

Cyclophane zur Komplexierung von Neutralmolekülen

Von François Diederich*

In memoriam Iwao Tabushi

Die Chemie synthetischer Wirkkomponenten zur gezielten Komplexierung organischer und anorganischer Gastkomponenten hat sich seit der Entdeckung der Kronenether durch Pedersen vor zwanzig Jahren stürmisch entwickelt. In diesem Aufsatz wird erörtert, welchen Beitrag die Untersuchungen mit synthetischen Cyclophanen als Wirten zum Verständnis der Komplexierung neutraler organischer Gastmoleküle in wäßrigen und organischen Lösungsmitteln geliefert haben. Cyclophane können in wäßriger Lösung stöchiometrische Komplexe mit aromatischen Neutralmolekülen bilden; die Stabilität dieser Komplexe ist mit derjenigen von Enzym-Substrat-Komplexen vergleichbar. Wirksame Komplexierung kann auch in organischen Medien erreicht werden, wobei die sehr starke Abhängigkeit der Bindungsstärke von der Art des Lösungsmittels sich im wesentlichen auf Solvatationseffekte zurückführen läßt. Elektronen-Donor-Acceptor-Wechselwirkungen können für die Stabilität der Cyclophan-Aren-Komplexe von großer Bedeutung sein. Für die gezielte Entwicklung optisch aktiver Wirkkomponenten zur selektiven Erkennung von Enantiomeren („chirale Erkennung“) bieten sich Kraftfeldrechnungen in Kombination mit computergraphischen Darstellungen der Wirte und ihrer Komplexe an. Die gezielte Funktionalisierung von Cyclophanen hat zu stabilen, bioorganischen Katalysatoren geführt, die ihre Substrate wie Enzyme in einem vorgelagerten Gleichgewicht komplexieren. Auf dem Gebiete der molekularen Komplexierung und Katalyse hat sich die Forschung faszinierende Ziele gesteckt. Cyclophane als Wirte können in hohem Maße dazu beitragen, diese Ziele zu erreichen.

1. Einleitung

Während die ersten Beschreibungen der Clathratbildung - des Einschlusses organischer und anorganischer Gastkomponenten im Kristallgitter von Wirkkomponenten wie Hydrochinonen, Harnstoffen und Gallensäuren - bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts zurückreichen^[1-4], findet sich der erste Hinweis auf den Einfluß einer Gastkomponente im molekularen Hohlraum einer Wirkkomponente erst 1938, als Freudenberg und Meyer-Delius die Adduktbildung zwischen Iod und den Cyclodextrinen auf das Vorliegen eines Hohlraumes in den Cyclodextrinen zurückführten^[5]. Während seiner Habilitationszeit bei Freudenberg hat Cramer Ende der vierziger und Anfang der fünfziger Jahre die heute als Wirt-Gast-Komplexchemie^[6] bezeichnete Forschungsrichtung begründet. Er erforschte als erster systematisch die Bildung von Hohlraum-Einschlußkomplexen zwischen Cyclodextrinen und organischen Verbindungen in wäßriger Lösung und im festen Zustand^[7]. Die Arbeiten von Cramer et al. zum Komplexierungsverhalten dieser natürlichen Makrocyclen sowie seine frühen, grundlegenden Arbeiten zur Beschleunigung und zur Stereoselektivität von Reaktionen der im Cyclodextrin-Hohlraum gebundenen Gastkomponenten^[8] haben zu vielfältigen und erfolgreichen Untersuchungen an natürlichen und modifizierten Cyclodextrinen als Rezeptoren und Enzymmodelle geführt. Es steht außer Zweifel, daß die Entwicklung synthetischer Wirtmoleküle und beson-

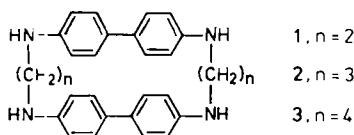
ders der wasserlöslichen Cyclophane in beträchtlichem Maße durch die ebenfalls sehr fruchtbaren Untersuchungen an Cyclodextrinen, vor allem in den Arbeitskreisen von Bender^[9], Breslow^[10] und Tabushi^[11], stimuliert wurde und noch immer wird^[12-17].

Trotz Cramers erfolgreicher Untersuchungen Anfang der fünfziger Jahre über Komplexierung und Katalyse durch die *natürlichen* Cyclodextrine ließ die Entwicklung synthetischer Wirte für organische und anorganische Gastkomponenten in Lösung (mit Ausnahme einer weiter unten erörterten Arbeit von Stetter und Roos^[18] aus dem Jahre 1955) über fünfzehn Jahre auf sich warten. Die Ursache hierfür ist sicherlich in dem damals ungenügenden Verständnis der zwischenmolekularen Wechselwirkungen in den Komplexen von Enzymen, biologischen Rezeptoren und Cyclodextrinen zu suchen. Es bedurfte erst der bahnbrechenden Entdeckung der *synthetischen* Kronenether durch Pedersen 1967^[19] und dem von ihm gelieferten Nachweis, daß gezielte Komplexierung nicht nur mit natürlichen Systemen, sondern auch mit synthetischen Molekülen erreicht werden kann, um die Erforschung von wirksamen, synthetischen Wirten auszulösen. Auf die Vielfalt der mittlerweile hergestellten Rezeptoren zur selektiven Komplexierung anionischer, kationischer und neutraler, vorwiegend Wasserstoffbrücken bildender Gastkomponenten kann hier nicht weiter eingegangen werden; es sei auf die zahlreichen Monographien^[20-29] und einige weitere Übersichten^[30-48] verwiesen. Es sollen hier aber die wegweisenden Arbeiten von Lehn et al.^[49] und Cram et al.^[16, 50] erwähnt werden, welche als erste die Bedeutung von Pedersens Entdeckung erkannten und mit ihren phantasievollen und stimulierenden Beiträgen zur supramolekularen Komplexierung, chiralen Erkennung und Katalyse der synthetischen

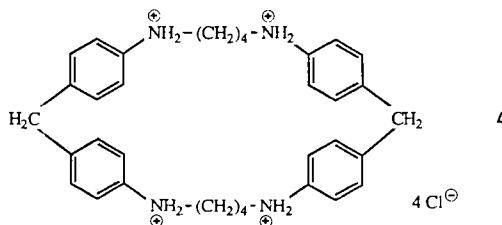
[*] Prof. Dr. F. Diederich
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California at Los Angeles
Los Angeles, CA 90024 (USA)

schen Wirt-Gast-Komplexchemie enormen Auftrieb gegeben haben. Mit großer Freude sei diesem Aufsatz hinzugefügt, daß *Pedersen, Cram und Lehn* 1987 für ihre zukunftsweisenden Arbeiten mit dem Nobel-Preis für Chemie ausgezeichnet wurden.

Als erster Schritt zu Verbindungen mit Bindungsstellen für unpolare Neutralmoleküle muß die Arbeit von *Stetter und Roos*^[18] angesehen werden, die bereits 1955 die potentielle Eignung cyclophanartiger Makrocyclen zur Bildung von Einschlußkomplexen erkannten. Sie synthetisierten die von Benzidin abgeleiteten Makrocyclen **1–3** und erhielten stabile, kristalline 1:1-Komplexe mit dem Lösungsmittel, wenn die Verbindungen **2** und **3** (mit den größeren Hohlräumen) aus Benzol oder Dioxan umkristallisiert wurden. Diese Komplexe wurden lange Zeit als intramolekulare Hohlräume-Einschlußkomplexe angesehen, bis *Hilgenfeld und Saenger* 1982 durch Röntgenstrukturanalyse nachwiesen^[51], daß der Komplex zwischen dem größten Wirt **3** und Benzol ein Clathrat ist, in welchem die Benzolmoleküle im Kristallgitter zwischen Wirtmolekülen lokalisiert sind.



In den siebziger Jahren haben die Arbeitsgruppen von *Tatsumi*^[11b, 52], *Murakami*^[53] und *Koga*^[54] in Japan sowie von *Whitlock*^[55] in den Vereinigten Staaten damit begonnen, wasserlösliche, cyclophanartige Makrocyclen zu synthetisieren und auf ihre Eignung als Wirtmoleküle in wäßriger Lösung zu untersuchen. Als Meilenstein müssen dabei die Arbeiten von *Koga* et al. angesehen werden, die 1980 erstmals eindeutig den stöchiometrischen Einfluß eines unpolaren Gastmoleküls im Hohlräum des wasserlöslichen Cyclophans **4** sowohl in wäßriger Lösung als auch im



Festkörper nachweisen konnten^[54a]. Durch ¹H-NMR-Spektroskopie konnte gezeigt werden, daß in salzsaurer Lösung bei pH < 2 im 1:1-Komplex von **4** mit 2,7-Naphthalindiol ($K_a \approx 2.8 \times 10^3 \text{ L mol}^{-1}$) das Gastmolekül im Hohlräum in einer spezifischen, stark begünstigten Orientierung gebunden wird. Aus salzsaurer Lösung wurde ein kristalliner 1:1-Komplex von **4** mit Durol erhalten, der röntgenstrukturanalytisch eindeutig als Hohlräume-Einschlußkomplex charakterisiert werden konnte. Durch Variation sowohl der Brücken zwischen den Diphenylmethan-Einheiten als auch der aromatischen Bausteine haben *Koga* et al. in der Folge zahlreiche andere, von **4** abgeleitete Tetraazaparacyclophane zur Komplexierung aromatischer Gastkomponenten, vor allem mit anionischen Resten, in wäßriger Lösung hergestellt^[54b–e].

2. Konzept zum Aufbau von wasserlöslichen Cyclophanen mit stark hydrophoben Hohlräum-Bindungsstellen

Unser Interesse an der Entwicklung wasserlöslicher Wirtkomponenten war eng verbunden mit dem Wunsch, die als „hydrophober Effekt“^[56–65] bezeichnete spezifische Triebkraft zur Komplexierung oder Assoziation unpolarer Bindungspartner in wäßriger Lösung besser untersuchen zu können. Alle Theorien zum hydrophoben Effekt führen übereinstimmend diese speziell in wäßriger Lösung wirkende Triebkraft auf die Kohäsionskräfte zwischen den Wassermolekülen zurück; diese Kräfte sind stärker als diejenigen zwischen den Wassermolekülen und den unpolaren, gelösten Komponenten. In modernen Biochemie-Lehrbüchern wird der hydrophobe Effekt vor allem durch einen spezifischen, stark positiven Entropie-Beitrag erklärt^[66]. So kommt es zum Beispiel bei der Komplexierung zwischen einem Enzym und einem unpolaren Substrat zur entropisch günstigen Freisetzung der Grenzflächen-Wassermoleküle, die – über Wasserstoffbrückenbindungen stark strukturiert und geordnet – die unpolaren Oberflächen des Substrats und der Substrat-Bindungsstelle umgeben. Trotz einer Vielzahl experimenteller und theoretischer Studien ist jedoch nach wie vor unklar, um welche Größenordnung der lösungsmittelbedingte entropische Effekt bei der Komplexierung zweier unpolarer Bindungspartner in Wasser stärker positiv ist als der entropische Effekt, der als Folge der Desolvatation für die Bildung des gleichen Komplexes in organischen Lösungsmitteln erwartet werden kann^[65c].

Ein günstiger (negativer) enthalpischer Beitrag zum Komplexierungsschritt in wäßriger Lösung kann dadurch erklärt werden, daß die OH-Gruppen des Wassers weniger polarisierbar als die CH₂-Einheiten organischer Lösungsmittel sind^[63, 66a]. Da die Polarisierbarkeit neben dem Atomabstand im wesentlichen das attraktive Potential der Londonschen Dispersionskräfte bestimmt, sind die Dispersionswechselwirkungen zwischen assoziierten Kohlenwasserstoffen stärker als die zwischen gelösten Kohlenwasserstoffen und Wasser. Als ein weiteres Kriterium für den hydrophoben Effekt wird eine Abnahme der Molwärme (ΔC_p°) angesehen, welche die Assoziation oder Komplexierung unpolarer Bindungspartner begleitet^[62, 67]. Die Abnahme der Molwärme des Systems wird auf die hohe Temperaturlabilität der strukturiert angeordneten Wasserschicht zurückgeführt, die die freien Bindungspartner umgibt. Die Wassermoleküle der Schicht sind bei der Komplexierung freigesetzt worden. Für die Komplexierung der 1-Adamantancarbonsäure durch Cyclodextrine in wäßriger Lösung konnte eine starke Abnahme der Molwärme experimentell nachgewiesen werden^[68a].

Da komplexe biologische Systeme mit ihrer Vielfalt von Wechselwirkungen keine isolierte Erfassung des hydrophoben Effekts erlauben, wollten wir geometrisch wohldefinierte, wasserlösliche Cyclophan-Wirtmoleküle zu diesen Untersuchungen heranziehen. Die Wirtkomponenten von *Koga* et al.^[54] erschienen uns hierzu jedoch weniger gut geeignet, da der hydrophobe Charakter der makrocyclischen Bindungsstellen durch ionische, stark hydratisierte Zentren in den Hohlräumwänden gestört wird. Für den Aufbau wasserlöslicher Werte mit einer fast ausschließlich von

Kohlenwasserstoff-Resten umgebenen und somit ausgeprägt unpolaren Hohlraum-Bindungsstelle schlugen wir deshalb vor, die ionischen Gruppen, die die Wasserlöslichkeit bewirken, vom Hohlraum abgewandt anzuordnen^[69, 70]. Für eine derartige Orientierung von quartären Ammoniumzentren boten sich vor allem bicyclische, propellan- oder spiroartige Anordnungen an (Abb. 1).

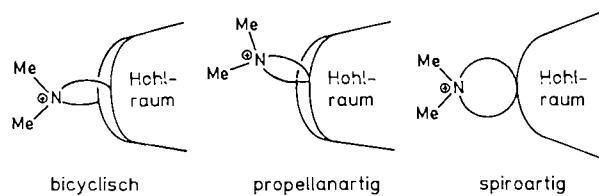


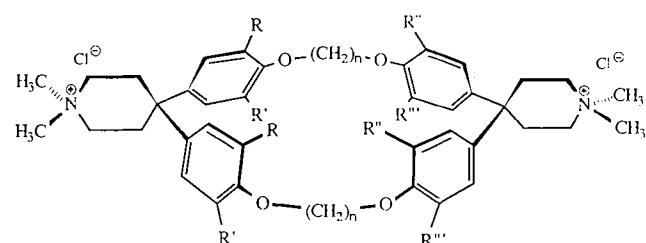
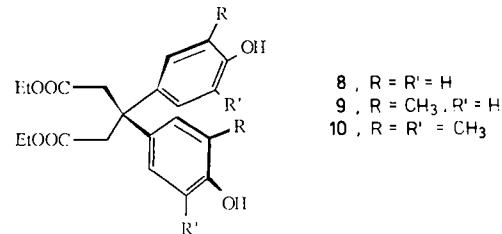
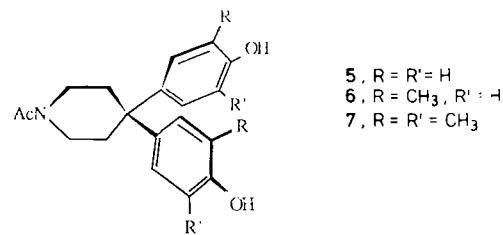
Abb. 1. Strukturelemente eines Wirtmoleküls, die es ermöglichen, quartäre Ammoniumzentren vom Hohlraum abgewandt anzuordnen. Ammoniumzentren wie die hier skizzierten bewirken die Löslichkeit des Wirtmoleküls bei pH 7 in Wasser.

Wir wählten Spiropiperidinium-Einheiten, da wir mit den in einer Stufe aus Phenol und *N*-Acetylpiridin in über 90% Ausbeute leicht herstellbaren Bausteinen **5–7** sowohl das Spiro-System als auch die zur Bildung strukturierter Einschlußkomplexe besonders günstigen Diphenylmethan-Einheiten in der gewünschten räumlichen Anordnung in unsere Makrocyclen, z. B. **11–18**, einbauen konnten^[71]. In anderen Cyclophan-Wirten, z. B. **19**, wird die Wasserlöslichkeit durch Carboxylat-Gruppen, welche durch ihre spezifische Fixierung am zentralen Kohlenstoffatom der Diphenylmethan-Spacer nach außen ragen müssen, erzielt^[55e, 72, 73]. Die Bausteine **8–10** zur Synthese von Wirten wie **19** sind ebenfalls in einer Stufe in guten Ausbeuten aus dem Diethylester der Acetondicarbonsäure und dem entsprechenden Phenol erhältlich^[74].

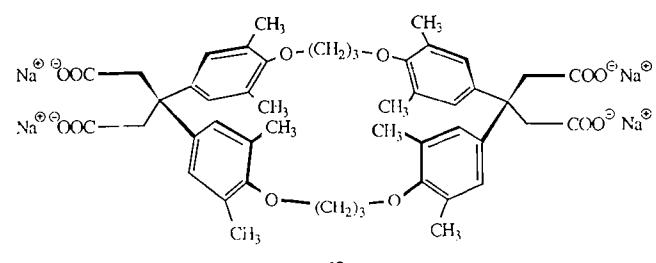
Mit Derivaten der Trögerschen Base^[75, 76] und mit in 9,10-Stellung überbrückten Dihydroanthracenen^[77] sind von anderen Arbeitsgruppen bicyclische aromatische Bausteine, die sowohl die Bindungsstelle bilden als auch ionische Gruppen vorzugsweise nach außen hin orientieren, in Cyclophane eingeführt worden. Wasserlösliche Wirtsysteme mit Propellan-Einheiten, in denen die ionischen Gruppen jedoch in den Hohlraum ragen, wurden ebenfalls beschrieben^[78].

Die Diphenylmethan-Einheiten unserer makromonocyclischen Wirtmoleküle sind über α, ω -Dioxaalkanketten verbrückt, wobei die Variation der Kettenlänge zu Hohlraum-Bindungsstellen unterschiedlicher Größe führt (**11–14**)^[69, 71]. Die weiter unten besprochenen Röntgenstrukturanalysen und Computer-Modellstudien zeigen, daß die freien Elektronenpaare der vier Sauerstoffatome vom Hohlraum abgewandt orientiert sind, was den unpolaren Charakter der Bindungsstelle weiter verstärkt. In der Wirt-Serie **15–18** wurde der Hohlraum durch das Anbringen von zwei, vier, sechs und acht Methylgruppen stufenweise tiefer und hydrophober gestaltet^[71].

Um die molekular-disperse Wasserlöslichkeit zu verbessern (siehe Abschnitt 4.1), wurden in **20** zwei weitere, der Hohlraum-Bindungsstelle abgewandte Spiropiperidinium-Gruppen in die aliphatischen Brücken zwischen den beiden Diphenylmethan-Einheiten eingeführt^[79, 80]. Diese zu-



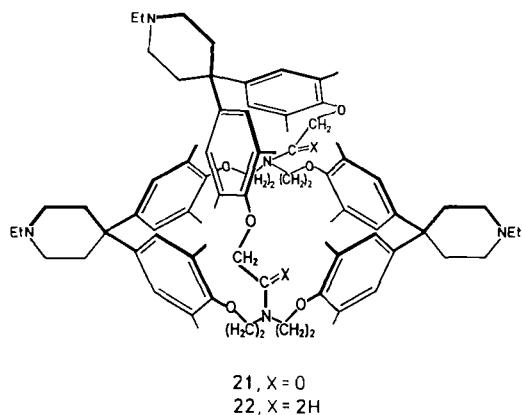
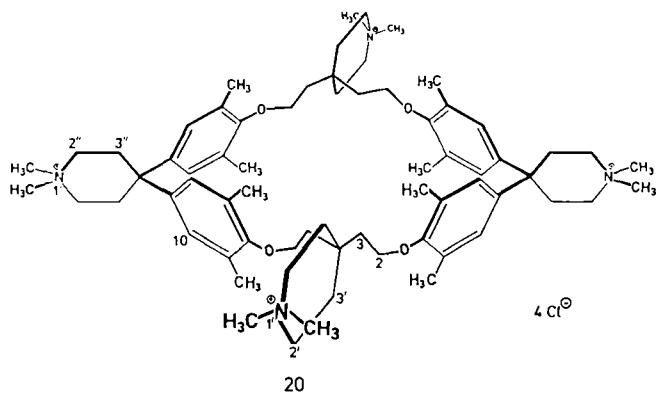
R–R'''	n	R	R'	R''	R'''	n
11, H	2	15, CH ₃	H	H	H	4
12, H	3	16, CH ₃	CH ₃	H	H	4
13, H	4	17, CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	4
14, H	5	18, CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4



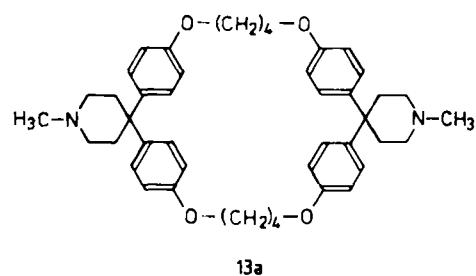
sätzlichen Piperidiniumringe verstehen zudem die Bindungsstelle, indem sie die Zahl der Konformationen der aliphatischen Brücken im Sinne eines *gem*-Dimethyl-Effektes verringern. Um die im Hohlraum eingeschlossenen Gastkomponenten stärker zu ummanteln, wurden, in Anlehnung an Lehns Cryptand-Konzept^[49a], die in schwach saurer Lösung wasserlöslichen makrobicyclischen Werte **21** und **22** synthetisiert, in denen drei Diphenylmethan-Einheiten über Ketten verbrückt sind, die von zwei „Cryptand“-Stickstoffatomen ausgehen^[81, 82].

3. Strukturen der Wirtmoleküle im Kristall

Für eine erfolgreiche Entwicklung von Wirtmolekülen haben sich auf dem gesamten Gebiet der Wirt-Gast-Komplexchemie zwei Prinzipien als wesentlich herausgestellt:



1. Das Prinzip der stereoelektronischen Komplementarität zwischen Wirt und Gast, welches nichts anderes als die Neuformulierung von *Emil Fischers* Schlüssel-Schloß-Beziehung^[83] ist, und 2. das Prinzip der Präorganisation der Bindungsstelle vor der Komplexierung, dessen Gültigkeit *Cram* et al. in beispielhaft systematischen Studien aufgezeigt haben^[50d]. Es besagt, daß die Präorganisation eines Wirtes für die Komplexbildung ein ausschlaggebender Faktor für die Bindungsstärke ist. Kann ein Wirt energetisch günstige Konformationen einnehmen, in welchen er seine Bindungsstelle partiell oder ganz verdeckt, so wird die Bindungsstelle erst im Komplexierungsschritt durch den eintretenden Gast organisiert. Im günstigsten Fall geht dies auf Kosten eines Teils der freien Energie für die Komplexbildung. Im ungünstigsten Fall jedoch kann die für die Organisation der Bindungsstelle benötigte Energie



gleich oder größer als die zu gewinnende freie Energie für die Komplexbildung sein, und die Komplexierung bleibt völlig aus. Weiterhin konnten *Cram* et al. zeigen, daß die Gastselektivität mit erhöhter Präorganisation einer Bindungsstelle stark ansteigt^[50d].

Der Vergleich der Röntgenstrukturanalyse kristalliner Wirte und ihrer Komplexe^[50d, 84, 85] wird häufig herangezogen, um den Grad der Präorganisation einer Bindungsstelle zu bestimmen; Festkörperstudien lassen jedoch nur in beschränktem Maße Aussagen über die Konformationen von Wirten und ihren Komplexen in Lösung zu. Beim Umkristallisieren der Bis(*N*-methylpiperidin)-Vorstufe **13a** des bis-quartären Wirts **13** aus aromatischen Lösungsmitteln erhielten wir kristalline Komplexe, deren Strukturen in Abbildung 2 gezeigt sind^[86, 87]. In dem aus Toluol erhaltenen 1:1-Wirt-Gast-Komplex sind die Toluolmoleküle ungeordnet im Kristallgitter eingelagert und der Hohlraum des Wirts ist unbesetzt (Abb. 2A). Aus feuchtem Benzol wurde ein 1:2:1(Wirt/Benzol/Wasser)-Komplex erhalten,

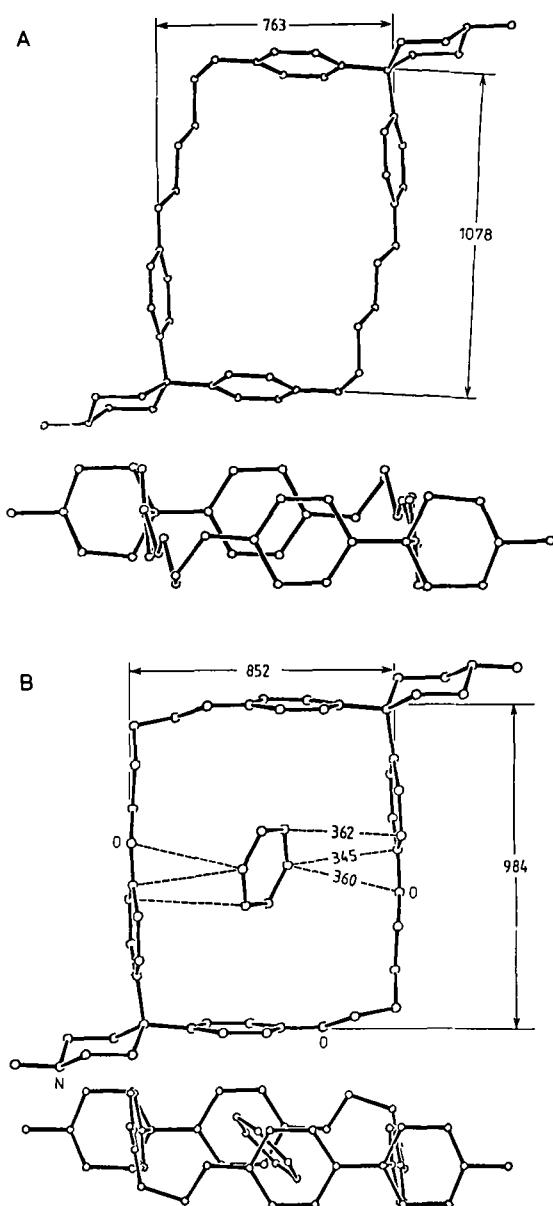


Abb. 2. Blick auf die zentrale Molekülebene des Wirts sowie Blick parallel zur zentralen Molekülebene des Wirts A) im 1:1-Komplex aus **13a** und Toluol (nur der Wirt ist gezeigt, nicht aber die im Kristallgitter ungeordnet vorliegenden Toluolmoleküle); B) im Monohydrat des 1:2-Komplexes aus **13a** und Benzol (nur der Wirt und das Benzolmolekül im intramolekularen Hohlraum sind gezeigt; im Gitter befinden sich das zweite Benzol- und das Wassermolekül).

dessen herausragendes Merkmal der perfekte Einschluß eines der beiden Benzolmoleküle im Hohlraum des Wirtmoleküls ist (Abb. 2B). Das zweite Benzol- sowie das Wasserstoffmolekül befinden sich außerhalb des Hohlraums zwischen Wirtmolekülen im Kristallgitter. In einem weiteren, nicht abgebildeten 1:1-Wirt-Gast-Komplex, der durch Umkristallisation von **13a** aus *p*-Xylol erhalten wurde, sind die Wirtmoleküle entlang einer Kristallachse gestapelt, und der Gast ist sandwichartig zwischen Wirtmolekülen in den Stapeln eingeschlossen^[86]. In diesem Komplex ragen die Methylgruppen des Gasts in die Hohlräume der beiden umgebenden Wirtmoleküle.

Der Einschluß von Benzol^[18, 88–90], Toluol^[91, 92a, b], *p*-Xylol^[93], Durol^[54a], Naphthalin^[54c], Anisol^[92c] und *p*-Nitrophenol^[85] wurde für kristalline Komplexe anderer Cyclophane mit unpolaren Hohlräumen, zum Beispiel der Calix[4]arene^[91, 97], durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen. Hierbei zeigte sich wie in unserem Falle, daß der Einschluß sowohl im Hohlraum des Wirtmoleküls^[54a, e, 85, 88, 91, 92a] als außerhalb des Hohlraums im Kristallgitter erfolgen kann^[18, 89, 90, 92b, c, 93], auch wenn der molekulare Hohlraum genügend groß und ausreichend präorganisiert ist. Ein günstiger Kristallgitter-Einschluß ist oft dadurch bedingt, daß die großen Cyclophan-Moleküle sich im Kristall in einer Art und Weise anordnen, daß neben der intramolekularen Bindungsstelle auch Gitter-Hohlräume ähnlicher Größe und Wechselwirkungskraft gebildet werden. Neben dem Einschluß neutraler Arene wurde die Einlagerung von Chloroform^[94–96], Dichlormethan^[96, 97], 1,2-Dichlorethan^[85], Schwefelkohlenstoff^[98] und Acetonitril^[99] in die unpolaren Hohlräume sowie von Aceton^[100] und Dioxan^[93, 101] in die Kristallgitter fester Cyclophane als Wirte nachgewiesen.

In den drei kristallinen Komplexen von **13a** mit Benzol, Toluol und *p*-Xylol nimmt der Wirt die „face-to-face“-Konformation^[52c] ein, wobei die vier Benzolringe mehr oder weniger senkrecht zur mittleren Molekülebene stehen. Unterschiede der Wirkonformationen in den drei Kristallstrukturen ergeben sich nur durch eine unterschiedliche Reihenfolge der drei antiperiplanaren und der beiden synclinalen Torsionswinkel in den C_{aryl}-O-(CH₂)₄-O-C_{aryl}-Brücken. Je nach Position der beiden synclinalen Torsionswinkel ist der Hohlraum stärker rechteckig (Abb. 2A) oder stärker quadratisch (Abb. 2B). Die Struktur des freien Wirts im Toluol-Clathrat (Abb. 2A) ähnelt im wesentlichen derjenigen der Benzol-Einschlußverbindung (Abb. 2B) und der des nicht abgebildeten *p*-Xylol-Komplexes. Somit zeigt die Röntgenstrukturanalyse, daß die aus zwei Diphenylmethan-Einheiten aufgebauten Wirte im Festkörper präorganisierte Hohlräum-Bindungsstellen haben.

4. Komplexierung in wäßriger Lösung

4.1. Aggregationsverhalten der Wirtmoleküle in wäßriger Lösung

Ein ernstes Problem bei früheren Untersuchungen der Komplexierung von unpolaren Wirt- und Gastkomponenten in wäßriger Lösung bestand in der Möglichkeit zur Selbstassoziation der Wirt- und auch der Gastmoleküle zu

höhermolekularen Aggregaten^[53b, 102, 103]. Dieselben hydrophoben Wechselwirkungen, die in wäßriger Lösung die Bildung stöchiometrischer Wirt-Gast-Einschlußkomplexe bewirken, können auch zur Aggregation von Wirtmolekülen oder von Gastmolekülen oder zu gemischten Aggregaten mit schlecht definierter Wirt-Gast-Orientierung, ähnlich wie in micellaren Systemen, führen. Da die Bildung eines stöchiometrischen Einschlußkomplexes in einem Konzentrationsbereich untersucht werden sollte, in welchem das eigentliche Komplexierungsgleichgewicht nicht von weiteren, zu Aggregation führenden Gleichgewichten gestört wird, muß das Aggregationsverhalten der beiden Komponenten bekannt sein. Eine Studie der stöchiometrischen Wirt-Gast-Komplexierung in wäßriger Lösung, die signifikante thermodynamische und kinetische Daten liefern soll, muß deshalb immer mit der Untersuchung des Aggregationsverhaltens der Wirkkomponente beginnen.

Wir fanden, daß die kritische Aggregationskonzentration (CAC) von Cyclophanen, unterhalb derer die stöchiometrische Komplexierung untersucht wird, sich ähnlich wie die kritische Micellarkonzentration (CMC) von Micellen^[104–106] auf einfache Weise ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmen läßt^[69–71]. Abbildung 3 zeigt als Beispiel die chemischen Verschiebungen der wichtigsten Protonen von

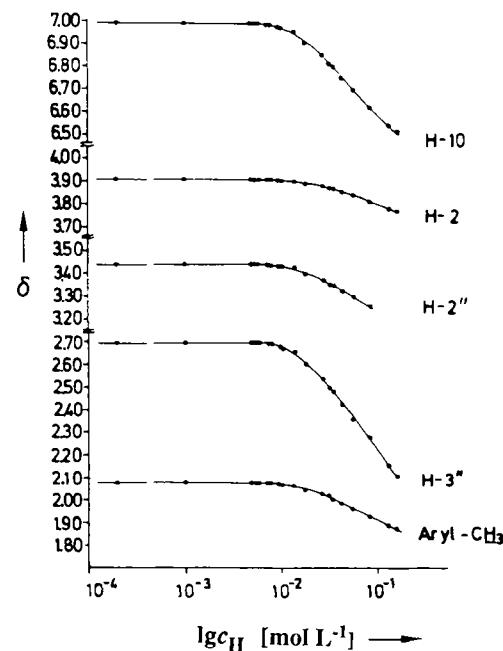


Abb. 3. Chemische Verschiebungen (δ -Werte) der Protonen von **20** als Funktion der Konzentration c_H von **20** in D_2O [360 MHz, 303 K, ext. Standard: Natrium-2,2,3,3-tetra(deuterio-3-(trimethylsilyl)propionat (TSP)].

20 als Funktion der Konzentration dieser Verbindung in wäßriger Lösung. In den Kurven findet man eine wohldefinierte Diskontinuität jeweils bei derselben Konzentration, welche als ¹H-NMR-CAC dieser Verbindung aufgefaßt werden kann. Unterhalb dieses Wertes liegt der Wirtmolekular-dispers vor, und die chemischen Verschiebungen sind unabhängig von der Konzentration. Oberhalb der CAC werden die chemischen Verschiebungen konzentrationsabhängig, da die Anisotropie-Bereiche der aromatischen Ringe die Signallagen der miteinander aggregierenden Cyclophan-Wirtmoleküle beeinflussen. Bei manchen

Wirten, jedoch nicht in jedem Fall, wird oberhalb der CAC eine mit steigender Konzentration zunehmend stärker werdende Linienverbreiterung der Signale gefunden. Für den Wirt **13** wurde gute Übereinstimmung zwischen der ¹H-NMR-CAC und dem über Lichtstreuungs-Experimente ermittelten Wert gefunden^[71]. Tabelle 1 gibt die Werte der CAC für einige unserer Wirtsysteme^[70-72, 82]. Aus dieser Tabelle ist sehr schön ersichtlich, wie stark die Einführung zweier weiterer Spiropiperidinium-Einheiten in **20** die Aggregationstendenz dieses Wirts (CAC = 7.5×10^{-3} mol L⁻¹) gegenüber derjenigen des vergleichbaren Wirts **18** mit nur zwei ionischen Zentren erniedrigt hat. Unterhalb der sehr niedrigen CAC des Wirts **18** (CAC $\leq 2 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹) waren ¹H-NMR-spektroskopische Bindungsstudien nicht möglich.

Tabelle 1. ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmte kritische Aggregationskonzentrationen (CAC) und maximale Wasserlöslichkeiten der Wirkomponenten (T = 303 K).

Wirt	CAC [mol L ⁻¹]	maximale Wasserlöslichkeit [mol L ⁻¹]
11 [a]	2.5×10^{-3}	$\approx 2 \times 10^{-2}$
12 [a]	2.5×10^{-3}	$\approx 1 \times 10^{-1}$
13 [a]	1.6×10^{-4}	$\approx 1 \times 10^{-1}$
18 [a]	$\leq 2 \times 10^{-5}$	$\approx 6 \times 10^{-2}$
19 [b]	1.5×10^{-3}	$\approx 1 \times 10^{-2}$
20 [a]	7.5×10^{-3}	$\approx 1 \times 10^{-1}$
21 [c]	1.0×10^{-3}	$\approx 1 \times 10^{-2}$
22 [c]	5.0×10^{-3}	$\approx 1 \times 10^{-1}$

[a] D₂O. [b] 0.05 M K₂CO₃. [c] 0.5 M K₂DPo₄.

Die Signalverschiebungen der Wirkprotonen im ¹H-NMR-Spektrum oberhalb der CAC als Folge der Aggregation können beträchtlich sein (Abb. 3)^[71] und in derselben Größenordnung liegen wie die Signalverschiebungen als Folge der Bildung molekularer Einschlußkomplexe. Bei der ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchung von Komplexlösungen oberhalb der CAC ist es somit kaum möglich, Komplexierungs- und aggregationsbedingte Signalverschiebungen der Wirkprotonen zu unterscheiden. Der Einfluß von Aggregationsgleichgewichten auf das thermodynamische Gleichgewicht der stöchiometrischen, geometrisch definierten Wirt-Gast-Komplexbildung muß ebenso wie der Einfluß der Gastkomponente auf das Aggregationsverhalten der Wirkte genauer untersucht werden. Wir haben erste Hinweise darauf erhalten, daß Komplexe von Gastkomponenten mit aus dem Hohlraum ragenden ionischen Gruppen eine beträchtlich niedrigere Aggregationstendenz haben können^[107]; weitere quantitative Untersuchungen hierzu stehen jedoch noch aus.

In allen Bindungsstudien, die im folgenden besprochen werden, wurden wäßrige Lösungen mit Wirkonzentrationen unterhalb der CAC verwendet.

4.2. Nachweis der Bildung von Einschlußkomplexen in Lösung und Bestimmung der Assoziationskonstanten K_a der Wirt-Gast-Komplexe

Während die Bildung von Einschlußkomplexen in Lösung bei den Cyclodextrinen mit einer Vielzahl analytischer Methoden nachgewiesen wurde^[9, 12a, 13], hat sich bei Cyclophanen als Wirkten die ¹H-NMR-Spektroskopie als

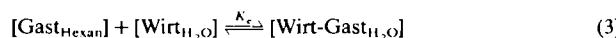
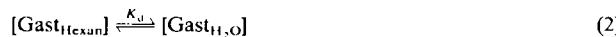
die überragende Methode durchgesetzt^[33, 108-111]. Die ¹H-NMR-Spektroskopie ermöglicht nicht nur die quantitative Analyse der thermodynamischen und kinetischen Daten der Komplexierungsgleichgewichte^[33, 82, 111-116], sondern sie kann auch, wie in Abschnitt 4.3 gezeigt wird, ausführliche Informationen zur Struktur der in Lösung gebildeten Komplexe liefern^[117]. Da der Einschluß einer Gastkomponente im molekularen Hohlraum eines Cyclophan in Lösung sich ¹H-NMR-spektroskopisch am überzeugendsten absichern läßt, sollte diese Technik bei den Untersuchungen zum Bindungsvermögen eines neuen Cyclophan-Wirtmoleküls in Lösung zuallererst angewendet werden.

Zur Bestimmung von Komplexbildungskonstanten zwischen synthetischen Wirkten und Gästen konnte in sehr vielen Fällen auf Methoden zurückgegriffen werden, die bereits früher zur Ermittlung der Stabilität molekularer Charge-Transfer-Komplexe^[118-122] und auch der Cyclodextrin-Einschlußkomplexe^[9, 12, 13, 123] entwickelt wurden. Für eine umfassende Diskussion der Methoden für die Messung der Bindungskonstanten molekularer Komplexe wird auf eine neue, exzellente Monographie von Connors^[124] hingewiesen. Die Anwendung von Computern zur Auswertung derartiger Messungen ist ebenfalls in einer Monographie zusammengefaßt worden^[125]. Darin enthalten sind Ausdrücke von Computerprogrammen, welche direkt oder nach Modifizierung benutzt werden können.

Zur quantitativen Bestimmung der thermodynamischen Stabilität der Einschlußkomplexe, die unsere Wirkte in wäßrigen und organischen Lösungen bilden, haben wir mehrere Methoden herangezogen. Alle in diesem Beitrag diskutierten Hohlraum-Einschlußkomplexe liegen im untersuchten Konzentrationsbereich ausschließlich als 1:1-Komplexe vor. In vielen Fällen wurde die Assoziationskonstante K_a (L mol⁻¹) eines bestimmten Wirt-Gast-Komplexes mit mehreren, unabhängigen Methoden bestimmt^[70, 82]. Hierbei wurden jeweils gut übereinstimmende Werte für K_a erhalten. Zur Bestimmung von K_a in wäßrigen und organischen Lösungen dienten die im folgenden besprochenen vier Methoden.

1. *Fest-Flüssig- und Flüssig-Flüssig-Extraktionen*: Diese Verfahren sind unentbehrlich zur Herstellung wäßriger Komplexlösungen von Gastkomponenten wie Perylen, Pyren, Fluoranthen, Naphthalin oder Durol, welche in wäßriger Lösung extrem unlöslich sind. Zur Herstellung wäßriger Komplexlösungen über Fest-Flüssig-Extraktionen wurde der feste, feinpulvrige Gast im Überschuß mit einer wäßrigen Lösung der Wirkkomponente **20** oder **21** bei konstanter Temperatur durch Schütteln oder im Ultraschallbad bis zur Einstellung des Extraktionsgleichgewichts extrahiert; anschließend wurde der überschüssige feste Gast durch Zentrifugieren und Filtrieren abgetrennt^[70, 77, 82, 126]. Das Fest-Flüssig-Extraktionsverfahren ließ sich zur Bestimmung der Komplexbildungskonstanten heranziehen und lieferte K_a-Werte, die gut mit anders erhaltenen Werten übereinstimmten. Wichtig ist, daß die durch Extraktion hergestellte Komplexlösung völlig frei von Mikrokristalliten der festen Gastkomponente ist. Für die Lösungen von Pyren-, Perylen- oder Fluoranthenkomplexen konnte die Abwesenheit von Mikrokristalliten in eleganter Weise durch das vollständige Ausbleiben der für die Kristalle charakteristischen Excimerenfluoreszenz^[127] nachgewiesen werden.

Flüssig-Flüssig-Extraktionsverfahren haben sich vor allem in zwei Fällen bewährt: zur Herstellung organischer Lösungen von Polyether-Kationen-Komplexen und zur Ermittlung der thermodynamischen Konstanten der Assoziations-, Verteilungs- und Extraktions-Gleichgewichte [Gl. (1)-(4)], welche die Wirksamkeit der Extraktion bestimmen^[128, 129]. Zur Herstellung wässriger Komplexlösungen extrem unlöslicher Arene extrahierten wir bei konstanter Temperatur Lösungen der Gastkomponenten in *n*-Hexan mit wässrigen Lösungen der Werte **20** oder **21**^[70, 82]. Über die Gleichungen (1)-(4) ließen sich anschließend reproduzierbar die Assoziationskonstante K_a , die Verteilungskonstante K_d sowie die Extraktionskonstante K_e ermitteln.



$$K_e [\text{L mol}^{-1}] = K_a \cdot K_d \quad (4)$$

2. Bestimmung der Stöchiometrie und der Stabilität der Komplexe durch $^1\text{H-NMR}$ -Titration und optische Titration: Bei diesen Titrationen wurde bei konstanter Gastkonzentration die Änderung einer Gasteigenschaft X als Funktion zunehmender Wirkonzentration verfolgt. X kann die chemische Verschiebung der Gastprotonen oder die Intensität von UV-Absorptions- und Fluoreszenzbanden des Gastes sein^[70, 71, 82]. Die Titrationskurven, welche durch das Auftragen der Änderung der Gasteigenschaft (ΔX) als Funktion steigender Wirkkonzentration erhalten wurden, liefern die Stöchiometrie der Komplexe und wurden zur Ermittlung von K_a nach mehreren Methoden ausgewertet.

a) Die Titrationskurven werden beim Vorliegen eines 1:1-Wirt-Gast-Komplexes durch eine quadratische Gleichung beschrieben^[124], deren beide unbekannte Größen die Änderung der Eigenschaft des Gasts ΔX_{sat} bei vollständiger Komplexierung (Sättigungskomplexierung) sowie die Assoziationskonstante des Komplexes (K_a) sind. In einigen Fluoreszenz- und $^1\text{H-NMR}$ -Titrationen, vor allem mit dem Wirt **20**, wurde Sättigungskomplexierung erreicht^[70, 82] und somit ΔX_{sat} direkt gemessen. In diesen Fällen ließ sich die Titrationskurve mit K_a als einziger unbekannter Größe einfach und direkt auswerten.

b) Wurde keine Sättigungskomplexierung erreicht, so konnten die Assoziationskonstante K_a sowie ΔX_{sat} mit Hilfe von Geraden bestimmt werden, die durch doppelt reziproke graphische Auswertung der Titrationsdaten nach *Benesi* und *Hildebrand*^[130] erhalten wurden. Zur Auswertung von Titrationsdaten nach *Benesi* und *Hildebrand* oder mit den analogen, halbreziproken Verfahren nach *Scott*^[131] oder *Scatchard*^[132] muß während der gesamten Titration die Konzentration des freien Wirts sehr viel größer als die Konzentration des Wirt-Gast-Komplexes sein^[133-135]. Diese Randbedingung lässt sich am besten einhalten, wenn man die Gesamtkonzentration des Wirts ($[\text{Wirt}]_0$) zu jedem Zeitpunkt der Titration sehr viel größer ($\geq 10 \times$) als die Gesamtkonzentration des Gastes ($[\text{Gast}]_0$) wählt^[135].

c) In den beiden letzten Jahren haben wir Titrationen, bei denen keine Sättigungskomplexierung erreicht wurde,

fast ausschließlich durch eine computer-gestützte, nichtlineare Kurvenanpassung ausgewertet^[136]. Abbildung 4 zeigt die experimentellen Daten einer $^1\text{H-NMR}$ -Titration zur Bestimmung der Assoziationskonstante des **18**·2,6-Naphthalindicarbonitril-Komplexes in $[\text{D}_4]\text{Methanol}$, sowie die nichtlineare Kurvenanpassung zur Berechnung der Sättigungsverschiebung $\Delta\delta_{\text{sat}}$ des Gastprotons 1-H und der Assoziationskonstante K_a . Der große Vorteil der Auswertung durch nichtlineare Kurvenanpassung liegt darin, daß anders als beim Verfahren nach *Benesi* und *Hildebrand* keine Randbedingung bezüglich des Konzentrationsverhältnisses der Bindungspartner einzuhalten ist. Diese Auswertung ist somit wesentlich vielfältiger anwendbar und dürfte mit der weiteren Ausbreitung von Computern die Auswertung nach *Benesi* und *Hildebrand* sowie nach *Scott* oder *Scatchard* zunehmend verdrängen^[76, 77, 137-139a].

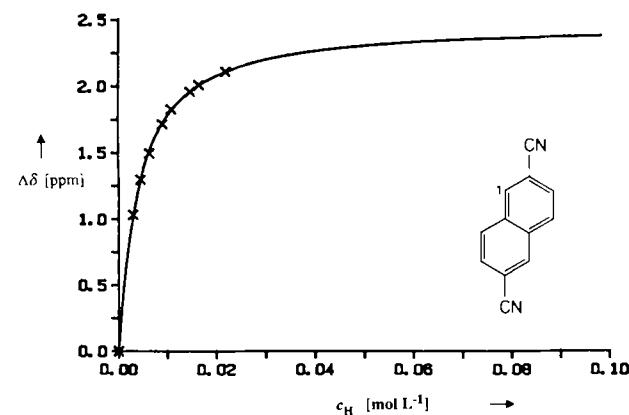
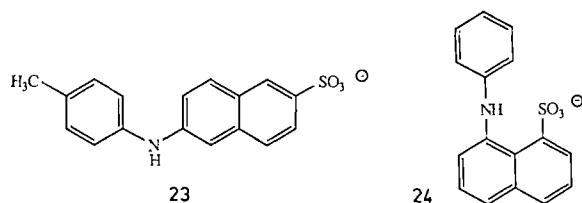


Abb. 4. Bestimmung der Assoziationskonstante K_a des **18**·2,6-Naphthalindicarbonitril-Komplexes in $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ($T=303 \text{ K}$) durch computergestützte nichtlineare Kurvenanpassung an die experimentellen Meßpunkte [x] einer $^1\text{H-NMR}$ -Titration (500 MHz, CH_3OD als interner Standard, $[\text{Wirt}] = 2 \times 10^{-3}$ bis $2 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{Gast}] = 5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$). Die Komplexbildungsverschiebungen $\Delta\delta$ für das Proton 1-H des Gastes sind gegen die Wirkkonzentration c_{H} aufgetragen.

3. Kompetitive Hemmung der Komplexierung eines fluoreszierenden Gasts durch einen nichtfluoreszierenden Inhibitor: Diese Methode wurde in Untersuchungen mit dem Wirt **20** dann angewendet, wenn sich die Assoziationskonstante nicht direkt über Extraktionsverfahren oder die oben erwähnten Titrationen ermitteln ließ^[70]. In einer Fluoreszenztitration wurde die Wirkkonzentration unter Einhaltung der experimentellen Randbedingung $[\text{Inhibitor}]_0 \gg [\text{Wirt}]_0 \gg [\text{Gast}]_0$ bei konstanten Inhibitor- und Gastkonzentrationen kontinuierlich gesteigert. Die Auswertung der Änderung der Fluoreszenzintensität analog dem Verfahren nach *Benesi* und *Hildebrand* lieferte die Assoziationskonstante K_1 des Inhibitor-Komplexes^[140]. Für die Genauigkeit ist entscheidend, daß sich die Assoziationskonstante des Komplexes mit dem zu hemmenden, fluoreszierenden Gast sehr exakt bestimmen läßt. Wir verwendeten in diesen Versuchen 6-(*p*-Toluidino)-2-naphthalinsulfonat (TNS) **23** und 8-Anilino-1-naphthalinsulfonat (ANS) **24** als fluoreszierende Gäste. Diese Verbindungen bilden in wässriger Lösung sehr stabile 1:1-Komplexe mit dem Wirt **20**, deren Bildungskonstanten durch direkte Auswertung von Fluoreszenztitrationskurven erhalten werden konnten^[70].

Die beiden Fluoreszenzsonden TNS **23** und ANS **24** werden bevorzugt zur Untersuchung des Bindungsverhaltens von Cyclophan-Wirten mit unpolaren Hohlräum-Bindungsstellen in wässriger Lösung herangezogen^[52c, 53d, 54b, 55c, 69–71, 78, 123, 141–147], da die Fluoreszenzintensität sowie die Lage des Emissionsmaximums Aussagen über die Polarität der Bindungsstelle ermöglichen^[148–150].



4. *¹H-NMR-spektroskopische Abschätzung der Assoziationskonstanten eines Wirt-Gast-Komplexes in unterschiedlichen Lösungsmitteln*^[82]: Hierbei errechnet man den Komplexierungsgrad und daraus die Komplexbildungskonstante in einem bestimmten Lösungsmittel über die in diesem Lösungsmittel beobachteten Komplexierungsverschiebungen $\Delta\delta_{\text{obs}}$ der Wirt- und/oder Gastprotonen und den in einem anderen Lösungsmittel gemessenen Verschiebungen bei Sättigungskomplexierung ($\Delta\delta_{\text{sat}}$). Diese Methode ermöglichte die rasche Abschätzung der Komplexierungseigenschaften des Wirtes **22** in zahlreichen Lösungsmitteln, ohne auf die zwar genaueren, dafür jedoch recht zeitaufwendigen Titrationen zurückzugreifen^[82]. Vergleiche zeigten, daß die so errechneten K_a -Werte gut mit den durch „vollständige“ Titrationen ermittelten Werten übereinstimmen. Diese Methode führt nur dann zu signifikanten Bindungskonstanten, wenn, wie bei den Komplexen von **22**, die räumliche Anordnung des betreffenden Wirt-Gast-Komplexes in den beiden Lösungsmitteln sehr ähnlich ist. Nur in diesem Falle können ähnliche Verschiebungen bei Sättigungskomplexierung ($\Delta\delta_{\text{sat}}$) in den beiden Lösungsmitteln erwartet werden, was die Voraussetzung für die Verwendung des $\Delta\delta_{\text{sat}}$ -Wertes aus dem einen Lösungsmittel für die Bestimmung der Komplexstabilität in dem anderen ist.

4.3. Stabilität und Struktur der Komplexe polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffe in wässriger Lösung

Mit dem Wirtmolekül **20** gelang es erstmals, durch Fest-Flüssig- und Flüssig-Flüssig-Extraktionsverfahren 1:1-Komplexe polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffe unterschiedlicher Größe in wässriger Lösung herzustellen^[70, 79]. Der Anteil eines extrem schwerlöslichen Kohlenwasserstoffs, der in einer wässrigen Lösung gelöst werden kann, läßt sich durch die Wirt-Gast-Komplexierung sehr stark steigern. So beträgt die maximale Löslichkeit von Pyren in Wasser nur 8×10^{-7} mol L⁻¹. Mit einer 5.5×10^{-3} M Lösung von **20** in Wasser kann jedoch über Fest-Flüssig-Extraktion eine wässrige Komplexlösung mit einer Pyrenkonzentration von 2.8×10^{-3} mol L⁻¹ erhalten werden. Die über die beiden Extraktionsverfahren bestimmten Assoziationskonstanten der in Lösung ausschließlich vorliegenden 1:1-Komplexe sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2 zeigt, daß der Wirt **20** in wässriger Lösung Komplexe mit Neutralmolekülen bilden kann, die größtenteils so stabil wie Enzym-Substrat-Komplexe sind. Der stabilste Komplex wird mit Perylen gebildet,

Tabelle 2. Assoziationskonstanten (K_a) und Freie Komplexbildungsenthalpien ($-\Delta G$) der 1:1-Komplexe der Wirte **20** und **21** mit aromatischen Kohlenwasserstoffen in wässriger Lösung ($T=293\text{--}295\text{ K}$).

Gastmolekül	K_a [L mol ⁻¹]	$-\Delta G$ [kcal mol ⁻¹]
<i>a) Komplexe des Wirts 20 in Wasser:</i>		
Perylen	1.6×10^7	9.6
Fluoranthen	1.8×10^6	8.4
Pyren	1.8×10^6	8.4
Biphenyl	2.2×10^4	5.8
Azulen	2.1×10^4	5.8
Naphthalin	1.2×10^4	5.5
Durol	1.9×10^3	4.4
<i>b) Komplexe des Wirts 21 in 0.5 M KH_2PO_4, $p\text{H}=4.7$:</i>		
Pyren	3.1×10^6	8.7
Naphthalin	1.6×10^4	5.6

dem Gast mit der höchsten Komplementarität zum Hohlräum und der größten Oberfläche für hydrophobe Wechselwirkungen und van-der-Waals-Wechselwirkungen. Der Hohlräum von **20** und kleinere Arene sind weniger komplementär, und die Komplexstabilität nimmt erwartungsgemäß ab: Perylen bindet wesentlich stärker als Fluoranthen und Pyren; eine starke Abnahme der Komplexstabilität wird beim Übergang zu den kleineren Arenen Biphenyl, Azulen und Naphthalin^[151] beobachtet. Obwohl Durol einen ähnlichen Raumbedarf wie Naphthalin und Azulen hat, findet man bei seinem Komplex eine um eine Zehnerpotenz kleinere Assoziationskonstante. Dies unterstreicht den Beitrag der van-der-Waals-Wechselwirkungen zur Komplexbildung, die in den Komplexen der leichter polarisierbaren Moleküle Naphthalin und Azulen stärker ausgeprägt sind als im Durol-Komplex. Das Lösungsmittel Wasser und somit der hydrophobe Effekt aber sind für die Komplexierung entscheidend: Starke Komplexierung findet nur in wässriger Lösung statt. Der Wirt **20** bindet Pyren in Methanol ($K_a \approx 75$ L mol⁻¹) um 5.9 kcal mol⁻¹ schwächer als in Wasser. In Dimethylsulfoxid wurde kaum Komplexierung beobachtet. Mit Vergleichsverbindungen ohne Hohlräum-Bindungsstelle wurde in keiner der in diesem Beitrag beschriebenen Untersuchungen in Konzentrationsbereichen unterhalb 10^{-2} mol L⁻¹ ein Anzeichen für molekulare Komplexierung gefunden.

Daß es für starke hydrophobe Komplexierung wesentlich ist, ionische Gruppen aus der Hohlräum-Bindungsstelle herauszuhalten, wird eindrucksvoll durch den Vergleich der Wirte **21** und **22** bestätigt. In schwach saurer wässriger Lösung sind nur die drei nach außen gerichteten Piperidin-Stickstoffatome des Wirtes **21** protoniert, so daß dieser Makrocyclus Arene sehr gut komplexieren kann (Tabelle 2). Beim Wirt **22** sind jedoch in schwach saurer Lösung zusätzlich zu den drei Piperidin-Stickstoffatomen noch die beiden tertiären „Cryptand“-Stickstoffatome in der Hohlräum-Peripherie protoniert. Diese beiden protonierten und somit stark solvatisierten Stickstoffatome verringern den hydrophoben Charakter der Bindungsstelle und führen zu einer sehr viel schwächeren Komplexierung

von Arenen. Über die Fest-Flüssig-Extraktion ließ sich die Assoziationskonstante des **22**·Pyren-Komplexes in schwach saurer, wäßriger Lösung mit etwa $K_a \approx 10^4$ L mol⁻¹ abschätzen. Somit ist in diesem Medium die Komplexbildung von Pyren durch den Makrobicyclus **22** um ≈ 3.5 kcal mol⁻¹ weniger günstig als die Komplexbildung dieses Gasts durch den Wirt **21**.

Die Komplexe der Wirte **20** und **21** mit Arenen zeigen ähnliche Assoziationskonstanten^[82] (Tabelle 2). So ist der Pyren-Komplex von **21** nur geringfügig stabiler als derjenige von **20**, und Naphthalin bildet sogar annähernd gleich stabile Komplexe mit den beiden Liganden. Die große Ähnlichkeit im Bindungsvermögen der beiden Wirte war zunächst überraschend, da für die Komplexe der makrobicyclischen Verbindung **21** eine wesentlich wirksamere, die Bindung begünstigende Ummantelung des eingeschlossenen Gasts erwartet wurde. Der geringe Unterschied im Komplexbildungsvermögen von **20** und **21** in wäßriger Lösung lässt sich zum einen durch eine bereits sehr wirksame Ummantelung des eingeschlossenen Arens in den Komplexen des makromonocyclischen Wirts **20**, zum anderen durch eine für die hydrophobe Komplexbildung ungünstige Solvatisierung der beiden Amidgruppen in der Hohlraum-Peripherie von **21** erklären.

Eingehende Informationen zur geometrischen Beziehung zwischen Wirt und Gast in den durch **20** bis **22** gebildeten Komplexen wurden durch ¹H-NMR-Spektroskopie erhalten^[82, 111]. Sowohl die Wirte als auch die Aren-Gastkomponenten enthalten aromatische Anisotropie-Bereiche, welche die Signallagen der einzelnen Protonengruppen des jeweils anderen Bindungspartners selektiv und, je nach deren Orientierung und Abstand, unterschiedlich stark beeinflussen können. So zeigten ausführliche ¹H-NMR-Untersuchungen^[111], daß im Hohlraum von **20** alle aromatischen Gastmoleküle bevorzugt in einer spezifischen Ebene des Hohlraums lokalisiert sind, welche ungefähr durch die Spiro-Kohlenstoffatome der beiden Diphenylmethan-Einheiten und senkrecht zur zentralen Molekülebene des Wirts verläuft. Wir haben diese spezifische Ebene als die „Aren-Gast-Ebene“ bezeichnet. Eine Einlagerung eines aromatischen Gastes in dieser Ebene führt zu unterschiedlich starken Hochfeldverschiebungen der Gastprotonen sowie zu selektiven Hoch- und Tieffeldverschiebungen der Wirtprotonen. Tabelle 3 zeigt die komplexierungsbedingten spezifischen Verschiebungen von Wirt- und Gastprotonen im ¹H-NMR-Spektrum einer wäßrigen Lösung des Pyren-Komplexes von **20**. Diese charakteristischen Signalverschiebungen lassen auf eine stark bevorzugte Anordnung von Pyren im Hohlraum von **20** schließen, die in Abbildung 5A gezeigt ist. Die Piperidinium-Ringe an den aliphatischen Brücken von **20** orientieren sich in den Aren-Komplexen zum eingeschlossenen Gastmolekül hin, da sich dadurch eine zusätzliche Abschirmung des Gasts vom Wasser ergibt (Abb. 5A).

In den Komplexen von **21** und **22** sowohl in wäßriger als auch in organischer Lösung sind Aren-Gastkomponenten ausschließlich in der Ebene des Hohlraums lokalisiert, die durch die drei Spirozentren der Wirte verläuft (Abb. 5B). Tabelle 3 enthält für den in Methanol gebildeten **22**·Pyren-Komplex die Signalverschiebungen der Wirt- und Gastprotonen, welche sehr schön die in Abbildung 5B gezeigte Orientierung stützen.

Die ¹H-NMR-Messungen haben erste interessante Hinweise auf die Geschwindigkeit des Komplexbildungs- und des Dekomplexbildungsschrittes bei der Bindung von Arenen in wäßriger Lösung erbracht^[152]. Der Zerfall der Komplexe **20**·Pyren oder **20**·Fluoranthen ist bei 273 K, der

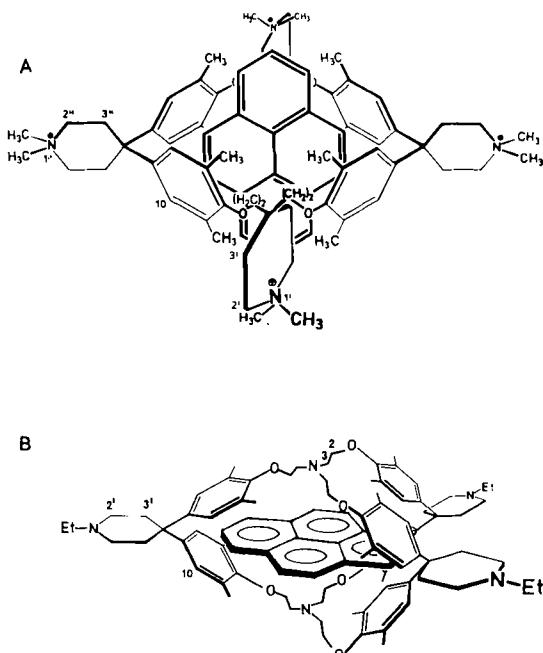


Abb. 5. Schematische Darstellung der laut ¹H-NMR-Spektren stark bevorzugten Anordnung zweier Komplexe. A) **20**·Pyren-Komplex in wäßriger Lösung. Die Piperidiniumringe der Brücken können auch zur gleichen Hohlraumseite hin orientiert sein. B) **22**·Pyren-Komplex in Methanol. Für den **21**·Pyren-Komplex in wäßriger Lösung muß laut ¹H-NMR-Spektren eine sehr ähnliche Form angenommen werden.

Tabelle 3. Komplexbildungsverschiebungen ($\Delta\delta$ -Werte, + = Hochfeldverschiebung) der Wirt- und Gastsignale in den 360 MHz ¹H-NMR-Spektren von Lösungen des **20**·Pyren-Komplexes in D₂O und des **22**·Pyren-Komplexes in [D₄]Methanol (siehe Abb. 5).

a) **20**·Pyren-Komplex in D₂O [a]:

Wirt 20	2-H	2'-H	2''-H	3-H	3'-H	3''-H	10-H	Aryl-CH ₃
$\Delta\delta$ [ppm]	+0.81	+0.49	-0.07	+0.52	+0.77	-0.16	-0.31	-0.02
Pyren	1-H	2-H	4-H	N(1')-CH ₃	N(1'')-CH ₃			
$\Delta\delta$ [ppm]	+1.02	+0.44	+1.25	+0.20			-0.02	

b) **22**·Pyren-Komplex in [D₄]Methanol [b]:

Wirt 22	2-H	2'-H	3-H	3'-H	10-H	Aryl-CH ₃
$\Delta\delta$ [ppm]	+2.14	-0.16	+0.85	-0.43	-0.60	+0.08
Pyren	1-H	2-H	4-H	N-CH ₂ -CH ₃	N-CH ₂ -CH ₃	
$\Delta\delta$ [ppm]	+1.79	+1.21	+1.98	-0.04		-0.04

[a] Durch Fest-Flüssig-Extraktion erhaltene Lösung mit $[20] = 5.5 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, $[Pyren] = 2.8 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹. 2-H und 3-H siehe Formel **20** in Abschnitt 2. [b] Pyren-Signale in einer Lösung mit $[22] = 2.0 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ und $[Pyren] = 2.0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹; Wirt-Signale in einer Lösung mit $[Pyren] = 2.0 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ und $[22] = 2.0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹.

Zerfall des **21**·Pyren-Komplexes bei 303 K langsam auf der ¹H-NMR-Zeitskala (360 MHz). Für den Zerfall des **20**·Pyren-Komplexes konnte über die Koaleszenztemperatur die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung zu $k_{-1} = 495$ s⁻¹ ($T = 273$ K) ermittelt werden. Bei einer Assoziationskonstante $K_a = k_1/k_{-1}$ von 1.8×10^6 L mol⁻¹ ($T = 293$ K) lässt sich die Geschwindigkeitskonstante der

Komplexierung näherungsweise zu $k_1 \approx 9 \times 10^8 \text{ s}^{-1} \text{ L mol}^{-1}$ abschätzen. Somit verläuft die Komplexbildung bei der sehr festen Bindung von Pyren oder Fluoranthen in wässriger Lösung nur wenig langsamer als diffusionskontrolliert. Diese schnelle Komplexierung ist nicht unerwartet, da die Bindungsstellen unserer Wirte sterisch leicht zugänglich sind und da für die Desolvatisierung der unpolaren Bindungsstelle und des unpolaren Gastmoleküls eine geringe Aktivierungsenergie angenommen werden kann. Die kleineren, schwächer bindenden Arene wie Naphthalin und Azulen werden dagegen auf der $^1\text{H-NMR}$ -Zeitskala schnell dekomplexiert.

Ein anderes Bild ergibt sich, wenn die aromatischen Gastmoleküle polare Neutral-Substituenten ($-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$) enthalten, die Wasserstoffbrückenbindungen bilden. So wurden bei der weiter unten besprochenen Komplexierung zwischen den Wirten **18** und **20** und 2,6-disubstituierten Naphthalinen als Gastkomponenten mit den erwähnten Substituenten in wässriger Lösung und auch in Methanol bei Raumtemperatur oft extreme Signalverbreiterungen beobachtet, welche auf innerhalb der $^1\text{H-NMR}$ -Zeitskala ablaufende Dekomplexierungsschritte schließen lassen^[152]. Aus den in wässriger Lösung ($K_a \approx 10^4 \text{ L mol}^{-1}$) und vor allem in Methanol ($K_a \approx 30-350 \text{ L mol}^{-1}$) gemessenen Assoziationskonstanten, die bedeutend kleiner als K_a für den **20** · Pyren-Komplex in Wasser sind, geht hervor, daß die Komplexierungsschritte wesentlich langsamer als diffusionskontrolliert verlaufen müssen, damit der Zerfall der Komplexe auf der NMR-Zeitskala beobachtet werden kann. Der langsamere Komplexierungsschritt läßt sich mit der höheren Aktivierungsenergie erklären, die nunmehr zur Desolvatisierung eines Substituenten beim Eindringen des Gasts in den Hohlraum aufgebracht werden muß. Die Anwendung schnellerer Relaxationsmethoden^[42a, 153] zur Untersuchung der Kinetik der Komplexierung zwischen organischen

Gast-Molekülen und Cyclophanen als Wirten ist unbedingt wünschenswert. Hierbei könnten wertvolle Informationen über die zur Desolvatisierung polarer Neutral-Substituenten benötigten Energien gewonnen werden.

Weitere Wirte, die größere Arene in wässriger Lösung wirksam komplexieren, sind mittlerweile hergestellt worden. So beobachteten *Dougherty* et al.^[77] die Komplexierung von Anthracen und Pyren ($K_a \approx 2 \times 10^6$) durch den makrocyclischen Liganden **25**. *Vögtle* et al.^[126] erhielten in einer sehr kurzen Synthesefolge den in salzsaurer, wässriger Lösung löslichen Makrobicyclus **26** und konnten mit den oben beschriebenen Extraktionsverfahren Komplexe von Arenen bis zur Größe von Benzo[ghi]perlylen, Benzo[a]pyren und Triphenylen darstellen. Der Wirt **26** komplexiert Phenanthren, jedoch nur in geringerem Maße Anthracen. Dadurch konnte über Fest-Flüssig-Extraktionen Phenanthren von Anthracen getrennt werden. Weiterhin war es mit **26** möglich, in Flüssig-Flüssig-Extraktionen partiell hydrierte Arene, die nicht extrahiert werden, von Arenen zu trennen. Die Arene werden aus einer Hexan-Lösung durch Komplexierung in die wässrige Lösung übergeführt. Auf diese Weise konnten zum Beispiel Pyren und Hexahydropyren sowie Triphenylen und Dodecahydrotriphenylen voneinander getrennt werden.

4.4. Beschleunigung des Transports von Arenen durch wässrige Lösungen

Mit dem Wirt **20** wurde erstmals beobachtet, daß ein molekularer Carrier den Transport lipphiler Arene durch eine wässrige Phase in Richtung eines Konzentrationsgradienten beschleunigt^[70, 154]. Ein solcher Transport ist die inverse Form des durch natürliche oder synthetische Ionophore bewirkten molekularen Transports von Kationen durch lipophile Membranen^[155-159]. Diese Experimente wurden in einer U-Rohr-Zelle durchgeführt (Abb. 6). Gemessen wurde die Geschwindigkeit des Transports von Arenen von einer Hexanphase durch eine wässrige Phase in eine zweite Hexanphase in Gegenwart und in Abwesenheit von **20** in der wässrigen Phase. Es zeigte sich, daß vor allem die größeren Arene sehr viel schneller transportiert wurden, wenn die wässrige Phase den Wirt enthielt. Competitive Inhibitionversuche verdeutlichten, daß die Wirt-Gast-Komplexierung in der wässrigen Phase die beobachtete Transportbeschleunigung bewirkt. Wir stellten eine hohe Selektivität der Transportbeschleunigung bezüglich

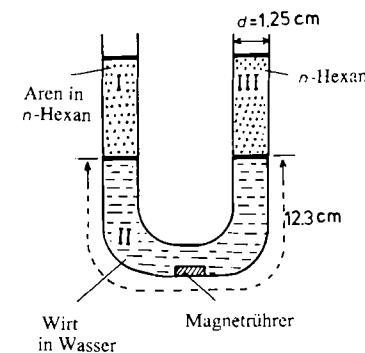
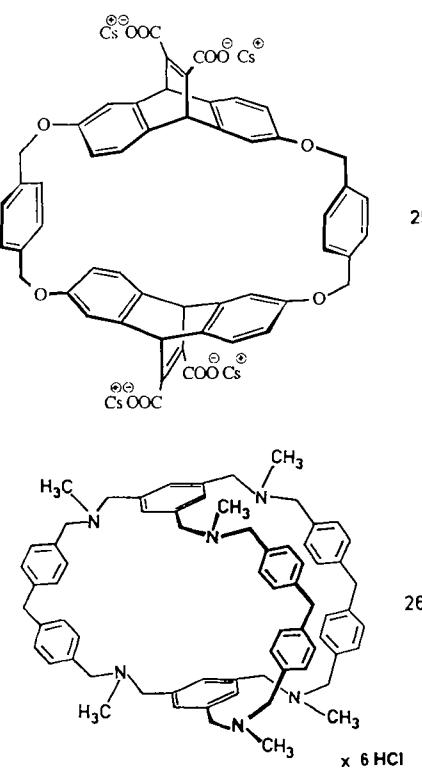


Abb. 6. U-Rohr-Zelle zur Untersuchung des durch **20** als molekularen Carrier beschleunigten Transports von Arenen durch eine wässrige Phase. Die Transport-Daten von Tabelle 4 wurden mit der gezeigten Apparatur erhalten.

des zu transportierenden Gasts fest. So werden Pyren und Fluoranthen wesentlich schneller transportiert als Azulen, Naphthalin oder Durol. Tabelle 4 zeigt, daß der Transport der Arene mit den niedrigsten Verteilungskonstanten K_d [Gl. (2)] und den höchsten Assoziationskonstanten K_a der mit **20** in Wasser gebildeten Komplexe am stärksten beschleunigt wird.

Tabelle 4. Beschleunigung des Transports von Arenen durch eine 5×10^{-4} M Lösung von **20** als wäßrige Phase II der in Abb. 6 gezeigten U-Rohr-Zelle gegenüber dem Transport durch reines Wasser ($T=293-295$ K). Die Anfangskonzentration der Arene in der *n*-Hexanphase I betrug 10^{-2} mol L $^{-1}$. Die angegebenen Assoziations- und Verteilungskonstanten wurden über Flüssig-Flüssig-Extraktionen erhalten.

Aren	Beschleunigungsfaktor	K_a [L mol $^{-1}$]	K_d
Pyren	430	1.8×10^6	8.3×10^{-6}
Fluoranthen	395	1.8×10^6	1.1×10^{-5}
Naphthalin	3.7	1.2×10^4	3.8×10^{-4}
Azulen	3.6	2.1×10^4	6.0×10^{-4}
Durol	1.8	1.9×10^3	3.8×10^{-5}

Der Transport lipophiler Moleküle durch wäßrige Lösungen mit molekularen Carriern wurde auch von anderen Arbeitsgruppen untersucht^[126, 160, 161]. So gelang es Vögtle et al.^[126], durch selektiven Transport mit dem Makrobicyclus **26** im U-Rohr Naphthalin von Phenanthren zu trennen, da nur Phenanthren komplexiert und somit transportiert wird.

Auf molekularer Ebene ist das Verständnis des carrierbasierten Transports durch wäßrige Lösungen noch sehr wenig entwickelt. So wäre es zum Beispiel von großem Interesse, mit einer Reihe von Wirtmolekülen zu untersuchen, ob eine ähnliche Abhängigkeit zwischen der Transportgeschwindigkeit und der Assoziationskonstante des Carrier-Komplexes besteht, wie sie von Kirch und Lehn^[162, 163] sowie von Izatt, Christensen et al.^[159] für den Kationentransport durch lipophile Membranen gefunden wurde. Bei Kationen nimmt die Transportgeschwindigkeit zuerst mit steigender Komplexstabilität zu, erreicht bei K_a -Werten um 10^4-10^5 L mol $^{-1}$ ein Plateau und fällt bei noch höheren Assoziationskonstanten wieder ab^[159].

Beim „passiven Transport“ entlang eines Konzentrationsgradienten fanden wir, daß bereits nach dem Transport von etwa 10–15% der in der Quellenphase befindlichen Aren-Menge signifikanter Rücktransport stattfindet, was die Ausnutzung der bei der Transportbeschleunigung beobachteten hohen Selektivität^[70, 126] zur wirksamen Stofftrennung einschränkt. Um die Selektivität besser ausnutzen zu können und um zu höheren Umsätzen zu gelangen, muß der Transport einseitig in eine definierte Richtung verlaufen. Für den Transport von Kationen durch lipophile Membranen ist mittlerweile eine Vielfalt von Liganden entwickelt worden, deren Komplexierungseigenschaften sich schnell und reversibel verändern lassen und die einen „aktiven Transport“ in eine definierte Richtung ermöglichen^[43b, 164]. Die zum gerichteten Transport benötigte Energie kann dabei durch den Elektronenfluß in einem Redoxprozeß^[163, 165], die Lichtenergie in einem photochemischen Prozeß^[43b, 164, 166] oder den Protonenfluß in einem pH-Gradienten^[164] geliefert werden.

Ein erster Schritt hin zu Liganden für den „aktiven Transport“ von Neutralmolekülen war die Synthese des in

Abschnitt 7 beschriebenen Flavin-Wirts **40**, dessen Komplexierungseigenschaften durch einen Redox-Prozeß gesteuert werden können^[74].

4.5. Struktur und Stabilität der Komplexe des Wirts **20** mit Naphthalin-Derivaten in wäßriger Lösung

Um den Einfluß von Substituenten auf die Stabilität und die Struktur der in wäßriger Lösung gebildeten Komplexe zu erforschen, wurden ausgedehnte Untersuchungen mit dem Wirt **20** und Naphthalin-Derivaten durchgeführt^[70].

Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, daß Derivate mit neutralen Substituenten Komplexe ähnlicher Stabilität wie Naphthalin bilden ($K_a \approx 10^4$ L mol $^{-1}$, $\Delta G \approx -5.4$ kcal mol $^{-1}$). Für die Bindungsstudien wurden nur Naphthalin-Derivate mit neutralen Donor-Substituenten und somit ungünstiger elektronischer Komplementarität zum elektronenreichen Wirt **20** berücksichtigt, weil damals die weiter unten diskutierte Bedeutung der Elektronen-Donor-Acceptor-Wechselwirkungen für die Stabilität unserer Wirt-Gast-Komplexe^[136] noch nicht erkannt worden war. Für die Komplexe von **20** und Naphthalin-Derivaten mit neutralen Acceptor-Substituenten ($-CN$, $-NO_2$) kann eine höhere Stabilität erwartet werden.

Tabelle 5. K_a und $-\Delta G$ der 1:1-Komplexe des Wirts **20** mit Naphthalin-Derivaten in wäßriger Lösung ($T=293$ K). Zum Vergleich: Naphthalin: $K_a = 1.2 \times 10^4$ L mol $^{-1}$; $-\Delta G = 5.5$ kcal mol $^{-1}$ ($T=293-295$ K); siehe Tabelle 2.

Gast	K_a [L mol $^{-1}$]	$-\Delta G$ [kcal mol $^{-1}$]
<i>a) Naphthalin-Derivate mit neutralen Substituenten:</i>		
1,5-Dimethylnaphthalin	3.3×10^4	6.0
2,6-Dimethylnaphthalin	2.6×10^4	5.9
2,7-Naphthalindiol	1.9×10^4	5.7
1,3-Naphthalindiol	9.8×10^3	5.4
1,5-Bis(dimethylamino)naphthalin [a]	9.7×10^3	5.4
1-(Dimethylamino)naphthalin	9.3×10^3	5.3
<i>b) Naphthalin-Derivate mit ionischen Substituenten:</i>		
TNS 23	5.0×10^6	9.0
ANS 24	3.2×10^6	8.7
2,6-Naphthalindisulfonat	$> 10^6$	> 8.0
1,5-Naphthalindisulfonat	4.4×10^5	7.6
2-Naphthalinsulfonat	4.0×10^5	7.5
1-Naphthalinsulfonat	3.5×10^5	7.4
5-(Dimethylamino)-1-naphthalinsulfonat	1.4×10^5	6.9
1-(Trimethylammonium)naphthalinfluorosulfat	1.7×10^3	4.3
1,5-Bis(dimethylammonium)naphthalinbis(deuteriumchlorid) [b]	$\approx < 10$	$\approx < 1.3$

[a] 1.5×10^{-2} M K_2CO_3 , $pH \approx 11$. [b] $D_2O/DCl/KCl$; $pD = 1.2$, I (Ionenstärke) = 0.27 mol L $^{-1}$.

Aus 1H -NMR-Untersuchungen geht hervor^[111], daß die Substituenten der komplexierten Gastkomponenten aus sterischen Gründen und, im Falle polarer oder ionischer Gruppen, auch aus Gründen energetisch günstiger Solvation aus dem Hohlraum in die wäßrige Lösung ragen. Je nach der Position der Substituenten kommt es hierdurch zu einer stark bevorzugten Orientierung vor allem disubstituierter Naphthalin-Derivate in der Aren-Gast-Ebene des Hohlraums von **20** (Abb. 7). Naphthalin nimmt keine bevorzugte Orientierung ein; in Abbildung 7 ist die äquatoriale Einlagerung gezeigt. 1,3- und 2,3-Naphthalindiol be-

vorzugen eine axiale Lage, 2,6- und 2,7-disubstituierte Derivate eine pseudo-axiale und 1,5-disubstituierte Naphthaline eine pseudo-äquatoriale Lage in der Aren-Gast-Ebene des Hohlraums von **20**. Diese Zuordnungen basieren auf den unterschiedlichen Hochfeldverschiebungen der Gastprotonen in den Komplexen. Aus Abbildung 7 ist leicht ersichtlich, daß bei einem bevorzugten axialen Einschluß die Signale der Protonen 1,4,5,8-H, bei pseudo-axialem Einschluß diejenigen der Protonen 4,8-H und bei pseudo-äquatorialem Einschluß diejenigen der Protonen 3,7-H im ¹H-NMR-Spektrum in besonderem Maße hochfeldverschoben werden müssen. Dies wird auch gefunden. Die stark bevorzugte pseudo-axiale Orientierung 2,6-disubstituierter Naphthaline konnte auch durch Einlagerungsexperimente („docking experiments“) in computergrafischen Studien gestützt werden. Für die Komplexe von **4** und anderen wasserlöslichen Tetraaza[n.1.n.1]paracyclophanen mit Naphthalin-Derivaten hatten *Koga* et al. zum Teil ähnliche Strukturen aus ¹H-NMR-Untersuchungen abgeleitet und dabei auch die hier verwendeten Ausdrücke zur Beschreibung der unterschiedlichen Orientierungen des Gastes eingeführt^[54c, 110].

Zusätzliche ionische Wechselwirkungen in den Cyclophan-Komplexen können bei geometrisch ähnlichen Gastkomponenten zu hoher Gast-Selektivität führen (Tabelle 5b). Der Wirt **20** bildet mit Naphthalinmono- und -disulfonaten Komplexe, die erheblich stabiler sind als diejenigen der neutralen Naphthalin-Derivate in Tabelle 5a. So wurde zum Beispiel die bisher stärkste Komplexierung der anionischen Fluoreszenzsonden TNS und ANS mit dem Wirt **20** erreicht^[54b, 70, 144d, e]. In den Komplexen der Naph-

thalinsulfonate kommt es zusätzlich zu den unpolaren Wechselwirkungen im Hohlraum zu wirksamen Ionenpaar-Wechselwirkungen an den Hohlraum-Öffnungen, und zwar zwischen den anionischen Resten des Gastes und den quartären Stickstoffatomen der Piperidiniumringe an den aliphatischen Brücken des Wirts. Dies ist in Abbildung 8 für den laut ¹H-NMR-Spektrum hochstrukturierten **20**·2,6-Naphthalindisulfonat-Komplex gezeigt. Die Wirksamkeit von ionischen Wechselwirkungen wird eindrucksvoll durch die schwächere Komplexierung von 1-(Trimethylammonium)naphthalin-fluorosulfat und durch das fast völlige Ausbleiben der Komplexierung von 1,5-Bis(dimethylammonium)naphthalin-dihydrochlorid bestätigt^[80] (Tabelle 5b). Diese stark verringerte Komplexbildung muß vor allem mit der elektrostatischen Abstoßung zwischen den kationischen Zentren beider Bindungspartner erklärt werden. Die zusätzlichen ionischen Wechselwirkungen führen in Komplexen von **20** mit strukturell ähnlichen Substraten [2,6-Naphthalindisulfonat und 1,5-Bis(dimethylammonium)naphthalin-dihydrochlorid] zu Unterschieden in der freien Komplexbildungsenthalpie (ΔG) von über 6.5 kcal mol⁻¹! Mehrfache Wechselwirkungen in den Komplexen von Cyclophanen als Wirtmolekülen ermöglichen somit eine exzellente Selektivität bei der Komplexierung von Gastkomponenten, die ansonsten alle sterisch sehr gut in die Bindungsstelle passen. Die starke Komplexierung von *p*-Toluolsulfonat (Tabelle 6) in dem für Benzol-Derivate viel zu großen Hohlraum von **20** ist ein weiteres Beispiel für die Wirksamkeit der Kombination von hydrophoben Wechselwirkungen und Ionenpaar-Wechselwirkungen, welche auch für die wirksame Komplexierung

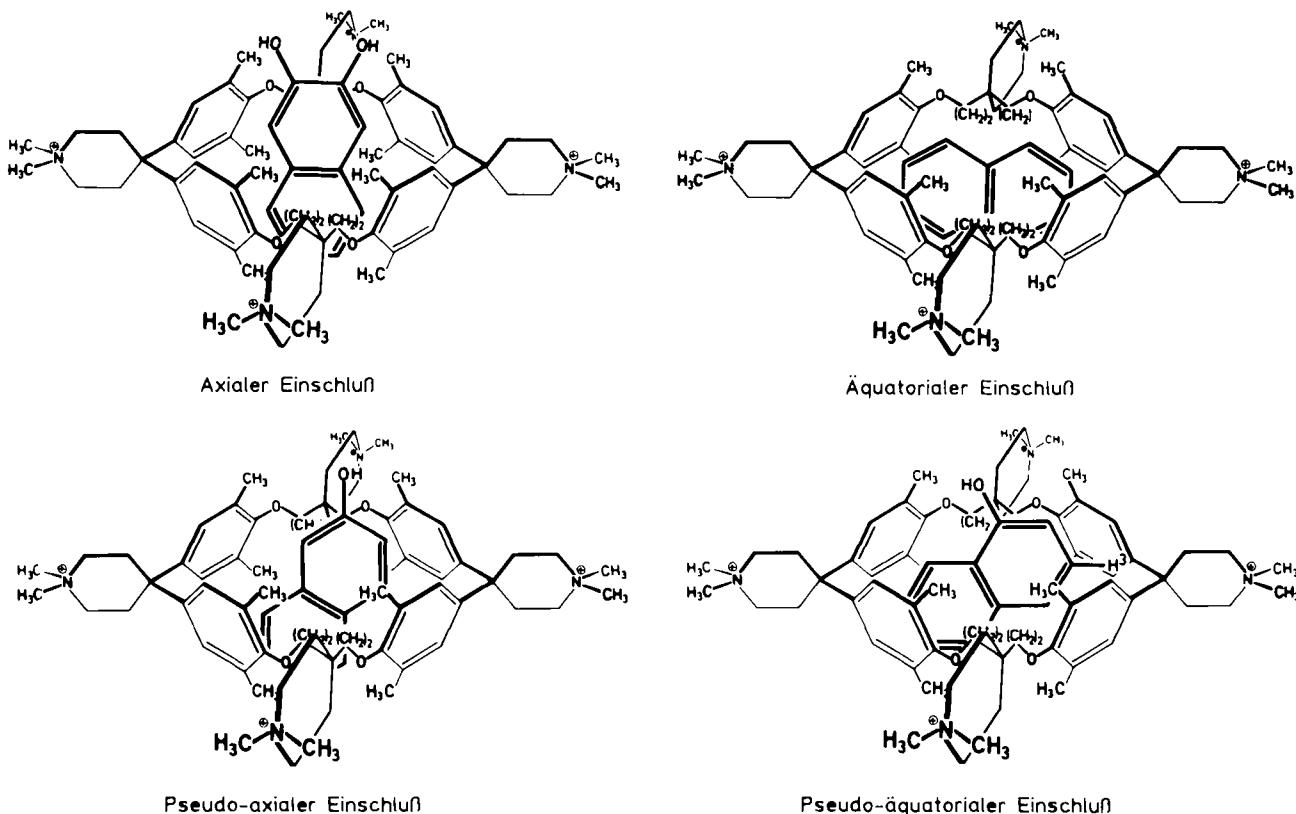


Abb. 7. Unterschiedliche mögliche Orientierungen von Naphthalin und Naphthalin-Derivaten im Hohlraum von **20**. Die Lage der Spiro-Piperidiniumringe an den aliphatischen Brücken von **20** ist willkürlich gewählt. Gezeigt ist der Einschluß der folgenden Gastkomponenten: 2,3-Naphthalindiol (axial), Naphthalin (äquatorial), 2,6-Naphthalindiol (pseudo-axial), 1,5-Naphthalindiol (pseudo-äquatorial).

zwischen den von *Koga* et al. beschriebenen kationischen Wirtssystemen, z.B. **4**, und Arensulfonaten maßgeblich ist^[54b, 167].

Der Zerfall des sehr stabilen **20** · 2,6-Naphthalindisulfonat-Komplexes ist bei Raumtemperatur langsam auf der ¹H-NMR-Zeitskala. Aber auch bei den in Methanol gebildeten, bedeutend weniger stabilen Komplexen von **18** und 2,6-disubstituierten Naphthalin-Derivaten mit ionischen Substituenten ($-\text{SO}_3^{\ominus}$, $-\text{COO}^{\ominus}$, $-\text{SMe}_2^{\oplus}$, $-\text{NR}_3^{\oplus}$) verläuft die Dekomplexierung langsam auf der NMR-Zeitskala. Dies läßt bei schwächerer Bindung wiederum darauf schließen, daß der Komplexierungsschritt wesentlich langsamer als diffusionskontrolliert ist; dies ist durch die zum Hohlraum-Eintritt erforderliche, weitgehende Desolvatation einer ionischen Gruppe des Gasts bedingt.

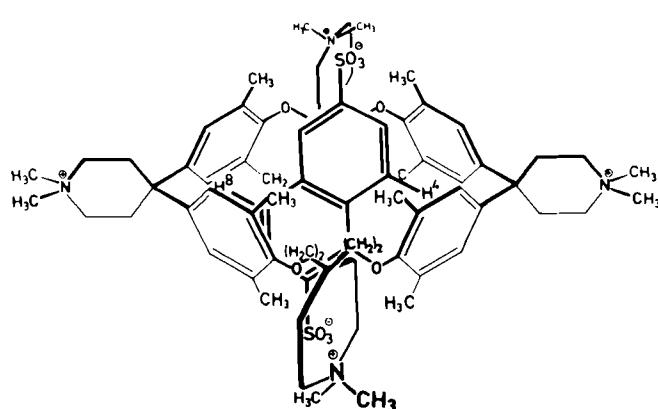


Abb. 8. Schematische Darstellung der laut ¹H-NMR-Spektrum stark bevorzugten Anordnung des **20** · 2,6-Naphthalindisulfonat-Komplexes in wässriger Lösung. Beobachtete Komplexierungsverschiebungen der Gastprotonen in der Lösung mit $[\text{Wirt}] = [\text{Gast}] = 4 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$: $\Delta\delta$ [ppm] = 1.36 (1-H), 0.94 (3-H) und 3.09 (4-H).

4.6. Komplexierung von Benzol-Derivaten in wässriger Lösung

Die Arbeiten von *Cram* et al. haben gezeigt, daß die besten makrocyclischen Polyether-Wirtssysteme zur Komplexierung anorganischer Kationen gemäß CPK-Modellbetrachtungen eine sehr enge Bindungsstelle aufweisen müssen^[50d, 168]. Bei der Entwicklung von Wirten für Benzol- und auch Naphthalin-Derivate mußten wir jedoch feststellen, daß diese Vorstellung für die Komplexierung aromatischer Moleküle in den hydrophoben Hohlräumen unserer Wirtmoleküle in wässriger Lösung nicht gilt. So ließen die CPK-Modelle^[169] auf eine wirksame, feste Komplexierung zwischen Benzol-Derivaten und dem Wirt **11** mit $(\text{CH}_2)_2$ -Brücken sowie zwischen axial orientierten Naphthalin-Gästen und dem Wirt **12** mit $(\text{CH}_2)_3$ -Brücken schließen. In beiden Fällen wurde jedoch keine signifikante Komplexierung beobachtet^[71]. Benzol-Derivate werden erst vom Wirt **12** und axial eingelagerte Naphthalin-Derivate erst vom Wirt **13** mit $(\text{CH}_2)_4$ -Brücken fest gebunden.

Eine ähnliche Diskrepanz zwischen den mit CPK-Modellen vorhergesagten und den experimentell bestimmten Bindungseigenschaften fanden auch *Collet* et al. bei Untersuchungen zur Komplexierung von halogenierten Methanen mit den Bis(cyclotrimeren)-Wirten **27a,b** in 1,1,2,2-Tetrachlorethan^[170]. So war **27a** auf der Basis von

CPK-Modellbetrachtungen für Chloroform als Gast entwickelt worden. Experimentell wurde jedoch eine bevorzugte Komplexierung des kleineren Dichlormethans beobachtet. Der Wirt **27b** wiederum sollte sich nach den Modellen für Tetrachlorkohlenstoff eignen, komplexiert jedoch das kleinere Chloroform um zwei Größenordnungen besser als Tetrachlorkohlenstoff. Wir schließen aus unseren Erfahrungen und denen von *Collet* et al., daß es sicherer ist, eine unpolare Hohlraum-Bindungsstelle für Neutralmoleküle etwas weiter zu gestalten, als es die CPK-Modelle nahelegen.

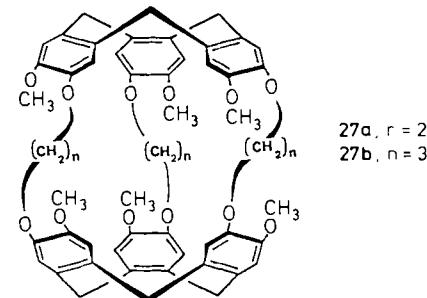


Tabelle 6. K_{a} und $-\Delta G$ der 1:1-Komplexe der Werte **20** und **12** mit Benzol-Derivaten und alicyclischen Verbindungen in wässriger Lösung ($T = 293 \text{ K}$).

Wirt	Gast	K_{a} [L mol^{-1}]	$-\Delta G$ [kcal mol^{-1}]
<i>a) Benzol-Derivate:</i>			
20	<i>p</i> -Toluolsulfonat	7.6×10^3	5.2
	Durol	1.9×10^3	4.4
12	TNS (24) [a]	1.5×10^3	4.3
	<i>p</i> -Benzoldicarbonitril	1.5×10^3	4.3
	<i>p</i> -Dinitrobenzol	1.3×10^3	4.2
	<i>p</i> -Nitrotoluol	6.2×10^2	3.7
	Anthranilsäureethylester	2.0×10^2	3.1
	<i>p</i> -Dimethoxybenzol	78	2.5
	<i>p</i> -Xylol	< 10	< 1.3
<i>b) Alicyclische Gastkomponenten:</i>			
20	Cyclohexylacetat	7.4×10^2	3.8
	<i>trans</i> -1,4-Cyclohexandimethanol	5.0×10^2	3.6
	1-Adamantanol	1.6×10^2	2.9

[a] Nur der Toluidinrest paßt in den Hohlraum.

Der Hohlraum des Wirtes **12** mit den $(\text{CH}_2)_3$ -Brücken besitzt optimale Komplementarität zu Benzol-Derivaten. ¹H-NMR-spektroskopisch wurde der axiale Einschluß von über zehn *p*-substituierten Benzol-Derivaten in wässriger Lösung nachgewiesen^[71]. Dabei stellte sich heraus, daß die Gastkomponenten mit dem ausgeprägtesten unpolaren Charakter, zum Beispiel *p*-Xylol, in wässriger Lösung durchaus nicht die stabilsten Komplexe mit **12** bilden. Die Komplexstabilität ist, wie Tabelle 6 zeigt, am höchsten bei optimaler elektronischer Komplementarität zwischen Wirt und Gast im Sinne der weiter unten besprochenen Elektronen-Donor-Acceptor-Wechselwirkungen^[171].

Eine noch festere Komplexierung von Benzol-Derivaten kann von einem **12**-analogen Makrocyclus erwartet werden, der wie Verbindung **18** acht Methylgruppen an den aromatischen Ringen in *o*-Stellung zu den Ether-Sauerstoffatomen enthält. Das durch diese Methylgruppen bedingte beträchtliche Ansteigen des Bindungsvermögens ließ sich in der Wirt-Reihe **15–18** nachweisen^[71]. Die Methylgruppen unserer Wirtkomponenten vertiefen den

Hohlraum, verstärken den hydrophoben Charakter der Bindungsstelle und beeinflussen, wie Kraftfeld- und Computergraphik-Studien gezeigt haben^[172, 173], in einer zur Präorganisation des Hohlraums günstigen Weise die Torsionswinkel und somit die Konformationen der Dioxaaikan-Brücken.

In den ¹H-NMR-Spektren der Lösungen der Komplexe von **12** mit Benzol-Derivaten sind die Signale der Wirtprotonen geringfügig verschoben. Diese Verschiebungen lassen nicht auf eine spezifische Ebene im Hohlraum von **12** schließen, in welcher das eingeschlossene Gastmolekül bevorzugt lokalisiert ist. Abbildung 9A zeigt eine computergraphische Darstellung des aus der Bis(*N*-methylpiperidin)-Vorstufe von **12** und *p*-Benzoldicarbonitril gebildeten Komplexes, aus der hervorgeht, daß π - π -Wechselwirkungen zwischen cofacialen aromatischen Ringen von Wirt und Gast („stacking interactions“) ebenso wie Aryl-H_{Gast} · · · Aryl_{Wirt}-Wechselwirkungen zur Komplexstabilität beitragen. In Abbildung 9B ist der Komplex zwischen der analogen Vorstufe zu **18** und 2,6-Naphthalindicarbonitril wiedergegeben. Ähnliche stabilisierende Wechselwirkungen sind auch aus der Kristallstruktur des **13a** · Benzol-Komplexes in Abbildung 2B ersichtlich. Die Farbgraphiken in Abbildung 9 zeigen die für van-der-Waals-Wechselwirkungen optimierten Einlagerungen („docking“) der Gastkomponenten in energetisch niedrige, über ein modifiziertes MM2-Kraftfeld berechnete Wirtkonformationen^[173–175].

Zur Komplexierung von Benzol-Derivaten^[144c] in saurer, wäßriger Lösung eignet sich auch gut der von Wilcox et al.

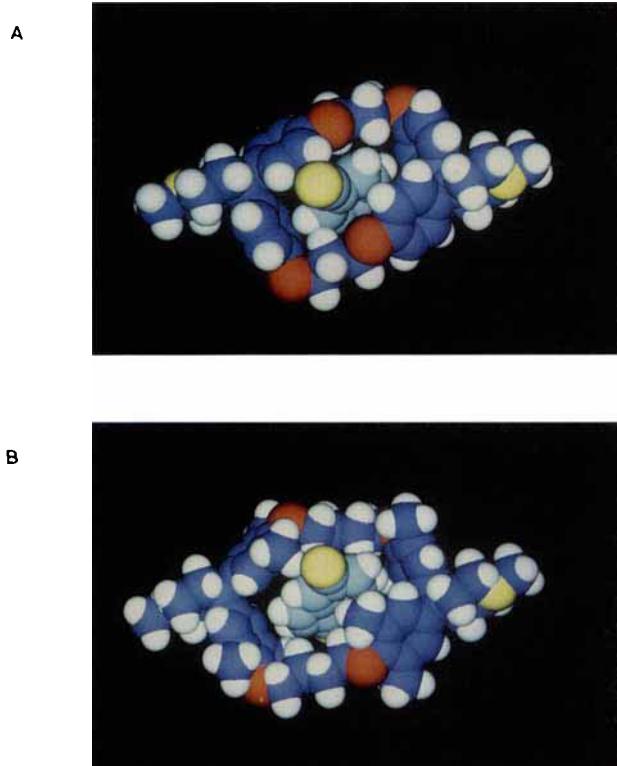
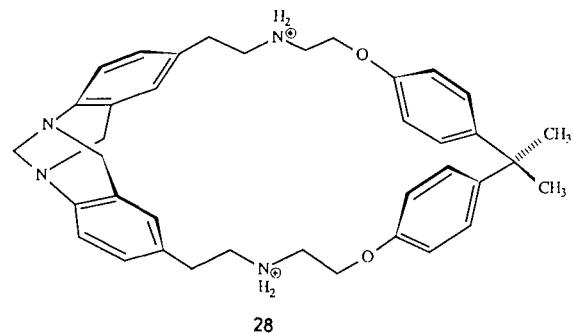


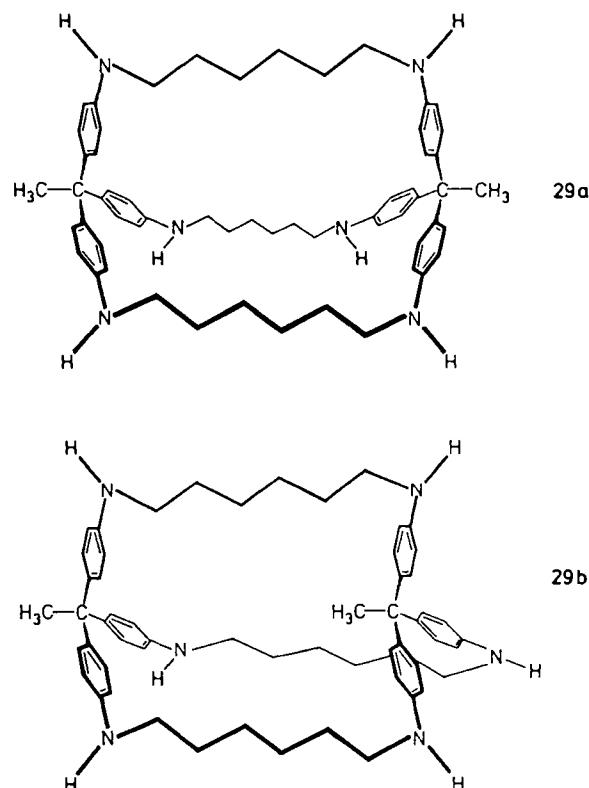
Abb. 9. Mit der Software HYDRA auf einer Silicon Graphics IRIS 3130 Workstation dargestellte energetisch begünstigte Formen A) des Komplexes aus der Bis(*N*-methylpiperidin)-Vorstufe von **12** und *p*-Benzoldicarbonitril und B) des Komplexes aus der Bis(*N*-methylpiperidin)-Vorstufe von **18** und 2,6-Naphthalindicarbonitril.

beschriebene Wirt **28**, dessen Hohlraum-Bindungsstelle aus einer Diphenylmethan-Einheit und einem Derivat der Trögerschen Base besteht^[176].



4.7. Zur Komplexierung nichtaromatischer Neutralmoleküle in wäßriger Lösung

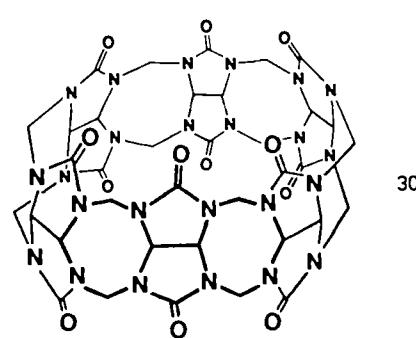
Der Wirt **20** ist imstande, auch alicyclische Derivate^[176] in wäßriger Lösung zu komplexieren (Tabelle 6)^[80]. Wegen des geringen Abstands zwischen den aliphatischen Brücken des Wirts passen vorzugsweise flache Gastkomponenten in den Hohlraum; kugelförmige Gäste werden weniger gut aufgenommen. Deshalb wurde mit **20** eine stärkere Komplexierung von Cyclohexan- als von Adamantan-Derivaten beobachtet.



Vögtle et al.^[144a] und anschließend Koga et al.^[54d] sowie Dougherty et al.^[77b] beschrieben wasserlösliche Wirtmoleküle mit größeren Bindungsstellen zur Einlagerung von Adamantan-Derivaten und auch von Steroiden^[54d]. Vögtle et al.^[144a] stellten die interessanten isomeren Wirtkomponenten **29a** und **29b** her, die sich in ihrem Komplexie-

rungsvermögen stark unterscheiden. Der große Hohlraum von **29a**, dem Wirt mit den beiden nach außen gerichteten Methylgruppen der Triphenylethan-Einheiten, ermöglicht den Einschluß von Adamantan und von neutralen Adamantan-Derivaten, während die Einlagerung dieser Gastkomponenten in den Hohlraum von **29b**, der durch die nach innen gerichtete Methylgruppe beträchtlich verkleinert ist, unterbleibt. Eine sehr hohe Stabilität wurde für den 1:1-Komplex von **25** mit 1-Adamantyltrimethylammonium-iodid gemessen ($K_a = 1.2 \times 10^5 \text{ L mol}^{-1}$), wobei noch zu untersuchen ist, in welchem Ausmaß Ionenpaar-Wechselwirkungen für die feste Bindung maßgeblich sind^[77b].

Ein von Schneider et al. durch die Kondensation von vier Acetaldehyd- und vier Resorcinmolekülen erhaltenen Wirt, der in alkalischer, wäßriger Lösung in tetra-anionischer Form vorliegt^[177, 178], zeigt eine hohe Affinität für quartäre Ammoniumsalze^[139]. So wurde zum Beispiel für die 1:1-Komplexierung von Cholin eine hohe freie Bindungsenthalpie von $\Delta G = -6.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ gemessen. Ebenfalls gute Komplexierung vor allem quartärer aliphatischer Ammonium-Ionen in wäßriger Lösung weist ein von Lehn et al. aus zwei Diphenylmethan-Einheiten und zwei Weinsäure-Resten hergestellter Cyclophan-Wirt^[179] auf. Mit beiden Wirtsystemen wurde keine Komplexierung von Neutralmolekülen beschrieben. Die Komplexe dieser Werte sollten hauptsächlich eher durch Ionenpaar- als durch unpolare Wechselwirkungen zusammengehalten werden. Im Gegensatz dazu dürften unpolare Wirt-Gast-Wechselwirkungen eine bedeutende Rolle bei der von Mock et al. ausführlich untersuchten Einschlußkomplexierung von Cucurbituril **30** spielen; als Gäste fungieren aliphatische sowie aromatische, primäre und sekundäre Ammonium- und Diammoniumsalze in ameisensaurer, wäßriger Lösung^[114, 180]. Neben der sehr wirksamen Komplexierung dieser ionischen Gastkomponenten ($K_a \approx 10^3 \text{--} 10^7 \text{ L mol}^{-1}$) konnte ¹H-NMR-spektroskopisch auch der schwächere Einschluß von Cyclopantan, Tetrahydrofuran (THF) und Tetrahydrothiophen im Hohlraum von **30** nachgewiesen werden.



Über Relaxationszeitmessungen sowie über ¹³C-NMR-Titrationen konnten Busch et al. in wäßriger Lösung die Wechselwirkung von aliphatischen Alkoholen, zum Beispiel *n*-Butanol, und von Phenolen mit molekularen Hohlräumen von Übergangsmetallkomplexen nachweisen^[181]. Interessante ternäre Komplexe entstehen, wenn nicht nur die organischen Gastkomponenten im molekularen Hohlraum der makrocyclischen Cobalt(II)- und Eisen(II)-Kom-

plexe, sondern auch noch Sauerstoff reversibel am Übergangsmetall-Ion gebunden wird.

Indem sie die sechs Methoxygruppen in **27a** durch O-CH₂-COOH-Reste ersetzen, erhielten Collet et al. ein wasserlösliches Cyclophan, das Dichlormethan und Chloroform in wäßriger Lösung wirksamer einschließt als dies **27a** in 1,1,2,2-Tetrachlorethan vermag^[182]. So beträgt die Triebkraft zur Bildung des Chloroform-Komplexes mit dem neuen Wirt in Wasser $\Delta G = -5.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($T = 300 \text{ K}$), während im organischen Lösungsmittel für den **27a** · Chloroform-Komplex nur $\Delta G = -3.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ gemessen werden.

Auch wenn also vereinzelt große Fortschritte auf dem Gebiet der Komplexierung nichtaromatischer Neutralmoleküle in wäßriger Lösung zu verzeichnen sind, so ist die Bindung dieser Gastkomponenten durch synthetische Liganden und auch durch die Cyclodextrine^[68] nach wie vor weitaus weniger untersucht und zu verstehen als die Bindung aromatischer Moleküle.

5. Komplexierung in organischer Lösung

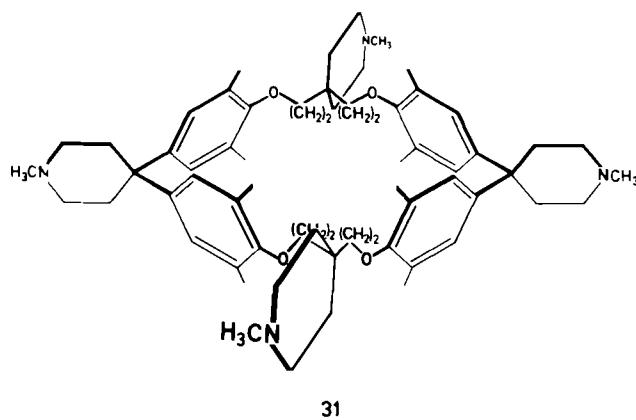
Als wir anfingen, unsere Untersuchungen auf nichtwässrige Lösungen auszudehnen^[81, 82], waren nur wenige Beispiele der Komplexierung von Neutralmolekülen durch Makrocyclen in organischen Lösungsmitteln bekannt. Obgleich die Bildung eines kristallinen Komplexes zwischen [18]Krone-6 und Acetonitril bereits 1974 von Cram et al. beschrieben wurde^[183] und im Anschluß daran zahlreiche kristalline Komplexe von Kronenethern mit CH-, NH- und OH-aciden, polaren Neutralmolekülen röntgenstrukturanalytisch charakterisiert wurden^[184, 185], sind erste thermodynamische Untersuchungen zur Komplexierungsstärke in Lösung erst in den vergangenen Jahren durchgeführt worden^[138, 186]. Als erste Arbeit zur Komplexierung unpolarer Neutralmoleküle in organischen Lösungsmitteln muß die Arbeit von Siegel und Breslow^[187] angesehen werden, die 1975 die Einschlußkomplexierung von Arenen, zum Beispiel Toluol und Anisol, sowie von Ferrocen durch Cyclodextrine in Dimethylsulfoxid (DMSO) und in Dimethylformamid (DMF) beschrieben. Von weiteren Untersuchungen mit Cyclodextrinen^[188, 189] soll vor allem die von Menger und Dulany beobachtete Komplexierung von Nitrophenolen und Indolen durch peralkylierte Cyclodextrine in Heptan erwähnt werden^[190]. Weiterhin konnte beobachtet werden, daß sich Komplexe aus Cyclophanen und Schwefelkohlenstoff oder Methylacetylen^[198a] sowie Dichlormethan^[197c] in organischen Lösungsmitteln bilden.

5.1. Komplexierung polycyclischer Arene

Wir wählten für unsere Studien die neutralen Wirtsysteme **21** und **22**, da sich diese Makrobicyclen in fast allen organischen Solventien gut lösen, und als Gäste die Arene Perylen, Pyren, Fluoranthen, Naphthalin und Durol. Über das Ausmaß der Komplexierung, das wir vor allem mit den größeren Gastkomponenten in mehreren Lösungsmitteln beobachteten, waren wir überrascht^[82]. ¹H-NMR-spektroskopisch ließ sich nachweisen, daß alle Gastmoleküle in den Hohlräumen von **21** und **22**, ähnlich wie in Abbildung 5B für Pyren gezeigt, eingelagert sind, und daß ein Wirt-

Gast-Komplex, zum Beispiel der **22**·Pyren-Komplex, in den unterschiedlichen Lösungsmitteln jeweils eine sehr ähnliche Form aufweist. Mit den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Methoden zur Bestimmung der Assoziationskonstanten haben wir die Stabilität der Komplexe über einen weiten Lösungsmittelbereich quantitativ erfaßt.

Erstaunlicherweise hat der Wirt **22** mit seinen beiden tertiären Cryptand-Amin-Stickstoffatomen ein wesentlich besseres Komplexierungsvermögen in organischen Lösungsmitteln als der Wirt **21** mit den beiden Amidgruppen in der Hohlraumperipherie. Tabelle 7 enthält die Assoziationskonstanten der Perylen-Komplexe der Werte **21**, **22** und **31** in Methanol ($T=303$ K). Während die freie Bildungsenthalpie (ΔG) des **22**·Perylen-Komplexes -7.0 kcal mol $^{-1}$ beträgt, ist die Komplexierung durch den Wirt **21** um 3.2 kcal mol $^{-1}$ weniger günstig und damit nur genau so stark wie mit dem makromonocyclischen Wirt **31**.



CPK-Modellbetrachtungen liefern keine Hinweise auf gravierend unterschiedliche räumliche Formen der beiden sphärischen Werte **21** und **22**. Wir erklären den in allen organischen Lösungsmitteln auftretenden großen Unterschied im Komplexierungsvermögen beider Werte weniger durch unterschiedliche Formen als durch die starke, für die Bindung des Gastes ungünstige Solvation der beiden Amidgruppen in der Hohlraumperipherie von **21**. Wir haben mittlerweile noch mehr experimentelle Hinweise darauf erhalten, daß insbesonders Amidgruppen an Wirt oder Gast die Komplexierungsstärke in wäßrigen und organischen Lösungen herabsetzen, wenn ihre energetisch günstige Solvation im Komplex gegenüber der Solvation in der freien Komponente verringert wird und der Verlust an Solvationsenergie nicht durch neue bindende Wechselwirkungen im Komplex kompensiert wird^[192].

Tabelle 7. K_a und $-\Delta G$ der 1:1-Komplexe der Werte **21**, **22** und **31** mit Perylen in Methanol ($T=303$ K).

Wirt	K_a [L mol^{-1}]	$-\Delta G$ [kcal mol $^{-1}$]
22	1.1×10^5	7.0
21	5.6×10^2	3.8
31	8.4×10^2	4.0

Die Komplementarität zwischen Wirt und Aren-Gast ist erwartungsgemäß auch in organischen Lösungsmitteln entscheidend für die Stärke der Komplexierung. In allen Lö-

sungsmitteln wurde die in Tabelle 8 für Methanol gezeigte Reihenfolge für die Stabilität der Arenkomplexe gefunden; die gleiche Reihenfolge ließ sich auch mit dem Wirt **20** in wäßriger Lösung nachweisen (Tabelle 2). Die Triebkraft zur Komplexierung in organischen Lösungsmitteln ist stark enthalpischer Natur. Für den **22**·Perylen-Komplex in Ethanol ergaben sich der enthalpische und der entropische Beitrag zu ΔG als $\Delta H = -10.7$ kcal mol $^{-1}$ bzw. $\Delta S_{303\text{K}} = -13.4$ cal mol $^{-1}$ K $^{-1}$.

Tabelle 8. K_a und $-\Delta G$ der 1:1-Komplexe des Wirts **22** mit Arenen in Methanol ($T=303$ K).

Gast	K_a [L mol^{-1}]	$-\Delta G$ [kcal mol $^{-1}$]
Perylen	1.1×10^5	7.0
Fluoranthen	7.2×10^4	6.7
Pyren	4.4×10^4	6.4
Naphthalin	1.2×10^2	2.9
Durol	27	2.0

Wir fanden, daß Arene in vielen organischen Lösungsmitteln komplexiert werden können. Die Bindung ist jedoch in jedem Fall beträchtlich schwächer als in wäßriger Lösung^[82, 137]. Beeindruckend ist die starke Abhängigkeit der Komplexierungsstärke vom Lösungsmittel, wie Tabelle 9 am Beispiel des **22**·Pyren-Komplexes zeigt. Die Triebkraft zur Komplexbildung nimmt beim Übergang von Methanol zu Schwefelkohlenstoff von $\Delta G = -6.4$ kcal mol $^{-1}$ auf $\Delta G = -1.3$ kcal mol $^{-1}$ ab. Die Komplexierung ist am stärksten in Alkoholen. Schwächere, jedoch durchaus beträchtliche Komplexierung wurde in den dipolar-aprotischen Lösungsmitteln Aceton, DMSO, DMF und THF gefunden. Die Bindung ist am schwächsten in Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff, doch bleibt es beachtlich, daß Arene wie Perylen, Pyren oder Fluoranthen in einem aromatischen Lösungsmittel wie Benzol überhaupt komplexiert werden. Für alle Komplexe der Werte **21**, **22** und **31** mit den in Tabelle 8 genannten Arenen wurde die in Tabelle 9 angegebene Reihenfolge für die Lösungsmittelabhängigkeit der Bindungsstärke gefunden.

Tabelle 9. K_a und $-\Delta G$ des **22**·Pyren-Komplexes in mehreren organischen Lösungsmitteln ($T=303$ K).

Lösungsmittel	K_a [L mol^{-1}]	$-\Delta G$ [kcal mol $^{-1}$]
Methanol	4.4×10^4	6.4
Ethanol	2.5×10^4	6.1
Aceton	1.2×10^3	4.3
Dimethylsulfoxid	6.9×10^2	3.9
Dimethylformamid	1.2×10^2	2.9
Tetrahydrofuran	84	2.7
Chloroform	43	2.3
Benzol	12	1.5
Schwefelkohlenstoff	9	1.3

Da der **22**·Pyren-Komplex in allen Lösungsmitteln laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine sehr ähnliche Form hat (Abb. 5B), kann der große Unterschied der Bindungsstärke beim Wechsel von Methanol zu Schwefelkohlenstoff nicht durch unterschiedliche van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast im Komplex in den jeweiligen Lösungen bedingt sein. Die Unterschiede in der Komplexsta-

bilität müssen vielmehr auf Solvations-Phänomenen beruhen. So lassen sich die Werte für die freie Bildungsenthalpie der **22** · Pyren-Komplexe in Tabelle 9 gut mit empirischen Polaritätsparametern für die Lösungsmittel korrelieren; eine solche Korrelation mit dem Dimroth-Reichardt-Parameter E_T ist in Abbildung 10 gezeigt^[193].

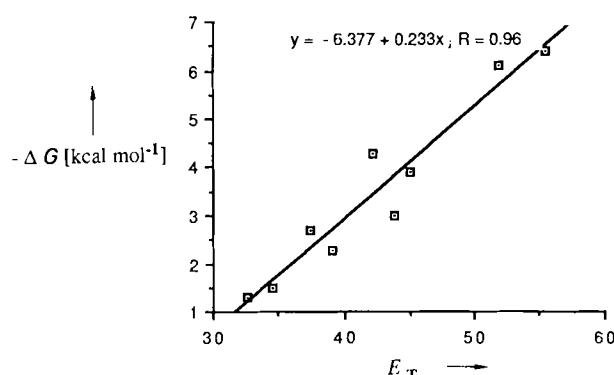


Abb. 10. Freie Komplexbildungsenthalpien $-\Delta G$ (kcal mol⁻¹) des **22** · Pyren-Komplexes in mehreren organischen Lösungsmitteln (siehe Tabelle 9), aufgetragen gegen den empirischen Polaritätsparameter E_T [193] dieser Lösungsmittel.

Zur Erklärung der beobachteten Abstufung auf molekularer Basis müssen mehrere Faktoren diskutiert werden: die Kohäsionskräfte des Lösungsmittels und die Solvataion des Wirtes, des Gastes und des Wirt-Gast-Komplexes. Unterschiede in der externen Solvataion des Komplexes gegenüber derjenigen des freien Wirts in den betrachteten Medien sollten nicht von großer Bedeutung sein, da der eingeschlossene Gast keine solvationsempfindlichen funktionellen Gruppen hat, die im Komplex aus dem Hohlraum ragen. Die beobachtete Abstufung lässt sich auch nicht mit dem Verlust der Solvationswärme des Gastes bei dessen Einlagerung in den Hohlraum erklären. Wir erhielten keine signifikanten Korrelationen zwischen den gemessenen Solvationswärmen von Benzol in den neun Lösungsmitteln^[194] und den ΔG -Werten in Tabelle 9.

Unterschiedliche Desolvatations-Entropien beim Eintreten des solvatisierten Gastes in die solvatierte, völlig präorganisierte Hohlraum-Bindungsstelle des Wirts sollten dagegen einen größeren Beitrag zur beobachteten Abstufung der Komplexstabilität in den verschiedenen Lösungsmitteln liefern. In den protischen (alkoholischen) Lösungsmitteln kann, in abgeschwächter Form, ein günstiger Lösungsmittelbeitrag zur Komplexierung ähnlich dem hydrophoben Effekt in Wasser angenommen werden.

Die Lösungsmittel Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff, in denen die schwächste Bindung gefunden wurde, können als schwache, jedoch in großem Überschuss vorhandene Konkurrenten des Gastes um die Bindungsstelle angesehen werden, da es Hinweise auf deren günstige Wechselwirkungen mit der Bindungsstelle des Wirts gibt. Cram et al. haben unabhängig eine hohe Affinität des Schwefelkohlenstoffs für unpolare Hohlräume gefunden^[195a]. Die spezifischen Verschiebungen („aromatic solvent induced shifts“, ASIS)^[55a,b], welche für die ¹H-NMR-Signale von **22** in Benzol beobachtet wurden, lassen auf Wechselwirkungen der Benzolmoleküle mit der Hohlraum-Bindungsstelle schließen^[82]. Ein im Hohlraum einge-

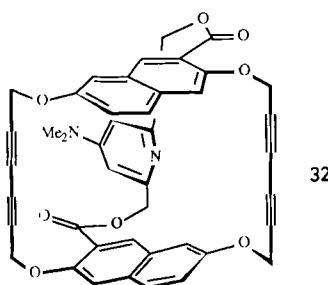
lagertes Chloroform-Molekül kann eine N···H-CCl₃-Wasserstoffbrücke zu den Cryptand-Stickstoffatomen von **22** bilden.

Inwieweit ein Lösungsmittelmolekül als Konkurrent um eine Hohlraum-Bindungsstelle wirken kann, hängt aber auch beträchtlich von den Kohäsionskräften des Lösungsmittels ab. Diese Kräfte bestimmen die Energie, die dazu benötigt wird, ein Lösungsmittelmolekül aus dem Lösungsmittelverband zur Solvataion in den Hohlraum von **22** zu überführen. Wir fanden signifikante Korrelationen zwischen unseren ΔG -Werten für die **22** · Pyren- und **22** · Perylen-Komplexe in den verschiedenen Lösungsmitteln und der molaren Verdampfungswärme ΔH_{vap} [kcal mol⁻¹], die uns als Maß für die Kohäsionskräfte der Lösungsmittel diente^[195]. Diese Korrelationen zeigen, daß ein Teil der Abnahme der freien Komplexbindungsenergie beim Übergang von Alkoholen zu dipolar-aprotischen Lösungsmitteln und weiter zu Benzol und Schwefelkohlenstoff dadurch bedingt ist, daß in dieser Reihenfolge die molare Verdampfungswärme ΔH_{vap} abnimmt und es somit zunehmend günstiger wird, ein Lösungsmittelmolekül aus dem Lösungsmittelverband in den Hohlraum zu dessen Solvataion zu überführen. In dieser Reihenfolge kann somit das Lösungsmittelmolekül wirksamer um die Hohlraum-Bindungsstelle mit dem Substrat konkurrieren. Demnach lässt sich die Stabilität von Wirt-Gast-Komplexen durch Computer-Modellstudien nur dann erfolgreich voraussagen, wenn Beiträge von Solvationsprozessen zur freien Komplexbildungsenthalpie im jeweiligen Lösungsmittel berücksichtigt werden.

Auch nach unseren Arbeiten mit Arenen sowie den Untersuchungen von Collet et al.^[197, 170] zur Komplexierung halogenierter Methane und erstmals auch eines Alkans (Isobutan^[191]) durch Wirte wie **27a** und **27b** bleibt der in organischen Lösungsmitteln stattfindende Einschluß von Neutralmolekülen in unpolaren Hohlräumen noch weitgehend unerforscht. Fortschritte auf diesem Gebiet sollten vor allem für die Entwicklung bioorganischer, enzymähnlicher Katalysatoren, die ihre Substrate vor den eigentlichen Reaktionsschritten komplexieren, von Bedeutung sein. Obgleich Enzyme ihre Substrate zumeist aus wässriger Umgebung entnehmen und komplexieren, verlaufen die katalytischen Schritte am aktiven Zentrum in weitgehend wasserfreiem Milieu. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, daß ein wesentlicher Teil der hohen Reaktionsbeschleunigung in der enzymatischen Katalyse sich auf dieser Basis erklären läßt: Die enzymatischen Reaktionen finden an aktiven Zentren eher dipolar-aprotischer Natur und nicht im protischen Lösungsmittel Wasser statt, in welchem Solvationsprozesse zu energiereichen Übergangszuständen führen können^[196–198]. Die vollständige Abschirmung der aktiven Zentren bioorganischer, enzymähnlicher Katalysatoren vom Lösungsmittel Wasser kann die Synthese sehr komplexer Moleküle erfordern. Eine einfachere Alternative scheint uns die Entwicklung von Wirkkomponenten zu sein, welche ihre Substrate in den für die Katalyse besser geeigneten dipolar-aprotischen Lösungsmitteln zu binden vermögen.

Über die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zu nichtmakrocyclischen, spaltförmigen Rezeptoren gelang Rebek et al.^[140b, 199] in den letzten Jahren die stöchiometrische Komplexierung von Heteroarenen, zum Beispiel Py-

razin, Chinoxalin, Phenazin, Pyridin, Purin und 9-Ethyladenin^[199b]. Auch mit Cyclophanen ließ sich demonstrieren, daß Wasserstoffbrückenbindungen selektive molekulare Komplexierung ermöglichen^[85, 200]. Whitlock et al.^[85] konnten sowohl in Lösung als auch im Kristall den bevorzugten Einschluß von *p*-Nitrophenol ($K_a = 3 \times 10^3$ L mol⁻¹) sowie von *p*-Hydroxybenzonitril ($K_a = 1.1 \times 10^3$ L mol⁻¹) im völlig präorganisierten Hohlraum von **32** nachweisen, wobei sich eine feste Wasserstoffbrücke zwischen dem Pyridinrest des Wirts und der phenolischen Hydroxygruppe des Gastes in der desolvatisierten Hohlraum-Bindungsstelle bildet. Whitlock et al. fanden, daß vergleichbare Gastkomponenten ohne Wasserstoffbrücken-Donorzentrum durch **32** nicht komplexiert werden. Interessanterweise wird auch bei der Komplexierung der Gäste, die zur Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung fähig sind und in den Hohlraum passen, beträchtliche Selektivität gefunden, die mit einer günstigen Relation der pK_a -Werte von Wirt und Gast erklärt wird.



5.2. Elektronen-Donor-Acceptor-Wechselwirkungen in Wirt-Gast-Komplexen

In den letzten Jahrzehnten ist die Bedeutung von Elektronen-Donor-Acceptor(EDA)-Wechselwirkungen^[201–205] für die selektive Komplexierung in biologischen Systemen^[206, 207] und auch in synthetischen Wirt-Gast-Komplexen^[50e, 208, 209] in zunehmendem Maße erkannt worden. Diese schwachen intermolekularen Kräfte, deren wichtigste Komponenten elektrostatische Wechselwirkungen, Polarisations- und Charge-Transfer-Wechselwirkungen sowie Dispersionskräfte sind^[201, 202], haben weiterhin herausragende Bedeutung bei der chromatographischen Racematspaltung an vielen chiralen Phasen, insbesondere den Pirkle-Phasen^[210]. Um die Bedeutung dieser Wechselwirkungen in unseren Komplexen zu erkennen, untersuchten wir in Methanol die Komplexbildung zwischen dem Wirt **18** und 2,6-disubstituierten Naphthalin-Derivaten, zum Beispiel **33a–i** (Tabelle 10)^[136]. Der bevorzugte pseudoaxiale Einschluß dieser Gastkomponenten im Hohlraum von **18** ermöglicht wirksame π - π -Wechselwirkungen im Komplex. Dies ist aus der computergraphischen Darstellung der Vorzugslage von 2,6-Naphthalindicarbonitril **33i** im Hohlraum der Bis(*N*-methylpiperidin)-Vorstufe zu **18** (Abb. 9B) ersichtlich.

Bindungsstudien ergaben, daß die elektronenarmen Gastmoleküle **33g–i**, die zwei Acceptor-Substituenten enthalten, stabilere Komplexe bilden als die elektronenreichen Derivate **33a–c** und daß die Stabilität der Komplexe von **18** mit den Donor-Acceptor-substituierten Komponenten **33d–f** dazwischen liegt (Tabelle 10). Die Unter-

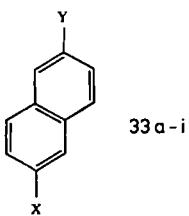


Tabelle 10. K_a und $-\Delta G$ der 1:1-Komplexe des Wirts **18** mit den Naphthalin-Derivaten **33a–i** in $[D_6]$ Methanol ($T = 303$ K).

Gast	X	Y	K_a [L mol ⁻¹]	$-\Delta G$ [kcal mol ⁻¹]
<i>a) Donor-Donor-Gäste:</i>				
33a	OH	OH	24	1.91
33b	NH ₂	NH ₂	33	2.11
33c	OCH ₃	OCH ₃	47	2.32
<i>b) Donor-Acceptor-Gäste:</i>				
33d	NH ₂	NO ₂	102	2.78
33e	OCH ₃	NO ₂	109	2.82
33f	OCH ₃	CN	117	2.87
<i>c) Acceptor-Acceptor-Gäste:</i>				
33g	COOCH ₃	COOCH ₃	188	3.15
33h	NO ₂	NO ₂	213	3.23
33i	CN	CN	277	3.39

schiede in ΔG (bis zu 1.48 kcal mol⁻¹)^[136], welche über ¹H-NMR-Titrationen (Abb. 4) bestimmt wurden, röhren von einem wesentlichen Beitrag intermolekularer EDA-Wechselwirkungen her. Wir betrachten **18** mit den vier alkylsubstituierten Anisol-Einheiten als einen Donor-Wirt, der aufgrund von EDA-Wechselwirkungen mit den Acceptor-Gastmolekülen **33g–i** die stabilsten Komplexe bildet. Der hauptsächliche Beitrag anziehender Wechselwirkungen zur Komplexstabilität zeigt sich in den zu $\Delta H = -7.6$ kcal mol⁻¹ und $\Delta S_{303\text{K}} = -14.1$ cal mol⁻¹ K⁻¹ bestimmten enthalpischen und entropischen Beiträgen zur freien Komplexbildungsenergie des **18–33i**-Komplexes in Methanol.

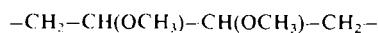
Nach neueren Erkenntnissen spielen EDA-Wechselwirkungen generell in den Komplexen unserer Wirkkomponenten mit aromatischen Gastkomponenten eine beträchtliche Rolle. Die in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (Wasser, Methanol, DMSO, Cyclohexan)^[211] beobachtete besondere Stabilität der Komplexe von elektronenreichen Wirtsen wie **11–20** mit elektronenarmen Gastkomponenten ist vor allem auf zusätzliche elektrostatische Wechselwirkungen und Polarisationswechselwirkungen zwischen den Bindungspartnern zurückzuführen. Da das Ionisationspotential der alkylsubstituierten Anisol-Einheiten unserer Wirtsen vermutlich zu hoch ist, kamen Charge-Transfer-Wechselwirkungen^[204] in den bisher bekannten Komplexen selbst sehr guter Aczeptoren (*p*-Benzochinon, *p*-Benzoldicarbonitril, *p*-Dinitrobenzol) nicht zum Zuge.

6. Chirale Erkennung in diastereomeren Wirt-Gast-Komplexen in wäßriger Lösung

Mit zunehmendem Verständnis der Komplexierung in wäßriger Lösung war es der naheliegende nächste Schritt, optisch aktive Wirtsen zur chiralen Erkennung in diastereomeren Wirt-Gast-Komplexen in wäßriger Lösung zu entwickeln. Makrocyclen mit asymmetrischen Bindungsstel-

len in freier oder polymergebundener Form könnten zur Trennung racemischer Gastkomponenten durch chromatographische Verfahren und durch Transport- oder Extraktionsverfahren genutzt werden. Eine weitere, faszinierende Perspektive dieser Entwicklungen ist die Möglichkeit der asymmetrischen Synthese und Katalyse via supramolekulare Komplexierung.

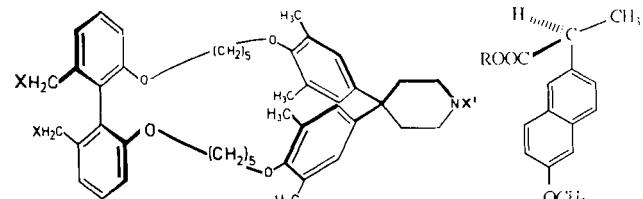
Seit *Wuill* und *Gaeta*^[212] sowie *Cram* et al.^[213] vor etwa fünfzehn Jahren die ersten chiralen Kronenether synthetisierten, wurde eine große Vielfalt optisch aktiver makrocyclischer Polyether zur Racematspaltung kationischer Gastkomponenten in organischen Lösungsmitteln eingesetzt^[30, 31, 33a, 47b, 214, 215]. Die chirale Erkennung nichtkationischer, racemischer Gastkomponenten in Komplexen makrocyclischer Wirtsysteme war bis vor kurzem auf die freien oder polymergebundenen Cyclodextrine beschränkt^[19a, 216, 217]. In den letzten Jahren sind erste Arbeiten über die Bildung diastereomerer Komplexe zwischen synthetischen Wirten^[218–220] und nichtkationischen Gästen in wässrigen oder organischen Lösungen erschienen. So ersetzten *Koga* et al. die Alkanbrücken in **4** durch zwei von L-Weinsäure abgeleitete Brücken



und fanden, daß der so erhaltene Wirt in saurer, wässriger Lösung diastereomere Komplexe mit racemischen Gästen wie Mandelsäure und Atrolactinsäure bildet^[218]. *Collet* et al. beobachteten in Chloroform die Bildung diastereomerer Einschlußkomplexe aus einem **27a** analogen, optisch aktiven Wirtsystem und (*R,S*)-Bromfluoriodmethan^[219].

Wir hatten als erste chirale Zielverbindung den Biphenyl-Makrocyclus **35** gewählt^[221]. **35** sollte durch die Kombination von unpolarer Hohlraum-Bindung mit Ionenpaar-Wechselwirkungen und sterischen Wechselwirkungen unterschiedlich stabile diastereomere Komplexe mit aromatischen α -Aminosäuren und Arylpropionsäuren bilden, z. B. mit Naproxen **36**, einem Inhibitor des für die Prostaglandin-Biosynthese essentiellen Enzyms Cyclooxygenase. Wie Untersuchungen mit **34** in schwach saurer, wässriger Lösung jedoch ergaben, hat der Biphenyl-Makrocyclus, entgegen den auf CPK-Modellbetrachtungen beruhenden Voraussagen, keine wirksame Bindungsstelle für aromatische Gastsysteme. Das fehlende Komplexierungsvermögen wurde anhand von Kraftfeldrechnungen damit erklärt, daß die Biphenyl-Einheit in **34** im Gegensatz zur Diphenylmethan-Einheit die makrocyclische Hohlraum-Bindungsstelle nicht genügend aufweitet: Der Abstand zwischen den Sauerstoffatomen (in freier Form) beträgt 4.10 Å bzw. 8.91 Å. Zusätzlich zeigten computergraphische Darstellungen einer MM2-optimierten Struktur^[175] von **34**, daß der Makrocyclus eine stark helical verdrillte Form bevorzugt, in der eine etwaige Bindungsstelle noch weiter eingeengt ist. Aus CPK-Modellbetrachtungen ging diese Verdrillung nicht hervor^[172]. Die helicale Konformation von **34** ermöglicht spezifisch eine maximale Anzahl energetisch günstiger, antiperiplanarer Torsionswinkel in den Alkantketten, welche die beiden sehr unterschiedlich aufweitenden aromatischen Spacer verbrücken, und scheint dadurch bevorzugt zu sein.

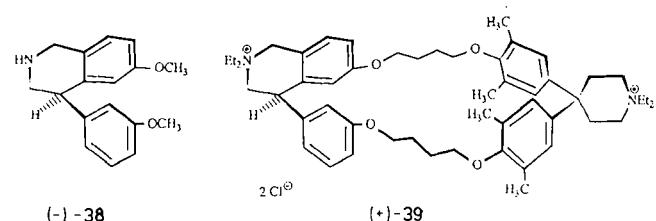
Kraftfeldrechnungen deuten an, daß der kritische Abstand zwischen den beiden Sauerstoffatomen im 4-Phenyl-



34, X = NMe₂, X' = Me
35, X = NMe₃⁺Cl⁻, X' = Me₂⁺Cl⁻

36, R = H
37, R = CH₃

1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-Derivat **38** wesentlich größer und somit günstiger sein sollte als in der Biphenyl-Einheit von **34**^[172]. Aus (–)-**38** stellten wir daraufhin den optisch aktiven Wirt (+)-**39** her^[222, 223], dessen Komplexierungsvermögen die Prognosen bestätigte. In Wasser/Methanol (60:40) bindet (+)-**39** bevorzugt 2,6-disubstituierte Naphthaline, die eine pseudo-axiale Lage im Hohlraum einnehmen. In der Wirkkonformation, welche zur Komplexierung am besten geeignet, nicht jedoch energetisch am günstigsten ist, beträgt der O···O-Abstand am chiralen Spacer 7.58 Å^[172]. Durch ¹H-NMR-Spektroskopie konnten wir eindeutig die Bildung diastereomerer Komplexe aus (+)-**39** und (*R,S*)-Naproxen **36** sowie dessen Methylester (*R,S*)-**37** in Wasser/Methanol (60:40) nachweisen.



Neben dem Nachweis der Bildung diastereomerer Komplexe durch **39** in wässriger Lösung haben diese Arbeiten einen Weg zur gezielten Entwicklung von Wirtsystemen aufgezeigt^[172]. Aromatische Bausteine, vor allem solche mit mehreren, energetisch günstigen Konformationen, können mit Kraftfeldrechnungen auf ihre Eignung als Hohlraumwände für makrocyclische Werte hin überprüft werden. Dabei ist der O···O-Abstand der aromatischen Spacer entscheidend für das Komplexierungsvermögen der Makrocyclen. Die weit geöffnete Diphenylmethan-Einheit **7** kann als Standard herangezogen werden, um zu prüfen, ob andere Bausteine Hohlräume für flache Gastkomponenten bilden können^[54c, 224]. Es kann vorausgesagt werden, daß ein Wirt immer dann Arene und flache Aromaten komplexiert, wenn eine achirale oder chirale aromatische Spacer-Einheit (O···O \geq 6.5 Å) und eine Diphenylmethan-Einheit (O···O \approx 9 Å) über geeignet lange Ketten miteinander verbrückt werden.

Die Computer-Modellstudien haben nicht nur ästhetische Abbildungen unserer Makrocyclen geliefert, sondern auch zum Verständnis der Prinzipien molekularer Komplexierung beigetragen^[172]. Die beobachtete Komplexbildung konnte im Computermodell („Einlagerungsexperimente“) sehr schön nachgeahmt werden. Etliche auf ¹H-NMR-spektroskopischen Befunden basierende Postulate bezüglich der Struktur unserer Komplexe, zum Beispiel der pseudo-axiale Hohlraum-Einschluß 2,6-disubstituierter

Naphthaline (Abb. 9B), konnten weiter gestützt werden. Der große Einfluß der Alkanbrücken auf die räumlichen Strukturen der Makrocyclen wurde klarer erkannt. Da Computer und hochentwickelte Graphik-Programme mittlerweile fast zu den preiswertesten Instrumenten des Chemikers gehören, ist es unschwer vorherzusagen, daß dem Computer-Design bei der Entwicklung von synthetischen chiralen und achiralen Rezeptoren und Katalysatoren in Zukunft eine sehr große Bedeutung zukommen wird.

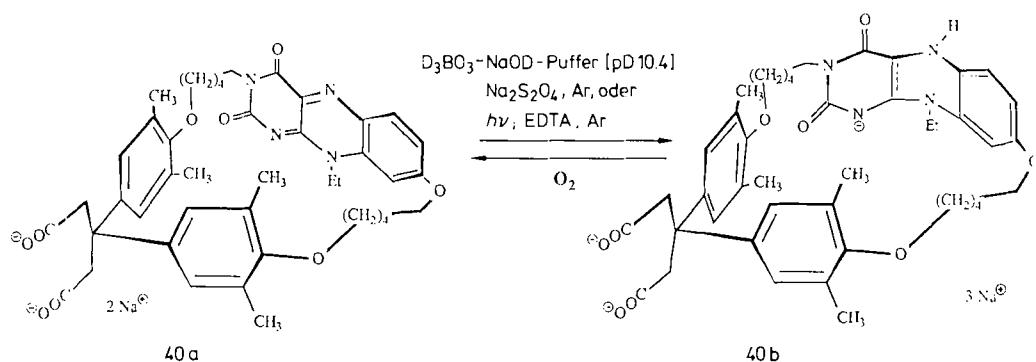
7. Cyclophane als Enzymmodelle: Von der Komplexierung zur Katalyse

Schon sehr schnell nach seinen ersten fundamentalen Studien zur molekularen Komplexierung durch Cyclodextrine hat sich *Cramer* den enzymanalogen katalytischen Eigenschaften dieser Systeme zugewendet^[7,8]. Damit war der Grundstein für die stimulierenden und wegweisenden Untersuchungen zum Modellcharakter der Cyclodextrine für enzymatische Systeme gelegt, die *Cramer*^[8c] selbst sowie in der Folge vor allem die Arbeitskreise von *Bender*^[9], *Breslow*^[10] und *Tabushi*^[11] durchführten. Diese sowie die eleganten Arbeiten in den siebziger Jahren – insbesonders aus den Arbeitskreisen von *Cram*^[50], *Lehn*^[49], *Murakami*^[53] und *Kellogg*^[39] – zur Katalyse in synthetischen supramolekularen Komplexen haben der gezielten Entwicklung *bioorganischer Katalysatoren* eine derartige Faszination vermittelt, daß eine weiterhin steigende Zahl von Chemikern sich diesen wichtigen Forschungen widmet (bioorganische Katalysatoren zeichnen sich dadurch aus, daß sie analog den Enzymen ihre Substrate in einem vorgelagerten Schritt in einer molekularen Bindungsstelle komplexieren). Auf die oftmals sehr originellen Arbeiten dieser Forscher, die in zunehmendem Maße Cyclophane als Werte mit Bindungsstellen für Neutralmoleküle untersuchten^[11b, 43a, 52c, 53, 144a, 176, 218b, 225–228], kann hier nicht näher eingegangen werden^[35, 45a, 103b, 180c, 229–237]. Es sollen nur kurz eigene erste Arbeiten zur molekularen Katalyse erörtert werden^[74, 238, 239].

Mit wasserlöslichen Makrocyclen, in denen Coenzym-Modelle als katalytisch aktive Gruppen in definierter Weise an einer Hohlraum-Bindungsstelle angebracht sind^[10, 11c], untersuchen wir zur Zeit, inwieweit Coenzyme durch die spezifische Umgebung einer unpolaren Substrat-Bindungsstelle aktiviert werden und welchen Einfluß Coenzyme auf die Substratbindung haben können^[74]. Ein beträchtlicher Einfluß des Coenzymes auf die Stärke der Substratbindung kann vor allem für Flavoenzyme erwartet

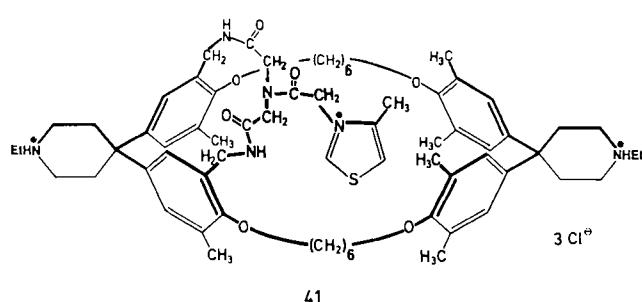
werden, in deren aktiven Zentren die Coenzyme FMN (Flavinmononucleotid) oder FAD (Flavinadenindinucleotid) zumeist sehr fest und in manchen Fällen sogar kovalent gebunden sind^[240]. Wir haben deshalb den Flavin-Wirt **40a** hergestellt^[74], dessen Bindungsstelle entscheidend durch einen Isoalloxazin-Rest als Hohlraumwand beeinflußt wird. Wir konnten den Flavin-Wirt **40a** in wäßrigem alkalischen Boratpuffer (pH = 10) unter Argon sehr leicht und quantitativ zum Wirt **40b** mit Dihydroisoalloxazin-Hohlraumwand reduzieren. Durch Einleiten von Sauerstoff in die Lösung wird der oxidierte Flavin-Wirt **40a** quantitativ zurückerhalten. Das Gleichgewicht **40a** \rightleftharpoons **40b** ist über eine große Zahl von Redox-Cyclen hinweg völlig reversibel, wobei die Molekülstruktur des Makrocyclus nicht verändert wird.

Die Form der Hohlraum-Bindungsstelle des Wirtsystems **40a/b** hängt stark vom Oxidationszustand des Flavins ab. Die oxidierte Isoalloxazin-Einheit in **40a** ist planar, die 2c^o-reduzierte Dihydroisoalloxazin-Einheit in **40b** ist jedoch, wie in der Formel angedeutet, gewinkelt. Für den Winkel um die beiden zentralen Stickstoffatome N-5 und N-10 von Dihydroisoalloxazin-Derivaten wurden in Röntgenstrukturanalysen Werte um 30° gefunden^[240]. Erwartungsgemäß beeinflußt die unterschiedliche Form der tricyclischen Einheit auch die Bindungseigenschaften der beiden Macrocyclen. **40a** und **40b** bilden in wäßriger Lösung Komplexe mit 2,6-disubstituierten Naphthalin-Derivaten ($K_a \approx 100-500 \text{ L mol}^{-1}$), wobei der Gast im Hohlraum von **40a** eher coplanar zum flachen Isoalloxazin-Teil orientiert ist und im Hohlraum von **40b** eine ähnliche Lage wie in den Hohlräumen der Bis(diphenylmethan)-Werte, zum Beispiel **18**, einnimmt. Unterschiede in der Stabilität der Komplexe mit **40a** und **40b** lassen sich sowohl auf Unterschiede in der Ladung und der Form des Hohlraums als auch auf Elektronen-Donor-Acceptor-Wechselwirkungen zurückführen. Die letztgenannten Kräfte führen zu einer ausgeprägt redoxabhängigen Komplexierung von acceptorsubstituierten Gastkomponenten. So kommt es zu einer signifikanten Komplexierung von 2,6-Naphthalindicarbonitril nur durch den reduzierten Wirt **40b**, nicht aber durch den oxidierten Wirt **40a**, was mit der günstigen elektronischen Komplementarität zwischen dem Acceptor-Gast und dem elektronenreichen reduzierten Wirt **40b** sowie der Abstoßung zwischen dem Gast und der Isoalloxazin-Einheit in **40a** erklärt werden kann. Nachdem die molekulare Komplexierung nachgewiesen wurde, untersuchen wir jetzt die durch Flavine katalysierten Redoxprozesse^[241, 242] in den Komplexen des Wirtsystems **40a/b**.



Als vorteilhaft für die Weiterentwicklung der von uns synthetisierten Tetraoxa[n.1.n.1]paracyclophan-Wirtmoleküle zu bioorganischen Katalysatoren erweist sich zunehmend deren einfache und gezielte Funktionalisierung, insbesonders an den aromatischen Ringen^[238, 239, 243].

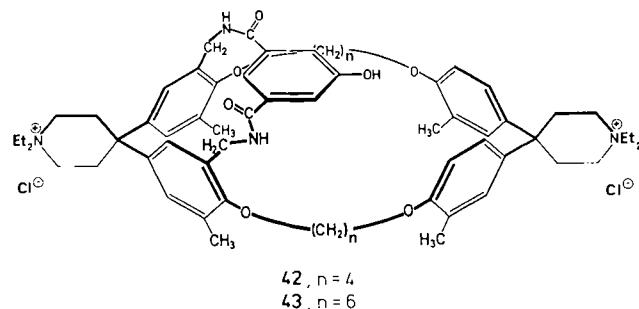
Um den Einfluß einer makrocyclischen unpolaren Hohlraum-Bindungsstelle auf die Aktivität von Thiazolium-Ionen bei der Benzoinkondensation zu untersuchen^[244] und um eine Katalyse durch entropisch günstige räumliche Nähe und Orientierung von Katalysator und Substraten zu bewirken^[66a], stellten wir das Thiazolium-Derivat **41** her^[238, 245]. In diesem makrobicyclischen System ist ein Thiazoliumring in günstiger Lage zu einer Hohlraum-Bindungsstelle für zwei Benzaldehydmoleküle, die zu Benzoin reagieren, angebracht.



Der Makrobicyclus **41** ist ein komplettes Modellsystem für Thiaminpyrophosphat-abhängige Enzyme. In protischen Lösungsmitteln, in denen es zur Komplexierung von Benzaldehyd kommt, ist **41** ein besserer Turnover-Katalysator ($k_{cat} = 1.1 \text{ min}^{-1}$ in Methanol, $[\text{Et}_3\text{N}] = 160 \text{ mmol L}^{-1}$, $[\text{Et}_4\text{N}^+\text{Cl}^-] = 100 \text{ mmol L}^{-1}$, $T = 35^\circ\text{C}$) für die Benzoinkondensation als die ebenfalls untersuchten Thiazolium-Derivate, die nicht mit einer Hohlraum-Bindungsstelle verknüpft sind. Die beobachtete Sättigungskinetik ließ sich am besten im Sinne einer 1:2-Michaelis-Menten-Komplexbildung auswerten. In Methanol als Lösungsmittel liegt das Gleichgewicht der Benzoinkondensation weit auf der Seite des Benzoins, das bei der durch **41** beschleunigten Reaktion in 93% Ausbeute isoliert werden konnte. In DMSO liegt das Gleichgewicht weniger stark auf der Seite des Benzoins, und bei Reaktionen, die von reinem Benzoin ausgingen, konnten wir in diesem Lösungsmittel Benzaldehyd isolieren. Es war eindeutig möglich, eine Aktivierung des Thiazolium-Rings durch die gegenüber Wasser unpolare Bindungsstelle von **41** nachzuweisen^[238, 244]. Wir beobachteten einen großen Einfluß des Hohlraums auf den H/D-Austausch^[246, 247]. An C-2 des Thiazoliumrings von **41** ist er bedeutend schneller als an C-2 der Thiazolium-Derivate ohne makrocyclische Bindungsstelle. Dies kann mit einem Mikropolaritätseffekt des Hohlraums von **41** auf die Acidität des Thiazolium-Protons H-2 erklärt werden. Somit besteht einer der Vorteile von **41** für katalytische Reaktionen darin, daß bei vorgegebenem pH ein höherer Anteil an reaktivem Ylid vorliegt als bei den Vergleichsverbindungen.

Wie viele andere^[8-11, 49, 50f, 52, 53, 103b, 226, 228c, 229-231, 234-237] haben auch wir uns der Entwicklung künstlicher Hydrolasen zugewendet^[239]. Wesentlich für die Katalyse durch die recht gut untersuchten natürlichen Proteasen^[66a], zum Beispiel Serin-Proteasen, Thiol-Proteasen oder Aspartyl-Pro-

teasen, ist die spezifische Anordnung funktioneller Gruppen, die isoliert betrachtet nicht oder nur schwach katalytisch aktiv sind. Erst das Zusammenspiel der zum Substrat hin konvergierenden Gruppen im aktiven Zentrum des Enzyms führt zu katalytischen Prozessen wie Stabilisierung von Übergangszuständen, allgemeiner Säure/Base-Katalyse sowie nucleophiler und elektrophiler Katalyse^[66a, 248]. Synthetische Systeme zu erzeugen, die auf ähnliche Weise katalytisch wirksam sind, ist gegenwärtig ein attraktives Ziel vieler Arbeitsgruppen.



Auf dem Wege zu synthetischen Hydrolasen haben wir die Makrobicyclen **42** und **43** hergestellt^[239], die eine in definierter Weise über der Bindungsstelle angebrachte phenolische OH-Gruppe als bei physiologischem pH wirksames Nucleophil enthalten. Der Vergleich beider Systeme lieferte uns ein sehr schönes Beispiel für das Konzept der produktiven versus nichtproduktiven Bindung als Möglichkeit zur Erzeugung von Selektivität in enzymatischen Systemen^[249]. Beide Makrobicyclen komplexieren Naphthalin-Derivate ähnlich wirksam. Mit 4-Nitro-1-naphthylacetat als Substrat wurde jedoch ein sehr großer Unterschied in dem durch **42** und **43** beschleunigten Transacylierungsschritt gefunden. In wäßrigem Phosphatpuffer bei pH 8.0 ($T = 20^\circ\text{C}$; $[\text{Wirt}] = 5.0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$; $[\text{Substrat}] = 2.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) wurde für die Transacylierung durch **42** nur eine 14fache Beschleunigung ($k_{obs} = 2.43 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) gegenüber der Hydrolyse in reinem Puffer gemessen. In Gegenwart des Wirtes **43** ($k_{obs} = 3.21 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$) wurde die Transacylierung dagegen um das 178fache beschleunigt. Für den Acyl-Transfer in Gegenwart von **43** wird Sättigungskinetik beobachtet, während die Reaktion in Gegenwart von **42** strikt nach zweiter Ordnung abläuft. Nur im Wirt **43** ist eine günstige Annäherung zwischen der phenolischen Hydroxygruppe und der Ester-Carbonylgruppe des Substrats und somit eine produktive Komplexierung möglich. Der Naphthalinrest des Substrats wird durch **42** zwar gut komplexiert, jedoch blockiert der Phenolring die zu ihm orientierte Hohlraum-Öffnung dieses kleineren Wirts derart, daß die Estergruppe nur an „der anderen Seite“ aus dem Hohlraum ragen kann und intermolekular mit dem Phenolrest eines weiteren Wirtmoleküls reagiert.

Die phenolische OH-Gruppe in **43** zeigt sich nicht nur als ein nahe bei physiologischem pH sehr gutes Nucleophil für den Transacylierungsschritt, sondern zusätzlich auch als eine sehr gute Abgangsgruppe im Desacylierungsschritt, wie der beobachtete schwache katalytische Turnover zeigt^[239, 250]. Mit $[\text{Wirt}] = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ und

[4-Nitro-1-naphthylacetat] = 1.0×10^{-4} mol L⁻¹ unter den oben genannten Bedingungen ist die kovalent katalysierte Esterhydrolyse gegenüber der Hydrolyse durch reinen Puffer um den Faktor 1.3 zwar schwach, jedoch signifikant beschleunigt. Somit eignet sich der Makrobicyclus 43 mit seinem optimierten Hohlraum und seinem aktiven Nucleophil vorzüglich für die Weiterentwicklung zu einer synthetischen Hydrolase, die in wäßriger Lösung einen starken Turnover zeigt^[239a].

8. Ausblick

Das wohl faszinierendste für den Forscher auf dem Gebiet der molekularen Komplexierung und Katalyse dürfte der multidisziplinäre Ansatz sein. Die eingehende gedankliche Auseinandersetzung mit aktuellen Problemen der Biochemie ist ein günstiger Ausgangspunkt für die Forschungsplanung. Zum einen werden so die offenen Fragen erkannt, welche sich besser und gezielter mit den Methoden der exakteren, stärker molekular orientierten chemischen Forschung beantworten lassen. Zum andern stimuliert die intensive gedankliche Beschäftigung mit den herausragenden Eigenschaften biologischer Systeme, z. B. der Enzyme oder der natürlichen Rezeptoren, den starken Wunsch, diese Eigenschaften in künstlichen Systemen verwirklichen zu können. In der experimentellen Phase der Forschung wird eine große Vielfalt modernster synthetischer, analytischer und physikalisch-organischer Techniken angewendet. Diese Kombination gibt der Organischen Chemie neue Impulse und Ziele. Der multidisziplinäre Ansatz garantiert aber auch eine zukunftsorientierte, Flexibilität vermittelnde Ausbildung der Chemiker.

Über diesen Beitrag verstreut wurden bereits mehrere offene und interessante Fragen erörtert, die zur Definition von Prinzipien der molekularen Komplexierung und Katalyse beantwortet werden sollten. Auf einige wichtige Forschungsziele, für deren Erreichen Cyclophane als Wirtskomponenten von Bedeutung sein werden, sei noch kurz hingewiesen. Die Untersuchungen über die Komplexierung an ausgeprägt unpolaren Bindungsstellen dürften dazu beitragen, die Rolle des Lösungsmittels Wasser bei der Wechselwirkung unpolarer Bindungspartner in wäßriger Umgebung (hydrophober Effekt) auf molekularer Basis klarer zu definieren. Nachdem sich unpolare Neutralmoleküle nunmehr in einer Vielzahl organischer Lösungsmittel komplexieren lassen, bietet es sich an, spezielle Effekte des Lösungsmittels Wasser durch vergleichende Komplexierungsstudien in organischen und in wäßrigen Lösungen zu untersuchen.

Für wichtige Substanzklassen, zum Beispiel für Zucker und – trotz vereinzelter Erfolge – auch für Aliphaten und Heteroaliphaten fehlen zur Zeit noch wirksame synthetische Rezeptoren. Auch die Entwicklung von Wirtskomponenten für sehr große biologische Moleküle, zum Beispiel mit einer großen Hohlraum-Bindungsstelle für doppelsträngige DNA, wäre wünschenswert.

Wirtsysteme mit zwei oder mehr benachbarten Bindungsstellen in einer wohldefinierten Anordnung, welche über mehrfache, unterschiedliche Wechselwirkungen in molekularen Komplexen sehr hohe Gastselektivität ermöglichen können, sollten Gegenstand vermehrter Forschungs-

anstrengungen werden^[45b, 49e, 54f]. So ist zum Beispiel kaum Näheres über die Beeinflussung des Komplexierungsvermögens einer Bindungsstelle durch eine zweite, benachbarte Bindungsstelle und deren Solvatation bekannt. Ein verbessertes Verständnis mehrfacher Wechselwirkungen in molekularen Komplexen wird vor allem die gezielte Entwicklung optisch aktiver Werte zur wirksamen Racematspaltung durch Komplexierung fördern. Die Immobilisierung optisch aktiver Cyclophane mit unpolaren Bindungszentren kann zu neuen, chiralen, stationären Phasen führen, die hydrophoben Charakter haben.

Die gegenseitige Beeinflussung des Komplexierungsvermögens von Bindungsstellen, die in größerem, wohldefiniertem Abstand voneinander in einem Wirtmolekül angeordnet sind, verdient nicht nur gesteigerte Aufmerksamkeit im Hinblick auf die Nachahmung und das Verständnis kooperativer und allosterischer Effekte in biologischen Systemen^[40a]. Die Fähigkeit, gezielt die Information, daß ein Substrat an einer Bindungsstelle gebunden wird, über größere Entfernung in einem Molekül weiterzuleiten und zum Beispiel in ein elektrisches Signal umzuwandeln, könnte auch zur Entwicklung neuartiger molekularer Sensoren führen. In der Materialforschung werden neue kristalline Wirtsysteme benötigt, die durch spezifische Orientierung komplexierter dipolarer Gastkomponenten nichtlineare optische Eigenschaften hervorrufen^[16].

Auf dem Gebiet des Umweltschutzes bieten sich Wirt-Gast-Systeme zur Anreicherung und zur Entfernung von Spuren hochgiftiger Substanzen aus Böden und Gewässern an. So sollten an polymere Träger gebundene Cyclophane sowohl carcinogene polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe als auch substituierte Dibenzofurane und Dibenzodioxine wirksam aus wäßriger Lösung „herausfiltern“ können.

Die Forschung auf dem Gebiet der bioorganischen Katalyse könnte zu Verbindungen führen, die spezifische Vorteile wie sehr hohe Stabilität und breite Anwendbarkeit haben, wie der Vergleich mit metallorganischen Katalysatoren, mit Enzymen und deren Mutanten^[66a] sowie mit anderen von biologischen Materialien abgeleiteten Katalysatoren zeigt, zum Beispiel den katalytisch wirkenden Antikörpern^[251] oder den semi-synthetischen Enzymen^[252]. Synthetische bioorganische Katalysatoren könnten eine Vielfalt von Substraten erkennen und zahlreiche Reaktionen beschleunigen, für die es keine biologischen Katalysatoren gibt. Das Nahziel auf dem Wege zu solchen Katalysatoren sollte es sein, die wirksamen Prinzipien und Mechanismen der enzymatischen Katalyse in synthetischen organischen Systemen zu verwirklichen. Die erfolgreiche Entwicklung bioorganischer Katalysatoren kann als endgültiger Test für ein vollständiges Verständnis der enzymatischen Katalyse auf molekularer Ebene aufgefaßt werden. Nach unserer Ansicht ist ein solches Verständnis erst dann gegeben, wenn die enzymatischen Mechanismen mit gleicher oder sogar noch höherer Wirksamkeit in künstlichen Systemen reproduziert werden können. In diesem Sinne wird der Stand der Entwicklung bioorganischer Katalysatoren es ermöglichen, den erreichten Grad des Verständnisses der enzymatischen Katalyse aus chemischer Sicht zu definieren.

Meinen Mitarbeitern, die durch ihr Können, ihren Einsatz und ihren Enthusiasmus dazu beigetragen haben, Cyclo-

phan-Moleküle als wirksame Rezeptoren und Katalysatoren zu entwickeln, danke ich sehr herzlich. Vor allem sei an dieser Stelle Herrn Klaus Dick, jetzt BASF Ludwigshafen, gedankt, der maßgeblich an allen während meiner Habilitationszeit in Heidelberg erarbeiteten Resultaten beteiligt war. Die Arbeiten in der Abteilung Organische Chemie am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung wurden großzügig von der Max-Planck-Gesellschaft über Herrn Professor Dr. H. A. Staab sowie von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Die Arbeiten an der University of California at Los Angeles und das Absfassen dieses Manuskripts wurden in großzügiger Weise durch das Office of Naval Research und die National Science Foundation gefördert. Für weitere Förderung unserer Arbeiten danken wir der BASF und Merck Sharp & Dohme.

Eingegangen am 2. September 1987 [A 661]

- [1] F. Wöhler, *Ann. Chem. Pharm.* 69 (1849) 294.
- [2] A. Clemm, *Ann. Chem. Pharm.* 110 (1859) 345.
- [3] F. Mylius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 19 (1886) 999.
- [4] R. Anschütz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 25 (1892) 3512.
- [5] K. Freudenberg, M. Meyer-Delius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 71 (1938) 1596.
- [6] D. J. Cram, J. M. Cram, *Science (Washington, DC)* 183 (1974) 803.
- [7] F. Cramer: *Einschlußverbindungen*, Springer, Berlin 1954.
- [8] a) F. Cramer, *Chem. Ber.* 86 (1953) 1576; b) F. Cramer, W. Dietsche, *ibid.* 92 (1959) 1739; c) F. Cramer, *Angew. Chem.* 73 (1961) 49.
- [9] a) M. L. Bender, M. Komiyama: *Cyclodextrin Chemistry*, Springer, Berlin 1978; b) V. T. D'Souza, M. L. Bender, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 146.
- [10] a) R. Breslow, *Science (Washington, DC)* 218 (1982) 532; b) *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 58 (1986) 1.
- [11] a) I. Tabushi, *Acc. Chem. Res.* 15 (1982) 66; b) I. Tabushi, Y. Kuroda, *Adv. Catal.* 32 (1983) 417; c) I. Tabushi, *Pure Appl. Chem.* 58 (1986) 1529; d) I. Tabushi, T. Mizutani, *Tetrahedron* 43 (1987) 1439; e) I. Tabushi, M. Kodera, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4734.
- [12] a) W. Saenger, *Angew. Chem.* 92 (1980) 343; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 344; b) W. Saenger in J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol (Hrsg.): *Inclusion Compounds*, Vol. 2, Academic Press, London 1984, S. 231.
- [13] R. J. Bergeron in J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol (Hrsg.): *Inclusion Compounds*, Vol. 3, Academic Press, London 1984, S. 391.
- [14] J. Szejtli (Hrsg.): *Cyclodextrins*, Reidel, Dordrecht 1982.
- [15] A. P. Croft, R. A. Bartsch, *Tetrahedron* 39 (1983) 1417.
- [16] D. F. Eaton, *Tetrahedron* 43 (1987) 1551.
- [17] A. Ueno, F. Moriwaki, T. Osa, F. Hamada, K. Murai, *Tetrahedron* 43 (1987) 1571.
- [18] H. Stetter, E.-E. Roos, *Chem. Ber.* 88 (1955) 1390.
- [19] a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 2495; b) *ibid.* 89 (1967) 7017; c) C. J. Pedersen, H. K. Frensdorff, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1972) 16.
- [20] R. M. Izatt, J. J. Christensen (Hrsg.): *Synthetic Multidentate Macroyclic Compounds*, Academic Press, New York 1978.
- [21] R. M. Izatt, J. J. Christensen (Hrsg.): *Progress in Macroyclic Chemistry*, Vol. 1-3, Wiley-Interscience, New York 1979, 1981, 1987.
- [22] G. A. Melson (Hrsg.): *Coordination Chemistry of Macroyclic Compounds*, Plenum Press, New York 1979.
- [23] F. Vögtle, E. Weber (Hrsg.): *Host Guest Complex Chemistry. Parts I-III (Top. Curr. Chem.)*, Springer, Berlin 1981, 1982, 1984.
- [24] M. Hiraoka (Hrsg.): *Crown Compounds*, Elsevier, Amsterdam 1982.
- [25] G. W. Gokel, S. H. Korzeniowski (Hrsg.): *Macroyclic Polyether Syntheses*, Springer, Berlin 1982.
- [26] J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol (Hrsg.): *Inclusion Compounds*, Vol. 1-3, Academic Press, London 1984.
- [27] F. Vögtle, E. Weber (Hrsg.): *Host Guest Complex Chemistry. Macrocycles (Synthesis, Structures, Applications)*, Springer, Berlin 1985.
- [28] F. Vögtle, E. Weber (Hrsg.): *Bioorganic and Biomimetic Chemistry. Parts I-III (Top. Curr. Chem.)*, Springer, Berlin 1985, 1986, 1986.
- [29] E. Weber (Hrsg.): *Molecular Inclusion and Molecular Recognition Clathrates*, Vol. 1 (Top. Curr. Chem. 140), Springer, Berlin 1987.
- [30] V. Prelog, *Pure Appl. Chem.* 50 (1978) 893.
- [31] F. DeJong, D. N. Reinhoudt, *Adv. Phys. Org. Chem.* 17 (1980) 279.
- [32] a) R. C. Hayward, *Chem. Soc. Rev.* 12 (1983) 285; b) C. Sirlin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 11 (1984) 5.
- [33] a) I. O. Sutherland in P. M. Kehn, S. M. Rosenfeld (Hrsg.): *Cyclophanes*, Vol. 2, Academic Press, New York 1983, S. 679; b) I. O. Sutherland, *Chem. Soc. Rev.* 15 (1986) 63.
- [34] V. K. Majestic, G. R. Newkome, *Top. Curr. Chem.* 106 (1982) 79.
- [35] N. J. Turro, *Pure Appl. Chem.* 58 (1986) 1219.
- [36] F. Diederich, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 32 (1984) 787.
- [37] K. N. Raymond, G. Müller, B. F. Matzanke, *Top. Curr. Chem.* 123 (1984) 49.
- [38] C. D. Gutsche, *Top. Curr. Chem.* 123 (1984) 1.
- [39] a) R. M. Kellogg, *Angew. Chem.* 96 (1984) 769; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 782; b) R. M. Kellogg in [27], S. 283.
- [40] a) J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 258; b) J. Rebek, Jr., *Science (Washington, DC)* 235 (1987) 1478.
- [41] a) F. Franke, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* 132 (1986) 135; b) F. Vögtle, H.-G. Löhr, J. Franke, D. Worsch, *Angew. Chem.* 97 (1985) 721; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 727.
- [42] a) R. M. Izatt, J. S. Bradshaw, S. A. Nielsen, J. D. Lamb, J. Christensen, D. Sen, *Chem. Rev.* 85 (1985) 271; b) R. M. Izatt, G. C. Lindh, R. L. Bruening, J. S. Bradshaw, J. D. Lamb, J. J. Christensen, *Pure Appl. Chem.* 58 (1986) 1453.
- [43] a) S. Shinkai, *Pure Appl. Chem.* 58 (1986) 1523; b) *ibid.* 59 (1987) 425.
- [44] a) H. M. Colquhoun, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *New Scientist*, 1. Mai 1986, S. 44; b) H. M. Colquhoun, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* 98 (1986) 483; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 487.
- [45] a) F. P. Schmidtchen, *Top. Curr. Chem.* 132 (1986) 101; b) *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 8249.
- [46] C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, *Chem. Rev.* 87 (1987) 671.
- [47] a) A. Shanzer, J. Libman, F. Frolov, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 60; b) J. Jureczak, M. Pietrzkiewicz, *Top. Curr. Chem.* 130 (1986) 183; c) S. Quici, P. L. Anelli, H. Molinari, T. Beringhelli, *Pure Appl. Chem.* 58 (1986) 1503.
- [48] E. Kimura, *Top. Curr. Chem.* 128 (1985) 113.
- [49] a) J.-M. Lehn, *Struct. Bonding (Berlin)* 16 (1973) 1; b) *Pure Appl. Chem.* 50 (1978) 871; c) *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 49; d) *Science (Washington, DC)* 227 (1985) 1989; e) A. Hamilton, J.-M. Lehn, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5158; f) M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, L. Maggiore, K. B. Mertes, M. P. Mertes, *ibid.* 109 (1987) 537; g) J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* 100 (1988) 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 89.
- [50] a) D. J. Cram, J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 8; b) D. J. Cram, K. N. Trueblood, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 43; c) D. J. Cram, *Science (Washington, DC)* 219 (1983) 1177; d) *Angew. Chem.* 98 (1986) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1039; e) D. J. Cram in J. B. Jones, C. J. Sih, D. Perlman (Hrsg.): *Applications of Biochemical Systems in Organic Chemistry*; A. Weissberger (Hrsg.): *Techniques in Chemistry*, Vol. 10, Part II, Wiley, New York 1976, S. 815; f) D. J. Cram, P. Y. Lam, S. P. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 839.
- [51] R. Hilgenfeld, W. Saenger, *Angew. Chem.* 94 (1982) 788; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 781; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 1690.
- [52] a) I. Tabushi, H. Yamada, K. Matsushita, Z. Yoshida, H. Kuroda, R. Oda, *Tetrahedron* 28 (1972) 3381; b) I. Tabushi, Y. Kuroda, Y. Kimura, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3327; c) I. Tabushi, K. Yamamura, *Top. Curr. Chem.* 113 (1983) 145; d) I. Tabushi, K. Yamamura, H. Nonoguchi, K. Hirotsu, T. Higuchi, *J. Inclusion Phenom.* 2 (1984) 85.
- [53] a) Y. Murakami, J. Sunamoto, K. Kano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 47 (1974) 1238; b) Y. Murakami, *Top. Curr. Chem.* 115 (1983) 107; c) *J. Inclusion Phenom.* 2 (1984) 35; d) Y. Murakami, J. Kikuchi, T. Hirayama, *Chem. Lett.* 1987, 161.
- [54] a) K. Odashima, A. Itai, Y. Itaka, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2504; b) T. Soga, K. Odashima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4351; c) K. Odashima, A. Itai, Y. Itaka, K. Koga, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4478; d) H. Kawakami, O. Yoshino, K. Odashima, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* 33 (1985) 5610; e) K. Odashima, K. Koga in P. M. Kehn, S. M. Rosenfeld (Hrsg.): *Cyclophanes*, Vol. 2, Academic Press, New York 1983, S. 629; f) C.-F. Lai, K. Odashima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5179.
- [55] a) E. T. Jarvi, H. W. Whitlock, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 657; b) B. J. Whitlock, E. T. Jarvi, H. W. Whitlock, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 1832; c) S. P. Adams, H. W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1602; d) E. T. Jarvi, H. W. Whitlock, *ibid.* 104 (1982) 7196; e) S. P. Miller, H. W. Whitlock, Jr., *ibid.* 106 (1984) 1492.
- [56] H. S. Frank, M. W. Evans, *J. Chem. Phys.* 13 (1945) 507.
- [57] W. Kauzmann, *Adv. Protein Chem.* 14 (1959) 1.
- [58] I. M. Klots, *Science (Washington, DC)* 128 (1958) 815.
- [59] a) G. Nemethy, H. A. Scheraga, *J. Chem. Phys.* 48 (1962) 3382, 3401; b) H. A. Scheraga, *Acc. Chem. Res.* 12 (1979) 7.
- [60] W. P. Jencks: *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, New York 1969, Kap. 8, S. 393.
- [61] M. H. Klapper, *Prog. Bioorg. Chem.* 2 (1973) 55.
- [62] C. Tanford: *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*, 2. Aufl., Wiley, New York 1980.
- [63] M. H. Abraham, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 5477; 104 (1982) 2085.
- [64] A. Ben-Naim, *Hydrophobic Interactions*, 2. Aufl., Plenum, New York 1983.
- [65] Beispiele kritischer Diskussionen über die Natur hydrophober Wechselwirkungen siehe: a) R. D. Cramer, III, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5408; b) M. S. Ramadan, D. F. Evans, R. Lumry, *J. Phys. Chem.* 87 (1983) 4538; c) F. A. Greco, *ibid.* 88 (1984) 3132.

- [66] a) A. Fersht: *Enzyme Structure and Mechanism*, 2. Aufl., Freeman, New York 1985; b) L. Stryer: *Biochemistry*, 2. Aufl., Freeman, San Francisco 1981.
- [67] J. M. Sturtevant, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74 (1977) 2236.
- [68] a) J. C. Harrison, M. R. Eftink, *Biopolymers* 21 (1982) 1153; b) W. C. Cromwell, K. Byström, M. R. Eftink, *J. Phys. Chem.* 89 (1985) 326.
- [69] F. Diederich, K. Dick, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3167.
- [70] F. Diederich, K. Dick, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 8024.
- [71] F. Diederich, K. Dick, D. Griebel, *Chem. Ber.* 118 (1985) 3588.
- [72] F. Seward, P. Inocencio-Szweda, F. Diederich, unveröffentlicht.
- [73] K. Odashima, K. Koga, *Heterocycles* 15 (1981) 1151.
- [74] F. Seward, F. Diederich, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5111.
- [75] M. Fukae, T. Inazu, *J. Inclusion Phenom.* 2 (1984) 223.
- [76] C. S. Wilcox, M. D. Cowart, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5563.
- [77] a) M. A. Petti, T. J. Sheppard, D. A. Dougherty, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 807; b) T. J. Sheppard, M. A. Petti, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6085.
- [78] Y. Tobe, H. Fujita, I. Wakaki, K. Terashima, K. Kobiro, K. Kakiuchi, Y. Odaira, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1984, 2681.
- [79] F. Diederich, K. Dick, *Angew. Chem.* 95 (1983) 730; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 715; *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 957.
- [80] F. Diederich, K. Dick, *Chem. Ber.* 118 (1985) 3817.
- [81] F. Diederich, K. Dick, *Angew. Chem.* 96 (1984) 789; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 810.
- [82] F. Diederich, K. Dick, D. Griebel, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2273.
- [83] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 27 (1894) 2985.
- [84] a) 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; b) B. L. Allwood, H. Shahriari-Zavareh, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1058; c) B. L. Allwood, N. Spencer, H. Shahriari-Zavareh, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *ibid.* 1987, 1061.
- [85] R. E. Sheridan, H. W. Whitlock, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 7120.
- [86] C. Krieger, F. Diederich, *Chem. Ber.* 118 (1985) 3620.
- [87] C. Krieger, F. Diederich, unveröffentlicht.
- [88] D. O'Krongly, S. R. Denmeade, M. Y. Chiang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5544.
- [89] a) K. Saigo, M. Kubo, R.-J. Lin, A. Youda, M. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1325; b) K. Saigo, R.-J. Lin, M. Kubo, A. Youda, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 1996.
- [90] T. Takemura, K. Kozawa, T. Uchida, N. Mori, *Chem. Lett.* 1984, 1839.
- [91] S. G. Bott, A. W. Coleman, J. L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 1709.
- [92] a) G. D. Andreetti, R. Ungaro, A. Pochini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 1005; b) G. D. Andreetti, A. Pochini, R. Ungaro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1983, 1773; c) R. Ungaro, A. Pochini, G. D. Andreetti, P. Domiano, *ibid.* 1985, 197.
- [93] F. Vögtle, W. M. Müller, H. Puff, E. Friedrichs, *Chem. Ber.* 116 (1983) 2344.
- [94] F. Vögtle, H. Puff, E. Friedrichs, W. M. Müller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 1398.
- [95] J. Jazwinski, J.-M. Lehn, R. Méric, J.-P. Vigneron, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 3489.
- [96] I. Tabushi, K. Yamamura, H. Nonoguchi, K. Hirotsu, T. Higuchi, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2621.
- [97] a) J. Canceill, M. Cesario, A. Collet, J. Guilhem, C. Riche, C. Pascard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 339; b) J. Canceill, M. Cesario, A. Collet, J. Guilhem, C. Pascard, *ibid.* 1985, 361; c) J. Canceill, I. Lacombe, A. Collet, *C. R. Acad. Sci. Ser. II* 298 (1984) 39.
- [98] a) D. J. Cram, K. D. Stewart, I. Goldberg, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2574; b) I. Goldberg, *J. Inclusion Phenom.* 4 (1986) 191.
- [99] M. A. McKervey, E. M. Seward, G. Ferguson, B. L. Ruhl, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3581.
- [100] R. Ungaro, A. Pochini, G. D. Andreetti, V. Sangermano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1984, 1979.
- [101] S. J. Abbott, A. G. M. Barrett, C. R. A. Godfrey, S. B. Kalindjian, G. W. Simpson, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 796.
- [102] Y. Murakami, Y. Aoyama, M. Kida, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1977, 1947.
- [103] a) J. P. Guthrie, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 897; b) J. P. Guthrie, J. Cossar, B. A. Dawson, *Can. J. Chem.* 64 (1986) 2456.
- [104] J. H. Fendler: *Membrane Mimetic Chemistry*, Wiley, New York 1982.
- [105] B. Lindman, H. Wennerström, *Top. Curr. Chem.* 87 (1980) 1.
- [106] F. J. Fendler, V. G. Constien, J. H. Fendler, *J. Phys. Chem.* 79 (1975) 917.
- [107] G. Schürmann, F. Diederich, unveröffentlicht.
- [108] F. Kotzyba-Hibert, J.-M. Lehn, K. Saigo, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4266.
- [109] M. R. Johnson, I. O. Sutherland, R. F. Newton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 309.
- [110] K. Odashima, A. Itai, Y. Iitaka, Y. Arata, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4347.
- [111] F. Diederich, D. Griebel, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 8037.
- [112] J. H. Prestegard, S. I. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 4440.
- [113] F. H. Kohnke, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 314.
- [114] W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 4440.
- [115] T. Anthonsen, D. J. Cram, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1414.
- [116] J. P. Kintzinger, F. Kotzyba-Hibert, J.-M. Lehn, A. Pagelot, K. Saigo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 833.
- [117] E. P. Kyba, J. M. Timko, L. J. Kaplan, F. deJong, G. W. Gokel, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4555.
- [118] G. Briegleb: *Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe*, Springer, Berlin 1961.
- [119] L. J. Andrews, R. M. Keefer: *Molecular Complexes in Organic Chemistry*, Holden-Day, San Francisco 1964.
- [120] R. S. Mulliken, W. B. Person: *Molecular Complexes*, Wiley-Interscience, New York 1969.
- [121] R. Foster: *Organic Charge-Transfer Complexes*, Academic Press, London 1969.
- [122] R. Foster, C. A. Fyfe, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 4 (1969) 1.
- [123] F. Cramer, W. Saenger, H.-C. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 14.
- [124] K. A. Connors: *Binding Constants. The Measurement of Molecular Complex Stability*, Wiley, New York 1987.
- [125] D. J. Leggett (Hrsg.): *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*, Plenum, New York 1985.
- [126] F. Vögtle, W. M. Müller, U. Werner, H.-W. Losensky, *Angew. Chem.* 99 (1987) 930; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 901.
- [127] D. Schweitzer, K. H. Hausser, R. G. H. Kirrstetter, H. A. Staab, *Z. Naturforsch. A* 31 (1976) 1189.
- [128] H. K. Frensdorff, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 4684.
- [129] K. E. König, G. M. Lein, P. Stuckler, T. Kaneda, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 3553.
- [130] H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* 71 (1949) 2703.
- [131] R. L. Scott, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 75 (1956) 787.
- [132] G. Scatchard, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51 (1949) 660.
- [133] W. B. Person, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 167.
- [134] D. A. Deranleau, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 4050.
- [135] R. J. Bergeron, W. P. Roberts, *Anal. Biochem.* 90 (1978) 844.
- [136] S. B. Ferguson, F. Diederich, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1127; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1127.
- [137] H. J. Schneider, K. Philippi, J. Pöhlmann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 907; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 908.
- [138] a) J. A. de Boer, D. N. Reinhardt, S. Harkema, G. J. van Hummel, F. de Jong, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4073; b) C. J. van Staveren, V. M. L. J. Aarts, P. D. J. Grootenhuis, J. van Eerden, S. Harkema, D. N. Reinhardt, *ibid.* 108 (1986) 5271.
- [139] a) C. D. Gutsche, M. Iqbal, I. Alam, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4314; b) L. J. Bauer, C. D. Gutsche, *ibid.* 107 (1985) 6063.
- [140] K. Mochida, A. Kagita, Y. Matsui, Y. Date, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 46 (1973) 3703.
- [141] J. M. Lehn, J. Simon, J. Wagner, *Angew. Chem.* 85 (1973) 622; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 579.
- [142] I. Tabushi, H. Sasaki, Y. Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 5727.
- [143] Y. Murakami, Y. Aorama, M. Kida, A. Nakano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50 (1977) 3365.
- [144] a) J. Franke, F. Vögtle, *Angew. Chem.* 97 (1985) 224; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 219; b) F. Vögtle, T. Merz, H. Wirtz, *ibid.* 97 (1985) 226 bzw. 24 (1985) 221; c) T. Merz, H. Wirtz, F. Vögtle, *ibid.* 98 (1986) 549 bzw. 25 (1986) 567; d) J. Franke, T. Merz, H.-W. Losensky, W. M. Müller, U. Werner, F. Vögtle, *J. Inclusion Phenom.* 3 (1985) 471; e) U. Werner, W. M. Müller, H.-W. Losensky, T. Merz, F. Vögtle, *ibid.* 4 (1986) 379.
- [145] H.-J. Schneider, J. Pöhlmann, *Bioorg. Chem.* 15 (1987) 183.
- [146] H. L. Larkins, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2721.
- [147] G. Lepropre, J. Fastréz, *J. Inclusion Phenom.* 5 (1987) 157.
- [148] D. Turner, L. Brand, *Biochemistry* 7 (1968) 3381.
- [149] G. M. Edelman, W. O. McClure, *Acc. Chem. Res.* 1 (1968) 65.
- [150] L. Stryer, *Science (Washington, DC)* 162 (1968) 526.
- [151] F. M. Menger, M. Takeshita, J. F. Chow, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5938.
- [152] D. Griebel, S. B. Ferguson, F. Diederich, unveröffentlicht.
- [153] G. W. Liesegang, E. M. Fyring in [20], S. 245.
- [154] A. Xenakis, C. Tondre, *J. Phys. Chem.* 87 (1983) 4737.
- [155] G. R. Painter, B. C. Pressman, *Top. Curr. Chem.* 101 (1982) 83.
- [156] S. Lindenbaum, J. H. Rytting, L. A. Sternson, *Prog. Macrocyclic Chem.* 1 (1979) 219.
- [157] Y. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, A. M. Shkrob: *Membrane Active Complexes*, Elsevier, Amsterdam 1974.
- [158] W. E. Morf, D. Ammann, R. Bissig, E. Pretsch, W. Simon, *Prog. Macrocyclic Chem.* 1 (1979) 1.
- [159] a) J. D. Lamb, R. M. Izatt, J. J. Christensen, *Prog. Macrocyclic Chem.* 2 (1981) 41; b) D. W. McBride, Jr., R. M. Izatt, J. D. Lamb, J. J. Christensen in [26], Vol. 3, S. 571.
- [160] W. H. Mandeville, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3257.

- [161] A. Harada, S. Takahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 527.
- [162] a) M. Kirch, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 555; b) J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* 51 (1979) 979.
- [163] P. G. Potvin, J.-M. Lehn, *Prog. Macrocyclic Chem.* 3 (1987) 167.
- [164] M. Okahara, *Top. Curr. Chem.* 128 (1986) 37.
- [165] L. Echeverria, M. Delgado, V. J. Gatto, G. W. Gokel, L. Echegoyen, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6825.
- [166] J. D. Winkler, K. Deshayes, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2190.
- [167] K. Odashima, T. Soga, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 5311.
- [168] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, S. B. Brown, C. B. Knobler, E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3645.
- [169] W. L. Koltun, *Biopolymers* 3 (1965) 665.
- [170] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 4230.
- [171] E. Seward, S. B. Ferguson, F. Diederich, unveröffentlicht.
- [172] R. Dharanipragada, S. B. Ferguson, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [173] S. B. Ferguson, F. Diederich, unveröffentlicht.
- [174] Das Computer-Modelling-Programm HYDRA 1.1 von Polygen Corporation, 200 Fifth Ave, Waltham, MA 02254 (USA) wurde auf einer Silicon Graphics IRIS 3130 Workstation verwendet.
- [175] U. Burkert, N. L. Allinger: *Molecular Mechanics*, American Chemical Society, Washington, DC 1982. Das Programm wurde von D. Spellmeyer, University of California at Los Angeles, zur Berechnung von Molekülen bis zu 200 Atomen erweitert. Die Beckhaus-Parameter [H.-D. Beckhaus, *Chem. Ber.* 116 (1983) 86] wurden für alkylsubstituierte aromatische Ringe verwendet.
- [176] F. Vögtle, W. M. Müller, *Angew. Chem.* 96 (1984) 711; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 712.
- [177] H.-J. Schneider, D. Güttes, U. Schneider, *Angew. Chem.* 98 (1986) 635; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 647.
- [178] A. G. S. Höglberg, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4498.
- [179] M. Dhaenens, L. Lacombe, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1097.
- [180] a) W. A. Freeman, W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7367; b) W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 3618; c) W. L. Mock, T. A. Irra, J. P. Websieck, T. L. Manimaran, *ibid.* 48 (1983) 3619.
- [181] a) D. H. Busch, C. Cairns, *Prog. Macrocyclic Chem.* 3 (1987) 1; b) T. J. Meade, K. J. Takeuchi, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 725.
- [182] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 219.
- [183] G. W. Gokel, D. J. Cram, C. L. Liotta, H. P. Harris, F. L. Cook, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 2445.
- [184] a) F. Vögtle, H. Sieger, W. M. Müller in [27], S. 321; b) F. Vögtle, W. M. Müller, W. H. Watson, *Top. Curr. Chem.* 125 (1984) 131.
- [185] R. Kaufmann, A. Knöchel, J. Kopf, J. Oehler, G. Rudolph, *Chem. Ber.* 110 (1977) 2249.
- [186] P. A. Mosier-Boss, A. I. Popov, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6168.
- [187] B. Siegel, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6869.
- [188] A. Harada, S. Takahashi, *Chem. Lett.* 1984, 2089.
- [189] Y. Nakai, K. Yamamoto, K. Terada, H. Horibe, *Chem. Pharm. Bull.* 30 (1982) 1796.
- [190] F. M. Menger, M. A. Dulany, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 267.
- [191] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *C. R. Acad. Sci. Sec. II* 304 (1987) 815.
- [192] S. B. Ferguson, F. Diederich, unveröffentlicht.
- [193] C. Reichardt, *Angew. Chem.* 77 (1965) 30; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4 (1965) 29.
- [194] E. Washburn (Hrsg.): *International Critical Tables of Numerical Data, Physics, Chemistry and Technology*, Vol. 5, McGraw-Hill, New York 1929.
- [195] a) F. Diederich, unveröffentlicht; für wertvolle Diskussionen zu diesem Punkt danke ich J. Tucker, University of California at Los Angeles. b) I. Tabushi, Y. Kiyosuke, T. Sugimoto, K. Yamamura, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 916.
- [196] A. Warshel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75 (1978) 5250.
- [197] J. D. Madura, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2517.
- [198] M. J. S. Dewar, D. M. Storch, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82 (1985) 2225.
- [199] a) J. Rebek, Jr., B. Askew, M. Killoran, D. Nemeth, F.-T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2426; b) J. Rebek, B. Askew, P. Ballester, C. Buhr, S. Jones, D. Nemeth, K. Williams, *ibid.* 109 (1987) 5033.
- [200] A. D. Hamilton, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5035.
- [201] P. A. Kollman in H. F. Schaefer III (Hrsg.): *Applications of Electronic Structure Theory*, Plenum, New York 1977.
- [202] K. Morokuma, *Acc. Chem. Res.* 10 (1977) 294.
- [203] M. W. Hanna, J. L. Lippert in R. Foster (Hrsg.): *Molecular Complexes*, Vol. 1, Elek Science, London 1973, S. 1.
- [204] H. A. Staab, C. P. Herz, C. Krieger, M. Rentea, *Chem. Ber.* 116 (1983) 3813, zit. Lit.
- [205] C. J. Bender, *Chem. Soc. Rev.* 15 (1986) 475.
- [206] B. Pullman, A. Pullman: *Quantum Biochemistry*, Wiley-Interscience, New York 1963.
- [207] Siehe [121], Kap. 12, S. 335.
- [208] a) H. M. Colquhoun, E. P. Goodings, J. M. Maud, J. F. Stoddart, J. B. Wolstenholme, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1985, 607; b) H. M. Colquhoun, S. M. Doughty, J. F. Stoddart, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *ibid.* 1986, 253.
- [209] J. Rebek, Jr., D. Nemeth, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6738.
- [210] W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5627, 352; 109 (1987) 5975.
- [211] Y. Rubin, F. Diederich, unveröffentlicht.
- [212] F. Wudl, F. Gaeta, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 107.
- [213] E. P. Kyba, M. G. Siegel, L. R. Sousa, G. D. Y. Sogah, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 2691.
- [214] S. T. Jolley, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *J. Heterocycl. Chem.* 19 (1982) 3.
- [215] J. F. Stoddart, *Prog. Macrocyclic Chem.* 2 (1981) 173.
- [216] D. Sybilska, E. Smolková-Kelemanová in [26], Vol. 3, S. 173.
- [217] D. W. Armstrong, T. J. Ward, A. Czech, B. P. Czech, R. A. Bartsch, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 5556.
- [218] a) I. Takahashi, K. Odashima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 973; b) *Chem. Pharm. Bull.* 33 (1985) 3571.
- [219] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6993.
- [220] J. Rebek, Jr., B. Askew, P. Ballester, M. Doa, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4119.
- [221] Y. Rubin, K. Dick, F. Diederich, T. M. Georgiadis, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3270.
- [222] R. Dharanipragada, F. Diederich, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 2443.
- [223] Es besteht keine Beziehung zwischen den in den Formeln willkürlich gewählten absoluten Konfigurationen am asymmetrischen Kohlenstoffatom und den experimentell bestimmten Vorzeichen der Drehwinkel.
- [224] J. C. Barnes, J. D. Paton, J. R. Damewood, Jr., K. Mislow, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4975.
- [225] J. Winkler, E. Coutouli-Argepoulou, R. Leppkes, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7198.
- [226] I. Tabushi, Y. Kimura, K. Yamamura, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6486.
- [227] Y. Murakami, Y. Hisaeda, J. Kikuchi, T. Ohno, M. Suzuki, Y. Matsuda, *Chem. Lett.* 1986, 727.
- [228] a) H. J. Schneider, R. Busch, *Angew. Chem.* 96 (1984) 910; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 911; b) H. J. Schneider, N. K. Sangwan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1787; c) H.-J. Schneider, A. Juncker, *Chem. Ber.* 119 (1986) 2815.
- [229] R. Hershfield, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 1376.
- [230] F. M. Menger, M. Ladika, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3145.
- [231] a) T. Matsui, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1115; b) S. Sasaki, M. Kawasaki, K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.* 33 (1985) 4247.
- [232] S. Sasaki, M. Shionoya, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3371.
- [233] M. Komiyama, I. Sugiura, H. Hirai, *J. Mol. Catal.* 36 (1986) 271.
- [234] T. Ikeda, R. Kojin, C. Yoon, H. Ikeda, M. Iijima, F. Toda, *J. Inclusion Phenom.* 5 (1987) 93.
- [235] H. Dugas, C. Penney: *Bioorganic Chemistry*, Springer, New York 1981.
- [236] J. H. Fendler, E. J. Fendler: *Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems*, Academic Press, New York 1975.
- [237] Zur micellaren Katalyse siehe: a) C. A. Bunton, L. S. Romsted in S. Patai (Hrsg.): *The Chemistry of Functional Groups. Suppl. B: The Chemistry of Acid Derivatives*, Part II, Wiley, New York 1979, S. 945; b) T. Kunitake, S. Shinkai, *Adv. Phys. Org. Chem.* 17 (1981) 435; c) F. M. Menger, L. G. Whitesell, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 707; d) F. M. Menger, R. A. Persichetti, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 3451; e) R. A. Moss, K. W. Alwis, J. S. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2651; f) R. A. Moss, S. Bhattacharya, P. Scrimin, S. Swarup, *ibid.* 109 (1987) 5740.
- [238] a) H.-D. Lutter, F. Diederich, *Angew. Chem.* 96 (1986) 1125; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1125; b) F. Diederich, I. Jiminez, H.-D. Lutter, unveröffentlicht.
- [239] a) G. Schürmann, F. Diederich, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4249; b) F. Diederich, G. Schürmann, I. Chao, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- [240] C. Walsh: *Enzymatic Reaction Mechanisms*, Freeman, San Francisco 1979.
- [241] C. Walsh, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 148.
- [242] T. C. Bruice, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 256.
- [243] S. B. Ferguson, L. Jiminez, I. Chao, F. Diederich, unveröffentlicht.
- [244] J. Crosby, R. Stone, G. E. Lienhard, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 2891.
- [245] D. Hilvert, R. Breslow, *Bioorg. Chem.* 12 (1984) 206.
- [246] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 80 (1958) 3719.
- [247] P. Haake, L. P. Bausher, W. B. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 1113.
- [248] F. Diederich, *Chem. Unserer Zeit* 17 (1983) 105.
- [249] Siehe [66a], Kap. 12, S. 311.
- [250] D. Jaeger, D. Bolikal, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 1352.
- [251] a) S. Pollack, J. Jacobs, P. G. Schultz, *Science (Washington, DC)* 234 (1986) 1570; b) A. Tramontano, K. Janda, R. Lerner, *ibid.* 234 (1986) 1566.
- [252] a) K. D. Stewart, C. Radziejewski, E. T. Kaiser, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 3480; b) T. Nakatsuka, T. Sasaki, E. T. Kaiser, *ibid.* 108 (1987) 3808.