

## Templatsynthesen

Ralf Hoss und Fritz Vögtle \*

Obwohl das Prinzip der Templatsynthese schon seit den sechziger Jahren bekannt ist, hat es erst im vergangenen Jahrzehnt, nicht zuletzt dank des Aufschwungs der Supramolekularen Chemie zu boomen begonnen. Die Synthese von supramolekularen Spezies (Übermolekülen und -komplexen) wird durch die Einführung von Templat- oder Schablonen-Ionen und -Molekülen wesentlich effizienter gestaltet oder erst ermöglicht. Dabei fungieren nicht nur Metall-Ionen als Schablonen,

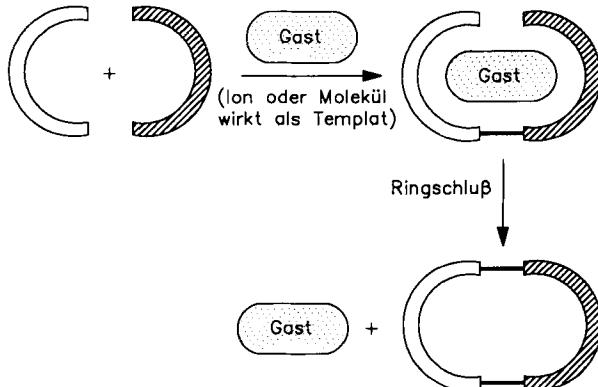
Neutralmoleküle unterstützen – durch elektrostatische Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen – gleichfalls die Bildung von binären und ternären supramolekularen Verbindungen. Energetisch günstige Konformationen führen dann mit hoher Ausbeute zur Bildung eines bestimmten gewünschten Produkts. Neben Metall-Ionen und Neutralmolekülen als Schablonen gibt es noch die kovalent gebundenen Template. Kinetische und thermo-

dynamische Aspekte werden in diesem Beitrag ebenso berücksichtigt wie der Einfluß von Templaten auf das Phänomen der Selbstorganisation. Weiterführende Entwicklungen und Anwendungen liegen bei den Synthesen von Oligonucleotiden, sekundärstrukturbildenden Peptidblöcken sowie Templat-Polymeren. Templatsynthesen von definierten Molekülhohlräumen führen schließlich zu einer „Einschlußchemie im Nano-maßstab“.

### 1. Einleitung

Seit Jahrzehnten ist bekannt, daß Metall-Ionen den Verlauf einer organisch-chemischen Reaktion steuern können<sup>[1]</sup>. Bei der Darstellung donoratomhaltiger makrocyclischer Verbindungen durch Kondensationsreaktionen wird dies durch Zusatz geeigneter Kationen gezielt genutzt und hat erhebliche Bedeutung erlangt<sup>[2]</sup>. Ein Metall-Ion oder – wie erst in den achtziger Jahren gefunden (siehe Abschnitt 3) – ein Neutralmolekül „koordiniert“ als „Gast“ einen Liganden bzw. ein Wirtmolekül; dieser bzw. dieses wird dadurch in eine für die Bildung eines bestimmten (meist cyclischen) Produkts geeignete Konformation gebracht. Dieses Phänomen bezeichnet man allgemein als Templat- oder Schabloneneffekt (Schema 1).

Der Begriff Templateffekt wurde Anfang der sechziger Jahre zum erstenmal verwendet und definiert<sup>[3]</sup>. In diesem Beitrag werden die Begriffe Templat, Schablone und (seltener) Matrize synonym verwendet. Generell können alle intermolekularen Kräfte, die bei Wirt-Gast-Komplexen auftreten, die Stabilisierung der notwendigen Binär- oder Ternärkomplexe bewirken. Zahlreiche Beispiele belegen zum einen die Relevanz des Templateffekts für die rationelle Synthese und machen zum anderen eine Differenzierung der einzelnen Templateffekte notwendig. In diesem Beitrag wird eine Auswahl aus der Fülle von Templatsynthesen geboten, wobei wenn möglich neueren Beispielen der Vorzug gegeben wird.



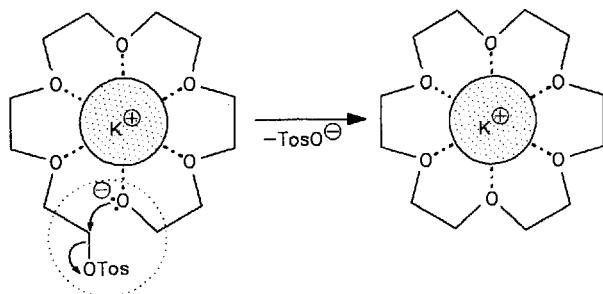
Schema 1. Prinzip des Templateffekts: Das Gast-Ion oder -Molekül (in diesem und den folgenden Schemata jeweils durch Raster hervorgehoben) wirkt als Schablone, welche die Knüpfung der entscheidenden („strategischen“) Bindung (in diesem und den folgenden Schemata jeweils durch einen Kreis gekennzeichnet) begünstigt.

### 2. Templatsynthesen mit Metall-Kationen

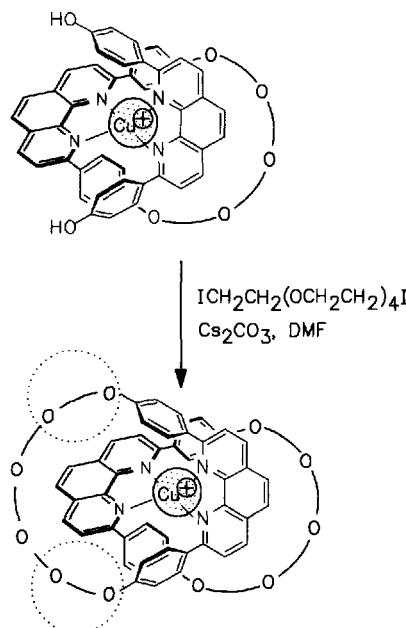
Auf der – vorübergehenden oder permanenten – Chelatisierung von Metall-Ionen basiert die am längsten bekannte und am häufigsten angewendete Templatsynthese<sup>[4]</sup>. Zu den ersten, heute zum Lehrbuchstoff zählenden Ligandsynthesen, bei denen Metall-Ionen als Schablone wirken und für gute Ausbeuten sorgen, gehören die von Kupferphthalocyaninen<sup>[5]</sup> und Kronenethern<sup>[6]</sup>. Die Ligandbausteine wickeln sich um das Metall-Ion herum (Schema 2) und begünstigen dadurch den Ringschluß zum Makrocyclus.

[\*] Prof. Dr. F. Vögtle, Dr. R. Hoss

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-53121 Bonn  
Telefax: Int. + 228/73-5662



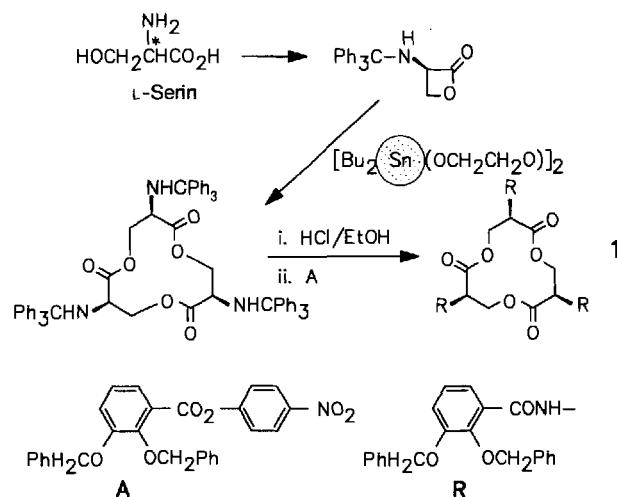
Schema 2. Templatzsynthese von [18]Krone-6. Das Kalium-Ion wirkt als konvexe Schablone.



Schema 3. Synthese von [2]-Catenanen (Cu<sup>I</sup> als konvexe Schablone) nach Sauvage et al. [8]. DMF = Dimethylformamid.

Die Synthesen der zu „Highlights“ in der Supramolekularen Chemie avancierten Catenane<sup>[7]</sup> beruhen z.B. im Falle derjenigen von Sauvage et al.<sup>[8]</sup> auf der tetraedrischen Koordination von Cu<sup>I</sup>-Ionen durch funktionalisierte Phenanthrolin-Liganden, wodurch diese starr, aber reversibel orthogonal präorganisiert werden (Schema 3).

Die von Shanzer und Libman<sup>[9a]</sup> entwickelte Totalsynthese des geschützten Enterobactins **1** basiert auf der Verwendung von Zinnverbindungen als Templat bei der Cyclooligomerbildung von  $\beta$ -Lactonen zu makrocyclischen Polylactonen (Schema 4)<sup>[9b]</sup>.



Schema 4. Die templatgesteuerte Totalsynthese des geschützten Enterobactins **1** nutzt den optisch aktiven Naturstoff L-Serin.

### 3. Templatzsynthesen mit Neutralmolekülen

Ein Beispiel für  $\pi$ -Stapelwechselwirkungen („ $\pi$ -Stacking“) als treibende Kraft einer Templatzsynthese ist die des kationischen

Fritz Vögtle, geboren 1939 in Ehingen/Donau, studierte Chemie in Freiburg sowie Chemie und Medizin in Heidelberg und promovierte dort 1965 bei Heinz A. Staab über die „Valenzisomerisierung doppelter Schiffsscher Basen“. Nach der Habilitation mit dem Thema „Sterische Wechselwirkungen im Innern cyclischer Verbindungen“ war er von 1969–1975 H2/H3-Professor in Würzburg und folgte dann einem Ruf als Direktor an das Institut für Organische Chemie und Biochemie in Bonn. Auf dem Gebiet der supramolekularen Chemie und der molekularen Erkennung gilt sein Interesse – nach seinen früheren Arbeiten über Kronenether, Podanden und Siderophore – Verbindungen mit großen intramolekularen Hohlräumen, Liganden für die supramolekulare Photochemie, konkaven Farbstoffen, molekularen Pinzetten sowie kugel- und rohrförmigen Molekülen. Seine weiteren Forschungsgebiete sind deformierte, gespannte und helical-chirale Moleküle, Cyclophane und Verbindungen mit reizvoller Architektur.

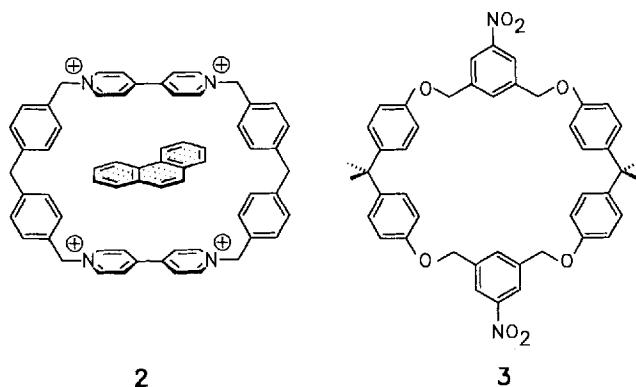
Ralf Hoss wurde 1963 in Mechernich/Eifel geboren und studierte in Bonn 1983–1989 Chemie. Er synthetisierte in seiner Diplomarbeit bei F. Vögtle offenkettige Liganden für neutrale Moleküle und promovierte 1993 im gleichen Arbeitskreis über makromonocyclische Wirtmoleküle zur Komplexierung organischer Gastverbindungen. Zur Zeit arbeitet er als Postdoktorand am Institut für Anorganische Chemie der Universität Bern unter J. Hulliger über Kristallzüchtung und Festkörpereigenschaften anorganischer und organischer Materialien.



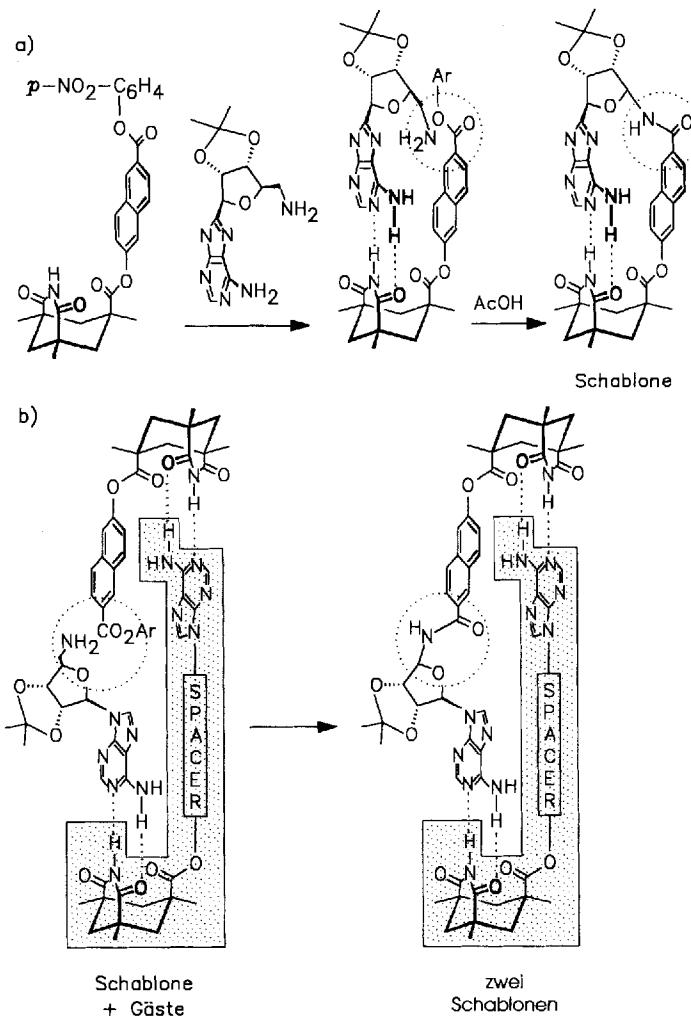
F. Vögtle



R. Hoss



Schema 5. Durch Vorgabe von Phenanthren konnte die Ausbeute des Makrocyclus **2** von durchschnittlich 4% auf 16% gesteigert werden [10]. Bei der Synthese von **3** [11] ist wahrscheinlich kein Templateffekt wirksam (siehe Text).

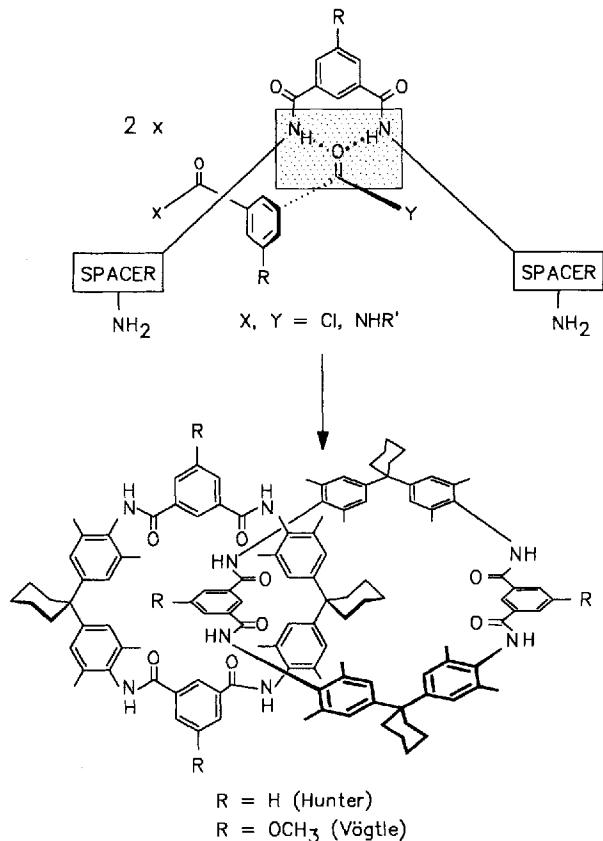


Schema 6. Replikationsexperiment nach Rebek et al. a)  $\pi$ -Stapelung und Wasserstoffbrückenbindungen unterstützen die Bildung des konkaven Schablonenmoleküls. b) Der supramolekulare (ternäre) Komplex begünstigt die Reaktion zwischen dem Amin- und dem Carbonsäureester-Gast. Die gesamte Reaktion verläuft autokatalytisch.

Wirts **2** mit  $\pi$ -Acceptor-Eigenschaften; Hünig et al.<sup>[10]</sup> haben dabei eine Steigerung der Ausbeute von 3–5% auf 16% beobachtet, wenn Phenanthren (als  $\pi$ -Donor-Gast) im Überschluß in der Reaktionsmischung vorgelegt wurde. Dies kann als erster Templateffekt eines Kohlenwasserstoffgasts betrachtet werden;

die Autoren zogen zugleich einen früher<sup>[11]</sup> aufgrund von Ausbeuteerhöhungen bei der Synthese des Makrocyclus **3** postulierten Templateffekt in Zweifel, da **3** Benzol als Gast nur im Kristallgitter, nicht aber in Lösung bindet (Schema 5).

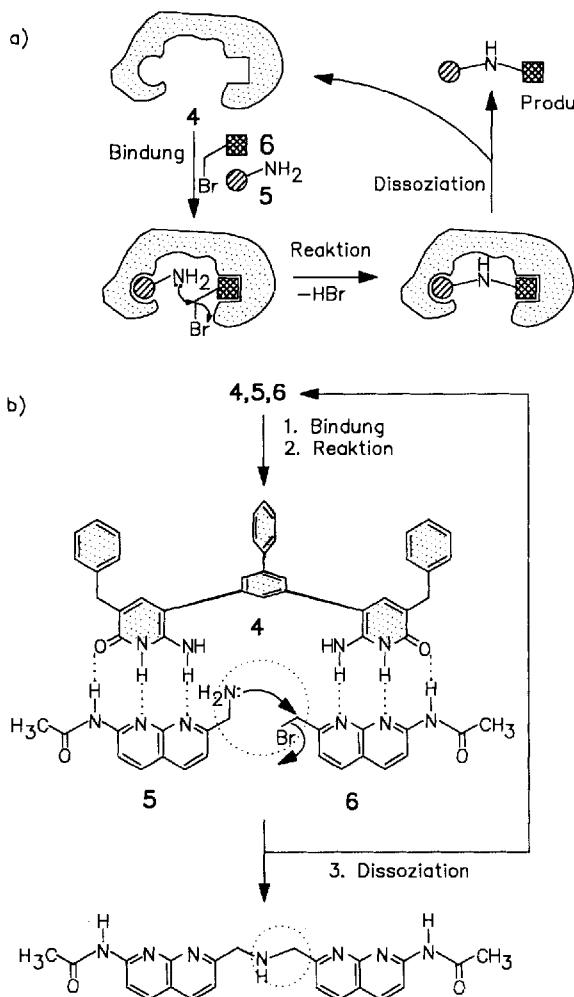
$\pi$ -Stapelung und Wasserstoffbrückenbindungen führen bei den Replikationsexperimenten von Rebek et al.<sup>[12]</sup> (Schema 6) zur Aggregation und bei den ergiebigen Zwei- und Einstufen-Catenansynthesen von Hunter (34% Ausbeute)<sup>[13]</sup> bzw. Vögtle et al. (8.4% Ausbeute)<sup>[14]</sup> zur „Orthogonalisierung“ der ineinander zu verschlingenden makrocyclischen Molekülteile (Schema 7).



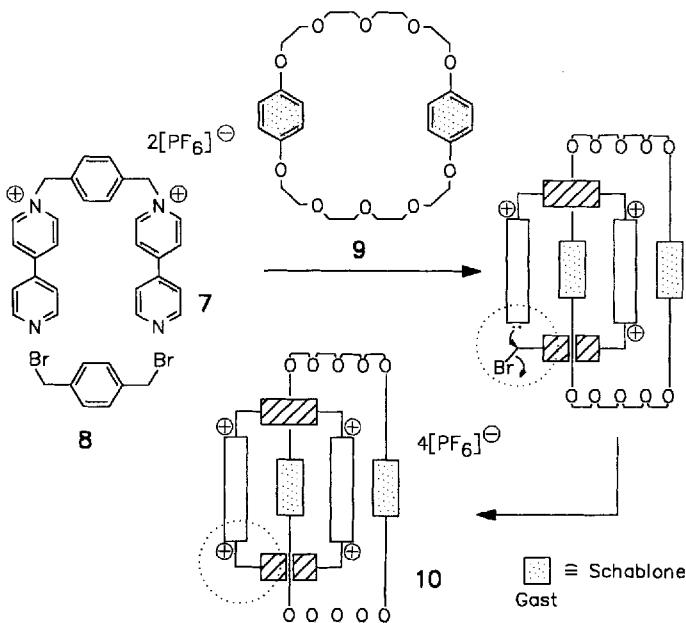
Schema 7. Synthese von [2]-Catenanen nach Hunter und Vögtle et al. (konkav Schablone).

Kelly et al. berichteten 1989 über eine templatunterstützte Reaktion zwischen zwei Substraten (Schema 8)<sup>[15]</sup>. Das vollsynthetische Molekül **4** kann an seinen zwei verschiedenen Bindungszentren zwei organische Substrate gleichzeitig binden. Ähnlich den natürlichen Enzymen wandelt es somit eine an sich intermolekulare Reaktion in eine „intramolekulare“ um. Kinetische Messungen demonstrieren, daß **4** die  $S_N2$ -Reaktion zwischen dem Amin **5** und dem Bromid **6** beschleunigt. Die Ergebnisse von Rechnungen und kinetischen Untersuchungen stimmen mit der intermediären Bildung eines ternären Komplexes (**4** · · · **5** · · · **6**) überein.

Stoddart et al. entwickelten eine effiziente templatgesteuerte Eintopfsynthese für das [2]Catenan **10** aus dem Bisbipyridiniumsalz **7**, dem Bis(brommethyl)benzol **8** und dem Paracyclophan-Kronenether **9** (Schema 9)<sup>[16]</sup>. Die dominierenden, nicht-kovalent-bindenden Wechselwirkungen beruhen hier auf elektrostatischen und dispersiven Kräften – hervorgerufen durch die



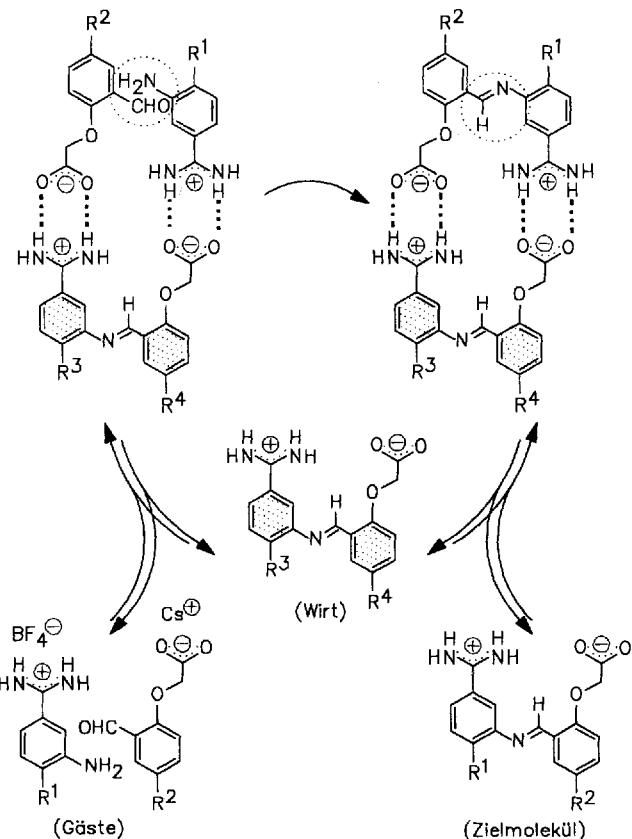
Schema 8. Die Reaktion zwischen **5** und **6** (jeweils  $4 \times 10^{-3}$  M in  $\text{CDCl}_3$ ) wird durch Zugabe der konkaven Schablone **4** ( $4 \times 10^{-3}$  M) um den Faktor sechs beschleunigt.  
a) Schematisch, b) konkrete Templatensynthese.



Schema 9. Templatunterstützte Makrocyclisierung nach Stoddart et al. zum [2]-Catenan **10**. Die unerwartet hohe Ausbeute an **10** beträgt 70% (bezogen auf **7**) [16a]; ohne Schablonenunterstützung entsteht der Makromonoclyclus aus **7** und **8** nur mit einer Ausbeute von 12% (unter Normaldruck) [16b].

doppelte Sandwichbildung: a) eine Hydrochinonether-Einheit als Gast zwischen parallelen Bipyridinium-Einheiten und b) einer Bipyridinium-Einheit als Gast zwischen parallelen Hydrochinonether-Einheiten. Die  $\pi$ -Donor- $\pi$ -Acceptor-Stapelung der elektronenreichen und elektronenarmen Areneiteile führt zu einer orthogonalen Präorganisation der Bausteine, deren logische Konsequenz die Bildung von [2]Catenanen mit bisher nicht für möglich gehaltenen Ausbeuten ist.

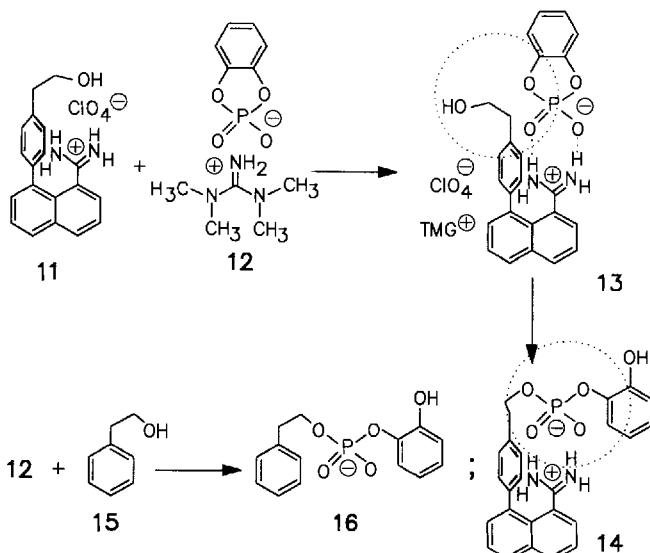
Ein interessanter Aspekt des Templateffekts (ebenfalls auf der Basis von elektrostatischen Wechselwirkungen) ist die parabolische Selbstvermehrung – die Replikation – unter Verwendung von Amidinium-Carboxylatbrücken<sup>[17a]</sup>. Allgemein verläuft eine Replikation über (+)- und (-)-Stränge: Der (+)-Strang katalysiert als Templat (Matrize) die Bildung des (-)-Stranges und umgekehrt. Bei den selbstkomplementären (palindromen) Sequenzen unterscheiden sich (+)- und (-)-Strang nicht von einander. Eine chemische „Ligatur“ (Verschmelzung) mit einer palindromen Matrize ist potentiell ein selbstreplizierendes System, oder mit anderen Worten, das einfachste Modell einer Selbstreplikation ist die autokatalytische Synthese eines selbstkomplementären Templatmoleküls (Schema 10)<sup>[17b]</sup>.



Schema 10. Die Entstehung des Zielmoleküls ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{NO}_2$ ) wurde in  $[\text{D}_6]\text{Dimethylsulfoxid}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ) bei  $27^\circ\text{C}$  bis zu einem Umsatz von 25%  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch verfolgt. In Gegenwart des Wirt- oder Templatmoleküls ( $R^3 = \text{iBu}$ ,  $R^4 = \text{H}$ ) wird die Synthese des Zielmoleküls, einer Schiffschen Base, etwa um den Faktor  $370 \text{ M}^{-1}$  beschleunigt.

Auf der Grundlage von Amidinium-Phosphat-Ionenpaaren versuchten Göbel et al.<sup>[18]</sup> einfache synthetische Phosphodiesterasen zu entwerfen. Die Geschwindigkeit der Umsetzung des Amidiniumalkohols **11** mit **12** zu **14**, die über das Ionenpaar

**13** verläuft, übertrifft dabei die der Kontrollreaktion von **12** mit **15** erheblich. Die Phosphorylierung von **11** verläuft nicht intermolekular, sondern als supramolekularer (quasi-intramolekularer) Vorgang innerhalb des Ionenpaares **13** (Schema 11).



Schema 11. Die Kondensationsreaktion des Alkohols **11** mit dem Tetramethylguanidinium(TMG)-Salz **12** verläuft 9000mal schneller als die Umsetzung von **12** mit dem neutralen Phenylethanol **15**.

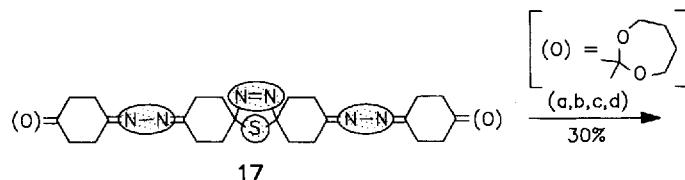
#### 4. Templatzsynthesen mit kovalent gebundenen Schablonen

Man kann auch bestimmte Atome oder Molekülfragmente als temporäre *kovalent gebundene* Template auffassen. Es besteht insofern ein grundsätzlicher Unterschied zu den supramolekularen Wirt-Gast-Systemen, als hier keine molekulare Erkennung erforderlich ist, sondern „Wirt“ und „Gast“ (die Bezeichnungen sind hier natürlich fehl am Platz) von vornherein durch kovalente Bindung(en) miteinander verknüpft sind.

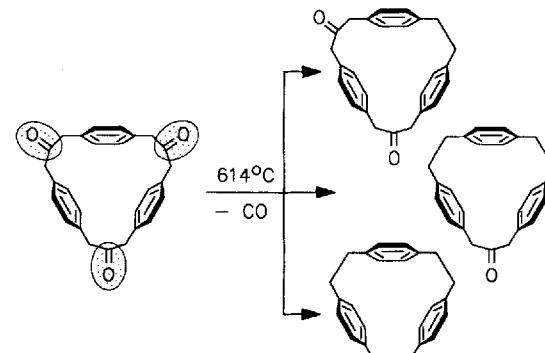
##### 4.1. Temporär kovalent gebundene („externe“) Schablonen

Wird die Schablone am Ende einer Synthese eliminiert und ist nicht im Endprodukt enthalten, so bezeichnet man sie als „temporäre“ oder „externe“ Schablone<sup>[19]</sup>. Schwefel oder Stickstoff, die nach erfolgter Reaktion durch Pyrolyse aus dem Produkt eliminiert werden können, gehören wohl zu den bekanntesten externen Templaten. McMurry et al.<sup>[20]</sup> nutzten z.B. die N<sub>2</sub>- und S-Extrusion aus den Thiadiazolinen **17** (nach der Barton-Methode) zur Darstellung des 16gliedrigen Kohlenwasserstoff-Makrocyclus **18** (Schema 12). Aber auch die stereoselektive Synthese sterisch ungehinderter Alkene läuft nach diesem Prinzip ab<sup>[21]</sup>.

Durch Extrusion des Schwefels aus Dithia[3.3]metacyclophane sind die carbocyclischen [2.2]Cyclophane ebenfalls leicht zugänglich<sup>[22]</sup>. Die Synthese unsymmetrischer [m.n]Paracyclophane (*m* und *n* = Anzahl der Brückenglieder) konnte bislang nur über mehrstufige Reaktionen erreicht werden. Durch selektive Ketonpyrolyse (Schema 13) – die Carbonylgruppe als tempo-



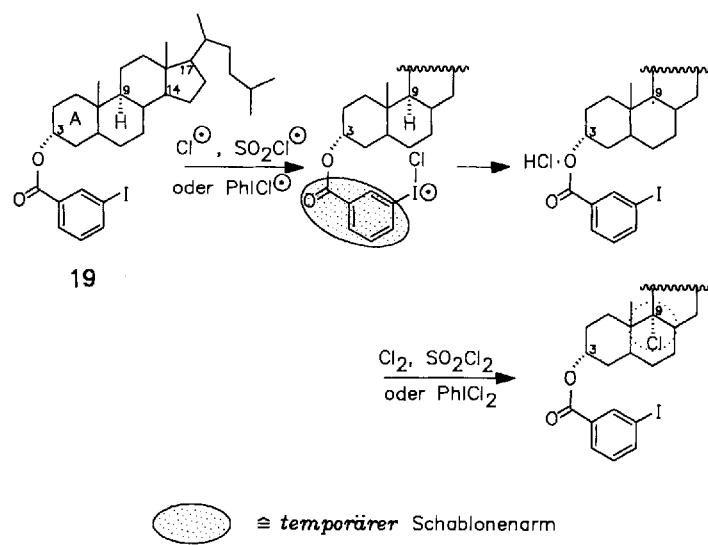
Schema 12. Nutzung kovalent gebundener Schabloneneinheiten (gerastert) zur Bindungsknüpfung. a) H<sub>2</sub>S, H<sub>3</sub>CCN; b) Pb(OAc)<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>CCl<sub>2</sub>; c) HCl, H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>CCl<sub>2</sub>; d) Toluol,  $\Delta$ ; e) TiCl<sub>3</sub>/Zn/Cu, Dimethoxyethan, 48 h,  $\Delta$ .



Schema 13. Carbonylgruppen als temporäre, kovalent gebundene Schablonen zur Darstellung von [m.n]Paracyclophane.

räres Templat wurde durch die Reaktion der entsprechenden Benzylhalogenide mit Tosylmethylisocyanid eingeführt – gelang ein neuer Zugang zu Kohlenwasserstoffgerüsten dieses Typs<sup>[23, 24]</sup>.

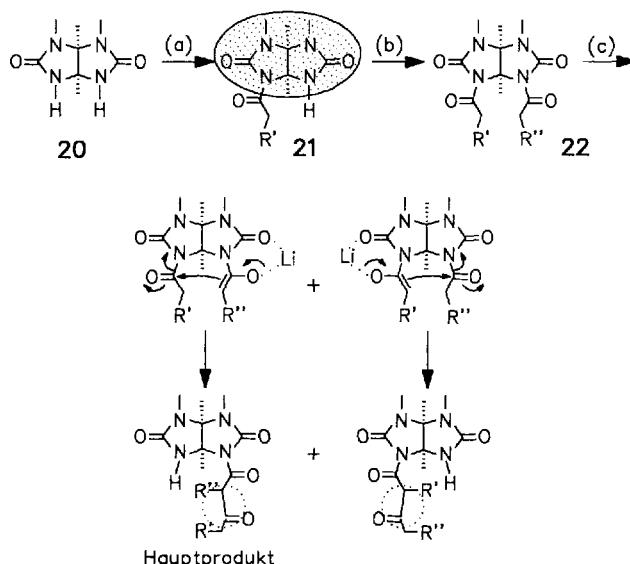
Eine gezielte radikalische Chlorierung am Steroidgerüst gelang R. Breslow et al.<sup>[25]</sup> durch Einführung eines durch Hydrolyse leicht zu entfernenden *m*-Iodbenzoat-Templats (siehe **19**, Schema 14). Bei Verwendung von Chlorierungsmitteln wie



Schema 14. Die Selektivität biochemischer Reaktionen ist auf die Struktur von Enzym/Substrat-Komplexen zurückzuführen. Breslow et al. versuchten, diese geometrische Reaktionskontrolle mit Reagens/Substrat-Modellkomplexen zu erreichen [25]. Das Reagens, z.B. **Cl<sup>+</sup>**, ist an ein kovalent gebundenes Templat fixiert und ermöglicht somit einen regioselektiven Angriff an C9 des Substrats.

$\text{PhCl}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  oder  $\text{Cl}_2$  findet der Angriff des freien Radikals nicht wie erwartet direkt am Steroid-H-Atom, sondern bevorzugt am Iodatom statt. Infolgedessen können sogar so unselektive Radikale wie  $\text{Cl}^\cdot$  oder  $\text{SO}_2\text{Cl}^\cdot$  „gezähmt“ und durch Temperaturunterstützung räumlich dirigiert werden. Bemerkenswert ist, daß bei diesem Prozeß funktionelle Gruppen am Ring A unbeküllt bleiben und selektiv die nichtaktivierte Position C-9 angegriffen wird („ferngelekte Reaktionen“).

Nach der von Sun und Harrison<sup>[26]</sup> durchgeföhrten Acylierung des 3,4,7,8-Tetramethylglycolurils **20** erhält man das Monoacylderivat **21**, das mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) und Acylchloriden selektiv weiter acyliert werden kann. Die resultierenden symmetrischen und asymmetrischen Diacylverbindungen **22** unterliegen einer basenkatalysierten Acyltransfer-Reaktion (Schema 15). Demnach fungiert **20** als temporäres Templat,

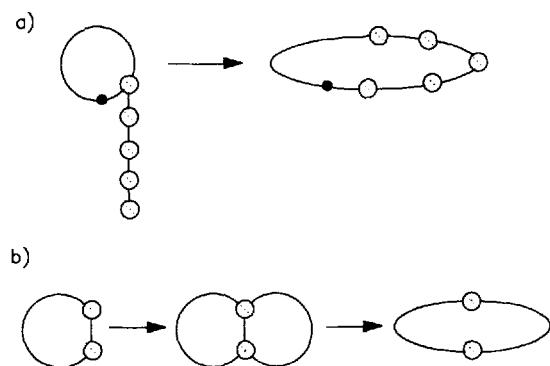


Schema 15. Das Tetramethylglycoluril **20** wirkt als temporäre, kovalent gebundene Schablone einer basenkatalysierten Acyltransferreaktion.  $\text{R}' = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}; \text{R}'' = \text{H}, \text{a}) (\text{R}'\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O}, 150^\circ\text{C}; \text{b}) \text{LDA}, \text{R}'\text{CH}_2\text{COCl}, \text{THF}; \text{c}) t\text{BuOLi}, \text{THF}$ .

das eine leichte Kondensation zwischen Acyleinheiten ermöglicht. Die Abwesenheit von O-Acylierungsprodukten erklärt man mit der Chelatisierung des Lithiums durch die intermediär auftretenden Enolate.

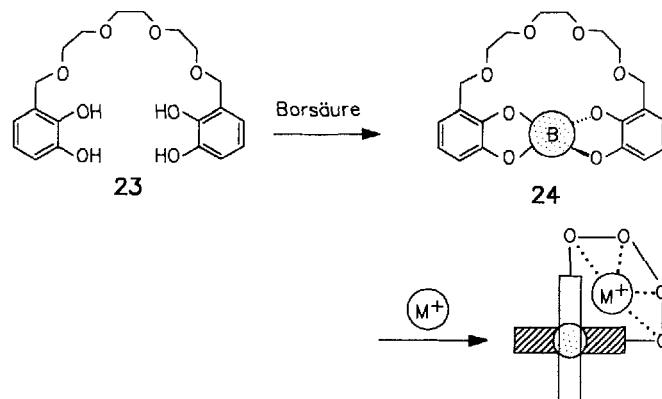
#### 4.2. Permanent kovalent gebundene („interne“) Schablonen

Beruht die Bildung eines Makrocycles auf der Erweiterung eines kleineren Rings durch Einschubreaktion einer Seitenkette, so bezeichnet man den kleinen Ring als „permanentes“ oder „Endotemplat“, da alle vorher existierenden Molekülteile im Endprodukt enthalten sind (Schema 16a). Das verbreiteste Anwendungsbeispiel dürfte die „Zip-Reaktion“ (eine Transamidierung) sein<sup>[27]</sup>. Aber auch die gezielte Bindungsspaltung (einer  $\text{C-N}^\cdot$ <sup>[28]</sup>,  $\text{N-N}^\cdot$ <sup>[29]</sup>,  $\text{C-C}^\cdot$ <sup>[30]</sup> oder  $\text{C=C}$ -Bindung<sup>[31]</sup>) eines zunächst synthetisierten bicyclischen Molekùls kann zu Makrocyclen führen, in denen nach wie vor alle Atome enthalten sind. Diese Methoden der Ringbildung kann daher ebenfalls zu den Templatreaktionen mit permanent kovalent gebundenen Schablonen gerechnet werden (Schema 16b).



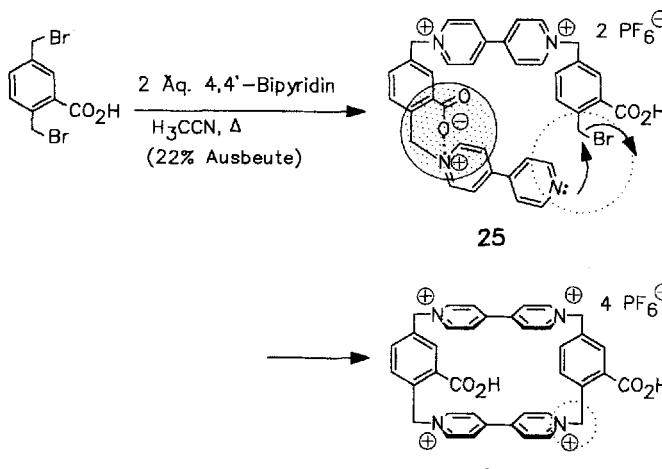
Schema 16. Templatreaktionen mit permanent gebundenen Schablonen: a) Ringweiterung durch Einschubreaktion und b) Ringerweiterung durch gezielte Bindungsspaltung.

Kobuke et al.<sup>[32]</sup> konnten nachweisen, daß der Podand **23** Alkalimetall-Ionen nur schwach komplexiert. Wenn aber durch Umsetzung mit Borsäure eine chirale makrocyclische Kronenether-Struktur aufgebaut ist, werden Alkalimetall-Ionen wesentlich stärker gebunden (Schema 17). Eine durch kovalente



Schema 17. Durch Veresterung mit Borsäure wird der Podand **23** stärker konkav präorganisiert (und in die Krone **24** umgewandelt).

B-O-Bindungen bedingte Versteifung verbessert hier die Präorganisation des Liganden, die für die Komplexierung von Metall-Ionen notwendig ist.



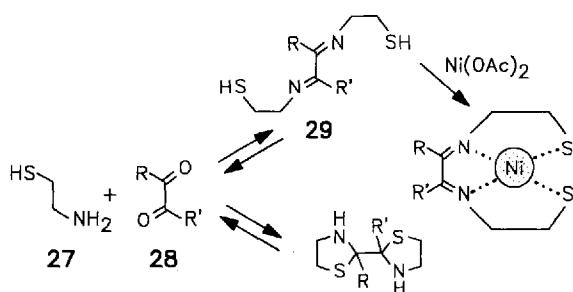
Schema 18. Die Carboxylatgruppe in **25** bewirkt durch die Ionenbeziehung einen „internen Templateneffekt“ und begünstigt den intramolekularen Ringschluß zu **26**.

Das funktionalisierte Cyclophan **26** wurde von Harriman et al.<sup>[33]</sup> in einer einstufigen Cyclisierung synthetisiert (Schema 18). Der entscheidende Schritt dieser Synthese ist die postulierte Bildung der zwitterionischen, offenkettenigen Zwischenstufe **25**, bei der es aufgrund der Wechselwirkungen zwischen Carboxylatgruppe und Pyridiniumstickstoffatom zur Einschränkung der Rotationsfreiheitsgrade und damit zur korrekten Struktur für die Bildung des Makrocyclus kommt. Das zwitterionische Strukturelement in **25** kann somit als internes bzw. permanentes, ionisches Templat angesehen werden.

Aus den beiden letztgenannten Beispielen ist zu erkennen, daß die Grenze zwischen kovalent und nichtkovalent gebundenen Templaten fließend sein kann.

## 5. Kinetischer und thermodynamischer Templateffekt

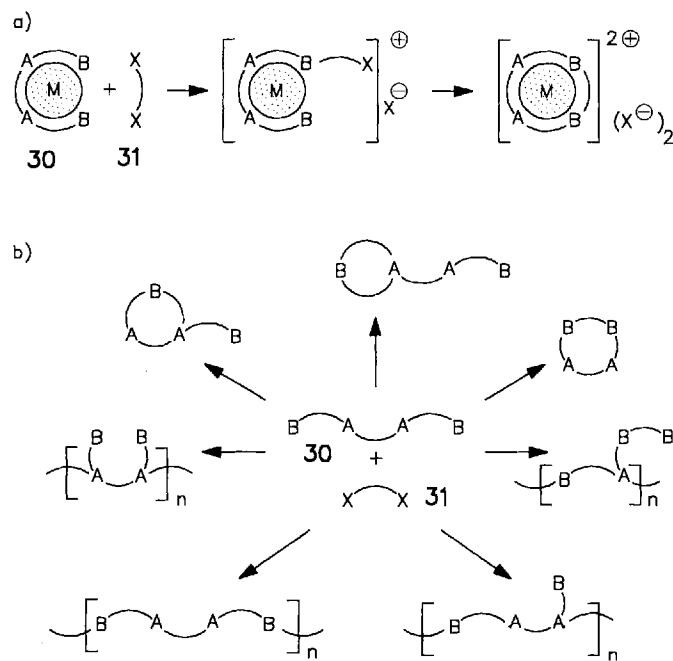
Der thermodynamische oder Gleichgewichts-Templateffekt basiert darauf, daß in Abwesenheit der Schablone das gewünschte Produkt zwar entsteht, dieses aber mit einer oder mehreren (unerwünschten) Verbindungen im Gleichgewicht steht<sup>[34]</sup>. Eine hohe Tendenz des Produkts zur Chelatisierung ermöglicht es nun einem Templat, das Produktgleichgewicht in die gewünschte Richtung zu verlagern. Das erste Beispiel eines thermodynamischen Templateffekts war die Bildung eines Nickel(II)-Komplexes einer aus  $\beta$ -Aminoethanthonol **27** und dem  $\alpha$ -Diketon **28** entstandenen Schiffsschen Base **29**<sup>[35]</sup> (Schema 19).



Schema 19. Beispiel eines thermodynamischen Templateffekts.

Da die Gleichgewichte häufig kompliziert sind, ist es oftmals schwierig, einen thermodynamischen Templateffekt eindeutig zu erkennen. Der beste Hinweis ist nicht selten die Entstehung eines unerwarteten Produkts in hoher Ausbeute. Betont sei hier das Prinzip der Komplementarität: Ist ein Ligand (Wirt) in einer Produktauswahl komplementär zu einem ebenfalls vorhandenen Metall-Ion oder Neutralmolekül, so wird der Ligand selektiv gebunden und das Gleichgewicht zu seinen Gunsten verschoben.

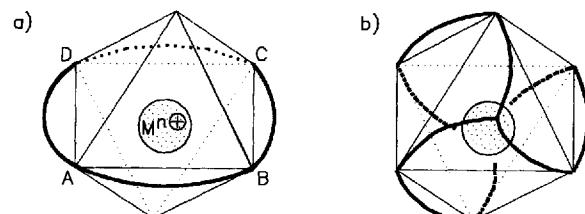
Der kinetische Templateffekt basiert auf der molekularen Organisation („Selbstorganisation“) von Liganden um eine Schablone (Templat) herum. Durch die Wirkung des Templat als „Koordinations“-Zentrum wird dabei die Bildung von oligo- oder polykondensierten Produkten weitgehend unterdrückt. Schema 20 zeigt vereinfacht die möglichen Reaktionen zwischen einem linearen Liganden **30** und einem bifunktionellen, elektrophilen Reagens **31** in Gegenwart und Abwesenheit einer Schablone **M**.



Schema 20. Kinetischer Templateffekt. a) Wirkung des Templatmoleküls **M** als „Koordinations“-Zentrum. b) In Abwesenheit von **M** treten häufig unübersehbare Gleichgewichtsreaktionen auf.

Ist kein Gastmolekül **M** zugegen, so können die beiden Reagenzien zu einer Reihe von polymeren und cyclischen Produkten reagieren (Schema 20 b). Die Gegenwart eines Templat **M** kann die Richtung der Reaktion steuern. Bindet es den linearen Liganden selektiv in einer planaren Anordnung, so werden die beiden endständigen funktionellen Gruppen (B) in der „Koordinationsphäre“ des Templat in Nachbarschaft zueinander fixiert (Schema 20 a). Sind nun die endständigen Donoratome (B) trotz der Wechselwirkung mit der Schablone (**M**) in der Lage, als Nucleophile zu reagieren, so sind sie für die Reaktion mit dem bifunktionellen Elektrophil richtig positioniert.

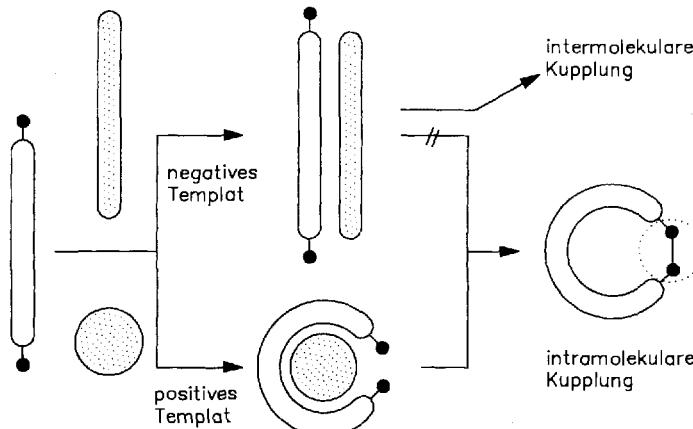
Ein Metall-Ion organisiert in einer Templatreaktion normalerweise zwei oder drei reaktive Zentren (A, B, C) an den Ecken oder Flächen seines idealisierten Koordinationspolyeders. Ist eine Ecke mit einbezogen (z.B. bei  $\text{Ni}^{2+}$ ), so wird ein Chelatring gebildet, und das Produkt ist normalerweise ein makromonocyclischer Ligand (Schema 21 a). Ist eine Fläche mit einbezogen (z.B. bei  $\text{Co}^{3+}$ ), so kann das Produkt eine Käfigverbindung sein (Schema 21 b). Diese Synthesestrategie wurde zum Aufbau zahlreicher mehrzähniger Liganden mit großem Erfolg eingesetzt<sup>[36–38]</sup>.



Schema 21. Die Ecken und/oder Flächen eines idealisierten Koordinationspolyeders fungieren als reaktive Zentren einer Templatreaktion.

## 6. Positive und negative Template

Sanders et al.<sup>[39]</sup> unterscheiden bei der Verwendung von Tem-  
platen zwischen zwei komplementären Wirkungsweisen (Sche-  
ma 22): Ein „positives“ Templat bewirkt die Annäherung zweier



Schema 22. Nur das positive Templat führt durch intramolekularen Ringschluß zum gewünschten Erfolg, einem diskreten Zielmolekül. Das negative Templat führt dagegen zu weniger einheitlichen, höhermolekularen Produkten, die meist nicht angestrebt werden. In beiden Fällen handelt es sich um kovexe Schablonen.

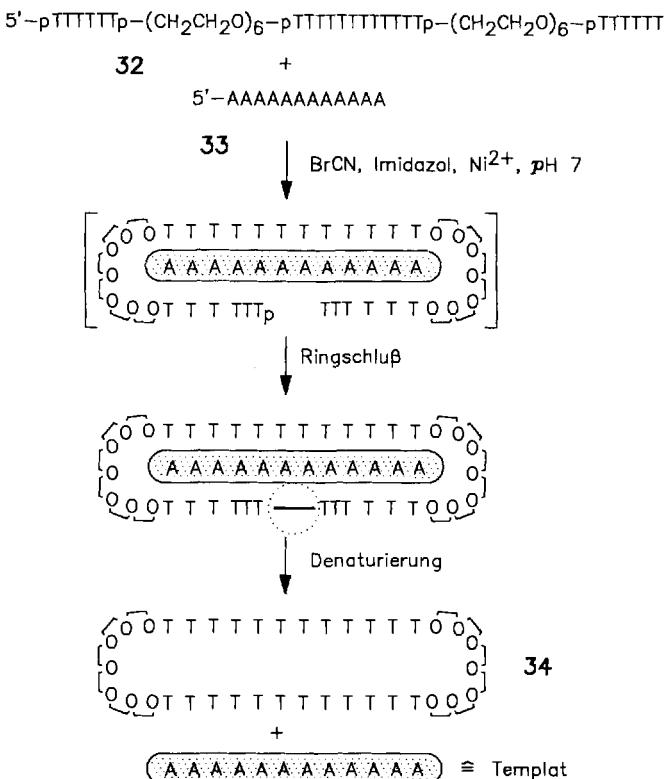
reaktiver Endgruppen in einem Molekül und unterstützt damit die in der Regel erwünschte intramolekulare Cyclisierung. Ein „negatives“ Templat dagegen hält die reaktiven Endgruppen auf Distanz, inhibiert damit die intramolekulare Cyclisierung und führt bevorzugt zur – unerwünschten – intermolekularen Reaktion.

## 7. Selbstorganisation

Vom Templateffekt zur „Selbstorganisation“ (self-assembly) ist es, wenn überhaupt, nur ein kleiner Sprung. Geht man davon aus, daß sich nicht nur eine beliebige Anzahl von Untereinheiten mit gemeinsamen molekularen Erkennungseigenschaften durch Selbsterkennung zum Aufbau einer Überstruktur zusammenlagern können, sondern daß die Substrat-Templat-Erkennung ebenfalls zur Organisation eines definierten Übermoleküls führt, so können die von Stoddart et al.<sup>[40]</sup> den natürlichen „Self-assembling“-Systemen zugeordneten Merkmale auf die supramolekularen Templat-Substrat-Komplexe übertragen werden. Bei Verwendung von Untereinheiten mit gemeinsamen molekularen Erkennungseigenschaften unterliegt der Templateffekt somit der Selbstüberprüfung. Aufgrund von genauen Erkennungsmerkmalen, die jeder Untereinheit zu eigen sind, ist es unwahrscheinlich, daß defekte Untereinheiten beim Aufbau einer Überstruktur einbezogen werden. Defekte Untereinheiten werden von einer wachsenden supramolekularen Struktur „ausgemustert“. Die absolute Genauigkeit beim Aufbau einer Untereinheit ist somit nicht erforderlich, da Fehler in der „Anlagerungsphase“ beseitigt werden. Die hohe Syntheseeffizienz, ein unmittelbares Ergebnis der Selbstüberprüfung, ist überzeugend. Immer häufiger werden z.B. zur Darstellung von Polypeptiden gezielt synthetisierte Template eingesetzt<sup>[41] – [44]</sup>.

## 8. Weiterführende Entwicklungen und Anwendungen

Kool et al.<sup>[45]</sup> berichten über den Aufbau des cyclischen Hy-  
bridmoleküls 34 mit zwei Oligonucleotidbereichen, die von zwei  
Oligoethylenglycol-Ketten verbrückt werden (Schema 23). Das

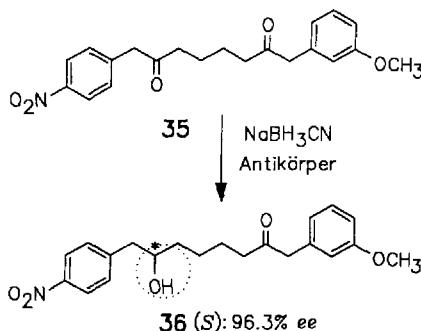


Schema 23. Darstellung des cyclischen Hybridmoleküls 34 mit Hilfe des Oligonucleotids 33 als (Gast-)Schablone. T = Thymidin, A = Adenosin.

Oligomer 33 wird bei der Cyclisierung als (Gast-)Schablone ein-  
gesetzt, um die reaktiven Phosphat- und Hydroxy-Endgruppen in die für eine intramolekulare Veresterung in Gegenwart von BrCN, Imidazol und NiCl<sub>2</sub> geeignete Orientierung zu bringen.

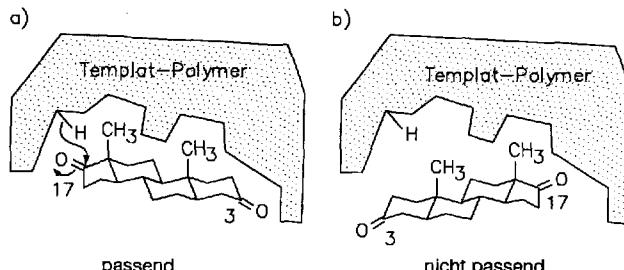
Die sequenzspezifische Bindung synthetischer *Oligonucleotide* und Analoga an RNA und DNA wird zur Untersuchung natür-  
lich vorkommender Polynucleotide und zur Entwicklung poten-  
tieller Therapeutica intensiv erforscht<sup>[46]</sup>. Natürliche Proteine unterliegen einem Faltungsprozeß, der zu einer räumlich defi-  
nierten Tertiärstruktur führt. Bei künstlichen Polypeptiden ist die Faltung zu einer globulären Struktur nicht zwingend, die Situation in vivo nicht immer mit der im Reagenzglas vergleich-  
bar. Nach einem von Mutter et al.<sup>[47]</sup> eingeführten Konzept ist man der „Faltung“ von künstlichen Proteinen einen Schritt näher gekommen. Danach werden Sekundärstrukturen bildende Peptidblöcke auf einem topologisch maßgeschneiderten Templat-  
molekül kovalent fixiert. Dem Templatmolekül kommt die Funktion zu, die Peptidketten zu einer charakteristischen drei-  
dimensionalen Struktur (wie in Proteinen) zu dirigieren. Die resultierenden Makromoleküle bezeichnen Mutter et al. ent-  
sprechend ihrem Aufbau als Templat-assozierte synthetische  
Proteine (TASPs). Das Templatmolekül unterstützt hier also nicht die Knüpfung einer kovalenten Bindung, sondern im Unterschied zu allen anderen hier aufgezeigten Schablonen-Molekülen die Stabilisierung einer bestimmten Konformation.

Die bemerkenswerte Spezifität eines *monoklonalen Antikörpers* wurde von P. G. Schultz et al.<sup>[48]</sup> verwendet, um die selektive Reduktion der Carbonylverbindung **35** mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  zu unterstützen. 96% Enantiomerenüberschüß (*ee*) von (*S*)-**36** sind mit herkömmlichen chemischen Methoden nicht zu erreichen (Schema 24).



Schema 24. Stereoselektive Reduktion des Diketons **35** mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in Gegenwart eines monoklonalen Antikörpers [48].

Verwendet man anstelle von diskreten Metall-Ionen oder neutralen Molekülen Polymere, so gelangt man zu den von Byström et al. verwendeten *Templat-Polymeren*<sup>[49]</sup>. Bedenkt man, daß der Begriff „Templat“ aus dem Bereich der Photographie entlehnen ist, so handelt es sich bei den Templat-Polymeren um Templatte im ursprünglichen Sinne. Denn ähnlich wie bei der Photographie werden zunächst auf der Oberfläche (oder im Innern) des Polymers durch „Imprint-Moleküle“ Abdrücke (makromolekulare Nischen) geschaffen. Enthält der molekulare Abdruck funktionelle Gruppen, können Moleküle aufgenommen sowie regio- und stereoselektiv umgewandelt werden (Schema 25). Die



Schema 25. Mit „Imprint-Molekülen“ werden auf der Oberfläche eines Polymers molekulare Nischen geschaffen, die eine regio- und stereoselektive Umwandlung von Substraten ermöglichen. Für das hier gewählte Steroidketon führt nur eine bestimmte Polymer/Substrat-Bindung zu einer optimalen Hydridübertragung von der konkaven Schablone auf die Carbonylgruppe des Gasts (a). Jede andere Polymer/Substrat-Bindung ist aus sterischen Gründen ungeeignet (b) und führt nicht zur gewünschten Reaktion (an der Carbonylgruppe).

selektive Reduktion von Steroidketonen mit  $\text{LiAlH}_4$ -aktivierten Templat-Polymeren kann nach dem Arbeitsprinzip eines Ionen-austauschers durchgeführt werden. Obwohl die Anwendung von Polymeren bei Templat-synthesen zur Zeit noch begrenzt ist und die Reaktionen nicht immer zufriedenstellend verlaufen, scheint diese Methode doch richtungsweisend für künftige rationelle Synthesen zu sein.

Durch Verwendung von Molekülen oder von hydratisierten Alkali- und Erdalkalimetall-Ionen als Template lassen sich mikroporöse Phasen mit dreidimensionalen Gerüstnetzwerken und definierten Porenstrukturen und -durchmessern erhalten<sup>[50]</sup>. Ein von der Mobil Oil Company entwickeltes Konzept zur Synthese poröser Materialien verwendet nicht mehr ein einzelnes, solvatisiertes organisches Molekül oder Metall-Ion als Templat, sondern eine durch Selbstorganisation entstandene, regelmäßige Anordnung von Molekülen. Dreidimensionale poröse Medien sind ihrerseits wieder zur molekularen Erkennung und als Schablonen einsetzbar. Definierte Hohlraumstrukturen können zur „Einschlußchemie im Nanomaßstab“ führen und werden als „Reaktionsgefäß mit Nanometerdimensionen“ bezeichnet.

## 9. Ausblick

Maßgeschneiderte atomare oder molekulare Schablonen (Gast-Ionen und -Moleküle) ermöglichen die Beschleunigung von Reaktionen und ihre Steuerung in eine bestimmte Richtung, oft sogar die Darstellung sonst kaum erhältlicher Produkte. Das Auffinden und Entwickeln neuer Schablonen-kontrollierter Reaktionen und die Klärung zugrundeliegender Mechanismen (intermediäre und permanente Wirt/Gast-Wechselwirkungen) sind lohnende Forschungsziele im Hinblick auf effektive Synthesen.

Eingegangen am 26. April 1993 [A 931]

- [1] N. F. Curtis, *J. Chem. Soc.* **1960**, 4409–4413; M. M. Jones, *Ligand Reactivity and Catalysis*, Academic Press, New York, **1968**; P. A. Chaloner, *Handbook of Coordination Catalysis in Organic Chemistry*, Butterworths, London, **1986**.
- [2] *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds* (Hrsg.: G. A. Melson), Plenum, New York, **1979**; S. M. Nelson, F. S. Esho, M. G. B. Drew, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 407–415; D. K. Mitchell, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 930–932; C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 795–810.
- [3] M. C. Thompson, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1762.
- [4] Kritische Betrachtung zu dem üblicherweise nicht zum Templateeffekt zu rechnenden „Caesiumeffekt“ bei Makrocyclisierungen: C. Galli, *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 285–307. Der Begriff Caesiumeffekt ist daher irreführend, da nicht das Caesium-Ion selbst für die Reaktionsbeschleunigung, die höhere Ausbeute und die Selektivität der Cyclooligomer-Bildung verantwortlich ist, sondern beispielsweise durch Aggregation von Caesiumcarbonat (oftmals als Hilfsbase eingesetzt) eine bestimmte Basizität/Nucleophilie des Mediums eingestellt wird. Siehe auch: A. Ostrowicki, E. Koepp, F. Vögtle, *The Cesium Effect (Top. Curr. Chem.)* **1991**, *161*, 37–67.
- [5] D. Wöhrel, G. Meyer, *Kontakte Darmstadt* **1985**, Heft Nr. 3, S. 38.
- [6] F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie*, 2. Aufl., Teubner, Stuttgart, **1992**. Kap. 2.2 (englische Ausgabe: *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, England, **1993**).
- [7] Anmerkung der Redaktion: Über ein [4]- und ein [5]Catenan wird in diesem Heft berichtet: D. B. Amabilini, P. R. Ashton, A. S. Reder, N. Spencer, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 450; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, Nr. 4.
- [8] J.-P. Sauvage, C. O. Dietrich-Buchecker, J. Guilhem, C. Pascard, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1202–1204; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1154–1156; J.-C. Chambron, V. Heitz, J.-P. Sauvage, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1131–1133.
- [9] a) A. Shanzer, J. Libman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 846–847; b) A. Shanzer, J. Libman, F. Frolow, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7339.
- [10] M. Bühner, W. Geuder, W.-K. Gries, S. Hünig, M. Koch, T. Poll, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1611–1614; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1553–1556.
- [11] K. Saigo, R.-J. Lin, M. Kubo, A. Youda, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1996–2000.
- [12] T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1249–1250; J. S. Nowick, Q. Feng, T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1991**, *113*, 8831–8839.
- [13] C. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5303–5311.
- [14] F. Vögtle, S. Meier, R. Hoss, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1628–1631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1619–1622.

- [15] T. R. Kelly, C. Zhao, G. J. Bridger, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3744–3745.
- [16] a) C. L. Brown, D. Philp, J. R. Stoddart, *Synlett* **1991**, 462–464; b) B. Odell, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1605–1608; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1547–1550.
- [17] a) G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 932–934; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 932–935; b) G. von Kiedrowski, B. Włotzka, J. Helbing, M. Matzen, S. Jordan, *ibid.* **1991**, *103*, 456–459 bzw. **1991**, *30*, 423–426.
- [18] M. W. Göbel, J. W. Bats, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 217–218; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 207–208.
- [19] B. Dietrich, V. Viout, J.-M. Lehn, *Macrocyclic Chemistry*, VCH, Weinheim, **1993**, Kap. 3.3.
- [20] a) J. E. McMurry, G. J. Harley, J. R. Matz, J. C. Clardy, J. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 515; b) R. Friederich, M. Nieger, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1723–1732.
- [21] L. Collazo, F. S. Guziec, Jr., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 43–46.
- [22] F. Vögtle, L. Rossa, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 534–549; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 514–529; A. Dohm, F. Vögtle, *Synthesis of (Strained) Macrocycles by Sulfone Pyrolysis (Top. Curr. Chem.)* **1991**, *161*, 69–106.
- [23] J. Breitenbach, F. Ott, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 360–362; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 307–310.
- [24] F. Ott, J. Breitenbach, M. Nieger, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 97–101.
- [25] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 170–177; vgl. auch R. Breslow, D. Wiedenfeld, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1107.
- [26] S. Sun, P. Harrison, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7715–7718.
- [27] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmidt, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 899–900; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 861; A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, C. Heidelberger, M. Hess, H. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1039–1049. Siehe auch: M. Hesse, *Ring Enlargement in Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, **1991**.
- [28] N. J. Leonard, S. Swann, Jr., J. Figueras, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4620–4624; N. J. Leonard, S. Swann, Jr., E. H. Mottus, *ibid.* **1952**, *74*, 6251–6253.
- [29] H. Stetter, H. Spangenberger, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1982–1988.
- [30] V. Bhat, R. C. Cookson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1123–1124; R. C. Cookson, P. S. Ray, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3521–3524.
- [31] J. R. Mahajan, H. C. Araujo, *Synthesis* **1976**, *54*, 111–112.
- [32] Y. Kobuke, Y. Sumida, M. Hayashi, H. Ogoshi, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1513–1514; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1496–1497.
- [33] A. C. Benniston, A. Harriman, *Synlett* **1993**, 223–226.
- [34] D. H. Busch, N. A. Stephenson, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, *100*, 119–154.
- [35] M. C. Thompson, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3744–3745.
- [36] A. Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.* **1963**, *7*, 297.
- [37] E. K. Barefield, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 2273–2274.
- [38] *Crown Compounds* (Hrsg.: S. R. Cooper), VCH, Weinheim, **1992**.
- [39] S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. L. Sanders, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 921–924; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 907–910; siehe auch die Übersicht: *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469–475.
- [40] D. Philp, J. F. Stoddart, *Synlett* **1991**, 445–458.
- [41] N. Nishino, H. Mihara, H. Kiyota, K. Kobata, T. Fujimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 162–163.
- [42] J.-L. Mascarenas, K. C. Hayashibara, G. L. Verdine, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 373–374.
- [43] Y. Jenkins, J. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8736–8738.
- [44] R. Rubin, T. L. McKee, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 360–361.
- [45] S. Rumney IV, E. T. Kool, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1686–1689; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1617–1619.
- [46] J. S. Cohen, *Oligodeoxynucleotides: Antisense Inhibitors of Gene Expression*, CRC Boca Raton, FL, USA, **1989**.
- [47] M. Mutter, S. Vuilleumier, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 551–692; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 535–554; I. Ernest, J. Kalvoda, C. Sigel, G. Rihs, H. Fritz, M. J. J. Blommers, F. Raschdorf, E. Francotte, M. Mutter, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1539.
- [48] L. C. Hsieh, S. Yonkovich, L. Kochersperger, P. G. Schultz, *Science* **1993**, *260*, 337–339.
- [49] S. E. Byström, A. Börje, B. Åkermark, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2081–2083.
- [50] P. Behrens, G. D. Stucky, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 729–732; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 696–699.