

**ANGEWANDTE**  
**CHEMIE** © WILEY-VCH

## Molekulare Verkapselung

**Fraser Hof, Stephen L. Craig, Colin Nuckolls und Julius Rebek, Jr.\***

*Ivar Ugi gewidmet*

Louis Kahn, der Architekt des Salk Institute in La Jolla, sagte einmal:<sup>[1]</sup> „Ein ganz gewöhnlicher, ordinärer Backstein möchte mehr sein als er ist“. Man stelle sich vor, das träfe auch auf Moleküle zu. Wir wissen, dass sie aggregieren können und es auch tun; sie bilden komplexe Strukturen und erhalten dabei neue Eigenschaften – Funktionen, die man bei der Untersuchung der einzelnen Komponenten

nicht sieht. Dieser Aufsatz beschäftigt sich mit Moleküllaggregaten einer ganz bestimmten Art, solchen, die andere Moleküle mehr oder weniger vollständig umschließen. Die beteiligten Moleküle erhalten dabei einzigartige Eigenschaften, und mit der Bildung des Aggregats als Ganzem entstehen neue Funktionen. Die Fähigkeit zur Aggregation – ein Ausdruck des Moleküls, dass es mehr sein möchte als es ist –

resultiert aus dem gezielten Einbau von „Befehlen“ während der Synthese. Der Schwerpunkt soll auf der Beschreibung selbstkomplementärer Strukturen liegen.

**Stichwörter:** Molekulare Erkennung • Molekulare Kapseln • Selbstorganisation • Wirt-Gast-Verbindungen

### 1. Einleitung

In den 80er Jahren behandelten die meisten Veröffentlichungen über molekulare Erkennung die Selektivität synthetischer Rezeptoren und die Energetik zwischenmolekularer Kräfte. Sie beschränkten sich dabei überwiegend auf binäre Systeme. Ternäre Systeme tauchten nur gelegentlich auf, etwa bei Modellen für den allosterischen Effekt,<sup>[2]</sup> zur Bindungscooperativität etwa wurde noch weniger geschrieben.<sup>[3]</sup> Es wurden ganz seltene Fälle beschrieben, bei denen ein drittes Molekül mit einem schwach gebundenen binären Komplex wechselwirkte. Diese waren zu schön um wahr zu sein – so als würde man ein bewegliches Ziel treffen.<sup>[4]</sup>

Untersuchungen an ternären Systemen nahmen in den 90er Jahren in Form von Studien zum Templateffekt rasch zu.<sup>[5–7]</sup> Die Forschungen zur molekularen Selbstreplikation erhielten ihre Initialzündung durch Studien von G. von Kiedrowski,<sup>[8]</sup>

der mit Nucleinsäure-Bausteinen arbeitete. Die Untersuchungen wurden rasch auf modifizierte Nucleinsäuren,<sup>[9, 10]</sup> rein synthetische Systeme<sup>[11–14]</sup> und später sogar Peptide erweitert.<sup>[15, 16]</sup> Weitere binäre Reaktionstemplate wurden entworfen<sup>[17]</sup> und komplexere Systeme erfunden. Dies war echtes Engineering (oder doch Kunst?)<sup>[18]</sup> auf molekularer Ebene.<sup>[19]</sup> Es ist nicht wichtig, dass diese Systeme nicht besonders effizient waren, was zählt, ist die Tatsache, dass ihr Funktionieren das Verständnis von Dreikomponentensystemen verbesserte.

Synthetische Rezeptoren wurden immer ausgefeilter, und man begann anhand konkaver Oberflächen in Form von Spalten,<sup>[20]</sup> Ankern,<sup>[21]</sup> Pinzetten,<sup>[22, 23]</sup> Schalen<sup>[24]</sup> und anderen Gebilden<sup>[25]</sup> reversible Wechselwirkungen zu untersuchen. Wir gingen davon aus, dass man einen Rezeptor herstellen kann, der das Target ausschließlich über die schwachen zwischenmolekularen Kräfte, die bei der molekularen Erkennung wirken, vollständig umschließt. Solche Systeme wären kapselförmige Anordnungen und reversible Gegenstücke der Carceranden und Cryptophane, den von Cram et al.<sup>[26]</sup> und Collet et al.<sup>[27]</sup> beschriebenen, kovalent gebundenen „Molekülen innerhalb von Molekülen“. Die ökonomische Synthesestrategie, als Rezeptor Aggregate selbstkomplementärer Verbindungen einzusetzen<sup>[28–31]</sup> statt ein einziges großes Molekül, entpuppte sich als unaufhaltsam. Die Strukturen erhielten die Bezeichnung „Einschlusskomplexe“ („encapsulation complexes“) und sind inzwischen als Werkzeuge in der physikalisch-organischen Nanochemie verbreitet.

[\*] Prof. J. Rebek, Jr., F. Hof

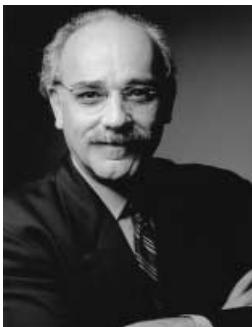
The Skaggs Institute for Chemical Biology  
The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 858-784-2876  
E-mail: jrebek@scripps.edu

S. L. Craig  
Department of Chemistry, Duke University  
Durham, NC (USA)  
C. Nuckolls  
Department of Chemistry, Columbia University  
New York, NY (USA)

Anfangs dienten diese Aggregate – so spektakülär sie auch waren, was die Zahl ihrer Bausteine, ihren komplizierten Aufbau und ihr bloßes Molekulargewicht betrifft – fast ausschließlich als „Lückenfüller“. Man kam aber schnell zu raffinierteren Anwendungen, deren Beschreibung auch den Schwerpunkt dieses Aufsatzes bilden wird. Die Komplexe werden heute als Sonden für isolierte Moleküle und zur Erforschung der intrinsischen Eigenschaften des flüssigen Zustands herangezogen. Man kann sie für die enantioselektive molekulare Erkennung, für reversible Polymerisierungen, zur Isolierung reaktiver Spezies und zur Unterstützung von Reaktionen in ihrem Innern nutzen.

Eine lösungsmittelfreie Umgebung ist die Voraussetzung für eine „unverdünnte“, oft verstärkte Wechselwirkung

zwischen Wirt- und Gastmolekül oder zwischen mehreren Gastmolekülen untereinander. Gruppen von Molekülen in Zeolith-Kanälen, in Poren von Polymeren, an aktiven Zentren von Enzymen und innerhalb von globulären Micellen oder Dendrimeren weisen ein Verhalten auf, das durch ihre Umgebung verstärkt ist. Die Verkapselung ist eine Methode, mit der die Umgebung und das Stoßverhalten eines *einzelnen* Moleküls genau gesteuert werden kann. Was können wir über einzelne isolierte Moleküle oder Molekülpaare lernen? In die Entwicklung von Isolationstechniken wurde bisher sehr viel Mühe investiert. Im Festzustand oder in glasartigen Zuständen werden zur Isolierung reaktiver Zwischenprodukte inerte Matrices bei tiefen Temperaturen verwendet. In der Gasphase lässt sich ein Molekül isolieren, indem man den



J. Rebek, Jr.



F. Hof



S. Craig



C. Nuckolls

*Julius Rebek, Jr. wurde 1944 in Ungarn geboren und lebte von 1945–49 in Österreich. Danach siedelte seine Familie in die USA über und ließ sich in Kansas nieder. Sein Studium schloss er 1966 an der University of Kansas erfolgreich ab. Seinen Ph.D.-Grad erhielt er 1970 vom Massachusetts Institute of Technology für Untersuchungen auf dem Gebiet der Peptidchemie unter der Anleitung von Professor D. S. Kemp. Als Assistant Professor an der University of California, Los Angeles (1970–1976) entwickelte er den „Drei-Phasen-Test“ für reaktive Zwischenstufen. 1976 trat er eine Professur an der University of Pittsburgh an, wo er spaltförmige Strukturen zur Untersuchung der molekularen Erkennung entwickelte. 1989 kehrte er an das Massachusetts Institute of Technology zurück und wurde dort Camille Dreyfus Professor of Chemistry. Hier begann er, sich mit dem Design von synthetischen, selbstreplizierenden Molekülen zu beschäftigen. Im Juli 1996 zog er mit seiner Arbeitsgruppe an das Scripps Research Institute und wurde dort Direktor des Skaggs Institute for Chemical Biology. Dort arbeitet er weiterhin über molekulare Erkennung und selbstorganisierende Strukturen.*

*Fraser Hof wurde in Medicine Hat, Alberta, geboren. Er erhielt 1998 den B.Sc.-Grad in Chemie an der University of Alberta und arbeitet zurzeit an seiner Dissertation unter Anleitung von Professor Julius Rebek, Jr. am Scripps Research Institute in La Jolla, Kalifornien. Vom Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada und vom Skaggs Institute for Chemical Biology wurde er mit einem Promotionsstipendium ausgezeichnet. Seine Forschung konzentriert sich auf das rationale Design von neuartigen Eigenschaften mithilfe der Supramolekularen Chemie.*

*Stephen Craig schloss sein Chemiestudium 1991 an der Duke University, Durham, ab, erhielt den M.Phil.-Grad 1992 an der University of Cambridge und seinen Ph.D.-Grad 1997 an der Stanford University. Nach zwei Jahren Forschungstätigkeit bei DuPont Central Research ging er 1999 an das Scripps Research Institute, wo er als NIH-Postdoc in den Labors von Professor Julius Rebek, Jr. arbeitete. 2000 wurde er Assistant Professor an der Duke University wo er sich hauptsächlich der physikalischen organischen Chemie von Materialien widmet.*

*Colin Nuckolls kam im Juli 2000 als Assistant Professor für Organische Chemie an die Fakultät der Columbia University. Seine Arbeitsgruppe untersucht die Eigenschaften von selbstorganisierten Materialien. Zuvor arbeitete Professor Nuckolls als NIH-Postdoc in den Labors von Professor Julius Rebek, Jr. am Scripps Research Institute. Für seinen Studienabschluss erhielt er eine Auszeichnung der University of Texas, Austin, wo er bei Professorin Marye Anne Fox arbeitete. Seinen Doktortitel erwarb er unter Anleitung von Professor Thomas Katz an der Columbia University.*

Druck soweit erniedrigt, dass Zusammenstöße mit anderen Molekülen praktisch nicht mehr stattfinden.<sup>[32]</sup> Mit den hier behandelten Einschluskomplexen ist es möglich, in flüssiger Phase bei Raumtemperatur Moleküle so zu isolieren, dass Zusammenstöße mit Lösungsmittelmolekülen verhindert werden.

Zwar können auch andere supramolekulare Strukturen Gastmoleküle umschließen, solche Komplexe unterscheiden sich aber von molekularen Kapseln in ihrer Topologie und im „Timing“. Obgleich supramolekulare Ringe, Röhren und Cavitanden für kurze Zeit ein oder mehrere Gastmoleküle innerhalb einer bestimmten Umgebung festhalten können, hat das Lösungsmittel mehr oder weniger Zugang zu den eingeschlossenen Gästen. Bei solchen Verbindungen wollen wir in diesem Aufsatz nicht verweilen. Wir konzentrieren uns vielmehr auf solche Wirtmoleküle, die sich durch Selbstorganisation bilden und Moleküle innerhalb einer abgeschlossenen Schale verkapseln.

Moleküle, die supramolekulare Kapseln bilden, sind durch zwei grundlegende Eigenschaften definiert: der Fähigkeit zur Selbstorganisation und zur Verkapselung von Gastmolekülen. Die Selbstorganisation beruht auf Kapselbausteinen mit komplementären funktionellen Gruppen, die reversibel nicht-kovalente Wechselwirkungen eingehen können. Bei den beim Aufbau von Kapseln auftretenden nichtkovalenten Kräften handelt es sich in erster Linie um H-Brücken- und Metall-Ligand-Wechselwirkungen. Beide bilden sich leicht und reversibel mit vorhersagbarer Ausrichtung. Bei H-Brücken beobachtet man eine bessere Formbarkeit und eine schnellere Äquilibrierung, während die Metall-Ligand-Bindungen stärker und starrer sind. Durch hochsymmetrische Anordnung dieser als einzelne Bindungen schwachen und reversiblen Wechselwirkungen entstehen kohärente Strukturen, deren Lebensdauer zwischen Mikrosekunden und Stunden liegt. Die anschließende Verkapselung von Gastmolekülen hängt davon ab, inwieweit die Größe, Gestalt und chemische Oberfläche des Gastes komplementär zum Hohlraum des Wirtmoleküls ist. Der Füllgrad im Innern des Wirtmoleküls ist von größter Bedeutung: Die Natur verabscheut leere Räume, auch solche, die nicht größer sind als  $10^{-25}$  Liter!<sup>[33]</sup>

Obwohl diese Kapseln mit dem ausdrücklichen Ziel hergestellt werden, Gastmoleküle vom umgebenden Lösungsmittel zu isolieren, kann man die Rolle des Lösungsmittels bei der Bildung der Kapseln nicht vernachlässigen. Das Medium darf die Wechselwirkungen, die die Bausteine der Kapsel zusammenhalten, nicht zerstören. Kapseln, die über Metall-Ligand-Wechselwirkungen zusammengehalten werden, werden normalerweise durch gut koordinierende Lösungsmittel aufgebrochen, sind jedoch in Wasser stabil. Im Unterschied dazu sind über H-Brücken aufgebaute Kapseln in wässrigem Medium nicht stabil. Die raumerfüllenden Eigenschaften des Lösungsmittels müssen ebenfalls bei der Behandlung von Kapselkomplexen berücksichtigt werden. Wenngleich die Verkapselung von Solvensmolekülen manchmal wünschenswert ist, kann die Verwendung eines Lösungsmittels, dessen Moleküle nicht in den Hohlraum passen, eine wichtige Taktik zur Verkapselung anderer Gastmoleküle sein.<sup>[34]</sup>

## 2. Strukturmotive molekularer Kapseln

### 2.1. Wasserstoffverbrückte Kapseln aus Glycoluriderivaten

Glycoluril ist mit spektakulärem Erfolg zum Aufbau supramolekularer Systeme eingesetzt worden.<sup>[35]</sup> Eine ausführlichere Abhandlung als die nun folgende zur Bindung von Gastmolekülen in selbstorganisierten Kapseln aus Glycoluriderivaten findet man in einer früheren Übersicht.<sup>[36]</sup>

Die Geschichte der reversibel gebildeten molekularen Kapseln begann mit dem „Tennisball“ **1** (Abbildung 1a). Das Monomer **2** besteht aus zwei Glycoluril-Untereinheiten, die an einem zentralen aromatischen Gerüst befestigt sind;

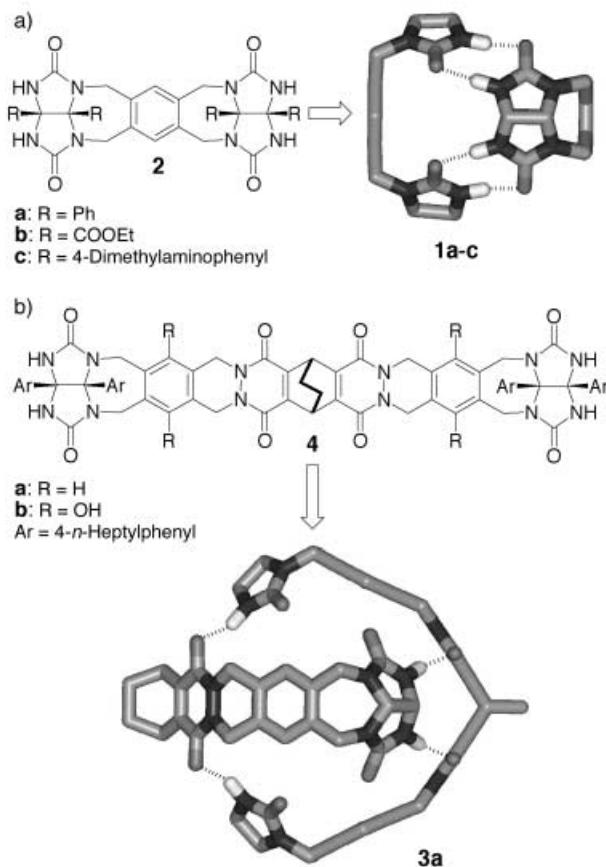


Abbildung 1. Selbstorganisierte dimere Kapseln aus Glycoluril-Untereinheiten: a) „Tennisball“, b) „Softball“. Wie bei den meisten wasserstoffverbrückten Kapseln sind gekrümmte Monomere und „Nähte“ aus selbstkomplementären H-Brücken wesentliche Bestandteile der Geometrie der Kapsel. (Einige Substituenten und H-Atome sind der Übersicht halber weggelassen.)

die Glycolurileinheiten sorgen für die Krümmung des Gerüsts und für das selbstkomplementäre H-Brücken-Bindungsmotiv. **1** wird von acht H-Brücken zusammengehalten und weist als Wirtstruktur einen winzigen Hohlraum von ca.  $50 \text{ Å}^3$  zur Aufnahme von Gastmolekülen auf. Dementsprechend kann **1** Methan, Ethan, Ethylen und Edelgase aufnehmen, größere Gastmoleküle wie Propan, Allen oder Isobutylen jedoch nicht.<sup>[37, 38]</sup> Variieren der Spacer führt zu kleineren<sup>[39]</sup> und

größeren Kapseln („Softbälle“ **3**; Abbildung 1b).<sup>[40–42]</sup> Die Geometrie ist zwar im Wesentlichen die gleiche, doch abgesehen davon, dass die „Softbälle“ größere Gastmoleküle binden (das Hohlraumvolumen liegt zwischen 240 und 320 Å<sup>3</sup>), können sie *zwei* Gastmoleküle mittlerer Größe, z.B. Benzolmoleküle, aufnehmen.<sup>[41]</sup> Glycolurile wurden auch an Spacer mit dreizähleriger Symmetrie geknüpft; dabei entstehen kleine, starre (**6**; Abbildung 2a)<sup>[43]</sup> oder große, flexible Kapseln (**8a, b**; Abbildung 2b).<sup>[44]</sup>

Cyclische Sulfonamide weisen ein ähnliches selbstkomplementäres H-Brücken-Muster auf wie Glycoluril. Sulfonamide und Glycolurile bilden bevorzugt heteromere H-Brücken, d.h., die Anziehung zwischen Sulfonamid- und Glycolurileinheit ist stärker als zwischen gleichartigen Gruppen. Ein Monomer wie **9**, das beide funktionelle Gruppen enthält, ist damit auf bestimmte Weise „programmiert“: Befinden sich die Gruppen an den Enden einer passend gekrümmten Struktur, wechselwirken die besten H-Donoren mit den besten Acceptor unter Bildung eines Kopf-Schwanz-Agggregats.<sup>[45]</sup> Dabei entsteht eine Kapsel **10** aus vier Untereinheiten, die einen ca. 160 Å<sup>3</sup> großen Hohlraum bilden (Abbildung 3a).<sup>[46]</sup> Der entropische Aufwand für die Bildung eines diskreten Komplexes aus vier Monomeren und einem Gastmolekül wird durch den Enthalpiegewinn kompensiert, der bei der Bildung von 16 H-Brücken und anderer Wirt-Gast-Wechselwirkungen frei wird. Ähnlich wie bei den Dimeren binden auch die aus Tetrameren aufgebauten

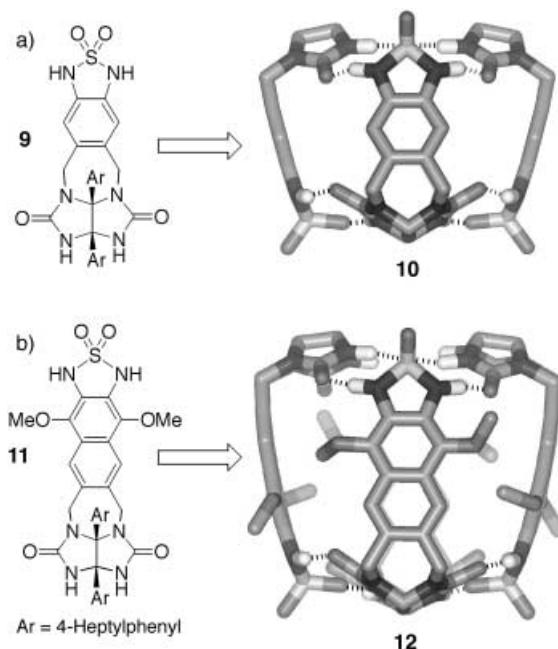


Abbildung 3. Selbstorganisierte tetramere Kapseln: Zwei Nähte aus jeweils acht H-Brücken halten insgesamt vier gleiche Monomere im Sinne einer Kopf-Schwanz-Verknüpfung zusammen.

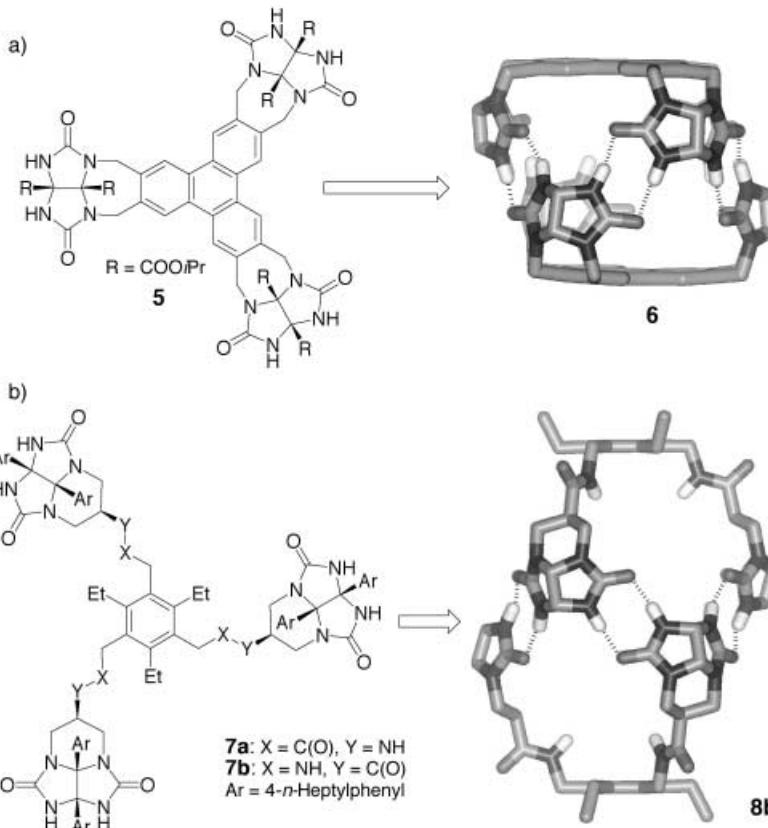


Abbildung 2. Selbstorganisierte C<sub>3</sub>-symmetrische Dimere mit Glycoluril-Untereinheiten: a) Der „jelly donut“ weist einen abgeflachten Hohlraum auf. b) Die Kapsel **8b** enthält Löcher, durch die kleine Gastmoleküle ungehindert passieren können. (Der Übersicht halber sind hier und in den folgenden Abbildungen nur die H-Brücken im Vordergrund aufgeführt, einige Substituenten und H-Atome sind weggelassen.)

Kapseln Moleküle entsprechend ihrer Größe, Gestalt und chemischen Funktionalität. Ein größeres Monomer **11** bildet auch eine größere tetramere Kapsel **12** (Abbildung 3b), die Gastmoleküle von der Größe des Naturstoffs Longifolen in ihrem Hohlraum (ca. 270 Å<sup>3</sup>) aufnehmen kann.<sup>[47]</sup>

## 2.2. Supramolekulare Kapseln aus wasserstoffverbrückten Cyclophan-Einheiten

Calix[4]aren und Resorcin[4]aren haben sich zu sehr wertvollen Standarduntereinheiten für selbstorganisierte Kapseln entwickelt. Beide Moleküle können variable Konformationen einnehmen, die sich durch Derivatisierung in einer einzigen schalenförmigen Konformation fixieren lassen. Die konkavé Gestalt einer solchen Schale bildet die eine Hälfte einer geschlossenen Hülle. Zur Dimerisierung zweier Schalen kann eine Vielfalt an funktionellen Gruppen herangezogen werden. Wir verweisen auf eine kürzlich erschienene Übersicht,<sup>[48]</sup> in der die Calixarene ausführlicher als hier behandelt werden.

Sekundäre Harnstoffgruppen, die am oberen, weiteren Rand von Calix[4]arenen angebracht wurden, können in Gegenwart eines passenden Gastmoleküls zwei Calixaren-Monomere miteinander verzahnen und eine gerichtete Naht aus 16 H-Brücken entlang des Äquators einer dimeren Kapsel bilden (**14**; Abbildung 4).<sup>[49]</sup>

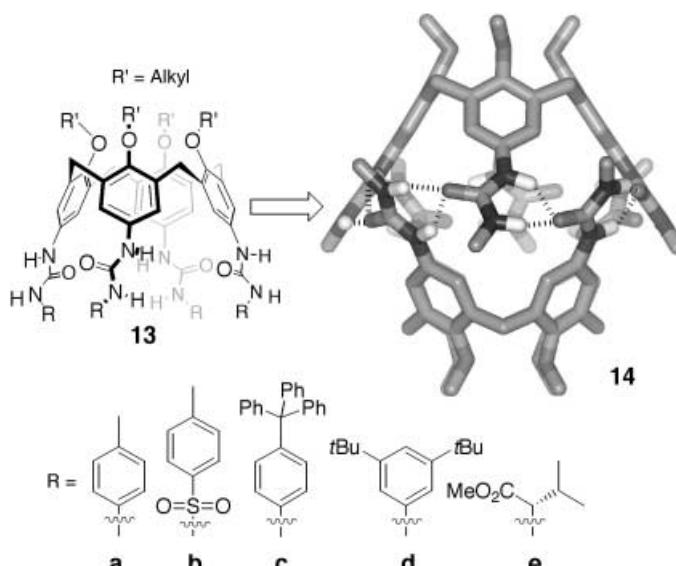


Abbildung 4. Selbstorganisation eines Calix[4]arenens, an das vier Harnstoffderivate geknüpft sind. Die Bildung von Homodimeren (z.B. **13a** · **13a** = **14a**) und Heterodimeren (z.B. **13a** · **13b**) wird durch die elektronischen und sterischen Eigenschaften der Substituenten an der Harnstoffgruppe gesteuert.

Unterschiedlichste aromatische, aliphatische und kationische Gastmoleküle können in diesem verdrehten bipyramidalen Hohlraum von ca. 180 Å<sup>3</sup> aufgenommen werden. An die distalen N-Atome der Harnstoffgruppe lassen sich leicht funktionelle Gruppen anknüpfen, die das Verhalten bei der Selbstorganisation des Calix[4]aren-Monomers beeinflussen.<sup>[50, 51]</sup> Mithilfe dieses Baukastenprinzips lässt sich die Neigung zur Bildung heterodimerer Assoziate (**13a**, **b**),<sup>[52]</sup> die kinetische Stabilität (**13c**, **d**)<sup>[53]</sup> und die Chiralität (**13e**)<sup>[54, 55]</sup> der Monomere „programmieren“. Auch größere Kapseln aus Calix[6]arenen wurden kürzlich beschrieben.<sup>[56]</sup>

Angeregt durch die von MacGillivray und Atwood<sup>[57]</sup> beschriebene spektakuläre Bildung einer hexameren Kapsel im Festkörper (**16**; Abbildung 5), wurden viele Varianten der schalenförmigen Calixarene und Resorcinarene entwickelt. Das Hexamer **16** besteht aus einer chiralen Anordnung von sechs Resorcinaren-Untereinheiten **15a**, die einen riesigen Hohlraum von ca. 1375 Å<sup>3</sup> einschließen (Abbildung 5). Die hexamere Kapsel **16a** weist insgesamt 60 H-Brücken auf; zur Stabilisierung sind acht Wassermoleküle wohlgeordnet in die Struktur eingebaut. Eine ähnliche wasserstoffverbrückte sphärische Struktur konnte anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums einer Lösung von **15b** in Benzol identifiziert werden. Hinweise für eine Verkapselung von bestimmten Gastmolekülen durch das kubische Hexamer **16b** wurden allerdings nicht erhalten. Auch bei einem Hydroxyderivat, das ebenfalls ein hexameres Aggregat im Festkörper bildet, fand man keine Hinweise auf eingeschlossene Gastmoleküle.<sup>[58]</sup>

Mehr als zehn Jahre nachdem Aoyama et al. die Bildung von 1:1-Komplexen des Resorcinaren-Monomers **15b** mit Dicarbonsäuren in CDCl<sub>3</sub> und später auch mit Ribose, Terpenen sowie mit Steroiden beschrieben hatten, untersuchten wir nochmals die Lösungseigenschaften von **15b** (Abbildung 5).<sup>[59]</sup> Wir beobachteten in Gegenwart passender

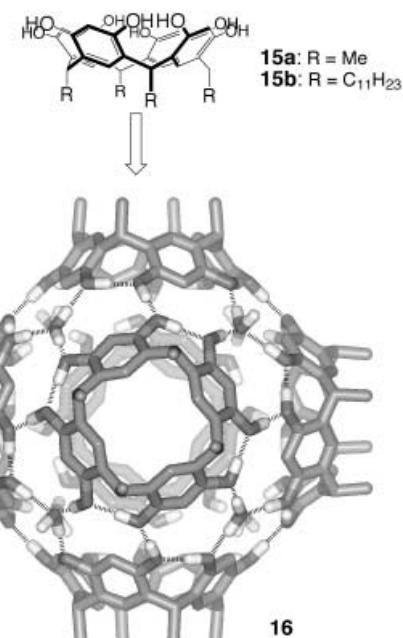


Abbildung 5. Hexamere Struktur von **16** im Festkörper, aufgebaut aus methylsubstituierten Resorcin[4]arenen **15a**. An der aus H-Brücken aufgebauten Naht sind acht Wassermoleküle beteiligt. Das lösliche Monomer **15b** bildet diese Struktur in Gegenwart passender Gastmoleküle auch in Lösung.

Gastmoleküle kinetisch stabile Komplexe von **15b** in wässrigem CDCl<sub>3</sub>.<sup>[60]</sup> Große Tetraalkylammonium- und Tetraalkylphosphoniumsalze etwa bildeten Komplexe mit einem Wirt/Gast-Verhältnis von 6:1. Die Abhängigkeit von der Größe des Gastmoleküls korreliert gut mit der erwarteten kubisch hexameren Struktur, die von McGillivray und Atwood<sup>[57]</sup> im Festkörper beobachtet wurde. Weitere Hinweise lassen darauf schließen, dass die geladenen Gastmoleküle als Ionenpaare verkapselt sind. Mit Tetrabutylammoniumbromid als Gast bleibt genügend Platz vorhanden, um einen zweiten, neutralen Gast wie 4-Phenyltoluol zu verkapseln, sodass sich insgesamt drei Spezies im Hohlraum befinden. Im Festkörper wurden wasserstoffverbrückte dimere Kapseln von **15** mit kleinen Alkylammoniumionen als Gästen sowohl von Murrayama und Aoki<sup>[61]</sup> als auch von Rissanen et al. charakterisiert.<sup>[62, 63]</sup>

In Anlehnung an die Synthesen und Strukturuntersuchungen von Cram et al.<sup>[26]</sup> und Dalcanale et al.<sup>[64, 65]</sup> entwarfen und synthetisierten wir den vasenförmigen Cavitanden **17**, bei dem vier Imidfunktionen um den öffnenden Rand angeordnet sind (Abbildung 6). **17** dimerisiert über gabelförmige H-Brücken und bildet eine Kapsel **18** von der ungefähren Größe eines „Kanisters voller Tennisbälle“ (siehe Abbildung 1 a).<sup>[66]</sup> Wegen seiner nichtsphärischen Gestalt kann der Hohlraum längliche Gastmoleküle aufnehmen und außerdem die paarweise „Kante-an-Kante“-Selektion zweier einfacher Arendervative vermitteln. Die Selektion hängt stark von Gestalt und Größe der Gastmoleküle ab. Zwei Moleküle Benzol oder zwei Moleküle Toluol können zusammen verkapselt werden, zwei Moleküle *p*-Xylol dagegen nicht. In Gegenwart von Benzol, Toluol und *p*-Xylol hat die Kapsel eine etwa 20-mal stärkere Tendenz zur Bindung eines Benzol/*p*-Xylol-Paars als zur Bindung des konstitutionsisomeren Toluol/Toluol-Paars.

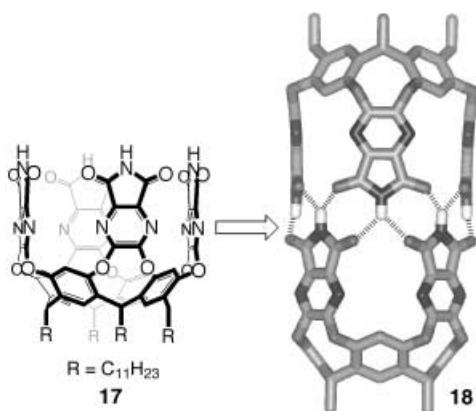


Abbildung 6. Selbstoprganisation eines Imid-substituierten Cavitanden zu einer dimeren Kapsel, in der längliche Gastmoleküle binden können.

Der Grund für diese Bevorzugung ist zwar nicht bekannt, doch zeigt dieses Beispiel die erstaunliche Selektivität molekularer Kapseln.

Auch andere Resorcinarentypen wurden entwickelt. Chapman und Sherman<sup>[67]</sup> nutzten ionische H-Brücken zur Bildung von selbstoporganisierten Kapseln unter Verwendung partiell deprotonierter Hydroxy-substituierter Resorcinarene (**19**; Abbildung 7a). Kobayashi et al.<sup>[68]</sup> konstruierten ein ähnliches Methylen-verbrücktes Resorcinaren-Gerüst, das mit vier Carboxygruppen funktionalisiert ist (**20**; Abbildung 7b). Zwei Carboxygruppen werden dabei keilförmig über eine 2-Aminopyrimidin-Gruppe verknüpft. Das Resorcinaren **21**, das Hydroxy- und Estergruppen als H-Brücken-Donoren bzw. -Aczeptoren enthält, kann die supramolekulare Kapsel **22** bilden (Abbildung 7c).<sup>[69]</sup> Die flexiblen elektronenreichen Wände können kollabieren und unter Bildung einer dimeren Kapsel mit einem Tropylium-Kation im Hohlraum mit einem π-Acceptor als Gastmolekül wechselwirken. Auch der Glycoluril-Baustein<sup>[44]</sup> lässt sich mit Resorcinarenen zu einer supramolekularen Kapsel **24** vereinigen (Abbildung 8).<sup>[70]</sup> Das große Volumen des Hohlraums (ca. 950 Å<sup>3</sup>) ermöglicht die supramolekulare Verkapselung ionischer Cryptate im Sinne eines Wirtmoleküls in einem Wirtmolekül, ein Aufbau, der an die russischen Matroschka-Puppen erinnert.

### 2.3. Supramolekulare Kapseln aus Metall-verknüpften Cyclophanderivaten

Supramolekulare Kapseln bilden sich nicht ausschließlich über H-Brücken: Molekulare Gebilde auf der Basis von Metall-Ligand-Wechselwirkungen haben ihren eigenen „architektonischen Stil“.<sup>[71]</sup> Während bei der geradlinigen Anordnung idealer H-Brücken die Moleküle an anderer Stelle gekrümmt sein müssen, können in Aggregaten, die über Metall-Ligand-Einheiten verknüpft sind, die Metallzentren als „Scharniere“ wirken, wobei die flachen, plattenförmigen Liganden die „Blätter“

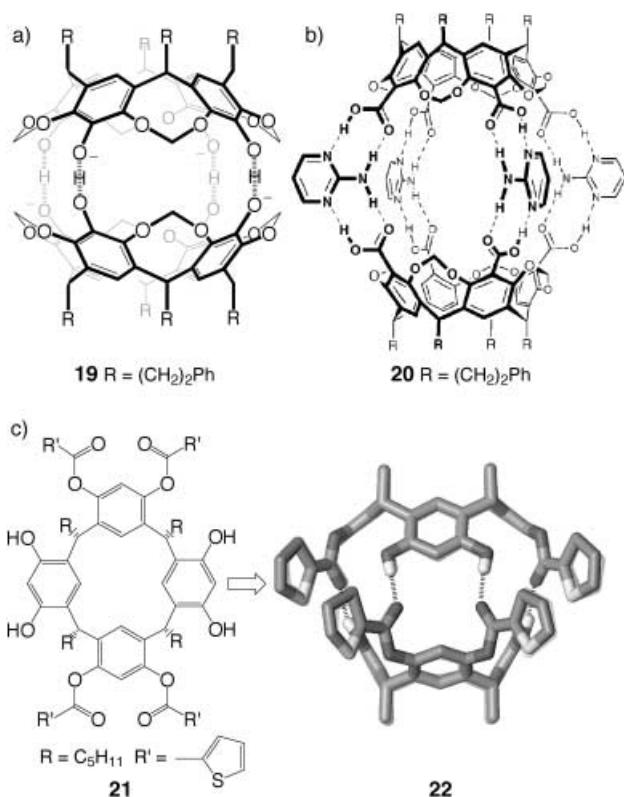


Abbildung 7. Dimere molekulare Kapseln aus Resorcin[4]aren-Bausteinen: a) Die dimere Kapsel **19** wird über geladene H-Brücken zusammengehalten. b) In **20** sind die Kapselhälfte über keilförmige 2-Aminopyridin-H-Brücken verknüpft (Wiedergabe aus Lit. [68] mit freundlicher Genehmigung). c) Die flexiblen Wände des Resorcinaren **21** kollabieren und wechselwirken über π-Elektronen mit einem verkapselten Gastmolekül.

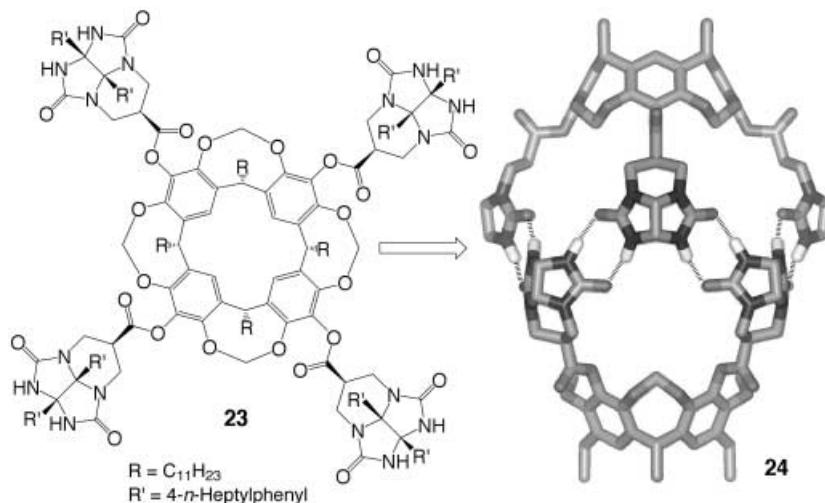


Abbildung 8. Selbstoprganisiertes Resorcin[4]aren/Glycoluril-Paar, das in seinem Innern Cryptate aufnehmen kann.

bilden. Dalcanale et al.<sup>[72–74]</sup> synthetisierten eine ganze Reihe von verbrückten Resorcinarenen, die mit vier Nitrilgruppen für die Metall-Ligand-kontrollierte Selbstoprganisation versehen wurden. Quadratisch planare Palladium- oder Platinkomplexe mit zwei benachbarten labilen Liganden können als „Koordinationsecken“ bei der Selbstoprganisation solcher N-Liganden wirken. Die Metall-Ligand-Wechselwirkungen

(und entsprechend die entstehenden Aggregate) sind reversibel und stabil in einer Reihe von Lösungsmitteln. Die Kombination eines  $C_{4v}$ -symmetrischen Resorcinarennitrit-Liganden mit einer rechtwinkligen Metalleinheit im Verhältnis 1:2 führt zur selbstorganisierten Bildung eines supramolekularen Käfigs (**25**; Abbildung 9a). Der Komplex ist insgesamt achtfach positiv geladen, und der Hohlraum kann eines der acht Gegenionen verkapseln. Die so gebildete Struktur ist in Wasser stabil, zerfällt aber in Gegenwart konkurrierender Liganden wie Triethylamin oder Acetat.

Shinkai et al.<sup>[75]</sup> konnten zeigen, dass mit Pyridingruppen als Substituenten in Calix[4]arenen eine Selbstorganisation unter Bildung supramolekularer Kapseln auftritt. Zwei starre Calixaren-Monomere mit jeweils vier Pyridinsubstituenten ordnen sich dabei, analog wie bei der Bildung von **25**, unter dem dirigierenden Einfluss von Metallzentren zu einer Kapsel (**26**; Abbildung 9b).<sup>[75]</sup> Die verbrückenden Glycolsubstituenten am Boden der Calixarenschale stabilisieren die zur Aggregatbildung notwendige  $C_{4v}$ -symmetrische kegelförmige Konformation. Auch ein mit 4-Pyridyl-Gruppen substituiertes Homooxacalix[3]aren-Derivat lässt sich über metallvermittelte Selbstorganisation in eine supramolekulare Kapsel überführen (**27**; Abbildung 9c), die selbst [60]Fullerenen verkapseln kann ( $K_D = 54 \text{ M}^{-1}$ ).<sup>[76]</sup>

Die Liste der verwendeten Metallionen, die zur Vermittlung von Verkapselungen eingesetzt werden können, wächst ständig. Harrison et al.<sup>[77–80]</sup> führten dreizähnige Chelatliganden als Strukturelemente ein. Ein mit vier Iminodiacetatgruppen funktionalisiertes Resorcinaren (**28**) hat eine hohe Affinität für  $\text{Co}^{II}$ -,  $\text{Cu}^{II}$ - und  $\text{Fe}^{II}$ -Salze. Durch Chelatisierung der Metallzentren entstehen jeweils pseudooktaedrische Komplexe, die sich zu supramolekularen Kapseln zusammen-

lagern (**29**; Abbildung 10).<sup>[77–80]</sup> Die Kapseln sind in Wasser stabil und können in ihrem ca.  $215 \text{ Å}^3$  großen Hohlraum eine Vielzahl organischer Verbindungen verkapseln, darunter cyclische und acyclische aliphatische Alkohole, Ether, Keto-

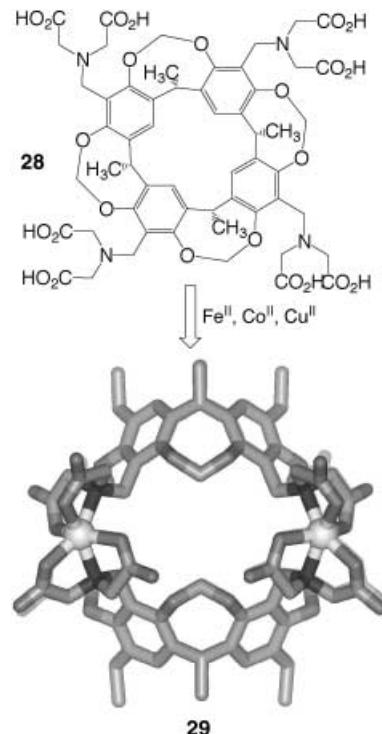


Abbildung 10. Durch vier Metallionen vermittelte Dimerisierung eines Cyclophanliganden mit vier dreizähnigen Liganden. Die Metallzentren in der gebildeten Kapsel **29** sind jeweils pseudooktaedrisch koordiniert.

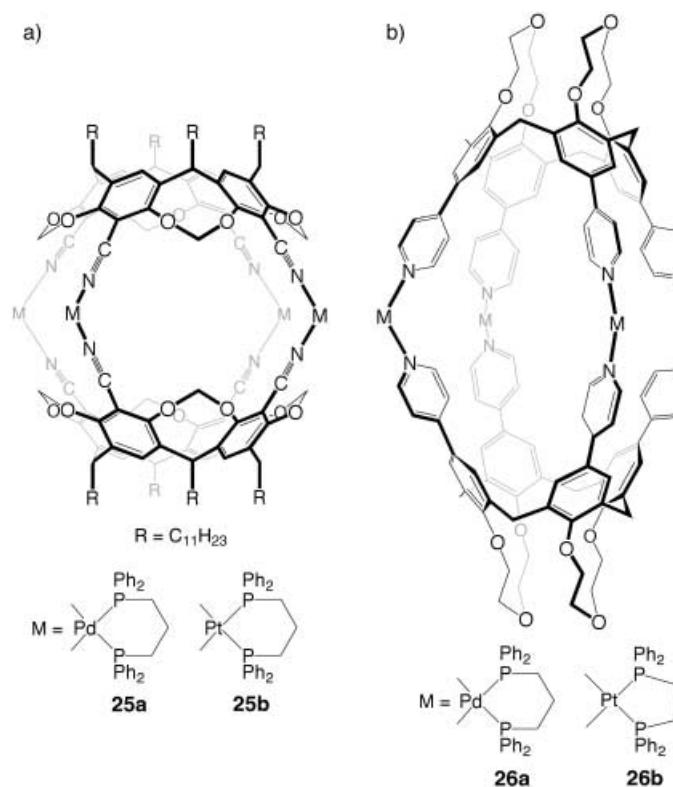


Abbildung 9. Metallvermittelte Dimerisierung von Cyclophanliganden unter Bildung supramolekularer Kapseln.

ne, Ester und Halogenide. Für Verbindungen, die in der Nähe der Metallzentren festgehalten werden, beobachtet man große paramagnetische Verschiebungen. Für Gastmoleküle etwa, die im  $\text{Co}^{II}$ -Komplex verkapselt sind, werden bei der Komplexierung Hochfeldverschiebungen von 18 bis 40 ppm gemessen.<sup>[80]</sup>

Das wasserlösliche *p*-Sulfonatocalix[4]aren **30** (Abbildung 11) reagiert noch eindrucksvoller auf die Anwesenheit kleiner Liganden und Metalle, indem es in Gegenwart von

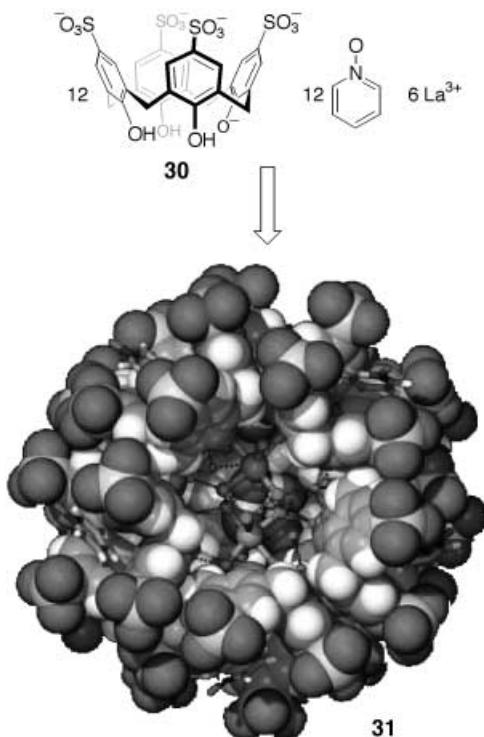


Abbildung 11. Gigantische supramolekulare Kapsel, gebildet durch Selbstorganisation von zwölf Calix[4]aren-Untereinheiten, zwölf Molekülen Pyridin-*N*-oxid und sechs  $\text{La}^{3+}$ -Ionen. Eine Calix[4]aren-Untereinheit wurde weggelassen, um den Blick ins Kapselinnere zu ermöglichen, wo sich zwei  $\text{Na}^+$ -Ionen und 30 ausgerichtete Wassermoleküle befinden. Wiedergabe des Molekülmodells aus Lit. [81] mit freundlicher Genehmigung.

1 Äquivalent Pyridin-*N*-oxid und 0.5 Äquivalente  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$  aggregiert.<sup>[81]</sup> In dem dabei gebildeten kugelförmigen Cluster (**31**) sind H-Brücken, Van-der-Waals-Kräfte, Metall-Ligand-Wechselwirkungen und elektrostatische Kontakte fein ausbalanciert. Die Kräftebalance sorgt für die Bildung einer wohlgeordneten supramolekularen Kapsel. Eine Röntgenstrukturanalyse ergab, dass 1) zwölf Calixareneinheiten als pyramidal Keile fungieren, 2) sich ein Molekül Pyridin-*N*-oxid in jedem Calixaren-Hohlraum befindet und 3) die Lanthanoid-Ionen als koordinierende Scharniere zwischen den Calixareneinheiten benachbarter Cluster wirken. Der Hohlraum dieses sphärischen Aggregats hat das ungeheure Volumen von ca. 1700 Å<sup>3</sup>. Im Innern befindet sich ein wohlgeordneter Cluster aus zwei Natriumionen und 30 Wassermolekülen. Im Vehältnis zu anderen Kapseln kommt seine Größe einem Fußball gleich. Mit anderer Stöchiometrie können aus den gleichen drei Untereinheiten im Festkörper offene helicale Röhren entstehen.<sup>[81]</sup>

## 2.4. Komplexe mit Tris(pyridin)- und Tris(pyrimidin)-Liganden

In einem von dem Cyclophan-Ansatz völlig abweichenden Prozess kombinierten Fujita et al.<sup>[82]</sup> einfache dreieckige heterocyclische Liganden (Abbildung 12) mit quadratisch-planaren Pd- und Pt-Komplexen mit erzwungener *cis*-Konfiguration zum Aufbau hochsymmetrischer supramolekularer Kapseln. Die positiv geladenen Metallzentren machen die

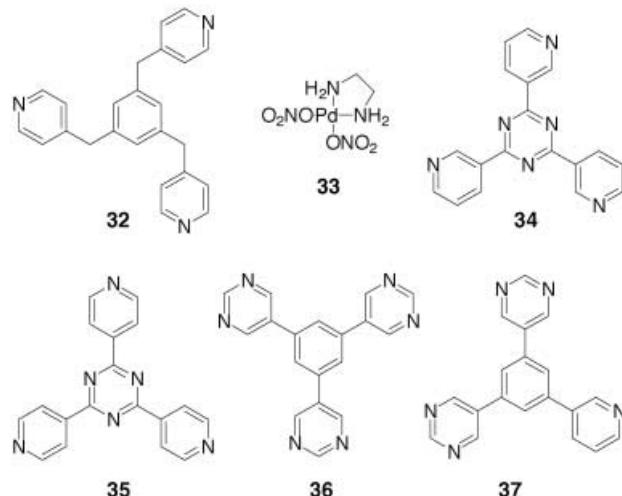


Abbildung 12. Dreieckige Pyridin- und Pyrimidinliganden zum Aufbau supramolekularer Kapseln. Der Palladiumkomplex **33** wird üblicherweise verwendet, um die Einheiten zusammenzufügen.

Komplexe wasserlöslich, während in den hydrophoben Hohlräumen eine Vielzahl von organischen Gastmolekülen gebunden werden kann. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die eindrucksvollsten Strukturen gegeben, die sich hieraus ableiten. Für eine detailliertere Darstellung verweisen wir auf eine erst kürzlich erschienene Übersicht.<sup>[82]</sup>

Das einfachste dieser Systeme entsteht, wenn man den Tris(pyridylmethyl)benzol-Liganden **32** mit der Pd-Eckeinhheit **33** in Gegenwart eines passenden organischen Gastmoleküls zusammenbringt.<sup>[83]</sup> Zwei Liganden **32** binden dabei unter Bildung der supramolekularen Kapsel **38** an insgesamt drei Metallzentren (Abbildung 13a). Die Palladium-Pyridin-Bindungen sind in protischen Lösungsmitteln stabil, und die hohe Gesamtladung (+6) verleiht dem Komplex eine gute Wasserlöslichkeit. Das hydrophobe Innere der Kapsel kann leicht mit organischen Anionen wie Adamantancarboxylat gefüllt werden. In Abwesenheit eines geeigneten Gastmoleküls aggregieren die Untereinheiten zu undefinierten Oligomeren.

Analoge Liganden mit einer starren planaren dreizähligem Symmetrie bilden geometrische Strukturen höherer Ordnung. Der Ligand **35**, der drei Pyridylsubstituenten an einem Triazinkern aufweist, bildet in Gegenwart einer *cis*-geschützten quadratisch-planaren Pd- oder Pt-Untereinheit die supramolekulare Kapsel **41** (Abbildung 14a).<sup>[84]</sup> Die Metallatome befinden sich an den Ecken eines Oktaeders. Der längste Metall-Metall-Abstand beträgt 1.9 nm, und das Volumen der Kapsel ca. 500 Å<sup>3</sup>. Die Kapsel **41c** ist bemerkens-

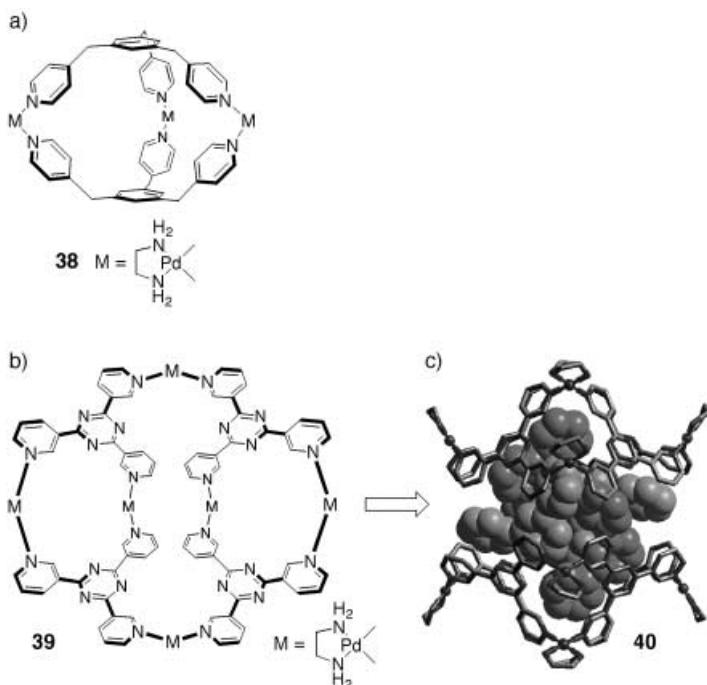


Abbildung 13. a) Eine supramolekulare Kapsel aus zwei flexiblen Liganden und drei Metalleinheiten; b, c) Selbstorganisation eines  $C_3$ -symmetrischen Liganden zu einer schalenförmigen Struktur, die über hydrophobe Wechselwirkungen dimerisiert. Das Kalottenmodell zeigt vier eingeschlossene *m*-Terphenylmoleküle. Wiedergabe des Molekülmodells aus Lit. [89] mit freundlicher Genehmigung.

wert stabil<sup>[85]</sup> und verkapselt unterschiedliche Gäste von der Größe des Adamantanmoleküls.<sup>[86]</sup> Die Verkapselung von vier Gastmolekülen vom gleichen Typ verläuft, unabhängig von der Art des Gastes, auf kooperative Weise. Mit einem kleinen Überschuss an Pd<sup>II</sup>-Komplex **33** bildet der Tris(pyrimidin)-Ligand **36** (Abbildung 12) im Unterschied dazu eine hexaedrische supramolekulare Kapsel.<sup>[87]</sup> Die Selbstorganisation der hexaedrischen Struktur impliziert die Erkennung und Bindung von insgesamt sechs dreieckigen Liganden und 18 Metallionen. Anders als bei der Kapsel **41**, bei der planare Liganden jede zweite Fläche eines Polygons besetzen, wird bei der hexaedrischen Kapsel **42** jede Fläche vollständig von einem der planaren Liganden mit dreizähliger Symmetrie bedeckt (Abbildung 14b). Das Volumen dieser Kapsel ist mit ca. 900 Å<sup>3</sup> beträchtlich; allerdings können ausschließlich Wasser- oder kleine Gasmoleküle die schmalen Poren (2 × 2 Å) in der Struktur passieren. Der Ligand **37**, eine Variante von **36**, bildet ebenfalls eine zu **42** analoge Kapsel mit hexaedrischer Geometrie (Abbildung 12 und 14). Einige Bindestellen für Metalle bleiben hier allerdings unbesetzt, sodass sich hydrophobe Spalten bilden.<sup>[88]</sup> Diese Öffnungen ermöglichen die Verkapselung kleiner Moleküle wie CBr<sub>4</sub>, ein Verhalten, das bei der Stammverbindung nicht beobachtet wird.

Der 3-Pyridyl-substituierte Ligand **34** (Abbildung 12) kann mit metallorganischen Eckeinheiten keine geschlossene Schalenstruktur bilden. Stattdessen bildet sich aus vier Molekülen **34** und sechs Pd-Untereinheiten **33** durch Selbstorganisation die offene Schalenstruktur **39** (Abbildung 13b).<sup>[89]</sup> In Wasser aggregieren diese halbkugelförmigen Superstrukturen in Ge-

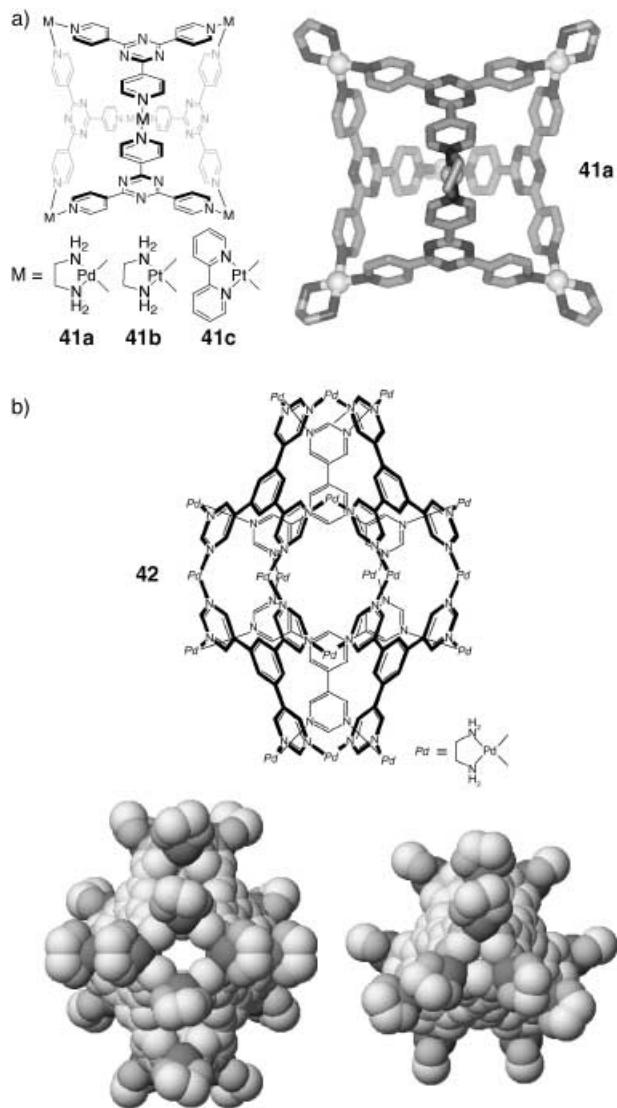


Abbildung 14. a) Eine supramolekulare Kapsel aus vier dreieckigen Liganden und sechs Metalleinheiten. Die Metallatome bilden die Ecken eines Oktaeders, die Liganden besetzen jede zweite Fläche. b) Eine würzelförmige supramolekulare Kapsel aus 18 Metallionen und sechs dreieckigen Liganden. Wiedergabe aus Lit. [87] mit freundlicher Genehmigung.

genwart großer aromatischer Gastmoleküle zu diskreten dimeren supramolekularen Kapseln **40** (Abbildung 13c). Eine Röntgenstrukturuntersuchung zeigt, dass vier *m*-Terphenyl- oder sechs *cis*-Stilben-Moleküle kompakte hydrophobe Cluster im Innern der dimeren diskreten Überstruktur bilden. Die Kapsel wird ausschließlich durch Dispersionskräfte und hydrophobe Effekte zusammengehalten – eine direkte Metall-Ligand-Bindung zwischen den Schalen gibt es nicht. Besteht wie in diesem Fall kein direkter Kontakt zwischen den Schalen, so sind die verbrückenden Wechselwirkungen und die Triebkraft zur Dimerisierung auf die Gastmoleküle zurückzuführen.

Die metallinduzierte Selbstorganisation des Liganden **43** (Abbildung 15a) ohne  $C_3$ -Symmetrie hängt vom Gastmolekül ab.<sup>[90]</sup> In Gegenwart von Benzil bildet sich eine offene Kegelstruktur aus vier Liganden und acht Metalleinheiten.

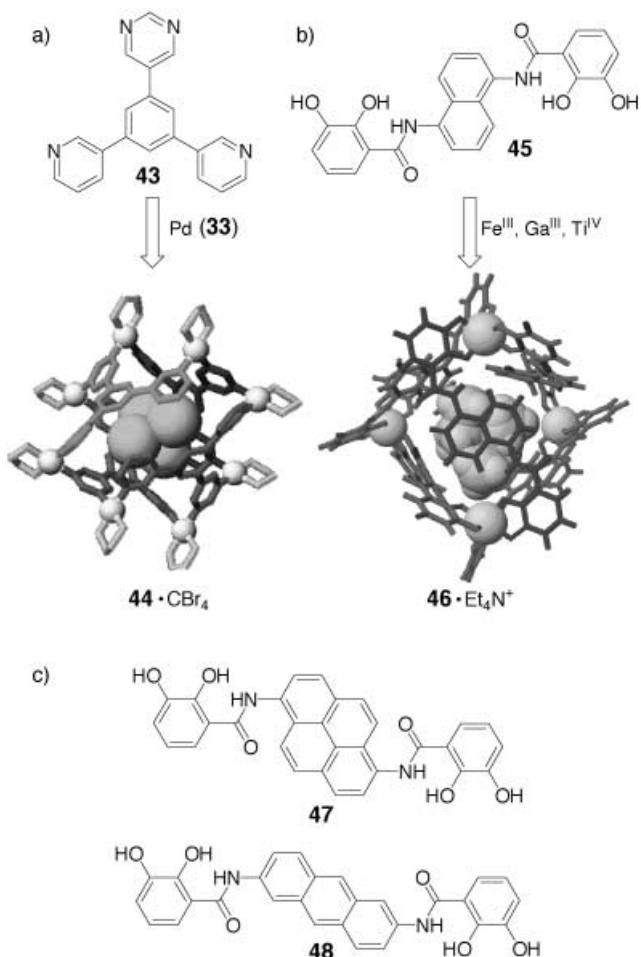


Abbildung 15. Selbstorganisation tetraedrischer supramolekularer Metall-Ligand-Cluster: a) Vier dreieckige Liganden **43** besetzen die Flächen des Tetraeders, der insgesamt acht Metallionen enthält; Wiedergabe des Moleküllmodells aus Lit. [88] mit freundlicher Genehmigung; b) vier Metallionen bilden die Ecken und sechs Liganden **45** die Kanten eines Tetraeders; c) zwei Bis(brenzcatechin)-Liganden, die analog zu **45** tetraederförmige Kapseln bilden können.

Noch eindrucksvoller ist die CBr<sub>4</sub>-vermittelte Aggregation von vier dreieckigen Liganden und acht Metallzentren zu der tetraederförmigen Kapsel **44** mit geschlossener Hülle (Abbildung 15a). In diesem Fall bildet sich eine Kopf-Schwanz-Anordnung der Liganden, von denen jeder eine Tetraederfläche bedeckt, sodass das eingeschlossene Gastmolekül vollständig umhüllt ist.

## 2.5. Tetraedrische Metall-Ligand-Cluster als supramolekulare Kapseln

Auch andere Strukturmotive wurden zur Herstellung tetraedrischer Metall-Ligand-Cluster erforscht. Saalfrank et al. beschrieben eine Familie von M<sub>4</sub>L<sub>6</sub>-Kapseln mit Tetraedersymmetrie<sup>[91, 92]</sup> sowie ein Beispiel, bei dem das NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-Gegenion verkapselt wird.<sup>[93]</sup> Andere Arbeitsgruppen kamen mit anderen Metall-Ligand-Kombinationen zu ähnlichen Ergebnissen; die verkapselte Spezies ist dabei entweder ein Gegenion oder ein Lösungsmittelmolekül.<sup>[94–99]</sup>

Die vielfältige Wirt-Gast-Chemie tetraedrischer Metall-Ligand-Cluster wurde von der Arbeitsgruppe um Raymond ausführlich studiert. Bei den untersuchten Systemen überspannen sechs Bis(brenzcatechin)-Liganden die Kanten zwischen den vier Metallatomen, die die Ecken des Tetraeders einnehmen. Die meisten verbrückten Bis(brenzcatechine) bilden M<sub>2</sub>L<sub>3</sub>-Helicate als thermodynamisch günstigste Gerüstform, allerdings bestimmt bei den hier beschriebenen Systemen der Spacer zwischen den Brenzcatechinliganden die Aggregation. Das Bis(brenzcatechin) **45** enthält einen Spacer, der eine starre C<sub>2</sub>-symmetrische Konformation unterstützt. In Gegenwart von Ti<sup>IV</sup>, Ga<sup>III</sup> oder Fe<sup>III</sup> beobachtet man die Bildung der tetraedrischen M<sub>4</sub>L<sub>6</sub>-Cluster **46** durch Selbstorganisation (Abbildung 15b).<sup>[100, 101]</sup> Die Kapsel ist insgesamt achtfach negativ geladen und kann positiv geladene Gastmoleküle binden. Diese tetraedrischen Cluster können Tetraalkylammoniumionen großenselektiv aufnehmen, wobei das Volumen des Hohlraums zwischen 200 und 300 Å<sup>3</sup> entsprechend der unterschiedlichen Größe der Gastmoleküle eingestellt werden kann.<sup>[102]</sup> Ähnlich wie bei **24** (Abbildung 8) bilden sich durch Einschluss von Alkalimetall-Kronenether-Komplexen „Komplexe innerhalb von Komplexen“.<sup>[103]</sup> Der Pyren-verbrückte Ligand **47** (Abbildung 15c) bildet ausschließlich in Gegenwart von Gastmolekülen (die analog wie in **45** gebunden sind) einen selbstorganisierten Tetraeder.<sup>[104]</sup> Der Anthracen-verbrückte Ligand **48** verhält sich dagegen komplizierter:<sup>[105]</sup> In Abwesenheit von Gastmolekülen entsteht aus **48** mit geeigneten Ti<sup>IV</sup>- oder Ga<sup>III</sup>-Untereinheiten das M<sub>2</sub>L<sub>3</sub>-Helicat als stabilste supramolekulare Struktur. Die Zugabe von Tetramethylammoniumionen zu diesem Reaktionsgemisch löst eine konzertierte spontane Umlagerung unter Bildung des geräumigeren tetraedrischen M<sub>4</sub>L<sub>6</sub>-Clusters aus. Dabei liefert die Bindung des relativ kleinen Gastmoleküls die thermodynamische Triebkraft für eine umfassende Umstrukturierung von sechs großen organischen Liganden und vier Metallzentren. Es wurden auch komplexe Metall-Ligand-Systeme entwickelt, bei denen zwei unterschiedliche Metalleinheiten über ditope Liganden verbrückt sind. Ihre Verkapselungseigenschaften sind bislang jedoch nicht vollständig erforscht.<sup>[106]</sup>

## 3. Aufnahme und Freisetzung von Gastmolekülen

### 3.1. Dynamik von Gastmolekülen

Es ist einleuchtend, dass die Translationsbewegung des Gastmoleküls beim Einschluss in den Hohlraum eingeschränkt wird. Böhmer et al.<sup>[107]</sup> lieferten eine der ersten Beschreibungen der Dynamik im Innern von Calix[4]aren-Tetraharnstoff-Kapseln (**14**; Abbildung 4). Sie bestimmten die Diffusionskoeffizienten von eingeschlossenen und freien Gastmolekülen NMR-spektroskopisch mit der Spin-Echo-Methode mit gepulsten Gradienten.<sup>[107]</sup> Die gemessenen Diffusionskoeffizienten der eingeschlossenen Gastmoleküle korrelierten gut zu denen des aggregierten Wirtmoleküls, die der freien Gastmoleküle waren hingegen weit höher.

Wie sich die Verkapselung auf die Rotationsfreiheitsgrade des Gastmoleküls auswirkt, erkennt man gewöhnlich anhand

der NMR-Spektren. In der zylindrischen Kapsel **18** (Abbildung 6) rotiert Benzol schnell und *p*-Xylo langsam auf der NMR-Zeitskala; ein etwas verbreitertes Signal deutet für Toluol auf eine dazwischen liegende Rotationsgeschwindigkeit hin. Im „Softball“ **3b** (Abbildung 1) mit eingeschlossenem [2.2]Paracyclophan ergaben Untersuchungen zur  $^{13}\text{C}$ -Spin-Gitter-Relaxation Hinweise für eine korrelierte Wirt-Gast-Bewegung. Das große Gastmolekül ist hier offenbar in einem begrenzten Volumen eingezwängt.<sup>[108]</sup>

Böhmer et al. untersuchten die Dissoziationsgeschwindigkeit der symmetrierniedrigten Kapsel **14** ( $0.26\text{ s}^{-1}$ ) und die Gast-Austauschgeschwindigkeit ( $0.47\text{ s}^{-1}$ ) mit  $^1\text{H}$ -NMR-NOESY.<sup>[109, 110]</sup> Die enge Beziehung zwischen Wirt- und Gastmolekül spiegelt sich darin wider, dass die Geometrie und Dynamik eines eingeschlossenen Gastmoleküls auch durch NMR-Messungen am Wirtmolekül allein untersucht werden kann. Die Gesamtsymmetrie des Wirkomplexes wird durch die Bindungsorientierung und -dynamik des Gastmoleküls in dessen Innern beeinflusst. Fujita et al.<sup>[111]</sup> erhielten anhand einfacher 1D-NMR-Messungen an **41** (Abbildung 14) detaillierte Daten zur Bindungsorientierung und zur temperaturabhängigen Dynamik des eingeschlossenen Gastmoleküls.

Einflüsse auf die innere molekulare Dynamik des Gastmoleküls sind ebenfalls direkt messbar. Die Ringinversion von Cyclohexan im Innern der Kapsel **6** (Abbildung 2) wurde mit  $[\text{D}]_{11}\text{Cyclohexan}$  als Gast untersucht.<sup>[112]</sup> Die Ringinversionsbarriere im Innern des abgeflachten Hohlraums von **6** ( $10.55\text{ kcal mol}^{-1}$ ) ist um  $0.3\text{ kcal mol}^{-1}$  höher als in freier Lösung ( $10.25\text{ kcal mol}^{-1}$ ); als Grund hierfür nimmt man an, dass im Innern des Hohlraums der Grundzustand durch  $\text{CH}-\pi$ -Wechselwirkungen stabilisiert wird. Bei der Verkapselung von  $[\text{D}]_{11}\text{Cyclohexan}$  im Innern der Calixaren-Tetraharnstoff-Kapsel **14** (Abbildung 4) mit einem im Wesentlichen sphärischen Hohlraum beobachtet man keine Änderung der Ringinversionsbarriere. Umgekehrt ist die innere Dynamik von 1,4-Dioxan und 1,4-Thioxan im Innern der Kapsel **19** (Abbildung 6) bedeutend eingeschränkt.<sup>[113]</sup> Trotz des pseudosphärischen Hohlraums erhöht sich bei der Bindung die Energiebarriere für die gegenseitige Umwandlung der Konformere um einen relativ großen Betrag von  $1.6$  bis  $1.8\text{ kcal mol}^{-1}$ . Allgemein kann festgestellt werden, dass die innere Dynamik eingeschlossener Gastmoleküle auf spezifische Weise von den Wirt-Gast-Wechselwirkungen gesteuert wird.

### 3.2. Steuerung der Gastmolekülfreisetzung

Für die Entwicklung von Anwendungen von Verkapselungen ist es wichtiger zu wissen, wie man den Austausch von Gastmolekülen steuern kann, als ihn zu verstehen. Die Gastmoleküle im Innern der meisten wasserstoffverbrückten Kapseln werden durch Lösungsmittelmoleküle freigesetzt, die wirksam um die H-Brücken-Bildung konkurrieren können. Solche konkurrierenden Lösungsmittel erleichtern damit die Dissoziation sowohl in thermodynamischer als auch kinetischer Hinsicht. Über Metall-Ligand-Wechselwirkungen aufgebaute Kapseln zerfallen dagegen im Allgemeinen bei

Zugabe starker Nucleophile und/oder bei erhöhten Temperaturen unter Gastmolekülfreisetzung. Wenngleich diese Änderungen der Umgebungsbedingungen prinzipiell zur Freisetzung von Gastmolekülen führen, benötigt man für die kontrollierte Gastmolekülverkapselung und -freisetzung spezifischere und reversible Methoden.

Eine geeignete Stellschraube zur reversiblen Steuerung vieler Metall-Ligand-Kapseln ist der pH-Wert. Harrison et al. nutzten den pH-Wert zur reversiblen Steuerung der selbstorganisierten Bildung von Resorcinaren-Iminodiacetat-Kapseln und der damit verbundenen Verkapselung von Gastmolekülen.<sup>[77]</sup> So bildet sich die Cobalt-haltige Kapsel **29** (Abbildung 10) bei pH 6, während bei pH 1 monomere Bausteine vorliegen. Monomere und Kapsel stehen miteinander im Gleichgewicht. Auch die Aufnahme von Gasen in den Tennisball **2c** (Abbildung 1) ließ sich durch Einwirkung von Säuren und Basen auf die peripheren Aminogruppen steuern.<sup>[39]</sup>

Statt die Struktur der Kapsel zu ändern, ist es einfacher, die Gastmoleküle durch andere Gastmoleküle auszutauschen. Falls das System thermodynamisch kontrolliert ist (was für die meisten selbstorganisierten Kapseln zutrifft), dann lässt sich ein schwach gebundenes Gastmolekül durch ein Gastmolekül austauschen, das stärker gebunden wird. Ein Beispiel für eine solche supramolekulare Substitution ist der Austausch von Adamantan gegen Paracyclophan in dem Softball **3b** (Abbildung 16).<sup>[114]</sup> Bei den für NMR-Messungen üblichen millimolaren Konzentrationen verläuft der Austausch mit einer Halbwertszeit von etwa einer Stunde, und die Reaktion hat mit herkömmlichen Substitutionen vieles gemeinsam. Bei niedrigen Konzentrationen des eintretenden Gastmoleküls ist der langsame Schritt vom  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Typ; liegt das eintretende Gastmolekül in hohen Konzentrationen vor, so ähnelt der langsame Schritt dem  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Typ. In beiden Fällen ist eine vollständige Dissoziation der Kapsel, d.h. ein Aufbrechen aller 16 H-Brücken, nicht nötig. Stattdessen wurde ein energetisch günstigerer Prozess vorgeschlagen, bei dem sich

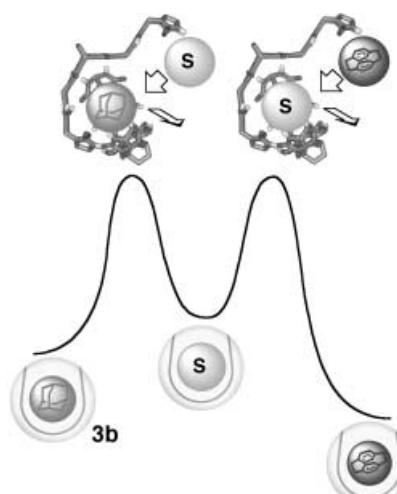


Abbildung 16. Zweistufige Substitution in einer supramolekularen Kapsel: Bei der thermodynamisch getriebenen Substitution von Adamantan durch [2.2]-Paracyclophan entsteht eine lösungsmittelgefüllte Kapsel als Zwischenprodukt. Teilweise offene Kapseln wurden als Übergangszustände vorgeschlagen ( $\text{S} = \text{Solvans}$ ).

an der Oberfläche des Softballs eine Art Klappe öffnet (Abbildung 16). Damit wird der gebundene Gast dem eintrenden „Nucleophil“, bei dem es sich um ein Lösungsmittel- oder anderes Gastmolekül handeln kann, ausgesetzt. Als Folge hiervon ist der Austausch der Gastmoleküle schneller als die Dissoziation der Kapsel.

#### 4. Die Funktion der Form

Die Supramolekulare Chemie ist inzwischen soweit gereift, dass Design und Synthese von Molekülen, die über Selbstorganisation vorhersagbare supramolekulare Strukturen bilden, zur Routine geworden sind. Auch wenn viele Forscher die reine Neugier treibt, sollten die Anwendungen selbstorganisierter Systeme bei der Entwicklung funktioneller Bauelemente nicht übersehen werden – gerade jetzt, im „Nano“-Jahrzehnt. Die Entwicklung funktioneller Eigenschaften über einen Selbstorganisationsprozess ist bloß ein erster Schritt in diese Richtung.

##### 4.1. Chiralität bei Einschluskomplexen

Chirale supramolekulare Komplexe sind eine allgemein beliebte Verbindungsklasse, bei der nichtkovalente Wechselwirkungen die Aggregation achiraler Komponenten zu chiralen Überstrukturen steuern. Fehlt eine chirale Triebkraft, bilden sich racemische Strukturen, enthält das System hingegen chirale Information, so kann sich spontan ein Überschuss der entsprechenden supramolekularen Struktur bilden.<sup>[115, 116]</sup> Dank der engen Beziehung zwischen verkapselten Molekülen und den entsprechenden supramolekularen Kapseln kann der Informationstransfer zwischen nichtkovalent verknüpften Komplexen gut untersucht werden. Wegen der größeren Atomabstände (verglichen mit kovalenten Bindungen) und der schwachen, oft ungerichteten Kräfte war ein erfolgreicher Verlauf der Forschungen anfangs nicht garantiert.

Wie bereits erwähnt, hat das Arylsulfonamid-funktionalisierte Calixaren-Tetraharnstoff-Monomer **13b** (Abbildung 4) die Tendenz, fast ausschließlich (> 98 %) heteromere Kapseln mit dem Aryl-funktionalisierten Monomer **13a** zu bilden (siehe Abschnitt 2.2).<sup>[52]</sup> Bei der Bildung von Heterodimeren wie **13a** · **13b** führt die cyclische Ausrichtung der H-Brücken-Naht zu einem racemischen Gemisch chiraler Verbindungen (Abbildung 17b).<sup>[54]</sup> Die Kopf-Schwanz-Anordnung der Harnstoffkomponenten am Kapselaquator kann relativ zu einem Bezugspunkt auf einem der Pole im oder entgegen dem Uhrzeigersinn verlaufen. Die Enantiomere können sich durch Rotation der funktionellen Gruppen, die die H-Brücken-Naht bilden, oder durch vollständige Dissoziation und nachfolgende Rekombination der Monomere ineinander umwandeln. Da beide Mechanismen letztendlich die Spaltung aller 16 H-Brücken erfordern, ist die Umkehrung der H-Brücken-Ausrichtung und damit die gegenseitige Umwandlung der Enantiomere auf der NMR-Zeitskala langsam.<sup>[109]</sup> Chirale Gastmoleküle konnten allerdings nur unwesentlich zwischen

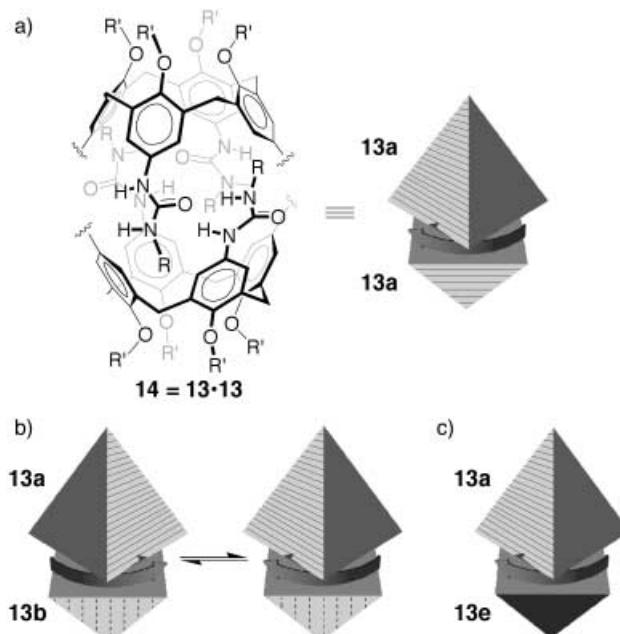


Abbildung 17. Chiralität bei Calix[4]aren-Tetraharnstoff-Kapseln: a) cyclische Ausrichtung der H-Brücken-Naht zwischen Harnstoffgruppen; b) Kapseln aus zwei unterschiedlichen achiralen Komponenten (z. B. **13a** · **13b**) bilden äquilibrierende Cycloenantiomere; c) chirale Gruppen in einer der beiden Untereinheiten können eine selektive Ausrichtung der Harnstoffgruppen induzieren und zur Bildung einer optisch reinen Kapsel (z. B. **13a** · **13e**) führen.

den beiden so entstandenen enantiomeren Kapseln **13a** · **13b** unterscheiden.<sup>[54]</sup>

Durch Anbindung chiraler Auxiliare an das distale Harnstoff-N-Atom kann man die bevorzugte Bildung eines der beiden Enantiomere induzieren. Durch ein Screening von Aminosäurederivaten wurde festgestellt, dass Calixarene mit angebundenen  $\beta$ -verzweigten Aminosäuren bevorzugt mit Calixarenen assoziieren, die Aryl-substituierte Harnstoffgruppen tragen.<sup>[55]</sup> Aus einer Mischung aus dem Valinderivatisierten Monomer **13e** und dem Aryl-Monomer **13a** bildet sich, analog zur Bildung der Kapsel **13a** · **13b** aus achiralen Komponenten, nahezu ausschließlich (> 98 %) die Kapsel **13a** · **13e** als heterodimeres Aggregat. Die Gegenwart einer chiralen Gruppe in einer der Untereinheiten führt hier zu einer vollständigen asymmetrischen Induktion von Cycloenantiomerie (Abbildung 17c). Die entstehende enantiomeren- und diastereomerenreine Kapsel **13a** · **13e** bildet bei der Bindung des chiralen Gastmoleküls Norcampher aus dessen racemischem Gemisch einen diastereomeren Komplex mit ca. 13 % Überschuss des einen Diastereomers. Die chiralen Hilfsgruppen haben keinen direkten Kontakt mit dem verkapselten Gastmolekül. Ihr Einfluss wird vielmehr über die Ausrichtung der H-Brücken-Naht auf das Gastmolekül übertragen.

Auch Glycolurilmonomere (Abbildung 1) wurden zum Aufbau chiraler Kapseln durch Selbstorganisation herangezogen. Die einfachen Monomere (**1** und **3**) haben zwei Spiegelebenen, die beide im dimeren Aggregat erhalten bleiben. Analoge Monomere mit nur einer Spiegelebene wurden ebenfalls synthetisiert.<sup>[117]</sup> Solche Monomere sind

achiral, bilden aber durch Selbstorganisation supramolekulare dimere Kapseln ohne Spiegelebenen im aggregierten Zustand. (Abbildung 18a). Auch in diesem Fall bilden sich die chiralen Kapseln aus einem äquilibrierenden racemischen Gemisch achiraler Komponenten. Die Verwendung des

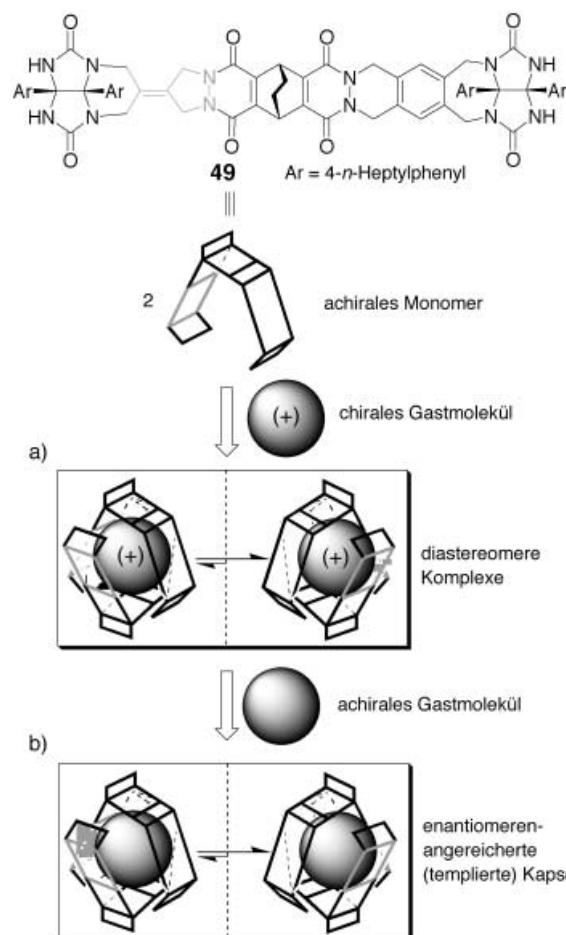


Abbildung 18. „Softball“-Monomere mit nur einer Spiegelebene bilden dimere Strukturen ohne Spiegelsymmetrie. a) Chirale Gastmoleküle im Überschuss wirken bei der Bildung der Wirt-Gast-Komplexe als Template; b) beim anschließenden Entfernen des chiralen Gastes racemisiert der verbleibende Wirt nur langsam, und der Enantiomerenüberschuss der Kapsel bleibt über mehrere Stunden erhalten.

Monomers **49**, das symmetriebrechende Elemente in direkter Nachbarschaft zu dem verkapselten Gastmolekül enthält, führt zu einem Wirt-Gast-Paar, das chirale Information übertragen kann.<sup>[118, 119]</sup> Die Bindung eines enantiomerenreinen Gastmoleküls kann die Selbstorganisation in eine bestimmte Richtung drängen (eine Art Prägung), sodass die Bildung einer enantiomeren Kapsel gegenüber der der anderen um den Faktor 4 begünstigt ist. Bei einer Umkehr des chiralen Informationsflusses kann man diesen diastereomeren Wirt-Gast-Komplex wiederum als Templat zur Bildung eines nichtkovalenten chiralen Komplexes verwenden (Abbildung 18b).<sup>[120]</sup> Bei diesem Prozess werden optisch reine Gäste für die Herstellung eines der beiden chiralen Softball-Enantiomere eingesetzt und anschließend mit einem Überschuss achiraler Gäste oder mit Lösungsmittel rasch ausgewaschen. Weil der Austausch von Gastmolekülen in Glycol-

uril-Kapseln viel schneller ist als die Dissoziation der Kapsel, verläuft der Austausch ohne Racemisierung der Kapsel. Aufgrund der „Prägung“ durch das chirale Gastmolekül kann die chirale Kapsel noch nach Stunden zwischen enantiomeren Gastmolekülen unterscheiden, ehe sie dann in ihren thermodynamisch stabilen Zustand zurückkehrt.

Eine Kapsel mit helicaler Chiralität wurde kürzlich von Shinkai et al. entwickelt.<sup>[121]</sup> Das Monomer **50** (Abbildung 19) bildet durch metallgesteuerte Selbstorganisation eine dimere Kapsel, deren Struktur der von **27** (Abbildung 9) ähnelt. Aufgrund des komprimierten Winkels von 120° zwischen den

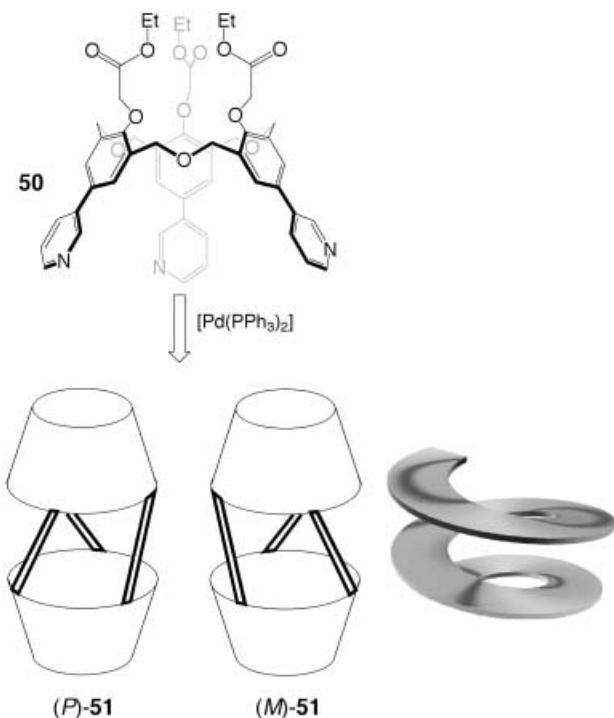


Abbildung 19. Homooxocalix[3]aren-Monomere bilden in Gegenwart geeigneter Metall-Untereinheiten dimere Kapseln mit helicaler Chiralität.

Donoratomen in **50** (bei **27** beträgt der Winkel 180°) setzt man eine in *trans*-Stellung substituierte Metall-Untereinheit zur Bildung des dimeren Aggregats **51** mit geschlossener Hülle ein. Es ist bekannt, dass Alkalimetallionen am sauerstofffreien Boden der Homooxocalix[3]arene binden und Geometrie und Bindungseigenschaften von Kapseln beeinflussen, die aus solchen Bausteinen aufgebaut sind.<sup>[76]</sup> In **51** induziert die Bindung von Na<sup>+</sup>-Ionen eine drastische Konformationsänderung, die zu einer helicalen Anordnung der Kapselwände entlang der Längsachse der Kapsel führt (Abbildung 19). Wie mithilfe chiraler Shiftreagentien herausgefunden wurde, werden sowohl *M*- als auch *P*-Enantiomere gebildet. Ähnlich wie im Softball können chirale Gastmoleküle die bevorzugte Bildung (bis zu 55 % mit (S)-2-Methylbutylammoniumionen) eines der helicalen Enantiomere induzieren.

In einem anderen Beispiel wurde die Richtung des chiralen Informationsflusses umgekehrt. Durch Einführung einer Hydroxygruppe in **9** (Abbildung 3) erhält man das neue Monomer **52**, das nun chiral ist und sich in Enantiomere trennen lässt (Abbildung 20).<sup>[122]</sup> In Gegenwart eines passen-

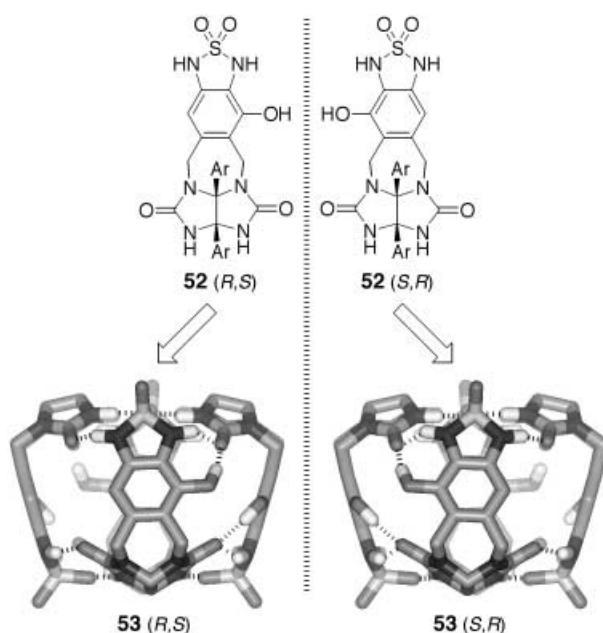


Abbildung 20. Die Selbstorganisation eines enantiomerenreinen Monomers ergibt eine tetramere chirale Kapsel, die zwischen enantiomeren Gastmolekülen unterscheiden kann.

den Gastmoleküls tritt eine spontane Selbstorganisation ein, und die enantiomerenreine Kapsel **53** bindet enantioselektiv (d.e.  $\leq 60\%$ ) chirale Gastmoleküle aus einem racemischen Gemisch. Die Wechselwirkungen eines einzelnen Moleküls **52** mit Gastmolekülen unterschiedlicher Chiralität unterscheiden sich energetisch vermutlich nur gering; wenn allerdings viele Moleküle **52** einen geschlossenen chiralen Raum bilden, führt dies zu einer bedeutenden chiralen Erkennung.

Gewöhnlich ist der Ursprung der Chiralität in supramolekularen Komplexen auf Metallbasis die  $\Delta/\Lambda$ -helicale Chiralität, die mit der oktaedrischen Anordnung der drei zweizähnigen Liganden um das Metall verbunden ist. Die von Raymond et al.<sup>[101]</sup> hergestellten tetraedrischen Cluster demonstrieren eindrucksvoll die spontane Entstehung supramolekularer Chiralität in selbstorganisierten Kapseln auf der Basis von Metallkomplexen. Die Chiralität der vier Metallzentren innerhalb der tetraedrischen Cluster ist über den Bis(brenzcatechin)-Liganden **45** (Abbildung 15) stark gekoppelt. Es bilden sich nur die  $\Delta\Delta\Delta\Delta$ - und  $\Lambda\Lambda\Lambda\Lambda$ -Cluster, gemischte Konfigurationen werden nicht beobachtet. Bei der Verkapselung des  $(-)$ -*N*-Methylnicotinium-Kations im Ga<sup>III</sup>-Komplex **46** (Abbildung 21) lassen sich die beiden entstehenden diastereomeren Komplexe leicht trennen.<sup>[123]</sup> Ersetzt man den chiralen Gast durch ein achirales Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup>-Ion, entsteht der enantiomerenreine tetraedrische Cluster **46**·Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup>. Die mechanische Kopplung der Metallzentren im Innern des tetraedrischen Gerüsts führt nicht nur zur Anordnung von vier Metallzentren mit gleicher Konfiguration in einem Cluster, sondern verleiht auch jedem Metallzentrum eine bemerkenswerte Stabilität gegen Racemisierung. Während isolierte Tris(brenzcatechinat)-Ga<sup>III</sup>-Zentren bei Raumtemperatur schnell racemisieren ( $10\text{ s}^{-1}$ ), ist eine wässrige Lösung von  $(\Delta\Delta\Delta\Delta)\text{-}46\cdot\text{Et}_4\text{N}^+$  noch nach acht Monaten enantiomerenrein und racemisiert selbst beim Erhitzen nicht.

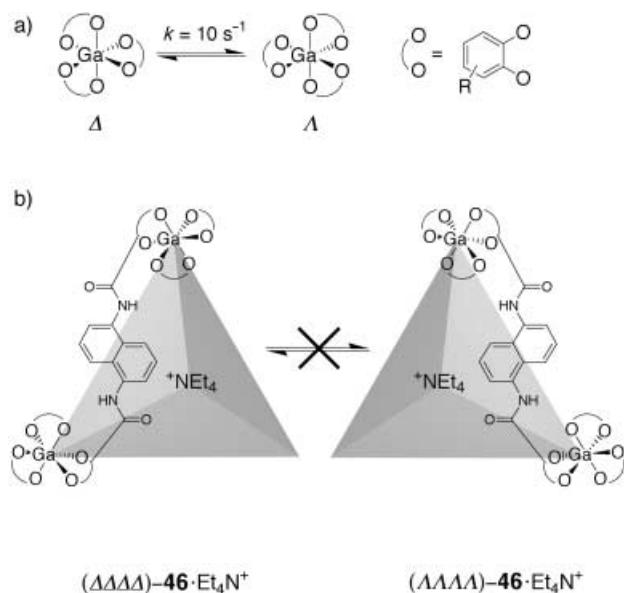


Abbildung 21. a) Racemisierungsgleichgewicht zwischen der  $\Delta$ - und  $\Lambda$ -Konfiguration chiraler oktaedrischer Gallium(III)-brenzcatechinate; b) ein optisch reiner selbstorganisierter Tetraeder mit vier Metallzentren, die ein mechanisch verknüpftes Gerüst bilden, lässt sich nach Verkapselung eines chiralen Gastmoleküls isolieren und racemisiert auch bei längerem Erhitzen nicht.

#### 4.2. Dynamische Bibliotheken aus molekularen Rezeptoren

Eine hohe Diversität einer Substanzbibliothek lässt sich erzeugen, wenn man relativ wenige Komponenten so kombiniert, dass eine große Bibliothek aus Multikomponentenspezies entsteht. Lehn leistete Pionierarbeit auf dem Gebiet der dynamischen Kombinatorischen Chemie, bei der sich die Zusammensetzung äquilibrierender Bibliotheken aus molekularen Rezeptoren über die Gegenwart des gewünschten Targets ausbildet.<sup>[124–127]</sup> Molekulare Kapseln sind geeignete Kandidaten für diesen Zweck. Für die Selektion molekularer Rezeptoren aus einer thermodynamisch kontrollierten Bibliothek wurden bisher sowohl H-verbrückte supramolekulare Kapseln als auch Kapseln auf Basis von Metall-Ligand-Gruppierungen eingesetzt.

Wir untersuchten das Monomer **9**, das durch Selbstorganisation die H-verbrückte tetramere Kapsel **10** bildet (Abbildung 3). Durch Variation des Substitutionsmusters am zentralen Arenring erhält man insgesamt fünf komplementäre (und selbstkomplementäre) Untereinheiten (**9**, **52**, **54–56**; Abbildung 22). Die zusätzliche Funktionalität beeinträchtigt nicht die Wechselwirkungen, die zur Aggregation führen, sie modifiziert lediglich die Größe, Gestalt und chemische „Auskleidung“ des Hohlraums. Die fünf Monomere repräsentieren eine Bibliothek aus 613 möglichen tetrameren Kapseln mit 70 unterschiedlichen Zusammensetzungen.<sup>[128]</sup> Die Mischung wurde mit Elektrospray-Massenspektrometrie untersucht, eine Methode die sich für die Charakterisierung supramolekularer Komplexe besonders gut eignet.<sup>[129, 130]</sup> Zur Messung der Verteilung der tetrameren Kapseln wurden massenmarkierte Monomere eingesetzt. Die Zusammen-

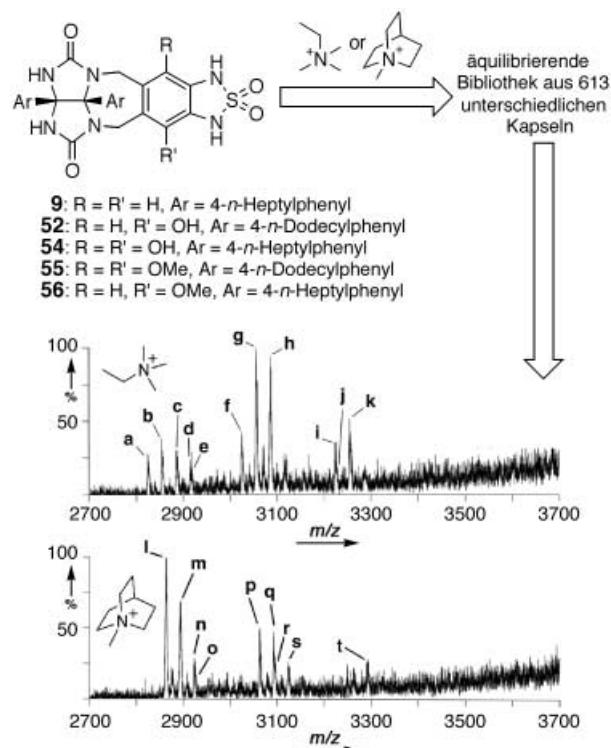


Abbildung 22. Bei der Kombination von fünf komplementären Monomeren entsteht eine dynamische Bibliothek aus selbstorganisierten Tetrameren. Die mit Buchstaben markierten Signale im Massenspektrum stammen von den jeweiligen Wirten, die sich über unterschiedlich starke Wechselwirkungen mit Gastmolekülen in unterschiedlichen Mengen bilden.

setzung hängt stark von der Natur des Gastmoleküls ab: Die Rezeptoren, die am besten zur Struktur des zugegebenen Gastmoleküls passen, bilden die überwiegende Spezies in der Lösung.

In einem weiteren Beispiel wurden supramolekulare Kapseln aus Varianten der von Fujita et al. hergestellten dreieckigen Tris(pyridin)-Liganden (Abbildung 12) aufgebaut. Hierzu wurden eine 4-Pyridyl-Einheit und zwei 4-Pyridylme-

thy-Einheiten mit einer einzigen Metalleinheit kombiniert. Die  $C_3$ -Symmetrie ist im Liganden **57** aufgehoben, und die metallvermittelte Selbstorganisation ergibt zwei isomere Kapseln (Abbildung 23). Die Bildung der beiden Rezeptoren hängt stark von der Art des Gastmoleküls ab: Die Bildung des einen Rezeptors wird durch aromatische Gastmoleküle begünstigt, die des anderen hingegen durch sphärische Gäste wie  $\text{CBr}_4$ .<sup>[131]</sup> Die Diversität der Rezeptoren in der Bibliothek konnte durch Zugabe des Liganden **32** noch vergrößert werden. Die Äquilibrierung in der so entstandenen Bibliothek aus vier Rezeptoren ließ sich durch die Gegenwart eines passenden Gastmoleküls effizient steuern (Abbildung 23).<sup>[132]</sup>

### 4.3. Kapseln als Sensoren

Supramolekulare Kapseln können als Sensoren für kleine Moleküle eingesetzt werden. Anhand eines Calixarens soll beispielhaft gezeigt werden, wie ein Bindungsereignis zu einem detektierbaren Signal führt; zur Detektion des Analyten bei niedriger Konzentration wurde dabei eine gängige Methode angewendet. Die Tetraharnstoff-Calixarene **58** und **59** wurden am Boden mit fluoreszierenden Farbstoffgruppen ausgestattet (Abbildung 24).<sup>[52, 133]</sup> Die Selbstorganisation und Verkapselung der Monomere verläuft in der üblichen Weise, wobei die Bildung der heteromeren Kapsel **60** gegenüber der Bildung homodimerer Kapseln (z. B. **13a** · **13b**) bevorzugt ist. Die Chromophore wurden so ausgewählt, dass das Emissionsspektrum des einen (Donor **58**) mit dem Anregungsspektrum des anderen (Acceptor **59**) überlappt. Befinden sich beide in räumlicher Nähe zueinander, dann führt die Anregung des Donors zu einem starken Fluoreszenzresonanz-Energietransfer (FRET) auf den Acceptor, und man beobachtet eine Emission bei der Emissionswellenlänge des Acceptors. Man erhält damit ein FRET-Signal, das von der Aggregation von **58** und **59** abhängt. Bei nanomolaren Konzentrationen ist die unspezifische Aggregation vernach-

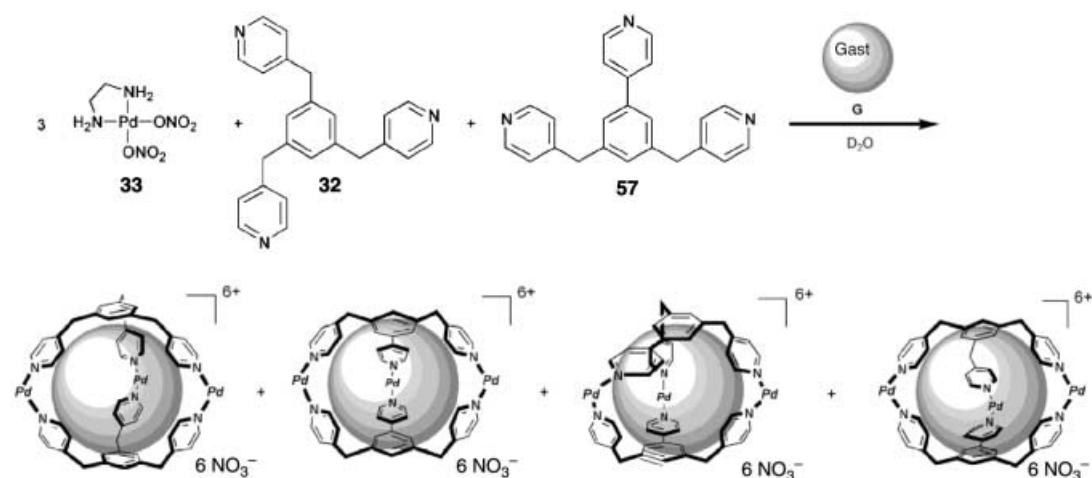


Abbildung 23. Eine dynamische Bibliothek aus vier Rezeptoren, die sich bei der Kombination zweier Liganden in Gegenwart einer Metalleinheit bildet. In Gegenwart sphärischer Gastmoleküle wie  $\text{CBr}_4$  oder  $\text{CBrCl}_3$  bilden sich andere Wirtmoleküle als in Gegenwart aromatischer Gäste wie Benzol oder *p*-Xylol. Wiedergabe aus Lit. [132] mit freundlicher Genehmigung.

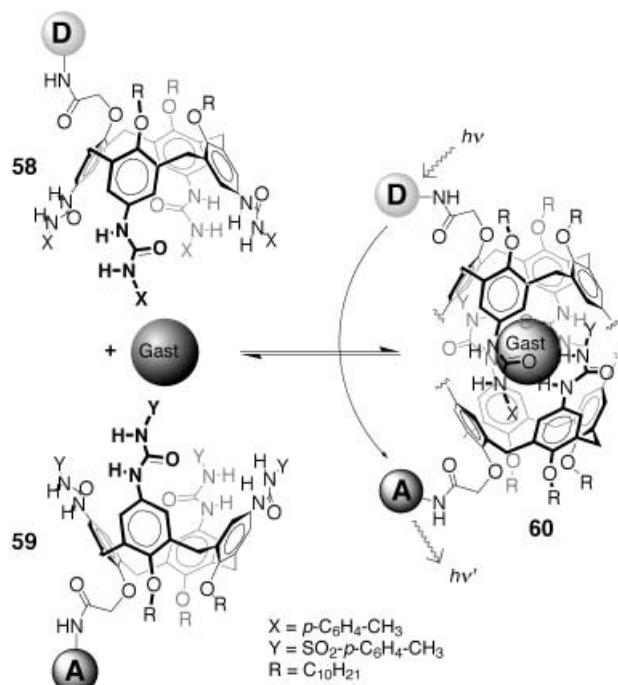


Abbildung 24. Molekulare Kapseln als Sensoren für Gastmoleküle: Die Gegenwart eines Gastes begünstigt die Bildung einer dimeren Kapsel; dabei wird über einen Fluoreszenzresonanz-Energietransfer zwischen den Farbstoffgruppen an den beiden Monomeren ein optisches Signal erzeugt.

lässigbar, und ohne passendes Gastmolekül wird kein FRET-Signal beobachtet. In Gegenwart eines passenden Gastes hingegen tritt Verkapselung ein, und ein FRET-Signal wird detektiert. Auf diese Weise konnte durch eine Kombination von **58** und **59** in einer *p*-Xylol-Lösung 3-Methylcyclopentanon abhängig vom Grad der Verkapselung nachgewiesen werden.

#### 4.4. Selbstorganisierte Kapselpolymerne

Völlig neue strukturelle und physikalische Eigenschaften ergeben sich durch Polymerisation von **61** durch kovalente Boden-Boden-Verknüpfung monomerer Tetraharnstoff-Calixarene (Abbildung 25 a).<sup>[52, 134]</sup> Die Verwendung eines starren Linkers erzeugt divergente Tetraharnstoff-Erkennungselemente, die keine intramolekularen Bindungen bilden. Stattdessen führt die verkapselungsgetriebene Selbstorganisation zu einer Polymerkette aus Kapseln (Abbildung 25 b). Wie andere Polymere zeigen Polykapseln („Polycaps“) im makroskopischen Maßstab neue Eigenschaften. Anders als die meisten herkömmliche Polymere bilden sich die Ketten durch reversible Wechselwirkungen unter Gleichgewichtsbedingungen. In konzentrierten Lösungen von **61** sieht man unter dem Polarisationsmikroskop, dass das Polymer einen nematischen flüssigkristallinen Zustand einnimmt, d. h., die Polymerketten bilden durch Selbstorganisation eine lineare Anordnung.<sup>[135]</sup> Analoge chirale Monomere bilden chirale nematische (cholesterische) flüssigkristalline Phasen. Fasern, die man aus der geschmolzenen flüssigkristallinen Phase zieht, erweisen sich

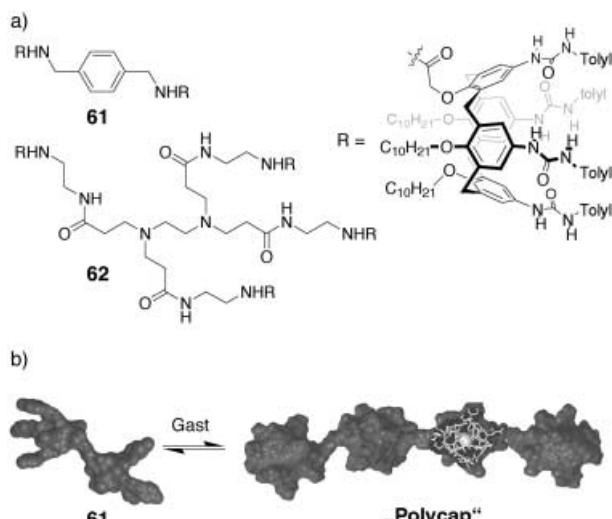


Abbildung 25. Das Monomer **61** bildet in Gegenwart eines geeigneten Gastmoleküls polymere Ketten aus Kapseln („Polycaps“). Durch Zugabe des nichtkovalenten Quervernetzungsmittels **61** bilden sich physikalische Gele.

unter dem Polarisationsmikroskop als geordnet, eine Eigenschaft, auf die möglicherweise ihre überraschende Festigkeit zurückzuführen ist (orientierende Messungen zeigen, dass die Streckspannung dieser Fasern der von kovalent verknüpften Polymeren wie Nylon-6 nahekommt). Entsprechend ihrer polymeren Natur sind die makroskopischen Proben viskos.<sup>[136]</sup>

Die Dotierung von **61** mit dem Quervernetzungsmittel **62** hat drastische Auswirkungen auf die makroskopischen Eigenschaften der Mischung.<sup>[136]</sup> **62** kann die Polymerketten nur in Verbindung mit einer selbstorganisierten Verkapselung quervernetzen. In nur 5-proz. Konzentration (bezogen auf **61**) löst **62** die Bildung eines Gels aus, das an herkömmliche physikalische Gele erinnert, in denen kovalente lineare Polymere über schwache nichtkovalente Wechselwirkungen quervernetzt sind. Im vorliegenden Fall sind die Baugruppen zwar umgekehrt zusammengesetzt, das viskose Verhalten der Gele ist jedoch sehr ähnlich. So sind die Gele dehnbar, und ihre Viskosität nimmt bei Einwirkung von Scherkräften zu. Dieses Ergebnis deutet auf eine Zunahme der Ordnung unter anisotropem Fluss hin, und in transmissionselektronenmikroskopischen Aufnahmen von Oberflächen, die aus gefrorenem Chloroform erhalten wurden, konnten geordnete Strukturen beobachtet werden.

In jedem Fall sind die makroskopischen Eigenschaften von Polykapseln von der Gegenwart eines passenden Gastmoleküls abhängig; außerdem muss ein Lösungsmittel verwendet werden, das die Wasserstoffbrückenbildung nicht beeinträchtigt. Die Bildung von polymeren Ketten, flüssigkristallinen Phasen, viskosen polymeren Lösungen und Gelen hängt fundamental mit der molekularen Verkapselung zusammen.

#### 5. Steuerung der Reaktivität durch Verkapselung

Die Katalyse von chemischen Reaktionen ist einer der eindrucksvollsten Effekte bei der Verkapselung kleiner Moleküle. Verkapselte Moleküle wurden aus ihrer Solvathül-

le herausgenommen und in die Umgebung eines Wirtmoleküls sowie, falls noch Platz ist, anderer Gastmoleküle gezwungen. Die eingeschränkte Umgebung wirkt sich auf die Zusammenstöße des Gastmoleküls mit möglichen Reaktionspartnern aus und beeinflusst fundamental die Konzentration (Moleküle pro Volumen) der reaktiven Spezies. Dieser Einfluss wirkt während der gesamten Lebensdauer des Verkapselungskomplexes, die zwischen Mikrosekunden und Stunden liegen kann.

### 5.1. Reaktionsbeschleunigung und Katalyse

In der Literatur wurden zwei unterschiedliche Ansätze für die supramolekulare Katalyse durch Verkapselung beschrieben: 1) Eine bimolekulare Reaktion kann katalysiert werden, wenn zwei reaktive Partner im Innern einer Kapsel gebunden sind. 2) Eine Phasentransferkatalyse ist dann möglich, wenn die Kapsel Gastmoleküle von einer Lösungsmittelphase in eine andere transportiert. Beide Katalysetypen stützen sich auf einen Katalyzyklus, der die Freisetzung des Produkts (oder des transportierten Moleküls) und die Wiederaufnahme von Reaktanten umfasst. Die Fähigkeit zur reversiblen Bindung von Reaktanten ist der Schlüssel zu diesem zyklischen Prozess.

Erste Berichte über den selbstorganisierten Softball **3<sup>[40]</sup>** (Abbildung 1) und seine Fähigkeit zur simultanen Verkapselung zweier Gastmoleküle<sup>[41]</sup> eröffneten die Möglichkeit, eine bimolekulare Reaktion über eine Verkapselung zu katalysieren. Eine Beschleunigung der Reaktion durch Verkapselung konnte man bei der **3b**-vermittelten Diels-Alder-Reaktion von Benzochinon **63** mit Cyclohexadien **64** beobachten (Abbildung 26a).<sup>[137]</sup> Im „Ruhezustand“ des Systems sind zwei Moleküle **63** innerhalb von **3b** fest verkapselt. Im NMR-Spektrum ließen sich weder Kapseln, in denen ausschließlich **64** eingeschlossen ist, noch der gemischte Verkapselungskomplex beobachten. Dennoch wird die Diels-Alder-Reaktion abhängig vom Grad der Verkapselung nahezu 200-fach beschleunigt. Die Katalyse beruht vermutlich auf der Bildung eines gemischten Verkapselungskomplexes, dem Gegenstück zum Michaelis-Komplex.<sup>[138]</sup> Bei Derivaten von **63** und **64**, die wegen ihrer Größe für eine Verkapselung ungeeignet sind, wird keine Katalyse beobachtet. Die Zugabe eines nicht-reaktiven Gastmoleküls, das um die Bindung an die katalytische Stelle konkurriert (also ein Inhibitor), verhindert ebenfalls die Beschleunigung der Reaktion. So bleibt etwa das bei der Reaktion von **63** mit **64** gebildete Produkt **65** innerhalb der Kapsel fest gebunden und verhindert damit den Katalyzyklus (Abbildung 26a). Bei der Reaktion von **66** mit **63** findet man dagegen, dass das Produkt **67** durch **63** aus dem Softball verdrängt wird, was den Katalyzyklus vervollständigt (Abbildung 26b).<sup>[139]</sup>

Ein anderer Ansatz zur verkapselungsabhängigen Katalyse stützt sich auf die Verwendung von Kapseln auf Metall-Ligand-Basis in wässriger Umgebung. Die Kapsel **41a** (Abbildung 27) ist zwar hoch geladen (+12), zeigt aber die Tendenz zur Verkapselung neutraler hydrophober Moleküle. Diese Kombination von Eigenschaften macht **41a** zu einem einzigartigen Kandidaten für die verkapselungsabhängige

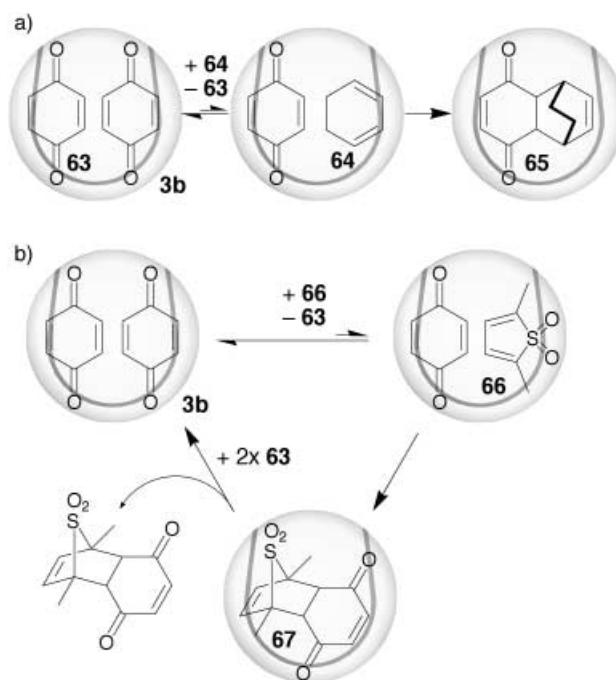


Abbildung 26. Verkapselungsvermittelte Diels-Alder-Reaktionen: a) Die Reaktion von **63** mit **64** wird durch eine Verkapselung beschleunigt; Inhibition durch das Produkt **65** verhindert allerdings den Katalyzyklus. b) Die Reaktion von **63** mit **66** wird durch Verkapselung beschleunigt; nachfolgende Dissoziation des Produkt-Kapsel-Komplexes vervollständigt den Katalyzyklus.

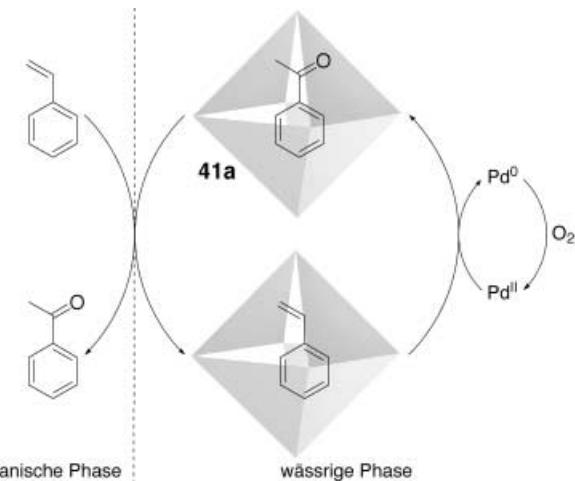


Abbildung 27. Phasentransferkatalyse bei der Wacker-Oxidation von Styrol durch eine supramolekulare Kapsel.

Phasentransferkatalyse von Reaktionen in Wasser. Um dies zu überprüfen, wurde der Effekt von **41a** auf die [Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(en)]-katalysierte Wacker-Oxidation von Styrol untersucht (Abbildung 27).<sup>[140]</sup> In Abwesenheit der Kapsel **41a** beobachtet man wegen der geringen Löslichkeit des Substrats in Wasser nur eine geringe (4 %) [Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(en)]-katalysierte Umwandlung von Styrol zu Acetophenon. Unter den gleichen Bedingungen führt die Gegenwart einer katalytischen Menge **41a** zu einem drastischen Anstieg der Ausbeute an Acetophenon (82 %). In Gegenwart eines konkurrierenden Gastmoleküls (1,3,5-Trimethoxybenzol) geht die Produktbildung drastisch zurück (3 %). Die Pd<sup>II</sup>-Struktur-

komponenten innerhalb der Kapsel **41a** allein können die Reaktion allerdings nicht katalysieren; in jedem Fall ist die Zugabe des katalytischen  $[Pd(NO_3)_2(en)]$ -Komplexes notwendig. Es liegt hier ein einzigartiges System mit einem „doppelten Katalysator“ vor, wobei **41a** als Phasentransferkatalysator und eine weitere  $Pd^{II}$ -Spezies als Oxidationskatalysator (der durch Luft reoxidiert wird) wirkt. Diese Phasentransfertmethode lässt sich auf andere substituierte, in **41a** verkapselfte Styrole ausweiten.

In einem anderen Beispiel beobachtet man ein komplexes kinetisches Verhalten, das an eine Autokatalyse erinnert, wenn die Reagentien durch Bindung im Innern einer supramolekularen Kapsel vom Reaktionsmedium getrennt werden.<sup>[141]</sup> Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) lässt sich in der zylindrischen Kapsel **18** komplexieren (Abbildung 28). Die Zugabe von Benzoesäure **68** und Anilin **69** verursacht ein komplexes kinetisches Verhalten. Frei in Lösung vorliegende Spuren von DCC vermitteln die Bildung einer Amidbindung zwischen der Säure und dem Amin. Die Produkte dieser Reaktion sind das Anilid **70** und Dicyclohexylharnstoff (DCU). Beide sind bessere Gastmoleküle für **18** als DCC. Dementsprechend werden in der Kapsel zunehmend Anteile an DCU durch **70** und DCU ersetzt, und die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt mit Fortschreiten der Reaktion zu. Die Konzentrations/Zeit-Verläufe haben eine sigmoidale Form, und die Reaktionsgeschwindigkeit hängt vom Ausmaß der Produktbildung ab. Es handelt sich jedoch um keine typische Autokatalyse, da in diesem System mehr als eine Spezies katalytisch wirkt. Die nichtlineare Kinetik kann man als eine Eigenschaft betrachten, die sich aus dem System als Ganzes ableitet. Das Zusammenspiel aus Kompartimentierung und molekularer Erkennung führt zur chemischen Rückkopplung. Diese Beobachtungen unterstreichen die Funktion der Kompartimentierung bei der Bildung und Aufrechterhaltung komplexer Systeme.

## 5.2. Stabilisierung reaktiver Spezies

Im Innern reversibel gebildeter Kapseln kann man Spezies stabilisieren, die in freier Lösung nicht stabil sind. Die für die

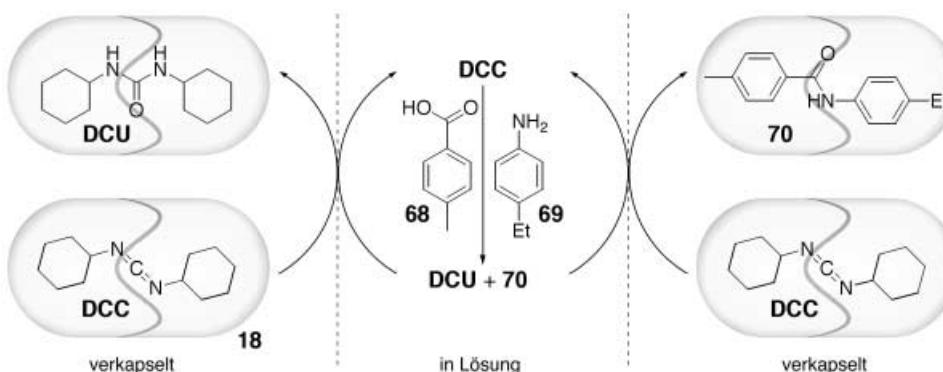


Abbildung 28. Die räumliche Trennung von Reaktanten und Produkten führt zu nichtlinearem Verhalten: Zu Beginn ist DCC im Innern der zylindrischen Kapsel **18** komplexiert. Im Verlauf der Reaktion zwischen der Säure **68** und dem Amin **69** bilden sich Kupplungsprodukt **70** und DCU, die beide DCC in der reversibel gebildeten Kapsel ersetzen.

Selbstorganisation und Verkapselung maßgeblichen Prozesse können genug Energie liefern, um die internen Gleichgewichte eines verkapselften Gastmoleküls zu verschieben. Im einfachsten Fall nehmen verkapselfte Gastmoleküle eine andere Konformation ein. Supramolekulare Kapseln können auch Stoßkomplexe zwischen mehreren Gastmolekülen stabilisieren, die man sonst nicht beobachten kann. Am eindrucksvollsten ist die Anwendung der Verkapselung zur Stabilisierung und Isolierung reaktiver Intermediate.<sup>[142]</sup>

Wie bereits in Abschnitt 2.2 beschrieben, kann die selbstorganisierte Kapsel **18** lange zylindrische Moleküle verkapselfn, deren Gestalt und Größe komplementär zu den Dimensionen des länglichen Hohlraums der Kapsel sind.<sup>[66]</sup> Die bevorzugte Bindung von *trans*-Stilben gegenüber *cis*-Stilben unterstreicht diese Selektivität.<sup>[143]</sup> Ein subtler Einfluss der Wirtverbindung auf das Gastmolekül lässt sich bei der Verkapselung von *N*-Methylbenzanilid **71** beobachten (Abbildung 29). Während **71** in Lösung bevorzugt die *E*-Konformation einnimmt, wird es durch Verkapselung in **18** in die

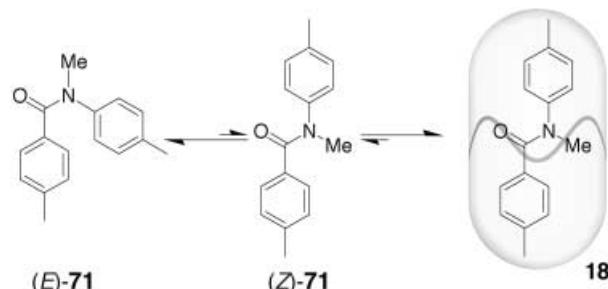


Abbildung 29. Verschiebung des Konformationsgleichgewichts  $(E)\text{-}71 \rightleftharpoons (Z)\text{-}71$  durch eine gestaltselektive Verkapselung in einer länglichen Kapsel.

ungünstigere *Z*-Konformation gezwungen.<sup>[143]</sup> Wie bei allen verkapselfungsbestimmten Eigenschaften basiert die Bildung einer bevorzugten Konformation von **71** innerhalb der Kapsel auf einer Kombination von Gleichgewichtsprozessen. Die Selbstorganisation der Kapsel, die Verkapselung des Gastmoleküls und die Bildung einer bestimmten Konformation im Gastmolekül sind dynamische Prozesse, die durch ihr Zusammenspiel zu einem bestimmten Resultat führen – in diesem Fall zu einer einfachen Umwandlung des Gastmoleküls in eine andere Konformation.

Fujita und Kusukawa<sup>[144]</sup> verwendeten über Metall-Ligand-Wechselwirkungen aufgebaute Kapseln zur Stabilisierung energetisch ungünstiger Konformationen. Behandelt man eine wässrige Lösung der Kapsel **41a** mit einer Lösung von 4,4'-Dimethylazobenzol **72** (*cis/trans* 1:6) in Hexan, bildet sich ein ungewöhnlicher Komplex „innerhalb“ der Kapselwände (Abbildung 30a). Die Kapsel bindet selektiv zwei Äquivalente *cis*-**72**.<sup>[144]</sup> 2D-NMR-Messungen an

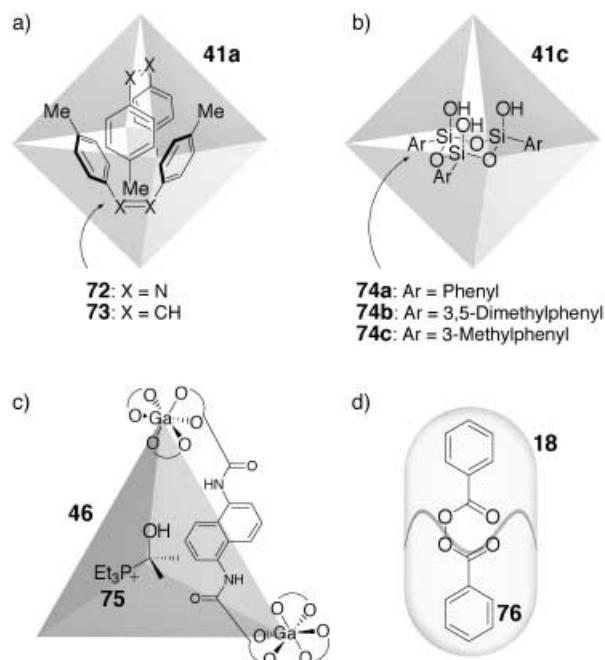


Abbildung 30. Stabilisierung reaktiver Spezies durch Verkapselung:  
a) Bildung der hydrophoben Dimere **72** und **73** vom Tennisball-Typ im Innern der supramolekularen Kapsel **41a**; b) Verkapselung und Stabilisierung von hoch reaktiven cyclischen Trisilanolen **74a–c**, die als Intermediate beim Sol-Gel-Polykondensationsprozess vorgeschlagen wurden; c) Bildung eines wasserempfindlichen Phosphan-Aceton-Addukts **75** im Innern des tetraedrischen Clusters **46** in wässriger Phase; d) die zylindrische Kapsel **18** kann sogar bei höheren Temperaturen die Reaktivität von Dibenzoylperoxid **76** unterdrücken, dessen Gestalt komplementär zu der der Kapsel ist.

dem analogen *cis*-Stilben **73** zeigen das Auftreten von NOE-Kontakten zwischen den Vinyl- und Methylprotonen im Gastmolekül an, ein weiterer Beleg dafür, dass ein dimerer Cluster aus zwei Gastmolekülen vorliegt. *cis*-**72** ist im Innern dieses Verkapselungskomplexes bemerkenswert stabil: Auch wenn man die Lösung mehrere Wochen sichtbarem Licht aussetzt, bildet sich kein thermodynamisch bevorzugtes *trans*-**72**. Mithilfe von Molecular Modeling wurde festgestellt, dass der dimere hydrophobe Gastkomplex zu groß ist, um nach Bildung außerhalb der Kapsel als Gesamtes in die Kapsel einzudringen. Da die Strukturelemente der Kapsel unter den Versuchsbedingungen nicht äquilibrieren, muss das hydrophobe Dimer innerhalb der Kapselwände gebildet werden.

Diese „Flaschenschiff“-Struktur findet man nicht nur bei Azobenzol und Stilben als Gastmoleküle. Setzt man die aus Pt-Einheiten aufgebaute Kapsel **41c** Phenyltrimethoxysilan aus, so bildet sich im Hohlraum der supramolekularen Kapsel das cyclische Silanoltrimer **74a** (Abbildung 30b).<sup>[145]</sup> Man nimmt an, dass solche cyclischen Trisilanologomere als Intermediate bei der Sol-Gel-Kondensation auftreten. Das cyclische Tetramer wurde zwar bereits hergestellt, das hochreaktive cyclische Trimer konnte aber nicht beobachtet werden. Hinweise für die Existenz des verkapselten cyclischen Trimers **74** erhält man aus NMR- und MS-Messungen sowie, für **74c**, aus einer Kristallstrukturanalyse.<sup>[111]</sup> In allen Fällen bildet sich das Trimer in Form eines  $C_3$ -symmetrischen all-*cis*-Isomers. Die Reaktivität von **74** wird durch die Verkapselung stark abgeschwächt. In neutraler Lösung stellt

man nach einem Monat keinerlei Änderungen am Komplex fest; **74** übersteht auch die für eine Isolierung des Komplexes notwendigen sauren Bedingungen ( $\text{pH} < 1$ ). Auch hier ist das Gastmolekül zu groß für eine Bildung außerhalb der Kapsel, und die Polykondensation, über die das reaktive Intermediat eingefangen wird, findet innerhalb der Grenzen der Kapselwände statt.

Mit den von Raymond et al. hergestellten tetraedrischen Metallclustern ergibt sich ein grundlegend anderer Ansatz zur Stabilisierung reaktiver Zwischenprodukte. Nach Behandlung einer Lösung der aus Ga-Brenzcatechinat aufgebauten Kapsel **46** (Abbildung 15) in  $\text{D}_2\text{O}$  mit  $\text{PEt}_3$  beobachtete man im  $^1\text{H}$ - und im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum das Auftauchen neuer Signale, die nicht mit der erwarteten Verkapselung von  $\text{PEt}_3$  in Einklang waren, und die stattdessen einem verkapselten kationischen Phosphan-Aceton-Addukt  $[\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{PEt}_3]^+$  **75** zugeordnet wurden. **75** bildet sich durch Reaktion von  $\text{PEt}_3$  mit Aceton, das als Nebenprodukt der Bildung der Kapsel **46** entsteht (Abbildung 30c).<sup>[146]</sup> Dieses Addukt wurde schon früher unter wasserfreien Bedingungen synthetisiert, es zerfällt jedoch in wässriger Lösung wegen der geringen Acetonkonzentration schnell. Vermutlich bildet sich **75**, wenn ein protoniertes Phosphanmolekül in einen Hohlraum eindringt, in dem bereits Aceton vorliegt. Zur Bestätigung der Struktur der verkapselten Verbindung wurde  $[\text{Me}_2\text{C}(\text{OH})\text{PEt}_3]\text{Br}$  unter wasserfreien Bedingungen hergestellt und in  $\text{CD}_3\text{OD}$  zur Kapsel gegeben.  $^1\text{H}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum stimmten mit den bereits früher in  $\text{D}_2\text{O}$  gemessenen Spektren überein. Massenspektrometrische Untersuchungen der methanolischen Lösung ergaben weitere Hinweise für die Zusammensetzung der verkapselten Verbindung.

Selbst in Kapseln, die durch schwache H-Brücken zusammengehalten werden, kann man reaktive Spezies einschließen und stabilisieren. Aus Dibenzoylperoxid **76** entstehen durch homolytische Spaltung leicht reaktive Radikale, die man als Radikalstarter oder Oxidationsmittel einsetzt. **76** ist wegen seiner Molekülgröße und -gestalt ein ausgezeichnetes Gastmolekül für die Kapsel **18** (Abbildung 30d).<sup>[147]</sup> Eine Vielzahl von Reagentien, die normalerweise schon bei Raumtemperatur mit **76** reagieren, reagieren bei  $70^\circ\text{C}$  über einen längeren Zeitraum nicht mit dem Verkapselungskomplex aus **76** und **18**. Bei Zugabe einer geringen Menge DMF werden die an der Verkapselung beteiligten H-Brücken aufgebrochen, was sofort zu einer Reaktion der Reportermoleküle mit **76** führt. Auch die Zugabe eines konkurrierenden Gastmoleküls, das **76** aus der Kapsel verdrängt, führt zur Freisetzung der reaktiven Spezies und zum Start von Oxidations- oder Kettenreaktionen. Untersuchungen von Komplexen anderer Gäste mit **18** deuten darauf hin, dass eine teilweise Öffnung der Kapselwände für den schnellen Austausch von kleinen Gastmolekülen maßgeblich ist. Über den Austausch großer stabförmiger Gastmoleküle weiß man allerdings wenig. Vielleicht ist die vollständige Dissoziation des Komplexes erforderlich – ein Verhalten, das bei molekularen Kapseln allerdings sehr selten beobachtet wird. Die überraschende Stabilität dieses Komplexes unterstreicht, wie subtil sich die gestaltselektiven Wirt-Gast-Wechselwirkungen auf die Bindung des Gastmoleküls und auf Austauschprozesse auswirken.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Im letzten Abschnitt eines Aufsatzes soll der Autor zukünftige Entwicklungen vorhersagen – oder noch schlimmer: die Richtung anzeigen, in die es mit seinen eigenen Forschungen geht. Naturgemäß zögern wir in beiden Punkten, doch bekennen wir bereitwillig, dass uns der Aufbau von synthetischen Systemen mit nichtlinearen, z. B. autokatalytischen oder Feedback-Eigenschaften interessiert. Diese Eigenschaften sind ganz wesentliche Charakteristika lebender Systeme. Sie führen zu wünschenswerten Effekten wie erhöhte Empfindlichkeit, Änderungssensitivität und Selbstreplikation. Andere, noch offene Fragen gibt es im Bereich supramolekularer Mechanismen. Für einfache Verkapselungskomplexe lassen sich die paarweisen Rezeptor- und Gastbewegungen während der Bindung und der Freisetzung des Gastes noch verstehen. Bei komplexen biologischen Rezeptor-Ligand-Systemen hingegen ist die Flexibilität und komplizierte Bewegung von Rezeptor und Gastmolekül während des Bindungsvorgangs schwierig zu untersuchen und wird oft ignoriert.<sup>[148]</sup> Die Detaillfülle an Fragen wird durch die Untersuchung einfacher Systeme keineswegs eingeschränkt. Vielmehr können wohldefinierte Systeme zur Erforschung komplexer Details anregen, die sonst vielleicht nicht einmal in Betracht gezogen würden.

Wir möchten betonen, dass die reversible Verkapselung nicht als Leitbild für Alles dienen soll; es ist derzeit das Ventil für unsere Neugier darauf, was enge molekulare Beziehungen auszeichnet und wie man sie beeinflussen kann. Wir können nicht abstreiten, dass Verkapselungsprozesse ihre Wurzeln in der Biologie haben. Dort sorgt Kompartimentierung dafür, dass Reagentien und Umgebungen, die sich nicht miteinander vertragen, getrennt bleiben (Endosome und Mitochondrien etwa isolieren Medien mit sehr unterschiedlichem pH voneinander). Wir glauben, dass die reversible Verkapselung als eine Art Sonde zur Untersuchung des Grenzbereichs zwischen Chemie und Biologie eingesetzt werden kann. Der vielleicht interessante Aspekt dabei ist – dem „Westküstenansatz“ folgend – die Erforschung der chemischen Ursprünge des Lebens. Gibt es angesichts der Aktivitäten am Skaggs Institute,<sup>[15, 149, 150]</sup> am Scripps Oceanographic Institute,<sup>[151]</sup> an der University of California, San Diego,<sup>[152]</sup> und am Salk Institute<sup>[9]</sup> einen besseren Ort, um diese Frage zu untersuchen, als La Jolla?

*Dieser Aufsatz ist Ivar Ugi gewidmet, dem Architekten der molekularen Diversität. Die Autoren danken Dr. Lubomir Sebo für seine fachkundige Unterstützung beim graphischen Design der Abbildungen und dem Skaggs Institute for Chemical Biology für finanzielle Unterstützung. F.H. dankt dem NSERC für ein Graduiertenstipendium.*

Eingegangen am 25. Juni 2001 [A480]  
Übersetzt von Dr. Hans Jörg Meier, Konstanz

[1] Darauf beruft sich jedenfalls kein geringerer als Woody Harrelson in dem Film *Ein unmoralisches Angebot (Indecent Proposal, USA, 1993)*. Das Originalzitat von Kahn findet sich in: *Encyclopedia of Twentieth-Century Architecture* (Hrsg.: R. S. Sennott), Fitzroy Dearborn, Chicago, 2002.

- [2] J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 258.
- [3] S. C. Zimmerman, B. F. Duerr, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2215.
- [4] S. C. Zimmerman, P. Schmitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10769.
- [5] S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469.
- [6] R. Hoss, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 389; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 375.
- [7] *Templated Organic Synthesis* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
- [8] G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 932; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *932*.
- [9] L. E. Orgel, *Nature* **1992**, *358*, 203.
- [10] S. Pitsch, R. Krishnamurthy, M. Bolli, S. Wendeborn, A. Holzner, M. Minton, C. Lesueur, I. Scholzovogt, B. Jaun, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1621.
- [11] T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1249.
- [12] T. Li, K. C. Nicolaou, *Nature* **1994**, *369*, 218.
- [13] A. Terfort, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 626; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 654.
- [14] B. Wang, I. O. Sutherland, *Chem. Commun.* **1997**, *1495*.
- [15] D. H. Lee, J. R. Granja, J. A. Martinez, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Nature* **1996**, *382*, 525.
- [16] S. Yao, I. Ghosh, R. Zutshi, J. Chmielewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10559.
- [17] T. R. Kelly, C. Zhao, G. J. Bridger, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3744.
- [18] D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1155.
- [19] C. J. Walter, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, *459*.
- [20] J. Rebek, Jr., *Science* **1987**, *235*, 1478.
- [21] J. C. Adrian, Jr., C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8055.
- [22] S. Zimmerman, W. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8054.
- [23] S. P. Brown, T. Schaller, U. P. Seelbach, F. Koziol, C. Ochsenfeld, F.-G. Klärner, H. W. Spiess, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 740; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 717.
- [24] P. G. E. Sanderson, J. D. Kilburn, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8314.
- [25] R. P. Dixon, S. J. Gelb, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 365.
- [26] D. J. Cram, H.-J. Choi, J. A. Bryant, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7748.
- [27] J. Cancell, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4230.
- [28] J. S. Lindsey, *New J. Chem.* **1991**, *15*, 153.
- [29] G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, *254*, 1312.
- [30] D. Philp, J. F. Stoddart, *Syn. Lett.* **1991**, *445*.
- [31] J. M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1347; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1304.
- [32] R. C. Dunbar, T. B. McMahon, *Science* **1998**, *279*, 194.
- [33] D. A. Evans, J. S. Evans, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8027.
- [34] K. T. Chapman, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3075.
- [35] A. E. Rowan, J. A. A. W. Elemans, R. J. M. Nolte, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 995.
- [36] J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 278.
- [37] R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1820; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699.
- [38] N. Branda, R. Wyler, J. Rebek, Jr., *Science* **1994**, *263*, 1267.
- [39] N. Branda, R. M. Grotzfeld, C. Valdes, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 85.
- [40] R. S. Meissner, J. Rebek, Jr., J. de Mendoza, *Science* **1995**, *270*, 1485.
- [41] J. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1996**, *382*, 239.
- [42] J. M. Rivera, T. Martin, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 819.
- [43] R. M. Grotzfeld, N. Branda, J. Rebek, Jr., *Science* **1996**, *271*, 487.
- [44] T. Szabo, B. M. O'Leary, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3410.
- [45] C. B. Aakeröy, A. M. Beatty, B. A. Helfrich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3340; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3240.
- [46] T. Martin, U. Obst, J. Rebek, Jr., *Science* **1998**, *281*, 1842.
- [47] F. Hof, C. Nuckolls, S. L. Craig, T. Martin, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10991.
- [48] J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2000**, *637*.

- [49] K. D. Shimizu, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 12403.
- [50] J. Scheerder, J. P. M. van Duynhoven, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1090.
- [51] O. Mogck, V. Böhmer, W. Vogt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8489.
- [52] R. K. Castellano, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3657.
- [53] M. O. Vysotsky, I. Thondorf, V. Böhmer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1309; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1264.
- [54] R. K. Castellano, B. H. Kim, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12671.
- [55] R. K. Castellano, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11156.
- [56] J. J. González, R. Ferdani, E. Albertini, J. M. Blasco, A. Arduini, A. Pochini, P. Prados, J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 73.
- [57] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, *389*, 469.
- [58] T. Gerkenmeier, W. Iwanek, C. Agena, R. Fröhlich, S. Kotila, C. Näther, J. Mattay, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2257.
- [59] Y. Aoyama, Y. Tanaka, H. Toi, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 634.
- [60] A. Shivanuk, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 7662.
- [61] K. Murayama, K. Akoi, *Chem. Commun.* **1998**, 607.
- [62] A. Shivanuk, K. Rissanen, E. Kolehmainen, *Chem. Commun.* **2000**, 1107.
- [63] K. N. Rose, L. J. Barbour, G. W. Orr, J. L. Atwood, *Chem. Commun.* **1998**, 407.
- [64] P. Soncini, S. Bonsignore, E. Dalcanale, F. Ugozzoli, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4608.
- [65] M. Vincenti, C. Minero, E. Pelizzetti, A. Secchi, E. Dalcanale, *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1075.
- [66] T. Heinz, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Nature* **1998**, *394*, 764.
- [67] R. G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9818.
- [68] K. Kobayashi, T. Shirasaka, E. Horn, N. Furukawa, K. Yamaguchi, S. Sakamoto, *Chem. Commun.* **2000**, 41.
- [69] A. Shivanuk, E. F. Paulus, V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3091; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2906.
- [70] A. Luetzen, A. R. Renslo, C. A. Schalley, B. M. O'Leary, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7455.
- [71] B. J. Holliday, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **1993**, *113*, 2076; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2022.
- [72] N. Cuminetti, M. H. K. Ebbing, P. Prados, J. de Mendoza, E. Dalcanale, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 527.
- [73] P. Jacopozzi, E. Dalcanale, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 665; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 613.
- [74] E. Dalcanale, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7539.
- [75] Z. Zhong, A. Ikeda, M. Ayabe, S. Shinkai, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1002.
- [76] A. Ikeda, M. Yoshimura, H. Udzu, C. Fukuvara, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4296.
- [77] O. D. Fox, N. K. Dalley, R. G. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7111.
- [78] O. D. Fox, N. K. Dalley, R. G. Harrison, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 5860.
- [79] O. D. Fox, N. K. Dalley, R. G. Harrison, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 620.
- [80] O. D. Fox, J. F. Y. Leung, J. M. Hunter, N. K. Dalley, R. G. Harrison, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 783.
- [81] G. W. Orr, L. J. Barbour, J. L. Atwood, *Science* **1999**, *285*, 1049.
- [82] M. Fujita, K. Umemoto, M. Yoshimura, N. Fujita, T. Kusukawa, K. Biradha, *Chem. Commun.* **2001**, 509.
- [83] M. Fujita, S. Nagao, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1649.
- [84] M. Fujita, D. Oguro, M. Miyazawa, H. Oka, K. Yamaguchi, K. Ogura, *Nature* **1995**, *378*, 469.
- [85] F. Ibukuro, T. Kusukawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8561.
- [86] T. Kusukawa, M. Fujita, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3327; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3142.
- [87] N. Takeda, K. Umemoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Nature* **1999**, *398*, 794.
- [88] K. Umemoto, H. Tsukui, T. Kusukawa, K. Biradha, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2620.
- [89] S.-Y. Yu, T. Kusukawa, K. Biradha, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2665.
- [90] K. Umemoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7150.
- [91] R. W. Saalfrank, A. Stark, M. Bremer, H.-U. Hummel, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 292; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 311.
- [92] R. W. Saalfrank, B. Hörner, D. Stalke, J. Salbeck, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1223; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1179.
- [93] R. W. Saalfrank, R. Burak, A. Breit, D. Stalke, R. Herbst-Irmer, J. Daub, M. Porsch, E. Bill, M. Müther, A. X. Trautwein, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1697; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1621.
- [94] S. Mann, G. Huttner, L. Zsolnai, K. Heinze, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2983; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2808.
- [95] C. M. Hartshorn, P. J. Steel, *Chem. Commun.* **1997**, 541.
- [96] J. S. Fleming, K. L. V. Mann, C.-A. Carraz, E. Psillakis, J. C. Jeffery, J. A. McCleverty, M. D. Ward, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1279.
- [97] S. S. Y. Chui, S. M. F. Lo, J. P. H. Charmant, A. G. Orpen, I. D. Williams, *Science* **1999**, *283*, 1148.
- [98] F. A. Cotton, L. M. Caniels, C. Lin, C. A. Murillo, *Chem. Commun.* **1999**, 841.
- [99] R. L. Paul, S. M. Couchman, J. C. Jeffery, J. A. McCleverty, Z. R. Reeves, M. D. Ward, *Dalton* **2000**, 845.
- [100] D. L. Caulder, R. E. Powers, T. N. Parac, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1840.
- [101] D. L. Caulder, C. Brückner, R. E. Powers, S. König, T. N. Parac, J. A. Leary, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8923.
- [102] T. N. Parac, D. L. Caulder, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8003.
- [103] T. N. Parac, M. Scherer, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1288; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1239.
- [104] D. W. Johnson, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5157.
- [105] M. Scherer, D. L. Caulder, D. W. Johnson, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1690; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1588.
- [106] X. Sun, D. W. Johnson, D. L. Caulder, K. N. Raymond, E. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2752.
- [107] L. Frish, S. E. Matthews, V. Böhmer, Y. Cohen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 669.
- [108] G. Hilmersson, J. Rebek, Jr., *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 663.
- [109] O. Mogck, M. Pons, V. Böhmer, W. Vogt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5706.
- [110] V. Böhmer, O. Mogck, M. Pons, E. F. Paulus, *NATO ASI Ser. Ser. C* **1999**, *526*, 45.
- [111] T. Kusukawa, M. Yoshizawa, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1931; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1879.
- [112] B. M. O'Leary, R. M. Grotzfeld, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11701.
- [113] R. G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 513.
- [114] J. Santamaria, T. Martin, G. Hilmersson, S. L. Craig, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 8344.
- [115] L. J. Prins, F. De Jong, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Nature* **2000**, *408*, 181.
- [116] J. M. Ribo, J. Crusats, F. Sagues, J. Claret, R. Rubires, *Science* **2001**, *292*, 2063.
- [117] Y. Tokunaga, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 66.
- [118] J. M. Rivera, T. Martin, J. Rebek, Jr., *Science* **1998**, *279*, 1021.
- [119] J. M. Rivera, T. Martin, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5213.
- [120] J. M. Rivera, S. L. Craig, T. Martin, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2130.
- [121] A. Ikeda, H. Udzu, Z. Zhong, S. Shinkai, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3872.
- [122] C. Nuckolls, F. Hof, T. Martin, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10281.
- [123] A. J. Terpin, M. Ziegler, D. W. Johnson, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 161; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 157.
- [124] J. M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2455.
- [125] G. R. L. Cousins, S.-A. Poulsen, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 270.
- [126] V. Goral, M. I. Nelen, A. V. Eliseev, J. M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 1347.
- [127] J. M. Lehn, A. V. Eliseev, *Science* **2001**, *291*, 2331.
- [128] F. Hof, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4251.
- [129] C. A. Schalley, *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, *194*, 11.

- [130] S. Sakamoto, M. Yoshizawa, T. Kusukawa, M. Fujita, K. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1601.
- [131] S. Hiraoka, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10239.
- [132] S. Hiraoka, Y. Kubota, M. Fujita, *Chem. Commun.* **2000**, 1509.
- [133] R. K. Castellano, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7876.
- [134] R. K. Castellano, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 7132.
- [135] R. K. Castellano, C. Nuckolls, S. H. Eichhorn, M. R. Wood, A. J. Lovering, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2603.
- [136] R. K. Castellano, R. Clark, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 12418.
- [137] J. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1997**, *385*, 50.
- [138] J. Kang, G. Hilmersson, J. Santamaria, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3650.
- [139] J. Kang, J. Santamaria, G. Hilmersson, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7389.
- [140] H. Ito, T. Kusukawa, M. Fujita, *Chem. Lett.* **2000**, 598.
- [141] J. Chen, S. Körner, S. L. Craig, D. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Nature* **2002**, *415*, 385.
- [142] D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1048; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1024.
- [143] T. Heinz, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1136.
- [144] T. Kusukawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1397.
- [145] M. Yoshizawa, T. Kusukawa, M. Fujita, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6311.
- [146] M. Ziegler, J. L. Brumaghim, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4285; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4119.
- [147] S. K. Körner, F. C. Tucci, D. M. Rudkevich, T. Heinz, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 187.
- [148] A. C. Anderson, R. H. O'Neil, T. S. Surti, R. M. Stroud, *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 445.
- [149] M. Bolli, R. Micura, A. Eschenmoser, *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 309.
- [150] M. C. Wright, G. F. Joyce, *Science* **1997**, *276*, 614.
- [151] G. Arrhenius, K. K. Baldridge, S. Richards-Gross, J. S. Siegel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5522.
- [152] H. J. Cleaves, S. L. Miller, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 7260.