

Neue Materialien auf Peptidbasis: Synthesekonzepte und potentielle Anwendungen**

Harm-Anton Klok*

Einleitung

Natürliche Materialien übertreffen in vielen Fällen die von der Menschheit entwickelten synthetischen Gegenstücke. Enzyme z. B. katalysieren chemische Reaktionen unter physiologischen Bedingungen, wobei Stereoselektivitäten und Ausbeuten erzielt werden, die synthetische Katalysatoren nicht erreichen. Aus Sicht des Synthesechemikers ist die strukturelle und funktionelle Vielfalt natürlicher Proteine insbesondere beeindruckend, wenn man sich vor Augen hält, dass diese aus einer begrenzten Anzahl von α -Aminosäuren aufgebaut sind. In vielen Jahren der Evolution hat die Natur raffinierte Methoden entwickelt, um perfekt monodisperse Polypeptide unter exzellenter Kontrolle der Primärstruktur aufzubauen. Im Anschluss an die Synthese falten und organisieren sich die linearen Peptidketten über eine Abfolge von Schritten zu stabilen und aktiven Proteinen. Dieser Prozess sowie die Struktur und die Eigenschaften des letztendlich entstehenden Proteins werden größtenteils von der Primärstruktur des Peptids bestimmt.

Aus Sicht der Materialforschung haben Polypeptide viele Vorteile im Vergleich zu konventionellen synthetischen Polymeren. Insbesondere die inhärente Fähigkeit von Peptiden, stabile Konformationen anzunehmen sowie sich in definierten Strukturen selbstzuorganisieren, könnte eine beispiellose Kontrolle über Morphologie und Eigenschaften eines Materials ermöglichen. Die Synthesestrategien zur Herstellung von Polypeptiden lassen sich in drei Klassen einteilen:

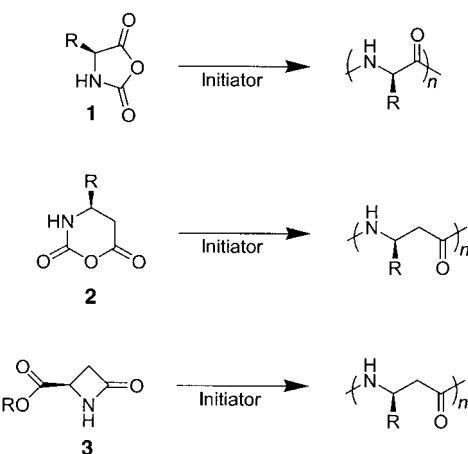
- Ringöffnungs-Polymerisationen
- Festphasensynthesen
- Protein-Engineering.

Jüngste Fortschritte dieser Methoden erlauben die Herstellung von Polypeptiden und Polypeptidhybridnen, die sich in einer kontrollierten Art und Weise zu supramolekularen Architekturen und Materialien, die Strukturen und Funk-

tionalitäten von Proteinen nachahmen, organisieren können. Der vorliegende Beitrag wird einige neuere Beispiele herheben und den aktuellen Stand der Forschung sowie Beschränkungen der verschiedenen Synthesemethoden zur Herstellung von neuartigen Biomaterialien auf der Basis von Polypeptiden diskutieren.

Ringöffnungs-Polymerisationen

Polypeptide können durch Ringöffnungs-Polymerisation von α - und β -Aminosäure-N-carboxyanhydriden (α - und β -NCAs, **1** bzw. **2**^[1] und β -Lactamen **3**^[2] hergestellt werden (Schema 1). Während die Polymerisation von **1** Poly(α -Aminosäuren) liefert, ergeben **2** und **3** Poly(β -Aminosäuren). Ringöffnungs-Polymerisationen können im Allgemeinen nach Standardmethoden durchgeführt werden, die eine



Schema 1. Strategien zur Herstellung von Polypeptiden durch Ringöffnungs-Polymerisation.

einfache Synthese von Polypeptiden mit hohen Molekulargewichten erlauben. Diese Polymere sind jedoch weder monodispers, noch zeigen sie die Sequenzspezifität natürlicher Proteine. Darüber hinaus sind diese Polymerisationen normalerweise durch Nebenreaktionen gestört, die die Herstellung von optisch reinen Polypeptiden mit vorhersagbaren Molekulargewichten sowie engen Molekulargewichtsverteilungen erschweren und außerdem die Bildung definierter Blockcopolymeren behindern.

[*] Dr. H.-A. Klok
Max-Planck-Institut für Polymerforschung
Ackermannweg 10, 55128 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-379-100
E-mail: hak@mpip-mainz.mpg.de

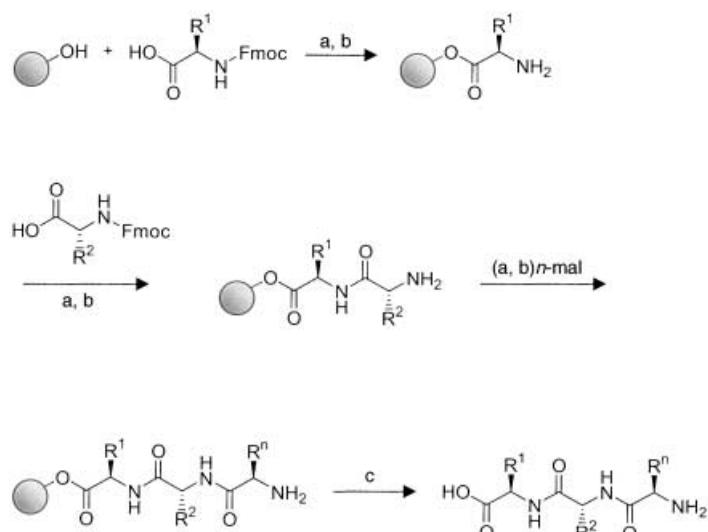
[**] Der Autor dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des Emmy-Noether-Programms und Prof. Klaus Müllen für seine großzügige Unterstützung und stete Diskussionsbereitschaft.

Einige der oben genannten Nachteile wurden mit der Entdeckung von Übergangsmetallinitiatoren, z.B. bpyNi-(COD) (COD = Cycloocta-1,5-dienyl, bpy = 2,2'-Bipyridyl) und $(\text{PMe}_3)_4\text{Co}$, überwunden. Diese Initiatoren erlaubten erstmals die Synthese von Homo- und Blockcopolymeren aus α -Aminosäuren unter beispielloser Kontrolle der Kettenlänge sowie sehr engen Molekulargewichtsverteilungen.^[3] β -NCAs **2** können auch unter Verwendung von Nickelamidoamidat-Komplexen polymerisiert werden, wobei jedoch die Fällung des Polymers aus dem Reaktionsgemisch das Molekulargewicht beschränkt.^[4] Im Allgemeinen sind Poly(β -Aminosäuren) mit hohen Molekulargewichten nur durch Ringöffnungs-Polymerisation von β -Lactamen zugänglich.^[1a, 2] Vor kurzem wurde gezeigt, dass $\text{Sc}(\text{N}(\text{TMS})_2)_3$ ($\text{TMS} = \text{Trimethylsilyl}$) die „lebende“ Polymerisation bestimmter β -Lactame initiieren kann, wodurch die Herstellung von Di- und Triblock-Poly(β -Aminosäuren) in hohen Ausbeuten mit engen Molekulargewichtsverteilungen möglich ist.^[5, 6]

Die oben erwähnten Fortschritte in der α -NCA-Polymerisation haben eine erste Anwendung in der biomimetischen Synthese geordneter Siliciumdioxidstrukturen gefunden. Definierte amphiphile Blockcopolymeren von L-Cystein und L-Lysin, die sich in geordneten Aggregaten selbstorganisieren, können Tetraethoxsilan (TEOS) hydrolysieren und gleichzeitig die Morphologie des entstehenden Siliciumdioxids beeinflussen (Abbildung 1).^[7] Der Entwurf dieser Blockcopolymeren, die das Protein Silicatein imitieren, beruht auf der Überlegung, dass der amphiphile Charakter die Selbstorganisation in wässrigen Medien ermöglicht, während die L-Cystein-Reste die Hydrolyse des TEOS-Precursors bei neutralem pH-Wert erlauben. Vernetzung der Blockcopolymeren durch Oxidation der SH-Funktionen beeinflusst die Selbstorganisation und bietet eine zusätzliche Möglichkeit den Mineralisationsprozess zu steuern.

Festphasensynthese

Die Festphasenpeptidsynthese (Schema 2) ist eine leistungsfähige Methode zur Herstellung Peptide kürzerer und mittlerer Länge.^[8] Im Unterschied zur NCA-Polymerisation ermöglicht die Festphasensynthese die Herstellung monodisperser Peptide unter exakter Kontrolle der Primärstruktur. Die Ausbeuten der einzelnen Reaktionsschritte sind zwar sehr hoch (>98%), aber nicht quantitativ, sodass Fehlsequenzen gebildet werden, deren Konzentration exponentiell mit der Kettenlänge steigt. Bei sehr großen Peptiden



Schema 2. Festphasenpeptidsynthese: a) Kupplung, b) Entschützung, c) Abspaltung vom Harz (Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl).

können diese den Hauptteil des Rohproduktes ausmachen. Deshalb werden kleine und mittlere Peptide leicht in hohen Ausbeuten und Reinheiten erhalten, mit ansteigender Kettenlänge jedoch sinken die zu erreichenden Ausbeuten, und die Reinigung wird schwieriger.

Eine Möglichkeit, die Beschränkungen der Festphasensynthese in Bezug auf die Größe des herzustellenden Peptids zu überwinden, ist die chemoselektive Verknüpfung ungeschützter Peptidsegmente. Eine sehr erfolgreiche Strategie beruht auf der Reaktion eines Peptid- α -Thioesters mit einem Peptid, das einen N-terminalen Cystein-Rest enthält (Schema 3).^[9] Diese Methode der „native chemical ligation“ (NCL) wurde bereits für die chemische Totalsynthese einer Vielfalt von Proteinen angewendet. Da die Peptidsegmente, die üblicherweise 50–60 α -Aminosäuren enthalten, in einer normalen Festphasensynthese hergestellt werden, ist die NCL eine sehr vielseitige Methode zum gezielten ortspezifischen Einbau von nichtnatürlichen Aminosäuren, die nicht oder nur schwierig durch andere Techniken eingeführt werden können.

Kürzlich wurden Methoden entwickelt, die es erlauben, NCL an festen Trägermaterialien durchzuführen.^[10] Dadurch wird nicht nur die Reinigung des auf dem Harz gebundenen Produktes vereinfacht, sondern auch ein einfacher Weg zur Synthese von Proteinen, die aus einer größeren Anzahl von Peptidsegmenten bestehen, eröffnet. Eine andere wichtige

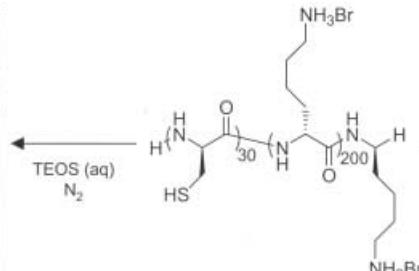
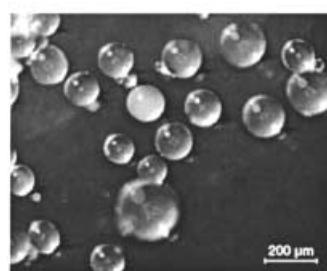
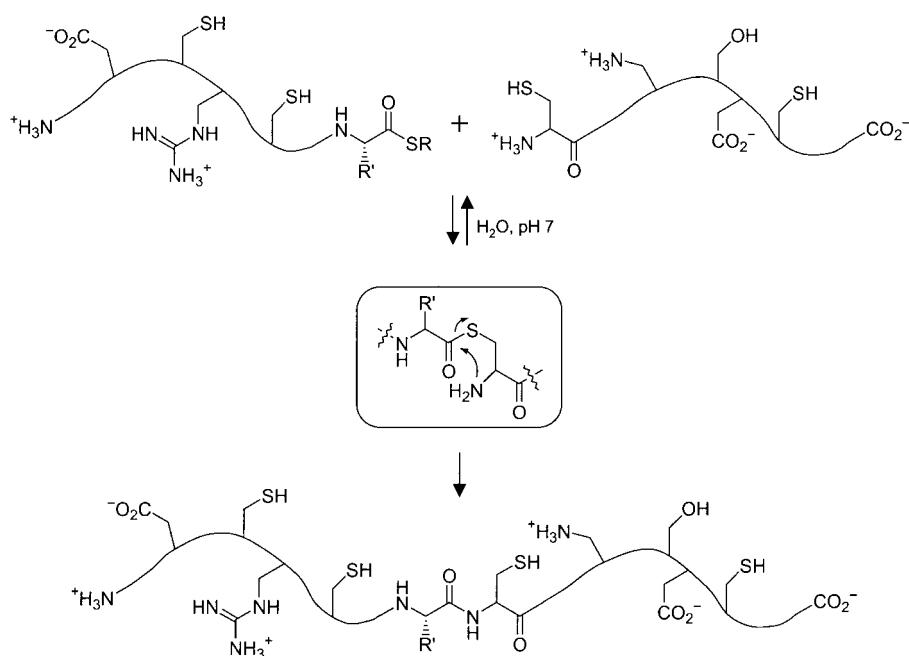


Abbildung 1. Biomimetische Synthese geordneter Siliciumdioxidstrukturen. Größe und Morphologie der Siliciumdioxidpartikel werden von dem Peptid-Blockcopolymer gesteuert.



Schema 3. Verknüpfung ungeschützter Peptidsegmente durch NCL.

Neuerung ist das 1-Phenyl-2-Sulfanylethyl-Auxiliar, wodurch auf die Anwesenheit eines Cysteinrestes in einem der Peptidsegmente verzichtet werden kann.^[11] Mit dem 1-Phenyl-2-Sulfanylethyl-Auxiliar wurde die Totalsynthese von Cytochrom b562, einer nicht Cystein-enthaltenden Sequenz aus 106 α -Aminosäuren, durchgeführt und das korrekt gefaltete, funktionstüchtige Protein erhalten.^[12]

Die chemoselektive Verknüpfung ungeschützter Peptidsegmente wurde auch für die Herstellung von Templat-assoziierten synthetischen Proteinen (TASPs)^[13] sowie für die Synthese von multiplen Peptid-Antigenen („multiple antigen peptides“, MAPs) verwendet.^[14] Ziel der TASP-Methode ist es, das Problem der Proteinfaltung durch regioselektive Anbindung von Sekundärstrukturelementen an orthogonal adressierbare Template zu umgehen, und so die Synthese von künstlichen Proteinen mit im Voraus bestimmbarer dreidimensionalen Strukturen zu ermöglichen.^[13] MAPs bestehen aus einer großen Zahl von Peptid-Epitopen, die an einem dendritischen Gerüst gebunden sind. Sie erlangten besondere Aufmerksamkeit bei der Entwicklung von Impfstoffen.^[14]

Der ursprüngliche Schwerpunkt der Festphasensynthese lag auf der Herstellung von biologisch oder pharmazeutisch relevanten Substanzen. In jüngster Zeit findet diese Methode aber auch ein zunehmendes Interesse bei der Synthese von Peptidbausteinen für den Aufbau von biomimetischen supramolekularen Architekturen. Beispiele hierfür sind, unter anderem, cyclische Peptide, die durch Selbstorganisation Nanoröhren bilden^[15] oder Peptide mit β -Faltblatt-Sekundärstrukturen, die sich in langen Fibrillen organisieren können.^[16] In einigen Fällen kann die Selbstorganisation von β -Faltblatt-Peptiden durch Änderung der Ionenstärke induziert werden, und zur Bildung von Hydrogelen führen.^[17] Kürzlich wurde eine Strategie zur Temperatur- oder pH-induzierten Bildung von Peptidhydrogelen beschrieben, die auf einer Kombination der Selbstorganisationsfähigkeit bestimmter β -Faltblatt-Peptide und Stimuli-sensitiver Liposomen beruht.^[18] Ebenso

wie Erwärmung auf 37 °C führt das Bestimmen einer wässrigen Suspension von CaCl_2 -beladenen Liposomen und β -Faltblatt-bildendem Peptid mit Nahem-Infrarot-Licht zur CaCl_2 -Freisetzung aus den Liposomen und einer raschen Gelbildung.^[18]

Die Festphasensynthese ist auch für die Herstellung von Hybridmolekülen, die z. B. hydrophobe Alkylketten enthalten, nützlich. Solche Peptidamphiphile sind interessant, weil ihre Selbstorganisation nicht nur durch die Primärstruktur des Peptids, sondern auch durch die Molekülgeometrie bestimmt wird. So wurde in einem kürzlich erschienenen Artikel eindrucksvoll gezeigt, wie durch Selbstorganisation von Peptidamphiphilen Fasern mit Durchmessern von 6–7 nm aufgebaut werden können.^[19] Die Bildung dieser Nanofasern ist ein reversibler Prozess, der durch

den pH-Wert kontrolliert werden kann. Die supramolekularen Fasern können durch Oxidation der Cystein-SH-Funktionen in der Peptidsequenz kovalent fixiert werden. Auf diese Art und Weise wurden polymere Nanofasern mit einem Molekulargewicht von ca. 2×10^8 Da erhalten, die in der Lage waren, die Mineralisation von Hydroxylapatit auf ähnliche Weise zu steuern, wie es für Kollagen in Knochen bekannt ist.

Protein-Engineering

Obwohl Strategien für das Klonen und Expressieren von Genen seit vielen Jahren eingeführt sind und routinemäßig in der Biochemie und der Molekularbiologie angewendet werden, wurden diese Methoden erst in den letzten 5–10 Jahren als interessante Werkzeuge für die Herstellung von Polypeptid-Materialien erkannt.^[20] Abbildung 2 verdeutlicht die einzelnen Schritte, die an der Synthese von Polypeptiden durch bakterielle Expression künstlicher Gene beteiligt sind. Diese Strategie, die als Protein-Engineering bezeichnet wird, ist sehr attraktiv, da sie die Herstellung von perfekt monodispersen Polypeptiden mit einer genau definierten Primärstruktur und einem hohem Molekulargewicht ermöglicht.

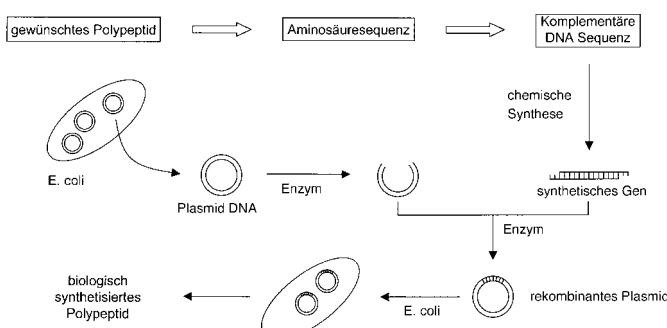


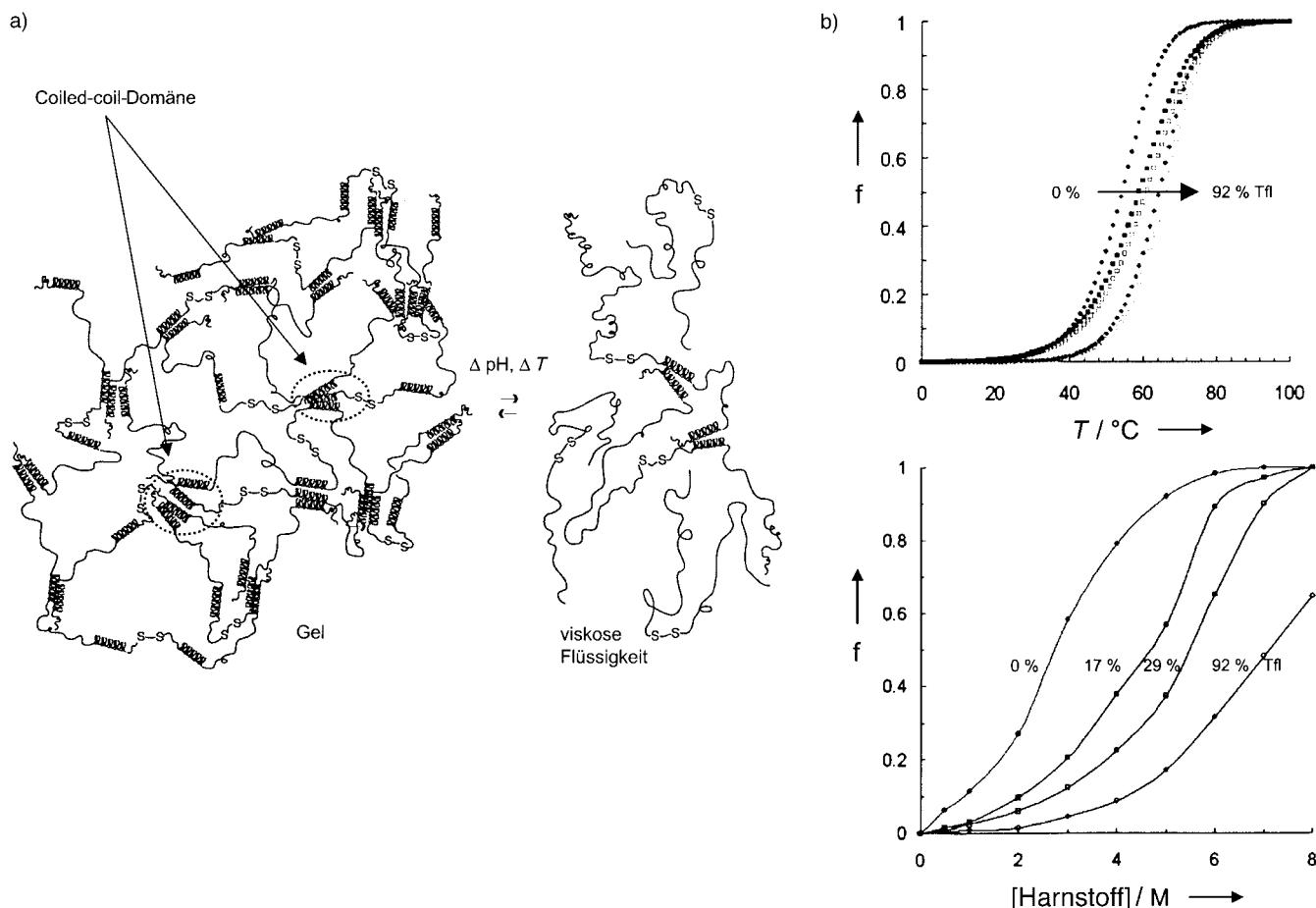
Abbildung 2. Proteinbiosynthese durch bakterielle Expression künstlicher Gene.

Solche Materialien sind mit der bereits vorgestellten Ringöffnungs-Polymerisationen oder der Festphasenpeptidsynthese nicht oder nur schwer zugänglich. Protein-Engineering wurde bereits für die Synthese von Strukturproteinen wie Seide, Collagen und Elastin und auch für die Herstellung von De-novo-Proteinen erfolgreich verwendet.^[20]

Protein-Engineering ist nicht auf die natürlichen α -Aminosäuren beschränkt. Zum Einbau nichtnatürlicher Analoga sind verschiedene Methoden entwickelt worden,^[21] mit denen es möglich ist, künstliche Proteine, die eine Vielzahl funktioneller, nichtprotogener Seitengruppen tragen, herzustellen. Ein sehr interessantes Beispiel ist der Einbau von Trifluoroleucin (Tfl) in Leucin-Zipper-Proteine.^[24] Die Primärstruktur eines Leucin-Zipper-Proteins ist durch eine periodische Heptadsequenz -abcdefg- gekennzeichnet, in der die Positionen *a* und *d* durch hydrophobe α -Aminosäuren besetzt sind und die Position *d* vorwiegend durch Leucin (Leu). Leucin-Zipper-Proteine bilden α -helikale Sekundärstrukturen, in der die α -Aminosäuren auf den Positionen *a* und *d* die hydrophobe Seite der α -Helix darstellen. Zwei oder mehrere solcher amphiphilen α -Helices können sich in einer superhelicalen Überstruktur, die als Coiled-coil bezeichnet wird, organisieren. Die Faltung und die Selbstorganisation von Leucin-Zipper-Proteinen in Coiled-coil-Strukturen ist ein reversibler Vorgang, der durch Variation der Temperatur und/oder des

pH-Wertes kontrolliert werden kann. Der Austausch des natürlichen Leu durch Tfl führt zu einer Erhöhung der thermischen Entfaltungstemperatur von bis zu 13 °C sowie zu einer größeren Resistenz gegenüber chemischer Denaturierung durch Harnstoff (Abbildung 3).^[24] Diese Ergebnisse sind von besonderem Interesse im Zusammenhang mit einer früheren Veröffentlichung der Arbeitsgruppe von Tirrell, in der die Bildung reversibler Hydrogele durch Selbstorganisation von künstlichen Protein-Triblockcopolymern die terminale Leucin-Zipper-Domänen haben, beschrieben wird.^[25] Es ist offensichtlich, dass der Einbau nichtnatürlicher α -Aminosäuren wie Tfl eine Vielzahl von Chancen eröffnet, das Sol-Gel-Verhalten solcher Polymere zu regulieren und ein Maßschneidern von Materialeigenschaften für spezielle Anwendungen ermöglicht.

Obwohl die Strategien der Natur zur Erzeugung maßgeschneiderter Proteine noch immer unerreicht sind, erlauben die diskutierten Erfolge in der chemischen und biologischen Synthese eine neue Dimension bei der Kontrolle über Aufbau, Struktur und Eigenschaften künstlicher Proteine und peptidhaltigen Hybridmaterialien. Diese Fortschritte und zukünftige Entwicklungen werden ohne Zweifel die Integration biologischer Designkonzepte in die Materialwissenschaft bewirken und zu Biomaterialien führen, deren Eigenschaften denen natürlicher Proteine nahe kommen.



- [1] a) H. R. Kricheldorf, *α -Amino acid N-carboxyanhydrides and related heterocycles*, Springer, Berlin, **1987**; b) T. J. Deming, *J. Polym. Sci. Part A* **2000**, *38*, 3011–3018.
- [2] Aktuelle Übersicht: K. Hashimoto, *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 1411–1462.
- [3] a) T. J. Deming, *Nature* **1997**, *390*, 386–389; b) T. J. Deming, *Macromolecules* **1999**, *32*, 4500–4502.
- [4] J. Cheng, T. J. Deming, *Macromolecules* **2001**, *34*, 5169–5174.
- [5] J. Cheng, T. J. Deming, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9457–9458.
- [6] Poly(β -Aminosäuren) sind interessant, da sie nicht anfällig gegenüber enzymatischem Abbau sind, stabile Sekundärstrukturen bei relativ kurzen Kettenlängen bilden und eine größere strukturelle Vielfalt im Vergleich zu ihren α -Aminosäure-Analoga aufweisen: a) D. Seebach, J. L. Matthews, *Chem. Commun.* **1997**, 2015–2022; b) S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173–180.
- [7] J. N. Cha, G. D. Stucky, D. E. Morse, T. J. Deming, *Nature* **2000**, *403*, 289–292.
- [8] *Fmoc solid phase peptide synthesis* (Hrsg.: W. C. Chan, P. D. White), Oxford University Press, Oxford, **2000**.
- [9] a) P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clark-Lewis, S. B. H. Kent, *Science* **1994**, *266*, 776–779; b) G. G. Kochendoerfer, S. B. H. Kent, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 665–671.
- [10] L. E. Canne, P. Botti, R. J. Simon, Y. Chen, E. A. Dennis, S. B. H. Kent, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8720–8727.
- [11] P. Botti, M. R. Carrasco, S. B. H. Kent, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1831–1833.
- [12] D. L. Low, M. G. Hill, M. R. Carrasco, S. B. H. Kent, P. Botti, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 6554–6559.
- [13] a) M. Mutter, G. Tuchscherer, *Cell. Mol. Life Sci.* **1997**, *53*, 851–863; b) G. Tuchscherer, L. Scheibler, P. Dumy, M. Mutter, *Biopolymers* **1998**, *47*, 63–73.
- [14] a) J. P. Tam, *J. Immunol. Methods* **1996**, *196*, 17–32; b) J. P. Tam, J. C. Spetzler, *Methods Enzymol.* **1997**, *289*, 612–637.
- [15] D. T. Bong, T. D. Clark, J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1016–1041; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 988–1011.
- [16] a) A. Aggeli, M. Bell, N. Boden, J. N. Keen, P. F. Knowles, T. C. B. McLeish, M. Pitkeathly, S. E. Radford, *Nature* **1997**, *386*, 259–262; b) A. Aggeli, M. Bell, N. Boden, J. N. Keen, T. C. B. McLeish, I. Nykrova, S. E. Radford, A. Semenov, *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 1135–1145; c) K. Janek, J. Behlke, J. Zipper, H. Fabian, Y. Georgalis, M. Beyermann, M. Bienert, E. Krause, *Biochemistry* **1999**, *38*, 8246–8252.
- [17] T. C. Holmes, S. de Lacalle, X. Su, G. Liu, A. Rich, S. Zhang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6728–6733.
- [18] J. H. Collier, B.-H. Hu, J. W. Ruberti, J. Zhang, P. Shum, D. H. Thompson, P. B. Messersmith, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9463–9464.
- [19] J. D. Hartgerink, E. Beniash, S. I. Stupp, *Science* **2001**, *294*, 1684–1688.
- [20] Siehe z. B.: a) D. A. Tirrell, M. J. Fournier, T. L. Mason, *MRS Bull.* **1991**, *16*, 23–28; b) J. C. M. van Hest, D. A. Tirrell, *Chem. Commun.* **2001**, 1897–1904, zit. Lit.
- [21] Methoden für den Einbau nichtnatürlicher α -Aminosäuren umfassen (i) die Unterdrückung von Nonsense- oder Stop-Codons,^[22] (ii) die Verwendung von quadruplet (vier-Basen) Codons^[23] und (iii) die Verwendung von bakteriellen Auxotropen.^[20]
- [22] Siehe z. B.: a) V. W. Cornish, D. Mendel, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 677–690; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 621–633; b) L. Wang, A. Brock, B. Herberich, P. G. Schultz, *Science* **2001**, *292*, 498–500.
- [23] Siehe z. B.: a) T. Hohsaka, D. Kajihara, Y. Ashizuka, H. Murakami, M. Sisido, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 34–40; b) B. Moore, B. C. Persson, C. C. Nelson, R. F. Gesteland, J. F. Atkins, *J. Mol. Biol.* **2000**, *298*, 195–209.
- [24] Y. Tang, G. Ghirlanda, W. A. Petka, T. Nakajima, W. F. DeGrado, D. A. Tirrell, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1542–1544, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1494–1496.
- [25] W. A. Petka, J. L. Harden, K. P. McGrath, D. Wirtz, D. A. Tirrell, *Science* **1998**, *281*, 389–392.

Von molekularen Gyroskopen, Matroschka-Puppen und anderem „Nano-Spielzeug“

Christoph A. Schalley*

Wir wollen einmal damit beginnen, eine Lanze für das Spielen zu brechen. Oft als Domäne der Kinder missverstanden, eröffnet das Spielen auch uns Erwachsenen einen Zugang zu neuen Erfahrungen. Möglicherweise ist es eine der Grundvoraussetzungen des kreativen Prozesses, in dem Sinne, dass der spielerische Umgang mit bekanntem Ideengut erst die Möglichkeit zu neuen Denkweisen eröffnet. Bei Wissenschaftlern besteht hier keine Ausnahme. Im Gegenteil, in der Supramolekularen Chemie mit all ihren modellhaften Realisierungen makroskopischer Objekte auf molekularer Ebene scheinen sie durchaus auch ihren Spieltrieb auszuleben.

[*] Dr. C. A. Schalley
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)
Fax: (+49) 228-73-5662
E-mail: c.schalley@uni-bonn.de

So wundert es nicht, wenn doppel- oder mehrschalige supramolekulare Komplexe – also der Einschluss eines Gasts in einem Wirt, der wiederum in einem noch größeren Wirt eingeschlossen ist – mit russischen Matroschka-Puppen verglichen werden. Allerdings ist die Realisierung solcher Architekturen bislang eher selten gelungen, was möglicherweise an den inhärenten Schwierigkeiten bei der Synthese von Wirtmolekülen liegt, die groß genug sind, einen Wirt-Gast-Komplex in sich aufzunehmen. Einige frühe Beispiele wurden von Vögtle und Müller entdeckt, die die Cokristallisation von γ -Cyclodextrin mit Coronaten und Cryptaten in 1:1- und 2:1-Verhältnissen beschrieben.^[1] Diese damals als „Kaskadenkomplexe“ bezeichneten Spezies enthalten ein Alkalimetall-Ion in einem Kronenether oder Cryptanden, der seinerseits – wie spätere Kristallstrukturanalysen^[2] bestätigten – von einem oder zwei Cyclodextrinmolekülen umgeben ist. Vor kurzem kamen ein paar weitere Beispiele dazu: wasserstoffverbrückte Kapseln, die sich selbst in Lösung reversibel um ein Cryptat herum organisieren (Abbildung 1)^[3] und es damit