

Molekulare Knoten

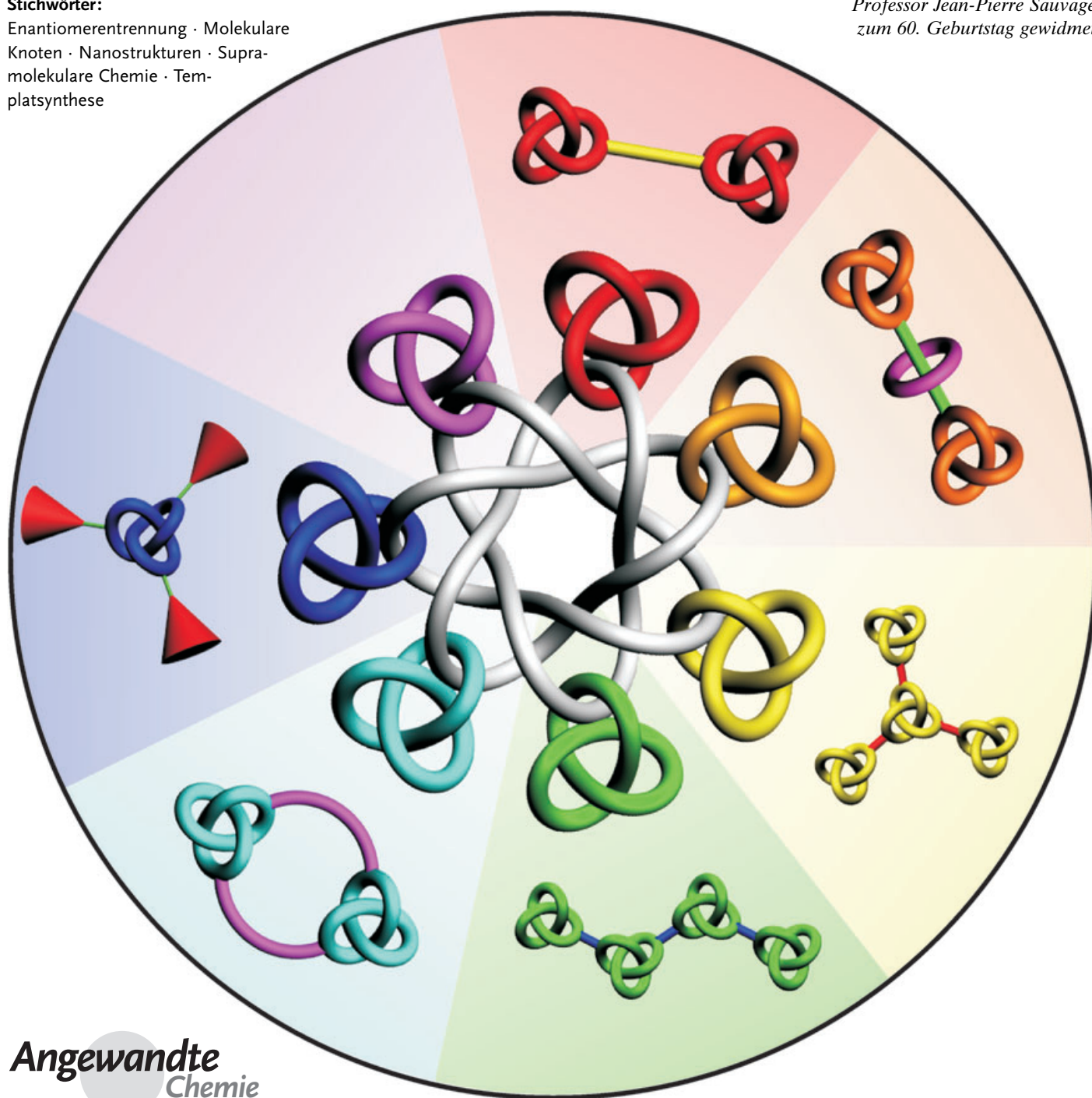
Verknotten und Durchfädeln von Molekülen: Chemie und Chiralität molekularer Knoten und ihrer Ensembles

Oleg Lukin und Fritz Vögtle*

Stichwörter:

Enantiomerentrennung · Molekulare Knoten · Nanostrukturen · Supramolekulare Chemie · Templatesynthese

Professor Jean-Pierre Sauvage zum 60. Geburtstag gewidmet



Angewandte
Chemie

Wie und warum durchfädelt, verstrickt oder verknotet man Moleküle? Vom Studium molekularer Knoten (Knotane) erhofft man sich Einblicke in die Mechanismen der Bildung (supra)molekularer Schablonen (Template) und in das Falten von Molekülen mit dem Ziel der Verschlingung. Die topologische Chiralität dieser faszinierenden Moleküle führt zu neuen Typen von Isomerie und weist einen Weg hin zu nanoskaligen molekularen Motoren. Ihre Herstellung und Derivatisierung stellt hohe Ansprüche an moderne Synthesemethoden und analytische Trennverfahren, wobei sich die Ansätze zum molekularen Verknoten durch ein mehr oder weniger geplantes Design von Metallkoordinations- oder Wasserstoffbrückenmustern auszeichnen. Dieser Aufsatz beschreibt die Entwicklung der Templatetechniken für die Synthese von Knotanen über ihre Enantiomerentrennung bis hin zu ihrer selektiven Funktionalisierung und ihrem Einsatz als Bausteine zur Synthese höherer Knotenensembles. Diese können linear verzweigt oder makrocyclisch aufgebaut sein, was einerseits wegen der vielfachen topologisch stereogenen Einheiten zu bisher nicht gefundenen Isomerenzusammensetzungen führt und andererseits neue Typen künstlicher Makromoleküle jenseits der Polymere und dendritischen Moleküle definiert.

1. Einleitung

1.1. Warum Knoten?

Während man im täglichen Leben Knoten aller Art auf Schritt und Tritt begegnet (Krawatten, Schnürsenkel, Seemannsknoten, Skulpturen, Schmuck etc.; Abbildung 1) und sie auch praktisch nutzt,^[1] sind verknotete Moleküle noch wenig und erst seit wenigen Jahren bekannt. Das erste

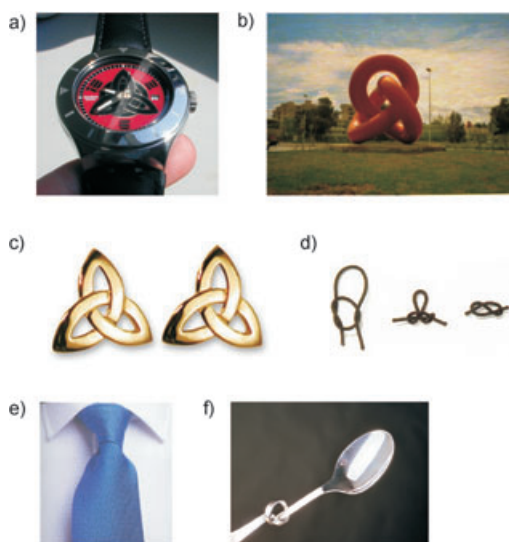


Abbildung 1. Knoten im Alltäglichen: a) Armbanduhr mit Knotensymbol, b) Skulptur eines Kleeblattknotens auf Mallorca, c) keltische Dreifaltigkeits-Ohringe, d) Seemannsknoten, e) Krawattenknoten, f) verknoteter Löffel aus einem Maggi-Werbespot.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1481
2. Molekulare Amid-Knoten	1485
3. Strukturen und Konformationen von Knotanen: Starrheit kontra Flexibilität	1489
4. Molekulare Knoten: Racemattrennung, absolute Konfiguration und chirale Induktion	1491
5. Knoten-Ensembles	1494
6. Schlussfolgerungen und Ausblick	1498

wissenschaftliche Interesse an den Knoten entsprang bemerkenswerterweise der Chemie. Nach dem ersten Modell der Atomstruktur, wie es von

Lord Kelvin formuliert wurde, bestanden Atome aus verknotetem „Äther“, wobei jeder Knoten eine bestimmte Atomsorte repräsentierte. Aufbauend auf dieser Hypothese beschloss der schottische Physiker Tait, alle möglichen Knoten aufzulisten, um eine Tabelle der Elemente zur Verfügung zu haben. Die Chemiker verloren aber das Interesse an den Knoten, nachdem die Vorstellungen Kelvins sich als falsch erwiesen hatten. Indes wurden die Mathematiker auf die Knotentheorie Tait's aufmerksam und integrierten sie später in das rein mathematische Gebiet der Topologie. Die inzwischen weiterentwickelte Knotentheorie wurde zunehmend für andere Forschungsbereiche interessant, da sich herausstellte, dass sie in der Chemie und Biologie wichtige Anwendungen ermöglicht, was zu neuen Unterdisziplinen wie der chemischen Topologie,^[2] der biochemischen Topologie^[3] und der topologischen Stereochemie^[4] führte. Die Topologie befasst sich demnach mit den Eigenschaften eines Objekts, die unter Bedingungen willkürlicher Deformationen invariant sind.^[1,5]

In der chemischen Topologie^[2] ist dieses Objekt ein Molekül oder ein Molekül-Ensemble, das auf dem Papier schematisch als „Graph“ repräsentiert wird. Enthält dieser Graph Überschneidungen, dann werden er selbst und das Molekül nicht-planar oder topologisch nicht-trivial genannt. Abbildung 2 zeigt Beispiele nicht-planarer (**I** und **II**) und

[*] Dr. O. Lukin, Prof. Dr. F. Vögtle
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)
Fax: (+49) 228-735662
E-mail: voegt@uni-bonn.de

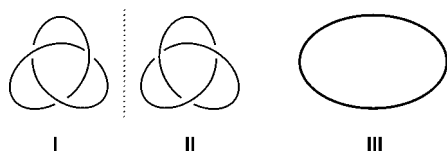


Abbildung 2. Projektionen von enantiomeren Kleeblattknoten (I, II) und einer Ringverbindung (III).

planarer Graphen (III), die vereinfachte Projektionen von Enantiomeren eines Kleeblattknotens bzw. einer einfachen Ringverbindung sind. Die drei Strukturen I–III sind topologische Isomere. Wenn ein nicht-planarer Graph wie I oder II nicht in sein Spiegelbild deformiert werden kann, ohne dass chemische Bindungen getrennt werden, dann ist ein solcher Graph topologisch chiral. Die chemische Topologie klassifiziert das Paar I, II in Abbildung 2 dementsprechend als „topologische Enantiomere“. Young und Mislow^[6] schlugen vor, den Ansatz molekularer Graphen zur Unterscheidung zwischen der klassischen und topologischen Chiralität zu nutzen. Entsprechend dieser Klassifizierung beinhaltet die erste Kategorie Moleküle, die die klassischen stereogenen Einheiten enthalten (Punkt, Achse, Helix, Ebene),^[7] während sich die topologische Chiralität auf die Klassifizierung der nicht-planaren molekularen Graphen^[2,4,5] wie des Paares I, II in Abbildung 2 bezieht. Frisch und Wasserman^[2a] vermerkten in ihrer richtungsweisenden Veröffentlichung über chemische Topologie, dass die wesentlichen Eigenschaften molekularer Knoten ihre topologische Chiralität und die nanometergroßen Abmessungen sind. Sie prüften Molekülmodelle und schlossen daraus, dass selbst die einfachsten Kleeblattknoten, die lediglich aus einer Kohlenwasserstoffkette bestehen, mindestens 50 miteinander verbundene Methylengruppen aufweisen müssen, was ein nanoskaliges sphärisches Molekül zur Folge hat.

Die spätere Entdeckung verknotteter Formen von DNA^[8] und von Proteinen^[9] in der Natur bestätigte diesen Schluss. Die Naturstoff-Knoten nehmen tatsächlich das Ausmaß mehrerer Nanometer an und weisen außerdem ganz ungewöhnliche biochemische Eigenschaften auf. Beispielsweise zeigen verknottete Proteine wie Lactoferrin (Abbildung 3) und Ascorbinsäureoxidase verglichen mit linearen Analogen bemerkenswerte Aktivitäten beim Transport von Eisen(III)-

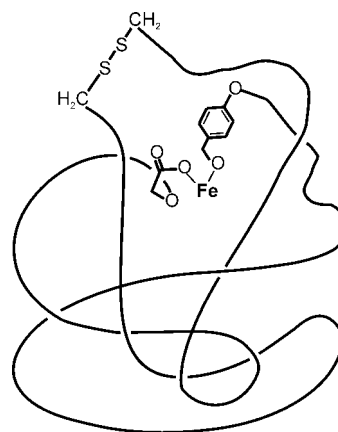


Abbildung 3. Lactoferrin, ein natürliches verknottetes Protein (schematisch).

Ionen bzw. bei enzymatischen Oxidationen.^[10] Ein verknottetes Strukturmotiv wurde auch in Protease-Inhibitoren und Toxinen gefunden und verleiht den Proteinstrukturen hohe Starrheit.^[11] Es ist diese ausgeprägte Rigidität und Chiralität verknotteter Proteine wie des Circulins A und B, die eine entscheidende Rolle bei ihren signifikanten antiviralen Aktivitäten spielt und diese Proteine als HIV-Therapeutika vielversprechend macht.^[12]

Unter Chemikern ist heute anerkannt, dass das Design nanoskaliger, ineinander verschlungener molekularer Systeme hoher Komplexität viele grundlegende und praktische Aspekte betrifft, z.B. die Frage nach neuen Spielarten von Isomerie und Chiralität,^[13] die Nutzung molekularer Bewegungen mit großer Amplitude von durchschlungenen Molekülteilen in molekularen Maschinen^[14] und das Auffinden biochemischer Funktionen von nicht-trivialen, verschlungenen DNA-^[15] und Proteinstrukturen.^[9] Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die rationale Planung und Synthese neuer Makromoleküle aus ineinander verschlungenen und chiralen Monomeren.^[16] Das Zusammenspiel zwischen extrinsischen und intrinsischen Topologien solcher Makromoleküle, die aus verknotteten Monomeren aufgebaut sind, könnte für die chemischen Materialwissenschaften wichtig werden. Berücksichtigt man die oben erwähnten Beispiele biochemisch aktiver verknotteter Proteine, so können synthetische



Fritz Vögtle, geboren 1939 in Ehingen/Donau, studierte Chemie in Freiburg und Chemie und Medizin in Heidelberg, wo er 1965 bei Prof. Heinz A. Staab mit Arbeiten zur Diazo-Cope-Umlagerung doppelter Schiff-Basen promovierte. Nach seiner Habilitation über sterische Wechselwirkungen im Innern cyclischer Verbindungen wurde er 1969 H3-Professor in Würzburg. 1975 nahm er einen Ruf als C4-Professor und Direktor des Kekulé-Instituts für Organische Chemie und Biochemie in Bonn an. Zu seinen Auszeichnungen gehören der Literaturpreis des

Fonds der Chemischen Industrie, der Lise-Meitner-Alexander-von-Humboldt-Preis und die Adolf-von-Baeyer-Denkmünze der Gesellschaft Deutscher Chemiker.



Oleg Lukin, geboren 1973 in Samara (Russland), studierte Chemie in Kiew und erwarb den Master of Science in Chemie 1995 bei Prof. Vitaly Kalchenko am Institut für Organische Chemie mit einer Arbeit über Calixarene. Er promovierte im Jahre 2000 bei Prof. Helena Dodziuk am Institut für Organische Chemie in Warschau über kombinierte theoretische und experimentelle Studien molekularer und chiraler Erkennungsprozesse von Cyclodextrinen. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. Jerzy Leszczynski an der Jackson State University wechselte er 2001

mit einem Alexander von Humboldt-Stipendium in die Arbeitsgruppe von Prof. Fritz Vögtle in Bonn. 2004 schloss er sich der Arbeitsgruppe von Prof. A. D. Schlüter an der ETH Zürich an.

Knoten außerdem vielversprechende heterogene oder homogene chirale Katalysatoren für die stereoselektive Synthese sein, vorausgesetzt, dass sie eine ungewöhnlich starke chirale Induktion bewirken, was bisher aber noch nicht erforscht ist.

Die Methoden der molekularen Biologie, die unter anderem auf den Wirkungen spezifischer Enzyme wie der Topoisomerase basieren, ermöglichen den rationalen Aufbau von miteinander verketteten und verknoteten Strukturen aus DNA, RNA und sogar Proteinen.^[3] In der modernen Chemie nutzt man zur Herstellung solcher durchfädelter oder ineinander verschlungener Spezies meist Templateffekte, die auf nichtkovalenten Wechselwirkungen basieren,^[17,18] und greift dabei auf Erkenntnisse zurück, die auf dem Gebiet der Koordinationschemie und der supramolekularen Wissenschaften gewonnen wurden.^[19] Zwar sind die ineinander verschlungenen Spezies, an denen Biologen und Chemiker interessiert sind, sehr ähnlich, es gibt aber einen wichtigen Unterschied in den Zielsetzungen. In der Molekularbiologie werden DNA-Moleküle gewöhnlich verkettet oder verknotet, um konzentrationsunabhängige strukturelle Eigenschaften und (intermolekulare) Wechselwirkungen der DNA zu untersuchen,^[3] wohingegen Chemiker zuerst die Molekülstruktur und Wechselwirkungen in und zwischen Molekülen untersuchen müssen, um die gewünschten verschlungenen Spezies zusammenbauen zu können.^[17]

Dieser Aufsatz behandelt die „chemische Seite der Geschichte“ und ist auf niedermolekulare Knoten fokussiert, die mithilfe supramolekularer Templateffekte^[18] erhalten werden. Trotz zahlreicher Übersichten zu molekularen Catenanen und Rotaxanen^[17,18] gibt es unseres Wissens nur einen einzigen Überblick über chemische Knoten;^[20] dieser beschreibt die ersten synthetischen Knotenmoleküle vom Phenanthrolin-Typ aus historischer Perspektive. Die kleine Zahl von Veröffentlichungen über molekulare Knotenverbindungen spiegelt sicher nicht einen Mangel an Interesse wider. Der Grund dürfte eher in der verglichen mit anderen ineinander verschlungenen Spezies höheren Komplexität dieser Verbindungen zu suchen sein, die viele weitere Studien zu supramolekularen Phänomenen wie molekularer Erkennung, Templateffekten, Molekülfaltung und -verschlingung erforderlich macht. Analog zu den üblicherweise gebrauchten Begriffen „Catenan“ und „Rotaxan“ für ineinander verschachtelte, ineinander verhakte Strukturen haben wir die Bezeichnung „Knotane“ vorgeschlagen,^[21] die allgemein für beliebige chemische Knotenmoleküle steht. Dieser Ausdruck wird in diesem Aufsatz ohne weitere Erläuterung in verschiedenen Kombinationen (z.B. Knotan, Knotane des Phenanthrolin-Typs, Amid-Knotane etc.) gebraucht.

1.2. Chemische Knoten (Knotane): aktueller Stand

Die erste Synthese eines molekularen Knotens wurde erst im Jahre 1989 bekannt,^[22] bereits zuvor jedoch hatten Syntheseversuche und theoretisch vorgeschlagene Synthesewege für molekulare Knoten zu einer vielschichtigen Betrachtung beigetragen. Nachdem Wasserman im Jahr 1960 über die Isolierung des ersten [2]Catenans berichtet hatte,^[23] wurde die Synthese molekularer Knoten zu einem wichtigen Thema in

der chemischen Literatur. Frühe Entwürfe für die Synthese eines molekularen Knotens sind in Abbildung 4 gezeigt: a) der Möbius-Streifen-Ansatz (Van Gülick^[24] sowie Frisch und Wasserman^[2a]), b) eine direkte Strategie unter Verwen-

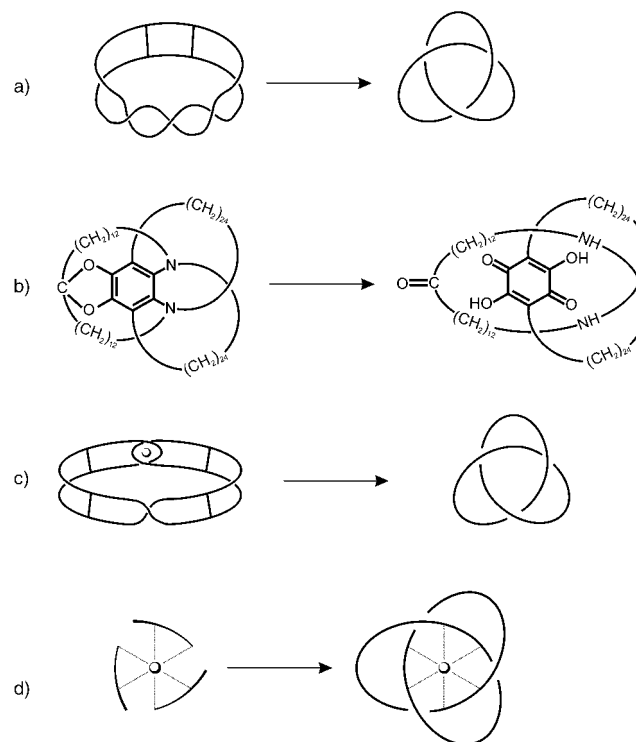
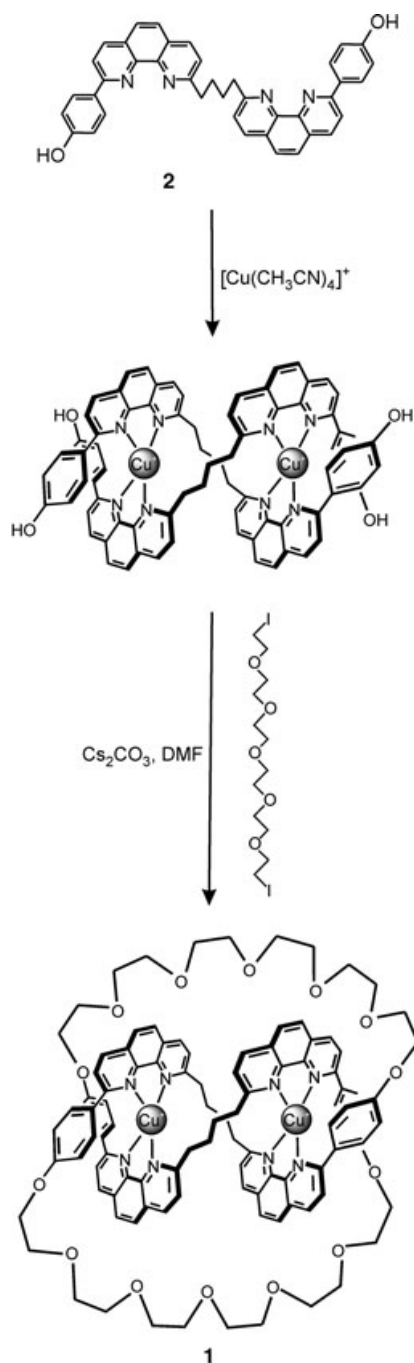


Abbildung 4. Erste Synthesekonzepte für molekulare Knoten: a) Möbius-Streifen-Ansatz,^[24,2a] b) Verwendung kovalenter Template,^[25] c) Haken-und-Leiter-Ansatz nach Walba,^[26] d) Verwendung oktaedrischer Tris(chelat)-Template nach Sokolov.^[27]

dung eines kovalenten Templates (Schill et al.)^[25] und c,d) Templatestrategien auf der Basis von Metallkoordinationen (Walba^[26] und Sokolow^[27]). Eine eingehende Diskussion dieser frühen Versuche ist in den Übersichten von Walba^[4] und Sauvage^[20] zu finden.

Die erste erfolgreiche Synthese eines Kleeblattknotens, **1**, unter Anwendung eines Templateffekts gelang Dietrich-Buchecker und Sauvage im Jahre 1989.^[22] Wie in Schema 1 gezeigt ist, wurden dazu die Enden eines helicalen Komplexes, bestehend aus zwei Bisphenanthrolin-Liganden **2** und zwei Cu^I-Ionen, mit Oligoethylenglycol-Ketten versehen (siehe auch Abbildung 4a). Die Chiralität des erhaltenen Knotans **1** wurde zuerst aufgrund der charakteristischen Signalaufspaltung im ¹H-NMR-Spektrum nach Zugabe von chiralem Pirkle-Reagens und später auch durch Röntgenkristallstrukturanalyse nachgewiesen.^[28] In der Folge synthetisierten Sauvage et al. eine Reihe weiterer Knotane vom Phenanthrolin-Typ. Die Ausbeuten sind stark abhängig von der Länge und Starrheit der Brückenbausteine zwischen den beiden Phenanthrolin-Cu^I-Komplexeinheiten und von der Länge der Oligoethylenglycol-Ketten, an deren Enden die Cyclisierung zum Knoten ausgeführt wurde.^[29] Die besten Ausbeuten (76 %) wurden im Falle des Knotans **3**^[29b] durch Verknüpfen der Cu^I-Bis(phenanthrolin)-Einheit mit *meta*-



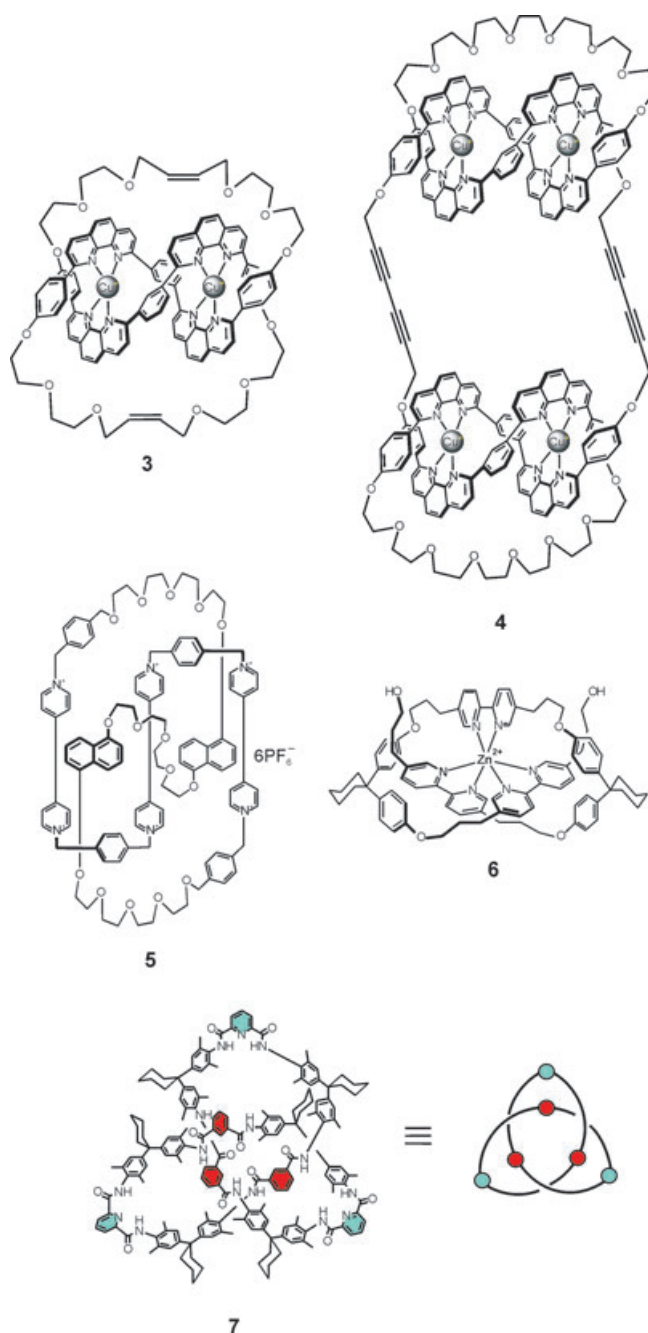
Schema 1. Synthese des ersten Knotans vom Phenanthrolin-Typ unter Verwendung eines Kupfer(I)-Templats.

Phenylen-Brücken und Makrocyclisierung durch Ringschlussmetathese (RCM) erhalten.^[30] Das Konzept der helicalen Kupferphenanthrolin-Komplexe wurde zur Herstellung molekularer Knoten^[31] wie **4** erweitert,^[32] deren Isomerenzusammensetzung außer dem Enantiomerenpaar noch eine Mesoform beinhaltet.

1997 gelang Stoddart et al.^[33] in sehr geringer Ausbeute die Isolierung des Kleeblattknotens **5** ausgehend von einer helicalen Kette, die mithilfe eines π -Donor/ π -Acceptor-Effekts zwischen Amin-Einheiten präorganisiert wurde. Dieses

Knotan wurde durch HPLC gereinigt und durch Sekundärionen-Massenspektrometrie (LSI-MS) charakterisiert. Hunter et al. beschrieben erstmals die Herstellung eines „offenen Knotens“ **6**.^[34] In Anlehnung an den Sokolov-Ansatz (Abbildung 4d)^[27] wurde ein Zink-Ion durch drei 2,2'-Bipyridin-Liganden oktaedrisch koordiniert, wobei die chirale offene Schleife **6** erhalten wurde. Die Entfernung des Metallions aus dieser Schleife gelang allerdings nicht.

Im Jahr 2000 berichtete unsere Arbeitsgruppe über die bisher bei weitem einfachste Synthese eines Kleeblattknotens. Zur Herstellung von **7** nutzten wir das Falten einer molekularen Schleife, unterstützt durch intramolekulare Wasserstoffbrückenmuster von Oligoamiden.^[21] Die Einfachheit des angewendeten Eintopfverfahrens, vernünftige Aus-



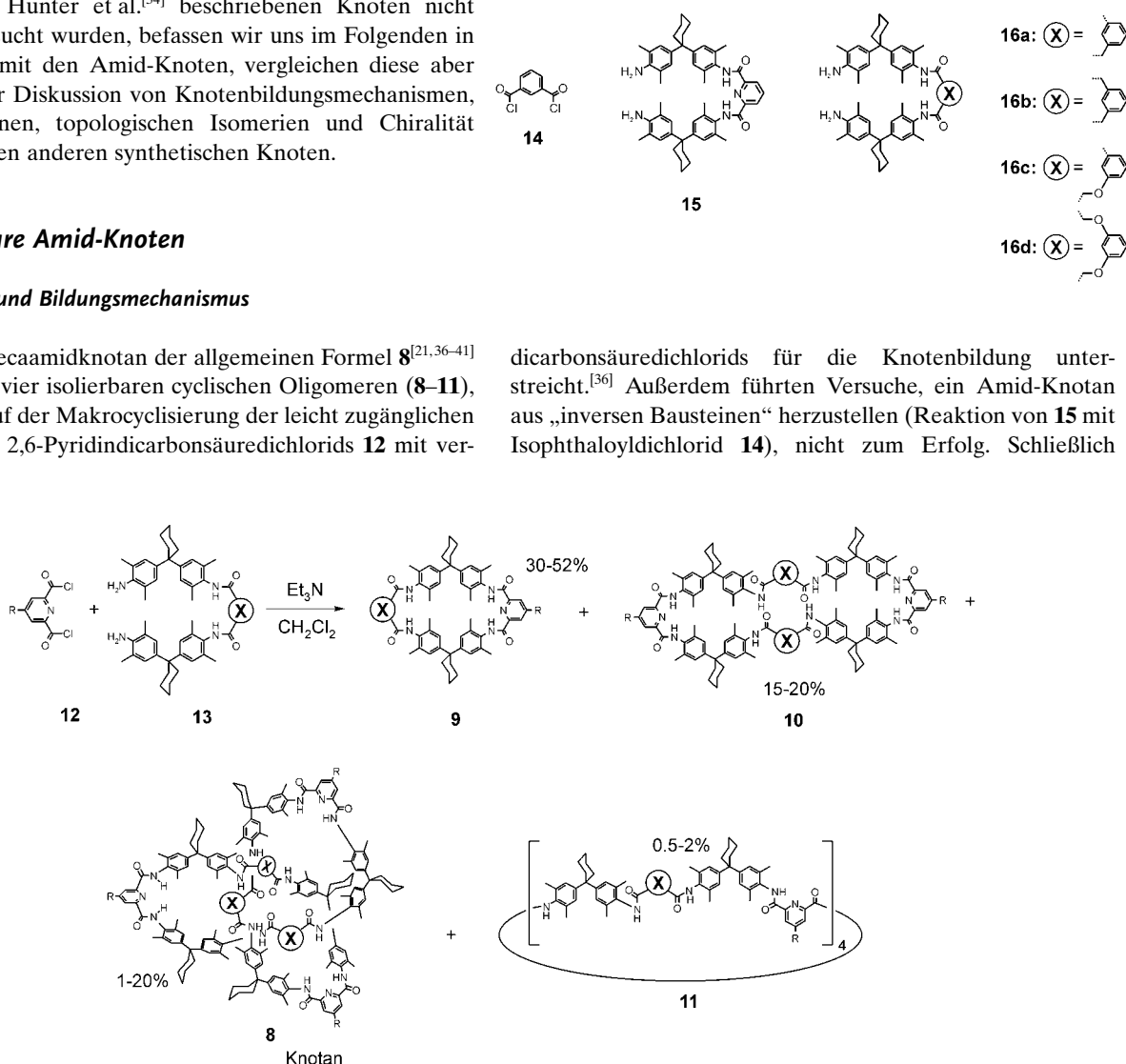
beuten und einzigartige Möglichkeiten zur weiteren Derivatisierung machen diesen Syntheseweg attraktiv. Anders als die oben beschriebene koordinationschemische Templatsynthese nach Sauvage et al.^[22] benötigt die Methode kein externes Templatreagens. Das Zusammenfügen der Amid-Knotane erinnert vielmehr an die Bildung von Sekundär- und Tertiärstrukturmotiven bei natürlichen Proteinen.^[35] Auf diese erste Synthese von Amid-Knoten folgte binnen weniger Jahre eine geradezu explosionsartige Entwicklung in der Chemie und Topologie von Knotanen. Da die Phenanthrolin-Knotane bereits von Sauvage und Dietrich-Buchecker^[20] gründlich zusammengefasst wurden und die von Stoddart et al.^[33] und Hunter et al.^[34] beschriebenen Knoten nicht weiter untersucht wurden, befassen wir uns im Folgenden in erster Linie mit den Amid-Knoten, vergleichen diese aber innerhalb der Diskussion von Knotenbildungsmechanismen, Konformationen, topologischen Isomeren und Chiralität jeweils mit den anderen synthetischen Knoten.

2. Molekulare Amid-Knoten

2.1. Synthese und Bildungsmechanismus

Das Dodecaamidknoten der allgemeinen Formel **8**^[21,36–41] ist eines von vier isolierbaren cyclischen Oligomeren (**8–11**), die im Verlauf der Makrocyclisierung der leicht zugänglichen Derivate des 2,6-Pyridindicarbonsäuredichlorids **12** mit ver-

längerten Diaminen **13** unter Verdünnungsbedingungen gebildet werden (Schema 2). Einblicke in die Amidknotenbildung wurden durch systematisches Variieren der Strukturen dieser Reagentien und durch Analyse der Ausbeuten aller cyclischen Oligomere erhalten. Weitere Hinweise auf den Bildungsmechanismus der Amid-Knotane lieferten Röntgenkristallstrukturanalysen, insbesondere aufgrund der aufgefundenen Wasserstoffbrückenmuster. So konnte z.B. kein Knotan unter den Reaktionsprodukten nachgewiesen werden, wenn **12** nach Schema 2 durch das Isophthaloyldichlorid **14** ersetzt wurde, was die Bedeutung des 2,6-Pyridin-



	7	8a	8b	8c	8d	8e	8f	8g	8h	8i	8j	8k	8l
(X)													
R	H	H	H	Cl	OCH ₃					O-nC ₁₀ H ₂₁			
Ausb. [%]	20	1	2	9	10	7	5	3	*	4	5	5	5

Schema 2. Synthese und Ausbeuten von Amid-Knoten.

konnten Knotane auch dann nicht isoliert werden, wenn die Flexibilität des verlängerten Diamins **13** durch Einbau zusätzlicher Einfachbindungen zwischen dem Isophthalsäurediamid und seinen beiden Armen (wie in **16**) erhöht wurde.^[37] Dies dürfte den zusätzlichen Freiheitsgraden zuzuschreiben sein, die die zur Knotenbildung erforderliche Präorganisation der Zwischenstufen erschweren. Dagegen kann **12** in der 4-Position substituiert werden, sogar mit recht großen Substituenten wie Brombenzyloxy (vgl. **81**),^[38] ohne dass die Ausbeute an Knotan signifikant sinkt. Demgegenüber führt jegliche Substitution in der 5-Position von **13** zu einer geringeren Ausbeute an Knotan oder verhindert dessen Bildung sogar vollständig.^[36–39] Zum Beispiel setzt eine Methylgruppe in 5-Position (wie in **13a**) die Ausbeute am entsprechenden Knotan **8a** auf weniger als 2 % herab; schon die größere *tert*-Butylgruppe in der gleichen Stellung führt zum völligen Scheitern der Knotenbildung. Röntgenkristallstrukturanalysen des unsubstituierten Knotans und der Tris(allyloxy)-Knotane **7**^[21] und **8e**^[40] erklären diese Befunde (Abbildung 5): Während der Isophthalsäurediamid-Baustein tief im Inneren des Knotens versteckt ist, sind die Pyridinringe an der Peripherie angeordnet. Bei der Bildung des Knotens scheinen Substituenten am Pyridinring die Bildung der Intermediate, die in die verschlungene Struktur übergehen, nicht signifikant zu behindern, während Substituenten mit zunehmendem Raumbedarf an der Isophthaldiamid-

Einheit deren Bildung stören oder ganz verhindern. Diese experimentellen Befunde machen deutlich, dass nicht nur die Anwesenheit, sondern auch die räumliche Anordnung der Pyridin-Untereinheiten für die Knotenbildung wichtig ist.

Aus der Röntgenstrukturanalyse der Amid-Knotane **7** und **8e** kann geschlossen werden, dass das spezifische Falten einer linearen Vorstufe des Knotens durch ein Wasserstoffbrückenmuster programmiert ist, das in einem nicht kompetitiven Lösungsmittel wie Dichlormethan hinreichend stark ausgeprägt sein sollte. Auf der anderen Seite ist die Reaktion kinetisch kontrolliert, weil die Bildung von Carbonsäureamiden unter den gegebenen Bedingungen irreversibel verläuft, was zu dem kleinsten Ring **9** (Schema 2) als Hauptprodukt führt.

Wir versuchten daher, die Kinetik der Reaktion über die Reagenskonzentrationen zu steuern und so die Ausbeuten der Amid-Knotane zu optimieren.^[41] Konzentrationen an **12** und **13** von 3 mM (anstelle von 1 mM, wie sie bei klassischen Hochverdünnungsmethoden verwendet werden) und eine hohe Rührgeschwindigkeit bei synchronem Mischen erwiesen sich als optimale Bedingungen zur Erhöhung der Knotan-Ausbeute, während zugleich die Ausbeuten der Makrocyclen **9** und **10** sanken. Bei noch höheren Konzentrationen wurden dagegen polykondensierte Produkte erhalten. Die Befunde legen den Schluss nahe, dass erhöhte Mischungsgeschwindigkeiten zusammen mit nicht zu niedrigen Reagenskonzentrationen die verstärkte Bildung von höheren linearen Oligomeren als Intermediaten nach sich zieht, die sich dann entsprechend falten und damit die Wahrscheinlichkeit des Verknotens erhöhen. Allerdings ist es noch zu früh, eine endgültige Schlussfolgerung zum Mechanismus der Amidknotenbildung zu ziehen, da lineare Oligoamide^[42] – ähnlich wie Proteine – sehr viele stabile gefaltete Konformationen einnehmen können. Eine Computeranalyse des Verknotungsmechanismus ist gleichfalls nicht einfach, da dynamische Simulationen selbst kleiner, rasch faltender Proteine hohe Rechenleistungen erfordern.^[43]

Zusammenfassend erfordert unsere Methode zur Synthese von Amid-Knoten kein externes Templat. Sie unterscheidet sich damit von der Templatsynthese nach Sauvage (Schema 1), bei der Cu^I-Ionen als „Auxiliare“ fungieren, die nach der C-X-Kupplung aus dem Produkt („Knotat“) entfernt werden. In unserem Fall kondensieren **12** und **13** in einer „internen Templatreaktion“ zum Amid-Knoten. Berücksichtigt man die oben beschriebenen experimentellen Befunde, einschließlich der Röntgenkristallstruktur der Amid-Knotane **7** und **8e**, dann beginnt der Knotenaufbau wahrscheinlich mit der raschen Bildung des linearen Diamins **17**, das drei Einheiten von **13** und zwei von **12** enthält. Daraufhin faltet sich das Diamin **17** zu einer helicalen Schleife (Abbildung 6a), und der verbleibende Teil des Fadens fädelt sich selbst durch diese Schleife hindurch. Schließlich reagiert eine Carbonsäurechlorid-Einheit von **12** mit der endständigen Aminogruppe der offenen Schleife, wodurch der offene Knoten geschlossen wird.

Ein anderer Mechanismus der Knotenbildung könnte mit einer Wirt-Gast-Komplexierung zwischen dem Diamin **18** (in Form einer helicalen Schleife) und dem Diamin **13** beginnen (Abbildung 6b). Das Wasserstoffbrückenmuster in diesem

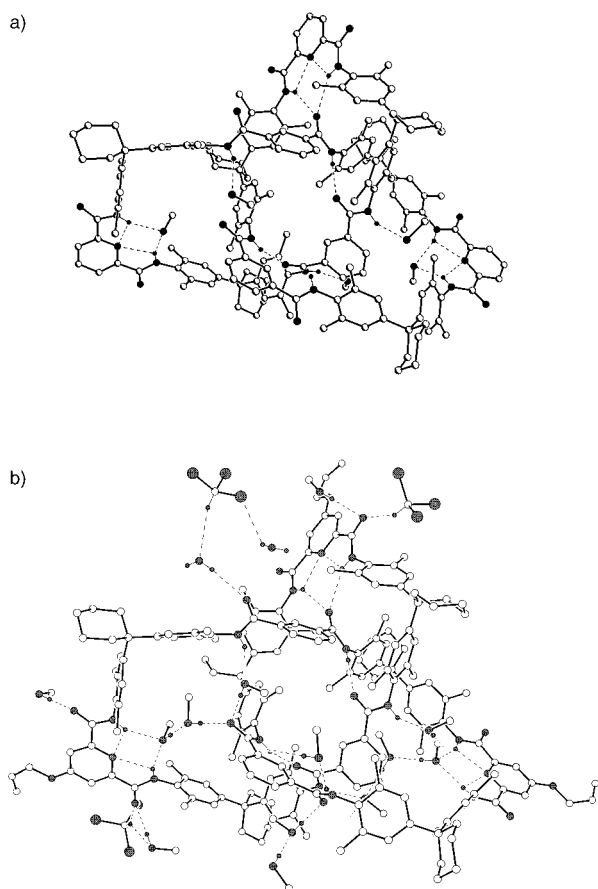


Abbildung 5. Ergebnisse der Röntgenkristallstrukturanalyse a) des unsubstituierten Amid-Knotans **7** und b) des Tris(allyloxy)-Knotans **8e**.

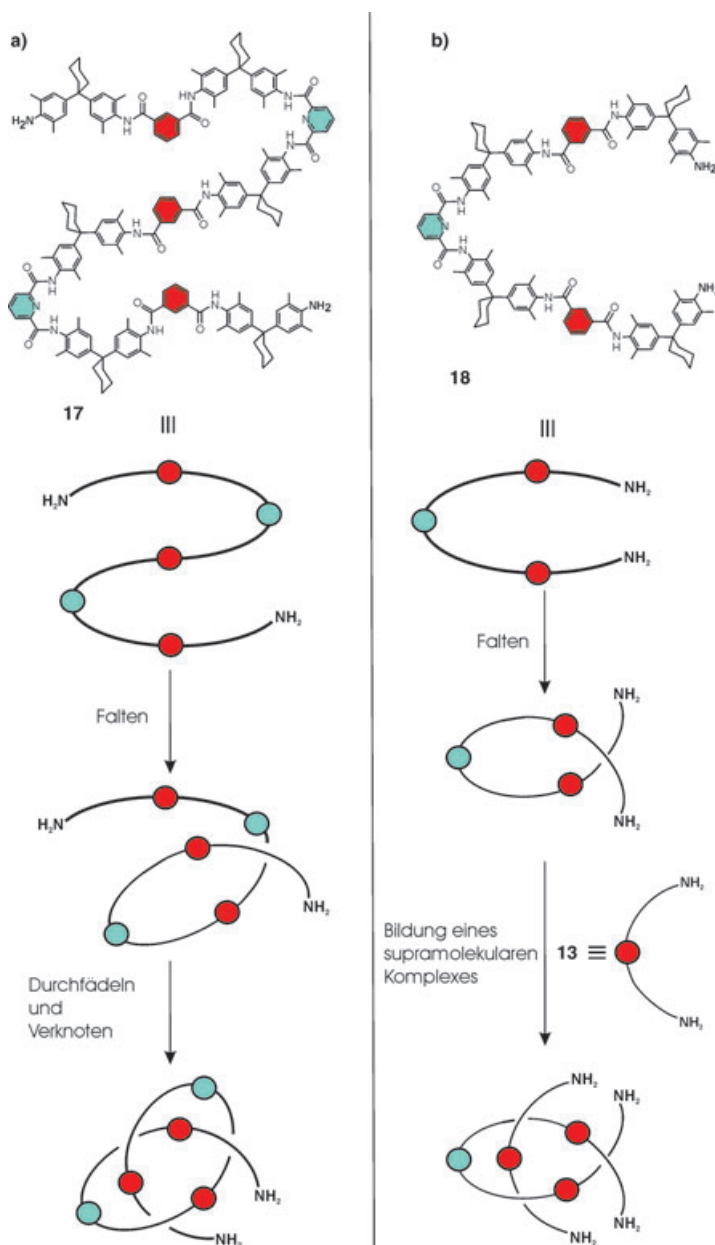


Abbildung 6. Mögliche Mechanismen der Amidknotenbildung.

schwach gebundenen (supramolekularen) Komplex ähnelt dem durch Röntgenkristallstrukturanalyse erhaltenen Muster der Knotane **7** und **8e** im festen Zustand. Obwohl wir einen solchen Wirt-Gast-Mechanismus nicht ausschließen können, scheint uns die erstgenannte Version des Faltens des langen Diamins **17** eher gerechtfertigt zu sein, da die Acylierung des Amins unter den gegebenen Bedingungen rascher ablaufen sollte als das Falten von **18** und seine Komplexierung mit **13**. Nach Molecular-Modeling-Studien sollte das Faltungsmuster von **18** eher die Bildung des Makrocyclus **10** begünstigen als die Bildung der in Abbildung 6b gezeigten helicalen Vorstufe. Diese Schlussfolgerung ist in Übereinstimmung mit dem Befund, dass **10** in höheren Ausbeuten entsteht als die Knotane. Gegenwärtig arbeiten wir an der Synthese und Strukturaufklärung der Diamine **17** und **18**, die wir als

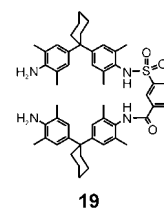
plausible oligomere Vorstufen der Amid-Knotane und als vielversprechende Reagentien für künftige Synthesen selektiv derivatisierter und noch komplexerer Knotane in Betracht ziehen.

2.2. Funktionalisierung von Amid-Knoten

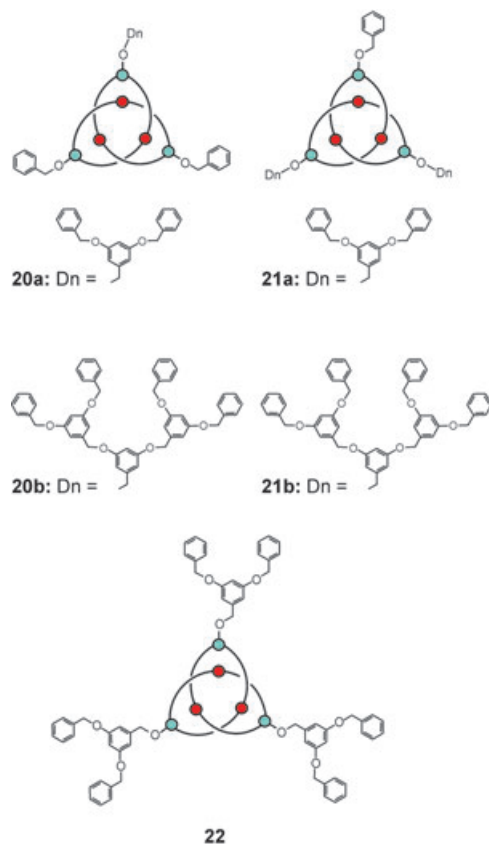
Das ursprüngliche Interesse an molekularen Knoten war durch die Eleganz, Symmetrie und Symbolkraft ihrer charakteristischen verschlungenen Struktur gegeben. Demzufolge waren die ersten Knotane nicht funktionalisiert und auch nicht für Folgereaktionen gedacht. Die Funktionalisierung von Knotanen wurde erst später zum Thema; die Hauptzielsetzungen dabei waren: a) eine Verbesserung der Löslichkeit und damit der Handhabbarkeit; b) die Möglichkeit, Knotanracemate an chiralen HPLC-Phasen zu trennen; c) die Untersuchung des Einflusses der topologischen Chiralität auf andere Molekülbereiche, wenn Knotane mit bereits bekannten funktionellen Gruppen verknüpft werden; d) der Aufbau höherer kovalent oder supramolekular verknüpfter Ensembles und Aggregate molekularer Knoten. Hierfür boten Knotane ein neuartiges, gut zugängliches, nanodimensioniertes Gerüst an, das in vielerlei Weise synthetisch modifiziert werden konnte. Wie im vorigen Abschnitt erörtert wurde, können Amid-Knotane **8** mit kleinen Substituenten sowohl an der Isophthaloyl-Einheit (**8a, b**) als auch an den 2,6-Pyridindicarboxamid-Fragmenten (**8c-k**)^[36–39] ausgestattet werden, indem man ausgehend von geeignet funktionalisierten Reagentien **12** und **13** solche Substituenten schon bei der Synthese der Knotanarchitektur mitliefert. Wir nennen diese Methode den „direkten Ansatz“^[39] zur Erzeugung funktionaler Knotane.

In einem Versuch zur Monofunktionalisierung von Amid-Knoten unter Anwendung des direkten Ansatzes wurde von einer 2:1-Mischung des verlängerten Diamins **13c** und des Sulfonamid-derivatisierten Diamins **19** ausgegangen.^[37b] Die Ausbeute war wegen statistischer Oligomerbildung und einer aufwändigen HPLC-Reinigung jedoch gering.

Trotz der erfolgreichen Anwendung der oben beschriebenen Eintopfverfahren wurden bald gewisse Nachteile sichtbar. So werden große Substituenten nicht toleriert, und eine rationale selektive Funktionalisierung ist nicht möglich. Dementsprechend begannen wir, nach anderen Möglichkeiten für die Funktionalisierung von Amid-Knoten zu suchen. Wir entwickelten einen „indirekten Ansatz“,^[39–41] der auf der Einführung von Schutzgruppen an der 4-Position der 2,6-Pyridindicarbonsäure-Einheiten basiert, die die drei peripheren Ecken der Amid-Knotane **8** besetzen. Die erste Synthese unter Anwendung dieses Ansatzes umfasste die vollständige und teilweise Entschützung des Tris(benzyloxy)-Knotans **8j**^[39] (vgl. Schema 2) durch Palladium-katalysierte

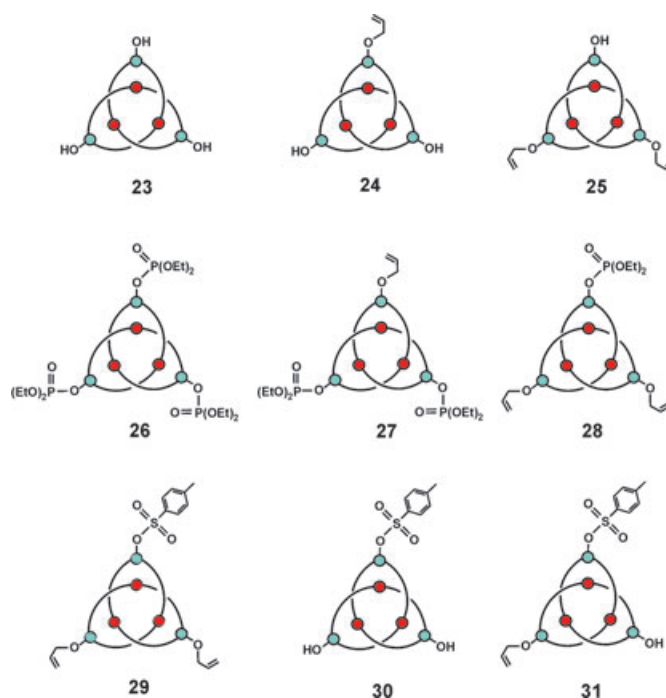


Hydrierung und anschließende Alkylierung mit Frechét-Dendrons.^[44] Die isolierten dendrylierten Knotane **20–22** („Dendroknoten“), die eine bis drei dendritische Flügel-



gruppen tragen, waren die ersten Beispiele selektiv derivatisierter Knotane. Der Hauptnachteil dieser Synthese betrifft den Entschützungsprozess, der nicht vollständig abläuft und zu einem Gemisch von Mono-, Di- und Trihydroxy-Knotanen führt, die nicht auf einfache Weise getrennt werden können. Auch führt die Hydrierung offenbar zu einer unerwünschten Reduktion von Amideinheiten.^[45] Alternativ wurde daher das Gemisch der Hydroxy-Knotane alkyliert und das erhaltene Gemisch von Dendroknoten anschließend durch HPLC getrennt.

Als eine bessere Schutzgruppe, deren Reaktivität weder die Amidknoten-Synthese noch die weitere Derivatisierung beeinträchtigt, erwies sich die 4-Allyloxygruppe (in **12e**). Das Tris(allyloxy)-Knotan **8e** ist damit in einer Einstufensynthese in 8% Ausbeute zugänglich (Schema 2). Die Allylgruppen können durch Tributylzinnhydrid und einen Palladium-Katalysator vollständig oder selektiv von der Peripherie des Tris(allyloxy)-Knotans **8e** entfernt werden, wobei die betreffenden Tri-, Di- und Monohydroxy-Knotane **23–25** entstehen.^[40,41] Anders als beim Tris(benzyloxy)-Knotan **8j**^[39] (vgl. Schema 2) verläuft die Synthese glatt, und die Produkte können nach Säulenchromatographie im Gramm-Maßstab isoliert werden. Mit dieser einfachen und verlässlichen Synthesestrategie zur vollständigen und selektiven Entfernung



der äußeren Schutzgruppen stand nun eine Möglichkeit zur Verfügung, topologisch-chirale Bausteine mit noch nie da gewesener Reaktivität zugänglich zu machen.

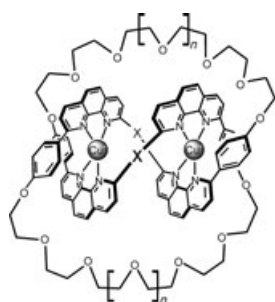
In unseren ersten Umfunktionalisierungsexperimenten befassten wir uns mit der Einführung der biologisch relevanten Phosphorylgruppen.^[41] Diese bieten den Vorteil, die Stabilität, Löslichkeit und Bindungseigenschaften von synthetischen molekularen Wirtverbindungen wie Kronenethern, Cryptanden, Calixarenen und Dendrimern modifizieren zu können.^[46] Wie im folgenden Abschnitt 3 beschrieben wird, ermöglichen sie auch die ³¹P-NMR-spektroskopische Analyse der Konformation und Dynamik von Amidknotanen in Lösung. Die Hydroxy-Knotane **23–25** reagieren mit Diethylchlorphosphat unter Bildung der tri-, di- und monophosphorylierten Knotane **26–28**.^[41] Interessanterweise können diese mit Silicagel oder ethanolischer NaOH reversibel in die Ausgangsverbindungen **23–25** zurückgeführt werden. Die Diethoxyphosphorylgruppen sind unter den Bedingungen der Allylgruppen-Entfernung mit Bu₃SnH allerdings nicht stabil, sodass dieser Weg zu weiteren Knotan-Modifikationen versperrt ist. Eine Lösung dieses Problems besteht in der Verwendung der chemisch stabileren Arylsulfonyl-Substituenten. Die Sulfonylierung des Bis(allyloxy)hydroxy-Knotans **25** mit *p*-Toluolsulfonylchlorid in Gegenwart von Triethylamin in Acetonitril führt in 95% Ausbeute zum Monosulfonat **29**.^[41] Die Allylgruppen können wiederum vollständig oder selektiv von der Peripherie von **29** entfernt werden, wobei die Dihydroxy- und Monohydroxy-Knotane **30** und **31** entstehen. Die Synthese von **31** mit drei unterschiedlichen Substituenten an den drei Schleifenecken markierte einen entscheidenden Durchbruch, da ausgehend von Amid-Knotanen dieses Typs eine Vielzahl variabler Substitutionsmuster zugänglich ist.

3. Strukturen und Konformationen von Knotanen: Starrheit kontra Flexibilität

3.1. Konformative Dynamik molekularer Knoten in Lösung

Die Konformationseigenschaften von nanoskaligen verschlungenen Spezies sind in Anbetracht ihrer potenziellen Anwendung für molekulare Schalter, bei denen kontrollierte Konformationsübergänge die Schlüsselrolle spielen können, von Interesse. Eine steuerbare molekulare Bewegung ist üblicherweise als reversibler konformativer Übergang oder Isomerisierung definiert, der durch externe Stimuli wie Licht, chemische oder elektrochemische Anregung, Konzentrationsänderung usw. ausgelöst wird. Während bereits zahlreiche Berichte zur Steuerung von Bewegungen hoher Amplitude von topologisch verbundenen Wechselwirkungspartnern in Catenanen und Rotaxanen erschienen sind,^[14] gibt es bislang keine Beispiele für molekulare Schalter auf der Basis von molekularen Knoten. Anders als Catenane und Rotaxane sind Knotane molekulare Einheiten aus nur einer einzigen Komponente, d. h., sie enthalten keine mechanisch verbundenen Bausteine. Welcher Typ von Beweglichkeit kann also von einer verknoteten Topologie erwartet werden, und ist es die Struktur oder die Topologie, die eine derartige Bewegung beeinflusst?

Die ersten Strukturuntersuchungen an Phenanthrolin-Knotanen in Lösung gehen auf Sauvage und Mitarbeiter zurück.^[47] Sie verglichen zwei Typen von Knoten, in denen Phenanthrolin-Einheiten entweder durch Oligomethylen- (32a–c) oder *m*-Phenylen-Brücken (32d) verbrückt waren.



32a: $n = 0$; $X = (CH_2)_6$

32b: $n = 1$; $X = (CH_2)_6$

32c: $n = 1$; $X = (CH_2)_6$

32d: $n = 1$; $X =$

Nach der Komplexierung durch zwei Kupfer(I)-Ionen sind die erhaltenen Knotane, wie allgemein gezeigt werden konnte, konformativ versteift. Ihre Entmetallierung, die durch Absorptionsspektroskopie verfolgt werden kann, führt zur molekularen Umlagerung des verknoteten Skeletts. Der Unterschied zwischen diesen beiden Spezies (Knotane/Knotate) manifestiert sich in der Entmetallierungskinetik. Die Knotane 32a–c mit Oligomethylen-Brücke geben das erste Kupfer(I)-

Ion langsam und das zweite rasch ab. Das Knotat 32d mit *m*-Phenylen-Brücken verhält sich jedoch entgegengesetzt und verliert das erste Kation weit schneller als das zweite. Diese Entkomplexierungsdynamik wurde auf unterschiedliche strukturelle Effekte der Oligomethylen- und *m*-Phenylen-Brücken in der verknoteten Topologie zurückgeführt. ¹H-NMR-spektroskopisch wurde belegt, dass das Knotat 32d nach Abgabe des ersten Kations in einer eng umschlungenen Struktur vorliegt, sodass ein inaktiver Monokupfer(I)-Komplex entsteht. Dieser wurde in Folgearbeiten zur Herstellung der ersten heterozweikernigen Komplexe von Phenanthrolin-Knotanen eingesetzt.^[48] Die einkernigen Komplexe der Oligomethylen-verbrückten Phenanthrolin-Knotane 32a–c sind dagegen konformativ flexibel, sodass das verbliebene zweite Kupfer(I)-Ion leichter zugänglich ist. Die vollständig entmetallierten Phenanthrolin-Knotane mit Oligomethylen-Brücken sind entsprechend ihrer hohen konformativen Flexibilität durch eine „wurmartige“ Dynamik in Lösung charakterisiert.^[20,22] Diese Entmetallierungsstudien zeigen, dass sowohl geometrische (unterschiedliche Brücken zwischen den Chelat-Einheiten) als auch topologische Faktoren (Verschlingungsgrad) die Geschwindigkeit der Kationenabgabe beeinflussen. Voll oder teilweise entmetallierte Phenanthrolin-Knotane/Knotane können Metallionen erneut komplexieren,^[22,47,48] wodurch ihre konformative Rigidität wiederhergestellt wird.

Im Lösungsverhalten sollten sich die in unserer Arbeitsgruppe synthetisierten Amid-Knotane 8 von den ionischen Phenanthrolin-Knotanen deutlich unterscheiden. Um Einblick in die Dynamik von Amid-Knotanen zu erhalten, analysierten wir die ¹H-NMR-Spektren in verschiedenen Lösungsmitteln.^[41] In CDCl₃, C₆D₆, [D₅]Pyridin und [D₁₈]HMPA zeigen die Spektren einige breite Signale, die auf konformative Prozesse hinweisen, die langsam auf der NMR-Zeitskala ablaufen. Einen ähnliche Befund beschrieben Sauvage et al. bei der ¹H-NMR-spektroskopischen Analyse der entmetallierten Phenanthrolin-Knotane 1. Lediglich in [D₆]DMSO (DMSO = Dimethylsulfoxid) bei Raumtemperatur sind die Signale der Amid-Knotane gut aufgelöst, sodass Signalzuordnungen möglich waren. Die meisten der Arenprotonensignale konnten durch ¹H-¹H-DQF-COSY-Experimente zugeordnet werden. Abbildung 7 zeigt die Korrelationen für das Tris(allyloxy)-Knotan 8e: Die meisten der Arenprotonen sind nichtäquivalent. Der Mangel an äquivalenten Protonen im ¹H-NMR-Spektrum deutet darauf hin, dass, in Einklang mit der Konformation im Festkörper (Abbildung 5), der Knotanstruktur Symmetrie fehlt, und dass sie in der DMSO-Lösung relativ starr ist. Abbildung 8 zeigt schematisch die denkbare starre, kinetisch stabile C₁-symmetrische Knotan-Konformation und die D₃-symmetrische gemittelte Struktur, die erwartet wird, wenn man rasche Konformationsumwandlungen (in anderen Lösungsmitteln) annimmt. Neben den Signalen der Arenprotonen können auch einige andere Absorptionen in den Knotan-Spektren zweifelsfrei zugeordnet werden. Das Fehlen äquivalenter Amidprotonensignale beweist zusätzlich die nichtsymmetrische und relativ starre Knotan-Konformation in Lösung. Darüber hinaus deuten unsere detaillierten Studien an, dass die Amidprotonensignale der Amid-Knotane in DMSO eine

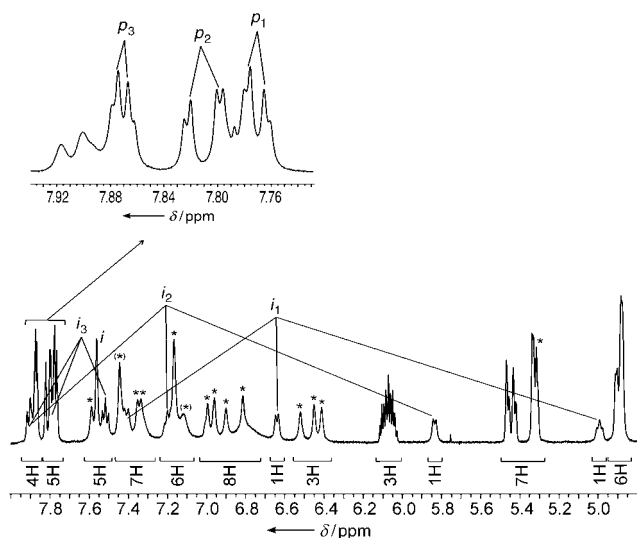


Abbildung 7. Signalzuordnung und relative Integralintensitäten im aromatischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums von **8e**; i_n und p_n beziehen sich auf Isophthaloyldiamid- bzw. 2,6-Pyridindicarbonsäurediamid-Einheiten. Die Protonensignale der 2,6-Dimethylanilin-Einheiten sind mit einem Sternchen markiert.

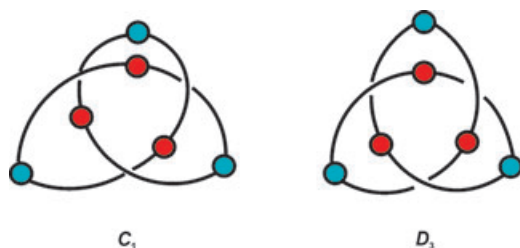


Abbildung 8. Amidknoten-Konformationen (schematisch): a) starre C_1 -Symmetrie, b) D_3 -Symmetrie im zeitlichen Mittel.

charakteristische Sonde für die Knotan-Substitutionsmuster in den vier Arenpositionen der drei 2,6-Pyridindicarbonsäurediamid-Einheiten sind. Die Amidprotonenregion (Abbildung 9) des Raumtemperatur- ^1H -NMR-Spektrums des Knotans **25**, das zwei unterschiedliche Substituententypen an den

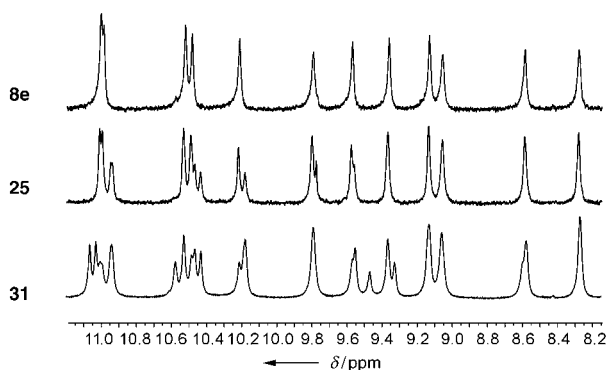


Abbildung 9. Amidprotonenbereiche in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ in den ^1H -NMR-Spektren einiger Amid-Knotane mit unterschiedlichen Substitutionsmustern in den vier Positionen ihrer drei 2,6-Pyridindicarbonsäurediamid-Einheiten.

2,6-Pyridindicarbonsäure-Ecken enthält, zeigt feine Signalaufspaltungen, die in den Spektren der Knotane mit drei identischen Substituenten, wie **8e** nicht vorhanden sind. Das entsprechende Spektrum für das Knotan **31** mit drei unterschiedlichen peripheren Gruppen zeigt noch mehr getrennte Signale. Nimmt man eine starre Amidknoten-Struktur an, dann können die Signalaufspaltungen der selektiv substituierten Knotane von ihren gleich populierte und (in DMSO-Lösung) kinetisch stabilen, nicht-symmetrischen Konformationen, z. B. der in Abbildung 8 gezeigten, herrühren.

Zusätzliche Hinweise für die relativ starre, nichtsymmetrische Knotanstruktur (Abbildung 8a) in DMSO-Lösung erhält man aus ^{31}P -NMR-spektroskopischen Messungen der phosphorylierten Knotane **26–28**. Die Raumtemperatur- ^{31}P -NMR-Spektren von **26–28** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ -Lösung weisen alle drei Signale gleicher Intensität auf, die auf die konformative Starrheit der Knotanstruktur in Lösung im Rahmen der NMR-Zeitskala hindeuten (Abbildung 10). Der

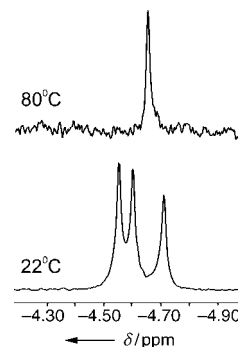


Abbildung 10. Temperaturabhängige ^{31}P -NMR-Spektren der phosphorylierten Amidknotane **26–28** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$.

Befund, dass alle drei Knotane **26–28** unabhängig von der Zahl der Phosphorylgruppen an der Knotan-Peripherie identische ^{31}P -NMR-Spektren aufweisen, ist in Einklang mit ihren starren, nichtsymmetrischen Konformationen in DMSO. Beim Erwärmen der Lösungen von **26–28** auf 80°C koaleszieren die drei Signale (Abbildung 10), entsprechend der höheren konformativen Beweglichkeit der Knotane bei höheren Temperaturen. Die Aktivierungsenergie kann anhand der Koaleszenztemperatur^[49] für den Gesamtprozess des konformativen Austauschs in Knotanen in DMSO zu 16 kcal mol⁻¹ abgeschätzt werden. Interessanterweise enthalten Raumtemperatur- ^{31}P -NMR-Spektren von **26**, **27** und **28** in allen anderen Lösungsmitteln nur ein einziges Signal, entsprechend ihrer gemittelten D_3 -Symmetrie in Lösung. Weitere Hinweise auf lösungsmittelabhängige Konformationsübergänge in Amid-Knotanen wurden aus temperaturabhängigen ^1H -NMR-Spektren in verschiedenen Lösungsmitteln, durch Vergleich von H/D-Austauschgeschwindigkeiten der Amidprotonen in verschiedenen Lösungsmitteln und darüber hinaus durch Moleküldynamik-Simulationen erhalten.^[41]

Zudem lässt sich die Konformation des Amidknoten-Rückgrats in Lösungsmittelgemischen fein abstimmen. So wird bei der Zugabe von nur 10 % von $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ zur Lösung von **8e** die konformative Beweglichkeit beträchtlich eingeschränkt, wie aus den ^1H -NMR-Spektren geschlossen werden kann. Ähnliche spektrale Änderungen werden beobachtet, wenn eine Lösung von **8e** in CDCl_3 mit $[\text{D}_6]$ Aceton versetzt wird. Der Umstand, dass die Konformationen der Knotane durch Lösungsmittelzugabe (also externen chemischen Stimulus) versteift oder flexibilisiert werden können, erinnert an Vorgänge, die molekulare Pendelbusse („shuttles“) in Bewegung setzen.^[50]

3.2. Molekulare Knoten als Wirtverbindungen

Da die Templatsynthesen von Phenanthrolin-Knoten aus der Metallkoordinationschemie stammen, ist es nicht verwunderlich, dass dieser Typ molekularer Knoten sehr stabile Komplexe mit Metallionen bildet. Die Komplexe von Phenanthrolin-Knoten wurden im vorigen Abschnitt im Kontext der Konformationsübergänge bereits erörtert. Vom Standpunkt ihrer Synthese aus, die keine externen Template benötigt, können die Amid-Knoten als verhältnismäßig unreaktive Verbindungen betrachtet werden. Jedoch zeigt die Röntgenkristallstrukturanalyse des Tris(allyloxy)-Knotans **8e** (Abbildung 5), dass zwei der drei Knotanschleifen relativ große Nischen bieten, die jeweils ein Lösungsmittelmolekül einschließen. Dies lässt vermuten, dass die hohlraumbildenden Schleifen in der Lage sind, auch andere molekulare Gäste sowohl in Lösung als auch im kristallinen Zustand aufzunehmen. Berücksichtigt man die obige Diskussion über lösungsmittelabhängige Konformationsumwandlungen von Amid-Knoten, so könnte man zudem folgern, dass ein Solvenseinschluss die Knotankonformation steuert. Die Tatsache, dass DMSO und Aceton die Konformation von Amidrotaxanen beeinflussen, andere polare Lösungsmittel wie Pyridin, Hexamethylphosphoramid (HMPA) und Methanol hingegen nicht, lässt darauf schließen, dass erstgenannte besser in die Knotanschleifen passen (unter Bildung von Wasserstoffbrücken mit Amidprotonen der äußeren 2,6-Pyridindicarbonsäurediamid-Einheiten). Molecular-Modeling-Studien mit dem MMX-Kraftfeld stützen diese Annahme und zeigen (Abbildung 11), dass sich zwei DMSO-Moleküle

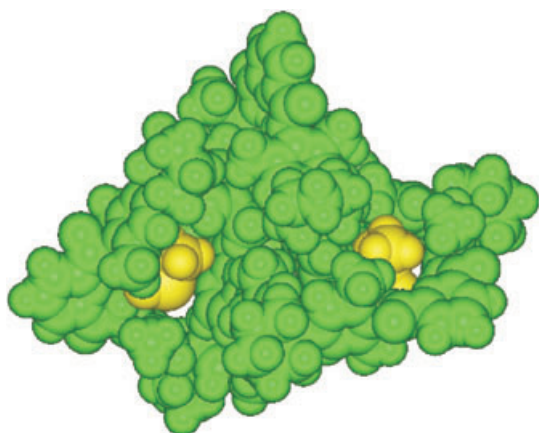


Abbildung 11. Energieminimierte Struktur eines Komplexes aus dem Amid-Knoten **7** und zwei DMSO-Gastmolekülen in Nischen, die durch die Knotenschleifen gebildet werden (MMX-Kraftfeld).

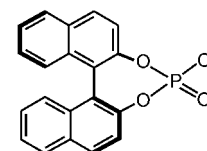
in den größeren Schleifen des Knotans perfekt einnisten können. Die Stabilisierungsenergie eines solchen trimolekularen Komplexes, berechnet aus der Summe der MMX-Gesamtenergien des Knotans und der beiden DMSO-Moleküle, beträgt etwa 42 kcal mol^{-1} . Bei einem entsprechenden Komplex mit zwei Acetonmolekülen beträgt die Stabilisierungsenergie ca. 35 kcal mol^{-1} . Rechnungen mit anderen Lösungsmitteln ergeben, dass die Gastmolekülvolumina

eher zu groß (HMPA, Pyridin, Benzol, CHCl_3) oder zu klein sind (Methanol), als dass ein effektives Einnisten in den Knotanschleifen möglich wäre.

Eine bindende Wechselwirkung zwischen Gastmolekülen und Amid-Knoten als Wirtverbindungen wurde im festen Zustand mit Mikroschwingquarzwagentechiken experimentell bestätigt.^[51] Eine Schicht von Tris(allyloxy)-Knoten **8e** zeigte eine ungewöhnlich hohe Selektivität bei der Absorption von Octan aus der Gasphase, was eine Anwendung von Amid-Knoten in Sensorschichten nahelegt. Es wäre für die Zukunft interessant, ähnliche Tests mit Enantiomeren der Knotane durchzuführen, wobei sich die hohe topologische Chiralität in einer hohen Chiroselektivität manifestieren könnte.

4. Molekulare Knoten: Racemattrennung, absolute Konfiguration und chirale Induktion

Zur Trennung von Racematen werden gewöhnlich diastereomere Intermediate erzeugt. Angewendet werden: a) chemische Reaktionen oder nichtkovalente Assoziationen mit enantiomerenreinen Reagentien (chiralen Auxiliaren) oder b) chirale stationäre Phasen (CSPs) zur Chromatographie von Enantiomergemischen. Racemattrennungen topologisch chiraler Spezies sind von besonderem Interesse, da topologische Enantiomere, anders als zentrochirale Spezies, keine eng begrenzten starren Gruppen aufweisen, die für eine Enantiodifferenzierung ursächlich wären. Eine Herausforderung ist die Racemattrennung kugelförmiger molekularer Knoten, da Knotane des Phenanthrolin- und des Amidtyps ihre Gestalt durch Komplexierung mit Metallionen oder in Abhängigkeit vom Lösungsmittel ändern können. Die anfangs angenommene „kartoffelartige Chiralität“ der molekularen Knoten ließ keine einfache Enantiomerentrennung erwarten. Es waren Sauvage und Mitarbeiter, die 1996 die bis dahin unbekannte ionische Kombination von topologischer und zentraler Chiralität einführten und über die erste Racemattrennung eines Phenanthrolin-Knotens durch fraktionierende Kristallisationen der diastereomeren Dikupfer(II)-Komplexe des racemischen Knotans **32d** mit *S*-(+)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylphosphat (**33**) berichteten.^[52] Sauvage et al.^[20] verweisen auf die strukturelle Ähnlichkeit zwischen dem starren Dikupfer(II)-Komplex des Phenanthrolin-Knotans **32d** und bekannten helicalen Strukturen, über deren Enantiomerentrennung Williams et al.^[53] sowie Lehn und Haseknopf^[54] berichtet hatten.



33

Unsere Arbeitsgruppe berichtete über die Isomerentrennung von topologisch chiralen Catenanen, Brezelanen^[55] und eines cyclodiastereomeren 3-Rotaxans^[56] des Amidtyps mithilfe chiraler stationärer Phasen in HPLC-Säulen. Unsere Arbeiten zur Enantiomerentrennung von Amid-Knoten konzentrierten sich zunächst darauf, geeignete chirale HPLC-Stationärphasen aufzufinden. Die erste Enantiomerentrennung des Amid-Knotans **7**^[36a] gelang mit einem nichtkommerziellen Chiralpak-AD-Säulenmaterial nach Okamoto, das eine ko-

valent an einen Kieselgelträger gebundene Tris(3,5-dimethylphenylcarbamat)amylose enthält.^[57] Der ungewöhnlich hohe Trennfaktor von $\alpha=2.14$ für das Knotan **8a** lässt keinen Zweifel an der Leistungsfähigkeit dieser Trennmethode zu. Abbildung 12 zeigt die Chromatogramme für die Enantio-

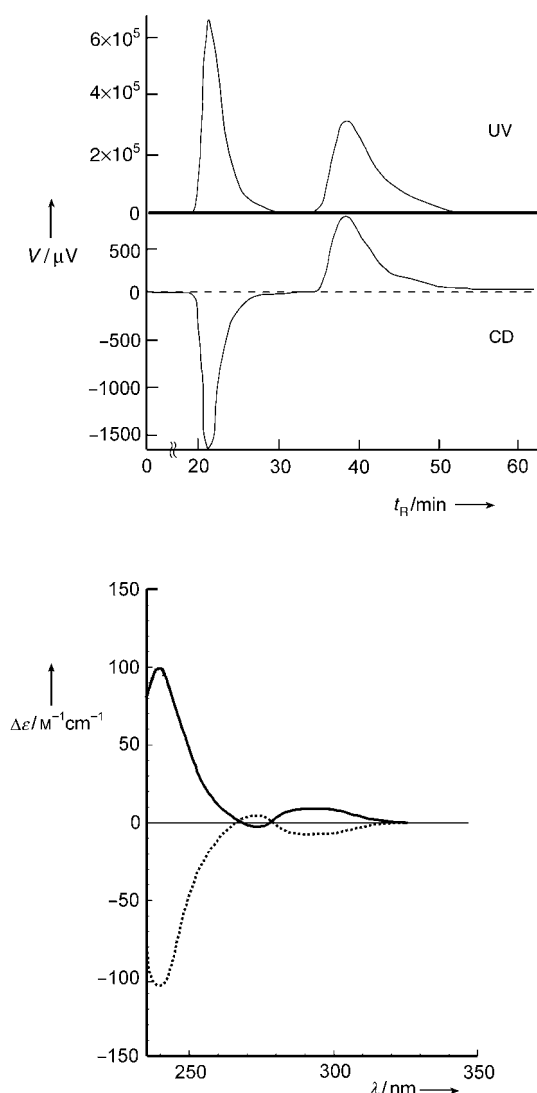


Abbildung 12. Enantiomerentrennung (Chromatogramm, oben) und Circular Dichroismus (unten) der getrennten Enantiomere des Amid-Knotans **7** in CHCl_3 . $\Delta\epsilon$ = Extinktionsdifferenz zwischen links und rechts zirkular-polarisiertem Licht ($\epsilon_L - \epsilon_R$).

merentrennung von **7**. Zufriedenstellende Bedingungen wurden auch für die Trennung einer Anzahl anderer Knotane gefunden,^[36a] z.B. konnte das Knotan **8b** mit einer chiralen Stationärphase des OD-Typs^[58] in die Enantiomere getrennt werden. Die stationäre Phase bildet hierbei eine verzweigte Polymerhülle auf dem Silicatträgermaterial und ist auf diese Weise lösungsmittelresistent. Ähnliche chromatographische Trennungen wurden auch mit **8c** ausgeführt, wobei eine zweidimensional verzweigte CSP des AD-Typs eingesetzt und ein α -Wert von 1.6 erzielt wurde. Unsere ursprünglichen Versuche, kommerzielle, nichtkovalent gebundene chirale

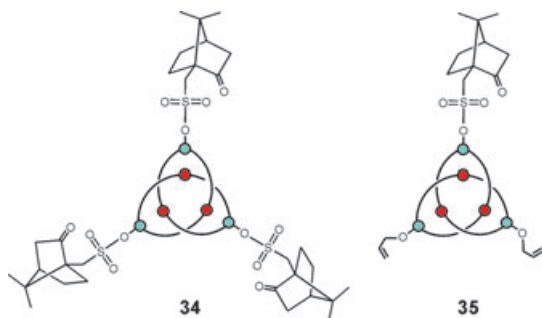
HPLC-Säulen zur Racemattrennung der Amid-Knotane einzusetzen, waren nicht von Erfolg gekrönt, möglicherweise wegen der (anfänglichen) Löslichkeitsprobleme, da bestimmte kommerzielle Materialien, wie nichtkovalentes Chiralcel OD,^[59] nur mit einer begrenzten Zahl von Lösungsmitteln eingesetzt werden können. Wie im Abschnitt 2.2 diskutiert wurde, gelang es uns aber, durch „indirekte“ Derivatisierung von Amid-Knotanen die Löslichkeiten der Knotane zu variieren. So konnten zuerst die dendronisierten (dendrylierten) Knotane **20–22** aufgrund ihrer besseren Löslichkeit verglichen mit dem unsubstituierten Amidknoten **7** und später auch Knotane mit kleinen Substituenten wie **8a–d** in die Enantiomere getrennt werden. Die Racemattrennung der Dendroknotane gelang schließlich mit Chiralpak-AD-Säulenmaterial.

Mit den isolierten Milligramm-Proben dieser Knotane konnten wir die intramolekulare chirale Induktion der topologisch chiralen Knoten-Ankergruppe in die peripheren Dendronsubstituenten untersuchen. Dabei interessierte uns, ob die Chiralität des Knotenkerns in einer bevorzugten Propeller-Verdrillung (im oder gegen den Uhrzeigersinn) der Areineinheiten in den peripheren Dendrons resultieren würde. In den Circular Dichroismen der Dendroknoten der ersten Generation zeigte das dreifach dendrylierte Knotan **22** einen viel ausgeprägteren Cotton-Effekt bei 240 nm als die mono- und didendrylierten Knoten **20a** und **21a**. Diese Verstärkung der molaren Elliptizität belegt die Wirksamkeit von Induktionseffekten. Das auch für andere Bereiche grundlegende Interesse an diesen Effekten macht weitere Untersuchungen erforderlich.

Unsere weiteren Versuche zur Vereinfachung der Enantiomerentrennung ergaben, dass noch weit bessere Löslichkeiten von Amid-Knotanen erreicht werden können. Beispielsweise zeigt das triphosphorylierte Knotan **26**, anders als seine Vorstufen, eine ausgezeichnete Löslichkeit in beinahe allen organischen Lösungsmitteln, ein entscheidender Fortschritt, der es uns ermöglichte, die bis zu diesem Zeitpunkt erfolglos versuchte vollständige Enantiomerentrennung^[41] mit einer kommerziellen nichtkovalenten Chiralcel-OD-Säule auszuführen.^[59] Mit einem Hexan/Isopropanol-Gemisch (50:50) als mobiler Phase wurde ein rekordverdächtig Trennfaktor von $\alpha=4.04$ für das Knotan **26** erzielt. Außerdem ergaben sich recht kurze Retentionszeiten (unter 50 min) auch bei Raumtemperatur, wodurch der ganze Trennprozess billiger und einfacher wurde. Bei früheren Racemattrennungen hatten wir die HPLC-Säule gekühlt, was häufig einen Niederschlag der Substanz im Säulenmaterial zur Folge hatte, wodurch die Trennungen erheblich beeinträchtigt wurden. Es sei hier betont, dass die Verfügbarkeit des Triphosphoryloxy-Knotans **26**, zusammen mit seiner routinemäßig ausführbaren präparativen Enantiomerentrennung und der Möglichkeit des selektiven Entfernens der Phosphorylgruppen,^[41] zur Synthese topologisch chiraler Spezies genutzt werden könnte, die mit anderen Methoden nicht in ihre Enantiomere zerlegbar sind.

Eine weitere Vereinfachung der Racemattrennung kann durch kovalentes Anheften von klassischen zentrochiralen Einheiten an die topologisch chiralen Knotane erzielt werden. Hierzu acylierten wir die Tri- und Monohydroxy-

Knotane **23** und **25** mit kommerziellem (1*S*)-(+)-Campfer-10-sulfonylchlorid unter Bildung der diastereomeren Sulfonate **34** bzw. **35**.^[60] Die Knotane **34** und **35** waren unseres Wissens



die ersten diastereomeren Spezies, die durch kovalente Kupplung von topologisch chiralen und zentrochiralen Einheiten hergestellt wurden. Die Racemate konnten durch Standard-HPLC in die entsprechenden Diastereomerenpaare **34** und **35** getrennt werden (Abbildung 13).^[60] Die vollständige Trennung der Diastereomere von **35** gelang an einer achiralen Silicagel-Säule, während das Diastereomerenpaar von **34** nur mit einer chiralen HPLC-Säule (Chiralpak AD) getrennt werden konnte. Die Schwierigkeiten bei der Diastereomerentrennung von **34** erklären wir mit dessen dichter homochiraler Peripherie mit drei Campfersulfonyl-Einheiten, die mit der stationären Phase wechselwirken können und die racemischen Knotenkerne abschirmen. Die chirale Induktion der (1*S*)-(+)-Campfer-10-sulfonyloxy-Substituenten auf den Knotenkerne in den Diastereomeren von **34** und **35** bricht die

Spiegelbild-Symmetrie in den Circular dichroismen (Abbildung 13) (vergleiche dazu die symmetrischen Circular dichroismen der Amid-Knotane).^[36,39–41] Die Tatsache, dass das Monosulfonat **35** leicht an Silicagelsäulen in die Diastereomere getrennt wird, macht es naheliegend, diesen Prozess bei der diastereomerenvermittelten präparativen Trennung racemischer Knotane zu nutzen.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Spezies ist für die Grundlagenforschung und für industrielle Anwendungen wichtig, z.B. in der Pharmazie und Katalyse. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration eines topologisch chiralen molekularen Knotens erschien zunächst als unlösbare Aufgabe. Die Lösung hierfür läuft darauf hinaus, die relative Position der Knotenüberkreuzungen zu bestimmen. Abbildung 14 zeigt am Beispiel des Kleeblattknotens,

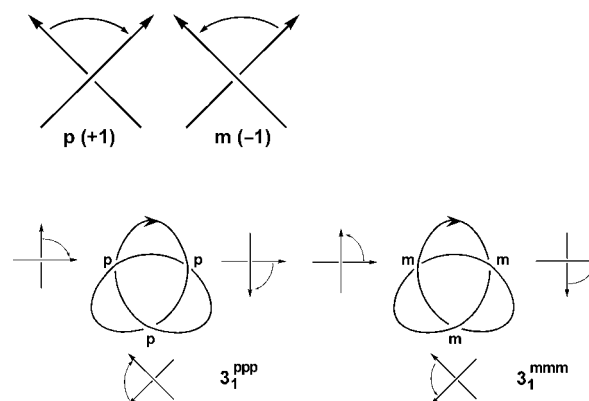


Abbildung 14. Kennzeichnung der Chiralität und der absoluten Konfiguration in Kleeblattknoten.

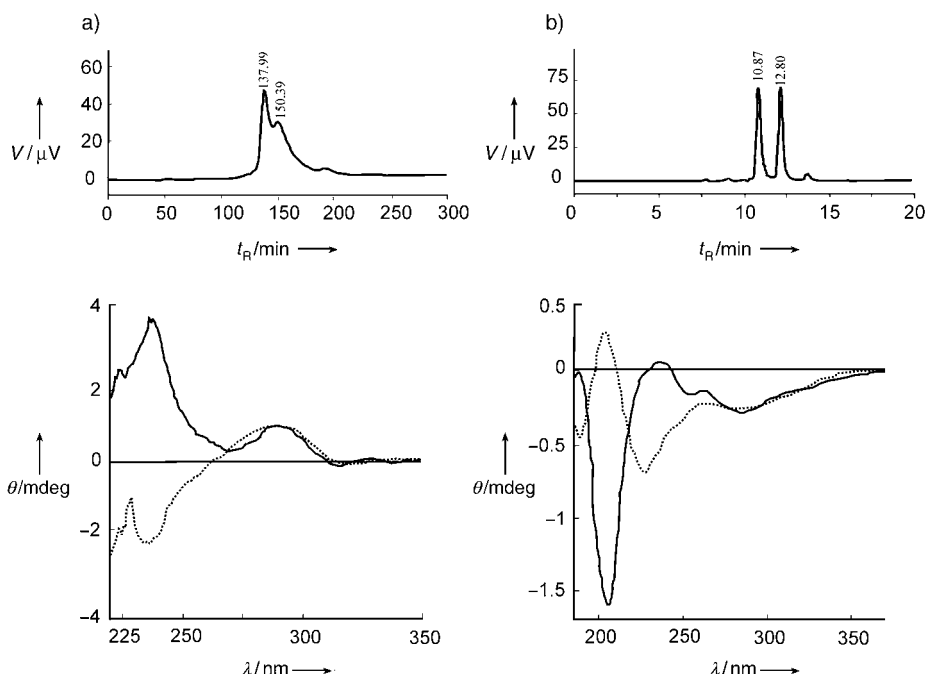


Abbildung 13. Enantiomerentrennung (Chromatogramme, oben) und Circular dichroismen der getrennten Diastereomere (unten): a) von **34** (Säule Chiralpak AD, Material nichtkovaletes Cellulosecarbamate, Hexan/Isopropanol 60:40); b) von **35** (Säule Chromasil, Material Silicagel, Partikelgröße 5 μm , Hexan/Ethanol 60:40). θ = Elliptizität.

wie die relative Position dieser Kreuzungsstellen in der Standardtopologie mit hochgestellten Skriptoren ^p und ^m gekennzeichnet wird. Die Kleeblattknoten können somit je nach Enantiomer als 3₁^{ppp} und 3^{mmm} charakterisiert werden. Mit dem Ziel, die absoluten Konfigurationen zuzuordnen, wurden die CD-Spektren beider Enantiomere des einfachsten Amidknotans **7** berechnet,^[36a] wobei eine semiempirische π -Elektronenmethode (zeitabhängige Pariser-Parr-Pople, TDPPP)^[61] verwendet und alle Benzolringe und Amidbausteine (insgesamt 156 π -Elektronen, 144 Atome) berücksichtigt wurden.

Die TDPPP-Rechnung und die anschließende Simulation des CD-Spektrums (Abbildung 15)^[36a] wurden auf der Basis der Röntgenkristallstruktur von **7**^[21] oder ausgehend von der

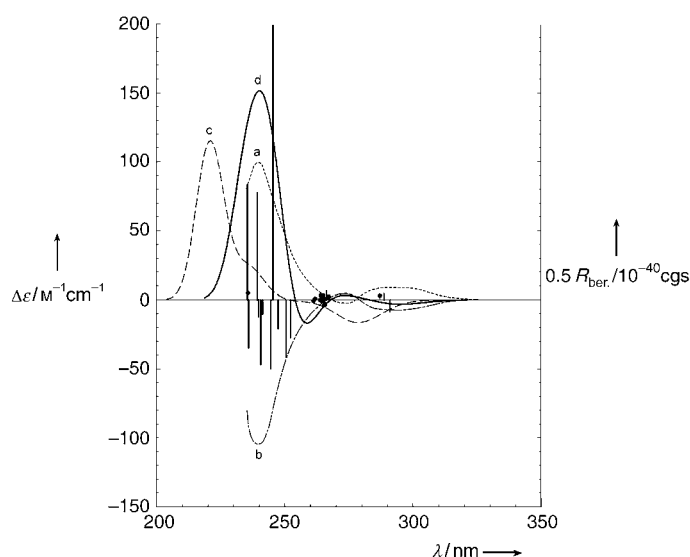


Abbildung 15. Experimenteller und theoretischer Circular dichroismus des Amid-Knotans **7**: a) (+)-Enantiomer (experimentell); b) (–)-Enantiomer (experimentell); c) berechnet auf der Basis der Röntgenkristallstruktur von **7** (nicht energieminiert); d) berechnet auf der Basis einer vollständig optimierten AM1-Geometrie von **7**.

vollständig optimierten AM1-Geometrie ausgeführt. Bedenkt man die Einfachheit der Rechenmethode und die Komplexität des Moleküls, dann kommt das berechnete CD-Spektrum in Abbildung 15 dem experimentellen Spektrum des einen der Enantiomere erstaunlich nahe. Die AM1-Geometrie-Methode liefert eine recht genaue Voraussage der Positionen und Intensität der starken Bande bei 240 nm. Der negative Cotton-Effekt bei 270 nm wird durch die Rechnung gleichfalls korrekt vorausgesagt. Die starke Bande bei 240 nm ist stabil in Bezug auf die Variationen in den Rechnungen und erlaubt eine eindeutige molekulare Zuordnung der absoluten Konfiguration des linksdrehenden Enantiomers (mit negativem Cotton-Effekt bei 270 nm) als „ppp“. Der Umstand, dass die auf Basis der AM1-Geometrie berechnete Kurve mit dem experimentellen CD-Spektrum besser übereinstimmt als die anhand der Röntgenkristallstruktur ermittelte Kurve, lässt darauf schließen, dass die optimierte AM1-Struktur von **7** die in Lösung vorliegende Konformation besser wiedergibt, als die Struktur im Kristall dies tut.

5. Knoten-Ensembles

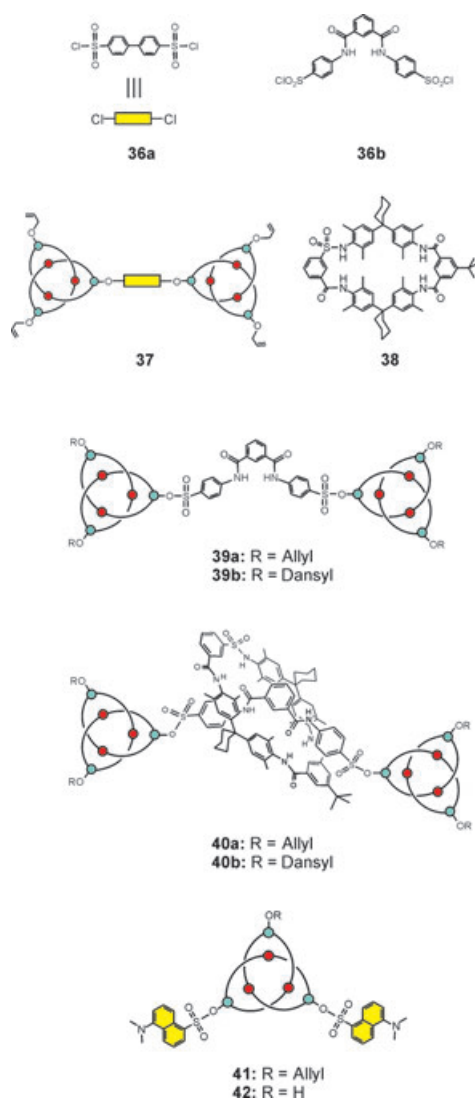
5.1. Design und Synthese

In der Einleitung erwähnten wir, dass die zunehmende Komplexität ineinander verschlungener Molekül-Ensembles viele grundlegende und praktische Ziele in Aussicht stellt, etwa die Entwicklung von Methoden der Templatsynthese und bislang unbekannten Spezies mit topologischer Isomerie und Chiralität sowie die Anwendung molekularer Bewegungen mit hoher Amplitude von mechanisch verbundenen Molekülteilen in molekularen Maschinen.

Unser langwährendes Interesse an der Chemie und topologischen Chiralität verschlungener Spezies wie Catenane,^[62] Rotaxane^[62,63] und Knotane einerseits und an der Chemie dendritischer Moleküle andererseits^[59] hat uns dazu geführt, ein allgemeineres Konzept zum iterativen Aufbau von linearen, verzweigten und cyclischen Topologien aus miteinander verschlungenen monomeren Bausteinen zu entwickeln. Bereits früher haben wir über den iterativen Aufbau^[64a] von $[n]$ Catenanen,^[65] $[n]$ Rotaxanen^[66] und Rotaxan-Ensembles^[67] berichtet, in denen Rotaxane als mechanisch verbundene Einzelbausteine fungieren. Die Konstruktion von Ensembles von molekularen Knoten war daher ein naheliegendes, wenn auch schwieriges Projekt. Die Herstellung höherer kovalent verbundener Knotane erfordert die Verfügbarkeit von selektiv funktionalisierten molekularen Knoten. Ein Beispiel ist das Monohydroxy-Knotan **25**, das rasch in guter Ausbeute präpariert werden kann.

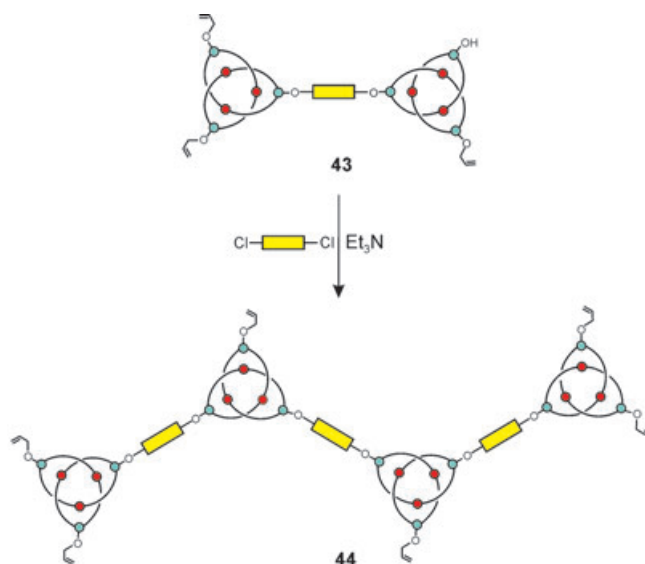
Die Reaktion von **25** mit Biphenyl-4,4'-disulfonylchlorid (**36a**) in Gegenwart von Triethylamin führt zu einem kovalent verbundenen Paar von molekularen Knoten **37**, das wir als topologisch chirale Hantel bezeichnen.^[40] Die Hantel **37** wiederum ist eine Vorstufe für den Aufbau komplexerer Ensembles von molekularen Knoten, die noch komplexere Isomerenzusammensetzungen aufweisen sollten. Ihre Chiralität sollte ausgeprägt sein,^[68] sodass starke chiroptische Effekte und chirale Induktionen erwartet werden können. In der nächsten Stufe planten wir, an den Enden der Rotaxane nanoskalige Stopper anzuheften, wodurch man zu „Knotaxanen“^[69] gelangen sollte, einer besonders attraktiven Struktur mit der zusätzlichen Option, die Direktionalität der Rotation^[14] oder das „Shuttling“ (Hin- und Herbewegen) von mechanisch miteinander verbundenen Teilen eines Moleküls mithilfe von topologisch chiralen verknoteten Stoppfern zu steuern. Wir verwendeten eine verlängerte Achse **36b**, die sich nach orientierenden Molecular-Modeling-Rechnungen durch einen Monosulfonamid-Makrocyclus **38** fädeln ließ und durch ihre Länge ein Überfrachten („overcrowding“) der mechanisch verbundenen Teile sowohl im Übergangszustand als auch im endgültigen Ensemble verhindert. Die Umsetzung von **25** mit **36b** führte zur Hantel **39a** bzw. zum gewünschten Knotaxan **40a** in 55 % und 19 % Ausbeute.^[69]

Problematisch war die mangelnde Löslichkeit von **40a**, die zu Schwierigkeiten bei der Reinigung und Trennung führte, sodass wir uns in der Folge der Entwicklung neuer verknoteter Stopper widmeten. Wir verwendeten das Dihydroxy-Knotan **24**, dessen Sulfonylierung mit Dansylchlorid mit nachfolgender Abspaltung der Allylgruppe aus dem



Intermediat **41** mit Bu_3SnH rasch zum gewünschten Monohydroxy-Knoten **42** führte. Das Knotan **40b**, das aus **42** nach der für **40a** beschriebenen Methode erhältlich ist, wurde in 20 % Ausbeute isoliert.^[69] An einer konventionellen Silicagel-HPLC-Säule gelang die Reinigung von **40b** tatsächlich besser als die von **40a**. Eine HPLC-Analyse zusammen mit ^1H -NMR- und MALDI-TOF-Spektren belegte die hohe Reinheit von **40b**.

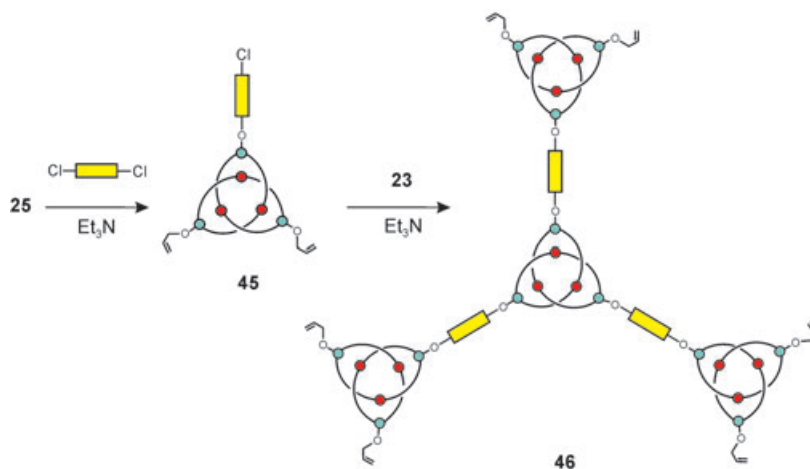
Der Schlüsselschritt in der Herstellung der linearen Knoten-Ensembles ist die selektive Abspaltung von Allylgruppen aus dem Tris(allyloxy)-Knoten **8e** und die anschließende Verknüpfung mit einem Disulfonsäuredichlorid. Die weitere Verlängerung des verknoteten Rückgrats kann dann auf iterative Weise erfolgen. Das selektive Entfernen einer einzigen Allylgruppe aus **37** führt zur Monohydroxy-Hantel **43**, die wiederum mit 4,4'-Biphenyldisulfonylchlorid **36b** sulfoniert werden kann (Schema 3).^[70] Diese Synthesestrategie kann zur Herstellung von verzweigten Oligoknoten abgeändert werden, die einen multi-



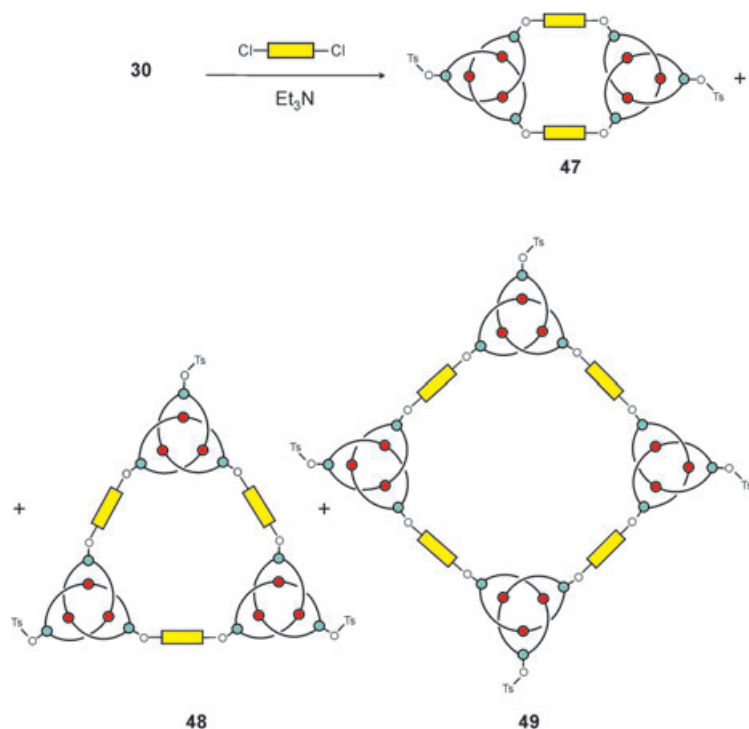
Schema 3. Synthese des linearen Tetraknotans **44**.

funktionalen Kern und monofunktionale Verzweigungseinheiten erfordern. Die Umsetzung des Monohydroxy-Knotans **25** mit einem Überschuss **36a** liefert das sulfonlierte Knotan **45** (Schema 4), das eine nichtumgesetzte Sulfonylchlorid-Einheit enthält. Diese kann wiederum mit dem Trihydroxy-Knoten **23** zu dem verzweigten Tetraknoten **46** umgesetzt werden.^[70] Die Strukturen der unsymmetrischen Hantel **43** und der Tetraknotane **44** und **46** wurden durch MALDI-TOF-Massenspektrometrie und ^1H -NMR-Spektroskopie bewiesen.

Die Synthese von makrocyclischen Knotan-Oligomeren setzt die Verfügbarkeit eines selektiv bifunktionalisierten Knotans wie **30** voraus.^[41] Die Umsetzung von **30** mit einem Äquivalent **36** unter Verdünnungsbedingungen ergibt eine Mischung der oligomeren Makrocyclen aus zwei (**47**), drei (**48**) und vier (**49**) Amidknoten-Einheiten in einer Gesamtausbeute von 65 % (Schema 5).^[70] Gemäß der (Cyclo)Phanomenklatur^[71] nannten wir diese makrocyclischen Knotan-Oligomere „Knotenophane“.^[70] Die präparative Isolierung der Einzelkomponenten **47–49** aus dem Gemisch gelang mit Standard-Silicagel-HPLC-Säulenmaterial.



Schema 4. Synthese des verzweigten Tetraknotans **46**.



Schema 5. Synthese der Knotanophane 47–49.

5.2. Topologische Chiralität von Knotan-Ensembles

In den Abbildungen 16 und 17 sind die erwarteten Isomerenzusammensetzungen der synthetisierten Ensembles von Amid-Knotanen wie 37, 40, 43, 44, 46 und 47–49 erläutert. Sie zeigen zusätzlich die Analogie der Chiralitätsbeschrei-

bung für topologisch chirale oligomere Knotane mit der Kennzeichnung der Stereochemie von offenkettigen Zuckersäuren,^[7,72] wie sie von Emil Fischer im Jahre 1891 entwickelt wurde. Vergleicht man z.B. eine topologisch chirale stereogene Einheit eines Knotans mit einem Molekül, das ein klassisches Kohlenstoff-Stereozentrum enthält, z.B. Glycerinaldehyd, dann ist die Chiralitätszuordnung von Ensembles, die aus zwei Knotanen bestehen, z.B. der Hanteln 37 und 39^[40,69] und der Knotaxane 40,^[69] analog zu den aus den Fischer-Projektionen der Weinsäure bzw. Trihydroxyglutarsäure ersichtlichen Zuordnungen.

Wie bei den offenkettigen höheren Zuckern, sollten bei einer weiteren Verlängerung der verknoteten Kette mehr Isomere möglich sein. Dies ist in Abbildung 16 anhand der Beziehung zwischen den Chiralitätszuordnungen der unsymmetrischen Hantel 43 und der linearen Tetraknotane 44 und den Fischer-Projektionen der Erythrose/Threose (zwei Stereozentren) bzw. Hexarsäure (vier Stereozentren) verdeutlicht.^[7] Die Isomerenzusammensetzung des verzweigten Tetraknotans 46 (Abbildung 17a) ist dagegen einzigartig, weil die zentrale Ankergruppe selbst chiral ist und kein zentrochirales Analogon mit einer solchen Konstitution existieren kann (ein Kohlenstoffzentrum wird erst durch Anbringen von vier unterschiedlichen Substituenten zu einem Stereozentrum).

Die linearen und verzweigten Tetraknotane 44 und 46 sind Konstitutionsisomere, ein Umstand, der eine neue Verbindung zwischen der klassischen und topologischen Stereochemie herstellt. Die Isomerie der Knotanophane 47–49 hängt von der Zahl der Amidknoten-Einheiten ab, die den Makrocyclen bilden (Abbildung 17b). So gleicht das Dimer 47 im Isomerietyp der Hantel 37 (Abbildung 16),^[40] einschließlich der Existenz eines D,L-Paars und einer Mesoform.

	7	37 Hantel	43 nichtsymmetrische Hantel	40a Knotaxan	44 Tetraknotan (linear)
topologische Chiralität					
	D,L	D,L, meso	D,L'1', D,L'2'	D,L, meso "1" meso "2"	D,L'1', D,L'2', D,L'3', D,L'4', meso "1", meso "2"
klassische Chiralität					
	Glyceraldehyd	Weinsäure	Erythrose, Threose	Trihydroxyglutarsäure	Hexarsäure

●, ■=(+)-Knoten, ○, □=(-)-Knoten

Abbildung 16. Isomerie der linearen oligomeren Amid-Knotane und Analogie ihrer topologischen Deskriptoren zu den Fischer-Projektionen offenkettiger Zucker.

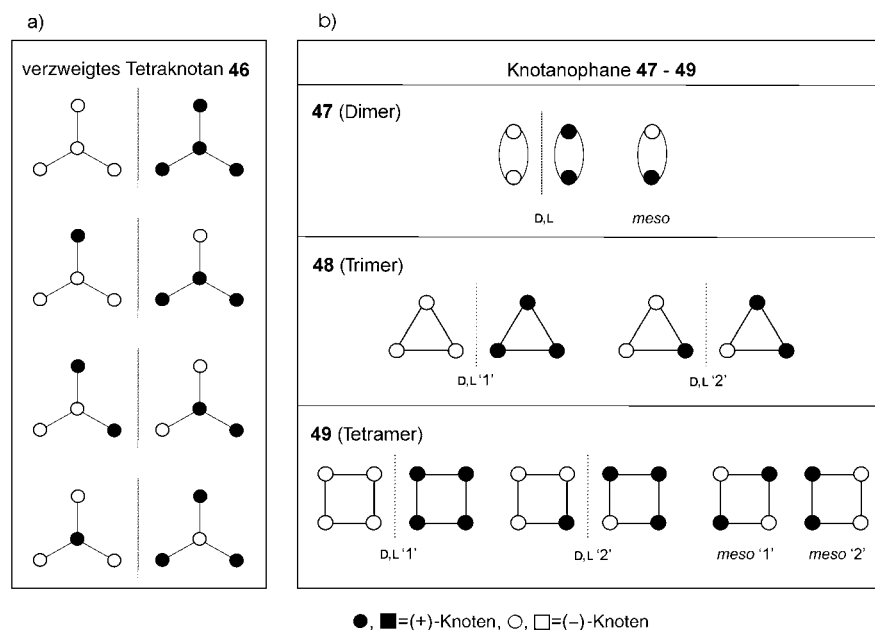


Abbildung 17. Isomerie der oligomeren Amid-Knotane: a) erwartete Isomerenzusammensetzung des verzweigten Tetraknotans **46**; b) erwartete Isomerenzusammensetzung der Knotanophane **47–49**.

Nach Abbildung 17b sollte das Trimer **48** mit drei Amidknoten-Einheiten im Makrocyclus aus zwei D,L-Paaren bestehen, während das größte isolierte Knotanophan, das Tetramer **49**, eine noch komplexere Isomerenzusammensetzung aufweisen sollte. Hinsichtlich der Anordnung der stereogenen Einheiten entsprechen die Knotanophane **48** und **49** zwar den chiralen trisubstituierten Cyclopropanen bzw. tetrasubstituierten Cyclobutanen,^[7b] die Isomerie unterscheidet sich aber dahingehend, dass in den Knotanophanen keine zusätzlichen Symmetrieebenen durch die topologisch stereogenen Einheiten gezeichnet werden können. Die Isomerie von **48** und **49** kann nur mit der Isomerie der chiralen Cyclopeptide^[7,73] verglichen werden, die aus drei bzw. vier gleichen Aminosäureeinheiten aufgebaut sind. Die Isomerie von **49** ist auch analog zu der von Pentosen,^[74] wenn auch wegen der höheren Symmetrie von **49** etwas davon abweichend.

Die erwartete Mesoform und das D,L-Paar der Hantel **37** konnten an nichtkommerziellem Chiralpak-AD-Säulenmaterial^[57] vollständig getrennt werden.^[40] Wie Abbildung 18 zeigt, wird die Mesoform von **37** interessanterweise zwischen den D- und L-Isomeren eluiert. Abbildung 18 zeigt auch die CD-Spektren der Enantiomere von **37**.

Die erwarteten D,L-Paare des Knotaxans **40a** und der Hantel **39a** wurden ebenfalls an nichtkommerziellem Chiralpak-Säulenmaterial getrennt.^[69] Jedoch bereitet die Identifizierung der Mesoformen von **40a** und **40b** Schwierigkeiten, weil ihre Fraktionen mit denen der Enantiomere überlappen. Wie schon erwähnt, löst sich das Knotaxan **40b** anders als das analoge **40a** ausgezeichnet in Alkoholen, was die HPLC-Enantiomerentrennung mit kommerziellem nichtkovalentem Chiralpak-Material sehr erleichterte. In Abbildung 19 sind Circular dichroismen der isolierten Enantiomere von **40b**

gezeigt. Wie bei **40a** überlappt die Fraktion der Mesoformen von **40b** mit den Fraktionen der Enantiomere.

Auch die linearen (**43**, **44**) und verzweigten oligomeren Knotane (**46**) sowie die Knotanophane **47–49** konnten an nichtkommerziellem Chiralpak-AD-Säulenmaterial in die Enantiomere getrennt werden.^[70] Das Chromatogramm der unsubstituierten Hantel **43** zeigt nicht die vier erwarteten Isomere zweier D,L-Paare, sondern nur zwei optisch aktive Fraktionen. Die experimentelle Zuordnung aller Isomere von **44** und **46** erwies sich als schwierig. So konnten von den erwarteten acht Isomeren von **44** nur zwei und von den vier Enantiomerenpaaren von **46** nur eines nachgewiesen werden. Die Racemattrennung der Knotanophane gelang nur beim einfachsten Vertreter, dem Dimer **47**. Im Chromatogramm wurden allerdings

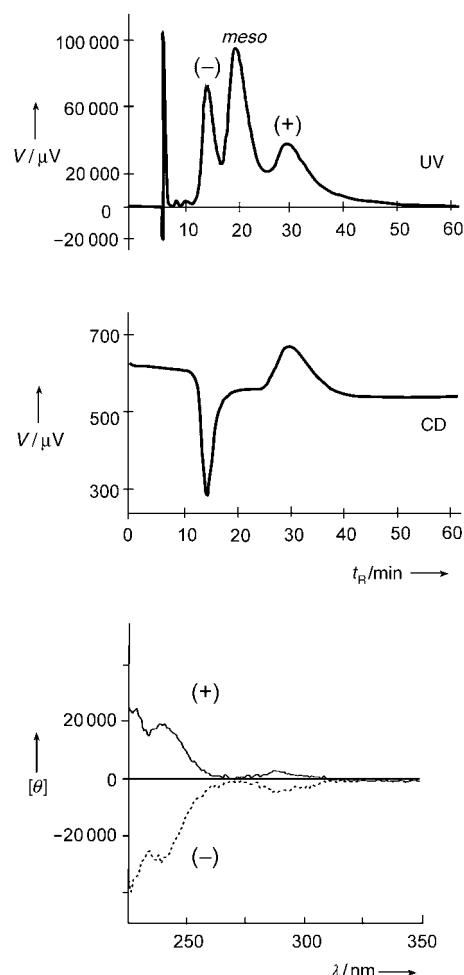


Abbildung 18. Chromatographische Enantiomerentrennung (oben) und Circular dichroismen (unten) der getrennten Enantiomere der Hantel **37** in CHCl_3 . $[\theta]$ = molare Elliptizität in $\text{grad cm}^2 \text{dmol}^{-1}$.

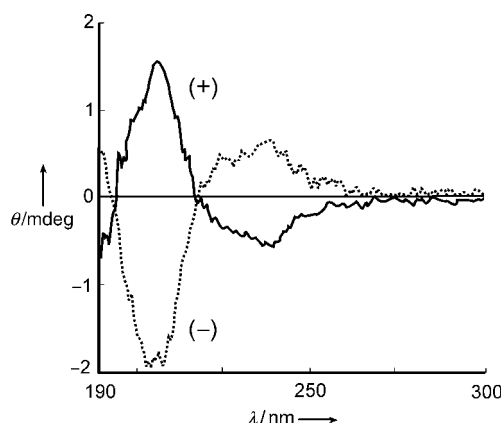


Abbildung 19. Circular dichroismen von getrennten Enantiomeren des Knotaxans **40b** in 2,2,2-Trifluoräthanol.

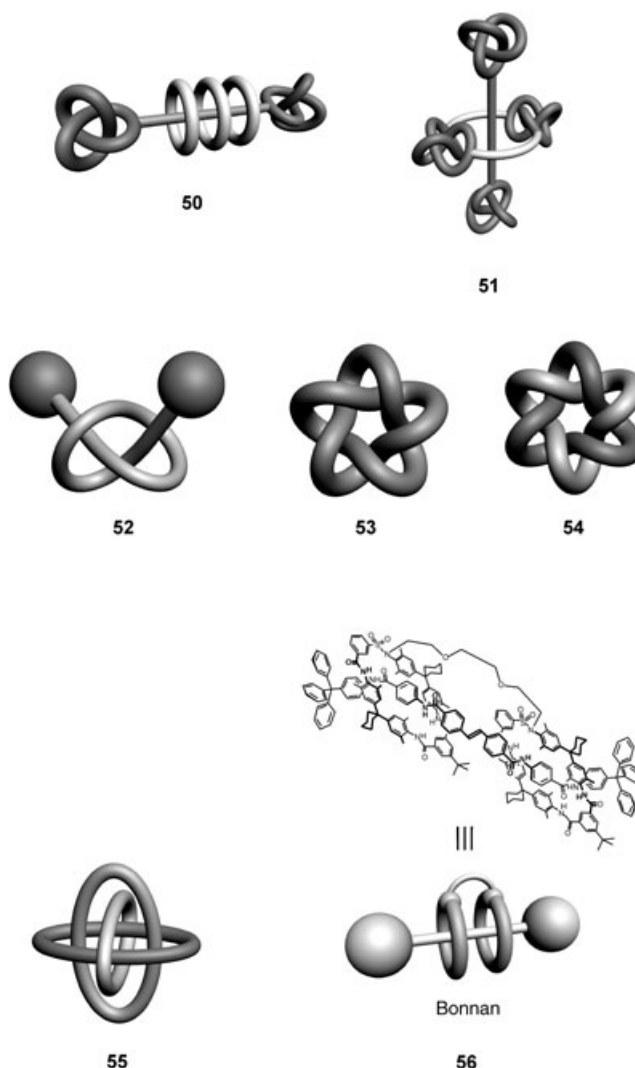
nur die Banden der Enantiomere von **47** gefunden, die der Mesoform nicht. Grund war erneut eine Überlappung der Fraktionen der Mesoform und der Enantiomere. Offenkundig stoßen hier die Trennleistungen der verfügbaren chiralen stationären Phasen an ihre Grenzen, sodass die vollständige Enantiomerentrennung der oligomeren Knotane die Entwicklung neuer stationärer chiraler Phasen verlangt.

6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Vor wenigen Jahren noch konnten molekulare Knoten nur durch Methoden der Koordinationschemie aufgebaut werden; in seinem Aufsatz von 1999^[20] bemerkte Sauvage: „*hopefully, chemical knots will expand to other fields than transition metal chemistry in the future*“.^[20] Tatsächlich ist die Chemie der molekularen Knoten vor allem durch die Fortschritte bei den Amid-Knotanen aufgeblüht,^[21] die gerade nicht durch metallorganische Methoden, sondern durch reversible supramolekulare Templateffekte aufgebaut werden. Die erfolgreiche Synthese der oligomeren Amid-Knotane mit linearen und verzweigten topologischen Einheiten dürfte erst den Beginn der Verwendung supramolekularer Methoden zum Aufbau von topologischen Nanoarchitekturen markieren. Erstmals sind damit auf drei unterschiedliche Weisen bis zu vier topologisch-sterogene Einheiten zu Ensembles zusammengefügt worden.^[70] Die Knotaxane^[69] zeigen eine noch spektakulärere Architektur, in der zwei topologisch stereogene Einheiten sowohl kovalent als auch mechanisch in einem einzigen Molekül miteinander verbunden sind.

Als äußerst wertvoll für die Fortschritte in der Chemie molekularer Knoten erwiesen sich die modernen Methoden der Enantiomerentrennung, wenn auch gewisse Einschränkungen noch vorhanden sind und nicht alle synthetisierten Isomere bislang isoliert werden konnten. Anhand der Ergebnisse der Enantiomerentrennungen wurden wichtige Erkenntnisse über Isomerien gewonnen, die über die klassischen Fischer-Zuordnungen hinausgehen, und Zusammenhänge zwischen der klassischen^[7] und der topologischen^[2,4-6,13] Stereochemie etabliert.

Zur unseren vorrangigen Forschungsprojekten gehört derzeit die Synthese von Knotaxanen vom Typ **50** mit mehr als einem Reif auf der Achse. Ziel ist es, das „zuckeranaloge“



Skelett möglichst bis zum Hexose-Typ zu verlängern und herauszufinden, wie die topologische Chiralität sich dabei entwickelt. Monosulfonamid-Makrocyclen wie **38**, die die Hantel in Knotaxanen mechanisch umschließen, sollten außerdem im Fall von Enantiomeren unter bestimmten Umständen eine unidirektionale Rotation um die Rotaxanachse bewirken können. Der Nachweis einer solchen Rotation durch AFM- oder STM-Techniken wäre ein wichtiges Ergebnis.

Die topologische Chiralität von kovalenten Knotan-Ensembles und supramolekularen Ensembles, zusammen mit ihren bemerkenswerten Größen (> 6 nm) und Massen (bis zu 12 000 Da), definiert eine neue Klasse von künstlichen Makromolekülen mit perfekter Gestalt und Dispersität, jenseits der Polymere und Dendrimere. Die Chiralität der Knotanophane **47–49** weist wiederum Analogien zu bekannten cyclischen Formen von Peptiden und Zuckern mit entsprechenden Stereozentren auf. Knotanophane sind außerdem topologisch

chirale Ringe von der Größe mehrerer Nanometer („nanocycles“).^[75] Nach der Phan-Nomenklatur können sie als Pyridinophane bezeichnet werden und im eigentlichen Sinne als „Phano-Phane“,^[71] in denen die Knotane, die selbst Phane sind, ihrerseits als Kerne und die Biphenyl-4,4'-disulfonat-Einheiten als Brücken betrachtet werden können. Unser Vorhaben ist es, Knotanophane und lineare oligomere Knotane als chirale Reife und Achsen-Komponenten für riesige Rotaxane wie **51** einzusetzen, die – geeignet funktionalisiert – Wirkungsweisen natürlich vorkommender Enzymkomplexe nachahmen könnten.^[76] Die faszinierende Wirkungsweise der natürlichen molekularen Topologien kann als Vorlage zum Aufbau nanoskaliger Makrocyclen dienen, in denen die Knoten nicht nur kovalent implementiert sind, sondern als ineinander verschlungene Teile des Makrocyclus fungieren. Eine Voraussetzung hierfür wäre die Synthese einer noch unbekannten offenkettigen Knotenschleife **52**, die an ihren offenen Enden große Stoppergruppen enthält (z. B. auch verknotete „Knotanyl“-Stopper, die ein Auseinanderfädeln der Schleife verhindern).

Es ist zu wünschen, dass das Studium der Durchfädelungs- und Verschlingungsmechanismen von molekularen Ketten, die durch Template präorganisiert sind, in der näheren Zukunft zu solchen hochkomplexen Topologien führen wird. Diesbezüglich beschäftigt sich die Arbeitsgruppe Sauvage derzeit mit dem Aufbau von Fünfstern-Knotanen **53** und einem Davidstern-Catenan **54**.^[77] Ihr Syntheseweg basiert auf der Metalltemplat-Verschlingung von Oligophenanthrolinen. Auch die Forschungsgruppen von Stoddart^[78] und Siegel^[79] nähern sich dem Ziel supramolekularer templatunterstützter hochkomplexer Anordnungen, etwa den Borromäischen Ringverbindungen **55**. Wir selbst haben bereits im Milligramm-Maßstab ein verbrücktes diastereomeres 3-Rotaxan **56** synthetisiert, das das einfachste Mitglied einer neuen topologischen Familie repräsentiert, die wir als „Bonnane“^[80] bezeichnen. Bonnane kommen als Rotaxan-basierte molekulare Maschinenkomponenten infrage, in denen die Drehbewegung durch zusätzliche Brücken kontrolliert oder gesteuert wird.

Diese neuesten Beispiele heben die grundlegende Bedeutung von verketteten und durchfädelten Strukturen in der Chemie hervor. Wie bei Rennwagen, von deren Konstruktion man Erfahrungen für normale Autos ableiten kann, so können molekulare Knoten und verwandte verschlungene Strukturen Anstöße für zukünftige Synthesen, Chiralität, spektroskopische Methoden, Materialeigenschaften und Anwendungen geben.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 624, Teilprojekt B1) und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung. Dank gilt auch dem CERC3-Programm der Europäischen Gemeinschaft (Dr. K. Schmidt, DFG) für die Förderung unserer Studien der topologischen Chiralität von Catenanen. O.L. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Postdoc-Stipendium. Prof. J. F. Stoddart (UCLA) und Dipl.-Chem. J. van Heyst aus unserer Arbeitsgruppe danken wir für kritische Anmerkungen zum Manuskript. Den in den Literaturzitierten erwähnten Mitarbeitern sind wir für ihr besonderes Engagement

ebenso dankbar wie Priv.-Doz. Dr. C. A. Schalley, Dipl.-Chem. J. Brüggemann, Dipl.-Chem. A. Böhmer und Dipl.-Chem. S. Müller für anregende Diskussionen und Hilfestellungen. V. Lukin danken wir für die 3D-Grafiken.

Eingegangen am 13. April 2004

Online veröffentlicht am 10. Februar 2005

- [1] C. C. Adams, *The Knot Book*, Freeman, New York, **1994**.
- [2] a) H. L. Frisch, E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3789–3795; b) J.-C. Chambron, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 132–162.
- [3] S. A. Wasserman, N. R. Cozzarelli, *Science* **1986**, *232*, 951–960.
- [4] D. M. Walba, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3161–3212.
- [5] a) E. Flapan, *A Knot Theoretic Approach to Molecular Chirality*, S. 7–34 in Lit. [17]; b) E. Flapan, *When Topology Meets Chemistry: A Topological Look at Molecular Chirality*, Cambridge University Press, Cambridge, **2000**.
- [6] C. Liang, K. Mislow, *J. Math. Chem.* **1994**, *15*, 245–256.
- [7] a) G. Helmchen in Houben-Weyl, *Methods in Organic Chemistry*, Vol. E21, 4th ed., Thieme, Stuttgart, **1995**; b) E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New-York, **1994**.
- [8] a) S. A. Wasserman, N. R. Cozzarelli, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 1079–1083; b) J. D. Griffith, H. A. Nash, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 3124–3128.
- [9] a) C. Liang, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11189–11190; b) W. R. Taylor, *Nature* **2000**, *406*, 916–919; c) W. R. Taylor, K. Lin, *Nature* **2003**, *421*, 25; d) H.-X. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9280–9281.
- [10] M. Gross, *Chem. Unserer Zeit* **2001**, *35*, 79.
- [11] R. M. Eppard, H. J. Vogel, *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, *1462*, 11–28.
- [12] K. R. Gustafson, R. C. Sowder, L. E. Henderson, T. C. Parsons, Y. Kashman, J. H. Candellina, J. B. McMahon, R. W. Buckheit, L. K. Pannell, M. R. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9337–9338.
- [13] O. Lukin, A. Godt, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1878–1883.
- [14] a) V. Balzani, M. Venturi, A. Credi, *Molecular Devices and Machines. A Journey into the Nanoworld*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; b) *Molecular Switches* (Hrsg.: B. L. Feringa), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; c) L. Raehm, J.-P. Sauvage, *Struct. Bonding (Berlin)* **2001**, *99*, 55–78; d) V. Bermudez, N. Capron, T. Gase, F. G. Gatti, F. Kajzar, D. A. Leigh, F. Zerbetto, S. W. Zhang, *Nature* **2000**, *406*, 608–611; e) A. M. Brouwer, C. Frochot, F. G. Gatti, D. A. Leigh, L. Mottier, F. Paolucci, S. Roffia, G. W. H. Wurpel, *Science* **2001**, *291*, 2124–2128; f) R. A. Bissell, E. Cordova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature* **1994**, *369*, 133; g) B. Korybut-Daszkiewicz, A. Więckowska, R. Bilewicz, S. Domagała, K. Woźniak, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1700–1704; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1668–1672; h) C. P. Mandl, R. König, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1650–1652; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1622–1624.
- [15] „Synthetic DNA Topology“: N. C. Seeman in *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots* (Hrsg.: J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, S. 323–356.
- [16] a) H. W. Gibson, M. C. Bheda, P. T. Engen, *Prog. Polym. Sci.* **1994**, *19*, 843–945; b) H. W. Gibson in *Large Ring Molecules* (Hrsg.: J. A. Semlyen), Wiley, New York, **1996**, S. 191–262; c) A. Harada, *Acta Polym.* **1998**, *49*, 3–17; d) F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643–1663; e) J.-P. Sauvage, J. M. Kern, G. Bidan, B. Divisia-Blohorn, P. L. Vidal, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1287–1290; f) C.-A. Fustin, C. Bailly, G. J. Clarkson, P. De Groote, T. H. Galow, D. A. Leigh, D. Robertson, A. M. Z. Slawin, J. K. Y. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2200–2207;

- g) T. J. Kidd, T. J. A. Loontjens, D. A. Leigh, J. K. Y. Wong, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3501–3505; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3379–3383; f) D. B. Amabilino, P. R. Ashton, A. S. Reder, N. Spencer, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1316–1319; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1286–1290; g) F. Schwanke, O. Safarowsky, C. Heim, G. Silva, F. Vögtle, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 3279–3290; h) T. Dünwald, R. Jäger, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 2043–2051; i) A. H. Parham, R. Schmieder, F. Vögtle, *Synlett* **1999**, *12*, 1887–1890; j) F. Osswald, E. Vogel, O. Safarowsky, F. Schwanke, F. Vögtle, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 303–309; k) J. W. Lee, K. Kim, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *228*, 111–140; l) H. W. Gibson, N. Yamaguchi, L. Hamilton, J. W. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4653–4665.
- [17] a) G. Schill, *Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Academic Press, New York, **1971**; b) *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots* (Hrsg.: J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; c) D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725–2828; d) G. A. Breault, C. A. Hunter, P. C. Mayers, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5265–5293.
- [18] a) *Templated Organic Synthesis* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), VCH-Wiley, Weinheim, **2000**; b) J. K. M. Sanders, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 2265–2274; c) L. M. Greig, D. Philp, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 287–302; d) N. V. Gerbeleu, V. B. Arion, J. Burgess, *Templated Synthesis of Macrocyclic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; e) T. J. Hubin, D. H. Busch, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *5*, 200–202; f) „Template or Host/Guest Relations“: F. Vögtle, R. Hoss, M. Händel in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1996**; g) R. Hoss, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 389–398; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 375–384; h) R. Cacciapaglia, L. Mandolini, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 221–231; i) S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469–475; j) B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Macrocyclic Chemistry: Aspects of Organic and Inorganic Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1992**.
- [19] a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, New York, **1995**; b) F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **1991**; c) *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle, J.-M. Lehn), Pergamon, Oxford, **1996**; d) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester **2000**; e) H.-J. Schneider, A. Yatsimirski, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **1999**.
- [20] „Molecular Knots – From Early Attempts to High-Yield Template Synthesis“: J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker in *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots* (Hrsg.: J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, S. 107–142.
- [21] O. Safarowsky, M. Nieger, R. Fröhlich, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1699–1701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1616–1618.
- [22] C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 192–194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 189–192.
- [23] E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433–4434.
- [24] N. van Gülick, *New J. Chem.* **1993**, *17*, 619.
- [25] a) G. Schill, G. Doerjer, E. Logemann, H. Fritz, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3603–3615; b) J. Boeckmann, G. Schill, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1945–1957.
- [26] D. M. Walba, R. M. Richard, R. C. Haltiwanger, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3219–3221.
- [27] V. I. Sokolov, *Russ. Chem. Rev.* **1973**, *42*, 452–463.
- [28] C. O. Dietrich-Buchecker, J. Guilhem, C. Pascard, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1202–1204; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1154–1156.
- [29] a) C. O. Dietrich-Buchecker, J. F. Nierengarten, J.-P. Sauvage, N. Armaroli, V. Balzani, L. De Cola, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11234–11237; b) C. O. Dietrich-Buchecker, G. Rapenne, J.-P. Sauvage, *Chem. Commun.* **1997**, 2053–2054.
- [30] *Handbook of Metathesis* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [31] In der Topologie wird ein Knoten „zusammengesetzter Knoten“ genannt, wenn er aus zwei nicht-trivialen Knoten zusammengesetzt ist. Mathematisch wird ein zusammengesetzter Knoten aus zwei „Primärknoten“, z. B. Kleeblattknoten erhalten, indem ein kleiner Bogen aus jeder Knotenprojektion entfernt wird und die vier verbliebenen Enden durch zwei neue Bögen verknüpft werden.
- [32] R. F. Carina, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9110–9116.
- [33] P. R. Ashton, O. A. Matthews, S. Menzer, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Liebigs Ann.* **1997**, 2485–2494.
- [34] H. Adams, E. Ashworth, G. A. Breault, J. Guo, C. A. Hunter, P. C. Mayers, *Nature* **2001**, *411*, 763.
- [35] *Spectroscopic Methods for Determining Protein Structure in Solution* (Hrsg.: H. A. Havel), Wiley-VCH, New York, **1995**.
- [36] a) F. Vögtle, A. Hüntten, E. Vogel, S. Buschbeck, O. Safarowsky, J. Recker, A. Parham, M. Knott, W. M. Müller, U. Müller, Y. Okamoto, T. Kubota, W. Lindner, E. Francotte, S. Grimme, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2534–2537; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2468–2471; b) J. Recker, F. Vögtle, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **2001**, *41*, 3–5.
- [37] a) A. Hüntten, Dissertation, Universität Bonn, **2000**; b) S. Buschbeck, Dissertation, Universität Bonn, **2002**; c) J. Recker, Dissertation, Universität Bonn, **2002**.
- [38] J. Brüggemann, F. Vögtle, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [39] J. Recker, W. M. Müller, U. Müller, T. Kubota, Y. Okamoto, M. Nieger, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4434–4442.
- [40] O. Lukin, J. Recker, A. Böhmer, W. M. Müller, T. Kubota, Y. Okamoto, M. Nieger, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 458–461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 442–445.
- [41] O. Lukin, W. M. Müller, U. Müller, A. Kaufmann, C. Schmidt, J. Leszczynski, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3507–3517.
- [42] I. Huc, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17–29.
- [43] C. D. Snow, B. Zagrovic, V. S. Pande, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14548–14549.
- [44] a) C. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1010–1013; b) K. L. Wooley, C. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4252–4261.
- [45] a) Y. Furusho, J. Shoji, N. Watanabe, N. Kihara, T. Adachi, T. Takata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 139–147; b) N. Watanabe, Y. Furusho, N. Kihara, T. Takata, K. Kinbara, K. Saigo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 149–155.
- [46] a) A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1183–1213; b) V. I. Kalchenko, D. M. Rudkevich, A. Shvanyuk, V. V. Pirozhenko, I. F. Tsybal, L. N. Markovsky, *Zh. Obshch. Khim.* **1994**, *64*, 731 (*Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 314652u); c) J. Lipkowski, O. I. Kalchenko, J. Slowikowska, V. I. Kalchenko, O. Lukin, L. N. Markovsky, R. Nowakowski, *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 426–435; d) O. Lukin, M. O. Vysotsky, V. I. Kalchenko, *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 468–473; e) C. Marmillon, F. Gauffre, T. Gulik-Krzywicki, C. Loup, A. M. Caminade, J. P. Majoral, J. P. Vors, E. Rump, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2696–2699; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2626–2629; f) J.-P. Majoral, A.-M. Caminade, V. Maraval, *Chem. Commun.* **2002**, 2929–2942.
- [47] M. Meyer, A.-M. Albrecht-Gary, C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4599–4607.
- [48] C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, N. Armaroli, P. Ceroni, V. Balzani, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1190–1193; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1119–1121.

- [49] a) H. S. Gutowski, C. H. Holm, *J. Chem. Phys.* **1956**, 25, 1228–1233; b) K. A. Connors, *Binding Constants: The Measurement of Molecular Complex Stability*, Wiley-Interscience, New York, **1987**.
- [50] A. S. Laine, D. A. Leigh, A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11092–11093.
- [51] C. Kreutz, J. Bargon, O. Lukin, F. Vögtle, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [52] G. Rapenne, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10932–10933.
- [53] L. J. Charbonnière, G. Bernardinelli, C. Piguet, A. M. Sargeson, A. F. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1419–1420.
- [54] B. Hasenknopf, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1643–1650.
- [55] C. Yamamoto, Y. Okamoto, T. Schmidt, R. Jäger, F. Vögtle, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10547–10548.
- [56] R. Schmieder, G. Hübner, C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3741–3743; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3528–3530.
- [57] N. Enomoto, S. Furukawa, Y. Ogasawara, H. Akano, Y. Kawamura, E. Yashima, Y. Okamoto, *Anal. Chem.* **1996**, 68, 2798–2804.
- [58] a) E. Francotte, *J. Chromatogr. A* **2001**, 906, 379–397; b) N. M. Maier, P. Franco, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* **2001**, 906, 3–33.
- [59] a) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5357–5359; b) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Chromatography*, **1986**, 363, 173–186.
- [60] O. Lukin, A. Yoneva, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1236–1238.
- [61] M. Scholz, H. J. Köhler, *Quantenchemie*, Vol. 3, Hüthig, Heidelberg, **1981**.
- [62] a) F. Vögtle, T. Dünwald, T. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 451–460; b) C. Yamamoto, Y. Okamoto, T. Schmidt, R. Jäger, F. Vögtle, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10547–10548; c) F. Vögtle, O. Safarowsky, C. Heim, A. Affeld, O. Braun, A. Mohry, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 247–251.
- [63] R. Schmieder, G. Hübner, C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3741–3743; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3528–3530.
- [64] a) N. Feuerbacher, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1998**, 197, 2–18; b) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Syntheses, Applications*, Wiley-VCH, New York, **2001**.
- [65] F. Schwanke, O. Safarowsky, C. Heim, G. Silva, F. Vögtle, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 3279–3290.
- [66] A. Parham, R. Schmieder, F. Vögtle, *Synlett* **1999**, 1887.
- [67] a) T. Dünwald, R. Jäger, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 2043–2051; b) A. H. Parham, R. Schmieder, F. Vögtle, *Synlett* **1999**, 12, 1887–1890; c) F. Osswald, E. Vogel, O. Safarowsky, F. Schwanke, F. Vögtle, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 303–309.
- [68] F. Vögtle, S. Grimme, J. Hormes, K.-H. Dötz, N. Krause in *Interactions in Molecules* (Hrsg.: S. D. Peyerimhoff), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [69] O. Lukin, T. Kubota, Y. Okamoto, F. Schelhase, A. Yoneva, W. M. Müller, U. Müller, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4681–4684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4542–4545.
- [70] O. Lukin, T. Kubota, Y. Okamoto, A. Kaufmann, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2804–2810.
- [71] Phan-Nomenklatur: a) F. Vögtle, *Cyclophane-Chemie*, Teubner, Stuttgart, **1990**; *Cyclophane Chemistry*, Wiley, Chichester, **1993**; b) F. Diederich in *Monographs in Supramolecular Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**; c) *Cyclophane Chemistry for the 21st Century* (Hrsg.: H. Takemura), Research Singpost, Trivandrum, **2002**.
- [72] a) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1836; b) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2683; c) H. Kunz, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4619–4632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4439–4451.
- [73] a) M. Chorev, M. Goodman, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 266–273; b) J. S. Fruchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17–42; c) E. Graf von Rodern, E. Lohof, G. Hessler, M. Hoffmann, H. Kessler, J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 10156–10167; d) D. Gottschling, J. Boer, A. Schuster, B. Holzmänn, H. Kessler, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3133–3137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3007–3011; e) 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; f) D. Yang, J. Qu, W. Li, Y.-H. Zhang, Y. Ren, D.-P. Wang, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12410–12411; g) M. Amorin, L. Castedo, J. R. Granja, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2844–2845.
- [74] J. Lehmann, *Carbohydrates. Structure and Biology*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- [75] Der Ausdruck „Nanocyclus“ wurde von uns erstmals für nanometergroße cyclische Oligoamide eingeführt: a) H. Schwierz, F. Vögtle, *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **2000**, 37, 309–329; der ähnliche Ausdruck „Nanoring“ wird ebenfalls verwendet, z. B.: b) S.-J. Choi, S.-M. Park, *Adv. Mater.* **2000**, 12, 1547–1549; c) T. Kawase, K. Tanaka, N. Shiono, Y. Seirai, M. Oda, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1754–1756; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1722–1724.
- [76] a) C. A. Schalley, K. Beizai, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 465–476; b) W. A. Breyer, B. W. Matthews, *Protein Sci.* **2001**, 10, 1699–1711; c) S. J. Benkovic, A. M. Valentine, F. Salinas, *Annu. Rev. Biochem.* **2001**, 70, 181–208; d) E. T. Kool, J. C. Morales, K. M. Guckian, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1026–1044; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 990–1009; e) R. G. E. Coumans, J. A. A. W. Elemans, P. Thordarson, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 674–678; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 650–654.
- [77] J.-P. Sauvage, persönliche Mitteilung.
- [78] K. S. Chichak, S. J. Cantrill, A. R. Pease, S.-H. Chiu, G. W. V. Cave, J. L. Atwood, J. F. Stoddart, *Science* **2004**, 304, 1308–1312.
- [79] J. C. Loren, M. Yoshizawa, R. F. Haldimann, A. Linden, J. S. Siegel, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5880–5883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5702–5705.
- [80] Den Namen „Bonnane“ geben wir dieser ausbaufähigen Molekülfamilie, in der zwei (oder mehr) Reife durch eine (oder mehrere) Brücken verbunden sind, als Symbol für die Stadt Bonn, die als ehemalige Hauptstadt eine Brücke zum jetzigen Regierungssitz gebildet hat.