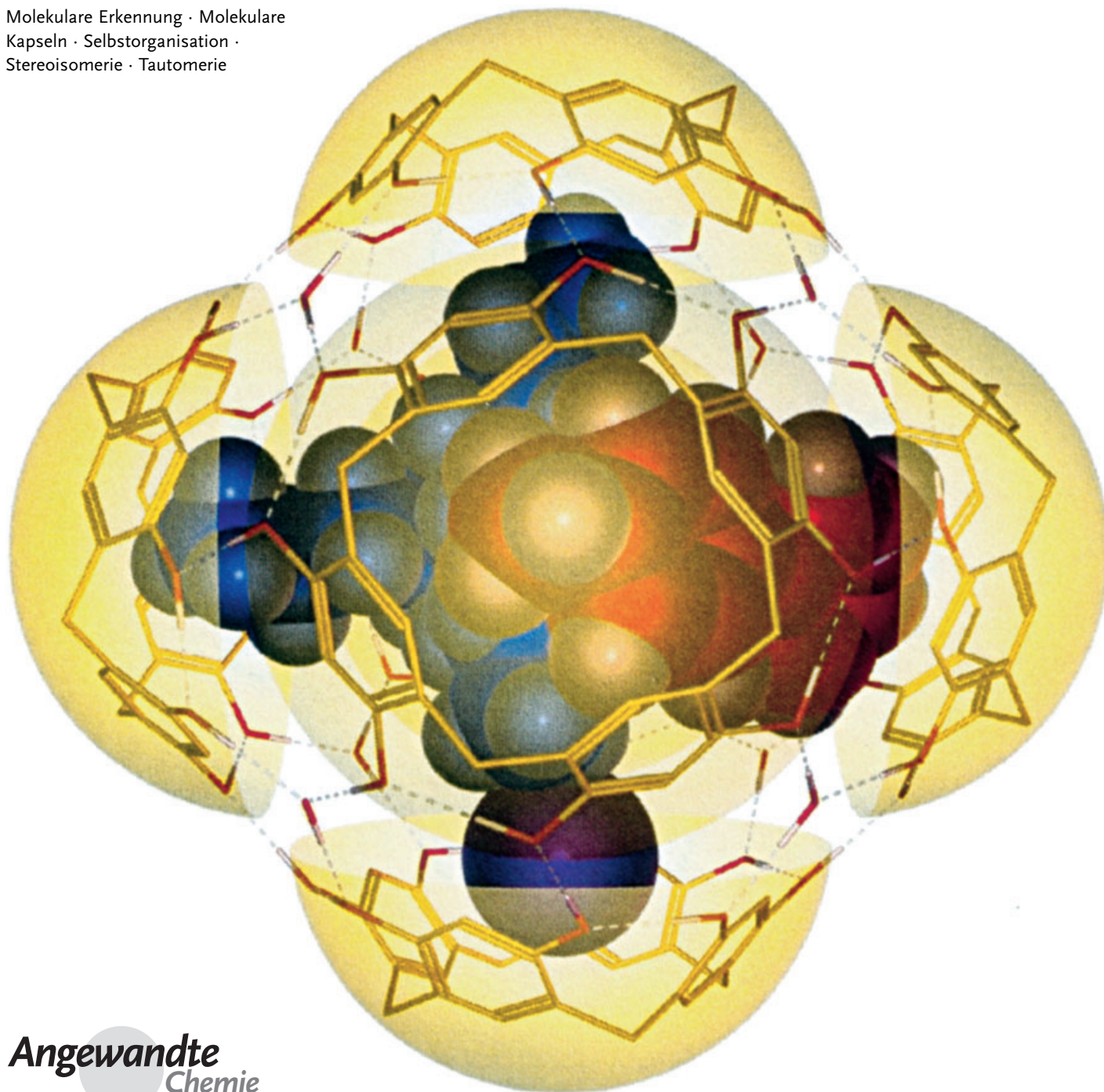


# Simultane Verkapselung: Moleküle unter sich

Julius Rebek, Jr.\*

**Stichwörter:**

Molekulare Erkennung · Molekulare  
Kapseln · Selbstorganisation ·  
Stereoisomerie · Tautomerie



**D**urch reversible Verkapselung wird in Lösung ein Raum erzeugt, in dem Moleküle zeitweise von anderen isoliert werden. Die Aufenthaltsdauer dieser Moleküle innerhalb einer Kapsel reicht von Millisekunden bis Stunden, sodass sowohl die chemische und magnetische Umgebung als auch die Anordnung der Moleküle im Wirt-Gast-Komplex durch konventionelle NMR-Spektroskopie untersucht werden können. Der Komplex selbstorganisiert sich nur dann, wenn der Raum in der Kapsel ausreichend ausgefüllt ist. Die schwachen intermolekularen Kräfte, die selbstorganisierende Komplexe zusammenhalten, ermöglichen eine Gleichgewichtseinstellung der Einschlusskomplexe bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in der flüssigen Phase. Wenn zwei oder mehr Moleküle simultan eingeschlossen werden, lassen sich intermolekulare Wechselwirkungen in Lösung erkennen, die mit anderen Methoden nicht beobachtbar sind. Wir beschreiben hier das einzigartige Verhalten von Molekülen bei einer simultanen Verkapselung, einschließlich neuer Formen von Stereochemie, Isomerie und Asymmetrie innerhalb von Kapselmolekülen.

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	2105
2. Identifizierung von Gastmolekülen in Kapseln	2105
3. Kräfte im Kapselinneren	2107
4. Anordnungen im verkapselten Raum	2109
5. Chirale Räume	2111
6. Reaktivität	2112
7. Fazit	2114

## 1. Einleitung

Während der letzten zwei Jahrzehnte ist die molekulare Erkennung – die Wissenschaft von Molekülen, die wie Schlüssel und Schloss zusammenpassen – weit über Einschlusskomplexe von Ionen in makrocyclischen Polyethern hinausgegangen.<sup>[1]</sup> Synthetische Rezeptoren in einer Vielzahl von Formen wurden entwickelt, die in der Lage sind, ihre geladenen oder neutralen Gäste zu binden. Diese Systeme hatten alle eines gemeinsam: Die Rezeptoren wiesen eine konkave Oberfläche auf, die zu der konvexen Oberfläche ihrer Gäste komplementär war. Die nächste Rezeptorgeneration vermochte größere Anteile der Substratoberflächen abzudecken und besaß eine höhere Selektivität. Es erschien uns somit, dass eine ultimative und vielleicht andere Form der molekularen Erkennung durch einen Rezeptor realisiert werden könnte, der das Substrat vollständig umschließt, es *verkapselt*. Schon früher wurden unter Nutzung kovalenter Bindungen „Molekül-im-Molekül“-Verbindungen hergestellt, wobei es sich jedoch um irreversible Systeme handelte.<sup>[2,3]</sup> Wir hingegen verfolgten – und erreichten – unser Ziel einer reversiblen Verkapselung mithilfe der schwachen intermolekularen Kräfte der molekularen Erkennung und des Prinzips der Selbstorganisation. Mehrere identische kleine Moleküle wurden verwendet, um durch Selbsterkennung eine Kapsel zu erzeugen: die Überstruktur, die das Gast-Substrat umgibt. Die Alternative zu dieser Selbstorganisation ist die Synthese von einzelnen (und notwendigerweise sehr großen) kovalenten Strukturen.<sup>[4]</sup> Die Wände der Kapsel bilden eine mechanische Barriere, die eingeschlossene Moleküle zeitweise vom äußeren Medium trennt. Das dynamische Verhalten eines solchen Systems ist zugleich ein Vor- und Nachteil. Bildung und Dissoziation der Kapseln sind reversibel, da nur schwache intermolekulare Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken an dem Prozess beteiligt sind. Die Systeme erreichen in Lösung schnell ihr thermodynamisches Gleich-

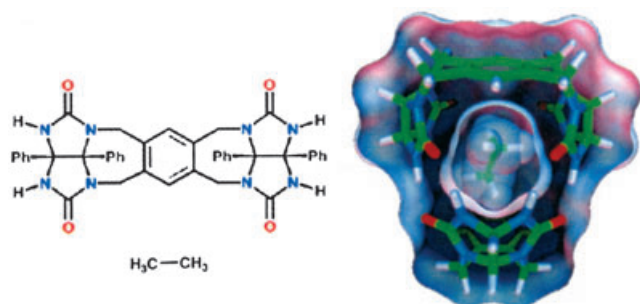
gewicht, und ihre Untersuchung erfordert analytische Methoden, die innerhalb der gleichen Zeitskala operieren (wie NMR-Spektroskopie und Elektrospray-Massenspektrometrie). Einschlusskomplexe sind nicht stabil unter chromatographischen Bedingungen, sodass auch nur wenige Kristallstrukturen vorliegen. Naheliegende Fragen sind: „Was passiert innerhalb der Kapsel? Gibt es Regeln, nach denen der Raum ausgefüllt wird? Welche Regeln gelten für Flüssigkeiten? Welche für Gase? Gibt es eine optimale Passform? Kann die Kapsel leer sein? Können zwei oder mehr Moleküle eingeschlossen werden? Kann ein chiraler Raum konstruiert werden? Können Reaktionen innerhalb der Kapsel durchgeführt werden?“ Relativ stabile Einschlusskomplexe (d.h. mit längerer Lebensdauer, aber immer noch reversibel) sind mithilfe der stärkeren Metall-Ligand-Wechselwirkungen zugänglich. Es sind heute viele Beispiele bekannt, die diese Kräfte nutzen; sie sind an anderer Stelle beschrieben.<sup>[5–10]</sup> Ihnen allen gemeinsam ist das Prinzip der Selbstorganisation und der Verkapselung, das auch die hier beschriebenen Kapseln auf Wasserstoffbrückenbasis charakterisiert.

## 2. Identifizierung von Gastmolekülen in Kapseln

Unsere erste Kapsel, die aus einer Zusammenarbeit mit de Mendoza und Mitarbeitern in Madrid hervorgegangen war, hatte eine halbschalenförmige, dimere Struktur, die von

[\*] Prof. J. Rebek, Jr.  
The Skaggs Institute for Chemical Biology and  
Department of Chemistry  
The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road  
La Jolla, California 92037 (USA)  
Fax: (+1) 858-784-2876  
E-mail: jrebek@scripps.edu

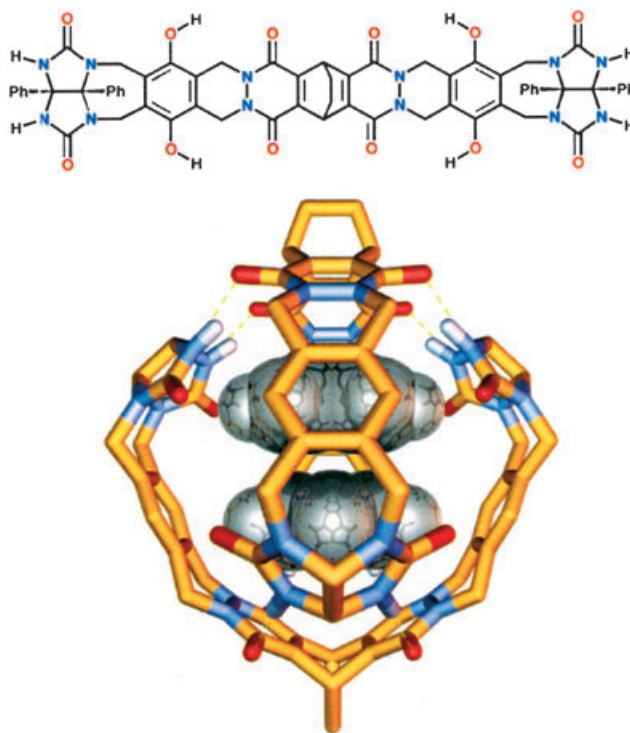
einer Naht aus acht Wasserstoffbrücken zusammengehalten wurde.<sup>[11]</sup> Die Cavität bot nur Platz für ein einzelnes kleines Molekül (siehe die Struktur der Kapsel im Komplex mit Ethan in Abbildung 1). Der Komplex wurde in Lösung NMR-spektroskopisch charakterisiert. Das Signal des eingeschlos-



**Abbildung 1.** Links: Selbstkomplementäres Modul, das in der Lage ist, über Wasserstoffbrücken dimere Kapseln zu bilden. Rechts: Die Ansicht der lösungsmittel-exponierten Oberflächen zeigt den verbleibenden Hohlraum innerhalb der Kapsel (Visualisierung: AVN); eingeschlossen ist ein Ethan-Molekül.

senen Ethans ist stark hochfeldverschoben ( $\delta = -1$  ppm), was auf die Anisotropie der aromatischen Untereinheiten der Kapsel, die das Ethan flankieren, zurückzuführen ist.<sup>[12]</sup> Die getrennten Signale des freien und gebundenen Ethans ermöglichten eine Signalintegration und damit die direkte Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten. Der langsame Austausch (die mittlere Lebensdauer liegt bei etwa 1 Sekunde) und die starke Hochfeldverschiebung von gebundenen Molekülen sind charakteristisch für diese Systeme und treffen auf alle hier beschriebenen Kapseln zu. Anhand der NMR-Spektren können Aussagen über die magnetische Umgebung der gebundenen Moleküle getroffen werden, und durch Signalintegration lässt sich die Stöchiometrie des Systems bestimmen.

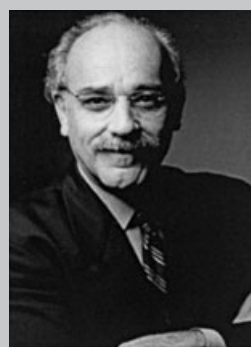
Wir verwendeten eine ähnliche Anordnung von Wasserstoffbrücken-Donoren und -Acceptoren für die größere halbkugelförmige Struktur in Abbildung 2.<sup>[13]</sup> Die Kapsel bildet sich sowohl in deuteriertem Benzol als auch in deuteriertem Monofluorbenzol. Das NMR-Spektrum gab jedoch weder einen Hinweis darauf, wie viele Lösungsmittelmoleküle sich innerhalb der Kapsel befanden, noch aus wie vielen Unter-



**Abbildung 2.** Oben: Modul für eine große Kapsel (400 Å<sup>3</sup>). Diese Untereinheit bildet durch Selbstorganisation in Benzol eine kugelförmige dimer Kapsel, die zwei Lösungsmittelmoleküle einschließen kann.

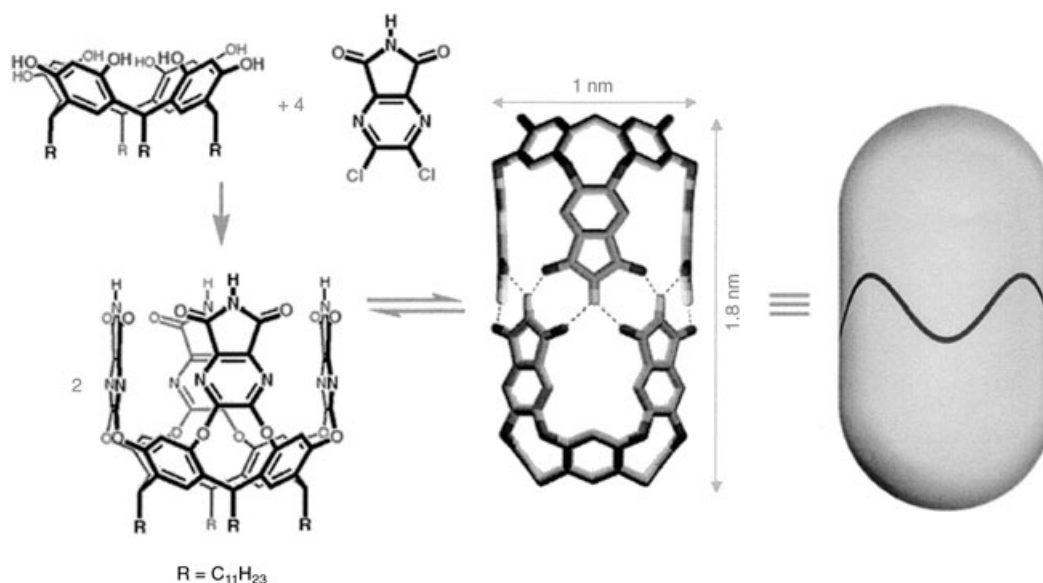
einheiten das System aufgebaut war. In einem binären Lösungsmittelgemisch wurde eine dritte Kapselart im NMR-Spektrum beobachtet, folglich musste die neue Kapsel beide Lösungsmittelmoleküle enthalten (aber nur ein Molekül von jedem).<sup>[14]</sup> Diese indirekte Methode lieferte den ersten Hinweis auf eine simultane Verkapselung. Ein solcher Vorgang – d.h. der Einschluss unterschiedlicher Lösungsmittelmoleküle innerhalb einer Kapsel – ist bei großen Kapseln generell zu beobachten und führt zu einem ungewöhnlichen thermodynamischen Verhalten bei der Verkapselung großer Moleküle: Es werden mehrere Lösungsmittelmoleküle freigesetzt, weshalb der Verkapselungsprozess entropiegetrieben ist. Die konventionelle molekulare Erkennung ist im Unterschied dazu enthalpiegetrieben, und die Komplexe neigen zur Dissoziation bei höheren Temperaturen.

Erst mit der Synthese einer nicht-sphärischen (genauer gesagt einer zylindrischen) Kapsel waren wir in der Lage, die Gesetzmäßigkeiten der simultanen Verkapselung genauer zu beschreiben. Wir verwendeten diese Kapsel, um die Wechselwirkungen von Molekülen zu untersuchen, die sich in geringem Abstand zueinander befinden. Die Synthese und die berechnete Struktur dieser Kapsel sind in Schema 1 dargestellt. Unsere ersten Experimente zeigten, dass bevorzugt zwei unterschiedliche Moleküle verkapselt werden.<sup>[15]</sup> Benzol, Toluol und *p*-Xylol wurden zwar alle unter bestimmten Bedingungen gebunden, in Gegenwart aller drei Lösungsmittel war allerdings die Verkapselung eines Benzol-moleküls zusammen mit einem *p*-Xylol-Molekül stark bevor-



Julius Rebek, Jr., geboren 1944 in Ungarn, promovierte 1970 bei Professor D. S. Kemp am Massachusetts Institute of Technology (MIT) mit einer Arbeit zur Peptidchemie. Er wurde im gleichen Jahr Assistant Professor an der University of California, Los Angeles, dann Professor an der University of Pittsburgh (1976) und kehrte 1989 auf eine Camille-Dreyfus-Professur für Chemie an das MIT zurück. 1996 wechselte er mit seiner Arbeitsgruppe an das Scripps Research Institute und wurde dort Direktor des Skaggs Institute für Chemische Biologie. Seine Forschungsschwerpunkte sind molekulare Erkennung und selbstorganisierende Strukturen.





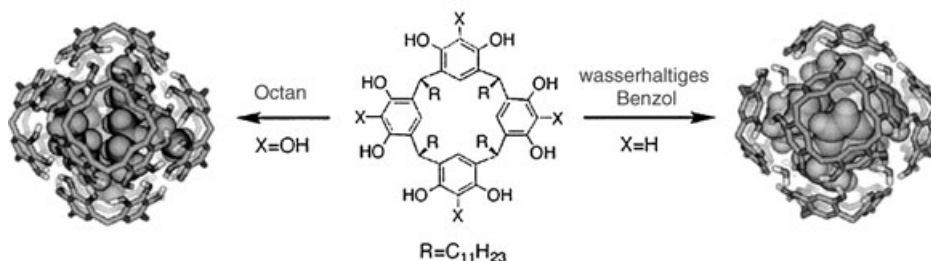
**Schema 1.** Links: Synthese und Struktur einer zylindrischen Kapsel. Die peripheren Alkylgruppen gewährleisten die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und werden hier der Übersicht halber nicht gezeigt. Mitte: Eine Naht aus acht gegabelten Wasserstoffbrücken hält die Kapsel zusammen. Hieraus resultiert ein 420 Å<sup>3</sup> großer Hohlraum. Rechts: Stilisierte Abbildung, wie sie in diesem Aufsatz verwendet wird.

zugt. Deuteriertes Mesitylen ist das Lösungsmittel der Wahl, um Moleküle in die Kapsel zu bringen, da es selbst zu groß für die Cavität ist. Die Kapsel bildet sich sogar in nicht aufgereinigtem Mesitylen, das durch Spuren von Benzol und *p*-Xylol verunreinigt ist. Auch in diesem Fall nimmt die Kapsel je eines der beiden Moleküle auf. (Man beachte, dass sich bei Verunreinigungen von 0.1 % Konzentrationen im millimolaren Bereich ergeben, was der Konzentration der Kapsel in einem typischen NMR-Experiment entspricht. Dies unterstreicht außerdem die bemerkenswerte Fähigkeit dieser Kapseln zum Spurennachweis.)

Die größten dieser sich reversibel bildenden und von Wasserstoffbrücken zusammengehaltenen Kapseln resultieren aus der Selbstorganisation von Resorcinarenen und den verwandten Pyrogallolarenen (Schema 2). Beide neigen auf ähnliche Weise zur Bildung von Assoziaten, die Resorcinarene benötigen jedoch Wasser zur Selbstassoziation, die Pyrogallolarene hingegen nicht. Die Resorcinarene haben ihren speziellen Platz in der Chemie der Einschlusskomplexe. Sie bilden die komplizierteste Kapselform, sind aber am

einfachsten zugänglich. Ihre einfache Synthese – entwickelt durch Högberg<sup>[16]</sup> – erklärt die intensive Beschäftigung mit Resorcinarenen in Laboratorien weltweit.<sup>[17–26]</sup>

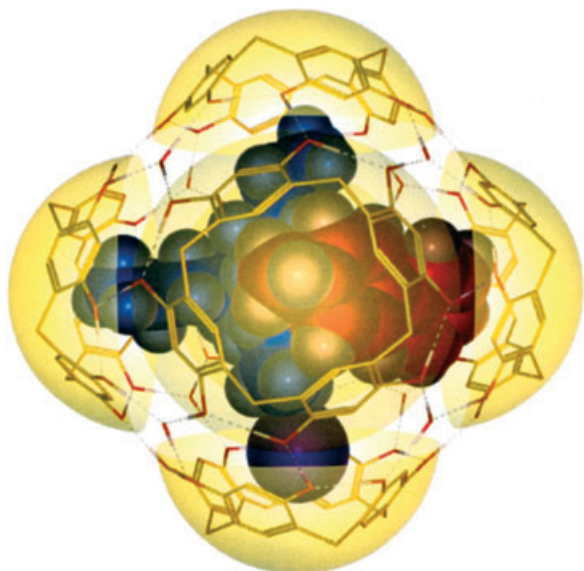
Chemische Modifikationen der Resorcinarene lieferten die ersten Cavitanden<sup>[27]</sup> und Carceranden,<sup>[28]</sup> und es liegen heute starke Anzeichen dafür vor, dass die hexameren Kapseln schon vor Jahren hergestellt, aber nicht als wasserstoffverbrückte Kapseln erkannt wurden. Sie bilden sich in wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln und erzeugen eine große Cavität (1375 Å<sup>3</sup>), die die Verkapselung von mehreren und auch größeren Gästen ermöglicht, z.B. von acht Benzolmolekülen, drei Biphenylmolekülen oder sogar sperrigen Tetraalkylammoniumsalzen. Die simultane Verkapselung von Tetrabutylammoniumiodid und *p*-Phenyltoluol ist in Abbildung 3 dargestellt. Neutrale Moleküle wie Antimon(v)-bromid werden mit passenden kleineren Molekülen wie Naphthalin, Biphenyl, Anthracen und Azulen<sup>[29]</sup> simultan verkapselt, nicht aber mit etwas längeren Molekülen wie *n*-Heptylbenzol, *trans*-Stilben, Azobenzol und *p*-Terphenylen. Die Größe, Form, Polarität und Polarisierbarkeit dieser Arene beeinflusst die simultane Verkapselung, zumindest mit *n*Bu<sub>4</sub>SbBr.



**Schema 2.** Hexamerer Zusammenschluss zu einer würfelförmigen supramolekularen Kapsel. Jede Unter-einheit bildet jeweils eine Würffläche. Links: Selbstorganisation der Pyrogallolarene in wasserfreien organischen Lösungsmitteln mit Einschluss von vier Octanmolekülen. Rechts: Die Resorcinarene benötigen zur Selbstorganisation acht Wassermoleküle, jeweils eines an jeder Ecke des Oktaeders. Gezeigt ist der Einschluss von acht Benzolmolekülen.

### 3. Kräfte im Kapselinneren

Die in Schema 1 gezeigte zylindrische Kapsel bietet ein Polaritäts- und Formgefälle entlang ihrer Längsachse. Die vier aromatischen Flächen an den sich verjüngenden Enden bilden eine flache, apolare (aber polarisierbare) Oberfläche, die starr fixiert

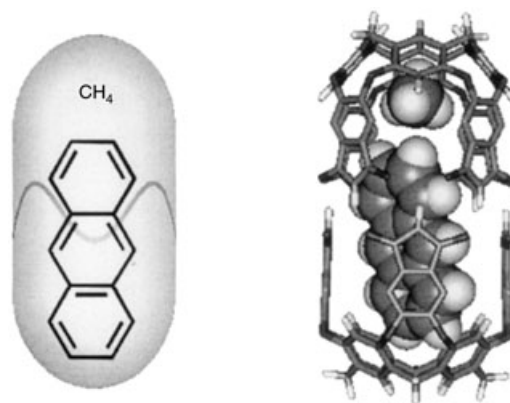


**Abbildung 3.** Verkapselung des Ionenpaares Tetrabutylammonium-iodid zusammen mit *p*-Phenyltoluol in der hexameren Resorcinaren-Kapsel. Das Netzwerk aus Wasserstoffbrücken ist mit gestrichelten Linien angedeutet.

ist. Die vier näher am Kapselzentrum gelegenen Pyrazineinheiten sind hingegen polarer, aber weniger polarisierbar und zudem in gewissem Maße flexibel. Die Naht von Imideinheiten rund um das Zentrum der Cavität ist reich an Wasserstoffbrücken-Acceptoren und -Donoren und weist eine hohe Dynamik auf. Ein- und Austritt der Gäste erfolgen durch Bewegungen in diesem Bereich, der zudem polare Gruppen von verkapselten Molekülen anzieht.<sup>[30,31]</sup>

Es scheint, dass ein eingeschlossenes Molekül für ein bis zwei Sekunden in Zeit und Raum eingefroren wird. Seine Wechselwirkungen mit anderen eingeschlossenen Molekülen dauern länger und sind, verglichen mit der schnellen und zufälligen Kollision in Lösung, in der Kapsel intensiviert oder verstärkt. Speziell in der zylindrischen Kapsel können zwei Moleküle so orientiert werden, dass nur bestimmte Bereiche ihrer Oberflächen miteinander in Kontakt kommen. Unseres Wissens gibt es keine andere Methode, mit der dies gelänge. Mit derart präparierten Systemen lassen sich schwache intermolekulare Kräfte paarweise und auf molekularer Ebene untersuchen.

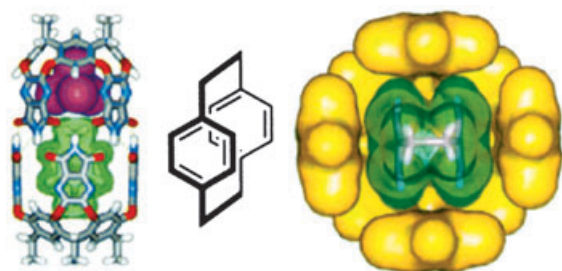
Im Idealfall einer simultanen Verkapselung füllen zwei unterschiedliche Moleküle, nicht aber zwei Moleküle der gleichen Art den Raum innerhalb der Kapsel vollständig aus. Fujita bezeichnete dies als „und/oder-Prinzip“ und untersuchte das Phänomen an einer Vielzahl von Metall-Ligand-Kapseln.<sup>[32]</sup> Wir waren in der Lage, dieses Prinzip auf den Einschluss von Gasen zu übertragen. Kleine Moleküle wie Cyclopropan, Methan oder Ethan sind ebenso wie Naphthalin, Anthracen oder Azulen nicht in der Lage, die zylindrische Kapsel auszufüllen. Sind jedoch Methan *und* Anthracen zugegen, werden im NMR-Spektrum scharfe Signale der beiden eingeschlossenen Moleküle beobachtet (Abbildung 4).<sup>[33]</sup> Damit war es möglich, Moleküle zu untersuchen, die unter normalen Bedingungen nicht eingeschlossen



**Abbildung 4.** Anthracen und Methan werden gemeinsam in der selbstorganisierten Kapsel eingeschlossen, hingegen kommt es bei Vorliegen jeweils nur einer dieser beiden Komponenten nicht zu einer Verkapselung im Komplex.

werden. Die Beobachtungen führten zu der (nicht überraschenden) Folgerung, dass Gase mehr Platz benötigen: Für normale Flüssigkeiten ist ein Packungskoeffizient von 55 % optimal,<sup>[34]</sup> Gase hingegen haben kleinere Koeffizienten von bis zu 30 %. Eine interessante Frage ist, welchen Aggregatzustand die Kapsel für das eingeschlossene Molekül darstellt. Kollisionen mit der Kapselwand sind nahezu inelastisch, besonders da Anziehungskräfte zwischen den  $\pi$ -Flächen der Kapsel und den C-H-Bindungen der kleinen Kohlenwasserstoffgase bestehen.<sup>[35]</sup> Es handelt sich also nicht um „Billardkugeln“, die sich auf einem dreidimensionalen Tisch hin- und herbewegen. Entsprechend können unter diesen Umständen kaum Aussagen über den Druck innerhalb der Kapsel gemacht werden.

Die vier Wände der Kapsel stehen im rechten Winkel zueinander, und die Schnittfläche entspricht einer quadratischen Anordnung der aromatischen Pyrazineinheiten. Es stellt sich die Frage, wie die eingeschlossenen Arene nun in der Cavität positioniert sind. Eine diagonale Anordnung bietet den meisten Platz und minimiert die sterischen Effekte (Elektron-Elektron-Abstoßung). Was aber, wenn diese Wechselwirkungen schwach anziehend sind, wie bei CH- $\pi$ -Wechselwirkungen? Viele Versuche, aromatische Moleküle zu finden, die sich in den Ecken der Kapsel verkeilen, um so den Verlust der Symmetrie im NMR-Spektrum sichtbar zu machen, schlugen fehl, da die Rotation der eingeschlossenen Moleküle um die Längsachse der Kapsel zumindest auf der NMR-Zeitskala schnell blieb. Es gelang uns jedoch Bedingungen zu schaffen, bei denen sogar diese Rotation von der simultanen Verkapselung beeinflusst wird, indem die Größe eines Gastes die Rotationsbewegungen des anderen einschränkt.<sup>[36]</sup> Diese Situation spiegelt den ständigen Kompromiss zwischen Bewegungsfreiheit und den Anziehungskräften zwischen Molekülen wider, der den flüssigen Aggregatzustand definiert. Das würfelförmige 2,2-Paracyclophan passt perfekt in ein Ende der zylindrischen Kapsel, wie in Abbildung 5 gezeigt ist. Jede Rotationsbewegung des Cyclophans um die Längsachse der Kapsel verursacht eine Atmungs- bewegung der Kapselwände. Es ist der einzige uns bekannte Fall von langsamer Rotation (auf der NMR-Zeitskala). Durch



**Abbildung 5.** Mitverkapselte Moleküle beeinflussen in Abhängigkeit von ihrer Größe die Rotation von Paracyclophan. Links: Der Komplex zwischen Tetrachlorkohlenstoff und Paracyclophan (Mitte). Rechts: Das Paracyclophan fügt sich gut in eines der Kapselenden ein.

seine Größe ist das Cyclophan nicht in der Lage, sich in der Kapsel zu drehen oder sich an dem simultan verkapselten Molekül vorbei zu bewegen. Die Flexibilität ist wahrscheinlich in der Nähe der beweglicheren Wasserstoffbrücken am Kapselmittelpunkt größer als an den kovalenten Bindungen der Enden. Ein Ende des Cyclophanmoleküls wird in die sich verjüngenden Enden der Cavität gezwungen, und wir vermuten, dass dies die Rotation um die Längsachse des Moleküls behindert. Entsprechend verlangsamen größere simultan verkapselte Moleküle diese Rotation stärker, da sie das Paracyclophan tiefer in die Enden drücken. Der größte simultan verkapselte Gast, Cyclohexan, verlangsamt die Rotation mit einer Barriere von ca.  $16 \text{ kcal mol}^{-1}$  am stärksten, während der kleinste, Ethan, eine Rotationsbarriere von etwas weniger als  $15 \text{ kcal mol}^{-1}$  erzeugt. Diese Feineinstellung ist ein schwacher und unerwarteter Effekt, wird aber durch die Änderung der chemischen Verschiebung bestätigt, denn das am weitesten hochfeldverschobene Signal erscheint bei simultaner Verkapselung mit dem größten Molekül.

Bleibt noch die Frage, in welchen Ausmaß die verkapselten Moleküle von Ereignissen außerhalb der Kapsel beeinflusst werden. Da diese Systeme sich im Gleichgewicht mit ihrer Umgebung befinden, ist schon ihre Bildung eine Reaktion auf die Situation in Lösung. Es gibt jedoch Hinweise, dass auch subtilere Einflüsse bestehen. Im Besonderen kann eine chirale Umgebung außerhalb einer achiralen Kapsel Einfluss auf das Spektrum des Moleküls innerhalb der Kapsel nehmen. Wir untersuchten chirale Lösungsmittel und Additive wie Lanthanoid-Verschiebungsreagentien, diese zeigten jedoch keinen messbaren Effekt. Wenn die asymmetrischen Zentren aber kovalent mit der Kapsel verknüpft waren, konnten wir die diastereotopen Wasserstoffatome im NMR-Spektrum der verkapselten Moleküle auflösen. Folglich lassen sich sterische und magnetische Effekte durch Verkapselung trennen. Es scheint, dass erstere nicht in der Lage sind, die Kapselwand zu durchdringen, letztere hingegen schon.<sup>[37]</sup>

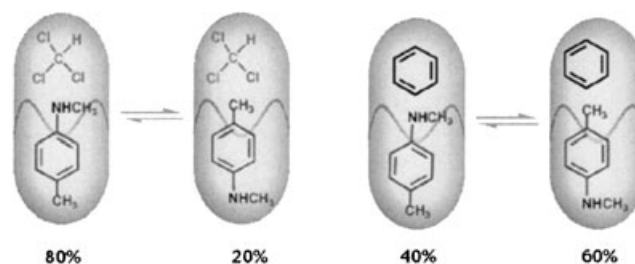
## 4. Anordnungen im verkapselten Raum

### 4.1. „Sozialisomerie“

Es ist leicht einzusehen, dass die Translationsbewegung innerhalb der Kapsel eingeschränkt ist, da die Struktur der

Kapsel selbst eine mechanische Barriere bildet. Aber auch die Rotationen um die Quer- und, wie bereits im vorigen Abschnitt angemerkt, die Längsachse der Kapsel sind eingeschränkt. Schon vor einiger Zeit definierten Reinhoudt et al. eine neue Form der Isomerie – Carcerisomerie –, die aus der eingeschränkten Rotation eines einzelnen Moleküls um seine Querachse in einer unsymmetrischen Kapsel resultiert.<sup>[38]</sup> Diese eingeschränkte Rotation ist eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für die von uns gefundene „Sozialisomerie“.<sup>[39]</sup>

Nach simultaner Verkapselung eines Moleküls Chloroform und eines Moleküls *N*-Methyl-*p*-toluidin in der zylindrischen Cavität können NMR-spektroskopisch zwei unterschiedliche Anordnungen – Sozialisomere – beobachtet werden (Abbildung 6). Solche Isomere können prinzipiell



**Abbildung 6.** Wechselwirkungen zwischen einzelnen Molekülen des Lösungsmittels und gelösten Molekülen. Links: Die simultane Verkapselung von Chloroform und *N*-Methyl-*p*-toluidin ergibt zwei „Sozialisomere“, wobei die Wechselwirkung zwischen Chloroform und der *N*-Methylgruppe bevorzugt ist. Rechts: Simultane Verkapselung von Benzol und *N*-Methyl-*p*-toluidin; die Wechselwirkung zwischen Benzol und der *C*-Methylgruppe ist leicht bevorzugt. Die Sozialisomere wandeln sich nicht ineinander um, da sich die Moleküle aus sterischen Gründen nicht aneinander vorbei bewegen können und der *p*-substituierte Aromat zu lang ist, um innerhalb der Kapsel frei zu rotieren.

durch Drehbewegung der aromatischen Moleküle ineinander übergehen. Bei Raumtemperatur ist dieser Prozess auf der NMR-Zeitskala langsam, bei Erwärmung beginnen sich jedoch kürzere Moleküle wie *p*-Xylol zu drehen, während sie sich noch innerhalb der Kapsel befinden. Bei der anderen Möglichkeit, die Isomere ineinander zu überführen, muss ein Molekül innerhalb der Kapsel über das andere hinweggleiten. Diesen Vorgang konnten wir nur bei schmalen Molekülen wie kurzen unverzweigten Alkanen nachweisen. Die dünnen und flexiblen Moleküle können sich aneinander vorbei schlängeln, jede Verzweigung erhöht jedoch die sterischen Barrieren für diesen Vorgang.

### 4.2. Solvatisierung einzelner Moleküle

Das Auftreten von Sozialisomerie ist eine Folge der Abmessungen der zylindrischen Kapsel und der von ihr eingeschlossenen Moleküle. Wir haben die Sozialisomerie genutzt, um Wechselwirkungen zwischen spezifischen funktionellen Gruppen simultan verkapselter Moleküle zu untersuchen. Die Bewegungseinschränkung erzwingt, dass sich der Kontakt zwischen den Gastmolekülen auf zwei mögliche



Anordnungen beschränkt. Zu beachten ist, dass sich die Konzentrationen bei einer Verkapselung erhöhen – das Volumen der Kapsel (ca.  $4 \times 10^{-25}$  L) geht in die molaren Konzentrationen der simultan verkapselten Molekül ein. Anders betrachtet können wir auch die Wechselwirkungen eines gelösten Stoffes mit einem einzelnen Lösungsmittelmolekül im Gleichgewicht bei Raumtemperatur beobachten. Wir haben das Verhalten dreier Toluolderivate (*p*-Ethyl-, *p*-*N*-Methyl- und *p*-*O*-Methyltoluol) in Kombination mit zwölf simultan verkapselten Lösungsmitteln getestet.<sup>[40]</sup> Durch NMR-Spektroskopie konnte direkt bestimmt werden, ob die Lösungsmittelmoleküle das eine oder das andere Ende der Toluolderivate bevorzugen. Die NMR-Spektren lieferten Momentaufnahmen der kurzlebigen Beziehungen zwischen Molekülen, die von der freien Lösung isoliert sind. Uns ist keine andere Methode bekannt, mit der solche Untersuchungen in Lösung durchgeführt werden können, es liegen aber verwandte Untersuchungen im Überschallstrahl in der Gasphase oder in isolierender Matrix in gefrorenem Argon vor.<sup>[41]</sup>

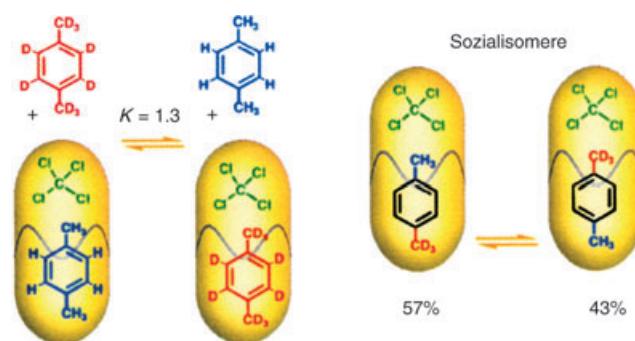
#### 4.3. Tautomerengleichgewichte

Wir verwendeten die zylindrische Kapsel, um Keto-Enol-Tautomerien in einer kontrollierten Umgebung auf der Nanometerebene zu beeinflussen. Die Gleichgewichtskonstanten für verkapselte  $\beta$ -Ketoester wiesen Werte auf, die um eine Größenordnung höher oder auch niedriger waren als die Gleichgewichtskonstanten in freier Lösung. Bei Komplexen mit einem einzelnen großen verkapselten Gast beeinflussen die innere Oberfläche der Kapsel und die Naht aus Wasserstoffbrücken das Gleichgewicht zwischen verkapselten Keto- und Enolformen. Bei Komplexen von kleineren  $\beta$ -Ketoestern können Lösungsmittelmoleküle, die das Gleichgewicht beeinflussen, simultan verkapselt werden. Hierbei reduziert das Lösungsmittel den vorhandenen Raum, was sich auf die Position des Esters in der Kapsel auswirkt.<sup>[42]</sup> Die Vorgänge in der Kapsel sind nicht länger stochastisch, und die Beschreibung der Kapsel als flüssige Phase könnte den Gegebenheiten unangemessen sein.

#### 4.4. Isotopeneffekte

Einer der subtilsten Fälle von Sozialisomerie wurde beim Isotopenaustausch an einem Ende eines verkapselten Moleküls beobachtet. Gleichgewichts-isotopeneffekte sind eine Seltenheit im Bereich der molekularen Erkennung, aber nicht unbedeutend.<sup>[43,44]</sup> Ein Wasserstoff-Deuterium-Austausch an einer C-H-Bindung verleiht Molekülen eine leicht höhere Polarität. So zeigte sich, dass perdeuteriertes *p*-Xylol für die Verkapselung mit  $\text{CCl}_4$  gegenüber gewöhnlichem *p*-Xylol bevorzugt wird. Der Isotopeneffekt betrug etwa 1.3 zugunsten der deuterierten Verbindung.<sup>[45]</sup> Wir konnten in der Folge die Regionen innerhalb der Struktur bestimmen, die auf diese feinen Änderungen reagieren. Der Isotopeneffekt war am stärksten an der Methylgruppe des *p*-Xylols, Isotopenaustausch am aromatischen Ring hatte hingegen nur geringe Auswirkungen. Schließlich untersuchten wir den Fall,

dass eine Methylgruppe deuteriert war und die andere nicht. Wir konnten beobachten, dass die deuterierte Methylgruppe an das Ende der Cavität bindet, weg von dem simultan verkapselten  $\text{CCl}_4$  (Abbildung 7). Die experimentellen Ergebnisse wurden durch Rechnungen untermauert.<sup>[46]</sup>

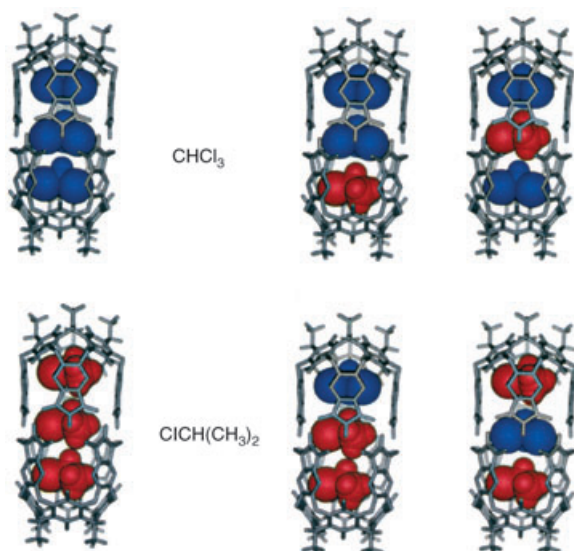


**Abbildung 7.** Gleichgewichts-isotopeneffekt durch simultane Verkapselung. Links: Das deuterierte Xylol wird bevorzugt gegenüber seinem nichtdeuterierten Isotopologen verkapselt. Rechts: Die deuterierte Methylgruppe wechselwirkt stärker mit der Resorcinareinheit am Ende der Kapsel.

#### 4.5. Konstellationsisomerie

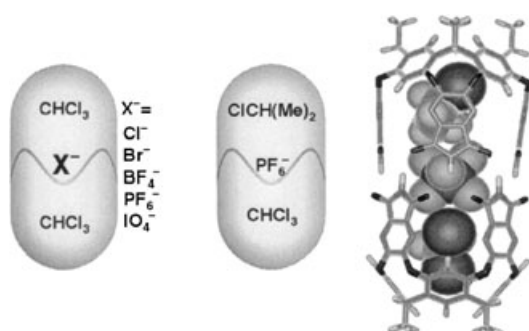
Die zylindrische Kapsel kann jeweils drei Moleküle  $\text{CHCl}_3$ , 1,2-Dichlorethan oder Isopropylchlorid aufnehmen. Das NMR-Spektrum zeigt in diesem Fall zwei Signale im Verhältnis 2:1. Dies entspricht zwei Molekülen an den Enden der Kapsel und einem in der Mitte. Auch hier wechseln die simultan verkapselten Moleküle ihre Position nicht. Jede Kombination der drei Moleküle (jedes  $73\text{--}75 \text{ \AA}^3$ ) füllt die Kapsel optimal aus, indem etwa 52–54 % des Raumes ( $420 \text{ \AA}^3$ ) besetzt werden. Bei der Verkapselung zweier unterschiedlicher Gäste zeigt das NMR-Spektrum bis zu vier weitere Systeme in Form zweier Sätze von Konstellationsisomeren an (Abbildung 8). Die Isomere entsprechen Molekülen, die in unterschiedlichen Anordnungen, d. h. unterschiedlichen *Konstellationen*, in der Kapsel gebunden sind.<sup>[47]</sup> Alle Isomere jeder paarweisen Kombination von Lösungsmitteln konnten identifiziert werden, wobei die Gleichgewichtsverteilung der Isomere von der Konzentration der Gäste in Lösung abhing. Die relative Stabilität der Konstellationsisomere hängt ab von der Polarität der Gastmoleküle und deren Fähigkeit zur Wechselwirkung mit der Kapsel. Alle Kombinationen von zwei Gästen scheinen energetisch günstig zu sein und fügen sich gut in die Kapsel ein. Die unterschiedlichen Anordnungen stehen für unterschiedliche Informationsgehalte, woraus sich eventuell Möglichkeiten für die Datenspeicherung ergeben.

Zwei isomere Konstellationen entsprechen einem binären System, und die Symmetrie der Kapsel schränkt die Zahl der möglichen Zustände auf sechs ein.<sup>[48]</sup> Bei drei unterschiedlichen Gästen ergeben sich 18 mögliche Zustände, einschließlich einem Konstellationstriplett mit drei unterschiedlichen Gastmolekülen. Es ist unwahrscheinlich, dass alle diese 18 Kombinationen durch NMR-Spektroskopie aufgelöst werden



**Abbildung 8.** Konstellationsisomere. Links: Aufnahme von je drei Molekülen Chloroform (oben) oder drei Molekülen Isopropylchlorid (unten) in die Kapseln. Rechts: In Gegenwart beider Lösungsmittel werden isomere Anordnungen in Kapseln beobachtet, die jeweils zwei Moleküle des einen und eines des anderen Lösungsmittels enthalten.

können, und alternative spektroskopische Methoden müssen noch gefunden werden. Ein solches System – auf der Basis verkapselter Anionen und neutraler Moleküle – existiert bereits (Abbildung 9).<sup>[49]</sup> Unerwarteterweise werden Anio-



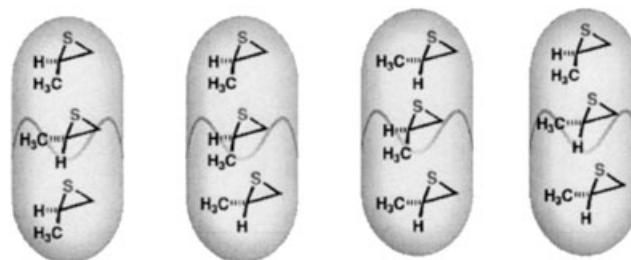
**Abbildung 9.** Verkapselung dreier unterschiedlicher Moleküle. Links: Anionen werden simultan mit dem Lösungsmittel Chloroform verkapselt. Die Anionen besetzen das Zentrum der Kapsel und wechselwirken mit der Naht aus Wasserstoffbrücken. Rechts: Wenn neben Chloroform auch Isopropylchlorid in Lösung vorliegt, entsteht eine Kapsel, in der alle drei Molekülsorten gleichzeitig eingeschlossen sind.

nen, die in Form ihrer Tetrabutylammoniumsalze in CHCl<sub>3</sub> gelöst wurden, in der Kapsel gebunden. Ein Cavität ausreichender Größe kann ein Ionenpaar vollständig umgeben,<sup>[50]</sup> wir wählten jedoch große Kationen, um dies zu vermeiden. Treibende Kraft für die Verkapselung ist offenbar die Wechselwirkung der Ionen mit den polaren Gruppen im Kapselzentrum. Ebenfalls begünstigend sind die nur relativ schwachen Wechselwirkungen der Ionen mit dem Lösungsmittel. Simultan verkapselte PF<sub>6</sub><sup>-</sup>-Ionen können zwischen Chloroform- und Isopropylchloridmolekülen eingeschlossen

werden. Wir waren zudem in der Lage, auch andere Kombinationen von drei unterschiedlichen Gastmolekülen nachzuweisen.<sup>[51]</sup>

#### 4.6. Diastereomere

Es gelang uns, drei kleine chirale Moleküle wie Propylensulfid in der zylindrischen Kapsel unterzubringen. Durch die ungerade Zahl von Molekülen in der Kapsel wird diese unweigerlich chiral, und die Konstellationsisomerie umfasst in diesem Fall Diastereomere (Abbildung 10).<sup>[52]</sup> Die Zuord-



**Abbildung 10.** Diastereomere Konstellationen. Für das kleine chirale Molekül Propylensulfid sind in der zylindrischen Kapsel sechs Anordnungen möglich. Die vier gezeigten Konstellationen enthalten jeweils beide Enantiomere und wurden NMR-spektroskopisch identifiziert. Alle Systeme sind chiral, da sich eine ungerade Zahl an Molekülen in jeder Kapsel befindet.

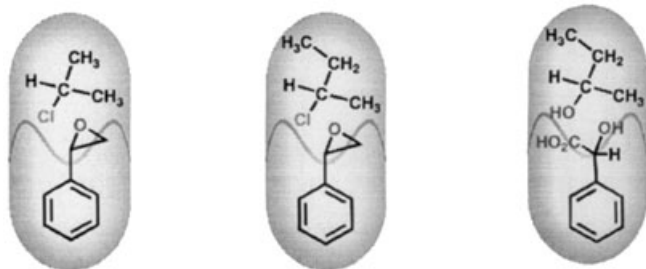
nung erfolgt, indem man ein optisch reines Propylensulfid verwendet und schrittweise racemisches Material zugibt. Bei 60 % *ee* kann dann jedes Isomer zugeordnet werden. Umgekehrt kann die Verkapselung zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen genutzt werden, hierfür kommen aber auch viele andere Methoden infrage.

#### 5. Chirale Räume

Asymmetrische Kapseln können durch Bildung von kovalenten Bindungen<sup>[53]</sup> oder, nach dem Prinzip der Selbstorganisation, von Wasserstoffbrücken<sup>[54]</sup> und Metall-Ligand-Wechselwirkungen<sup>[55,56]</sup> synthetisiert werden. Von wenigen Ausnahmen abgesehen,<sup>[53b]</sup> waren die Enantioselektivitäten solcher Systeme bislang enttäuschend und die Synthesen langwierig und problematisch. Eine alternative Methode ist die Bindung eines chiralen Moleküls in eine achirale Kapsel, da der verbleibende Raum ebenfalls chiral ist! Aber kann dieser Raum zwischen den Enantiomeren eines zweiten Moleküls unterscheiden? Komplexe mit simultan verkapselten chiralen Molekülen in einer achiralen Cavität sind in idealer, vielleicht sogar in einzigartiger Weise dafür geeignet, diese Frage zu klären. In einem zur klassischen Racematspaltung analogen Prozess können diastereomere Einschlusskomplexe gebildet werden. Verglichen mit der Begegnung von Molekülen in Lösung ist anzunehmen, dass die längere Lebensdauer von Molekülen im Inneren von Kapseln und der begrenzte Raum der Kapseln die stereochemischen



Erkennungsprozesse verstärken. Jeder Zusammenstoß eines Moleküls mit einem chiralen Molekül wie Mandelsäure in Lösung erzeugt Asymmetrie, allerdings treten die Begegnungen statistisch auf, und das asymmetrische Zentrum ist selten direkt beteiligt. Die Zusammenstöße werden folglich nur im Mittel wahrgenommen und registriert. Innerhalb der Kapsel zeigen der asymmetrische Kohlenstoff der Mandelsäure und des Partnermoleküls in den freien Raum der Cavität (Abbildung 11). Dieser Effekt eines einzelnen Isomers beeinflusst

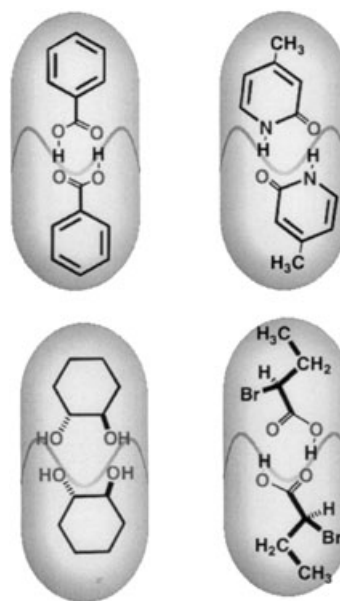


**Abbildung 11.** Ein chiraler Gast in einer achiralen Kapsel erzeugt einen chiralen Hohlraum. Links: Chirales Styroloxid, simultan verkapselt mit Isopropylchlorid. Die beiden Methylgruppen des Isopropylchlorids ergeben zwei unterschiedliche Signale im NMR-Spektrum. Mitte: Bei gemeinsam verkapseltem Styroloxid und 2-Chlorbutan werden im NMR-Spektrum zwei Diastereomere beobachtet. Rechts: Mandelsäure, simultan verkapselt mit 2-Butanol. In diesem Fall begegnen sich die beiden asymmetrischen Zentren im Zentrum der Kapsel, wobei eine Diastereoselektivität von 65 % resultiert.

das simultan verkapselte Molekül für die Lebensdauer von etwa einer Sekunde. Dem sehr schnellen Austausch von Partnern in Lösung steht die festgelegte Bildung von Molekülpaaren mit fixierter Orientierung der beiden simultan verkapselten Moleküle gegenüber. Die Effekte der asymmetrischen Umgebung auf Moleküle wie Isopropylchlorid belegten die Diastereotopie der beiden Methylgruppen. Das bedeutet, die Methylgruppen nehmen die asymmetrische Umgebung wahr, die von den drei unterschiedlichen Gruppen der benachbarten Mandelsäure – Wasserstoff, Hydroxy und Carboxy – erzeugt wird. Das chirale Molekül vermittelt zudem eine magnetische Asymmetrie, die den verbleibenden Raum beeinflusst.<sup>[57]</sup> Die Phenylgruppe befindet sich am Ende der Kapsel, „hinter“ dem asymmetrischen Zentrum und verhält sich wie ein Anker. Die Positionierung ist optimal, aber wir können kaum behaupten, den Prozess zu kontrollieren. Vielmehr besitzt jedes System seine eigene Charakteristik und legt selbst die Grenzen fest, innerhalb derer durch Änderungen von Größe, Form und funktionellen Gruppen operiert werden kann. Mit Molekülen wie racemischem 2-Butanol, das mit Mandelsäure gut wechselwirkt, kann Diastereoselektivität erzeugt werden. Die Diastereoselektivität erreicht im besten Fall 60 bis 70 %, was verglichen mit Werten aus der modernen asymmetrischen Synthese gering erscheint, für ein System, das nur von Wasserstoffbrücken zusammengehalten wird, jedoch recht hoch ist.<sup>[58]</sup>

Auch die simultane Verkapselung identischer oder enantiomerer Moleküle kann zu unerwarteten Ergebnissen führen. Erste Beobachtungen hierzu gehen auf die in Abbil-

dung 12 gezeigten „Komplexe im Komplex“ zurück. Die Benzoessäure- und Pyridondimere werden durch die Kapsel isoliert und so vor Austausch der Partner durch die umgebende Lösung geschützt. Die Verbindung innerhalb der Kapsel wird durch Wasserstoffbrücken aufrechterhalten. Im



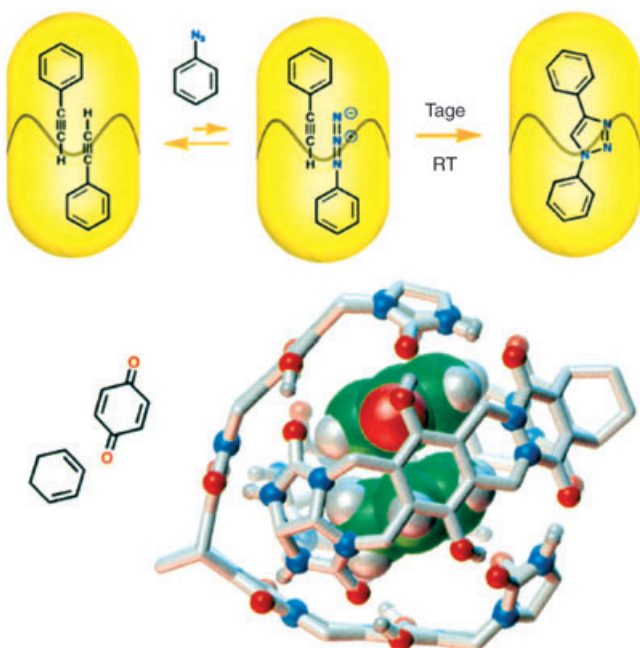
**Abbildung 12.** „Komplex im Komplex“. Oben: Zwei Moleküle Benzoessäure oder Pyridon werden in Form von wasserstoffverbrückten Dimeren verkapselt. Unten: Bei der Verkapselung von *trans*-Cyclohexandiol werden bevorzugt die beiden Enantiomere komplexiert, bei 2-Brom-3-methylbuttersäure hingegen wird der Einschluss zweier identischer Moleküle bevorzugt.

Fall von *trans*-Cyclohexandiol sind Komplexe aus beiden Enantiomeren stabiler als Komplexe identischer Moleküle. Für einen Kristallographen käme dies nicht überraschend, da zentrosymmetrische Anordnungen aus Packungsgründen im festen Zustand bevorzugt sind. Die in Abbildung 12 dargestellten Bromsäuren zeigen hingegen ein gegenteiliges Verhalten, denn hier ist die Kapsel mit zwei identischen Molekülen bevorzugt. Der Grund hierfür ist schwer zu bestimmen, es ist aber sehr wahrscheinlich nicht der sterische Effekt der asymmetrischen Zentren, da diese mehr als 6 Å voneinander entfernt sind und durch die dazwischen befindlichen Carboxyfunktionen abgeschirmt werden. Es scheint nur ein kleiner Unterschied in der Packung der Bromsäure-Diastereomere in der Kapsel zu bestehen. Wir vermuten, dass zusätzlich zu den gut abzuschätzenden sterischen Effekten vielleicht elektronische Effekte eine Rolle bei der chiralen Erkennung spielen.

## 6. Reaktivität

Eine simultane Verkapselung stellt eine Umgebung bereit, in der zwei Moleküle zu einer Reaktion angeregt oder, wenn die Anordnung „falsch“ ist, von einer Reaktion abgehalten werden können. Wir untersuchten die bimolekulare Diels-Alder-Reaktion von verkapseltem *p*-Benzochinon

und Cyclohexadien (Abbildung 13). In millimolaren Konzentrationen in deuteriertem *p*-Xylol beträgt die Halbwertszeit dieser Reaktion etwa ein Jahr. Nach gemeinsamer Verkapselung der Reaktanten konnte bei diesen Konzentrationen das Produkt im Inneren der Kapsel nach nur einem Tag NMR-



**Abbildung 13.** Verkapselte Cycloadditionen. Oben: Phenylazid und Phenylacetylen werden bevorzugt so nebeneinander im Zentrum der Kapsel eingelagert, dass sich ihre funktionellen Gruppen räumlich nahe kommen. Die folgende Cycloaddition ergibt ausschließlich das hier gezeigte Regioisomer. Unten: Simultaner Einschluss von *p*-Benzoquinon und Cyclohexadien, die jeweils in einer Konzentration von ca. 4 m in der halbkugelförmigen Kapsel vorliegen. Der Komplex wurde mit dem Programm AVN berechnet, wobei die beiden eingeschlossenen Reaktanten für eine nachfolgende Diels-Alder-Reaktion vororientiert wurden. Diese wird durch die Verkapselung nahezu 200fach beschleunigt, Inhibierung durch das Produkt verhindert jedoch einen Katalysezyklus.

spektroskopisch nachgewiesen werden.<sup>[59]</sup> Zu Anfang werden lediglich Kapseln mit je zwei Chinonmolekülen detektiert, da aber nach und nach das Produkt entsteht, muss der Reaktionspartner Cyclohexadien in niedrigen Konzentrationen simultan verkapselt sein. Das Diels-Alder-Addukt ist der affinste Gast dieser Kapsel, weshalb ein Katalysezyklus durch Inhibierung durch das Produkt verhindert wird. Trotzdem resultiert eine 200fache Reaktionsbeschleunigung. Ein echtes katalytisches System erhält man mit Thiophendioxid als Dienkomponente: Das Diels-Alder-Addukt mit Chinon wird vom Reaktant Chinon verdrängt, und ein Katalysezyklus entsteht.

Auch die Cycloaddition von Phenylacetylen und Phenylazid ist in NMR-spektroskopischen Konzentrationen sehr langsam und liefert ungefähr gleiche Anteile der beiden regioisomeren Triazole. Der Umsatz bei Raumtemperatur bleibt selbst bei molaren Konzentrationen in Mesitylen sehr gering. In Gegenwart der zylindrischen Kapsel hingegen ist

schon bei millimolaren Konzentrationen der Reaktanten nach drei Tagen Produktbildung nachzuweisen. Darüber hinaus wird eine selektive Bildung des verkapselten 1,4-Isomers beobachtet.

Hinsichtlich der Substrate besteht eine Selektivität sowohl in der Größe als auch in der Form, da weder 1-Naphthylazid noch 4-Biphenylazid eine schnellere Cycloaddition mit Phenylacetylen in Gegenwart der Kapsel zeigen. Naphthylazid wird nicht verkapselt, während Biphenylazid sehr schnell durch zwei Phenylacetylene ausgetauscht wird.

Den NMR-Spektren zufolge ist in Gegenwart von Phenylazid und Phenylacetylen die bevorzugte Spezies *diejenige Kapsel, die je ein Molekül der beiden Reaktanten enthält*.<sup>[60]</sup> Dieses Ergebnis beruht auf der Ähnlichkeit der beiden Gäste und ermöglicht die direkte Beobachtung des reaktionsbereiten Michaelis-Komplexes (Abbildung 13). Die Konzentrationen innerhalb der Kapsel betragen ungefähr je 4 m. So gesehen handelt es sich gar nicht um eine Beschleunigung, denn die Kapsel erhöht nur zeitweilig die Konzentration der Reaktanten, und dies anscheinend in einer Orientierung, die für die Reaktion von Vorteil ist. Eine solche Vororientierung der Reaktanten ist ein charakteristisches Merkmal der enzymatischen Katalyse. Verglichen mit dem Umsatz außerhalb der Kapsel (mit 25 mM Reaktant) wird die Reaktion in der Kapsel etwa 30000fach beschleunigt. Eine Inhibierung durch das Produkt ist der Normalfall bei Reaktionen mit produktähnlichem Übergangszustand, und dieser Fall war keine Ausnahme. Maximale Bindung im Übergangszustand ist eine ideale Voraussetzung; Übergangszustände sind jedoch schwer zu fassen, und Reaktanten und Produkt sind stationär und leichter zugänglich. Ein neueres Beispiel für eine verkapselte unimolekulare Umlagerung mit katalytischem Turn-over<sup>[61]</sup> schafft vielversprechende Perspektiven, aber die Bewältigung dieses Problems bleibt eine generelle Herausforderung.

Es stellt sich die Frage nach den Ursachen für die Beschleunigung von Reaktionen innerhalb von Kapseln. Aus dem Volumen der zylindrischen Kapsel von ca. 400 Å<sup>3</sup> folgt, dass jedes Molekül in diesem Raum in einer Konzentration von 4 m vorliegt. Wir arbeiten bevorzugt mit diesen „echten“ Konzentrationen, d.h. von Molekülen in einem gegebenen Volumen. Wahlweise wird für dieses System aber auch eine der höchsten bekannten effektiven Molaritäten (EM) angegeben.<sup>[62]</sup> Eine andere Betrachtungsweise betrifft die zeitliche Steuerung: Der simultan verkapselte Komplex hat eine Lebensdauer in der Größenordnung einer Sekunde, während in Lösung ein Diffusionskomplex aus zwei Reaktanten weniger als eine Nanosekunde existiert. Eine dritte Überlegung betrifft die Solvation: Die Wände der Kapsel entsprechen zwar den Lösungsmittelmolekülen, die strukturellen Veränderungen der simultan verkapselten Spezies im Laufe der Reaktion (vom Grund- zum Übergangszustand und hin zum Produkt) bewirken aber keine Veränderungen einer Solvathülle. Es findet keine Organisation oder Reorganisation der Wände statt, da deren Anordnung bereits durch die Synthese festgelegt wurde. Wir halten fest, dass diese Kombination von definiertem Volumen, verlängerter Lebensdauer und fixierter Solvathülle die simultanen Verkapselungskomplexe von früheren Einschlussystemen unterscheidet. Bei

Cyclodextrinen, Kronenethern, Cyclophanen und konventionellen makrocyclischen Rezeptoren handelt es sich um offene Strukturen, die dem Lösungsmittel und so einer schnellen Auflösung des Komplexes ausgesetzt sind. Was auch immer die letztendliche Ursache des Effektes ist, das Potenzial simultaner Verkapselungskomplexe zur Beeinflussung von chemischer Reaktivität konnte mit den hier vorgestellten Kapseln aufgezeigt und auf viele andere Verkapselungskomplexe übertragen werden.<sup>[63–65]</sup>

## 7. Fazit

Die aktuelle Forschung zu molekularen Kapseln hat ihren Ursprung in der Entdeckung der Cryptophane durch Collet et al.<sup>[66]</sup> und der Carceranden durch Cram et al.<sup>[67]</sup> Keines der Cryptophane war allerdings groß genug, um mehr als ein Molekül zu umschließen, typische Gäste waren vor allem kleine Moleküle wie Methan oder Atome wie Xenon. Die größeren Carceranden wurden (im Unterschied zu den Kapseln) vollständig verschlossen und fingen jedes Molekül ein, das sich zu dem Zeitpunkt, an dem die letzte kovalente Bindung geknüpft wurde, innerhalb des Wirtes befand. Die Verkapselungskomplexe sind Ableger der Wirt-Gast-Chemie, ein Begriff, der unseres Wissens von Fieser und Fieser zur Beschreibung der Cholsäure-Komplexe eingeführt wurde.<sup>[68]</sup> Sie fallen außerdem in das Gebiet der molekularen Selbstorganisation, und auch die Vorsilbe „Nano“ scheint passend.

*Ich danke dem Skaggs Institute, den National Institutes of Health (GM50174) für finanzielle Unterstützung und Prof. T. Bartfai für seine hilfreichen Anmerkungen. Mein Dank geht auch an die vielen Mitarbeiter, deren Namen in den Literaturhinweisen erscheinen und die aus dieser Forschung viel mehr gemacht haben als nur Arbeit.*

Eingegangen am 6. Dezember 2004  
Übersetzt von Dr. Clemens Haas, La Jolla

- [1] a) D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1041–1052; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009–1020; b) J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91–116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 90–112; c) C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1053–1059; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1021–1027.
- [2] D. J. Cram, H.-J. Choi, J. A. Bryant, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7765–7773.
- [3] A. Collet, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5725–5759.
- [4] N. Chopra, J. C. Sherman, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2109–2111; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1955–1957.
- [5] M. Fujita, K. Umemoto, M. Yoshizawa, N. Fujita, T. Kusukawa, K. Biradha, *Chem. Commun.* **2001**, 509–518.
- [6] S. Hirakawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10239–10240.
- [7] T. Kusukawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13576–13582.
- [8] D. J. Johnson, K. N. Raymond, *Supramol. Chem.* **2001**, *13*, 639–659.
- [9] A. V. Davis, R. M. Yeh, K. N. Raymond, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4793–4796.
- [10] D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 975–982.
- [11] R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1820–1821; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699–1701.
- [12] N. Branda, R. Wyler, J. Rebek, Jr., *Science* **1994**, *263*, 1222–1223.
- [13] R. Meissner, J. Rebek, Jr., J. de Mendoza, *Science* **1995**, *270*, 1485–1488.
- [14] J. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1996**, *382*, 239–241.
- [15] T. Heinz, D. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Nature* **1998**, *394*, 764–766.
- [16] a) A. G. S. Högberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6046–6050; b) A. G. S. Högberg, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4498–4500.
- [17] T. Gerkensmeier, W. Iwanek, C. Agena, R. Fröhlich, S. Kotila, C. Näther, J. Mattay, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2257–2262.
- [18] J. L. Atwood, L. J. Babour, A. Jerga, *Chem. Commun.* **2001**, 2376–2377.
- [19] J. L. Atwood, L. J. Babour, A. Jerga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4837–4841.
- [20] G. W. V. Cave, J. Antesberger, L. J. Barbour, R. M. McKinlay, J. L. Atwood, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5375–5378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5263–5266.
- [21] L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15148–15149.
- [22] L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4365–4368.
- [23] L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11556–11563.
- [24] M. Yamanaka, A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2939–2943.
- [25] A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 7662–7665.
- [26] L. C. Palmer, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2005**, im Druck.
- [27] J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5826–5828.
- [28] J. C. Sherman, C. C. Knobler, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2194–2204.
- [29] A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2001**, 2424–2425.
- [30] T. Heinz, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1206–1209; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1136–1139.
- [31] M. H. K. Ebbing, M.-J. Villa, J.-M. Valpuesta, P. Prados, J. de Mendoza, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4962–4966.
- [32] Siehe z. B.: M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6846–6847.
- [33] A. Shivanyuk, A. Scarso, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2003**, *11*, 1230–1231.
- [34] S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016–1022.
- [35] M. Nishio, Y. Umezawa, M. Hirota, Y. Takeuchi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8665–8701.
- [36] A. Scarso, H. Onagi, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12728–12729.
- [37] M. M. Spence, S. M. Rubin, I. E. Dimitrov, E. J. Ruiz, D. E. Wemmer, A. Pines, S. Q. Yao, F. Tian, P. G. Schultz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 10654–10657.
- [38] P. Timmerman, W. Verboom, F. C. J. M. van Veggel, J. P. M. van Duynhoven, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2437–2440; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2345–2348.
- [39] A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12074–12075.
- [40] A. Scarso, A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13981–13983.
- [41] a) K. Sundararajan, K. Sankaran, K. S. Viswanathan, A. D. Kulkarni, S. R. Gadre, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 1504–1510; b) L. George, E. Sanchez-Garcia, W. Sander, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 6850–6858; c) J. R. Clarkson, E. Baquero, V. A. Shubert, E. M. Myshakin, K. D. Jordan, T. S. Zwier, *Science*, Online veröffentlicht am 3. Februar 2005, 10.1126/science.1106977.
- [42] A. Scarso, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8956–8960.



- [43] D. Wade, *Chem. Biol. Interact.* **1999**, *117*, 191–217.
- [44] M. Turowski, N. Yamakawa, J. Meller, K. Kimata, T. Ikegami, K. Hosoya, N. Tanaka, E. R. Thornton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13836–13849.
- [45] D. Rechavi, A. Scarso, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7738–7739.
- [46] Y.-L. Zhao, K. N. Houk, D. Rechavi, A. Scarso, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11428–11429.
- [47] A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 708–710; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 684–686.
- [48] M. Yamanaka, A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 2669–2672.
- [49] O. Hayashida, A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3573–3576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3423–3426.
- [50] J. L. Atwood, A. Szumna, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10646–10647.
- [51] T. Amaya, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2004**, 1802–1803.
- [52] M. Yamanaka, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2004**, 1690–1691.
- [53] a) J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6993–6996; b) J. Yoon, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11796–11806; c) J. K. Judice, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2790–2791.
- [54] a) J. M. Rivera, T. Martin, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5213–5220; J. Tokunaga, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 66–69; b) R. K. Castellano, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11156–11163; c) R. K. Castellano, B. H. Kim, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12671–12672; d) C. Nuckolls, F. Hof, T. Martin, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10281–10285.
- [55] a) M. Fujita, K. Umemoto, M. Yoshizawa, N. Fujita, T. Kusukawa, K. Biradha, *Chem. Commun.* **2001**, 509–518; b) S. Hirakoa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10239–10240; c) T. Kusukawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13576–13582.
- [56] D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 975–982.
- [57] A. Scarso, A. Shivanyuk, O. Hayashida, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6239–6243.
- [58] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, *389*, 469–472.
- [59] J. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1997**, *385*, 50–52.
- [60] J. Chen, J. Rebek, Jr., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 327–329.
- [61] D. Fiedler, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6916–6919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6748–6751.
- [62] R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 113–122.
- [63] Neuere Beispiele hierzu: L. S. Kaanumalle, C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, V. Ramamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14366–14367; D. H. Leung, D. Fielder, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 981–984; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 963–966; M. Yoshizawa, Y. Takeyama, T. Okano, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3243–3247.
- [64] M. Ziegler, J. L. Brumaghim, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4285–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4119–4121.
- [65] M. Yoshizawa, T. Kusukawa, M. Fujita, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6311–6312.
- [66] a) A. Collet, J.-P. Dutasta, B. Lozach, J. Canceill, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 103–129; b) L. Garel, J.-P. Dutasta, A. Collet, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1048–1050; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1169–1171.
- [67] a) D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575–2576; b) D. J. Cram, J. M. Cram, *Container Molecules and Their Guests*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1994**.
- [68] L. F. Fieser, M. Fieser, *Steroids*, Reinhold, New York, **1959**, S. 58.