

Supramolekulare Chemie in Wasser

Gennady V. Oshovsky, David N. Reinhoudt und Willem Verboom*

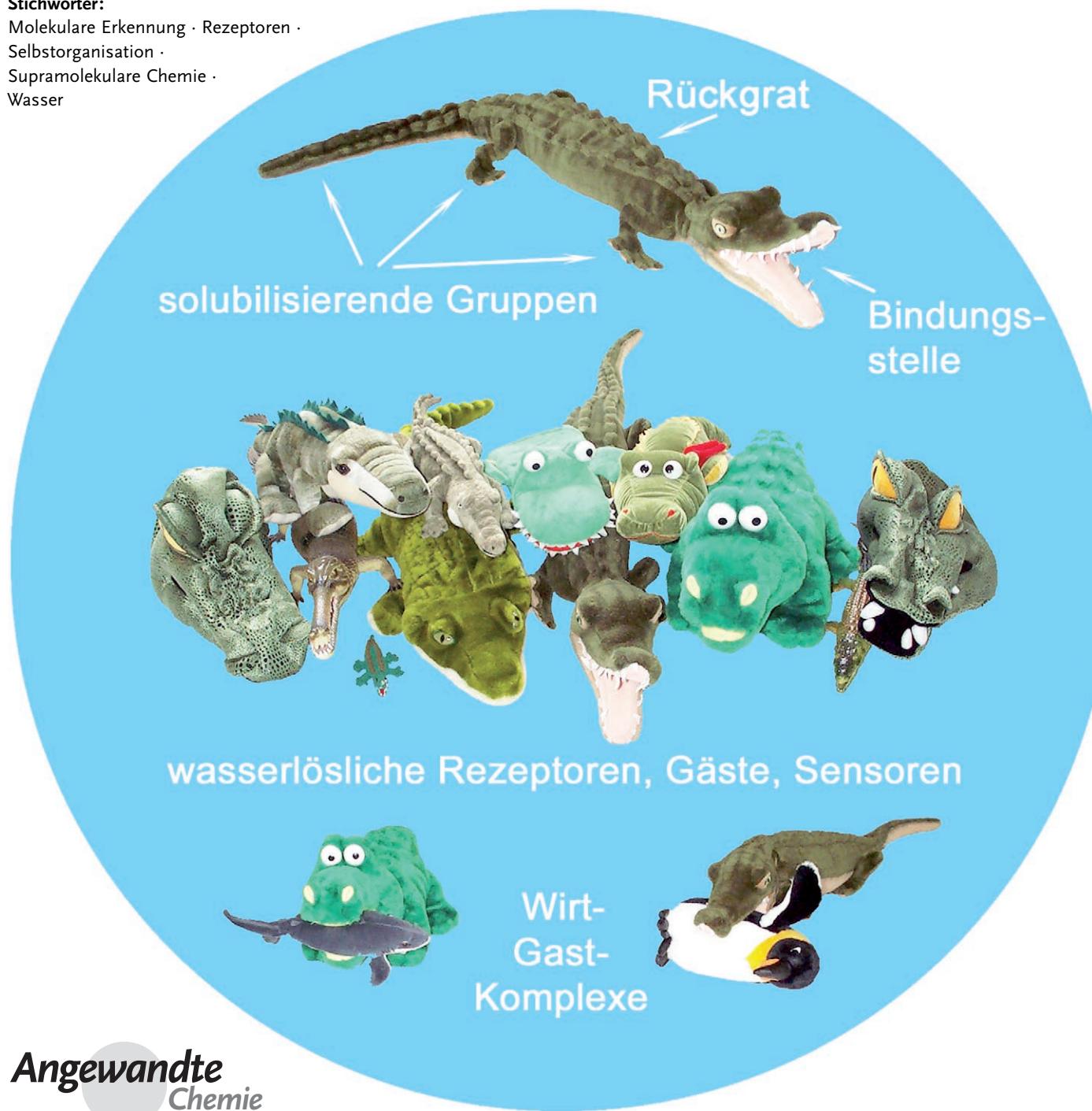
Stichwörter:

Molekulare Erkennung · Rezeptoren ·

Selbstorganisation ·

Supramolekulare Chemie ·

Wasser



Die supramolekulare Chemie in Wasser ist ein ständig wachsendes Forschungsgebiet, da nichtkovalente Wechselwirkungen in wässrigen Medien entscheidend für ein besseres Verständnis und die Kontrolle grundlegender Prozesse in der Natur sind. Dieser Aufsatz bietet einen Überblick über aktuelle Entwicklungen auf den Gebieten der wasserlöslichen synthetischen Rezeptoren, der Selbstorganisation und der molekularen Erkennung in Wasser unter Berücksichtigung von Funktionalitäten, die zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit eingeführt werden, sowie der supramolekularen Wechselwirkungen und der Methoden, die für eine effiziente Gasterkennung und Selbstorganisation in Wasser eingesetzt werden. Zudem beschreibt er die besonderen Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten supramolekularer Einheiten in wässrigen Medien.

1. Einleitung

Wasser ist einzigartig.^[1] Es schafft eine Umgebung, in der Leben entstehen kann, und es vermittelt und steuert viele Vorgänge in der Natur. Wegen seiner vielen außergewöhnlichen Eigenschaften bildet Wasser eine Herausforderung, bietet aber auch Chancen.^[2-5] Wasser wird immer häufiger als Reaktionsmedium gewählt, weil es ein billiges „grünes“ Lösungsmittel ist und seine Verwendung eine minimale ökologische Belastung zur Folge hat. Seine einzigartigen Eigenschaften beschleunigen außerdem Reaktionen und führen zu besseren Selektivitäten.^[6]

Wassermoleküle bilden ein unendliches dynamisches Wasserstoffbrückennetzwerk mit lokalen Clusterstrukturen.^[4] Dieser Prozess liefert die Hauptursache sowohl für die Abweichungen in vielen physikalischen Eigenschaften^[4,5] als auch für den hydrophoben Effekt: Öl- und Wassermoleküle ziehen sich gegenseitig an, jedoch nicht annähernd so stark wie Wassermoleküle untereinander.^[3] Andererseits werden polare Moleküle durch Wasser stark hydratisiert und beteiligen sich am Wasserstoffbrückennetzwerk, was die Eigenschaften der solvatisierten Spezies drastisch beeinflusst. Aus diesen Merkmalen des Wassers ergeben sich zwei vorrangige Fragen für die supramolekulare Chemie in wässrigen Medien: Wie lässt sich eine (hohe) Wasserlöslichkeit erreichen und wie ist die starke Beteiligung von Wasser an nichtkovalenten Prozessen zu vermeiden, zu minimieren oder zu nutzen?

Ein Ziel der supramolekularen Chemie^[7] liegt in der Entwicklung synthetischer Rezeptoren, die eine hohe Affinität und eine hohe Selektivität für die Gastbindung in Wasser aufweisen.^[8-11] Natürliche Rezeptoren wie Enzyme und Antikörper zeigen eine starke und selektive Wirt-Gast-Komplexierung durch mehrfache schwache nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen den funktionellen Gruppen auf den Bindungspartnern.^[10] Diese natürlichen Systeme dienen als Vorbilder für die gezielte Entwicklung synthetischer Rezeptoren, die helfen können, die zur Komplexbildung beitragenden Bindungskräfte aufzuklären.^[8,12] Bisher sind die

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	2419
2. Einfache Rezeptoren mit einer oder mehreren Bindungsstellen	2420
3. Tripodale Rezeptoren	2423
4. Molekulare Pinzetten, Klammern und Windräder	2424
5. Cyclophane	2425
6. Cucurbit[n]urile und ihre Analoga	2430
7. (Hemi-)Carceranden	2432
8. Selbstorganisation und Selbstsortierung in Wasser	2433
9. Zusammenfassung	2440

meisten synthetischen Rezeptoren in organischen Lösungsmitteln untersucht worden, doch in der Natur finden alle Erkennungsvorgänge in wässrigem Medium statt. Der Entwurf künstlicher Rezeptoren, die in Wasser eingesetzt werden können, bildet eine besondere Herausforderung. Erstens muss der Wirt in Wasser löslich sein. Dies schränkt die Art der Bausteine, die zu seiner Herstellung verwendet werden können, empfindlich ein. Zweitens müssen spezielle Wechselwirkungen und Methoden gewählt werden, um die Konkurrenz des Wassers zu überwinden. Große wasserlösliche Rezeptoren können auch mehrere (unterschiedliche) Gäste einlagern, sodass molekulare Wechselwirkungen in einem begrenzten Hohlraum untersucht und chemische Reaktionen zwischen den Gästen in wässrigen Medien durchgeführt werden können. Ein Hohlraum katalysiert und steuert die Synthese und schützt vor Wasser. Durch den eng begrenzten Raum verläuft der Einschluss streng gesteuert und nachfolgende chemische Umwandlungen erfolgen sterisch kontrolliert.^[13]

Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über die Entwicklung der supramolekularen Chemie in Wasser seit dem Jahr 2000. Er ist in drei Hauptteile untergliedert: Rezeptoren, Selbstorganisation und Selbstsortierung in wässrigen Medien. Er beginnt mit ziemlich einfachen Rezeptoren, die eine oder mehrere Bindungsstellen enthalten, sowie einigen dipodalen Rezeptoren. Anschließend werden tripodale Rezeptoren, Pinzetten, Klammern, funktionalisierte Cyclophane, Cucur-

[*] Dr. Dr. G. V. Oshovsky, Prof. Dr. Ir. D. N. Reinhoudt, Dr. W. Verboom
Laboratory of Supramolecular Chemistry and Technology,
MESA⁺ Institute for Nanotechnology, University of Twente
P.O. Box 217, 7500 AE Enschede (Niederlande)
Fax: (+31) 53-489-4645
E-Mail: W.Verboom@utwente.nl

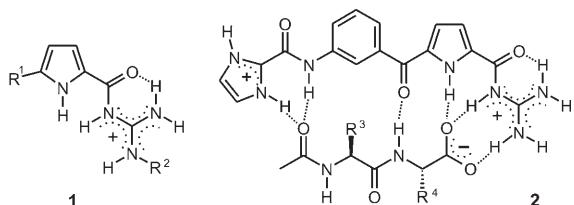
biturile und (Hemi-)Carceranden besprochen. Einige Rezeptorklassen wie die Cyclodextrine,^[14] Kronenether^[15,16] und Azamakrocyclen^[17,18] werden wegen der zahlreichen Publikationen, die diese relativ einfachen wasserlöslichen supramolekularen Systeme behandeln, nicht aufgenommen. Der nächste Abschnitt befasst sich mit Selbstorganisation in Wasser, beispielsweise mit Kapseln, Helicaten, metall-organischen Makrocyclen und Käfigen. Beispiele für soziales oder „narzistisches“ Selbstsortieren in wässrigen Medien werden im letzten Teil beschrieben. In allen Teilen dieses Beitrags werden die molekulare Erkennung, Reaktionen, Eigenschaften und Anwendungen der supramolekularen Einheiten in wässrigen Medien umrissen.

Unseres Wissens ist dies die erste Übersicht, die unterschiedliche Arten von Rezeptoren, Selbstorganisation und Erkennung verschiedenartiger Gäste in Wasser vergleicht. Frühere Entwicklungen auf diesem Gebiet sind in spezialisierteren Veröffentlichungen, wie einer hervorragenden Übersicht zur Anionenerkennung in wässrigen Medien von Kubik et al.,^[11] sowie in Büchern^[8,10,19] und Übersichten^[12,20,21] zur Erkennung und Selbstorganisation zusammengefasst, worin einige Besonderheiten supramolekularer Prozesse in Wasser dargelegt werden.

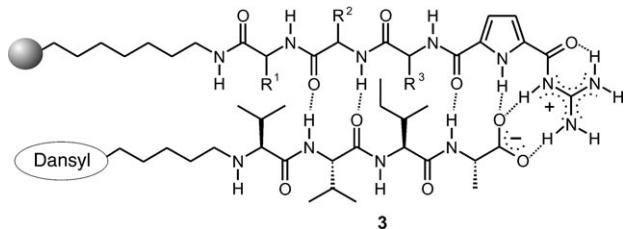
2. Einfache Rezeptoren mit einer oder mehreren Bindungsstellen

2.1. Guanidinocarbonylpyrrole, -pyridine und -pyrazole

Schmuck et al. haben vor kurzem die Guanidinocarbonylpyrrole **1** beschrieben.^[22,23] Mehrere Wasserstoffbrücken ermöglichen zusammen mit elektrostatischen Wechselwirkungen eine effektive Bindung von Aminosäuren und Peptiden in wässriger Lösung.



Zusätzliche NH- oder geladene Substituenten am Pyrrol- oder der Guanidiniumteil von **1** erhöhen signifikant die Affinität gegenüber Carboxylaten. Die Verbindung **1** ($R^1 = R^2 = H$) bindet Ac-L-Ala-O⁻ lediglich mit $K_a = 130\text{ M}^{-1}$ (in Wasser/DMSO 2:3).^[24] Das Anbringen eines Peptids an die Guanidiniumeinheit führt zum Rezeptor **1** ($R^1 = H$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-Val}$), der in wässriger Pufferlösung Carboxylate oder Aminosäuren mit $K_a \geq 10^3\text{ M}^{-1}$ stark bindet.^[25] Funktionalisieren der Pyrroleinheit liefert **1** ($R^1 = \text{C}(\text{O})\text{NHEt}$, $R^2 = H$), das Acetat mit $K_a \approx 3 \times 10^3\text{ M}^{-1}$ und N-acetylierte Aminosäuren mit $K_a = 360\text{--}1700\text{ M}^{-1}$ (in Wasser/DMSO 2:3) komplexiert.^[24] Zusätzliche ionische Wechselwirkungen, die durch die Imidazoliumeinheit im de novo entworfenen Rezeptor **2** eingeführt wurden, ermöglichen die effiziente Bindung von Dipeptiden in Wasser^[26] mit Bindungskonstanten bis $5.43 \times 10^4\text{ M}^{-1}$, was fast dem 10fachen der Bindungsaffinität für einfache Aminosäuren entspricht. Bei der Suche nach dem besten Bindungsmotiv für das Peptid Ac-Val-Val-Ile-Ala-O⁻^[27] in Wasser wurde eine kombinatorische Bibliothek aus 512 strukturell verwandten Tripeptid-funktionalisierten Rezeptoren **3**, die an Kugelchen gebunden waren, hinsichtlich ihrer Bindungseigenschaften gegenüber einem fluorophor-markierten Derivat des Tetrapeptids untersucht.^[28] Die Bindungskonstanten variierten von 20 M^{-1} (in H_2O , pH 6.1, 10 μM Bis-Tris-Puffer) für die schlechteste Tripeptid-Ankersequenz bis 4200 M^{-1} für die beste.



Die Rezeptoren **4**, die analog zu **1** sind und eine Pyridinanstelle einer Pyrroleinheit enthalten, binden Dipeptide in wässriger Lösung viel weniger effizient ($K_a = 30\text{--}460\text{ M}^{-1}$ in Wasser/[D₆]DMSO 2:3).^[23]

Zwei Aminopyrazolgruppen ergeben in Kombination mit Di- oder Tripeptiden wasserlösliche Amyloid- β -Peptid-spe-

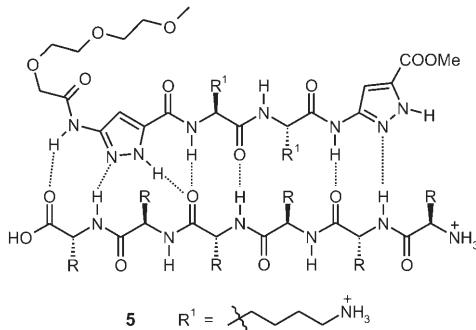
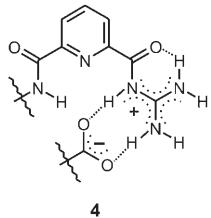


Gennady V. Oshovsky wurde 1974 in Kiew, Ukraine, geboren. 1996 erhielt er sein Diplom an der Taras Shevchenko Universität in Kiew. Er erwarb zwei Doktortitel: in supramolekularer Chemie (2006) an der Universität Twente, Niederlande, bei Prof. Dr. Ir. David N. Reinhoudt und Dr. Willem Verboom und in heteroatomorganischer Chemie (1999) am Institut für organische Chemie der Nationalen Akademie der Wissenschaften der Ukraine bei Prof. Dr. Alexander M. Pinchuk. 2006 war er als Postdoktorand in der Arbeitsgruppe von Dr. Jean-Pierre Majoral am LCC-CNRS in Toulouse.



David N. Reinhoudt studierte Chemie an der Technischen Universität Delft (Promotion 1969 unter Anleitung von Professor H. C. Beijerman). Nach einer Tätigkeit bei Shell wurde er 1975 zunächst Extraordinarius, 1978 dann ordentlicher Professor an der Universität Twente. Seine Forschung umfasst die Nanotechnologie, molekulare Erkennung und nichtkovalente kombinatorische Synthese sowie Anwendungen der supramolekularen Chemie. Er ist wissenschaftlicher Direktor des MESA⁺ Research Institute, und seit 2002 steht er an der Spitze von NanoNed, dem holländischen Nanotechnologie-Netzwerk.

zifische Liganden.^[29,30] Zum Beispiel bindet der Rezeptor **5** die KLVFF-Peptidsequenz in der Zentralregion des Amyloid- β -Peptids, die für die pathogene Aggregation des Alzheimer-Peptids ($K_a = 1700 \text{ M}^{-1}$ in Wasser) verantwortlich ist.^[29]



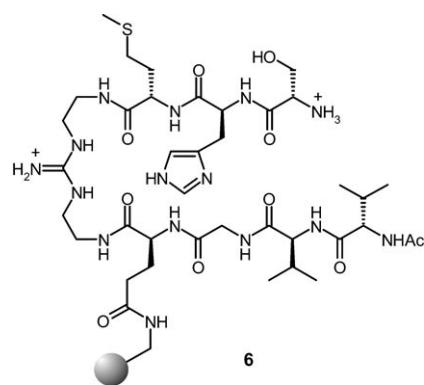
Kilburn et al. entwickelten eine Methode zur Herstellung von Bibliotheken symmetrischer^[31] und unsymmetrischer^[32] N,N'-Dipeptid-substituierter Guanidiniumrezeptoren an Trägerkugelchen und überprüften diese mit farbstoffmarkierten Peptiden in wässrigen Medien. Ihre Vorgehensweise lieferte mehrere stereoselektive Rezeptoren für Peptide in Wasser. Zum Beispiel bevorzugt der harzgebundene Rezeptor **6** in wässriger Pufferlösung *N*-Ac-Lys-D-Ala-D-Ala ($K_a \approx 1350 \text{ M}^{-1}$) gegenüber *N*-Ac-Lys-L-Ala-L-Ala ($K_a \approx 250 \text{ M}^{-1}$).

2.2. Boronsäure-Rezeptoren

Aromatische Boronsäuren wechselwirken in wässrigen Medien stark mit difunktionellen Substraten wie α -Hydroxysäuren und vicinalen Diolen, sowie mit Zuckern.^[33,34] Die

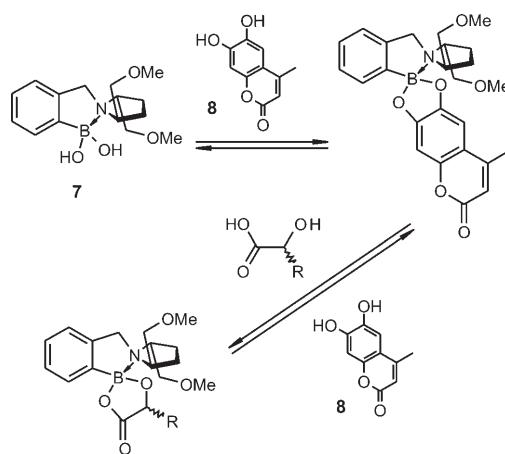


Willem Verboom studierte Chemie an der Universität Utrecht, wo 1980 er bei Prof. Dr. H. J. T. Bos promovierte. Anschließend trat er in die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ir. D. N. Reinhoudt an der Universität Twente ein, wo er nun Professor für organische Chemie ist. Seine Forschungsthemen umfassen die Funktionalisierung und Anwendung molekularer Bausteine, insbesondere Calixarene und Cavitanden, für spezifische Rezeptoren und größere nichtkovalente Anordnungen. Seit 2001 betreut er die Design-und-Synthese-Gruppe der chemischen Sektion der Netherlands Organization for Scientific Research.



erste Studie zur Saccharidkomplexierung durch Boronsäuren in Wasser erschien schon vor mehr als einem halben Jahrhundert,^[35] diese Funktionalität ist aber immer noch aktuell für das Design empfindlicher und selektiver Rezeptoren.^[36,37] Der pK_s -Wert der Boronsäure, der pH-Wert des wässrigen Mediums und der Einfluss von Substituenten (besonders Aminen, die Komplexe mit Boronsäuren bilden) wurden untersucht, um den Komplexierungsmechanismus zu verstehen und eine mögliche Verwendung in Sensoren abzuwägen.^[37,38] Etliche Fluoreszenssensoren für Saccharide enthalten einen Boronsäuresubstituenten.^[33] Wegen der hohen Empfindlichkeit der Fluoreszenz können Erkennungs- und Messversuche gewöhnlich bei niedrigen Konzentrationen durchgeführt werden. Für Experimente mit derartigen Rezeptoren in Wasser oder einem Gemisch aus organischem Lösungsmittel und Wasser ist es nicht notwendig, die Wasserlöslichkeit durch Anbringen solubilisierender Gruppen zu erhöhen.

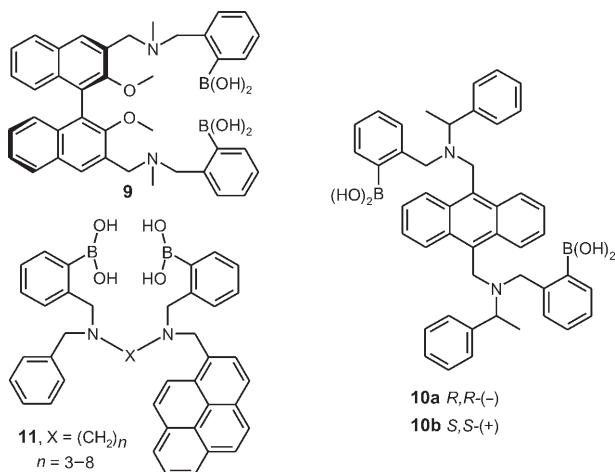
Ansllyn et al. untersuchten enantioselektive Assoziationsvorgänge zwischen den Boronsäurerezeptoren **7** und difunktionellen Substraten wie *R*-Hydroxycarboxylaten und vicinalen Diolen, um enantioselektive kolorimetrische Assays und Fluoreszenzindikator-Verdrängungssassays zu entwickeln (Schema 1).^[39,40] Die Verwendung verschiedenartiger Rezeptor-Indikator-Paare (mit K_a -Werten zwischen $9.4 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$



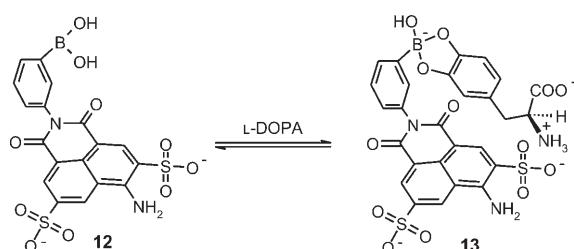
Schema 1. Enantioselektive Verdrängungssassays für den Fluoreszenzindikator 4-Methylesculetin.

und $5.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ (zum Beispiel: $K_a \approx 3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ für **7-8**) in 75% methanolischer wässriger Lösung mit 10 mM HEPES-Puffer bei pH 7.4) ergab einen breiten dynamischen Bereich, in dem diese Assays zur Analyse chiraler α -Hydroxsäure- und Diolproben geeignet sind. Die ermittelten Enantioselektivitäten stimmten gut mit Vergleichswerten überein.^[39]

James et al. beschrieben die fluoreszierenden^[41,42] oder elektrochemischen^[43] dipodalen Diboronsäure-Sensoren **9–11**, die in wässrigen Medien auf Saccharide und Zuckersäuren ansprechen. Der chirale Fluoreszenssensor **10** reagiert hoch empfindlich, chemoselektiv und enantioselektiv auf D- oder L-Weinsäure (K_a bis $8.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$), D-Glucarsäure (K_a bis $5.4 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) und D-Gluconsäure (K_a bis $5.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) in 52.1% Methanol in Wasser (pH 5.6; 50 mM NaCl-Ionenpuffer).^[41]



Durch die Kombination einer Boronsäure mit Sulfoniumgruppen in einem Rezeptor wurde eine gute Bindung von L-Dopa in wässriger Lösung erreicht ($K_a = 1.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, 0.1 M MOPS-Puffer, pH 7.2; Schema 2).^[44]



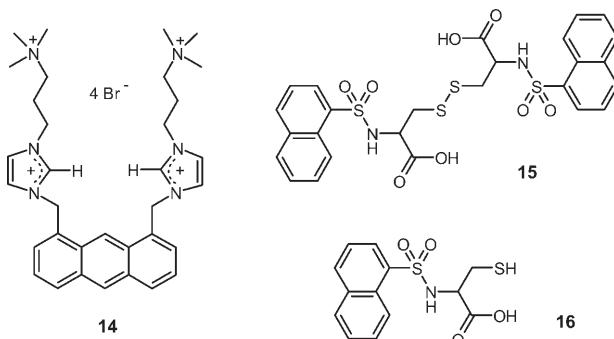
Schema 2. L-Dopa-Bindung.

2.3. Einfache dipodale Rezeptoren

Wasserlösliche dipodale Rezeptoren sind aus zwei geladenen,^[45,46] aciden^[47] oder metall-organischen Gruppen^[48–50] entweder durch direkte Verknüpfung oder durch Anbringen an ein (fluoreszierendes) Gerüst hergestellt worden. Trotz der Konkurrenz durch Wasser zeigen sie gute Erkennungseigenschaften, was auf die multivalente Wechselwirkungen,^[51] die

von zwei günstig lokalisierten Bindungsstellen ausgehen, zurückzuführen ist.

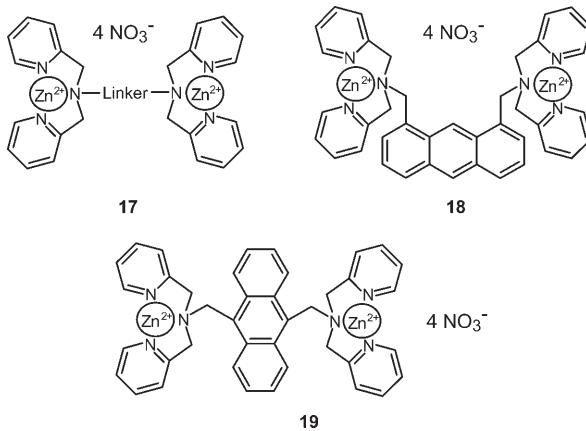
Rezeptoren mit Imidazoliumgruppen eignen sich zur Erkennung von Anionen in wässrigem Medien.^[45,46] So bindet das wasserlösliche Imidazoliumanthracenderivat **14** GTP selektiv gegenüber ATP, ADP, AMP, Pyrophosphat, H_2PO_4^- , F^- und Cl^- . Die Selektivität für GTP ($K_a = 8.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ in wässriger Lösung mit 10 mM HEPES-Puffer, pH 7.4) ist etwa sechsmal höher als für ATP und über 100-mal höher als für ADP, AMP, Pyrophosphat, H_2PO_4^- , F^- und Cl^- .^[46]



Ein Ansatz mit einer dynamischen kombinatorischen Bibliothek führte zu dipodalen Rezeptoren für eine effiziente multivalente Bindung des Proteins CaM (Calcium-Transducer Calmodulin). CaM bindet an zahlreiche Enzyme und reguliert dadurch ein breites Spektrum an physiologischen Prozessen.^[47] Aus fünf symmetrischen Disulfiden wurde bei pH 7.5 in wässriger Medien eine Bibliothek von fünfzehn Komponenten aufgebaut. Nach Zugabe von CaM wurde bei **15** die deutlichste Verstärkung beobachtet. In einer wässrigen Pufferlösung bindet dieser zweizähnige Ligand CaM ($K_d \approx 10 \mu\text{M}$, CaM/**15** 1:1) wirksamer als das monofunktionelle Thiol **16** ($K_d \approx 814 \mu\text{M}$, CaM/**16** 1:2).^[47]

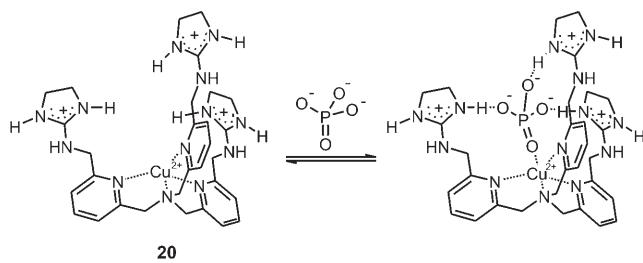
Die kleinen dipodalen Rezeptoren **17** mit Dipyridylamin-Zink(II)-Bindungsstellen komplexieren in neutraler wässriger Lösung viele phosphorhaltige anionische Spezies stark über Metall-Ligand-Wechselwirkungen.^[48–50] Die Variation des Linkers, und damit des Abstands zwischen den Bindungsstellen in **17**, lieferte einen sehr wirksamen Rezeptor für ein bisphosphoryliertes Peptid, der wegen seiner sehr hohen Bindungsaffinität zum Phosphoprotein (K_a bis $8.1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) Phosphoprotein-Protein-Wechselwirkungen unterbrechen kann.^[49] Der Rezeptor **18** weist eine sehr hohe Bindungsaffinität gegenüber Phosphaten auf: Er bindet Adenosintriphosphat und Adenosinmonophosphat mit $K_a > 10^7 \text{ M}^{-1}$ in wässriger Pufferlösung (50 mM HEPES, 50 mM NaCl, pH 7.2),^[50] und er zeigt eine sehr hohe Selektivität für Monoalkylphosphate ($K_a \approx 1–3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ in 10 mM HEPES, pH 7.2)^[50] gegenüber Dialkylphosphaten (unmessbar klein),^[48,50] weil im ersten Fall die Möglichkeit einer multivalenten Bindung besteht. Die Rezeptoren **18** und **19** haben eine hohe Affinität zu O-phosphoryliertem Tyrosin ($K_a \approx 3.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ bzw. $6.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) und erkennen Peptide, die eine phosphorylierte Tyrosineinheit tragen, mit K_a -Werten bis $8.9 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (in wässriger HEPES-Pufferlösung, pH 7.2).^[50]

Der Rezeptor **19** mit Anthracengerüst bindet bevorzugt Glycosylpyrophosphatmonoester in Gegenwart des entsprechenden Diesters ($K_a \approx 3.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ und $4.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ für Mono- bzw. Diester) und ermöglicht damit, die Glycosyltransferaseaktivität in neutralem wässrigen Medium in Echtzeit zu verfolgen.^[48]



3. Tripodale Rezeptoren

Die tripodalen wasserlöslichen Rezeptoren **20–22** sind durch Funktionalisieren von trisubstituierten Amin- oder 1,3,5-Triethylbenzolgerüsten oder ihren Metallkomplexe mit Amin-, Pyridin-, Ammonium- und Guanidiniumgruppen synthetisiert worden. Anslyn et al. entwickelten Rezeptoren mit außerordentlicher Form-, Größen- und Ladungskomplementarität zu Phosphat (Schema 3) und Arsenat, die diese

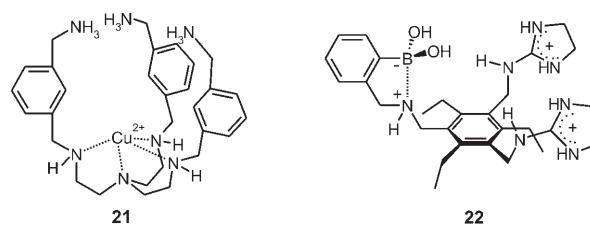


Schema 3. Bindung von Phosphat an den Rezeptor **20**.

Anionen in neutralem Wasser selektiv binden (K_a -Werte für **20** mit HPO_4^{2-} $1.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, mit HAsO_4^{2-} $1.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$; mit anderen Anionen $< 100 \text{ M}^{-1}$).^[52,53] Der Rezeptor **20** fand Anwendung in einem Indikatorverdrängungsassay zur Bestimmung der Phosphatkonzentrationen in Pferdeserum und menschlichem Speichel bei biologischem pH-Wert.^[53]

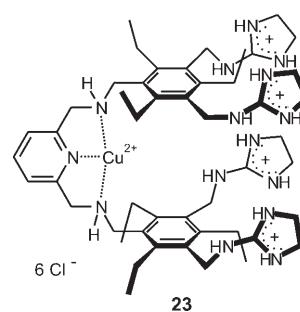
Rezeptoren wie **20–22** mit drei Bindungsstellen erkennen und unterscheiden hoch funktionalisierte Gäste effizient. So bindet der Rezeptor **21** Propan-1,2,3-tricarboxylat und 1,2,3,4-Butantetracarboxylat in wässriger Lösung (HEPES-Puffer, pH 7.4) mit $K_a \approx 1.8 \times 10^4$ – $2.2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ um 1–3 Größenordnungen besser als Glutarat und Acetat ($K_a \approx 3 \times 10^2$ – $2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$).^[54] Eine Reihe modifizierter Triethylbenzolrezeptoren mit Guanidinium- und/oder Boronsäuresubstitu-

enten wurde untersucht (**22** enthält z. B. zwei 2-Aminoimidazolium-Substituenten und eine intramolekular mit einem Stickstoffatom komplexierte Boronsäurefunktion).^[55-58] Diese Rezeptoren komplexieren effizient Citrat, Tartrat und Malat (im Fall des Rezeptors **21** mit $K_a = 2.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$, $5.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ bzw. $4.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ in 75 % Methanol in Wasser, 5–10 mM HEPES, pH 7.4).^[56] Ist mindestens ein Boronsäure-substituent vorhanden, dann werden Saccharide (Glucose, Fructose) und aromatische Polyole (Gallat, 3,4-Dihydroxybenzoat, Catechin usw.) mit $K_a \approx 1.4 \times 10^2$ – $2.0 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ gebunden (in Methanol/Wasser (3:1), 5–10 mM HEPES, pH 7.4).^[56] Diese Rezeptoren ermöglichen auch die Unterscheidung zwischen den strukturell verwandten Spezies Tartrat und Malat in Methanol/Wasser.^[57] Studien in wässriger Pufferlösung wiesen auf eine entropisch bedingte Aggregation von Citrat mit dem Trisimidazolium-Analogon von **22** hin, die nach Verdünnung beobachtet wurde.^[58]

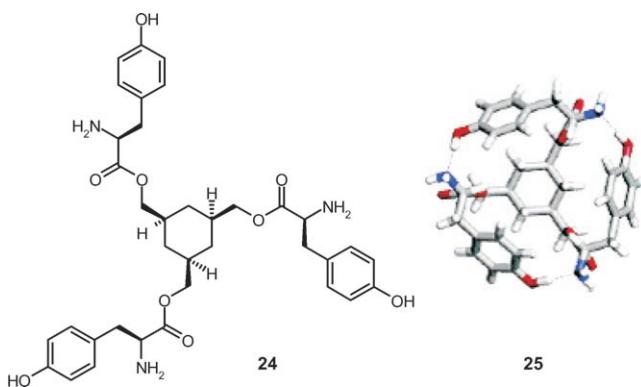


Das Anbringen dreier Pyrrologuanidinium-einheiten an das Triethylbenzolgerüst lieferte einen leistungsfähigen Rezeptor für Tricarboxylate in Wasser: Benzol-1,3,5-tricarboxylat (Trimesat) wird mit $K_a = 3.4 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (pH 6.3) gebunden, Citrat mit K_a -Werten bis $2.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ in Wasser und $8.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ in Bis-Tris-Pufferlösung sowie das Tricarboxylat der Kemp-Säure mit $K_a \approx 5.1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ (Bis-Tris-Pufferlösung).^[59]

Der Rezeptor **23**, der durch die Verknüpfung zweier Guanidinium-funktionalisierter Triethylbenzolgerüste über ein Kupfer-Pyridin-Bindungszentrum erhalten wurde, bindet selektiv 2,3-Diphosphoglycerat ($K_a = 8 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ in Wasser/Methanol (1:1) bei pH 4, 25°C). Analoga wie Phosphoenol-pyruvat, 2-Phosphoglycerat und 3-Phosphoglycerat werden unter den gleichen Bedingungen um über eine Größenordnung schwächer gebunden ($K_a = 4.7 \times 10^6$ – $1.3 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$), andersartige Anionen wie β -Glycerophosphat ($K_a = 6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) oder Acetat ($K_a = 7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$) sogar um 4–5 Größenordnungen.^[60]



Ein Amin-Phenol-Bindungsmuster, das nur in einem engen pH-Bereich in Wasser vorliegt, wurde zur Herstellung eines pH-schaltbaren Rezeptors genutzt.^[61] Bei $9.2 < \text{pH} < 10.5$ bevorzugt der tripodale Rezeptor **24** mit Cyclohexangerüst die schalenförmige Struktur **25**, nimmt aber bei anderen pH-Werten eine offene Konformation ein. In der schalenförmigen Struktur werden in Wasser kleine Kationen und Anionen eingelagert (Bindung von Cl^- , Br^- , Zn^{2+} und Cd^{2+} bei pH 9.5 mit $K_a \approx 4.9 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$, $6.8 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$, $1.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ bzw. $1.9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$). Da der Platz im selbstorganisierten Hohlraum von **25** begrenzt ist, können größere Ionen wie Sulfat oder Nitrat nicht komplexiert werden.^[61]

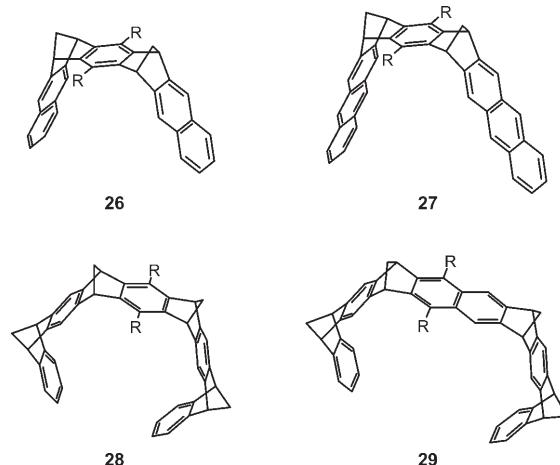


4. Molekulare Pinzetten, Klammer und Windräder

Als Pinzetten und Klammer werden zweiarmige acyclische Rezeptoren mit flexiblen Hohlräumen bezeichnet, die Gäste umschlingen bzw. diese zwischen zwei starren Molekülebenen festhalten können. Die molekularen Klammern^[62–65] **26** und **27** und die Pinzetten^[62, 66] **28** und **29** mit Methylphosphonat- ($\text{R} = \text{OPMeO}_2^-$, mit Li^+ oder Bu_4N^+ als Gegenionen)^[62–66] oder Phosphatsubstituenten ($\text{R} = \text{OPO}_3^{2-}$ als Li^+ -Salz)^[64] an einem zentralen Arenring sind sehr gut wasserlöslich. Die Klammer **26** komplexiert in Wasser eine Reihe organischer Kationen wie Alkyl(oder Aryl)pyridinium,^[63, 65] -pyrazinium,^[63, 65] -imidazolium,^[65] -thiazolium,^[64] -sulfonium^[64] und Tetrabutylammonium.^[65] Zu den wichtigsten Gästen gehören das Enzymcofaktormodell *N*-Methylnicotinamidiodid^[65] oder Enzymcofaktoren wie Nicotinamidadeninindinucleotid (NAD^+)^[65] und Thiamindiphosphat (TPP),^[64] die durch **26** ($\text{R} = \text{NBu}_4^+$) mit $K_a = 8.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, $9.1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ bzw. $1.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ in D_2O fest gebunden werden.^[64, 65] Die Komplexbildung wird durch die Einlagerung des Gastes zwischen die Naphthalinebenen (deren Abstand 10 Å beträgt) unter Beteiligung hydrophober, Kation- π ,^[67] $\text{CH-}\pi$ - und $\pi\text{-}\pi$ -Wechselwirkungen zwischen den Gästen (zumeist flachen elektronenarmen Arenen) und den Naphthalinebenen angetrieben. Ionenpaar-Wechselwirkungen zwischen einer Phosphonat(oder Phosphat)-Gruppe des Wirts **26** und einem Teil des Gastes, der über positiv geladene quartäre Ammonium- oder Sulfoniumgruppen Wasserstoffbrücken bilden kann, fördern die Komplexbildung zusätzlich. Solche Ionenpaar-Wechselwirkungen sind in Wasser ge-

wöhnlich sehr schwach, spielen aber bei multivalenten Wirt-Gast-Wechselwirkungen in wässrigen Medien eine wichtige Rolle.

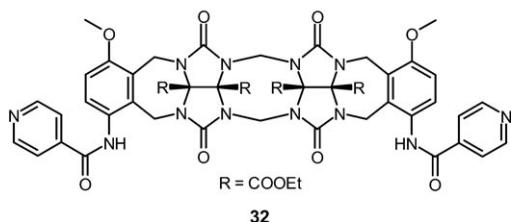
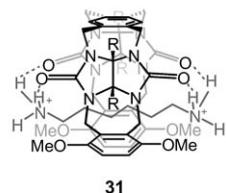
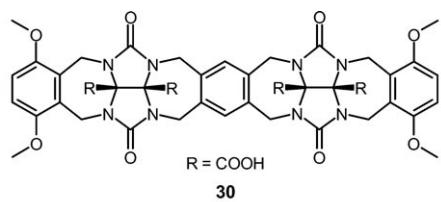
Die molekulare Pinzette **28** ($\text{R} = \text{OPMeO}_2\text{Li}$) ist ein hervorragender Lysin- und Arginin-Rezeptor, der nicht nur einfach geschützte Peptide in Wasser selektiv erkennt (die K_a -Werte für AcLysOMe und TsArgOEt in D_2O betragen $2.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ bzw. $7.8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$), sondern der auch Lysin- oder Argininreste in einem Peptidgerüst binden kann (KKLVFF, der lysinhaltige selbstkomplementäre Zentralteil des Alzheimer-Peptids, wird in 25 mM NaH_2PO_4 -Puffer in $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$ (1:1) mit $K_a = 3.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ gebunden).^[66]



Die molekulare Klammer **27** und die Pinzette **29** ($\text{R} = \text{OPMeO}_2\text{Li}$) bilden in Wasser äußerst stabile Dimere (K_a -Werte in D_2O bei 25°C : $2.28 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ ($\Delta G = -36.4 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta H = -87.4 \text{ kJ mol}^{-1}$, $T\Delta S = -51.0 \text{ kJ mol}^{-1}$) bzw. $1.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ($\Delta G = -29.7 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta H = -57.7 \text{ kJ mol}^{-1}$, $T\Delta S = -28.0 \text{ kJ mol}^{-1}$)).^[62] Bei beiden Verbindungen verläuft die Dimerisierung stark enthalpiegetrieben ($\Delta H \ll 0$) und geht mit einem Entropieverlust ($T\Delta S < 0$) einher; sie bildet somit ein schönes Beispiel für einen nichtklassischen hydrophoben Effekt,^[68] bei dem ein Enthalpiegewinn zu hydrophoben Wechselwirkungen führt.^[62]

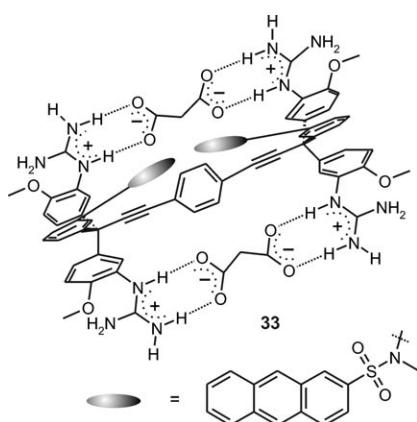
Die Bis(glycoluril)-Pinzette **30** ist sehr gut wasserlöslich und bindet Dimethylviologen ($K_a = 2.06 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$) und eine Reihe von Mono- und Diaminen wie $\text{Me}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ ($n = 2–5$) bzw. $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ ($m = 4–8$) mit K_a -Werten bis $1.52 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ in D_2O mit 5 mM Natriumphosphat-Puffer.^[69] Die Komplexbildung der Alkandiamine hängt von der Kettenlänge ab und bezieht hydrophobe Wechselwirkungen zwischen dem zentralen Polymethylenteil des Gastes und dem Pinzettinneren sowie Wasserstoffbrücken und Ion-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den Harnstoffsauerstoffatomen und den Ammoniumenden des Gastes mit ein (zum Beispiel in **31**).^[69] Die Ion-Dipol-Wechselwirkung wird durch den Phosphatpuffer stark beeinflusst, dessen Metallkationen in wässrigen Medien mit den Gästen um die Bindung an die Sauerstoffatome konkurrieren.^[69]

Die Cucurbituril-Pinzette **32** dimerisiert in vielen Lösungsmitteln isostrukturell,^[70] unter Beibehaltung des gleichen Assoziationsmotivs, sowohl in unpolaren aprotischen



Medien wie Chloroform als auch in konkurrierenden, polaren protischen Lösungsmitteln wie Methanol und Wasser (Dimerisierung von **32** in D_2O : $K_a = 3.6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$). Dieses Verhalten ist auf kompensierende kooperative Wasserstoffbrücken und π - π -Wechselwirkungen zurückzuführen. In unpolaren Medien liefern Wasserstoffbrücken die Haupttriebkraft für die Dimerisierung, während in Wasser π - π -Wechselwirkungen vorherrschen.^[70]

Der kooperative windradförmige Chemosensor **33** enthält vier Guanidinium-Erkennungselemente, die zwei Dicarboxylate unterschiedlicher Größe kooperativ binden.^[71] Der kooperative Effekt trägt zu den günstigen Bindungskonstanten für Dicarboxylate in Wasser bei und sorgt für eine hohe Selektivität gegenüber den Monocarboxylaten. Daher können Dicarboxylate in Gegenwart eines 1000fachen Überschusses an Monocarboxylaten wie Acetat bestimmt werden (Bindung von Phthalat: Hill-Koeffizient 2.0, $K_a = 1.2 \times 10^9 \text{ M}^{-2}$ in Wasser mit 10 mM Natriumacetat).



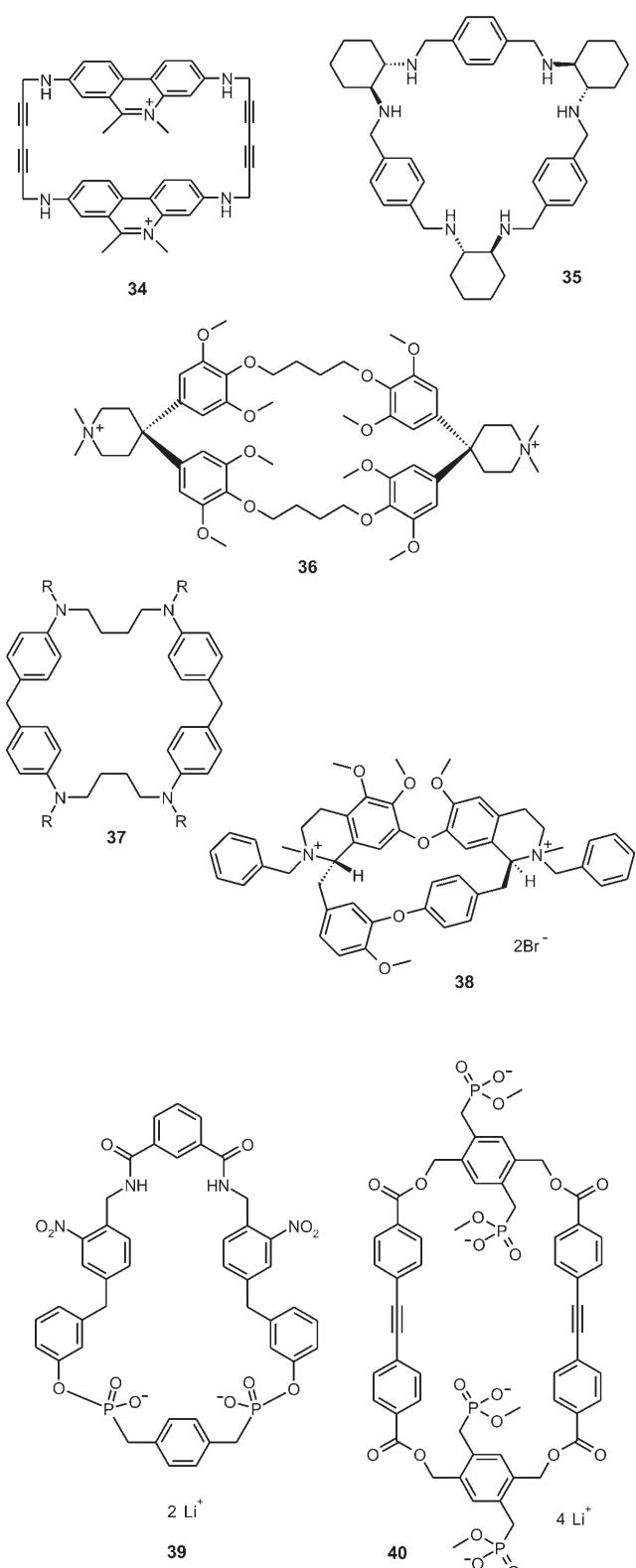
5. Cyclophane

Cyclophane sind Moleküle mit einem Hohlraum, der sich zur Bindung von Gästen eignet.^[72] Die Beschreibung des Wirt-Gast-Verhaltens von Cyclophanen in Wasser beginnt mit Molekülen, die mehrere, über unterschiedliche Linker verbundene (Hetero-)Areneinheiten enthalten. Anschließend werden Calixarene und die verwandten Cavitanden und Carceranden gesondert behandelt.

5.1. Cyclophane mit mehreren (Hetero-)Areneinheiten und unterschiedlichen Linkern

Um wasserlösliche Cyclophane zu erhalten, wurden unterschiedliche Gruppen eingeführt, unter anderem Pyridinium-,^[73,74] Ammonium-,^[75,76] Carboxy-^[77] und Phosphono-gruppen sowie Saccharide. Auch die Einführung von Adamantylsubstituenten und die anschließende Komplexbildung mit β -Cyclodextrinen erhöht die Löslichkeit von Cyclophanen in Wasser erheblich.^[78] Schneider et al. beschrieben pyridiniumhaltige Cyclophan-Rezeptoren, die AMP in Wasser stark binden ($K_a = 6.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ für **34**). Im Unterschied zu GMP und UMP, deren Komplexbildung mit **34** keine spezifischen Änderungen in den Fluoreszenzspektren zur Folge hat, steigert die Komplexbildung von AMP die Fluoreszenz-emission deutlich.^[74] Der Rezeptor **35** erkennt Benzoltricarboxylate in Wasser effizient: Der K_a -Wert für Trimesat zum Beispiel schwankt je nach Protonierungsgrad von **35** zwischen 1.5×10^4 und $3.9 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$.^[75] Das Cyclophan **36** wurde als Mittel zur Entfernung von Chlornaphthalinen aus Wasser vorgeschlagen: Die photochemische Anregung von Komplexen aus **36** und 1- oder 2-Chlornaphthalin in wässriger Lösung löst eine schnelle Dechlorierung des Gastes aus, die durch den Elektronentransfer vom Wirt auf den angeregten Gast angetrieben wird und zur kovalenten Bindung der Naphthylgruppe an den Wirt **36** führt.^[76] Funktionalisierte Cyclophane **37** (mit saccharid- oder ammoniumhaltigen Substituenten sowie Adamantan- oder Dansylfunktionen, die durch Komplexbildung mit β -Cyclodextrin solubilisierbar sind) bilden in neutralen wässrigen Medien starke Komplexe mit α - und β -Naphthalinsulfonat-Farbstoffen (K_a bis $1.1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) oder Pyren (K_a bis $1.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$).^[78] Das dikationische, N,N'-dibenzylierte cyclophanartige Derivat **38** des chiralen makrocyclischen Bisisochinolin-Alkaloids (S,S)-(+)-Tetrandrin, bindet Aminosäuren (Stereoselektivität ≥ 10) und (Di)Carboxylate in Wasser mit K_a -Werten bis 135 M^{-1} .^[79]

Die Cyclophane **39** und **40** mit endo- bzw. exocyclischen Phosphinium- und Phosphoniumgruppen sind gute Rezeptoren für Catecholamine in wässrigem Medium.^[80–82] Der Rezeptor **39** bindet Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin in Methanol/Wasser (1:1) in 1:1-Komplexen (Bindungskonstanten ca. 1.5 – $2.5 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$).^[81] Das Cyclophan **40** kann in Wasser zwei Gastmoleküle aufnehmen, und obwohl hier eine nichtkooperative Bindung vorliegt, ist seine Affinität für Catecholamine und verwandte Strukturen wie β -Blocker mit ausgedehnten aromatischen π -Systemen höher als diejenige des Rezeptors **39** (K_a -Werte bis $7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ für jede einzelne Komplexbildungsstufe oder $5 \times 10^7 \text{ M}^{-2}$ für beide Stufen).^[80]



Die Pyrenophane **41**, die mit verschiedenen hydrophilen Ammonium-, Hexaammonium-, Bis(diazoniakrone)- oder Tetrakis[octa(oxyethylen)]-Einheiten substituiert sind, lösen sich mäßig in Wasser.^[83] Die kationischen Pyrenophane **41** sind Wirsche mit Mehrpunktterkennung, die sowohl einen hy-

drophoben Hohlraum als auch geladene Substituenten aufweisen und damit über ein sehr effizientes Erkennungsmotiv für Gäste wie Nucleotide mit vielen funktionellen Gruppen verfügen (Abbildung 1). Der Komplexierungsmodus be-

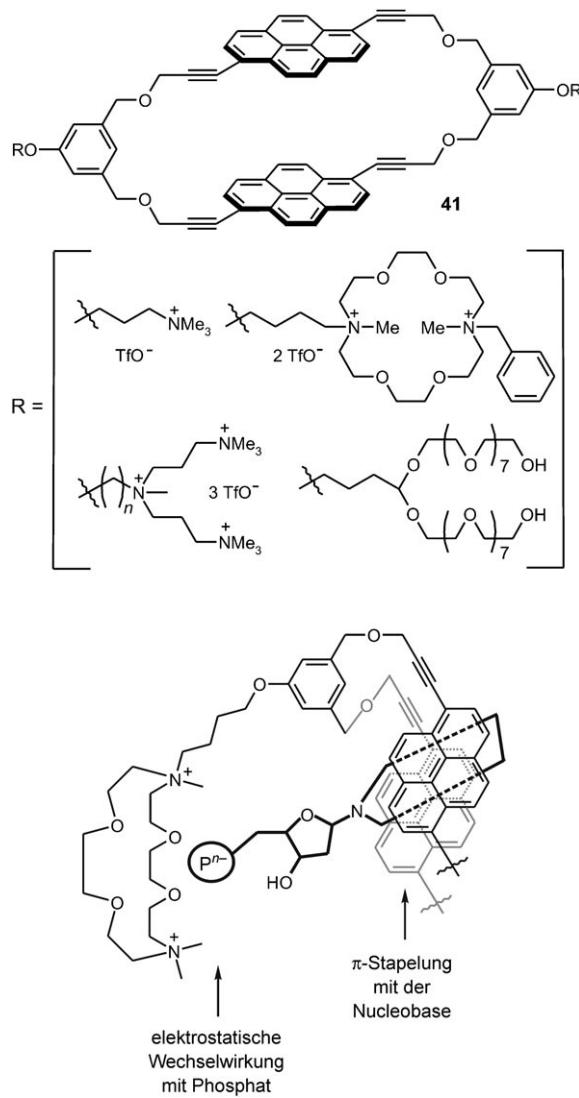
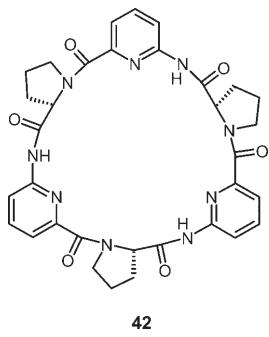


Abbildung 1. Die Pyrenophane **41** zur Nucleotiderkennung.

rücksichtigt die Aufnahme der (Hetero-)Areneinheit des Gastes in den Hohlraum aufgrund hydrophober Wechselwirkungen und π -Stapelung, die durch elektrostatische Wechselwirkungen der anionischen Phosphatreste mit den Ammoniumgruppen des Wirts unterstützt werden. Für die relative Affinität gegenüber Nucleotiden gilt: Triphosphat > Diphosphat > Monophosphat (zum Beispiel: $K_a(\text{ATP}) = 1.0 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$, $K_a(\text{ADP}) = 5.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, $K_a(\text{AMP}) = 1.9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ in Wasser).^[83] Offenkundig hat die Erhöhung der Ladung des Gastes – trotz der starken Konkurrenz durch Wasser bei elektrostatischen Wechselwirkungen – einen beträchtlichen Einfluss auf die Komplexstabilität. Dies ist das Ergebnis multivalenter Wechselwirkungen^[51] und hervorragender Anpassung zwischen dem Wirt und dem Gast: Sobald die hydrophobe Einheit des Gastes in das Pyrenophan eingeführt

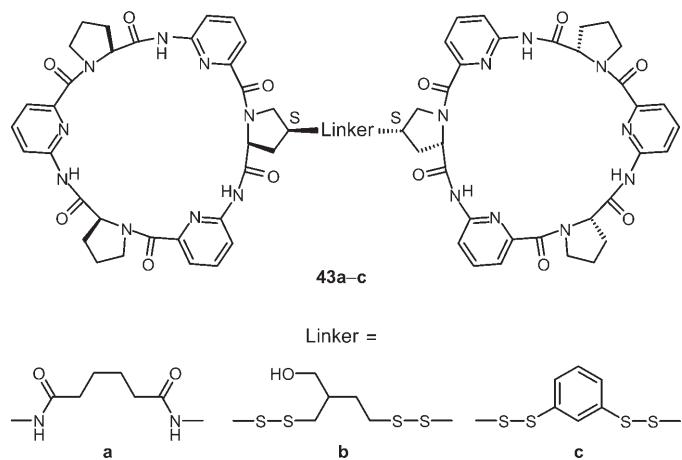
ist, erfolgt die elektrostatische Komplexierung an der Peripherie mit hoher effektiver Molarität.^[84]

Das cyclophanähnliche cyclische Hexapeptid **42** bindet anorganische Anionen wie Sulfat oder Iodid in wässrigen Medien in 2:1-Komplexen. Dabei bilden zwei C_3 -symmetrische Rezeptoren **42** einen Sandwichkomplex mit einem einzigen desolvatisierten Anion, das über sechs Wasserstoffbrücken gebunden wird.^[85–88] Die Komplexierung ist ein stark kooperativer Prozess: Für die Bindung von Sulfat beträgt $K_1 \approx 3.6 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ und $K_2 \approx 8.8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ (in $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$ 1:1), sodass der K_2 -Wert 98-mal höher ist als der statistische Wert.^[88] Eine solche Zunahme der Bindungsstärke resultiert aus einer hydrophoben Rezeptor-Rezeptor-Wechselwirkung,^[88] die wegen der perfekten Positionierung der Rezeptoren um das eingeschlossene Anion auch in einer Mischung aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel besteht.

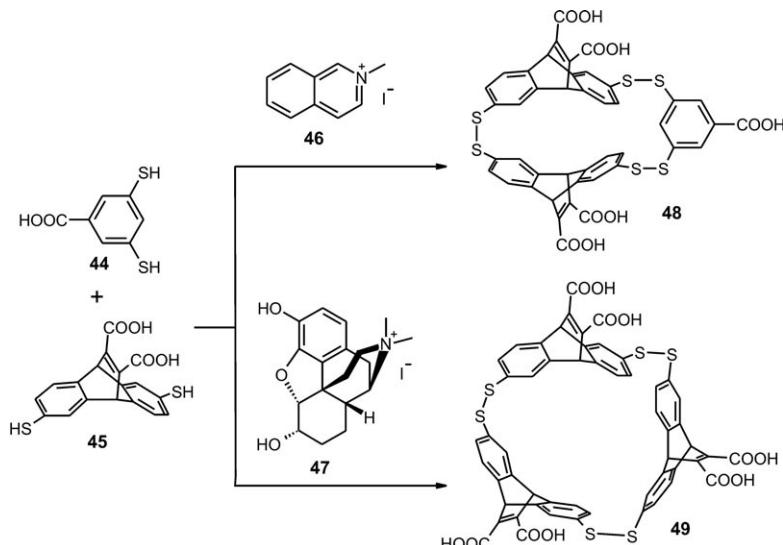
**42**

Eine ausgeklügelte Strategie steigerte die Bindungsaffinität von Rezeptoren wie **42** in wässrigen Medien noch weiter: Durch Einführen eines Linkers gelangte man vom trivalenten **42** zum hexavalenten austerförmigen Cyclopeptid **43a**, für das die effektive Molarität^[84] der Komplexbildung mit dem zweiten Cyclopeptid entschieden höher war.^[86] Die Kombination dieser Multivalenzstrategie^[51] mit einer dynamischen kombinatorischen Optimierung von Linkerlänge und -größe lieferte die Cyclopeptide **43b** und **43c**, die zurzeit als die stärksten Rezeptoren für anorganische Anionen in wässrigen Medien gelten. So werden Iodid und Sulfat durch **43c** in Acetonitril/Wasser (2:1) mit $K_a = 5.6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ bzw. $6.7 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ komplexiert.^[87]

Sanders et al. verwendeten ihren Ansatz mit einer dynamischen kombinatorischen Disulfidbibliothek für eine gastgesteuerte Cyclophansynthese in Wasser.^[89–91] Die eingesetzten Mercaptane bilden in Gegenwart von Sauerstoff und einer kleinen Menge an Base eine Reihe von Disulfiden. Der Disulfidaustausch findet unter milden Bedingungen in Gegenwart katalytischer Mengen Thiol effizient statt.^[89] Beispielsweise enthält ein Disulfidgemisch aus den Mercaptanen **44** und **45** weniger als 10% der Cyclophane **48** und **49**, doch die Zugabe von Methylchinoliniumiodid (**46**) oder Methylmorphiniumiodid (**47**) führt zur Bildung der Makrocyclen **48** bzw. **49** in guten bis sehr guten Ausbeuten (Schema 4).^[90] Diese Werte weisen eine hohe Bindungsaffinität gegenüber den Aktivatoren auf: So beträgt $K_a(\mathbf{46}@\mathbf{48}) = 2.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ($\Delta G = -30.8 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta H = -41.6$



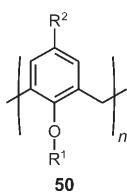
kJ mol^{-1} , $T\Delta S = -10.8 \text{ kJ mol}^{-1}$) und $K_a(\mathbf{47}@\mathbf{49}) = 7.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ($\Delta G = -33.4 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta H = -47.8 \text{ kJ mol}^{-1}$, $T\Delta S = -14.4 \text{ kJ mol}^{-1}$) in wässrigem 10 mM Boratpuffer (pH 9.0). Die Bindung ist enthalpiegetrieben, während die Entropie entgegenwirkt; daher bestimmen elektrostatische Wechselwirkungen – einschließlich Kation- π -Wechselwirkungen und eventuell Salzbrücken – den Prozess.^[90]

**Schema 4.** Gastaktivierte Cyclophansynthese.

5.2. Calixarene

Die Calix[n]arene (**50**, $n = 4–8$) gehören zu den vielseitigsten und nützlichsten Baueinheiten der supramolekularen Chemie.^[92,93] Um wasserlösliche Calixarene^[94] zu erhalten, wurden Sulfonat-,^[95] Carboxy-, Phosphonat-, Amino- und Guanidinium-Funktionen,^[96] Peptide^[97] und Saccharide^[97–100] entweder direkt oder über Linker mit den oberen oder unteren Calixarenerrändern verknüpft. In jüngster Zeit haben sich die Calixarene als Gerüste zur Herstellung multivalenter Amphiphile für biologische und chemische Anwendungen durchgesetzt.^[93,101]

Das Tetrapropoxycalix[4]aren **50** ($R^1 = \text{Pr}$, $R^2 = \text{H}$), ein einfaches Calix[4]aren, das nur Propylsubstituenten an den Sauerstoffatomen trägt, um die Kegel-Konformation zu erhalten, und keine Substituenten am unteren Rand aufweist, löst sich nur sehr wenig in Wasser.^[102] In Gemischen von Wasser mit organischen Lösungsmitteln im Verhältnis 7:3 ist seine Löslichkeit (mindestens $0.4\text{--}0.5 \text{ mmol L}^{-1}$) für die Bestimmung der Bindungskonstanten mit substituierten Uracilen und Adeninen durch Umkehrphasen-HPLC ausreichend. Uracil, 5-Nitouracil und Adenin werden beispielweise durch



50 ($R^1 = \text{Pr}$, $R^2 = \text{H}$) mit $K_a \approx 8.9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, $5.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ bzw. $1.2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ gebunden (in Wasser/Methanol/Acetonitril/Tetrahydrofuran 70:15:10:5).^[102] Sobald nicht nur $\text{NH}\text{-}\pi$ -Wechselwirkungen, sondern auch hydrophobe Wechselwirkungen an der Wirt-Gast-Komplexbildung^[102] beteiligt sind, kann erwartet werden, dass ein funktionalisiertes Calix[4]aren (substituiertes) Uracil und Adenin in Wasser sehr effizient erkennt.

Calix[n]arene mit Sulfonatsubstituenten am unteren Rand sind in Wasser gut löslich und komplexieren eine Vielzahl geladener und neutraler Gäste. Das Calix[4]aren-tetrasulfonat **50** ($n = 4$, $R^2 = \text{SO}_3\text{H}$, $R^1 = \text{H}$) bindet kleine organische Moleküle wie Acetonitril, Aceton, Butanon und 1-Propanol ($K_a \approx 15\text{--}65 \text{ M}^{-1}$; pD 7.3).^[103] Benzolderivate wie Benzaldehyd und Iodbenzol ($K_a \approx 8\text{--}191 \text{ M}^{-1}$; pD 7.3–7.4)^[104,105] sowie Heterocyclen wie 2,2'-Bipyridin ($K_a \approx 10260 \text{ M}^{-1}$; pH 2.0)^[106] und 4,4'-Bipyridin ($K_a \approx 1185 \text{ M}^{-1}$; pH 2.0)^[106] in Wasser als 1:1-Komplexe. Einatomige Monokationen (K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Ti^+) werden wegen der günstigen Enthalpien ($\Delta H < 0$) der Kation- π -Wechselwirkungen im Hohlraum von **50** ($n = 4$, $R^2 = \text{SO}_3\text{H}$, $R^1 = \text{H}$) eingeschlossen; der K_a -Wert für Ti^+ in einer wässrigen Lösung bei pH 2 beträgt 460 M^{-1} .^[107] Zweiwertige Kationen binden von außen an die Sulfonatgruppen. Die Komplexierung ($K_a = 2 \times 10^3\text{--}1.6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) schließt die Dehydratation dieser Kationen ein und verläuft gänzlich entropiegesteuert ($T\Delta S \gg 0$) bei einer ungünstigen Enthalpie ($\Delta H > 0$), was für eine rein ionische Bindung kennzeichnend ist.^[108] Die Werte binden auch Trimethylammoniumionen ($K_a \approx 2.5 \times 10^3\text{--}8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ in D_2O , pD 7.3).^[109–111] Der Einschlussvorgang ist enthalpisch begünstigt und entropisch ungünstig (Komplexbildung von **50** ($n = 4$, $R^2 = \text{SO}_3\text{H}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COOH}$) mit Tetramethylammoniumchlorid in Wasser bei pH 7 und 25 °C: $K_a \approx 3.2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, $\Delta G = -20.1 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta H = -24.3 \text{ kJ mol}^{-1}$, $T\Delta S = -4.2 \text{ kJ mol}^{-1}$). Der negative Entropiebeitrag ist hauptsächlich auf die Versteifung des Systems durch den Einschluss des Gastes in den Hohlraum des Wirts zurückzuführen.^[106,110,111] Die Komplexierung aliphatischer Gastmoleküle erfolgt durch Einlagerung des Alkylteils in den Calixaren-Hohlraum,^[112] was in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren eine Hochfeldverschiebung der Methylprotonen des Gastes bis zu 2 ppm verursacht.^[103] Bei Benzolderivaten können sich entweder die Aryleinheit oder die Substituenten im Hohlraum befinden.^[105,109,110] Wegen ihrer hohen Wasserlöslichkeit wurden Salze der sulfonierten Calix[4]arene zur Herstellung von 1:1-Kapseln (siehe Abschnitt 8.1) mit Tetrakationen in Wasser eingesetzt; die entstehenden Kapseln fallen aus, da sie als Ionenpaare

weniger polar und deshalb schlechter in Wasser löslich sind.^[113] Calix[5]arenpentasulfonat **50** ($n = 5$, $R^2 = \text{SO}_3\text{H}$, $R^1 = \text{H}$ oder CH_2COO^-) bindet Trimethylammoniumionen ($K_a \approx 4 \times 10^3\text{--}1.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ in D_2O , pD 7.3)^[109] in Wasser derart, dass ausschließlich die Alkylammoniumgruppe in den Hohlraum aufgenommen wird. Calix[6]arenhexasulfonat **50** ($n = 6$, $R^2 = \text{SO}_3\text{H}$, $R^1 = \text{H}$) bildet Komplexe mit 4-Nitrophenol ($K_a = 192.6 \text{ M}^{-1}$, $\Delta G = -5.3 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta H = -68.2 \text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta S = -185 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$; Werte aus dynamischer Differenzkalorimetrie).^[95] Mit Sulfonat- und Carboxylatgruppen funktionalisierte Calix[6]arene ($n = 6$, $R^2 = \text{SO}_3\text{H}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COOH}$) binden in Wasser eine Vielzahl von Aminosäuren; unter 15 Gastverbindungen wurden die höchsten Bindungsaaffinitäten für Asparaginsäure, Arginin und Tryptophan erhalten ($K_a = 4.1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, $3.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ bzw. $2.5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$).^[114] Calix[6]arenhexasulfonat solubilisiert auch das Fullerene C_{60} in Wasser (als 1:1-Komplex; Logarithmus der Extraktionskonstante von Toluol zu Wasser: 5.48).^[115] Da die sulfonierten Calixarene weder toxisch sind noch Immunreaktionen auslösen, werden sie zunehmend in biopharmazeutischen Studien, zum Beispiel zum Wirkstofftransport, verwendet.^[116]

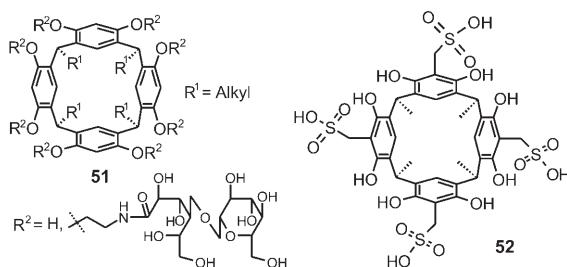
Calix[4]arene mit Dihydroxyphosphorylgruppen am unteren Rand sind hoch aktive Enzyminhibitoren.^[117,118] Sind beispielsweise zwei diametrale Positionen am unteren Rand mit chiralen α -Aminophosphonsäure-Substituenten funktionalisiert (**50**, $R^2 = \text{H}$ und $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{PO}(\text{OH})_2$), so zeigen Calix[4]arene die höchste Aktivität gegen die alkalische Phosphatase aus Schweinehirn mit einer Inhibitierungskonstante $K_i = (1.7 \pm 3) \mu\text{M}$ in wässriger Lösung (pH 9, 0.1 M Tris-HCl-Puffer).^[117] Am oberen oder unteren Rand phosphorylierte Calix[4]arene bilden auch 1:1-Komplexe mit Uracilen (K_a -Werte bis $5.43 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ in Lösungen mit 70 % Wasseranteil)^[119] und einigen Herbiziden (2,4-Dichlorphenoxyessigsäure und Atrazin mit K_a -Werten bis $5.1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ bzw. $6.8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ in Wasser).^[120] Wasserlösliche Calix[4]arene mit einer, zwei oder vier ionisierbaren Dihydroxyphosphorylgruppen am unteren Rand ($pK_s = 2.85\text{--}3.10$ in Wasser/Methanol 3:7) bilden Salze mit L-(-)- α -Phenylethylamin und (1S,2R)-(+)-Ephedrin, die zur Diastereomerentrennung dienen.^[121] Amphiphile Calix[4]arene, die vier hydrophobe Acylketten am oberen Rand und zwei hydrophile Dihydroxyphosphoryloxy-Gruppen am unteren Rand aufweisen, bilden an Luft-Wasser-Grenzflächen stabile Langmuir-Monoschichten.^[122] Am oberen Rand durch Hydroxyethoxyphosphoryl-Gruppen substituierte Calix[4]arene organisieren sich in polaren Lösungsmitteln mit tetrakationischen Gegenstücken zu Kapseln.^[123] Allerdings sind die 1:1-Komplexe oft in Wasser und gelegentlich sogar in Methanol unlöslich. Ein Calix[4]aren mit vier Phosphonatgruppen am oberen Rand komplexiert die Hydrochloride von (1R,2S)-(-)-Ephedrin, (1R,2S)-(-)-Norephedrin, (R)-(-)-Noradrenalin und 2-Phenylethylamin.^[124] Die Bindungskonstanten für die 1:1-Komplexe in D_2O mit 200 mM Phosphatpuffer variieren zwischen 45 M^{-1} und 145 M^{-1} . Ein Calix[3]aren-Analogon, Homocalix[3]aren, bildet mit C_{60} in Wasser 2:1-Komplexe.^[125]

Ungaro et al. haben eine Reihe Calix[4]aren-basierter Glycocluster^[97,99,100] untersucht, die wegen des Cluster-Glycosid-Effekts^[126] verschiedene Proteine wie das Cholera-toxin,^[99] Concanavalin A^[100] und Erdnusslectin^[100] in wässriger

Medien binden. In den Glycoclustern, in denen die Saccharidfunktionen durch einen Thioharnstofflinker mit dem Calix[4]aren-Gerüst verbunden sind, werden gleichzeitig Proteine und Anionen komplexiert.^[100]

5.3. Resorcin[4]arene

Resorcin[4]arene **51** (R^1 = Alkyl, R^2 = H) sind Makrocyclen mit acht Hydroxygruppen am oberen Rand, die intramolekulare Wasserstoffbrücken bilden.^[127] Das acht Saccharideinheiten enthaltende Resorcin[4]aren **51** (R^1 = C_5H_{11}) ordnet sich in Wasser zu kleinen, micellartigen Nanopartikeln ($d \approx 3$ nm), die von Saccharideinheiten umhüllt sind. Diese Glycocluster können mit biologischen Saccharidrezeptoren wechselwirken und starke Wasserstoffbrücken bilden; sie werden mit Na_2HPO_4 agglutiniert und kontrolliert nach Anzahl, Größe und Form auf Plasmid-DNA angeordnet, sodass künstliche Glycoviren ($d \approx 50$ nm) entstehen, die zur Transfektion fähig sind.^[128, 129]



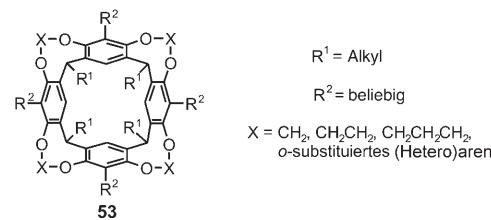
Das wasserlösliche sulfonierte Resorcin[4]aren **52**^[130–133] erkennt Aminosäuren in wässriger Lösung (K_a bis 150 M^{-1} , pD 7.2).^[130] In neutralen und basischen wässrigen Lösungen kann das Tetranatriumsalz von **52** durch das Zusammenwirken elektrostatischer, hydrophober und $\text{CH}-\pi$ -Gast-Wirt-Wechselwirkungen organische (Methylpyridinium: $K_a \approx 10^5\text{ M}^{-1}$)^[131] und anorganische Ionen sowie Metallkomplexe unterschiedlicher Größe und Form fest binden ([Co(histidin)₂]⁺, [Co(en)₂(C₂O₄)]⁺ (en = Ethyldiamin) oder [K([18]Krone-6)]⁺: $K_a \approx 8 \times 10^5\text{ M}^{-1}$, $1.3 \times 10^5\text{ M}^{-1}$ bzw. $1 \times 10^4\text{ M}^{-1}$ in alkalischen wässrigen Medien).^[132]

5.4. Cavitanden

Cavitanden sind makrocyclische Verbindungen, die infolge der kovalenten Verknüpfung von mehreren Arenringen einen hydrophoben Hohlraum aufweisen.^[134] Die ursprünglich entwickelten Cavitanden **53** ($X = \text{CH}_2$, R^1 = Alkyl, R^2 = H, Alkyl) sind unlöslich in Wasser. Um die Löslichkeit in wässrigen Medien zu erhöhen, wurden am oberen oder unteren Rand geladene Gruppen,^[135–137] Saccharidfunktionen^[138, 139] oder verzweigte Oxosubstituenten^[136] eingeführt. Der wasserlösliche Cavitand **53** ($R^1 = \text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OPO}_3\text{HNH}_4$, $R^2 = \text{Me}$) bildet mit Aceton, Acetonitril, Toluol, Benzol, Chloroform, Ethylacetat, Methylacetat und Methylpropionat

in D_2O (50 mm $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, pD 9.4) 1:1-Komplexe ($K_a \approx 19-270\text{ M}^{-1}$).^[135]

Wir beschrieben die Cavitand-Anionenrezeptoren **53** ($R = \text{Me}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{NHCSNH}-\text{R}^2$, $R^2 = \text{Glucose, Galactose}$



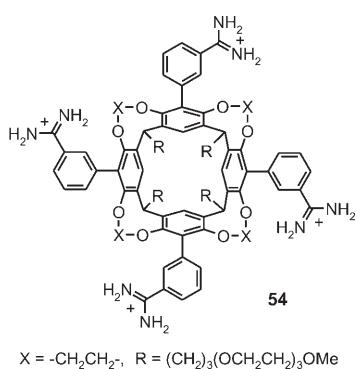
oder Cellobiose; $R = \text{Me}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{S-Glucose}$) mit Thioharnstoff-Substituenten, die im Fall der Monosaccharidderivate eine Wasserlöslichkeit von 0.5–0.8 mm und im Fall der Cellobiosederivate > 300 mm erreichen.^[138, 139] Diese Rezeptoren binden anorganische Ionen (Br^- , I^- , HSO_4^- , NO_3^-) in $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) mit $K_a \approx 78-186\text{ M}^{-1}$, was über eine neue ESI-MS-Methode bestimmt wurden.^[138] Laut einer mikrokalorimetrischen Studie zur Acetatbindung durch **53** ($R = \text{Me}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{NHCSNH}-\text{R}^2$, $R^2 = \text{Glucose, Galactose}$) verläuft die Komplexierung in $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (1:1) enthalpisch ungünstig und entropiegetrieben ($K_a = (2.15 \pm 0.4) \times 10^3\text{ M}^{-1}$, $\Delta G = -19.0\text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta H = 2.9\text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta S = 73.4\text{ JK}^{-1}\text{ mol}^{-1}$). In wasserfreiem Acetonitril hingegen erfolgt die Komplexierung von Acetat enthalpiegesteuert.^[139]

Unsere Arbeitsgruppe untersuchte systematisch die Wasserlöslichkeiten und Bindungseigenschaften von Cavitanden, die am oberer Rand mit Dendrimeren, Aminen, Aminoalkoholen, Pyridinium- oder Pyraziniumeinheiten funktionalisiert sind.^[136] Diese Cavitanden zeigten in D_2O eine hohe Affinität zu Phenol, *p*-Cresol (K_a bis $1.7 \times 10^4\text{ M}^{-1}$) und Benzol (K_a bis $6.9 \times 10^3\text{ M}^{-1}$).^[136]

Der Hohlraum der klassischen Cavitanden **53** ist sehr viel kleiner als derjenige in Cucurbituril oder den metall-organischen Käfigen von Fujita (siehe Abschnitt 8.3), weshalb sie bei -50°C in wassergesättigtem CD_2Cl_2 nur ein Wassermolekül aufnehmen können ($K_a \approx 70\text{ M}^{-1}$).^[140]

Die Cavitanden **53**, die statt CH_2 einen anderen Linker $X = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CHR}=\text{CHR}$ - (gewöhnlich *ortho*-substituierte (Hetero-)Aren) zwischen den Resorcinaren-Sauerstoffatomen aufweisen, bilden einen größeren Hohlraum und zeigen daher ein anderes Komplexierungsverhalten. Entsprechend haben Diederich et al. nachgewiesen, dass der Tetraamidinium-Cavitand **54** in Wasser ein sehr guter Rezeptor für Benzoldicarboxylate und Nucleotide ist.^[141] 5-Nitro- und 5-Methoxy-1,3-benzoldicarboxylat werden in 1:2-Komplexen mit $K_{a1} = 14.8 \times 10^3\text{ M}^{-1}$, $K_{a2} = 3.8 \times 10^3\text{ M}^{-1}$ bzw. $K_{a1} = 8.6 \times 10^4\text{ M}^{-1}$, $K_{a2} = 7.7 \times 10^3\text{ M}^{-1}$ gebunden. Im Fall des 1:2-Komplexes mit Isophthalat wird eines der Gastmoleküle mit dem weniger polaren Teil seines Phenylrings im Rezeptorthohlräum eingeschlossen, während des zweiten Gastmolekül außerhalb eine Ionenpaar-Wechselwirkung eingeht. In wässriger Pufferlösung wird die Komplexierung des zweiten Isophthalats jedoch vollständig unterdrückt, sodass ein 1:1-Komplex vorliegt (die K_a -Werte von **54** mit 5-Nitro- und 5-Methoxy-1,3-benzoldicarboxylat betragen $12.2 \times 10^3\text{ M}^{-1}$ bzw.

$1.2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ in D_2O mit Tris/HCl bei pH 8.3). Sowohl in Wasser als auch in wässriger Pufferlösung wird 5-Methoxyisophthalat etwa 5- bis 10-mal fester gebunden als 5-Nitroisophthalat. Unter den elf untersuchten Nucleotiden bilden AMP, ADP und ATP die stärksten Komplexe mit **54**. Das Komplexbildungsvermögen wächst mit zunehmender Ladung des Gastes: Die K_a -Werte steigen gemäß AMP < ADP < ATP ($K_a = 1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, $4.87 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ bzw. $6.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$; in D_2O mit Tris/HCl bei pH 8.3; in allen Fällen wurde ein 1:1-Komplex beobachtet).

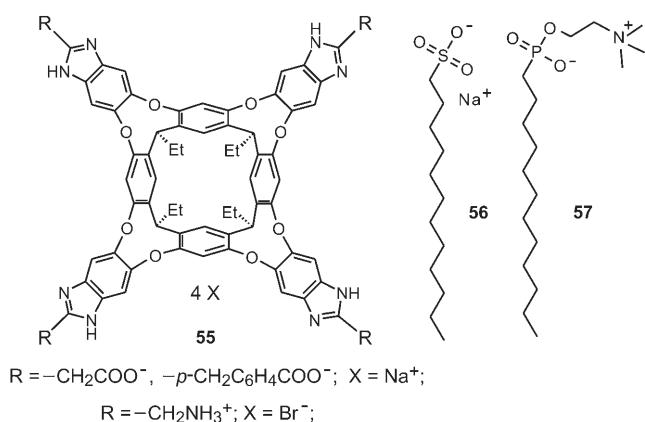


Rebek et al. haben für eine Reihe von Cavitanden (wie **55**) mit weiten, tiefen Hohlräumen die molekulare Erkennung in wässrigen Medien untersucht. Die Wasserlöslichkeit dieser Cavitanden wurde durch die Einführung von Carboxylat-,^[142-145] Ammonium-,^[146,147] oder Aminogruppen^[148] erreicht. Der Cavitand **55** ($R = -\text{CH}_2\text{COO}^-$) weist eine Löslichkeit von 5 mm in Wasser auf und komplexiert eine Vielzahl von Gästen wie (*S*)-Nicotinium, Chinuclidinium ($K_a > 10^4 \text{ M}^{-1}$), Tetraalkylammonium (3.8×10^3 – $1.2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$), L-Carnitin ($1.5 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$), Cholin ($2.6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) und Acetylcholin ($1.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$).^[142-144] Adamantan löst sich in einer wässrigen Lösung von **55** ($R = \text{CH}_2\text{COO}^-$) nach Ultraschallbehandlung; Amantadinhydrochlorid und Rimantadinhydrochlorid bilden mit **55** ($R = \text{CH}_2\text{COO}^-$) ebenfalls stabile 1:1-Komplexe in Wasser mit Bindungskonstanten von $1.1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ bzw. $> 10^4 \text{ M}^{-1}$.^[143] Die hydrophobe Adamantaneinheit ist bei diesen Komplexen tief im Innern des Hohlräums gebunden, während die primären Aminogruppen zum Tetracarboxylatrand und zum Lösungsmittel hin gerichtet sind.^[143] Der Cavitand **55** ($R = \text{CH}_2\text{COO}^-$) ist ein leistungsfähiger Phasentransferkatalysator. Er überträgt einen hydrophoben Reaktanten wie *N*-Adamantylmethylensuccinimid von Dichlormethan in Wasser. Entsteht bei der Reaktion ein wasserlöslicher Gast, so gibt der Wirt **55** diesen leicht frei.^[149]

Der Cavitand **55** ($R = \text{CH}_2\text{COO}^-$) komplexiert die Tenside **56** und **57**^[145] derart, dass die langen Alkylketten der Gäste durch die Einkapselung spontan eine Helix bilden.^[142] Die Alkane Pentan bis Dodecan werden in Wasser solubilisiert, wenn man sie in einer wässrigen Lösung des Cavitanden **55** ($R = \text{CH}_2\text{COO}^-$) kurz mit Ultraschall behandelt. Sie werden helixartig gebunden, aber anders als die Tenside **56**

und **57** rotieren sie auf der NMR-Zeitskala rasch innerhalb der Bindungstasche.^[150]

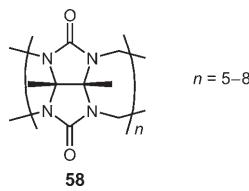
Der Cavitand **55** ($R = p\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COO}^-$) liegt in wässriger Lösung bei Konzentrationen $\leq 1 \text{ mM}$ hauptsächlich in der gefalteten „Vasen“-Konformation vor und komplexiert Cyclopantan, Cyclohexan und Cycloheptan mit $K_a > 10^4 \text{ M}^{-1}$.^[151] Seine *p*-C₆H₄-Gruppen wirken als rotierende Tore, die die Selektivität für kleine Gäste erhöhen (Cyclopantan/Cycloheptan 16:1) und die Austauschgeschwindigkeit kleiner Gäste in den Cavitanden und dem umgebenden Wasser verringern.^[151] Der mit vier Ammoniumgruppen funktionalisierte Cavitand **55** ($R = -\text{CH}_2\text{NH}_3^+$) ist in Wasser bei pH < 4.0 bis zu Konzentrationen von 4 mM löslich; die 1-mM-Lösung hat einen pH-Wert von 2.6.^[147] In Gegenwart von Cosolventien wie DMSO, THF oder Methanol nimmt der Rezeptor eine Vasen-Konformation ein und kann effizient zwischen funktionalisierten Adamantanen unterscheiden, die Carboxylat- oder Ammoniumgruppen tragen. 1-Adamantylcarbonsäure und 1-Adamantylessigsäure werden mit $K_a = 3.5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ bzw. $2.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ($\text{D}_2\text{O}/[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (3:1), pH 2.7) gut an diesen Rezeptor gebunden; bei Rimantadin oder Amantadin, die bei pH 2.7 protoniert sind, war wegen der Ladungsabstoßung zwischen der Ammoniumfunktion des Adamantangasts und den vier positiv geladenen Gruppen am unteren Rand des Cavitanden **55** ($R = \text{CH}_2\text{NH}_3^+$) keine Komplexbildung nachzuweisen.^[147]



6. Cucurbit[n]urile und ihre Analoga

Die Cucurbiturile **58** entstehen durch säurekatalysierte Kondensation von Glycoluril mit Formaldehyd. Charakteristische Strukturmerkmale dieser Makrocyclen sind der hydrophobe Hohlraum und die polaren Carbonylgruppen an den Eingängen.^[152,153] Cucurbit[5]uril und Cucurbit[7]uril lösen sich recht gut in Wasser ($2\text{--}3 \times 10^{-2} \text{ M}$), während Cucurbit[6]uril und Cucurbit[8]uril in diesem Solvens schlecht löslich sind. Dennoch lösen sich alle Cucurbiturile sowohl in saurer wässriger Lösung als auch in wässrigen Lösungen von Alkalimetallionen, vermutlich infolge Protonierung bzw. Koordination der Metallionen durch die Carbonylsauerstoffatome. In den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln beträgt die Löslichkeit der Cucurbiturile weniger als 10^{-5} M , weshalb ihre Wirt-Gast-Chemie hauptsächlich in

wässrigen Medien untersucht wurde. Mehrere intermolekulare Wechselwirkungen fördern die Bindung von Gästen durch Cucurbiturile. Zunächst tritt, wie bei den Cyclodextrinen, ein hydrophober Effekt auf: Dieser kombinierte Effekt ergibt sich aus der Freisetzung von „hoch entropischem Wasser“ beim Einschluss nichtpolarer organischer Reste und aus den unterschiedlichen Dispersionswechselwirkungen innerhalb des Hohlraums und im umgebenden Wasser. Zudem können Ion-Dipol-Wechselwirkungen zwischen Metallkationen oder organischen Ammoniumionen und einem der beiden Ureidocarbonylränder beteiligt sein, während Wasserstoffbrücken weniger häufig vorkommen. Als Besonderheit kann die Komplexierung von Metallkationen an den Ureidorändern (die häufig benötigt wird, um die Löslichkeit zu verbessern) zu ternären supramolekularen Komplexen führen, die sich aus dem Wirt, dem eingeschlossenen Gast und den assoziierten Metallionen zusammensetzen. Es wurde vorgeschlagen, dass die Kationen den Eingang als „Deckel“ verschließen und die Bindung vermitteln.^[153]

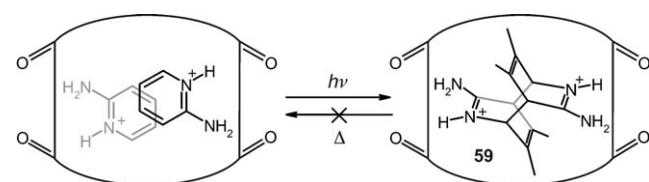


Die Variation der Hohlraumgröße und der Größe des Eingangs führt zu einer Vielzahl von Cucurbiturilen mit unterschiedlichen molekularen Erkennungseigenschaften. In den größeren Cucurbiturilen können sogar mehrere (unterschiedliche) Gäste eingeschlossen werden, die innerhalb des Hohlraums chemische Reaktionen eingehen. Eine elektrochemisch induzierte reversible Substitution der Gäste im Hohlraum wurde zur Konstruktion molekularer Maschinen verwendet.^[153-156]

Das kleinste Homologe, Cucurbit[5]uril, kann kleine Spezies wie N_2 , O_2 oder Ar im Hohlraum aufnehmen und Pb^{2+} in Wasser/Ameisensäure (1:1) oder in Wasser ($K_{\text{a1}} > 10^9 \text{ M}^{-1}$, $K_{\text{a1}} \times K_{\text{a2}} > 10^{17} \text{ M}^{-2}$) mit sehr hoher Selektivität ($> 10^{5.5}$) gegenüber Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, NH_4^+ - und Cd^{2+} -Kationen binden.^[157] Zwei NH_4^+ -Ionen reichen aus, um die beiden Öffnungen von Cucurbit[5]uril vollständig zu verschließen.

Cucurbit[6]uril bildet mit protonierten Diaminoalkanen ($^+\text{NH}_3(\text{CH}_2)_n\text{NH}_3^+$, $n = 4-7$; $K_{\text{a}} > 10^5 \text{ M}^{-1}$) sehr stabile Komplexe, in denen die hydrophobe Methylenkette des Gastes im Hohlraum des Wirts untergebracht ist. Die Ammoniumgruppen sind an den Eingängen positioniert und gehen Wasserstoffbrücken und Ion-Dipol-Wechselwirkungen mit den Cucurbit[6]uril-Sauerstoffatomen ein.^[152] Cucurbit[6]uril bildet auch mäßig stabile Komplexe mit protonierten aromatischen Aminen wie *para*-Methylbenzylamin ($K_{\text{a}} \approx 3 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$; die *ortho*- und *meta*-Isomere werden nicht aufgenommen) und mit protoniertem Cyclohexylamin.^[158] Neutralen Spezies wie Tetrahydrofuran ($K_{\text{a}} = 1700 \text{ M}^{-1}$) oder Xe ($K_{\text{a}} \approx 200 \text{ M}^{-1}$) werden in einer wässrigen Na_2SO_4 -Lösung ebenfalls eingelagert.^[159]

Wegen seines größeren Hohlraums geht Cucurbit[7]uril 1:1-Komplexe mit ammoniumfunktionalisiertem Adamantan oder Ferrocen^[160] sowie mit Viologen-Dikationen^[161-163] und 2,6-Bis(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)naphthalin ein. Rimantadin wird durch Cucurbit[7]uril mit $K_{\text{a}} \approx 4.23 \times 10^{12} \text{ M}^{-1}$ (in wässriger Pufferlösung, $\text{pD} 4.74$) außerordentlich fest gebunden.^[160] Diese hohe Bindungskonstante resultiert aus der perfekten Einlagerung der Adamantyleinheit des Gastes in den Hohlraum von Cucurbit[7]uril, der durch die Wechselwirkung der Wirt-Carbonylgruppen mit der am Eingang ideal positionierten Ammoniumgruppe stabilisiert wird. Cucurbit[7]uril kann Viologen-Dikationen ($K_{\text{a}} \approx 10^5 \text{ M}^{-1}$ in Wasser) auf zwei Arten komplexieren: Methyl- und Ethylviologen-Dikationen bilden Einschlusskomplexe, in denen das Viologen im Hohlraum lokalisiert ist, aber das Butylderivat (und andere Viologenderivate mit längeren aliphatischen Substituenten am Stickstoffatom) bilden Komplexe, in denen die Viologeneinheit nicht vom Wirt umhüllt ist.^[162] Salze beeinflussen die apparente Assoziationskonstante von Cucurbit[7]uril mit dem Methylviologen-Dikation stark, wobei Lösungen mit den zweiwertigen Ca^{2+} -Ionen einen deutlicheren Effekt zeigen als Lösungen mit den einwertigen Na^+ -Ionen.^[163] Neutrale Moleküle wie Ferrocen, Cobaltocen und Carboran werden in wässriger Lösung leicht in Cucurbit[7]uril eingekapselt.^[164] Cucurbit[7]uril kann auch zwei relativ kleine aromatische Spezies, zum Beispiel 2-Aminopyridinium-Kationen, einschließen und in wässriger Lösung die hoch stereoselektive [4+4]-Photodimerisierung der Gäste vermitteln (Schema 5), die ausschließlich zum *anti-trans*-Photodimer **59** führt (der K_{a} -Wert für die Einkapselung des Dimerisierungsprodukts in Cucurbit[7]uril beträgt ca. $8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ in D_2O).^[165]



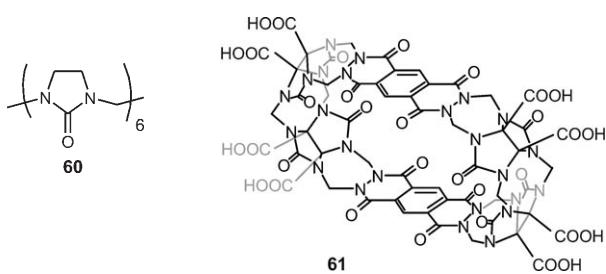
Schema 5. Photodimerisierung im Inneren von Cucurbit[7]uril.

In Wasser nimmt Cucurbit[8]uril andere Makrocyclen wie Cyclen oder Cyclam sowie deren Übergangsmetallkomplexe auf.^[166] Es kann auch ein oder zwei Methylviologen-Moleküle unterbringen; die Komplexzusammensetzung wird durch die Redoxeigenschaften des Gastes gesteuert.^[167] Der Hohlraum von Cucurbit[8]uril, der dem von γ -Cyclodextrin ähnelt, ist groß genug, um zwei 2,6-Bis(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)naphthalin- oder Chinolinium-Moleküle^[168] unter Bildung eines 1:2-Komplexes einzulagern oder zwei unterschiedliche Gastspezies wie das Methylviologen-Dikation, 2,6-Dihydroxynaphthalin oder auch zwei Tetrathiafulvalen-Radikalkationen (als stabilisiertes π -Dimer),^[169] was einen 1:1:1-Komplex ergibt.^[152] Die Triebkraft für die Bildung dieses 1:1:1-Komplexes ist die deutlich verstärkte Charge-Transfer-Wechselwirkung zwischen den elektronenarmen und den

elektronenreichen Gastspezies im hydrophoben Hohlraum. Weil Cucurbit[8]uril zwei Moleküle aufzunehmen vermag, wurde es als Nano-Reaktionsgefäß^[170] oder als Komponente von molekularen Maschinen in Wasser genutzt.^[154,156] Kürzlich wurde eine redoxgetriebene molekulare Maschine – ein „molekulares Ketteneschloss“ – beschrieben, die auf diesem Phänomen beruht.^[154]

Hemicucurbit[6]uril **60**, ein Cucurbit[6]uril-Analogon, weist eine sehr geringe Wasserlöslichkeit auf, die jedoch in Gegenwart von Metall- oder Ammoniumthiocyanaten^[171] oder -iodiden drastisch ansteigt.^[172] Anders als bei den Cucurbiturilen handelt es sich bei Hemicucurbit[6]uril **60** um ein flexibles Molekül, das eine alternative Konformation bevorzugt, in der die C=O-Gruppen der benachbarten Urileinheiten in entgegengesetzte Richtungen zeigen.^[171] Dies hat ein völlig anderes Wirt-Gast-Verhalten zur Folge: Alkalimetall-, Erdalkalimetall- und Ammonium-Kationen werden überhaupt nicht komplexiert.^[173] Statt dessen bildet Hemicucurbit[6]uril **60** Einschlusskomplexe mit Anionen: Aus Löslichkeitsmessungen wurden Gegenion-unabhängige Bindungskonstanten für Iodid (200 M^{-1}) und Thiocyanat (220 M^{-1}) erhalten.^[172] Wahrscheinlich erfolgt die Komplexbildung kooperativ durch Beteiligung mehrerer schwacher Wechselwirkungen (wie CH-Anion- und Dipol-Anion-Wechselwirkungen), die die Bewegung der Gäste aus der Lösung in den Makrocyclus fördern – zumindest bei der Kristallisation, wie anhand von Röntgenstrukturdaten bestätigt wurde.^[171]

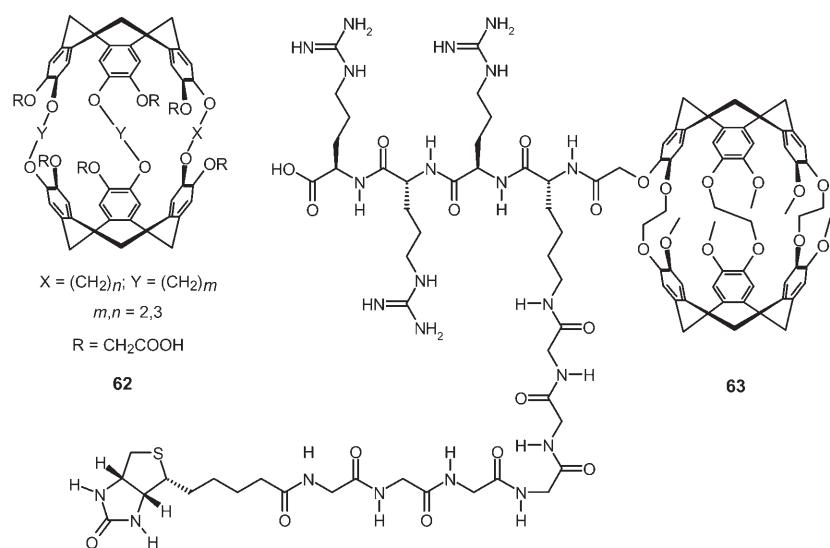
Durch Verknüpfen von Cucurbituril- und Cyclophaneinheiten entstehen Rezeptoren, die die Vorteile beider Verbindungsklassen in sich vereinen: Wasserlöslichkeit, leichte Herstellung, starke Bindung in Wasser und mehr Möglichkeiten, die Bindungseignisse zu überwachen.^[174,175] Der Rezeptor **61** löst sich beispielsweise gut in Wasser und kann in seinem länglichen hydrophoben Hohlraum ($5.90 \times 11.15 \times 6.92\text{ \AA}^3$) eine Reihe organischer Verbindungen wie α,ω -Alkandiamine, substituierte Arene, Heterocyclen, Aminosäuren und Nucleobasen mit K_a bis $8 \times 10^6\text{ M}^{-1}$ fest binden (in 50 mM wässriger NaOAc-Pufferlösung, pH 4.74).^[174]



7. (Hemi-)Carceranden

7.1. Cryptophanrezeptoren

Cryptophane **62** ($n, m = 2,3$), die sechs Carboxygruppen tragen, lösen sich bei $\text{pH} > 5$ in Wasser und binden Xe mit K_a -Werten bis $6.8 \times 10^3\text{ M}^{-1}$ (für Cryptophan A: **62**; $n, m = 2$).^[176] Um Cryptophan A in Wasser zu solubilisieren, wurde es auch mit Polyguanidinium- und/oder Polypeptidsubstituenten funktionalisiert (zum Beispiel in **63**)^[177] oder in wasserlöslichen Dendrimeren eingekapselt.^[178,179] Cryptophane können als Xenon-Biosensoren^[177,178] für die Kernspintomographie eingesetzt werden, wobei der große Unterschied in der ^{129}Xe -NMR-Verschiebung zwischen freiem und eingekapseltem Xenon sowie die Empfindlichkeitszunahme mit hyperpolarisiertem Xenon genutzt werden, um eine gesuchte Verbindung in niedriger Konzentration NMR-spektroskopisch nachweisen zu können. Das wasserlösliche Cryptophan bindet an die biologische Zielverbindung über einen Anker wie Biotin (in **63**), das sich in Wasser mit $K_a \approx 10^{15}\text{ M}^{-1}$ mit dem Avidin Teil der Zielverbindung zusammenlagert.^[177]

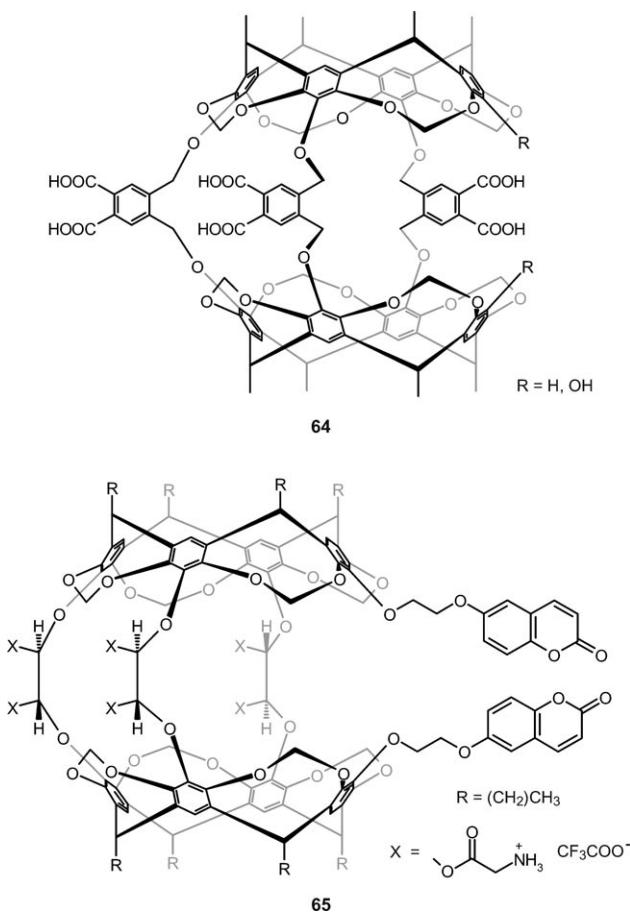


7.2. Cavitand-basierte Hemicarceranden

Wasserlösliche Cavitand-basierte Hemicarceranden wie **64** mit einem sphärischen Hohlraum von 11 Å Durchmesser zeigen gegenüber einer Vielzahl von Gästen wie Xylolen, Di- und Trimethoxybenzolen, Ferrocen, Naphthalinen, Norbornol, Campher oder Nopinon hervorragende Affinitäten (Bindungskonstanten von 10^3 – 10^7 M^{-1} in wässrigem Boratpuffer bei pH 9).^[180] Die Komplexbildung wird durch eine signifikante Enthalpieänderung gesteuert und geht mit einer Entropieabnahme einher (für die Bindung von *para*-Xylool durch **64** ($\text{R} = \text{OH}$): $\Delta G = -40.5\text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta H = -51.4\text{ kJ mol}^{-1}$, $T\Delta S = -10.9\text{ kJ mol}^{-1}$, $K_a = 1.3 \times 10^7\text{ M}^{-1}$), was ein weiteres Beispiel für den nichtklassischen hydrophoben Effekt darstellt.^[68]

Einfache Moleküle wie Methanol oder Aceton werden mit K_a -Werten von 10^2 – 10^3 M^{-1} ebenfalls in den Cavitand-ba-

sierten Hemicarceranden **64** eingeschlossen.^[180] Die Wirt-Gast-Komplexbildung durch diese Rezeptoren wird deshalb in Wasser/Methanol- oder Wasser/Aceton-Gemischen stark abnehmen, nicht nur wegen des geringeren Einflusses hydrophober Wechselwirkungen, sondern auch wegen der beträchtlichen Konkurrenz durch das Lösungsmittel. Eine Studie mit dem chiralen, dreifach überbrückten Hemicarceranden **65**, der zur Solubilisierung in protischen Medien sechs Glycineinheiten trägt, hat diese Annahme bestätigt.^[181] Der Wirt ist nur in einem Gemisch von Wasser mit organischen Solventien (Wasser/Methanol/Essigsäure 10:5:1) in millimolaren Konzentrationen löslich. Er nimmt Toluol auf, was ein ¹H-NMR-Signal für die Methylgruppe von komplexiertem Toluol bei $\delta = -1.65$ ppm klar anzeigt. Dennoch liegt der K_a -Wert für die Komplexbildung von Toluol durch **65** in diesem Gemisch bei nur ca. $3.7 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ ^[181] und damit um fünf Größenordnungen niedriger als Werte für die Komplexbildung bestimmter substituierter Arene durch den Hemicarceranden **64** in Wasser,^[180] was der doppelten negativen Wirkung von Methanol zuzuschreiben ist.



8. Selbstorganisation und Selbstsortierung in Wasser

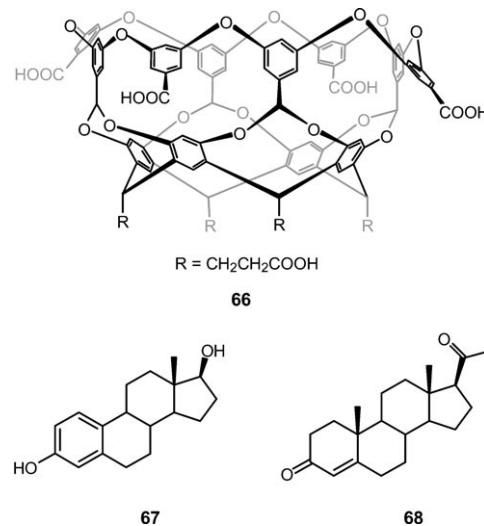
Selbstorganisation bezeichnet die spontane, nichtkovalente Assoziation von zwei oder mehr Molekülen unter Gleichgewichtsbedingungen zu stabilen, definierten Aggre-

gaten.^[182] Unter Beteiligung multivalenter elektrostatischer, hydrophober, Metall-Ligand- oder Ionentripel-Wechselwirkungen sind wasserlösliche Aggregate wie Kapseln, cyclische metall-organische Anordnungen oder Käfige realisiert worden.

8.1. Kapseln

Kapseln sind Rezeptoren mit geschlossenen Hohlräumen, die durch reversible nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen zwei oder mehr Komponenten mit komplementären funktionellen Gruppen entstehen.^[20,183] Passende Gäste fördern als Template die Bildung der Kapseln und stabilisieren sie.^[20]

Zwei schalenförmige Cavitanden **66**, die einen hydrophilen Mantel aus je acht Carboxygruppen und einen breiten hydrophoben Rand um den Eingang zum Hohlraum aufweisen, neigen zur durch hydrophobe Wechselwirkungen gesteuerten Selbstorganisation.^[184,185] Zwei Halbkugeln bilden eine 1:1-Kapsel, die Tetracen^[184] oder Steroide wie Östradiol (**67**) und Progesteron (**68**) einschließen;^[185] der apparetive K_a -Wert für die Östradiol-Einlagerung beträgt in Wasser ca. 10^8 M^{-1} . Die Wechselwirkung ist stark hydrophob, weil die Zugabe von weniger als 20% Methanol zu einer wässrigen Lösung schon zum Zerfall der Kapsel $68@66_2$ führt.^[185] Der Hohlraum der Kapsel ist etwa 1 nm breit und 2 nm hoch,^[186] sodass zwei Moleküle wie Naphthalin oder Anthracen eingeschlossen werden können.^[184] Dadurch erhöht sich die effektive Konzentration der Kohlenwasserstoffe (10^{-5} – 10^{-4} M in Wasser) auf mindestens 3 M, und unter Bestrahlung kann in wässriger Lösung eine Excimerbildung beobachtet werden.^[184]



Wasserlösliche Kapseln, deren Organisation auf elektrostatischen Wechselwirkungen beruht, sind mit unterschiedlichen supramolekularen Gerüsten wie Calix[*n*]arenen,^[123,187–190] trisubstituierten Benzolderivaten^[191] oder Porphyrinen mit geladenen Substituenten^[192] hergestellt worden. Die halbkugelförmigen Gerüste werden durch Ionenpaar-

wechselwirkungen zwischen Sulfonat- und Pyridinium-einheiten,^[192] Monoalkylestern von Phosphonsäuren und Ammonium-, Pyrazolium- oder Imidazolium-einheiten^[123, 193, 194] sowie Sulfonat- oder Carboxylatgruppen und Amidinium-einheiten^[187–190] zusammengebracht. Abbildung 2 zeigt eine

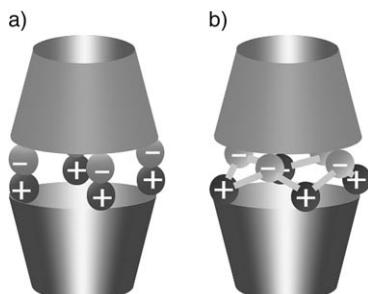


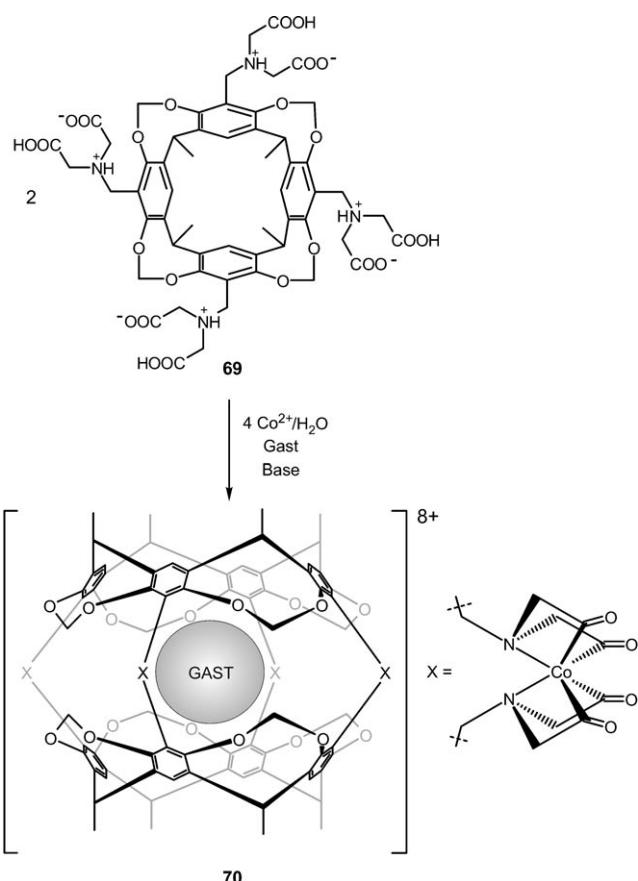
Abbildung 2. Zwei Wechselwirkungarten zwischen Kapselkomponenten: Ionenpaarbildung (a), zahnradartige Struktur (b).

schematisierte Kapsel aus zwei Bausteinen mit je vier geladenen Gruppen. Es werden zwei Arten der Wechselwirkung zwischen den Kapselkomponenten vorgeschlagen: die Bildung von getrennten Kontaktionenpaaren (Abbildung 2 a)^[188–190] und von cyclischen Anion-Kation-Bindungen (Abbildung 2 b).^[194] Die Wasserlöslichkeit von Kapseln ist gewöhnlich geringer als die der einzelnen Komponenten aufgrund der Ladungsneutralisation und der weniger effizienten Solvatation von Ionenpaaren verglichen mit getrennten Ionen.^[194] Um die Wasserlöslichkeit von Kapseln zu erhöhen, sind deshalb Polyethylenoxyketen eingeführt worden.^[187–190]

Bei drei elektrostatischen Wechselwirkungen liegen die Bindungskonstanten in Wasser bei $1\text{--}4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$,^[191, 195] Kapseln, die durch vier solche Wechselwirkungen zusammengehalten werden, sind um etwa 1–3 Größenordnungen stabiler. Salze verringern normalerweise die apparetive Stabilitätskonstante der Kapselbildung.^[190]

Neben der Komplexbildung im Innern von [1+1]-Kapseln können geladene Gäste in polar-protischen Medien auch an der Außenseite komplexiert werden,^[194] wobei wahrscheinlich Ionentripel-Wechselwirkungen eine Rolle spielen.^[196] Im Allgemeinen werden geladene Gäste (Ammoniumionen wie Methylchinuclidinium) wegen der konkurrierenden Wirkung des Wassers sehr schwach in Kapseln eingelagert.^[187, 188] Einige Gäste bevorzugen die Komplexbildung mit Kapselkomponenten anstelle der Kapsel und können daher eine erhebliche Dissoziation der Kapsel verursachen.^[194] Dieses Verhalten unterscheidet sich deutlich von demjenigen von Kapseln in apolaren Lösungsmitteln.^[197] Eine der Erklärungen für die geringe Wirt-Gast-Affinität beruht auf der Abnahme des inneren Volumens der Kapsel durch die Solvathülle der elektrostatisch geladenen Kapselwände.^[191, 194]

Die Kapselkomplexe **70** werden aus dem Cavitanden **69** und Cobalt(II)-Salzen in Wasser bei $\text{pH} > 5$ durch Aminodiacetat-Cobalt(II)-Wechselwirkungen gebildet (Schema 6).^[198, 199] Organische Gäste wie Arene, Alkane, Alkene, Alkohole oder Halogenalkane werden durch Kapselbildung im elliptischen ($10 \times 11 \text{ \AA}^2$) hydrophoben Hohlraum eingefangen, was mit einer Änderung der $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebung der



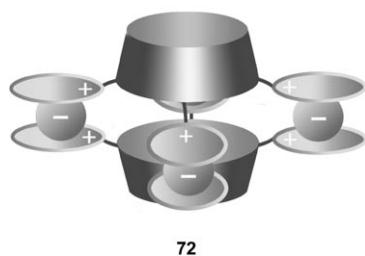
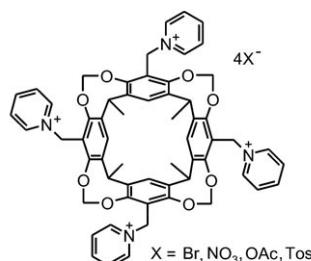
Schema 6. Bildung der kapselförmigen selbstorganisierten Cavitandstruktur **70**.

Gastprotonen um 40 ppm einhergehen kann.^[198, 199] Eine pH-Senkung führt zur Freisetzung der Gäste, da die Metall-Ligand-Koordination, die die Kapselkomponenten verbindet, dissoziiert.^[199]

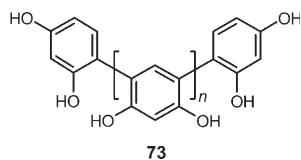
Kürzlich haben wir die [2+4]-Kapseln **72** beschrieben, die sich durch mehrfache Ionentripel-Wechselwirkungen aus dem Tetrakispyridinium-Cavitanden **71** bilden, wobei ein einfacher geladenes Anion (Bromid, Nitrat, Acetat oder Tosylat) zwei einfache geladene Kationen (Pyridinium-Einheiten) zusammenführt.^[196] In ESI-Massenspektren ist die Signalintensität der Kapsel **72** in einer wässrigen Lösung geringer als in Methanol, da die Ionentripel-Assoziation im stark konkurrierenden Wasser weniger ausgeprägt ist. Die Kapseln schließen je nach Größe ein Anion (Tosylat) oder zwei Anionen ein (Bromid, Nitrat und Acetat).^[196]

8.2. Helicale selbstorganisierte Aggregate

Als Folge multivalenter CH- π - und π - π -Wechselwirkungen, die noch durch hydrophobe Wechselwirkungen unterstützt werden,^[200] falten sich die Oligoresorcine **73** ($n = 4, 7$) in Wasser zu Doppelhelices. Der Assoziationsgrad ist abhängig von der Länge von **73**: Für $n = 1, 4, 7$ beträgt er 1, 1.5 bzw. 1.9, was darauf hindeutet, dass das längste Oligomer ($n = 7$) fast quantitativ selbstorganisierte Doppelhelices bildet. Das



mittlere Oligomer ($n=4$) besteht als Gleichgewichtsgemisch aus Einzelstrang- und Doppelstranghelix im Verhältnis ca. 1:1, und das kürzeste Oligomer ($n=1$) liegt in Wasser ausschließlich als Einzelstrang vor. Die Bildung der helicalen selbstorganisierten Aggregate hängt stark vom Medium ab: In Methanol existiert das Oligoresorcin **73** ($n=7$) als Zufallsknäuel, in 72 Vol.-% Wasser (in Methanol) nimmt es aber die helicale Struktur ein. Die Doppelhelices liegen als äquimolare Mischungen aus rechts- und linkshändigen Formen vor. Durch Einführen chiraler Gruppen in die Oligoresorcine wird jedoch eines der Isomere bevorzugt.^[200]

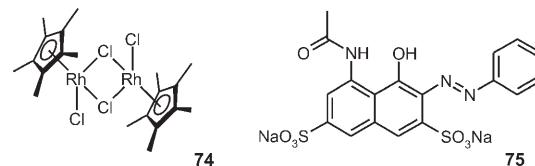


8.3. Metall-organische makrocyclische Aggregate, Käfige und Helicate

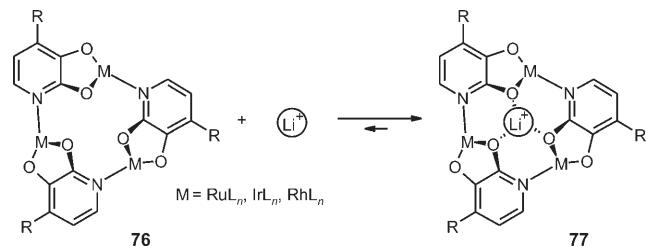
Metall-organische Rezeptoren sind makrocyclische Aggregate oder Käfige, die durch Metall-Ligand-Wechselwirkungen entstehen.^[201,202] Die metall-organischen Rezeptorkomplexe von Ru, Rh, Pt, Pd und Ir mit Pyridin- und Cyclopentadienylliganden oder deren Analoga lösen sich im Allgemeinen in wässrigen Medien und sind nicht lufthempfindlich. Die Metall-Ligand-Wechselwirkungen ergeben auch in polaren konkurrierenden Lösungsmitteln wie Wasser ausreichend hohe Assoziationskonstanten.^[202]

Komplexe der metall-organischen Halbsandwichkomplexe **74** mit einer Reihe von Farbstoffen, zum Beispiel Azophloxin (**75**), werden als Indikatorverdrängungssassys zum Nachweis von Peptiden^[203] und Aminosäuren^[204] eingesetzt. **74-75** ($K_a \approx 3.2 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ in wässriger Lösung mit 100 mm

Phosphatpuffer, pH 7.0) unterscheidet Peptide, die entweder His- oder Met-Reste in den Positionen 1 oder 2 am N-Terminus enthalten, von anderen Peptidarten. Beispielsweise ist die Assoziationskonstante von His-Ala, His-Gly-Gly, Leu-His-Leu oder Gly-Met-Gly mit dem Rhodiumkomplex **74** um mehr als drei Größenordnungen höher als diejenige von **74-75**. Andererseits konkurrieren Val-Phe und Lys-Tyr nur schwach: Sie bilden 10⁴-mal schwächere Komplexe mit **74** als der Farbstoff **75**. Dies ermöglicht den Nachweis mikromolarer Konzentrationen von His-Ala in Gegenwart eines 100-fachen Überschusses von Val-Phe in wässriger Lösung.^[203] Die pH-Abhängigkeit der Bindungsaffinität von Aminosäuren zum Komplex **74** wurde genutzt, um einen Chemosensor zur colorimetrischen Bestimmung der 20 natürlichen Aminosäuren in Wasser zu entwickeln.^[204]



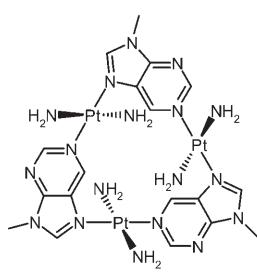
Makrocyclische Komplexe vom Typ **76** (M = Ru, Rh und Ir, L = Benzol- oder Cyclopentadienylliganden, R = substituierte Aminomethylgruppen) können als metallorganische Analoga von [12]Krone-3 angesehen werden. Sie können gleichermaßen Lithiumionen binden (Schema 7), obschon



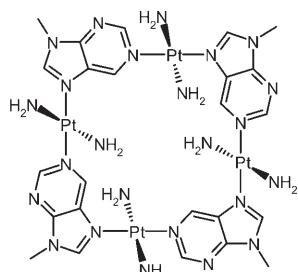
Schema 7. Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes zwischen dem selbst-organisierten metall-organischen Rezeptor **76** und Li⁺.

mit viel höherer Affinität (K_a bis $5.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ in wässriger Lösung mit 100 mm Phosphatpuffer, pH 7.0) und Selektivität gegenüber Natrium (ca. 10⁴-fach; K⁺ und Cs⁺ wurden nicht komplexiert).^[201,202,205,206] Bei Zugabe von Eisen(III)-Salzen zersetzt sich der Rezeptor **76** sofort unter Bildung einer dunkelbraunen Lösung, aus der langsam ein braunes Pulver ausfällt. In Gegenwart von Lithiumionen, wenn der stabile Komplex **77** vorliegt, ist diese Reaktion kinetisch gehindert, und die Zugabe von FeCl₃ führt nicht zur sofortigen Farbänderung. Dieser Reaktivitätsunterschied ermöglicht es, Li⁺ im pharmakologisch relevanten Konzentrationsbereich von 0.5–1.5 mm in Wasser „mit bloßem Auge“ nachzuweisen.^[205] Die Komplexe **76** extrahieren auch selektiv Li⁺ aus einer wässrigen Lösung in die organische Phase.^[207]

Andersartige wasserlösliche Metallakronenverbindungen werden aus 9-Methylpurin und *trans*-{Pt^{II}(NH₃)₂}-Einheiten^[208] (**78** und **79**) oder 1-Methylcytosin und Palladium-

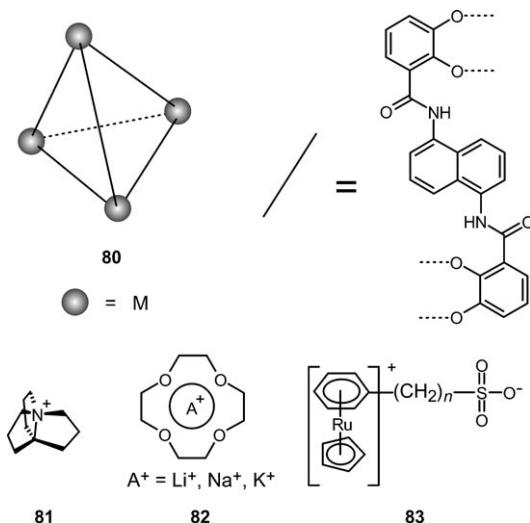


78



79

(*N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin)-Einheiten hergestellt.^[209] Sie sind positiv geladen und komplexieren deshalb bevorzugt anionische Spezies – im Unterschied zu herkömmlichen Kronenverbindungen^[15] und den Metallakronenverbindungen von Severin et al.^[205] Das metall-organische Purindreieck **78** und das Purinviereck **79** fangen Sulfat in D_2O mit $K_a = 7.2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ bzw. $9.9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ über elektrostatische Wechselwirkungen und mehrfache Wasserstoffbrücken ein.^[208]



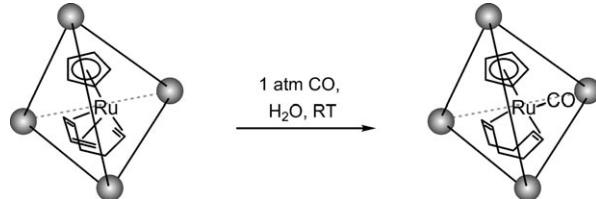
Die wasserlöslichen supramolekularen M_4L_6 -Koordinationsstrukturen **80**^[210] bestehen aus vier Metallatomen ($M = Ga^{3+}$, Al^{3+} , In^{3+} oder Fe^{3+}) an den Ecken eines Tetraeders, die durch sechs Liganden L aus jeweils zwei zweizähnigen Catecholgruppen an einem Naphthalinrückgrat verbrückt sind. Ihr Hohlraum ($300\text{--}350 \text{ \AA}^3$)^[210] kann in Wasser verschiedenartige lipophile Kationen aufnehmen, zum Beispiel Tetraalkylammonium,^[211\text{--}215] Tetraalkylphosphonium,^[211,212,216,217] Tropylium,^[218] Arendiazonium,^[218] Pyridinium,^[215] kationische Organometallspezies^[211\text{--}213,219\text{--}222] und Alkalimetall-Kronenkomplexe.^[223] $[Ga_4L_6]^{12-}$ lagert Tetraethylphosphonium, Tetraethylammonium, das Azoniapropellan **81**, Natrium-([12]Krone-4) (**82**, $A^+ = Na^+$) und Cobaltocenium in wässriger Lösung mit Bindungskonstanten von 1×10^6 , 3.6×10^4 , 1.7×10^4 , 3.4×10^4 bzw. $1.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ein.^[211,223] Die Käfige können lipophile Molekülteile selektiv einschließen: Im Fall des Zwitterions **83** wird die kationische Komplexeinheit in $[Ga_4L_6]^{12-}$ eingeschlossen, während die anionische Sulfonat-

gruppe durch eine der kleinen Öffnungen in den Dreiecksflächen ragt und somit im wässrigen Milieu verbleibt.^[220]

Der M_4L_6 -Tetraeder eignet sich auch zur Stabilisierung reaktiver Intermediate in wässrigen Medien.^[210,216,217,219] Beispielsweise waren wasserempfindliche kationische α -Oxyphosphoniumsalze^[217] oder metastabile Organometallkomplexe,^[219] die bisher unter Wasserausschluss synthetisiert worden waren, in wässriger Lösung mehrere Wochen stabil. Die α -Oxyphosphonium-Salze werden hydrolysiert, wenn sie den Käfig verlassen, und deshalb sind Gäste mit größeren Substituenten beständiger, da diese die Dissoziation verhindern.^[217]

Der Austausch kleiner Gäste im M_4L_6 -Käfig^[213] geschieht ohne Bruch der Metall-Ligand-Bindungen (die in wässrigen Medien stabil sind) durch Deformation der Wirtstruktur, um den Durchgang der Gäste durch die C_3 -symmetrischen Öffnungen zu erleichtern.^[211,212] Offensichtlich lagern sich die Anionen der Tetraalkylammonium-Gäste – trotz der Konkurrenz durch Wasser – in erheblichem Umfang an die Außenseite des M_4L_6 -Käfigs an, was den Austausch der eingeschlossenen Gäste verzögert.^[211]

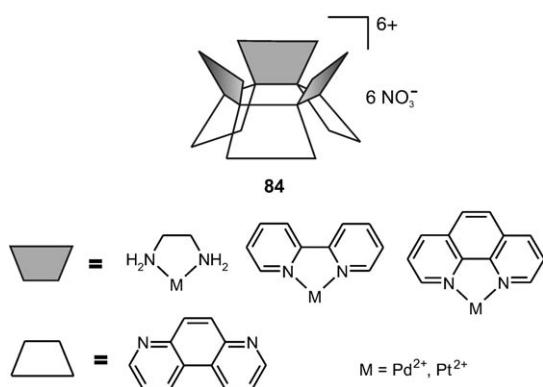
Im M_4L_6 -Käfig eingekapselte Gäste können sowohl stöchiometrische als auch katalytische Reaktionen eingehen, die in einigen Fällen deutlich schneller und selektiver zu den Produkten führen.^[210] Der Käfig beschleunigt zum Beispiel eine Aza-Cope-Umlagerung in Wasser um den Faktor 854.^[214] Trotz der Stabilisierung können eingeschlossene Organometallkomplexe noch stöchiometrisch mit CO (Schema 8)^[219] oder Aldehyden^[210,221] in Wasser reagieren.



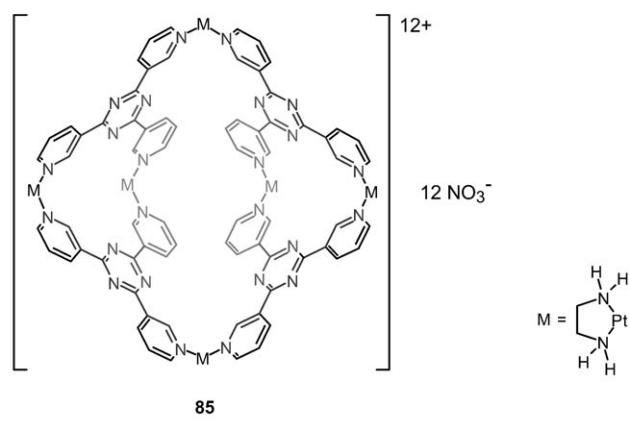
Schema 8. Reaktion einer eingeschlossenen Gastspezies mit CO.

Die Arbeitsgruppen von Fujita,^[224\text{--}226] Lippert^[227,228] und Navarro^[229,230] haben über die Anionenerkennung in Wasser durch schüsselförmige Moleküle berichtet. Metallcalix[n]arene ($n = 3, 4, 6$) – Strukturanaloga der Calixarene –, zum Beispiel die Pd- oder Pt-calix[3]arene **84**, sind sehr gut wasserlöslich und binden Sulfat als 1:1-Komplexe (apparenter K_a (Sulfat/Nitrat)-Wert ca. 250 M^{-1})^[224,227] mit Acetat wurden 1:3-Komplexe beobachtet.^[224] In wässriger Lösung (pH 7.1) komplexieren Metallcalixarene bevorzugt Adenosin-5'-monophosphat (K_a bis 85 M^{-1})^[230] gegenüber Cytidin- und Thymin-5'-monophosphaten.^[229,230]

Der schüsselförmige Wirt **85**, der eine ähnliche Struktur aufweist wie Calix[4]arene, hat eine große hydrophobe Tasche.^[225,226] Er bildet mit dem de novo entwickelten Oligopeptid **86** 1:1- und 2:1-Komplexe, deren Zusammensetzung vom Medium abhängt.^[225,226] Durch Zugabe von 1 Vol.-% Chloroform zu einer Lösung des Wirts **85** und des Gastes **86** in 100 mM wässrigem Phosphatpuffer entsteht ein 1:1-Komplex

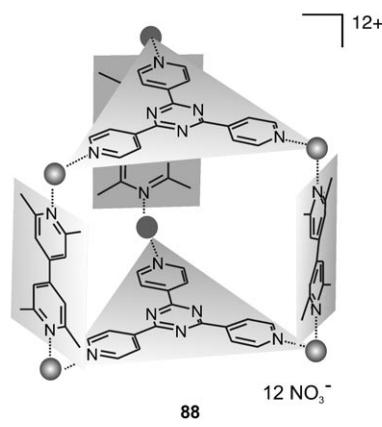
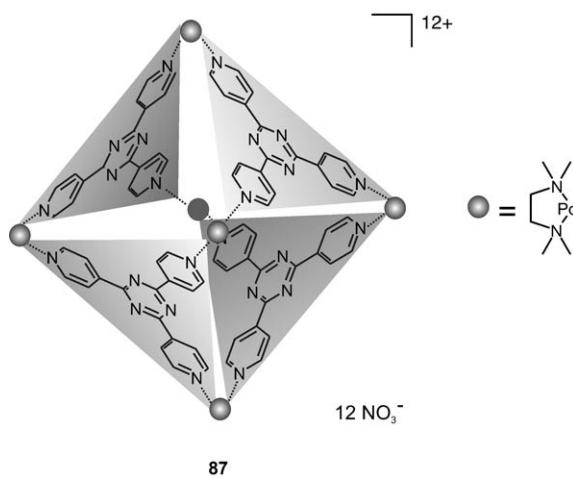


($K_a \approx 1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$; Chloroform wird vermutlich zusammen mit dem Gast in den Wirthohlraum eingelagert).^[226] Durch die 1:1-Komplexierung nimmt das Oligopeptid **86** eine α -helicale Konformation ein; die Trp1-, Ala5- und Trp9-Reste befinden sich auf derselben Seite der Helix und sind tief im Hohlraum untergebracht.^[226] Die Bildung eines 2:1-Komplexes, in dem **86** ganz von zwei Molekülen **85** umschlossen ist, überwog bei Zugabe von NaNO_3 , weil die erhöhte Ionenstärke die hydrophobe Wechselwirkung zwischen den Trp-Resten und den Wänden des Hohlraums von **85** verstärkte.^[225]



Die Arbeitsgruppe von Fujita hat viele wasserlösliche Nanokäfige (zum Beispiel den M_6L_4 -Koordinationskäfig **87** oder den primatischen Koordinationskäfig **88**) durch Selbstorganisation erhalten.^[231,232] Die Käfige können große Moleküle oder Molekülaggregate einschließen^[233] und spezifische Reaktionen in wässrigen Medien steuern oder katalysieren. Je nach Größe und Form der Gäste sind für den Käfig **87** drei Einschlussarten^[234] beobachtet worden: 1) die Bildung von 1:4-Wirt-Gast-Komplexen mit kleinen Gästen (ca. 6–8 Å) wie Ferrocen,^[235] *ortho*-Carboran^[234] oder Adamantan;^[236] 2) die Bildung von 1:2-Komplexen mit mittelgroßen, verdrillten oder gewinkelten Gästen wie Acenaphthylen,^[237,238] Di-

phenylmethan oder 1,2-Bis(4'-methoxyphenyl)-1,2-ethan-dion;^[234,239] 3) große Gäste (Tri-*tert*-butylbenzol, Tetraethylsilan, substituierte Phenylsilanol-Trimere^[239–241]) mit über 8 Å Durchmesser ergeben 1:1-Komplexe.^[234] Es können auch zwei 1,4-Naphthochinon- oder zwei Azulenmoleküle in **87** einge-lagert werden, aber der Einschluss des 1,4-Naphthochinon-Azulen-Paars wird bevorzugt (molekulare ODER-Erkennung).^[242] Perylen und *cis*-Decalin werden nur zusammen im Hohlraum untergebracht, es wurde keine Komplexbildung mit einem dieser Moleküle allein beobachtet (molekulare UND-Erkennung).^[242] Der Käfig **87** erkennt selektiv Tripeptide in Wasser.^[243] Dabei liegt der K_a -Wert mit Ac-Trp-Trp-Ala-NH₂ über 10^6 M^{-1} , doch mit Ac-Trp-His-Ala-NH₂ wurde keine Bindung beobachtet. In Wasser oder wasserhaltiger Acetonitril/DMF-Lösung fungieren die Gäste auch als Tem-plat beim Aufbau metall-organischer Nanostrukturen wie Prismen,^[232,244] Koordinationsnanoröhren,^[245] dimeren Kap-seln,^[246] Schachteln,^[247] verbrückten Arensandwichverbin-dungen,^[248] homoleptischen oder heteroleptischen Käfigen^[249] sowie tetragonal-pyramidalen Strukturen oder geschlossenen Tetraedern.^[250]



Im hydrophoben Hohlraum des Käfigs **87** wird ein adamantanoider $(\text{H}_2\text{O})_{10}$ -Cluster gebildet,^[251] der als „moleku-lares Eis“ bezeichnet wurde, weil seine Struktur der kleinsten Einheit von natürlichem kubischen I_c -Eis ent-

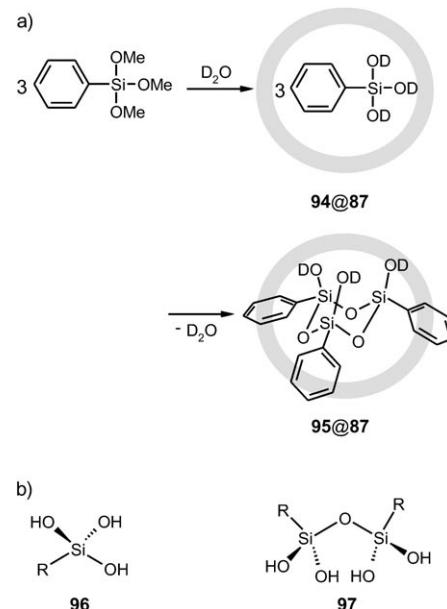
spricht.^[4] Vermutlich verläuft die molekulare Erkennung durch **87** entropiegetrieben, wobei das „Schmelzen“ des eingeschlossenen molekularen Eises zu freien Wassermolekülen die Bindung der Gäste kompensiert.^[251]

Der Innenraum des Käfigs **88** ist ungefähr 7.5 Å hoch, weshalb zwei planare organische Moleküle wie Coronen,^[232,252] Pyren,^[252] Thiafulvalen^[253] oder die Metallkomplexe $[M^{II}(acac)_2]$ ($M = Pt, Pd$ oder Cu ; $acac =$ Acetylacetonat) eingelagert werden können.^[254] Die Komplexbildung wird durch hydrophobe Wechselwirkungen und die Bildung von Charge-Transfer-Komplexen zwischen den elektronenarmen 1,3,5-Triazenen des Käfigbodens und Käfigdachs und den eingeschlossenen π -elektronenreichen Molekülen vermittelt. Gäste haben als Template starken Einfluss auf die Bildung des Koordinationskäfigs **88** in Wasser.^[232,252] Zum Beispiel wurde in Gegenwart von Coronen nach Mischen der Komponenten ausschließlich **88** gebildet. Ansonsten hätte die wässrige Lösung ein Gemisch der Käfige **87** und **88** zusammen mit Oligomeren enthalten.^[232,252] Der Käfig **88** fördert die Wechselwirkung zwischen den eingeschlossenen Gästen, zum Beispiel die Bildung einer M^{II} - M^{II} -Bindung zwischen Pt^{II} , Pd^{II} oder Cu^{II} der eingeschlossenen Acetylacetonatkomplexe, und schützt die Metall-Metall-Bindung einigermaßen vor dem Angriff durch Wasser.^[254]

Die selbstorganisierten Käfige fungieren als molekulare Behälter, die die intermolekulare [2+2]-Photodimerisierung großer Olefine in Wasser wirksam katalysieren.^[255] Die stark beschleunigte, hoch stereoselektive [2+2]-Photodimerisierung der Acenaphthylene **89** im Koordinationskäfig **87** in wässrigem Medium ergibt ausschließlich das *syn*-Isomer **90** (Schema 9a).^[237] Durch paarweise selektive Unterbringung zweier unterschiedlicher Olefinmoleküle gelingen die selektive [2+2]-Kreuzphotodimerisierung^[256] sowie beschleunigte Diels-Alder-Reaktionen.^[257] So reagieren das Maleimididerivat **91** und Dibenzosuberonen **92** in einer [2+2]-Kreuzphotodimerisierung quantitativ zu **93** mit *syn*-Konfiguration (Schema 9b).^[256] Die Reaktionen sind extrem leistungsfähig hinsichtlich Geschwindigkeit, Stereoselektivität und – am wichtigsten – der Selektivität für Paare. Der Schlüsselschritt für die ausschließliche Bildung des gemischten Dimers in

Wasser ist die selektive Bildung eines ternären Komplexes vor der Bestrahlung; dieser Schritt wird über die Vereinbarkeit der Größe der Gäste mit dem begrenzten Hohlraumvolumen reguliert.^[256] Der Käfig **87** vermittelt auch effizient die photochemische Oxidation inerter Gäste (wie Adamantan) in wässriger Lösung.^[256]

Durch die Oligomerisierung der Silantriole **94** in einem Hohlraum gelang die stereoselektive Synthese des cyclischen all-*cis*-Trimers **95** (Schema 10a).^[239–241] Das eingeschlossene

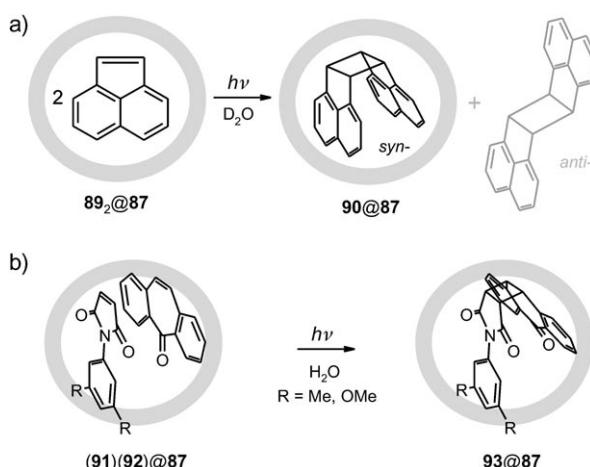


Schema 10. a) Silanolbildung im Inneren des Käfigs **87** (schematisch dargestellt als grauer Kreis). b) Silanole, die in anderen Koordinationskäfigen hergestellt wurden.

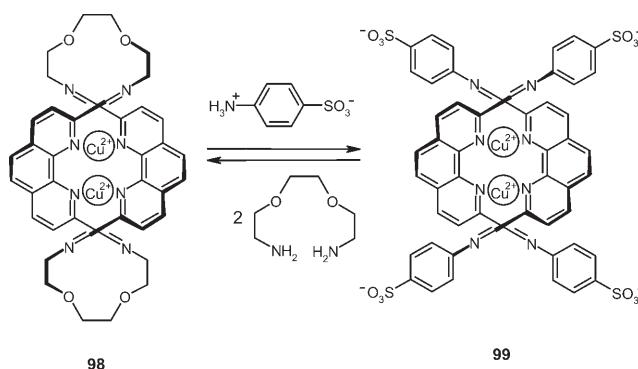
Trimer ist in Wasser stabil (bei Raumtemperatur etwa einen Monat haltbar) und übersteht niedrige pH-Werte (< 1.0). Ohne Käfig ist das cyclische Trimer **95** dagegen ein kurzlebiges kinetisches Produkt, das schnell in ein thermodynamisch begünstigtes cyclisches Tetramer und weitere Kondensationsprodukte umgewandelt wird.^[240] Durch Variation des Hohlraumvolumens im selbstorganisierten Koordinationskäfig gelang die Isolierung stabiler Einschluskomplexe mit Silantriole **96** oder Silanoldimer **97**, die sonst sehr labil sind und nicht aus wässriger Lösung isoliert werden können, es sei denn, eine stabilisierende oder sterisch abschirmende Gruppe wird eingeführt.^[241]

Zur topologischen Steuerung der Selbstorganisation in Wasser wurde eine dynamische pH-Wert-Verschiebung genutzt.^[258] Der selbstorganisierte Kupfer-Phenanthrolin-Kern von Komplex **98** ist in Wasser stabil, und eine Änderung der Komplexperipherie ermöglicht das Umschalten zwischen einer makrocyclischen und einer helicalen Struktur. So führt die Zugabe von Sulfanilsäure zu einer wässrigen Lösung von **98** zum Helicat **99**, während die Alkalisierung der resultierenden Lösung mit $NaHCO_3$ den Makrocyclus **98** regeneriert und den Kreislauf schließt (Schema 11).^[258]

Hannon et al. untersuchten die DNA-Bindung wasserlöslicher und stabiler metallosupramolekularer Doppel- und

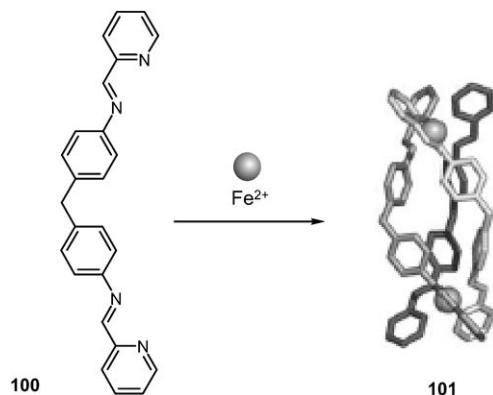


Schema 9. [2+2]-Photodimerisierung von Olefinen im selbstorganisierten Käfig **87** (schematisch dargestellt als grauer Kreis).



Schema 11. pH-gesteuertes Schalten zwischen einem Makrocyclus und einem Helicat.

Tripelhelicate (wie **101**), in denen zwei oder drei Ligandenstränge **100** um zwei Metallzentren (Cu^+ , Fe^{2+}) gewunden sind (Schema 12).^[259–262] Tetrakationische Eisen-Tripelhelicate



Schema 12. Bildung des metallosupramolekularen Tripelhelicats **101**.

te $[\text{Fe}_2\mathbf{100}_3]^{4+}$ binden in der großen Furche der DNA, überbrücken fünf oder mehr Basenpaare und induzieren eine drastische intramolekulare Verknäuelung der DNA; diese für künstliche Agentien beispiellose Wirkung erinnert an die durch Histone im Zellkern hervorgerufene DNA-Spiralisierung.^[261] Das dikationische Kupfer-Doppelhelicat bindet schwächer an die DNA als $[\text{Fe}_2\mathbf{100}_3]^{4+}$, da seine niedrigere Ladung einen geringeren Beitrag der elektrostatischen Wechselwirkungen zur Bindung bedingt.^[260] $[\text{Cu}_2\mathbf{100}_2]^{2+}$ stört jedoch nicht die B-DNA-Konfiguration und weist in Gegenwart von Peroxid DNA-Spaltungsaktivität auf, was eine Anwendung als künstliche Nuclease möglich erscheinen lässt.^[260]

Das tetrakationische metallosupramolekulare Helicat $[\text{Fe}_2\mathbf{100}_3]^{4+}$ (**101**) passt perfekt zur Größe und Form des trigonalen hydrophoben Hohlraums an der Triplex-DNA-Verzweigungsstelle **102** (Abbildung 3), was eine Röntgenstrukturuntersuchung an Kristallen, die aus wässriger Lösung erhalten wurden, bestätigte.^[259] Diese neue Art der DNA-Erkennung beruht auf vier synergistischen Kontaktarten: elektrostatischen Wechselwirkungen mit dem hoch geladenen $[\text{Fe}_2\mathbf{100}_3]^{4+}$, π -Interkalations-Stapelwechselwirkungen, $\text{CH}\cdots\text{X}$ -Wechselwirkungen und der Einlagerung in die kleine

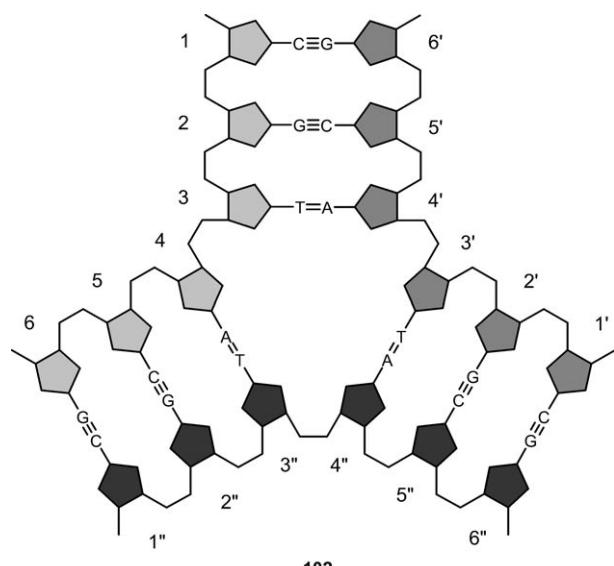


Abbildung 3. DNA-Verzweigungsstelle der DNA-Sequenz 5'-d-(CGTACG)-3' und die Anordnung der Basenpaare.

Furche unter Bildung einer Sandwichstruktur.^[259] Dieses cyclophanähnliche Wirt-Gast-Verhalten der DNA eröffnet vielversprechende Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Therapeutika, die an der DNA angreifen.^[259]

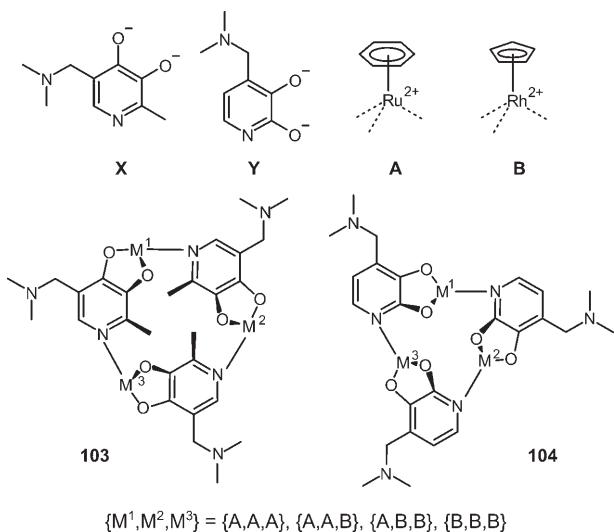
8.4. Selbstsortierung in Wasser

Die Natur unterscheidet auf molekularer Ebene effizient, ob in wässrigem Medium eine Selbstorganisation stattfindet oder nicht, und auch die supramolekulare Chemie macht gegenwärtig die ersten Schritte in diese Richtung.

So wurde eine thermodynamische soziale Selbstsortierung zwischen zwölf verschiedenen Wirt-Gast-Komponenten in wässrigen Medien beschrieben.^[160,263] Die Wirte in der Mischung erkennen ihre Gegenstücke in Wasser effizient über hydrophobe, elektrostatische, Metall-Ligand-, Ion-Dipol- und Charge-Transfer-Wechselwirkungen. Ähnlich wie biologische Systeme reagiert die Mischung auf einen Temperaturanstieg auf 65 °C mit irreversiblen Veränderungen. Eine weniger komplexe Mischung aus neun Komponenten zeigte zwischen 7 und 65 °C ein vollständig reversibles Verhalten.

Kürzlich wurde eine außergewöhnliche „narzisstische“ Selbstsortierung dokumentiert.^[264] Nach Mischen der beiden Metallkomplexfragmente **A** und **B** mit den Liganden **X** und **Y** (die komplexbildenden Tautomere sind abgebildet) in einer D_2O /Phosphatpufferlösung (pD 8.0) entsteht eine dynamische kombinatorische Bibliothek von acht Makrocyclen, die durch die Strukturen **103** und **104** repräsentiert werden. Jeder dieser Komplexe enthält ausschließlich einen verbrückenden Liganden. Die 16 hypothetischen Makrocyclen mit gemischten verbrückenden Liganden werden nicht gebildet, da der Selbstorganisationsprozess streng selbstsortierend verläuft.

Biologische selbstsortierende Systeme reagieren auf Reize aus ihrer wässrigen Umgebung mit einem adaptiven



und evolutionären Verhalten. In Zukunft kann die Entwicklung analoger supramolekularer Systeme erwartet werden, die wie ihre biologischen Vorbilder zahlreiche einzigartige Eigenschaften des Wassers für selektive Wechselwirkungen und die Selbstorganisation in wässriger Lösung nutzen werden.

9. Zusammenfassung

Viele Methoden wurden eingesetzt, um künstliche Rezeptoren zu entwerfen, die eine Reihe von Gästen in wässrigen Medien selektiv binden können. Dies führte zu einer breiten Auswahl an wasserlöslichen Rezeptoren, die auf unterschiedlichen supramolekularen Gerüsten beruhen. Verschiedene Wechselwirkungen wurden zur Stabilisierung der Wirt-Gast-Komplexe in wässrigem Medium herangezogen, und mit verschiedenen Präorganisationsstufen hat man versucht, den konkurrierenden Einfluss von Wasser zu überwinden. Die Einlagerung mehrerer Gäste ermöglichte es, deren Wechselwirkung im Innern eines Käfigs in wässriger Lösung zu studieren. Welche Rolle den einzigartigen Eigenschaften des Wassers^[1-4] bei der molekularen Erkennung und Selbstorganisation zukommt, ist noch nicht geklärt, und für viele organische Gäste sind noch keine starken Rezeptoren gefunden worden. Deshalb ist eine beträchtliche Ausweitung der Forschung auf dem Gebiet der supramolekularen Chemie in Wasser zu erwarten.

Wir danken dem Council for Chemical Sciences of The Netherlands Organization for Scientific Research (CW-NWO) für finanzielle Unterstützung.

Ein eingegangen am 14. Juli 2006
Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim

[1] P. Ball, *H₂O: A Biography of Water*, Phoenix Press, London, 2000.

- [2] D. Laage, J. T. Hynes, *Science* **2006**, *311*, 811–835; R. Ludwig, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3480–3483; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3402–3405; S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3339–3343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275–3279; J. E. Klijn, J. B. F. N. Engberts, *Nature* **2005**, *435*, 746–747; T. S. Zwier, *Science* **2004**, *304*, 1119–1120; Y. Zubavicus, M. Grunze, *Science* **2004**, *304*, 974–976; P. Ball, *Nature* **2003**, *423*, 25–26; M. L. Klein, *Science* **2001**, *291*, 2106–2107; J. R. Errington, P. G. Debenedetti, *Nature* **2001**, *409*, 318–321.
- [3] D. Chandler, *Nature* **2002**, *417*, 491.
- [4] R. Ludwig, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1856–1876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1808–1827.
- [5] Eine Internetseite zu Struktur, Verhalten und einzigartigen Eigenschaften von Wasser: <http://www.sbu.ac.uk/water> (gestaltet von Prof. M. Chaplin).
- [6] Neuere Übersichten zur Chemie in Wasser: C.-J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68–82; M. J. Blandamer, J. B. F. N. Engberts, P. T. Gleeson, J. C. R. Reis, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 440–458; C.-J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095–3166; S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2809–2820; U. M. Lindstrom, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751–2772; N. Akiya, P. E. Savage, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2725–2750; J. B. F. N. Engberts, M. J. Blandamer, *Chem. Commun.* **2001**, 1701–1708.
- [7] J.-M. Lehn, *Science* **2002**, *295*, 2400–2403.
- [8] *Functional Synthetic Receptors* (Hrsg.: T. Schrader, A. D. Hamilton), Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [9] K. Ariga, T. Kunitake, *Supramolecular Chemistry—Fundamentals and Applications*, Springer, Berlin, 2005.
- [10] *Highlights in Bioorganic Chemistry: Methods and Applications* (Hrsg.: C. Schmuck, H. Wennemers), Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [11] S. Kubik, C. Reyheller, S. Stuwe, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2005**, *52*, 137–187.
- [12] J. H. Hartley, T. D. James, C. J. Ward, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3155–3184; R. J. Fitzmaurice, G. M. Kyne, D. Douheret, J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 841–864.
- [13] D. M. Vriezema, M. C. Aragones, J. Elemans, J. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1445–1489.
- [14] B. Chankvetadze, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 337–347; A. Douhal, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1955–1976; E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4147–4173; S. Monti, S. Sortino, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 287–300; A. Harada, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 456–464; O. A. Shpigun, I. A. Ananieva, N. Y. Budanova, E. N. Shapovalova, *Usp. Khim.* **2003**, *72*, 1167–1189; F. Hapiot, S. Tilloy, E. Monflier, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 767–781; G. Wenz, B. H. Han, A. Müller, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 782–817.
- [15] G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723–2750.
- [16] S. V. Nesterov, *Usp. Khim.* **2000**, *69*, 840–855.
- [17] Übersichten: X. Liang, P. J. Sadler, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 246–266; V. McKee, J. Nelson, R. M. Town, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 309–325; S. Aoki, *Yakugaku Zasshi* **2002**, *122*, 793–804; I. Alfonso, B. Dietrich, F. Rebolledo, V. Gotor, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 280–295; B. König, M. Pelka, M. Klein, I. Dix, P. G. Jones, J. Lex, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2000**, *37*, 39–57.
- [18] Beispiele für wasserlösliche Azamakrocyclen: C. A. Ilioudis, D. A. Tocher, J. W. Steed, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12395–12402; M. Boiocchi, M. Bonizzoni, L. Fabbrizzi, G. Piovani, A. Taglietti, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3935–3940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3847–3852; M. Bonizzoni, L. Fabbrizzi, G. Piovani, A. Taglietti, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11159–11162; L. Fabbrizzi, M. Licchelli, F. Mancin, M. Pizzeghelli, G. Rabaioli, A. Taglietti, P. Tecilla, U. Tonellato, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 94–

- 101; F. G. Gulino, R. Lauceri, L. Frish, T. Evan-Salem, Y. Cohen, R. De Zorzi, S. Geremia, L. Di Costanzo, L. Randaccio, D. Sciotto, R. Purrello, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2722–2729.
- [19] *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Vol. 1 (Hrsg.: J.-M. Lehn, J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle, G. W. Gokel), Pergamon, Oxford, **1996**; *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: J.-M. Lehn, J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle), Pergamon, Oxford, **1996**.
- [20] F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556–1578; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1488–1508.
- [21] M. W. Peczuh, A. D. Hamilton, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2479–2493; S. Leininger, B. Olenyuk, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 853–907; A. P. Davis, R. S. Wareham, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3160–3179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2978–2996; M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647–1668; A. P. deSilva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515–1566.
- [22] C. Schmuck, L. Geiger, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1485–1502.
- [23] C. Schmuck, U. Machon, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1109–1118.
- [24] C. Schmuck, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 709–718.
- [25] C. Schmuck, V. Bickert, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4579–4581.
- [26] C. Schmuck, L. Geiger, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8898–8899.
- [27] Dieses Tetrapeptid entspricht der C-terminalen Sequenz des Amyloid- β -peptids, das für die Bildung der Proteinablagerungen im Gehirn von Alzheimer-Patienten verantwortlich ist.
- [28] C. Schmuck, M. Heil, *ChemBioChem* **2003**, *4*, 1232–1238.
- [29] P. Rzepecki, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3016–3025.
- [30] P. Rzepecki, H. Gallmeier, N. Geib, K. Cernovska, B. Konig, T. Schrader, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5168–5178.
- [31] K. B. Jensen, T. M. Braxmeier, M. Demarcus, J. G. Frey, J. D. Kilburn, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1300–1309.
- [32] J. Shepherd, T. Gale, K. B. Jensen, J. D. Kilburn, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 713–720.
- [33] „Artificial receptors as chemosensors for carbohydrates“: T. D. James, S. Shinkai in *Host–Guest Chemistry*, Vol. 218, Springer, Berlin/Heidelberg, **2001**, S. 159–200.
- [34] W. Wang, X. M. Gao, B. H. Wang, *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1285–1317; S. Striegler, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 81–102; O. Hirata, Y. Kubo, M. Takeuchi, S. Shinkai, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11211–11218.
- [35] H. G. Kuivila, A. H. Keough, E. J. Soboczenski, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 780–783.
- [36] X. M. Gao, Y. L. Zhang, B. H. Wang, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 579–586; H. S. Cao, M. D. Heagy, *J. Fluoresc.* **2004**, *14*, 569–584; H. Fang, G. Kaur, B. H. Wang, *J. Fluoresc.* **2004**, *14*, 481–489; K. Sato, A. Sone, S. Arai, T. Yamagishi, *Heterocycles* **2003**, *61*, 31–38; Y. Kanekiyo, H. Tao, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 196–197; Y. L. Zhang, X. M. Gao, K. Hardcastle, B. H. Wang, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1377–1384; M. Dowlut, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4226–4227.
- [37] L. I. Bosch, T. M. Fyles, T. D. James, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11175–11190.
- [38] W. J. Ni, G. Kaur, G. Springsteen, B. H. Wang, S. Franzen, *Bioorg. Chem.* **2004**, *33*, 571–581; S. L. Wiskur, J. J. Lavigne, H. Ait-Haddou, V. Lynch, Y. H. Chiu, J. W. Canary, E. V. Anslyn, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1311–1314; J. Yan, G. Springsteen, S. Deeter, B. Wang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11205–11209; L. I. Bosch, M. F. Mahon, T. D. James, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2859–2862; H. R. Mulla, N. J. Agard, A. Basu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 25–27; S. Franzen, W. J. Ni, B. H. Wang, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 12942–12948; N. DiCesare, D. P. Adhikari, J. J. Heynekamp, M. D. Heagy, J. R. Lakowicz, *J. Fluoresc.* **2002**, *12*, 147–154.
- [39] L. Zhu, Z. L. Zhong, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4260–4269.
- [40] L. Zhu, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3676–3677.
- [41] J. Z. Zhao, M. G. Davidson, M. F. Mahon, G. Kociok-Kohn, T. D. James, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16179–16186.
- [42] J. Z. Zhao, T. M. Fyles, T. D. James, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3543–3546; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3461–3464; M. D. Phillips, T. D. James, *J. Fluoresc.* **2004**, *14*, 549–559; S. Arimori, M. D. Phillips, T. D. James, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1539–1542; S. Arimori, M. L. Bell, C. S. Oh, K. A. Frimat, T. D. James, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 803–808; S. Arimori, G. A. Consiglio, M. D. Phillips, T. D. James, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4789–4792; S. Arimori, M. L. Bell, C. S. Oh, T. D. James, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4249–4251.
- [43] S. Arimori, S. Ushiroda, L. M. Peter, A. T. A. Jenkins, T. D. James, *Chem. Commun.* **2002**, 2368–2369.
- [44] S. Atilgan, E. U. Akkaya, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9269–9271.
- [45] J. Yoon, S. K. Kim, N. J. Singh, K. S. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 355–360.
- [46] J. Y. Kwon, N. J. Singh, H. N. Kim, S. K. Kim, K. S. Kim, J. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8892–8893.
- [47] L. Milanesi, C. A. Hunter, S. E. Sedelnikova, J. P. Waltho, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1081–1087.
- [48] J. Wongkongkatep, Y. Miyahara, A. Ojida, I. Hamachi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 681–684; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 665–668.
- [49] A. Ojida, M. A. Inoue, Y. Mito-oka, H. Tsutsumi, K. Sada, I. Hamachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2052–2058.
- [50] A. Ojida, Y. Mito-oka, M. A. Inoue, I. Hamachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6256–6258; A. Ojida, Y. Mito-oka, K. Sada, I. Hamachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2454–2463.
- [51] Neuere Übersichten zur Multivalenz: J. D. Badjić, A. Nelson, S. J. Cantrill, W. B. Turnbull, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 723–732; A. Mulder, J. Huskens, D. N. Reinhoudt, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3409–3424.
- [52] S. L. Tobey, B. D. Jones, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4026–4027; S. L. Tobey, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14807–14815; T. Z. Zhang, E. V. Anslyn, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11117–11124.
- [53] S. L. Tobey, E. V. Anslyn, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2029–2031.
- [54] S. L. Tobey, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10963–10970.
- [55] G. Hennrich, E. V. Anslyn, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2218–2224; K. Niikura, E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10156–10157; S. E. Schneider, S. N. O’Neil, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 542–543.
- [56] S. L. Wiskur, J. L. Lavigne, A. Metzger, S. L. Tobey, V. Lynch, E. V. Anslyn, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3792–3804.
- [57] S. L. Wiskur, P. N. Floriano, E. V. Anslyn, J. T. McDevitt, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2116–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2070–2072.
- [58] M. Rekharsky, Y. Inoue, S. Tobey, A. Metzger, E. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14959–14967.
- [59] C. Schmuck, M. Schwegmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3373–3379.
- [60] Z. L. Zhong, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3113–3116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3005–3008.
- [61] S. G. Tajc, B. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2532–2533. Die Struktur **25** wurde mit Genehmigung übernommen. Copyright 2006 American Chemical Society.
- [62] F. G. Klärner, B. Kahlert, A. Nellesen, J. Zienau, C. Ochsenfeld, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4831–4841.

- [63] C. Jasper, T. Schrader, J. Panitzky, F. G. Klärner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1411–1415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1355–1358.
- [64] T. Schrader, M. Fokkens, F. G. Klärner, J. Polkowska, F. Baskowski, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10227–10237.
- [65] M. Fokkens, C. Jasper, T. Schrader, F. Koziol, C. Ochsenfeld, J. Polkowska, M. Lobert, B. Kahlert, F. G. Klärner, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 477–494.
- [66] M. Fokkens, T. Schrader, F. G. Klärner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14415–14421.
- [67] J. P. Gallivan, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 870–874.
- [68] E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1244–1287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210–1250.
- [69] C. A. Burnett, D. Witt, J. C. Fettinger, L. Isaacs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6184–6191.
- [70] A. X. Wu, P. Mukhopadhyay, A. Chakraborty, J. C. Fettinger, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10035–10043.
- [71] J. Raker, T. E. Glass, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6113–6116.
- [72] „Cyclophanes: Definition and Scope“: C. Thilgen, V. A. Azov in *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: J. L. Atwood, J. W. Steed), Dekker, New York, **2004**, S. 414–423; J. Nishimura, Y. Nakamura, Y. Hayashida, T. Kudo, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 679–686.
- [73] I. Piantanida, B. S. Palm, P. Cudic, M. Zinic, H. J. Schneider, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6225–6231.
- [74] N. Piantanida, B. S. Palm, P. Cudic, M. Zinic, H. J. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6779–6783.
- [75] J. Hodacova, M. Chadim, J. Zavada, J. Aguilar, E. Garcia-Espana, S. V. Luis, J. F. Miravet, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2042–2047.
- [76] D. A. Williamson, A. M. Barenberg, C. A. Coleman, D. R. Benson, *Chemosphere* **2000**, *40*, 1443–1446.
- [77] C. Virues, E. F. Velaquez, M. B. Inoue, M. Inoue, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2004**, *48*, 141–146.
- [78] O. Hayashida, I. Hamachi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3509–3516; O. Hayashida, I. Hamachi, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 288–289; O. Hayashida, I. Hamachi, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 548–549; O. Hayashida, I. Hamachi, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 632–633.
- [79] K. O. Lara, C. Godoy-Alcantar, A. V. Eliseev, A. K. Yatsimirsky, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1712–1718; K. O. Lara, C. Godoy-Alcantar, I. L. Rivera, A. V. Eliseev, A. K. Yatsimirsky, *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 453–462.
- [80] O. Molt, D. Rubeling, G. Schafer, T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4225–4232.
- [81] M. Herm, O. Molt, T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1485–1499; M. Herm, O. Molt, T. Schrader, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3244–3248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3148–3151.
- [82] P. Finocchiaro, S. Failla, G. A. Consiglio, M. Wehner, T. Grawe, T. Schrader, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 1633–1636; M. Herm, T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 47–53.
- [83] H. Abe, Y. Mawatari, H. Teraoka, K. Fujimoto, M. Inouye, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 495–504.
- [84] C. Galli, L. Mandolini, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3117–3125.
- [85] S. Kubik, R. Goddard, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2722–2725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2648–2651; S. Kubik, R. Goddard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5127–5132.
- [86] S. Kubik, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12752–12760.
- [87] S. Otto, S. Kubik, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7804–7805; S. Kubik, R. Goddard, S. Otto, S. Pohl, C. Reyheller, S. Stuwe, *Biosens. Bioelectron.* **2005**, *20*, 2364–2375.
- [88] Z. Rodriguez-Docampo, S. I. Pascu, S. Kubik, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11206–11210.
- [89] S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12063–12064.
- [90] S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Science* **2002**, *297*, 590–593.
- [91] S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 321–327; P. T. Corbett, J. K. M. Sanders, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9390–9392; P. T. Corbett, L. H. Tong, J. K. M. Sanders, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8902–8903.
- [92] *Calixarenes in the Nanoworld* (Hrsg.: J. Vicens, J. Harrowfield), Springer, Niederlande, **2006**; „Calixarenes: Synthesis and Historical Perspectives“: C. D. Gutsche in *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: J. L. Atwood, J. W. Steed), Dekker, New York, **2004**; S. 153–160; *Calixarenes 2001* (Hrsg.: Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, J. Vicens), Kluwer, Dordrecht, **2001**; *Calixarenes in Action* (Hrsg.: L. Mandolini, R. Ungaro), Imperial College, London, **2000**; S. K. Menon, M. Sewani, *Rev. Anal. Chem.* **2006**, *25*, 49–82; R. Ludwig, *Microchim. Acta* **2005**, *152*, 1–19; R. Ludwig, N. T. K. Dzung, *Sensors* **2002**, *2*, 397–416; P. Molenveld, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 75–86.
- [93] Y. K. Agrawal, H. Bhatt, *Bioinorg. Chem. Appl.* **2004**, *2*, 237–274.
- [94] „Water soluble calixarenes“: A. Casnati, D. Sciotto, G. Arena in *Calixarenes 2001* (Hrsg.: Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, J. Vicens), Kluwer, Dordrecht, **2001**, S. 440–456.
- [95] S. Kunsagi-Mate, K. Szabo, B. Lemli, I. Bitter, G. Nagy, L. Kollar, *Thermochim. Acta* **2005**, *425*, 121–126.
- [96] M. Dedic, A. Colombo, F. Sansone, A. Casnati, G. Donofrio, R. Ungaro, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11613–11618.
- [97] A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 246–254.
- [98] U. Schadel, F. Sansone, A. Casnati, R. Ungaro, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1149–1154; D. A. Fulton, J. F. Stoddart, *Bioconjugate Chem.* **2001**, *12*, 655–672.
- [99] D. Arosio, M. Fontanella, L. Baldini, L. Mauri, A. Bernardi, A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3660–3661.
- [100] F. Sansone, E. Chierici, A. Casnati, R. Ungaro, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1802–1809.
- [101] E. Da Silva, A. N. Lazar, A. W. Coleman, *J. Drug Delivery Sci. Technol.* **2004**, *14*, 3–20.
- [102] O. Kalchenko, J. Poznanski, A. Marcinowicz, S. Cherenok, A. Solovyov, W. Zielenkiewicz, V. Kalchenko, *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 246–252.
- [103] G. Arena, A. Contino, F. G. Gulino, A. Magri, D. Sciotto, R. Ungaro, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9327–9330.
- [104] M. Baur, M. Frank, J. Schatz, F. Schildbach, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6985–6991.
- [105] N. Kon, N. Ki, S. Miyano, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 751–755.
- [106] Y. Liu, D. S. Guo, E. C. Yang, H. Y. Zhang, Y. L. Zhao, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 162–170.
- [107] J. P. Morel, N. Morel-Desrosiers, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 462–465.
- [108] C. Bonal, Y. Israeli, J. P. Morel, N. Morel-Desrosiers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1075–1078; A. Mendes, C. Bonal, N. Morel-Desrosiers, J. P. Morel, P. Malfreyt, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 4516–4524.
- [109] G. Arena, S. Gentile, F. G. Gulino, D. Sciotto, C. Sgarlata, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7091–7094.
- [110] G. Arena, A. Casnati, A. Contino, F. G. Gulino, D. Sciotto, R. Ungaro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 419–423.
- [111] G. Arena, A. Contino, T. Fujimoto, D. Sciotto, Y. Aoyama, *Supramol. Chem.* **2000**, *11*, 279–288.
- [112] A. Ghoufi, C. Bonal, J. P. Morel, N. Morel-Desrosiers, P. Malfreyt, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 11744–11752.

- [113] T. S. Koblenz, H. L. Dekker, C. G. de Koster, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* **2006**, 1700–1702; G. V. Oshovsky, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2810–2816.
- [114] O. I. Kalchenko, E. Da Silva, A. W. Coleman, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2002**, 43, 305–310.
- [115] S. Kunsagi-Mate, K. Szabo, I. Bitter, G. Nagy, L. Kollar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1387–1390.
- [116] E. Da Silva, P. Shahgaldian, A. W. Coleman, *Int. J. Pharm.* **2004**, 273, 57–62; E. Da Silva, A. Lazar, A. W. Coleman, *STP Pharma Sci.* **2004**, 14, 3–20.
- [117] S. Cherenok, A. Vovk, I. Muravyova, A. Shivanyuk, V. Kukhar, J. Lipkowski, V. Kalchenko, *Org. Lett.* **2006**, 8, 549–552.
- [118] A. I. Vovk, V. I. Kalchenko, S. A. Cherenok, V. P. Kukhar, O. V. Muzychka, M. O. Lozynsky, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3162–3166.
- [119] O. Kalchenko, A. Marcinowicz, J. Poznanski, S. Cherenok, A. Solovyov, W. Zielenkiewicz, V. Kalchenko, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, 18, 578–585.
- [120] O. I. Kalchenko, A. V. Solovyov, S. A. Cherenok, N. F. Starodub, V. I. Kalchenko, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2003**, 46, 19–25.
- [121] M. A. Tairov, M. O. Vysotsky, O. I. Kalchenko, V. V. Pirozhenko, V. I. Kalchenko, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1405–1411.
- [122] P. Shahgaldian, A. W. Coleman, V. I. Kalchenko, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 577–579.
- [123] R. Zadmar, T. Schrader, T. Grawe, A. Kraft, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1687–1690.
- [124] D. Witt, J. Dziemidowicz, J. Rachon, *Heteroat. Chem.* **2004**, 15, 155–161.
- [125] S. D. M. Islam, M. Fujitsuka, O. Ito, A. Ikeda, T. Hatano, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **2000**, 78–79.
- [126] J. J. Lundquist, E. J. Toone, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 555–578.
- [127] B. Botta, M. Cassani, I. D'Acquarica, D. Misiti, D. Subissati, G. Delle Monache, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 337–355; B. C. Gibb, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 5180–5187.
- [128] Y. Aoyama, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 588–593.
- [129] Y. Aoyama, T. Kanamori, T. Nakai, T. Sasaki, S. Horiuchi, S. Sando, T. Niidome, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3455–3457; O. Hayashida, K. Mizuki, K. Akagi, A. Matsuo, T. Kanamori, T. Nakai, S. Sando, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 594–601; T. Nakai, T. Kanamori, S. Sando, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8465–8475.
- [130] E. H. Kazakova, A. U. Ziganshina, L. A. Muslinkina, J. E. Morozova, N. A. Makarova, A. R. Mustafina, W. D. Habicher, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2002**, 43, 65–69.
- [131] A. R. Mustafina, S. V. Fedorenko, N. A. Makarova, E. K. Kazakova, Z. G. Bazhanova, V. E. Kataev, A. I. Konovalov, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, 40, 73–76; R. R. Amirov, A. R. Mustafina, Z. T. Nugaeva, S. V. Fedorenko, E. K. Kazakova, A. I. Konovalov, W. D. Habicher, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2004**, 49, 203–209.
- [132] A. R. Mustafina, V. V. Skripacheva, E. K. Kazakova, N. A. Markarova, V. E. Kataev, L. V. Ermolaeva, W. D. Habicher, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2002**, 42, 77–81.
- [133] R. R. Amirov, Z. T. Nugaeva, A. R. Mustafina, S. V. Fedorenko, V. I. Morozov, E. K. Kazakova, W. D. Habicher, A. I. Konovalov, *Colloids Surf. A* **2004**, 240, 35–43; A. R. Mustafina, R. R. Amirov, Y. G. Elistratova, V. V. Skripacheva, Z. T. Nugaeva, E. K. Kazakova, *Colloid J.* **2002**, 64, 734–739.
- [134] „Cavitands“: W. Verboom in *Calixarenes 2001* (Hrsg.: Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, J. Vicens), Kluwer, Dordrecht, **2001**, S. 181–198.
- [135] X. Gui, J. C. Sherman, *Chem. Commun.* **2001**, 2680–2681.
- [136] O. Middel, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2587–2597.
- [137] S. K. Kim, B. S. Moon, J. H. Park, Y. Seo, H. S. Koh, Y. J. Yoon, K. D. Lee, J. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6617–6620; G. V. Oshovsky, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7441–7448.
- [138] G. V. Oshovsky, W. Verboom, R. H. Fokkens, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2739–2748.
- [139] G. V. Oshovsky, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2004**, 69, 1137–1148.
- [140] C. Ihm, Y. In, Y. Park, K. Paek, *Org. Lett.* **2004**, 6, 369–372.
- [141] L. Sebo, F. Diederich, V. Gramlich, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 93–113.
- [142] L. Trembleau, J. Rebek, Jr., *Science* **2003**, 301, 1219–1220.
- [143] S. M. Biros, E. C. Ullrich, F. Hof, L. Trembleau, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2870–2876.
- [144] F. Hof, L. Trembleau, E. C. Ullrich, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3258–3261; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3150–3153; B. W. Purse, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 10777–10782.
- [145] L. Trembleau, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2004**, 58–59.
- [146] T. Haino, D. M. Rudkevich, A. Shivanyuk, K. Rissanen, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3797–3805.
- [147] C. H. Haas, S. M. Biros, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2005**, 6044–6045.
- [148] P. Ballester, A. Shivanyuk, A. R. Far, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14014–14016.
- [149] R. J. Hooley, S. M. Biros, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3597–3599; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3517–3519.
- [150] R. J. Hooley, S. M. Biros, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2006**, 509–510.
- [151] R. J. Hooley, H. J. Van Anda, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3894–3895.
- [152] J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4942–4949; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4844–4870.
- [153] J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 621–630.
- [154] W. S. Jeon, E. Kim, Y. H. Ko, I. H. Hwang, J. W. Lee, S. Y. Kim, H. J. Kim, K. Kim, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 89–93; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 87–91.
- [155] K. Kim, N. Selvapalam, D. H. Oh, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2004**, 50, 31–36; O. A. Gerasko, D. G. Samsonenko, V. P. Fedin, *Usp. Khim.* **2002**, 71, 840–861; K. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 96–107.
- [156] W. S. Jeon, A. Y. Ziganshina, J. W. Lee, Y. H. Ko, J. K. Kang, C. Lee, K. Kim, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4231–4234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4097–4100.
- [157] J. Z. Zhao, H. J. Kim, J. Oh, S. Y. Kim, J. W. Lee, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4363–4365; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4233–4235; X. X. Zhang, K. E. Krakowiak, G. P. Xue, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39, 3516–3520.
- [158] C. Marquez, R. R. Hudgins, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5806–5816.
- [159] M. El Haouaj, Y. H. Ko, M. Luhmer, K. Kim, K. Bartik, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 2104–2107; M. El Haouaj, M. Luhmer, Y. H. Ko, K. Kim, K. Bartik, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 804–807.
- [160] S. M. Liu, C. Ruspic, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15959–15967.
- [161] W. Ong, A. E. Kaifer, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2214–2217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2164–2167; W. Ong, M. Gomez-Kaifer, A. E. Kaifer, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1791–1794; H. J. Kim, W. S. Jeon, Y. H. Ko, K. Kim, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 5007–5011.
- [162] K. Moon, A. E. Kaifer, *Org. Lett.* **2004**, 6, 185–188.
- [163] W. Ong, A. E. Kaifer, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1383–1385.
- [164] W. Ong, A. E. Kaifer, *Organometallics* **2003**, 22, 4181–4183.

- [165] R. Wang, L. Yuan, D. H. Macartney, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1237–1239.
- [166] S. Y. Kim, I. S. Jung, E. Lee, J. Kim, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2177–2179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2119–2121.
- [167] W. S. Jeon, H. J. Kim, C. Lee, K. Kim, *Chem. Commun.* **2002**, 1828–1829.
- [168] L. G. Kuz'mina, A. I. Vedernikov, N. A. Lobova, J. A. K. Howard, Y. A. Strelenko, V. P. Fedin, M. V. Alfimov, S. P. Gromov, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 458–466.
- [169] A. Y. Ziganshina, Y. H. Ko, W. S. Jeon, K. Kim, *Chem. Commun.* **2004**, 806–807.
- [170] M. Pattabiraman, A. Natarajan, R. Kaliappan, J. T. Mague, V. Ramamurthy, *Chem. Commun.* **2005**, 4542–4544; M. Pattabiraman, A. Natarajan, L. S. Kaanumalle, V. Ramamurthy, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 529–532; S. Y. Jon, Y. H. Ko, S. H. Park, H. J. Kim, K. Kim, *Chem. Commun.* **2001**, 1938–1939.
- [171] Y. Miyahara, K. Goto, M. Oka, T. Inazu, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5129–5132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5019–5022.
- [172] H. J. Buschmann, E. Cleve, E. Schollmeyer, *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8*, 125–127.
- [173] H. J. Buschmann, A. Zielesny, E. Schollmeyer, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2006**, *54*, 181–185.
- [174] J. Lagona, B. D. Wagner, L. Isaacs, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1181–1190.
- [175] B. D. Wagner, P. G. Boland, J. Lagona, L. Isaacs, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 7686–7691; J. Lagona, J. C. Fettinger, L. Isaacs, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10381–10392.
- [176] G. Huber, T. Brotin, L. Dubois, H. Desvaux, J. P. Dutasta, P. Berthault, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6239–6246.
- [177] C. Hilty, T. J. Lowery, D. E. Wemmer, A. Pines, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 76–79; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 70–73.
- [178] J. L. Mynar, T. J. Lowery, D. E. Wemmer, A. Pines, J. M. J. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6334–6335.
- [179] Eine neuere Übersicht zu wasserlöslichen Dendrimeren: A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 491–505.
- [180] E. L. Piatnitski, R. A. Flowers, K. Deshayes, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 999–1006.
- [181] H. Singh, R. Warmuth, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1257–1264.
- [182] G. M. Whitesides, B. Grzybowski, *Science* **2002**, *295*, 2418–2421.
- [183] „Self-Assembling Capsules“: D. M. Rudkevich in *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: J. L. Atwood, J. W. Steed), Dekker, New York, **2004**, S. 1231–1239.
- [184] L. S. Kaanumalle, C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, V. Ramamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3674–3675.
- [185] C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11408–11409.
- [186] L. S. Kaanumalle, C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, V. Ramamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14366–14367.
- [187] F. Corbellini, L. Di Costanzo, M. Crego-Calama, S. Geremia, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9946–9947.
- [188] F. Corbellini, R. Fiammengo, P. Timmerman, M. Crego-Calama, K. Versluis, A. J. R. Heck, I. Luyten, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6569–6575.
- [189] F. Corbellini, R. M. A. Knegtel, P. D. J. Grootenhuis, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 298–307.
- [190] F. Corbellini, F. W. B. van Leeuwen, H. Beijleveld, H. Kooijman, A. L. Spek, W. Verboom, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 243–248.
- [191] T. Grawe, T. Schrader, R. Zadmar, A. Kraft, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3755–3763.
- [192] R. Fiammengo, P. Timmerman, J. Huskens, K. Versluis, A. J. R. Heck, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 757–764; R. Fiammengo, P. Timmerman, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *Chem. Commun.* **2000**, 2313–2314.
- [193] R. Zadmar, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 904–915.
- [194] R. Zadmar, M. Junkers, T. Schrader, T. Grawe, A. Kraft, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6511–6521.
- [195] T. Grawe, T. Schrader, M. Gurrath, A. Kraft, F. Osterod, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 29–32.
- [196] G. V. Oshovsky, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5270–5278. Die Struktur von **72** wurde mit freundlicher Genehmigung abgedruckt. Copyright 2006, American Chemical Society.
- [197] J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2104–2115; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2068–2078.
- [198] O. D. Fox, J. F. Y. Leung, J. M. Hunter, N. K. Dalley, R. G. Harrison, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 783–790.
- [199] R. G. Harrison, J. L. Burrows, L. D. Hansen, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5881–5888.
- [200] H. Goto, H. Katagiri, Y. Furusho, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7176–7178.
- [201] K. Severin, *Chimia* **2004**, *58*, 181–185.
- [202] K. Severin, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *245*, 3–10.
- [203] A. Buryak, K. Severin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4875–4878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4771–4774.
- [204] A. Buryak, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3700–3701.
- [205] Z. Grote, R. Scopelliti, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16959–16972.
- [206] Z. Grote, M. L. Lehaire, R. Scopelliti, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13638–13639; M. L. Lehaire, A. Schulz, R. Scopelliti, K. Severin, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 3576–3581; B. Saur, R. Scopelliti, K. Severin, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1058–1066.
- [207] H. Piotrowski, K. Severin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4997–5000; H. Piotrowski, G. Hilt, A. Schulz, P. Mayer, K. Polborn, K. Severin, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3196–3208; H. Piotrowski, K. Polborn, G. Hilt, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2699–2700.
- [208] M. Roitzsch, B. Lippert, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 153–156; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 147–150.
- [209] W. Z. Shen, D. Gupta, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8249–8258.
- [210] D. Fiedler, D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 349–358.
- [211] A. V. Davis, D. Fiedler, G. Seeber, A. Zahl, R. van Eldik, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1324–1333.
- [212] A. V. Davis, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7912–7919.
- [213] D. Fiedler, D. Pagliero, J. L. Brumaghim, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 846–848.
- [214] D. Fiedler, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6916–6919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6748–6751.
- [215] A. J. Terpin, M. Ziegler, D. W. Johnson, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 161–164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 157–160.
- [216] M. Ziegler, J. L. Brumaghim, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4285–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4119–4121.
- [217] J. L. Brumaghim, M. Michels, K. N. Raymond, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4552–4559.
- [218] J. L. Brumaghim, M. Michels, D. Pagliero, K. N. Raymond, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 5115–5118.
- [219] D. Fiedler, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 759–762; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 745–748.
- [220] B. E. F. Tiedemann, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 89–92; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 83–86.

- [221] D. H. Leung, D. Fiedler, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 981–984; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 963–966.
- [222] D. Fiedler, D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3674–3675; M. Ziegler, A. V. Davis, D. W. Johnson, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 689–692; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 665–668.
- [223] T. N. Parac, M. Scherer, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1288–1291; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1239–1242.
- [224] S. Y. Yu, H. Huang, H. B. Liu, Z. N. Chen, R. B. Zhang, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 710–714; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 686–690.
- [225] S. Tashiro, M. Tominaga, Y. Yamaguchi, K. Kato, M. Fujita, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3211–3217.
- [226] S. Tashiro, M. Tominaga, Y. Yamaguchi, K. Kato, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 247–250; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 241–244.
- [227] R. D. Schnebeck, E. Freisinger, F. Glahe, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1381–1390.
- [228] M. Willermann, C. Mulcahy, R. K. O. Sigel, M. M. Cerdá, E. Freisinger, P. J. S. Miguel, M. Roitzsch, B. Lippert, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 2093–2099.
- [229] M. A. Galindo, S. Galli, J. A. R. Navarro, M. A. Romero, *Dalton Trans.* **2004**, 2780–2785; E. Barea, J. A. R. Navarro, J. M. Salas, M. Quiros, M. Willermann, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4414–4421.
- [230] M. A. Galindo, J. A. R. Navarro, M. A. Romero, M. Quiros, *Dalton Trans.* **2004**, 1563–1566.
- [231] M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 369–378.
- [232] M. Yoshizawa, J. Nakagawa, K. Kumazawa, M. Nagao, M. Kawano, T. Ozeki, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1844–1847; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1810–1813.
- [233] K. Umemoto, H. Tsukui, T. Kusukawa, K. Biradha, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2690–2692; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2620–2622; K. Nakabayashi, M. Kawano, M. Yoshizawa, S. Ohkoshi, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16694–16695.
- [234] T. Kusukawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13576–13582.
- [235] W. Y. Sun, T. Kusukawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11570–11571.
- [236] M. Yoshizawa, S. Miyagi, M. Kawano, K. Ishiguro, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9172–9173.
- [237] M. Yoshizawa, Y. Takeyama, T. Kusukawa, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1403–1405; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1347–1349.
- [238] K. Takaoka, M. Kawano, T. Ozeki, M. Fujita, *Chem. Commun.* **2006**, 1625–1627.
- [239] T. Kusukawa, M. Yoshizawa, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1931–1936; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1879–1884.
- [240] M. Yoshizawa, T. Kusukawa, M. Fujita, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6311–6312.
- [241] M. Yoshizawa, T. Kusukawa, M. Fujita, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10454–10459.
- [242] M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6846–6847.
- [243] S. Tashiro, M. Tominaga, M. Kawano, B. Therrien, T. Ozeki, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4546–4547.
- [244] N. Fujita, K. Biradha, M. Fujita, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1768–1771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1718–1721; K. Kumazawa, K. Biradha, T. Kusukawa, T. Okano, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4039–4043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3909–3913.
- [245] T. Yamaguchi, S. Tashiro, M. Tominaga, M. Kawano, T. Ozeki, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10818–10819; S. Tashiro, M. Tominaga, T. Kusukawa, M. Kawano, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3389–3392; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3267–3270.
- [246] S. Y. Yu, T. Kusukawa, K. Biradha, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2665–2666.
- [247] Y. Yamanoi, Y. Sakamoto, T. Kusukawa, M. Fujita, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 980–981.
- [248] K. Kumazawa, Y. Yamanoi, M. Yoshizawa, T. Kusukawa, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6062–6066; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5936–5940.
- [249] S. Hiraoka, Y. Kubota, M. Fujita, *Chem. Commun.* **2000**, 1509–1510.
- [250] K. Umemoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7150–7151.
- [251] M. Yoshizawa, T. Kusukawa, M. Kawano, T. Ohhara, I. Tanaka, K. Kurihara, N. Niimura, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2798–2799.
- [252] M. Yoshizawa, M. Nagao, K. Kumazawa, M. Fujita, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5383–5388.
- [253] M. Yoshizawa, K. Kumazawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13456–13457.
- [254] M. Yoshizawa, K. Ono, K. Kumazawa, T. Kato, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10800–10801.
- [255] M. Yoshizawa, M. Fujita, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1107–1112.
- [256] M. Yoshizawa, Y. Takeyama, T. Okano, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3243–3247.
- [257] T. Kusukawa, T. Nakai, T. Okano, M. Fujita, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 284–285.
- [258] M. Hutin, C. A. Schalley, G. Bernardinelli, J. R. Nitschke, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4069–4076.
- [259] A. Oleksy, A. G. Blanco, R. Boer, I. Uson, J. Aymami, A. Rodger, M. J. Hannon, M. Coll, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1249–1253; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1227–1231.
- [260] L. J. Childs, J. Malina, B. E. Rolfsnes, M. Pascu, M. L. Prieto, M. L. Broome, P. M. Rodger, E. Sletten, V. Moreno, A. Rodger, M. J. Hannon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4919–4927.
- [261] S. Khalid, M. J. Hannon, A. Rodger, P. M. Rodger, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3493–3506; I. Meistermann, V. Moreno, M. J. Prieto, E. Moldrheim, E. Sletten, S. Khalid, P. M. Rodger, J. C. Peberdy, C. J. Isaac, A. Rodger, M. J. Hannon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5069–5074; M. J. Hannon, V. Moreno, M. J. Prieto, E. Moldrheim, E. Sletten, I. Meistermann, C. J. Isaac, K. J. Sanders, A. Rodger, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 903–908; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 879–884.
- [262] C. Uerpman, J. Malina, M. Pascu, G. J. Clarkson, V. Moreno, A. Rodger, A. Grandas, M. J. Hannon, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1750–1756; M. J. Hannon, L. J. Childs, *Supramol. Chem.* **2004**, *16*, 7–22; A. Rodger, K. J. Sanders, M. J. Hannon, I. Meistermann, A. Parkinson, D. S. Vidler, I. S. Haworth, *Chirality* **2000**, *12*, 221–236.
- [263] P. Mukhopadhyay, A. Wu, L. Isaacs, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6157–6164.
- [264] I. Saur, R. Scopelliti, K. Severin, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1058–1066.