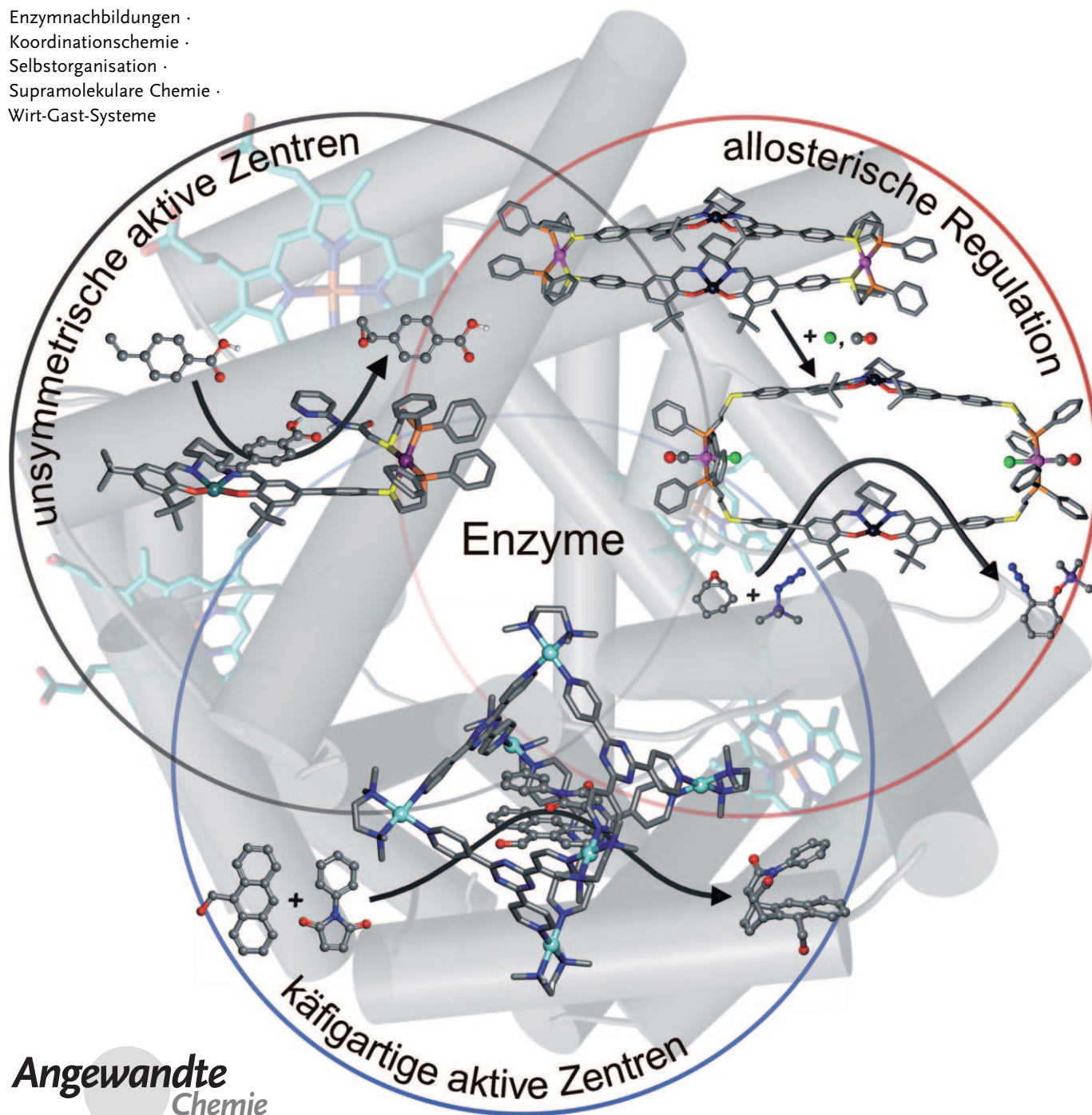


# Enzymnachbildungen auf der Basis supramolekularer Koordinationschemie

Michael J. Wiester, Pirmin A. Ulmann und Chad A. Mirkin\*

**Stichwörter:**

Enzymnachbildungen ·  
Koordinationschemie ·  
Selbstorganisation ·  
Supramolekulare Chemie ·  
Wirt-Gast-Systeme



Angewandte  
Chemie

*In der aktuellen supramolekularen Koordinationschemie können makromolekulare Komplexe mit Enzymeigenschaften synthetisiert werden. Dieser Aufsatz behandelt solche Strukturen, die nicht in erster Linie die aktiven Zentren von Enzymen nachbilden sollen, sondern von deren Eigenschaften und Funktionen inspiriert sind. Die Komplexe werden in konvergenter Weise mit modularen Methoden in hohen Ausbeuten synthetisiert, wobei ihre Größe, Form und Eigenschaften maßgeschneidert werden können. Viele der Strukturen zeigen eine Reaktivität und Spezifität, die an natürliche Systeme erinnern, und manche haben Funktionen, die über jene ihrer Vorbilder hinausgehen.*

## 1. Einleitung

### 1.1. Hintergrund

Enzyme katalysieren vielfältige biochemische Reaktionen in lebenden Organismen.<sup>[1]</sup> Oft ist ihre Leistungsfähigkeit jener von künstlichen chemischen Katalysatoren in einigen Punkten überlegen: 1) Höhere Reaktionsgeschwindigkeiten, 2) Reaktionsspezifität, 3) Aktivität bei mäßigen Temperaturen und Drücken und 4) Eignung zur Regulierung.<sup>[1]</sup> Seit Jahrzehnten wird an Enzymnachbildungen gearbeitet, einerseits um präparativ nutzbare Katalysatoren nach dem Vorbild von Enzymen zu entwickeln,<sup>[2–7]</sup> andererseits um grundsätzliche Fragen zum Wirkmechanismus der aktiven Zentren von Enzymen anhand von Modellsystemen zu beantworten.<sup>[5–9]</sup>

### 1.2. Thema dieses Aufsatzes

Dieser Aufsatz behandelt keine genauen Modelle der aktiven Zentren von Enzymen, sondern Strukturen, die von Enzymeigenschaften und -funktionen inspiriert sind und mithilfe konvergenter modularer Ansätze der supramolekularen Mehrkomponenten-Koordinationschemie in hohen Ausbeuten hergestellt werden können, beispielsweise durch Ansätze mit gerichteten Bindungen („directional bonding approach“, DBA),<sup>[10]</sup> Symmetriewechselwirkungen („symmetry-interaction approach“, SIA)<sup>[11]</sup> und schwachen Verknüpfungen („weak-link approach“, WLA).<sup>[12]</sup> Die Diskussion umfasst die Synthese und für allosterische Enzymnachbildungen auch die Anwendungsmöglichkeiten in Nachweisverfahren mit katalytischer Signalverstärkung.

Die Ansätze zur Herstellung von Enzymnachbildungen lassen sich nach drei Strukturklassen und entsprechenden enzymartigen Eigenschaften einteilen: 1) Aggregate, die den käfigartigen Aufbau von Enzymen nachbilden; jedes Enzym enthält eine Tasche mit einem aktiven Zentrum, an dem die Katalyse stattfindet; 2) Aggregate, die die allosterischen Merkmale bestimmter Enzyme nachbilden; die Regulierung der katalytischen Aktivität ist für viele biochemische Reaktionswege entscheidend; und 3) Aggregate, die den unsymmetrischen Aufbau der aktiven Zentren von Enzymen nachbilden; aktive Zentren von Enzymen sind oft unsymmetrisch, und ihre Reaktivität und Substratspezifität resultieren aus der Wechselwirkung vieler Funktionalitäten, die auf höchst spe-

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	119
2. Koordinationsverbindungen, die den käfigartigen Aufbau von Enzymen nachbilden	120
3. Enzymnachbildungen mit Regulierung	127
4. Aggregate, die den unsymmetrischen Aufbau des aktiven Zentrums von Enzymen nachbilden	133
5. Ausblick	136
6. Addendum	137

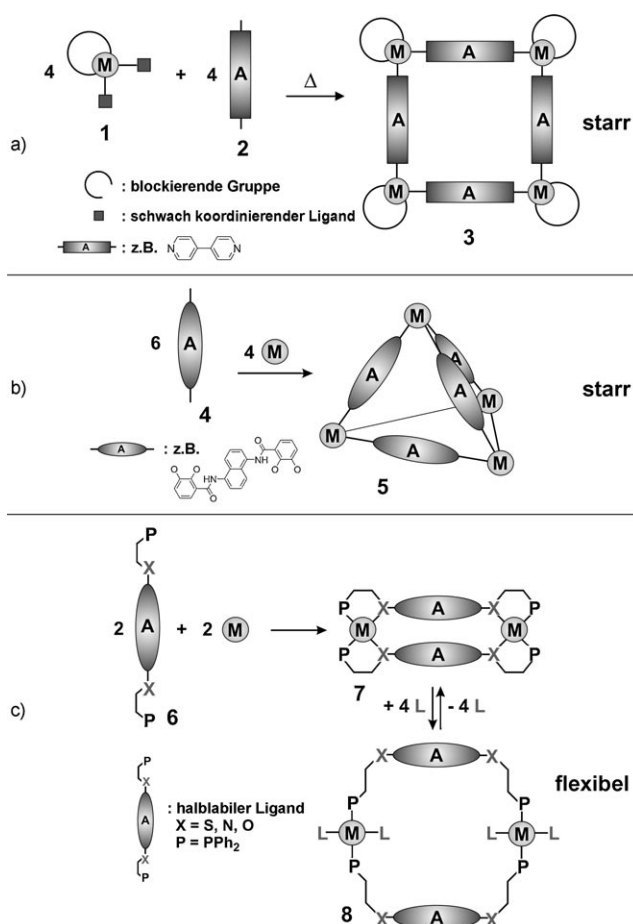
zifische Weise ausgerichtet sind. Wir diskutieren auch einige historisch oder anderweitig wichtige Beispiele, die nicht über DBA, SIA oder WLA zusammengefügt sind und bei denen Metallkoordination eine Rolle spielt.

### 1.3. Ansätze der supramolekularen Koordinationschemie

Für die Synthese supramolekularer Makrocyclen, Pinzetten, Quadrate, Schachteln, Käfige und Schüsseln stehen hauptsächlich drei Strategien zur Verfügung: DBA, SIA und WLA (Abbildung 1).<sup>[10e,12b]</sup> Der DBA<sup>[10,12b]</sup> oder Molekülbibliothek-Ansatz<sup>[10e]</sup> beruht auf Übergangsmetallzentren mit blockierenden Liganden und schwach koordinierenden Liganden in geometrisch festgelegten Positionen (beispielsweise in **1**). Beim Austausch der schwach koordinierenden Liganden gegen multitope Liganden mit starrer Konformation (**2**) entstehen mehrkernige Komplexe in Form von Quadraten (**3**),<sup>[13]</sup> Makrocyclen,<sup>[14]</sup> Dreiecken,<sup>[15]</sup> Schüsseln<sup>[16]</sup> oder Polyederkäfigen<sup>[17]</sup> (Abbildung 1a). In aufwändigen Forschungsarbeiten wurden außen wie innen funktionalisierte Makrocyclen und Käfige<sup>[18,19]</sup> sowie Metallodendrimere<sup>[20]</sup> synthetisiert.

Bei dem SIA,<sup>[11]</sup> der mit dem DBA eng verwandt ist, werden höhere Strukturen durch die Verwendung von Übergangsmetallionen mit spezifischen Koordinationsgeometrien erzwungen. Mithilfe dieser Template können gezielt hochsymmetrische Polyederkäfige (**5**),<sup>[11]</sup> Makrocyclen,<sup>[21]</sup> Helices,<sup>[22]</sup> Coronate<sup>[23]</sup> und andere Strukturen erhalten werden, ohne dass blockierende Liganden verwendet werden

[\*] Dr. M. J. Wiester, Dr. P. A. Ulmann, Prof. C. A. Mirkin  
Department of Chemistry and the International Institute for Nanotechnology, Northwestern University  
2145 Sheridan Road, Evanston, IL 60208-3113 (USA)  
Fax: (+1) 847-467-5123  
E-Mail: chadnano@northwestern.edu



**Abbildung 1.** a) Ansatz mit gerichteten Bindungen („directional-bonding approach“, DBA), M = z. B. Pd<sup>II</sup>, Pt<sup>II</sup>. b) Ansatz mit Symmetriewechselwirkungen („symmetry-interaction approach“, SIA), M = z. B. Ga<sup>III</sup>, Fe<sup>III</sup>, Al<sup>III</sup>. c) Ansatz mit schwachen Verknüpfungen („weak-link approach“, WLA), M = z. B. Rh<sup>I</sup>, Pd<sup>II</sup>, Cu<sup>I</sup>, Ir<sup>I</sup>. Ladungen und Gegenionen sind nicht gezeigt.

müssen. Typischerweise werden Chelatliganden (4) eingesetzt, beispielsweise Catecholateinheiten, die durch Koordination an oktaedrisch umgebene Übergangsmetallionen homochirale Aggregate ergeben (Abbildung 1 b).<sup>[24]</sup> An einzelnen Metallzentren können sich Liganden teilweise ablösen, sodass Gastspezies verkapselt werden können, während die Gesamtstruktur des Käfigs erhalten bleibt. SIA und DBA

liefern wegen der starren Brücken makrocyclische Systeme mit starren Strukturen.

Mit dem WLA<sup>[12]</sup> können metallocupramolekulare Cyclophane,<sup>[12]</sup> dreifach verbrückte Komplexe mit gestapelten Liganden<sup>[25]</sup> sowie Pinzetten<sup>[26]</sup> und andere Strukturen reversibel in situ modifiziert werden. Dabei werden Metallionen und flexible halblabile Liganden (6) eingesetzt, was zu kondensierten zwei- oder mehrkernigen Chelatkomplexen führt (7, Abbildung 1 c). Da keine starren Liganden verwendet werden, sind die erhaltenen Komplexe flexibel. Die Spaltung der vergleichsweise schwachen M-X-Bindungen durch Zusatz niedermolekularer Liganden oder Anionen (L), bei der die stärkeren M-P-Bindungen intakt bleiben, führt zu einer aufgeweiteten Makrocyclus- oder Käfigstruktur (8), einem größeren Abstand zwischen den Verbindungsgliedern (A, oft Arylgruppen) der schwächer bindenden Gruppen, einer Veränderung der Gesamtladung (für L = Anion, z. B. Halogenid oder Cyanid) und wegen der nun fehlenden Chelatisierung zu einer insgesamt flexibleren Struktur.<sup>[27]</sup>

Die katalytische Aktivität von Strukturen, die über diese Ansätze der supramolekularen Koordinationschemie hergestellt wurden, kann hinsichtlich der katalytischen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit über Naheffekte in Käfigen,<sup>[10], [28]</sup> der Unterscheidung von Substratisomeren und der Regulierung der katalytischen Aktivität und Selektivität an Enzyme erinnern. Alle diese Punkte werden in unserem Aufsatz behandelt. Abschließend werden wir auch Versuche diskutieren, unsymmetrische Strukturen mit mehreren Funktionalitäten und ungewöhnlichen katalytischen Eigenschaften zu synthetisieren.

## 2. Koordinationsverbindungen, die den käfigartigen Aufbau von Enzymen nachbilden

### 2.1. Allgemeine Betrachtungen

Der käfigartige Aufbau des aktiven Zentrums von Enzymen kann mit den Mitteln der supramolekularen Koordinationschemie nachgebildet werden. Dafür werden verschiedenartige offene Strukturen im Nanometermaßstab aufgebaut. Es gibt zwei grundlegend verschiedene Ansätze zur Nachbildung des aktiven Zentrums eines Enzyms mit Käfigkomplexen. Beim ersten Ansatz wird ein supramolekularer



Michael J. Wiester erhielt seinen B.S. in Chemie an der University of Texas at Austin (2003) nach Untersuchungen über metallorganische Chemie in der Gruppe von Professor Richard A. Jones. Anschließend wechselte er für seine Doktorarbeit an die Northwestern University in die Gruppe von Professor Chad A. Mirkin. Im August 2010 trat er in die Forschungs- und Entwicklungsabteilung von Stephan Co. ein.



Pirmin A. Ulmann erhielt sein Diplom als Chemiker an der ETH Zürich (2004) und promovierte anschließend bei Professor Chad A. Mirkin an der Northwestern University. Seit März 2009 ist er als JSPS-Stipendiat an der Universität Tokio bei Professor Eiichi Nakamura und Professor Yutaka Matsuo tätig. Im Oktober 2010 tritt er in die Forschungs- und Entwicklungsabteilung von TIMCAL SA (Bodio, Schweiz) ein.



Käfigkomplex konstruiert, der eine katalytische Einheit enthält, beispielsweise ein Porphyrin, wobei der Käfig die Umgebung um das aktive Zentrum bildet. Dadurch wird der Katalysator abgeschirmt und der Substratzugang zum katalytischen Zentrum reguliert.

Beim zweiten Ansatz wird die Tasche eines Enzyms durch einen Hohlraum ohne katalytische Einheit nachgebildet. Hier erhöht der Hohlraum die Reaktionsgeschwindigkeit durch Naheffekte, Vergrößerung der lokalen Substratkonzentration (d. h. der effektiven Molarität) und/oder Vororganisation der Substrate in die passende Ausrichtung für die Reaktion. Es sind viele organische supramolekulare Käfigmoleküle bekannt, die das aktive Zentrum von Enzymen nachbilden.<sup>[29]</sup> unser Aufsatz konzentriert sich aber auf koordinationschemisch hergestellte Aggregate.

## 2.2. Komplexe, die das aktive Zentrum von Enzymen mithilfe einer eingebauten katalytischen Einheit nachbilden

### 2.2.1. Stabilisierung durch blockierende Liganden

Porphyrine sind in der Natur sehr verbreitet. Diese Komplexe wurden schon oft als Einheiten funktioneller Systeme verwendet, die natürliche Systeme nachbilden sollen.<sup>[2,3,5,7-9,30]</sup> Ein wichtiger Gesichtspunkt ist dabei die Aufklärung der Rolle von Mangan- und Eisenporphyrinen bei katalytischen Oxidationen.<sup>[31]</sup> Viele dieser Systeme entstehen aber nicht durch supramolekulare Koordinationschemie, sondern als Produkte mehrstufiger organischer Synthesen, sodass sie nicht in den Themenbereich dieses Aufsatzes fallen. Die Wechselzahlen einfacher monomerer Porphyrine sind wegen einer Desaktivierung durch Bildung von  $\mu$ -Oxo-Dimeren gewöhnlich nur gering.<sup>[31f,32]</sup> Daher wurden in frühen Arbeiten auf diesem Gebiet sperrige Porphyrine synthetisiert, oder der Katalysator wurde an einer Polymeroberfläche isoliert, um die Entstehung der inaktiven Dimere möglichst zu verhindern.<sup>[7,8,31,33]</sup>

In diesem Zusammenhang synthetisierten Hupp, Nguyen und Mitarbeiter mithilfe von supramolekularer Koordinationschemie eine Nachbildung von Cytochrom P450 mit einem katalytischen Manganporphyrin und zwei Zink(II)-Tetra-phenylporphyrinen (**9**, Abbildung 2).<sup>[31f]</sup> Das System enthält ein Bispyridyl-Mangan(III)-Porphyrin mit zwei Lewis-basischen Pyridylgruppen in einem Winkel von 180° (in 5- und 15-

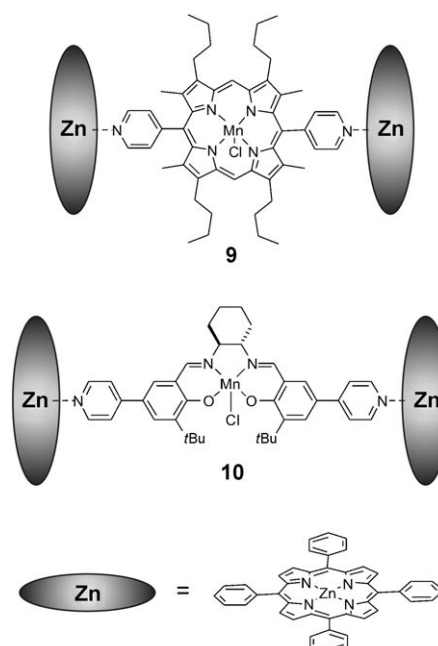


Abbildung 2. Supramolekulare Katalysatoren mit blockierenden Gruppen für die Epoxidierung.

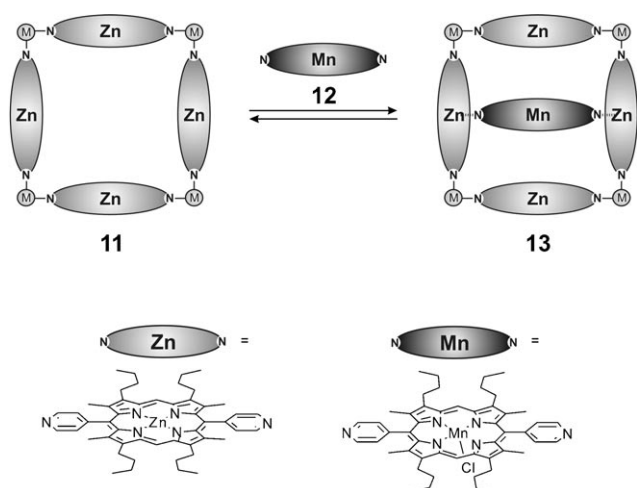
Stellung des Porphyrinsystems). Die Pyridyleinheiten können jeweils an ein Lewis-saures Zink(II)-Zentrum eines Tetraphenylporphyrins binden, was den Komplex **9** ergibt. Die Zink(II)-Porphyrine vergrößern dabei die Gesamtstruktur beachtlich und stabilisieren so den Mangan(III)-Katalysator. Im Vergleich zum freien Mangan(III)-Porphyrin war bei der supramolekularen Struktur die Wechselzahl für die Epoxidierung von Styrol von 59 auf 140 erhöht, und die Lebensdauer des aktiven Katalysators verlängerte sich von 10 auf 45 min.<sup>[31f]</sup> Obwohl diese Struktur kein echter Käfigkomplex ist, zeigt sie, dass die Aktivität eines Mangan(III)-Porphyrin-Epoxidierungskatalysators durch Einbau in einen supramolekularen Komplex mit sterisch abschirmenden Einheiten wesentlich erhöht werden kann.

In einer verwandten Studie setzte die Arbeitsgruppe um Hupp und Nguyen den chiralen Mangan(III)-5,5'-Bispyridylsalen-Katalysator **10** für die asymmetrische Epoxidierung von Olefinen ein (Abbildung 2).<sup>[31g]</sup> Bei Verwendung der gleichen sperrigen Zink(II)-Porphyringruppen beobachteten sie eine 20fache Verbesserung der Katalysatorstabilität und eine bis zu dreifache Erhöhung der katalytischen Aktivität. Diese Strukturen sind zwar vergleichsweise einfache Systeme, sie dienen aber als Vorbilder für echte Käfigstrukturen, die aus den gleichen Baugruppen synthetisiert wurden und über die Komplexe mit blockierenden Gruppen hinausgehen (siehe nächster Abschnitt).

In einem nächsten Schritt synthetisierte die Arbeitsgruppe von Hupp und Nguyen eine ausgefeiltere Nachbildung von Cytochrom P450, indem sie den Mangan(III)-Bispyridylporphyrin-Epoxidierungskatalysator **12** im Inneren des molekularen Quadrats **11** verkapselte (Abbildung 3).<sup>[31h]</sup> Das molekulare Quadrat besteht aus  $\{Re(CO)_3Cl\}$ -Ecken und Zink(II)-Porphyrin-Kanten, die an die Pyridylgruppen des Mangan(III)-Porphyrins binden können. Durch Verkapseln

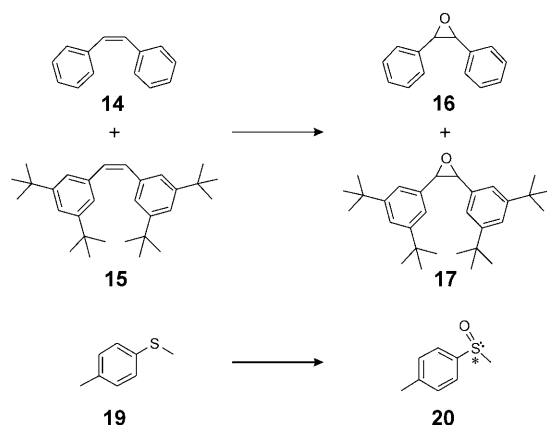


Chad A. Mirkin ist Direktor des Northwestern University International Institute for Nanotechnology, der Rathmann-Professor für Chemie, Professor of Chemical and Biological Engineering, Professor of Biomedical Engineering, Professor of Materials Science and Engineering und Professor für Medizin. Er ist Autor von über 420 Veröffentlichungen und hält über 360 Patente und Patentanmeldungen. Er ist Gründer der Unternehmen Nanosphere, NanoInk und AuraSense und Mitgründer der Zeitschrift Small. Er erhielt über 60 Auszeichnungen für seine Beiträge zu Chemie, Material- und Nanowissenschaften. Er ist Mitglied des Council of Advisors for Science and Technology von US-Präsident Obama.



**Abbildung 3.** Ein molekulares Quadrat mit einem Epoxidierungskatalysator.  $M = \{\text{Re}^I(\text{CO})_3\text{Cl}\}$ .

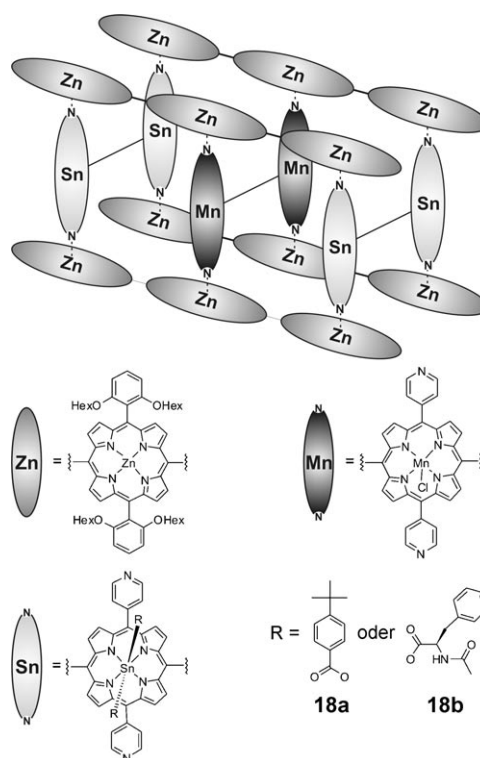
des katalytischen Porphyrins in dem supramolekularen Hohlraum wurden seine Lebensdauer und Wechselzahl bedeutend erhöht. Bei der katalytischen Epoxidierung von Styrol wurde die Lebensdauer von 10 min für das freie Mangan(III)-Porphyrin auf über 3 h für den supramolekularen Komplex erhöht, und die Wechselzahl nahm auf das zehnfache zu. Zusätzlich verbesserte sich auch die Substratselektivität des Katalysators. Das sperrige Substrat *cis*-3,3',5,5'-Tetra(*tert*-butyl)stilben (**15**, Abbildung 4) erwies sich



**Abbildung 4.** Durch **13** und **18a,b** katalysierte Oxidationen.

in einem Konkurrenzexperiment mit *cis*-Stilben (**14**) als 3,5-mal weniger reaktiv bei der Umsetzung mit **13** als mit dem freien Mangan(III)-Katalysator. Ferner kann über beide freie Zink(II)-Zentren von **13** die Umgebung des Mangan(III)-Porphyrins genau eingestellt werden. So wurde durch Anfügen von 3,5-Dinicotinsäurediäthylester an **13** eine noch geringere Aktivität für **15** im Vergleich zu **14** erzielt, nämlich eine siebenfach geringere Reaktivität mit dem supramolekularen Komplex als mit dem freien Katalysator.

In einer weiteren eindrucksvollen Arbeit synthetisierte und charakterisierte die Arbeitsgruppe um Hupp und Nguyen eine rechteckige supramolekulare Schachtel aus 18 Porphyrinen (Abbildung 5);<sup>[34]</sup> vier Zink(II)-Porphyrin-Trimere, zwei Zinn(IV)-Porphyrin-Dimere sowie ein Mangan(III)-Porphyrin-



**Abbildung 5.** Supramolekulare rechteckige Schachtel für die Epoxidierung von Olefinen und die asymmetrische Sulfoxidierung von Thioethern. Verknüpfte Porphyrineinheiten sind mit Alkin- oder Aryleinheiten verbrückt und abgeschlossen (nicht gezeigt).

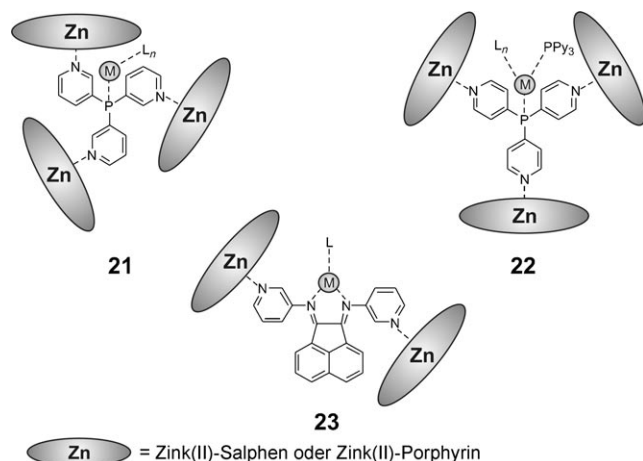
rin-Dimer dienen als katalytische Einheit. Die Schachtel kann schrittweise zusammengefügt werden, aber auch in einem Eintopfverfahren mit Selbstsortierung der Zinn(IV)- und Mangan(III)-Porphyrin-Dimere aufgrund der Größe der Carboxylatliganden an den Zinn(IV)-Porphyrinen (Abbildung 5).

Diese supramolekulare Schachtel wurde für die Epoxidierung von Olefinen, *cis*-Stilben (**14**) und *cis*-3,3',5,5'-Tetra(*tert*-butyl)stilben (**15**) sowie für die asymmetrische Sulfoxidierung von Methyl-*p*-tolylsulfid (**19**, Abbildung 4) eingesetzt. Bei Verwendung des Komplexes **18a** für die Olefin-Epoxidierung reagierte das kleinere Olefin (**14**) 5,5-mal schneller als **15**, vermutlich wegen der Größe der Carboxylatliganden an den Zinn(IV)-Porphyrinen, die die katalytischen Mangan(III)-Zentren von **18a** umgeben. Bei Verwendung von **18b** für die asymmetrische Sulfoxidierung von **19** wurde ein Enantiomerenüberschuss bis 14% *ee* beobachtet. Es wurde vermutet, dass die Enantioselektivität aus einer räumlichen Wechselwirkung mit den *N*-Acetyl-D-phenylalanin-Liganden der Zinn(IV)-Porphyrine resultiert. Mit dem freien Mangan(III)-Porphyrin-Dimer in Gegenwart von freiem Zinn(IV)-Porphyrin wurde kein Enantiomerenüberschuss beobachtet.

## 2.2.2. Ansatz mit Templatliganden

Ähnlich wie bei der in Abschnitt 2.2.1 beschriebenen sterischen Blockierung verwendeten Reek, van Leeuwen und Mitarbeiter Templatliganden auf Pyridylbasis und Zink(II)-

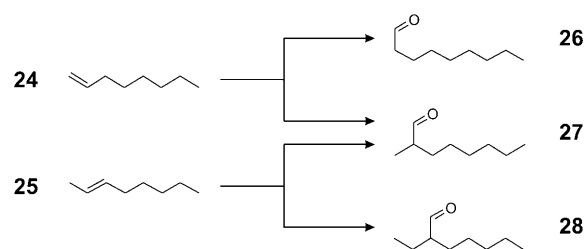
Porphyrin- oder Zink(II)-Salphen-Blockierungsgruppen, um Übergangsmetallkatalysatoren zu verkapseln (Abbildung 6).<sup>[35]</sup> Dabei setzten sie Templatliganden mit zwei ver-



**Abbildung 6.** Verkapselte Katalysatoren mit Templatliganden und blockierenden Liganden. **21**:  $M = \text{Rh}^{\text{I}}$  und  $L_n = (\text{CO})(\text{acac})$ , **22**:  $M = \text{Rh}^{\text{I}}$  und  $L_n = (\text{CO})(\text{acac})$ , **23**:  $M = \text{Pd}^{\text{II}}$  und  $L = \text{Me}$ .

schiedenen Metallbindungsstellen ein. Beispielsweise enthält Trispyridylphosphan drei Pyridylgruppen, die jeweils eine blockierende Zink(II)-Gruppe anlagern können, und ein zentrales Phosphoratom, das an ein katalytisches Übergangsmetallion wie  $\text{Rh}^{\text{I}}$  oder  $\text{Pd}^{\text{II}}$  binden kann (**21–23**, Abbildung 6). Dieser Ansatz bietet Manipulierbarkeit auf verschiedenen Ebenen, um die Verteilung der möglichen Produktsomere, beispielsweise bei der Hydroformylierung von Olefinen, genau einzustellen. Erstens kann die Einheit des Templatliganden, die an das katalytische Metallzentrum bindet, variiert werden (beispielsweise Phosphan oder Bisimin in **21** bzw. **23**). Zweitens kann die Anordnung der blockierenden Liganden bezüglich des katalytischen Metallzentrums durch Variieren der Pyridylgruppen eingestellt werden (beispielsweise *meta*- oder *para*-Substitution in **21** bzw. **22**). Drittens können schließlich die blockierenden Gruppen selbst variiert werden (beispielsweise Zink(II)-Porphyrin oder -Salphen).

Bei der katalytischen Hydroformylierung von 1-Octen (**24**) unter Verwendung der supramolekularen Rhodium(I)-Komplexe **21** und **22** (mit blockierenden Zink(II)-Salphen-Gruppen) wurden interessante Produktselektivitäten beobachtet (Abbildung 7).<sup>[35c]</sup> Mit dem Komplex **22** betrug das Verhältnis von linearen zu verzweigten Produkten etwa 2.5:1, ähnlich wie mit dem nichtverkapselten Rhodium(I)-Katalysator (d.h.  $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})]$  und Trispyridylphosphan ohne Zink(II)-Blockierungsgruppen). Für den Komplex **21** verschob sich dieses Verhältnis zu etwa 1:1. Der Umsatz erhöhte sich von 15–27% mit **22** oder dem nichtverkapselten Katalysator auf 97% mit **21**. Diese Unterschiede können der sterischen Umgebung des Rhodium(I)-Zentrums zugeschrieben werden. Im Komplex **22** ist genügend Platz für die Bindung eines zweiten Trispyridylphosphan-Liganden an das Rhodium(I)-Zentrum, wodurch ein Bisphosphanrhodium(I)-Kom-



**Abbildung 7.** Hydroformylierung von Olefinen.

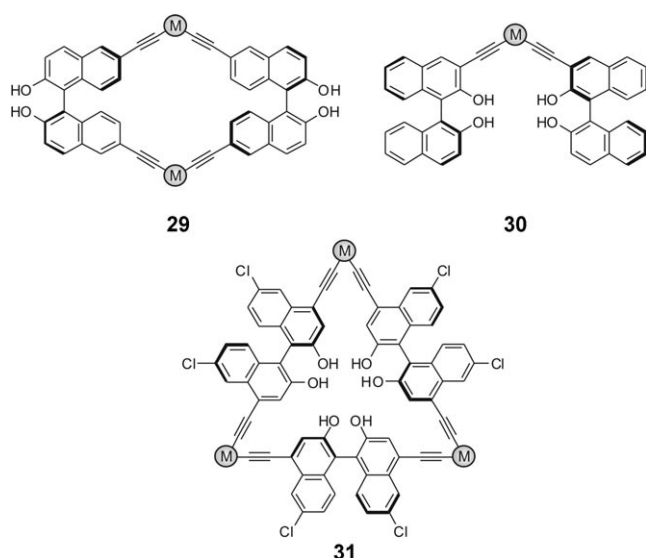
plex entsteht, der eine ähnliche Selektivität ergibt wie der nichtverkapselte Katalysator. Da der Komplex **21** sterisch stärker behindert ist, kann nur ein Monophosphanrhodium(I)-Katalysator vorliegen, der bevorzugt den verzweigten Aldehyd **27** bildet.

Mit inneren Alkenen wird ein größerer Unterschied der Produktselektivitäten beobachtet. Wenn *trans*-2-Octen (**25**, Abbildung 7) mit dem nichtverkapselten Rhodium(I)-Katalysator umgesetzt wird, entstehen 2-Methyloctanal (**27**) und 2-Ethylheptanal (**28**) im Verhältnis 1.3:1.<sup>[35d]</sup> Wird dagegen der Komplex **21** (mit blockierenden Zink(II)-Porphyrin-Gruppen) verwendet, verschiebt sich das Mengenverhältnis der Aldehyde **27** und **28** bei Raumtemperatur zu 1:9. Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40°C verringert sich diese Selektivität auf 1:5.

Bei einer Erweiterung dieses Ansatzes auf andere Templatliganden als Phosphane synthetisierte die Arbeitsgruppe von Reek einen 1,2-Bis(pyridylimino)acenaphthen-Liganden (Py-BIAN) und untersuchte die Aktivität seines Palladium(II)-Komplexes (**23**) bei der Copolymerisation von CO und 4-*tert*-Butylstyrol (Abbildung 6).<sup>[35e]</sup> Durch Variieren der blockierenden Zink(II)-Salphen-Gruppen wurde die Aktivität des supramolekularen Komplexes im Vergleich zu jener des Phenyl-BIAN-Palladium(II)-Ausgangskomplexes bis zu 1.4fach erhöht. Ferner lieferte der Komplex **23** bis zu 87% eines syndiotaktischen Copolymers, während der Ausgangskomplex ein ataktisches Copolymer ergab. Das mittlere Molekulargewicht des erhaltenen Copolymers kann durch Verändern der blockierenden Gruppen im Bereich von  $44 \times 10^3 \text{ g mol}^{-1}$  bis  $118 \times 10^3 \text{ g mol}^{-1}$  variiert werden. Diese Beispiele verdeutlichen, wie die Regioselektivität verschiedener Reaktionen durch Variieren der Umgebung des katalytischen Zentrums beeinflusst werden kann, ohne den aktiven Katalysator selbst zu verändern.

### 2.2.3. Chirale Käfigkomplexe

In der Natur spielt die Chiralität eine wichtige Rolle bei der molekularen Erkennung und der Enzymkatalyse.<sup>[36]</sup> Nachdem bereits einige Beispiele räumlich induzierter Enantioselektivität bekannt waren,<sup>[34,37–39]</sup> synthetisierte die Arbeitsgruppe von Lin eine Reihe chiraler Metallomakrocyclen (**29–31**, Abbildung 8) mit einer chiralen 1,1'-Bi-2-naphthol(Binol)-Einheit in den starren organischen Brückenliganden.<sup>[40]</sup> Diese Komplexe unterscheiden sich in der Zahl an katalytischen Einheiten, deren Orientierung zueinander und der Flexibilität der Gesamtstruktur. Die Arbeitsgruppe von Lin untersuchte die katalytischen Eigenschaften

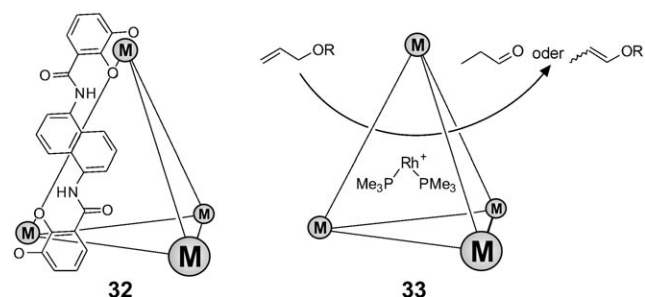


**Abbildung 8.** Chirale Komplexe **29–31** auf Binol-Basis.  $M = \{cis\text{-Pt}^{\text{II}}(\text{PEt}_3)_2\}$ .

der Titan(IV)-Metallomakrocyclen bei der asymmetrischen Addition von Diethylzink an aromatische Aldehyde unter Bildung chiraler sekundärer Alkohole. Während alle drei Komplexe über 95 % Umsatz liefern, ergab das molekulare Dreieck **31** die höchsten Enantiomerenüberschüsse, nämlich 89 bis 92 % *ee* bei sechs verschiedenen Substraten, und übertraf damit den analogen monomeren Katalysator.<sup>[40a]</sup>

#### 2.2.4. Einschluss eines Katalysators im Inneren eines supra-molekularen Komplexes

Eine Arbeitsgruppe um Raymond und Bergman konnte über einen anderen Ansatz ein katalytisches Zentrum in eine supramolekulare Struktur einbauen. Sie knüpften die katalytische Einheit nicht direkt über Metall-Ligand-Bindungen oder kovalente Bindungen an die supramolekulare Struktur an, sondern sie schlossen kationische Gastspezies (einschließlich einiger Übergangsmetallkatalysatoren) im Inneren eines durch den SIA hergestellten anionischen tetraedrischen Käfigkomplexes ein (**32**, Abbildung 9).<sup>[24,41]</sup> Diese Komplexe entstehen als racemische Gemische homochiraler Komplexe, wobei innerhalb eines Komplexes alle Metall-

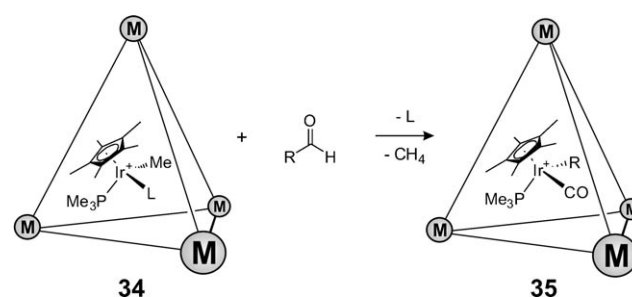


**Abbildung 9.** Der tetraedrische Käfigkomplex **32** und Isomerisierung allylischer Substrate durch das Derivat **33**, das einen Rhodium(I)-Komplex enthält.  $M = \text{Ga}^{\text{III}}$ ; Ladungen und Gegenionen sind nicht gezeigt.

zentren entweder die  $\Delta$ - oder die  $\Lambda$ -Konfiguration aufweisen. Die beiden Enantiomere können durch Zugabe eines chiralen Kations getrennt werden: So wurde mithilfe von (*S*)-*N*-Methylnicotiniumiodid selektiv das  $\Delta\Delta\Delta\Delta$ -Enantiomer ausgefällt.<sup>[42]</sup>

Durch Verkapseln einer kationischen katalytischen Einheit im Hohlraum des tetraedrischen Käfigkomplexes erzielten Raymond, Bergman und Mitarbeiter eine bessere Substratgrößen-Selektivität als mit dem nichtverkapselten Katalysator, ähnlich wie es bei Enzymen beobachtet wird. Einen im Komplex **32** verkapselten Rhodium(I)-Katalysator konnten sie zur selektiven Isomerisierung allylischer Substrate verwenden (**33**, Abbildung 9).<sup>[43]</sup> Anders als bei dem freien Katalysator, der auch mit verzweigten Substraten reagiert, waren nur 2-Propen-1-ol und 3-Methoxy-1-propen klein genug, um in den Hohlraum von **33** einzutreten und dort mit dem aktiven Katalysator zu reagieren.

Außerdem fanden die Autoren, dass ein im Hohlraum von **32** verkapselter Iridium(I)-Komplex die hoch selektive C-H-Aktivierung verschiedener Aldehyde vermittelt (**34**, Abbildung 10).<sup>[38]</sup> Der verkapselte Komplex kann zwischen linea-



**Abbildung 10.** Der tetraedrische Komplex **34** mit einem eingeschlossenen Iridium(I)-Komplex aktiviert C-H-Bindungen.  $M = \text{Ga}^{\text{III}}$ .

ren Aldehyden unterscheiden, die nur um ein Kohlenstoffatom verschieden sind. So sind lineare Aldehyde bis zum Butyraldehyd klein genug, um in den Hohlraum von **34** einzutreten und mit dem verkapselten Iridium(I)-Komplex zu **35** zu reagieren, während Valeraldehyd nicht reagiert, vermutlich weil er zu groß für den Hohlraum ist. Für die reagierenden Aldehyde wurde eine mäßige Diastereoselektivität beobachtet, die von einem Diastereomerenverhältnis von 55:45 für Acetaldehyd bis 70:30 für Butyraldehyd reicht.

#### 2.3. Katalyse in Hohlräumen ohne katalytische Einheit

DBA und SIA liefern typischerweise Strukturen mit definierten starren Hohlräumen. Manche dieser supramolekularen Komplexe sind hoch geladen und können in wässrigen Medien dispergiert werden, wodurch eine hydrophobe Tasche entsteht, in der chemische Vorgänge ablaufen können – ähnlich wie im aktiven Zentrum von Enzymen. Anders als in den bis hierher beschriebenen Beispielen enthalten die nun besprochenen Strukturen kein durch ein Metall definiertes katalytisches Zentrum (z.B. eine Porphyrin- oder Salen-Gruppe), sondern sie katalysieren Reaktionen typischerweise



durch Naheffekte und/oder Vororganisation von Substraten in einem Hohlraum.<sup>[10], [28]</sup> Diese Art von Katalyse wurde auch mit rein organischen Molekülen<sup>[29]</sup> oder ausgedehnten Metallorganischen Gerüsten (MOFs)<sup>[44]</sup> beschrieben, die aber in diesem Aufsatz nicht diskutiert werden.

Fujita und Mitarbeiter synthetisierten über den DBA viele Käfigkomplexe, die zum Verkapseln vielfältiger Moleküle verwendet werden können.<sup>[10], [17a], [45]</sup> Sie beschrieben auch Beispiele, wie diese Strukturen neben der Katalyse für die molekulare Erkennung<sup>[13a], [14a], [46]</sup> und zur Stabilisierung reaktiver Verbindungen<sup>[47]</sup> verwendet werden können. Eine der Käfigstrukturen, die Fujita und Mitarbeiter als Katalysatoren verwendeten, ist ein oktaederförmiger Komplex, bei dem vier Liganden jede zweite Oktaederfläche bedecken (**36a–g**, Abbildung 11).<sup>[17a]</sup> Zur Synthese dieses Käfigkomplexes wurden 2,4,6-Tris(4-pyridyl)-1,3,5-triazin, ein dreizähliger Ligand mit einem Triazin-Kern, und eine Palladium(II)- oder Platin(II)-Vorstufe verwendet, in der ein Chelatligand zwei *cis*-ständige Bindungsstellen blockiert. Mit dem ähnlichen Ligand 2,4,6-Tris(3-pyridyl)-1,3,5-triazin, der *meta*-substituierte Pyridineinheiten enthält, und einer Palladium(II)-Vorstufe erhielten die Autoren den quadratisch-pyramidalen „Schüsselkomplex“ **37a** mit einer offenen Fläche (Abbildung 11).<sup>[45a]</sup> Beide Komplexe sind hoch geladen (+12) und daher in wässrigen Medien löslich. Sie enthalten definierte Hohlräume, die hydrophobe Substrate einschließen können und an Enzymtaschen erinnern. Diese Komplexe konnten verschiedene Re-

aktionen katalysieren, wobei in manchen Fällen eine andere Regioselektivität beobachtet wurde als bei der nichtkatalysierten Reaktion (siehe Abschnitt 2.3.3).

### 2.3.1. Wacker-Oxidation

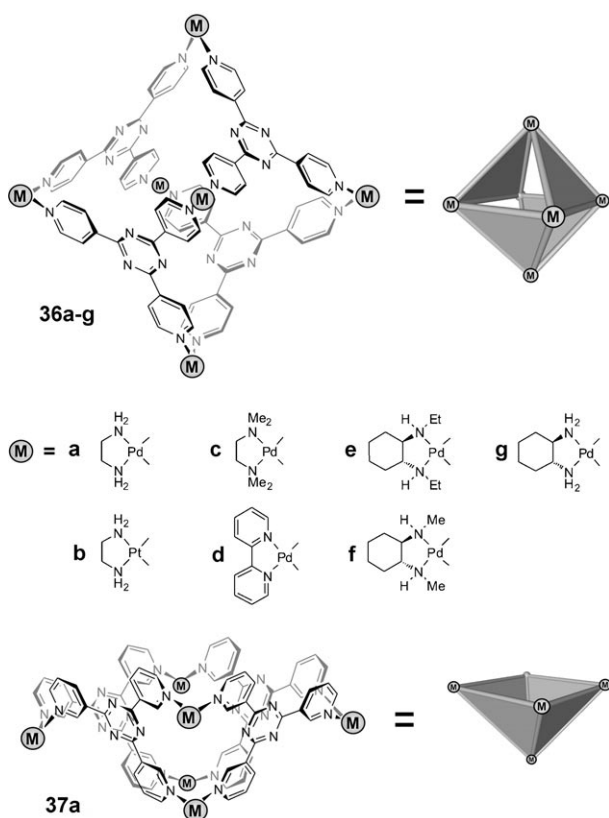
Der Komplex **36a** wurde als Katalysator für die Wacker-Oxidation aromatischer Olefine verwendet.<sup>[45d]</sup> Dabei dient **36a** als Phasentransfer-Katalysator, der das Substrat in die wässrige Phase transportiert, wo es durch den Oxidationskatalysator  $[\text{Pd}(\text{NO}_3)_2(\text{en})]$  in Ausbeuten bis 82 % zu dem Produkt reagiert (beispielsweise wird Styrol zu Acetophenon oxidiert). Erwartungsgemäß hängt die Ausbeute stark von der Affinität des Substrats für den Komplex **36a** ab, wobei die Reaktion durch Zugabe eines stark bindenden Stoffs, z. B. 1,3,5-Trimethoxybenzol, gehemmt werden kann.

Bei der Wacker-Oxidation von Substraten mit langen Alkylketten verhielt sich der Käfigkomplex **36c** als aktiver Oxidationskatalysator.<sup>[48]</sup> Vermutlich werden die Substrate, nämlich  $\omega$ -Alkenole wie 8-Nonen-1-ol, mit der Doppelbindung in der Nähe einer der Palladium(II)-Ecken in dem Hohlraum ausgerichtet, während die endständige Alkoholfunktion in der Öffnung an der gegenüberliegenden Käfigseite angeordnet ist. Diese Vermutung beruht auf einer Kristallstrukturanalyse des Wirt-Gast-Komplexes von **36c** mit dem verwandten Gastmolekül 1-Nonanol. Die Oxidation von 8-Nonen-1-ol ergab Ausbeuten bis 66 %, während die Ausbeuten mit anderen Substraten geringer sind, vermutlich aufgrund einer weniger günstigen Anordnung der Olefineinheit zu einem Palladium(II)-Zentrum.

### 2.3.2. Photochemische Reaktionen

Die Komplexe **36a–g** wurden auch zum Beschleunigen photochemischer Reaktionen inerten Alkane und Olefine verwendet (Abbildung 12). Zum Beispiel wurden vier Adamantanmoleküle (**38**) im Hohlraum von **36a–d** verkapselt; bei der darauf folgenden Bestrahlung wurde ein Adamantanmolekül pro Käfig zu 1-Adamantylhydroperoxid (**39**) oder 1-Adamantanol (**40**) oxidiert.<sup>[49]</sup> Es wurde nachgewiesen, dass dabei über eine photoinduzierte Elektronenübertragung vom Gast auf den Wirt ein Adamantyl-Radikalkation entsteht, das dann mit  $\text{O}_2$  oder  $\text{H}_2\text{O}$  unter Bildung des Oxidationsprodukts abgefangen wird.<sup>[50]</sup> Die Koordinationskäfige **36a** und **37a** wurden auch als stereoselektive Reaktionsaschen für die [2+2]-Photodimerisierung des sperrigen Olefins **41** verwendet, wobei das *syn*-Dimer **42** als einziges Stereoisomer entstand (Abbildung 12).<sup>[51]</sup>

Die Arbeitsgruppe von Fujita verwendete Palladium(II)-Vorstufen mit chiralen blockierenden Liganden (**36e–g**, Abbildung 11) zur Synthese oktaedrischer Käfigkomplexe.<sup>[39]</sup> Diese Komplexe wurden bei der asymmetrischen gekreuzten [2+2]-Photoaddition von Olefinen verwendet. Durch Austausch achiraler blockierender Liganden am Palladium(II)-Zentrum gegen chirale Einheiten konnte bei der Photoaddition von *N*-Cyclohexylmaleimid (**46**) und 3-Methylfluoranthen (**47**) ein Enantiomerenüberschuss bis 50 % *ee* erzielt werden. Ähnlich wie bei den supramolekularen rechteckigen Porphyrin-Schachteln der Arbeitsgruppe um Hupp und



**Abbildung 11.** Oktaeder- (**36a–g**) und schüsselförmige Komplexe (**37a**), die über DBA erzeugt werden. Ladungen und Gegenionen sind nicht gezeigt.



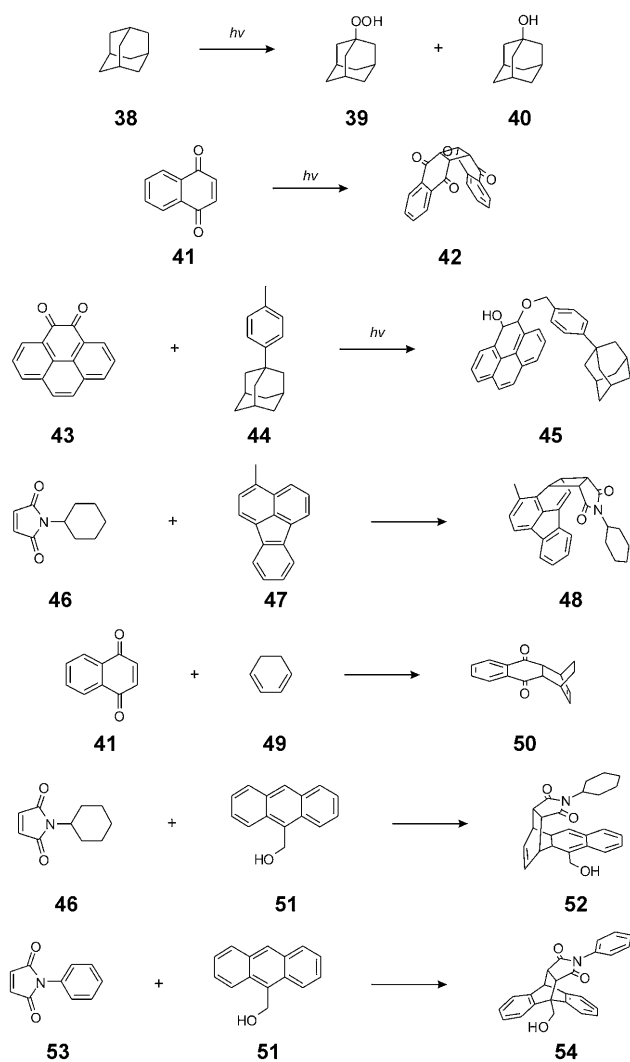


Abbildung 12. Von den Komplexen **36a–g** und **37a** katalysierte Reaktionen.

Nguyen und dem tetraedrischen Komplex der Arbeitsgruppe um Raymond und Bergman (siehe Abschnitte 2.2.1 bzw. 2.2.4) wurde vorgeschlagen, dass die beobachtete Enantioselectivität aus räumlichen Wechselwirkungen zwischen dem Substrat und den chiralen blockierenden Liganden an den Palladium(II)-Zentren resultiert. Zudem konnte zum ersten Mal ein Fluoranthren umgesetzt werden; diese Substratklasse war bis dahin als inert in thermischen oder photochemischen pericyclischen Reaktion angesehen worden. Der Einsatz des Käfigs ist für das Ablaufen der Reaktionen und für eine hohe Stereoselectivität entscheidend.

### 2.3.3. Diels-Alder-Reaktionen

Die Käfigkomplexe **36a–g** und **37a** wurden zur Katalyse von Diels-Alder-Cyclisierungen zwischen verschiedenen Dienen und Dienophilen verwendet. Die Komplexe erhöhen dabei die Reaktionsgeschwindigkeiten erheblich und verändern in manchen Fällen die Regioselectivität gegenüber der nichtkatalysierten Reaktion. Beispielsweise wird die Diels-

Alder-Reaktion zwischen Naphthochinon (**41**) und 1,3-Cyclohexadien (**49**) in Gegenwart von **36a** um das 21fache gegenüber der nichtkatalysierten Reaktion beschleunigt (Abbildung 12).<sup>[52]</sup> Bei der Umsetzung des acyclischen Diens 2-Methyl-1,3-butadien mit Naphthochinon ist dieser Effekt sogar noch stärker ausgeprägt (113fache Beschleunigung). Bei jeder dieser Reaktionen verkapselt der Käfigkomplex **36a** zwei Paare von Substraten. Die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit wurde neben dem Naheffekt auch mit einer Vororganisation der Substrate durch den Hohlraum erklärt.

Wenn größere Reaktanten wie Triphenylen und *N*-Cyclohexylmaleimid umgesetzt werden, können die Komplexe **36a–c** nur ein Paar von Substraten verkapseln.<sup>[53]</sup> In diesem Fall wird das Dien Triphenylen, das gewöhnlich eine schlechte Reaktivität in Diels-Alder-Reaktionen zeigt, nach 24 h Erwärmen in Gegenwart von **36a** quantitativ in das *endo*-Diels-Alder-Addukt umgewandelt. Auch andere große aromatische Verbindungen wurden in Gegenwart von **36a–c** mit *N*-Cyclohexylmaleimid umgesetzt, einschließlich Perylen, Pyren, Phenanthren und Fluoranthren.<sup>[53]</sup> Wegen der Ausrichtung der Substrate im Hohlraum des Komplexes entsteht in allen Fällen nur ein Produkt, auch wenn mehrere reaktive Zentren vorhanden sind.

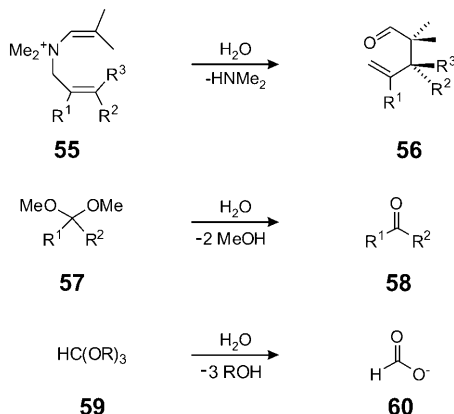
Diels-Alder-Reaktionen von 9-substituierten Anthracenen mit *N*-substituierten Maleimiden in Gegenwart der beiden Komplexe **36c** und **37a** zeigen eine interessante Reaktivität.<sup>[54]</sup> Der Käfigkomplex **36c** ergibt eine ungewöhnliche Regioselectivität bei der Umsetzung von *N*-Cyclohexylmaleimid (**46**) mit 9-Hydroxymethylantracen (**51**, Abbildung 12). Das einzige Produkt dieser Reaktion ist das 1,4-Diels-Alder-Addukt **52**, was darauf schließen lässt, dass das Maleimid an einem endständigen aromatischen Ring von Anthracen addiert und nicht an den mittleren, wie es sonst typischerweise der Fall ist. Dieses Resultat kann dem Raumbedarf des *N*-Cyclohexylmaleimids zugeschrieben werden, da bei Verwendung eines weniger sperrigen Dienophils die sonst übliche Reaktivität beobachtet wird (Bildung des 9,10-Diels-Alder-Addukts).

Wenn der „Schlüsselkomplex“ **37a** als Katalysator in Diels-Alder-Reaktionen von verschiedenen Anthracen- mit Maleimiderivaten verwendet wird, beobachtet man die übliche Regioselectivität, die Reaktion weist aber eine hohe katalytische Wechselzahl auf.<sup>[54]</sup> Mit 10 Mol-% **37a** entsteht das 9,10-Diels-Alder-Addukt bei Raumtemperatur binnen 5 h quantitativ. Dieser Umsatz wurde der Einbuße der  $\pi$ -Stapelung zwischen dem Komplex **37a** und dem Anthracensubstrat (**51**) zugeschrieben, da durch 9,10-Addition an den mittleren Ring des Anthracensubstrats das gebogene Produkt **54** entsteht (Abbildung 12). Vermutlich unterbricht diese Verbiegung die  $\pi$ -Stapelung zwischen dem Produkt und dem Komplex und begünstigt damit das Verkapseln von neuem Substrat.

### 2.3.4. Tetraedrische Komplexe

Raymond, Bergman und Mitarbeiter zeigten, dass der stark geladene tetraedrische Komplex **32** ähnlich wie die oben besprochenen Systeme zur Katalyse verwendet werden kann,

ohne dass eine katalytische Einheit eingebaut ist. Dies wurde erstmals durch Verwendung von **32** als Katalysator der Aza-Cope-Umlagerung von **55** zu **56** demonstriert (Abbildung 13).<sup>[55]</sup> Diese intramolekulare Umlagerung wird durch



**Abbildung 13.** Von dem tetraedrischen Komplex **32** katalysierte Reaktionen. R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H oder Alkyl.

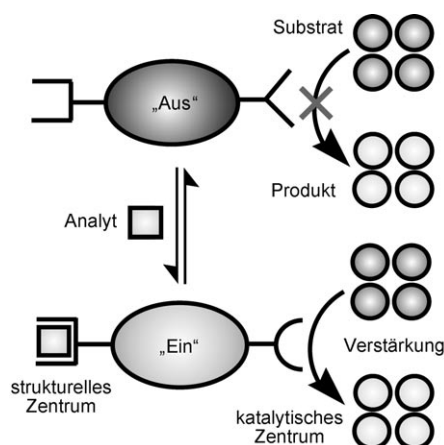
den Käfigkomplex im Vergleich zu der nichtkatalysierten Reaktion bis zu 850fach beschleunigt. Mit enantiomerenreinem  $\Delta\Delta\Delta\Delta$ -**32** wurden Enantiomerenüberschüsse von 6–78 % *ee* erzielt.<sup>[56]</sup> Vermutlich resultiert die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit aus einer für die Umlagerung passenden Ausrichtung des Substrats im Hohlraum. Nach der Umlagerung wird das Produkt in Lösung zu dem neutralen Aldehyd **56** hydrolysiert, der schwächer als die kationische Verbindung **55** bindet, sodass keine Produkthemmung auftritt.

Zwei weitere wichtige Reaktionen, die durch den tetraedrischen Komplex **32** katalysiert werden, sind die Hydrolyse von Acetalen **57**<sup>[57]</sup> und Orthoformiaten **59** (Abbildung 13).<sup>[58]</sup> Beide Reaktionen benötigen gewöhnlich saure Bedingungen, während sie in Gegenwart von **32** sogar in basischen Lösungen ablaufen. Die katalytische Entfernung der Acetalschutzgruppen aus **57**, bei der Ketone oder Aldehyde **58** entstehen, verläuft mit nur 5 Mol-% des tetraedrischen Katalysators unter milden Bedingungen, wobei auch eine Größenselektivität zu beobachten ist.<sup>[57]</sup> Beispielsweise sind 2,2-Dimethoxyundecan und 1,1-Dimethoxynonan zu groß, um in den Hohlraum von **32** einzutreten, und reagieren nicht, während 1,1-Dimethoxyheptan mit über 95 % Ausbeute in Heptanal umgewandelt wird. Bei der Hydrolyse von Orthoformiaten **59** erhöht sich die Reaktionsgeschwindigkeit für manche Substrate bis zu 3900fach gegenüber der nichtkatalysierten Reaktion.<sup>[58]</sup> Während beispielsweise Triethylorthoformiat (**59**; R = Et) schnell zu Formiat (**60**) und Ethanol hydrolysiert wird, kommt es zu keiner Reaktion mit Triethylorthoformiat. Vermutlich resultiert die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit aus der Fähigkeit des anionischen Komplexes **32**, die protonierten Formen kleiner Substrate zu stabilisieren, die in den Hohlraum passen. Diese Beispiele verdeutlichen, dass sich die lokale Umgebung im Hohlraum eines Komplexes von jener in der Lösung unterscheidet, was auch für die aktiven Zentren vieler Enzyme zutrifft.

### 3. Enzymnachbildungen mit Regulierung

#### 3.1. Allgemeine Betrachtungen

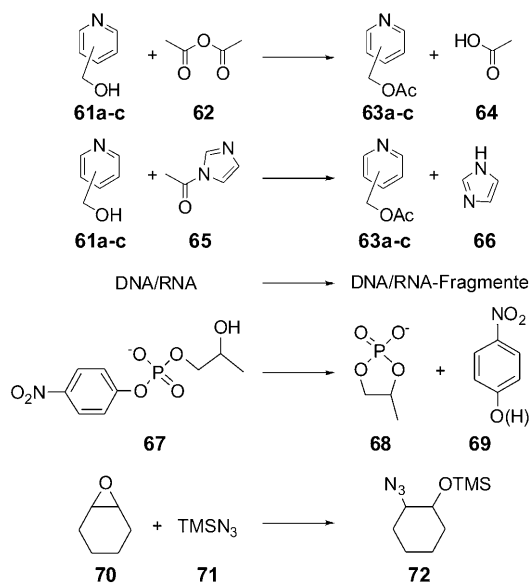
Organismen regulieren Enzymaktivitäten in vielfältigen biochemischen Reaktionswegen über allosterische Regulierung.<sup>[1,59]</sup> Dabei lösen Ereignisse, die als Wechselwirkungen einzelner Moleküle beginnen, über Signalübertragungskaskaden zelluläre Antworten aus. Durch Fortschritte in der supramolekularen Koordinationschemie ist es möglich geworden, die allosterische Regulierung nachzubilden und eine neue Klasse von Strukturen zu verwirklichen, die für molekulare Erkennung, Katalyse und hochempfindliche Nachweise bedeutsam ist. Nichtkatalytische homotrope oder heterotrope Ligandenbindung an künstliche Rezeptoren<sup>[60]</sup> und Regulierung von Gasttransport durch Membranen<sup>[61]</sup> wurden bereits in vielen Arbeiten beschrieben. Unser Aufsatz konzentriert sich dagegen auf die katalytische Umwandlung von Reaktanten in Verbindung mit künstlicher allosterischer Regulierung<sup>[60,62,63]</sup> durch supramolekulare Koordinationskomplexe, bei denen das katalytische Zentrum klar von einem entfernt gelegenen regulatorischen Zentrum getrennt ist, wobei aber beide Zentren Teil des gleichen Supermoleküls sind (Abbildung 14).



**Abbildung 14.** Signalverstärkung über einen allosterischen Katalysator. Wiedergabe mit Genehmigung nach Lit. [67b]. Copyright 2007 American Chemical Society.

Reversible Konformationsübergänge mit gekoppelten Aktivitätsänderungen sind eine Grundanforderung an eine allosterische Enzymnachbildung. Dies wird sowohl von dem MWC-Modell<sup>[64]</sup> als auch von dem sequenziellen Modell<sup>[65]</sup> gefordert, die die allosterische Regulierung auf der Grundlage chemisch ausgelöster Konformationsänderungen beschreiben. Somit wird der Begriff „allosterische Regulierung“ hier nur für nachweislich reversible Systeme verwendet. Der Begriff „Hochregulierung“ oder einfacher „Regulierung“ wird verwendet, wenn Reversibilität nicht ausdrücklich nachgewiesen ist. Solche Systeme sind aber auf dem Gebiet ebenfalls sehr wichtig, da Abfangreagentien, die die regulierenden Metallionen oder niedermolekularen Verbindungen entfernen, in manchen Fällen ein reversibles, allosterisches Umschalten ermöglichen.<sup>[66]</sup>

Die Fähigkeit, auf einen externen Reiz hin eine katalytische Reaktion zu starten, bildet die Grundlage einer allgemeinen Strategie für hochverstärkende chemische Nachweissysteme. Wir haben Systeme hergestellt, bei denen schon Spuren eines Analyts eine Konformationsänderung eines supramolekularen Komplexes induzieren. Diese Konformationsänderung löst ihrerseits eine katalytische Reaktion aus, die eine fluoreszierende Verbindung erzeugt; somit lässt sich das Vorliegen des Analyts indirekt nachweisen (Abbildung 14).<sup>[12c,67]</sup> Auf diese Weise konnten empfindliche Nachweisverfahren für verschiedene niedermolekulare Analyte oder Ionen realisiert werden. Beispielsweise können submikromolare Konzentrationen von Chloridionen durch allosterische Signalverstärkung an einem makrocyclischen, über den WLA hergestellten Katalysator nachgewiesen werden.<sup>[12c,67]</sup> Wie in Abschnitt 3.3.1 noch ausführlich beschrieben wird, können Chloridionen allosterische Komplexe von der inaktiven (geschlossenen) zu der aktiven (offenen) Konformation umschalten, indem sie reversibel an ein regulatorisches Zentrum binden. Diese Aktivierung löst eine Acylübertragung von Essigsäureanhydrid (**62**) auf 4-Pyridylcarbinol (**61a**) aus, bei der Essigsäure (**64**) entsteht (Abbildung 15). Die Chloridionenkonzentration in dem System kann mithilfe einer pH-empfindlichen Fluoreszenzsonde durch Messung der Fluoreszenzintensität oder in manchen Fällen mit bloßem Auge abgelesen werden.

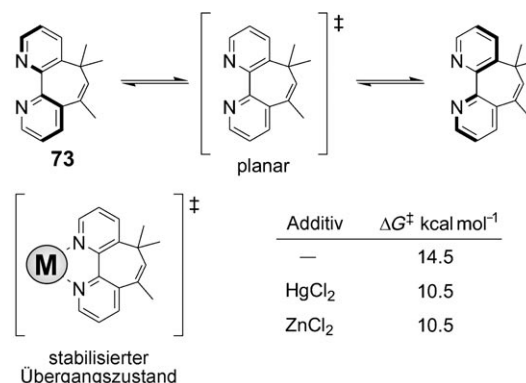


**Abbildung 15.** Reaktionen, die über Metallkoordination reguliert werden können. **61a–c**: 4,3,2-Pyridylcarbinol, **63a–c**: 4,3,2-Acetylpyridylcarbinol.

### 3.2. Hochregulierung der Reaktionsgeschwindigkeit über metallinduzierte Strukturänderungen in organischen Gerüsten

Forschungsarbeiten über die Verwendung von Metall-Ligand-Koordination zum Regulieren von Reaktionsgeschwindigkeiten über induzierte Konformationsänderungen

datieren in die 1970er Jahre zurück.<sup>[68]</sup> Anfangs wurde hauptsächlich „klassische“ supramolekulare Koordinationschemie verwendet, bei der eine Konformationsänderung durch ein Metallion an einem einzelnen organischen Liganden (beispielsweise einem Kronenether) ausgelöst wird,<sup>[69]</sup> ähnlich wie bei Zinkfingerproteinen.<sup>[70]</sup> In einer bahnbrechenden Arbeit beschrieben Rebek und Mitarbeiter 1978 eine Isomerisierung, die über die Stabilisierung eines Übergangszustands als Folge der Chelatisierung eines Metallzentrums durch eine Bipyridineinheit reguliert werden kann (Abbildung 16).<sup>[68a,71]</sup> Ohne Metallionen racemisiert das Bi-

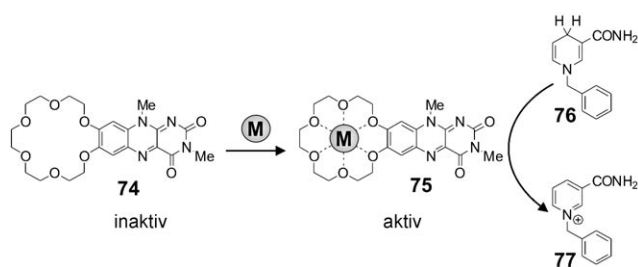


**Abbildung 16.** Durch Metallkoordination regulierte Racemisierung des Biphenylderivats **73**.

phenylderivat **73** mit einer Barriere der freien Energie von 14.5 kcal mol<sup>-1</sup> (berechnet aus <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopischen Messungen bei unterschiedlichen Temperaturen). Der Übergangszustand der Reaktion ist als planares Intermediat mit einem Diederwinkel von 0° in der Biphenyleinheit identifizierbar. Daher lässt die Beobachtung einer erheblich niedrigeren Barriere der freien Energie für die Racemisierung im Fall einer chelatisierenden Bindung der *o*-Bispyridineinheit an ein Metallzentrum auf eine Katalyse durch Stabilisierung des Übergangszustands schließen. Dieses frühe Beispiel zeigt, dass eine Metallkoordination eine Reaktion regulieren kann, die innerhalb eines einzigen Moleküls (kein Umsatz eines getrennten Reaktanten), aber nicht am regulatorischen Zentrum stattfindet. Auf diese Arbeit folgten weitere Beispiele „ferngesteuerter“ Reaktionen, die an einer entfernten Stelle des gleichen Moleküls stattfinden,<sup>[60b,68b,72]</sup> und Untersuchungen der Regulierung des Ionentransports zwischen organischen und wässrigen Phasen.<sup>[61a,73]</sup>

Shinkai und Mitarbeiter zeigten, dass **74**, ein Kronenether-Flavin-Derivat, durch Komplexbildung mit Alkalimetallkationen aktiviert werden kann (Abbildung 17). Bei der Oxidation der NADH-Modellverbindung **76** mit dem Komplex **75** (M = Rb<sup>+</sup>) wurde eine bis zu 2.2fach höhere Reaktionsgeschwindigkeit erzielt als mit nichtkomplexiertem **74**.<sup>[74]</sup> Auch die Zugabe eines NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-Salzes zu **74** führte zu einer Hochregulierung (2.4fache Beschleunigung). Weil sich die Absorptions- und Fluoreszenzemissionsspektren der Verbindungen **74** und **75** erheblich unterscheiden, kann das Binden des Metallions spektroskopisch verfolgt werden. Diese Arbeit ist ein frühes Beispiel einer Untersuchung, wie Metallkom-

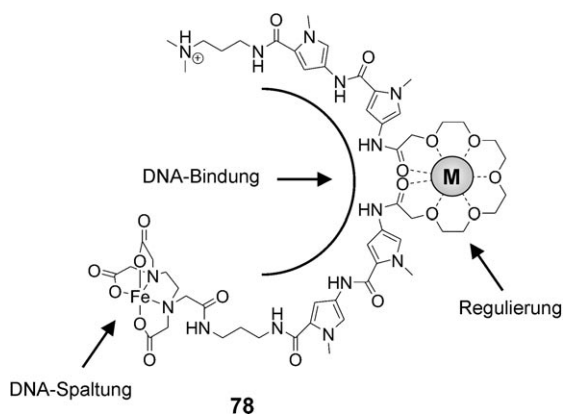




**Abbildung 17.** Aktivierung eines Kronenether-Flavin-Derivats für die Oxidation einer NADH-Modellverbindung. M = Alkali- oder Erdalkalimetallion.

plexierung zum Hochregulieren der stöchiometrischen Umwandlung eines Reaktanten verwendet werden kann. Bei einem verwandten Beispiel wurde die Photooxidation von Benzylalkohol mithilfe eines Kronenether-Flavin-Derivats durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen vierfach hochreguliert.<sup>[74c]</sup>

1987 beschrieben Dervan und Mitarbeiter ein Peptidderivat (**78**) mit einer Tetraethylenglycol-Brücke, die Metallkationen in einer [18]Krone-6-ähnlichen Struktur binden kann (Abbildung 18).<sup>[75]</sup> Bei Zugabe von Dithiothreitol in

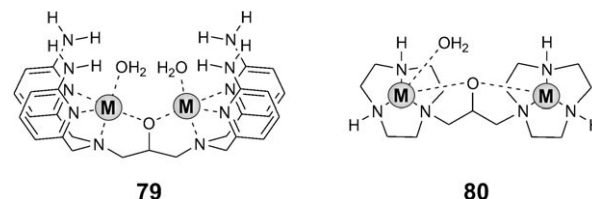


**Abbildung 18.** Regulierung einer sequenzspezifischen DNA-Spaltungsreaktion durch Metallkoordination. M =  $\text{Ba}^{\text{II}}$ ,  $\text{Sr}^{\text{II}}$ .

Gegenwart von  $\text{Ba}^{2+}$ - oder  $\text{Sr}^{2+}$ -Ionen, die in Wasser gut an [18]Krone-6 binden, zeigt **78** eine wirksame und sequenzspezifische DNA-Interkalation und -Spaltung, wie durch Gelelektrophorese gemessen wurde. In Gegenwart anderer Metallionen (z. B.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$  oder  $\text{Cd}^{2+}$ ) wurde dagegen nur sehr wenig DNA-Spaltung beobachtet. Nach diesem ersten Beispiel von Regulierung einer sequenzspezifischen DNA-Spaltung durch eine niedermolekulare Verbindung über Metallbindung wurden noch mehrere verwandte Beispiele beschrieben.<sup>[76]</sup>

Phosphodiesterasen können die Phosphodiestererspaltung von Nucleinsäuren katalytisch um mehrere Größenordnungen beschleunigen, weshalb Nachbildungen dieser Enzyme eingehend untersucht wurden.<sup>[77]</sup> In der Natur nutzen diese Enzyme oft zweiwertige Metallionen, die zueinander ausgerichtet sind, als Cofaktoren.<sup>[78]</sup> Es wurden bereits zahlreiche Zweikernkomplexe als Nachbildungen für Enzyme mit vielen

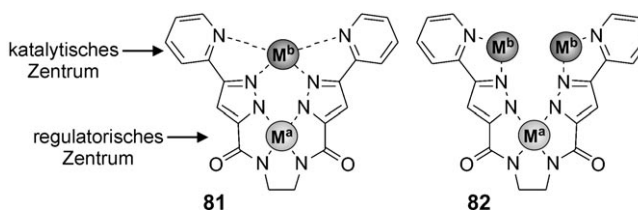
Metallzentren, typischerweise solche mit  $\text{Zn}^{\text{II}}$ , synthetisiert, die DNA- und RNA-Fragmente sowie die RNA-Nachbildung **67** spalten können (Abbildung 15).<sup>[79]</sup> Zwei kürzlich beschriebene Strukturen zeigen  $10^6$ - bis  $10^7$ -fach erhöhte Reaktionsgeschwindigkeiten (Komplex **79** für die Spaltung von UpU in Wasser,<sup>[80]</sup> Komplex **80** für die Spaltung von **67** in Wasser<sup>[81]</sup>; Abbildung 19).



**Abbildung 19.** Künstliche Katalysatoren für die Phosphatesterspaltung an zwei Metallzentren. M =  $\text{Zn}^{\text{II}}$ .

Da die Wirksamkeit dieser künstlichen Katalysatoren für die Phosphodiestererspaltung stark vom Abstand und der relativen Anordnung von zwei oder mehr Metallionen abhängt, wurde vermutet, dass die Reaktionsgeschwindigkeit durch Änderung dieser Parameter reguliert werden kann; dies wurde so auch von mehreren Forschungsgruppen bestätigt.

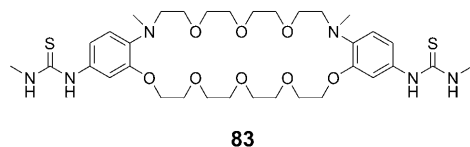
Krämer und Mitarbeiter führten eine Reihe von Untersuchungen mit Liganden durch, deren vierzählige regulatorische Zentren stark an  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ni}^{\text{II}}$ ,  $\text{Pd}^{\text{II}}$ ,  $\text{Pt}^{\text{II}}$  und  $\text{Co}^{\text{II/III}}$  binden können.<sup>[60f, 82]</sup> Ein Beispiel dieser Strukturen ist in Abbildung 20 gezeigt. Die stärkste Abhängigkeit der Reaktions-



**Abbildung 20.** Regulierung der Reaktionsgeschwindigkeit über eine Polyaza-Enzymnachbildung. **81**:  $\text{M}^{\text{a}} = \text{Pt}^{\text{II}}$  und  $\text{M}^{\text{b}} = \text{Cu}^{\text{II}}$ ; **82**:  $\text{M}^{\text{a}} = \text{Pd}^{\text{II}}$  und  $\text{M}^{\text{b}} = \text{Cu}^{\text{II}}$ .

geschwindigkeit von dem eingesetzten regulatorischen Metall ( $\text{M}^{\text{a}}$ ) wurde für die Komplexe **81** und **82** mit  $\text{Pt}^{\text{II}}$  bzw.  $\text{Pd}^{\text{II}}$  als  $\text{M}^{\text{a}}$  sowie  $\text{Cu}^{\text{II}}$  als katalytisch aktivem Metallion ( $\text{M}^{\text{b}}$ ) beobachtet. Mit  $\text{Pt}^{\text{II}}$  als strukturgebendes Metall wurde beinahe keine Reaktivität gefunden, während mit  $\text{Pd}^{\text{II}}$  als  $\text{M}^{\text{a}}$  in DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) die katalytische Spaltung des RNA-Modells substrats **67** (Abbildung 15) als eine Reaktion pseudoerster Ordnung mit  $k_{\text{obs}} \approx 6 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$  verlief. Dieser große Unterschied der Reaktionsgeschwindigkeit resultiert daraus, dass mit  $\text{Pt}^{\text{II}}$  als regulatorisches Metall nur ein Kupfer(II)-Ion im katalytischen Zentrum vorhanden ist (Struktur **81**), während bei Koordination von  $\text{Pd}^{\text{II}}$  an das regulatorische Zentrum zwei Kupfer(II)-Ionen vorhanden sind (Struktur **82**), was eine Dimetallkatalyse der Phosphodiestererspaltung von **67** ermöglicht.

Kubo und Mitarbeiter beschrieben die Kronenether-Bis-thioharnstoff-Verbindung **83** (Abbildung 21) als Katalysator der Phosphodiester-spaltung von **67** (Abbildung 15), der bei Zugabe von  $K^+$ -Ionen eine 400fache Erhöhung der Reakti-

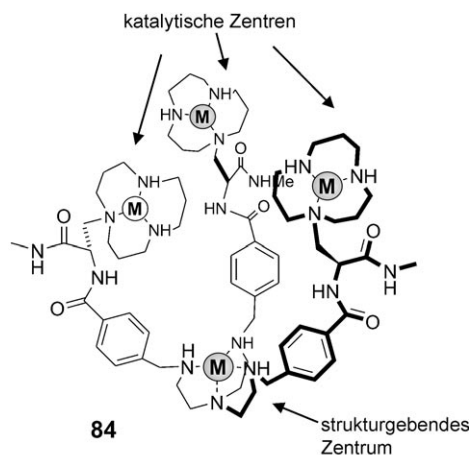


**Abbildung 21.** Ein Thioharnstoff-Katalysator, der durch Metallkoordination aktiviert wird.

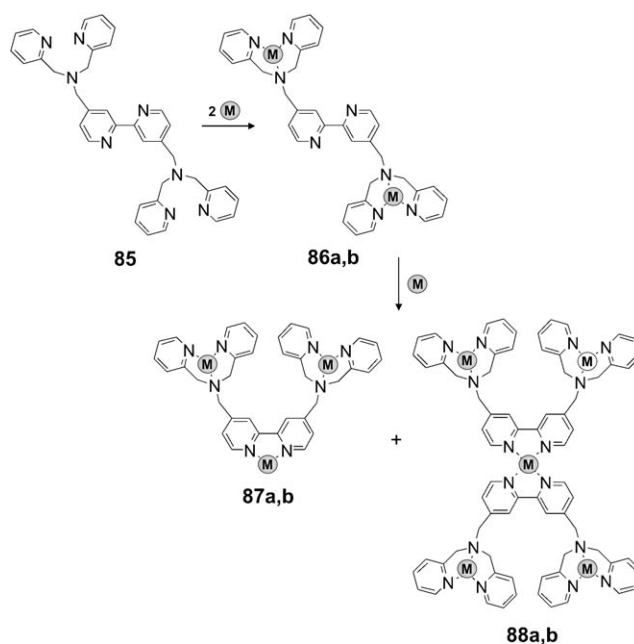
onsgeschwindigkeit in Acetonitril liefert ( $k_{\text{obs}} = (8.0 \pm 0.7) \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ).<sup>[83]</sup> Die Zugabe anderer Alkalimetallkationen ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ) führt zu kleineren, aber immer noch deutlichen Erhöhungen der Reaktionsgeschwindigkeit. Ein energieminiertes Modell lässt darauf schließen, dass die starke Beschleunigung aus der Nachbarschaft der Thioharnstoffzentren im komplexierten Zustand resultiert, von denen vermutet wird, dass sie die Phosphodiester-spaltung durch Wasserstoffbrücken fördern, die die Elektrophilie des Phosphoratoms erhöhen.

Scrimin und Mitarbeiter beschrieben mehrere Systeme, die die Phosphodiester-spaltung über kooperative Katalyse durch Zink(II)-Ionen, die an drei cyclische Triaza-Chelatliganden (tcn) gebunden sind, regulieren können.<sup>[84]</sup> Diese Liganden werden durch einen tripodalen Tris(2-aminoethyl)amin-Liganden (tren), der stärker an  $\text{Zn}^{\text{II}}$  bindet, so zusammengefügt, dass ein Hohlraum entsteht (Abbildung 22). Der  $\text{Zn}_4$ -Komplex **84** ist 30-mal aktiver bei der Phosphodiester-spaltung des Modells substrats **67** ( $k_{\text{obs}} = 1.1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ) als ein System aus nicht zusammengeführten  $\text{Zn}^{\text{II}}$ -tcn- und  $\text{Zn}^{\text{II}}$ -tren-Molekülen.<sup>[84a]</sup>

Shinkai und Mitarbeiter beschrieben ein System, das bei Zugabe mehrerer Äquivalente Kupfer(II)- oder Zink(II)-Ionen zu dem Liganden **85** (Abbildung 23), der zwei dreizählige 2,2'-Dipicolylamin-Zentren (dpa) und ein 2,2'-Bipyridin-Zentrum (bpy) enthält, in situ aktiviert wird.<sup>[85]</sup> Die dpa-Zentren binden stärker an  $\text{Cu}^{\text{II}}$  und  $\text{Zn}^{\text{II}}$  als die bpy-Zentren,



**Abbildung 22.** Eine tripodale Enzymnachbildung für die katalytische Phosphodiester-spaltung.  $M = \text{Zn}^{\text{II}}$ .



**Abbildung 23.** Hochregulierung über einen von Metallionen ausgelösten Wechsel einer Bipyridin-Einheit von der transoiden zur cisoiden Konformation. **86a–88a**:  $M = \text{Cu}^{\text{II}}$ , **86b–88b**:  $M = \text{Zn}^{\text{II}}$ .

sodass die ersten beiden Äquivalente an Metallionen die Verbindungen **86** liefern. Diese Komplexe sind wegen der transoiden Konformation des bpy-Liganden vergleichsweise inaktiv für die Phosphodiester-spaltung. Zugabe von einem oder mehr Äquivalenten des gleichen Metallions zu **86** liefert ein Gemisch der Komplexe **87** und **88**. Bei  $\text{Cu}^{\text{II}}$  (**87a** und **88a**) wird eine 19,4fache Erhöhung der Geschwindigkeitskonstante der Reaktion pseudo-erster Ordnung für die Spaltung in EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:2) beobachtet ( $k_{\text{obs}} \approx 1.2 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ). Ein ähnlicher, wenn auch kleinerer Effekt wird mit den Zink(II)-Komplexen (**87b** und **88b**) gefunden. Diese Beschleunigung der Reaktion wurde der Entstehung der cisoiden Komplexe **87a,b** und **88a,b** zugeschrieben, in denen die dpa-gebundenen Metallionen einander eng benachbart sind, was eine kooperative Katalyse ermöglicht.

Alle bis hierher beschriebenen Systeme werden durch die Koordination eines Metallions an ein strukturgebendes Zentrum hochreguliert. Es handelt sich dabei um Umwandlungen in eine Richtung, deren Umkehrvorgänge nicht untersucht wurden. Im biologischen Zusammenhang erinnern sie in vielerlei Hinsicht mehr an Zinkfingerproteine als an reversible allosterische Strukturen. In klassischen Zinkfingerproteinen bindet ein Zink(II)-Ion an Cys- und His-Reste einer  $\beta$ -Haarnadel-Struktur und einer  $\alpha$ -Helix und erzeugt dabei eine besondere dreidimensionale Konformation des Proteins, die häufig bei der Transkriptionsregulierung durch Binden an DNA beteiligt ist.<sup>[70]</sup> Zinkfingerproteine ändern die Struktur beim Binden an ihre Erkennungseinheit nur wenig, und die Wechselwirkung zwischen  $\text{Zn}^{\text{II}}$  und den entsprechenden Liganden wird als recht stark angesehen. Im folgenden Abschnitt werden supramolekulare Koordinationsstrukturen mit einer allosterischen Regulierung beschrieben, die nicht von Metallionen ausgelöst wird, sondern von niedermolekularen organischen Verbindungen und Anionen, die in den meisten

Fällen das reversible Umschalten von Reaktionsgeschwindigkeiten ermöglichen. Diese Heterometallstrukturen verfügen über definierte regulatorische und aktive Zentren, die zueinander chemisch orthogonal sind.

### 3.3. Allosterische Regulierung und Hochregulierung von über WLA synthetisierten Makrocyclen und Pinzetten durch niedermolekulare Verbindungen und Ionen

Die Struktur von Enzymnachbildungen kann über den WLA in situ reversibel modifiziert werden, woraus in manchen Fällen allosterische Antworten resultieren.<sup>[12c, 26b, 67, 86, 87]</sup> Auch Substrat-Selbstregulierung<sup>[67c]</sup> und Unterscheidung zwischen verschiedenen Substratisomeren<sup>[67b, 88]</sup> konnte nachgewiesen werden. Auf der Grundlage regulatorischer Antworten wurden Kleinmolekülsensoren mit einer Signalverstärkung entwickelt, die an ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays)<sup>[67a, b]</sup> und Polymerasekettenreaktionen (PCR)<sup>[67c]</sup> erinnert.

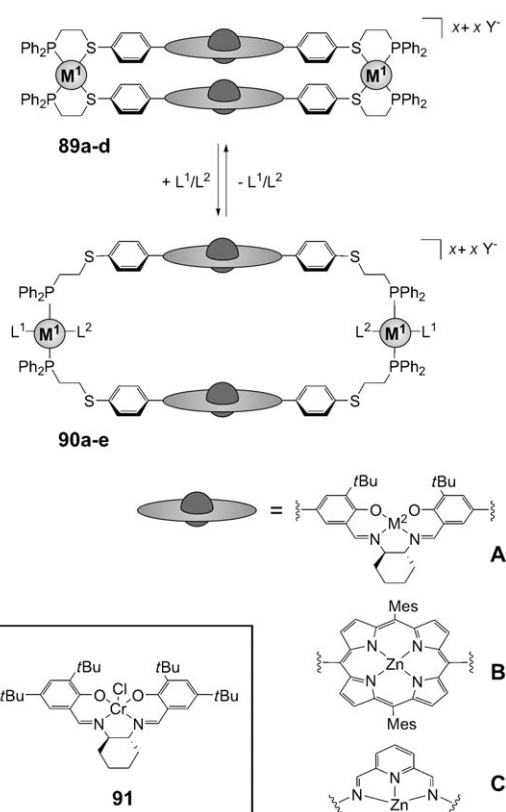
#### 3.3.1. Katalysatoren auf Salenbasis

Die allosterischen Katalysatoren **89a–d** werden durch den Einbau katalytischer Zink(II)- oder Chrom(III)-Einheiten in über den WLA erhaltene Makrocyclen hergestellt (Abbildung 24). Bei diesen Strukturen kann der Abstand zwischen den beiden katalytischen Zentren durch kombinierte Zugabe von CO und Chlorid so reguliert werden, dass die offenen Komplexe **90a–d** entstehen.<sup>[67, 86]</sup> Durch Spülen der Komplexe **90a, b, d** mit Stickstoff oder Entfernen von CO im Vakuum kann reversibel zurückgeschaltet werden, um wieder die kondensierten Strukturen **89a, b, d** zu erhalten (für **90c** wurde die Reversibilität nicht untersucht).

Die katalytische asymmetrische Ringöffnung von Cyclohexenoxid (**70**, Abbildung 15) mit Trimethylsilylazid (**71**, TMSN<sub>3</sub>) zu dem Azid **72** verläuft mit dem offenen Chrom(III)-Salen-Komplex **90a** etwa zweimal schneller als mit der geschlossenen Struktur **89a**.<sup>[86]</sup> Mit dem geschlossenen Zustand wurde ein Enantiomerenüberschuss von 68 % *ee* erhalten; der analoge monomere Jacobsen-Katalysator **91**<sup>[89]</sup> (Abbildung 24) lieferte unter den gleichen Bedingungen nur 12 % *ee*. Dieses Ergebnis belegt zwar die grundsätzliche Durchführbarkeit einer allosterischen Regulierung mithilfe von über WLA hergestellten Makrocyclen, der allosterische Effekt ist dabei aber eher mäßig.

Der Unterschied der Reaktionsgeschwindigkeiten zwischen dem „Aus“- und dem „Ein“-Zustand ist bei einem anderen Metall-Salen-Kern und der katalytischen Acylübertragung von Essigsäureanhydrid (**62**) auf 4-Pyridylcarbinol (**61a**, Abbildung 15) größer: Der Zink(II)-Salen-Katalysator katalysiert diese Acylübertragung im offenen Zustand (**90b**) mit einer etwa 25fach höheren Reaktionsgeschwindigkeit als im geschlossenen Zustand (**89b**).<sup>[67a]</sup>

Dieser Unterschied wurde einem (zumindest teilweisen) Umschalten zwischen einer Lewis-Säure-katalysierten Reaktion an einem Metallzentrum im geschlossenen Zustand und einer Dimetallkatalyse im offenen Zustand zugeschrieben. Da eines der Reaktionsprodukte Essigsäure (**64**) ist,

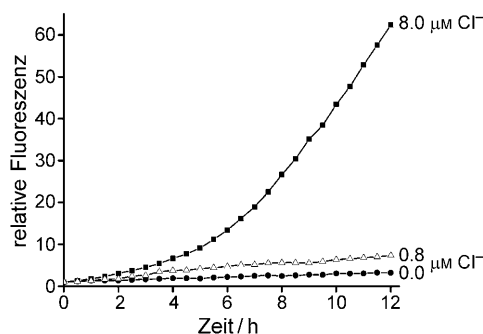


**Abbildung 24.** Allosterische Katalysatoren aus über WLA hergestellten Makrocyclen. **89a** (Katalysator **A**, M<sup>1</sup> = Rh<sup>I</sup>, M<sup>2</sup> = Cr<sup>III</sup>Cl, x = 2, Y = BF<sub>4</sub>); **89b** (Katalysator **A**, M<sup>1</sup> = Rh<sup>I</sup>, M<sup>2</sup> = Zn<sup>II</sup>, x = 2, Y = BF<sub>4</sub>); **89c** (Katalysator **B**, M<sup>1</sup> = Rh<sup>I</sup>, x = 2, Y = BF<sub>4</sub>), **89d** (Katalysator **C**, M<sup>1</sup> = Rh<sup>I</sup>, x = 6, Y = BF<sub>4</sub>/OAc); **90a** (Katalysator **A**, M<sup>1</sup> = Rh<sup>I</sup>, M<sup>2</sup> = Cr<sup>III</sup>Cl, L<sup>1</sup>/L<sup>2</sup> = Cl/CO, x = 0); **90b** (Katalysator **A**, M<sup>1</sup> = Rh<sup>I</sup>, M<sup>2</sup> = Zn<sup>II</sup>, L<sup>1</sup>/L<sup>2</sup> = Cl/CO, x = 0); **90c** (Katalysator **B**, M<sup>1</sup> = Rh<sup>I</sup>, L<sup>1</sup>/L<sup>2</sup> = Cl/CO, x = 0), **90d** (Katalysator **C**, M<sup>1</sup> = Rh<sup>I</sup>, L<sup>1</sup>/L<sup>2</sup> = Cl/CO, x = 4, Y = BF<sub>4</sub>/OAc), **90e** (Katalysator **A**, M<sup>1</sup> = Rh<sup>I</sup>, M<sup>2</sup> = Zn<sup>II</sup>, L<sup>1</sup>/L<sup>2</sup> = OAc/CO, x = 0).

kann der pH-empfindliche Fluorophor Diethylaminomethylenanthracen zur Signalauslesung verwendet werden. Es wird also eine vom Analyt (Chlorid) induzierte Signalverstärkung bequem mit einer Fluoreszenzmessung ausgewertet, die bis hinunter zu einer Chloridkonzentration von 800 nM mit einem Fluorometer oder sogar mit bloßem Auge gelingt (Abbildung 25). Dieses System belegt die Durchführbarkeit eines allosterischen Nachweis- und Vervielfältigungsverfahrens für kleine Moleküle, das an ELISA erinnert, aber auf supramolekularen Koordinationskomplexen und nicht auf Proteinen beruht.

Mit einem Nachweissystem, das einen supramolekularen Katalysator auf der Basis von Kupfer(I)- anstelle von Rhodium(I)-Ionen im strukturgebenden Zentrum einsetzt, wurden verschiedene N- oder C-Donormoleküle mit Nachweisgrenzen bis 200 nM (für Phenanthrolin) bestimmt.<sup>[67b]</sup> In diesen Fällen wurde keine Reversibilität nachgewiesen, sodass sie eher den oben beschriebenen hochregulierenden als wirklich allosterischen Systemen entsprechen.





**Abbildung 25.** Fluorometrische Messung der Chloridionenkonzentration durch ein Nachweisverfahren mit allosterischer Regulierung. Wiedergabe mit Genehmigung nach Lit. [67a]. Copyright 2005 American Chemical Society.

### 3.3.2. Katalysatoren auf Porphyrinbasis

Porphyrine und ihre Derivate haben besondere physikochemische Eigenschaften, die ihnen wichtige Rollen in der Biologie und Chemie zukommen lassen.<sup>[2,3,5,7–9,30–35]</sup> Ein Beispiel ist die Photosynthese, bei der das photosynthetische Reaktionszentrum und der lichtsammelnde Komplex Porphyrinderivate (Chlorophyll) in bestimmten geometrischen Anordnungen enthalten.<sup>[1,90]</sup> Künstliche cofaciale Aggregate von Porphyrinen waren das Synthesziel in vielen Arbeiten; einige Enzymnachbildungen auf Porphyrinbasis sind bereits in Abschnitt 2 diskutiert worden. Mit den Mitteln der supramolekularen Chemie können Porphyrine über den WLA in hoher Ausbeute cofacial angeordnet werden, während niedermolekulare Regulatoren in situ Konformationsänderungen hervorrufen und so die gegenseitige Ausrichtung von Porphyrinzentren verändern können.<sup>[12d,88,91]</sup>

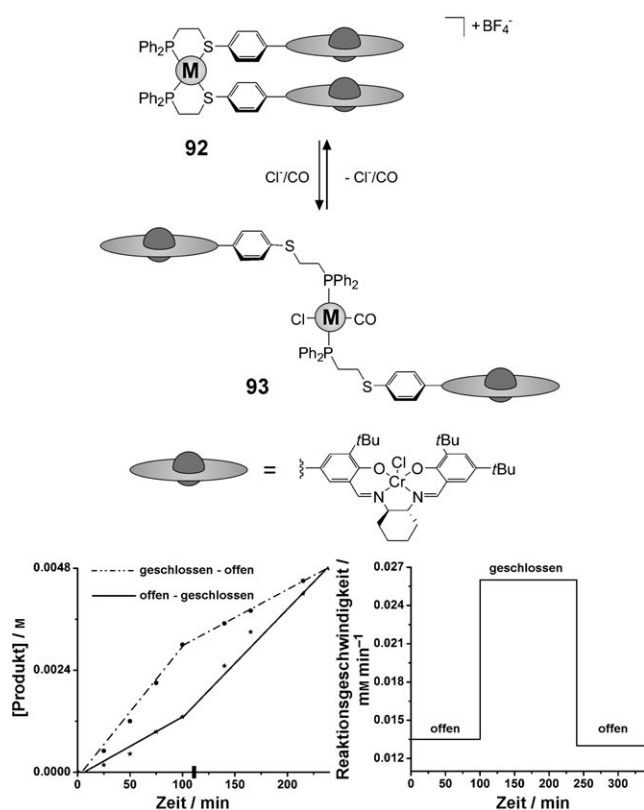
Die geschlossene und die offene Rhodium(I)-Zink(II)-Porphyrinstruktur **89c** bzw. **90c** (Abbildung 24) wurden synthetisiert und in Lösung spektroskopisch charakterisiert. Zusätzlich wurde für **89c**⊃DABCO (DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan; das Symbol ⊃ bedeutet Einkapselung) eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse angefertigt, die eine cofaciale Ausrichtung der Porphyrineinheiten mit einer Koordination an beide Stickstoffatome von DABCO zeigt.<sup>[88]</sup> Die Geschwindigkeit der Acylübertragung von 1-Acetylimidazol (**65**) auf die drei Pyridylcarbinol-Isomere **61a–c** (Abbildung 15) mit den Komplexen **89c** bzw. **90c** als Katalysator wurde untersucht. 4-Pyridylcarbinol (**61a**) und 3-Pyridylcarbinol (**61b**) wurden schneller acyliert, während die Reaktion von 2-Pyridylcarbinol (**61c**) mit der offenen Form **90d** nicht schneller verlief als mit dem geschlossenen Katalysator **89d** oder einem monomeren Katalysator. Diese Untersuchungen verdeutlichen die Fähigkeit dieser makrocyclischen Katalysatoren, zwischen verschiedenen Regioisomeren eines Moleküls zu unterscheiden. Es wurde vermutet, dass das Ausbleiben eines Beschleunigungseffekts im Fall von 2-Pyridylcarbinol aus ungünstigen geometrischen Merkmalen im Übergangszustand der dimetallkatalysierten Umsetzung resultiert. Diese Befunde zeigen die Formselektivität der über den WLA hergestellten enzymartigen Taschen auf Porphyrinbasis.

### 3.3.3. Katalysatoren auf Pyridinbisiminbasis

Die bisher besprochenen Katalysatoren auf WLA-Basis verdeutlichen, dass allosterische, durch niedermolekulare Verbindungen und Ionen induzierte Regulierung mit den Mitteln der Koordinationschemie realisierbar ist und dass diese Systeme zum Nachweis niedermolekularer Analyte verwendet werden können. Es laufen aber auch Hintergrundreaktionen ab, und die Nachweise, die Stunden benötigen, können nur in organischen Lösungsmitteln erfolgen. Wegen dieser Schwierigkeiten wurden die Komplexe **89d** und **90d** entworfen und synthetisiert.<sup>[87]</sup> Der Komplex **90d** wurde für die katalytische Hydrolyse des Phosphodiesters **67** (Abbildung 15) in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O ausgelegt. Beide Verbindungen, **89d** und **90d**, weisen cofaciale Katalysatorkerne auf Zink(II)-Pyridinbisimin-Basis auf (**C** in Abbildung 24), die zu einem geschlossenen bzw. einem offenen Makrocyclus zusammengefügt sind. In einer Röntgenkristallstrukturanalyse von **89d** wurde gefunden, dass die beiden Zink(II)-Zentren von einem Acetation verbrückt werden, was darauf schließen lässt, dass der Substratzugang zu diesen Zentren im geschlossenen Zustand behindert, wenn nicht vollständig blockiert ist. Folglich wurde für **89d** keine Aktivität beobachtet. Durch Öffnen des inaktiven Komplexes **89d** mit CO/Cl<sup>–</sup> wurde der hochaktive Katalysator **90d** erhalten, mit dessen Hilfe **67** innerhalb von 40 min quantitativ gespalten wurde. Diese starke katalytische Aktivität resultiert vermutlich aus der dimetallkatalysierten Phosphodiestererspaltung durch die beiden benachbarten Zink(II)-Ionen. Dieses System mit einer 100fachen allosterischen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit kann reversibel ein- und ausgeschaltet werden. Ein gänzlich inaktiver „Aus“-Zustand ist eine wichtige Eigenschaft, da bei jedem Nachweissystem auf der Basis allosterischer Katalyse eine Hintergrundkatalyse abläuft, die zu einem Hintergrundsignal und einer entsprechend geringeren Empfindlichkeit führt.

### 3.3.4. Pinzetten-Katalysatoren

Für einen Versuch, pinzettenartige Katalysatoren auf Salenbasis herzustellen, wurde ein halblabiler P,S-Salen-Ligand synthetisiert. Zwei Äquivalente dieses Liganden reagieren mit einer Rhodium(I)-Vorstufe zu dem geschlossenen Rhodium(I)-Pinzettenkomplex **92** (Abbildung 26) mit cofacialer Anordnung der beiden Chrom(III)-Salen-Gruppen.<sup>[26b]</sup> Anders als bei den geschlossenen Makrocyclen sind die katalytischen Zentren dieses Pinzettenkomplexes für Substratmoleküle gut zugänglich. Im offenen Zustand befinden sich die beiden Phosphane in *trans*-Stellung zueinander, während die CO- und Cl<sup>–</sup>-Liganden die verbleibenden Positionen am quadratisch-planar umgebenen Rhodium(I)-Zentrum besetzen, wobei die relative Anordnung der Chrom(III)-Salen-Gruppen wegen fehlender Chelatbildung sehr flexibel ist. Beim Übergang von einem makrocyclischen zu einem allosterischen „Pinzetten“-Katalysator kehren sich die katalytischen Eigenschaften des Systems um. Der geschlossene, starrere Zustand liefert bei der katalytischen Ringöffnung von Cyclohexenoxid (**70**) mit TMSN<sub>3</sub> (**71**, Abbildung 15) eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit (etwa zwei-



**Abbildung 26.** Oben: Allostere Katalysatoren auf der Grundlage über WLA hergestellter Pinzetten. Unten: Darstellung der Reversibilität; links: Geschlossen-offen- und Offen-geschlossen-Zyklen der allosterischen Katalyse, das Symbol (■) markiert den CO-Sättigungs-/Untersättigungspunkt, an dem das System zwischen den beiden Zuständen umschaltet; rechts: Änderungen der Reaktionsgeschwindigkeit in einem Offen-geschlossen-offen-Zyklus. Nach Lit. [26b].

fach) als der offene Zustand. Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass die Vororganisation der katalytisch aktiven Zink(II)-Ionen im geschlossenen Zustand des Pinzettensystems die Katalyse begünstigt. Das System zeigt eine ausgezeichnete Reversibilität, wobei CO-Gas als ein allosterischer Effektor wirkt, der leicht zu dem System zugegeben und wieder daraus entfernt werden kann (Abbildung 26).

Die Enantioselektivitäten des offenen Komplexes **92** und des geschlossenen Komplexes **93** sowie des Monomers **91** (Abbildung 24) wurden bei verschiedenen Konzentrationen verglichen. Der *ee*-Wert und die Reaktionsgeschwindigkeit sind mit dem geschlossenen Komplex **92** am höchsten. Das Monomer<sup>[89]</sup> zeigt wesentlich geringere Enantiomerenüberschüsse und katalytische Aktivitäten. (Bei einer Katalysatorkonzentration von 7.2 mM liefern **92**, **93** und **91** 80, 74 bzw. 26 % *ee*.) Das allosterische Selektivitätsverhältnis (% *ee* des mit **92** erhaltenen Produkts/% *ee* des mit **93** erhaltenen Produkts) nimmt bei Verringerung der Katalysatorkonzentration wesentlich zu (bis zu einem Höchstwert von 2.3). Diese Beobachtung kann anhand der Konzentrationsabhängigkeiten bei intermolekularen und intramolekularen Reaktionen erklärt werden. Während die Geschwindigkeit einer intramolekularen Reaktion bei verschiedenen Konzentrationen etwa gleich bleiben sollte, sollte die Geschwindigkeit der intermolekularen dimetallvermittelten Reaktion mit abnehmen-

der Konzentration deutlich sinken. Daher wird bei niedrigen Katalysatorkonzentrationen der selektivere intramolekulare Reaktionsweg vorherrschen.

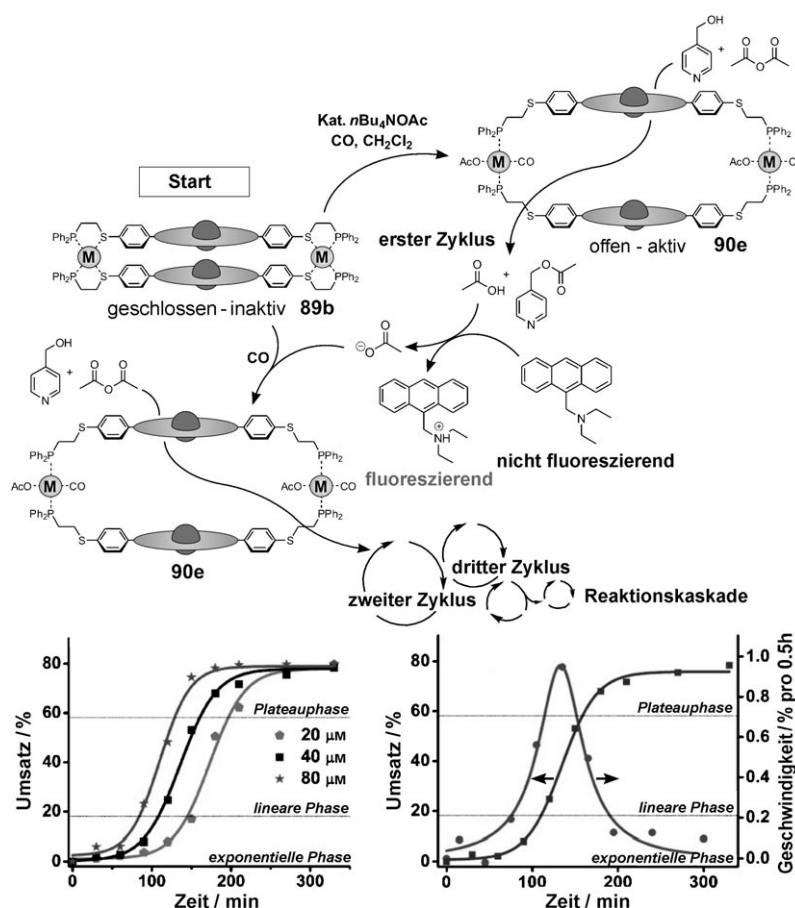
### 3.4. Zielvervielfältigung über eine PCR-Nachbildung auf WLA-Basis

Die bisher besprochenen Signalnachweissysteme auf WLA-Basis sind im Konzept dem ELISA ähnlich, bei dem ein Zielbindungsereignis einen katalytischen Vorgang auslöst, der ein Chemilumineszenz- oder Fluoreszenzsignal liefert. Dagegen beruht die PCR auf der Vervielfältigung des Ziels selbst, wodurch viel höhere Verstärkungsfaktoren als bei ELISA entstehen. Das Umsetzen eines selbstverstärkenden Nachweisverfahrens auf koordinationschemischer Grundlage ermöglicht im Prinzip den Nachweis vielfältiger Analyte, die für herkömmliche PCR nicht zugänglich sind.

In einer Studie, mit der das Konzept der in Abschnitt 3.3 besprochenen Salen-Systeme erhärtet werden sollte, wurde Acetat über eine PCR-artige Zielvervielfältigung nachgewiesen, deren charakteristische S-förmige Reaktionskurven (Bildung des Acetylestere **63a**, Abbildung 15) mit Zielvervielfältigung in Einklang stehen (Abbildung 27).<sup>[67c]</sup> Diese Reaktionskurven entstehen, weil Acetationen den Komplex **89b** in Gegenwart von CO in den offenen Komplex **90e** überführen können. Da Essigsäure in Gegenwart einer Base (der Fluoreszenzsonde 9-(*N,N*-Diethylaminomethyl)anthracen) freigesetzt wird, entsteht bei jedem Umsatz der Reaktion ein zusätzliches Äquivalent Acetat, das die katalytisch aktive offene Form des allosterischen Komplexes (**90e**) erzeugen kann, was über eine Kaskade zusätzlicher katalytischer Reaktionszyklen zu einer Selbstvervielfältigung führt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer sehr geringen Menge *n*Bu<sub>4</sub>NOAc zu der Reaktionslösung gestartet. Damit wurde das Zielmolekül (Acetat) über eine Kaskade von Zyklen vervielfältigt und über die Protonierung der Fluoreszenzsonde nachgewiesen. Der Verstärkungsvorgang erinnert an Signalkaskaden in biologischen Systemen. Unseres Wissens handelt es sich hierbei um die erste PCR-Nachbildung auf der Grundlage eines supramolekularen Koordinationskomplexes. Das Nachweisverfahren ist zwar anspruchsvoll, es sollte aber auf zahlreiche niedermolekulare Analyte anwendbar sein, vorausgesetzt, dass die Erkennungsergebnisse mit geeigneten katalytischen Reaktionen gekoppelt werden können, die die zu erkennende Einheit erzeugen.

### 4. Aggregate, die den unsymmetrischen Aufbau des aktiven Zentrums von Enzymen nachbilden

Die bisher besprochenen Beispiele zeigen, dass die Herstellung von Aggregaten aus mehreren Komponenten mit den Methoden der supramolekularen Koordinationschemie eine wirkungsvolle Strategie für die Synthese von Strukturen darstellt, die ähnlich groß sind wie kleine Enzyme und den käfigartigen Aufbau der aktiven Taschen und die regulatorischen Funktionen von Enzymen nachbilden. Diese Strukturen haben zwar eindrucksvolle Größen, ihre Symmetrie ist



**Abbildung 27.** Oben: Von dem Zielmolekül Acetat ausgelöste Kaskadenreaktion. Komplexladungen und Gegenionen wurden weggelassen. Unten: S-förmige Reaktionskurven bei verschiedenen Konzentrationen des Analyts  $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$  (20–60  $\mu\text{M}$ ). Katalysatorkonzentration: 0.4 mM. Wiedergabe mit Genehmigung nach Lit. [67c]. Copyright 2008 American Chemical Society.

aber im Allgemeinen viel höher als jene von Enzymen und insbesondere von deren aktiven Zentren. Das bedeutet, dass das Einführen verschiedener Arten funktioneller Gruppen, die beispielsweise eine Reaktion über einen Triaden-Mechanismus oder über kovalente Bindungen<sup>[92]</sup> katalysieren, nur schwer möglich ist.

Für alle drei in Abschnitt 1.3 besprochenen Ansätze der supramolekularen Koordinationschemie wurden Methoden zur Synthese von Koordinationsstrukturen mit verschiedenen Liganden entwickelt (Abbildung 28).<sup>[93,94]</sup> Fujita und Mitarbeiter setzten eine Kombination von sterisch behinderten und nichtbehinderten Pyridinen zur Synthese gemischter Komplexe (Abbildung 28a), Quadrate und Schachtelstrukturen über den DBA ein.<sup>[95]</sup> Lehn und Mitarbeiter nutzten den bevorzugten fünffachen Koordinationsmodus von Kupfer(II)-Ionen mit Bis- und Trispyridinen und zusätzlich einen sterischen Effekt von Methylgruppen, um Helices mit verschiedenen Liganden über den SIA zu synthetisieren (Abbildung 28b).<sup>[96–98]</sup> Mithilfe der halogeninduzierten Ligandenumlagerung (HILR) und des WLA können makrocyclische und pinzettenartige (Abbildung 28c) Koordinationsstrukturen mit cofacialer Ausrichtung von zwei funktionellen Gruppen, z. B. zwei unterschiedlichen Porphyrinsystemen,

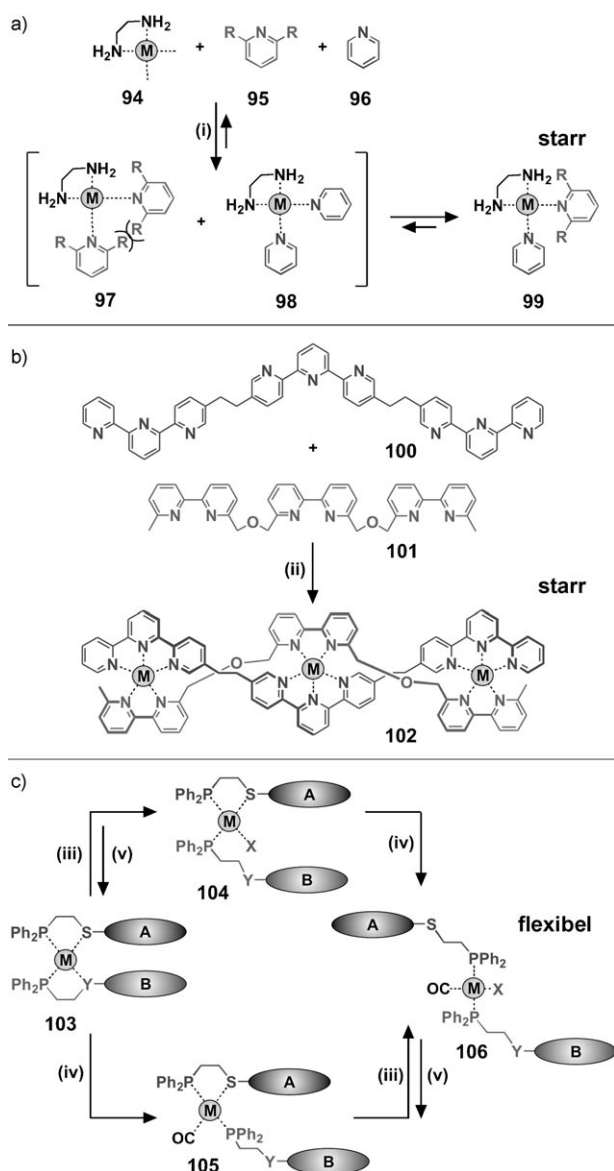
synthetisiert werden.<sup>[12d,26a,c,91,99,100]</sup> Die gegenseitige Anordnung der Gruppen A und B kann durch Zugabe von niedermolekularen Hilfsliganden oder Anionen reversibel in situ reguliert werden.

Die Enzymnachbildung **107**, bei der ein Rezeptor und ein Katalysator pinzettenartig<sup>[2,3,31i,j,101]</sup> ausgerichtet sind, wurde über HILR und WLA synthetisiert.<sup>[100]</sup> Ein Amidopyridin-Rezeptor, der Wasserstoffbrücken bildet, wurde mit einer chiralen, katalytisch aktiven Mangan(III)-Salen-Einheit kombiniert, die an Jacobsen-Katsuki-Katalysatoren erinnert (Abbildung 29). Mithilfe isothermer titrationskalorimetrischer Messungen (ITC) und einer rechnerischen Konformationssuche wurde gezeigt, dass die Olefingruppe durch Zweipunkt-Wasserstoffbrücken zwischen der Amidopyridin-Gruppe von **107** und dem Substratmolekül 4-Vinylbenzoesäure mit einem Mangan(III)-Olefin-Abstand von 3.9 Å bezüglich des Katalysators ausgerichtet wird, der für die Mangan-katalysierte Epoxidierung des Olefins geeignet ist, wobei die Wasserstoffbrücken zu der Amidopyridin-Gruppe erhalten bleiben. Bei einem Katalyseexperiment wurde eine äquimolare Mischung der beiden Olefine Styrol (das nicht an den Amidopyridin-Rezeptor bindet) und 4-Vinylbenzoesäure zu den entsprechenden Epoxiden oxidiert, wobei es zu einem Wechsel des Epoxid-Hauptprodukts von Styroloxid (für Komplexe ohne Amidopyridin-Rezeptor) zu 4-Oxiranylbenzoesäure (für **107**) mit einer 4.7fachen Veränderung der Produktselektivität zwischen den beiden Epoxiden kommt. Durch Zugabe des Inhibitors 4-

Ethylbenzoesäure wird die Selektivität verringert, was darauf schließen lässt, dass die bevorzugte Entstehung von 4-Oxiranylbenzoesäure tatsächlich eine Folge von Wasserstoffbrücken zwischen dem Substrat und dem supramolekularen Katalysator ist.

Es wurden mehrere weitere koordinationschemische Syntheseansätze zum Zusammenfügen von Liganden entwickelt, die durch Chelatbildung an ein einzelnes katalytisch aktives Metallzentrum koordinieren können (Abbildung 30 und 31) oder zum Zusammenfügen von Chromophoren und einem Katalysator zur Wasserstofferzeugung geeignet sind (Abbildung 32). Reek, van Leeuwen und Mitarbeiter entwickelten den hochmodularen Supraphos-Ansatz,<sup>[102]</sup> der auf Pyridin-Porphyrin-Wechselwirkungen beruht und mit dem Heterodimetallkomplexe zusammengefügt werden können, in denen heterozweizählige Liganden an das katalytisch aktive Metallzentrum koordinieren. Bei diesem Ansatz lassen sich die Selektivität und der Umsatz in vielfältigen katalytischen Reaktionen durch umfangreiche Variationen optimieren. Abbildung 30 zeigt den Aufbau von Komplex **110** über die Kombination von Porphyrinbinolphosphit **108** und dem Pyridylphosphanliganden **109**. Diese Ligandenkombination wurde ausgewählt aus einer Bibliothek (96 katalytische Re-

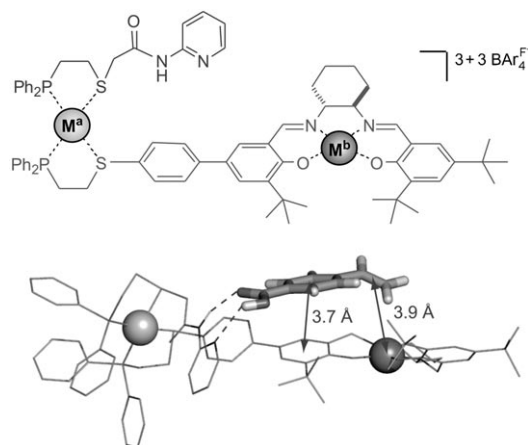




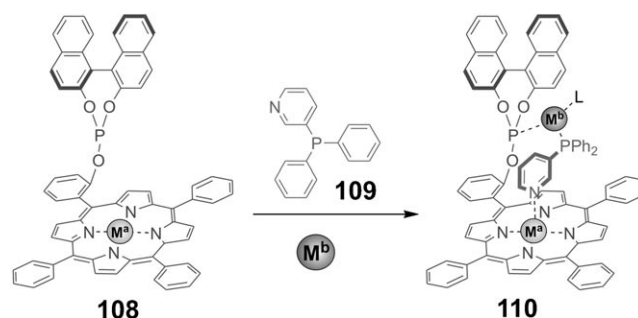
**Abbildung 28.** Koordinationsstrukturen mit unterschiedlichen Liganden, synthetisiert über a) DBA, b) SIA sowie c) HILR und WLA. (i)  $\text{D}_2\text{O}$ , Wärme; (ii)  $3 \text{ Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , RT; (iii) Halogenidquelle; (iv)  $\text{CO}$  (1 atm); (v) Mittel zur Halogenidabstraktion (beispielsweise  $\text{NaBAR}_4^{\text{F}}$ ).  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{X} = \text{Halogenid}$ ;  $\text{Y} = \text{S}$ ,  $\text{O}$ . Komplexladungen und Gegenionen wurden weggelassen.

aktionen) von 7 Phosphitporphyrinliganden (mit  $\text{Zn}^{\text{II}}$  metallierte und nichtmetallierte Porphyrine) sowie 14 Phosphorliganden mit Pyridyl- oder anderen N-Donorgruppen, die mit  $\text{Rh}^{\text{I}}$  in einem Supraphos-System Chelate bilden können.

Unter allen Kombinationen zeigt der Komplex **110** bei der asymmetrischen katalytischen Hydrierung von *N*-(3,4-Dihydro-2-naphthalinyl)acetamid die beste Leistungsfähigkeit hinsichtlich Umsatz (100 %) und Enantiomerenüberschuss (94 % *ee*; kein anderes System ergab mehr als 60 % *ee*). Dies zeigt auch die Bedeutung des Ligandenscreenings bei der Katalyse, das durch den Supraphos-Ansatz wesentlich erleichtert wird (Abbildung 30).<sup>[102g]</sup> Frühere Rhodium(I)-Katalysatoren für diese Reaktion lieferten Enantiomerenüber-



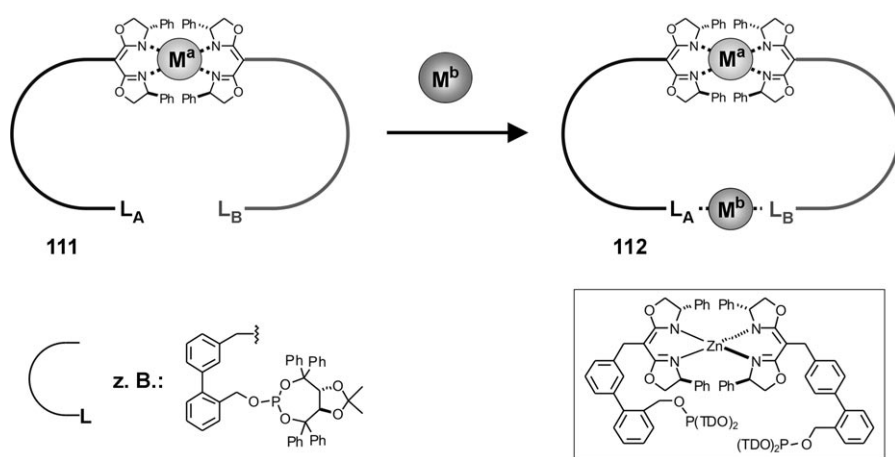
**Abbildung 29.** Oben: Rezeptor-Katalysator-Pinzenaddukt, synthetisiert über HILR und WLA.  $\text{M}^{\text{a}} = \text{Pt}^{\text{II}}$ ,  $\text{M}^{\text{b}} = \text{Mn}^{\text{III}}$ . Unten: Energieärmste Konformation (berechnet mit Macromodel, MM2) eines durch Wasserstoffbrücken gebundenen Komplexes von **107** mit dem Substratmolekül 4-Vinylbenzoesäure. Wiedergabe nach Lit. [100] mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry.



**Abbildung 30.** Aufbau des Katalysators **110** mit einem heterozweizähligen metallosupramolekularen Phosphorligand.  $\text{M}^{\text{a}} = \text{Zn}^{\text{II}}$ ;  $\text{M}^{\text{b}} = \text{Rh}^{\text{I}}$ ,  $\text{L} = 1,5\text{-Cyclooctadien (cod)}$ .

schüsse unter 72 % *ee*. Ähnliche Verbesserungen der katalytischen Leistung wurden für Hydroformylierungen<sup>[102h-n]</sup> und allylische Alkylierungen<sup>[102a,b,m,n,103]</sup> erzielt.

In verwandten Arbeiten beschrieben Takacs und Mitarbeiter Katalysatoren aus heterozweizähligen Liganden, die über Metallkoordination zusammengefügt wurden (Abbildung 31).<sup>[104,105]</sup> Diese Systeme sind komplementär zu den von Reek, van Leeuwen und Mitarbeitern entwickelten. Dabei wurde die Beobachtung, dass die Kombination von Zink(II)-Ionen mit zwei Bis(oxazolin)-Liganden entgegengesetzter Chiralität bevorzugt zu der gemischten (racemischen) Kombination gegenüber der einheitlichen (homochiralen) Kombination führt, dafür genutzt, heterozweizählige Phosphitliganden (**111**) herzustellen, die durch Koordination an ein katalytisches Palladium(II)- oder Rhodium(I)-Zentrum den Komplex **112** bilden. In einer ersten Untersuchung wurden 50 Ligandenkombinationen in der Palladium-katalysierten allylischen Aminierung von racemischem 1,3-Diphenyl-2-propen-1-ylethylcarbonat getestet, wobei die gleichen, von Taddol abgeleiteten Phosphitliganden und das gleiche Bis(oxazolin) zum Einsatz kamen, während das Ligandenrück-



**Abbildung 31.** Der heterozweizähnige Phosphitligand von Katalysator **112** ist über Bisoxazolin-Metall-Koordination zusammengefügt ( $M^a = \text{Zn}^{\text{II}}$ ,  $M^b = \text{Pd}^{\text{II}}$ ,  $\text{Rh}$ ). Der Einschub zeigt die Ligandenkombination mit dem höchsten *ee*-Wert (97 % *ee*) bei einer allylischen Aminierung. TDO = (*R,R*)-Taddol.

grat variiert wurde. Die Variationen liefern Enantiomerenüberschüsse zwischen 20 und 97 % *ee* (erzielt mit dem im Einschub von Abbildung 31 gezeigten System), was die Bedeutung kombinatorischer Screeningansätze für die asymmetrische Katalyse unterstreicht.<sup>[105]</sup>

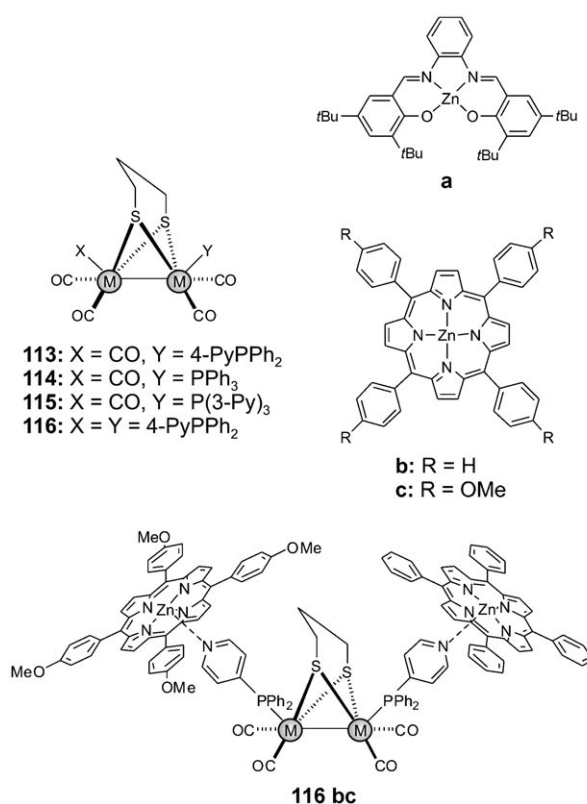
Kürzlich beschrieben Reek, van Leeuwen und Mitarbeiter eine supramolekulare Hydrogenase-Nachbildung, die mit Licht als Energiequelle molekularen Wasserstoff herstellen kann (Abbildung 32).<sup>[106]</sup> Über den Supraphos-Ansatz wurde eine Reihe von Strukturen erhalten, die blockierende Zink(II)-Porphyrin- oder Zink(II)-Salphen-Gruppen, Pyridylphosphan-Templatliganden sowie einen Bis(thiolat)-verbrückten Dieisencluster  $[\text{2Fe2S}]$  umfassen, der die photochemische Reduktion von Protonen zu molekularem Wasserstoff katalysiert (Abbildung 32).<sup>[107]</sup> Die blockierenden Gruppen stabilisieren nicht nur die katalytische Einheit, indem sie die Entstehung der inaktiven dimeren  $[\text{FeFe}]_2$ -Spezies<sup>[108]</sup> verhindern, sondern sie können als Chromophore Licht absorbieren und Elektronen in den  $[\text{2Fe2S}]$ -Kern übertragen.<sup>[109]</sup> Die photokatalytische Aktivität einiger derartiger Systeme wurde mit Diisopropylethylammoniumacetat ( $\text{NiPr}_2\text{EtH}\cdot\text{OAc}$ ) als Protonenquelle und Elektronendonator untersucht. Interessanterweise war die einzige aktive und stabile Struktur eine unsymmetrische, bei der zwei unterschiedliche blockierende Porphyringruppen an dem Dieisenkern gebunden waren (Abbildung 32, **116bc**). Der unsymmetrische Komplex wurde in Lösung charakterisiert, und die CO-Streckschwingungsbanden wurden IR-spektroskopisch detektiert. Auf der Grundlage der Menge an gesammeltem  $\text{H}_2$  führte der aktive Komplex wenigstens fünf Umwandlungen durch, wobei der Umsatz wesentlich höher sein kann, wenn auch die Menge an gelöstem  $\text{H}_2$  berücksichtigt wird.

Kürzlich wurden ähnliche Systeme beschrieben; sie bestehen aus einem Tetraphenylporphyrin, das kovalent an einen verbrückenden Azadithiolat-Dieisenkern gebunden ist, oder einem Zink(II)-Tetraphenylporphyrin, das über eine Pyridyleinheit nichtkovalent mit einem Azadithiolat-Dieisenkern verknüpft ist.<sup>[110]</sup> Diese Systeme zeigen wesentlich kleinere Wechselzahlen von 0.31 für das kovalent gebunde-

ne<sup>[110c]</sup> und 0.16 für das nichtkovalent gebundene Aggregat.<sup>[110b,111]</sup>

## 5. Ausblick

Beim Zusammenfügen künstlicher diskreter Strukturen, von denen viele ähnliche Größen wie kleine Enzyme haben und die Funktionen von Enzymen nachbilden können, sind eindrucksvolle Fortschritte erzielt worden. Diese Strukturen lassen sich nach den jeweils modellierten Enzymeigenschaften in drei Klassen einteilen: 1) Aggregate, die den käfigartigen Aufbau von Enzymen nachbilden, 2) Aggregate, die die al-



**Abbildung 32.** Supramolekulare Hydrogenasenachbildung. M =  $\text{Fe}^{\text{II}}$ .

losterischen Eigenschaften von Enzymen nachbilden, und 3) Aggregate, die den nichtsymmetrischen Aufbau des aktiven Zentrums von Enzymen nachbilden. Trotz aller Fortschritte beim Zusammenfügen solcher Strukturen gibt es noch kaum Überlappung zwischen diesen Klassen. Das Ziel der Forschung über Enzymnachbildungen ist der Aufbau einer Struktur, die Gesichtspunkte aller drei Klassen vereint. Aktuelle Fortschritte beim Design im Inneren funktionalisierter Makrocyclen und Kapseln<sup>[19]</sup> könnten neue Wege öffnen, die zusammen mit dem Einsatz verschiedener Li-

ganden zu ausgefeilteren Enzymnachbildungen führen, bei denen eine durch Naheffekte erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit mit der Stabilisierung von Übergangszuständen durch mehrere funktionelle Gruppen kombiniert wäre.<sup>[92]</sup> Die in Abschnitt 4 besprochenen Screeningansätze könnten das Identifizieren derartiger Spezies erleichtern. Im Zusammenhang der allosterischen Nachweisverfahren ist die Ausweitung auf andere Zielmoleküle sehr wichtig. Das Zusammenspiel von Regulierung, Erkennung und Katalyse, wie es in Enzymen beobachtet wird, und die Entwicklung aktiver Taschen, die mehrere katalytisch aktive funktionelle Gruppen enthalten, bleibt auch weiterhin eine große Herausforderung.

## 6. Addendum

Das Fachgebiet der Enzymnachbildungen auf der Basis supramolekularer Koordinationswechselwirkungen entwickelt sich schnell, und signifikante Fortschritte wurden seit der Einreichung dieses Aufsatzes erzielt. Zwei relevante Aufsätze über supramolekulare Katalyse wurden kürzlich von Yoshizawa und Fujita<sup>[112a]</sup> sowie von Meeuwissen und Reek veröffentlicht.<sup>[112b]</sup> Zusätzlich wurden zahlreiche verwandte Arbeiten publiziert, z.B. über die enzymverwandte Katalyse einer Nazarov-Cyclisierung durch den Komplex **32** (siehe Abschnitt 2.2.4) von Raymond, Bergman und Mitarbeitern,<sup>[112c]</sup> die Synthese eines allosterischen supramolekularen Dreischichtenkatalysators, der von unserer Gruppe für die ringöffnende Polymerisation von  $\epsilon$ -Caprolactonen verwendet wurde,<sup>[112d]</sup> sowie weitere Beiträge.<sup>[112e-s]</sup>

Wir bedanken uns bei NSF, ARO, AFOSR und DDRE (MURI-Programm) für finanzielle Förderung.

Eingegangen am 21. Januar 2010

Online veröffentlicht am 4. Oktober 2010

Übersetzt von Dr. Thomas Steiner, Neu-Ulm

- [1] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, 3. Auflage, Wiley, New York, 2004.
- [2] a) R. Breslow, *Chem. Soc. Rev.* **1972**, 1, 553–580; b) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 170–177; c) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 146–153; d) R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1997–2011; e) R. Breslow, *Chem. Rev.* **2001**, 1, 3–11; f) R. Breslow, *J. Biol. Chem.* **2009**, 284, 1337–1342.
- [3] a) *Supramolecular Catalysis* (Hrsg.: P. W. N. M. van Leeuwen), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) D. M. Homden, C. Redshaw, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5086–5130; c) J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1378–1383; d) J. Piera, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3558–3576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3506–3523.
- [4] a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395–2396; b) Themenheft: *Asymmetric Organocatalysis* (Hrsg.: K. N. Houk, B. List), *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 487–631; c) D. Enders, A. A. Narine, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7857–7870.
- [5] a) *Biomimetic Oxidations Catalyzed by Transition Metal Complexes* (Hrsg.: B. Meunier), Imperial College Press, London, **2000**; b) L. Que, Jr., W. B. Tolman, *Nature* **2008**, 455, 333–340.
- [6] a) R. Breslow, J. B. Doherty, G. Guillot, C. Lipsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3227–3229; b) S. H. Gellman, R. Petter, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2388–2394.
- [7] a) J. P. Collman, R. R. Gagne, T. R. Halbert, J. C. Marchon, C. A. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7868–7870; b) J. P. Collman, L. Fu, P. C. Herrmann, X. Zhang, *Science* **1997**, 275, 949–951; c) J. P. Collman, R. Boulatov, C. J. Sunderland, L. Fu, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 561–588; d) J. P. Collman, R. A. Decréau, C. J. Sunderland, *Chem. Commun.* **2006**, 3894–3896; e) J. P. Collman, N. K. Devaraj, R. A. Decréau, Y. Yang, Y.-L. Yan, W. Ebina, T. A. Eberspacher, C. E. D. Chidsey, *Science* **2007**, 315, 1565–1568; f) J. P. Collman, R. A. Decréau, *Chem. Commun.* **2008**, 5065–5076.
- [8] a) B. L. Vallee, J. F. Riordan, *Annu. Rev. Biochem.* **1969**, 38, 733–794; b) R. H. Holm, J. A. Ibers in *Iron-Sulfur Proteins* (Hrsg.: W. Lovenberg), Academic, New York, NY, **1977**; c) V. Mahadevan, R. J. M. Klein Gebbink, T. D. P. Stack, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 228–234; d) K. D. Karlin, *Science* **1993**, 261, 701–708; e) E. Kim, E. E. Chufán, K. Kamaraj, K. D. Karlin, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1077–1134; f) P. Venkateswara Rao, R. H. Holm, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 527–560; g) P. Chaudhuri, K. Wieghardt, T. Weyhermüller, T. K. Paine, S. Mukherjee, C. Mukherjee, *Biol. Chem.* **2005**, 386, 1023–1033; h) I. A. Koval, P. Gamez, C. Belle, K. Selmezi, J. Reedijk, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 814–840.
- [9] S. J. Lippard, J. M. Berg, *Principles of Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, **1994**.
- [10] a) P. M. Stricklen, E. J. Volcko, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2494–2495; b) M. Fujita, K. Ogura, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 148, 249–264; c) P. J. Stang, B. Olenyuk, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 502–518; d) R. V. Slone, K. D. Benkstein, S. Bélanger, J. T. Hupp, I. A. Guzei, A. L. Rheingold, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 171, 221–243; e) S. Leininger, B. Olenyuk, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 853–908; f) F. A. Cotton, C. Lin, C. A. Murillo, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 759–771; g) S. R. Seidel, P. J. Stang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 972–983; h) F. Würthner, C.-C. You, C. R. Saha-Möller, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 133–146; i) M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 369–378; j) S. J. Dalgarno, N. P. Power, J. L. Atwood, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 825–841; k) B. H. Northrop, H.-B. Yang, P. J. Stang, *Chem. Commun.* **2008**, 5896–5908; l) M. Yoshizawa, J. K. Klosterman, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3470–3490; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3418–3438; m) B. H. Northrop, Y.-R. Zheng, K.-W. Chi, P. J. Stang, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1554–1563; n) S.-S. Li, B. H. Northrop, Q.-H. Yuan, L.-J. Wan, P. J. Stang, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 249–259.
- [11] a) T. Beissel, R. E. Powers, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1166–1168; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1084–1086; b) R. W. Saalfrank, I. Bernt, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **1998**, 3, 407–413; c) P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 102–112; d) D. L. Caulder, R. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 975–982; e) M. Ruben, J. Rojo, F. J. Romero-Salguero, L. H. Uppadine, J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3728–3747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3644–3662; f) D. Fiedler, D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 349–358; g) E. C. Constable, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 246–253; h) R. W. Saalfrank, H. Maid, A. Scheurer, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8924–8956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8794–8824; i) N. P. Power, S. J. Dalgarno, J. L. Atwood, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8755–8758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8601–8604; j) S. M. Biro, R. M. Yeh, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6151–6153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6062–6064; k) P. Mal, B. Breiner, K. Rissanen, J. R. Nitschke, *Science* **2009**, 324, 1697–1699.



- [12] a) J. R. Farrell, C. A. Mirkin, I. A. Guzei, L. M. Liable-Sands, A. L. Rheingold, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 484–487; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 465–467; b) B. J. Holliday, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2076–2097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2022–2043; c) N. C. Gianneschi, M. S. Masar III, C. A. Mirkin, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 825–837; d) C. G. Oliveri, P. A. Ulmann, M. J. Wiester, C. A. Mirkin, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1618–1629.
- [13] a) M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645–5647; b) P. J. Stang, D. H. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4981–4982.
- [14] a) M. Fujita, S. Nagao, M. Iida, K. Ogata, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1574–1576; b) R. V. Slone, D. I. Yoon, R. M. Calhoun, J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11813–11814; c) R. Schneider, M. W. Hosseini, J.-M. Planeix, A. De Cian, J. Fischer, *Chem. Commun.* **1998**, 1625–1626; d) M. Schmitz, S. Leininger, J. Fan, A. M. Arif, P. J. Stang, *Organometallics* **1999**, *18*, 4817–4824.
- [15] a) M. Fujita, O. Sasaki, T. Mituhashi, T. Fujita, J. Yazaki, K. Yamaguchi, K. Ogura, *Chem. Commun.* **1996**, 1535–1536; b) S. B. Lee, S. Hwang, D. S. Chung, H. Yun, J.-I. Hong, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 873–876; c) S.-S. Sun, A. J. Lees, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4181–4182; d) Y. K. Kryschenko, S. R. Seidel, A. M. Arif, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5193–5198.
- [16] M. Fujita, S.-Y. Yu, T. Kusukawa, H. Funaki, K. Ogura, K. Yamaguchi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2192–2196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2082–2085.
- [17] a) M. Fujita, D. Oguro, M. Miyazawa, H. Oka, K. Yamaguchi, K. Ogura, *Nature* **1995**, *378*, 469–471; b) S. Leininger, J. Fan, M. Schmitz, P. J. Stang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 1380–1384.
- [18] a) P. J. Stang, B. Olenyuk, J. Fan, A. M. Arif, *Organometallics* **1996**, *15*, 904–908; b) P. Jacopozzi, E. Dalcanele, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 665–667; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 613–615; c) H.-B. Yang, K. Ghosh, B. H. Northrop, Y.-R. Zheng, M. M. Lyndon, D. C. Muddiman, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14187–14189; d) N. Kamiya, M. Tominaga, S. Sato, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3816–3817; e) H.-B. Yang, K. Ghosh, Y. Zhao, B. H. Northrop, M. M. Lyndon, D. C. Muddiman, H. S. White, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 839–841; f) K. Ghosh, H.-B. Yang, B. H. Northrop, M. M. Lyndon, Y.-R. Zheng, D. C. Muddiman, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5320–5334; g) K. Ghosh, J. Hu, H. S. White, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6695–6697.
- [19] a) M. Tominaga, K. Suzuki, T. Murase, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11950–11951; b) S. Sato, J. Iida, K. Suzuki, M. Kawano, T. Ozeki, M. Fujita, *Science* **2006**, *313*, 1273–1276; c) L. Zhao, K. Ghosh, Y.-R. Zheng, P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8516–8521.
- [20] a) H.-B. Yang, N. Das, F. Huang, A. M. Hawkrigge, D. C. Muddiman, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10014–10015; b) H.-B. Yang, A. M. Hawkrigge, S. D. Huang, N. Das, S. D. Bunge, D. C. Muddiman, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2120–2129.
- [21] A. W. Maverick, F. E. Klavetter, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4129–4130.
- [22] a) E. J. Enemark, T. D. P. Stack, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1082–1084; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 996–998; b) J.-C. G. Bünzli, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 53–61.
- [23] R. W. Saalfrank, I. Bernt, E. Uller, F. Hampel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2596–2599; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2482–2485.
- [24] D. L. Caulder, R. E. Powers, T. N. Parac, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1940–1943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1840–1843.
- [25] B. J. Holliday, J. R. Farrell, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6316–6317.
- [26] a) Y.-M. Jeon, J. Heo, A. M. Brown, C. A. Mirkin, *Organometallics* **2006**, *25*, 2729–2732; b) N. C. Gianneschi, S.-H. Cho, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5619–5623; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5503–5507; c) A. M. Brown, M. V. Ovchinnikov, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4279–4281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4207–4209.
- [27] Beispiele anderer dynamischer reversibler Synthesemethoden: a) S. Hiraoka, T. Yi, M. Shiro, M. Shionoya, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14510–14511; b) M. Barboiu, G. Vaughan, R. Graff, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10257–10265; c) S.-S. Sun, C. L. Stern, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6314–6326; d) S. Hiraoka, K. Harano, M. Shiro, M. Shionoya, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2787–2791; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2727–2731; e) K. Harano, S. Hiraoka, M. Shionoya, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5300–5301; f) S. Hiraoka, Y. Sakata, M. Shionoya, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10058–10059.
- [28] a) T. S. Koblenz, J. Wassenaar, J. N. H. Reek, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 247–262; b) C. H. M. Amijs, G. P. M. van Klink, G. van Koten, *Dalton Trans.* **2006**, 308–327.
- [29] a) D. J. Cram, *Nature* **1992**, *356*, 29–36; b) J. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1997**, *385*, 50–52; c) J. Kang, G. Hilmersson, J. Santamaría, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3650–3656; d) J. Kang, J. Santamaría, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7389–7390; e) J. Chen, J. Rebek, Jr., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 327–329; f) J. Chen, S. Körner, S. L. Craig, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Nature* **2002**, *415*, 385–386; g) F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556–1578; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1488–1508; h) F. Hof, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4775–4777; i) D. M. Vriezema, M. Comellas Aragonès, J. A. A. W. Elemans, J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1445–1490; j) J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2104–2115; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2068–2078; k) R. J. Hooley, J. Rebek, Jr., *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 255–264.
- [30] a) M. Nakash, Z. Clyde-Watson, N. Feeder, J. E. Davies, S. J. Teat, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5286–5293; b) M. C. Feiters, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 375–384; c) C. J. Chang, Z.-H. Loh, C. Shi, F. C. Anson, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10013–10020; d) B. Meunier, S. P. de Visser, S. Shaik, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947–3980; e) T. S. Balaban, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 612–623; f) A. Satake, Y. Kobuke, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 13–41; g) J. Rosenthal, B. J. Pistorio, L. L. Chng, D. G. Nocera, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1885–1888; h) J. Rosenthal, T. D. Luckett, J. M. Hodgkiss, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6546–6547; i) Y. Kobuke, *Struct. Bonding (Berlin)* **2006**, *121*, 145–165; j) J. Hupp in *Non-Covalent Multi-Porphyrin Assemblies* (Hrsg.: E. Alessio), Springer, Berlin, **2006**, S. 145–165; k) S. J. Lee, J. T. Hupp, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1710–1723; l) H. Dube, B. Kasumaj, C. Calle, M. Saito, G. Jeschke, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2638–2642; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2600–2603; m) J. P. Collman, S. Ghosh, A. Dey, R. A. Decréau, Y. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5034–5035.
- [31] a) A. W. van der Made, J. W. H. Smeets, R. J. M. Nolte, W. Drenth, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1204–1206; b) T. G. Traylor, A. R. Miksztal, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7443–7448; c) J. P. Collman, X. Zhang, R. T. Hembre, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5356–5357; d) K. Konishi, K. Oda, K. Nishida, T. Aida, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1313–1317; e) J. P. Collman, V. J. Lee, C. J. Kellen-Yuen, X. Zhang, J. A. Ibers, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 692–703; f) M. L. Merlau, W. J. Grande, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *J. Mol. Catal. A* **2000**, *156*, 79–84; g) G. A. Morris, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *J. Mol. Catal. A* **2001**, *174*, 15–

- 20; h) M. L. Merlau, M. del Pilar Mejia, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4369–4372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4239–4242; i) P. Thordarson, E. J. A. Bijsterveld, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Nature* **2003**, *424*, 915–918; j) S. Jónsson, F. G. J. Odille, P.-O. Norrby, K. Wärnmark, *Chem. Commun.* **2005**, 549–551; k) M. L. Merlau, S.-H. Cho, S.-S. Sun, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 5523–5529.
- [32] B. Meunier, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1411–1456.
- [33] a) P. Anzenbacher, Jr., V. Král, K. Jursíková, J. Günterová, A. Kasal, *J. Mol. Catal. A* **1997**, *118*, 63–68; b) A. Tsuda, H. Hu, R. Tanaka, T. Aida, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4962–4966; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4884–4888.
- [34] S. J. Lee, S.-H. Cho, K. L. Mulfort, D. M. Tiede, J. T. Hupp, S. T. Nguyen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16828–16829.
- [35] a) V. F. Slagt, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4401–4404; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4271–4274; b) V. F. Slagt, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5777–5781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5619–5623; c) A. W. Kleij, M. Lutz, A. L. Spek, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* **2005**, 3661–3663; d) M. Kuil, T. Soltner, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11344–11345; e) J. Flapper, J. N. H. Reek, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8744–8746; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8590–8592.
- [36] a) D. G. Drueckhammer, W. J. Hennen, R. L. Pederson, C. F. Barbas III, C. M. Gautheron, T. Krach, C.-H. Wong, *Synthesis* **1991**, 499–525; b) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066; c) N. J. Turner, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2003**, *14*, 401–406.
- [37] a) J. P. Collman, X. Zhang, V. J. Lee, E. S. Uffelman, J. I. Brauman, *Science* **1993**, *261*, 1404–1411; b) G. Hembury, M. Rekharsky, A. Nakamura, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3257–3260; c) Y. Liu, B. Li, T. Wada, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7153–7161; d) M. A. Mateos-Timoneda, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 363–372; e) C. M. Thomas, T. R. Ward, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 337–346; f) A. Natarajan, J. T. Mague, V. Ramamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3568–3576.
- [38] a) 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; b) D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9781–9797.
- [39] Y. Nishioka, T. Yamaguchi, M. Kawano, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8160–8161.
- [40] a) S. J. Lee, A. Hu, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12948–12949; b) H. Jiang, A. Hu, W. Lin, *Chem. Commun.* **2003**, 96–97; c) J. Hua, W. Lin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 861–864; d) S. J. Lee, W. Lin, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 521–537.
- [41] a) T. N. Parac, D. L. Caulder, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8003–8004; b) T. N. Parac, M. Scherer, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1288–1291; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1239–1242; c) J. L. Brumaghim, M. Michels, D. Pagliero, K. N. Raymond, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 5115–5118; d) M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6362–6366.
- [42] A. V. Davis, D. Fiedler, M. Ziegler, A. Terpin, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15354–15363.
- [43] D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2746–2747.
- [44] a) J. S. Seo, D. Whang, H. Lee, S. I. Jun, J. Oh, Y. J. Jeon, K. Kim, *Nature* **2000**, *404*, 982–986; b) A. Hu, H. L. Ngo, W. Lin, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6182–6185; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 6000–6003; c) A. Hu, H. L. Ngo, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11490–11491; d) O. Ohmori, M. Kawano, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1998–2000; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1962–1964; e) C.-D. Wu, A. Hu, L. Zhang, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8940–8941; f) S.-H. Cho, B. Ma, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, T. E. Albrecht-Schmitt, *Chem. Commun.* **2006**, 2563–2565; g) D. N. Dybtsev, A. L. Nuzhdin, H. Chun, K. P. Bryliakov, E. P. Talsi, V. P. Fedin, K. Kim, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 930–934; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 916–920; h) C.-D. Wu, W. Lin, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1093–1096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1075–1078; i) K. Tanaka, S. Oda, M. Shiro, *Chem. Commun.* **2008**, 820–822; j) M. J. Ingleson, J. Perez Barrio, J. Bacsá, C. Dickinson, H. Park, M. J. Rosseinsky, *Chem. Commun.* **2008**, 1287–1289; k) A. M. Shultz, O. K. Farha, J. T. Hupp, S. T. Nguyen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4204–4205; l) M. Jang, T. Yamaguchi, K. Ohara, M. Kawano, M. Fujita, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1524–1526; m) T. Kawamichi, T. Haneda, M. Kawano, M. Fujita, *Nature* **2009**, *461*, 633–635; n) L. Ma, C. Abney, W. Lin, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1248–1256.
- [45] a) S.-Y. Yu, T. Kusukawa, K. Biradha, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2665–2666; b) K. Suzuki, J. Iida, S. Sato, M. Kawano, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5864–5866; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5780–5782; c) K. Suzuki, M. Tominaga, M. Kawano, M. Fujita, *Chem. Commun.* **2009**, 1638–1640; d) H. Ito, T. Kusukawa, M. Fujita, *Chem. Lett.* **2000**, 29, 598–599.
- [46] a) M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5589–5592; b) T. Kusukawa, M. Fujita, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3327–3329; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3142–3144.
- [47] a) T. Kusukawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1397–1398; b) M. Yoshizawa, T. Kusukawa, M. Fujita, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6311–6312.
- [48] M. Yoshizawa, N. Sato, M. Fujita, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1392–1393.
- [49] M. Yoshizawa, S. Miyagi, M. Kawano, K. Ishiguro, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9172–9173.
- [50] Y. Furutani, H. Kandori, M. Kawano, K. Nakabayashi, M. Yoshizawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4764–4768.
- [51] a) M. Yoshizawa, Y. Takeyama, T. Kusukawa, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1403–1405; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1347–1349; b) T. Yamaguchi, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2097–2099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2067–2069.
- [52] T. Kusukawa, T. Nakai, T. Okano, M. Fujita, *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 284–285.
- [53] Y. Nishioka, T. Yamaguchi, M. Yoshizawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7000–7001.
- [54] M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Science* **2006**, *312*, 251–254.
- [55] a) D. Fiedler, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6916–6919; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6748–6751; b) D. Fiedler, H. van Halbeek, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10240–10252.
- [56] C. J. Brown, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17530–17531.
- [57] M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8741–8743; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8587–8589.
- [58] a) M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Science* **2007**, *316*, 85–88; b) M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11423–11429.
- [59] a) E. G. Krebs, D. J. Graves, E. H. Fischer, *J. Biol. Chem.* **1959**, *234*, 2867–2873; b) M. F. Perutz, *Mechanisms of Cooperativity and Allosteric Regulation in Proteins*, Cambridge University Press, Cambridge, **1990**; c) E. H. Fischer, H. Charbonneau, N. K. Tonks, *Science* **1991**, *253*, 401–406.
- [60] a) T. G. Traylor, D. Campbell, J. Cannon, J. Ciccone, L. Dear-durff, N. Koga, M. Mitchell, D. Stynes, Y. Tatsuno, S. Tsuchiya in *Studies in Organic Chemistry*, Band 13, Elsevier, New York, **1983**, S. 243–260; b) J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 258–264; c) I. Tabushi, *Mol. Struct. Energ.* **1988**, *10*, 195–218;

- d) P. D. Beer, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, 18, 409–450; e) T. Nabeshima, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 148, 151–169; f) V. Amendola, L. Fabbri, M. Licchelli, C. Mangano, P. Pallavicini, L. Parodi, A. Poggi, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 190–192, 649–669; g) A. Robertson, S. Shinkai, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 205, 157–199; h) S. Shinkai, M. Ikeda, A. Sugasaki, M. Takeuchi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 494–503; i) J.-P. Collin, C. Dietrich-Buchecker, P. Gaviña, M. C. Jimenez-Molero, J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 477–487; j) M. Takeuchi, M. Ikeda, A. Sugasaki, S. Shinkai, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 865–873; k) P. Thordarson, E. J. A. Bijsterveld, J. A. A. W. Elemans, P. Kasák, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1186–1187; l) L. Kovbasyuk, R. Krämer, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3161–3188; m) S. Shinkai, M. Takeuchi, *Biosens. Bioelectron.* **2004**, 20, 1250–1259; n) S. Shinkai, M. Takeuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 40–51; o) P. Even, B. Boitrel, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 519–541; p) J. Heo, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 955–958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 941–944; q) E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 72–196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 72–191; r) J. Kuwabara, C. L. Stern, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10074–10075; s) R. Wakabayashi, T. Ikeda, Y. Kubo, S. Shinkai, M. Takeuchi, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6795–6798; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6667–6670.
- [61] a) J. Rebek, Jr., R. V. Wattle, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4853–4854; b) A. M. Costero, S. Rodriguez, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 623–626; c) T. Nabeshima, T. Inaba, N. Furukawa, T. Hosoya, Y. Yano, *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 1407–1416; d) A. M. Costero, M. Pitarch, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2939–2944; e) P. Scrimin, A. Veronese, P. Tecilla, U. Tonellato, V. Monaco, F. Formaggio, M. Crisma, C. Toniolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2505–2506; f) A. M. Costero, C. Andreu, E. Monrabal, A. Tortajada, L. E. Ochando, J. M. Amigó, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12499–12508; g) A. Yilmaz, S. Memon, M. Yilmaz, *Tetrahedron* **2002**, 58, 7735–7740; h) T. Nabeshima, A. Hashiguchi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1457–1459; i) P. Scrimin, P. Tecilla, U. Tonellato, A. Veronese, M. Crisma, F. Formaggio, C. Toniolo, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2753–2763.
- [62] L. Zhu, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1208–1215; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1190–1196.
- [63] Allosterische Regulierung auf synthetisch-biologischer Basis: a) P. S. Stayton, T. Shimoboji, C. Long, A. Chilkoti, G. Ghen, J. M. Harris, A. S. Hoffman, *Nature* **1995**, 378, 472–474; b) I. Hamachi, T. Nagase, Y. Tajiri, S. Shinkai, *Bioconjugate Chem.* **1997**, 8, 862–868; c) M. G. Finn, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2963–2964; d) G. A. Soukup, R. R. Breaker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 3584–3589; e) S. Kubik, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5846–5855; f) G. A. Soukup, R. R. Breaker, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2000**, 10, 318–325; g) R. R. Breaker, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, 13, 31–39; h) J. E. Dueber, B. J. Yeh, K. Chak, W. A. Lim, *Science* **2003**, 301, 1904–1908; i) A. Saghatelian, K. M. Guckian, D. A. Thayer, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 344–345; j) M. Göritz, R. Krämer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18016–18017; k) G. Guntas, T. J. Mansell, J. R. Kim, M. Ostermeier, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 11224–11229; l) M. Helm, M. Petermeier, B. Ge, R. Fiammengo, A. Jäschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10492–10493; m) D. Strohbach, N. Novak, S. Müller, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2181–2184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2127–2129; n) B. Choi, G. Zocchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8541–8548; o) S. Amontov, A. Jäschke, *Nucleic Acids Res.* **2006**, 34, 5032–5038; p) N. C. Gianneschi, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4029–4032; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3955–3958; q) J. Liu, Y. Lu, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7731–7734; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7587–7590; r) X.-Y. Zhang, A. C. Bishop, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3812–3813; s) J. J. Rossi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 14881–14882; t) L. Shen, Z. Chen, Y. Li, P. Jing, S. Xie, S. He, P. He, Y. Shao, *Chem. Commun.* **2007**, 2169–2171.
- [64] J. Monod, J. P. Changeux, F. Jacob, *J. Mol. Biol.* **1963**, 6, 306–329.
- [65] D. E. Koshland Jr. in *Enzymes*, 3. Auflage (Hrsg.: P. D. Boyer), Academic, New York, **1970**, S. 341–396.
- [66] I. Hamachi, R. Eboshi, J. Watanabe, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4530–4531.
- [67] a) N. C. Gianneschi, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1644–1645; b) M. S. Masar III, N. C. Gianneschi, C. G. Oliveri, C. L. Stern, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10149–10158; c) H. J. Yoon, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11590–11591.
- [68] a) J. Rebek, Jr., J. E. Trend, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4315–4316; b) J. Rebek, Jr., J. E. Trend, R. V. Wattle, S. Chakravorti, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4333–4337.
- [69] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017–7036.
- [70] a) A. Klug, D. Rhodes, *Trends Biochem. Sci.* **1987**, 12, 464–469; b) R. Gamsjaeger, C. K. Liew, F. E. Loughlin, M. Crossley, J. P. Mackay, *Trends Biochem. Sci.* **2007**, 32, 63–70.
- [71] Andere Beispiele beschleunigter Umwandlung eines reaktiven Zentrums als Folge einer allosterischen Konformationsänderung im gleichen Molekül: a) T. J. van Bergen, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3882–3884; b) R. Wakabayashi, Y. Kubo, O. Hirata, M. Takeuchi, S. Shinkai, *Chem. Commun.* **2005**, 5742–5744; c) H. J. Clayton, L. P. Harding, J. P. Irvine, J. C. Jeffery, T. Riis-Johannessen, A. P. Laws, C. R. Rice, M. Whitehead, *Chem. Commun.* **2008**, 108–110.
- [72] a) J. Rebek, Jr., R. V. Wattle, T. Costello, R. Gadwood, L. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7398–7400; b) K. Onan, J. Rebek, Jr., T. Costello, L. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6759–6760; c) J. Rebek, Jr., L. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6668–6670; d) J. Rebek, Jr., T. Costello, R. Wattle, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7487–7493; e) J. Rebek, Jr., T. Costello, L. Marshall, R. V. Wattle, R. C. Gadwood, K. Onan, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7481–7487.
- [73] F. Gaviña, S. V. Luis, A. M. Costero, M. I. Burguete, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7140–7143.
- [74] a) S. Shinkai, Y. Ishikawa, H. Shinkai, T. Tsuno, O. Manabe, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1539–1542; b) S. Shinkai, Y. Ishikawa, H. Shinkai, T. Tsuno, H. Makishima, K. Ueda, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1801–1808; c) S. Shinkai, K. Kameoka, K. Ueda, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 923–924.
- [75] J. H. Griffin, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6840–6842.
- [76] a) M. Inouye, T. Konishi, K. Isagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8091–8095; b) T. Ikeda, K. Yoshida, H.-J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1453–1454; c) S. Valente, M. Gobbo, G. Licini, A. Scarso, P. Scrimin, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4017–4020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3899–3902; d) N. Lomadze, E. Gogrichiani, H.-J. Schneider, M. T. Albelda, J. Aguilar, E. García-España, S. V. Luis, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7801–7803; e) I. Horsey, Y. Krishnan-Ghosh, S. Balasubramanian, *Chem. Commun.* **2002**, 1950–1951.
- [77] G. K. Schroeder, C. Lad, P. Wyman, N. H. Williams, R. Wolfenden, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 4052–4055.
- [78] a) N. Sträter, W. N. Lipscomb, T. Klabunde, B. Krebs, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2158–2191; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2024–2055; b) D. E. Wilcox, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2435–2458.
- [79] a) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 317–324; b) R. Breslow, E. Anslyn, D.-L. Huang, *Tetrahedron* **1991**, 47, 2365–2376; c) P. Molenveld, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 75–86; d) J. R. Morrow, O. Iranzo, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, 8, 192–200; e) J. Weston, *Chem.*



- Rev. **2005**, *105*, 2151–2174; f) F. Mancin, P. Scrimin, P. Tecilla, U. Tonellato, *Chem. Commun.* **2005**, 2540–2548; g) S. Striegler, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1543–1565; h) F. Mancin, P. Tecilla, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 800–817; i) R. Bonomi, F. Selvestrel, V. Lombardo, C. Sissi, S. Polizzi, F. Mancin, U. Tonellato, P. Scrimin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15744–15745; j) K. Nwe, C. M. Andolina, J. R. Morrow, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14861–14871.
- [80] a) G. Feng, J. C. Mareque-Rivas, N. H. Williams, *Chem. Commun.* **2006**, 1845–1847; b) H. Linjalahti, G. Feng, J. C. Mareque-Rivas, S. Mikkola, N. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4232–4233.
- [81] a) O. Iranzo, A. Y. Kovalevsky, J. R. Morrow, J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1988–1993; b) M.-Y. Yang, O. Iranzo, J. P. Richard, J. R. Morrow, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1064–1065; c) A. O'Donoghue, S. Y. Pyun, M.-Y. Yang, J. R. Morrow, J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1615–1621; d) J. R. Morrow, T. L. Amyes, J. P. Richard, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 539–548; e) C. T. Liu, A. A. Neverov, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13870–13872; f) A. A. Neverov, C. T. Liu, S. E. Bunn, D. Edwards, C. J. White, S. A. Melnychuk, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6639–6649.
- [82] a) I. O. Fritsky, R. Ott, R. Krämer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3403–3406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3255–3258; b) R. Krämer, I. O. Fritsky, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3505–3510; c) I. O. Fritsky, R. Ott, H. Pritzkow, R. Krämer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1221–1231; d) K. P. Strotmeyer, I. O. Fritsky, R. Ott, H. Pritzkow, R. Krämer, *Supramol. Chem.* **2003**, *15*, 529–547; e) I. O. Fritsky, R. Ott, H. Pritzkow, R. Krämer, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *346*, 111–118; f) L. Kovbasyuk, H. Pritzkow, R. Krämer, I. O. Fritsky, *Chem. Commun.* **2004**, 880–881.
- [83] Y. Kubo, M. Ikeda, A. Sugasaki, M. Takeuchi, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7435–7438.
- [84] a) A. Scarso, G. Zaupa, F. Bodar Houillon, L. J. Prins, P. Scrimin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 376–385; ein System auf Peptid-basis mit einem ähnlichen tripodalen Aufbau zeigt eine 50fach beschleunigte Phosphoesterspaltung; b) A. Scarso, U. Scheffer, M. Göbel, Q. B. Broxterman, B. Kaptein, F. Formaggio, C. Toniolo, P. Scrimin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5144–5149.
- [85] a) S. Takebayashi, M. Ikeda, M. Takeuchi, S. Shinkai, *Chem. Commun.* **2004**, 420–421; b) S. Takebayashi, S. Shinkai, M. Ikeda, M. Takeuchi, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 493–499; frühere Arbeiten über Systeme mit In-situ-Aktivierung: c) P. Scrimin, P. Tecilla, U. Tonellato, N. Vignaga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 449–451; d) P. Scrimin, P. Tecilla, U. Tonellato, G. Valle, A. Veronese, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 527–538.
- [86] N. C. Gianneschi, P. A. Bertin, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10508–10509.
- [87] H. J. Yoon, J. Heo, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14182–14183.
- [88] C. G. Oliveri, N. C. Gianneschi, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, C. L. Stern, Z. Wawrzak, M. Pink, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16286–16296.
- [89] E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–431.
- [90] a) M. R. Wasielewski, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 435–461; b) G. McDermott, S. M. Prince, A. A. Freer, A. M. Hawthornthwaite-Lawless, M. Z. Papiz, R. J. Cogdell, N. W. Isaacs, *Nature* **1995**, *374*, 517–521.
- [91] a) C. G. Oliveri, J. Heo, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, Z. Wawrzak, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7716–7718; b) C. G. Oliveri, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 2755–2763.
- [92] X. Zhang, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 379–385.
- [93] a) H. Sleiman, P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, K. Airola, K. Ris-sanen, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4734–4742; b) H. E. Toma, K. Araki, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *196*, 307–329; c) T. Imamura, K. Fukushima, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *198*, 133–156; d) M. A. Galindo, S. Galli, J. A. R. Navarro, M. A. Romero, *Dalton Trans.* **2004**, 2780–2785; e) J. Hamacek, M. Borkovec, C. Piguet, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5217–5226; f) V. Kalsani, H. Bodenstein, D. Fenske, M. Schmittel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1841–1849; g) M. Schmittel, V. Kalsani, P. Mal, J. W. Bats, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 6370–6377; h) R. S. K. Kishore, T. Paululat, M. Schmittel, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8136–8149; i) J. C. Jeffery, C. R. Rice, L. P. Harding, C. J. Baylies, T. Riis-Johannessen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5256–5271; j) M. A. Galindo, A. Houlton, W. Clegg, R. W. Harrington, J. Dobado, F. Santoyo-Gonzalez, F. Linarez, M. A. Romero, J. A. R. Navarro, *Chem. Commun.* **2008**, 3735–3737; k) M. Schmittel, B. He, P. Mal, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2513–2516.
- [94] Festphasensynthese unsymmetrischer metallorganischer Polymere: K. Heinze, M. Beckmann, K. Hempel, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9468–9480.
- [95] a) M. Yoshizawa, M. Nagao, K. Kumazawa, M. Fujita, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5383–5388; b) 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; Beispiel von gastinduzierter Bildung heteroverknüpfter Komplexe: c) Y. Kubota, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4854–4856.
- [96] B. Hasenknopf, J. M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 1397–1400.
- [97] Andere Systeme mit verschiedenen Liganden auf der Basis des SIA: a) P. Baxter, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 92–95; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 69–72; b) M. Schmittel, R. S. K. Kishore, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1923–1926; c) M. Schmittel, V. Kalsani, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *245*, 1–53; d) J. R. Nitschke, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 103–112; e) K. Mahata, M. Schmittel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16544–16554.
- [98] Andere Beispiele für entsprechende Komplexe mit verschiedenen Liganden: a) B. Bosnich, *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 2379–2386; b) A. M. Pyle, J. P. Rehmann, R. Meshoyrer, C. V. Kumar, N. J. Turro, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3051–3058; c) L. Flamigni, J.-P. Collin, J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 857–871.
- [99] a) A. M. Brown, M. V. Ovchinnikov, C. L. Stern, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14316–14317; b) M. V. Ovchinnikov, A. M. Brown, X. Liu, C. A. Mirkin, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 8233–8235; c) P. A. Ulmann, A. M. Brown, M. V. Ovchinnikov, C. A. Mirkin, A. G. DiPasquale, A. L. Rheingold, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4529–4534; d) P. A. Ulmann, C. A. Mirkin, A. G. DiPasquale, L. M. Liable-Sands, A. L. Rheingold, *Organometallics* **2009**, *28*, 1068–1074; e) A. M. Spokoyny, M. S. Rosen, P. A. Ulmann, C. L. Stern, C. A. Mirkin, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 1577–1586.
- [100] P. A. Ulmann, A. B. Braunschweig, O.-S. Lee, M. J. Wiesters, G. C. Schatz, C. A. Mirkin, *Chem. Commun.* **2009**, 5121–5123.
- [101] a) L. G. Mackay, R. S. Wylie, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3141–3142; b) R. Breslow, Y. Huang, X. Zhang, J. Yang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 11156–11158; c) S. Das, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, G. W. Brudvig, *Science* **2006**, *312*, 1941–1943; d) S. Das, G. W. Brudvig, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1628–1637; e) T. Šmejkal, B. Breit, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4010–4013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3946–3949; f) S. Das, G. W. Brudvig, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2008**, 413–424; g) S. R. Shenoy, F. R. P. Crisóstomo, T. Iwasawa, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5658–5659; h) L. J. Prins, P. Scrimin, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2324–2343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2288–2306.



- [102] a) V. F. Slagt, M. Röder, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4056–4057; b) X.-B. Jiang, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* **2007**, 2287–2289; c) M. J. Wilkinson, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2371–2383; d) J. N. H. Reek, M. Röder, P. E. Goudriaan, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, V. F. Slagt, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4505–4516; e) A. J. Sandee, J. N. H. Reek, *Dalton Trans.* **2006**, 3385–3391; f) P. E. Goudriaan, P. W. N. M. van Leeuwen, M.-N. Birkholz, J. N. H. Reek, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2939–2958; g) X.-B. Jiang, L. Lefort, P. E. Goudriaan, A. H. M. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, J. G. de Vries, J. N. H. Reek, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1245–1249; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1223–1227; h) A. W. Kleij, J. N. H. Reek, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4218–4227; i) M. Kuil, P. E. Goudriaan, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Commun.* **2006**, 4679–4681; j) M. Kuil, P. E. Goudriaan, A. W. Kleij, D. M. Tooke, A. L. Spek, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Dalton Trans.* **2007**, 2311–2320; k) P. E. Goudriaan, X.-B. Jiang, M. Kuil, R. Lemmens, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6079–6092; l) P. E. Goudriaan, M. Kuil, X.-B. Jiang, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Dalton Trans.* **2009**, 1801–1805; m) V. F. Slagt, P. Kaiser, A. Berkessel, M. Kuil, A. M. Kluwer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4653–4662; n) V. F. Slagt, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Dalton Trans.* **2007**, 2302–2310.
- [103] Beispiele von Reaktionsscreening mit Liganden, die durch andere Wechselwirkungen als Metallkoordination aufgebaut werden: a) J. Meeuwissen, M. Kuil, A. M. van der Burg, A. J. Sandee, J. N. H. Reek, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10272–10279; b) P.-A. R. Breuil, F. W. Patureau, J. N. H. Reek, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2196–2199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2162–2165.
- [104] a) J. M. Takacs, D. S. Reddy, S. A. Moteki, D. Wu, H. Palencia, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4494–4495; b) J. M. Takacs, P. M. Hrvatin, J. M. Atkins, D. S. Reddy, J. L. Clark, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 263–265; c) J. M. Atkins, S. A. Moteki, S. G. Di-Magno, J. M. Takacs, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2759–2762.
- [105] Eine zweite Untersuchung behandelte die Optimierung von Regio- und Enantioselektivität bei der Rhodium(I)-katalysierten Hydroborierung von Styrolen: S. A. Moteki, J. M. Takacs, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 908–911; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 894–897.
- [106] A. M. Kluwer, R. Kapre, F. Hartl, M. Lutz, A. L. Spek, A. M. Brouwer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 10460–10465.
- [107] R. H. Holm, P. Kennepohl, E. I. Solomon, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2239–2314.
- [108] S. J. Borg, J. W. Tye, M. B. Hall, S. P. Best, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 384–394.
- [109] a) Y. Na, J. Pan, M. Wang, L. Sun, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3813–3815; b) Y. Na, M. Wang, J. Pan, P. Zhang, B. Åkermark, L. Sun, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 2805–2810.
- [110] a) L.-C. Song, M.-Y. Tang, S.-Z. Mei, J.-H. Huang, Q.-M. Hu, *Organometallics* **2007**, *26*, 1575–1577; b) X. Li, M. Wang, S. Zhang, J. Pan, Y. Na, J. Liu, B. Åkermark, L. Sun, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 8198–8202; c) L.-C. Song, L.-X. Wang, M.-Y. Tang, C.-G. Li, H.-B. Song, Q.-M. Hu, *Organometallics* **2009**, *28*, 3834–3841.
- [111] Verwandte Studien auf koordinationschemischer Grundlage: a) J.-P. Sauvage, J.-P. Collin, J.-C. Chambron, S. Guillerez, C. Coudret, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 993–1019; b) A. Harriman, J.-P. Sauvage, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 41–48; c) J.-P. Collin, P. Gaviña, V. Heitz, J.-P. Sauvage, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1–14; d) L. Flamigni, F. Barigelli, N. Armaroli, J.-P. Collin, I. M. Dixon, J.-P. Sauvage, J. A. G. Williams, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190–192*, 671–682; e) A. Magnuson, H. Berglund, P. Korall, L. Hammarström, B. Åkermark, S. Styring, L. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10720–10725; f) O. Johansson, H. Wolpher, M. Borgström, L. Hammarström, J. Bergquist, L. Sun, B. Åkermark, *Chem. Commun.* **2004**, 194–195; g) M. Borgström, N. Shaikh, O. Johansson, M. G. Anderlund, S. Styring, B. Åkermark, A. Magnuson, L. Hammarström, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17504–17515; h) A. Magnuson, M. Anderlund, O. Johansson, P. Lindblad, R. Lomoth, T. Polivka, S. Ott, K. Stensjö, S. Styring, V. Sundström, L. Hammarström, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1899–1909.
- [112] a) M. Yoshizawa, M. Fujita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 609–618; b) J. Meeuwissen, J. N. H. Reek, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 615–621; c) C. J. Hastings, M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6938–6940; d) H. J. Yoon, J. Kuwabara, J.-H. Kim, C. A. Mirkin, *Science* **2010**, *330*, 66–69; e) S. Horiuchi, Y. Nishioka, T. Murase, M. Fujita, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3460–3462; f) M. Ikemi, T. Kikuchi, S. Matsumura, K. Shiba, S. Sato, M. Fujita, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 68–71; g) J. S. Mugridge, D. Fiedler, K. N. Raymond, *J. Coord. Chem.* **2010**, *63*, 2779–2789; h) T. Sawada, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7194–7201; i) K. Ohara, M. Kawano, Y. Inokuma, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 30–31; j) Y. Yamauchi, M. Yoshizawa, M. Akita, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 960–966; k) C. Sgarlata, J. S. Mugridge, M. D. Pluth, B. E. F. Tiedemann, V. Zito, G. Arena, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1005–1009; l) J. S. Mugridge, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1182–1183; m) K. Suzuki, K. Takao, S. Sato, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2544–2545; n) T. Murase, S. Horiuchi, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2866–2867; o) K. Suzuki, S. Sato, M. Fujita, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 25–29; p) C. Monnereau, P. H. Ramos, A. B. C. Deutman, J. A. A. W. Elemans, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1529–1531; q) S. Sato, O. Morohara, D. Fujita, Y. Yamaguchi, K. Kato, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3670–3671; r) T. Kawamichi, Y. Inokuma, M. Kawano, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2425–2427; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2375–2377; s) Y. Sakata, S. Hiraoka, M. Shionoya, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3318–3325.