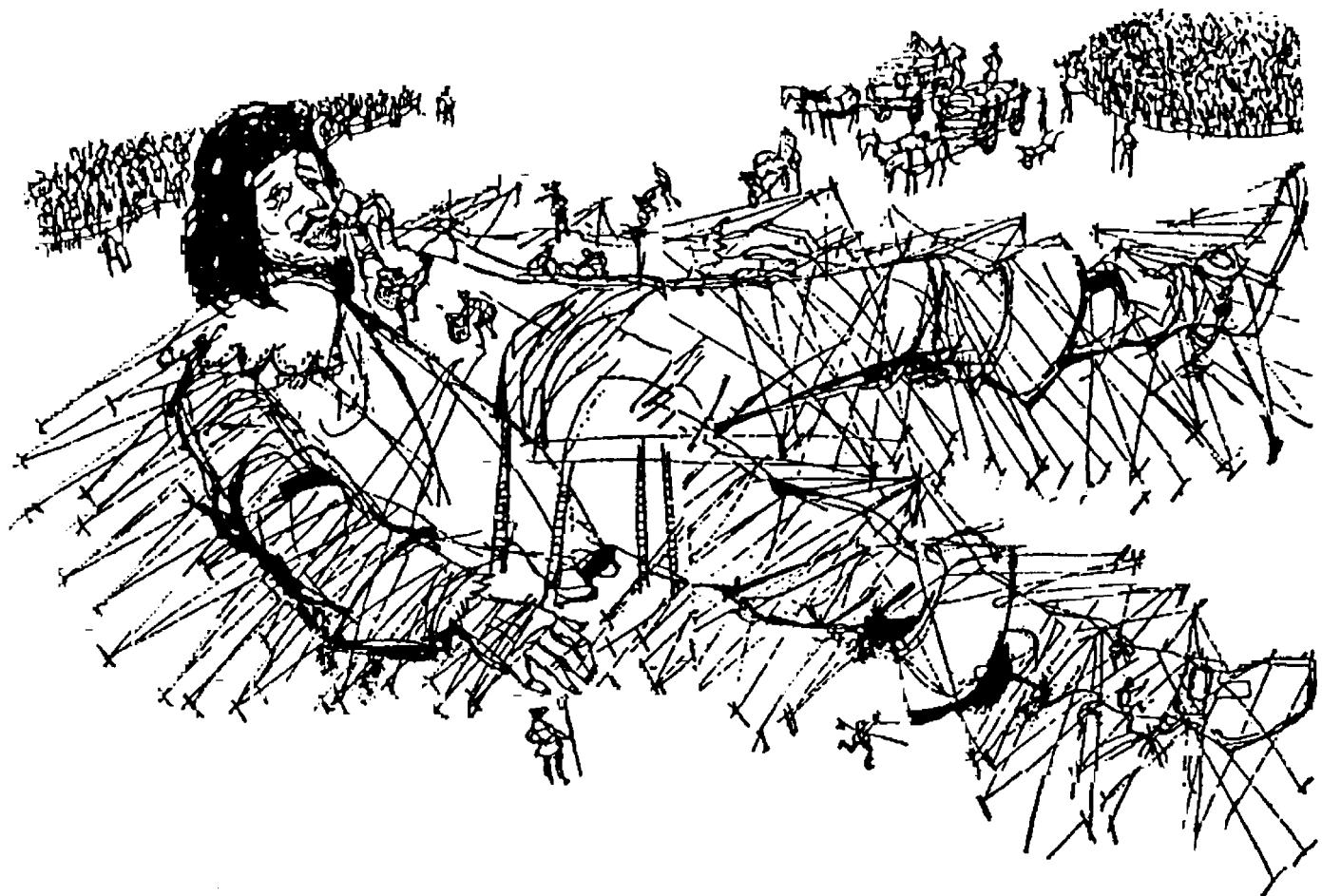


Das Konzept der Kooperativität



Der Riese Gulliver, gefesselt mit einer Vielzahl schwacher „Bindungen“. Illustration von Ulrike Schramm in Jonathan Swift, *Gullivers Reisen*; Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Überreuter Verlages, Wien.

Nichtkovalente Synthese mit Wasserstoffbrücken

Leonard J. Prins, David N. Reinhoudt und Peter Timmerman*

Wasserstoffbrücken ähneln Menschen insofern, als dass sie zur Gruppenbildung neigen. Einzeln sind sie schwach, leicht zu brechen und manchmal schwer zu finden. Handeln sie jedoch gemeinsam, so werden sie viel stärker und unterstützen einander. Bei diesem, unter dem Begriff „Kooperativität“ bekannten Phänomen ist $1+1$ mehr als 2. Unter Nutzung dieses Prinzips haben Chemiker eine große Vielzahl chemisch stabiler Strukturen entwickelt, deren Bildung auf der reversiblen Knüpfung mehrerer Wasserstoffbrücken beruht. Mehr als 20 Jahre des Studiums dieser Phänomene haben zur

Entwicklung einer neuen Disziplin innerhalb der organischen Synthese geführt, die man heute als „nichtkovalente Synthese“ bezeichnet. Dieser Aufsatz beschreibt die nichtkovalente Synthese auf der Basis der reversiblen Bildung mehrerer Wasserstoffbrücken. Er beginnt mit einer eingehenden Beschreibung des Wesens der Wasserstoffbrücke, führt dann durch eine Vielzahl von bimolekularen Aggregaten und Assoziaten höherer Ordnung und erläutert die allgemeinen Prinzipien, die deren Stabilität zugrunde liegen. Besondere Aufmerksamkeit wird reversibel über Wasserstoff-

brücken gebildeten Kapseln gewidmet, die interessante Einschlussphänomene aufweisen. Weiterhin wird die Rolle von Wasserstoffbrücken in Selbstreplikationsprozessen diskutiert, und abschließend werden neue Materialien (Nanoröhren, Flüssigkristalle, Polymere usw.) und Prinzipien (dynamische Bibliotheken) vorgestellt, die in jüngster Zeit aus diesem faszinierenden Forschungsgebiet hervorgegangen sind.

Stichwörter: Molekulare Erkennung · Nichtkovalente Wechselwirkungen · Selbstorganisation · Supramolekulare Chemie · Wasserstoffbrücken

1. Die Wasserstoffbrückenbindung

„*The Discovery of the Hydrogen Bond could have won someone the Nobel Prize, but it didn't.*“

George A. Jeffrey, Wolfram Saenger, 1991

1.1. Einleitung

Moleküle können vereinfacht als eine Ansammlung von Atomen betrachtet werden, die durch kovalente Bindungen von hoher Energie ($50\text{--}100 \text{ kcal mol}^{-1}$) verbunden sind, welche aus der partiellen Überlappung von Atomorbitalen (Hybridorbitalen) resultieren. In chemischen Reaktionen „wechselwirken“ verschiedene Moleküle über die schrittweise Brechung und Knüpfung kovalenter Bindungen miteinan-

der, wobei es sich um relativ langsame Prozesse mit gewöhnlich hohen kinetischen Barrieren handelt. Mehr als ein Jahrhundert lang haben Organiker chemische Reaktionen systematisch studiert, was schließlich zu einer reichen Vielfalt an Synthesemethoden führte. Nahezu jede mögliche chemische Umwandlung kann heute realisiert werden, was die Totalsynthese strukturell hoch komplexer Moleküle mit Molekulargewichten $\leq 1000 \text{ Da}$, wie Taxol oder Brevetoxin, ermöglicht.^[1–3] Die Synthese molekularer Strukturen mit Molekulargewichten $\geq 1000 \text{ Da}$ über die schrittweise Knüpfung kovalenter Bindungen ist jedoch eine enorme Herausforderung. Abgesehen von der Synthese polymerer Strukturen (sowohl synthetischen als auch biologischen Ursprungs) unter Nutzung sich wiederholender Reaktionssequenzen, stößt das Gebiet der kovalenten Synthese im Hinblick auf Zeiterfordernisse und Ausbeuten an die Grenzen des präparativ Realisierbaren.

1.2. Nichtkovalente Synthese

Moleküle können mit anderen Molekülen auch über schwache Wechselwirkungen ($0.1\text{--}5 \text{ kcal mol}^{-1}$) wie Wasserstoffbrückenbindungen, van-der-Waals-Kräfte oder Disper-

[*] Dr. P. Timmerman, Ir. L. J. Prins, Prof. Dr. D. N. Reinhoudt
Laboratory of Supramolecular Chemistry and Technology
MESA⁺ Research Institute
University of Twente
P.O. Box 217, 7500 AE Enschede (Niederlande)
Fax: (+31) 53-4894645
E-mail: P.Timmerman@ct.utwente.nl

sionskräfte „interagieren“, die unter der Bezeichnung „nichtkovalente Wechselwirkungen“ zusammengefasst werden. Derartige Wechselwirkungen spielen eine Schlüsselrolle in wichtigen biologischen Prozessen wie der Proteinfaltung oder der Expression und dem Transfer genetischer Information. Die universelle Bedeutung der molekularen Erkennung, wie man sie in biologischen Systemen beobachtet, begann in den frühen 70er Jahren, das ernsthafte Interesse von Synthetikern zu wecken. Inspiriert von der zufälligen Entdeckung der Kronenether durch Charles Pederson in Jahre 1967 begannen die Gruppen von Lehn und Cram, die Chemie synthetischer Rezeptoren für kleine geladene und neutrale Moleküle zu erforschen, wofür sie 1987 mit dem Nobel-Preis ausgezeichnet wurden. In der Folgezeit dehnten diese und andere Gruppen ihre Arbeit auf synthetische Rezeptoren mit Wasserstoffbrückenbindungen und anderen nichtkovalenten Wechselwirkungen aus. Über 30 Jahre der Forschung auf diesem Gebiet machen deutlich, dass nichtkovalente Wechselwirkungen ein enormes Potential für den Aufbau chemischer Strukturen mit einem hohen Grad an struktureller Komplexität aufweisen. Dieses neuartige Synthesekonzept, auch bekannt als „nichtkovalente Synthese“, wird in einer Vielzahl chemischer Disziplinen intensiv erforscht^[4] (zu Eigenschaften sowohl

der kovalenten als auch der nichtkovalenten Synthese siehe Tabelle 1). Mehrere Typen nichtkovalenter Wechselwirkungen sind in diesem Zusammenhang untersucht worden, z.B. hydrophobe Wechselwirkungen,^[5, 6] die Metallkoordination,^[7, 8] ionische Wechselwirkungen^[9] und Wasserstoffbrückenbindungen. Dieser Übersichtsartikel befasst sich mit Arbeiten zur nichtkovalenten Synthese, in der die Bildung von Wasserstoffbrücken von vorrangiger Bedeutung ist. Da ein Teil der hierzu gehörigen Arbeiten bereits Gegenstand

Tabelle 1. Eigenschaften der kovalenten und der nichtkovalenten Synthese.

	kovalent	nichtkovalent
Bausteine	Atome	Moleküle/Ionen
Zielstruktur	Molekül	Aggregat
Molekülmasse	1–1000 Da	1–100 kDa
Bindungstyp	kovalent	ionisch, hydrophob, Metallkoordination, Wasserstoffbrücken
Bindungsenergie	35–135 kcal mol ⁻¹	2–20 kcal mol ⁻¹
kinetische Stabilität	hoch	niedrig
ΔG-Komponenten	ΔH ≫ TΔS	ΔH ≈ TΔS
Lösungsmittelleffekte	sekundär	primär
Charakteristik	–	Kooperativität

David N. Reinhoudt, geboren 1942 in den Niederlanden, studierte Chemische Verfahrenstechnik an der Technischen Universität Delft. 1969 promovierte er im Fach Chemie bei H. C. Beijerman. Von 1970 bis 1975 arbeitete er bei Shell, wo er das Kronenether-Forschungsprogramm aufbaute. 1975 wurde er als außerordentlicher Professor an die Universität Twente berufen, wo er seit 1978 eine ordentliche Professur innehat. Darüber hinaus ist er Direktor des MESA+ Forschungsinstituts. Der Schwerpunkt seiner Forschung liegt auf dem Gebiet der Supramolekularen Chemie und von nanotechnologischen Anwendungen wie „Lab-on-a-chip“-Systemen, elektronischen und optischen Sensorsystemen, der Katalyse und molekularen Materialien. Er ist Autor von über 650 wissenschaftlichen Publikationen, Patenten, Übersichtsartikeln und Büchern. Er wurde mit dem Izatt-Christensen-Preis (1995) und dem Simon-Stevin-Preis (1998) ausgezeichnet.



D. N. Reinhoudt



P. Timmerman



L. Prins

Peter Timmerman, geboren 1966 in Ommen (Niederlande), schloss 1989 sein Chemiestudium an der Freien Universität Amsterdam bei G. W. Klumpp ab. 1994 promovierte er an der Universität Twente bei D. N. Reinhoudt mit einer Arbeit zur Synthese starrer molekularer Käfige durch Kombination von Calix[4]arenen und Resorcarenen, für die ihm der Backer-Preis verliehen wurde. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich, wo er sich bei F. N. Diederich mit der Chemie der Fullerene beschäftigte, kehrte er 1995 an die Universität Twente zurück, wo er zurzeit eine Dozentenstelle in der Gruppe von D. N. Reinhoudt innehat. Seine aktuellen Forschungsinteressen richten sich auf die vielseitigen Aspekte der Selbstorganisation über Wasserstoffbrückenbindungen und ionische Wechselwirkungen mit besonderem Schwerpunkt auf der nichtkovalenten kombinatorischen Synthese.

Leonard Prins, geboren 1974, studierte Chemische Verfahrenstechnik an der Universität Twente. 1996 schloss er sein Studium bei D. N. Reinhoudt ab. Nach einem dreimonatigen Aufenthalt in der Gruppe von Prof. Rocco Ungaro in Parma (Italien) kehrte er als Doktorand in die Reinhoudt-Gruppe zurück, wo er sich derzeit mit der nichtkovalenten Synthese chiraler, wasserstoffverbrückter Assoziate beschäftigt.

früherer Übersichtsartikel^[4, 10–19] ist, werden wir uns auf Konzepte und Prinzipien konzentrieren, die in den letzten zehn Jahren in diesem Forschungsgebiet entwickelt wurden.

1.3. Die Wasserstoffbrückenbindung

Schwache Wechselwirkungen zwischen Molekülen mit Hydroxygruppen wurden schon 1892 von Nernst erwähnt.^[20] Obgleich damals noch namenlos, wurden sie zehn Jahre später von Werner in sein Konzept der „Nebenvalenz“ aufgenommen, das in der Tat eine treffende Beschreibung des Phänomens der Wasserstoffbrückenbindung ist.^[21] Vorschläge, denen zufolge das Wasserstoffatom das Zentrum dieser schwachen Wechselwirkung ist, wurden erstmals 1920 von Huggins und Latimer gemacht.^[22, 23] Erst 1935/1936 jedoch schlugen Bernal und Huggins die Bezeichnung „Wasserstoffbrückenbindung“ (H-Brücke)^[24, 25] vor, die allgemein zur Beschreibung dieses Phänomens übernommen wurde. Wenig später wurde klar, dass Assoziate aus Molekülen mit polaren X-H-Bindungen und nichtbindenden Elektronenpaaren am Atom Y generell durch hohe Wechselwirkungsenergien gekennzeichnet sind.^[26, 27] Seitdem üben H-Brücken-Wechselwirkungen eine große Faszination auf Chemiker aus – auf Theoretiker ebenso wie auf Biochemiker und Materialwissenschaftler.^[28]

H-Brücken verbinden Atome X und Y, deren Elektronegativität größer ist als die von Wasserstoff, also C, N, O, F, P, S, Cl, Se, Br und I. Die X-H-Gruppe wird allgemein als „Protonendonor“- (D) und das Y-Atom als „Protonenacceptor“-Gruppe (A) bezeichnet. Die Stärke einer H-Brücke wächst mit zunehmendem Dipolmoment der X-H-Bindung und des freien Elektronenpaares am Atom Y. Folglich werden die stärksten H-Brücken zwischen den Atomen N, O und F als X und Y gebildet, obgleich auch C-H als Donor fungieren kann.^[29] Bei „π“-H-Brücken handelt es sich um eine Wechselwirkung zwischen einem partiell positiven Wasserstoffatom und den Elektronen ungesättigter Doppel- oder Dreifachbindungen.^[30]

Die ersten theoretischen Modelle legten nahe, dass H-Brücken ausschließlich als elektrostatische Wechselwirkung zwischen dem partiell positiven Wasserstoffatom des Donors und dem freien Elektronenpaar des Acceptors zu betrachten sind.^[31] Heute wird allgemein akzeptiert, dass H-Brücken weder durch die elektrostatische Theorie, noch mit schwacher kovalenter Bindung allein erklärt werden können, sondern eine komplizierte Überlagerung von fünf Energiebeiträgen ähnlicher Größenordnung sind:^[32, 33]

- 1) elektrostatische oder Coulomb-Energie (ΔE_{Coul})
- 2) Austausch-Abstoßung (ΔE_{Ex})
- 3) Polarisationsenergie (ΔE_{Pol})
- 4) Charge-Transfer-Energie oder kovalente Bindung (ΔE_{CT})
- 5) Dispersionskräfte (ΔE_{Disp})

Der überraschende Erfolg der frühen elektrostatischen Modelle bei der Berechnung von H-Brücken-Energien ist hauptsächlich einer zufälligen Aufhebung der anderen Beiträge zugeschrieben worden. Aus Valence-Bond(VB)- und Molekül-Orbital(MO)-Theorie kann gefolgt werden, dass H-Brücken-Energien über große Entfernungen im Wesentlichen elektrostatischer Natur sind, dass jedoch bei kürzeren

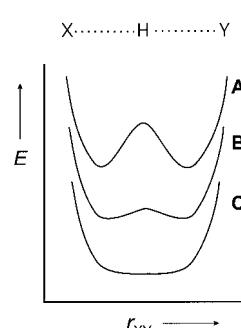
Abständen die Abstoßung zwischen den Elektronen der H-X-Bindung und dem freien Elektronenpaar am Atom Y sowie die Delokalisierung von Elektronen aus dem π-Orbital des freien Elektronenpaares am Acceptor in ein antibindendes σ*-Orbital des Protonendonors ins Spiel kommen.^[34] MO-Rechnungen deuten darauf hin, dass 0.01 bis 0.03 Elektronen im Zuge der H-Brücken-Bildung übertragen werden.

Die meisten H-Brücken-Theorien sprechen von einer Winkelabhängigkeit der H-Brücken-Energie mit einem Energimaximum für die lineare Bindung.^[35] Kollman postulierte, dass es sich bei der idealen Geometrie um einen Kompromiss zwischen den optimalen Winkeln für ΔE_{Coul} und ΔE_{CT} handelt, da die anderen drei Energiebeiträge praktisch winkelunabhängig sind.^[27] Die Präferenz für lineare H-Brücken wurde an kleinen cyclischen Lactamen und Monocarbonsäuren demonstriert.^[26] Die Situation wird komplizierter, wenn der Acceptor mehr als ein freies Elektronenpaar aufweist oder der Donor über mehr als ein Wasserstoffatom verfügt, das zur Bildung von H-Brücken befähigt ist; dies kann zur Bildung von Drei- oder Vierzentren-H-Brücken führen.^[36] Diese und andere Faktoren spiegeln sich in der Abweichung von der Planarität wider, wie sie häufig in Kristallen auftritt.

Die Energie einer H-Brücke in der Gasphase liegt typischerweise im Bereich von 2 bis 20 kcal mol⁻¹, ist also viel geringer als für kovalente Bindungen, aber wesentlich größer als für Dipol- oder London-Dispersions-Kräfte (< 2 kcal mol⁻¹). Ist der Donor oder der Acceptor geladen, wird die elektronische Anziehung erhöht, und folglich werden die H-Brücken viel stärker (10–45 kcal mol⁻¹).^[37, 38] Die thermodynamische Stabilität H-verbrückter Komplexe in Lösung hängt stark vom Lösungsmittel ab. In apolaren Solventien, die keine H-Brücken bilden können, wie Alkanen, sind die Komplexe gewöhnlich am stabilsten. In Lösungsmitteln, die selbst als H-Brücken-Donor oder -Acceptor fungieren können, sind die Energien aufgrund der Bildung konkurrernder H-Brücken zum Lösungsmittel niedriger. Kinetischen Studien von Hammes et al. zufolge ist die H-Brücken-Bildung diffusionskontrolliert, wobei die Diffusionsgeschwindigkeit ein direktes Maß für die relative Bindungsstärke der H-Brücke ist.^[39]

H-Brücken sind in drei Typen klassifiziert worden: A) schwache („Double-well“-) H-Brücken, B) „Low-barrier“-H-Brücken (LBHBs) und C) sehr starke („Single-well“-) H-Brücken (Schema 1).

Bei „Single-well“-Potentialen ist das Wasserstoffatom symmetrisch zwischen den beiden Donoratomen fixiert, während es bei „Double-well“-Potentialen zwei Minima gibt und sich das Wasserstoffatom demzufolge näher an einem der Donoratome befindet. Das „Single-well“-Potential liegt in der Regel bei kurzen, „starken“ H-Brücken vor, in denen der O-O-Abstand kleiner 2.5 Å ist, wie es bei Maleat- oder Phthalat-Monionen^[40] der Fall ist, das „Double-well“-Potential dagegen häufig



Schema 1. Potentiale der drei Typen von H-Brücken: A) „Double-well“-Potential, B) „Low-barrier“-Potential und C) „Single-well“-Potential.

ger bei längeren H-Brücken (O-O ca. 2.8 Å). Vor einiger Zeit wurden LBHBs mit Energien von 12–24 kcal mol⁻¹ postuliert, deren wesentlichstes Merkmal darin besteht, dass die pK_a-Werte von Donor und Acceptor ausgewogen sind.^[41] Frey und Cleland schlugen zur Erklärung von Reaktionsbeschleunigungen die Bildung solcher LBHBs im Übergangszustand enzymkatalysierter Reaktionen vor.^[42, 43] In der Zwischenzeit wurde diese Theorie von anderen Gruppen widerlegt, die zeigen konnten, dass keine zusätzliche Stabilisierung einer H-Brücke auftritt, wenn sich die pK_a-Werte von Donor und Acceptor kaum mehr unterscheiden.^[44–47]

1.4. Experimenteller Nachweis von H-Brücken

Während die Knüpfung kovalenter Bindungen mit massiven Verschiebungen von Elektronendichte einhergeht, sind die Umgruppierungen, die als Folge der Bildung von H-Brücken auftreten, subtilerer Art. Es gibt eine kleine Verschiebung von Elektronendichte vom Protonenacceptor zum Donor, die als ein Charakteristikum einer H-Brücken-Bildung betrachtet werden kann. Der Aussagewert einer bestimmten Messmethode hängt davon ab, ob mit ihr eine Eigenschaft bestimmt werden kann, die sich mit der Bildung einer H-Brücke ändert. Dieser Abschnitt fasst die wichtigsten Methoden zusammen.

1.4.1. ¹H-NMR-Spektroskopie

Die Elektronendichte an Protonen, die an H-Brücken beteiligt sind, ist erniedrigt, und folglich sind die NMR-Signale tieffeldverschoben.^[26, 48, 49] Die Größe dieser chemischen Verschiebung lässt Rückschlüsse auf die Stärke der H-Brücke zu. Der größte Nachteil der ¹H-NMR-Spektroskopie besteht darin, dass (im Bereich schnellen Austausches) keine der Messgrößen in direkter Beziehung zur Monomerkonzentration steht. Darum wurden bei den meisten Studien zu H-Brücken die ¹H-NMR-Verschiebungen als Funktion der Konzentration verfolgt. Eine Regressionsanalyse der Rohdaten liefert *indirekte* Informationen über die Stärke der H-Brücke. Zu den verschiedenen anderen Ansätzen, mit denen das Vorliegen einer H-Brücke nachgewiesen werden kann, gehören z.B. die Messung von Wasserstoff-Austauschgeschwindigkeiten (exchange spectrometry, EXSY), von ²H-Quadrupol-Aufspaltungen und von ¹H/²H-Isotopenverschiebungen. Vor einiger Zeit wurden skalare Kopplungen über H-Brücken zwischen zwei ¹⁵N-Spins beobachtet (²J = 6.5–7.0 Hz).^[50] Derartige Kopplungen ähneln großenordnungsmäßig der durchschnittlichen vicinalen Kopplung zwischen Protonen in einem H-C-C-H-Fragment und ermöglichen erstmals die *direkte* Charakterisierung einer H-Brücke. Außerdem haben 2D-NMR-Techniken, wie NOESY, COSY, TOCSY, die Charakterisierung H-verbrückter Assoziate, die nahezu so groß wie biologische Assoziate sind, wesentlich erleichtert.

1.4.2. Schwingungsspektroskopie

Die Bildung von H-Brücken führt zu einer starken Rotverschiebung ($\geq 100\text{ cm}^{-1}$) der X-H-Streckschwingung, die mit einer Dehnung der X-H-Bindung verbunden ist. Zusätzlich ist die neue Bande verbreitert und ihre Intensität wesentlich erhöht – manchmal um mehr als eine Größenordnung. Die Stärke der Rotverschiebung hängt linear von der Stärke der H-Brücke ab (Badger-Bauer-Beziehung).^[37] Für intermolekulare H-Brücken steht die Stärke in direkter Beziehung zur Intensität der X-H-Frequenz. Raman-Schwingungsintensitäten werden in viel geringerem Maße von H-Brückenbindungen beeinflusst.

1.4.3. Röntgen- und Neutronenbeugung

Röntgen- und Neutronenbeugung „sehen“ Wasserstoffatome auf verschiedene Weise und mit unterschiedlicher Genauigkeit (± 0.02 bzw. 0.01 \AA), denn Röntgenstrahlen werden an der Elektronenwolke des H-Atoms gebugt, Neutronenstrahlen dagegen hauptsächlich am H-Kern.^[51] Obwohl es eine beachtliche Zahl von Neutronenbeugungsstudien an H-verbrückten Kristallen gibt, bleibt die Röntgenbeugungsuntersuchung eine der am häufigsten angewandten Methoden.

1.4.4. Massenspektrometrie

Der Nachweis H-verbrückter Strukturen mittels Massenspektrometrie wird durch die Schwierigkeit, diese Strukturen zerstörungsfrei zu ionisieren, ernsthaft erschwert. Verschiedene Ionenmarkierungstechniken in Kombination mit schockenden Ionisierungsmethoden, wie der Elektrospray-Ionisierung (ESI) oder der matrixassistierten Laserdesorption/Ionisation (MALDI), haben die Situation wesentlich verbessert, wie für H-verbrückte Mehrkomponenten-Assoziate von relativ hoher thermodynamischer Stabilität gezeigt wurde (siehe Abschnitt 3 und 4).^[52, 53]

1.4.5. Quantenmechanik

Quantenchemische Rechnungen bieten eine reiche Quelle zusätzlicher Information über H-Brücken.^[37] So werden die meisten experimentellen Daten über H-Brücken in verschiedenen Lösungsmitteln gewonnen, während Simulationen oft unter Vernachlässigung äußerer Einflüsse vorgenommen werden, was ihren ergänzenden Wert unterstreicht. Außerdem hat es sich als schwierig erwiesen, die Energien von H-Brücken direkt aus spektroskopischen Daten zu ermitteln, während Rechnungen diese Werte direkt liefern können. Die zunehmende Verbesserung der Computerhardware und effizientere Algorithmen haben die Genauigkeit, die von den Rechnungen erwartet werden kann, deutlich erhöht.

1.5 Die biologische Bedeutung von H-Brücken

H-Brücken haben eine enorme Bedeutung im Alltag. Ohne sie würden hölzerne Strukturen kollabieren, Zement würde zerfallen, Ozeane würden verdampfen und alle lebenden

Dinge würden sich zu formlos verteilter, inerter Materie auflösen. Außerdem basieren die bemerkenswerten Eigenchaften von H₂O, z.B. der extrem hohe Siedepunkt (100 °C, verglichen mit –60.7 °C für H₂S), die Kontraktion von festem H₂O beim Schmelzen und das Dichtemaximum flüssigen Wassers bei 3.984 °C, alle auf der Bildung von H-Brückennetzen.^[54]

Die meisten natürlichen Bausteine, wie Kohlenhydrate, Aminosäuren und Nucleinsäuren, sind reichhaltige Quellen von H-Brücken-Donoren und -Aczeptoren; höchstwahrscheinlich, weil das Leben sich in mariner Umgebung entwickelte, wo Wechselwirkungen mit Wasser eine wichtige Rolle spielen. Darum wurde der H-Brücke lange eine entscheidende Bedeutung in vielen biologisch relevanten Prozessen, wie der Erkennung zwischen DNA-Basenpaaren, der Ligand-Rezeptor-Bindung, der Enzymkatalyse und der Bildung von α -Helix- oder β -Faltblattstrukturen zugeschrieben. Zwar ist allgemein bekannt, dass derartige Prozesse zusätzlich Ion-Ion-, Dipol-Dipol-, hydrophobe und sterische Wechselwirkungen beinhalten, doch sind die relativen Einzelbeiträge der jeweiligen Wechselwirkungen noch immer wenig verstanden. Jüngere Befunde zur DNA-Basenpaarung und zur Ligand-Rezeptor-Bindung belegen jedoch überzeugend, dass der Beitrag von H-Brücken zur Gesamtbindungsenergie lange auf Kosten der hydrophoben Wechselwirkungen überschätzt wurde.^[55, 56] Tatsächlich beträgt die durchschnittliche Energie einer neutralen H-Brücke in Lösung nicht mehr als 1.5 kcal mol^{–1}, was bedeutet, dass die Bildung von H-Brücken unmöglich die Haupttriebkraft für Bindungsprozesse in Wasser sein kann. H-Brücken sind sehr wichtig für die Spezifität der Struktur, tragen aber wenig zur thermodynamischen Gesamtstabilität bei. So können sie eine bedeutende Rolle bei der Festlegung einer speziellen Konformation eines Proteins gegenüber einem dynamisch gemitteltem Ensemble gefalteter Zustände spielen.

Die relative Schwäche der H-Brücke ist entscheidend für die biologische Informationsübertragung, denn nur deshalb können H-Brücken mit Energien in der Größenordnung thermischer Fluktuationen bei Raumtemperatur gebildet und wieder gebrochen werden.^[57] Andererseits ist der Energiegehalt einer einzelnen H-Brücke gewiss nicht ausreichend, um die Struktur biologischer Makromoleküle zu kontrollieren. Ebenso tragen H-Brücken wesentlich zur Selektivität von Bindungsprozessen bei (vor allem, weil sie stark gerichtet sind) und bringen im kooperativen Zusammenspiel mit anderen Wechselwirkungen den notwendigen Energiebetrag für diese Bindungsprozesse auf.

2. Selbstorganisation durch Dimerisierung über H-Brücken

„It will be many years before our understanding of molecular structure becomes great enough to encompass in detail such substances as the proteins [...] but the attack on these substances by the methods of modern structural chemistry can be begun now, and it is my belief that this attack will ultimately be successful.“

Linus Pauling, 1939

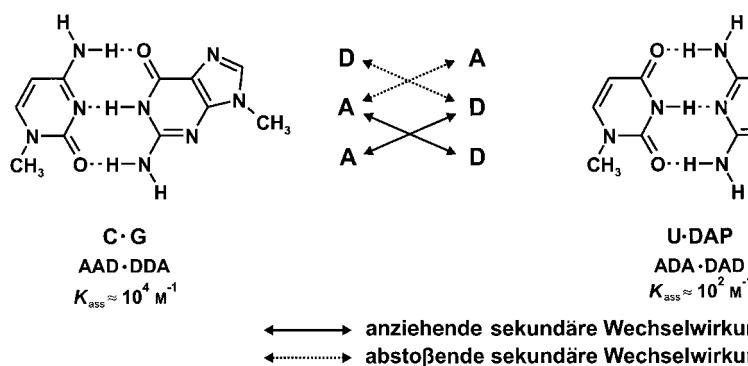
2.1. Einleitung

Dieser Abschnitt beschreibt nichtkovalente Strukturen, die durch Selbstorganisation zweier komplementärer Komponenten über H-Brücken gebildet werden. Die meisten dieser Assoziate konnten, da sie relativ einfache Strukturen aufweisen, mit einer Vielzahl verschiedener Methoden (Abschnitt 1.4) ausführlich charakterisiert werden. Außerdem haben systematische Bindungsstudien und Strukturmodifizierungen an diesen Komplexen grundlegende Kenntnisse und Einsichten in die physikalischen Parameter geliefert, die den Selbstorganisationsprozess bestimmen, was im „Jorgensen-Modell“ und der „Schneider-Regel“ Ausdruck findet (Abschnitt 2.2). Die Assoziate, die in diesem Abschnitt beschrieben werden, sind nach synthetischen Motiven und Motiven, die aus der biologischen molekularen Erkennung bekannt sind (wie die DNA-Nucleobasen), klassifiziert. Die synthetischen Motive sind entsprechend der Zahl der beteiligten H-Brücken weiter unterteilt worden.

2.2. Das Jorgensen-Modell

1967 verglichen Rich et al. systematisch experimentelle Bindungsdaten, die für dreifach H-verbrückte dimere Komplexe in CHCl₃ verfügbar waren.^[58] Überraschenderweise fanden sie für diese Assoziate sehr unterschiedliche Stabilitäten, die von ca. 10² bis 10⁴–10⁵ reichten, womit klar war, dass die Zahl der beteiligten H-Brücken nicht der einzige wichtige Parameter ist.^[59, 60] 20 Jahre später zeigten Jorgensen und Mitarbeiter, dass diese Stabilitätsunterschiede im Wesentlichen anziehenden und abstoßenden *sekundären* Wechselwirkungen zugeschrieben werden können. Die Stabilisierung erwächst aus der elektrostatischen Anziehung zwischen positiv und negativ polarisierten Atomen in benachbarten H-Brücken, während die Destabilisierung aus der elektrostatischen Abstoßung zwischen zwei entweder positiv oder negativ polarisierten Atomen resultiert (Schema 2). Monte-Carlo- und Moleküldynamik(MD)-Simulationen zufolge liegt das 1-Methylcytosin·9-Methylguanin(C·G)-Dimer (AAD·DDA-Anordnung; A = Acceptor, D = Donor) energetisch um 10.7 kcal mol^{–1} niedriger als das 1-Methyluracil·2,6-Diaminopyridin(U·DAP)-Dimer (ADA·DAD-Anordnung), was exakt mit den experimentellen Bindungsdaten für diese Komplexe übereinstimmt.^[61, 62] Die Bildung des C·G-Dimers umfasst zwei anziehende und zwei abstoßende sekundäre Wechselwirkungen, während im U·DAP-Dimer alle sekundären Wechselwirkungen abstoßender Art sind. Die Netto-differenz von vier abstoßenden Wechselwirkungen erklärt die geringere Stabilität des U·DAP-Dimers völlig, wenn jede Wechselwirkung 2–3 kcal mol^{–1} beträgt. Dieses Modell sagt die höchste Assoziationskonstante für einen AAA·DDD-Komplex mit ausschließlich vier anziehenden sekundären Wechselwirkungen voraus. Dies wurde ein Jahr später von Zimmerman et al. experimentell bewiesen.^[63]

Auf der Basis eines Vergleichs experimenteller Bindungsdaten für 58 H-verbrückte Komplexe leiteten Schneider et al. ein einfaches empirisches Gesetz ab, das benutzt werden kann, um die Bindungsstärke für einen bestimmten Komplex



Schema 2. Anziehende und abstoßende sekundäre Wechselwirkungen sind verantwortlich für den Unterschied von $10.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ in der thermodynamischen Stabilität des 1-Methylcytosin · 9-Methylguanin(C · G)- und des 1-Methyluracil · 2,6-Diaminopyridin(U · DAP)-Dimers.

vorherzusagen. Sie postulierten, dass die Freie Energie der Dimerisierung nur aus zwei Inkrementen besteht: aus einem Beitrag von $1.88 \text{ kcal mol}^{-1}$ für jede H-Brücke und einem von $\pm 0.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ für jede anziehende oder abstoßende sekundäre Wechselwirkung.^[64]

2.3. Synthetische Motive

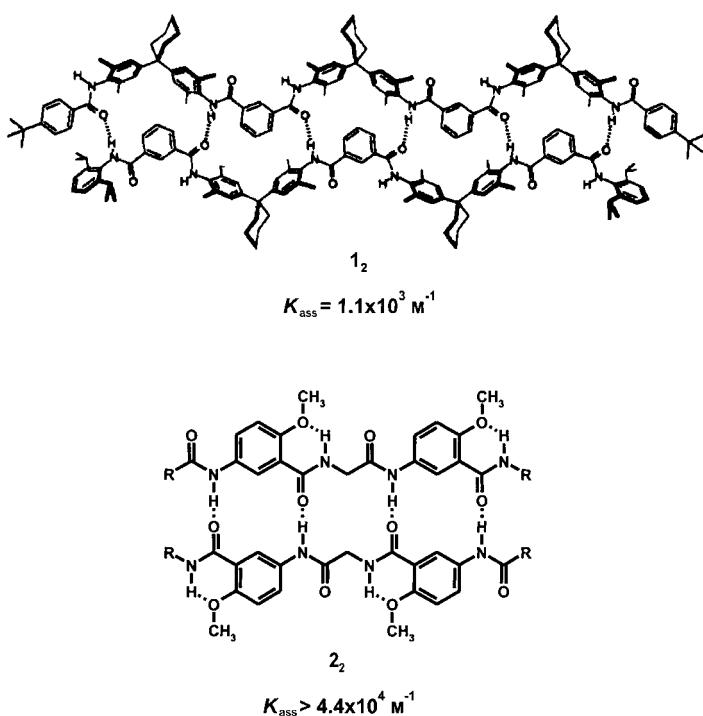
2.3.1. 1-H-Brückenmodule und das Konzept der Kooperativität

Es gibt eine große Vielfalt organischer Funktionalitäten, die unter Bildung einer einzelnen H-Brücke (1-H) dimerisieren können. So bilden Verbindungen mit bestimmten funktionellen Gruppen, wie Phenole, Amine, *trans*-Amide, Sulfonamide und Phosphoamide, Homodimere, während heterodimere Aggregate z.B. aus Pyridinen und Carboxylaten gebildet werden. Die relativ geringe Stabilität von Aggregaten, die auf nur einer H-Brücke basieren, schränkt jedoch ihren direkten Nutzen für die nichtkovalente Synthese wohldefinierter Assoziate ein.

Zwei Strategien sind angewendet worden, um die Stabilität von H-verbrückten Assoziaten zu erhöhen, in denen die *Kooperativität* zwischen einzelnen Bindungsstellen eine Schlüsselrolle spielt. In der ersten sind einzelne 1-H-Brücken-Erkennungsmotive kovalent miteinander verknüpft, was mehrzählige Module ergibt, die über die Bildung mehrerer H-Brücken assoziieren können.^[65] Hunter et al. nutzten diesen Ansatz, um eine Reihe so genannter Reißverschlusskomplexe herzustellen, die durch eine Kombination aus mehreren H-Brücken zwischen verschiedenen Amideinheiten und zusätzlichen Kante-Fläche- π -Wechselwirkungen im Spacer zusammengehalten werden (**1₂**, Schema 3).^[66, 67] Das System weist eine deutlich positive Kooperativität auf ($\Delta G_{n\text{-mer}} > n\Delta G_{\text{monomer}}$), da die thermodynamische Gesamtstabilität des mehrzähligen Komplexes exponentiell mit der Zahl der verknüpften Bindungsstellen wächst. Gong und Mitarbeiter beschrieben die Dimerisierung selbstkomplementärer Oligoamide, die auf einfache Weise aus leicht verfügbaren Ausgangsverbindungen wie Isophthalsäure und 1,3-Phenyldiamin synthetisiert werden können (**2₂**, Schema 3).^[68] Auf einem komplizierteren Reaktionsweg wurde

ein Dimer hergestellt, das über sechs H-Brücken zusammengehalten wird und eine Assoziationskonstante von ca. 10^9 M^{-1} hat.^[69]

Die zweite Strategie besteht in der kovalenten Synthese von Modulen, die aus starren linearen Anordnungen mehrerer zur Knüpfung von H-Brücken befähigter Funktionalitäten bestehen. Dieser Zugang hat die bei weitem größte Aufmerksamkeit gefunden und führte zur Synthese selbstkomplementärer Module, die durch die Bildung von bis zu sechs H-Brücken dimerisieren (siehe Abschnitt 2.3.4).

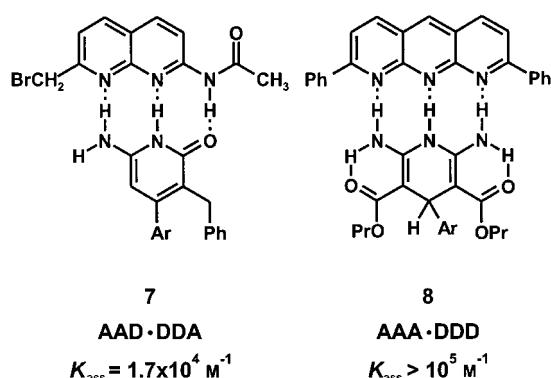
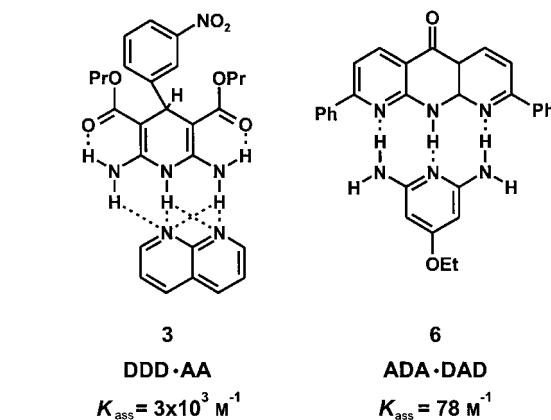


Schema 3. Mehrzählige Reißverschlusskomplexe, wie sie von Hunter (**1₂**) und Gong (**2₂**) beschrieben wurden.

2.3.2. 2-H-Brückenmodule

Eine Reihe polarer Funktionalitäten hat eine starke Tendenz, über Bildung zweier H-Brücken (2-H) zu dimerisieren. Viele dimere Festkörperaggregate sind beschrieben worden, z.B. Homodimere auf der Basis von Carbonsäuren,^[51, 70] *cis*- und *trans*-Amiden,^[71–75] Imiden,^[76, 77] Harnstoffen,^[70, 78] Oxalamiden^[79] und 10-Hydroxy-10,9-borazarophenanthren^[80] oder Heterodimere basierend auf Carbonsäuren und Amiden,^[81] 2-Amido- sowie Aminopyridinen,^[82, 83] 2-Amino-4-pyrimidonen^[84] oder Dipyrrinonen.^[85] Für die häufigen AD · DA-Komplexe (zwei abstoßende sekundäre Wechselwirkungen) ist der relativ geringe Enthalpiegewinn nicht ausreichend, um den begleitenden Entropieverlust

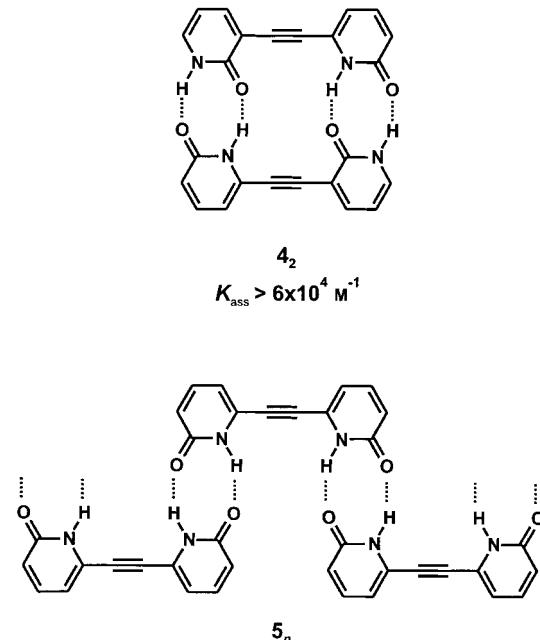
völlig zu kompensieren, was bedeutet, dass diese Komplexe nur bei relativ hohen Konzentrationen ($>10^{-2}\text{ M}$) stabil sind. Der von Schneider vorausgesagte K_{ass} -Wert von ca. 60 M^{-1} in CHCl_3 ist viel zu niedrig, als dass das einzelne Motiv für die nichtkovalente Synthese von Nutzen sein könnte. Ein wesentlich höherer Wert wurde für den AA·DD-Komplex aus 2-Methyl-1,8-naphthyridin und *N,N'*-Dimethylharnstoff ($K_{\text{ass}} \approx 6400\text{ M}^{-1}$ in CHCl_3) erhalten, der mit dem von Schneider berechneten Wert nahezu identisch ist.^[64] Zimmerman und Mitarbeiter bestimmten jedoch für einen eng verwandten AA·DD-Komplex viel geringere Stabilitäten ($K_{\text{ass}} \approx 260\text{ M}^{-1}$ in CHCl_3)^[86] und zeigten, dass die Stabilität dieser Komplexe durch zusätzliche sekundäre Wechselwirkungen wesentlich erhöht wird (ca. 3000 M^{-1}), die zur Bildung von gegabelten H-Brücken führen (AA·DDD-H-Brücken-Dimer **3**, Schema 4).^[87] Assoziationskonstanten von bis zu 4260 M^{-1} in $\text{CD}_3\text{CN}/\text{CDCl}_3$ (5/95) wurden für Benzamidinium-Gäste gefunden, die an Naphthyridin gebunden waren, welches in Dendrimere verschiedener Größe eingelagert war.^[88]



Schema 4. Beispiele für ein DDD·AA-Dimer, das über eine gegabelte H-Brücke stabilisiert wird, und verschiedene 3-H-verbrückte Dimere (ADA·DAD-, AAD·DDA- und AAA·DDD-Anordnung) mit den jeweiligen Stabilitätskonstanten.

Die thermodynamische Stabilität nichtkovalerter Assoziate, die auf 2-H-Brückenmodulen basieren, kann durch kovalente Verknüpfung mehrerer Module wesentlich verbessert werden, ähnlich wie schon für 1-H-Brückenmodule diskutiert (Abschnitt 2.3.1). Die Gruppe von Wuest, einem der Pioniere

der nichtkovalenen Synthese, gehörte zu den ersten, die dieses Prinzip illustrierten, indem sie die Selbstkomplementarität des 2-Pyridon-Erkennungsmotivs nutzten.^[89, 90] Die zweizähnigen Module **4** (C_s) und **5** (C_{2v}), in denen zwei 2-Pyridoneinheiten kovalent durch einen starren Acetylen-Spacer verbunden sind, weisen infolge der unterschiedlichen Orientierungen der Pyridoneinheiten ein sehr unterschiedliches Aggregationsverhalten auf (Schema 5).^[75] Das selbstkomplementäre C_s -Isomer **4** bildet in CHCl_3 sehr stabile



Schema 5. Aggregationsverhalten des selbstkomplementären Dipyridon-Moduls **4** (C_{2v}) und des nichtselbstkomplementären Dipyridon-Moduls **5** (C_s).

Dimere ($K_{\text{ass}} > 60000\text{ M}^{-1}$ bei 25°C), während das C_{2v} -Isomer **5** undefinierte polymere Aggregate bildet. Ein flexibleres Analogon von **4** lieferte ganz ähnliche Resultate, mit dem Unterschied, dass bei höheren Konzentrationen kleine Mengen cyclo(oligomerer) Aggregate beobachtet wurden. Vermutlich bewirkt die Bildung intramolekularer H-Brücken in diesen flexiblen Modulen eine Vororientierung der Pyridon-Bindungsstellen für die bevorzugte Dimerisierung.^[91]

2.3.3. 3-H-Brückenmodule

Allgemein sind 3-H-Brückenmotive wesentlich stabiler als die entsprechenden Motive, die auf zwei H-Brücken basieren, was sie als Strukturmodul für die nichtkovalente Synthese besonders interessant macht.^[92] Zahlreiche Strukturvariationen leicht erhältlicher Heteroarene wie Pyridin^[93–96] oder Triazin^[95, 97] sind ausführlich untersucht worden. Da eine Homodimerisierung für 3-H-Brückenmotive prinzipiell unmöglich ist, haben diese Komplexe oftmals Verwendung beim Design von Rezeptoren gefunden.^[98, 99] Einige repräsentative Beispiele (**6–8**) sind mit den zugehörigen Stabilitätskonstanten in Schema 4 dargestellt. Die zusätzliche H-Brücke in 3-H-verbrückten Komplexen trägt vor allem zur negativen

Gesamtassoziationsenthalpie bei. Dieser stabilisierende Effekt kann jedoch, wie Jorgensen zeigte, teilweise durch abstoßende sekundäre Wechselwirkungen aufgewogen werden, die von der Anordnung der Donor- und Acceptorfunktionen im System der H-Brücken abhängen. Um Jorgensens Hypothese zu den sekundären Wechselwirkungen zu testen, untersuchte Zimmerman die Unterschiede in der thermodynamischen Stabilität für eine Reihe dimerer Komplexe mit ADA·DAD-, DAA·AAD- und AAA·DDD-Anordnungen und 0, 2 bzw. 4 positiven sekundären Wechselwirkungen.^[63, 100] Die Stabilitätskonstanten in CHCl_3 lagen bei 10^2 , 10^3 – 10^4 und $>10^5 \text{ M}^{-1}$ – in völliger Übereinstimmung mit Jorgensens Modell.

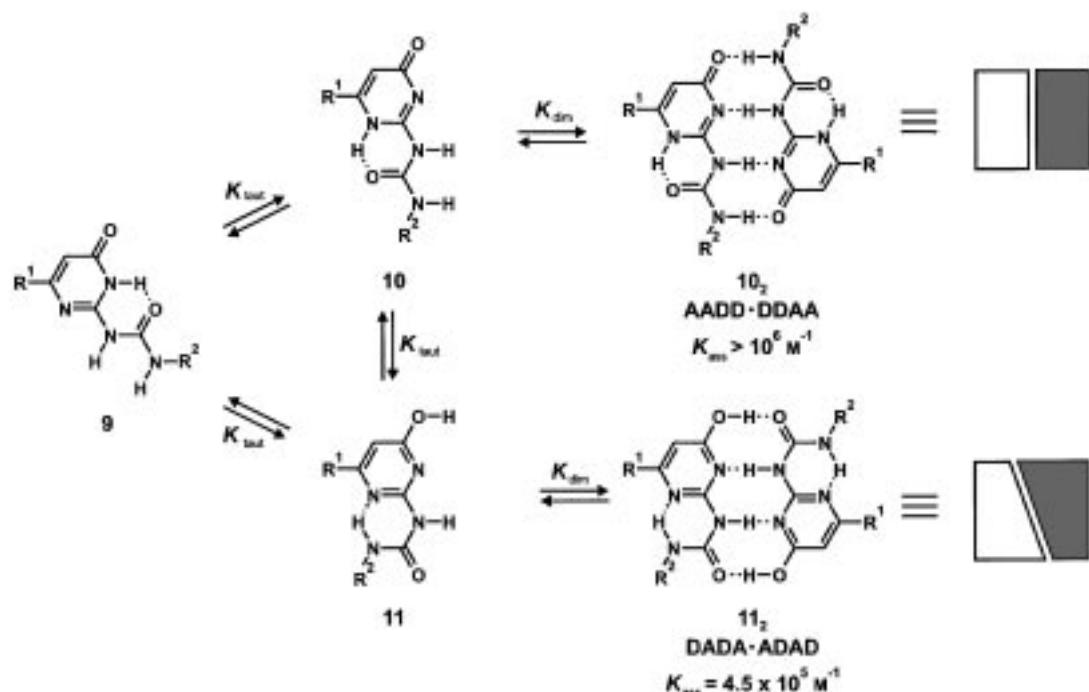
2.3.4. Module mit vier und mehr H-Brücken

Unlängst wurden die ersten synthetischen Module beschrieben, die über Bildung von vier H-Brücken dimerisieren können. Neben dem erwartungsgemäßen Stabilitätsanstieg eröffnet die gerade Zahl von H-Brücken-Donoren und -Aczeptoren die Möglichkeit zur Einführung von Selbstkomplementarität in diese Motive. Selbstkomplementarität ist eine attraktive Eigenschaft im Hinblick auf die Anwendung in polymeren Materialien (siehe Abschnitt 6) oder molekularen Kapseln (siehe Abschnitt 4).

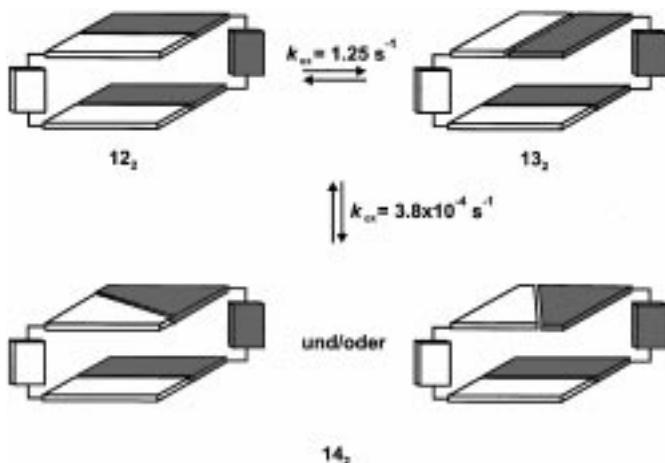
Meijer et al. waren die ersten, die eine Reihe von 2-Ureido-4(1*H*)-pyrimidonen-Derivaten beschrieben, die durch Bildung von vier H-Brücken dimerisieren können.^[101, 102] Der Umstand, dass bestimmte Typen von Ureidopyrimidonen in drei tautomeren Formen vorliegen, macht den Aggregationsprozess recht kompliziert. So liegt das 6(1*H*)-Pyrimidinonmodul **9** im Tautomerengleichgewicht mit dem 4(1*H*)-Pyrimidinon-Monomer **10** (AADD) und dem Pyrimidin-4-ol-Monomer **11** (DADA) vor (Schema 6). Beide Spezies sind selbstkomple-

mentär und weisen in CHCl_3 Dimerisierungskonstanten von $>10^6$ bzw. $4.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ auf. Die nach der Regel von Schneider vorausgesagten Werte stimmten sehr gut mit dem experimentellen Wert für das AADD-Dimer ($3.6 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ bzw. $>10^6 \text{ M}^{-1}$) überein, während sie sich für das DADA-Dimer erheblich unterscheiden ($3.1 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ bzw. $>4.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$). Diese starke Diskrepanz wurde einer Präorganisation der H-Brücken-Anordnung durch die Bildung intramolekularer H-Brücken zugeschrieben sowie dem Vorliegen einer starken O–H…O=C-Wasserstoffbrückenbindung in **11** anstelle der schwächeren N–H…O=C-Wasserstoffbrückenbindung, wie sie in Schneiders Berechnung berücksichtigt wurde. Tatsächlich stimmen die Dimerisierungskonstanten von Strukturanaloga, die die intramolekulare H-Brücke nicht bilden können, viel besser mit den entsprechenden nach Schneider vorausgesagten Werten überein.^[101]

In weiterführenden Arbeiten wurden zwei 2-Ureido-4(1*H*)-pyrimidone über einen *m*-Xylylen-Spacer kovalent verknüpft, was zu selbstkomplementären Molekülen führte, die über die Bildung von acht H-Brücken dimerisieren können.^[103] ¹H-NMR-spektroskopisch und röntgenkristallographisch wurden drei Isomere nachgewiesen (**12**₂–**14**₂; Schema 7). Die einzelnen Dimere in den Isomeren **12**₂ (C_{2h}) und **13**₂ (D_2) liegen beide in der 2-Ureido-4(1*H*)-pyrimidinon-Form vor und nehmen entweder eine *syn*- oder eine *anti*-Orientierung ein, weshalb **13**₂ chiral ist. Im Isomer **14**₂ (C_s) liegt eines der Dimere als Pyrimidin-4-ol-Tautomer vor. Die Umwandlung der Isomere **12**₂ und **13**₂ ineinander ist schnell ($k_{\text{ex}} = 1.25 \text{ s}^{-1}$) und verläuft über die Dissoziation eines einzelnen Dimers (d.h. über die Spaltung von vier H-Brücken). Beide Isomere wandeln sich langsam ($k_{\text{ex}} = 3.8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) in **14**₂ um, ein Prozess, der die Tautomerisierung eines einzelnen Dimers beinhaltet. Die sehr hohe Stabilität und die leichte Zugänglichkeit dieser dimeren Systeme machen sie zu idealen



Schema 6. Drei tautomere Formen von Meijers 6(1*H*)-Pyrimidinonen und die jeweiligen Dimerisierungsgleichgewichte.



Schema 7. Tautomerisierungs- und Dimerisierungsgleichgewichte für dimeren Duplexen, die auf dem 4(1*H*)-Pyrimidinon-H-Brückenmodul basieren.

Modulen für die nichtkovalente Synthese supramolekularer Polymere (siehe Abschnitt 6.4). de Mendoza und Mitarbeiter haben die Dimerisierung von Calix[4]arenen beschrieben, die mit zwei 2-Ureidopyrimidin-4(1*H*)-on-Einheiten funktionalisiert waren.^[104] Ähnlich wie für die Assoziate von Meijer, werden im ¹H-NMR-Spektrum die Signale verschiedener tautomerer Strukturen beobachtet. Der Komplex ist thermodynamisch ausgesprochen stabil, da die Dissoziation die simultante Spaltung von acht kooperativen H-Brücken erfordert. Aus diesem Grund beginnt die Dissoziation in DMSO/CHCl₃-Gemischen erst bei einem DMSO-Gehalt von über 50 %.

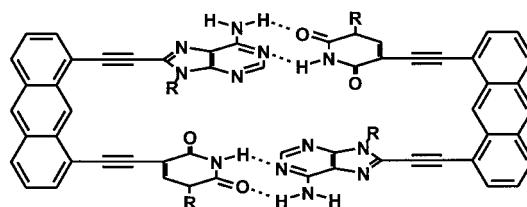
Ein strukturell verwandtes Modul mit einer AADD-H-Brückenanordnung wurde von Zimmerman und Mitarbeitern beschrieben.^[105] Auch in diesem Fall wurde die Analyse des Aggregationsprozesses durch das Vorliegen verschiedener tautomerer Formen erschwert. Zusätzlich tritt die Heterodimerisierung zweier strukturell komplementärer Tautomere auf. Die dimeren Aggregate sind in CHCl₃ äußerst stabil. Nur ein Mindestwert von 10⁷ M⁻¹ konnte für die Dimerisierungskonstante aus ¹H-NMR-Messungen abgeschätzt werden. Davis et al. entwarfen ein kompaktes Modul (AADDA-DDAA), das auf der Quadratsäureamideinheit basiert.^[106] Das erste heteromere Dimer mit vier H-Brücken (DAAD·ADDA) wurde von Lüning beschrieben.^[107] Die Stabilitätskonstante von 2000 M⁻¹ in CHCl₃ stimmt völlig mit dem nach Schneiders Regel erwarteten Wert überein. Es muss jedoch erwähnt werden, dass die Dimerisierungskonstante auf 16 M⁻¹ schrumpfte, wenn sperrige Substituenten eingeführt wurden.

Vor kurzem beschrieben Zimmerman et al. ein Erkennungsmotiv (DDAADD·AADDAA), das sechs H-Brücken umfasst.^[108] Beide Monomere liegen als intramolekular H-verbrückte Konformere vor, die sich in Lösung gegenseitig unter Bildung eines robusten Heterodimers mit einer Assoziationskonstanten von etwa 5 × 10⁵ M⁻¹ auffalten.

2.4. Von der Natur inspirierte Motive

Die Natur bietet uns drei Sätze H-verbrückter Dimere, die von komplementären Nucleobasen gebildet werden, und zwar die Basenpaare Adenin·Thymin (A·T), Adenin·Uracil

(A·U) und Guanin·Cytosin (G·C). Die spezifischen Wechselwirkungen in diesen Basenpaaren werden gewöhnlich als vom Watson-Crick-Typ bezeichnet und spielen eine Schlüsselrolle in der Speicherung und Decodierung genetischer Informationen. In einem alternativen Modus können H-Brücken an der Hoogsteen-Kante gebildet werden. Wie zu erwarten war, wurden thermodynamische Stabilitäten und andere Bindungsmerkmale dieser natürlich vorkommenden Dimere ausgiebig untersucht.^[109–111] Andere Gruppen studierten synthetische Nucleotidbasen-Analoga mit anderen H-Brückennmustern, wie das 6-Aminopyrazin-2-on-Ringsystem^[112, 113] oder Übergangsmetallkomplexe synthetischer oder natürlicher Basen.^[114, 115] Diese Verbindungen fanden Interesse vor allem als potentielle Medikamente, die DNA-Mismatch-Basenpaarungen induzieren können. Die relativ niedrigen Bindungskonstanten einzelner Nucleotidbasenpaare mindern ihre Attraktivität als Plattformen für die nichtkovalente Synthese. Unter Anwendung der gleichen Strategie, die für synthetische Motive genutzt wurde, entwickelten Sessler und Mitarbeiter eine Reihe künstlicher Dinucleotidmodule mit dem Ziel der Einführung von Sequenzspezifität in den Aggregationsprozess.^[116] ¹H-NMR-Titrationen mit DMSO ergaben, dass die Homodimere des selbstkomplementären A·U-Dinucleotids **15**, in welchem die Nucleobasen A und U über den sehr starren 1,8-Diethinylanthracen-Spacer verbunden sind (Schema 8), deutlich stabiler als die monomeren



15

Schema 8. Sesslers künstlicher Dinucleotidkomplex **15**.

Basenpaare sind, während die Verwendung flexibler Spacer die Dimerstabilität kaum verbessert.^[117, 118] Des Weiteren wurde festgestellt, dass sperrige Schutzgruppen zu einer erheblichen sterischen Hinderung in den Dimeren führen, die aufgrund dessen wesentlich weniger stabil sind. Die gleiche Gruppe beschrieb auch ein strukturell sehr ähnliches Nucleotid, das auf chemisch modifizierten Guanineinheiten basiert, die sich über Bildung von acht H-Brücken selbstorganisieren.^[119] Das entsprechende Homodimer ist in reinem DMSO stabil, während das unmodifizierte G·C-Dimer, das nur vier H-Brücken bildet, in DMSO/CHCl₃ (3/7) vollständig dissoziiert vorliegt. Diese Resultate unterstreichen einmal mehr die Bedeutung struktureller Starrheit und positiver Kooperativität für die thermodynamische Stabilität nichtkovaler Aggregate.

Zurzeit gibt es ein wachsendes Interesse an der Anwendung von DNA als Baustein in der nichtkovalenen Synthese, wofür die Arbeiten von Seeman und Mitarbeitern die Grundlagen schufen.^[120, 121] Der entscheidende Vorteil der Verwendung von DNA besteht in der Möglichkeit, intermolekulare Wechselwirkungen mittels der „Sticky-end“-Technik (sticky

ends = kohäsive DNA-Enden) zu spezifizieren. Kurze DNA-Abschnitte aus nur zwei oder drei Windungen können als starre Bausteine betrachtet werden – ein Merkmal, das für die Bildung definierter Aggregate entscheidend ist. Andere attraktive Eigenschaften der DNA-Selbstorganisation sind die einfach zu automatisierende Synthese, die leichte Modifizierung mit funktionellen Gruppen und die milden Bedingungen, unter denen die Selbstorganisation stattfindet. Seeman und Mitarbeiter synthetisierten geometrisch komplexe Strukturen, einschließlich eines Würfels^[122] und eines abgestumpften Oktaeders,^[123] die vollständig aus Polynukleotiden aufgebaut sind. Andere Gruppen haben einen ähnlichen Ansatz benutzt, verwenden DNA aber nur dazu, die Komponenten zu verbinden, und setzen als Verzweigungspunkte synthetische Moleküle ein.^[124] So beschrieben von Kiedrowski et al. ein DNA-Analogon von Acetylen, ein Dimer, das von drei doppelsträngigen DNA-Linkern zusammengehalten wird.^[125]

2.5. Ionenpaarverstärkte Motive

H-verbrückte Motive, in denen die Einzelkomponenten gegensätzliche Ladungen tragen, sind gewöhnlich stabiler als Aggregate aus neutralen Komponenten. Besonders die Komplexierung von Guanidinium-Kationen mit einer Vielzahl verschiedener Anionen wie Carboxylaten,^[126–129] Sulfonaten,^[130] Phosphaten^[131, 132] und Nitraten^[133] ist ausführlich untersucht worden. Solche Komplexe können Assoziationskonstanten von bis zu 10^6 M^{-1} in polaren Lösungsmitteln wie DMSO aufweisen. Für 2-(Guanidiniocarbonyl)-1*H*-pyrrolcarboxylat-Komplexe in H₂O/DMSO (4/6) wurde ein K_{ass} -Wert von 10^3 M^{-1} angegeben.^[134] Diese Komplexe sind aufgrund zusätzlicher H-Brücken stabiler als Komplexe mit dem Guanidinium-Kation. Anstelle von Guanidinium-Ionen werden auch 3-Acylaminopyridinium-Ionen benutzt, um fest H-verbrückte Komplexe mit Carboxylaten zu bilden.^[135] Imidazoline,^[136] Tetrahydropyrimidine^[137] und Amidine^[138, 139] bilden mit Carbonsäuren aufgrund eines Protonentransfers sehr stabile Komplexe. Die Gruppe von Lippert beschrieb die Dimerisierung des zwitterionischen 7,9-Dimethylguanins, das bei physiologischem pH-Wert ($\text{p}K_a = 7.19$) als 1:1-Mischung seiner neutralen und kationischen Form vorliegt. Die H-Brückenanordnungen beider Formen sind komplementär, was zur Bildung eines monokationischen Homodimers führt.^[140] Ein kationischer AAA · DDD-Komplex mit einer durch Fluoreszenzmessungen bestimmten K_{ass} -Wert von $> 5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ wurde von Anslys et al. beschrieben.^[141] Schließlich untersuchten Schneider und Mitarbeiter eine große Vielzahl von 1:1-Komplexen aus tetrasubstituierten Porphyrinen (mit Pyridinium-, Anilinium- und Benzoateinheiten) und negativ oder positiv geladenen Liganden.^[142]

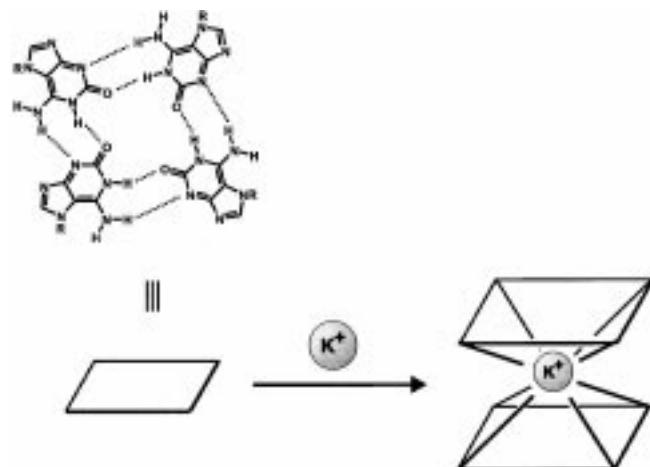
3. Selbstorganisation H-verbrückter Multimere

„The chemist finds illustration, inspiration, and stimulation in natural processes, as well as confidence and reassurance since they are proof that such highly complex systems can indeed be achieved on the basis of molecular components.“

Jean-Marie Lehn, 1995

3.1. Einleitung

Die Natur bietet viele Beispiele selbstorganisierter Nanostrukturen und ist somit eine reiche Quelle der Inspiration für das Design synthetischer Assoziate. Eines von diesen ist das Mehrkomponenten-Aggregat des tetrameren G₄-Motivs (G-Quartett) in DNA (Schema 9). Die Enden eukaryotischer



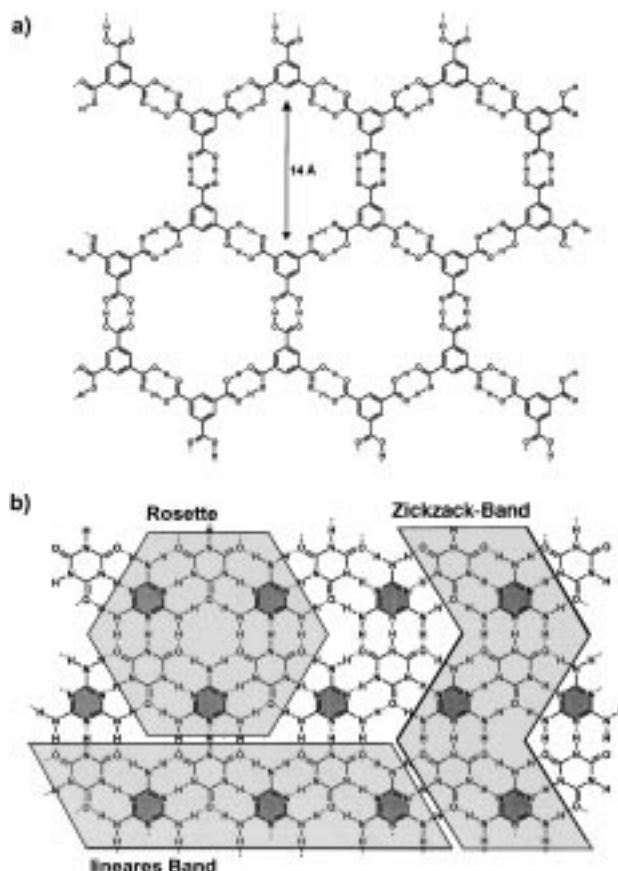
Schema 9. Metallkationen-induzierte Stapelung des G-Quartetts.

Chromosomen, die Telomere, sind aus einfachen Wiederholungssequenzen aufgebaut, in denen der 5'-3'-DNA-Strang Abschnitte aus vier Guaninresten enthält, die mit kurzen Abschnitten A/T-reicher Sequenzen alternieren. Dieser Strang ist erweitert und weist einen 3'-Überhang auf, der zusätzliche Guaninsequenzen enthält. Es wurde gezeigt, dass die Tetramerisierung der Guaninsequenzen und die anschließende Stapelung der Tetramere für die Dimerisierung von Telomer-DNA verantwortlich sind.^[143]

Wie Guanin werden sich auch synthetische Moleküle nur dann zu wohldefinierten Strukturmotiven organisieren, wenn ihnen die passende Information und Geometrie für die Bildung von H-Brücken eingeschrieben ist. Am häufigsten werden derivatisierte (hetero)aromatische Moleküle als Module verwendet, da ihre flache Form und ihre Starrheit die Bildung von zweidimensionalen Aggregaten gewährleisten, die leichter zu handhaben sind als dreidimensionale Strukturen. Die starre Geometrie aromatischer Sechsringe bewirkt, dass der Winkel zwischen zwei H-Brückefunktionalitäten entweder auf 60° oder auf 120° festgelegt ist, was vorzugsweise zu trimeren oder hexameren Aggregaten führt. Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über eine Reihe von H-verbrückten Mehrkomponenten-Aggregaten, die im Hinblick auf ihre Verwendung in der nichtkovalenten Synthese ausführlich untersucht worden sind.

3.2. Trimesinsäure- und Isophthalsäure-Aggregate

Benzol-1,3,5-tricarbonsäure (Trimesinsäure) kristallisiert in einem zweidimensionalen Gitter, in dem sechs Trimesinsäureeinheiten ein cyclisches Hexamer mit einem inneren Hohlraum von 14 Å Durchmesser bilden (Schema 10a).^[144] Rönt-



Schema 10. Kristallgitter von Trimesinsäure (a) sowie von Isocyanursäure und Melamin (b).

genographischen Untersuchungen zufolge werden Kanäle, durch die Gastmoleküle diffundieren könnten, auch in Gegenwart solcher Gastmoleküle wie *n*-Tetradecan oder Isooctan nicht gebildet.^[145] Zimmerman et al. zeigten, dass die dritte Carbonsäureeinheit eine ungewöhnliche Mehrzentren-H-Brücke eingehet, was die Fernordnung im Kristall stört. Die Kristallisation von Isophthalsäure(Benzol-1,3-dicarbonsäure)-Derivaten, die über einen starren Linker kovalent verknüpft sind, führt hingegen zur Bildung zeolithartiger Kanäle in den Kristallen.^[146–148] Im Unterschied zur Trimesinsäure kristallisiert Isophthalsäure in unendlichen Ketten.^[149] Die Präferenz für die Kettenstruktur ist sehr wahrscheinlich auf subtile Packungs Kräfte im Kristall zurückzuführen, da 5-Decylisophthalsäure selektiv als cyclisches Hexamer kristallisiert.^[150] Eine weitere Erhöhung der Alkylkettenlänge führt aufgrund des günstigen Ineinandergreifens der Alkylketten wieder zur Bildung unendlicher Ketten.^[151, 152]

Die Aggregationsform von Isophthalsäure in Lösung hat wenig Aufmerksamkeit erregt. Obgleich Dampfdruck-Osmometrie(VPO)- und ¹H-NMR-Experimenten zufolge oberhalb einer Konzentration von 15 nm in Toluol Mehrkomponenten-Aggregate entstehen,^[150, 152] sind quantitative Daten für das einzelne Hexamer nie beschrieben worden. Eine dendritische Struktur, die durch Selbstorganisation von cyclischen Isophthalsäure-Hexameren gebildet wurde, wird in Abschnitt 6 besprochen.

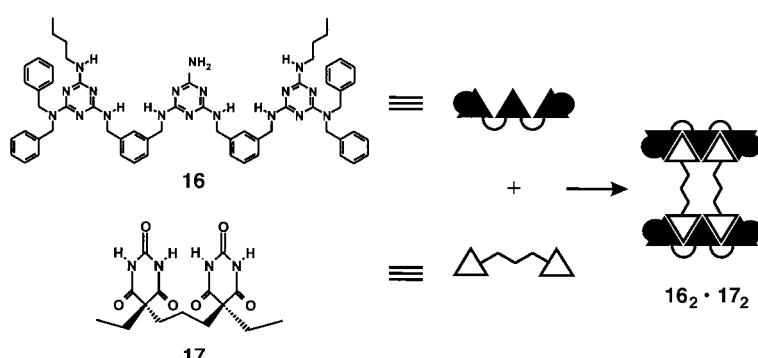
3.3. Isocyanursäure · Melamin-Aggregate

3.3.1. Isocyanursäure · Melamin(CA · M)-Gitter

Cyanursäure kann in zwei tautomeren Formen vorliegen, von denen diejenige, bei der sich alle Protonen an den Stickstoffatomen befinden, und die als Isocyanursäure (CA) bezeichnet wird, die thermodynamisch bevorzugte ist.^[153] Die drei orthogonalen ADA-H-Brücken-Anordnungen der Isocyanursäure sind komplementär zu den drei DAD-Anordnungen von Melamin (M). Beide Verbindungen sind starr, und von der Festkörperstruktur des 1:1-Komplexes aus CA und M wurde darum angenommen, dass es sich bei ihr um ein unendliches zweidimensionales Gitter alternierender CA- und M-Moleküle handelt, die über ein ausgedehntes H-Brückennetz verbunden sind (Schema 10b). Erst 1999 wurde diese Voraussage röntgenkristallographisch bestätigt.^[154]

Ähnlich wie im Gitter der Trimesinsäure (Abschnitt 3.2) können im CA · M-Gitter drei Untermotive unterschieden werden: die unendlichen linearen und die Zickzack-Bänder sowie ein endliches Rosettenmotiv (Schema 10b). Die Gruppen von Whitesides und von Lehn zeigten, dass die Blockierung einer der H-Brücken-Anordnungen sowohl der Cyanursäure- als auch der Melaminkomponente eines der isolierten Untermotive ergibt.^[155–157] Detaillierte kristallographische Studien an einer Reihe von 1:1-Komplexen aus Melamin^[156] oder 2,4,6-Triaminopyrimidin-Derivaten^[155] und Cyanursäure- oder Barbitursäure-Derivaten ergaben, dass kleinste strukturelle Veränderungen in der Melamin- oder der Barbituratkomponente die Stabilität der linearen und der Zickzack-Bänder stark und in unvorhersehbbarer Weise beeinflussen.^[158] Timmerman et al. beschrieben die erste Synthese wohldefinierter bandartiger Strukturen, die in Lösung stabil sind.^[159] Durch die selektive Selbstorganisation des linearen Trimelamins **16** und des Bis(barbitursäure)-Derivats **17** entsteht über die kooperative Bildung von 24 H-Brücken das [2 × 2]-Gitter **16**₂ · **17**₂ (Schema 11). Der modulare Ansatz, der hier angewendet wurde, kann im Prinzip auf viel größere Gitter erweitert werden und bietet einen Zugang zu wohldefinierten oligomeren bandartigen Strukturen in Lösung.

Die Übertragung des stark sauren Cyanurat-NH-Protons zum relativ basischen Pyrimidin-Stickstoffatom wurde von Mascal et al. in Pyrimidin-Cyanurat-Mischkristallen beobachtet.^[160, 161] Folglich sollten die Bänderstrukturen, die aus alternierenden ADA · DAD- und AAA · DDD-Anordnungen



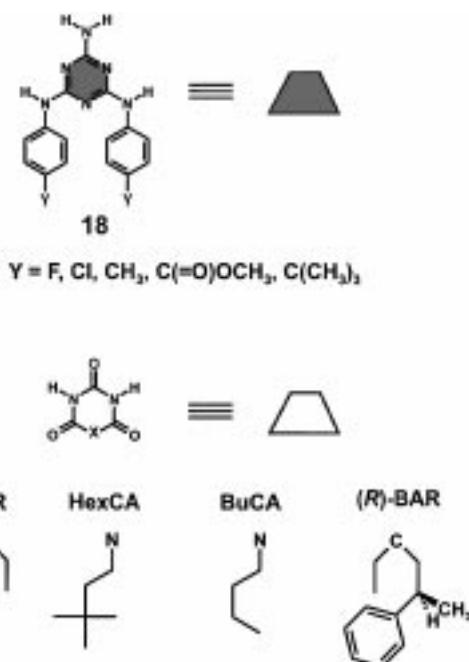
Schema 11. Selbstorganisation von **16** und **17** zur bandartigen Struktur **16**₂ · **17**₂.

bestehen, entsprechend Jorgensens Modell der sekundären Wechselwirkungen eine erhöhte Stabilität aufweisen (siehe Abschnitt 2.2).

3.3.2. Das Rosettenmotiv

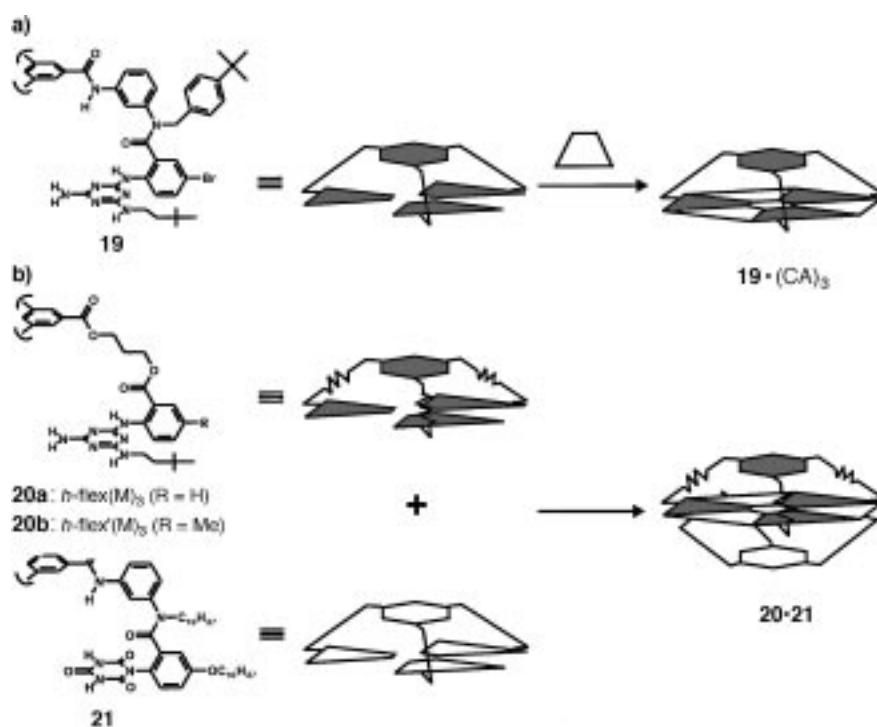
Für die nichtkovalente Synthese von Nanostrukturen in Lösung sind die bandartigen Strukturen aufgrund ihrer undefinierten Form und Größe und ihrer begrenzten Löslichkeit weniger nützlich. Das Rosettenmotiv hingegen weist diese Nachteile nicht auf und ist daher auch ausführlich untersucht worden. Whitesides und Mitarbeiter entwickelten zwei Strategien, um die selektive Bildung von Rosetten-Assoziaten zu begünstigen: die periphere Hinderung (peripheral crowding) und die kovalente Präorganisation. Das Konzept der peripheren Hinderung kann am besten illustriert werden, indem man die Kristallstrukturen für eine Reihe von 1:1-Komplexen von *N,N*-Bis(*p*-X-phenyl)melamin **18** und 5,5-Diethylbarbitursäure (BAR) vergleicht (Schema 12).^[162, 163] Für Melamine mit kleinen Substituenten X, wie F, Cl oder CH₃, werden bevorzugt lineare Bänder gebildet. Eine Vergrößerung des Substituenten X (z.B. C(=O)OCH₃) begünstigt die selektive Bildung von Zickzack-Bändern, was vor allem ein Resultat der Vermeidung ungünstiger sterischer Wechselwirkungen zwischen X-Substituenten an benachbarten Melamineinheiten im entsprechenden linearen Band ist. Bei einer weiteren Vergrößerung von X, z.B. wenn X eine C(CH₃)₃-Gruppe ist, entsteht dann ausschließlich die Rosettenstruktur, in der alle abstoßenden sterischen Wechselwirkungen im Vergleich zu den entsprechenden bandartigen Strukturen minimiert sind.

Die kovalente Präorganisation der Melamin- und der Cyanurateinheiten bietet eine alternative Möglichkeit, die Bildung von Rosetten zu begünstigen. Darüber hinaus weist das resultierende Aggregat infolge der geringeren Zahl von Einzelkomponenten (statt sechs nur vier oder gar zwei) eine höhere thermodynamische Stabilität und folglich einen höheren *I*_{Tm}-Wert auf (siehe Abschnitt 3.3.4).^[164] Das erste Beispiel beinhaltete die Selbstorganisation des Trimelamins hub(M)₃ **19**, in dem drei Melamineinheiten über halbstarre Späicher (Speichen) auf einer *C*₃-symmetrischen zentralen Nabe (hub) präorganisiert sind, mit drei separaten Cyanurat- oder Barbituratmolekülen (Schema 13 a).^[157, 165] Ein ausreichender Grad an Starrheit in den Speichen ist essentiell, Analoga ohne eine der Phenyleneinheiten wiesen eine viel geringere thermodynamische Stabilität auf (z.B. **20**). Außerdem wurde für Systeme, die in den Speichen keine starren Elemente wie die Phenyl- oder Amideinheit enthalten, keine Komplexbildung beobachtet. ¹H-NMR-Konkurrenzexperimente bestätigten die erhöhte thermodynamische Stabilität der präorganisierten Rosette **19**·(CA)₃. Dieses Aggregat entsteht quantitativ bei Zugabe von **19** zu einer Lösung des aus sechs Komponenten bestehenden Einzelro-



Schema 12. Die Melamine **18**, die von Whitesides et al. benutzt wurden, um den Einfluss peripherer Hinderung zu studieren, und die Molekülstruktur häufig verwandelter Barbiturate und Cyanurate.

setten-Aggregates **18**₃·(CA)₃. Eine weitere Verringerung der Zahl der Komponenten stabilisiert das Aggregat erwartungsgemäß noch stärker, z.B. wenn die drei Cyanurateinheiten ähnlich wie die drei Melamineinheiten kovalent präorganisiert sind.^[166] Das 1:1-Zweikomponentenaggregat aus *h*-flex(M)₃ **20** und hub(CA)₃ **21** (Schema 13 b) gehört zu den thermodynamisch stabilsten Assoziaten und weist auch eine sehr hohe kinetische Stabilität auf (siehe Abschnitt 3.3.6).



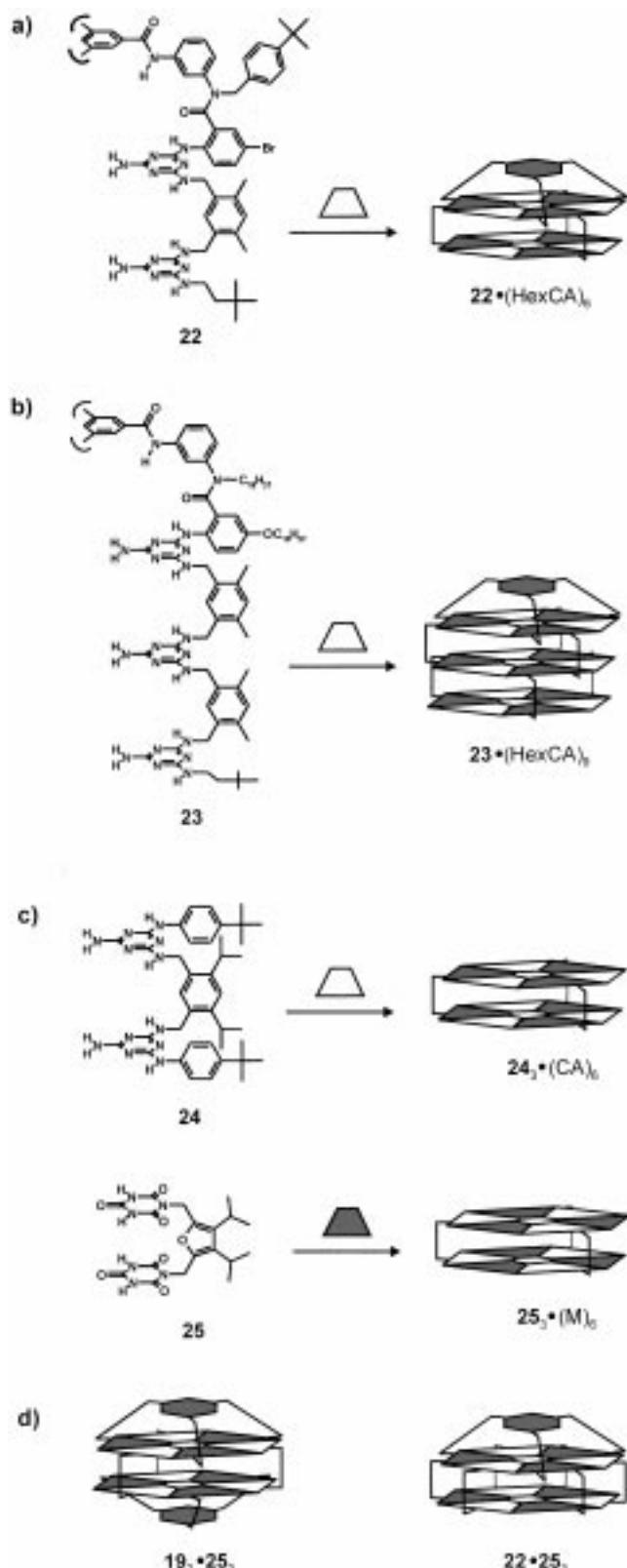
Schema 13. Selbstorganisation zu **19**·(CA)₃ (a) und **20**·**21** (b).

3.3.3. Selbstorganisation dynamischer Nanostrukturen

Nachdem sie eine allgemeine Methode für die ausschließliche Bildung des Rosettenuntermotivs entwickelt hatten, gingen Whitesides et al. dazu über, dieses Motiv als Modul für die Konstruktion größerer Assoziate, nach Möglichkeit mit inneren Hohlräumen, zu nutzen.^[167] Die Aggregation von Oligomelamin-Derivaten, wie hub(MM)₃ **22**, die über eine modulare Erweiterung von hub(M₃) **19** mit drei zusätzlichen Melamineinheiten erhalten wurden (Schema 14a),^[168] und sechs Äquivalenten Neohexyl-CA (HexCA) führt zur quantitativen Bildung des Siebenkomponenten-Aggregats **22**·(HexCA)₆, das durch insgesamt 36 H-Brücken zusammengehalten wird. Der Aggregationsprozess weist eine positive Kooperativität auf, was darin deutlich wird, dass keine teilweise gebildeten Aggregate, sondern nur völlig intakte Aggregate **22**·(HexCA)₆ und freies **22** beobachtet werden, wenn weniger als sechs Äquivalente Neohexyl-CA angeboten werden. Auf ähnliche Weise kann das Zehnkomponenten-Aggregat **23**·(HexCA)₉, das drei parallele Rosettenschichten enthält, aus hub(MM)₃ **23** und neun Molekülen *neo*-HexylCA zusammengestzt werden (Schema 14b). Für Mehrkomponenten-Aggregate wie **23**·(HexCA)₉, benötigt der Aggregationsprozess zum Erreichen des thermodynamischen Gleichgewichts bei Raumtemperatur 48 Stunden.^[169]

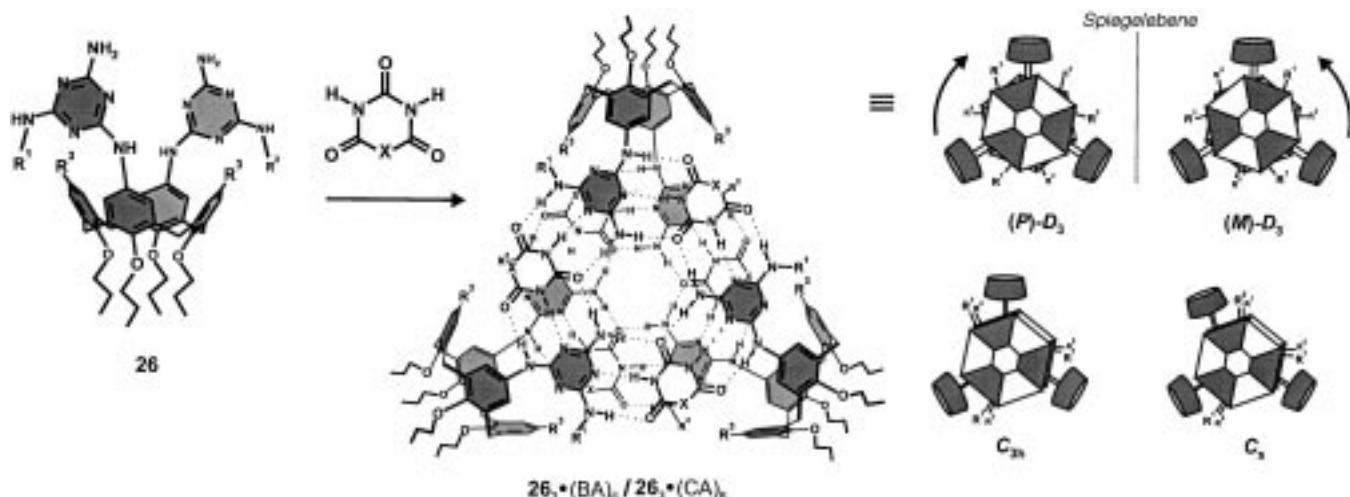
Ein anderer Zugang zu nichtkovalenten Assoziaten mit erhöhter Stabilität besteht in der seitlichen Verknüpfung zweier Rosettenschichten.^[170] Die Melamin- und Cyanurat-einheiten von *m*-Xylylen- und Furan-Linkern sind ausreichend präorganisiert, dabei aber noch flexibel genug, um sich an lokale Störungen anpassen zu können. Die Aggregation von bis(M)₂ **24** oder bis(CA)₂ **25** mit zwei Äquivalenten einer Monomelamin- oder -cyanurateinheit liefert die Doppelrosetten-Assoziate **24**₃·(CA)₆ bzw. **25**₃·(CA)₆, die eine höhere thermodynamische Stabilität aufweisen als die Einzelrosetten (Schema 14c; siehe Abschnitt 3.3.4). Diese Stabilität hängt jedoch in kritischer Weise von der peripheren Hinderung in den Linkern und Substituenten ab. Durch Kombinationen dieser beiden Ansätze wurden die beiden stabilsten Aggregate der Rosettenfamilie erhalten: das Fünfkomponenten-Aggregat **19**₂·**25**₃ und das Vierkomponenten-Aggregat **22**·**25**₃ (Schema 14d).^[168, 171]

Reinhoudt und Mitarbeiter zeigten, dass Calix[4]arene als exzellente Linker für Doppelrosetten-Assoziate dienen können.^[172] Für Calix[4]arene, die an der oberen Kante in zwei einander gegenüberliegenden Positionen mit zwei Melamin-fragmenten substituiert sind, wurde mit einer großen Zahl verschiedener Barbiturate und Cyanurate die Bildung der thermodynamisch stabilen Doppelrosetten **26**₃·(BA)₆ und **26**₃·(CA)₆ festgestellt (Schema 15).^[173, 174] Die Konformation des Calixarengerüstes spielt hierbei eine bedeutende Rolle. Calix[4]arene, die entweder in der abgestumpften Kegelkonformation oder der 1,3-*alternate*-Konformation fixiert sind, präorganisieren die Melamineinheiten auf perfekte Weise in der bevorzugten planaren Orientierung und bilden folglich stabile Assoziate, während Assoziate, die auf dem flexiblen Tetramethoxycalix[4]aren-Gerüst basieren, viel weniger stabil sind.^[175] Darüber hinaus gewährleistet das Calixarenmodul eine ausreichende sterische Sperrigkeit, um die Bildung von

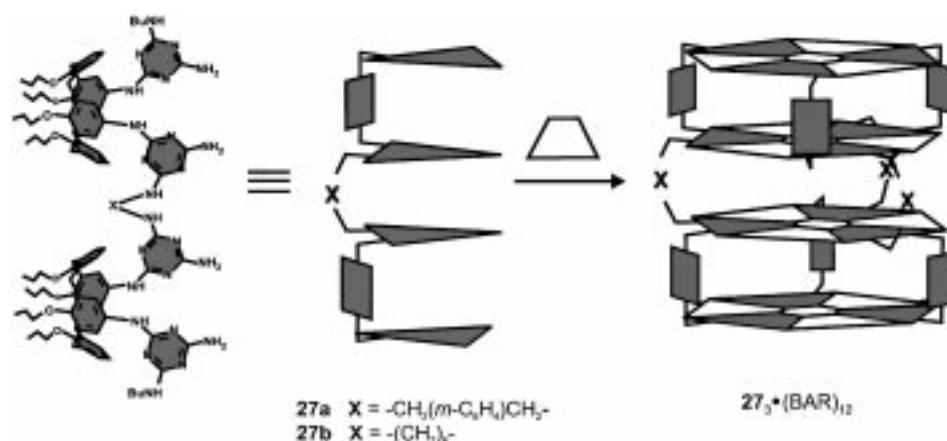


Schema 14. Selbstorganisation zu **22**·(HexCA)₆ (a), **23**·(HexCA)₉ (b), **24**₃·(CA)₆ und **25**₃·(M)₆ (c) sowie **19**₂·**25**₃ und **22**·**25**₃ (d).

bandartigen Strukturen auszuschließen, und ermöglicht somit die Einführung einer Vielzahl nichtsperriger funktioneller Gruppen. Von Reinhoudt und Mitarbeitern wurde die quantitative Bildung der 15-Komponenten-Tetraprosetten-As-



Schema 15. Selbstorganisation von Calix[4]aren-Doppelrosetten und die möglichen Konformere. **26a:** $R^1=R^2=(CH_2)_3CH_3$, $R^3=H$; **26b:** $R^1=R^2=(CH_2)_3CH_3$, $R^3=NO_2$; **26c:** $R^1=R^2=(R)-CH(C_6H_5)CH_3$, $R^3=H$; **26d:** $R^1=(R)-CH(C_6H_5)CH_3$, $R^2=(S)-CH(C_6H_5)CH_3$, $R^3=H$; **26e:** $R^1=R^2=(CH_2)_6CH=CH_2$, $R^3=H$.



Schema 16. Selbstorganisation von Calix[4]aren-Tetralarosetten.

soziate **27a**₃ · (BAR)₁₂ und **27b**₃ · (BAR)₁₂ beschrieben, die aus vier parallelen Rosettenschichten bestehen, welche durch insgesamt 72 H-Brücken zusammengehalten werden (Schema 16).^[176] Die Tetramelaminkomponenten **27a** und **27b** bestehen aus zwei Calix[4]arendimelamineinheiten, die entweder über einen starren *m*-Xylylen-Spacer (**27a**) oder einen flexiblen Hexyl-Spacer (**27b**) verbunden sind.

3.3.4. Thermodynamische Stabilität

Die große Zahl verfügbarer strukturell verwandter Rosetten-Assoziate, die sich hauptsächlich in der Zahl der H-Brücken und der Zahl der beteiligten Bausteine unterscheiden, eröffnete eine einzigartige Möglichkeit, ihre thermodynamische Stabilität systematisch zu untersuchen.^[164] Die thermodynamische Stabilität spiegelt die Differenz der freien Energien ΔG des Aggregats und der freien Komponenten wider. Der Enthalpieterm ΔH wird im Wesentlichen durch die H-Brücken-Bildungsenthalpie bestimmt und ist der Zahl N_{HB} der H-Brücken proportional: $\Delta H = c_1 N_{HB}$. Der Entropieterm ΔS wird durch Veränderungen der Translations-, Rotations- und Konformationsentropie bestimmt, die zusam-

men proportional zu $N - 1$ sind, wobei N die Zahl der beteiligten Bausteine ist.^[177] Der Entropieterm wird darum als $\Delta S = c_2(N - 1)$ formuliert. Aus dieser quantitativen Analyse folgt $\Delta G = c_1 N_{HB} - c_2(N - 1)T$. Auf der Grundlage dieser Gleichung wurde der Schmelzpunktindex $I_{Tm} = N_{HB}/(N - 1)$ definiert, bei dem es sich um einen Parameter handelt, der die Stabilität eines bestimmten H-verbrückten Aggregats qualitativ voraussagt. Durch ¹H-NMR-Titrationsexperimente mit polaren Lösungsmitteln wie DMSO oder Methanol wurde die Stabilität in Lösung bestimmt.^[164] Der χ -Wert, d. h. der Anteil polaren Lösungsmittels am Lösungsmittelgemisch, bei dem nur 50% des Aggregats in der Lösung vorliegen, wurde als allgemeiner Indikator für die thermodynamische Stabilität eines Aggregats definiert. Ein Vergleich der berechneten (I_{Tm}) und experimentell bestimmten Stabilitäten (χ_{DMSO}) führt den Vorhersagewert dieses relativ einfachen Parameters deutlich vor Augen. Im Prinzip ist eine thermodynamische Abschätzung wie diese nicht auf H-verbrückte Rosetten-Assoziate beschränkt, sondern sollte ebensogut auf andere nichtkovalente Aggregate anwendbar sein. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass der Vergleich von I_{Tm} -Werten für eine Reihe von Aggregaten nur dann sinnvoll ist, wenn diese strukturell ähnlich starr sind. **19** · (CA)₃ und **20** · (CA)₃ haben z. B. identische I_{Tm} -Werte, aber diese Werte reflektieren nicht die (aufgrund höherer entropischer Kosten) viel geringere thermodynamische Stabilität von **20** · (CA)₃. Auch beeinflusst der Austausch einer Barbiturat- gegen eine Cyanurateinheit in einem Aggregat nicht den I_{Tm} -Wert, erhöht aber bekanntermaßen aufgrund der stärkeren H-Brücken der Cyanurate wesentlich die thermodynamische Stabilität.

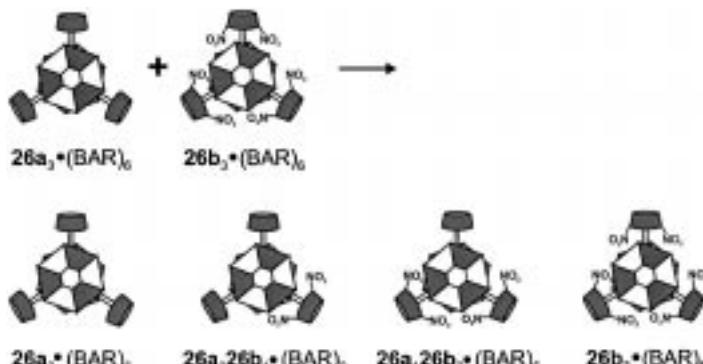
Angew. Chem. 2001, 113, 2446–2492

3.3.5. Kinetische Stabilität

Einer der Hauptunterschiede zwischen kovalenter und nichtkovalenter Synthese besteht in der Tatsache, dass thermodynamisch stabile nichtkovalente Assoziate kinetisch nicht inert sind. Dies ist einer der faszinierendsten Aspekte nichtkovalerter Assoziate und eröffnet einzigartige Möglichkeiten, den Mechanismus der Aggregatbildung zu studieren (siehe Abschnitt 3.3.8). Messungen der kinetischen Stabilität werden jedoch oftmals dadurch erschwert, dass der Austausch zu schnell erfolgt, um NMR-spektroskopisch gut verfolgt werden zu können.

Die Dissoziationsgeschwindigkeiten H-verbrückter Assoziate nehmen mit der Zahl der H-Brücken, die bei der Dissoziation einer bestimmten Komponente gebrochen werden, schnell ab. So liegt die Geschwindigkeitskonstante der Dissoziation des 1-Cyclohexyluracildimers (Spaltung zweier H-Brücken) bei $10^8\text{--}10^9\text{ s}^{-1}$ in CHCl_3 bei 20°C ,^[39] während für die Dissoziation der BAR-Einheiten aus dem Aggregat $26\mathbf{b}_3\cdot(\text{BAR})_6$ (Spaltung von sechs H-Brücken) eine Geschwindigkeitskonstante von 21 s^{-1} in CDCl_3 bei 20°C bestimmt wurde.^[178] Weiterhin wurde festgestellt, dass die Austauschgeschwindigkeiten besonders empfindlich von der Polarität und den H-Brücken-Eigenschaften des Lösungsmittels abhängen. So findet der Austausch der Dimelamin-einheiten **26a** und **26b** (Spaltung von zwölf H-Brücken) in einer Mischung der Assoziate $26\mathbf{a}_3\cdot(\text{BAR})_6$ und $26\mathbf{b}_3\cdot(\text{BAR})_6$, unter Bildung der heteromeren Assoziate $26\mathbf{a}_2\cdot26\mathbf{b}_1\cdot(\text{BAR})_6$ bzw. $26\mathbf{a}_1\cdot26\mathbf{b}_2\cdot(\text{BAR})_6$ in CDCl_3 selbst bei -50°C innerhalb von Sekunden statt, während das thermodynamische Gleichgewicht in Toluol bei 25°C erst nach 2.5 Stunden erreicht wird (Schema 17).^[179] $^1\text{H-NMR}$ -Messungen für die verwandten Assoziate $26\mathbf{a}_3\cdot(\text{BuCA})_6$ und $26\mathbf{b}_3\cdot(\text{BuCA})_6$ ergaben Geschwindigkeitskonstanten von $7.0\times10^{-5}\text{ s}^{-1}$ für die Dissoziation des Dimelaminfragments bei 70°C in $[\text{D}_6]\text{Benzol}$, was die sehr hohe kinetische Stabilität dieser dynamischen Strukturen widerspiegelt.^[180]

Whitesides und Mitarbeiter haben den Austauschmechanismus von Assoziaten mit sehr hohen Stabilitäten, wie **20**·**21** (siehe Schema 13), durch kinetische Messungen ausgiebig untersucht.^[166] Die Analyse der kinetischen Daten für den Austausch von **20a** gegen **20b**, einem strukturell eng verwandten Analogon, im Aggregat **20a**·**21**, ergab eine Geschwindigkeitskonstante von $5.0\times10^{-7}\text{ s}^{-1}$ für den Austausch.



Schema 17. Der Austausch der Calix[4]jaren-Dimelamine **26a** und **26b** führt zur Bildung der heteromeren Assoziate $26\mathbf{a}_2\cdot26\mathbf{b}_1\cdot(\text{BAR})_6$ und $26\mathbf{a}_1\cdot26\mathbf{b}_2\cdot(\text{BAR})_6$.

Ausgehend von diesen Daten wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, nach welchem **20a**·**21** unter Brechung von 18 H-Brücken völlig in die freien Komponenten **20a** und **21** dissoziiert, ehe sich **21** und **20b** zum neuen Aggregat **20b**·**21** reorganisieren.

Im Lichte der hier vorgestellten Daten, denen zufolge die Geschwindigkeit des Austausches der Komponenten eines Assoziats mit der Zahl der gebrochenen H-Brücken drastisch abnimmt (10^8 s^{-1} bei Spaltung von zwei H-Brücken gegenüber $5.0\times10^{-7}\text{ s}^{-1}$ bei Spaltung von 18 H-Brücken), darf angenommen werden, dass durch H-Brückenbildung vermittelte Selbstorganisationsprozesse eher kinetisch als thermodynamisch kontrolliert sind, ein Phänomen, das von der Knüpfung kovalenter und koordinativer Bindungen her wohlbekannt ist.^[181] Unlängst fanden Reinhoudt et al. einen solchen Fall: die der Aggregation zu Doppelrosetten ähnelnde Selbstorganisation von drei Calix[4]jarentetramelamin- und zwölf CA-Einheiten zu einem 15-Komponenten-Aggregat. Es stellte sich jedoch heraus, dass das Aggregat selbst nach ausgiebigem Erhitzen über viele Stunden in Chloroform nicht gebildet wird, da vermutlich bereits zu Beginn kinetisch stabile Produkte gebildet werden, die sich nicht zur thermodynamisch stabileren Tetrarosette reorganisieren.

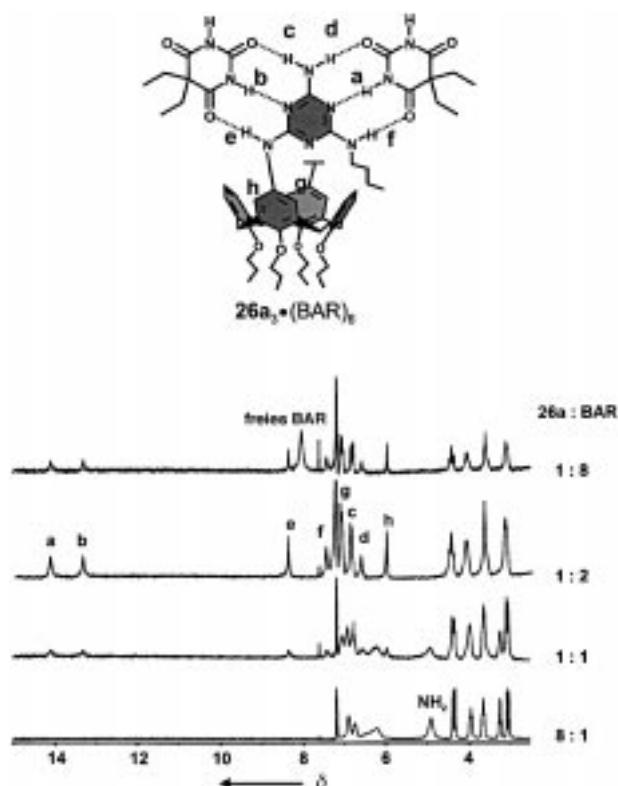
3.3.6. Charakterisierung von Rosetten-Assoziaten

Ein Löslichkeitstest liefert oftmals qualitative Information über den Aggregationsprozess. Im Allgemeinen sind die Einzelkomponenten aufgrund des Vorhandenseins der polaren H-Brücken-Funktionalitäten in apolaren Solventien wie Chloroform oder Toluol wenig löslich. Mit Bildung eines wohldefinierten Aggregats wie der Rosette nimmt die Löslichkeit in apolaren Lösungsmitteln drastisch zu, da alle polaren Funktionalitäten in starke H-Brücken-Wechselwirkungen eingebunden sind.^[171] Werden jedoch undefinierte, bandartige Assoziate gebildet, die polare Endgruppen aufweisen, ist die Löslichkeit oft zu gering und die Assoziate neigen dazu, aus der Lösung auszufallen.

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische strukturelle Identifizierung H-verbrückter Assoziate geringer kinetischer Stabilität ist schwierig, wenn freie Komponenten und Assoziate in bezuglich der NMR-Zeitskala schnellem Austausch vorliegen. In diesem Falle sind die Protonensignale Mittelwerte für alle Spezies in der Lösung, und es ist darum unmöglich, zu entscheiden, ob Rosetten- oder Band-Assoziate gebildet wurden.^[163] Im Falle eines langsamen Austauschs zwischen Aggregat und Komponenten liefern $^1\text{H-NMR}$ -Daten eine Fülle an Informationen über den Aggregationsprozess. Die Spektren wohldefinierter Assoziate zeigen gewöhnlich sehr scharfe Signale, während die Signale in den Spektren undefinierter oligomerer Assoziate oft stark verbreitert sind. Besonders die H-verbrückten NH-Protonen, die Signale zwischen $\delta=14$ und 16 geben, sind exzellente Sonden, um die Struktur sowie die thermodynamische und die kinetische Stabilität der Assoziate zu studieren. Die Zahl der NH-Protonensignale liefert darüber hinaus wichtige Informationen zur Symmetrie der Aggregatstruktur. So zeigt das Spektrum eines der Assoziate $19\cdot(\text{CA})_3$ acht Signale für die NH-Protonen der H-verbrückten Cyanurateinheiten – zwei

(sehr intensive) für das C_3 -symmetrische Isomer und sechs für das weniger symmetrische C_1 -Isomer (siehe Abschnitt 3.3.7).^[182] Ähnliche Abschätzungen wurden für größere Assoziate entwickelt, aber die große Zahl möglicher Isomere und damit die große Zahl der Signale machen die Analyse sehr schwierig.^[183] Das Auftreten zweier Signale für die Barbiturat-NH-Protonen im ^1H -NMR-Spektrum des Aggregats $\mathbf{26a}_3 \cdot (\text{BAR})_6$ deutet darauf hin, dass beide Protonen sich wegen der unsymmetrischen Substitution der Melamineinheiten in chemisch unterschiedlichen Umgebungen im Aggregat befinden und dass das Aggregat ausschließlich als das D_3 -Isomer vorliegt (siehe Abschnitt 3.3.7).^[173]

Im Falle eines langsamen Austausches werden ^1H -NMR-Titrationsexperimente auch dazu genutzt, Informationen über die Stöchiometrie und die Kooperativität des Aggregationsprozesses zu erhalten. So zeigt das Spektrum einer Mischung aus dem Calix[4]arendimelamin $\mathbf{26a}$ und BAR im Verhältnis 1:2 in CDCl_3 ausschließlich Signale für das Aggregat $\mathbf{26a}_3 \cdot (\text{BAR})_6$, während unterhalb oder oberhalb dieses Verhältnisses zusätzlich Signale für freies $\mathbf{26a}$ oder BAR auftreten (Schema 18).^[172] Signale für intermediär oder partiell gebildetes $\mathbf{26a}_3 \cdot (\text{BAR})_6$ werden zu keinem Punkt der Titration beobachtet, was auf die kooperative Bildung von $\mathbf{26a}_3 \cdot (\text{BAR})_6$ hinweist.



Schema 18. NMR-Titration des Calix[4]aren-Dimelamins $\mathbf{26a}$ mit BAR.

Eine Vielzahl verschiedener Techniken ist angewendet worden, um die Molekülmasse H-verbrückter Assoziate zu bestimmen. Untersuchungen von Whitesides et al. ergaben, dass für sehr stabile Assoziate die durch Dampfdruck-Osmometrie (VPO) bestimmten Molekülmassen allgemein sehr gut mit den berechneten übereinstimmen.^[171] Für Ag-

gregate mit geringer thermodynamischer Stabilität hängen die Resultate jedoch stark von der Konzentration des Aggregats ab,^[163] was den Einsatzbereich dieser Methode stark einschränkt. Auch die Ergebnisse gelpermeationschromatographischer (GPC-) Untersuchungen hängen stark von der Stabilität des Aggregats ab, da Assoziate mit geringer kinetischer Stabilität dazu neigen, als Folge einer (teilweisen) Zersetzung auf der Säule ein starkes Tailing zu zeigen.

Mehrere Gruppen haben versucht, H-verbrückte Aggregate massenspektrometrisch zu identifizieren. Diese Studien machten deutlich, dass gewöhnlich eine Markierung mit Ionen notwendig ist, um die Assoziate zu beobachten.^[184] Lehn et al. beschrieben Studien zur Ionenmarkierungs-Electrospray-Massenspektrometrie (ion-labeling electrospray mass spectrometry, IL-ESMS) an mit [18]Krone-6-Einheiten derivatisierten Einzelrosetten unter Verwendung von K^+ -Ionen.^[185] Diese Markierungsmethode ermöglicht die Identifizierung intakter Rosetten-Assoziate, aber erhebliche Mengen an Aggregatfragmenten werden ebenfalls beobachtet. Eine ganz ähnliche Methode wurde von Sessler et al. beschrieben, die zeigten, dass H-verbrückte Assoziate, die mit Ferrocengruppen derivatisiert sind, nach Oxidation an der Luft mittels ESMS (O-ESMS) detektiert werden können.^[186] Whitesides et al. nutzten einen pragmatischeren Ansatz, bei dem die Ionisierung der neutralen Assoziate über die Markierung mit Ph_4PCl erfolgt.^[187] Für mehrere Rosetten-Assoziate wurde festgestellt, dass sie starke Komplexe mit Chloridionen bilden, sehr wahrscheinlich über kooperative Bindung zu den drei Amid-NH-Gruppen des hub-Spacers. Jünger sind Berichte der Reinhoudt-Gruppe über eine Ag^+ -Markierungsmethode für die massenspektrometrische Identifizierung von Einzel-, Doppel- und Tetrarosetten.^[53, 188] Diese Studien verdeutlichen, dass Assoziate mit (aromatischen) π -Donor-, Cyan- oder Kronenetherfunktionalitäten starke Komplexe mit Ag^+ bilden, die mittels MALDI-TOF-MS (TOF = time-of-flight, Flugzeit) detektiert werden können. Das Fehlen von Signalen von Assoziatfragmenten belegt den beispiellos schonenden Charakter dieser Methode.

Einkristall-Röntgenbeugungsuntersuchungen sind nicht sehr oft zur strukturellen Charakterisierung von Rosetten-Assoziaten herangezogen worden, höchstwahrscheinlich wegen der Schwierigkeit, geeignete Kristalle zu erhalten. Bislang wurden nur zwei Kristallstrukturen einer isolierten Einzelrosette sowie diejenige einer auf Calix[4]aren basierenden Doppelrosette beschrieben.^[162, 173, 189]

Computersimulationen von Whitesides und Mitarbeitern ergaben, dass der DP-Parameter, d.h. die durchschnittliche Abweichung von der Planarität, gut mit den experimentell bestimmten relativen thermodynamischen Stabilitäten von auf der hub-Einheit basierenden Einzelrosetten-Assoziaten korreliert. Ein geringerer Präorganisationgrad in den Spacern führt zu einer stärkeren Abweichung von der Planarität.^[190, 191] Moleküldynamik(MD)-Simulationen in Chloroform-Lösungsmittel-Boxen ergaben, dass ein Molekül Chloroform das Aggregat stark stabilisiert, indem es den leeren Hohlraum zwischen dem hub-Spacer und dem Rosettenmotiv füllt. Dieses Ergebnis konnte experimentell nicht bestätigt werden, wahrscheinlich aufgrund eines schnellen Austausches mit dem umgebenden Lösungsmittel. Ähnliche Lösungsmittelleffekte

wurden auch von Reinhoudt und Mitarbeitern festgestellt, die das Phänomen der Konformationsisomerie (siehe Abschnitt 3.3.7) in einer Reihe von Doppelrosetten-Aggregaten mit MD-Simulationen untersuchten.^[174] In den meisten Fällen hing der Unterschied in der relativen Stabilität der drei Isomere von sterischen Wechselwirkungen zwischen den Komponenten ab. Es wurde aber auch festgestellt, dass in bestimmten Fällen Chloroformmoleküle in das Aggregat eindringen, was zu einer Verzerrung und schließlich zur völligen Zerstörung der Struktur führt.

3.3.7. Regioselektivität in der nichtkovalenten Synthese

Die Produkte der nichtkovalenten Synthese sind – ähnlich denen der kovalenten Synthese – infolge Tautomerie, Stereoisomerie und Konformationsisomerie oftmals nicht einheitlich (für ein frühes Beispiel siehe Abschnitt 2.3.4). So liegt das Aggregat **19**·(CA)₃ in Form von zwei Konformeren vor, die C₃- bzw. C₁-symmetrisch sind und bei denen es sich jeweils um ein Enantiomerengemisch handelt.^[166] Die beobachtete Isomerie ist das Ergebnis des unsymmetrischen Substitutionsmusters an den Melaminfragmenten. Im C₃-Isomer haben alle drei Melaminfragmente die gleiche Orientierung: im Uhrzeigersinn im (P)- und gegen den Uhrzeigersinn im (M)-Enantiomer. Im C₁-Isomer ist ein Melaminfragment in die andere Richtung orientiert, was die Symmetrie des Aggregats erniedrigt.

Die Doppelrosetten-Assoziate weisen eine ähnliche Regiosomerie auf und können in drei isomeren Formen mit D₃-, C_{3h}- bzw. C_s-Symmetrie vorliegen (Schema 15).^[174] Im D₃-Isomer liegen die Melamineinheiten der Calix[4]arene gestaffelt vor, was dazu führt, dass das Aggregat chiral ist. Die C_{3h}- und C_s-Isomere, in denen die Melamineinheiten ekliptisch angeordnet sind, haben eine Symmetrieebene und sind darum achiral. Die C_{3h}- und C_s-Isomere sind verschieden in dem Sinn, dass das C_s-Isomer aufgrund einer 180°-Rotation einer der Calix[4]areneinheiten keine C₃-Achse aufweist. In den meisten Fällen wird eines der Isomere bevorzugt gebildet. Allerdings beeinflussen geringfügige strukturelle Veränderungen und Lösungsmittelleffekte die Isomerenverteilung auf unvorhersagbare Weise. Vor kurzem wurde gezeigt, dass periphere chirale Gruppen im Aggregat dazu genutzt werden können, die regioselektive Bildung der Isomere mit D₃-, C_{3h}- oder C_s-Symmetrie zu steuern.^[174] Beispielsweise wird das Aggregat **26a**₃·(HexCA)₆ als Mischung aller drei Isomere im Verhältnis 5:2:3 gebildet, wie sich aus dem Auftreten von zehn Signalen für die NH-Protonen der HexCA-Einheiten ergibt. Werden die achiralen Butylsubstituenten in **26a** durch (R)-1-Phenylethylgruppen wie in **26c** ersetzt, so entsteht ausschließlich das D₃-Isomer, wie man aus dem Vorhandensein von nur zwei Signalen für die NH-Protonen der HexCA-Einheiten schließen kann. Der Grund für diese Selektivität besteht darin, dass die chiralen Substituenten eine stark bevorzugte Orientierung bezüglich des Rosettenkerns haben, die nur dann eingenommen werden kann, wenn das Aggregat in der D₃-Form vorliegt. Aus ähnlichen Gründen werden ausschließlich das C_{3h}- und das C_s-Isomer gebildet, wenn das Dimelamin **26d** verwendet wird, das sowohl einen (R)- als auch einen (S)-1-Phenylethylsubstituenten trägt. In diesem

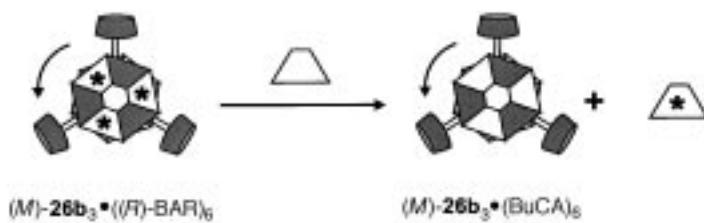
Fall können die chiralen Substituenten nur dann ihre bevorzugte Orientierung einnehmen, wenn sich die Melaminfragmente in der ekliptischen isomeren Form anordnen.

3.3.8. Stereoselektivität in der nichtkovalenten Synthese

Assoziate, die aus achiralen Komponenten zusammengesetzt sind, sind supramolekular chiral, wenn die Bausteine unsymmetrisch angeordnet sind. Yang et al. zeigten, dass ein achirales Barbiturat und Melamin sich wegen der Doppelbindung in der Barbituratkomponente zu einem Enantiomerenpaar von Supramolekülen organisieren.^[192] Die weitere Selbstorganisation führt zur Bildung mesoskopischer Superhelix-Strukturen. Da die Komponenten selbst achiral sind, werden sowohl links- als auch rechtsgängige Superhelices gebildet.

Wie bereits erwähnt, liegt das Aggregat **26a**₃·(BAR)₆ ausschließlich als D₃-Isomer vor, wie ¹H-NMR-spektroskopisch und röntgenkristallographisch nachgewiesen wurde.^[173] Das Aggregat ist chiral und bildet folglich ein Racemat aus dem (M)- und dem (P)-Enantiomer, da keiner der Komponenten (**26a** oder BAR) ein Chiralitätszentrum enthält (Schema 15). Die Gruppe um Reinhoudt fand heraus, dass bei Verwendung chiraler Dimelamine oder Cyanurate je nach Konfiguration der verwendeten chiralen Substituenten (R oder S) diastereoselektiv (M)- oder (P)-helicale Assoziate gebildet werden. Der Aggregationsprozess verläuft laut ¹H-NMR- und CD-Messungen mit einer beispiellos hohen Diastereoselektivität (de > 98%).^[193] Die Assoziate geben ein intensives CD-Signal ($\Delta\epsilon \approx 100 \text{ cm}^2 \text{ mmol}^{-1}$), während die freien chiralen Komponenten kaum CD-aktiv sind ($\Delta\epsilon < 8 \text{ cm}^2 \text{ mmol}^{-1}$). Die Aggregation des Trismelamins **19** mit optisch aktiven Cyanuraten verläuft ebenfalls diastereoselektiv, doch der de-Wert beträgt in diesem Fall nur 35%.^[194]

Jüngst beschrieb die gleiche Gruppe das erste enantiomerenreine H-verbrückte Aggregat, (M)-**26b**₃·(BuCA)₆ (BuCA = Butyl-CA), das keine chiralen Kohlenstoffzentren enthält.^[180] Die enantioselektive Synthese von (M)-**26b**₃·(BuCA)₆ erfolgt in zwei Stufen: In der ersten wird durch die diastereoselektive Aggregation (de > 98%) des achiralen Dimelamins **26b** mit dem enantiomerenreinen Barbiturat (R)-BAR ausschließlich das (M)-**26b**₃·((R)-BAR)₆ gebildet, in der zweiten werden die chiralen (R)-BAR-Einheiten quantitativ durch die achiralen BuCA-Einheiten ersetzt, was (M)-**26b**₃·(BuCA)₆ in enantiomerenreiner Form liefert (Schema 19). Dieses Aggregat ist überraschend racemisierungsstabil ($E_{act} = 25.3 \text{ kcal mol}^{-1}$); seine Halbwertzeit in Benzol bei 18°C beläuft sich auf 4.5 Tage. Detaillierten



Schema 19. Nichtkovalente Synthese eines enantiomerenreinen H-verbrückten Aggregats.

kinetischen Studien zufolge verläuft die Racemisierung von **(M)-26b₃**·(BuCA)₆ über einen dissoziativen Mechanismus mit einer Geschwindigkeitskonstanten von $1.1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, in dem das ausgestoßene (*R*)-BAR als Katalysator fungiert.

3.4. Weitere Motive

Die Bildung von H-Brücken zwischen einfachen Dicarbon-säuren und Diacylaminopyridinen kann zu einer Vielzahl von Aggregaten führen, deren Strukturen auf subtile Weise von den Spacern zwischen den funktionellen Gruppen abhängen. Festkörperstudien von Hamilton et al. zufolge werden 1:1-Komplexe gebildet, wenn die Spacer beider Komponenten ähnlich lang sind. Ist der Spacer der Disäure jedoch wesent-lich länger als derjenige der Diacylaminopyridinkomponente, so organisieren sich die Moleküle zu unendlichen linearen Anordnungen.^[82] Veränderungen des Bisswinkels zwischen den beiden Acylaminopyridineinheiten durch Verwendung einer 1,3- anstelle einer 1,4-funktionalisierten Phenyleneinheit führt zur Bildung einer H-verbrückten Helix mit Heptandicarbonsäure als komplementärer Komponen-te.^[195, 196] Wenn die Größe und die konformative Flexibilität der Disäure verringert werden, organisieren sich die Verbindungen sowohl im Festkörper als auch in Lösung interessanterweise zum diskreten [2 × 2]-Aggregat **28₂ · 29₂** (Sche-ma 20).^[197]

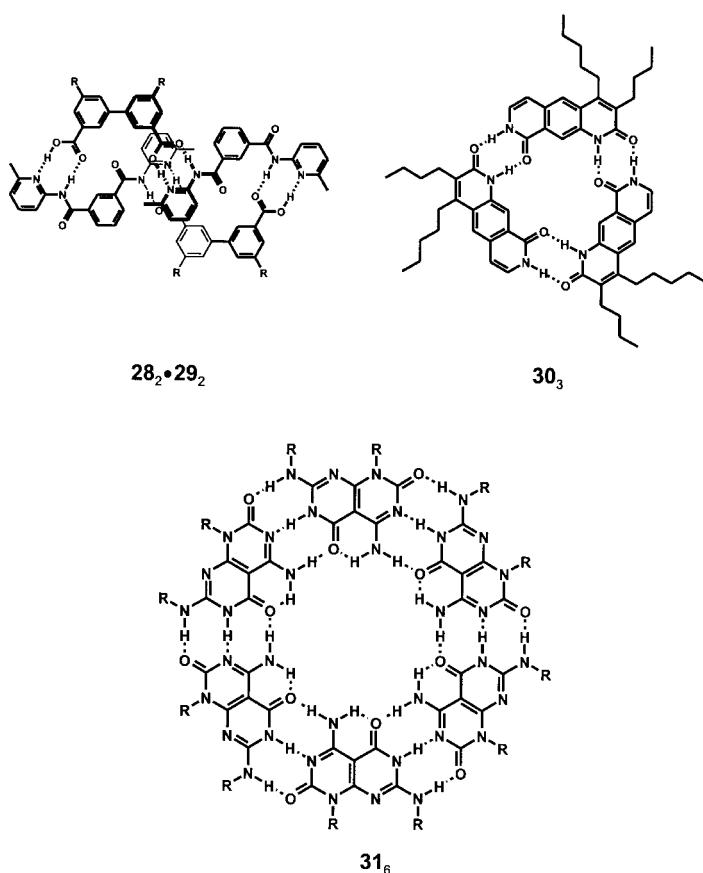
Ein frühes Beispiel für die Aggregation selbstkomplementärer Komponenten ist die nichtkovalente Cyclotrimerisierung

rung von Pyrido[4,3-g]chinolin **30** (Schema 20). Das cyclische Trimer bildet sich auf kooperative Weise über die Knüpfung von sechs H-Brücken.^[198] VPO- und NMR-Verdünnungsexperimente bestätigten die hohe Stabilität des Aggregats ($K_{\text{ass}} = 20000 \text{ M}^{-1}$ in CDCl_3). Phthalhydrazide liegen als Gleichgewichtsmischung dreier tautomerer Formen vor, von denen das Lactim-Lactam-Tautomer unter Bildung von sechs H-Brücken zu einem Trimer aggregieren kann. Dieses Motiv liegt in der Kristallstruktur von Luminol vor und wurde als Modul für supramolekulare Flüssigkristalle angewendet (siehe Abschnitt 6).^[199]

Die beiden Gruppen von Lehn und Mascal beschrieben das Aggregationsverhalten der selbstkomplementären Verbindung **31**, die so entworfen wurde, dass sie sich nur zu einem cyclischen hexameren Motiv organisieren kann (Schema 20).^[200, 201] Diese Janus-Moleküle, benannt nach dem doppelgesichtigen römischen Gott, enthalten komplementäre AAD- und DDA-H-Brücken-Anordnungen in einem Winkel von 120° zueinander. Aggregationsuntersuchungen mit **31** in apolaren Lösungsmitteln waren aufgrund von Löslichkeitsproblemen nicht möglich, aber $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische und VPO-Messungen deuteten darauf hin, dass das gewünschte Hexamer in Lösung tatsächlich gebildet wird.^[200] Außerdem bestätigten röntgenkristallographische Studien das Vorliegen des cyclischen Hexamers im Festkörper.^[201] Zimmerman et al. haben die Synthese eines ganz ähnlichen Moleküls mit komplementären AAD- und DDA-H-Brücken-Funktionalitäten beschrieben.^[202] Die verbesserte Löslichkeit dieses Aggregats erleichterte die Charakterisierung mittels 2D-NMR-Methoden und Größenausschlusschromatographie (SEC) wesentlich.

3.5. Ionophore durch Selbstorganisation über H-Brücken

H-verbrückte Aggregate gehen oft Wechselwirkungen mit ionischen Gästen ein, aber diese Art von Erkennung ist bislang nicht detailliert untersucht worden – vermutlich, da meist Aggregate höherer Ordnung gebildet werden. Die wichtigsten Beiträge auf diesem Gebiet stammen von den Gruppen um Davis und Gottarelli, die die kationenbindenden Eigenschaften der wohlbekannten G-Quartett- und verwandter selbstorganisierter Strukturen untersuchten (siehe Schema 9).^[203, 204] Frühere Studien der Gruppen von Pinnavaia und Laszlo in den 70er und 80er Jahren zeigten bereits, dass isolierte 5'-Guanosinmonophosphate auch H-verbrückte Tetramere bilden, die sehr zur Stapelung neigen.^[205, 206] Kationen wie Na⁺, K⁺ und Rb⁺ spielen hierbei eine entscheidende Rolle, indem sie das Guanosintetramer durch Ion-Dipol-Wechselwirkungen mit den inneren Carbonyleinheiten stabilisieren.^[207, 208] Weiterhin wurde gezeigt, dass K⁺-Ionen die Stapelung zweier Tetramere zu einer octameren Struktur induzieren, deren exakte molekulare Struktur durch NMR bestätigt wurde.^[208–211] Ebenso ist die molekulare Struktur des G-Quartetts durch NMR-spektroskopischen Nachweis der N–H ··· O=C-Wasserstoffbrücke im ¹³C- und ¹⁵N-markierten Nucleinsäurestrang d(GGGTTCAGC) aufgeklärt worden, der einen dimeren Quadruplex bildet, der zwei G-Quartette enthält.^[212] Die Bindung einwertiger Metallionen konnte

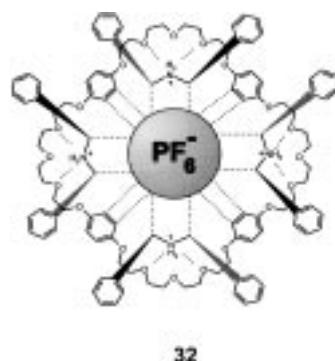


Schema 20. Verschiedene oligomere Assoziate.

durch ^{205}Ti -NMR^[213] und ESI-MS^[214] direkt nachgewiesen werden. Jüngst beschrieben Sessler und Mitarbeiter die Bildung eines G-Quartetts sogar in Abwesenheit von Metallionen als Templat.^[215] In diesem Fall nimmt man an, dass periphere Aryleinheiten das Tetramer gegenüber bandartigen Strukturen stabilisieren.

Sowohl Gottarelli als auch Davis untersuchten die Möglichkeit, das G-Quartett für die Extraktion von Metallkationen in organische Medien zu nutzen. Gottarelli et al. studierten die Fähigkeit von 3',5'-Didecanoyl-2'-deoxyguanosin zur Extraktion von Metallpikraten in organische Lösungsmittel. Die Bindungsselektivität des Aggregats für Kationen nahm in der Reihenfolge $\text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{Cs}^+$ ab.^[203] Ähnliche Ergebnisse wurden von Davis und Mitarbeitern^[204] für selbstorganisierte Ionophore aus Isoguanosin-Derivaten erhalten.^[216] Sie zeigten, dass die selbstorganisierten Ionophore als Phasentransferkatalysator fungieren, indem sie ein nucleophiles Gegenion aus dem Feststoff lösen oder aus der wässrigen Phase transportieren.^[217] Die Selektivität des Aggregats für Cs^+ ähnelt derjenigen der besten synthetischen kovalenten Ionophore.^[218] Bemerkenswerterweise fanden Davis und Mitarbeiter, als sie die Eigenschaften des Cs^+ -Komplexes untersuchten, dass dieses Kation die Bildung eines Duplex aus Pentameren induziert, anstelle eines Duplex aus Tetrameren wie mit K^+ .^[219] Selbstorganisierte Ionophore können wesentliche Vorteile gegenüber kovalenten Ionophoren wie Calixarenkronenethern oder Cryptanden haben, wenn es um die Rückgewinnung der Wirtmoleküle geht, einem wichtigen Schritt in der Isolierung des ^{137}Cs -Isotops aus radioaktiv belasteten Abwässern. Für nichtkovalente Ionophore ist die Rückgewinnung relativ einfach, da die Ionenkomplexe durch Zusatz wasserstoffbrückenbrechender Reagentien stark destabilisiert werden können.

Stoddard und Mitarbeiter beschrieben die Selbstorganisation des H-verbrückten Aggregats **32**, das eine Affinität zu Anionen aufweist (Schema 21).^[220] Sie stellten fest, dass makrocyclische Polyether mit sekundären Dibenzylammonium-Ionen Einschlusskomplexe unterschiedlicher Stöchiometrie bilden. Triebkraft für diesen Aggregationsprozess ist die Bildung von geladenen H-Brücken und (gelegentlich) von π - π -Stapelwechselwirkungen. Die geladenen Stickstoffzentren der Dibenzylammoniumionen sind zum Zentrum des Aggregats hin orientiert, was zur Komplexierung eines der drei PF_6^- -Gegenionen in diesem Hohlraum durch die Bildung von



Schema 21. Komplexierung von PF_6^- im Hohlraum eines selbstorganisierten Käfigs.

C–H…F-Wasserstoffbrücken und Coulomb-Wechselwirkungen führt. Ist der Kronenether größer, kann das Anion noch weitgehender eingeschlossen werden.

Ein weiteres Beispiel für die Selbstorganisation über H-Brücken mit Anionen als Templat wurde von de Mendoza et al. beschrieben.^[221] Zwei oder mehr chirale Guanidinium-Salze wurden über kurze Spacer kovalent miteinander verknüpft, und zwar so, dass die einzelnen Guanidiniumeinheiten nicht mit dem gleichen Anion wechselwirken können. Anschließend wurden Polysulfatanionen zugesetzt, um die Bildung einer Doppelhelixstruktur zu induzieren, was auch tatsächlich bestätigt werden konnte. Die Chiralität der Helix ist ein Ergebnis des Vorhandenseins chiraler Zentren in den einzelnen Strängen und ermöglicht es, den Aggregationsprozess durch Messungen des Circular dichroismus (CD) zu untersuchen. Spätere Studien ergaben, dass der Tetraguanidinium-Strang sowohl in Wasser als auch in wässrigem Methanol mit einem Oligopeptid wechselwirkt, das anionische Aspartatreste in passenden Positionen enthält.^[222]

4. Molekulare Behälter durch Selbstorganisation über H-Brücken

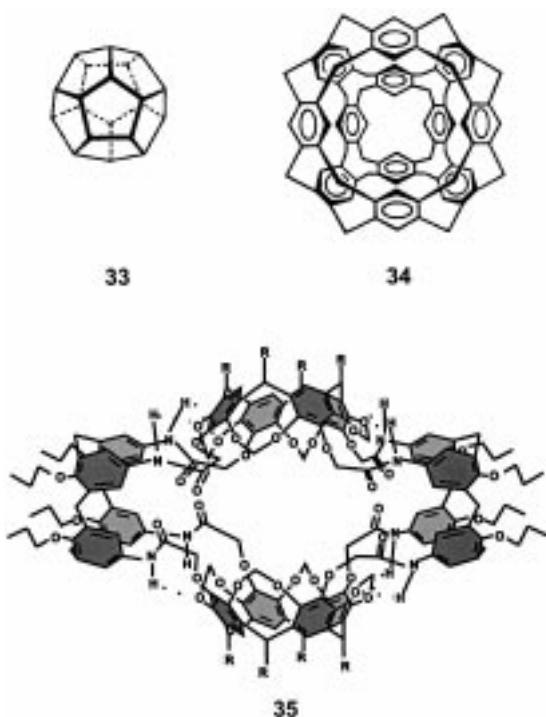
„Simple objects with concave surfaces can be arranged in order of their increasing concavity, for example, saucers, bowls, pots, vases, and spheres. If organic compounds are to resemble such objects, provision must be made to enforce their shapes by limiting their conformational mobility. In principle, spheres can be assembled from rigid saucers by simple connecting groups. Once the concept of spherical compounds is in mind, fascinating questions about possible occupancy of their interiors seeks answers, and a new field of research is born.“

Donald Cram, 1994

4.1. Einleitung

Verbindungen mit geschlossenen Oberflächen haben Chemiker aufgrund ihrer synthetischen Komplexität und ihrer ästhetisch ansprechenden Form stets fasziniert. Die Herstellung von Dodecahedran **33** (Schema 22), das einem der Platonischen Körper gleicht und als „Mount Everest der alicyclischen Chemie“ bezeichnet wurde, blieb mehr als 20 Jahre unerreicht, ehe es von Paquette et al. 1983 in einer 23-stufigen Synthese hergestellt werden konnte.^[223] Bei diesem und anderen frühen Beispielen handelte es sich meist um Käfige, die zu klein waren, um Gastmoleküle einzuschließen. 1983 schlug Cram die Synthese der Kohlenwasserstoffkugel **34** (Schema 22) vor, die groß genug ist, um einfache organische Verbindungen, anorganische Ionen oder Gase aufzunehmen.^[224] Dieses hypothetische Molekül bildete die wissenschaftliche Basis für die meisten präparativen Arbeiten auf dem Gebiet der molekularen Einkapselung.

Die ersten erfolgreichen Synthesen molekularer Kapseln, die als Carceranden und Cryptophane bezeichnet wurden, wurden 1985 von den Gruppen um Cram und Collet beschrieben.^[225, 226] Im Allgemeinen sind Kapseln immer mit einem oder mehreren Lösungsmittelmolekülen (DMF,



Schema 22. Kovalente Moleküle mit Hohlräumen.

EtOAc, DMSO usw.) gefüllt, die während ihrer Bildung als Template fungieren. Ein ernsthafter Nachteil von Carceplexen (Carceranden mit eingeschlossenem Gast) besteht darin, dass die eingeschlossenen Gastmoleküle physikalisch gefangen sind und erst nach Spaltung einer oder mehrerer kovalenter Bindungen entweichen können. Dies schränkt ihre potentielle Anwendung in der Katalyse und als Drug-Delivery-Systeme ein. Cram et al. entwickelten neue Käfige – bezeichnet als Hemicarceranden –, die Portale aufweisen, durch welche Gastmoleküle ausgetauscht werden können.^[227] Das Lösungsmittelmolekül, das zunächst während der Synthese eingeschlossen wurde, wird bei erhöhter Temperatur unter Zurücklassung des leeren Käfigs abgegeben. Anschließend dringt der ausgewählte Gast in den Hohlraum ein und wird bei Senkung der Temperatur im Inneren des Hemicarceranden kinetisch gefangen.

Die Synthese starrer Käfige mit großem inneren Volumen, wie des Holanden **35** (Schema 22),^[228] wird zunehmend aufwändig und anspruchsvoll und stößt an Grenzen des präparativ Machbaren. Praktische Beschränkungen wie diese trugen maßgeblich dazu bei, sich mit nichtkovalenten Behältern zu beschäftigen, die sich reversibel in einem selbstkorrigierenden Prozess bilden. Die Einkapselung eines Gastes durch reversible Systeme tritt spontan bei Zugabe des passenden Gastmoleküls auf, vorausgesetzt, dass der Wirt-Gast-Komplex thermodynamisch stabil ist. Darum bleibt die kovalente Synthese auf die Herstellung einfacher Module beschränkt, die für ihre eigene Selbstorganisation programmiert sind, was Strukturmodifikationen an den Kapseln deutlich erleichtert.

Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über neuere Errungenschaften auf dem Gebiet der H-Brücken-induzierten Selbstorganisation molekularer Kapseln. Die Betonung wird auf neuartigen Prinzipien und Konzepten liegen, die aus

diesen Studien hervorgegangen sind. Für detaillierte Informationen sei der Leser auf frühere Übersichtsartikel zu diesem Thema verwiesen.^[229–233]

4.2. Strukturelles Design H-verbrückter Kapseln

Das molekulare Design der Bausteine ist ein wesentliches Element beim erfolgreichen Aufbau thermodynamisch stabiler nichtkovaler Kapseln.^[234] Die einzelnen Komponenten müssen gewölbt und in der Größe komplementär sein, um ein sphärisches Objekt zu bilden. Der einfachste Weg, eine Kugel zu teilen, besteht darin, sie längs des Äquators in zwei Hälften zu zerschneiden (Schema 23a). Gokel et al. beschrieben den ersten Versuch, eine molekulare Box durch nichtkovale Synthese unter Nutzung von H-Brücken zu bilden.^[235] 4,13-Diaza-[18]Krone-6 wurde mit zwei Seitenarmen versehen, an deren Enden sich Adenin- oder Thyminreste befanden. In der vorgeschlagenen Struktur werden Decke und Boden der Box von Kronenethern gebildet, während A-T-Basenpaare als Seitenwände fungieren. Durch VPO- und ¹H-NMR-Studien konnte tatsächlich eine gewisse Aggregation nachgewiesen werden, aber die Monomere sind zu flexibel und können folglich keine wohldefinierten Assoziate bilden.^[236] Diese Erkenntnisse unterstreichen klar die Bedeutung der Starrheit der Module. Für die Selbstorganisation zu molekularen Kapseln sind Makrocyclen wie Cyclodextrine, Calixarene, Resorcarene und Cavitanden ideal geeignet, denn sie sind gewölbt und starr. Außerdem wurden während der vergangenen zehn Jahre zahlreiche Verfahren zur selektiven Einführung dirigierender funktioneller Gruppen in diese Moleküle entwickelt.

Aoyama und Mitarbeiter waren die ersten, die diese Vorteile erkannten. Sie beschrieben eine boxartige Struktur, in der ein Methylglucosidmolekül mit zwei Resorcarenmolekülen einen Sandwichkomplex bildet.^[237] Es ist jedoch fraglich, ob der ternäre Komplex als echte H-verbrückte Kapsel betrachtet werden kann, da offenbar keine H-Brücken zwischen den Kapselhälften selbst gebildet worden sind, sondern nur zwischen dem selbstorganisierten Wirt und dem Gast.

Aufbauend auf den Erkenntnissen Crams zu den Eigenschaften von Carceranden beschäftigten sich Sherman et al. mit nichtkovalenten intermediären Komplexen, die der Bildung dieser kovalenten Kapseln vorausgehen.^[238, 239] Die beiden Resorcareneinheiten in diesem Komplex werden durch vier geladene H-Brücken zusammengehalten, die sich zwischen den anionischen Phenolat- und den Phenolgruppen bilden. Böhmer et al. berichteten über ein verwandtes Resorcaredimer, das über acht H-Brücken zwischen phenolischen Hydroxygruppen und Estercarbonylgruppen gebildet wird.^[240] Reinhoudt und Mitarbeiter beschrieben die Heterodimerisierung zweier Cavitanden über vierfache Pyridin-Carbonsäure-Wechselwirkungen mit einer Assoziationskonstanten von über 10^7 M^{-1} in Chloroform.^[241]

Calix[4]arene gehören zur gleichen Verbindungsklasse wie Resorcarene und Cavitanden. Ihre allgemeine Verwendung als Modul für H-verbrückte Kapseln wird in einigen Fällen jedoch durch ihre viel größere konformative Flexibilität eingeschränkt, die entweder zu einem Kollabieren des Hohl-

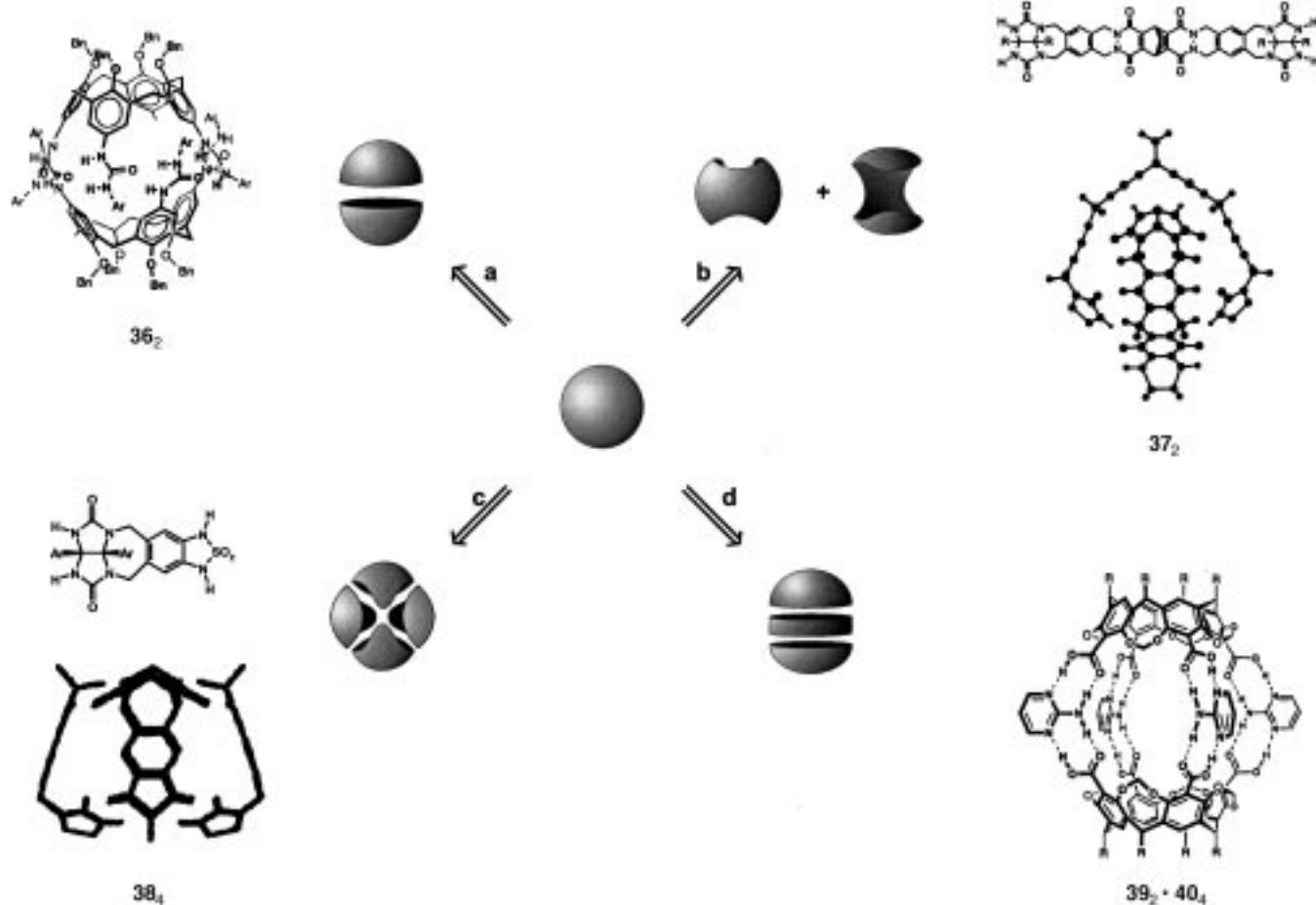
raums^[242–244] oder zur Bildung undefinierter Assoziate führt.^[245] Lediglich Calix[4]arene, die an der oberen Kante mit vier Harnstoffeinheiten substituiert sind, bilden in Lösung die wohldefinierte Kapsel **36₂** (Schema 23 a).^[246–248] Der Grund hierfür besteht darin, dass die Harnstoff-H-Brücken seitwärts orientiert sind, was die Bildung von H-Brücken zwischen den beiden Teilen ermöglicht, wenn die Calix[4]-arene die Kegelkonformation einnehmen. Jüngst stellte man fest, dass die größeren Calix[6]arene dimerisieren, wenn sie mit drei Carbonsäure- oder drei Harnstoffeinheiten substituiert sind.^[249, 250] Die resultierenden Kapseln haben kleine Hohlräume, die Gäste wie *N*-Methyl-4-picoliniumiodid bzw. Lösungsmittelmoleküle einschließen können.

Andere H-verbrückte Kapseln, die nach diesem Gestaltungsprinzip konstruiert wurden, umfassen die Homodimere aus Cyclocholaten^[251] und Cyclotriverylenen^[252] sowie ein Heterodimer aus einem Cyclodextrin und einem komplementären Pyridin.^[253, 254] In anderen Fällen wurde die Bildung von H-verbrückten Kapseln auf der Basis von Resorcarenen nur im Festkörper beobachtet. Die geringe thermodynamische Stabilität dieser Kapseln ist eine Folge der relativ schwachen H-Brücken und des Umstands, dass cokristallisierte Lösungsmittelmoleküle Bestandteile des Käfigs sind.^[255–257]

Zwei Beispiele für zylindrische Kapseln wurden von Rudkevich, Rebek und Mitarbeitern beschrieben.^[184, 258] In einem dieser Fälle dimerisieren zwei Cavitanden mit tiefem

Hohlraum und hohen aromatischen Wänden unter Bildung von acht gegabelten H-Brücken zwischen Imidfunktionalitäten. Die zylindrische Form der Kapsel mit äußeren Abmessungen von ungefähr 1.0×1.8 nm verleiht dem Hohlraum einzigartige Gastbindungseigenschaften (siehe Abschnitt 4.3.4).

Eine zweite Klasse von Kapseln wird aus Modulen mit D_2 -Symmetrie gebildet, und zwar so, wie ein Tennisball aus zwei identischen Hälften zusammengesetzt wird (Schema 23 b). Bei all diesen Systemen werden die H-Brücken-Eigenschaften von Glycoluril genutzt.^[259] Die Verknüpfung zweier Glycolurileinheiten über einen Benzol-Spacer führt zu einem starren konkaven Monomer mit C_{2v} -Symmetrie, das alle Voraussetzungen zur Bildung einer Kapsel über Dimerisierung erfüllt.^[260] Der erste molekulare Tennisball, der auf diese Weise zusammengesetzt wurde, hat einen Innendurchmesser von 61 \AA^3 ; wird der Benzol-Spacer gegen einen Ethylen-Spacer ausgetauscht, beträgt der Innendurchmesser nur noch 37 \AA^3 . Viel größere Kapseln, wie der „Softball“ **37₂** mit einem Innendurchmesser von 313 \AA^3 , konnten erhalten werden, indem größere Spacer verwendet wurden, die Funktionalitäten enthalten, welche H-Brücken zu den Glycolurileinheiten bilden (Schema 23 b).^[261] Die Information in diesen Modulen lässt jedoch nicht nur eine Dimerisierung zu: In Abwesenheit passender Template wurden Aggregate höherer Ordnung gebildet. Die thermodynamische Stabilität dieser Kapseln wurde durch den Einbau zusätzlicher H-Brücken-



Schema 23. Vier Strategien für die nichtkovalente Synthese molekularer Behälter.

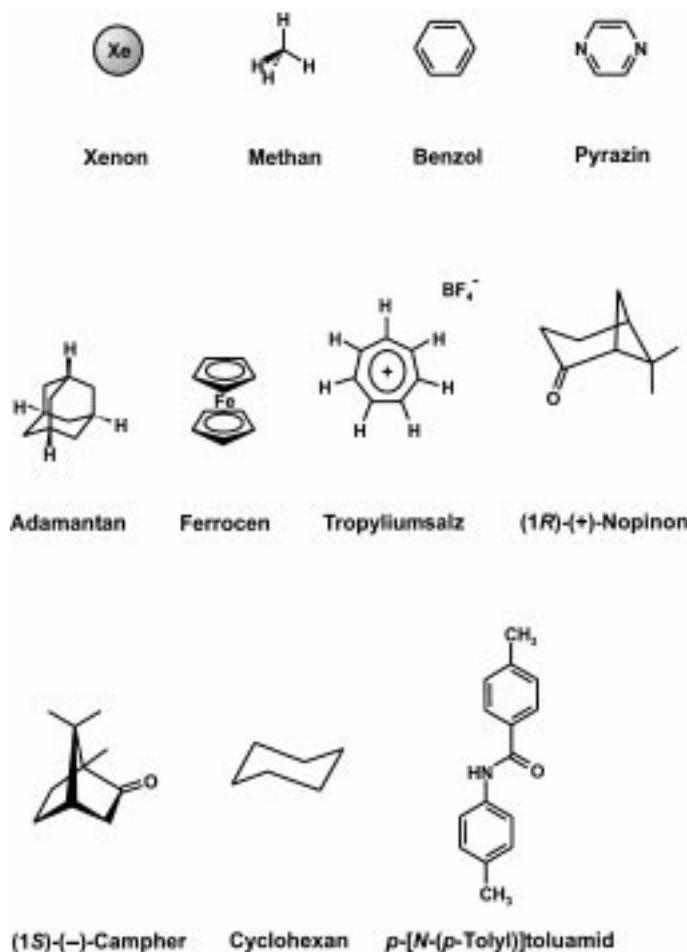
Funktionalitäten in den Spacer verbessert.^[262] Eine Erhöhung der Stabilität kann auch durch Verwendung mehrzähliger Module erreicht werden. Andere Aggregate, wie der so genannte „Jelly-Doughnut“ und ein Phthalocyanindimer mit C_{3v} - bzw. C_{4v} -Symmetrie (nicht gezeigt) sind aufgrund der größeren Zahl von H-Brücken, die bei der Bildung der Kapsel geknüpft werden, stabiler.^[263, 264] Die abgeflachte Form des Hohlraums ermöglicht die Einschließung scheibenförmiger Gäste.

Rebek et al. haben eine Kapsel beschrieben, die chemisch den Tennisballstrukturen verwandt ist, aber nach einem neuen Designprinzip konstruiert wurde (Schema 23c). Die Kapsel **38₄** wird aus vier verschiedenen Fragmenten gebildet, wobei die Knüpfung von H-Brücken zwischen den Sulfamid- und den Glycolurilgruppen die Triebkraft ist.^[265] Zuvor hatten Atwood et al. eine molekulare Box aus sechs Resorcarenen beschrieben. Die thermodynamische Stabilität dieser Sechs-komponenten-Kapsel in Lösung konnte allerdings noch nicht geklärt werden, da sehr wahrscheinlich acht Wassermoleküle vorliegen, die für die Bildung der Kapsel entscheidend sind.^[266]

Eine weitere Methode, molekulare Boxen zu konstruieren, wurde von Kobayashi et al. vorgestellt (Schema 23d), die einem Ansatz folgten, den Lehn und Mitarbeiter bereits zum Aufbau von Bisporphyrinkäfigen genutzt hatten.^[267] Anstatt eine Kugel längs des Äquators zu halbieren, zerschnitten sie sie zweimal, und zwar längs der „Wendekreise des Steinbocks und des Krebses“. In die Chemie übersetzt, ergibt dies das Aggregat **39₂·40₄**, in dem zwei Cavitanden **39** (mit je vier Carbonsäuregruppen) als Kappen und vier 2-Aminopyrimidinmoleküle **40** als Verbindungsstücke dienen. Konzeptionell ist dieser Ansatz sehr interessant, da er breite Variationen hinsichtlich Größe und Struktur im Inneren der Kapsel durch eine einfache Veränderung der Spacereinheiten ermöglicht. MacGillivray und Mitarbeiter beschrieben die Kristallstruktur einer Kapsel mit ähnlicher Architektur, die durch Cokristallisation von C-Methylcalix[4]resorcarenen und 4,4'-Bipyridin in Gegenwart von Nitrobenzol erhalten wurde.^[268]

4.3. Einkapselung von Gastmolekülen

Wie die kovalenten Kapseln so werden auch die nicht-kovalenten nur in Gegenwart passender Gastmoleküle gebildet, die den Innenraum ausfüllen können. Beispielsweise bilden die auf Glycoluril basierenden Monomere von Rebek et al. in Abwesenheit passender Gastmoleküle, die als Templat dienen können, lediglich undefinierte Aggregate.^[230] Somit kann die Zugabe kleiner Mengen von Gastmolekülen zu den Lösungsmitteln (welche schlechte Gäste sind) die spontane Bildung wohldefinierter Kapseln induzieren, in deren Innerem sich der gewünschte Gast befindet. Alternativ hierzu können Gäste, die in organischen Medien schwer löslich sind, über eine Fest-flüssig-Extraktion eingekapselt werden.^[240] Eine Auswahl von Gästen, die in Einkapselungsstudien verwendet wurden, ist in Schema 24 gezeigt. Ein besonderes Beispiel sind die supramolekularen Matroschka-Puppen, die aus Cryptaten bestehen, die in Dimeren aus Cavitanden eingekapselt sind.^[269]



(1S)-(-)-Campher Cyclohexan *p*-[N-(*p*-Tolyl)]toluamid

Schema 24. Typische Gastmoleküle.

4.3.1. Charakterisierung

Die NMR-Spektroskopie liefert wertvolle Informationen zu Molekülstruktur, Gasteinschluss und die thermodynamischen und kinetischen Parameter des Aggregationsprozesses. Im Allgemeinen sind die Protonensignale eingekapselter Gäste infolge der anisotropen Abschirmung durch die Kapsel hochfeldverschoben. Die Größenordnung dieser Verschiebung liefert nützliche Informationen über die Orientierung des jeweiligen Gastes im Inneren der Kapsel. Teile des Gastes, die zu den apolaren Halbkugeln der Kapsel hin orientiert sind, erfahren eine stärkere anisotrope Abschirmung als Protonen, die sich im Bereich des polaren Äquators befinden und deren Signale daher stärker verschoben sind.^[270, 271] Cohen et al. stellten durch Pulsed-Field-Gradient-NMR-Spektroskopie (PFG-NMR) fest, dass der Diffusionskoeffizient eines in Tetraharnstoffcalix[4]aren-Kapseln eingeschlossenen Benzolmoleküls dem Diffusionskoeffizienten der Kapsel selbst ähnelt, was die Einkapselung des Benzolmoleküls untermauert.^[272] Auch durch ESI-MS-Untersuchungen wurden Kapselkomplexe charakterisiert.^[273, 274] Der Einschluss ionischer Gastmoleküle liefert geladene Komplexe, die sich massenspektrometrisch leicht nachweisen lassen. In einigen Fällen war es möglich, die Kapseln röntgenkristallographisch zu identifizieren.^[240, 255, 256, 266, 275–277] Diese Methode liefert

allerdings nur Informationen zur Struktur und keine thermodynamischen oder kinetischen Daten.

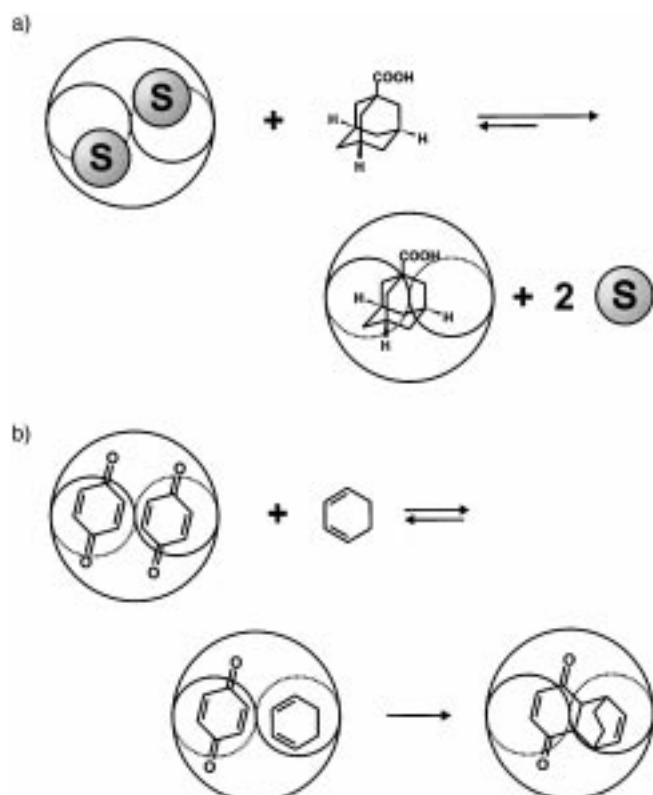
4.3.2. Thermodynamik der Gasteinkapselung

Zweifellos schreibt die Größe der Kapseln vor, welche Art von Gastmolekülen eingekapselt werden können. Gäste, die wesentlich größer als der Hohlraum sind, können sich einfach nicht einpassen, ohne die Struktur der Kapsel aufzubrechen. Dagegen wird der Einschluss zu kleiner Gäste unter einem entropischen Gesichtspunkt unvorteilhaft, da große Leerräume in den Kapseln verbleiben. Rebek et al. untersuchten eine große Auswahl von Kapseln mit ihren Gästen und stellten fest, dass die höchsten Assoziationskonstanten typischerweise für Gäste gefunden werden, die den Hohlraum zu $55 \pm 9\%$ füllen.^[278] Dieser Wert stimmt bemerkenswert gut mit dem Volumen überein, das diese Moleküle im flüssigen Zustand einnehmen. Diese Gäste haben die passende Größe und Form für optimale van-der-Waals-Wechselwirkungen mit dem Käfig. Abweichungen können aufgrund spezifischer funktioneller Gruppen der Gäste, wie H-Brücken-Acceptoren oder -Donoren, auftreten, die zusätzliche stabilisierende Wechselwirkungen eingehen. So bindet die Tetraharnstoffcalix[4]-aren-Kapsel **36₂** mit einem Hohlraum von ca. 190 Å^3 einen so kleinen Gast wie Pyrazin – ungeachtet des Umstandes, dass dieser Guest den Hohlraum nur zu 38% ausfüllt.^[247] Die unerwartete Stabilität dieses Komplexes wird stabilisierenden Wechselwirkungen zwischen den C-H-Bindungen des Pyrazinmoleküls und der aromatischen π -Oberfläche der Calix[4]areneinheiten sowie der Wechselwirkung zwischen dem partiell negativen Stickstoffatom und der polaren Naht aus H-verbrückten Harnstoffeinheiten zugeschrieben. Pyrazin ist auch einer der besten Gäste für die Kapseln von Sherman, für die eine ähnlich Deutung gilt.^[279]

Diese Studie macht deutlich, dass die Triebkraft des Einkapselungsprozesses in den meisten Fällen streng enthalpischen Ursprungs ist. Ein konzeptioneller Durchbruch gelang Rebek et al., die feststellten, dass der Gasteinschluss auch entropisch begünstigt sein kann.^[262] Die thermodynamische Stabilität des Softballs **37₂** mit eingekapselten Adamantan- und Ferrocen-Derivaten wächst mit der Temperatur, was mit einem positiven Entropieterm korreliert. Der positive Entropieterm ergibt sich aus dem Ersatz zweier Moleküle durch einen größeren Guest (Schema 25 a).

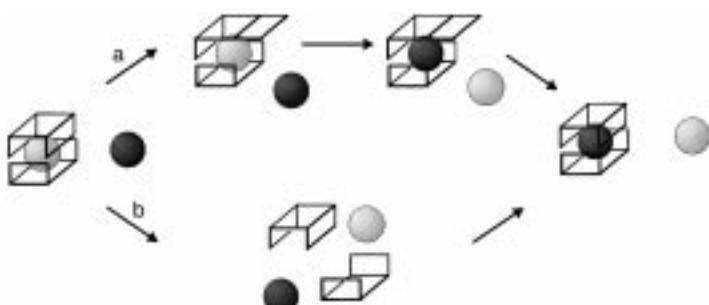
4.3.3. Kinetik und Mechanismus des Gastaustausches

Der Gastaustausch in Crams Hemicarceranden verläuft über einen S_N1-artigen Mechanismus, der mit der Bildung eines energetisch höchst ungünstigen leeren Hohlraums beginnt, welcher anschließend mit dem neuen Guest gefüllt wird. Die schwachen Wechselwirkungen, die die H-verbrückten Kapseln zusammenhalten, ermöglichen alternative Mechanismen für den Gastaustausch, deren Intermediate energetisch wesentlich niedriger liegen. Der Gastaustausch kann entweder über einen dissoziativen Mechanismus verlaufen, bei dem es zur vollständigen Dissoziation der Kapsel kommt, oder über einen Öffnungs(gating)-Mechanismus, bei dem durch partielle Dissoziation der Kapsel ein Portal geschaffen



Schema 25. a) Entropisch begünstigte Einkapselung in den Softball (S = Solvensmolekül); b) der Softball als Minireaktor für eine Diels-Alder-Reaktion.

wird (Schema 26). Austauschstudien von Rebek et al. mit Tennisballkomplexen ergaben, dass die Austauschgeschwindigkeit für die Einkapselung von Methan und Ethan um einen Faktor von 5–8 höher ist als die beobachtete Dissoziationsgeschwindigkeit der leeren Kapsel.^[280] Basierend auf diesen



Schema 26. Gastaustausch kann über einen Gating- (a) oder einen dissoziativen Mechanismus (b) erfolgen.

Resultaten wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, in dem der Siebenring, der die Glycolurileinheit und den aromatischen Spacer verbindet, invertiert wird, wodurch ein Portal geschaffen wird, durch welches die Gäste nach einem S_N2-artigen Mechanismus ausgetauscht werden können. Rechnungen von Houk et al. deuten darauf hin, dass die Energiebarriere des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts im Gating-Mechanismus – das Brechen von vier H-Brücken und die Ringinversion – genau so hoch ist wie die der Dissoziation der

Kapsel (30 bzw. 29 kcal mol⁻¹). Der beim dissoziativen Mechanismus, nicht aber beim Gating-Mechanismus auftretende positive Entropieterm von 6–12 kcal mol⁻¹ macht ersteren allerdings zum energetisch günstigeren Weg. Die Diskrepanz zwischen experimentellen und berechneten kinetischen Daten verdeutlicht einmal mehr, warum es so schwer ist, die Grundlagen dieser dynamischen Prozesse zu verstehen.

Im Falle des Softballs sprechen sowohl die experimentellen als auch die berechneten kinetischen Daten für den Gating-Mechanismus. Die acht zusätzlichen H-Brücken im Softball erniedrigen die Dissoziationsgeschwindigkeit der Kapsel auf Tage.^[281] Dagegen verläuft der Gastaustausch innerhalb einiger Minuten, was erkennen lässt, dass der Austausch nach dem Gating-Mechanismus erfolgen muss. Die Ergebnisse kinetischer Studien stützen diese Ansicht, sie deuten auf intermediäre Strukturen, bei denen es sich sehr wahrscheinlich um einen Softball mit einem oder zwei zurückgeklappten Armen handelt. Rechnungen zufolge ist der Gating-Mechanismus gegenüber dem dissoziativen Mechanismus um 46 kcal mol⁻¹ günstiger.^[282]

Der Gastaustausch (von Benzol) in Tetraharnstoffcalix[4]-arendimeren erfolgt mit einer Geschwindigkeitskonstanten von 0.47 s⁻¹, wie durch EXSY-Messungen festgestellt wurde.^[283] Böhmer und Mitarbeiter zeigten, dass sich die Halbwertzeit von 1 s auf 60 h erhöht, wenn der sterische Anspruch der Harnstoffeinheiten erhöht wird.^[284] Dieser enorme Zuwachs an kinetischer Stabilität resultiert aus einer mechanischen Verschränkung der sperrigen Reste, die ein „Entfadeln“ der Monomere verhindert, ähnlich wie es bei Rotaxanen der Fall ist.

4.3.4. Neue physikalische Eigenschaften eingekapselter Gäste

Die Isolation einzelner Moleküle in molekularen Kapseln kann ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften wesentlich verändern. Aus diesem Grund charakterisierte Cram das Innere von (Hemi)carceranden als einen „neuen Aggregatzustand“, der einzigartige Eigenschaften aufweist, die sich von denen des Gases, der flüssigen und der festen Phase unterscheiden. Dies wurde am überzeugendsten durch die erfolgreiche Isolation von Cyclobutadien in einem Hemiacarceranden illustriert. Dieses extrem reaktive Molekül kann ansonsten nur in einer Argonmatrix bei 8 K isoliert werden.^[285]

In H-verbrückten Kapseln eingeschlossene Gäste weisen infolge der neuen chemischen Umgebung, in der sie sich befinden, neuartige physikalische Eigenschaften auf. Ein Beispiel ist die leicht erhöhte Barriere für die Ringinversion von Cyclohexan ($\Delta\Delta G^*=0.30$ kcal mol⁻¹) innerhalb des „Jelly-Doughnut“-Aggregats.^[286] Die Energiedifferenz wird günstigen C-H- π -Wechselwirkungen zugeschrieben, die die Sesselkonformation des Grundzustandes (D_{6h}) gegenüber intermediären Konformeren höherer Energie stabilisieren. Ähnliche stabilisierende Wechselwirkungen behindern die Rotation des Pyrazinmoleküls in Shermans Kapsel.^[270]

Im Hinblick auf neuartige Gasteigenschaften verdient die zylindrische Kapsel, die von Rudkevich et al. beschrieben

wurde, besondere Beachtung.^[258] Diese Kapsel hat einen Innenraum von 5.7×14.7 Å, der gut für Gäste mit komplementärer Form, wie Bibenzyl und Terphenyl, geeignet ist. Die Beziehung zwischen der Form des Hohlraums und der des Gastes wird aus Einkapselungsstudien mit (E)- und (Z)-Stilben ersichtlich. Konkurrenzexperimente ergaben, dass die Kapsel eine Selektivität von mindestens 50:1 zugunsten des (E)-Isomers aufweist.^[287] Instabile Moleküle wie Benzoylperoxid oder nichtkovalente Komplexe wie das H-verbrückte Pyridondimer können in der Kapsel ebenfalls stabilisiert werden, was sehr an die Stabilisierung von Cyclobutadien in Crams Carceranden erinnert. Die nichtkovalente Natur dieser Kapseln ermöglicht eine induzierte Freisetzung der Gastmoleküle, z.B. durch Zusatz polarer Lösungsmittel oder konkurrierender Gäste, während Gäste in kovalenten Käfigen kinetisch gefangen sind.^[288]

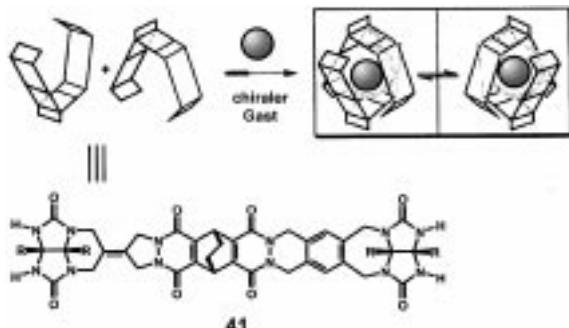
4.4. Selbstorganisierte Kapseln als Minireaktoren

Die Einkapselung zweier Moleküle in einen selbstorganisierten Hohlraum eröffnet viele Möglichkeiten im Hinblick auf die Katalyse. Der katalytische Effekt resultiert aus einem drastischen Anstieg der effektiven Molarität der Reagentien bei der Einkapselung. Die Verwendung molekularer Behälter als Minireaktorgefäß wurde zuerst von Rebek und Kang beschrieben und folgte aus der Entdeckung, dass der Softball **37**, zwei verschiedene Gastmoleküle einschließen kann.^[262] In der Folgezeit untersuchten sie den Einfluss der Kapsel auf die Diels-Alder-Reaktion zwischen Benzochinon und Cyclohexadien. Wenn eine Mischung der Reaktanten zur Kapsel zugesetzt wurde, wurde lediglich das Chinon eingekapselt. Offensichtlich wird aber auch Cyclohexadien in sehr kleinen, aber ausreichenden Mengen eingekapselt, denn das Produkt der Diels-Alder-Reaktion bildete sich langsam innerhalb der Kapsel (Schema 25 b).^[289, 290] Ein weitergehender Umsatz wurde durch Produktinhibierung verhindert, weshalb diese Kapsel kein echter Katalysator ist. Ein echter katalytischer Prozess trat auf, wenn man Cyclohexadien durch das sterisch anspruchsvollere Thiophendioxid-Derivat ersetzte. In diesem Fall wird das Produkt der Diels-Alder-Reaktion mit Benzochinon aufgrund der erniedrigten Affinität zur Kapsel ausgestoßen.^[291]

4.5. Chirale Kapseln

Kapseln sind supramolekular chiral, wenn die Monomere bei der Bildung des Aggregats unsymmetrisch angeordnet werden.^[292] Dieses Phänomen wirft eine neue und faszinierende Frage auf: Unterscheiden chirale Kapseln bei der Bindung chiraler Gastmoleküle? Jüngere Arbeiten der Rebek-Gruppe liefern einige Antworten. Verwendet man einen unsymmetrischen Spacer, um zwei Glycolorileinheiten zu verbinden (C_s -Symmetrie), z.B. wie in **41**, so wird die resultierende Kapsel als Enantiomerenpaar (C_1 -Symmetrie) gebildet.^[293] Der Einschluss chiraler Gäste führt zu diastereomeren Komplexen, wie sich anhand einer Verdoppelung der Gast- und Wirtssignale in den ¹H-NMR-Spektren eindeutig

feststellen lässt (Schema 27). Der *de*-Wert betrug hierbei maximal 35 %, was mit einem $\Delta\Delta G^0$ -Wert von $0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ einhergeht. Die Selektivität erhöht sich mit der Größe des Gastes aufgrund von zunehmenden van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen dem Gast und den Kapselwänden.



Schema 27. Dissymmetrisierung des Monomers führt zur Bildung eines Enantiomerenpaares von Softballs. Die Einkapselung chiraler Gäste liefert diastereomere Komplexe.

Neuere Studien ergaben, dass sich diese Kapseln an die induzierte Chiralität „erinnern“, nachdem der chirale Gast gegen einen achiralen ausgetauscht wurde.^[294] In einem anderen Ansatz wurden die Monomere durch Substitution der beiden Glycolurileinheiten mit verschiedenen Seitengruppen unsymmetrisch gestaltet.^[295] Wiederum werden die Kapseln als Enantiomerenpaare gebildet, aber im Unterschied zur vorangegangenen Studie wurde hier auf den Zusatz chiraler Gäste hin keine Diastereoselektivität beobachtet. Eine diastereoselektive Gasteinkapselung tritt offenbar nur dann auf, wenn die chirale Information in der Kapsel nach innen gerichtet ist, d.h., wenn sie das Innere der Kapsel beeinflusst.

Die Tetraharnstoffcalix[4]aren-Kapseln sind supramolekular chiral, da die H-verbrückten Harnstoffeinheiten der Naht gerichtet sind, vorausgesetzt, die nördliche und die südliche Halbkugel der Kapsel unterscheiden sich. Böhmer et al. zeigten, dass das Mischen zweier symmetrischer homomerer Kapseln spontan zur Bildung statistischer Mengen der unsymmetrischen heterodimeren Kapsel führt.^[248, 283] Überraschenderweise entdeckten Rebek und Mitarbeiter, dass sich ausschließlich das asymmetrische Heteromer bildet, wenn zwei symmetrische Ureido- und Sulfonylureido-funktionalisierte Calix[4]arene kombiniert wurden.^[296] Weiterführende Studien mit einer Vielzahl von Heterodimeren mit chiralen α -Methylbenzylamino- oder Aminosäureseitenketten ergaben, dass die Heterodimerisierung nicht in jedem Falle quantitativ war, dass aber die Menge an Heterodimer ausreichte, um das Komplexierungsverhalten chiraler Gäste zu studieren. Der Zusatz von (–)-Nopinon zu Heterodimeren entgegengesetzter Händigkeit lieferte tatsächlich diastereomere Komplexe. Diese chiralen Kapseln binden chirale Gäste nur mit bescheidenen Enantioselektivitäten (1.3:1).^[297]

Carceroisomerie, der neue Typ von Isomerie, der aus zwei Anordnungen unsymmetrischer Gäste in Kapseln mit unterschiedlichen Halbkugeln resultiert,^[298] tritt auch in H-verbrückten Kapseln auf. So stellten Sherman et al. fest, dass Pyrazin zwei Orientierungen in ihrer Kapsel einnehmen kann, wobei die Aktivierungsenergie für die Rotation um die

Pseudo- C_1 -Achse 18 kcal mol^{-1} beträgt. Dieser Wert ist identisch mit dem des ganz ähnlichen kovalenten Komplexes.^[270] Die Rotation des Gastes um die Äquatorachsen erfordert eine partielle Spaltung des Aggregats, was die Energiebarriere erhöht.

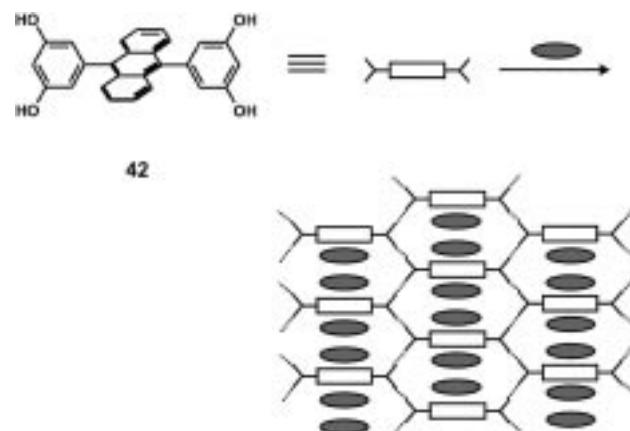
4.6. Einschlusskomplexe im Festkörper

Beim Kristall-Engineering strebt man das Design von Festkörperstrukturen unter Verwendung funktioneller Bausteine an. Unter diesem Gesichtspunkt bieten H-Brücken, da sie stark gerichtet und präparativ einfach zugänglich sind, einzigartige Möglichkeiten. Es würde den Rahmen dieses Übersichtsartikels sprengen, einen erschöpfenden Überblick über all die Kristallstrukturen zu geben, in denen H-Brücken eine wichtige Rolle spielen. Die drei Beispiele, die hier vorgestellt werden, sollen lediglich das Potential der H-Brücke im Kristall-Engineering illustrieren, insbesondere in Hinblick auf die Bildung offener „zeolithartiger“ Materialien.

In Erweiterung der Studie zur Selbstorganisation von 2-Pyridondimeren in Lösung (siehe Abschnitt 2.3.2) stellten Wuest et al. mehrzählige, als Tektone bezeichnete Module her, in denen vier 2-Pyridoneinheiten kovalent und tetraedrisch an ein zentrales Kohlenstoffatom gebunden sind.^[299] Die Kristallisation dieses Tektons aus Buttersäure/Methanol/Hexan-Gemischen lieferte diamantartige Netze mit großen inneren Kammern, die von Buttersäuremolekülen besetzt sind. Dieses sehr robuste organische Material weist zeolithartige Eigenschaften auf, insofern als das Netz ausreichend porös ist, um den Austausch von Gästen zu ermöglichen.^[300]

Ward et al. nutzten H-Brücken-Wechselwirkungen zwischen Guanidinium-Kationen und Sulfonaten für die Konstruktion von Festkörpermaterialien, die Gäste selektiv binden können.^[301] Erste Studien beschäftigten sich mit der Frage nach der Strukturvielfalt innerhalb der einzelnen Bausteine,^[302, 303] während sich spätere Arbeiten darauf konzentrierten, die Festkörperstruktur maßzuschneidern, um die Gastbindungseigenschaften zu optimieren.^[304, 305]

Aoyama et al. haben die Bildung von Anthracendiylidiresorcin-Derivaten wie **42** beschrieben, die über ausgedehnte H-Brückennetze organisiert sind (Schema 28).^[306] Die Hohl-



Schema 28. Die Kristallisation von Anthracendiylidiresorcin-Derivaten wie **42** führt zur Bildung poröser Netze.

räume in den Kristallen beherbergen eine Vielzahl unterschiedlicher Gastmoleküle wie Chinone, Alkylbenzoate, aliphatische Ester und Ketone sowie Nitrobenzol.^[307] Außerdem können die cokristallisierten Lösungsmittelmoleküle ohne Zerstörung des Kristalls gegen viele andere Gäste ausgetauscht werden.^[308] Diese organischen Feststoffe können eine stereoselektive Diels-Alder-Reaktion zwischen Acrolein und Cyclohexadien vermitteln, aber leider nicht auf katalytische Weise.^[309]

5. Templatgesteuerte Synthese

„The use of one molecule as a template to guide and facilitate the synthesis of another [...] has not hitherto been attempted in laboratory synthesis, although it seems probable that it is common in living systems. It represents a challenge which must, and surely can, be met by organic chemistry.“

Alexander Todd, 1956

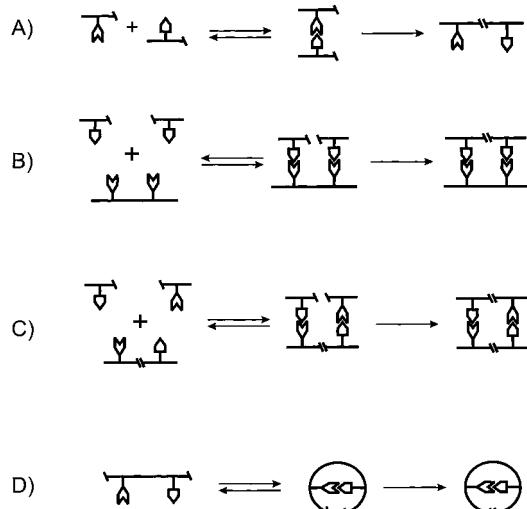
5.1. Einleitung

Die templatgesteuerte Synthese nutzt nichtkovalente Wechselwirkungen, um die Geschwindigkeit und/oder die Selektivität einer bestimmten chemischen Reaktion zu erhöhen.^[310–313] Der katalytische Effekt kann das direkte Ergebnis einer Komplexbildung zwischen (selbst)komplementären Reaktanten (Schema 29 A) sein oder durch ein externes Templat

intramolekulare Komplexierung infolge unzureichender Starrheit der Linker-Einheit stark beeinträchtigt sein.^[314] Schließlich treten intramolekulare Templateffekte häufig bei Makrocyclisierungen auf (Schema 29 D) und werden gewöhnlich dazu genutzt, die Bildung großer Makrocyclen oder mechanisch miteinander verwobener Systeme zu begünstigen.

Die Mehrheit der Templateffekte ist positiv und führt folglich zu einer Erniedrigung der Aktivierungsenergie für die Reaktion. Die beobachteten Effekte, die entropischer Natur sind, beruhen auf der höheren effektiven Konzentration der Substrate im Komplex und können am besten durch die effektive Molarität – das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten für die templatgesteuerte und die nichttemplatgesteuerte Reaktion – ausgedrückt werden.^[315] Zusätzlich kann das Templat die Energie des Übergangszustandes durch stabilisierende enthalpische Wechselwirkungen erniedrigen.^[316] Templateffekte können auch negativ sein, was bedeutet, dass das Templat die Energiebarriere für die Reaktion durch Verringerung der effektiven Konzentration der Reaktanten erhöht.^[310]

Dieser Abschnitt fasst jüngere Bemühungen zur templatgesteuerten Synthese zusammen, bei denen die Bildung H-verbrückter Komplexe eine Rolle spielt. Ein spezielles Beispiel templatgesteuerter Synthese, bei dem die Bindung zweier reaktiver Moleküle in einer H-verbrückten molekularen Kapsel ihre chemische Reaktion katalysiert, wurde bereits in Abschnitt 4.4 diskutiert. Da viele Übersichtsartikel die frühen Arbeiten auf diesem Gebiet behandeln, werden wir uns vorwiegend auf die Entwicklungen aus den letzten zehn Jahren konzentrieren.^[317–321]



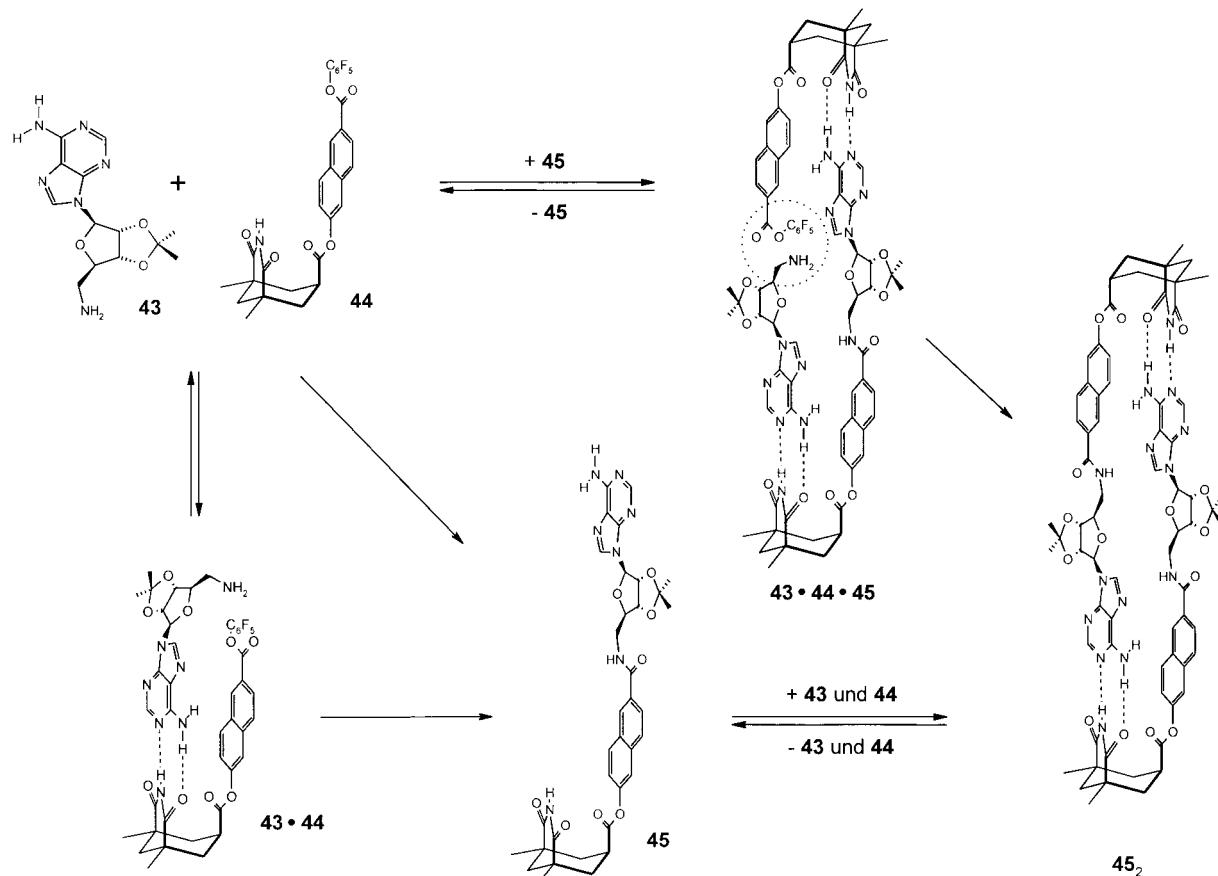
Schema 29. Typen von Templateffekten: in bimolekularen Reaktionen (A und B), in selbstreplizierenden Systemen (C) und in Makrocyclisierungen (D).

beeinflusst werden, das (selbst)komplementär zu den Reaktanten ist (Schema 29B und C). Die Selbstreplikation (Schema 29C) ist ein spezieller Typ templatgesteuerter Reaktionen, bei dem Moleküle ihre eigene Bildung durch Komplexbildung mit beiden Reaktanten katalysieren. Dieser Typ der Katalyse tritt gewöhnlich in jedem System auf, das selbst-komplementäre Erkennungsstellen aufweist, kann aber durch

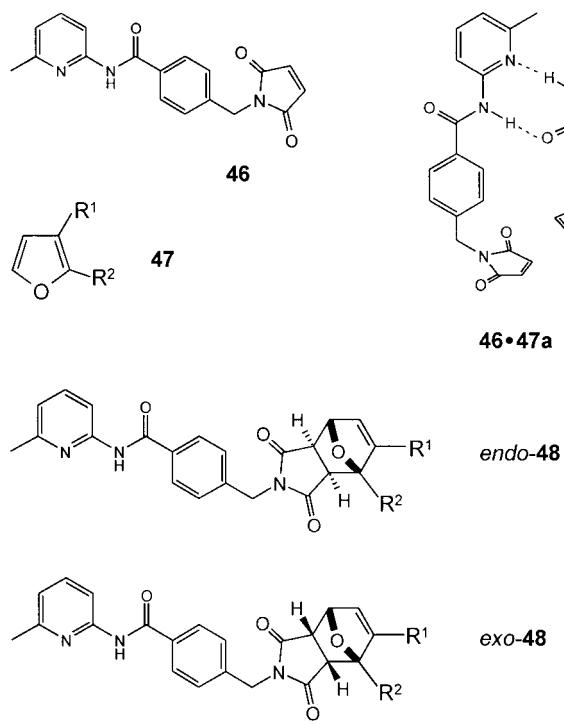
5.2. Reaktionen von Molekülen mit komplementären Bindungsstellen

Bislang war das Interesse an internen Templateffekten recht gering, wahrscheinlich weil man sich mehr mit den bemerkenswerten Selbstreplikationseffekten beschäftigte, die gewöhnlich in diesen Systemen auftreten (Abschnitt 5.4). Rebek und Mitarbeiter beschrieben eine Geschwindigkeitssteigerung um das Zehnfache für die Reaktion zwischen dem Amin **43** und dem aktiven Ester **44** (8.2 mM in CHCl₃) zum Produkt **45** als direktes Ergebnis der Bildung von Watson-Crick-Wasserstoffbrücken ($K_{ass} = 60\text{ M}^{-1}$) zwischen den Adenin- und den Kemp-Trisäureeinheiten (Schema 30).^[322] Beschleunigungen von bis zu 3500fach traten in einem komplizierteren System auf, in dem die reaktiven Gruppen wegen der höheren Flexibilität der Linker besser zugänglich waren.^[323]

Philp und Mitarbeiter untersuchten die erkennungsinduzierte Kontrolle von Diels-Alder-Reaktionen bei Verwendung des 2-Amidopyridin-Carbonsäure-Motivs ($K_{ass} \approx 170\text{ M}^{-1}$; Schema 31).^[324, 325] Die *endo/exo*-Produktselektivität der Reaktion zwischen **46** und **47a** stieg stark an ($\Delta\Delta G^0 = 21.9\text{ kJ mol}^{-1}$ für die erkennungsvermittelte Reaktion und 4.7 kJ mol^{-1} für die Kontrollreaktion), während sie sich für die Reaktion zwischen **46** und **47b** kaum von derjenigen der Kontrollreaktion unterschied ($\Delta\Delta G^0 = 6.2$ bzw. 6.1 kJ mol^{-1}). In einem strukturell analogen System wurde das *exo*-Produkt



Schema 30. Selbstreplikationszyklus für die templatgesteuerte Synthese des Templat 45.



Schema 31. Erkennungsinduzierte Kontrolle der Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Dien 47 und dem Dienophil 46.

selektiv gebildet, wahrscheinlich infolge der Bildung intramolekularer H-Brücken.^[326] Nur die Bildung von *endo*-48a weist einen positiven Templateffekt auf (kinetische effektive Molarität 63 mM), während sich für alle anderen Produkte die Aktivierungsbarriere für die Bildung wegen der Bildung von H-Brücken erhöht hatte. Ähnliche Studien für eine Dipolare [2+3]-Cycloaddition ergaben eine viel größere Beschleunigung (kinetische effektive Molarität 2.16 M), obwohl der reaktive Komplex viel weniger stabil war ($K_{ass} \approx 28 \text{ M}^{-1}$). Diese Befunde veranschaulichen deutlich, dass die Stärke der Assoziation der reaktiven Partner nicht mit den beobachteten Geschwindigkeitseffekten zu korrelieren scheint.^[327]

5.3. Einfluss externer Template

Templatgesteuerte Reaktionen, die die DNA-Replikation modellieren, haben große Aufmerksamkeit gefunden. Frühe Arbeiten von Orgel belegten, dass die templatgesteuerten Liganden der meisten aktivierten Nucleotide ineffizient und nicht regiospezifisch sind (die natürliche 3'-5'-Ligation wird gegenüber der nichtnatürlichen 2'-5'-Ligation bevorzugt), mit Ausnahme der 5'-Phospho-2-methylimidazolide, die mit relativ hoher Effizienz und Regioselektivität gekuppelt werden.^[320] Außerdem wurde festgestellt, dass pyrimidinreiche Oligo- und Polynukleotide effizient als Template für die Polykondensation aktiver Mononukleotide fungieren,

während purinreiche Oligonucleotide dies nicht tun.^[328, 329] So wurde das Pentamer d(pGGCGG) in 18% Ausbeute erhalten, wenn d(pCCGCC) als Templat verwendet wurde. Unter enzymfreien Bedingungen gelang die templatgesteuerte Synthese eines 14-mer-Oligonucleotids in 2% Ausbeute, wobei die eingeschränkte Regiospezifität und die niedrige Effizienz der Kupplungsreaktion die Hauptprobleme sind.^[330] Wesentlich höhere Ausbeuten wurden in Kupplungen mit Oligonucleotidfragmenten aus drei oder mehr Basenpaaren erzielt. Lynn und Mitarbeiter berichteten, dass die Ausbeute der reversiblen Iminbildung zwischen den Trimeren d(CGT)-CHO und H₂N-d(TGC) in Gegenwart des hexameren Templat d(GCAACG) bei 0°C auf das Vierfache steigt, während bei 30°C die Ausbeute kaum verändert war.^[331] Außerdem wurde festgestellt, dass die Selektivität für das Trimer H₂N-d(TGC) und das Tetramer H₂N-d(TTTT) in dieser Reaktion ebenfalls stark von der Temperatur abhängt (ca. 2:1 bei 30°C und >30:1 bei 0°C). Beide Befunde spiegeln die erhöhte Stabilität des ternären Komplexes bei tieferen Temperaturen wider.

Ross Kelly beschrieb das erste Beispiel für Templateffekte in echten synthetischen Systemen unter Bildung von H-Brücken.^[332] Das Templat enthält zwei identische, nichtkomplementäre ADD-Erkennungsstellen, an denen zwei Substratmoleküle mit DAA-Erkennungsmotiven gebunden werden können. Die Reaktion war bei einer Reaktant- und Templatkonzentration von 4.0 mm sechsmal schneller. Eine Produktinhibierung trat hier nicht auf, da das Produkt nach seiner Bildung sofort als Salz ausfiel. Ein zweites Templat mit nichtidentischen Bindungsmotiven (DAA-ADA) war noch effektiver, wahrscheinlich weil in diesem Fall keine unproduktiven Komplexe mit zwei identischen Substraten gebildet werden.^[333]

Rebek et al. untersuchten ausführlich den Einfluss geometrischer Faktoren auf den Templateffekt in Acyltransferreaktionen, wobei sie die Erkennung von Adenosinen durch synthetische Rezeptoren auf der Basis von Kemps Trisäure nutzten.^[336, 334] Diese Studien ergaben, dass sich die Beschleunigungen in Abhängigkeit von der geometrischen Orientierung der beiden Erkennungsstellen um einen Faktor von 160 unterscheiden können. Diese Unterschiede sind nicht allein entropischer Natur, sondern scheinen auch auf der geometrieabhängigen Bildung interner H-Brücken zu beruhen, die den Übergangszustand der Acylierung stabilisieren können. Eine weitere Studie der gleichen Gruppe ergab, dass Templateffekte durch den Einbau von zusätzlichen stabilisierenden Funktionalitäten um zwei weitere Größenordnungen verbessert werden können.^[323] Interessanterweise können die Template „an“- und „aus“-geschaltet werden, wenn ein mit Licht schaltbarer Diazobenzol-Spacer verwendet wird.^[335] Während das (*E*)-Isomer des Templat eine vernachlässigbare Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat, führt die Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 366 nm zu einer nahezu zehnfachen Beschleunigung, was eindeutig dem zu 50% vorliegenden aktiven (*Z*)-Isomer zugeschrieben werden kann.

Vor kurzem haben Krische et al. ähnliche Templateffekte im kovalenten Aufbau eindimensionaler H-Brückenmotive für die Herstellung molekularer Doppelstränge verwendet.^[336]

5.4. Selbstreplikation

Als Watson und Crick 1953 die DNA-Doppelhelix entdeckten, erkannten sie sofort, dass deren Replikation eine templatgesteuerte Reaktion beinhaltet, in der ein DNA-Einzelstrang als Templat für die Bildung des Doppelstranges fungiert. Ein autokatalytischer Prozess, in dem das Reaktionsprodukt durch Erkennung der Reaktanten und Begünstigung ihrer Kupplung als spezifischer Katalysator für die eigene Synthese dient, ist die grundlegendste Form molekulärer Selbstreplikation. Tatsächlich hat die Erkenntnis, dass die Selbstreplikation als eine primitive Eigenschaft lebender Systeme betrachtet werden kann, viele Gruppen dazu inspiriert, diesen Katalysetyp auch in synthetischen Systemen zu untersuchen.^[318–320, 337, 338]

5.4.1. Synthetisch modifizierte RNA und DNA

1986 beschrieb von Kiedrowski das erste Beispiel nicht-enzymatischer Selbstreplikation in der chemischen Ligation der selbstkomplementären Trinukleotide d(^{Me}CCGp)**49** und d(oCGG^{ClPh})**50** (o=OH; ClPh=3’-(2-Chlorphenyl)phosphat).^[339] Wie erwartet erhöhte der Zusatz variierender Mengen des als Templat dienenden Produkts d(^{Me}CCGpo-CGG^{ClPh})**51** die Geschwindigkeit der Produktbildung entsprechend dem empirischen Quadratwurzelgesetz $d[51]/dt = [49][50](k_a[51]^{1/2} + k_b)$, wobei k_a und k_b die Geschwindigkeitskonstanten für den autokatalytischen bzw. den ungesteuerten Prozess sind. Sequenzvariationsstudien an **51** ergaben, dass das selbstkomplementäre Produkt schneller als jede der anderen Sequenzen gebildet wird, was darauf hindeutet, dass die beobachtete Autokatalyse tatsächlich auf einem Templat-effekt beruht.^[340] Luisi stellte fest, dass die Kinetik der Selbstreplikation von **51** in Vesikeln derjenigen im Volumen (bulk) ähnelt.^[341]

Autokatalytisches Verhalten wurde auch von Zielinski und Orgel für die Synthese von Tetranukleotidtriphosphoamiden beschrieben, bei der die chemische Ligation die Bildung von Phosphoamidat-Bindungen beinhaltet.^[342] Dies lieferte den ersten Nachweis für die Selbstreplikation synthetisch modifizierter Biomoleküle. Parabolisches Wachstum, ein Charakteristikum selbstreplizierender Systeme, die unter Produktinhibierung leiden, beobachtete von Kiedrowski in einem ähnlichen selbstreplizierenden System, bei dem d(^{MTM}CCGpnCGG^{ClPh}) (MTM=5’-O-Methylthiomethyl; pn=3’-5’-Phosphoamidat) synthetisiert wurde.^[343] Parabolisches Wachstum tritt gewöhnlich nur für Replikatoren mit einer hohen katalytischen Effizienz ($k_a/k_b = 300 – 400$) auf. Das gleiche System weist sogar Merkmale der Informationsübertragung und Selektion auf, wenn das Templatmolekül aus drei verschiedenen Komponenten synthetisiert wurde.^[344]

Die kreuzkatalytische Selbstreplikation komplementärer Template verläuft mit einer Effizienz, die derjenigen selbstkomplementärer Replikatoren ähnelt. In diesem Fall katalysiert das Templat nicht seine eigene Bildung, sondern die eines komplementären Templat, das anschließend die Synthese des ursprünglichen Templat katalysiert. Studien von Kiedrowskis, in denen die beiden selbstkomplementären Template d(^{MTM}CGGpnCGG^{ClPh}) (AB) und

$d(^{N3}CCGpnCGG^{ClPh})$ (BA; N3 = 5'-Azido-5'-desoxy) und die beiden komplementären Template $d(^{MTM}CGGpnCGG^{ClPh})$ (AA) und $d(^{N3}CCGpnCCG^{ClPh})$ (BB) in einer kombinatorischen Synthese um ihre vier einfachen Trinucleotidvorstufen konkurrieren, ergaben, dass beim Animpfen der Reaktionen mit einem der vier Template die templatgesteuerte Synthese und somit auch die Informationsübertragung selektiv stimuliert werden.^[345, 346] Ein Jahr später zeigten Orgel et al., dass RNA-Oligonucleotide als Templat für die Synthese komplementärer PNA-Stränge fungieren können (und umgekehrt). Außerdem zeigten sie, dass die Ligation unter Bildung von Chimären sowohl an PNA- als auch an RNA-Templaten effizient verläuft. Die Effizienz der Ligation wird vorwiegend von der Zahl der Rückgratbindungen an der Ligationstelle und der relativen Orientierung der Templat- und der Substratstrände bestimmt.^[347] Diese Experimente machen deutlich, dass hierbei die genetische Information verlustfrei übertragen werden kann, was die Idee stützt, dass andere genetische Systeme der RNA vorausgegangen sein könnten.^[348]

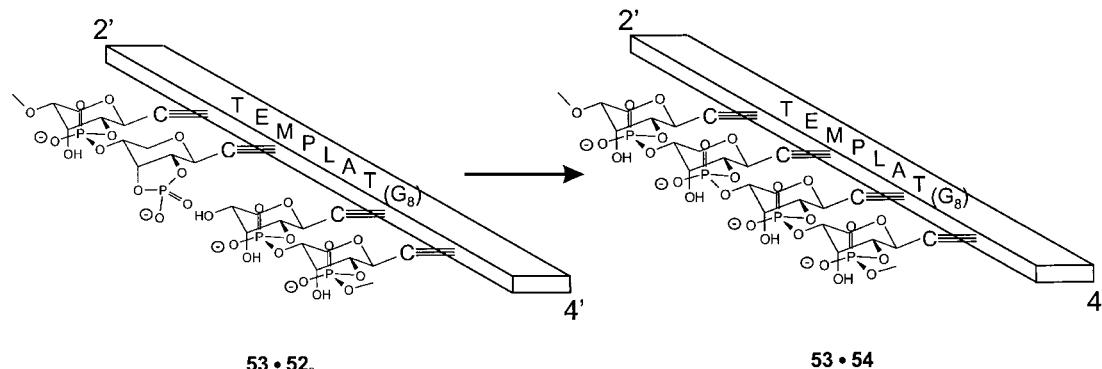
Die Selbstreplikation von Doppelstrang-DNA durch Bildung einer Dreifachhelix wurde von Li und Nicolaou beschrieben.^[349] Anfangs bindet der Duplex-DNA-Strang zwei komplementäre Einzelstrang-DNA-Fragmente und katalysiert ihre chemische Ligation. Bei Erhöhung des pH-Wertes wird die Einzelstrang-DNA freigesetzt und kann nun als Templat für die Synthese des komplementären Stranges dienen, wodurch eine Kopie der ursprünglichen Duplex-DNA entsteht. Nach diesem Schema der schrittweisen Replikation könnte das Problem der Produktinhibierung überwunden werden. Bei der oberflächenunterstützten Replikation und exponentiellen Verstärkung von DNA-Analoga (surface-promoted replication and exponential amplification of DNA analogues, SPREAD)^[350] besteht die Rolle des festen Trägers darin, komplementäre Template räumlich voneinander zu trennen, die andernfalls stabile Duplexe bilden würden. Ähnliche Prozesse könnten auch eine Rolle bei der Entstehung des Lebens auf der Erde gespielt haben, indem sich die ersten selbstreplizierenden Systeme durch Replikation und exponentielle Verstärkung auf Mineraloberflächen vermehrt haben.

Eschenmoser und Mitarbeiter untersuchten das Replikationsverhalten von Pyranosyl-RNAs – synthetischen Analoga der natürlichen Furansyl-RNAs –, die aufgrund ihrer viel größeren Starrheit ein außergewöhnliches Basenpaarungs-

verhalten aufweisen.^[351] Es wurde festgestellt, dass das Tetramer-2'-phosphat p-Ribo(C_4)-2'-p **52** in Gegenwart des Templat p-Ribo(G_8) **53** durch regioselektive 4'-2'-Ligation höhere Oligomere **54** liefert (Schema 32). Keine Ligation trat ohne das Templat oder in Gegenwart „falscher“ Template (vier Mismatch-Paare im Produktoctamer) auf, was zeigt, dass der Templateffekt sequenzselektiv ist. Das Templat p-Ribo(C_8) **55** katalysiert entsprechend die Ligation von p-Ribo(C_4)-2'-p **56** mit ähnlich hoher Effizienz, was darauf hindeutet, dass die C_8 - und G_8 -Octamere **53** und **55** sich über einen doppelten Replikationszyklus selbst replizieren können. Weitere Experimente ergaben, dass die Templateffekte hoch stereoselektiv sind, d.h., Templat, die eine *enantio*-Ribopyranosyleinheit enthalten, sind überhaupt nicht aktiv.^[352] Der Hauptunterschied zu den natürlichen Furansyl-RNAs besteht darin, dass für G-reiche Templat in der p-RNA-Reihe eine Selbstdeaktivierung bemerkenswerterweise ausbleibt.

5.4.2. Andere synthetische Systeme

In lebenden Systemen fungieren Einzelstränge oft als Template in Phosphattransferreaktionen. Rebek zeigte, dass Selbstreplikation auch in der Acyltransferreaktion zwischen dem Adenosinamin **43** und dem aktivierten Ester **44** zum selbtkomplementären Produkt **45** auftritt (Schema 30).^[322] Die Selbstreplikationsaktivität des Produktes **45** ist das Ergebnis des sorgfältigen Designs des Moleküls,^[353] in dem sterische Wechselwirkungen zwischen den beiden Ribose-„Wülsten“ zur Spaltung des Dimers **45**₂ führen ($K_{dim} = 630\text{ M}^{-1}$), sodass **45** für die gewünschte templatgesteuerte Reaktion zur Verfügung steht. Es wurde festgestellt, dass die Anfangsgeschwindigkeit dieser Reaktion bei 8.2 mM nach Zusatz von 0.2–0.5 Äquivalenten des Produktes **45** um 40–70% steigt.^[314] Ein ähnlicher Geschwindigkeitseffekt trat bei Verwendung von Analoga von **45** nicht auf, in denen eine der Erkennungsstellen blockiert war. Mit einer einfachen „Amidkatalyse“, wie von Menger vorgeschlagen, kann man die beobachtete Beschleunigung bei diesen niedrigen Konzentrationen nicht erklären.^[338, 354, 355] Außerdem schlugen Menger et al. vor, dass ein alternativer Mechanismus, bei dem die Erkennung nur eines der Reaktanten notwendig ist, die beobachteten Effekte ebenfalls erklären könnte.^[356] Eine detaillierte Analyse der Reaktionskinetik durch Reinhoudt et al. ergab jedoch, dass in diesem System eine Selbstreplika-



Schema 32. Ligation der p-RNA Tetranucleotid-2',3'-cyclophosphat **52** am p-RNA-Templat **53**.

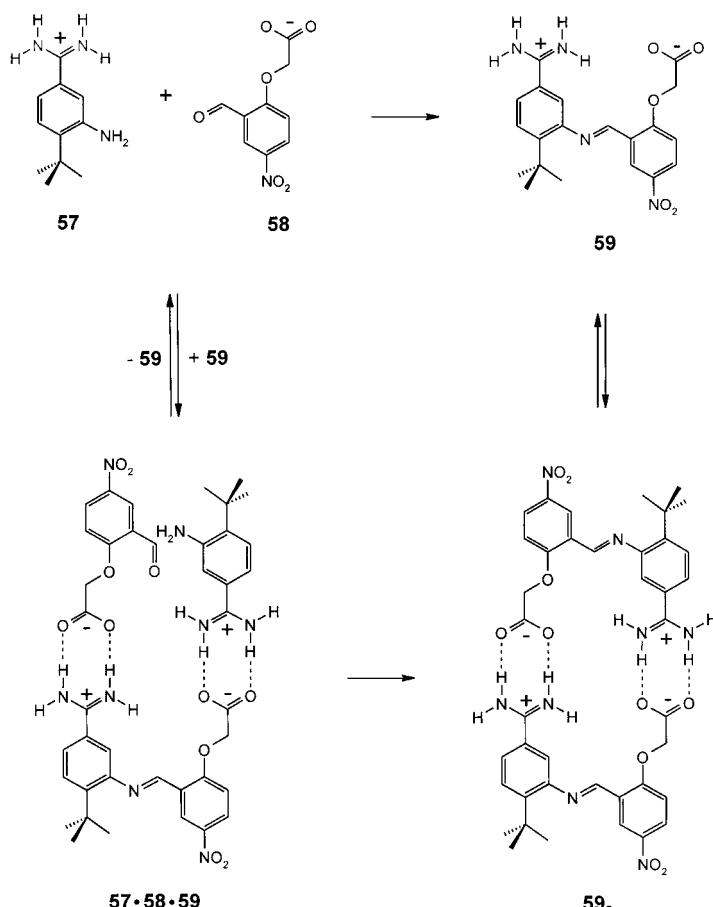
tion, wie von Rebek definiert, stattfindet.^[357] Andere Reaktionspfade, wie der von Menger beschriebene bimolekulare Reaktionsweg, lassen vermuten, dass der ternäre Komplex **43·44·45** nicht die einzige Erklärung für die gemessene Reaktionsbeschleunigung ist. Simulationen von Reinhoudt und Mitarbeitern ergaben, dass die Reaktion von **43** und **44** im ternären Komplex 6.8-mal schneller verläuft als die unkatalysierte bimolekulare Reaktion, was die Effizienz des Templatzes **45** verdeutlicht. Sigmoidales Wachstum wurde in einem strukturell optimierten System festgestellt, in dem der Naphthyl-Spacer durch einen Dibenzyl-Spacer ersetzt war, um die bimolekulare Reaktion zu unterdrücken.^[358-360]

Ein auf Xanthen basierender Replikator, der auf der Erkennung zwischen Thymin- und Diaminotriazinresten beruht, weist ebenfalls autokatalytisches Verhalten auf.^[361] Kreuzungs- oder Rekombinationsexperimente zwischen verschiedenen Replikatoren lieferten sowohl aktive als auch inaktive Mutanten, deren Aktivität ganz von ihrer Molekülgestalt abhängt.^[361] Konkurrenzexperimente unter Verwendung mehrerer verschiedener Replikatoren ergaben, dass der effektivere Replikator die Ressourcen des Systems rasch verbraucht.^[362] Auf primitive Weise ähneln diese Experimente natürlichen Mutationen, die die Grundlage der biologischen Evolution sind. Rebek und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Bildung H-verbrückter molekularer Kapseln (Abschnitt 4) auch Erkennungsmerkmale aufweist, die charakteristisch für eine Selbstreplikation sind.^[363]

von Kiedrowski beschrieb das einzige synthetische System, das sich in einem polaren Lösungsmittel repliziert.^[364] Das System nutzt die relativ starke Assoziation zwischen dem Amidinium-Kation **57** und dem Carboxylat **58** ($K_{\text{ass}} = 350 \text{ M}^{-1}$ in DMSO) zur Selbstorganisation der Reaktanten zum reaktiven termolekularen Komplex **57·58·59** (Schema 33). Das System weist eine autokatalytische Effizienz (Faktor, um den das Templat auf dem autokatalytischen Weg schneller als auf dem nichtautokatalytischen gebildet wird) von $16.4 \text{ M}^{-1/2}$ auf, die denjenigen des Hexanucleotids **51** ($24 \text{ M}^{-1/2}$) und des Rebek-Systems ($22 \text{ M}^{-1/2}$) ähnelt.

Wuest untersuchte selbstreplikative Effekte in der kupfer-induzierten oxidativen Kupplung von 3- und 6-Ethynylpyridonen.^[365] Eine rein statistische Produktverteilung wurde erhalten, ungeachtet der Tatsache, dass nur eines der drei Produkte selbstkomplementär war. Dieser Befund führte die Autoren zu dem Schluss, dass in ihrem System keine Selbstreplikation stattfindet, entweder aufgrund der Starrheit des Systems oder aufgrund einer ausgeprägten Tendenz zur Dimerisierung des Templatzes ($K_{\text{dim}} > 6.0 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ in CDCl_3). Eine alternative Erklärung könnte jedoch sein, dass sehr wohl ein Templateffekt vorliegt, der allerdings dadurch verdeckt wird, dass die beiden nichtselbstkomplementären Produkte einen Replikationszyklus bilden, da sie komplementär zueinander sind und das eine die Bildung des anderen katalysieren kann.

Sutherland und Wang haben das erste Beispiel für Selbstreplikation in einer Diels-Alder-Reaktion unter Nutzung der durch H-Brücken vermittelten Erkennung zwischen 6-Acylamino-2-pyridon und 2-Acylamino-1,8-naphthyridin beschrieben.^[366] Obwohl die Bindung des Übergangszustands an das Templat ausreichend effizient ist (effektive Molarität ca. 4 M),



Schema 33. Selbstreplikation über die Bildung des ternären Komplexes **57·58·59**, wie sie in polaren Lösungsmitteln beobachtet wird.

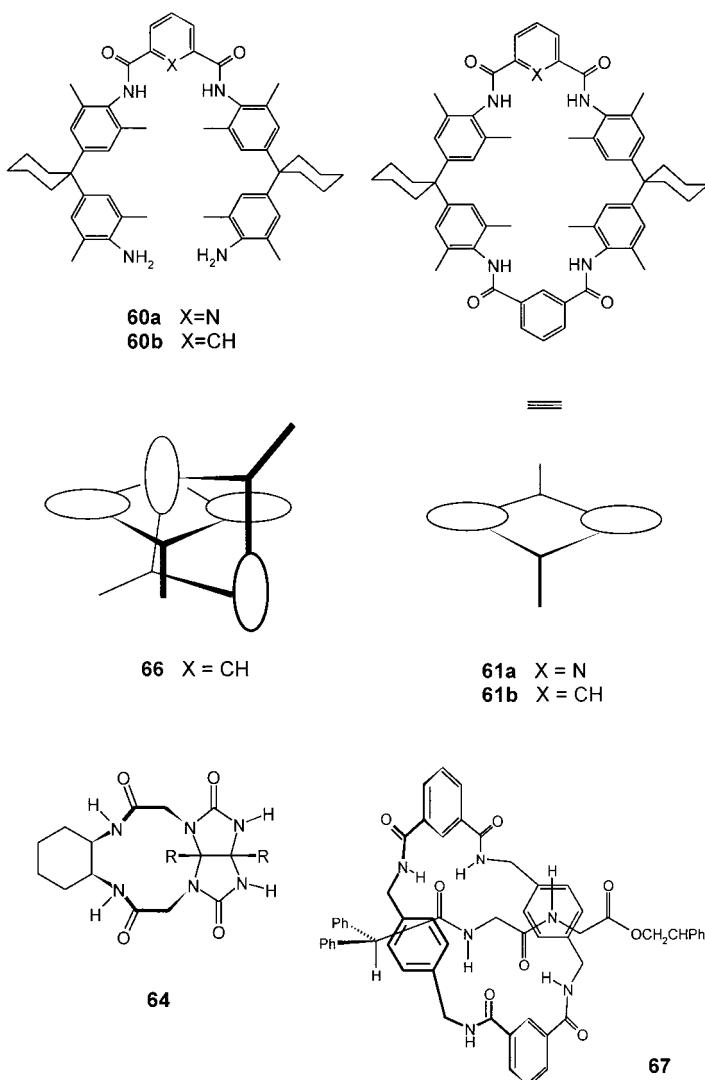
wurden keine Versuche unternommen, den Einfluss eines zugesetzten Templatzes auf die *endo/exo*-Produktverteilung zu untersuchen.

5.5. Templatgesteuerte Cyclisierungen

5.5.1. Makrocyclisierungen

Templateffekte können den Verlauf von Makrocyclisierungen drastisch verändern und folglich die Bildung eines bestimmten Produkts begünstigen.^[367] So ist die intramolekulare Bildung von H-Brücken verantwortlich für die beobachteten Templateffekte in den von Hunter untersuchten Makrocyclisierungen von Amiden. Die Reaktion zwischen Isophthaloyldichlorid und dem Diamin **60a** liefert zu 88 % das cyclische Tetramer **61a**, während höhere Oligomere nicht entstehen (Schema 34).^[368] In ihren Studien zum kovalenten Abfangen nichtkovaler Peptidanordnungen beobachteten Clark und Ghadiri Templateffekte, die aus der Bildung intermolekularer H-Brücken resultierten.^[369, 370] Die Olefinmetathese des Homoallylglycin-substituierten Octapeptiddimers **62**₂ lieferte glatt das kovalente cyclische Dimer **63** in 65 % Ausbeute, während das Produkt ohne das H-verbrückte Dimer nicht gebildet wurde (Schema 35).

Rebek und Rudkevich beschrieben eine Cyclisierung, bei der das Produkt **64** als Templat fungiert (Schema 34).^[363] Der



Schema 34. Templatgesteuerte Synthese der Makrocyclen **61** und **64**, des Catenans **66** und des Peptid-Rotaxans **67**.

beobachtete Templateffekt ähnelt stark demjenigen der selbstreplizierenden Systeme, wie sie in Abschnitt 5.4 diskutiert wurden, unterscheidet sich von ihnen jedoch darin, dass im vorliegenden Fall das Produkt die *intramolekulare* Cyclisierung eines Intermediates (unimolekulare Reaktion) anstatt der *intermolekularen* Reaktion zwischen den Reaktanten (bimolekulare Reaktion) katalysiert. Das Templat erhöht sowohl die Ausbeute der Reaktion (von 20 auf 55 %) als auch die Geschwindigkeit seiner Bildung (um mehr als den Faktor drei). Um herauszufinden, ob die Reaktion echtes autokatalytisches Verhalten zeigt, sind weitere kinetische Studien nötig.

Jüngst beschrieb Reinhoudts Gruppe eines der spektakulärsten Beispiele der templatgesteuerten Synthese unter Bildung von H-Brücken (Schema 35).^[371] Die Reaktion des Aggregats **26e**₃·(BAR)₆, das 1-Octenylseitenketten aufweist, mit dem Grubbs-Katalysator in CD₂Cl₂ lieferte unter kovalenter Verknüpfung der drei Calix[4]areneinheiten **26e** durch eine dreifache Metathesereaktion den 123-gliedrigen Makrocyclus **65** in Form des entsprechenden H-verbrückten Aggregats **65**·(BAR)₆ in 96 % Ausbeute. Nicht einmal in Spuren

wurde **65** in Abwesenheit von BAR als Templat gebildet. Außerdem war die Länge des Alkenyl-Spacers von großer Bedeutung: Mit 1-Hexenylseitenketten lieferte die Reaktion das gewünschte Trimer nicht, während mit 1-Decenyl-Spacern die Ausbeute auf 71 % sank.

5.5.2. Bildung von Catenanen und Rotaxanen

Die Bildung von Catenanen schließt einen speziellen Typ von Templateffekt ein, bei dem ein leerer Makrocyclus (eine Hälfte des Catenans) seine lineare Vorstufe komplexiert und anschließend bei der Bildung des Catenans als Templat fungiert.^[372–374] Der deutliche Unterschied zu den meisten selbstreplizierenden Systemen besteht darin, dass die Dimerisierung nicht reversibel ist. Reversibel gebildete Catenane könnten darum potentiell selbstreplizierendes Verhalten aufweisen.^[375]

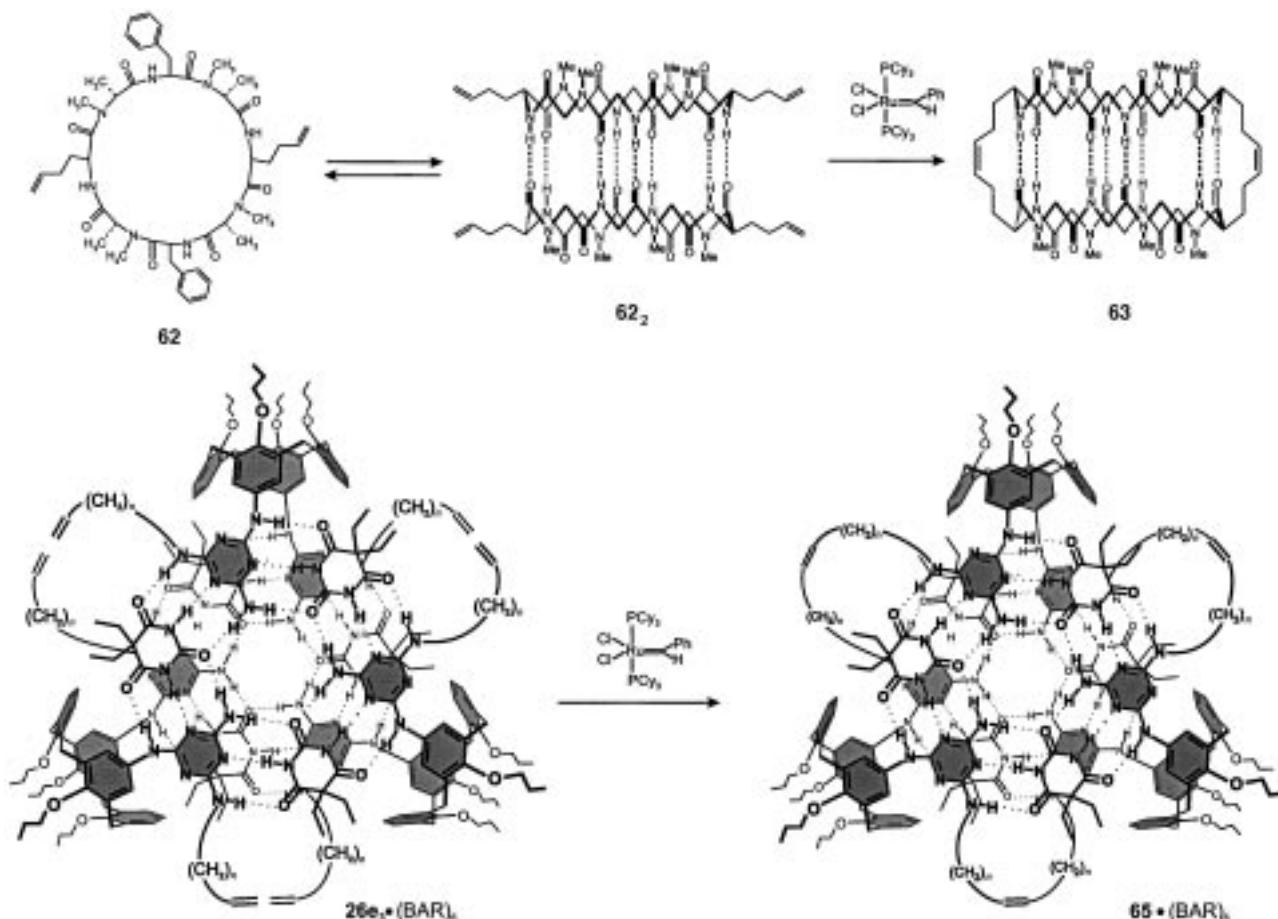
Signifikante Mengen des Produkts **66** (29 %) wurden in der Reaktion zwischen **60b** und Isophthaloyldichlorid durch die Bildung starker H-Brücken zwischen dem leeren Makrocyclus **61b** und seiner linearen Vorstufe gebildet (Schema 34).^[376] Ganz ähnliche Catenane wurden kurz darauf von Vögtle et al. beschrieben,^[377] die das Konzept auf die Synthese amidverknüpfter Rotaxane mit einem anionischen Templat ausdehnten.^[378] Später fanden Leigh und Mitarbeiter ähnliche Templateffekte bei der Bildung von Catenanen aus Isophthaloyldichlorid und Benzyldiaminen.^[379, 380] Außerdem berichtete diese Gruppe, dass lineare Amide^[381] oder Peptide^[382] ebenfalls als Template in der Synthese von auf Amiden basierenden Rotaxanen wie **67** fungieren können, wobei die Ausbeuten bis zu 62 % betragen (Schema 34).^[375] Eine neuartige Klasse von Pseudorotaxanen, die vorwiegend durch H-Brücken zwischen sekundären Dialkylammonium-Salzen und Kronenethern stabilisiert werden, wurde von Stoddart und Mitarbeitern beschrieben.^[383] Dieses Erkennungsmotiv wurde auch zur Herstellung von [2]Rotaxanen als pH-steuerbaren „molekularen Shuttles“ genutzt.^[384]

6. Eigenschaften und Anwendungen wasserstoffverbrückter Aggregate

„The most fundamental and lasting objective of synthesis is not production of new compounds, but production of new properties.“
George Hammond, 1968

6.1. Einleitung

Viele Arbeiten zur Selbstorganisation über H-Brücken zielen auf eine spezielle Anwendung, wie in Abschnitt 4, wo H-verbrückte molekulare Kapseln für die Komplexierung von Gästen und die molekulare Katalyse beschrieben wurden. Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über H-verbrückte Assoziate, die neuartige Eigenschaften als unmittelbare Folge der H-Brücken-Wechselwirkungen aufweisen. Eine vollständige Behandlung der gesamten diesbezüglichen Literatur



Schema 35. Kovalentes Abfangen des Octapeptiddimers **62**₂ und des Doppelrosetten-Aggregats **26e₃**·(BAR)₆.

würde den Rahmen dieses Übersichtsartikels gewiss sprengen, weshalb nur eine repräsentative Auswahl bedeutender Entwicklungen vorgestellt wird, die veranschaulichen soll, wohin sich das Gebiet bewegt.

6.2. Photo- und redoxaktive Assoziate

6.2.1. Photoaktive Assoziate

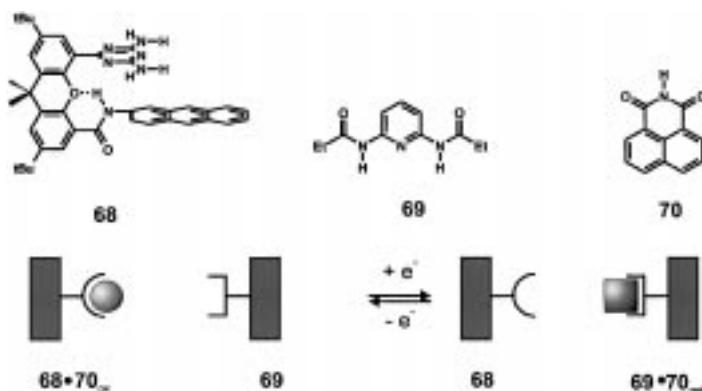
Der Mechanismus, nach welchem Energie und Elektronen in biologischen Systemen wie DNA oder den Lichtsammelsystemen über größere Entfernungen übertragen werden, ist noch unbekannt. H-verbrückte Modellsysteme sind untersucht worden, um grundlegende Einblicke in diese Prozesse zu erhalten. Hamilton et al. zeigten bereits, dass die Fluoreszenz einer Dansyleinheit (Dansyl=5-Dimethylaminonaphthalin-1-sulfonyl) durch einen Energietransfer zu einem, als freie Base vorliegenden Porphyrin, das über sechs H-Brücken angebunden ist, gelöscht wird.^[385] Sessler und Mitarbeiter untersuchten die Energietübertragung in H-verbrückten 1:1-Komplexen aus cytosinsubstituierten Zinkporphyrinen und freien Porphyrinbasen.^[386] Die zeitaufgelösten Fluoreszenzmessungen des Zn-Porphyrins ergaben biexponentielle Abklingprofile infolge einer signifikanten Dissoziation des Cytosindimers (Spaltung von nur zwei H-Brücken) unter den Versuchsbedingungen. Die längeren Lebenszeiten gehören zur Fluoreszenz des monomeren Zn-Porphyrins, die

≥80 % der Gesamtfluoreszenz ausmacht, die kürzeren gehören zur Zn-Porphyrin-Fluoreszenz, die durch die Energieübertragung zur freien Porphyrinbase gelöscht wird. Durch weitere Untersuchungen an starren Analoga unter Verwendung des G·C-Basenpaarmotivs konnte der Energietransfermechanismus vollständig aufgeklärt werden.^[387] Zeitaufgelösten Fluoreszenzmessungen zufolge tritt ein Singulett-Singulett-Energietransfer über einen Mechanismus vom Förster-Typ (durch den Raum) mit einer Geschwindigkeitskonstanten von $9 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ und einer Quanteneffizienz von 60 % auf. Transienten-Absorptionsmessungen ergaben, dass der Triplett-Triplett-Energietransfer sehr langsam und über einen Mechanismus vom Dexter-Typ (durch die Bindungen) erfolgt.

Ein photoinduzierter Elektronentransfer (ET) tritt auf, wenn das Energieniveau des angeregten Zustandes des Donors hoch genug liegt, um den Acceptor zu reduzieren.^[388] Studien an Komplexen, die auf der Imid·Diamidopyridin-Wechselwirkung^[389, 390] und der Carbonsäuredimerisierung^[391] basieren, ergaben, dass deren ET-Geschwindigkeiten nur geringfügig niedriger sind (ca. 10^{10} s^{-1}) als die kovalent gebundener Strukturen (ca. 10^{11} s^{-1}) und die Bereiche der H-Brücken somit kaum eine Barriere für den ET bilden. Hochfeld-EPR-Studien nichtkovalerter Komplexe von Zn-Porphyrinen mit Chinon- oder Dinitrobenzoleinheiten zufolge werden ET-Wege durch Oligo-H-Brücken-Wechselwirkungen begünstigt.^[392, 393]

6.2.2. Redoxaktive Assoziate

Die Gruppen von Yano und Rotello haben sich intensiv mit dem Mechanismus beschäftigt, nach dem Flavoenzyme die Redoxeigenschaften von Cofaktoren über eine Kombination von H-Brücken, elektrostatischen Wechselwirkungen und π - π -Wechselwirkungen verändern.^[394, 395] Flavin bindet Diamidopyridin-Derivate über die Bildung dreier H-Brücken (DAD·ADA-Anordnung) mit $K_{\text{ass}} = 10^2 - 10^3 \text{ M}^{-1}$ in Chloroform. Durch cyclovoltammetrische Messungen wurde festgestellt, dass das Flavin-Radikal anion bei der Komplexierung mit Diamidopyridin erheblich stabilisiert wird.^[396] Der K_{ass} -Wert des Komplexes erhöht sich bei der Reduktion der Flavineinheit aufgrund der höheren Elektronendichte an den Carbonylgruppen um den Faktor 500. Eine ähnliche Zunahme der Bindungsstärke bei der Reduktion wurde auch für einfache Imid·Amidopyridin- und Chinon·Harnstoff-Dimere beschrieben.^[397] Basierend auf diesem Prinzip wurde ein molekularer Schalter konstruiert, der elektrochemisch kontrolliert werden kann (Schema 36).^[398] Das System besteht aus



Schema 36. Ein elektrochemisch kontrollierter Dreikomponentenschalter.

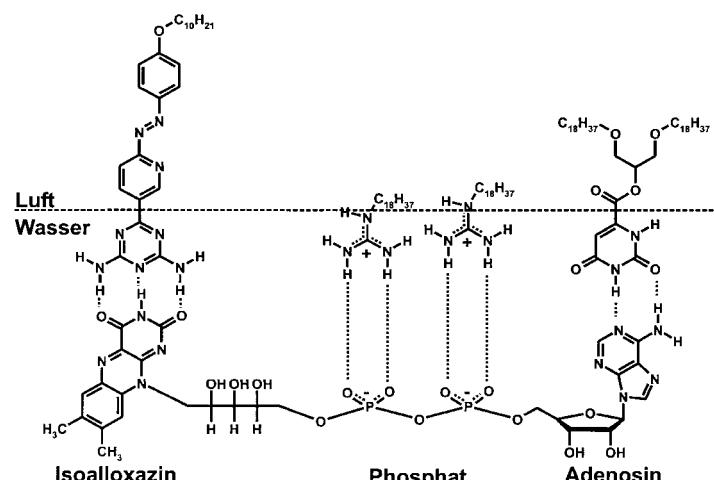
zwei Rezeptormolekülen (**68** und **69**), die beide einen dimeren Komplex mit 1,8-Naphthalimid **70** bilden können. Im oxidierten Zustand hat das Gastmolekül **70** infolge günstiger Stapelwechselwirkungen eine höhere Affinität für den Rezeptor **68** ($K_{\text{ass}} = 1840 \text{ M}^{-1}$ für **68** · **70**_{ox} und 150 M^{-1} für **69** · **70**_{ox}). Im reduzierten Zustand jedoch destabilisieren die abstoßenden π - π -Wechselwirkungen den **68** · **70**_{red}-Komplex stark, während der K_{ass} -Wert für das Dimer **69** · **70**_{red} aufgrund stärkerer H-Brücken auf $41\,000 \text{ M}^{-1}$ ansteigt. Folglich „schaltet“ der Gast **70** bei Reduktion vom Rezeptor **68** zum Rezeptor **69**.

6.3. Selbstorganisation an Grenzflächen

6.3.1. Sensorentwicklung: die Luft-Wasser-Grenzfläche

Kunitake et al. stellten fest, dass Monoschichten aus alkylierten Guanidinium-Kationen an der Wasser-Luft-Grenzfläche mit Phosphaten aus der wässrigen Phase Assoziate bilden.^[399] Der zugehörige K_{ass} -Wert von $10^6 - 10^7 \text{ M}^{-1}$ unterscheidet sich stark von der Dimerisierungskonstanten

von 1.4 M^{-1} in wässriger Lösung. Der starke Anstieg der Bindungsaffinität wird einer erheblichen Abnahme der Dielektrizitätskonstanten in unmittelbarer Nähe zur hydrophoben Phase zugeschrieben. Dies eröffnet die Möglichkeit, H-Brücken zur molekularen Erkennung in Langmuir-Filmen an der Luft-Wasser-Grenzfläche zu nutzen.^[400-404] Da sich Langmuir-Monoschichten in einem dynamischen Gleichgewicht befinden, können sie zu einem gewissen Grad als eine dynamische Bibliothek von Funktionalitäten betrachtet werden (siehe Abschnitt 6.6). Kunitake et al. zeigten, dass gemischte Monoschichten, die über ein ADA-, ein DA- und ein Guanidinium-Erkennungsmotiv verfügen, FAD selektiv über eine Dreipunktwechselwirkung mit der komplementären Isoalloxazin- (DAD), Adenosin- (DA) und Phosphateinheit erkennt (Schema 37).^[405] Eine XPS-Analyse (XPS = Röntgenphotoelektronenspektroskopie) eines Langmuir-Films, der sich auf einer FAD-haltigen wässrigen Phase gebildet hatte, ergab, dass nur ein FAD-Moleköl an die drei Erkennungseinheiten gebunden ist. Nach dem gleichen Ansatz wurden wasserlösliche Dipeptide an Monoschichten aus peptidfunktionalisierten Dialkylamphiphilen gebunden, was den Anwendungsbereich dieser Methode wesentlich erweiterte.^[406] Eine interessante zukünftige Entwicklung wird darin bestehen, durch die molekulare Erkennung an Grenzflächen in Langmuir-Filmen Muster mit molekularer Auflösung zu bilden.



Schema 37. Selektive Erkennung von FAD durch eine gemischte Monoschicht über eine Dreipunktwechselwirkung zwischen komplementären Bindungsstellen.

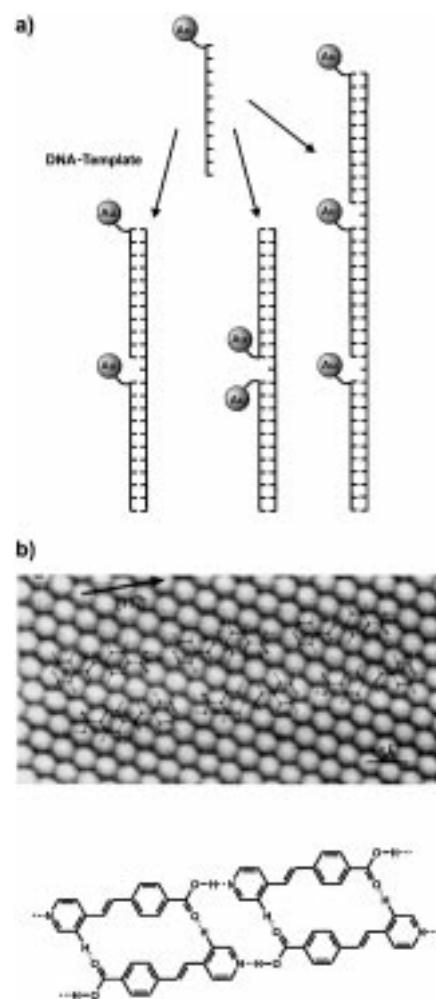
6.3.2. Nanotechnologie: die Festkörper-Luft-Grenzfläche

Organische und anorganische Strukturen mit Abmessungen im Nanometerbereich (1–100 nm) liegen im Zentrum gegenwärtiger nanotechnologischer Entwicklungen. Die kontrollierte Organisation von Nanopartikeln zu wohlgeordneten zwei- und dreidimensionalen Anordnungen ist von entscheidender Bedeutung für die Nanoelektronik. Aufgrund der Tatsache, dass H-Brücken gerichtet sind und reversibel gebildet werden, sind sie perfekt geeignet, um als Linker zwischen Nanopartikeln zu fungieren.^[407] Mirkin et al. zeig-

ten, dass die Zugabe von kohäsiven („sticky“) DNA-Strängen zu einer Lösung von Goldkolloiden, die mit komplementären DNA-Einzelsträngen funktionalisiert waren, zur Bildung wohldefinierter dreidimensionaler Netze führte.^[408] Transmissionslektronenmikroskopische (TEM-) Aufnahmen zeigten dicht gepackte Assoziate der Kolloide mit einem einheitlichen Abstand von ca. 60 Å. Die Bildung des Netzes führt infolge der Änderung der Oberflächenplasmonresonanz des Goldes zu einem charakteristischen Farbwechsel von Rot nach Purpur. Beim Erhitzen tritt wieder die rote Färbung auf, was belgt, dass die Netzbildung reversibel ist. In weiterführenden Arbeiten wurde diese Eigenschaft zum colorimetrischen Nachweis von Polynukleotiden verwendet.^[409] Die „Schmelz“-Temperatur T_m eines Netzes aus Polynukleotid-Targets und Au-Kolloiden, die mit DNA-Erkennungselementen funktionalisiert sind, hängt stark von der Komplementarität der DNA-Stränge ab. Liegt nur eine Mismatch-Basenpaarung vor, erniedrigt sich der T_m -Wert um 5 K. Das System weist eine hohe Empfindlichkeit auf: Die Nachweigrenze des nichtoptimierten Systems beträgt ca. 10 fmol.

Alivisatos, Schulz und Mitarbeiter nutzten die DNA-Hybridisierung, um einzelne Nanopartikel räumlich gezielt zu positionieren.^[410] Um die Bildung dreidimensionaler Netze zu verhindern, wurden Au-Kolloide mit DNA-Einzelsträngen aus 18 Basen monofunktionalisiert. Die Zugabe komplementärer DNA-Einzelstränge aus 37 oder 56 Basen ergab DNA-Stränge, die zwei bzw. drei Au-Kolloidpartikel enthielten, wobei deren räumliche Position von der Basenpaarsequenz abhing (Schema 38a). Auf ähnliche Weise kann die räumliche Anordnung von Au-Partikeln verschiedener Größe kontrolliert werden.^[411] Eine einheitliche räumliche Verteilung der Partikel wurde jedoch wegen der relativ geringen Starrheit des DNA-Rückgrats nicht erreicht. Neben DNA-Basenpaarungen wurden Biotin-Streptavidin-,^[412] Amidopyridin-Imid-^[413] und Triazin-Thymin-Wechselwirkungen^[414] zur räumlichen Anordnung von Metallaggregaten und Nanokristalliten verwendet.

Die Selbstorganisation H-verbrückter Strukturen ist auch für den effizienten Aufbau von Nanostrukturen auf festen Oberflächen geeignet.^[415] Die Gruppen von Whitesides und Reinhoudt haben gezeigt, dass Dimelamine und Dicyanurate (siehe Abschnitt 3.3), gemischt im Verhältnis 1:1, polymere Stapel aus Rosetten bilden.^[416, 417] Nach dem Aufbringen (drop-casting) dieser polymeren Strukturen auf eine Graphitoberfläche konnten die ferngeordneten, nanometergroßen Stäbchen kraftmikroskopisch sichtbar gemacht werden. Vor kurzem beschrieben Kern et al. die Selbstorganisation regelmäßiger Muster aus 4-[*trans*-2-(Pyrid-4-ylvinyl)]benzoësäure-Einheiten auf einer Ag(111)-Oberfläche durch starke Pyridin·Carbonsäure- und schwache C=O···H-C-Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen (Schema 38b).^[418] Wie sich herausstellte, wird die Musterbildung stark von Substrat-Oberflächen-Wechselwirkungen beeinflusst. van Esch, Feringa et al. nutzten die Bildung von H-Brücken zwischen Harnstoffeinheiten, um Fasern zu organisieren, die in regelmäßigem Abstand angeordnete Thiopheneinheiten enthalten, was zu einer hohen Ladungsbeweglichkeit in diesen Materialien führt.^[419] Auf festen Substraten bilden diese Fasern ausgesprochen lange Aggregate.^[420]



Schema 38. a) DNA-Hybridisierung zur Kontrolle der räumlichen Anordnung von Au-Nanopartikeln. b) Regelmäßige Muster von 4-[*trans*-2-(Pyrid-4-ylvinyl)]benzoësäure-Einheiten auf einer Ag(111)-Oberfläche.

6.4. Makromolekulare Assoziate

6.4.1. Polymere

Supramolekulare Polymere können definiert werden als Polymere, in denen die einzelnen Untereinheiten durch nichtkovalente Wechselwirkungen miteinander verbunden sind. Von diesem Polymertyp erwartet man interessante neuartige Eigenschaften, z.B. flüssigkeitsartiges Verhalten bei Erwärmung oder Verdünnung. Nach dem Verweben der einzelnen Polymerstränge sollten einzelne Verbindungseinheiten noch immer dissoziieren können, ohne dass die Polymereigenschaften verloren gehen. Für diesen Zweck sind H-Brücken, da sie gerichtet sind, sich reversibel bilden und die Stärke der Wechselwirkung durch Änderung der Zahl der beteiligten H-Brücken kontrolliert werden kann, eine attraktive Option. Frühe Versuche der Gruppen um Griffin und Lehn basierten auf 1-H- und 3-H-Wasserstoffbrückenmodulen wie dem Carbonsäure·Pyridin- oder dem Uracil·2,6-Diacylaminopyridin-Motiv.^[421–423] Diese Komplexe waren allerdings nicht stabil genug, um der Lösung Polymereigenschaften zu verleihen. Ähnliche Resultate wurden für makro-

molekulare Strukturen aus H-verbrückten Komplexen erhalten, die auf Melamin·Barbiturat-,^[192, 424] Pyrimidin·Isocyanursäure-,^[425] Melamin·Imid-^[426, 427] oder 2,6-Diaminotriazin·Imid-Wechselwirkungen^[428] basierten. Die Cokristallisation von Verbindungen mit komplementären H-Brücken-Funktionalitäten führte oftmals zur Bildung wohldefinierter Polymerstränge, aber im Allgemeinen war die Stabilität unter dynamischen Bedingungen zu gering.^[155, 195, 429–433]

Für die Bildung von Ketten ausreichender Länge mit echten Polymereigenschaften muss die Assoziationskonstante der individuellen H-Brückenmodule wesentlich höher sein als die von 3-H-Wasserstoffbrückenmodulen. Dies löste die Suche nach neuen Bausteinen aus, die mit $K_{\text{ass}} > 10^6 \text{ M}^{-1}$ (selbst)assoziiieren.^[434] Ein Durchbruch wurde von Sijbesma, Meijer et al. mit einem vierfach H-verbrückten Motiv erzielt, das auf der Dimerisierung von 2-Ureido-4-pyrimidonen basiert (siehe Abschnitt 2.3.4).^[435] Man stellte fest, dass ditope Monomere, die zwei 2-Ureido-4-pyrimidoneinheiten enthalten, welche nicht intramolekular miteinander wechselwirken können, in Chloroform spontan Polymere bilden. Das Zahlenmittel des Polymerisationsgrades von $P_n = 700$ bei einer Konzentration von 40 mm entspricht einem mittleren Molekulargewicht von ca. 500 kDa. Diese H-verbrückten Strukturen waren die ersten, die das vorausgesagte Verhalten echter Polymere aufwiesen. Bei niedrigen Konzentrationen oder erhöhten Temperaturen ist das Gleichgewicht zugunsten der Monomereinheiten verschoben, und die Polymerlösung weist folgerichtig flüssigkeitsartige Eigenschaften auf. Die Viskosität fällt scharf ab, wenn kleine Mengen monofunktioneller „Stopper“ zugesetzt werden, was darauf schließen lässt, dass die Polymerbildung reversibel ist. Interessanterweise verursacht die In-situ-Bildung von „Stopper“-Molekülen durch photoinduzierte Abspaltung einer *o*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe einen starken Abfall der Viskosität $\eta_{\text{rel.}}$ ^[436] Die gleichen Module fanden Verwendung als Endgruppen zur Veränderung der Eigenschaften niedermolekularer telecheler Polymere^[437, 438] sowie in dreidimensionalen Polymernetzen.^[439]

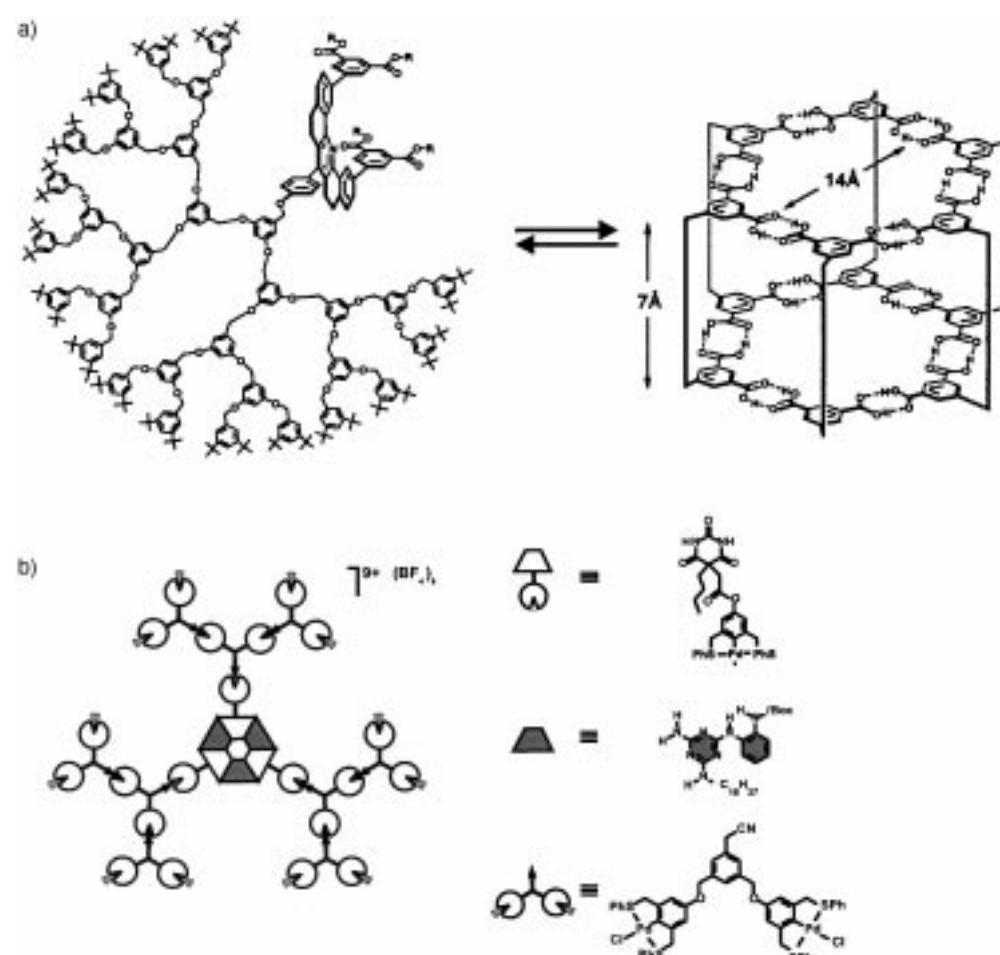
Ein anderer Typ H-verbrückter Polymere wurde von Rebek et al. beschrieben, die zwei über einen starren Spacer kovalent miteinander verknüpfte Tetrahydroharnstoffcalix[4]arene verwendeten.^[440, 441] In diesem System induzierte der Zusatz von Gastmolekülen die Bildung von Polymersträngen, in denen die H-verbrückten Kapseln als Ver-

bindungsstücke dienten. Durch den Einbau langer aliphatischer Ketten konnten mesogene Materialien erhalten werden.^[442]

6.4.2. Dendrimere

Dendrimere sind eine spezielle Klasse von Polymeren mit einzigartigen Eigenschaften, die sich aus ihrer gleichförmigen Größe und Gestalt ergeben. Es gibt nur wenige Beispiele für die Verwendung von H-Brücken zur Selbstorganisation definierter dendritischer Strukturen mit Nanometerabmessungen.^[443, 444] Zimmerman et al. konstruierten dendritische Keile verschiedener Generation, die einen starren, konkaven Spacer enthalten, durch den zwei Isophthalsäureeinheiten parallel präorganisiert werden (Schema 39 a).^[445] Die Selbstassoziation dieser Monomere über die Bildung eines doppelten hexameren Motivs im Kern führte zur spontanen Bildung von Dendrimeren mit Molekulargewichten von bis zu 30 kDa. Die dendritischen Keile bilden eher ein cyclisches Hexamer als eine polymere Struktur, da die sterische Abstoßung zwischen den Keilen im Cyclus am geringsten ist. Molecular-Modeling-Studien zufolge sind diese Assoziate annähernd scheibenförmig, wobei ihre Dicke 2 nm und ihr Durchmesser 9 nm beträgt.

Ganz ähnlich nutzten Reinhoudt et al. das Rosettenmotiv zur Selbstorganisation nichtkovaler Dendrimere.^[446] In



Schema 39. Zwei selbstorganisierte Dendrimere mit H-verbrücktem Kern.

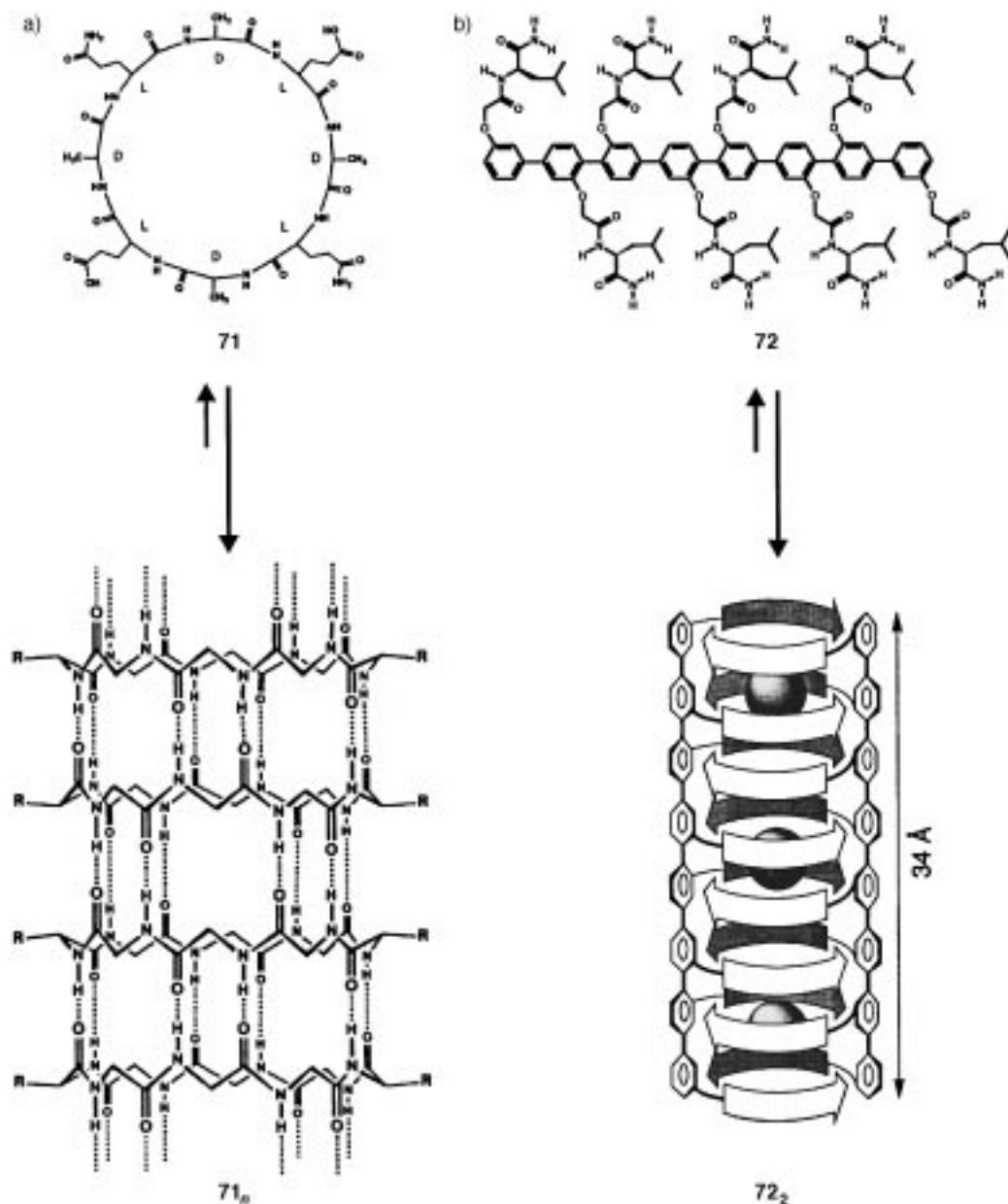
diesem Fall wurden Metallodendrimerkeile mit einer Barbiturateinheit im Brennpunkt funktionalisiert. Mit einem Äquivalent Melamin entstehen quantitativ dendritische Strukturen mit einer Rosetteneinheit als Kern (Schema 39 b). Das Besondere dieses Ansatzes besteht darin, dass zwei verschiedene nichtkovalente Wechselwirkungen zur Selbstorganisation genutzt werden: Metall-Ligand-Koordination (Pd-CN) in den Keilen und H-Brücken im Kern.

6.4.3. Selbstorganisierte Nanoröhren

1974 schlugen De Santis et al. vor, dass cyclische Peptide, die aus einer geraden Zahl von Aminosäuren mit alternierendem Chiralitätssinn bestehen, unter Bildung von Rückgrat-H-Brücken röhrenförmige Stapel bilden sollten.^[447] Doch erst 1993 beschrieben Ghadiri et al. die ersten nach diesem Prinzip aufgebauten organischen Nanoröhren (Sche-

ma 40a).^[448, 449] Diese ersten Nanoröhren waren aus dem achtgliedrigen cyclischen Peptid **71** der Sequenz (L-Gln-d-Ala-L-Gln-d-Ala)₂ aufgebaut. Die erfolgreiche Organisation dieser Einheiten zu Nanoröhren basiert auf zwei Faktoren. Zum einen ist der Cyclus flach, und alle Rückgratamid-Funktionalitäten liegen senkrecht zur Ringebene, was eine orthogonale Stapelung unter Bildung von acht H-Brücken ermöglicht. Zum anderen weisen die Aminosäuresubstituenten nach außen, sodass ein leerer Innenraum mit einem inneren van-der-Waals-Durchmesser von 7 Å vorliegt.

Der Durchmesser dieser Nanoröhren kann einfach durch Änderung der Zahl der Aminosäuren im cyclischen Peptid kontrolliert werden.^[450] Diese Strukturen sind nicht nur ästhetisch sehr ansprechend, sie dienen auch als exzellente Transportkanäle in Lipiddoppelschichtmembranen. Einzelkanal-Leitfähigkeitsmessungen ergaben für K^+ und Na^+ Kanalaktivitäten, die mit mehr als 10^7 Ionen pro Sekunde



Schema 40. Selbstorganisierte Nanoröhren auf der Grundlage von cyclischen Peptiden (a) und Oligoanisolen (b).

denjenigen natürlich vorkommender kanalbildender Proteine wie Gramicidin A und Amphotericin B ähneln.^[451] Nanoröhren mit größerem Innendurchmesser transportieren Glucose durch Lipiddoppelschichten.^[452] Der Einbau selbstorganisierter Nanoröhren in selbstorganisierten Monoschichten (self assembled monolayers, SAMs) aus Thiolen oder Thioethern auf Gold wurde ebenfalls untersucht.^[453] Cyclovoltammetrisch wurde gezeigt, dass die Nanoröhren als selektive Ionenkanäle fungieren, da nur Redoxpaare, die klein genug sind, um die Kanäle zu passieren, redoxaktiv waren. Die thermodynamischen Parameter für die Bildung der Nanoröhren wurden aus Studien am isolierten Erkennungsmotiv abgeleitet.^[454] Nach selektiver N-Methylierung einer Seite des cyclischen Peptids können nur noch dimere Strukturen gebildet werden. Temperaturabhängige NMR-Studien ergaben, dass die Assoziation enthalpisch begünstigt ist ($\Delta H_{298}^0 = -11.0 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S_{298}^0 = -23.7 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$).

Andere Peptid-Nanoröhren auf der Grundlage von auf Cystein basierenden makrocyclischen Bisharnstoffen^[455] und auf Serin basierenden Cyclodepsipeptiden^[456] sowie von cyclischen Tetrameren der 3-Aminobuttersäure sind beschrieben worden.^[457] Matile et al. haben die selbstorganisierten Ionophore **72** vorgestellt, bei denen es sich um Oligoanisole handelt, die mit kohäsiven („sticky“) Peptidenden funktionalisiert sind und in Wasser aggregieren (Schema 40b).^[458–460] Ein beeindruckender Aspekt dieser Nanoröhren ist ihre Fähigkeit, Protonen durch Lipiddoppelschichten zu transportieren.

6.4.4. Flüssigkristalline Materialien

H-verbrückte Komplexe mit flüssigkristallinen Eigenschaften können sich aus zwei verschiedenen Komponenten bilden, die selbst keine Mesogene sind.^[461–464] Durch die Bildung von H-Brücken entstehen ausgedehnte starre aromatische Mesogene, wodurch die Mesophase deutlich stabilisiert wird. Kato und Fréchet nutzten die Bildung einzelner H-Brücken zwischen Pyridin und Carbonsäuren, um eine Vielzahl mesogener Komplexe zu herzustellen, darunter 2:1-Komplexe aus 4,4'-Bipyridinen und Carboxylaten.^[465] Diese Studien folgten verwandte Systeme, die auf Phenol-Stilbazol-,^[466] Carbonsäure-Stilbazol-,^[467] Phenol-Pyridin-,^[468] Alkohol-Imidazol-^[469] und Carbonsäure-Amidopyridin-Wechselwirkungen^[470] basieren. Unter Nutzung eines ähnlichen Ansatzes wurden flüssigkristalline kovalente Polymere erhalten, z.B. durch Zusatz von Stilbazol-Derivaten zu einem Polyacrylat mit 4-Oxybenzoësäureseitenketten.^[471]

Mehrere Beispiele für Mehrkomponenten-Assoziate, die diskotische Flüssigkristalle bilden, wurden beschrieben. Röntgenographische Untersuchungen an Fasern, die aus einem Guanosin-3'-phosphat-Gel erhalten wurden, ergaben, dass die Guanosintetramere (siehe Abschnitt 3.5) übereinander gestapelt sind, wobei sich die Zuckereinheiten an der Peripherie befinden. Gottarelli, Spada und Mitarbeiter zeigten, dass Oligomere, die zwischen zwei und sechs Deoxyguanosineinheiten enthalten, bei sehr niedrigen Konzentrationen (2.5 Gew.-% d(GpG)) in Wasser flüssigkristalline Phasen bilden.^[472, 473] Einen starken stabilisierenden Effekt, der für verschiedene Alkali-Kationen in der Reihenfolge $K^+ >$

$Rb^+ > Na^+ > Cs^+$ abnahm, schrieb man Intra- und Interaggregat-Wechselwirkungen zu Sauerstoff-Donoren zu. Säulenförmige Aggregate entstanden aber auch aus solchen Derivaten, die keine Interaggregat-H-Brücken bilden konnten. Andere diskotische Flüssigkristalle wurden ausgehend von synthetischen scheibenförmigen Erkennungsmotiven (α -Pyridondimerisierung^[474, 475] und Lactim-Lactam-Trimerisierung) erhalten. Meijer et al. zeigten, dass die Bildung intramolekularer H-Brücken genutzt werden kann, um den Kern eines kovalenten Moleküls zu einer flachen Scheibe zu organisieren, was zu diskotisch-flüssigkristallinem Verhalten führte.^[476]

6.5. H-Brücken in Wasser

Es ist heute eine allgemein akzeptierte Ansicht, dass einfache H-verbrückte Komplexe, wie ein einzelnes A·T- oder C·G-Basenpaar in wässriger Lösung in Abwesenheit von zusätzlichen stabilisierenden Wechselwirkungen, wie der Ionenpaarbildung und hydrophoben Wechselwirkungen, nicht gebildet werden.^[477, 478] So zeigte Rebek, dass die Stärke der Bindung von 9-Ethyladenin an wasserlösliche Derivate des Kemp-Trisäureimids mit der Oberfläche der zur Bindungstasche gerichteten hydrophoben Gruppe korreliert.^[479] Die Bildung H-verbrückter Komplexe im lipophilen Kern von Micellen wurde von Nowick et al. beschrieben.^[480] Komiyama et al. haben festgestellt, dass Poly(2-vinyl-4,6-diamino-1,3,5-triazin) (PVDAT) effizient Pyrimidin-Derivate aus wässriger Lösung unter Bildung komplementärer H-Brücken bindet,^[481] und konnten dies $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch und durch Ultrafiltrationsexperimente bestätigen.^[482] Die Reihenfolge der Bindungsaktivität (U, T > A ≈ C, G) entspricht der Zahl von H-Brücken, die zwischen Wirt und Gast gebildet werden. Die entsprechenden Monomere sind kaum aktiv, was darauf hindeutet, dass die Bindung vorwiegend auf einen Polymereneffekt zurückzuführen ist.

Jüngst beschrieben Meijer und Mitarbeiter die ersten H-verbrückten Mehrkomponenten-Assoziate, die in Wasser stabil sind.^[483] Die Strukturen bilden sich als Folge kooperativer Stapel- und H-Brücken-Wechselwirkungen.

Die Bildung H-verbrückter Komplexe an der Luft-Wasser-Grenzfläche wurde bereits in Abschnitt 6.3.1. beschrieben.

6.6. Selbstorganisierte Rezeptoren: dynamische kombinatorische Chemie

6.6.1. Selbstorganisation von Funktionalitäten

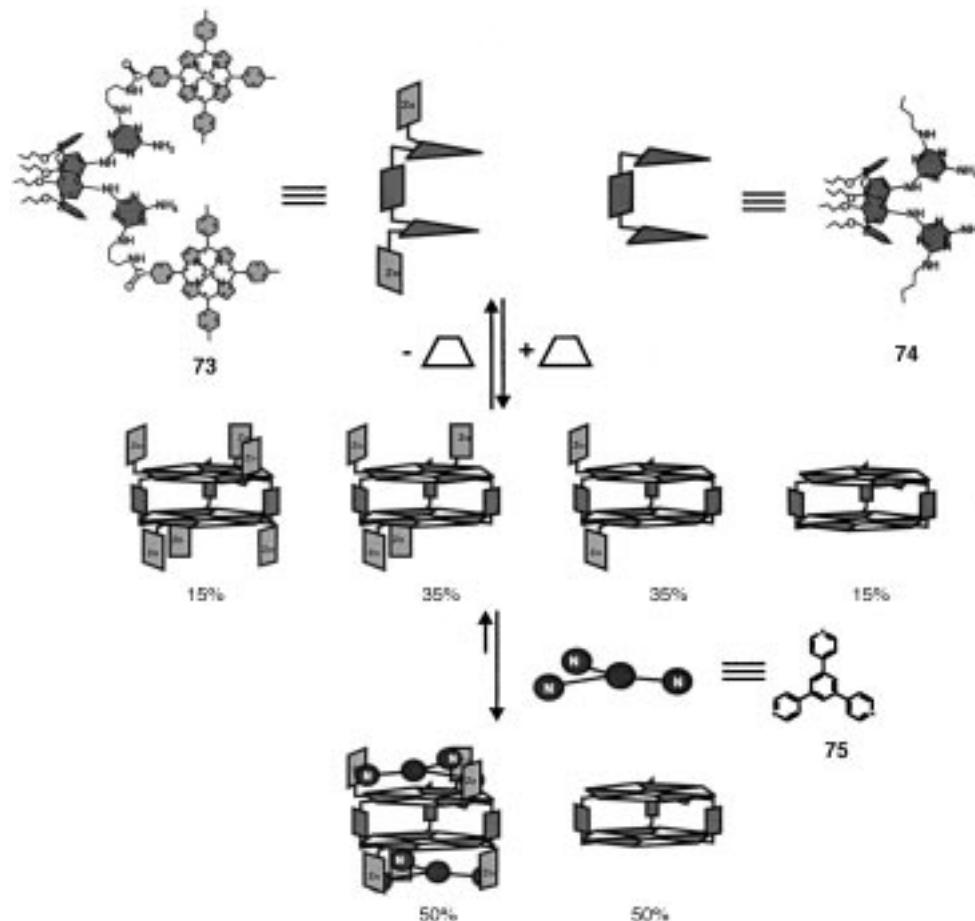
Die Verwendung H-verbrückter Assoziate als molekulare Plattformen für Gasterkennungsstudien erfordert die Einführung kompatibler funktioneller Gruppen. Die Arbeitsgruppen von Lehn und Whitesides zeigten, dass periphere Zn-Porphyrineinheiten die Bildung von Einzelrosetten-Assoziationen nicht stören.^[484, 485] Lediglich die Komplexierung von Gastmolekülen an die apikale Bindungsstelle des Zn-Zentrums ist verhindert. Reinhoudt et al. konstruierten einen bifunktionellen Rezeptor, der aus einer Na^+ -selektiven Calix[4]aren-Bindungsstelle und einer SCN^- -bindenden Zn-

Porphyrineinheit besteht.^[486] Beide Module enthalten komplementäre H-Brücken-Erkennungsmotive (DAD·ADA), und wie Bindungsstudien ergaben, weist der 1:1-Komplex als direkte Folge der Bildung von H-Brücken eine erhöhte Affinität für NaSCN auf.

Studien von Timmerman et al. zum Aggregationsverhalten von funktionalisierten Calix[4]arenen zufolge sind Doppelrosetten-Assoziate mit einer großen Vielzahl funktioneller Gruppen kompatibel, einschließlich polarer Nitro- und Cyangruppen.^[173] Zu einer wesentlichen Destabilisierung kam es nur bei solchen Funktionalitäten, die eine sterische Hinderung im Aggregat verursachten, sowie infolge der Bildung zusätzlicher H-Brücken. Ein Gast kann von diesen Assoziaten nicht gebunden werden, da sich die Funktionalitäten zwischen den Rosettenschichten befinden, d.h. in einer Region, die für Gastmoleküle nicht zugänglich ist. In Rezeptor-Assoziaten der nächsten Generation befinden sich die bindenden Funktionalitäten, wie Zn-Porphyrin- oder Peptideinheiten, an der Peripherie des Aggregats (Schema 41).^[487, 488] Das C_3 -symmetrische Aggregat **73**₃·(BAR)₆, das zwei kreisförmige Anordnungen dreier Zn-Porphyrineinheiten enthält, bindet den Trispyridin-Gast **75** durch dreifache Koordination zu den Zn-Zentren.

6.6.2. Dynamische kombinatorische Chemie

Dynamische kombinatorische Bibliotheken (dynamic combinatorial libraries, DCLs) haben in jüngster Zeit sehr große



Schema 41. Durch einen Gast als Templat vermittelte Bildung des stärksten Rezeptors einer DCL.

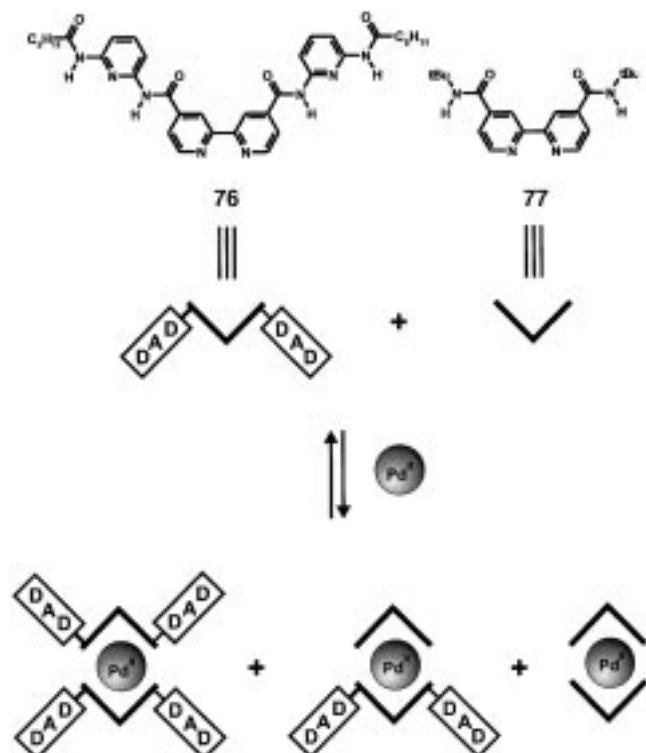
Beachtung innerhalb des rasch wachsenden Gebiets der kombinatorischen Chemie gefunden.^[489–491] Das Interesse an DCLs gründet sich vor allem auf zwei wichtige Faktoren. Erstens wird die Strukturvielfalt in DCLs spontan durch Mischen einzelner Komponenten der Bibliothek unter reversiblen Bedingungen erzeugt, und zweitens ermöglicht die Reversibilität der Bildung von DCLs eine durch das Target begünstigte Verstärkung ausgewählter Mitglieder der Bibliothek durch Verschiebung des thermodynamischen Gleichgewichts mittels molekularer Erkennungsphänomene. Wegen ihrer hohen thermodynamischen und meist geringen kinetischen Stabilität sind H-verbrückte Assoziate für den Aufbau dynamischer Bibliotheken überaus geeignet.^[492] Außerdem sind H-Brücken-Wechselwirkungen intensiv zur gastvermittelten Verstärkung genutzt worden.

Die erste Modellstudie an H-verbrückten DCLs wurde von Timmerman und Mitarbeitern beschrieben.^[179] Diese Untersuchung ergab, dass eine statistische Mischung (1:3:3:1) aus vier möglichen Doppelrosetten-Assoziaten sofort beim Mischen der Komponenten in CHCl₃ bei Raumtemperatur gebildet wird (siehe auch Abschnitt 3.3.5). Vor kurzem beschrieb die gleiche Gruppe eine Vierkomponenten-DCL aus den Rezeptoren **73**_n**74**_{3-n}·(BAR)₆ ($n=0-3$), die durch Mischen der homomeren Assoziate **73**₃·(BAR)₆ und **74**₃·(BAR)₆ im Verhältnis 1:1 erhalten wurde (Schema 41).^[487] Alle Mitglieder dieser Bibliothek verfügen über eine unterschiedliche Zahl von Zn-Porphyrineinheiten und weisen folglich verschiedene Bindungsaffinitäten für den Trispyridin-Gast **75** auf. Durch die anschließende Zugabe von **75** verschiebt sich die Bibliothekszusammensetzung von der statistischen (1:3:3:1) zugunsten einer etwa 1:1-Mischung aus den Assoziaten **73**₃·(BAR)₆·**75**₂ und **74**₃·(BAR)₆, da **75** bevorzugt an das „All-Porphyrin“-Aggregat **73**₃·(BAR)₆ gebunden wird. Vor kurzem beschrieben Rebek et al. Gast-Templateffekte in DCLs aus H-verbrückten Kapseln.^[493]

H-Brücken-Wechselwirkungen sind ausgiebig genutzt worden, um die chemische Evolution von DCLs aus potentiellen Rezeptoren voranzutreiben. Das Konzept wurde erstmals von Eliseev et al. in einer Studie zur schnellen Umwandlung von drei isomeren Formen eines Dicarboxylats ineinander bei Bestrahlung mit UV-Licht illustriert.^[494] Von den drei Rezeptoren wird nur das *cis-cis*-Isomer, das die ideale Geometrie zur Komplexierung der Guanidinium-Funktionalität aufweist, auf einer Affinitäts-

säule, die mit immobilisiertem Arginin beladen ist, stark zurückgehalten. Durch wiederholte Isomerisierungs-Selektions-Cyclen wurde der *cis-cis*-Rezeptor in 85 % Ausbeute aus der Mischung isoliert.

Huc et al. beschrieben DCLs, die auf der Koordination von Pd^{II}-Ionen durch Bipyridine beruhen (Schema 42).^[495] Aus den Bipyridinliganden **76** und **77** mit bzw. ohne zusätzliche H-Brücken-Funktionalitäten wurde eine Bibliothek aus drei



Schema 42. Eine DCL auf der Basis der Bipyridin-Pd^{II}-Koordination.

Komplexen hergestellt, von denen nur einer eine DAD·DAD-Anordnung aufweist, die komplementär zu einem Barbitursäure-Derivat (ADA·ADA) ist. Die Zugabe dieses Gastes zur Bibliothek führt in der Tat zu einer leichten, aber signifikanten Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten des Komplexes mit der höchsten Affinität. Ähnliche Templateffekte wurden in jüngerer Zeit von der gleichen Gruppe in DCLs aus Konformationsisomeren di- und polytoper Rezeptoren beobachtet.^[496]

7. Schlussbemerkungen und Perspektiven

„Research is not to follow known tracks, but instead to crumble into the forest in the hope that one leaves a track behind.“

Die nichtkovalente Synthese hat die Art und Weise, auf die Chemiker die Herstellung molekularer Strukturen mit Abmessungen im Nanometerbereich angehen, drastisch verändert. Während Moleküle traditionell über die schrittweise

Bildung kovalenter Bindungen synthetisiert wurden, bildet die Nutzung mehrerer schwacher Wechselwirkungen für die Organisation molekularer Komponenten zu supramolekularen Nanostrukturen nun eine überaus attraktive und fruchtbare Alternative. Zusätzlich weisen die nichtkovalenten Assoziate grundlegend andere Eigenschaften als rein kovalente Strukturen auf. Was ursprünglich als eine Kuriosität begann, hat sich nun zu einem reifen Forschungsgebiet entwickelt, das die Chemie des nächsten Jahrzehnts stark beeinflussen wird. Zum Abschluss dieses Aufsatzes möchten wir kurz eine Reihe neuer und viel versprechender Entwicklungen hervorheben, die in den nächsten Jahren neue Forschungsgebiete eröffnen könnten.

7.1. Katalyse in der nichtkovalenten Synthese

Die Mehrzahl der durch H-Brücken vermittelten Selbstorganisationsprozesse, die in diesem Übersichtsartikel behandelt wurden, laufen unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen ab. Das heißt, solche Prozesse sind selbstreparierend – ein direktes Ergebnis der Tatsache, dass der umgekehrte Prozess, der Zerfall dieser Assoziate, in absehbaren Zeiten erfolgt. Mit steigender Zahl der am Aggregationsprozess beteiligten individuellen H-Brücken wird die Zerfalls geschwindigkeit jedoch rasch abnehmen, was schließlich dazu führt, dass der Aggregationsprozess kinetisch kontrolliert abläuft und die gleichen Probleme aufweist, wie sie in der kovalenten Synthese auftreten. Mehrere Beispiele für eine kinetische Kontrolle in Selbstorganisationsprozessen sind in letzter Zeit beschrieben worden.^[181, 497, 498] Whitesides berichtete, dass die kinetische Stabilität mehrzähniger Komplexe auf der Basis des Vancomycin-D-Ala-D-Ala-Erkennungsmotivs durch den Zusatz des einwertigen Liganden N^a-Ac-L-Lys-D-Ala-D-Ala drastisch erniedrigt werden kann.^[499] Mit anderen Worten: Der einwertige Ligand „katalysiert“ den intermolekularen Austausch des tripodalen Liganden im Komplex durch vorübergehende Bindung an die beim Austausch frei werdenden Bindungsstellen im vollständig oder teilweise nichtkomplexierten Zustand.

Vor kurzem beschrieben Reinhoudt und Timmerman eine ähnliche Art der Katalyse in einem durch H-Brücken vermittelten Selbstorganisationsprozess.^[180] Das freie Barbiturat (*R*)-BAR (Schema 12) katalysiert die Racemisierung des enantiomerenreinen Aggregats **26**₃·(BuCA)₆ (Schema 19), indem es das Aggregat für den Austausch der Melaminkomponenten aktiviert. Eine kinetische Analyse des Systems ergab, dass bei einer Konzentration von 1 mM die Racemisierung zu ca. 80 % über den katalytischen Weg mit einer Geschwindigkeitskonstanten von $14.7 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ verläuft. Inzwischen sind weitere kinetisch kontrollierte Selbstorganisationsprozesse identifiziert worden, die unter bestimmten Bedingungen katalysiert werden.^[500] Zweifellos wird dieser Typ der Katalyse in Selbstorganisationsprozessen in naher Zukunft wachsendes Interesse erfahren und schließlich ganz wesentlich dazu beitragen, die präparativ erreichbaren Abmessungen von Nanostrukturen zu bestimmen.

7.2. Herstellung kombinatorischer Bibliotheken aus künstlichen Rezeptorsysteme durch nichtkovalente Synthese

Der kombinatorische Ansatz, der die Art und Weise revolutioniert hat, in der heute kovalente Bindungen geknüpft werden, wird auch in der nichtkovalenten Synthese zu einem Paradigmenwechsel führen. Die Knüpfung nichtkovaler Bindungen ist aus zwei Gründen ideal dazu geeignet, kombinatorisch durchgeführt zu werden. Erstens sind solche Prozesse sauber, liefern hohe Ausbeuten und verlaufen (in den meisten Fällen) unter thermodynamischer Kontrolle. Das bedeutet, dass kombinatorische Bibliotheken H-verbrückter Assoziate beim Mischen der individuellen Komponenten spontan gebildet werden. Zweitens sind die resultierenden Bibliotheken dynamischer Natur, was bedeutet, dass Gast-Templateffekte genutzt werden können.^[490–492]

Heute steckt die nichtkovalente kombinatorische Synthese noch in ihren Anfängen. Erste Untersuchungen befassen sich mit einfachen Modellsystemen,^[179] die bereits starke Gast-Templateffekte aufweisen können.^[487, 493] Zukünftige Arbeiten auf diesem Gebiet sollten sich daher mit der Charakterisierung der Bibliotheken und mit der Identifizierung von Leitstrukturen und Treffern beschäftigen.^[371] Sind diese Aufgaben erst einmal bewältigt, dürfte der kombinatorische Ansatz die Lösung für die Entwicklung künstlicher Rezeptorsysteme liefern, welche die Bindungseigenschaften natürlicher Antikörper im Hinblick auf Affinität und Selektivität imitieren.^[492] Der hohe Grad asymmetrischer Kontrolle, der mit nichtkovalenten Assoziaten erzielt werden kann, könnte den Weg zu enantiomerenreinen chiralen Hohlräumen ebnen, die chirale Gäste mit hoher Enantioselektivität einkapseln, was z.B. zur Reinigung von Verbindungen oder zur enantioselektiven Katalyse im Inneren der Kapseln genutzt werden könnte.

7.3. Durch H-Brücken vermittelte Selbstorganisation in Wasser

Die meisten synthetischen H-verbrückten Assoziate werden in apolaren Lösungsmitteln wie Chloroform oder Toluol untersucht. In Wasser organisieren sich solche Strukturen meist nicht, denn die Wassermoleküle konkurrieren mit Vorteil in H-Brücken-Bildungsprozessen und destabilisieren auf diese Weise die Aggregate. Wie kommt es dann aber, dass die Natur zahlreiche Beispiele für Bindungsprozesse liefert, die auf H-Brücken basieren – wie die DNA-Doppelstrangbildung oder die Substratbindung in Enzymtaschen –, obwohl diese Prozesse in Gegenwart von Wasser ablaufen? Am wahrscheinlichsten ist, dass H-Brücken in biologischen Systemen generell in einer hydrophoben Mikroumgebung gebildet werden, aus der Wassermoleküle aufgrund des hydrophoben Effekts ausgeschlossen werden. Die hydrophoben Taschen entstehen gewöhnlich bei der Bildung von Clustern aus mehreren hydrophoben Fragmenten, die auf bestimmte Weise, z.B. durch ein Polymerrückgrat oder infolge kooperativer bindender Wechselwirkungen, präorganisiert sind. Erst kürzlich wurde ein synthetisches H-verbrücktes Mehrkomponenten-Aggregat beschrieben, das sich in einer wässrigen

Umgebung bildet.^[483] Es wird sicher nicht lange dauern, bis weitere Strukturen beschrieben werden. Letztlich wird ein systematisches Studium der Selbstorganisationseigenschaften H-verbrückter Assoziate, die in Wasser existieren, dabei helfen, die zugrunde liegenden Prinzipien zu erkennen, nach denen die Selbstorganisationsprozesse in diesem geheimnisvollen Lösungsmittel ablaufen.

Eingegangen am 27. September 2000 [A 432]

- [1] K. C. Nicolaou, R. K. Guy, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2047–2059; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2079–2090.
- [2] J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1886–1888; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723–1726.
- [3] K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 644–664; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 589–607.
- [4] G. M. Whitesides, E. E. Simanek, J. P. Mathias, C. T. Seto, D. N. Chin, M. Mammen, D. M. Gordon, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 37–44.
- [5] W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1610–1644; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1545–1579.
- [6] M. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1917.
- [7] M. Fujita, K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 1471–1482.
- [8] C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2005–2062.
- [9] M. Alamgir Hossain, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1284–1290.
- [10] M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126.
- [11] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1347–1362; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1304–1319.
- [12] G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, *254*, 1312–1319.
- [13] M. C. Etter, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4601–4610.
- [14] J. S. Lindsey, *New J. Chem.* **1991**, *15*, 153–180.
- [15] D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2229–2260.
- [16] D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242–1286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1154–1194.
- [17] M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647–1668.
- [18] M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 393–401.
- [19] R. E. Melendez, A. D. Hamilton, *Top. Curr. Chem.* **1998**, *198*, 97–129.
- [20] W. Nernst, *Z. Phys. Chem.* **1892**, *8*, 110.
- [21] A. Werner, *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *322*, 261.
- [22] M. L. Huggins, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 163–168; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 147–152, zit. Lit.
- [23] W. M. Latimer, W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 1419–1433.
- [24] J. D. Bernal, H. D. Megaw, *Proc. R. Soc. London A* **1935**, *151*, 384–420.
- [25] M. L. Huggins, *J. Org. Chem.* **1936**, *1*, 407–456.
- [26] P. Schuster, G. Zundel, C. Sandorfy, *The Hydrogen Bond: Recent Developments in Theory and Experiments*, Vol. 1–3, North-Holland, Amsterdam, **1976**.
- [27] P. A. Kollman, L. A. Allen, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 283–303.
- [28] Neuere Übersicht: *Monatsh. Chem.* **1999**, *130* (Sonderheft, Nr. 8).
- [29] Y. Gu, T. Kar, S. Scheiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9411–9422.
- [30] J. L. Atwood, F. Hamada, K. D. Robinson, G. W. Orr, R. L. Vincent, *Nature* **1991**, *349*, 683–684.
- [31] L. Pauling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1928**, *14*, 359–362.
- [32] C. A. Coulson, U. Danielsson, *Ark. Fys.* **1954**, *8*, 205, 239–244.
- [33] H. Tsubomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1954**, *27*, 445–450.
- [34] C. Fonseca Guerra, F. M. Bickelhaupt, J. G. Snijders, E. J. Baerends, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3581–3594.
- [35] G. C. Pimental, A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, **1960**.
- [36] R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 244–248.
- [37] S. Scheiner, *Hydrogen Bonding: A Theoretical Perspective*, Oxford University Press, New York, **1997**.
- [38] D. A. Bell, E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 512–514.

- [39] G. G. Hammes, A. C. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4151–4157.
- [40] C. L. Perrin, J. D. Thoburn, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8559–8565.
- [41] F. Hibbert, J. Emsley, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, *26*, 255.
- [42] W. W. Cleland, M. M. Kreevoy, *Science* **1994**, *264*, 1887–1890.
- [43] P. A. Frey, S. A. Whitt, J. B. Tobin, *Science* **1994**, *264*, 1927–1930.
- [44] A. Warshel, A. Papazyan, P. A. Kollman, *Science* **1995**, *269*, 102–104.
- [45] S. Scheiner, T. Kar, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6970–6975.
- [46] S. Shan, S. Loh, D. Herschlag, *Science* **1996**, *272*, 97–101.
- [47] Y. Kato, L. M. Toledo, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8575–8579.
- [48] J. A. Pople, W. G. Schneider, H. J. Bernstein, *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance*, McGraw-Hill, New York, **1959**, Kap. 15.
- [49] R. Konrat, M. Tollinger, G. Kontaxis, B. Kräutler, *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 961–982.
- [50] A. J. Dingley, S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8293–8297.
- [51] C. B. Aakeroy, K. R. Seddon, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *397*–407.
- [52] C. A. Schalley, *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, *194*, 11–39.
- [53] P. Timmerman, K. A. Jolliffe, M. Crego Calama, J.-L. Weidmann, L. J. Prins, F. Cardullo, B. H. M. Snellink-Ruel, R. Fokkens, N. M. M. Nibbering, S. Shinkai, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4104–4115.
- [54] D. Hadzi, W. J. Orville-Thomas, J. Tomasi, *Theoretical Treatments of Hydrogen Bonding*, Wiley, Chichester, **1997**.
- [55] S. Moran, R. X. F. Ren, S. Rumney IV, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2056–2057.
- [56] A. M. Davis, S. J. Teague, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 778–792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 736–749.
- [57] G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer, Berlin, **1991**.
- [58] Y. Kyogoku, R. C. Lord, A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1967**, *57*, 250–257.
- [59] Y. Kyogoku, R. C. Lord, A. Rich, *Biochim. Biophys. Acta* **1969**, *179*, 10–17.
- [60] A. D. Hamilton, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5035–5036.
- [61] W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008–2010.
- [62] J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2810–2819.
- [63] T. J. Murray, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4010–4011.
- [64] J. Sartorius, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1446–1452.
- [65] A. Nadin, S. Derrer, R. P. McGeary, J. M. Goodman, P. R. Raithby, A. B. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9768–9769.
- [66] A. P. Bisson, C. A. Hunter, *Chem. Commun.* **1996**, 1723–1724.
- [67] H. Adams, F. J. Carver, C. A. Hunter, J. C. Morales, E. M. Seward, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1628–1631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1542–1544.
- [68] B. Gong, Y. Yan, H. Zeng, E. Skrzypczak-Jankunn, Y. W. Kim, J. Zhu, H. Ickes, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5607–5608.
- [69] H. Zeng, R. S. Miller, R. A. Flowers II, B. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2635–2644.
- [70] X. Zhao, Y.-L. Chang, F. Fowler, J. W. Lauher, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6627–6634.
- [71] G. C. Hammes, H. O. Spivey, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1621–1625.
- [72] G. C. Hammes, A. C. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 956–961.
- [73] S. E. Krikorian, *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 1875–1881.
- [74] E. Gentric, J. Lauransan, C. Roussel, J. Metzger, *Nouv. J. Chim.* **1980**, *4*, 743–746.
- [75] Y. Ducharme, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5787–5789.
- [76] M. C. Etter, S. M. Reutzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2586–2598.
- [77] J. Hine, S. Hahn, J. Hwang, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 884–887.
- [78] M. C. Etter, Z. Urbañczyk-Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415–8426.
- [79] S. Coe, J. J. Kane, T. L. Nguyen, L. M. Toledo, E. Wininger, F. W. Fowler, J. W. Lauher, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 86–93.
- [80] K. D. M. Harris, B. M. Kariuki, C. Lambropoulos, D. Philp, J. M. A. Robinson, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8599–8612.
- [81] P. L. Wash, E. Maverick, J. Chiefari, D. A. Lightner, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3802–3806.
- [82] F. Garcia-Tellado, S. J. Geib, S. Goswami, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9265–9269.
- [83] D. A. Adsmond, M. C. Etter, *Chem. Commun.* **1990**, 589–591.
- [84] R.-F. Liao, J. W. Lauher, F. W. Fowler, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3153–3162.
- [85] S. E. Boiadziev, D. T. Anstine, E. Maverick, D. A. Lightner, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2253–2270.
- [86] S. C. Zimmerman, T. J. Murray, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4077–4080.
- [87] R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 244–248.
- [88] S. C. Zimmerman, Y. Wang, P. Bharathi, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2172–2173.
- [89] M. Gallant, M. T. P. Viet, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 721–723.
- [90] E. Boucher, M. Simard, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1408–1412.
- [91] M. Gallant, M. T. P. Viet, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2284–2286.
- [92] A. D. Burrows, C.-W. Chan, M. M. Chowdhry, J. E. McGrady, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *329*–339.
- [93] H.-J. Schneider, R. K. Juneja, S. Simova, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1211–1213.
- [94] S. J. Geib, S. C. Hirst, C. Vicent, A. D. Hamilton, *Chem. Commun.* **1991**, 1283–1285.
- [95] F. H. Beijer, R. P. Sijbesma, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, H. Kooijman, A. L. Spek, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6371–6380.
- [96] A. L. Moraczewski, I. A. Banszynski, A. M. From, C. E. White, B. D. Smith, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7258–7262.
- [97] I. Willner, J. Rosengaus, S. Biali, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3805–3808.
- [98] A. D. Hamilton, D. Little, *Chem. Commun.* **1990**, 297–300.
- [99] T. K. Park, J. Schroeder, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5125–5127.
- [100] E. E. Fenlon, T. J. Murray, M. H. Baloga, S. C. Zimmerman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6625–6628.
- [101] F. H. Beijer, H. Kooijman, A. L. Spek, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 79–82; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 75–78.
- [102] F. H. Beijer, R. P. Sijbesma, H. Kooijman, A. L. Spek, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6761–6769.
- [103] B. J. B. Folmer, R. P. Sijbesma, H. Kooijman, A. L. Spek, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9001–9007.
- [104] J. J. González, P. Prados, J. de Mendoza, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 546–549; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 525–528.
- [105] P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9710–9711.
- [106] A. P. Davis, S. M. Draper, G. Dunne, P. Ashton, *Chem. Commun.* **1999**, 2265–2266.
- [107] U. Lüning, C. Kühl, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5735–5738.
- [108] P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3779–3780.
- [109] L. D. Williams, B. Chawla, B. S. Shaw, *Biopolymers* **1987**, *26*, 591–603.
- [110] L. D. Williams, N. G. Williams, B. S. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 829–833.
- [111] C. Roberts, R. Bandaru, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4640–4649.
- [112] J. J. Voegel, U. von Krosigk, S. A. Benner, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7542–7547.
- [113] J. J. Voegel, S. A. Benner, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6929–6930.
- [114] R. Faggiani, C. J. L. Lock, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5418–5419.
- [115] A. Houlton, D. M. P. Mingos, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1994**, 503–504.
- [116] J. L. Sessler, D. Magda, H. Furuta, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 818–826.
- [117] J. L. Sessler, R. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9808–9809.
- [118] J. L. Sessler, R. Wang, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1818–1821; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1726–1729.
- [119] J. L. Sessler, R. Wang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4079–4091.
- [120] C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 603–606; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 585–587.
- [121] N. C. Seeman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 357–363.
- [122] J. Chen, N. C. Seeman, *Nature* **1991**, *350*, 631–633.

- [123] Y. Zhang, N. C. Seeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1661.
[124] J. Shi, D. E. Bergstrom, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 70–72; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 111–113.
[125] M. Scheffler, A. Dorenbeck, S. Jordan, M. Wüstefeld, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3514–3518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3311–3315.
[126] F. P. Schmidtchen, M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609–1646.
[127] C. Schmuck, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2397–2403.
[128] M. I. Nelen, A. V. Eliseev, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 1359–1364.
[129] B. Linton, A. D. Hamilton, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6027–6038.
[130] V. A. Russell, M. C. Etter, M. D. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1941–1952.
[131] R. P. Dixon, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 365–366.
[132] T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1537–1541.
[133] K. Schellhaas, H.-G. Schmalz, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 57–66.
[134] C. Schmuck, *Chem. Commun.* **1999**, 843–844.
[135] K.-S. Jeong, Y. L. Cho, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3279–3282.
[136] A. Kraft, R. Fröhlich, *Chem. Commun.* **1998**, 1085–1086.
[137] A. Kraft, A. Reichert, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3923–3930.
[138] O. Félix, M. W. Hosseini, A. De Cian, J. Fischer, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 83–85; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 102–104.
[139] A. Kraft, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 705–714.
[140] S. Metzger, B. Lippert, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1321–1323; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1228–1229.
[141] D. A. Bell, E. V. Anslyn, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7161–7172.
[142] H.-J. Schneider, M. Wang, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7464–7472.
[143] W. I. Sundquist, A. Klug, *Nature* **1989**, *342*, 825–829.
[144] D. J. Duchamp, R. E. Marsh, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1969**, *25*, 5–19.
[145] F. H. Herbstein, M. Kapon, G. M. Reisner, *J. Inclusion Phenom.* **1987**, *5*, 211–214.
[146] S. V. Kolotuchin, E. E. Fenlon, S. R. Wilson, C. J. Loweth, S. C. Zimmerman, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2873–2876; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2654–2657.
[147] S. V. Kolotuchin, P. A. Thießen, E. E. Fenlon, S. R. Wilson, C. J. Loweth, S. C. Zimmerman, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2537–2544.
[148] A. Zafar, J. Yang, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2327–2330.
[149] R. Alcalá, S. Martínez-Carrera, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1972**, *28*, 1671–1677.
[150] J. Yang, J.-L. Marendaz, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3665–3668.
[151] S. Valiyaveettil, V. Enkelmann, K. Müllen, *Chem. Commun.* **1994**, 2097–2098.
[152] S. Valiyaveettil, K. Müllen, *New J. Chem.* **1998**, 89–95.
[153] E. M. Smolin, L. Rapoport, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 13, Interscience, New York, **1959**, S. 33–36.
[154] A. Ranganathan, V. R. Pedireddi, C. N. R. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1752–1753.
[155] J.-M. Lehn, M. Mascal, A. DeCian, J. Fischer, *Chem. Commun.* **1990**, 479–480.
[156] J. A. Zerkowski, C. T. Seto, D. A. Wierda, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9025–9026.
[157] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6409–6411.
[158] J. A. Zerkowski, J. P. Mathias, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4305–4315.
[159] P. Lipkowski, A. Bielejewska, H. Kooijman, A. L. Spek, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Chem. Commun.* **1999**, 1311–1312.
[160] M. Mascal, P. S. Fallon, A. S. Batsanov, B. R. Heywood, S. Champ, M. Colclough, *Chem. Commun.* **1995**, 805–806.
[161] M. Mascal, J. Hansen, P. S. Fallon, A. J. Blake, B. R. Heywood, M. H. Moore, J. P. Turkenburg, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 381–384.
[162] J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5473–5475.
[163] J. P. Mathias, E. E. Simanek, J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4316–4325.
[164] M. Mammen, E. E. Simanek, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12614–12623.
[165] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 905–916.
[166] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1330–1340.
[167] L. Isaacs, D. N. Chin, N. Bowden, Y. Xia, G. M. Whitesides in *Perspectives in Supramolecular Chemistry*, Vol. 4, *Supramolecular Materials and Technologies* (Hrsg.: D. N. Reinhoudt), Wiley, **1999**, S. 1–46.
[168] J. P. Mathias, C. T. Seto, E. E. Simanek, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1725–1736.
[169] J. P. Mathias, E. E. Simanek, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1848–1852; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1766–1769.
[170] J. P. Mathias, E. E. Simanek, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4326–4340.
[171] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 712–713.
[172] R. H. Vreekamp, J. P. M. Van Duynhoven, M. Hubert, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1306–1309; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1215–1218.
[173] P. Timmerman, R. H. Vreekamp, R. Hulst, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, K. Rissanen, K. A. Udachin, J. Ripmeester, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1823–1832.
[174] L. J. Prins, K. A. Jolliffe, R. Hulst, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3617–3627.
[175] J.-L. Weidmann, K. A. Jolliffe, L. J. Prins, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, *10*, 2077–2089.
[176] K. A. Jolliffe, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 983–986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 933–937.
[177] M. Mammen, E. I. Shakhnovich, J. M. Deutch, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3821–3830.
[178] P. Timmerman, R. Hulst, unveröffentlichte Ergebnisse.
[179] M. Crego Calama, R. Fokkens, N. M. M. Nibbering, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Chem. Commun.* **1998**, 1021–1022.
[180] L. J. Prins, F. de Jong, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Nature* **2000**, *408*, 181–184.
[181] B. Hasenkopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, E. Leize, A. Van Dorsselaer, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3458–3460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3265–3268.
[182] E. E. Simanek, M. I. M. Wazeer, J. P. Mathias, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4904–4909.
[183] D. N. Chin, E. E. Simanek, X. Li, M. I. M. Wazeer, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1891–1895.
[184] S. Ma, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4977–4981.
[185] K. C. Russell, E. Leize, A. Van Dorsselaer, J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 244–248; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 209–213.
[186] M. Scherer, J. L. Sessler, A. Gebauer, V. Lynch, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 152–158.
[187] X. Cheng, Q. Gao, R. D. Smith, E. E. Simanek, M. Mammen, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2204–2206.
[188] K. A. Jolliffe, M. Crego Calama, R. Fokkens, N. M. M. Nibbering, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1294–1297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1247–1251.
[189] Y. Wang, B. Wei, Q. Wang, *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1990**, *20*, 79.
[190] D. N. Chin, D. M. Gordon, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12033–12044.
[191] E. E. Simanek, M. Mammen, D. M. Gordon, D. N. Chin, J. P. Mathias, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 607–619.
[192] W. Yang, X. Chai, L. Chi, X. Liu, Y. Cao, R. Lu, Y. Jiang, X. Tang, H. Fuchs, T. Li, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1144–1149.
[193] L. J. Prins, J. Huskens, F. de Jong, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Nature* **1999**, *398*, 498–502.
[194] E. E. Simanek, S. Oiao, I. S. Choi, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2619–2621.
[195] S. J. Geib, C. Vincent, E. Fan, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 83–85; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 119–121.
[196] C.-Y. Huang, V. Lynch, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1259–1261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1244–1246.
[197] J. Yang, E. Fan, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5314–5315.
[198] S. C. Zimmerman, B. F. Duerr, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2215–2217.
[199] M. Suárez, J.-M. Lehn, S. C. Zimmerman, A. Skoulios, B. Heinrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9526–9532.

- [200] A. Marsh, M. Silvestri, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **1996**, 1527–1528.
- [201] M. Mascal, N. M. Hext, R. Warmuth, M. H. Moore, J. P. Turkenburg, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2347–2350; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2204–2206.
- [202] S. V. Kolotuchin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9092–9093.
- [203] G. Gottarelli, S. Masiero, G. P. Spada, *Chem. Commun.* **1995**, 2555–2557.
- [204] J. T. Davis, S. Tirumala, J. R. Jenssen, E. Radler, D. Fabris, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4167–4176.
- [205] T. J. Pinnavaia, H. T. Miles, E. D. Becker, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7198–7200.
- [206] C. Detellier, P. Laszlo, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1135–1141.
- [207] T. J. Pinnavaia, C. L. Marshall, C. M. Mettler, C. L. Fisk, H. T. Miles, E. D. Becker, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3625–3627.
- [208] M. Borzo, L. P. Detellier, A. Paris, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1124–1134.
- [209] E. Bouhoutsos-Brown, C. L. Marshall, T. J. Pinnavaia, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6576–6584.
- [210] J. A. Walmsley, R. G. Barr, E. Bouhoutsos-Brown, T. J. Pinnavaia, *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 2599–2605.
- [211] A. L. Marlow, E. Mezzina, G. P. Spada, S. Masiero, J. T. Davis, G. Gottarelli, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5116–5123.
- [212] A. Liu, A. Majumdar, W. Hu, A. Kettani, E. Skripkin, D. J. Patel, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3206–3210.
- [213] S. Basu, A. A. Szewczak, M. Cocco, S. A. Strobel, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3240–3241.
- [214] K. Fukushima, H. Iwahashi, *Chem. Commun.* **2000**, 895–896.
- [215] J. L. Sessler, M. Sathiosatham, K. Doerr, V. Lynch, K. A. Abboud, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1356–1359; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1300–1303.
- [216] S. Tirumala, J. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2769–2776.
- [217] A. L. Marlow, J. T. Davis, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3539–3542.
- [218] J. T. Davis, S. Tirumala, A. L. Marlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5271–5272.
- [219] M. Cai, A. L. Marlow, J. C. Fettinger, D. Fabris, T. J. Haverlock, B. A. Moyer, J. T. Davis, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1339–1341; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1283–1285.
- [220] M. C. T. Fyfe, P. T. Glink, S. Menzer, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2160–2162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2068–2072.
- [221] J. Sánchez-Quesada, C. Seel, P. Prados, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 277–278.
- [222] T. Haack, M. W. Peczu, X. Salvatella, J. Sánchez-Quesada, J. de Mendoza, A. D. Hamilton, E. Giralt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11813–11820.
- [223] L. A. Paquette, R. J. Ternansky, D. W. Balogh, G. Kentgen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5446–5450.
- [224] D. J. Cram, *Science* **1983**, *219*, 1177–1183.
- [225] D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kalleymeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575–2576.
- [226] J. Cancill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6993–6996.
- [227] D. J. Cram, M. E. Tanner, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7717–7727.
- [228] P. Timmerman, W. Verboom, F. C. J. M. Van Veggel, W. P. Van Hoorn, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1313–1316; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1292–1295.
- [229] J. Rebek, Jr., *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1261–1266.
- [230] M. Morgan Conn, J. Rebek, Jr., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647–1668.
- [231] J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1373–1377.
- [232] J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 278–286.
- [233] J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2000**, 637–643.
- [234] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1080–1096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1018–1933.
- [235] M. Kim, G. W. Gokel, *Chem. Commun.* **1987**, 1686–1688; Berichtigung: M. Kim, G. W. Gokel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 948.
- [236] O. F. Schall, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6089–6100.
- [237] Y. Kickuchi, Y. Tanaka, S. Sutarto, K. Kobayashi, H. Toi, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10302–10306.
- [238] R. G. Chapman, N. Chopra, E. D. Cochien, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 369–370.
- [239] R. G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9818–9826.
- [240] A. Shivanyuk, E. F. Paulus, V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3091–3094; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2906–2909.
- [241] I. Higler, L. Grave, E. Breuning, W. Verboom, F. de Jong, T. M. Fyles, D. N. Reinhoudt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1727–1734.
- [242] K. Koh, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8255–8258.
- [243] A. Arduini, M. Fabbri, M. Mantovani, L. Mirone, A. Pochini, A. Secchi, R. Ungaro, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1454–1457.
- [244] O. Struck, W. Verboom, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, D. N. Reinhoudt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 223–227.
- [245] R. H. Vreekamp, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4282–4288.
- [246] K. D. Shimizu, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 12403–12407.
- [247] B. C. Hamann, K. D. Shimizu, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1425–1427; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1326–1329.
- [248] O. Mogck, V. Böhmer, W. Vogt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8489–8496.
- [249] A. Arduini, L. Domiano, L. Ogliosi, A. Pochini, A. Secchi, R. Ungaro, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7866–7868.
- [250] J. J. González, R. Ferdani, E. Albertini, J. M. Blasco, A. Arduini, A. Pochini, P. Prados, J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 73–80.
- [251] R. P. Bonar-Law, J. K. M. Sanders, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1677–1680.
- [252] S. B. Lee, J.-I. Hong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8501–8504.
- [253] S. Zhao, J. H. T. Luong, *Chem. Commun.* **1994**, 2307–2308.
- [254] S. Zhao, J. H. T. Luong, *Chem. Commun.* **1995**, 663–664.
- [255] K. Murayama, K. Aoki, *Chem. Commun.* **1998**, 607–608.
- [256] K. N. Rose, L. Barbour, G. W. Orr, J. L. Atwood, *Chem. Commun.* **1998**, 407–408.
- [257] A. Shivanyuk, K. Rissanen, E. Kolehmainen, *Chem. Commun.* **2000**, 1107–1108.
- [258] T. Heinz, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Nature* **1998**, *394*, 764–766.
- [259] J. W. H. Smeets, R. P. Sijbesma, L. van Dalen, A. L. Spek, W. J. J. Smeets, R. J. M. Nolte, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3710–3717.
- [260] R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1820–1822; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699–1701.
- [261] R. S. Meissner, J. Rebek, Jr., J. de Mendoza, *Science* **1995**, *270*, 1485–1488.
- [262] J. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1996**, *382*, 239–241.
- [263] R. M. Grotfeld, N. Branda, J. Rebek, Jr., *Science* **1996**, *271*, 487–489.
- [264] A. Lützen, S. D. Starnes, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3777–3780.
- [265] T. Martín, U. Obst, J. Rebek, Jr., *Science* **1998**, *281*, 1842–1845.
- [266] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, *389*, 469–472.
- [267] C. M. Drain, R. Fischer, E. G. Nolen, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **1993**, 243–245.
- [268] L. R. MacGillivray, P. R. Diamente, J. L. Reid, J. A. Ripmeester, *Chem. Commun.* **2000**, 359–360.
- [269] A. Lützen, A. R. Renslo, C. A. Schalley, B. M. O'Leary, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7455–7456.
- [270] R. G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9081–9082.
- [271] F. C. Tucci, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4928–4929.
- [272] L. Frish, S. E. Matthews, V. Böhmer, Y. Cohen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 669–671.
- [273] C. A. Schalley, T. Martín, U. Obst, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2133–2138.
- [274] C. A. Schalley, R. K. Castellano, M. S. Brody, D. M. Rudkevich, G. Siuzdak, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4568–4579.
- [275] O. Mogck, E. F. Paulus, V. Böhmer, I. Thondorf, W. Vogt, *Chem. Commun.* **1996**, 2533–2534.
- [276] R. G. Chapman, G. Olovsson, J. Trotter, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6252–6260.
- [277] K. Kobayashi, T. Shirasaka, K. Yamaguchi, S. Sakamoto, E. Horn, N. Furukawa, *Chem. Commun.* **2000**, 41–42.
- [278] S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016–1022.

- [279] K. Nakamura, C. Sheu, A. E. Keating, K. N. Houk, J. C. Sherman, R. G. Chapman, W. L. Jorgenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4321–4322.
- [280] T. Szabo, G. Hilmersson, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6193–6194.
- [281] J. Santamaría, T. Martín, G. Hilmersson, S. L. Craig, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 8344–8347.
- [282] X. Wang, K. N. Houk, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 591–594.
- [283] O. Mogck, M. Pons, V. Böhmer, W. Vogt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5706–5712.
- [284] M. O. Vysotsky, I. Thondorf, V. Böhmer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1309–1312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1264–1267.
- [285] D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1048–1051; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1024–1027.
- [286] B. M. O’Leary, R. M. Grotzfeld, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11701–11702.
- [287] T. Heinz, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1206–1209; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1136–1139.
- [288] S. K. Körner, F. C. Tucci, D. M. Rudkevich, T. Heinz, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 187–195.
- [289] J. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1997**, *385*, 50–52.
- [290] J. Kang, G. Hilmersson, J. Santamaría, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3650–3656.
- [291] J. Kang, J. Santamaría, G. Hilmersson, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7389–7390.
- [292] C. Nuckolls, F. Hof, T. Martín, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10281–10285.
- [293] J. Rivera, T. Martín, J. Rebek, Jr., *Science* **1998**, *279*, 1021–1023.
- [294] J. M. Rivera, S. L. Craig, T. Martín, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2214–2216; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2130–2132.
- [295] Y. Tokunaga, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 66–69.
- [296] R. K. Castellano, B. H. Kim, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12671–12672.
- [297] R. K. Castellano, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11156–11163.
- [298] P. Timmerman, W. Verboom, F. C. J. M. van Veggel, J. P. M. van Duynhoven, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1313–1315; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2345–2348.
- [299] M. Simard, D. Su, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4696–4698.
- [300] X. Wang, M. Simard, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12119–12120.
- [301] V. A. Russell, M. D. Ward, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1654–1666.
- [302] V. A. Russell, M. C. Etter, M. D. Ward, *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1206–1217.
- [303] V. A. Russell, M. C. Etter, M. D. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1941–1952.
- [304] V. A. Russell, C. C. Evans, W. Li, M. D. Ward, *Science* **1997**, *276*, 575–579.
- [305] J. A. Swift, V. A. Russell, M. D. Ward, *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 1183–1186.
- [306] K. Endo, T. Sawaki, M. Koyanagi, K. Kobayashi, H. Masuda, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8341–8352.
- [307] Y. Aoyama, K. Endo, T. Anzai, Y. Yamaguchi, T. Sawaki, K. Kobayashi, N. Kanehisa, H. Hashimoto, Y. Kai, H. Masuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5562–5571.
- [308] K. Endo, T. Ezuhara, M. Koyanagi, H. Masuda, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 499–505.
- [309] K. Endo, T. Koike, T. Sawaki, O. Hayashida, H. Masuda, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4117–4122.
- [310] S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469–475.
- [311] R. Hoss, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 389–398; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 375–384.
- [312] T. J. Hubin, A. G. Kochinski, A. L. Vance, D. H. Busch, *Advances in Supramolecular Chemistry*, Vol. 5, JAI, **1999**, S. 237.
- [313] F. Diederich, P. J. Stang, *Template Directed Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [314] J. S. Nowick, Q. Feng, T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8831–8839.
- [315] L. Mandolini, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, *22*, 1–111.
- [316] I. Huc, R. J. Pieters, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11592–11593.
- [317] M. Famulok, J. S. Nowick, J. Rebek, Jr., *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 315.
- [318] L. E. Orgel, *Nature* **1992**, *358*, 203–209.
- [319] S. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1992**, *103*, 1032–1035; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1013–1016.
- [320] L. E. Orgel, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 109–118.
- [321] A. Robertson, A. J. Sinclair, D. Philp, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 141–152.
- [322] T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1249–1250.
- [323] I. Huc, R. J. Pieters, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10296–10297.
- [324] D. Philp, A. Robertson, *Chem. Commun.* **1998**, 879–880.
- [325] A. Robertson, D. Philp, N. Spencer, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11365–11384.
- [326] R. Bennes, D. Philp, N. Spencer, B. M. Kariuki, K. D. M. Harris, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1087–1090.
- [327] C. A. Booth, D. Philp, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 6987–6990.
- [328] T. Inoue, L. E. Orgel, *Science* **1983**, *219*, 859–862.
- [329] B. G. Bag, G. von Kiedrowski, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2145–2152.
- [330] O. L. Acevedo, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1987**, *197*, 187–193.
- [331] J. T. Goodwin, D. G. Lynn, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9197–9198.
- [332] T. Ross Kelly, C. Zhao, G. J. Bridger, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3744–3745.
- [333] T. Ross Kelly, G. J. Bridger, C. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8024–8034.
- [334] R. J. Pieters, I. Huc, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 485–498.
- [335] F. Würthner, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 503–505; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 446–448.
- [336] E. A. Archer, N. T. Goldberg, V. Lynch, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5006–5007.
- [337] E. A. Wintner, J. Rebek, Jr., *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 469–485.
- [338] M. M. Conn, E. A. Wintner, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8823.
- [339] G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 932–934; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 932–935.
- [340] G. von Kiedrowski, B. Wlotzka, J. Helbing, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1259–1261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1235–1237.
- [341] C. Böhler, W. Bannwarth, P. L. Luisi, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2313–2320.
- [342] W. S. Zielinski, L. E. Orgel, *Nature* **1987**, *327*, 346–347.
- [343] G. von Kiedrowski, B. Wlotzka, J. Helbing, M. Matzen, S. Jordan, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 456–459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 423–426.
- [344] T. Achilles, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1225–1228; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1198–1201.
- [345] D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Nature* **1994**, *369*, 221–224.
- [346] D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 629–641.
- [347] M. Koppitz, P. E. Nielsen, L. E. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4563–4569.
- [348] C. Böhler, P. E. Nielsen, L. E. Orgel, *Nature* **1995**, *376*, 578–581.
- [349] T. Li, K. C. Nicolaou, *Nature* **1994**, *369*, 218–221.
- [350] A. Luther, R. Brandsch, G. von Kiedrowski, *Nature* **1998**, *396*, 245–248.
- [351] S. Pitsch, R. Krishnamurthy, M. Bolli, S. Wendeborn, A. Holzer, M. Minton, C. Lesueur, I. Schlönvoigt, B. Jaun, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1621–1635.
- [352] M. Bolli, R. Micura, S. Pitsch, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1901–1951.
- [353] M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, *4*, 629–635.
- [354] F. M. Menger, A. V. Eliseev, N. A. Khanjin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3613–3614.
- [355] E. A. Wintner, B. Tsao, J. Rebek, Jr., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7997–8001.
- [356] F. M. Menger, A. V. Eliseev, N. A. Khanjin, M. J. Sherrod, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2870–2878.
- [357] D. N. Reinhoudt, D. M. Rudkevich, F. de Jong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6880–6889.
- [358] V. Rotello, J. I. Hong, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9422–9423.
- [359] M. M. Conn, E. A. Wintner, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1665–1667; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1577–1579.

- [360] E. A. Wintner, M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8877.
- [361] Q. Feng, T. K. Park, J. Rebek, Jr., *Science* **1992**, 1179–1180.
- [362] J. I. Hong, Q. Feng, V. Rotello, J. Rebek, Jr., *Science* **1992**, 848–850.
- [363] D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 877–879; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 846–848.
- [364] A. Terfort, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 626–628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 654–656.
- [365] F. Persico, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 95–99.
- [366] B. Wang, I. O. Sutherland, *Chem. Commun.* **1997**, 1495–1496.
- [367] N. V. Gerbeleu, V. B. Arion, J. Burgess, *Template Synthesis of Macrocyclic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [368] F. J. Carver, C. A. Hunter, R. J. Shannon, *Chem. Commun.* **1994**, 1277–1280.
- [369] T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12364–12365.
- [370] T. D. Clark, K. Kobayashi, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 782–792.
- [371] F. Cardullo, M. Crego Calama, B. H. M. Snellink-Ruël, J.-L. Weidmann, A. Bielejewska, R. Fokkens, N. M. M. Nibbering, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Chem. Commun.* **2000**, 367–368.
- [372] G. A. Breault, C. A. Hunter, P. C. Mayers, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5265–5293.
- [373] F. Vögtle, T. Dünnwald, T. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 451–460.
- [374] R. Jäger, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 966–980; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 930–944.
- [375] T. A. Kidd, D. A. Leigh, A. J. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1599–1600.
- [376] C. A. Hunter, D. H. Purvis, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 779–782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 792–795.
- [377] F. Vögtle, S. Meier, R. Hoss, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1628–1630; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1619–1622.
- [378] G. M. Hübner, J. Gläser, C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 395–398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 383–386.
- [379] A. G. Johnston, D. A. Leigh, R. J. Pritchard, M. D. Deegan, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1324–1327; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1209–1212.
- [380] A. G. Johnston, D. A. Leigh, L. Nezhat, J. P. Smart, M. D. Deegan, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1327–1331; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1212–1216.
- [381] A. G. Johnston, D. A. Leigh, A. Murphy, J. P. Smart, M. D. Deegan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10662–10663.
- [382] D. A. Leigh, A. Murphy, J. P. Smart, A. M. Slawin, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 752–756; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 729–732.
- [383] P. R. Ashton, E. J. T. Chrystal, P. T. Glink, S. Menzer, C. Schiavo, N. Spencer, J. F. Stoddart, P. A. Tasker, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 709–726.
- [384] P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, I. Baxter, A. Credi, M. C. T. Fyfe, M. T. Gandolfi, M. Gomez-Lopez, M.-V. Martinez-Diaz, A. Piersanti, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Venturi, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11932–11942.
- [385] P. Tecilla, R. P. Dixon, G. Slobodkin, D. S. Alavi, D. H. Waldeck, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9408–9410.
- [386] A. Harriman, D. J. Magda, J. L. Sessler, *Chem. Commun.* **1991**, 345–348.
- [387] J. L. Sessler, B. Wang, A. Harriman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 704–714.
- [388] C. J. Chang, J. D. K. Brown, M. C. Y. Chang, E. A. Baker, D. G. Nocera, in *Electron Transfer in Chemistry*, Vol. 3, *Natural and Artificial Supramolecular Systems* (Hrsg.: V. Balzani), Wiley, New York, **2000**.
- [389] A. Osuka, H. Shiratori, R. Yoneshima, T. Okada, S. Taniguchi, N. Mataga, *Chem. Lett.* **1995**, 913–914.
- [390] A. Osuka, R. Yoneshima, H. Shiratori, T. Okada, S. Taniguchi, N. Mataga, *Chem. Commun.* **1998**, 1567–1568.
- [391] C. Turró, C. K. Chang, G. E. Leroi, R. I. Cukier, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4013–4015.
- [392] A. Berman, E. S. Israeli, H. Levanon, B. Wang, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8252–8257.
- [393] A. Berg, Z. Shuali, M. Asano-Someda, H. Levanon, M. Fuhs, K. Möbius, R. Wang, C. Brown, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7433–7434.
- [394] N. Tamura, K. Mitsui, T. Nabeshima, Y. Yano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 2229–2237.
- [395] A. Niemz, V. M. Rotello, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 44–52.
- [396] E. C. Breinlinger, A. Niemz, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5379–5380.
- [397] Y. Ge, R. R. Lilenthal, D. K. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3976–3977.
- [398] R. Deans, A. Niemz, E. C. Breinlinger, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10863–10864.
- [399] K. Ariga, T. Kunitake, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 371–378.
- [400] H. Kitano, H. Ringsdorf, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2826–2828.
- [401] R. Ahuja, P.-L. Caruso, K. Möbius, W. Paulus, H. Ringsdorf, G. Wildburg, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1082–1085; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1033–1036.
- [402] T. Kawahara, K. Kurihara, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1992**, 1839–1842.
- [403] H. Koyano, P. Bissel, K. Yoshihara, K. Ariga, T. Kunitake, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1077–1082.
- [404] S. Champ, J. A. Dickinson, P. S. Fallon, B. R. Heywood, M. Mascal, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2828–2831; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2716–2719.
- [405] K. Taguchi, K. Ariga, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1995**, 701–702.
- [406] J. C. MacDonald, G. M. Whitesides, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2383–2420.
- [407] J. J. Storhoff, C. A. Mirkin, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1849–1862.
- [408] C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, R. C. Mucic, J. J. Storhoff, *Nature* **1996**, *382*, 607–609.
- [409] R. Elghanian, J. J. Storhoff, R. C. Mucic, R. L. Letsinger, C. A. Mirkin, *Science* **1997**, *277*, 1078–1081.
- [410] A. P. Alivisatos, K. P. Johnsson, X. Peng, T. E. Wilson, C. J. Loweth, M. P. Jr. Bruchez, P. G. Schultz, *Nature* **1996**, *382*, 609–611.
- [411] C. J. Loweth, W. B. Caldwell, X. Peng, A. P. Alivisatos, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1925–1929; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1808–1812.
- [412] C. M. Niemeyer, W. Bürger, J. Peplies, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2391–2395; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2265–2268.
- [413] L. Cusack, R. Rizza, A. Gorelov, D. Fitzmaurice, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 887–890; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 848–851.
- [414] A. K. Boal, F. İlhan, J. E. DeRouchey, T. Thurn-Albrecht, T. P. Russell, V. M. Rotello, *Nature* **2000**, *404*, 746–748.
- [415] Y. W. Cao, X. D. Chai, T. J. Li, J. Smith, D. Li, *Chem. Commun.* **1999**, 1605–1606.
- [416] I. S. Choi, X. Li, E. E. Simanek, R. Akaba, G. M. Whitesides, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 684–690.
- [417] H.-A. Klok, K. A. Jolliffe, C. L. Schauer, L. J. Prins, J. P. Spatz, M. Moller, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7154–7155.
- [418] J. V. Barth, J. Weckesser, C. Cai, P. Günter, L. Bürgi, O. Jeandupeux, K. Kern, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1285–1288; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1230–1233.
- [419] F. S. Schoonbeek, J. H. van Esch, B. Wegewijs, D. B. A. Rep, M. P. de Haas, T. M. Klapwijk, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1486–1490; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1393–1397.
- [420] D. B. A. Rep, R. Roelfsema, J. H. van Esch, F. S. Schoonbeek, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, T. T. M. Palstra, T. M. Klapwijk, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 563–566.
- [421] C. Fouquey, J.-M. Lehn, A.-M. Levelut, *Adv. Mater.* **1990**, *2*, 254–257.
- [422] M. Kotera, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *Chem. Commun.* **1994**, 197–199.
- [423] P. Bladon, A. C. Griffin, *Macromolecules* **1993**, *26*, 6604–6610.
- [424] K. Hanabusa, T. Miki, Y. Taguchi, T. Koyama, H. Shirai, *Chem. Commun.* **1993**, 1382–1384.
- [425] S. W. Jeong, S. Shinkai, *Nanotechnology* **1997**, *8*, 179–185.
- [426] N. Kimizuka, T. Kawasaki, K. Hirata, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6360–6361.
- [427] F. Würthner, C. Thalacker, A. Sautter, *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 754–758.
- [428] R. H. Vreekamp, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, *115*, 363–370.

- [429] J.-M. Lehn, M. Mascal, A. DeCian, J. Fischer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 461–467.
- [430] P. R. Ashton, G. R. Brown, W. Hayes, S. Menzer, D. Philp, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Adv. Mater.* **1996**, 8, 564–567.
- [431] K. C. Russell, J.-M. Lehn, N. Kyritsakas, A. DeCian, J. Fischer, *New J. Chem.* **1998**, 22, 123–128.
- [432] M. Mazik, D. Bläser, R. Boese, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4783–4786.
- [433] T. B. Norsten, R. McDonald, N. R. Branda, *Chem. Commun.* **1999**, 719–720.
- [434] N. Zimmerman, J. S. Moore, S. C. Zimmerman, *Chem. Ind.* **1998**, 604–610.
- [435] R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsved, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science* **1997**, 278, 1601–1604.
- [436] B. J. B. Folmer, E. Cavini, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **1998**, 1847–1848.
- [437] B. J. B. Folmer, R. P. Sijbesma, R. M. Versteegen, J. A. J. van der Rijt, E. W. Meijer, *Adv. Mater.* **2000**, 12, 874–878.
- [438] J. H. K. K. Hirschberg, F. H. Beijer, H. A. van Aert, P. C. M. M. Magusin, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Macromolecules* **1999**, 32, 2696–2705.
- [439] R. F. M. Lange, M. Van Gurp, E. W. Meijer, *J. Polym. Sci. Part A* **1999**, 37, 3657–3670.
- [440] R. K. Castellano, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 7132–7137.
- [441] R. K. Castellano, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3657–3663.
- [442] R. K. Castellano, C. Nuckolls, S. H. Eichhorn, M. R. Wood, A. J. Lovering, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2764–2768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2603–2606.
- [443] F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1681–1712.
- [444] Y. Wang, F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5459–5462.
- [445] S. C. Zimmerman, F. Zeng, D. E. C. Reichert, S. V. Kolotuchin, *Science* **1996**, 271, 1095–1098.
- [446] W. T. S. Huck, R. Hulst, P. Timmerman, F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1046–1049; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1006–1008.
- [447] P. De Santis, S. Morosetti, R. Rizzo, *Macromolecules* **1974**, 7, 52–58.
- [448] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, R. A. Milligan, D. E. McRee, N. Khazanovich, *Nature* **1993**, 366, 324–327.
- [449] M. R. Ghadiri, *Adv. Mater.* **1995**, 7, 675–677.
- [450] N. Khazanovich, J. R. Granja, D. E. McRee, R. A. Milligan, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6011–6012.
- [451] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Bühler, *Nature* **1994**, 369, 301–304.
- [452] J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10785–10786.
- [453] K. Motesharei, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11306–11312.
- [454] M. R. Ghadiri, K. Kobayashi, J. R. Granja, R. K. Chadha, D. E. McRee, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 76–78; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 93–95.
- [455] D. Ranganathan, C. Lakshmi, I. L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6103–6107.
- [456] D. Ranganathan, V. Haridas, R. Gilardi, I. L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10793–10800.
- [457] D. Seebach, J. L. Matthews, A. Meden, T. Wessels, C. Baerlocher, L. B. McCusker, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 173–182.
- [458] L. A. Weiss, N. Sakai, B. Ghebremariam, C. Ni, S. Matile, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12142–12149.
- [459] N. Sakai, N. Majumdar, S. Matile, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4294–4295.
- [460] B. Baumeister, S. Matile, *Chem. Commun.* **2000**, 913–914.
- [461] T. Kato, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8533–8534.
- [462] M.-J. Brienne, J. Gabard, J.-M. Lehn, I. Stibor, *Chem. Commun.* **1989**, 1868–1870.
- [463] H. Takeda, Y. Sakurai, S. Takenaka, H. Miyake, T. Doi, S. Kusabayashi, *Chem. Lett.* **1989**, 1335–1338.
- [464] C. M. Paleos, D. Tsiorvas, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1839–1855; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1696–1711.
- [465] T. Kato, *Supramol. Sci.* **1996**, 3, 53–59.
- [466] K. Willis, D. J. Price, H. Adams, G. Ungar, D. W. Bruce, *J. Mater. Chem.* **1995**, 5, 2195–2199.
- [467] K. N. Koh, K. Araki, T. Komori, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5191–5194.
- [468] T. Koga, H. Ohba, A. Takase, S. Sakagami, *Chem. Lett.* **1994**, 2071–2074.
- [469] T. Kato, T. Kawakami, *Chem. Lett.* **1997**, 211–212.
- [470] T. Kato, Y. Kubota, M. Nakano, T. Uryu, *Chem. Lett.* **1995**, 1127–1128.
- [471] T. Kato, J. M. J. Fréchet, *Macromolecules* **1989**, 22, 3818–3819.
- [472] P. Mariani, C. Mazabard, A. Garbesi, G. P. Spada, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6369–6373.
- [473] G. Gottarelli, G. P. Spada, A. Garbesi in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 9 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, M. Wais Hosseini), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 483–506.
- [474] R. Kleppinger, C. P. Lillya, C. Yang, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1762–1764; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1637–1638.
- [475] R. Kleppinger, C. P. Lillya, C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4097–4102.
- [476] A. R. A. Palmans, J. A. J. M. Vekemans, H. Fischer, R. A. Hikmet, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 300–307.
- [477] C. M. Paleos, D. Tsiorvas, *Adv. Mater.* **1997**, 695–710.
- [478] R. E. Lemieux, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 373–380.
- [479] V. M. Rotello, E. A. Vian, G. Deslongchamps, B. A. Murray, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 797–798.
- [480] J. S. Nowick, J. S. Chen, G. Noronha, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7636–7644.
- [481] H. Asanuma, T. Ban, S. Gotoh, T. Hishiya, M. Komiyama, *Macromolecules* **1998**, 31, 371–377.
- [482] H. Asanuma, T. Hishiya, M. Komiyama, *Chem. Lett.* **1998**, 1087–1088.
- [483] J. H. K. K. Hirschberg, L. Brunsved, A. Ramzi, J. A. J. M. Vekemans, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Nature* **2000**, 407, 167–170.
- [484] C. M. Drain, K. C. Russell, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **1996**, 337–338.
- [485] E. E. Simanek, L. Isaacs, X. Li, C. C. C. Wang, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8994–9000.
- [486] D. M. Rudkevich, Shivanyuk A. N., Z. Brzozka, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2300–2302; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2124–2126.
- [487] M. Crego Calama, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 771–774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 755–758.
- [488] J. K. M. A. Kerckhoffs, M. Crego Calama, I. Luyten, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4121–4124.
- [489] Y. R. de Miguel, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 417–421.
- [490] J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2455–2463.
- [491] I. Huc, R. Nguyen, *Combin. Chem. High Throughput Screen.* **2001**, 4, 53–74.
- [492] P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Adv. Mater.* **1999**, 11, 71–74.
- [493] F. Hof, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4251–5252.
- [494] A. V. Eliseev, M. I. Nelen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1147–1148.
- [495] I. Huc, M. J. Krische, D. P. Funeriu, J.-M. Lehn, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1415–1420.
- [496] V. Berl, I. Huc, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3089–3094.
- [497] J. Rao, J. Lahiri, L. Isaacs, R. M. Weis, G. M. Whitesides, *Science* **1998**, 280, 708–712.
- [498] F. Ibukuro, T. Kusukawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8561–8562.
- [499] J. Rao, J. Lahiri, R. M. Weis, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2698–2710.
- [500] V. Paraschiv, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, unveröffentlichte Ergebnisse (2000).