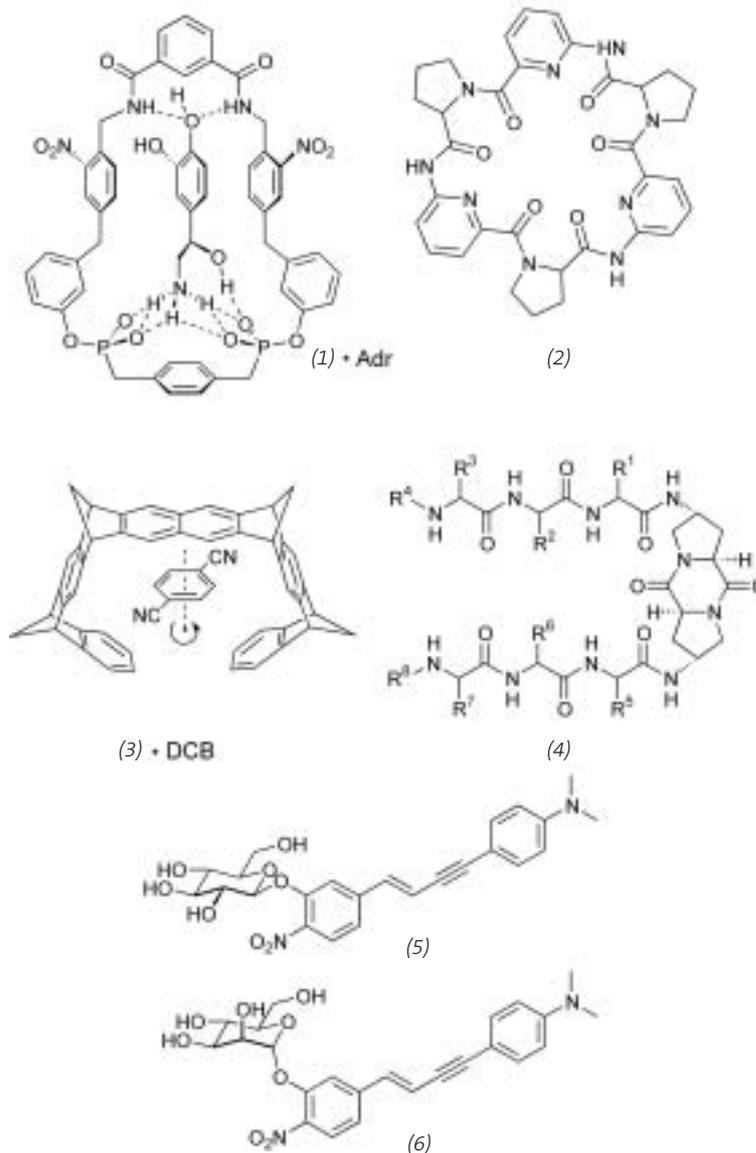


## Supramolekulare Chemie

◆ Nach mehr als 20 Jahren stürmischer Entwicklung der Supramolekularen Chemie stellt sich die Frage: Hat sie gehalten, was sie versprach? Rezeptoren, die in Bindungsstärke und Selektivität mit biologischen Vorbildern konkurrieren, molekulare Transistoren zur Signalverarbeitung, Maschinen mit kontrollierbaren Funktionen und Transportsysteme, die Medikamente ganz gezielt und nebenwirkungsfrei an die erkrankten Stellen im Körpers bringen: Gemessen an diesen visionären Erwartungen ist die Antwort böser Zungen natürlich „nein“, und das Wort von der „Sandkastenchemie“ macht die Runde. Hier wird hoffentlich klar werden, warum ein selbstbewusstes „noch nicht ganz“ realistischer ist. Im letzten Jahr lagen Schwerpunkte auf der Verfeinerung der molekularen Erkennung und der synthesevereinfachenden Selbstorganisation kleiner Bausteine zu komplexen, oft chiralen Gebilden mit interessanten Funktionen.

### Molekulare Erkennung: Bindung in Wasser und CombiChem-Rezeptoren

◆ Die Bindung biologisch relevanter Moleküle in Wasser ist eine Herausforderung, die nur gemeistert werden kann, wenn es unter Einbeziehung einer breiten Vielfalt nicht-kovalenter Wechselwirkungen gelingt, eine möglichst perfekte Umgebung für den Gast zu entwerfen. Als Beispiel dafür soll der Adrenalin-Rezeptor (1) dienen,<sup>1)</sup> der Wasserstoffbrücken, Stapel-effekte und eine günstige Größen- und Formkomplementarität ausnutzt. Der peptidische Anionenrezeptor (2) demonstriert, dass H-Brücken wider Erwarten auch in Wasser eine Rolle spielen können. Seine Bindungsfähigkeit wird allerdings maßgeblich auch von entropischen Effekten durch die Freisetzung von Lösungsmittelmolekülen aus der Solvathülle des Anions unterstützt.<sup>2)</sup> Auch die Dynamik molekularer Er-



kennungsprozesse wurde untersucht: In einer eleganten Studie wurde durch hochauflösende Festkörper-NMR-Spektroskopie gezeigt, dass sich Dicyanobenzol sogar im Kristall in der molekularen Pinzette (3) zu drehen vermag.<sup>3)</sup>

Da das gezielte Design einer Rezeptorstruktur für einen bestimmten Gast immer noch eine echte Hürde ist, werden zunehmend die Möglichkeiten der Kombinatorik genutzt,<sup>4)</sup> so etwa beim Peptidrezeptor (4). Ein solches Vorgehen bedarf entsprechend hoch entwickelter Screening-Methoden. Fortschritte wurden hier durch Auer und Mitarbeiter erzielt, die anhand der beiden Zuckerderivate (5) und (6) zeigten, dass die

photophysikalische Antwort der Sensorgruppe davon abhängt, wie ihr Konformationsraum durch die Bindung an einen zuckerspezifischen Wirt eingeschränkt wird.<sup>5)</sup> Die Aufnahme der Fluoreszenz zwischen 480 und 600 nm in Abhängigkeit von der Anregungswellenlänge ergibt Erkennungslandschaften, einen „Fingerabdruck“ des jeweiligen Wirt-Gast-Paars, und erlaubt so deren schnelle Identifizierung.

### Template: Von Kreisel, Achten, und Knoten

◆ Komplexe Strukturen gezielt zu erzeugen, bedarf guter Templatstrategien, die die richtigen Reaktionswege

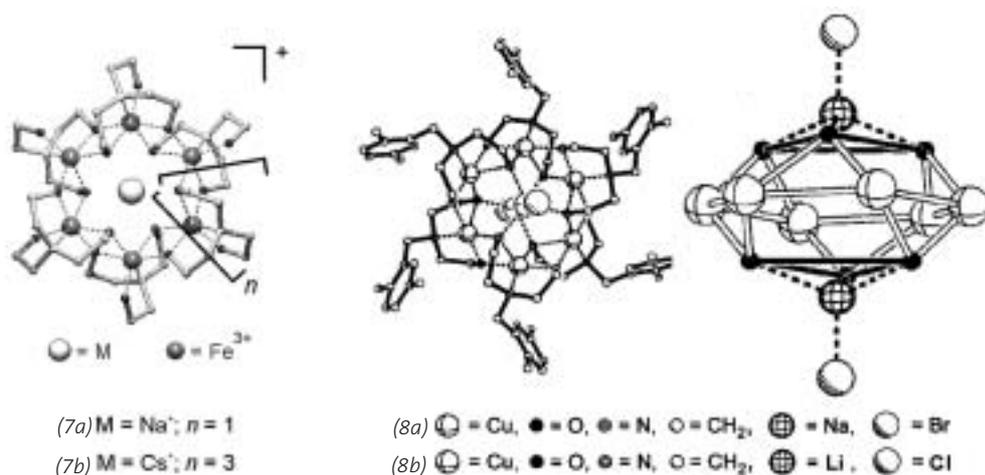


Abb. 1.  
 Die Metalla-  
 coronate (7) und (8)  
 werden von Saal-  
 frank und Mitarbei-  
 tern „Kreisel“ ge-  
 nannt.<sup>6)</sup>

öffnen und unerwünschte verhin-  
 dern. Die entstehenden Strukturen  
 haben wegen ihrer Komplexität oft  
 plakative Trivialnamen erhalten:  
 Saalfrank und Mitarbeiter nennen ih-  
 re Metallocoronate (7) und (8) salopp  
 „Kreisel“ (Abbildung 1).<sup>6)</sup> Sie sind  
 aus sich cyclisch wiederholenden  
 Strukturelementen aufgebaut, wobei  
 ihre genaue Struktur von einer Reihe  
 von Faktoren wie dem Effekt von  
 Alkalimetallhalogenid-Templaten, der  
 Zähigkeit der Liganden oder etwa  
 der Bildung von H-Brücken abhängt.

Die gezielte Synthese von Molekü-  
 len mit mechanischer Bindung ist ohne  
 Templateffekte kaum denkbar. Topo-  
 logien wie die molekulare Acht<sup>7)</sup> (9)  
 und der Knoten (10) mit Amidstruk-  
 tur<sup>8)</sup> wurden letztes Jahr realisiert  
 (Abbildung 2) – beides Gebilde, de-  
 ren Chiralität bei völliger Abwesen-  
 heit von Chiralitätszentren allein auf  
 ihrer Topologie basiert. Besonders  
 spannend ist die gelungene Trennung  
 der beiden Knotenenantiomere an ei-  
 ner chiralen Säule, denen durch den  
 Vergleich theoretischer und experi-  
 menteller Circular dichroismus (CD)-  
 Spektren ihre absolute Konfiguration  
 zugewiesen wurde.

### Selbstorganisation: Stapelweise Ordnung

◆ Selbstorganisationsphänomene er-  
 leben zur Zeit einen Boom: Ob mole-  
 kulare, elektro- und photoaktive  
 Quadrate,<sup>9)</sup> chirale Kapseln<sup>10)</sup> oder  
 chirale mehrkernige Metallkomplexe<sup>11)</sup>  
 – sie alle nutzen die Vielfalt der geo-

metrischen Möglichkeiten von Über-  
 gangsmetallkomplexen zur Erzeu-  
 gung komplexer Gebilde aus ein-  
 fachen Bausteinen. Der Trend geht  
 hin zu immer komplizierteren Ord-  
 nungshierarchien. Aber auch andere  
 Wechselwirkungen werden genutzt.  
 Dies zeigt das Pyridindiamid-Oligo-

mer (11), das durch Wasserstoffbrü-  
 cken stabilisierte helicale Strukturen  
 bildet, von denen sich zwei zu einer  
 Doppelhelix zusammenschieben  
 (Abbildung 3).<sup>12)</sup> Ganz ähnlich bildet  
 (12) zunächst wasserstoffverbrückte  
 Dimere, die sich dann auf einer höhe-  
 ren Organisationsebene zu einem

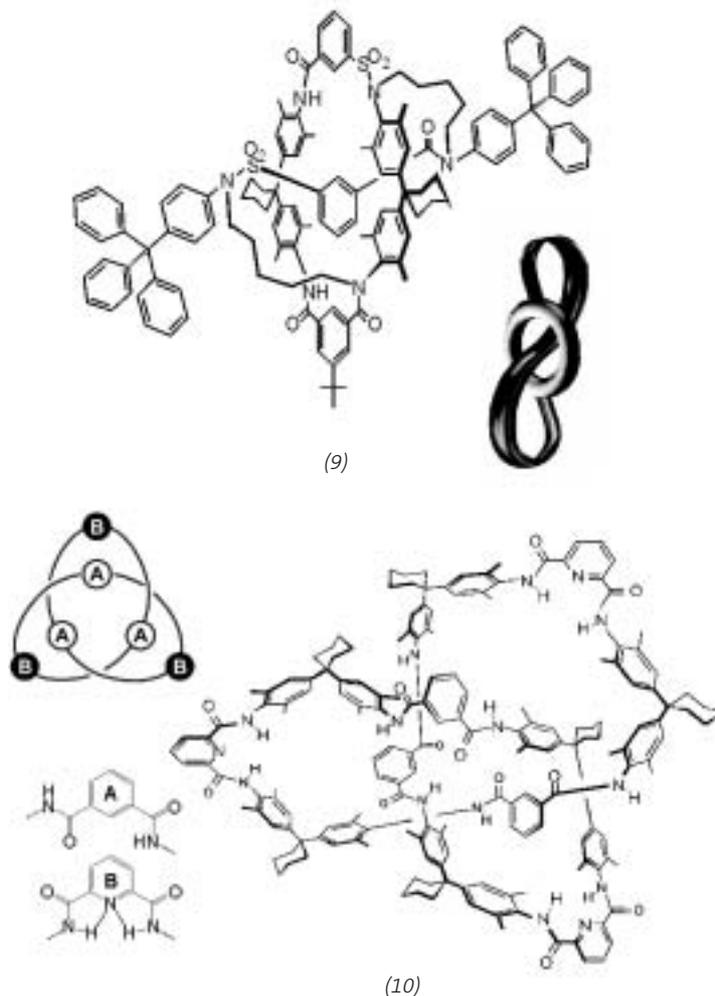


Abb. 2.  
 Die Chiralität von  
 (9) und (10) basiert  
 bei völliger Abwe-  
 senheit von Chiral-  
 itätszentren allein  
 auf ihrer Topologie.

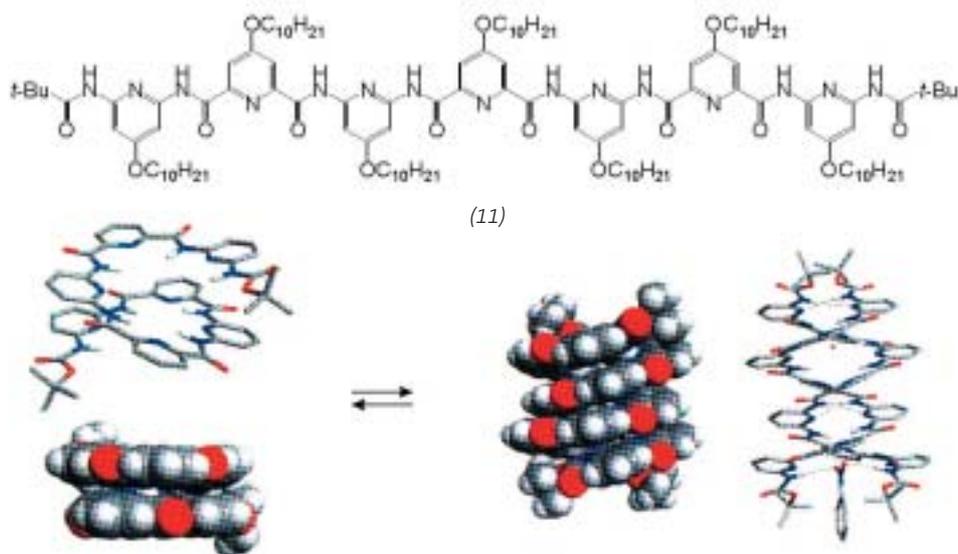


Abb. 3. Das Pyridindiamid-Oligomer (11) bildet durch Wasserstoffbrücken helicale Strukturen.

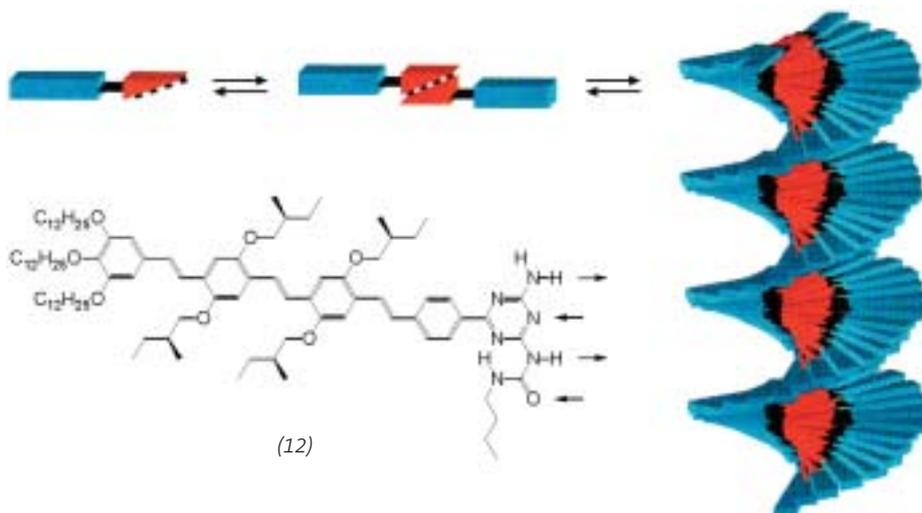


Abb. 4. Das stabförmige Amphiphil (12) bildet zunächst wasserstoffverbrückte Dimere, die sich dann zu einem chiralen, helicalen Gebilde organisieren.

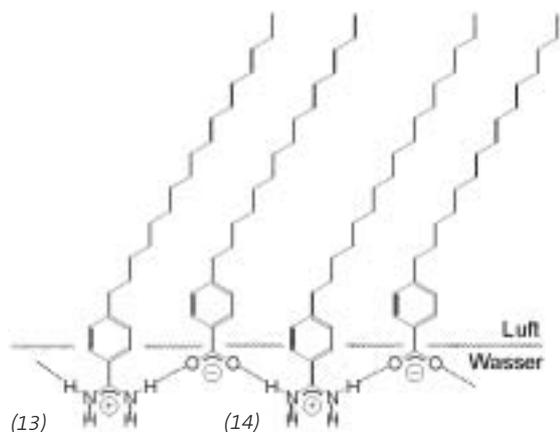


Abb. 5. Eine Monolage aus den Amidinium- und Carboxylatderivaten (13) bzw. (14) kann zu geordneten Stapeln zusammengeschoben werden.

chiralen, helicalen Gebilde organisieren (Abbildung 4).<sup>13)</sup>

Dieses Spiel mit den sich „übereinanderstapelnden“ Ebenen der Ordnung kann man noch weiterführen. So ordnen sich die langkettigen Amidinium- und Carboxylatderivate (13) bzw. (14) an der Luft-Wasser-Grenzfläche zu einer durch H-Brücken vernetzten Monolage an (Abbildung 5), die bei Komprimierung eine Mehrschichtenstruktur bildet. Dabei verschränken sich wechselseitig die aliphatischen Ketten zweier Schichten ineinander. Die nächste Schicht schließt sich über Amidinium-Carboxylat-Wechselwirkungen an.<sup>14)</sup> Ein

anderes Beispiel ist die Bildung columnarer Stapel aus Quartetts von G-Nucleosiden (15).<sup>15)</sup> Zunächst bilden sich über Wasserstoffbrücken die bekannten G-Quartetts, von denen zwei sich leicht gegeneinander verdreht übereinander schichten, wenn ein  $K^+$ -Ion mit insgesamt acht Carbonylgruppen im Innenraum dieses Oktetts wechselwirkt. Bei weiterer Zugabe von  $K^+$ -Ionen gehen die Oktetts in polymere Stapel über, wobei die Zuckerreste des Nucleosids die im Schema farblich dargestellte stereochemisch außerordentlich reguläre Abfolge verschieden angeordneter Quartetts induzieren (Abbildung 6).

Eine besonders originelle Idee zur Selbstorganisation soll hier nicht unerwähnt bleiben: Whitesides und Mitarbeiter beschichteten 10 – 30  $\mu\text{m}$  große polyedrische Metallplättchen auf verschiedenen Seiten mit hydrophoben bzw. hydrophilen Monolagen und zeigten, dass sich diese Objekte in Wasser über ihre hydrophoben Seiten in geordneter Weise zusammenlagerten. Ganz ähnlich funktioniert dies auch mit bis zu mehreren Millimeter großen Polyurethanblöcken, die bei geeigneter Beschichtung mit einer tiefschmelzenden Wismutlegierung „blockhausartige“ Strukturen bilden.<sup>16)</sup>

### Funktionsmoleküle: Replikatoren, Lichtsammler, Nanomaschinen und Ionenkanäle

◆ Die Natur fasziniert die Chemiker mit ausgefeilten Funktionsmolekülen für die Replikation der Erbinformation, die Bereitstellung von Energie durch Photosynthese und die mechanische Bewegung bei der Muskelkontraktion oder beim Geißelschlag der Bakterien. Ein Teil der Supramolekularen Chemie ist daher auf die Nachahmung dieser Funktionen ausgerichtet. Ein Durchbruch gelang bei den Minimalreplikatoren, die zum ersten Mal auch stereochemische Informationen weitergeben und so die Amplifizierung von Chiralität durch autokatalytische Reaktionen ermöglichen.<sup>17)</sup> So katalysiert das *trans*-Isoxazolidin (18) als Templat in der 1,3-dipolaren Cycloaddition von (16)

an (17) vorwiegend seine eigene Entstehung (Abbildung 7).

Auch die Dendrimerchemie hat einiges anzubieten. Dendrimere, lange geschmählt und oft wegen ihres kovalenten Aufbaus von Chemikern, die sich mit supramolekularen Architekturen beschäftigen, als nicht in ihr Gebiet gehörig betrachtet, können nicht nur über Selbstorganisationsprozesse gebildet werden.<sup>18)</sup> Sie zeigen auch eine spannende Wirt-Gast-Chemie<sup>19)</sup> und dienen als Photoantennen für künstliche Lichtsamelsysteme.<sup>20)</sup>

In den Bereich der Photochemie fallen auch molekulare Schalter,<sup>21)</sup> mit denen sich logische Funktionen simulieren lassen, und das durch Licht steuerbare Pendelbus-Rotaxan, bei dem sich der Reif zunächst über H-Brücken gebunden auf der einen Seite der Achse aufhält.<sup>20,22)</sup> Wird Licht der Wellenlänge 355 nm eingestrahlt, kann ein Elektronentransfer von einem externen Donor D (z. B. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) oder Biphenyl) auf den gegenüberliegenden Stopper induziert werden, dessen Wasserstoffbrückenacceptor-Eigenschaften durch die Bildung des Radikal-Anions (20)<sup>•-</sup> deutlich verstärkt werden. Als Konsequenz wandert der Reif auf die andere Seite. Die Rückübertragung des Elektrons stellt den Ausgangszustand wieder her (Abbildung 8).

Als letztes, anwendungsorientiertes Highlight unter den Funktionsmolekülen seien die aus cyclischen D,L-Octapeptiden (21) aufgebauten, wasserstoffverbrückten Nanoröhren aus der Ghadiri-Gruppe erwähnt (Abbildung 9).<sup>23)</sup> Ihre Tauglichkeit als Ionenkanäle für den passiven Transport von Alkalimetall-Ionen durch Membranen wurde schon früher gezeigt. Inzwischen wurde in Versuchen an Labormäusen bewiesen, dass sie als potentielle Antibiotika in Frage kommen. Selbst mehrfach resistente Keime wurden effektiv durch Ausgleich der Ionenkonzentration inner- und außerhalb der Bakterienzelle abgetötet, während die Überlebenszeit der Mäuse deutlich anstieg. Ein großer Vorteil dieser Antibiotika liegt nicht nur darin, dass sie

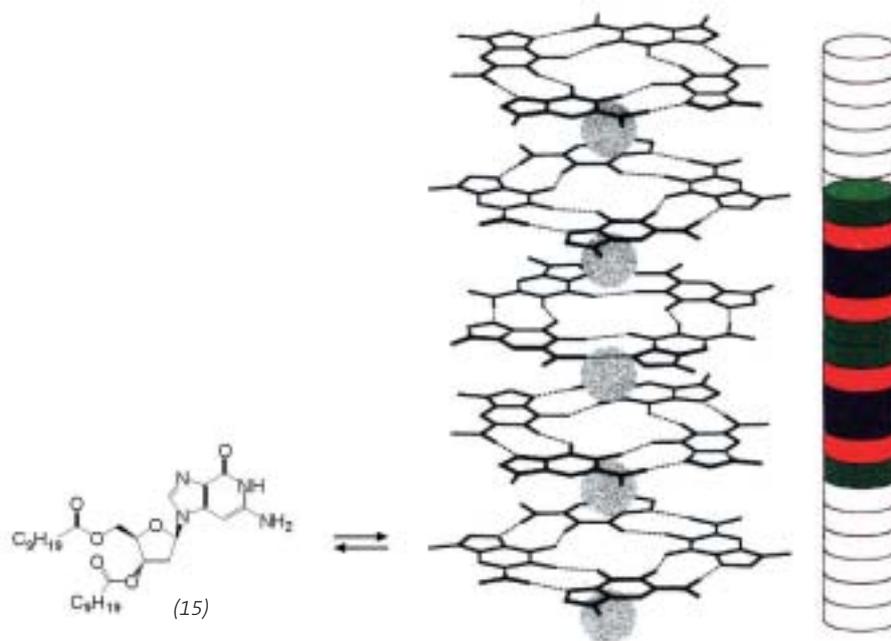


Abb. 6. Bei Zugabe von  $K^+$ -Ionen bilden sich zunächst Oktetts aus G-Nucleosiden (15), die dann in polymere Stapel übergehen.

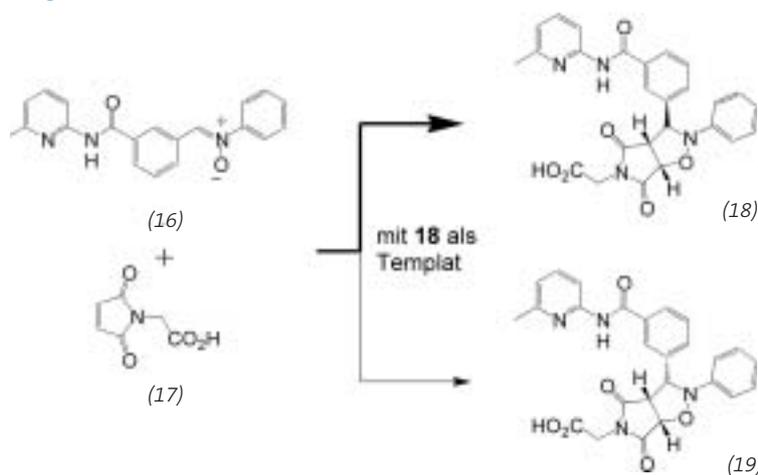


Abb. 7. *trans*-Isoxazolidin (18) katalysiert in der 1,3-dipolaren Cycloaddition von (16) an (17) vorwiegend seine eigene Entstehung.

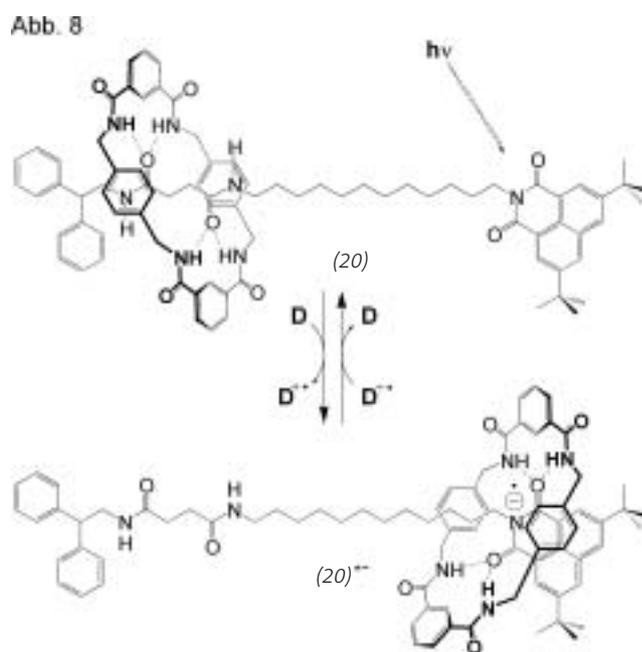
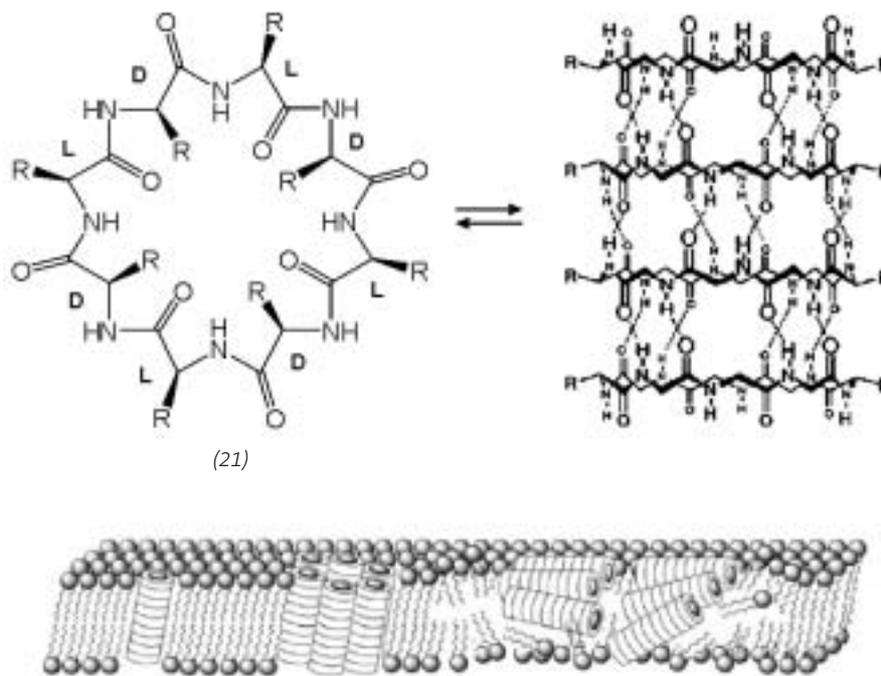


Abb. 8. Das durch Licht steuerbare Pendelbus-Rotaxan (20).

Abb. 9.  
Peptidische Nano-  
röhren als Ionen-  
kanäle wirken als  
Antibiotikum auch  
gegen mehrfach  
resistente Bakte-  
rienstämme.



relativ einfach zugänglich sind. Über die Aminosäurereste, die sich leicht mittels Kombinatorik verändern lassen, könnte möglicherweise der Bildung von Resistenzen effektiv begegnet werden.

Zurück zur ketzerischen Frage vom Anfang: Wieso halten die künstlichen Systeme eigentlich nicht mit den biologischen Vorbildern mit? Meine Antwort lautet: Weil sie viel zu simpel sind. Ein genaues Feintuning und damit die Optimierung der Funktionsfähigkeit bedarf wohl einer ganzen Reihe von genau justierbaren Stellschrauben und damit einer gewissen Komplexität. Die Komplexität bekommen wir so langsam in den Griff. Wenn man sich das Erreichte ansieht – Rezeptoren, die in Wasser (Blut, Plasma?) binden, miniaturisierte Maschinen und Ionenkanäle, die möglicherweise als neue Generation von Antibiotika taugen – so hat sich der Weg hierhin gelohnt. Auch wenn die Visionen (noch) nicht wahr geworden sind, stellen sie doch die nötige Triebkraft für den Fortschritt in der Supramolekularen Chemie dar.

Christoph A. Schalley  
Kekulé-Institut  
für Organische Chemie und Biochemie  
Universität Bonn  
c.schalley@uni-bonn.de

- 1) S. Kubik, R. Goddard, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *Angew. Chem.* 2001, 113, 2722.
- 2) M. Herm, O. Molt, T. Schrader, *Angew. Chem.* 2001, 113, 3245.
- 3) S. P. Brown, T. Schaller, U. P. Seelbach, F. Koziol, C. Ochsenfeld, F.-G. Klärner, H. W. Spiess, *Angew. Chem.* 2001, 113, 740.
- 4) T. Braxmeier, M. Demarcus, T. Fessmann, S. McAteer, J. D. Kilburn, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 1889; H. Wennemers, M. Conza, M. Nold, P. Krattiger, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 3342.
- 5) M. Auer, C. Graf, J. J. La Clair, *Angew. Chem.* 2001, 113, 1941.
- 6) R. W. Saalfrank, I. Berndt, F. Hampel, *Angew. Chem.* 2001, 113, 1745; *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 2770.
- 7) C. Reuter, W. Wienand, C. Schmuck, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 1728.
- 8) F. Vögtle, A. Hüntten, E. Vogel, S. Buschbeck, O. Safarowsky, J. Recker, A.-H. Parham, M. Knott, W. M. Müller, U. Müller, Y. Okamoto, T. Kubota, W. Lindner, E. Francotte, S. Grimme, *Angew. Chem.* 2001, 113, 2534.
- 9) F. Würthner, A. Sautter, D. Schmid, P. A. Weber, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 894; siehe auch F. Würthner, *Nachr. Chem.* 2001, 49, 1284.
- 10) A. Ikeda, H. Udzu, Z. Zhong, S. Shinkai, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3872.
- 11) O. Mamula, F. J. Monlien, A. Porquet, G. Hopfgartner, A. E. Merbach, A. von Zelewsky, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 533.
- 12) V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 2810.
- 13) A. P. H. J. Schenning, P. Jonkheijm, E. Peeters, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 409.
- 14) I. Kuzmenko, M. Kindermann, K. Kjaer, P. B. Howes, J. Als-Nielsen, R. Granek, G. von Kiedrowski, L. Leiserowitz, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3771.
- 15) E. Mezzina, P. Mariani, R. Itri, S. Masiero, S. Pieraccini, G. P. Spada, F. Spinozzi, J. T. Davis, G. Gottarelli, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 388.
- 16) T. D. Clark, J. Tien, D. C. Duffy, K. E. Paul, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7677; S. R. J. Oliver, T. D. Clark, N. Bowden, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8119.
- 17) A. Saghatellan, Y. Yokobayashi, K. Soltani, M. R. Ghadiri, *Nature* 2001, 409, 797; V. C. Allen, D. Philp, N. Spencer, *Org. Lett.* 2001, 3, 777.
- 18) M. Enomoto, A. Kishimura, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5608.
- 19) J. W. Lee, Y. H. Ko, S.-H. Park, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem.* 2001, 113, 768.
- 20) M.-S. Choi, T. Aida, T. Yamazaki, I. Yamazaki, *Angew. Chem.* 2001, 113, 3294.
- 21) F. M. Raymo, S. Giordani, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 4651.
- 22) A. M. Brouwer, C. Frochot, F. G. Gatti, D. A. Leigh, L. Mottier, F. Paolucci, S. Roffia, G. W. H. Wurpel, *Science* 2001, 291, 2124.
- 23) S. Fernandez-Lopez, H.-S. Kim, E. C. Choi, M. Delgado, J. R. Granja, A. Khasarov, K. Kraehenbuehl, G. Long, D. A. Weinberger, K. M. Wilcoxen, M. R. Ghadiri, *Nature* 2001, 412, 452.