- [7] Zur Nomenklatur siehe: G. R. Newkome, G. R. Baker, J. K. Young, J. G. Traynham, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1993**, *31*, 641; [1 b], S. 169–186.
- [8] C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638; K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1059.
- [9] J. Zimmermann, D. Seebach, T.-K. Ha, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1143.
- [10] W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2413.
- [11] Bedingungen: 1 Äquiv. Triol, 9 Äquiv. NaH in THF, 3.5 Äquiv. Astbromid, 0°C bis Rückfluß-Temperatur.
- [12] Es wurde nicht bewiesen, daß in **13b** tatsächlich die OH-Gruppe mit benachbarter *t*Bu-Gruppe unverethert vorliegt.
- [13] Wie schon mit anderen größeren Dendrimeren beobachtet, zeigt **11** ein ungewöhnliches Laufverhalten bei der Chromatographie; vgl. Z. Xu, M. Kahr, K. L. Walker, C. L. Wilkins, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4537.
- [14] K. Nakanishi, N. Berova, R. W. Woody, *Circular Dichroism*, VCH, New York, **1994**.

Ein selbstassoziierender difunktionaler Rezeptor

Dmitry M. Rudkevich*, Alexander N. Shivanyuk,
Zbigniew Brzozka, Willem Verboom und
David N. Reinhoudt*

Die molekulare Selbstorganisation ist ein wichtiger Faktor in Lebensprozessen und biologischen Systemen^[1]. Sie führt zu komplexen Strukturen, wie doppelsträngiger DNA, viralen Proteinhüllen, Lipidmembranen und globulären Proteinen. Das Konzept der Selbstorganisation wurde auch beim Design von Nanostrukturen, wie anorganischen Clustern, Röhren und Kanälen, Monoschichten sowie über H-Brücken gebundenen Netzwerken angewendet. Die Funktionen solcher Assoziate können aus den Moleküleigenschaften abgeleitet werden^[2, 3]. In jüngster Zeit berichteten Sessler et al. über den photoinduzierten Energietransfer in nichtkovalent gebundenen Photosystemen^[4]. Auch konnte eine molekulare Erkennung durch die Einlagerung von kleinen Gastmolekülen in Hohlräume eines Wirtasoziates erzielt werden^[5], das durch nichtkovalente Wechselwirkungen gebildet wird. Durch Selbstorganisation aus cyclischen Peptiduntereinheiten gebildete Nanoröhren können Glucose durch Lipiddoppelschichten transportieren^[6].

Wir haben difunktionelle Rezeptoren beschrieben, die in demselben Molekül über kovalent aneinander gebundene Kationen- und Anionenbindungsstellen verfügen^[7]. Hier beschreiben wir die molekulare Erkennung von Ionen durch einen difunktionalen Rezeptor, in dem eine Kationen- und eine Anionenbindungsstelle durch Selbstorganisation in unmittelbare Nachbarschaft gebracht wurden. Ein solcher Rezeptor kann gleichzeitig kationische und anionische Gastspezies binden. Die verwendete Strategie beruht auf der Assoziation von bekannten monofunktionalen Rezeptoren über Wasserstoffbrückenbindungen. Der Kationenrezeptor Calix[4]aren, der eine Amid- und drei Estergruppen enthält, komplexiert Alkalimetallkationen und weist eine hohe Selektivität für Na⁺ auf^[8]. Dieses Ca-

lixaren wurde aus dem entsprechenden Triester-Monocarbonsäurechlorid^[9] und 2-Amino-6-(hexanamido)pyridin in 78 % Ausbeute hergestellt. Der Anionenrezeptor, das Porphyrin **2**, wurde in 49 % Gesamtausbeute durch Reaktion von Thymin mit dem entsprechenden Bromacetamidoporphyrin^[10] in DMSO mit K₂CO₃ als Base und anschließende Metallierung mit Zn(OAc)₂ · H₂O erhalten. Das Zn-Metallzentrum in **2** sollte Anionen in aprotischen Lösungsmitteln binden können^[11]. Wegen der Komplementarität der Diamidopyridin- und der Thyminereinheit in **1** bzw. **2** sollte eine Assoziation über Wasserstoffbrückenbindungen möglich sein^[12, 13].

In CDCl₃, [D₃]MeCN und [D₈]Toluol komplexiert das Calix[4]aren **1** Na⁺-Ionen stark; durch Verdünnungsexperimente wurde die Assoziationskonstante *K*_{ass} mit NaNO₃ in [D₃]MeCN zu 5.0 × 10⁴ mol⁻¹ bestimmt. Das Calix[4]aren **1** konnte einfach in die korrespondierenden lipophilen Komplexe (1 · Na⁺)ClO₄⁻, (1 · Na⁺)I⁻ und (1 · Na⁺)SCN⁻ überführt werden, indem eine Lösung von **1** in CH₂Cl₂ mit einer gesättigten wäßrigen Lösung des entsprechenden Na-Salzes 3–5 h gerührt wurde. Mit den hydrophileren Salzen NaF und NaH₂PO₄ konnten keine Komplexe erhalten werden.

Überraschenderweise bildet das Diamidopyridinfragment in freiem **1** keine Wasserstoffbrückenbindungen zu komplementären Molekülen, wie *N*-Butylthymin. Die ¹H-NMR-Spektren zeigten bei Zugabe von *N*-Butylthymin zu Lösungen von **1** in CDCl₃, [D₃]MeCN oder [D₈]Toluol keine charakteristischen Verschiebungen^[12] der C(O)NH-Protonensignale. Offensichtlich werden in **1** zwischen der Diamidopyridin- und den Ethylcarboxylatgruppen intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen gebildet; die C(O)NH-Protonensignale von **1** sind im Vergleich zu denen von (1 · Na⁺)ClO₄⁻ in CDCl₃ oder

[*] Dr. D. M. Rudkevich, Prof. Dr. Ir. D. N. Reinhoudt, Dr. A. N. Shivanyuk, Dr. habil. Z. Brzozka^[1+], Dr. W. Verboom
Laboratory of Organic Chemistry, University of Twente
P.O. Box 217, NL-7500 AE Enschede (Niederlande)
Telefax: Int. + 53/312738

[+] Ständige Adresse:
Department of Analytical Chemistry, Technical University of Warsaw (Polen)

[D₃]MeCN um ca. $\Delta\delta = 0.3$ bzw. 0.8 zu tieferem Feld verschoben. Die Na⁺-Komplexe von **1**, in denen die drei Ester- und die porphyrinständige Amid-Carbonylgruppe das Kation koordinieren, bilden Wasserstoffbrückenbindungen zu komplementären Molekülen, was bei Zugabe von *N*-Butylthymine zu einer Lösung des Komplexes (**1** · Na⁺)ClO₄⁻ in CDCl₃, [D₃]MeCN oder [D₈]Toluol durch die Verschiebung der C(O)NH-Protonensignale des Diamidopyridins um $\Delta\delta = 0.5$ – 0.6 zu tieferem Feld deutlich wird. Durch Verdünnungsexperimente in [D₈]Toluol wurden K_{ass} -Werte von $1.5 \times 10^3 \text{ mol}^{-1}$ ($-\Delta G = 17.8 \text{ kJ mol}^{-1}$) und $1.7 \times 10^3 \text{ mol}^{-1}$ ($-\Delta G = 18.1 \text{ kJ mol}^{-1}$) für (**1** · Na⁺)ClO₄⁻ bzw. (**1** · Na⁺)SCN⁻ bestimmt^[14, 15]. Die Fähigkeit von **1**, Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen, läßt sich also durch die Komplexbildung von Na⁺-Ionen gleichsam „einschalten“^[16]. Dies bedeutet, daß der Anionenrezeptor **2** grundsätzlich mit den Komplexen (**1** · Na⁺)ClO₄⁻ oder (**1** · Na⁺)SCN⁻ über die Diamidopyridin-Thymine-Wechselwirkung assoziiert werden kann. UV/Vis-Experimente mit dem Porphyrin **2** ergaben, daß dieses I⁻- und SCN⁻-Ion (eingesetzt als Tetrabutylammonium-Salze) in apolaren Lösungsmitteln (CH₂Cl₂ und Toluol) komplexiert: Bei Zugabe von Bu₄N⁺I⁻ und Bu₄N⁺SCN⁻ zu einer Lösung von **2** in Toluol wurde die Soret-Bande um 8–10 nm bathochrom verschoben. Dies ist im Einklang mit bekannten Daten für einfache Tetraphenylporphyrine^[11]. Diese Assoziation ist nicht stark, und durch Verdünnungsexperimente wurde ein K_{ass} -Wert von ca. 10 mol^{-1} ($-\Delta G = 5.6 \text{ kJ mol}^{-1}$) sowohl für das I⁻- als auch für das SCN⁻-Ion in Toluol erhalten. Für die Komplexbildung von ClO₄⁻-Ionen gibt es keine Hinweise. Die Zugabe von freiem **1** zu einer Lösung von **2** in Toluol führte zu keiner Veränderung der Anionenbindungseigenschaften von **2**. Für die Komplexbildung von I⁻- und SCN⁻-Ionen betragen die K_{ass} -Werte ca. 10 mol^{-1} . Beim Mischen von **1** und **2** wurden ¹H-NMR-spektroskopisch keine Wechselwirkungen zwischen ihren Wasserstoffbrückenbindungsstellen festgestellt.

Das entscheidende Assoziationsexperiment wurde mit (**1** · Na⁺)SCN⁻ und **2** durchgeführt^[17]. Die Zugabe von **2** zu einer Lösung von (**1** · Na⁺)SCN⁻ in [D₈]Toluol führte zu einer deutlichen Diamidopyridin-Thymine-Wechselwirkung: Aus den chemischen Verschiebungen der C(O)NH-Protonensignale wurde $K_{\text{ass}} = 2.8 \times 10^4 \text{ mol}^{-1}$ ($-\Delta G = 24.9 \text{ kJ mol}^{-1}$) für (**1** · Na⁺)(**2** · SCN⁻) berechnet. Dieser Wert ist deutlich größer als die für die separaten Wechselwirkungen in (**1** · Na⁺) · *N*-Butylthymine · SCN⁻ und Bu₄N⁺(**2** · SCN⁻). Durch eine Job-Auftragung wurde die 1:1-Stöchiometrie des Komplexes bestätigt (Abb. 1)^[18, 19]. Die Assoziation von (**1** · Na⁺)(**2** · SCN⁻) in Toluol wurde auch UV/Vis-spektroskopisch verfolgt: Die Soret-Bande der Zn-SCN⁻-Wechselwirkung wird um 8 nm bathochrom verschoben (Abb. 2). Aus diesen Experimenten wurde ein K_{ass} -Wert von $2.5 \times 10^4 \text{ mol}^{-1}$ berechnet, der die starke Anionenbindung belegt.

Abb. 1. Titration von 1 mmol (**1** · Na⁺)SCN⁻ mit 1 mmol **2** in [D₈]Toluol unter Bildung des Assoziates (**1** · Na⁺)(**2** · SCN⁻) (Job-Auftragung).

Abb. 2. Komplexbildung von (**1** · Na⁺)SCN⁻ mit **2** in Toluol. Die Assoziation wurde UV/Vis-spektroskopisch im Bereich zwischen 390 und 450 nm verfolgt (Extinktion *E*). [**2**] = $1 \times 10^{-3} \text{ mM}$; die Konzentration von (**1** · Na⁺)SCN⁻ wurde schrittweise von 5×10^{-4} auf $1 \times 10^{-1} \text{ mM}$ erhöht.

Diese Ergebnisse bestätigen die Bildung des nichtkovalent organisierten difunktionellen Rezeptors (**1** · Na⁺)(**2** · SCN⁻) (Abb. 3)^[20]. Dabei wird das Na⁺-Ion durch das Calix[4]aren **1** und das SCN⁻-Ion durch das Zn-Porphyrin **2** komplexiert. Der Kationen- und der Anionenrezeptor sind durch Aggregation über Wasserstoffbrückenbindungen miteinander verbunden. Die (deutliche) Verstärkung der Wasserstoffbrückenbindungen

Abb. 3. Energieminimierte Struktur von $(1 \cdot \text{Na}^+)(\text{SCN}^- \cdot 2)$. Na: grün; Zn: violett; S: gelb; O: rot; N: blau; C, H: weiß.

sowie die Anionenkomplexierung deuten auf einen kooperativen Effekt der Wechselwirkungen zwischen dem Calix[4]aren **1**, dem Zn-Porphyrin **2** sowie dem Na^+ - und dem SCN^- -Ion hin. Alle vier Komponenten des Komplexes sind in Lösung in ihren Positionen durch spezifische Ion-Dipol-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen fixiert. Die Assoziation kann durch die Komplexierung des Na^+ -Ions durch den Rezeptor **1** „eingeschaltet“ und einfach durch Zugabe von Methanol, das die Wasserstoffbrückenbindungen zerstört, „ausgeschaltet“ werden.

Eingegangen am 6. Mai 1995 [Z 7965]

Stichworte: Molekulare Erkennung · Selbstorganisation · Wasserstoffbrücken

- Org. Chem.* **1994**, 59, 3683–3686; c) D. M. Rudkevich, J. D. Mercer-Chalmers, W. Verboom, R. Ungaro, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6124–6125.
- [8] F. Arnaud-Neu, E. M. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S. J. Harris, B. Kaitner, A. J. Lough, M. A. McKervy, E. Marques, B. L. Ruhl, M. J. Schwing-Weill, E. Seward, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8681–8689.
- [9] M. A. McKervy, M. Owens, H.-R. Schulten, W. Vogt, V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 326–327; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 280–282.
- [10] S. Koeller, P. Cocolios, R. Guillard, *New J. Chem.* **1994**, 18, 849–859.
- [11] M. Nappa, J. S. Valentine, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5075–5080.
- [12] a) B. Feibusch, M. Sahha, K. Onan, B. Karger, R. Giese, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7531–7533; b) A. D. Hamilton, D. Van Engen, *ibid.* **1987**, 109, 5035–5036; c) A. V. Muehldorf, D. van Engen, J. C. Warner, A. D. Hamilton, *ibid.* **1988**, 110, 6561–6562.
- [13] Ausgewählte Daten von **1**: Schmp. 88–89 °C (MeCN); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_8]\text{Toluol}$): δ = 9.61, 8.61 (2 br.s, 2H, NH), 8.25, 8.12 (2 d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 2H, Diamidopyridin), 7.19 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 1H, Diamidopyridin), 6.92, 6.82, 6.69 (3 s, 8H, arom.), 5.12, 4.78 (2 d, $^3J(\text{H,H})$ = 14.0 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 4.98, 4.72, 3.17, 3.10 (4 d, $^3J(\text{H,H})$ = 13.0 Hz, 8H, $\text{CH}_2\text{-Calix.}$), 4.78, 4.53 (2 s, 4H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 4.9–4.5 (m, 6H, OCH_2), 2.45 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$), 1.85–1.75, 1.4–1.3 (2 m, 6H, CH_2), 1.15 (s, 18H, *t*Bu), 1.09, 1.03 (2 s, 18H, *t*Bu), 0.91 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 9H, CH_3), 0.80 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 3H, CH_3); FAB-MS (NBA-Matrix): m/z : 1154.4 (M^+ , ber. 1154.5). – Ausgewählte Daten von **2**: Schmp. 253–255 °C; UV/Vis (Toluol): λ_{max} = 426 nm; $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_8]\text{Toluol}$): δ = 9.06 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 1H, arom.), 8.98 (s, 4H, Porphyrin), 8.88, 8.67 (2 d, $^3J(\text{H,H})$ = 4.8 Hz, 4H, Porphyrin), 8.3–8.0 (m, 8H, arom.), 7.80 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 1H, arom.), 7.6–7.4 (m, 10H, arom. + NH), 7.09 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 1H, arom.), 5.30 (s, 1H, Thymine), 2.70 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.01 (s, 3H, CH_3); FAB-MS (NBA-Matrix): m/z : 859.1 (M^+ , ber. 859.3). – NBA = 3-Nitrobenzylalkohol.
- [14] Alle K_{ass} -Werte wurden bei 293 K erhalten. Die Konzentration an $(1 \cdot \text{Na}^+)$ betrug konstant 1.00 mmol, die Konzentration an Gast variierte im Bereich von 0.25–5.00 mmol. Die Werte wurden durch nichtlineare Regression analog dem von J. A. A. de Boer, D. N. Reinhoudt, S. Harkema, G. J. van Hummel, F. de Jong, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4073–4076, beschriebenen Verfahren berechnet (Fehler $\pm 5\%$).
- [15] Der Komplex $(1 \cdot \text{Na}^+)\text{I}^-$ ist sehr lichtempfindlich und zersetzte sich während der Titration.
- [16] Über ein ähnliches Phänomen wurde berichtet: H. Murakami, S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1533–1535.
- [17] Das Porphyrin **2** komplexiert F^- -Ionen (eingesetzt als Tetrabutylammonium-Salz) sehr stark; für K_{ass} wurde in Toluol ein Wert von $2.3 \times 10^4 \text{ mol}^{-1}$ berechnet. Da der Komplex $(1 \cdot \text{Na}^+)\text{F}^-$ nicht erhalten werden konnte, wurde eine Lösung von $(1 \cdot \text{Na}^+)(2 \cdot \text{ClO}_4^-)$ in Toluol mit $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ titriert. Zwar wurde dabei anfänglich eine starke Wechselwirkung ($K_{\text{ass}} \approx 3.0 \times 10^4 \text{ mol}^{-1}$) detektiert (UV/Vis, $^1\text{H-NMR}$), doch fiel dann rasch NaF aus, wodurch eine weitere Assoziation verhindert wurde.
- [18] K. A. Connors, *Binding Constants*, Wiley, New York, **1987**, S. 24.
- [19] $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $(1 \cdot \text{Na}^+)(2 \cdot \text{SCN}^-)$ ($[\text{D}_8]\text{Toluol}$): δ = 10.29, 10.18 (2 br.s, 2H, NH), 8.99 (s, 4H, Porphyrin), 8.95, 8.26 (2 d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 2H, arom.), 8.83 (q, $^3J(\text{H,H})$ = 4.8 Hz, 4H, Porphyrin), 8.50 (d, $^3J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 2H, arom.), 8.2–8.0, 7.8–7.5 (2 m, 18H, arom. + NH), 7.38 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 8.0 Hz, 1H, arom.), 7.25, 7.17 (2 s, 8H, arom.), 5.60 (s, 1H, Thymine), 4.60, 4.22 (2 s, 4H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 4.55, 4.49, 3.30, 3.25 (4 d, $^3J(\text{H,H})$ = 13.0 Hz, 8H, $\text{CH}_2\text{-Calix.}$), 4.38, 4.11 (2 d, $^3J(\text{H,H})$ = 14.0 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 4.0–3.8 (m, 6H, OCH_2), 3.28 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.53 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$), 2.01 (s, 3H, CH_3), 1.85–1.75, 1.4–1.1 (2 m, 6H, CH_2), 1.21 (s, 36H, *t*Bu), 1.03, 1.00 (2 t, $^3J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, $^3J(\text{H,H})$ = 7.5 Hz, 6H, CH_3), 0.80 (t, $^3J(\text{H,H})$ = 7.2 Hz, 6H, CH_3).
- [20] Die vorgeschlagenen Strukturen wurden durch Molecular-Mechanics-Rechnungen (Quanta/CHARMM Version 3.3) bestätigt. Energieminimierungen (conjugate gradient) wurden durchgeführt (Steepest Descents gefolgt von Adopted Based Newton Raphson), bis der quadratische Mittelwert des Gradienten kleiner als $0.01 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$ war.

- [1] a) J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1347–1362; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1304–1319; b) G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, 254, 1312–1319; c) J. S. Lindsey, *New J. Chem.* **1991**, 15, 153–180.
- [2] a) G. A. Ozin, *Adv. Mater.* **1992**, 4, 612–649; b) S. L. Suib, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 803–826.
- [3] a) M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120–126; b) E. Fan, C. Vicent, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *Chem. Mater.* **1994**, 6, 1113–1117; c) J. C. MacDonald, G. M. Whitesides, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2383–2420.
- [4] a) J. L. Sessler, B. Wang, A. Harriman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10418–10419; b) *ibid.* **1995**, 117, 704–714.
- [5] a) N. Branda, R. Wyler, J. Rebek, Jr., *Science* **1994**, 263, 1267–1268; b) C. A. Hunter, L. D. Sarson, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2424–2426; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2313–2316; c) N. Branda, R. M. Grotzfeld, C. Valdés, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 85–88.
- [6] J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10785–10786; weitere Beispiele: a) O. F. Schall, K. Robinson, J. L. Atwood, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5962–5969; b) O. F. Schall, G. W. Gokel, *ibid.* **1994**, 116, 6089–6100.
- [7] a) D. M. Rudkevich, Z. Brzozka, M. Palys, H. C. Visser, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 480–482; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 467–468; b) D. M. Rudkevich, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *J.*