

STARRE BIOMIMETISCHE ADRENALINREZEPTOR-MODELLE

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Oliver Molt
aus Erkrath

Marburg/ Lahn 2003

Vom Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg als Dissertation am 17.06.2003 angenommen.

Erstgutachter: Prof. Dr. T. Schrader

Zweitgutachter: Prof. Dr. U. Koert

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.2003

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Schrader in der Zeit von August 2000 bis Juli 2003 am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. T. Schrader danke ich herzlich für die interessante Aufgabenstellung, sein Vertrauen in mich und meine Arbeit auch in weniger erfolgreichen Zeiten und seine wertvollen Anregungen, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

All meinen Kollegen danke ich für viele Anregungen, Diskussionen und die unterstützende Zusammenarbeit. Stellvertretend seien hier besonders erwähnt Frau Dipl. Chem. Petra Rzepecki, Herr Dr. M. W. Wehner, Herr Dipl. Chem. M. Maue, Herr Dipl. Chem. R. Zadnarski und Herr G. Schäfer. Vor allem bedanke ich mich bei dem gesamten Arbeitskreis für die sehr offene und freundschaftliche Atmosphäre und die überaus lustigen Kaffeepausen. Mein Dank gilt auch Herrn D. Rübeling und meinen Vertiefungsstudenten für ihre praktische Unterstützung und den Herren Dipl. Chem. M. Maue, M. Fokkens, M. B. Arendt und M. Junkers für die Korrektur dieser Arbeit; letzterem danke ich zusätzlich für die Hilfe bei hier und da auftretenden Computerproblemen.

Bedanken möchte ich mich auch bei den analytischen Abteilungen der Philipps-Universität Marburg. Besonderer Dank gebührt der NMR-Abteilung für die Anfertigung zahlreicher Spektren und Herrn Dr. U. Linne für die Aufnahme wichtiger Massenspektren.

Außerdem danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung.

Besonders bedanke ich mich bei meiner Freundin Andrea für ihre liebevolle Unterstützung und Beratung in biologischen Fragen. Meinen Eltern danke ich für ihren nicht-fachlichen und doch so wertvollen Beistand.

für Andrea und meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	THEORETISCHER TEIL	7
2.1	VORARBEITEN UND PROBLEMSTELLUNG	7
2.1.1	Vorarbeiten	7
2.1.2	Problemstellung	9
2.2	EIN MAKROZYKLISCHER REZEPTOR MIT PHOSPHONATMODIFIZIERTEM TEREPHTHALSÄURE-BAUSTEIN	12
2.2.1	Design des Rezeptormodells	12
2.2.2	Synthese des makrozyklischen Wirtes	13
2.3	EIN MAKROZYKLISCHER REZEPTOR MIT PHOSPHONATMODIFIZIERTEM <i>P</i> -XYLYLENDIBROMID-BAUSTEIN	18
2.3.1	Design des Rezeptormodells	18
2.3.2	Synthese des Rezeptormodells 26	19
2.3.3	Struktur des Rezeptormodells 26 in Lösung	22
2.3.4	Bindungseigenschaften des Rezeptormodells 26	26
2.4	EINLAGERUNG DES REZEPTORS 26 IN LIPIDMONOSCHICHTEN AN DER LUFT/ WASSER-GRENZSCHICHT	31
2.4.1	Molekulare Erkennung in einfachen Membranmodellen	31
2.4.2	Untersuchung des Rezeptors 26 an der Luft/Wasser-Grenzfläche	35
2.4.3	Bindungseigenschaften des Rezeptors 26 in einer Lipidmonoschicht	41
2.4.4	Untersuchung des Rezeptors 26 in <i>Langmuir-Blodgett</i> -Schichten	46
2.5	OPTIMIERUNG DES REZEPTORS 26 UNTER VERWENDUNG ANDERER DIAMIN-KOPFGRUPPEN	50
2.5.1	Design der Rezeptormodelle	50
2.5.2	Synthese der Rezeptormodelle 42 und 44	52
2.5.3	Bindungseigenschaften der Rezeptormodelle 42 und 44	53

2.6	EIN MAKROZYKLISCHER REZEPTOR MIT NEUER CATECHOL- ERKENNUNGSEINHEIT.....	56
2.6.1	Design des Rezeptormodells	56
2.6.2	Synthese des Rezeptormodells 51	58
2.6.3	Untersuchung des Komplexes zwischen Rezeptor 51 und Noradrenalin.....	60
2.6.4	Untersuchung der Bindungselektivität von Rezeptor 51	66
2.7	MOLEKULARE PINZETTEN ALS REZEPTORMODELLE	71
2.7.1	Molekulare Pinzetten in der Supramolekularen Chemie.....	71
2.7.2	Design der Molekularen Adrenalinrezeptor-Pinzetten.....	73
2.7.3	Synthese der Molekularen Adrenalinrezeptor-Pinzetten 55-57	76
2.7.4	Untersuchung der Komplexe zwischen den Molekularen Rezeptorpinzetten 55-57 und Noradrenalin.....	79
2.7.5	Untersuchung der Bindungselektivität der Rezeptorpinzette 55	81
2.7.6	Einlagerung der Pinzette 55 in Lipidmonoschichten an der Luft/ Wasser- Grenzschicht.....	87
3	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	91
4	EXPERIMENTELLER TEIL.....	100
4.1	VERWENDETE GERÄTE.....	100
4.2	ALLGEMEINE METHODEN.....	100
4.3	SYNTHESEN	102
5	ANHANG	145
5.1	¹ H-NMR-TITRATIONEN	145
5.2	<i>JOB</i> -PLOTS.....	158
5.3	UNTERSUCHUNGEN ZUR SELBSTASSOZIATION	162
5.4	ESI-MASSENSPEKTREN VON WIRT-GAST-KOMPLEXEN	163
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	165
7	LITERATUR	166

1 EINLEITUNG

Damit ein Mensch denken und handeln kann, müssen seine Zellen miteinander kommunizieren. Dies erfolgt über biochemische Botenstoffe: So treffen Hormone über die Blutbahn ein, und Neurotransmitter werden als Signalübertragungssubstanzen von den Endigungen der Nervenzellen ausgeschüttet. Nur wenige solcher Botenstoffe dringen aber tatsächlich in die Zielzelle ein, vielmehr übermitteln die meisten ihre Informationen über mehrere Zwischenstationen. Dazu docken sie auf der Außenseite der Cytoplasmamembran an spezielle Rezeptorproteine an, welche sich quer durch die Membran zur Innenseite erstrecken. Diese Antennenmoleküle geben die Befehle über eine Reihe nachgeschalteter zellinterner Vermittler an die endgültigen Empfänger weiter. Der gesamte Prozeß wird als Signaltransduktion bezeichnet.

Die Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs)^{1,2} stellt die wichtigste Gruppe der membrangebundenen Rezeptoren dar. Ihren Namen verdankt sie den G-Proteinen, die Guanylat-Nucleotide binden können und für den Signalfluß vom Rezeptor zur nächsten Station zuständig sind.^{3,4} Die natürlichen Liganden dieser in drei Unterfamilien gruppierten Rezeptorfamilie^{5,6} sind äußerst divers und umfassen Peptide, Nucleotide, Lipide, biogene Amine, Metallionen und Geruchsstoffe. Auch Licht, das auf die Netzhaut trifft, wird durch einen GPCR, das Rhodopsin, wahrgenommen und als elektrisches Signal an das Gehirn weitergeleitet.^{7,8} Im Zuge des *Humanen Genom Projekts* wurden ungefähr 400 GPCRs identifiziert. Bei nahezu der Hälfte davon, den sogenannten Waisenrezeptoren (*orphan receptors*), sind jedoch sowohl der natürliche endogene Ligand als auch die (patho)physiologische Funktion bislang unbekannt.^{9,10}

Die enorme Bedeutung der GPCRs spiegelt sich auch in der Arzneimittelforschung wieder: ungefähr die Hälfte aller neu auf den Markt kommenden Medikamente wirkt an GPCRs.^{11,12,13} Vor allem aufgrund der Schwierigkeiten bei der Überexpression, Reinigung und Kristallisation von Membranproteinen¹⁴ sind jedoch die Tertiärstrukturen und der genaue Wirkungsmechanismus vieler GPCRs noch nicht vollständig aufgeklärt.^{15,16} Die vor kurzem vorgestellte Kristallstruktur von Rhodopsin^{17,18,19} ist die erste hochaufgelöste Struktur eines GPCRs und nur bedingt als Modell für andere Rezeptoren geeignet.^{20,21} Ende der 90er Jahre wurde erstmals entdeckt, daß GPCRs Homo- und Heterodimere bilden. Seitdem wird dieses Phänomen, daß bei fast allen GPCRs auftritt, intensiv untersucht.^{22,23} Es ist aber noch völlig unklar, welchen Einfluß die Dimerisierung auf die physiologische Funktion der Rezeptoren hat.

Zu den GPCRs gehören auch die adrenergen Rezeptoren, über die eine Vielzahl lebenswichtiger Körperfunktionen gesteuert werden. Gerät ein Lebewesen in eine Stresssituation, die verstärkte Aktivität erfordert, sorgen Nervensignale aus dem Gehirn dafür, daß das Nebennierenmark Adrenalin und Noradrenalin (Abb. 1) ausschüttet.

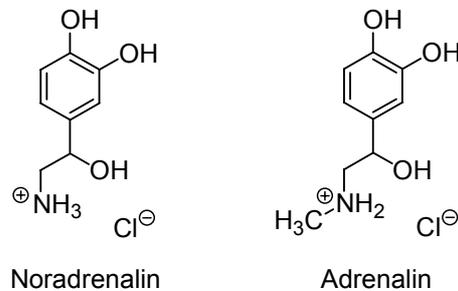


Abb. 1: Lewis-Struktur von Noradrenalin und Adrenalin.

Als Folge dessen steigen Geschwindigkeit und Stärke des Herzschlags sowie der Blutdruck, so daß mehr Sauerstoff und Brennstoffe zu den Geweben gelangen. Außerdem werden die Atemwege zur Erleichterung der Sauerstoff-Aufnahme erweitert. Darüberhinaus beeinflusst (Nor-)Adrenalin den Stoffwechsel vor allem in Muskeln, Fettgewebe sowie Leber und bewirkt z.B. in der Leber eine verstärkte Umwandlung von Glycogen in Blutglucose, die als Brennstoff für anaerobe Muskelarbeit dienen kann. Schließlich sorgt Adrenalin auch für eine erhöhte Glucagonausschüttung, hemmt die Insulinproduktion und verstärkt so seine Wirkung auf die Mobilisierung von Energie und die Hemmung der Energiespeicherung.²⁴

Die heutigen Kenntnisse über die Wirkungsmechanismen von Adrenalin gehen auf die Arbeiten von *Earl W. Sutherland Jr.* Anfang der 50er Jahre zurück, die 1971 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden. Die Wirkung des Adrenalins beginnt mit der Bindung des Hormons an einen adrenergen Rezeptor in der Plasmamembran einer hormonempfindlichen Zelle, also eines Hepatocyten oder Myocyten. Die adrenergen Rezeptoren zeigen einen für GPCRs charakteristischen Aufbau: eine aus 400-500 Aminosäuren bestehende Peptidkette mit sieben hydrophoben, transmembranen α -Helices (TM), je drei intra- und extrazellulären Schleifen (i, e), einem intrazellulären C-Terminus mit verschiedenen Phosphorylierungsstellen und einem extrazellulären N-Terminus mit zwei Bindungsstellen für Zuckerreste (Abb. 2 links).²⁵ Ähnlich wie bei vielen anderen GPCRs wurden auch bei adrenergen Rezeptoren vor kurzem Homo- und Heterodimerisierungen beobachtet.^{26,27}

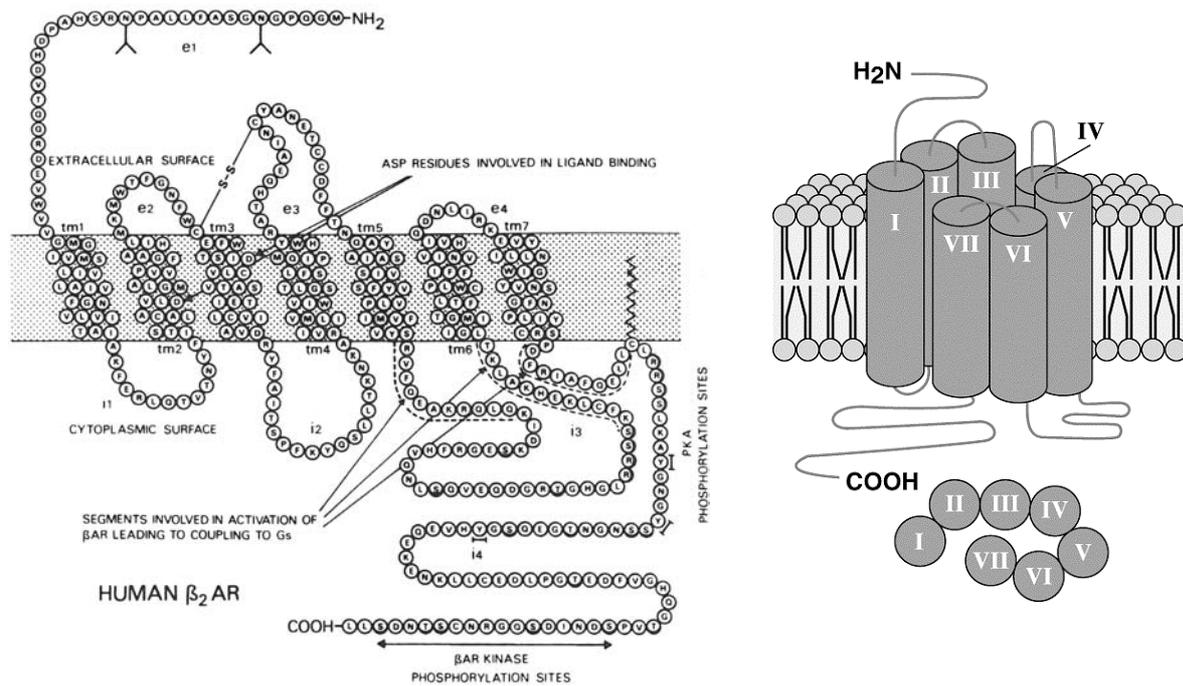


Abb. 2: Snake-Diagramm (links) und schematisches Modell (rechts) des β_2 -adrenergen Rezeptors.^{25,28}

Die adrenerge Ligandenbindungsstelle befindet sich ca. 11 Å tief im hydrophoben Inneren einer durch die transmembranen Domänen gebildeten Tasche (Abb. 2 rechts).^{29,30} Eine essentielle Rolle spielt der Rest Asp¹¹³ in TM3, dessen Carboxylat-Gruppe die Aminogruppe des Liganden erkennt. Durch verschiedene Ser- und Asn-Reste werden die OH-Gruppen des Liganden über H-Brücken gebunden, π - π - und π -Kation-Wechselwirkungen tragen zusätzlich zur Bindung bei (siehe Kap. 2.1.2). Die Bindungsstelle am Rezeptor ist stereospezifisch und nimmt als Liganden nur das natürliche Hormon oder Moleküle mit einer sehr ähnlichen räumlichen Symmetrie (*Agonisten* und *Antagonisten*) auf.²⁴

Es gibt verschiedene Typen adrenerger Rezeptoren in unterschiedlichen Zielgeweben mit geringfügigen Unterschieden in Affinität und Reaktion auf mehrere Agonisten und Antagonisten.³¹ Die Bindung des Adrenalins führt zu einer noch nicht vollständig aufgeklärten Konformationsänderung im Rezeptor, und zwar auch in der Domäne, die auf der Innenseite der Membran ins Cytosol ragt.^{32,33} Im Gegensatz zu dem früher postulierten Schlüssel-Schloß-Mechanismus³⁴ nimmt man heute eine Liganden-induzierte Verschiebung des Gleichgewichts zwischen aktiven und inaktiven Rezeptorkonformationen an.^{35,36}

Die Strukturveränderung ermöglicht bisher noch kaum verstandene Wechselwirkungen mit dem stimulierenden G-Protein G_s , das sich auf der Cytosolseite der Plasmamembran befindet.

G_s besteht aus den drei Polypeptiden α , β und γ und kann in zwei Formen vorliegen. Hat der Rezeptor Adrenalin gebunden, katalysiert er am inaktiven G_s den Austausch des gebundenen GDP gegen GTP, damit geht G_s in die aktive Form über und spaltet seine α -Untereinheit $G_{s\alpha}$ ab. $G_{s\alpha}$ wandert entlang der Membran zu einem benachbarten Molekül Adenylatcyclase AC, einem integralen Protein der Plasmamembran, dessen aktives Zentrum auf der Cytosolseite liegt (Abb. 3). Durch die Zusammenlagerung von $G_{s\alpha}$ und AC nimmt die Cyclase ihre aktive Form an und katalysiert die Umwandlung von ATP in zyklisches Adenosinmonophosphat cAMP, so daß die Konzentration dieses sekundären Botenstoffes im Cytosol ansteigt. cAMP aktiviert allosterisch die Proteinkinase A, welche ihrerseits verschiedene Enzyme phosphoryliert und in ihrer katalytischen Aktivität verändert. Am Ende der Reaktionsfolge steht die aktivierte Glycogen-Phosphorylase, die den Abbau von Glycogen zu Glucose-1-phosphat, dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Umwandlung von Glycogen zu Glucose, katalysiert.²⁴

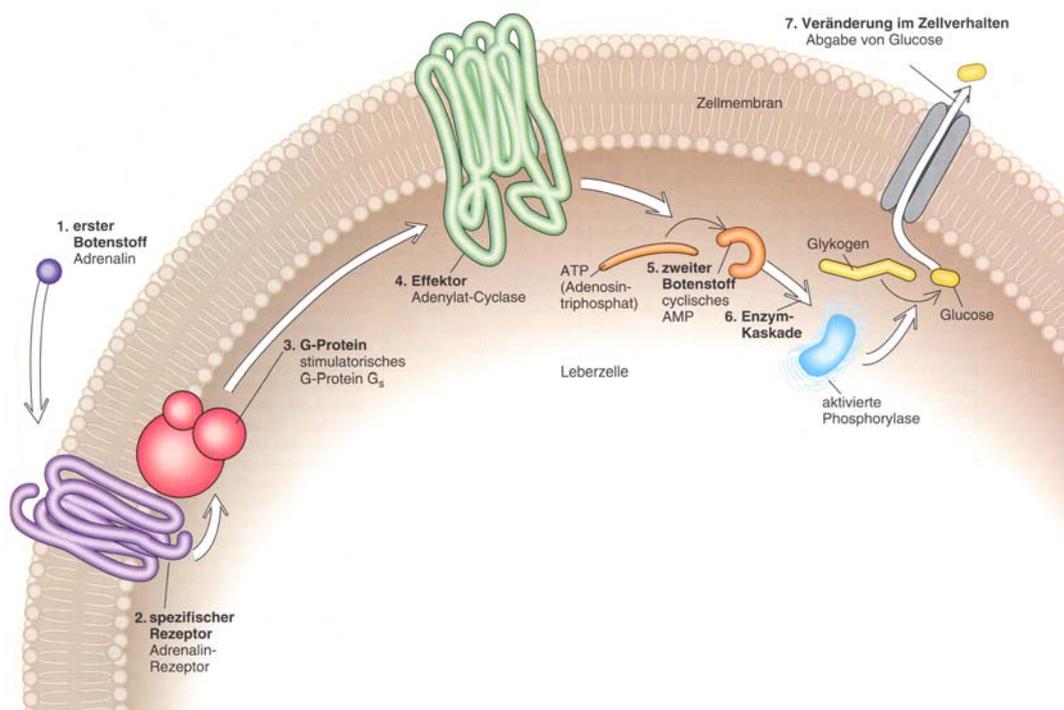


Abb. 3: Signaltransduktion des adrenergen GPCRs.

Die Reaktionskaskade über $G_{s\alpha}$, AC und verschiedene Enzyme im Cytosol hat den Effekt, daß das Hormonsignal beträchtlich verstärkt wird, nach vorsichtigen Schätzungen bewirkt ein gebundenes Adrenalin-Molekül die Freisetzung von 10000 Glucose-Molekülen.²⁴

Deshalb sind Adrenalin und andere Hormone bereits in sehr geringen Konzentrationen aktiv. Durch verschiedene Desensibilisierungsmechanismen, Rezeptor-Sequestration und Down-

Regulierung wird die Empfindlichkeit gegenüber einem ständig vorhandenen Reiz vermindert.³⁷

Trotz der immensen (patho)physiologischen Bedeutung der adrenergen Rezeptoren sind noch viele Fragen die Rezeptorstruktur, die Ligandenbindung und den Mechanismus der induzierten Signaltransduktion betreffend unbeantwortet. Ein weiterer Schritt zum Verständnis der Adrenorezeptoren ist die Synthese kleiner, niedermolekularer Rezeptormodelle, anhand derer man die Art der intermolekularen Rezeptor-Ligand- Wechselwirkungen studieren kann. Eine solche Vorgehensweise bezeichnet man als *bioorganisch* oder *biomimetisch*. Unter *Bioorganischer Chemie* versteht man die Anwendung von Prinzipien und Methoden der klassischen Organischen Chemie zum besseren Verständnis biologischer Problemstellungen, indem komplexe Vorgänge aus der Biologie mit Modellen *in vitro* nachgeahmt werden.³⁸ Mit den in diesem Fall zu untersuchenden intermolekularen nicht-kovalenten Wechselwirkungen beschäftigt sich die *Supramolekulare Chemie*,³⁹ die auch als „Chemie jenseits des Moleküls“ bezeichnet wird.⁴⁰

Die molekulare Erkennung, das heißt die Ausbildung spezifischer Wechselwirkungen zwischen einem Wirt und einem Gast, die zur selektiven Bindung des Gastes führt, beschäftigt seit Ende der 80er Jahre unzählige Forschungsgruppen. Viele der bisher entwickelten Wirtmoleküle für Catecholamine, wie (Nor-)Adrenalin und Dopamin, sind monotopisch, das heißt sie binden nur eine funktionelle Einheit des Gastes.

Zur Bindung der Amino- bzw. Ammoniumgruppe wurden funktionalisierte Kronenether⁴¹ sowie pyrazolhaltige Esterkronen⁴² und Podanden⁴³ verwendet. Mit Cyclopeptiden konnte eine enantioselektive Bindung von Noradrenalin erreicht werden.⁴⁴ Eine selektive Bindung der Aminoalkoholgruppe von Adrenalinderivaten konnte bisher nur mit Xylylen-bisphosphonaten verwirklicht werden.⁴⁵ Andere Aminoalkohole wurden mit einem Lanthaniden-Tris(β -diketonat)-Komplexen⁴⁶ und einer Zink-Porphyrin-Pinzette⁴⁷ erkannt; bei letzterer Wirtverbindung muß der Gast aber zuvor *O*-glyciniert werden. Rezeptoren für den Catecholring von Adrenalinderivaten basieren auf Azakronen⁴⁸ oder Bipyridyl-Einheiten.^{49,50}

Eine erhöhte Bindungsstärke und –selektivität erhält man durch die Verwendung ditopischer Rezeptoren, die sowohl die Amino(alkohol)- als auch die Catechol-Funktion von Catecholaminen binden. Viele der bisher bekannten ditopischen Wirte besitzen eine (Aza-)Kronenether-Einheit zur Bindung der Ammoniumgruppe über Wasserstoffbrückenbindungen; die Erkennung des Catecholrings erfolgt durch protonierte Azakronen,⁵¹ Amin-

substituierte Seitenarme⁵² oder Phosphonate⁵³ über H-Brücken, geladene hydrophobe Kavitäten,⁵⁴ Chinon-Einheiten über π - π -Wechselwirkungen,⁵⁵ oder mit Boronsäuren über reversible kovalente Bindungen⁵⁶ (Abb. 4). Boronsäuren zur Catecholbindung wurden auch in Kombination mit einem Zink-Porphyrin, das die Amingruppe erkennt, eingesetzt.⁵⁷ Des Weiteren wurde ein Cyclophanwirt mit einer unpolaren Kavität zur Einlagerung des Aromaten und peripheren Carboxylaten zur Bindung der Ammoniumgruppe entwickelt.⁵⁸ In einem bioorganischen Ansatz wurde ein Dopamin-selektives RNA-Aptamer durch *in vitro*-Selektion generiert.⁵⁹

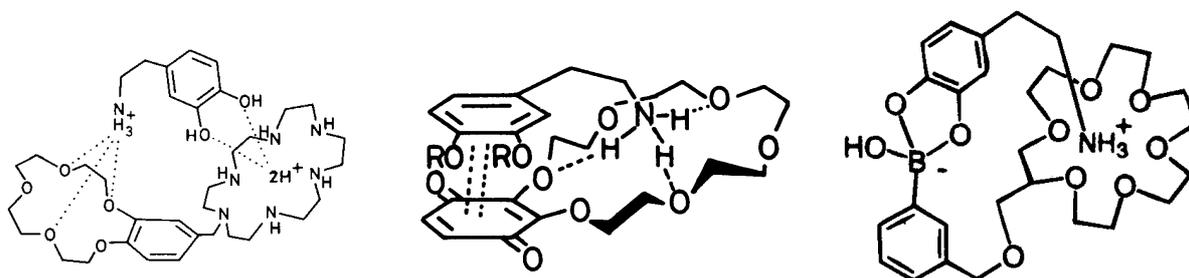


Abb. 4: Ditopische Rezeptoren für Catecholamine von Kimura, Kanematsu und Smith.^{51,55,56}

Die oben beschriebenen ditopischen Wirte zeigen, wenn überhaupt, nur Selektivitäten für Dopamin^{51,56} und sind weit von einem biomimetischen Design entfernt. Eine Selektivität für Catecholaminoalkohle durch synthetische Rezeptoren ist bisher noch nicht gefunden worden.

In den letzten Jahren wurde verschiedene neue Verfahren zur sensorischen und analytischen Bestimmung von Catecholaminen entwickelt, die unter anderem auf einigen der oben vorgestellten einfachen Bindungsmotiven basieren. Chirale Kronenether⁶⁰ und achirale Kronenether in Kombination mit β -Cyclodextrinen⁶¹ wurden zur Enantiomerentrennung von Catecholaminen durch Kapillar(zonen)elektrophorese verwendet.

Zum elektrochemischen Nachweis von Catecholaminen wurden in PVC-Matrizen eingelagerte Homooxalix[3]arene,⁶² in BLMs (*bilayer lipid membrane*) eingelagerte Resorcin[4]arene,⁶³ auf Goldelektroden immobilisierte Polyethylenglykole⁶⁴ und Phenylboronsäuren⁶⁵ sowie Bipyridinium/ Goldnanopartikel-Schichten⁶⁶ eingesetzt. In Templat-basierten Ansätzen wurden dünne, poröse und Dopamin-selektive Silicat-Filme in Sol-Gel-Prozessen auf Elektroden hergestellt.^{67,68} Um die Probleme bei enzymatischen Biosensoren zu umgehen,⁶⁹ wurden amperometrische Sensoren mit einfachen, künstlichen, kupferhaltigen Redoxenzymen entwickelt.^{70,71}

2 THEORETISCHER TEIL

2.1 Vorarbeiten und Problemstellung

2.1.1 Vorarbeiten

Schrader hat 1996 *m*- und *p*-Xylylenbisphosphonate vorgestellt, die 1,2-Aminoalkohole mit hoher Selektivität gegenüber Amininen in DMSO erkennen (Abb. 5).⁴⁵ Der Grund hierfür liegt in der Bildung einer zusätzlichen Wasserstoffbrücke zwischen Bisphosphonat und Hydroxylgruppe. Die Catecholeinheit der Adrenalinderivate kann von den einfachen Bisphosphonaten natürlich nicht erkannt werden, eine Selektivität für Noradrenalin gegenüber Ethanolamin ist daher nicht zu beobachten. In polaren Lösungsmitteln wie Methanol oder Wasser wird die auf Wasserstoffbrückenbindungen und elektrostatischen Kräften basierende Bindung dieser Wirte drastisch geschwächt. Die Bindungskonstante für 2-Hydroxy-2-phenylethylamin als Modellverbindung für den Aminoalkoholteil der Adrenalinderivate fällt beispielsweise beim Übergang von DMSO ($K_a = 55 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$) zu Methanol ($K_a = 620 \text{ M}^{-1}$) etwa um den Faktor 100.

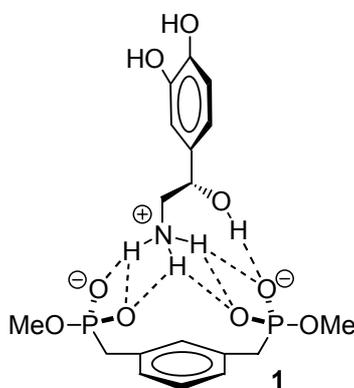


Abb. 5: Komplex zwischen *m*-Xylylenbisphosphonat **1** und Noradrenalin.

Der Versuch, mit der Einführung von Arylestern in die Bisphosphonate eine hydrophobe Umgebung zur Bindung des Catecholorings über π -Stapelung zu schaffen, führte nicht zu höheren Assoziationskonstanten.^{45b} Vermutlich besitzen diese offenkettigen Rezeptoren zu viele Rotationsfreiheitsgrade, die ein Bindungsmuster mit einer regelmäßigen, den Catecholoring flankierenden Anordnung der Wirtaromaten entropisch ungünstig werden lassen.

In der nächsten Generation von Wirtverbindungen wurde die tiefe aromatische Kavität des natürlichen Adrenalinrezeptors durch einen hydrophoben Makrozyklus **2** mit peripheren Phosphonaten imitiert (Abb. 6).⁷² Der Einfluß der Kavität führt dazu, daß die Bindung in polaren protischen Lösungsmitteln im Vergleich zu DMSO weniger geschwächt wird als dieses bei den einfachen Bisphosphonaten der Fall ist. So sinkt die Bindungskonstante für Noradrenalin in DMSO ($K_a = 19 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$) nur um eine Größenordnung in Methanol ($K_a = 1.3 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$). Neben einer Selektivität für Aminoalkohole gegenüber Aminen wird eine bevorzugte Bindung von Aminoalkoholen mit aromatischen Resten, die sich in die Kavität einlagern können, beobachtet. Leider kann der Rezeptor nicht zwischen Adrenalinderivaten und Aminosäuren unterscheiden und zeigt in Wasser starke Selbstassoziation ohne Gäste zu binden.

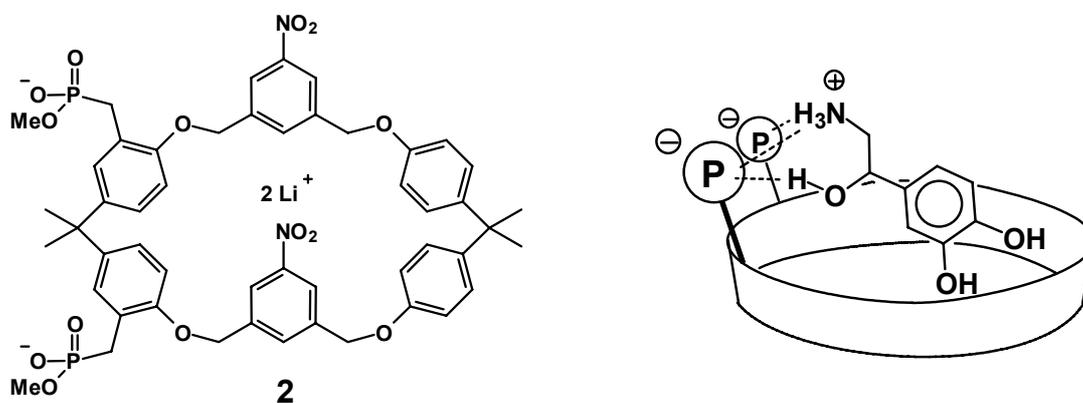


Abb. 6: Lewis-Struktur des Rezeptors **2** (links) und schematisch sein Komplex mit Noradrenalin (rechts).

In einem biomimetischen Ansatz wurde ein Rezeptormodell entwickelt, das sich noch stärker an dem Bindungsmotiv des natürlichen Rezeptors orientiert.⁷³ Das Gerüst dieses Wirtes **3** ist auf die Form der Adrenalinderivate zugeschnitten und trägt präzise positionierte Bindungsstellen, die den Gast über multiple nicht-kovalente Wechselwirkungen in kooperativer Weise binden können (Abb. 7). Das biomimetische Prinzip wird später ausführlicher erläutert.

Der Rezeptor **3** bindet Noradrenalin sogar in einem Wasser/Methanol-Gemisch und zeigt eine ähnliche lösungsmittelabhängige Änderung der Bindungskonstante wie der oben beschriebene Makrozyklus: Beim Übergang von DMSO ($\sim 10^4 \text{ M}^{-1}$) über Methanol ($\sim 10^3 \text{ M}^{-1}$) zu Wasser/Methanol 1:1 ($\sim 10^2 \text{ M}^{-1}$) sinkt die Assoziationskonstante jeweils nur um eine Zehnerpotenz. Der Rezeptor zeigt eine Selektivität für Catecholamine gegenüber einfachen aromatischen Aminen und aliphatischen Aminoalkoholen, dies deutet auf eine Beteiligung der Catecholeinheit an der Bindung hin. Aminosäuren werden von diesem Rezeptor nur sehr

schwach oder gar nicht gebunden. Jedoch kann der Wirt **3** nicht zwischen Aminoalkoholen und Aminen unterscheiden.

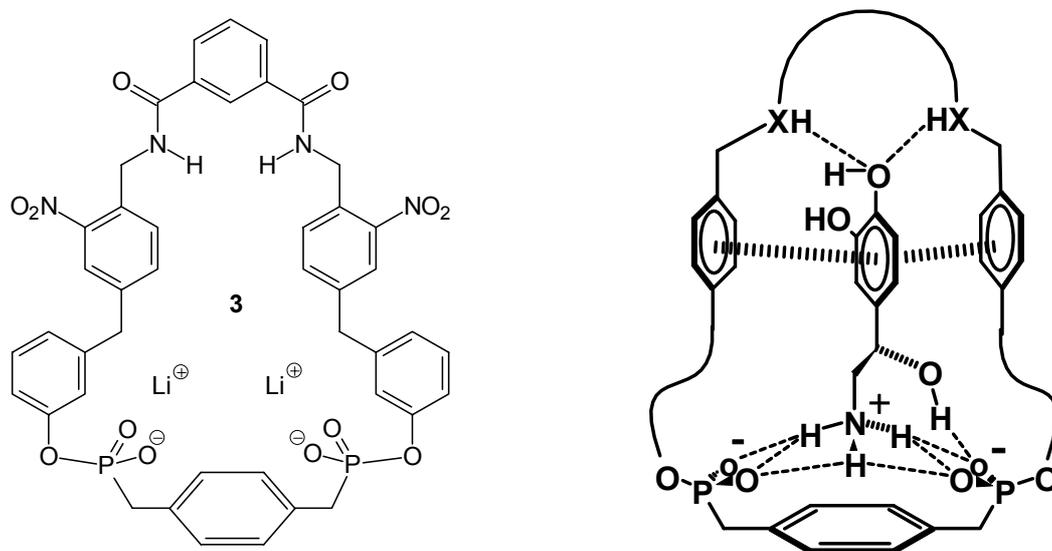


Abb. 7: Lewis-Struktur des biomimetischen Rezeptors **3** (links) und schematisch sein Komplex mit Noradrenalin (rechts).

2.1.2 Problemstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung neuer Rezeptormodelle, die selektiv Catecholaminoalkohole in reinem Wasser binden. Dabei sollte der oben vorgestellte erfolgreiche biomimetische Ansatz weiterverfolgt werden und durch eine erhöhte Rigidität der Rezeptorverbindungen optimiert werden.

Der biomimetische Ansatz wird durch die vergleichende Darstellung in Abb. 8 deutlich. Links ist die vermutliche chemische Umgebung von Noradrenalin im natürlichen Rezeptor-Substrat-Komplex zu sehen.^{29,30} Die Ammoniumgruppe des Substrats wird durch elektrostatische Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen von einem Aspartatrest in einer hydrophoben Umgebung gebunden. Die zusätzliche Ausbildung von π -Kation-Wechselwirkungen zu den umgebenden Aromaten ist sehr wahrscheinlich. Die aromatischen Hydroxylgruppen werden durch Serinreste über Wasserstoffbrücken erkannt. Entgegen früherer Vermutungen⁷⁴ wird die aliphatische OH-Gruppe nicht durch einen Serin-, sondern durch einen Asparaginrest stereoselektiv gebunden.³⁰ Der Catecholring liegt in einer tiefen hydrophoben Spalte zwischen zwei Phenylalanin-Aromaten und bildet vermutlich π - π -Stapel

aus. So wird jede Funktion des Moleküls über entsprechende nicht-kovalente Wechselwirkungen dreidimensional erkannt.

In den künstlichen Rezeptormodellen (Abb. 8 rechts) sollen möglichst viele der im natürlichen Rezeptor vorkommenden Wechselwirkungen ausgenutzt werden, um eine selektive Bindung von Adrenalinderivaten zu ermöglichen. Die Bisphosphonatgruppe hat sich wie oben bereits beschrieben bei der Bindung von Aminoalkoholen als äußerst effizient erwiesen. Ihr Vorteil gegenüber einer Carboxylatgruppe ($pK_a = 4.8$), die im natürlichen Rezeptor eine wichtige Rolle bei der Substratbindung spielt, ist ihre vollständige Dissoziation bereits bei $pH = 7$ ($pK_a = 1.8$). Aus diesen Gründen basieren auch die in dieser Arbeit neu entwickelten Wirtverbindungen auf Bisphosphonaten zur essentiellen Erkennung der Aminoalkohole. Die hydrophobe Kavität, in die der Gast bei der Bindung eingelagert werden soll, wird durch starre aromatische Seitenwände aufgespannt, die zusätzlich π -Stapel mit der Catecholeinheit bilden können. Im oberen Teil des Rezeptors sind Amidgruppen zur Bindung der Catechol-OHs über Wasserstoffbrücken positioniert.

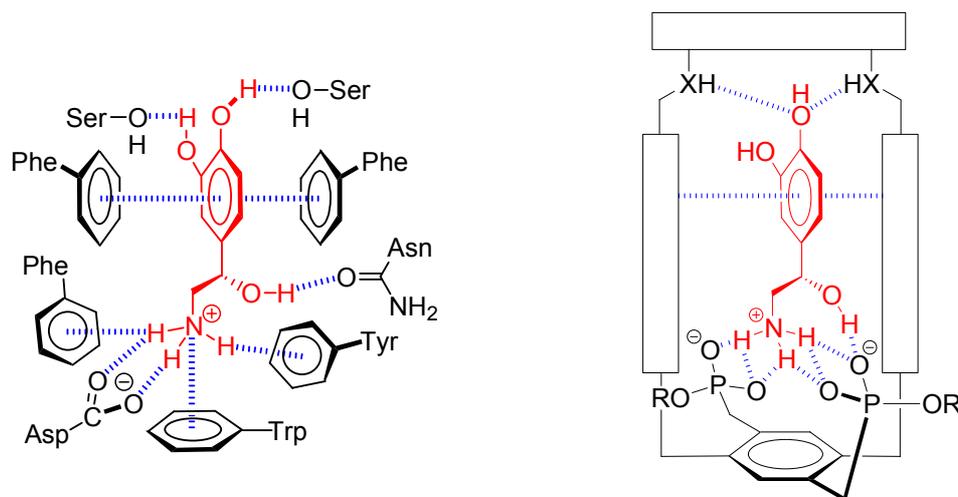


Abb. 8: Schematische Bindung von Noradrenalin im natürlichen Rezeptor (links) und im starren biomimetischen Rezeptormodell.

Die synthetischen, oligotopen Rezeptoren sollten alle wechselwirkenden Gruppen nach Möglichkeit in einer optimalen Präorganisation bereitstellen.⁷⁵ Dies kann am wirkungsvollsten mit makrozyklischen Verbindungen realisiert werden. Der Vorteil zyklischer Wirtverbindungen gegenüber azyklischen Vertretern in Wirt-Gast-Komplexen ist als *makrozyklischer Effekt* bekannt und sowohl entropischer als auch enthalpischer Natur.³⁹

Rezeptor **3** besitzt insgesamt acht benzyliche Bindungen, die zu einer hohen Beweglichkeit der Verbindung führen. Aufgrund dieser Flexibilität liegt in Lösung ein dynamisches Gleichgewicht verschiedener Konformationen vor. Die Beweglichkeit wird durch die Einlagerung eines Gastmoleküls in die makrozyklische Kavität deutlich eingeschränkt und das führt zu einer ungünstigen Komplexierungsentropie. Stellt man den Makrozyklus hingegen aus starren Einheiten mit geringer Rotationsfreiheit zusammen, so erhält man eine stabile, fixierte Kavität, die eine bessere Vororientierung zur Gasteinlagerung besitzen sollte als das flexibler aufgebaute Wirtmolekül **3**. Daraus resultieren eine günstigere Komplexierungsentropie und eine bessere Desolvatation des Gastes, wodurch insgesamt die Assoziation wesentlich verstärkt werden sollte.

Experimentelle Daten für organische Wirt-Gast-Komplexe, in denen die Anzahl n frei rotierbarer Bindungen systematisch verändert wurde, zeigen einen linearen Zusammenhang zwischen der freien Komplexbildungsenthalpie ΔG_a und n . Eine erhöhte Rotationsfreiheit wirkt sich demnach mit 0.5-1.3 kJ/mol pro frei rotierbarer Bindung negativ auf ΔG_a aus.⁷⁶ Wenn man diesen Inkrementwert näherungsweise auch für den flexiblen Wirt **3** postuliert, so würde der Verlust der acht benzylichen Bindungen zu einer Steigerung von ΔG_a um 30-80% und von K_a um den Faktor 5-60 führen.

Neben der Synthese und Untersuchung starrer makrozyklischer Rezeptormodelle (Kap. 2.2, 2.3, 2.5, 2.6) wird in dieser Arbeit auch ein neues Konzept mit molekularen Rezeptorpinzetten vorgestellt (Kap. 2.7). Die Bindungseigenschaften der neuen Rezeptorgenerationen werden mit den in unserem Arbeitskreis üblichen NMR-spektroskopischen Methoden charakterisiert. Erstmals wird auch das Verhalten der Rezeptoren in Lipidmonoschichten an der Wasser-Luft-Grenzschicht untersucht (Kap. 2.4, 2.7.6).

2.2 Ein makrozyklischer Rezeptor mit phosphonatmodifiziertem Terephthalsäure-Baustein

2.2.1 Design des Rezeptormodells

Die erste Zielstruktur eines starren makrozyklischen Rezeptormoleküls, die nach *Molecular-Modeling*-Studien zur Auswahl geeigneter Bausteine aufgestellt wurde, ist in Abb. 9 zu sehen.

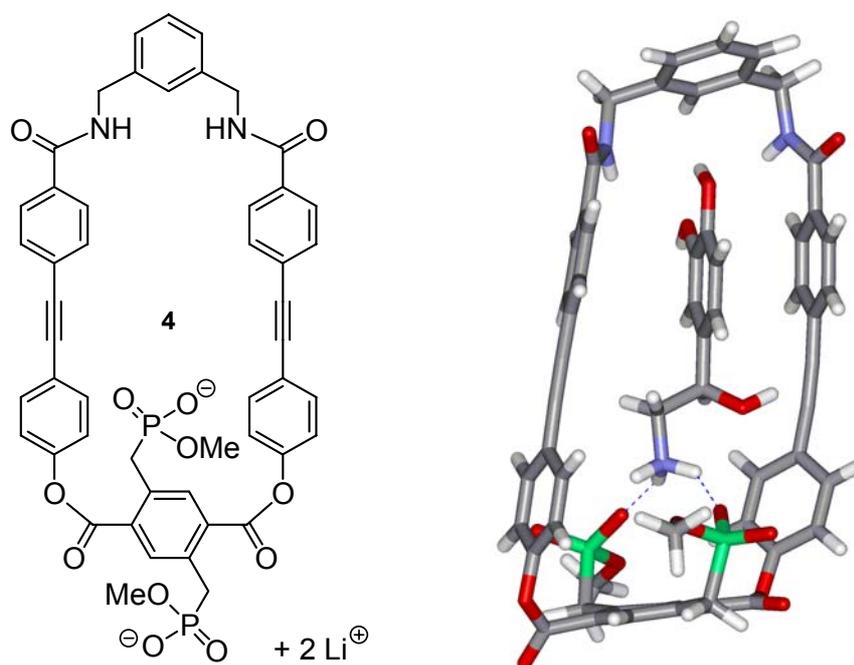


Abb. 9: Zielstruktur des starren makrozyklischen Rezeptors **4** (links) und der energie-minimierte Komplex mit Noradrenalin (rechts).

Im Vergleich zum bekannten biomimetischen Rezeptor **3** fällt auf, daß die Phosphonate zur Erkennung der Aminoalkoholgruppe in der neuen Wirtstruktur **4** nicht mehr im Zyklus integriert sind, sondern als bewegliche Ärmchen exozyklisch angebracht sind. Sie entsprechen in ihrer Anordnung dem *p*-Xylylenbisphosphonat, das selektiv Aminoalkohole binden kann.³⁹ Die erhöhte Beweglichkeit widerspricht auf den ersten Blick zwar dem starren Design, ermöglicht aber die Ausbildung der starken Bisphosphonat-Aminoalkohol-Wechselwirkung über einen *induced fit*.³⁹ Auf diese Weise soll die bei Wirt **3** nicht mehr beobachtete Selektivität für Aminoalkohole zurückgewonnen werden.

Die Phosphonate sind an einen Terephthalsäure-Baustein gebunden, an den die starren Seitenwände über Esterbindungen geknüpft sind. Als Seitenwände werden Diarylacetylene, sog. Tolane,⁷⁷ gewählt, die zum einen die richtige Länge haben, um die oberen und unteren

Erkennungseinheiten der Wirtverbindung in einen der Gastgeometrie entsprechenden Abstand zu bringen, und zum anderen völlig starr sind. Eine Beweglichkeit ist hier nur noch als Rotation um die eigene Achse möglich, die benzyllischen Bindungen des Rezeptors **3** sind hier verschwunden. Vor allem im mittleren und oberen Teil des Wirtes ist das starre Design zur Stärkung der schwächeren nicht-kovalenten Wechselwirkungen wichtig.

Der Zyklus wird durch eine Diamin-Kopfgruppe über Amidbindungen geschlossen. Die rigiden amidischen Bindungen mit ihrem partiellen Doppelbindungscharakter führen dazu, daß die Amidprotonen in die Kavität hineinzeigen und so für eine Bindung der Catechol-OHs vororientiert sind. *Molecular-Modeling*-Rechnungen zeigen, daß der Ersatz der käuflichen *m*-Xylylendiamin-Kopfgruppe mit seinen beiden benzyllischen Bindungen durch ein starreres Diamin zu keinen signifikanten Veränderungen der makrozyklischen Struktur führt.

Die Breite der Kavität ist mit durchschnittlich 7.5 Å optimal für die Einlagerung des Aromaten.⁷⁸ Der obere Aromat der Tolanspacer ist aufgrund der ziehenden Amidfunktion elektronenarm und daher zur Wechselwirkung mit dem elektronenreichen Catecholring geeignet.⁷⁹

2.2.2 Synthese des makrozyklischen Wirtes

Zerlegt man die Zielstruktur **4** retrosynthetisch, so gelangt man zu drei Bausteinen: einem phosphonatmodifizierten Terephthalsäure-Derivat **5**, einem Hydroxytolancarbonsäureester **6** und dem käuflich erwerbbaaren *m*-Xylylendiamin **8** (Abb. 10). Diese drei Bausteine können über Amid- bzw. Esterbindungen miteinander verknüpft werden. Der Vorteil dieser beiden Bindungstypen liegt in der Verfügbarkeit einer großen Auswahl verschiedenster Kupplungsreagenzien, die auch bei Makrolactonisierungen und -lactamisierungen erfolgreich eingesetzt werden. Die modulare, konvergente Synthese bietet daher die Möglichkeit, die drei Bausteine in unterschiedlicher Reihenfolge zu verknüpfen. Den kritischen und anspruchsvollen Zyklisierungsschritt kann man somit auf zwei unterschiedlichen Wegen angehen.

Ein sehr ähnlich konzipierter makrozyklischer Rezeptor konnte in unserem Arbeitskreis aufgrund synthetischer Probleme leider nicht realisiert werden.⁸⁰ Von dem hier vorgestellten Wirt **4** unterscheidet er sich nur im unteren Teil durch eine umgekehrte Anordnung der Esterbindungen, d.h. er sollte aus einem phosphonatmodifizierten Hydrochinon-Derivat und einer Tolandicarbonsäure zusammengesetzt werden. Die Zyklisierung dieser Bausteine gelang

wahrscheinlich aufgrund der sehr geringen Löslichkeit des Hydrochinon-Derivats jedoch nicht.

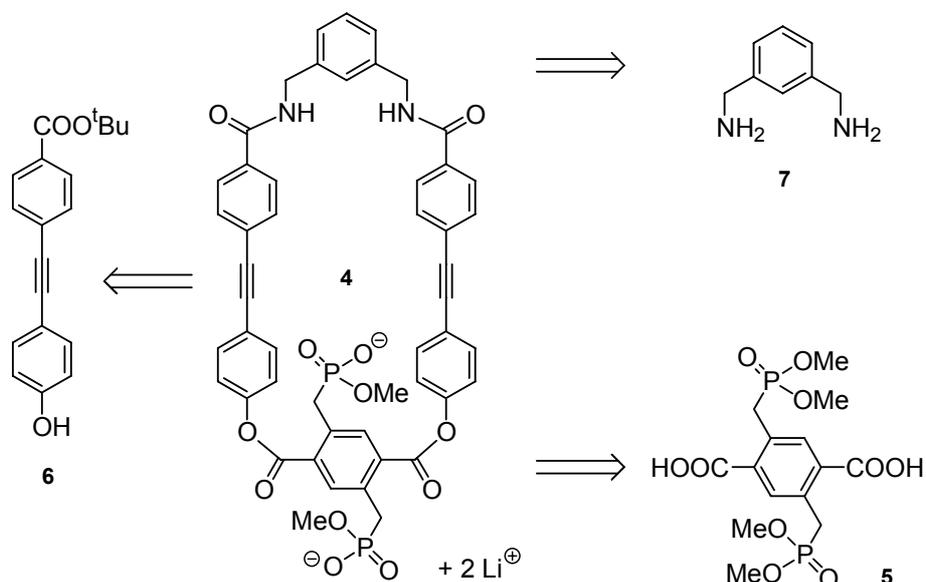


Abb. 10: Retrosynthese des Rezeptormodells **4**.

Die Darstellung des Terephthalsäure-Bausteins **5** gelingt in einer sechstufigen Synthese mit sehr guten Ausbeuten ausgehend von 2,5-Dibrom-*p*-xylol **8**.

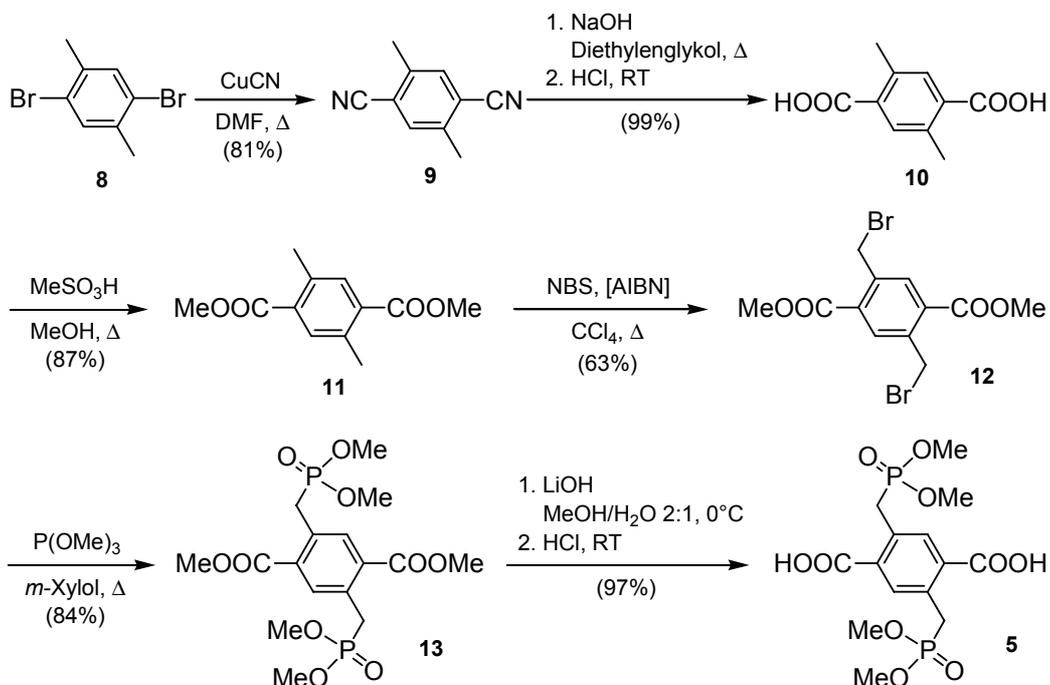


Abb. 11: Synthese des phosphonatmodifizierten Terephthalsäure-Bausteins **5**.

In einer Cu-katalysierten nucleophilen aromatischen Substitution wird die Dicyanoverbindung **9** erhalten (*Rosenmund-Braun-Reaktion*),⁸¹ die nach Verseifung und Veresterung den Dimethylester der β -Cumidinsäure **11** ergibt.⁸² Bromierung der Methylgruppen und anschließende *Michaelis-Arbuzov-Reaktion*⁸³ führen zum Hexamethylester **13**, der durch selektive Verseifung der Carbonsäureester mit Lithiumhydroxid⁸⁴ in den gewünschten Baustein **5** überführt werden kann.

In einer ebenfalls sechsstufigen Synthese mit zweimaliger *Sonogashira-Hagihara-Kupplung*⁸⁵ kann der Tolanspacer **6** dargestellt werden. Beginnend mit 4-Iodbenzoesäure **14** wird nach Veresterung das monosubstituierte Acetylderivat MEBYNOL (2-Methyl-but-3-in-2-ol) eingeführt, dessen Substituent unter basischen Bedingungen bei gleichzeitiger Verseifung des Methylesters abgespalten wird.^{80,86} Nach Schützung der Carbonsäure als säurelabiler *tert*-Butylester **19** über das Säurechlorid **18** wird in einer abschließenden Kupplung mit 4-Iodphenol der Tolanspacer **6** dargestellt.

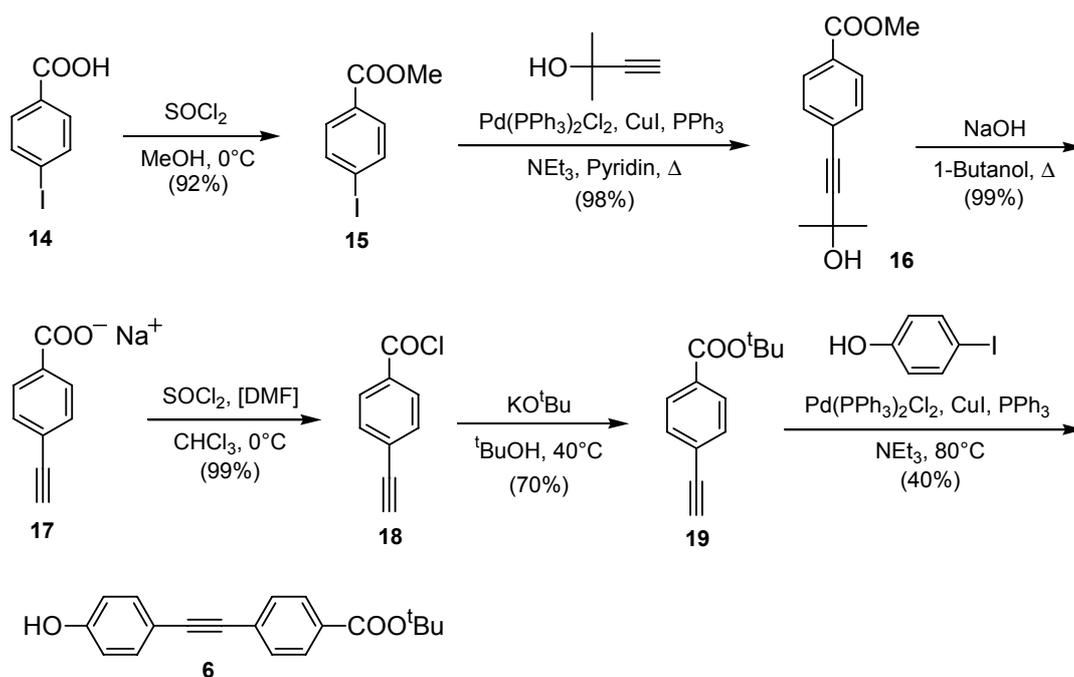


Abb. 12: Synthese des Tolanspacers **6**.

Die kürzere und konvergentere Alternativstrategie, zunächst 4-Iodphenol und das monosubstituierte Acetylderivat MEBYNOL zu verknüpfen und nach Abspaltung des Substituenten mit 4-Iodbenzoesäure-*tert*-butylester direkt zum Tolanspacer **5** umzusetzen, führte aufgrund der literaturbekannten extremen Instabilität von 4-Ethynylphenol⁸⁷ nicht zum Ziel.

Um nun die drei Bausteine miteinander zu verknüpfen, wurden beide möglichen Wege ausprobiert: Verknüpfung des Terephthalsäure-Bausteins **5** mit dem Tolanspacer **6** und nach Entschützung des Esters Zyklisierung mit dem Diamin **7** und umgekehrt.

Die Knüpfung der Esterbindung zwischen der sehr schwerlöslichen Dicarbonsäure **5** und dem Phenolderivat **6** erwies sich als unerwartet schwierig. Mit verschiedenen Kupplungsreagenzien (DCC/ DMAP,⁸⁸ TBTU/ HOBt/ DMAP,⁸⁹ BOP-Cl,⁹⁰ DPPA,⁹¹ T3P⁹²) konnte der U-förmige Precursor **20** entweder gar nicht oder nur in schlechten Ausbeuten dargestellt werden. Auch die Überführung des Terephthalsäure-Derivats in das Disäurechlorid mit üblichen Methoden war in Anwesenheit der Phosphonate⁹³ nicht möglich. Die Esterknüpfung gelang schließlich in Pyridin, worin die Disäure **5** gut löslich ist, mit Hilfe von Tosylchlorid⁹⁴ in mäßiger Ausbeute. Spaltung der *tert*-Butylester führt dann zur Dicarbonsäure **21**.

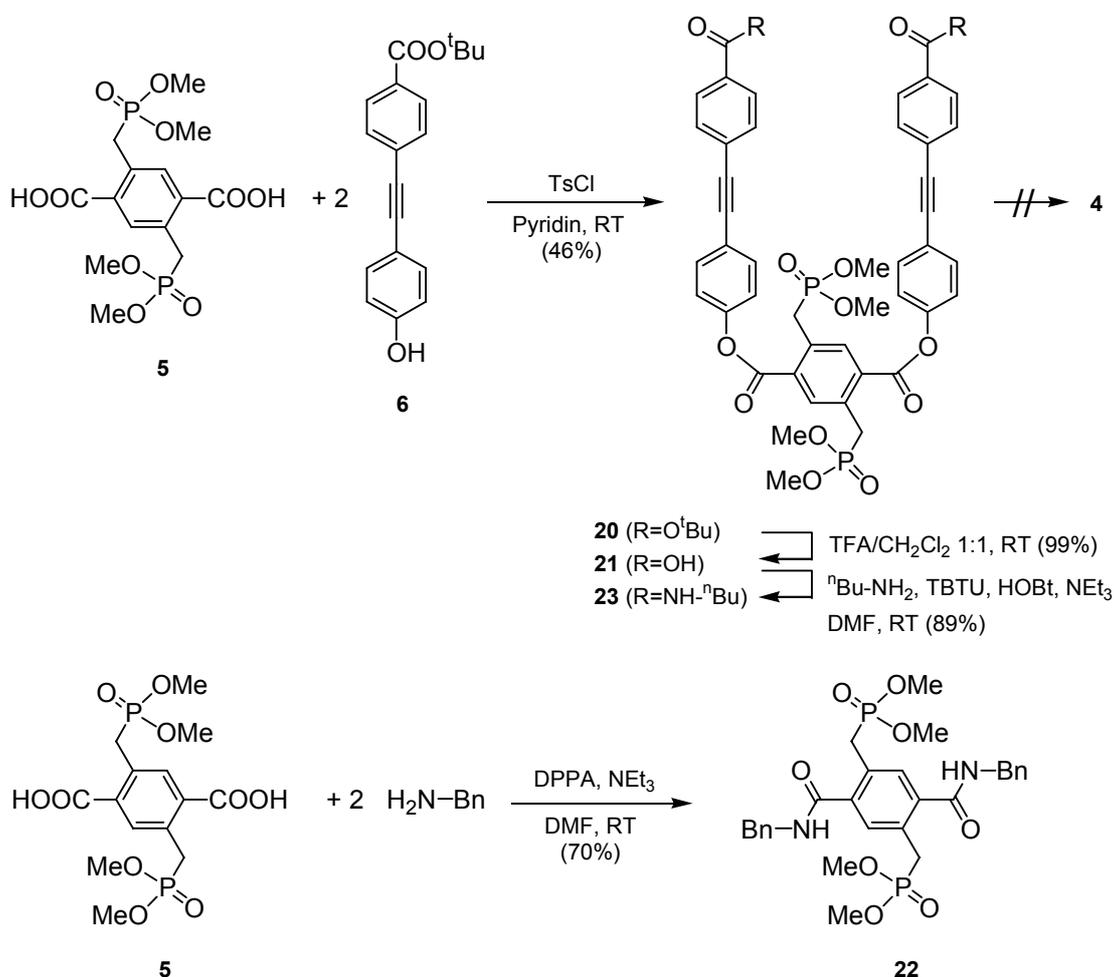


Abb. 13: Synthese des U-Precursors **21** und der Modellverbindungen **22** und **23**.

Um geeignete Reaktionsbedingungen für den abschließenden Zyklisierungsschritt zwischen einer aromatischen Carbonsäure und einem benzylichen Amin in Anwesenheit von

Phosphonaten herauszufinden, wurden verschiedene Kupplungsreagenzien in einer Modellreaktion getestet. Als Modellverbindungen wurden Benzylamin und der Baustein **5** als phosphonathaltige aromatische Carbonsäure gewählt. Gute Ausbeuten konnten mit DPPA, TBTU/HOBT und T3P erzielt werden, während *Mukaiyamas* Reagenz 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid,⁹⁵ DCC/HOBT, Pivaloylchlorid⁹⁶ und Mesitylsulfonsäurechlorid⁹⁷ nur sehr schlechte Ausbeuten lieferten. Die erfolgreichen Reagenzien wurden in einer zweiten Modellreaktion mit dem U-Precursor **21** und *n*-Butylamin getestet, wobei hier TBTU/HOBT die besten Ausbeuten lieferte und DPPA zur Spaltung der Esterbindung führte. Trotz aller Vorversuche konnte der Zyklisierungsschritt weder mit dem gewünschten *m*-Xylylendiamin **7** noch mit dem längerkettigen und flexibleren 1,7-Diaminoheptan unter verschiedenen Reaktionsbedingungen erfolgreich durchgeführt werden.

In der zweiten möglichen Synthesestrategie zur Verknüpfung der drei Bausteine wurde der Tolanspacer **6** nach Entschützung mit dem Diamin **7** zum U-Precursor **25** umgesetzt. Doch auch auf diesem Weg gelang die Zyklisierung mit dem Terephthalsäure-Baustein **5** unter Verwendung von Tosylchlorid, das bei der Verknüpfung von **5** und **6** erfolgreich eingesetzt worden war, leider nicht.

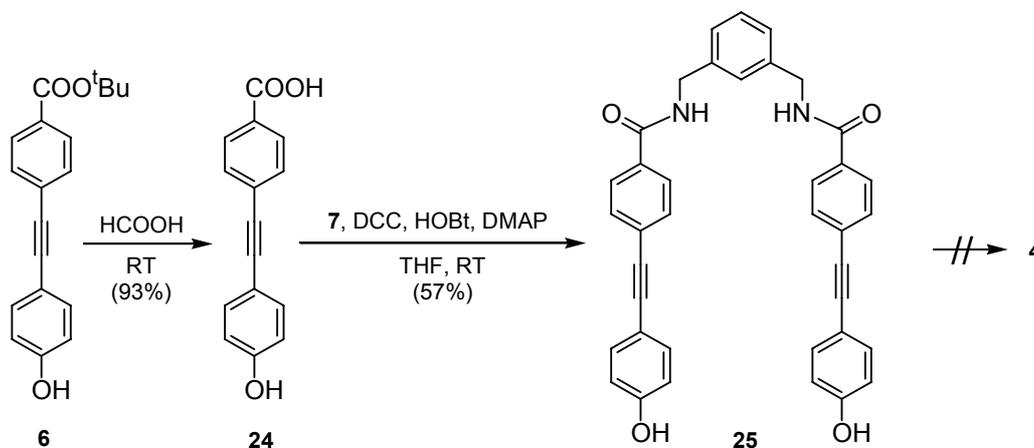


Abb. 14: Synthese des U-Precursors **25**.

Die enttäuschenden Ergebnisse der vielfach durchgeführten Zyklisierungsansätze stehen im Einklang mit den Problemen bei der in unserem Arbeitskreis versuchten Synthese eines ähnlich aufgebauten Rezeptormoleküls (s.o.). In beiden Fällen ist der phosphonathaltige Baustein sehr schlecht löslich und erschwert dadurch die Synthese. *Molecular-Modeling*-Studien zeigen ferner, daß das Ringsystem sehr gespannt vorliegt und deshalb vielleicht thermodynamisch zu instabil ist.

2.3 Ein makrozyklischer Rezeptor mit phosphonatmodifiziertem *p*-Xylylendibromid-Baustein

2.3.1 Design des Rezeptormodells

Die bei der versuchten Synthese des starren makrozyklischen Rezeptors **4** gemachten Erfahrungen führen zu dem Schluß, daß ein synthetisch zugänglicher Wirt im unteren Teil etwas weiter und beweglicher sein sollte. Die nach *Molecular-Modeling*-Studien aufgestellte Zielstruktur **26** ist in Abb. 15 zu sehen. Es sind zwei zusätzliche Methylenbrücken eingebaut worden und die endozyklischen Esterfunktionen sind aus synthetischen Gründen (s.u.) vertauscht worden. Im Vergleich zum flexiblen Rezeptor **3** sind immer noch vier benzyliche Bindungen weniger vorhanden. Des Weiteren sollte sich eine erhöhte Beweglichkeit im unteren Bereich der Wirtstruktur aufgrund der *induced fit*-Bindung der Bisphosphonate nicht negativ auswirken.

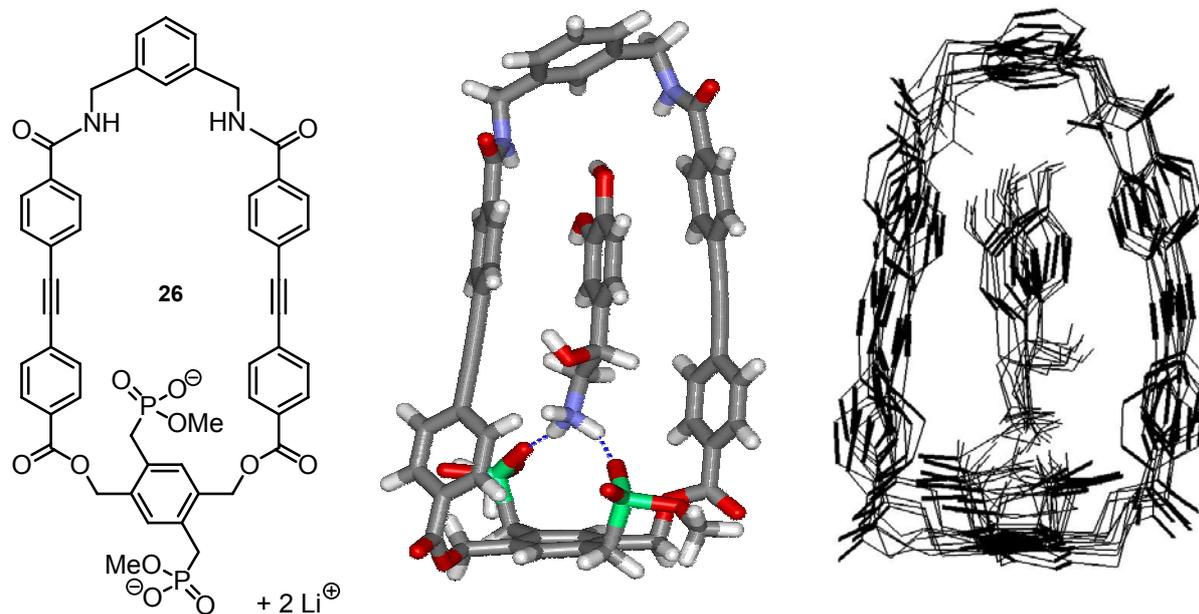


Abb. 15: Lewis-Struktur des neuen Rezeptors **26** (links) und sein Komplex mit Noradrenalin nach MonteCarlo-Simulation (Mitte) und anschließender Moleküldynamik-Rechnung (rechts).

In den Computerrechnungen wird die im Vergleich zu Wirt **4** weniger gespannte Ringstruktur des Moleküls **26** deutlich. Im unteren Bereich des Zyklus ist mehr Platz für die Einlagerung der Aminoalkohol-Funktion des Gastes. Ferner fällt auf, daß in den durch *MonteCarlo*-

Simulationen gefundenen günstigen Komplexgeometrien der Gast immer in der Kavität verbleibt. Dies war bei den Rechnungen mit Wirt **4** nicht immer der Fall. Aus den Moleküldynamik-Rechnungen geht hervor, daß der Gast auch bei Zuführung thermischer Energie nicht ausgelagert wird. Sowohl Wirt als auch Gast bleiben recht beweglich, die Entropie nimmt also bei der Komplexierung nicht entscheidend ab.

2.3.2 Synthese des Rezeptormodells **26**

Die retrosynthetischen Schnitte ergeben einen phosphonatmodifizierten *p*-Xylylendibromid-Baustein **27a**, eine einseitig geschützte Tolandicarbonsäure **28** und das bekannte *m*-Xylylendiamin **7**, die über Ester- und Amidbindungen miteinander verbunden sind (Abb. 16). Statt des Dibromids **27a** könnte auch der analoge Diol-Baustein **27b** verwendet werden.

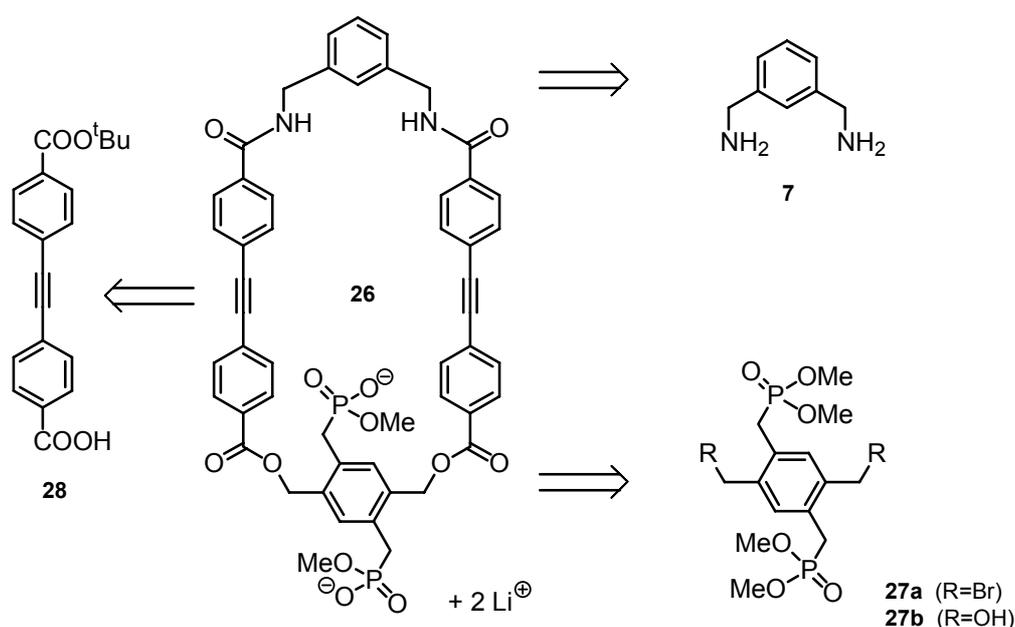


Abb. 16: Retrosynthese des Rezeptors **26**.

In einer erfolglosen ersten Synthesestrategie sollte der Phosphonat-Bausteins **27b** ausgehend von einem der β -Cumidinsäure-Derivate **12**, **13** oder **5** (siehe Abb. 11) durch Reduktion der Carbonsäure(ester)-Gruppen in Anwesenheit der Phosphonate bzw. Bromide mit verschiedensten Hydrid-Reagenzien dargestellt werden.⁹⁸

Eine zweite Syntheseroute startete mit der β -Cumidinsäure **10**, die nach Reduktion mit Boran⁹⁹ und Acetylierung der Alkoholgruppen¹⁰⁰ ins Dibromid **31** überführt werden sollte.

Anschließende Phosphorylierung und Entschützung sollte dann den gewünschten Baustein **27b** ergeben. Leider blieb die Bromierung unter verschiedenen Reaktionsbedingungen erfolglos.

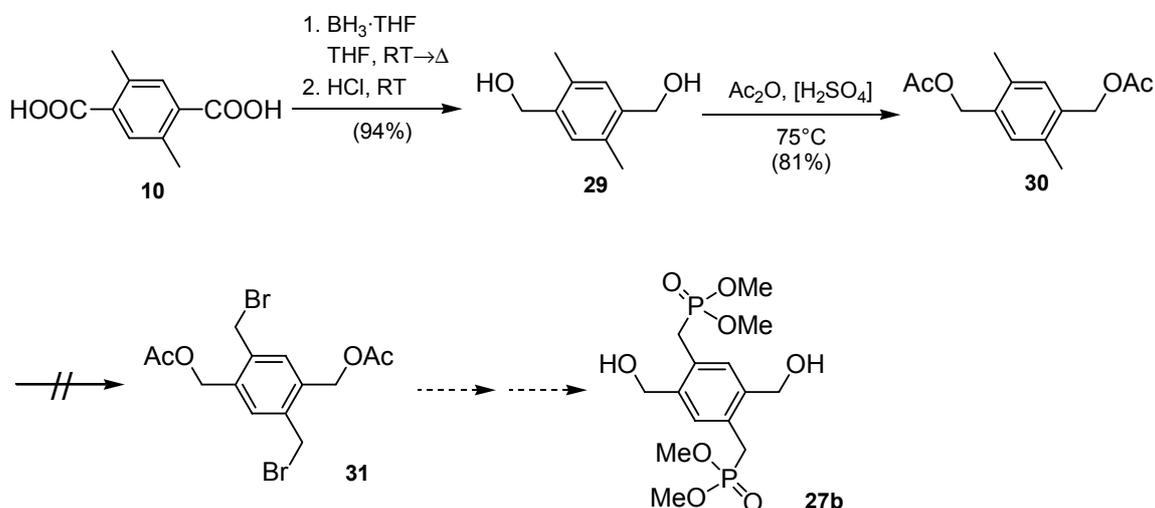


Abb. 17: Versuchte Synthese des Diol-Bausteins **27b**.

Der Dibromid-Baustein **27a** konnte schließlich in einer zweistufigen Synthese mit guten Ausbeuten ausgehend von 2,5-Bis(chlormethyl)-*p*-xylol **32** über eine *Michaelis-Arbuzov*-Reaktion und NBS-Bromierung in Anwesenheit der Phosphonate¹⁰¹ dargestellt werden.

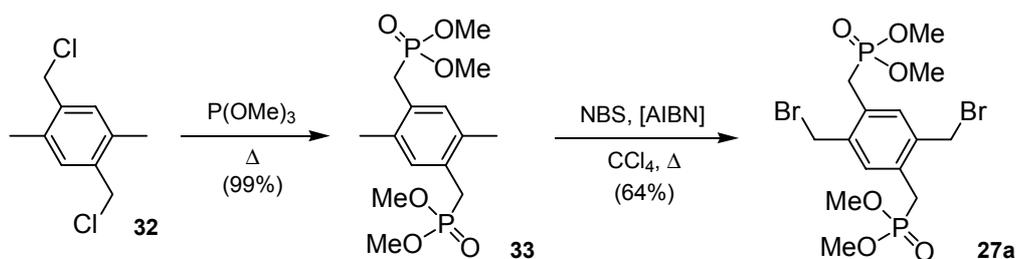


Abb. 18: Synthese des Phosphonat-Bausteins **27a**.

Der Tolanspacer **28** wurde in unserem Arbeitskreis bereits auf folgendem Weg dargestellt: *Sonogashira-Hagihara*-Kupplung des Phenylesters **34**, der aus dem oben schon beschriebenen Säurechlorid **18** (siehe Abb. 12) erhältlich ist, mit dem *tert*-Butylester **35**,¹⁰² der ausgehend von 4-Iodobenzoesäure über das Säurechlorid dargestellt wird, führt zum Tolandiester **36**. Abschließende Verseifung des Phenylesters ergibt den gewünschten Baustein **28**.⁸⁰

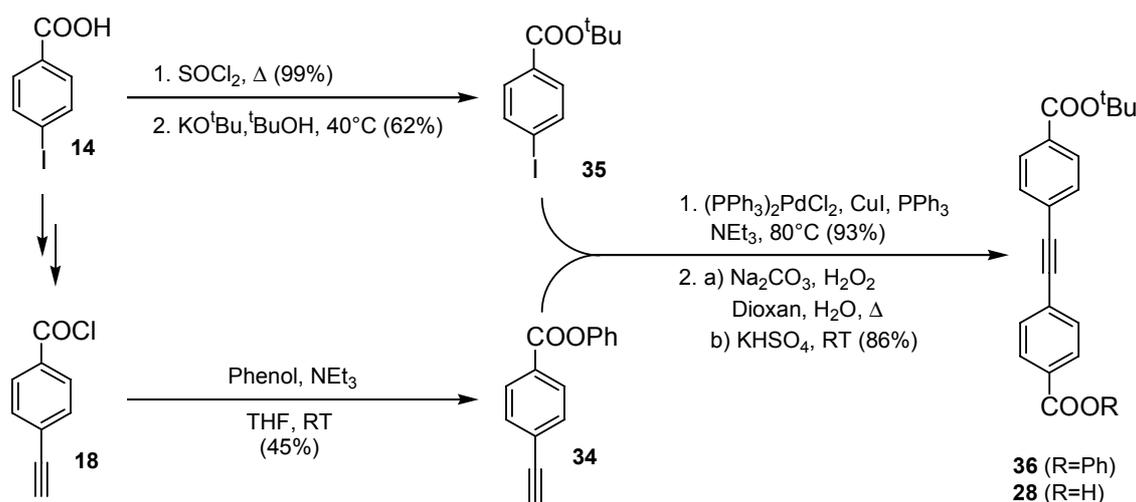


Abb. 19: Synthese des Tolanspacers **28**.

Die Verknüpfung der Tolanspacer **28** mit dem Diamin **7** gelingt über das entsprechende Säurechlorid **37**. Verseifung des Diesters **38** führt dann zum U-Precursor **39**, der mit dem phosphonatmodifizierten Dibromid-Baustein **27a** unter Verwendung von Cäsiumcarbonat als Base erfolgreich zum Cyclophan **40** zyklisiert wurde. Die Makrozyklisierung gelingt sowohl unter pseudo-hochverdünnten Reaktionsbedingungen¹⁰³ mit Hilfe eines Perfusors (28% Ausbeute) als auch in einer „normal“ konzentrierten Lösung ($c = 4 \cdot 10^{-3}$ M; 21% Ausbeute). Selektive Monodealkylierung der Phosphonsäureester¹⁰⁴ ergibt die neue Rezeptorverbindung **26**.

Die Tatsache, daß Cäsium-Carboxylate mit Alkylhalogeniden in aprotischen dipolaren Lösungsmitteln im Vergleich zu anderen Metall-Carboxylaten verstärkt *intramolekular* reagieren, ist als *Cäsium-Effekt* bekannt.¹⁰⁵ Die Ursache für diesen Effekt wurde in der Literatur kontrovers diskutiert.¹⁰⁶ Nach heutiger Erkenntnis liegen die in DMF meist gut löslichen Cäsium-Carboxylate als vollständig solvatisierte Ionen vor und die dadurch reaktiveren Carboxylate reagieren kinetisch kontrolliert bevorzugt zu Makrozyklen, die im Vergleich zu den alternativen Oligo- und Polymeren thermodynamisch instabiler sind.^{106c,e}

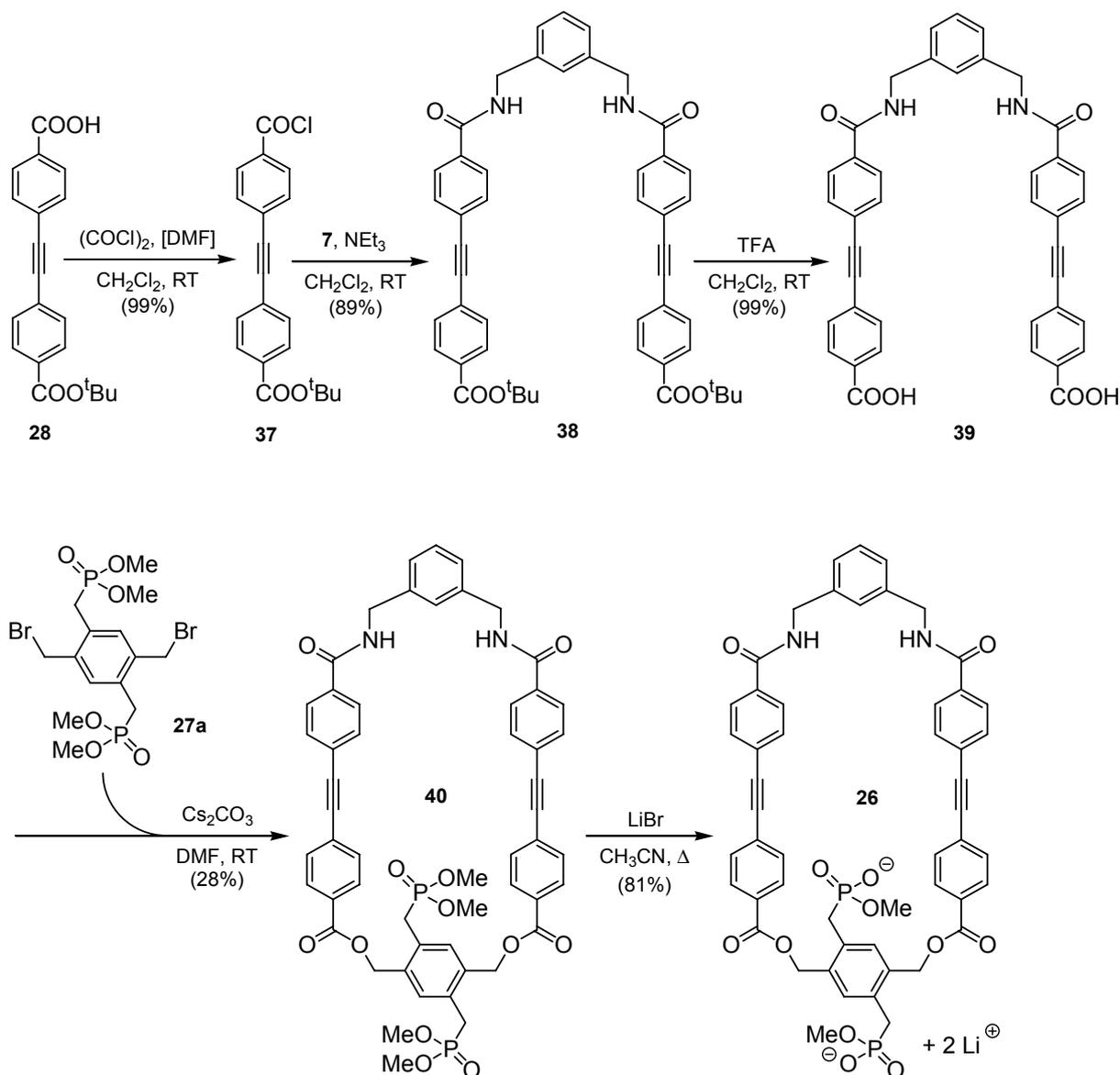


Abb. 20: Synthese des Rezeptors 26.

2.3.3 Struktur des Rezeptormodells 26 in Lösung

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der reinen Wirtverbindung 26 in d_4 -Methanol liegen die Signale der benzylichen Protonen des Phosphonat-Bausteins (H-2 und H-6) bei Raumtemperatur nicht wie erwartet als scharfes Singulett (H-6) bzw. Dublett (H-2) vor, sondern liefern einen Satz flacher breiter Signale mit undefinierbarer Aufspaltung (Abb. 21). Die endozyklischen Protonen (H-6) werden bei schrittweiser Temperaturerhöhung zusehends schärfer und ergeben bei einer Koaleszenztemperatur von 60°C ein Singulett. Bei Temperaturerniedrigung bildet

sich ein deutliches Aufspaltungsmuster aus und führt bei -45°C zu zwei Dubletts (je 1H) und einem Singulett (2H). Die exozyklischen Protonen (H-2) ergeben bei Erwärmung ein aus der Kopplung mit dem Phosphor resultierendes Dublett ($^2J_{H,P} = 20.2\text{ Hz}$). Bei tiefen Temperaturen ist kein deutlicheres Aufspaltungsmuster zu erkennen.

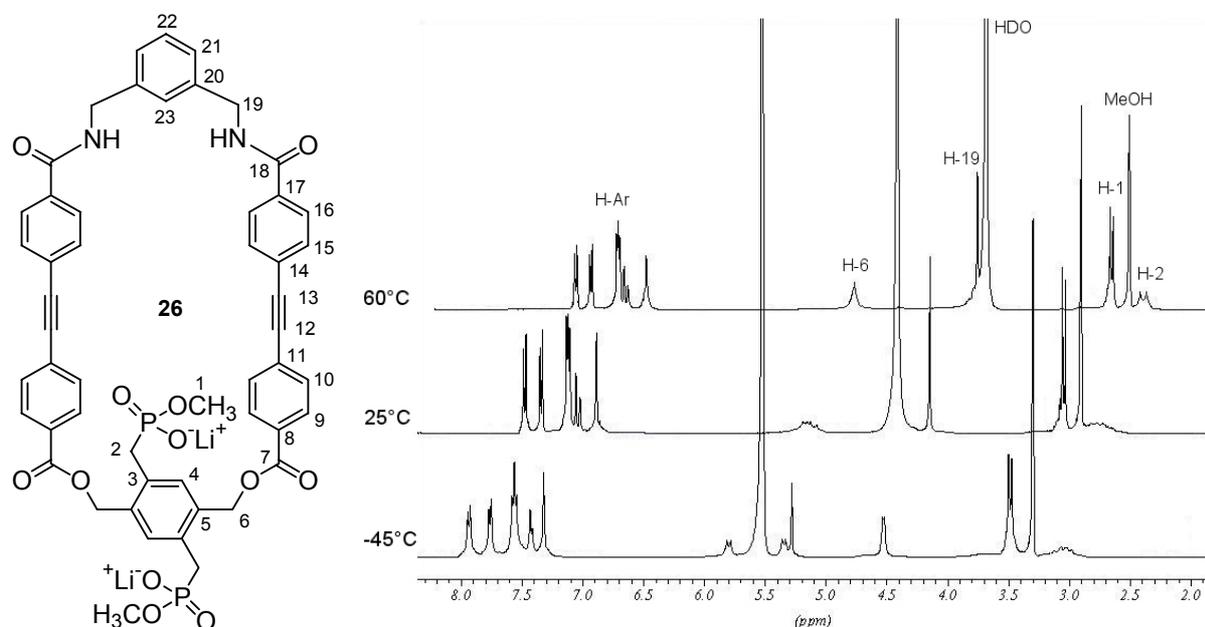


Abb. 21: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Wirts **26** in $d_4\text{-MeOH}$ bei verschiedenen Temperaturen.

Die hier gefundene Temperaturabhängigkeit der NMR-Spektren kann mit dem Vorliegen verschiedener Konformere des Rezeptors erklärt werden. Da die Effekte bei dem noch nicht dealkylierten Vorläufer **40** nicht aufgetreten sind, muß die Anwesenheit der Lithium-Kationen eine wesentliche Rolle spielen. Die bekannte Neigung des Lithium-Kations Chelatkomplexe zu bilden, könnte in diesem Fall dazu führen, daß sich das Kation bevorzugt zwischen einem negativ geladenen Sauerstoffatom des Phosphonats und dem Carbonyl-Sauerstoffatom der endozyklischen Esterbindung befindet und so ein 10-gliedriger Ring gebildet wird (Abb. 22). *Molecular-Modeling*-Experimente zeigen, daß aus geometrischen Gründen solch eine Chelatisierung beider Kationen nicht möglich ist. Bei Raumtemperatur liegt ein Gleichgewicht verschiedener chelatisierter und nicht-chelatisierter Konformere vor, deren Umwandlung in einem mittleren Bereich der NMR-Zeitskala liegt. Deshalb beobachtet man gemittelte breite Signale. Kühlt man ab, so wird das Konformerengleichgewicht auf die Seite der bei dieser Temperatur stabilsten Spezies verschoben und man erhält das NMR-Spektrum dieses „eingefrorenen“ Konformers. In diesem Konformer ist die Rotation des einen Phosphonats um seine benzyliche Bindung durch die Bildung des stabilen Lithium-Chelats

nicht mehr möglich, während das zweite Phosphonat frei beweglich bleibt. Die beiden H-6-Protonen der chelatisierten Seite (H_a und H_b) sind nun nicht mehr chemisch äquivalent und ergeben jeweils ein Dublett ($^2J_{H,H} = 10.9$ Hz). Die beiden H-6-Protonen der nicht-chelatisierten Seite dagegen bleiben chemisch äquivalent und liefern ein Singulett. Bei Erhöhung der Temperatur sind die Lithium-Chelate nicht mehr stabil; das führt dazu, daß alle H-6-Protonen jetzt chemisch äquivalent sind und ein Singulett ergeben.

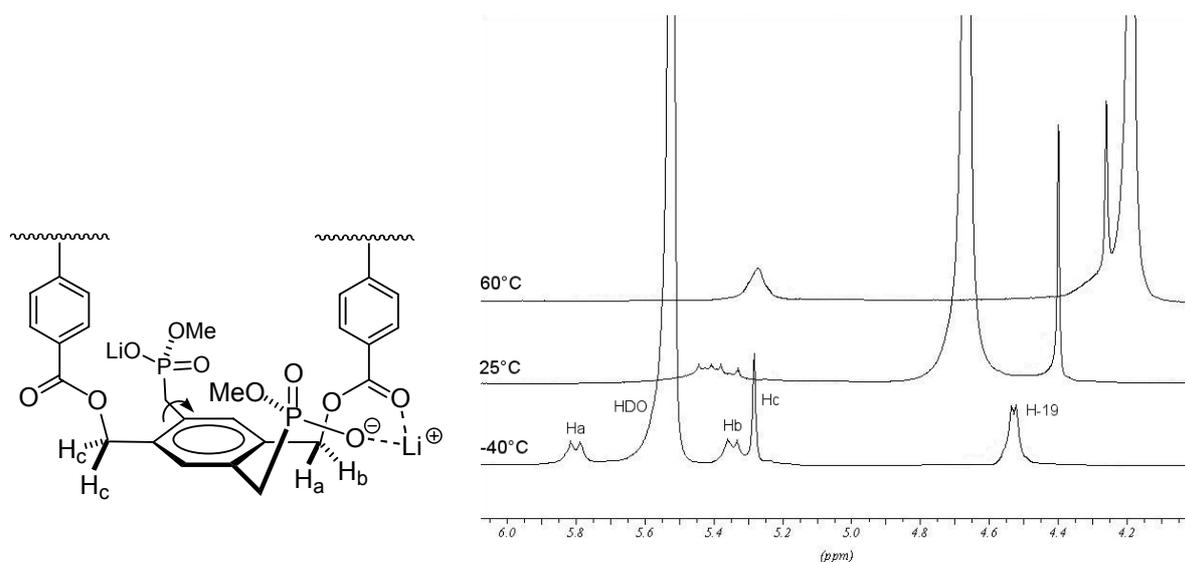


Abb. 22: Postulierte Lithium-Chelatisierung im unteren Teil des Rezeptors **26** (links) und Ausschnitt der 1H -NMR-Spektren (rechts, siehe Abb. 21).

Im unchelatisierten Zustand sollten sich die Phosphonate bevorzugt auf der dem Zyklus abgewandten Seite befinden, da sie dort besser solvatisiert werden können. Durch das Vorliegen einer Lithium-chelatisierten Spezies wird zumindest ein Bisphosphonat-Ärmchen aber so „gebunden“, daß es in Richtung der Kavität zeigt. Dies sollte im Sinne einer erhöhten Präorganisation einen positiven Effekt auf die Bindungseigenschaften des Rezeptors haben.

Ein anderes Verhalten zeigen die benzylichen Protonen des Diamin-Bausteins (H-19), die bei Raumtemperatur genauso wie bei hohen Temperaturen ein scharfes Singulett geben. Bei Abkühlung wird das Signal breiter und man kann eine sich bildende Aufspaltung zum Dublett erkennen. Die Aufspaltung kommt durch die 3J -Kopplung mit den amidischen Protonen zustande, die aufgrund des schnellen Austausches dieser aciden Protonen in dem protischen Lösungsmittel bei Raumtemperatur nicht sichtbar ist.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der reinen Wirtverbindung **26** in D_2O liefert überhaupt keine scharfen, klar definierten Signale mehr. Es sind nur noch breite Signale ohne Aufspaltungsmuster erkennbar. Eine Verdünnungsreihe in D_2O ergibt außerdem Shifts der Protonen im unpolaren Teil des Moleküls, ein deutliches Zeichen für eine Selbstassoziation des Wirtes. Die starke Signalverbreiterung resultiert aus einem langsamen Austausch der aggregierten Moleküle mit der Lösung oder aus eingeschränkter Molekularbewegung im Aggregat. Nach Auswertung der Verdünnungsreihe mit nicht-linearen Regressionsmethoden⁸⁰ erhält man Selbstassoziationskonstanten K_{sa} im Bereich von 10^2 bis 10^3 M^{-1} . Eine genauere Bestimmung der Konstanten war leider aufgrund der schlechten Auswertbarkeit der breiten Signale bei geringen Konzentrationen nicht möglich. In einem 1:1-Gemisch aus D_2O und d_4 -Methanol sind die Signale genauso scharf wie in reinem Methanol (siehe Abb. 21). Die kleineren Shifts und die daraus berechnete Selbstassoziationskonstante von 25 M^{-1} zeigen, daß die Selbstassoziation in diesem Lösungsmittelgemisch fast vollständig unterbunden wird. Die Selbstassoziation sollte über hydrophobe Wechselwirkungen der unpolaren oberen Bereiche der Makrozyklen erfolgen, wobei die polaren Phosphonatgruppen weiterhin Kontakt zum Lösungsmittel haben. Eine solche Aggregation entspricht der von Detergentien und Lipiden, und Micellen- oder Vesikelbildung wäre die Folge. Die strukturelle Ähnlichkeit des Rezeptors **26** mit Phospholipiden wird in Abb. 23 deutlich.

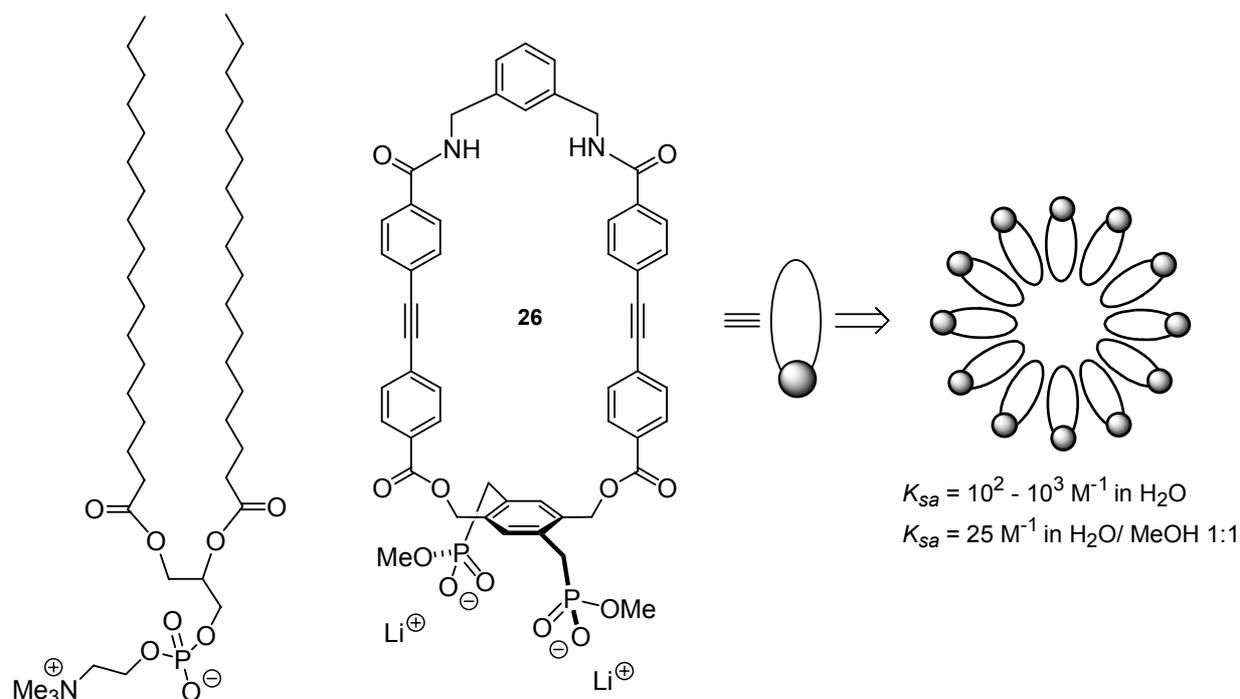


Abb. 23: Lewis-Struktur von Phosphatidylcholin (links) und Rezeptor **26** (Mitte) sowie die schematische postulierte Micellenbildung in Wasser (rechts).

Phospholipide sind die Hauptbestandteile von Zellmembranen.¹⁰⁷ Sie besitzen einen polaren zwitterionischen Kopf, der Kontakt zum Cytoplasma und extrazellulären Raum hält, und unpolare Alkylketten, die die eigentliche Membran bilden. Der Makrozyklus **26** ist ganz ähnlich aufgebaut: die Bisphosphonat-Einheit bildet einen hydrophilen Kopf, während der aus unpolaren Aromaten aufgespannte Zyklus lipophil ist.

Durch seinen amphiphilen Charakter eignet sich die neue Wirtverbindung **26** zur Einlagerung in Membranen. Der biomimetische Ansatz unserer Rezeptormodelle wird dadurch noch stärker betont, da auch die natürlichen adrenergen Rezeptoren membranständig sind.²⁴ Als einfaches Membranmodell wurden im Rahmen dieser Arbeit Lipidmonoschichten an der Luft/Wasser-Grenzschicht verwendet und das Einlagerungs- und Bindungsverhalten des Rezeptors **26** untersucht (siehe Kap. 2.4).

2.3.4 Bindungseigenschaften des Rezeptormodells **26**

Um die Bindungseigenschaften des neuen Wirtes **26** zu untersuchen, muß zunächst die Komplexstöchiometrie bestimmt werden. Die Stöchiometrie kann mit Hilfe der Methode von *Job* experimentell ermittelt werden, die auf NMR-spektroskopische Untersuchungen übertragen wurde.¹⁰⁸ Hierbei wird die Gesamtkonzentration von Wirt und Gast in allen untersuchten Lösungen gleich gehalten, das Konzentrationsverhältnis beider Komponenten, der Molenbruch x , aber variiert (Methode der kontinuierlichen Variation). Von diesen Lösungen wird eine Eigenschaft gemessen, die sich bei der Komplexbildung charakteristisch ändert, in diesem Fall die chemische Verschiebung bestimmter Signale im ¹H-NMR-Spektrum. Man spricht hier vom *complexation induced shift* (CIS). Das Produkt aus der Verschiebung $\Delta\delta$ dieser Signale und dem Molenbruch x wird bei Erreichen der exakten Wirt-Gast-Stöchiometrie maximal. Die Auftragung von $\Delta\delta \cdot x$ gegen x ergibt eine Kurve, deren Maximum-Projektion auf die Abszisse den Molenbruch des Komplexes liefert, z.B. $x = 0.5$ für einen 1:1-Komplex. Eine solche Auftragung für die Komplexbildung von Noradrenalin mit Wirt **26** in *d*₄-Methanol zeigt das Vorliegen eines 1:1-Komplexes (Abb. 24).

Der Makrozyklus **26** wurde speziell für die Komplexbildung von Adrenalin und seinen Derivaten entworfen und synthetisiert. Es ist nun von besonderem Interesse zu untersuchen, wie stark und selektiv er verschiedene Gastmoleküle in möglichst polarer Lösung bindet. Die

erforderlichen Bindungskonstanten kann man aus $^1\text{H-NMR-Titrationsen}$ erhalten.¹⁰⁹ Dabei wird die Konzentration einer Komponente (hier der Gast) konstant gehalten, während die andere Komponente (hier der Wirt) sukzessive hinzugegeben wird. Die dazugehörigen $^1\text{H-NMR-Spektren}$ werden gemessen, wobei durch die zunehmende Komplexbildung eine Verschiebung $\Delta\delta$ bestimmter Signale auftritt. Aus diesen Verschiebungen und den jeweiligen Konzentrationen von Wirt und Gast kann über nicht-lineare Regressionsmethoden die Komplexbildungskonstante K_a berechnet werden. Zu beachten ist die Wahl einer geeigneten Konzentration des vorgelegten Gastes ($c_G \approx 1/K_a$) und, daß man durch die Zugabe des Wirtes einen Bereich des Komplexierungsgrades abdeckt, der systematische Fehler gering hält (20-80% Komplexierung des Gastes).

Die $^1\text{H-NMR-Titration}$ von Noradrenalin mit dem Rezeptor **26** in d_4 -Methanol ergibt eine Bindungskonstante von $1240 \text{ M}^{-1} \pm 17\%$. Alle Gastprotonen lassen sich dabei verfolgen und liefern ähnliche Werte (Abb. 24).

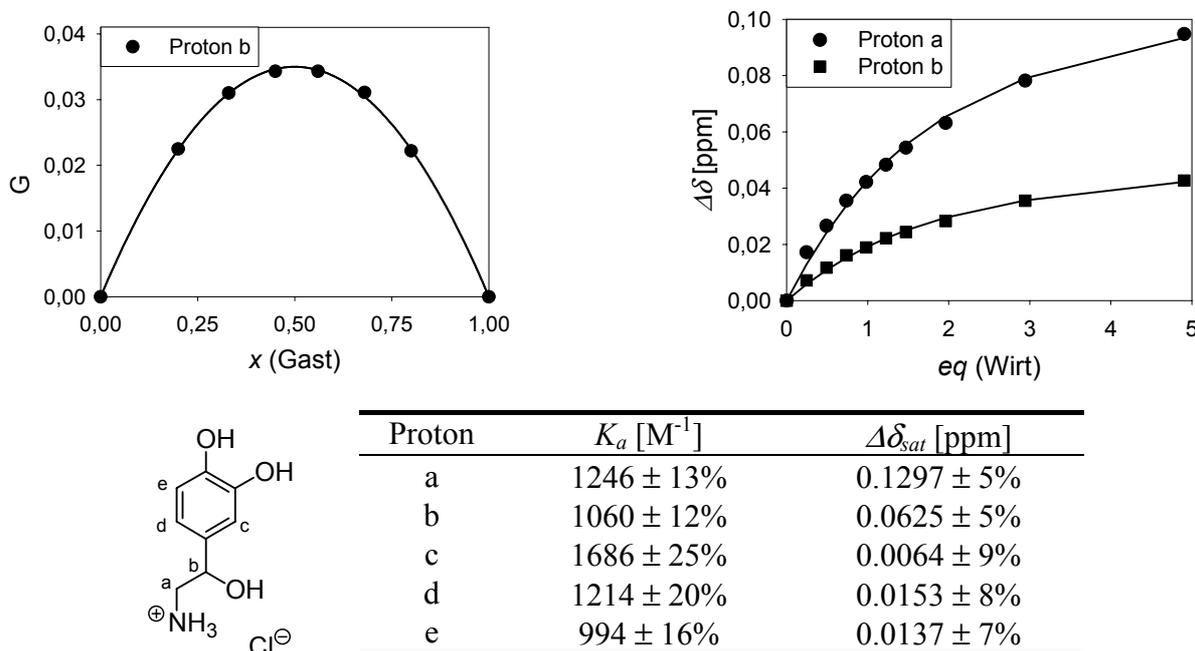


Abb. 24: Oben: Job-Plot (links) und $^1\text{H-NMR-Titration}$ (rechts) des Komplexes zwischen Rezeptor **26** und Noradrenalin in d_4 -MeOH. Unten: Titrationsergebnisse der ausgewerteten Protonen.

Sehr unterschiedlich sind aber die berechneten maximalen Verschiebungen $\Delta\delta_{sat}$ bei vollständiger Komplexbildung. Ein hoher Wert von $\Delta\delta_{sat}$ zeigt, daß die Komplexbildung durch den Wirt eine deutliche Veränderung der Elektronendichte oder der magnetischen Feldstärke im

NMR-Experiment am beobachteten Proton bewirkt. Die größten Shifts beobachtet man bei den aliphatischen Gastprotonen (a, b), die durch die Bisphosphonat-Aminoalkohol-Wechselwirkung beeinflusst werden. Die aromatischen Protonen (c-e) hingegen zeigen nur einen sehr schwachen CIS. Dies deutet darauf hin, daß die Catecholeinheit des Gastes nicht wie gewünscht in der Wirkkavität gebunden wird, da in diesem Fall wesentlich größere Shifts zu erwarten wären.

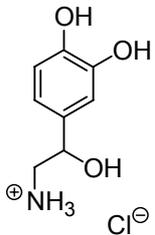
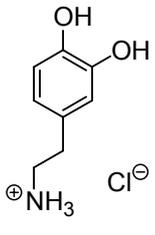
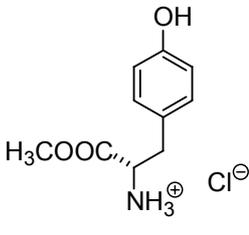
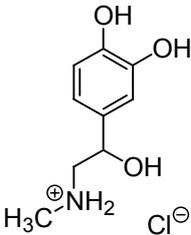
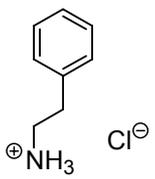
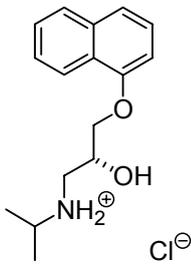
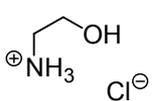
In einem polarerem Lösungsmittel sollten zwar die Coulomb-Wechselwirkungen kompetitiv geschwächt, die hydrophoben Effekte aber stärker ausgeprägt werden. Führt man die NMR-Titration von Noradrenalin mit Wirt **26** in Wasser/Methanol 1:1 durch, so sind jedoch keine Shifts mehr zu beobachten. Auch diese Tatsache spricht dafür, daß die hydrophoben Wechselwirkungen bei dem untersuchten Komplex keinen großen Anteil an der Bindung haben.

Im Vergleich zum flexiblen biomimetischen Rezeptor **3**, der Noradrenalin in reinem Methanol mit $K_a = 1010 \text{ M}^{-1} \pm 11\%$ bindet, scheint die erhöhte Rigidität des neuen Rezeptors **26** also keinen positiven Einfluß auf die Bindungsstärke zu haben.

Der Komplex zwischen Noradrenalin und Rezeptor **26** konnte auch im ESI-Massenspektrum¹¹⁰ nachgewiesen werden (siehe Anhang). Neben dem Komplex und dem reinem Wirt sind keine weiteren Peaks erkennbar. Im UV/Vis-Experiment¹¹¹ konnte keine Veränderung der Lage oder Intensität der Rezeptorbanden bei Zugabe von Noradrenalin beobachtet werden. Ein NOESY-Spektrum des Komplexes zeigte leider keine intermolekularen Kontakte.

Um die Bindungsselektivität des Wirtes **26** zu untersuchen, wurde die Gaststruktur ausgehend von Noradrenalin systematisch verändert und die jeweilige Bindungskonstante mittels NMR-Titration bestimmt (Tab. 1). Alle auswertbaren Protonen der untersuchten Gäste liefern jeweils ähnliche Werte. Die $\Delta\delta_{\text{sat}}$ -Werte verhalten sich tendenziell genauso wie im Falle von Noradrenalin: deutliche Shifts der aliphatischen Protonen neben der Ammoniumgruppe (0.12-0.19 ppm) und schwache Shifts der aromatischen Protonen (< 0.04 ppm). Eine vollständige Übersicht der Titrationsergebnisse ist im Anhang enthalten. Auf die Durchführung von zusätzlichen *Job*-Plots wurde verzichtet, da der mit Noradrenalin angefertigte Plot als repräsentativ angesehen werden kann und die Regressionen der unten diskutierten Titrations niedrige Standardabweichungen ergaben. Des Weiteren deuten auch die aus den

Titrationdaten erhaltenen Plots, die allerdings nicht auf einer konstanten Gesamtkonzentration beruhen, in allen Fällen auf eine 1:1-Stöchiometrie hin.

<p>(<i>R/S</i>)-Noradrenalin·HCl</p>  <p>1240 M⁻¹ (± 17%)</p>	<p>Dopamin·HCl</p>  <p>735 M⁻¹ (± 13%)</p>	<p>L-Tyrosinmethylester·HCl</p>  <p>187 M⁻¹ (± 25%)</p>
<p>(<i>R/S</i>)-Adrenalin·HCl</p>  <p>1603 M⁻¹ (± 18%)</p>	<p>Phenethylamin·HCl</p>  <p>978 M⁻¹ (± 10%)</p>	<p>(<i>R</i>)-Propranolol·HCl</p>  <p>1281 M⁻¹ (± 10%)</p>
<p>2-Hydroxyethylamin·HCl</p>  <p>1338 M⁻¹ (± 10%)</p>		

Tab. 1: Untersuchte Gäste und Bindungskonstanten K_a der Komplexe mit Rezeptor **26** in *d*₄-MeOH.

Die Einführung einer *N*-Methylgruppe im Falle von Adrenalin ($K_a = 1603 \text{ M}^{-1}$) hat keinen negativen Einfluß auf die Bindung. Offensichtlich bietet der Makrozyklus im unteren Bisphosphonat-Teil genügend Platz für diesen Substituenten. Entfernt man schrittweise die OH-Gruppen des Noradrenalins, so beobachtet man eine Abnahme der Bindungsstärke bei Abwesenheit des aliphatischen Alkohols (siehe Dopamin, $K_a = 735 \text{ M}^{-1}$), aber keine zusätzliche Bindungsschwächung bei weiterer Entfernung der Catechol-OHs (siehe Phenethylamin, $K_a = 978 \text{ M}^{-1}$). Während also die OH-Gruppe des Aminoalkohols an der Bindung beteiligt ist, scheinen die aromatischen OHs sogar einen leichten negativen Einfluß auf die Bindung zu haben.

Der β -Blocker Propranolol, der neben der sperrigen *N*-Isopropylgruppe vor allem eine längere Kette und einen größeren aromatischen Rest besitzt, wird praktisch genauso gut wie Noradrenalin gebunden ($K_a = 1281 \text{ M}^{-1}$). Wie schon im Fall von Adrenalin beobachtet, stört der *N*-Substituent die Bindung nicht. Da Propranolol sterisch zu anspruchsvoll für eine Einlagerung in die Wirkkavität ist, trotzdem aber gleich gut gebunden wird wie Noradrenalin, wird offensichtlich auch dessen Catecholeinheit nicht eingelagert. Noch deutlicher wird dies beim Vergleich mit 2-Hydroxyethylamin ($K_a = 1338 \text{ M}^{-1}$): Die Bindung des Rezeptors **26** beruht fast ausschließlich auf der Wechselwirkung des Bisphosphonats mit den Aminoalkoholen bzw. Aminen.

Im Vergleich zu den Bindungskonstanten der Komplexe zwischen einfachem *p*-Xylylenbisphosphonat und Aminoalkoholen (ca. 180 M^{-1})^{45b} sind die hier gefundenen Werte (ca. 1400 M^{-1}) eine Größenordnung höher. Der lipophile Makrozyklus des Rezeptors **26** stellt eine hydrophobe Umgebung bereit, die die Bisphosphonat-Aminoalkohol-Erkennung vor den kompetitiven Lösungsmittelmolekülen abschirmt. Somit liefert der Zyklus einen indirekten positiven Beitrag zur Bindung, trägt aber nicht zur spezifischen Erkennung, beispielsweise des Catecholorings, bei.

Während *N*-Substituenten die Bindung nicht beeinträchtigen, stört die α -Methylester-Gruppe der Aminosäure Tyrosin erheblich und führt zu einer deutlichen Schwächung der Bindung um ca. eine Zehnerpotenz ($K_a = 187 \text{ M}^{-1}$). Die im Gegensatz zu den anderen Gästen abweichenden $\Delta\delta_{\text{sat}}$ -Werte deuten darüber hinaus auf eine andere, nicht näher untersuchte Bindungsgeometrie hin.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der neue Rezeptor **26** keinerlei Selektivität im oberen hydrophoben Teil und folgende Selektivität im unteren Bisphosphonat-Teil zeigt:

Aminoalkohole ($K_a \approx 1400 \text{ M}^{-1}$) > Amine ($K_a \approx 800 \text{ M}^{-1}$) \gg Aminosäuren ($K_a \approx 200 \text{ M}^{-1}$).

Folgerichtig sollte der obere Teil des Rezeptors optimiert werden. Durch Variation der Seitenwände oder der Diamin-Kopfgruppe könnte die Größe der Kavität verändert werden und bei passender Größe zur Einlagerung des Gastaromaten führen. In Kapitel 2.5 werden zwei veränderte Rezeptorstrukturen vorgestellt.

2.4 Einlagerung des Rezeptors 26 in Lipidmonoschichten an der Luft/Wasser-Grenzschicht

2.4.1 Molekulare Erkennung in einfachen Membranmodellen

Die Abgrenzung biologischer Zellen durch die Cytoplasmamembran bietet der Zelle mechanischen und chemischen Schutz gegen die Umgebung. Membranen zeigen einen einheitlichen Aufbau: Sie bestehen aus einer kontinuierlichen, ca. 6 nm dicken Doppelschicht von Lipidmolekülen, in die Proteine eingebettet sind. Einige Membranen enthalten noch zusätzlich Kohlenhydrate, die an die Lipide und Proteine auf der Cytoplasma-abgewandten Seite gebunden sind. Membranen und ihre Bestandteile haben vielfältige Funktionen, zu denen der kontrollierte Stofftransport, die Aufnahme von extrazellulären Signalen und ihre Weiterleitung an das Zellinnere, die enzymatische Katalyse, die Verknüpfung mit der extrazellulären Matrix und die Verankerung des Cytoskeletts gehören.¹⁰⁷

Die Bindung hydrophiler Signalstoffe durch membranständige Rezeptoren, zu denen auch die Adrenalinrezeptoren zählen, an der extrazellulären Seite führt zu einer charakteristischen Antwort im Zellinneren (siehe Einleitung). Die Untersuchung der molekularen Erkennung in Lipidschichten als erste Voraussetzung für diesen Mechanismus ist deshalb von besonderer Bedeutung. Als Membranmodelle wurden zumeist bimolekulare Lipidschichten, wie Liposomen oder planare *bilayer lipid membranes* (BLM) verwendet.¹¹² Die hierbei auftretenden Probleme können durch die Verwendung monomolekularer Lipidschichten an der Luft/Wasser-Grenzfläche vermieden werden,¹¹³ wobei Mono- und Bilschichten in ihren thermodynamischen Eigenschaften keine entscheidenden Unterschiede zeigen.¹¹⁴

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl einfacher amphiphiler Wirtverbindungen entwickelt.¹¹⁵ Die Monoschichten dieser Wirte orientieren sich an der Luft/Wasser-Grenzfläche mit ihrem hydrophoben Schwanz in die Luft, während der polare Kopf im Wasser gelöst ist. Die polaren Kopfgruppen können dann im Wasser gelöste Gäste mit zum Teil beeindruckenden Selektivitäten über Wasserstoffbrücken oder Coulomb-Wechselwirkungen binden (siehe Abb. 25). Die Monoschichten dieser oberflächenaktiven Verbindungen können durch Druck-Fläche-Diagramme und mikroskopische Methoden, wie Brewster-Angle-Mikroskopie (BAM)¹¹⁶ und Epifluoreszenz-Mikroskopie,¹¹⁷ untersucht werden. Nach Immobilisierung auf Trägern mit *Langmuir-Blodgett-Techniken*¹¹⁸ können die

erhaltenen Multischichten durch Mikroskopie (AFM), Spektroskopie (FT-IR-Methoden,^{119,120,121} Raman,¹²¹ UV-Vis,^{119,121} CD,¹¹⁹ XPS,¹²² GIXD,¹²³ SPR¹²⁴) und mit der Quarzkristall-Mikrowaage (QCM)¹²⁵ charakterisiert werden.

Besondere Aufmerksamkeit hat die Entwicklung von Wirten, die die Nucleinbasen-Paarung an der Grenzfläche imitieren, auf sich gezogen. Nach ersten Arbeiten von *Ringsdorf*¹²⁶ wurden systematische Studien von *Kunitake*¹¹⁵ und viele weitere Beispiele vorgestellt.^{117a,127} Neben den Nucleinbasen können auch Nucleotide,^{119,128} Oligonucleotide,¹²⁹ Zucker,¹³⁰ Aminosäuren,¹³¹ Peptide^{120,132} und andere Gäste¹³³ durch amphiphile Wirte an der Grenzfläche erkannt werden.

Binäre und ternäre Gemische amphiphiler Wirtverbindungen haben sich als besonders effizient zur Erkennung von Biomolekülen mit verschiedenen Funktionalitäten erwiesen.^{115,120}

So werden beispielsweise die Isoalloxazin-, Phosphat- und Adenosin-Einheiten des Redox-Coenzym Flavin-Adenin-Dinucleotid (FAD) durch ein Gemisch von Diaminotriazin-, Guanidinium- und Orotat-Amphiphilen über spezifische H-Brücken und Coulomb-Wechselwirkungen gebunden (Abb. 25).¹³⁴

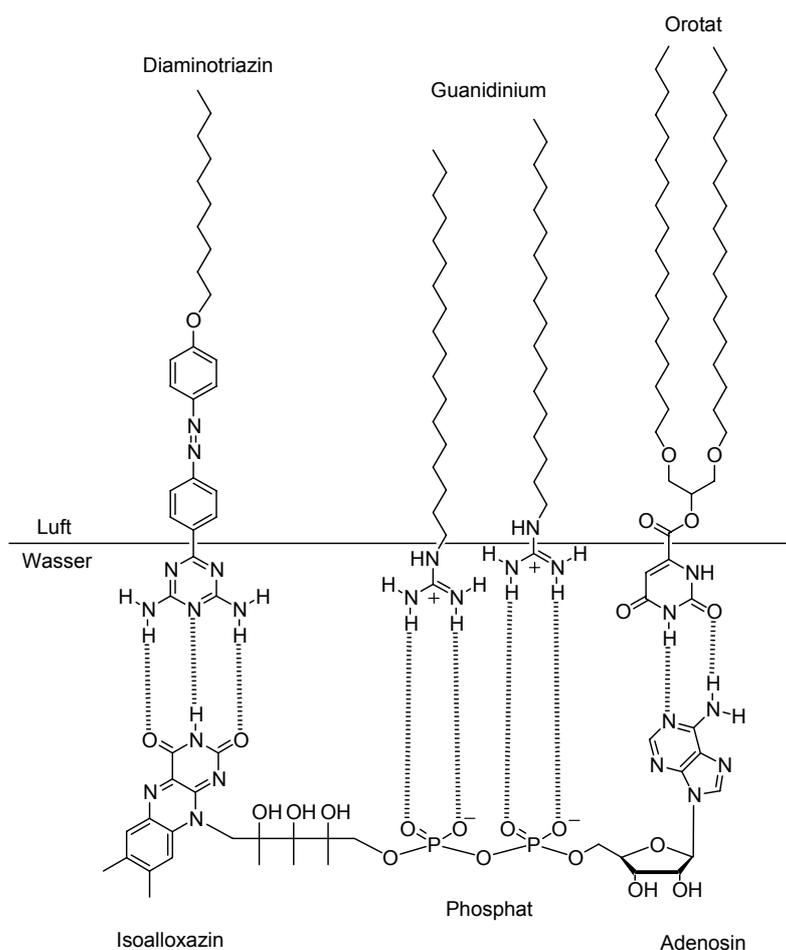


Abb. 25: FAD-Bindung an der Luft/Wasser-Grenzfläche durch ein ternäres Gemisch amphiphiler Wirte.¹¹⁵

Die an Monoschichten aus funktionalisierten Amphiphilen gefundenen Bindungskonstanten für Komplexbildungen über H-Brücken und elektrostatische Wechselwirkungen liegen oftmals im Bereich der mit ähnlichen Systemen in organischen Lösungsmitteln gemessenen Werte. Für die in reinem Wasser sehr schwache Guanidinium-Phosphat-Wechselwirkung ($K_a = 1.4 \text{ M}^{-1}$)¹³⁵ wurden an der makroskopischen Luft/Wasser-Grenzfläche Bindungskonstanten im Bereich von 10^6 - 10^7 M^{-1} beobachtet.¹¹⁵ An der mesoskopischen Grenzfläche von Bishichten und Micellen liegen die Assoziationskonstanten mit 10^2 - 10^4 M^{-1} in einem mittleren Bereich (Abb. 26).¹³⁶

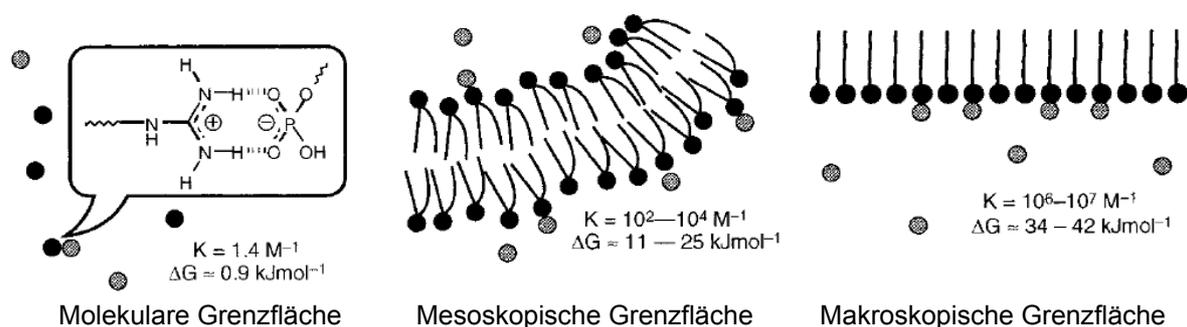


Abb. 26: Guanidinium-Phosphat-Wechselwirkung an verschiedenen Grenzflächen.¹¹⁵

Die Dielektrizitätskonstanten von reinem Wasser ($\epsilon_r = 78$) und aliphatischen Phasen ($\epsilon_r \approx 2$) unterscheiden sich sehr stark.¹¹⁸ An der Grenzfläche ändert sich diese Konstante kontinuierlich, die molekulare Erkennung findet also in einem Bereich mit mittlerer Dielektrizitätskonstante statt und die polaren nicht-kovalenten Wechselwirkungen werden hier weniger stark gestört als in reinem Wasser. Durch quantenchemische Berechnungen konnte diese Erklärung für die starke Bindung an der Luft/Wasser-Grenzfläche bestätigt werden.¹³⁷

Im Gegensatz zu den vielen oben vorgestellten Beispielen, in denen die gesamte Monoschicht durch die amphiphilen Wirte gebildet wird, gibt es nur wenige Arbeiten, die die Einlagerung eines Rezeptors in eine nicht-bindende Lipidmonoschicht beschreiben und so die Verhältnisse in natürlichen Membranen wesentlich genauer imitieren. *Higuchi* berichtete kürzlich über die Einlagerung von Endgruppen-modifizierten Poly- γ -methyl-*L*-glutamaten in eine Phosphatidylcholin-Monoschicht zur Nachahmung des nicotinischen Acetylcholin-Rezeptors (Abb. 27).¹³⁸ Die Anwesenheit von Acetylcholin (ACh) in der wässrigen Phase induziert die Aggregation der Polypeptide mit den entsprechenden Endgruppen (Asp, Tyr, Trp), die auch im natürlichen Rezeptor die Bindungsstelle bilden, zur Bindung des Gastes an der

Grenzfläche. Durch Immobilisierung dieses Substrat-induzierten Aggregats auf einer mit Gold überzogenen Glasplatte wurde ein spezifischer Acetylcholin-Rezeptor erhalten, dessen Bindungseigenschaften mittels SPR untersucht wurden.

Auf die gleiche Art und Weise konnte auch ein γ -Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptor hergestellt werden.¹³⁸

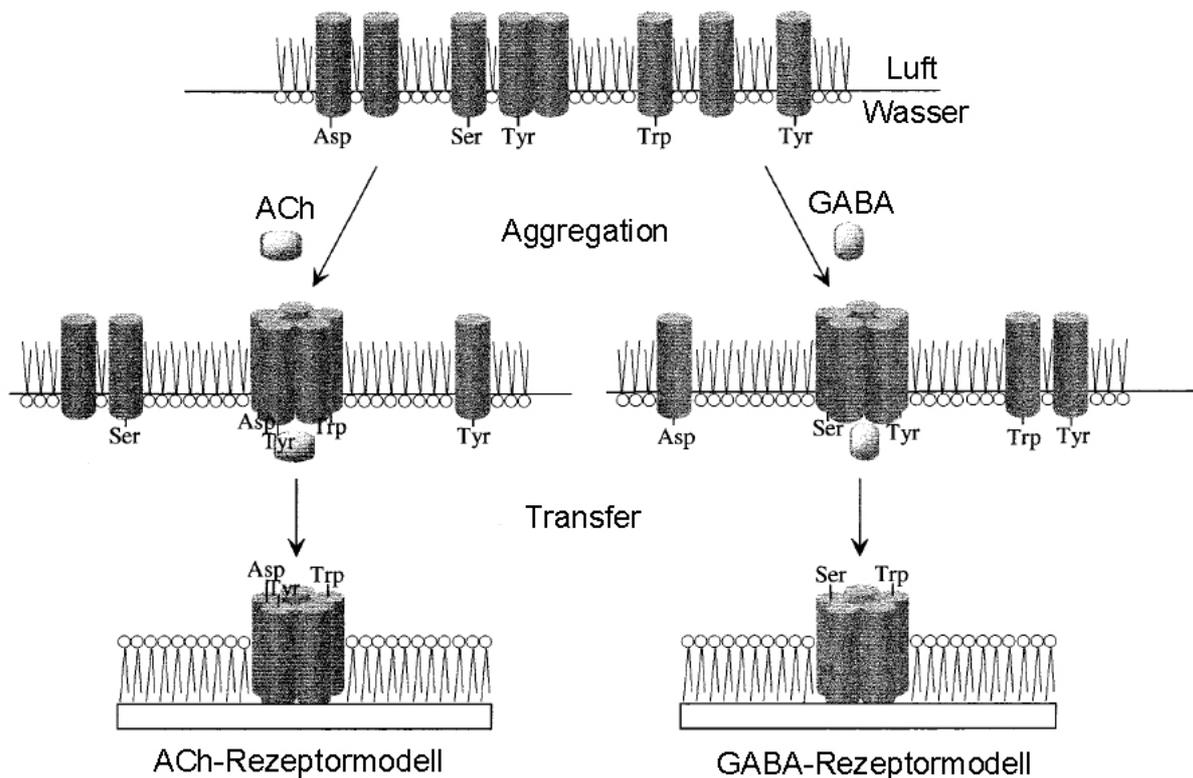


Abb. 27: Substrat-induzierte Aggregation Endgruppen-modifizierter Polypeptide in einer Lipidschicht und Immobilisierung des spezifischen Acetylcholin (ACh)- bzw. GABA-Rezeptors.¹³⁸

Ein synthetischer amphiphiler Rezeptor mit einem polaren Kronenether-Kopf als Bindungsstelle und einer Pyren-Einheit am hydrophoben Schwanz zur fluoreszenzspektroskopischen Untersuchung wurde von *Sasaki* in Mono- und Bischichten aus Phosphatidylcholin eingelagert und zur spezifischen Bindung von Pb^{2+} - und Hg^{2+} -Ionen verwendet.¹³⁹ Ähnliche Rezeptoren mit variierten Erkennungseinheiten als Kopfgruppe zeigten andere Kationen-Selektivitäten.¹⁴⁰

Die Einlagerung eines Zink-Porphyrins mit drei anionischen Carboxylat-Substituenten und einem hydrophoben Schwanz in eine Phospholipid-Monoschicht und die Bindung von Cytochrom c an der Grenzfläche wurde von *Groves* vorgestellt.¹⁴¹

Des Weiteren wurde die Einlagerung in *Langmuir*-Monoschichten auch zur Untersuchung von Kohlenhydrat-Kohlenhydrat-Wechselwirkungen (CCI) zwischen Glykolipiden an der Zelloberfläche¹⁴² und zur Kristallisation von Membranproteinen verwendet.¹⁴³

Amphiphile Wirte wurden nicht nur in mono-, sondern auch in bimolekulare Lipidschichten eingelagert.^{139,141,144} Ein Calix[4]resorcinaren-Rezeptor beispielsweise wurde in Phospholipid-BLMs zur elektrochemischen Detektion von Dopamin verwendet.⁶³ In anderen Arbeiten wurden Modelle zur künstlichen Signaltransduktion entwickelt.¹⁴⁵ Neben synthetischen Wirtverbindungen wurden auch natürliche adrenerge Rezeptoren und viele andere GPCRs in Vesikel oder BLMs eingelagert und untersucht.¹⁴⁶ Des Weiteren wurden bimolekulare Schichten zur Einlagerung künstlicher Ionenkanäle¹⁴⁷ und Poren¹⁴⁸ eingesetzt.

2.4.2 Untersuchung des Rezeptors 26 an der Luft/Wasser-Grenzfläche

Der im vorherigen Kapitel beschriebene neue Adrenalinrezeptor **26** sollte sich aufgrund seiner amphiphilen Struktur, die in Wasser zu einer starken Selbstassoziation führt ($K_{sa} = 10^2 - 10^3 \text{ M}^{-1}$), zur Verwendung als Wirt an der Luft/Wasser-Grenzfläche eignen. Die Experimente an dieser Grenzfläche wurden mit einer Filmwaage nach *Langmuir* durchgeführt (Abb. 28). Dabei wird eine Lösung des Amphiphils in einem organischen Lösungsmittel, das leicht verdampft und möglichst nicht wasserlöslich ist, auf die in einem Teflontrog befindliche wässrige Phase gespreizt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird die Größe der Oberfläche A durch zwei bewegliche Schranken verändert. In Abhängigkeit von der Fläche ändert sich dann der Oberflächendruck π , der durch ein ins Wasser tauchendes *Wilhelmy*-Plättchen gemessen wird. Der Oberflächendruck π ist definiert als Differenz der Oberflächenspannungen der reinen (σ^*) und der belegten (σ) Wasseroberfläche: $\pi = \sigma^* - \sigma$, wobei die Oberflächenspannung reinen Wassers 72.8 mN/m beträgt und bei Aufspreizung eines Detergenzes sinkt.¹¹⁸

Durch langsames Verkleinern der Fläche A erhält man bei Auftragung von π gegen A sogenannte Druck-Fläche-Diagramme, die drei charakteristische Bereiche aufweisen (Abb. 28). In der *Gasphase* verhalten sich die auf der Oberfläche zufällig verteilten Moleküle wie ein zweidimensionales Gas. Bei Komprimierung der Fläche wird die *flüssig-expandierte* Phase erreicht, in der die hydrophoben Schwänze des Detergenzes sich zu ordnen beginnen

und zu einem Anstieg von π führen. Weitere Flächenverkleinerung führt zur *flüssig-kondensierten* oder *quasi-festen* Phase mit praktisch linearem, steilem Kurvenverlauf. Hier sind alle Moleküle mit einer hohen Ordnung dicht gepackt. Bei weiterer Komprimierung der Fläche wird schließlich der Kollapsdruck π_c erreicht, bei dem der Film seine monomolekulare Form irreversibel verliert: Einzelne Moleküle werden entweder in die wässrige Subphase oder in die hydrophobe Superphase gedrückt.¹⁴⁹

Quantitative Informationen über die Moleküldimensionen erhält man, wenn man die Steigung der flüssig-kondensierten Phase auf $\pi = 0$ extrapoliert. Die erhaltene molekulare Fläche A_0 ist die hypothetische Fläche, die ein Molekül in der kondensierten Phase bei einem Druck von 0 mN/m beansprucht.

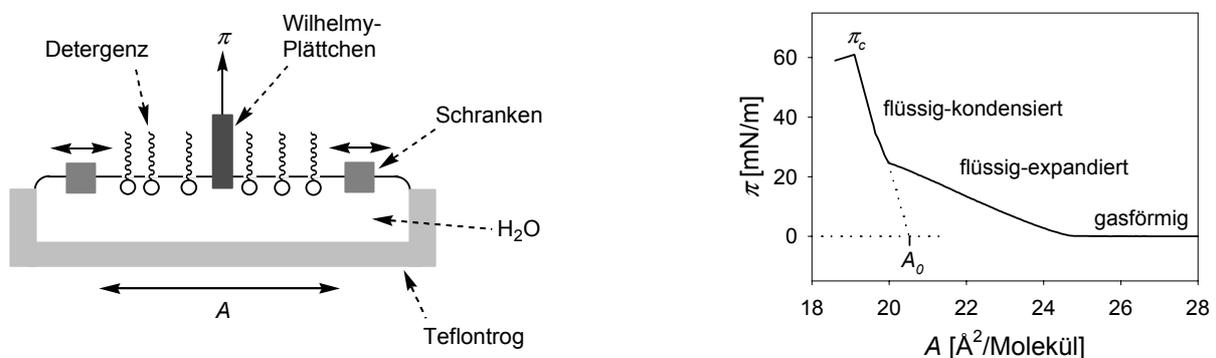


Abb. 28: Links: Schematischer Aufbau einer Langmuir-Filmwaage; rechts: typisches Druck-Fläche-Diagramm.

Mit Hilfe dieser in unserem Arbeitskreis erstmals eingesetzten Methoden wurde der amphiphile Rezeptor **26** an der Luft/Wasser-Grenzschicht untersucht. Der Rezeptor ist in polaren Lösungsmitteln (MeOH, H₂O, DMSO) gut löslich, in zur Aufspreizung geeigneten unpolaren organischen Lösungsmitteln (z.B. CHCl₃, Et₂O, Hexan) dagegen praktisch unlöslich. Eine sehr verdünnte Lösung konnte in MeOH/CHCl₃ 1:1 angesetzt und zum Auftragen des Rezeptors auf die Wasseroberfläche verwendet werden. Das erhaltene π - A -Diagramm zeigt den typischen Kurvenverlauf einer amphiphilen Verbindung (Abb. 29), der Wirt **26** bildet also eine stabile Monoschicht auf der Wasseroberfläche. Dabei bleiben die hydrophilen Phosphonate im Wasser gelöst, während sich die lipophilen zyklischen Reste senkrecht in die Luft anordnen und miteinander wechselwirken. Spreizt man noch mehr Substanz auf die Subphase, so dehnt sich die Fläche aber nur minimal aus, es reichert sich also nur ein Bruchteil des Rezeptors an der Grenzfläche an. Dies liegt zum einen sicherlich an der guten Wasserlöslichkeit der Verbindung, zum anderen aber auch an dem zum Aufspreizen verwendeten Lösungsmittelgemisch. Ein Kontrollexperiment mit Stearinsäure, einer

gesättigten C_{18} -Fettsäure, verdeutlicht das letztere Problem. In CHCl_3 gelöst lagern sich die Lipidmoleküle vollständig an der Oberfläche an und man erhält einen für Fettsäuren typischen A_0 -Wert von ca. $21 \text{ \AA}^2/\text{Molekül}$. Trägt man die gleiche Substanzmenge in $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 1:1 gelöst auf, so wird weniger als die Hälfte der Moleküle an der Grenzfläche orientiert ($A_0 \approx 9 \text{ \AA}^2/\text{Molekül}$). Das durch seinen hohen Methanol-Gehalt wasserlösliche Gemisch reißt also selbst die wasserunlösliche Stearinsäure zum Großteil mit in die Subphase.

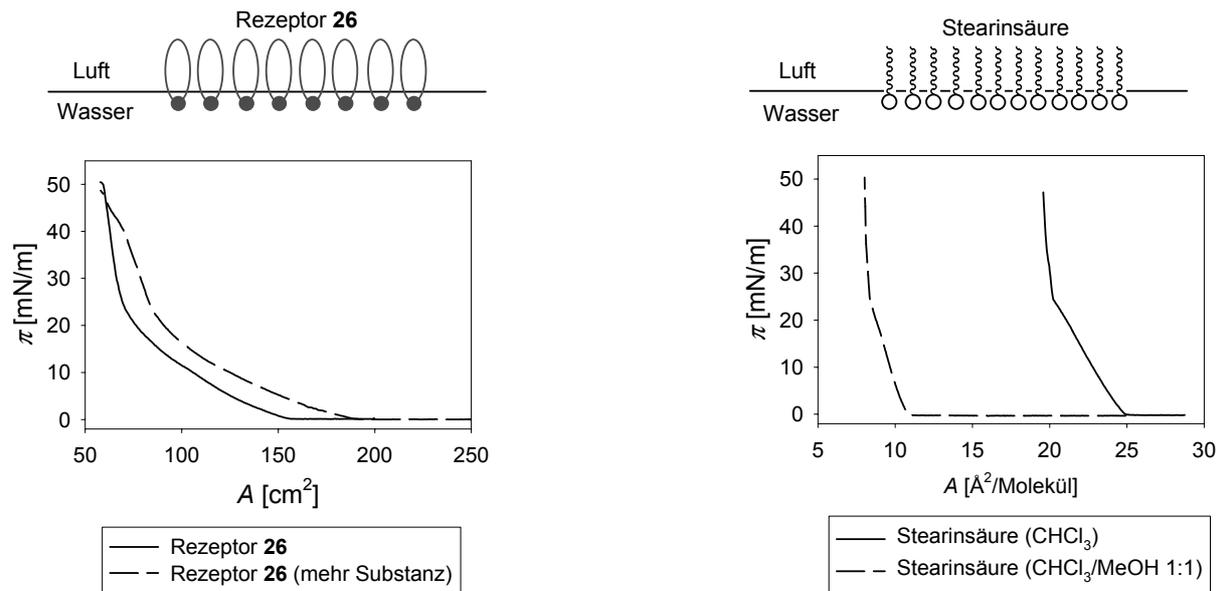


Abb. 29: Monoschichten von Rezeptor 26 (links) und von Stearinsäure (rechts) über Wasser mit den dazugehörigen π -A-Diagrammen.

Um ausreichend große Monoschichten des reinen Wirtes zu erhalten, müßte also sehr viel Substanz aufgetragen werden, daher sind diese Filme zur weitergehenden Untersuchung schlecht geeignet. In einem biomimetischen Ansatz wurde daher versucht, das Rezeptormodell 26 in eine Lipidmonoschicht einzulagern und so den natürlichen membranständigen Rezeptor zu imitieren. Zur Bildung der Lipidschicht wurde Stearinsäure gewählt, die zum einen sehr stabile Monoschichten bildet und zum anderen einen neutralen hydrophilen Kopf hat, der die später zu untersuchende Bindung von Gästen nicht stören sollte. Anstatt wie oben eine verdünnte Wirtlösung zu verwenden, wurde eine konzentrierte methanolische Lösung angesetzt ($c = 7.8 \text{ mM}$), um das aufzutragende Volumen zu reduzieren und somit die Verluste durch das Mitreißen in die wässrige Phase zu verringern. Das Mitreißen wurde zusätzlich auch durch das Aufspreizen auf eine komprimierte Lipidschicht erschwert. Das vorsichtige Auftropfen der Wirtlösung auf eine Stearinsäure-Monoschicht in der flüssig-expandierten Phase ($\pi = 15 \text{ mN/m}$) führte zu einer Verschiebung der π -A-Isothermen zu größeren Flächen, was durch die Einlagerung des Rezeptors in die

Lipidschicht erklärt wird (Abb. 30). Der Shift ist linear von der zugegebenen Rezeptormenge abhängig (ca. 3 \AA^2 pro Äquivalent Rezeptor) und erreicht auch nach 3 eq (bezogen auf die vorgelegte Stearinsäure) noch keinen Sättigungspunkt. Bei vollständiger Einlagerung des im Vergleich zur Stearinsäure (ca. 25 \AA^2) viel größeren Rezeptors (ca. 120 \AA^2) wäre jedoch eine noch stärkere Aufweitung zu erwarten. Offensichtlich wird nur ein geringer Teil der zugegebenen Wirtmoleküle (ca. 10%) tatsächlich in die Lipidschicht eingelagert, der Rest liegt in der Subphase gelöst vor. Doch die kleinen eingelagerten Mengen reichen aus, um einen signifikanten und reproduzierbaren ($\pm 0.2 \text{ \AA}^2$) Isothermenshift zu beobachten. Nach der Zugabe von Wirtlösung dauert die neue Gleichgewichtseinstellung ca. 20 min, in denen sich die Fläche durch aus der Subphase in die Monoschicht diffundierende Wirtmoleküle weiter ausweitet.

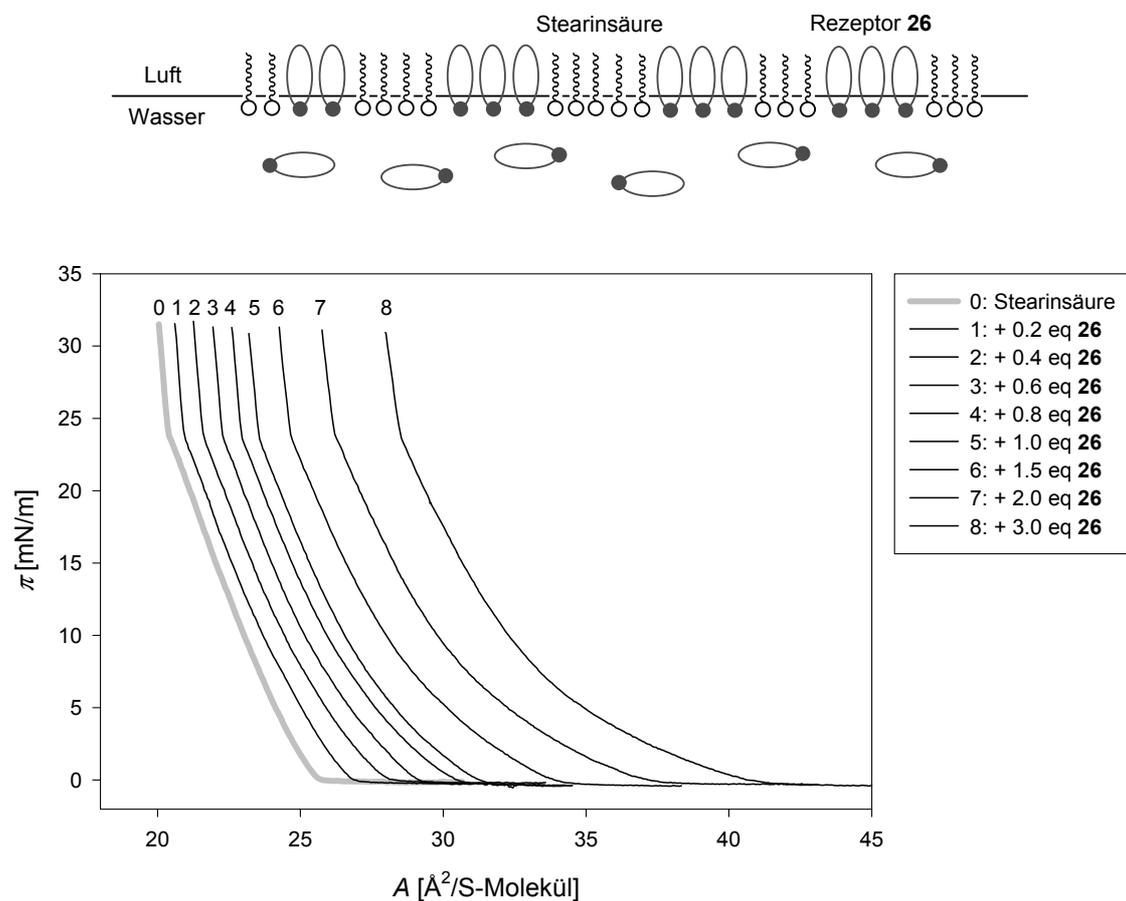


Abb. 30: Einlagerung des Rezeptors 26 in eine Stearinsäure (S)-Monoschicht über Wasser.

Die Brewster-Angle-Mikroskopie erlaubt die direkte Beobachtung dünner Filme auf transparenten Oberflächen. Fällt ein nicht-polarisierter Lichtstrahl auf ein transparentes Material, wie Glas oder Wasser, so wird er normalerweise fast vollständig gebrochen und

nicht reflektiert. Wenn der Einfallswinkel α dem sog. Brewster-Winkel α_B entspricht, dann wird ein Teil (ca. 10^{-6}) des Lichtstrahls reflektiert und in der Ebene der Oberfläche polarisiert. Der Brewster-Winkel ist definiert als $\tan \alpha_B = n_{\text{Oberfläche}} / n_{\text{Luft}} = n_{\text{Oberfläche}}$ ($n = \text{Brechungsindex}$, $n_{\text{Luft}} = 1$) und ist für Wasser ($n = 1.33$) $\alpha_B = 53^\circ$. Das Brewster-Angle-Mikroskop (BAM) basiert auf dem Effekt, daß ein unter dem Brewster-Winkel einfallender p-polarisierter Laserstrahl nicht von der sauberen, unbedeckten Oberfläche, sondern nur von der Monoschicht reflektiert wird (Abb. 31).

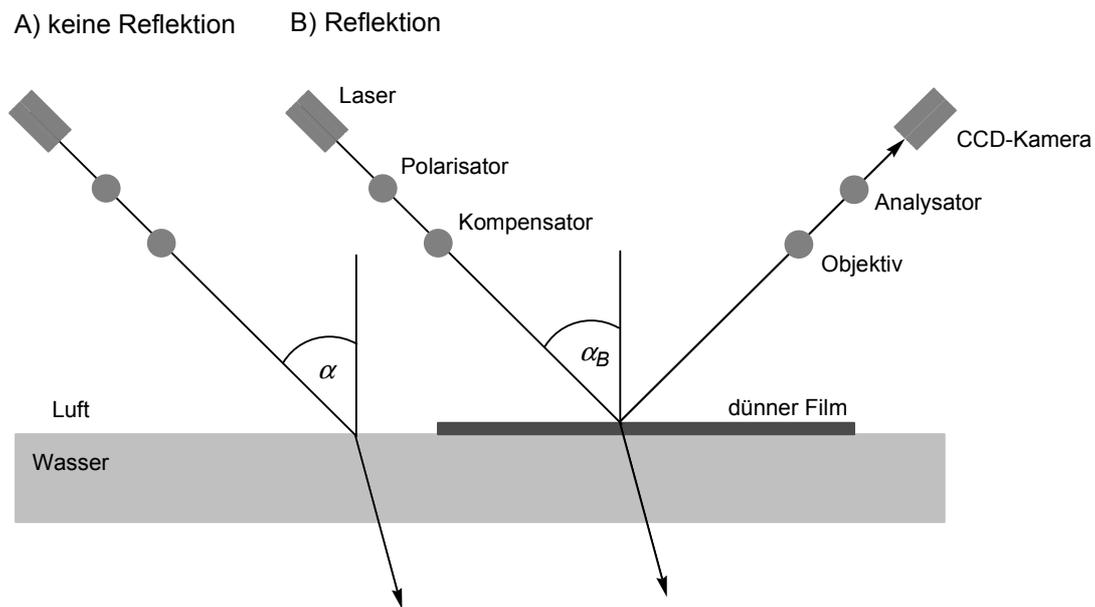


Abb. 31: Prinzip und Schema eines Brewster-Angle-Mikroskops.

Die BAM-Aufnahmen der reinen Stearinsäure verdeutlichen die drei verschiedenen Phasen (s.o.) einer Monoschicht (Abb. 32 links). Im gasförmigen Bereich bedecken die Moleküle (dunkelgrau) nur einen kleinen Teil der Oberfläche, der Großteil ist unbedecktes Wasser (hellgrau). Beim Komprimieren der Oberfläche werden die freien Bereiche immer kleiner und verschwinden schließlich in der flüssig-kondensierten Phase völlig. Die Fläche ist einheitlich bedeckt, was man im BAM an der gleichmäßig grauen Farbe erkennen kann. Die Zugabe von Rezeptor führt zu signifikanten Veränderungen im BAM (Abb. 32 rechts). Vor allem in der flüssig-kondensierten Phase sind neu hinzugekommene dunkelgraue Bereiche zu erkennen, in denen sich die Zusammensetzung des Films und somit der Brechungsindex geändert hat. Je größer die Oberfläche durch das langsame Öffnen der Schranken wird, desto mehr teilen sich die großen dunkelgrauen Bereiche in kleinere Inseln auf. In der gasförmigen Phase ist kein Unterschied zur reinen Stearinsäure mehr zu sehen.

Offensichtlich liegen die einzelnen Rezeptormoleküle in der Monoschicht also nicht fein verteilt und von vielen Stearinsäuremolekülen umgeben vor, sondern sie aggregieren an der Oberfläche (eventuell mit wenigen zusätzlichen Stearinsäuremolekülen) zu den im BAM als dunkelgraue Flecken zu sehenden Domänen (siehe Abb. 30 oben). Besonders ausgeprägt ist dieses Verhalten bei hohem Druck. Die Wechselwirkung zwischen den einzelnen Wirtmolekülen scheint also größer zu sein als die zwischen dem Wirt und der Fettsäure. Dieses Verhalten überrascht, da durch die Abstoßung der negativen Ladungen des Rezeptors eine ausgeprägtere Verteilung der Moleküle zu erwarten wäre.

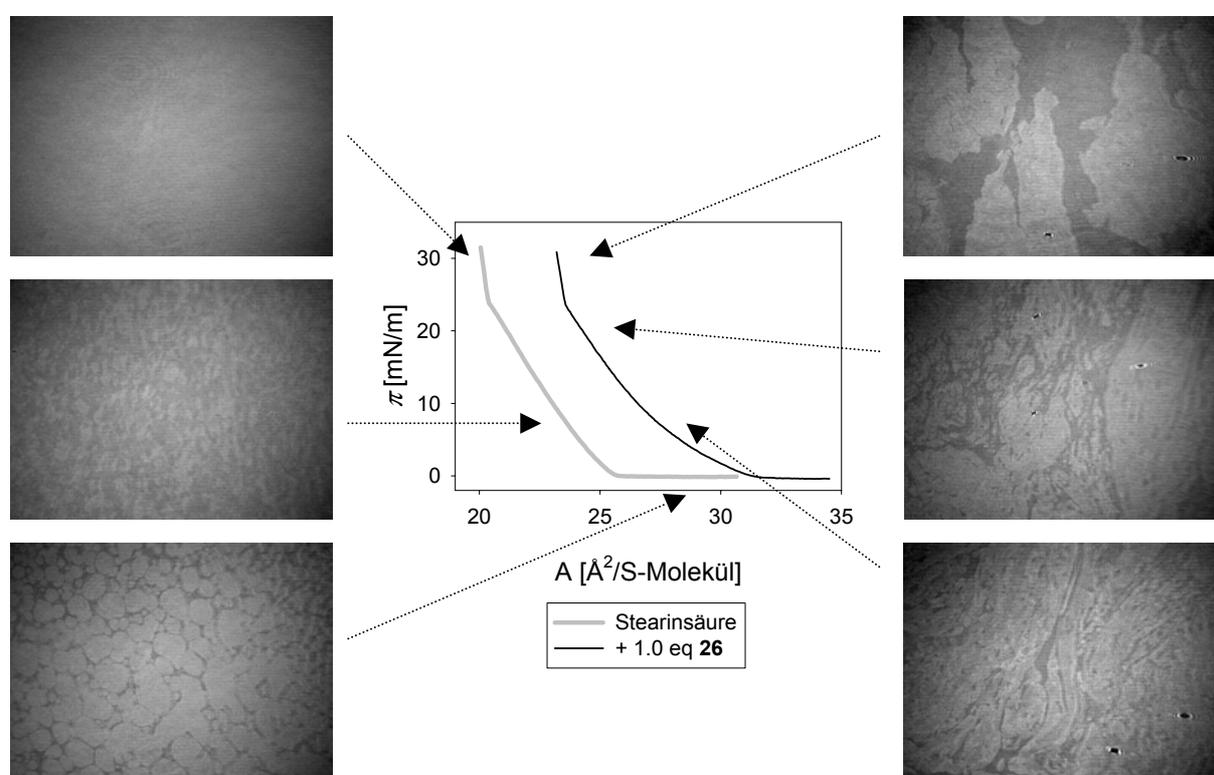


Abb. 32: BAM-Aufnahmen der Stearinsäure (S)-Monoschicht (links) und der Rezeptor-einlagerung (rechts) in verschiedenen Phasenbereichen der π -A-Diagramme (Mitte). Originalgröße der BAM-Bilder: $4.8 \times 6.4 \text{ mm}^2$.

Die in diesem Abschnitt vorgestellten Untersuchungen führen zu dem Ergebnis, daß der amphiphile Rezeptor **26** in eine Lipidmonoschicht an der Luft/Wasser-Grenzfläche eingelagert werden kann und sich dort zu Wirtdomänen aggregiert; die meisten zugegebenen Moleküle werden allerdings in der wässrigen Subphase gelöst.

2.4.3 Bindungseigenschaften des Rezeptors 26 in einer Lipidmonoschicht

In der Subphase gelöste Gäste sollten bei Komplexierung durch den eingelagerten Rezeptor Veränderungen in der Monoschicht nach sich ziehen und im π - A -Diagramm und/oder im BAM zu beobachten sein. Eine Monoschicht reiner Stearinsäure über einer Noradrenalin-Lösung ($c = 1 \cdot 10^{-4}$ M) zeigt im π - A -Diagramm nur kleine Veränderungen (Kurven a-c) im Vergleich zu einem Film über reinem Wasser (Kurve V1; Abb. 33). Nach Zugabe des Rezeptors **26** verschieben sich die Kurven sehr stark zu größeren Flächen (Kurven 1-7) und zeitabhängige Messungen zeigen erst nach 3 h keinen weiteren Shift mehr. Verglichen mit der Messung über reinem Wasser (Kurve V2) hat die Anwesenheit des Gastes in der Subphase nach Einstellung des Gleichgewichts eine A_0 -Vergrößerung von 21.6 \AA^2 auf 25.6 \AA^2 bewirkt.

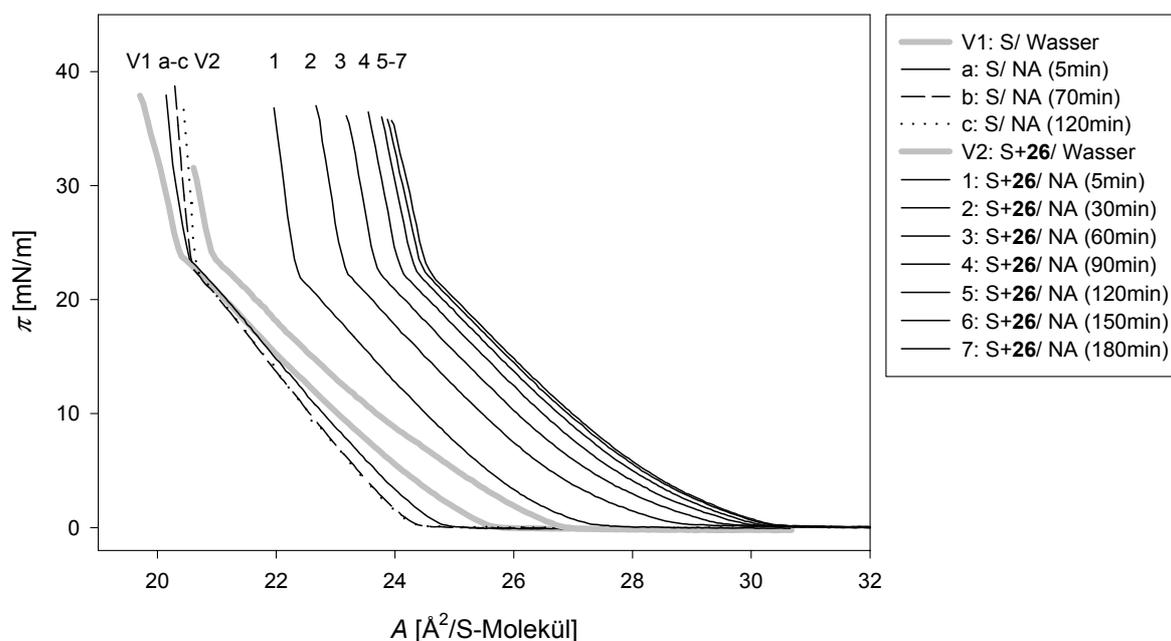


Abb. 33: π - A -Diagramme der Einlagerung von 0.2 eq Rezeptor **26** in eine Stearinsäure (S)-Monoschicht über einer Noradrenalin (NA)-Subphase ($c = 1 \cdot 10^{-4}$ M) nach verschiedenen Zeiten (Kurven a-c und 1-7). Die Vergleichskurven V1 und V2 stammen aus einer anderen Messung.

Da die Stearinsäure-Monoschicht durch den gelösten Gast kaum beeinflusst wird, muß die Verschiebung der Kurven auf die Bindung von Noradrenalin durch den Rezeptor in der Lipidschicht zurückzuführen sein. Wie oben bereits ausgeführt werden die polaren nicht-kovalenten Wechselwirkungen an der Grenzfläche weniger stark gestört als in reiner Lösung, deshalb kann hier im Gegensatz zu den NMR-Titrationen in wässriger Lösung (siehe Kap. 2.3.4) eine Komplexbildung beobachtet werden. Ungeklärt bleibt noch die Frage, ob der

Gast, ähnlich wie in dem Beispiel der Abb. 25, in der Subphase verbleibt oder in die Lipidschicht gezogen und dort eventuell sogar in die Wirkkavität eingelagert wird.

Der Shift durch die Einlagerung des großen Rezeptors über Wasser ($\Delta A_0 = 0.4 \text{ \AA}^2$; Kurven V2 vs. V1) ist zehnmal kleiner als die zusätzlich durch das kleine Noradrenalin verursachte Verschiebung ($\Delta A_0 = 4.0 \text{ \AA}^2$; Kurven 7 vs. V2). Selbst wenn alle eingelagerten Rezeptoren jeweils zwei Gäste binden würden, wäre eine solch große Verschiebung nicht möglich. Vermutlich bilden die in der Subphase gelösten Wirtmoleküle mit den Gästen Komplexe, die aufgrund des Ladungsausgleichs lipophiler als die freien Wirte sind und daher in die unpolare Monoschicht diffundieren (siehe Abb. 39 in Kap. 2.4.4). Der Shift der Diagramme wäre also nicht nur auf eingelagertes und gebundenes Noradrenalin, sondern auch auf zusätzlich eingelagerte komplexierte Rezeptoren zurückzuführen.

Verdünnere Gastlösungen führen zu kleineren Verschiebungen der Kurven (Tab. 2), bei 0.2 eq Rezeptor können bis zu einer Konzentration von 1 μM noch reproduzierbare Shifts gemessen werden. Die Bindungskonstante für den Komplex mit Noradrenalin an der Grenzfläche liegt daher mindestens in dem Bereich von 10^5 - 10^6 M^{-1} !

Werden die Messungen mit einer höheren Noradrenalin-Konzentration oder mehr zugegebenem Rezeptor durchgeführt, so werden die beobachteten Effekte stärker (Tab. 2). Allerdings dauern die Gleichgewichtseinstellungen dann sehr lange. Lagert man erst den Rezeptor in einen Stearinsäurefilm über reinem Wasser ein und subinjiziert dann eine konzentrierte Noradrenalin-Lösung, sind die Shifts kleiner als beim oben beschriebenen umgekehrten Verfahren und auch hier dauert das Erreichen des Gleichgewichts relativ lange.

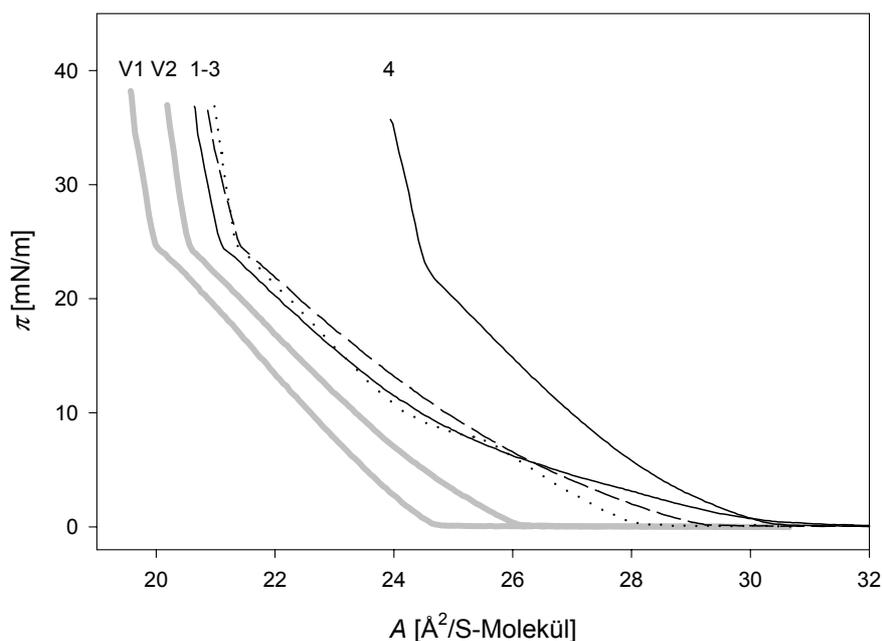
eq (Rezeptor)	c (Noradrenalin) [mol/l]	ΔA_0 [\AA^2]
0.2	$1 \cdot 10^{-4}$	4.0
“	$1 \cdot 10^{-5}$	0.7
“	$1 \cdot 10^{-6}$	0.2
0.4	$1 \cdot 10^{-4}$	5.4
1.0	$2 \cdot 10^{-4}$	35.1
1.0	$2 \cdot 10^{-4}$	6.4 ⁱ

Tab. 2: Gemessene Shifts ΔA_0 bezogen auf die Rezeptor-Einlagerung über reinem Wasser ($A_0 = 21.6 \text{ \AA}^2$). ⁱSubinjektion von 0.2 mL einer 0.5 M Lösung in die Subphase (500 mL).

Im BAM wurden bei den verschiedenen Messungen keine Veränderungen beobachtet, nach wie vor sind die dunkelgrauen Rezeptordomänen zu erkennen (siehe Abb. 32), die durch die Komplexbildung offenbar nicht verändert werden.

Beim Vergleich von Noradrenalin mit anderen Gästen muß beachtet werden, daß neben der Bindungsstärke mit dem Rezeptor auch andere Faktoren, wie die Größe und Lipophilie des Moleküls, einen bedeutenden Einfluß auf die Aufweitung der Monoschicht und die daraus folgenden π - A -Diagramme haben können. Bei allen untersuchten Gästen wurde überprüft, daß keine Wechselwirkung mit der reinen Stearinsäure stattfindet, und nach Rezeptorzugabe wurde so lange gemessen bis keine weiteren Effekte mehr zu beobachten waren. Die diskutierten Shifts ΔA_0 beziehen sich auf die Flächendifferenzen der rezeptorhaltigen Monoschichten über der jeweiligen Gastlösung und reinem Wasser.

Das Entfernen der OH-Gruppen des Noradrenalins (Kurve 4, $\Delta A_0 = 4.0 \text{ \AA}^2$) führt bei Dopamin (Kurve 2, $\Delta A_0 = 0.6 \text{ \AA}^2$) und Phenethylamin (Kurve 1, $\Delta A_0 = 0.3 \text{ \AA}^2$) zu einem wesentlich kleineren Shift (Abb. 34). Die Größe der Moleküle ändert sich kaum und die Lipophilie der neu untersuchten Gäste nimmt zu, d.h. die Einlagerung sollte erleichtert werden. Der geringe Shift muß also auf die Bindungsselektivität des Rezeptors zurückzuführen sein. 2-Hydroxyethylamin (Kurve 3, $\Delta A_0 = 0.4 \text{ \AA}^2$) zeigt ebenfalls nur eine kleine Verschiebung, dafür können aber sowohl die geringe Größe als auch die ausgeprägte Hydrophilie des Gastmoleküls verantwortlich sein.

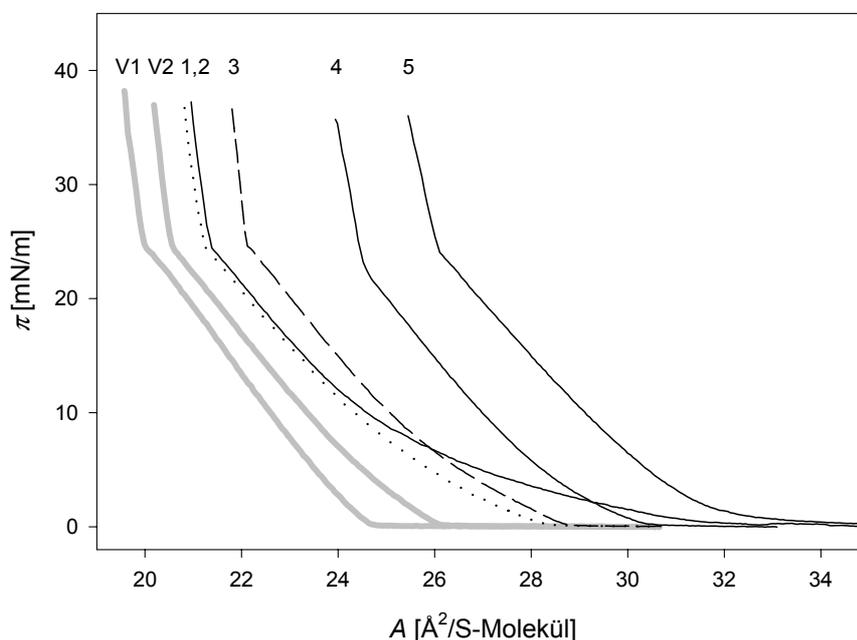


Monoschicht	Subphase	Kurve	ΔA_0
Stearinsäure (S)	Wasser	— V1	-
S + 26	Wasser	— V2	0
S + 26	Phenethylamin	— 1	0.3
S + 26	Dopamin	- - 2	0.6
S + 26	2-Hydroxyethylamin	····· 3	0.4
S + 26	(R/S)-Noradrenalin	— 4	4.0

Abb. 34: π -A-Diagramme der Einlagerung von 0.2 eq Rezeptor 26 in eine Stearinsäure (S)-Monoschicht über verschiedenen Gastlösungen ($c = 1 \cdot 10^{-4} M$) nach Gleichgewichtseinstellung (Kurven 1-4) sowie die Vergleichskurven V1 und V2.

Beim Vergleich der jeweiligen Kurvenverläufe fällt auf, daß vor allem bei Phenethylamin der Übergang von der gasförmigen in die flüssig-expandierte Phase bei einer ähnlich großen Fläche wie im Fall von Noradrenalin erfolgt. Die gefundenen Selektivitäten sind erst bei höheren Oberflächendrücken deutlicher ausgeprägt.

Das Einführen eines N-Substituenten führt zu einem kleineren Shift als beim unsubstituierten Noradrenalin: Adrenalin (R = Me, Kurve 3) mit $\Delta A_0 = 1.1 \text{ \AA}^2$ und Isoproterenol (R = ⁱPr, Kurve 1) mit $\Delta A_0 = 0.3 \text{ \AA}^2$ (Abb. 35). Da sowohl Größe als auch Lipophilie durch den Substituenten vergrößert werden, muß auch hier die Bindungsselektivität des Rezeptors für diesen Unterschied verantwortlich sein. Je größer der Rest ist, desto mehr wird die Komplexbildung gestört. Ebenfalls negativ auf die Bindung wirkt sich der α -Substituent des Tyrosinmethylesters aus (Kurve 2, $\Delta A_0 = 0.4 \text{ \AA}^2$), was aus den bereits genannten Gründen auf die Wirkung des Wirtes zurückzuführen ist.



Monoschicht	Subphase	Kurve	ΔA_0
Stearinsäure (S)	Wasser	— V1	-
S + 26	Wasser	— V2	0
S + 26	(<i>R/S</i>)-Isoproterenol	····· 1	0.3
S + 26	L-Tyrosinmethylester	— 2	0.4
S + 26	(<i>R/S</i>)-Adrenalin	— — 3	1.1
S + 26	(<i>R/S</i>)-Noradrenalin	— 4	4.0
S + 26	(<i>R/S</i>)-Atenolol	— 5	5.7

Abb. 35: π -A-Diagramme der Einlagerung von 0.2 eq Rezeptor **26** in eine Stearinsäure (S)-Monoschicht über verschiedenen Gastlösungen ($c = 1 \cdot 10^{-4}$ M) nach Gleichgewichtseinstellung (Kurven 1-5) sowie die Vergleichskurven V1 und V2.

Einen Sonderfall stellen die beiden β -Blocker Atenolol und Propranolol dar (Abb. 36). Während Atenolol mit $\Delta A_0 = 5.7 \text{ \AA}^2$ den größten Shift aller untersuchten Gäste liefert (Kurve 5, Abb. 35), verändert Propranolol schon die reine Stearinsäure-Monoschicht sehr stark (Abb. 37). Etwa ein Drittel der Fettsäuremoleküle verschwindet von der Oberfläche in die flüssig-kondensierten Phase und bildet vermutlich in der Subphase zusammen mit den Propranolol-Molekülen Micellen oder ähnliche Aggregate. Die Zugabe von Rezeptor führt zu einem sehr frühen Beginn des flüssig-expandierten Bereichs, in der kondensierten Phase ist aber nach Gleichgewichtseinstellung nur noch ein kleiner Gast-induzierter Shift zu sehen.

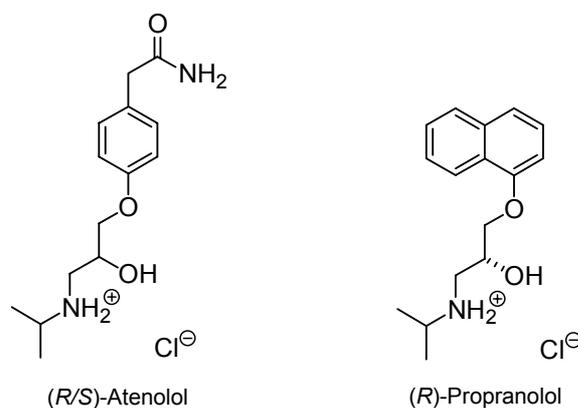


Abb. 36: Lewis-Struktur der β -Blocker (*R/S*)-Atenolol und (*R*)-Propranolol.

Die sehr großen Effekte der β -Blocker sind wahrscheinlich auf ihren großen hydrophoben Rest zurückzuführen. Aufgrund des schlankeren Phenylrests wird Atenolol sehr gut in die Monoschicht eingelagert, der sperrige Naphthylrest des Propranolols bevorzugt andere Wechselwirkungen mit den Lipiden in der Subphase.

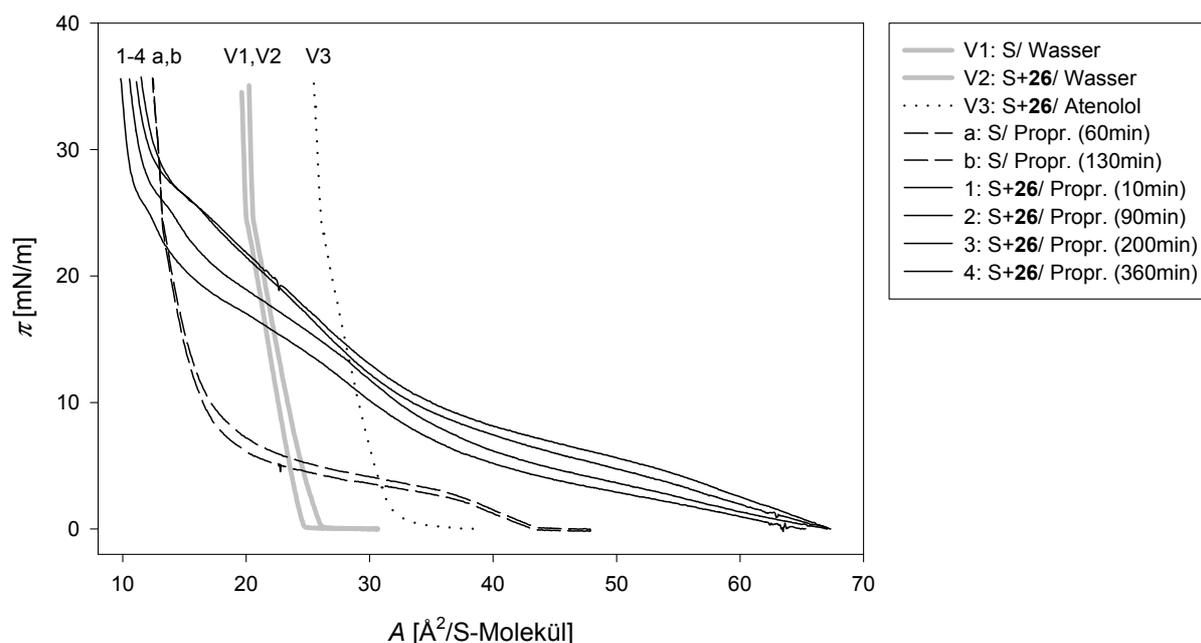


Abb. 37: π -A-Diagramme der Einlagerung von 0.2 eq Rezeptor **26** in eine Stearinsäure (S)-Monoschicht über einer Propranolol-Subphase ($c = 1 \cdot 10^{-4} M$) nach verschiedenen Zeiten (Kurven a,b und 1-4) sowie die Vergleichskurven V1-V3.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß der Rezeptor **26** an der Luft/Wasser-Grenzfläche einen sehr starken Komplex mit Noradrenalin bildet ($10^5 - 10^6 M^{-1}$) und im Gegensatz zur methanolischen Lösung beeindruckende Selektivitäten gegenüber strukturell ähnlichen Verbindungen, wie Dopamin oder Adrenalin, zeigt. In der Lipidmonoschicht erweist sich der Wirt als äußerst empfindlicher Sensor und führt je nach molekularer Struktur des Gastes zu unterschiedlichsten Effekten, die in einfachen π -A-Diagrammen zu beobachten sind. In der Literatur sind nur sehr wenige vergleichbare Arbeiten, in denen ein synthetischer Wirt in eine Lipidmonoschicht eingelagert wurde, beschrieben worden.¹³⁸⁻¹⁴¹

2.4.4 Untersuchung des Rezeptors **26** in *Langmuir-Blodgett*-Schichten

Mit Hilfe der in unserem Arbeitskreis erstmals verwendeten *Langmuir-Blodgett*-Technik können Monoschichten an der Luft/Wasser-Grenzfläche als Multischichten auf festen Trägern immobilisiert und anschließend z.B. spektroskopisch untersucht werden (s.o.). Hier wurde dazu eine mit Eisenstearat eingeriebene Quarzplatte wiederholt vertikal ins Wasser ein- und wieder aufgetaucht, in jeder Richtung und auf jeder Seite des Trägers wurde dabei jeweils eine neue Monoschicht aufgetragen. Die *Langmuir-Blodgett* (LB)-Schichten (je 160

Schichten) von Stearinsäure mit und ohne eingelagertem Rezeptor **26** (0.4 eq) über Wasser und Noradrenalin-Lösungen verschiedener Konzentrationen wurden anschließend im UV/Vis-Spektrometer direkt auf der Quarzplatte und resolvatisiert in Methanol vermessen (Abb. 38 und Tab. 3).

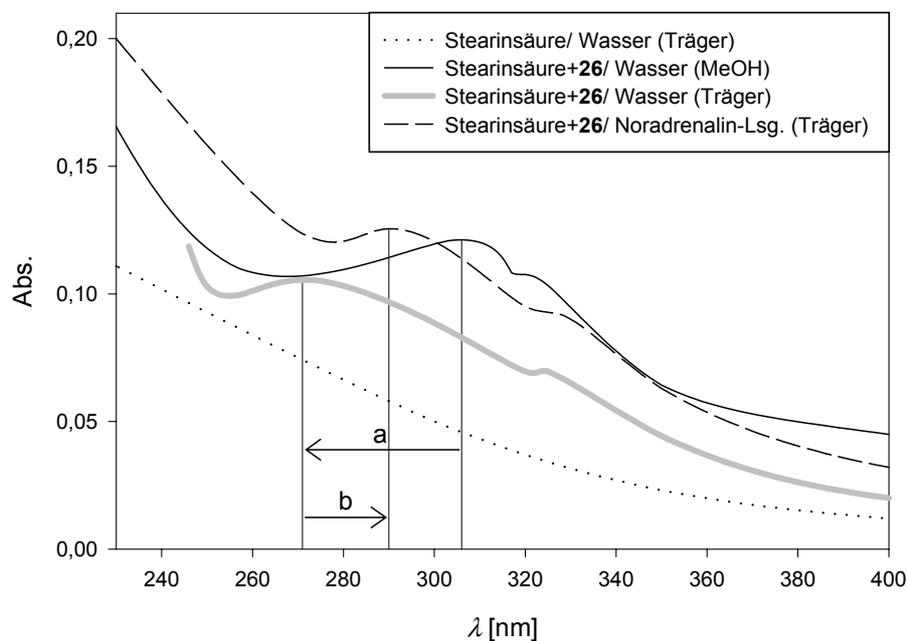


Abb. 38: Ausgewählte UV/Vis-Spektren der LB-Schichten verschiedener Monoschichten (direkt auf dem Quarzträger oder resolvatisiert in MeOH gemessen).

Monoschicht bzw. Lösung	λ_{max} [nm] (Quarzplatte)	λ_{max} [nm] (MeOH)
Stearinsäure/ Wasser	-	-
Stearinsäure+ 26 / Wasser	273.9	303.0
Stearins.+ 26 / NA-Lsg. (100 μ M)	288.0	304.6
Stearins.+ 26 / NA-Lsg. (50 μ M)	280.0	304.4
Stearins.+ 26 / NA-Lsg. (10 μ M)	273.9	304.3
26 in MeOH	-	303.7
NA in MeOH	-	288.1
26 +NA in MeOH	-	303.7, 288.2

Tab. 3: UV/Vis-Banden der LB-Schichten verschiedener Monoschichten (direkt auf der Quarzplatte und resolvatisiert in MeOH gemessen) und von **26** und Noradrenalin (NA) in MeOH.

Während die reine Stearinsäure-Multischicht keine Banden im UV-Spektrum aufweist, zeigt die LB-Schicht mit eingelagertem Rezeptor über Wasser eine charakteristische Bande bei 273.9 nm, die sich nach Resolvatation in Methanol zu 303.0 nm verschiebt (Shift a in Abb. 38). Der reine Wirt **26** liefert in Lösung eine Bande bei 303.7 nm, d.h. die Einlagerung des Rezeptors in die Lipidmonoschicht konnte spektroskopisch nachgewiesen werden. Der

hypsochrome Shift des Wirtes in der LB-Schicht ($\Delta\lambda = 29.1$ nm) kann durch intermolekulare Aromaten-Wechselwirkungen der Wirtmoleküle in den im BAM beobachteten Domänen erklärt werden. Ein „solvatochromer“ Effekt durch die unpolare Lipidumgebung im Gegensatz zum polaren Methanol würde einen bathochromen Shift verursachen.¹⁵⁰

Die LB-Schichten der monomolekularen Filme über Noradrenalin-Lösung zeigen einen zusätzlichen bathochromen konzentrationsabhängigen Shift, der bei $c > 10$ μM auftritt und bei $c = 100$ μM einen Wert von $\Delta\lambda = 14.1$ nm erreicht (Shift b in Abb. 38). Auch hier führt die Resolvatation wieder zu einer Bande bei ca. 304 nm, eine zusätzliche Noradrenalin-Bande kann aufgrund ihrer geringen Intensität nicht beobachtet werden. Die Anwesenheit der Gastmoleküle scheint die intermolekularen Wechselwirkungen der Wirte zu stören und so den Shift zu verursachen. Eine Bindung an der Grenzfläche sollte nicht solch einen Einfluß auf diese Wechselwirkungen haben, deswegen deutet der Shift auf eine Einlagerung der Gäste in die Monoschicht hin.

In reiner Lösung konnten durch die Zugabe von Gast keine Veränderungen der UV/Vis-Banden des Rezeptors beobachtet werden. Dies verdeutlicht einmal mehr die im Vergleich zur Lösung viel stärkere Bindung des an der Grenzschicht eingelagerten Wirts.

Nach den verschiedenen oben vorgestellten Untersuchungen bleibt noch die Frage nach der Art der Gastbindung zu diskutieren. Für eine Einlagerung des Gastes in die Monoschicht sprechen die bei den Filmwaage-Experimenten beobachteten starken Shifts und Selektivitäten, die bei alleiniger Ausbildung von Coulomb-Wechselwirkungen an der Grenzfläche nicht erklärbar wären. Des Weiteren deuten auch die Ergebnisse der LB-Experimente auf eine Einlagerung hin (s.o.). Unwahrscheinlich ist dagegen die zusätzliche Einlagerung der Gäste in die Wirkkavität. Schon in polarer Lösung, in der das Bestreben der lipophilen Teile der Gäste zur Einlagerung in eine hydrophobe Kavität viel größer ist, war dies nicht beobachtet worden. Der Gast wird wohl vielmehr in den Wirtdomänen von mehreren Rezeptormolekülen umgeben und gebunden, es liegt also an der Grenzfläche ein ganz anderer Bindungsmodus als in Lösung vor (Abb. 39), der auch für die beobachteten Selektivitäten verantwortlich ist.

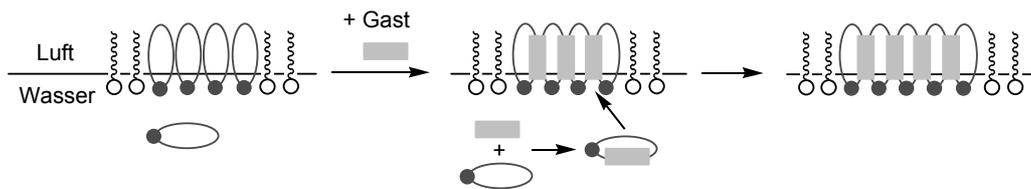


Abb. 39: Schema der vermuteten Einlagerung von Gästen in die Monoschicht.

Mit Hilfe verschiedener Techniken, die in unserem Arbeitskreis bisher nicht eingesetzt worden waren, konnte das Verhalten des amphiphilen Rezeptors **26** an der Luft/Wasser-Grenzschicht erfolgreich untersucht werden. Vor allem die im Vergleich zu reiner Lösung völlig anderen und in diesem Fall besseren Bindungsselektivitäten des Rezeptors machen diese Untersuchungsmethoden auch für andere Rezeptorverbindungen interessant und wertvoll.

2.5 Optimierung des Rezeptors 26 unter Verwendung anderer Diamin-Kopfgruppen

2.5.1 Design der Rezeptormodelle

Die in Kapitel 2.3.4 vorgestellten Titrationsergebnisse des neuen Rezeptormodells **26** führen wie bereits erwähnt zu dem Schluß, daß die Größe der durch den Makrozyklus aufgespannten Kavität nicht geeignet für eine Einlagerung des Gastaromaten ist. Dabei stellt sich folgende Frage: Ist die Kavität zu groß oder zu klein für eine Gasteinlagerung? Neben einzelnen Titrationsergebnissen (vgl. Dopamin und Phenethylamin) sprechen vor allem *Molecular-Modeling*-Experimente gegen eine zu große Kavität. Bei Verwendung kleinerer Seitenwände oder Diamin-Kopfgruppen wird *in silico* keine Komplexgeometrie mit eingelagertem Gast mehr gefunden. Des weiteren empfiehlt auch *Diederich* die Verwendung etwas zu groß bemessener Kavitäten.¹⁵¹ Es erscheint also am sinnvollsten, die Kavität zu vergrößern. Hier gibt es nun wiederum zwei Möglichkeiten: Man kann die Kavität zum einen durch längere Seitenwände und zum anderen durch längere Diamin-Kopfgruppen vergrößern. *In silico* führt die Verwendung längerer Seitenwände aber dazu, daß sich die amidischen Protonen zu weit von der Bisphosphonat-Einheit entfernen und eine gleichzeitige Erkennung des Aminoalkohols und der Catechol-OHs unmöglich wird. Demnach scheint die Variation der Diamin-Kopfgruppe die erfolgversprechendste Optimierungsmöglichkeit zu sein.

Nach ausgiebigen *Molecular-Modeling*-Studien wurden zwei Diamine als Alternative zum *m*-Xylylendiamin **7** ausgewählt. Das nur wenig längere *p*-Xylylendiamin **41** führt zu einem Rezeptor **42** mit minimaler Kavitätsvergrößerung (Abb. 40). Das flexible 1,7-Diaminoheptan **43** dagegen ergibt einen Rezeptor **44** mit wesentlich größerer Kavität. In dieser Wirtstruktur sind nur noch die flankierenden Tolan-Seitenwände starr (Abb. 41). Sowohl die Bisphosphonate im unteren Teil als auch die Amidprotonen im oberen Teil des Wirtes sind recht beweglich und dadurch in der Lage, die komplementären Gastfunktionalitäten über einen *induced fit* zu binden.



Abb. 40: Lewis-Struktur des neuen Rezeptors **42** (links) und Moleküldynamik-Rechnungen des freien Wirtes (Mitte) und seines Noradrenalin-Komplexes (rechts).

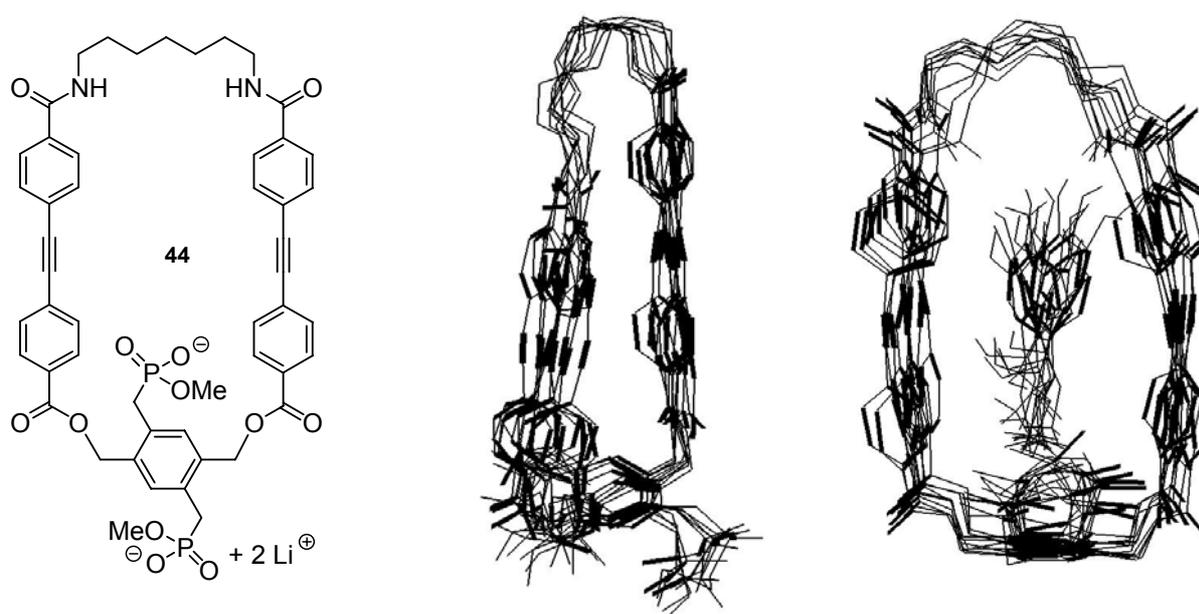


Abb. 41: Lewis-Struktur des neuen Rezeptors **44** (links) und Moleküldynamik-Rechnungen des freien Wirtes (Mitte) und seines Noradrenalin-Komplexes (rechts).

Verdeutlicht wird das Rezeptordesign durch Moleküldynamik-Rechnungen der freien Wirte und ihrer Komplexe mit Noradrenalin in Wasser. Wirt **42** ist aufgrund zweier *p*-Xylylen-Bausteine symmetrischer als sein Vorgänger **26** und bildet eine sehr fixierte Kavität aus, die auch in den Dynamikrechnungen ihre Größe kaum verändert. Bei Einlagerung des Gastes wird der Hohlraum zwar ausgeweitet, der Wirt zeigt aber insgesamt eine ähnliche Beweglichkeit wie vorher. Der Gast hingegen hat im Vergleich zum Komplex mit Rezeptor

26 hier wesentlich mehr Bewegungsfreiheitsgrade und kann in der Kavität sogar um die eigene Achse rotieren. Die minimale Veränderung der Wirtstruktur führt also *in silico* zu einer merklichen Aufweitung des Hohlraumes und bestätigt somit das Design.

Der Hohlraum des Rezeptors **44** dagegen verengt sich in Wasser, durch die räumliche Nähe im oberen Teil des Zyklus werden so die *van der Waals*-Wechselwirkungen maximiert. Aufgrund seiner Flexibilität im Diamin-Teil kann sich der Rezeptor bei Gastzugabe aber wieder öffnen und eine Kavität variabler Größe bereitstellen. Auch hier hat der gebundene Gast relativ viel Bewegungsfreiheit, im Vergleich zum Komplex mit dem kleineren Rezeptor **42** scheint er sich in der größeren Kavität von Wirt **44** aber deutlich weniger zu bewegen. Durch die Variabilität im oberen Diamin-Teil könnte der Hohlraum bei der Komplexierung durch einen *induced fit* auf die „richtige“ Größe eingestellt werden.

Natürlich ist die in beiden Fällen beobachtete Aufweitung der Kavität bei Gastbindung ungünstig für die Komplexierung, da vor der Bindung des Gastes erst Energie für die Formänderung des Wirtes aufgebracht werden muß. Aber in beiden Fällen behält der Rezeptor auch im komplexierten Zustand eine ähnliche Beweglichkeit wie der freie Wirt, so daß vor allem enthalpische Energie bei der Aufweitung verbraucht wird. Diese sollte aber durch die enthalpisch günstigen Wirt-Gast-Wechselwirkungen leicht kompensiert werden.

2.5.2 Synthese der Rezeptormodelle **42** und **44**

Die Synthese der neuen Rezeptormodelle **42** und **44** gelang analog zu der in Kap. 2.3.2 beschriebenen Synthese des Wirtes **26** und wird in Abb. 42 ausgehend vom Säurechlorid der Tolancarbonsäure **37** zusammengefasst. Statt des *m*-Xylylendiamins **7** werden hier die erwähnten Diamine *p*-Xylylendiamin **41** bzw. 1,7-Diaminoheptan **43** verwendet. Die Makrozyklisierungen wurden ohne Pseudo-Hochverdünnungsbedingungen in DMF ($c = 4 \cdot 10^{-3}$ M) durchgeführt.

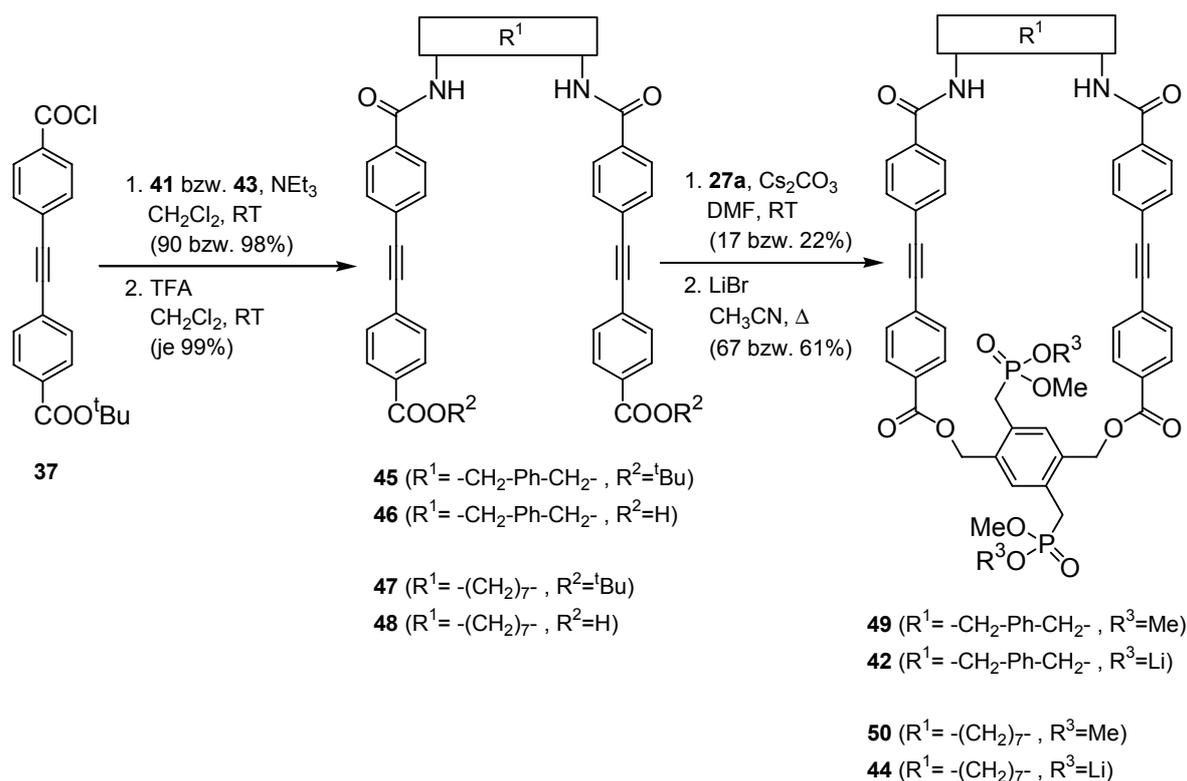
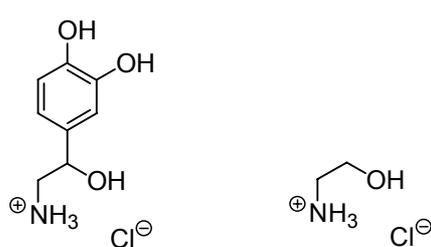
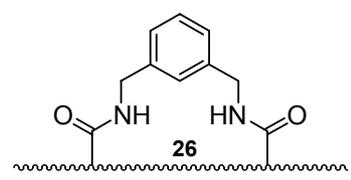
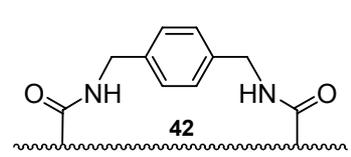
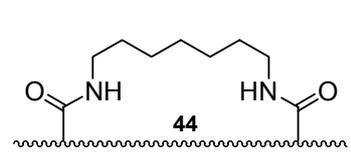


Abb. 42: Synthese der neuen Rezeptormodelle **42** und **44**.

2.5.3 Bindungseigenschaften der Rezeptormodelle **42** und **44**

Wirt **26** bindet Noradrenalin und 2-Hydroxyethylamin in *d*₄-Methanol praktisch gleich gut. Eine Einlagerung des Gastaromaten in die Wirkkavität kann deshalb ausgeschlossen werden. Um zu überprüfen, ob sich die Aufweitung der Hohlräume der neuen Rezeptoren **42** und **44** positiv auf die Bindungselektivität auswirkt, wurden die beiden oben genannten Gäste mit den neuen Wirten titriert. Die aus ¹H-NMR-Titrationen erhaltenen Bindungskonstanten sind in Tab. 4 zusammengestellt. Die gefundenen $\Delta\delta_{\text{sat}}$ -Werte verhalten sich tendenziell genauso wie im Falle des Rezeptors **26**.

Der *p*-Xylylendiamin-Wirt **42** bindet sowohl Noradrenalin als auch 2-Hydroxyethylamin im Rahmen der Meßgenauigkeit genauso gut wie der *m*-Xylylendiamin-Wirt **26**. Die leichte Aufweitung des Hohlraumes hat also nicht dazu geführt, daß der Gastaromat jetzt eingelagert werden kann.

Gast		
Wirt		
	1240 M ⁻¹ ± 17%	1338 M ⁻¹ ± 10%
	1287 M ⁻¹ ± 17%	1560 M ⁻¹ ± 12%
	1828 M ⁻¹ ± 44%	857 M ⁻¹ ± 33%

Tab. 4: Bindungskonstanten der Komplexe zwischen Noradrenalin bzw. 2-Hydroxyethylamin und den makrozyklischen Rezeptoren **26**, **42** und **44** (abgebildet ist jeweils nur der obere Teil des Zyklus) in *d*₄-MeOH.

Die Titrationsergebnisse des Diaminoheptan-Wirtes **44** zeigen im Vergleich zu Rezeptor **26** zum einen eine um ca. 50% stärkere Noradrenalin-Bindung und zum anderen eine ca. 35% schwächere Bindung von 2-Hydroxyethylamin. Die stärkere Bindung von Noradrenalin ist ein Indiz für die Einlagerung des Catecholrings. Andererseits sprechen die nach wie vor geringen Shifts der aromatischen Protonen (< 0.02 ppm) eindeutig dagegen. Aufgrund des relativ großen Fehlers dieser Titration muß deshalb davon ausgegangen werden, daß die wenn überhaupt stärkere Bindung nicht auf die Catechol-Erkennung, sondern auf nicht-spezifische Effekte zurückzuführen ist. Die Bindungsschwächung im Fall von 2-Hydroxyethylamin ist insofern unerklärlich, als daß sich im unteren Bisphosphonat-Teil des Rezeptors auf den ersten Blick nichts geändert hat. Dies stimmt aber nur bedingt, wie das ¹H-NMR-Spektrum des freien Wirtes **44** in *d*₄-Methanol zeigt: Bei Raumtemperatur sind die Signale aller benzyliischen Protonen scharf. Die bei Rezeptor **26** beobachtete Bildung einer Lithium-chelatisierten Spezies (siehe Kap. 2.3.3) wird hier also nicht oder nur in viel geringerem Maße gefunden. Das heißt die bessere Bindung von 2-Hydroxyethylamin durch Rezeptor **26** ist auf die erhöhte Präorganisation zurückzuführen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß Rezeptor **42** mit nur wenig vergrößerter Kavität keine besseren Bindungseigenschaften als Rezeptor **26** zeigt. Wirt **44** zeigt zwar eine 2:1-Selektivität für Noradrenalin gegenüber 2-Hydroxyethylamin, wobei dies aber wohl nicht auf die Einlagerung des Catecholrings, sondern auf sekundäre Effekte zurückzuführen ist. Möglicherweise scheitert die Gasteinlagerung also gar nicht an einer zu kleinen Kavität im oberen hydrophoben Bereich der Makrozyklen, sondern an einem zu geringen Platzangebot im unteren Bisphosphonat-Teil. So bietet der alte biomimetischen Rezeptor **3**, der Adrenalin-derivate einlagern kann, im Vergleich zu den hier vorgestellten Tolan-Makrozyklen vor allem im Bisphosphonat-Teil mehr Platz. Die Verwendung gewinkelter starrer Seitenwände, die zu einem größeren Hohlraum im unteren Bereich des Zyklus führen, könnte daher zum Ziel führen, bedeutet allerdings ein völlig neues Design und die aufwendige Synthese neuer Seitenwände.

Eventuell ist aber die Kavität auch gar nicht zu klein, sondern dem Catecholring fehlt der „Anreiz“, sich in den Hohlraum zu schieben, d.h. die angebotenen amidischen Protonen sind ungeeignet für eine effiziente Bindung der Catechol-OHs. Bei den Untersuchungen *in silico* fällt immer wieder auf, daß die amidischen Protonen der freien Wirte nicht in die Kavität zeigen und auch in den minimierten Komplexgeometrien sind die gewünschten H-Brücken zwischen Amidproton und den Catechol-OHs nicht immer vorhanden. Eine Optimierungsalternative für die Tolan-Makrozyklen liegt also in der Einführung einer anderen Erkennungseinheit für den Catecholring, über die im folgenden Kapitel berichtet wird.

2.6 Ein makrozyklischer Rezeptor mit neuer Catechol-Erkennungseinheit

2.6.1 Design des Rezeptormodells

Bei der Suche nach einer neuen effizienteren Erkennungseinheit für die Catechol-OHs erinnerten wir uns der Tatsache, daß bei der Titration von Adrenalinderivaten mit den einfachen Xylylenbisphosphonaten **1** starke Shifts der aromatischen Hydroxyprotonen in d_6 -DMSO beobachtet worden waren.⁴⁵ Die Catechol-OHs konkurrieren intermolekular mit der Aminoalkoholgruppe um die Bisphosphonat-Funktion und führen zu einem überlagerten zweiten Bindungsgleichgewicht. Diese ungewollte Konkurrenzbindung wurde in den folgenden makrozyklischen Rezeptoren **2** und **3** durch die Einlagerung der Gastaromaten in die Wirkkavität zurückgedrängt. Durch die Kombination zweier Bisphosphonat-Funktionen in einem makrozyklischen Gerüst könnte man sich die beobachtete Konkurrenz zunutze machen: das eine Bisphosphonat bindet wie bisher den Aminoalkohol, das andere den Catecholring, der zusätzlich in die hydrophobe Kavität eingelagert werden kann. Im Gegensatz zu den amidischen Wasserstoffbrückendonoren der vorherigen Rezeptoren fungieren die Phosphonate hier als Wasserstoffbrückenakzeptoren für die aciden Catechol-OHs.^{53,152}

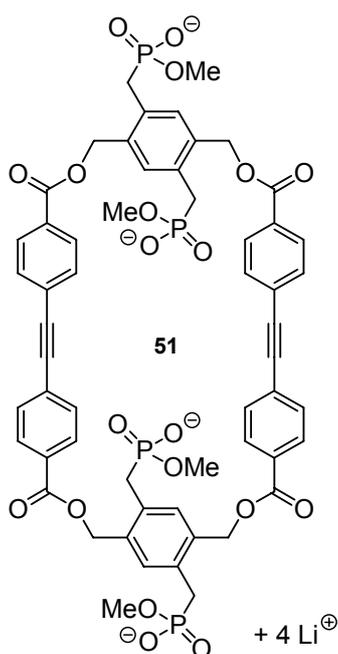


Abb. 43: Lewisstruktur des neuen Tetrakisphosphonat-Rezeptors **51**.

Die aufgrund dieser Überlegungen aufgestellte Zielstruktur **51** ist in Abb. 43 zu sehen. Statt eines Diamins wird als Kopfgruppe ein zweites phosphonatmodifiziertes *p*-Xylylen-Molekül verwendet.

Durch die Anwesenheit einer polaren Bisphosphonatgruppe an beiden Enden des Makrozyklus verliert der Rezeptor seine phospholipidähnliche Struktur und seine Selbstassoziation in Wasser sollte dadurch verhindert werden. Fallen die Wechselwirkungen der Wirte untereinander weg, könnte die Bindung des Gastes verstärkt und vielleicht sogar in Wasser beobachtet werden.

Die Anwesenheit einer zweiten Bisphosphonat-Funktion wirft die Frage nach der Komplexstöchiometrie mit Adrenalinderivaten auf, denn die beiden funktionellen Bereiche der Gäste (Aminoalkohol und Catecholring) sollen hier von identischen Erkennungsgruppen gebunden werden. Dies führt zu verschiedenen Bindungsmotiven. Zum einen ist ein 1:1-Komplex denkbar (Abb. 44 links), in dem ein Bisphosphonat den Aminoalkohol erkennt und ein Phosphonat des zweiten Bisphosphonats den eingelagerten Catecholring über H-Brücken bindet. Das zweite Phosphonat ist für diese Bindung nicht notwendig und sollte sich in polaren Lösungsmitteln von der Kavität wegbewegen, um besser solvatisiert zu werden.

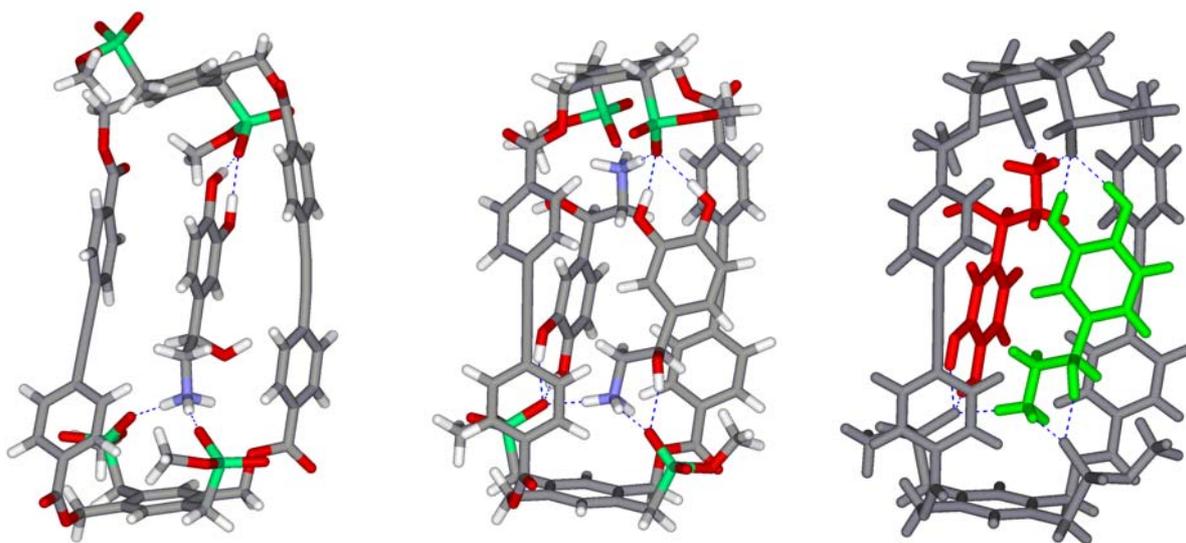


Abb. 44: Komplexe von Rezeptor **51** und Noradrenalin nach MonteCarlo-Simulationen. Links: 1:1-Komplex; Mitte und rechts: 1:2-Komplex (rechts: Wirt = grau, Gäste = grün, rot).

Zum anderen könnte sich aber auch ein 1:2-Komplex bilden, d.h. ein Rezeptor könnte zwei Gäste binden (Abb. 44 Mitte und rechts). Es ist sterisch möglich, daß die zwei Bisphosphonate jeweils die Aminoalkoholgruppe der beiden Gäste binden und zusätzlich je

ein Sauerstoffatom der Bisphosphonate als H-Brückenakzeptor für die Catechol-OHs fungiert. Die Einlagerung beider Gäste in den dafür viel zu kleinen Hohlraum wäre hier natürlich nicht möglich. Dies würde zu der abgebildeten Komplexstruktur führen, in der sich ein Noradrenalin vor und das zweite umgedreht hinter der Kavität befindet. *In silico* scheint dieser 1:2-Komplex favorisiert zu sein, denn in keiner der durch *MonteCarlo*-Simulationen berechneten Komplexgeometrien wurde dieser ternäre Komplex zerstört. Der bereits vorgestellte Rezeptor **42** mit der *p*-Xylylendiamin-Kopfgruppe hat ein fast identisches Gerüst und bildet einen genauso großen Hohlraum wie Wirt **51** aus. Eine Einlagerung von Noradrenalin war dort nicht beobachtet worden, d.h. auch dort befindet sich der Gast im Komplex wohl vor der Kavität.

Denkbar wäre auch noch eine dritte Komplexstruktur: ein 1:2-Komplex, in dem die beiden Gäste nicht in umgekehrter, sondern in der gleichen Orientierung angeordnet sind. Hier würde ein Bisphosphonat die beiden Amine der zwei Gäste binden, die sich wieder vor und hinter der Kavität befinden, während das zweite Bisphosphonat die beiden Catecholringe bindet. Die beiden positiven Ladungen der Amine würden sich hier jedoch sehr nahe kommen. Diese Anordnung ist also aus sterischen und elektronischen Gründen ungünstig. Auch die *Molecular-Modeling*-Untersuchungen sprechen gegen solch einen Komplex: in *MonteCarlo*-Simulationen wird immer einer der beiden Gäste gedreht und die gefundenen Strukturen ähneln alle dem oben beschriebenen Komplex mit gegensinniger Orientierung der beiden Gäste.

2.6.2 Synthese des Rezeptormodells **51**

Der neue Rezeptor **51** konnte modular aus den beiden bekannten Bausteinen phosphonat-modifiziertes Dibromid **27a** und Monoester der Tolandicarbonsäure **28** synthetisiert werden (Abb. 45). In einer S_N -Reaktion wird der Bis-*tert*-butylester **52** hergestellt, der nach Esterspaltung den U-Precursor **53** ergibt. Zyklisierung des Dicäsiumsalzes von **53** mit einem weiteren Dibromid-Baustein **27a** in DMF ($c = 4 \cdot 10^{-3}$ M) führt zum Cyclophan **54**. Nach selektiver Monodealkylierung der vier Phosphonate mit Lithiumbromid erhält man schließlich das gewünschte Zielmolekül.

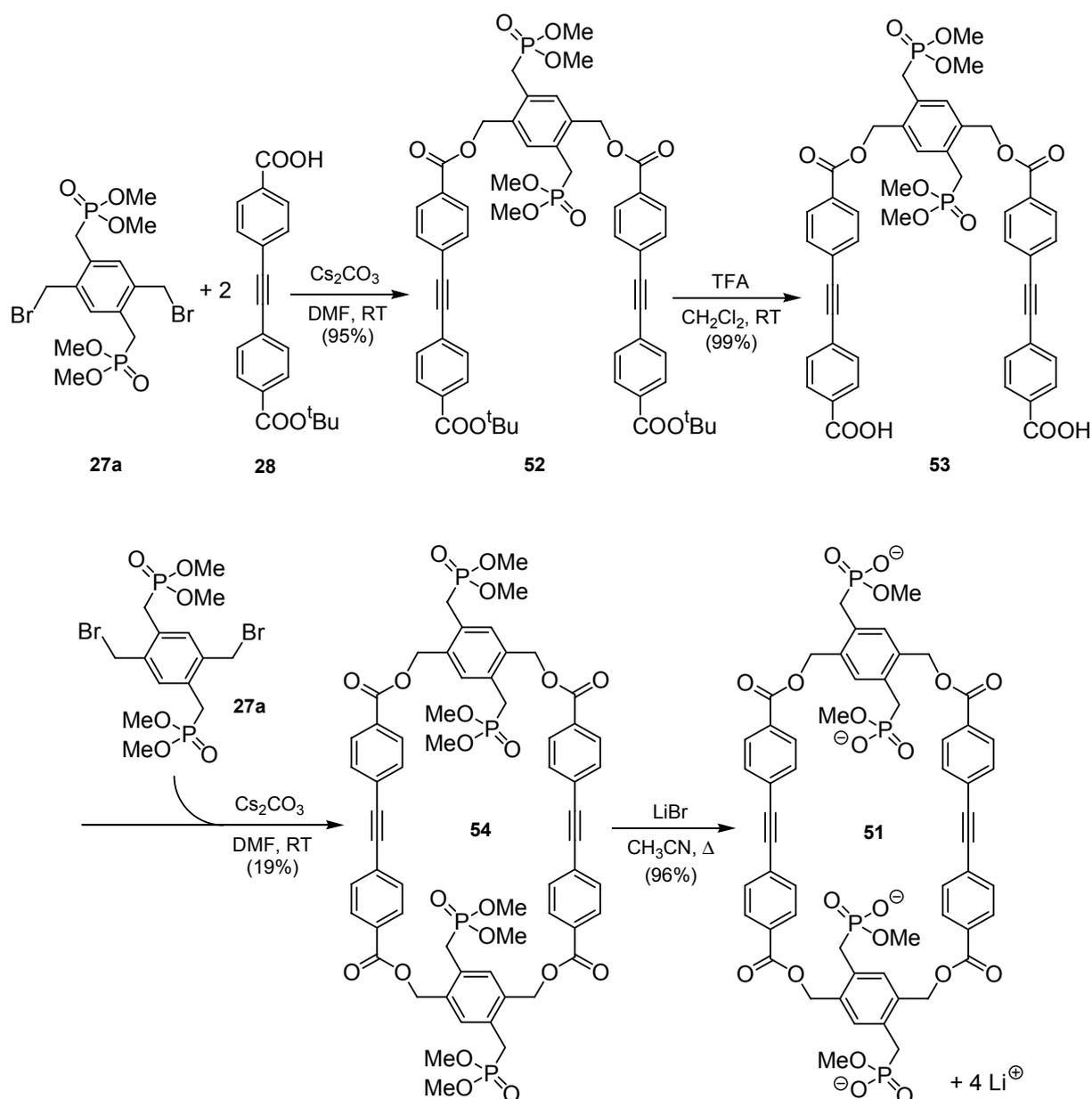


Abb. 45: Synthese des neuen Rezeptormodells **51**.

Als äußerst problematisch erwies sich die Aufreinigung des Octamethylesters **54**. Bei der üblichen säulenchromatographischen Aufreinigung an Kieselgel **60** mit Essigester/Methanol- oder Dichlormethan/Methanol-Gemischen war die Verbindung nicht stabil. Statt des gewünschten Produkts wurden große Mengen des Dimethylesters der Tolandicarbonsäure isoliert. Offensichtlich führt das schwach saure Kieselgel zur Umesterung der endozyklischen, säurelabilen Benzylesterfunktionen mit dem Methanol des Laufmittels. Die Verwendung von Allox oder Florisil als stationäre Phase brachte keine Verbesserung. Zum Erfolg führte die Verwendung von deaktiviertem Kieselgel, das man durch kontrollierten Zusatz von Wasser erhält. Schrittweise Deaktivierung führte zu isolierten Fragmenten des gewünschten Produkts,

in dem unterschiedlich viele Benzylester umgeestert worden waren. An Kieselgel 60 der Aktivitätsstufe 5 (\triangleq 20% Wasser) war das Produkt schließlich stabil und konnte isoliert werden.

Zusätzlich erschwert wurde die Aufreinigung auch noch durch die Anwesenheit eines Nebenproduktes, das in seinem Laufverhalten auf der Säule dem Produkt sehr ähnlich war. Die Verbindung konnte leider nicht isoliert und vollständig charakterisiert werden, aber die erhältlichen Informationen sprechen für einen aus je zwei Molekülen Dicarbonsäure **53** und Dibromid **27a** gebildeten Makrozyklus, der doppelt so groß wie Wirt **54** ist.

Alternativ zum modularen Aufbau des Makrozyklus kann man diesen auch durch direkte Umsetzung von je zwei Molekülen Dibromid **27a** und Tolandicarbonsäure, die aus dem Mono-*tert*-butylester **28** erhältlich ist, herstellen. Die Ausbeute bei dieser direkten Zyklisierung ist aber deutlich schlechter ($< 10\%$), es entsteht hier bevorzugt das oben beschriebene Nebenprodukt.

2.6.3 Untersuchung des Komplexes zwischen Rezeptor **51** und Noradrenalin

Die Stöchiometrie des Komplexes zwischen Rezeptor **51** und Noradrenalin wurde durch einen Job-Plot in d_4 -Methanol bestimmt (Abb. 46). Das Maximum der Kurve bei $x(\text{Gast}) \approx 0.67$ zeigt das Vorliegen eines 1:2-Komplexes, d.h. ein Rezeptormolekül bindet zwei Gastmoleküle.

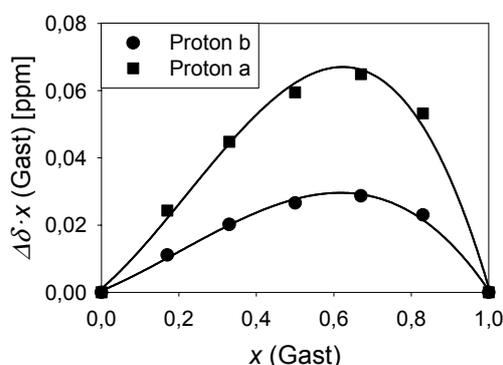


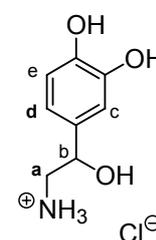
Abb. 46: Job-Plot des Komplexes zwischen Rezeptor **51** und Noradrenalin in d_4 -MeOH (Proton a: $-\text{CH}_2\text{-NH}_3\text{Cl}$, Proton b: $-\text{CH}(\text{OH})-$).

Unter der Annahme, daß bei der Komplexbildung weder positive noch negative kooperative Effekte eine bedeutende Rolle spielen, kann man $^1\text{H-NMR}$ -Titrationskurven von 1:2-Komplexen zur Bestimmung der Assoziationskonstanten als 1:1-Komplexe mit halbiertem Gastkonzentration auswerten.

Die folgenden Titrationskurven wurden auf diese Weise ausgewertet; die erhaltenen Werte $K_{a(1:1)}$ [M^{-1}] entsprechen näherungsweise der Bindung jeweils eines Gastes durch den Wirt, das Produkt $K_{a(1:2)} = (K_{a(1:1)})^2$ [M^{-2}] gibt die Bindungsstärke des ternären Komplexes wieder.

Die Untersuchung der Bindungsstärke des 1:2-Komplexes zwischen Rezeptor **51** und Noradrenalin ergab die in Tab. 5 zusammengefassten Ergebnisse. In d_4 -Methanol wurde eine Assoziationskonstante von 3900 M^{-1} für die Bindung eines Noradrenalins bestimmt. Dieser Wert ist im Vergleich zu Wirt **26** ca. dreimal größer. Offensichtlich werden die Catechol-OHs durch die Phosphonate besser gebunden als durch die amidischen Protonen. Auch in einem $\text{D}_2\text{O}/d_4$ -Methanol 1:1-Gemisch sind noch deutliche Shifts erkennbar, die Auswertung liefert mit $K_{a(1:1)} = 713 \text{ M}^{-1}$ die bisher stärkste Bindung von Noradrenalin durch eines unserer Rezeptormodelle. Die Bindungsstärke sinkt um ca. den Faktor 5 aufgrund der Schwächung der polaren nicht-kovalenten Wechselwirkungen durch das kompetitivere Lösungsmittelgemisch. Auch im Fall des flexiblen biomimetischen Rezeptormodells **3** war die Bindung von Noradrenalin um diesen Faktor schwächer geworden (von 1010 M^{-1} in d_4 -MeOH auf 215 M^{-1} in $\text{D}_2\text{O}/d_4$ -MeOH 1:1).

Lösungsmittel	$K_{a(1:1)}$ [M^{-1}] $K_{a(1:2)}$ [M^{-2}]	$\Delta\delta_{\text{sat}}$ (a) [ppm]	$\Delta\delta_{\text{sat}}$ (d) [ppm]
d_4 -MeOH	$3900 \pm 13\%$ $1.52 \cdot 10^7$	$0.1550 \pm 3\%$	$0.0226 \pm 2\%$
$\text{D}_2\text{O}/d_4$ -MeOH 1:1	$713 \pm 12\%$ $5.08 \cdot 10^5$	$0.0356 \pm 8\%$	$0.0403 \pm 5\%$
D_2O	$1232 \pm 4\%$ $1.52 \cdot 10^6$	$0.2619 \pm 1\%$	$0.2884 \pm 1\%$



Tab. 5: Ergebnisse der $^1\text{H-NMR}$ -Titrationskurven des Komplexes zwischen Rezeptor **51** und Noradrenalin in verschiedenen Lösungsmitteln.

Eine in reinem D₂O durchgeführte Titration brachte als überraschendes Ergebnis Bindungskonstanten von $K_{a(1:1)} = 1232 \text{ M}^{-1}$ und $K_{a(1:2)} = 1.52 \cdot 10^6 \text{ M}^{-2}$, größer als die in wässrigem Methanol gefundenen. Damit ist der neue Rezeptor **51** der erste der in unserem Arbeitskreis entwickelten Rezeptoren auf Bisphosphonat-Basis, der Noradrenalin in reinem Wasser bindet. Ein Wirt, der zwei Gäste bindet, ist verständlicherweise effektiver als ein Wirt, der nur einen Gast bindet. Der Vergleich simulierter Bindungskurven zeigt, daß ein 1:2-Komplex mit einer durchschnittlichen Bindungskonstante von 1200 M^{-1} in der Bindungseffektivität bis zu einem Wirt/Gast-Verhältnis von 1 ungefähr einem 1:1-Komplex mit $K_a = 2500 \text{ M}^{-1}$ entspricht.

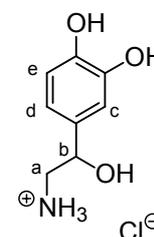
Bei einer solch starken Bindung in reinem Wasser müssen hydrophobe Effekte eine entscheidende Rolle spielen und können auch hier beobachtet werden. Die ¹H-NMR-Signale des Rezeptors **51** in D₂O werden im Vergleich zu (wässrigem) Methanol breit und zeigen kein Aufspaltungsmuster mehr. Obwohl dieser Wirt keine ausgeprägte amphiphile Struktur mehr hat, selbstaggregiert auch er in Wasser, eine Verdünnungsreihe ergab eine schwache Assoziationskonstante von $K_{sa} = 125 \text{ M}^{-1} \pm 28\%$. Offensichtlich lagern sich die unpolaren Tolansseitenwände der Makrozyklen bevorzugt zusammen und führen zur Bildung Vesikelähnlicher Aggregate, die auch bei höheren Temperaturen (< 90°C) stabil bleiben. In diesen hydrophoben Aggregaten kann Noradrenalin nun gebunden werden, die Coulomb-Wechselwirkungen und H-Brücken des supramolekularen Komplexes werden durch die Aggregate von den kompetitiven Wassermolekülen abgeschirmt und somit gestärkt. In wässrigem Methanol war keine Selbstassoziation des Wirtes festzustellen, der fehlende positive Effekt der Wirtaggregation führt hier deshalb zu einer schwächeren Bindung des Gastes. In der Literatur wurde auch von anderen makrozyklischen, amphiphilen Wirtverbindungen berichtet, die definierte Wirt-Gast-Komplexe bei gleichzeitiger Aggregation des Wirtes bilden.¹⁵³

Bestätigt werden diese Überlegungen durch die bei den Titrationen beobachteten Shifts $\Delta\delta_{sat}$ (Tab. 5). Das Ausmaß der hydrophoben Wechselwirkungen kann man am aromatischen Gastproton d verfolgen. Die schwachen Shifts in (wässrigem) Methanol (< 0.05 ppm) werden in Wasser wesentlich stärker (0.29 ppm). Die dadurch beeinflusste Coulomb-Wechselwirkung von Bisphosphonat und Aminoalkohol kann man an den Gastprotonen a beobachten. Ähnlich wie die lösungsmittelabhängige Bindungskonstante fällt der CIS von Methanol (0.16 ppm) zu wässrigem Methanol (0.04 ppm) ab, um dann in Wasser (0.26 ppm) wieder größer zu werden.

Kern-Overhauser-Effekte (NOE)¹⁵⁴ liefern wertvolle Informationen über Wechselwirkungen durch den Raum und Bindungsmodi von Wirt-Gast-Komplexen und sind deshalb eine sehr wichtige Methode zur Strukturaufklärung in der Supramolekularen Chemie.¹⁵⁵ Beim NOE handelt es sich um Energieübertragung von einem Kern zum anderen durch den Raum (*dipolar coupling*) und nicht über chemische Bindungen (*scalar coupling*). Damit diese Übertragung, eine Dipol-Dipol-Relaxation, stattfinden kann, muß die Entfernung r zwischen den Kernen klein sein, denn die für die longitudinale Relaxation verantwortliche Dipol-Dipol-Wechselwirkung ist proportional zu $1/r^6$. In der Praxis werden signifikante NOEs deshalb meist nur zwischen Protonen in einem Abstand von maximal 5 Å gefunden. Die Beobachtung von NOEs in Multispin-Systemen erfolgt durch zweidimensionale NOESY-Spektren, die gegenüber den herkömmlichen 1D-Methoden den Vorteil bieten, daß alle auftretenden NOEs in einem Spektrum erkennbar sind. Wichtig bei der Aufnahme von NOESY-Spektren ist die Abwesenheit paramagnetischer Verunreinigungen, die in den Relaxationsprozeß eingreifen und die Beobachtung insbesondere von schwachen NOEs unmöglich machen können. Der ubiquitäre paramagnetische Luftsauerstoff muß daher durch Entgasen der NMR-Lösungen entfernt werden.

Die NOESY-Spektren von reinem Noradrenalin und von seinem Komplex mit Rezeptor **51** in D₂O liefern die in Tab. 6 aufgelisteten NOEs.

NOE der Protonen	NOESY von Noradrenalin	NOESY von Noradrenalin@ 51
a-b	s (-)	s (+)
a-c	s (-)	s (+)
a-d	m (-)	s (+)
a-e	kein Signal	s (+)
b-c	s (-)	s (+)
b-d	s (-)	s (+)
b-e	s (-)	s (+)
c-d	s (-)	s (+)
c-e	s (-)	s (+)
d-e	s (-)	s (+)



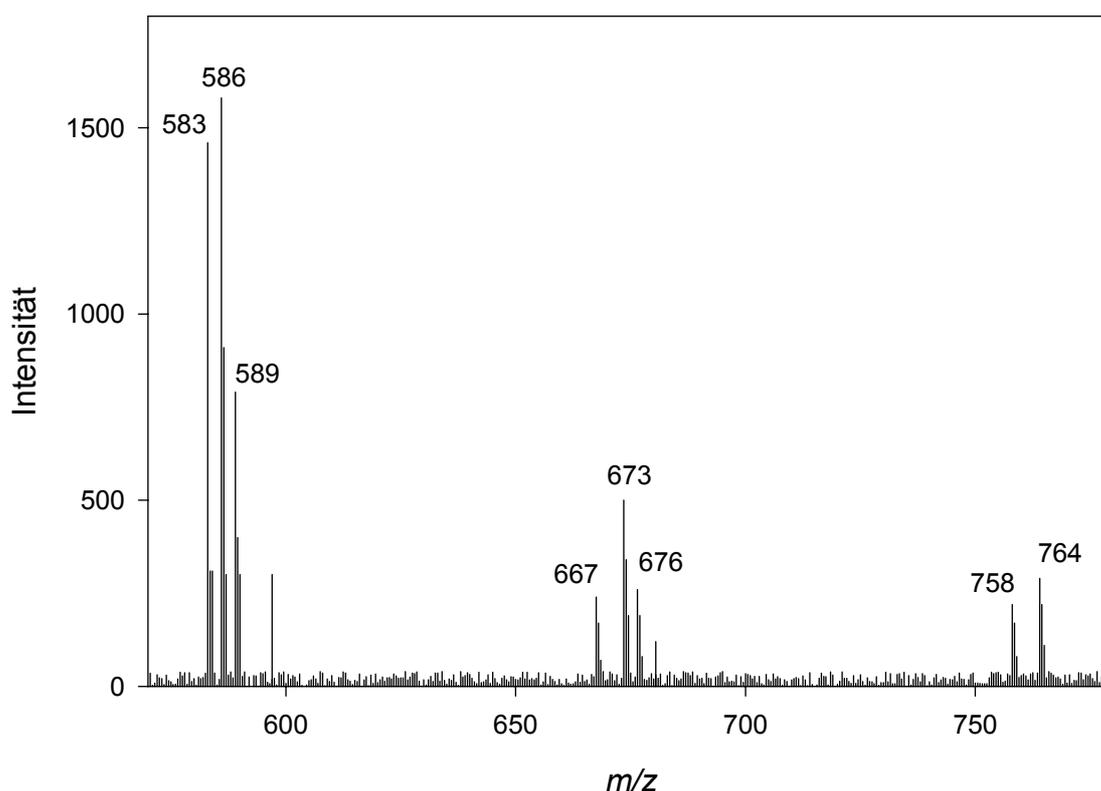
Tab. 6: Beobachtete NOE-Signale von reinem Noradrenalin und von seinem Komplex mit Rezeptor **51** in D₂O ([Noradrenalin] = 20 mM, [**51**] = 10 mM). Angegeben ist die Intensität (s=stark, m=mittelstark) und das Vorzeichen der Signale.

In einer Lösung von reinem Noradrenalin werden NOEs zwischen fast allen Protonen beobachtet. Einzige Ausnahme bildet das Protonenpaar a-e, das aufgrund zu großer Entfernung kein NOE-Signal liefert. Alle vorhandenen Crosspeaks haben ein negatives Vorzeichen, d.h. es liegt immer ein positiver NOE-Effekt zwischen den Protonen zugrunde. Positive NOEs sind charakteristisch für kleine Moleküle, die in Lösung schnell rotieren können.^{154a}

Das NOESY-Spektrum des Komplexes zwischen Noradrenalin und Rezeptor **51** zeigt keine intermolekulare Signale zwischen den Komplexpartnern und nur schwache und uncharakteristische intramolekulare Wirtssignale. Dies ist vor allem auf die breiten, unscharfen Signale des Rezeptors im ¹H-NMR-Spektrum in D₂O zurückzuführen. In *d*₄-Methanol werden die intramolekulare Wirtssignale zwar deutlicher, liefern aber keinen Beitrag zur Strukturklärung des Komplexes, und intermolekulare Wechselwirkungen sind auch hier nicht zu beobachten. Es ist bekannt, daß bei Molekülen mit einer Molmasse zwischen 1000 und 2000 g/mol und einer dementsprechend mittleren Rotationsrate NOEs sehr schwach werden oder sogar ganz verschwinden können.^{154a} Rezeptor **51** (*M* = 1192 g/mol) befindet sich in diesem Bereich und liefert eventuell auch deshalb nur wenige intra- und keine intermolekulare NOEs.

Das NOESY-Spektrum des Komplexes in D₂O zeigt also fast „nur“ NOEs zwischen den Gastprotonen. Diese unterscheiden sich aber von den NOEs der reinen Gastverbindung in zwei wesentlichen Punkten. Zum einen haben sich die Vorzeichen aller Crosspeaks geändert. Die jetzt positiven Crosspeaks entsprechen negativen NOEs, welche bei langsam rotierenden Molekülen beobachtet werden. Die im freien Zustand schnell rotierenden Gastmoleküle werden bei Anwesenheit des Rezeptors also in ihrer Bewegung eingeschränkt. Da sich die Meßbedingungen (Viskosität, Temperatur und pH-Wert der Lösung, Frequenz des NMR-Spektrometers) nicht geändert haben, muß diese Einschränkung durch die Bildung eines Komplexes, in dem sich der Gast nicht mehr so frei wie im ungebundenen Zustand bewegen kann, verursacht worden sein. Zum anderen kann man im NOESY des Komplexes ein Signal für das Protonenpaar a-e beobachten. Da dieser NOE in reiner Gastlösung nicht vorhanden war, handelt es sich hier wohl um ein intermolekulares Signal, d.h. das aliphatische Proton a eines Moleküls kann im Komplex mit dem aromatischen Proton e eines zweiten Gastmoleküls interagieren. Dies ist aber nur in dem 1:2-Komplex möglich, in dem die beiden Gäste in umgekehrter Orientierung angeordnet sind (siehe Abb. 44).

In Ergänzung zu den vorgestellten NMR-Methoden konnte der Komplex zwischen Rezeptor **51** und Noradrenalin auch im Massenspektrometer nachgewiesen werden. Das Elektronenspray-Ionisierungs-Massenspektrum (ESI-MS negativ) einer methanolischen Wirt-Gast-Lösung und die Auswertung der Peaks ist in Abb. 47 zu sehen. Neben dem freien Wirt liefern der 1:1- und auch der 1:2-Komplex mit Noradrenalin Peaks.



Spezies	m/z gefunden	Zuordnung	m/z berechnet
freier Wirt	583.1126	$[\mathbf{51}^{4-} + 2\text{H}^+]^{2-}$	583.0923
	586.1119	$[\mathbf{51}^{4-} + \text{H}^+ + \text{Li}^+]^{2-}$	586.0964
	589.1172	$[\mathbf{51}^{4-} + 2\text{Li}^+]^{2-}$	589.1005
1:1-Komplex	667.6610	$[\mathbf{51}^{4-} + \text{NA}^+ + \text{H}^+]^{2-}$	667.6293
	673.6583	$[\mathbf{51}^{4-} + \text{NA}^+ + 2\text{Li}^+ - \text{H}^+]^{2-}$	673.6374
	676.6658	$[\mathbf{51}^{4-} + \text{NA}^+ + 3\text{Li}^+ - 2\text{H}^+]^{2-}$	676.6415
1:2-Komplex	758.2089	$[\mathbf{51}^{4-} + 2\text{NA}^+ + 2\text{Li}^+ - 2\text{H}^+]^{2-}$	758.1744
	764.2065	$[\mathbf{51}^{4-} + 2\text{NA}^+ + 4\text{Li}^+ - 4\text{H}^+]^{2-}$	764.1826

Abb. 47: ESI-MS negativ einer Lösung von Rezeptor **51** und Noradrenalin in MeOH sowie Zuordnung der gefundenen Peaks ($\mathbf{51}^{4-}$ = Wirt **51** als Tetraanion ohne Li^+ -Gegenionen, NA^+ = Noradrenalin als Ammoniumkation ohne Cl^- -Gegenion).

Die Auswertung der Peaks zeigt ein interessantes Verhalten der komplexierten Spezies im MS: pro gebundenem Gast werden bis zu zwei Protonen durch Li-Kationen ersetzt. Dies kann durch das Vorliegen einer Struktur, in der die Catechol-OHs ihre Protonen abgeben und über Li^+ -verbundene Salzbrücken an das Phosphonat gebunden werden, erklärt werden. Die gewünschte Phosphonat-Catechol-Wechselwirkung wird also im MS-Experiment bestätigt.

Die Auswertung der in diesem Abschnitt beschriebenen Messungen führt zu dem Schluß, daß der neue Rezeptor **51** mit Noradrenalin einen starken 1:2-Komplex bildet (*Job*-Plot, ESI-MS), in dem die beiden Gäste in umgekehrter Orientierung angeordnet sind (NOESY), und bestätigt somit die bereits *in silico* favorisierte Komplexgeometrie.

2.6.4 Untersuchung der Bindungselektivität von Rezeptor 51

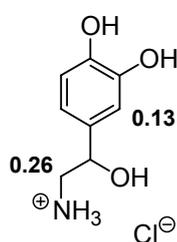
Die Bindungskonstanten der Komplexe zwischen Rezeptor **51** und verschiedenen Gästen in D_2O wurden durch ^1H -NMR-Titrationen bestimmt (Tab. 7 und 8). Als Gäste wurden strukturell ähnliche Verbindungen mit systematischen Veränderungen gewählt, um die Bindungselektivität des Wirtes zu untersuchen. Eine vollständige Auflistung der gemessenen K_a - und $\Delta\delta_{\text{sar}}$ -Werte befindet sich im Anhang. Wenn die zur Kontrolle durchgeführten Auswertungen nach 1:1-Stöchiometrie ähnlich geringe Fehler wie die Auswertungen nach 1:2-Stöchiometrie ergaben, wurde die Komplexstöchiometrie durch einen zusätzlichen *Job*-Plot bestimmt.

Im Vergleich zu Noradrenalin ($K_{a(1:1)} = 1232 \text{ M}^{-1}$) stört der zusätzliche N-Methylsubstituent des Adrenalins ($K_{a(1:1)} = 1246 \text{ M}^{-1}$) die Komplexbildung überhaupt nicht. Die Anordnung der Xylylenbisphosphonate im Wirtgerüst bietet dem Substituenten genügend Platz; auch bei dem im unteren Teil identischen Rezeptor **26** war dies beobachtet worden (siehe Kap. 2.3.4). Das Entfernen des aliphatischen Alkohols führt bei Dopamin zu einer geringen Bindungsschwächung ($K_{a(1:1)} = 873 \text{ M}^{-1}$). Rezeptor **51** zeigt eine ähnliche schwache Selektivität für Aminoalkohole gegenüber Amininen wie **26**.

Während im Fall der Neurotransmitter (Nor-)Adrenalin und Dopamin 1:2-Komplexe vorliegen, bindet der Wirt **51** Phenethylamin in einem 1:1-Komplex (*Job*-Plot siehe Anhang) mit ähnlicher 1:1-Bindungskonstante wie die Catecholamine ($K_{a(1:1)} = 1495 \text{ M}^{-1}$). Die vollständig fehlenden OH-Gruppen verursachen einen anderen Bindungsmodus, auf den die

beobachteten $\Delta\delta_{\text{sat}}$ -Werte wichtige Hinweise liefern. Die Shifts der Protonen in α -Position zur Ammoniumgruppe und der aromatischen Protonen in *ortho*-Stellung zum Alkylsubstituenten sind bei Phenethylamin (0.52 bzw. 0.89 ppm) deutlich stärker als bei den Catecholaminen (0.20-0.26 bzw. 0.13-0.33 ppm). Diese Shiftzunahme kann durch die Einlagerung des Phenethylamins in die Wirkkavität erklärt werden. Zum einen ist der weniger substituierte Aromat etwas kleiner und paßt daher besser in den Hohlraum, zum anderen fehlen mit den aromatischen OHs im oberen Gastteil die Bindungsstellen, über die der Gast durch die Phosphonate vor der Kavität gebunden werden kann.

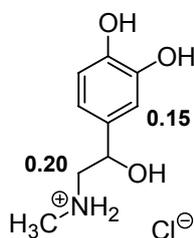
(R/S)-Noradrenalin-HCl



$$K_a(1:1) = 1232 \text{ M}^{-1} \pm 4\%.$$

$$K_a(1:2) = 1.52 \cdot 10^6 \text{ M}^{-2} \pm 4\%.$$

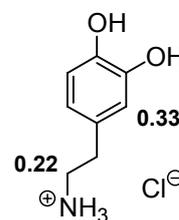
(R/S)-Adrenalin-HCl



$$K_a(1:1) = 1246 \text{ M}^{-1} \pm 6\%.$$

$$K_a(1:2) = 1.55 \cdot 10^6 \text{ M}^{-2} \pm 6\%.$$

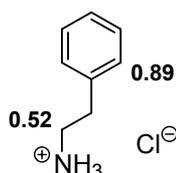
Dopamin-HCl



$$K_a(1:1) = 873 \text{ M}^{-1} \pm 4\%.$$

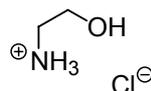
$$K_a(1:2) = 7.62 \cdot 10^5 \text{ M}^{-2} \pm 4\%.$$

Phenethylamin-HCl



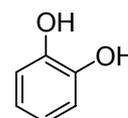
$$K_a(1:1) = 1495 \text{ M}^{-1} \pm 2\%.$$

2-Hydroxyethylamin-HCl



$$K_a < 1 \text{ M}^{-1}$$

Catechol

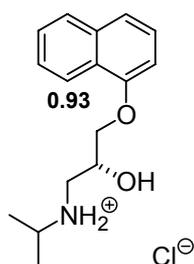


$$K_a < 1 \text{ M}^{-1}$$

Tab. 7: Bindungskonstanten K_a der 1:1- und 1:2-Komplexe zwischen Rezeptor **51** und verschiedenen Gästen in D_2O mit ausgewählten $\Delta\delta_{\text{sat}}$ -Werten.

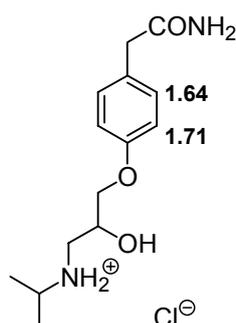
Schneidet man Noradrenalin in die Halfen 2-Hydroxyethylamin und Catechol, so ist in beiden Fällen keine Bindung mehr zu beobachten. Die Bindung der Catecholamine beruht also nicht ausschließlich auf der polaren Bisphosphonat-Ammonium-Wechselwirkung oder auf hydrophoben Effekten, sondern auf einer Kombination verschiedener Wechselwirkungen.

Die Ergebnisse der Titrations mit anderen Neurotransmittern, β -Blockern und Aminosäuren sind in Tab. 8 zusammengefasst.

(R)-Propranolol·HCl

$$K_a(1:1) = 4290 \text{ M}^{-1} \pm 11\%.$$

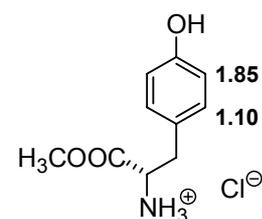
$$K_a(1:2) = 1.84 \cdot 10^7 \text{ M}^{-2} \pm 11\%.$$

(R/S)-Atenolol·HCl

$$K_a(1:1) = 830 \text{ M}^{-1} \pm 8\%.$$

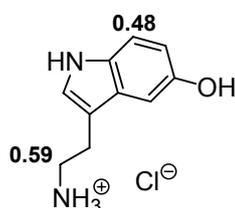
$$K_a(1:2) = 6.89 \cdot 10^5 \text{ M}^{-2} \pm 8\%.$$

L-Tyrosinmethylester·HCl



$$K_a(1:1) = 134 \text{ M}^{-1} \pm 47\%.$$

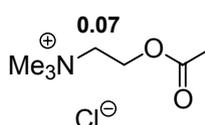
Serotonin·HCl



$$K_a(1:1) = 1624 \text{ M}^{-1} \pm 4\%.$$

$$K_a(1:2) = 2.64 \cdot 10^6 \text{ M}^{-2} \pm 4\%.$$

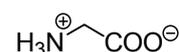
Acetylcholin



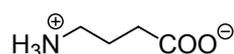
$$K_a(1:1) = 527 \text{ M}^{-1} \pm 25\%.$$

$$K_a(1:2) = 2.78 \cdot 10^5 \text{ M}^{-2} \pm 25\%.$$

Glycin



$$K_a < 1 \text{ M}^{-1}$$

 γ -Aminobuttersäure (GABA)

$$K_a < 1 \text{ M}^{-1}$$

Tab. 8: Bindungskonstanten K_a der 1:1- und 1:2-Komplexe zwischen Rezeptor **51** und verschiedenen Gästen in D_2O mit ausgewählten $\Delta\delta_{sat}$ -Werten.

Mit dem β -Blocker Propranolol bildet der Rezeptor **51** einen 1:2-Komplex mit der stärksten Bindung aller hier untersuchten Gäste: $K_a(1:1) = 4290 \text{ M}^{-1}$ und $K_a(1:2) = 1.84 \cdot 10^7 \text{ M}^{-2}$. Der große Shift des einzigen verfolgbaren aromatischen Protons ($\Delta\delta_{sat} = 0.93 \text{ ppm}$) deutet auf starke hydrophobe Wechselwirkungen des großen, unpolaren Naphthylrests hin. Für eine Einlagerung in den Wirthohlraum sind die Gäste mit ihren langen und sperrigen Resten viel zu groß, die Gastaromaten gehen offensichtlich außerhalb der Kavität günstige Wechselwirkungen mit den unpolaren Bereichen des Wirtes ein. Eine entscheidende Rolle

könnte hier die Selbstassoziation des Rezeptors spielen. Im lipophilen Inneren der Aggregate können die hydrophoben Wechselwirkungen mit dem unpolaren Propranolol-Rest maximiert werden. Im Rahmen dieser Arbeit war die Tendenz von Propranolol zur Bildung Micellen-ähnlicher Aggregate mit Stearinsäure beobachtet worden (siehe Kap. 2.4.3). Möglicherweise verstärkt hier der Gast aufgrund dieser Eigenschaft die Selbstassoziation des Rezeptors und dadurch seine eigene Bindung.

Der schlankere Phenylrest des zweiten β -Blockers Atenolol verursacht eine Bindungsschwächung um den Faktor 4 ($K_{a(1:1)} = 830 \text{ M}^{-1}$). Wiederum wurden sehr große Shifts der aromatischen Protonen beobachtet. Obwohl die hydrophoben Wechselwirkungen bei der Bindung von Propranolol unspezifisch erscheinen, zeigt der Vergleich mit Atenolol, daß das Gegenteil der Fall ist. Die überraschende Selektivität für Propranolol muß durch den aromatischen Rest induziert werden, der besser mit dem lipophilen Inneren der Wirtaggregate wechselwirken kann.

Tyrosinmethylester bildet mit Wirt **51** einen schwachen 1:1-Komplex ($K_{a(1:1)} = 134 \text{ M}^{-1}$, *Job-Plot* siehe Anhang). Die Komplexstöchiometrie und die beobachteten großen Shifts der aromatischen Protonen (bis zu 1.85 ppm) deuten auf eine Einlagerung des Gastes in die Wirtkavität hin. Genauso wie der im unteren Teil identische Rezeptor **26** zeigt auch **51** bei Anwesenheit eines Substituenten in α -Position der Ammoniumgruppe des Gastes eine Bindungsschwächung um eine Größenordnung im Vergleich zu den Catecholaminen (siehe Kap. 2.3.4).

Der Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin) wird ähnlich gut wie die Catecholamine in einer 1:2-Stöchiometrie gebunden ($K_{a(1:1)} = 1624 \text{ M}^{-1}$). Möglicherweise fungiert hier anstatt der Catechol-OHs das Indol-NH oder -OH als H-Brückendonor zur Bindung an die Phosphonate.

Als Vertreter aliphatischer Amin-basierter Neurotransmitter wurden Acetylcholin, Glycin und GABA mit Rezeptor **51** titriert. Einen schwachen 1:2-Komplex bildet Acetylcholin ($K_{a(1:1)} = 527 \text{ M}^{-1}$). Die drei *N*-Methylsubstituenten verhindern die Ausbildung polarer H-Brücken zwischen der Ammoniumgruppe und der Bisphosphonat-Einheit und reduzieren die Bindung auf Coulomb-Wechselwirkungen. Im Vergleich zu dem nicht gebundenen 2-Hydroxyethylamin scheint die kurze lipophile Kette des Acetylcholins die Bindung über hydrophobe Wechselwirkungen zu stärken und so zu dem überraschend „starken“ Komplex zu führen. Die zwitterionischen Aminosäuren Glycin und GABA werden von Wirt **51** nicht gebunden. Wie schon am Beispiel des Hydroxyethylamins gesehen, reicht die Ammonium-

Bisphosphonat-Wechselwirkung nicht für eine Bindung aus. Zusätzlich erschweren die negativen Carboxylate eine Annäherung an den vierfach negativ geladenen Wirt.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der neue schwach selbstaggregierende Rezeptor **51** Ammoniumverbindungen mit hydrophoben Resten in reinem Wasser bindet. Mit verschiedenen Catecholaminen und Serotonin werden starke 1:2-Komplexe gebildet ($K_{a(1:1)} \approx 1200 \text{ M}^{-1}$). Noch stärker wird Propranolol gebunden und gegenüber dem sehr ähnlichen Atenolol erkannt. Andere Neurotransmitter, Aminosäureester, Catechol und einfache Amine werden entweder deutlich schwächer in zum Teil anderen Stöchiometrien oder überhaupt nicht gebunden.

Eine große Bedeutung bei der Komplexbildung und der Bindungsselektivität kommen der Selbstassoziation des Wirtes und den hydrophoben Wechselwirkungen zu, die unter anderem für die starke und gegenüber Atenolol selektive Bindung von Propranolol verantwortlich sind. Anders als bei den polareren Catecholaminen, die alle ähnlich gut gebunden werden, scheint der Rezeptor **51** die hydrophoberen β -Blocker besser unterscheiden zu können. Durch zusätzliche Bindungsstudien mit anderen β -Blockern sollte das Komplexierungsverhalten des Wirtes weiter untersucht werden.

2.7 Molekulare Pinzetten als Rezeptormodelle

2.7.1 Molekulare Pinzetten in der Supramolekularen Chemie

Erste Pionierarbeiten auf dem relativ jungen Gebiet der *Supramolekularen Chemie*, die sich mit dem Verständnis und der Imitation der verschiedenen nicht-kovalenten Wechselwirkungen beschäftigt, konzentrierten sich auf die Untersuchung von Einschlussverbindungen mit Cyclodextrinen¹⁵⁶ und Kronenether-Metall-Komplexen.¹⁵⁷ Diese beiden Verbindungsklassen zeichnen sich durch ihre makrozyklische Struktur aus und viele nachfolgende Studien wurden ebenfalls mit makrozyklisch konstruierten Systemen durchgeführt. Interessanterweise haben die Bindungsstellen natürlicher Biomoleküle (z.B. Enzyme, Antikörper, Rezeptoren) in den seltensten Fällen eine Kavität, die das Substrat (z.B. Antigen, Ligand) umschließt, sondern meistens „nur“ Spalten und Vertiefungen auf der Oberfläche. Auch die natürlichen Adrenalinrezeptoren binden ihre Agonisten und Antagonisten in einer durch die transmembranen Helices gebildeten hydrophoben Tasche. Dieses Konzept hat später auch in der Supramolekularen Chemie Anwendung gefunden und vor allem seit Mitte der 90er Jahre verstärkt das Interesse vieler Arbeitsgruppen auf sich gezogen.

Wirtverbindungen mit einer präorganisierten aromatischen Spalte für die Erkennung aromatischer Gäste werden *Molekulare Pinzetten* genannt; diese Bezeichnung wurde von *Whitlock* eingeführt und beschreibt Wirte, die zwei kovalent über eine Spacer-Einheit verbundene aromatische Chromophore enthalten.¹⁵⁸ Bei geeigneten Spacern können die π -Oberflächen der molekularen Pinzette mit den beiden π -Flächen des Gastes interagieren und einen Sandwich-Komplex bilden. Weiterentwickelte Pinzetten haben zusätzlich funktionelle Gruppen (vor allem Wasserstoffbrückenbildner), die in die aromatische Spalte orientiert sind und so den Gast über weitere nicht-kovalente Wechselwirkungen binden können.

Eine Reihe von Pinzetten aus Dibenzacridin- oder Dibenzanthracen-Spacern und Acridin- oder Anthracen-Seitenarmen mit verschiedenen Substitutionsmustern wurde von *Zimmerman* entwickelt.⁷⁸ Die Wirte binden elektronenarme aromatische Gäste in apolaren Lösungsmitteln, ein geeignet substituierter Wirt mit zusätzlicher Carbonsäuregruppe erkennt selektiv Adenosin gegenüber den anderen Nucleinbasen (Abb. 48).¹⁵⁹ *Harmata* stellte chirale Pinzetten basierend auf *Kagan's Ether* mit Dibenzofuran-Seitenwänden vor, deren Komplexe

mit nitrierten Aromaten röntgenkristallographisch untersucht wurden.¹⁶⁰ In einem sehr eleganten Ansatz verwendete *Maitra* ein Gallensäure-Gerüst mit Pyren-Seitenwänden und untersuchte ausführlich die Bindung von Pikrinsäure und anderen elektronenarmen Aromaten.¹⁶¹ Ebenfalls sehr umfassende Untersuchungen führte *Klärner* mit seinen aus Benzol- und Norbornan-Einheiten zusammengesetzten Pinzetten durch.¹⁶² Je nach Größe der Kavität werden chinoide Substrate, elektronenarme Aromaten oder Aliphaten bevorzugt gebunden.

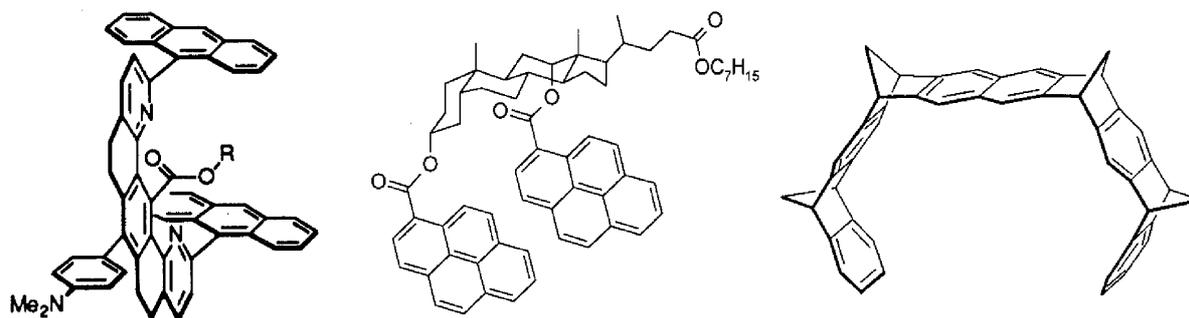


Abb. 48: Literaturbekannte Molekulare Pinzetten von Zimmerman, Maitra und Klärner.

Neben den oben vorgestellten grundlegenden Arbeiten auf dem Gebiet der *Molekularen Pinzetten* wurden noch weitere Systeme entwickelt und beschrieben.^{163,164,165,166,167,168} Leider wird der Begriff der *Molekularen Pinzette* in der Literatur nicht immer einheitlich verwendet. *Klärner* definiert seine Pinzetten aufgrund ihrer konkav-konvexen Topologie. In der oben abgebildeten Pinzette mit Naphthalin-Spacer werden die Gäste waagrecht in die Kavität eingelagert und nicht senkrecht zwischen zwei π -Flächen. Im *Whitlock*'schen Sinne handelt es sich hier also gar nicht um eine Pinzette. Die von *Klärner* als *Molekulare Klammern* bezeichneten Wirtverbindungen „klammern“ ihre Gäste zwischen zwei aromatische Seitenarme¹⁶⁹ – ein typisches Merkmal einer Pinzette nach *Whitlock* und *Zimmerman*. Auch die von *Nolte* vorgestellten Klammern auf Diphenylglucoluril-Basis sind im ursprünglich definierten Sinne Pinzetten.¹⁷⁰

Von *Vögtle* wurde der Begriff der *Molekularen Pinzette* allgemein auf azyklische Wirte, die die verschiedenen nicht-kovalenten Wechselwirkungen zur Komplexierung ausnutzen, aufgeweitet¹⁷¹ und seitdem zum Teil auch bei Wirten mit peptidischen^{172,173} und anderen nicht-aromatischen Seitenwänden^{174,175,176,177} sowie bei der Bindung von nicht-aromatischen Gästen¹⁷⁸ verwendet.

2.7.2 Design der Molekularen Adrenalinrezeptor-Pinzetten

Das Prinzip einer Molekularen Pinzette wird im Rahmen dieser Arbeit erstmals auf ein Adrenalinrezeptor-Modell übertragen. Ein großer Vorteil gegenüber den bisher von uns und den anderen Arbeitsgruppen entwickelten makrozyklischen Wirten ist der Wegfall des synthetisch anspruchsvollen und meist nur in geringen Ausbeuten verlaufenden Makrozyklisierungsschritts. Wichtig beim Design solch einer Pinzette ist die Wahl eines passenden Spacers, der die aromatischen Seitenwände in einen zur Gasteinlagerung geeigneten Abstand bringt, und die Substitution des Pinzettengerüsts mit Bindungsstellen zur Erkennung der Gastfunktionalitäten. Vor allem kommt es aber auf ein vollkommen starres Pinzettengerüst an, d.h. die Seitenarme sollten auch im freien Wirt in dieselbe Richtung orientiert sein und nicht zur Bindung eines Gastes erst umklappen müssen. Das würde sich aus entropischen Gründen negativ auf die Bindungsstärke auswirken. In dieser geforderten Rigidität der azyklischen Rezeptoren liegt der erhöhte Anspruch im Vergleich zu den makrozyklischen Wirten, in denen die Seitenarme als Seitenwände im Zyklus automatisch richtig orientiert sind.

Das biomimetische Design der makrozyklischen Wirte soll auch bei der Pinzette weiterverfolgt werden. Im oberen Teil ähnelt es den makrozyklischen Wirten, im unteren Teil dagegen ist die bisher immer verwendete Xylylenbisphosphonat-Einheit verschwunden. Stattdessen sind die beiden Phosphonate zur Aminoalkohol-Erkennung jetzt an den Enden der beiden Pinzettenarme angebracht (Abb. 49).

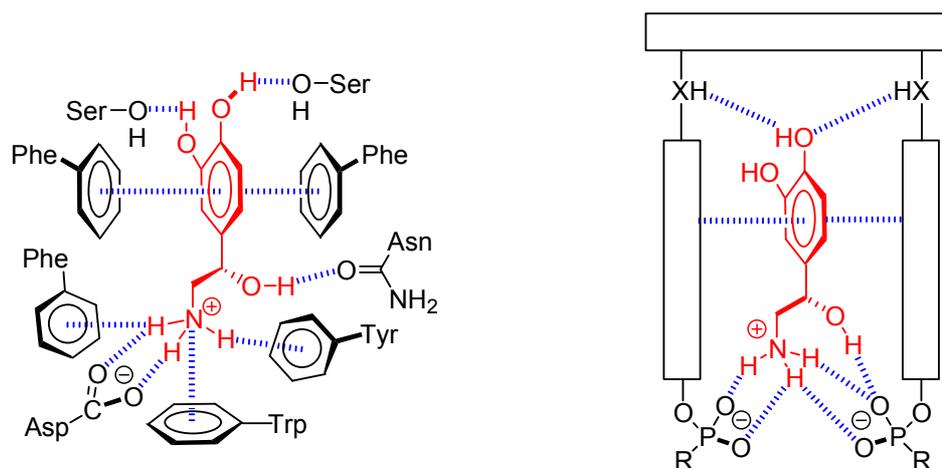


Abb. 49: Schematische Bindung von Noradrenalin im natürlichen Rezeptor (links) und in der starren biomimetischen Rezeptorpinzette.

Die aufgrund dieser Überlegungen entwickelte Zielstruktur einer neuen biomimetischen starren Rezeptorpinzette **55** ist in Abb. 50 zu sehen.

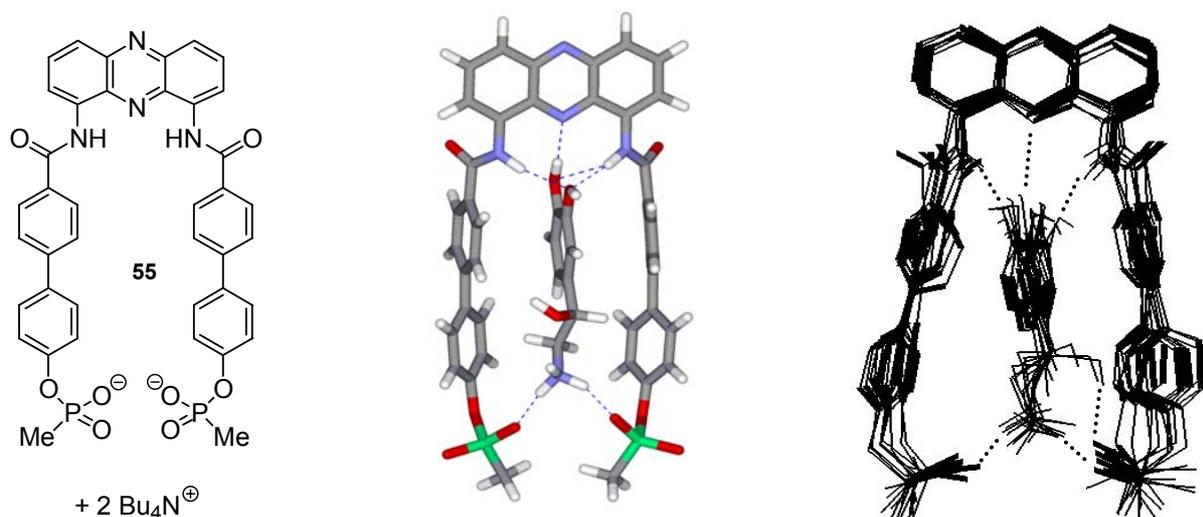


Abb. 50: Lewis-Struktur der neuen Pinzette **55** (links) und ihr Komplex mit Noradrenalin nach MonteCarlo-Simulation (Mitte) und anschließender Moleküldynamik-Rechnung (rechts).

Das Pinzettengerüst besteht aus einer Phenazin-Kopfgruppe und zwei Biphenyl-Seitenarmen, die über Amidbindungen miteinander verknüpft sind. Durch den Phenazinkopf werden die Seitenarme in einem zur Aromateneinlagerung günstigen Abstand von ca. 7 Å gehalten. Ähnlich wie die Tolanwände der Makrozyklen können auch hier die Biphenyle nur um ihre eigene Achse rotieren. Durch den starren Aufbau des Gerüsts ist es nicht möglich, daß sich die beiden Arme in entgegengesetzte Richtungen orientieren können. Die Biphenylarme haben die richtige Länge, um den unten angebrachten Phosphonaten und den oben befindlichen H-Brücken-Bindungsstellen gleichzeitig die Gastbindung zu ermöglichen. Zusätzlich zu den schon vorher genutzten Wechselwirkungen (Phosphonat-Aminoalkohol, Amidprotonen-Catechol-OHs und evtl. π - π -Stapelung) wird durch den annularen Phenazin-Stickstoff ein Akzeptor zur Bildung einer Wasserstoffbrücke mit den Catechol-OHs angeboten.

Das Design wird durch *Molecular-Modeling*-Studien unterstützt. In *MonteCarlo*-Simulationen verbleibt der Gast immer zwischen den flankierenden Biphenylarmen. Die Phosphonate binden die Ammoniumfunktion, in der Moleküldynamik nimmt sogar die aliphatische OH-Gruppe an der Bindung teil. Im oberen Teil bildet sich ein H-Brücken-Netzwerk zwischen den Amidprotonen, dem Phenazin-Stickstoff und den Catechol-OHs aus (siehe auch Abb. 51). In der Moleküldynamik wird die Rigidität im oberen Teil der Pinzette

deutlich, während die Phosphonate relativ beweglich bleiben. Auch in der Pinzettenspalte behält der Gast eine gewisse Beweglichkeit, die Spalte scheint also groß genug zu sein.

In der ungebundenen Pinzette **55** können sich zwischen den amidischen Protonen und dem Phenazin-Stickstoff intramolekulare H-Brücken bilden (Abb. 51). Dadurch weisen die Amidprotonen in die Spalte hinein und werden in der gewünschten Weise fixiert. Des Weiteren wird die Rotation um die Phenazin-NH-Bindung eingeschränkt. Die Pinzette sollte dadurch noch starrer und besser präorganisiert vorliegen. Eine solche Vororientierung durch intramolekulare H-Brücken zwischen amidischen Protonen und einem aromatischen Stickstoff ist auch schon in anderen Fällen beobachtet und untersucht worden.¹⁷⁹

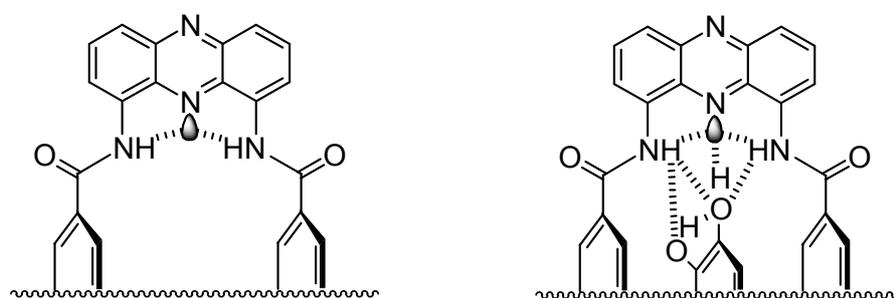


Abb. 51: Präorganisation der Pinzette **55** durch intramolekulare H-Brücken (links) und H-Brücken-Netzwerk bei Gastbindung im oberen Teil (rechts).

Neben der gerade vorgestellten neuen Rezeptorpinzette **55** wurden noch zwei weitere Pinzetenstrukturen entwickelt. Durch systematische Veränderungen der Bausteine soll so der Einfluß verschiedener Faktoren auf die Bindungsstärke der neuen Pinzette **55** untersucht werden (Abb. 52).

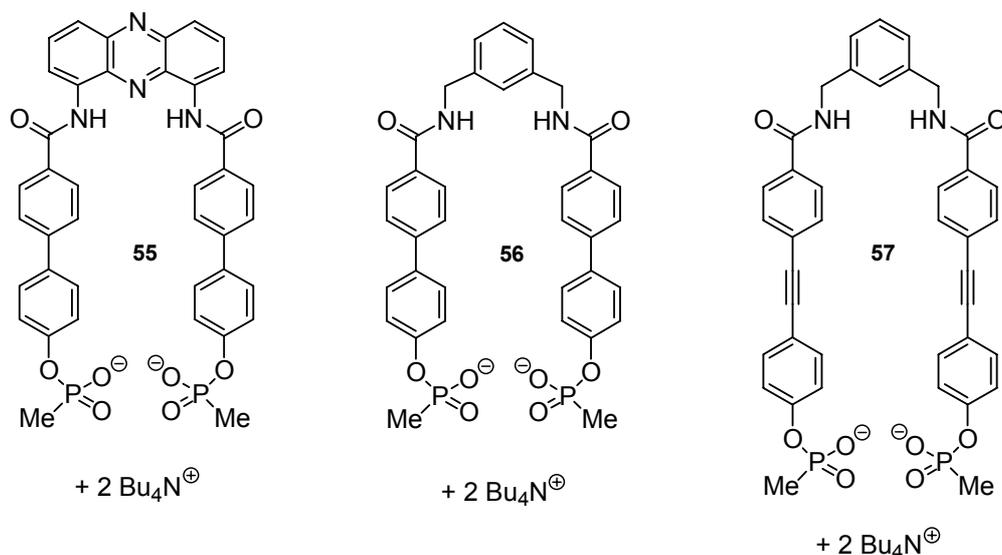


Abb. 52: Lewisstrukturen der neuen Pinzetten **55**, **56** und **57**.

In Wirt **56** wurde der starre Phenazinkopf durch eine beweglichere *m*-Xylylen-Einheit ersetzt. Die Pinzette verliert dadurch den Phenazin-Stickstoff als potentielle Bindungsstelle, die oben diskutierte Präorganisation und vor allem einen großen Teil ihrer Starrheit. Über die beiden neuen benzylichen Bindungen können die beiden Pinzettenarme rotieren und sich in entgegengesetzter Richtung orientieren. Die Pinzette **57** hat im Vergleich zu Wirt **56** statt der Biphenylarme Tolane. Eine gleichzeitige Wechselwirkung der Phosphonate unten und der Amidprotonen oben mit den entsprechenden Gastfunktionalitäten sollte aufgrund der zu langen Spalte des Wirtes nicht möglich sein.

2.7.3 Synthese der Molekularen Adrenalinrezeptor-Pinzetten 55-57

2.7.3.1 Synthese der Pinzette 57

Die Pinzette **57** konnte ausgehend von dem Diol **25**, das bereits als U-Precursor bei der versuchten Synthese des makrozyklischen Wirtes **4** hergestellt wurde, durch Phosphorylierung mit Methylphosphonsäuredichlorid^{45,180} und anschließender Überführung der freien Phosphonsäuren **58** in die Tetrabutylammoniumsalze dargestellt werden. Die Tetrabutylammonium-Gegenionen wurden aufgrund ihrer löslichkeitsfördernden Eigenschaft verwendet.

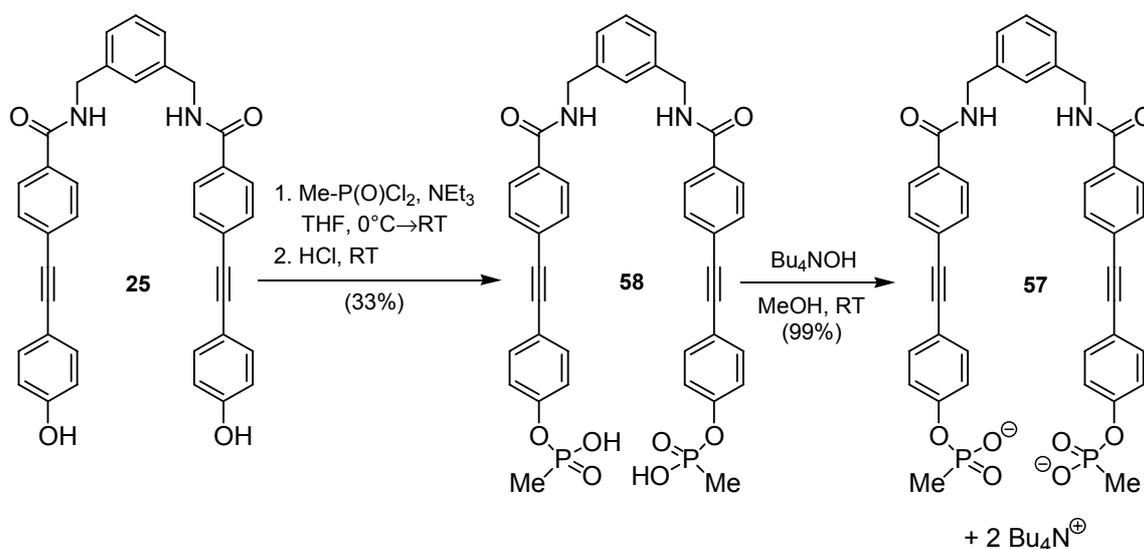


Abb. 53: Synthese der neuen Pinzette **57**.

2.7.3.2 Synthese der Pinzette **56**

Die Synthese der Pinzette **56** geht von der 4'-Hydroxybiphenyl-4-carbonsäure **59** aus. Schützung des Alkohols als Acetat **60**, Überführung ins Säurechlorid **61** und anschließende Kupplung mit dem Diamin **7** führt zum Pinzettengerüst **62**. Nach basischer Abspaltung der Acetat-Schutzgruppen¹⁸¹ wurde das Diol **63** phosphoryliert. Im Gegensatz zur oben gezeigten Umsetzung mit dem Diol **25** (siehe Abb. 53) wurde die Reaktion hier nicht in THF, sondern in Pyridin durchgeführt. In der Literatur wird zur Phosphorylierung von Arenolen die Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel empfohlen.¹⁸² Im Fall des Diols **63** führte dies zu einer deutlichen Verbesserung der Ausbeute (64%) im Vergleich zum Diol **25** (33%). Deprotonierung der Phosphonsäuren ergibt dann die gewünschte Pinzette **56** in sehr guter Ausbeute.

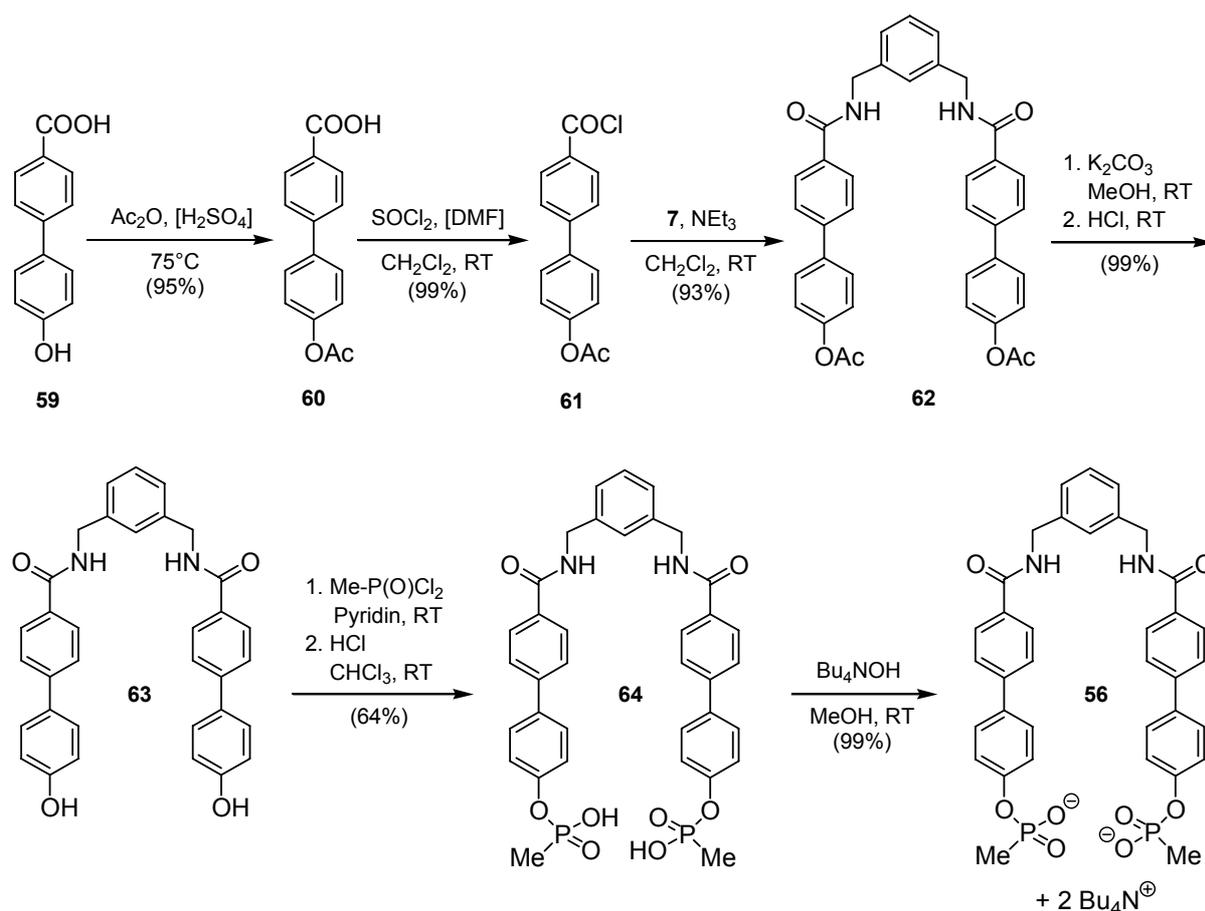


Abb. 54: Synthese der neuen Pinzette **56**.

2.7.3.3 Synthese der Pinzette 55

Der 1,9-Diaminophenazin-Bausetin **67** ist literaturbekannt und konnte in zwei Stufen ausgehend von Phenazin **65** dargestellt werden.¹⁸³ Leider konnten die Literaturvorschriften nur teilweise reproduziert werden. Vor allem die Trennung des gewünschten 1,9-Dinitrophenazins **66** vom bei der Nitrierung von Phenazin **65** in ungefähr gleichen Mengen entstehenden 1,6-Dinitrophenazin bereitete große Probleme, gelang aber schließlich aufgrund des unterschiedlichen Kristallisationsverhaltens der beiden Isomere.

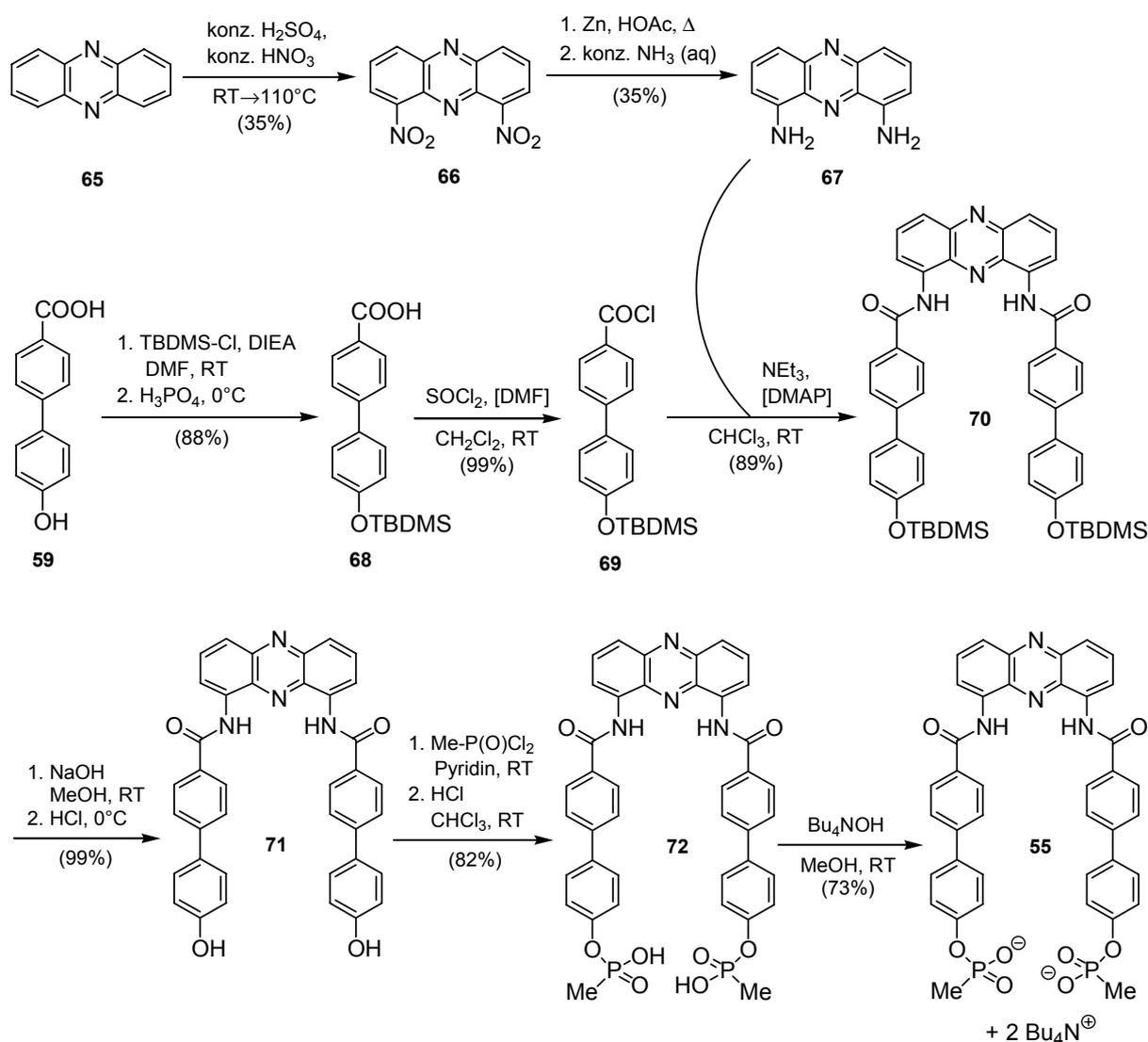


Abb. 55: Synthese der neuen Pinzette 55

Die beschriebene Pd-katalysierte Reduzierung mit Wasserstoff in Aceton^{183b} zum Diamin **67** lieferte erwartungsgemäß nicht das gewünschte Produkt, sondern das Bisisopropyl-

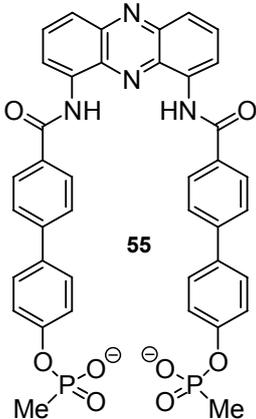
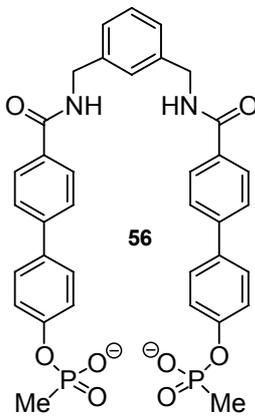
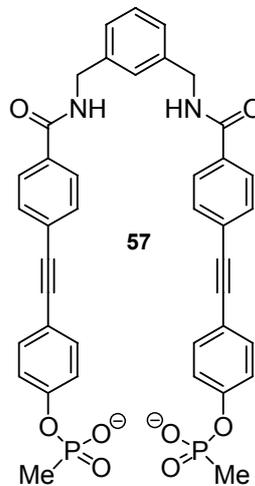
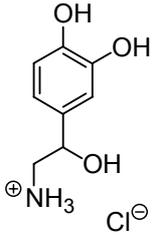
substituierte Diamin. Erfolgreich konnte die Reduktion mit Zink in Essigsäure bei mäßiger Ausbeute durchgeführt werden.^{183a,c} Die Kupplung des Diamins mit dem *O*-Acetatgeschützten Biphenylsäurechlorid **61**, das bereits bei der Synthese der Pinzette **56** eingesetzt worden war (siehe Abb. 54), führte zwar zum gewünschte Pinzettengerüst, die Verbindung war jedoch in allen untersuchten Lösungsmitteln so unlöslich, dass eine Aufreinigung und vollständige Charakterisierung nicht möglich war. Deswegen wurde mit der *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe eine andere *O*-Schutzgruppe gewählt und erfolgreich zur Schützung der Hydroxybiphenylcarbonsäure **59** eingesetzt.¹⁸⁴ Das durch Umsetzung mit Thionylchlorid erhaltene *O*-TBDMS-geschützte Biphenylsäurechlorid **69** ergab nach Kupplung mit dem Diamin **67** das Pinzettengerüst **70**, das ohne größere Probleme aufgereinigt und charakterisiert werden konnte. Bei der anschließenden Abspaltung der Silylschutzgruppe mit dem üblichen Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)¹⁸⁵ wurde als Nebenreaktion die Spaltung der Amidbindungen beobachtet, die Abspaltung unter basischen Bedingungen¹⁸⁶ führte dagegen quantitativ zum Diol **71**. Abschließende Phosphorylierung in Pyridin und Deprotonierung ergab die neue Pinzette **55**.

2.7.4 Untersuchung der Komplexe zwischen den Molekularen Rezeptorpinzetten 55-57 und Noradrenalin

Die Komplexe der drei neuen Pinzetten mit Noradrenalin wurden durch ¹H-NMR-Titrations in *d*₄-Methanol auf ihre Bindungsstärke untersucht (Tab. 9). Die beiden Biphenyl-Pinzetten **55** und **56** bilden jeweils einen 1:1-Komplex mit dem Gast (*Job*-Plots siehe Anhang) unterschiedlicher Stärke. Während Noradrenalin von der Phenazin-Pinzette **55** mit $K_a = 1797 \text{ M}^{-1}$ gebunden wird, ist der Komplex mit der *m*-Xylylen-Pinzette **56** um eine Größenordnung schwächer ($K_a = 119 \text{ M}^{-1}$). Mit der Tolan-Pinzette **57** können in *d*₄-Methanol keine Shifts und somit keine Bindung beobachtet werden. Eine in *d*₆-DMSO durchgeführte Titration ergab eine Bindungskonstante von $K_a = 907 \text{ M}^{-1}$ in diesem weniger polaren und kompetitiven Lösungsmittel.

Die Ergebnisse der Titrations bestätigen in sehr deutlicher Weise das Design der neuen Rezeptorpinzette **55**. Die große Bedeutung der Rigidität und Präorganisation der Pinzette zeigt sich, wenn man den dafür notwendigen Phenazinkopf durch einen zu der flexibleren Pinzette **56** führenden *m*-Xylylenkopf ersetzt: Die Bindungskonstante sinkt um eine

Zehnerpotenz. Die frei beweglichen Pinzettenarme müssen sich zur Bindung des Gastes erst in die gleiche Richtung ausrichten, die Bindung wird daher entropisch ungünstiger. Die Tolan-Pinzette **57** ist als Noradrenalinrezeptor völlig ungeeignet. Aufgrund der zu langen Tolanarme findet in Methanol keine Bindung statt und auch in DMSO ist der Komplex wesentlich schwächer als das einfache *m*-Xylylenbisphosphonat **1** ($K_a = 18 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ mit Noradrenalin). Der Vergleich der Pinzetten **56** und **57** deutet darauf hin, daß der Gast im Fall von Wirt **56** zusätzlich zu der Wechselwirkung mit den Phosphonaten auch durch die amidischen Protonen gebunden und/oder eingelagert wird.

Wirt	 55	 56	 57
Gast	 $+ 2 \text{ Bu}_4\text{N}^\oplus$	$+ 2 \text{ Bu}_4\text{N}^\oplus$	$+ 2 \text{ Bu}_4\text{N}^\oplus$
	$1797 \pm 27\%$	$119 \pm 38\%$	< 1 in d_4 -MeOH $907 \pm 36\%$ in d_6 -DMSO

Tab. 9: Bindungskonstanten K_a [M^{-1}] der Komplexe zwischen den neuen Pinzetten **55-57** und Noradrenalin in d_4 -MeOH.

Die Pinzette **55** ist als Noradrenalin-Rezeptor geeignet und wird im nächsten Kapitel auf ihre Selektivität in Methanol untersucht. In einem polarerem Lösungsmittel (Methanol/Wasser 1:1) konnten keine Shifts beobachtet werden. Der Komplex zwischen Noradrenalin und Wirt **55** ist in Methanol nur begrenzt löslich und fällt bei Konzentrationen $>5 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$ aus. Deswegen war leider die Aufnahme eines NOESY-Spektrums zur Strukturaufklärung des Komplexes nicht möglich.

Auch mit anderen spektroskopischen Methoden kann der Komplex nachgewiesen werden. Das ESI-Massenspektrum zeigt ausschließlich Peaks für den 1:1-Komplex und den freien Wirt (siehe Anhang). In den FT-IR-Spektren¹⁸⁷ der freien Pinzette **55** und ihres Komplexes mit Noradrenalin können charakteristische Unterschiede festgestellt werden (Tab. 10).

Schwingung	$\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] der freien Pinzette	$\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] des Komplexes
$\nu(\text{P-OAr})$	1248	1246
$\nu_s(\text{PO}_2^-)$	1109	1072
$\nu_{as}(\text{PO}_2^-)$	1169	1173

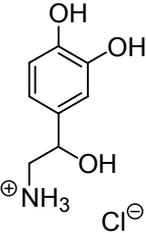
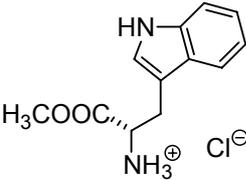
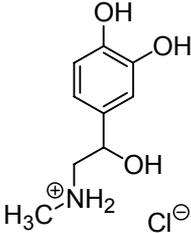
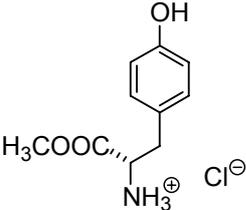
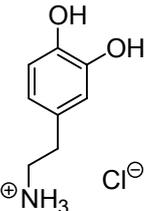
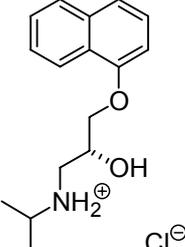
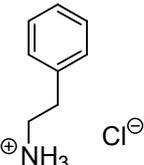
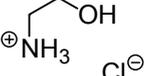
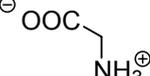
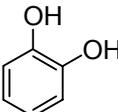
Tab. 10: Ausgewählte Daten der FT-IR-Spektren der freien Pinzette **55** und ihres Komplexes mit Noradrenalin (jeweils als KBr-Preßling).

Vor allem die symmetrische PO_2^- -Valenzschwingung zeigt bei Komplexbildung eine deutliche Verschiebung zu kleineren Wellenzahlen um 37 cm⁻¹. Dieser Effekt ist auf die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen den Phosphonaten und dem Aminoalkohol des Gastes zurückzuführen und wurde auch bei anderen Systemen schon beobachtet.¹⁸⁸

UV/Vis-Messungen zeigen keine Veränderungen der Banden bezüglich Lage und/oder Intensität bei Komplexbildung.

2.7.5 Untersuchung der Bindungselektivität der Rezeptorpinzette **55**

Die Bindungskonstanten der Komplexe zwischen der Rezeptorpinzette **55** und verschiedenen Gästen in *d*₄-Methanol wurden durch ¹H-NMR-Titrations bestimmt (Tab. 11). Als Gäste wurden strukturell ähnliche Verbindungen mit systematischen Veränderungen gewählt, um die Bindungselektivität der Pinzette zu untersuchen.

<p>(<i>R/S</i>)-Noradrenalin·HCl</p>  <p>1797 M⁻¹ (± 27%)</p>	<p>L-Tryptophanmethylester·HCl</p>  <p>241 M⁻¹ (± 87%)</p>
<p>(<i>R/S</i>)-Adrenalin·HCl</p>  <p>255 M⁻¹ (± 29%)</p>	<p>L-Tyrosinmethylester·HCl</p>  <p>166 M⁻¹ (± 54%)</p>
<p>Dopamin·HCl</p>  <p>335 M⁻¹ (± 53%)</p>	<p>(<i>R</i>)-Propranolol·HCl</p>  <p>127 M⁻¹ (± 46%)</p>
<p>Phenethylamin·HCl</p>  <p>< 1 M⁻¹</p>	<p>γ-Aminobuttersäure (GABA)</p>  <p>< 1 M⁻¹</p>
<p>2-Hydroxyethylamin·HCl</p>  <p>< 1 M⁻¹</p>	<p>Glycin</p>  <p>< 1 M⁻¹</p>
<p>Catechol</p>  <p>< 1 M⁻¹</p>	

Tab. 11: Bindungskonstanten K_a [M^{-1}] der Komplexe zwischen Pinzette 55 und verschiedenen Gästen in d_4 -MeOH.

Die zum Teil relativ hohen Fehler der Titrationsen sind vor allem auf die sehr intensiven Signale der Tetrabutylammonium-Gegenionen zurückzuführen, die die Auswertung der Proben mit überschüssigem Wirt erschweren oder oft ganz verhindern. In allen Fällen stimmen aber die Meßwerte mit der errechneten Kurve gut überein und die hohen Fehler sind hauptsächlich durch das Fehlen der Messwerte mit überschüssigem Wirt bedingt. Die erhaltenen Bindungskonstanten können deshalb trotz dieser Fehler als verlässlich angesehen werden. Zusätzliche Fehlerquellen sind die Wägefehler aufgrund der starken Hygroskopizität des Rezeptors und die zum Teil relativ geringen Shifts der Signale.

Die Einführung einer *N*-Methylgruppe bei Adrenalin führt zu einer Schwächung der Bindung um den Faktor 7 ($K_a = 255 \text{ M}^{-1}$). Der Substituent stört die Wechselwirkung zwischen den Phosphonaten und dem Aminoalkohol. Dieses Ergebnis wird durch *Molecular-Modeling*-Untersuchungen bestätigt (siehe Abb. 56): Die Methylgruppe zeigt in Richtung eines Phosphonats und führt dazu, daß sich dieses Phosphonat vom Gast wegbewegt und nicht mehr an der Bindung beteiligt ist.

Der Einfluß der verschiedenen OH-Gruppen von Noradrenalin auf die Bindung wird deutlich, wenn man diese sukzessive entfernt. Das Fehlen des aliphatischen Alkohols bei Dopamin verursacht eine Bindungsschwächung um den Faktor 5 ($K_a = 335 \text{ M}^{-1}$). Die neue Bisphosphonat-Anordnung der Pinzette **55** zeigt also eine ähnliche Selektivität für Aminoalkohole gegenüber Amininen wie die Xylylenbisphosphonate **1**. Bei zusätzlicher Eliminierung der aromatischen OHs im Fall von Phenethylamin kann keine Bindung mehr beobachtet werden. Diese Ergebnisse zeigen sehr klar, daß alle OH-Gruppen des Noradrenalins an der Bindung beteiligt sind und sich ihr Fehlen negativ auswirkt.

Schneidet man Noradrenalin virtuell in zwei Hälften, 2-Hydroxyethylamin und Catechol, und titriert diese beiden Verbindungen, so ist auch in diesen Fällen keine Bindung zu beobachten. Für eine Komplexbildung ist also das Vorhandensein von Aminoalkohol und Catecholring erforderlich. Anders als bei dem in Kapitel 2.3 vorgestellten makrozyklischen Rezeptor **26** ist hier die Phosphonat-Aminoalkohol-Wechselwirkung nicht das alleinige Kriterium für eine Bindung, sondern zusätzliche nicht-kovalente Wechselwirkungen zwischen dem Catecholring und dem Wirt sind notwendig.

Die aromatischen Aminosäureester Tryptophan- und Tyrosinmethylester werden von der Pinzette ca. eine Größenordnung schlechter gebunden ($K_a \approx 200 \text{ M}^{-1}$) als Noradrenalin. *Molecular-Modeling*-Untersuchungen zeigen, daß der Indolring des Tryptophans für eine Einlagerung in die Wirtspalte zu groß ist. Des Weiteren behindern die α -Methylester der

Aminosäuren die Bindung des Amins durch die Phosphonate. Dies führt dazu, daß im Fall der Aminosäureester wohl ein anderer Bindungsmodus vorliegt, bei dem das Amin gebunden wird und sich der Rest außerhalb der Wirtspalte befindet (Abb. 56).

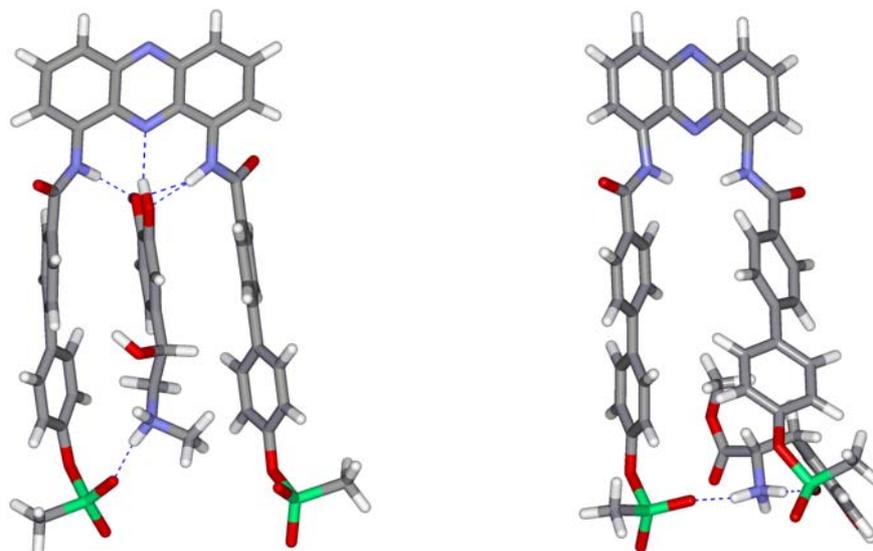


Abb. 56: Komplexe zwischen der Pinzette 55 und Adrenalin (links) sowie Tyrosinmethylester (rechts) nach MonteCarlo-Simulationen. Der aromatische Ring des Tyrosins steht senkrecht hinter der rechten P-CH₃-Bindung des Wirtes.

Ebenfalls eine Zehnerpotenz schlechter als Noradrenalin wird der β -Blocker Propranolol gebunden ($K_a = 127 \text{ M}^{-1}$). Zum einen stört der *N*-Isopropylsubstituent wie schon bei Adrenalin gesehen die Phosphonat-Aminoalkohol-Wechselwirkung. Zum anderen ist Propranolol aufgrund des sperrigen Naphthylrests und einer zusätzlichen -CH₂-O- Einheit in der Alkylkette viel zu groß für eine Einlagerung in die Pinzette. Ähnlich wie bei den Aminosäureestern liegt wohl auch hier eine andere Komplexgeometrie vor.

Andere Ammonium-basierte Neurotransmitter,¹⁰⁷ wie Glycin oder GABA (γ -Aminobuttersäure), werden in Methanol durch die Pinzette nicht gebunden. Serotonin, Histamin, Acetylcholin und Glutaminsäure zeigen in Testexperimenten bei Wirtzugabe Shifts, die Durchführung von NMR-Titrationen zur Bestimmung der Assoziationskonstanten war aufgrund mangelnder Rezeptormenge leider nicht möglich.

Zur Auswertung der hier vorgestellten Titrationen konnten aufgrund von überlagerten Signalen und den bereits oben beschriebenen generellen Problemen bei der Durchführung der Titrationen meist nur ein oder zwei Signale verfolgt und ausgewertet werden. Hierbei handelt es sich je nach Gast um unterschiedliche aliphatische oder aromatische Signale. Deshalb können die bei den Titrationen beobachteten Shifts $\Delta\delta_{sat}$ (siehe Anhang), die einen

Rückschluß auf die Stärke der verschiedenen Wechselwirkungen und die unterschiedlichen Bindungsmodi geben könnten, hier nicht zur Interpretation herangezogen werden. Es lässt sich jedoch feststellen, daß in allen Fällen die $\Delta\delta_{\text{sat}}$ -Werte der aromatischen Protonen nicht größer als 0.08 ppm sind. Bei einer Einlagerung der Gäste zwischen die Biphenylarme der Pinzette sollten eigentlich größere Shifts auftreten.

Nichtsdestotrotz weisen die gefundenen Bindungsselektivitäten auf eine Beteiligung der Phosphonate und Amidprotonen an der Gastbindung hin, und dazu muß der Gastaromat mindestens teilweise eingelagert werden. Im Gegensatz zu anderen Pinzetten, bei denen größere NMR-Shifts beobachtet wurden, besitzt **55** keine großen anellierte Ringsysteme, wie Pyrene oder Anthracene (siehe Abb. 48), sondern rotierbare Biphenyle als Pinzettenarme. Bei genauerer Betrachtung der Komplexstruktur nach Moleküldynamik-Rechnung (Abb. 50 rechts) fällt auf, daß bei Raumtemperatur die Aromaten von Wirt und Gast keineswegs immer parallel, sondern zeitweise auch orthogonal zueinander stehen. Anders als durch die Komplexstruktur nach *MonteCarlo*-Simulation (Abb. 50 Mitte) „vorgetäuscht“ wird, kann der Gast bei Raumtemperatur eingelagert sein, ohne sich dabei ausschließlich im Anisotropie-kegel der Biphenyle zu befinden.

VT-NMR-Experimente zeigen bei Temperaturenniedrigung zunächst eine Linienverbreiterung der aromatischen Gastprotonen und bei noch tieferen Temperaturen eine Shiftzunahme der aromatischen Gastprotonen in *ortho*-Stellung zum Alkylsubstituenten und der mittleren Biphenylprotonen. Durch die verminderte Beweglichkeit des Komplexes bei niedrigen Temperaturen gewinnen die aromatischen Wechselwirkungen an Bedeutung und bewirken die beobachteten Shifts. Die Experimente unterstützen also die oben diskutierte Komplexstruktur nach Moleküldynamik-Rechnung.

Endgültig klären läßt sich die Frage nach der Komplexstruktur nur durch eine Kristallstruktur oder andere strukturelle Untersuchungen, die im Rahmen dieser Arbeit nicht angefertigt wurden.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die neu entwickelte, synthetisierte und untersuchte Pinzette **55** eine beeindruckende Bindungsselektivität für Noradrenalin in polarer Lösung zeigt. Kleine Veränderungen der Gaststruktur führen wie bei Adrenalin oder Dopamin zu einer deutlichen Schwächung der Bindung. Sobald zwei potentielle Erkennungsstellen entfernt werden, findet gar keine Komplexbildung mehr statt. Andere Verbindungsklassen wie Aminosäure(ester) oder Antagonisten werden wesentlich schlechter und wahrscheinlich

anders gebunden. Eine solche Selektivität ist in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden. Die Bedeutung der Rigidität und Präorganisation der synthetisch relativ schnell zugänglichen Pinzette **55** wird durch den Vergleich mit den strukturvariierten Pinzetten **56** und **57** hervorgehoben. Die hier vorgestellten Ergebnisse bestätigen das neue Konzept der Molekularen Adrenalinrezeptor-Pinzetten eindrucksvoll und machen es für zukünftige Projekte und Untersuchungen äußerst interessant.

Durch ihre amphiphile Struktur sollte sich die Pinzette **55** ebenso wie der makrozyklische Rezeptor **26** zur Einlagerung in eine Lipidmonoschicht an der Luft/Wasser-Grenzschicht eignen. Die diesbezüglich im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen werden im folgenden Kapitel beschrieben.

2.7.6 Einlagerung der Pinzette 55 in Lipidmonoschichten an der Luft/Wasser-Grenzschicht

Wasser-Grenzschicht

Die Rezeptorpinzette **55** mit ihrem starren hydrophoben Gerüst und den polaren Phosphonaten an beiden Armen hat eine sehr amphiphile Struktur und selbstassoziiert in polaren Lösungsmitteln ($K_a = 437 \text{ M}^{-1}$ in $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 1:1; $K_a = 54 \text{ M}^{-1}$ in MeOH). Daher eignet sie sich zur Untersuchung an der Luft/Wasser-Grenzschicht (siehe auch Kap. 2.4). Ähnlich wie Rezeptor **26** ist auch die molekulare Pinzette gut wasserlöslich und in zum Aufspreizen geeigneten unpolaren Lösungsmitteln nur sehr schlecht löslich. Zwar konnte auch hier durch die Verwendung einer konzentrierten methanolischen Lösung eine Pinzeten-Monoschicht erzeugt werden, aber aufgrund der in Kapitel 2.4 ausführlich beschriebenen Probleme wird nur ein sehr geringer Teil an der Grenzschicht orientiert. Da sich der biomimetische Ansatz der Einlagerung in eine Lipidschicht als äußerst erfolgreich erwiesen hat, wurde auch die Pinzette in eine Stearinsäure-Monoschicht eingelagert (Abb. 57).

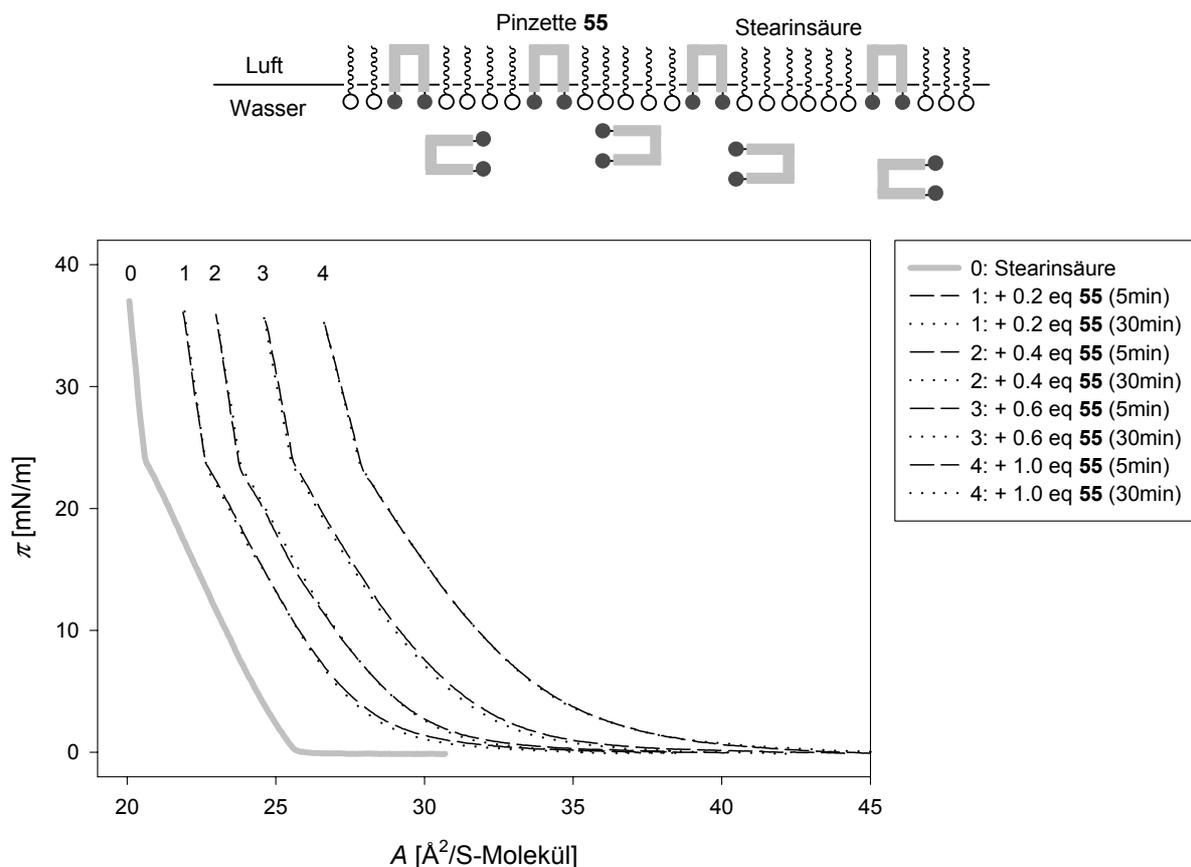


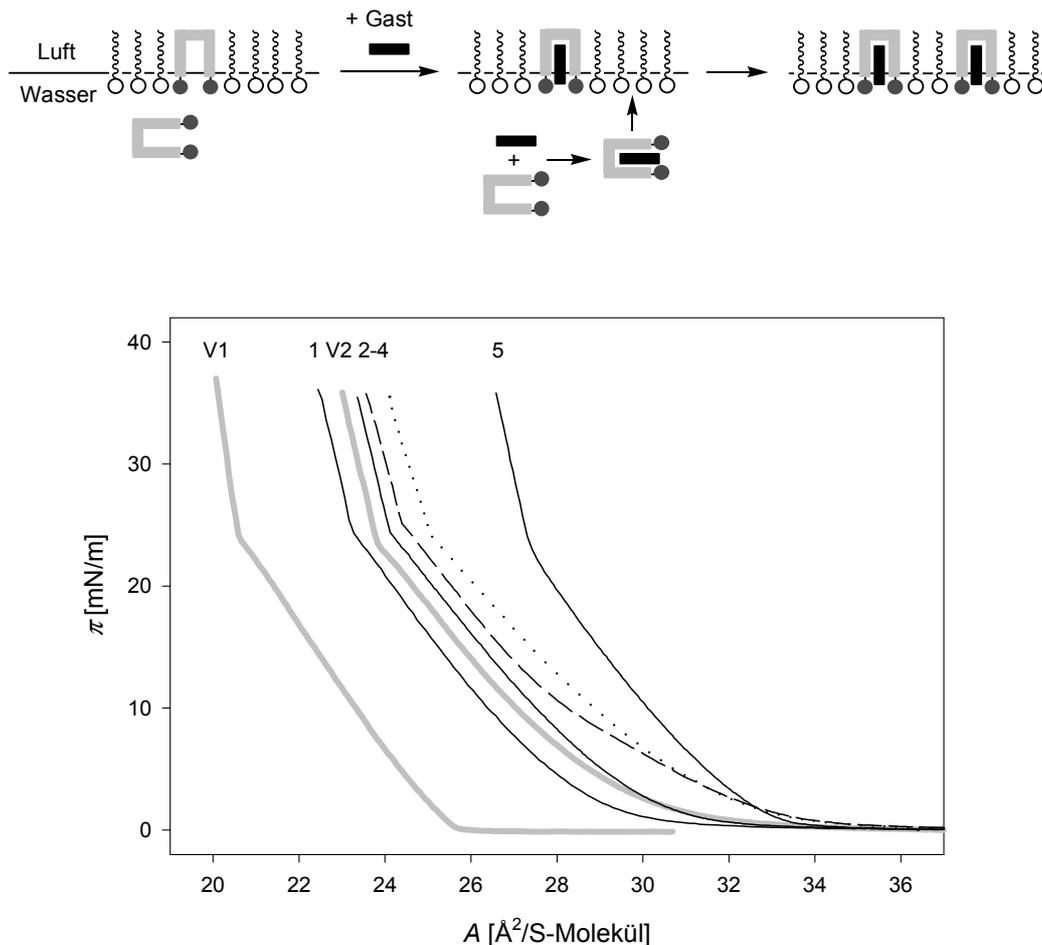
Abb. 57: Einlagerung der Pinzette **55** in eine Stearinsäure (S)-Monoschicht über Wasser.

Die Einlagerung der Pinzette wurde in π - A -Diagrammen verfolgt und führte bei portionsweiser Zugabe zu einer linearen Zunahme der Fläche (ca. 9 \AA^2 pro Äquivalent Pinzette). Auch in diesem Fall werden nicht die gesamten zugegebenen Moleküle eingelagert, der Großteil löst sich in der Subphase. Die Messungen 5 bzw. 30 min nach der Zugabe sind praktisch identisch, das Gleichgewicht stellt sich also sehr schnell wieder ein.

Im BAM ist direkt nach der Zugabe von Pinzette **55** eine dunkelgraue Wirtdomäne zu erkennen, die aber beim Expandieren und anschließenden Komprimieren der Fläche nicht mehr beobachtet wird. Die Monoschicht ist im Mikroskop nicht von reiner Stearinsäure zu unterscheiden. Die einzelnen Pinzettenmoleküle verteilen sich in der Lipidschicht (siehe Abb. 57 oben) und sind aufgrund der zu geringen Auflösung im BAM nicht zu erkennen. Im Gegensatz zu Rezeptor **26**, der bevorzugt Wirtdomänen bildet, kommt diese Situation den natürlichen Rezeptoren näher.

In der Subphase gelöste Gäste ($c = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$) führen zu weiteren Veränderungen der π - A -Diagramme. In Abb. 58 sind neben den Vergleichskurven V1 und V2, die die Pinzetteneinlagerung (0.4 eq) über reinem Wasser charakterisieren ($\Delta A_0 = 3.6 \text{ \AA}^2$), die nach Gleichgewichtseinstellung erhaltenen Isothermen der verschiedenen Messungen über Gastlösungen abgebildet.¹⁸⁹ In allen Messungen wurde überprüft, daß keine Wechselwirkung mit der reinen Stearinsäure stattfindet; die im folgenden diskutierten Shifts ΔA_0 beziehen sich auf die Flächendifferenzen der rezeptorhaltigen Monoschichten über der jeweiligen Gastlösung und reinem Wasser.

Den mit Abstand größten Shift verursacht Noradrenalin (Kurve 5, $\Delta A_0 = 3.6 \text{ \AA}^2$), deutlich kleiner sind die Shifts der strukturell ähnlichen anderen Gäste. Sowohl das Einführen eines *N*-Methylsubstituenten bei Adrenalin (Kurve 4, $\Delta A_0 = 1.7 \text{ \AA}^2$) als auch das Entfernen der OH-Gruppen bei Dopamin (Kurve 2, $\Delta A_0 = 0.6 \text{ \AA}^2$) und Phenethylamin (Kurve 3, $\Delta A_0 = 1.1 \text{ \AA}^2$) führt zu einer kleineren Flächenausdehnung. Im Fall des Tyrosinmethylesters führt die Anwesenheit eines α -Substituenten sogar zu einem negativen Shift (Kurve 1, $\Delta A_0 = -0.3 \text{ \AA}^2$). Alle untersuchten Gäste sind ähnlich groß und lipophil, d.h. die in den Diagrammen beobachteten Unterschiede sind auf das selektive Bindungsverhalten der Pinzette **55** in der Lipidschicht zurückzuführen. Genauso wie die durch NMR-Titrationen ermittelten Bindungskonstanten in Methanol zeigen auch die Messungen an der Luft/Wasser-Grenzschicht eine ausgeprägte Selektivität für Noradrenalin. Die Reihenfolge der anderen Gäste ist an der Grenzfläche (Adrenalin > Phenethylamin > Dopamin > Tyrosin) dagegen anders als die in Lösung gefundene (Dopamin > Adrenalin > Tyrosin > Phenethylamin).



Monoschicht	Subphase	Kurve	ΔA_0
Stearins\u00e4ure (S)	Wasser	— V1	-
S + 55	Wasser	— V2	0
S + 55	L-Tyrosinmethylester	— 1	-0.3
S + 55	Dopamin	— 2	0.6
S + 55	Phenethylamin	- - 3	1.1
S + 55	(R/S)-Adrenalin	\cdots\cdots 4	1.7
S + 55	(R/S)-Noradrenalin	— 5	3.6

Abb. 58: π - A -Diagramme der Einlagerung von 0.4 eq Pinzette 55 in eine Stearins\u00e4ure (S)-Monoschicht \u00fcber verschiedenen Gastl\u00f6sungen ($c = 1 \cdot 10^{-4} M$) nach Gleichgewichtseinstellung (Kurven 1-5) sowie die Vergleichskurven V1 und V2.

Wie schon bei Rezeptor 26 beobachtet, f\u00e4llt auch hier der gro\u00dfe Effekt des im Vergleich zur Pinzette 55 kleinen Noradrenalins auf. Deshalb wird auch hier die in Kap. 2.4 postulierte Komplexbildung in der Subphase mit anschließender Einlagerung angenommen (Abb. 58 oben).

Die molekulare Rezeptorpinzette **55** konnte also erfolgreich in eine Lipidschicht eingelagert werden und führt bei Anwesenheit von Gästen zu charakteristischen Änderungen der Monoschicht mit einer ausgeprägten Selektivität für Noradrenalin. Aufgrund ihrer Eigenschaften könnte sich die Pinzette als Biosensor für Noradrenalin eignen und soll diesbezüglich in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe *Jelinek* untersucht werden (siehe Kap. 3).

3 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Catecholamine sind wichtige Hormone und Neurotransmitter im menschlichen Körper. Durch agonistische Wechselwirkung mit den transmembranen adrenergen Rezeptoren werden viele lebenswichtige Körperfunktionen beeinflusst und gesteuert, viele Medikamente wirken daher auch durch Interaktion mit diesen und anderen G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCRs). Trotz ihrer enormen Bedeutung sind die Tertiärstrukturen und die genauen Wirkmechanismen dieser Rezeptoren noch nicht vollständig aufgeklärt.

Wir entwickeln im Vergleich zum natürlichen Vorbild kleine biomimetische Rezeptormodelle für Catecholamine. Aus der Imitation und Kombination der natürlichen Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen soll unser Wissen über ein besonders effektives Zusammenspiel aller für eine molekulare Erkennung relevanten Faktoren erweitert werden. Des Weiteren wollen wir das Gelernte zum gezielten Design von künstlichen Rezeptormolekülen nutzen, die neue Funktionen ausüben können.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten neue biomimetische Wirtverbindungen entwickelt werden, die aus starren Einheiten mit geringer Rotationsfreiheit zusammengesetzt sind (Abb. 59). Die so erhaltenen stabilen, fixierten Kavitäten sollten eine bessere Vororientierung zur Gast-einlagerung als die bisher von uns entwickelten flexibler aufgebauten Wirtmoleküle besitzen. Daraus sollte eine günstigere Komplexierungsentropie und eine bessere Desolvatation des Gastes resultieren, wodurch insgesamt die Assoziation wesentlich verstärkt werden sollte.

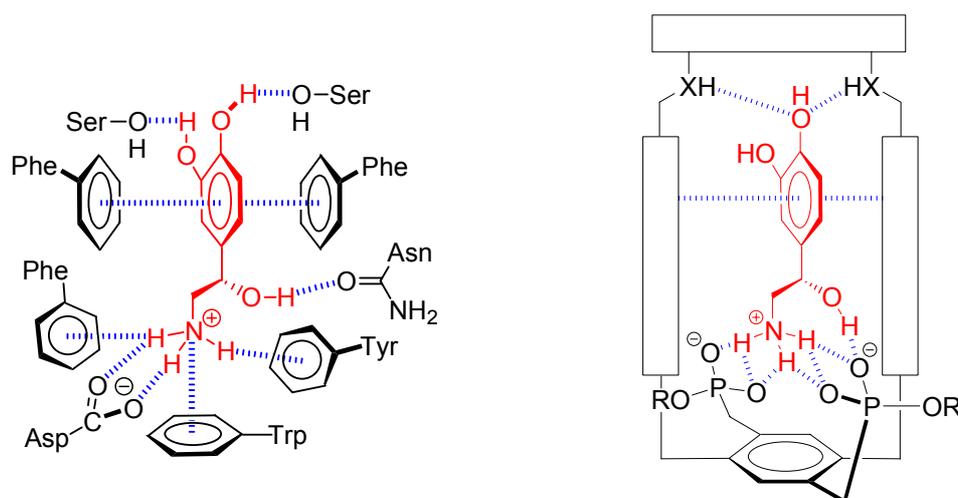


Abb. 59: Schematische Bindung von Noradrenalin im natürlichen Rezeptor (links) und im starren biomimetischen Rezeptormodell.

Die neuen starren makrozyklischen Rezeptormodelle **26**, **42** und **44**, die sich in der Diamin-Kopfgruppe unterscheiden, wurden von mir mit Hilfe von *Molecular-Modeling*-Untersuchungen entwickelt und in konvergenten Synthesen mit guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt (Abb. 60).

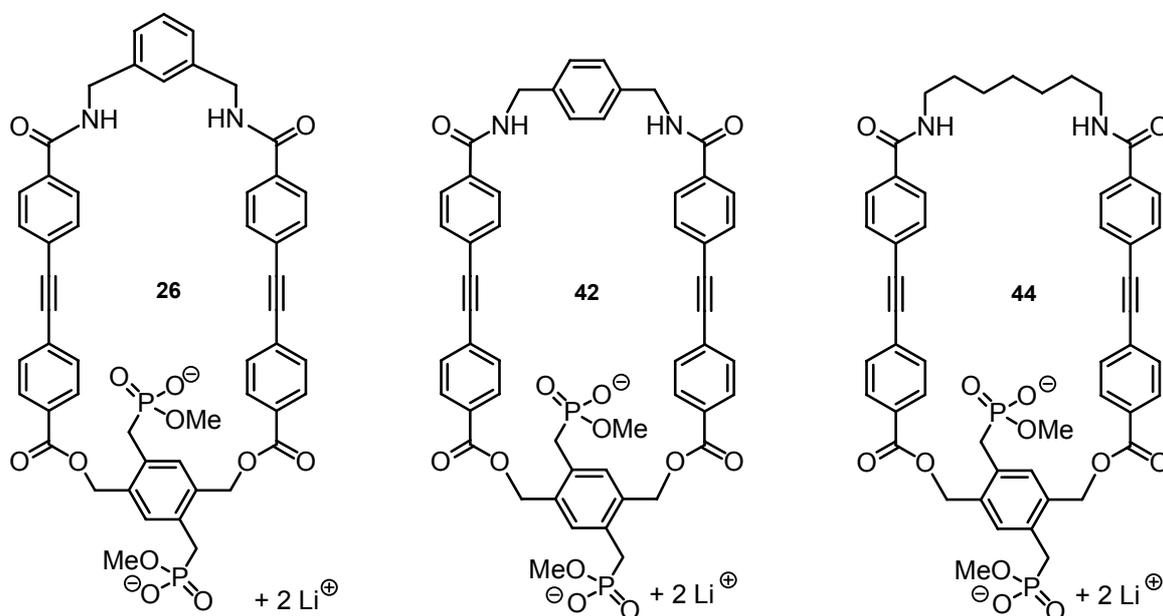


Abb. 60: Lewisstrukturen der neuen starren makrozyklischen Rezeptormodelle **26**, **42** und **44**.

Die freie Wirtverbindung **26** zeigt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine charakteristische Verbreiterung der $P\text{-CH}_2\text{-}$ und $O\text{-CH}_2\text{-}$ Methylengruppen. Durch VT-Experimente kann eine deutliche diastereotopie Aufspaltung der letzteren bei -45°C beobachtet werden ($^2J_{H,H} = 10.9\text{ Hz}$). Sie kann durch das Vorliegen eines 10-gliedrigen Chelattrings erklärt werden, in dem ein Lithium-Kation ein Phosphonat und die Carbonylfunktion seines benachbarten Esters verbrückt. Der bewegliche Phosphonatarm wird so in Richtung der Kavität präorganisiert.

Ein repräsentativer *Job*-Plot zeigt das Vorliegen des angenommenen 1:1-Komplexes zwischen dem neuen Rezeptor **26** und Noradrenalin in d_4 -Methanol. Auch im ESI-MS sind nur Peaks für den freien Wirt und seinen Komplex mit Noradrenalin zu sehen. Die Bindungseigenschaften von **26** wurden durch $^1\text{H-NMR}$ -Titrations und anschließender Auswertung mit nicht-linearen Regressionsmethoden untersucht. Die erhaltenen Bindungskonstanten der in ihrer Struktur systematisch veränderten Gäste zeigen, daß der Rezeptor **26** keinerlei Selektivität im oberen hydrophoben Teil und eine schwache Selektivität im unteren Bisphosphonat-Teil zeigt: Aminoalkohole ($K_a \approx 1400\text{ M}^{-1}$) > Amine ($K_a \approx 800\text{ M}^{-1}$) \gg Aminosäuren ($K_a \approx 200\text{ M}^{-1}$).

Diese Ergebnisse führen zusammen mit den nur sehr geringen Shifts der aromatischen Gastprotonen zu dem Schluß, daß die Gäste nicht wie gewünscht in die Wirkkavität eingelagert werden, sondern nur die Wirkung des Bisphosphonats durch den hydrophoben Makrozyklus verstärkt wird.

Der amphiphile Rezeptor **26** selbstassoziiert in Wasser ($K_{sa} = 10^2 - 10^3 \text{ M}^{-1}$) und eignet sich daher zur Einlagerung in einfache Membranmodelle. Es gelang, den Rezeptor **26** in eine Stearinsäure-Monoschicht an der Luft/Wasser-Grenzfläche einzulagern und damit den biomimetischen Ansatz in dieser dem natürlichen Rezeptor ähnlichen Umgebung zu vervollständigen. Die Einlagerung synthetischer Wirte in Lipidmonoschichten ist nur in sehr wenigen anderen Arbeiten beschrieben worden.¹³⁸⁻¹⁴¹ Auf einer Filmwaage wurden Druck (π)-Fläche (A)-Diagramme gemessen; hier führt die Einlagerung zu einer reproduzierbaren Verschiebung ΔA_0 der Isothermen zu größeren Flächen, die linear von der zugegebenen Wirtmenge abhängt. Im Brewster-Angle-Mikroskop (BAM) sind gleichzeitig große, stabile Bereiche zu erkennen, die Rezeptordomänen darstellen, in denen (hauptsächlich) selbstaggregierte Wirtmoleküle vorliegen.

Die Anwesenheit von Gastmolekülen in der Subphase führt zu unterschiedlich großen Veränderungen der Isothermen, die sehr stark von der Struktur des Gastes abhängen (Abb. 61).

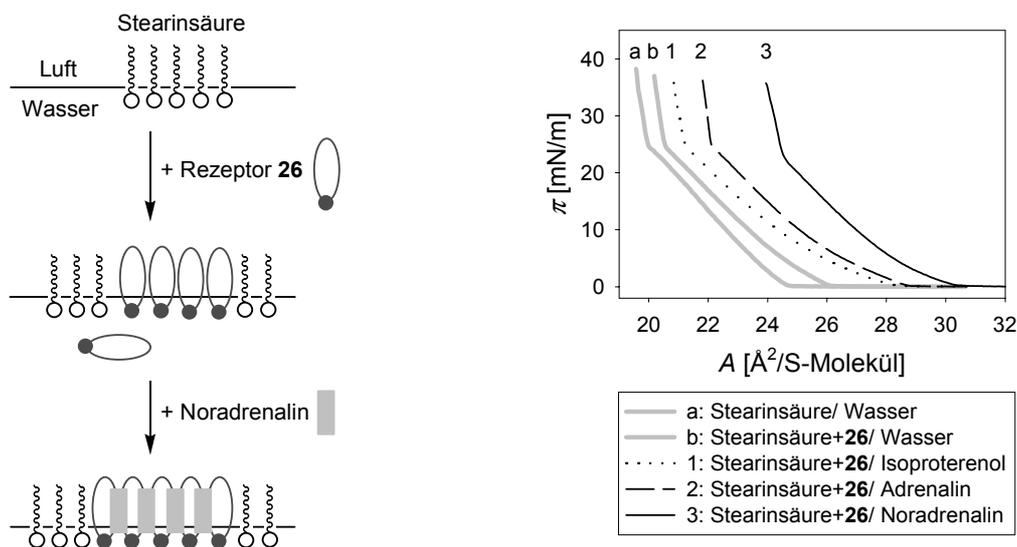


Abb. 61: Schematische Einlagerung des Rezeptors **26** in eine Stearinsäure-Monoschicht über Wasser (links) und ausgewählte π - A -Diagramme verschiedener Gäste (rechts).

Noradrenalin führt aufgrund der Bindungselektivität des eingelagerten Rezeptors zu deutlich größeren Shifts als die strukturell sehr ähnlichen Neurotransmitter Dopamin, Adrenalin und

Isoproterenol und andere Gäste. Sehr unterschiedliche Effekte bewirken die β -Blocker Atenolol und Propranolol. An der Grenzschicht stellt sich die Situation also ganz anders als in methanolischer Lösung dar: Der Rezeptor **26** kann zwischen kleinsten strukturellen Variationen mit hoher Empfindlichkeit differenzieren.

Mit substöchiometrischen Rezeptormengen kann Noradrenalin bis zu mikromolaren Konzentrationen detektiert werden, die Bindungskonstante an der Grenzfläche liegt also in einem Bereich von mindestens $10^5 - 10^6 \text{ M}^{-1}$. In dem einfachen Membranmodell bindet das Rezeptormodell **26** Noradrenalin also etwa gleich stark wie der natürliche adrenerge Rezeptor.

Die modifizierten Monoschichten konnten mit *Langmuir-Blodgett*-Techniken auf Quarzträger immobilisiert und UV/Vis-spektroskopisch untersucht werden. Neben dem spektroskopischen Nachweis der Einlagerung wurde auch ein hypsochromer Shift der Wirtbande in der LB-Schicht beobachtet ($\Delta\lambda = 29.1 \text{ nm}$), der durch intermolekulare Aromaten-Wechselwirkungen der Wirtmoleküle in den im BAM beobachteten Domänen erklärt wird. Die Anwesenheit von Gastmolekülen stört diese Wechselwirkungen und führt zu einem zusätzlichen bathochromen konzentrationsabhängigen Shift in den LB-Schichten der Filme über Noradrenalin-Lösung, der auf eine Einlagerung der Gastmoleküle in die Monoschicht hindeutet. Resolvatation der verschiedenen LB-Schichten in Methanol führt in allen Fällen wieder zu den Banden des freien Wirtes **26**.

Die optimierten makrozyklischen Rezeptoren **42** und **44** haben aufgrund anderer Diamin-Bausteine eine größere Kavität als Wirt **26** und sollten dadurch eine bessere Selektivität im oberen hydrophoben Teil besitzen (siehe Abb. 60). Die neu synthetisierten Verbindungen zeigten in NMR-Titrations mit Noradrenalin und 2-Hydroxyethylamin aber ähnliche Bindungskonstanten und keine grundlegenden Verbesserungen im Vergleich zu Rezeptor **26**.

Viel bessere Ergebnisse in Lösung konnten schließlich mit dem optimierten Rezeptor **51** erhalten werden, der statt der Diamin-Kopfgruppe ein zweites Bisphosphonat zur Catechol-Erkennung trägt (Abb. 62). Mit Noradrenalin bildet der Rezeptor **51** in polaren Lösungsmitteln 1:2-Komplexe, die durch *Job*-Plots und ESI-Massenspektren nachgewiesen werden konnten. Die aus NMR-Titrations erhaltenen Bindungskonstanten zeigen, daß der Komplex sogar in reinem Wasser stabil ist ($K_{a(1:2)} = 1.52 \cdot 10^6 \text{ M}^{-2}$). Dies wird durch die zunehmende Bedeutung der hydrophoben Wechselwirkungen der Gäste mit den in Wasser schwach selbst-assoziiierenden Wirtmolekülen erklärt ($K_{sa} = 125 \text{ M}^{-1}$). Die in Abb. 62 gezeigte Komplex-

geometrie, in der die beiden Gäste in umgekehrter Orientierung angeordnet sind, wird durch 2D-NOESY-Spektren bestätigt.

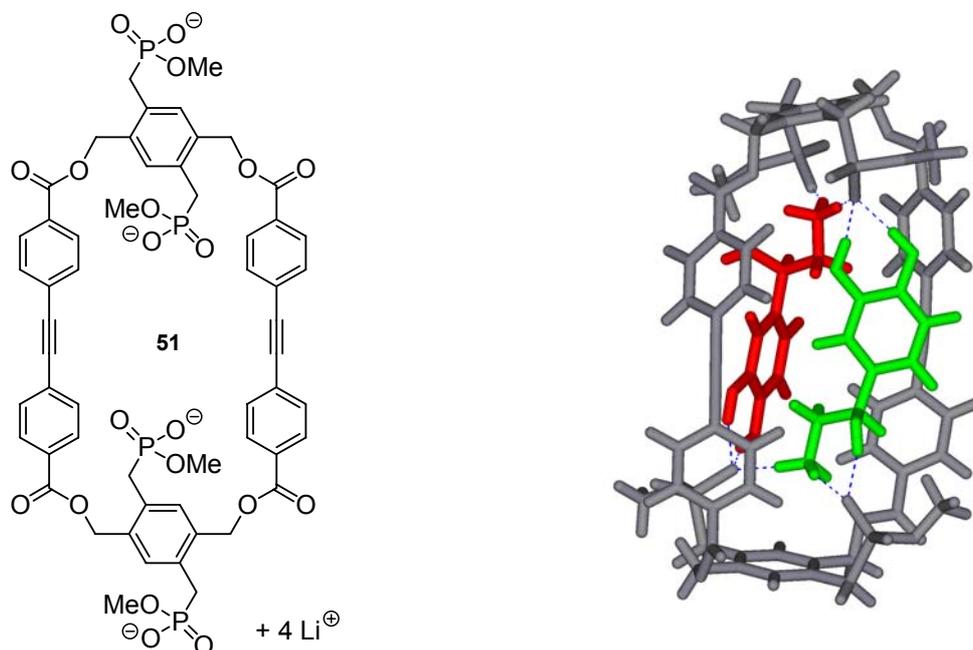


Abb. 62: Lewisstruktur des neuen Rezeptors **51** (links) und sein 1:2-Komplex mit Noradrenalin nach MonteCarlo-Simulation (rechts; Wirt = grau, Gäste = grün, rot).

NMR-Bindungsstudien zeigen, daß der Rezeptor **51** Ammonium-basierte Neurotransmitter mit hydrophoben Resten, wie (Nor-)Adrenalin, Dopamin und Serotonin, in reinem Wasser als starke 1:2-Komplexe bindet ($K_{a(1:1)} \approx 1.5 \cdot 10^6 \text{ M}^{-2}$), dabei allerdings keine Selektivität erkennen läßt. Noch stärker wird der β -Blocker Propranolol gebunden ($K_{a(1:2)} = 1.84 \cdot 10^7 \text{ M}^{-2}$) und gegenüber dem sehr ähnlichen Atenolol bevorzugt. Aufgrund der großen Bedeutung hydrophober Wechselwirkungen sollte der Rezeptor **51** in zukünftigen Bindungsexperimenten weitere Selektivitäten bei der Komplexierung lipophiler β -Blocker zeigen. Andere Neurotransmitter, Aminosäureester, Catechol und einfache Amine werden entweder deutlich schwächer in zum Teil anderen Stöchiometrien oder überhaupt nicht gebunden.

In einem ganz neuen Ansatz habe ich unter Beibehaltung des biomimetischen Bindungsmusters molekulare Adrenalinrezeptor-Pinzetten entworfen, die im Gegensatz zu den makrozyklischen Wirten synthetisch leichter zugänglich sind. Neben der sehr starren und präorganisierten Pinzette **55** wurden auch die Pinzetten **56** und **57** zur Bewertung der einzelnen Bausteine synthetisiert (Abb. 63).

Die Pinzetten bilden in polaren Lösungsmitteln 1:1-Komplexe mit Noradrenalin sehr unterschiedlicher Stärke. Die in Methanol gemessenen Bindungskonstanten bestätigen das

Design und die Wahl geeigneter Bausteine für Pinzette **55**: **55** ($K_a = 1797 \text{ M}^{-1}$) \gg **56** ($K_a = 119 \text{ M}^{-1}$) \gg **57** ($K_a < 10 \text{ M}^{-1}$). Der Komplex zwischen **55** und Noradrenalin kann auch im ESI-MS und im FT-IR-Spektrum, hier vor allem durch die Verschiebung der symmetrischen PO_2^- -Valenzschwingung, nachgewiesen werden.

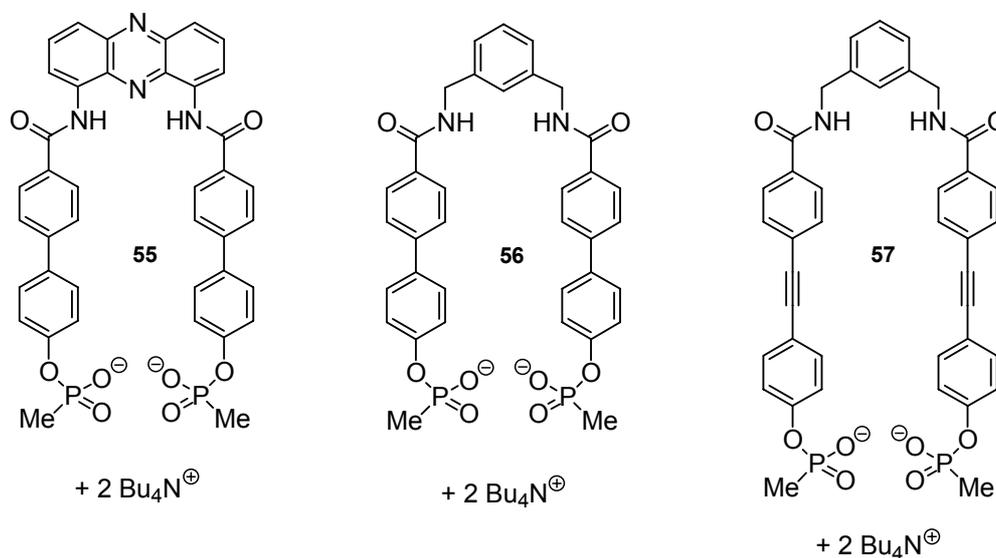


Abb. 63: Lewisstrukturen der neuen Pinzetten **55**, **56** und **57**.

In polarer Lösung zeigt die Pinzette **55** eine beeindruckende Bindungsselektivität für Noradrenalin ($K_a = 1797 \text{ M}^{-1}$). Kleine Veränderungen der Gaststruktur führen wie bei Adrenalin ($K_a = 255 \text{ M}^{-1}$) oder Dopamin ($K_a = 335 \text{ M}^{-1}$) zu einer deutlichen Schwächung der Bindung. Sobald zwei potentielle Erkennungsstellen entfernt werden, findet gar keine Komplexbildung mehr statt. Andere Verbindungsklassen wie Aminosäure(ester) oder β -Blocker werden wesentlich schlechter und wahrscheinlich anders gebunden ($K_a < 250 \text{ M}^{-1}$). Eine solche Selektivität ist in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden.

Die molekulare Rezeptorpinzette **55** konnte erfolgreich in eine Lipidschicht an der Luft/Wasser-Grenzschicht eingelagert werden. Im Gegensatz zum makrozyklischen Rezeptor **26** bildet sie keine Aggregate, sondern verteilt sich an der Oberfläche und imitiert dadurch den natürlichen Rezeptor noch besser. Die Anwesenheit von unterschiedlichen Gästen in der Subphase führt zu charakteristischen Änderungen der Monoschicht. Genauso wie in Lösung zeigt die Pinzette auch an der Grenzschicht eine ausgeprägte Selektivität für Noradrenalin gegenüber strukturell sehr ähnlichen Verbindungen.

In Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen *Jelinek* und *Willner* sollen einige der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Rezeptoren als Sensoren getestet werden.

Jelinek hat supramolekulare gemischte Vesikel aus Polydiacetylen (PDA) und natürlichen Phosphatidylcholinen entwickelt, die aufgrund des konjugierten PDA-Rückgrats tiefblau sind. Die Einlagerung von Kronenethern in diese Vesikel führt in Gegenwart von Metallionen in der Lösung zu einer Farbänderung von blau nach rot, die durch die Wechselwirkung zwischen den Wirt-Gast-Komplexen und den PDA/Phospholipid-Vesikeln induziert wird.¹⁹⁰ Das Ausmaß der Farbänderung hängt dabei von der unterschiedlichen Ionenaaffinität ab, die genauen Gründe für die Farbumschläge sind noch nicht vollständig aufgeklärt.¹⁹¹ Auf diese Weise wurden auch andere molekulare Erkennungsprozesse untersucht.¹⁹²

Die Einlagerung der sowohl in Lösung als auch in einer Lipidmonoschicht Noradrenalin-selektiven Pinzette **55** in solche PDA/Phospholipid-Vesikel sollte zu einem kolorimetrischen Sensor für Noradrenalin führen (Abb. 64).

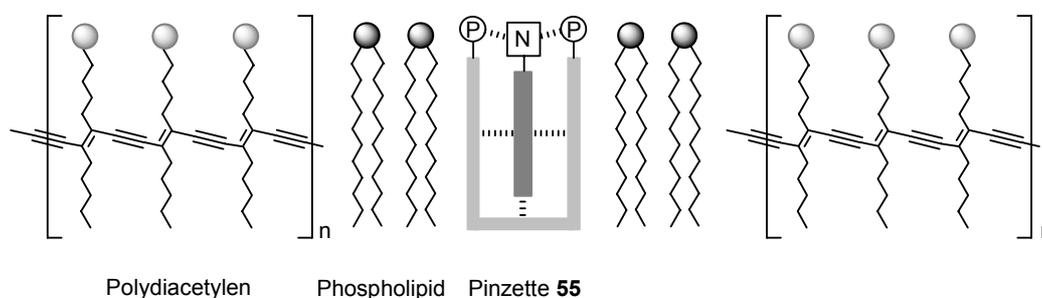


Abb. 64: Schematische Bindung von Noradrenalin durch die in ein PDA/Phospholipid-Vesikel eingelagerte Rezeptorpinzette (abgebildet ist der Ausschnitt einer der beiden Lipidschichten).

Elektrochemische Sensoren auf der Basis von Gold-Nanopartikeln und Bipyridinium-cyclophan-Wirten wurden von *Willner* beschrieben.¹⁹³ Auf einem leitfähigen ITO-Glassubstrat (Indium-dotiertes Zinnoxid) wird ein dünner Film (3-Aminopropyl)-triethoxysilan polymerisiert, um eine Ammonium-funktionalisierte Oberfläche zu erhalten. Abwechselnd werden dann Schichten aus Citrat-stabilisierten Au-Kolloiden und den Cyclophanen generiert. Die Bindung von π -Donorverbindungen durch die Rezeptoren führt zu charakteristischen Veränderungen der Cyclovoltogramme der beschichteten ITO-Elektrode. Auf diese Weise wurden verschiedene Gäste, wie *p*-Hydrochinon, Adrenalin und Dopamin,⁶⁶ qualitativ und quantitativ bei Konzentrationen $>1 \cdot 10^{-6}$ M nachgewiesen. Beschichtet man eine Thiol-modifizierte Elektrodenoberfläche¹⁹³ mit Au-Nanopartikeln, die mit positiv geladenen Ammoniumionen stabilisiert sind,¹⁹⁴ und dem makrozyklischen Tetrakisphosphonat-Rezeptor **51**, so sollte man einen neuen elektrochemischen Sensor mit neuen Selektivitäten für Catecholamine und β -Blocker erhalten (Abb. 65).

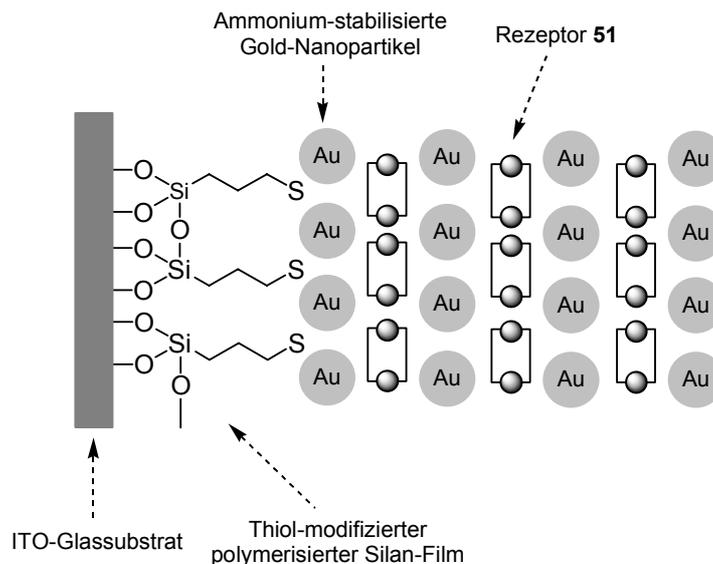


Abb. 65: Schematischer Aufbau einer mit Au-Nanopartikeln und Rezeptor **51** beschichteten ITO-Elektrode.

Neben den oben beschriebenen Anwendungen der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Rezeptormodelle bieten sich noch vielfältige Variations- und Optimierungsmöglichkeiten die Wirtstruktur betreffend. Besonders geeignet ist hierfür das Konzept der molekularen Pinzetten, die mit relativ geringem synthetischen Aufwand hergestellt werden können.

Andere Diamin-Kopfgruppen auf Anthrachinon- oder Dibenzofuran-Basis bieten genauso wie der Phenazinkopf von **55** H-Brückenakzeptoren zur Bindung der Catechol-OHs. Erste Versuche mit verschiedenen Anthrachinon-Derivaten führten vor allem aufgrund der Schwerlöslichkeit dieser Verbindungen zu großen synthetischen Problemen.

Verwendet man Seitenwände, die im Vergleich zu den Biphenylen noch starrer sind und eine größere π -Fläche besitzen, könnte die Gasteinlagerung erleichtert werden. Denkbar wären z.B. Fluorene, Naphthaline, Pyrene oder analoge Heterozyklen. Zur Verbesserung der Bindungsstärke gegenüber dem elektronenreichen Catecholring sollten vor allem elektronenärmere Aromaten als bisher in die Rezeptoren eingebaut werden. Besonders elektronenarm sind positiv geladene Pyridylsysteme, die für die Ausbildung starker π - π -Wechselwirkungen bekannt sind.¹⁹⁵ Auf diese Weise könnten im günstigsten Fall Charge-Transfer-Banden erhalten werden, die eine photometrische Beobachtung der Komplexbildung und vielleicht sogar einen Farbumschlag bei Gastzugabe möglich machen.

Während sich die Bisphosphonate zur Bindung der Aminoalkohol-Funktion als sehr geeignet erwiesen haben, scheint vor allem die Erkennung der Catechol-OHs durch die amidischen Protonen nicht die optimale Lösung darzustellen. Die wesentliche Verbesserung der

Bindungseigenschaften durch den aus einem zweiten Bisphosphonat-Baustein gebildeten Rezeptor **51** ist ein Beleg dafür. Boronsäuren haben sich als besonders effizient zur Bindung von Diolen, wie z.B. Catecholen oder Kohlenhydraten, erwiesen^{156,157,196} und könnten auch in unsere Rezeptoren eingebaut werden.

Zur Zeit wird in unserem Arbeitskreis bereits an neuen mono- und ditopischen Rezeptoren mit Bisphosphonat- und Boronsäure-Funktionen gearbeitet.¹⁹⁷ In Anlehnung an ein kürzlich von *Hunter* veröffentlichtes System¹⁹⁸ soll schließlich die erste künstliche transmembrane Signaltransduktion entwickelt werden, die durch einen Botenstoff (z.B. Adrenalin) induziert wird (Abb. 66).

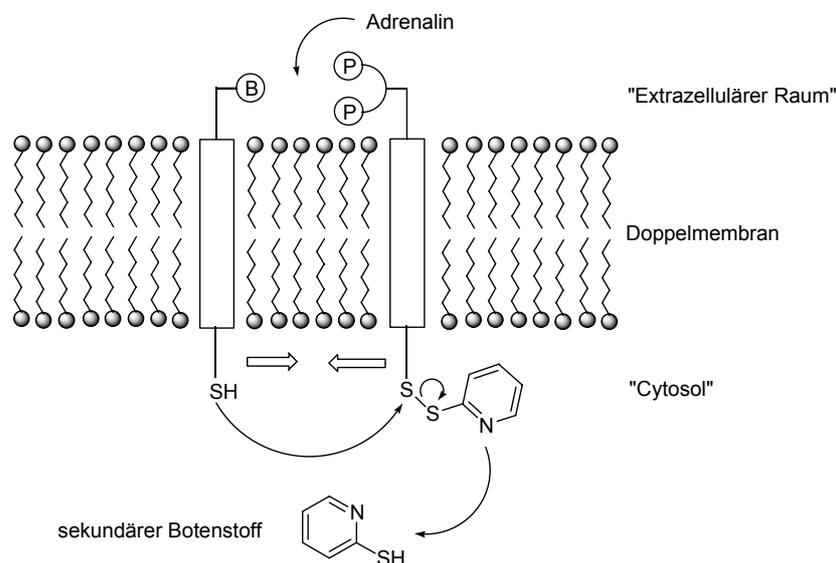


Abb. 66: Schematische Darstellung der Adrenalin-induzierten transmembranen Signaltransduktion (*B* = Boronsäurefunktion, *P* = Phosphonateinheit).

Durch die Komplexierung des Catecholamins mittels zweier transmembraner Segmente mit unterschiedlichen Erkennungseinheiten (*B* und *P*) auf der einen Seite einer BLM (*bilayer lipid membrane*) kommt es zur Annäherung der gegenüberliegenden Kopfenden. Der verringerte räumliche Abstand führt zur Reaktion zwischen den beiden Schwefelgruppen und dadurch zur Freisetzung eines sekundären Botenstoffes (Pyridin-2-thiol) auf der anderen Seite.

Nach der erfolgreichen Entwicklung verschiedenster synthetischer Adrenalinrezeptor-Modelle und ihrer Einlagerung in einfache Membranmodelle stellt die künstliche Signaltransduktion eine große Herausforderung und einen weiteren großen Schritt zur Nachahmung der natürlichen adrenergen Rezeptoren dar.

4 EXPERIMENTELLER TEIL

4.1 Verwendete Geräte

¹ H-NMR-Spektroskopie:	<i>Bruker Avance ARX-200, AMX-300, DRX-400 und DRX-500</i>
¹³ C-NMR-Spektroskopie:	<i>Bruker Avance AC-200 und AMX-300</i>
³¹ P-NMR-Spektroskopie:	<i>Bruker Avance ARX-200</i>
Massenspektrometrie:	<i>Finnigan MAT 711 (EI) Finnigan MAT 95 S (ESI)</i>
Schmelzpunktbestimmung:	<i>Kofler-Apparatur Thermophan von Reichert (nicht korrigiert)</i>
Elementaranalysen:	<i>Varian Elementar vario von Elementar Analysensysteme GmbH</i>
FT-IR-Spektroskopie:	<i>Bruker IFS 8</i>
UV/Vis-Spektroskopie:	<i>Hitachi U-3410</i>
Filmwaage:	<i>NIMA 601BAM (700 x 100 mm²)</i>
Brewster-Angle-Mikroskop:	<i>MiniBAM von Nanofilm</i>
Wasserreinigung:	<i>ELGA Purelab UHQ</i>
Quarzglas:	<i>Vogelsberger Quarzglasstechnik</i>
Säulenchromatographie:	<i>Kieselgel 60 (230-400 Mesh ASTM) von Merck</i>
Dünnschichtchromatographie:	<i>Kieselgel 60 F₂₅₄ auf Aluminiumfolie von Merck</i>
Ultraschallbad:	<i>Bandelin Sonorex</i>
Zentrifuge:	<i>Hettich EBA 12</i>

4.2 Allgemeine Methoden

Lösungsmittel und Reagenzien

Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Die folgenden absoluten Lösungsmittel wurden über den angegebenen Substanzen getrocknet und destilliert: Dimethylformamid (Calciumhydrid oder Magnesiumsulfat), Dichlormethan (Calciumhydrid), Chloroform

(Phosphorpentoxid), Tetrahydrofuran (Natrium oder Lithiumaluminiumhydrid), Pyridin (Kaliumhydroxid), Tetrachlorkohlenstoff (Molekularsieb 4Å), Acetonitril (Calciumchlorid). Alle käuflichen Reagenzien wurden wie geliefert ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Kernresonanzspektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden an den oben genannten Geräten bei Raumtemperatur aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm angegeben und beziehen sich in ^1H -NMR-Spektren auf den internen Standard Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$ ppm). Multiplizitäten werden durch s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), m (Multiplet), br (breites Singulett) charakterisiert. ^{13}C -NMR-Spektren wurden breitbandentkoppelt aufgenommen und auf das jeweilige Lösungsmittelsignal kalibriert.

FT-IR-Spektroskopie

Zur IR-spektroskopischen Untersuchung der Komplexe wurden methanolische Lösungen der einzelnen Komplexpartner sowie eine 1:1-Mischung jeweils mit der 100fachen Menge Kaliumbromid versetzt, unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt, im Ölpumpenvakuum getrocknet und als KBr-Preßling vermessen.

Filmwaagen-Experimente

Eine Filmwaage *NIMA* 601BAM mit *Wilhelmy*-Plättchen wurde zur Messung des Oberflächendrucks π als Funktion der Fläche A verwendet. Die Messungen wurden über reinem Wasser (Ultrahochqualität, $R > 18 \text{ M}\Omega$) oder wässrigen Gastlösungen ($c = 1\text{-}100 \mu\text{M}$) durchgeführt, wobei die Subphasen vor jeder Messung auf fehlende Oberflächenaktivität überprüft wurden. Lipidmonoschichten wurden durch Aufspreizen von 50 μL einer 3.5 mM Stearinsäure-Lösung in Chloroform auf die jeweilige Subphase erhalten. Durch zeitabhängige Messungen der Druck-Fläche-Diagramme (Schrankengeschwindigkeit: 50 cm^2/min) wurde zunächst der Einfluß der gelösten Gäste auf die Fettsäuremonoschicht untersucht. Die Rezeptoren wurden dann als methanolische Lösungen ($[\mathbf{26}] = 7.8 \text{ mM}$, $[\mathbf{55}] = 3.0 \text{ mM}$) bei einem Oberflächendruck von 15 mN/m vorsichtig auf die Oberfläche getropft. Zeitabhängige π - A -Isothermenzyklen wurden aufgenommen bis keine Effekte mehr beobachtet werden konnten.

Verschiedenen Monoschichten auf Wasser wurden mit der *Langmuir-Blodgett*-Technik als Multischichten auf runde optische Quarzglasplättchen ($\varnothing = 1 \text{ cm}$, $d = 1 \text{ mm}$), welche zuvor mit Eisenstearat eingerieben worden waren, immobilisiert. Dazu wurden die Quarzgläser je

40 mal bei einem kontrollierten Oberflächendruck von 20 mN/m in das Wasser ein- und wieder aufgetaucht (Tauchgeschwindigkeit: 10 mm/min). Nach kurzer Trocknung an der Luft (ca. 15 min) wurden die Quarzgläser orthogonal in den Strahlengang des UV/Vis-Spektrometers gebracht und vermessen (Referenz: unbeschichtetes Quarzglasplättchen). Die Schichten wurden anschließend im Ultraschallbad in 2 mL reinem Methanol vom Quarzglas abgelöst und in einer Quarzglasküvette ($d=1$ cm) UV/Vis-spektroskopisch vermessen.

Molecular-Modeling-Untersuchungen

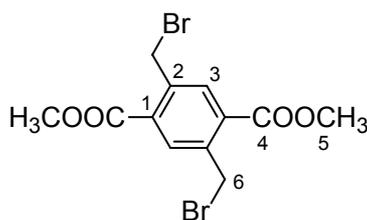
Kraftfeldrechnungen wurden mit dem Programm *MacroModel V 7.2* der Firma *Schroedinger Inc.* durchgeführt. Verwendet wurden das Kraftfeld *AMBER** und das *GB/SA*-Solvatationsmodell für Wasser.^{199,200} *MonteCarlo*-Simulationen wurden mit 3000 Schritten gerechnet. Anschließende Moleküldynamik-Rechnungen wurden 10 ps bei 300 K durchgeführt und durch Überlagerung der jede Picosekunde gespeicherten Strukturen abgebildet. Dabei wurden alle nicht-acidischen Protonen aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.

4.3 Synthesen

4.3.1 2,5-Bis(brommethyl)terephthalsäuredimethylester 12

2.4 g 2,5-Dimethylterephthalsäuredimethylester⁸² (11 mmol, 1 eq) und 4.1 g *N*-Bromsuccinimid (23 mmol, 2.1 eq) werden in 35 mL trockenem Tetrachlorkohlenstoff suspendiert und unter Argon mit katalytischer Menge Azobisisobutyronitril versetzt. Die Mischung wird 4.5 h refluxiert und anschließend wird der auf der Oberfläche schwimmende Feststoff von der warmen Reaktionslösung abfiltriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt und 16 h bei 4°C gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und zweimal mit wenig Tetrachlorkohlenstoff gewaschen.

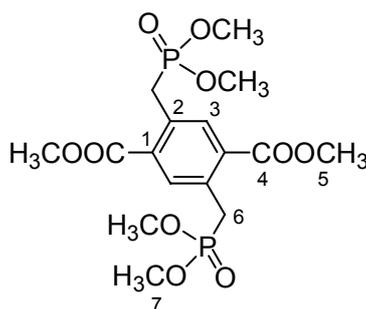
Ausbeute: 2.6 g (6.9 mmol, 63%).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 3.98$ (s, 6H, H-5), 4.93 (s, 4H, H-6), 8.05 (s, 2H, H-3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):** $\delta = 29.93$ (C-6), 52.65 (C-5), 132.24 (C-Ar), 134.39 (C-Ar), 139.34 (C-Ar), 165.64 (C-4). **Schmelzpunkt:** 158°C. **MS (EI):** $m/z = 377$ $[\text{M}]^+$, 299 $[\text{M}-\text{Br}+\text{H}]^+$, 221 $[\text{M}-2\text{Br}+2\text{H}]^+$, 205 $[\text{M}-2\text{Br}-\text{CH}_3+\text{H}]^+$. **HRMS (EI):** ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_4$: $m/z = 377.9102$, gef.: $m/z = 377.9110$.

4.3.2 2,5-Bis(dimethoxyphosphorylmethyl)terephthalsäuredimethylster 13

2.2 g Dibromid **12** (5.8 mmol, 1 eq) werden in 8 mL *m*-Xylol suspendiert und mit 4.1 mL Trimethylphosphit (35 mmol, 6 eq) versetzt. Die Mischung wird 6 h refluxiert und anschließend werden das Lösungsmittel und überschüssiges Trimethylphosphit bei 40°C abkondensiert. Das Rohprodukt wird 1 d bei 80°C im Ölpumpenvakuum getrocknet und säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Essigester/Methanol 9:1 gereinigt ($R_f = 0.13$). Ausbeute: 2.1 g (4.9 mmol, 84%).



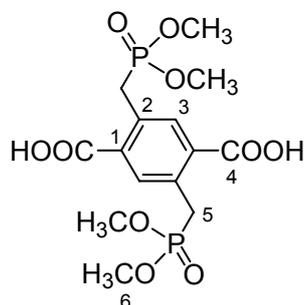
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 3.67$ (d, $^3J_{\text{H,P}} = 10.6$ Hz, 12H, H-7), 3.78 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 21.6$ Hz, 4H, H-6), 3.93 (s, 6H, H-5), 7.89 (d, $^4J_{\text{H,P}} = 1.7$ Hz, 2H, H-3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz):** $\delta = 30.34$ (d, $^1J_{\text{C,P}} = 137.3$ Hz, C-6), 52.83 (C-5), 53.22 (t, $^2J_{\text{C,P}} = 3.4$ Hz, C-7), 132.30 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.8$ Hz, C-2), 133.40 (C-Ar), 134.73 (C-Ar), 167.28 (C-4). **$^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 81 MHz):** $\delta = 28.48$ (s). **Schmelzpunkt:** 133°C. **MS (FD, MeOH):** $m/z = 438$ $[\text{M}]^+$. **Elementaranalyse:** ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{P}_2$: C 43.84, H 5.52; gef.: C 43.52, H 5.29.

4.3.3 2,5-Bis(dimethoxyphosphorylmethyl)terephthalsäure 14

1.8 g Dimethylester **13** (4.2 mmol, 1 eq) werden in 50 mL Methanol/Wasser 2:1 gelöst und bei 0°C mit 0.2 g Lithiumhydroxid (8.8 mmol, 2.1 eq) versetzt. Die Lösung wird 9 h bei 0°C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 10%iger Salzsäure bis pH = 1

angesäuert, das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und im Exsikkator über Phosphor-
pentoxid getrocknet.

Ausbeute: 1.7 g (4.1 mmol, 97%).

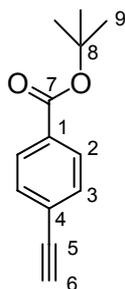


¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 300 MHz): $\delta = 3.57$ (d, $^3J_{H,P} = 10.8$ Hz, 12H, H-6), 3.84 (d, $^2J_{H,P} = 21.5$ Hz, 4H, H-5), 7.81 (d, $^4J_{H,P} = 1.5$ Hz, 2H, H-3). **¹³C-NMR** (*d*₆-DMSO, 75 MHz): $\delta = 29.75$ (d, $^1J_{C,P} = 134.8$ Hz, C-5), 53.71 (t, $^2J_{C,P} = 3.4$ Hz, C-6), 132.73 (d, $^2J_{C,P} = 3.0$ Hz, C-2), 134.85 (C-Ar), 135.13 (C-Ar), 169.27 (C-4). **³¹P-NMR** (*d*₆-DMSO, 81 MHz): $\delta = 33.57$ (s). **Schmelzpunkt:** 244°C. **MS (ESI neg., MeOH):** $m/z = 410$ [M]⁻, 409 [M-H]⁻, 255 [M-P(O)(OMe)₂-COOH-H]⁻. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für C₁₄H₁₉O₁₀P₂⁻: $m/z = 409.0453$, gef.: $m/z = 409.0454$.

4.3.4 4-Ethynylbenzoesäure-*tert*-butylester 19

13.6 g 4-Ethynylbenzoesäurechlorid^{80,86} (82.0 mmol, 1 eq) und 11.6 g Kalium-*tert*-butylat (103 mmol, 1.25 eq) werden unter Argon in 120 mL *tert*-Butanol suspendiert und 16 h bei 40°C Ölbadtemperatur gerührt. Die Mischung wird anschließend unter vermindertem Druck eingengt, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der erhaltene Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

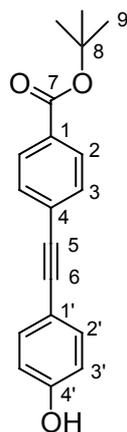
Ausbeute: 11.6 g (57.4 mmol, 70%).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.59 (s, 9H, H-9), 3.22 (s, 1H, H-6), 7.53 (d, ³*J*_{H,H} = 8.5 Hz, 2H, H-3), 7.94 (d, ³*J*_{H,H} = 8.5 Hz, 2H, H-2). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 28.54 (C-9), 80.09 (C-8), 81.76 (C-6), 83.36 (C-5), 126.56 (C-Ar), 129.67 (C-Ar), 129.80 (C-Ar), 132.29 (C-Ar), 165.42 (C-7). **Schmelzpunkt:** 128°C. **MS (EI):** *m/z* = 202 [M]⁺, 147 [M-C₄H₇]⁺, 146 [M-C₄H₈]⁺, 129 [M-C₃H₅O₂]⁺, 101 [M-COO^tBu]⁺. **HRMS (EI):** ber. für C₁₃H₁₄O₂: *m/z* = 202.0994, gef.: *m/z* = 202.0998.

4.3.5 4-(4'-Hydroxyphenylethynyl)benzoesäure-*tert*-butylester 6

Eine Lösung von 10.0 g Ethin **19** (49.0 mmol, 1 eq) in 90 mL frisch destilliertem Triethylamin wird unter Argon mit 10.9 g 4-Iodphenol (49.0 mmol, 1 eq), 94 mg Kupfer(I)iodid (0.5 mmol, 0.01 eq), 908 mg Triphenylphosphin (3.50 mmol, 0.07 eq) und 694 mg Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid (1.00 mmol, 0.02 eq) versetzt. Die Lösung wird 3 h bei 80°C Ölbadtemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und mit Triethylamin gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird in Dichlormethan gelöst und zweimal mit 3%iger Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Essigester/*n*-Hexan 1:2 gereinigt (*R*_f = 0.32). Ausbeute: 5.80 g (19.6 mmol, 40%).



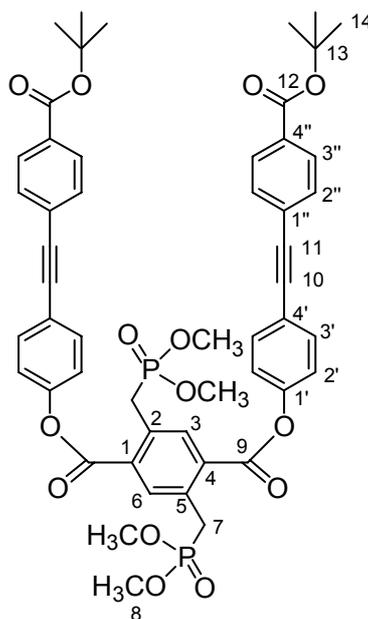
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (s, 9H, H-9), 4.99 (s, 1H, -OH), 6.83 (d, ³*J*_{H,H} = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.45 (d, ³*J*_{H,H} = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.53 (d, ³*J*_{H,H} = 8.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.95 (d, ³*J*_{H,H} = 8.4 Hz, 2H, H-Ar). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃ + 15% *d*₄-MeOH):** δ = 27.14 (C-9), 80.60 (C-8), 86.12 (C-6), 91.82 (C-5), 114.65, 116.94, 127.27, 128.35, 130.15, 132.40, 137.25 (alle C-Ar), 156.81 (C-4'), 164.83 (C-7). **Schmelzpunkt:** 214°C. **MS**

(EI): $m/z = 294 [M]^+$, $238 [M-C_4H_8]^+$, $221 [M-C_3H_5O_2]^+$. **HRMS (EI):** ber. für $C_{19}H_{18}O_3$: $m/z = 294.1256$, gef.: $m/z = 294.1261$.

4.3.6 1,4-Bis[4'-(4''-*tert*-butoxycarbonylphenylethynyl)phenoxy]carbonyl]-2,5-bis-(dimethoxyphosphorylmethyl)benzol **20**

0.68 g Dicarbonsäure **5** (1.66 mmol, 1 eq) und 0.95 g *p*-Tosylchlorid (4.99 mmol, 3 eq) werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 60 mL trockenem Pyridin suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt bis eine klare Lösung vorliegt (ca. 1 h). Dann werden 0.98 g Tolan **6** (3.33 mmol, 2 eq) zugegeben und die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel bei 40°C Ölbadtemperatur abkondensiert und das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Essigester/Dichlormethan 4:1 gereinigt ($R_f = 0.24$).

Ausbeute: 0.74 g (0.76 mmol, 46%).



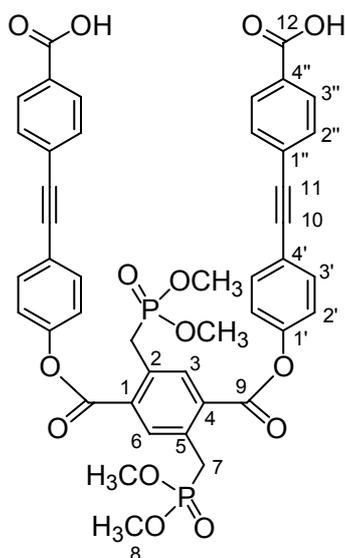
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.61$ (s, 18H, H-14), 3.71 (d, $^3J_{H,P} = 11.0$ Hz, 12H, H-8), 3.86 (d, $^2J_{H,P} = 21.8$ Hz, 4H, H-7), 7.33 (d, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, 4H, H-Ar), 7.58 (d, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, 4H, H-Ar), 7.64 (d, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, 4H, H-Ar), 7.98 (d, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, 4H, H-Ar), 8.14 (d, $^4J_{H,P} = 2.0$ Hz, 2H, H-3 + H-6). **^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 28.10$ (C-14), 30.11 (d, $^1J_{C,P} = 137.8$ Hz, C-7), 52.91 (t, $^2J_{C,P} = 3.5$ Hz, C-8), 81.25 (C-13), 89.05 (C-10), 90.97 (C-11), 120.89, 121.87, 123.82, 127.11, 129.30, 131.28, 131.49, 132.95, 134.75, 138.58 (alle C-Ar), 150.60 (C-1'), 164.53 (C-9), 165.08 (C-12). **^{31}P -NMR (81 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 28.38$ (s).

Schmelzpunkt: 186°C. **MS (FD, MeOH):** $m/z = 962 [M]^+$, 294 [^tBuOOC-C₆H₄-C≡C-C₆H₄-OH]⁺. **Elementaranalyse:** ber. für C₅₂H₅₂O₁₄P₂: C 64.86, H 5.44; gef.: C 64.82, H 5.54.

4.3.7 1,4-Bis[4'-(4''carboxyphenylethynyl)phenoxy]carbonyl]-2,5-bis(dimethoxyphosphorylmethyl)benzol 21

570 mg Diester **20** (592 μmol) werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 5 mL Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und wieder vom Lösungsmittel befreit. Dieser Vorgang wird noch zweimal wiederholt. Der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 500 mg (586 μmol, 99%).



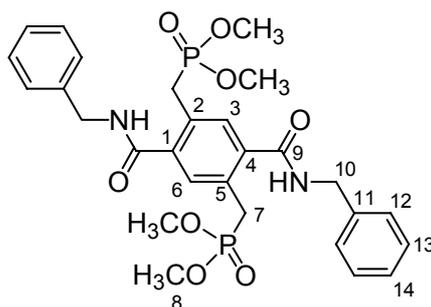
¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): $\delta = 3.63$ (d, ³ $J_{H,P} = 10.8$ Hz, 12H, H-8), 3.91 (d, ² $J_{H,P} = 21.5$ Hz, 4H, H-7), 7.49 (d, ³ $J_{H,H} = 8.8$ Hz, 4H, H-Ar), 7.71 (d, ³ $J_{H,H} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.76 (d, ³ $J_{H,H} = 8.8$ Hz, 4H, H-Ar), 8.00 (d, ³ $J_{H,H} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 8.18 (d, ⁴ $J_{H,P} = 1.8$ Hz, 2H, H-3 + H-6). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃+15% CF₃COOH):** 31.21 (d, ¹ $J_{C,P} = 138.0$ Hz, C-7), 54.01 (t, ² $J_{C,P} = 3.7$ Hz, C-8), 88.77 (C-10), 92.21 (C-11), 121.11, 121.63, 123.39, 127.26, 129.59, 130.36, 131.72, 133.21, 135.47, 138.81 (alle C-Ar), 150.33 (C-1'), 164.59 (C-9), 172.40 (C-12). **³¹P-NMR (81 MHz, *d*₆-DMSO):** $\delta = 33.28$ (s). **Schmelzpunkt:** 311°C. **MS (ESI neg., MeOH):** $m/z = 423 [M-4H]^{2-}$, 238 [HOOC-C₆H₄-

$\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}]^-$. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{32}\text{O}_{14}\text{P}_2^{2-}$: 423.0634; gef.: 423.0660.

4.3.8 1,4-Bis(benzylaminocarbonyl)-2,5-bis(dimethoxyphosphorylmethyl)benzol 22

50 mg Dicarbonsäure **5** (120 μmol , 1 eq) werden in 5 mL trockenem Dimethylformamid suspendiert und unter Argon mit 0.17 mL Triethylamin (1.22 mmol, 10 eq) und 0.12 mL Diphenylphosphorylazid (536 μmol , 4.4 eq) versetzt. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 29 μL Benzylamin (270 μmol , 2.2 eq) versetzt und 16 h weitergerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel bei 40°C Ölbadtemperatur abkondensiert und das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol 19:1 gereinigt ($R_f = 0.33$).

Ausbeute: 50 mg (84 μmol , 70%).

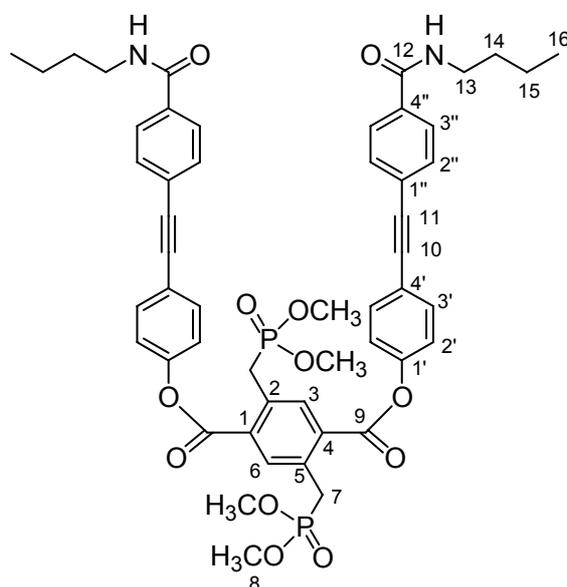


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.20$ (d, $^2J_{\text{H,P}} = 20.3$ Hz, 4H, H-7), 3.56 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 10.8$ Hz, 12H, H-8), 4.62 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 4H, H-10), 7.27-7.46 (m, 10H, H-Ar), 7.51 (d, $^4J_{\text{H,P}} = 2.3$ Hz, 2H, H-3 + H-6), 8.79 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2H, -NH-). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** $\delta = 29.86$ (d, $^1J_{\text{C,P}} = 136.9$ Hz, C-7), 44.00 (C-10), 53.19 (t, $^2J_{\text{C,P}} = 3.5$ Hz, C-8), 126.79 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.6$ Hz, C-2 + C-5), 127.32, 128.25, 128.57, 132.36, 138.51, 139.01 (alle C-Ar), 167.59 (C-9). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, CDCl_3):** $\delta = 29.95$ (s). **Schmelzpunkt:** 209°C. **MS (EI):** $m/z = 588$ $[\text{M}]^+$, 556 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 524 $[\text{M}-2\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 455 $[\text{M}-\text{BnNHCO}+\text{H}]^+$, 348 $[\text{M}-\text{BnNH}-\text{BnNHCO}]^+$. **HRMS (EI):** ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2$: 588.1790; gef.: 588.1778.

4.3.9 1,4-Bis[4'-(4''-*n*-butylaminocarbonylphenylethynyl)phenyloxycarbonyl]-2,5-bis-(dimethoxyphorylmethyl)benzol **23**

30 mg Dicarbonsäure **21** (35 μmol , 1 eq) werden in 5 mL trockenem Dimethylformamid suspendiert und unter Argon mit 50 mg TBTU (160 μmol , 4.4 eq), 24 mg HOBt (160 μmol , 4.4 eq) und 50 μL Triethylamin (350 μmol , 10 eq) versetzt. Die Lösung wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt, mit 8 μL *n*-Butylamin (80 μmol , 2.2 eq) versetzt und 16 h weitergerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel bei 40°C Ölbadtemperatur abkondensiert und das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol 19:1 gereinigt ($R_f = 0.13$).

Ausbeute: 30 mg (31 μmol , 89%).

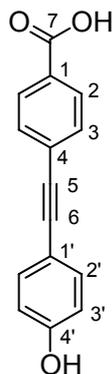


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 6H, H-16), 1.33-1.47 (m, 4H, H-15), 1.55-1.68 (m, 4H, H-14), 3.40-3.52 (m, 4H, H-13), 3.71 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 11.0$ Hz, 12H, H-8), 3.87 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 21.6$ Hz, 4H, H-7), 6.30 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$ Hz, -NH-), 7.30 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 4H, H-Ar), 7.57 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.62 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 4H, H-Ar), 7.76 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 8.14 (d, $^4J_{\text{H,P}} = 1.7$ Hz, 2H, H-3 + H-6). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + 15\% d_6\text{-DMSO}$):** $\delta = 18.34$ (C-16), 30.11 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 137.8$ Hz, C-7), 24.66 (C-15), 36.12 (C-14), 45.85 (C-13), 57.41 (t, $^2J_{\text{C,P}} = 3.5$ Hz, C-8), 93.63 (C-10), 94.86 (C-11), 120.89, 121.87, 125.38, 126.53, 129.30, 130.06, 131.92, 135.84, 137.40, 139.22 (alle C-Ar), 155.11 (C-1'), 169.08 (C-9), 171.12 (C-12). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, CDCl_3):** $\delta = 28.51$ (s). **Schmelzpunkt:** 245°C. **MS (ESI neg., MeOH):** $m/z = 959$ $[\text{M-H}]^-$, 479 $[\text{M-2H}]^{2-}$. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für $\text{C}_{52}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{P}_2$: 479.1798; gef.: 479.1498.

4.3.10 4-(4'-Hydroxyphenylethynyl)benzoesäure **24**

Eine Mischung von 0.20 g Ester **6** (680 μmol) in 15 mL Ameisensäure wird 16 h bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird aus Ethanol/Wasser 1:1 umkristallisiert.

Ausbeute: 0.15 g (632 μmol , 93%).

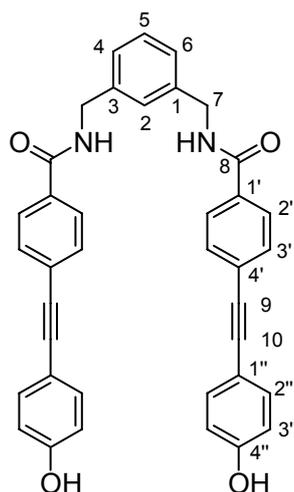


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 4.38 (br, 1H, -OH), 6.82 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.42 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.61 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2H, H-Ar), 7.95 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2H, H-Ar). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 88.23 (C-6), 94.27 (C-5), 113.27, 117.20, 128.61, 130.89, 131.48, 132.50, 134.65 (alle C-Ar), 159.86 (C-4'), 168.15 (C-7). **Schmelzpunkt:** 244°C. **MS (EI):** m/z = 238 $[\text{M}]^+$, 221 $[\text{M-OH}]^+$, 121 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{-COO}]^+$. **HRMS (EI):** ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_3$: m/z = 238.0630, gef.: m/z = 238.0637.

4.3.11 1,3-Bis[4'-(4''-hydroxyphenylethynyl)benzoylaminomethyl]benzol **25**

0.67 g Carbonsäure **24** (2.80 mmol, 2 eq) werden in 50 mL trockenem Tetrahydrofuran suspendiert und unter Argon mit 0.61 g DCC (3.00 mmol, 2.1 eq), 0.65 g HOBt (4.20 mmol, 3 eq) und katalytischer Menge 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Die Mischung wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt, mit 0.19 mL *m*-Xylylendiamin (1.40 mmol, 1 eq) versetzt und 16 h weitergerührt. Anschließend wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird in Tetrahydrofuran gelöst und säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Chloroform/Aceton 2:1 gereinigt (R_f = 0.32).

Ausbeute: 0.46 g (0.80 mmol, 57%).

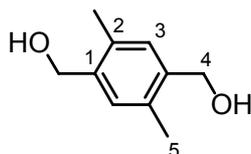


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 4.47 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.0 Hz, 4H, H-7), 6.79 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.6 Hz, 4H, H-Ar), 7.13-7.21 (m, 2H, H-Ar), 7.22-7.30 (m, 2H, H-Ar), 7.38 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.6 Hz, 4H, H-Ar), 7.56 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.87 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 9.11 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.0 Hz, 2H, -NH-). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d_6 -Aceton/ d_4 -MeOH 1:1):** δ = 43.85 (C-7), 87.40 (C-10), 92.76 (C-9), 114.09, 116.35, 126.96, 127.15, 127.66, 128.15, 129.23, 131.84, 133.99, 134.46, 140.35 (alle C-Ar), 159.21 (C-4''), 167.62 (C-8). **Schmelzpunkt:** 256°C. **MS (ESI pos., MeOH):** m/z = 599 [M+Na] $^+$. **HRMS (ESI pos., MeOH):** ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4+\text{Na}$: m/z = 599.1947, gef.: m/z = 599.1943.

4.3.12 1,4-Bis(hydroxymethyl)-2,5-dimethylbenzol 29

Zu einer Suspension von 2.43 g 2,5-Dimethylterephthalsäure⁸² (12.5 mmol, 1 eq) in 125 mL trockenem Tetrahydrofuran werden unter Argon im Verlauf von 1.5 h 38 mL einer 1 M Lösung von Boran-Tetrahydrofuran-Komplex in Tetrahydrofuran (38 mmol, 3 eq) getropft. Die Mischung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt und 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird mit Wasser vorsichtig überschüssiges Boran hydrolysiert und mit 1 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die Lösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung suspendiert und das unlösliche Produkt wird abfiltriert. Das Filtrat wird anschließend fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt und man erhält weiteres Produkt.

Ausbeute: 1.95 g (11.8 mmol, 94%).

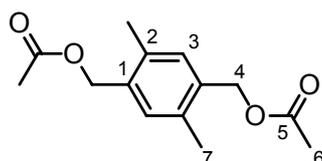


¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 2.20 (s, 6H, H-5), 4.43 (d, ³*J*_{H,H} = 5.4 Hz, 4H, H-4), 4.95 (t, ³*J*_{H,H} = 5.4 Hz, 2H, -OH), 7.09 (s, 2H, H-3). **¹³C-NMR (75 MHz, *d*₆-DMSO):** δ = 19.24 (C-5), 62.30 (C-4), 129.88, 133.16, 139.61 (alle C-Ar). **Schmelzpunkt:** 158°C. **MS (EI):** *m/z* = 166 [M]⁺, 148 [M-H₂O]⁺, 107 [C₇H₇O]⁺, 105 [C₈H₉]⁺, 91 [C₇H₇]⁺. **HRMS (EI):** ber. für C₁₀H₁₄O₂: *m/z* = 166.0994, gef.: *m/z* = 166.0984.

4.3.13 1,4-Bis(acetoxymethyl)-2,5-dimethylbenzol 30

0.50 g Diol **29** (3.00 mmol) werden in 10 mL Acetanhydrid (110 mmol, 37 eq) suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß mit katalytischer Menge konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die Mischung wird 5.5 h bei 75°C Ölbadtemperatur gerührt. Anschließend wird die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung bei 0°C vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und mit 30%iger Natronlauge neutralisiert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 0.61 g (2.43 mmol, 81%).

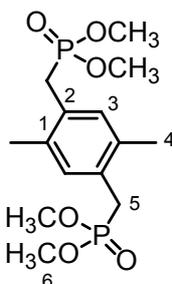


¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 2.05 (s, 6H, H-7), 2.24 (s, 6H, H-6), 5.03 (s, 4H, H-4), 7.14 (s, 2H, H-3). **¹³C-NMR (75 MHz, *d*₆-DMSO):** δ = 19.24 (C-7), 21.99 (C-6), 64.97 (C-4), 132.20, 135.24, 135.32 (alle C-Ar), 171.59 (C-5). **Schmelzpunkt:** 62°C. **MS (EI):** *m/z* = 250 [M]⁺, 190 [M-CH₃COOH]⁺, 148 [M-CH₃COO-CH₃CO]⁺, 130 [M-2CH₃COOH]⁺, 43 [CH₃CO]⁺. **HRMS (EI):** ber. für C₁₄H₁₈O₄: *m/z* = 250.1205, gef.: *m/z* = 250.1212.

4.3.14 2,5-Bis(dimethoxyphosphorylmethyl)-*p*-xylol **33**

Eine Mischung von 4.69 g 2,5-Bis(chlormethyl)-*p*-xylol (23.0 mmol, 1 eq) in 55 mL Trimethylphosphit (460 mmol, 20 eq) wird 16 h refluxiert. Anschließend wird das Lösungsmittel bei 40°C Ölbadtemperatur abkondensiert und das zurückbleibende Produkt wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 8.05 g (22.8 mmol, 99%).

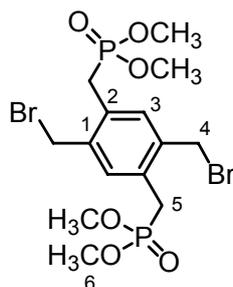


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (s, 6H, H-4), 3.12 (d, ²*J*_{H,P} = 20.5 Hz, 4H, H-5), 3.66 (d, ³*J*_{H,P} = 10.8 Hz, 12H, H-6), 7.07 (d, ⁴*J*_{H,P} = 1.8 Hz, 2H, H-3). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 19.21 (C-4), 29.79 (d, ¹*J*_{C,P} = 139.2 Hz, C-5), 52.69 (t, ²*J*_{C,P} = 3.5 Hz, C-6), 128.39 (d, ²*J*_{C,P} = 2.8 Hz, C-2), 132.50, 134.45 (beide C-Ar). **³¹P-NMR (81 MHz, CDCl₃):** δ = 29.82 (s). **Schmelzpunkt:** 117°C. **MS (EI):** *m/z* = 351 [M+H]⁺, 241 [M-P(O)(OCH₃)₂]⁺, 131 [M-H-2P(O)(OCH₃)₂]⁺. **HRMS (EI):** ber. für C₁₄H₂₄O₆P₂: *m/z* = 350.1048, gef.: *m/z* = 350.1045.

4.3.15 1,4-Bis(brommethyl)-2,5-bis(dimethoxyphosphorylmethyl)benzol **27a**

Eine Suspension von 4.00 g Xylolderivat **33** (11.0 mmol, 1 eq) in 40 mL trockenem Tetrachlorkohlenstoff wird unter Argon mit 4.30 g *N*-Bromsuccinimid (24.0 mmol, 2.1 eq) und katalytischer Menge Azobisisobutyronitril versetzt. Die Mischung wird 7.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird in Chloroform suspendiert und säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Chloroform/Aceton 2:1 (*R*_f = 0.17) und anschließende Umkristallisation aus Aceton gereinigt.

Ausbeute: 3.68 g (7.04 mmol, 64%).

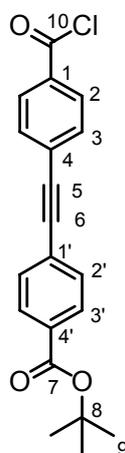


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.31$ (d, $^2J_{\text{H,P}} = 20.3$ Hz, 4H, H-5), 3.69 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 11.0$ Hz, 12H, H-6), 4.65 (s, 4H, H-4), 7.28 (d, $^4J_{\text{H,P}} = 1.8$ Hz, 2H, H-3). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** $\delta = 29.54$ (d, $^1J_{\text{C,P}} = 137.6$ Hz, C-5), 31.10 (C-4), 53.01 (t, $^2J_{\text{C,P}} = 3.5$ Hz, C-6), 130.19 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.5$ Hz, C-2), 133.91, 137.43 (beide C-Ar). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, CDCl_3):** $\delta = 27.72$ (s). **Schmelzpunkt:** 190°C. **MS (EI):** $m/z = 508$ $[\text{M}]^+$, 429 $[\text{M}-\text{Br}]^+$, 347 $[\text{M}-\text{H}-2\text{Br}]^+$, 333 $[\text{M}-\text{HBr}-\text{CH}_2\text{Br}]^+$, 239 $[\text{M}-2\text{Br}-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2]^+$. **HRMS (EI):** ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}_6\text{P}_2$: $m/z = 509.9258$, gef.: $m/z = 509.9211$.

4.3.16 4-(4'-*tert*-Butyloxycarbonylphenylethynyl)benzoesäurechlorid 37

Eine Mischung von 2.0 g Benzoesäure **28**³⁰ (6.2 mmol, 1 eq) in 60 mL trockenem Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 1.1 mL Oxalylchlorid (12 mmol, 2 eq) und katalytischer Menge Dimethylformamid versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 2.1 g (6.1 mmol, 99%).

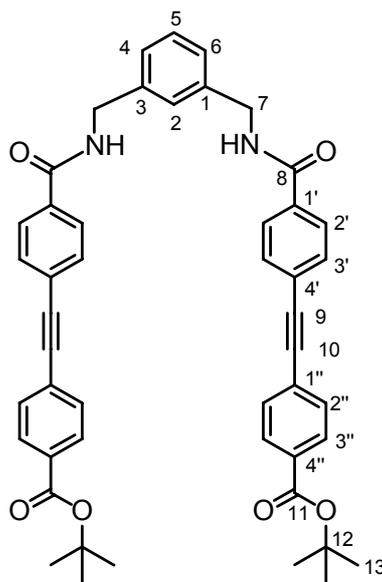


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.61 (s, 9H, H-9), 7.60 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 7.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 2H, H-Ar), 8.00 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 2H, H-Ar), 8.12 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 2H, H-Ar).

4.3.17 1,3-Bis[4'-(4''-*tert*-butyloxycarbonylphenylethynyl)benzoylaminoethyl]benzol 38

0.15 g Säurechlorid **37** (440 μmol , 2 eq) werden in 5 mL trockenem Dichlormethan gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß mit 29 μL *m*-Xylylendiamin (220 μmol , 1 eq) und 0.07 mL Triethylamin (480 μmol , 2.2 eq) versetzt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Essigester/Dichlormethan 1:9 gereinigt ($R_f = 0.24$).

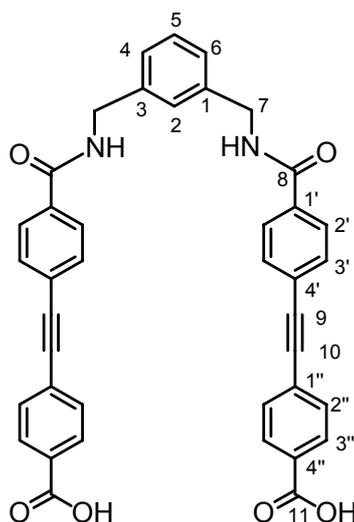
Ausbeute: 0.16 g (200 μmol , 89%).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.56 (s, 18H, H-13), 4.48 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$ Hz, 4H, H-7), 7.17-7.24 (m, 2H, H-Ar), 7.26-7.35 (m, 2H, H-Ar), 7.66 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 4H, H-Ar), 7.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 8H, H-Ar), 9.16 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.7$ Hz, 2H, -NH-). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 29.10 (C-13), 43.93 (C-7), 82.53 (C-12), 91.68 (C-10), 92.75 (C-9), 125.61, 125.77, 126.92, 127.05, 127.60, 128.99, 130.63, 132.60, 132.82, 132.99, 135.89, 141.01 (alle C-Ar), 165.59 (C-11), 166.76 (C-8). **Schmelzpunkt:** $>350^\circ\text{C}$. **MS (ESI neg., MeOH):** $m/z = 744$ $[\text{M}]^+$. **Elementaranalyse:** ber. für $\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$: C 77.40, H 5.95, N 3.76; gef.: C 77.57, H 6.46, N 6.78.

4.3.18 1,3-Bis[4'-(4''-carboxyphenylethynyl)benzoylaminoethyl]benzol **39**

Eine Suspension von 0.61 g Diester **38** (819 μmol) in 12 mL trockenem Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 12 mL Trifluoressigsäure versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet. Ausbeute: 0.52 g (811 μmol , 99%).



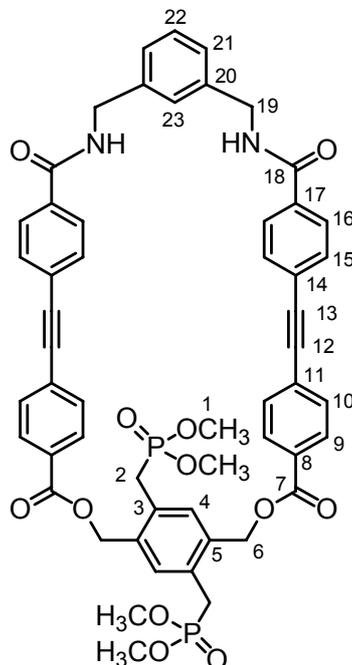
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 4.48 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$ Hz, 4H, H-7), 7.13-7.23 (m, 2H, H-Ar), 7.24-7.37 (m, 2H, H-Ar), 7.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 8H, H-Ar), 7.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.96 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 9.16 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$ Hz, 2H, -NH-). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 44.03 (C-7), 91.74 (C-10), 92.64 (C-9), 125.84, 127.11, 127.12, 127.58, 129.00, 129.63, 130.92, 132.19, 132.83, 132.99, 135.89, 141.01 (alle C-Ar), 166.75 (C-8), 167.97 (C-11). **Schmelzpunkt:** $>350^\circ\text{C}$. **MS (ESI neg., MeOH):** $m/z = 631$ [M-H] $^-$, 315 [M-2H] $^{2-}$. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6^{2-}$: 315.0896; gef.: 315.0891.

4.3.19 2,45-Dioxa-3,18,29,44-tetraoxo-10,36-diin-19,28-diaza-48,51-bis(dimethoxyphosphorylmethyl)-[3.2.3.2] $_{\text{p}_3\text{op}_2}$ cyclophan **40**

Eine Lösung von 0.51 g Dicarbonsäure **39** (806 μmol , 1 eq) in 60 mL trockenem Dimethylformamid und eine Lösung von 0.41 g Dibromid **27a** (806 μmol , 1 eq) in 60 mL trockenem Dimethylformamid werden mit einem Perfusor gleichzeitig über 30 h bei Raumtemperatur unter Argon zu einer Suspension von 0.66 g Cäsiumcarbonat (2.02 mmol, 2.5 eq) in 90 mL trockenem Dimethylformamid getropft. Die Mischung wird 16 h gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel bei 40°C abkondensiert. Der erhaltene Feststoff wird in

Chloroform suspendiert und filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt und das zurückbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Essigester/Methanol 9:1 gereinigt ($R_f = 0.13$).

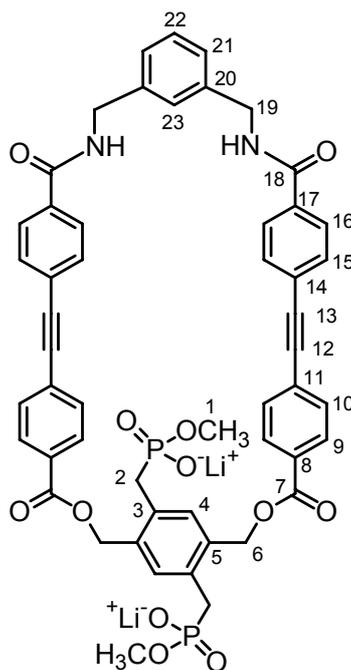
Ausbeute: 0.22 g (226 μmol , 28%).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.41$ (d, $^2J_{\text{H,P}} = 21.0$ Hz, 4H, H-2), 3.64 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 10.8$ Hz, 12H, H-1), 4.60 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$ Hz, 4H, H-19), 5.48 (s, 4H, H-6), 6.29 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.6$ Hz, 2H, -NH-), 7.32-7.42 (m, 4H, H-21,22,23), 7.44 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 1.5$ Hz, 2H, H-4), 7.48 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.51 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.69 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** $\delta = 29.43$ (d, $^1J_{\text{C,P}} = 139.6$ Hz, C-2), 44.23 (C-19), 52.87 (t, $^2J_{\text{C,P}} = 3.5$ Hz, C-1), 63.84 (C-6), 90.85 (C-10), 91.62 (C-9), 125.73, 126.98, 127.40, 127.91, 128.58, 128.97, 129.61, 129.72 (alle C-Ar), 130.36 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.8$ Hz, C-3), 131.41, 131.67, 134.10, 134.43, 135.81, 138.81 (alle C-Ar), 165.10 (C-7), 166.32 (C-18). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, CDCl_3):** $\delta = 28.71$ (s). **Schmelzpunkt:** 246°C. **MS (ESI pos., MeOH):** $m/z = 1002$ $[\text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$. **HRMS (ESI pos., MeOH):** ber. für $\text{C}_{54}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{P}_2+\text{Na}$: 1001.2580; gef.: 1001.2578.

4.3.20 2,45-Dioxa-3,18,29,44-tetraoxo-10,36-diin-19,28-diaza-48,51-bis(methoxyphosphorylmethyl)-[3.2.3.2]₂(p₃op₂)cyclophan-dilithiumsalz 26

Eine Suspension von 187 mg Tetramethylester **40** (191 μmol , 1 eq) in 15 mL trockenem Acetonitril wird unter Argon mit 33 mg Lithiumbromid (380 μmol , 2 eq) versetzt. Die Mischung wird eine Woche refluxiert. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und ohne weitere Aufarbeitung verwendet. Ausbeute: 149 mg (155 μmol , 81%).

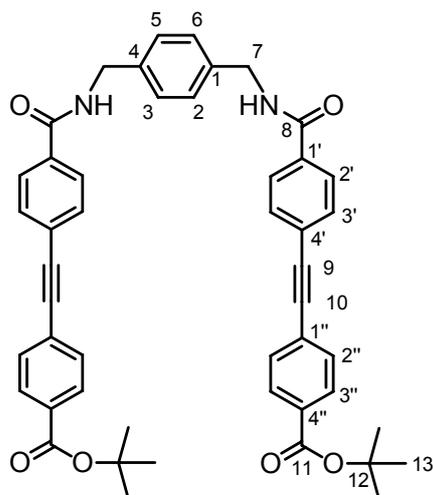


¹H-NMR (300 MHz, *d*₄-MeOH): δ = 3.01-3.23 (br, 4H, H-2), 3.43 (d, ³*J*_{H,P} = 10.3 Hz, 6H, H-1), 4.55 (s, 4H, H-19), 5.41-5.78 (br, 4H, H-6), 7.30 (s, 3H, H-Ar), 7.43 (s, 1H, H-Ar), 7.47 (s, 2H, H-Ar), 7.53 (d, ³*J*_{H,H} = 8.5 Hz, 4H, H-Ar), 7.55 (d, ³*J*_{H,H} = 8.5 Hz, 4H, H-Ar), 7.76 (d, ³*J*_{H,H} = 8.5 Hz, 4H, H-Ar), 7.91 (d, ³*J*_{H,H} = 8.5 Hz, 4H, H-Ar). **¹³C-NMR (75 MHz, *d*₄-MeOH):** δ = 29.43 (d, ¹*J*_{C,P} = 139.6 Hz, C-2), 44.67 (C-19), 52.02 (d, ²*J*_{C,P} = 3.3 Hz, C-1), 66.22 (C-6), 91.68 (C-10), 92.25 (C-9), 127.25, 127.35, 128.51, 128.62, 128.69, 129.52, 130.74, 131.65, 132.65, 132.71, 132.80, 135.27, 135.65, 135.69, 136.46 (alle C-Ar), 166.88 (C-18), 169.20 (C-7). **³¹P-NMR (81 MHz, *d*₄-MeOH):** δ = 25.17 (s). **Schmelzpunkt:** >350°C. **MS (ESI neg., MeOH):** *m/z* = 955 [M-Li]⁻, 949 [M-2Li+H]⁻, 474 [M-2Li]²⁻, 315 [U-Precursor **39**-2H]²⁻. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für C₅₂H₄₂N₂O₁₂P₂²⁻: 474.1107; gef.: 474.1123. **UV/Vis (MeOH):** λ = 303.7 nm (lg ϵ = 4.97), 322.7 nm (lg ϵ = 4.82).

4.3.21 1,4-Bis[4'-(4''-*tert*-butyloxycarbonylphenylethynyl)benzoylaminoethyl]benzol 45

0.70 g Säurechlorid **37** (2.05 mmol, 2 eq) werden in 15 mL trockenem Dichlormethan gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß mit 0.14 g *p*-Xylylendiamin (1.02 mmol, 1 eq) und 0.35 mL Triethylamin (2.56 mmol, 2.2 eq) versetzt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend dreimal mit 1 M Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird zur Trockne eingeeignet und der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 0.68 g (0.92 mmol, 90%).

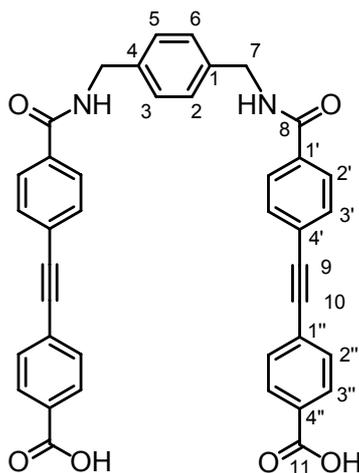


¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 1.56 (s, 18H, H-13), 4.46 (d, ³*J*_{H,H} = 5.6 Hz, 4H, H-7), 7.29 (s, 4H, H-2,3,5,6), 7.70 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.71 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.94 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 8H, H-Ar), 9.16 (t, ³*J*_{H,H} = 5.6 Hz, 2H, -NH-). **¹³C-NMR (75 MHz, *d*₆-DMSO):** δ = 29.11 (C-13), 43.86 (C-7), 82.56 (C-12), 91.71 (C-10), 92.75 (C-9), 125.78, 127.61, 128.68, 129.03, 130.67, 132.64, 132.86, 133.03, 135.92, 139.41 (alle C-Ar), 165.62 (C-11), 166.67 (C-8). **Schmelzpunkt:** >350°C. **MS (ESI pos., MeOH):** *m/z* = 767 [M+Na]⁺. **HRMS (ESI pos., MeOH):** ber. für C₄₈H₄₄N₂O₆+Na: 767.3097; gef.: 767.3083.

4.3.22 1,4-Bis[4'-(4''-carboxyphenylethynyl)benzoylaminoethyl]benzol 46

Eine Suspension von 0.62 g Diester **45** (832 μ mol) in 12 mL trockenem Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 12 mL Trifluoressigsäure versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 0.52 g (824 μ mol, 99%).

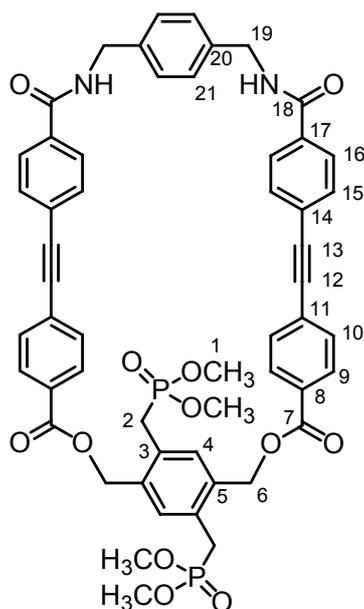


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 4.46 (d, $^3J_{H,H}$ = 5.3 Hz, 4H, H-7), 7.30 (s, 4H, H-2,3,5,6), 7.69 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 4H, H-Ar), 7.70 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 4H, H-Ar), 7.94 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 4H, H-Ar), 9.15 (t, $^3J_{H,H}$ = 5.3 Hz, 2H, -NH-). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 44.43 (C-7), 91.74 (C-10), 92.64 (C-9), 125.82, 127.58, 128.69, 129.03, 130.95, 132.19, 132.86, 133.01, 135.90, 139.41 (alle C-Ar), 166.68 (C-8), 168.00 (C-11). **Schmelzpunkt:** $>350^\circ\text{C}$. **MS (ESI neg., MeOH):** m/z = 653 [$\text{M-2H}+\text{Na}$] $^-$, 632 [M] $^-$, 631 [M-H] $^-$. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6+\text{Na}$: 653.1689; gef.: 653.1687.

4.3.23 2,45-Dioxa-3,18,29,44-tetraoxo-10,36-diin-19,28-diaza-48,51-bis(dimethoxyphosphorylmethyl)-[3.2.3.2]paracyclophan 49

Eine Suspension von 0.53 g Dicarbonsäure **46** (838 μmol , 1 eq) und 0.68 g Cäsiumcarbonat (2.10 mmol, 2.5 eq) in 210 mL trockenem Dimethylformamid wird unter Argon mit 0.43 g Dibromid **27a** (838 μmol , 1 eq) versetzt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel bei 40°C abkondensiert. Der zurückbleibende Feststoff wird in Chloroform aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen und anschließend unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol 19:1 gereinigt (R_f = 0.22).

Ausbeute: 0.14 g (142 μmol , 17%).



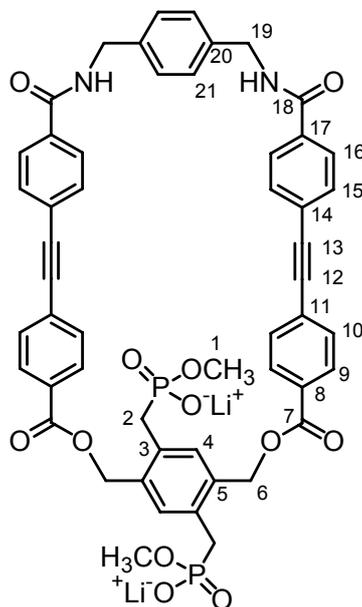
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.39 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 20.9$ Hz, 4H, H-2), 3.66 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 10.6$ Hz, 12H, H-1), 4.59 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, 4H, H-19), 5.47 (s, 4H, H-6), 6.21 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, 2H, -NH-), 7.33 (s, 4H, H-21), 7.44 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 1.5$ Hz, 2H, H-4), 7.50 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.51 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.69 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.94 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3 + 15\%$ d_4 -MeOH):** δ = 33.00 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 140.6$ Hz, C-2), 47.48 (C-19), 56.85 (t, $^2J_{\text{C,P}} = 3.5$ Hz, C-1), 67.74 (C-6), 94.71 (C-10), 95.73 (C-9), 129.61, 131.06, 131.56, 132.63, 133.36, 133.51 (alle C-Ar), 134.19 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.8$ Hz, C-3), 135.37, 135.50, 138.04, 138.43, 139.63, 142.01 (alle C-Ar), 169.29 (C-7), 170.77 (C-18). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, CDCl_3):** δ = 28.64 (s). **Schmelzpunkt:** $>350^\circ\text{C}$. **MS (ESI neg., MeOH):** $m/z = 978$ [M]. **HRMS (ESI pos., MeOH):** ber. für $\text{C}_{54}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{P}_2 + \text{Na}$: 1001.2580; gef.: 1001.2609.

4.3.24 2,45-Dioxa-3,18,29,44-tetraoxo-10,36-diin-19,28-diaza-48,51-bis(methoxyphosphorylmethyl)-[3.2.3.2]paracyclophan-dilithiumsalz 42

Eine Suspension von 159 mg Tetramethylester **49** (163 μmol , 1 eq) in 30 mL trockenem Acetonitril wird unter Argon mit 30 mg Lithiumbromid (340 μmol , 2.1 eq) versetzt. Die Mischung wird eine Woche refluxiert. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Mischung zentrifugiert (5000 rpm, 5 min) und die überstehende Lösung abdekantiert. Der

zurückbleibende Feststoff wird jeweils zweimal mit Acetonitril und Chloroform gewaschen und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 105 mg (109 μmol , 67%).



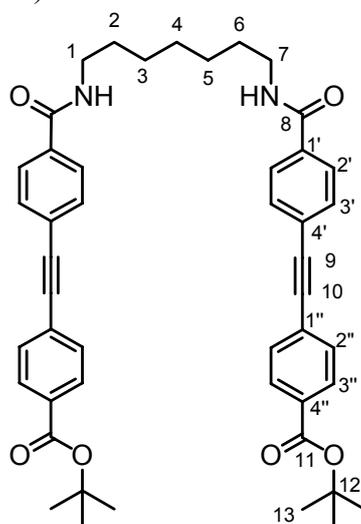
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_4\text{-MeOH}$): δ = 3.11 (d, $^1J_{\text{H,P}} = 22.8$ Hz, 4H, H-2), 3.39 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 10.0$ Hz, 6H, H-1), 4.46 (s, 4H, H-19), 5.48 (br, 4H, H-6), 7.30 (s, 4H, H-21), 7.48 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 10H, H-Ar), 7.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $d_4\text{-MeOH}$):** δ = 32.44 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 133.1$ Hz, C-2), 44.54 (C-19), 52.04 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 3.4$ Hz, C-1), 66.42 (C-6), 91.86 (C-10), 92.45 (C-9), 127.24, 128.56, 128.76, 128.83, 129.92, 130.80, 131.47, 132.70, 132.84, 135.22, 135.70, 136.14, 139.76 (alle C-Ar), 166.95 (C-18), 168.95 (C-7). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, $d_4\text{-MeOH}$):** δ = 25.21 (s). **Schmelzpunkt:** $>350^\circ\text{C}$. **MS (ESI neg., MeOH):** $m/z = 474$ $[\text{M}-2\text{Li}]^{2-}$. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für $\text{C}_{52}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{P}_2^{2-}$: 474.1107; gef.: 474.1095.

4.3.25 1,7-Bis[4'-(4''-tert-butyloxycarbonylphenylethynyl)benzoylamino]heptan 47

0.42 g Säurechlorid **37** (1.24 mmol, 2 eq) werden in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß mit 0.08 g 1,7-Diaminoheptan (0.62 mmol, 1 eq) und 0.21 mL Triethylamin (1.54 mmol, 2.5 eq) versetzt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 5 mL 1 M Salzsäure versetzt und unlösliches Produkt abfiltriert. Die organische Phase wird zweimal mit 1 M Salzsäure gewaschen und zur

Trockne eingengt. Der zurückbleibende Feststoff wird mit dem abfiltrierten Niederschlag vereinigt und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 0.45 g (0.61 mmol, 98%).

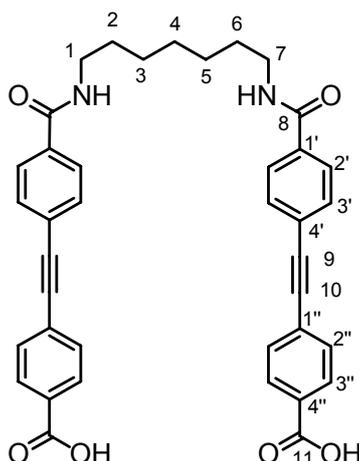


¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 1.24-1.38 (m, 6H, H-3,4,5), 1.56 (s, 22H, H-2,6,13), 3.20-3.30 (m, 4H, H-1,7), 7.67 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.70 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.89 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.94 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 8.57 (t, ³*J*_{H,H} = 5.3 Hz, 2H, -NH-). **¹³C-NMR (75 MHz, *d*₆-DMSO):** δ = 27.74 (C-4), 29.10 (C-13), 30.34 (C-3,5), 31.62 (C-2,6), 82.55 (C-12), 91.58 (C-10), 92.79 (C-9), 125.54, 127.62, 128.92, 130.67, 132.60, 132.79, 133.00, 136.26 (alle C-Ar), 165.61 (C-11), 166.56 (C-8). Das Signal C-1,7 liegt unter dem Lösungsmittelsignal. **Schmelzpunkt:** >350°C. **MS (ESI pos., MeOH):** *m/z* = 761 [M+Na]⁺. **HRMS (ESI pos., MeOH):** ber. für C₄₇H₅₀N₂O₆+Na: 761.3567; gef.: 761.3565.

4.3.26 1,7-Bis[4'-(4''-carboxyphenylethynyl)benzoylamino]heptan 48

Eine Suspension von 0.40 g Diester **47** (541 μ mol) in 8 mL trockenem Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 8 mL Trifluoressigsäure versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 0.34 g (536 μ mol, 99%).

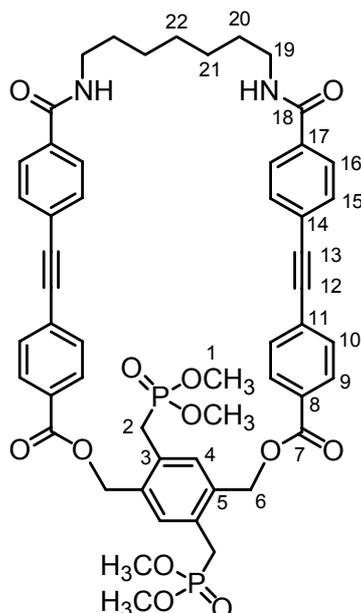


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): δ = 1.20-1.37 (m, 6H, H-3,4,5), 1.43-1.61 (m, 4H, H-2,6), 3.18-3.35 (m, 4H, H-7), 7.67 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.69 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.90 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 8.57 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, 2H, -NH-). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $d_6\text{-DMSO}$):** δ = 27.82 (C-4), 29.85 (C-3,5), 30.37 (C-2,6), 91.62 (C-10), 92.68 (C-9), 125.59, 127.60, 128.92, 130.96, 132.16, 132.80, 133.00, 136.23 (alle C-Ar), 166.58 (C-8), 168.01 (C-11). Das Signal C-1,7 liegt unter dem Lösungsmittelsignal. **Schmelzpunkt:** $>350^\circ\text{C}$. **MS (ESI neg., MeOH):** $m/z = 647$ [$\text{M}-2\text{H}+\text{Na}$] $^-$, 626 [M] $^-$, 625 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6^-$: 625.2339; gef.: 625.2341.

4.3.27 2,45-Dioxa-3,18,28,43-tetraoxo-10,35-diin-19,27-diaza-47,50-bis(dimethoxyphosphorylmethyl)-[3.2.11.2.3]paracyclophan 50

Eine Lösung von 0.34 g Dicarbonsäure **48** (543 μmol , 1 eq) und 0.44 g Cäsiumcarbonat (1.36 mmol, 2.5 eq) in 140 mL trockenem Dimethylformamid wird unter Argon mit 0.28 g Dibromid **27a** (543 μmol , 1 eq) versetzt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel bei 40°C abkondensiert. Der zurückbleibende Feststoff wird in Chloroform aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen und anschließend unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol 19:1 gereinigt ($R_f = 0.26$).

Ausbeute: 0.12 g (119 μmol , 22%).

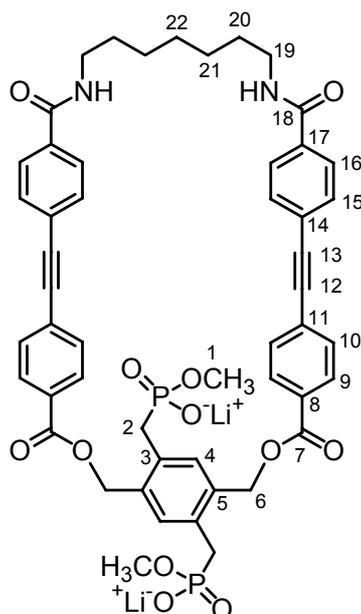


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29-1.49 (m, 6H, H-21,22), 1.50-1.68 (m, 4H, H-20), 3.42 (d, ²*J*_{H,P} = 21.5 Hz, 4H, H-2), 3.40-3.59 (m, 4H, H-19), 3.66 (d, ³*J*_{H,P} = 10.8 Hz, 12H, H-1), 5.48 (s, 4H, H-6), 6.23 (t, ³*J*_{H,H} = 5.8 Hz, 2H, -NH-), 7.45 (d, ³*J*_{H,P} = 1.8 Hz, 2H, H-4), 7.51 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.55 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.75 (d, ³*J*_{H,H} = 8.5 Hz, 4H, H-Ar), 7.94 (d, ³*J*_{H,H} = 8.5 Hz, 4H, H-Ar). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 26.91 (C-22), 29.39 (C-21), 29.49 (d, ¹*J*_{C,P} = 138.5 Hz, C-2), 29.61 (C-20), 39.66 (C-19), 52.86 (t, ²*J*_{C,P} = 3.5 Hz, C-1), 63.93 (C-6), 90.65 (C-10), 91.55 (C-9), 125.66, 126.86, 127.48, 129.65, 129.71, 131.46, 131.76, 134.46, 134.51, 135.73, 135.79 (alle C-Ar), 165.17 (C-7), 166.49 (C-18). **³¹P-NMR (81 MHz, CDCl₃):** δ = 28.69 (s). **Schmelzpunkt:** 204°C. **MS (ESI neg., MeOH):** *m/z* = 972 [M]. **HRMS (ESI pos., MeOH):** ber. für C₅₃H₅₄N₂O₁₂P₂+Na: 995.3050; gef.: 995.3086.

4.3.28 2,45-Dioxa-3,18,28,43-tetraoxo-10,35-diin-19,27-diaza-47,50-bis(dimethoxyphosphorylmethyl)-[3.2.11.2.3]paracyclophan-dilithiumsalz 44

Eine Suspension von 60 mg Tetramethylester **50** (62 μ mol, 1 eq) in 15 mL trockenem Acetonitril wird unter Argon mit 11 mg Lithiumbromid (120 μ mol, 2 eq) versetzt. Die Mischung wird 5 d refluxiert. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abfiltriert, jeweils zweimal mit Acetonitril und Chloroform gewaschen und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 36 mg (38 μ mol, 61%).



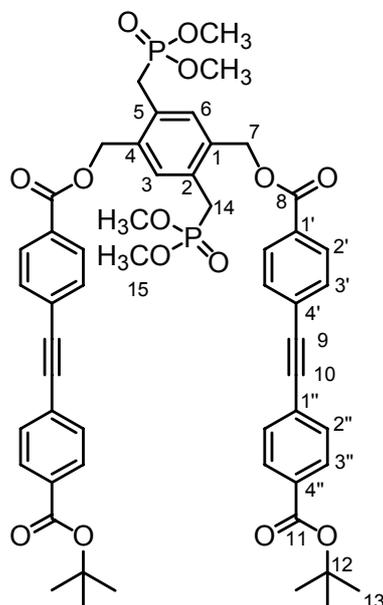
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_4 -MeOH): δ = 1.27-1.44 (m, 6H, H-21,22), 1.45-1.70 (m, 4H, H-20), 3.01-3.24 (br, 4H, H-2), 3.23-3.42 (m, 4H, H-19), 3.45 (d, $^3J_{H,P}$ = 10.0 Hz, 6H, H-1), 5.53 (br, 4H, H-6), 7.39-7.62 (m, 10H, H-Ar), 7.77 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 4H, H-Ar), 7.94 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 4H, H-Ar). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d_4 -MeOH):** δ = 28.24 (C-22), 30.46 (C-21), 30.80 (C-20), 32.51 (d, $^1J_{C,P}$ = 132.6 Hz, C-2), 40.85 (C-19), 52.08 (d, $^2J_{C,P}$ = 3.2 Hz, C-1), 66.33 (C-6), 91.55 (C-10), 92.31 (C-9), 127.11, 128.49, 128.78, 130.80, 131.52, 132.70, 132.73, 134.86, 135.23, 135.86, 136.30 (alle C-Ar), 166.91 (C-18), 169.37 (C-7). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, d_4 -MeOH):** δ = 25.25 (s). **Schmelzpunkt:** $>350^\circ\text{C}$. **MS (ESI neg., MeOH):** m/z = 943 $[\text{M}-2\text{Li}+\text{H}]^-$, 471 $[\text{M}-2\text{Li}]^{2-}$. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für $\text{C}_{51}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{P}_2^{2-}$: 471.1342; gef.: 471.1327.

4.3.29 1,4-Bis[4'-(4''-tert-butyloxycarbonylphenylethynyl)benzoyloxymethyl]-2,5-bis-(dimethoxyphosphorylmethyl)benzol 52

Eine Suspension von 0.80 g Benzoesäure **28** (2.50 mmol, 2 eq) und 1.01 g Cäsiumcarbonat (3.10 mmol, 2.5 eq) in 40 mL trockenem Dimethylformamid wird unter Argon mit 0.63 g Dibromid **27a** (1.20 mmol, 1 eq) versetzt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel bei 40°C abkondensiert und der zurückbleibende Feststoff wird in Chloroform aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit

Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der erhaltene Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 1.17 g (1.14 mmol, 95%).



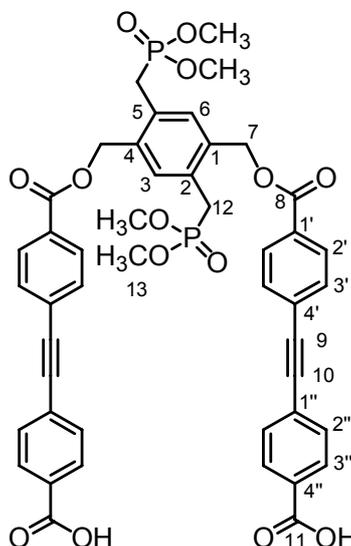
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (s, 18H, H-13), 3.38 (d, ²*J*_{H,P} = 21.0 Hz, 4H, H-14), 3.66 (d, ³*J*_{H,P} = 10.7 Hz, 12H, H-15), 5.49 (s, 4H, H-7), 7.48 (d, ⁴*J*_{H,P} = 1.5 Hz, 2H, H-3,6), 7.57 (d, ³*J*_{H,H} = 8.6 Hz, 4H, H-Ar), 7.60 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.98 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 8.04 (d, ³*J*_{H,H} = 8.6 Hz, 4H, H-Ar). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 28.05 (C-13), 29.39 (d, ¹*J*_{C,P} = 134.8 Hz, C-14), 52.99 (t, ²*J*_{C,P} = 3.5 Hz, C-15), 64.22 (C-7), 81.28 (C-12), 90.85 (C-10), 91.73 (C-9), 126.58, 127.63, 129.30 (alle C-Ar), 129.56 (t, ²*J*_{C,P} = 2.3 Hz, C-2,5), 129.71, 131.38, 131.57, 131.82, 132.95, 135.21, 135.27 (alle C-Ar), 164.91 (C-11), 165.41 (C-8). **³¹P-NMR (81 MHz, CDCl₃):** δ = 28.63 (s). **Schmelzpunkt:** 165°C. **MS (ESI pos., MeOH):** *m/z* = 1013 [M+Na]⁺, 714 [M-(^tBuOOC-Ph≡-Ph-COH)+Na+Li]⁺. **HRMS (ESI pos., MeOH):** ber. für C₅₄H₅₆O₁₄P₂+Na: 1013.3043; gef.: 1013.3055.

4.3.30 1,4-Bis[4'-(4''-carboxyphenylethynyl)benzoyloxymethyl]-2,5-bis(dimethoxyphosphorylmethyl)benzol 53

Eine Lösung von 1.07 g Diester **52** (1.08 mmol) in 16 mL trockenem Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 16 mL Trifluoressigsäure versetzt und 16 h bei Raum-

temperatur gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 0.94 g (1.07 mmol, 99%).



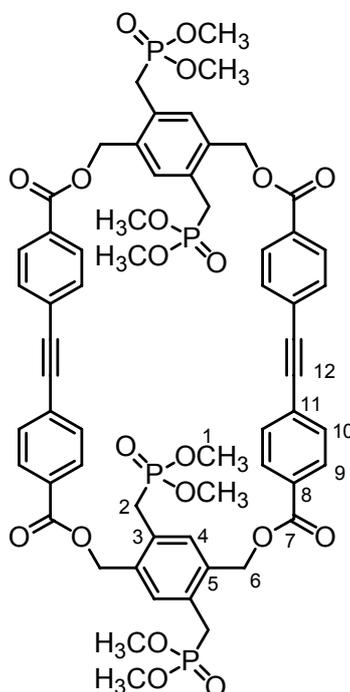
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): δ = 3.46 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 20.8$ Hz, 4H, H-12), 3.59 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 10.8$ Hz, 12H, H-13), 5.48 (s, 4H, H-7), 7.48 (d, $^4J_{\text{H,P}} = 1.8$ Hz, 2H, H-3,6), 7.72 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 4H, H-Ar), 7.76 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 4H, H-Ar), 8.00 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 4H, H-Ar), 8.07 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 4H, H-Ar). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $d_6\text{-DMSO}$):** δ = 29.38 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 138.3$ Hz, C-12), 53.88 (C-13), 65.39 (C-7), 92.24 (C-10), 92.85 (C-9), 127.30, 128.02, 130.96, 130.99, 132.38, 133.12, 133.26, 134.29, 134.69, 136.11, 136.14 (alle C-Ar), 166.22 (C-8), 167.98 (C-11). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, $d_6\text{-DMSO}$):** δ = 33.74 (s). **Schmelzpunkt:** 242°C. **MS (ESI neg., MeOH):** m/z = 877 [M-H] $^-$, 438 [M-2H] $^{2-}$. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für $\text{C}_{46}\text{H}_{38}\text{O}_{14}\text{P}_2$: 438.0869; gef.: 438.0859.

4.3.31 2,19,28,45-Tetraoxa-3,18,29,44-tetraoxo-10,36-diin-22,25,48,51-tetrakis-(dimethoxyphosphorylmethyl)-[3.2.3.2]paracyclophan 54

Eine Lösung von 0.79 g Dicarbonsäure **53** (899 μmol , 1 eq) und 0.73 g Cäsiumcarbonat (2.25 mmol, 2.5 eq) in 225 mL trockenem Dimethylformamid wird unter Argon mit 0.46 g Dibromid **27a** (899 μmol , 1 eq) versetzt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel bei 40°C abkondensiert. Der zurückbleibende Feststoff wird in Chloroform aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen und anschließend unter vermindertem Druck zur Trockne

eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an deaktiviertem Kieselgel 60 (Aktivitätsstufe 5, 20% Wasser) mit Dichlormethan/Methanol 19:1 gereinigt ($R_f = 0.19$).

Ausbeute: 0.21 g (171 μmol , 19%).



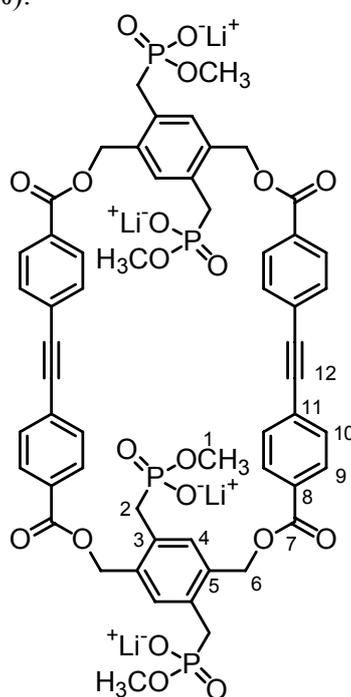
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.40$ (d, $^2J_{H,P} = 20.8$ Hz, 8H, H-2), 3.66 (d, $^3J_{H,P} = 10.8$ Hz, 24H, H-1), 5.47 (s, 8H, H-6), 7.44 (d, $^3J_{H,P} = 1.5$ Hz, 4H, H-4), 7.50 (d, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, 8H, H-Ar), 7.94 (d, $^3J_{H,H} = 8.5$ Hz, 8H, H-Ar). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** $\delta = 28.50$ (d, $^1J_{C,P} = 149.6$ Hz, C-2), 51.94 (t, $^2J_{C,P} = 3.4$ Hz, C-1), 63.03 (C-6), 90.71 (C-12), 126.42, 128.72, 128.82 (alle C-Ar), 129.48 (d, $^2J_{C,P} = 2.6$ Hz, C-3), 130.57, 133.52, 134.73 (alle C-Ar), 164.21 (C-7). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, CDCl_3):** $\delta = 28.64$ (s). **Schmelzpunkt:** 287°C. **MS (ESI pos., MeOH):** $m/z = 1247$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 635 $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$. **HRMS (ESI pos., MeOH):** ber. für $[\text{C}_{60}\text{H}_{60}\text{O}_{20}\text{P}_4+2\text{Na}]^{2+}$: 635.1212; gef.: 635.1231.

4.3.32 2,19,28,45-Tetraoxa-3,18,29,44-tetraoxo-10,36-diin-22,25,48,51-tetrakis-(dimethoxyphosphorylmethyl)-[3.2.3.2]paracyclophan-tetralithiumsalz 51

Eine Suspension von 0.16 g Octamethylester **54** (131 μmol , 1 eq) in 30 mL trockenem Acetonitril wird unter Argon mit 47 mg Lithiumbromid (540 μmol , 4.1 eq) versetzt. Die Mischung wird 25 h refluxiert. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Mischung zentrifugiert (5000 rpm, 5 min) und die überstehende Lösung abdekantiert. Der

zurückbleibende Feststoff wird zweimal mit Acetonitril gewaschen und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 0.15 g (126 μmol , 96%).

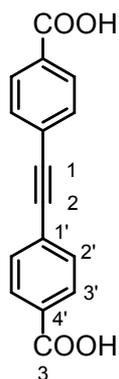


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_4\text{-MeOH}$): δ = 3.13 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 19.8$ Hz, 8H, H-2), 3.43 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 10.3$ Hz, 12H, H-1), 5.51 (br, 8H, H-6), 7.45 (d, $^3J_{\text{H,P}} = 1.5$ Hz, 4H, H-4), 7.54 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 8H, H-Ar), 7.94 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 8H, H-Ar). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $d_4\text{-MeOH}$):** δ = 32.43 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 133.5$ Hz, C-2), 52.04 (t, $^2J_{\text{C,P}} = 3.0$ Hz, C-1), 66.50 (C-6), 92.44 (C-12), 128.69, 130.82, 131.55, 132.76, 134.97 (alle C-Ar), 135.23 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, C-3), 136.10 (C-Ar), 166.91 (C-7). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, $d_4\text{-MeOH}$):** δ = 20.55 (s). **Schmelzpunkt:** $>350^\circ\text{C}$. **MS (ESI neg., MeOH):** m/z = 1185 $[\text{M-Li}]^-$, 589 $[\text{M-2Li}]^{2-}$. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für $\text{C}_{56}\text{H}_{48}\text{Li}_2\text{O}_{20}\text{P}_4^{2-}$: 589.1005; gef.: 589.1005.

4.3.33 1,2-Bis(4'-carboxyphenyl)ethin

Eine Suspension von 50 mg Ester **28** (160 μmol) in 3 mL trockenem Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 3 mL Trifluoressigsäure versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 41 mg (160 μmol , 99%).

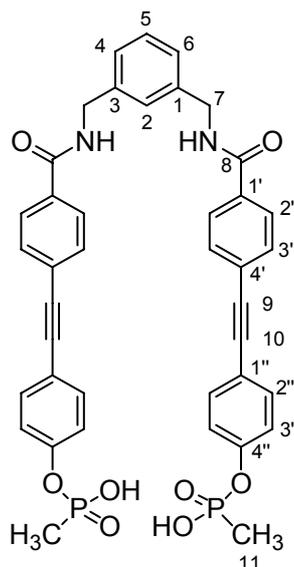


¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 7.72 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 4H, H-Ar), 8.00 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.5 Hz, 4H, H-Ar). **¹³C-NMR (75 MHz, *d*₆-DMSO):** δ = 92.41 (C-1,2), 127.41, 130.96, 132.31, 133.08 (alle C-Ar), 167.99 (C-3). **Schmelzpunkt:** >350°C. **MS (EI):** m/z = 267 [M+H]⁺, 266 [M]⁺, 249 [M-OH]⁺, 221 [M-COOH]⁺, 176 [M-2COOH]⁺. **HRMS (EI):** ber. für C₁₆H₁₀O₄: 266.0579; gef.: 266.0587.

4.3.34 1,3-Bis[4'-(4''-hydroxy-methyl-phosphinoyloxyphenylethynyl)benzoylamino-methyl]benzol **58**

Eine Lösung von 130 mg Bisphenol **25** (225 μ mol, 1 eq) und 90 mg Methylphosphonsäuredichlorid (680 μ mol, 3 eq) in 10 mL trockenem Tetrahydrofuran wird bei 0°C unter Argon mit 90 μ L Triethylamin (680 μ mol, 3 eq) versetzt. Die Mischung wird 70 min bei 0°C und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat wird in 10 mL 3%ige Salzsäure gegossen. Nach Zugabe von 10 mL *n*-Hexan wird die Mischung bei Raumtemperatur 16 h stark gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit 1 M Salzsäure gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt und der zurückbleibende Feststoff ergibt nach Waschen mit 1 M Salzsäure weiteres Produkt.

Ausbeute: 60 mg (79 μ mol, 35%).

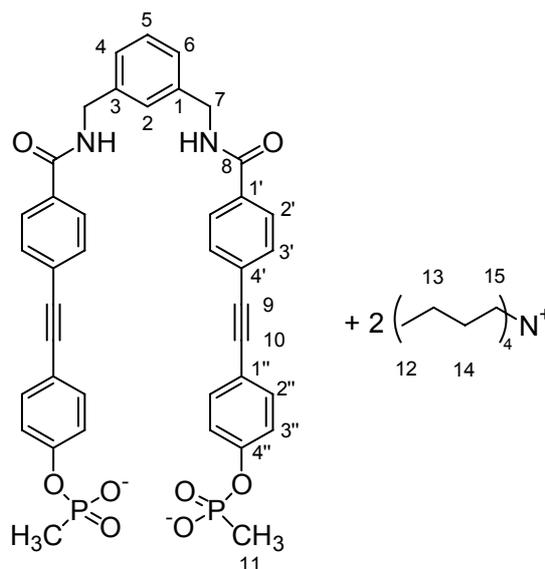


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.50 (d, $^2J_{\text{H,P}}$ = 17.6 Hz, 6H, H-11), 4.48 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 5.6 Hz, 4H, H-7), 7.17-7.34 (m, 8H, H-Ar), 7.54 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.59 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.87 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 9.16 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 5.6 Hz, 2H, -NH-). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 14.43 (d, $^1J_{\text{C,P}}$ = 140.3 Hz, C-11), 43.95 (C-7), 89.75 (C-10), 92.16 (C-9), 118.97, 122.32, 122.40, 126.40, 127.07, 128.94, 129.40, 132.56, 134.40, 135.39, 141.05 (alle C-Ar), 156.41 (C-4''), 166.84 (C-8). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 29.33 (s). **Schmelzpunkt:** 241°C. **Elementaranalyse:** ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2$: C 65.57, H 4.68, N 3.82; gef.: C 65.49, H 4.69, N 4.35.

4.3.35 1,3-Bis[4'-(4''-hydroxy-methyl-phosphinoyloxyphenylethynyl)benzoylamino-methyl]benzol-bis(tetrabutylammonium)salz 57

13 mg Bisphosphonsäure **58** (18 μmol , 1 eq) werden in 2 mL Methanol suspendiert und mit 36 μL einer 1 M Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung in Methanol (36 μmol , 2 eq) versetzt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 21 mg (18 μmol , 99%).

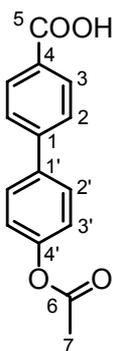


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_4 -MeOH): δ = 1.01 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 24H, H-12), 1.30-1.47 (m, 22H, H-13 und H-11), 1.57-1.72 (m, 16H, H-14), 3.12-3.27 (m, 16H, H-15), 4.58 (s, 4H, H-7), 7.22 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 4H, H-Ar), 7.25-7.40 (m, 4H, H-2,4,5,6), 7.46 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 7.56 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 4H, H-Ar), 7.83 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, 4H, H-Ar), 9.04 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.8$ Hz, 2H, -NH-). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d_4 -MeOH):** δ = 13.29 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 140.2$ Hz, C-11), 13.97 (C-12), 20.70 (C-13), 24.79 (C-14), 44.47 (C-7), 59.50 (C-15), 88.66 (C-10), 92.50 (C-9), 118.69, 122.09, 122.18, 127.36, 128.20, 128.56, 129.80, 132.50, 133.93, 134.89, 140.55 (alle C-Ar), 154.90 (C-4''), 169.30 (C-8). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, d_4 -MeOH):** δ = 25.82 (s). **Schmelzpunkt:** 135°C. **MS (ESI neg., MeOH):** m/z = 753 [M-2Bu₄N+Na]⁻, 653 [M-2Bu₄N-P(O)₂CH₃+H]⁻, 575 [M-2Bu₄N-2P(O)₂CH₃+H]⁻. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für C₄₀H₃₂N₂O₈P₂²⁻: m/z = 365.0817; gef. m/z = 365.0704.

4.3.36 4'-Acetoxybiphenyl-4-carbonsäure 60

Eine Mischung von 3.0 g 4'-Hydroxybiphenyl-4-carbonsäure (14 mmol) in 50 mL Acetanhydrid (530 mmol, 38 eq) wird mit katalytischer Menge konzentrierter Schwefelsäure versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß 6 h bei 75°C Ölbadtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung 16 h bei 4°C gekühlt. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wird bei 0°C vorsichtig hydrolysiert und dabei ausfallendes Produkt wird ebenfalls abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 3.4 g (13 mmol, 95%).

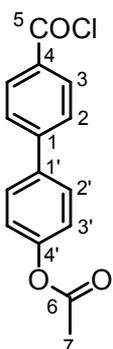


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 2.30 (s, 3H, H-7), 7.26 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.78 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.80 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2H, H-Ar), 8.02 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 2H, H-Ar). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 22.26 (C-7), 123.85, 128.16, 129.47, 131.03, 131.33, 137.96, 144.82 (alle C-Ar), 152.01 (C-4'), 168.47 (C-6), 170.45 (C-5). **Schmelzpunkt:** $>350^\circ\text{C}$. **MS (EI):** m/z = 256 $[\text{M}]^+$, 214 $[\text{M}-\text{COCH}_3+\text{H}]^+$, 197 $[\text{M}-\text{OCOCH}_3]^+$. **HRMS (EI):** ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$: m/z = 256.0736; gef.: m/z = 256.0743.

4.3.37 4'-Acetoxybiphenyl-4-carbonsäurechlorid 61

Eine Suspension von 1.0 g Carbonsäure **60** (3.9 mmol, 1 eq) in 20 mL Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 2.8 mL Thionylchlorid (39 mmol, 10 eq) und katalytischer Menge Dimethylformamid versetzt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 1.1 g (3.9 mmol, 99%).

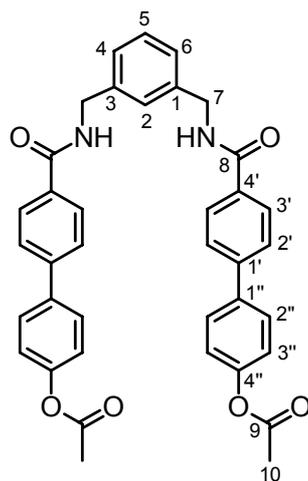


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.35 (s, 3H, H-7), 7.23 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.65 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.70 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 8.19 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.6 Hz, 2H, H-Ar). **MS (EI):** m/z = 274 $[\text{M}]^+$, 232 $[\text{M}-\text{COCH}_3+\text{H}]^+$, 197 $[\text{M}-\text{Cl}-\text{COCH}_3+\text{H}]^+$.

4.3.38 1,3-Bis(4''-acetoxybiphenyl-4'-carbonylaminomethyl)benzol 62

Eine Lösung von 1.07 g Carbonsäurechlorid **61** (3.90 mmol, 2 eq) in 20 mL Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 0.26 mL *m*-Xylylendiamin (1.95 mmol, 1 eq) und 0.81 mL Triethylamin (5.85 mmol, 3 eq) versetzt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Dichlormethan gewaschen und ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 2.22 g (3.63 mmol, 93%).

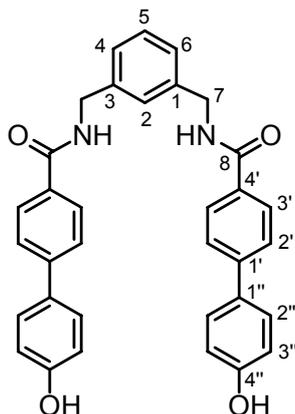


¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 2.50 (s, 6H, H-10), 4.50 (d, ³*J*_{H,H} = 5.8 Hz, 4H, H-7), 7.22 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.25-7.39 (m, 4H, H-2,4,5,6), 7.74 (d, ³*J*_{H,H} = 8.8 Hz, 8H, H-Ar), 7.96 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 9.16 (t, ³*J*_{H,H} = 5.8 Hz, 2H, -NH-). **¹³C-NMR (75 MHz, *d*₆-DMSO):** δ = 22.25 (C-10), 43.90 (C-7), 123.78, 126.93, 126.99, 127.83, 129.29, 129.32, 129.59, 134.60, 138.06, 141.20, 143.20 (alle C-Ar), 151.84 (C-4''), 167.22 (C-8), 170.58 (C-9). **Schmelzpunkt:** 265°C. **MS (EI):** *m/z* = 612 [M]⁺, 570 [M-COCH₃+H]⁺, 197 [HO-Ph-Ph-CO]⁺. **HRMS (EI):** ber. für C₃₈H₃₂N₂O₆: *m/z* = 612.2260; gef.: *m/z* = 612.2266.

4.3.39 1,3-Bis(4''-hydroxybiphenyl-4'-carbonylaminomethyl)benzol 63

Eine Mischung von 1.35 g Diacetat **62** (2.20 mmol, 1 eq) und 0.91 g Kaliumcarbonat (6.60 mmol, 3 eq) in 25 mL Methanol wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 1 M Salzsäure auf pH = 1 eingestellt und das ausfallende Produkt wird abgesaugt und mit 1 M Salzsäure gewaschen.

Ausbeute: 1.16 g (2.18 mmol, 99%).

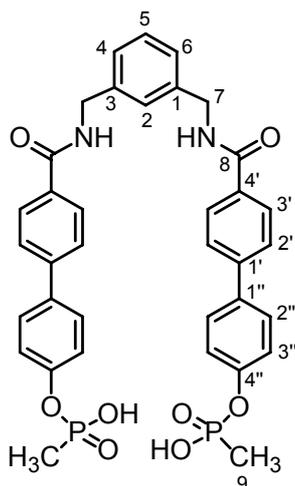


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 4.48 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 5.6 Hz, 4H, H-7), 6.86 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.5 Hz, 4H, H-Ar), 7.15-7.33 (m, 4H, H-2,4,5,6), 7.54 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.5 Hz, 4H, H-Ar), 7.65 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.1 Hz, 4H, H-Ar), 7.90 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.1 Hz, 4H, H-Ar), 9.07 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 5.6 Hz, 2H, -NH-). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 43.88 (C-7), 117.19, 126.91, 126.95, 127.05, 129.22, 129.31, 129.56, 131.13, 133.46, 141.26, 144.09 (alle C-Ar), 159.06 (C-4''), 167.32 (C-8). **Schmelzpunkt:** 279°C. **MS (ESI neg., MeOH):** m/z = 563 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, 527 $[\text{M}-\text{H}]^-$. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4^-$: m/z = 527.1971; gef.: m/z = 527.1992.

4.3.40 1,3-Bis[4''-(hydroxy-methyl-phosphinoxyloxy)biphenyl-4'-carbonylaminomethyl]-benzol **64**

Eine Lösung von 2.01 g Methylphosphonsäuredichlorid (15.1 mmol, 6 eq) in 5 mL trockenem Pyridin wird unter Argon in 30 min zu einer Lösung von 1.33 g Bisphenol **63** (2.52 mmol, 1 eq) in 30 mL trockenem Pyridin getropft. Die Mischung wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Komponenten bei 40°C abkondensiert. Das zurückbleibende Öl wird in 25 mL Chloroform aufgenommen und mit 25 mL 1 M Salzsäure versetzt. Die Mischung wird 16 h stark gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit 1 M Salzsäure gewaschen.

Ausbeute: 1.10 g (1.61 mmol, 64%).

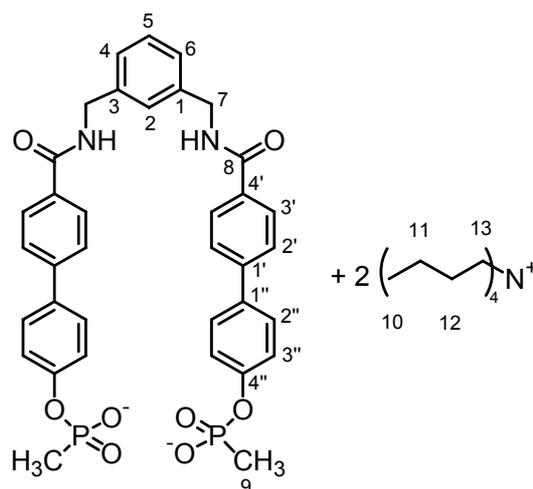


¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 1.52 (d, ²*J*_{H,P} = 17.3 Hz, 6H, H-9), 4.49 (d, ³*J*_{H,H} = 5.5 Hz, 4H, H-7), 7.13-7.39 (m, 8H, H-Ar), 7.71 (d, ³*J*_{H,H} = 8.8 Hz, 4H, H-Ar), 7.72 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.94 (d, ³*J*_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 9.13 (t, ³*J*_{H,H} = 5.5 Hz, 2H, -NH-). **¹³C-NMR (75 MHz, *d*₆-DMSO):** δ = 13.67 (d, ¹*J*_{C,P} = 141.0 Hz, C-9), 43.88 (C-7), 117.18, 122.52, 126.99, 127.65, 127.76, 129.30, 129.49, 134.36, 136.54, 141.18, 143.24 (alle C-Ar), 159.02 (C-4''), 167.23 (C-8). **³¹P-NMR (81 MHz, *d*₆-DMSO):** δ = 29.99 (s). **Schmelzpunkt:** 234°C. **MS (ESI neg., MeOH):** *m/z* = 683 [M-H]⁻, 605 [M-P(O)(OH)CH₃]⁻, 302 [M-P(O)(OH)CH₃-H]²⁻. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für C₃₆H₃₃N₂O₈P₂: *m/z* = 683.1712; gef.: *m/z* = 683.1711.

4.3.41 1,3-Bis[4''-(hydroxy-methyl-phosphinoyloxy)biphenyl-4'-carbonylaminomethyl]-benzol-bis(tetrabutylammonium)salz 56

0.10 g Bisphosphonsäure **64** (146 μ mol, 1 eq) werden in 10 mL Methanol suspendiert und mit 290 μ L einer 1 M Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung in Methanol (292 μ mol, 2 eq) versetzt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das zurückbleibende Produkt wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 0.17 (145 μ mol, 99%).

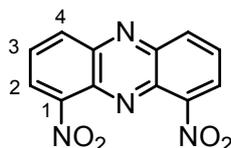


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0.93 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 24H, H-10), 1.18-1.38 (m, 22H, H-9 und H-11), 1.42-1.63 (m, 16H, H-12), 3.05-3.18 (m, 16H, H-13), 4.49 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, 4H, H-7), 7.12-7.27 (m, 8H, H-Ar), 7.57 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 4H, H-Ar), 7.70 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 4H, H-Ar), 7.95 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 4H, H-Ar), 9.16 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$ Hz, 2H, -NH-). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d_4 -MeOH):** δ = 13.29 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 139.4$ Hz, C-9), 13.90 (C-10), 20.73 (C-11), 24.79 (C-12), 46.44 (C-7), 59.50 (C-13), 117.23, 122.37, 127.11, 127.36, 127.73, 129.00, 129.80, 133.87, 136.03, 140.66, 145.25 (alle C-Ar), 156.32 (C-4''), 169.84 (C-8). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, d_4 -MeOH):** δ = 25.51 (s). **Schmelzpunkt:** 135°C. **MS (ESI neg., MeOH):** m/z = 605 [M-2Bu₄N-P(O)₂CH₃+H]⁻, 341 [M-2Bu₄N]²⁻. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für C₃₆H₃₂N₂O₈P₂²⁻: m/z = 341.0817; gef.: m/z = 341.0844.

4.3.42 1,9-Dinitrophenazin 66¹⁸³

Eine Lösung von 7.0 g Phenazin (39 mmol) in 16 mL konzentrierter Schwefelsäure wird bei 0°C mit 89 mL 20%iger rauchender Schwefelsäure und 70 mL rauchender Salpetersäure ($d=1.52$) versetzt. Die Mischung wird in 1 h auf 110°C Ölbadtemperatur erhitzt und 30 min bei dieser Temperatur gehalten. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gekühlt und in Eiswasser gegossen. Der sich bildende Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der trockene Feststoff wird mit heißem Ethanol gewaschen bis das Filtrat farblos bleibt und anschließend aus Aceton umkristallisiert. Das ausfallende 1,6-Dinitrophenazin wird abfiltriert und das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der zurückbleibende Feststoff wird zweimal aus Acetanhydrid umkristallisiert und ergibt das gewünschte Produkt in 90%iger Reinheit.

Ausbeute: 3.7 g (14 mmol, 35%).

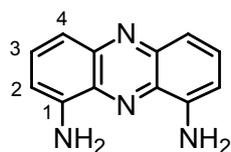


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (dd, ³*J*_{H,H} = 8.8 Hz, 7.3 Hz, 2H, H-3), 8.38 (dd, ³*J*_{H,H} = 7.3 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.3 Hz, 2H, H-Ar), 8.53 (dd, ³*J*_{H,H} = 8.8 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.3 Hz, 2H, H-Ar).
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 126.5, 126.6, 129.6, 129.7, 134.3, 134.8 (alle C-Ar).
Schmelzpunkt: 275°C. **MS (EI):** *m/z* = 270 [M]⁺, 224 [M-NO₂]⁺, 182 [M-NO₂-CH₂N₂]⁺, 166 [M-NO₂-CNO₂]⁺. **HRMS (EI):** ber. für C₁₂H₆N₄O₄: *m/z* = 270.0389; gef.: *m/z* = 270.0382.

4.3.43 1,9-Diaminophenazin 67¹⁸³

2.06 g Dinitrophenazin **66** (7.60 mmol, 1 eq) werden in 600 mL siedender 90%iger Essigsäure suspendiert und 4.98 g Zinkpulver (76.0 mmol, 10 eq) werden in 90 min in kleinen Portionen dazugegeben. Die Mischung wird 5 min refluxiert und auf Raumtemperatur gekühlt. Anschließend wird die Lösung mit 600 mL Wasser verdünnt und mit konzentrierter Ammoniaklösung auf pH = 8 gebracht. Nach Kühlung bei 4°C für 16 h wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird in Ethanol suspendiert und säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Essigester/*n*-Hexan 1:1 gereinigt (R_f = 0.22).

Ausbeute: 0.56 g (2.66 mmol, 35%).

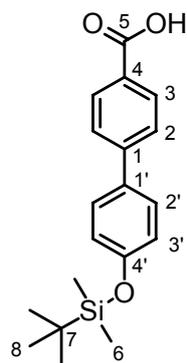


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.15 (br, 4H, -NH₂), 6.93 (dd, ³*J*_{H,H} = 7.1 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.57 (dd, ³*J*_{H,H} = 8.6 Hz, ⁴*J*_{H,H} = 1.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.63 (dd, ³*J*_{H,H} = 8.6 Hz, 7.1 Hz, 2H, H-3). **Schmelzpunkt:** 266°C. **MS (EI):** *m/z* = 210 [M]⁺. **HRMS (EI):** ber. für C₁₂H₁₀N₄: *m/z* = 210.0905; gef.: *m/z* = 210.0911.

4.3.44 4'-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)biphenyl-4-carbonsäure **68**

3.70 g 4'-Hydroxybiphenyl-4-carbonsäure (17.0 mmol, 1 eq) werden in 70 mL trockenem Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 6.20 mL einer 50%igen Lösung von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Dichlormethan (22.0 mmol, 1.25 eq) und 9.00 mL Diisopropylethylamin (52.0 mmol, 3 eq) versetzt. Die Lösung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend bei 0°C mit 70 mL 1 M Phosphorsäure angesäuert. Der resultierende Niederschlag wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4.91 g (15.0 mmol, 88%).

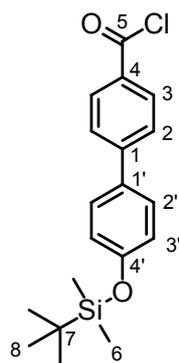


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.24 (s, 6H, H-6), 1.01 (s, 9H, H-8), 6.94 (d, ³*J*_{H,H} = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.53 (d, ³*J*_{H,H} = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 7.66 (d, ³*J*_{H,H} = 8.6 Hz, 2H, H-Ar), 8.16 (d, ³*J*_{H,H} = 8.6 Hz, 2H, H-Ar). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = -4.48 (C-6), 18.18 (C-7), 25.61 (C-8), 120.50, 126.53, 127.22, 128.31, 130.66, 132.75, 146.13 (alle C-Ar), 156.18 (C-4'), 171.78 (C-5). **Schmelzpunkt:** 246°C. **MS (EI):** *m/z* = 328 [M]⁺, 271 [M-C(CH₃)₃]⁺. **HRMS (EI):** ber. für C₁₉H₂₄O₃Si: *m/z* = 328.1495; gef.: *m/z* = 328.1489.

4.3.45 4'-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)biphenyl-4-carbonsäurechlorid **69**

Eine Suspension von 1.45 g Carbonsäure **68** (4.42 mmol, 1 eq) in 70 mL trockenem Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 1.60 mL Thionylchlorid (22.1 mmol, 5 eq) und katalytischer Menge Dimethylformamid versetzt. Die Mischung wird 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 1.52 g (4.38 mmol, 99%).

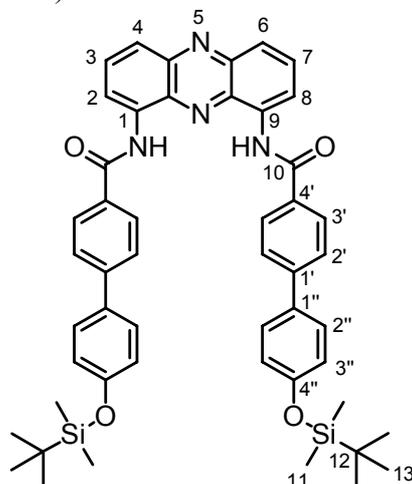


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.24 (s, 6H, H-6), 1.01 (s, 9H, H-8), 6.95 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.53 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 7.68 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 8.16 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 2H, H-Ar). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = -4.45 (C-6), 18.17 (C-7), 25.57 (C-8), 120.64, 126.81, 128.43, 131.06, 131.89, 131.98, 147.70 (alle C-Ar), 156.70 (C-4'), 170.92 (C-5).

4.3.46 1,9-Bis[4''-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)biphenyl-4'-carbonylamino]phenazin 70

Eine Lösung von 1.53 g Carbonsäurechlorid **69** (4.42 mmol, 3 eq) in 70 mL trockenem Chloroform wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 0.31 g Diaminophenazin **67** (1.47 mmol, 1 eq), 0.61 mL Triethylamin (4.42 mmol, 3 eq) und katalytischer Menge 4-Dimethylamino-pyridin versetzt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der zurückbleibende Feststoff wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Chloroform/ Aceton 19:1 (R_f = 0.38) und durch Umkristallisation aus Chloroform/Aceton gereinigt.

Ausbeute: 1.09 g (1.31 mmol, 89%).

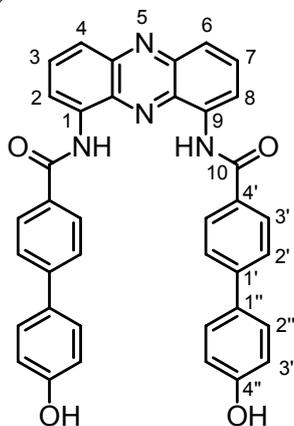


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.22 (s, 12H, H-11), 1.01 (s, 18H, H-13), 6.76 (d, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, 4H, H-Ar), 7.31 (d, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, 4H, H-Ar), 7.55 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.96 (dd, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 7.3 Hz, 2H, H-3,7), 8.04 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 2H, H-Ar), 8.10 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 9.05 (d, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 2H, H-Ar), 10.23 (s, 2H, -NH-). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = -4.42 (C-11), 18.16 (C-12), 25.62 (C-13), 117.29, 120.51, 122.79, 123.70, 126.98, 127.57, 128.01, 131.87, 132.47, 132.71, 133.66, 143.64, 144.67 (alle C-Ar), 156.16 (C-4''), 165.09 (C-10). **Schmelzpunkt:** 274°C. **MS (EI):** m/z = 830 [M]⁺, 311 [TBDMS-O-Ph-Ph-CO]⁺. **HRMS (EI):** ber. für C₅₀H₅₄N₄O₄Si₂: m/z = 830.3684; gef.: m/z = 830.3672.

4.3.47 1,9-Bis(4''-hydroxybiphenyl-4'-carbonylamino)phenazin 71

0.45 g Bissilylether **70** (1.02 mmol) werden in 200 mL einer 5%igen Lösung von Natriumhydroxid in Methanol/ Wasser 95:5 suspendiert und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung bei 0°C mit 10%iger Salzsäure auf pH = 4 gebracht. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und mit Chloroform gewaschen.

Ausbeute: 0.61 g (1.01 mmol, 99%).

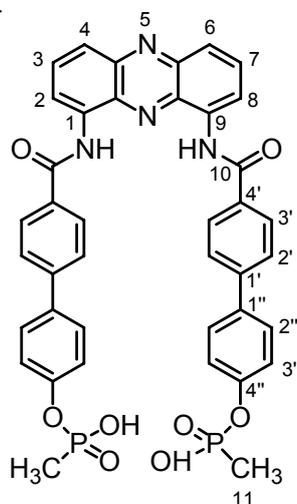


¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 6.77 (d, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, 4H, H-Ar), 7.46 (d, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, 4H, H-Ar), 7.70 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 8.00-8.11 (m, 4H, H-Ar), 8.23 (d, ³J_{H,H} = 8.3 Hz, 4H, H-Ar), 8.79-8.80 (m, 2H, H-Ar), 9.76 (br, 2H, -NH-). **¹³C-NMR (75 MHz, d₆-DMSO):** δ = 117.34, 120.13, 122.24, 125.04, 127.05, 129.18, 129.96, 130.50, 133.45, 135.00, 136.16, 144.37, 144.82 (alle C-Ar), 159.27 (C-4''), 166.90 (C-10). **Schmelzpunkt:** >350°C. **MS (ESI pos., MeOH):** m/z = 625 [M+Na]⁺. **HRMS (ESI pos., MeOH):** ber. für C₃₈H₂₆N₄O₄+Na: m/z = 625.1852; gef.: m/z = 625.1854.

4.3.48 1,9-Bis[4''-(hydroxy-methyl-phosphinoyloxy)biphenyl-4'-carbonylamino]-phenazin 72

Eine Lösung von 0.60 g Methylphosphonsäuredichlorid (4.48 mmol, 6 eq) in 15 mL trockenem Pyridin wird unter Argon zu einer Suspension von 0.45 g Bisphenol **71** (747 μmol , 1 eq) in 60 mL trockenem Pyridin getropft. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend werden die flüchtigen Komponenten bei 40°C abkondensiert. Das zurückbleibende Öl wird in 35 mL Chloroform und 35 mL 1 M Salzsäure aufgenommen und 16 h bei Raumtemperatur stark gerührt. Das unlösliche Produkt wird abgesaugt, mit 1 M Salzsäure gewaschen und in 90%iger Reinheit erhalten.

Ausbeute: 0.46 g (613 μmol , 82%).



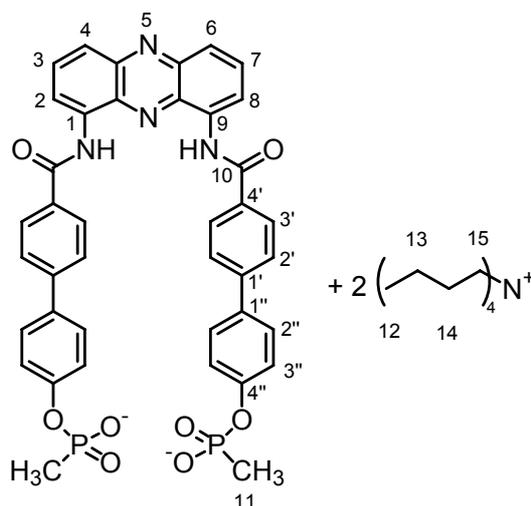
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): δ = 1.56 (d, $^2J_{\text{H,P}}$ = 17.6 Hz, 6H, H-11), 7.16 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.0 Hz, 4H, H-Ar), 7.61 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.0 Hz, 4H, H-Ar), 7.77 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.0 Hz, 4H, H-Ar), 8.01-8.13 (m, 4H, H-Ar), 8.26 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 8.0 Hz, 4H, H-Ar), 8.80-8.92 (m, 2H, H-Ar), 11.18 (s, 2H, -NH-). **$^{13}\text{C-NMR}$:** Die Aufnahme eines $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums war aufgrund der geringen Löslichkeit der Verbindung nicht möglich. **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, $d_6\text{-DMSO}$):** δ = 30.00 (s). **Schmelzpunkt:** >350°C. **MS (ESI neg., MeOH):** m/z = 757 [M-H] $^-$, 378 [M-2H] $^{2-}$. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für $\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}_2^{2-}$: m/z = 378.0770; gef.: m/z = 378.0775.

4.3.49 1,9-Bis[4''-(hydroxy-methyl-phosphinoyloxy)biphenyl-4'-carbonylamino]-phenazin-bis(tetrabutylammonium)salz 55

0.28 g Bisphosphonsäure **72** (369 μmol , 1 eq) werden in 90 mL Methanol suspendiert und mit 0.55 mL einer 1 M Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung in Methanol (554 μmol , 1.5 eq)

versetzt. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zentrifugiert (5000 rpm, 5 min). Die überstehende klare Lösung wird abdekantiert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der zurückbleibende Feststoff wird ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

Ausbeute: 0.33 g (269 μmol , 73%).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0.93 (t, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 24H, H-12), 1.03 (d, $^2J_{H,P}$ = 15.9 Hz, 6H, H-11), 1.20-1.40 (m, 16H, H-13), 1.47-1.66 (m, 16H, H-14), 3.09-3.23 (m, 16H, H-15), 7.08 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.42 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 4H, H-Ar), 7.64 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 4H, H-Ar), 7.95-8.13 (m, 4H, H-Ar), 8.33 (d, $^3J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 4H, H-Ar), 8.71-8.88 (m, 2H, H-Ar), 11.58 (s, 2H, -NH-). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 14.84 (C-12), 15.95 (d, $^1J_{C,P}$ = 134.6 Hz, C-11), 20.56 (C-13), 24.41 (C-14), 58.84 (C-15), 120.59, 122.02, 122.11, 124.95, 127.17, 128.31, 130.14, 132.37, 133.63, 135.37, 136.55, 144.34, 144.62 (alle C-Ar), 156.58 (C-4''), 166.91 (C-10). **$^{31}\text{P-NMR}$ (81 MHz, d_6 -DMSO):** δ = 20.21 (s). **Schmelzpunkt:** 123°C. **MS (ESI neg., MeOH):** m/z = 779 [M-2Bu₄N+Na]⁻, 679 [M-2Bu₄N-P(O)₂CH₃+H]⁻, 601 [M-2Bu₄N-2P(O)₂CH₃+H]⁻, 378 [M-2Bu₄N]²⁻. **HRMS (ESI neg., MeOH):** ber. für C₄₀H₃₀N₄O₈P₂²⁻: m/z = 378.0770; gef.: m/z = 378.0782. **UV/Vis (MeOH):** λ = 269.6 nm (lg ϵ = 5.37), 371.0 nm (lg ϵ = 4.16), 438.2 nm (lg ϵ = 3.98). **FT-IR (KBr-Preßling):** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3365 (ν (N-H)), 2959, 2874 (beide ν (C_{sp3}-H)), 1666 (ν (C=O)), 1605 (ν (C=C_{Ar})), 1540 (ν (C=O)), 1495 (ν (C=C_{Ar})), 1474 (δ (C_{sp3}-H)), 1248 (ν (P-OAr)), 1169 (ν_{as} (PO₂⁻)), 1109 (ν_{s} (PO₂⁻)), 833 (δ (C_{Ar}-H), 2 benachbarte H), 765 (δ (C_{Ar}-H), 3 benachbarte H).

5 ANHANG

5.1 ¹H-NMR-Titrationen

Die Gastverbindung wurde in der angegebenen Lösungsmittelmenge gelöst und gleichmäßig auf 10 Röhrchen verteilt. Das erste Röhrchen wurde ohne Wirtzugabe vermessen. Die Wirtverbindung wurde ebenfalls in der angegebenen Lösungsmittelmenge gelöst und in steigenden Mengen in die Röhrchen gegeben, so daß man Lösungen mit folgenden Wirtäquivalenten erhält: 0, 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 2.00, 3.00, 5.00 Äquivalente Wirt zu Gast. Die Proben wurden am 400 oder 500 MHz Spektrometer vermessen und auf das Lösungsmittelsignal kalibriert. Zur Auswertung wurden die chemischen Verschiebungen der Gastprotonen verfolgt. Die Bestimmung der Assoziationskonstanten K_a und des Shifts $\Delta\delta_{\text{sat}}$ bei vollständiger Komplexierung aus den $\Delta\delta$ -Werten erfolgte durch nicht-lineare Regressionsmethoden mit SigmaPlot 2000 von Jandel Corporation.¹⁰⁹

In den folgenden Tabellen sind neben den genauen Einwaagen der Verbindungen die für die verschiedenen Gastprotonen (siehe Abb. 67) beobachteten Signale der Proben 0 (0 eq Wirt) und 9 (5 eq Wirt) sowie die daraus berechneten Werte K_a und $\Delta\delta_{\text{sat}}$ angegeben. Aus der Mittelung der einzelnen Assoziationskonstanten erhält man den im Theoretischen Teil diskutierten Durchschnittswert $K_{a(1:1)}(\emptyset)$. Im Fall von 1:2-Komplexen wurden die Titrationen als 1:1-Komplexe mit halbiertes Gastkonzentration ausgewertet. Die erhaltenen Werte $K_{a(1:1)} [\text{M}^{-1}]$ entsprechen näherungsweise der Bindung jeweils eines Gasts durch den Wirt, das Produkt $K_{a(1:2)} = (K_{a(1:1)})^2 [\text{M}^{-2}]$ gibt die Bindungsstärke des ternären Komplexes wieder.

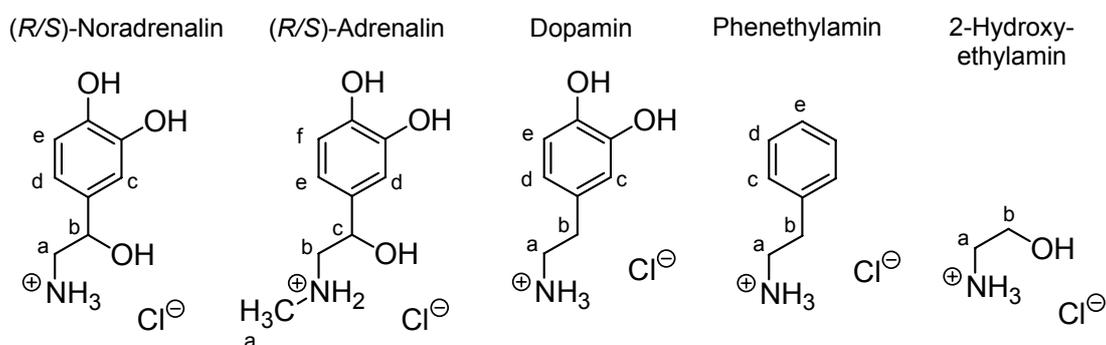


Abb. 67: Übersicht der titrierten Gäste (1).

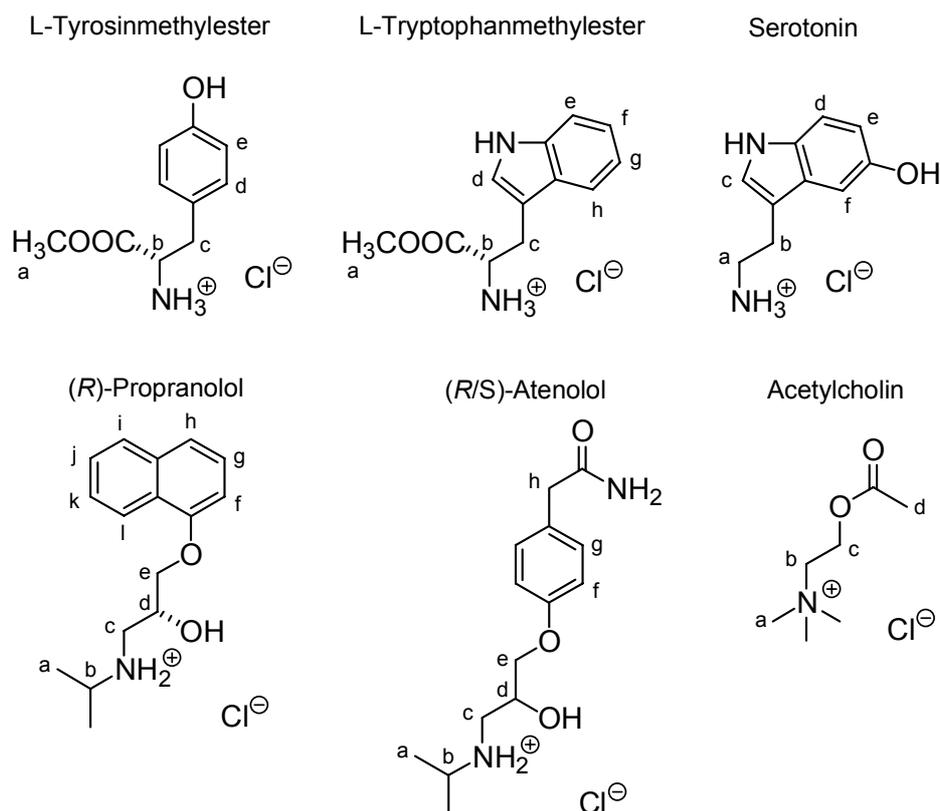


Abb. 67: Übersicht der titrierten Gäste (2).

5.1.1 NMR-Titrationen mit Rezeptor 26

5.1.1.1 Rezeptor 26 gegen (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 0.97 mg Gast (4.70 μmol) in 8.00 mL d_4 -MeOH
7.00 mg **26** (7.27 μmol) in 0.63 mL d_4 -MeOH

Proton	K_a [M^{-1}]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{\text{sat}}$ [ppm]
a	$1246 \pm 13\%$	3.0162	2.9227	$0.1297 \pm 5\%$
b	$1060 \pm 12\%$	4.7148	4.6722	$0.0625 \pm 5\%$
c	$1686 \pm 25\%$	6.8502	6.8455	$0.0064 \pm 9\%$
d	$1214 \pm 20\%$	6.7205	6.7096	$0.0153 \pm 8\%$
e	$994 \pm 16\%$	6.7743	6.7652	$0.0137 \pm 7\%$

$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 1240 \text{ M}^{-1} \pm 17\%$.

5.1.1.2 Rezeptor 26 gegen (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in D₂O/*d*₄-MeOH 1:1

Einwaage: 0.97 mg Gast (4.70 μmol) in 8.00 mL D₂O/*d*₄-MeOH 1:1
7.00 mg **26** (7.27 μmol) in 0.63 mL D₂O/*d*₄-MeOH 1:1

Es konnten keine Signalshifts beobachtet und ausgewertet werden.

5.1.1.3 Rezeptor 26 gegen (*R/S*)-Adrenalin·HCl in *d*₄-MeOH

Einwaage: 1.00 mg Gast (4.55 μmol) in 8.00 mL *d*₄-MeOH
6.56 mg **26** (6.81 μmol) in 0.63 mL *d*₄-MeOH

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	1444 ± 8%	2.7194	2.6014	0.1607 ± 3%
b	1475 ± 7%	3.1032	3.0110	0.1295 ± 3%
d	1641 ± 26%	6.8572	6.8509	0.0082 ± 10%
e	1863 ± 28%	6.7259	6.7174	0.0113 ± 10%
f	1592 ± 20%	6.7737	6.7642	0.0128 ± 8%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 1603 \text{ M}^{-1} \pm 18\%.$$

5.1.1.4 Rezeptor 26 gegen Dopamin·HCl in *d*₄-MeOH

Einwaage: 0.95 mg Gast (5.01 μmol) in 8.00 mL *d*₄-MeOH
7.30 mg **26** (7.58 μmol) in 0.63 mL *d*₄-MeOH

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	1003 ± 9%	3.0673	2.9807	0.1288 ± 4%
b	654 ± 14%	2.7681	2.7384	0.0518 ± 7%
d	469 ± 16%	6.5608	6.5482	0.0261 ± 9%
e	814 ± 14%	6.7255	6.7140	0.0186 ± 7%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 735 \text{ M}^{-1} \pm 13\%.$$

5.1.1.5 Rezeptor 26 gegen Phenethylamin·HCl in *d*₄-MeOH

Einwaage: 0.83 mg Gast (5.23 μmol) in 8.00 mL *d*₄-MeOH
7.17 mg **26** (7.45 μmol) in 0.63 mL *d*₄-MeOH

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	1271 ± 6%	3.1657	3.0640	0.1410 ± 2%
b	982 ± 4%	2.9444	2.9069	0.0565 ± 2%
c	914 ± 24%	7.2749	7.2648	0.0160 ± 11%
d	743 ± 7%	7.3546	7.3363	0.0303 ± 4%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 978 \text{ M}^{-1} \pm 10\%.$$

5.1.1.6 Rezeptor 26 gegen 2-Hydroxyethylamin·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 0.54 mg Gast (5.48 μmol) in 8.00 mL d_4 -MeOH
7.94 mg **26** (8.25 μmol) in 0.63 mL d_4 -MeOH

Proton	K_a [M^{-1}]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{\text{sat}}$ [ppm]
a	$1358 \pm 10\%$	3.0114	2.8646	$0.1933 \pm 4\%$
b	$1318 \pm 10\%$	3.7299	3.6585	$0.0944 \pm 4\%$

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 1338 \text{ M}^{-1} \pm 10\%.$$

5.1.1.7 Rezeptor 26 gegen L-Tyrosinmethylester·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 1.15 mg Gast (4.95 μmol) in 8.00 mL d_4 -MeOH
7.13 mg **26** (7.40 μmol) in 0.63 mL d_4 -MeOH

Proton	K_a [M^{-1}]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{\text{sat}}$ [ppm]
a	$227 \pm 20\%$	3.8013	3.7433	$0.1788 \pm 15\%$
b	$123 \pm 31\%$	4.1962	3.9918	$1.0580 \pm 27\%$
c	$134 \pm 33\%$	3.0664	2.9915	$0.3452 \pm 18\%$
d	$146 \pm 26\%$	7.0469	7.0213	$0.1058 \pm 20\%$
e	$307 \pm 17\%$	6.7720	6.7423	$0.0765 \pm 11\%$

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 187 \text{ M}^{-1} \pm 25\%.$$

5.1.1.8 Rezeptor 26 gegen (R)-Propranolol·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 1.35 mg Gast (4.55 μmol) in 8.00 mL d_4 -MeOH
6.80 mg **26** (7.07 μmol) in 0.63 mL d_4 -MeOH

Proton	K_a [M^{-1}]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{\text{sat}}$ [ppm]
d	$1847 \pm 9\%$	4.3581	4.2852	$0.0932 \pm 3\%$
e	$1455 \pm 10\%$	4.2100	4.1737	$0.0482 \pm 3\%$
f	$945 \pm 9\%$	6.9337	6.9102	$0.0360 \pm 4\%$
g	$897 \pm 12\%$	7.3791	7.3617	$0.0269 \pm 6\%$
i	$1264 \pm 11\%$	7.8048	7.7807	$0.0336 \pm 5\%$

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 1281 \text{ M}^{-1} \pm 10\%.$$

5.1.2 NMR-Titrationen mit Rezeptor 42

5.1.2.1 Rezeptor 42 gegen (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in *d*₄-MeOH

Einwaage: 1.23 mg Gast (6.00 μmol) in 7.00 mL *d*₄-MeOH
8.42 mg **42** (8.75 μmol) in 0.63 mL *d*₄-MeOH

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	1244 ± 11%	3.0048	2.9170	0.1144 ± 4%
b	1043 ± 11%	4.7044	4.6624	0.0529 ± 3%
c	1546 ± 32%	6.8400	6.8343	0.0070 ± 10%
d	1359 ± 20%	6.7105	6.6970	0.0173 ± 7%
e	1240 ± 12%	6.7644	6.7537	0.0140 ± 4%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 1287 \text{ M}^{-1} \pm 17\%.$$

5.1.2.2 Rezeptor 42 gegen 2-Hydroxyethylamin·HCl in *d*₄-MeOH

Einwaage: 0.61 mg Gast (6.29 μmol) in 7.00 mL *d*₄-MeOH
9.18 mg **42** (9.54 μmol) in 0.63 mL *d*₄-MeOH

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	1257 ± 10%	3.0071	2.8811	0.1595 ± 3%
b	1863 ± 14%	3.7288	3.6691	0.0726 ± 4%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 1560 \text{ M}^{-1} \pm 12\%.$$

5.1.3 NMR-Titrationen mit Rezeptor 44

5.1.3.1 Rezeptor 44 gegen (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in *d*₄-MeOH

Einwaage: 1.21 mg Gast (5.88 μmol) in 7.00 mL *d*₄-MeOH
8.15 mg **44** (8.52 μmol) in 0.63 mL *d*₄-MeOH

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	1627 ± 26%	2.9991	2.9078	0.0973 ± 8%
b	1562 ± 47%	4.7007	4.6602	0.0507 ± 15%
d	2293 ± 55%	6.7087	6.6992	0.0114 ± 15%
e	1831 ± 49%	6.7914	6.7535	0.0093 ± 15%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 1828 \text{ M}^{-1} \pm 44\%.$$

5.1.3.2 Rezeptor 44 gegen 2-Hydroxyethylamin·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 0.61 mg Gast (6.26 μmol) in 7.00 mL d_4 -MeOH
8.15 mg **44** (8.52 μmol) in 0.63 mL d_4 -MeOH

Proton	K_a [M^{-1}]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{\text{sat}}$ [ppm]
a	$857 \pm 33\%$	2.9729	2.8756	$0.1498 \pm 14\%$

$$K_{a(1:1)} = 857 \text{ M}^{-1} \pm 33\%.$$

5.1.4 NMR-Titrationen mit Rezeptor 51

5.1.4.1 Rezeptor 51 gegen (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 1.00 mg Gast (4.90 μmol) in 7.00 mL d_4 -MeOH
8.72 mg **51** (7.32 μmol) in 0.63 mL d_4 -MeOH

Proton	K_a [M^{-1}]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{\text{sat}}$ [ppm]
a	$4049 \pm 12\%$	3.0065	2.8672	$0.1550 \pm 3\%$
b	$4070 \pm 14\%$	4.7061	4.6418	$0.0694 \pm 3\%$
c	$3553 \pm 15\%$	6.8399	6.8309	$0.0100 \pm 3\%$
d	$3781 \pm 13\%$	6.7102	6.6887	$0.0226 \pm 2\%$
e	$4046 \pm 10\%$	6.7641	6.7462	$0.0195 \pm 2\%$

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 3900 \text{ M}^{-1} \pm 13\%.$$

$$K_{a(1:2)} = 1.52 \cdot 10^7 \text{ M}^{-2} \pm 13\%.$$

5.1.4.2 Rezeptor 51 gegen (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in $\text{D}_2\text{O}/d_4$ -MeOH 1:1

Einwaage: 1.00 mg Gast (4.82 μmol) in 7.00 mL $\text{D}_2\text{O}/d_4$ -MeOH 1:1
9.33 mg **51** (7.83 μmol) in 0.63 mL $\text{D}_2\text{O}/d_4$ -MeOH 1:1

Proton	K_a [M^{-1}]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{\text{sat}}$ [ppm]
a	$816 \pm 17\%$	3.1148	3.0903	$0.0356 \pm 8\%$
c	$856 \pm 10\%$	6.8824	6.8739	$0.0127 \pm 6\%$
d	$568 \pm 10\%$	6.7928	6.7683	$0.0403 \pm 5\%$
e	$612 \pm 10\%$	6.8580	6.8364	$0.0352 \pm 4\%$

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 713 \text{ M}^{-1} \pm 12\%.$$

$$K_{a(1:2)} = 5.08 \cdot 10^5 \text{ M}^{-2} \pm 12\%.$$

5.1.4.3 Rezeptor 51 gegen (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in D₂O

Einwaage: 1.06 mg Gast (5.18 μmol) in 7.00 mL D₂O
8.93 mg **51** (7.49 μmol) in 0.63 mL D₂O

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	1156 ± 2%	3.2637	3.1674	0.2619 ± 1%
c	1584 ± 9%	6.9894	6.8855	0.1286 ± 3%
d	1095 ± 4%	6.8997	6.6934	0.2884 ± 1%
e	1094 ± 2%	6.9769	6.7928	0.2619 ± 1%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 1232 \text{ M}^{-1} \pm 4\%.$$

$$K_{a(1:2)} = 1.52 \cdot 10^6 \text{ M}^{-2} \pm 4\%.$$

5.1.4.4 Rezeptor 51 gegen (*R/S*)-Adrenalin·HCl in D₂O

Einwaage: 1.28 mg Gast (5.86 μmol) in 7.00 mL D₂O
10.14 mg **51** (8.51 μmol) in 0.63 mL D₂O

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	1146 ± 7%	2.8059	2.7620	0.0573 ± 3%
b	1082 ± 4%	3.3190	3.1739	0.1995 ± 1%
c	1137 ± 3%	4.9678	4.8628	0.1389 ± 1%
d	1512 ± 10%	6.9863	6.8688	0.1471 ± 4%
e	1325 ± 5%	6.9016	6.6821	0.2838 ± 2%
f	1276 ± 4%	6.9798	6.6821	0.2487 ± 1%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 1246 \text{ M}^{-1} \pm 6\%.$$

$$K_{a(1:2)} = 1.55 \cdot 10^6 \text{ M}^{-2} \pm 6\%.$$

5.1.4.5 Rezeptor 51 gegen Dopamin·HCl in D₂O

Einwaage: 1.08 mg Gast (5.66 μmol) in 7.00 mL D₂O
9.80 mg **51** (8.22 μmol) in 0.63 mL D₂O

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	866 ± 5%	3.2517	3.0996	0.2200 ± 2%
b	815 ± 4%	2.9008	2.7102	0.2805 ± 2%
c	889 ± 3%	6.8707	6.6380	0.3332 ± 1%
d	927 ± 4%	6.7780	6.4419	0.4750 ± 1%
e	868 ± 5%	6.9257	6.6984	0.3249 ± 2%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 873 \text{ M}^{-1} \pm 4\%.$$

$$K_{a(1:2)} = 7.62 \cdot 10^5 \text{ M}^{-2} \pm 4\%.$$

5.1.4.6 Rezeptor 51 gegen Phenethylamin·HCl in D₂O

Einwaage: 0.77 mg Gast (4.88 μmol) in 7.00 mL D₂O
7.95 mg **51** (6.67 μmol) in 0.63 mL D₂O

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	1584 ± 2%	3.3219	2.9267	0.5249 ± 1%
b	1484 ± 2%	3.0419	2.6407	0.5410 ± 1%
c	1570 ± 2%	7.3789	6.6935	0.8857 ± 1%
d	1343 ± 3%	7.4647	6.9411	0.7389 ± 1%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 1495 \text{ M}^{-1} \pm 2\%.$$

5.1.4.7 Rezeptor 51 gegen 2-Hydroxyethylamin·HCl in D₂O

Einwaage: 0.64 mg Gast (6.62 μmol) in 7.00 mL D₂O
11.69 mg **51** (9.81 μmol) in 0.63 mL D₂O

Es konnten keine Signalshifts beobachtet und ausgewertet werden.

5.1.4.8 Rezeptor 51 gegen L-Tyrosinmethylester·HCl in D₂O

Einwaage: 0.44 mg Gast (1.91 μmol) in 7.00 mL D₂O
3.40 mg **51** (2.85 μmol) in 0.63 mL D₂O

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
d	152 ± 40%	6.9167	6.7771	1.0960 ± 35%
e	116 ± 53%	7.1749	6.9881	1.8470 ± 48%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 134 \text{ M}^{-1} \pm 47\%.$$

5.1.4.9 Rezeptor 51 gegen Serotonin·HCl in D₂O

Einwaage: 0.45 mg Gast (2.13 μmol) in 7.00 mL D₂O
3.79 mg **51** (3.17 μmol) in 0.63 mL D₂O

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	1358 ± 3%	3.3425	2.9999	0.5864 ± 2%
b	1175 ± 4%	3.1442	2.6484	0.9030 ± 2%
d	1904 ± 3%	7.4472	7.1274	0.4812 ± 1%
e	2058 ± 4%	6.9037	6.6974	0.3036 ± 2%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 1624 \text{ M}^{-1} \pm 4\%.$$

$$K_{a(1:2)} = 2.64 \cdot 10^6 \text{ M}^{-2} \pm 4\%.$$

5.1.4.10 Rezeptor 51 gegen (R)-Propranolol·HCl in D₂O

Einwaage: 0.58 mg Gast (1.96 μmol) in 7.00 mL D₂O
 3.35 mg **51** (2.81 μmol) in 0.63 mL D₂O

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_g [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
d	4452 ± 12%	4.3653	3.7442	0.9715 ± 5%
l	4127 ± 9%	8.3299	7.7571	0.9269 ± 4%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 4290 \text{ M}^{-1} \pm 11\%.$$

$$K_{a(1:2)} = 1.84 \cdot 10^7 \text{ M}^{-2} \pm 11\%.$$

5.1.4.11 Rezeptor 51 gegen (R/S)-Atenolol·HCl in D₂O

Einwaage: 0.66 mg Gast (2.82 μmol) in 7.00 mL D₂O
 4.21 mg **51** (3.53 μmol) in 0.63 mL D₂O

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_g [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	1148 ± 6%	1.3945	1.2576	0.2430 ± 3%
f	719 ± 11%	7.0488	6.2791	1.7140 ± 7%
g	683 ± 8%	7.3166	6.5934	1.6420 ± 5%
h	769 ± 5%	4.1653	3.7913	0.7940 ± 3%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 830 \text{ M}^{-1} \pm 8\%.$$

$$K_{a(1:2)} = 6.89 \cdot 10^5 \text{ M}^{-2} \pm 8\%.$$

5.1.4.12 Rezeptor 51 gegen Acetylcholin in D₂O

Einwaage: 0.52 mg Gast (2.88 μmol) in 7.00 mL D₂O
 3.65 mg **51** (3.06 μmol) in 0.63 mL D₂O

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_g [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	467 ± 32%	3.2493	3.2330	0.0512 ± 23%
b	467 ± 27%	3.7666	3.7437	0.0718 ± 20%
c	606 ± 22%	4.5888	4.5621	0.0711 ± 15%
d	567 ± 19%	2.1802	2.1560	0.0666 ± 13%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 527 \text{ M}^{-1} \pm 25\%.$$

$$K_{a(1:2)} = 2.78 \cdot 10^5 \text{ M}^{-2} \pm 25\%.$$

5.1.4.13 Rezeptor 51 gegen verschiedene Gäste

Die ^1H -NMR-Spektren einer Lösung mit einer 1:1-Mischung von Wirt **51** und Gast und einer Lösung mit Gast alleine (jeweils $c \approx 5 \cdot 10^{-4}$ in D_2O) wurden auf mögliche Signalshifts überprüft. Keine Shifts und folglich keine meßbare Bindung ($K_a < 1 \text{ M}^{-1}$) wurden bei folgenden Gästen beobachtet:

- Catechol
- γ -Aminobuttersäure (GABA)
- Glycin

Bei folgendem Gast wurden Shifts beobachtet:

- L-Glutaminsäure

5.1.5 NMR-Titrationen mit Rezeptor 57

5.1.5.1 Rezeptor 57 gegen (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 2.42 mg Gast (11.77 μmol) in 8.00 mL d_4 -MeOH
21.56 mg **57** (18.15 μmol) in 0.63 mL d_4 -MeOH

Es konnten keine Signalshifts beobachtet und ausgewertet werden.

5.1.5.2 Rezeptor 57 gegen (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in d_6 -DMSO

Einwaage: 2.42 mg Gast (11.77 μmol) in 8.00 mL d_6 -DMSO
21.56 mg **57** (18.15 μmol) in 0.63 mL d_6 -DMSO

Proton	K_a [M^{-1}]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
d	$945 \pm 31\%$	6.6082	6.5888	$0.0242 \pm 9\%$
e	$869 \pm 41\%$	6.7104	6.6999	$0.0133 \pm 12\%$

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 907 \text{ M}^{-1} \pm 36\%.$$

5.1.5.3 Rezeptor 57 gegen (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in d_6 -DMSO/ D_2O 3:1

Einwaage: 2.42 mg Gast (11.77 μmol) in 8.00 mL d_6 -DMSO/ D_2O 3:1
21.56 mg **57** (18.15 μmol) in 0.63 mL d_6 -DMSO/ D_2O 3:1

Es konnten keine Signalshifts beobachtet und ausgewertet werden.

5.1.6 NMR-Titrationsen mit Rezeptor 56

5.1.6.1 Rezeptor 56 gegen (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in *d*₄-MeOH

Einwaage: 2.47 mg Gast (12.00 μmol) in 8.00 mL *d*₄-MeOH
21.68 mg **56** (18.57 μmol) in 0.63 mL *d*₄-MeOH

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	119 ± 38%	3.0359	3.0160	0.0722 ± 26%

$$K_{a(1:1)} = 119 \text{ M}^{-1} \pm 38\%.$$

5.1.7 NMR-Titrationsen mit Rezeptor 55

Die relativ hohen Fehler der Titrationsen mit Rezeptor **55** sind vor allem auf die sehr intensiven Signale der Tetrabutylammonium-Gegenionen zurückzuführen, die die Auswertung der Proben mit überschüssigem Wirt erschweren oder oft ganz verhindern. Zusätzliche Fehlerquellen sind die starke Hygroskopizität des Rezeptors und die zum Teil relativ geringen Shifts der Signale.

5.1.7.1 Rezeptor 55 gegen (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in *d*₄-MeOH (1. Titration)

Einwaage: 2.27 mg Gast (11.01 μmol) in 8.00 mL *d*₄-MeOH
19.57 mg **55** (15.76 μmol) in 0.63 mL *d*₄-MeOH

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
b	1797 ± 27%	4.7069	4.7212	0.0200 ± 8%
c	2745 ± 42%	6.8409	6.8519	0.0134 ± 9%

5.1.7.2 Rezeptor 55 gegen (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in *d*₄-MeOH (2. Titration)

Einwaage: 2.09 mg Gast (10.16 μmol) in 7.00 mL *d*₄-MeOH
15.30 mg **55** (12.32 μmol) in 0.63 mL *d*₄-MeOH

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
b	1803 ± 115%	4.6909	4.6990	0.0121 ± 34%
b ⁱ	2544 ± 47%	4.6909	4.6998	0.0110 ± 11%

¹ Nach Zusatz von Molsieb 4Å konnte das Gastsignal b weiterverfolgt werden.

Der in der ersten Titration durch Auswertung des CIS von Gastproton b erhaltene Wert konnte in einer zweiten Titration, in der die Auswertung durch das Shiften des Signals unter das HDO-Signal erschwert wurde, im Rahmen der Fehlergrenzen reproduziert werden und wird als verlässlichster Wert angesehen.

$$K_{a(1:1)} = 1797 \text{ M}^{-1} \pm 27\%.$$

5.1.7.3 (*R/S*)-Noradrenalin·HCl y gegen Rezeptor 55 in *d*₄-MeOH

Einwaage: 13.01 mg **55** (10.48 μmol) in 8.00 mL *d*₄-MeOH
3.00 mg Gast (14.60 μmol) in 0.63 mL *d*₄-MeOH

Es konnten aufgrund der Bildung eines Niederschlages in den höher konzentrierten Proben keine Signalshifts ausgewertet werden.

5.1.7.4 Rezeptor 55 gegen (*R/S*)-Adrenalin·HCl in *d*₄-MeOH

Einwaage: 2.46 mg Gast (11.21 μmol) in 7.00 mL *d*₄-MeOH
21.02 mg **55** (16.93 μmol) in 0.63 mL *d*₄-MeOH

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_y [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
b	97 ± 30%	3.1046	3.0534	0.1962 ± 17%
d	190 ± 27%	6.8487	6.8616	0.0495 ± 18%
f	479 ± 29%	6.7657	6.7518	0.0277 ± 14%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 255 \text{ M}^{-1} \pm 29\%.$$

5.1.7.5 Rezeptor 55 gegen Dopamin·HCl in *d*₄-MeOH

Einwaage: 2.35 mg Gast (12.38 μmol) in 8.00 mL *d*₄-MeOH
22.25 mg **55** (17.92 μmol) in 0.63 mL *d*₄-MeOH

Proton	K_a [M ⁻¹]	δ_0 [ppm]	δ_y [ppm]	$\Delta\delta_{sat}$ [ppm]
a	484 ± 77%	3.0812	3.0635	0.0476 ± 37%
e	185 ± 28%	6.7274	6.6820	0.0677 ± 18%

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 335 \text{ M}^{-1} \pm 53\%.$$

5.1.7.6 Rezeptor 55 gegen Dopamin·HCl in D₂O/*d*₄-MeOH 1:1

Einwaage: 2.35 mg Gast (12.38 μmol) in 8.00 mL D₂O/*d*₄-MeOH 1:1
22.25 mg **55** (17.92 μmol) in 0.63 mL D₂O/*d*₄-MeOH 1:1

Es konnten keine Signalshifts beobachtet und ausgewertet werden.

5.1.7.7 Rezeptor 55 gegen Phenethylamin·HCl in *d*₄-MeOH

Einwaage: 1.38 mg Gast (8.74 μmol) in 7.00 mL *d*₄-MeOH
15.68 mg **55** (12.63 μmol) in 0.63 mL *d*₄-MeOH

Es konnten keine Signalshifts beobachtet und ausgewertet werden.

5.1.7.8 Rezeptor 55 gegen 2-Hydroxyethylamin·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 1.44 mg Gast (14.75 μmol) in 7.00 mL d_4 -MeOH
 19.00 mg **55** (15.30 μmol) in 0.63 mL d_4 -MeOH

Es konnten keine Signalshifts beobachtet und ausgewertet werden.

5.1.7.9 Rezeptor 55 gegen L-Tyrosinmethylester·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 3.29 mg Gast (14.18 μmol) in 7.00 mL d_4 -MeOH
 20.99 mg **55** (16.91 μmol) in 0.63 mL d_4 -MeOH

Proton	K_a [M^{-1}]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{\text{sat}}$ [ppm]
a	$167 \pm 55\%$	3.8062	3.7145	$0.1984 \pm 33\%$
e	$165 \pm 53\%$	6.7583	6.7340	$0.0721 \pm 33\%$

$$K_{a(1:1)}(\emptyset) = 166 \text{ M}^{-1} \pm 54\%.$$

5.1.7.10 Rezeptor 55 gegen L-Tryptophanmethylester·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 3.05 mg Gast (11.97 μmol) in 7.00 mL d_4 -MeOH
 15.43 mg **55** (12.43 μmol) in 0.63 mL d_4 -MeOH

Proton	K_a [M^{-1}]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{\text{sat}}$ [ppm]
e	$241 \pm 87\%$	7.3722	7.3498	$0.0795 \pm 55\%$

$$K_{a(1:1)} = 241 \text{ M}^{-1} \pm 87\%.$$

5.1.7.11 Rezeptor 55 gegen (R)-Propranolol·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 3.56 mg Gast (12.03 μmol) in 7.00 mL d_4 -MeOH
 15.35 mg **55** (12.37 μmol) in 0.63 mL d_4 -MeOH

Proton	K_a [M^{-1}]	δ_0 [ppm]	δ_9 [ppm]	$\Delta\delta_{\text{sat}}$ [ppm]
a	$127 \pm 46\%$	1.3434	1.2768	$0.2472 \pm 33\%$

$$K_{a(1:1)} = 127 \text{ M}^{-1} \pm 46\%.$$

5.1.7.12 Rezeptor **55** gegen verschiedene Gäste

Die ^1H -NMR-Spektren einer Lösung mit einer 1:1-Mischung von Wirt **55** und Gast und einer Lösung mit Gast alleine (jeweils $c \approx 5 \cdot 10^{-4}$ in d_4 -MeOH) wurden auf mögliche Signalshifts überprüft. Keine Shifts und folglich keine meßbare Bindung ($K_a < 1 \text{ M}^{-1}$) wurden bei folgenden Gästen beobachtet:

- Catechol
- γ -Aminobuttersäure (GABA)
- Glycin

Bei folgenden Gästen wurden Shifts beobachtet:

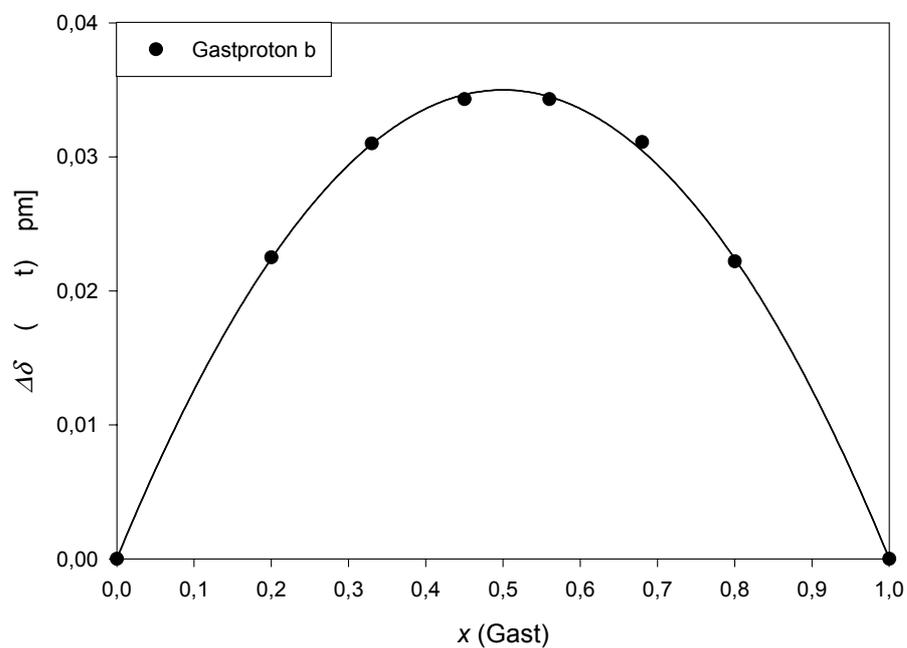
- Serotonin·HCl
- Histamin·2HCl
- Acetylcholin
- L-Glutaminsäure

5.2 *Job*-Plots

Die Komplexstöchiometrien wurden mit *Job's* Methode der kontinuierlichen Variation bestimmt.¹⁰⁸ Hierzu wurden äquimolare Mengen von Gast- und Wirtverbindung in dem entsprechenden Lösungsmittel gelöst. Diese Lösungen wurden dann so auf fünf NMR-Röhrchen verteilt, daß in allen Proben die Gesamtkonzentration gleich war und sich der Molenbruch der Einzelkomponenten in definierter Weise ändert. Die Proben wurden am 400 oder 500 MHz Spektrometer vermessen und auf das Lösungsmittelsignal kalibriert. Zur Auswertung wurden die chemischen Verschiebungen der Gastprotonen verfolgt und multipliziert mit dem entsprechenden Molenbruch gegen den Molenbruch aufgetragen (*Job*-Plot).

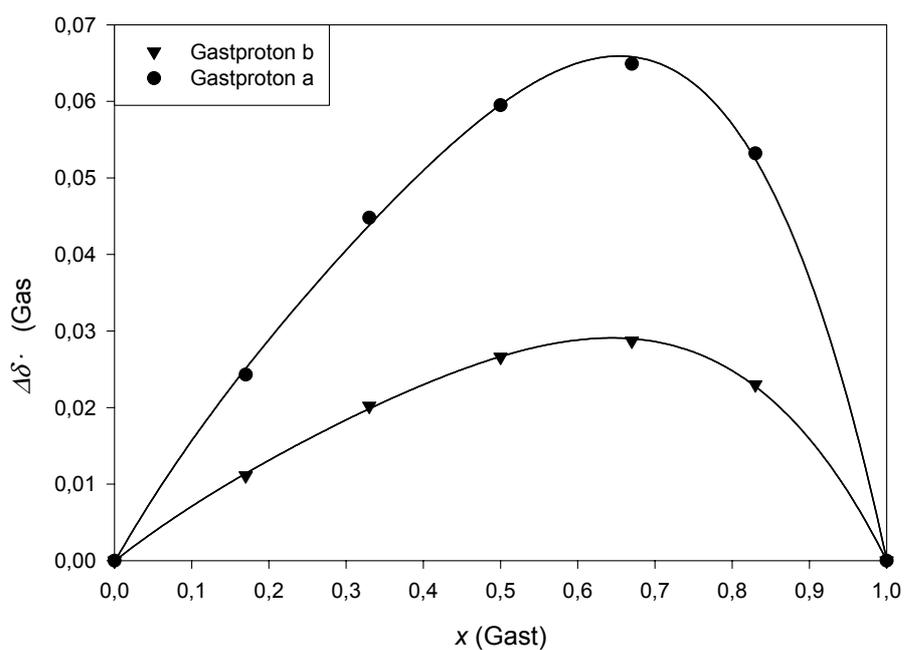
5.2.1 Rezeptor 26 und (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 1.10 mg Gast (5.33 μmol) in 1.70 mL d_4 -MeOH
4.91 mg **26** (5.10 μmol) in 1.70 mL d_4 -MeOH



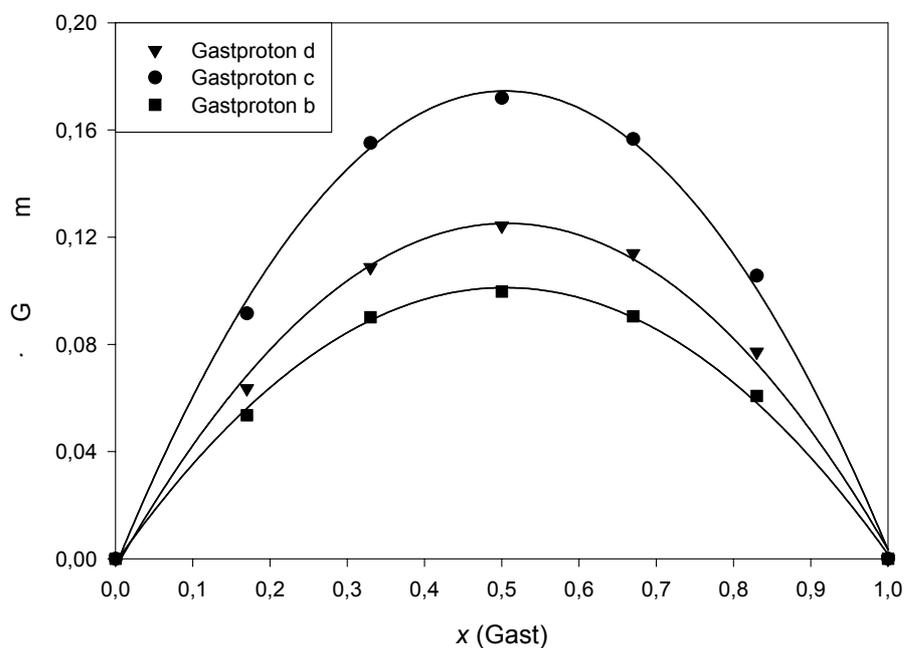
5.2.2 Rezeptor 51 und (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 1.02 mg Gast (4.98 μmol) in 1.70 mL d_4 -MeOH
6.38 mg **51** (5.35 μmol) in 1.70 mL d_4 -MeOH



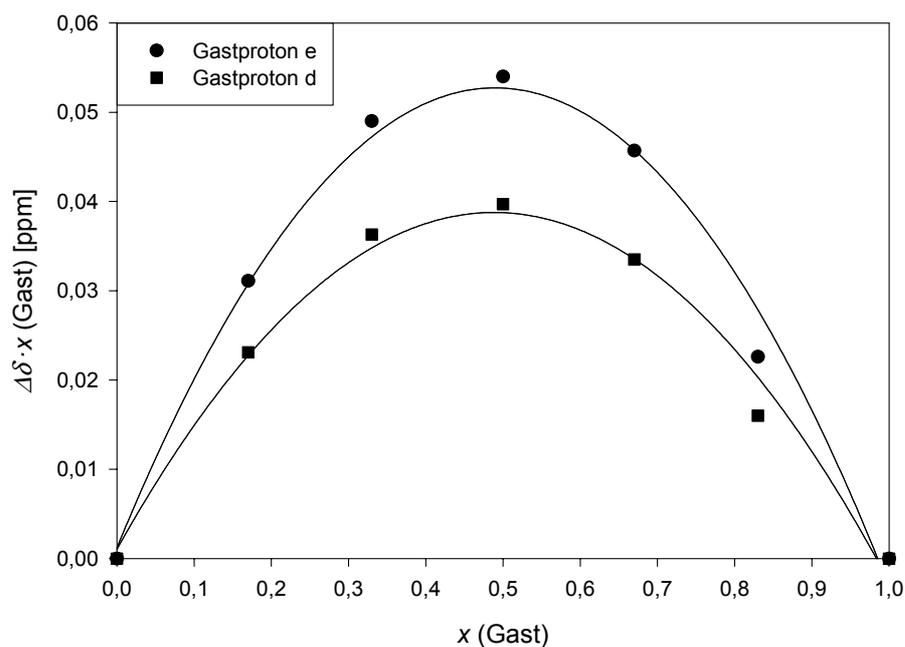
5.2.3 Rezeptor 51 und Phenethylamin·HCl in D₂O

Einwaage: 0.34 mg Gast (2.12 μmol) in 1.70 mL D₂O
2.43 mg **51** (2.04 μmol) in 1.70 mL D₂O



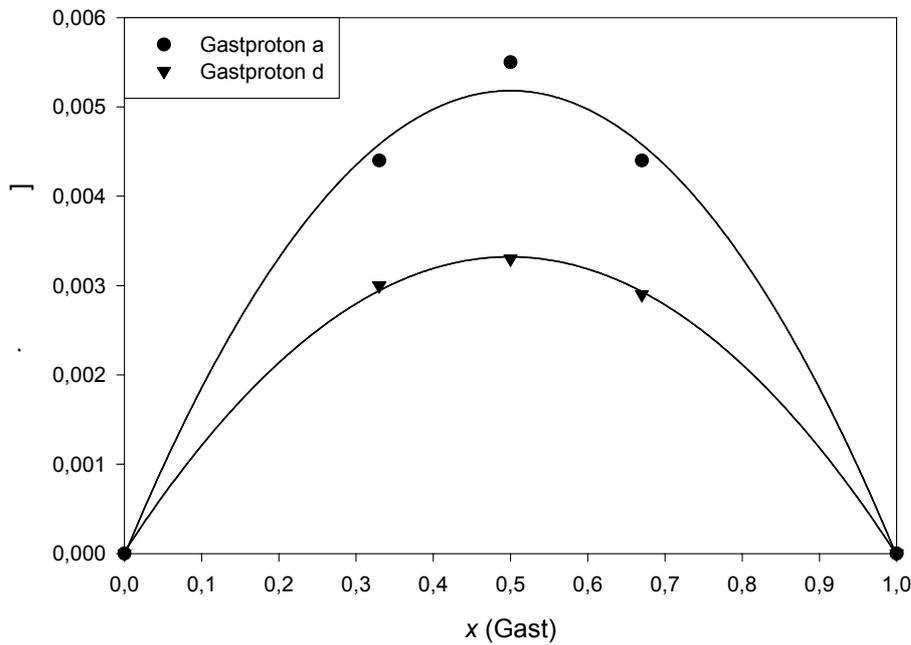
5.2.4 Rezeptor 51 und L-Tyrosinmethylester·HCl in D₂O

Einwaage: 0.52 mg Gast (2.26 μmol) in 1.70 mL D₂O
2.52 mg **51** (2.11 μmol) in 1.70 mL D₂O



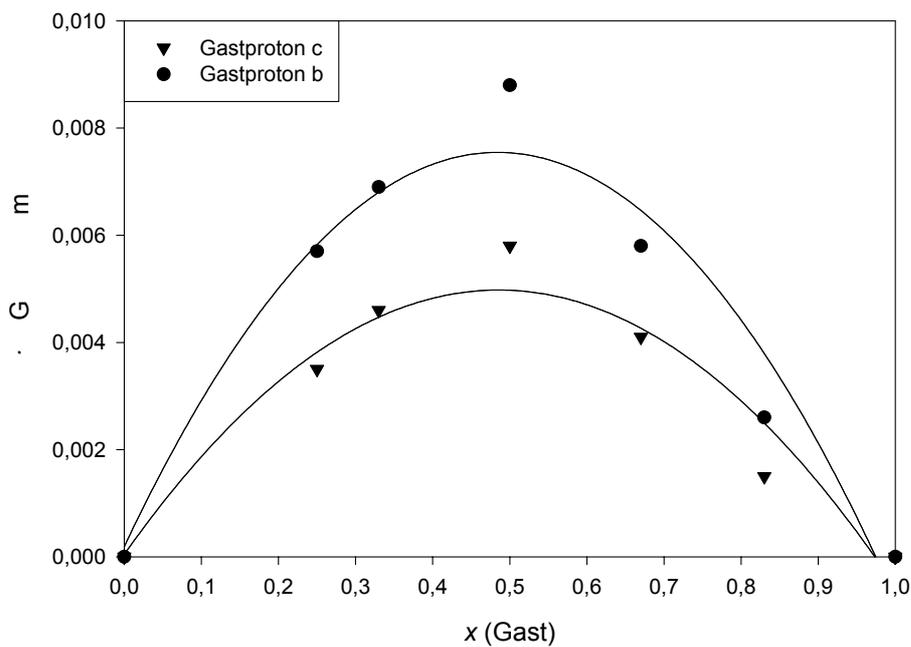
5.2.5 Rezeptor 56 und (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 1.98 mg Gast (9.63 μmol) in 1.60 mL d_4 -MeOH
11.17 mg **56** (9.57 μmol) in 1.70 mL d_4 -MeOH



5.2.6 Rezeptor 55 und (*R/S*)-Noradrenalin·HCl in d_4 -MeOH

Einwaage: 1.73 mg Gast (8.42 μmol) in 1.65 mL d_4 -MeOH
9.96 mg **55** (8.02 μmol) in 1.75 mL d_4 -MeOH



5.3 Untersuchungen zur Selbstassoziation

Mit der jeweiligen Substanz wurde in dem angegebenen Lösungsmittel eine Verdünnungsreihe angesetzt, die NMR-spektroskopisch vermessen wurde. Die Auftragung der chemischen Verschiebung gegen den Logarithmus der Konzentration ergibt eine sigmoidale Kurve. Der Wendepunkt dieser Kurve entspricht dem Kehrwert der Selbstassoziationskonstante K_{sa} und wurde mit nicht-linearen Regressionsmethoden bestimmt.⁸⁰

5.3.1 Rezeptor 26 in D₂O

Einwaage: 4.09 mg **26** (4.25 μ mol) in 0.80 mL D₂O ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M)

Verdünnungsreihe: $4 \cdot 10^{-3}$, $2 \cdot 10^{-3}$, $1 \cdot 10^{-3}$, $6 \cdot 10^{-4}$ M

Proton	K_{sa} [M ⁻¹]	δ_i [ppm]	δ_j [ppm]
<i>H</i> -Ar	$934 \pm 24\%$	6.8401	7.0117
Ar-CH ₂ -NH-	$184 \pm 47\%$	4.3973	4.5022

$$K_{sa}(\emptyset) = 559 \text{ M}^{-1} \pm 36\%.$$

5.3.2 Rezeptor 26 in D₂O/*d*₄-MeOH 1:1

Einwaage: 2.23 mg **26** (2.32 μ mol) in 1.00 mL D₂O/*d*₄-MeOH 1:1 ($c = 2.3 \cdot 10^{-3}$ M)

Verdünnungsreihe: $1.5 \cdot 10^{-3}$, $1.1 \cdot 10^{-3}$, $8.1 \cdot 10^{-4}$, $6.8 \cdot 10^{-4}$, $5.5 \cdot 10^{-4}$, $4.2 \cdot 10^{-4}$, $2.8 \cdot 10^{-4}$, $1.4 \cdot 10^{-4}$ M

Proton	K_{sa} [M ⁻¹]	δ_i [ppm]	δ_j [ppm]
<i>H</i> -Ar	$15 \pm 65\%$	7.6956	7.7786
Ar-CH ₂ -NH-	$35 \pm 54\%$	4.5608	4.5693

$$K_{sa}(\emptyset) = 25 \text{ M}^{-1} \pm 60\%.$$

5.3.3 Rezeptor 51 in D₂O

Einwaage: 4.62 mg **51** (3.88 μ mol) in 0.70 mL D₂O ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M)

Verdünnungsreihe: $4 \cdot 10^{-3}$, $2 \cdot 10^{-3}$, $1 \cdot 10^{-3}$, $6 \cdot 10^{-4}$, $4 \cdot 10^{-4}$, $2 \cdot 10^{-4}$, $5 \cdot 10^{-5}$, $1 \cdot 10^{-5}$

Proton	K_{sa} [M ⁻¹]	δ_i [ppm]	δ_j [ppm]
<i>H</i> -Ar	$125 \pm 28\%$	7.7232	7.9706

$$K_{sa} = 125 \text{ M}^{-1} \pm 28\%.$$

5.3.4 Rezeptor 55 in d_4 -MeOH

Einwaage: 4.69 mg **55** (3.78 μmol) in 0.70 mL d_4 -MeOH ($c = 5.4 \cdot 10^{-3}$ M)

Verdünnungsreihe: $3.6 \cdot 10^{-3}$, $2.5 \cdot 10^{-3}$, $1.9 \cdot 10^{-3}$, $1.6 \cdot 10^{-3}$, $6.8 \cdot 10^{-4}$, $3.4 \cdot 10^{-4}$

Proton	K_{sa} [M^{-1}]	δ_l [ppm]	δ_g [ppm]
<i>H</i> -Ar (1)	$103 \pm 57\%$	8.7610	8.8041
<i>H</i> -Ar (2)	$27 \pm 74\%$	8.1520	8.1774
<i>H</i> -Ar (3)	$33 \pm 59\%$	7.6264	7.6452

$$K_{sa}(\emptyset) = 54 \text{ M}^{-1} \pm 63\%.$$

5.3.5 Rezeptor 55 in $\text{D}_2\text{O}/d_4$ -MeOH 1:1

Einwaage: 6.17 mg **55** (4.97 μmol) in 0.70 mL $\text{D}_2\text{O}/d_4$ -MeOH 1:1 ($c = 7.1 \cdot 10^{-3}$ M)

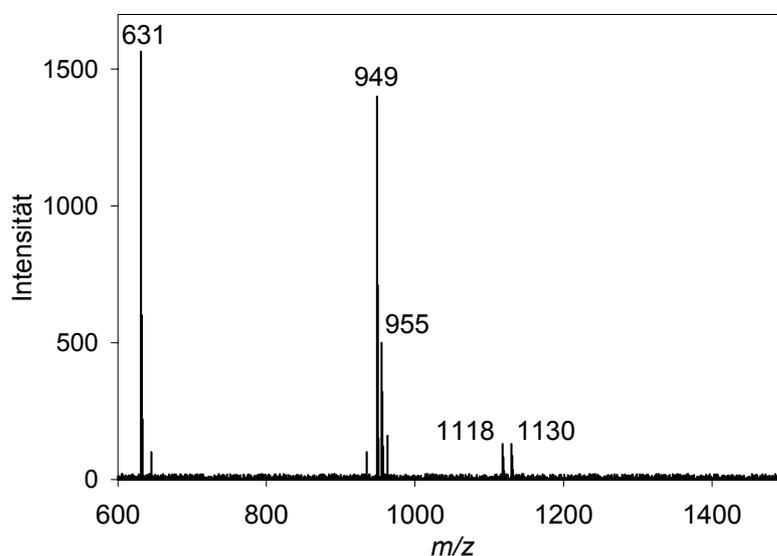
Verdünnungsreihe: $4.3 \cdot 10^{-3}$, $2.8 \cdot 10^{-3}$, $2.1 \cdot 10^{-3}$, $1.8 \cdot 10^{-3}$, $1.4 \cdot 10^{-3}$, $1.1 \cdot 10^{-3}$, $7.1 \cdot 10^{-4}$, $3.6 \cdot 10^{-4}$ M

Proton	K_{sa} [M^{-1}]	δ_l [ppm]	δ_g [ppm]
<i>H</i> -Ar (1)	$352 \pm 11\%$	8.2415	8.5255
<i>H</i> -Ar (2)	$521 \pm 5\%$	7.6226	8.0116

$$K_{sa}(\emptyset) = 437 \text{ M}^{-1} \pm 8\%.$$

5.4 ESI-Massenspektren von Wirt-Gast-Komplexen

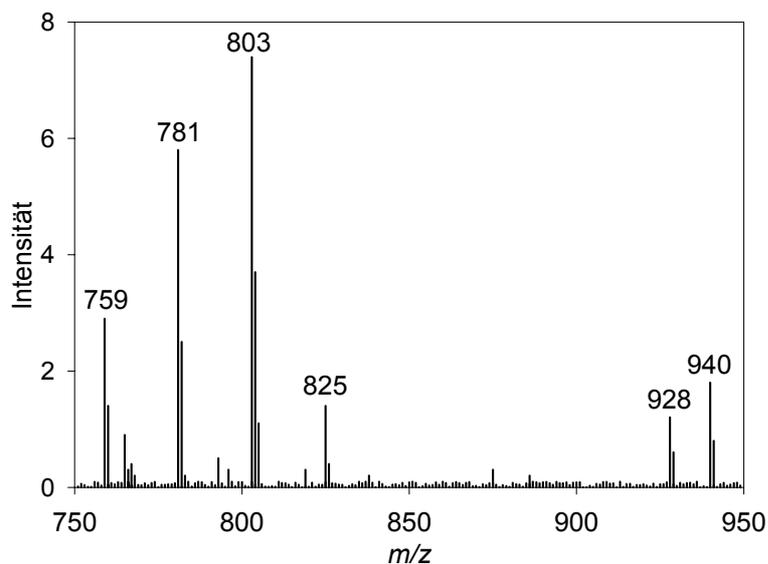
5.4.1 Rezeptor 26 und Noradrenalin-HCl in MeOH (ESI negativ)



Spezies	m/z	Zuordnung
freier Wirt	631	[U-Precursor 39 – H ⁺] ⁻
	949	[26 – 2 Li ⁺ + H ⁺] ⁻
	955	[26 – Li ⁺] ⁻
1:1-Komplex	1118	[26 – 2 Li ⁺ + NA ⁺] ⁻
	1130	[26 – 2 H ⁺ + NA ⁺] ⁻

Mit NA⁺ = Noradrenalin·HCl ohne Cl⁻-Gegenion.

5.4.2 Rezeptor **55** und Noradrenalin·HCl in MeOH (ESI positiv)



Spezies	m/z	Zuordnung
freier Wirt	759	[55 – 2 Bu ₄ N ⁺ + 3 H ⁺] ⁺
	781	[55 – 2 Bu ₄ N ⁺ + 2 H ⁺ + Na ⁺] ⁺
	803	[55 – 2 Bu ₄ N ⁺ + H ⁺ + 2 Na ⁺] ⁺
	825	[55 – 2 Bu ₄ N ⁺ + 3 Na ⁺] ⁺
1:1-Komplex	928	[55 – 2 Bu ₄ N ⁺ + 2 H ⁺ + NA ⁺] ⁺
	940	[55 – 2 Bu ₄ N ⁺ + 2 Li ⁺ + NA ⁺] ⁺

Mit NA⁺ = Noradrenalin·HCl ohne Cl⁻-Gegenion.

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ac	Acetyl
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
BAM	<i>Brewster-Angle</i> -Mikroskop
BLM	bilayer lipid membrane
BOP-Cl	Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid
CIS	complexation induced shift
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
GABA	γ -Aminoguttersäure
GIXD	Röntgendiffraktometrie mit streifendem Einfall
GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor
HOBt	<i>N</i> -Hydroxybenztriazol
ITO	Indium-dotiertes Zinnoxid
LB	<i>Langmuir-Blodgett</i>
Me	Methyl
MEBYNOL	2-Methyl-but-3-in-2-ol
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
RT	Raumtemperatur
SPR	Oberflächen-Plasmonenresonanz
T3P	Propanphosphonsäureanhydrid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBTU	2-(1 <i>H</i> -Benztriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium Tetrafluoroborat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TsCl	<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid
XPS	Röntgenphotoelektronenspektroskopie

7 LITERATUR

- ¹ J.M. Baldwin, *Curr. Opin. Cell Biol.* **1994**, *6*, 180.
- ² C.D. Strader, T.M. Fong, M.R. Tota, D. Underwood, R.A. Dixon, *Annu. Rev. Biochem.* **1994**, *63*, 101.
- ³ S.R. Neves, P.T. Ram, R. Iyengar, *Science* **2002**, *296*, 1636.
- ⁴ A.O. Shpakov, *J. Evol. Biochem. Physiol.* **2002**, *38*, 650.
- ⁵ T.K. Attwood, *Trends Pharmacol. Sci.* **2001**, *22*, 162.
- ⁶ U. Gether, *Endocr. Rev.* **2000**, *21*, 90.
- ⁷ S. Menon, M. Han, T.P. Sakmar, *Physiol. Rev.* **2001**, *81*, 1659.
- ⁸ T. Okada, O.P. Ernst, K. Palczewski, K.P. Hofmann, *Trends Biochem. Sci.* **2001**, *26*, 318.
- ⁹ A. Wise, K. Gearing, S. Rees, *Drug Discovery Today* **2002**, *7*, 235.
- ¹⁰ S. Katugampola, A. Davenport, *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 30.
- ¹¹ P. Ma, R. Zimmel, *Nature Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 571.
- ¹² D.T. Chalmers, D.P. Behan, *Nature Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 599.
- ¹³ T. Klabunde, G. Hessler, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 928.
- ¹⁴ Y. Kyogoku, Y. Fujiyoshi, I. Shimada, H. Nakamura, T. Tsukihara, H. Akutsu, T. Odahara, T. Okada, N. Nomura, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 199.
- ¹⁵ S. Shacham, M. Topf, N. Avisar, F. Glaser, Y. Marantz, S. Bar-Haim, S. Noiman, Z. Naor, O.M. Becker, *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 472.
- ¹⁶ M.C. Gershengorn, R. Osman, *Endocrinology* **2001**, *142*, 2.
- ¹⁷ R.E. Stenkamp, S. Filipek, C.A.G.G. Driessen, D.C. Teller, K. Palczewski, *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1565*, 168.
- ¹⁸ K. Palczewski, T. Kumasaka, T. Hori, C.A. Behnke, H. Motoshima, B.A. Fox, I. Le Trong, D.C. Teller, T. Okada, R.E. Stenkamp, M. Yamamoto, M. Miyano, *Science* **2000**, *289*, 739.
- ¹⁹ D.C. Teller, T. Okada, C.A. Behnke, K. Palczewski, R.E. Stenkamp, *Biochemistry* **2001**, *40*, 7761.
- ²⁰ T.P. Sakmar, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2002**, *14*, 189.
- ²¹ J.A. Ballesteros, L. Shi, J.A. Javitch, *Mol. Pharmacol.* **2001**, *60*, 1.
- ²² A.E. Brady, L.E. Limbird, *Cell Signalling* **2002**, *14*, 297.
- ²³ S. Angers, A. Salahpour, M. Bouvier, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2002**, *42*, 409.
- ²⁴ D. Nelson, M. Cox, *Lehninger Biochemie*, 3. Aufl., Springer, **2001**.
- ²⁵ A.D. Strosberg, *Protein Sci.* **1993**, *2*, 1198.
- ²⁶ C. Lavoie, J.-F. Mercier, A. Salahpour, D. Umapathy, A. Breit, L.-R. Villeneuve, W.-Z. Zhu, R.-P. Xiao, E.G. Lakatta, M. Bouvier, T.E. Hebert, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 35402.
- ²⁷ J. Xu, M. Paquet, A.G. Lau, J.D. Wood, C.A. Ross, R.A. Hall, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 41310.
- ²⁸ L.-O. Essen, Vorlesung Biochemie II, **2003** (<http://www.chemie.uni-marburg.de/~ak66>).
- ²⁹ a) M.R. Tota, M.R. Candelore, R.A. Dixon, C.D. Strader, *Trends Pharmacol. Sci.* **1991**, *12*, 4; b) T.M. Savarese, C.M. Fraser, *Biochem. J.* **1992**, *283*, 1.
- ³⁰ K. Wieland, H.M. Zuurmond, C. Krasel, A.P. Ijzerman, M.J. Lohse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 9276.
- ³¹ K.M. Small, D.W. McGraw, S.B. Liggett, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2003**, *43*, 381.
- ³² U. Gether, F. Asmar, A.K. Meinild, S.G.F. Rasmussen, *Pharmacol. Toxicol.* **2002**, *91*, 304.
- ³³ B.K. Kobilka, *J. Peptide Res.* **2002**, *60*, 317.
- ³⁴ A.D. Strosberg, L. Camoin, N. Blin, B. Maigret, *Drug Des. Discov.* **1993**, *9*, 199.
- ³⁵ S.B. Liggett, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2002**, *110*, 223.
- ³⁶ W.E. Miller, R.J. Lefkowitz, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2001**, *13*, 139.
- ³⁷ G. Wallukat, *Herz* **2002**, *27*, 683.
- ³⁸ H. Dugas, *Bioorganic Chemistry – A Chemical Approach to Enzyme Action*, 3. Aufl., Springer, **1996**.
- ³⁹ H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, **2000**.
- ⁴⁰ J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91.
- ⁴¹ J.-P. Behr, J.-M. Lehn, P. Vierling, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1853.
- ⁴² L. Campayo, J.M. Bueno, P. Navarro, C. Ochoa, J. Jimenez-Barbero, G. Pepe, A. Samat, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2684.
- ⁴³ M.I. Rodriguez-Franco, P. San Lorenzo, A. Martinez, P. Navarro, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2763.
- ⁴⁴ T. Ishizu, S. Noguchi, *Pept. Sci.* **1999**, *35*, 437.
- ⁴⁵ a) T. Schrader, *Angew. Chemie* **1996**, *108*, 2816; b) T. Schrader, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 264.
- ⁴⁶ H. Tsukube, M. Hosokubo, M. Wada, S. Shinoda, H. Tamiaki, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 740.
- ⁴⁷ X. Huang, B.H. Rickman, B. Borhan, N. Berova, K. Naknishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6185.
- ⁴⁸ E. Kimura, A. Watanabe, M. Kodama, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2063.
- ⁴⁹ A.R. Bernardo, J.F. Stoddart, A. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10624.

- ⁵⁰ J.A. Gavin, M.E. Garcia, A.J. Benesi, T.E. Mallouk, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7663.
- ⁵¹ E. Kimura, H. Fujioka, M. Kodama, *Chem. Commun.* **1986**, 1158.
- ⁵² B. Dumont, M.-F. Schmitt, J.-P. Joly, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4773.
- ⁵³ C.E. Park, Y.-G. Jung, J.-I. Hong, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2353.
- ⁵⁴ F.P. Schmidtchen, *Z. Naturforsch. C Biosci.* **1987**, *42*, 476.
- ⁵⁵ K. Hayakawa, K. Kido, K. Kanematsu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 511.
- ⁵⁶ a) M.-F. Paugam, L.S. Valencia, B. Boggess, B.D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11203; b) M.-F. Paugam, J.T. Bien, B.D. Smith, L.A.J. Chrisstoffels, F. de Jong, D.N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9820.
- ⁵⁷ T. Imada, H. Kijima, M. Takeuchi, S. Shinkai, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2817.
- ⁵⁸ M.B. Inoue, E.F. Velazquez, M. Inoue, Q. Fernando, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 2113.
- ⁵⁹ C. Mannironi, A. Di Nardo, P. Fruscoloni, G.P. Tocchini-Valentini, *Biochemistry* **1997**, *36*, 9726.
- ⁶⁰ a) R. Kuhn, F. Erni, T. Bereuter, J. Häusler, *Anal. Chem.* **1992**, *64*, 2815; b) R. Kuhn, C. Steinmetz, T. Bereuter, P. Haas, F. Erni, *J. Chromatogr. A* **1994**, *666*, 367.
- ⁶¹ W.X. Huang, H. Xu, S.D. Fazio, R.V. Vivilecchia, *J. Chromatogr. B* **1997**, *695*, 157.
- ⁶² K. Odashima, K. Yagi, K. Tohda, Y. Umezawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2375.
- ⁶³ a) D.P. Nikolelis, S.-S.E. Petropoulou, E. Pergel, K. Toth, *Electroanalysis* **2002**, *14*, 783; b) D.P. Nikolelis, G. Theoharis, *Bioelectrochemistry* **2003**, *59*, 107.
- ⁶⁴ a) S.F. Hou, H.Q. Fang, H.Y. Chen, *Anal. Lett.* **1998**, *31*, 765; b) S.F. Hou, K.S. Yang, H.Q. Fang, H.Y. Chen, *Chin. Chem. Lett.* **1998**, *9*, 165.
- ⁶⁵ a) S.M. Strawbridge, S.J. Green, J.H.R. Tucker, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 2393; b) S.M. Strawbridge, S.J. Green, J.H.R. Tucker, *Chem. Commun.* **2000**, 2393.
- ⁶⁶ M. Lahav, A.N. Shipway, I. Willner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 1925.
- ⁶⁷ M. Morita, O. Niwa, T. Horiuchi, *Electrochim. Acta* **1997**, *42*, 3177.
- ⁶⁸ a) R. Makote, M.M. Collinson, *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 2440; b) R. Makote, M.M. Collinson, *Chem Commun.* **1998**, 425.
- ⁶⁹ J. Wang, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1999**, *19*, 47.
- ⁷⁰ D.R. Shankaran, M.-S. Won, Y.-B. Shim, *Anal. Sci.* **2001**, *17*, 9.
- ⁷¹ M. Del Pilar Taboada Sotomayor, A.A. Tanaka, L.T. Kubota, *Anal. Chim. Acta* **2002**, *455*, 215.
- ⁷² M. Herm, T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 47.
- ⁷³ a) M. Herm, O. Molt, T. Schrader, *Angew. Chemie* **2001**, *113*, 3244; b) M. Herm, O. Molt, T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1485.
- ⁷⁴ S. Trumpp-Kallmeyer, J. Hoflack, A. Bruinfels, M. Hibert, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3448.
- ⁷⁵ D.J. Cram, *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1039.
- ⁷⁶ a) F. Eblinger, H.-J. Schneider, *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 826; b) M.A. Hossain, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1284.
- ⁷⁷ a) T. Kawase, Y. Seirai, H.R. Darabi, M. Oda, Y. Sarakai, K. Tashiro, *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1621; b) M.M. Haley, J.J. Pak, S.C. Brand, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *201*, 82.
- ⁷⁸ S.C. Zimmerman, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 71.
- ⁷⁹ R. Foster, *Organic Charge-Transfer Complexes*, Academic, **1969**.
- ⁸⁰ M. Herm, *Dissertation*, Düsseldorf, **2000**.
- ⁸¹ A. Hassner, C. Stumer, *Organic Syntheses Based on Name Reactions*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 22, Pergamon, **2002**.
- ⁸² S.M. Ngola, P.C. Kearney, S. Mecozzi, K. Russell, D.A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1192.
- ⁸³ G.M. Kosolapoff, *Organophosphorus Compounds*, Wiley, **1950**.
- ⁸⁴ B.M. Nakhle, S.A. Trammell, K.M. Sigel, T.J. Meyer, B.W. Erickson, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2835.
- ⁸⁵ S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627.
- ⁸⁶ A.P. Melissaris, M.H. Litt, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6998.
- ⁸⁷ G. Cevasco, R. Pardini, S. Thea, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 665.
- ⁸⁸ a) A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *46*, 4475; b) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556.
- ⁸⁹ a) L.A. Carpino, H. Imazumi, A. El-Faham, F.J. Ferrer, C. Zhang, Y. Lee, B.M. Foxman, P. Henklein, C. Hanay, C. Mügge, H. Wenschuh, J. Klose, M. Beyermann, M. Bienert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 457; b) R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927.
- ⁹⁰ J. Diago-Meseguer, A.L. Palomo-Coll, J.R. Fernandez-Lizarbe, A. Zugaza-Bilbao, *Synthesis* **1980**, 547.
- ⁹¹ T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203.
- ⁹² H. Wissmann, H.-J. Kleiner, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 129.
- ⁹³ a) Y. Kurogi, Y. Inoue, K. Tsutsumi, S. Nakamura, K. Nagao, H. Yoshitsugu, Y. Tsuda, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1433; b) B.A. Kashemirov, M. Fujimoto, C.E. McKenna, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9437.
- ⁹⁴ a) H.-G. Noh, H.-K. Shim, J.-H. Chang, J.-I. Jin, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1996**, *280*, 103; b) J.H. Brewster,

- C.J. Ciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6214.
- ⁹⁵ a) T. Mukaiyama, M. Usui, E. Shimada, K. Saigo, *Chemistry Lett.* **1975**, 1045; b) T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 798.
- ⁹⁶ a) F.M.F. Chen, N.L. Benoiton, *Can J. Chem.* **1987**, *65*, 619; b) a) N. Arnaud, C. Picard, L. Cazaux, P. Tisnes, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5531.
- ⁹⁷ a) E.J. Corey, L.O. Weigel, A.R. Chamberlin, H. Cho, D.H. Hua, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6615; b) E.J. Corey, L.O. Weigel, D. Floyd, M.G. Bock, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2916.
- ⁹⁸ M. Hudlicky, *Reductions in Organic Chemistry*, 2nd Ed., ACS Monograph 188, **1996**.
- ⁹⁹ G.J. Bridger, R.T. Skerlj, D. Thornton, S. Padmanabhan, S.A. Martellucci, G.W. Henson, M.J. Abrams, N. Yamamoto, K. De Vreese, R. Pauwels, E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 366.
- ¹⁰⁰ M.E. Zwaagstra, H. Timmerman, M. Tamura, T. Tohma, Y. Wada, K. Onogi, M.-Q. Zhang, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1075.
- ¹⁰¹ U.a.: a) H. Meier, M. Lehmann, U. Kolb, *Chem. Eur. J.* **2000**, *136*, 2462; b) W.-Q. Liu, F. Carreaux, H. Meudal, B.P. Roques, C. Garbay-Jaureguiberry, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4411.
- ¹⁰² E.C. Taylor, W.B. Young, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7947.
- ¹⁰³ P. Knops, N. Sendhoff, H.-B. Meikelburger, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1992**, *161*, 1.
- ¹⁰⁴ a) R. Karaman, A. Goldblum, E. Breuer, H. Leader, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 765; b) E. Breuer, M. Safadi, M. Chorev, D. Gibson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6147.
- ¹⁰⁵ A. Ostrowicki, E. Koepp, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1992**, *161*, 37.
- ¹⁰⁶ a) W.H. Kruizinga, R.M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5183; b) K. Meurer, F. Luppertz, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4433; c) G. Dijkstra, W.H. Kruizinga, R.M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4230; d) H.G. von Schnering, R. Nesper, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1097; e) C. Galli, L. Mandolini, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3045.
- ¹⁰⁷ J. Koolman, K.-H. Röhm, *Taschenatlas der Biochemie*, 2. Aufl., Thieme, **1998**.
- ¹⁰⁸ a) K.A. Connors, *Binding Constants – The Measurement of Molecular Complex Stability*, Wiley, **1987**; b) M.T. Blanda, J.H. Horner, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4626; c) P. Job, *Compt. Rend.* **1925**, *180*, 928.
- ¹⁰⁹ a) L. Fielding, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151; b) C.S. Wilcox, *Frontiers in Supramolecular Chemistry and Photochemistry*, Hrsg.: H.-J. Schneider, H. Dürr, VCH, **1991**; c) H.-J. Schneider, R. Kramer, S. Simova, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6442.
- ¹¹⁰ a) C.A. Schalley, *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, *194*, 11; b) S. Sakamoto, M. Yoshizawa, T. Kusukawa, M. Fujita, K. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1601; c) R.D. Smith, J.E. Bruce, Q. Wu, Q.P. Lei, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 191; d) M. Przybylski, M.O. Gloker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 806.
- ¹¹¹ a) J.J. Lavigne, E.V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3903; b) A. Metzger, E.V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 682.
- ¹¹² P.M. Vassilev, H. Ti Tien, *Artificial and Reconstituted Membrane Systems*, Subcellular Biochemistry Vol 14, **1989**.
- ¹¹³ H. Brockman, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1999**, *9*, 438.
- ¹¹⁴ S. Feng, *Langmuir* **1999**, *15*, 998.
- ¹¹⁵ Übersichtsartikel: K. Ariga, T. Kunitake, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 371.
- ¹¹⁶ a) D. Hönig, D. Möbius, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4590; b) D. Hönig, D. Möbius, *Thin Solid Films* **1992**, *210/211*, 64; c) J. Meunier, *Coll. Surf. A* **2000**, *171*, 33.
- ¹¹⁷ a) M. Shimomura, F. Nakamura, K. Ijio, H. Taketsuna, M. Tanaka, H. Nakamura, K. Hasebe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2341; b) M. Lösche, E. Sackmann, H. Möhwald, *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 848.
- ¹¹⁸ G. Wedler, *Lehrbuch der Physikalischen Chemie*, 4. Aufl., Wiley-VCH, **1997**.
- ¹¹⁹ U.a.: F. Liu, G.-Y. Lu, W.-J. He, M.-H. Liu, L.-G. Zhu, *Thin Solid Films* **2002**, *414*, 72.
- ¹²⁰ U.a.: K. Ariga, A. Kamino, X. Cha, T. Kunitake, *Langmuir* **1999**, *15*, 3875.
- ¹²¹ U.a.: C. Li, J. Huang, Y. Liang, *Langmuir* **2001**, *17*, 2228.
- ¹²² K. Kurihara, T. Kawahara, D.Y. Sasaki, K. Ohto, T. Kunitake, *Langmuir* **1995**, *11*, 1408.
- ¹²³ D. Vollhardt, *Adv. Colloid Interface Sci.* **1996**, *64*, 143.
- ¹²⁴ A. Otto, *Z. Phys.* **1968**, *216*, 398.
- ¹²⁵ a) G. Sauerbrey, *Z. Phys.* **1959**, *155*, 206; b) Y. Okahata, Y. Ebara, *Chem. Commun.* **1992**, 116.
- ¹²⁶ H. Kitano, H. Ringsdorf, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2826.
- ¹²⁷ U.a.: a) W. Miao, X. Luo, Y. Liang, *Spectrochim. Acta A* **2003**, *59*, 1045; b) K. Matsuura, Y. Ebara, Y. Okahata, *Langmuir* **1997**, *13*, 814; c) J. Matsumoto, K. Ijio, M. Shimomura, *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 1280; d) R. Marczak, V.T. Hoang, K. Noworyta, M.E. Zandler, W. Kutner, F. D'Souza, *J. Mat. Chem.* **2002**, *12*, 2123.
- ¹²⁸ U.a.: D.Y. Sasaki, K. Kurihara, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10994.
- ¹²⁹ Y. Ebara, K. Mizutani, Y. Okahata, *Langmuir* **2000**, *16*, 2416.
- ¹³⁰ U.a.: a) K. Kurihara, K. Ohto, Y. Tanaka, Y. Aoyama, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 444; b)

- T.D. James, K.R.A.S. Sandanayake, S. Shinkai, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2038.
- ¹³¹ U.a.: Y. Ikeura, K. Kurihara, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7342.
- ¹³² U.a.: J.C. MacDonald, G.M. Whitesides, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2383.
- ¹³³ a) D. Vollhardt, *Mat. Sci. Eng. C* **2002**, *22*, 121; b) H. Koyano, P. Bissel, K. Yoshihara, K. Ariga, T. Kunitake, *Langmuir* **1997**, *13*, 5426; c) T.M. Bohanon, P.-L. Caruso, S. Denzinger, R. Fink, D. Möbius, W. Paulus, J.A. Preece, H. Ringsdorf, D. Schollmeyer, *Langmuir* **1999**, *15*, 174; d) Y. Ebara, K. Itakura, Y. Okahata, *Langmuir* **1996**, *12*, 5165; e) O. Pietraszkiewicz, M. Pietraszkiewicz, H. Radecka, J. Radecki, *J. Incl. Phenom. Macro.* **2001**, *41*, 129.
- ¹³⁴ K. Taguchi, K. Ariga, T. Kunitake, *Chem. Lett.* **1995**, 701.
- ¹³⁵ B. Springs, P. Haake, *Bioorg. Chem.* **1977**, *6*, 181.
- ¹³⁶ M. Onda, K. Yoshihara, H. Koyano, K. Ariga, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8524.
- ¹³⁷ U.a.: H. Tamagawa, M. Sakurai, Y. Inoue, K. Ariga, T. Kunitake, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 4817.
- ¹³⁸ M. Higuchi, T. Koga, K. Taguchi, T. Kinoshita, *Langmuir* **2002**, *18*, 813.
- ¹³⁹ D.Y. Sasaki, T.A. Waggoner, J.A. Last, T.M. Alam, *Langmuir* **2002**, *18*, 3714.
- ¹⁴⁰ a) D.Y. Sasaki, B.E. Padilla, *Chem. Commun.* **1998**, 1581; b) D.Y. Sasaki, D.R. Shnek, D.W. Pack, F.H. Arnold, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 905; c) D.R. Shnek, D.W. Pack, D.Y. Sasaki, F.H. Arnold, *Langmuir* **1994**, *10*, 2382.
- ¹⁴¹ J. Lahiri, G.D. Fate, S.B. Ungashe, J.T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2347.
- ¹⁴² U.a.: P.V. Santacroce, A. Basu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 99.
- ¹⁴³ a) D. Levy, M. Chami, J.-L. Rigaud, *FEBS Lett.* **2001**, *504*, 187; b) L. Lebeau, F. Lach, C. Venien-Bryan, A. Renault, J. Dietrich, T. Jahn, M.G. Palmgren, W. Kühlbrandt, C. Mioskowski, *J. Mol. Biol.* **2001**, *308*, 639.
- ¹⁴⁴ Übersichtsartikel: Y. Murakami, J.-I. Kikuchi, O. Hayashida, *Top. Curr. Chem.* **1995**, *175*, 133.
- ¹⁴⁵ a) J.-I. Kikuchi, K. Ariga, K. Ikeda, *Chem. Commun.* **1999**, 547; b) J.-I. Kikuchi, Y. Murakami, *J. Inclusion Phenom. Mol.* **1998**, *32*, 209.
- ¹⁴⁶ U.a.: a) A.M. Zamah, M. Delahunty, L.M. Luttrell, R.J. Lefkowitz, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 31249; b) S. Liitti, M.-T. Matikainen, M. Scheinin, T. Glumoff, A. Goldman, *Prot. Expr. Purif.* **2001**, *22*, 1.
- ¹⁴⁷ U.a.: a) Übersichtsartikel: G.W. Gokel, O. Murillo, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 425; b) H.-D. Arndt, A. Knoll, U. Koert, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2137; c) N. Yoshino, A. Satake, Y. Kobuke, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 471.
- ¹⁴⁸ U.a.: a) J. Sanchez-Quesada, H.S. Kim, M.R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2571; b) D.T. Bong, T.D. Clark, J.R. Granja, M.R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1016; c) G.J. Kirkovits, C.D. Hall, *Adv. Supramol. Chem.* **2000**, *7*, 1.
- ¹⁴⁹ P. Martin, M. Szablewski, *Tensiometers and Langmuir-Blodgett Troughs*, 5. Aufl., Nima Technology Ltd., **1999**.
- ¹⁵⁰ C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2. Aufl., VCH, **1988**.
- ¹⁵¹ F. Diederich, *Cyclophanes – Monographs in Supramolecular Chemistry No. 2*, Cambridge, **1991**.
- ¹⁵² G. Das, A.D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11139.
- ¹⁵³ a) S. Shinkai, S. Mori, H. Koreishi, T. Tsubaki, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2409; b) Y. Murakami, J. Kikuchi, T. Ohno, O. Hayashida, M. Kojima, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7672.
- ¹⁵⁴ a) T.D.W. Claridge, *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry, Tetrahedron Organic Chemistry Series Vol. 19*, Hrsg.: J.E. Baldwin, F.R.S. Williams, R.M. Williams, Pergamon, **1999**; b) D. Neuhaus, N.P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, VCH, **1989**.
- ¹⁵⁵ H. Mo, T.C. Pochapsky, *Prog. Nucl. Magn. Res. Spectrosc.* **1997**, *30*, 1.
- ¹⁵⁶ M.L. Bender, M. Komiyama, *Cyclodextrin chemistry*, Springer, **1978**.
- ¹⁵⁷ a) D.J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009; b) J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89; c) C.J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1021.
- ¹⁵⁸ C.-W. Chen, H.W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4921.
- ¹⁵⁹ S.C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 196.
- ¹⁶⁰ a) M. Harmata, C.L. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5655; b) M. Harmata, C.L. Barnes, S.R. Karra, S. Elahmad, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8392.
- ¹⁶¹ a) L.J. D'Souza, U. Maitra, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9494; b) V.K. Potluri, U. Maitra, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7764.
- ¹⁶² a) F.-G. Klärner, J. Benkhoff, R. Boese, U. Burkert, M. Kamieth, U. Naatz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1195; b) F.-G. Klärner, U. Burkert, M. Kamieth, R. Boese, J. Benet-Buchholz, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1700; c) M. Kamieth, F.-G. Klärner, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 245; d) F.-G. Klärner, U. Burkert, M. Kamieth, R. Boese, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 604.
- ¹⁶³ a) H. Kurebayashi, T. Haino, S. Usui, Y. Fukazawa, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8667; b) H. Kurebayashi, T. Mine, K. Harada, S. Usui, T. Okajima, Y. Fukazawa, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13495.
- ¹⁶⁴ L. Sharma, *J. Incl. Phenom. Macro.* **1998**, *31*, 161.

- ¹⁶⁵ C. Pardo, E. Sesmilo, E. Gutierrez-Puebla, A. Monge, J. Elguero, A. Fruchier, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1607.
- ¹⁶⁶ M. Lämsä, S. Kiviniemi, E.-R. Kettukangas, M. Nissinen, J. Pursiainen, K. Rissanen, *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 551.
- ¹⁶⁷ F.C. Krebs, M. Jörgensen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6169.
- ¹⁶⁸ A. Echavarren, A. Galan, J.-M. Lehn, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4994.
- ¹⁶⁹ a) F.-G. Klärner, J. Panitzky, D. Bläser, R. Boese, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3673; b) C. Jasper, T. Schrader, J. Panitzky, F.-G. Klärner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1411.
- ¹⁷⁰ U.a.: a) J.N.H. Reek, A.H. Priem, H. Engelkamp, A.E. Rowan, J.A.A.W. Elemans, R.J.M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9956; b) R.P. Sijbesma, R.M.J. Nolte, *Top. Curr. Chem.* **1995**, *175*, 25.
- ¹⁷¹ R. Gunther, M. Nieger, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 601.
- ¹⁷² U.a.: D.W.P.M. Löwik, M.D. Weingarden, M. Broeckema, A.J. Brouwer, W.C. Still, R.M.J. Liskamp, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *110*, 1947.
- ¹⁷³ U.a.: K.B. Jensen, T.M. Braxmeier, M. Demarcus, J.G. Frey, J.D. Kilburn, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1300.
- ¹⁷⁴ a) J. Rebek Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 245; b) K.S. Jeong, T. Tjivikua, A. Muehldorf, G. Deslongchamps, M. Famulok, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 201.
- ¹⁷⁵ O.P. Kryatova, A.G. Kolchinski, E.V. Rybak-Akimova, *J. Inc. Phenom. Macro.* **2002**, *42*, 251.
- ¹⁷⁶ M. Dudic, P. Lhotak, H. Petrickova, I. Stibor, K. Lang, J. Sykora, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2409.
- ¹⁷⁷ L. Davidson, A. Blencowe, M.G.B. Drew, K.W. Freebairn, W. Hayes, *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 758.
- ¹⁷⁸ J.-H.-Liao, C.-T. Chen, J.-M. Fang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 561.
- ¹⁷⁹ a) K. Kavallieratos, C.M. Bertao, R.H. Crabtree, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1675; b) Y. Hamuro, S.J. Geib, A.D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7529.
- ¹⁸⁰ a) M.F. Hersman, L.F. Audrieth, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1889; b) K.L. Marsi, C.A. Vander Werf, W.E. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3063.
- ¹⁸¹ J.J. Plattner, R.D. Gless, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8613.
- ¹⁸² W.R. Purdum, K.D. Berlin, S.J. Kelly, L.G. Butler, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1160.
- ¹⁸³ a) E. Breitmaier, U. Hollstein, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2104; b) H. Otomasu, *Chem. Pharm. Bull.* **1958**, *6*, 77; c) S. Maffei, M. Aymon, *Gazz. Chim. Ital.* **1954**, *84*, 667.
- ¹⁸⁴ K.S. Feldman, A. Sambandam, K.E. Bowers, H.M. Appel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5794.
- ¹⁸⁵ T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley, **1999**.
- ¹⁸⁶ J.S. Davies, C.L. Higginbotham, E.J. Tremeer, C. Brown, R.C. Treadgold, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3043.
- ¹⁸⁷ a) M.D. Joesten, L.J. Schaad, *Hydrogen Bonding*, Marcell Decker, **1974**; b) M.J. Politi, C.D. Trans, G.-H. Gao, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 14137.
- ¹⁸⁸ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Aufl., Thieme, **1995**.
- ¹⁸⁹ Ein Großteil der Messungen wurde unter meiner Anleitung von D. Rübeling durchgeführt.
- ¹⁹⁰ S. Kolusheva, T. Shahal, R. Jelinek, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 776.
- ¹⁹¹ S. Okada, S. Peng, W. Spevak, D.H. Charych, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 229.
- ¹⁹² a) S. Kolusheva, R. Kafri, M. Katz, R. Jelinek, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 417; b) S. Kolusheva, L. Boyer, R. Jelinek, *Nature Biotechnol.* **2000**, *18*, 225; c) S. Kolusheva, T. Shahal, R. Jelinek, *Biochemistry* **2000**, *39*, 15851.
- ¹⁹³ Übersichtsartikel: A.N. Shipway, E. Katz, I. Willner, *ChemPhysChem* **2000**, *1*, 18.
- ¹⁹⁴ S.R. Johnson, S.D. Evans, R. Brydson, *Langmuir* **1998**, *14*, 6639.
- ¹⁹⁵ U.a.: B. Odell, M.V. Reddington, A.M.Z. Slawin, N. Spencer, J.F. Stoddart, D.J. Williams, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1605.
- ¹⁹⁶ U.a.: a) T.D. James, K.R.A.S. Sandanayake, S. Shinkai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2207; b) W. Yang, H. He, D.G. Drueckhammer, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1764; c) W. Yang, J. Yan, H. Fang, B. Wang, *Chem. Commun.* **2003**, 792.
- ¹⁹⁷ M. Maue, *Dissertation*, in Arbeit.
- ¹⁹⁸ P. Barton, C.A. Hunter, T.J. Potter, S.J. Webb, N.H. Williams, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4034.
- ¹⁹⁹ D.Q. McDonald, W.C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7743.
- ²⁰⁰ W.C. Still, A. Tempczyk, R.C. Hawley, T. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6127.