

**Substituierte molekulare Naphthalin-Pinzetten als
Rezeptormodelle für Enzymmimetika; Synthese und
Eigenschaften der wasserlöslichen Bisphosphonat-
Pinzette**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
im Fachbereich Chemie an der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von

Anke Nellesen geb. Fischer

aus Dinslaken

Essen 2008

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2000 bis Januar 2008 am Institut für Organische Chemie der Universität Duisburg-Essen, Standort Essen, unter der Leitung von Prof. Dr. Frank-Gerrit Klärner angefertigt.

„Hiermit bestätige ich, die Arbeit nur mit den angegebenen Hilfsmitteln ohne fremde Hilfe angefertigt zu haben.“

Referent: Prof. Dr. Frank-Gerrit Klärner

Korreferent: Prof. Dr. Thomas Schrader

Prüfungsvorsitzender: Prof. Dr. Matthias Epple

Tag der Disputation: 11.04.2008

meiner Familie Bernd und Leon

Getretener Quark
wird breit, nicht stark.

Johann Wolfgang von Goethe

Bei Herrn Prof. Dr. Frank-Gerrit Klärner bedanke ich mich herzlich für die Möglichkeit, dieses spannende Thema bearbeiten zu können, für die zahlreichen anregenden Diskussionen, für die intensive Betreuung und für die großzügige Unterstützung mit Institutsmitteln. Nicht zuletzt möchte ich mich bei ihm dafür bedanken, dass er jederzeit Verständnis für meine familiären Aufgaben hatte und es mir dadurch erst ermöglicht hat, diese Dissertation durchzuführen und erfolgreich abzuschließen.

Herrn Prof. Dr. Thomas Schrader danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Herrn Prof. Dr. Matthias Epple danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Herrn Prof. Dr. Christian Ochsenfeld und Herrn Dipl.-Chem. Jan Zienau danke ich für die quantenchemischen Berechnungen der ^1H -NMR-Verschiebungen der Pinzette **49** und ihres Dimers [**49**]₂.

Herrn Dipl.-Ing. Heinz Bandmann danke ich herzlich für die Aufnahme der NMR-Spektren und die immer gewährte Hilfe bei Problemen hinsichtlich ihrer Auswertung oder Wiederauffindung im Archiv.

Herrn Klaus Kowski und Herrn Rainer Poppek möchte ich sehr für die allzeit gewährte Unterstützung bei technischen Problemen und moralischen Fragestellungen danken.

Herrn Dipl.-Ing. Werner Karow danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

Frau Dr. Andrea Springer und Herrn Dr. Torsten Schaller gilt mein herzlichster Dank für ihre praktischen und moralischen Hilfestellungen während der „Schreibphase“ sowie für die Durchsicht der Arbeit und ihrer konstruktiven Kritik.

Frau Dr. Jolanta Polkowska und Frau Dr. Uta Seelbach bin ich für ihre Unterstützung hinsichtlich der synthetischen Feinheiten der Pinzettenchemie sehr zu Dank verpflichtet.

Bei allen derzeitigen und ehemaligen Mitarbeitenden der Arbeitsgruppe möchte ich mich sehr für die äußerst gute und oft herzliche Arbeitsatmosphäre, die anregenden Diskussionen und die allzeit gewährte Unterstützung bedanken.

Besonders danken möchte ich Frau Dipl.-Ing. Sandra Osowski, die mir in der Abschlussphase meiner Dissertation durch fortwährende Motivation sowie moralische Unterstützung sehr geholfen hat und mir jederzeit freundschaftlich zur Seite stand.

Insbesondere bezüglich der Abschlussphase meiner Dissertation gilt mein Dank den unzähligen Menschen, die mich immer wieder ermutigt und motiviert haben, diese Arbeit zu Ende zu bringen. Hierzu zählen meine ehemaligen Kollegen am Institut für Organische Chemie in Essen, meine jetzigen bei Fraunhofer UMSICHT in Oberhausen, meine Freunde aus der Aachener Studentenzeit und die Frauen, die ich im mentoring³-Programm und dessen Umfeld kennen und schätzen gelernt habe.

Stellvertretend für diese vielen Menschen möchte ich meinen Eltern und meinem Bruder danken, deren unerschütterliches Vertrauen mich immer getragen hat.

Mein allergrößter Dank gilt meinem Mann Bernd und meinem Sohn Leon, denen ich viel zugemutet habe. Danke für Alles und vor allem für Eure Liebe.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde folgende Publikation veröffentlicht:

F.-G. Klärner, B. Kahlert, A. Nellesen, J. Zienau, C. Ochsenfeld, T. Schrader; „*A Molecular Tweezer and Clip in Aqueous Solution: Unexpected Self-Assembly, Host-Guest Complex Formation, Quantum Chemical ¹H NMR Shift Calculation*“, J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 4831-4841.

Energie- und Druckwerte sollten nach DIN 1301 in der Einheit Joule [J] bzw. Pascal [Pa] angegeben werden. Um den Vergleich mit den Werten früherer Arbeiten zu erleichtern, wurden in dieser Arbeit für die Energie die Einheit Kalorie [cal] und für den Druck die Einheit Bar [bar] verwendet.

1 EINLEITUNG	1
1.1 Wirt-Gast-Systeme - Molekulare Pinzetten und Klammern	2
1.2 Eigenassoziationen natürlicher und synthetischer Systeme	11
1.3 Enzymkatalyse und –mimetika	13
1.4 Ziel der Arbeit	18
2 DURCHFÜHRUNG	19
2.1 Synthese der Naphthalin-Pinzetten	19
2.1.1 Synthese der Diacetoxy-naphthalin-Pinzette 47	19
2.1.2 Synthese der phosphonatsubstituierten Naphthalin-Pinzetten 49 und 56	21
2.2 Supramolekulare Eigenschaften der Phosphonat-Pinzetten 49 und 56	28
2.2.1 Herleitung der Formel zur Bestimmung der Eigenassoziationskonstante K_{Dim}	28
2.2.2 Eigenassoziation der Pinzette 49 in Wasser	30
2.2.3 Diskussion der Eigenassoziation der phosphonatsubstituierten Naphthalin-Pinzette 49 in Wasser im Vergleich zur phosphonat-substituierten Anthracen-Klammer 21	40
2.2.4 Supramolekulare Eigenschaften der phosphonatsubstituierten Pinzetten 49 und 56 in Wasser und Methanol	44
2.2.5 Diskussion des Komplexierungsverhaltens der wasserlöslichen Pinzette 49 in Wasser im Vergleich zu anderen Systemen	56
2.3 Supramolekulare Eigenschaften der Diacetoxy-naphthalin-Pinzette 47	59
2.4 Diskussion supramolekularer Eigenschaften der molekularen Naphthalin-Pinzetten in verschiedenen Lösungsmitteln	67
2.4.1 Komplexierungsverhalten der diacetoxy- und phosphonatsubstituierten Naphthalin-Pinzetten 47 und 49 mit <i>N</i> -Methylnicotinamid-Iodid 58 und den Dimethylarylsulfonium-Salzen 57 und 61 in Methanol im Vergleich zu anderen Systemen	67
2.4.2 Komplexierungsverhalten der Naphthalin-Pinzetten in Abhängigkeit des Lösungsmittels	70
2.5 Enzymmimetische Eigenschaften der Diacetoxy-naphthalin-Pinzette 47	72
2.5.1 Einfluss der Diacetoxy-naphthalin-Pinzette 47 auf Methyltransfer-Reaktionen der Dimethylarylsulfonium-Salze 57 und 61	74
2.5.2 Diskussion der Ergebnisse	87
3 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	90

3.1 Synthese der phosphonatsubstituierten Pinzetten	90
3.2 Supramolekulare Eigenschaften der phosphonatsubstituierten Pinzetten	91
3.3 Supramolekulare Eigenschaften der Naphthalin-Pinzetten in Abhängigkeit des Lösemittels	94
3.4 Einfluss der Diacetoxy-naphthalin-Pinzette 47 auf Methyltransfer-Reaktionen	97
3.5 Ausblick	100
4 EXPERIMENTELLER TEIL	103
4.1 Allgemeine und spektroskopische Methoden	103
4.2 Synthese	105
4.2.1 Darstellung von (1 α ,4 α ,7 α ,10 α) 1,4,7,10-tetrahydro-1,4:7,10-dimethano-naphthacen-5,12-bis(methylphosphonsäure methyl ester) 54	105
4.2.2 Darstellung von (5 α ,7 α ,10 α ,12 α ,17 α ,19 α ,22 α ,24 α)-5,6,6a,7,10,10a,11,12,17,18,18a,19,22,22a,23,24-hexadecahydro-5,24:7,22:10,19:12,17-tetramethanodecacen-8,21-bis(methylphosphonsäure methyl ester) 55	107
4.2.3 Darstellung von (5 α ,7 α ,10 α ,12 α ,17 α ,19 α ,22 α ,24 α)-5,7,10,12,17,19,22,24-octahydro-5,24:7,22:10,19:12,17-tetramethanodecacen-8,21-bis(methylphosphonsäure methyl ester) 56	109
4.2.4 Darstellung von Bislithium (5 α ,7 α ,10 α ,12 α ,17 α ,19 α ,22 α ,24 α)-5,7,10,12,17,19,22,24-octahydro-5,24:7,22:10,19:12,17-tetramethanodecacen-8,21-bismethylphosphonat 49	111
5 ANHANG	115
5.1 Titrationsen	115
5.1.1 Verdünnungstitrationen	115
5.1.2 Hochtemperaturverdünnungstitrationen	123
5.1.3 Titrationsen mit konstanter Substratkonzentration	131
5.2 Kinetik	134
5.2.1 Kinetische Untersuchungen der Methyltransfer-Reaktion in CDCl ₃ /CD ₃ OD (1:1)	134
5.2.2 Kinetische Untersuchung der Methyltransfer-Reaktion in CD ₃ OD	136
5.3 Energieminimumstrukturen und Berechnung der ¹H-NMR-Verschiebung mittels quantenchemischer Methoden	140
6 LITERATUR	146

1 Einleitung

Bereits vor über 100 Jahren legte Emil Fischer mit dem Schlüssel-Schloß-Prinzip, mit dem er das Zusammenspiel von Enzymen und Substraten erklärte, den Grundstein zur heutigen supramolekularen Chemie^[1]. Der Begriff wurde 1978 von J.-M. Lehn definiert als das Gebiet, das sich im Gegensatz zur klassischen organischen Chemie nicht mit kovalenten Bindungen und Molekülen, sondern mit intermolekularen, nicht-kovalenten Bindungen und den daraus zusammengesetzten Molekülverbänden befasst^[2]. Seitdem gibt es intensive Forschungsarbeiten und zahllose Publikationen, die sich mit supramolekularer Chemie beschäftigen^[3,4]. Die Bindungsmotive der supramolekularen Chemie resultieren aus den so genannten schwachen Wechselwirkungen, die sich über Wasserstoffbrückenbindungen, ionische Wechselwirkungen, Dipol-Dipol-Wechselwirkungen und van-der-Waals-Wechselwirkungen erstrecken.

Heute stellt die supramolekulare Chemie eine der wichtigsten naturwissenschaftlichen Querschnittsdisziplinen dar; so basiert beispielsweise der sogenannte *bottom up* – Ansatz in der Nanotechnologie auf dem supramolekularen Prinzip der Selbstorganisation^[5-8], biochemische Vorgänge sind ohne das Verständnis der ihnen zu Grunde liegenden intermolekularen Wechselwirkungen nicht zu begreifen geschweige denn gezielt zu beeinflussen^[9-11] und einige Bereiche der supramolekularen Chemie, wie z. B. die Kolloidchemie^[12,13], stellen längst eigenständige Forschungsgebiete dar.

1.1 Wirt-Gast-Systeme - Molekulare Pinzetten und Klammern

Einer der wichtigsten Aspekte supramolekularer Chemie ist das Design und die Charakterisierung geeigneter molekularer Rezeptoren für spezielle Substrate. Aufgrund der heutigen Fülle supramolekularer Rezeptoren, wird hier auf eine komplette Darstellung verschiedener Rezeptorgeometrien verzichtet und stattdessen eine Übersicht über die im Rahmen dieser Arbeit relevanten Klammer- und Pinzettenmoleküle gegeben.

Die Bezeichnung „molekulare Pinzette“ wurde 1978 von *Withlock* und *Chen* erstmals für acyclische Rezeptormoleküle verwendet^[14]. Die ersten von ihnen synthetisierten molekularen Pinzetten bestehen aus zwei Coffein-Einheiten, die durch „Spacer“ aus starren (Hexandiin-Einheit) (Abbildung 1.1: **1**) oder flexiblen (Hexan-Einheit) Einheiten (Abbildung 1.1: **2**) miteinander verbunden sind und so eine Kavität bilden, in der aromatische Substrate gebunden werden können.

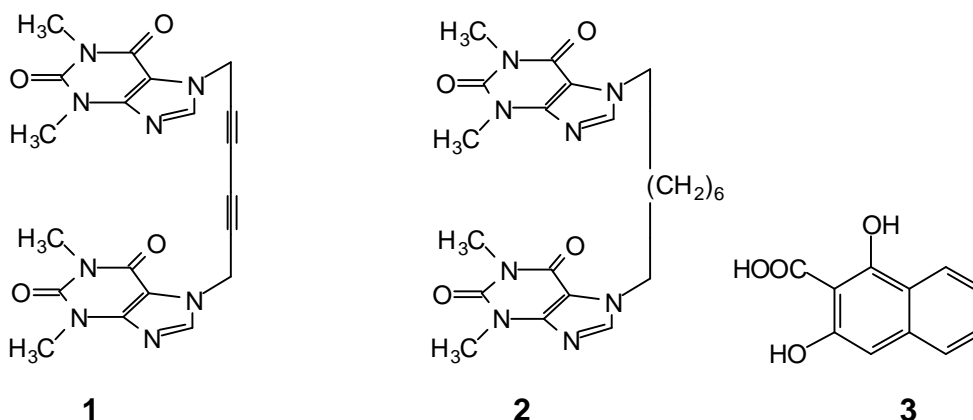


Abbildung 1.1: Strukturen der erstmalig als molekulare Pinzetten bezeichneten Verbindungen **1** und **2** von *Withlock* und *Chen* und dem durch diese komplexierbaren Substrat 1,3-Dihydroxynaphthalin-2-carbonsäure **3**.

Bei Komplexierungsstudien mit beispielsweise 1,3-Dihydroxynaphthalin-2-carbonsäure **3** (DHNA) bilden sich zwischen Rezeptor und Substrat in wässriger Lösung bei Raumtemperatur stabile Komplexe mit Assoziationskonstanten zwischen $K_a = 10^3 \text{ M}^{-1}$ und $K_a = 10^4 \text{ M}^{-1}$.

Der Begriff der molekularen Pinzette wird immer noch für solche acyclischen Rezeptoren benutzt, dabei wird heute zwischen Rezeptoren mit gewinkelten Seitenwänden und Rezeptoren mit linearen Seitenwänden unterschieden. Rezeptoren mit gewinkelten Seitenwänden werden als molekulare Pinzetten (*molecular tweezers*) **A**, mit linearen Seitenwänden als Klammern (*clips*) **B** bezeichnet (Abbildung 1.2)^[15].

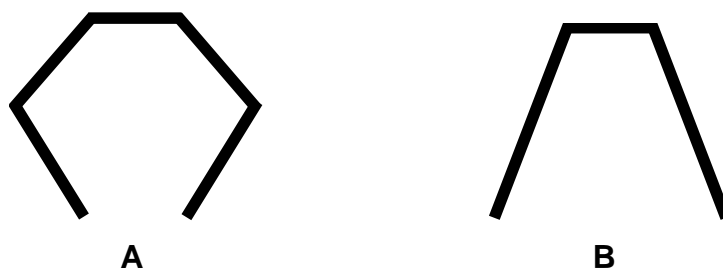


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung der prinzipiellen Geometrie molekularer Pinzetten (**A**) und Klammern (**B**).

Etwa 13 Jahre nachdem die ersten molekularen Rezeptoren mit Pinzetten- und Klammerstruktur von *Chen* und *Withlock* hergestellt wurden, veröffentlichten die Gruppen um *Rebek*^[16], *Vögtle*^[17] und *Wilcox*^[18] die Synthesen der in Abbildung 1.3 gezeigten Pinzetten. Diese Rezeptoren binden ihre Substrate nicht nur über hydrophobe Effekte und π - π -Wechselwirkungen, sondern zusätzlich auch noch durch Wasserstoffbrückenbindungen über Carbonylfunktionen, die in organischen Lösemitteln besonders stark sind. Dadurch sind diese Rezeptoren besonders für aromatische, stickstoffhaltige Substrate geeignet, wie zum Beispiel Nucleinbasen.

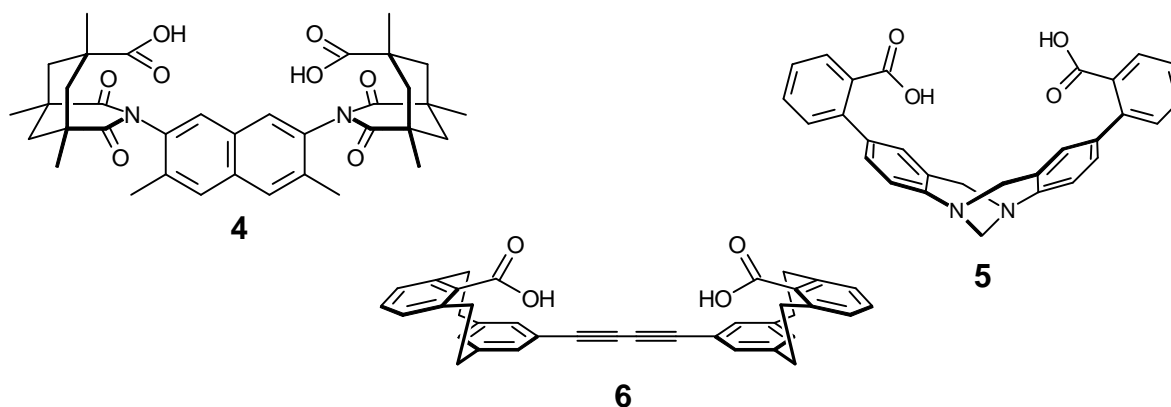


Abbildung 1.3: Strukturen der von *Rebek* (**4**), *Vögtle* (**5**) und *Wilcox* (**6**) entwickelten molekularen Pinzetten.

Molekulare Klammern wurden 1991 von *Nolte et al.*^[19-21] mit dem konkaven Glycouril **7** als „Spacer“-Einheit synthetisiert, wobei man die unten abgebildeten Klammern **8** und **9** erhielt. Diese Wirte binden kleine, elektronenarme und aromatische Gäste sowohl über π - π -Wechselwirkungen, als auch über Wasserstoffbrückenbindungen, die durch die freien Elektronenpaare des Stickstoffs gebildet werden.

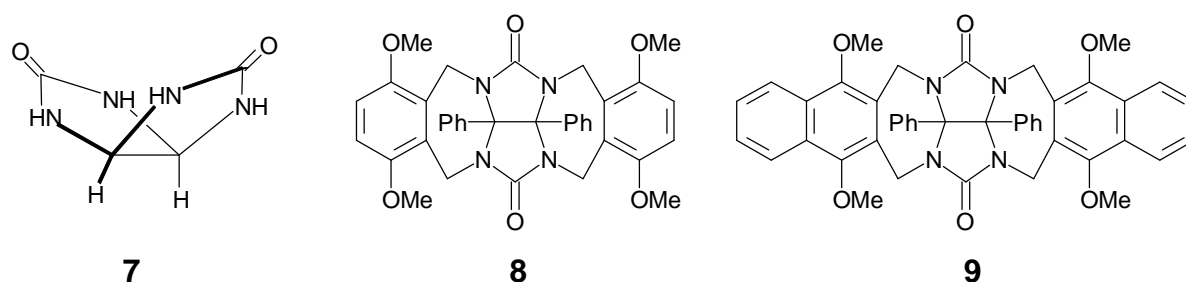


Abbildung 1.4: Von *Nolte* entwickelte molekulare Klammern **8** und **9** sowie deren „Spacer“-Einheit Glycouril **7**.

Alle im Folgenden beschriebenen Pinzetten und Klammern wurden im Arbeitskreis *Klärner* entwickelt, synthetisiert und auf ihr Komplexverhalten hin untersucht. Erstmals gelang hier *Benkhoff*^[22] die Synthese der in Abbildung 1.5 dargestellten tetramethylenüberbrückten Pinzetten. Als „Spacer“ besitzt die kleine Pinzette **10** eine Benzol-, die große Pinzette **11** eine Naphthalineinheit. Seitenwände und „Spacer“-Einheit können aus verschiedenen Bausteinen in repetitiven Diels-Alder-Reaktionen nach dem Baukastenprinzip des molekularen LEGO^[23,24] zu unterschiedlichen Pinzetten zusammengesetzt werden.

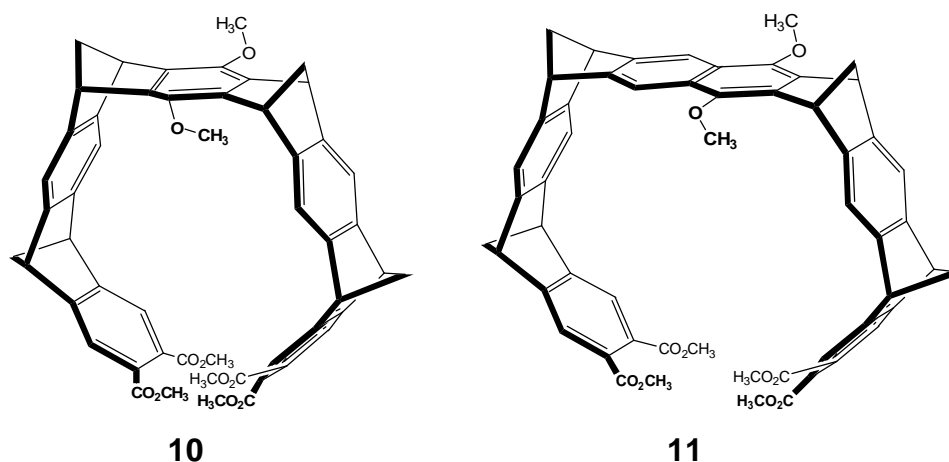


Abbildung 1.5: Strukturen der durch *Benkhoff* synthetisierten molekularen Pinzetten.

Die durch Aren- und Norbornadien-Einheiten aufgebaute Geometrie befähigt die Pinzetten dazu, intermolekulare Wechselwirkungen mit kleineren organischen Molekülen auszubilden, wobei das Molekül in der Pinzettenkavität komplexiert werden kann. So dient die Pinzette **10** mit Benzol-„Spacer“-Einheit als Rezeptor für aliphatische Substrate, während die Pinzette **11** mit Naphthalin-„Spacer“-Einheit eher größere, aromatische Substrate komplexieren kann. Es werden akzeptor-substituierte neutrale, sowie kationische Substrate komplexiert, wohingegen donorsubstituierte Substrate von keinem der beiden Rezeptoren gebunden werden^[25]. Allerdings sind die Rezeptoreigenschaften beider Pinzetten in Lösung eher schlecht. Dies ist bedingt durch die elektronenziehenden Carbonsäuremethylester-Gruppen, die die Bindung zu elektronenarmen Gästen schwächen, außerdem schirmen die Methoxy-Substituenten an der zentralen „Spacer“-Einheit die Kavität der Pinzetten sterisch ab.

Um diese Gruppeneinflüsse auf die Rezeptoreigenschaften evaluieren zu können, wurden beide Pinzetten als unsubstituierte Moleküle **12** und **13** (Abbildung 1.6), ohne funktionelle Gruppe an der „Spacer“-Einheit, von *Kamieth* und *Burkert* synthetisiert^[25,26].

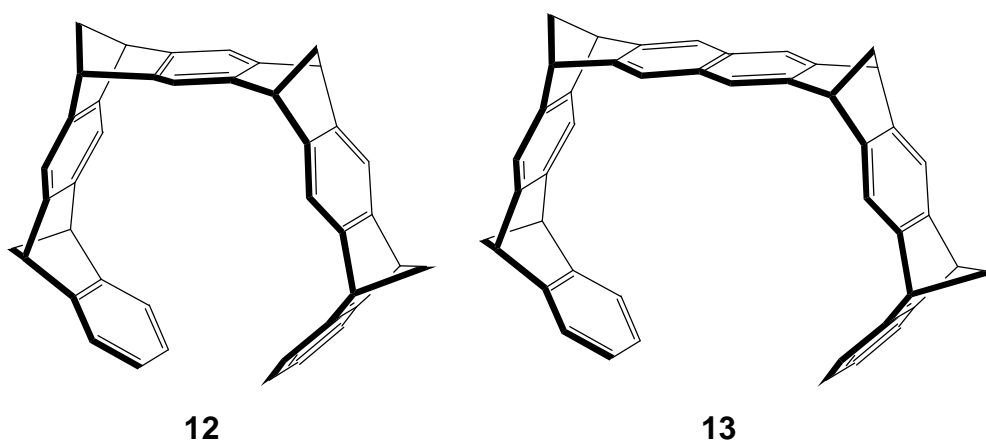


Abbildung 1.6: Strukturen der durch *Kamieth* (**12**) und *Burkert* (**13**) entwickelten unsubstituierten molekularen Pinzetten.

Die beiden Stammsysteme **12** und **13** komplexieren in Lösung elektronenarme, neutrale und kationische Gäste, die aromatisch oder aliphatisch sein können. Auch hier bildet die kleinere Pinzette **12** eher mit aliphatischen, die größere Pinzette **13** eher mit aromatischen Gästen stabile Komplexe. Erklärt werden kann diese

Beobachtung durch Berechnungen der elektrostatischen Potentialoberfläche (EPS) mittels der semiempirischen quantenchemischen Rechenmethode (AM1).

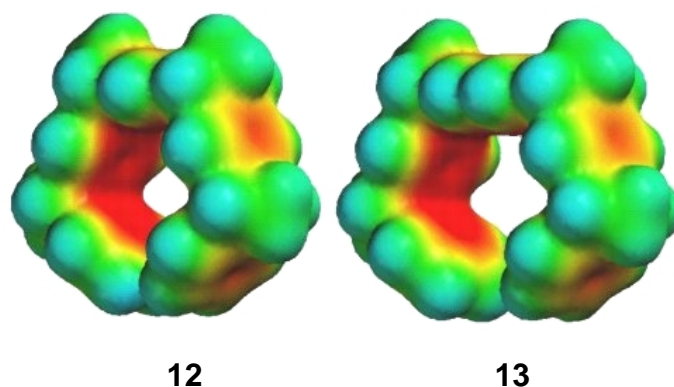


Abbildung 1.7: Semiempirisch (AM1) berechnete elektrostatische Potentialoberflächen (EPS) der unsubstituierten Pinzetten. Rot=negative EPS, blau=positive EPS^[27].

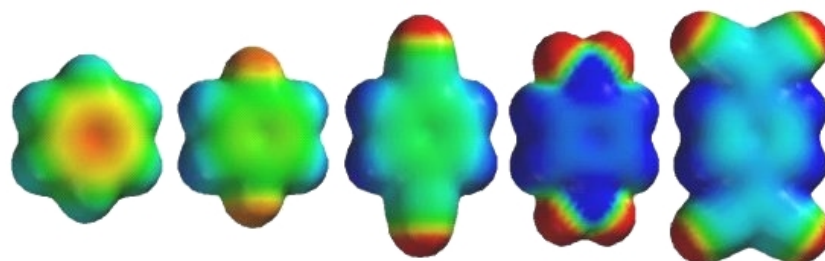


Abbildung 1.8: Semiempirisch (AM1) berechnete elektrostatische Potentialoberflächen (EPS) potentieller Substrate für die unsubstituierten Pinzetten **12** und **13**^[27]. Rot=negative EPS, blau=positive EPS. Von rechts nach links: Benzol, *p*-Difluorbenzol, *p*-Dicyanobenzol, *p*-Dinitrobenzol, Tetracyanochinon.

Die Berechnungen ergeben ein für reine Kohlenwasserstoffverbindungen überraschend negatives elektrostatisches Potential (EPS) an der Oberfläche der Innenseite der Pinzettenkavität (Abbildung 1.7), was ein Erklärungsansatz für die selektive Komplexierung von elektronenarmen bzw. kationischen Substraten ist^[27] (Abbildung 1.8).

Um den Einfluss der Topologie des Rezeptors auf seine Rezeptoreigenschaften und Substratspezifität hin zu untersuchen, wurde versucht, die Zahl der Methylenbrücken von vier, auf drei^[28] und zwei^[15] zu reduzieren, wobei man mit nur zwei Methylenbrücken eine molekulare Klammer mit linearen Seitenwänden erhält.

Lobert und *Naatz* synthetisierten 2003 erstmals die in Abbildung 1.9 gezeigten trimethylenüberbrückten Klammern **14** und **15**^[29], während *Panitzky*^[30] bereits 2001 die Synthese von dimethylenüberbrückten Klammern (Abbildung 1.10) gelang.

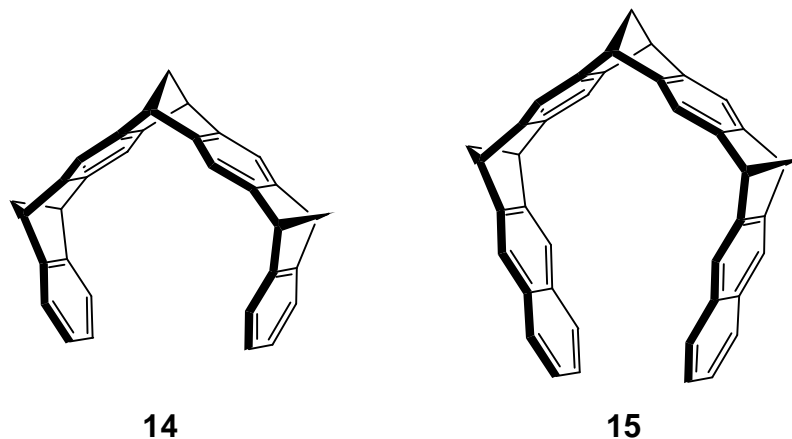
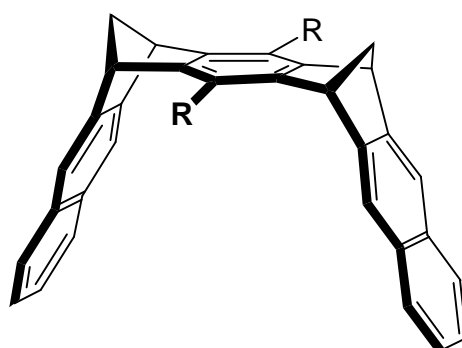


Abbildung 1.9: Strukturen der von *Naatz* (**14**) und *Lobert* (**15**) hergestellten trimethylenüberbrückten Pinzettenmoleküle.



16a: R = OH
16b: R = OAc
16c: R = OMe

Abbildung 1.10: Struktur der Klammern mit Benzol-“Spacer“-Einheit, Naphthalin-seitenarmen und verschiedenen Substituenten.

Auch die Klammern **14** bis **16** komplexieren, wie die entsprechenden Pinzetten, vor allem elektronenarme Gäste, da sie ein ähnlich negatives EPS in der Kavität aufweisen. Aufgrund der offenen Geometrie der Klammern sind die von ihnen gebildeten Wirt-Gast-Komplexe meist weniger stabil als die von den Pinzetten gebildeten. Die offene Klammerstruktur ist weniger selektiv bezüglich der Größe der

Substratmoleküle, so dass mit Klammern sterisch anspruchsvollere Substrate komplexiert werden können als mit Pinzetten. Für die molekulare Erkennung sind also nicht unbedingt vier Norbornadien-Einheiten, wie bei den zuerst synthetisierten Pinzetten, notwendig. Auch Klammerstrukturen mit nur zwei dieser Einheiten sind schon zur Komplexierung geeigneter Substrate befähigt.

Unter den molekularen Klammern bildet die dimethylenverbrückte, dihydroxy-substituierte Klammer **16a** mit Substraten, die eine komplementäre EPS aufweisen (Abbildung 1.8), die stabilsten Komplexe. Dies ist durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Wirt und Gast zusätzlich zu den attraktiven Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Einheiten (π - π - und CH- π -Wechselwirkungen) zu erklären. Den schwächsten dieser Rezeptoren stellt die dimethylenverbrückte, dimethoxysubstituierte Klammer **16c** dar, da die Methoxy-Gruppen die Kavität abschirmen und so eine optimale Ausrichtung des Substrates in der Kavität verhindert wird.

Die trimethylenüberbrückten Klammern **14** und **15** stellen ein Bindeglied zwischen Klammern **16** und Pinzetten **12** und **13** dar. Sie bilden auch mit sterisch anspruchsvollen Gästen noch stabile Komplexe.

Alle bisher genannten Rezeptoren sind allerdings nur in organischen Lösemitteln löslich. Für die Übertragung der Komplexierungseigenschaften dieser Rezeptoren auf biologisch relevante Substrate, ist es jedoch essentiell, wasserlösliche Rezeptoren einzusetzen. Daher wurde in Kooperation mit dem Arbeitskreis *Schrader* versucht, die im Arbeitskreis *Klärner* synthetisierten Klammern und Pinzetten durch die Einführung geeigneter Substituenten wasserlöslich zu machen, um so physiologische und pharmazeutische Anwendungsbereiche zu erschließen. Ein erster Ansatz bestand darin, die Substituenten am „Spacer“ durch wasserlösliche dendritische Substituenten oder Phosphat- und Phosphonatgruppen zu ersetzen und somit eine Wasserlöslichkeit zu erreichen.

Die erste wasserlösliche Klammer (Abbildung 1.11) wurde von *Polkowska*^[29] synthetisiert, wobei die sterisch anspruchsvollen Substituenten allerdings die Rezeptoreigenschaften erheblich herabsetzen, da sie die Kavität gegenüber möglichen Substraten abschirmen.

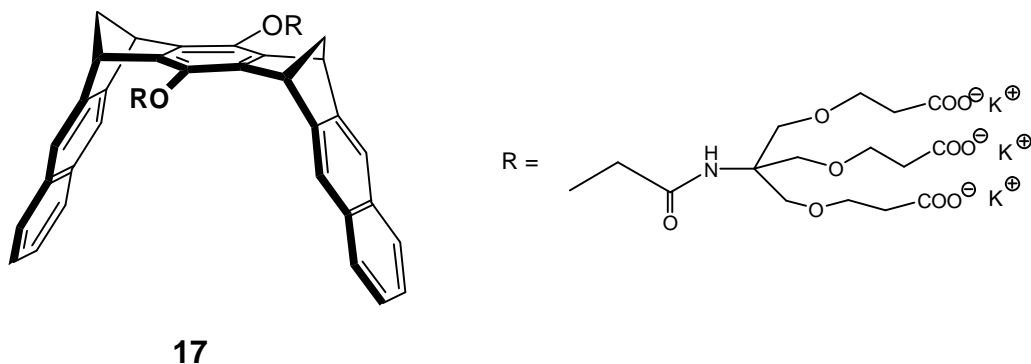


Abbildung 1.11: Erste wasserlösliche Klammer in der Arbeitsgruppe *Klärner*, hergestellt durch *Polkowska*.

Die Synthese der wasserlöslichen Klammer **18** mit guten Rezeptoreigenschaften gegenüber elektronenarmen aromatischen Substraten gelang *Jasper*^[30] durch Einführung von Phosphonat-Substituenten am „Spacer“. *Bastkowski*^[31] gelang daraufhin die Synthese der entsprechenden Klammer mit Phosphatsubstituenten **19**. Analog konnte *Kahlert* durch die Einführung zweier Phosphonatgruppen auch die wasserlösliche molekulare Anthracen-Klammer **21**^[32] herstellen, während die erste wasserlösliche Pinzette mit zweifach phosphonatsubstituierter Benzol-„Spacer“-Einheit **20** von *Fokkens*^[33] synthetisiert werden konnte.

Eine Übersicht über die Strukturen der bisher in den Arbeitskreisen *Klärner* und *Schrader* synthetisierten wasserlöslichen Rezeptoren mit Phosphonat- bzw. Phosphatsubstituenten gibt Abbildung 1.12.

Erste Komplexierungsversuche mit wasserlöslichen Klammern- und Pinzettensystemen in wässrigem Milieu zeigten eine deutliche Affinität dieser Rezeptoren zu *N*-Methylnicotinamid-Iodid (NMNA) sowie zu den die Nicotinamid-Einheit enthaltenden biologisch relevanten Substraten Nicotinamidadenindinucleotid (NAD⁺) und Nicotinamidmononucleotid (NMN)^[34,35]. Auch mit *S*-Adenosylmethionin (SAM) konnten stabile Komplexe in Wasser nachgewiesen werden^[31]. Ein wasserlöslicher Rezeptor mit Naphthalin-„Spacer“-Einheit konnte erstmalig im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert werden.

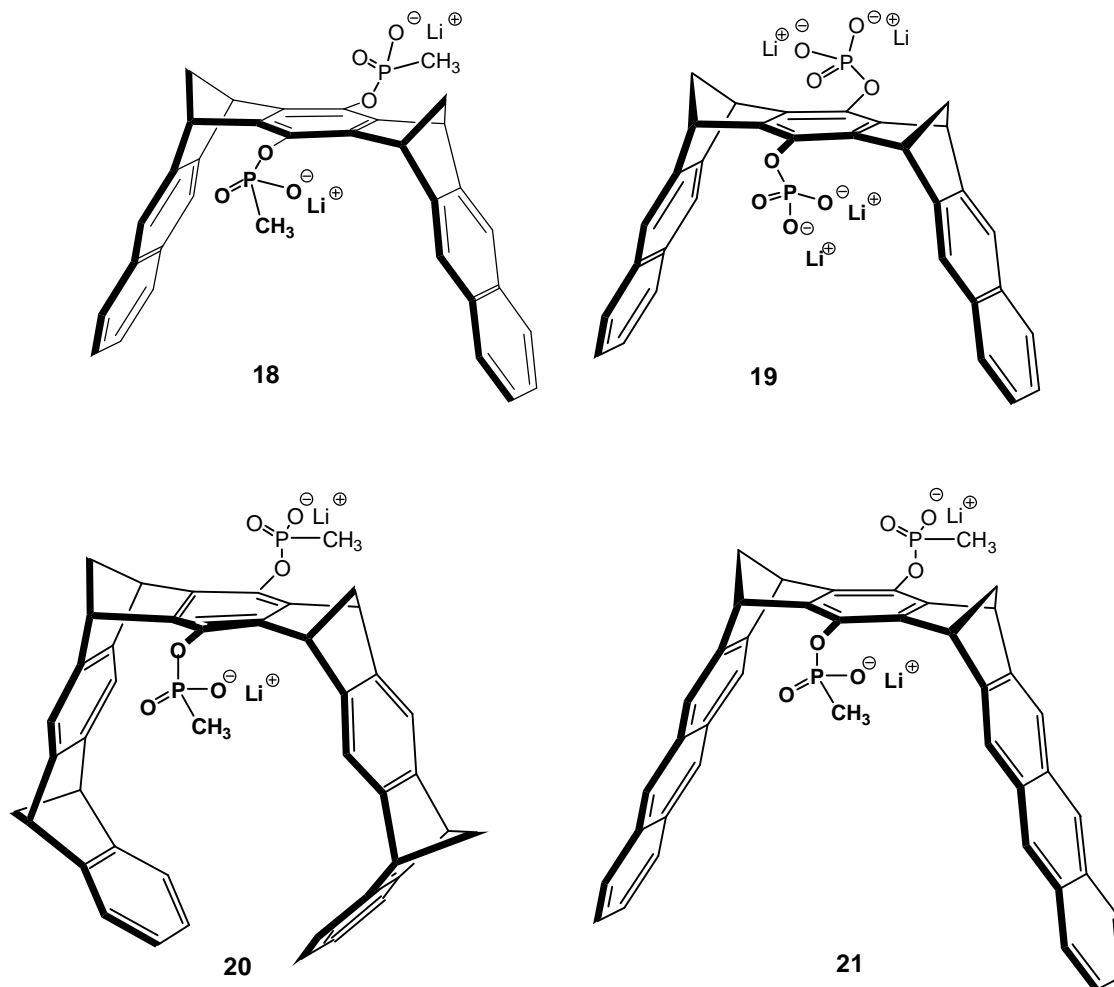
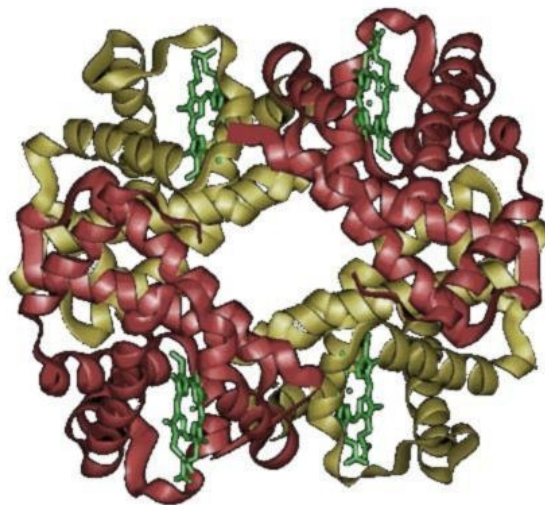


Abbildung 1.12: Strukturen der bisher in den Arbeitskreisen *Klämer* und *Schrader* synthetisierten wasserlöslichen Pinzetten und Klammern.

1.2 Eigenassoziationen natürlicher und synthetischer Systeme

Eigenassoziationsprozesse spielen in einer Vielzahl natürlicher und synthetischer Systeme eine große Rolle. Die Selbstorganisation von Tensiden zu Mizellen oder zweischichtigen Strukturen und die Ausbildung oligomerer Supramoleküle durch biologische Makromoleküle sind hinlänglich bekannt^[8,36]. In aktuellen Publikationen wird besonderes Augenmerk auf die Darstellung größerer hierarchischer Strukturen durch nicht-kovalente Eigenassoziationsprozesse gelegt^[6,7]. Die kleinste Einheit einer solchen Eigenassoziation bilden dimere Supramoleküle. In biologischen Zusammenhängen sind Hämoglobin^[37] (Abbildung 1.13) und die Dimerisierung zweier RNA- oder DNA-Stränge zu einer Doppelhelix prominente Beispiele.

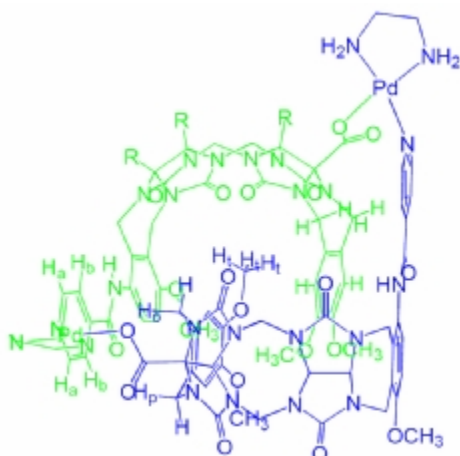


Hämoglobin

Abbildung 1.13: Quartärstruktur von Hämoglobin. Hier bilden zwei Dimeren-Paare ein Tetramer aus.

Beispiele für die Ausbildung solcher Dimere in synthetischen Systemen sind die in Abbildung 1.14 dargestellten Strukturen von methylenüberbrückten Glycouril-Derivaten^[38-40] oder Pyrollderivat-Kationen^[41]. Die abgebildeten Strukturen dimerisieren durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, im Falle des gezeigten Glycourils stabilisieren zusätzlich zwei koordinative Bindungen das Dimer.

a)



b)

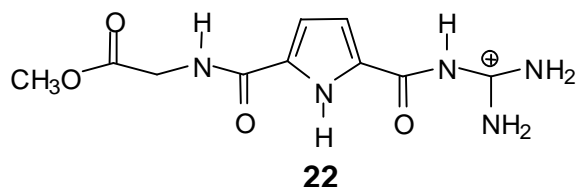


Abbildung 1.14: a) Glycouril-Dimer nach *Isaacs*. b) Monomere Struktur des Guanidiniocarbonyl-Pyrrol-Kations **22** nach *Schmuck*.

Insbesondere die Entstehung molekularer Kapseln durch supramolekulare Dimerisierung ist Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten^[42-46]. Abbildung 1.15 zeigt beispielhaft den von *Rebek* entwickelten „Softball“, eine molekulare Kapsel, die durch die Dimerisierung zweier Glycouril-Derivate gebildet wird. Auch hier liegt die Triebkraft in der Ausbildung intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen.

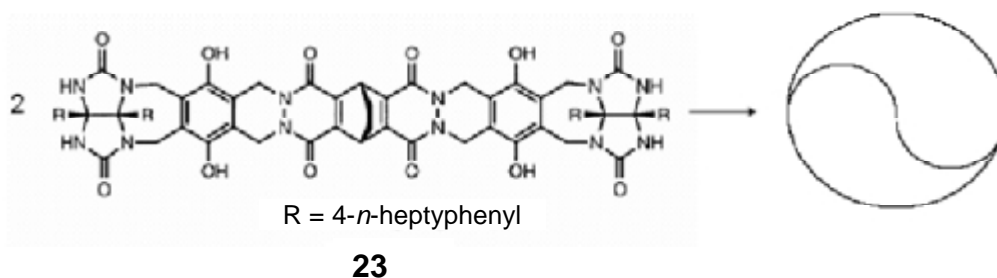


Abbildung 1.15: Der von *Rebek et al.* entwickelte „Softball“, ein Dimer der dargestellten Glycouril-Verbindung **23**^[47,48].

Diese Kapseln sind durch ihre Hohlräume in der Lage, kleinere Moleküle und Ionen aufzunehmen und können so zur Stabilisierung reaktiver Spezies oder als molekulare Mikroreaktoren genutzt werden. In den hier beschriebenen Beispielen bilden hauptsächlich Wasserstoffbrücken das Bindungsmotiv für die Dimerisierung; die in vorliegender Arbeit analysierte Eigenassoziation wasserlöslicher Naphthalin-Pinzetten ist ein schönes Beispiel für eine Dimerisierung, deren Triebkraft nicht in der Ausbildung solcher Bindungen liegt.

1.3 Enzymkatalyse und -mimetika

Ein besonderes Interesse besteht in der Verbindung zwischen supramolekularer Chemie und Biochemie. Für die Entwicklung moderner Therapeutika und Diagnostika bieten sich sowohl das Design geeigneter künstlicher Substrate für natürliche Proteine als auch die Synthese künstlicher Rezeptoren für biologisch aktive Substanzen an^[10]. Zahlreiche Arbeitsgruppen beschäftigen sich vor allem mit der Entwicklung künstlicher Substrate, um enzymatische Vorgänge gezielt zu beeinflussen. Bei den künstlichen Substraten handelt es sich um eher kleine Moleküle, die Enzyme gezielt inhibieren sollen, wie z. B. ein von *Diederich* entwickeltes Bisubstratmimetikum zur Inhibierung der Catechol-O-Methyltransferase COMT. Die Struktur des Bisubstrat-COMT-Komplexes zeigt die nachfolgende Abbildung^[49,50].

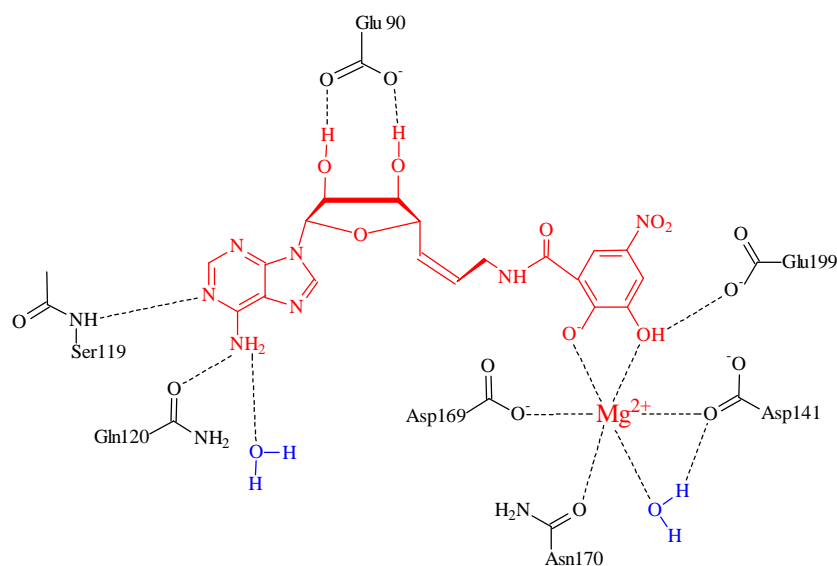


Abbildung 1.16: Struktur und Bindungsmotive des von *Diederich* entwickelten Bisubstratinhibitors für das Enzym Catechol-O-Methyltransferase. Das synthetische Substrat ist rot, die enzymatischen Bindungsstellen sind schwarz, die zusätzlich koordinierenden Wassermoleküle blau dargestellt.

Wie obige Abbildung ebenfalls nahe legt, ist ein „echtes“ Enzymmimetikum ein relativ großes Molekül, da es einem Substrat eine geeignete Umgebung bieten soll. In der

supramolekularen Chemie liegt der Fokus jedoch darauf, die so genannten Bindungstaschen eines Enzyms abzubilden, um den Einfluss einzelner Bindungsmotive auf enzymatische Reaktionen ermitteln zu können.

Im Gegensatz zu den natürlichen Enzymen werden Enzymmimetika für ein spezielles Substrat und damit für ausgewählte Reaktionen konzipiert und müssen unter physiologischen Bedingungen funktionieren. Für eine effektive Katalyse müssen Enzyme wie auch Enzymmimetika das Edukt sowie den Übergangszustand einer Reaktion stabilisieren. Eine zu starke Stabilisierung des Edukts führt allerdings zu einer verminderten Reaktionsgeschwindigkeit, während eine Produktstabilisierung zur Produktinhibierung führt.

Die Bindungsmotive der Enzymmimetika können auf koordinativen^[51-54], kovalenten^[55] oder nicht-kovalenten^[56-62] Wechselwirkungen beruhen, wobei die Natur des Bindungsmotivs eine wichtige Rolle für die Effizienz des katalytischen Systems spielt. Natürliche Enzyme, bei denen auch kovalente Bindungen an der Bildung des Übergangszustandes beteiligt sind, erzeugen bis zu drei Größenordnungen höhere Reaktionsgeschwindigkeiten als Enzymmimetika, die nur nicht-kovalente bzw. koordinative Bindungsmotive zur Stabilisierung des Übergangszustandes anbieten^[55].

Wie oben schon erwähnt, werden synthetische Enzymmimetika vor allem dazu genutzt, einzelne Bindungsmotive zu analysieren, also eine Bindungstasche des natürlichen Enzyms abzubilden^[3,63].

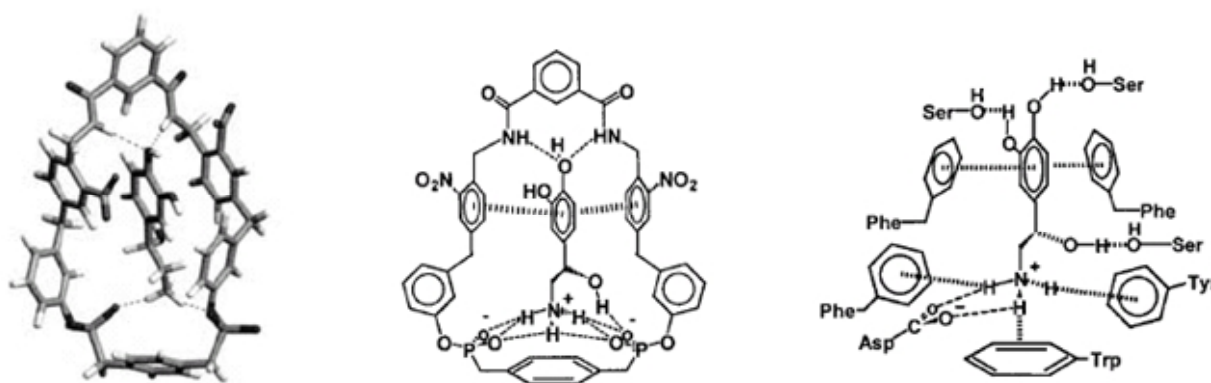


Abbildung 1.17: Synthetischer Rezeptor im Komplex mit Noradrenalin (links: modellierte Struktur; Mitte: Darstellung der Bindungsmotive), rechts: natürliche Bindungstasche des Enzym-Noradrenalin-Komplexes.

Ein instruktives Beispiel für die Nachbildung einer Bindungstasche für Adrenalin-Derivate durch einen zyklischen Rezeptor ist in Abbildung 1.17 dargestellt^[64,65]. Hier sind die berechnete Struktur, die erwarteten Wechselwirkungen im Komplex sowie die Lage des Noradrenalins in der natürlichen enzymatischen Umgebung einander gegenübergestellt.

Daneben werden als enzymmimetische, vollständig synthetische Rezeptoren weitere zyklische Verbindungen, aber auch offene, klammerartige Systeme sowie Supramoleküle untersucht. Beispiele für zyklische Enzymmimetika finden sich unter Cyclodextrinen^[51,66,67], Kryptanden^[68], Cyclophanen^[69-71], Carceranden^[72,73], Cryptophanen^[74] und Porphyrinen^[75,76]. So konnte beispielsweise für das unten dargestellte Cyclophan **24** die Katalyse einer bioanalogen Methyltransfer-Reaktion nachgewiesen werden^[77].

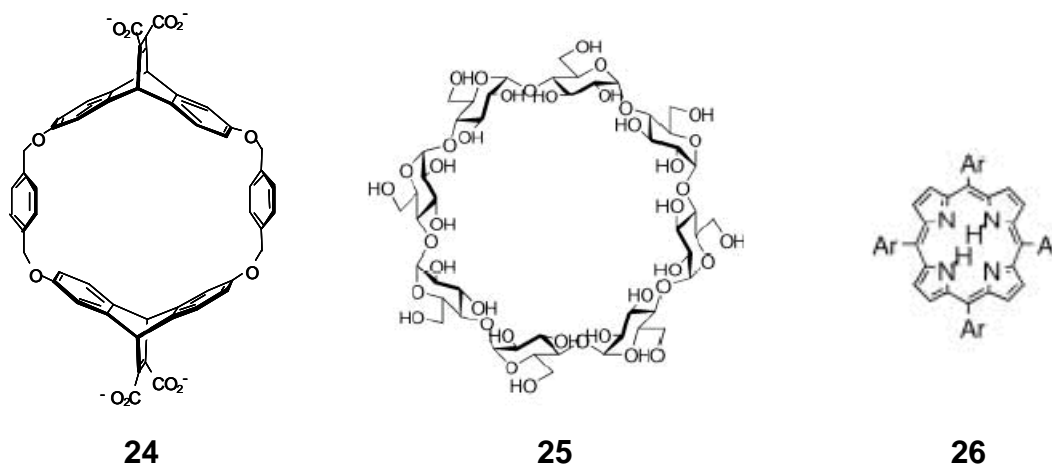


Abbildung 1.18: Beispiele hinsichtlich enzymmimetischer Eigenschaften untersuchter Makrozyklen: Cyclophan **24** nach *Dougherty*, γ -Cyclodextrin **25** und Porphyrin **26**.

Auch offene Systeme, die wie eine supramolekulare Reaktionsklammer wirken, sind in der Literatur beschrieben worden^[43]. Die bereits erwähnten molekularen Kapseln und Container^[43,78,79] bilden eigene supramolekulare Strukturen aus, in deren Hohlräumen Substrate angebunden werden und die so enzymmimetisch wirken können.

Zur Identifikation geeigneter Enzymmimetika werden in der Regel zunächst deren Komplexierungseigenschaften gegenüber den gewünschten Substraten untersucht, dann ihr Einfluss auf entsprechende biologische Reaktionen dieser Substrate.

Die oben genannten artifiziiellen Rezeptoren bilden mit ausgewählten Substraten relativ stabile Komplexe und können - je nachdem, welcher der Reaktionszustände Edukt, Übergangszustand, Produkt am stärksten stabilisiert wird - zur Katalyse oder zur Verzögerung ausgesuchter Reaktionen genutzt werden. Häufig sind solche Rezeptoren jedoch nur begrenzt oder gar nicht wasserlöslich, so dass Komplexierungsstudien und Untersuchungen zum Einfluss auf Reaktionskinetiken nur in organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden können. Die Ausbildung und Stabilität supramolekularer Strukturen ist sehr sensitiv in Bezug auf das umgebende Lösungsmittel, so dass in organischen Solventien durchgeführte Analysen sicherlich nur Anhaltspunkte geben können, ob in natürlicher, wässriger Umgebung ähnliche Prozesse ablaufen. Die bereits erwähnte Bedingung, dass ein Enzymmimetikum unter physiologischen Bedingungen funktionieren soll, gewinnt unter diesem Blickwinkel ein noch höheres Gewicht. Dennoch lassen sich aus den in organischen Lösungsmitteln gewonnenen Resultaten grundlegende Erkenntnisse zur Stabilisierung des Übergangszustandes und zum Ablauf von Reaktionen unter der Ausbildung supramolekularer Strukturen gewinnen. Ein weiteres Problem der synthetischen Rezeptoren ist deren Tendenz teilweise mit den Edukten oder Produkten einer Reaktion so stabile Komplexe zu bilden, dass die Reaktion verzögert wird (Eduktstabilisierung) oder der katalytische Umsatz begrenzt ist (Produktinhibierung).

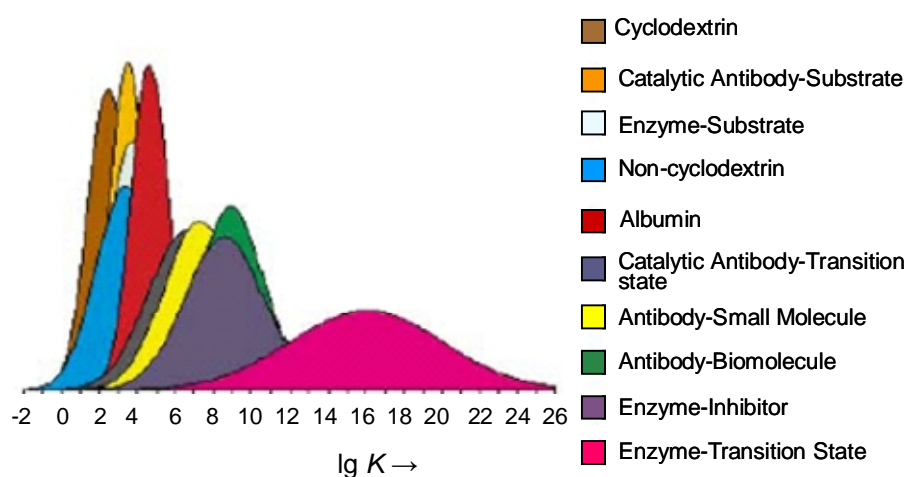


Abbildung 1.19: Übersicht diverser Komplexassoziationskonstanten synthetischer und natürlicher Komplexe im Vergleich^[55].

Bisher sind keine synthetisch hergestellten Enzymmimetika bekannt, die annähernd an die Wirksamkeit natürlicher Enzyme heranreichen (Abbildung 1.19).

Die viel versprechenden Enzymmimetika der Klasse der katalytischen Antikörper (*Abzyme – Antibody-Enzyme*)^[80-83] werden durch lebende Organismen unter Verwendung von speziellen Molekülen, den so genannten Haptenen, hergestellt. Haptene sind in ihrer Struktur und Funktionalität den Übergangszuständen der zu katalysierenden Reaktion angepasst und erzeugen durch Immunreaktionen Antikörper, die dementsprechend komplementär sind. Diese Antikörper gleichen dann im Aufbau der Bindungstasche der Enzyme und stabilisieren somit diese Haptene, die einen „künstlich“ erzeugten Übergangszustand nachahmen. Je höher der Grad der Übereinstimmung zwischen dem Hapten und dem tatsächlichen Übergangszustand ist, desto höher ist die Aktivität dieser Antikörper, dennoch reicht diese in der Regel nicht an die katalytische Aktivität der natürlichen Enzyme heran (siehe auch Abbildung 1.19). Mittlerweile gibt es eine große Vielzahl dieser katalytischen Antikörper. Sie ahmen natürliche Enzyme nach, so z. B. die Esterase, Amidase, Phosphatase und Glycosidase, werden aber auch zur Katalyse ausgesuchter organischer Synthesen, wie z. B. der Diels-Alder-Reaktion entwickelt^[81,83]. Die Beschleunigungsraten $k_{\text{kat}}/k_{\text{unkat}}$ reichen dabei von 10^2 bis zu 10^6 ^[83,84]. Von entscheidender Bedeutung für die Güte eines Abzyms ist dabei nicht nur, dass es den Übergangszustand deutlich stabilisiert ($\Delta G_{\text{ÜZ}} = 8-13 \text{ kcal/mol}$)^[84], sondern vielmehr, wie groß der Stabilisierungsunterschied zur Anbindung der Substrate ist, da auch diese stabile Komplexe mit den Antikörpern ausbilden ($\Delta G_{\text{ES}} \approx 3-5 \text{ kcal/mol}$)^[84]. Katalytisch aktive Proteine können allerdings auch durch geeignete *in-vitro* Evolutions- und „Screening“-Verfahren aus Bibliotheken von Antikörperfragmenten erzeugt werden^[85].

Eine weitere Klasse von Enzymmimetika basiert auf Ribozymen (RNS als Enzym)^[86,87] und Desoxyribozymen (DNS als Enzym)^[88]. Im Gegensatz zu den Antikörpern wird hier ein hochkomplexer Pool von synthetischen Nukleinsäuren zur Verfügung gestellt und durch direkte Selektion werden dann aus diesem Pool nur die Moleküle ausgewählt, die die untersuchte Reaktion katalysieren.

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist zum einen die bereits bekannte Diacetoxy-naphthalin-Pinzette^[25, 26] auf enzymmimetische Eigenschaften hin zu analysieren, zum anderen die Entwicklung einer wasserlöslichen Pinzette mit Naphthalin-„Spacer“, um deren Eigenschaften auch unter biologischen Randbedingungen untersuchen zu können. Das Komplexierungsverhalten der in organischen Lösemitteln löslichen Diacetoxy-naphthalin-Pinzette **47** mit Dimethylarylsulfonium-Salzen wird untersucht, um festzustellen, ob sich dieser Rezeptor als Katalysator für die Methyltransfer-Reaktion nach dem Vorbild der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), das die Methyltransfer-Reaktionen des biologischen Sulfoniumsubstrates S-Adenosylmethionin SAM katalysiert, nutzen lässt. Hierzu sollen zunächst die Komplexstabilitäten der Dimethylarylsulfonium-Salze als Modell-Substanzen für SAM mit der Pinzette bestimmt werden. Der Einfluss der Diacetoxy-naphthalin-Pinzette **47** auf Methyltransfer-Reaktionen von Dimethylarylsulfonium-Salzen mit Kaliumiodid soll untersucht werden, um die mögliche Wirkung auf den biologischen Methyltransfer von SAM auf Catechol-Substrate abschätzen zu können. Zusätzlich werden sowohl die Komplexierungsstudien als auch die kinetischen Untersuchungen in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt, um den Einfluss der Umgebung auf Komplexstabilitäten und Geschwindigkeitskonstanten evaluieren zu können. In einem weiteren Schritt sollte das Rezeptorverhalten von **47** gegenüber den biologischen Substraten S-Adenosylmethionin (SAM), Nicotinamidadenin-Dinucleotid (NAD⁺) und Nicotinamidmononucleotid (NMN) in organischen Lösungsmitteln analysiert werden. Ein wichtiges Ziel ist die Synthese einer wasserlöslichen Pinzette mit Naphthalin-„Spacer“-Einheit, um die supramolekularen Eigenschaften der Naphthalin-Pinzetten unter biologisch relevanten Bedingungen analysieren zu können und den Einfluss der wässrigen Umgebung auf die bereits in mehreren organischen Lösemitteln bestimmten Assoziationskonstanten mit diversen Gästen ermitteln zu können. Zu untersuchende Verbindungen sind zum einen Modellsubstanzen für biologische Substrate, wie beispielsweise die Dimethylarylsulfonium-Salze oder N-Methylnicotinamid-Iodid, zum anderen die oben genannten biologischen Substrate, die als Cofaktoren in vielen Enzymreaktionen dienen.

2 Durchführung

2.1 Synthese der Naphthalin-Pinzetten

2.1.1 Synthese der Diacetoxy-naphthalin-Pinzette 47

Die molekulare Pinzette **47** mit zentraler Naphthalin-“Spacer“-Einheit und ihre Synthese sind bereits mehrfach beschrieben worden^[25,26]. Zum besseren Verständnis der nachfolgenden Versuche zur Synthese der wasserlöslichen Pinzette sind die Syntheserouten zu den beiden Hauptbausteinen von **47** in den Abbildungen 2.1 und 2.2 schematisch dargestellt. Abbildung 2.1 skizziert den Reaktionsweg zum diacetoxy-substituierten Naphthalin-“Spacer“ **37** ausgehend von Dien **30** und dem Diels-Alder-Addukt **32**.

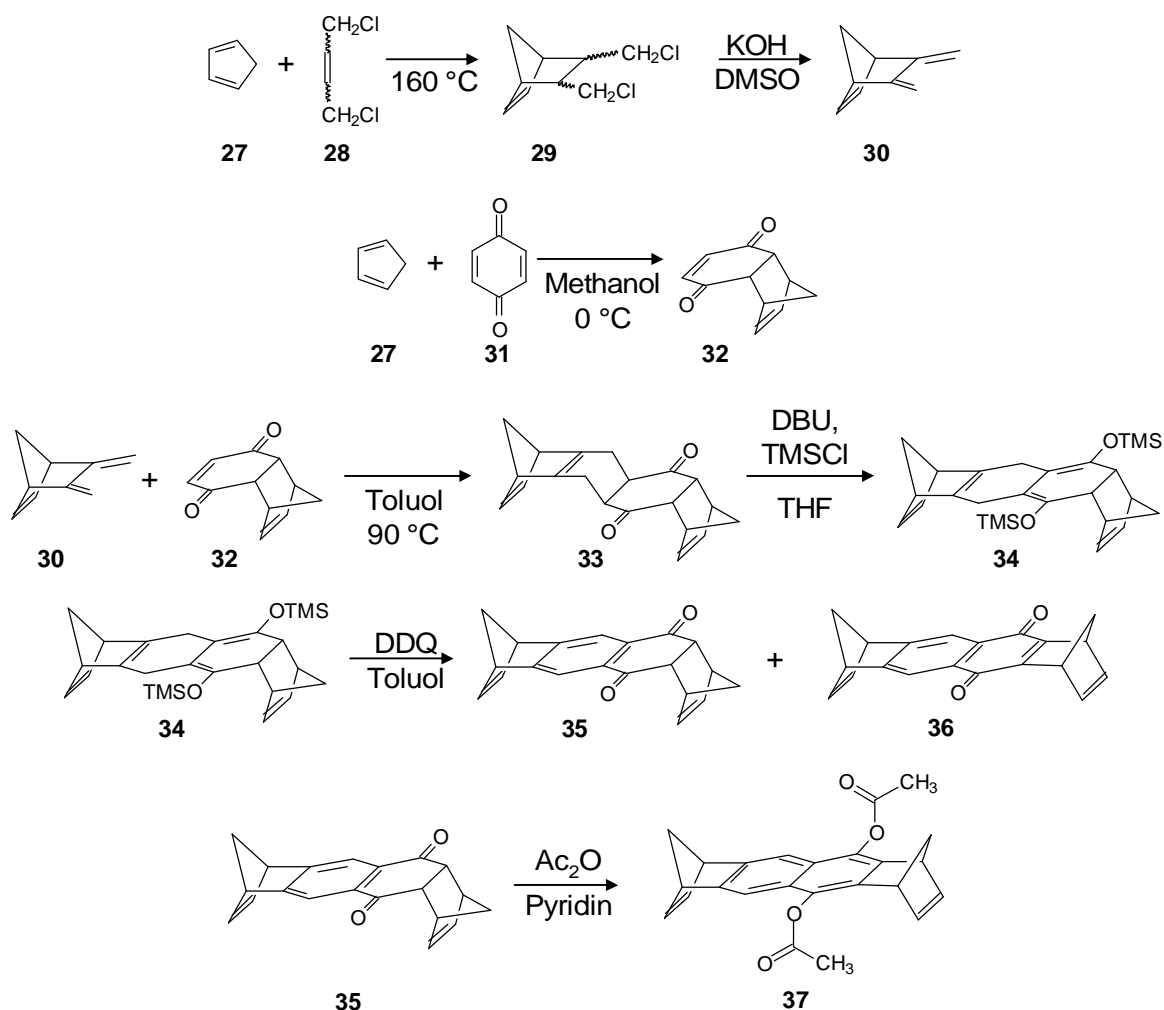


Abbildung 2.1: Syntheseweg zum diacetoxy-substituierten Naphthalin-“Spacer“ **37**.

Abbildung 2.2 zeigt die Synthese des Diens **45**, das später die Seitenarme der Pinzette ausbildet, ausgehend von der sigmatropen 1,5-H-Verschiebung bei Inden **38** und nachfolgender Diels-Alder-Cycloaddition mit Maleinsäureanhydrid **39** mit dem intermediär gebildeten Isoinden.

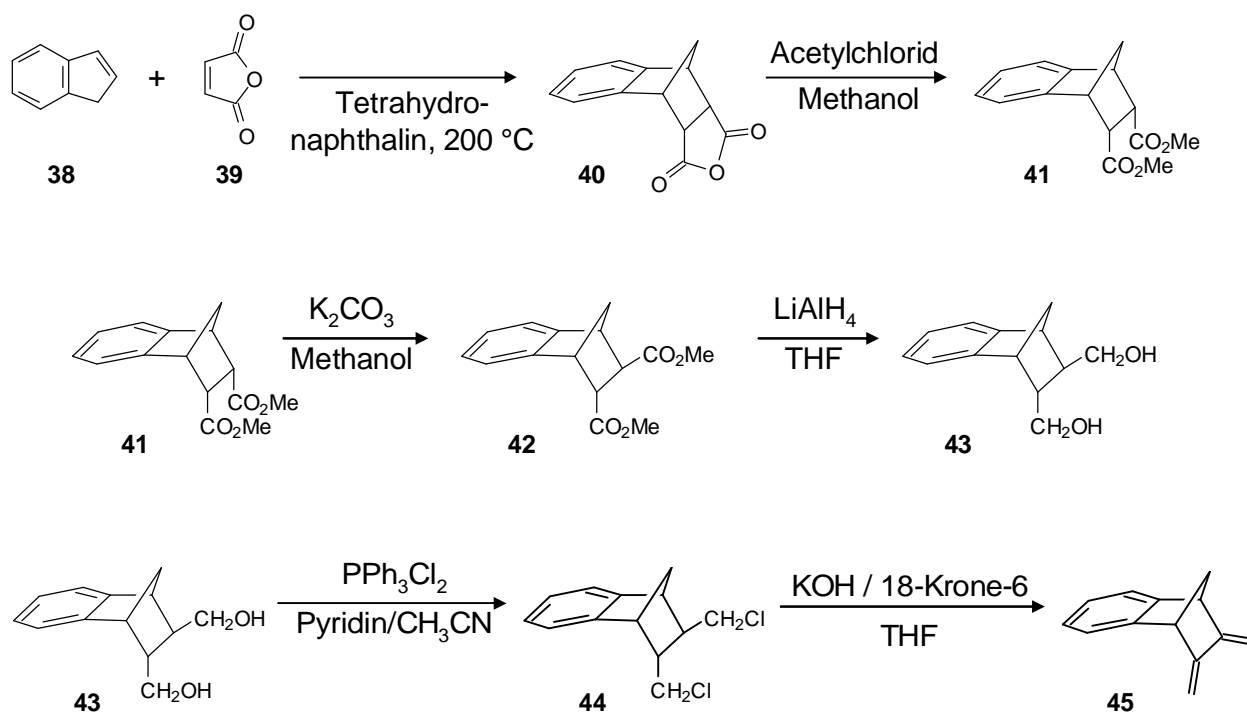


Abbildung 2.2: Syntheseweg zu Dien **45**, das später die Seitenarme der Pinzette bildet.

Die weitere Synthese verläuft über repetitive Diels-Alder-Reaktionen ausgehend von dem diacetoxysubstituierten Naphthalin-“Spacer“ **37** und dem Dien **45**, wobei stereoselektiv Bisaddukt **46** gebildet wird. Durch die Oxidation von **46** mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzoquinon (DDQ) erhält man die in organischen Lösungsmitteln lösliche diacetoxysubstituierte Naphthalin-Pinzette **47** (Abbildung 2.3).

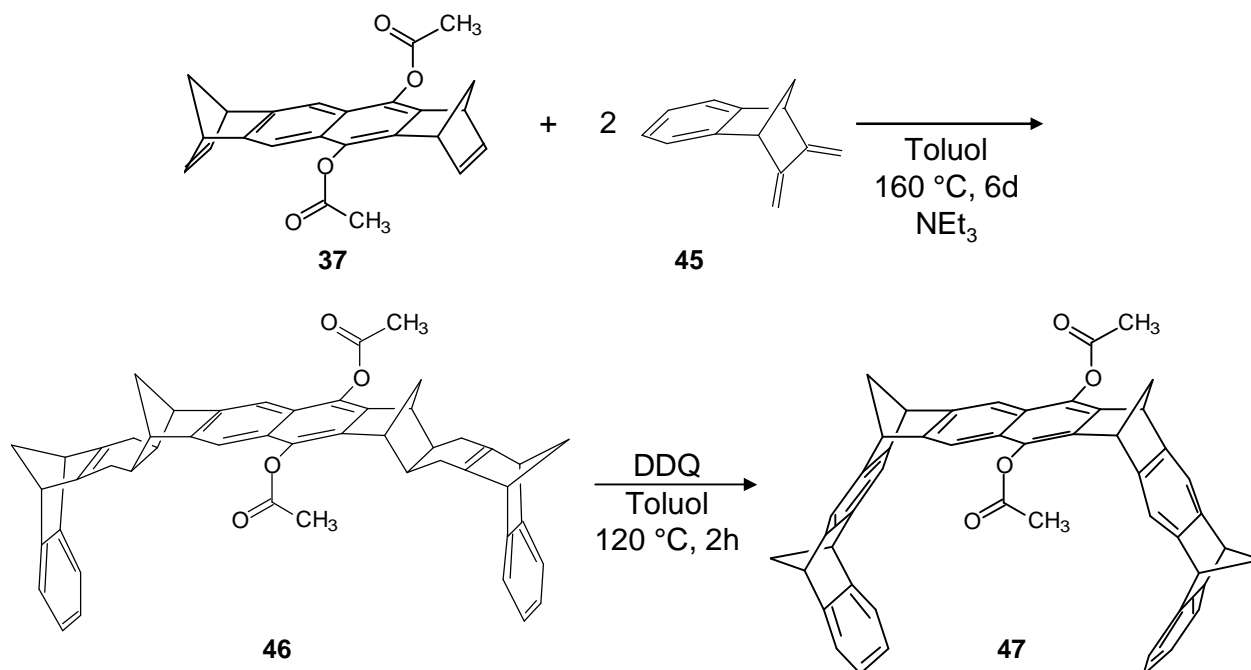


Abbildung 2.3: Syntheseweg zur Diacetoxy-naphthalin-Pinzette **47**.

2.1.2 Synthese der phosphonatsubstituierten Naphthalin-Pinzetten **49** und **56**

Bisher konnten die supramolekularen Eigenschaften von Pinzetten mit Naphthalin-“Spacer“-Einheit nur in organischen Lösungsmitteln bestimmt werden^[26,29]. Um diese Systeme bezüglich ihrer supramolekularen Eigenschaften in Wasser untersuchen zu können, musste die Hydrophilie der hauptsächlich lipophilen Pinzette erhöht werden. Wasserlöslichkeit konnte bei den dimethylenüberbrückten molekularen Klammern mit Naphthalin- bzw. Anthracen-Seitenwänden **18**^[30], **21**^[32] sowie bei der molekularen Benzol-Pinzette **20**^[33] bereits durch Einführung zweier Phosphonatgruppen als Substituenten an der zentralen Benzol-“Spacer“-Einheit erreicht werden, wobei jeweils die entsprechenden Hydrochinon-Vorläuferverbindungen eingesetzt wurden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher versucht, die Naphthohydrochinon-Pinzette **48** durch Reduktion von **47** mit Lithiumaluminiumhydrid zu synthetisieren, um dann analog zu den Systemen mit Benzol-“Spacer“-Einheit zwei Phosphonatgruppen einzuführen (Abbildung 2.4).

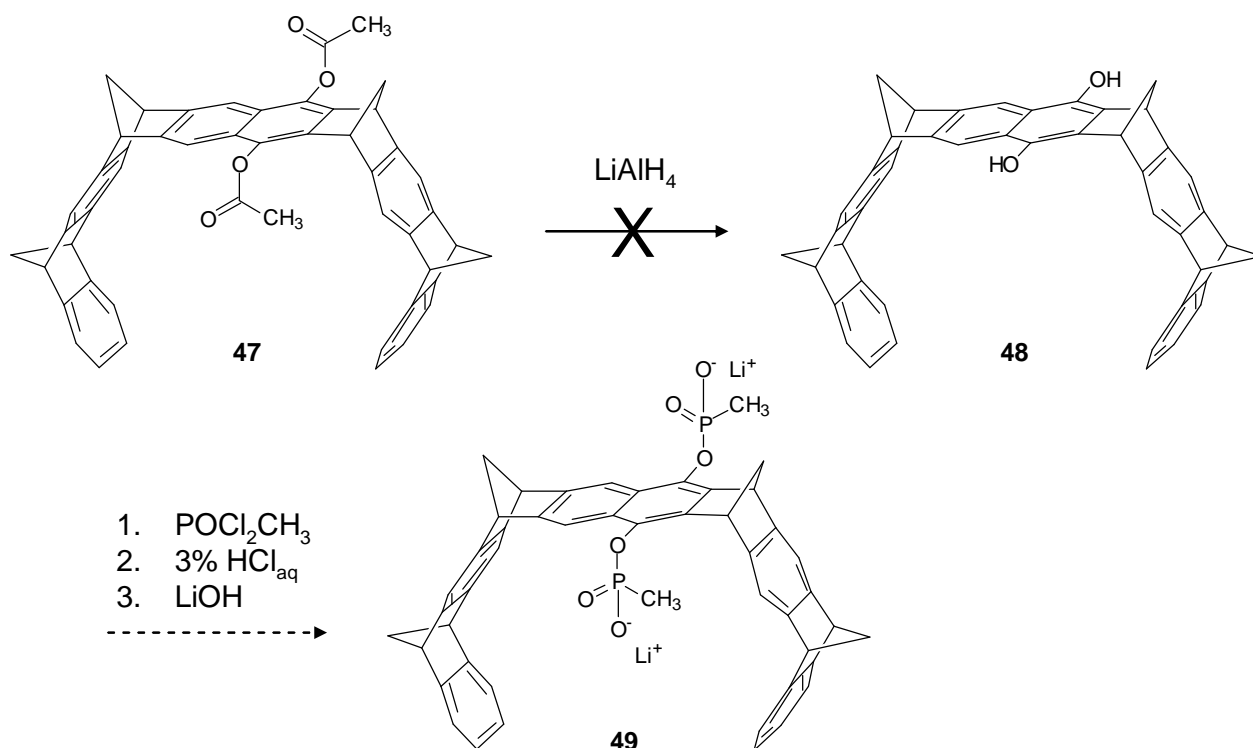


Abbildung 2.4: Versuche zur Darstellung der phosphonatsubstituierten Naphthalin-Pinzette **49** ausgehend von **47** über die Synthese der dihydroxy-substituierten Pinzette **48**.

Sowohl bei Versuchen **48** in reiner Form darzustellen als auch bei Versuchen, das Reaktionsgemisch nach der Reduktion mit Methylphosphonsäuredichlorid direkt zur Methanphosphonsäure substituierten Pinzette umzusetzen, ließen sich nur Oxidationsprodukte von **48** isolieren. Versuche, den Diacetylnaphthalin-“Spacer“ **37** durch die Reaktion mit LiAlH_4 zum entsprechenden Hydrochinon zu reduzieren und anschließend beide Phosphonatgruppen einzuführen, schlugen ebenfalls fehl.

Die starke Oxidationsneigung der Naphthohydrochinon-Verbindungen wurde bereits bei Versuchen von *Seelbach* und *Burkert* festgestellt, die bei der Synthese der unsymmetrisch substituierten Hydroxyacetylnaphthalin-Pinzette **50** aus **47** über die Entstehung der in Abbildung 2.5 dargestellten Oxidationsprodukte **51** und **52** berichten^[89,90].

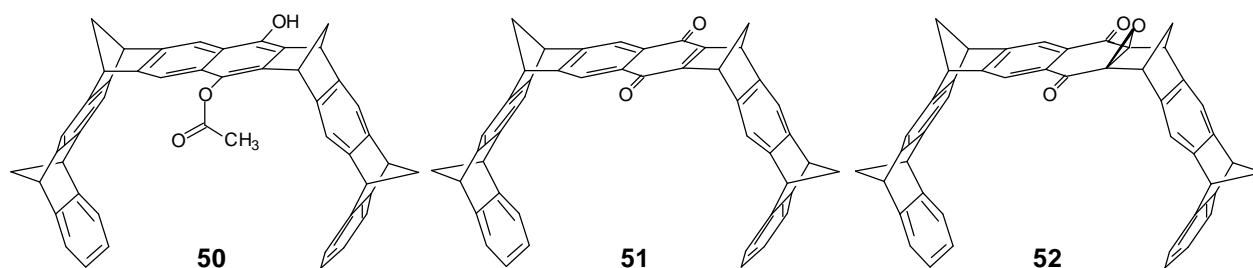


Abbildung 2.5: Hydroxyacetoxynaphthalin-Pinzette **50** und isolierte Oxidationsnebenprodukte bei der reduzierenden, basischen Verseifung von **47**.

Während sich **50** durch sorgfältiges Arbeiten unter Schutzgas und dem Einsatz stöchiometrischer Mengen KOH in guter Ausbeute herstellen lässt, blieben alle bisherigen Versuche, **48** aus **47** durch zweifache Esterspaltung mit Kali- oder Natronlauge zu synthetisieren, erfolglos. Bei diesen Versuchen entstanden neben **50** die Naphthochinon-Pinzette **51** sowie das Epoxid **52** als Oxidationsprodukte. Die Bildung von **51** und **52** verläuft vermutlich über den gleichen Mechanismus, der eingehend bei der Oxidation von Vitamin K-Hydrochinon untersucht worden ist^[91].

Aufgrund der zahlreichen erfolglosen Versuche wurde die Syntheseroute basierend auf **47** als Ausgangssubstrat verworfen. Als mögliche Alternative wurde von dem ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Oxidationsprodukt **51** ausgegangen. Analog der von *Benkhoff*^[92] beschriebenen Reduktion des Naphthochinon-„Spacers“ **36** zum entsprechenden Hydrochinonderivat wurde versucht, die Naphthochinon-Pinzette **51** mit Natriumdithionit zu reduzieren (Abbildung 2.6). Auch aus diesem Experiment ließen sich nur das Edukt **51** sowie das Epoxid **52** isolieren.

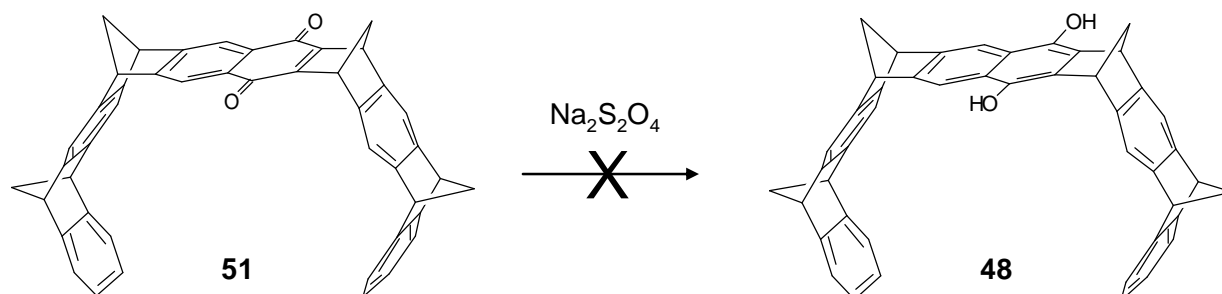


Abbildung 2.6: Versuche zur Darstellung der dihydroxysubstituierten Naphthalin-Pinzette **48** ausgehend von **51**.

Als weitere Alternative wurde der unten abgebildete Weg über den bereits bekannten Naphthohydrochinon-„Spacer“ **53**^[92] identifiziert. Die Frage, warum die Oxidationsneigung von **48** soviel stärker ist als die des entsprechenden „Spacer“-Moleküls **53**, kann hier nicht abschließend beantwortet werden. Vermutlich besitzt die Pinzette **48** mit dem planaren aromatischen Naphthohydrochinon-„Spacer“ wegen der gebogenen Seitenarme eine etwas höhere Spannungsenergie als das Naphthohydrochinon-„Spacer“-System **53** allein. In der Naphthochinon-Pinzette **51** könnte die aufgrund der Seitenwände verursachte erhöhte Spannungsenergie durch Abwinkelung verringert werden. Dadurch wird möglicherweise das Oxidationspotential für die Reaktion **48**→**51** gegenüber dem von **53**→**36** verringert. Zusätzlich könnte die stark negative elektrostatische Potentialoberfläche in der Pinzettenkavität zu einer Erleichterung der Oxidation von **48** zu **51** beitragen.

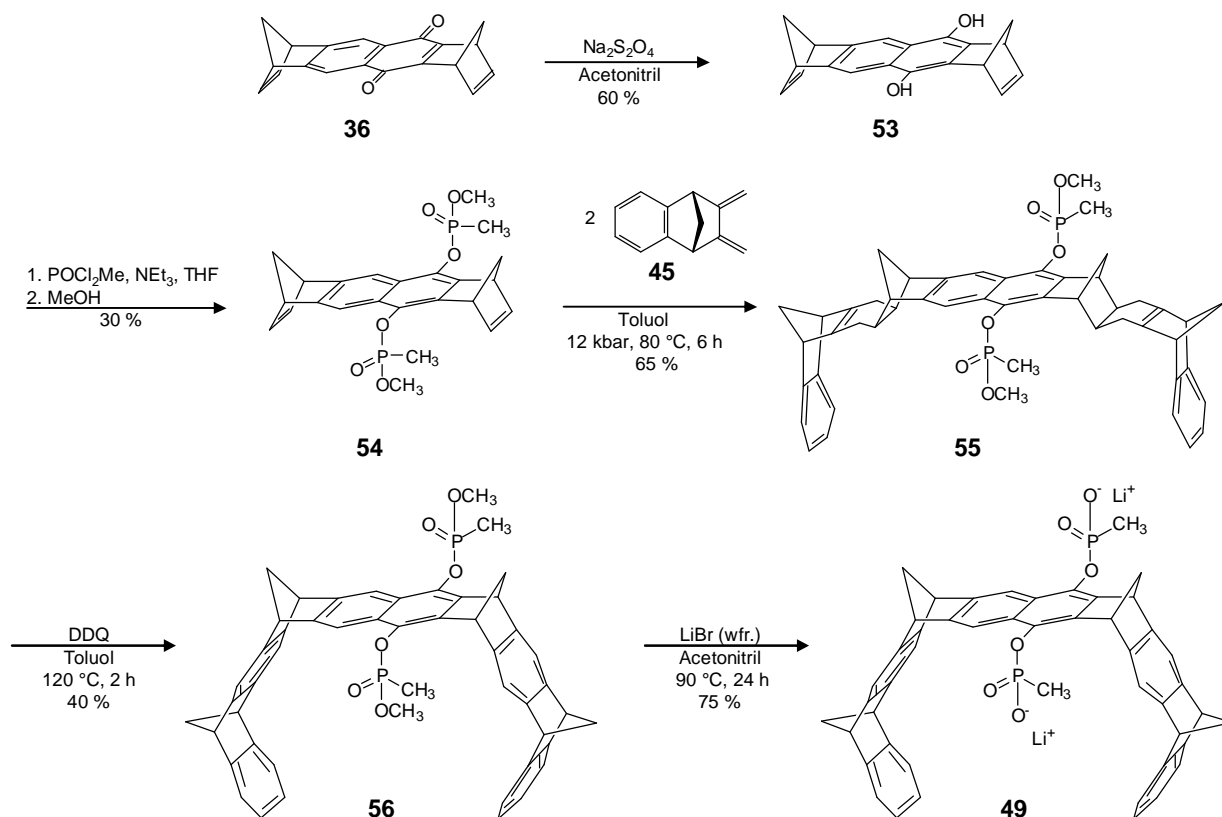


Abbildung 2.7: Synthese der wasserlöslichen phosphonatsubstituierten Naphthalin-Pinzette **49** sowie der methanollöslichen phosphonsäuremethylester-substituierten Pinzette **56**.

Der Naphthohydrochinon-„Spacer“ **53** lässt sich durch Reduktion von **36** herstellen und durch anschließende Umsetzung mit POCl_2CH_3 und Methanol zum entsprechenden Phosphonsäuremethylester-„Spacer“ **54** umsetzen. In repetitiven Diels-Alder-Reaktionen wird das Bisdienophil **54** mit dem Dien **45** umgesetzt, wobei stereoselektiv das Bisaddukt **55** gebildet wird. Unter den Standardreaktionsbedingungen (1 bar, 160 °C, 6 d) ließen sich bei diesem Reaktionsschritt jedoch nur Zersetzungsprodukte isolieren, daher wurde die Reaktion unter Hochdruck bei 12 kbar durchgeführt, was zur Geschwindigkeitserhöhung der bimolekularen Cycloaddition^[93] und milderer Bedingungen führt (80 °C und 1 d). In ersten Versuchen ließ sich gebildetes **55** zwar massenspektroskopisch nachweisen, jedoch waren die Ausbeuten sehr gering. Zum Erfolg führte schließlich der Verzicht auf die Zugabe von Triethylamin zur Reaktionsmischung. Triethylamin wird bei diesen Reaktionen eingesetzt, um eine kationische Polymerisation des Diens weitgehend zu unterdrücken. Die Zugabe von Triethylamin führte hier jedoch zu einer Reaktion der Phosphonatgruppen untereinander. Durch diese Maßnahme ließ sich das Bisaddukt **55** in 65%iger Ausbeute herstellen. Aus der Umsetzung mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzochinon (DDQ) erhält man aus **55** die in Methanol lösliche Pinzette **56**, aus der durch Reaktion mit zwei Moläquivalenten Lithiumbromid in guter Ausbeute die wasserlösliche mit zwei Lithiumphosphonat-Gruppen substituierte Pinzette **49** entsteht.

Auch wenn im Weiteren nicht darauf eingegangen wird, sei an dieser Stelle kurz die Bildung der stereoisomeren Verbindungen bei den mit Phosphonsäuremethylester substituierten Produkten **54**, **55** und **56** erwähnt. Abbildung 2.8 zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Pinzette **56** im Vergleich zu dem Spektrum der Pinzette **49**. Die Vergrößerungen zeigen für die Signale der Methyl- bzw. Methoxygruppen der Phosphonatsubstituenten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **56** eine ungewöhnliche Aufspaltung. Durch die Kupplung zum Phosphoratom erwartet man für die Protonen der P-CH_3 - bzw. der P-O-CH_3 -Gruppe jeweils ein Dublett, wie es auch im Spektrum der Phosphonat-Pinzette **49** für die verbleibende P-CH_3 -Gruppe beobachtet wird.

Im Spektrum von **56** findet man für die P-CH_3 -Protonen mindestens drei Dubletts im Verhältnis von etwa 2:1:1 und für die P-O-CH_3 -Protonen mit mindesten vier Dubletts sogar eine komplexere Aufspaltung bei $d = 3.36 - 3.40$ ppm.

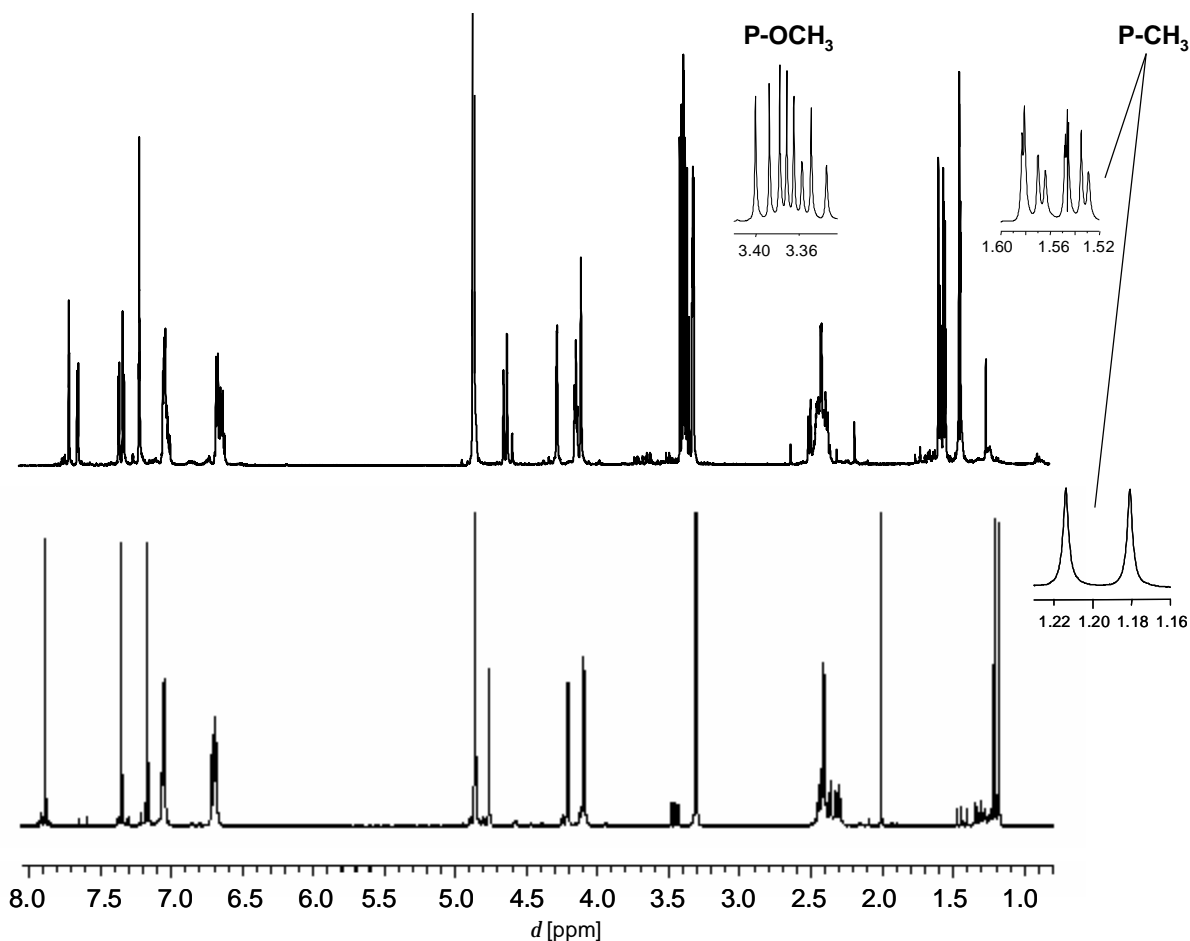


Abbildung 2.8: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **49** (unten) und **56** (oben) in Methanol.

Infolge der beiden stereogenen Phosphor-Zentren besitzt die Pinzette **56** insgesamt 10 stereogene Zentren, die in Abbildung 2.9 markiert sind. Dadurch existieren mehrere diastereomere Verbindungen. Die systematische Analyse der möglichen Enantiomeren und Diastereomeren der Pinzette **56** ergibt drei Diastereomere, von denen eines ein dazugehöriges Enantiomer besitzt. In der Abbildung werden die mit Kraftfeld MMFF 94 berechneten verschiedenen Strukturen gezeigt. Wie das entsprechende $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt, werden die drei Diastereomeren in unterschiedlichem Verhältnis gebildet. Bei der Pinzette **49** sind die Phosphonat-Substituenten achiral, so dass im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erwartungsgemäß keine Aufspaltung des P-CH₃-Signals beobachtet wird.

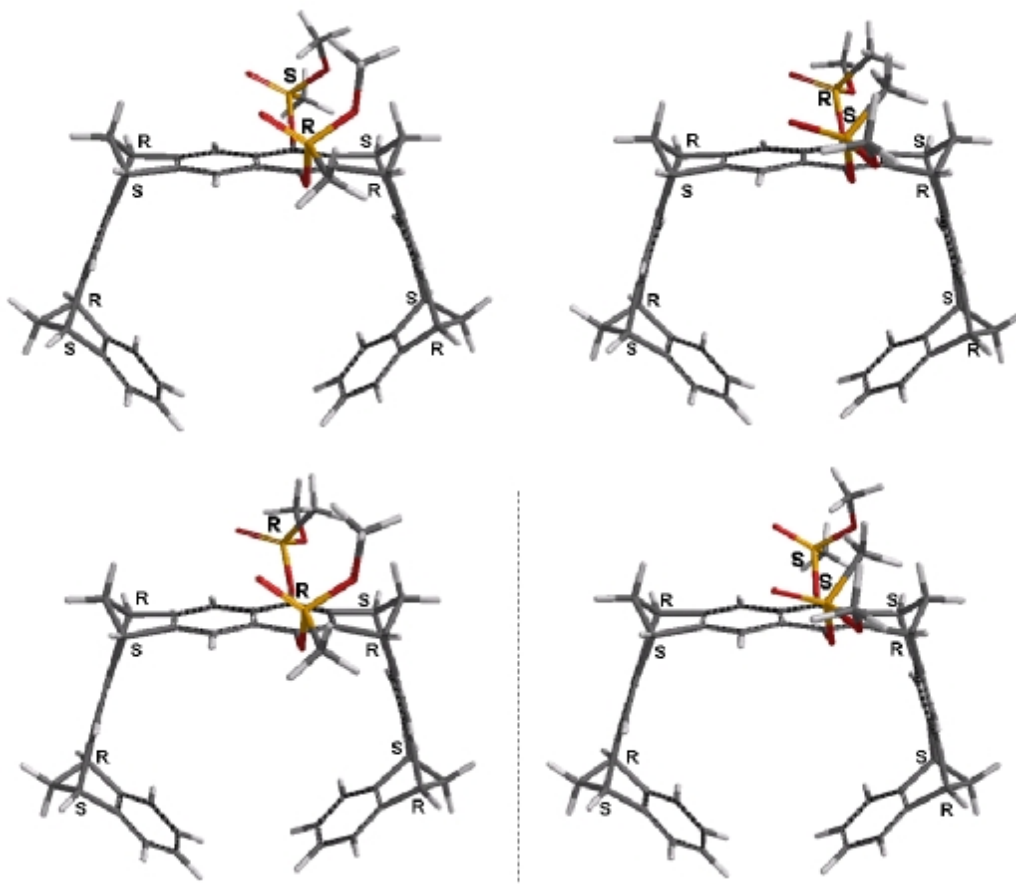


Abbildung 2.9: Energieminimumstrukturen der verschiedenen Stereoisomere von **56** nach Kraftfeldrechnungen mit MMFF 94. Oben die diastereomeren Verbindungen mit R,S- bzw. S,R-Konfiguration, unten das Enantiomerenpaar mit R,R- bzw. S,S-Konfiguration.

2.2 Supramolekulare Eigenschaften der Phosphonat-Pinzetten 49 und 56

Während die *bis*-Methylphosphonsäuremethylester-Pinzette **56** sich in organischen Lösungsmitteln wie Chloroform und Methanol löst, ist diese Verbindung unlöslich in Wasser. Komplexierungsstudien wurden daher nur in methanolischer Lösung durchgeführt. **49** dagegen ist sowohl wasser- als auch methanollöslich, in unpolaren organischen Lösungsmitteln lässt sich diese Verbindung dagegen nicht lösen. Bei den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **49** in D_2O zeigte die Pinzette eine ungewöhnlich starke Neigung zur Selbstassoziation, deren Untersuchung in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben wird und den Ergebnissen zum Rezeptorverhalten der phosphonatsubstituierten Pinzetten mit verschiedenen Substraten vorangestellt ist.

2.2.1 Herleitung der Formel zur Bestimmung der Eigenassoziationskonstante

$$K_{\text{Dim}}$$

Die Bestimmung der Assoziationskonstanten K_a mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ -Titrations bzw. Verdünnungstitrationen hat sich zur Untersuchung der supramolekularen Komplexe von molekularen Klammern und Pinzetten als geeignete Methode erwiesen, da durch die magnetische Anisotropie der Rezeptor-Aren-Einheiten die chemische Verschiebung der jeweiligen Substratprotonen empfindlich beeinflusst wird^[94]. Mathematische Grundlagen und Durchführungsweise der $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsmethoden sowie die in unserer Arbeitsgruppe verwendeten Gleichungen und Computerprogramme werden in Publikationen^[95-97] ausführlich beschrieben.

Die in Kapitel 2.2.2 beschriebene Eigenassoziation zweier Rezeptormoleküle erforderte eine Modifizierung der bisher genutzten Formeln, auf die an dieser Stelle eingegangen werden soll. Zur Ermittlung der Eigenassoziationskonstanten K_{Dim} zweier molekularer Rezeptormoleküle konnte nicht auf die Formel zurückgegriffen werden, die für die Bestimmung der Assoziationskonstante K_a von Wirt-Gast-Komplexen bei gewöhnlichen Verdünnungstitrationen verwendet wird, da im Fall der

Dimerisierung das gemittelte Signal für die Verschiebung d_{obs} auf zwei assoziierte Pinzettenmoleküle bezogen werden muss (Gleichung 2). Um die Eigenassoziationskonstante K_{Dim} zu berechnen, muss von dem Gleichgewicht zweier Rezeptormoleküle R mit ihrem Dimer RR ausgegangen werden, das wie folgt lautet:



Hieraus ergibt sich aus dem Massenwirkungsgesetz folgender Ausdruck für die Eigenassoziationskonstante K_{Dim} , wobei [R] und [RR] die Konzentrationen im Gleichgewicht sind, und $[\text{R}]_0$ die Gesamtkonzentration des Rezeptors darstellt.

$$K_{\text{Dim}} = \frac{[\text{RR}]}{[\text{R}]^2} = \frac{[\text{RR}]}{([\text{R}]_0 - 2 \cdot [\text{RR}])^2} \quad (1)$$

Die beobachtete chemische Verschiebung d_{obs} der Rezeptorprotonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist ein gewichteter Mittelwert aus der chemischen Verschiebung der Rezeptorprotonen der monomeren (d_0) und der dimeren Struktur (d_{max}), wobei der Assoziations-Dissoziations-Prozess schnell bezüglich der NMR-Zeitskala erfolgt. Aus diesem Zusammenhang wird Gleichung 2 erhalten:

$$d_{\text{obs}} = \frac{[\text{R}]}{[\text{R}]_0} \cdot d_0 + \frac{2 \cdot [\text{RR}]}{[\text{R}]_0} \cdot d_{\text{max}} \quad (2)$$

Durch Kombination der Gleichungen 1 und 2 und durch Verwendung der Definitionen für die komplex-induzierte Verschiebung (CIS) Δd_{obs} sowie für die Sättigungverschiebung Δd_{max} (Gleichungen 3 und 4) erhält man Gleichung 5.

$$\Delta d_{\text{obs}} = d_0 - d_{\text{obs}} \quad (3)$$

$$\Delta d_{\text{max}} = d_0 - d_{\text{max}} \quad (4)$$

$$\Delta d_{\text{obs}} = \frac{\Delta d_{\text{max}}}{[\text{R}]_0} \cdot \left[[\text{R}]_0 + \frac{1}{4 \cdot K_{\text{Dim}}} - \sqrt{\frac{[\text{R}]_0}{2 \cdot K_{\text{Dim}}} + \frac{1}{16 \cdot K_{\text{Dim}}}} \right] \quad (5)$$

Gleichung (5) beschreibt die durch die Eigenassoziation induzierte Verschiebung als Funktion der Eigenassoziationskonstanten K_{Dim} und der Sättigungsverschiebung Δd_{max} . Zur Bestimmung von K_{Dim} und Δd_{max} wird in $^1\text{H-NMR}$ -Experimenten Δd_{obs} bei verschiedenen Gesamtkonzentrationen $[\text{R}]_0$ des Rezeptors bestimmt. Trägt man Δd_{obs} als Funktion von $[\text{R}]_0$ auf, so erhält man eine Kurve, aus der sich die Parameter K_{Dim} und Δd_{max} durch Anpassen von Funktion (5) iterativ ermitteln lassen (TableCurve 2D^[98]). Aus der so bestimmten Eigenassoziationskonstante lässt sich nach Gleichung (6) die Eigenassoziationsenthalpie ΔG berechnen.

$$\Delta G = - R T \ln K_{\text{Dim}} \quad R = 1.978 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1} \quad (6)$$

2.2.2 Eigenassoziation der Pinzette 49 in Wasser

Beim Studium der Rezeptoreigenschaften von **49** in Wasser zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen dem in D_2O gemessenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und dem in Methanol aufgenommenem Spektrum (Abbildung 2.10). Die Signale der insgesamt acht Protonen an den terminalen Benzolringen (1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 13-H, 14-H, 15-H, 16-H) sind deutlich hochfeldverschoben und zeigen außerdem eine starke Linienverbreiterung, was erste Indizien für dynamische Eigenassoziationsprozesse darstellt. Die getroffene Zuordnung der Protonensignale erfolgte durch Anwendung von 2D-NMR-Experimenten (siehe Kap. 4.2.4).

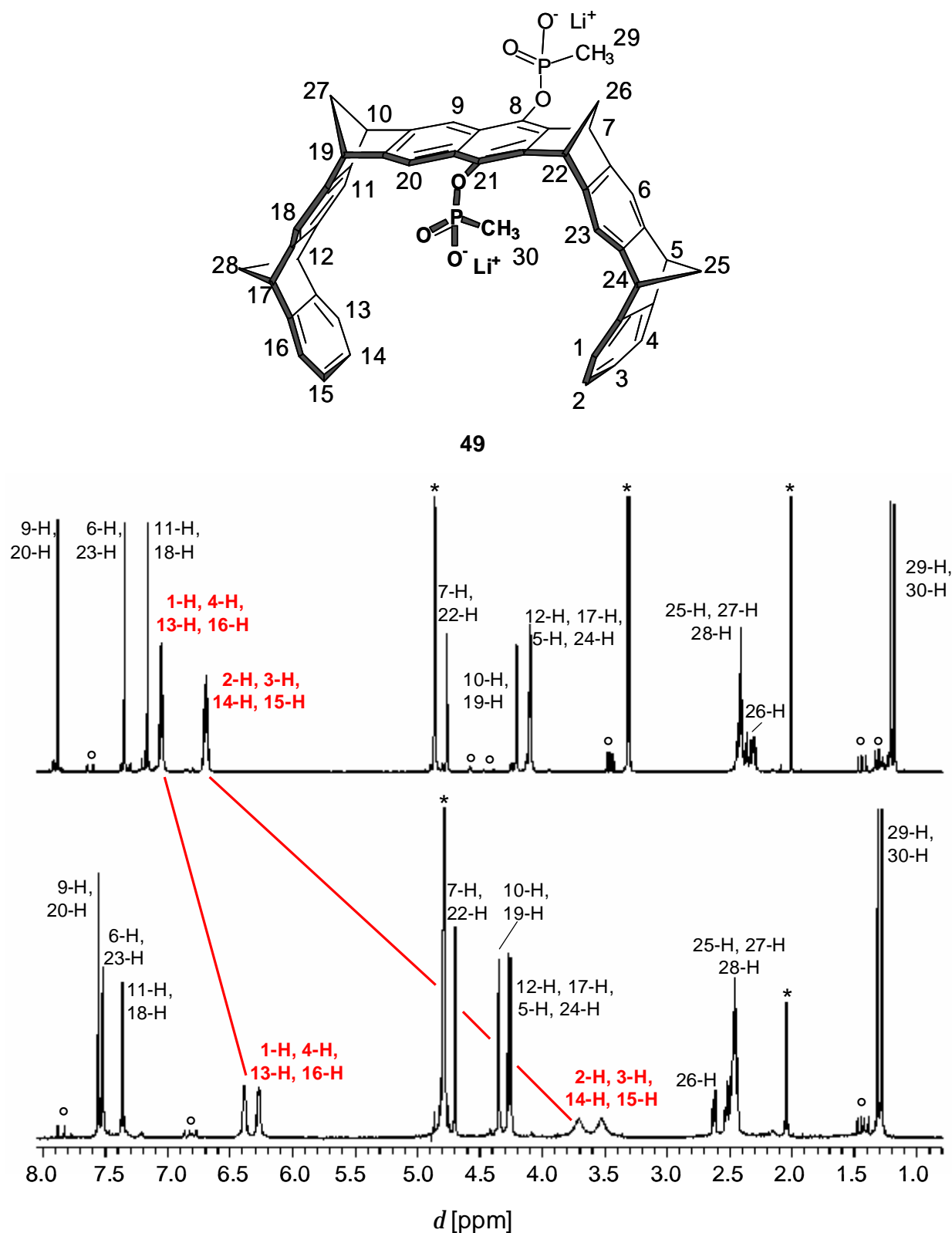


Abbildung 2.10: ¹H-NMR-Spektren von **49** in Methanol-*d*₄ (oben) und D₂O (unten) bei 25 °C. Die Signale der Protonen der terminalen Benzolringe (rot markiert) zeigen signifikante Hochfeldverschiebungen in D₂O (Verunreinigungen: °/ Lösungsmittel: *).

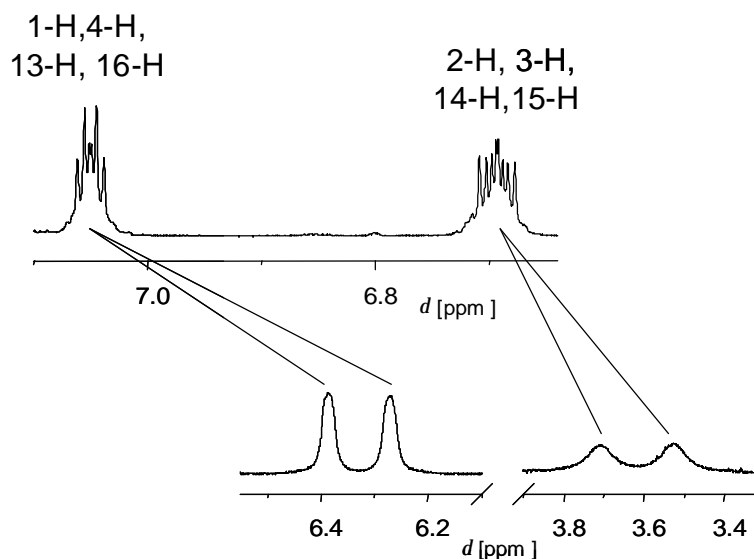
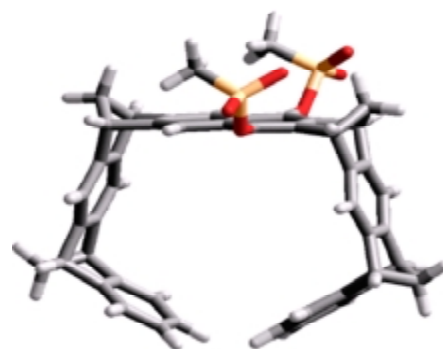
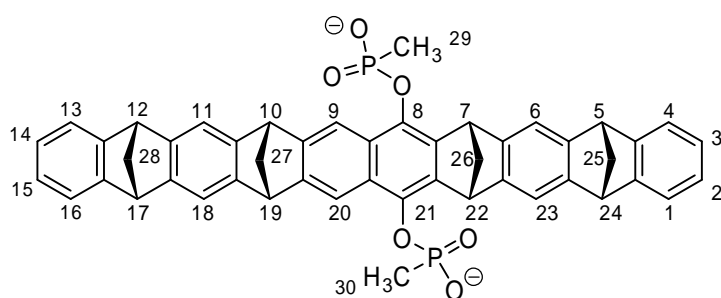


Abbildung 2.11: Ausschnitt aus den ¹H-NMR-Spektren von **49** in Methanol-*d*₄ (oben) und D₂O (unten) bei 25 °C. Gezeigt sind die Signale der in D₂O stark hochfeldverschobenen Protonen der terminalen Benzolringe.

Die Beobachtung, dass sich die in CD₃OD und D₂O aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren auf die oben beschriebene Weise unterscheiden, deutet auf eine Eigenassoziation der phosphonatsubstituierten Naphthalin-Pinzette **49** in Wasser hin. Mit Hilfe einer Monte-Carlo-Konformerens-Suche (MacroModel 6.5, Amber*/H₂O, 5000 Strukturen)^[99] lässt sich die in Tabelle 2.2 dargestellte Energieminimumstruktur für das Dimer zweier Pinzettenmoleküle ermitteln. Da in dieser die acht terminalen aromatischen Protonen jeweils innerhalb der Kavität der anderen Pinzette liegen, erklärt sich auch deren drastische Hochfeldverschiebung. In Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Christian Ochsenfeld an der Universität Tübingen wurden anhand der bereits berechneten Energieminimumstrukturen die chemischen ¹H-NMR-Verschiebungen sowohl für die gezeigte Dimerstruktur als auch für die drei energetisch günstigsten monomeren Strukturen (Siehe Anhang Kap. 5.3) mittels quantenchemischer Methoden berechnet. Die Vergleiche der experimentell in D₂O bzw. in Methanol-*d*₄ gefundenen chemischen Verschiebungen mit den theoretisch für die Gasphase berechneten Werten finden sich in den Tabellen 2.1 und 2.2.

Tabelle 2.1: Mit quantenchemischen Methoden berechnete und experimentelle ^1H -NMR-Verschiebungen d [ppm] der Protonen der monomeren Struktur von **49**. Die Startgeometrie wurde mit einer Monte-Carlo-Konformerens-Suche (MacroModel 6.5, Amber*/ H_2O , 5000 Strukturen) ermittelt.

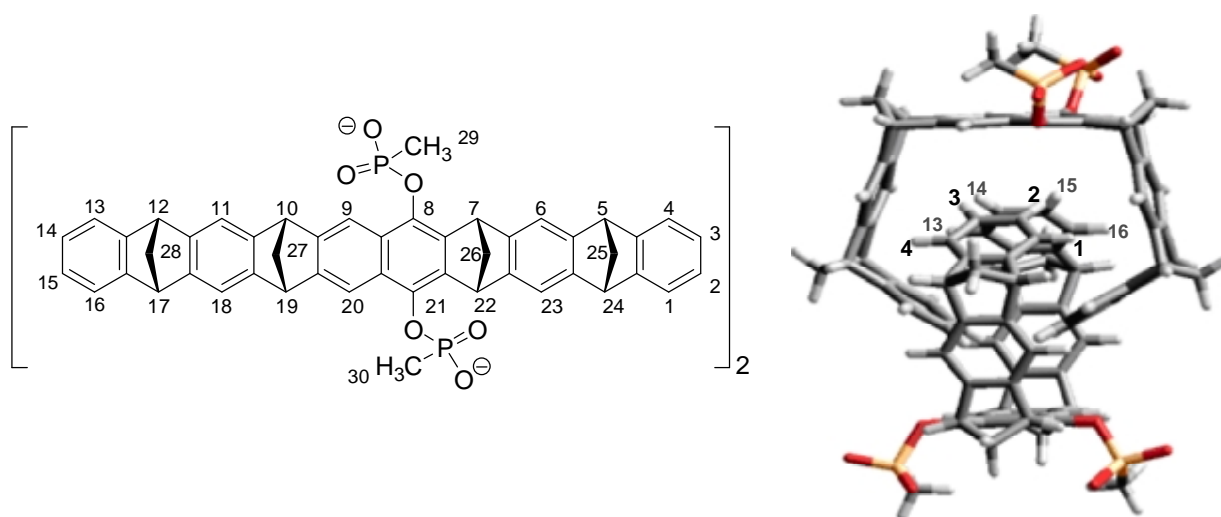


49 ($E_{\text{Amber}^*} = 53.7$ kcal/mol)

Proton	GIAO-HF/SVP	GIAO-HF/TZP	Exp. (CD_3OD)
29-H, 30-H	0.3 – 0.6	0.3 - 0.6	1.2
25-H, 27-H, 28-H	1.6, 2.9	1.9 – 2.3	2.4
26-H	1.6, 2.9	1.8, 3.2	2.3
5-H, 12-H, 17-H, 24-H	3.6	3.8	4.1
10-H, 19-H	3.7	3.9	4.2
7-H, 22-H	5.3	5.5	4.8
2-H, 3-H, 14-H, 15-H*	6.7 7.0	7.0 7.2	6.7
1-H, 4-H, 13-H, 16-H*	7.1 7.2	7.4 7.4, 7.5	7.1
11-H, 18-H	7.2	7.4	7.2
6-H, 23-H	7.4	7.6	7.4
9-H, 20-H	7.9	8.0	7.9

*Die Signale der chemisch nicht äquivalenten Protonenpaare zeigten im gemessenen Spektrum in CD_3OD die gleiche chemische Verschiebung d .

Tabelle 2.2: Mit quantenchemischen Methoden berechnete und experimentelle ^1H -NMR-Verschiebungen d [ppm] der Protonen des Dimers $[\mathbf{49}]_2$. Die Startgeometrie wurde mit einer Monte-Carlo-Konformerens-Suche (MacroModel 6.5, Amber*/ H_2O , 5000 Strukturen) ermittelt.



$[\mathbf{49}]_2$ ($E_{\text{Amber}^*} = 85.5 \text{ kcal/mol}$)

Proton	GIAO-HF/SVP	GIAO-HF/TZP	Exp. (D_2O)
29-H, 30-H	0.0 - 0.4	0.0 - 0.4	1.3
25-H, 27-H, 28-H	1.7, 2.3	1.9, 2.5	2.5
26-H	1.6, 2.9	1.8, 3.1	2.6
2-H, 3-H, 14-H, 15-H*	3.4, 3.2 4.0, 4.2	3.5, 3.3 4.1, 4.4	3.6 / 3.7
5-H, 12-H, 17-H, 24-H	3.5 – 3.8	3.7 – 4.0	4.3
10-H, 19-H	3.6	3.7, 3.8	4.4
7-H, 22-H	5.2	5.4	4.7
1-H, 4-H, 13-H, 16-H*	6.6, 6.3 6.5, 6.8	6.8, 6.5 6.7, 7.0	6.3 / 6.4
9-H, 20-H	7.6, 7.5	7.7, 7.6	7.4
11-H, 18-H	7.5	7.7	7.5
6-H, 23-H	7.5, 7.6	7.8, 7.9	7.6

*Die Signale der chemisch nicht äquivalenten Protonenpaare konnten im gemessenen Spektrum in D_2O nicht eindeutig zugewiesen werden.

Der Vergleich experimenteller und kalkulierter Daten ergibt sinnvolle Übereinstimmungen. Während die für die monomere Struktur berechneten Werte gut mit den in Methanol- d_4 aufgenommenen übereinstimmen, harmonisieren die Kalkulationen für das Dimer mit den in D_2O gemessenen Verschiebungen. Insbesondere die drastischen Hochfeldverschiebungen der Protonen 2-H, 3-H, 14-H, 15-H werden durch die modellierten Werte bestätigt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Annahme, dass **49** in Methanol bevorzugt monomer vorliegt, während die Verbindung in D_2O vorwiegend als Dimeres $[49]_2$ existiert.

Eine Verdünnungstitration zur Einschätzung der Stabilität dieses Eigenassoziates kann nicht bei Raumtemperatur durchgeführt werden, da hier zum einen aufgrund langsam im Verhältnis zur NMR-Zeitskala ablaufender Assoziations-Dissoziationsprozesse die genaue Detektion der Signale durch die Linienverbreiterung erschwert wird, zum anderen keine sichtbare konzentrationsabhängige Veränderung der chemischen Verschiebungen beobachtet wird. Um die Eigenassoziationskonstante K_{Dim} bei Raumtemperatur zu bestimmen, lassen sich die Verdünnungstitrationen bei verschiedenen höheren Temperaturen durchführen, so dass die Größe der Konstante K_{Dim} bei Raumtemperatur durch Extrapolation der van't Hoff'schen Reaktionsisotherme (Gleichung 7) ermittelt werden kann^[100]. Als Werte für die chemischen Verschiebungen d_0 der vollständig dissoziierten Pinzette werden die in Methanol gemessenen chemischen Verschiebungen herangezogen. Diese Werte sind in Wasser nicht zugänglich und Verdünnungsversuche in Methanol weisen keine konzentrationsabhängigen Signalverschiebungen dafür aber scharfe Linien in den 1H -NMR-Spektren auf, was – im Einklang mit den quantenchemisch berechneten Verschiebungen – anzeigt, dass in Methanol keine Eigenassoziation stattfindet. Die Aufnahmen von 1H -NMR-Spektren der phosphonatsubstituierten Naphthalin-Pinzette **49** in Wasser/Methanolgemischen mit unterschiedlichem Gehalt an Methanol bestätigen diese Annahme (Abbildung 2.12). Ab einem Gehalt von 66% Methanol liegt **49** vollständig dissoziiert vor, die Lage der Pinzettensignale entspricht hier exakt der Lage der Signale in reinem Methanol.

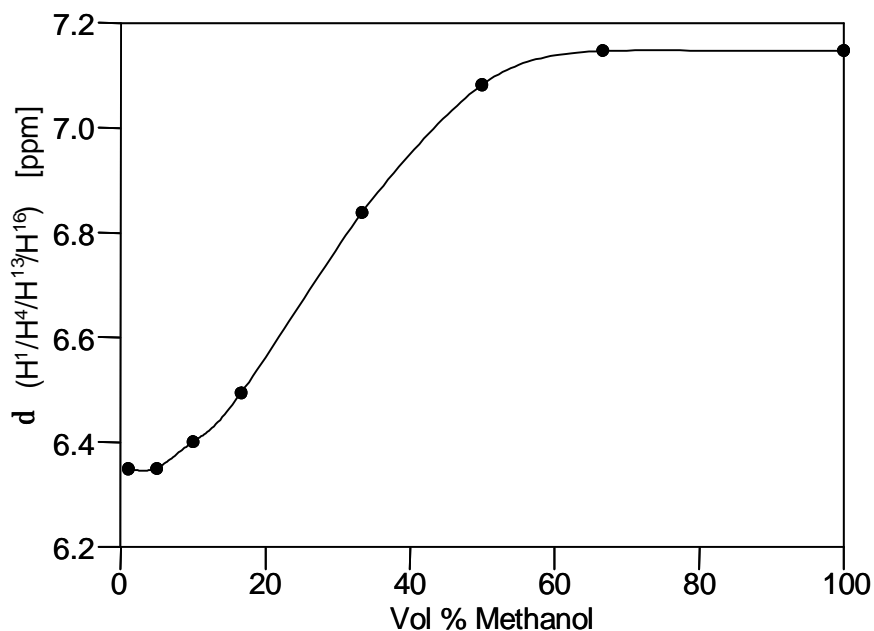


Abbildung 2.12: Verschiebung der Protonen H¹/H⁴ (bzw. H¹³/H¹⁶) von **49** in D₂O/CD₃OD-Mischungen in Abhängigkeit vom CD₃OD-Gehalt bei 25 °C. Die durchgezogene sigmoide Linie dient nur der Veranschaulichung.

Durch die Auswertung der Verdünnungstitration nach der van't Hoff'schen Reaktionsisotherme (Gleichung 7) erhält man gleichzeitig auch die thermodynamischen Parameter ΔG , ΔH und $\Delta S^{[100]}$, so dass sich auch Rückschlüsse auf die Triebkraft der Eigenassoziation ziehen lassen. Die vollständigen experimentellen ¹H-NMR-Daten der Titrationskurven finden sich im Anhang (Kap. 5.1.2). An dieser Stelle seien beispielhaft die Verdünnungstitration bei 65 °C, sowie die daraus resultierenden Titrationskurven dargestellt (Abbildung 2.13). In Tabelle 2.3 sind die Ergebnisse der ¹H-NMR-Verdünnungstitrationen bei verschiedenen Temperaturen zusammengefasst.

$$\ln K_{\text{Dim}} = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{R} \quad R = 1.978 \text{ cal} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \quad (7)$$

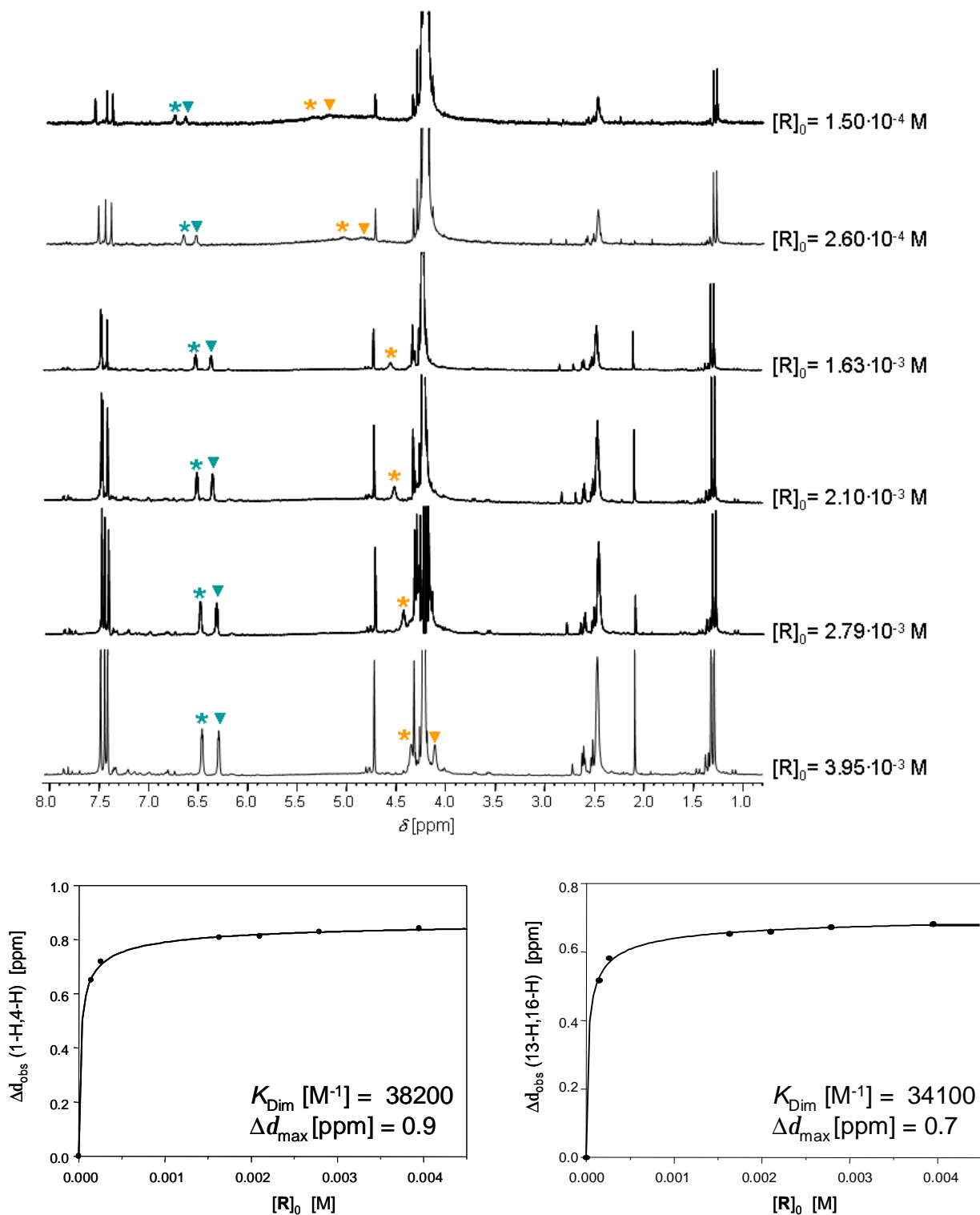


Abbildung 2.13: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit jeweiliger Rezeptorausgangskonzentration $[\text{R}]_0$ (oben, blau: 1-H/ 4-H bzw. 13-H/ 16-H, gelb: 2-H/ 3-H bzw. 14-H/ 15-H) und Titrationskurven (unten links: für 1-H/ 4-H unten rechts: für 13-H/ 16-H) der Verdünnungstitration von **49** in D_2O bei $65\text{ }^\circ\text{C}$.

Tabelle 2.3: Eigenassoziationskonstanten K_{Dim} [$10^3 \cdot \text{M}^{-1}$], Gibbs-Assoziationsenthalpien ΔG [kcal mol^{-1}] und komplex-induzierte $^1\text{H-NMR}$ -Sättigungsverschiebungen der Rezeptorprotonen (H^1, H^4) Δd_{max} [ppm] von **49** in D_2O bei den angegebenen Temperaturen T [K].

T	K_{Dim}	ΔG	Δd_{max}
338	38.2 ± 4.1	- 7.08	0.89
348	16.0 ± 1.5	- 6.69	0.90
358	7.2 ± 0.7	- 6.31	0.91
368	3.2 ± 0.3	- 5.90	0.92

Die Auftragung von $\ln K_{\text{Dim}}$ gegen $1/T$ der aus den $^1\text{H-NMR}$ -Verdünnungstitrationen bei verschiedenen Temperaturen erhaltenen Daten zeigt eine lineare Abhängigkeit (Abbildung 2.14), somit ist $\Delta C_p = 0$ und die thermodynamischen Parameter lassen sich nach der „einfachen“ van't Hoff'schen Reaktionsisotherme (Gleichung 7) berechnen.

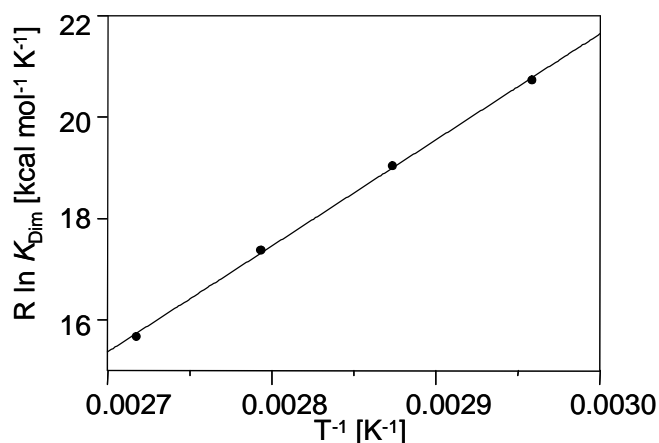


Abbildung 2.14: Van't Hoff'sche Reaktionsisotherme für die Eigenassoziation von **49** in D_2O .

Die so ermittelten Werte für Assoziationsenthalpie ΔH , Assoziationsentropie ΔS , sowie die durch Extrapolation der van't Hoff-Beziehung auf 298 K und Nutzung der Gibbs-Helmholtz-Gleichung (Gleichung 8) berechneten Werte für die Eigenassoziationskonstante K_{Dim} und der entsprechenden Gibbs-Enthalpie ΔG zeigt Tabelle 2.4.

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S \quad (8)$$

Tabelle 2.4: Berechnete thermodynamische Parameter ΔH [kcal mol⁻¹], $T \cdot \Delta S$ [kcal mol⁻¹], ΔG [kcal mol⁻¹], sowie K_{Dim} [10⁵ · M⁻¹] für die Eigenassoziation von **49** in D₂O.

ΔH	$T\Delta S$ ^[a]	ΔG ^[a]	K_{Dim} ^[a]
-20.9 ± 1.5	-12.2 ± 1.2	-8.7 ± 1.9	22.8

^[a]die Werte sind berechnet für $T = 298$ K

Die starke Lösungsmittelabhängigkeit des Eigenassoziationsprozesses lässt darauf schließen, dass dessen Triebkraft auf hydrophobe Wechselwirkungen zurückzuführen ist. Nach dem Prinzip des klassischen hydrophoben Effekts sollte man für einen solchen Assoziationsprozess eine günstige hohe Komplexbildungsentropie, eine niedrige Komplexbildungsenthalpie sowie eine, mit steigender Temperatur, stark negative Änderung der Wärmekapazität ΔC_p erwarten^[101-103]. Stattdessen zeigen jedoch die thermodynamischen Parameter, dass die Eigenassoziation von **49** stark enthalpiegesteuert ist, außerdem ergibt sich aus den temperaturabhängigen Messungen ein ΔC_p -Wert von 0. Des Weiteren wird die Triebkraft der Reaktion in Abhängigkeit von der Temperatur durch den negativen entropischen Anteil verringert. Diese Befunde stimmen mit dem Modell des nicht-klassischen hydrophoben Effekts^[57,100,104-106] überein, der in Kapitel 2.2.3 genauer beschrieben wird und bei dem die starke Enthalpiesteuerung, die partielle Enthalpie-Entropie-Kompensation, sowie der geringe ΔC_p -Wert für Assoziationen apolarer Substanzen in Wasser gefunden wurden. Der hohe Energiegewinn durch die Eigenassoziation von **49** in Wasser ist ein instruktives Beispiel für die Triebkraft, die durch nicht-klassische hydrophobe Wechselwirkungen entstehen kann.

2.2.3 Diskussion der Eigenassoziation der phosphonatsubstituierten Naphthalin-Pinzette **49** in Wasser im Vergleich zur phosphonatsubstituierten Anthracen-Klammer **21**

Die von *Kahlert* synthetisierte phosphonatsubstituierte Anthracen-Klammer **21**^[32] zeigt genau wie die phosphonatsubstituierte Naphthalinpinzette **49** in dem in D₂O aufgenommenen ¹H-NMR-Spektrum auffällige Hochfeldverschiebungen einiger aromatischer Protonen des Seitenarms der Klammer. Die hier analog durch Hochtemperatur-Verdünnungstitrationen sowohl in Wasser als auch in Puffer ermittelten Eigenassoziationskonstanten K_{Dim} sowie die aus der van't Hoff Beziehung abgeleiteten thermodynamischen Parameter sind für beide Systeme in Tabelle 2.5 gegenübergestellt. Alle bestimmten Werte für K_{Dim} weisen die Eigenassoziation in Wasser als stark bevorzugten Prozess aus, wobei das Dimer von **49** noch um etwa eine Größenordnung stabiler ist, als das von **21** gebildete Dimer. Die Eigenassoziationskonstante K_{Dim} der Anthracen-Klammer **21** ist in Puffer doppelt so groß wie die für diesen Rezeptor in D₂O bestimmte Eigenassoziationskonstante.

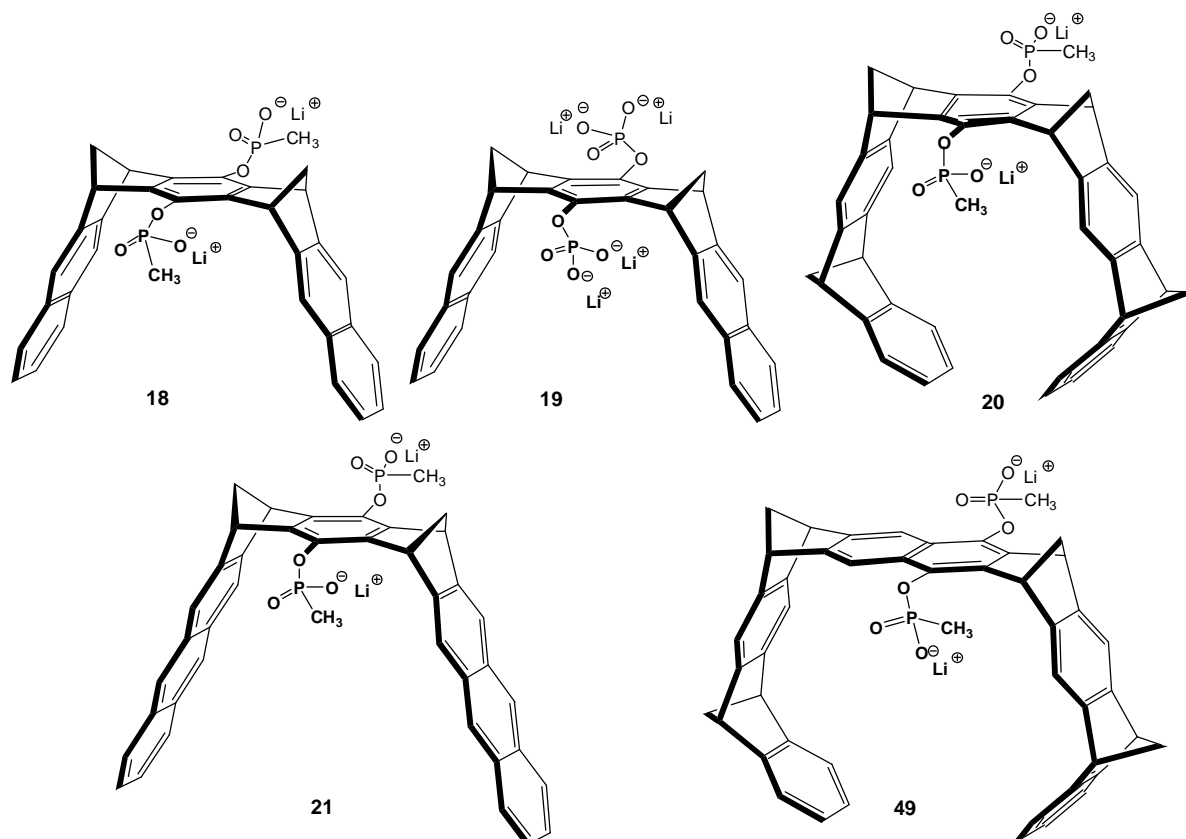


Abbildung 2.15: Strukturen der bisher synthetisierten wasserlöslichen Pinzetten **20** und **49** sowie der wasserlöslichen Klammern **18**, **19** und **21**.

Für die kleineren, wasserlöslichen phosphonatsubstituierten Pinzetten- bzw. Klammersysteme **20**^[33], **18**^[30] und **19**^[31] (siehe Abb. 2.15) mit geringerem hydrophoben Anteil, lässt sich in wässriger Umgebung keine bzw. nur eine Eigenassoziation in geringem Ausmaß beobachten. Diese Resultate stehen im Einklang mit der semiempirischen Stauff-Regel, die besagt, dass die Stabilität von Mizellen im wässrigen Milieu mit der Anzahl von Kohlenstoffatomen in den nichtpolaren Alkylketten von mizellbildenden Verbindungen ansteigt^[13,107].

Beim Vergleich der thermodynamischen Daten für den Eigenassoziationsprozess von **49** mit denen für die Anthracen-Klammer **21** in Puffer und D₂O gefundenen, werden für die Gibbs-Enthalpie ΔG Werte ähnlicher Größenordnung gefunden, wobei die Bildung des Dimers $[\mathbf{49}]_2$ die stärkste Triebkraft zeigt. Deutlichere Unterschiede zeigen sich dagegen bei den Enthalpie- bzw. Entropiewerten ΔH bzw. ΔS , wobei alle hier beschriebenen Prozesse stark enthalpiegesteuert sind, was aber durch die entropischen Beiträge zum Teil kompensiert wird. So zeigt die Bildung von $[\mathbf{49}]_2$ einen sehr hohen Enthalpiebeitrag von $-20.9 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, dem jedoch ein im Vergleich zu $[\mathbf{21}]_2$ doppelt so hoher Entropiebeitrag gegenüber steht.

Tabelle 2.5: Aus temperaturabhängigen ¹H-NMR-Verdünnungstitrationen bestimmte Eigenassoziationskonstanten K_{Dim} [$10^5 \cdot \text{M}^{-1}$] und aus der van't Hoff Beziehung berechnete thermodynamische Daten ΔG [kcal mol^{-1}], ΔH [kcal mol^{-1}] und $T \Delta S$ [kcal mol^{-1}] für die Eigenassoziation von **49** im Vergleich zu den Daten für **21** in Wasser und in wässriger Pufferlösung^[108].

	2 · 49 D $[\mathbf{49}]_2$	2 · 21 D $[\mathbf{21}]_2$	2 · 21 D $[\mathbf{21}]_2$
Lösungsmittel	D ₂ O	D ₂ O	Puffer
ΔH	-20.9 ± 1.5	-13.8 ± 0.9	-8.9 ± 0.7
$T \Delta S$ ^[a]	-12.2 ± 1.2	-6.7 ± 0.8	-1.4 ± 0.1
ΔG ^[a]	-8.7 ± 1.9	-7.1 ± 1.7	-7.5 ± 1.4
K_{Dim} ^[a]	22.8	1.6	3.3

^[a] Die Werte wurden durch lineare Regression und Extrapolation der van't Hoff'schen Reaktionsisotherme auf 298 K ermittelt.

Die gefundenen thermodynamischen Parameter stimmen nicht überein mit den Werten, die typischerweise durch den klassischen hydrophoben Effekt verursacht werden, der durch eine günstige Komplexbildungsentropie, eine niedrige Komplexbildungsenthalpie und einer stark negativen Änderung der Wärmekapazität in Abhängigkeit von der Temperatur gekennzeichnet ist. Diese Beschreibung des klassischen hydrophoben Effekts leitet sich ursprünglich von den thermodynamischen Eigenschaften ab, die für Transfer und Solubilisierung kleiner unpolare Moleküle von der Gasphase in die wässrige Lösung gemessen wurden^[101,102,109]. Diese kleineren Substrate gehen eine geordnete „Eisberg-artige“ Solvatisierung ein, um den Bruch von Wasserstoffbrücken zu vermeiden. Bei der Komplexierung eines solchen Substrats werden die so geordneten Wassermoleküle aus der Solvathülle freigesetzt, was zu der – beim klassischen hydrophoben Effekt beobachteten – günstigen Komplexbildungsentropie führt^[110]. Die bei der Bildung von **[49]**₂ gefundene hohe Enthalpie, verbunden mit der ungünstigen Entropie sind dagegen Kennzeichen nicht-klassischer hydrophober Wechselwirkungen. Durch ihre gekrümmte Topologie und ihre Größe lassen sich Pinzetten in wässriger Lösung nicht „Eisberg-artig“ solvatisieren. Die Solvatisierung eines einzelnen Pinzettenmoleküls in Wasser erfordert zum einen das Aufbrechen mehrerer Wasserstoffbrücken in der ersten Solvatationsschicht zum anderen das Einbringen von Wassermolekülen in die Kavität der Pinzette, wo diese sich aufgrund des beschränkten Platzes nicht optimal ausrichten können. Durch die Assoziation zweier Pinzettenmoleküle werden weniger Wassermoleküle in der ersten Solvatationsschicht gebraucht und gleichzeitig werden Wassermoleküle aus der Kavität freigesetzt, die so in optimaler Weise Wasserstoffbrücken ausbilden können und damit den hohen enthalpischen Gewinn verursachen. Dieser als nicht-klassischer hydrophober Effekt benannte Zusammenhang wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben^[111-114].

Wie der Vergleich der für **[21]**₂ in Puffer und Wasser gefundenen Werte zeigt, wird die Stabilität des Assoziates (K_{Dim}) durch den „Salting-out“-Effekt der in der Pufferlösung enthaltenen Salze (Kaliumdihydrogenphosphat KH_2PO_4 und Natriumhydroxid NaOH) noch erhöht. Dafür ist aber nicht die Enthalpie sondern der gegenüber den in reinem D_2O gefundene Entropiegewinn verantwortlich^[115].

Der hydrophobe Effekt kann durch Salze verstärkt werden, da diese in Wasser eine Volumenkontraktion bewirken, die durch die von den Wassermolekülen gebildete Hydrathülle um die Ionen entsteht. Die dadurch verursachte höhere Ordnung erklärt

den Entropiegewinn in der Pufferlösung in Vergleich zu reinem D₂O. Der Einfluss einer Pufferlösung auf die Dimerisierung von **49** ist bislang noch nicht untersucht worden, es liegt jedoch nahe anzunehmen, dass auch hier das Gleichgewicht zwischen Monomer und Dimer durch den „Salting-out“-Effekt weiter zur Seite des Dimers verschoben wird. So liegen in dem von *Blecking* ^[116] bei Raumtemperatur aufgenommenen ¹H-NMR-Spektrum von **49** in Pufferlösung die Signale für die aromatischen Protonen der terminalen Benzolringe genau bei den für in Wasser ermittelten d_{max} -Werten, was zeigt, dass nahezu alle Pinzettenmoleküle hier in ihrer dimeren Form vorliegen.

Analog zur Ermittlung der Struktur von **[49]₂** wird auch die Geometrie des Dimers von **21** mit Hilfe einer Monte-Carlo-Konformerensuche berechnet (Abbildung 2.16) und durch den Vergleich experimentell bestimmter und von *Ochsenfeld* theoretisch berechneter ¹H-NMR-Verschiebungen bestätigt. Während die Pinzettenarme von **49** jeweils ineinander greifen, und so die terminalen Benzolringe des einen Pinzettenmoleküls jeweils in der Kavität des anderen liegen, wird in dem Dimer **[21]₂** jeweils ein Seitenarm der einen Klammer durch die andere Klammer komplexiert. Dadurch erfahren bei der Klammer die Protonen H^b, bei der Pinzette die Protonen der terminalen Benzolringe (1-H, 4-H, 13-H, 16-H und 2-H, 3-H, 14-H, 15-H) jeweils die stärkste Hochfeldverschiebung.

Die vorgestellten Resultate zur wasserlöslichen Naphthalin-Pinzette und Anthracen-Klammer wurden 2006 im *Journal of the American Chemical Society* publiziert^[117].

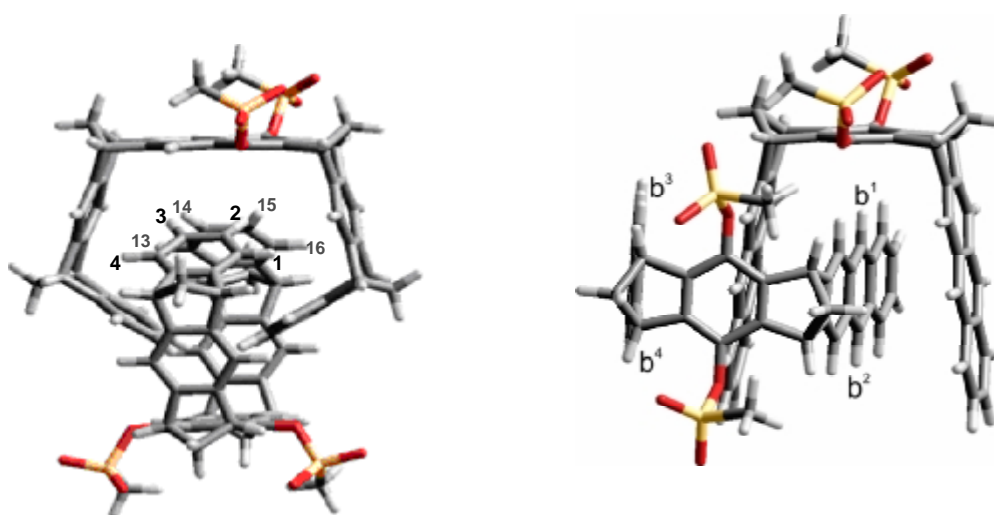


Abbildung 2.16: Energieminimumstrukturen der Dimere **[49]₂** und **[21]₂** berechnet mit Hilfe der Monte-Carlo-Konformerensuche (MacroModel 6.5, Amber*/H₂O, 5000 Strukturen)

2.2.4 Supramolekulare Eigenschaften der phosphonatsubstituierten Pinzetten **49** und **56** in Wasser und Methanol

Die Rezeptoreigenschaften der phosphonatsubstituierten Pinzetten **56** und **49** gegenüber den unten abgebildeten Substraten, die als Modellsubstanzen für biologisch relevante Verbindungen dienen, wurden durch $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsanalysen untersucht. Das Substrat Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat **57** soll dabei als Analogon für das biologische Methylierungsmittel S-Adenosylmethionin SAM **62** fungieren, während die Nicotinamid-Einheit, die Teil der biologisch relevanten Substrate Nicotinamidadenin-Dinucleotid NMN **59**, Nicotinamidadenin-Dinucleotid-Phosphat NADP^+ **68** und Nicotinamidmononucleotid **60** ist, durch N-Methylnicotinamid-Iodid NMNA **58** abgebildet wird.

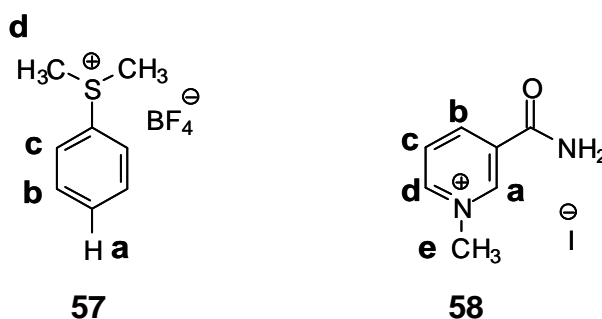


Abbildung 2.17: Strukturen der Substratmoleküle, die mit den phosphonat-substituierten Naphthalin-Pinzetten Komplexe bilden.

Die Komplexierungsstudien wurden – soweit möglich - sowohl in Wasser als auch in Methanol durchgeführt. Weder **56** noch **49** zeigen Eigenassoziationsverhalten in Methanol, was durch Verdünnungsexperimente der Reinsubstanzen nachgewiesen wird. In wässriger Umgebung muss die schon beschriebene Eigenassoziation von **49** als konkurrierender Prozess zur Komplexbildung mit Substraten in die Analysen mit einbezogen werden. Zunächst wird daher die Durchführung der Komplexierungsstudien in Methanol beschrieben.

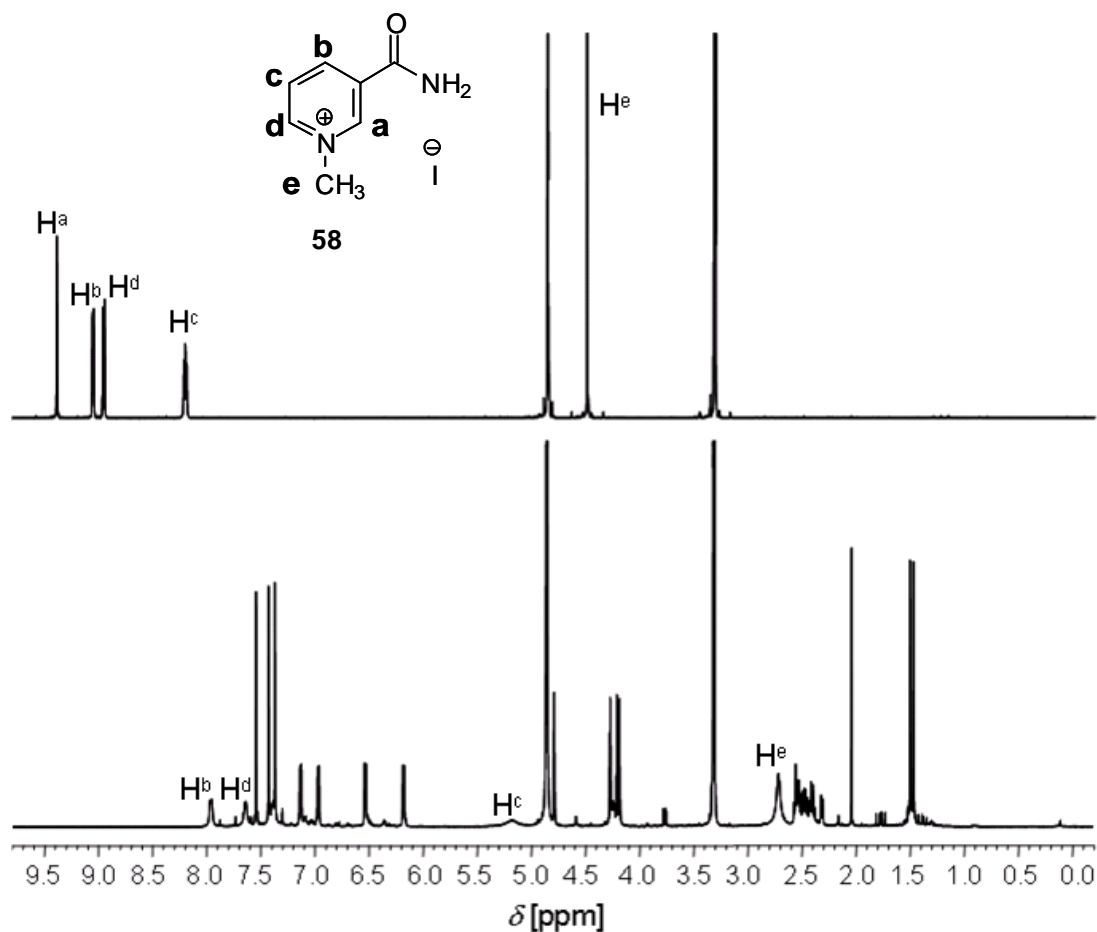


Abbildung 2.18: Spektrum von *N*-Methylnicotinamid **58** (oben) und des 1:1-Gemischs **58** und **49** (unten) in CD₃OD bei RT mit Zuordnung der Substratprotonen. Aufgrund von Signalüberlagerungen lässt sich die Lage für das Signal von H^a im unteren Spektrum nicht ermitteln.

Obenstehende Abbildung zeigt beispielhaft die ¹H-NMR-Spektren von reinem *N*-Methylnicotinamid **58** im Vergleich zu einem 1:1-Gemisch von **58** und **49** in Methanol. Hier erfahren die Signale von **58** bei der Zugabe von **49** eine deutliche Hochfeldverschiebung, was bedeutet, dass sich erwartungsgemäß der Komplex **58@49** bildet. Die Stabilität dieses Komplexes sowie weiterer Komplexe der phosphonat-substituierten Pinzetten in Methanol lassen sich durch ¹H-NMR-Verdünnungstitrationen bestimmen. In Tabelle 2.6 sind die ermittelten Assoziationskonstanten K_a , die Gibbs-Assoziationsenthalpien ΔG und die Sättigungsverschiebungen der Substratprotonen Δd_{\max} zusammengefasst.

Tabelle 2.6: Assoziationskonstanten K_a [M^{-1}], Gibbs-Assoziationsenthalpien ΔG [kcal/mol] und komplexinduzierte 1H -NMR-Sättigungsverschiebungen der Substratprotonen Δd_{max} [ppm] der Rezeptor-Substrat-Komplexe der Pinzetten **49** und **56** in CD_3OD bei 25 °C.

Komplex	K_a	ΔG	Δd_{max}
58@49	119 000	- 6.92	3.16 (H ^a)
			1.52 (H ^b)
			4.99 (H ^c)
			2.13 (H ^d)
			2.75 (H ^e)
58@56	115	- 2.81	2.76 (H ^a)
			1.36 (H ^b)
			4.25 (H ^c)
			2.17 (H ^d)
			2.60 (H ^e)
57@49	41 400	- 6.27	0.26 (H ^a)
			0.33 (H ^b)
			n.d. (H ^c)
			4.23 (H ^d)
57@56	180	- 3.07	0.42 (H ^a)
			0.60 (H ^b)
			2.20 (H ^c)
			3.06 (H ^d)

n.d. = nicht detektierbar

Der Vergleich der Assoziationskonstanten zeigt, dass die mit ionischen Lithiumphosphonat-Gruppen substituierte Pinzette **49** sowohl mit **58** als auch mit **57** Komplexe bildet, die um etwa zwei bis drei Größenordnungen stabiler sind als die beiden mit der neutralen phosphonsäuremethylestersubstituierten Pinzette **56** gebildeten Komplexe. Obwohl sich die Wirt-Gast-Komplexe der ionischen und der neutralen Pinzette **49** bzw. **56** mit den beiden untersuchten Gastmolekülen **57** und **58** jeweils sehr stark in ihrer Stabilität unterscheiden, sind die Δd_{max} -Werte der Gastprotonen für die Komplexe jeweils mit beiden Pinzetten sehr ähnlich. Im Fall der

NMNA-Komplexe **58@49** und **58@56** zeigen die Protonen H^a und H^c jeweils die größten Sättigungsverschiebungen Δd_{\max} (Tab. 2.6) und werden damit am stärksten von der magnetischen Anisotropie der Pinzetten-Aren-Einheiten beeinflusst. Die großen Sättigungsverschiebungen für die Methylprotonen H^d und der Benzolprotonen H^c für die Komplexe **57@49** bzw. **57@56** sind ein Indiz dafür, dass die positiv geladene Sulfonium-Gruppe jeweils in der Pinzetten-Kavität gebunden ist.

Nach der mit Kraftfeld MMFF 94 in der Gasphase durch eine Monte-Carlo-Konformerens-Suche berechneten Energieminimumstruktur des Komplexes **58@56** (siehe Abb. 2.19 oben) sollte die *N*-Methylgruppe den größten Δd_{\max} -Wert besitzen. Dies stimmt nicht mit den experimentellen Befunden überein. In der Gasphasen-Rechnung werden offensichtlich die Kation- π -Wechselwirkung sowie die Wasserstoffbrückenbindung CO-NH \cdots OP(Me)O₂Me überbewertet und sind damit strukturbestimmend. In dem Komplex des Dimethylphenylsulfonium-Salzes **57** mit der Pinzette **56** werden die *S*-Methylprotonen H^d neben den ortho-ständigen Benzolprotonen H^c am stärksten hochfeldverschoben.

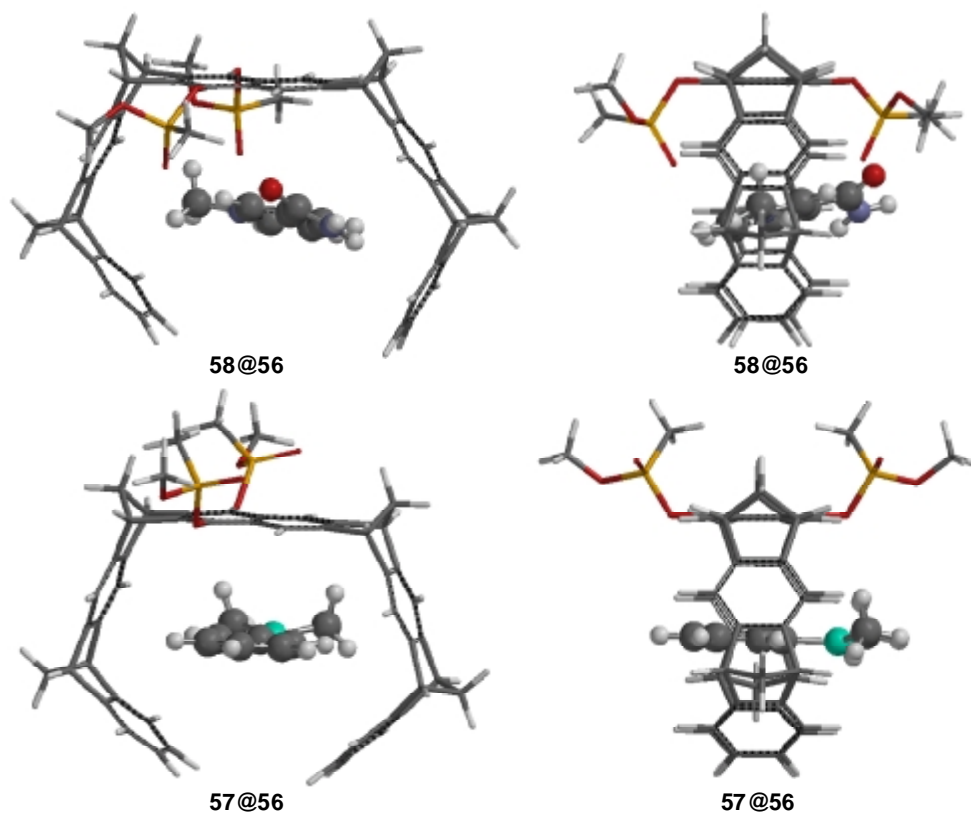


Abbildung 2.19: In einer Monte-Carlo-Konformerens-Suche mit Kraftfeld MMFF 94 (Gasphase) ermittelten Energieminimumstrukturen für die Komplexe **58@56** und **57@56**.

Nach der mit MMFF 94-Kraftfeld in einer Monte-Carlo-Konformerens-Suche für die Gasphase berechneten Energieminimumstruktur (Abb. 2.19 unten) sollten die Protonen H^b und H^c von **57** im Komplex mit **56** am stärksten durch die Pinzeten-Areneinheiten beeinflusst werden. Auch hier stimmen die theoretischen Ergebnisse der Gasphasenrechnung nicht mit den experimentellen Befunden überein. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich die Komplexstrukturen in diesen Fällen nicht durch MMFF 94-Kraftfeldrechnungen beschreiben lassen.

Neben dem Rezeptorverhalten phosphonatsubstituierter Pinzetten in Methanol wird auch die Komplexierung von **58** durch **49** in Wasser untersucht, wobei berücksichtigt werden muss, dass die Komplexierung hier in Konkurrenz zur Eigenassoziation von **49** steht.

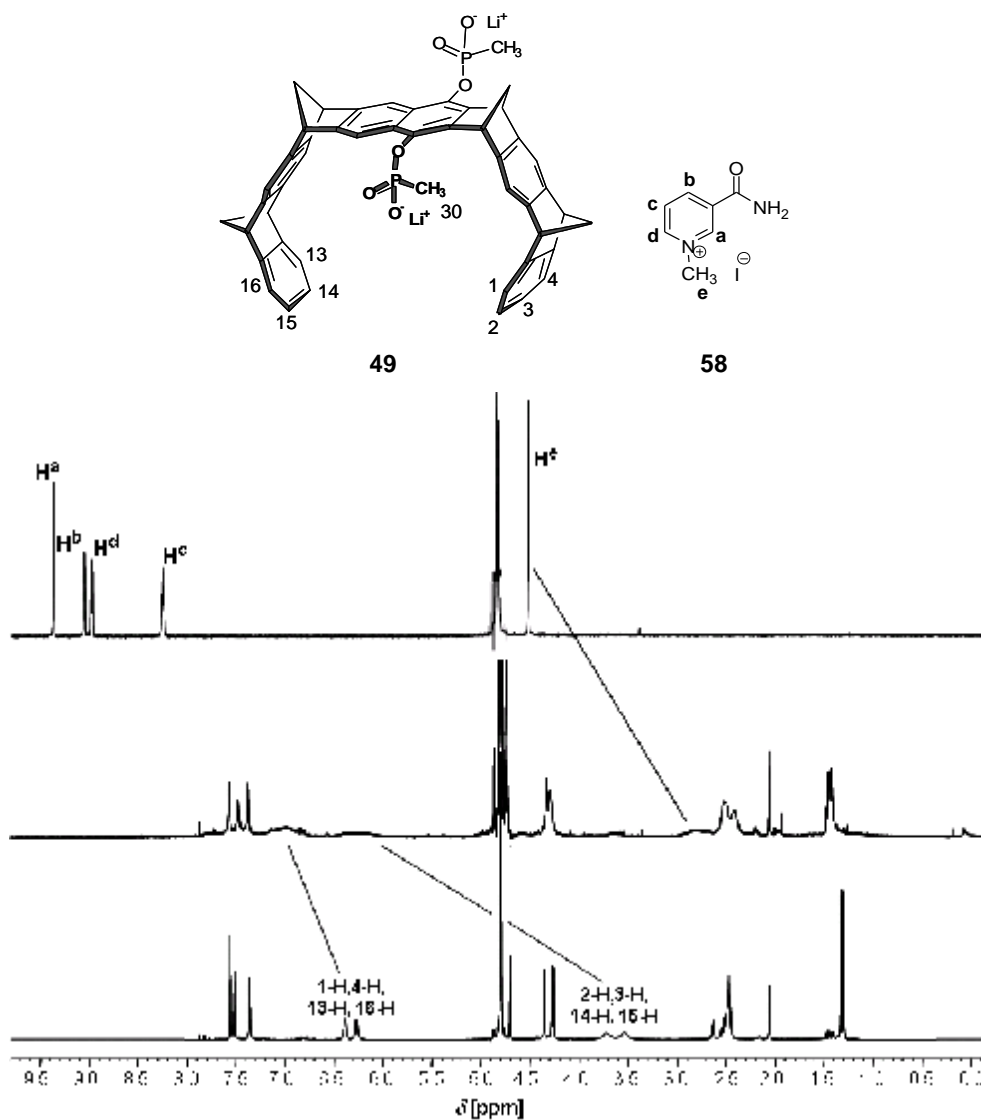
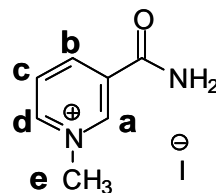
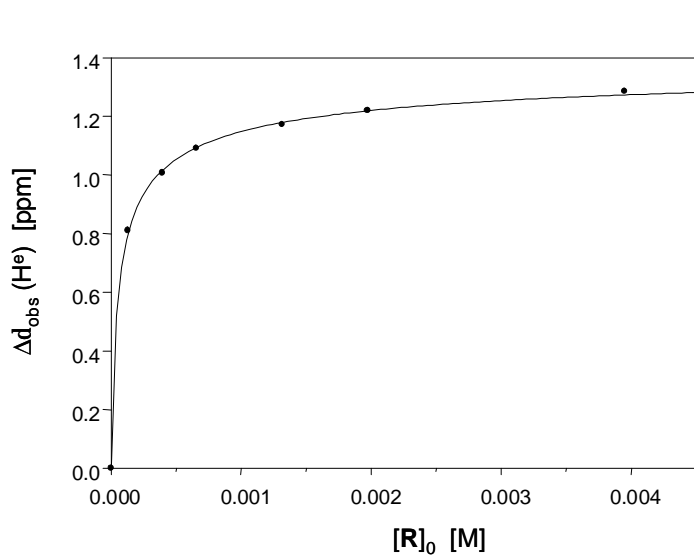
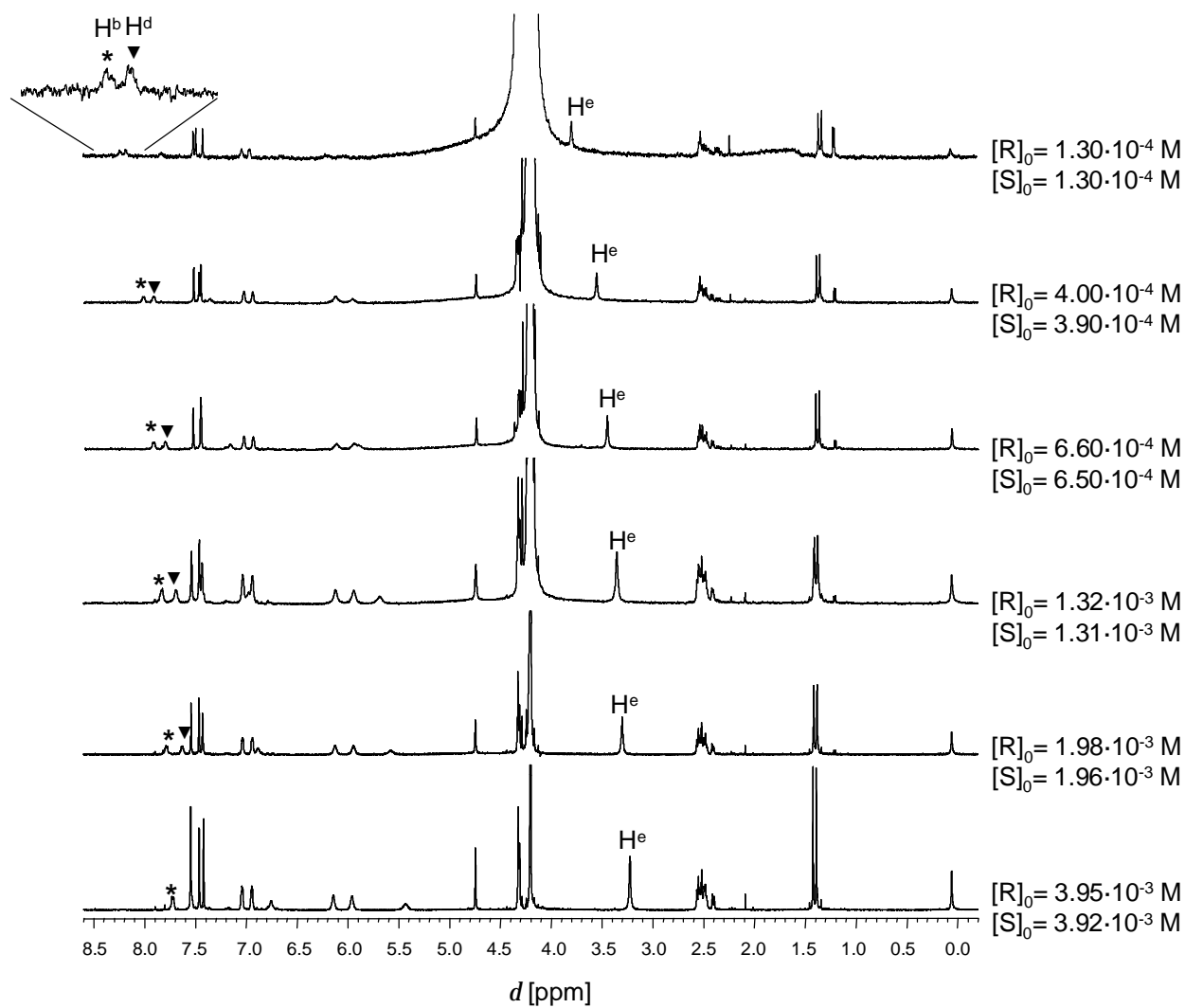


Abbildung 2.20: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **58** (oben), des 1:1-Gemischs **49** und **58** (Mitte) und von **49** (unten) in D_2O bei RT.

Bei der Zugabe äquimolarer Mengen von *N*-Methylnicotinamid-Iodid **58** zu einer wässrigen Lösung von **49** lässt sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine deutliche Tieffeldverschiebung der Pinzetten-Protonen an den terminalen Benzolringen, d.h. eine Signalverschiebung in Richtung der dissoziierten Pinzette, erkennen, was darauf hindeutet, dass die Bildung des Komplexes **58@49** mit der des Dimeren $[\mathbf{49}]_2$ konkurriert. Dafür spricht auch das stark hochfeldverschobene Signal für die Protonen der Methylgruppe H^c von **58** (Abbildung 2.20).

Sowohl die Signale für die Protonen des Gastmoleküls **58** als auch die Signale der Pinzettenprotonen sind in der wässrigen Lösung von **58** und **49** bei Raumtemperatur stark verbreitert. Die Verschiebungen der aromatischen Substratprotonen können aufgrund dieser Verbreiterung bei Raumtemperatur nicht detektiert werden. Dieser Befund lässt auf in etwa gleich schnell bezüglich der NMR-Zeitskala verlaufende Assoziations-Dissoziations-Prozesse der Pinzetten-Dimerisierung und der Wirt-Gast-Komplexbildung schließen.

Aufgrund der schlechten Detektierbarkeit der Signale des Gastmoleküls bei Raumtemperatur wird die Bestimmung der Assoziationskonstanten K_a analog zur Ermittlung der Eigenassoziationskonstanten K_{Dim} durch Verdünnungstitrationsexperimente bei höheren Temperaturen vorgenommen. Durch die Beschleunigung der Assoziations-Dissoziations-Prozesse bei höheren Temperaturen verringert sich die Linienbreite der aromatischen Gastprotonensignale, womit sich deren Detektierbarkeit erhöht. In Abbildung 2.21 sind exemplarisch die Verdünnungstitration in Wasser bei 65 °C sowie die daraus resultierende Titrationskurve dargestellt. Die vollständigen experimentellen $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Verdünnungstitrationsen von **58** und **49** bei verschiedenen Temperaturen in D_2O finden sich im Anhang (Kap. 5.1.2). In Tabelle 2.7 sind die Ergebnisse der $^1\text{H-NMR}$ -Verdünnungstitrationsen bei verschiedenen Temperaturen zusammengefasst.

**58**

$$K_a [\text{M}^{-1}] = 23000 \pm 2300$$

$$\Delta d_{\text{max}} [\text{ppm}] = 1.4$$

Abbildung 2.21: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit jeweiliger Rezeptorausgangskonzentration $[\text{R}]_0$ und Substratausgangskonzentration $[\text{S}]_0$ (oben) und Titrationskurve (unten) der Verdünnungstitration von **49** mit **58** in D_2O bei 65°C .

Tabelle 2.7: Assoziationskonstanten K_a [$10^3 \cdot \text{M}^{-1}$], Gibbs-Assoziationsenthalpien ΔG [kcal mol^{-1}] und komplex-induzierte $^1\text{H-NMR}$ -Sättigungsverschiebungen der Rezeptorprotonen H^e Δd_{max} [ppm] von **58@49** in D_2O bei den angegebenen Temperaturen T [K].

T	K_a	ΔG	Δd_{max}
338	23.0 ± 2.3	- 6.74	1.4
348	17.7 ± 1.8	- 6.76	1.4
358	13.4 ± 1.3	- 6.76	1.4
368	10.2 ± 1.2	- 6.75	1.5

Aus der linearen Regression der in Tabelle 2.7 zusammengestellten Daten aus den Verdünnungstitrationen bei verschiedenen Temperaturen unter Verwendung der van't Hoffschen Reaktionsisotherme (Abb. 2.22) ergeben sich die in Tabelle 2.8 aufgeführten thermodynamischen Parameter für die Komplexbildung **58@49** in D_2O .

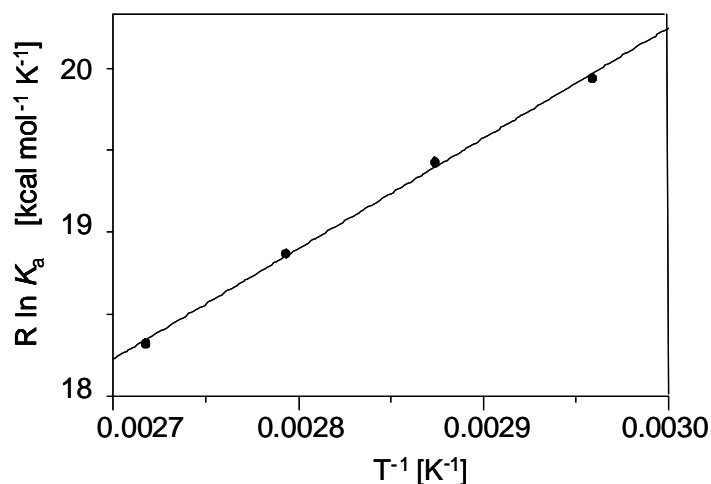


Abbildung 2.22: Van't Hoffsche Reaktionsisotherme für die Komplexbildung **58@49** in D_2O .

Tabelle 2.8: Berechnete thermodynamische Parameter ΔH [kcal mol^{-1}], $T \cdot \Delta S$ [kcal mol^{-1}], ΔG [kcal mol^{-1}], sowie K_a [$10^3 \cdot \text{M}^{-1}$] für die Komplexbildung von **58@49** in D_2O .

ΔH	$T\Delta S$ ^[a]	ΔG ^[a]	K_a ^[a]
-6.7 ± 0.9	0 ± 0	-6.7 ± 1.0	89.4

^[a] die Werte sind berechnet für $T = 298 \text{ K}$

Die ermittelten thermodynamischen Daten zeigen, dass die Komplexbildung von **58@49** in D₂O, analog zur Eigenassoziation von **49**, stark enthalpiegesteuert ist. Anders als bei der Eigenassoziation, die einen negativen Entropiefaktor ($T \cdot \Delta S = -12.2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) aufweist, ist bei der Wirt-Gast-Komplexbildung von *N*-Methylnicotinamid-Iodid **58** mit Pinzette **49** der Entropiebeitrag $T \cdot \Delta S = 0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Offensichtlich wird hier der bei der Wirt-Gast-Assoziation erwartete Entropieverlust ($T \cdot \Delta S < 0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) durch die Spaltung der dimeren Pinzette sowie der Freisetzung von Wassermolekülen aus den Hydrathüllen von Wirt und Gast in die „Bulk“-Phase gerade kompensiert. Da sich der Wirt-Gast-Komplex **58@49** ausgehend von dem Pinzetten-Dimeren [**49**]₂ bildet, zeigt der negative Enthalpiewert, dass der Komplex enthalpisch stabiler ist als das Pinzetten-Eigenassoziat.

Da sowohl die Gibbs-Assoziationsenthalpien ΔG für die Eigenassoziation der Naphthalin-Pinzette **49** als auch für die Komplexbildung **58@49** bekannt sind, lässt sich das in Abbildung 2.23 dargestellte Gibbs-Enthalpie-Diagramm in erster Näherung formulieren.

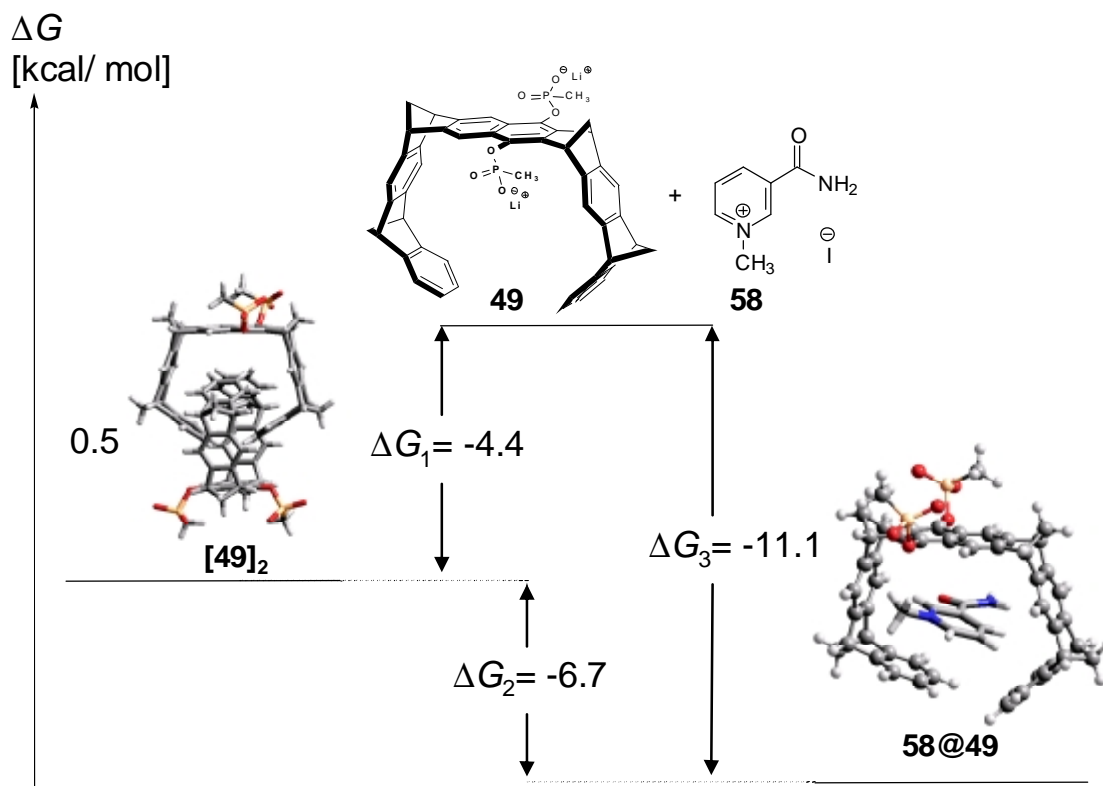


Abbildung 2.23: Gibbs-Enthalpie-Diagramm für die konkurrierenden Prozesse Eigenassoziation von **49** und Komplexbildung von **58** mit **49** in Wasser bei 25 °C.

Aus der Gibbs-Assoziationsenthalpie ΔG_3 lässt sich nach Gleichung 6 die Assoziationskonstante K_a' für die Komplexbildung zwischen **49** und **58** abschätzen, die ohne den konkurrierenden Eigenassoziationsprozess von **49** zu beobachten wäre. Setzt man K_a' in Bezug zu den bereits bekannten Konstanten K_{Dim} und K_a , so erhält man die Beziehung:

$$K_a' = K_a \cdot K_{Dim}^{0.5} \quad (9)$$

Der so abgeschätzte K_a' -Wert beträgt für den Komplex **58@49** in Wasser einen Wert von $13 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$, womit der Komplex in Wasser um einen Faktor von 10^3 stabiler ist als der in Methanol. Diese Tatsache ist umso bemerkenswerter, da die Komplexstabilität in Methanol maßgeblich auf den attraktiven ionischen Wechselwirkungen zwischen dem positiv geladenen Substrat und den negativ geladenen Phosphonatgruppen basiert. Aufgrund der besseren Solvatisierbarkeit ionischer Gruppen in Wasser, sollte dieser Effekt hier zu einer verminderten Komplexstabilität führen. Die hohe Triebkraft für die Komplexbildung in Wasser ist daher nahezu ausschließlich auf hydrophobe Wechselwirkungen zurückzuführen. Wie schon bei dem Eigenassoziationsprozess widersprechen die ermittelten thermodynamischen Daten einer durch den klassischen hydrophoben Effekt verursachten Komplexbildung, stehen jedoch im Einklang mit den Befunden zum nicht-klassischen hydrophoben Effekt. Damit ist die Komplexstabilität von **58@49** in Wasser ein weiterer eindrucksvoller Beweis für die immensen Energiebeiträge, die durch den nicht-klassischen hydrophoben Effekt freigesetzt werden.

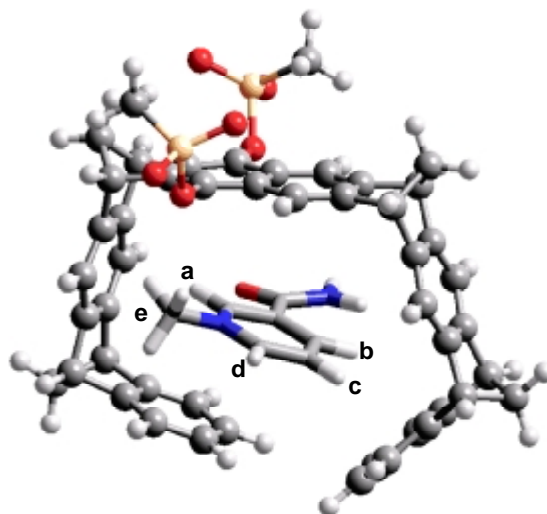
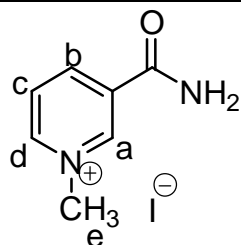


Abbildung 2.24: Energieminimum-Struktur des Komplexes **58@49** berechnet mit Hilfe der Monte-Carlo-Konformerens-Suche (MacroModel 6.5, Amber*/H₂O, 5000 Strukturen)

Um die Struktur des Komplexes in Wasser zu ermitteln, wird das berechnete Energieminimum aus einer Monte-Carlo-Konformerens-Suche mit den aus den Verdünnungstitrationen erhaltenen Sättigungsverschiebungen Δd_{\max} verglichen. Bei der oben abgebildeten Energieminimumstruktur liegt das Substrat **58** mit seiner aromatischen Einheit nahezu parallel zu dem aromatischen Naphthalinsystem von **49** mit einer leichten Neigung zu einer der Pinzetten-Norbornadien-Einheiten. Sowohl die Methylgruppe mit den Protonen H^e als auch die Amidgruppe von **58** ragen seitlich aus der Pinzetten-Kavität heraus, während die Gastprotonen H^a und H^c jeweils in der Pinzetten-Kavität auf einen der Benzolringe weisen. Damit sollten die aromatischen Protonen H^a und H^c die stärkste Beeinflussung durch den Anisotropiekegel und damit auch die größte Hochfeldverschiebung in den ¹H-NMR-Experimenten erfahren.

Die in Tabelle 2.9 aufgeführten Sättigungsverschiebungen für den Komplex **58@49** in Wasser im Vergleich zu den in Methanol gefundenen Δd_{\max} -Werten, weisen darauf hin, dass der Komplex **58@49** vorwiegend in der berechneten Energieminimumstruktur existiert.

Tabelle 2.9: Sättigungsverschiebungen Δd_{\max} [ppm] der Substratprotonen des Komplexes **58@49** bei 65 °C in D₂O und bei 25 °C in CD₃OD.



58

D ₂ O	CD ₃ OD
Δd_{\max}	Δd_{\max}
n.d. (H ^a)	3.16 (H ^a)
1.35 (H ^b)	1.52 (H ^b)
n.d. (H ^c)	4.99 (H ^c)
1.58 (H ^d)	2.13 (H ^d)
1.41 (H ^e)	2.75 (H ^e)

n.d. = nicht detektierbar

Die vermutlich am stärksten hochfeldverschobenen Sättigungsverschiebungen für die Protonen H^a und H^c lassen sich in wässriger Lösung wegen der Signalverbreiterung zwar nicht ermitteln, die Δd_{\max} -Werte für die Protonen H^b, H^d und H^e liegen jedoch alle in derselben Größenordnung wie beim Komplex **58@49** in Methanol. Dieser Befund legt nahe, dass diese Protonen – wie in der berechneten Struktur – im Komplex seitlich aus dem Anisotropiekegel herausragen. Die in Methanol gefundenen Sättigungsverschiebungen zeigen für die Methylprotonen H^e und das aromatische Proton H^d größere Werte gegenüber den in Wasser ermittelten. Dieser Befund bestätigt, dass die attraktiven ionischen Wechselwirkungen zwischen den Phosphonatgruppen der Pinzette und dem kationischen Substrat in Methanol eine größere Bedeutung haben als in Wasser, wo die ionischen Gruppen gut solvatisiert werden können. Offensichtlich liegt die *N*-Methyl-Gruppe von **58** in Methanol tiefer im Anisotropiekegel von **49** als in Wasser.

2.2.5 Diskussion des Komplexierungsverhaltens der wasserlöslichen Pinzette **49** in Wasser im Vergleich zu anderen Systemen

Analog zu den Ergebnissen für den Komplex **58@49** zeigt auch die phosphonatsubstituierte Anthracen-Klammer **21** mit **58**^[32] Komplexbildung in Wasser. Die aus den temperaturabhängigen Verdünnungstitrationen bestimmten Assoziationskonstanten sowie die aus der van't Hoff Beziehung resultierenden thermodynamischen Parameter für beide Systeme sind in Tabelle 2.10 gegenübergestellt.

Tabelle 2.10: Aus temperaturabhängigen ¹H-NMR-Verdünnungstitrationen bestimmte Assoziationskonstanten K_a und aus der van't Hoff Beziehung berechnete thermodynamische Daten ΔG [kcal mol⁻¹], ΔH [kcal mol⁻¹] und $T \Delta S$ [kcal mol⁻¹] für die Komplexbildung von **58** mit **49** im Vergleich zu den Daten für **58@21** in Wasser.

	$\frac{1}{2} [\mathbf{49}]_2 + \mathbf{58} \rightleftharpoons \mathbf{58@49}$	$\frac{1}{2} [\mathbf{21}]_2 + \mathbf{58} \rightleftharpoons \mathbf{58@21}$
ΔH	- 6.7 ± 0.9	- 8.2 ± 0.6
$T \Delta S$ ^[a]	0.0 ± 0.0	- 1.5 ± 0.2
ΔG ^[a]	- 6.7 ± 1.0	- 6.7 ± 1.1
K_a [10 ³ M ^{-1/2}] ^[a]	89.4	85.0

^[a]Die Werte wurden durch lineare Regression und Extrapolation der van't Hoff'schen Reaktionsisotherme auf 298 K ermittelt.

Wird der Prozess der Eigenassoziation nicht berücksichtigt, so sind die für beide Systeme gefundenen Komplexassoziationskonstanten und damit auch die gefundenen Gibbs-Enthalpien nahezu gleich, wohingegen die Werte für die Enthalpie und Entropie (ΔH und ΔS) sich geringfügig unterscheiden. Besonders bemerkenswert ist hier, dass bei der Komplexbildung von **58@49** kaum ein entropischer Beitrag mehr vorhanden ist, so dass die Gibbs-Enthalpie nur in sehr geringem Umfang von der Temperatur abhängt. Dagegen zeigt der Komplex **58@21** die schon bei der Eigenassoziation zu beobachtende Enthalpie-Entropie-Kompensation, wenn auch in geringerem Ausmaß. Berechnet man jedoch die eigentliche Komplexassoziationskonstante K_a' unter Berücksichtigung des konkurrierenden Eigenassoziations-

prozesses, so ergeben sich Werte, die in untenstehender Tabelle aufgeführt und der Assoziationskonstante des von der kleineren Benzol-Klammer **18** in Wasser gebildeten Komplexes mit *N*-Methylnicotinamid-Iodid gegenübergestellt sind.

Tabelle 2.11: Assoziationskonstanten K_a für die Komplexbildung der wasserlöslichen Klammern **21** und **18** und Pinzette **49** mit **58** in Wasser bei 25 °C.

	58@49	58@21	58@18 ^[118]
K_a [M^{-1}]	$130 \cdot 10^{6*}$	$34 \cdot 10^{6*}$	82 800

*berechnet für die eigentliche Assoziationskonstante K_a' unter Einrechnung der Dimerisierung als Konkurrenzprozess nach: $K_a' = K_a \cdot K_{Dim}^{1/2}$.

Während die Stabilitäten der Komplexe **58@49** und **58@21** eine ähnliche Größenordnung aufweisen, besitzt der Komplex von *N*-Methylnicotinamid mit der mit Naphthalinseitenwänden ausgestatteten kleineren Klammer **18** eine um drei Größenordnungen geringere Komplexassoziationskonstante. Insbesondere der Vergleich zu der topologisch ähnlichen Anthracen-Klammer **21** macht deutlich, wie groß der Einfluss der Ausdehnung der Pinzetten-Seitenwände auf die Komplexierungseigenschaften ist.

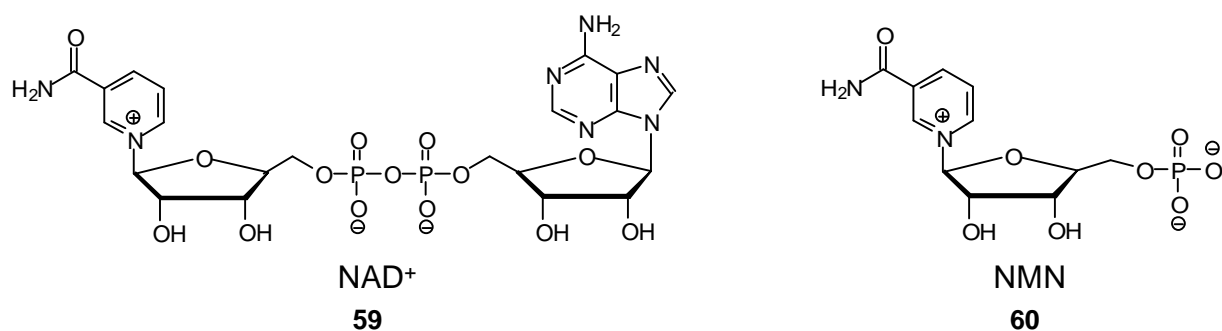


Abbildung 2.25: Strukturen weiterer Substratmoleküle, die mit dem Rezeptor **49** in wässriger Umgebung Komplexe bilden.

Neben der Komplexierung von **58** mit verschiedenen Rezeptoren, sind durch *Blecking*^[116] auch die Assoziationskonstanten von **49** mit den oben abgebildeten biologischen Nicotinamid-Derivaten abgeleitet worden. Diese Abschätzung erfolgte unter der Annahme, dass die für **58** im Komplex mit **49** gefundenen Δd_{max} -Werte in

Wasser identisch mit denen für die entsprechenden Protonen von Nicotinamid-adenin-Dinucleotid **59** und Nicotinamidmononucleotid **60** bei der Komplexbildung durch **49** in wässriger Pufferlösung sind. Die Titrationsversuche mit **59** und **60** müssen in einer Pufferlösung stattfinden, da sowohl NAD^+ **59** als auch NMN **60** in Wasser höhere Selbstaggregate bilden. So lassen sich beispielsweise mit der Naphthalin-Klammer **18** nicht bzw. nur noch bei großem Überschuss an Rezeptor die Selbstaggregate spalten und die entsprechenden 1:1-Komplexe **59@18** bzw. **60@18** bilden^[119]. Die in Wasser bzw. Puffer erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 2.12 zusammengefasst, wobei für den Vergleich die Assoziationskonstanten K_a herangezogen werden.

Tabelle 2.12: Vergleich der Assoziationskonstanten K_a für die Komplexbildung der Pinzette **49** mit verschiedenen Substraten in Wasser bzw. wässriger Pufferlösung bei 25 °C.

	58@49	60@49*	59@49*
K_a [M^{-1}]	89400	19	41

* wässrige Pufferlösung

Der Komplex **58@49** zeigt hier die größte Stabilität. Komplexe mit den natürlichen Substraten **60** und **59** weisen eine um etwa drei Größenordnungen geringere Stabilität auf. Diese Resultate sprechen dafür, dass zum einen ein höherer sterischer Anspruch zum anderen zusätzliche anionische Ladungen des Substrates, die Stabilität der gebildeten Komplexe verringern.

2.3 Supramolekulare Eigenschaften der Diacetoxy-naphthalin-Pinzette 47

Die Synthese der Diacetoxy-naphthalin-Pinzette **47** ist bereits in Kapitel 2.1 beschrieben worden. Aufgrund der Löslichkeitseigenschaften wird im Nachfolgenden das Rezeptorverhalten von **47** gegenüber verschiedenen kationischen Substraten in diversen organischen Lösungsmitteln beschrieben.

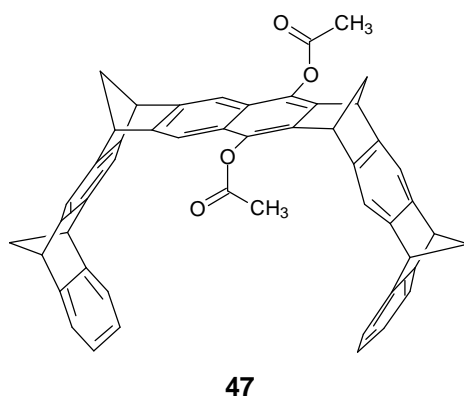


Abbildung 2.26: Struktur der diacetoxy-substituierten Naphthalin-Pinzette **47**.

Das Komplexierungsverhalten der Diacetoxy-naphthalin-Pinzette **47** gegenüber den in Abbildung 2.27 gezeigten Gastmolekülen, die als Modellsubstanzen für biologisch relevante Substrate dienen, wurde mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsanalysen untersucht. Die Substrate Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat **57** und Dimethyl-*p*-nitrophenylsulfonium-Tetrafluoroborat **61** sollen dabei als Analoga für das biologische Methylierungsmittel *S*-Adenosylmethionin **62** fungieren, während die Nicotinamid-Einheit, die Teil der biologisch relevanten Substrate Nicotinamidadenin-Dinucleotid **59**, Nicotinamidadenin-Dinucleotid-Phosphat (NADP⁺) **68** und Nicotinamidmononucleotid **60** ist, durch *N*-Methylnicotinamid **58** abgebildet wird. Zusätzlich werden die Komplexierungsstudien in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt, um den Einfluss der Umgebung auf die jeweiligen Komplexstabilitäten evaluieren zu können.

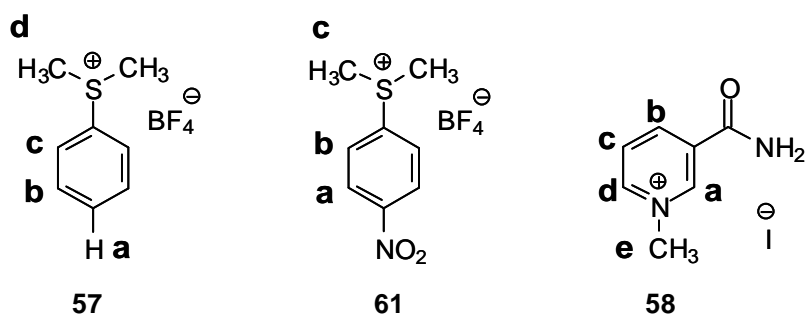
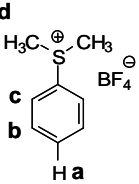


Abbildung 2.27: Strukturen der Substratmoleküle, die mit dem Rezeptor **47** Komplexe bilden.

Löslichkeitsstudien des Substrats **57** mit **47** machen den gegenseitigen Einfluss beider Verbindungen auf ihr Lösungsverhalten deutlich. Wie nachfolgende Tabelle zeigt, lassen sich beide Einzelsubstanzen gut in Lösungsmitteln wie Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid sowie in dem 1:1-Gemisch von Methanol und Chloroform lösen. In Lösungsmitteln, die jeweils eine der beiden Komponenten nur geringfügig lösen können, zeigt sich nach Zugabe der hier jeweils gut löslichen Substanz, dass sich die Löslichkeit der schlechter löslichen Komponente erhöhen lässt. Die hier gemessenen $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen *d* von **57** nach Zugabe beider Komponenten lassen erkennen, dass sich die Löslichkeiten durch die Ausbildung des Komplexes **57@47** steigern lassen. So erhöht sich beispielsweise die Löslichkeit der in Methanol nur in geringem Umfang löslichen Pinzette **47** etwa um den Faktor 5, wenn **57** zugegeben wird, wobei die Protonen von **57** eine deutliche Hochfeldverschiebung erfahren. In Chloroform dagegen wird **57** in Gegenwart von **47** etwa achtmal besser gelöst; hier ist die Hochfeldverschiebung der Gastprotonen sogar noch drastischer. Lediglich die in Dioxan gemessenen Verschiebungen der Gastprotonen geben keinen eindeutigen Hinweis auf die Bildung des **57@47**-Komplexes.

Tabelle 2.13: Qualitative Löslichkeit von **47**, **57** und dem 1:1-Gemisch beider Komponenten in diversen Lösemitteln bei 25 °C. Konzentrationen in $10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ für die jeweiligen Bestandteile und Angabe der chemischen Verschiebung d für die Protonen des Substrats **57** nach Zugabe beider Komponenten.

Lösungsmittel	47		[47] ^a [57] ^a		d [ppm]			
			H ^a	H ^b	H ^c	H ^d		
Aceton- d_6	+	+						
Acetonitril- d_3	+	+						
DMF- d_7	+	+						
DMSO- d_6	+	+						
CD ₃ OD/CDCl ₃ (1:1)	+	+			7.71	7.59	n.b.	1.09
					7.77 ^b	7.70 ^b	7.96 ^b	3.23 ^b
CD ₃ OD	0 (0.93) ^c	+	5.31	8.85	7.79	7.51	6.59	1.28
D ₂ O	-	+	-					
THF- d_8	+	0 (2.37) ^c	11.1	4.51	7.63	7.52	7.61	1.31
1,4-Dioxan- d_8	+	0 (1.74) ^c	10.05	3.3	7.65	7.70	7.92	3.18
Toluol- d_8	+	-		-				
CDCl ₃	+	0 (0.96) ^c	12.26	8.25	7.53	7.40	6.44	0.59

^a Die Konzentration der jeweils löslichen Komponente wurde durch Einwaage bestimmt, die Konzentration des gelösten Anteils der unlöslichen Komponente wurde durch Integration der ¹H-NMR-Signale ermittelt. ^b Angabe der Verschiebungen für den freien Gast zum Vergleich mit den Verschiebungen unter Einfluss von **47**. + qualitativ gut löslich; 0 in sehr geringem Maß löslich; in Klammern: Konzentration in mM; - Löslichkeit unterhalb der ¹H-NMR-Nachweisgrenze. ^c die Konzentrationsbestimmung erfolgte durch die Integration der jeweiligen Signale gegenüber Tetramethylsilan als internem Standard.

Aus Tabelle 2.13 wird ebenfalls ersichtlich, dass sich in Lösungsmitteln, in denen die Löslichkeit einer Komponente unterhalb der ¹H-NMR-Nachweisgrenze liegt, durch Zugabe der hier jeweils besser löslichen Komponente keine Erhöhung der Löslichkeit des Gesamtsystems durch Komplexbildung erreichen lässt. So lässt sich weder die wasserunlösliche Diacetoxynaphthalin-Pinzette **47** noch das im unpolaren Toluol unlösliche **57** durch Zugabe des jeweiligen Komplexparters in Lösung bringen.

Erwartungsgemäß beeinflusst das Lösungsmittel auch das Komplexbildungsverhalten von **47** gegenüber **57**, wie Abbildung 2.28 verdeutlicht, die exemplarisch die gefundenen Titrationskurven für das Substratproton H^c in verschiedenen Umgebungen zeigt.

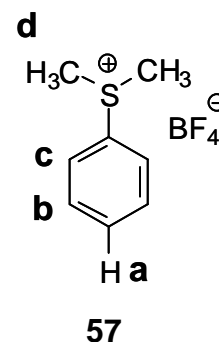
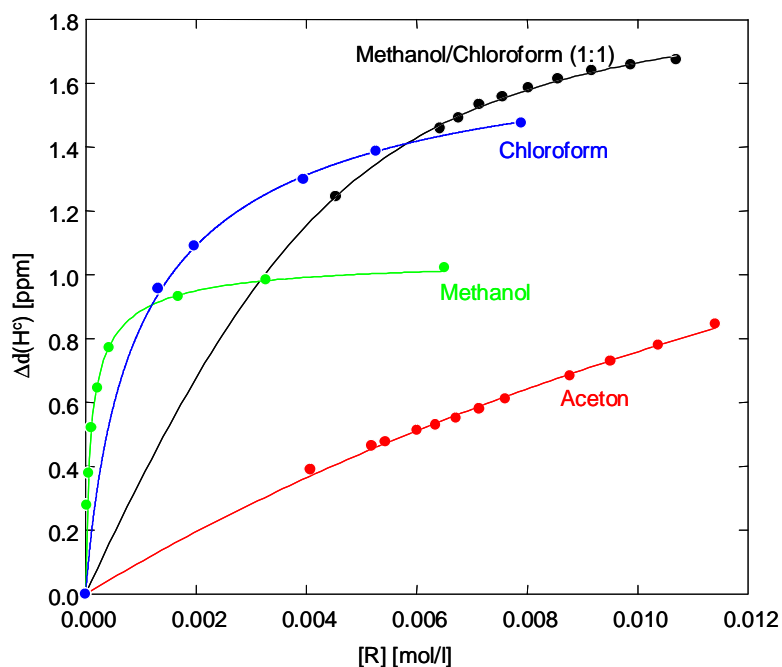


Abbildung 2.28: Verlauf der Titrationskurven von **57**@**47** in verschiedenen Lösungsmitteln bei 25 °C jeweils bezogen auf Substratproton H^c .

Der Verlauf der Titrationskurven unterscheidet sich signifikant in Abhängigkeit des Lösungsmittels. Das gleiche Phänomen lässt sich ebenfalls für den nitrosubstituierten Gast **61** bei der Komplexierung mit **47** zeigen (Abbildung 2.29).

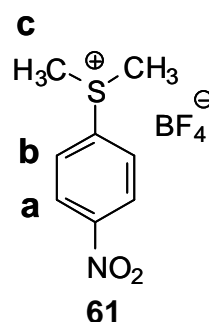
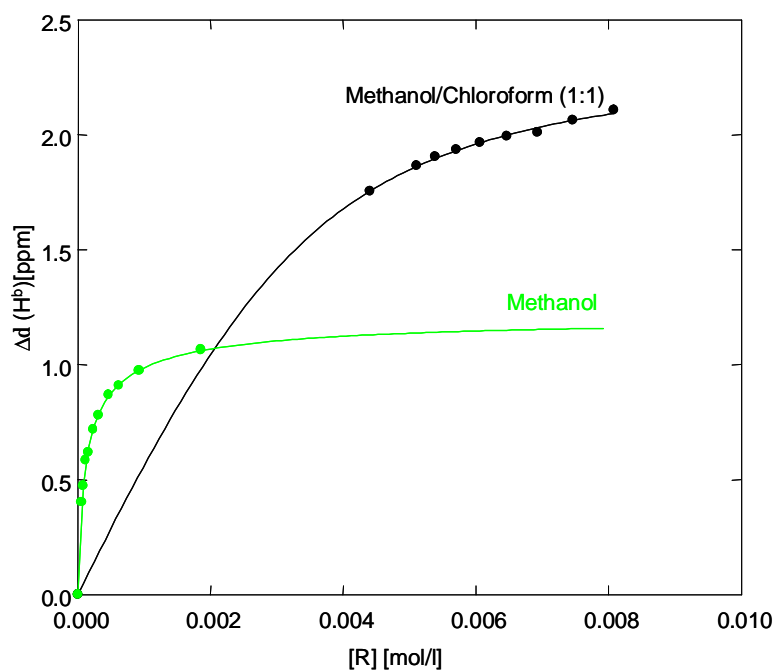


Abbildung 2.29: Verlauf der Titrationskurven von **61**@**47** in verschiedenen Lösungsmitteln bei 25 °C jeweils bezogen auf Substratproton H^b .

Der Vergleich beider Abbildungen zeigt in gleichen Lösemitteln ähnliche Steigungen und Asymptoten, d. h. das Komplexierungsverhalten der Diacetoxy-naphthalin-Pinzette **47** gegenüber **57** und **61** wird stärker durch das Lösungsmittel als durch die unterschiedliche Struktur der beiden Gäste beeinflusst. Der Vergleich der mit den Sulfoniumsalzen **57** und **61** gebildeten Komplexe untereinander zeigt, dass die zusätzlich Nitrogruppe als Elektronenakzeptor im Gastmolekül **61** nicht zu der erwarteten Stabilitätserhöhung des Wirt-Gast-Komplexes im Vergleich zu dem entsprechenden Komplex mit dem unsubstituierten Sulfoniumsalz **57** führt.

Die Komplexstabilitäten der in dieser Arbeit untersuchten Komplexe von **47** mit den Sulfoniumsalzen **57**, **61** und NMNA **58** in diversen Lösungsmitteln, sowie die zugehörigen Gibbs-Assoziationsenthalpien und jeweiligen komplex-induzierten Sättigungsverschiebungen sind in Tabelle 2.14 zusammengefasst. Die Werte für den Komplex der Diacetoxy-naphthalin-Pinzette **47** mit *N*-Methylnicotinamid-Iodid **58** sind an dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber aufgeführt, sie werden in Kapitel 2.4 vergleichend mit weiteren für Komplexierungen mit **58** gefundenen Werten diskutiert. Die stabilsten Komplexe mit ca. 10000 M^{-1} bildet **47** mit den Sulfoniumsalzen **57** und **61** in Methanol. Die durch beide Substrate in einem 1:1-Chloroform/Methanol-Gemisch gebildeten Komplexe sowie der **57@47**-Komplex in reinem Chloroform weisen eine um etwa eine Größenordnung geringere Stabilität auf. Der Komplex mit der geringsten Stabilität bildet sich in Aceton; hier beträgt die Assoziationskonstante nur noch 40 M^{-1} für den untersuchten **57@47**-Komplex. Lösungsmittelleffekte dieser Art spielen in der Wirt-Gast-Chemie eine entscheidende Rolle. Schwache nichtkovalente Wechselwirkungen können durch unterschiedliche Solvatationsenthalpien der freien Wirt- bzw. Gastverbindungen und ihrer supramolekularen Komplexe häufig verstärkt aber auch kompensiert werden^[105]. Bevor die Bildung eines Komplexes eintritt, müssen Wirt und Gast desolvatisiert werden. Ist die Wechselwirkung zwischen Wirt bzw. Gast und dem Lösungsmittel sehr stark, so ist die Desolvatationsenergie hoch und kann damit sogar den Energiegewinn des assoziativen Prozesses der Komplexbildung übertreffen^[120-123]. So sinkt in Anwesenheit des polaren, aprotischen Acetons die Komplexstabilität drastisch, was auf die gute Solvation sowohl von **47** als auch von **57** in Aceton zurückzuführen ist. Komplexstabilitäten sind damit nicht nur ein Maß für die Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast, sondern auch für die Qualität der Solvation der einzelnen Komplexbestandteile in dem jeweiligen Lösungsmittel.

Tabelle 2.14: Assoziationskonstanten K_a [M^{-1}], Gibbs-Assoziationsenthalpien ΔG [kcal/mol] und komplexinduzierte 1H -NMR-Sättigungsverschiebungen der Substratprotonen Δd_{max} [ppm] der Rezeptor-Substrat-Komplexe von **47** in verschiedenen Lösemitteln bei 25 °C.

Substrat	Lösungsmittel	K_a	ΔG	Δd_{max}
58	CD ₃ OD	2 790	- 4.69	2.14 (H ^a)
				1.79 (H ^b)
				3.63 (H ^c)
				2.34 (H ^d)
				2.68 (H ^e)
57	CD ₃ OD	10 600	- 5.48	0.09 (H ^a)
				0.12 (H ^b)
				1.42 (H ^c)
				2.98 (H ^d)
57	CD ₃ OD/CDCl ₃ 1:1	1 020	- 4.10	0.10 (H ^a)
				0.16 (H ^b)
				1.93 (H ^c)
				4.01 (H ^d)
57	CDCl ₃	1 260	- 4.22	0.35 (H ^a)
				0.41 (H ^b)
				1.75 (H ^c)
				3.20 (H ^d)
57	Aceton- <i>d</i> ₆	40	- 2.18	0.18 (H ^a)
				0.21 (H ^b)
				2.86 (H ^c)
				5.31 (H ^d)
61	CD ₃ OD	9 400	- 5.41	0.43 (H ^a)
				1.61 (H ^b)
				2.24 (H ^c)
61	CD ₃ OD/CDCl ₃ 1:1	990	- 4.08	0.55 (H ^a)
				2.46 (H ^b)
				3.54 (H ^c)

Aufschlussreich sind ebenso die unterschiedlichen Sättigungsverschiebungen der Protonen von **57** bzw. **61** Δd_{\max} (H^d , H^c bzw. H^c , H^b) in Abhängigkeit des Lösungsmittels. Die Δd_{\max} -Werte sind Indikatoren für die Lage des Substrates in der Kavität von **47**. In $CDCl_3$ und $CDCl_3/CD_3OD$ (1:1) sind die gefundenen Sättigungsverschiebungen für beide Substrate tendenziell höher als in reinem Methanol, was nahe legt, dass der Benzolring des Substrates in Methanol weniger tief in der Kavität der Pinzette liegt. Die für die S-Methylprotonen von **57** und **61** gefundenen großen Δd_{\max} -Werte weisen, wie schon bei den entsprechenden Komplexen der phosphonatsubstituierten Pinzetten diskutiert, darauf hin, dass diese Protonen besonders stark von den Pinzetten-Aren-Einheiten beeinflusst werden. Die sehr hohen Δd_{\max} -Werte insbesondere für die Protonen H^c und H^d im Komplex **57@47** in Aceton sind dagegen nicht sehr aussagekräftig, da aufgrund der geringen Komplexstabilität der Sättigungsbereich der Titrationskurve nicht erreicht werden kann (Vergleiche auch Abbildung 2.28).

Ein Vergleich der komplex-induzierten Sättigungsverschiebungen der von **57** mit **47** gebildeten Komplexe zu den mit **61** gebildeten Komplexen legt eine leicht unterschiedliche Komplexgeometrie nahe. So sind im Falle der **61@47**-Komplexe sowohl in Methanol als auch im Methanol/Chloroform-Gemisch die aromatischen Gastprotonen stärker vom Anisotropiekegel der Pinzette beeinflusst als im Falle der **57@47**-Komplexe in den gleichen Lösungsmitteln; hier liegt die Dimethylsulfonium-Gruppe in größerer Nähe zum Zentrum der Pinzettenkavität.

Dieser Befund lässt sich durch die in Abbildung 2.30 gezeigten Energieminimumstrukturen nicht eindeutig bestätigen. Nach den berechneten Strukturen sind die Geometrien für beide diskutierten Komplexe nahezu identisch, die Seitenansicht zeigt jedoch, dass **61** einen etwas geringeren Abstand zur Naphthalin-“Spacer“-Einheit hat, als **57**. Zudem sind die beiden in der Seitenansicht zu sehenden Neigungswinkel der Substratmoleküle leicht unterschiedlich.

Im Gegensatz zu diesen theoretischen Berechnungen, bei denen in erster Linie die aromatischen Protonen im Zentrum der Pinzettenkavität liegen, zeigen die experimentellen Daten eine sehr starke Beeinflussung der Dimethylsulfoniumgruppen durch den Anisotropiekegel bei beiden Substraten.

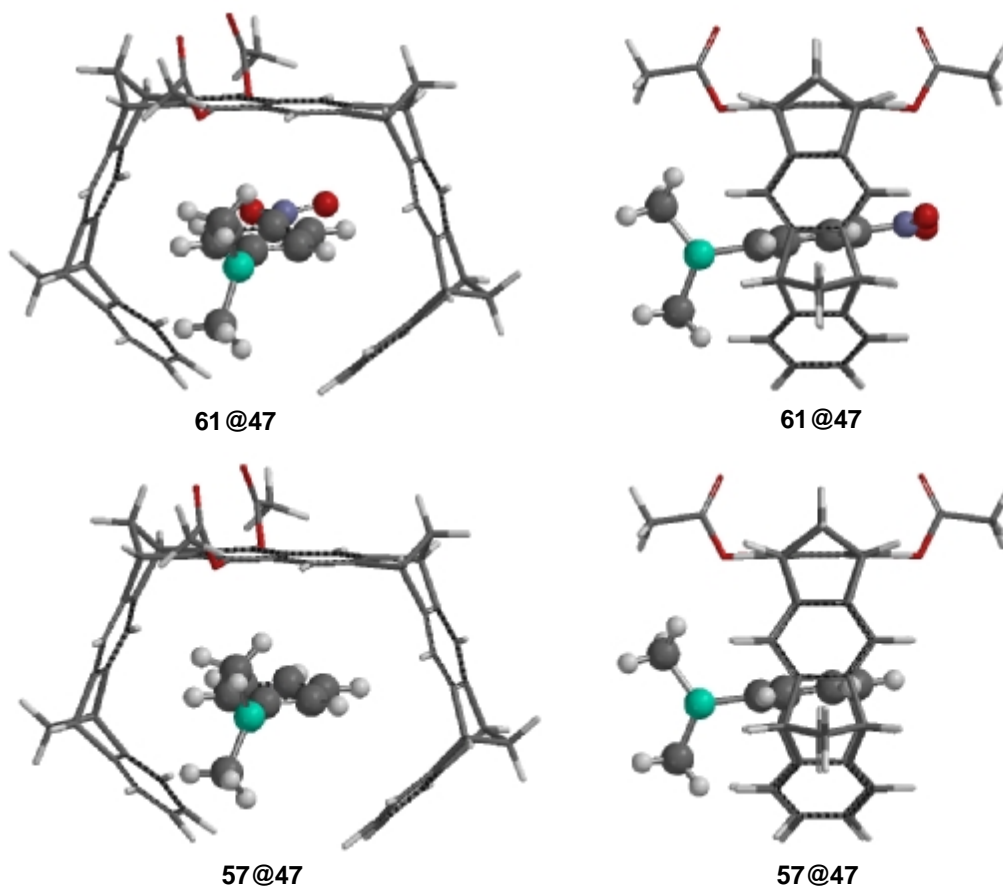


Abbildung 2.30: Energieminimumstrukturen der Komplexe **61@47** und **57@47** berechnet nach MMFF 94 durch Monte-Carlo-Konformerens-Suche.

Die Unterschiede zwischen experimentellen Befunden in Lösung und theoretischen Berechnungen in Gasphase sind ein Beleg für die unzureichende Aussagekraft von lösungsmittel-unabhängigen Berechnungen für Energieminimumstrukturen.

2.4 Diskussion supramolekularer Eigenschaften der molekularen Naphthalin-Pinzetten in verschiedenen Lösungsmitteln

2.4.1 Komplexierungsverhalten der diacetoxy- und phosphonatsubstituierten Naphthalin-Pinzetten **47** und **49** mit *N*-Methylnicotinamid-Iodid **58** und den Dimethylarylsulfonium-Salzen **57** und **61** in Methanol im Vergleich zu anderen Systemen

Ein Vergleich der Komplexstabilitäten der Dimethylarylsulfonium-Salze **57** und **61** mit der Diacetoxy-naphthalin-Pinzette **47** und den phosphonatsubstituierten Naphthalin-Pinzetten **56** und **49** in Methanol ist in Tabelle 2.15 zusammengestellt. Die größte Komplexstabilität zeigt sich hier bei **57@49**; die diacetoxy-substituierte Pinzette **47** bildet mit beiden Dimethylarylsulfonium-Substraten Komplexe leicht geringerer Stabilität mit Komplexassoziationskonstanten um 10000 M^{-1} . Der Komplex **57@56** weist mit einer um zwei Größenordnungen kleineren Assoziationskonstante die geringste Stabilität unter den in Methanol vermessenen Komplexen mit **57** auf. Insbesondere der stabile Komplex **57@49** zeigt die Bedeutung attraktiver ionischer Wechselwirkungen zwischen Rezeptor und Substrat in nicht-wässrigen Medien. Die Assoziationskonstanten der dargestellten Komplexe mit den ungeladenen Rezeptoren sind sichtbar geringer.

Tabelle 2.15: Vergleich der Assoziationskonstanten K_a für die Komplexbildung verschiedener Rezeptoren mit **57** bzw. **61** in CD_3OD bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

	57@49	57@56	57@47	61@47
$K_a [\text{M}^{-1}]$	41400	180	10600	9400

Die geringe Stabilität von **57@56** gegenüber den Komplexen mit der ebenfalls ungeladenen Pinzette **47** zeigt, dass sich sterisch anspruchsvolle Substituenten am Naphthalin-“Spacer“ der Rezeptoren ungünstig auf die Stabilität der gebildeten Komplexe auswirken.

Die Substitution des Substrates **57** mit einer Nitrogruppe in para-Stellung hat hier nahezu keinen Einfluss auf die Komplexstabilität. So liegen die Assoziationskonstanten für die Komplexe **57@47** und **61@47** beide in einer Größenordnung von 10000 M^{-1} .

Die Zusammenhänge zwischen Komplexstabilität und Ladung des Rezeptors sowie der Größe des Substituenten an dessen „Spacer“-Einheit wird durch die unten folgende Analyse der mit *N*-Methylnicotinamid-Iodid in Methanol gebildeten Komplexe bestätigt.

In Tabelle 2.16 sind die Assoziationskonstanten in Methanol für Komplexe verschiedener Rezeptoren mit *N*-Methylnicotinamid **58** als Substrat dargestellt. Auch hier wird der stabilste Komplex durch die Pinzette **49** gebildet. Der Komplex **58@21** mit der phosphonatsubstituierten Anthracen-Klammer **21** als Rezeptor weist eine um den Faktor 12 geringere Assoziationskonstante auf. Die ebenfalls mit anionischen Substituenten ausgestatte, kleine Klammer **18** erreicht dagegen nur noch eine K_a von 1700 M^{-1} .

Tabelle 2.16: Vergleich der Assoziationskonstanten K_a für die Komplexbildung verschiedener Rezeptoren mit **58** in CD_3OD bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

	58@49	58@56	58@21 ^[32]	58@18 ^[118]	58@47
$K_a [\text{M}^{-1}]$	119000	115	10400	1700	2790

Die weiteren Komplexe mit den nicht-ionischen Rezeptormolekülen **56** und **47** zeigen Komplexassoziationskonstanten von 115 bzw. 2790 M^{-1} , wobei **58@56** analog zu dem mit Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat **57** gebildeten Komplex die deutlich geringste Stabilität aufweist.

Aus den hier zusammengefassten Werten lässt sich schließen, dass die ladungstragenden Phosphonatgruppen von **49** bzw. von **21** einen positiven Beitrag zur Stabilisierung der Komplexe mit kationischen aromatischen Substraten in Methanol beitragen. Diese Resultate belegen, dass in methanolischer Lösung ein Anteil der Triebkraft für die Komplexbildung auf attraktive ionische Wechselwirkungen zwischen Substrat und Rezeptor zurückzuführen ist^[124]. Die Stärke der attraktiven π -Kation- und ionischen Wechselwirkungen in verschiedenen Lösungsmitteln wurde

von *Gallivan* und *Dougherty* durch ab-initio-Methoden am Beispiel der Moleküle Benzol und Methylammonium berechnet. Während die Energie der Kation- π -Wechselwirkung nur wenig durch das Lösungsmittel beeinflusst wird, nimmt die Stärke ionischer Wechselwirkungen von der Gasphase bis hin zu Wasser um einen Faktor von 10 ab. In alkoholischer Lösung (Ethanol) tragen nach diesen Rechnungen beide Wechselwirkungen mit einer etwa gleich großen Energie von $5.5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ zur supramolekularen Bindung bei^[124].

Die im Gegensatz zu **58@21** deutlich höhere Stabilität des von der phosphonatsubstituierten Naphthalin-Pinzette gebildeten Komplexes legt nahe, dass die größere Anzahl von Arenbindungsstellen in der Kavität der tetramethylenüberbrückten Pinzette **49** gegenüber den dimethylenüberbrückten Pinzetten **18** und **21** wesentlich zur Komplexstabilität beiträgt. Ein weiteres Indiz für diesen Sachverhalt ist der Vergleich der in Wasser untersuchten Komplexe der beiden phosphonatsubstituierten Rezeptoren **49** und **21** mit **58**. Auch hier bildet sich im Vergleich zu **21** mit **49** ein signifikant stabilerer Komplex, wenn man $K_a' = 1.3 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}$ für **58@49** bzw. $K_a' = 3.4 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ für **58@21** in Betracht zieht, die aus der Extrapolation der Assoziationskonstanten ausgehend von der jeweils monomeren Pinzette **49** bzw. **21** erhalten werden. Auch die mit der ebenfalls anionisch substituierten Klammer **18** gefundene relativ geringe Komplexstabilität zeigt, dass hier mögliche attraktive ionische Wechselwirkungen durch eine für *N*-Methylnicotinamid **58** zu kleine Kavität kompensiert werden.

Eine deutliche Tendenz zeigt sich zudem bei Komplexen mit der ungeladenen Pinzette **56** als Rezeptor in methanolischer Umgebung. Die hier gefundene geringe Komplexstabilität im Vergleich sowohl zu dem ionischen Rezeptor **49** als auch gegenüber **47**, lässt den Rückschluss zu, dass hier der sterische Anspruch der Phosphonsäuremethylester-Substituenten einen ungünstigen Einfluss auf die Komplexierung der untersuchten Substrate hat.

2.4.2 Komplexierungsverhalten der Naphthalin-Pinzetten in Abhängigkeit des Lösungsmittels

Wie bereits in den vorangehenden Kapiteln geschildert, ist die Stabilität von Komplexen sehr stark abhängig von dem umgebenden Lösungsmittel. Tabelle 2.17 gibt eine Übersicht über die ermittelten Assoziationskonstanten ausgewählter Komplexe in verschiedenen Lösungsmitteln.

Die Übersicht zeigt, dass die Assoziationskonstanten für diverse Komplexe mit den Sulfoniumsubstraten bzw. *N*-Methylnicotinamid-Iodid einen weiten Wertebereich von 40 bis 130000000 M⁻¹ annehmen können, vor allem abhängig von den eingesetzten Rezeptoren und von dem jeweils genutzten Lösungsmittel.

Tabelle 2.17: Assoziationskonstanten K_a [M⁻¹] und Gibbs-Assoziationsenthalpien ΔG [kcal/mol] verschiedener Rezeptor-Substrat-Komplexe in diversen Lösungsmitteln bei 25 °C.

Komplex	Lösungsmittel	K_a	ΔG
58@49	D ₂ O	130.000.000*	- 11.01*
58@49	CD ₃ OD	119000	- 6.92
58@47	CD ₃ OD	2790	- 4.69
58@47 ^[90]	Aceton- <i>d</i> ₆ /CD ₃ OD (1:1)	1070	- 4.10
57@47	CD ₃ OD	10600	- 5.48
57@47	CD ₃ OD/CDCl ₃ (1:1)	1020	- 4.10
57@47	CDCl ₃	1260	- 4.22
57@47	Aceton- <i>d</i> ₆	40	- 2.18
61@47	CD ₃ OD	9400	- 5.41
61@47	CD ₃ OD/CDCl ₃ (1:1)	990	- 4.08

*Werte für K_a' bzw. $\Delta G'$, d.h. die extrapolierten Werte bezogen auf die monomere Pinzette **49**, die ohne Eigenassoziationsprozess existieren würden.

Beim direkten Vergleich zwischen den Werten für **57@47** in unterschiedlichen Umgebungen lässt sich erkennen, dass in Aceton Komplexe mit recht geringer Stabilität ausgebildet werden. Die Resultate von **58@47** bestätigen diese Erkenntnis; so erniedrigt sich beim Einsatz eines 1:1-Gemisches von Aceton und Methanol^[90] die gemessene Assoziationskonstante um mehr als die Hälfte gegenüber den in reinem Methanol gefundenen Werten. Für die ungeladene Diacetoxynaphthalin-Pinzette **47** finden sich mit allen untersuchten Substraten die stabilsten Komplexbildungen in Methanol, während sich in Chloroform bzw. Chloroform/Methanol-Gemisch Komplexe mit Assoziationskonstanten im Bereich von 1000 M^{-1} ergeben. Aufgrund des starken Einflusses der Substituenten am Naphthalin-“Spacer“ der Rezeptoren sind die Ergebnisse der Komplexbildungen mit **47** nicht direkt mit den für **49** erhaltenen Resultaten vergleichbar. Da jedoch sonst keine Daten für Komplexbildungen einer Naphthalin-Pinzette im wässrigen Milieu existieren, sind diese hier mit aufgenommen. Insbesondere der in Wasser untersuchte Komplex **58@49** zeigt eine außergewöhnlich hohe Stabilität und ist um einen Faktor von 1000 stabiler als sein Pendant in Methanol. Aufgrund der in Wasser gegenüber Methanol weniger ausgeprägten attraktiven ionischen Wechselwirkungen zwischen den anionischen Phosphonatgruppen und dem kationischen Gastmolekül, lässt sich diese hohe Stabilität nur durch den nicht-klassischen hydrophoben Effekt^[57, 100, 104-106], auf den bereits in Kapitel 2.2.3 ausführlich eingegangen worden ist, erklären. Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass ungeladene Rezeptor-Moleküle wie **47** in wässriger Umgebung im Allgemeinen eine ähnlich große Stabilisierungsverstärkung für Komplexbildungen mit den untersuchten Substraten erfahren würden. Interessant wäre daher die Synthese einer nichtgeladenen wasserlöslichen Naphthalin-Pinzette, um diese Prognose zu verifizieren.

2.5 Enzymmimetische Eigenschaften der Diacetylnaphthalin-Pinzette 47

Die in Abbildung 2.31 schematisch dargestellte enzymatische Reaktion von S-Adenosylmethionin (SAM) **62** mit Catecholderivaten spielt eine wichtige Rolle in der Neurochemie^[125-127]. So leitet die gezeigte Methylierung von Dopamin dessen Abbau im Gehirn ein.

Das bereits untersuchte Komplexierungsverhalten der Diacetylnaphthalin-Pinzette **47** gegenüber den als SAM-Modell^[128] genutzten organischen Sulfoniumderivaten **57** und **61** legt nahe, dass sich auch das biologische Sulfoniumsalz SAM durch **47** komplexieren lässt. Tatsächlich wurde inzwischen eine Komplexbildung von SAM **62** mit der phosphonatsubstituierten Naphthalin-Klammer **18** in Wasser beobachtet^[31].

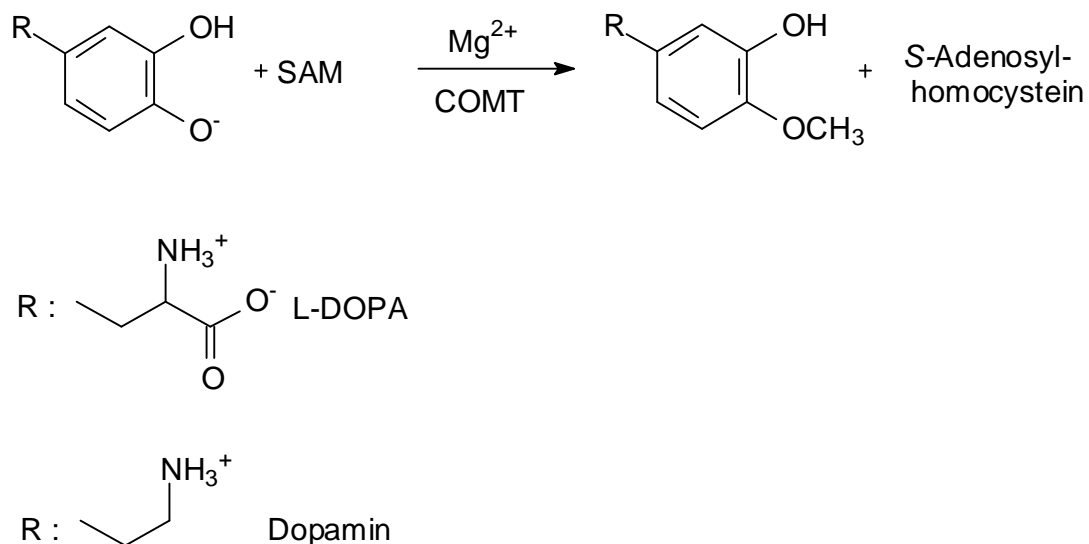


Abbildung 2.31: Schematische Darstellung der natürlichen Funktion von SAM als Methylierungsmittel für Catechol-Derivate katalysiert durch Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT).

Um zu analysieren, welchen Einfluss **47** auf den Methyltransfer von Sulfoniumsubstraten auf anionische Verbindungen hat, wurden in dieser Arbeit die Reaktionen von **57** und **61** mit Kaliumiodid untersucht. Nach der Analyse dieser Reaktionen sollte der Einfluss von **47** auf den Methyltransfer von **57**, **61** und SAM auf Catecholderivate untersucht werden. Hierbei geht es um die Fragestellung, ob der

synthetische Rezeptor **47** als Enzymmimetikum für die Catechol-O-Methyltransferase COMT dienen kann. Für dieses sehr ambitionierte Projekt ist es allerdings erforderlich, dass nicht nur **62** sondern auch das zweite Substrat – das Catecholderivat – an den Rezeptor gebunden wird. Da auch Magnesiumionen an dem enzymatischen Prozess beteiligt sind, könnte man versuchen, das Catecholderivat über Mg^{2+} -Ionen an den Rezeptor zu binden. In dieser Arbeit wurde als Vorbereitung zu diesem Projekt der Einfluss der Naphthalin-Pinzette **47** auf die oben erwähnten Methyltransfer-Reaktionen der Dimethylarylsulfonium-Salze **57** und **61** mit Kaliumiodid untersucht.

Abbildung 2.32 zeigt die mittels einer Konformerensuche (MMFF 94) berechnete Kraftfeldstruktur des Komplexes **62@47**.

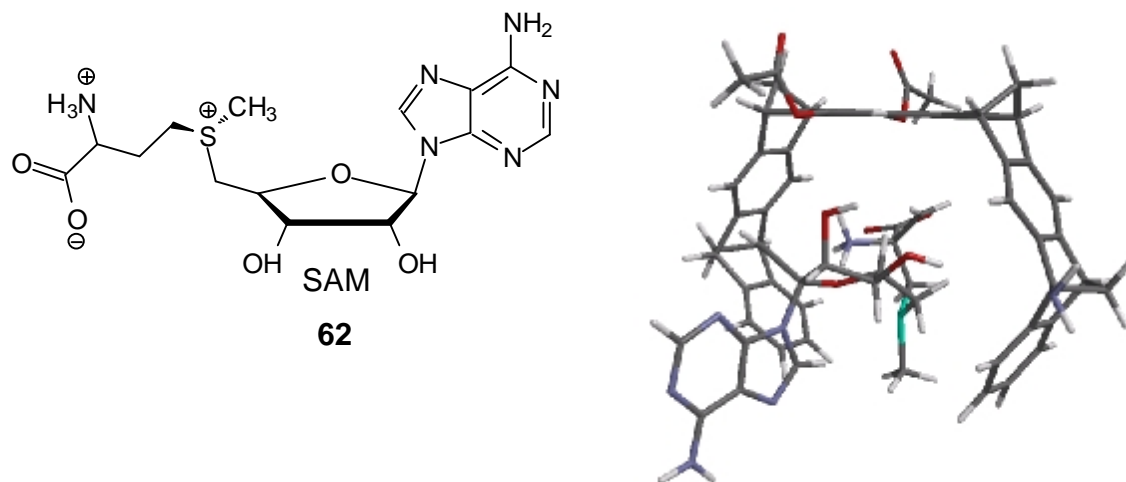


Abbildung 2.32: Struktur des Sulfoniumsalzes S-Adenosylmethionin **62** (links); nach Konformerensuche mit MMFF 94 berechnete Energieminimumstruktur des Komplexes **62@47** (rechts).

2.5.1 Einfluss der Diacetylnaphthalin-Pinzette 47 auf Methyltransfer-Reaktionen der Dimethylarylsulfonium-Salze 57 und 61

Wie schon erwähnt, dient die in Abbildung 2.33 dargestellte Methyltransfer-Reaktion von **57** bzw. **61** mit Kaliumiodid als Modell für die oben beschriebene natürliche Reaktion von **62** mit Catecholderivaten.

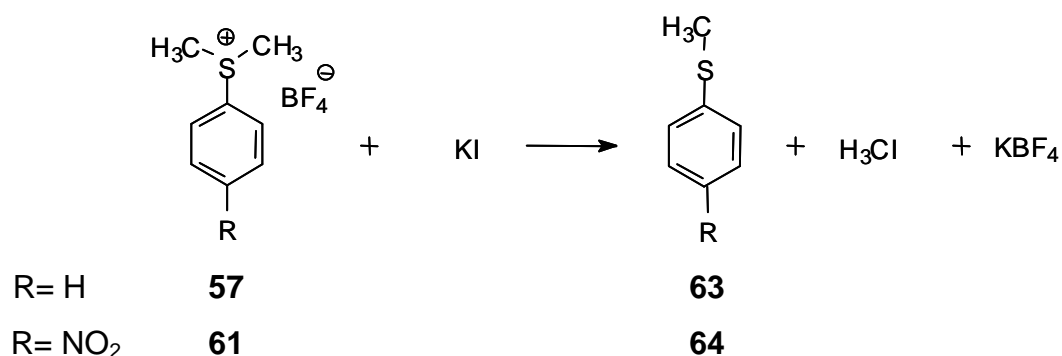


Abbildung 2.33: Methyltransfer-Reaktion von Dimethylarylsulfonium-Tetrafluoroboraten und Kaliumiodid.

Aufgrund des bereits in Kapitel 2.3 beschriebenen Einflusses des Lösungsmittels auf die Komplexstabilitäten von **57@47** und **61@47** wird die Kinetik der Methyltransfer-Reaktion sowohl in einem 1:1-Gemisch aus Chloroform und Methanol als auch in reinem Methanol bestimmt. Versuche, die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion von **61** mit Kaliumiodid bei Raumtemperatur mittels ¹H-NMR-Messungen zu untersuchen, scheitern aufgrund des sehr schnellen Ablaufs der Reaktion. Dagegen weist die entsprechende Reaktion mit **57** als Methyl donor eine um mehrere Größenordnungen geringere Reaktionsgeschwindigkeitskonstante auf, so dass hier ein genaues Verfolgen der Reaktion mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie möglich ist. Die genaue Vorgehensweise zur Ermittlung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten ist im Nachfolgenden ausführlich für die Versuche im Lösungsmittelgemisch CD₃OD/CDCl₃ (1:1) beschrieben.

Abbildung 2.34 zeigt anhand von ¹H-NMR-Spektren, die zu verschiedenen Zeitpunkten aufgenommen wurden, zunächst den Verlauf der untersuchten Reaktion von **57** mit Kaliumiodid ohne Zusatz der Pinzette. Die daraus ermittelten

Konzentrationen des Eduktes **57** sowie des entstehenden Produktes Methyljodid sind in Tabelle 2.18 zusammengestellt.

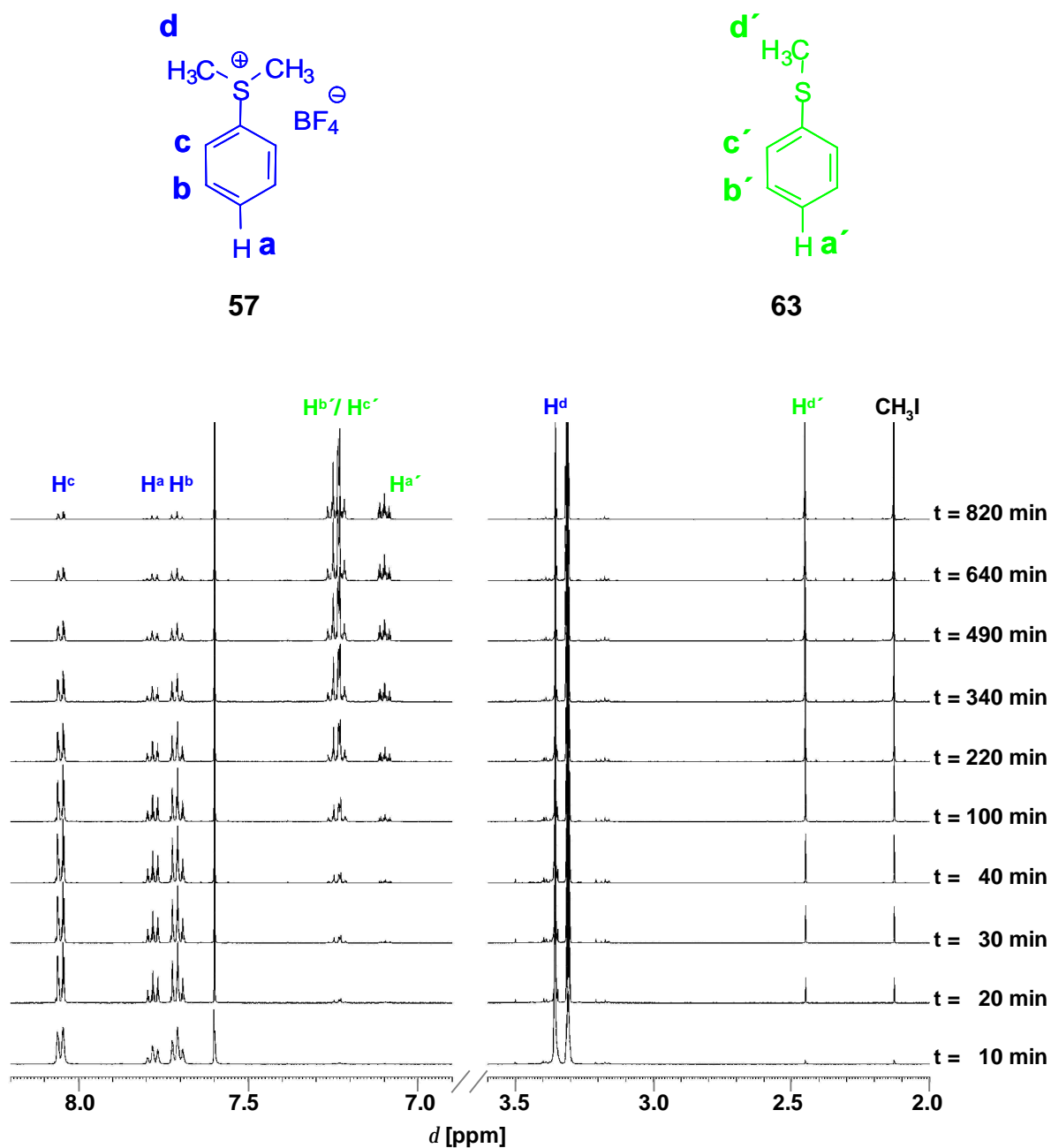


Abbildung 2.34: Vergleichende Spektrenausschnitte der Methyltransfer-Reaktion von Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat **57** (0.014 M) mit Kaliumiodid im Überschuss (0.093 M) in dem Gemisch $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ (1:1) bei RT zu verschiedenen Zeitpunkten.

Tabelle 2.18: Die für die Reaktion von **57** mit Kaliumiodid *ohne* Zusatz von **47** in dem Gemisch CD₃OD/CDCl₃ (1:1) bei RT ermittelten Gesamtkonzentrationen von **57** [57]_t und Methyljodid [MeI]_t in Abhängigkeit von der Zeit.

<i>t</i> [min]	[57] _t /10 ⁻³ M	[MeI] _t /10 ⁻³ M
10	15.129	0.288
20	14.773	0.644
30	14.376	1.041
40	14.000	1.417
55	13.476	1.941
70	12.988	2.428
100	12.050	3.367
130	11.250	4.167
160	10.417	5.000
190	9.692	5.725
220	9.000	6.417
250	8.325	7.092
280	7.750	7.667
310	7.208	8.208
340	6.658	8.758
370	6.183	9.233
400	5.742	9.675
430	5.333	10.083
460	4.925	10.492
490	4.592	10.825
520	4.283	11.133
550	3.975	11.442
580	3.683	11.733
610	3.425	11.992
640	3.183	12.233
700	2.750	12.667
760	2.392	13.025
820	2.075	13.342
880	1.808	13.608
940	1.542	13.875

Abbildung 2.35 zeigt anhand von ¹H-NMR-Spektren zu verschiedenen Zeitpunkten den Verlauf der untersuchten Reaktion von **57** mit Kaliumiodid in einem 1:1-Gemisch aus Methanol und Chloroform in Gegenwart des Rezeptors **47**. Anhand der markierten Edukt- bzw. Produktsignale lässt sich der Hergang der Reaktion nachvollziehen. Aufgrund der Abnahme des Edukts **57** im Reaktionsverlauf, liegt immer mehr Edukt im Komplex mit **47** vor, was sich deutlich in der zunehmenden Hochfeldverschiebung der Eduktsignale im ¹H-NMR-Spektrum zeigt. In Tabelle 2.19 sind die aus den Spektren erhaltenen Ergebnisse für die Konzentrationen von **57** und Methyljodid sowie die *d*_{obs}- bzw. Δ*d*_{obs}-Werte für die Methylprotonen H^d des Eduktes **57** zusammengestellt. Aus den Spektren wird außerdem ersichtlich, dass sich die Verschiebungen der Protonen des Produkts **63** durch den Zusatz von **47** nicht verändern, d. h., dass sich kein **63**@**47**-Komplex bildet.

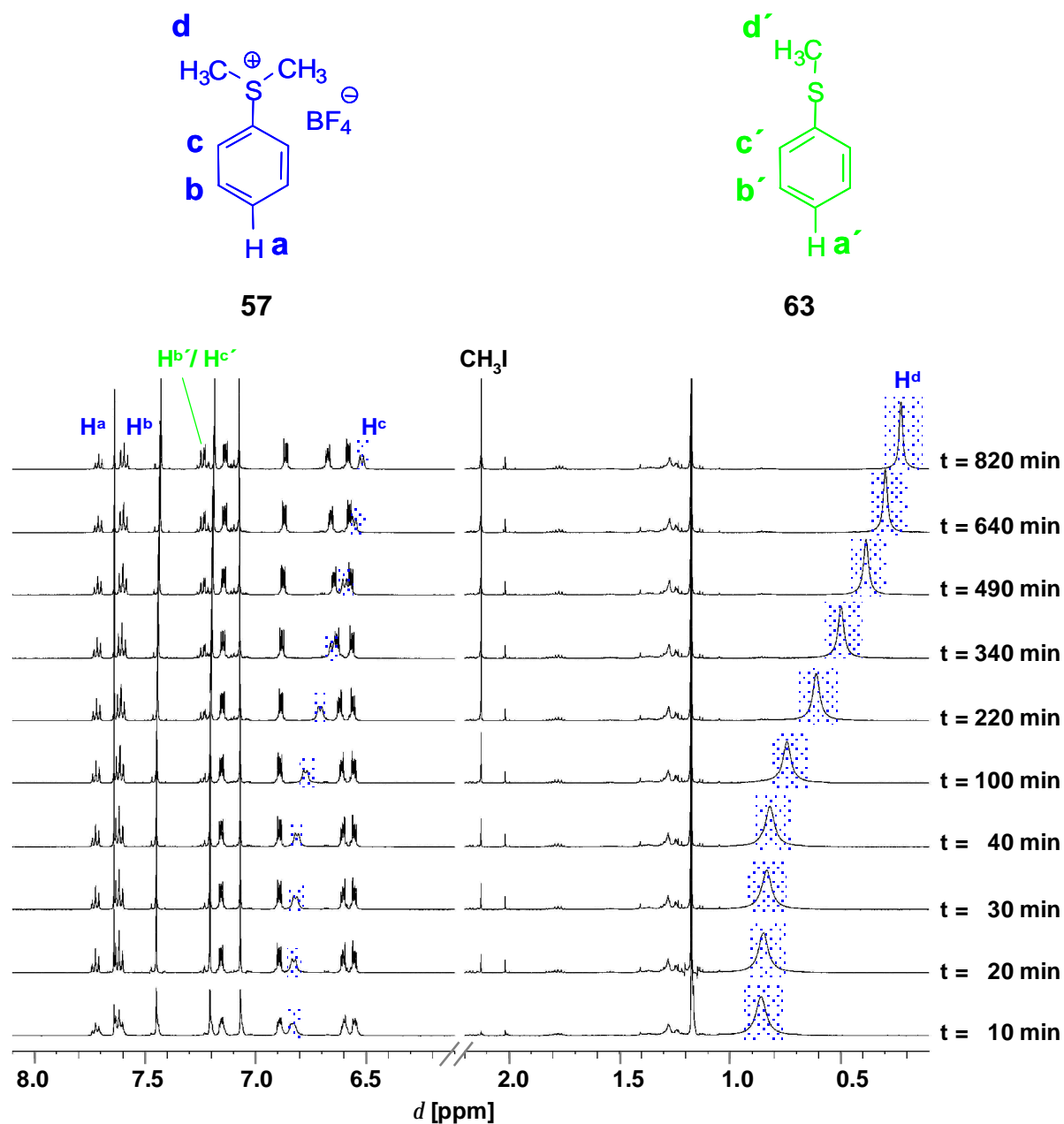


Abbildung 2.35: Vergleichende Spektrenausschnitte der Methyltransfer-Reaktion von Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat **57** (0.014 M) mit Kaliumiodid im Überschuss (0.093 M) unter Zusatz von **47** (0.013 M) in dem Gemisch $CD_3OD/CDCl_3$ (1:1) bei RT zu verschiedenen Zeitpunkten. Das Produktsignal für $H^{d'}$ ist im hier ausgesparten Bereich der Spektren zu erwarten, es lässt sich jedoch ohnehin nicht detektieren, da es von Signalen für die Protonen der Pinzette **47** überlagert wird.

Tabelle 2.19: Die für die Reaktion von **57** mit Kaliumiodid unter Zusatz von **47** in dem Gemisch CD₃OD/CDCl₃ (1:1) bei RT ermittelten Gesamtkonzentrationen von **57** [57]_t und Methyljodid [MeI]_t sowie $d_{\text{obs}}(\text{H}^{\text{d}})$ und $\Delta d_{\text{obs}} = d_{\text{obs}}(\text{H}^{\text{d}}) - d_0(\text{H}^{\text{d}})$ von **57** in Abhängigkeit von der Zeit t .

t [min]	d_{obs} [ppm]	Δd_{obs} [ppm]	[57] _t /10 ⁻³ M	[MeI] _t /10 ⁻³ M
0	0.851	2.379	14.417	0.000
10	0.841	2.389	14.051	0.365
20	0.827	2.404	13.962	0.455
30	0.812	2.418	13.927	0.490
40	0.792	2.438	13.777	0.639
55	0.772	2.458	13.632	0.785
100	0.700	2.530	13.256	1.161
130	0.666	2.564	12.969	1.448
160	0.633	2.597	12.642	1.775
190	0.633	2.597	12.433	1.984
220	0.602	2.628	12.156	2.261
250	0.572	2.658	12.017	2.400
280	0.544	2.686	11.840	2.577
310	0.514	2.716	11.643	2.773
340	0.490	2.740	11.453	2.964
370	0.466	2.764	11.268	3.148
400	0.442	2.788	11.061	3.356
430	0.420	2.810	10.918	3.498
460	0.398	2.832	10.768	3.648
490	0.378	2.852	10.649	3.768
520	0.358	2.872	10.508	3.909
550	0.340	2.890	10.345	4.072
580	0.322	2.908	10.198	4.219
610	0.305	2.925	10.074	4.343
640	0.289	2.941	9.951	4.466
700	0.260	2.970	9.803	4.613
760	0.232	2.998	9.515	4.902
820	0.207	3.023	9.290	5.127
880	0.185	3.045	9.121	5.296
940	0.164	3.066	9.008	5.408

In Tabelle 2.20 sind Bedingungen, graphische Auswertung und ermittelte Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion von **57** mit Kaliumiodid in dem 1:1-Gemisch von CDCl₃ und CD₃OD jeweils ohne bzw. mit Zusatz von **47** zusammengefasst. Um eine einfache Auswertung nach pseudo-erster Ordnung zu ermöglichen, wird mit einem ca. zehnfachen Überschuss des Eduktes Kaliumiodid gearbeitet.

Tabelle 2.20: Einfluss von **47** auf die Kinetik der Methyltransfer-Reaktion von Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat und Kaliumiodid in Chloroform/Methanol (1:1) bei 25 °C, ausgewertet nach der Kinetik pseudo-erster Ordnung.

	Ohne 47	Mit 47
$[57]_0 / \text{M}$	0.0154	0.0144
$[47]_0 / \text{M}$	0	0.0128
$[\text{KI}]_0 / \text{M}$	0.0930	0.0930

$k_{\text{obs}} [\text{s}^{-1}]$	$4.1 \cdot 10^{-5}$
$k_{\text{Robs}} [\text{s}^{-1}]$	$8.4 \cdot 10^{-6}$
$k = k_{\text{obs}} : [\text{KI}]$	
$k [\text{s}^{-1} \text{M}^{-1}]$	$44 \cdot 10^{-5}$
$k_{\text{R}} [\text{s}^{-1} \text{M}^{-1}]$	$9 \cdot 10^{-5}$
k/k_{R}	4.9

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass die Methyltransfer-Reaktion unter dem Einfluss von **47** langsamer abläuft als ohne den Zusatz des Rezeptors. Diese Reaktionsverzögerung lässt sich durch das Verhältnis k/k_{R} der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten jeweils ohne bzw. mit **47** quantifizieren, wobei sich hier ein Faktor von 4.9 ergibt, d.h. die Reaktion läuft in Gegenwart von 0.9 Moläquivalent Diacetoxynaphthalin-Pinzette **47** rund fünf mal langsamer ab als ohne die Pinzette **47**.

Analog zu den Versuchen im 1:1-Gemisch von CD_3OD und CDCl_3 wurden die entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten für die Methyltransfer-Reaktion in Methanol untersucht. Tabelle 2.21 zeigt die hierbei erhaltenen Ergebnisse. Die Tabellen mit den aus den Spektren erhaltenen Konzentrationen von **57** und Methyljodid finden sich im Anhang (Kapitel 5.2.2).

Tabelle 2.21: Einfluss von **47** auf die Kinetik der Methyltransfer-Reaktion von Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat und Kaliumiodid in Methanol bei 25 °C, ausgewertet nach der Kinetik pseudo-erster Ordnung.

	Ohne 47	Mit 47
$[57]_0 / \text{M}$	0.0151	0.0155
$[47]_0 / \text{M}$	0	0.0128
$[\text{KI}]_0 / \text{M}$	0.0938	0.0938

$k_{\text{obs}} [\text{s}^{-1}]$	$9.0 \cdot 10^{-6}$
$k_{\text{Robs}} [\text{s}^{-1}]$	$1.6 \cdot 10^{-6}$
$k = k_{\text{obs}} : [\text{KI}]$	
$k [\text{s}^{-1} \text{M}^{-1}]$	$9.6 \cdot 10^{-5}$
$k_{\text{R}} [\text{s}^{-1} \text{M}^{-1}]$	$1.7 \cdot 10^{-5}$
k/k_{R}	5.7

Die ermittelten Geschwindigkeitskonstanten zeigen, dass die Reaktion in Methanol insgesamt etwas langsamer abläuft als in dem Methanol/Chloroform-Gemisch. Die Reaktionsgeschwindigkeit verringert sich also in beiden Fällen, wenn **47** anwesend ist. In Methanol verursacht **47** eine etwas stärkere Verzögerung der beschriebenen Methyltransfer-Reaktion als in dem Lösungsmittelgemisch aus Chloroform und Methanol. Dieser Befund steht in guter Übereinstimmung mit der Tatsache, dass der Komplex **57@47** in Methanol eine etwa zehnmal größere Assoziationskonstante besitzt als in dem Gemisch, d.h. das Edukt **57** erfährt in Methanol eine bessere Stabilisierung. Überraschend ist die gefundene Reaktionsverzögerung in sofern, dass diese im Gegensatz zu einer von *Dougherty*^[77,129] gefundenen Beschleunigung derselben Reaktion unter Anwesenheit des ebenfalls **57** komplexierenden Cyclophan-Rezeptors **24** steht.

Da die hier ermittelten Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion von **57** mit Kaliumiodid in Gegenwart von **47** die Gesamtwerte für die Reaktion innerhalb und außerhalb der Pinzettenkavität darstellen, sind zur genaueren Quantifizierung der im Einzelnen ablaufenden Prozesse weitere Überlegungen nötig. Zur Bestimmung der

Verzögerung der Reaktion in der Pinzettenkavität von **47**, wird das unten abgebildete Kinetikschema zu Grunde gelegt, das alle Teilreaktionen, die in Anwesenheit von **47** stattfinden, berücksichtigt. Diese genauere Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten ist exemplarisch für die Methyltransfer-Reaktion in Methanol durchgeführt worden.

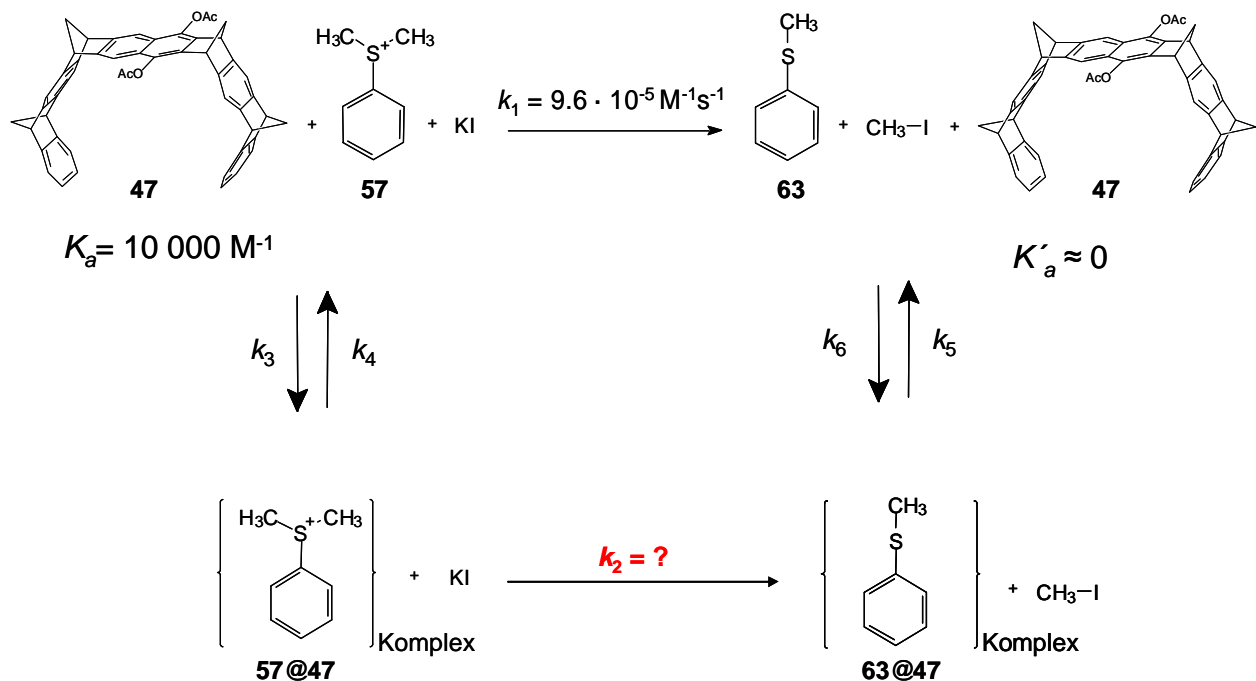


Abbildung 2.36: Kinetikschema der Methyltransfer-Reaktion von Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat **57** und Kaliumiodid in Anwesenheit von **47** in CD_3OD bei 25 °C .

Das Kinetikschema beinhaltet die unkatalysierte Reaktion, in der Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat **57** und Kaliumiodid außerhalb der Pinzettenkavität miteinander reagieren. Die Kinetik dieser Teilreaktion ist bekannt und somit auch die Geschwindigkeitskonstante $k_1 = 9.6 \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ für diese Reaktion. Weiterhin bekannt sind die Komplexbildungsprozesse der Pinzette **47** mit dem Substrat **57** und dem Produkt **63**. Die Komplexassoziationskonstanten dieser Komplexe können ebenfalls unabhängig bestimmt werden und geben das Geschwindigkeitsverhältnis von Komplexbildung bzw. -dissoziation an, d. h. K_a und K'_a entsprechen k_3/k_4 bzw. k_6/k_5 . Im Vergleich zu der Methyltransfer-Reaktion finden diese Komplexbildungsprozesse sehr schnell statt^[26,29]. Der Komplex **57@47** besitzt mit einer Assoziationskonstante

von $K_a = 10000 \text{ M}^{-1}$ in Methanol eine relativ hohe Stabilität, während mit dem in der Reaktion gebildeten Produkt keine nachweisbare Assoziation durch **47** erfolgt. Aufgrund der nicht messbar stattfindenden Assoziation zwischen Thioanisol **63** und **47** ist hier keine Produktinhibierung zu erwarten.

Die Geschwindigkeitskonstante k_2 für die Reaktion von **57** mit Kaliumiodid innerhalb der Kavität der Pinzette **47** ist nicht bekannt und kann durch kinetische Messungen nicht direkt bestimmt werden. Mit Hilfe des Kinetik-Modellierungsprogrammes Kintecus^[130, 131] können die experimentell ermittelten Konzentrations-Zeitverläufe der beteiligten Reaktionsspezies an das Kinetikschema mit den bekannten Daten k_1 , K_a und K_a' angepasst werden, wodurch sich k_2 rechnerisch ermitteln lässt.

Um eine gute Anpassung an die experimentellen Daten zu erhalten, müssen die Konzentrationen der verschiedenen Komponenten im Reaktionsschema möglichst exakt bestimmt werden. Betrachtet man vergleichend die für die Reaktion im $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ -Gemisch erhaltenen Spektren (vgl. Abb. 2.35), so wird deutlich, dass nicht alle Konzentrationen direkt abgelesen werden können. Die Konzentration des entstehenden Produktes **63** ließ sich wegen Signalüberlagerung nicht integrativ ermitteln. Das Signal des Substrates **57** ist, da der Assoziations-Dissoziations-Prozess bei Raumtemperatur schnell gegenüber der NMR-Zeitskala abläuft, ein Mittelwertsignal, so dass sowohl die Konzentration des freien Substrates als auch die seines komplexierten Pendantes **57@47** nicht direkt aus den Spektren ermittelt werden konnten. Das ausgewertete Integral des Signals entspricht daher der Gesamtmenge an **57** zu einer bestimmten Zeit. In Tabelle 2.22 sind die direkt ermittelten Konzentrationen und die jeweiligen d_{obs} - und Δd_{obs} -Werte des Substrates **57** in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt.

Tabelle 2.22: Die für die Reaktion von **57** mit Kaliumiodid unter Zusatz von **47** in CD₃OD bei RT ermittelten Gesamtkonzentrationen von **57** $[57]_t$ und Methyljodid $[MeI]_t$ sowie die d_{obs} bzw. die Δd_{obs} -Werte von **57** in Abhängigkeit von der Zeit.

t [min]	d_{obs} [ppm]	Δd_{obs} [ppm]	$[57]_t/10^{-3}$ M	$[MeI]_t/10^{-3}$ M
0	0.785	2.516	15.500	0.000
5	0.785	2.516	15.433	0.067
15	0.764	2.536	15.375	0.125
25	0.755	2.545	15.333	0.167
35	0.747	2.553	15.300	0.200
50	0.738	2.562	15.233	0.267
65	0.730	2.570	15.175	0.325
95	0.714	2.587	15.075	0.425
125	0.697	2.603	14.975	0.525
155	0.681	2.619	14.858	0.642
185	0.666	2.634	14.742	0.758
215	0.651	2.650	14.642	0.858
245	0.635	2.665	14.542	0.958
275	0.620	2.680	14.442	1.058
305	0.605	2.695	14.333	1.167
335	0.591	2.710	14.275	1.225
365	0.576	2.724	14.150	1.350
425	0.543	2.757	14.000	1.500
485	0.523	2.777	13.792	1.708
545	0.499	2.802	13.625	1.875
605	0.475	2.826	13.475	2.025
665	0.451	2.849	13.308	2.192
725	0.430	2.870	13.158	2.342
785	0.408	2.892	13.033	2.467
845	0.388	2.912	12.867	2.633
905	0.368	2.932	12.733	2.767
965	0.349	2.951	12.592	2.908
1433	0.284	3.016	12.325	3.175
2674	0.163	3.137	11.475	4.025
8380	0.320	2.980	7.383	8.117
12696	0.482	2.818	4.870	10.630
18480	0.541	2.759	2.710	12.790
28456	0.626	2.674	0.958	14.542

Die zur Auswertung durch Kintecus nötigen Konzentrationen von **63**, komplexiertem Substrat und freiem Substrat sowie freier Pinzette ließen sich rechnerisch ermitteln. Da im Verlauf der Reaktion keine Nebenreaktionen festzustellen waren, ließ sich die Konzentration von **63** mit der bekannten Konzentration des stöchiometrisch dazu entstehenden Methyljodids gleichsetzen. Die Konzentration von **57@47** lässt sich nach Gleichung 10 mit Hilfe der ermittelten Δd_{obs} -Werte und dem aus den Titrationsexperimenten bekannten Δd_{max} -Wert von 2.98 ppm berechnen.

$$[57@47]_t = [57]_t \cdot \frac{\Delta d_{\text{obs}}}{\Delta d_{\text{max}}} \quad (10)$$

Bildet man die Differenz der Gesamtmenge von **57** und **57@47** zum jeweiligen Zeitpunkt t , ergibt sich die Konzentration des freien Substrates $[57_{\text{frei}}]_t$. Analog berechnet sich die Konzentration der freien Pinzette $[47_{\text{frei}}]_t$ aus der Differenz der zeitunabhängigen Gesamtkonzentration von **47** und **57@47** zum entsprechenden Zeitpunkt t . Die Ergebnisse finden sich zusammengefasst in Tabelle 2.23.

Tabelle 2.23: Aus den experimentellen Befunden berechneten Konzentrationen für $[57@47]$, $[57_{\text{frei}}]$, $[47_{\text{frei}}]$ und $[63]$ bei der Reaktion von Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat in Abhängigkeit von der Zeit t .

t [s]	$[57@47] / 10^{-3} \text{ M}$	$[57_{\text{frei}}] / 10^{-3} \text{ M}$	$[47_{\text{frei}}] / 10^{-3} \text{ M}$	$[63] / 10^{-3} \text{ M}$
0	0.00	15.50	12.80	0.00
324	13.03	2.41	0.00	0.07
924	13.08	2.29	0.00	0.13
1524	13.10	2.24	0.00	0.17
2124	13.11	2.19	0.00	0.20
3024	13.10	2.14	0.00	0.27
3924	13.09	2.09	0.00	0.33
5724	13.08	1.99	0.00	0.43
7524	13.08	1.89	0.00	0.53
9324	13.06	1.80	0.00	0.64
11124	13.03	1.71	0.00	0.76
12924	13.02	1.62	0.00	0.86
14724	13.00	1.54	0.00	0.96
16524	12.99	1.45	0.00	1.06
18324	12.96	1.37	0.00	1.17
20124	12.98	1.30	0.00	1.23
21924	12.93	1.22	0.00	1.35
25524	12.95	1.05	0.00	1.50
29124	12.85	0.94	0.00	1.71
32724	12.81	0.82	0.00	1.88
36324	12.78	0.70	0.02	2.03
39924	12.72	0.59	0.08	2.19
43524	12.67	0.48	0.13	2.34
47124	12.65	0.38	0.15	2.47
50724	12.57	0.29	0.23	2.63
54324	12.53	0.20	0.27	2.77
57924	12.47	0.12	0.33	2.91
85980	12.47	0.00	0.33	3.18
160440	12.08	0.00	0.72	4.03
502800	7.38	0.00	5.42	8.12
761760	4.61	0.26	8.19	10.63
1108800	2.51	0.20	10.29	12.79
1707360	0.86	0.10	11.94	14.54

Basierend auf diesen Ergebnissen konnten die Konzentrations-Zeit-Verläufe des freien Substrates $[57_{\text{frei}}]$, des komplexierten Substrates $[57@47]$, der freien Pinzette $[47_{\text{frei}}]$ und des entstehenden Produktes $[63]$ mittels Kintecus an das Kinetik-Schema angepasst werden. Die durch Kintecus simulierten Konzentrations-Zeit-Verläufe im Vergleich zu den experimentell gefundenen Daten sind in Abbildung 2.37 gezeigt.

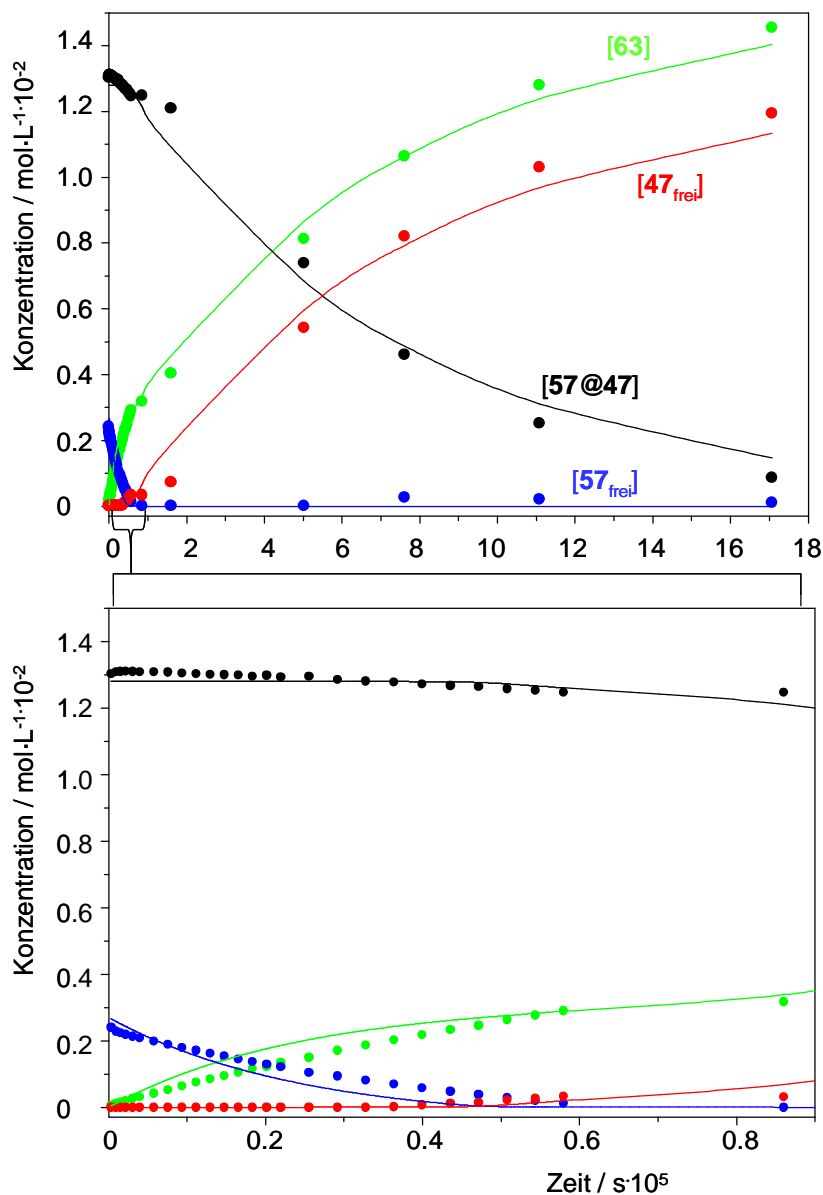


Abbildung 2.37: Experimentelle (Symbol) und mit Kintecus simulierte (durchgezogene Linie) Konzentrations-Zeit-Verläufe der Reaktion von Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat mit Kaliumiodid in Anwesenheit von **47** in CD₃OD bei 25 °C. Gezeigt werden die Abnahme des Komplexes **57@47** (schwarz), des freien Gastes **57_{frei}** (blau) sowie die Zunahme des Produktes **63** (grün) und des freien Rezeptors **47_{frei}** (rot).

Deutlich wird, dass mit fortschreitender Reaktionszeit der Anteil des unkomplexierten Eduktes 57_{frei} drastisch abnimmt. Die Konzentration des Komplexes $57@47$ nimmt aufgrund des Verbrauchs von 57 während der Reaktion ebenfalls erwartungsgemäß ab, während die Konzentration des freien Rezeptors 47_{frei} in gleichem Maße ansteigt. Die iterative Anpassung des in Abbildung 2.36 gezeigten Kinetikschemas und der in Tabelle 2.23 aufgeführten Daten ergab für die unbekannte Geschwindigkeitskonstante k_2 der Methyltransfer-Reaktion des komplexierten Substrates 57 mit Kaliumiodid einen Wert von $1.5 \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (siehe Abb. 2.38). Das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_2 zu der ohne Rezeptor gefundenen Geschwindigkeitskonstanten k_1 ergibt einen Verzögerungsfaktor k_1/k_2 von 6.4. Die vollständigen experimentellen und simulierten Daten der untersuchten Kinetiken finden sich im Anhang (Kap. 5.2).

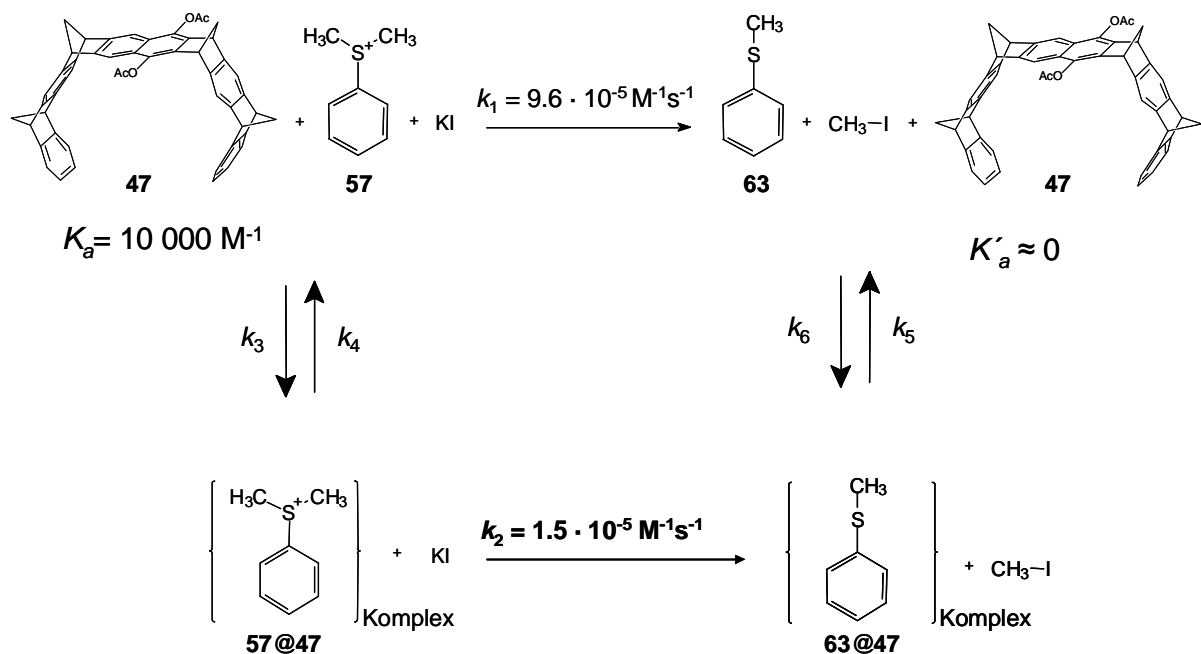


Abbildung 2.38: Kinetikschema der Methyltransfer-Reaktion von 57 und Kaliumiodid in Anwesenheit von 47 in CD_3OD bei 25°C .

Eine kinetische Untersuchung der oben beschriebenen natürlichen Methyltransfer-Reaktion von S -Adenosylmethionin 62 mit Catecholderivaten unter dem Einfluss von 47 kann leider nicht erfolgen, da es nicht möglich ist, alle benötigten Verbindungen gemeinsam in Lösung zu bringen. Auf Untersuchungen dieser Kinetik in Wasser mit der, ebenfalls die Sulfoniumsubstrate 57 und 61 komplexierenden, wasserlöslichen Pinzette 49 wird aufgrund der starken, konkurrierenden Eigenassoziation dieses Rezeptors in Wasser verzichtet.

2.5.2 Diskussion der Ergebnisse

Für die Reaktion von Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat **57** mit Kaliumiodid in Methanol ergibt die vollständige kinetische Analyse, dass diese Reaktion innerhalb der Pinzettenkavität von **47** um einen Faktor von 6.4 gegenüber der Reaktion von unkomplexiertem **57** verlangsamt wird. Der Grund hierfür liegt in dem stabilen Komplex, der von dem Edukt **57** mit **47** gebildet wird. Offenbar wird der Übergangszustand der Reaktion durch die Pinzette **47** weniger stark als das Edukt **57** stabilisiert, so dass die Reaktion in Gegenwart der Pinzette verzögert wird.

Mit den aus der kinetischen Analyse sowie den $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsmessungen gewonnenen Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 und den Assoziationskonstanten K_a und K_a' lassen sich die Gibbs-Enthalpie-Werte ΔG für die unterschiedlichen Vorgänge mit Hilfe der Gleichungen (11) und (6, siehe Seite 30) berechnen.

$$\Delta G^\ddagger = -RT \cdot \ln K^\ddagger = \frac{h \cdot k}{k_b \cdot T} \quad (11)$$

Aus den hieraus berechneten thermodynamischen Parametern lässt sich das in Abbildung 2.39 dargestellte Gibbs-Enthalpie-Diagramm formulieren.

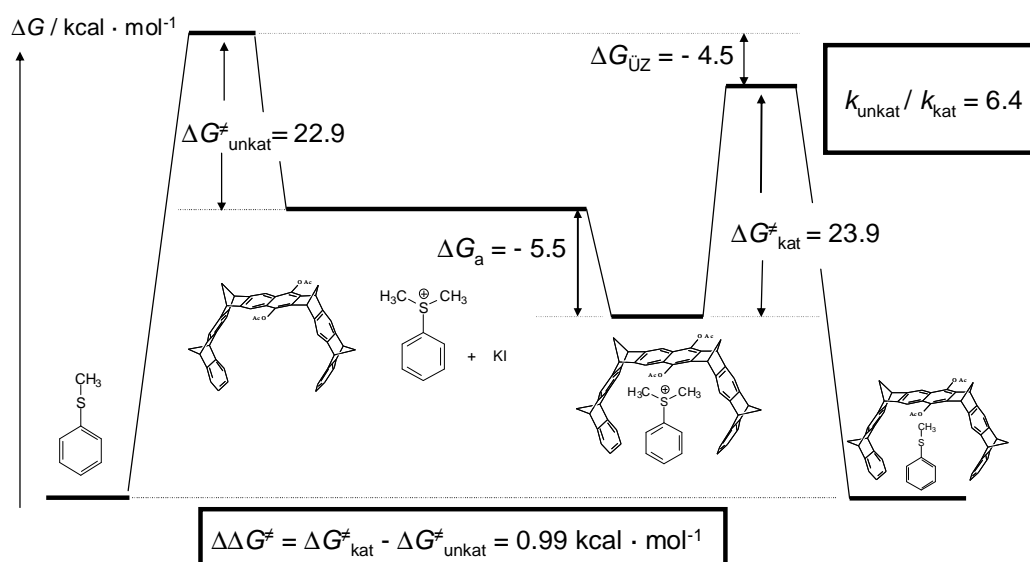


Abbildung 2.39: Gibbs-Enthalpie-Diagramm der Methyltransfer-Reaktion von Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat und Kaliumiodid in Anwesenheit von **47** in CD_3OD bei 25°C .

Aus den hier ermittelten Werten lässt sich außerdem die Stabilisierung des Übergangszustandes $\Delta G_{\ddot{U}Z}$ nach Gleichung (12) berechnen.

$$-\Delta G_{\ddot{U}Z} = \Delta G_{\text{unkat}}^{\ddagger} - (\Delta G_{\text{kat}}^{\ddagger} + \Delta G_a) = 22.9 - (23.9 - 5.5) = 4.5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1} \quad (12)$$

Der Übergangszustand der Reaktion in Anwesenheit des Rezeptors **47** wird demnach um $\Delta G_{\ddot{U}Z} = -4.5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ gegenüber der Reaktion ohne Rezeptor stabilisiert. Diese für den Übergangszustand gefundene Stabilisierung wird jedoch durch die Stabilität des gebildeten **57@47**-Komplexes überkompensiert, so dass sich für die Gesamtreaktion eine Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit ergibt.

Dieser Befund scheint zunächst Ergebnissen von *Dougherty et al.* zu widersprechen, die das Cyclophan **24** bei derselben Methyltransfer-Reaktion in Wasser bei 46 °C einsetzen und dabei eine Beschleunigung der Reaktion fanden^[77]. Durch Analyse des unten abgebildeten Gibbs-Enthalpie-Diagramms für dieses System, lassen sich diese scheinbaren Widersprüche jedoch erklären. Für die Gibbs-Enthalpie ΔG_a der Assoziation von **57** mit **24** lässt sich zunächst eine dem System **57@47** vergleichbare Größenordnung feststellen.

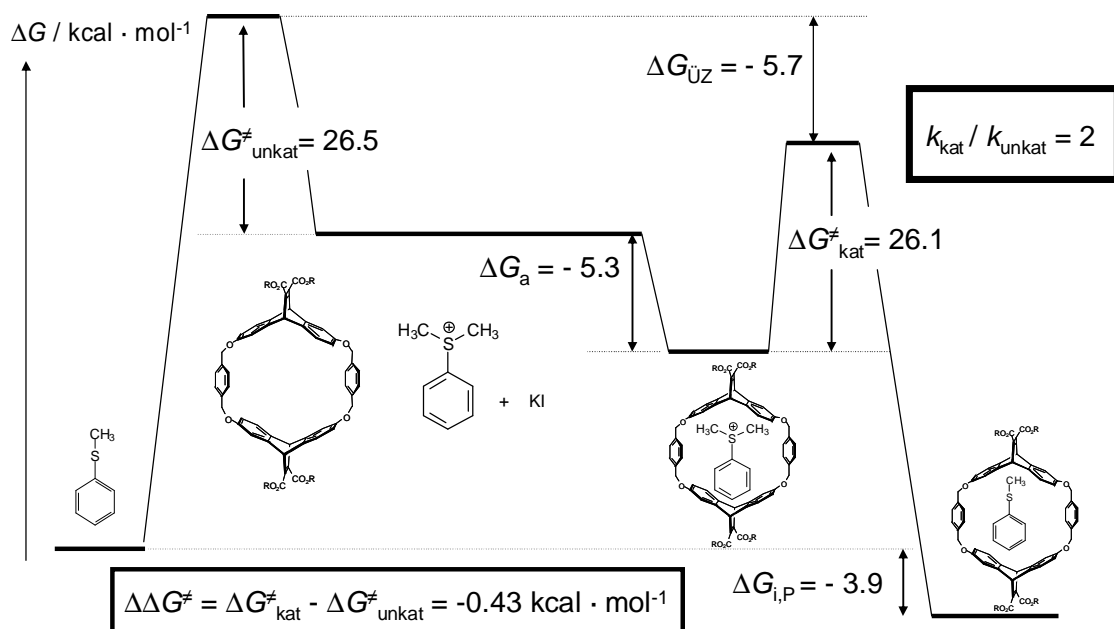


Abbildung 2.40: Gibbs-Enthalpie-Diagramm der Methyltransfer-Reaktion von Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluorborat und Kaliumiodid in Anwesenheit von **24** in D₂O bei 46 °C.

Die etwas bessere Stabilisierung des Übergangszustandes in Anwesenheit des Cyclophan-Rezeptors **24** mit einem Wert von $-5.7 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ für $\Delta G_{\text{ÜZ}}$ reicht hier jedoch aus, die Stabilisierung des Komplexes mit dem Edukt zu überwinden und führt so zu einer Beschleunigung der Gesamtreaktion um einen Faktor von zwei.

Im Unterschied zur Methyltransfer-Reaktion unter Einfluss von **47**, findet hier außerdem eine Assoziation zwischen Rezeptor und Produkt statt; **24** wird bei fortschreitender Reaktion durch das Produkt gebunden und hat damit keinen Einfluss mehr auf die Reaktion.

Beide Rezeptoren stellen also keine echten Enzymmimetika für die Methyltransfer-Reaktion dar, da eine zu starke Stabilisierung des Eduktes gegenüber der Übergangszustandsstabilisierung in beiden Fällen vorliegt.

Durch die beschriebene Verzögerung der Methyltransfer-Reaktion hat die Pinzette **47** jedoch das Potential als Hemmstoff für die Reaktion des natürlichen Substrates SAM **62** zu fungieren und könnte so als Modell für Therapeutika dienen, die einem Dopaminmangel im Gehirn entgegenwirken.

3 Zusammenfassung und Ausblick

3.1 Synthese der phosphonatsubstituierten Pinzetten

Nach der erfolgreichen Synthese der wasserlöslichen Rezeptoren **20** und **18** mit zentraler Benzol-„Spacer“-Einheit durch die Einführung von zwei Phosphonatgruppen am „Spacer“, wurde zunächst versucht, eine hydrophile Naphthalin-Pinzette auf analogem Weg herzustellen. Verschiedene Strategien, die hierzu nötige Hydrochinonnaphthalin-Pinzette zu synthetisieren, schlugen jedoch fehl. Den Durchbruch brachte zum einen der Wechsel zur Syntheseroute über den bereits bekannten Hydrochinonnaphthalin-„Spacer“ **53**^[92] und dessen direkte Umsetzung zum Diphosphonsäuremethylester-„Spacer“ **54**, zum anderen der Einsatz von hohem Druck bei der anschließenden Diels-Alder-Reaktion. Die beiden folgenden Reaktionsschritte konnten unter Standardbedingungen durchgeführt werden und führten so zur ersten wasserlöslichen Pinzette mit Naphthalin-„Spacer“-Einheit.

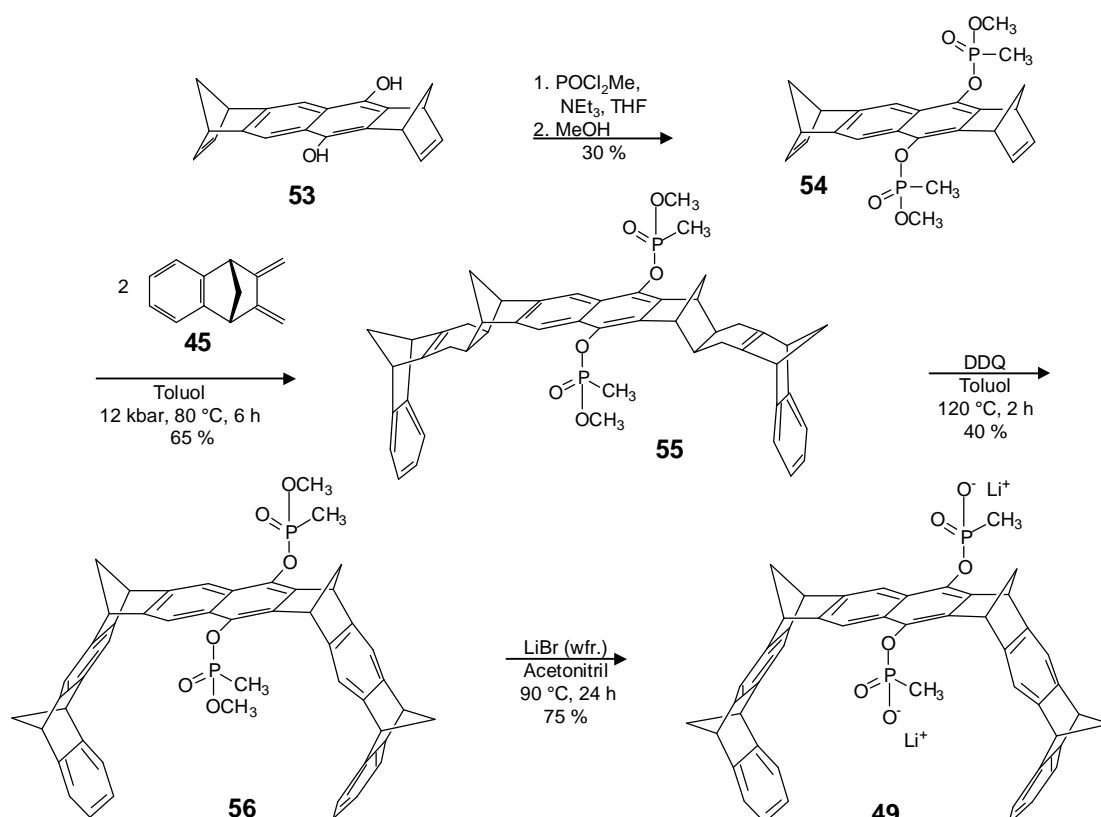


Abbildung 3.1: Synthese der wasserlöslichen phosphonatsubstituierten Naphthalin-Pinzette **49** sowie der methanollöslichen Vorläufer-Pinzette **56**.

3.2 Supramolekulare Eigenschaften der phosphonatsubstituierten Pinzetten

Sowohl die wasser- und methanollösliche Pinzette **49** als auch die methanollösliche methoxysubstituierte Vorläufer-Pinzette **56** wurden hinsichtlich ihrer supramolekularen Eigenschaften untersucht. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der reinen Pinzette **49** in D_2O wies hierbei eine ungewöhnlich starke Hochfeldverschiebung der Protonen an den terminalen Benzolringen auf. Diese Hochfeldverschiebung ließ sich nach einer Monte-Carlo-Konformerens-Suche und anschließender Simulation der $^1\text{H-NMR}$ -Daten in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von C. Ochsenfeld auf die in Abbildung 3.2 gezeigte dimere Struktur von **49** zurückführen.

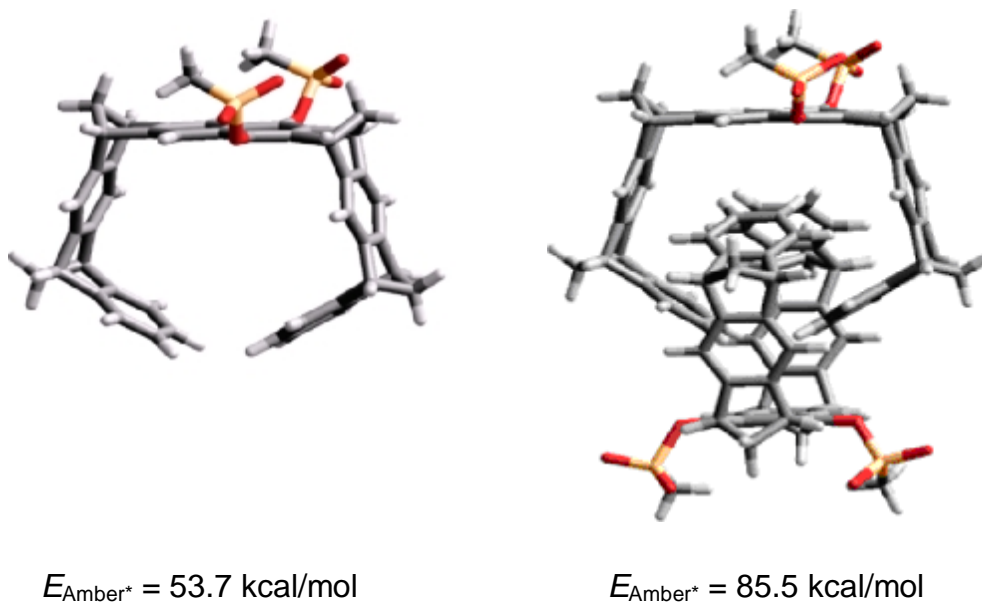


Abbildung 3.2: Monomere bzw. dimere Struktur von **49** ermittelt durch eine Monte-Carlo-Konformerens-Suche (MacroModel 6.5, Amber*/ H_2O , 5000 Strukturen).

Durch Verdünnungstitrationen bei hohen Temperaturen ließ sich diese, ausschließlich in Wasser auftretende, Eigenassoziation quantifizieren. Die Extrapolation der erstellten van't Hoff'schen Reaktionsisotherme ergab einen Wert von $22.8 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ für die Eigenassoziationskonstante K_{Dim} bei einer Temperatur von $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Diese ungewöhnlich hohe, enthalpiegesteuerte Komplexstabilität lässt auf starke nicht-

klassische hydrophobe Wechselwirkungen schließen. Das gleiche Verhalten lässt sich bei der Anthracen-Klammer **21**^[32] mit einer K_{Dim} von $1.6 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ beobachten, wohingegen sich bei wasserlöslichen Klammer- und Pinzettensystemen mit kürzeren Seitenarmen keine nennenswerte bzw. nur eine geringe Eigenassoziation beobachten lässt^[30,31,33].

Aufgrund der Eigenassoziation in Wasser wurde das Rezeptorverhalten der phosphonatsubstituierten Pinzetten gegenüber kationischen aromatischen Substraten zunächst in Methanol untersucht. Die Resultate der Untersuchungen mit *N*-Methylnicotinamid-Iodid **58** sind in Tabelle 3.1 vergleichend gegenübergestellt.

Tabelle 3.1: Vergleich der Assoziationskonstanten K_a für die Komplexbildung verschiedener Rezeptoren mit **58** in CD_3OD bei 25 °C.

	58@47	58@56	58@49	58@21	58@18 ^[118]
$K_a [\text{M}^{-1}]$	2790	115	119000	10400	1700

Anhand der gefundenen Assoziationskonstanten der verschiedenen Rezeptoren im Komplex mit **58** in Methanol lassen sich folgende Tendenzen bezüglich der Komplexstabilitäten erkennen:

1. In methanolischer Lösung kommt es zu attraktiven ionischen Wechselwirkungen zwischen anionischen Substituenten des Rezeptors und dem kationischen Substrat, was eine höhere Komplexstabilität zur Folge hat.
2. Die Größe und Geometrie der Pinzettenkavität hat entscheidenden Einfluss auf die Stabilität der mit kationischen aromatischen Substraten gebildeten Komplexe.
3. Sterisch anspruchsvolle Substituenten an den „Spacer“-Einheiten des Rezeptors reduzieren die Komplexstabilität.

Des Weiteren wurde auch der Komplex **58@49** in Wasser untersucht, wobei die Eigenassoziation als Konkurrenzprozess entsprechend berücksichtigt werden musste. ¹H-NMR-Spektren der Mischung aus **49** und **58** in Wasser zeigen, dass die Komplexbildung stark genug ist, um mit dem Eigenassoziationsprozess konkurrieren

zu können. Die Auswertung von Hochtemperatur-Verdünnungstitrationen ergibt bei Raumtemperatur eine Komplexassoziationskonstante K_a von etwa 90000 M^{-1} . Aus dem für die verschiedenen Prozesse formulierten Gibbs-Enthalpie-Diagramm (Abbildung 3.3) ließ sich darauf hin die eigentliche Assoziationskonstante K_a' zu $13 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ extrapolieren. Der Vergleich dieser ungewöhnlich hohen Komplexstabilität gegenüber der in Methanol gefundenen legt nahe, dass auch in diesem Fall der nicht-klassische hydrophobe Effekt beachtlich zur Komplexstabilität beiträgt^[57,100,104-106].

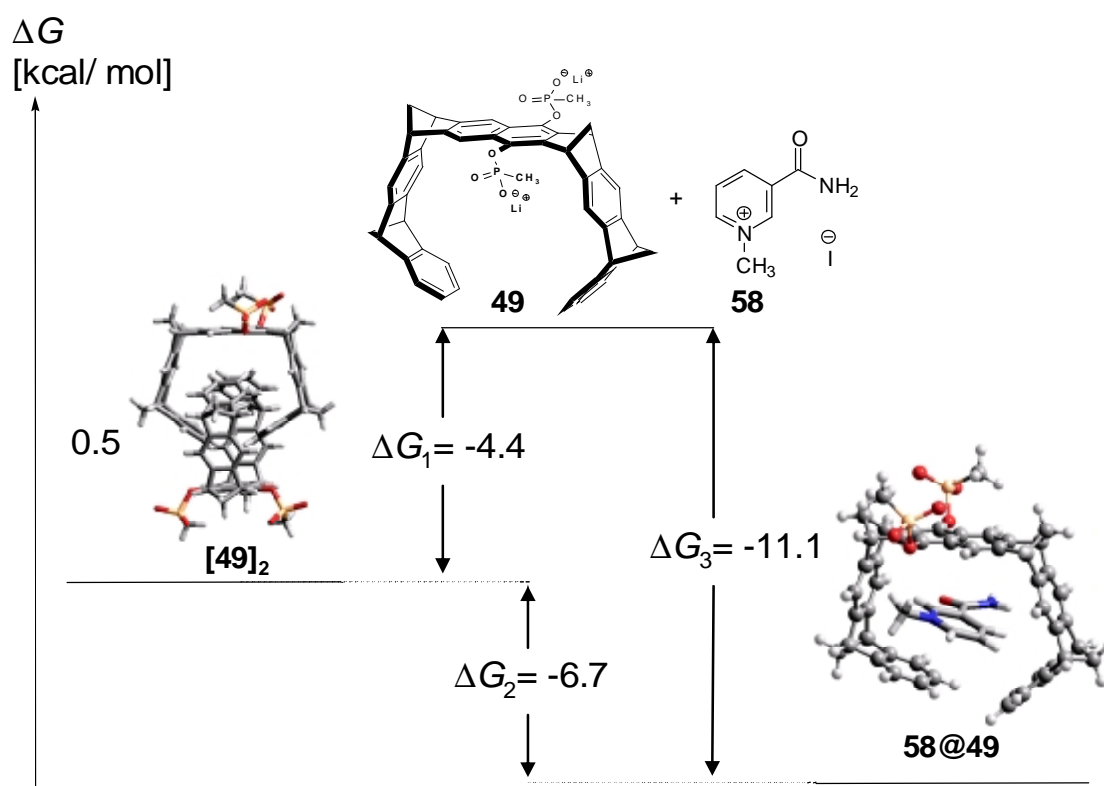


Abbildung 3.3: Gibbs-Enthalpie-Diagramm für die konkurrierenden Prozesse Eigenassoziation von **49** und Komplexbildung von **58** mit **49** in Wasser bei $25 \text{ }^\circ\text{C}$

3.3 Supramolekulare Eigenschaften der Naphthalin-Pinzetten in Abhängigkeit des Lösemittels

Komplexierungsversuche der Gastmoleküle **58**, **57**, **61** mit den molekularen Pinzetten **49**, **56** und **47** zeigten erwartungsgemäß eine starke Abhängigkeit der Komplexstabilität vom Lösungsmittel. Zusätzliche Löslichkeitsstudien des Gastmoleküls **57** in Gegenwart der Pinzette **47** zeigen in diversen Lösungsmitteln den Einfluss beider Verbindungen aufeinander.

Den Einfluss des Lösungsmittels auf das Komplexierungsverhalten von **47** gegenüber Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluorborat **57** verdeutlicht Abbildung 3.4, die exemplarisch die gefundenen Titrationskurven für das Substratproton H^c in verschiedenen Umgebungen zeigt.

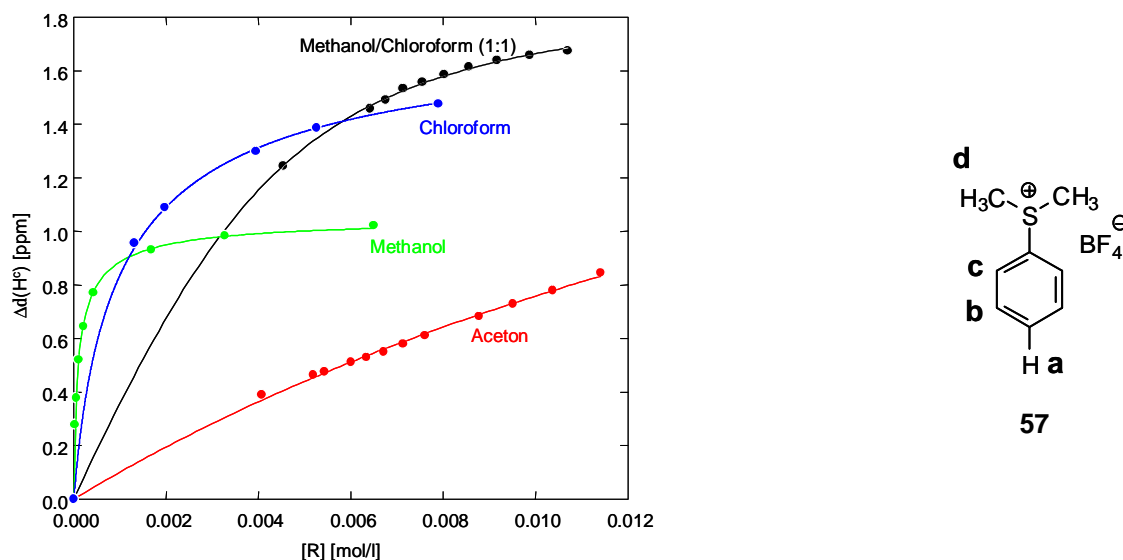
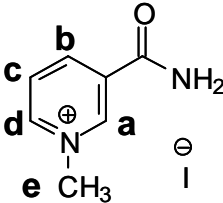
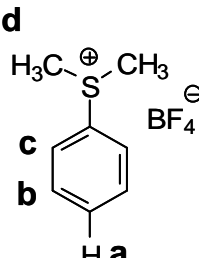
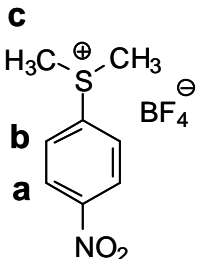


Abbildung 3.4: Verlauf der Titrationskurven von **57@47** in verschiedenen Lösungsmitteln bei 25 °C jeweils bezogen auf Substratproton H^c.

Es liegt nahe, einen Zusammenhang zwischen der Komplexstabilität und der Löslichkeit der reinen Pinzette in dem jeweiligen Medium zu suchen. Je besser die Löslichkeit der Pinzette in einem Lösungsmittel ist, desto weniger stabil ist der unter diesen Bedingungen gebildete Komplex **57@47**. In Lösungsmitteln in denen die Pinzette gut löslich ist, kompensieren die aufzuwendenden Desolvatationsenergien die attraktiven Wechselwirkungen zwischen Substrat und Rezeptor. So bildet sich der

stabilste Komplex in Methanol, in dem sich die Pinzette **47** nur wenig löst, der am wenigsten stabile Komplex liegt in Aceton vor, in dem sich beide Komponenten **47** und **57** gut lösen. Ausnahmen dieser Regel sind die schon erläuterten Komplexe der ionischen Pinzette **49** mit *N*-Methylnicotinamid-Iodid **58**. In nachfolgender Tabelle sind die in verschiedenen Lösungsmitteln gefundenen Assoziationskonstanten dieser und weiterer Komplexe zusammengefasst.

Tabelle 3.2: Assoziationskonstanten K_a [M^{-1}] verschiedener Rezeptor-Substrat-Komplexe in diversen Lösemitteln bei 25 °C.

Substrat	Rezeptor	Lösungsmittel	K_a
 <p>58</p>	49	D ₂ O	130000000*
	49	CD ₃ OD	119000
	47	CD ₃ OD	2790
	47	Aceton- <i>d</i> ₆ /CD ₃ OD (1:1)	1070
 <p>57</p>	47	CD ₃ OD	10600
	47	CD ₃ OD/CDCl ₃ (1:1)	1020
	47	CDCl ₃	1260
	47	Aceton- <i>d</i> ₆	40
 <p>61</p>	47	CD ₃ OD	9400
	47	CD ₃ OD/CDCl ₃ (1:1)	990

*Werte für K_a' , d.h. die extrapolierten Werte bezogen auf die monomere Pinzette **49**, die ohne Eigenassoziationsprozess existieren würden.

Die Assoziationskonstanten umfassen einen weiten Wertebereich von 40 bis 10600 M^{-1} für Komplexe mit **47** als Rezeptor, für den Rezeptor **49** lassen sich Werte bis 130000000 M^{-1} finden. Die Komplexe **61@47** und **58@47** verhalten sich analog der mit **57** schon oben erläuterten Tendenz. Je besser das Lösungsmittel den reinen Rezeptor löst, d.h. je höher die aufzubringende Desolvatationsenergie ist, desto weniger stabil sind die hierin gebildeten Komplexe. Wegen der unterschiedlichen Struktur und der zusätzlichen Ladung des Rezeptors **49** gegenüber **47**, lassen sich die Ergebnisse aus den Komplexierungsstudien zwar nicht direkt vergleichen, diese Werte ermöglichen jedoch die einzigen in Wasser zugänglichen Daten zum Rezeptorverhalten von Naphthalin-Pinzetten. Bemerkenswert ist hier besonders die drastische Zunahme um einen Faktor von 1000 der Komplexstabilität mit dem Substrat **58** beim Übergang von methanolischer in wässrige Lösung. Dieser Befund belegt den starken Einfluss des hydrophoben Effekts auf das Komplexierungsverhalten teilweise apolarer Systeme in Wasser.

Insgesamt bestätigen die Resultate Arbeiten von *Diederich* und *Zimmerman*, die den bedeutenden Einfluss des Lösungsmittels auf die Wirt-Gast-Komplexbildung bereits in den frühen 90er Jahren untersuchten^[100,105,132-135]. Neben den attraktiven Wechselwirkungen und geeigneten Geometrien von Gast und Wirt, sollten die Wechselwirkungen der einzelnen Komponenten mit dem jeweiligen Lösungsmittel möglichst gering sein, um eine stabile Komplexformation zu generieren.

3.4 Einfluss der Diacetyoxynaphthalin-Pinzette **47** auf Methyltransfer-Reaktionen

Um das enzyymmimetische Potential der Naphthalin-Pinzetten für die enzymatischen Methyltransfer-Reaktionen, bei denen S-Adenosylmethionin SAM als Cofaktor der Catechol-O-Methyltransferase COMT^[125,127] dient, abschätzen zu können, wurde der Methyltransfer von Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat **57** auf Iodid als Modellreaktion^[128] untersucht. Dabei resultierte sowohl in reinem Methanol als auch in einem 1:1-Gemisch aus Methanol und Chloroform eine Verzögerung dieser Reaktion in Anwesenheit der Diacetyoxynaphthalin-Pinzette **47**. Dieser Effekt steht scheinbar im Gegensatz zu Ergebnissen von *Dougherty*, der in Wasser eine Beschleunigung derselben Reaktion unter Einfluss eines ebenfalls **57** komplexierenden Cyclophan-Rezeptors feststellte^[77,129].

Eine kinetische Analyse, die für die Reaktion in reinem Methanol unter Anwesenheit von **47** mit Kintecus^[130,131], einem Simulationsprogramm für Reaktionskinetiken, durchgeführt wurde, ergab eine Verzögerung durch den Rezeptor um den Faktor 6.4 gegenüber der ohne Pinzette stattfindenden Reaktion. Abbildung 3.5 zeigt die einzelnen Prozesse und Konstanten, die für die kinetische Analyse Relevanz haben.

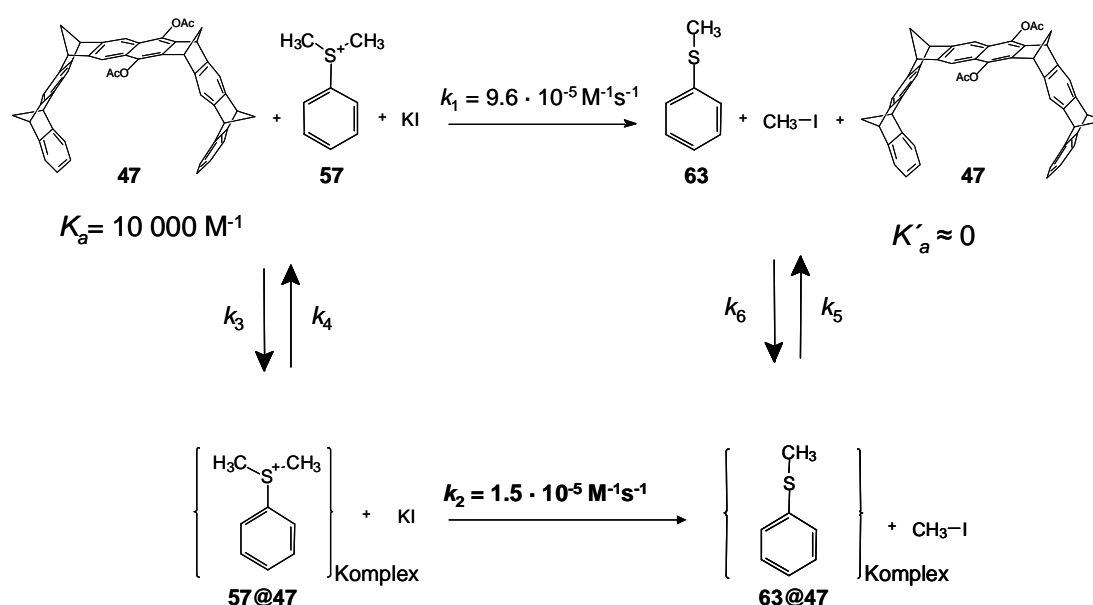


Abbildung 3.5: Kinetikschema der Methyltransfer-Reaktion von Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat **57** und Kaliumiodid in Anwesenheit der **47** in CD₃OD bei 25 °C.

Die Geschwindigkeitskonstante k_2 , die die Reaktion des komplexierten Substrates mit Kaliumiodid beschreibt, konnte durch die oben beschriebene Simulation ermittelt werden. Mit den aus den $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsmessungen und der kinetischen Analyse ermittelten Daten (k_1 , k_2 , K_a , K_a') ließen sich die Gibbs-Enthalpie-Werte für alle Prozesse ermitteln und untenstehendes Gibbs-Enthalpie-Diagramm formulieren.

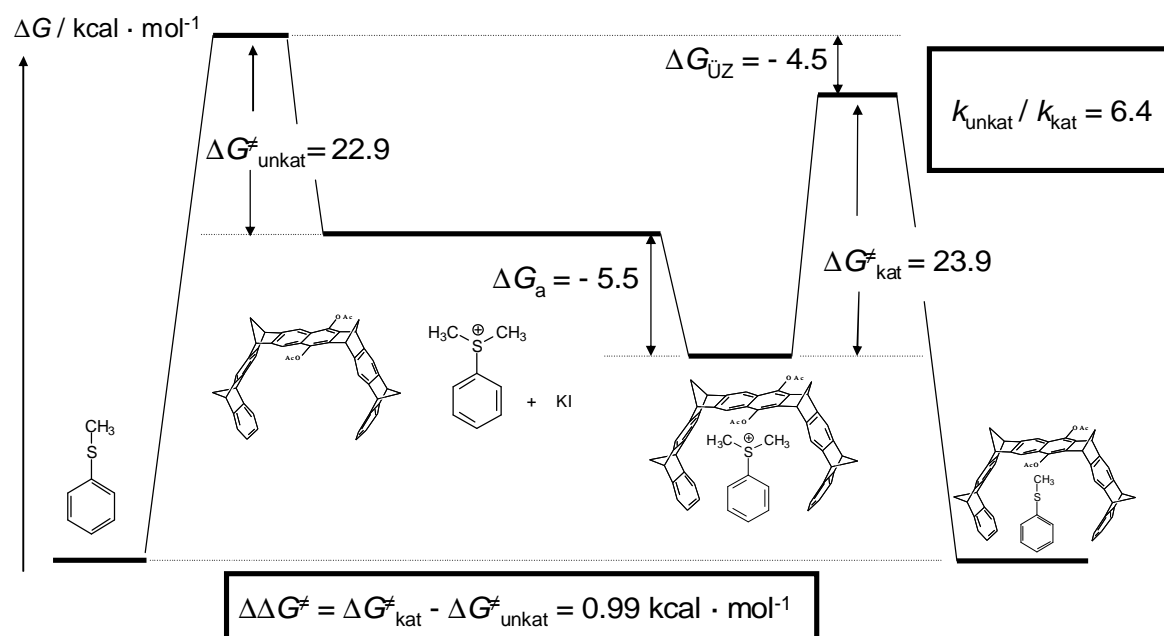


Abbildung 3.6: Gibbs-Enthalpie-Diagramm der Methyltransfer-Reaktion von Dimethylphenylsulfonium-Tetrafluoroborat **57** und Kaliumiodid in Anwesenheit von **47** in CD_3OD bei 25 °C .

Der Übergangszustand für die Reaktion wird demnach um $\Delta G_{\text{ÜZ}} = -4.5\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ durch den Rezeptor **47** stabilisiert. Für die Gesamtreaktion ergibt sich jedoch eine Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit aufgrund der hohen Stabilität des Komplexes **57@47** mit einer Assoziationsenthalpie von $\Delta G_a = -5.5\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Ein Vergleich mit den von *Dougherty* gefundenen Gibbs-Enthalpie-Werten für dieselbe Reaktion in Wasser bei 46 °C unter Einfluss von **24**, erklärt auch, warum hier – unter ähnlichen Bedingungen – eine Reaktionsbeschleunigung gefunden wird. Während der Komplex **57@24** mit einer Assoziationsenthalpie von $\Delta G_a = -5.3\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ in Wasser etwas weniger stabil ist, als **57@47** in Methanol, ist hier die Stabilisierung des Übergangszustandes mit $\Delta G_{\text{ÜZ}} = -5.7\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ hoch genug, um insgesamt zu einer Reaktionsbeschleunigung um einen Faktor von zwei zu führen. Da außerdem

das gebildete Produkt Thioanisol **63** einen stabilen Komplex mit **24** bildet, wird **24** bei fortschreitender Reaktion durch das Produkt gebunden und hat damit keinen Einfluss mehr auf die Reaktion.

Die gewonnenen Erkenntnisse weisen keinen der beiden hier verglichenen Rezeptoren als geeignetes Enzymmimetikum für Catechol-O-Methyltransferase aus. Für eine enzymanaloge katalytische Aktivität muss der Übergangszustand wesentlich stärker stabilisiert sein, als die jeweiligen Edukte bzw. Produkte. Sowohl im Falle des Rezeptors **47** als auch bei **24** liegt eine zu hohe Stabilisierung des Eduktes vor.

Lassen sich diese Resultate auf die natürliche Methyltransfer-Reaktion übertragen, so ist allerdings die unter dem Einfluss von **47** gefundene Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit interessant. Die diacetoxysubstituierte Naphthalin-Pinzette könnte sich dann als wirkungsvoller Hemmstoff für das Substrat S-Adenosylmethionin erweisen und damit die Methylierung von Catechol-Derivaten verlangsamen.

3.5 Ausblick

Obwohl die bereits untersuchten Komplexe der wasserlöslichen Pinzette **49** aufschlussreiche Ergebnisse lieferten, ist sie aufgrund ihrer Tendenz, in Wasser Eigenassoziate zu bilden, kein gutes Rezeptormodell. Für weitergehende Untersuchungen von Naphthalin-Pinzetten, insbesondere deren Komplexierungsverhalten in wässriger Umgebung, ist daher die Herstellung wasserlöslicher Systeme nötig, die keine Eigenassoziation zeigen. In Abbildung 3.7 werden mit den Pinzetten **65** und **66** zwei Substitutionsvarianten gezeigt, mit denen sich eine solche Eigenassoziation eventuell vermeiden lässt.

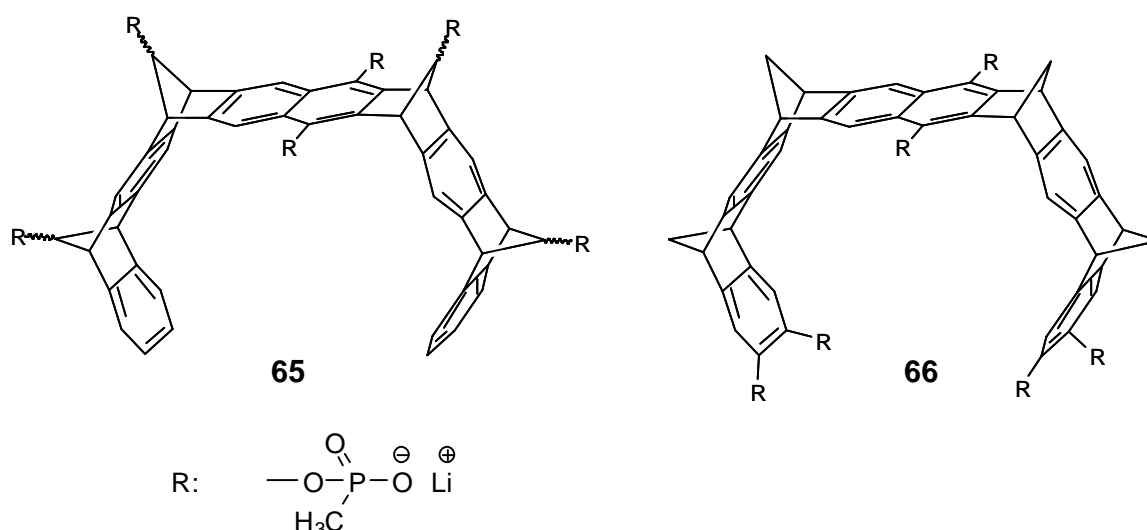


Abbildung 3.7: Mögliche Strukturen weiterer wasserlöslicher Pinzetten mit hydrophilen Substituenten in verschiedenen Positionen.

Eine Möglichkeit liegt in der Substitution der Methylenbrücken mit hydrophilen Gruppen, mit dem Vorteil, dass in diesem Fall die Geometrie der Pinzettenkavität nahezu unbeeinflusst bleiben sollte. Die andere Möglichkeit besteht in der Einführung von hydrophilen Substituenten an den terminalen Benzolringen der Pinzette, um so ein „ineinander greifen“ der Pinzettenmoleküle sterisch zu unterbinden. Die Herstellung solcher Moleküle stellt allerdings eine große synthetische Herausforderung dar und ist sicherlich nicht trivial.

Ein viel versprechender Ansatz zur Vermeidung von Eigenassoziationsprozessen ist die Entwicklung der in Abbildung 3.8 gezeigten tetramethoxysubstituierten Pinzette **67**. Versuche diese zu synthetisieren, wurden durch M. Blecking^[116] im Rahmen einer Diplomarbeit durchgeführt. Aufgrund bisher zu geringer Ausbeuten konnte **67** noch nicht hinsichtlich des Verhaltens in Wasser untersucht werden.

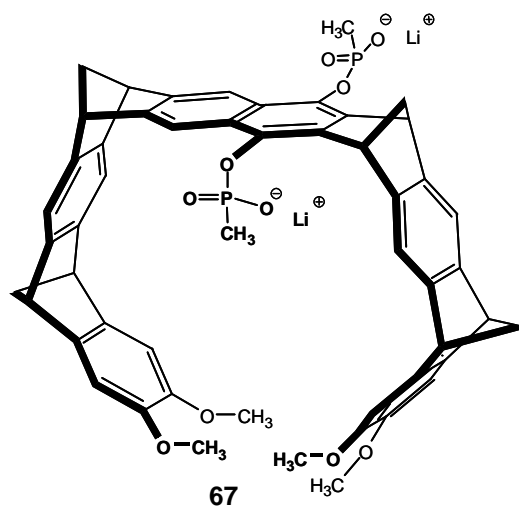


Abbildung 3.8: Struktur der von *Blecking* synthetisierten tetramethoxy-substituierten Phosphonatnaphthalin-Pinzette **67**.

Ausgehend von einem solchen, nicht selbstassoziiierenden Rezeptor, sind sicherlich Komplexierungsstudien in wässrigem Milieu mit den unten abgebildeten biologisch relevanten Substraten, aber auch mit den Sulfoniumverbindungen **57**, **61** und S-Adenosylmethionin **62** von Interesse. Den Einfluss einer solchen Pinzette auf Methyltransfer-Reaktionen der genannten Sulfoniumverbindungen in Wasser gilt es ebenfalls festzustellen.

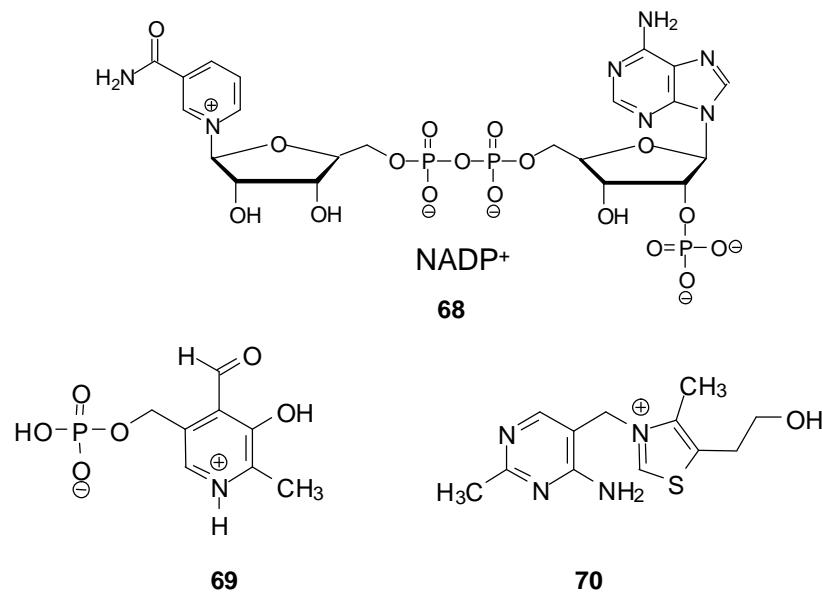


Abbildung 3.9: Strukturen der potentiell komplexierbaren biologisch relevanten Substanzen Nicotinamidadenin-Dinucleotid-Phosphat (NADP⁺) **68**, Pyridoxalosphat **69** und Thiamin (Vitamin B₁) **70**.

Aufbauend darauf sollten auch weitere biologisch relevante Methyltransfer-Reaktionen mit einbezogen werden, wie beispielsweise die in Abbildung 3.10 dargestellte Methylierung von DNA-Basen durch S-Adenosylmethionin. Aufgrund der hohen in Wasser gefundenen Komplexassoziationskonstanten der bisher untersuchten Rezeptoren, lassen sich starke Verzögerungen der Reaktionen erwarten, wobei natürlich auch der Übergangszustand in Wasser wesentlich stärker stabilisiert sein könnte. Welche der beiden Stabilisierungen letztendlich überwiegt, lässt sich nur experimentell klären.

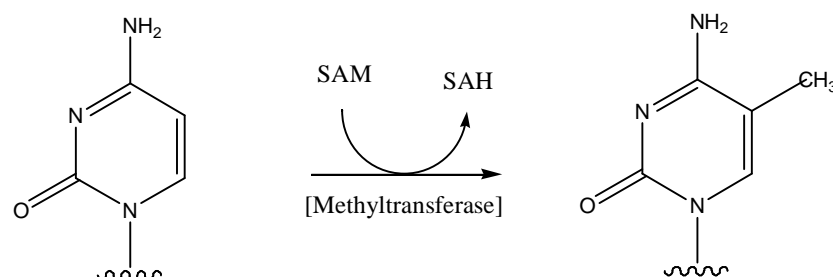


Abbildung 3.10: Schematische Darstellung der natürlichen Funktion von SAM (S-Adenosylmethionin) **62** als Methylierungsmittel für DNA-Basen (hier am Beispiel von Cytosin).

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine und spektroskopische Methoden

Lösungsmittel:

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf mit den üblichen literaturbekannten Verfahren absolutiert.

Hochdruckexperimente:

Die Syntheseversuche unter Hochdruckbedingungen erfolgten in einer thermostatisierbaren 14 kbar-Hochdruckanlage der Firma Hofer (Mülheim/Ruhr). Als Reaktionsgefäße dienten beidseitig abgeschmolzene, mit Triethylamin desaktivierte PTFE-Schrumpfschläuche (Fa. Bemu, Krefeld).

Schmelzpunkt:

Die Schmelzpunktbestimmung erfolgte unter Verwendung eines Mikroskop-Heiztisches (Reichert Thermovar, Wien, Österreich). Die Werte sind unkorrigiert angegeben.

Chromatographie:

Die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurde mit Hilfe von DC-Platten Polygram SIL G/UV254 der Firma Macherey und Nagel durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm. Für die präparative Säulenchromatographie wurde in der Regel Kieselgel 60 (Korngröße 0.0063-0.2 mm) der Firma Fluka als stationäres Phasenmaterial verwendet.

UV/Vis-Spektren:

Für die Ultraviolett/Visuell-spektroskopischen Messungen standen ein Cary 219 der Firma Varian (Darmstadt, Deutschland) bzw. das Gerät Spectralys der Firma J&M (Aalen, Deutschland) zur Verfügung.

IR-Spektroskopie:

Die Anfertigung von IR-Spektren erfolgte unter Verwendung eines Bio-Rad FTS 135 Spektrometers. Die Spektren wurden in diffuser Reflexion auf KBr-Presslingen aufgenommen.

Massenspektroskopie:

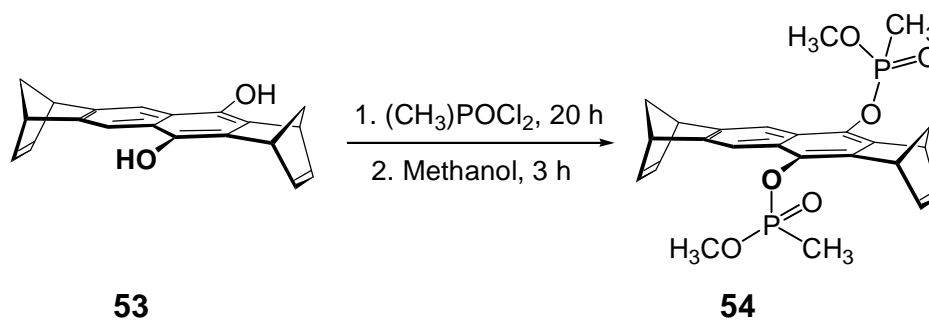
Die Massenspektren wurden mit Hilfe der Elektrospray-Ionisation (ESI) von Herrn Dipl.-Ing. Werner Karow unter Verwendung eines Bruker BioTOF II Massenspektrometers angefertigt.

NMR-Spektroskopie:

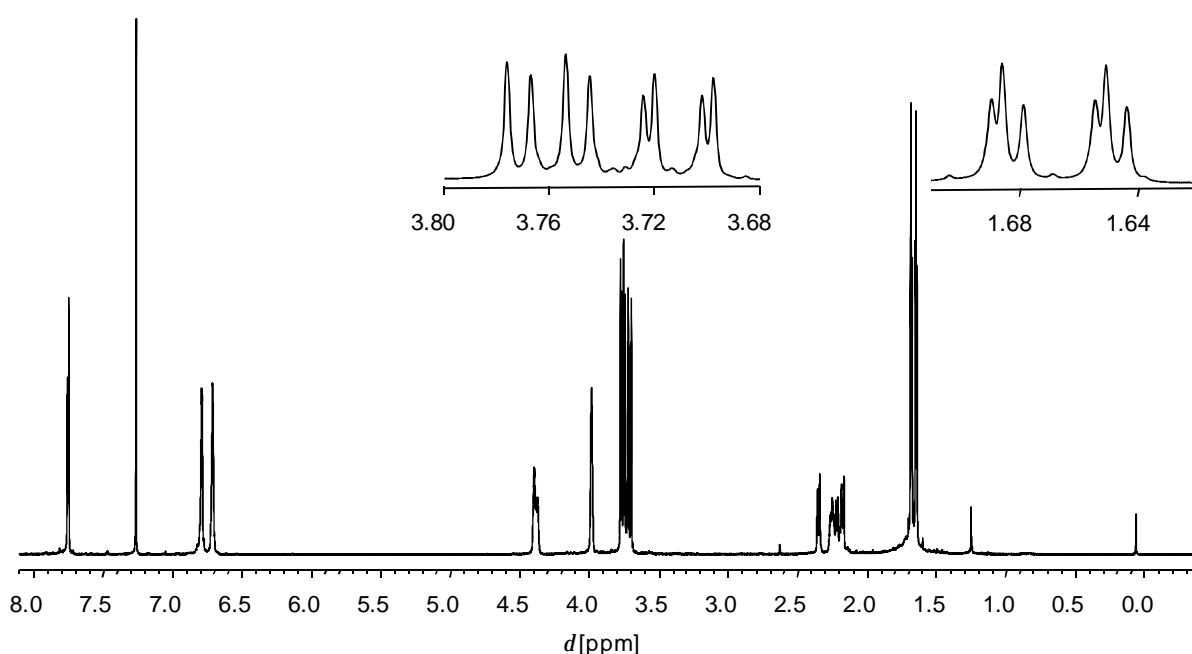
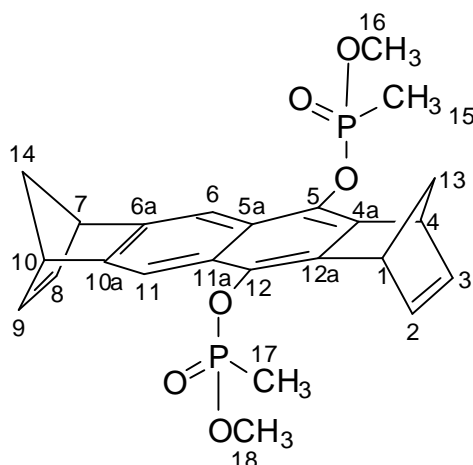
Für selbständige Messungen stand ein Varian Gemini XL 200 zur Verfügung. Die ein- und zweidimensionalen NMR-Experimente zur Charakterisierung der neu synthetisierten Verbindungen wurden an einem Bruker DRX 500 von Herrn Dipl.-Ing. Heinz Bandmann durchgeführt. Die Strukturaufklärung erfolgte durch die Aufnahme eindimensionaler Spektren (^1H , ^{13}C , DEPT) und durch die Anwendung von ^1H , ^1H -COSY- und ^{13}C , ^1H -COSY-2D-Experimenten. Die chemischen Verschiebungen wurden in δ -Werten relativ zu Tetramethylsilan ($\delta = 0$ ppm) angegeben. Als Referenzsignal diente bei ^1H -NMR-Spektren der undeuterte Anteil des jeweils verwendeten Lösungsmittels. Singulettmultiplizitäten wurden wie folgt gekennzeichnet: (s) Singulett, (d) Dublett, (t) Triplett, (q) Quartett, (m) Multiplett, (dd) Dublett von Dubletts, (dt) Dublett von Triplets, (dq) Dubletts von Quadrupletts, (dm) Dublett von Multipletts. Die Stereochemie unterschiedlicher ^1H -Kerne an einem Kohlenstoffatom wurde durch die Buchstaben i (innen) und a (außen) gekennzeichnet.

4.2 Synthese

4.2.1 Darstellung von (1a,4a,7a,10a) 1,4,7,10-tetrahydro-1,4:7,10-dimethanonaphthacen-5,12-bis(methylphosphonsäure methyl ester) **54**



Unter Argon werden 0.75 g **53** (2.60 mmol) und 1.44 g POCl₂CH₃ (10.8 mmol) in 75 mL Tetrahydrofuran (mit Argon gesättigt) vorgelegt und unter Rühren auf 0° C abgekühlt. Nach Zugabe von 0.90 mL Triethylamin wird die Reaktionsmischung eine Stunde bei 0° C und im Anschluss weitere 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsmischung werden 45 mL wasserfreies Methanol zugeführt und sie wird weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Am Rotationsverdampfer werden ca. 50 mL Tetrahydrofuran entfernt, das ausgefallene Triethylammonium-Salz wird abfiltriert und das Filtrat vollständig vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Florisil, mit einem Aceton/Cyclohexan-Gemisch (1/1) gereinigt. Es werden 370 mg (0.78 mmol, 30 %) des phosphonsäuremethylestersubstituierten Naphthalin-„Spacers“ **54** (Smp.= 163 °C) erhalten.

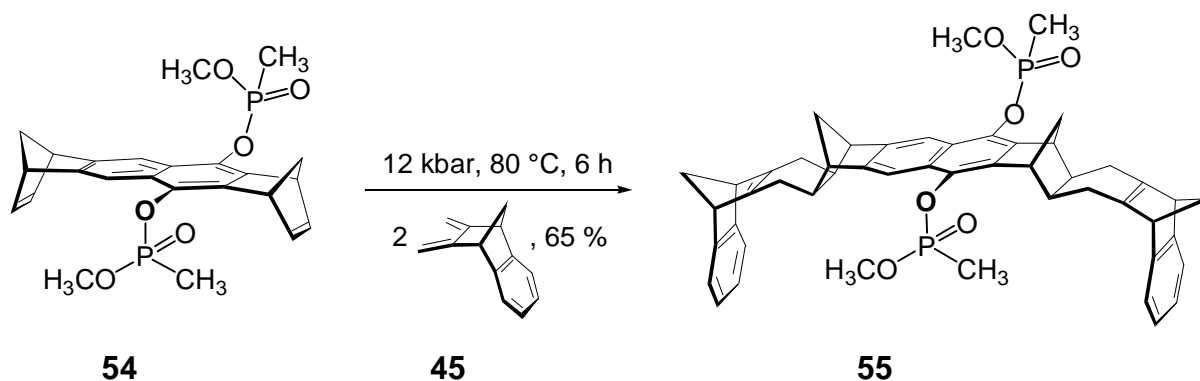


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): d [ppm] = 1.65 (d, 6 H, 15-H, 17-H, 2J (15-H, P und 17-H, P) = 17.5 Hz)*, 2.25 (m, 4 H, 13-H, 14-H), 3.72 (d, 6 H, 16-H, 18-H)*, 3.96 (s, 2 H, 7-H, 10-H), 4.37 (m, 2 H, 1-H, 4-H), 6.69 (m, 2 H, 8-H, 9-H), 6.77 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 7.73 (m, 2 H, 6-H, 11-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): d [ppm] = 11.07 (d, C-15, C-17, 1J (C-15, P und C-17, P) = 143.9 Hz)*, 48.21 (C-1, C-4), 49.83 (C-7, C-10), 52.96 (C-16, C-18)*, 65.71 (C-13), 67.26 (C-14), 113.88 (C-2, C-3, C-8, C-9), 125.27 (C-5a, C-11a), 136.51 (C-6a, C-10a), 138.54 (C-4a, C-12a), 142.18 (C-6, C-11), 149.64 (C-5, C-12); $^{31}\text{P-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): d [ppm] = 30.36 (s, 2 P)*

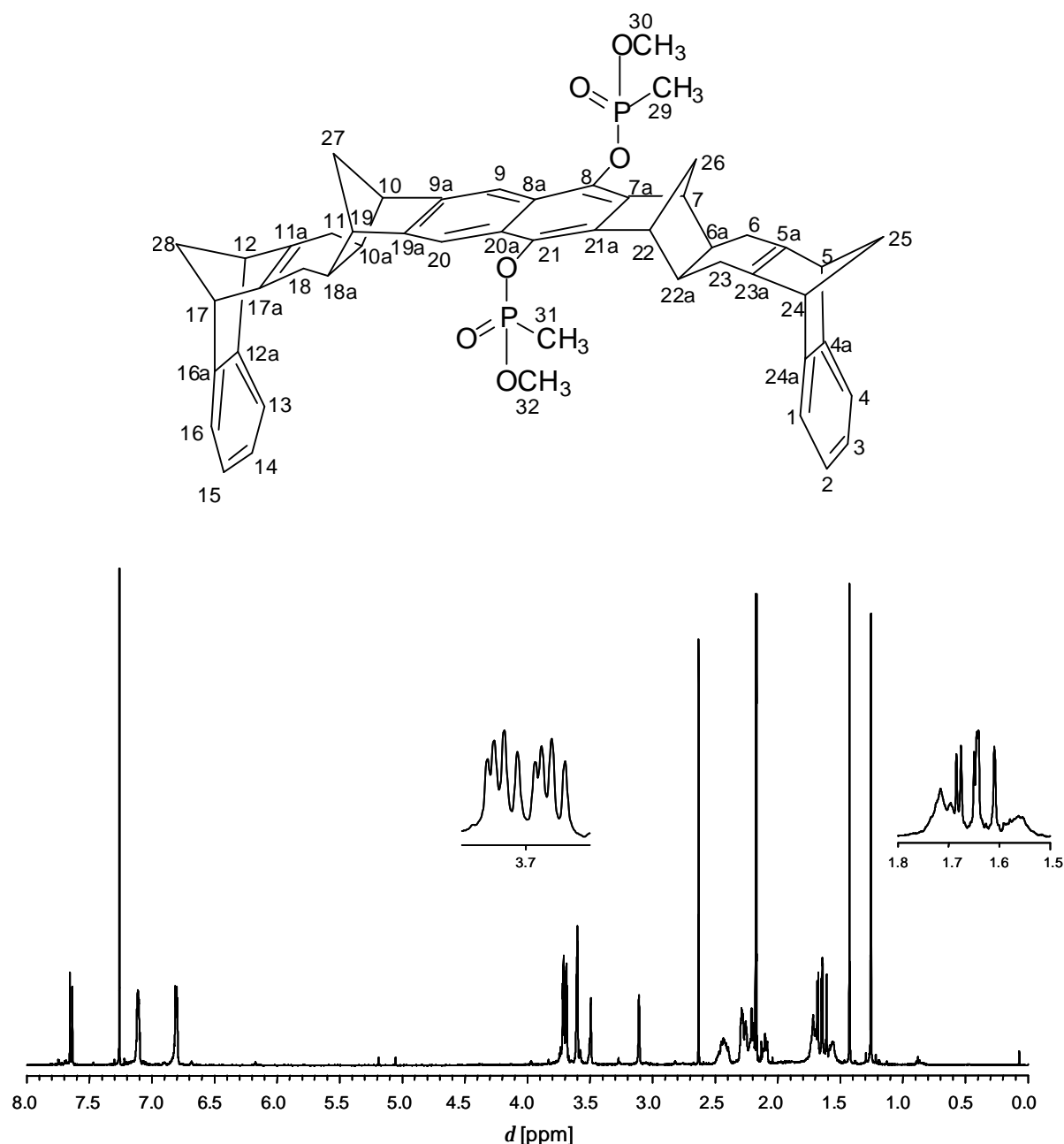
*Für die jeweilige Verschiebung wurden die Signale der verschiedenen Stereoisomere gemittelt.

MS (ESI, positive ion mode, MeOH): m/z = 473 [$\text{M} + \text{H}^+$], 495 [$\text{M} + \text{Na}^+$], 511 [$\text{M} + \text{K}^+$].

4.2.2 Darstellung von (5a,7a,10a,12a,17a,19a,22a,24a)-5,6,6a,7,10,10a,11,12,17,18,18a,19,22,22a,23,24-hexadecahydro-5,24:7,22:10,19:12,17-tetramethanodecacen-8,21-bis(methylphosphonsäure methyl ester) **55**



180 mg **54** (0.38 mmol), 260 mg **45** (1.54 mmol) und eine Spatelspitze BHMPS (*Bis*(3-*tert.*-butyl-4-hydroxy-5-methylphenyl)-sulfid) werden in einer Mischung aus 2.50 mL wasserfreiem Toluol und 0.50 mL wasserfreiem Acetonitril gelöst. Nachdem die Lösung mit Argon gesättigt wurde, wird diese in einen zuvor mit Triethylamin deaktivierten Teflonschlauch gefüllt. Der Schlauch wird durch Abschmelzen verschlossen und in den auf 80 °C vortemperierten Autoklaven eingebracht. Die Reaktionsmischung wird unter 12 kbar Druck bei 80 °C 6 h lang thermolysiert. Unter Beibehaltung des Drucks wird der Autoklave über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Die Lösung wird dann am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in etwas Aceton gelöst, der unlösliche Anteil wird abfiltriert und die überstehende Lösung wird säulenchromatographisch mit der MPLC (Florisil; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1) aufgearbeitet. Man erhält 200 mg (0.25 mmol, 66 %) des Pinzettenvorläufers **55** als weißen Feststoff (Smp. = 167 °C).



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): d [ppm] = 1.56 (m, 2 H, 26-H^a, 27-H^a); 1.66 (d, 6 H, 29-H, 31-H, ² J (29-H, P und 31-H, P) = 17.5 Hz)*; 1.71 (m, 4 H, 6a-H, 10a-H, 18a-H, 22a-H); 2.09 (2 H, 26-Hⁱ, 27-Hⁱ); 2.23 (m, 8 H, 6-H, 11-H, 18-H, 23-H); 2.44 (m, 4 H, 25-H, 28-H); 3.11 (s, 2 H, 10-H, 19-H); 3.49 (s, 2H, 7-H, 22-H); 3.60 (m, 4 H, 5-H, 12-H, 17-H, 24-H); 3.70 (d, 6 H, 30-H, 32-H, ³ J (30-H, P und 32-H, P) = 11.2 Hz)*; 6.80 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 14-H, 15-H); 7.11 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 13-H, 16-H); 7.64 / 7.65 (s, 2H, 9-H, 20-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): d [ppm] = 10.70 / 11.87 (C-29, C-31), 29.69 (C-6, C-11, C-18, C-23), 39.89 (C-6a, C-22a), 40.67 (C-10a, C-18a), 44.22 (C-26, C-27),

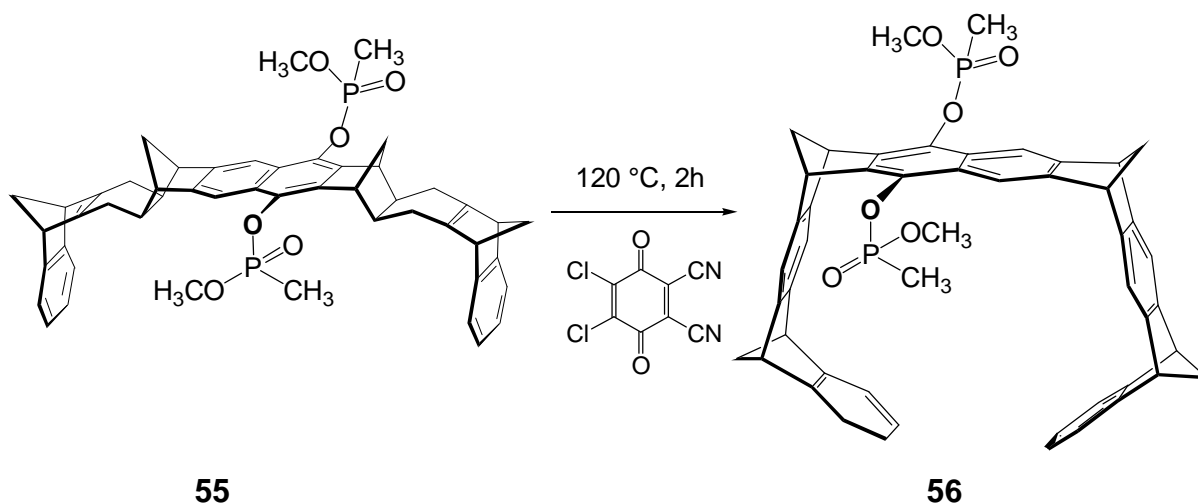
50.56 (C-10, C-19), 52.72 (C-30, C-32)*; 53.12 (C-7, C-22), 53.81 (C-5, C-12, C-17, C-24), 66.64 (C-25), 69.66 (C-28), 112.53 (C-9, C-20), 120.76 (C-1, C-4, C-13, C-16), 124.04 (C-2, C-3, C-14, C-15), 126.49 (C-8a, C-20a), 135.78 (C-7a, C-21a), 147.39 (C-5a, C-11a, C-17a, C-23a), 148.09 (C-9a, C-19a), 151.78 (C-8, C-21), 152.14 (C-4a, C-12a, C-16a, C-24a).

^{31}P -NMR (200 MHz, CD_3OD): d [ppm] = 28.76 / 28.85 (s, 2 P).

*Für die jeweilige Verschiebung wurden die Signale der verschiedenen Stereoisomere gemittelt.

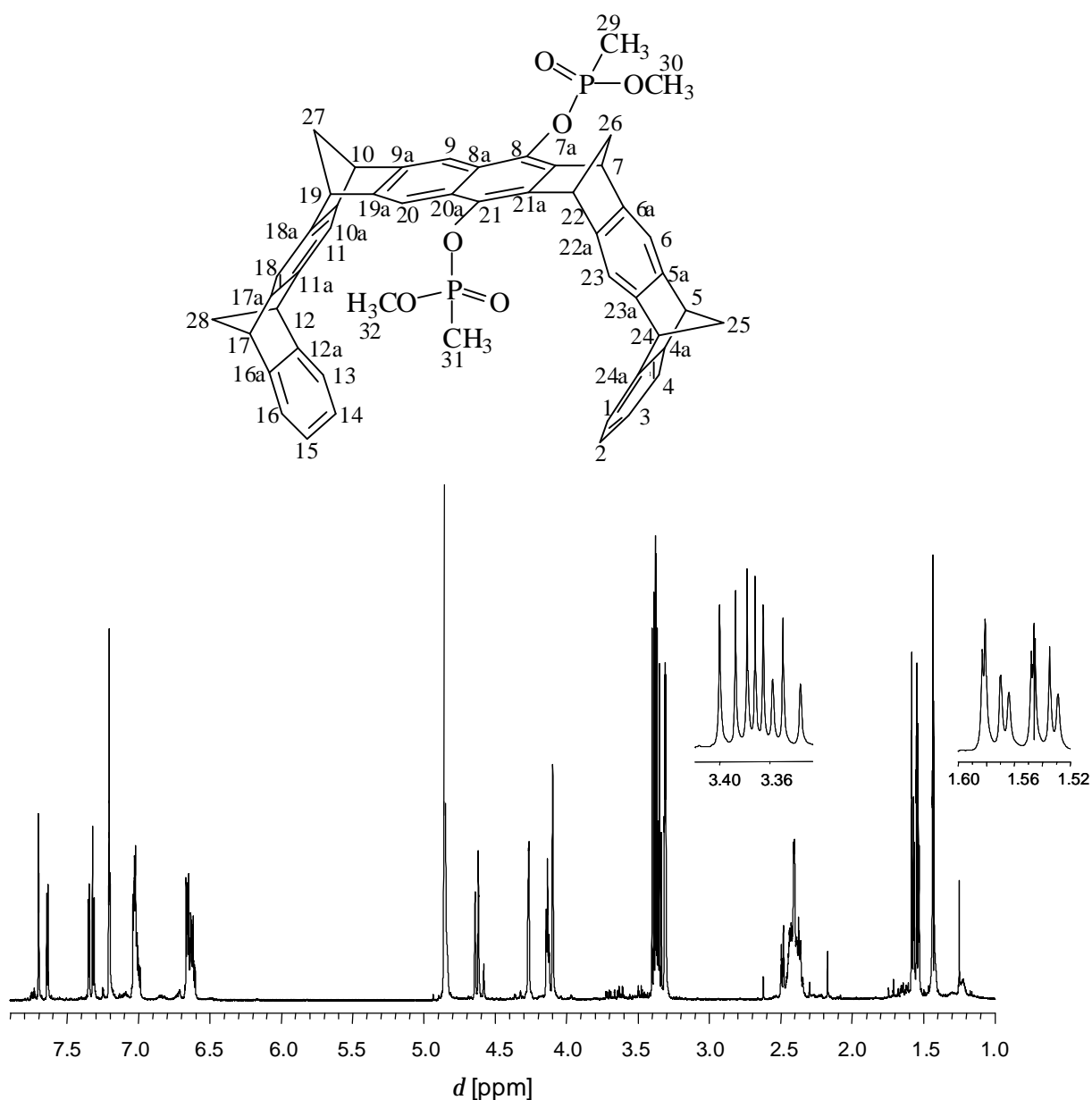
MS (ESI, positive ion mode, MeOH): m/z = 831 [$\text{M} + \text{Na}^+$], 1640 [$(\text{M})_2 + \text{Na}^+$], 2448 [$(\text{M})_3 + \text{Na}^+$]; HRMS (ESI, positive ion mode, MeOH): m/z : calc. für $\text{C}_{50}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{P}_2\text{Na}$: 831.298; gefunden: 831.302.

4.2.3 Darstellung von (5a,7a,10a,12a,17a,19a,22a,24a)-5,7,10,12,17,19,22,24-octahydro-5,24:7,22:10,19:12,17-tetramethanodecacen-8,21-bis(methylphosphonsäure methyl ester) **56**



140 mg **55** (0.17 mmol) und 380 mg (1.67 mmol) DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzoquinon) werden unter Argon in 6 mL wasserfreiem, heißem Toluol (110 °C) gelöst und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Reaktionsmischung auf 40 °C abgekühlt ist, werden 0.15 mL 1,4-Cyclohexadien (126 mg, 1.57 mmol) zugegeben, um reaktive DDQ-Rückstände zu entfernen. Die Lösung wird am Rotationsver-

dampfer bis zur Trockne eingengt und der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen. Das unlösliche Nebenprodukt wird abfiltriert und das Filtrat erneut am Rotationsverdampfer eingengt. Der Feststoff wird in etwas Aceton gelöst und säulenchromatographisch an Florisil mit Ethylacetat aufgearbeitet. Man erhält 56 mg (0.068 mmol/ 40 %) **56** als farblosen Feststoff (Smp. = 182 °C).



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD₃OD): d [ppm] = 1.59 (d, 6 H, 29-H, 31-H, 2J (29-H, P und 31-H, P) = 17.6 Hz)*; 2.41 (m, 8 H, 25-H, 26-H, 27-H, 28-H); 3.39 (d, 6 H, 30-H, 32-H, 3J (30-H, P und 32-H, P) = 11.3 Hz)*; 4.11 (m, 2 H, 12-H, 17-H); 4.14 (m, 2 H, 5-H, 24-H); (m, 2 H, 10-H, 19-H); 4.62 / 4.65 (s, 2 H, 7-H, 22-H); 6.68 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 14-H.

15-H); 7.05 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 13-H, 16-H); 7.21 (m, 2 H, 11-H, 18-H); 7.32 / 7.35 (m, 2H, 6-H, 23-H); 7.64 / 7.71 (m, 2 H, 9-H, 20-H).

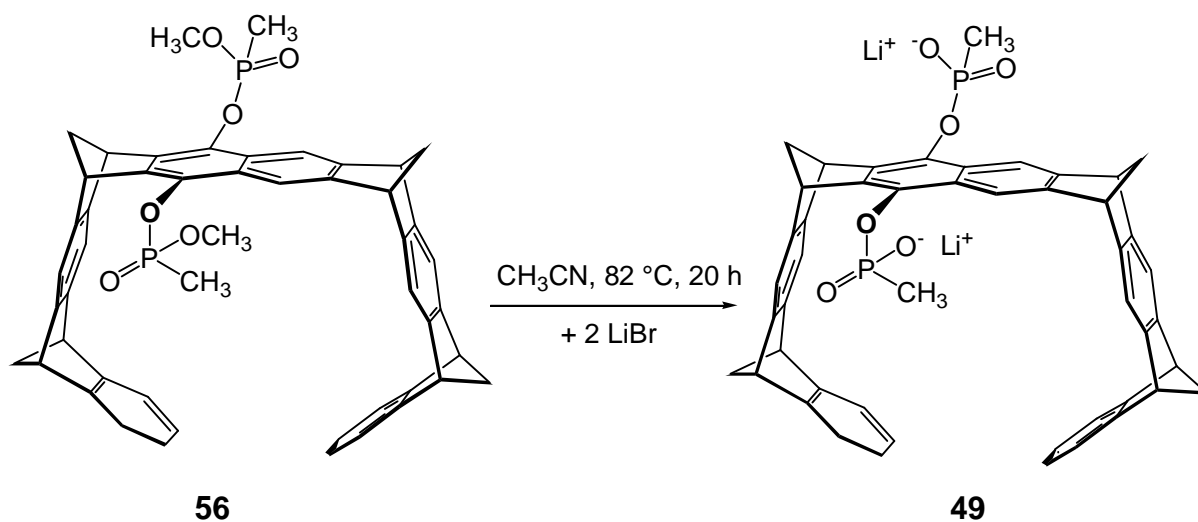
^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD): d [ppm] = 9.96 / 11.11 (C-29, C-31), 50.10 (C-10, C-19), 52.37 (C-5, C-24), 52.60 (C-12, C-17), 54.01 / 54.08 (C-30, C-32), 66.73 (C-26), 67.71 (C-27), 68.73 (C-25), 69.09 (C-28), 114.75 / 114.99 (C-9, C-20), 117.32 / 117.44 (C-6, C-23), 118.30 (C-11, C-18), 122.41 (C-1, C-4, C-13, C-16), 125.82 (C-2, C-3, C-14, C-15), 126.98 (C-8a, C-20a), 137.85 (C-9a, C-19a), 138.84 / 139.19 (C-7a, C-21a), 147.19 (C-10a, C-18a), 147.87 / 147.97 (C-6a, C-22a), 149.87 (C-5a, C-11a, C-17a, C-23a), 150.77 / 150.92 (C-8, C-21), 152.11 (C-4a, C-12a, C-16a, C-24a), die chemischen Verschiebungen von 7-C, 22-C konnten aufgrund der Überlagerung mit dem CD_3OD -Signal nicht detektiert werden.

^{31}P -NMR (200 MHz, CD_3OD): d [ppm] = 30.92 / 31.26 (s, 2 P)

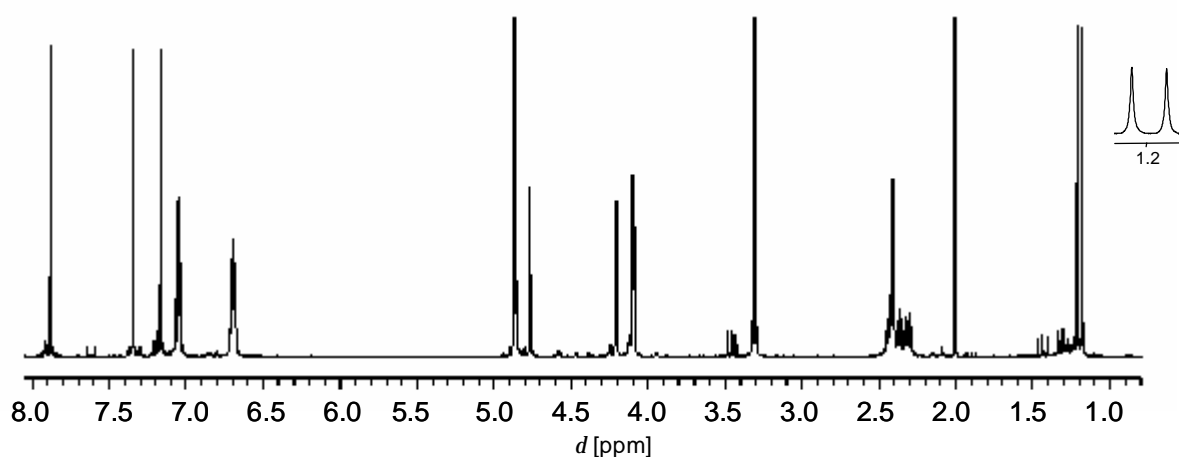
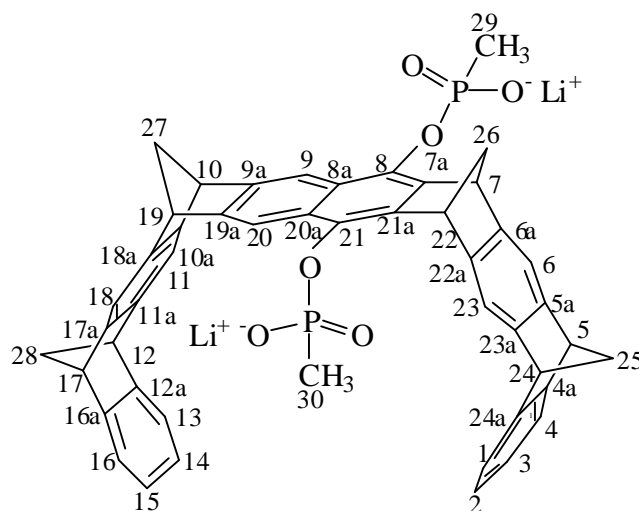
*Für die jeweilige Verschiebung wurden die Signale der verschiedenen Stereoisomere gemittelt.

MS (ESI, positive ion mode, MeOH): m/z = 801 [$\text{M} + \text{H}^+$], 823 [$\text{M} + \text{Na}^+$], 1623 [$(\text{M})_2 + \text{Na}^+$].

4.2.4 Darstellung von Bislithium (5a,7a,10a,12a,17a,19a,22a,24a)-5,7,10,12,17,19,22,24-octahydro-5,24:7,22:10,19:12,17-tetramethanodecacen-8,21-bismethylphosphonat 49



40 mg (0.051 mmol) **56** und 10.6 mg (0.12 mmol) trockenes Lithiumbromid werden in 5.0 mL wasserfreiem Acetonitril vorgelegt. Unter Argon und Rühren wird die Reaktionsmischung 20 Stunden bei Rückfluss erhitzt, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der Feststoff abfiltriert und zweimal mit 2.0 mL heißem Acetonitril gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 30.0 mg (0.038 mmol) **49** als beigefarbenen Feststoff (Zersetzung > 255 °C), was einer Ausbeute von 75 % entspricht.



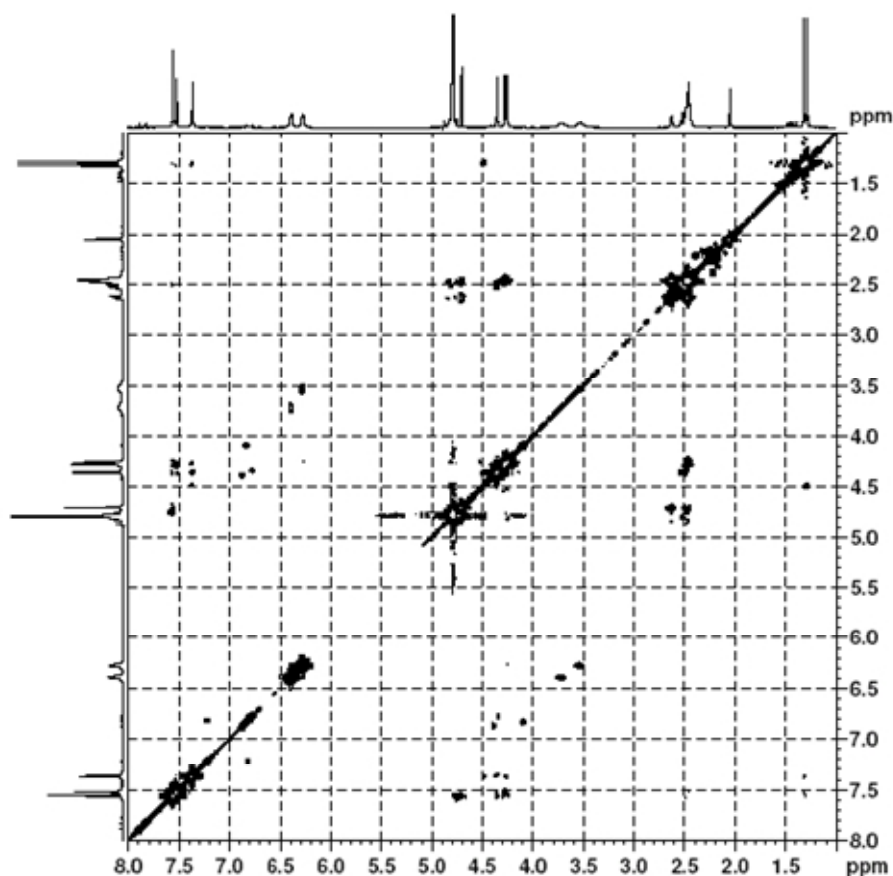
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): d [ppm] = 1.20 (d, 6 H, 29-H, 30-H, 2J (29-H, P und 30-H, P) = 16.5 Hz), 2.31 (2 H, 26-H), 2.40 (m, 6 H, 25-H, 27-H, 28-H), 4.09 (s, 2 H, 12-H, 17-H), 4.10 (s, 2 H, 5-H, 24-H), 4.21 (s, 2 H, 10-H, 19-H), 4.77 (s, 2 H, 7-H, 22-H), 6.69 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 14-H, 15-H), 7.05 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 13-H, 16-H), 7.16 (s, 2 H, 11-H, 18-H), 7.35 (s, 2 H, 6-H, 23-H), 7.88 (s, 2 H, 9-H, 20-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD): d [ppm] = 13.78 (d, C-29, C-30, 1J (C-29, P und C-30, P) = 137.8 Hz), 50.03

(C-7, C-22), 52.38 (C-10, C-19), 52.62 (C-5, C-12, C-17, C-24), 67.15 (C-26), 67.79 (C-27), 68.96 (C-25, C-28), 116.03 (C-9, C-20), 117.21 (C-11, C-18), 118.06 (C-6, C-23), 122.40 (C-1, C-4, C-13, C-16), 125.71 (C-2, C-3, C-14, C-15), 128.11 (C-8a, C-20a), 138.09 (C-9a, C-19a), 139.42 (d, C-7a, C-21a, 3J (C-7a, P und C-21a, P) = 7 Hz), 148.31 (C-6a, C-22a), 148.40 (C-10a, C-18a), 148.51 (C-11a, C-17a), 149.01 (C-5a, C-23a), 149.32 (C-8, C-21), 152.14 (C-4a, C-24a), 152.27 (C-12a, C-16a); ^{31}P -NMR (200 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 21.66 (s, 2 P).

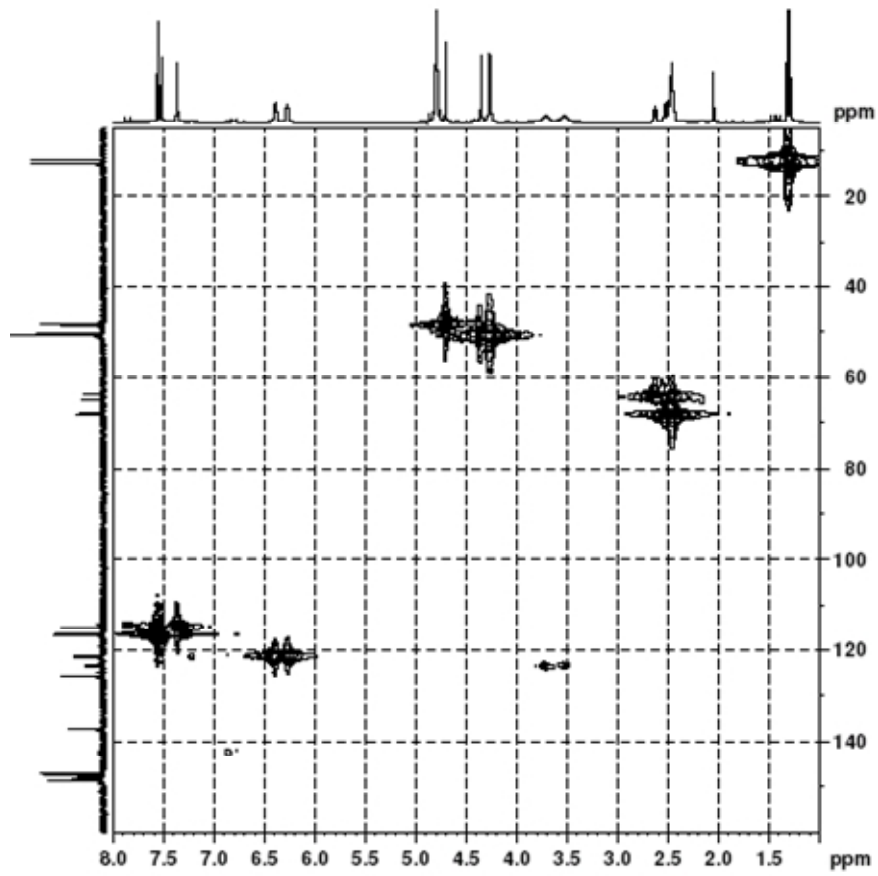
MS (ESI, negative ion mode, MeOH): m/z = 385 [(M) $_2$], 771 [M + H $^+$], 793 [M + Na $^+$]; HRMS (ESI, negative ion mode, MeOH): m/z : calc. für $\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{P}_2$: 385.100; gefunden: 385.101.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2973 (CH), 2935 (CH), 2862 (CH), 1647 (C=C), 1193 (P=O), 1068 (P-O).

UV/VIS (H_2O): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 258 (4.640), 294 (4.481).



^1H , ^1H -COSY-Spektrum der Pinzette **49** in D_2O bei Raumtemperatur.



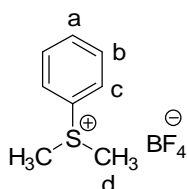
^{13}C , ^1H -HMQC-Spektrum der Pinzette **49** in D_2O bei Raumtemperatur.

5 Anhang

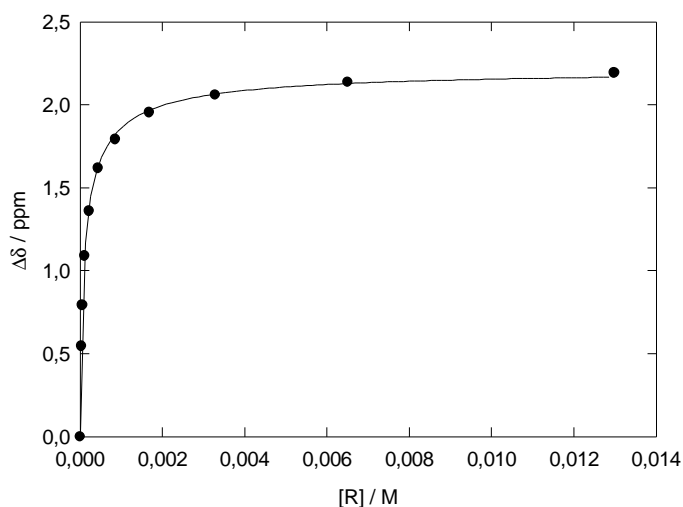
5.1 Titrationen

5.1.1 Verdünnungstitrationen

Rezeptor	47	M_R [g/mol]:	700.26
Lösemittel	CD ₃ OD	M_S [g/mol]	226.06
T [°C]	25	m_R [mg]	9.1
Substrat	57	m_S [mg]	5.1
	d_0 [ppm] = 3.266 (H ^d)	V_0 [mL]	1
	8.013 (H ^c)	$[R_0]$ [mM]	16.75
	7.729 (H ^b)	$[S_0]$ [mM]	22.61
	7.807 (H ^a)	$[S_0]/[R_0]$	1.350



$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	d_s (H ^d) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
16.748	22.611	1.071	2.195	2.167
8.374	11.305	1.128	2.138	2.129
4.187	5.653	1.206	2.060	2.065
2.093	2.826	1.310	1.956	1.967
1.047	1.413	1.474	1.791	1.820
0.523	0.707	1.647	1.619	1.621
0.262	0.353	1.904	1.361	1.370
0.131	0.177	2.175	1.091	1.083
0.065	0.088	2.472	0.793	0.789
0.032	0.044	2.718	0.547	0.524



$$K_a [M^{-1}] = 10600$$

$$\Delta d_{max} H^d [\text{ppm}] = 2.98$$

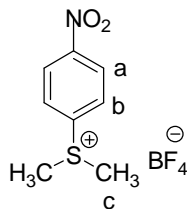
$$r^2 = 0.9995$$

$$\Delta d_{max} H^a [\text{ppm}] = 0.09$$

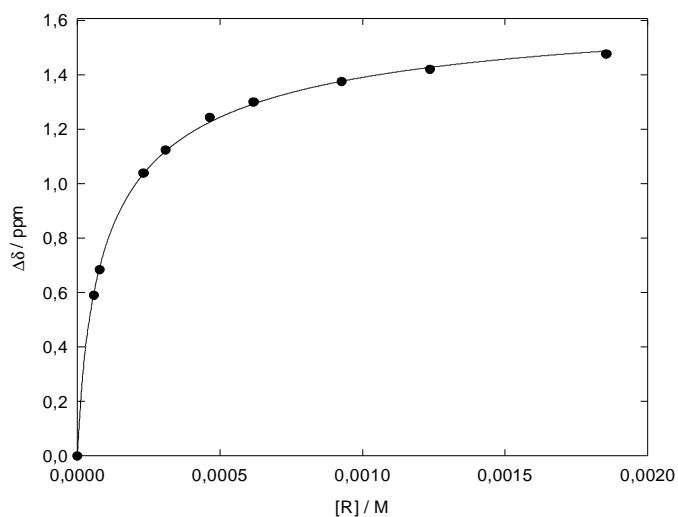
$$\Delta d_{max} H^b [\text{ppm}] = 0.12$$

$$\Delta d_{max} H^c [\text{ppm}] = 1.42$$

Rezeptor	47	M_R [g/mol]	700.26
Lösemittel	CD ₃ OD	M_S [g/mol]	271.05
T [°C]	25	m_R [mg]	1.3
Substrat	61	m_S [mg]	0.7
	d_0 [ppm] = 3.350 (H ^c)	V_0 [mL]	1
	8.274 (H ^b)	$[R_0]$ [mM]	1.85
	8.527 (H ^a)	$[S_0]$ [mM]	2.49
		$[S_0]/[R_0]$	1.344



$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	d_S (H ^c) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
1.854	2.491	1.875	1.475	1.487
1.236	1.661	1.931	1.420	1.426
0.927	1.245	1.976	1.375	1.376
0.618	0.830	2.052	1.299	1.292
0.464	0.623	2.107	1.243	1.225
0.309	0.415	2.227	1.123	1.119
0.232	0.311	2.312	1.039	1.036
0.077	0.104	2.668	0.683	0.690
0.058	0.078	2.761	0.590	0.599



$$K_a [M^{-1}] = 9400$$

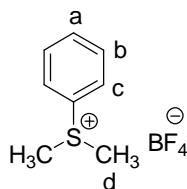
$$\Delta d_{max} H^c [\text{ppm}] = 2.24$$

$$r^2 = 0.9997$$

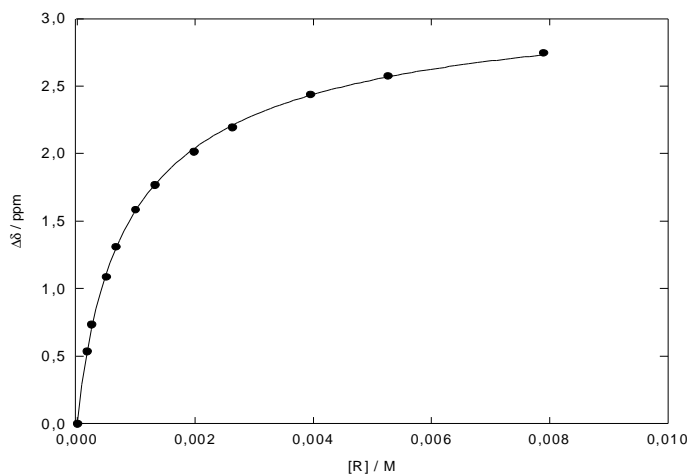
$$\Delta d_{max} H^a [\text{ppm}] = 0.43$$

$$\Delta d_{max} H^b [\text{ppm}] = 1.61$$

Rezeptor	47	M_R [g/mol]	700.26
Lösemittel	CDCl_3	M_S [g/mol]	226.06
T [°C]	25	m_R [mg]	11.1
Substrat	57	m_S [mg]	2.8
	d_0 [ppm] = 3.343 (H^d)	V_0 [mL]	2
	7.927 (H^c)	$[\text{R}_0]$ [mM]	7.90
	7.727 (H^b)	$[\text{S}_0]$ [mM]	3.99
	7.783 (H^a)	$[\text{S}_0]/[\text{R}_0]$	0.505



$[\text{R}]_0$ [mM]	$[\text{S}]_0$ [mM]	d_S (H^d) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
7.896	3.987	0.597	2.746	2.731
5.264	2.658	0.768	2.575	2.568
3.948	1.994	0.906	2.437	2.432
2.632	1.329	1.150	2.193	2.211
1.974	0.997	1.328	2.015	2.036
1.316	0.665	1.576	1.766	1.771
0.987	0.498	1.759	1.584	1.575
0.658	0.332	2.034	1.309	1.300
0.493	0.249	2.256	1.087	1.112
0.247	0.125	2.608	0.735	0.713



$$K_a [\text{M}^{-1}] = 1260$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^d [\text{ppm}] = 3.20$$

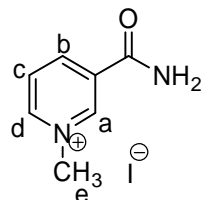
$$r^2 = 0.9997$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^a [\text{ppm}] = 0.35$$

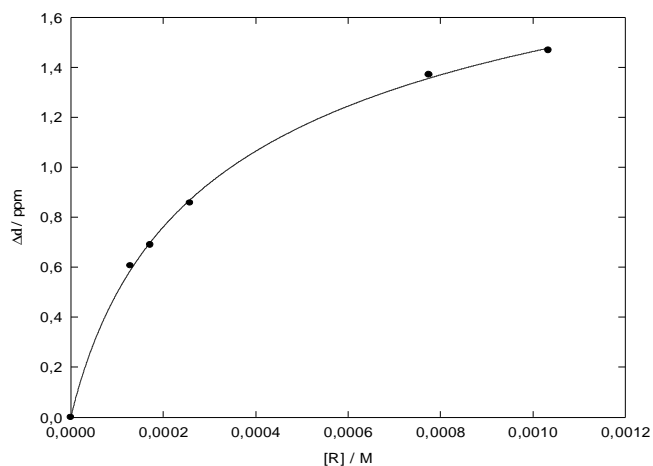
$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^b [\text{ppm}] = 0.41$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^c [\text{ppm}] = 1.75$$

Rezeptor	47	M_R [g/mol]	700.26
Lösemittel	CD ₃ OD	M_S [g/mol]	263.98
T [°C]	25	m_R [mg]	3.5
Substrat	58	m_S [mg]	1.6
	d_0 [ppm] = 9.381 (H ^a)	V_0 [mL]	0.9
	8.951 (H ^b)	$[R_0]$ [mM]	5.50
	8.193 (H ^c)	$[S_0]$ [mM]	6.52
	9.043 (H ^d)	$[S_0]/[R_0]$	1.185
	4.482 (H ^e)		



$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	d_S (H ^e) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
1.033	1.224	3.014	1.469	1.477
0.775	0.918	3.111	1.371	1.356
0.516	0.611	3.210	0.858	0.871
0.258	0.306	3.624	0.690	0.700
0.172	0.204	3.792	0.606	0.588



$$K_a [M^{-1}] = 2790$$

$$\Delta d_{max} H^e [\text{ppm}] = 2.68$$

$$r^2 = 0.9994$$

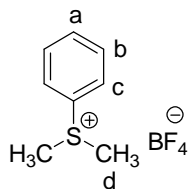
$$\Delta d_{max} H^a [\text{ppm}] = 2.14$$

$$\Delta d_{max} H^b [\text{ppm}] = 1.79$$

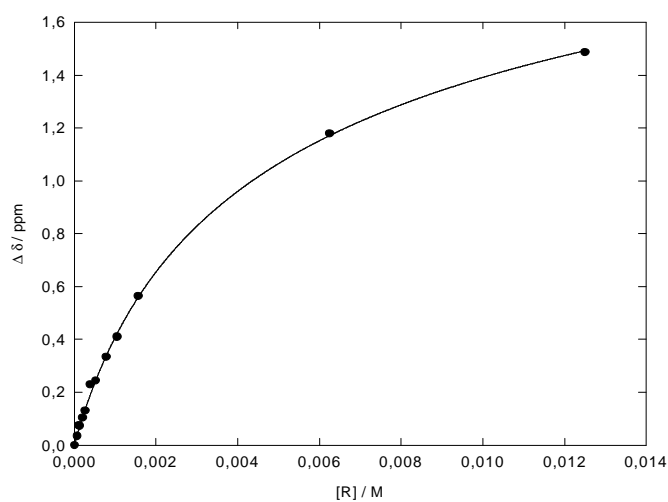
$$\Delta d_{max} H^c [\text{ppm}] = 3.63$$

$$\Delta d_{max} H^d [\text{ppm}] = 2.34$$

Rezeptor	56	M_R [g/mol]	800.83
Lösemittel	CD ₃ OD	M_S [g/mol]	226.06
T [°C]	25	m_R [mg]	12.0
Substrat	57	m_S [mg]	3.4
	d_0 [ppm] = 7.807 (H ^a)	V_0 [mL]	1
	7.729 (H ^b)	$[R_0]$ [mM]	12.50
	8.013 (H ^c)	$[S_0]$ [mM]	15.00
	3.266 (H ^d)	$[S_0]/[R_0]$	1.20



$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	d_S (H ^d) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
12.495	14.994	1.791	1.486	1.492
6.248	7.498	2.097	1.180	1.171
1.562	1.874	2.713	0.565	0.559
1.041	1.249	2.867	0.410	0.421
0.781	0.937	2.944	0.334	0.338
0.521	0.625	3.034	0.244	0.243
0.390	0.468	3.047	0.230	0.190
0.260	0.312	3.146	0.131	0.132
0.195	0.234	3.174	0.104	0.102
0.130	0.156	3.204	0.074	0.069
0.098	0.118	3.203	0.075	0.053
0.065	0.078	3.242	0.035	0.036



$$K_a [M^{-1}] = 183$$

$$\Delta d_{max} H^d [\text{ppm}] = 3.06$$

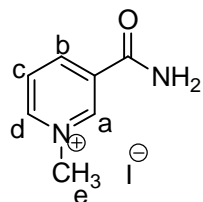
$$r^2 = 0.9999$$

$$\Delta d_{max} H^a [\text{ppm}] = 0.42$$

$$\Delta d_{max} H^b [\text{ppm}] = 0.60$$

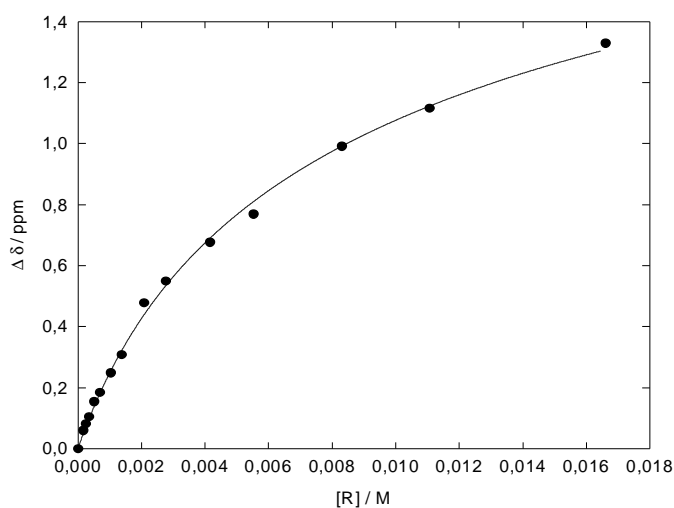
$$\Delta d_{max} H^c [\text{ppm}] = 2.20$$

Rezeptor	56	M_R [g/mol]	800.83
Lösemittel	CD ₃ OD	M_S [g/mol]	263.98
T [°C]	25	m_R [mg]	13.3
Substrat	58	m_S [mg]	4.15



d_0 [ppm] = 9.377(H ^a)	V_0 [mL]	1
8.941 (H ^b)	$[R_0]$ [mM]	16.61
8.191 (H ^c)	$[S_0]$ [mM]	15.72
9.045 (H ^d)	$[S_0]/[R_0]$	0.946
4.480 (H ^e)		

$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	d_s (H ^e) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
16.608	15.720	3.153	1.329	1.308
11.072	10.480	3.366	1.116	1.123
8.304	7.860	3.492	0.991	0.992
5.536	5.240	3.713	0.769	0.811
4.152	3.930	3.805	0.677	0.690
2.768	2.620	3.932	0.550	0.535
2.076	1.965	4.004	0.478	0.438
1.384	1.310	4.173	0.309	0.323
1.038	0.982	4.233	0.249	0.256
0.692	0.655	4.298	0.185	0.182
0.519	0.491	4.328	0.154	0.141
0.346	0.327	4.377	0.105	0.097
0.260	0.246	4.400	0.082	0.074
0.173	0.164	4.423	0.059	0.050



$$K_a [M^{-1}] = 116$$

$$\Delta d_{max} H^e [\text{ppm}] = 2.6$$

$$r^2 = 0.9980$$

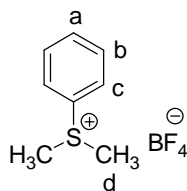
$$\Delta d_{max} H^a [\text{ppm}] = 2.76$$

$$\Delta d_{max} H^b [\text{ppm}] = 1.36$$

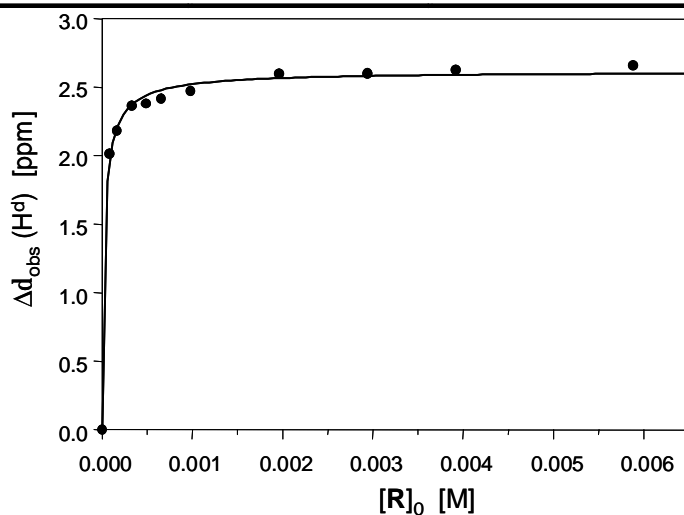
$$\Delta d_{max} H^c [\text{ppm}] = 4.25$$

$$\Delta d_{max} H^d [\text{ppm}] = 2.17$$

Rezeptor	49	M_R [g/mol]	784.64
Lösemittel	CD ₃ OD	M_S [g/mol]	226.06
T [°C]	25	m_R [mg]	4.8
Substrat	57	m_S [mg]	1.3
	d_0 [ppm] =	V_0 [mL]	0.6
	7.807 (H ^a)	$[R_0]$ [mM]	5.88
	7.729 (H ^b)	$[S_0]$ [mM]	9.51
	8.013 (H ^c)	$[S_0]/[R_0]$	1.617
	3.266 (H ^d)		



$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	d_S (H ^d) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	$Dd_{cal.}$ [ppm]
5.880	9.510	0.608	2.658	2.598
3.920	6.339	0.641	2.625	2.590
2.940	4.754	0.706	2.560	2.582
1.960	3.169	0.669	2.597	2.566
0.980	1.585	0.795	2.471	2.520
0.653	1.056	0.852	2.414	2.479
0.490	0.792	0.887	2.379	2.440
0.327	0.529	0.904	2.362	2.369
0.163	0.264	1.086	2.180	2.198
0.082	0.133	1.254	2.012	1.953



$$K_a [M^{-1}] = 41400$$

$$\Delta d_{max} H^d [ppm] = 4.23$$

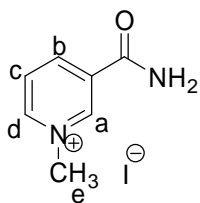
$$r^2 = 0.9965$$

$$\Delta d_{max} H^a [ppm] = 0.26$$

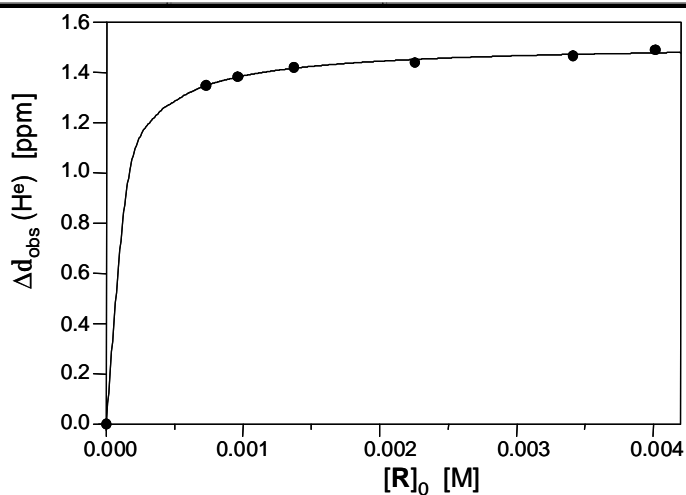
$$\Delta d_{max} H^b [ppm] = 0.33$$

$$\Delta d_{max} H^c [ppm] = \text{n.d.}$$

Rezeptor	49	M_R [g/mol]	784.64
Lösungsmittel	CD ₃ OD	M_S [g/mol]	264.07
T [°C]	25	m_R [mg]	4.07
Substrat	58	m_S [mg]	2.49
	d_0 [ppm] = 9.377 (H ^a)	V_0 [mL]	1.00
	8.941 (H ^b)	$[R_0]$ [mM]	5.19
	8.191 (H ^c)	$[S_0]$ [mM]	9.43
	9.045 (H ^d)	$[S_0]/[R_0]$	1.817
	4.480 (H ^e)		



$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	d_S (H ^e) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
0.00040	0.00046	2.992	1.488	1.478
0.00034	0.00039	3.015	1.465	1.472
0.00023	0.00026	3.041	1.438	1.452
0.00014	0.00016	3.062	1.418	1.417
0.00010	0.00011	3.099	1.381	1.382
0.00007	0.00008	3.134	1.346	1.348



$$K_a [M^{-1}] = 119\,300$$

$$\Delta d_{max} H^e [ppm] = 2.75$$

$$r^2 = 0.9998$$

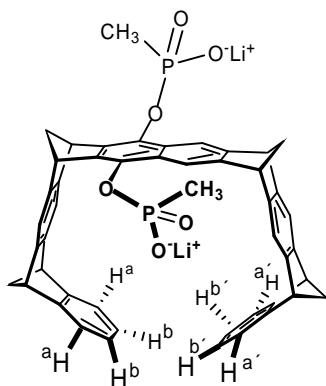
$$\Delta d_{max} H^a [ppm] = 3.16$$

$$\Delta d_{max} H^b [ppm] = 1.52$$

$$\Delta d_{max} H^c [ppm] = 4.99$$

$$\Delta d_{max} H^d [ppm] = 2.13$$

5.1.2 Hochtemperaturverdünnungstitrationen

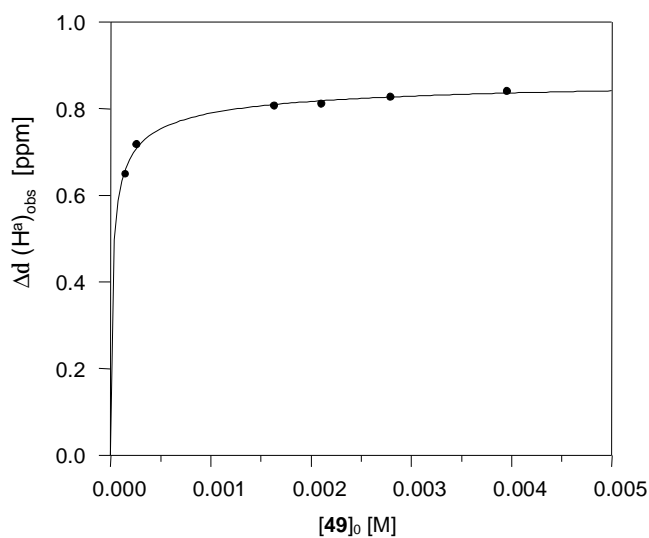


M [g/mol]	784.64
$d(\text{Monomer}) \text{H}^a \text{ und } \text{H}^{a'}$ [ppm] = 7.1*	m [mg] 6.19
$d(\text{Monomer}) \text{H}^b \text{ und } \text{H}^{b'}$ [ppm] = 6.7*	V_0 [mL] 1.00
	$[\text{R}]_0$ [mM] 7.90

*Die d -Werte aus dem ^1H NMR Spektrum von **49** in CD_3OD wurden als $d(\text{Monomer})$ benutzt.

T [K]: 338

$[\text{R}]_0$ [mM]	$d_{\text{obs}}(\text{H}^a)$ [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
3.950	6.259	0.841	0.836
2.790	6.272	0.828	0.827
2.100	6.288	0.812	0.818
1.630	6.293	0.807	0.810
0.260	6.382	0.718	0.707
0.150	6.451	0.650	0.657



$$K_{\text{Dim}} [\text{M}^{-1}] = 38200$$

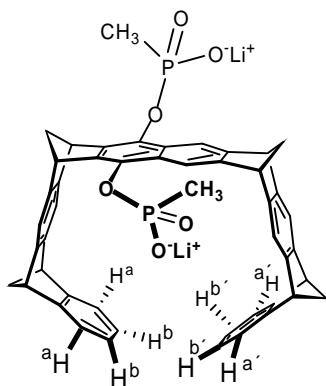
$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^a [\text{ppm}] = 0.9$$

$$r^2 = 0.9996$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^{a'} [\text{ppm}] = 0.7$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^b [\text{ppm}] = 3.1$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^{b'} [\text{ppm}] = 2.8$$

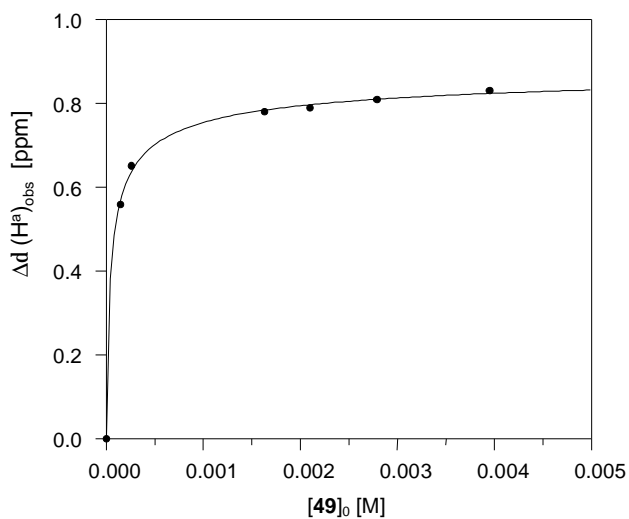


	M [g/mol]	784.64
$d(\text{Monomer}) \text{H}^a \text{ und } \text{H}^{a'}$ [ppm] = 7.1*	m [mg]	6.19
$d(\text{Monomer}) \text{H}^b \text{ und } \text{H}^{b'}$ [ppm] = 6.7*	V_0 [mL]	1.00
	$[R]_0$ [mM]	7.90

*Die d -Werte aus dem ^1H NMR Spektrum von **49** in CD_3OD wurden als $d(\text{Monomer})$ benutzt.

T [K]: 348

$[R]_0$ [mM]	$d_{\text{obs}}(\text{H}^a)$ [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
3.950	6.269	0.831	0.824
2.790	6.291	0.810	0.810
2.100	6.311	0.789	0.797
1.630	6.320	0.780	0.784
0.260	6.449	0.651	0.636
0.150	6.542	0.558	0.568



$$K_{\text{Dim}} [\text{M}^{-1}] = 16000$$

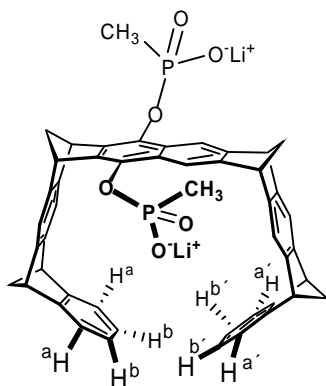
$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^a [\text{ppm}] = 0.9$$

$$r^2 = 0.9992$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^{a'} [\text{ppm}] = 0.7$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^b [\text{ppm}] = 3.0$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^{b'} [\text{ppm}] = \text{n.d.}$$

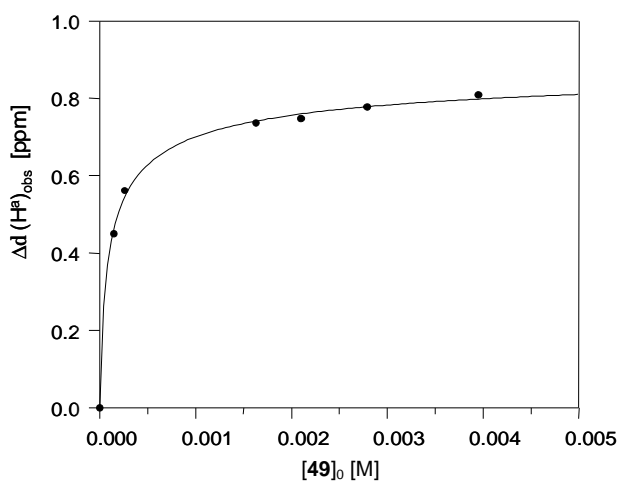


	M [g/mol]	784.64
$d(\text{Monomer}) \text{H}^a \text{ und } \text{H}^{a'}$ [ppm] = 7.1*	m [mg]	6.19
$d(\text{Monomer}) \text{H}^b \text{ und } \text{H}^{b'}$ [ppm] = 6.7*	V_0 [mL]	1.00
	$[\text{R}]_0$ [mM]	7.90

*Die d -Werte aus dem ^1H NMR Spektrum von **49** in CD_3OD wurden als $d(\text{Monomer})$ benutzt.

T [K]: 358

$[\text{R}]_0$ [mM]	$d_{\text{obs}}(\text{H}^a)$ [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
3.950	6.291	0.809	0.798
2.790	6.322	0.778	0.778
2.100	6.352	0.748	0.760
1.630	6.363	0.737	0.741
0.260	6.538	0.562	0.545
0.150	6.650	0.450	0.461



$$K_{\text{Dim}} [\text{M}^{-1}] = 7200$$

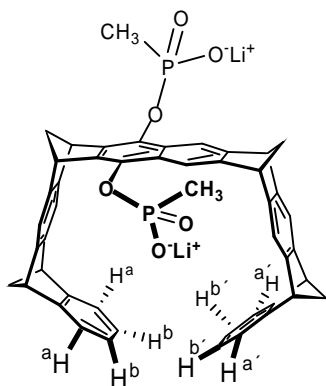
$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^a [\text{ppm}] = 0.9$$

$$r^2 = 0.9986$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^{a'} [\text{ppm}] = 0.7$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^b [\text{ppm}] = \text{n.d.}$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^{b'} [\text{ppm}] = 2.6$$

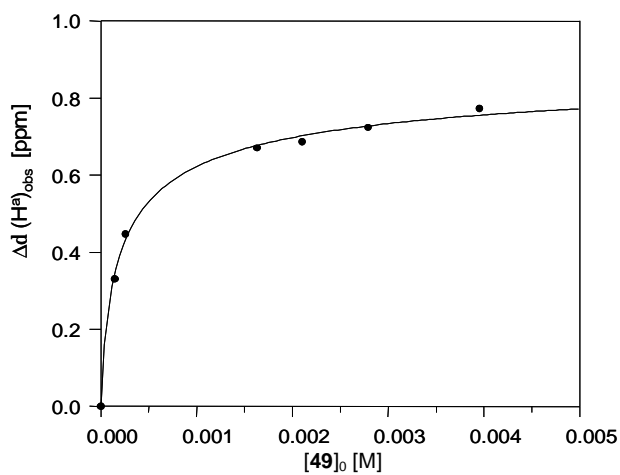


	M [g/mol]	784.64
$d(\text{Monomer}) \text{H}^a \text{ und } \text{H}^{a'}$ [ppm] = 7.1*	m [mg]	6.19
$d(\text{Monomer}) \text{H}^b \text{ und } \text{H}^{b'}$ [ppm] = 6.7*	V_0 [mL]	1.00
	$[\text{R}]_0$ [mM]	7.90

*Die d -Werte aus dem ^1H NMR Spektrum von **49** in CD_3OD wurden als $d(\text{Monomer})$ benutzt.

T [K]: 368

$[\text{R}]_0$ [mM]	$d_{\text{obs}}(\text{H}^a)$ [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
3.950	6.327	0.773	0.755
2.790	6.376	0.724	0.728
2.100	6.413	0.687	0.702
1.630	6.429	0.671	0.677
0.260	6.653	0.447	0.431
0.150	6.769	0.331	0.340



$$K_{\text{Dim}} [\text{M}^{-1}] = 3200$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^a [\text{ppm}] = 0.9$$

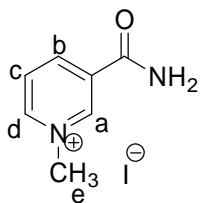
$$r^2 = 0.9980$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^{a'} [\text{ppm}] = 0.7$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^b [\text{ppm}] = 2.8$$

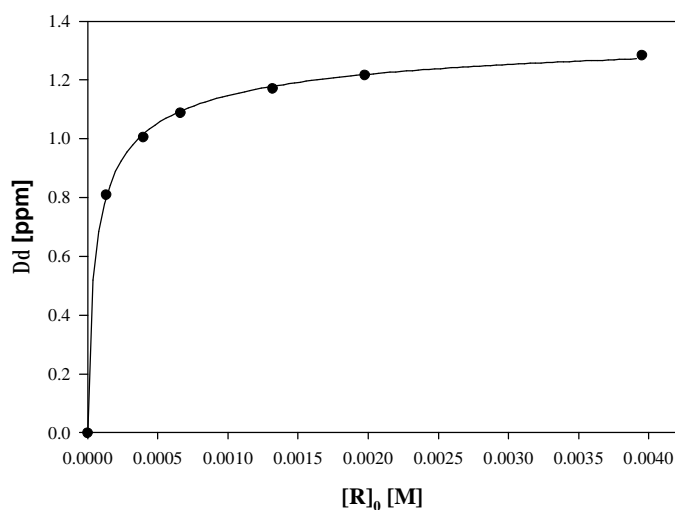
$$\Delta d_{\text{max}} \text{H}^{b'} [\text{ppm}] = 2.6$$

Rezeptor	49	M_R [g/mol]	784.64
Lösungsmittel	D ₂ O	M_S [g/mol]	264.07
		m_R [mg]	6.19
Substrat	58	m_S [mg]	2.07
	d_0 [ppm] = 9.238 (H ^a)	V_0 [mL]	1.00
	8.891 (H ^b)	$[R_0]$ [mM]	7.90
	8.195 (H ^c)	$[S_0]$ [mM]	7.84
	8.948 (H ^d)	$[S_0]/[R_0]$	0.992
	4.483 (H ^e)		



$$T \text{ [K]} = 338$$

$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	d_S (H ^e) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
3.950	3.920	3.199	1.284	1.272
1.980	1.960	3.266	1.218	1.218
1.320	1.310	3.312	1.171	1.178
0.660	0.650	3.394	1.089	1.093
0.400	0.390	3.478	1.006	1.015
0.130	0.130	3.673	0.810	0.800



$$K_a \text{ [M}^{-1}] = 23000$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^e \text{ [ppm]} = 1.4$$

$$r^2 = 0.9997$$

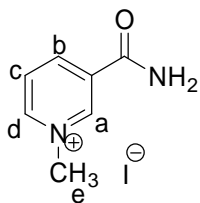
$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^a \text{ [ppm]} = \text{n.d.}$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^b \text{ [ppm]} = 1.3$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^c \text{ [ppm]} = \text{n.d.}$$

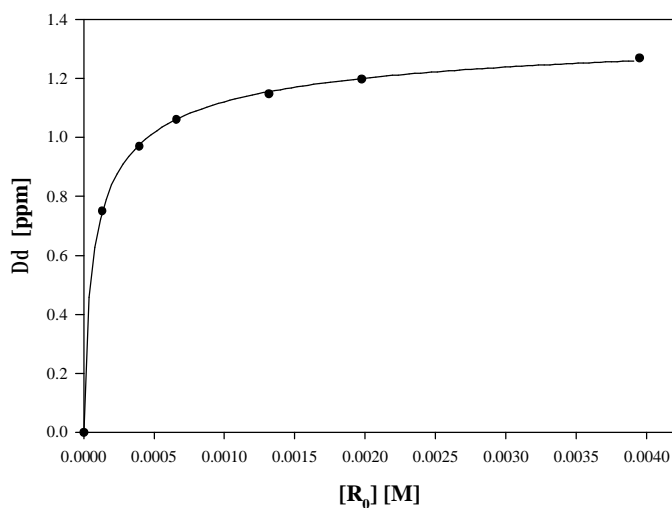
$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^d \text{ [ppm]} = 1.6$$

Rezeptor	49	M_R [g/mol]	784.64
Lösungsmittel	D ₂ O	M_S [g/mol]	264.07
		m_R [mg]	6.19
Substrat	58	m_S [mg]	2.07
	d_0 [ppm] = 9.224 (H ^a)	V_0 [mL]	1.00
	8.871 (H ^b)	$[R_0]$ [mM]	7.90
	8.194 (H ^c)	$[S_0]$ [mM]	7.84
	8.941 (H ^d)	$[S_0]/[R_0]$	0.992
	4.481 (H ^e)		



$$T \text{ [K]} = 348$$

$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	d_S (H ^e) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
3.950	3.920	3.212	1.269	1.260
1.980	1.960	3.283	1.198	1.200
1.320	1.310	3.333	1.148	1.155
0.660	0.650	3.420	1.062	1.061
0.400	0.390	3.512	0.970	0.975
0.130	0.130	3.730	0.751	0.746



$$K_a \text{ [M}^{-1}] = 17700$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^e \text{ [ppm]} = 1.4$$

$$r^2 = 0.9998$$

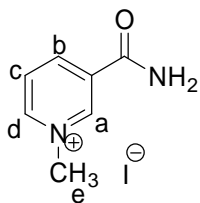
$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^a \text{ [ppm]} = \text{n.d.}$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^b \text{ [ppm]} = 1.3$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^c \text{ [ppm]} = \text{n.d.}$$

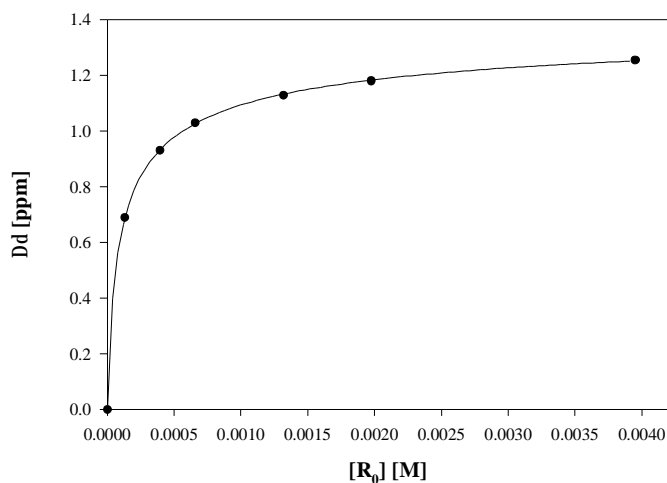
$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^d \text{ [ppm]} = 1.6$$

Rezeptor	49	M_R [g/mol]	784.64
Lösungsmittel	D ₂ O	M_S [g/mol]	264.07
		m_R [mg]	6.19
Substrat	58	m_S [mg]	2.07
	d_0 [ppm] = 9.217 (H ^a)	V_0 [mL]	1.00
	8.884 (H ^b)	$[R_0]$ [mM]	7.90
	8.194 (H ^c)	$[S_0]$ [mM]	7.84
	8.933 (H ^d)	$[S_0]/[R_0]$	0.992
	4.479 (H ^e)		



$$T [K] = 358$$

$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	d_S (H ^e) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
3.950	3.920	3.223	1.256	1.253
1.980	1.960	3.298	1.181	1.183
1.320	1.310	3.351	1.128	1.133
0.660	0.650	3.448	1.031	1.027
0.400	0.390	3.548	0.931	0.933
0.130	0.130	3.788	0.691	0.687



$$K_a [M^{-1}] = 13400$$

$$\Delta d_{max} H^e [ppm] = 1.4$$

$$r^2 = 0.9999$$

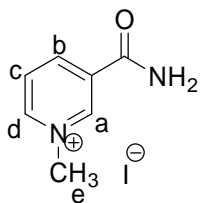
$$\Delta d_{max} H^a [ppm] = \text{n.d.}$$

$$\Delta d_{max} H^b [ppm] = 1.3$$

$$\Delta d_{max} H^c [ppm] = \text{n.d.}$$

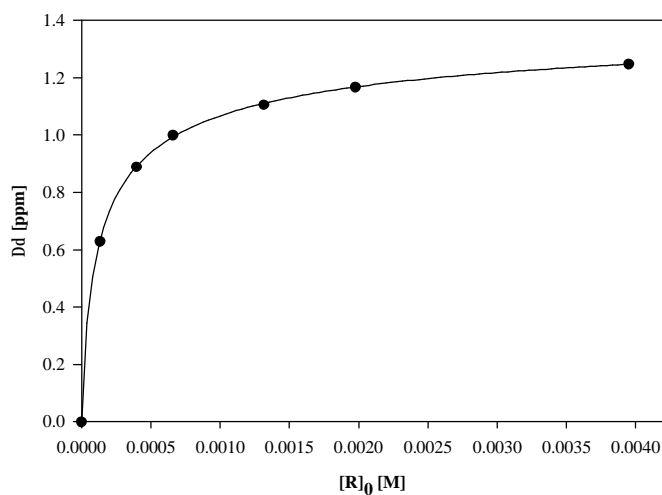
$$\Delta d_{max} H^d [ppm] = 1.6$$

Rezeptor	49	M_R [g/mol]	784.64
Lösungsmittel	D ₂ O	M_S [g/mol]	264.07
		m_R [mg]	6.19
Substrat	58	m_S [mg]	2.07
	d_0 [ppm] = 9.209 (H ^a)	V_0 [mL]	1.00
	8.883 (H ^b)	$[R_0]$ [mM]	7.90
	8.196 (H ^c)	$[S_0]$ [mM]	7.84
	8.928 (H ^d)	$[S_0]/[R_0]$	0.992
	4.479 (H ^e)		



$$T \text{ [K]} = 368$$

$[R]_0$ [mM]	$[S]_0$ [mM]	d_S (H ^e) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
3.950	3.920	3.233	1.247	1.246
1.980	1.960	3.313	1.167	1.167
1.320	1.310	3.374	1.106	1.111
0.660	0.650	3.480	0.999	0.993
0.400	0.390	3.591	0.889	0.889
0.130	0.130	3.852	0.628	0.692



$$K_a \text{ [M}^{-1}] = 10200$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^e \text{ [ppm]} = 1.5$$

$$r^2 = 0.9999$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^a \text{ [ppm]} = \text{n.d.}$$

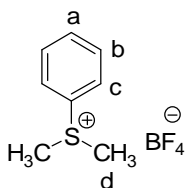
$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^b \text{ [ppm]} = 1.3$$

$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^c \text{ [ppm]} = \text{n.d.}$$

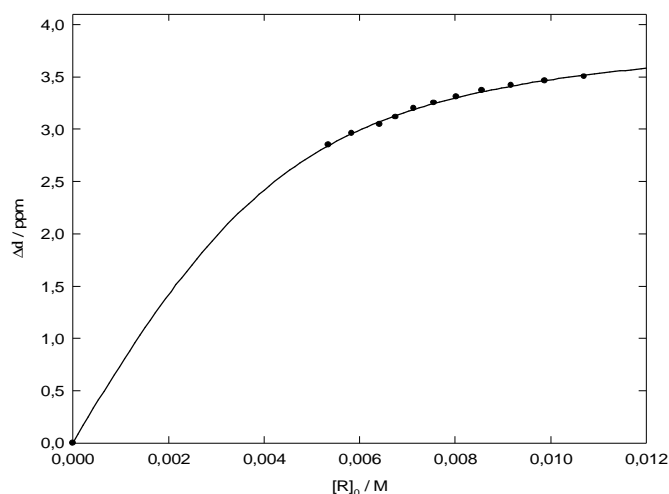
$$\Delta d_{\text{max}} \text{ H}^d \text{ [ppm]} = 1.6$$

5.1.3 Titrationen mit konstanter Substratkonzentration

Rezeptor	47	M_R [g/mol]	700.26
Lösungsmittel	CD ₃ OD/ CDCl ₃ 1:1	M_S [g/mol]	226.06
		m_R [mg]	4.50
Substrat	57	m_S [mg]	2.80
	d_0 [ppm] = 7.765 (H ^a)	V_0 [mL]	3.00
	7.703 (H ^b)	[S ₀] [mM]	4.13
	7.940 (H ^c)		
	3.236 (H ^d)		



V [ml]	[R] ₀ [mM]	d_S (H ^d) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
0.60	10.699	-0.266	3.502	3.516
0.65	9.876	-0.226	3.462	3.464
0.70	9.171	-0.182	3.418	3.411
0.75	8.559	-0.133	3.369	3.356
0.80	8.024	-0.072	3.308	3.301
0.85	7.552	-0.016	3.252	3.244
0.90	7.133	0.036	3.200	3.187
0.95	6.757	0.121	3.115	3.130
1.00	6.419	0.190	3.046	3.072
1.10	5.836	0.276	2.960	2.957
1.20	5.350	0.385	2.851	2.843



$$K_a [M^{-1}] = 1020$$

$$\Delta d_{\max} H^d [\text{ppm}] = 4.01$$

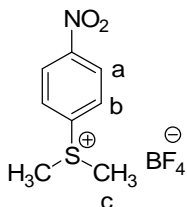
$$r^2 = 0.9998$$

$$\Delta d_{\max} H^a [\text{ppm}] = 0.10$$

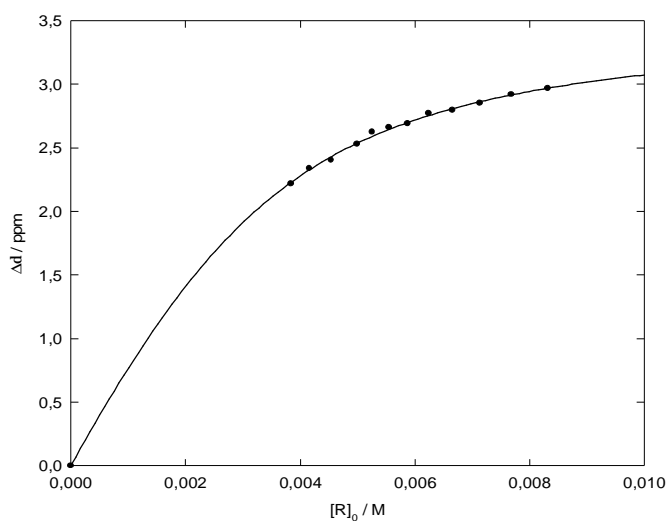
$$\Delta d_{\max} H^b [\text{ppm}] = 0.16$$

$$\Delta d_{\max} H^c [\text{ppm}] = 1.93$$

Rezeptor	47	M_R [g/mol]	700.26
Lösungsmittel	CD ₃ OD/ CDCl ₃ 1:1	M_S [g/mol]	271.05
		m_R [mg]	3.50
Substrat	61	m_S [mg]	2.70
	d_0 [ppm] = 8.488 (H ^a)	V_0 [mL]	3.00
	8.235 (H ^b)	$[S_0]$ [mM]	3.32
	3.306 (H ^c)		



V [ml]	[R] ₀ [mM]	d_S (H ^c) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
0.60	8.321	0.339	2.967	2.970
0.65	7.682	0.387	2.919	2.917
0.70	7.133	0.455	2.851	2.863
0.75	6.657	0.509	2.797	2.809
0.80	6.241	0.534	2.772	2.754
0.85	5.874	0.614	2.692	2.699
0.90	5.548	0.646	2.660	2.645
0.95	5.256	0.683	2.623	2.590
1.00	4.993	0.776	2.530	2.536
1.10	4.539	0.904	2.402	2.430
1.20	4.161	0.968	2.338	2.328
1.30	3.841	1.088	2.218	2.230



$$K_a [M^{-1}] = 990$$

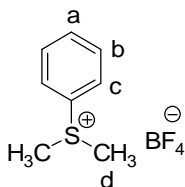
$$\Delta d_{max} H^c [\text{ppm}] = 3.54$$

$$r^2 = 0.9996$$

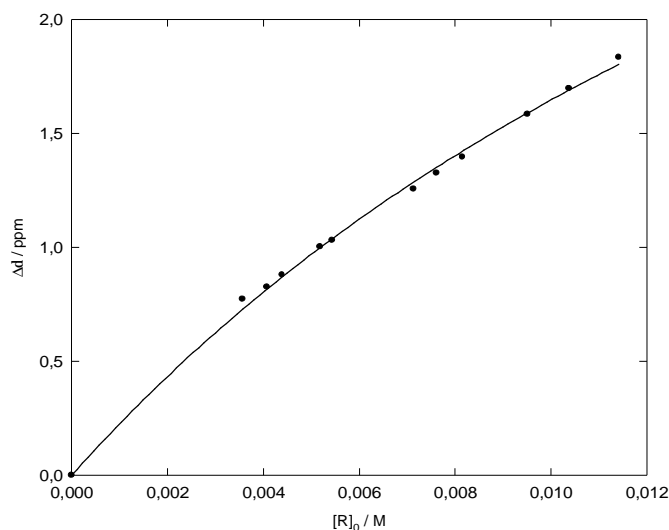
$$\Delta d_{max} H^a [\text{ppm}] = 0.55$$

$$\Delta d_{max} H^b [\text{ppm}] = 2.46$$

Rezeptor	47	M_R [g/mol]	700.26
Lösungsmittel	Aceton- d_6	M_S [g/mol]	226.06
		m_R [mg]	4.00
Substrat	57	m_S [mg]	1.32
	d_0 [ppm] = 7.876 (H^a)	V_0 [mL]	5.00
	7.802 (H^b)	$[S_0]$ [mM]	1.17
	8.181 (H^c)		
	3.548 (H^d)		



V [ml]	$[R]_0$ [mM]	d_S (H^d) [ppm]	Dd_{obs} [ppm]	Dd_{calc} [ppm]
0.50	11.414	1.714	1.833	1.803
0.55	10.376	1.850	1.698	1.690
0.60	9.511	1.965	1.583	1.590
0.70	8.153	2.150	1.397	1.422
0.75	7.609	2.221	1.327	1.351
0.80	7.134	2.291	1.257	1.286
1.05	5.435	2.517	1.030	1.038
1.10	5.188	2.546	1.002	0.999
1.30	4.390	2.668	0.880	0.870
1.40	4.076	2.721	0.827	0.817
1.60	3.567	2.774	0.774	0.728



$$K_a [M^{-1}] = 40$$

$$\Delta d_{\text{max}} H^d [\text{ppm}] = 5.31$$

$$r^2 = 0.9980$$

$$\Delta d_{\text{max}} H^a [\text{ppm}] = 0.18$$

$$\Delta d_{\text{max}} H^b [\text{ppm}] = 0.21$$

$$\Delta d_{\text{max}} H^c [\text{ppm}] = 2.86$$

5.2 Kinetik

5.2.1 Kinetische Untersuchungen der Methyltransfer-Reaktion in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (1:1)

Methyltransfer-Reaktion von **57** mit KI ohne Rezeptor

S₁: **57**

S₂: KI

P₁: **63**

P₂: Methyljodid

V: 1.2 ml

T: 25 °C

	<i>m</i> [mg]	<i>M</i> [g mol ⁻¹]	<i>c</i> ₀ [M]
S ₁	4.2	226	0.0154
S ₂	18.5	166	0.0930

<i>t</i> [min]	[S ₁] _{<i>t</i>} /10 ⁻³ M	[P ₂] _{<i>t</i>} /10 ⁻³ M
10	15.129	0.288
20	14.773	0.644
30	14.376	1.041
40	14.000	1.417
55	13.476	1.941
70	12.988	2.428
100	12.050	3.367
130	11.250	4.167
160	10.417	5.000
190	9.692	5.725
220	9.000	6.417
250	8.325	7.092
280	7.750	7.667
310	7.208	8.208
340	6.658	8.758
370	6.183	9.233
400	5.742	9.675
430	5.333	10.083
460	4.925	10.492
490	4.592	10.825
520	4.283	11.133
550	3.975	11.442
580	3.683	11.733
610	3.425	11.992
640	3.183	12.233
700	2.750	12.667
760	2.392	13.025
820	2.075	13.342
880	1.808	13.608
940	1.542	13.875

Methyltransfer-Reaktion von **57** mit KI unter Einfluss der Pinzette **47**R: **47**S₁: **57**S₂: KIP₁: **63**P₂: Methyljodid

V: 1.2 ml

T: 25 °C

	<i>m</i> [mg]	<i>M</i> [g mol ⁻¹]	<i>c</i> ₀ [M]
S ₁	3.9	226	0.0144
S ₂	18.5	166	0.0930
R	10.8	701	0.0128

<i>t</i> [min]	<i>d</i> _{obs} (S ₁ , H ^d) [ppm]	Δd _{obs} (S ₁ , H ^d) [ppm]	[S ₁] _{<i>t</i>} /10 ⁻³ M	[P ₂] _{<i>t</i>} /10 ⁻³ M
0	0.851	2.379	14.417	0.000
10	0.841	2.389	14.051	0.365
20	0.827	2.404	13.962	0.455
30	0.812	2.418	13.927	0.490
40	0.792	2.438	13.777	0.639
55	0.772	2.458	13.632	0.785
100	0.700	2.530	13.256	1.161
130	0.666	2.564	12.969	1.448
160	0.633	2.597	12.642	1.775
190	0.633	2.597	12.433	1.984
220	0.602	2.628	12.156	2.261
250	0.572	2.658	12.017	2.400
280	0.544	2.686	11.840	2.577
310	0.514	2.716	11.643	2.773
340	0.490	2.740	11.453	2.964
370	0.466	2.764	11.268	3.148
400	0.442	2.788	11.061	3.356
430	0.420	2.810	10.918	3.498
460	0.398	2.832	10.768	3.648
490	0.378	2.852	10.649	3.768
520	0.358	2.872	10.508	3.909
550	0.340	2.890	10.345	4.072
580	0.322	2.908	10.198	4.219
610	0.305	2.925	10.074	4.343
640	0.289	2.941	9.951	4.466
700	0.260	2.970	9.803	4.613
760	0.232	2.998	9.515	4.902
820	0.207	3.023	9.290	5.127
880	0.185	3.045	9.121	5.296
940	0.164	3.066	9.008	5.408

5.2.2 Kinetische Untersuchung der Methyltransfer-Reaktion in CD₃ODMethyltransfer-Reaktion von **57** mit KI ohne RezeptorS₁: **57** S₂: KI P₁: **63** P₂: Methyljodid

V: 1.2 ml

T: 25 °C

	<i>m</i> [mg]	<i>M</i> [g mol ⁻¹]	<i>c</i> ₀ [M]
S ₁	4.1	226	0.0151
S ₂	18.7	166	0.0938

<i>t</i> [min]	[S ₁] _{<i>t</i>} /10 ⁻³ M	[P ₂] _{<i>t</i>} /10 ⁻³ M
0	15.083	0.000
4	15.008	0.075
14	14.867	0.217
24	14.708	0.375
34	14.608	0.475
49	14.392	0.692
64	14.192	0.892
94	13.875	1.208
124	13.508	1.575
154	13.250	1.833
184	13.000	2.083
214	12.692	2.392
244	12.417	2.667
304	11.850	3.233
364	11.308	3.775
424	10.808	4.275
484	10.333	4.750
544	9.883	5.200
604	9.433	5.650
664	9.033	6.050
724	8.642	6.442
784	8.283	6.800
844	7.883	7.200
904	7.550	7.533
964	7.258	7.825
1184	6.708	8.375
1431	6.008	9.075
2858	3.325	11.758
4106	1.983	13.100
9807	0.071	15.012

Methyltransfer-Reaktion von **57** mit KI unter Einfluss der Pinzette **47**R: **47** K_a (**57@47**) : 10600 M⁻¹ K_a (**63@47**) \cong 0S₁: **57** S₂: KI P₁: **63** P₂: Methyljodid

V: 1.2 ml

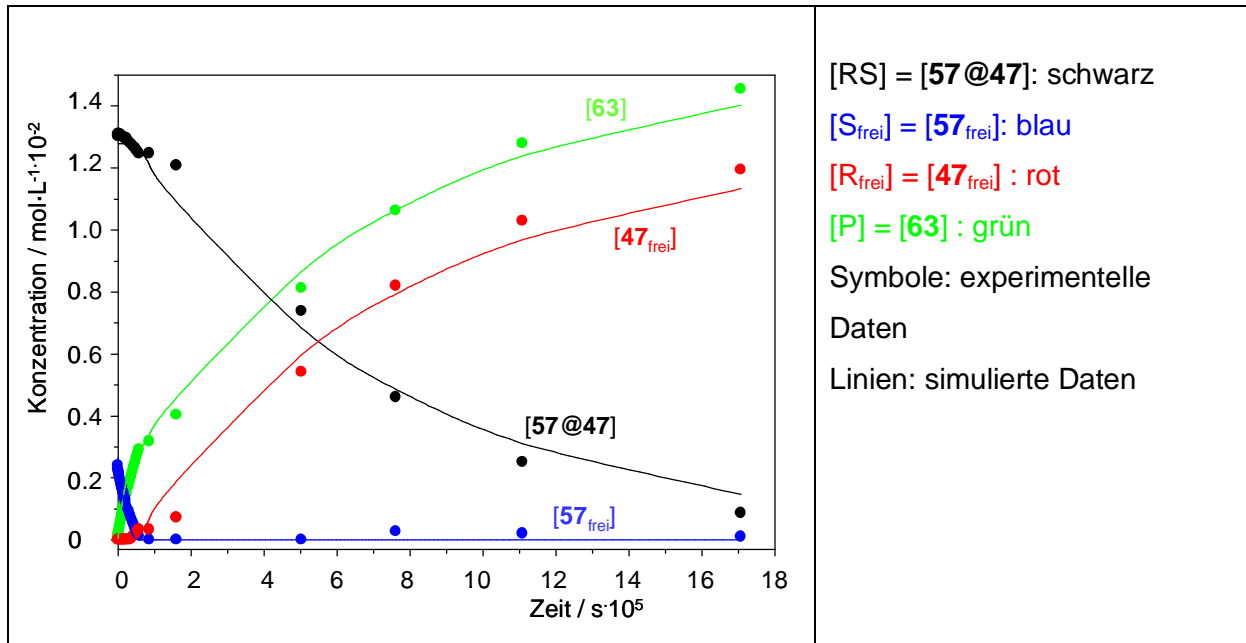
T: 25 °C

	<i>m</i> [mg]	<i>M</i> [g mol ⁻¹]	<i>c</i> ₀ [M]
S ₁	4.2	226	0.0155
S ₂	18.7	166	0.0938
R	10.8	701	0.0128

<i>t</i> [min]	<i>d</i> _{obs} (S ₁ , H ^d) [ppm]	Δd _{obs} (S ₁ , H ^d) [ppm]	[S ₁] _{<i>t</i>} /10 ⁻³ M	[P ₂] _{<i>t</i>} /10 ⁻³ M
0	0.785	2.516	15.500	0.000
5	0.785	2.516	15.433	0.067
15	0.764	2.536	15.375	0.125
25	0.755	2.545	15.333	0.167
35	0.747	2.553	15.300	0.200
50	0.738	2.562	15.233	0.267
65	0.730	2.570	15.175	0.325
95	0.714	2.587	15.075	0.425
125	0.697	2.603	14.975	0.525
155	0.681	2.619	14.858	0.642
185	0.666	2.634	14.742	0.758
215	0.651	2.650	14.642	0.858
245	0.635	2.665	14.542	0.958
275	0.620	2.680	14.442	1.058
305	0.605	2.695	14.333	1.167
335	0.591	2.710	14.275	1.225
365	0.576	2.724	14.150	1.350
425	0.543	2.757	14.000	1.500
485	0.523	2.777	13.792	1.708
545	0.499	2.802	13.625	1.875
605	0.475	2.826	13.475	2.025
665	0.451	2.849	13.308	2.192
725	0.430	2.870	13.158	2.342
785	0.408	2.892	13.033	2.467
845	0.388	2.912	12.867	2.633
905	0.368	2.932	12.733	2.767
965	0.349	2.951	12.592	2.908
1433	0.284	3.016	12.325	3.175
2674	0.163	3.137	11.475	4.025
8380	0.320	2.980	7.383	8.117
12696	0.482	2.818	4.870	10.630
18480	0.541	2.759	2.710	12.790
28456	0.626	2.674	0.958	14.542

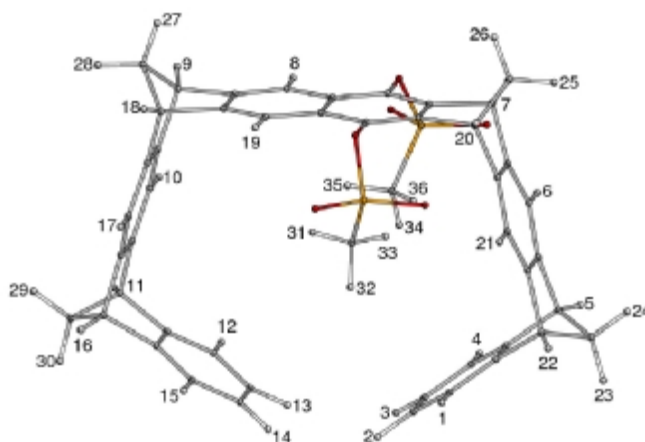
Auswertung mit Kintecus

t [s]	[RS] / 10 ⁻³ M		[S _{frei}] / 10 ⁻³ M		[R _{frei}] / 10 ⁻³ M		[P] / 10 ⁻³ M	
	EXP	FIT	EXP	FIT	EXP	FIT	EXP	FIT
0	0.00		15.50		12.80		0.00	
324	13.03	12.80	2.41	2.66	0.00	0.00	0.07	0.04
924	13.08	12.80	2.29	2.58	0.00	0.00	0.13	0.12
1524	13.10	12.80	2.24	2.51	0.00	0.00	0.17	0.19
2124	13.11	12.80	2.19	2.44	0.00	0.00	0.20	0.26
3024	13.10	12.80	2.14	2.33	0.00	0.00	0.27	0.37
3924	13.09	12.80	2.09	2.23	0.00	0.00	0.33	0.47
5724	13.08	12.80	1.99	2.04	0.00	0.00	0.43	0.66
7524	13.08	12.80	1.89	1.87	0.00	0.00	0.53	0.83
9324	13.06	12.80	1.80	1.70	0.00	0.00	0.64	1.00
11124	13.03	12.80	1.71	1.55	0.00	0.00	0.76	1.15
12924	13.02	12.80	1.62	1.41	0.00	0.00	0.86	1.29
14724	13.00	12.80	1.54	1.28	0.00	0.00	0.96	1.42
16524	12.99	12.80	1.45	1.16	0.00	0.00	1.06	1.54
18324	12.96	12.80	1.37	1.05	0.00	0.00	1.17	1.66
20124	12.98	12.80	1.30	0.94	0.00	0.00	1.23	1.76
21924	12.93	12.80	1.22	0.84	0.00	0.00	1.35	1.86
25524	12.95	12.80	1.05	0.67	0.00	0.00	1.50	2.03
29124	12.85	12.80	0.94	0.52	0.00	0.00	1.71	2.19
32724	12.81	12.80	0.82	0.39	0.00	0.00	1.88	2.32
36324	12.78	12.79	0.70	0.28	0.02	0.01	2.03	2.43
39924	12.72	12.79	0.59	0.18	0.08	0.01	2.19	2.53
43524	12.67	12.79	0.48	0.10	0.13	0.01	2.34	2.61
47124	12.65	12.77	0.38	0.04	0.15	0.03	2.47	2.69
50724	12.57	12.72	0.29	0.02	0.23	0.08	2.63	2.76
54324	12.53	12.66	0.20	0.01	0.27	0.14	2.77	2.83
57924	12.47	12.60	0.12	0.01	0.33	0.20	2.91	2.89
85980	12.47	12.11	0.00	0.00	0.33	0.70	3.18	3.39
160440	12.08	10.90	0.00	0.00	0.72	1.90	4.03	4.60
502800	7.38	6.84	0.00	0.00	5.42	6.00	8.12	8.66
761760	4.61	4.86	0.26	0.00	8.19	7.94	10.63	10.64
1108800	2.51	3.11	0.20	0.00	10.29	9.69	12.79	12.39
1707360	0.86	1.46	0.10	0.00	11.94	11.33	14.54	14.04

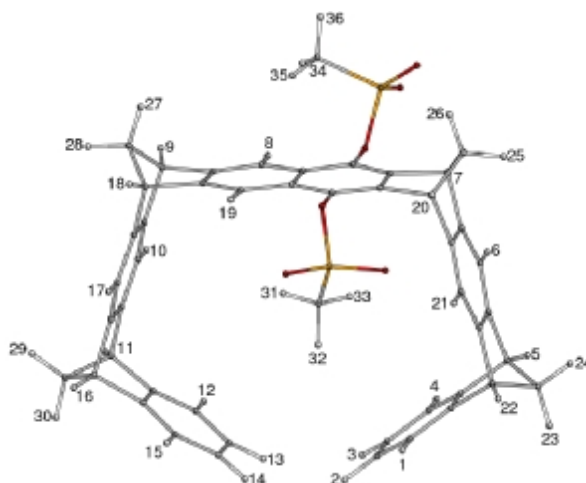


5.3 Energieminimumstrukturen und Berechnung der $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebung mittels quantenchemischer Methoden

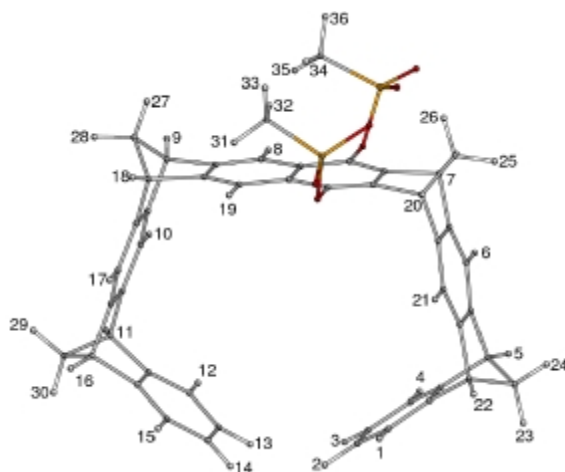
Monomere Energieminimumstrukturen von **49** berechnet mittels einer Monte-Carlo-Konformerens-Suche (Macromodel 6.5, Amber*/H₂O, 5000 Strukturen).



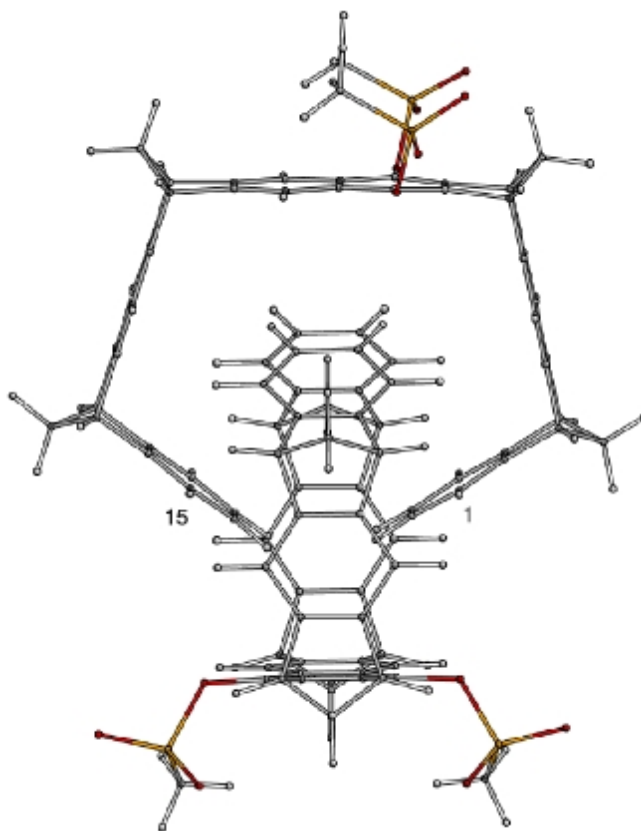
Struktur E1 ($E_{\text{Amber}^*} = 52.9 \text{ kcal/mol}$)



Struktur E2 ($E_{\text{Amber}^*} = 53.4 \text{ kcal/mol}$)

Struktur E3 ($E_{\text{Amber}^*} = 53.7 \text{ kcal/mol}$)

Dimere Energieminimumstruktur von **49** berechnet mittels einer Monte-Carlo-Konformerens-Suche (Macromodel 6.5, Amber*/H₂O, 5000 Strukturen).

 $E_{\text{Amber}^*} = 85.5 \text{ kcal/mol}$

Vergleich der ^1H -NMR-Verschiebungen [ppm] von **49** (500 MHz, 25°C, CD_3OD) mit den nach quantenchemischen Methoden berechneten für die Struktur E1. Die genutzte Startgeometrie wurde mittels einer Monte-Carlo-Konformerens-Suche optimiert (MacroModel 6.5, Amber*/ H_2O , 5000 Strukturen).

Atom-Nr.	GIAO-HF/SVP	GIAO-HF/TZP	Exp. (CD_3OD)
1	7.2	7.4	
4	7.2	7.4	7.1
12	7.2	7.4	
15	7.2	7.4	
2	6.7	6.9	
3	6.7	6.9	6.7
13	7.0	7.2	
14	7.0	7.2	
5	3.7	3.9	
22	3.7	3.9	4.1
11	3.6	3.8	
16	3.6	3.8	
6	8.6	8.8	7.4
21	8.6	8.8	
10	7.3	7.5	7.2
17	7.3	7.5	
7	5.2	5.4	4.8
20	5.2	5.4	
9	3.8	3.9	4.2
18	3.7	3.9	
8	8.2	8.3	7.9
19	8.1	8.3	
23	1.8	2.0	2.4
24	2.1	2.2	
25	1.5	1.7	2.3
26	1.7	1.8	
27	2.1	2.2	
28	1.8	2.0	2.4
29	2.0	2.2	
30	2.0	2.1	
31	-1.1	-1.1	
32	-0.6	-0.6	
33	-1.4	-1.4	1.2
34	-0.6	-0.6	
35	-1.0	-1.0	
36	-1.4	-1.4	

Vergleich der ^1H -NMR-Verschiebungen [ppm] von **49** (500 MHz, 25°C, CD_3OD) mit den nach quantenchemischen Methoden berechneten für die Struktur E2. Die genutzte Startgeometrie wurde mittels einer Monte-Carlo-Konformer-Suche optimiert (MacroModel 6.5, Amber*/ H_2O , 5000 Strukturen).

Atom-Nr.	GIAO-HF/SVP	GIAO-HF/TZP	Exp. (CD_3OD)
1	7.3	7.4	
4	7.1	7.3	7.1
12	7.2	7.4	
15	7.3	7.5	
2	6.8	7.0	
3	6.7	6.9	6.7
13	7.0	7.2	
14	7.0	7.2	
5	3.6	3.8	
22	3.7	3.9	4.1
11	3.6	3.7	
16	3.6	3.8	
6	7.3	7.5	7.4
21	8.6	8.9	
10	7.2	7.4	7.2
17	7.3	7.5	
7	5.3	5.4	4.8
20	5.3	5.5	
9	3.7	3.8	4.2
18	3.8	4.0	
8	7.8	7.9	7.9
19	8.2	8.4	
23	1.9	2.0	2.4
24	2.1	2.2	
25	1.6	1.7	2.3
26	2.3	2.5	
27	2.1	2.2	
28	1.8	1.9	2.4
29	2.1	2.2	
30	2.0	2.1	
31	-1.1	-1.1	
32	-0.7	-0.6	
33	-1.5	-1.5	1.2
34	0.3	0.3	
35	0.7	0.7	
36	0.3	0.4	

Vergleich der ^1H -NMR-Verschiebungen [ppm] von **49** (500 MHz, 25°C, D_2O) mit den nach quantenchemischen Methoden berechneten für die dimere Struktur. Die genutzte Startgeometrie wurde mittels einer Monte-Carlo-Konformerens-Suche optimiert (MacroModel 6.5, Amber*/ H_2O , 5000 Strukturen).

Atom-Nr.	GIAO-HF/SVP	GIAO-HF/TZP	Exp. (D_2O)
1	6.6	6.8	
4	6.3	6.5	6.3 / 6.4
12	6.5	6.7	
15	6.8	7.0	
2	3.4	3.5	
3	3.2	3.3	3.6 / 3.7
13	4.0	4.1	
14	4.3	4.4	
5	3.5	3.7	
22	3.7	4.0	4.3
11	3.6	3.8	
16	3.8	4.0	
6	7.5	7.8	7.6
21	7.6	7.9	
10	7.5	7.7	7.5
17	7.5	7.7	
7	5.2	5.4	4.7
20	5.2	5.4	
9	3.6	3.7	4.4
18	3.6	3.8	
8	7.6	7.7	7.4
19	7.5	7.6	
23	2.3	2.5	2.5
24	1.9	2.1	
25	1.6	1.8	2.6
26	2.9	3.1	
27	1.9	2.1	2.5
28	1.7	1.9	
29	1.9	2.1	
30	2.3	2.5	
31	0.4	0.4	
32	0.2	0.1	1.3
33	0.0	0.0	
34	0.2	0.2	
35	0.4	0.4	
36	0.0	0.1	

Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen [ppm] von **49** (500 MHz, 25°C, CD_3OD) mit den nach quantenchemischen Methoden berechneten für die Struktur E3. Die genutzte Startgeometrie wurde mittels einer Monte-Carlo-Konformerens-Suche optimiert (MacroModel 6.5, Amber*/ H_2O , 5000 Strukturen).

Atom-Nr.	GIAO-HF/SVP	GIAO-HF/TZP	Exp. (CD_3OD)
1	7.1	7.4	
4	7.1	7.4	7.1
12	7.2	7.4	
15	7.2	7.5	
2	6.7	7.0	
3	6.7	7.0	6.7
13	7.0	7.2	
14	7.0	7.2	
5	3.6	3.8	
22	3.6	3.8	4.1
11	3.6	3.8	
16	3.6	3.8	
6	7.4	7.6	7.4
21	7.4	7.6	
10	7.2	7.4	7.2
17	7.2	7.4	
7	5.3	5.5	4.8
20	5.3	5.5	
9	3.7	3.9	4.2
18	3.7	3.9	
8	7.9	8.0	7.9
19	7.9	8.0	
23	1.9	2.1	2.4
24	2.1	2.3	
25	1.6	1.8	2.3
26	2.9	3.2	
27	2.1	2.2	
28	1.7	1.9	2.4
29	2.0	2.2	
30	2.0	2.2	
31	0.6	0.6	
32	0.3	0.3	
33	0.4	0.4	1.2
34	0.3	0.3	
35	0.6	0.6	
36	0.3	0.4	

6 Literatur

- [1] E. Fischer, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1894**, 27, 2985.
- [2] J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 871.
- [3] J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
- [4] J. L. Atwood, *Comprehensive and Supramolecular Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1996**.
- [5] J. M. Lehn, *Science* **2002**, 295, 2400.
- [6] A. C. Grinsdale, K. Müllen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5732.
- [7] J. A. A. W. Elemans, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *J. Mater. Chem.* **2003**, 13, 2661.
- [8] D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **1996**, 35, 1155.
- [9] R. K. Castellano, F. Diederich, E. A. Meyer, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1244.
- [10] C. Schmuck, *Chemie in unserer Zeit* **2001**, 35, 356.
- [11] E. Koshland, Jr., *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **1994**, 33, 2375.
- [12] K. Kosswig, H. Stache, (Eds.), *Die Tenside*, Carl Hanser Verlag, München, Wien, **1993**.
- [13] K. Shinoda, T. Nakagawa, B. Tamamushi, T. Isemura, *Colloidal Surfactants*, Academic Press, New York, London, **1963**.
- [14] C. W. Chen, H. W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4921.
- [15] F.-G. Klärner, J. Panitzky, D. Bläser, R. Boese, *Tetrahedron* **2001**, 57, 3673.
- [16] J. Rebek Jr., *Angew. Chem.* **1990**, 102, 261.
- [17] R. Güther, M. Nieger, K. Rissanen, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 743.
- [18] J. C. Adrian Jr., C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1398.
- [19] R. P. Sijbesma, A. P. M. Kentgens, E. T. G. Lutz, J. H. van der Maas, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8999.
- [20] R. P. Sijbesma, A. P. M. Kentgens, R. J. M. Nolte, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3199.
- [21] R. P. Sijbesma, R. J. M. Nolte, *Top. Curr. Chem.* **1995**, 25.
- [22] F.-G. Klärner, J. Benkhoff, R. Boese, U. Burkert, M. Kamieth, U. Naatz, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **1996**, 35, 1130.

- [23] F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 941.
- [24] F. H. Kohnke, J. F. Stoddart, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1581.
- [25] F.-G. Klärner, U. Burkert, M. Kamieth, R. Boese, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 604.
- [26] F.-G. Klärner, U. Burkert, M. Kamieth, R. Boese, J. Benet-Buchholz, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1700.
- [27] M. Kamieth, F.-G. Klärner, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3497.
- [28] F.-G. Klärner, M. Lobert, U. Naatz, H. Bandmann, R. Boese, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5036.
- [29] F.-G. Klärner, J. Polkowska, J. Panitzky, U. P. Seelbach, U. Burkert, M. Kamieth, M. Baumann, A. E. Wigger, R. Boese, D. Bläser, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1405.
- [30] F.-G. Klärner, C. Jasper, T. Schrader, J. Panitzky, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1411.
- [31] T. Schrader, M. Fokkens, F.-G. Klärner, J. Polkowska, F. Bastkowski, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10227.
- [32] B. Kahlert, Dissertation thesis, Universität Duisburg-Essen **2005**.
- [33] M. Fokkens, T. Schrader, F.-G. Klärner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14415.
- [34] C. Jasper, T. Schrader, J. Panitzky, F.-G. Klärner, *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2002**, *41*, 1355.
- [35] M. Fokkens, C. Jasper, T. Schrader, F. Koziol, C. Ochsenfeld, J. Polkowska, M. Lobert, B. Kahlert, F.-G. Klärner, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 477.
- [36] H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [37] M. F. Perutz, G. Fermi, B. Luisi, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 309.
- [38] L. Isaacs, D. Witt, *Angew. Chem.* **2002**, *47*, 1905.
- [39] L. Isaacs, D. Witt, J. Lagona, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3221.
- [40] D. Witt, J. Lagona, F. Damkaci, J. C. Fettinger, L. Isaacs, *Org. Lett.* **2000**, *6*, 755.
- [41] C. Schmuck, M. Heil, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1253.
- [42] D. R. Turner, A. Pastor, M. Alajarin, J. Steed, *Struct. Bonding* **2004**, *108*, 97.
- [43] F. Hof, L. Craig, C. Nuckolls, J. J. Rebek, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556.
- [44] J. J. Rebek, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 278.

- [45] J. M. Rivera, T. Martin, J. J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 819.
- [46] D. M. Vriezema, M. C. Aragones, J. A. A. W. Elemans, J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1445.
- [47] J. M. Kang, G. Hilmersson, J. Santamaria, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3650.
- [48] J. M. Kang, J. Santamaria, G. Hilmersson, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7389.
- [49] B. Masjost, P. Ballmer, E. Borroni, G. Zürcher, F. K. Winkler, R. Jakob-Roetne, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 971.
- [50] C. Lerner, A. Ruf, V. Gramlich, B. Masjost, G. Zürcher, R. Jakob-Roetne, E. Borroni, F. Diederich, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **2001**, *40*, 4040.
- [51] H. B. Yang, K. Ghosh, N. Das, P. J. Stang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3991.
- [52] O. Waldmann, M. Ruben, U. Ziener, P. Müller, J. M. Lehn, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 6535.
- [53] S. R. Seidel, P. J. Stang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 972.
- [54] J. M. Lehn, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **2002**, *41*, 3738.
- [55] K. N. Houk, A. G. Leach, S. P. Kim, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5020.
- [56] K. Nakamura, K. N. Houk, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2049.
- [57] E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2003**, *42*, 1210.
- [58] L. J. Prins, E. E. Neuteboom, V. Paraschiv, M. Crego-Calama, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4808.
- [59] L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **2001**, *40*, 2383.
- [60] M. O. Sinnokrot, E. F. Valeev, C. D. Sherrill, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10887.
- [61] E. Kim, S. Paliwal, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11192.
- [62] C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 2* **2001**, 651.
- [63] J. M. Lehn, C. Sirlin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 949.
- [64] M. Herm, O. Molt, T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1485.
- [65] M. Herm, O. Molt, T. Schrader, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3148.
- [66] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875.

- [67] L. H. Tong, R. H. Lu, Y. Inoue, *Progress in Chemistry* **2006**, *18*, 533.
- [68] J. M. Lehn, *Science* **1985**, *227*, 849.
- [69] F. Diederich, *Cyclophanes* **1991**, Royal Society of Chemistry.
- [70] J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303.
- [71] D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **1996**, *35*, 1154.
- [72] D. J. Cram, *Container Molecules and their Guests* **1994**, Royal Society of Chemistry.
- [73] R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 95.
- [74] A. Collet, J. P. Dutasta, B. Lozach, J. Canceill, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 103.
- [75] K. Kano, T. Hayakawa, S. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 778.
- [76] J. Walter, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 223.
- [77] A. McCurdy, L. Jimenez, D. A. Stauffer, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10314.
- [78] H. J. Van Anda, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3894.
- [79] F. C. Tucci, A. R. Renslo, D. M. Rudkevich, J. Rebek, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **2000**, *39*, 1076.
- [80] E. A. Padlan, *Adv. Protein Chem.* **1990**, *49*, 57.
- [81] S. J. Benkovic, *Annu. Rev. Biochem.* **1992**, *61*, 29.
- [82] J. Chen, Q. Deng, R. Wang, K. N. Houk, D. Hilvert, *ChemBiochem* **2000**, *1*, 255.
- [83] J.-L. Reymond, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *200*.
- [84] A. J. Kirby, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 770.
- [85] P. G. Schulz, R. A. Lerner, *Science* **1995**, *269*, 1835.
- [86] D. P. Bartel, J. W. Szostak, *Science* **1993**, *261*, 1411.
- [87] P. Burgstaller, M. Famulok, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1303.
- [88] N. Carmi, L. A. Schultz, R. R. Breaker, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 1039.
- [89] U. Burkert, Dissertation thesis, Universität Essen **1999**.
- [90] U. P. Seelbach, Dissertation thesis, Universität Essen **2002**.
- [91] S. Naganathan, R. Hershline, S. W. Ham, P. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9831.
- [92] J. Benkhoff, R. Boese, F.-G. Klärner, *Liebigs Ann.-Recl.* **1997**, 501.
- [93] R. van Eldik, F.-G. Klärner, *High Pressure Chemistry - Synthetic, Mechanistic, and Supercritical Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.

- [94] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie: eine Einführung* VCH, Weinheim, **1992**.
- [95] L. Fielding, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151.
- [96] R. Mathur, E. D. Becker, R. B. Bradley, N. C. Li, *J. Phys. Chem.* **1963**, *67*, 2190.
- [97] M. W. Hanna, A. L. Ashbaugh, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 811.
- [98] Table Curve 2D Version 5.01, SYSTAT Software Inc., Point Richmond, California, USA.
- [99] Schrödinger, 7.1 ed., Schrödinger, Inc., Portland, OR, **2001**.
- [100] D. B. Smithrud, T. B. Wyman, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5420.
- [101] W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *Angew. Chem.-Int. Edit.* **1993**, *32*, 1545.
- [102] N. T. Southall, K. A. Dill, A. D. J. Haymet, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 521.
- [103] C. Tanford, *The Hydrophobic Effect*, second ed., Wiley, New York, **1980**.
- [104] S. B. Ferguson, E. M. Sanford, E. M. Seward, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5410.
- [105] F. Diederich, D. B. Smithrud, E. M. Sanford, T. B. Wyman, S. B. Ferguson, D. R. Carcanague, I. Chao, K. N. Houk, *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 205.
- [106] S. B. Ferguson, E. M. Seward, F. Diederich, E. M. Sanford, P. Chou, P. Inocencio-Szweda, C. B. Knobler, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5593.
- [107] H. Hoffmann, W. Ulbricht, *Physikalische Chemie der Tenside*, Carl Hanser Verlag, München, Wien, **1993**.
- [108] C. J. Breitzkreuz, Universität Duisburg-Essen **2006**.
- [109] A. Ben-Naim, *Hydrophobic Interactions*, Plenum Press, New York, **1980**.
- [110] N. T. Southall, K. A. Dill, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 1326.
- [111] T. Lazaridis, M. E. Paulaitis, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 635.
- [112] T. Lazaridis, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 931.
- [113] R. U. Lemieux, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 373.
- [114] B. D. Isbister, P. M. S. Hilaire, E. J. Toone, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12877.
- [115] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159.
- [116] M. Blecking, Universität Duisburg-Essen **2006**.
- [117] F.-G. Klärner, B. Kahlert, A. Nellesen, J. Zienau, C. Ochsenfeld, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4831.

- [118] J. Polkowska, F.-G. Klärner.
- [119] J. Polkowska, F.-G. Klärner, **2002**, unpublished results.
- [120] B. Lee, G. Graziano, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5163.
- [121] E. Grunwald, C. Steel, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5687.
- [122] E. Grunwald, C. Steel, *J. Phys. Org. Chem.* **1994**, *7*, 734.
- [123] G. C. Pimentel, A. L. McClellan, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1971**, *22*, 347.
- [124] J. P. Gallivan, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 870.
- [125] A. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox, *Biochemie*, Springer-Verlag, Berlin, **2001**.
- [126] J. Vidgren, L. A. Svensson, A. Liljas, *Nature* **1994**, *368*, 354.
- [127] W. Kuhn, B. Fowler, D. Woitalla, T. Müller, *J. Neural Transm.* **2002**, *109*, 175.
- [128] K. Kahn, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 46.
- [129] S. M. Ngola, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4355.
- [130] J. C. Ianni, **2002**.
- [131] J. C. Ianni, *Computational Fluid and Solid Mechanics 2003*, Elsevier Science Ltd., Oxford, U.K., **2003**.
- [132] D. B. Smithrud, E. M. Sanford, I. Chao, S. B. Ferguson, D. R. Carcanague, J. Evanseck, K. N. Houk, F. Diederich, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 2227.
- [133] S. C. Zimmerman, K. W. Saionz, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1175.
- [134] S. C. Zimmerman, W. Kwan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *107*, 2589.
- [135] M. Kamieth, U. Burkert, P. S. Corbin, S. J. Dell, S. C. Zimmerman, F.-G. Klärner, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2741.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Anke Nellesen geb. Fischer
Anschrift: Kalkweg 120
47055 Duisburg
geboren am: 04.06.1973 in Dinslaken
Familienstand: verheiratet, 1 Kind (geb.: 1998)

Werdegang:

08/1983-06/1992 Otto-Hahn-Gymnasium Dinslaken
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

10/1992-08/1999 Chemiestudium an der RWTH Aachen
04/1995 Vordiplom
10/1996-12/1996 Forschungspraktikum in Grenoble
03/1998-10/1998 Urlaubssemester/ Erziehungsurlaub
11/1998-08/1999 Diplomarbeit /Abschluss des
Chemiediploms mit der Gesamtnote „gut“

04/2000-11/2007 Anfertigung der vorliegenden Dissertation am Institut für
Organische Chemie der Universität Duisburg-Essen/Campus
Essen unter der Leitung von Prof. Dr. F.-G. Klärner
06/2005-12/2006 Teilnahme am mentoring³-Programm
(Förderung von Frauen in der Wissenschaft)
11/2004-02/2006 Teilnahme am hochschuldidaktischen Wei-
terbildungsprogramm (Universität Duisburg-Essen) mit Abschluss-
zertifikat „Professionelle Lehrkompetenz in der Hochschule“

Seit 04/2006 Anstellung am Fraunhofer Institut für Umwelt-, Sicherheits-,
Energietechnik UMSICHT in Oberhausen als wissenschaftliche
Mitarbeiterin im Geschäftsfeld „Spezialwerkstoffe“
Seit SS 2006 Lehrauftrag an der Hochschule Niederrhein
(Krefeld), „Werkstoffe in der Medizin“, Studiengang *Health Care
Management*