

**Entwicklung von Bis(kronenethern) und cyclischen Pseudopeptiden mit  
1,5-disubstituierten Triazoleinheiten als Modellverbindungen zum Studium  
von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen**

vom Fachbereich Chemie der  
Technischen Universität Kaiserslautern  
zur Verleihung des akademischen Grades  
'Doktor der Naturwissenschaften'  
genehmigte Dissertation

D 386



Datum der wissenschaftlichen Aussprache: 14.12.2011

vorgelegt von  
**Martin Robert Krause**  
geboren in Kaiserslautern  
**Betreuer: Prof. Dr. S. Kubik**  
Kaiserslautern, 2011

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Stefan Kubik im Zeitraum von November 2007 bis Oktober 2011 im Fachbereich Chemie der Technischen Universität Kaiserslautern angefertigt.

Betreuer: Prof. Dr. S. Kubik

Prüfungskommission:

Vorsitzender: Prof. Dr. M. Gerhards

1. Gutachter: Prof. Dr. S. Kubik

2. Gutachter: Prof. Dr. Ing. J. Hartung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet sowie Literaturzitate kenntlich gemacht habe. Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Kaiserslautern, den

Teile dieser Arbeit waren bereits veröffentlicht:

Martin R. Krause, Stefan Kubik, *Nat. Prod. Commun.* **2011**, akzeptiert.

(Anhang I)

Martin R. Krause, Richard Goddard, Stefan Kubik, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5307 – 5309.

(Anhang II)

Martin R. Krause, Richard Goddard, Stefan Kubik, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7084 – 7095.

(Anhang III)

## **Danksagungen**

Herrn Prof. Dr. S. Kubik danke ich herzlich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung des interessanten und perspektivenreichen Themas und die vielen aufschlussreichen und anregenden Diskussionen.

Weiterhin gilt mein Dank den aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises Kubik, Eugenia Eugenieva-Ilieva, Alexander Ganß, Laura Gilberg, Michaela Hamm, Stefanie Noé, Luzian Porvoll, Astrid Schaly, Michael Zengerle, Thomas Fiehn, Johannes Pitsch, Carsten Reyheller, Sabine Stüwe und Raquel Belda Vidal für die nette Arbeitsatmosphäre und die Unterstützung.

Den Forschungspraktikanten Martin Rudzki, Stefanie Noé und Andreas Eisenbarth sowie der Staatsexamenskandidatin Linda Porté danke ich für präperative Beiträge zu dieser Arbeit.

Den Mitgliedern der Arbeitskreise von Prof. Dr. L. Goßen und Prof. Dr. Ing. J. Hartung danke ich für die freundliche Zusammenarbeit und letzterem für die Möglichkeit der Nutzung des Mikrowellenofens. Zudem danke ich Prof. Dr. Ing. J. Hartung für die Zweitkorrektur meiner Arbeit und Prof. Dr. M. Gerhards danke ich für die Übernahme des Prüfungskommissionsvorsitzes.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Richard Goddard vom MPI Mühlheim für das Lösen der Kristallstrukturen und der Hilfe bei Fragestellungen zu dengleichen.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Christiane Müller sowie den Mitarbeitern der Analytik Dr. Uwe Bergsträßer, Ruth Bergsträßer, Elke Biehl, Birgit Dusch und Jana Ellmer für die Elementaranalysen und HR-MS Messungen. Den Mitarbeitern der physikalischen Chemie Christine Merckert, Jennifer Meyer, Fabian Menges und Sandra Schäfer danke ich für die Aufnahme der ESI-MS Spektren.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, Tina Horbach und meinen Freunden für die Unterstützung während der letzten vier Jahre.

## Verwendete Abkürzungen

Ala	Alanin
Asn	Asparagin
Bn-	Benzyl-
Bu-	Butyl-
COD	1,5-Cyclooctadien
d	Dublett ( <sup>1</sup> H-NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPEphos	Bis[(2-diphenylphosphino)phenyl]ether
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EM	Effektive Molarität
ESI-MS	Elektrospray Ionisation Massenspektrometrie
HPLC	High performance liquid chromatography
ITC	Isotherme Titrationskalorimetrie
Lac	Milchsäure
m	Multipllett ( <sup>1</sup> H-NMR)
MALDI-MS	matrixunterstützte Laserdesorptions/Ionisationsmassenspektrometrie
MCMM	Monte carlo multiple minimum
MMFF	Merck Molecular Force Field
Ms-	Methylsulfonyl-
MW	Mikrowelle
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
ppm	parts per million
PRCG	Polack-Ribiere conjugate gradient
Pro	Prolin
Rflx.	unter Rückfluss
RP	reversed phase
THF	Tetrahydrofuran
TMS-	Trimethylsilyl-
TOF	Time of flight
Ts-	<i>p</i> -Toluolsulfonyl-
v/v	volume to volume

# Inhalt

1	Einleitung .....	1
1.1	Enthalpie-Entropie-Kompensation .....	3
1.2	Vororganisation .....	4
1.3	Kooperativität .....	5
1.4	Modell der partiell gebundenen Zustände .....	7
1.5	Intra-Rezeptor Wechselwirkungen .....	8
1.6	Intra-Rezeptor Wechselwirkungen in synthetischen Systemen .....	9
1.7	Aufgabenstellung .....	16
2	Projekt 1: Entwicklung von Bis(kronenethern) als Modellverbindung zum Studium von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen .....	18
2.1	Einführung .....	18
2.2	Synthese von Bis(kronenether) <b>6</b> und Voruntersuchungen zur Kationenbindung .....	22
2.3	Diastereomerentrennung von <b>6</b> und erste Bindungsstudien .....	25
2.4	Synthese und Bindungsstudien der Derivate von <b>6</b> .....	28
2.7	Zusammenfassung der Ergebnisse mit Bis(kronenether)-Derivaten .....	33
2.8	Optimierung der Modellverbindung zum Studium von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen .....	35
3	Projekt 2: Entwicklung von cyclischen Pseudopeptiden als Modellverbindung zum Studium von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen .....	38
3.1	Einführung .....	38
3.2	Synthesestrategie für Verbindung <b>7</b> .....	43
3.3	Synthese und strukturelle Charakterisierung des cyclischen Pseudotetrapeptids <b>31</b> .....	44
3.4	DFT-Rechnungen und experimentelle Studien zur Regioselektivität der thermischen Cycloaddition .....	49
3.5	Synthese und Bindungsstudien zu dem cyclischen Pseudohexapeptid <b>25</b> .....	52
3.6	Untersuchungen zu dem bei der Cyclisierung gebildeten Nebenprodukt .....	60
4	Zusammenfassung .....	63
5	Perspektiven .....	67
6	Experimenteller Teil .....	70
6.1	Theoretische Methoden .....	70
6.1.1	Molecular Modeling .....	70

6.1.2	DFT-Rechnungen .....	70
6.2	Apparatives.....	71
6.3	Chemikalien.....	72
6.4	Synthesen Projekt 1 .....	72
6.4.1	Synthesen der Verbindungen <b>6</b> , „ <i>meso</i> “- <b>9a</b> und „ <i>rac</i> “- <b>9a</b> .....	72
6.4.2	Hydrolyse von Verbindung „ <i>meso</i> “- <b>9a</b> .....	73
6.4.2	Synthesen der Derivate <b>9b-f</b> .....	74
6.5	ITC-Messungen mit Verbindungen <b>9a-f</b> .....	80
6.6	Synthese Verbindung <b>12</b> .....	82
6.6.1	Synthese Verbindung <b>12</b> .....	82
6.6.2	Daten zur Kristallstruktur von <b>12</b> ·NaI.....	85
6.7	Synthesen Projekt 2 .....	89
6.7.1	Synthesen der Verbindungen <b>22</b> – <b>39</b> .....	89
6.7.3	Daten zur Kristallstruktur von <b>25</b> .....	90
6.7.4	Daten zur Kristallstruktur von <b>41</b> .....	100
Appendix:	Nummerierung der chemischen Strukturen.....	105
Literatur	.....	107

## 1 Einleitung

Ein genaues Verständnis von molekularen Erkennungsphänomenen ist für die Entwicklung wirkungsvoller Medikamente essentiell. Viele lebenswichtige Prozesse im menschlichen Körper beruhen auf der selektiven Wechselwirkung von Hormonen, Neurotransmittern oder auch exogenen Wirkstoffen mit körpereigenen Rezeptorsystemen.<sup>1</sup> Daraus folgend ist der Ursprung vieler Krankheiten in einer fehlerhaften Wirt-Gast-Chemie eines Organismus zu finden. Ein entscheidender Faktor in der Bekämpfung dieser Krankheiten und der Entwicklung geeigneter Medikamente ist daher ein detailgenaues Verständnis der zugrundeliegenden Erkennungsprozesse auf molekularer Ebene.<sup>2</sup>

Die Mukoviszidose (oder auch zystische Fibrose) resultiert beispielsweise aus der Fehlfunktion des Proteins CFTR (*cystic fibrose transmembrane conductance regulator*).<sup>3</sup> Dieses Protein übernimmt in den Epithelzellen der Lunge und anderer Organe die Funktion eines Ionenkanals, welcher Chlorid-Ionen vom intrazellulären in den extrazellulären Raum pumpt. Die Fehlfunktion von CFTR verursacht eine verringerte Anionensekretion. Dadurch wird der osmotische Druck beeinflusst und letztendlich der Wasserfluss verringert, was z.B. in der Lunge zu einer Austrocknung und Verschleimung des Lungengewebes führt. Dies behindert den Selbstreinigungsprozess der Bronchien und führt zu letalen Lungeninfektionen.<sup>4</sup>

Ursache der Fehlfunktion von CFTR ist ein Gen-Defekt, der zu einer inkorrekten Expression des Proteins führt.<sup>5</sup> Obwohl über 1500 Mutationen im codierenden Gen beschrieben wurden, ist eine spezielle Mutation in über 70 % der Fälle verantwortlich für die Pathogenese. Der resultierende Mutant wird  $\Delta F508$  CFTR genannt und zeichnet sich durch den Verlust von Phenylalanin an Position 508 aus. Diese Punktmutation resultiert in einer inkorrekten Faltung des Proteins, was wiederum zu einer schnelleren Degradation durch Proteasen führt. Für diese Krankheit gibt es momentan noch keine heilende Therapie; ein zurzeit diskutierter Therapieansatz ist jedoch die Zugabe niedermolekularer Wirkstoffe, welche die Faltung des Proteins unterstützen und somit dessen Degradation verhindern.<sup>6</sup>

Auch bei Krankheiten, gegen die es bereits Medikation gibt, ist ein Verständnis der molekularen Ursachen wichtig. So gelingt es Krankheitserregern unter Selektionsdruck häufig, Resistenzen gegen die eingesetzten Medikamente zu entwickeln, woraufhin ein Bedarf an neuen Therapien entsteht. Ein Beispiel hierfür ist das Glycopeptid-Antibiotikum Vancomycin. Die Wirksamkeit von Vancomycin beruht auf seiner Fähigkeit, die terminale Peptidsequenz D-Ala-D-Ala eines bakteriellen Glycopeptids selektiv zu erkennen, sich wie ein Handschuh über diese Sequenz zu stülpen und sie so zu blockieren (Abb. 1.1a).<sup>7,8,9,10</sup> Dadurch wird die Synthese und Stabilisierung der Zellwände Gram-positiver Bakterien und somit das Zellwachstum der Bakterien gestoppt. Resistenzen, welche Bakterien entwickelt haben, beruhen auf molekularer Ebene auf dem Austausch der D-Ala-D-Ala Sequenz durch eine D-Ala-D-Lac Sequenz.<sup>11</sup> Diese Mutation führt zum Ersatz einer attraktiven Wasserstoffbrückenbindung in dem Vancomycin D-Ala-D-Ala Komplex gegen eine repulsive Dipol-Dipol-Wechselwirkung (Abb. 1.1b). Dadurch wird die Affinität des Antibiotikums für das Substrat um einen Faktor von 1000 verringert und die antibiotische Wirksamkeit verschwindet.



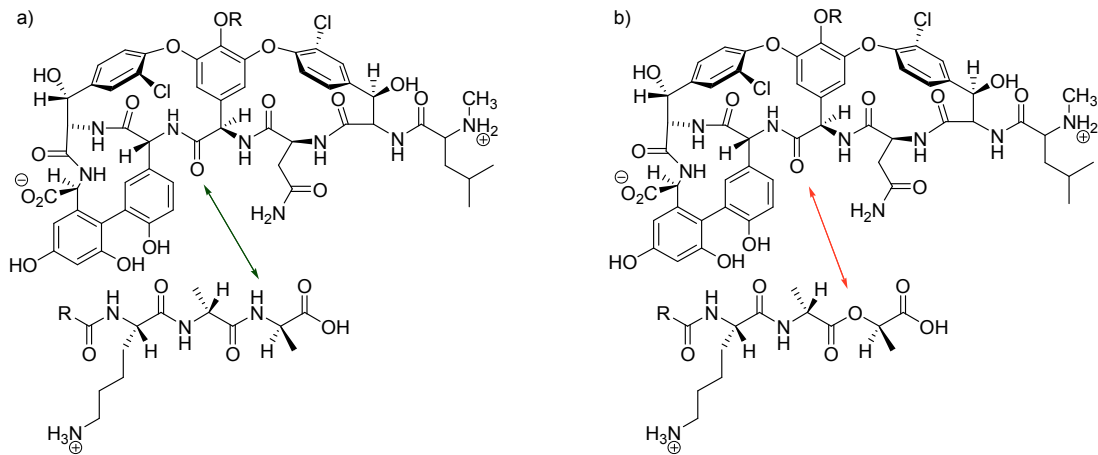


Abbildung 1.1: (a) Attraktive Wechselwirkung (grüner Pfeil) zwischen Vancomycin (oben) und der Peptidsequenz D-Ala-D-Ala; (b) repulsive Wechselwirkung (roter Pfeil) zwischen Vancomycin und D-Ala-D-Lac.

Die beiden oben aufgeführten Beispiele illustrieren, wie geringfügige chemische Modifikationen (z.B. der Austausch einer einzigen Aminosäure) molekulare Erkennungsprozesse in biologischen Systemen signifikant beeinflussen und Ursache von Krankheiten sein können. Es ergibt sich zwangsläufig, dass die strukturelle Optimierung von Wirkstoffen eine präzise Kenntnis des Bindungsprozesses im biologischen System erfordert. Das entsprechende rationale, strukturbasierte Wirkstoffdesign basiert auf der spezifischen Optimierung der Wechselwirkungen zwischen Wirt (Rezeptor) und Gast (Wirkstoff).<sup>12,13,14</sup> Um dies erfolgreich gestalten zu können, ist ein detailgenaues Wissen über die direkten nicht-kovalenten Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast, die thermodynamischen Aspekte der Bindung, den Einfluss von Solvation und Desolvation und sonstige beteiligte Bindungsmechanismen erforderlich.<sup>15</sup> Zur Erarbeitung dieses Wissens ist es wegen der Komplexität von biologischen Systemen häufig sinnvoll, Modellsysteme zu entwickeln, mit denen einzelne Aspekte von molekularen Erkennungsprozessen gezielt studiert werden können. Das Teilgebiet der Chemie, welches sich mit der Aufklärung intermolekularer Wechselwirkungen unter Verwendung von Modellsystemen beschäftigt, ist die Supramolekulare Chemie.<sup>16,17,18</sup>

Seit den Ursprüngen der Supramolekularen Chemie als etabliertes Forschungsgebiet, die maßgeblich auf die Arbeiten von Lehn,<sup>19</sup> Cram<sup>20</sup> und Pedersen<sup>21</sup> zurückgehen, ist das Wissen über intermolekulare Wechselwirkungen und molekulare Erkennung ständig gestiegen. So haben Fortschritte in der <sup>1</sup>H-NMR Spektroskopie,<sup>22,23</sup> Kristallstrukturanalyse<sup>24,25</sup> und in computerunterstützten Berechnungen molekularer Systeme<sup>26,27</sup> zu einem wesentlich besseren Verständnis der 3D-Strukturen von Wirt-Gast-Komplexen geführt. Daraus folgend war es in der Supramolekularen Chemie lange Zeit üblich, Wirt-Gast-Systeme auf zweierlei Weise zu optimieren: indem man (a) möglichst viele Bindungen zwischen Wirt und Gast (z.B. Wasserstoffbrücken) etablierte und (b) die geometrische Ausrichtung dieser Bindungsstellen (z.B. Bindungswinkel) optimal vororganisierte. Unter Ausnutzung dieser Ansätze konnten zwar schon sehr leistungsfähige synthetische Rezeptoren entwickelt werden,<sup>28,29,30</sup> aber in ihrer Effizienz blieben diese im Regelfall hinter biomolekularen Systemen zurück.<sup>31,32</sup> Das zugrundeliegende Problem ist, dass die beiden oben

aufgeführten Strategien zur Optimierung von Wirt-Gast-Systemen mit intrinsischen Limitationen behaftet sind, welche in den folgenden Abschnitten näher betrachtet werden.

## 1.1 Enthalpie-Entropie-Kompensation

Die Idee, möglichst viele direkte Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast zu realisieren, kann nur bedingt von Erfolg sein. Dies wird durch das folgende Beispiel veranschaulicht. Die Aktivität des bereits hochwirksamen HIV-1 Protease Inhibitor KNI-10033 (Abb. 1.2a, oben) sollte durch Einführen einer Sulfonamid-Gruppe, welche eine zusätzliche Wasserstoffbrücke zu dem Protein ermöglicht, weiter gesteigert werden.<sup>33</sup> Thermodynamische Messungen zeigten tatsächlich, dass das entsprechende Derivat KNI-10075 (Abb. 1.2a, unten) enthalpisch um 3.9 kcal/mol besser an das Protein bindet, was die Erhöhung der Bindungsstärke durch die zusätzliche Wasserstoffbrücke widerspiegelt. Dieser Gewinn wird aber komplett durch einen entropischen Verlust ausgeglichen, was insgesamt zu einer ungefähr gleichen Bindungsaffinität bei beiden Inhibitoren führt (Abbildung 1.2b).

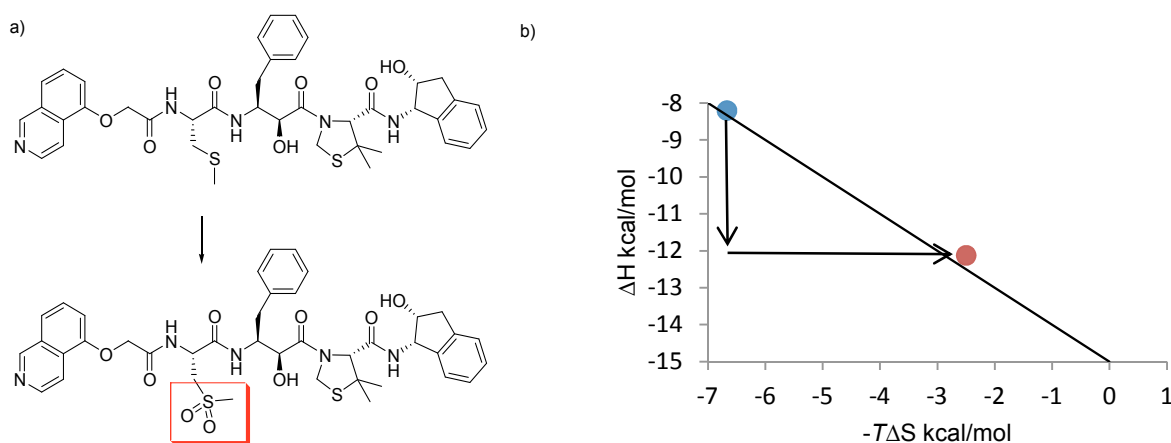


Abbildung 1.2: a) Chemische Strukturen der HIV-1 Protease Inhibitoren KNI-10033 (oben) und KNI-10075 (unten); b) Auftragung von  $\Delta H$  gegen  $-T\Delta S$  von KNI-10033 (blauer Punkt) und KNI-10075 (roter Punkt), die eingezeichnete diagonale Hilfslinie beschreibt Punkte gleicher freier Bindungsenthalpie  $\Delta G$ .

Dieses Phänomen, dass enthalpische Gewinne durch etwa gleich große entropische Verluste und umgekehrt ausgeglichen werden, wird als Enthalpie-Entropie-Kompensation bezeichnet.<sup>34</sup> Die Ursache für diese Kompensation liegt in der gegensätzlichen Natur von Bindung und Bewegung. Ein Bindungsprozess verläuft dann spontan, wenn es zu einer Enthalpieabnahme und einer Entropiezunahme kommt. Enthalpieabnahme ist durch eine starke Bindung gekennzeichnet. Eine Entropiezunahme ist dann zu beobachten, wenn sich die Zahl der Freiheitsgrade, also die molekulare Beweglichkeit (Rotation, Schwingung, Translation), erhöht. Bindet ein Gast an einen Wirt, so werden Translationsfreiheitsgrade und innere Rotationsfreiheitsgrade beider Bindungspartner eingeschränkt bzw. in Schwingungsfreiheitsgrade des Komplexes umgewandelt. Je stärker die Bindung ( $\Delta H$  wird negativer), desto größer die Einschränkung der Freiheitsgrade ( $\Delta S$  wird negativer). Somit arbeiten Enthalpie und Entropie bei einer Bindung gegeneinander. Bei kovalenten Bindungen werden die entropischen Nachteile der Bindungsbildung normalerweise durch den günstigen Beitrag der enthalpischen Effekte weit übertroffen. Der Energiegewinn bei der Bildung einer nichtkovalenten

Bindung liegt jedoch bei Raumtemperatur in der Größenordnung der thermischen Energie. Er ist damit mit dem entropischer Effekte vergleichbar und es kann daher zu einer gegenseitigen Beeinflussung kommen.

Obwohl Enthalpie-Entropie-Kompensation eine oft beobachtete Eigenschaft von Systemen ist, welche auf schwachen Wechselwirkungen beruhen, kann es sich nicht um eine allgemein gültige thermodynamische Regel handeln.<sup>35,36</sup> Ansonsten wäre es biologischen Systemen, welche ihre Gäste häufig über schwache nicht-kovalente Wechselwirkungen binden, überhaupt nicht möglich, hohe Affinitäten zu erreichen. Die oben genannte Strategie, möglichst viele Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast zu etablieren, reicht aufgrund von Enthalpie-Entropie-Kompensation allerdings alleine meistens nicht aus, um hohe Bindungsaffinitäten zu erzielen.

## 1.2 Vororganisation

Die zweite Strategie zur Optimierung von Rezeptor-Substrat Wechselwirkungen, stringente Vororganisation der Bindungsstellen, scheint in diesem Kontext erfolgsversprechender zu sein. Bereits 1894 postulierte Emil Fischer in seinem *Schlüssel-Schloss-Prinzip*, dass die hohe Substratspezifität von Enzymen auf die strukturelle Komplementarität zwischen ihrem rigiden aktiven Zentrum und dem Substrat zurückzuführen ist (Abb. 1.3a).<sup>37</sup> Dieser Gedanke findet sich auch später in Crams *principle of preorganization* wieder.<sup>38</sup> Bei einem optimal vororganisierten Rezeptor müssen zur Bindung wenig innere Freiheitsgrade eingeschränkt werden und daher ist der entropische Verlust der Bindung im Sinne einer Enthalpie-Entropie-Kompensation von geringerer Bedeutung. Tatsächlich wurden schon vereinzelt rigide synthetische Rezeptoren, wie Cyclodextrine<sup>39,40</sup> oder Curcubiturile,<sup>41,42</sup> vorgestellt, die ihre Gäste mit ähnlicher Affinität wie biologische Systeme binden.

Im Allgemeinen ist dieses Konzept aber schwer realisierbar, da nicht für jedes Substrat ein exakt passgenauer Rezeptor konzipiert werden kann und sich bereits kleine Abweichungen von der optimalen Bindungsgeometrie in großen Einbußen bei der Bindungsaffinität äußern. Daher muss es auch in biologischen Systemen während des Bindungsvorgangs eine gewisse Flexibilität im Rezeptor geben, die es dem Substrat erlaubt, die Bindungstasche zu erreichen bevor es zu einer strukturellen Anpassung kommt. Aus diesen Überlegungen heraus formulierte D. E. Koshland den *induced fit* Mechanismus (Abb. 1.3b), bei welchem eine strukturelle Reorganisation der Bindungstasche eines Proteins während des Bindungsvorgangs zur Komplementarität mit dem Substrat führt.<sup>43</sup>

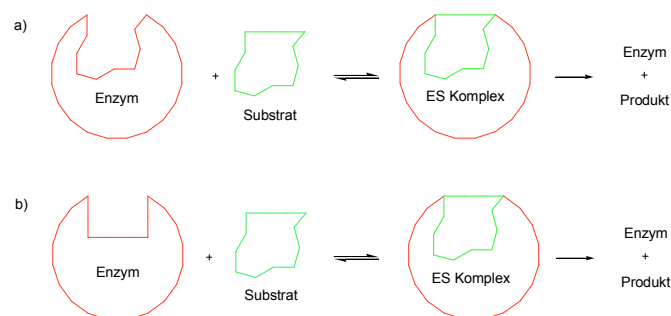


Abbildung 1.3: Interaktion von Enzym (E) und Substrat (S) nach dem (a) Schlüssel-Schloss-Mechanismus bzw. (b) induced-fit Mechanismus.

Tatsächlich ist es so, dass z.B. Proteine entgegen der Eindrücke, die Kristallstrukturen erwecken, alles andere als starre, sondern insgesamt sehr flexible Gebilde sind.<sup>44</sup> Somit kann auch das Konzept der stringenten Vororganisation eines Rezeptors nicht erklären, warum z.B. Enzym-Übergangszustand-Komplexe Bindungsaffinitäten im nanomolaren Bereich besitzen. Es muss also Bindungsmechanismen in biologischen Systemen geben, die die Flexibilität des Systems tolerieren oder diese sogar ausnutzen, um hohe Bindungsaffinitäten zu erreichen. Zwei Mechanismen, die in diesem Zusammenhang in den letzten Jahren intensiver untersucht wurden, sind Kooperativität und Intra-Rezeptor Wechselwirkungen.

### 1.3 Kooperativität

Kooperativität ist als zentrales Konzept von supramolekularen Prozessen und molekularer Erkennung schon länger bekannt.<sup>45</sup> Sie ist darauf zurückzuführen, dass zwei oder mehrere bindende Wechselwirkungen nicht unabhängig voneinander agieren und sich aufgrund dessen nicht notwendigerweise additiv verhalten. Daraus resultierend ist der Gesamtbetrag der freien Energie, der bei einem Bindungsprozess insgesamt frei wird, größer (positive Kooperativität) oder kleiner (negative Kooperativität) als die Summe der Einzelbeiträge. Kooperativität spielt bei biologischen Systemen insbesondere mit steigender struktureller Komplexität eine Rolle.<sup>46</sup> Die wohl bekanntesten Beispiele sind die Sauerstoffaufnahme von Hämoglobin<sup>47</sup> und die Bildung der DNA-Doppelhelix.<sup>1</sup> Obwohl den Bindungsprozessen beider Beispiele kooperative Effekte zugrunde liegen, gibt es wichtige Unterschiede.

Hämoglobin ist ein tetrameres Protein, dessen vier Untereinheiten jeweils eine Bindungsstelle für ein Sauerstoff-Molekül enthalten. Die Aufnahme des ersten Sauerstoff-Moleküls in einer Proteinuntereinheit sorgt durch eine konformative Kopplung für eine Reorganisation der anderen Untereinheiten, was die Aufnahme weiterer Sauerstoffmoleküle erleichtert. Diese Art der Kooperativität wird allosterische (ortsübergreifende) Kooperativität genannt und ist die wohl bekannteste und am besten verstandene Art von Kooperativität. In Abbildung 1.4 ist das Prinzip der allosterischen Kooperativität schematisch dargestellt. Sie benötigt einen Rezeptor, der zwei (oder mehrere) Bindungsstellen für Liganden hat, wobei die Bindung des Substrats an eine Bindungsstelle die Substrataffinität einer anderen Bindungsstelle beeinflusst. Handelt es sich, wie beim Hämoglobin, um identische Substrate, so spricht man von homotroper allosterischer Kooperativität, bei unterschiedlichen Substraten von heterotroper allosterischer Kooperativität. In beiden Fällen wird eine allosterische Kommunikation zwischen den Bindungsstellen benötigt, welche durch konformationelle Änderungen, elektronische Polarisierung oder weitreichende elektrostatische Wechselwirkungen hervorgerufen werden kann.

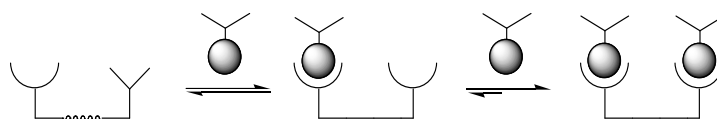


Abbildung 1.4: Schematische Darstellung des Prinzips der homotropen allosterischen Kooperativität (hier positive Kooperativität).

Im Gegensatz dazu ist die Bildung der DNA-Doppelhelix auf Chelatkooperativität zurückzuführen, welche auf dem Prinzip der konformationellen Präorganisation beruht (Abb. 1.5). Die erste Wechselwirkung, im Falle der DNA-Doppelhelix die Bildung des ersten Basenpaars, sorgt dafür, dass alle weiteren Wechselwirkungen intramolekular ausgebildet werden. Daraus folgend wird die sogenannte effektive Molarität (EM) des Systems erhöht. Die effektive Molarität beschreibt eine Konzentration, ab der eine intermolekulare Bindung mit einer intramolekularen Bindung konkurrieren kann.<sup>48,49,50</sup> Das heißt, je größer die effektive Molarität, desto effektiver der intramolekulare Prozess. Betrachtet man die Chelatkooperativität unter thermodynamischen Aspekten, so wird klar, dass ihre Triebkraft auf einen günstigen entropischen Beitrag zurückzuführen ist. Daher spricht man in diesem Zusammenhang auch von einem entropischen Chelateffekt. Jede Bindung die gebildet wird, schränkt Freiheitsgrade ein und verringert die Anzahl an unproduktiven Konformationen für weitere Bindungen. Je mehr Bindungen beteiligt sind, desto effizienter wird der kooperative Effekt. Ein Indiz hierfür ist, dass die Bildung der DNA-Doppelhelix und die Faltung von Proteinen durch scharfe Schmelztemperaturen gekennzeichnet sind, was einem „Alles oder Nichts“-Verhalten entspricht.

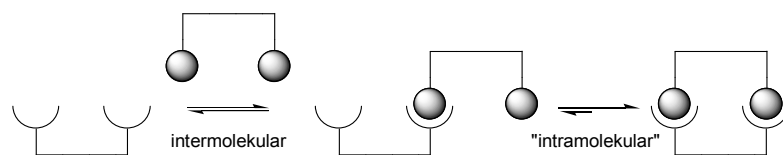


Abbildung 1.5: Schematische Darstellung des Prinzips der Chelatkooperativität.

Ercolani hat noch eine dritte Art von Kooperativität, die sogenannte interannuläre Kooperativität, definiert.<sup>51</sup> Interannuläre Kooperativität entsteht durch das Zusammenspiel von zwei oder mehr bindenden intramolekularen Wechselwirkungen (Abb. 1.6). Das Prinzip beruht darauf, dass die erste Wechselwirkung die Bindungsstellen für den zweiten Bindungsprozess vororganisiert. Diese Art der Kooperativität ist eng verwandt mit der Chelatkooperativität. Aus interannulärer Kooperativität folgt das Vorhandensein von Chelatkooperativität, jedoch nicht umgekehrt.

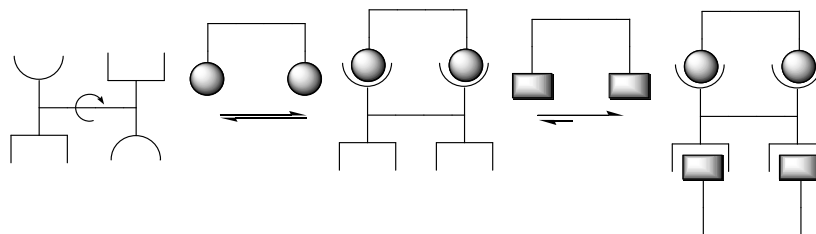


Abbildung 1.6: Schematische Darstellung des Prinzips der interannulären Kooperativität.

## 1.4 Modell der partiell gebundenen Zustände

Die genauere Untersuchung kooperativer Bindungsprozesse, vor allem von Chelatkooperativität, mit Hilfe von synthetischen Modellsystemen wurde unter anderem von Hunter durchgeführt. Darauf aufbauend formulierte er sein Modell der partiell gebundenen Zustände. Die von ihm verwendeten Modellsysteme haben gemeinsam, dass der Bindungsprozess von Wirt und Gast auf multiplen Wechselwirkungen beruht. In Abbildung 1.7 sind zwei der verwendeten Modellsysteme abgebildet. In dem einen beruht die Dimerisierung zweier Untereinheiten auf mehreren Wasserstoffbrückenbindungen, welche in einem Reißverschlussverfahren gebildet oder gebrochen werden (Abb. 1.7, links).<sup>52</sup> Das zweite Modellsystem besteht aus einem Porphyrin-Ligand-Komplex, in dem zusätzlich zu einer zentralen starken Metall-Ligand Wechselwirkung schwächere intermolekulare Wasserstoffbrücken in der Peripherie des Moleküls ausgebildet werden können (Abb. 1.7, rechts).<sup>53</sup> Beide Modellsysteme besitzen die wichtige Eigenschaft, dass einzelne Gruppen sukzessive entfernt und somit deren Einfluss auf die Stärke der Wechselwirkung und die Kooperativität systematisch studiert werden kann. Die Bindungsprozesse in diesen und davon abgeleiteten Modellsystemen wurden <sup>1</sup>H-NMR spektroskopisch, UV-Vis spektroskopisch und mittels der isothermen Titrationskalorimetrie charakterisiert.

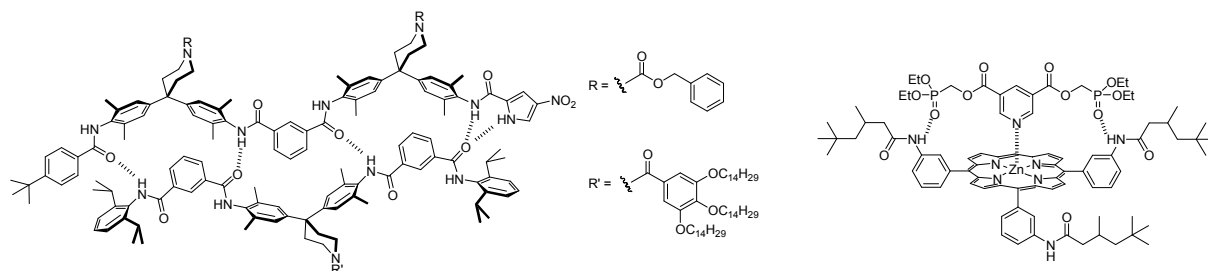


Abbildung 1.7: Modellsysteme von Hunter zur Untersuchung partiell gebundener Zustände.

Die erhaltenen Stabilitätskonstanten der untersuchten Systeme lassen sich nur unzureichend mit einem Modell erklären, bei dem die jeweiligen Komplexe als einheitliche Spezies mit jeweils vollständig ausgebildeten Wechselwirkungen aufgefasst werden (Abb. 1.8, I). Sehr viel eher trifft ein Modell zu, in dem die Komplexe als ein Ensemble von fluktuierenden Zuständen mit einer unterschiedlichen Anzahl von Wechselwirkungen betrachtet werden. Das heißt, mikroskopisch liegen mehrere Zustände des Systems in unterschiedlichen Verhältnissen gleichzeitig in einem Gleichgewicht vor (Abb. 1.8, I+II+III). Makroskopische Erscheinungen, wie die resultierende Stabilitätskonstante, ergeben sich dann als Mittelwert der Boltzmann-Verteilung von allen partiell gebundenen Zuständen.

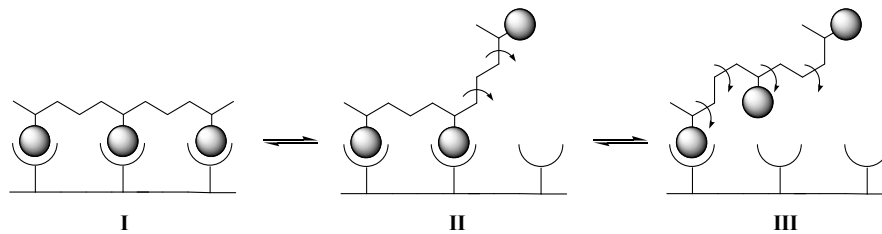


Abbildung 1.8: Schematische Darstellung des Prinzips der partiell gebundenen Zustände.

Jede Wechselwirkung, die ausgebildet wird, birgt einen enthalpischen Vorteil, während die entsprechende konformationelle Einschränkung (z.B. Rotationsfreiheitsgrade) einen entropischen Nachteil bedeutet. Bei schwachen Wechselwirkungen äußert sich der Übergang von einem Zustand in den Nächsten entsprechend der Enthalpie-Entropie-Kompensation insgesamt nur unwesentlich in einer Änderung der freien Energie des Systems. Daher ist beim Vorhandensein von nur wenigen Wechselwirkungen der gebundene Zustand nur unwesentlich stabiler als der ungebundene Zustand. Durch die Einführung von multiblen Wechselwirkungen wird jedoch die Verteilung zugunsten von Komplexen mit einer größeren Zahl von gebundenen Zuständen und zu Ungunsten der konformationellen Freiheit verschoben. Daher spielen multiple Wechselwirkungen und Kooperativität bei biologischen Systemen eine große Rolle, um Strukturen mit definierter Zusammensetzung aufzubauen.

Alle oben aufgeführten Arten von Kooperativität haben eines gemeinsam: sie benötigen ein gewisses Maß an Flexibilität in den Rezeptoren, sei es, um eine allosterische Kommunikation zwischen Untereinheiten zu ermöglichen, oder durch Einschränkung dieser Flexibilität einen entropischen Gewinn für eine Folgebinding zu erzielen.

## 1.5 Intra-Rezeptor Wechselwirkungen

Williams und Mitarbeiter haben eine weitere Theorie formuliert, welche einen Erklärungsansatz liefert, wie biologische Systeme ihre Flexibilität in der Substratbindung gewinnbringend ausnutzen. Sie postulierten, dass die aus der Einschränkung der Dynamik eines Rezeptors resultierende Verstärkung intramolekularer Wechselwirkungen innerhalb der Rezeptorstruktur einen positiv kooperativen Energiegewinn für die Gastbindung liefert.<sup>54,55,56</sup>

Zur Validierung ihres Konzeptes untersuchten sie den Biotin-Streptavidin-Komplex.<sup>57</sup> Biotin bindet mit einer bemerkenswert hohen Stabilitätskonstante ( $K = 10^{13,4} \text{ M}^{-1}$ ) an das Streptavidin-Tetramer, wobei man berechnen kann, dass die Bindung 1000-mal stärker ist, als es für die Summe der Einzelbeiträge der Bindungen zu erwarten wäre. Des Weiteren ist die Wechselwirkung bemerkenswert exotherm ( $\Delta H = -134 \text{ kJ/mol}$ ) und entropisch ungünstig ( $T\Delta S = -57 \text{ kJ/mol}$ ); daher kann man nicht von einer Kooperativität im Sinne des entropischen Chelateffekts sprechen.

Um Änderungen in der Dynamik des Rezeptors nachzuweisen, wurden sowohl der Komplex als auch das freie Streptavidin über einen definierten Zeitraum mit  $\text{D}_2\text{O}$  inkubiert. Anschließende massenspektrometrische Untersuchungen belegten, dass während dieser Zeit beim Komplex 22 Amid-NH-Protonen weniger gegen Deuterium ausgetauscht wurden, als im freien Protein. Dies weist darauf

hin, dass sich die Struktur des Streptavidins bei Biotin-Bindung versteift und das Innere dadurch schlechter für das Lösungsmittel zugänglich ist. Diese Versteifung wird mit verkürzten und damit verstärkten Wasserstoffbrückenbindungen im Proteinrückgrat erklärt. Weiterhin konnten durch Trypsinverdau die gegen den H/D-Austausch geschützten Amidbindungen lokalisiert werden. Es zeigte sich, dass diese sich nicht in unmittelbarer Nähe der Ligand-Rezeptor-Schnittstelle befinden, sondern über das ganze Protein verteilt sind (Abb. 1.9).

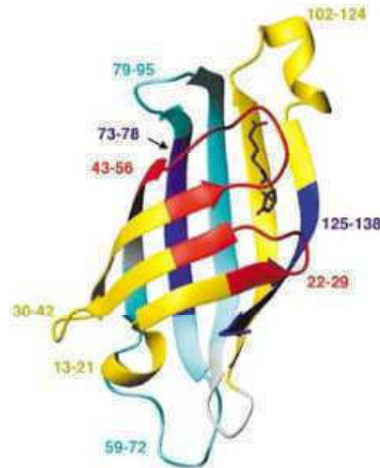


Abbildung 1.9: Bändermodell einer Streptavidin-Untereinheit. Der Farbcodiert verdeutlicht die Reduzierung des H/D-Austausch bei Biotinbindung: >30 % (rot), 20 – 30 % (gelb), 10 – 20 % (hellblau) und < 10% (dunkelblau). (Abbildung übernommen aus [54] mit Genehmigung von John Wiley and Sons).

Zusammenfassend werden bei diesem Modell durch Substratbindung keine neuen Wechselwirkungen innerhalb des Rezeptors generiert, aber die existierenden attraktiven Wechselwirkungen werden verstärkt, was sich positiv auf die Gesamtstabilität des Komplexes auswirkt. Zudem ergibt sich aus diesen Betrachtungen, dass die Bindungsaffinität eine Eigenschaft des gesamten Systems und nicht nur auf die unmittelbaren Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast zurückzuführen ist.

Solche sekundären Wechselwirkungen, die bei Gastbindung verstärkt werden und zur Stabilisierung eines Komplexes beitragen, ohne jedoch direkt an der eigentlichen Gastbindung beteiligt zu sein, werden als Intra-Rezeptor Wechselwirkungen bezeichnet. Auch in anderen natürlichen Systemen, wie z.B. den Progesteronrezeptoren in Hasenuteri,<sup>58</sup> der Hypoxanthin-guanin phosphoribosyl transferase (HGPRT)<sup>59</sup> und im Ubiquitin<sup>60</sup> wurde die Beteiligung von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen bei der Substratbindung nachgewiesen.

## 1.6 Intra-Rezeptor Wechselwirkungen in synthetischen Systemen

Auf seinen Beobachtungen aufbauend postulierte Williams, dass das Erzielen von hohen Affinitäten in biologischen Systemen eine große Anzahl an Wechselwirkungen und daher auch eine gewisse Größe des Systems erfordert. Dies könnte z.B. ein Grund für die strukturelle Komplexität von Enzymen sein. Um Intra-Rezeptor Wechselwirkungen systematisch zu untersuchen, sind allerdings komplexe biologische Systeme eher unpraktisch. Daher stellt sich die Frage, ob solche Wechselwirkungen in



kleinen synthetischen Rezeptoren möglich sind und mit welchem Beitrag sie zur Steigerung der Stabilität beitragen können.<sup>61</sup>

In der Tat sind Komplexe synthetischer Rezeptoren, bei denen Intra-Rezeptor Wechselwirkungen wirksam sind, wahrscheinlich zahlreicher als man denkt. Da aber die Steigerung der Bindungseffizienz durch Einführung von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen bei synthetischen Rezeptoren noch keine etablierte Strategie darstellt, wurde eine Beteiligung solcher Wechselwirkungen an der Substratbindung bisher nicht weiter untersucht oder gar nicht erkannt. So beruht die Komplexierung von Tetracen durch die von Rebek beschriebene Kapsel aus zwei Resorcaren- und sechs Glycourileinheiten möglicherweise auf einer Kombination von Rezeptor-Substrat Wechselwirkungen und Wechselwirkungen zwischen den Rezeptorkomponenten.<sup>62</sup> Auch bei der von Gibb beschriebenen Einlagerung von Steroiden oder geeigneten Alkanen in den durch Zusammenlagerung zweier wasserlöslicher Resorcaren-derivate gebildeten Hohlraum, spielen wahrscheinlich Intra-Rezeptor Wechselwirkungen eine Rolle.<sup>63</sup> Des Weiteren kann man bei dem von Nitschke vorgestellten Koordinationsgitter aus Kupfer(I)-Ionen und Diaminalliganden auf das Vorhandensein von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen schließen.<sup>64</sup> Aus einer reversiblen Mehrkomponentenreaktion, die potentiell zahlreiche Strukturen liefern könnte, wird bei diesem System nur eine Einzige hoch selektiv gebildet, allerdings nur, wenn die Reaktion in Wasser durchgeführt wird. Dadurch kann man annehmen, dass hydrophobe Wechselwirkungen zwischen den apolaren Liganden einen Einfluss auf die thermodynamische Stabilität des Produktes ausüben. Während in den zuvor genannten Beispielen die Beteiligung von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen noch nicht eindeutig geklärt ist, gibt es experimentelle Hinweise, dass solche sekundären Wechselwirkungen in den von Kubik entwickelten Cyclopeptid-Rezeptoren wirksam sind.

Die Arbeitsgruppe Kubik beschäftigt sich unter anderem mit cyclischen Hexapeptiden, welche alternierend aus L-Prolinderivaten und der nicht natürlichen, aromatischen Aminosäure 6-Aminopicolinsäure aufgebaut sind.<sup>65,66</sup> Cyclopeptid **1** hat die interessante Eigenschaft, Anionen, wie Sulfat und Halogenide, mit teilweise bemerkenswert hohen Stabilitätskonstanten ( $\log K_a = 6.49$  für Sulfat) selbst in kompetitiven Lösungsmittelgemischen (80 % Wasser/Methanol (v/v)) zu binden (Abb. 1.10).<sup>67,68</sup>

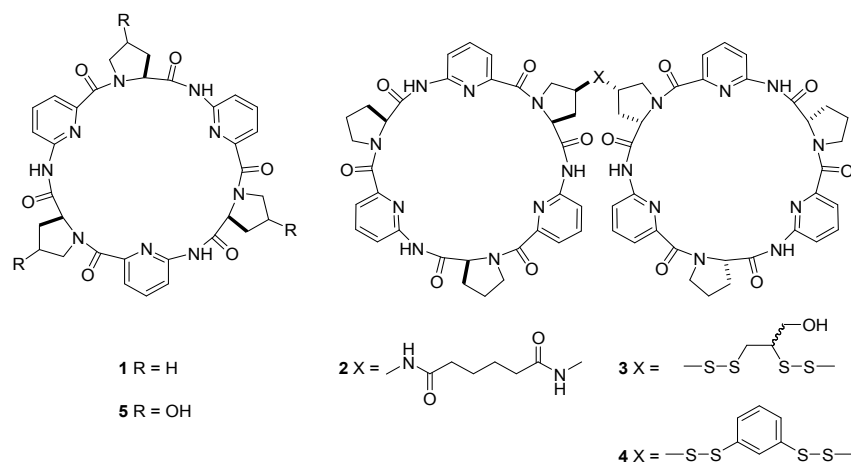


Abbildung 1.10: Strukturen der Verbindungen 1-5.

Hierbei beruht die Bindung hauptsächlich auf Wasserstoffbrücken zwischen den Anionen und den Amidprotonen des Cyclopeptids. Dies macht Cyclopeptid **1** zu einem der wenigen derzeit bekannten neutralen, künstlichen Rezeptoren, welcher Anionen effizient in wässrigen Lösungsmitteln bindet. Diese herausragende Bindungseigenschaft ist hauptsächlich auf die spezielle Struktur des gebildeten Komplexes zurückzuführen. Durch Job-Plots und ESI-MS Messungen wurde nachgewiesen, dass **1** bevorzugt 2:1 Komplexe aus zwei Cyclopeptidmolekülen und einem Anion bildet. Näheren Aufschluss zur Struktur dieser Komplexe lieferten die Ergebnisse einer Kristallstrukturanalyse des Komplexes von **1** mit Iodid (Abb. 1.11, links). Diese Struktur zeigt, dass die Cyclopeptidringe ähnlich wie zwei Zahnräder perfekt ineinander greifen und einen Hohlraum umschließen, in dem das Anion eingelagert ist. Die sechs Amidprotonen der zwei Cyclopeptide sind in das Innere des Hohlraums gerichtet und binden an das dort befindliche Anion (gestrichelte Linien, Abb. 1.11, links). Die Flächen der Prolinringe beider Untereinheiten kommen sich hierbei sehr nahe (fast auf van-der-Waals Abstand), was im Kalottenmodell gut zu erkennen ist (Abb. 1.11, rechts).

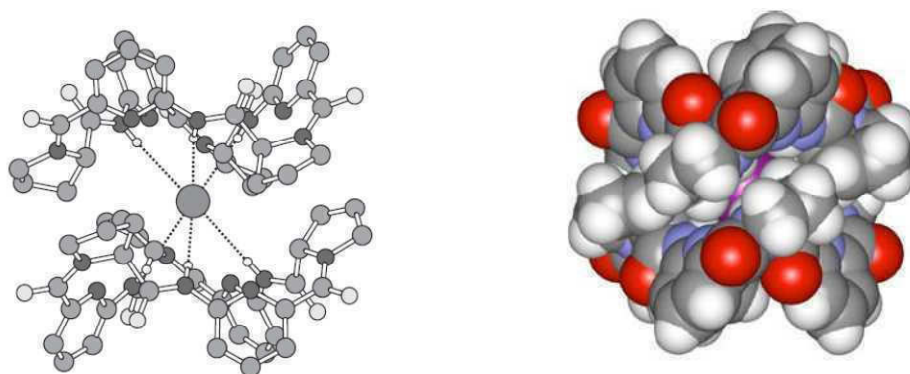


Abbildung 1.11: Kristallstruktur des Komplexes von Cyclopeptid **1** mit Iodid: Kugel-Stab-Modell (links) und Kalottenmodell (rechts).

In weiteren Arbeiten wurden die 2:1 Komplexe von **1** durch kovalente Verknüpfung zweier Cyclopeptidringe in 1:1 Komplexe überführt. Mittels Molecular Modeling Studien wurde mit Adipinsäure ein Linker identifiziert, der die beiden Cyclopeptiduntereinheiten nicht in ihrer Kooperativität in der Anionenbindung hindert (Abb. 1.10, **2**).<sup>69</sup> Die Bindungseigenschaften des entsprechenden Rezeptors **2** konnten aufgrund der im Vergleich zu **1** verringerten Wasserlöslichkeit nur in 50 % Methanol/Wasser (v/v) untersucht werden. Die erhaltenen Ergebnisse zeigten wie erwartet, dass durch die kovalente Verbrückung der beiden Cyclopeptidringe die Effizienz der Anionenbindung steigt. Mit einem  $\log K_a$  von 4.55 ist die Stabilität des Sulfatkomplexes von **2** beachtlich hoch.<sup>70</sup>

Mit Hilfe der dynamischen kombinatorischen Chemie wurden zwei weitere Rezeptoren **3** und **4** gefunden, deren Sulfataffinität in 30 % Wasser/Acetonitril die von Rezeptor **2** im gleichen Lösungsmittel um ca. eine Größenordnung übertrifft.<sup>71</sup> Die Kristallstruktur des Komplexes von **4** mit Sulfat zeigt, dass sich die Prolinringe der Untereinheiten ebenfalls sehr nahe kommen und das Anion fast komplett abschirmen (Abb. 1.12, links).

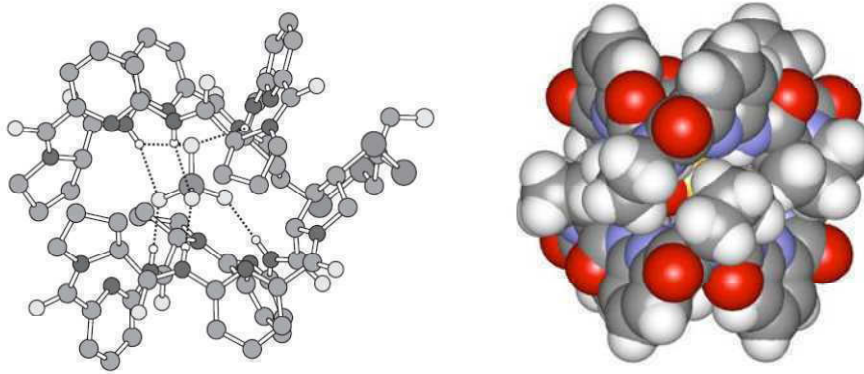


Abbildung 1.12: Kristallstruktur des Komplexes von Cyclopeptid 4 mit Sulfat: Kugel-Stab-Modell (links) und Kalottenmodell (rechts).

Die Abschirmung der Gäste in den Komplexen der verbrückten Bis(cyclopeptide) könnte eine Ursache für die trotz des kompetitiven Lösungsmittels starke Bindung sein. Durch diese Abschirmung wird einerseits verhindert, dass Wassermoleküle mit dem Substrat um die Bindung an die NH-Gruppen des Rezeptors konkurrieren. Andererseits findet die Bindung in einer Umgebung statt, die vermutlich eine geringere Polarität als das umgebende Wasser besitzt. Dadurch werden die Wasserstoffbrücken zum Anion verstärkt.

Ein wichtiger Beitrag zur Komplexstabilität scheint darüber hinaus von den Prolinringen auszugehen, die bei Komplexbildung in räumliche Nähe gelangen.<sup>72</sup> Die Messung der Lösungsmittelabhängigkeit der Anionenaffinität von **4** zeigte, dass die Erhöhung des Wasseranteils im verwendeten Acetonitril/Wasser-Gemisch die Komplexstabilität wie erwartet schwächt. Die Abnahme der Komplexstabilität ist aber bei weitem nicht so stark wie man unter Berücksichtigung der Solvatationsenergien der Anionen erwarten würde. Dies ergibt folgende vereinfachte Betrachtung: nimmt man an, dass der Übergang vom freien Rezeptor in den Komplex näherungsweise von der Lösungsmittelzusammensetzung unabhängig ist, so wird die thermodynamische Gesamtänderung des Systems nur von der Desolvatation des Anions beeinflusst, welches bei Komplexbildung seine Solvathülle vollständig verliert. Die freie Solvatationsenergie von Iodid in Wasser/Acetonitril-Gemischen ist bekannt und umso stärker negativ, je höher der Wasseranteil im Gemisch ist. Bei Komplexbildung muss dieser Energiebetrag aufgebracht werden, er wirkt also der freien Komplexbildungsenthalpie entgegen. Betrachtet man jedoch die Abnahme der Stabilität des Iodidkomplexes von **4**, so stellt man fest, dass die mit zunehmendem Wasseranteil im Lösungsmittelgemisch beobachtete Abnahme der Komplexstabilität sehr viel geringer ist, als man unter Berücksichtigung des zunehmenden, für die Iodiddesolvatation benötigten Energiebetrags erwartet (Abb. 1.13b). Daraus wurde geschlossen, dass es einen kompensierenden Effekt gibt, welcher vermutlich auf zunehmenden hydrophoben Wechselwirkungen zwischen den Cyclopeptidringen in Lösungsmitteln mit höheren Wasseranteilen zurückzuführen ist.

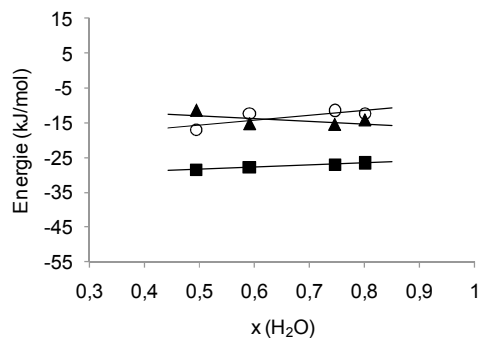


Abbildung 1.13: Freie Bindungsenthalpie  $\Delta G$  (Quadrate), Bindungsenthalpie  $\Delta H$  (Dreiecke) und Bindungsentropie  $-T\Delta S$  (Kreise) des Iodid-Komplexes von **4** in Abhängigkeit des Wassergehalts des Lösungsmittels.

Für diese Annahme sprechen weitere Befunde, so auch die Tatsache, dass **1** in DMSO, in dem hydrophobe Wechselwirkungen nicht zum Tragen kommen, nur moderat stabile 1:1 Komplexe ausbildet. Weiterhin zeigten mikrokalorimetrische Bindungsstudien in 50 % Methanol/Wasser (v/v), dass die Stabilitätskonstanten  $K_{11}$  der 1:1 Komplexe von **1** um eine Größenordnung kleiner sind als die Stabilitätskonstanten  $K_{21}$ , welche die Bildung des 2:1 Komplexes aus einem Cyclopeptid und dem 1:1 Komplex kennzeichnet. Dieses Verhalten steht im Einklang mit positiver Kooperativität in der Komplexbildung. Wären die Wechselwirkungen des ersten und zweiten Cyclopeptids unabhängig voneinander, so würde man ein im Vergleich zu  $K_{11}$  viermal kleineres  $K_{21}$  erwarten. Die hohe Stabilitätskonstante  $K_{21}$  ist ebenfalls ein Indiz dafür, dass bei der Bildung des 2:1 Komplexes aus den 1:1 Komplexen neben der Bindung der Cyclopeptide an das Anion weitere Wechselwirkungen eine Rolle spielen. Schließlich wurde gezeigt, dass ein Cyclopeptid **5** (Abb. 1.10) mit Hydroxyprolin- anstelle von Prolineinheiten mit Anionen nur 1:1 Komplexe bildet. Auch dies deutet an, dass die Bildung der 2:1 Komplexe von **1** u.a. auf hydrophobe Wechselwirkungen zwischen den Prolineinheiten der beiden Cyclopeptidringe zurückzuführen ist. Man kann erwarten, dass diese Wechselwirkungen bei polaren Hydroxyprolineinheiten wesentlich schwächer ausgeprägt sind, weswegen 2:1 Komplexe von **5** nicht gebildet werden.<sup>73</sup>

Es deutet also einiges darauf hin, dass Intra-Rezeptor Wechselwirkungen zwischen den beiden Untereinheiten der Bis(cyclopeptide) **2-4** bzw. im Sandwich-Komplex von **1** zu den hohen Stabilitäten der Anionenkomplexe dieser Rezeptoren beitragen. Nach den vorliegenden Ergebnissen kann der Beitrag dieser Wechselwirkungen zur Komplexstabilität beachtlich sein.

Mittlerweile wurde noch über weitere Rezeptoren berichtet, bei denen Intra-Rezeptor Wechselwirkungen eindeutig zur Gastbindung beitragen. So stellten Yang und Mitarbeiter einen Rezeptor für Sulfat vor, der über drei Harnstoffeinheiten sechs Wasserstoffbrücken zu dem Anion ausbilden kann (Abb. 1.14, links).<sup>74</sup> Dieser Rezeptor bindet Sulfat in DMSO mit einer sehr hohen Bindungsaffinität. Fügt man jedoch dem Lösungsmittel ein wenig Wasser bei, so sinkt die Bindungsaffinität dramatisch. Um eine bessere Toleranz gegenüber Wasser zu erhalten, wurde ein neuer Rezeptor mit einer weiteren Harnstoffeinheit synthetisiert (Abb. 1.14, rechts),<sup>75</sup> der nun bis zu acht Wasserstoffbrücken zu einem Sulfation ausbilden kann. Die Bindungsaffinitäten der beiden Rezeptoren zu Tetrabutylammoniumsulfat wurden zuerst in 0,5% D<sub>2</sub>O/DMSO (v/v) mittels <sup>1</sup>H-NMR

Spektroskopie ermittelt und verglichen. Aufgrund einer besseren strukturellen Übereinstimmung bindet der Tris(harnstoff) in dieser Lösungsmittelzusammensetzung Sulfat immer noch stärker als der Tetrakis(harnstoff). Mit steigendem Wassergehalt sinkt aber die Affinität des Tris(harnstoffs) stark, während die des Tetrakis(harnstoffs) in deutlich geringerem Umfang abnimmt, bis letzterer in 25% Wasser/DMSO (v/v) sogar eine höhere Affinität zu Sulfat aufweist. Als Ursache hierfür wurden hydrophobe Wechselwirkungen verantwortlich gemacht, die bei Komplexbildung zwischen den endständigen Naphthylresten ausgebildet werden. Wie in den Cyclopeptiden, nimmt dieser Beitrag mit steigendem Wassergehalt zu. Bei dem Tris(harnstoff) sind analoge Wechselwirkungen nicht möglich, da sich die Naphthylreste im Komplex nicht nahe genug kommen können, um effektiv miteinander in Wechselwirkung zu treten.

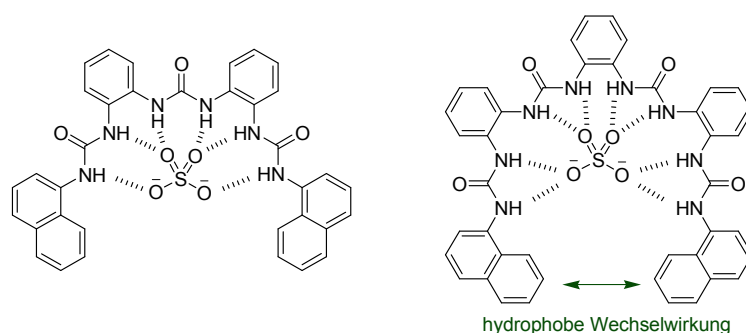


Abbildung 1.14: Strukturen der Sulfatkomplexe von Rezeptoren mit drei (links) und vier Harnstoffuntereinheiten (rechts).

Auch aus dem von Zhao untersuchten Faltungsverhalten von Oligocholaten ergaben sich Hinweise auf Intra-Rezeptor Wechselwirkungen.<sup>76</sup> Oligocholate sind amphiphile Moleküle, die sich in unpolaren Lösungsmitteln so falten, dass die hydrophilen Gruppen ins Innere des Knäuels gerichtet sind (Abb. 1.15). Kleine Mengen an polaren Lösungsmitteln, die dem unpolaren Lösungsmitteln beigemischt werden, unterstützen die Faltung, indem sie die Wechselwirkungen zwischen den hydrophilen Gruppen moderieren. Bei dem in Abbildung 1.15 links dargestellten Oligocholat konnte ein definierter Übergang vom gefalteten zum offenen System in Abhängigkeit des Methanolgehalts eines Ethylacetat/Hexan Gemisches beobachtet werden. Bis zu einem Methanolgehalt von 15 % ist dieses Oligocholat gefaltet. Bei einem Methanolgehalt von >15 % ist der Anteil an polaren Lösungsmittelmolekülen so groß, dass eine Faltung und Verbergung der hydrophilen Gruppen nicht mehr nötig ist.

Die beiden Carbonsäureeinheiten in diesen Oligocholaten wurden eingeführt, um als Bindungsstellen für Gäste im Inneren des Knäuels zu dienen. Als Gäste wurden unter anderem Diamine untersucht, die über schwache Wasserstoffbrücken an die Carbonsäuren binden. Die Untersuchungen wurden in einem polaren Lösungsmittelgemisch aus Ethylacetat und kleinen Mengen an Methanol durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Bindungsaffinität ein Maximum bei 15 % Methanolgehalt besitzt, obwohl man eigentlich erwartet hätte, dass die Bindungsaffinität bei geringeren Methanolgehalten stärker ist und mit zunehmender Menge Methanol im Lösungsmittelgemisch sinkt. Erklärt wurde dieser Befund durch Intra-Rezeptor Wechselwirkungen, die im gefalteten Molekül kooperativ zur Gastbindung beitragen. Dieser Effekt ist bei der

Lösungsmittelzusammensetzung besonders stark ausgeprägt, in dem das Oligocholat gerade vom gefalteten in den offenen Zustand übergeht. In Lösungsmitteln mit einem zu hohen Methanolgehalt benötigt der Übergang von der offenen zur gefalteten Struktur viel Energie und bei einem zu geringen Methanolgehalt ist das System bereits so kompakt gefaltet, dass zusätzliche Beiträge zur Komplexbildung durch Intra-Rezeptor Wechselwirkungen vernachlässigbar sind.

Um diese Interpretation zu unterstützen, wurden die gleichen Untersuchungen mit einem weiteren Oligocholat durchgeführt (Abb. 1.15, rechts), bei dem der Übergang von der gefalteten zur offenen Form bei einer Lösungsmittelzusammensetzung von 8-10 % Methanol in Ethylacetat/Hexan 1:2 (v/v) stattfindet. Die Bindungsstudien zeigten, dass auch hier das Maximum an Bindungsaffinität gerade bei der Lösungsmittelzusammensetzung liegt, bei der der Übergang der Faltung stattfindet.

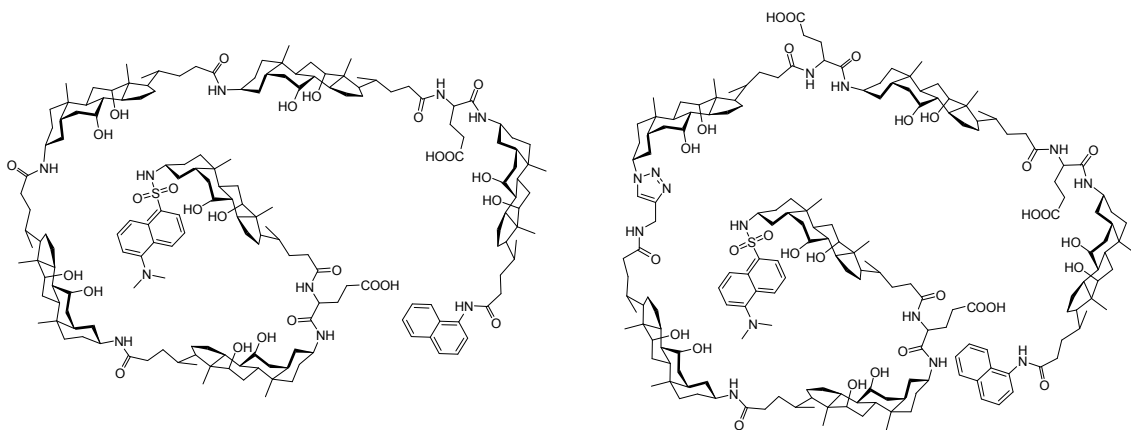


Abbildung 1.15: Strukturen der Oligocholate.

Auf eine mögliche Beteiligung von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen zur Gastbindung wurde auch in weiteren synthetischen Systemen, wie den modifizierten Calix[6]arenen von Jabin<sup>77</sup> oder den anionenbindenden Poly(squaramiden) von Taylor<sup>78</sup>, hingewiesen.

## 1.7 Aufgabenstellung

Intra-Rezeptor Wechselwirkungen können nicht nur in Proteinen, sondern auch in kleineren, synthetischen Rezeptoren wirksam sein. Damit ist die Voraussetzung gegeben, in dieser Doktorarbeit das Ausmaß und die Einflüsse dieser sekundären Wechselwirkungen zur Gesamtstabilität von Wirt-Gast-Komplexen anhand von Modellsystemen systematisch zu untersuchen. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sollten zu einem besseren Verständnis dieses grundlegenden Konzeptes der molekularen Erkennung beitragen. Besonderes Augenmerk sollte in diesem Zusammenhang auf der exakten kalorimetrischen Charakterisierung von struktur-, substrat- und lösungsmittelabhängigen enthalpischen und entropischen Beiträgen liegen, die in der Summe die Bindungsaffinität eines Rezeptors kontrollieren.<sup>79,80</sup> Die so gewonnenen Rückschlüsse können dazu dienen, Bindungsprinzipien natürlicher Rezeptoren besser zu verstehen und sollten die Entwicklung effizienterer synthetischer Rezeptoren erleichtern.

Die systematische Evaluierung des Einflusses von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen auf die Bindungsaffinität synthetischer Rezeptoren sollte im Rahmen dieser Arbeit in zwei unabhängigen Projekten erfolgen.

In Projekt 1 sollte eine Modellverbindung entwickelt werden, mit welcher es möglich ist, den Einfluss von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen systematisch zu studieren. Für eine effiziente Durchführung dieser Arbeiten ist vorteilhaft, wenn diese Modellverbindung weitgehend modular aufgebaut ist, um strukturelle Veränderungen möglichst einfach durchzuführen und deren Einfluss auf die Bindungsaffinität untersuchen zu können. Die in unserer Gruppe entwickelten Cyclopeptide als Modellsysteme zu verwenden, ist aufgrund ihrer relativ aufwendigen Synthese ungünstig. Daher musste eine neue Verbindung konzipiert und untersucht werden, die für dieses Projekt besser geeignet ist.

Molecular Modeling Studien zeigten, dass Bis(kronenether)-Derivate wie sie in Abbildung 1.16 dargestellt sind, hierfür gut geeignet sein sollten. Diese Strukturen können Metallkationen zwischen den Kronenethern binden. Durch die konformative Kopplung der Kronenether und der Reste R, sollten letztere bei der Komplexbildung in räumliche Nähe gelangen und so miteinander wechselwirken. Durch systematische strukturelle Veränderung der Reste sollte es möglich sein, Stärke und Art der Intra-Rezeptor Wechselwirkungen gezielt zu beeinflussen, weswegen eine systematische Untersuchung von Intra-Rezeptor Wechselwirkung mit diesem System gelingen könnte.

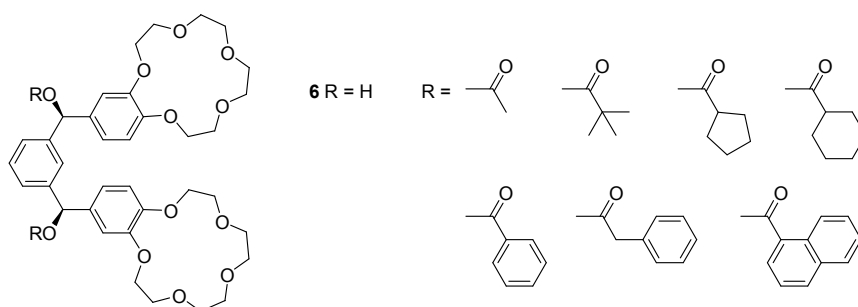


Abbildung 1.16: Strukturen der zu untersuchenden Bis(kronenether)-Derivate zur systematischen Evaluierung von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen in einem synthetischen Modellsystem.

In Projekt 2 sollte untersucht werden, in welchem Umfang die besonderen Bindungseigenschaften des Cyclopeptids **1** von strukturellen Parametern abhängig sind. Hierzu sollte das cyclische Pseudopeptid **7** synthetisiert und in Bezug auf seine Anionenaffinität untersucht werden. Dieses Pseudopeptid enthält 1,5-disubstituierte 1,2,3-Triazolringe anstelle der Amid-Gruppen des Cyclopeptids **1** (Abb. 1.17). Durch die Modifikation werden zwar entscheidende strukturelle Parameter von **1** verändert, doch sollten **1** und **7** analoge Vorzugskonformationen besitzen. Dadurch sollte auch **7** in der Lage sein, Anionen zu binden und dabei Intra-Rezeptor Wechselwirkungen auszuüben. Diese Studien sollten Aufschluss geben, ob die Eigenschaften von **1** auch auf andere Systeme übertragbar sind, oder ob sie eine charakteristische Eigenschaft der Cyclopeptide sind. Zudem sollten sie detaillierte Informationen über strukturelle Voraussetzungen liefern, die in den Cyclopeptiden für die Intra-Rezeptor Wechselwirkungen verantwortlich sind.

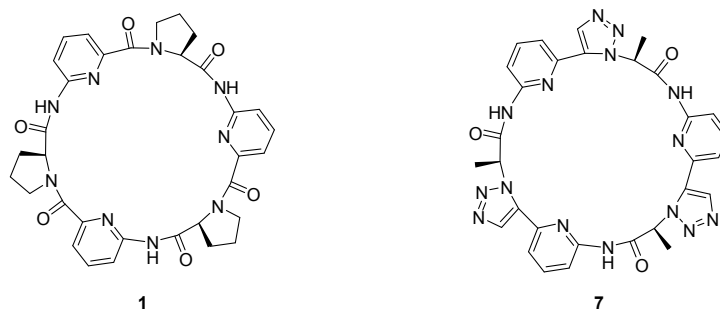


Abbildung 1.17: Strukturen der Verbindungen **1** und **7**.



## 2 Projekt 1: Entwicklung von Bis(kronenethern) als Modellverbindung zum Studium von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen

### 2.1 Einführung

In diesem Projekt sollte mit Hilfe einer geeigneten Modellverbindung der Einfluss möglicher Intra-Rezeptor Wechselwirkungen auf die Gesamtstabilität eines Komplexes systematisch untersucht werden, um ein Verständnis für ein möglicherweise fundamentales aber bisher wenig beachtetes Prinzip der molekularen Erkennung im Detail zu erarbeiten.

In Abbildung 2.1 wird schematisch das Konzept dargelegt, wie Intra-Rezeptor Wechselwirkungen in eine Modellverbindung integriert werden können.

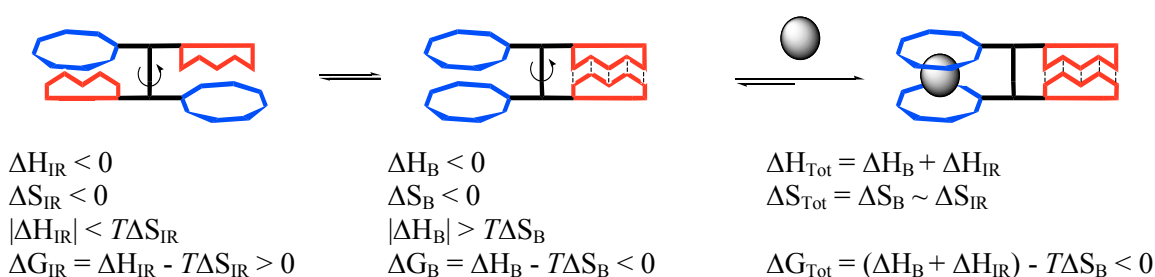


Abbildung 2.1: Einfluss von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen auf die Bindungsaffinität eines Modellrezeptors (IR = Intra-Rezeptor Wechselwirkung, B = Bindung, Tot = Total).

Abbildung 2.1 zeigt einen flexiblen Rezeptor, welcher mit zwei Bindungsstellen für einen Gast (blau), sowie mit zwei Kontaktstellen für Intra-Rezeptor Wechselwirkungen (rot) ausgestattet ist. Die Bindungsstellen sind über kovalente Bindungen konformativ mit den Kontaktstellen gekoppelt. Der Rezeptor ist in Abwesenheit des Gastes nicht vororganisiert, da die Intra-Rezeptor Wechselwirkungen  $\Delta H_{IR}$  alleine nicht stark genug sind, um den entropischen Aufwand  $\Delta S_{IR}$  zur Fixierung der Rezeptorkonformation auszugleichen ( $|\Delta H_{IR}| < T\Delta S_{IR}$ ).

Bei Gastbindung wird die Bindungsenthalpie  $\Delta H_B$  frei und die Bindungsentropie  $\Delta S_B$  muss aufgebracht werden.  $\Delta H_B$  ist betragsmäßig groß genug, um die konformative Fixierung des Rezeptors zu bewerkstelligen, wird aber im Sinne einer Enthalpie-Entropie-Kompensation von  $\Delta S_B$  wenigstens zum Teil kompensiert. Die resultierende Freie Bindungsenthalpie  $\Delta G_B$  ist jedoch insgesamt exergonisch. Über die konformative Kopplung kommt es, simultan zur Gastbindung, auch zur Ausbildung der Intra-Rezeptor Wechselwirkungen. Daher wird zusätzlich zur Bindungsenthalpie  $\Delta H_B$  auch der Betrag der Intra-Rezeptor Wechselwirkungen  $\Delta H_{IR}$  freigesetzt. Der entropische Aufwand zur Fixierung des Wirt-Gast-Komplexes  $\Delta S_B$  (oder  $\Delta S_{IR}$ ) muss hingegen nur einmal aufgebracht werden, weswegen die Freie Gesamtbindungsenthalpie  $\Delta G_{Tot}$  durch den Beitrag  $|\Delta H_{IR}|$  erhöht wird und der Komplex durch die Intra-Rezeptor Wechselwirkungen stabilisiert wird. Durch Variation der Kontaktstellen sollte es möglich sein, unterschiedlich starke Wechselwirkungsarten für die Intra-Rezeptor Wechselwirkungen auszunutzen, um auf diese Weise den Einfluss dieser sekundären Wechselwirkungen systematisch zu untersuchen.

Das in Abb. 2.1 vorgestellte Modellsystem ist aus vier Untereinheiten aufgebaut (Abb. 2.2):

- den beiden Bindungsstellen für den Gast,
- einer zentralen Untereinheit, die für die Flexibilität des Rezeptors verantwortlich ist und gleichzeitig für eine konformative Kopplung zwischen den Bindungsstellen und den Kontaktstellen sorgt,
- den beiden Kontaktstellen für Intra-Rezeptor Wechselwirkungen,
- Verknüpfungsstellen zwischen Untereinheit und Kontaktstellen, welche die strukturelle Variation des Gesamtsystems erlauben.

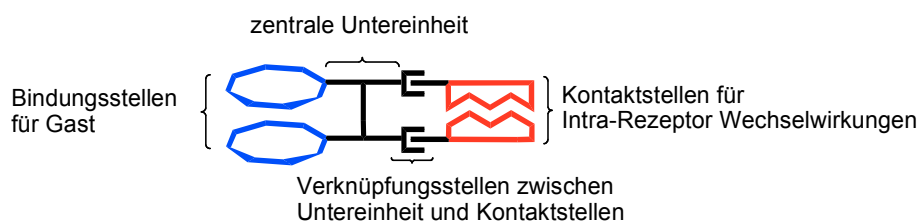


Abbildung 2.2: Schematischer Aufbau des Modellsystems, bestehend aus vier Untereinheiten.

Im Folgenden werden die Anforderungen, welche die jeweiligen Untereinheiten erfüllen müssen, näher beschrieben.

**Bindungsstellen für den Gast:** Die Bindungsstellen sollen den Gast in Form von Sandwich-Komplexen binden. Für diese Rezeptorgeometrie eignen sich Bis(kronenether).<sup>81,82</sup> Es handelt sich hierbei um zwei Kronenether, die kovalent über einen Linker verbunden sind. Die Größe der Kronenetherringe und ihr durch den Linker definierter Abstand bestimmen, welche Art von Alkali- oder Erdalkalimetallkationen besonders stark gebunden werden. Durch ihre gute Wasserlöslichkeit lassen sich Untersuchungen mit Kronenethern auch in wässrigen Lösungsmitteln durchführen, wodurch eine Nähe zu natürlichen Systemen gegeben ist. Des Weiteren sind schon ausführliche thermodynamische Untersuchungen zu der Wechselwirkung von Bis(kronenethern) mit Alkalimetallkationen in wässrigen Lösungsmittelgemischen durchgeführt worden.<sup>83,84</sup> Diese zeigen, dass die Bindung z.B. in wässrigem Methanol in den meisten Fällen exotherm verläuft und von einem ungünstigen entropischen Beitrag begleitet wird. Weiterhin ist die Komplexstabilität in diesen Lösungsmittelgemischen eher gering, was von Vorteil ist, da so auch kleinere Effekte von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen in den geplanten Untersuchungen detektiert werden können.

**Zentrale Untereinheit:** Die zentrale Untereinheit muss ein gewisses Maß an Flexibilität besitzen, aber gleichzeitig die konformative Kopplung der Bindungsstellen mit den Kontaktstellen gewährleisten. Insgesamt scheinen substituierte Aromaten diesen Anforderungen am besten zu genügen, wobei *meta*-disubstituierte Aromaten einen guten Kompromiss aus Konvergenz der Substituenten, freier Drehbarkeit um die Bindung zwischen der Aryleinheit und den Substituenten, sowie Abstand der Bindungsstellen darstellen.

**Kontaktstellen für Intra-Rezeptor Wechselwirkungen:** Die Wechselwirkungen, die durch die Kontaktstellen zustande kommen, müssen in wässrigen Lösungsmitteln einen Beitrag zur Komplexstabilität leisten können, sie dürfen aber auch nicht so stark sein, dass der Rezeptor vor Gastbindung bereits vororganisiert ist. Hydrophobe Wechselwirkungen eignen sich hier besonders, da sie schwach sind, aber in wässrigen Lösungsmitteln dennoch einen signifikanten entropischen (klassischer hydrophober Effekt) oder enthalpischen (nicht klassischer hydrophober Effekt) Beitrag zur Komplexstabilität leisten können.<sup>85,86</sup> Hinweise für die Beiträge von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen auf Basis von hydrophoben Effekten zur Gesamtstabilität von Wirt-Gast-Systemen liefern die Arbeiten von Kubik über anionenbindende Cyclopeptide<sup>72</sup> und die von Yang über anionenbindende Harnstoffderivate.<sup>75</sup> Weiterhin hängt das Ausmaß der hydrophoben Wechselwirkungen nicht von geometrischen Faktoren im Sinne einer genauen gegenseitigen Ausrichtung der Substituenten ab, sondern wird in erster Linie von der Größe der in Kontakt stehenden hydrophoben Oberflächen kontrolliert. Diese lassen sich durch strukturelle Veränderung der Substituenten leicht variieren.

**Verknüpfungsstellen zwischen Untereinheit und Kontaktstellen:** Für die geplanten Studien ist ein System nötig, bei dem Substituenten in relativ weiten Grenzen auf einfache Weise eingeführt werden können. Daher ist es sinnvoll, dass die Modellverbindung funktionelle Gruppen trägt, die die Einführung der Substituenten möglichst im letzten Syntheseschritt gestatten. Des Weiteren ist es zweckmäßig, wenn die für die Einführung der Substituenten benötigten Bausteine, welche die Kontaktstellen darstellen, kommerziell erhältlich sind und nicht erst aufwendig synthetisiert werden müssen.

Um ein geeignetes System zu identifizieren, wurden unter Berücksichtigung der obigen Gesichtspunkte Molecular Modeling Studien durchgeführt. Dabei zeigte Verbindung *meso-6* besonders vielversprechende Eigenschaften (Abb. 2.3).

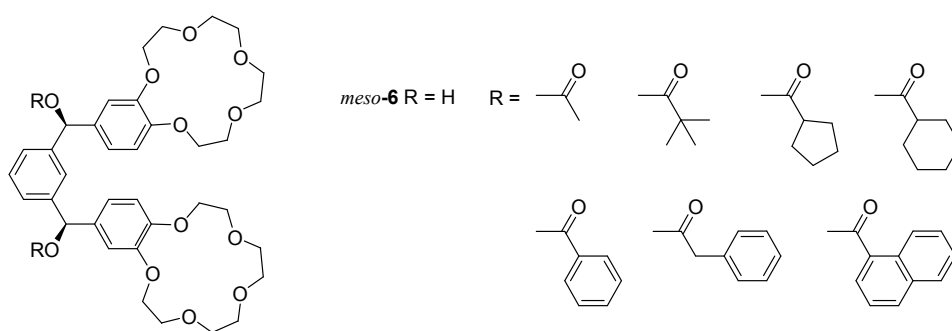


Abbildung 2.3: Bis(krownether) *meso-6* zur Untersuchung von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen und mögliche Substituenten für die Kontaktstellen.

Es handelt sich um ein Diol, welches durch Esterbindung mit Carbonsäurederivaten leicht mit unterschiedlich großen hydrophoben Substituenten versehen werden kann. Damit ist die Voraussetzung der modularen Synthese erfüllt, da die Reste erst im letzten Syntheseschritt eingeführt werden. Weiterhin handelt es sich bei diesen Resten um Carbonsäurederivate, die in einer großen strukturellen Vielfalt kommerziell erhältlich sind. Aufgrund der beiden Kronenethereinheiten sollte selbst bei größeren hydrophoben Resten eine gewisse Löslichkeit in wässrigen Systemen gegeben sein.

Die durch Molecular Modeling berechneten Strukturen des Komplexes von *meso-6* mit einem Kaliumkation (Abb. 2.4, links) zeigen, dass die Kronenetherringe durch die zentrale *meta*-disubstituierte aromatische Untereinheit eine nahezu parallele Anordnung annehmen können und das Kation gemeinsam binden. Die Tatsache, dass es sich bei *meso-6* um ein *meso*-Diastereomer handelt, gewährleistet, dass die beiden Hydroxylgruppen im Komplex in dieselbe Richtung weisen. Dabei beträgt ihr Abstand in der berechneten Struktur des Komplexes 5,5 Å. Dieser Abstand ist aber variabel und kann durch die Komplexierung größerer Kationen auch verringert werden. Die Berechnungen zeigen weiterhin, dass Methylgruppen von Acetylsubstituenten noch nicht ausreichend groß sind, um sich im Komplex auf van-der-Waals Abstand zu nähern. Sind jedoch größere Substituenten, wie z.B. Cyclohexancarbonsäuren, mit *meso-6* verestert, so können die beiden Cyclohexanringe in räumliche Nähe zueinander kommen, wodurch hydrophobe Wechselwirkungen wirksam werden können (Abb. 2.4, rechts).

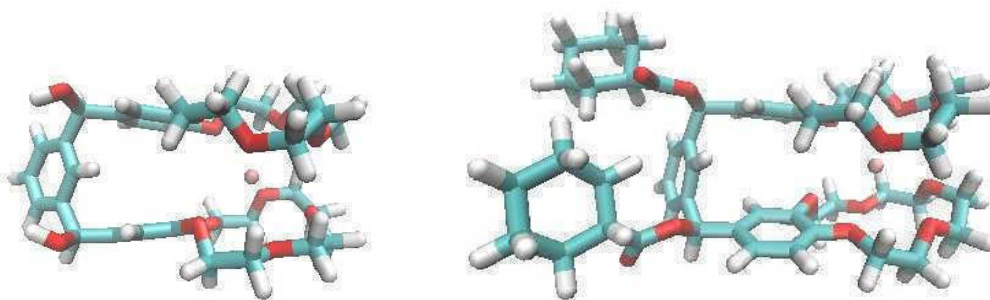


Abbildung 2.4: Berechnete Strukturen des Kaliumkomplexes von *meso-6*, ohne Substituenten (links) und mit Cyclohexansubstituenten (rechts).

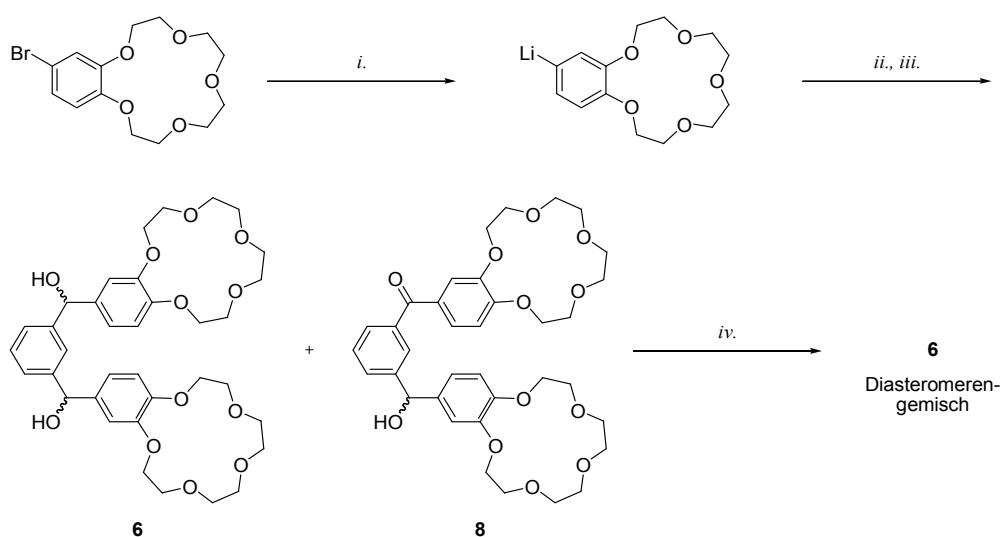
Aus diesen Gründen wurde der Bis(kronenether) *meso-6* als vielversprechende Modellverbindung für die Untersuchung von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen im Rahmen dieses Projektes ausgewählt.

## 2.2 Synthese von Bis(kronenether) **6** und Voruntersuchungen zur Kationenbindung

Die Synthese von Verbindung **6** ist über mehrere Wege realisierbar. Im Rahmen meiner Diplomarbeit stellte sich heraus, dass die Überführung von 4'-Brombenzo-15-krone-5 mittels Metall-Halogen-Austausch in 4'-Lithiumbenzo-15-krone-5 und anschließende Umsetzung mit Isophthalaldehyd die erfolversprechendste Strategie darstellt (Schema 2.1).<sup>87</sup> Unter den dort verwendeten Reaktionsbedingungen und Reinigungsprozessen konnte allerdings nur eine Ausbeute von 5 % erreicht werden.

Aus diesem Grund sollten zunächst die Reaktionsbedingungen dieser Synthese optimiert werden, um eine effizientere Zugänglichkeit von **6** zu gewährleisten. Hierzu wurden das Lithiierungsreagenz, die Reaktionszeiten und die Reaktionstemperaturen variiert. Die entscheidende Verbesserung brachte die Verwendung von *sek*-Butyllithium als Lithiierungsreagenz. Damit konnte der Metall-Halogen Austausch anstatt bei einer Temperatur von -50 °C in 1 h, bereits in nur 20 min bei -90 °C erreicht werden. Die kürzere Reaktionszeit bei niedrigerer Temperatur vermindert wahrscheinlich die Möglichkeit, dass die hochreaktive Zwischenstufe 4'-Lithiumbenzo-15-krone-5 vor der Zugabe von Isophthalaldehyd Nebenreaktionen eingehen kann.

Bei Reaktion des lithiierten Kronenetherderivats mit Isophthalaldehyd wurde die Bildung des gewünschten Produkts beobachtet. Allerdings wurde als Nebenprodukt auch das Hydroxyketon **8** identifiziert. Es zeigte sich, dass sich **8** im besonderen Ausmaß bei einer zu schnellen Zugabe von Isophthalaldehyd bildet. Der genaue Mechanismus, der zur Entstehung von **8** führt, ist ungeklärt. Allerdings sind baseninduzierte Oxidationen von sekundären Alkoholen zu den entsprechenden Ketonen bekannt.<sup>88,89</sup> Nebenprodukt **8** kann jedoch ohne großen Aufwand durch Behandlung des Reaktionsgemisches mit Natriumborhydrid in **6** überführt werden. Mit diesen Verbesserungen wurde die Ausbeute dieser Reaktionssequenz auf ausreichende 50 % gesteigert.



Schema 2.1: Optimierte Synthese von **6**: i. *sek*-BuLi, THF, -90 °C, 20 min; ii. Isophthalaldehyd, THF, -90 °C → 25 °C, 12 h; iii. H<sub>2</sub>O; iv. NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 70 °C, 30 min; Ausbeute über 3 Stufen: 50 %.

Die Synthese lieferte **6** als eine Mischung des gewünschten *meso*-Diastereomers (*meso-6*) mit dem Enantiomerenpaar (*rac-6*) mit *R,R* bzw. *S,S*-Konfiguration an den beiden Stereozentren. Da nun **6** in ausreichender Menge zur Verfügung stand, sollte vor der Diastereomerentrennung zunächst die generelle Eignung dieser Verbindung für die Bindungsstudien überprüft werden. In diesem Projekt ist eine detailgenaue thermodynamische Charakterisierung des jeweiligen Bindungsprozesses außerordentlich wichtig, um die Auswirkung von strukturellen Veränderungen im Bis(kronenether) eindeutig enthalpischen oder entropischen Beiträgen zuordnen zu können. Darum sollte die Wechselwirkung von **6** mit geeigneten Substraten, z.B. mit Kaliumionen, mit Hilfe der Isothermen Titrationskalorimetrie (ITC) charakterisiert werden. Diese Messmethode hat den entscheidenden Vorteil, dass alle thermodynamisch relevanten Parameter ( $\Delta H$ ,  $T\Delta S$  und  $\Delta G$ ) eines Bindungsprozesses mit einem einzigen Titrationsexperiment direkt bestimmt werden können.<sup>90</sup>

Es wurde dementsprechend geprüft, ob und unter welchen Bedingungen die Wirt-Gast-Wechselwirkung zwischen **6** und Kaliumkationen mikrokolorimetrisch quantifiziert werden kann. Bei einer Titration des Diastereomerengemisches von **6** mit Kaliumbromid in reinem Wasser konnte keine Wärmetönung beobachtet werden. Das bedeutet, dass in reinem Wasser entweder kein Komplex gebildet wird oder die Komplexbildung enthalpisch neutral ist. In Methanol/Wasser-Gemischen mit einem Methanolgehalt von > 30 % wurde eine exotherme Komplexbildung detektiert. Allerdings war die Wärmetönung in Lösungsmittelgemischen mit einem hohen Wassergehalt nur schwach exotherm und die erhaltenen Bindungskurven dementsprechend sehr flach, so dass eine verlässliche Auswertung nicht gelang. Weitergehende Untersuchungen zeigten, dass zuverlässige Messungen ab einem Methanolgehalt von  $\geq 70$  % möglich sind.

In Abbildung 2.5 ist das Ergebnis der Titration von **6** mit Kaliumbromid in 75 % Methanol/Wasser (v/v) dargestellt. Die Auswertung ergibt eine Stabilitätskonstante von  $K_a = 7430 \text{ M}^{-1}$ . Die Komplexbildungsenthalpie beträgt  $-45,6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  mit einer Komplexbildungsentropie von  $-78,7 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}$ . Damit ist der Bindungsprozess wie erwartet enthalpisch günstig und entropisch benachteiligt. Eine weitere wichtige Information liefert der Stöchiometriefaktor  $N$ , welcher mit 0,97 nahe bei 1 liegt. Dies spricht dafür, dass **6** mit Kaliumkationen 1:1 Komplexe bildet, wobei die Metallkationen dabei dem Designkonzept entsprechend höchstwahrscheinlich zwischen den Kronenetherringen eingelagert werden.

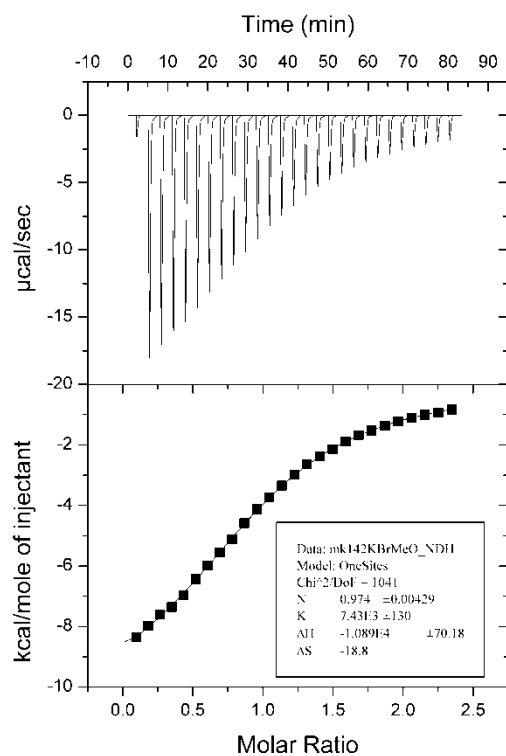


Abbildung 2.5: Ergebnis einer isothermen kalorimetrischen Titration von **6** (0,5 mM) mit Kaliumbromid (8 mM) in 75 % MeOH/H<sub>2</sub>O (v/v) bei 298 K. Der obere Graph zeigt die Rohdaten der Titration und der untere die durch Integration der Peaks erhaltenen Wärmeumsätze in kcal/mol pro Injektion. Die Punkte stellen die experimentellen Ergebnisse dar, die durchgezogene Linie die berechnete Regressionskurve.

Einen weiteren Hinweis auf die Bildung von Sandwich-Komplexen lieferte der Vergleich der erhaltenen Stabilitätskonstante mit denen, welche die Komplexe anderer Bis(kronenether)-Derivate mit Kaliumionen in Lösungsmittelgemischen ähnlicher Zusammensetzung besitzen. Abbildung 2.6 zeigt, dass diese meist ähnlich hoch sind wie die von **6**.<sup>84,91,92</sup>

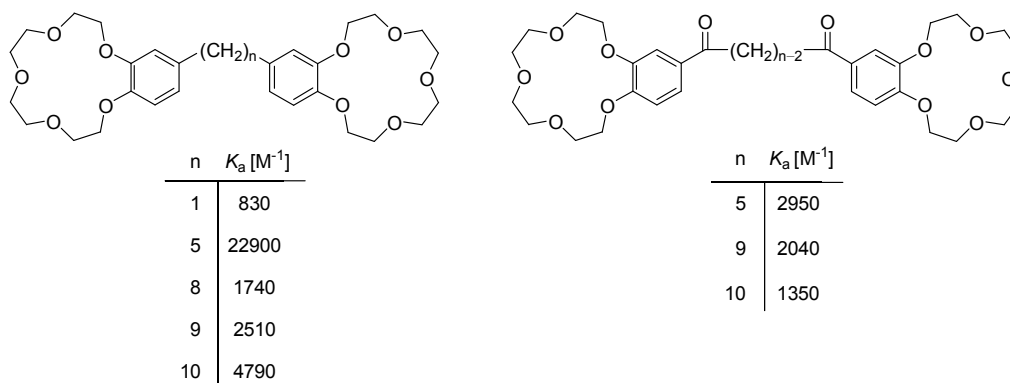


Abbildung 2.6: Stabilitätskonstanten verschiedener Bis(kronenether)-Derivate in 80 % Methanol/Wasser (v/v).

Die Stabilitätskonstante des 1:1 Komplexes zwischen Benzo-15-krone-5 und Kaliumionen ist mit  $K_a = 32 \text{ M}^{-1}$  in 70 % Methanol/Wasser (v/v) bzw.  $K_a = 160 \text{ M}^{-1}$  in 80 % Methanol/Wasser (v/v) dagegen typischerweise um mindestens eine Größenordnung kleiner als die der Sandwich-Komplexe.<sup>91</sup> Damit wurde die prinzipielle Eignung von **6** für die thermodynamische Evaluierung von Bindungsprozessen im Sinne des in dieser Arbeit verfolgten Konzepts gezeigt.

### 2.3 Diastereomerentrennung von **6** und erste Bindungsstudien (Veröffentlichung *Nat. Prod. Commun.*, Anhang I)

Die beiden Diastereomere von **6** haben sehr ähnliche Eigenschaften. So ist in den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren des Diastereomerengemisches nur jeweils ein Signalsatz zu sehen. Auch mit chromatographischen Methoden konnten unter Standardbedingungen sowie mit Hilfe einer chiralen Säule (Merck ChiraSpher<sup>®</sup> NT) keine Auftrennung der Diastereomere realisiert werden. Kristallisationsversuche, die bei dem strukturell ähnlichen 1,3-Bis(hydroxyphenylmethyl)benzol zur erfolgreichen Diastereomerentrennung führten,<sup>93</sup> waren nicht erfolgreich.

Eine Diastereomerentrennung von **6** konnte jedoch für analytische Zwecke mittels HPLC (RP-8, Agilent XDB-C8) erreicht werden, allerdings nur wenn das Elutionsmittel 1 % Kaliumbromid enthielt (Abb. 2.7). Unter diesen Bedingungen kommt es wahrscheinlich zu einer konformativen Fixierung von **6** durch Bildung des Kaliumkomplexes. In dieser komplexierten Form sind strukturelle Unterschiede zwischen den Diastereomeren wahrscheinlich ausreichend groß, um sich in einer chromatographischen Trennbarkeit zu äußern.

Die Ergebnisse dieser chromatographischen Analysen zeigten, dass die Diastereomere *meso*-**6** und *rac*-**6** während der Synthese in einem 1:1 Verhältnis angefallen sind. Aufgrund des hohen Salzgehalts im Elutionsmittel konnte diese chromatographische Methode allerdings nicht angewendet werden, um präparative Mengen an diastereomerenreinen Verbindungen zu erhalten.

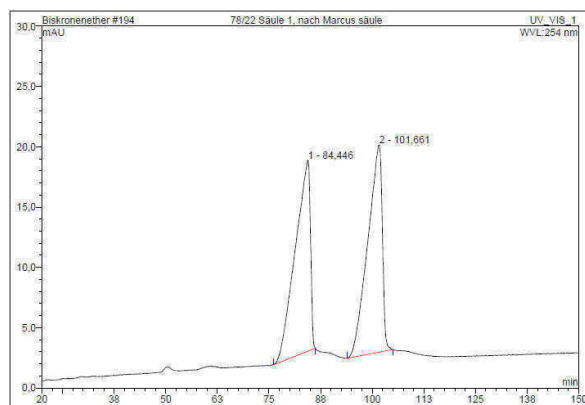
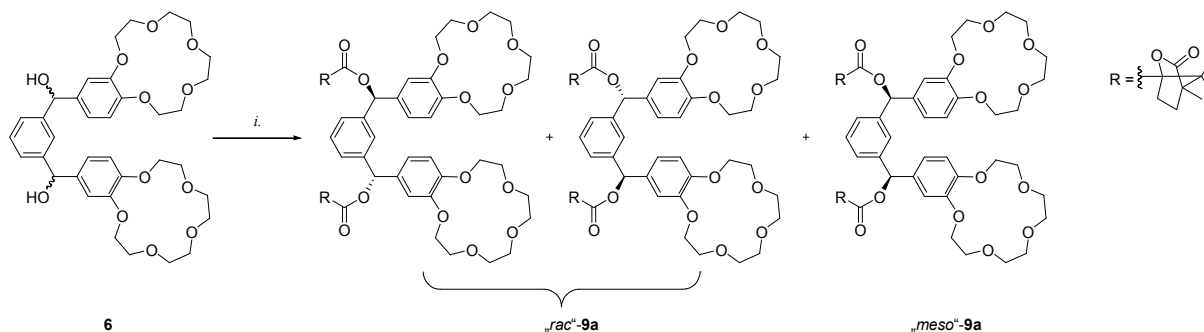


Abbildung 2.7: Chromatogramm der Auftrennung von *meso*-**6** und *rac*-**6** über eine HPLC-Säule (RP-8, Agilent XDB-C8, Fluß: 1 mL/min) mit dem Elutionsmittel 22 % Acetonitril/Wasser (v/v), welches 1 % KBr enthält.

Um eine effiziente Diastereomerentrennung auch im präparativen Maßstab zu ermöglichen, musste **6** dementsprechend derivatisiert werden. Die Synthese von Derivaten von **6** mit sterisch aufwendigen Substituenten durch Umsetzung mit Adamantylcarbonsäure oder mit einem chiralen Substituenten wie (*R*)-(+)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluormethylphenylessigsäure (Moshers Reagenz) gelang nicht. Erst die zweifache Veresterung von **6** mit (*1S*)-(-)-Camphanoylchlorid führte zum Erfolg (Schema 2.2). Die



*meso*-Verbindung von **6** wird hierbei in ein chirales Diastereomer („*meso*“-**9a**) überführt, während das Enantiomerenpaar in ein Paar Diastereomere übergeht („*rac*“-**9a**).\*



Schema 2.2: Synthese der Derivate „*rac*“-**9a** und „*meso*“-**9a**; i. (1*S*)-(-)-Camphanoylchlorid, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 12 h, 70 %.

Die Diastereomere „*rac*“-**9a** und „*meso*“-**9a** konnten mittels semi-präparativer HPLC getrennt werden. Darüber hinaus war es mit dieser Methode möglich, zweifelsfrei zuzuordnen, welche Fraktionen die *meso*-Form von **6** enthalten und welche die *rac*-Form. So wurde für einen Peak im Chromatogramm eine Aufspaltung beobachtet und für den anderen nicht (Abb. 2.8). Bei dem aufgespaltenen Peak handelt es sich um die beiden Diastereomere von „*rac*“-**9a**, die aus *rac*-**6** hervorgehen. Der Camphanylester von *meso*-**6** ist dagegen eine diastereomerenreine Verbindung, weswegen er einen einzelnen Peak im Chromatogramm liefert. Die HPLC-Untersuchung zeigte weiterhin, dass „*meso*“-**9a** und „*rac*“-**9a** bei dieser Reaktion entsprechend dem Diastereomerenverhältnis von **6** in gleichen Mengen gebildet wurden.

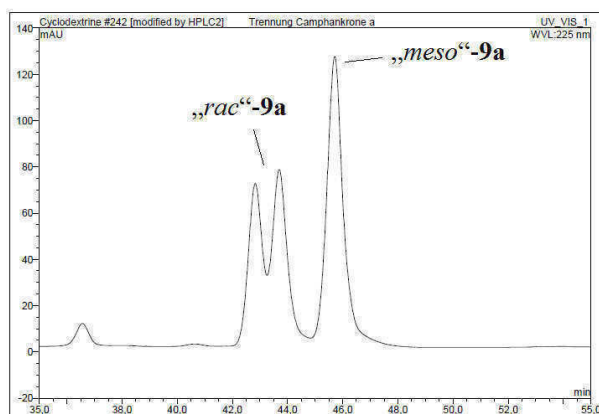


Abbildung 2.8: Chromatogramm der Auftrennung von „*meso*“-**9a** und „*rac*“-**9a** über eine semi-präparative HPLC-Säule (RP-18, BetaBasic-18, ThermoScientific, Fluß: 5mL/min) mit einem Gradienten aus Isopropanol und Wasser.

\* Die Deskriptoren „*meso*“ und „*rac*“ für **9a** beziehen sich nur auf die von **6** abgeleitete Untereinheit. Zur einfacheren Verständlichkeit wurden diese Deskriptoren für die Unterscheidung der Diastereomere von **9a** beibehalten, auch wenn „*meso*“-**9a** chiral ist und „*rac*“-**9a** aus einem Gemisch aus Diastereomeren besteht.

Mit den auf diese Weise getrennten Diastereomeren konnten erste Bindungsstudien durchgeführt werden. In „*meso*“-**9a** sind die Camphanoylsubstituenten so angeordnet, dass sie sich bei Kaliumkomplexierung aufeinander zu bewegen. Daher sind in wässrigen Lösungsmitteln hydrophobe Wechselwirkungen zwischen den Substituenten zu erwarten, die positiv zur Komplexstabilität beitragen können. In „*rac*“-**9a** zeigen die Substituenten im Komplex jedoch voneinander weg. Daher sollten hier keine sekundären Wechselwirkungen möglich sein, was sich in Unterschieden im Verhalten von „*meso*“-**9a** und „*rac*“-**9a** äußern sollte. Die Kaliumaffinität beider Diastereomere wurde getrennt in Methanol/Wasser-Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung mit Hilfe der ITC quantifiziert (Abb. 2.9).

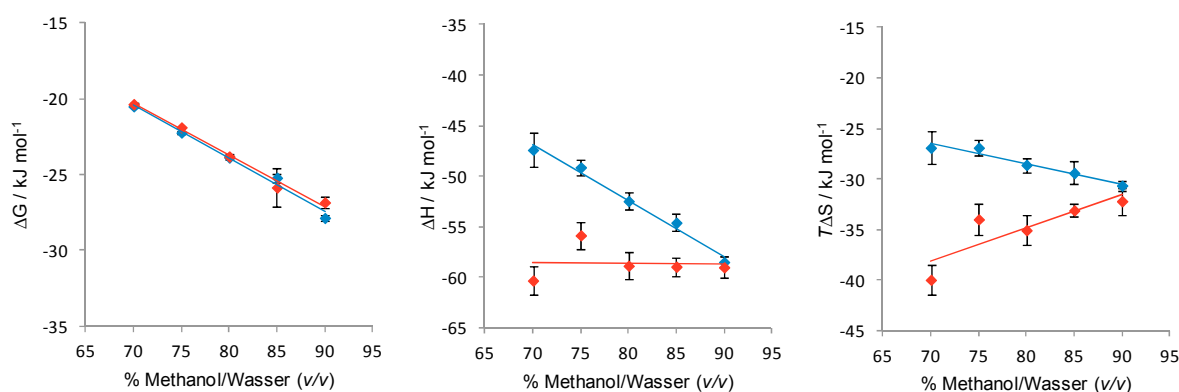


Abbildung 2.9: Abhängigkeiten der freien Reaktionsenthalpien  $\Delta G$  bei der Bildung der Kaliumkomplexe von „*meso*“-**9a** (blau) und „*rac*“-**9a** (rot) von der Lösungsmittelzusammensetzung (links) sowie die jeweiligen dazugehörigen enthalpischen (Mitte) und entropischen Beiträge (rechts) (Gegenion:  $\text{Br}^-$ ,  $T = 298 \text{ K}$ ).

Wie zu erwarten, nimmt die Kaliumaffinität beider Verbindungen mit zunehmendem Wasseranteil ab. Innerhalb der Fehlergrenzen sind die Kaliumaffinitäten von „*meso*“-**9a** und „*rac*“-**9a** in allen Lösungsmittelzusammensetzungen jedoch identisch (Abb. 2.9, links). Eine Steigerung der Bindungsaffinität für „*meso*“-**9a** gegenüber „*rac*“-**9a** aufgrund der unterschiedlichen Anordnung der Substituenten konnte somit nicht beobachtet werden.

Die Untersuchungen zeigten weiterhin, dass die Kaliumkomplexierung bei beiden Verbindungen ein enthalpiegetriebener und entropisch ungünstiger Prozess ist. Darüber hinaus ist festzustellen, dass sich die lösungsmittelabhängigen Tendenzen der enthalpischen und entropischen Beiträge beider Verbindungen signifikant unterscheiden. So nimmt die Bindungsenthalpie bei „*meso*“-**9a** mit steigendem Wassergehalt ab, während sie bei „*rac*“-**9a** ungefähr gleich bleibt (Abb. 2.9, Mitte). Die Bindungsentropie wird bei Verbindung „*meso*“-**9a** mit zunehmendem Wasseranteil günstiger, bei Verbindung „*rac*“-**9a** jedoch ungünstiger (Abb. 2.9, rechts). Diese Ergebnisse zeigen, dass sich die strukturellen Unterschiede in „*meso*“-**9a** und „*rac*“-**9a** also eindeutig in unterschiedlichen enthalpischen und entropischen Beiträgen zur Komplexstabilität äußern, auch wenn sich die einzelnen Beiträge bei beiden Rezeptoren letztlich zu ununterscheidbaren Gesamtstabilitäten aufsummieren. Damit ist ein Substituenteneffekt klar zu beobachten.

Darüber hinaus stehen die beobachteten Abhängigkeiten der thermodynamischen Parameter der Komplexbildung von der Lösungsmittelzusammensetzung im Einklang mit hydrophoben Effekten,

die mit zunehmendem Wasseranteil im „*meso*“-Diastereomer von **9a** Bedeutung erlangen. Hierfür spricht der mit zunehmendem Wasseranteil günstiger werdende entropische Beitrag zur Kaliumkomplexierung. Dieser könnte ein Hinweis darauf sein, dass die unpolaren Camphanoylsubstituenten im Komplex in räumliche Nähe zueinander gelangen. Der durch diese hydrophoben Wechselwirkungen hervorgerufene entropische Gewinn wird allerdings durch gegenläufige ungünstige enthalpische Beiträge so kompensiert, dass sich die Kaliumaffinität von „*meso*“-**9a** in keinem verwendeten Lösungsmittelgemisch von der von „*rac*“-**9a** unterscheidet.

Es ist zu bedenken, dass, obwohl die beobachteten Unterschiede der Bindungsenthalpie und Bindungsentropie von „*meso*“-**9a** und „*rac*“-**9a** im Einklang mit postulierten Substituenteneffekten stehen, auch andere Ursachen für die unterschiedlichen Beiträge von Enthalpie und Entropie zur Komplexbildung von „*meso*“-**9a** und „*rac*“-**9a** verantwortlich sein können. So könnte z.B. auch ein unterschiedliches Ausmaß der Lösungsmittelreorganisation bei der Komplexbildung die Unterschiede im Bindungsverhalten beider Stereoisomere erklären. Verlässliche Aussagen sind auf Basis des vorliegenden Datenmaterials allerdings schwierig. Das Vorhandensein von hydrophoben Wechselwirkungen zeigt sich nämlich nur in seinen energetischen Auswirkungen und ist mit anderen physikalischen Methoden, wie NMR-Untersuchungen, nicht zu erfassen.

Mit diesen Untersuchungen konnte also eindeutig ein Substituenteneffekt auf das Bindungsverhalten von „*meso*“-**9a** und „*rac*“-**9a** nachgewiesen werden, auch wenn dessen Ursache nicht eindeutig geklärt wurde. Einen Einfluss der Anordnung der Substituenten in diesen Bis(kronenethern) auf die Bindungsaffinität wurde allerdings nicht beobachtet. Der beobachtete Verlauf der Bindungsentropie von „*meso*“-**9a** in Abhängigkeit von der Lösungsmittelzusammensetzung steht allerdings im Einklang mit den postulierten hydrophoben Wechselwirkungen, welche im Komplex möglich werden.

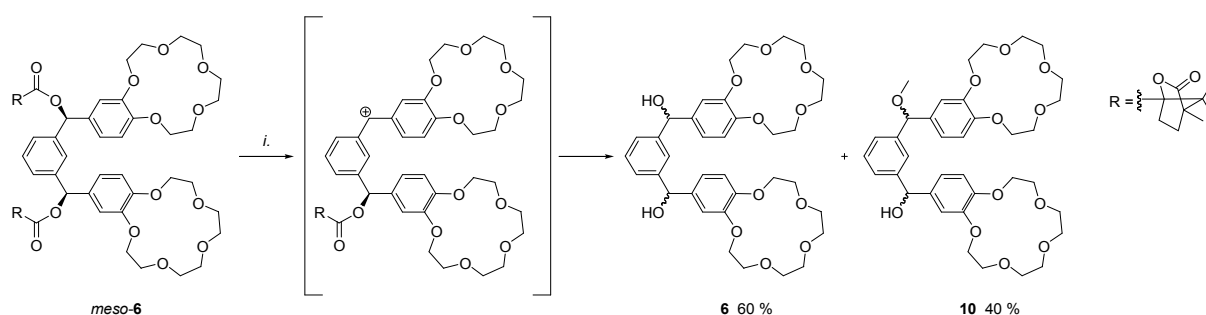
## 2.4 Synthese und Bindungsstudien der Derivate von **6**

Zur weiteren Aufklärung des Substituenteneffekts war es nun notwendig, „*meso*“-**9a** in Derivate mit anderen Substituenten zu überführen. Hierzu musste „*meso*“-**9a** hydrolysiert werden und das so zugängliche Diol *meso*-**6** mit verschiedenen Carbonsäurederivaten umgesetzt werden. Die typischen Bedingungen zur Esterhydrolyse unter Verwendung von Alkalimetallbasen, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, konnten hierbei nicht angewendet werden, da die Anwesenheit der Kronenether im Produkt die Abtrennung der Alkalimetallionen erschwert. Allerdings zeigten einleitende Experimente, dass „*meso*“-**9a** auch unter sehr milden Bedingungen in 50 % Methanol/Wasser (v/v) bei 60 °C ohne Zusatz von Basen hydrolysiert werden kann (Schema 2.3).

Unter diesen Bedingungen wurde neben Verbindung **6** allerdings noch eine weitere Verbindung isoliert, welche als das einfach methylierte Derivat **10** identifiziert wurde. Die Entstehung dieser Verbindung kann erklärt werden, wenn man annimmt, dass bei der Esterspaltung ein benzylisches Carbeniumion als Zwischenstufe auftritt, welches von Methanol unter Bildung von **10** abgefangen wird. Das Carbeniumion resultiert aus der Esterhydrolyse, wenn diese einem  $A_{AL1}$ -

Mechanismus folgt. Es kann aber auch aus dem Diol *meso*-**6** durch Dehydratisierung entstehen. Die Bildung von Carbeniumionen in direkten S<sub>N</sub>1-Reaktionen aus analogen Benzylhydralkoholen in Wasser ist beschrieben.<sup>94</sup>

Das Auftreten einer solchen Carbeniumionzwischenstufe hat neben der Entstehung von Nebenprodukt **10** auch zur Konsequenz, dass die Hydrolyse von „*meso*“-**9a** wieder in einem Diastereomergemisch von **6** resultiert. Eine erneute Umsetzung des bei der Hydrolyse anfallenden Produkts, mit (*IS*)-(-)-Camphanoylchlorid belegte, dass **6** epimerisiert war. Leider war diese Epimerisierung auch unter milderer Hydrolysebedingungen nicht zu vermeiden. Hierzu wurde „*meso*“-**9a** z.B. bei Elution von der semi-präparativen HPLC direkt in einer 1M-Ammoniaklösung aufgefangen, um auch nur schwach saure Bedingungen zu vermeiden. Aber auch unter diesen Bedingungen wurde Epimerisierung beobachtet.



Schema 2.3: Hydrolyse von Verbindung „*meso*“-**9a** über das stabilisierte Benzylhydralkation; *i.* CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 1:1 (v/v), 60 °C, 2 h.

Damit führten diese Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass die Überführung von „*meso*“-**9a** in diastereomerenreine Derivate mit anderen Substituenten aufgrund der hohen Epimerisierungstendenz von **6** präparativ äußerst schwierig, wenn überhaupt realisierbar ist. Daher sollte in weiterführenden Versuchen geprüft werden, ob für die Bindungsstudien der Einsatz von diastereomerenreinen Derivaten von **6** notwendig ist oder ob auch Aussagen über das Bindungsverhalten aus dem Verhalten von Diastereomergemischen abgeleitet werden können. Unter der Voraussetzung, dass nur die Substituenten im *meso*-Diastereomer kooperative Beiträge zur Komplexstabilität liefern, während sie im *rac*-Diastereomer keine signifikanten positiven oder negativen Effekte auf die Bindung ausüben, wäre auch die Verwendung von Diastereomergemischen in den Bindungsstudien möglich.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden Titrationsexperimente mit einem Stereoisomergemisch von **9a** durchgeführt, welches die „*meso*“- und „*rac*“-Diastereomere in gleichen Mengen enthält. Die Ergebnisse dieser Experimente sind zusammen mit den für die Einzeldiastereomere „*meso*“-**9a** und „*rac*“-**9a** erhaltenen Daten in Abbildung 2.10 dargestellt.

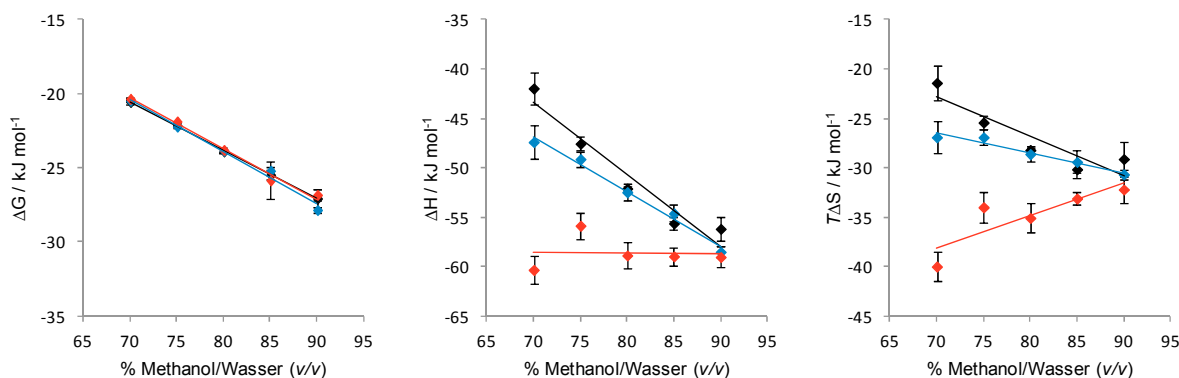
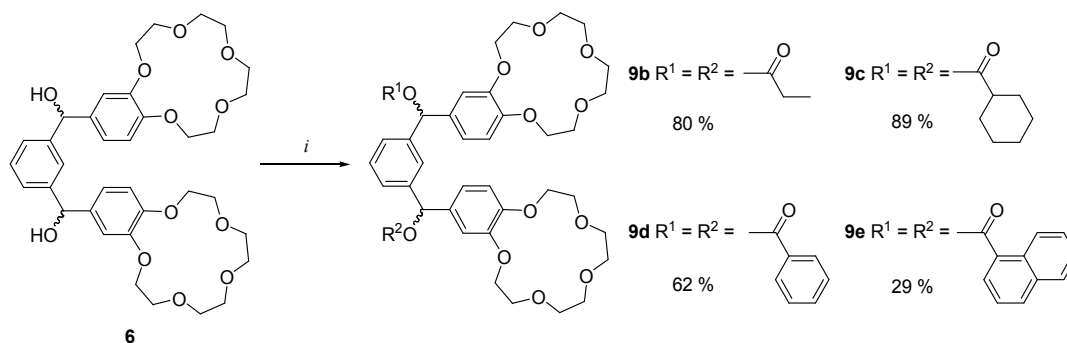


Abbildung 2.10: Abhängigkeiten der freien Reaktionsenthalpien  $\Delta G$  bei der Bildung der Kaliumkomplexe von „meso“-**9a** (blau), „rac“-**9a** (rot) und einem Stereoisomerengemisch von **9a** (schwarz) von der Lösungsmittelzusammensetzung (links) sowie die jeweiligen dazugehörigen enthalpischen (Mitte) und entropischen Beiträge (rechts) (Gegenion:  $\text{Br}^-$ ,  $T = 298 \text{ K}$ ).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Gesamtstabilität der Kaliumkomplexe wie erwartet unabhängig davon ist, ob diastereomerenreines Ausgangsmaterial oder ein 1:1 Gemisch der Diastereomere eingesetzt wird (Abb. 2.10, links). Allerdings zeigte sich überraschenderweise, dass sich die für das Stereoisomerengemisch erhaltenen enthalpischen und entropischen Beiträge nicht additiv aus den Beiträgen der Einzeldiastereomeren zusammensetzen (Abb. 2.10, Mitte und rechts). So liegen die Regressionsgeraden für die Abhängigkeit der Bindungsenthalpie bzw. –entropie von der Lösungsmittelzusammensetzung nicht zwischen denen der beiden Einzeldiastereomere. Die einzelnen Beiträge des Stereoisomerengemisches von **9a** folgen in ihren Tendenzen eher denen des „meso“-Derivats, jedoch ist die Abnahme des enthalpischen Beitrags zur Komplexbildung und die zunehmend günstige Bindungsentropie mit zunehmendem Wasseranteil sogar noch stärker ausgeprägt. Eine plausible Erklärung für diesen Befund kann aus dem derzeit zur Verfügung stehenden Datenmaterial nicht abgeleitet werden. Das Ergebnis zeigt allerdings klar, dass es ausgeschlossen ist, Aussagen über mögliche Intra-Rezeptor Wechselwirkungen aus enthalpischen oder entropischen Beiträgen zur Komplexbildung von **6** abzuleiten, wenn ein Diastereomerengemisch in der Messung eingesetzt wird. Informationen über mögliche Intra-Rezeptor Wechselwirkungen können allein aus den Gesamtstabilitäten gezogen werden, die größer sein sollten wenn in den Komplexen Intra-Rezeptor Wechselwirkungen möglich sind. Aus diesem Grund wurden weitere Derivate von **6** hergestellt und geprüft, ob es bei bestimmten Substituentenkombinationen zu einer Stabilisierung des Kaliumkomplexes kommt.

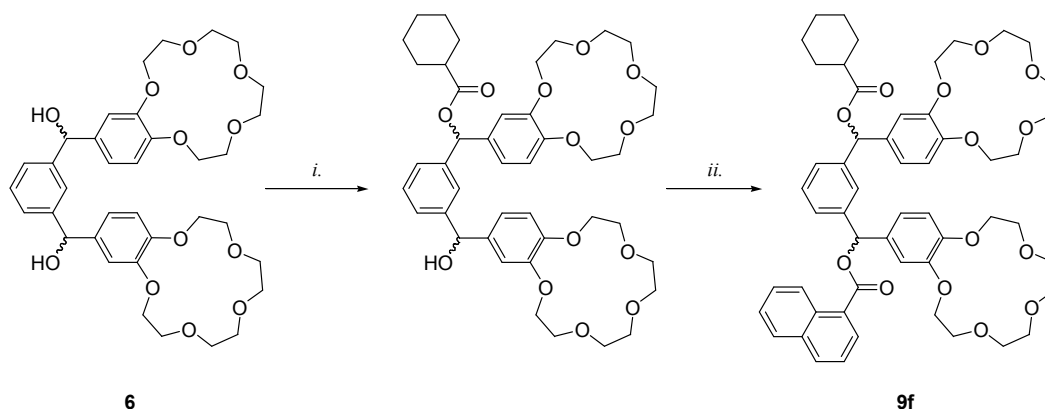
Die im weiteren Verlauf der Arbeiten synthetisierten Derivate **9b-f** sind im Schema 2.4 und Schema 2.5 abgebildet. Diese Verbindungen wurden durch Veresterung von **6** mit einem vierfachen Überschuss der entsprechenden Carbonsäuren mit Hilfe von EDC als Kupplungsreagenz synthetisiert. Alle Derivate wurden in für die Bindungsstudien ausreichenden Mengen und analysenrein erhalten. Verbindung **9b** diente als Referenzverbindung, da hier die Substituenten zu klein sein sollten, um bei Bildung des Kaliumkomplexes miteinander in Wechselwirkung zu treten. Das entsprechende Acetylderivat konnte aufgrund hoher Hydrolyseempfindlichkeit nicht erhalten werden. Die

Substituenten in den Derivaten **9d** und **9e** können zusätzlich zu hydrophoben Wechselwirkungen auch über  $\pi\cdots\pi$  Wechselwirkungen miteinander wechselwirken.



Schema 2.4: Synthese der Derivate **9b-e**; i. EDC, Carbonsäure, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 12 h.

Die Synthese von Verbindung **9f** erfolgte durch Kondensation von **6** mit einem Äquivalent Cyclohexancarbonsäure. Das hierbei erhaltene einfach substituierte Produkt wurde nach der Isolierung direkt mit einem zweifachen Überschuss an 1-Naphthylcarbonsäure weiter zu **9f** umgesetzt. In Verbindung **9f** sollten die Substituenten über hydrophobe- und  $\text{CH}\cdots\pi$  Wechselwirkungen miteinander wechselwirkungen können.



Schema 2.5: Synthese der Verbindung **9f**; i. EDC, Cyclohexancarbonsäure, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 12 h, 34 %; ii. EDC, 1-Naphthylcarbonsäure, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 12 h, 54 %.

Die Kaliumaffinität der Derivate **9b-f** wurden mittels ITC in Lösungsmittelgemischen unterschiedlicher Zusammensetzung untersucht. Die Ergebnisse dieser Messreihe sind in Abbildung 2.11 dargestellt. Zum Vergleich wurden die Werte der freien Komplexbildungsenthalpie von Verbindung „*meso*“-**9a** noch mit in dieses Diagramm aufgenommen.

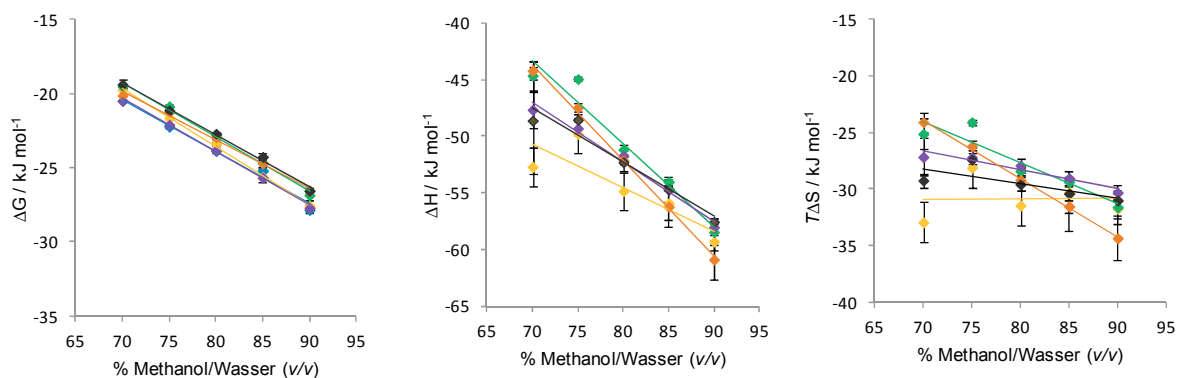


Abbildung 2.11: Abhängigkeiten der freien Reaktionsenthalpien  $\Delta G$  bei der Bildung der Kaliumkomplexe von „*meso*“-**9a** (blau), **9b** (gelb), **9c** (grün), **9d** (braun), **9e** (violett) und **9f** (grau) von der Lösungsmittelzusammensetzung (links) sowie die jeweiligen dazugehörigen enthalpischen (Mitte) und entropischen Beiträge (rechts) (Gegenion:  $\text{Br}^-$ ,  $T = 298 \text{ K}$ ).

Für keine der Verbindungen **9b-f** konnte außerhalb der Fehlergrenzen eine im Vergleich zu „*meso*“-**9a** (und somit auch „*rac*“-**9a**) deutlich unterschiedliche Stabilität des Kaliumkomplexes beobachtet werden (Abb. 2.11, links). Zwar sind auch bei diesen Verbindungen unterschiedliche Enthalpie- und Entropiebeiträge zur Bindung zu erkennen (Abb. 2.11, Mitte und rechts), beispielsweise beobachtet man bei allen Verbindungen unterschiedliche Tendenzen in der Abnahme des enthalpischen Beitrags zur Komplexbildung mit zunehmendem Wassergehalt. Analog ist die Veränderung des Entropieanteils zur Bindung in Abhängigkeit von der Lösungsmittelzusammensetzung bei allen Verbindungen mehr oder weniger stark ausgeprägt, wobei die Entropie der Bindung in Lösungsmitteln mit höheren Wasseranteil weniger stark benachteiligt ist als in Lösungsmitteln mit geringeren Wasseranteil. Aufgrund der für das Stereoisomerengemisch von **9a** erhaltenen Daten sollten aus den einzelnen Beiträgen von Enthalpie und Entropie zur Komplexbildung aber keine Aussagen zum Einfluss struktureller Parameter auf das Bindungsverhalten dieser Bis(kronenether)-Derivate abgeleitet werden. Allerdings soll erwähnt werden, dass nur bei **9b**, bei dem in der *meso*-Form keine hydrophoben Wechselwirkungen zwischen den Propylsubstituenten zu erwarten sind, auch die Komplexbildungsentropie von der Lösungsmittelzusammensetzung weitgehend unabhängig bleibt.

Insgesamt muss man aus den für die Derivate **9b-f** erhaltenen Ergebnissen schlussfolgern, dass keine der verwendeten Substituentenkombinationen zu einer Erhöhung der Kaliumaffinität geführt hat. Somit sind auf Basis der für diese Bis(kronenether)-Derivate erhaltenen Ergebnisse keine eindeutigen Aussagen über kooperative Effekte sekundärer Wechselwirkungen auf die Bindungseigenschaften eines Rezeptors möglich.

## 2.7 Zusammenfassung der Ergebnisse mit Bis(kronenether)-Derivaten

Nimmt man die Ergebnisse der in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen zusammen, lassen sich folgende Aussagen formulieren:

- Das primär vorgeschlagene Modellsystem **6** konnte erfolgreich in ausreichenden Mengen synthetisiert werden. Die Komplexbildungseigenschaften von **6** mit Kaliumionen können mikrokalorimetrisch in Methanol/Wasser-Gemischen mit einem Methanolgehalt von > 70 % zuverlässig ausgewertet werden. Die postulierte Komplexgeometrie, in der die Kaliumionen sandwichartig zwischen den Kronenethereinheiten gebunden werden, ist sehr wahrscheinlich.
- Die notwendige Diastereomerentrennung gelang im präparativen Maßstab nach Einführung von chiralen Substituenten in Verbindung **6** unter Bildung der beiden Derivate „*meso*“-**9a** und „*rac*“-**9a**. Diastereomerenreine Derivate von **6** mit anderen Substituenten konnten aufgrund der hohen Epimerisierungstendenz von **6** nicht erhalten werden.
- Titrationsexperimente mit „*meso*“-**9a** und „*rac*“-**9a** in Lösungsmittelgemischen unterschiedlicher Zusammensetzung zeigten einen deutlichen Einfluss der Orientierung der Substituenten die auf Bindungsenthalpie und Bindungsentropie der Bildung des Kaliumkomplexes, nicht aber auf dessen Gesamtstabilität.
- Die Enthalpie- und Entropiebeiträge zur Komplexbildung des 1:1 Gemisches aus „*meso*“-**9a** und „*rac*“-**9a** ergeben sich nicht additiv aus den Beiträgen der reinen Diastereomere. Auch in diesem Fall war jedoch die Gesamtstabilität des Kaliumkomplexes von der der Komplexe der Einzeldiastereomere ununterscheidbar.
- Untersuchungen mit den Diastereomergemischen der Verbindungen **9b-f** zeigten ebenfalls keinen Einfluss der Substituenten auf die Kaliumaffinität.

Die Tatsache, dass alle untersuchten Bis(kronenether)-Derivate dieselbe Kaliumaffinität besitzen und sich Unterschiede in enthalpischen und entropischen Beiträgen zur Bindung aufgrund von Enthalpie-Entropie-Kompensation in den untersuchten Derivaten nicht in Unterschieden in der Komplexstabilität äußern, lässt den Schluss zu, dass **6** kein geeignetes Modellsystem zur Untersuchung von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen darstellt. Vergleicht man Modellsystem **6** mit Rezeptoren, in denen Intra-Rezeptor Wechselwirkungen nachweislich wirksam sind, wie z.B. bei den Cyclopeptiden **1-4**, ist ein entscheidender Unterschied zu erkennen. Bei den Cyclopeptiden werden sekundäre Wechselwirkungen bei Gastbindung ohne signifikante konformative Reorganisation des Wirts wirksam, sie werden durch Gastbindung sozusagen mit erzwungen. Bei den Bis(kronenether)-Derivaten kann man sich jedoch vorstellen, dass, obwohl ein Teil der Struktur durch Kaliumbindung konformativ fixiert wird, zur Aktivierung der Intra-Rezeptor Wechselwirkungen zusätzliche Einschränkungen an Rotationsfreiheitsgraden notwendig sind (Abb. 2.12). Unter Berücksichtigung der hier erhaltenen Ergebnisse kann man also folgern, dass die in den Vorüberlegungen postulierte Forderung an das Modellsystem,  $\Delta S_B = \Delta S_{IR}$ , für die Bis(kronenether)-Derivate nicht zutrifft.



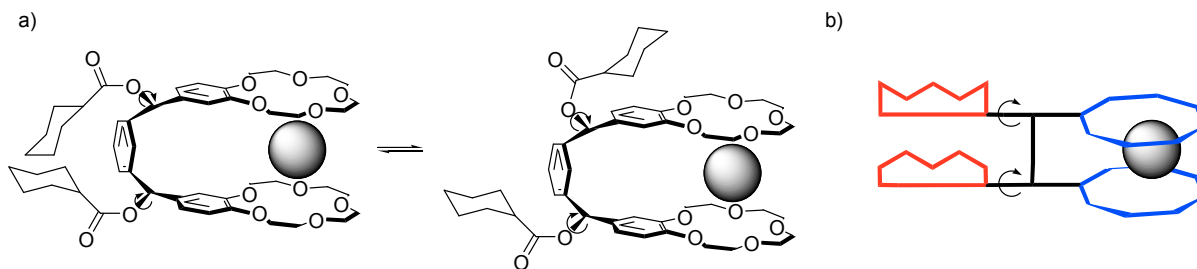


Abbildung 2.12: Mögliche Bindungsrotationen, welche die Intra-Rezeptor Wechselwirkungen in Derivaten von **6** trotz Komplexbildung beeinträchtigen: a) am Beispiel von **6c**, b) schematisch.

Im Bezug auf die Entwicklung eines Rezeptors, in dem Intra-Rezeptor Wechselwirkungen wirksam werden können, kann somit folgendes Fazit gezogen werden: obwohl ein gewisses Maß an Flexibilität im Rezeptor notwendig ist, darf in den Molekülbereichen, in denen bei Substratbindung die Intra-Rezeptor Wechselwirkungen aktiv werden, keine zu hohe Restflexibilität vorliegen.

Auch wenn mit den Bis(kronenethern) **9a-f** also keine Systeme gefunden werden konnten, in denen sich Intra-Rezeptor Wechselwirkungen positiv auf die Bindungsaffinität auswirken, haben die in diesem Zusammenhang durchgeführten Untersuchungen wichtige Informationen über mögliche Probleme und geeignete Auswege geliefert. Außerdem haben diese Arbeiten eindeutig den Nutzen der isothermen Titrationskalorimetrie für solche Untersuchungen gezeigt.

## 2.8 Optimierung der Modellverbindung zum Studium von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen

Aufbauend auf den Erfahrungen, die mit den Bis(kronenether)-Derivaten gewonnen werden konnten, sollte eine weitere, optimierte Modellverbindung zum Studium von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen entwickelt werden. Die Wechselwirkung zwischen der Kronenetherstruktur und den Alkalimetallkationen konnte mikrokalorimetrisch gut verfolgt werden und daher wurde diese Modellverbindung ebenfalls auf Basis eines Kronenethers konzipiert. Aufgrund der Probleme, die bei der Diastereomerentrennung von **6** auftraten, sollte die neue Verbindung jedoch strukturell einfacher aufgebaut sein und z.B. kein Stereozentrum enthalten. Des Weiteren ist es wichtig, eine Modellverbindung zu entwickeln, bei der die Komplexbildung zwangsläufig zur Ausbildung von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen führt, ohne dass zusätzlich konformative Freiheitsgrade eingeschränkt werden, um Enthalpie-Entropie-Kompensationseffekte zu vermeiden. Unter diesen Gesichtspunkten wurde mit Hilfe von Molecular Modeling Studien Verbindung **11** als Zielstruktur identifiziert (Abb. 2.13).

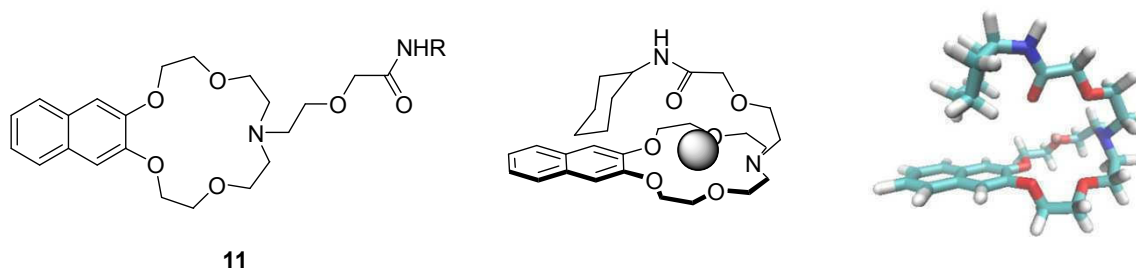
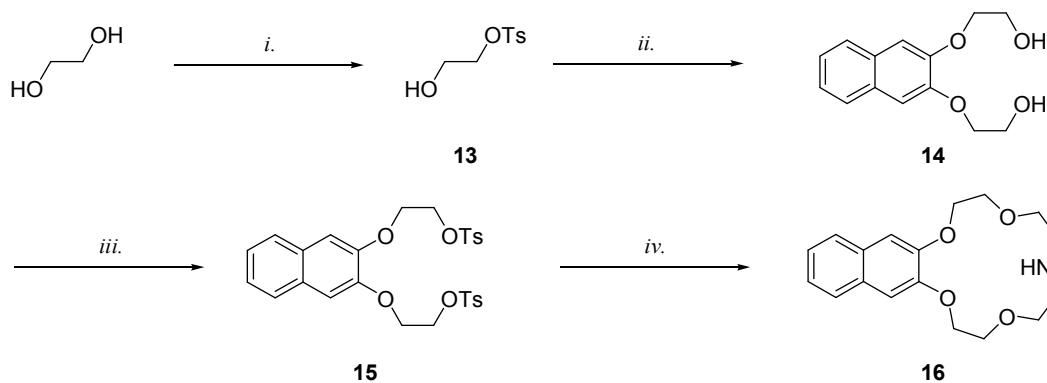


Abbildung 2.13: Struktur der Modellverbindung **11** (links); Prinzip, mit dem Intra-Rezeptor Wechselwirkungen bei Kationenbindung ausgebildet werden können (Mitte) und berechnete Struktur von **11**·Na<sup>+</sup> mit Cyclohexansubstituenten (rechts).

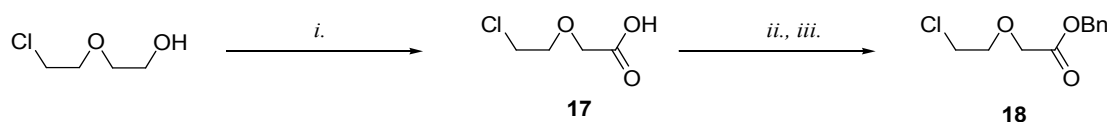
Diese Verbindung enthält eine an eine Naphthylgruppe kondensierte Aza-15-krone-5-Einheit. Darüber hinaus befindet sich am Kronenetherring ein Substituent, dessen Sauerstoffatome bei Komplexbildung ebenfalls mit einem gebundenen Metallkation wechselwirken können. Damit diese Wechselwirkungen allerdings wirksam werden, muss sich – wie bei solchen Lariat-Kronenethern üblich – der Substituent um das gebundene Metallion herum falten.<sup>95</sup> Dadurch werden Reste, die sich am Kettenende des Substituenten befinden, in räumlicher Nähe über der Naphthyleinheit angeordnet (Abb. 2.13, Mitte und rechts). Analog zur Bis(kronenether)-Modellverbindung sollten in wässrigen Lösungsmitteln also hydrophobe Wechselwirkungen zwischen unpolaren Substituenten und der Naphthyleinheit wirksam werden können. Aufgrund der gut definierten relativen Orientierung des peripheren Rests zur Naphthylgruppe, die in einem Komplex von **11**, bei dem alle Sauerstoffatome mit einem Metallkation wechselwirkungen, zu erwarten ist, sollten Komplexe von **11** weniger konformative Freiheitsgrade enthalten als die entsprechenden Komplexe der Derivate von **6**. Wechselwirkungen zwischen den beiden endständigen Resten sind daher wahrscheinlicher und möglicherweise weniger gut durch das Wechselspiel von Enthalpie und Entropie kompensierbar.

Die Synthese einer Vorstufe von **11**, Verbindung **12**, welche als endständigen Substituenten einen Benzylester trägt, ist in den Schemata 2.6 – 2.8 dargestellt. Die Naphthoaza-15-krone-5-Einheit **16** wurde analog zu einem bekannten Verfahren synthetisiert.<sup>96</sup> Ausgehend von Ethylenglykol, welches einfach tosyliert und anschließend mit 2,3-Dihydroxynaphthalin umgesetzt wurde, wurde 2,3-(2-Hydroxyethoxy)-naphthalin (**14**) erhalten. Nach zweifacher Tosylierung wurde **15** mit dem Dikaliumsalz von Bis-(2-hydroxyethyl)amin zu Naphthoaza-15-krone-5 (**16**) umgesetzt.



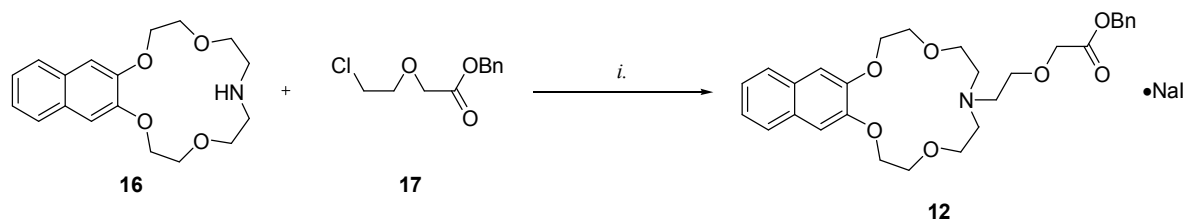
Schema 2.6: Synthese von Naphthoaza-15-krone-5 (**16**); i.  $\text{TsCl}$ , Pyridin, DMAP, 25 °C, 2 h, 60 %; ii. 2,3-Dihydroxynaphthalin,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflux, 12 h, 48 %; iii.  $\text{TsCl}$ , Pyridin, 4 °C, 12 h, 70 %; iv. Dikaliumsalz von Bis(2-hydroxyethyl)amin,  $t\text{-BuOH}$ , 40 °C, 5 h, 11 %.

Der Substituent **18** wurde in Anlehnung an eine beschriebene Methode ausgehend von 2-(2-Chlorethoxy)ethanol synthetisiert.<sup>97</sup> Die Oxidation der primären Alkoholfunktion mit Salpetersäure zur Carbonsäure **17** gefolgt von der Veresterung mit Benzylalkohol lieferte Benzyl-2-(2-chlorethoxy)acetat in zufriedenstellender Ausbeute.



Schema 2.7: Synthese des Substituenten **18**; i. 65 % wässr.  $\text{HNO}_3$ , 59 °C, 2,5 h, 52 %; ii.  $\text{SOCl}_2$ , DMF, 60 °C, 2 h, 65 %; iii.  $\text{BnOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C  $\rightarrow$  25 °C, 12 h, 85 %.

Die beiden Untereinheiten **16** und **17** wurden im letzten Syntheseschritt unter Zugabe von Natriumiodid als nucleophilem Katalysator gekuppelt.<sup>98</sup>



Schema 2.8: Synthese von Verbindung **12**•NaI; i.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflux, 3 d, 45 %.

Verbindung **12** kristallisierte aus Aceton/Ethylacetat als Natriumiodidkomplex, von welchem eine Kristallstruktur erhalten werden konnte. In dieser sind wichtige strukturelle Aspekte des zugrundeliegenden Designkonzepts von Modellverbindung **11** klar ersichtlich (Abb. 2.14).

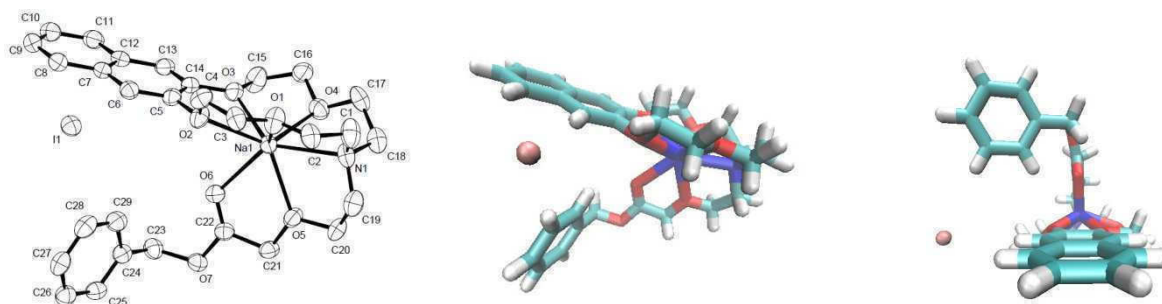


Abbildung 2.14: Kristallstruktur von **12·NaI**; als ORTEP-Darstellung (links) und in einer Zylinder-Darstellung als Seitenansicht (Mitte) und Vorderansicht (rechts).

Das Natriumion wird von allen Heteroatomen der Kronenethereinheit, sowie von zwei Sauerstoffatomen des Substituenten komplexiert. Dadurch resultiert eine konformative Fixierung der Substituenten und die Orientierung der Benzylgruppe oberhalb der Ebene der Naphthyleinheit. In **12·NaI** kann sich der Benzylrest zwar von der Naphthyleinheit weg orientieren, weswegen der Abstand der zwei unpolaren Substituenten in dieser Struktur vermutlich zu groß ist um direkte Wechselwirkungen zu erwarten. Bei starrerem endständigen Resten sollte es aber möglich sein, eine Nähe zur Naphthylgruppe zu erzwingen.

Die nächste Aufgabe bestand nun in der systematischen Modifikation der endständigen Reste. Hierzu sollte der Benzylester zunächst gespalten und die freigesetzte Carbonsäure dann mit verschiedenen Aminen zu den entsprechenden Amiden umgesetzt werden. Analog der Untersuchungen mit den Bis(kronenethern) sollten dann lösungsmittelabhängige Bindungsstudien durchgeführt werden, um die thermodynamischen Einflüsse der Substituenten zu studieren. Aus zeitlichen Gründen konnten diese Untersuchungen im Rahmen dieser Doktorarbeit nicht mehr durchgeführt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine weitere vielversprechende Modellverbindung zum systematischen Studium von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen erfolgreich synthetisiert und für weitere Untersuchungen zur Verfügung gestellt werden konnte. Darüber hinaus wurden strukturelle Hinweise erhalten, dass endständige Reste in diesem Kronenetherderivat bei Komplexbildung in räumliche Nähe gelangen, wodurch eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz dieser Verbindung zum Studium von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen gegeben ist.

### 3 Projekt 2: Entwicklung von cyclischen Pseudopeptiden als Modellverbindung zum Studium von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen

#### 3.1 Einführung

Im zweiten Projekt sollte versucht werden, die Bindungseigenschaften eines Rezeptors, in welchem Intra-Rezeptor Wechselwirkungen nachweislich wirksam sind, auf einen neuen, strukturell verwandten Rezeptor zu übertragen.

Als Ausgangspunkt für diese Studien diente das in der Gruppe Kubik entwickelte cyclische Hexapeptid **1**, bestehend aus alternierenden Einheiten von 6-Aminopicolinsäure und L-Prolin (Abb. 3.1). In mehreren Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass Intra-Rezeptor Wechselwirkungen effektiv zur Komplexstabilität zwischen **1** und anorganischen Anionen beitragen.<sup>72</sup> Ein entscheidender Faktor hierbei ist die Tatsache, dass die Komplexbildung Intra-Rezeptor Wechselwirkungen ermöglicht, ohne dass hierfür zusätzlich konformative Flexibilität im Rezeptor aufgegeben werden muss. Diese wichtige Eigenschaft sollte in dem neuen, auf Basis von **1** entwickelten Rezeptor konserviert werden. Aus diesem Grund erschien es sinnvoll, bei der Entwicklung des neuen Rezeptors die Konformation von **1**, welche maßgeblich für die Bindungseigenschaften verantwortlich ist, möglichst genau zu imitieren. Diese Vorzugskonformation ist durch eine alternierende Reihenfolge von *cis*-Amiden an den Prolineinheiten und *trans*-Amiden an den 6-Aminopicolinsäureeinheiten geprägt. Darüber hinaus ist die Vorzugskonformation von **1** annähernd  $C_3$ -symmetrisch und sie zeichnet sich durch eine optimale Vororganisation für die Anionenbindung aus, da die Protonen an den NH-Gruppen alle in den Hohlraum des Cyclopeptids weisen. Ein entsprechendes cyclisches Hexapeptid **19** mit alternierenden Einheiten von 6-Aminobenzoessäure und L-Prolin ist für die Anionenbindung weit weniger gut vororganisiert (Abb. 3.1).<sup>65</sup> Dies ist ein Hinweis auf die Bedeutung der Ringstickstoffatome in **1** für die konformative Kontrolle. Diese beruht auf orientierenden Effekten der freien Elektronenpaare, deren Dipolmomente eine antiparallele Anordnung der Dipolmomente der NH-Gruppen in 2-Position des Pyridinrings induzieren. Da diese Effekte für die Anionenaffinität von **1** wahrscheinlich essentiell sind, sollte die 6-Aminopicolinsäure als Untereinheit in dem neuen Rezeptor beibehalten werden. Somit verblieben für strukturelle Veränderungen nur noch die L-Prolineinheiten und die daran befindlichen *cis*-Amide.

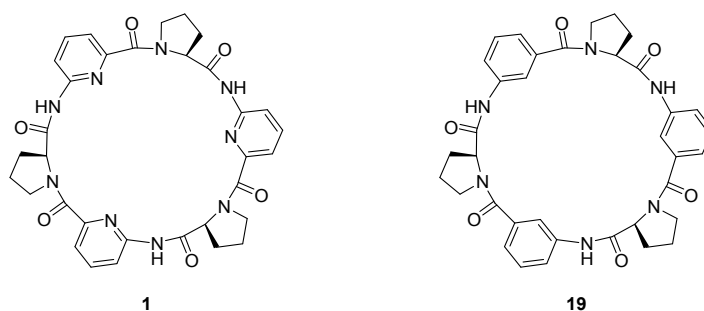


Abbildung 3.1: Strukturen des Cyclopeptids **1** und eines entsprechenden Cyclopeptids **19** mit Aminobenzoessäureeinheiten anstatt Aminopicolinsäureeinheiten.

Im Bereich der Entwicklung von Peptidmimetika wurde gezeigt, dass man Peptidgruppen entlang des Rückgrats eines linearen oder cyclischen Peptids durch Triazole ersetzen kann, ohne dass sich die Konformation im Vergleich zur natürlichen Verbindung massiv ändert.<sup>99</sup> Dementsprechend wird oft eine analoge oder nur leicht verminderte biologische Aktivität bei gesteigerter proteolytischer Stabilität des entsprechenden Peptidanalogs beobachtet. Es erschien attraktiv, diesen Ansatz auf die Entwicklung eines Mimics für Cyclopeptid **1** zu übertragen.

Triazole haben sich in den letzten Jahren durch ihre einfache Zugänglichkeit, die hohe Effizienz mit der sie gebildet werden und ihren speziellen Eigenschaften zu beliebten und vielseitigen Synthesebausteinen entwickelt (Abb. 3.2).<sup>100,101,102,103</sup>

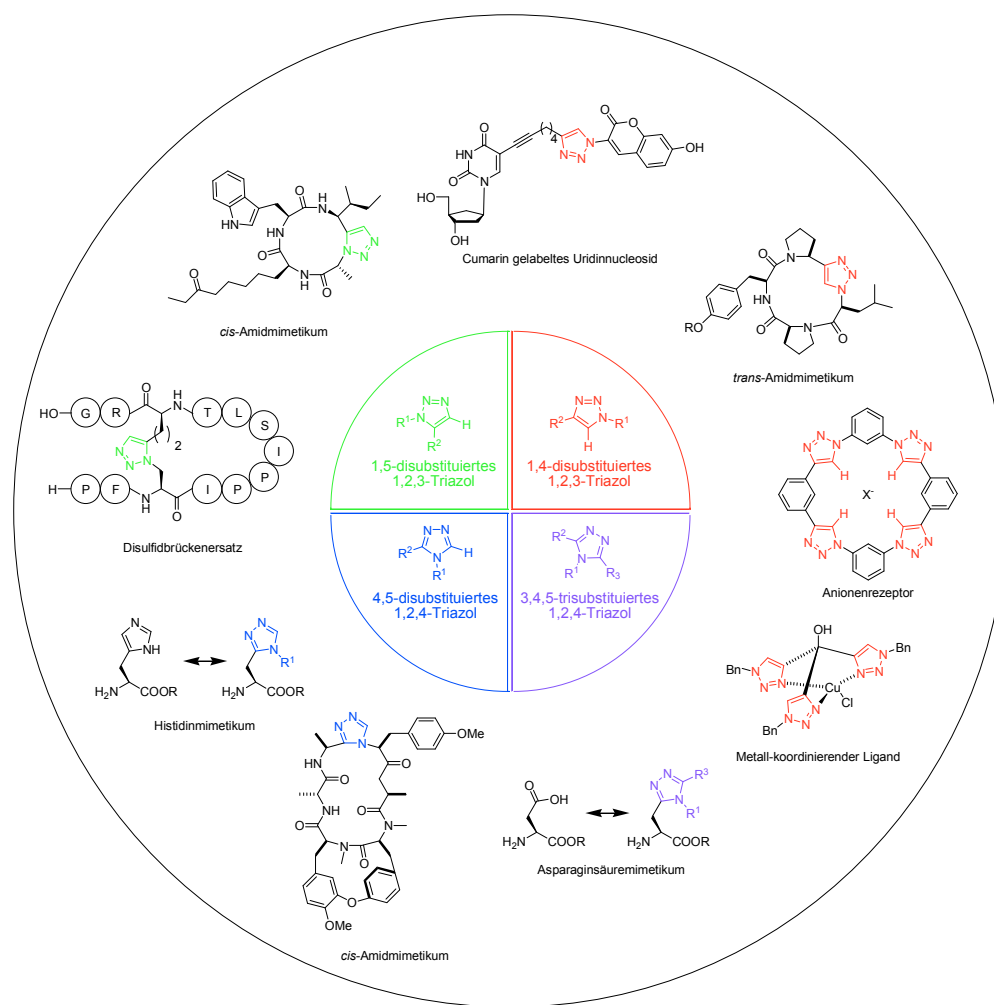


Abbildung 3.2: Verschiedene Triazole und ihre Verwendungsmöglichkeiten.

Hierbei werden Triazole im Allgemeinen für zwei verschiedene Zwecke eingesetzt. Zum einen werden 1,2,3-Triazole zur chemischen Ligation genutzt.<sup>100</sup> Die Reaktivitäten der Ausgangsverbindungen, einem Alkin und einem Azid, sind orthogonal zu fast allen in biologischen Systemen vorkommenden funktionellen Gruppen. Aus diesem Grund können geeignet funktionalisierte Biomoleküle auch in ungeschützter Form zur Konjugation mit einem zweiten Molekül unter Triazolbildung eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang findet die Triazolbildung beispielsweise zur selektiven Einführung

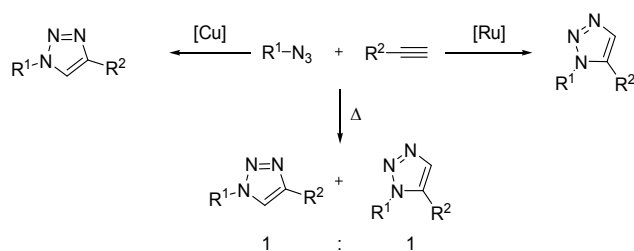
von Fluoreszenzmarkern an Biomoleküle<sup>104</sup> oder zur Immobilisierung von Biomolekülen an heterogenen Oberflächen Anwendung.<sup>105,106,107</sup>

Das zweite Einsatzgebiet von Triazolen geht über die Verwendung als „nicht-interferierende“ Verknüpfungseinheit hinaus und macht Gebrauch von den speziellen, strukturellen Eigenschaften von 1,2,3- oder 1,2,4-Triazolen. So wurden Triazole u.a. als bioisostere Amidbindungen,<sup>99,108</sup> Disulfidbrücken<sup>109,110</sup> oder Aminosäureseitenketten<sup>111</sup> eingesetzt. Weiterhin wurden die koordinierenden- bzw. Wasserstoffbrückendonor/akzeptor-Eigenschaften von Triazolen genutzt, um diese als Bausteine in Metall-koordinierenden Liganden<sup>112</sup> oder Anionenrezeptoren<sup>113,114</sup> einzusetzen.

Besonders der Gebrauch von 1,2,3-Triazolen als Mimetika für Amidbindungen ist in den letzten Jahren populär geworden.<sup>108</sup> Die Precusoren, welche für die 1,2,3-Triazolsynthese benötigt werden, sind ein Alkin und ein Azid. Reaktionen von Alkinen und Aziden unter Bildung von 1,2,3-Triazolen sind seit 1893 bekannt<sup>115</sup> und wurden durch Huisgen in den 1950er-1970er Jahren intensiv untersucht.<sup>116,117</sup> Obwohl die Reaktion stark exotherm ist, führt eine hohe Aktivierungsenergie bei nicht aktivierten Reaktanden zu niedrigen Reaktionsgeschwindigkeiten bei Raumtemperatur.<sup>118</sup> Des Weiteren liefert die Reaktion bei hohen Temperaturen oft ein 1:1 Gemisch von zwei Regioisomeren, einem 1,4- und einem 1,5-disubstituierten Triazol, was den gezielten Einsatz dieser Reaktionen lange Zeit beeinträchtigte (Schema 3.1).

Erst die Entwicklung einer Kupfer(I)-katalysierten, regioselektiven Synthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen durch Meldal<sup>119</sup> und Sharpless<sup>120</sup> brachte seit 2002 einen massiven Schub in der Verwendung dieser Reaktion (Schema 3.1). Mittlerweile wurde noch über Varianten der regioselektiven Synthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen berichtet, bei denen z.B. Kupfernanopartikel<sup>121</sup> oder Zink als Katalysator<sup>122</sup> eingesetzt werden oder auf Metallkatalysatoren verzichtet werden kann.<sup>123</sup>

Für die Peptidmimetika ist von Bedeutung, dass ihre geometrischen und elektronischen Eigenschaften, d.h. ihre Bindungsabstände und ihr Dipolmoment, 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazole zu einem hervorragenden Analogon von *trans*-Amiden machen.<sup>124</sup> *Cis*-Amide werden hingegen sehr gut durch 1,5-disubstituierte 1,2,3-Triazole imitiert. Der selektive Zugang zu dieser Verbindungsklasse kann durch eine Ruthenium(II)-katalysierte Cycloaddition von Aziden an Alkinen realisiert werden (Schema 3.1).<sup>125,126</sup> Anders als die Kupfer(I)-katalysierte Synthese von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen, können hierbei auch interne Alkine eingesetzt werden.<sup>127</sup> Für diese Reaktion wurden ebenfalls bereits Weiterentwicklungen, wie metallfreie Reaktionen an der Festphase<sup>128,129</sup> oder basenkatalysierte Reaktionen,<sup>130</sup> vorgestellt.



Schema 3.1: Synthese von 1,2,3-Triazolen ausgehend von Alkinen und Aziden.

Die Analogie von Triazolen zu Amidem wird durch folgende Aspekte verdeutlicht: 1,2,3-Triazole sind thermodynamisch stabil, genau wie Amidbindungen planar, haben ausgeprägte Dipolmomente und besitzen Wasserstoffbrückendonoren sowie -akzeptor-Eigenschaften. Im Gegensatz zu Amidem sind Triazole allerdings metabolisch und proteolytisch stabil. Die übereinstimmenden geometrischen und elektronischen Eigenschaften von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen und *trans*-Amidem einerseits und 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen und *cis*-Amidem andererseits, sind in Abbildung 3.3 noch einmal gegenübergestellt.

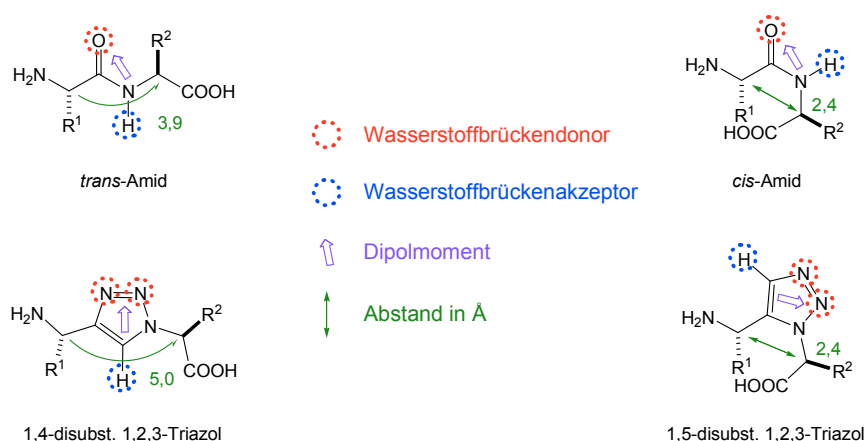


Abbildung 3.3: Vergleich eines *trans*-Amids mit einem 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazol (links) und eines *cis*-Amids mit einem 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazol (rechts).

Abbildung 3.3 zeigt, dass die freien Elektronenpaare an den N-2 und N-3-Atomen von 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen wie die des Carbonylsauerstoffatoms einer *trans*-Amidbindung als Wasserstoffbrückenakzeptoren dienen können. Bei der Triazol C-H Bindung handelt es sich um einen Wasserstoffbrückendonor, analog zur NH-Gruppe eines Amids. Das Dipolmoment im 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazol hat relativ zu den Resten die gleiche Orientierung wie das der *trans*-Amidbindung, ist aber mit 4,0 - 5,1 Debye<sup>131</sup> etwas größer als das einer sekundären Amidbindung (3,8 Debye).<sup>132</sup> Auch der Abstand zwischen den C( $\alpha$ )-Atomen ist bei einem 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazol mit 5,0 Å etwas größer als in einer *trans*-Amidbindung (3,9 Å). Trotz dieser Unterschiede spiegelt das 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazol die Eigenschaften einer linearen *trans*-Amidbindung sehr gut wider, was durch mehrere Untersuchungen eindrucksvoll belegt werden konnte.<sup>124</sup>

Bei dem 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazol und der *cis*-Amidbindung ist die geometrische Übereinstimmung noch größer. So beträgt der Abstand zwischen den C( $\alpha$ )-Atomen hier für beide Strukturelemente übereinstimmend 2,4 Å. Auch dieses Triazol enthält einen Wasserstoffbrückendonor und -akzeptor, allerdings sind diese unterschiedlich angeordnet als in einer *cis*-Amidbindung. Somit liegt auch das Dipolmoment im 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazol relativ zu den Resten anders als das in einem *cis*-Amid. Die gewinkelte Form einer *cis*-Amidbindung wird allerdings sehr gut mit einem 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazol imitiert, was in mehreren Fällen experimentell belegt werden konnte. So zeigten Raines und Mitarbeiter, dass die Sequenz Asn113-Pro114 in dem Enzym RNase A gegen die Sequenz Asn-1,5-Triazol-Ala ausgetauscht werden kann, ohne dass das Enzym seine katalytische Fähigkeit einbüßt, was ein Hinweis auf den Erhalt der Tertiärstruktur des Enzyms ist.<sup>133</sup> Ghadiri



untersuchte Apicidin, einen bekannten Inhibitor gegen die Histondeacetylasen (HDAC), und zeigte, dass ein entsprechendes Triazol-haltiges Derivat die gleiche Inhibitoraktivität wie Apicidin aufweist.<sup>134</sup>

Ausgehend von diesen Überlegungen erschien es vielversprechend, das Konzept der Imitierung von *cis*-Amiden durch 1,5-disubstituierte Triazolringe für die Entwicklung eines strukturellen Analogons von **1** zu verwenden. Die entsprechende Zielverbindung **7** ist in Abbildung 3.4 dargestellt. Darin sind die *cis*-Amid Einheiten in **1** durch Triazoleinheiten ersetzt. Eine Ringbildung zwischen der Seitenkette der natürlichen Aminosäure und dem Amidstickstoffatom ist durch die Einführung der Triazolringe nicht mehr möglich bzw. nötig, so dass der Substituent am C( $\alpha$ )-Atom auf eine Methylgruppe reduziert wurde.

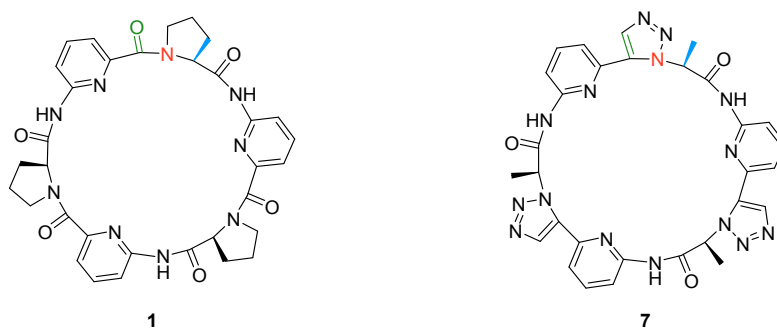


Abbildung 3.4: Vergleich der Verbindungen **1** und **7**, der Farbcode beschreibt strukturell analoge Molekülfragmente.

Molecular Modeling Studien zeigten, dass **7** in der Tat eine ähnliche Vorzugskonformation wie **1** einnehmen sollte. In dieser annähernd  $C_3$ -symmetrischen Konformation sind die Amid-NH Bindungen in den Hohlraum des Cyclus orientiert. Damit sollte **7** für die Anionenbindung ebenso gut vororganisiert sein wie **1**. Darüber hinaus zeigten die Berechnungen, dass zwei Moleküle von **7** in dieser Vorzugskonformation aufgrund einer geeigneten strukturellen Komplementarität ebenso wie **1** in der Lage sein sollten, Sandwich-Komplexe mit Anionen auszubilden. Damit sind alle Voraussetzungen gegeben, um zu überprüfen, ob mögliche Intra-Rezeptor Wechselwirkungen die Bildung dieser Sandwich-Komplexe begünstigen. Zudem bietet **7** die Möglichkeit, den Einfluss struktureller Parameter auf die Anionenbindung und gegebenenfalls die Intra-Rezeptor Wechselwirkungen durch Variation der Reste an den stereogenen Zentren dieses Makrocyclus systematisch zu studieren. Im Rahmen von Projekt 2 sollte aus diesen Gründen Verbindung **7** synthetisiert und bezüglich ihrer Bindungseigenschaften untersucht werden.

### 3.2 Synthesestrategie für Verbindung 7

Eine retrosynthetische Betrachtung ergab, dass der sequenzielle Aufbau von **7** auf zwei Strategien beruhen kann, die jeweils von dem Baustein **20** oder von dem Baustein **21** ausgehen (Abb. 3.5).

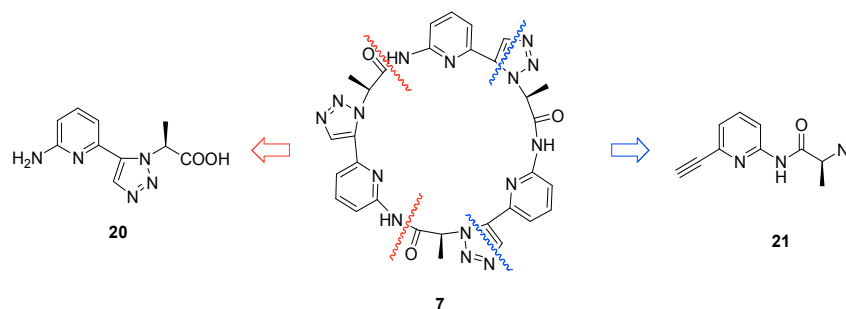


Abbildung 3.5: Retrosynthetische Zerlegung von Verbindung 7.

Bei der Strategie ausgehend von Baustein **20** erfolgen der sequenzielle Aufbau sowie die Cyclisierung über Standardmethoden der Peptidsynthese. Alternativ werden bei Verwendung von **21** die Kettenverlängerungsschritte und die abschließende Cyclisierung mittels 1,3-dipolarer Cycloadditionen durchgeführt. Auf den ersten Blick scheint der Aufbau über **20** die erfolgsversprechendere Variante zu sein, da man dabei auf eine etablierte Schutzgruppenchemie für das Amin und die Carboxylgruppe sowie auf bekannte Kupplungsverfahren zurückgreifen kann. Allerdings ist bekannt, dass Carbonsäuren mit Triazoleinheiten am stereogenen Zentrum sehr anfällig für Epimerisierung sind.<sup>135</sup> Daher wurde der Aufbau des cyclischen Pseudopeptids ausgehend von der Vorstufe **21** realisiert.

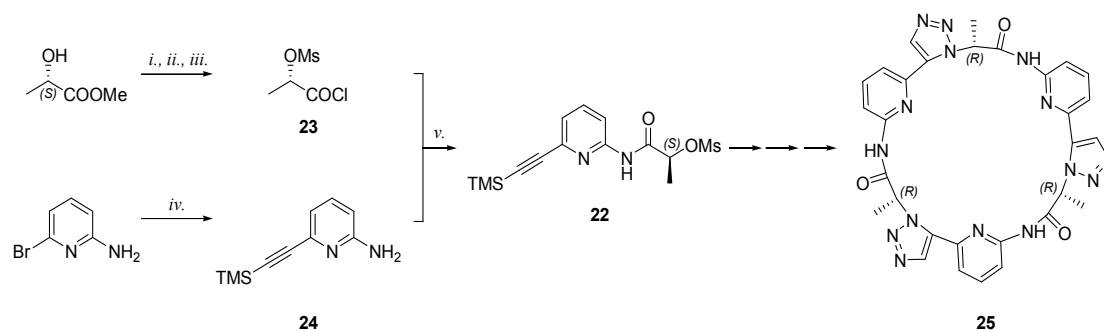
Bei diesem Weg muss für den sequenziellen Aufbau zunächst eine geeignete Schutzgruppenchemie für das Alkin und für die Azidgruppe entwickelt werden. Als geschützte Form der Alkine wurden entsprechende Derivate mit einer Trimethylsilylgruppe am terminalen C-Atom verwendet. Zwar können auch solche internen Alkine in Ruthenium(II)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloadditionen zu 1,4,5-trisubstituierten 1,2,3-Triazolen reagieren,<sup>127</sup> allerdings war zu erwarten, dass diese Alkine aus sterischen Gründen langsamer reagieren würden als die terminalen „entschützten“ Alkine.

Die Azidfunktion sollte unmittelbar vor dem jeweiligen Kupplungsschritt in das Molekül eingeführt werden. Hierzu gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder kann man die Azidfunktion ausgehend von dem entsprechenden Amin durch Diazotransfer generieren,<sup>136</sup> oder über eine nucleophile Substitution, bei der eine nucleofuge Gruppe durch das Azidanion ersetzt wird.<sup>137</sup> Langfristig scheint die Variante über den Diazotransfer eleganter zu sein, da man, bei einem optimierten Protokoll, diese Reaktion auf alle natürlichen Aminosäuren ausweiten kann. Vorversuche mit Alaninderivaten zeigten allerdings, dass das Azid mit bewährten Diazotransferreagenzien, wie Triflylazid<sup>138,139</sup> oder Imidazolsulfonylazid<sup>140</sup> nur in unzureichenden Ausbeuten isoliert werden konnte. Daher wurde die Variante, das Azid über eine nucleophile Substitution einzuführen, vorgezogen.

### 3.3 Synthese und strukturelle Charakterisierung des cyclischen Pseudotetrapeptids **31** (Veröffentlichung *Chem. Commun.*, Anhang II)

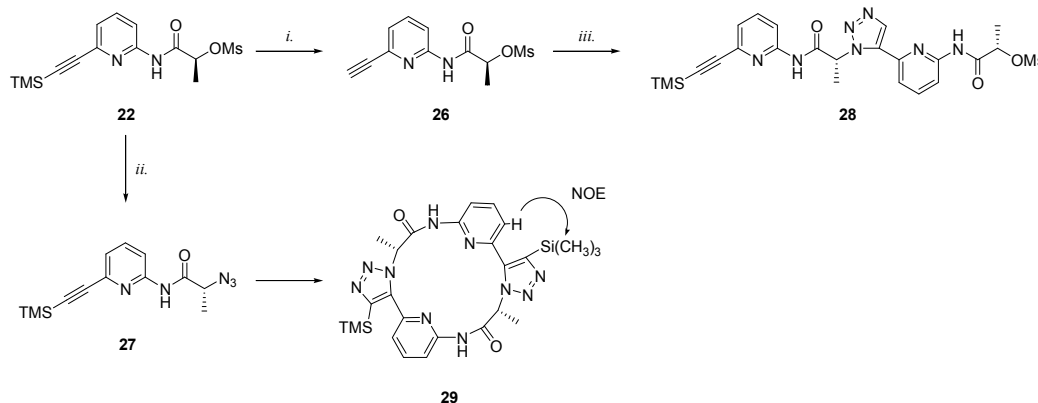
Aus diesen Vorüberlegungen resultierend wurde Verbindung **22** als Vorstufe für den Aufbau des cyclischen Pseudopeptids ausgewählt. Die Synthese dieser Vorstufe erfolgte durch Kondensation von (*S*)-1-Chloro-1-oxopropan-2-yl-methylsulfonat (**23**) mit dem Amin **24** (Schema 3.2). Das benötigte Säurechlorid wurde ausgehend von (*S*)-Milchsäuremethylester durch Mesylierung,<sup>141</sup> Esterhydrolyse<sup>142</sup> und Umsetzung der freien Säure zum Säurechlorid<sup>143</sup> nach beschriebenen Verfahren erhalten. Die Ausgangsverbindung **24** wiederum konnte durch eine Sonogashira-Kupplung aus 2-Amino-6-brompyridin und Trimethylsilylacetylen gewonnen werden.

Da bei Einführung der Azidgruppe über eine nucleophile Substitution die Konfiguration des Stereozentrums einmal invertiert wird, müsste der Aufbau von **7** eigentlich von dem (*R*)-Milchsäuremethylester starten. Wir entschieden uns aber für den Einsatz des kostengünstigeren (*S*)-Milchsäurederivats, was zur Folge hat, dass über diese Route letztendlich nicht Verbindung **7**, sondern ihr Enantiomer, Verbindung **25**, erhalten wird.



Schema 3.2: Synthese von **25**; i. *MsCl*, Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 12 h, 77 %; ii. 10 % *NaOH aq.*, 0 °C, 1 h, 99 %; iii. *SOCl}\_2*, *DMF*, 70 °C, 3 h, 54 %; iv. *TMS-Ethin*,  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ , *DPEPhos*, *CuI*, *NEt}\_3*, 25 °C, 12 h, 97 %; v. *Pyridin*, *DMAP*, *CHCl}\_3*, 0 → 25 °C, 12 h, 83 %.

Für den ersten Kettenverlängerungsschritt wurde **22** nun mit Tetrabutylammoniumfluorid zu dem terminalen Alkin **26** entschützt und ein weiteres Äquivalent von **22** mit Natriumazid zu dem Azid **27** umgesetzt. Die Produkte **26** und **27** wurden anschließend in Anwesenheit des Katalysators  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$  analog zu bekannten Protokollen zum linearen Dimer **28** gekuppelt (Schema 3.3).<sup>125</sup>



Schema 3.3: Synthese von **28** und Nebenreaktion von Verbindung **27**; i. *nBu}\_4\text{NF}*, *THF*, 0 °C, 30 min, 86 %; ii. *NaN}\_3*, *DMF*, 50 °C, 30 min, 90 %; iii. **27**,  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$ , 1,4-Dioxan, 60 °C, 12 h, 41 %.

In ersten Versuchen konnte **28** zwar erhalten werden, die Ausbeute war allerdings relativ gering. Das nicht umgesetzte Edukt **26** konnte zurückgewonnen werden, nicht jedoch Verbindung **27**. Stattdessen wurde ein Nebenprodukt isoliert, dessen massenspektrometrische Charakterisierung darauf hindeutete, dass es sich hierbei um ein Dimerisierungsprodukt von **27** handelt. Das  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum dieses Dimers wies einen einfachen Signalsatz auf (Anhang II, S9), charakteristisch für eine cyclische  $C_2$ -symmetrische Verbindung. Dass diese durch 1,3-dipolare Cycloadditionen gebildet wurde, war zu vermuten. Ein NOESY Spektrum zeigt ein Kreuzsignal zwischen den Signalen der Protonen der Trimethylsilylgruppe und dem Signal des H(5)-Protons am Pyridin aromaten (Abb. 3.6), was ein starker Hinweis auf die Bildung eines 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazols ist, weswegen die Entstehung von Verbindung **29** postuliert wurde (Schema 3.3).

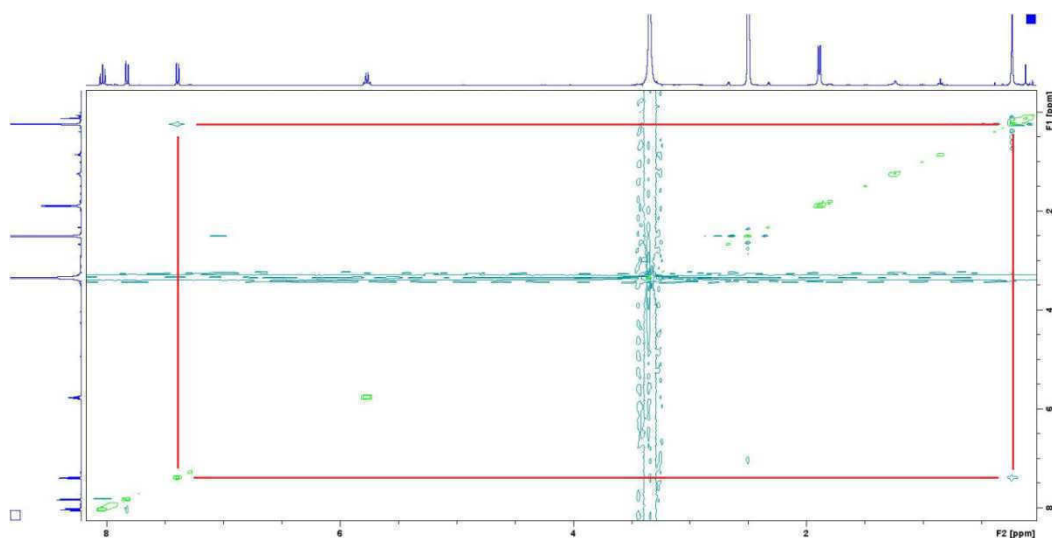


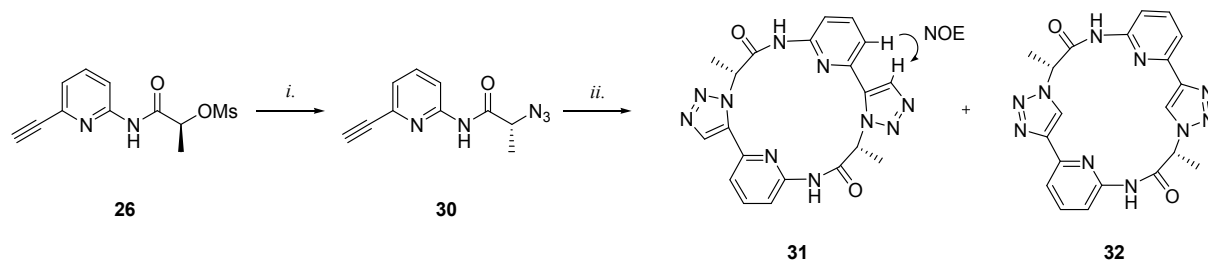
Abbildung 3.6: NOESY NMR von Verbindung **29** (1 mM) in  $d_6$ -DMSO bei 273K im Bereich von  $\delta = 0,0 - 8,0$  ppm.

Diese Entdeckung war unerwartet, da die thermische 1,3-dipolare Cycloaddition aus einem Alkin und einem Azid aufgrund der hohen Aktivierungsenergie bei Raumtemperatur eher langsam ist.<sup>103</sup> Weiterhin war auffällig, dass sich anstelle von möglichen Oligomerisierungsprodukten nur das einfachste cyclische Produkt gebildet hatte.

Um diese Reaktion genauer zu untersuchen und mehr über das Cyclisierungsprodukt zu erfahren, wurde untersucht, ob Verbindung **30** ebenfalls eine Cyclodimerisierung eingeht (Schema 3.4). Diese Verbindung wurde aus **26** durch Behandlung mit Natriumazid erhalten. Interessanterweise wurde beobachtet, dass aus einer konzentrierten Lösung von **30** in Chloroform innerhalb von 14 Tagen ein Feststoff ausfiel. Dieser enthielt laut HPLC-Analyse zwei Produkte in einem Verhältnis von ca. 9:1. Aus der verbleibenden Lösung konnten noch 30 % von **30** zurückgewonnen werden sowie in Spuren zwei weitere Produkte, welche laut  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum wahrscheinlich acyclische Dimere sind. Aufgrund der Komplexität der Signalsätze konnten diese Verbindungen allerdings strukturell nicht eindeutig aufgeklärt werden.

Das ESI-Massenspektrum des ausgefallenen Feststoffs zeigte nur die Masse  $m/z = 430$  (Anhang II, S14), was zeigt, dass es sich bei beiden Produkten um Dimerisierungsprodukte von **30**

handelt. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war bei 25 °C nur ein einziger Signalsatz sichtbar. Dieser zeigt im Vergleich zu dem Spektrum von **30** anstelle des Signals für das Alkinproton bei  $\delta = 4,35$  ppm ein neues Signal im aromatischen Bereich bei  $\delta = 8,55$  ppm, was darauf hindeutet, dass das Produkt wie vermutet Triazolringe enthält und es dementsprechend durch zwei aufeinanderfolgende 1,3-dipolare Cycloadditionen entstanden ist (Anhang II, S12). Mittels NOESY NMR Spektroskopie konnte ein Kreuzsignal zwischen dem Triazolsignal und dem Signal des H(5)-Protons des Pyridinarenaten beobachtet werden (Anhang II, S15). Dies ist ein Hinweis, dass es sich bei dem Produkt um die Verbindung **31** mit zwei 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolringen handelt (Schema 3.4).



Schema 3.4: Synthese von Verbindung **31** und **32**; i.  $\text{NaN}_3$ , DMF, 50 °C, 30 min, 95 %; ii.  $\text{CHCl}_3$ , 25 °C, 14 d, 44 %.

Eine Kristallstruktur, welche von dieser Verbindung erhalten werden konnte, bestätigte diese Vermutung (Abb. 3.7).

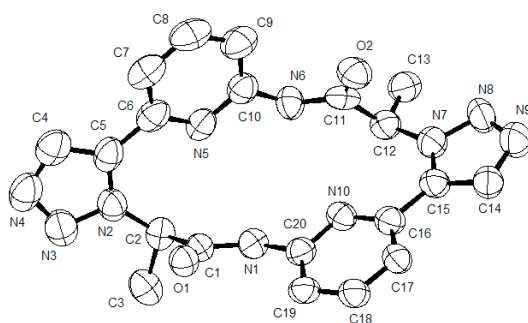


Abbildung 3.7: ORTEP-Darstellung der Struktur von Verbindung **31** im Kristall.

Der Signalsatz des zweiten Produkts zeigte sich erst, wenn das  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum des isolierten Produktgemisches bei 100 °C aufgenommen wurde (Anhang II, S12). Die Integration der Signale ergab, dass es sich bei **31** um das Hauptprodukt und bei dem zweiten Produkt um das Minderprodukt handelte. Bei Raumtemperatur sind die Signale dieses zweiten Produktes im  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum stark verbreitert und daher nicht sichtbar, was daraufhin deutet, dass sich bei Raumtemperatur mehrere Konformere dieser Verbindung langsam ineinander umwandeln. Dieser zweite Signalsatz steht ebenfalls im Einklang mit einem hochsymmetrischen Produkt und das Signal im aromatischen Bereich bei  $\delta = 8,25$  ppm deutet an, dass auch die Verbindung **32** Triazolringe enthält.

Um weiteren Aufschluss über die Struktur der Verbindung **32** zu erhalten, wurde ein NOESY NMR Spektrum des Reaktionsgemisches von **31** und **32** bei 100 °C aufgenommen. Unter den gewählten Bedingungen ist das entsprechende Kreuzsignal zwischen dem Signal des Triazolprotons

und dem Signal des H(5)-Protons am Pyridinaromaten in **31** eindeutig zu beobachten (Abb. 3.8, rote Rauten). Ein analoges Kreuzsignal ist für das Nebenprodukt **32** jedoch nicht zu erkennen (Abb. 3.8, blaue Raute), was ein Hinweis darauf ist, dass es sich bei **32** um eine Verbindung handelt, die keine 1,5-disubstituierte-, sondern wahrscheinlich 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazolringe enthält. Versuche, ein cyclisches Pseudotetrapeptid mit zwei 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen gezielt zu synthetisieren, um die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten dieser Verbindung mit den hier vorgestellten  $^1\text{H-NMR}$ -Daten zu vergleichen, wurde von Linda Porté im Rahmen ihrer Staatsexamensarbeit durchgeführt.<sup>144</sup> Die benötigten linearen Vorstufen konnten zwar hergestellt werden, die Cyclisierung gelang jedoch nicht. Auch die Abtrennung von **32** aus dem erhaltenen Produktgemisch durch semi-präparative HPLC konnte nicht realisiert werden. Damit konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden, ob der Strukturvorschlag für **32** korrekt ist.

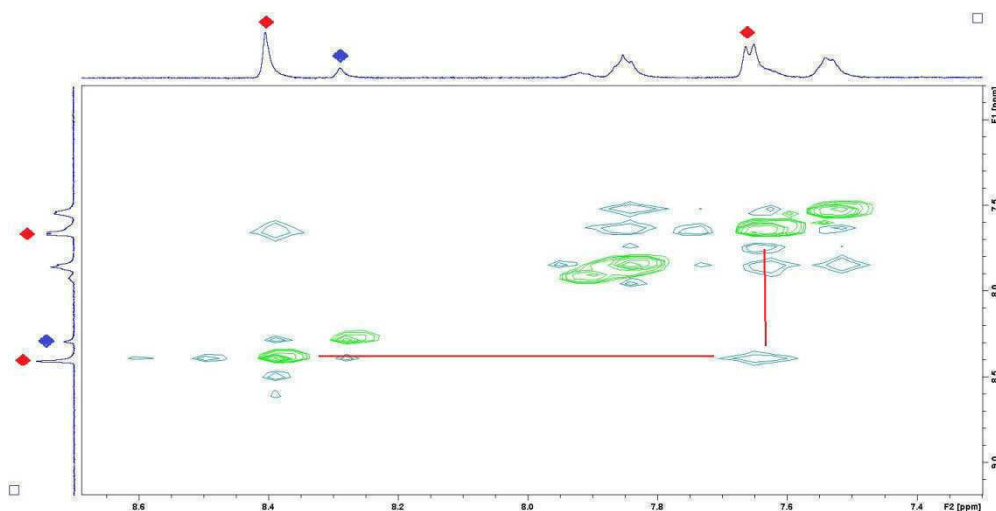


Abbildung 3.8: NOESY NMR von Verbindungen **31** und **32** (1 mM) in  $d_6$ -Aceton bei 373K im Bereich von  $\delta = 7,5 - 8,7$  ppm; rote Raute: Triazolproton und H(5)-Proton des Pyridinrings von **31**, blaue Raute: Triazolproton von **32**.

Verbindung **31** konnte auch ausgehend von **28** hergestellt werden, wenn dieses Dimer zunächst zum terminalen Alkin und anschließend zum Azid umgesetzt wurde. Auf diesem Reaktionsweg entstand ausschließlich **31**. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Struktur der Triazoleinheit in **28** die Regioselektivität der Cycloadditionen während der Cyclisierung steuert.

Die Kristallstruktur von **31** konnte verwendet werden, um diese mit zwei bekannten Kristallstrukturen eines cyclischen Tetrapeptids **33**<sup>70</sup> bestehend aus L-Prolin- und 6-Aminopicolinsäureeinheiten zu vergleichen. Da **31** und **33** die entgegengesetzte Konfiguration an den Stereozentren aufweisen, wurden die Strukturen von Verbindung **33** gespiegelt und dann mit der Struktur von **31** überlagert (Abb. 3.9). Diese Überlagerung zeigt die hervorragende strukturelle Übereinstimmung von **31** und **33** im Festkörper. Damit konnte gezeigt werden, dass strukturelle Analoga der Cyclopeptide durch Ersatz von *cis*-Amidgruppen durch 1,5-disubstituierte 1,2,3-Triazole in der Tat zugänglich sind. Analoges war entsprechend für das cyclische Hexapeptid **1** zu erwarten.

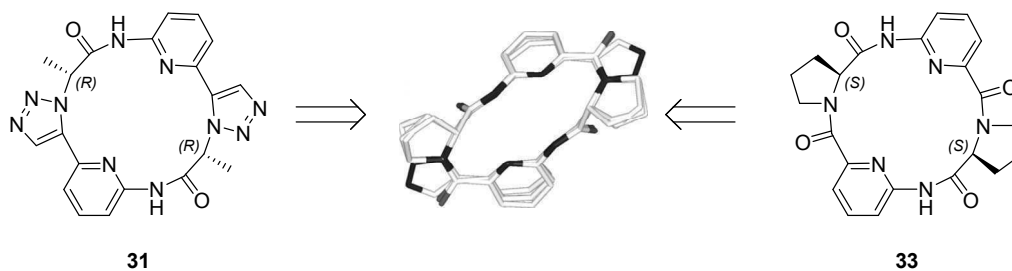
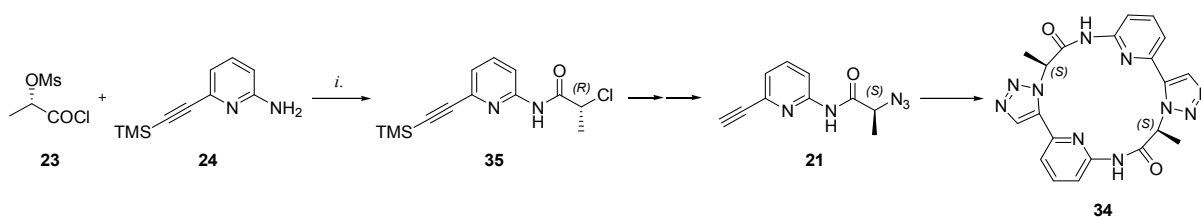


Abbildung 3.9: Überlagerung der Kristallstruktur von **31** und zweier Kristallstrukturen von **33**; die Strukturen von **33** wurden vor der Überlagerung gespiegelt.

In einer der erhaltenen Kristallstrukturen von **31** konnte ein weiteres Nebenprodukt detektiert werden. Hierbei handelte es sich um **34**, dem Enantiomer von **31** (Schema 3.5). Dieses war mit **31** kokristallisiert und zu ca. 10 % im Kristallgitter enthalten. Die Übereinstimmung dieses Verhältnisses mit dem  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisch und durch HPLC-Analyse bestimmten Verhältnisses der Produkte aus der Cyclodimerisierung ist allenfalls zufällig, da das Enantiomerenpaar von **31** und **34** im  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum nur einen Signalsatz liefern sollte. Der zweite Signalsatz muss dementsprechend einem konstitutionell anderen Produkt zugeordnet werden.

Das Vorhandensein von Verbindung **34** deutet an, dass die Azidbildung nicht vollständig unter Inversion verläuft oder auf einer anderen Stufe der Synthese Epimerisierung an demselben Stereozentrum stattfindet. Hierbei könnte es sich z.B. um den Kupplungsschritt handeln, bei dem aus **23** und **24** Verbindung **22** entsteht. Tatsächlich wurde bei Variation der Reaktionsbedingungen dieser Reaktion die Bildung von Verbindung **35** beobachtet, die wahrscheinlich auf die Reaktion des zunächst entstehenden Mesylats mit den bei der Kupplung freigesetzten Chloridionen zurückzuführen ist (Schema 3.5). Auch wenn diese Nebenreaktion durch Optimierung der Reaktionsbedingungen weitgehend zurückgedrängt werden konnte, ist nicht auszuschließen, dass kleine Mengen von **35** bei der Reaktion anfallen und bei der anschließenden Umsetzung mit Natriumazid zu **21** mit (*S*)-konfigurierten Stereozentrum übergehen. Diese Nebenreaktion könnte die Bildung des Enantiomers von **31**, Verbindung **34**, erklären.



Schema 3.5: Plausible Entstehung von Verbindung **34**; i. Pyridin, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , 12 h, dann Rflx. 2 h.

Interessanterweise wurden als Nebenprodukte ausschließlich homochirale cyclische Tetrapeptide beobachtet, jedoch keine heterochiralen Derivate. Dies lässt vermuten, dass die Cyclisierung linearer Dimere mit zwei unterschiedlich konfigurierten Stereozentren aus sterischen Gründen kinetisch gehemmt sein könnte.

### 3.4 DFT-Rechnungen und experimentelle Studien zur Regioselektivität der thermischen Cycloaddition

Die fast ausschließliche Bildung von cyclischen Produkten mit 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen, bei der Cyclodimerisierung von **30** deutet auf eine hohe Regioselektivität im ersten Cycloadditionsschritt dieser Reaktion hin. Dies ist insofern bemerkenswert, da thermische Triazolbildungen durch 1,3-dipolare Cycloadditionen zwischen Alkinen und Aziden in der Regel ohne ausgeprägte Regioselektivität ablaufen und 1,4-disubstituierte- und 1,5-disubstituierte Produkte in ungefähr gleichen Mengen anfallen.<sup>103</sup> Die hier beobachtete hohe Regioselektivität scheint also substratspezifisch zu sein. Vorstellbar ist, dass Verbindung **30** bereits vor den Cycloadditionen in Lösung in einem wasserstoffbrückenvermittelten Dimer vorliegt, wodurch die Regioselektivität der Reaktion kontrolliert wird.

Um den Einfluss möglicher Wasserstoffbrücken auf die Produktselektivität zu ermitteln, wurden DFT-Rechnungen durchgeführt. Hierbei wurde zunächst die Triazolbildung zwischen Propin und Methylazid betrachtet. Über diese Reaktion liegen bereits Ergebnisse aus der Literatur vor, wodurch die Validität der hier angewendeten Methoden überprüft werden konnte.<sup>118</sup> Berechnet wurden die relativen Energien der Edukte, des Übergangszustands und der Produkte und daraus wurde ein Energieprofil für die Reaktion ermittelt. Es zeigte sich in diesem Fall, dass, wie beschrieben, die Aktivierungsenergien für die Bildung des 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazols und des 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazols aus Propin und Methylazid mit 91,4 kJ/mol bzw. 91,8 kJ/mol ungefähr gleich groß sind (Abb. 3.10). In der Literatur wurden für diese beiden Reaktionsverläufe Aktivierungsenergien von 107,4 kJ/mol bzw. 108,7 kJ/mol berechnet, wobei bei diesen Bedingungen allerdings Solvatationseffekte mitberücksichtigt wurden, was die Abweichungen zu den hier berechneten Aktivierungsenergien erklären könnte. Strukturell entsprechen die hier berechneten Übergangszustände den in der Literatur beschriebenen weitgehend. Auch die hier durchgeführten Rechnungen zeigten also eindeutig, dass die beiden Regioisomere des 1,2,3-Triazols bei der Cycloaddition in etwa gleichen Mengen gebildet werden sollten.

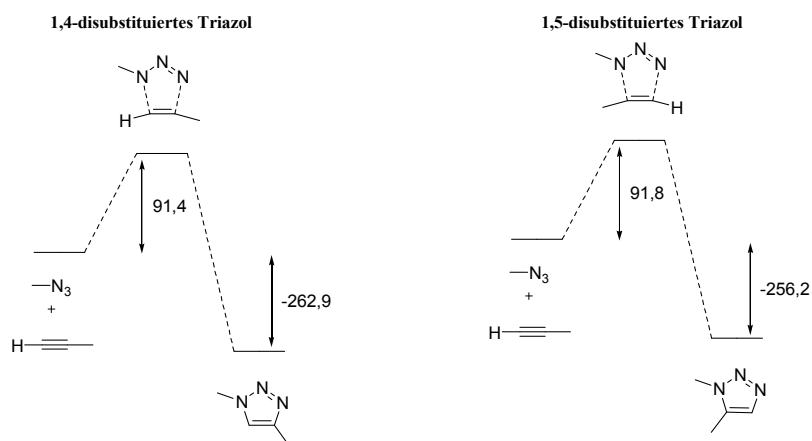


Abbildung 3.10: Berechnete Reaktionsprofile der Reaktionen zwischen Methylazid und Propin zum 1,4-disubstituierten Triazol (links) bzw. 1,5-disubstituierten Triazol (rechts); Energien in kJ/mol.



Anschließend wurden analoge Rechnungen mit den Strukturen **36** und **37** durchgeführt (Abb. 3.11). Diese dienten als Modellverbindungen für die beiden für die Cycloaddition verantwortlichen Strukturelemente von **30**. Abbildung 3.11 verdeutlicht, dass bei der Reaktion beider Verbindungen zum 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazol eine Wasserstoffbrücke zwischen der NH-Gruppe und dem Pyridinstickstoffatom ausgebildet werden kann, bei der Bildung des 1,4-disubstituierten 1,2,3-Tiazols aber nicht. Die Rechnungen ergaben für die Aktivierungsenergie der Bildung des 1,5-disubstituierten 1,2,3-Tiazols 78,1 kJ/mol und für die Aktivierungsenergie der Bildung des 1,4-disubstituierten 1,2,3-Tiazols 93,8 kJ/mol. Der wesentlich geringere Energiebetrag, der gemäß dieser Berechnungen für die Bildung des 1,5-disubstituierten 1,2,3-Tiazols zu erwarten ist, spricht für die Stabilisierung des entsprechenden Übergangszustands durch die Wasserstoffbrücke. Der Unterschied zwischen den Aktivierungsenergien beträgt  $\Delta\Delta G^\ddagger = 15,7$  kJ/mol, was bei Raumtemperatur einer Produktelektivität von 99,99 % zugunsten des 1,5-disubstituierten 1,2,3-Tiazols entsprechen würde. Diese hohe Produktelektivität ist größer als experimentell beobachtet, möglicherweise weil der Effekt der Wasserstoffbrücke durch die fehlende Berücksichtigung von Solvatationseffekten bei den Berechnungen überbetont wird. Qualitativ stehen diese Berechnungen aber im Einklang mit der beobachteten Regioselektivität der Cyclodimerisierung von **30**. Beim zweiten Schritt der Reaktion kontrolliert die Struktur des zuerst gebildeten Triazols, wie bereits in Kapitel 3.3 erwähnt, dann die Regioselektivität.

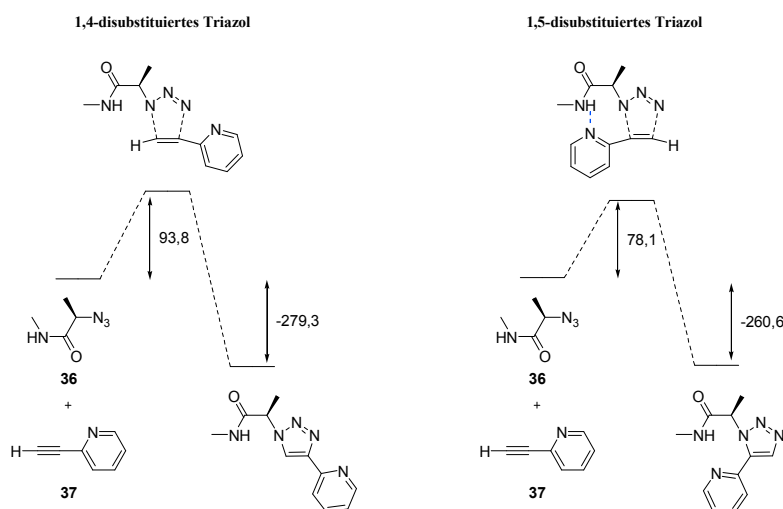


Abbildung 3.11: Berechnete Reaktionsprofile der Reaktionen zwischen **36** und **37** zum 1,4-disubstituierten Triazol (links) bzw. 1,5-disubstituierten Triazol mit stabilisierender Wasserstoffbrücke als blaue, gestichelte Linie (rechts); Energien in kJ/mol.

Experimentelle Hinweise auf eine Wechselwirkung zweier Moleküle von **30** über eine Wasserstoffbrücke können mittels  $^1\text{H-NMR}$  Spektroskopie durch Verfolgung der konzentrationsabhängigen Lage des NH-Signals gewonnen werden. Verbindung **30** ist jedoch aufgrund ihrer Instabilität hierfür nicht geeignet, weswegen die Messungen mit **26** durchgeführt wurden. Verbindung **26** verfügt über die gleichen Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren wie **30** und unterscheidet sich hiervon nur durch die Mesylgruppe anstelle der Azidgruppe.

Die  $^1\text{H}$ -NMR Spektren in *d*-Chloroform zeigten, dass das Signal der NH-Gruppe mit zunehmender Konzentration eine Tieffeldverschiebung erfährt, was auf die zunehmende Ausbildung einer intermolekularen Wasserstoffbrücke zwischen zwei Molekülen von **26** hindeutet (Abb. 3.12). Dieser Tieffeldshift ist mit  $\Delta\delta = 0,1$  ppm bei Zunahme der Konzentration von 0,1 mM zu 100 mM nicht sehr stark ausprägt. Allerdings ist bei 100 mM die Sättigung auch noch nicht erreicht. Dies ist auch der Grund, warum aus dem vorliegenden Datenmaterial keine Dimerisierungskonstante ermittelt werden konnte. Spektren bei höheren Konzentrationen konnten aufgrund einer unzureichenden Löslichkeit von **26** in Chloroform nicht aufgenommen werden.

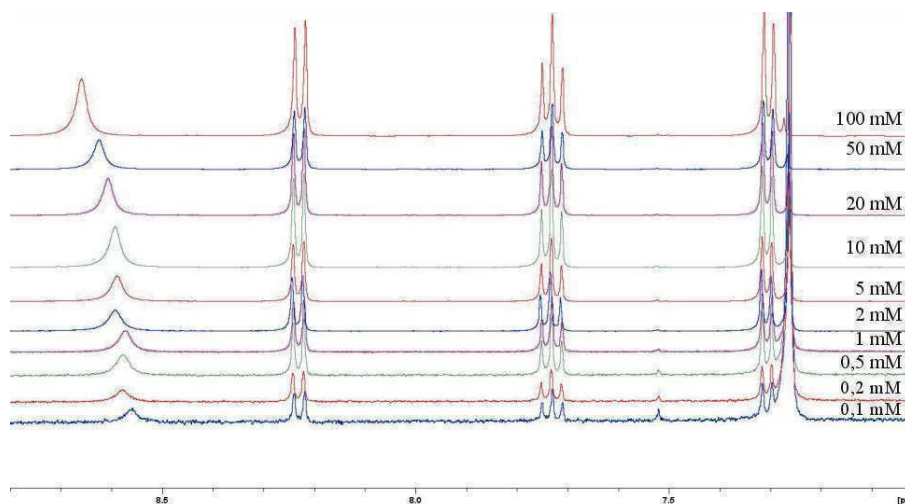


Abbildung 3.12:  $^1\text{H}$ -NMR Spektren von Verbindung **26** in *d*-Chloroform im Bereich von  $\delta = 7,0 - 8,8$  ppm bei verschiedenen Konzentrationen.

Ein weiterer Hinweis, dass der Tieffeldshift des NH-Signals, der mit zunehmender Konzentration von **26** in Chloroform beobachtet wurde, tatsächlich auf eine intermolekulare Wasserstoffbrückenbildung zurückzuführen ist, wurde durch Aufnahmen von  $^1\text{H}$ -NMR Spektren in polaren Lösungsmitteln bei verschiedenen Konzentrationen erhalten. In solchen Lösungsmitteln sollte die Wechselwirkung wesentlich schwächer sein. In der Tat konnte in *d*<sub>6</sub>-DMSO kein Tieffeldshift des Signals der NH-Gruppe beobachtet werden, wenn die Konzentration von 1 mM auf 100 mM erhöht wurde, was darauf hinweist, dass in diesem Fall keine intermolekulare Wasserstoffbrücke ausgebildet wird (Abb. 3.13).

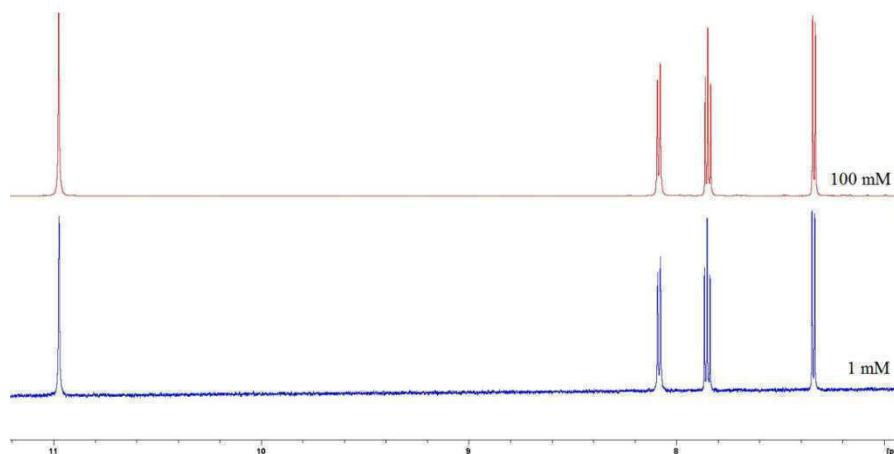
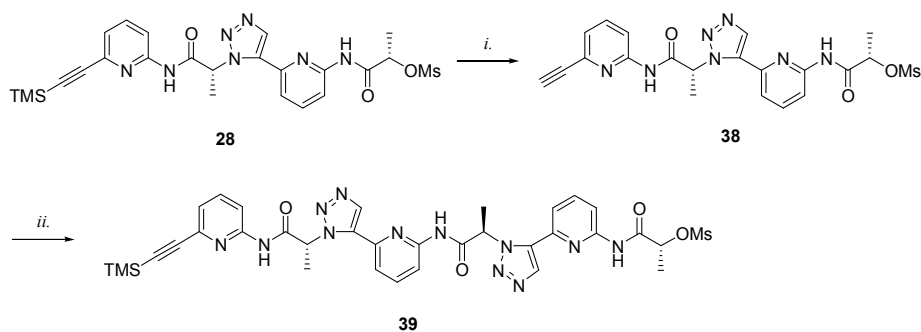


Abbildung 3.13:  $^1\text{H}$ -NMR Spektren von **26** in *d*<sub>6</sub>-DMSO im Bereich von  $\delta = 7,0 - 11,2$  ppm einer 1 mM -und einer 100 mM-Lösung.

### 3.5 Synthese und Bindungsstudien zu dem cyclischen Pseudohexapeptid **25** (Veröffentlichung *J. Org. Chem.*, Anhang III)

Nachdem die vorangegangenen Untersuchungen zu einem Verständnis der ungewöhnlichen Reaktivität von **27** geführt haben, konnte die Ausbeute der Synthese des linearen Dimers **28** auf zufriedenstellende 78 % erhöht werden, indem die Vorstufe **27** direkt nach Isolierung weiterverarbeitet wurde. Ausgehend von **28** wurde das Trimer **39** aufgebaut, indem das terminale Alkin **38** mit **27** und dem Katalysator  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$  umgesetzt wurde (Schema 3.6).



Schema 3.6: Synthese von **39**; *i.*  $n\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF, 0 °C, 30 min, 90 %; *ii.* **27**, 5 %  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$ , 10 %  $\text{PPh}_3$ , 1,4-Dioxan, 60 °C, 12 h, 51 %.

Sowohl von dem Alkin **38** als auch von Trimer **39** konnten Kristallstrukturen gewonnen werden, welche die gewünschte Bildung der 1,5-disubstituierten Triazolringe und die korrekte Konfiguration der stereogenen Zentren belegten (Abb. 3.14).

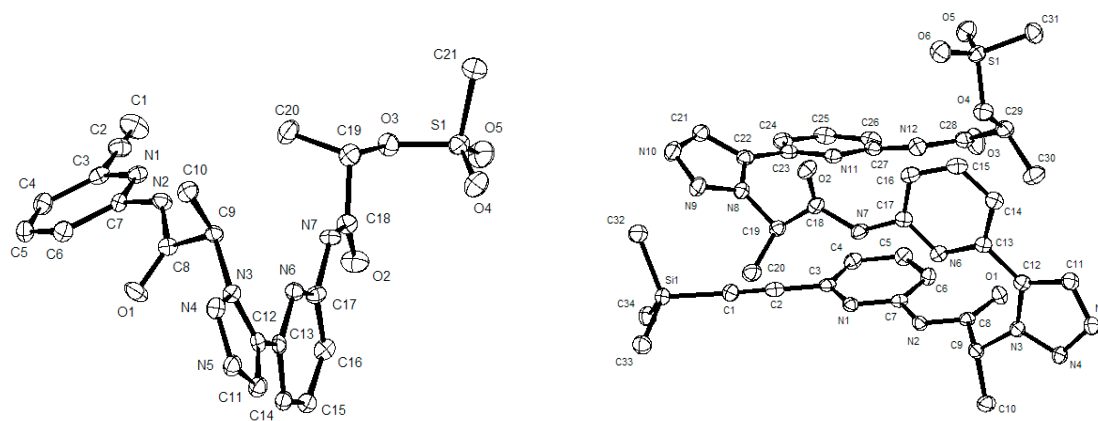
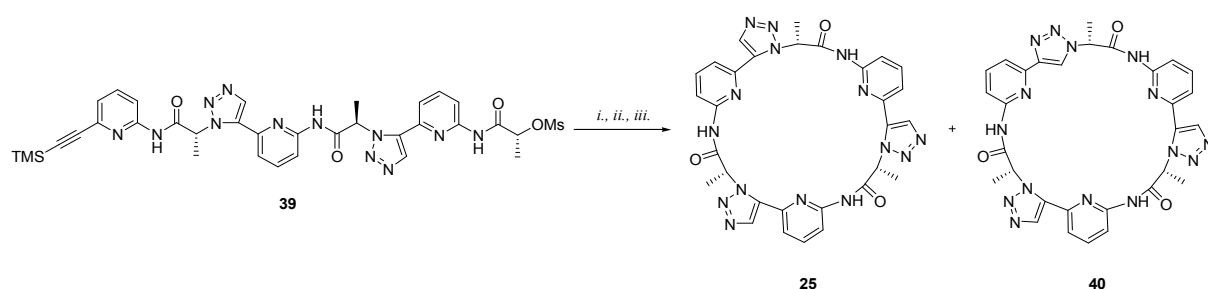


Abbildung 3.14: ORTEP-Darstellungen der Kristallstrukturen der Verbindungen **38** (links) und **39** (rechts).

Bei der Synthese des Trimers konnte eine zunächst mäßige Ausbeute von 31 % durch Zugabe von 10 mol%  $\text{PPh}_3$  auf 51 % erhöht werden. Die Zugabe von Triphenylphosphan hilft möglicherweise, die katalytisch aktive Metallspezies zu stabilisieren. Die Edukte **38** und **27** konnten hierbei in 22-57 % bzw. 34-47 % zurückgewonnen werden. Die moderate Ausbeute ist daher hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass die Reaktion aufgrund geringer Katalysatoraktivität vor dem vollständigen Umsatz zum Erliegen gekommen ist. Allerdings konnte auch das cyclische Dimer **29** als Nebenprodukt in 14-38 % Ausbeute isoliert werden. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass eine Verlängerung der Reaktionszeit bzw. eine Erhöhung der Reaktionstemperatur die Ausbeute an **39**

nicht verbessern wird, da **27** durch diese Maßnahmen vermutlich in größerem Umfang zu **29** reagieren wird und nicht mehr für die Bildung von **39** zur Verfügung steht.

Nachdem die lineare Vorstufe **39** aufgebaut war, wurde diese an den Kettenenden in für die Cyclisierung notwendige Form funktionalisiert. Hierzu wurde zuerst die Trimethylsilylgruppe abgespalten und anschließend das erhaltene Produkt zum Azid umgesetzt. Die Cyclisierung erfolgte in der Mikrowelle mit 3,75 mol%  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$  in einer 1 mM Lösung. Nach 30 min war ein Großteil des Eduktes umgesetzt (Schema 3.7).



Schema 3.7: Synthese von Verbindung **25**; i.  $n\text{Bu}_4\text{NF}$ ,  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1 (v/v),  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min, 95 %; ii.  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{DMF}$ ,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min, 95 %; iii.  $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]_4$ ,  $\text{DMF}$ ,  $115\text{ }^\circ\text{C}$ , MW, 30 min, 10 %.

Die HPLC-Analyse des Reaktionsgemisches zeigte die Bildung zweier neuer Verbindungen in einem Verhältnis von 2,5:1. Beide Produkte wurden chromatographisch isoliert und wiesen laut MALDI-Massenspektrometrie die Masse  $m/z = 645$  auf, was zeigte, dass es sich in beiden Fällen um Isomere des Eduktes, wahrscheinlich mit cyclischer Struktur, handelte. Das  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum des Hauptproduktes wies einen einfachen Signalsatz auf (Anhang III, S16), der im Einklang mit der für **25** erwarteten  $C_3$ -symmetrischen Struktur steht. Das zweite Produkt lieferte ein wesentlich komplexeres  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum, mit insgesamt drei Signalen für Triazolprotonen, wobei eines eine Resonanz von  $\delta = 8,77$  ppm aufwies (Anhang III, S24). Untersuchungen zur Struktur dieser Verbindung **40** werden im folgenden Kapitel zusammengefasst.

Die Hypothese, dass es sich bei dem Hauptprodukt um das gewünschte cyclische Pseudopeptid **25** handelt, konnte durch Kristallstrukturen belegt werden (Abb. 3.15).

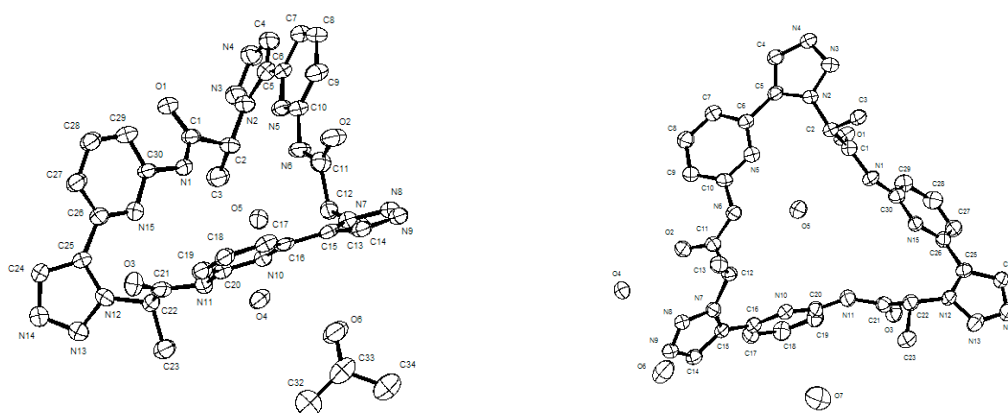


Abbildung 3.15: ORTEP-Darstellungen von zwei Strukturen der Verbindung **25**; mit 2 Wassermolekülen und einem Acetonmolekül (links) und 4 Wassermolekülen (rechts) im Kristall.

Diese zeigen, dass **25** im Kristall analog zu Cyclopeptid **1** eine annähernd  $C_3$ -symmetrische Konformation annimmt, bei der die drei Amid-NH-Bindungen in das Zentrum des Makrocyclus und die aromatischen Untereinheiten in die entgegengesetzte Richtung weisen (Abb. 3.16). Diese Konformation wurde in verschiedenen Kristallen mit unterschiedlichem Gehalt an zusätzlichen Lösungsmittelmolekülen gefunden, was dafür spricht, dass es sich hierbei um die Vorzugskonformation von **25** handelt und nicht auf eine durch Packungseffekte oder Lösungsmittelmoleküle induzierte Konformation. Auch wenn die Kristallstrukturen von **25** und **1** sich in vielen charakteristischen Aspekten ähneln, gibt es deutliche Unterschiede. So sind die Flächen der Aromaten in **1** ungefähr parallel zu der  $C_3$ -Achse des Makrocyclus ausgerichtet, während die Aromaten in **25** um ca.  $20^\circ$  bezüglich der  $C_3$ -Achse geneigt sind.

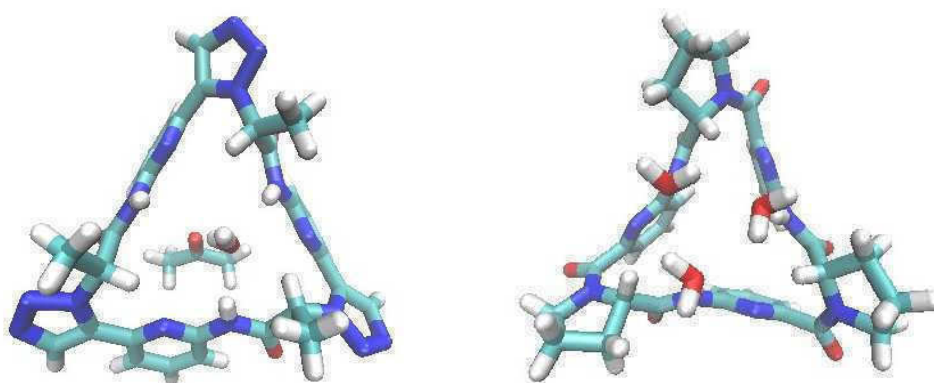


Abbildung 3.16: Vergleich der Kristallstrukturen von **25** mit einem Aceton- und einem Wassermolekül (links) und **1** mit drei Wassermolekülen (rechts).

Um die Konformation von **25** in Lösung zu untersuchen, wurden NOESY NMR Spektren aufgenommen und die Lösungsmittelabhängigkeit des  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums charakterisiert. Das NOESY-NMR Spektrum von **25** in  $d_6$ -Aceton zeigte Kreuzsignale zwischen dem Signal des Triazolprotons und dem der H(5)-Protonen der Pyridinarenen und zwischen dem Signal der Amidprotonen und dem der Protonen an den stereogenen C-Atomen (Anhang III, S18). Beide Kreuzsignale sind Hinweise darauf, dass die Konformationen von **25** in Lösung der des Pseudopeptids im Kristall weitgehend entsprechen.

Lösungsmittelabhängige NMR spektroskopische Untersuchungen ergaben weiterhin, dass diese Konformationen unabhängig vom Lösungsmittel sind. So wird sowohl in protischen als auch in aprotischen Solventien im Wesentlichen ein einfacher Signalsatz mit  $^1\text{H}$ -NMR für **25** beobachtet, welcher einer im Mittel  $C_3$ -symmetrischen Konformation entspricht (Anhang III, S19). Allerdings unterscheidet sich die Qualität der Spektren in den unterschiedlichen Lösungsmitteln. In protischen Lösungsmitteln enthalten die Spektren scharfe Signale, während die Signale in aprotischen Lösungsmitteln, wie  $d_6$ -DMSO,  $d_6$ -Aceton oder  $d$ -Chloroform, teilweise stark verbreitert sind. Dies deutet darauf hin, dass verschiedene Konformationen von **25** in diesen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur langsam ineinander übergehen oder dass das Konformerengleichgewicht durch Wechselwirkungen mit Lösungsmittelmolekülen beeinflusst wird. Für letzteres spricht, dass beim

Übergang von Chloroform zu Aceton und schließlich DMSO eine signifikante Tieffeldverschiebung des Amidprotons von **25** zu beobachten ist.

Während diese Untersuchungen dafür sprechen, dass **25** in einem breiten Spektrum von Lösungsmitteln im Wesentlichen  $C_3$ -symmetrische Konformationen bevorzugt, wurde für Cyclopeptid **1** ein völlig anderes Verhalten beobachtet.  $C_3$ -symmetrische Konformationen treten im zeitlichen Mittel bei diesem Cyclopeptid nur in protischen oder aprotisch polaren Lösungsmitteln auf. Schon in Aceton und noch stärker ausgeprägt in Chloroform bevorzugt dieser Makrocyclus dagegen eine asymmetrische Konformation.<sup>67</sup> Diese resultiert aus dem Übergang eines *cis*-Amids in ein *trans*-Amid, wodurch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen einem Pyridinstickstoff und einer im Makrocyclus gegenüberliegenden Amid-NH Gruppe ausgebildet werden kann. Eine analoge Konformation ist in Verbindung **25** aufgrund der starren Triazolringe nicht möglich, weswegen dieses Pseudopeptid auch in aprotischen Lösungsmitteln seine  $C_3$ -symmetrische Konformation beibehält.

Die drei konvergierenden NH-Gruppen, welche die Vorzugskonformation von **25** aufweist, sind wie bei **1** eine optimale Voraussetzung für die Bindung von Anionen. Um zu überprüfen, ob **25** tatsächlich mit Anionen wechselwirkt, wurden zuerst qualitative Bindungsstudien durchgeführt. Hierzu wurden Lösungen von **25** in  $d_6$ -Aceton mit unterschiedlichen Mengen *n*-Butyltrimethylammoniumtosylat versetzt (Anhang III, S21). Interessanterweise ergab sich hierbei, dass das Komplexbildungsgleichgewicht der Bildung des Tosylatkomplexes von **25** in  $d_6$ -Aceton langsam auf der NMR-Zeitskala ist. So konnten bei Zugabe von weniger als einem Äquivalent *n*-Butyltrimethylammoniumtosylat der freie Rezeptor und sein Tosylatkomplex im Spektrum als zwei getrennte Signalsätze nebeneinander beobachtet werden. Bei Anwesenheit äquimolarer Mengen Anion und Pseudopeptid ist nur der Signalsatz des Komplexes im Spektrum sichtbar. Die weitere Zugabe des Salzes führt dazu, dass die Signale des freien *n*-Butyltrimethylammoniumtosylats im Spektrum auftauchen. Dieses Verhalten lässt auf die Bildung eines sehr stabilen ( $K_a > 10000 \text{ M}^{-1}$ ) 1:1 Komplexes schließen.

Die Gegenwart der Tosylatanionen bewirkt wie erwartet eine deutliche Tieffeldverschiebung des Signals der NH-Protonen, was charakteristisch für die Beteiligung der entsprechenden Protonen an Wasserstoffbrücken zu den Anionen ist. Daneben wurden auch die Signale der Protonen an den stereogenen Zentren signifikant zu tiefem Feld verschoben. Dieser Effekt steht in völliger Analogie zum Einfluss von Anionen auf das  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von **1** und ist auf die räumliche Nähe der gebundenen Anionen zu den Protonen an den CH-Gruppen (im Falle von **1** zu den  $\text{H}(\alpha)$ -Protonen der Prolineinheiten) zurückzuführen. Die Tieffeldverschiebung dieser Signale kann zur Charakterisierung der Anionenbindung herangezogen werden.

Die Komplexbildung von Anionen ist auch in kompetitiven Lösungsmitteln möglich, was durch Zugabe von Natriumsulfat zu einer Lösung von **25** in  $\text{CD}_3\text{OD}:\text{D}_2\text{O}$  2:1 (v/v) gezeigt werden konnte (Anhang III, S23). In diesem Lösungsmittel ist das Komplexbildungsgleichgewicht auf der NMR-Zeitskala schnell, da nur ein gemittelter Signalsatz zwischen freiem und komplexiertem Rezeptor beobachtet wurde. Eine signifikante Tieffeldverschiebung der CH-Signale um  $\Delta\delta = 0,66 \text{ ppm}$  bei

Zugabe von 2 Äquivalenten Natriumsulfat im Vergleich zum freien Rezeptor spricht auch in diesem Fall für eine starke Anionenbindung.

Quantitative Bindungsstudien wurden mit den Anionen Chlorid, Bromid, Iodid, Nitrat und Sulfat durchgeführt. Die Auswahl dieser Anionen basierte auf Erfahrungen in der Arbeitsgruppe, welche gezeigt hatten, dass diese Anionen im Allgemeinen gut an Cyclopeptid **1** binden. Um Informationen über die Komplexstöchiometrie zu erhalten, wurden Komplexierungsstudien mittels ESI-Massenspektrometrie durchgeführt. Hierzu wurden Lösungen von **25** in Methanol/Wasser 1:1 (v/v) angesetzt, mit Salzen versetzt, deren Anionen potentiell an das Pseudopeptid binden und ESI-MS-spektrometrisch vermessen (Anhang III, S25). Da es sich bei **25** um ein neutrales Molekül handelt, können die negativ geladenen Anionenkomplexe bei ausreichender Stabilität in der Gasphase detektiert werden. Diese Messungen zeigten, dass **25** mit den Halogeniden Chlorid, Bromid und Iodid 1:1 Komplexe ausbildet. Im Gegensatz hierzu konnten mit **1** auch 2:1 Wirt-Gast-Komplexe in der Gasphase beobachtet werden.<sup>67</sup> Sulfatkomplexe konnten in der Gasphase nicht detektiert werden und somit sind auf Basis dieser Experimente keine Aussagen über die Stöchiometrie dieser Komplexe möglich.

Die Wechselwirkung von **25** mit Anionen wurde thermodynamisch mittels isothermer Titrationskalorimetrie (ITC) charakterisiert. Obwohl wir uns besonders für die Bindungseigenschaften von **25** in wässrigen Lösungsmitteln interessierten, war die Bindungswärme der Halogenid- und Nitratkomplexe in Methanol/Wasser 1:1 (v/v) zu gering, um verlässliche Daten zu diesen Komplexen zu erhalten. Deswegen wurden die Bindungseigenschaften in Methanol mit den entsprechenden Tetramethylammoniumsalzen dieser Anionen untersucht (Tabelle 3.1). Die bei diesen Messungen erhaltenen Bindungsisothermen waren sigmoidal mit einem Wendepunkt nahe bei 1 (Anhang III, S27 + S28), was in Übereinstimmung mit den ESI-MS Untersuchungen für die Ausbildung von 1:1 Komplexen spricht. Die Stärke der Komplexe nimmt in der Reihenfolge  $\text{NO}_3^- < \text{Cl}^- < \text{I}^- < \text{Br}^-$  zu. Für alle vier Anionen ist die Bindung exotherm; der entropische Beitrag zur Bindung ist bei Chlorid und Nitrat günstig, bei Iodid ungünstig und bei Bromid praktisch nicht vorhanden. Die genauen thermodynamischen Parameter der einzelnen Komplexe sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

Tabelle 3.1: Stabilitätskonstanten  $K_a$ , Freie Enthalpie  $\Delta G$ , Enthalpie  $\Delta H$  und Entropie  $T\Delta S$  der Komplexe von **1** und **25** mit den Tetramethylammoniumsalzen von Chlorid, Bromid, Iodid und Nitrat in  $\text{CH}_3\text{OH}$  bei  $25^\circ\text{C}$ .

Anion <sup>a</sup>	Rezeptor	$K_a^b$	$\Delta G^c$	$\Delta H^c$	$T\Delta S^c$
Chlorid	<b>1</b>	$K_{11} = 1060 \pm 70$			
		$K_{21} = 1070 \pm 180$			
		$K_T = 1,14 \pm 0,24 \cdot 10^6$	$-34,6 \pm 0,5$	$-17,8 \pm 2,0$	$16,8 \pm 2,5$
	<b>25</b>	$K_{11} = 7380 \pm 540$	$-22,0 \pm 0,2$	$-20,8 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,5$
Bromid	<b>1</b>	$K_{11} = 980 \pm 90$			
		$K_{21} = 3640 \pm 460$			
		$K_T = 3,54 \pm 0,39 \cdot 10^6$	$-37,4 \pm 0,3$	$-37,4 \pm 1,4$	$0,0 \pm 1,6$
	<b>25</b>	$K_{11} = 16170 \pm 1110$	$-24,0 \pm 0,2$	$-24,5 \pm 0,3$	$-0,5 \pm 0,2$
Iodid	<b>1</b>	$K_{11} = 1480 \pm 270$			
		$K_{21} = 4550 \pm 740$			
		$K_T = 6,57 \pm 0,30 \cdot 10^6$	$-38,9 \pm 0,1$	$-40,0 \pm 0,6$	$-1,1 \pm 0,7$
	<b>25</b>	$K_{11} = 10970 \pm 230$	$-23,1 \pm 0,1$	$-25,9 \pm 1,0$	$-2,8 \pm 0,9$
Nitrat	<b>1</b>	$K_{11} = 690 \pm 250$			
		$K_{21} = 1050 \pm 150$			
		$K_T = 6,98 \pm 1,81 \cdot 10^5$	$-33,4 \pm 0,7$	$-15,4 \pm 5,3$	$18,0 \pm 6,0$
	<b>25</b>	$K_{11} = 2540 \pm 260$	$-19,5 \pm 0,3$	$-18,1 \pm 1,4$	$1,4 \pm 1,7$

<sup>a</sup>Alle Anionen als Tetramethylammoniumsalze, <sup>b</sup> $K_{11}$ ,  $K_{21}$  in  $\text{M}^{-1}$ ,  $K_T$  in  $\text{M}^{-2}$ . <sup>c</sup> $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $T\Delta S$  in  $\text{kJ/mol}$ ; alle Resultate sind Durchschnittswerte von mind. drei Messungen.

Zum Vergleich wurden analoge Messungen mit Verbindung **1** durchgeführt. Dieses Cyclopeptid bildet mit Halogeniden und Nitrat in Methanol 2:1 Komplexe, was anhand der Kurvenform der Bindungsisothermen eindeutig ersichtlich war. Dadurch ist ein direkter Vergleich der Bindungseigenschaften beider Rezeptoren schwierig. Tabelle 3.1 zeigt, dass die Bindung von **1** an alle untersuchten Anionen exotherm ist. Der entropische Beitrag ist bei der Bildung des Chlorid- und des Nitratkomplexes ungünstig, bei der Bildung des Bromidkomplexes ungefähr neutral und beim Iodidkomplex leicht günstig. Die Stärke der Anionenkomplexe nimmt bei **1** in der Reihenfolge  $\text{NO}_3^- < \text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$  zu. Die Tatsache, dass die Bindungsselektivität, mit der die Halogenide gebunden werden, bei **25** und **1** unterschiedlich ist, zeigt, dass sich die Unterschiede in den Strukturen der beiden Verbindungen auch in den Bindungseigenschaften äußern. Neben den Unterschieden in der Bindungsselektivität sind bei Cyclopeptid **1** auch alle Konstanten  $K_{11}$ , welche die Bildung der 1:1 Komplexe beschreiben, kleiner als die Bindungskonstanten der Komplexe von **25**. Dies spricht für eine intrinsisch höhere Anionenaffinität von **25**.

Untersuchungen mit Verbindung **5**, welche nur 1:1 Komplexe mit Anionen ausbildet und deren Eigenschaften damit direkt mit denen von **25** verglichen werden können, untermauern dieses Ergebnis. Aufgrund der schwachen Bindungswärme wurde die Stabilitätskonstante der Bindung von Tetramethylammoniumbromid an **5** nicht mittels ITC sondern über einer  $^1\text{H-NMR}$  Titration in  $d_4$ -Methanol bestimmt (Anhang III, S26). Diese Stabilitätskonstante ist mit  $K_a = 580 \text{ M}^{-1}$  über eine



Größenordnung kleiner als die des entsprechenden Komplexes von **25**. Dies ist ein weiterer Hinweis für die intrinsisch höhere Anionenaffinität von **25** im Vergleich zu **1**. Das Bestreben 2:1 Komplexe auszubilden ist bei **25** jedoch kleiner als bei **1**, was darauf hinweist, dass Intra-Rezeptor Wechselwirkungen in Form von hydrophoben Wechselwirkungen zwischen zwei Untereinheiten von **25** in den Anionenkomplexen dieses Pseudopeptids nicht so ausgeprägt sind wie bei **1**.

Im Gegensatz zu den Halogenidkomplexen von **25** ist der entsprechende Sulfatkomplex auch in wässrigen Lösungsmittelgemischen so stabil, dass er mittels ITC charakterisiert werden konnte. Die Bindungsisothermen zeigten hierbei, dass **25** mit Sulfat, welches eine höhere Ladung und aufgrund der Sauerstoffatome ein stärker koordinierendes Anion darstellt, 2:1 Komplexe ausbildet (Anhang III, S29 + S30). Dadurch sind die Bindungseigenschaften von **25** in diesem Fall direkt mit denen von **1** vergleichbar (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Stabilitätskonstanten  $K_a$ , Freie Enthalpie  $\Delta G$ , Enthalpie  $\Delta H$  und Entropie  $T\Delta S$  der Komplexe von **1** und **25** mit Tetramethylammoniumsulfat in  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung bei 25 °C (pH 6,7).

$\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (v/v)	Rezeptor	$K_a^a$	$\Delta G^b$	$\Delta H^b$	$T\Delta S^b$
1:0	<b>1</b>	$K_{11} = \text{n.d.}^c$			
		$K_{21} = \text{n.d.}^c$			
		$K_T = 1,72 \pm 0,03 \cdot 10^{10}$	$-58,5 \pm 0,1$	$-34,5 \pm 0,2$	$24,0 \pm 0,3$
	<b>25</b>	$K_{11} = 31200 \pm 4730$			
		$K_{21} = 25230 \pm 1600$			
		$K_T = 7,86 \pm 1,14 \cdot 10^8$	$-50,8 \pm 0,2$	$-34,6 \pm 1,0$	$16,2 \pm 0,7$
4:1	<b>1</b>	$K_{11} = 9060 \pm 990$			
		$K_{21} = 18900 \pm 1250$			
		$K_T = 1,70 \pm 0,09 \cdot 10^8$	$-46,7 \pm 0,1$	$-21,5 \pm 0,1$	$25,2 \pm 0,1$
	<b>25</b>	$K_{11} = 5130 \pm 810$			
		$K_{21} = 6190 \pm 430$			
		$K_T = 3,18 \pm 0,60 \cdot 10^7$	$-42,7 \pm 0,7$	$-30,5 \pm 0,9$	$12,2 \pm 0,6$
2:1	<b>1</b>	$K_{11} = 360 \pm 120$			
		$K_{21} = 26000 \pm 8400$			
		$K_T = 8,81 \pm 0,13 \cdot 10^6$	$-39,6 \pm 0,2$	$-25,4 \pm 0,1$	$14,2 \pm 0,1$
	<b>25</b>	$K_{11} = 1010 \pm 470$			
		$K_{21} = 9650 \pm 4080$			
		$K_T = 8,51 \pm 0,60 \cdot 10^6$	$-39,5 \pm 0,2$	$-37,0 \pm 2,2$	$2,5 \pm 2,2$

<sup>a</sup> $K_{11}$ ,  $K_{21}$  in  $\text{M}^{-1}$ ,  $K_T$  in  $\text{M}^{-2}$ . <sup>b</sup> $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $T\Delta S$  in  $\text{kJ/mol}$ ; alle Resultate sind Durchschnittswerte von mind. drei Messungen. <sup>c</sup> Die steile Verlaufsform der Bindungsisotherme verhinderte die verlässliche Berechnung der einzelnen Bindungskonstanten.

In allen untersuchten Lösungsmittelgemischen ist die Bindung der Rezeptoren **25** und **1** an Sulfat exotherm und entropisch günstig. Die Vermutung, dass die Intra-Rezeptor Wechselwirkungen in Verbindung **1** größer sind als bei Verbindung **25**, konnte durch diese Messungen bestätigt werden. So ist die Stabilitätskonstante  $K_{21}$ , welche die Bildung eines 2:1 Komplexes aus einem Cyclopeptid und

einem 1:1 Komplex beschreibt, bei **1** in jeder Lösungsmittelzusammensetzung größer als  $K_{11}$ , was im Einklang mit einer stark positiven Kooperativität bei der Komplexbildung steht.

Die Bindung zu Sulfat ist bei Verbindung **25** in Methanol bzw. Methanol/Wasser 4:1 (v/v) dagegen praktisch unkooperativ, was sich in einer größeren Konstante  $K_{11}$  im Vergleich zu  $K_{21}$  äußert. Mit zunehmendem Wasseranteil steigt bei **25**  $K_{21}$  relativ zu  $K_{11}$  allerdings, was dafür spricht, dass in diesen Lösungsmittelgemischen die Wechselwirkung zwischen den beiden Komplexuntereinheiten zunehmend effizienter wird. Dieser Effekt steht im Einklang mit der zunehmenden Bedeutung hydrophober Wechselwirkungen bei der Bildung der 2:1 Komplexe. Dies, in Kombination mit der intrinsisch höheren Anionenaffinität von **25**, sorgt dafür, dass die Bindungsaffinität von **25** zu Sulfat mit steigendem Wassergehalt wesentlich weniger ausgeprägt abnimmt als bei **1**. Als Resultat ist die Stabilitätskonstante der Bindung von **25** an Sulfat in Methanol/Wasser 2:1 (v/v) sogar in der gleichen Größenordnung ist wie die von **1**.

Damit konnte mit Pseudopeptid **25** ein neuer vielversprechender Anionenrezeptor identifiziert werden, der Anionen auch in kompetitiver Umgebung relativ effektiv bindet. Die Untersuchungen geben außerdem eindeutige Hinweise darauf, dass die bei **1** beobachteten Intra-Rezeptor Wechselwirkungen auf analoge Systeme übertragen werden können und in geeigneten Lösungsmittelgemischen für eine Stabilisierung der entsprechenden Komplexe sorgen.

### 3.6 Untersuchungen zu dem bei der Cyclisierung gebildeten Nebenprodukt

Um strukturelle Informationen zu Verbindung **40** zu erlangen, wurden NOESY NMR Experimente durchgeführt. Diese zeigten, dass es zwischen dem Triazolsignal bei  $\delta = 8,77$  ppm (Abb. 3.17; blaue Raute) und den Signalen im aromatischen Bereich kein Kreuzsignal gibt, was als Hinweis darauf gewertet werden kann, dass das diesem Signal zugrundeliegende Proton zu einem 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolring gehört. Eine eindeutige Zuordnung für die Signale der anderen beiden Triazolprotonen konnte aufgrund der vielen Kreuzsignale im Bereich von 7,6 – 8,4 ppm nicht durchgeführt werden.

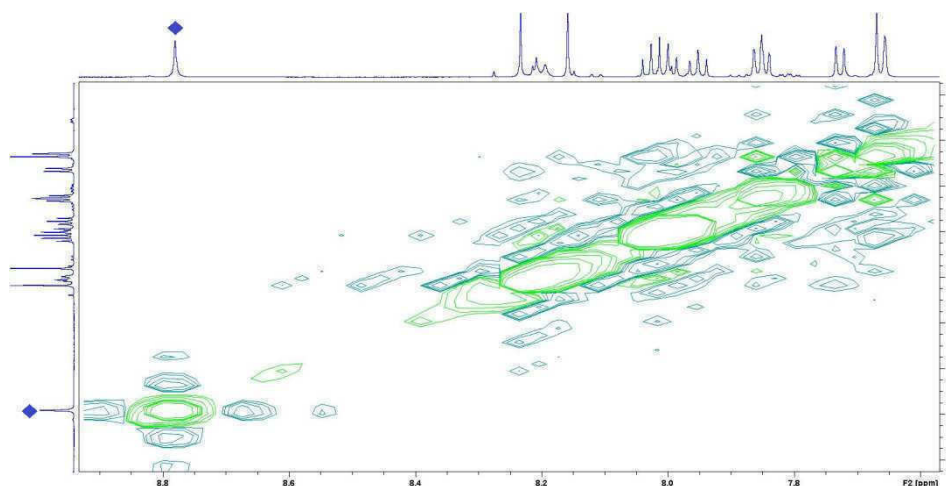


Abbildung 3.17: NOESY NMR von Verbindung **40** (1 mM) in  $d_6$ -Aceton im Bereich von  $\delta = 7,6 - 9,0$  ppm; blaue Raute: Triazolproton, das wahrscheinlich einem 1,4-disubstituierten Triazolring zuzuordnen ist.

Die Entstehung von **40** mit einem 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolring während des Cyclisierungsschrittes kann erklärt werden, wenn man annimmt, dass die Triazolbildung unter den Mikrowellenbedingungen auch thermisch verläuft.<sup>145</sup> Für diese Aussage spricht auch die Beobachtung, dass sich bei Umsetzung der linearen Vorstufe zu den Makrocyclen in Abwesenheit des Ruthenium-Katalysators in der Mikrowelle das Produktverhältnis von **25** zu **40** im Vergleich zur katalysierten Reaktion umkehrte. Der Versuch diese Nebenreaktion durch Verminderung der Reaktionstemperatur auf 60 °C bzw. 90 °C zurückzudrängen war nicht erfolgreich, da unter diesen Bedingungen auch die Reaktion zu **25** nur unvollständig verlief.

Auch wenn Verbindung **40** nicht analysenrein gewonnen werden konnte, wurde eine qualitative Bindungsstudie mittels  $^1\text{H}$ -NMR Spektroskopie durchgeführt (Abb. 3.18). Bei Zugabe von drei Äquivalenten Tetrabutylammoniumchlorid zu **40** in  $d_6$ -Aceton wurde analog zu **25** eine Tieffeldverschiebung von zwei Signalen der Amidprotonen um  $\Delta\delta > 2$  ppm beobachtet. Dies spricht für eine Wechselwirkung dieser Protonen mit Chlorid. Das dritte Amidproton erfährt überraschenderweise eine leichte Hochfeldverschiebung. Das Signal dieses Amidprotons ist mit  $\delta = 12,1$  ppm im Vergleich zu den Signalen der anderen beiden Amidprotonen ( $\delta = 9,01$  ppm bzw. 9,44 ppm) bereits im unkomplexierten Zustand von Verbindung **40** sehr weit tieffeldverschoben. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass diese NH-Gruppe im freien Pseudopeptid in einer

intramolekularen Wasserstoffbrücke eingebunden ist. Diese Wasserstoffbrücke wird bei Chloridbindung möglicherweise aufgrund konformationeller Reorganisation oder Bildung einer Wasserstoffbrücke zu dem Anion aufgegeben, was die Hochfeldverschiebung des entsprechenden Signals erklären könnte. Die Signale der CH-Protonen an den stereogenen Zentren werden bei Anionenkomplexierung ebenfalls, in unterschiedlichem Ausmaß zu tiefem Feld verschoben. Eine genaue Angabe der Verschiebung ist jedoch schwierig, da die Signale teilweise in den Bereich der aromatischen Signale verschoben und davon überdeckt werden.

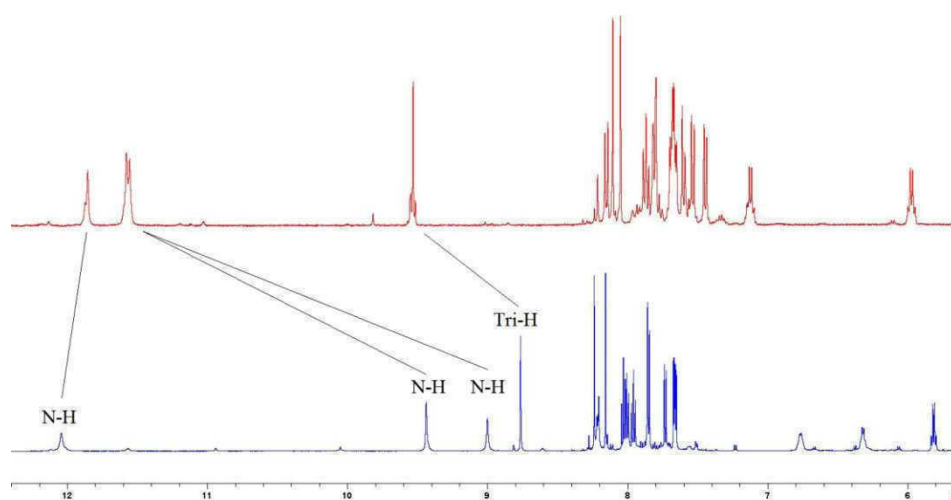


Abbildung 3.18:  $^1\text{H}$ -NMR Spektren von Verbindung **40** in  $d_6$ -Aceton im Bereich von  $\delta = 5,8 - 12,2$  ppm (unten) und bei Zugabe von 3 Äquivalenten Tetrabutylammoniumchlorid (oben).

Interessanterweise wird neben den Signalen der Amidprotonen und der CH-Protonen auch das Signal des Triazolprotons bei  $\delta = 8,77$  ppm um  $\Delta\delta = 0,79$  ppm zu tiefem Feld verschoben. Die Signale der anderen beiden Triazolprotonen erfahren bei Anionenbindung, ähnlich wie die Signale der 1,5-disubstituierten Triazole in Verbindung **25**, eine leichte Hochfeldverschiebung. Dies kann als weiterer Hinweis gewertet werden, dass Verbindung **40** einen Triazolring mit zwei 1,4-ständigen Substituenten enthält, da Wechselwirkungen von Triazolprotonen mit Anionen über Wasserstoffbrückenbindungen bei 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen häufiger beobachtet werden, bei 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazolen hingegen kaum.<sup>113</sup> Um diese Aussagen zu unterstützen, wurde die Konformation von **40** mit Hilfe von Molecular Modeling Studien berechnet. Als stabilste Konformation in der Gasphase wurde tatsächlich eine Struktur mit intramolekularer Wasserstoffbrücke zwischen einer Amid NH-Gruppe und dem Stickstoff eines benachbarten Pyridinrings (gestrichelte Linie, Abb. 3.19) gefunden, was mit der im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum beobachteten starken Entschirmung des betreffenden NH-Signals im Einklang steht.

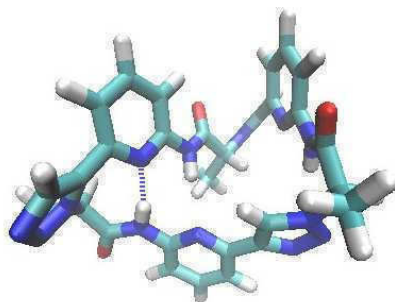


Abbildung 3.19: Berechnete Struktur von **40** in der Gasphase; die intramolekulare Wasserstoffbrücke ist als blaue gestrichelte Linie eingezeichnet.

Eine alternative Interpretation wäre, dass es sich bei dem Nebenprodukt der Cyclisierung um ein Diastereomer von **25** handelt, in dem die Konfiguration an einem stereogenen Zentrum nicht *R* sondern *S* konfiguriert ist. Tatsächlich wurde das entsprechende Pseudopeptid **41** in Kristallen eines Reaktionsansatzes röntgenkristallographisch nachgewiesen (Abb. 3.20). Die Konformation von **41** im Kristall wird durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisiert, was ebenfalls im Einklang mit den <sup>1</sup>H-NMR spektroskopischen Befunden zum Nebenprodukt der Cyclisierung stünde. Allerdings sind alle Triazolprotonen in dieser Verbindung in einer zum Hohlraum divergierenden Anordnung orientiert. Dadurch sollten einerseits im entsprechenden NOESY NMR Spektrum Kreuzsignale zwischen allen Signalen der Triazolprotonen und den Signalen der H(5)-Protonen auftreten. Andererseits ist die Beteiligung eines Triazolprotons an der Anionenbindung unwahrscheinlich, weswegen es sich bei dem Diastereomer **41** sehr wahrscheinlich nicht um das Nebenprodukt der Cyclisierung handelt.

Da es zu diesem Zeitpunkt noch keinen Hinweis auf eine Epimerisierung eines oder mehrerer Stereozentren während des Cyclisierungsschrittes gibt, ist anzunehmen, dass auch für die Bildung dieses Stereoisomers von **25** Nebenreaktionen bei der Synthese des Dipeptids **22** verantwortlich sind, welche in geringem Umfang zur Bildung des Isomers dieser Verbindung führen.

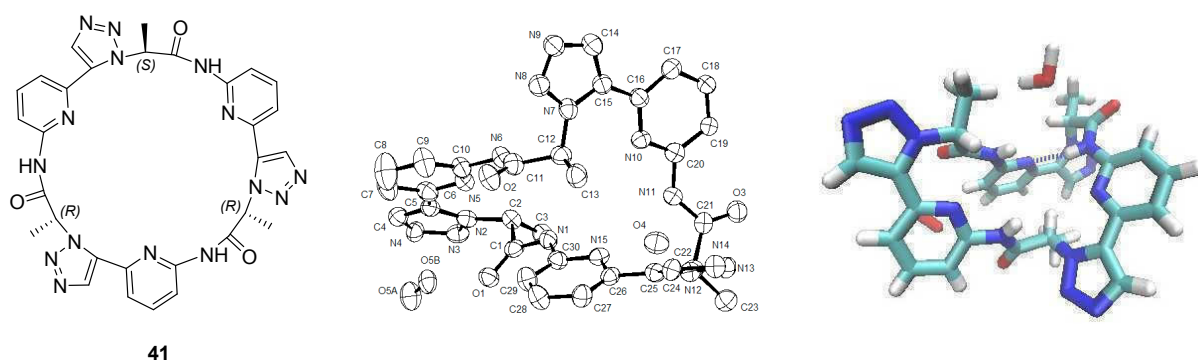


Abbildung 3.20: Struktur des Nebenprodukts **41** (links); Kristallstruktur des Nebenprodukts **41** mit einem invertierten Stereozentrum als ORTEP-Darstellung (Mitte) und als Zylinder-Darstellung (rechts) mit eingezeichneter Wasserstoffbrücke (gestrichelte blaue Linie).

## 4 Zusammenfassung

In verschiedenen biologischen Systemen werden bei Substratbindung intramolekulare Wechselwirkungen innerhalb der Struktur des Liganden, z.B. einem Protein, verstärkt oder ermöglicht, die einen positiven kooperativen Beitrag zur Bindungsaffinität liefern. Ziel meiner Arbeit war es, mit Hilfe von Modellsystemen die potentiellen Beiträge solcher Intra-Rezeptor Wechselwirkungen zur Gesamtaffinität eines Liganden exakt zu charakterisieren und damit ein besseres Verständnis dieses fundamentalen Mechanismus in der molekularen Erkennung zu erlangen.

In einem Teilprojekt wurde, beruhend auf Molecular Modeling Studien, der Bis(kronenether) **6** als Modellverbindung zur Untersuchung von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen synthetisiert (Abb. 4.1, links). Solche Bis(kronenether) bilden mit Alkalimetallkationen sandwich-artige Komplexe, in denen das Kation von den zwei Kronenetherringen umgeben ist. Im *meso*-Diastereomer von **6** sollten die OH-Gruppen bei Komplexbildung übereinander zu liegen kommen (Abb. 4.1, Mitte). Eine Veresterung dieser beiden OH-Gruppen mit geeigneten Carbonsäuren, z.B. Cyclohexancarbonsäure, würde dementsprechend zu Verbindungen führen, in denen Substituenten, die nicht direkt an der Substratbindung beteiligt sind, bei Komplexbildung in räumliche Nähe kommen (Abb. 4.1, rechts). Wechselwirkungen zwischen den Substituenten, im einfachsten Fall hydrophobe Wechselwirkungen in wässrigen Lösungsmitteln, sollten die Komplexstabilität demzufolge insgesamt positiv beeinflussen.

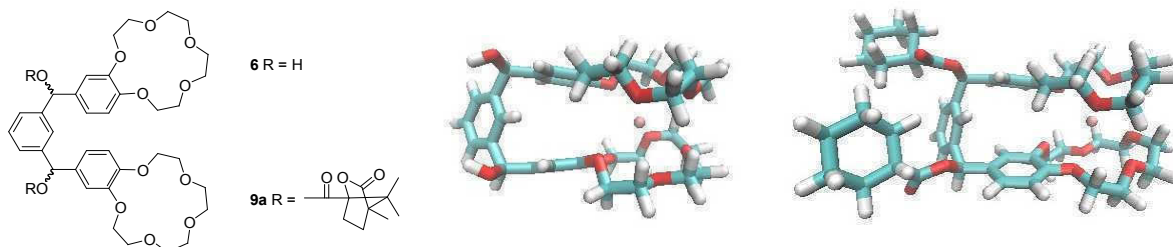


Abbildung 4.1: Strukturen von **6** und **9a** (links) und berechnete Strukturen des Kaliumkomplexes von *meso*-**6**, ohne Substituenten (Mitte) und mit Cyclohexansubstituenten (rechts).

Verbindung **6** wurde als Diastereomerenmischung synthetisiert und die für die Untersuchung der Komplexbildung des *meso*-Diastereomers von **6** notwendige Diastereomerentrennung konnte durch Veresterung von **6** mit (*1S*)-(-)-Camphanoylchlorid zu Verbindung **9a** realisiert werden (Abb. 4.1). Die getrennte lösungsmittelabhängige Charakterisierung der Kaliumkomplexierung des *meso*- und des chiralen Diastereomers (letzteres als Enantiomerenmischung) in Methanol/Wasser-Gemischen von **9a** mittels isothermer Titrationskalorimetrie (ITC) ergab, dass beide Verbindungen in allen untersuchten Lösungsmittelgemischen dieselbe Substrataffinität besitzen. Allerdings wurden für die beiden Diastereomere signifikant unterschiedliche Enthalpie- und Entropiebeiträge beobachtet, die zeigten, dass die Substituenten von **9a** und deren relative räumliche Anordnung charakteristisch unterschiedliche Einflüsse auf die Thermodynamik der Komplexbildung ausüben. Aufgrund von

Enthalpie-Entropie-Kompensation äußern sich diese Effekte aber nicht in unterschiedlichen Werten für  $\Delta G$ .

Unglücklicherweise konnte das „*meso*“-Diastereomer von **9a** nicht ohne Epimerisierung in diastereomerenreine Derivate mit anderen Substituenten überführt werden, da unter den für die Hydrolyse von „*meso*“-**9a** notwendigen Bedingungen wahrscheinlich in geringem Umfang ein mesomeriestabilisiertes Carbeniumion auftritt. Weiterhin ergab die Charakterisierung der Kaliumkomplexierung des Diastereomergemisches von **9a** unerwarteterweise, dass sich die enthalpischen und entropischen Beiträge zur Komplexbildung dieses Gemisches nicht additiv aus den jeweiligen Beiträgen der Einzeldiastereomere ergeben. Damit können Daten über das Verhalten von Diastereomergemischen dieser Bis(kronenether) nicht herangezogen werden, um auf das Verhalten der reinen Diastereomere zu schließen. Allerdings ist die Gesamtstabilität der Komplexe unabhängig davon, ob es sich um ein reines Diastereomer oder ein Diastereomergemisch handelt. Daher sollten Aussagen über mögliche Intra-Rezeptor Wechselwirkungen aus dem Einfluss von Substituenten auf die Gesamtstabilität der Kaliumkomplexe in weiteren Bis(kronenether)-Derivaten abgeleitet werden.

Hierzu wurden die Diastereomergemische der Verbindungen **9b-f** untersucht (Abb. 4.2). Im Rahmen der Fehler zeigten jedoch alle Verbindungen dieselbe Kaliumaffinität in Methanol/Wasser-Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung, sodass die in diesem Teilgebiet dargestellten Verbindungen keine Hinweise auf die Beteiligung von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen bei der Substratbindung lieferten.

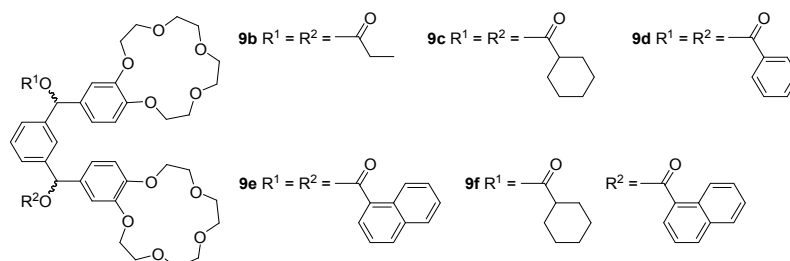


Abbildung 4.2: Strukturen der Verbindungen **9b-f**.

Aufgrund der Schwierigkeiten, die bei der Diastereomerentrennung von **6** auftraten, wurde noch der strukturell einfachere Kronenether **11** konzipiert, dessen Komplexbildung mit Kationen ebenfalls unter dem Einfluss von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen verlaufen könnte, wenn dabei der Rest R am Substituenten und die Naphthyleinheit in räumliche Nähe gelangen (Abb. 4.3). Eine Kristallstrukturanalyse des Natriumiodidkomplexes von **12** belegte, dass der Kronenethersubstituent im Komplex tatsächlich um das gebundene Natriumion gefaltet ist und sich die beiden aromatischen Reste dabei aufeinander zu bewegen. Aus Zeitgründen konnten im Rahmen dieser Dissertation keine Bindungsstudien zu **12** und Derivaten dieses Kronenethers durchgeführt werden. Zukünftige Arbeiten werden zeigen, ob sich bei struktureller Variation des Restes R ein Einfluss auf die Thermodynamik der Metallkomplexbildung von **11** zeigt.

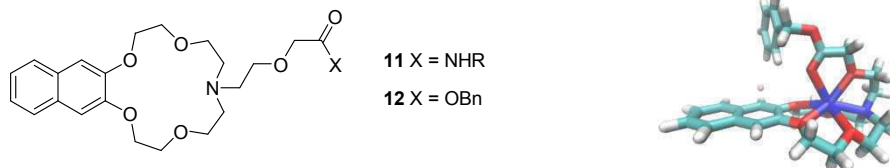


Abbildung 4.3: Strukturen der Modellverbindung **11** und der Vorstufe **12** (links) und Kristallstruktur von **12·NaI** (rechts).

In diesem Teilprojekt konnte somit noch keine Steigerung der Gesamtstabilität eines Wirt-Gast-Komplexes durch Intra-Rezeptor Wechselwirkungen nachgewiesen werden, trotzdem lieferten die durchgeführten Studien in diesem Zusammenhang wichtige Informationen über mögliche Probleme und geeignete Auswege.

In einem zweiten Projekt wurde untersucht, ob die Anionenaffinität des Cyclopeptids **1**, welche unter anderem auf Intra-Rezeptor Wechselwirkungen beruht, auf ein strukturell ähnliches System übertragen werden kann. Charakteristisch für die bevorzugte Konformation von **1** sind *cis*-Amide an den Prolinuntereinheiten. Arbeiten aus dem Bereich der Peptidmimetika haben gezeigt, dass 1,5-disubstituierte 1,2,3-Triazole als Surrogate für *cis*-Amide in Proteinen dienen können.<sup>99,133,134</sup> Es sollte dementsprechend möglich sein, die Struktur und gegebenenfalls die Bindungseigenschaften von **1** mit dem cyclischen Pseudopeptid **7** zu imitieren (Abb. 4.4).

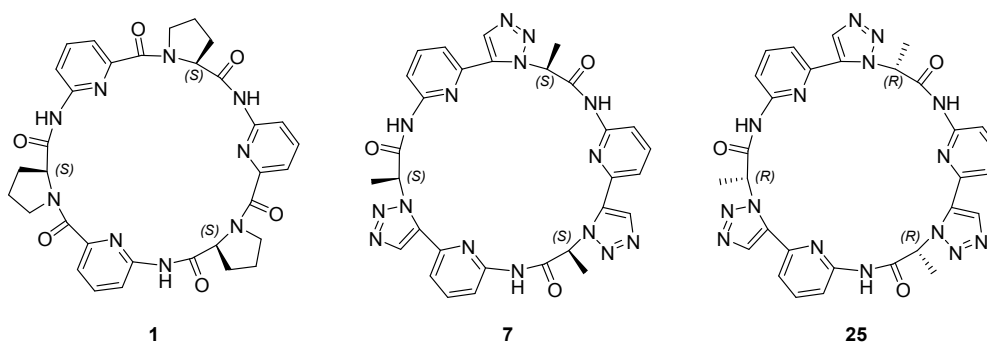


Abbildung 4.4: Strukturen der Verbindungen **1**, **7** und **25**.

Aus praktischen Gründen wurde eine Synthese für das Enantiomer von **7**, Verbindung **25**, entwickelt (Abb. 4.4). In einer Teststudie wurde zunächst das einfacher zugängliche cyclische Dimer **31** als kleineres Analogon von **25** synthetisiert und strukturell mit dem cyclischen Tetrapeptid **33** verglichen (Abb. 4.5). Die hohe Übereinstimmung der beiden Strukturen im Kristall lieferte vielversprechende Hinweise auf die Realisierbarkeit des zugrundeliegenden Konzeptes.



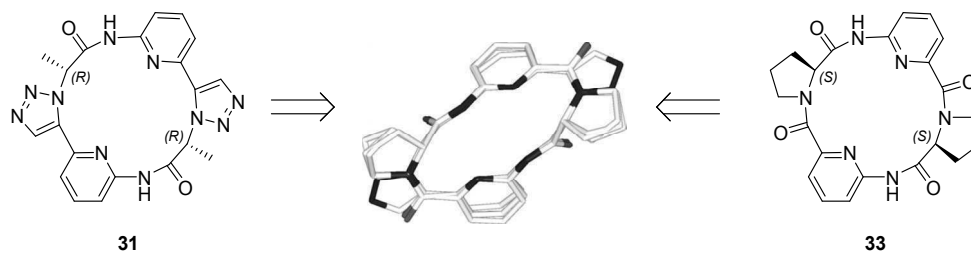


Abbildung 4.5: Überlagerung der Kristallstruktur von **31** und zweier Kristallstrukturen von **33**; die Strukturen von **33** wurden vor der Überlagerung gespiegelt.

Im Anschluss wurde Verbindung **25** synthetisiert. Der Vergleich der Kristallstrukturen von **25** und **1** zeigte auch in diesem Fall eine hohe strukturelle Übereinstimmung (Abb. 4.6). So weist **25** ebenfalls die für die Bindung von Anionen wichtigen drei konvergierenden NH-Bindungen auf und ist damit für die Anionenbindung gut vororganisiert. Die im Festkörper für **25** gefundene Konformation ist laut NMR-spektroskopischen Untersuchungen auch in Lösung die Vorzugskonformation. Darüber hinaus scheint diese Konformation in einem großen Spektrum von Lösungsmitteln bevorzugt zu werden, während **1** in unpolaren Lösungsmitteln eine unsymmetrische, durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisierte Struktur einnimmt.

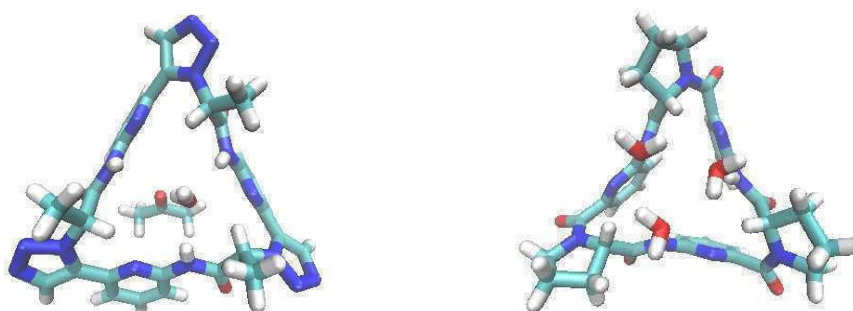


Abbildung 4.6: Vergleich der Kristallstrukturen von **25** mit einem Aceton- und einem Wassermolekül (links) und **1** mit drei Wassermolekülen (rechts).

Die Anionenaffinität von **25** wurde mittels NMR-Spektroskopie und ITC evaluiert. Genau wie **1** bindet **25** anorganische Anionen mit hohen Bindungskonstanten in kompetitiven Methanol/Wasser-Lösungsmittelgemischen. Allerdings äußern sich geringe Unterschiede in den Strukturen der beiden Verbindungen in deutlichen Unterschieden ihrer Bindungseigenschaften. So ist die intrinsische Anionenaffinität von **25** sogar größer als die von **1**. Das Bestreben, Intra-Rezeptor Wechselwirkungen auszubilden ist hingegen bei **25** weniger ausgeprägt als bei **1**. Dennoch konnten eindeutige Hinweise für die Beteiligung von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen bei der Sulfatkomplexierung in Methanol/Wasser-Gemischen auch für diesen Rezeptor nachgewiesen werden.

Somit konnten die Rezeptoreigenschaften von **1** in diesem Teilprojekt auf eine vielversprechende, neuartige Klasse von anionenbindenden Makrocyclen übertragen werden, deren Komplexbildung unter bestimmten Bedingungen ebenfalls von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen profitiert. In zukünftigen Studien sollten die Eigenschaften dieser Verbindungen durch Variation der Substituenten entlang des Rings weiter optimiert werden können.

## 5 Perspektiven

Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass es sich lohnt, das Konzept der Intra-Rezeptor Wechselwirkungen weiter zu untersuchen. Arbeiten mit den hier vorgestellten Bis(kronenether)-Derivaten ergaben, dass nicht alle Verbindungen als Modellsystem geeignet sind. Weiterführende Arbeiten zur Modellverbindung **11** stehen noch aus und sollten Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein. Die nächste Aufgabe besteht nun in der systematischen Modifikation der endständigen Reste. Hierzu muss der Benzylester zunächst gespalten und die freigesetzte Carbonsäure dann mit verschiedenen Aminen zu den entsprechenden Amiden umgesetzt werden. Molecular Modeling Studien zeigten, dass die Umsetzung mit Methylamin eine Verbindung liefern sollte, deren Rest zu klein ist, um mit der Naphthyleinheit in Wechselwirkung zu treten und die daher als Referenzverbindung dienen kann (Abb. 5.1, links). Größere unpolare Substituenten, wie Cyclohexyl- und Naphthylreste, sollten hingegen in der Lage sein, hydrophobe und eventuell auch  $\pi \cdots \pi$  Wechselwirkungen mit der Naphthyleinheit einzugehen (Abb. 5.1, Mitte und rechts). Analog zu den Untersuchungen mit den Bis(kronenethern) sollten dann lösungsmittelabhängige Bindungsstudien durchgeführt werden, um die thermodynamischen Einflüsse dieser und anderer Substituenten auf die Komplexbildung zu studieren.

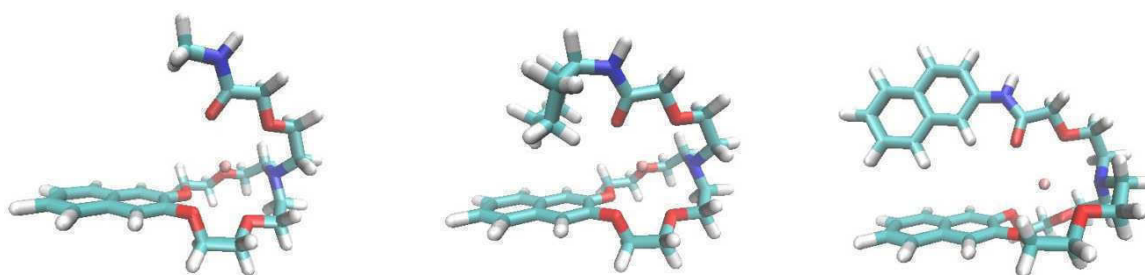


Abbildung 5.1: Berechnete Strukturen von möglichen Derivaten von Verbindung **11** mit Methylsubstituenten (links), Cyclohexylsubstituenten (Mitte) und 2-Naphthylsubstituenten (rechts).

Das im Rahmen dieser Arbeit erstmals synthetisierte cyclische Pseudopeptid **25** stellt den Prototyp einer neuen Klasse von Anionenrezeptoren dar. Für die Synthese weiterer Derivate wäre es zunächst sinnvoll, das Syntheseprotokoll weiter zu verbessern, um somit einen effizienteren Zugang zu diesen Pseudopeptiden zu gewährleisten. Hierbei müssen vor allem der Cyclisierungsschritt durch Optimierung der Ruthenium-Katalysatoren,<sup>127</sup> die Reaktionsbedingungen sowie die Aufarbeitung optimiert werden.

Verbindung **25** selbst liefert noch Potential für interessante weitergehende Versuche. Die Konformation von **25** ist in protischen wie in aprotischen Solventien gut für die Anionenbindung vororganisiert und es ist somit in wässrigen und in unpolaren Lösungsmitteln mit einer effizienten Anionenkomplexbildung zu rechnen. In diesem Zusammenhang wären Untersuchungen interessant, die das Potential von **25** adressieren, Anionen aus wässrigen Lösungsmitteln zu extrahieren, bzw. **25** als Transmembrantransporter für Anionen zu verwenden. Die Verwendung synthetischer Moleküle zum selektiven Transport von Anionen über biologische Membranen hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen,<sup>146,147,148,149,150</sup> da nicht funktionierende Transportproteine die Ursache für viele

Krankheiten sind und die entsprechenden synthetischen Transporter Potential als Therapeutika besitzen.<sup>151,152</sup>

Durch Variation der Substituenten entlang des Rings von **25** sollte es weiterhin möglich sein, die Bindungseigenschaften dieser Pseudopeptide gezielt weiter zu modifizieren. So kann das aktuelle Syntheseprotokoll direkt übertragen werden, um ausgehend von Mandelsäure ein cyclisches Pseudohexapeptid aufzubauen, welches Substituenten mit größeren hydrophoben Resten in der Peripherie aufweist (Abb. 5.2, links). Mit einem solchen cyclischen Pseudohexapeptid könnten eventuell die hydrophoben Kontakte und damit die Intra-Rezeptor Wechselwirkungen zwischen den beiden Rezeptoruntereinheiten in entsprechenden 2:1 Anionenkomplexen im Vergleich zu **25** vergrößert werden.

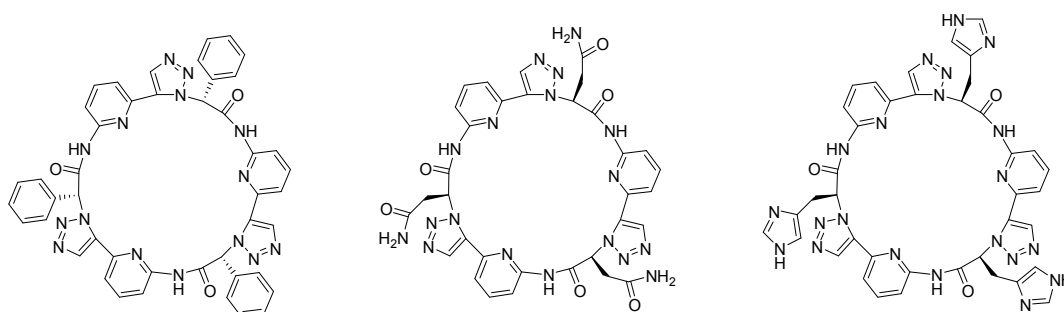


Abbildung 5.2: Strukturen von möglichen cyclischen Pseudohexapeptiden als Zielverbindungen mit Mandelsäure- (links), Asparagin- (Mitte) und Histidinuntereinheiten (rechts).

Zur weiteren Derivatisierung ist es sinnvoll, das Syntheseprotokoll zu erweitern und sich mit der Integration funktionalisierter Seitenketten zu beschäftigen. Der Einbau von Asparagin- bzw. Histidin-analoger Seitenketten gestattet z.B. die Einführung von weiteren Wasserstoffbrückendonoren aber auch -akzeptoren um die Bindungsstelle solcher Verbindungen (Abb. 5.2, Mitte und rechts).

Ein von Cystein abgeleitetes Derivat mit Thiolgruppen in der Peripherie (Abb. 5.3, links) könnte genutzt werden, um über dynamische kombinatorische Chemie mittels Disulfidaustausch anionenbindende Kapseln aufzubauen. Erfahrungen mit einem Derivat von **1** sind diesbezüglich in der Arbeitsgruppe vorhanden.<sup>71</sup> Molecular Modeling Studien zeigten, dass die Bildung einer Kapsel aus zwei entsprechenden Pseudocyclopeptiden und die Einlagerung eines Sulfatanions möglich ist (Abb. 5.3, rechts).

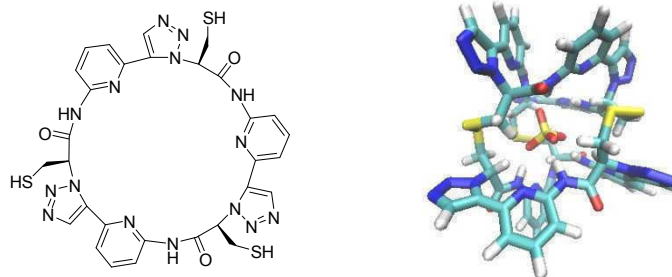


Abbildung 5.3: Struktur eines cyclischen Pseudohexapeptids mit Thiolgruppen in den Seitenketten (links) und berechnete Struktur einer entsprechenden dimeren Kapsel mit einem gebundenen Sulfatanion.

Weiterhin sollte das Produkt **40** analysenrein gewonnen und die Anionenbindung quantifiziert werden. Dadurch kann der Einfluss der zusätzlichen Wasserstoffbrücke zwischen dem Anion und dem Triazolproton des 1,4-disubstituierten Triazols evaluiert werden. Auch symmetrische Pseudopeptide mit 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen stellen interessante Zielstrukturen dar.<sup>113,114</sup> So zeigten Molecular Modeling Studien, dass ein cyclisches Pseudocyclooctapeptid mit vier 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazolen eine für die Bildung eines Sulfatkomplexes optimal komplementäre Konformation annehmen kann (Abb. 5.4).

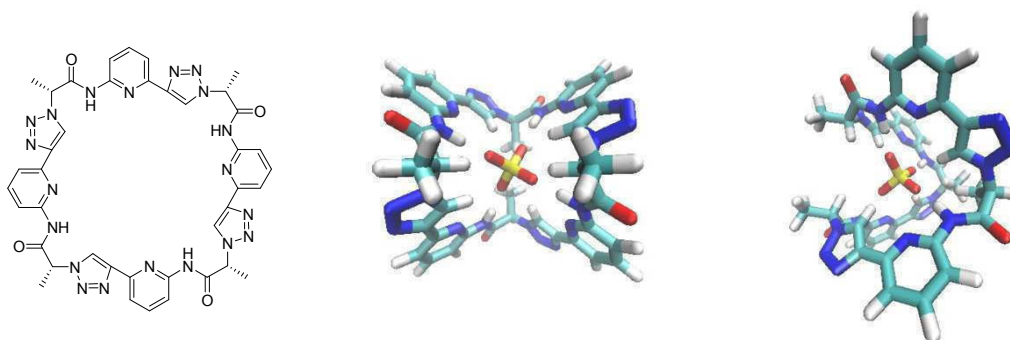


Abbildung 5.4: Struktur eines cyclischen Pseudooctapeptids mit 1,4-disubstituierten Triazoluntereinheiten und berechnete Strukturen des Sulfatkomplexes, Vorderansicht (Mitte) und Seitenansicht (rechts).

Mit Verbindung **25** als erstem Vertreter konnte also eine Klasse neuer Anionenrezeptoren entwickelt werden, deren vielseitige Modifizierbarkeit zu zahlreichen synthetischen Rezeptoren führen kann, die nicht nur aufgrund ihrer potentiellen anionenbindenden Eigenschaften interessant sind, sondern mit denen auch übergeordnete Fragestellungen zu molekularen Erkennungsprozessen untersucht werden können.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Theoretische Methoden

#### 6.1.1 Molecular Modeling

Die Molecular Modeling Studien zu den Strukturen der Abbildungen 2.4, 2.13, 4.1, 5.1, 5.3 und 5.4 wurden mit Hilfe des Programms MacroModel 9.0 durchgeführt (Konformationssuche: Methode MCMM, 5000 Schritte; Minimierung: Kraftfeld MMFF, Methode PRCG, 2000 Schritte, ohne Lösungsmittel). Die Molecular Modeling Studie zu der Struktur in der Abbildung 3.20 wurde mit Hilfe einer Monte Carlo Konformationsanalyse (7056 Konformere, MMFF Kraftfeld mit MacSpartan '04, Wavefunction Inc.) erhalten. Als Ergebnisse ergaben sich optimierte Konformationen, die ein statisches Bild der Strukturen liefern. Auf Moleküldynamiksimulationen wurde verzichtet.

#### 6.1.2 DFT-Rechnungen

Die DFT Berechnungen erfolgten in Anlehnung an beschriebene Verfahren,<sup>118</sup> allerdings unter Verwendung des Programms MacSpartan 04 (Wavefunction, Inc.). Hierfür wurden zunächst Geometrien der Edukte, der 1,4- bzw. 1,5-disubstituierten Produkte und der jeweiligen Übergangszustände einer 1,3-dipolaren Cycloadditionen zwischen Propin und Methylazid unter Verwendung des B3LYP Funktional und des 6-311G\* Basissatzes strukturoptimiert. Anschließend erfolgte eine Verfeinerung dieser Strukturen unter Verwendung des 6-311+G\*\* Basissatzes. Die bei diesen Berechnungen erhaltenen Strukturen und Energien standen in zufriedenstellender Übereinstimmung mit den publizierten Daten. Abweichungen sind möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in der Literatur auch Solvatationseffekte berücksichtigt wurden, bei den hier durchgeführten Berechnungen aber nicht. Im Anschluss wurden auf analoge Weise die Strukturen und Energien der Edukte, Produkte und Übergangszustände einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zwischen 2-Ethynylpyridin (**37**) und 2-Azido-*N*-methylpropanamid (**36**) berechnet. Die erhaltenen Strukturen der Übergangszustände, die zum 1,4- bzw. 1,5-disubstituierten Produkt dieser Reaktion führen, sind in Abbildung 6.1 dargestellt. Die intramolekulare Wasserstoffbrücke in der rechten Struktur ist markiert.

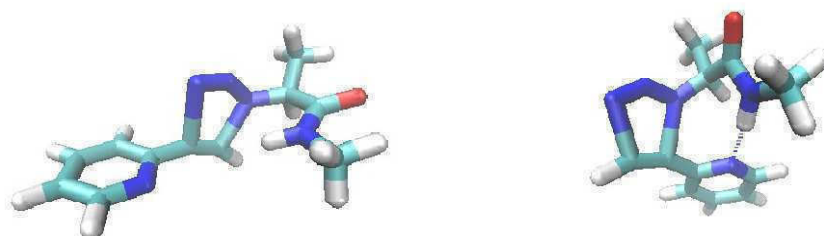


Abbildung 6.1: Berechnete Strukturen der Übergangszustände einer 1,3-dipolaren Cycloaddition zwischen 2-Ethynylpyridin (**37**) und 2-Azido-*N*-methylpropanamid (**36**) für die Bildung des entsprechenden 1,4-disubstituierten (links) und 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazols (rechts).

## 6.2 Apparatives

$^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie	Bruker Avance 600 (600 MHz)
	Bruker Avance DRX 400 (400 MHz)
	Bruker Avance DRX 200 (200 MHz)
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie	Bruker Avance 600 (150 MHz)

Als Bezug für die chemische Verschiebung dienen die Restprotonen des jeweils verwendeten deuterierten Lösungsmittels:  $^1\text{H}$ :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) = 7.26;  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO) = 2.50,  $\delta$  ( $d_6$ -Aceton) = 2.05

$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) = 77.16;  $\delta$  ( $d_6$ -DMSO) = 39.52,  $\delta$  ( $d_6$ -Aceton) = 29.84.

Massenspektrometrie	Bruker-Quadropol-MS: Esquire 3000
	Bruker Ultraflex TOF/TOF (MALDI/TOF)

IR	FT-IR System Spectrum BX, Perkin-Elmer
----	--

C,H,N-Analyse	Elementar vario Micro cube
---------------	----------------------------

Schmelzpunktbestimmung	Müller SPM-X300
------------------------	-----------------

HPLC Dionex	P680 HPLC Pumpe, ASI-100 Autosampler, TCC-100 Säulenofen, UVD 170U UV/Vis Detektor, Chromeleon V6.70 Software
-------------	---

Semipräp. HPLC Dionex:	Ultimate 3000
------------------------	---------------

Säulenchromatographie	Kieselgelsäulen: Kieselgel 60 (230-400 Mesh ASTM) von Merck
	RP-Säulen: Lobar® Fertigsäule von Merck, Größe B (310-25) Lichroprep® RP-8 (40-63 mm)

Dünnschichtchromatographie	ALUGRAM SIL G/UV <sub>254</sub> , Kieselgel 60 U <sub>254</sub> auf Aluminiumträger (Macherey-Nagel) RP-8 F <sub>254s</sub> auf Glasträger (Merck)
----------------------------	---

Isotherme Titrationskalorimetrie	MicroCal VP-ITC, ITC Data Analysis Origin V7.0 Software
----------------------------------	---

Mikrowellenofen	Discover (CEM), 300 W Leistung, Temperaturmessung mit IR Sensor
-----------------	---

Einkristallstrukturanalyse	Bruker X8 Proteum Diffraktometer (FR591 Cu-Drehanode mit mehrschichtigen Montel-Spiegeloptik)
----------------------------	---

Skalierung und

Gaußsche Absorptionskorrektur: SADABS (Bruker AXS 2010)

Strukturlösung: SHEXLS

Strukturverfeinerung: SHELXL<sup>153</sup>

### 6.3 Chemikalien

Isophthalaldehyd, *sek*-Butyllithium und 4'-Brombenzo-15-krone-5 wurden von Acros bezogen, Trimethylsilylacetylen und Chloro(pentamethylcyclopentadienyl)ruthenium(II)tetramer von ABCR, Bis[(2-diphenylphosphino)phenyl]ether (DPEphos) von Alfar Aesar und Pentamethylcyclopentadienyl(1,5-cyclooctadien)ruthenium(II)chlorid, (*S*)-Milchsäuremethylester, (*1S*)-(-)-Camphanoylchlorid, Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid, Trimethylsilylethin und 2-Amino-6-brompyridin von Sigma-Aldrich. Die verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel wurden, wenn nicht anders vermerkt, wie erhalten eingesetzt. Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden getrocknet.

### 6.4 Synthesen Projekt 1

#### 6.4.1 Synthesen der Verbindungen 6, „*meso*“-9a und „*rac*“-9a

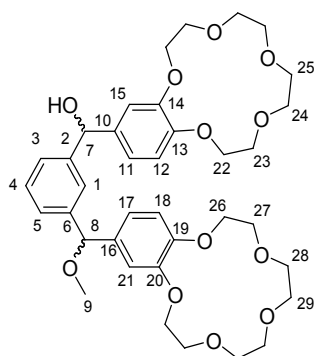
Die Synthesen und analytischen Daten der Verbindungen 6, „*meso*“-9a und „*rac*“-9a sowie die entsprechenden mikrokalorimetrischen Messungen sind im Experimentellen Teil der Veröffentlichung *Nat. Prod. Commun.* (Anhang I) beschrieben.

## 6.4.2 Hydrolyse von Verbindung „meso“-9a

Verbindung „meso“-9a (100 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) wurde in Methanol/Wasser 1:1 (v/v) (5 mL) bei 60 °C für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan (5 mL) extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde auf einer RP8-Säule gereinigt (Gradient: H<sub>2</sub>O/Aceton 5:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2), wobei die Produkte **6** und **10** bei einer Zusammensetzung von Wasser/Aceton 1:1 eluierten. Die Fraktionen, welche das jeweilige Produkt enthielten, wurden mit Dichlormethan extrahiert. Die so erhaltenen organischen Phasen wurden im Vakuum zur Trockene eingengt.

Ausbeute: **6**: 40 mg (60  $\mu\text{mol}$ , 60 % d.Th.), **10**: 27 mg (40  $\mu\text{mol}$ , 40 % d.Th.).

**10**:



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 25°C)

$\delta$  = 3.23 (s, 3H, H-(9)), 3.74 (s, 16H, H-(24) + H-(25) + H-(28) + H-(29)), 3.74 (m, 8H, H-(23) + H-(27)), 3.95-3.99 (m, 8H, H-(22) + H-(26)), 5.20 (s, 1H, H-(8)), 5.59 (d, 1H, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.7 Hz, H-(7)), 5.78 (d, 1H, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.1 Hz, OH), 6.81-6.91 (m, 6H, H-(11) + H-(12) + H-(15) + H-(17) + H-(18) + H-(21)), 7.14-7.16 (m, 3 H, H-(3) + H-(4) + H-(5)), 7.35 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, H-(1)).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO, 25°C)

$\delta$  = 56.2 (C-9), 68.4 + 68.5 (C-22 + C-26), 68.6 + 68.8 (C-23 + C-27), 68.9 + 69.8 (C-24 + C-25 + C-28 + C-29), 74.0 (C-7), 84.0 (C-8), 112.0 (C-15), 113.4 + 113.5 (C-21), 118.7 + 118.8 (C-12), 119.2 + 119.3 (C-18), 123.9 + 124.0 (C-11), 124.7 + 124.8 (C-17), 125.0 + 125.1 (C-3), 127.7 + 127.9 (C-5), 128.1 + 128.8 (C-1), 135.2 (C-4), 138.6 (C-10), 138.7 (C-16), 142.4 (C-2), 145.9 (C-6), 147.4 (C-19), 147.8 (C-20), 148.3 (C-14), 148.4 (C-19).

MS (MALDI): *m/z* (%): 707.4 (88%) [M+Na<sup>+</sup>], 723.4 (100%) [M+K<sup>+</sup>].

Elementaranalyse: berechnet (%) für C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>O<sub>12</sub>·1H<sub>2</sub>O: C 63.23, H 7.17

gefunden:

C 63.35, H 7.23



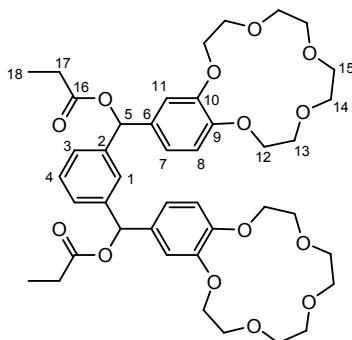
## 6.4.2 Synthesen der Derivate 9b-f:

Allgemeine Synthesevorschrift:

In einem ausgeheizten Kolben wurde unter Stickstoffatmosphäre **6** (100 mg, 150  $\mu\text{mol}$ ), eine Carbonsäure (585  $\mu\text{mol}$ , 3.9 eq.) und DMAP (1.80 mg, 15.0  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) in trockenem Dichlormethan (2 mL) bei 25 °C gelöst. Anschließend wurde EDC (115 mg, 600  $\mu\text{mol}$ , 4 eq.) zugegeben und die Reaktion 12 h rühren gelassen. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Aceton (2 mL) aufgenommen. Das Rohprodukt wurde auf einer RP8-Säule gereinigt (Gradient: H<sub>2</sub>O/Aceton 5:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2), wobei die Produkte alle bei einer Zusammensetzung von Wasser/Aceton 1:2 eluierten. Die Fraktionen, welche das jeweilige Produkt enthielten, wurden mit Dichlormethan extrahiert. Die so erhaltenen organischen Phasen wurden im Vakuum zur Trockene eingengt.

**9b**: Ausbeute: 94 mg (120  $\mu\text{mol}$ , 80 % d.Th.).

Smp.: 45-55 °C.



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton, 25°C)

$\delta$  = 1.10 (t, 6H, H-(18), <sup>3</sup>J(H,H) = 7.6 Hz), 2.41 (q, 4H, H-(17), <sup>3</sup>J(H,H) = 7.6 Hz), 3.65 – 3.67 (m, 16H, H - (14+15)), 3.81 – 3.83 (m, 8H, H-(13)), 4.01 – 4.02 (m, 4H, H-(12)), 4.06 – 4.08 (m, 4H, H-(12)), 6.79 (s, 2H, H-(5)), 6.90 (m, 4H, H-(8+11)), 6.93 (sbr, 2H, H-(7)), 7.30 – 7.33 (m, 3H, H-(3+4)), 7.46 (s, 1H, H-(1)).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton, 25°C)

$\delta$  = 9.42 (C-18), 28.1(C-17), 69.9 + 69.2 (C-12), 70.2 (C-13), 71.3 + 71.4 (C-14), 71.9 (C-15), 76.9 (C-5), 113.8 (C-11), 114.5 (C-8), 120.7 + 120.8 (C-7), 125.6 + 125.7 (C-3), 126.7 + 126.7 (C-1), 129.4 (C-4), 134.4 (C-6), 142.3 (C-2), 149.9 (C-9), 150.1 (C-10), 173.4 (C-16).

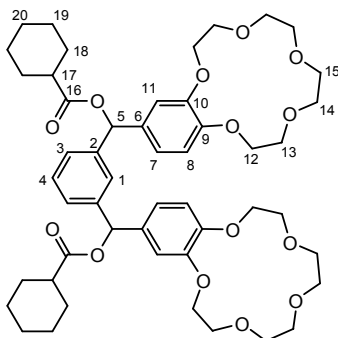
MS (ESI TOF, positive mode): *m/z* (%): 805.2 (81%) [M+Na<sup>+</sup>], 821.2 (100%) [M+K<sup>+</sup>].

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2923, 2862, 1717, 1508, 1450, 1265, 1237, 1194, 1130, 782.

Elementaranalyse: berechnet (%) für C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>O<sub>14</sub>: C 64.44, H 6.95;  
gefunden: C 63.98, H 7.43.

**9c:** Ausbeute: 118 mg (133  $\mu\text{mol}$ , 89 % d.Th.)

Smp.: 55-65 °C.



$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ , 25°C)

$\delta = 1.20 - 1.24 + 1.25 - 1.36 + 1.39 - 1.47 + 1.62 - 1.64$  (m, 12H, H-(19) + H-(20)), 1.71 - 1.74 + 1.92 - 1.90 (m, 8H, H-(18)), 2.39 - 2.43 (m, 2H, H-(17)), 3.65 - 3.68 (m, 16H, H-(14) + H-(15)), 3.82 - 3.83 (m, 8H, H-(13)), 4.00 - 4.03 + 4.07 - 4.09 (m, 8H, H-(12)), 6.77 (s, 2H, H-(5)), 6.90 (sbr, 4H, H-(8) + H-(11)), 6.92 - 6.93 (m, 2H, H-(7)), 7.29 - 7.31 (m, 3H, H-(3) + H-(4)), 7.45 (sbr, 1H, H-(1)).

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ , 25°C)

$\delta = 25.0$  (C-19), 25.1 (C-20), 25.5 (C-18), 42.8 (C-17), 68.8 + 68.9 + 69.0 (C-12), 69.3 (C-13), 70.4 (C-14), 71.0 (C-15), 75.7 (C-5), 112.8 (C-11), 113.4 (C-8), 119.7 (C-7), 124.2 + 124.3 (C-3), 125.7 (C-1), 125.8 (C-4), 128.3 (C-6), 133.5 (C-2), 141.4 (C-9), 148.9 + 149.0 (C-10), 173.7 (C-16).

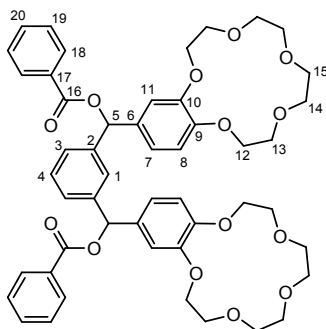
MS (ESI TOF, positive mode):  $m/z$  (%): 913.4 (100 %)  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ , 929.3 (100%)  $[\text{M}+\text{K}^+]$ .

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 1734, 1508, 1458, 1262, 1129, 806.

Elementaranalyse: berechnet (%) für  $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{O}_{14}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C 66.06, H 7.54;  
gefunden: C 66.30, H 7.25.

**9c**: Ausbeute: 81.7 mg (93.0  $\mu\text{mol}$ , 62 % d.Th.).

Smp.: 59-69 °C.



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton, 25°C)

$\delta$  = 3.66 (sbr, 16H, H-(14+15)), 3.81 – 3.82 (m, 8H, H-(13)), 3.99 – 4.02 (m, 4H, H-(12)), 4.07 – 4.08 (m, 4H, H-(12)), 6.90 – 6.92 (m, 2H, H-(5)), 7.03 – 7.07 (m, 6H, H-(7+8+11)), 7.41 (m, 1H, H-(4)), 7.45 (d, 2H,  $^3J(\text{H,H}) = 10.9$  Hz, H-(3)), 7.52 (q, 4H,  $^3J(\text{H,H}) = 11.5$  Hz, H-(19)), 7.66 (t, 2H,  $^3J(\text{H,H}) = 8.8$  Hz, H-(20)), 7.76 (d, 1H,  $^3J(\text{H,H}) = 11.6$  Hz, H-(1)), 8.10 (d, 4H,  $^3J(\text{H,H}) = 10.3$  Hz, H-(18)).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton, 25°C)

$\delta$  = 69.9 + 70.0 + 70.2 + 70.3 (C-14 + C-15), 71.4 (C-13), 72.1 (C-12), 77.9 (C-5), 113.9 (C-11) 114.6 (C-8), 120.8 + 120.9 (C-7), 125.5 + 156.0 (C-3), 126.9 + 127.0 (C-1), 129.6 (C-19), 130.3 (C-18), 131.2 (C-17), 134.1 + 134.2 (C-6), 134.3 + 134.4 (C-20), 142.3 + 142.4 (C-2), 150.0 + 150.1 (C-9), 150.2 (C-10), 165.8 (C-16).

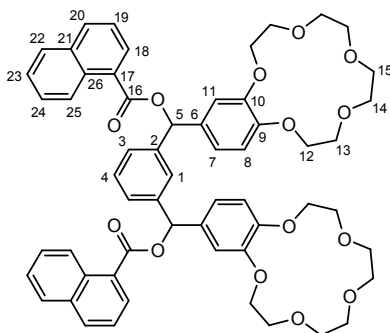
MS (ESITOF, positive mode):  $m/z$  (%): 901.2 (90 %)  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ , 917.2 (100%)  $[\text{M}+\text{K}^+]$ .

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2866, 1718, 1516, 1450, 1262, 1140, 1108, 713.

Elementaranalyse: berechnet (%) für  $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{O}_{14}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C 66.95, H 6.29;  
gefunden: C 67.22, H 6.17.

**9d**: Ausbeute: 42.6 mg (43.5  $\mu\text{mol}$ , 29 % d.Th.).

Smp.: 69-82 °C.



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton, 25°C)

$\delta$  = 3.64 – 3.65 (m, 16H, LacCH<sub>3</sub>, H-(14 + 15)), 3.73 – 3.77 + 3.81 – 3.83 (m, 4H, H-(13)), 3.97 – 4.00 + 4.06 – 4.07 (m, 8H, H-(12)), 6.89 – 6.93 (m, 2H, H-(5)), 7.07 – 7.12 (m, 4H, H-(7) + H-(8)), 7.19 (s, 2H, H-(11)), 7.45 (t, 1H,  $^3J(\text{H,H}) = 10.7$  Hz, H-(4)), 7.50 – 7.59 (m, 8H, H-(3) + H-(19) + H-(23) + H-(24)), 7.85 (s, 1H, H-(1)), 8.00 (q, 2H,  $^3J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz, H-(22)), 8.16 (t, 2H,  $^3J(\text{H,H}) = 11.5$  Hz, H-(20)), 8.31 (t, 2H,  $^3J(\text{H,H}) = 9.0$  Hz, H-(18)), 8.85 (t, 2H,  $^3J(\text{H,H}) = 10.0$  Hz, H-(25)).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton, 25°C)

$\delta$  = 69.9 + 70.0 + 70.2 + 70.3 (C-14 + C-15), 71.4 (C-13), 72.1 (C-12), 78.3 (C-5), 114.1 + 114.2 (C-11), 114.6 + 114.7 (C-8), 121.1 + 121.2 (C-7), 125.8 + 125.9 (C-3), 126.4 + 126.5 (C-1), 127.2 + 127.3 (C-19 + C-25), 127.9 + 128.0 (C-23), 128.7 + 128.8 (C-17 + C-24), 129.6 + 129.7 (C-4), 129.8 (C-22), 131.2 (C-18), 132.3 (C-26), 134.3 + 134.4 (C-6), 134.5 + 134.6 (C-20), 134.9 + 135.0 (C-21), 142.4 + 142.5 (C-2), 150.2 (C-9) 150.3 (C-10), 166.8 (C-16).

MS (ESITOF, positive mode):  $m/z$  (%): 1001.3 (79%)  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ , 1017.2 (100%)  $[\text{M}+\text{K}^+]$ .

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2923, 2862, 1717, 1508, 1450, 1265, 1237, 1194, 1130, 782.

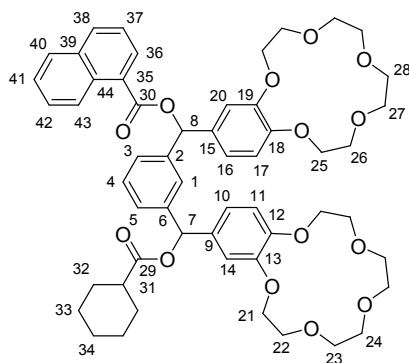
Elementaranalyse: berechnet (%) für  $\text{C}_{58}\text{H}_{58}\text{O}_{14} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ : C 70.50, H 6.02;  
gefunden: C 70.27, H 6.26.

#### Synthese von Verbindung **9f**:

In einem ausgeheizten Kolben wurde unter Stickstoffatmosphäre **6** (100 mg, 150  $\mu\text{mol}$ ), Cyclohexancarbonsäure (19,0 mg, 150  $\mu\text{mol}$ ) und DMAP (1.80 mg, 15.0  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) in trockenem Dichlormethan (2 mL) bei 25 °C gelöst. Anschließend wurde EDC (57.5 mg, 300  $\mu\text{mol}$ , 2 eq.) zugegeben und die Reaktion 12 h rühren gelassen. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Aceton (2 mL) aufgenommen. Das Rohprodukt wurde auf einer RP8-Säule gereinigt (Gradient: H<sub>2</sub>O/Aceton 5:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2), wobei das Produkt der einfach veresterten Verbindung bei einer Zusammensetzung von Wasser/Aceton 1:1 eluierte. Die Fraktionen, die Produkt enthielten, wurden mit Dichlormethan extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. In einem ausgeheizten Kolben wurde das erhaltene Produkt unter Stickstoffatmosphäre (40.0 mg, 51.3  $\mu\text{mol}$ ) mit 1-Naphthoecarbonsäure (26,0 mg, 151  $\mu\text{mol}$ ) und DMAP (0.60 mg, 5.0  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) in trockenem Dichlormethan (2 mL) bei 25 °C gelöst. Anschließend wurde EDC (30.0 mg, 157  $\mu\text{mol}$ , 3 eq.) zugegeben und die Reaktion 12 h rühren gelassen. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Aceton (2 mL) aufgenommen. Das Rohprodukt wurde auf einer RP8-Säule gereinigt (Gradient: H<sub>2</sub>O/Aceton 5:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2), wobei das Produkt bei einer Zusammensetzung von Wasser/Aceton 1:2 eluierte. Die Fraktionen, welche das jeweilige Produkt enthielten, wurden mit Dichlormethan extrahiert. Die so erhaltenen organischen Phasen wurden im Vakuum zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 26 mg (27.7  $\mu\text{mol}$ , 54 % d.Th.)

Smp.: 57-61 °C



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton,  $25^\circ\text{C}$ )

$\delta = 1.06 - 1.41 + 1.52 - 1.68 + 1.82 - 1.88$  (m, 10H, H-(32) + H-(33) + H-(34)), 2.31 – 2.40 (m, 1H, H-(31)), 3.63 – 3.65 (m, 16H, H-(23) + H-(24) + H-(27) + H-(28)), 3.73 – 3.76 + 3.79 – 3.82 (m, 8H, H-(22) + H-(26)), 3.93 – 3.97 + 4.03 – 4.05 + 4.07 – 4.08 (m, 8H, H-(21) + H-(25)), 6.80 – 6.87 (m, 2H, H-(7) + H-(8)), 6.90 – 6.92 (m, 3H, H-(10) + H-(13) + H-(14)), 7.07 – 7.12 (m, 2H, H-(17) + H-(20)), 7.17 (d, 2H,  $^3J(\text{H,H}) = 3.78$  Hz, H-(16)), 7.33 (t, 1H,  $^3J(\text{H,H}) = 7.6$  Hz, H-(37)), 7.37 (t, 1H,  $^3J(\text{H,H}) = 7.7$  Hz, H-(41)), 7.45 (t, 1H,  $^3J(\text{H,H}) = 7.14$  Hz, H-(42)) 7.56 – 7.65 (m, 4H, H-(1) + H-(3) + H-(4) + H-(5)), 8.00 (d, 1H,  $^3J(\text{H,H}) = 7.7$  Hz, H-(40)), 8.18 (t, 1H,  $^3J(\text{H,H}) = 8.1$  Hz, H-(38), 8.34 (t, 1H,  $^3J(\text{H,H}) = 5.6$  Hz, H-(36)), 8.88 (d, 1H,  $^3J(\text{H,H}) = 8.5$  Hz, H-(43)).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton,  $25^\circ\text{C}$ )

$\delta = 25.0 + 25.1$  (C-33), 25.5 + 25.6 (C-34), 28.8 + 29.7 (C-32), 42.8 (C-31), 69.1 + 69.3 + 69.4 (C-21 + C-25), 70.4 + 70.5 (C-22 + C-26), 71.1 (C-23 + C-24 + C-27 + C-28), 75.9 (C-8), 77.3 + 77.4 (C-7), 112.9 + 113.0 (C-20), 113.5 + 113.6 (C-14), 113.7 (C-18), 119.8 (C-11), 119.9 (C-16), 120.1 + 120.2 (C-10), 124.4 + 124.6 (C-3), 124.9 (C-5), 125.5 (C-37), 127.8 (C-43), 128.6 (C-35), 128.7 (C-1), 129.8 (C-41), 129.9 (C-42), 131.3 (C-4), 133.2 (C-9), 133.3 (C-15), 133.3 (C-40), 133.5 (C-36), 133.6 (C-38), 134.0 (C-39), 141.3 + 141.4 (C-12 + C-18), 141.7 + 141.8 (C-13 + C-19), 149.0 (C-44), 149.2 +, 149.3 (C-2 + C-6), 165.8 + 165.9 (C-30), 173.8 (C-29).

MS (ESITOF, positive mode):  $m/z$  (%): 957.3 (100 %)  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ , 973.2 (81%)  $[\text{M}+\text{K}^+]$ .

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2927, 2855, 1733, 1718, 1508, 1264, 1237, 1129, 782.

Elementaranalyse: berechnet (%) für  $\text{C}_{54}\text{H}_{62}\text{O}_{14} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : C 66.79, H 6.85;  
 gefunden: C 66.77, H 6.95.

## 6.5 ITC-Messungen mit Verbindungen 9a-f

Es wurden 0.4 mM Lösungen der Bis(kronenether)-Derivate in den jeweiligen Lösungsmittelgemischen angesetzt und die auf 25 °C temperierte Messzelle damit befüllt. In diese Lösung wurde eine 8 mM Lösung Kaliumbromid in demselben Lösungsmittelgemisch in 30 Injektionen zutitriert. Die erste Injektion betrug 2 µL und wurde bei der Auswertung ignoriert. Die folgenden 29 Injektionen betragen 8 µL. Die Zugabegeschwindigkeit betrug 0.5 µL/s, der Abstand zwischen zwei Zugaben 180 s.

Die Auswertung geschah mit dem Programm Data Analysis Origin V7.0, wobei das Bindungsmodell "one set of sites" für die Analyse von 1:1 Komplexen zugrunde gelegt wurde. Die so für die Verbindungen 9a-f erhaltenen Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengefasst.

Tabelle 6.1: Stabilitätskonstanten  $K_a$ , Freie Enthalpie  $\Delta G$ , Enthalpie  $\Delta H$  und Entropie  $T\Delta S$  der Komplexbildung von 9a mit  $K^+$  in  $CH_3OH/H_2O$  Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung bei 25 °C (Gegenion:  $Br^-$ , pH 6.7).

%MeOH/H <sub>2</sub> O (v/v)	n	$K_a^a$	$\Delta H^b$	$T\Delta S^b$	$\Delta G^b$
90	1,07 (0,00)	55033 (13267)	-56,17 (1,14)	-29,11 (1,71)	-27,06 (0,65)
85	1,06 (0,02)	28767 (3338)	-55,61 (0,57)	-30,15 (0,84)	-25,46 (0,29)
80	1,11 (0,02)	15033 (709)	-52,08 (0,24)	-28,19 (0,38)	-23,89 (0,14)
75	1,12 (0,01)	7360 (137)	-47,55 (0,72)	-25,41 (0,75)	-22,14 (0,04)
70	1,07 (0,05)	4010 (310)	-41,97 (1,64)	-21,42 (1,72)	-20,56 (0,20)

<sup>a</sup> $K_a$  in  $M^{-1}$ , <sup>b</sup> $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $T\Delta S$  in kJ/mol; alle Resultate sind Durchschnittswerte von mind. drei Messungen.

Tabelle 6.2: Stabilitätskonstanten  $K_a$ , Freie Enthalpie  $\Delta G$ , Enthalpie  $\Delta H$  und Entropie  $T\Delta S$  der Komplexbildung von 9b mit  $K^+$  in  $CH_3OH/H_2O$  Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung bei 25 °C (Gegenion:  $Br^-$ , pH 6.7).

%MeOH/H <sub>2</sub> O (v/v)	n	$K_a^a$	$\Delta H^b$	$T\Delta S^b$	$\Delta G^b$
90	0,84 (0,02)	66500 (2663)	-59,30 (0,82)	-31,73 (0,87)	-27,57 (0,06)
85	0,86 (0,01)	30833 (3465)	-55,91 (1,48)	-30,28 (1,82)	-25,63 (0,34)
80	0,80 (0,01)	12233 (737)	-54,83 (1,68)	-31,44 (1,77v)	-23,39 (0,13)
75	0,91 (0,01)	6137 (15)	-49,77 (0,17)	-28,11 (0,19)	-21,65 (0,02)
70	0,84 (0,01)	2870 (42)	-52,69 (0,44)	-32,94 (0,35)	-19,75 (0,08)

<sup>a</sup> $K_a$  in  $M^{-1}$ , <sup>b</sup> $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $T\Delta S$  in kJ/mol; alle Resultate sind Durchschnittswerte von mind. drei Messungen.

Tabelle 6.3: Stabilitätskonstanten  $K_a$ , Freie Enthalpie  $\Delta G$ , Enthalpie  $\Delta H$  und Entropie  $T\Delta S$  der Komplexbildung von **9c** mit  $K^+$  in  $CH_3OH/H_2O$  Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung bei 25 °C (Gegenion:  $Br^-$ , pH 6.7).

%MeOH/H <sub>2</sub> O (v/v)	n	$K_a^a$	$\Delta H^b$	$T\Delta S^b$	$\Delta G^b$
90	0,87 (0,02)	49833 (7168)	-58,45 (1,17)	-31,60 (1,44)	-26,85 (0,33)
85	0,92 (0,01)	20600 (265)	-54,02 (0,25)	-29,36 (0,26)	-24,66 (0,05)
80	0,93 (0,01)	9520 (10)	-51,16 (0,38)	-28,40 (0,38)	-22,76 (0,00)
75	1,03 (0,02)	4513 (178)	-44,94 (0,16)	-24,08 (0,25)	-20,86 (0,12)
70	0,98 (0,02)	2583 (65)	-44,63 (1,30)	-25,12 (1,37)	-19,51 (0,07)

<sup>a</sup> $K_a$  in  $M^{-1}$ , <sup>b</sup> $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $T\Delta S$  in kJ/mol; alle Resultate sind Durchschnittswerte von mind. drei Messungen.

Tabelle 6.4: Stabilitätskonstanten  $K_a$ , Freie Enthalpie  $\Delta G$ , Enthalpie  $\Delta H$  und Entropie  $T\Delta S$  der Komplexbildung von **9d** mit  $K^+$  in  $CH_3OH/H_2O$  Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung bei 25 °C (Gegenion:  $Br^-$ , pH 6.7).

%MeOH/H <sub>2</sub> O (v/v)	n	$K_a^a$	$\Delta H^b$	$T\Delta S^b$	$\Delta G^b$
90	0,85 (0,03)	43867 (315)3	-60,89 (1,74)	-34,35 (1,95)	-26,54 (0,22)
85	0,86 (0,00)	21267 (3179)	-56,22 (1,80)	-31,52 (2,13)	-24,69 (0,33)
80	0,96 (0,02)	10300 (300)	-52,13 (0,89)	-29,19 (0,99)	-22,93 (0,10)
75	1,07 (0,01)	5270 (62)	-47,45 (0,39)	-26,20 (0,43)	-21,25 (0,06)
70	1,06 (0,01)	3290 (57)	-44,20 (0,80)	-24,08 (0,88)	-20,12 (0,08)

<sup>a</sup> $K_a$  in  $M^{-1}$ , <sup>b</sup> $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $T\Delta S$  in kJ/mol; alle Resultate sind Durchschnittswerte von mind. drei Messungen.

Tabelle 6.5: Stabilitätskonstanten  $K_a$ , Freie Enthalpie  $\Delta G$ , Enthalpie  $\Delta H$  und Entropie  $T\Delta S$  der Komplexbildung von **9e** mit  $K^+$  in  $CH_3OH/H_2O$  Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung bei 25 °C (Gegenion:  $Br^-$ , pH 6.7).

%MeOH/H <sub>2</sub> O (v/v)	n	$K_a^a$	$\Delta H^b$	$T\Delta S^b$	$\Delta G^b$
90	0,87 (0,02)	70333 (1301)	-58,03 (0,72)	-30,32 (0,70)	-27,71 (0,04)
85	0,89 (0,01)	31167 (603)	-54,72 (0,11)	-29,05 (0,12)	-25,67 (0,02)
80	0,88 (0,02)	14733 (586)	-51,72 (0,55)	-27,90 (0,63)	-23,82 (0,13)
75	0,89 (0,01)	7217 (131)	-49,29 (0,60)	-27,20 (0,66)	-22,09 (0,08)
70	0,89 (0,03)	3843 (160)	-47,65 (1,60)	-27,16 (1,66)	-20,49 (0,07)

<sup>a</sup> $K_a$  in  $M^{-1}$ , <sup>b</sup> $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $T\Delta S$  in kJ/mol; alle Resultate sind Durchschnittswerte von mind. drei Messungen.

Tabelle 6.6: Stabilitätskonstanten  $K_a$ , Freie Enthalpie  $\Delta G$ , Enthalpie  $\Delta H$  und Entropie  $T\Delta S$  der Komplexbildung von **9f** mit  $K^+$  in  $CH_3OH/H_2O$  Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung bei 25 °C (Gegenion:  $Br^-$ , pH 6.7).

%MeOH/H <sub>2</sub> O (v/v)	n	$K_a^a$	$\Delta H^b$	$T\Delta S^b$	$\Delta G^b$
90	0,91 (0,01)	44733 (666)	-57,54 (0,25)	-31,01 (0,32)	-26,53 (0,09)
85	0,92 (0,03)	17767 (1343)	-54,65 (1,11)	-30,40 (0,90)	-24,25 (0,22)
80	0,91 (0,01)	9417 (83)	-52,28 (0,19)	-29,57 (0,25)	-22,71 (0,06)
75	0,90 (0,01)	4960 (46)	-48,54 (0,13)	-27,40 (0,14)	-21,13 (0,02)
70	0,91 (0,08)	2480 (360)	-48,61 (4,71)	-29,24 (5,01)	-19,37 (0,35)

<sup>a</sup> $K_a$  in  $M^{-1}$ , <sup>b</sup> $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $T\Delta S$  in kJ/mol; alle Resultate sind Durchschnittswerte von mind. drei Messungen.



## 6.6 Synthese Verbindung 12

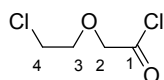
### 6.6.1 Synthese Verbindung 12

Die Verbindungen **13**,<sup>154</sup> **14**, **15**<sup>155</sup> und **16**<sup>96</sup> wurden nach beschriebenen Verfahren ausgehend von Ethylenglykol synthetisiert. Verbindung **17** wurde ausgehend von 2-(2-Chlorethoxy)ethanol nach einem beschriebenen Verfahren hergestellt.<sup>97</sup>

**18**: Verbindung **17** (938 mg, 6.79 mmol) wurde in Thionylchlorid (8.17 g, 68.7 mmol) gelöst. Nach Zugabe von einem Tropfen DMF wurde die Reaktionslösung 3 h bei 60 °C gerührt. Nachdem die Reaktionslösung abgekühlt war, wurde das überschüssige Thionylchlorid im Wasserstrahlvakuum entfernt und das Produkt durch Vakuumdestillation (Sdp.: 78 °C (15 mbar) gereinigt.

Ausbeute: 620 mg (3.97 mmol, 58 % d.Th.)

Sdp.: 78 °C (15 mbar).



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)

δ = 3.67 (t, 2H, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.6 Hz, H-(4)), 3.88 (t, 2H, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.6 Hz, H-(3)), 4.51 (s, 2H, - H-(2)).

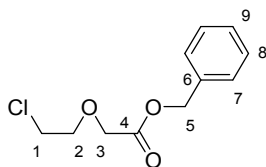
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C)

δ = 42.6 (C-4), 72.1 (C-3), 76.4 (C-2), 171.9 (C-1).

Benzylalkohol (520 mg, 4.81 mmol), DMAP (4,8 mg, 40 μmol) und Pyridin (335 mg, 4.24 mmol) wurden in trockenem Dichlormethan (5 mL) gelöst. Hierzu wurde eine Lösung von 2-(2-Chlorethoxy)ethansäurechlorid (620 mg, 3.97 mmol) in trockenem Dichlormethan (5 mL) bei 0°C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 12 h gerührt, wobei sie Raumtemperatur erreichte. Anschließend wurde mit Wasser gewaschen und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Hexan/Ethylacetat, 2:1, v/v).

Ausbeute: 630 mg farblose Flüssigkeit (2.76 mmol, 72 % d.Th.)

Sdp.: 95 °C (1·10<sup>-3</sup> mbar).



$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton,  $25^\circ\text{C}$ )

$\delta = 3.71$  (t, 2H,  $^3J(\text{H,H}) = 5.6$  Hz, H-(1)),  $3.84$  (t, 2H,  $^3J(\text{H,H}) = 5.6$  Hz, H-(2)),  $4.24$  (s, 2H, H-(3)),  $5.35$  (s, 2H, H-(5)),  $7.33$  (t, 1H,  $^3J(\text{H,H}) = 7.1$  Hz, H-(9)),  $7.34$ - $7.41$  (m, 4H, H-(7) + H-(8)).

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton,  $25^\circ\text{C}$ )

$\delta = 43.7$  (C-1),  $66.7$  (C-5),  $68.7$  (C-3),  $72.2$  (C-2),  $128.9 + 129.0$  (C-7 + C-8),  $129.3$  (C-9),  $137.1$  (C-6),  $170.7$  (C-4).

MS (ESITOF, positive mode):  $m/z$  (%):  $228.2$  (63 %)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

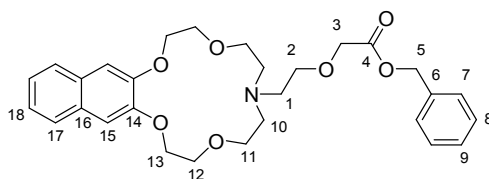
IR: (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $3033$ ,  $2960$ ,  $2893$ ,  $1752$ ,  $1455$ ,  $1428$ ,  $1279$ ,  $1193$ ,  $1139$ ,  $752$ ,  $698$ .

Elementaranalyse: berechnet (%) für  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ : C 57.78, H 5.73;  
 gefunden: C 57.51, H 5.70.

**12·NaI:** In einem ausgeheizten Kolben wurde unter Stickstoffatmosphäre **16** (585 mg, 1.85 mmol), **18** (842 mg, 3.69 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (305 mg, 2.21 mmol) und NaI (277 mg, 1.85 mmol) in trockenem Acetonitril (50 mL) 12 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde Ethylacetat (50 mL) zugegeben und mit Wasser (100 mL) gewaschen. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; 1% Triethylamin/Ethylacetat). Die Fraktionen, die Produkt enthielten, wurden im Vakuum vom Lösemittel befreit. Das Produkt kristallisierte aus Ethylacetat/Aceton als gelbe Kristalle.

Ausbeute: 550 mg (0,84 mmol, 45 %).

Smp.: 220 °C



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton, 25°C)

δ = 2.80 - 2.90 (m, 6H, H(1) + H(10)) 3.79 (t, 2H, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.7 Hz, H-(2)), 3.82 (tbr, 4H, H-(11)), 3.99 (t, 4H, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.4 Hz, H-(12)), 4.27 (s, 2H, H-(3)), 4.39 (sbr, 4H, H-(13)), 4.75 (s, 2H, H-(5)), 6.90 (d, 2H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.9 Hz, H-(7)), 7.15 (t, 2H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.6 Hz, H-(8)), 7.22 (t, 1H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.4 Hz, H-(9)), 7.40 (q, 2H, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.1 Hz, H-(18)), 7.60 (s, 2H, H-(15)), 7.22 (t, 2H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.4 Hz, H-(17)).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton, 25°C)

δ = 52.3 (C-10), 52.5 (C-1), 66.7 (C-5), 67.0 (C-11), 67.2 (C-2), 67.5 (C-3), 68.9 (C-13), 69.1 (C-12), 111.8 (C-15), 124.9 (C-18), 126.8 (C-17), 128.2 (C-7), 128.3 (C-9), 128.4 (C-8), 130.3 (C-16) 135.1 (C-6), 148.4 (C-14).

MS (ESITOF, positive mode): *m/z* (%): 510.2 (18 %) [M+H<sup>+</sup>], 532.2 (100 %) [M+Na<sup>+</sup>].

Elementaranalyse: berechnet (%) für C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>INNaO<sub>7</sub>: C 52.82, H 5.35, N 2.12;  
 gefunden: C 52.67, H 5.43, N 2.10.

## 6.6.2 Daten zur Kristallstruktur von 12·NaI (Abb. 2.14)

### Kristalldaten und Strukturverfeinerung.

Identifizierungsnummer	7218	
Summenformel	$C_{29}H_{35}INaO_7$	
Farbe	farblos	
Molmasse	$659.47 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	1.54178 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$ , (no. 14)	
Zelldimensionen	$a = 12.7454(5) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 17.2235(7) \text{ Å}$	$\beta = 114.4770(10)^\circ$ .
	$c = 14.6053(6) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Zellvolumen	$2918.0(2) \text{ Å}^3$	
Formeleinheiten pro Zelle Z	4	
Berechnete Dichte	$1.501 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	$9.153 \text{ mm}^{-1}$	
$F(000)$	1344 e	
Kristallgröße	$0.424 \times 0.357 \times 0.188 \text{ mm}^3$	
Gemessener $\theta$ -Bereich	$3.88 \text{ to } 66.86^\circ$ .	
Indexgrenzen	$-12 \leq h \leq 14, -20 \leq k \leq 20, -17 \leq l \leq 17$	
Anzahl der gemessenen Reflexe	73186	
Unabhängige Reflexe	5100 [ $R_{\text{int}} = 0.0568$ ]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	4831	
Completeness to $\theta = 66.86^\circ$	98.2 %	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
Max. und min. Transmission	0.38 and 0.13	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Daten / Restraints / Parameter	5100 / 0 / 352	
Goodness-of-fit on $F^2$	1.061	
Endgültige $R$ -Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0403$	$wR^2 = 0.1066$
$R$ -Werte (alle Werte)	$R_1 = 0.0419$	$wR^2 = 0.1086$
Größtes Maximum und Minimum	$1.401 \text{ and } -0.380 \text{ e} \text{ Å}^{-3}$	

**Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ).** $U_{\text{eq}}$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	$U_{\text{eq}}$
I(1)	0.6230(1)	0.8207(1)	0.4171(1)	0.040(1)
N(1)	1.2253(2)	0.8802(2)	0.2529(2)	0.040(1)
Na(1)	1.0386(1)	0.9459(1)	0.2401(1)	0.031(1)
O(1)	1.1055(3)	0.8565(2)	0.3763(2)	0.050(1)
O(2)	0.9117(2)	0.9403(2)	0.3291(2)	0.041(1)
O(3)	0.9949(2)	1.0680(2)	0.2911(2)	0.041(1)
O(4)	1.1815(2)	1.0422(2)	0.2534(2)	0.045(1)
O(5)	1.0175(2)	0.8890(2)	0.0830(2)	0.042(1)
O(6)	0.8457(2)	0.9615(2)	0.0997(2)	0.042(1)
O(7)	0.7237(2)	0.9273(2)	-0.0576(2)	0.038(1)
C(1)	1.2741(4)	0.8378(3)	0.3467(4)	0.058(1)
C(2)	1.1842(3)	0.7996(2)	0.3746(3)	0.044(1)
C(3)	1.0226(3)	0.8296(2)	0.4078(3)	0.044(1)
C(4)	0.9508(4)	0.8928(2)	0.4170(3)	0.043(1)
C(5)	0.8549(3)	1.0083(2)	0.3324(2)	0.034(1)
C(6)	0.7622(3)	1.0100(2)	0.3558(2)	0.036(1)
C(7)	0.7067(3)	1.0814(2)	0.3563(2)	0.036(1)
C(8)	0.6105(3)	1.0850(2)	0.3816(3)	0.041(1)
C(9)	0.5579(3)	1.1549(3)	0.3810(3)	0.044(1)
C(10)	0.5986(3)	1.2232(2)	0.3542(3)	0.046(1)
C(11)	0.6913(3)	1.2213(2)	0.3297(3)	0.042(1)
C(12)	0.7474(3)	1.1508(2)	0.3297(3)	0.037(1)
C(13)	0.8433(3)	1.1473(2)	0.3048(3)	0.038(1)
C(14)	0.8971(3)	1.0782(2)	0.3071(2)	0.035(1)
C(15)	1.0479(4)	1.1331(2)	0.2692(4)	0.056(1)
C(16)	1.1723(4)	1.1139(2)	0.2986(4)	0.052(1)
C(17)	1.2980(3)	1.0140(3)	0.2987(4)	0.052(1)
C(18)	1.3034(4)	0.9390(3)	0.2432(3)	0.051(1)
C(19)	1.1952(4)	0.8239(2)	0.1661(4)	0.051(1)
C(20)	1.1144(3)	0.8576(2)	0.0699(3)	0.043(1)
C(21)	0.9179(3)	0.8949(2)	-0.0064(3)	0.037(1)
C(22)	0.8264(3)	0.9314(2)	0.0199(2)	0.034(1)
C(23)	0.6267(3)	0.9676(2)	-0.0472(3)	0.040(1)
C(24)	0.5591(3)	0.9132(2)	-0.0134(3)	0.036(1)
C(25)	0.4576(3)	0.8803(2)	-0.0843(3)	0.038(1)
C(26)	0.3904(4)	0.8322(2)	-0.0551(3)	0.042(1)
C(27)	0.4230(4)	0.8163(2)	0.0455(3)	0.045(1)
C(28)	0.5220(4)	0.8482(2)	0.1170(3)	0.046(1)
C(29)	0.5906(3)	0.8973(2)	0.0885(3)	0.042(1)

**Bindungslängen [Å] und -winkel [°].**

C(1)-N(1)	1.448(5)	C(1)-C(2)	1.516(6)
C(2)-O(1)	1.411(5)	C(3)-O(1)	1.395(5)
C(3)-C(4)	1.464(6)	C(4)-O(2)	1.426(4)
C(5)-C(6)	1.359(5)	C(5)-O(2)	1.388(4)
C(5)-C(14)	1.428(5)	C(6)-C(7)	1.419(5)
C(7)-C(12)	1.420(5)	C(7)-C(8)	1.421(5)
C(8)-C(9)	1.376(6)	C(9)-C(10)	1.404(6)
C(10)-C(11)	1.369(6)	C(11)-C(12)	1.410(5)
C(12)-C(13)	1.414(5)	C(13)-C(14)	1.366(5)
C(14)-O(3)	1.371(4)	C(15)-O(3)	1.413(5)
C(15)-C(16)	1.497(7)	C(16)-O(4)	1.427(5)
C(17)-O(4)	1.437(5)	C(17)-C(18)	1.542(6)
C(18)-N(1)	1.466(5)	C(19)-C(20)	1.475(6)
C(19)-N(1)	1.514(6)	C(20)-O(5)	1.431(4)
C(21)-O(5)	1.397(4)	C(21)-C(22)	1.506(5)
C(22)-O(6)	1.204(4)	C(22)-O(7)	1.331(4)
C(23)-O(7)	1.481(4)	C(23)-C(24)	1.489(5)
C(24)-C(29)	1.399(5)	C(24)-C(25)	1.399(5)
C(25)-C(26)	1.379(5)	C(26)-C(27)	1.378(6)
C(27)-C(28)	1.376(6)	C(28)-C(29)	1.398(6)
N(1)-Na(1)	2.571(3)	Na(1)-O(3)	2.373(3)
Na(1)-O(1)	2.377(3)	Na(1)-O(5)	2.405(3)
Na(1)-O(4)	2.411(3)	Na(1)-O(2)	2.462(3)
Na(1)-O(6)	2.478(3)		
N(1)-C(1)-C(2)	113.4(3)	O(1)-C(2)-C(1)	109.0(3)
O(1)-C(3)-C(4)	111.8(3)	O(2)-C(4)-C(3)	110.0(3)
C(6)-C(5)-O(2)	123.1(3)	C(6)-C(5)-C(14)	120.4(3)
O(2)-C(5)-C(14)	116.4(3)	C(5)-C(6)-C(7)	120.4(3)
C(6)-C(7)-C(12)	119.2(3)	C(6)-C(7)-C(8)	121.7(3)
C(12)-C(7)-C(8)	119.1(3)	C(9)-C(8)-C(7)	120.5(4)
C(8)-C(9)-C(10)	119.9(4)	C(11)-C(10)-C(9)	120.8(4)
C(10)-C(11)-C(12)	120.9(4)	C(11)-C(12)-C(13)	122.0(4)
C(11)-C(12)-C(7)	118.8(3)	C(13)-C(12)-C(7)	119.2(3)
C(14)-C(13)-C(12)	120.6(3)	C(13)-C(14)-O(3)	126.1(3)
C(13)-C(14)-C(5)	120.1(3)	O(3)-C(14)-C(5)	113.7(3)
O(3)-C(15)-C(16)	108.0(4)	O(4)-C(16)-C(15)	109.8(3)
O(4)-C(17)-C(18)	107.6(3)	N(1)-C(18)-C(17)	110.4(3)
C(20)-C(19)-N(1)	112.3(3)	O(5)-C(20)-C(19)	108.8(3)
O(5)-C(21)-C(22)	107.0(3)	O(6)-C(22)-O(7)	125.5(3)
O(6)-C(22)-C(21)	123.8(3)	O(7)-C(22)-C(21)	110.7(3)
O(7)-C(23)-C(24)	111.2(3)	C(29)-C(24)-C(25)	118.5(3)
C(29)-C(24)-C(23)	121.7(3)	C(25)-C(24)-C(23)	119.6(3)
C(26)-C(25)-C(24)	121.1(3)	C(27)-C(26)-C(25)	119.8(4)
C(28)-C(27)-C(26)	120.4(4)	C(27)-C(28)-C(29)	120.4(4)
C(28)-C(29)-C(24)	119.8(4)	C(1)-N(1)-C(18)	113.4(3)
C(1)-N(1)-C(19)	109.2(3)	C(18)-N(1)-C(19)	108.0(3)
C(1)-N(1)-Na(1)	108.2(2)	C(18)-N(1)-Na(1)	109.5(2)
C(19)-N(1)-Na(1)	108.4(2)	O(3)-Na(1)-O(1)	111.10(11)
O(3)-Na(1)-O(5)	135.47(10)	O(1)-Na(1)-O(5)	113.22(11)
O(3)-Na(1)-O(4)	68.46(9)	O(1)-Na(1)-O(4)	112.39(11)
O(5)-Na(1)-O(4)	98.01(10)	O(3)-Na(1)-O(2)	65.00(9)
O(1)-Na(1)-O(2)	67.58(9)	O(5)-Na(1)-O(2)	130.54(11)
O(4)-Na(1)-O(2)	128.60(11)	O(3)-Na(1)-O(6)	83.23(9)
O(1)-Na(1)-O(6)	130.69(11)	O(5)-Na(1)-O(6)	64.83(9)
O(4)-Na(1)-O(6)	116.68(11)	O(2)-Na(1)-O(6)	78.35(9)

O(3)-Na(1)-N(1)	134.23(11)	O(1)-Na(1)-N(1)	69.76(10)
O(5)-Na(1)-N(1)	67.94(10)	O(4)-Na(1)-N(1)	69.58(10)
O(2)-Na(1)-N(1)	137.34(10)	O(6)-Na(1)-N(1)	132.77(11)
C(3)-O(1)-C(2)	114.6(3)	C(3)-O(1)-Na(1)	115.7(2)
C(2)-O(1)-Na(1)	116.5(2)	C(5)-O(2)-C(4)	116.5(3)
C(5)-O(2)-Na(1)	116.8(2)	C(4)-O(2)-Na(1)	115.9(2)
C(14)-O(3)-C(15)	119.4(3)	C(14)-O(3)-Na(1)	121.1(2)
C(15)-O(3)-Na(1)	115.8(2)	C(16)-O(4)-C(17)	110.3(3)
C(16)-O(4)-Na(1)	115.4(2)	C(17)-O(4)-Na(1)	114.0(2)
C(21)-O(5)-C(20)	113.8(3)	C(21)-O(5)-Na(1)	124.0(2)
C(20)-O(5)-Na(1)	121.3(2)	C(22)-O(6)-Na(1)	119.2(2)
C(22)-O(7)-C(23)	117.2(3)		

### Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ).

Der Exponent des anisotropen Auslenkungsfaktors nimmt folgende Form an:

$$-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ].$$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
I(1)	0.039(1)	0.044(1)	0.034(1)	0.006(1)	0.013(1)	0.001(1)
N(1)	0.029(2)	0.043(2)	0.048(2)	0.014(1)	0.015(1)	0.003(1)
Na(1)	0.029(1)	0.035(1)	0.029(1)	0.003(1)	0.012(1)	0.000(1)
O(1)	0.055(2)	0.051(2)	0.055(2)	0.022(1)	0.033(1)	0.014(1)
O(2)	0.045(1)	0.051(2)	0.034(1)	0.012(1)	0.022(1)	0.012(1)
O(3)	0.040(1)	0.045(1)	0.044(1)	-0.012(1)	0.024(1)	-0.010(1)
O(4)	0.039(1)	0.043(1)	0.053(2)	-0.005(1)	0.019(1)	-0.007(1)
O(5)	0.039(1)	0.056(2)	0.032(1)	-0.001(1)	0.015(1)	0.015(1)
O(6)	0.036(1)	0.052(2)	0.036(1)	-0.010(1)	0.012(1)	0.003(1)
O(7)	0.035(1)	0.044(1)	0.030(1)	-0.001(1)	0.010(1)	-0.001(1)
C(1)	0.042(2)	0.076(3)	0.060(3)	0.030(2)	0.023(2)	0.019(2)
C(2)	0.037(2)	0.046(2)	0.046(2)	0.020(2)	0.014(2)	0.010(2)
C(3)	0.038(2)	0.055(2)	0.039(2)	0.018(2)	0.017(2)	0.000(2)
C(4)	0.058(2)	0.039(2)	0.040(2)	0.004(2)	0.028(2)	-0.002(2)
C(5)	0.036(2)	0.041(2)	0.024(2)	0.001(1)	0.012(1)	0.002(1)
C(6)	0.036(2)	0.041(2)	0.029(2)	0.002(1)	0.013(1)	-0.002(1)
C(7)	0.030(2)	0.046(2)	0.027(2)	-0.006(1)	0.008(1)	-0.001(1)
C(8)	0.034(2)	0.051(2)	0.036(2)	-0.006(2)	0.013(1)	-0.004(2)
C(9)	0.032(2)	0.058(2)	0.041(2)	-0.011(2)	0.013(2)	-0.001(2)
C(10)	0.040(2)	0.050(2)	0.045(2)	-0.013(2)	0.012(2)	0.001(2)
C(11)	0.040(2)	0.042(2)	0.039(2)	-0.007(2)	0.011(2)	-0.003(2)
C(12)	0.032(2)	0.043(2)	0.029(2)	-0.009(2)	0.007(1)	-0.004(2)
C(13)	0.040(2)	0.044(2)	0.031(2)	-0.008(2)	0.015(2)	-0.008(2)
C(14)	0.032(2)	0.046(2)	0.026(2)	-0.007(1)	0.011(1)	-0.004(1)
C(15)	0.067(3)	0.035(2)	0.087(3)	-0.005(2)	0.053(3)	-0.008(2)
C(16)	0.053(2)	0.049(2)	0.066(3)	-0.026(2)	0.036(2)	-0.022(2)
C(17)	0.031(2)	0.053(2)	0.066(3)	0.005(2)	0.014(2)	-0.009(2)
C(18)	0.038(2)	0.059(2)	0.057(2)	0.011(2)	0.021(2)	0.002(2)
C(19)	0.050(2)	0.048(2)	0.063(3)	0.010(2)	0.032(2)	0.012(2)
C(20)	0.047(2)	0.043(2)	0.049(2)	0.001(2)	0.030(2)	0.010(2)
C(21)	0.041(2)	0.040(2)	0.028(2)	-0.002(1)	0.014(1)	0.001(2)
C(22)	0.038(2)	0.032(2)	0.030(2)	0.001(1)	0.013(1)	-0.001(1)
C(23)	0.035(2)	0.043(2)	0.037(2)	0.005(2)	0.011(2)	0.004(2)
C(24)	0.037(2)	0.036(2)	0.034(2)	0.002(1)	0.014(1)	0.005(1)
C(25)	0.044(2)	0.039(2)	0.031(2)	-0.002(1)	0.014(2)	0.001(2)
C(26)	0.045(2)	0.038(2)	0.046(2)	-0.004(2)	0.020(2)	0.000(2)
C(27)	0.052(2)	0.039(2)	0.053(2)	0.008(2)	0.032(2)	0.009(2)
C(28)	0.060(2)	0.047(2)	0.037(2)	0.012(2)	0.026(2)	0.017(2)
C(29)	0.041(2)	0.047(2)	0.033(2)	0.003(2)	0.010(2)	0.010(2)

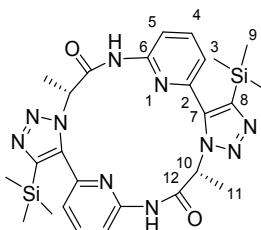
## 6.7 Synthesen Projekt 2

### 6.7.1 Synthesen der Verbindungen 22 – 39

Die Synthesen und analytischen Daten zu den Verbindungen **22** – **24** und **26** – **31** sowie die Kristallstrukturdaten der Verbindung **31** (Abb. 3.7 + 3.9) sind im Experimentellen Teil der Veröffentlichung *Chem. Commun.* (Anhang II) beschrieben.

Die Synthesen und analytischen Daten der Verbindungen **25**, **28**, **38** und **39**, die Kristallstrukturdaten der Verbindungen **25** (Abb. 3.16), **38** und **39** (Abb. 3.14), sowie die Daten zu den ITC-Messungen mit Verbindungen **1** und **25** sind im Experimentellen Teil der Veröffentlichung *J. Org. Chem.* (Anhang III) beschrieben.

Analytische Daten zu Verbindung **29**:

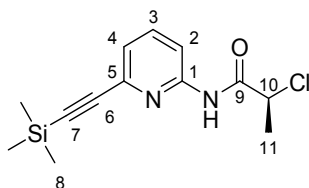


$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $[\text{D}_6]$ DMSO, 25°C)  
 $\delta$  = 0.24 (s, 9H, H-(9)), 1.89 (d, 3H,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.0 Hz, H-(11)), 5.76 (q, 1H,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.0 Hz, H-(10)), 7.39 (d, 1H,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.6 Hz, H-(3)), 7.83 (d, 1H,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.3 Hz, H-(5)), 8.04 (t, 1H,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.9 Hz, H-(4)), 11.84 (sbr, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $[\text{D}_6]$ DMSO, 25°C)  
 $\delta$  = -0.7 (C-9), 16.7 (C-11), 58.5 (C-10), 114.3 (C-5), 121.3 (C-3), 140.6 (C-4), 141.0 (C-8), 144.2 (C-7), 145.2 (C-6), 150.9 (C-2), 168.2 (C-12).

MS (ESI TOF, positive mode):  $m/z$  (%): 575.2 (100 %)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

Analytische Daten zu Verbindung **35**:



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $[\text{D}_6]$ Aceton, 25°C)  
 $\delta$  = 0.23 (s, 9H, H-(8)), 1.59 (d, 3H,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.7 Hz, H-(11)), 4.78 (q, 1H,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.7 Hz, H-(10)), 7.29 (d, 1H,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.4 Hz, H-(4)), 7.83 (t, 1H,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.1 Hz, H-(3)), 8.08 (d, 1H,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.4 Hz, H-(2)), 11.12 (s, br, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $[\text{D}_6]$ DMSO, 25°C)  
 $\delta$  = -0.4 (C-8), 20.9 (C-11), 54.3 (C-10), 94.1 (C-7), 103.5 (C-6), 113.9 (C-2), 123.1 (C-4), 139.3 (C-3), 140.1 (C-5), 151.7 (C-1), 168.3 (C-9).

MS (ESI TOF, positive mode):  $m/z$  (%): 281.0 (100 %)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .



### 6.7.3 Daten zur Kristallstruktur von 25·(Abb. 3.15)

– mit 2 Wassermolekülen und einem Acetonmolekül:

#### Kristalldaten und Strukturverfeinerung.

Identifizierungsnummer	7233	
Summenformel	$C_{33}H_{37}N_{15}O_6$	
Farbe	farblos	
Molmasse	$739.78 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	$1.54178 \text{ \AA}$	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	$P2_1 2_1 2_1$ , (no. 19)	
Zelldimensionen	$a = 12.4670(13) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 17.2002(16) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 17.5906(16) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Zellvolumen	$3772.0(6) \text{ \AA}^3$	
Formeleinheiten pro Zelle $Z$	4	
Berechnete Dichte	$1.303 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	$0.786 \text{ mm}^{-1}$	
$F(000)$	1552 e	
Kristallgröße	$0.320 \times 0.038 \times 0.031 \text{ mm}^3$	
Gemessener $\theta$ -Bereich	$3.59$ to $54.42^\circ$ .	
Indexgrenzen	$-12 \leq h \leq 13$ , $-18 \leq k \leq 18$ , $-18 \leq l \leq 18$	
Anzahl der gemessenen Reflexe	41081	
Unabhängige Reflexe	4588 [ $R_{\text{int}} = 0.0969$ ]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	3907	
Completeness to $\theta = 54.42^\circ$	99.5 %	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
Max. und min. Transmission	0.98 and 0.88	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Daten / restraints / Parameter	4588 / 4 / 504	
Goodness-of-fit on $F^2$	1.121	
Endgültige $R$ -Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0594$	$wR^2 = 0.1425$
$R$ -Werte (alle Daten)	$R_1 = 0.0728$	$wR^2 = 0.1499$
Absolute Strukturparameter	$-0.2(4)$	
Größtes Maximum und Minimum	$0.284$ and $-0.313 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

**Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ).** $U_{eq}$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	$U_{eq}$
C(1)	0.6496(4)	0.7278(3)	0.8167(3)	0.036(1)
C(2)	0.5647(4)	0.6921(3)	0.7649(3)	0.038(1)
C(3)	0.4836(4)	0.6476(3)	0.8122(3)	0.048(1)
C(4)	0.4693(4)	0.8516(3)	0.6493(3)	0.043(1)
C(5)	0.5509(4)	0.7991(3)	0.6621(3)	0.040(1)
C(6)	0.6519(4)	0.7874(2)	0.6222(3)	0.034(1)
C(7)	0.6848(5)	0.8398(3)	0.5672(3)	0.043(1)
C(8)	0.7787(5)	0.8259(3)	0.5296(3)	0.043(1)
C(9)	0.8388(5)	0.7594(3)	0.5440(3)	0.045(1)
C(10)	0.7971(5)	0.7096(3)	0.6006(3)	0.042(1)
C(11)	0.9248(4)	0.6002(3)	0.5784(3)	0.040(1)
C(12)	0.9297(4)	0.5128(3)	0.5903(3)	0.034(1)
C(13)	0.8306(4)	0.4716(3)	0.5614(3)	0.045(1)
C(14)	1.1856(4)	0.4539(2)	0.5163(3)	0.040(1)
C(15)	1.1270(4)	0.4706(2)	0.5798(3)	0.034(1)
C(16)	1.1598(4)	0.4729(2)	0.6602(3)	0.034(1)
C(17)	1.2677(4)	0.4827(3)	0.6783(3)	0.038(1)
C(18)	1.2966(4)	0.4821(2)	0.7535(3)	0.038(1)
C(19)	1.2193(4)	0.4743(3)	0.8089(3)	0.039(1)
C(20)	1.1128(4)	0.4649(3)	0.7863(3)	0.037(1)
C(21)	1.0233(4)	0.4711(3)	0.9116(3)	0.039(1)
C(22)	0.9159(4)	0.4575(3)	0.9489(3)	0.036(1)
C(23)	0.8869(5)	0.3706(3)	0.9554(3)	0.048(1)
C(24)	0.9466(4)	0.5724(3)	1.1182(3)	0.039(1)
C(25)	0.9257(4)	0.5710(3)	1.0418(3)	0.036(1)
C(26)	0.9063(4)	0.6366(3)	0.9898(3)	0.038(1)
C(27)	0.9567(4)	0.7069(3)	1.0036(3)	0.043(1)
C(28)	0.9314(4)	0.7701(3)	0.9590(3)	0.043(1)
C(29)	0.8545(5)	0.7629(3)	0.9028(3)	0.048(1)
C(30)	0.8069(4)	0.6899(3)	0.8933(3)	0.037(1)
C(32)	0.8718(9)	0.1935(4)	0.7414(4)	0.114(3)
C(33)	0.8467(5)	0.2307(4)	0.6677(4)	0.065(2)
C(34)	0.8070(6)	0.1781(4)	0.6052(4)	0.070(2)
N(1)	0.7273(3)	0.6767(2)	0.8374(2)	0.037(1)
N(2)	0.5107(3)	0.7558(2)	0.7220(2)	0.038(1)
N(3)	0.4134(4)	0.7793(2)	0.7434(2)	0.045(1)
N(4)	0.3870(4)	0.8392(2)	0.6972(2)	0.048(1)
N(5)	0.7086(4)	0.7225(2)	0.6391(2)	0.037(1)
N(6)	0.8438(3)	0.6362(2)	0.6163(2)	0.042(1)
N(7)	1.0252(3)	0.4825(2)	0.5531(2)	0.034(1)
N(8)	1.0230(4)	0.4749(2)	0.4754(2)	0.039(1)
N(9)	1.1213(4)	0.4564(2)	0.4536(2)	0.039(1)
N(10)	1.0838(3)	0.4645(2)	0.7128(2)	0.035(1)
N(11)	1.0255(3)	0.4553(2)	0.8357(2)	0.036(1)
N(12)	0.9203(3)	0.4937(2)	1.0243(2)	0.038(1)
N(13)	0.9392(3)	0.4500(2)	1.0866(2)	0.041(1)
N(14)	0.9527(3)	0.4984(3)	1.1440(2)	0.044(1)
N(15)	0.8325(3)	0.6267(2)	0.9341(2)	0.037(1)
O(1)	0.6428(3)	0.7945(2)	0.8395(2)	0.045(1)
O(2)	0.9859(3)	0.6334(2)	0.5356(2)	0.052(1)
O(3)	1.1007(3)	0.4947(2)	0.9470(2)	0.047(1)
O(4)	0.8177(3)	0.4031(2)	0.7717(2)	0.043(1)
O(5)	0.7305(3)	0.5438(2)	0.7383(2)	0.043(1)
O(6)	0.8580(4)	0.3008(2)	0.6567(2)	0.065(1)

**Bindungslängen [Å] und -winkel [°].**

C(1)-O(1)	1.217(5)	C(1)-N(1)	1.359(6)
C(1)-C(2)	1.525(7)	C(2)-N(2)	1.490(6)
C(2)-C(3)	1.517(7)	C(4)-N(4)	1.344(6)
C(4)-C(5)	1.379(7)	C(5)-N(2)	1.385(6)
C(5)-C(6)	1.455(7)	C(6)-N(5)	1.355(6)
C(6)-C(7)	1.386(7)	C(7)-C(8)	1.365(7)
C(8)-C(9)	1.391(7)	C(9)-C(10)	1.413(7)
C(10)-N(5)	1.313(7)	C(10)-N(6)	1.416(6)
C(11)-O(2)	1.214(6)	C(11)-N(6)	1.359(6)
C(11)-C(12)	1.518(7)	C(12)-N(7)	1.456(6)
C(12)-C(13)	1.512(7)	C(14)-N(9)	1.365(6)
C(14)-C(15)	1.365(7)	C(15)-N(7)	1.368(6)
C(15)-C(16)	1.472(7)	C(16)-N(10)	1.332(6)
C(16)-C(17)	1.392(7)	C(17)-C(18)	1.371(7)
C(18)-C(19)	1.376(7)	C(19)-C(20)	1.395(7)
C(20)-N(10)	1.343(6)	C(20)-N(11)	1.403(6)
C(21)-O(3)	1.218(6)	C(21)-N(11)	1.363(6)
C(21)-C(22)	1.509(7)	C(22)-N(12)	1.466(6)
C(22)-C(23)	1.542(6)	C(24)-N(14)	1.354(6)
C(24)-C(25)	1.369(7)	C(25)-N(12)	1.366(6)
C(25)-C(26)	1.473(7)	C(26)-N(15)	1.354(6)
C(26)-C(27)	1.384(7)	C(27)-C(28)	1.378(7)
C(28)-C(29)	1.383(7)	C(29)-C(30)	1.399(7)
C(30)-N(15)	1.341(6)	C(30)-N(1)	1.416(6)
C(32)-C(33)	1.480(10)	C(33)-O(6)	1.228(7)
C(33)-C(34)	1.507(9)	N(2)-N(3)	1.333(6)
N(3)-N(4)	1.353(5)	N(7)-N(8)	1.373(5)
N(8)-N(9)	1.323(5)	N(12)-N(13)	1.349(5)
N(13)-N(14)	1.319(5)		
O(1)-C(1)-N(1)	124.8(5)	O(1)-C(1)-C(2)	121.8(5)
N(1)-C(1)-C(2)	113.2(4)	N(2)-C(2)-C(3)	110.3(4)
N(2)-C(2)-C(1)	108.6(4)	C(3)-C(2)-C(1)	109.8(4)
N(4)-C(4)-C(5)	111.0(4)	C(4)-C(5)-N(2)	102.1(4)
C(4)-C(5)-C(6)	130.6(5)	N(2)-C(5)-C(6)	127.2(4)
N(5)-C(6)-C(7)	122.3(5)	N(5)-C(6)-C(5)	117.5(4)
C(7)-C(6)-C(5)	120.2(4)	C(8)-C(7)-C(6)	118.6(5)
C(7)-C(8)-C(9)	121.2(5)	C(8)-C(9)-C(10)	115.4(5)
N(5)-C(10)-C(9)	124.7(5)	N(5)-C(10)-N(6)	113.3(4)
C(9)-C(10)-N(6)	121.7(5)	O(2)-C(11)-N(6)	123.7(5)
O(2)-C(11)-C(12)	121.7(5)	N(6)-C(11)-C(12)	114.4(5)
N(7)-C(12)-C(13)	110.4(4)	N(7)-C(12)-C(11)	109.0(4)
C(13)-C(12)-C(11)	112.6(4)	N(9)-C(14)-C(15)	109.9(5)
C(14)-C(15)-N(7)	104.2(4)	C(14)-C(15)-C(16)	130.0(5)
N(7)-C(15)-C(16)	125.7(4)	N(10)-C(16)-C(17)	122.7(5)
N(10)-C(16)-C(15)	117.8(4)	C(17)-C(16)-C(15)	119.5(5)
C(18)-C(17)-C(16)	118.3(5)	C(17)-C(18)-C(19)	119.9(5)
C(18)-C(19)-C(20)	118.4(5)	N(10)-C(20)-C(19)	122.1(5)
N(10)-C(20)-N(11)	112.8(4)	C(19)-C(20)-N(11)	125.2(5)
O(3)-C(21)-N(11)	123.4(5)	O(3)-C(21)-C(22)	122.2(4)
N(11)-C(21)-C(22)	114.4(5)	N(12)-C(22)-C(21)	107.1(4)
N(12)-C(22)-C(23)	110.7(4)	C(21)-C(22)-C(23)	113.0(4)
N(14)-C(24)-C(25)	108.8(4)	N(12)-C(25)-C(24)	104.4(4)
N(12)-C(25)-C(26)	126.7(4)	C(24)-C(25)-C(26)	128.8(4)
N(15)-C(26)-C(27)	123.0(4)	N(15)-C(26)-C(25)	117.7(4)
C(27)-C(26)-C(25)	119.0(5)	C(28)-C(27)-C(26)	119.1(5)

C(27)-C(28)-C(29)	119.7(5)	C(30)-C(29)-C(28)	117.3(5)
N(15)-C(30)-C(29)	124.3(5)	N(15)-C(30)-N(1)	114.1(4)
C(29)-C(30)-N(1)	121.6(4)	O(6)-C(33)-C(32)	122.6(6)
O(6)-C(33)-C(34)	120.7(6)	C(32)-C(33)-C(34)	116.6(6)
C(1)-N(1)-C(30)	125.6(4)	N(3)-N(2)-C(5)	112.3(4)
N(3)-N(2)-C(2)	119.5(4)	C(5)-N(2)-C(2)	128.1(4)
N(2)-N(3)-N(4)	106.5(4)	C(4)-N(4)-N(3)	108.1(4)
C(10)-N(5)-C(6)	117.8(4)	C(11)-N(6)-C(10)	128.1(4)
C(15)-N(7)-N(8)	110.3(4)	C(15)-N(7)-C(12)	131.1(4)
N(8)-N(7)-C(12)	117.7(4)	N(9)-N(8)-N(7)	107.0(4)
N(8)-N(9)-C(14)	108.5(4)	C(16)-N(10)-C(20)	118.5(4)
C(21)-N(11)-C(20)	126.8(4)	N(13)-N(12)-C(25)	110.5(4)
N(13)-N(12)-C(22)	120.4(4)	C(25)-N(12)-C(22)	128.2(4)
N(14)-N(13)-N(12)	107.0(4)	N(13)-N(14)-C(24)	109.3(4)
C(30)-N(15)-C(26)	116.6(4)		

### Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ).

Der Exponent des anisotropen Auslenkungsfaktors nimmt folgende Form an:

$$-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ].$$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
C(1)	0.052(3)	0.022(3)	0.034(3)	0.002(2)	0.009(3)	-0.001(3)
C(2)	0.047(3)	0.027(3)	0.039(3)	0.005(2)	-0.003(3)	0.007(2)
C(3)	0.054(4)	0.039(3)	0.052(3)	0.001(3)	0.003(3)	-0.002(3)
C(4)	0.054(4)	0.034(3)	0.041(3)	0.002(2)	-0.001(3)	0.009(3)
C(5)	0.049(4)	0.033(3)	0.037(3)	-0.004(2)	-0.001(3)	0.002(3)
C(6)	0.046(3)	0.022(3)	0.035(3)	-0.003(2)	-0.003(3)	-0.001(2)
C(7)	0.057(4)	0.027(3)	0.044(3)	0.002(2)	-0.007(3)	0.000(2)
C(8)	0.058(4)	0.026(3)	0.046(3)	0.009(2)	0.000(3)	-0.003(3)
C(9)	0.050(4)	0.030(3)	0.055(3)	0.001(3)	0.004(3)	-0.005(3)
C(10)	0.060(4)	0.023(3)	0.043(3)	0.003(2)	-0.006(3)	-0.005(3)
C(11)	0.039(3)	0.042(3)	0.039(3)	0.002(3)	0.007(3)	0.001(3)
C(12)	0.035(3)	0.034(3)	0.032(3)	0.000(2)	0.000(2)	0.002(2)
C(13)	0.047(3)	0.038(3)	0.051(3)	0.004(3)	0.004(3)	0.000(3)
C(14)	0.052(3)	0.024(3)	0.043(3)	0.000(2)	0.004(3)	-0.004(2)
C(15)	0.040(3)	0.017(2)	0.044(3)	-0.003(2)	0.004(3)	-0.003(2)
C(16)	0.044(4)	0.015(2)	0.043(3)	-0.001(2)	0.003(3)	0.003(2)
C(17)	0.038(3)	0.024(3)	0.054(4)	-0.005(2)	0.002(3)	0.001(2)
C(18)	0.043(3)	0.028(3)	0.043(3)	-0.003(2)	-0.003(3)	0.000(2)
C(19)	0.045(3)	0.028(3)	0.045(3)	-0.002(2)	-0.004(3)	0.002(2)
C(20)	0.048(4)	0.022(3)	0.040(3)	-0.002(2)	-0.002(3)	0.003(2)
C(21)	0.047(4)	0.024(3)	0.045(3)	0.004(2)	-0.006(3)	0.006(2)
C(22)	0.048(3)	0.028(3)	0.031(3)	-0.003(2)	0.002(2)	-0.004(2)
C(23)	0.060(4)	0.034(3)	0.051(3)	-0.002(3)	0.004(3)	-0.002(3)
C(24)	0.051(4)	0.032(3)	0.033(3)	-0.005(2)	-0.001(3)	0.000(2)
C(25)	0.045(3)	0.024(3)	0.038(3)	-0.001(2)	-0.001(3)	0.002(2)
C(26)	0.049(3)	0.029(3)	0.037(3)	-0.002(2)	0.003(3)	0.008(2)
C(27)	0.049(3)	0.030(3)	0.050(3)	-0.005(3)	-0.005(3)	0.000(2)
C(28)	0.048(4)	0.031(3)	0.051(3)	-0.004(3)	-0.007(3)	-0.003(2)
C(29)	0.067(4)	0.025(3)	0.053(3)	0.000(2)	-0.002(3)	0.004(3)
C(30)	0.052(4)	0.020(3)	0.038(3)	0.001(2)	0.005(3)	0.001(2)
C(32)	0.196(10)	0.072(5)	0.073(5)	0.005(4)	-0.032(6)	-0.003(5)
C(33)	0.063(4)	0.052(4)	0.080(5)	-0.020(4)	0.005(4)	-0.002(3)
C(34)	0.063(4)	0.057(4)	0.091(5)	-0.017(4)	-0.001(4)	-0.007(3)
N(1)	0.051(3)	0.025(2)	0.035(2)	-0.002(2)	-0.009(2)	0.004(2)
N(2)	0.044(3)	0.030(2)	0.041(2)	0.003(2)	-0.001(2)	0.005(2)
N(3)	0.049(3)	0.039(3)	0.046(3)	0.001(2)	0.001(2)	0.010(2)

N(4)	0.058(3)	0.042(3)	0.044(3)	0.003(2)	0.002(3)	0.013(2)
N(5)	0.048(3)	0.025(2)	0.038(2)	0.000(2)	0.008(2)	0.002(2)
N(6)	0.056(3)	0.024(2)	0.046(3)	0.005(2)	0.010(2)	0.007(2)
N(7)	0.044(3)	0.026(2)	0.034(2)	0.000(2)	0.000(2)	0.000(2)
N(8)	0.053(3)	0.026(2)	0.037(3)	0.002(2)	0.001(2)	0.002(2)
N(9)	0.051(3)	0.026(2)	0.039(2)	0.000(2)	0.003(2)	-0.001(2)
N(10)	0.043(3)	0.027(2)	0.034(2)	-0.001(2)	0.000(2)	0.003(2)
N(11)	0.042(3)	0.036(2)	0.030(2)	0.001(2)	-0.001(2)	-0.005(2)
N(12)	0.046(3)	0.035(2)	0.032(2)	0.007(2)	-0.001(2)	0.002(2)
N(13)	0.044(3)	0.039(2)	0.039(3)	0.004(2)	0.001(2)	-0.001(2)
N(14)	0.053(3)	0.042(3)	0.036(2)	-0.001(2)	-0.003(2)	0.001(2)
N(15)	0.046(3)	0.034(2)	0.032(2)	-0.001(2)	-0.001(2)	0.002(2)
O(1)	0.063(3)	0.026(2)	0.046(2)	0.000(2)	-0.004(2)	0.004(2)
O(2)	0.063(3)	0.031(2)	0.063(2)	0.004(2)	0.017(2)	0.004(2)
O(3)	0.043(2)	0.054(2)	0.042(2)	-0.009(2)	-0.005(2)	-0.003(2)
O(4)	0.048(2)	0.032(2)	0.048(2)	-0.008(2)	0.006(2)	-0.005(2)
O(5)	0.055(3)	0.038(2)	0.035(2)	-0.002(2)	-0.004(2)	0.007(2)
O(6)	0.088(3)	0.037(2)	0.071(3)	-0.012(2)	0.012(2)	-0.007(2)

– mit 4 Wassermolekülen:

### Kristalldaten und Strukturverfeinerung.

Identifizierungsnummer	7465	
Summenformel	$C_{30}H_{35}N_{15}O_7$	
Farbe	farblos	
Molmasse	$717.73 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	$1.54178 \text{ \AA}$	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Space group	$P2_1 2_1 2_1$ , (no. 19)	
Zelldimensionen	$a = 10.3337(4) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 16.6245(7) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 19.7473(8) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$3392.4(2) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Berechnete Dichte	$1.405 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	$0.878 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	1504 e	
Kristallgröße	$0.704 \times 0.055 \times 0.037 \text{ mm}^3$	
Gemessener $\theta$ -Bereich	$3.48 \text{ to } 67.55^\circ$ .	
Indexgrenzen	$-11 \leq h \leq 10, -19 \leq k \leq 19, -23 \leq l \leq 22$	
Anzahl der gemessenen Reflexe	75961	
Unabhängige Reflexe	5939 [ $R_{\text{int}} = 0.1319$ ]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	4670	
Completeness to $\theta = 67.55^\circ$	97.2 %	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
Max. und min. Transmission	0.98 and 0.77	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Daten / Restraints / Parameter	5939 / 0 / 473	
Goodness-of-fit on $F^2$	0.970	
Endgültige R-Werte [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0491$	$wR^2 = 0.1178$
R-Werte (alle Daten)	$R_1 = 0.0658$	$wR^2 = 0.1248$
Absolute Strukturparameter	0.0(3)	
Extinktionskoeffizient	0.0049(3)	
Größtes Maximum und Minimum	$0.493 \text{ and } -0.349 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

**Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ).** $U_{eq}$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	$U_{eq}$
C(1)	0.6218(3)	-0.0030(2)	-0.0246(2)	0.034(1)
C(2)	0.7539(3)	-0.0094(2)	0.0093(2)	0.033(1)
C(3)	0.8003(3)	-0.0952(2)	0.0199(2)	0.035(1)
C(4)	0.9514(3)	0.1158(2)	-0.0979(2)	0.036(1)
C(5)	0.8781(3)	0.1132(2)	-0.0405(2)	0.032(1)
C(6)	0.8396(3)	0.1796(2)	0.0043(2)	0.033(1)
C(7)	0.8743(3)	0.2577(2)	-0.0123(2)	0.038(1)
C(8)	0.8390(3)	0.3191(2)	0.0304(2)	0.040(1)
C(9)	0.7709(3)	0.3018(2)	0.0891(2)	0.035(1)
C(10)	0.7391(3)	0.2225(2)	0.1018(2)	0.033(1)
C(11)	0.6221(3)	0.2391(2)	0.2097(2)	0.030(1)
C(12)	0.5647(3)	0.1909(2)	0.2683(1)	0.030(1)
C(13)	0.6721(3)	0.1663(2)	0.3165(2)	0.039(1)
C(14)	0.3169(3)	0.3280(2)	0.3226(2)	0.035(1)
C(15)	0.3500(3)	0.2668(2)	0.2791(2)	0.032(1)
C(16)	0.2780(3)	0.2319(2)	0.2225(2)	0.033(1)
C(17)	0.1926(3)	0.2790(2)	0.1861(2)	0.039(1)
C(18)	0.1212(3)	0.2430(2)	0.1352(2)	0.041(1)
C(19)	0.1354(3)	0.1616(2)	0.1220(2)	0.039(1)
C(20)	0.2213(3)	0.1190(2)	0.1620(2)	0.034(1)
C(21)	0.1554(3)	-0.0194(2)	0.1310(2)	0.035(1)
C(22)	0.1800(3)	-0.1043(2)	0.1583(2)	0.034(1)
C(23)	0.1240(3)	-0.1090(2)	0.2302(2)	0.043(1)
C(24)	0.0521(3)	-0.2417(2)	0.0349(2)	0.040(1)
C(25)	0.1329(3)	-0.1779(2)	0.0475(2)	0.034(1)
C(26)	0.2132(3)	-0.1301(2)	0.0007(2)	0.034(1)
C(27)	0.1686(3)	-0.1157(2)	-0.0644(2)	0.040(1)
C(28)	0.2440(3)	-0.0694(2)	-0.1063(2)	0.043(1)
C(29)	0.3614(3)	-0.0395(2)	-0.0843(2)	0.040(1)
C(30)	0.4011(3)	-0.0608(2)	-0.0185(2)	0.035(1)
N(1)	0.5249(2)	-0.0427(2)	0.0079(1)	0.034(1)
N(2)	0.8461(2)	0.0335(2)	-0.0349(1)	0.032(1)
N(3)	0.8971(3)	-0.0089(2)	-0.0866(1)	0.038(1)
N(4)	0.9623(3)	0.0418(2)	-0.1245(1)	0.038(1)
N(5)	0.7720(2)	0.1616(2)	0.0604(1)	0.035(1)
N(6)	0.6706(3)	0.1945(2)	0.1588(1)	0.036(1)
N(7)	0.4704(2)	0.2438(2)	0.3013(1)	0.030(1)
N(8)	0.5090(2)	0.2894(2)	0.3541(1)	0.033(1)
N(9)	0.4154(2)	0.3403(2)	0.3671(1)	0.035(1)
N(10)	0.2947(2)	0.1526(2)	0.2105(1)	0.033(1)
N(11)	0.2398(2)	0.0353(2)	0.1575(1)	0.034(1)
N(12)	0.1178(2)	-0.1641(2)	0.1148(1)	0.033(1)
N(13)	0.0315(3)	-0.2167(2)	0.1419(2)	0.042(1)
N(14)	-0.0078(3)	-0.2641(2)	0.0928(2)	0.045(1)
N(15)	0.3276(2)	-0.1034(2)	0.0241(1)	0.031(1)
O(1)	0.6065(2)	0.0348(2)	-0.0770(1)	0.047(1)
O(2)	0.6254(2)	0.3125(1)	0.2115(1)	0.035(1)
O(3)	0.0656(2)	-0.0030(1)	0.0937(1)	0.041(1)
O(4)	0.5565(2)	0.4652(1)	0.2577(1)	0.034(1)
O(5)	0.6653(2)	0.0274(1)	0.1777(1)	0.048(1)
O(6)	0.1461(3)	0.4954(2)	0.2215(1)	0.066(1)
O(7)	0.0133(3)	0.1222(2)	0.2848(2)	0.087(1)

**Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°].**

C(1)-O(1)	1.222(4)	C(1)-N(1)	1.360(4)
C(1)-C(2)	1.524(4)	C(2)-N(2)	1.476(4)
C(2)-C(3)	1.518(4)	C(4)-N(4)	1.344(4)
C(4)-C(5)	1.364(4)	C(5)-N(2)	1.370(4)
C(5)-C(6)	1.468(4)	C(6)-N(5)	1.343(4)
C(6)-C(7)	1.386(5)	C(7)-C(8)	1.373(5)
C(8)-C(9)	1.387(4)	C(9)-C(10)	1.382(5)
C(10)-N(5)	1.344(4)	C(10)-N(6)	1.409(4)
C(11)-O(2)	1.222(4)	C(11)-N(6)	1.347(4)
C(11)-C(12)	1.528(4)	C(12)-N(7)	1.465(4)
C(12)-C(13)	1.517(4)	C(14)-N(9)	1.360(4)
C(14)-C(15)	1.374(4)	C(15)-N(7)	1.374(4)
C(15)-C(16)	1.464(4)	C(16)-N(10)	1.350(4)
C(16)-C(17)	1.382(4)	C(17)-C(18)	1.383(5)
C(18)-C(19)	1.385(5)	C(19)-C(20)	1.382(4)
C(20)-N(10)	1.345(4)	C(20)-N(11)	1.408(4)
C(21)-O(3)	1.216(4)	C(21)-N(11)	1.364(4)
C(21)-C(22)	1.532(5)	C(22)-N(12)	1.464(4)
C(22)-C(23)	1.536(4)	C(24)-N(14)	1.354(4)
C(24)-C(25)	1.372(4)	C(25)-N(12)	1.358(4)
C(25)-C(26)	1.475(4)	C(26)-N(15)	1.344(4)
C(26)-C(27)	1.387(5)	C(27)-C(28)	1.374(5)
C(28)-C(29)	1.381(5)	C(29)-C(30)	1.408(5)
C(30)-N(15)	1.337(4)	C(30)-N(1)	1.414(4)
N(2)-N(3)	1.348(3)	N(3)-N(4)	1.314(4)
N(7)-N(8)	1.349(3)	N(8)-N(9)	1.311(4)
N(12)-N(13)	1.358(4)	N(13)-N(14)	1.315(4)
O(1)-C(1)-N(1)	123.6(3)	O(1)-C(1)-C(2)	121.7(3)
N(1)-C(1)-C(2)	114.7(3)	N(2)-C(2)-C(3)	109.4(3)
N(2)-C(2)-C(1)	106.5(2)	C(3)-C(2)-C(1)	114.1(3)
N(4)-C(4)-C(5)	110.0(3)	C(4)-C(5)-N(2)	103.4(3)
C(4)-C(5)-C(6)	128.8(3)	N(2)-C(5)-C(6)	127.8(3)
N(5)-C(6)-C(7)	122.5(3)	N(5)-C(6)-C(5)	118.0(3)
C(7)-C(6)-C(5)	119.5(3)	C(8)-C(7)-C(6)	118.9(3)
C(7)-C(8)-C(9)	119.6(3)	C(10)-C(9)-C(8)	118.0(3)
N(5)-C(10)-C(9)	123.2(3)	N(5)-C(10)-N(6)	111.4(3)
C(9)-C(10)-N(6)	125.4(3)	O(2)-C(11)-N(6)	124.1(3)
O(2)-C(11)-C(12)	120.9(3)	N(6)-C(11)-C(12)	114.9(3)
N(7)-C(12)-C(13)	111.7(2)	N(7)-C(12)-C(11)	106.2(2)
C(13)-C(12)-C(11)	109.3(2)	N(9)-C(14)-C(15)	109.2(3)
N(7)-C(15)-C(14)	103.5(3)	N(7)-C(15)-C(16)	126.4(3)
C(14)-C(15)-C(16)	130.2(3)	N(10)-C(16)-C(17)	123.0(3)
N(10)-C(16)-C(15)	117.1(3)	C(17)-C(16)-C(15)	119.8(3)
C(16)-C(17)-C(18)	118.2(3)	C(17)-C(18)-C(19)	120.2(3)
C(20)-C(19)-C(18)	117.5(3)	N(10)-C(20)-C(19)	123.8(3)
N(10)-C(20)-N(11)	112.2(3)	C(19)-C(20)-N(11)	124.0(3)
O(3)-C(21)-N(11)	124.9(3)	O(3)-C(21)-C(22)	123.1(3)
N(11)-C(21)-C(22)	111.9(3)	N(12)-C(22)-C(21)	110.3(2)
N(12)-C(22)-C(23)	110.1(3)	C(21)-C(22)-C(23)	108.0(3)
N(14)-C(24)-C(25)	109.8(3)	N(12)-C(25)-C(24)	103.8(3)
N(12)-C(25)-C(26)	125.9(3)	C(24)-C(25)-C(26)	130.2(3)
N(15)-C(26)-C(27)	123.7(3)	N(15)-C(26)-C(25)	117.2(3)
C(27)-C(26)-C(25)	119.1(3)	C(28)-C(27)-C(26)	117.8(3)
C(27)-C(28)-C(29)	120.7(3)	C(28)-C(29)-C(30)	117.1(3)
N(15)-C(30)-C(29)	123.3(3)	N(15)-C(30)-N(1)	113.3(3)



C(29)-C(30)-N(1)	123.4(3)	C(1)-N(1)-C(30)	126.6(3)
N(3)-N(2)-C(5)	110.5(2)	N(3)-N(2)-C(2)	116.5(3)
C(5)-N(2)-C(2)	132.2(3)	N(4)-N(3)-N(2)	107.3(3)
N(3)-N(4)-C(4)	108.7(3)	C(6)-N(5)-C(10)	117.8(3)
C(11)-N(6)-C(10)	127.0(3)	N(8)-N(7)-C(15)	110.9(2)
N(8)-N(7)-C(12)	119.0(2)	C(15)-N(7)-C(12)	128.9(2)
N(9)-N(8)-N(7)	107.2(2)	N(8)-N(9)-C(14)	109.2(3)
C(20)-N(10)-C(16)	117.2(3)	C(21)-N(11)-C(20)	126.5(3)
C(25)-N(12)-N(13)	110.7(3)	C(25)-N(12)-C(22)	129.7(3)
N(13)-N(12)-C(22)	119.6(3)	N(14)-N(13)-N(12)	107.3(3)
N(13)-N(14)-C(24)	108.4(3)	C(30)-N(15)-C(26)	117.2(3)

### Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ).

Der Exponent des anisotropen Auslenkungsfaktors nimmt folgende Form an:

$$-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ].$$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
C(1)	0.034(2)	0.033(2)	0.036(2)	-0.002(2)	0.004(1)	-0.001(1)
C(2)	0.027(2)	0.035(2)	0.036(2)	-0.001(1)	0.007(1)	-0.004(1)
C(3)	0.028(2)	0.040(2)	0.038(2)	0.001(2)	0.001(1)	-0.003(1)
C(4)	0.034(2)	0.033(2)	0.041(2)	0.002(2)	0.007(1)	-0.001(1)
C(5)	0.024(2)	0.037(2)	0.034(2)	0.000(1)	0.001(1)	-0.003(1)
C(6)	0.025(2)	0.037(2)	0.037(2)	-0.002(1)	0.002(1)	0.000(1)
C(7)	0.038(2)	0.037(2)	0.038(2)	0.001(2)	0.007(1)	-0.004(2)
C(8)	0.042(2)	0.034(2)	0.044(2)	0.003(2)	0.006(2)	-0.003(1)
C(9)	0.031(2)	0.035(2)	0.039(2)	-0.002(2)	0.002(1)	0.001(1)
C(10)	0.026(2)	0.037(2)	0.037(2)	-0.002(2)	0.005(1)	0.004(1)
C(11)	0.023(2)	0.034(2)	0.034(2)	-0.002(1)	-0.004(1)	0.004(1)
C(12)	0.025(2)	0.032(2)	0.032(2)	0.000(1)	0.002(1)	0.002(1)
C(13)	0.039(2)	0.039(2)	0.041(2)	0.002(2)	0.000(1)	0.004(2)
C(14)	0.026(2)	0.038(2)	0.041(2)	0.000(2)	0.002(1)	0.000(1)
C(15)	0.025(2)	0.029(2)	0.041(2)	-0.002(1)	0.005(1)	-0.003(1)
C(16)	0.027(2)	0.033(2)	0.037(2)	-0.002(1)	0.001(1)	-0.002(1)
C(17)	0.036(2)	0.035(2)	0.046(2)	-0.002(2)	0.001(1)	0.002(1)
C(18)	0.036(2)	0.041(2)	0.047(2)	0.003(2)	-0.009(2)	0.004(2)
C(19)	0.036(2)	0.039(2)	0.041(2)	0.001(2)	-0.007(1)	0.000(2)
C(20)	0.031(2)	0.033(2)	0.038(2)	-0.002(1)	-0.001(1)	-0.002(1)
C(21)	0.032(2)	0.040(2)	0.033(2)	-0.004(1)	0.000(1)	0.000(1)
C(22)	0.027(2)	0.036(2)	0.038(2)	-0.002(1)	-0.003(1)	0.001(1)
C(23)	0.035(2)	0.049(2)	0.045(2)	0.003(2)	0.000(2)	-0.003(2)
C(24)	0.030(2)	0.037(2)	0.053(2)	-0.010(2)	0.003(2)	-0.006(1)
C(25)	0.022(2)	0.036(2)	0.043(2)	-0.003(2)	0.001(1)	0.002(1)
C(26)	0.028(2)	0.031(2)	0.042(2)	-0.005(2)	-0.001(1)	0.001(1)
C(27)	0.027(2)	0.045(2)	0.047(2)	-0.006(2)	-0.004(1)	0.000(2)
C(28)	0.035(2)	0.055(2)	0.038(2)	0.000(2)	-0.007(2)	0.005(2)
C(29)	0.041(2)	0.042(2)	0.038(2)	0.004(2)	0.000(1)	0.002(2)
C(30)	0.031(2)	0.037(2)	0.037(2)	0.000(2)	0.001(1)	0.002(1)
N(1)	0.023(1)	0.042(2)	0.036(1)	0.002(1)	0.000(1)	-0.005(1)
N(2)	0.028(1)	0.035(2)	0.033(1)	-0.003(1)	0.007(1)	-0.002(1)
N(3)	0.036(2)	0.043(2)	0.036(1)	-0.004(1)	0.009(1)	0.000(1)
N(4)	0.034(2)	0.040(2)	0.040(2)	0.002(1)	0.009(1)	-0.004(1)
N(5)	0.033(2)	0.037(2)	0.036(1)	-0.002(1)	0.003(1)	-0.001(1)
N(6)	0.038(2)	0.029(2)	0.040(1)	0.000(1)	0.010(1)	-0.002(1)
N(7)	0.028(1)	0.032(2)	0.031(1)	-0.002(1)	-0.001(1)	0.000(1)
N(8)	0.031(1)	0.034(2)	0.033(1)	-0.002(1)	0.005(1)	-0.003(1)
N(9)	0.029(2)	0.038(2)	0.038(2)	-0.004(1)	0.004(1)	-0.001(1)
N(10)	0.028(1)	0.034(2)	0.036(1)	-0.001(1)	0.002(1)	-0.003(1)

N(11)	0.028(1)	0.034(2)	0.041(1)	-0.004(1)	-0.006(1)	0.002(1)
N(12)	0.023(1)	0.034(2)	0.042(2)	-0.003(1)	0.001(1)	-0.004(1)
N(13)	0.032(2)	0.041(2)	0.053(2)	0.004(1)	0.001(1)	-0.007(1)
N(14)	0.035(2)	0.039(2)	0.060(2)	-0.004(2)	0.001(1)	-0.009(1)
N(15)	0.025(1)	0.032(2)	0.038(1)	-0.004(1)	-0.001(1)	0.000(1)
O(1)	0.035(1)	0.055(2)	0.052(2)	0.015(1)	0.002(1)	-0.004(1)
O(2)	0.036(1)	0.033(1)	0.036(1)	0.000(1)	0.000(1)	0.004(1)
O(3)	0.032(1)	0.041(1)	0.049(1)	-0.004(1)	-0.011(1)	0.001(1)
O(4)	0.036(1)	0.034(1)	0.034(1)	-0.001(1)	-0.005(1)	0.002(1)
O(5)	0.050(2)	0.036(1)	0.057(1)	0.000(1)	0.013(1)	-0.008(1)
O(6)	0.062(2)	0.079(2)	0.057(2)	0.009(2)	-0.002(1)	-0.025(2)
O(7)	0.081(2)	0.090(3)	0.091(2)	-0.012(2)	0.011(2)	0.006(2)

#### 6.7.4 Daten zur Kristallstruktur von 41·(Abb. 3.20)

##### Kristalldaten und Strukturverfeinerung.

Identifizierungsnummer	7244	
Summenformel	$C_{30}H_{31}N_{15}O_5$	
Farbe	farblos	
Molmasse	$681.70 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	$1.54178 \text{ \AA}$	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	$P2_1 2_1 2_1$ , (no. 19)	
Zelldimensionen	$a = 11.7348(6) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 13.3364(6) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$ .
	$c = 20.8402(10) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Zellvolumen	$3261.5(3) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Berechnete Dichte	$1.388 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	$0.838 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	1424 e	
Kristallgröße	$0.246 \times 0.042 \times 0.026 \text{ mm}^3$	
Gemessener $\theta$ -Bereich	$3.94 \text{ to } 54.47^\circ$ .	
Indexgrenzen	$-12 \leq h \leq 12, -14 \leq k \leq 14, -22 \leq l \leq 21$	
Anzahl der gemessenen Reflexe	79168	
Unabhängige Reflexe	3988 [ $R_{\text{int}} = 0.1106$ ]	
Reflexe mit $I > 2 \sigma(I)$	3673	
Completeness to $\theta = 54.47^\circ$	99.5 %	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
Max. und min. Transmission	0.99 and 0.89	
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Daten / Restraints / Parameter	3988 / 0 / 468	
Goodness-of-fit on $F^2$	1.181	
Endgültige R-Werte [ $I > 2 \sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0605$	$wR^2 = 0.1485$
R-Werte (alle Daten)	$R_1 = 0.0667$	$wR^2 = 0.1530$
Absolute Strukturparameter	-0.1(4)	
Größtes Maximum und Minimum	$0.259 \text{ and } -0.429 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

**Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ).** $U_{\text{eq}}$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors.

	x	y	z	$U_{\text{eq}}$
C(1)	0.0885(4)	0.3991(4)	0.4494(2)	0.037(1)
C(2)	0.0967(4)	0.3139(3)	0.4982(2)	0.037(1)
C(3)	0.0680(4)	0.3511(4)	0.5656(2)	0.041(1)
C(4)	-0.0777(4)	0.1192(3)	0.4263(2)	0.039(1)
C(5)	0.0171(4)	0.1797(3)	0.4205(2)	0.036(1)
C(6)	0.0968(4)	0.1908(4)	0.3673(2)	0.043(1)
C(7)	0.0752(5)	0.1395(5)	0.3099(3)	0.060(2)
C(8)	0.1525(6)	0.1539(6)	0.2597(3)	0.083(2)
C(9)	0.2473(5)	0.2169(5)	0.2677(3)	0.061(2)
C(10)	0.2606(4)	0.2593(4)	0.3272(2)	0.041(1)
C(11)	0.4077(4)	0.3866(4)	0.3015(3)	0.043(1)
C(12)	0.4983(4)	0.4508(4)	0.3356(2)	0.043(1)
C(13)	0.5272(5)	0.5442(4)	0.2970(3)	0.054(1)
C(14)	0.7639(4)	0.3282(4)	0.3718(2)	0.049(1)
C(15)	0.6809(4)	0.3903(4)	0.3944(2)	0.040(1)
C(16)	0.6748(4)	0.4441(4)	0.4550(2)	0.039(1)
C(17)	0.7633(4)	0.4371(4)	0.4995(2)	0.042(1)
C(18)	0.7526(4)	0.4925(3)	0.5564(2)	0.039(1)
C(19)	0.6598(4)	0.5507(3)	0.5677(2)	0.038(1)
C(20)	0.5744(4)	0.5515(3)	0.5210(2)	0.038(1)
C(21)	0.4456(4)	0.6826(4)	0.5662(2)	0.040(1)
C(22)	0.3514(4)	0.7491(4)	0.5393(2)	0.039(1)
C(23)	0.3136(5)	0.8300(4)	0.5858(2)	0.047(1)
C(24)	0.4557(4)	0.8223(4)	0.3828(2)	0.041(1)
C(25)	0.3801(4)	0.7648(4)	0.4164(2)	0.038(1)
C(26)	0.2970(4)	0.6907(3)	0.3931(2)	0.036(1)
C(27)	0.2507(4)	0.7039(4)	0.3335(2)	0.046(1)
C(28)	0.1750(5)	0.6302(4)	0.3109(3)	0.052(1)
C(29)	0.1507(4)	0.5488(4)	0.3487(2)	0.048(1)
C(30)	0.2002(4)	0.5421(4)	0.4079(2)	0.038(1)
N(1)	0.1823(3)	0.4601(3)	0.4494(2)	0.038(1)
N(2)	0.0195(3)	0.2317(3)	0.4772(2)	0.035(1)
N(3)	-0.0686(3)	0.2048(3)	0.5155(2)	0.041(1)
N(4)	-0.1271(3)	0.1344(3)	0.4834(2)	0.038(1)
N(5)	0.1909(3)	0.2477(3)	0.3771(2)	0.039(1)
N(6)	0.3565(3)	0.3203(3)	0.3424(2)	0.042(1)
N(7)	0.6007(3)	0.3901(3)	0.3458(2)	0.041(1)
N(8)	0.6347(4)	0.3303(3)	0.2968(2)	0.049(1)
N(9)	0.7349(4)	0.2913(4)	0.3130(2)	0.053(1)
N(10)	0.5807(3)	0.5011(3)	0.4659(2)	0.036(1)
N(11)	0.4749(3)	0.6082(3)	0.5248(2)	0.040(1)
N(12)	0.3984(3)	0.7920(3)	0.4788(2)	0.038(1)
N(13)	0.4831(3)	0.8608(3)	0.4836(2)	0.044(1)
N(14)	0.5180(4)	0.8795(3)	0.4244(2)	0.046(1)
N(15)	0.2767(3)	0.6086(3)	0.4309(2)	0.038(1)
O(1)	0.0039(3)	0.4119(2)	0.4168(2)	0.041(1)
O(2)	0.3813(3)	0.3970(3)	0.2458(2)	0.051(1)
O(3)	0.4943(3)	0.6992(3)	0.6169(2)	0.046(1)
O(4)	0.2451(3)	0.5658(3)	0.6237(2)	0.056(1)
O(5A)	-0.0450(7)	0.3981(6)	0.2490(3)	0.062(2)
O(5B)	0.0497(6)	0.4350(5)	0.2209(3)	0.044(2)

**Bindungslängen [Å] und -winkel [°].**

C(1)-O(1)	1.217(5)	C(1)-N(1)	1.368(6)
C(1)-C(2)	1.527(7)	C(2)-N(2)	1.488(6)
C(2)-C(3)	1.528(7)	C(4)-N(4)	1.339(6)
C(4)-C(5)	1.379(7)	C(5)-N(2)	1.370(6)
C(5)-C(6)	1.457(7)	C(6)-N(5)	1.356(6)
C(6)-C(7)	1.401(7)	C(7)-C(8)	1.397(8)
C(7)-H(7)	0.9500	C(8)-C(9)	1.404(8)
C(8)-H(8)	0.9500	C(9)-C(10)	1.371(7)
C(9)-H(9)	0.9500	C(10)-N(5)	1.331(6)
C(10)-N(6)	1.424(6)	C(11)-O(2)	1.209(6)
C(11)-N(6)	1.367(6)	C(11)-C(12)	1.539(7)
C(12)-N(7)	1.464(6)	C(12)-C(13)	1.521(7)
C(14)-N(9)	1.364(6)	C(14)-C(15)	1.362(7)
C(15)-N(7)	1.381(6)	C(15)-C(16)	1.455(7)
C(16)-N(10)	1.360(6)	C(16)-C(17)	1.396(6)
C(17)-C(18)	1.402(7)	C(18)-C(19)	1.358(7)
C(19)-C(20)	1.397(7)	C(20)-N(10)	1.333(6)
C(20)-N(11)	1.393(6)	C(21)-O(3)	1.221(6)
C(21)-N(11)	1.360(6)	C(21)-C(22)	1.524(7)
C(22)-N(12)	1.489(6)	C(22)-C(23)	1.517(7)
C(24)-C(25)	1.365(7)	C(24)-N(14)	1.366(6)
C(25)-N(12)	1.368(6)	C(25)-C(26)	1.471(7)
C(26)-C(27)	1.366(7)	C(26)-N(15)	1.369(6)
C(27)-C(28)	1.406(7)	C(28)-C(29)	1.371(7)
C(29)-C(30)	1.367(7)	C(30)-N(15)	1.350(6)
C(30)-N(1)	1.411(6)	N(2)-N(3)	1.355(5)
N(3)-N(4)	1.342(5)	N(7)-N(8)	1.357(6)
N(8)-N(9)	1.329(6)	N(12)-N(13)	1.357(5)
N(13)-N(14)	1.323(6)	O(4)-H(01)	1.18(6)
O(4)-H(02)	1.10(6)	O(5A)-O(5B)	1.350(10)
O(1)-C(1)-N(1)	125.0(4)	O(1)-C(1)-C(2)	121.9(4)
N(1)-C(1)-C(2)	113.0(4)	N(2)-C(2)-C(1)	108.3(4)
N(2)-C(2)-C(3)	112.1(4)	C(1)-C(2)-C(3)	110.9(4)
N(4)-C(4)-C(5)	109.8(4)	N(2)-C(5)-C(4)	103.7(4)
N(2)-C(5)-C(6)	126.2(4)	C(4)-C(5)-C(6)	130.0(5)
N(5)-C(6)-C(7)	123.3(5)	N(5)-C(6)-C(5)	117.7(4)
C(7)-C(6)-C(5)	119.0(5)	C(8)-C(7)-C(6)	117.0(5)
C(7)-C(8)-C(9)	120.5(5)	C(10)-C(9)-C(8)	116.3(5)
N(5)-C(10)-C(9)	126.0(5)	N(5)-C(10)-N(6)	112.2(4)
C(9)-C(10)-N(6)	121.7(4)	O(2)-C(11)-N(6)	124.0(5)
O(2)-C(11)-C(12)	123.8(5)	N(6)-C(11)-C(12)	112.1(4)
N(7)-C(12)-C(11)	109.1(4)	N(7)-C(12)-C(13)	110.3(4)
C(11)-C(12)-C(13)	111.4(4)	N(9)-C(14)-C(15)	110.6(5)
C(14)-C(15)-N(7)	103.5(4)	C(14)-C(15)-C(16)	129.5(4)
N(7)-C(15)-C(16)	127.1(4)	N(10)-C(16)-C(17)	122.1(4)
N(10)-C(16)-C(15)	117.4(4)	C(17)-C(16)-C(15)	120.5(4)
C(16)-C(17)-C(18)	117.4(4)	C(19)-C(18)-C(17)	121.3(5)
C(18)-C(19)-C(20)	117.3(4)	N(10)-C(20)-C(19)	123.8(4)
N(10)-C(20)-N(11)	111.7(4)	C(19)-C(20)-N(11)	124.4(4)
O(3)-C(21)-N(11)	124.3(5)	O(3)-C(21)-C(22)	123.6(4)
N(11)-C(21)-C(22)	112.0(4)	N(12)-C(22)-C(23)	112.1(4)
N(12)-C(22)-C(21)	105.5(4)	C(23)-C(22)-C(21)	113.0(4)
C(25)-C(24)-N(14)	109.6(4)	C(24)-C(25)-N(12)	103.7(4)
C(24)-C(25)-C(26)	129.7(4)	N(12)-C(25)-C(26)	126.6(4)
C(27)-C(26)-N(15)	123.8(4)	C(27)-C(26)-C(25)	118.4(4)

N(15)-C(26)-C(25)	117.6(4)	C(26)-C(27)-C(28)	117.7(5)
C(29)-C(28)-C(27)	119.5(5)	C(30)-C(29)-C(28)	118.8(5)
N(15)-C(30)-C(29)	124.1(5)	N(15)-C(30)-N(1)	113.1(4)
C(29)-C(30)-N(1)	122.7(4)	C(1)-N(1)-C(30)	125.5(4)
N(3)-N(2)-C(5)	111.0(4)	N(3)-N(2)-C(2)	119.1(4)
C(5)-N(2)-C(2)	129.7(4)	N(4)-N(3)-N(2)	106.3(4)
C(4)-N(4)-N(3)	109.1(4)	C(10)-N(5)-C(6)	116.6(4)
C(11)-N(6)-C(10)	125.4(4)	N(8)-N(7)-C(15)	110.6(4)
N(8)-N(7)-C(12)	117.1(4)	C(15)-N(7)-C(12)	131.7(4)
N(9)-N(8)-N(7)	107.4(4)	N(8)-N(9)-C(14)	107.9(4)
C(20)-N(10)-C(16)	118.1(4)	C(21)-N(11)-C(20)	130.1(4)
N(13)-N(12)-C(25)	111.3(4)	N(13)-N(12)-C(22)	118.0(4)
C(25)-N(12)-C(22)	130.2(4)	N(14)-N(13)-N(12)	106.6(4)
N(13)-N(14)-C(24)	108.7(4)	C(30)-N(15)-C(26)	115.9(4)
H(01)-O(4)-H(02)	104(4)		

### Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ).

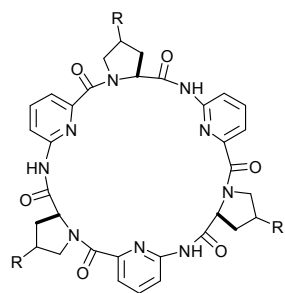
Der Exponent des anisotropen Auslenkungsfaktors nimmt folgende Form an:

$$-2\pi^2 [ h^2 a^*^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ].$$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
C(1)	0.036(3)	0.036(3)	0.038(3)	-0.005(2)	0.005(2)	0.005(2)
C(2)	0.033(2)	0.042(3)	0.036(3)	0.003(2)	-0.002(2)	-0.002(2)
C(3)	0.040(3)	0.044(3)	0.040(3)	0.004(2)	-0.001(2)	-0.005(2)
C(4)	0.038(3)	0.036(3)	0.043(3)	0.001(2)	-0.001(2)	0.000(2)
C(5)	0.035(3)	0.036(3)	0.037(3)	0.001(2)	-0.002(2)	0.004(2)
C(6)	0.039(3)	0.055(3)	0.036(3)	0.002(3)	-0.003(2)	0.006(3)
C(7)	0.057(4)	0.083(4)	0.039(3)	-0.003(3)	-0.005(3)	-0.016(3)
C(8)	0.091(5)	0.114(6)	0.043(3)	-0.012(4)	0.012(4)	-0.042(5)
C(9)	0.050(3)	0.092(5)	0.041(3)	-0.010(3)	0.012(3)	-0.020(3)
C(10)	0.036(3)	0.051(3)	0.037(3)	-0.003(3)	-0.002(2)	-0.002(3)
C(11)	0.036(3)	0.049(3)	0.045(3)	0.000(3)	0.005(2)	-0.006(3)
C(12)	0.037(3)	0.047(3)	0.044(3)	-0.002(2)	0.003(2)	0.005(3)
C(13)	0.054(3)	0.049(3)	0.058(3)	0.002(3)	-0.007(3)	-0.010(3)
C(14)	0.039(3)	0.056(3)	0.051(3)	0.000(3)	-0.003(3)	-0.002(3)
C(15)	0.037(3)	0.044(3)	0.038(3)	-0.003(2)	0.002(2)	0.000(2)
C(16)	0.037(3)	0.041(3)	0.039(3)	0.001(2)	-0.004(2)	0.000(2)
C(17)	0.036(3)	0.039(3)	0.052(3)	-0.003(3)	0.008(2)	-0.005(2)
C(18)	0.036(3)	0.039(3)	0.042(3)	0.000(2)	-0.006(2)	0.001(2)
C(19)	0.039(3)	0.035(3)	0.040(3)	-0.006(2)	-0.006(2)	0.002(2)
C(20)	0.038(3)	0.038(3)	0.038(3)	0.005(2)	0.002(2)	-0.002(2)
C(21)	0.043(3)	0.040(3)	0.036(3)	-0.002(3)	0.000(2)	-0.006(2)
C(22)	0.038(3)	0.043(3)	0.035(3)	-0.001(2)	0.005(2)	0.003(2)
C(23)	0.053(3)	0.044(3)	0.043(3)	0.004(2)	0.001(3)	0.002(3)
C(24)	0.046(3)	0.037(3)	0.041(3)	-0.002(2)	0.002(2)	-0.006(2)
C(25)	0.038(3)	0.043(3)	0.035(3)	0.000(2)	0.001(2)	0.004(2)
C(26)	0.034(3)	0.031(3)	0.043(3)	-0.001(2)	0.005(2)	-0.001(2)
C(27)	0.053(3)	0.039(3)	0.044(3)	0.004(2)	0.000(3)	-0.008(3)
C(28)	0.045(3)	0.062(4)	0.050(3)	0.007(3)	-0.007(3)	-0.012(3)
C(29)	0.047(3)	0.054(3)	0.043(3)	0.002(3)	-0.002(3)	-0.011(3)
C(30)	0.034(3)	0.039(3)	0.041(3)	0.001(2)	0.001(2)	0.001(2)
N(1)	0.039(2)	0.033(2)	0.042(2)	0.001(2)	-0.006(2)	-0.004(2)
N(2)	0.030(2)	0.036(2)	0.039(2)	0.007(2)	0.003(2)	0.001(2)
N(3)	0.038(2)	0.042(2)	0.043(2)	0.004(2)	0.008(2)	0.005(2)
N(4)	0.039(2)	0.032(2)	0.044(2)	-0.003(2)	0.000(2)	-0.006(2)
N(5)	0.035(2)	0.042(2)	0.040(2)	0.003(2)	-0.003(2)	-0.002(2)
N(6)	0.036(2)	0.052(3)	0.039(2)	-0.001(2)	-0.001(2)	-0.004(2)

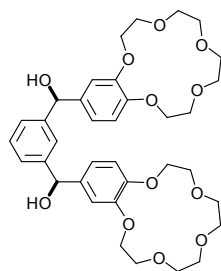
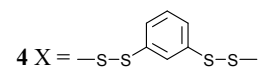
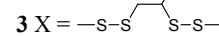
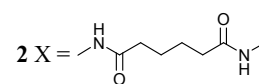
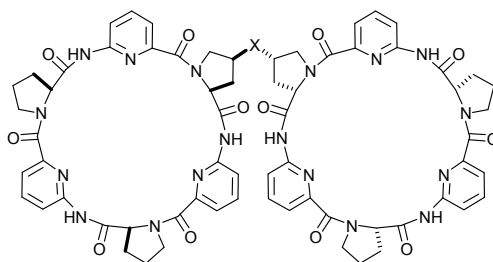
N(7)	0.034(2)	0.048(2)	0.040(2)	-0.004(2)	0.003(2)	-0.006(2)
N(8)	0.043(3)	0.056(3)	0.048(3)	-0.008(2)	0.003(2)	0.001(2)
N(9)	0.045(3)	0.065(3)	0.048(3)	-0.015(2)	-0.003(2)	0.008(2)
N(10)	0.034(2)	0.034(2)	0.040(2)	0.001(2)	0.004(2)	0.000(2)
N(11)	0.039(2)	0.040(2)	0.041(2)	-0.001(2)	-0.008(2)	0.005(2)
N(12)	0.038(2)	0.038(2)	0.039(2)	0.003(2)	0.004(2)	0.000(2)
N(13)	0.044(2)	0.036(2)	0.051(3)	-0.004(2)	-0.001(2)	-0.005(2)
N(14)	0.048(3)	0.048(3)	0.042(3)	0.000(2)	0.001(2)	-0.005(2)
N(15)	0.036(2)	0.036(2)	0.041(2)	-0.001(2)	0.004(2)	0.005(2)
O(1)	0.038(2)	0.040(2)	0.047(2)	0.006(2)	-0.006(2)	0.000(2)
O(2)	0.050(2)	0.070(2)	0.031(2)	0.008(2)	-0.002(2)	-0.012(2)
O(3)	0.046(2)	0.048(2)	0.044(2)	-0.003(2)	-0.002(2)	-0.002(2)
O(4)	0.047(2)	0.062(2)	0.058(2)	0.001(2)	0.007(2)	0.004(2)
O(5A)	0.070(5)	0.072(5)	0.043(4)	-0.006(4)	-0.006(4)	-0.012(4)
O(5B)	0.042(4)	0.056(4)	0.033(4)	-0.011(3)	0.004(3)	-0.008(3)

## Appendix: Nummerierung der chemischen Strukturen

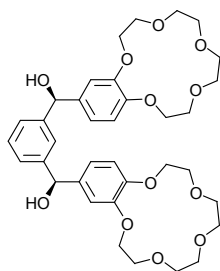


1 R = H

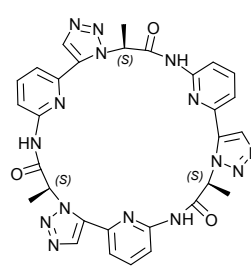
5 R = OH



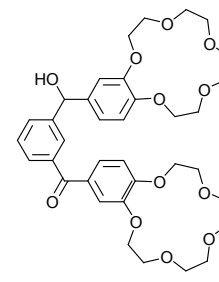
6



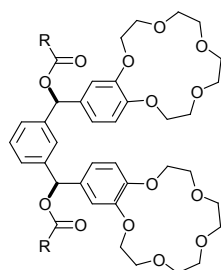
meso-6



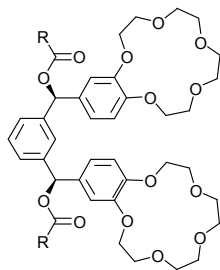
7



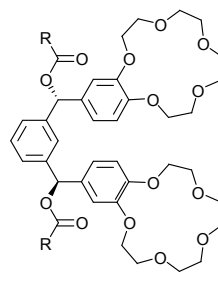
8



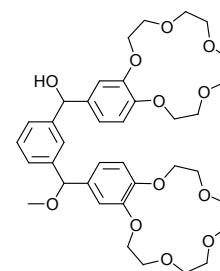
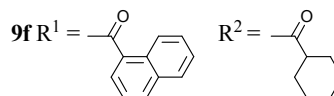
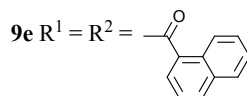
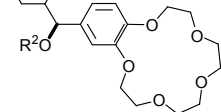
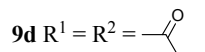
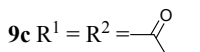
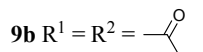
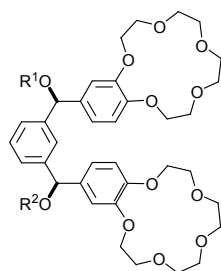
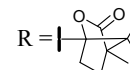
9a



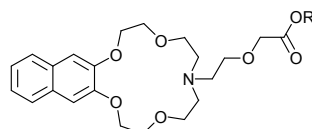
„meso“-9a



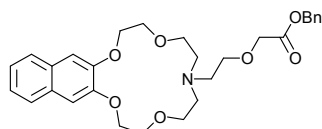
„rac“-9a



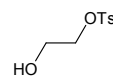
10



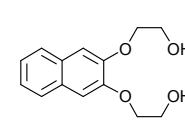
11



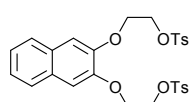
12



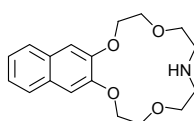
13



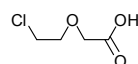
14



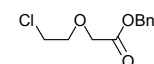
15



16

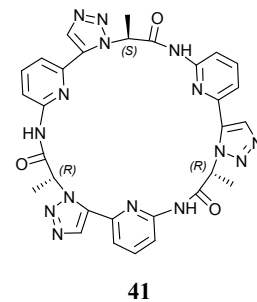
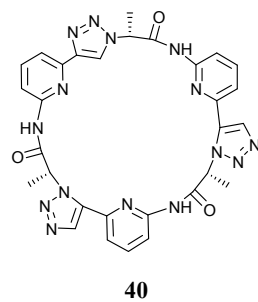
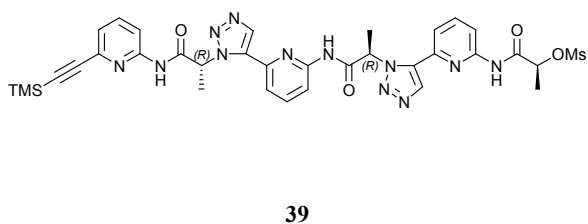
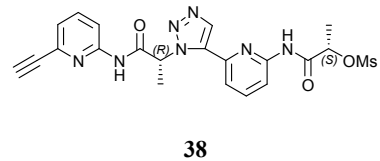
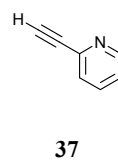
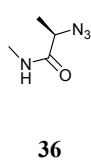
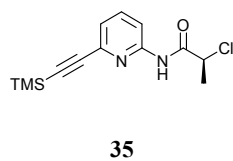
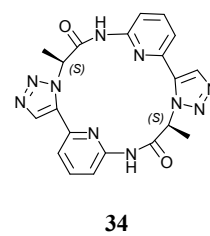
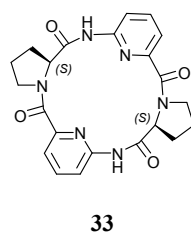
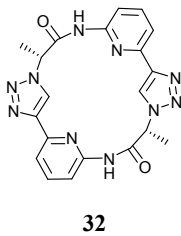
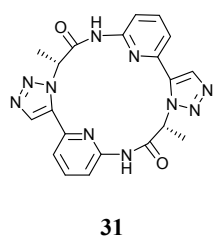
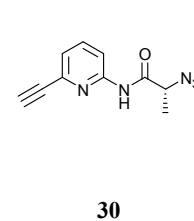
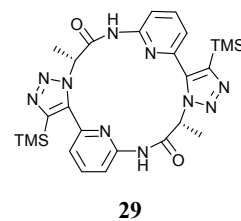
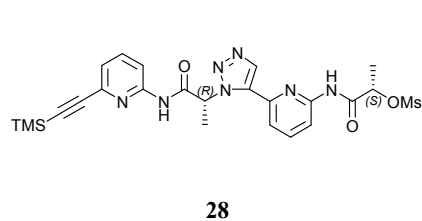
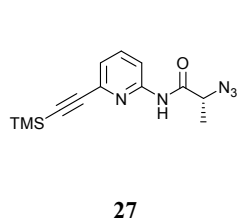
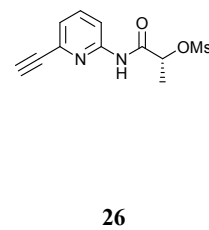
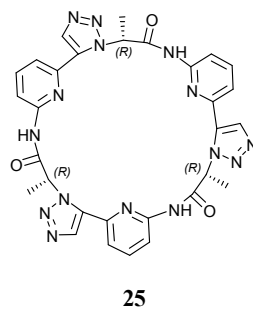
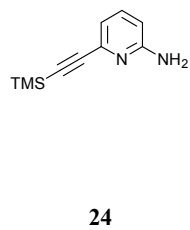
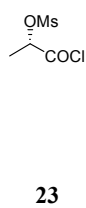
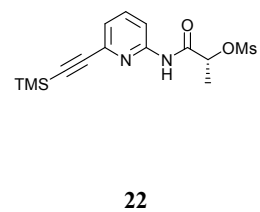
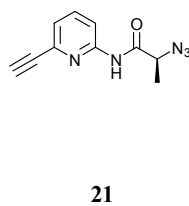
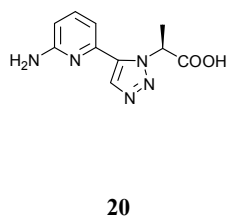
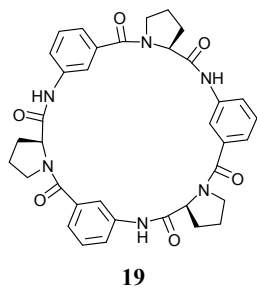


17



18





## Literatur

- [1] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie* **2002**, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, 5. Auflage.
- [2] C. Schmuck, *Chemie in unserer Zeit* **2001**, 6, 356 – 366.
- [3] D. C. Gadsby, P. Vergani, L. Csanady, *Nature* **2006**, 440, 477 – 483.
- [4] R. C. Boucher, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, 54, 1359 – 1371.
- [5] S. Gallati, *Monatsschr. Kinderheilkd.* **2001**, 149, 215 – 221.
- [6] F. A. Ratjen, *Resp. Care* **2009**, 54, 595 – 605.
- [7] D. H. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 469 – 477.
- [8] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Wissinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2096 – 2152.
- [9] D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1172 – 1193.
- [10] C. Walsh, *Science* **1999**, 284, 442 – 443.
- [11] C. T. Walsh, S. L. Fisher, I.-S. Park, M. Prahalad, Z. Wu, *Chem. Biol.* **1996**, 3, 21 – 28.
- [12] I. D. Kuntz, *Science* **1992**, 257, 1078 – 1082.
- [13] H.-J. Böhm, G. Klebe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2588 – 2614.
- [14] L. M. Amzel, *Curr. Opin. Biotech.* **1998**, 9, 366 – 369.
- [15] C. Bissantz, B. Kuhn, M. Stahl, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 5061 – 5084.
- [16] G. V. Oshovsky, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2366 – 2393.
- [17] D. M. Rudkevich, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3255 – 3270.
- [18] H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3924 – 3977.
- [19] J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89 – 112.
- [20] D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1009 – 1020.
- [21] C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1021 – 1027.
- [22] G. M. Clore, A. M. Gronenborn, *Science* **1991**, 252, 1390 – 1399.
- [23] A. Bax, S. Grzesiek, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 131 – 138.
- [24] K. E. Goodwill, M. G. Tennant, R. C. Stevens, *Drug Discov. Today* **2001**, 6, 113 – 118.
- [25] H. D. T. Mertens, D. I. Svergun, *J. Struct. Biol.* **2010**, 172, 128 – 141.
- [26] H. Gohlke, G. Klebe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2644 – 2676.
- [27] C. A. Taft, V. B. da Silva, C. H. Tomich, T. de Paula da Silva, *J. Pharm. Sci.* **2008**, 97, 1089 – 1098.
- [28] H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1417 – 1436.
- [29] M. Yoshizawa, J. K. Klosterman, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3418 – 3438.
- [30] M. J. Wiester, P. A. Ulmann, C. A. Mikrin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 114 – 137.
- [31] K. N. Houk, A. G. Leach, S. P. Kim, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4872 – 4897.
- [32] A. J. T. Smith, X. Zhang, A. G. Leach, K. N. Houk, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 225 – 233.
- [33] V. Lafont, A. A. Armstrong, H. Ohtaka, Y. Kiso, L. M. Amzel, E. Freire, *Chem. Biol. Drug. Des.* **2007**, 69, 413 – 422.
- [34] J. D. Dunitz, *Chem. Biol.* **1995**, 2, 709 – 712.
- [35] E. Gallicchio, M. M. Kubo, R. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4526 – 4527.
- [36] D. M. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16167 – 16170.
- [37] E. Fischer, *Ber.* **1894**, 27, 2985 – 2993.
- [38] D. J. Cram, J. M. Cram, *Container Molecules and their Guests*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1994**.

- [39] M. V. Reharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875 – 1918.
- [40] W. S. Jeon, K. Moon, S. H. Park, H. Chun, Y. Ho Ko, J. Y. Lee, E. S. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, M. V. Rekharsky, V. Sindelar, D. Sobransingh, Y. Inoue, A. E. Kaifer, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12984 – 12989.
- [41] S. Moghaddam, M. K. Gilson, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4012 – 4021.
- [42] M. V. Rekharsky, T. Mori, C. Yang, Y. Ho Ko, N. Selvapalam, H. Kim, D. Sobransingh, A. E. Kaifer, S. Liu, L. Isaacs, W. Chen, S. Moghaddam, M. K. Gilson, K. Kim, Y. Inoue, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 20737 – 20742.
- [43] D. E. Koshland Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1958**, *44*, 98 – 104.
- [44] T. Mittag, L. E. Kay, J. D. Forman-Kay, *J. Mol. Recognit.* **2009**, *23*, 105 – 116.
- [45] C. A. Hunter, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7488 – 7499.
- [46] A. Whitty, *Nat. Biol. Chem.* **2008**, *4*, 435 – 439.
- [47] M. F. Perutz, *Q. Rev. Biophys.* **1989**, *22*, 139 – 236.
- [48] M. I. Page, W. P. Jencks, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, *68*, 1678 – 1683.
- [49] A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 183 – 278.
- [50] R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 113 – 122.
- [51] G. Ercolani, L. Schiaffino, *Angew. Chem.* **2011**, *50*, 1762 – 1768.
- [52] C. A. Hunter, S. Tomas, *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 1023 – 1032.
- [53] E. Chekmeneva, C. A. Hunter, M. J. Packer, S. M. Turega, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17718 – 17725.
- [54] D. H. Williams, E. Stephens, M. Zhou, *Chem. Commun.* **2003**, 1973 – 1976;
- [55] D. H. Williams, E. Stephens, D. P. O'Brien, M. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6596 – 6616.
- [56] D. H. Williams, N. L. Davies, J. J. Koivisto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14267 – 14272.
- [57] D. H. Williams, E. Stephens, M. Zhou, *J. Mol. Chem.* **2003**, *329*, 389 – 399.
- [58] D. H. Seeley, W.-Y. Wang, H. A. Salhanick, *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 13359 – 13366.
- [59] F. Wang, W. Shi, E. Nieves, R. H. Angeletti, V. L. Schramm, C. Grubmeyer, *Biochemistry* **2001**, *40*, 8043 – 8054.
- [60] R. B. Fenwick, S. Esteban-Martin, B. Richter, D. Lee, K. F. A. Walter, D. Milovanovic, S. Becker, N. A. Lakomek, C. Griesinger, X. Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10336 – 10339.
- [61] S. Otto, *Dalton Trans.* **2006**, 2861–2864
- [62] D. Ajami, J. Rebek Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9283 – 9286.
- [63] S. Liu, B. C. Gibb, *Chem. Commun.* **2008**, 3709 – 3716.
- [64] J. R. Nitschke, M. Hutin, G. Bernadinelli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6724 – 6727.
- [65] S. Kubik, R. Goddard, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9475 – 9486.
- [66] S. Kubik, Cyclopeptides as Macrocyclic Host molecules for Charged Guests. In *Highlights in Bioorganic Chemistry-Methods and Applications*; H. Wennemers, C. Schmuck, Hrsg.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, 124 – 137.
- [67] S. Kubik, R. Goddard, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2648 – 2651.
- [68] S. Kubik, C. Reyheller, S. Stüwe, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2005**, *52*, 137 – 187.
- [69] S. Kubik, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12752 – 12760.
- [70] S. Kubik, R. Goddard, S. Otto, S. Pohl, C. Reyheller, S. Stüwe, *Biosens. Bioelectr.* **2005**, *20*, 2374 – 2375.

- [71] S. Kubik, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7804 – 7805.
- [72] Z. Rodriguez-Docampo, S. I Pascu, S. Kubik, S. Otto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11206 – 11210.
- [73] S. Kubik, R. Goddard, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 5127 – 5132.
- [74] C. Jia, B. Wu, S. Li, Z. Yang, Q. Zhao, J. Liang, Q.-S. Li, X.-J. Yang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5376 – 5378.
- [75] C. Jia, B. Wu, S. Li, X. Huang, X.-J. Yang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5612 – 5615.
- [76] Z. Zhong, X. Li, Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8862 – 8865.
- [77] S. Le Gac, J.-F. Picron, O. Reinaud, I. Jabin, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2387 – 2396.
- [78] A. Rostami, C. J. Wei, G. Guerin, M. S. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2059 – 2062.
- [79] E. Freire, *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 468 – 472.
- [80] J. E. Ladbury, G. Klebe, E. Freire, *Nature Rev.* **2010**, *9*, 23 – 27.
- [81] J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, Z. Yan, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 939 – 991.
- [82] Y. Inoue, T. Hakushi, Y. Liu, L.-H. Tong, J. Hu, G.-D. Zhao, S. Huang, B.-Z. Tian, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 2371 – 2374.
- [83] R. M. Izatt, J. S. Bradshaw, S. A. Nielsen, J. D. Lamb, J. J. Christensen, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 271 – 339.
- [84] Y. Inoue, T. Hakushi, Y. Liu, L. Tong, J. Hu, G. Zhao, S. Huang, B. J. Tian, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 2371 – 2374.
- [85] D. B. Smithrud, E. M. Sanford, I. Chao, S. B. Ferguson, D. R. Carcanague, J. D. Evansek, K. N. Houk, F. Diederich, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 2227 – 2236.
- [86] E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210 – 1250.
- [87] M. R. Krause, Diplomarbeit, TU Kaiserslautern, **2007**.
- [88] L.-H. Zhou, X.-Q. Yu, L. Pu, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 475 – 477.
- [89] C. Joo, S. Kang, S. M. Kim, H. Han, J. W. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6006 – 6007.
- [90] F. P. Schmidtchen, Isothermal Titration Calorimetry in Supramolecular Chemistry, In *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, C. Schalley (Hrsg.) VCH Weinheim, **2007**, S. 55 – 76.
- [91] R. M. Izatt, R. E. Terry, D. P. Nelson, Y. Chan, D. J. Eatough, J. S. Bradshaw, L. D. Hansen, J. J. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7627 – 7630.
- [92] Y. Liu, Y. Wang, Z.-Q. Guo, S. Yang, D. Jin, *Acta Chim. Sin. (Huaxue Xuebao)* **1986**, *44*, 22
- [93] M. Suzuki, T. Sasaki, G. Matsuura, M. Kimura, *J. Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry* **2003**, *41*, 3564 – 3571.
- [94] E. Emer, R. Sinsi, M. Guiteras Capdevila, D. Petruzzello, F. De Vicentiis, P. G. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 647 – 666.
- [95] G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723 – 2750.
- [96] G. J. Kirkovits, R. S. Zimmerman, M. T. Huggins, V. M. Lynch, J. L. Sessler, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3768 – 3778.
- [97] H. He, K. Jenkins, C. Lin, *Anal. Chim. Acta.* **2008**, *611*, 197 – 204.
- [98] H. J. Kim, S. Y. Park, S. Yoon, J. S. Kim, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1294 – 1300.
- [99] D. S. Pedersen, A. Abell, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2399 – 2411.
- [100] J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249 – 1262.
- [101] Sonderausgabe: *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1221 – 1408.
- [102] H.-F. Chow, K.-N. Lau, Z. Ke, Y. Liang, C.-M. Lo, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3437 – 3453.

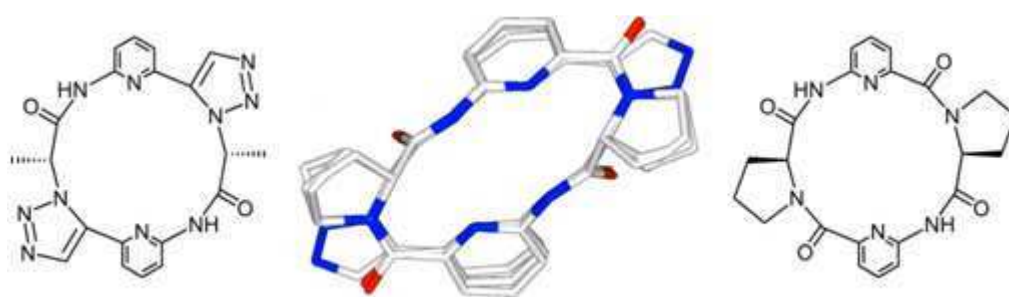
- [103] M. Juricek, P. H. J. Kouwer, A. E. Rowan, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8740 – 8749.
- [104] C. Le Droumaguet, C. Wang, Q. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1233 – 1239.
- [105] T. Lummerstorfer, H. Hoffmann, *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 3963 – 3966.
- [106] X.-L. Sun, C. L. Stabler, C. S. Cazalis, E. L. Chaikof, *Bioconjugate Chem.* **2006**, 17, 52 – 57.
- [107] F. Rusmini, Z. Zhong, J. Feijen, *Biomacromolecules* **2007**, 8, 1775 – 1789.
- [108] Y. Hitotsuyanagi, S. Motegi, T. Hasuda, K. Takeya, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1111 – 1114.
- [109] K. Holland-Nell, M. Meldal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5204 – 5206.
- [110] M. Empting, O. Avrutina, R. Meusinger, S. Fabritz, M. Reinwarth, M. Biesalski, S. Voigt, G. Buntkowsky, H. Kolmar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5207 – 5211.
- [111] A.-L. Blayo, F. Brunel, J. Martinez, J.-A. Fehrentz, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4293 – 4297.
- [112] M.-L. Teyssot, L. Nauton, J.-L. Canet, F. Cisnetti, A. Chevry, A. Gautier, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3507 – 3515.
- [113] Y. Hua, A. H. Flood, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1262 – 1271.
- [114] Y. Hua, R. O. Ramabhadran, J. A. Karty, K. Raghavachari, A. H. Flood, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5979 – 5981.
- [115] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1893**, 48, 94 – 95.
- [116] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565 – 598.
- [117] R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2494 – 2507.
- [118] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210 – 216.
- [119] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057 – 3064.
- [120] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596 – 2599.
- [121] F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1875 – 1884.
- [122] X. Meng, X. Xu, T. Gao, B. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5409 – 5414.
- [123] J. C. Jewett, C. R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1272 – 1279.
- [124] Y. L. Angell, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1674 – 1689.
- [125] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998 – 15999.
- [126] L. K. Rasmussen, B. C. Boren, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5337 – 5339.
- [127] B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8923 – 8930.
- [128] Ahsanullah, P. Schmieder, R. Kühne, J. Rademann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5042 – 5048.
- [129] Ahsanullah, J. Rademann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5378 – 5382.
- [130] S. W. Kwok, J. R. Fotsing, R. J. Fraser, V. O. Rodionov, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4217 – 4219.
- [131] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 1128 – 1137; J.-L. M. Abboud, C. Foces-Foces, R. Notario, R. E. Trifonov, A. P. Volovodenco, V. A. Ostrovskii, I. Alkorta, J. Elguero, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3013 – 3024.
- [132] A. L. McClellan, *Tables of Experimental Dipole Moments, Vol. 2*, Rahara Enterprises, El Cerrito, USA, **1974**.
- [133] A. Tam, U. Arnold, M. B. Soellner, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12670 – 12671.

- [134] W. S. Horne, C. A. Olsen, J. M. Beierle, A. Montero, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4718–4724.
- [135] J. Zabrocki, J. B. Dunbar Jr., K. W. Marshall, M. V. Toth, G. R. Marshall, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 202–209.
- [136] P. T. Nyffeler, C.-H. Liang, K. M. Koeller, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10773–10778.
- [137] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
- [138] J. Zaloom, D. C. Roberts, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5173–5176.
- [139] P. B. Alper, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6029–6032.
- [140] E. D. Goddard-Borger, R. V. Stick, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797–3800.
- [141] R. Breitschuh, D. Seebach, *Synthesis* **1992**, 1170–1178.
- [142] H. Kubota, K. Nunami, M. Yamagishi, S. Nishimoto and K. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1374–1377.
- [143] T. Yamauchi, K. Hattori, K. Nakao, K. Tamaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4015–4018.
- [144] L. Porte, Staatsexamensarbeit, TU Kaiserslautern, 2010
- [145] M. Pineiro, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5287–5307.
- [146] A. P. Davis, D. N. Sheppard, B. D. Smith, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 348–357.
- [147] C. C. Tong, R. Quesada, J. L. Sessler, P. A. Gale, *Chem. Commun.* **2008**, 6321–6323.
- [148] S. Kostina Berezin, J. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2458–2459.
- [149] M. Yano, C. C. Tong, M. E. Light, F. P. Schmidtchen, P. A. Gale, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4356–4363.
- [150] N. Busschaert, M. Wenzel, M. E. Light, P. Iglesias-Hernandez, P. Perez-Tomas, P. A. Gale, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14136–14148.
- [151] T. J. Jentsch, C. A. Hubner, J. C. Fuhrmann, *Net. Cell. Biol.* **2004**, *6*, 1039–1047.
- [152] T. J. Jentsch, T. Maritzen, A. A. Zdebik, *J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 2039–2046.
- [153] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112–122.
- [154] S. MacMahon, R. Fong II, P. S. Baran, I. Safonov, S. R. Wilson, D. I. Schuster, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5449–5455.
- [155] J. D. Badjic, C. M. Ronconi, J. F. Stoddart, V. Balzani, S. Silvi, A. Credi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1489–1499.

**Toward engineering intra-receptor interactions into bis(crown ethers)**

Martin R. Krause und Stefan Kubik

*Nat. Prod. Commun.* **2012**, akzeptiert.

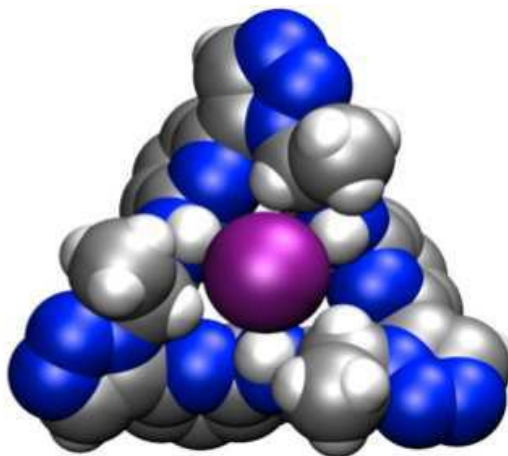
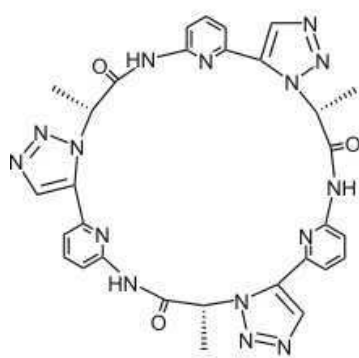


**Formation of a cyclic tetrapeptide mimic by thermal azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition**

Martin R. Krause, Richard Goddard und Stefan Kubik

*Chem. Commun.* **2010**, 46, 5307 – 5309.





III

**Anion-binding properties of a cyclic pseudo-hexapeptide containing 1,5-disubstituted 1,2,3-triazole subunits**

Martin R. Krause, Richard Goddard und Stefan Kubik

*J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7084 – 7095.

## **Schul Ausbildung und Zivildienst**

---

08.1992 – 06.2001	Burggymnasium Kaiserslautern Allgemeine Hochschulreife
08.2001 – 05.2002	Westpfalzkrankenhaus Kaiserslautern Zivildienst in der Abteilung Logistik

## **Studium**

---

<b>Diplomarbeit:</b> 01.2007– 09.2007	Technische Universität Kaiserslautern <i>„Charakterisierung der Intra-Rezeptor Wechselwirkungen mit Bis(kronenether)-Derivaten“</i> Themenbereich: Molekulare Erkennung Betreuer: Prof. Dr. Stefan Kubik
<b>Hauptstudium:</b> 10.2005 – 09.2007	Abschluss als Diplom-Chemiker Vertiefungsrichtung: Organische Chemie
<b>Auslandspraktikum</b> 03.2006 – 06.2006	Universidad de Barcelona, Spanien Praktikum im Rahmen des Sokrates/Erasmusprogramms <i>„Diels-Alder cycloadditions for the preparation of peptide-oligonucleotide and carbohydrate-oligonucleotide conjugates“</i> . Themenbereich: Naturstoff-Konjugate Betreuer: Prof. Dr. Enrique Pedroso-Muller
<b>Basisstudium:</b> 10.2002 – 09.2005	Fachrichtung Chemie

## **Promotion**

---

11.2007 – 12.2011	Technische Universität Kaiserslautern <i>„Entwicklung von Bis(kronenethern) und cyclischen Pseudopeptiden mit 1,5-disubstituierten Triazoleinheiten als Modellverbindungen zum Studium von Intra-Rezeptor Wechselwirkungen“</i> . Themenbereich: Molekulare Erkennung Betreuer: Prof. Dr. Stefan Kubik
-------------------	---