

Gasphasen-H/D-Austausch in der Supramolekularen Massenspektrometrie

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Henrik Dietrich Frederik Winkler, M. Sc.
aus Hamburg

Eingereicht am 3. Mai 2011

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. C. A. Schalley am Institut für Chemie und Biochemie des Fachbereichs Biologie, Chemie, Pharmazie der Freien Universität Berlin in der Zeit von August 2008 bis April 2011 angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Christoph A. Schalley

2. Gutachter: Prof. Dr. Beate Koksch

Disputation am 8. August 2011

Diese Arbeit ist allen Leuten gewidmet,
die an einem Wochentag über eine Straße laufen,
um in eine Fußgängerzone zu gelangen.

Inhaltsverzeichnis

I.	Vorwort	8
II.	Einleitung und Ziel der Arbeit	9
III.	Theoretische Grundlagen	11
	1. Supramolekulare Chemie	11
	2. Wasserstoffbrückenbindungen	16
	3. Physikalische Grundlagen der FT-ICR-Massenspektrometrie	21
	4. Elektrosprayionisierung	23
	5. Aufbau des FT-ICR-Massenspektrometers	27
	6. Funktion der ICR-Zelle	28
	7. Gasphasenexperimente	29
	8. Gasphasen-H/D-Austauschreaktionen	33
IV.	Übersichtsartikel: Gas-phase H/D-exchange experiments in supramolecular chemistry	39
V.	Dynamik in Kronenether-Dendrimer-Komplexen: Ein molekularer „Weltraumspaziergang“	55
VI.	Highly dynamic motion of crown ethers along oligolysine peptide chains	71
VII.	Gasphasen-Organokatalyse mit Kronenethern	93
VIII.	Gas-phase H/D-exchange reactions on resorcinarene and pyrogallarene capsules: Proton transport through a one-dimensional Grotthuss mechanism	109
IX.	Zusammenfassung	125
X.	Summary	127
XI.	Anhang	131
	1. Experimenteller Teil	131
	2. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	137
	3. Literaturverzeichnis	138
	4. Tabellarischer Lebenslauf	145
	5. Publikationsverzeichnis	147
	6. Danksagung	150

I. Vorwort

Massenspektrometrie ist mehr als nur die Suche nach dem Molpeak. Unzählige Arbeiten haben dazu beigetragen, die Massenspektrometrie zu einer Analysemethode zu entwickeln, die mehr vermag als nur die exakte Masse der untersuchten Verbindung zu ermitteln. Im Bereich der Supramolekularen Chemie hat sich die Massenspektrometrie etabliert, da sie durch die Untersuchung von Molekülen in der Gasphase nicht nur den Zugang zu den intrinsischen Eigenschaften einer Verbindung, sondern auch die Untersuchung der nicht-kovalenten intramolekularen Wechselwirkungen ermöglicht.

In der vorliegenden Arbeit soll gezeigt werden, wie massenspektrometrische H/D-Austauschexperimente in der Supramolekularen Chemie dazu benutzt werden können, Molekülbewegungen nachverfolgbar zu machen, Bindungsmotive zwischen Wirt-Gast-Komplexen zu ermitteln, katalytische Reaktionen zu verfolgen, Struktur Aussagen über supramolekulare Aggregate zu treffen und letztendlich die dem H/D-Austausch zugrunde liegenden Reaktionsmechanismen aufzuklären.

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine kumulative Arbeit, bestehend aus einem Übersichtsartikel, der den Stand der Forschung im Bereich des H/D-Austauschs in der Supramolekularen Chemie wiedergibt, und vier Originalarbeiten, die sich mit den durchgeführten massenspektrometrischen H/D-Austauschexperimenten beschäftigen.

II. Einleitung und Ziel der Arbeit

Supramolekulare Chemie ist die Chemie der nicht-kovalenten Wechselwirkungen. Um diese Wechselwirkungen zu studieren, ist es hilfreich, sie abseits aller störenden Einflüsse zu untersuchen. Massenspektrometrie bietet die Möglichkeit, Komplexe als Ionen in die Gasphase zu bringen und damit von extrinsischen Einflüssen zu isolieren. Störende Wechselwirkungen des Komplexes mit anderen Komplexen, oder mit dem Lösungsmittel können so ausgeschlossen und Ionen vollständig desolvatisiert betrachtet werden. Allerdings geht mit dem Transfer eines Komplexes aus der kondensierten Phase in die hoch verdünnte Gasphase allein noch kein Informationsgewinn einher. Das Massenspektrometer liefert lediglich eine Aussage über das Masse-zu-Ladungsverhältnis eines Ions. Diese Information ist für sich genommen zwar nützlich, jedoch hat sie nahezu keine Aussagekraft, wenn man zum Beispiel das Bindungsmotiv zweier nicht-kovalent gebundenen Moleküle bestimmen, oder eine Aussage über die Reaktivität einer Substanz treffen möchte. Erst die Kombination aus Massenspektrometrie und Gasphasenchemie ermöglicht weitreichende Einblicke in die Natur nicht-kovalenter Komplexe.^[4] Zahlreiche gasphasenchemische Experimente existieren mittlerweile, um die Struktur und die Reaktivität eines Ions zu untersuchen.^[3, 5] Diese Experimente beschränkten sich ursprünglich auf die Untersuchung unimolekularer Reaktionen, wie z. B. Fragmentierungsreaktionen. Erst mit der Zeit und mit der fortschreitenden technischen Entwicklung der Massenspektrometer wurden zunehmend auch bimolekulare Reaktionen in der Gasphase untersucht.^[6] Durch diese Reaktionen erhält man u. a. einen erweiterten Zugang zu thermodynamischen Parametern, wie Gasphasenbasizität und Protonenaffinität,^[7, 8] kann Aussagen über die Gasphasenstruktur eines Komplexes treffen,^[9] Reaktivitätsabstufungen vornehmen, oder sogar im Falle von Konkurrenzreaktionen, die Affinitäten eines Rezeptors für ein bestimmtes Substrat ermitteln und katalytische Reaktionen auf eine Produktinhibierung untersuchen.^[10-12]

Inhalt und Ziel dieser Arbeit sind die massenspektrometrische Untersuchung von supramolekularen Systemen mit Hilfe von H/D-Austauschreaktionen. Gab es bislang zahlreiche Beispiele für Anwendungen von Gasphasen H/D-Austauschreaktionen im Bereich der Peptid-, Proteom- und der bioanalytischen Massenspektrometrie,^[13-16] so erstaunt es fast schon etwas, dass auf dem Gebiet der

Supramolekulare Chemie bislang nur in sehr wenigen Arbeiten Massenspektrometrie und Gasphasen-H/D-Austausch kombiniert wurden.^[17] Dies liegt sicherlich an mehreren Faktoren. Zum einen ist die Supramolekulare Massenspektrometrie^[3] noch relativ jung, zum anderen lassen sich die in dieser Arbeit durchgeführten Experimente nicht mit jedem Massenspektrometer durchführen.^[13] Nichtsdestotrotz ermöglicht der H/D-Austausch in der Supramolekularen Massenspektrometrie vielversprechende Einblicke in die Welt der nicht-kovalenten Komplexe. Der Isotopenaustausch an Komplexen, die über Wasserstoffbrückenbindungen miteinander verbunden sind, ermöglicht eine direkte Betrachtung dieser inter- und intramolekularen Wechselwirkungen. Die Eigenschaften der Wasserstoffbrücken spiegeln sich in den Ergebnissen der H/D-Austauschreaktion wieder, da sie die Reaktionsraten des Austauschs beeinflussen. Allerdings ist Vorsicht geboten, wenn es um die Interpretation der Ergebnisse eines H/D-Austauschexperiments geht. Eine Generalisierung, dass eine schwache H-Brücke sich anders verhält als eine starke, dass ein H/D-Austausch in einen Fall schnell und im anderen Fall langsam abläuft, ist nicht möglich. Erst eine präzise mechanistische Betrachtung der Austauschreaktion, unter Berücksichtigung aller an der Reaktion beteiligten Komponenten, erlaubt es, ein genaues Bild der Natur des supramolekularen Komplexes zu zeichnen. Gelingt diese Betrachtung jedoch, dann ermöglicht sie spannende und teilweise sogar überraschende Einblicke in die Welt der Supramolekularen Chemie.

III. Theoretische Grundlagen

1. *Supramolekulare Chemie*

Das Feld der Supramolekularen Chemie existiert in seiner heutigen Form erst seit wenigen Jahrzehnten, auch wenn die Anfänge sicherlich bereits am Ende des 19. Jahrhunderts zu finden sind. Mit Fischers Beschreibung des Schlüssel-Schloss-Prinzips,^[18] sowie den Arbeiten von Villiers und Hebd, der Untersuchung von Cyclodextrinen,^[19] wurden die ersten Grundsteine gelegt. Erstaunlicherweise begann die Hochzeit der Supramolekularen Chemie aber erst wesentlich später: Mitte des 20. Jahrhunderts mit den Arbeiten von Pedersen über Kronenether^[20] und mit Lehns Arbeiten über Kryptanden und makrozyklische Komplexe.^[21] Erstmals wurde hier die Supramolekulare Chemie als die Chemie der molekularen Aggregate und der intermolekularen Bindungen definiert. Betrachtete man vor dieser Zeit nur die intrinsischen Eigenschaften eines Moleküls, so wurden nun zunehmend auch die Umgebung des Moleküls und seine Wechselwirkungen mit dieser untersucht. Der Fokus verschob sich von der Synthese und Untersuchung kovalenter Strukturen auf die Synthese und Untersuchung nicht-kovalenter Strukturen.

Das Feld und die Definition der Supramolekularen Chemie haben sich in den letzten Jahren ständig erweitert und entwickelt.^[22] Konzentrierte man sich zunächst auf die Erschaffung und Untersuchung einfacher Wirt-Gast-Komplexe,^[23, 24] so geht der Trend heute eindeutig zur Erschaffung von makromolekularen Architekturen mit einprogrammierter Funktion.^[25-28] Die Supramolekulare Chemie ist zudem schon lange nicht mehr auf die klassischen Fachgebiete der Chemie beschränkt, sondern ist fächerübergreifender Bestandteil unter anderem in Biologie, Medizin und Materialwissenschaften geworden.^[29, 30]

Um komplexe supramolekulare Architekturen zu erhalten, wird vermehrt auf nicht-kovalente Synthesestrategien zurückgegriffen. Kleine Bauteile und Untereinheiten eines Makromoleküls, die eine Teilfunktion besitzen können und zueinander komplementäre Bindungsmotive aufweisen, werden über nicht-kovalente Synthese zusammengefügt.^[30-34] Dabei macht man sich die Tatsache zu nutze, dass nicht-kovalente Wechselwirkungen schwächer sind, als die meisten kovalenten Bindungen (Tabelle 1). Durch den Einbau von nicht-kovalenten Bindungsmotiven, werden reversible Bildungsprozesse ermöglicht, die, bei entsprechend gestalteten Grund-

bausteinen, eine dynamische Fehlerkorrektur auf mikroskopischer^[34, 35] und sogar makroskopischer Ebene^[36] ermöglichen.

Bindungstyp	Bindungsenergie [kJ/mol]
Kovalente C-C-Bindung	120 - 500
Koordinative Bindung	80 - 340
Wasserstoffbrücken	<12 - 160
Ion-Ion-Wechselwirkung	40 - 380
Ion-Dipol-Wechselwirkung	40 - 210
Kation- π -Wechselwirkung	4 - 80
Dipol-Dipol-Wechselwirkung	4 - 40
π - π -Wechselwirkung	4 - 20
van-der-Waals-Wechselwirkung	<4 - 20

Tabelle 1: Übersicht über verschiedene, in supramolekularen Systemen auftretende, Bindungstypen mit ihren typischen Bindungsenergiebereichen.^[37]

Im Folgenden sollen zwei prominente Substanzklassen aus der Supramolekularen Chemie einleitend beschrieben werden. Es handelt sich dabei um Kronenether sowie Resorcinarene und Pyrogallarene. Bei den Wirt-Gast Komplexen mit diesen, in der vorliegenden Arbeit untersuchten, Systemen lassen sich verschiedene nicht-kovalente Wechselwirkungen identifizieren.

Kronenether

Kronenether sind die vielleicht bekanntesten Musterbeispiele für supramolekulare Wirt-Gast-Komplexe. Erstmals von Pedersen^[20] im Jahre 1967 hergestellt und beschrieben, sind sie seit diesem Zeitpunkt Gegenstand vieler Untersuchungen der Supramolekularen Chemie. Besonders das Bindungsverhalten der Kronenether, welche Alkalimetallkationen über Ionen-Dipol-Wechselwirkungen und Ammoniumionen über Wasserstoffbrücken binden (Bild 1), macht sie zu idealen Verbindungen, um intermolekulare Wechselwirkungen in Lösung, aber auch in der Gasphase zu studieren.^[3, 24]

Dass diese Wechselwirkungen stark davon abhängig sind, ob sich ein Komplex in Lösung oder in der Gasphase befindet, zeigt das Beispiel des „best fit“-Modells^[24]. In Lösung ist eine deutliche Tendenz der kleinen Kronenether zu beobachten, Alkalimetallkationen entsprechend ihrer Ionengröße zu binden. Der Vergleich der

Komplex-Bindungsenergien ergeben, dass in Lösung Li^+ bevorzugt an 12-Krone-4, Na^+ an 15-Krone-5 und K^+ an 18-Krone-6 bindet^[24]. In der Gasphase zeigt sich jedoch, dass die Bindungsenergie nahezu unabhängig von dem Ionenradius des Kations ist. Die stärkste Bindung erfolgt an den Kronenether, der die meisten Donor-Atome für die Komplexbildung zur Verfügung stellt. Da in der Gasphase die Bindung des Kations zum Lösungsmittel nicht berücksichtigt werden muss, ergibt sich so ein deutlicheres Bild der intrinsischen Eigenschaften eines supramolekularen Komplexes.^[38]

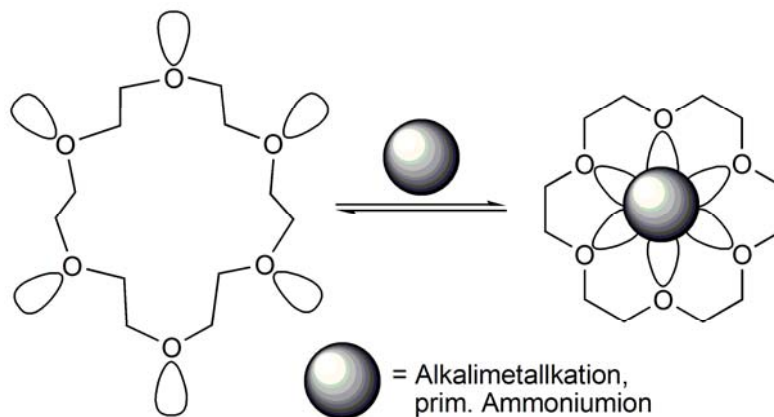


Bild 1: Die Flexibilität eines Kronenethers erlaubt eine Ausrichtung der freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome entsprechend der Polarität des Lösungsmittels: In polaren Lösungsmitteln zeigen sie nach außen, in apolaren Lösungsmitteln oder in Gegenwart eines passenden Gastkations nach innen. Die Wirt-Gast-Bindung erfolgt durch Ion-Dipol-Wechselwirkungen bzw. H-Brücken.

Zahlreiche Beispiele existieren für die Verwendung von Kronenethern in der Supramolekularen Chemie, darunter befinden sich Rotaxane und Pseudorotaxane,^[31, 34, 39] Catenane^[27, 28, 40] und Ketten^[41] sowie Rezeptoren,^[42] die alle Kronenether als Bindungsmotiv verwenden und darüber hinaus einige Supramoleküle, die als molekulare Maschinen bezeichnet werden können.^[43]

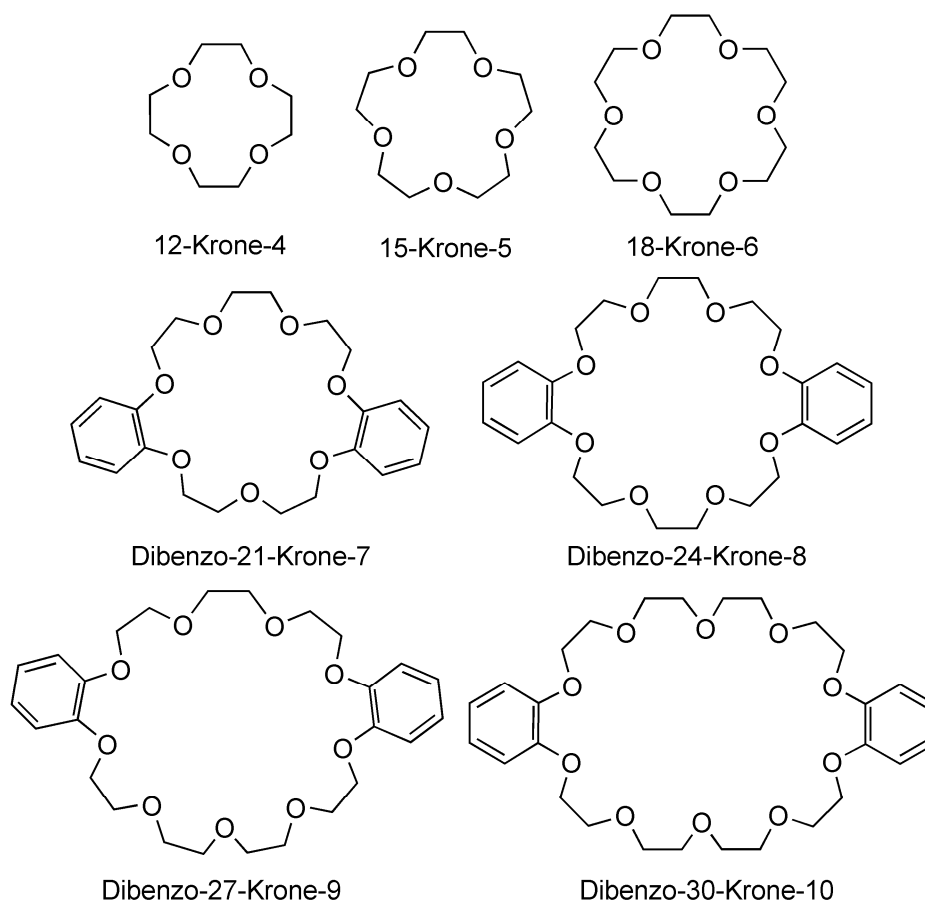


Bild 2: Die in dieser Arbeit verwendeten Kronenether bilden eine homologe Reihe von 12-Krone-4 bis 18-Krone-6 sowie Dibenzo-21-Krone-7 bis Dibenzo-30-Krone-10. Die Untersuchung ihres Bindungsverhaltens zu primären Ammoniumionen mit Hilfe von H/D-Austauschexperimenten ist wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit. Für die Serie der größeren Kronenether wurden die Dibenzo-derivate gewählt, weil diese synthetisch (und damit auch kommerziell) leichter zugänglich sind als die unsubstituierten Kronenether. Ausgehend von 1,2-Dihydroxybenzol (Katechol) ist es möglich größere Kronenethern auch mit einer ungeraden Anzahl von Ether-Sauerstoffen zu synthetisieren.^[33] Das Verhalten der einfachen Kronenether und der Dibenzo-Kronenether im H/D-Austauschexperiment ist trotz der Aromaten^[44] miteinander vergleichbar (siehe Kapitel VII).

Resorcinaren und Pyrogallaren

Resorcinarene^[45] und Pyrogallarene^[46-48] sind supramolekulare Verbindungen, die aus vier Resorcinolen bzw. Pyrogallolen bestehen, welche über Methylengruppen miteinander verbunden sind. Hydroxygruppen am oberen Rand bilden untereinander intramolekulare O-H...O Wasserstoffbrücken, so dass sich, unterstützt durch eine geeignete Substitution am unteren Rand^[49] eine dreidimensionale Schüsselform ausbildet^[50] (Bild 3).

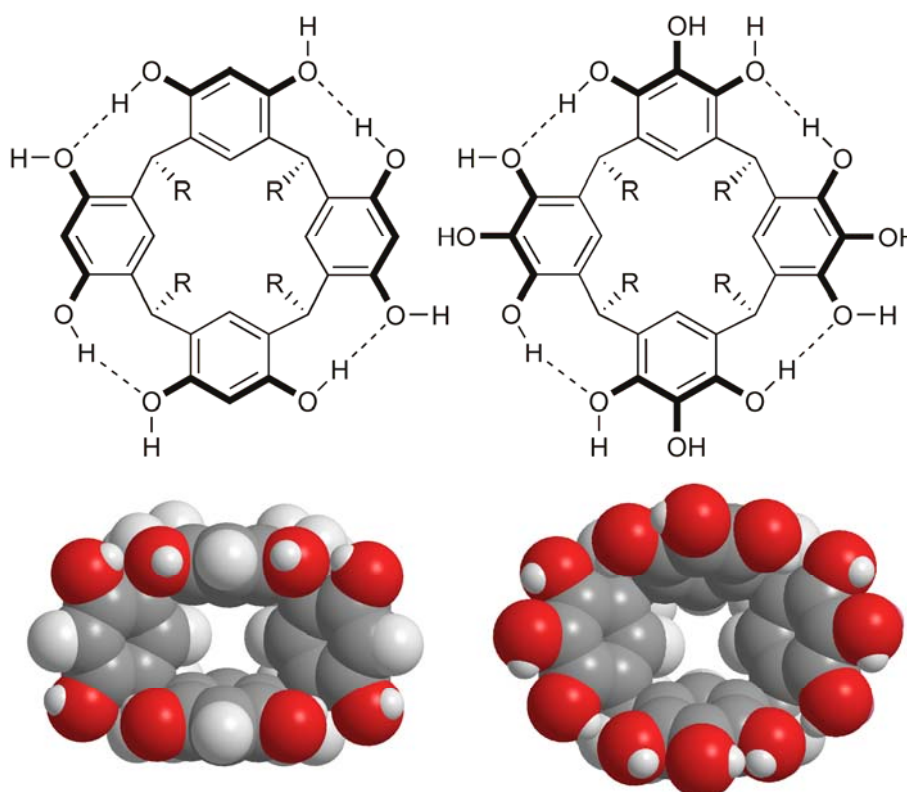


Bild 3: Resorcin[4]aren und Pyrogall[4]aren (Oben) sowie deren, mit dem in CAChe 5.0^[51] implementierten MM2-Kraftfeld, berechneten Kalottenmodelle (Unten).

Sowohl Resorcinaren als auch Pyrogallaren bieten verschiedene Bindungsmöglichkeiten. Kationen (wie z. B. Cs⁺ oder Tetraalkylammonium) binden über Kation- π -Wechselwirkungen,^[52, 53] wobei die Anordnung der vier Aromaten eine elektronenreiche Kavität bildet,^[54] die diese Bindung ermöglicht. Zusätzlich können C-H... π -Bindungen^[53] ausgebildet werden. Anionen können durch C-H...Anion-Wechselwirkungen an die Substituenten des unteren Rands binden.^[55] Gleichzeitig können sich über die OH-Gruppen des oberen Rands H-Brücken zu Gastmolekülen

ausbilden, sowie einzelne Monomere zu dimeren Kapseln und mehrere Monomere zu größeren Oligomeren formieren.^[46, 48]

Diese Vielseitigkeit macht Resorcinarene und Pyrogallarene zu idealen Untersuchungsobjekten der Supramolekularen Chemie. Im Kapitel VIII dieser Arbeit werden sie verwendet, um mit Hilfe von H/D-Austauschexperimenten Erkenntnisse über die Gasphasen-Struktur der Kapseln zu erlangen und Aussagen über den Mechanismus des H/D-Austauschs zu treffen.

2. Wasserstoffbrückenbindungen

Wasserstoffbrückenbindungen (H-Brücken) können als eine Bindung zwischen einem Donor X-H und einem Akzeptor A beschrieben werden. Allerdings ist diese Generalisierung insofern problematisch, da es sicherlich nicht „die“ Wasserstoffbrücke gibt, sondern vielmehr mehrere Bindungsphänomene, die unter dem Oberbegriff Wasserstoffbrückenbindung zusammengefasst werden.^[2] Starke H-Brücken können Bindungsstärken von bis zu 160 kJ/mol und damit einen fast kovalenten Charakter besitzen. Ihre Bindung kann als Übertragung von Elektronendichte von einem freien Elektronenpaar auf eine leeres, antibindendes σ^* -Orbital erklärt werden.^[56] Schwa-

	stark	moderat	schwach
Bindungsenergie [kJ/mol]	60-160	15–60	<12
Beispiel	F-H...F ⁻	O-H...O=C	C-H...O
	N-H...N ⁺	N-H...O=C	C-H... π
	P-OH...O=P	O-H...O-H	Os-H...O
Bindungslängen [Å]	H-A ~ X-H	H...A > X-H	H...A >> X-H
X...A (d_1)	2,2-2,5	2,5-3,2	3,0-4,0
H...A (d_2)	1,2-1,5	1,5-2,2	2,0-3,0
Bindungswinkel θ [°]	175-180	130-180	90-180
kovalenter Charakter	ausgeprägt	schwach	verschwindend
elektrostatische Einflüsse	signifikant	dominant	moderat
Bedeutung f. biolog. Systeme	unbekannt	bedeutend	allgegenwärtig

Tabelle 2: Eigenschaften von H-Brücken.^[1-3] Es ist zu bemerken, dass die Unterteilung sicherlich nur grob als Richtlinie verstanden werden kann: Die Übergänge zwischen den einzelnen Kategorien sind fließend.

che H-Brücken kommen hingegen mit einer Bindungsstärke von weniger als 12 kJ/mol bereits in den Bereich der schwächsten chemischen Wechselwirkungen, wie zum Beispiel den der van-der-Waals-Kräften. Mit der Bindungsstärke ist auch die Geometrie der Bindung bei den H-Brücken nicht einheitlich. Die starken H-Brücken sind vornehmlich kurze gerichtete Bindungen. Während die Bindungslänge mit abnehmender Bindungsstärke zunimmt, verliert die Bindung gleichzeitig ihre Direktionalität.

Die Tatsache, dass moderate und schwache H-Brücken weniger gerichtete Bindungen knüpfen, führt dazu, dass neben linearen Bindungen auch gegabelte Bindungsmotive ausgebildet werden (Bild 4). Dabei gibt es prinzipiell zwei Bindungstypen: 1) Eine Bindung zwischen einem verzweigt bindenden Donor und einem Akzeptor, sowie 2) eine Bindung zwischen einem verzweigt bindenden Akzeptor und einem Donor.

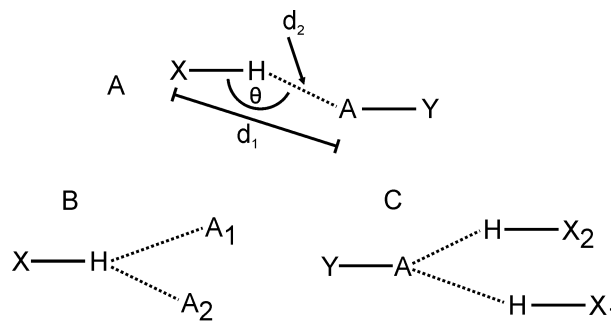


Bild 4: Verschiedene H-Brücken-Bindungsmotive. A) Lineare H-Brücke. Unten: Verzweigte H-Brücken mit verzweigtem Donor (B) und verzweigtem Akzeptor (C).

(Werte für die Abstände d_1 und d_2 , sowie dem Winkel θ finden sich in **Fehler! Verweisquelle konnte**

Es existieren zahlreiche Beispiele dafür, dass Wasserstoffbrückenbindungen von immenser Bedeutung für biologische Systeme sind. Ihre variable Bindungsstärke und Direktionalität finden in der Natur Verwendung, um komplexeste Formen und Funktionen zu ermöglichen. Prominentestes Beispiel ist sicherlich die DNS-Doppelhelix,^[57] deren Nucleobasen durch H-Brücken miteinander verknüpft sind, wobei primäre und sekundäre elektrostatische Wechselwirkungen^[58, 59] dafür sorgen, dass die intermolekulare Bindung reversibel, jedoch gleichzeitig ausreichend stabil ist. Dieser „Mittelweg“ aus Labilität und Stabilität wird auch in der synthetischen Supramolekularen Chemie verfolgt, dort erleichtert eine Fehlerkorrektur den Aufbau eines Makromoleküls. Diese Fehlerkorrektur ist eine wesentliche Voraussetzung für das Erlangen makromolekularer Komplexität.^[26, 27, 60] Es ist zu beobachten, dass sekundäre Wechselwirkungen einen deutlichen Einfluss auf die Bindungsstärke der

H-Brücken haben und die Anzahl der H-Brücken allein keine direkte Aussage über die Gesamtbindungsstärke eines Komplexes zulässt.^[58, 59] So wird die „primäre“ Bindungsstärke der H-Brücken reduziert, wenn neben den attraktiven sekundären, auch abstoßende Wechselwirkungen in dem Bindungsmotiv vorliegen, oder dieses sogar ausschließlich aus H-Brücken mit abstoßenden sekundären Wechselwirkungen besteht (Bild 5).^[3]

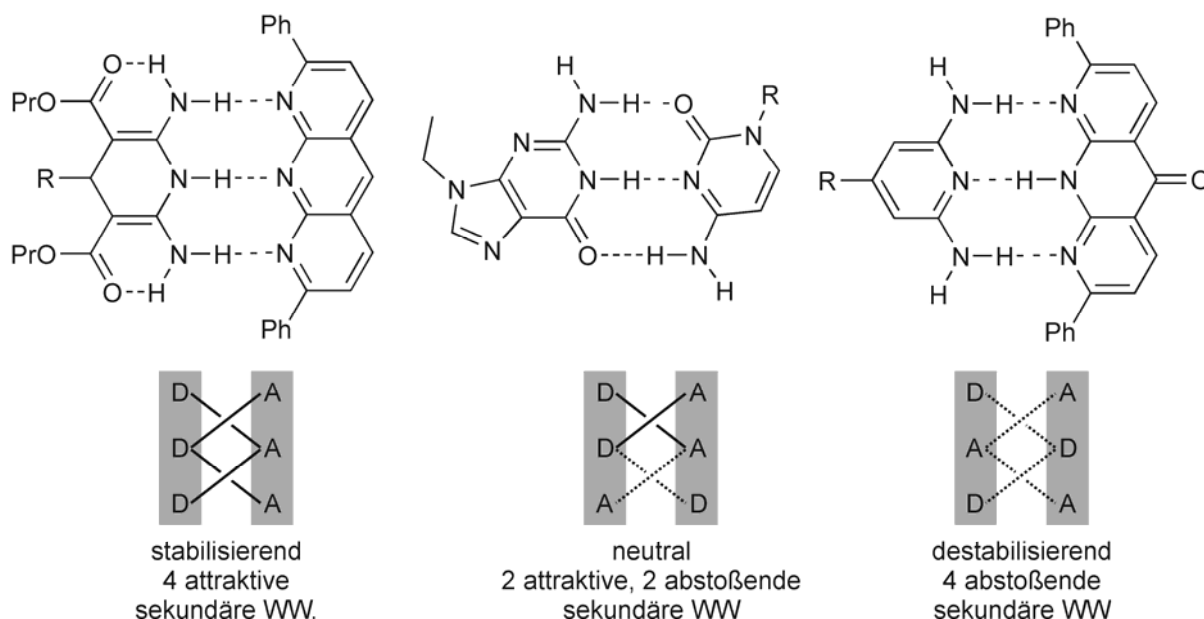


Bild 5: Drei Beispiele für sekundäre Wechselwirkungen (WW) in H-verbrückten Systemen. Starke Bindung ($-\Delta G^\circ > 28 \text{ kJ/mol}$) aufgrund der attraktiven sekundären Wechselwirkungen (Links), moderate Bindung ($-\Delta G^\circ = 23 \text{ kJ/mol}$) als Resultat attraktiver und abstoßender Wechselwirkungen (Mitte) und schwache Bindung ($-\Delta G^\circ = 10 \text{ kJ/mol}$) aufgrund abstoßender sekundärer Wechselwirkungen (Rechts).^[3, 59]

Dynamische und statische Wasserstoffbrückenbindungen

In dieser Arbeit wird gezeigt, dass es zu einer H-Brücken vermittelten intermolekularen Bewegung kommen kann. In den Kapiteln V und VI wird beschrieben, wie

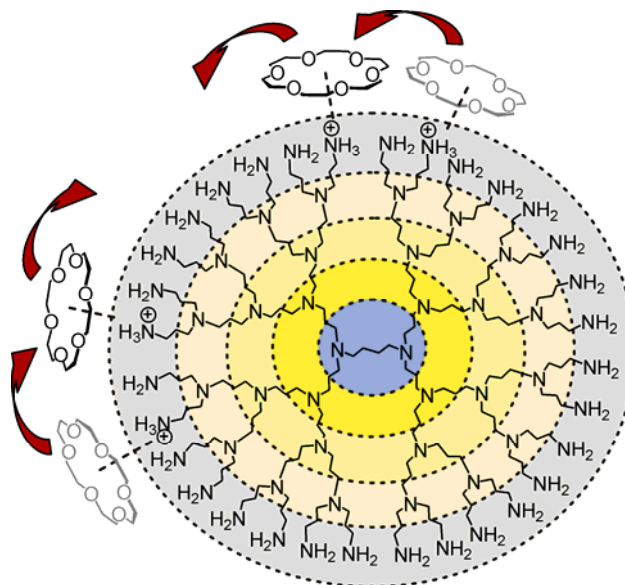


Bild 6: Dynamische H-Brücken erlauben die Bewegung von 18-Krone-6 auf der Peripherie eines POPAM-Dendrimers.

18-Krone-6 sich auf der Oberfläche eines POPAM-Dendrimers oder entlang eines Oligolysinpeptids bewegen kann (Bild 6). Die Bewegung des Kronenethers erfolgt dabei zusammen mit einem Proton von einer Ammoniumgruppe zu einem freien Amin, ohne dass der Wirt-Gast-Komplex dabei dissoziiert.^[61] Diese Bewegung kann nur dann stattfinden, wenn der Kronenether während seiner Bewegung durch H-Brücken an das Wirtmolekül gebunden ist. Hierzu ist es notwendig, dass im Laufe der Bewegung H-Brücken gebrochen und im selben Zug an anderer Stelle geknüpft werden. Dies ist nur dann möglich, wenn die Reaktionsbarriere zwischen Bindungsbruch und Bindungsknüpfung niedrig ist. Im Falle des verwendeten POPAM-Dendrimers und des Oligolysin-Peptids stehen als Bindungspartner nur Aminogruppen zu Verfügung, die sicherlich als gleichwertig in ihrer Bindungsenergie zum Kronenether betrachtet werden können. Da die Position des Kronenethers sich im Laufe des Experiments ständig verändert, kann von einer dynamischen Bewegung und von dynamischen Wasserstoffbrücken gesprochen werden. Der Begriff der dynamischen Wasserstoffbrücke soll dabei nicht voraussetzen, dass es sich bei der Bindung zwischen Wirt und Gast Molekül nur um eine einzige oder eine feste Anzahl

von H-Brücken handelt, sondern vielmehr um eine variable Anzahl und um eine veränderliche Bindungsgeometrie. Bei der Bewegung des Kronenethers ist eine Interkonversion zwischen linearen und gegabelten H-Brücken denkbar (Bild 4).

Im Gegensatz zu den dynamischen H-Brücken der Spacewalk-Experimente, kommt es im Fall der in Kapitel VIII beschriebenen Resorcinaren- und Pyrogallarenkapseln zur Ausbildung von statischen intra- und intermolekularen Wasserstoffbrücken.^[48] Bild 7 zeigt den H-Brückensaum, der zur Bildung der dimeren Resorcinarenkapsel führt. Jedes Resorcinaren besitzt dabei vier intramolekulare H-Brücken, während beide Resorcinarene durch acht intermolekulare H-Brücken verbunden werden.

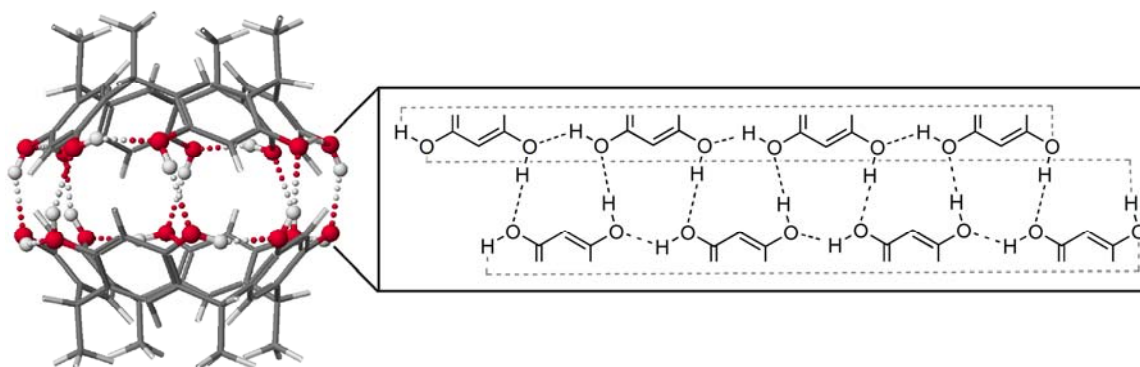


Bild 7: AM1 MOZYME Modell einer Resorcinarenkapsel mit inter- und intramolekularen H-Brücken, sowie die Mercatorprojektion des H-Brückensaums. In der geschlossenen Kapselform ist das H-Brücken Bindungsmotiv statisch.

Ist es noch vorstellbar, dass bei den Monomeren durch eine „flip-flop“ Bewegung der OH-Gruppen der Bruch und die Neubildung der intramolekularen H-Brücken möglich sind,^[62] so ist eine solche Bewegung der OH-Gruppen im Fall der Kapsel mit einem geschlossenen Saum^[63] nicht ohne weiteres möglich. Ein „flip-flop“-Mechanismus, der zu einem Wechsel des H-Brückenbindungspartners *einer* OH-Gruppe führt, würde gleichzeitig bedeuten, dass sich *alle* anderen OH-Gruppen im gleichen Sinne bewegen müssten. Die Reaktionsbarriere der Bewegung aller OH-Gruppen ist jedoch energetisch ungünstig, so dass sie sicherlich ausgeschlossen werden kann. Jede einzelne H-Brücke des geschlossenen Kapselsaums ist daher als statisch anzusehen.

3. Physikalische Grundlagen der FT-ICR-Massenspektrometrie

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen massenspektrometrischen Experimente, wurden an einem FT-ICR (Fourier-Transform-Ionen-Zyklotronresonanz) Massenspektrometer durchgeführt. Das FT-ICR-MS in seiner heutigen Form wurden zu Beginn der 1970er Jahre von Comisarow und Marshall entwickelt.^[64, 65] Grundlegendes Funktionsprinzip der Methode ist die Bewegung von Ionen auf einer Kreisbahn senkrecht zur Achse eines homogenen Magnetfelds.

Zwei Kräfte sind bei dieser Bewegung zu beachten: Die Lorentzkraft, eine Radialkraft, die ein Ion in einem Magnetfeld auf eine Kreisbahn senkrecht zur Magnetfeldachse zwingt (Gl. 1) und die bei dieser Bewegung entgegenwirkende Zentrifugalkraft (Gl. 2).^[66]

$$\vec{F}_{\text{Lorentz}} = q \cdot \vec{v} \times \vec{B} \quad (\text{Gl. 1})$$

$$\vec{F}_{\text{Zentr.}} = \frac{m\vec{v}^2}{r} \quad (\text{Gl. 2})$$

Beide Kräfte sind dem Betrag nach gleich, so dass sich die Ionen auf einer Kreisbahn bewegen, deren Radius durch (Gl. 3) gegeben ist, wobei r der Radius der Kreisbahn, m die Masse des Ions, v die Geschwindigkeit des Ions, q die Ladung des Ions und B die magnetische Feldstärke ist.

$$r = \frac{m\vec{v}}{q\vec{B}} \quad (\text{Gl. 3})$$

Um die Cyclotronfrequenz ω eines Ions zu erhalten, muss v durch $r\omega$ ersetzt werden (Gl. 4).

$$\omega = \frac{q\vec{B}}{m} \quad (\text{Gl. 4})$$

Aus dieser Gleichung geht hervor, dass die Zyklotronfrequenz eines Ions mit konstantem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis, allein von der Feldstärke des anliegenden Magnetfelds abhängig ist, nicht jedoch von der ursprünglichen Geschwindigkeit

(und damit der kinetischen Energie) des Ions. Da sich die Feldstärke in der Regel im Laufe des Experiments nicht ändert, besitzen Ionen mit konstantem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis in erster Näherung immer dieselbe Zyklotronfrequenz (Gl. 5).

$$f_{\text{Zyklotron}} = \frac{q\bar{B}}{2\pi m} \quad (\text{Gl. 5})$$

Diese Frequenz ist es, welche mit Hilfe der Detektorplatten in einer ICR-Zelle gemessen wird. Aus der Überlagerung der Zyklotronfrequenzen aller sich in der ICR-Zelle befindenden Ionen, lässt sich mit Hilfe einer Fourier-Transformation ein Frequenzspektrum erzeugen, welches dann wiederum in das fertige Massenspektrum umgewandelt wird. Der Vorteil einer solchen Frequenzmessung ist, dass sich die dabei auftretenden Frequenzen (kHz-MHz Bereich) mit hoher Präzision messen lassen. Diese Präzision und die Tatsache, dass die Detektion auf einem Zeitraum von 10^4 - 10^8 Zyklotronumläufen des Ions erfolgt,^[5] sind die Gründe für die hohe Massengenauigkeit und die Sensitivität der Messmethode. Ein weiterer Vorteil der Methode ist darüber hinaus, dass die Detektion nicht-destruktiv erfolgt (d. h. Ionen werden bei ihrer Detektion nicht durch die Berührung des Detektors neutralisiert). In Abhängigkeit von der Magnetfeldstärke und der Güte des Vakuums in der ICR-Zelle, lassen sich mit einem FT-ICR-MS und einem 7T Magneten Massenauflösungen von $R \approx 1,000,000$ erzielen. Zusätzlich lassen sich in einer ICR-Zelle problemlos Tandem-MS Experimente durchführen, oder Ionen über einen längeren Zeitraum speichern (in eigenen Experimenten bis zu 2 h), um beispielsweise Reaktionen mit einem Neutralgas durchzuführen.

Es ist anzumerken, dass die oben genannten Gleichungen nur ein idealisiertes Bild von den Ionenbewegungen in einem homogenen Magnetfeld wiedergeben. Eine genaue Beschreibung der Bewegung einer ganzen Ionenwolke kommt nicht ohne Berücksichtigung weiterer Kräfte, wie z. B. der Coulombabstoßung und den in der ICR-Zelle auftretenden Magnetron- und Trappingbewegungen aus und ist ohne komplexe mathematische Modelle nicht möglich.^[67]

Wird Gleichung (Gl. 3) nach (Gl. 6) umgestellt, so lässt sich die Geschwindigkeit der Ionen auf ihren Zyklotronradien ermitteln.

$$\vec{v} = \frac{q\vec{B}r}{m} \quad (\text{Gl. 6})$$

Da bei konstantem Magnetfeld die Zyklotronfrequenz eines Ions konstant ist, ergibt sich aus (Gl. 6), dass die Ionen auf ihren spezifischen Zyklotronorbits mit einer konstanten Geschwindigkeit zirkulieren. Aus Gleichungen (Gl. 6) und (Gl. 7) ergibt sich demnach, dass der Zyklotronradius eines Ions allein durch die kinetische Energie des Ions bestimmt wird.^[3, 5, 65]

$$E_{kin} = \frac{m\vec{v}^2}{2} = \frac{q^2\vec{B}^2r^2}{2m} \quad (\text{Gl. 7})$$

Dies ist insofern bedeutsam, als dass sich durch eine Anregung der Ionen durch ein (nicht-)resonantes Einstrahlen einer Radiofrequenz die kinetische Energie des Ions (und damit sein Zyklotronradius) direkt beeinflussen lässt. So ist es möglich, Ionen eines bestimmten Masse-zu-Ladungsverhältnisses in der ICR-Zelle zu isolieren oder sie aus dieser zu entfernen. Eine gezielte Anregung in einem Kollisionsexperiment mit Neutralgas (CID /SORI-CID) oder einem neutralen H/D-Austauschreagenz (H/D-X) ermöglicht es zudem, die Reaktionsraten der gewünschten Reaktion direkt zu beeinflussen.

4. Elektrosprayionisierung

Die Elektrosprayionisierung (ESI), die auf Arbeiten von Fenn^[68, 69] und Dole^[70] zurückgeht, ist die am weitesten verbreitete Ionisierungstechnik in der Supramolekularen Massenspektrometrie.^[3-5, 71] Im Gegensatz zu den meisten anderen verbreiteten Ionisierungstechniken, wie Elektronenstoßionisierung (EI), Chemischer Ionisierung (CI), „Fast-Atom-Bombardment“ (FAB), Feld-Desorption (FD), Matrix-assistierte-Laser-Desorption/Ionisierung (MALDI), oder neuere Ionisierungstechniken wie „Direct Analysis in Real Time“ (DART), erlaubt ESI bei Atmosphärendruck den direkten Transfer von Analyten aus der Lösung in die Gasphase.

Für die Ionisierung werden die in einem flüchtigen Lösungsmittel gelösten Analyten mit Hilfe einer Spritzenpumpe durch eine Stahlkapillare geleitet, an die eine Hochspannung (2 - 5 kV) angelegt ist. Die Polarität der Spannung entscheidet dabei, ob im Ionisierungsprozess Kationen oder Anionen entstehen. Liegt eine positive

Hochspannung an, so erfolgt die Ladung des Analyten durch die Bildung von Kation-Addukten ($M+H^+$, $M+Na^+$, $M+K^+$, o. ä.), durch den Verlust von Gegenionen oder, bei geeigneten Systemen, auch durch Oxidation zum Radikalkation (M^+). Liegt hingegen eine negative Hochspannung an, so kommt es zur Bildung von Anion-Addukten ($M+Cl^-$, $M+Br^-$, o. ä.), zur Deprotonierung des Analyten ($[M-H]^-$) oder bei ionischen Verbindungen zum Verlust von Gegenionen.

Bedingt durch die Flussrate des Lösungsmittels und die Potentialdifferenz zwischen ESI-Kapillare und dem Ioneneinlass (im Falle des verwendeten ESI-FT-ICR-MS der Sample-Konus) bildet sich an der Spitze der Kapillare der sogenannte Taylor-Konus. An der Spitze des Taylor-Konus entsteht eine Region höchster Ladungsdichte, aus der sich Lösungströpfchen abspalten.^[69, 72, 73] Die Ladungsdichte dieser Tröpfchen steigt durch das Verdunsten des Lösungsmittels und wird so groß, dass sie das „Rayleigh-Limit“ erreicht und die Tröpfchen auseinanderplatzen.^[74, 75] Diese Grenze wird durch Gleichung (Gl. 8) definiert, wobei q die Ladung, ϵ_0 die Permittivität des Lösungsmittels, γ die Oberflächenspannung der Lösung und d der Durchmesser des Tröpfchens ist.

$$q^2 = 8\pi^2 \epsilon_0 \gamma d^3 \quad (\text{Gl. 8})$$

$$d = \sqrt[3]{\frac{q^2}{8\pi^2 \epsilon_0 \gamma}} \quad (\text{Gl. 9})$$

Durch das Umstellen von (Gl. 8) nach d erhält man (Gl. 9). Unterschreitet die Tröpfchengröße den durch (Gl. 9) gegebenen Durchmesser, dann übersteigt die Ladungsabstoßung die Oberflächenspannung und das Tröpfchen zerplatzt.^[3]

Mehrere Mechanismen zur Entstehung der vollständig desolvatisierten Ionen werden diskutiert. Ein erster Mechanismus, das Ionenemissionsmodell (IEM) geht davon aus, dass die Tröpfchengröße des Lösungsmittels soweit abnimmt, dass das „Rayleigh-Limit“ erreicht wird. Während dieses Prozesses werden aus dem ursprünglichen Tröpfchen wesentlich kleinere Tröpfchen und nahezu vollständig desolvatisierte Ionen emittiert. Durch das kontinuierliche Verdunsten des Lösungsmittels wiederholt sich die Tröpfchenemission so lange, bis die vollständig desolvatisierten Ionen vorliegen.^[72, 76]

Ein zweiter Mechanismus, das „Charge Residue Model“ (CRM) beschreibt die Desolvatation als Abfolge von Coulomb-Explosionen. Bei Erreichen des „Rayleigh-

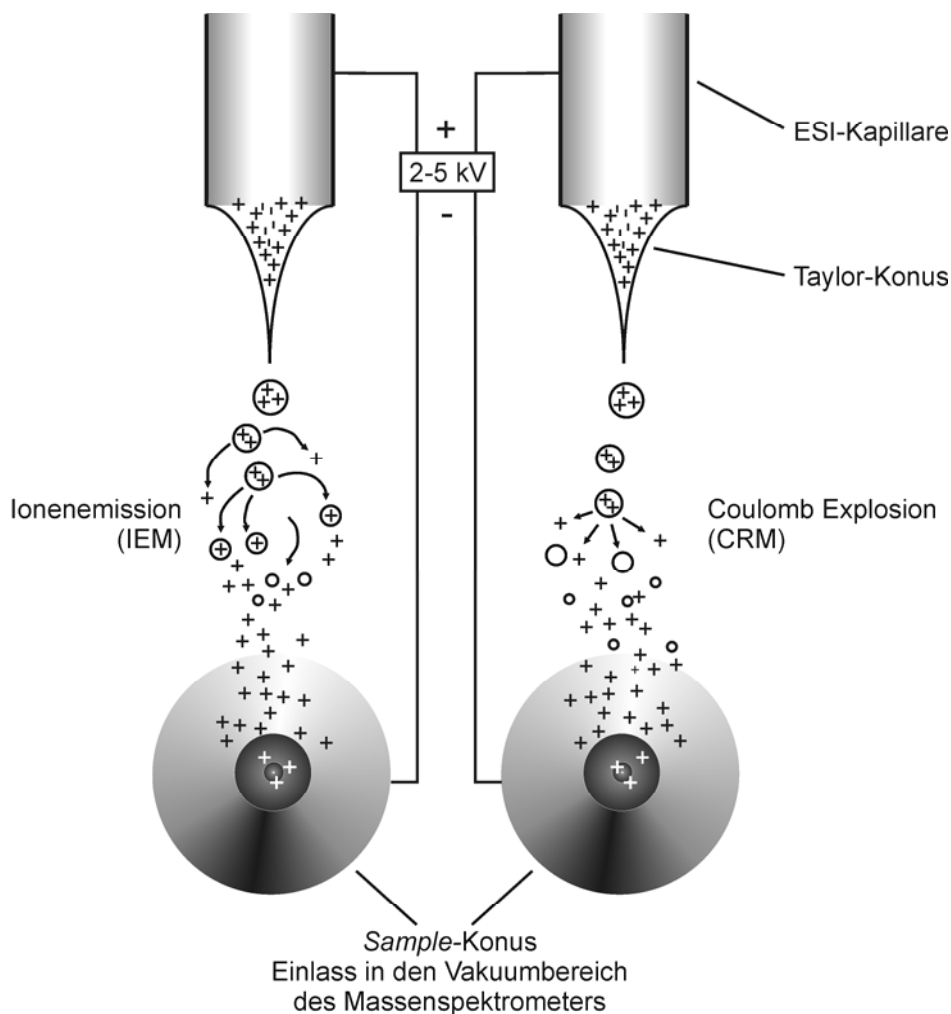


Bild 8: Zwei diskutierte Desolvatationsprozesse im Elektrospray.

Limits“ zerstäuben die Tröpfchen aufgrund ihrer Coulombabstoßung in kleinere Tröpfchen.^[77] Auch dieser Prozess setzt sich solange fort, bis Ionen und Lösungsmittel vollständig voneinander getrennt vorliegen (Bild 8).

Lassen sich beide Mechanismen augenscheinlich leicht voneinander trennen, so liegen sie in der Realität vermutlich gemeinsam vor. Mikrofotografische Hinweise deuten darüber hinaus auf einen dritten Mechanismus hin, bei dem es zur Ausbildung von elongierten Tröpfchen kommt, die an ihrer Spitze kleinere Mikrotröpfchen emittieren (Bild 9). Diese Jetbildung ähnelt dabei der Bildung des Taylor-Konus.^[75, 78]

Mittlerweile existieren zahlreiche Beispiele, die für den einen oder den anderen Mechanismus sprechen, eine generelle Tendenz zu *dem* Mechanismus gibt es dabei jedoch nicht.^[77, 79]

Die Vorteile der Elektrosprayionisierung bei der Untersuchung von nicht-kovalenten, supramolekularen Komplexen liegen auf der Hand. Nur wenige andere Ionisierungstechniken generieren vergleichbar „kalte“ Ionen, also Ionen mit niedriger

interner Energie, bei denen es zu keinen oder nur zu wenigen Fragmentierungsreaktionen kommt. Dies ist besonders dann wichtig, wenn nicht-kovalent gebundene Komplexe untersucht werden sollen. Zudem lassen sich durch ESI auch höher geladene Spezies erzeugen, so dass auch große, nicht flüchtige Makromoleküle in die Gasphase transferiert werden können, ohne dass notwendigerweise eine Dissoziation stattfindet.

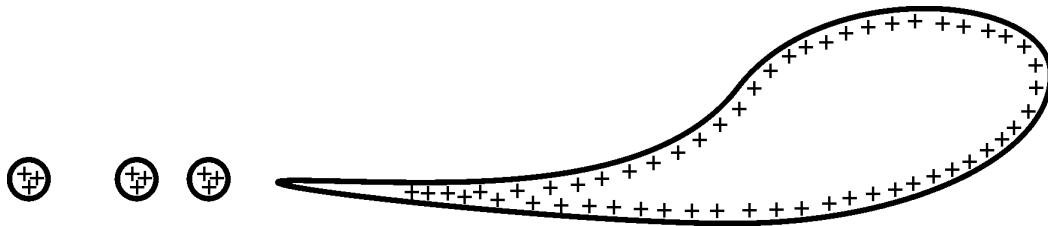


Bild 9: Bildung von kleinsten Tröpfchen im "droplet jet fission" Modell.

Elektrosprayionisierung beschränkt sich nicht auf biologische Systeme, die üblicherweise in wässrigen Lösungen analysiert werden, sondern ermöglicht die Verwendung von nahezu jedem Lösungsmittel. Voraussetzung dafür ist, dass die Bildung von Ionen (Adduktbildung, Protonierung, Deprotonierung) in dem verwendeten Lösungsmittel ermöglicht wird. Nach Zugabe von geeigneten Additiven (Salzen, Säuren, Basen), ist somit die Untersuchung von vielen synthetischen Systemen, die nur in organischen Solventien löslich sind, oft ohne Schwierigkeiten möglich.

5. Aufbau des FT-ICR-Massenspektrometers

Bild 10 zeigt schematisch den Aufbau des verwendeten ESI-FT-ICR-Massenspektrometers. Die Ionisierung der zu untersuchenden Analyten erfolgt in der ESI-Quelle. Über ein System aus Ionenoptiken gelangen die Ionen in einen Massenfilterquadrupol, wo eine Selektion der Ionen stattfinden kann und anschließend in eine Kollisions- und Sammelzelle. In dieser Kollisionszelle werden die Ionen gesammelt und können in tandem-massenspektrometrischen Experimenten fragmentiert oder in H/D-Austauschexperimenten zur Reaktion gebracht werden. Die Weiterleitung der Ionen in die ICR-Zelle und in das Feld des supraleitenden Magneten erfolgt über eine Iontentransferoptik. Ein System von insgesamt drei Turbomolekularpumpen und einer Ölpumpe sorgt dafür, dass es im Massenspektrometer verschiedene Vakuumbereiche gibt. Dies ist nötig, da die Elektrosprayionisierung bei Atmosphärendruck, die Detektion jedoch im Ultrahochvakuumbereich erfolgt.

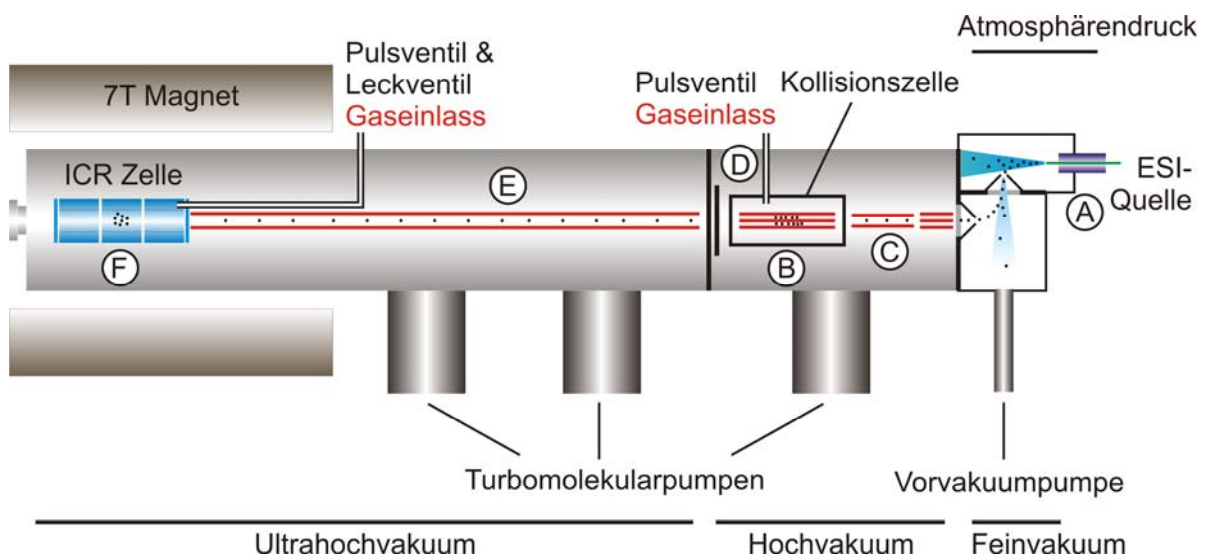


Bild 10: Schematische Darstellung des verwendeten ESI-FT-ICR-MS.

Die Einzelschritte eines H/D-Austauschexperimentes sind: A) Ionisierung der Analyten. B) Sammeln eines Ionenpakets in der Kollisionszelle (Q3). C) Elektrostatisches Abschliessen der Kollisionszelle. D) H/D-Austausch. E) Weiterleitung der Ionen in die ICR-Zelle. F) Detektion der Ionen.

6. Funktion der ICR-Zelle

Ionen, die über den Ionenleiter in die ICR-Zelle^[80] transportiert werden, befinden sich zunächst in der Mitte der Zelle. Um das Ionenpaket auf den mittleren Bereich der ICR-Zelle zu fokussieren, wird an den *Trapping*-Platten sowie an den äußeren Ringen eine Spannung angelegt, welche die gleiche Polarität aufweist wie die gespeicherten Ionen. Dadurch werden diese im Bereich der inneren Ringe elektrostatisch gefangen. Mit Hilfe einer an die Anregungsplatten angelegten Radiofrequenz, werden die Ionen auf Ihre Zyklotronorbits angeregt. Passieren die Ionenpakete die Detektorplatten, so induzieren sie, da sie sich durch das Magnetfeld bewegen, einen Strom an den Detektorplatten. Dieser wird gemessen und das Signal im Anschluss verstärkt.^[65] Da die Ionen während einer Detektionssequenz die Detektorplatten mehrfach passieren, ist die Detektion um ein Vielfaches präziser als es bei herkömmlichen Detektoren (SEV o.ä.) der Fall ist.

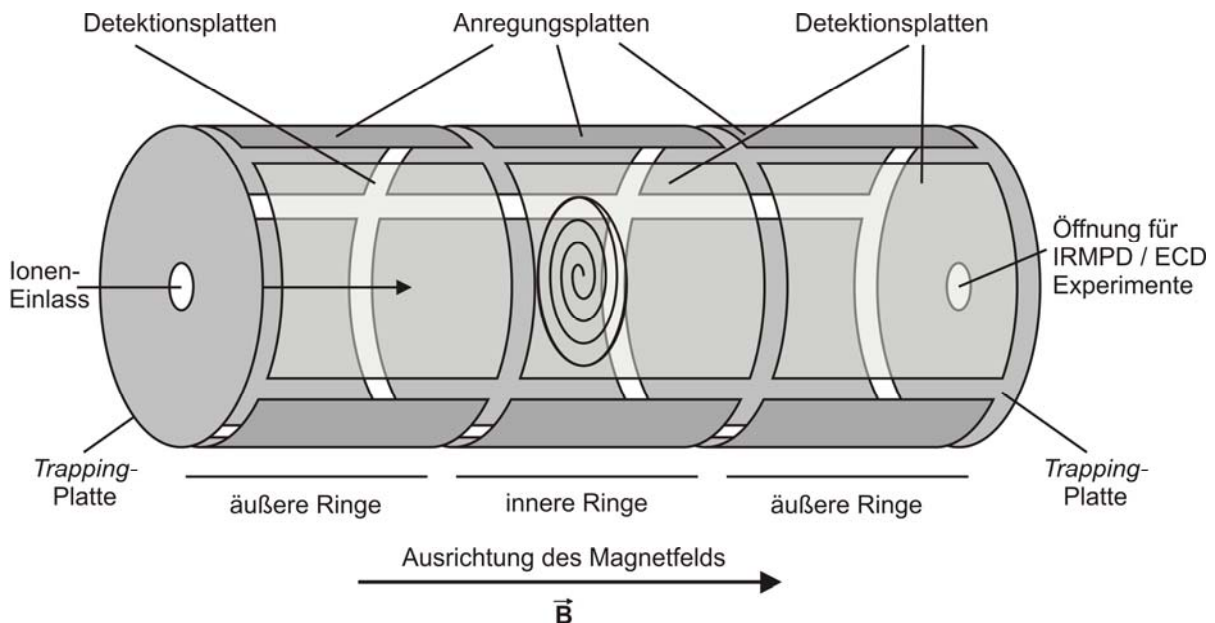


Bild 11: Schematische Darstellung einer ICR-Zelle. Jeweils ein Anregungs- und Detektionsplattenpaar bilden ein Ringsegment der Zelle. Die Speicherung der Ionen erfolgt durch elektrische Potentiale, welche an die äußeren Ringe, die inneren Ringe sowie die Trappingplatten angelegt werden. Ein Gaseinlass und eine Öffnung für ECD- und IRMPD-Experimente bieten verschiedene Möglichkeiten, Tandem-MS Experimente in der ICR-Zelle durchzuführen.

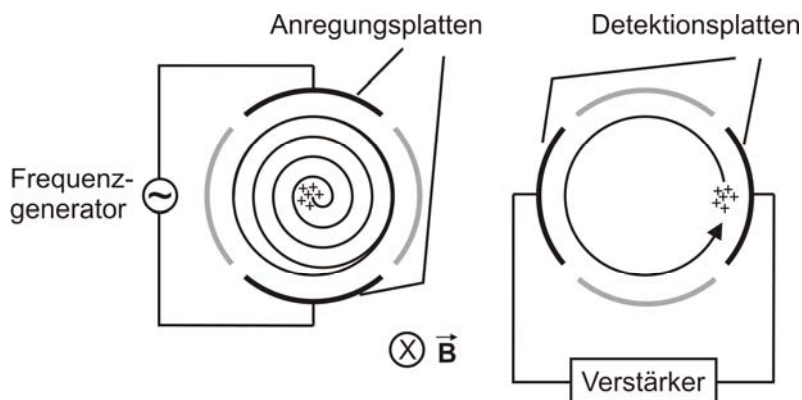


Bild 12: Funktionsprinzip einer ICR-Zelle. Die Anregung der Ionen (links) bringt diese auf die (ihren kinetischen Energien entsprechenden) Zyklotronlaufbahnen. Während der Detektion (rechts) induzieren die Ionen einen Strom an den Detektorplatten, welcher gemessen und verstärkt wird.

7. Gasphasenexperimente

Das H/D-Austauschexperiment in der Kollisionszelle

Im folgenden Teil soll der technische Ablauf eines H/D-Austauschexperiments in einer Kollisionszelle beschrieben werden. Bild 10 zeigt den schematischen Aufbau des verwendeten Instruments und den Ablauf eines H/D-Austauschs in der Kollisionszelle (Siehe Anhang für eine genaue Darstellung der Programmsequenz und des zeitlichen Ablaufs des Experiments – die für das H/D-Austauschexperiment benötigten Parameter, sind in eckigen Klammern [] angegeben). Die Überführung der Analyten aus der Lösung in die Gasphase beginnt in der ESI-Quelle (A) Über die Ionenoptik der Ionenquelle gelangen die geladenen Analyten durch einen Hexapol und einen Quadrupol in die Kollisions- und Sammelzelle (B), wo es möglich ist, ein Ionenpaket zu speichern (Bild 13). Damit die Kollisionszelle [Q3] als Reaktionsraum abgeschlossen wird, werden die an den vorgeschalteten Quadrupolen [Q1/Q2] anliegenden Spannungen ausgeschaltet (C). Dadurch wird elektrostatisch verhindert, dass immer neue Ionen aus der ESI-Quelle in die Kollisionszelle gelangen.^[81] Nach dem Abschluss der Kollisionszelle wird über ein Magnetpulsventil [Valve #1] Deuterierungsreagenz in die Kollisionszelle geleitet (D). Für die in dieser Arbeit beschriebenen Experimente, wurde größtenteils MeOD als Reagenz verwendet. Jedoch ist der Einsatz aller leicht flüchtigen Deuterierungsreagenzien (DCOOD, ND_3 , MeCOOD) möglich, wobei Reaktionszeiten zwischen $<0,002$ und 2500 s realisierbar sind. Nach Ablauf der Reaktionszeit, erfolgt die Weiterleitung des Produkt-Ionenpakets durch die Ionentransferoptik (E) und die Detektion in der ICR-Zelle (F).

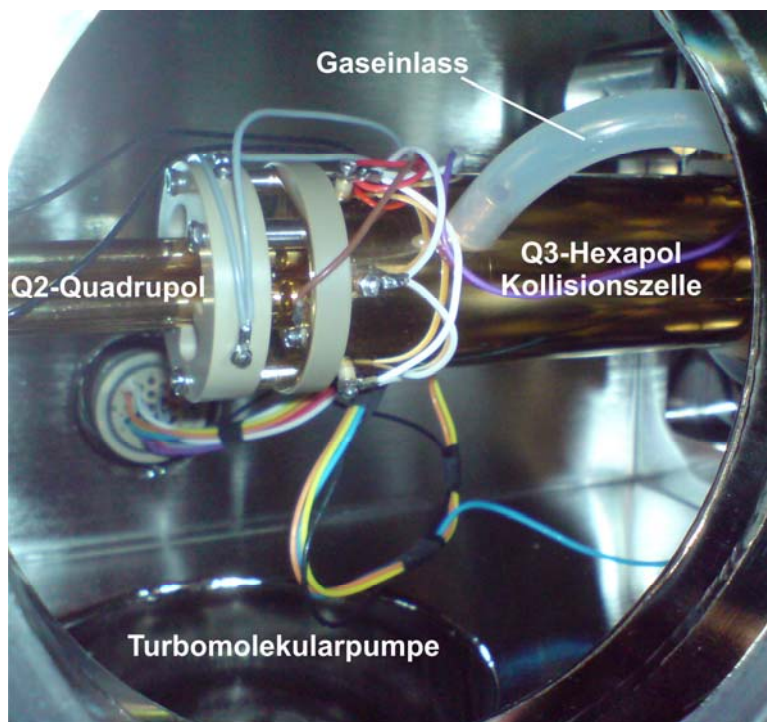


Bild 13: Die Q3-Hexapolregion des verwendeten FT-ICR-Massenspektrometers. Gut sichtbar ist der eingekapselte Bereich der Kollisionszelle und der daran angeschlossene Gaseinlass. Durch das Ausschalten des Q2-Quadrupol kann die Kollisionszelle für ein H/D-Austauschexperiment elektrostatisch abgeschlossen werden. Neutralgas wird über die angeschlossene Turbomolekularpumpe abgesaugt.

Der Druck der während eines H/D-Austauschexperiments innerhalb des Hochvakuumbereichs herrscht, liegt je nach Dampfdruck des verwendeten Reagenz, im Bereich von 10^{-6} - 10^{-4} mbar. Bei diesem Druck kommt es zwischen den gespeicherten Ionen und dem Neutralgas zu einer so großen Zahl an reaktiven Stößen^[66], dass in der Regel eine H/D-Austauschreaktion auf einer komfortablen Zeitskala zu beobachten ist. Im Falle der Austauschreaktion mit POPAM-Dendrimeren und Lysinpeptiden, kann ein Austausch aller aciden Wasserstoffe gegen Deuteronen in etwa 50 ms beobachtet werden.

Das H/D-Austauschexperiment in der ICR-Zelle

FT-ICR-Massenspektrometer erlauben es, dank ihrem hohen Auflösungsvermögen, monoisotopische Ionen in der ICR-Zelle zu isolieren. Neben einer qualitativen Auswertung eines H/D-Austauschexperiments ist so oft eine quantitative Evaluierung des Austauschs möglich. ^[15, 82, 83]

Die Durchführung eines H/D-Austauschexperiments mit Hilfe des verwendeten FT-ICR-MS kann auf zwei verschiedene Arten erfolgen. Zum einen kann über ein

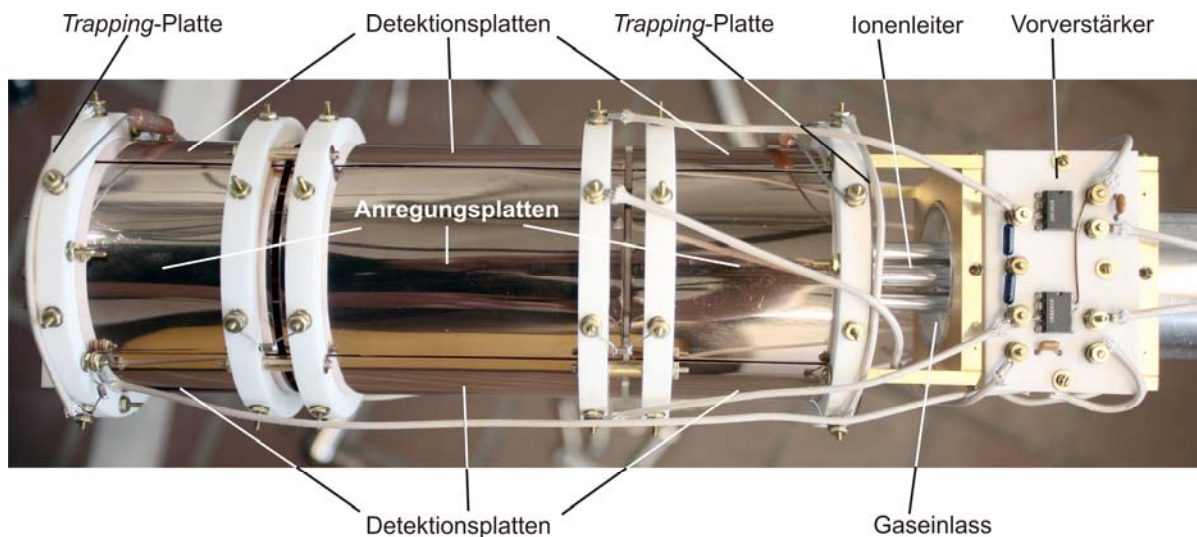


Bild 14: Die verwendete ICR-Zelle im ausgebauten Zustand: Zu erkennen sind die inneren und äußeren Ringsysteme, der Ionenleiter mit Gaseinlass. Der Vorverstärker verstärkt die gemessenen Ströme der Detektorplatten unmittelbar neben der ICR-Zelle, da eine Weiterleitung des unverstärkten Signals aus dem Magnetfeld heraus zu einem starken Signalverlust führen würde.

Magnetpulsventil ein Deuterierungsreagenz direkt in die ICR-Zelle eingeleitet werden, und zum anderen ist es möglich, mit Hilfe von Leckventilen einen konstanten Gasdruck in der ICR-Zelle zu erzeugen. Beide Methoden haben Vor-, aber auch Nachteile. Benutzt man das Pulsventil, so gelangt nur eine kleine Menge des Austauschreagenzes in die ICR-Zelle. Diese Methode ist besonders bei schnell austauschenden Systemen einsetzbar. Allerdings herrscht im Ultrahochvakuumbereich nur ein Druck von etwa 10^{-8} - 10^{-10} mbar. Die mittlere freie Weglänge der Ionen ist daher so groß, dass es nur zu wenigen reaktiven Stößen zwischen Ion und Austauschreagenz kommt. Eine Anregung der Ionen hin zu größeren Zyklotronradien und höheren Geschwindigkeiten kann jedoch genutzt werden, die Reaktionsrate des H/D-Austauschs zu steigern.

Wird für den Einlass des Austauschreagenzes ein Leckventil verwendet, so gelangt mehr Gas über einen längeren Zeitraum in die ICR-Zelle. Gleichzeitig ist der Druck des verwendeten Gases konstanter, als er es bei der Verwendung des Pulsventils ist. Die Verwendung eines Leckventils empfiehlt sich dann, wenn die Austauschreaktion nur langsam erfolgt und es nötig ist, die Reaktion über lange Zeiträume zu verfolgen. Generell ist der H/D-Austausch in der ICR-Zelle jedoch dann problematisch, wenn der Druck des Austauschreagenz deutlich von dem Arbeitsdruck der ICR-Zelle ($\sim 10^{-10}$ mbar) abweicht. Ist der Druck in der Zelle zu hoch, so kommt es vermehrt zum Verlust der Ionen auf Grund von Kollisionen mit dem Gas in

der Zelle. Über einem Druck von $\sim 10^{-8}$ mbar lassen sich keine Ionen mehr hochaufgelöst detektieren.

Konkurrenzreaktionen in der ICR-Zelle

Verwendet man mehrere Leckventile mit unterschiedlichen Reagenzien, so lassen sich in der ICR-Zelle Konkurrenzexperimente durchführen.^[12] Diese Experimente ähneln den beschriebenen H/D-Austauschexperimenten. Um zum Beispiel eine Bindungspräferenz eines Wirtmoleküls zu ermitteln, ist es möglich einen Wirt-Gast-Komplex in der ICR-Zelle zu isolieren und dann über zwei Leckventile zwei verschiedene Gastverbindungen in die ICR-Zelle zu bringen. Geschieht dies, bei gleichem Druck der Gastverbindungen, so kann verfolgt werden, welcher Gast eine größere Bindungsaffinität zu dem Wirtssystem hat. Ein vergleichbares Konkurrenzexperiment wird im Kapitel VII verwendet, um auszuschließen, dass es bei der katalytischen Eliminierungsreaktion der Kronenetherkomplexe zu einer Produktinhibierung kommt.

8. Gasphasen-H/D-Austauschreaktionen

Der Gasphasen-H/D-Austausch (H/D-X) ist Grundlage des Großteils der massenspektrometrischen Experimente dieser Arbeit. Die diesem Isotopenaustausch zugrunde liegenden Mechanismen sind Gegenstand dieses Kapitels.

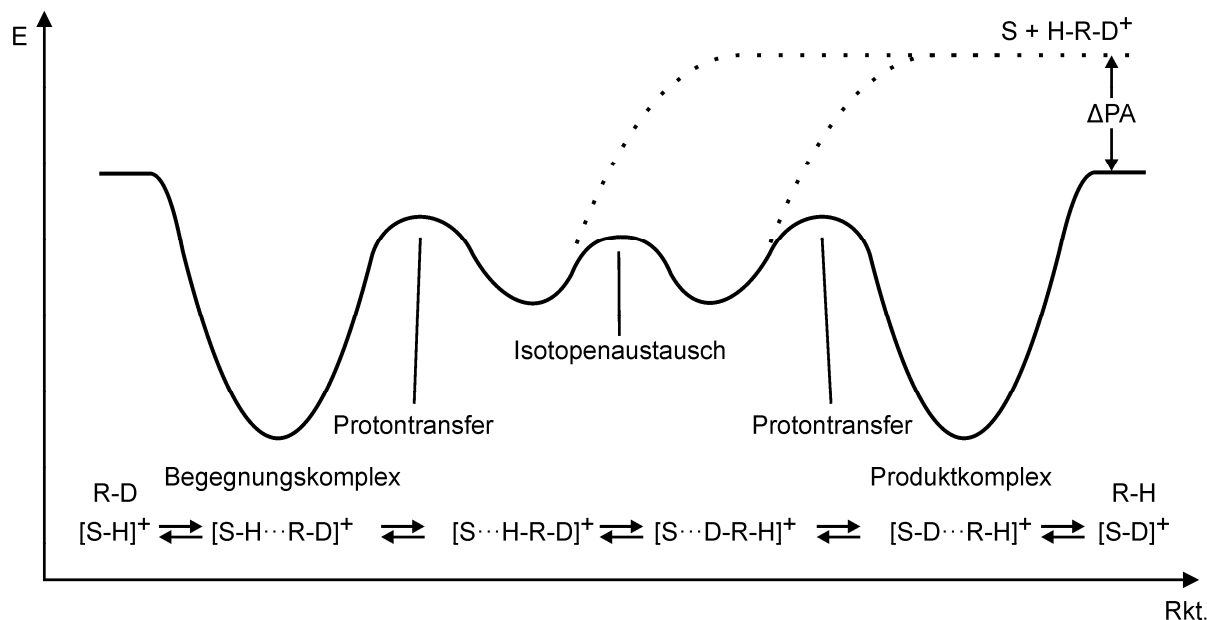


Bild 15: Energetische Betrachtung des Ablaufs der H/D-Austauschreaktion.

Nach Bild 15 läuft die Austauschreaktion zwischen einem Deuterierungsreagenz und einem Substrat in fünf Schritten ab. Im ersten Schritt kommt es zwischen dem Substrat und dem Austauschreagenz unter Knüpfung von Wasserstoffbrückenbindungen zur Ausbildung eines Begegnungskomplexes. Liegt der nächste Schritt, der Protonentransfer eines aciden Protons auf das Austauschreagenz, energetisch unterhalb des Eintrittskanals der Reaktion, so kommt es zu einer Proton- und Ladungsübertragung vom Substrat auf das Austauschreagenz. Im dritten Schritt kommt es dann zum Tausch von Proton und Deuteron. Da die Bindungen [S...H-R-D]⁺ und [S...D-R-H]⁺ zwischen Substrat und protoniertem Austauschreagenz ähnlich in ihrer Bindungsstärke sind, ist dieser Austausch (durch eine einfache Rotation des Austauschreagenzes) möglich, wenn die Rotation selber eine niedrige Energiebarriere besitzt. Im vierten Schritt kommt es zu einer Übertragung des Deuterons und der dazugehörigen Ladung auf das Substrat und zur Ausbildung des Produktkomplexes. Deutertes Substrat und ausgetauschtes Reagenz liegen zusammen als H-verbrückter Komplex vor, der im letzten Schritt der Reaktion

dissoziiert.^[3, 84] Wie aus Bild 15 ersichtlich ist, kann es im Laufe der Reaktion zu einer Dissoziation des Komplexes kommen. Ist der Unterschied in den Protonenaffinitäten von deprotoniertem Substrat und protoniertem Austauschreagenz groß genug und ist die Protonenaffinität des Austauschreagenz zudem wesentlich größer als die des Substrats ($PA_{\text{Reagenz}} \gg PA_{\text{Substrat}}$), so kommt es zu einer Dissoziation des Komplexes und zu einem Abbruch der H/D-Austauschreaktion. Auch im umgekehrten Fall ($PA_{\text{Reagenz}} \ll PA_{\text{Substrat}}$) kommt es zu keiner Reaktion, da eine Protonenübertragung auf das Reagenz nicht erfolgt.

Es ist leicht zu erkennen, dass (neben der Bildung des Begegnungskomplexes) die wichtigsten Schritte dieser Reaktion der Proton- bzw. Deuterontransfer sind. Der Unterschied in den Protonenaffinitäten (ΔPA) zwischen dem Substrat und dem Austauschreagenz ist daher von Bedeutung.^[7] Es konnte gezeigt werden, dass die Reaktionsrate des H/D-Austausch umgekehrt proportional zur Differenz der Protonenaffinitäten ist.^[85] Ist ΔPA klein, so läuft die Reaktion schnell ab. Überschreitet ΔPA einen Wert von etwa 85 kJ/mol, so läuft die Reaktion in der Regel nicht mehr ab. Umso erstaunlicher ist es, dass in Gegenwart von einer zweiten funktionellen Gruppe der H/D-Austausch auch dann abläuft, wenn ΔPA größer ist, als 85 kJ/mol.

Der Onium-Mechanismus

Beim Onium-Mechanismus, der zum Beispiel beim H/D-Austausch von Aminen mit ND_3 auftritt, kommt es zu einer Protonierung des basischen Austauschreagenz,

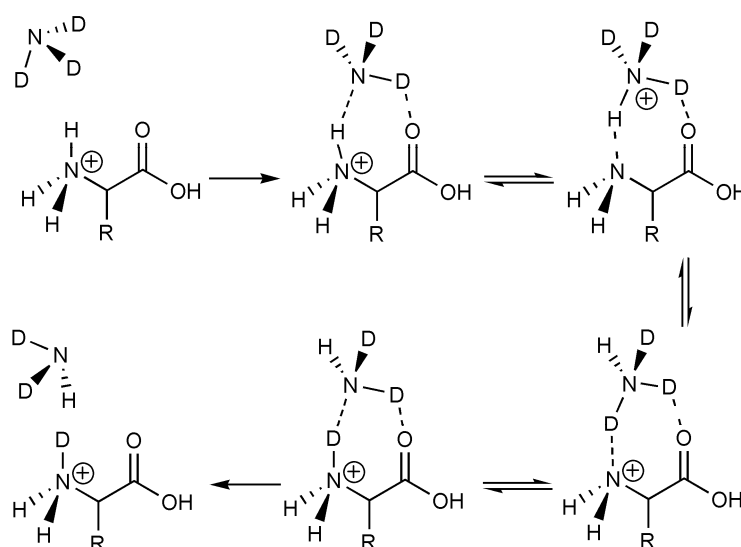


Bild 16: Onium-Mechanismus des H/D-Austauschs mit basischem Austauschreagenz. Die Protonenaffinitätsdifferenz zwischen Substrat und Reagenz ist klein.

welches über H-Brücken an das Substrat gebunden ist. Die zweite funktionelle Gruppe solvatisiert während der Reaktion das protonierte Austauschreagenz. Die durch die Bindung freigeordnete interne Energie des Komplexes ermöglicht den Proton- /Deutrontransfer und damit den Isotopenaustausch.

Relay-Mechanismen

Beim H/D-Austausch von Aminosäuren und Peptiden ist auch dann ein H/D-Austausch zu beobachten, wenn die Unterschiede in den Protonenaffinitäten 85 kJ/mol überschreiten.^[16, 82, 86] Bis zu einer Differenz von 200 kJ/mol ist ein H/D-Austausch möglich, was darauf hindeutet, dass die Reaktion nach einem anderen Mechanismus ablaufen muss, als der oben genannte Onium-Mechanismus.^[87] Wird für die H/D-Austauschreaktion ein weniger basisches Austauschreagenz (D_2O , $DCOOD$, $MeOD$) verwendet, so ist ΔPA größer und die Reaktion läuft nach einem Relay-Mechanismus ab.^[88] Auch für einen Relay-Mechanismus wird die Assistenz einer zweiten funktionellen Gruppe benötigt.^[86, 89] Nach der Bildung des Begegnungskomplexes erfolgt jedoch ein *gleichzeitiger* Transfer von Proton und Deuteron. Dabei wird das Proton auf das Austauschreagenz und das Deuteron auf die zweite funktionelle Gruppe übertragen. Beim Relay-Mechanismus des ersten Typs (Bild 17), erfolgt nach der Protonierung der assistierenden Gruppe der Isotopenaustausch durch die Rotation des Austauschreagenz (s. o.).

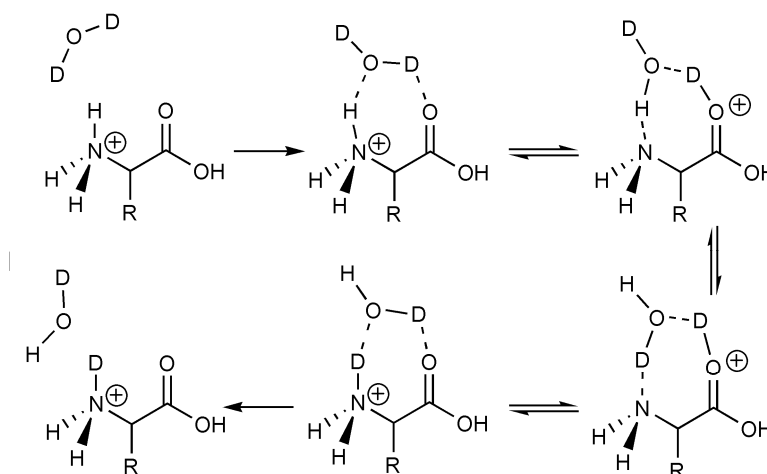


Bild 17: Relay-Mechanismus Typ I. Der Austausch erfolgt an der anfangs geladenen funktionellen Gruppe. Der Austausch erfolgt selbst dann, wenn die Protonenaffinitätsdifferenz zwischen Substrat und Austauschreagenz groß ist.

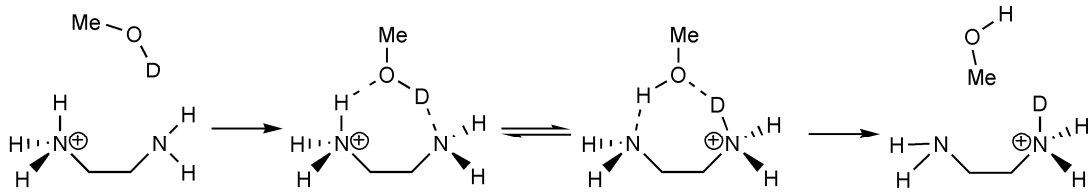


Bild 18: Relay-Mechanismus Typ II. Die Übertragung des Deuterons erfolgt auf die assistierende funktionale Gruppe.

Beim Relay-Mechanismus des zweiten Typs (Bild 18) erfolgt die Protonierung des Austauschreagenzes von der ersten funktionellen Gruppe aus, während gleichzeitig die Übertragung des Deuterons auf die zweite assistierende funktionelle Gruppe erfolgt. Zu welchem Typ des Relay-Mechanismus es beim Austausch kommt, entscheidet die Art und die Protonenaffinität der beteiligten funktionellen Gruppen.

Der Relay-Mechanismus des dritten Typs ist, verglichen mit den vorangegangenen Mechanismen, eine Sonderform. Der Austausch erfolgt nicht an einem

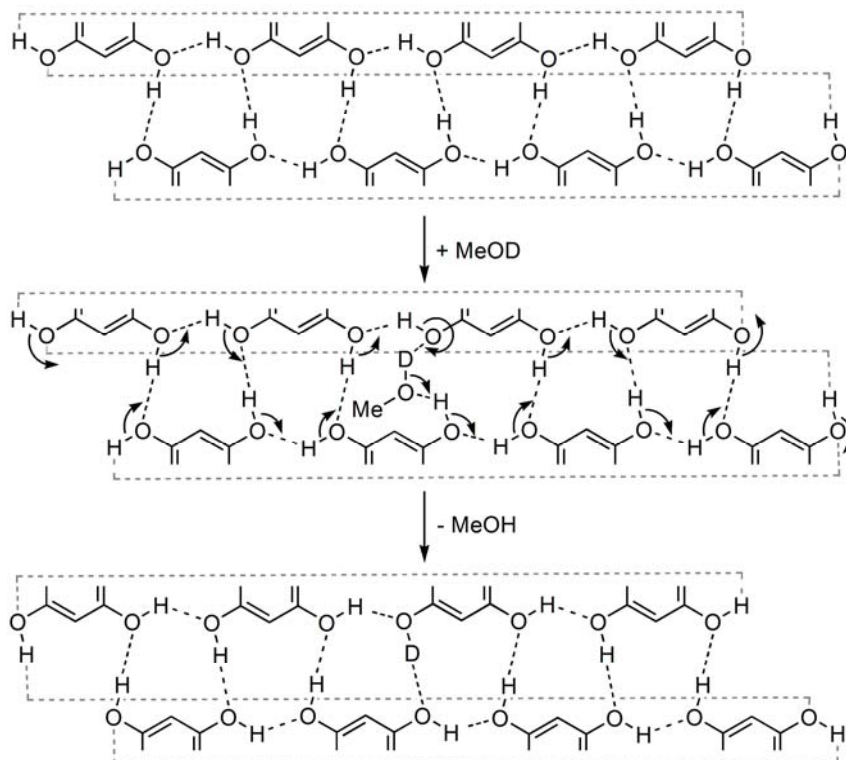


Bild 19: Mercator-Projektion einer Resorcinaren-Kapsel. Der Saum besteht aus acht intermolekularen und je vier intramolekularen H-Brücken. Die Insertion des Austauschreagenzes ist möglich, ohne dass die Geometrie des Komplexes signifikant gestört wird. Eine Ladungstrennung wird durch einen konzertierten Ausgleich der Ladung über den geschlossenen Saum, im Moment des Austauschs, ausgeglichen. (Relay-Mechanismus Typ III).

protonierten Substrat, sondern erfolgt zwischen einer neutralen Austauschregion und dem neutralen Austauschreagenz.^[48] Der H/D-Austausch erfolgt in einem geschlossenen System aus H-Brücken im Saum zwischen zwei Resorcinar- oder Pyrogallarenkapseln. Die für die Übertragung des Deuterons auf das Substrat und des Protons auf das Austauschreagenz erforderliche Ladungstrennung kann während der Reaktion direkt ausgeglichen werden. Proton- und Deuterontransfer, sowie das Ausgleichen der Ladung über den geschlossenen H-Brücken-Saum, erfolgen in einem konzertierten Schritt. Ist der Saum hingegen unterbrochen, so ist auch der H/D-Austausch wirksam unterbunden (Vgl. Kapitel V, VI und VII).

Die weitere Möglichkeit, neben Onium- und Relay-Mechanismus einen H/D-Austausch durchzuführen, ist ein direkter H/D-Austausch, wie in Bild 20 zu sehen ist. Dieser Austausch, wie er zum Beispiel bei Carbonsäuren möglich ist, erfordert nicht die Assistenz einer zweiten funktionellen Gruppe, da diese in der Austauschregion intrinsisch enthalten ist. Dementsprechend kann der Isotopenaustausch in einer konzertierten Reaktion schnell erfolgen, sobald es zur Ausbildung des Begegnungskomplexes gekommen ist.^[3]

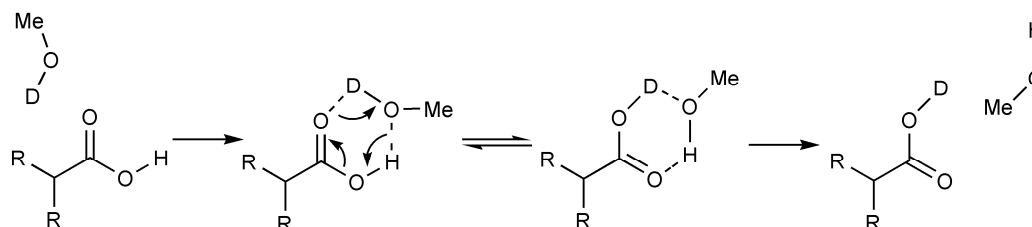


Bild 20: Direkter H/D-Austausch.

18-Krone-6 als supramolekulare Schutzgruppe

Eine H/D-Austauschreaktion kann nach dem Onium- oder einem Relay-Mechanismus nur dann schnell ablaufen, wenn neben der auszutauschenden funktionellen Gruppe eine zweite funktionelle Gruppe den H/D-Austauschmechanismus unterstützt. Diese unterstützende Gruppe kann zum einen das Austauschreagenz über H-Brücken an das Substrat binden, und zum anderen kann sie (wie im Falle des Relay-Mechanismus Typ II) direkt an der Reaktion teilnehmen und selber einem H/D-Austausch unterworfen werden. Wird eine der funktionellen Gruppen blockiert, so kann eine H/D-Austauschreaktion wesentlich verlangsamt, oder sogar ganz unterbunden werden. In den Experimenten von Beauchamp et al.^[90] wurde gezeigt, dass der H/D-Austausch an Glycin und an

kleinen Oligoglycinpeptiden in der Gasphase möglich ist, und dass darüber hinaus die Austauschraten aller aciden Wasserstoffe der untersuchten Verbindungen bestimmt werden können. Gleichzeitig wurde aus den Experimenten deutlich, dass ein H/D-Austausch dann wirksam unterbunden werden kann, wenn der Kronenether 18-Krone-6 an die Verbindungen komplexiert ist.^[91] 18-Krone-6 bindet in der Gasphase an primäre Ammoniumionen^[92] und kann so als supramolekulare Schutzgrup-

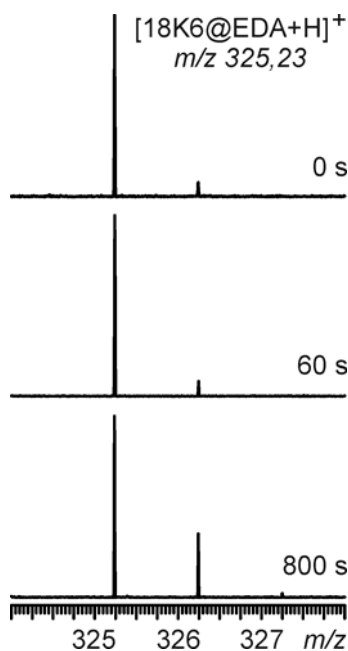


Bild 21: H/D-Austauschexperiment mit MeOD und einem EDA-18-Krone-6-Komplex. Die Austauschreaktion ist durch die supramolekulare Schutzgruppe signifikant verlangsamt.

pe gegen einen H/D-Austausch mit diesen Ionen verwendet werden. Dies lässt sich in einem einfachen Kontrollexperiment mit einem Komplex aus Ethylendiamin (EDA) und 18-Krone-6 im H/D-Austauschexperiment (Bild 21) zeigen. Es ist zu sehen, dass an allen fünf aciden Wasserstoffen des Amins kein H/D-Austausch stattfindet, wohingegen das freie EDA sehr wohl einen schnellen Austausch zeigt.^[61, 91]

Dieses Ergebnis ist bedeutsam, bildet es doch eine wesentliche Grundlage der in Kapitel V und VI dieser Arbeit vorgestellten Experimente. Die Funktion des Kronenethers als supramolekulare Schutzgruppe wird darin verwendet, um die dynamische Bewegung von 18-Krone-6 über ein Wirtmolekül zu demonstrieren.

IV. Übersichtsartikel: Gas-phase H/D-exchange experiments in supramolecular chemistry

Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit wurde 2011 im New Journal of Chemistry veröffentlicht.

Gas-phase H/D-exchange experiments in supramolecular chemistry

Henrik D. F. Winkler, Egor V. Dzyuba und Christoph A. Schalley

New J. Chem., 2011, 35, 529-541

Diese Arbeit ist online erhältlich unter:

<http://dx.doi.org/10.1039/C0NJ00634C>

Reproduktion und Verwendung dieser Arbeit geschehen mit Genehmigung des Verlages. (© 2011 The Royal Society of Chemistry and the Centre National de la Recherche Scientifique).

Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit

Die Auswahl eines wesentlichen Teils der in diesem Übersichtsartikel vorgestellten Literatur und die Verfassung des ersten Manuskripts sind Eigenleistungen des Autors. Die Konzeption der Arbeit sowie die vollständige Auswahl aller Literaturstellen und das Verfassen des endgültigen Manuskriptes geschahen in Zusammenarbeit mit den Co-Autoren Egor V. Dzyuba und Christoph A. Schalley.

Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit

Bei dieser Arbeit handelt es sich um einen Übersichtsartikel, der die Entwicklung der letzten Jahre auf dem Gebiet des Gasphasen H/D-Austauschs in der Supramolekularen Chemie zusammenfasst. Zunächst werden die Grundprinzipien eines H/D-Austauschexperiments erläutert. Dabei werden sowohl instrumentelle Aspekte, als auch die dem Austausch zugrunde liegenden Mechanismen vorgestellt.

In der Arbeit werden mehrere Beispiele von H/D-Austauschexperimenten an biologischen Systemen gezeigt. So lassen sich unter bestimmten Voraussetzungen bei Proteinen und Peptiden Aussagen über Struktur und Konformation treffen. Verschiedene Konformationen eines Peptides können sich in unterschiedlichen Austauschpopulationen zeigen. Diese Populationen entstehen dadurch, dass die H/D-Austauschraten der einzelnen Spezies sich deutlich voneinander unterscheiden.

Am Beispiel von verschiedenen Resorcinarenen und Pyrogallarenen wird gezeigt, dass neben einer Aussage über eine Gasphasenstruktur dieser Substanzen auch eine Aussage über den zugrunde liegenden H/D-Austauschmechanismus gemacht werden kann.

Ein für Massenspektrometriker besonders interessanter Teil der Arbeit beschäftigt sich mit dem Auffinden von Zwitterionen in der Gasphase. Dies ist ohne weiteres nicht möglich, da Zwitterionen im Massenspektrometer „unsichtbar“ sind. H/D-Austauschexperimente können in einigen Fällen dabei genutzt werden, Zwitterionen und über Salzbrücken solvatisierte Ionen auf Grund ihrer Reaktivitätsunterschiede zu unterscheiden. Besonders die Kopplung mit anderen massenspektrometrischen Experimenten, wie z. B. Ionenmobilitätsmassenspektrometrie oder Gasphasen-IR-Spektroskopie, können hier helfen, ein vollständiges Bild der ionischen Natur des untersuchten Systems zu gewinnen.

Im letzten Teil der Arbeit werden die H/D-Austauschexperimente vorgestellt, die zur Entdeckung des „molekularen Weltraumspaziergang“ (molecular Spacewalk) geführt haben. Diese Experimente werden in den folgenden Kapiteln eingehend beschrieben.

V. Dynamik in Kronenether-Dendrimer-Komplexen: Ein molekularer „Weltraumspaziergang“

Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit wurde 2009 in der *Angewandte Chemie* und zeitgleich in der *Angewandte Chemie International Edition* veröffentlicht.

Dynamik in Kronenether-Dendrimer-Komplexen: Ein molekularer „Weltraumspaziergang“

Henrik D. F. Winkler, Dominik P. Weimann, Andreas Springer
und Christoph A. Schalley

Angew. Chem., **2009**, 121, 7382-7386

Dynamic Motion in Crown Ether-Dendrimer Complexes: A "Spacewalk" on the Molecular Scale

Henrik D. F. Winkler, Dominik P. Weimann, Andreas Springer
and Christoph A. Schalley

Angew. Chem. Int. Ed., **2009**, 48, 7246-7250

Diese Arbeit ist online erhältlich unter:

<http://dx.doi.org/10.1002/ange.200902437>

<http://dx.doi.org/10.1002/anie.200902437>

Zusätzliche Hintergrundinformationen sind erhältlich unter

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.200902437/suppinfo>

Reproduktion und Verwendung dieser Arbeit geschehen mit Genehmigung des Verlages (© 2009 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim).

Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit

Die Entwicklung der FT-ICR-massenspektrometrischen Experimente für den Gasphasen H/D-Austausch, deren Durchführung, Konzeption und Erstellung einer ersten Manuskriptfassung geschahen in Eigenleistung. Die Durchführung von Teilen

der massenspektrometrischen Experimente geschahen in Kooperation mit Dominik P. Weimann und mit technischer Hilfestellung und Beratung von Andreas Springer. Die Konzeption und das Verfassen des endgültigen Manuskriptes geschahen in Zusammenarbeit mit den Co-Autoren Dominik P. Weimann, Andreas Springer und Christoph A. Schalley.

Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit

Die Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob es möglich ist, mit Hilfe von FT-ICR-Massenspektrometrie und H/D-Austausch in der Gasphase eine dynamische Molekülbewegung nachzuweisen und zu verfolgen. Als Modellsystem für die Beantwortung dieser Frage wurden POPAM-Dendrimere und 18-Krone-6 Kronenether (18K6) verwendet. Diese Kronenether binden an die Ammoniumionen eines protonierten POPAM-Dendrimers. Ist der Kronenether stationär (d. h. er ändert seine Position nicht) oder dynamisch gebunden (d. h. er kann seine ursprüngliche Bindungsstelle verlassen und zu einer anderen migrieren)? Erscheint es zunächst verwunderlich, eine molekulare Bewegung massenspektrometrisch zu verfolgen, wird bei genauerer Betrachtung deutlich, dass die Beantwortung einer solchen Fragestellung ausschließlich in der Gasphase möglich ist, da sich in Lösung eine molekulare Bewegung nicht von Dissoziations-Reassoziationsprozessen unterscheiden lässt. In der hoch verdünnten Gasphase ist die mittlere freie Weglänge der Ionen so groß, dass es zwar zu einer Dissoziation der Kronenether-Dendrimerkomplexe kommen kann, nicht jedoch zu einer Reassoziationsprozess. Kronenether, die als Neutralteilchen vom Komplex dissoziieren, werden zudem über die Vakuumpumpen des Massenspektrometers aus dem Reaktionsraum entfernt.

Da in einem Massenspektrometer prinzipiell nur das Masse-zu-Ladungs-Verhältnis eines Ions bestimmt werden kann, lässt sich die Bewegung des Kronenethers nicht ohne Weiteres direkt massenspektrometrisch verfolgen. Die Bewegung muss daher an eine Gasphasenreaktion gekoppelt sein, die die Masse des Komplexes verändert. Diese Gasphasenreaktion ist der H/D-Austausch. Wie in den Arbeiten von Beauchamp et al. gezeigt wurde, verhindert ein Kronenether den H/D-Austausch am komplexierten Ammoniumion.^[91] Diese Tatsache ist von großer Bedeutung, da sie die Grundlage dieser Arbeit bildet. Zwei Szenarien für den H/D-Austausch mit einem Kronenether-Dendrimerkomplex sind prinzipiell denkbar. In einem System, in dem ein Kronenether statisch an das Dendrimer gebunden ist, ist ein Austausch aller

aciden Wasserstoffe zu erwarten, die nicht über Wasserstoffbrücken in die Komplexierung des Kronenethers involviert sind. Ist der Kronenether jedoch dynamisch an das Dendrimer gebunden, so ist ein H/D-Austausch aller aciden Wasserstoffe gegen Deuteronen zu erwarten, da der Kronenether im Laufe des Experiments seine Position verändern kann und die vormals in H-Brücken zum Kronenether involvierten aciden Wasserstoffe ebenfalls gegen Deuteronen ausgetauscht werden können.

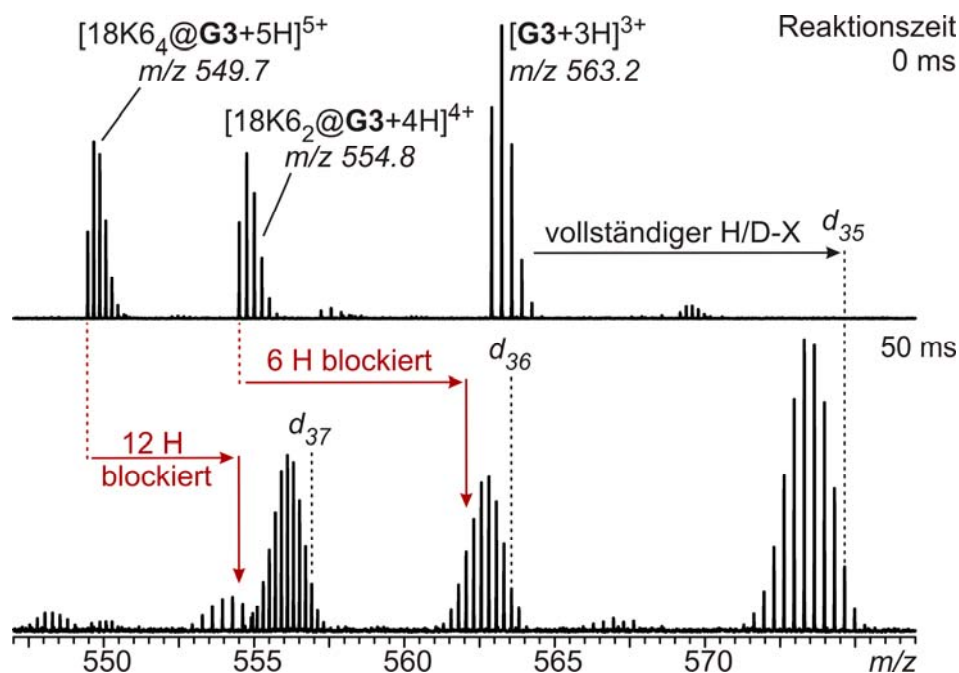


Bild 22: H/D-Austauschexperiment mit Kronenether-POPAM G3 Komplexen. Im Fall des freien Dendrimers ist nach 50 ms Reaktionszeit ein nahezu vollständiger Austausch aller aciden Wasserstoffe zu erkennen. Auch bei den Kronenetherkomplexen erfolgt der Austausch deutlich über den Punkt hinaus, an dem bei einer statischen Kronenetherbindung der Austausch erwartungsgemäß enden würde. Die Kronenether bewegen sich dynamisch entlang der Peripherie des Dendrimers, die Bewegung ist darüber hinaus unabhängig von der Anzahl der komplexierten Kronenether.

Die Experimente in dieser Arbeit zeigen, dass die Bindung zwischen Kronenether und Dendrimer in der Tat dynamisch ist. Unabhängig von der Dendrimergröße und der Anzahl der komplexierten Kronenether, ist im H/D-Austauschexperiment ein vollständiger Austausch aller aciden Wasserstoffe gegen Deuteronen zu beobachten.

Mit Hilfe eines Kontrollexperimentes lässt sich der Mechanismus der Kronenetherbewegung erschließen. In dieser Arbeit wurde Diaminododecan (DAD) als Kontrollsubstanz verwendet. Im H/D-Austauschexperiment mit den 1:1 Komplexen aus 18K6 und DAD ist es entscheidend, ob der Komplex einfach oder zweifach geladen ist. Ist der Komplex einfach geladen, so ist ein vollständiger Austausch aller aciden Wasserstoffe zu beobachten. Ist der Komplex hingegen zweifach geladen,

erfolgt kein vollständiger Austausch. Aus dem Kontrollexperiment lässt sich schließen, dass der Kronenether zusammen mit einem Proton von einem Ammoniumion zu einem freien Amin wandert. Die alternativ vorstellbare Wanderung eines neutralen Kronenethers zwischen zwei benachbarten Ammoniumionen kann durch dieses Experiment ausgeschlossen werden.

Die als molekularer Weltraumspaziergang („molecular Spacewalk“) benannte dynamische Bewegung von Kronenethern über die Peripherie eines Dendrimers, ist das erste Beispiel in der Literatur für eine solche über Wasserstoffbrücken vermittelte, freie und innerhalb des Komplexes erfolgende Bewegung. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass in biologischen und synthetischen Supramolekülen weitaus dynamischere inter-/ und intramolekulare Bewegungen ablaufen könnten, als es bisher angenommen wurde.

VI. Highly dynamic motion of crown ethers along oligolysine peptide chains

Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit wurde 2009 in *Nature Chemistry* veröffentlicht.

Highly dynamic motion of crown ethers along oligolysine peptide chains

Dominik P. Weimann, Henrik D. F. Winkler, Jessica A. Falenski, Beate Kokschi and Christoph A. Schalley

Nature Chem., 2009, 1, 573-577

Diese Arbeit ist online erhältlich unter:

<http://dx.doi.org/10.1038/nchem.352>

Zusätzliche Hintergrundinformationen sind erhältlich unter

http://www.nature.com/nchem/journal/v1/n7/supinfo/nchem.352_S1.html

Reproduktion und Verwendung dieser Arbeit geschehen mit Genehmigung des Verlages. (© 2009 Macmillan Publishers Limited)

Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit

Die Entwicklung der FT-ICR-massenspektrometrischen Experimente für den Gasphasen H/D-Austausch, deren Durchführung, die Auswahl von Oligolysin als Modellsubstrat für diese Untersuchungen, sowie die Konzeption einer Manuskriptfassung geschahen in Eigenleistung. Die Durchführung der massenspektrometrischen Experimente geschah in Kooperation mit Dominik P. Weimann. Das Lysin-Pentadecamer (Lys₁₅) und dessen C-terminale Modifikation wurden durch Jessica A. Falenski und Beate Kokschi synthetisiert. Die Konzeption und das Verfassen des endgültigen Manuskriptes geschah in Zusammenarbeit mit den Co-Autoren Dominik P. Weimann, Jessica A. Falenski, Beate Kokschi und Christoph A. Schalley.

Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit

In der zweiten Arbeit, die sich mit der dynamischen Bewegung von Kronenethern beschäftigt, wurden Komplexe aus 18K6 und Oligolysinpeptiden untersucht. Lysinpeptide besitzen, nicht anders als POPAM-Dendrimere, basische Seitenketten und können im Falle einer Protonierung Kronenether binden. Natürlich liegt bei diesen Peptiden die Frage nahe, ob sie sich im H/D-Austauschexperiment ähnlich verhalten, wie die bereits beschriebenen POPAM-Dendrimere. Die Verwendung von Lysinpeptiden ist in sofern interessant, da vergleichbare Peptide in biologischen Systemen vorkommen können. Eine dynamische intramolekulare Bewegung, die über Wasserstoffbrückenbindungen vermittelt wird, könnte eine wesentliche Rolle in biologisch bedeutenden Prozessen, wie zum Beispiel der Proteinfaltung spielen.

Die hier vorgestellten massenspektrometrischen Untersuchungen mit Hilfe des H/D-Austauschs ergeben ein Bild, welches analog zu dem der Experimente mit den POPAM-Dendrimern ist. Ein vollständiger Austausch aller aciden Wasserstoffe im protonierten Lys₅ und Lys₁₅ zeigt, dass, unabhängig von der Anzahl der gebundenen 18K6 Kronenether, sich diese auch im Lysinpeptiden von einer Bindungsstelle zur nächsten bewegen können.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Lysinpeptiden und den POPAM-Dendrimern offenbart sich jedoch in der Betrachtung der Peptidkomplexe, deren Anzahl von Kronenether gleich der Anzahl der Ladungen ist. Bei den Dendrimern kommt es in einem $n = z$ Fall (n = Anzahl der Kronenether, z = Anzahl der Ladungen) zu keinem Austausch, da die für den Relay-Mechanismus benötigte freie Ladung nicht zu Verfügung steht und so ein schneller H/D-Austausch nicht möglich ist. Bei den Peptidkomplexen kommt es jedoch auch in den $n = z$ Fällen zu einem schnellen H/D-Austausch. Dieses Ergebnis verwundert auf den ersten Blick, ist der H/D-Austauschmechanismus in beiden Systemen doch der Gleiche. In einem vergleichenden Mischexperiment mit C-terminal geschütztem Lys₁₅CONH₂ und dem regulären Lys₁₅COOH kann jedoch gezeigt werden, dass sich diese beiden $n = z$ Peptidkomplexe im H/D-Austauschexperiment ebenfalls unterschiedlich verhalten. Während es im ungeschützten Peptidkronenetherkomplex zu einem schnellen H/D-Austausch und zu einer dynamischen Bewegung der Kronenether kommt, geschieht dies im Falle des geschützten Peptidkomplexes nicht. Dieses Ergebnis macht deutlich, dass es im Falle des ungeschützten Peptids zur Bildung einer zwitterionischen Spezies kommt. Während der C-Terminus deprotoniert als Carboxylat vorliegt,

liegt eine der Aminogruppen als Ammoniumion vor. Lysin₁₅ besitzt eine ausreichende Anzahl von Aminogruppen und ist zudem flexibel genug, um eine zwitterionische Struktur intramolekular zu solvatisieren. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, da die

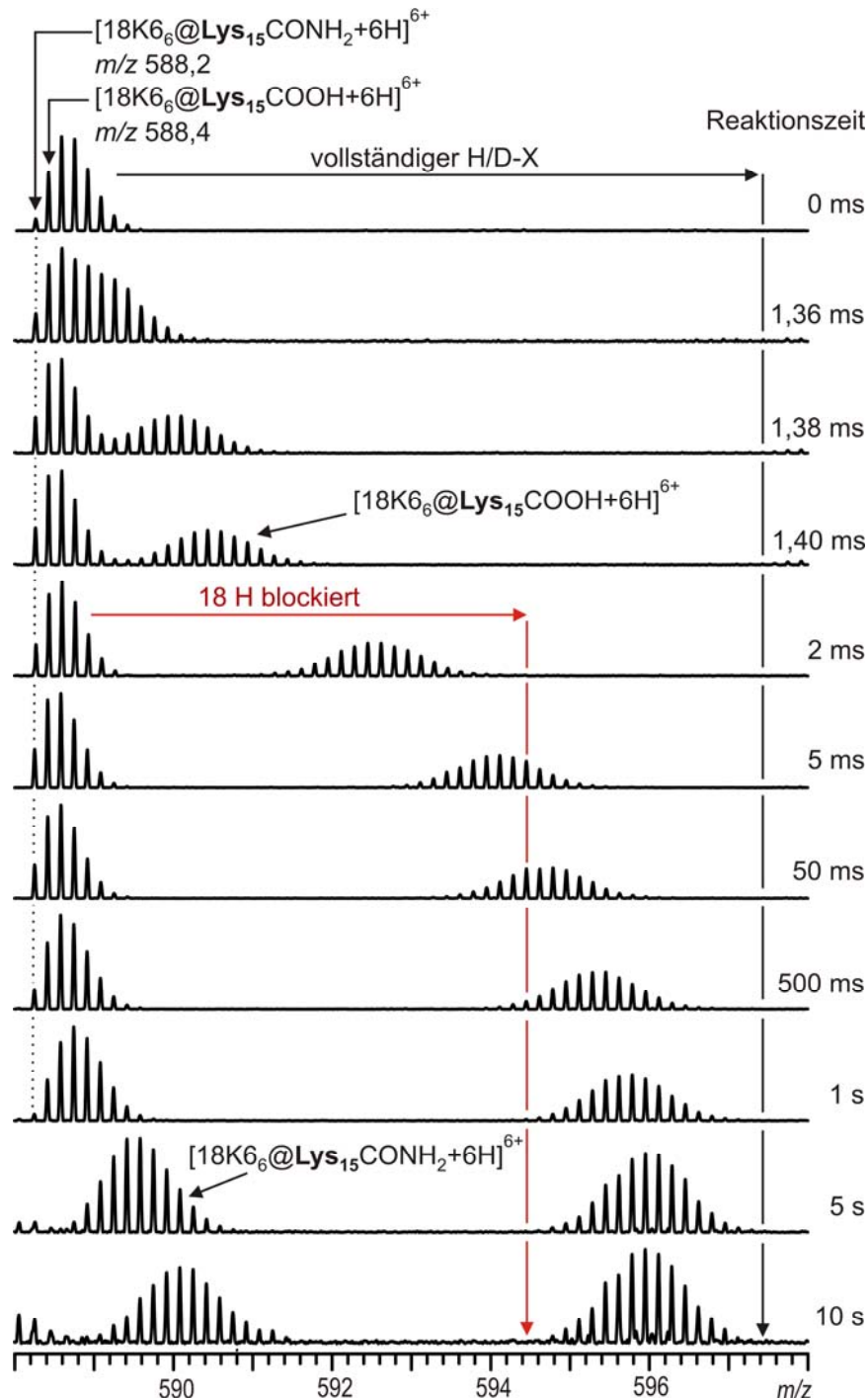


Bild 23: Mischexperiment aus C-terminal geschützten und ungeschützten Lys₁₅-Kronenetherkomplexen. Das H/D-Austauschexperiment macht deutlich, dass im Falle des ungeschützten Peptides eine zwitterionische Spezies vorliegt. Der H/D-Austausch ist schnell, weil eine freie positive Ladung den Relay-Mechanismus ermöglicht.

Detektion von Zwitterionen mit Hilfe der Massenspektrometrie auf direktem Weg nicht möglich ist. Gleichen sich in einem Molekül die positive und die negative Ladung formal aus, so erscheint dieses Molekül nach außen als neutral – also massenspektrometrisch undetektierbar.

Die in dieser Arbeit vorgestellte dynamische Bewegung von Kronenethern entlang eines Peptids ist erst das zweite literaturbekannte Beispiel für eine derartige Bewegung. Zudem gibt es nur sehr wenige Beispiele für die massenspektrometrische Detektion eines Zwitterions mit Hilfe von H/D-Austauschexperimenten.^[17]

VII. Gasphasen-Organokatalyse mit Kronenethern

Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit wurden 2011 erstellt und bislang noch nicht zur Veröffentlichung eingereicht.

Gas-Phase Organocatalysis with Crown Ethers

Henrik D. F. Winkler, Egor V. Dzyuba, Andreas Springer, Luisa Losensky
and Christoph A. Schalley

Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit

Die Entwicklung des Konzepts dieses Projekts, die FT-ICR-massenspektrometrischen Experimente für den Gasphasen H/D-Austausch, deren Durchführung, die Konzeption und Erstellung einer ersten Manuskriptfassung geschahen in Eigenleistung. Durchführung von Teilen der massenspektrometrischen Experimente geschah in Kooperation mit Luisa Losensky. Der verwendete Lariat-Kronenether wurde von Egor V. Dzyuba synthetisiert. Die Konzeption und das Verfassen des endgültigen Manuskriptes geschahen in Zusammenarbeit mit den Co-Autoren Egor V. Dzyuba, Andreas Springer und Christoph A. Schalley.

Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit

In den Arbeiten zum „Spacewalk“ – der Untersuchung einer dynamischen intermolekularen Bewegung, wurde die Tatsache ausgenutzt, dass 18-Krone-6 als supramolekulare Schutzgruppe den H/D-Austausch über den Relay-Mechanismus wirksam unterbinden kann. Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welchen Einfluss die Kronenethergröße auf den H/D-Austausch hat.

Für die in dieser Arbeit durchgeführten Experimente, wurden die Komplexe der Kronenether 12-Krone-4, 15-Krone-5, 18-Krone-6, Dibenzo-21-Krone-7, Dibenzo-24-Krone-8, Dibenzo-27-Krone-9 und Dibenzo-30-Krone-10, sowie der Lariatkrone-

nether Lariat[6,4] mit protoniertem Ethylendiamin (EDA) bzw. protoniertem Propylamin (PAM) untersucht.

Die H/D-Austauschexperimente mit den EDA-Komplexen zeigen, dass alle Kronenether eine, im Hinblick auf 18-Krone-6, gesteigerte Reaktivität im H/D-Austausch haben. Ein Vergleich der Bindungsstärken zwischen EDA und den kleineren Kronenethern (12-Krone-4, 15-Krone-5 und 18-Krone-6) ergibt eine eindeutige Reihenfolge: die Bindungsstärke zwischen Krone und Gast nimmt mit abnehmender Kronenethergröße ab. Der Relay-Mechanismus kann demnach bei den kleinen Kronen leichter ablaufen, als es bei 18-Krone-6 der Fall ist. Lässt sich die gesteigerte Reaktivität bei den kleinen Kronen noch über eine Tendenz der Bindungsstärken

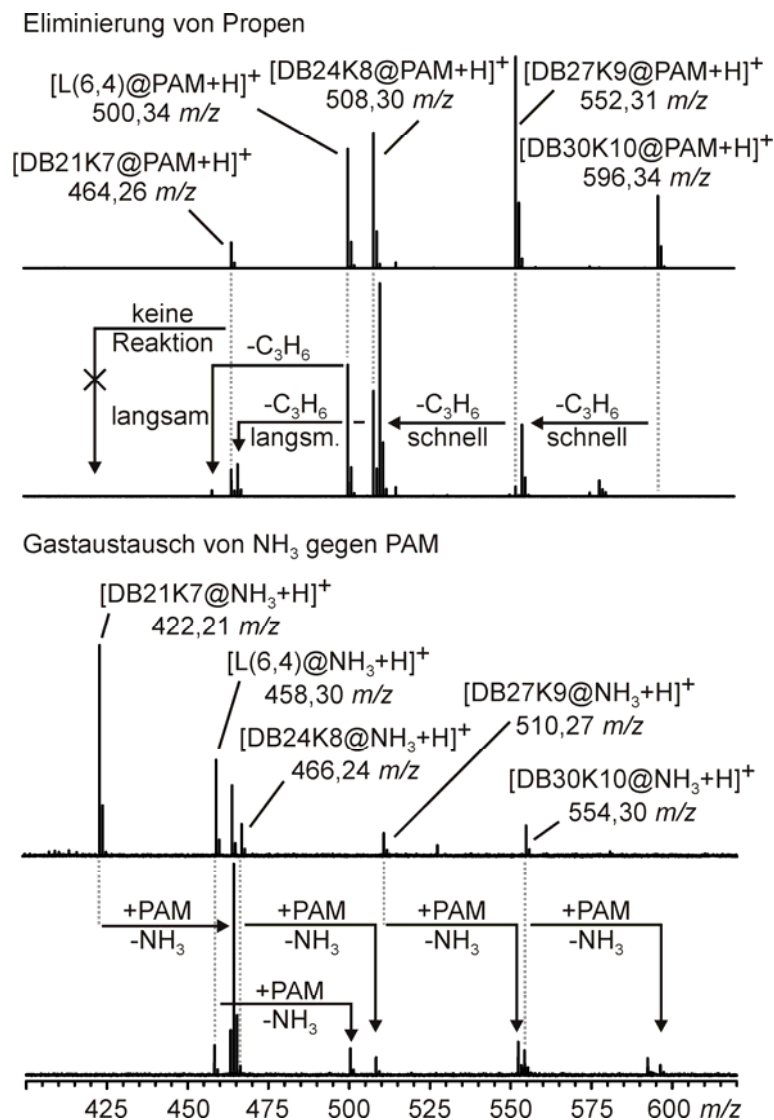


Bild 24: Zwei Teilreaktionen der Gas-Phasen-Katalyse. Gezeigt sind die Eliminierung von Propen (oben) und die Gastaustauschreaktion (unten).

erklären, so ist dies bei den großen Kronen nicht mehr möglich. Hier hilft der Vergleich der EDA-Komplexe mit den entsprechenden PAM-Komplexen. Ist bei den EDA-Komplexen zu erkennen, dass mit zunehmender Kronenethergröße eine gesteigerte Reaktivität vorliegt, so liegt diese Tendenz bei den PAM-Komplexen eindeutig nicht vor. Alle PAM-Komplexe reagieren annähernd gleich schnell und deutlich langsamer als die entsprechenden EDA-Komplexe. Dieses unterschiedliche Verhalten lässt sich dadurch erklären, dass nicht nur das Ammoniumion, sondern auch die zweite Aminogruppe des EDA ebenfalls über H-Brücken an den Kronenether binden kann und der Gast dadurch in einer *side-on* Konformation an die Krone gebunden wird. Diese Präorganisation bringt die beiden Stickstoffe des EDA in die ideale Ausgangsposition für den H/D-Austausch nach Relay-Mechanismus Typ II.

Neben der gesteigerten Reaktivität der großen Kronenether im H/D-Austausch ist eine weitere Reaktivität sichtbar. Die Spektren des H/D-Austauschs der PAM-Komplexe zeigen, dass es bei längeren Reaktionszeiten zu einer Eliminierungsreaktion kommt. Bei den großen Kronenethern kommt es zu einer Eliminierung von Propen nach einem E2-Mechanismus, wobei auch diese Reaktion eine klare Größenabhängigkeit zeigt (Bild 24 oben). Je größer der Kronenether ist, desto schneller erfolgt die Eliminierungsreaktion des Gastes.

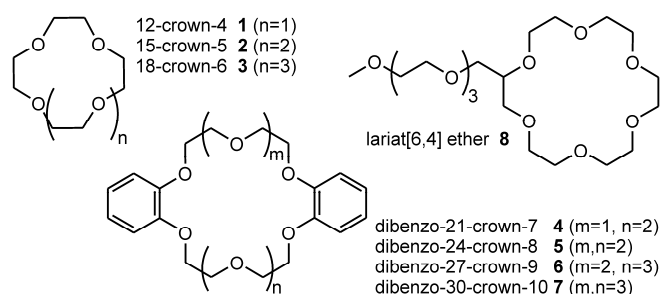
In der Arbeit wird die Möglichkeit eines Gasphasen-Gastaustauschs diskutiert, der dann erfolgen kann, wenn protoniertes PAM stärker an den Kronenether bindet als NH_4^+ . Es ist ein kompletter Reaktionszyklus denkbar, in dem ein Kronenether als Organokatalysator fungiert. Die in dieser Arbeit durchgeführten Konkurrenzexperimente^[11, 12, 93] zeigen die Machbarkeit einer solchen Reaktion.

Gas-Phase Organocatalysis with Crown Ethers**

Henrik D. F. Winkler, Egor V. Dzyuba, Andreas Springer, Luisa Losensky and Christoph A. Schalley*

Supramolecular catalysis^[1] comprises a subset of organocatalytic reactions,^[2] in which non-covalent interactions between substrate and catalyst are mandatory for catalytic activity. Prominent examples are the acceleration of Diels-Alder reaction through LUMO-lowering hydrogen bonding^[3] with the dienophile and the catalysis within self-assembled capsules^[4] and cavitands.^[5] Polyammonium macrocycles were among the early supramolecular catalysts which afforded the hydrolysis and synthesis of ATP,^[6] phosphoryl transfer reactions^[7] as well as H/D-exchange reactions in solution.^[8] Crown ethers are the oxa-analogues of these polyammonium macrocycles and their alkali cation and ammonium complexes served as the archetypical role models for supramolecular host-guest architectures.^[9] They have found many applications and quite recently, the differences in cavity sizes of different crowns have been used to assemble programmed pseudorotaxanes.^[10] Recently, the mobility of 18-crown-6 along an oligolysine scaffold and at the periphery of POPAM dendrimers has been examined by H/D-exchange (HDX) reactions in the gas phase. Indeed, a fast crown ether “spacewalk”^[11] between binding sites operates. The fundamental idea behind these experiments was that 18-crown-6 is known to protect ammonium ions against the H/D-exchange.^[12] If the crown ethers were fixed to one ammonium ion, the HDX would be incomplete, while a moving crown would result in complete exchange of all NH hydrogen atoms.

For the interpretation of HDX results, an understanding of the underlying exchange mechanisms is helpful. The isotope exchange can follow a five-step mechanism, in which the formation of an encounter complex of substrate and exchange reagent is followed by proton transfer, isotope scrambling, deuterium back-transfer and dissociation of the product complex.^[13] For the rate of this simple mechanism, the difference in proton affinities (ΔPA) of the sample molecule and the deuterium is decisive. The larger ΔPA , the slower the exchange becomes.^[14] Exchange reactions become significantly faster than expected from ΔPA , when a second functional group can mediate the exchange through a so-called relay or flip-flop mechanism.^[15] In an effort to extend the above-mentioned molecular mobility studies differently sized crown ethers (Scheme 1), the HDX



Scheme 1. Crown and lariat ethers used in this study.

reactions revealed two different types of supramolecular catalysis, both of which occur exclusively with the larger crown ethers **6** - **8**. The first reaction is the H/D-exchange on ethylene diamine (**EDA**), which is accelerated when the crown ethers preorganize the diamine for an efficient relay mechanism. In the second reaction, the crown ether supports an E2 elimination mechanism of ammonia from propylamine (**PA**) by simultaneously activating the amine leaving group through protonation and by accepting the amine β -proton.

Before discussing the results of the HDX experiments, a few remarks on the thermodynamic data in Table 1 may be helpful. The proton affinities^[16] of the crown ethers are higher than those of ammonia and propylamine so that their crown ether complexes are best described as an amine complexed to a protonated crown. **EDA** has a proton affinity between those of **2** and **3** so that the 12-crown-4 and 15-crown-5 complexes rather correspond to an ammonium ion complexed to a neutral crown. The gas-phase basicities show similar trends with the exception that **EDA** and **3** have almost the same basicities. Cyclohexyl ammonium is the only primary ammonium ion for which absolute gas-phase binding data are available^[17] and thus is only a rough approximation for the amines under study. With respect to the binding energy trend, it nevertheless nicely agrees with relative affinities of other amines:^[18] 18-crown-6 > 15-crown-5 > 12-crown-4. This trend also correlates with the proton affinity differences of crowns and amines. The larger ΔPA becomes, the lower the binding energies are.

In order to investigate their protective group capabilities, crown ethers **1** - **7** were mixed with **EDA** or **PA**, respectively, in slightly acidic methanol and subjected to electrospray ionization (see supporting information for experimental details). An ion package was then accumulated in the hexapole collision cell of our Fourier-transform-ion-cyclotron-resonance (FTICR) mass spectrometer. After closing the entrance quadrupole to block the entry of new ions, the HDX reaction was performed with methanol-OD in the hexapole, because (i) all 1:1 complexes can be examined simultaneously under the exact same conditions and thus yield comparable data and since (ii) the exchange reagent pressure is higher and the HDX reaction more efficient than inside the FTICR cell.^[19] The experiment was repeated after different exchange time intervals in order to monitor the progress of the exchange reactions with time.

[*] H. D. F. Winkler, M. Sc., Dipl.-Chem. E. V. Dzyuba, Dr. A. Springer, L. Losensky, B. Sc., Prof. Dr. C. A. Schalley Institut für Chemie und Biochemie and Center of Supramolecular Interactions (CSI Berlin) Freie Universität Berlin Takustr. 3, 14195 Berlin (Germany) Fax: (+49) 30-898-55817 E-mail: christoph@schalley-lab.de Homepage: <http://www.schalley-lab.de>

[**] Funding by the Deutsche Forschungsgemeinschaft and the Fonds der Chemischen Industrie is gratefully acknowledged. E. V. D thanks the Studienstiftung des Deutschen Volkes for a PhD fellowship.



Table 1. Gas-phase thermochemistry data for crown ethers and amines: Proton affinities (*PA*), gas-phase basicities (*GB*), and binding enthalpies (ΔH), entropies (ΔS) and Gibbs energies (ΔG).

Amine	<i>PA</i> ^[a] (kJ mol ⁻¹)	<i>GB</i> ^[a] (kJ mol ⁻¹)	Crown Ether	<i>PA</i> ^[a] (kJ mol ⁻¹)	<i>GB</i> ^[a] (kJ mol ⁻¹)	Crown Binding to Cyclohexylamine ^[b]		
						ΔH (kJ mol ⁻¹)	ΔS (J K ⁻¹ mol ⁻¹)	ΔG (kJ mol ⁻¹)
NH₃	853.6	819.0	12-crown-4	927.2	890.5	-155.5	-145.5	-112.1
PA	917.8	883.9	15-crown-5	943.0	899.7	-176.8	-152.6	-131.3
EDA	951.6	912.5	18-crown-6	966.0	909.5	-192.3	-158.8	-144.9

^[a] Data taken from ref. [16]. ^[b] Data taken from ref. [17]. Cyclohexylamine is the only primary amine for which detailed absolute data is available.

In Figure 1, the HDX reaction times increase from top to bottom in a logarithmic manner. In line with literature,^[11a, 15f] the 18-crown-6/EDA complex efficiently protects the diamine against isotopic exchange. Only a very minor increase in the intensity of the ¹³C isotope peak after 1,000 s indicates a very slow exchange to proceed. The exchange rate increases significantly with decreasing crown size. EDA•H⁺@1 is faster than EDA•H⁺@2 which is again faster than EDA•H⁺@3. This behavior follows the free binding energies in Table 1. We interpret these exchange data in terms of the mechanism in Scheme 2A: With decreasing binding energies, the release of one hydrogen bond becomes easier and facilitates the participation of both functional groups of the EDA molecule in the relay mechanism. Given the high mobility of the crown ether, the flip of the EDA moiety in the last step of the mechanism is easily possible so that other hydrogen atoms are exposed to the exchange reagent.

The crown ethers larger than 18-crown-6 also undergo a faster exchange despite of their flexibility which should enable them to bind the amine in a manner comparable to 18-crown-6. In particular, for EDA•H⁺@6 and EDA•H⁺@7 the exchange of the fifth hydrogen atom commences already after only 0.1 s. Consequently, they undergo an exchange which is faster than that of EDA•H⁺@3 by more than four orders of magnitude. This factor is only the lower limit, since the exchange is much too slow for EDA•H⁺@3 to be

accurately measured. A second surprise comes from a comparison with the corresponding propyl ammonium complexes PA•H⁺@1 - PA•H⁺@7. Overall, they behave quite similarly as compared to the EDA complexes (supporting information): 18-crown-6 efficiently suppresses the HDX and significantly faster exchange is observed for smaller as well as larger crown ethers. However, the rate acceleration found for the PA•H⁺@6 is much less pronounced (Figure 1, right). Even after a 10 s reaction interval, the HDX progress does not yet match that achieved for EDA•H⁺@6 after 0.1 s. More than two orders of magnitude are thus between the reaction rates of the corresponding complexes of both amines. The same result is obtained for complexes with 7 (supporting information). These findings can be rationalized by mechanism in Scheme 2B. The larger crown ethers are flexible enough to accommodate EDA in a side-on fashion maximizing the binding energy through the formation of four N-H•••O hydrogen bonds. In this arrangement, the EDA molecule is nicely preorganized to undergo an efficient relay mechanism. Both amino groups participate and after the exchange of the H atom not involved in binding, a fast rotation of the deuterated amino group exposes the next H atom to the exchange reagent. The larger crown ethers thus accelerate the HDX reaction through entropically favorable conformational fixation of the diamine guest in a suitable geometry. Of course, the corresponding PA complexes cannot undergo a similar relay mechanism and thus react much more

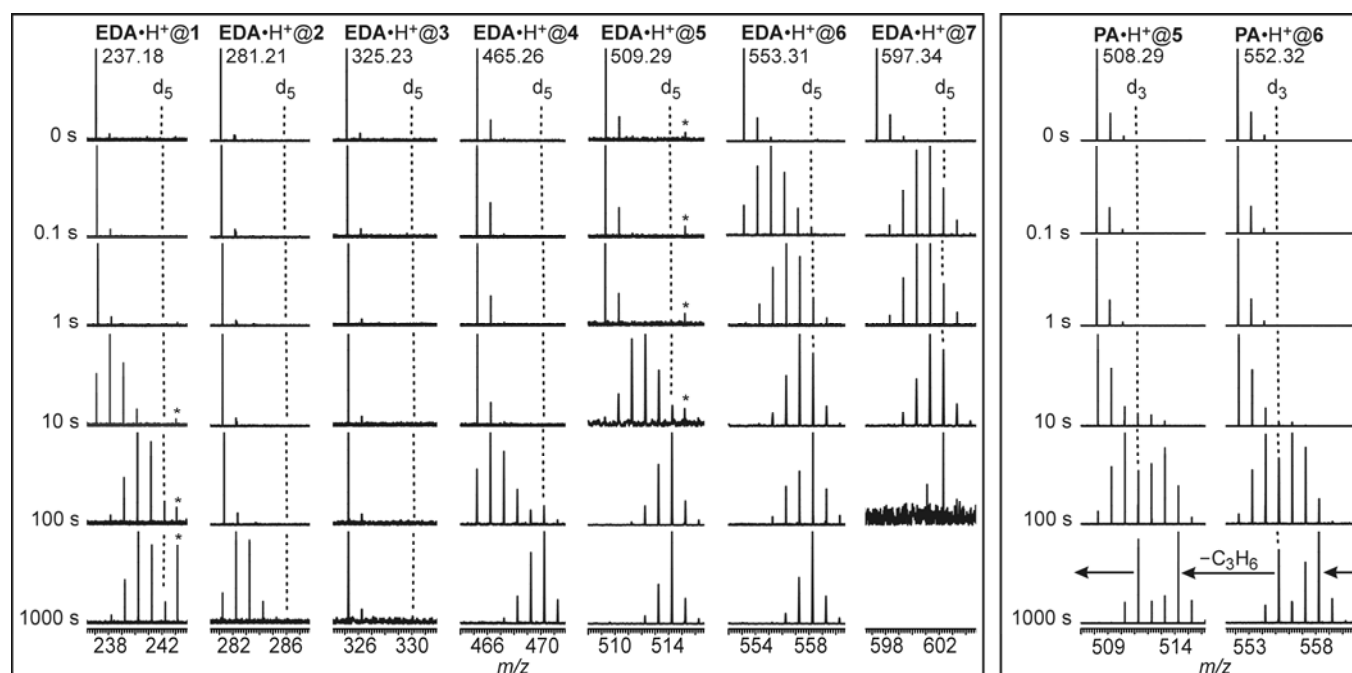
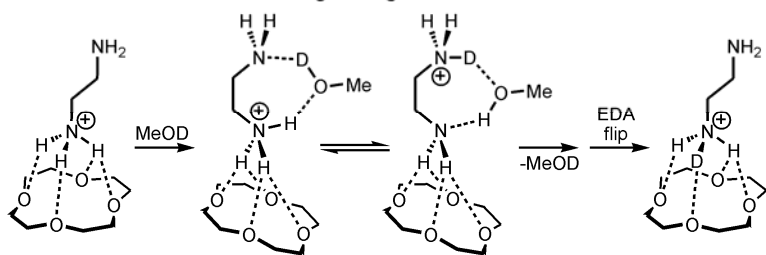
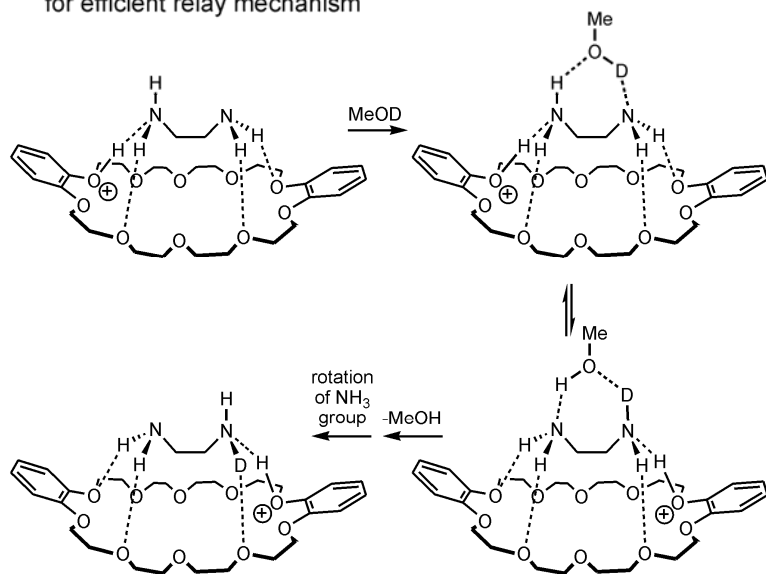


Figure 1. Mass spectra recorded after different HDX exchange times for complexes of crown ethers 1 - 7 with EDA•H⁺ (left) and complexes of 5 and 6 with PA•H⁺ (right). The exchange reactions were performed by pulsing MeOD into the FTICR hexapole collision cell with all complexes simultaneously present to ensure comparability. Note that the time scale is logarithmic. Between the fastest and slowest exchanges, an exchange-rate difference of more than four orders of magnitude is observed. The asterisks indicate peaks due to stray radiation.

A: small crowns: relay mechanism depending on crown/ammonium binding energies



B: large crowns: side-on coordination and preorganization of EDA for efficient relay mechanism



Scheme 2. Mechanisms rationalizing the differences in HDX behavior.

slowly.

The HDX mass spectra for the **PA** complexes in Figure 1 (right) are intriguing for a second reason. The two spectra recorded after 1,000 s reaction time display a bimodal peak distribution. The second feature appears clearly beyond the expected threshold for three consecutive H/D-exchanges. These features can be assigned to a loss of propene from the next larger **PA**/crown complexes. The signal at m/z 514 thus originates from **PA**•H⁺@**6**, that at m/z 558 from **PA**•H⁺@**7** as indicated by the arrows. In order to get a clearer picture of the propene losses, the experiment was repeated under the same conditions with undeuterated methanol (Figure 2A). Clearly, the **PA**•H⁺@**6** and **PA**•H⁺@**7** ions exhibit a relatively fast propene loss with an (almost) complete conversion of the parent ions. This reaction is much slower for **PA**•H⁺@**5** with ca. 25% conversion of the parent ion and completely absent for **PA**•H⁺@**4** and complexes with crowns smaller than that (supporting information). Careful isotope pattern analysis confirms the analogous vinylamine elimination from the corresponding **EDA** complexes not to compete with the HDX reaction (Figure 1). However, this reaction is indeed observed for **EDA**•H⁺@**5** - **EDA**•H⁺@**7** at higher collision energies in independent experiments (supporting information). Again, **EDA**•H⁺@**1** - **EDA**•H⁺@**4** do not undergo any elimination.

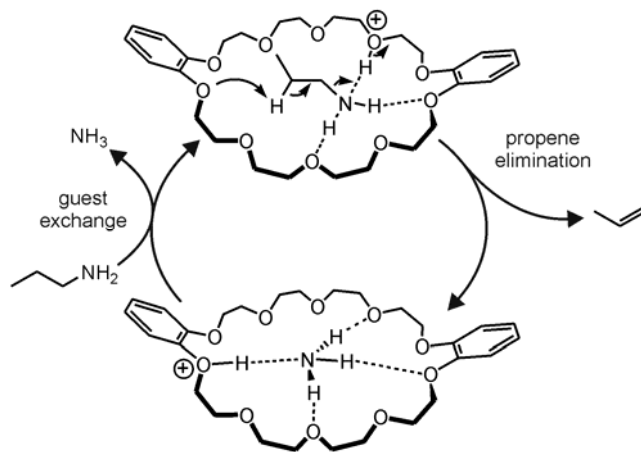
Scheme 3 proposes a mechanism rationalizing this finding. Assuming the crown's proton affinity to be higher than that of **PA**, the propyl amine is bound by three hydrogen bonds to the protonated crown. The larger crowns can accommodate the amine in a fashion that brings one of the crown oxygen donor atoms into

proximity of one of the β -protons. The β -proton is then transferred in an E2 elimination mechanism to the crown, which protonates the amine N atom and thus generates a complex between ammonia and the protonated crown with concomitant propene loss. The lariat crown ether **8** serves as a control. If the presence of an additional oxygen atom in proximity to the β -protons is indeed an integral part of the mechanism, **8** should be able to catalyze a similar elimination with the help of one of its side-chain oxygen atoms, although 18-crown-6 does not. Indeed, this is the case (Figure 2A). Even though propene elimination from **PA**•H⁺@**8** is quite slow, it clearly occurs in contrast to the corresponding 18-crown-6 complex.

For a complete catalytic cycle, the back-exchange of ammonia against a fresh **PA** molecule is required. Also, the absence of product inhibition is mandatory for successful catalysis. In order to test these aspects, a second experiment was performed (Figure 2B): The NH₄⁺ complexes of crown ether **4** - **8** were generated independently in the ion source and subjected to collisions with ammonia and propylamine in the FTICR cell. Both reagent gases were present at the same partial pressures of $2.5 \cdot 10^{-8}$ mbars to ensure effective competition for the crown ether.^[20] Again, all NH₄⁺/crown complexes were mass-selected in a simultaneous manner so that the back-exchange occurred under the same conditions for all of them. Quite clearly, all ammonium complexes exhibited extensive back-exchange. For NH₄⁺@**4** and NH₄⁺@**6**, even a complete exchange of ammonia against **PA** is observed. Since the binding energies very much depend on the proton affinity differences, one would certainly expect **PA**•H⁺ to be bound more strongly than NH₄⁺. From this experiment, we can conclude that the

catalytic cycle shown in Scheme 3 can be completed without significant product inhibition.

In conclusion, two different types of organocatalysis have been observed with large crown ethers. The first type roots in a favorable preorganization of the reacting diamine. A relay mechanism which involves both functional groups of the **EDA** molecule significantly accelerates the H/D-exchange as compared to, for example, the 18-crown-6 complex, in which the H/D-exchange reaction is almost completely suppressed. The second type also relies in part on a



Scheme 3. Proposed catalytic cycle.

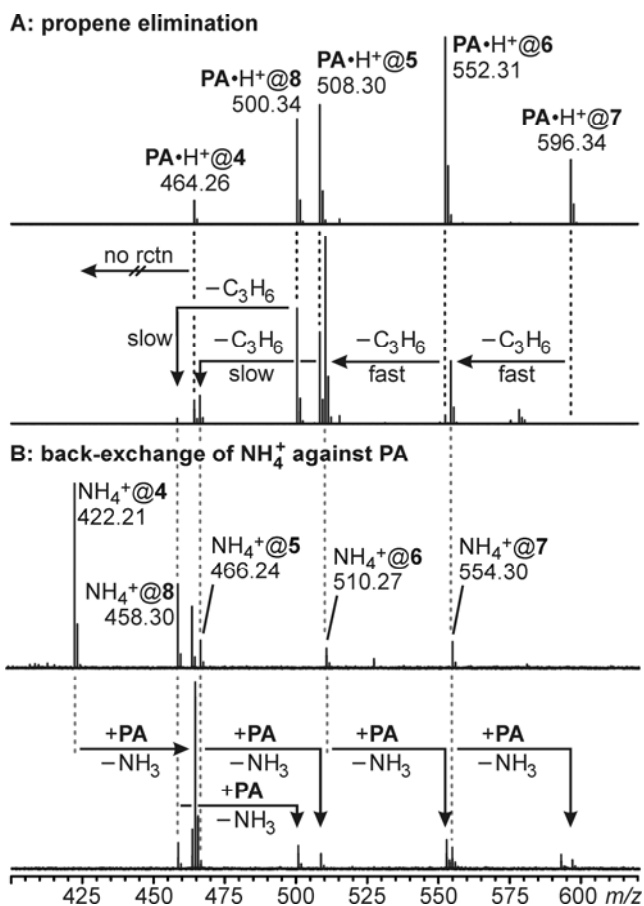


Figure 2. A: ESI mass spectra of $\text{PA}\cdot\text{H}^+$ /crown ether complexes before (top) and after (bottom) 2,000 s of reactive collisions with MeOH in the hexapole collision cell. B: ESI mass spectra of independently generated NH_4^+ /crown ether complexes (top) and exchange products after 2,000 s guest exchange with PA and NH_3 in the ICR cell (bottom).

suitable organization, but at the same time, the protonated crown activates the propylamine for the E2 elimination by enhancing the leaving group ability of the amine through protonation and acting as the base that accepts the β -proton. At the same time, the HDX reactions with different crown ethers provide insight into their capabilities to act as non-covalent protective groups. 18-Crown-6 is the only crown ether which acts in this sense even over very long reaction times. All other crown ethers, be they smaller or larger, are less efficient in preventing the HDX reaction from occurring.

Received: ((will be filled in by the editorial staff))

Published online on ((will be filled in by the editorial staff))

Keywords: organocatalysis · gas-phase chemistry · mass spectrometry · supramolecular chemistry · H/D exchange · crown ethers

- [1] a) R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 113-122; b) J. Meeuwissen, J. N. H. Reek, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 615-621; c) J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1378-1383.
 [2] a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748; b) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H. Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558-569; c) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; d) K. N. Houk, B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487-487; e) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chemical Reviews* **2007**, *107*, 5606-5655; f) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660; g) D. Kampen, C.

- M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 395-456; h) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632-653; i) A. Ting, J. M. Goss, N. T. McDougal, S. E. Schaus, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 145-200; j) B. List, in *Top. Curr. Chem.*, Vol. 291, Springer, Heidelberg, **2010**; k) M. Nielsen, C. B. Jacobsen, N. Holub, M. W. Paixão, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2668-2679.
 [3] P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289-296.
 [4] a) J. M. Kang, J. Santamaria, G. Hilmersson, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7389-7390; b) D. Fiedler, D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *38*, 349-358; c) M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Science* **2006**, *312*, 251-254; d) T. Murase, S. Horiuchi, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2866-2867; e) T. S. Koblenz, J. Wassenaar, J. N. H. Reek, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 247-262.
 [5] R. J. Hooley, J. Rebek, Jr., *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 255-264.
 [6] a) M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, L. Maggiora, K. B. Mertes, M. P. Mertes, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 537-544; b) M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 451-453.
 [7] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7047-7058.
 [8] a) H. Fenniri, C. Dallaire, D. P. Funeriu, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 2073-2081; b) H. Fenniri, J.-M. Lehn, A. Marquis-Rigault, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 337-339.
 [9] a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036; b) C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1021-1027; c) D. J. Cram, J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 8-14; d) J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 871-892.
 [10] a) W. Jiang, C. A. Schalley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 10425-10429; b) W. Jiang, H. D. F. Winkler, C. A. Schalley, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13852-13853; c) W. Jiang, A. Schäfer, P. C. Mohr, C. A. Schalley, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2309-2320.
 [11] a) D. P. Weimann, H. D. F. Winkler, J. A. Falenski, B. Koksche, C. A. Schalley, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 573-577; b) H. D. F. Winkler, D. P. Weimann, A. Springer, C. A. Schalley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7246-7250.
 [12] S.-W. Lee, H.-N. Lee, H. S. Kim, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5800-5805.
 [13] a) J. I. Brauman, in *Kinetics of Ion-Molecule Reactions* (Ed.: P. Ausloos), Plenum Press, New York, **1979**, pp. 153-164; b) S. G. Lias, *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 4401-4407.
 [14] a) P. Ausloos, S. G. Lias, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3641-3647; b) E. Gard, M. K. Green, J. Bregar, C. B. Lebrilla, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1994**, *5*, 623-631.
 [15] a) T. Wyttenbach, M. T. Bowers, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1999**, *10*, 9-14; b) H. D. F. Winkler, E. V. Dzyuba, J. A. W. Sklorz, N. K. Beyeh, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 615-624; c) C. Lifshitz, *Int. J. Mass Spectrom.* **2004**, *234*, 63-70; d) U. Mazurek, O. Geller, C. Lifshitz, M. A. McFarland, A. G. Marshall, B. G. Reuben, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 2107-2112; e) J. E. Chipuk, J. S. Brodbelt, *Int. J. Mass Spectrom.* **2009**, *287*, 87-95; f) S. Campbell, M. T. Rodgers, E. M. Marzluff, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12840-12854.
 [16] P. J. Linstrom, W. G. Mallard (eds.), National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, 20899, USA, <http://webbook.nist.gov> (download: 03/28/2011).
 [17] a) M. Meot-Ner (Mautner), *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4912-4915; b) M. Meot-Ner (Mautner), *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 213-284.
 [18] a) W. M. David, J. S. Brodbelt, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2003**, *14*, 383-392; b) C. C. Liou, J. S. Brodbelt, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6761-6764; c) S. Maleknia, J. Brodbelt, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2837-2843; d) H.-F. Wu, J. S. Brodbelt, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1993**, *4*, 718-722.
 [19] S. A. Hofstadler, K. A. Sannes-Lowery, R. H. Griffey, *J. Mass Spectrom.* **2000**, *35*, 62-70.
 [20] a) I.-H. Chu, D. V. Dearden, J. S. Bradshaw, P. Huszthy, R. M. Izatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4318-4320; b) D. V. Dearden, I. H. Chu, *J. Incl. Phenomena Mol. Recogn.* **1997**, *29*, 269-282; c) D. V. Dearden, C. Dejsupa, Y. J. Liang, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 353-359; d) D. V. Dearden, Y. Liang, J. B. Nicoll, K. A. Kellersberger, *J. Mass Spectrom.* **2001**, *36*, 989-997.

Electronic Supporting Information

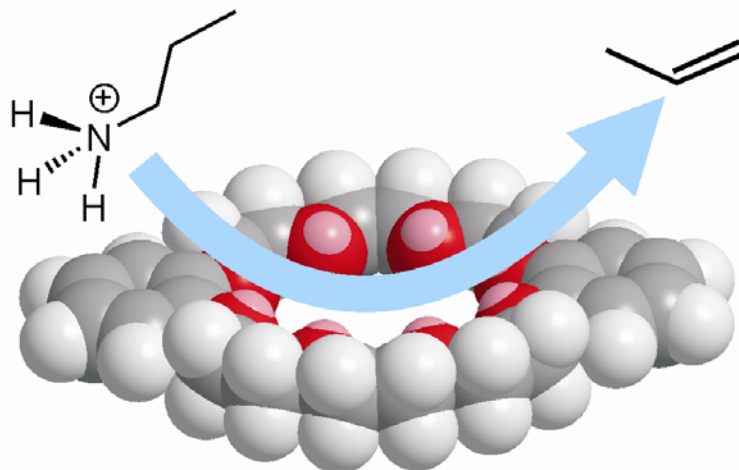
Gas-Phase Organocatalysis with Crown Ethers

**Henrik D. F. Winkler, Egor V. Dzyuba, Andreas Springer, Luisa Losensky,
Christoph A. Schalley**

Institut für Chemie und Biochemie der Freien Universität Berlin and
Center of Supramolecular Interactions
Takustraße 3, 14195 Berlin
christoph@schalley-lab.de

Contents

1. Description of the Gas Phase Experiments	S 2
2. Gas-phase H/D exchange of propylamine-crown ether complexes	S 5
3. Gas-phase elimination reaction with EDA-crown ether-complexes.	S 6
4. Synthesis of Lariat crown ether	S 7
5. References	S 7



1. Description of the Gas Phase Experiments

All gas-phase experiments described herein were conducted with an Ionspec QFT-7-FT-ICR mass spectrometer^[1] (Agilent Technologies, Walnut Creek, CA, USA), equipped with a 7 T superconducting magnet and a Micromass Z-spray electrospray ionization (ESI) source (Waters Co., Saint-Quentin, France). Sample solutions (50 μ M; MeOH, 1% formic acid) of crown ethers (12-crown-4, 15-crown-5, 18-crown-6, dibenzo-21-crown-7, dibenzo-24-crown-8, dibenzo-27-crown-9, dibenzo-30-crown-10) and ethylenediamine or propylamine respectively were introduced into the ion source at flow rates of 2 - 4 μ L/min. A constant spray and highest signal intensities were achieved with a capillary ionization voltage of 4500 V and source and probe temperatures of not more than 40 °C. Sample cone and extractor cone voltages as well as the parameters controlling the ion optics were optimized for maximum abundances of the desired complex ions.

For the gas-phase H/D exchange reactions, we used the hexapole ion accumulation/collision cell,^[2] while the back exchange of ammonia against propylamine was performed in the ICR-cell,^[3] because both gases need to be introduced at the same pressures. This can only be guaranteed, when they are introduced independently through two leak valves. At our instrument, the FTICR cell is equipped with two leak valves, while the hexapole is not.

Gas-phase HDX reactions in the accumulation/collision hexapole

After ion accumulation in the hexapole collision cell, the entry of new ions into the hexapole was blocked by switching off the radio frequency of the quadrupole in front of the hexapole ("Q1/Q2 RF level" in Figure S1). To conduct the isotopic exchange, CH₃OD was then introduced into the collision cell. The admission of the deuteration reagent and with it the reaction time was controlled with the help of a solenoid pulse valve which is operated with high temporal precision. Steps of down to ca. 25 μ s caused reproducible changes in the exchange behavior in the early stages of the H/D exchange. After the H/D exchange reaction, the ions were transferred into the instrument's analyzer cell and detected by a standard excitation and detection sequence usually with baseline resolution for the isotope patterns of all charge states and high mass accuracy in the low ppm range.

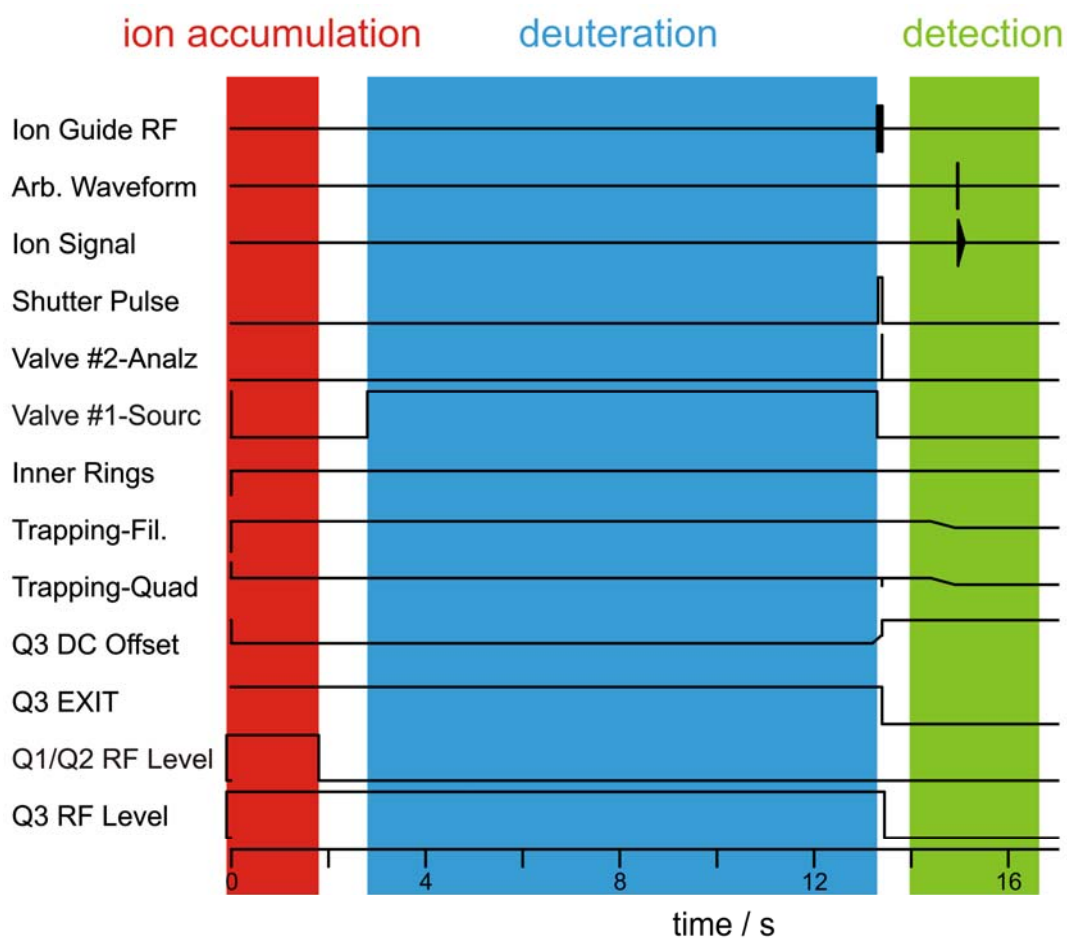


Figure S1: Pulse program for the H/D exchange experiment in the instrument's collision cell hexapole region.

Gas-phase back-exchange reactions in the ICR cell

Gas-phase back-exchange of ammonia against propylamine was performed in the ICR cell offer the possibility to isolate ions using an arbitrary waveform radio frequency excitation pulse prior to the experiment. A constant pressure of the two gases was established in the ICR cell using two leak valves connecting the two gas reservoirs and the ICR cell. Both reagents (NH_3 and propylamine) were introduced at equal partial pressures to establish a total pressure of 5×10^{-8} mbar in the ICR cell. Reaction time was controlled using an arbitrary waveform excitation pulse for mass selection as the starting point and the standard detection sequence as the end point of the reaction.

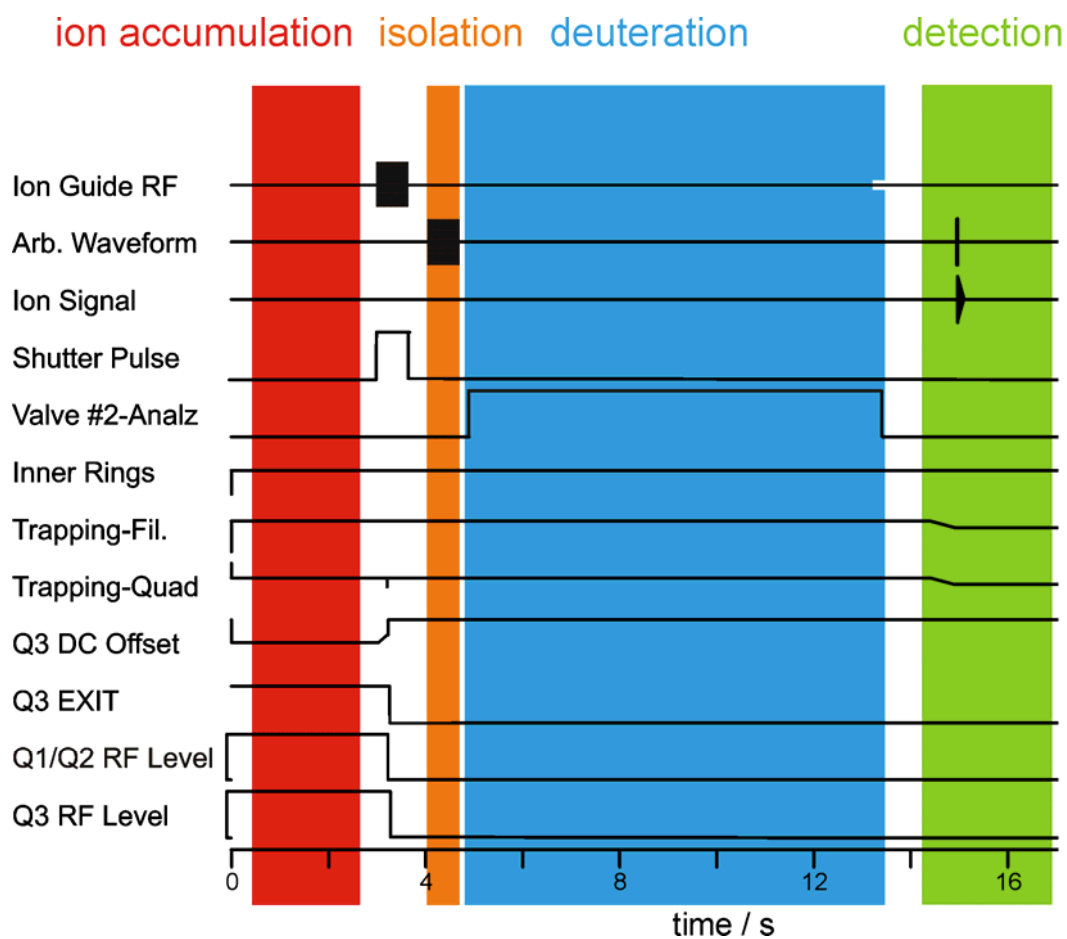


Figure S2: Pulse program for the gas-phase reactions in the instrument's ICR cell.

2. Gas-phase H/D exchange of propylamine-crown ether complexes

In analogy to the H/D exchange experiments described in the main text, we have performed the same experiment with the respective PA complexes (Figure S3). The experiment was performed in the collision cell hexapole using the method described above. Three different exchange behaviors can be observed. A) Complexes with **1** and **2** show a moderately fast exchange reaction that reaches the point of full exchange after 100 s and 1000 s. B) No H/D exchange is observed with crown ether **3**.^[4] C) Crown ethers **4** – **7** show an H/D exchange with the same reaction rate, starting around 100 s. In addition to the exchange reaction an elimination of propene can be observed with the largest crown ethers as indicated by the arrows.

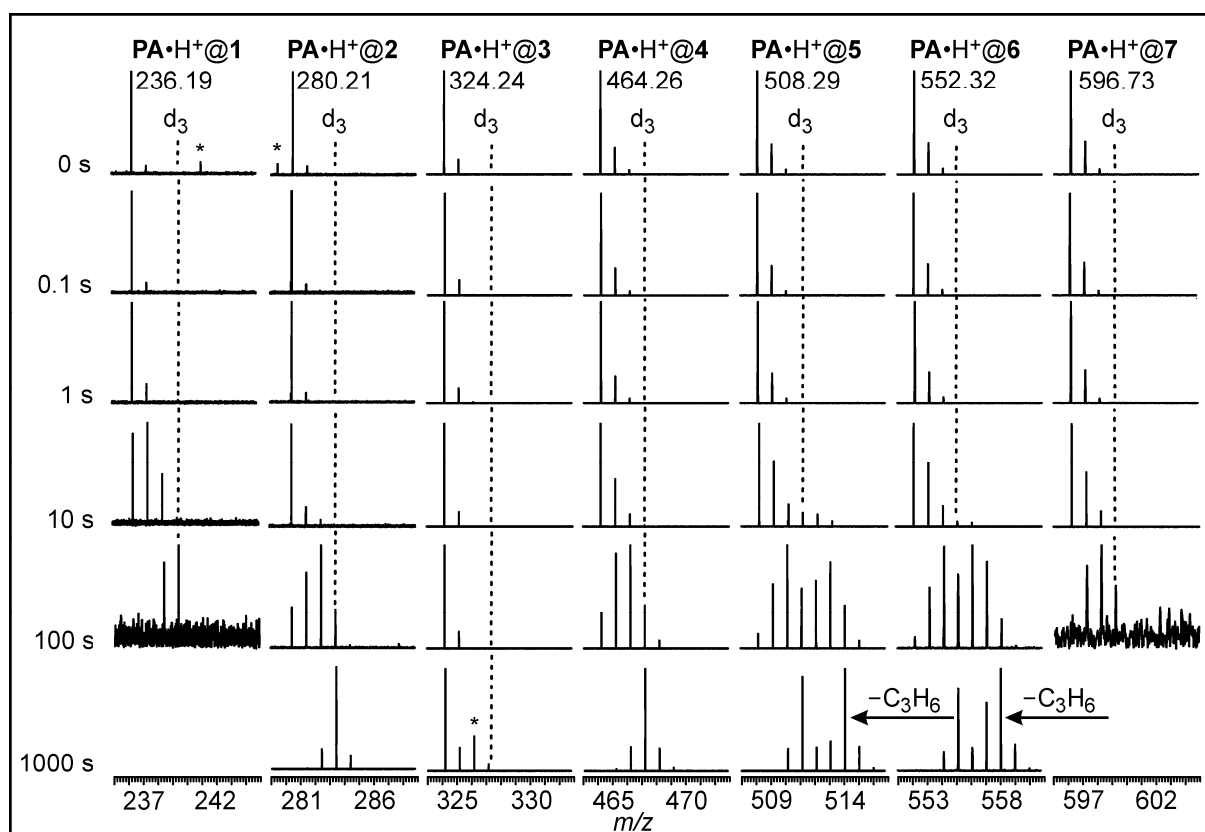


Figure S3: Gas-phase H/D exchange experiment of PA-crown ether-complexes.

3. Gas-phase elimination reaction with EDA-crown ether complexes

Figure S4 shows the result of an elimination reaction of EDA complexes with crown ethers **4** – **7**. In order to compare **EDA** and **PA** complexes without the influence of a superimposing isotope exchange reaction but still under similar conditions as in the H/D exchange reaction, we conducted the collision experiment using MeOH as collision gas. The experiment shows, that the larger crowns **6** and **7** already start to eliminate vinylamine after 10 s reaction time. The smaller crown **5** reacts about one order of magnitude slower crown. Complexes with **4** do not show any elimination reaction on the time scale of the experiment.

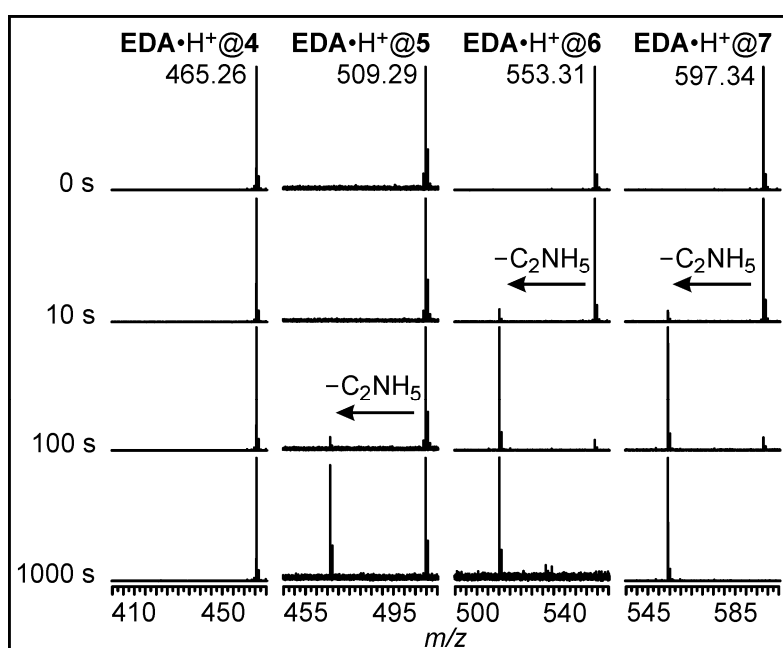


Figure S 4: Gas-phase elimination reaction of EDA-crown ether-complexes.

4. Synthesis of Lariat crown ether

Under argon atmosphere, 2-hydroxymethyl-18-crown-6 (250 mg, 0.85 mmol) was dissolved in 3 mL dry THF. NaH (36 mg, 0.92 mmol) was added in one portion and the resulting suspension was stirred vigorously for one hour. A solution of 2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl *p*-toluenesulfonate^[51] (405 mg, 1.27 mmol) in 2 mL dry THF was slowly added drop by drop and the reaction mixture was refluxed for two hours. After cooling down to room temperature the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on neutral alumina eluting with ethyl acetate. The second fraction ($R_f = 0.4$) was the desired product (144 mg, 0.33 mmol); Yield: 39 %; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 3.29$ (s, 3H; CH₃), 3.45 - 3.48 (m, 4H; CH₂), 3.53 - 3.63 (m, 31H; CH, CH₂), 3.73 (t, ³*J* = 5.0 Hz, 2H; CH₂) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): $\delta = 58.8$ (CH₃), 60.1, 69.7, 70.3 - 70.6 (13 signals), 71.1, 71.5, 71.7 (CH₂), 78.1 (CH) ppm; TOF-MS (ESI⁺): *m/z* (%): 463.3 (100) [M+Na]⁺; HRMS (ESI⁺-FT-ICR-MS): calculated for C₂₀H₄₀O₁₀Na⁺: 463.2514 [M+Na]⁺; found: 463.2516 ($\Delta = 0.4$ ppm).

5. References

- [1] A. G. Marshall, C. L. Hendrickson, G. S. Jackson, *Mass Spectrom. Rev.* **1998**, *17*, 1-35.
- [2] aS. A. Hofstadler, K. A. Sannes-Lowery, R. H. Griffey, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1999**, *13*, 1971-1979; bS. A. Hofstadler, K. A. Sannes-Lowery, R. H. Griffey, *J. Mass Spectrom.* **2000**, *35*, 62-70.
- [3] M. A. Freitas, C. L. Hendrickson, M. R. Emmett, A. G. Marshall, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1998**, *9*, 1012-1019.
- [4] S.-W. Lee, H.-N. Lee, H. S. Kim, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5800-5805.
- [5] M. G. Gichinga, S. Striegler, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4917-4922.

VIII. Gas-phase H/D-exchange reactions on resorcinarene and pyrogallarene capsules: Proton transport through a one-dimensional Grotthuss mechanism

Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit wurde 2011 in *Chemical Science* veröffentlicht.

Gas-phase H/D-exchange reactions on resorcinarene and pyrogallarene capsules: Proton transport through a one-dimensional Grotthuss mechanism

Henrik D. F. Winkler, Egor V. Dzyuba, Julian A. W. Sklorz, N. Kodiah Beyeh, Kari Rissannen and Christoph A. Schalley

Chem. Sci., 2011, 2, 615-624

Diese Arbeit ist online erhältlich unter:

<http://dx.doi.org/10.1039/C0SC00539H>

Reproduktion und Verwendung dieser Arbeit geschehen mit Genehmigung des Verlages. (© 2011 The Royal Society of Chemistry)

Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit

Die Entwicklung der FT-ICR-massenspektrometrischen Experimente für den Gasphasen H/D-Austausch und deren Durchführung geschahen in Eigenleistung. In Zusammenarbeit mit Egor V. Dzyuba wurde das Konzept des Projekts sowie eine erste Manuskriptfassung erstellt. Das Computer-Modelling wurde durch eine Zusammenarbeit mit Julian A. W. Sklorz und Egor V. Dzyuba ermöglicht. Das Pyrogallaren sowie das methylierte Resorcinaren wurden durch N. Kodiah Beyeh und Kari Rissannen synthetisiert. Die Konzeption und das Verfassen des endgültigen Manuskriptes geschahen in Zusammenarbeit mit den Co-Autoren Egor V. Dzyuba, Julian A. W. Sklorz, N. Kodiah Beyeh, Kari Rissannen and Christoph A. Schalley.

Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit

In der Arbeit über den H/D-Austausch an Resorcinaren- und Pyrogallarenkapseln wird gezeigt, dass es möglich ist, Informationen über die Gasphasenstruktur der untersuchten Kapseln zu gewinnen und darüber hinaus Aussagen über den genauen Mechanismus des H/D-Austauschs zu treffen. Es wird beschrieben, dass Resorcinarenmonomere und Resorcinarendimere verschiedene H/D-Austauschverhalten zeigen. Monomere zeigen keinen H/D-Austausch, während hingegen die Resorcinarendimere einen schnellen H/D-Austausch zeigen. Eine mechanistische Betrachtung und der Vergleich der Protonenaffinitäten der in der

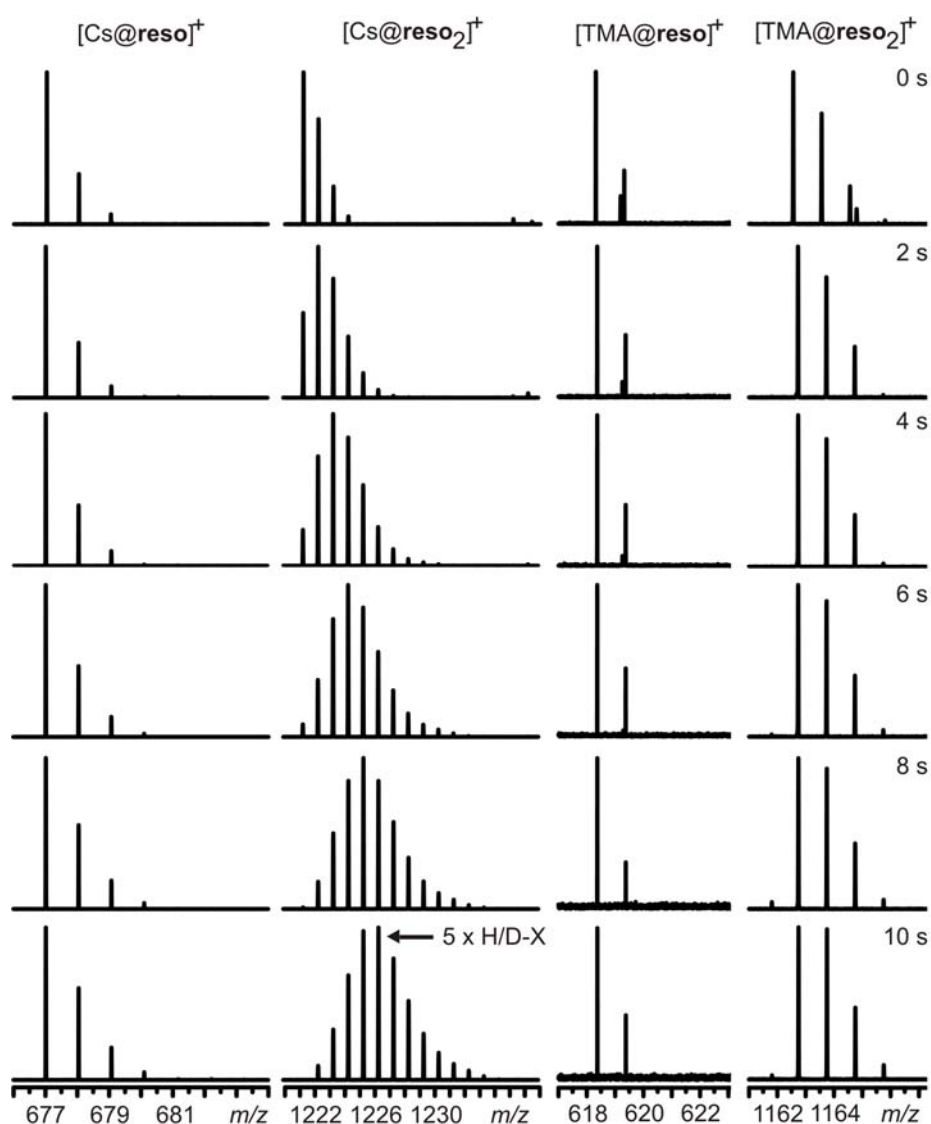


Bild 25: H/D-Austauschexperiment mit Cs^+ und Tetramethylammonium (TMA^+) Resorcinarenmonomer und Resorcinarendimer. Während die Monomere so gut wie keinen H/D-Austausch zeigen, läuft dieser im Falle des Cs^+ Dimer-Komplexes schnell ab. Das größere TMA^+ Kation weitet den Saum des Resorcinarendimers auf und ein H/D-Austausch ist wirksam unterbunden.

Austauschreaktion vorkommenden Spezies legen nahe, dass es im Falle der Monomere zu keinem schnellen H/D-Austausch kommen kann. Alle plausiblen Austauschmechanismen sind energetisch so ungünstig, dass sie in der Gasphase nicht ablaufen können. Im Falle der Dimere wird gezeigt, dass es zwischen den beiden Kapselhälften zur Bildung eines geschlossenen Saums aus statischen Wasserstoffbrücken kommt, der eine Ladungstrennung unmittelbar ausgleichen kann, wenn ein MeOD als Austauschreagenz in den Saum insertiert wird. Dieser Mechanismus gleicht dem des Protontransports durch Wasser, wie er bereits 1806 von de Grotthuss beschrieben wurde.^[94] Dieser Mechanismus wird durch zwei Kontrollexperimente bestätigt. Zum einen werden verschieden große Kationen für die Kapselbildung verwendet, (Cs^+ , Tetramethylammonium und Tetraethylammonium) um das H/D-Austauschverhalten dieser Kapseln zu untersuchen. Die großen Kationen weiten den Saum so stark auf, dass die Wasserstoffbrückenbindungen des Saums aufgebrochen werden und der H/D-Austausch nicht mehr ablaufen kann. In einem zweiten Kontrollexperiment wird tetramethyliertes Resorcinaren verwendet und dessen Verhalten im H/D-Austauschexperiment beobachtet. Die Methylierung führt ebenfalls zu einer partiellen Unterbrechung des Wasserstoffbrücken-Saums und es kommt auch hier zu keinem Austausch.

Bei der Untersuchung von Pyrogallarenkomplexen zeigt sich ein anderes Bild. Zwar zeigen die Pyrogallarenmonomere ganz analog zu den Resorcinarenmonomeren keinen H/D-Austausch, jedoch läuft bei den Pyrogallarendimeren auch dann ein H/D-Austausch ab, wenn die großen Kationen für die Komplexbildung verwendet werden. Eine genauere Betrachtung des Wasserstoffbrückensaums zwischen den Pyrogallarenhälften, mit Hilfe von AM1 MOZYME-Berechnungen^[51] zeigt, dass es zur Ausbildung kleinerer geschlossener Zellen von H-Brücken kommt. Diese Zellen ermöglichen die Insertion eines MeOD Moleküls und damit einen schnellen H/D-Austausch der beteiligten aciden Wasserstoffe. Zu einem vollständigen H/D-Austausch der geöffneten Pyrogallarenkapseln kommt es dann, wenn sich die Kapselhälften dynamisch gegeneinander bewegen können. Diese intermolekulare dynamische Bewegung ist dabei mit der vergleichbar, die in den vorangegangenen Arbeiten beschrieben wurde.^[61]

Die Untersuchung des H/D-Austausch von Resorcinaren- und Pyrogallarenkapseln in der Gasphase macht deutlich, dass das H/D-Austauschexperiment in der Lage ist, gleichzeitig statische und dynamische Wasserstoffbrücken zu untersuchen.

Eine genaue mechanistische Betrachtung ist dabei von großer Bedeutung, da ohne sie die Ergebnisse eines solchen Experiments nicht eindeutig interpretiert werden können.^[95]

IX. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt massenspektrometrische H/D-Austauschexperimente bei supramolekularen Verbindungen. Gab es bisher nur einige wenige Beispiele für die Anwendung von Gasphasen-Isotopenaustauschreaktionen in der Supramolekularen Chemie, so wird hier beschrieben, wie diese Methode in drei Themenkomplexen eingesetzt werden konnte. Dabei zeigt sich, dass die H/D-Austauschreaktion deutlich mehr Informationen und wesentlich tiefere Einblicke in die Natur nicht-kovalenter Komplexe liefert, als man es zunächst vielleicht erwarten würde.

Im ersten Teil der Arbeit wird anhand zweier supramolekularer Modellsysteme gezeigt, dass es mit Hilfe der Massenspektrometrie und einer H/D-Austauschreaktion möglich ist, eine dynamische intermolekulare Molekülbewegung in einem nicht-kovalent gebundenen Komplex nachzuweisen. Dazu werden die 18-Krone-6-Komplexe von POPAM-Dendrimeren zum einen und zum anderen von Oligolysin-peptiden untersucht. Während 18-Krone-6 bei einem einzelnen, primären Amin als supramolekulare Schutzgruppe fungiert und den H/D-Austausch unterdrückt, zeigen die untersuchten 18-Krone-6-Komplexe (mit ihren multiplen Bindungsstellen) einen vollständigen H/D-Austausch aller labilen Wasserstoffe. Dabei beeinflusst sowohl die Anzahl der gebundenen Kronenether als auch die Größe des untersuchten Wirtsystems die Austauschgeschwindigkeit nicht wesentlich. Der vollständige Austausch ist nur dadurch zu erklären, dass sich der Kronenether während des Experiments bewegt und die ursprünglich geschützte Position freigibt. Mit Hilfe von geeigneten Kontrollexperimenten kann der Mechanismus der Kronenetherbewegung weitgehend aufgeklärt werden. Der Kronenether wandert zusammen mit einem Proton von einem Ammoniumion zu einem freien Amin. Das Potential der in diesem Teil durchgeführten H/D-Austauschexperimente wird in einer genaueren Untersuchung der Oligolysin-18-Krone-6-Komplexe sichtbar. Der Vergleich der Reaktionsraten des H/D-Austauschs zweier unterschiedlich am C-Terminus modifizierter Peptide zeigt, dass Lysin₁₅-COOH in der Gasphase als Zwitterion vorliegt.

Wurde im ersten Teil 18-Krone-6 als supramolekulare Schutzgruppe gegen einen H/D-Austausch verwendet, so wird im zweiten Teil der Arbeit der Einfluss der Kronenethergröße auf die Reaktionsraten im H/D-Austauschexperiment untersucht. Hierzu werden die Komplexe von protoniertem Propylamin bzw. Ethylendiamin mit

der Reihe der homologen Kronenethern 12-Krone-4 bis 18-Krone-6 sowie Dibenzo-21-Krone-7 bis Dibenzo-30-Krone-10 untersucht. Der Vergleich der Reaktionsraten aller Komplexe zeigt, dass die Kronenethergröße einen bedeutenden Einfluss auf die H/D-Austauschgeschwindigkeit hat. Darüber hinaus lassen die Austauschexperimente Rückschlüsse auf das Wirt-Gast-Bindungsmotiv zu: Es lassen sich *side-on* und *end-on* Konformationen des Komplexes unterscheiden. Die Untersuchungen ergeben weiter, dass die großen Kronenether eine unerwartete Reaktivität besitzen. Sie ermöglichen die Übertragung eines β -Wasserstoffs des Gasts auf einen Kronenethersauerstoff im Sinne einer E2-Eliminierungsreaktion. In Kombination mit einer im Anschluss an die Eliminierung durchgeführten Gastaustauschreaktion kann diese Reaktivität genutzt werden, um in der Gasphase einen vollständigen organokatalytischen Reaktionszyklus durchzuführen. Ein Kontrollexperiment zeigt, dass die Katalysereaktion weitgehend ohne Produktinhibierung abläuft.

Der dritte Teil der Arbeit beschäftigt sich mit dem H/D-Austausch an Resorcina- und Pyrogallarenkapseln. Im Unterschied zu den vorher untersuchten Kronenetherkomplexen handelt es sich bei den Kapseln um Komplexe mit statischen intra- und intermolekularen Wasserstoffbrücken. Die Ergebnisse der H/D-Austauschexperimente von Kapseln mit unterschiedlich großen Gast-Kationen sowie eine mechanistische Betrachtung legen nahe, dass der H/D-Austausch nach einem konzertierten Mechanismus abläuft, der vergleichbar mit dem Protonentransport durch Wasser ist. Die Verwendung unterschiedlicher Gast-Kationen ermöglicht darüber hinaus eine Aussage über die Gasphasenstruktur der Kapseln zu treffen. Während kleine Gäste zu geschlossenen Kapseln führen, weiten große Gäste die Kapseln zu einer „Pac-Man“-Struktur auf.

X. Summary

The present work deals with mass spectrometric H/D-exchange experiments of supramolecular compounds. So far, there are only few literature known examples for the use of gas-phase H/D-exchange in supramolecular chemistry. Here, three projects are presented that utilize this technique. The results obtained by mass spectrometric H/D-exchange reactions yield more information and yield much deeper insights into the nature of non-covalent complexes than it was originally anticipated.

In the first part of this work, mass spectrometry in combination with gas-phase H/D-exchange reactions is used to follow the dynamic intermolecular movement within a non-covalently bound complex. Two molecular scaffolds are used. First the 18-crown-6 complexes of POPAM-dendrimers and second the 18-crown-6 complexes of oligolysine peptides. While in 1:1 complexes of primary amines with 18-crown-6 the crown acts as a supramolecular protecting group against H/D-exchange, a complete exchange of all labile hydrogens is observed with the dendrimer or peptide complexes possessing multiple binding sites. Neither the number of the complexed crowns nor the size of the molecular scaffold influence the speed of the exchange significantly, as long as the number of charges exceeds the number of crowns at least by one. Only if the crown moves away from its initial position, rendering the initially protected hydrogens unprotected, the full exchange can be rationalized. Simple control experiments can unravel the mechanism of the crown movement. The crown moves together with a proton from ammonium to a free amine. The full potential of the performed H/D-exchange experiments is shown with the crown-oligolysine complexes. A comparison between two differently C-terminated peptides reveals lys₁₅-COOH to be zwitterionic in the gas-phase.

While in the first part, 18-crown-6 was used as supramolecular protecting group against H/D-exchange, differently sized crown ethers are used in the second part to answer the question to what extent the H/D-exchange reaction is influenced by the crown ether size. To answer this question, complexes of protonated ethylenediamine and propylamine with the homologous series of crown ethers 12-crown-4 to 18-crown-6 and dibenzo-21crown-7 to dibenzo-30-crown-10 were subjected to gas-phase H/D-exchange. The comparison of the reaction rates of all complexes reveals the crown ether size to have a significant impact on the exchange reaction rate. Furthermore, two host-guest binding motifs can be identified. Depending on crown

ether size, either an *end-on* or a *side-on* binding is operational. A close look at the exchange experiments reveals a surprising reactivity of the crown ethers. Large crown ethers enable an E2-elimination reaction as β -hydrogens of the guest can be transferred to one of the crown's oxygens. The elimination reaction combined with a subsequent guest-exchange reaction completes a full organocatalytic reaction cycle. A control experiment confirms the catalytic reaction to proceed without product inhibition.

The third part of this work deals with H/D-exchange reactions with resorcinarene and pyrogallarene capsules. In marked contrast to the previously described crown ether complexes, the capsules possess a static system of intra- and intermolecular hydrogen bonds. The results of the H/D-exchange reactions, performed with differently sized guest cations and a mechanistic consideration suggests the H/D-exchange to proceed according to a concerted mechanism similar to the proton transport through water. The use of different guests furthermore enables an elucidation of the capsule's gas-phase structures. While small guest cations lead to closed capsules, large cations lead to opened capsules that resemble a "Pac-man" like structure.

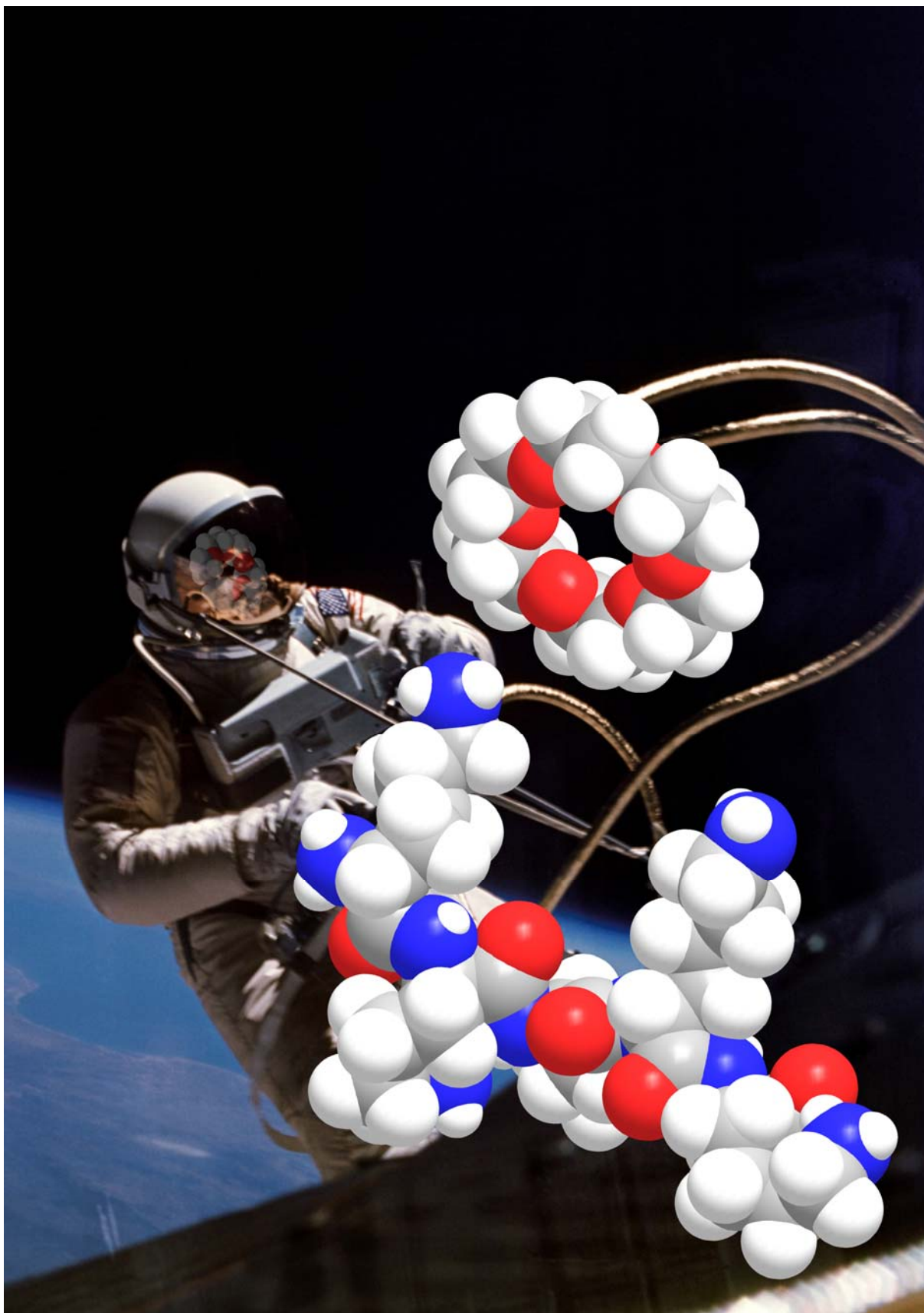


Bild 26: "The Molecular Spacewalk": 18-Krone-6 wandert beim Oligolysin von einer Ammoniumgruppe zum freien Amin (unveröffentlichter Titelentwurf für die in den Kapiteln V und VI vorgestellten Arbeiten).

XI. Anhang

1. Experimenteller Teil

Die massenspektrometrischen Experimente in dieser Arbeit wurden an einem QFT-7 FT-ICR-Massenspektrometer, der Firma Varian Inc., Lake Forest, Kalifornien, sowie an einer kürzlich installierten Nachfolgerversion des gleichen Geräts durchgeführt. Beide Geräte waren mit einem 7T supraleitendem Magneten, sowie einer Micromass Z-Spray ESI-Quelle der Firma Waters Co., Saint-Quentin, Frankreich ausgestattet. Die Herkunft der verwendeten Substanzen und Lösungsmittel ist in den Veröffentlichungen vermerkt. Soweit nicht anders angegeben, wurden die zu untersuchenden Substanzen in MeOH oder ACN gelöst und in einem Konzentrationsbereich von 5 - 50 μ M eingesetzt. Die Ionisierung, das Sammeln der Ionen in der Kollisionszelle, das elektrostatische Abschließen der Kollisionszelle, der H/D-Austausch, die Weiterleitung der Ionen und deren Detektion erfolgten nach einer Programmsequenz, die für das H/D-Austauschexperiment optimiert und angepasst wurde.

Für den H/D-Austausch wurde MeOD über ein Magnetpulsventil in die Kollisionszelle oder, wahlweise über ein Leck- oder Magnetpulsventil, in die ICR-Zelle eingeleitet und dort mit den vorher gespeicherten Ionen zur Reaktion gebracht. Das Austauschreagenz wurde vor der Verwendung entgast, um Konkurrenzreaktionen durch eventuell im MeOD vorhandene Gasreste zu vermeiden.

Die Programmierung einer Pulssequenz für das FT-ICR-Massenspektrometer kann dem unten stehenden Ablauf entnommen werden. Für die durchgeführten Experimente wurden alle Betriebsparameter so eingestellt und optimiert, dass eine maximale Abundanz der zu untersuchenden Spezies erzielt und ein möglichst optimales Signal-Rausch-Verhältnis erreicht werden konnte.

Programmsequenz eines typischen H/D-Austauschexperiments in der Q3 Kollisionszelle.

Synthesizer Trigger

Event [00]: Ion Guide RF Burst

The delay of this event is linked to the beginning of the Q3 EXIT [01] event.

Delta Delay: -100,000 ms

Absolute Delay: 4450,000 ms

Width: 106,000 ms

Frequency: 905,500 kHz

Amplitude: 110,000 Volts (b-p)

Arb Waveform Trigger

Event [00]: Arbitrary Waveform

The delay of this event is linked to the end of the Trapping-Quad [03] event.

Delta Delay: 50,000 ms

Absolute Delay: 7600,000 ms

Width: 16,384 ms

Amplitude: 110,000 Volts (b-p)

DAC Rate: 4000000 Hz

Sample Points: 65536

Filter Setting: 5

Waveform Description... Add Power m/z: 100,000 to 2500,000 @ 100%

Shutter Pulse

Event [00]: TTL Pulse

The delay of this event is linked to the beginning of the Q3 EXIT [01] event.

Delta Delay: -100,000 ms

Absolute Delay: 4450,000 ms

Width: 105,000 ms

Valve 1 - Source

Event [00]: TTL Pulse

The delay of this event is linked to the beginning of the Q1/Q2 RF Level [02] event.

Delta Delay: 250,000 ms

Absolute Delay: 3300,000 ms

Width: 1000,000 ms

Inner Rings

Event [00]: DAC Init to 0,200 V

Event [01]: DAC Pulse to -9,000 V

Delay: -5,000 ms

Width: 5,000 ms

IRMPD Laser Power

Event [00]: DAC Init to 0,000 %

Filament (5.4V)

Event [00]: DAC Init to 0,000 V

Trapping-Filament

Event [00]: DAC Init to 10,000 V
 Event [01]: DAC Pulse to -30,000 V
 Delay: -5,000 ms
 Width: 2,000 ms
 Event [02]: DAC Ramp to 1,500 V
 The delay of this event is linked to the beginning of the Trapping-Quad [03] event.
 Delta Delay: 0,000 ms
 Absolute Delay: 7050,000 ms
 Width: 500,000 ms

Trapping-Quadrupole

Event [00]: DAC Init to 10,000 V
 Event [01]: DAC Pulse to 30,000 V
 Delay: -5,000 ms
 Width: 2,000 ms
 Event [02]: DAC Pulse to 0,000 V
 The delay of this event is linked to the beginning of the Q3 EXIT [01] event.
 Delta Delay: -2,000 ms
 Absolute Delay: 4548,000 ms
 Width: 3,900 ms
 Event [03]: DAC Ramp to 1,000 V
 The delay of this event is linked to the beginning of the Q3 EXIT [01] event.
 Delta Delay: 2500,000 ms
 Absolute Delay: 7050,000 ms
 Width: 500,000 ms

Electron Energy

Event [00]: DAC Init to 0,000 V
 Sample Cone DC
 Event [00]: DAC Init to 30,000 V
 Extractor Cone DC
 Event [00]: DAC Init to 10,000 V
 Q1 DC Offset
 Event [00]: DAC Init to 6,900 V
 +Q2 DC Offset
 Event [00]: DAC Init to 6,700 V
 -Q2 DC Offset
 Event [00]: DAC Init to 6,700 V
 Q3 Entrance
 Event [00]: DAC Init to 5,000 V
 Q3 DC Offset
 Event [00]: DAC Init to 3,000 V
 Event [01]: DAC Step to 0,000 V
 Delay: 0,000 ms
 Event [02]: DAC Ramp to 1,000 V

The delay of this event is linked to the beginning of the Q3 EXIT [01] event.
 Delta Delay: -200,000 ms
 Absolute Delay: 4350,000 ms
 Width: 180,000 ms

Event [03]: DAC Step to 3,000 V
The delay of this event is linked to the beginning of the Q3 EXIT [01] event.
Delta Delay: 0,000 ms
Absolute Delay: 4550,000 ms

Q3 EXIT
Event [00]: DAC Init to 18,000 V
Event [01]: DAC Step to -30,000 V
The delay of this event is linked to the end of the Valve 1-Source [00] event.
Delta Delay: 250,000 ms
Absolute Delay: 4550,000 ms

Shutter DC
Event [00]: DAC Init to -10,000 V

Ion Guide Offset
Event [00]: DAC Init to -7,000 V

Q1/Q2 RF Level
Event [00]: DAC Init to 0,000 V
Event [01]: DAC Step to 125,000 V
Delay: -100,000 ms
Event [02]: DAC Step to 0,000 V
Delay: 3050,000 ms

Q3 RF Level
Event [00]: DAC Init to 0,000 V
Event [01]: DAC Step to 125,000 V
Delay: -100,000 ms
Event [02]: DAC Step to 0,000 V
The delay of this event is linked to the beginning of the Q3 EXIT [01] event.
Delta Delay: 50,000 ms
Absolute Delay: 4600,000 ms

Cone Gas
Event [00]: DAC Init to 0,000 V

Desolvation Gas
Event [00]: DAC Init to 0,000 V

Probe HV
Event [00]: DAC Init to 4500,000 V

Pos/Neg 0=POS 5=NEG
Event [00]: DAC Init to 0,000 V

Inter Hex Lens
Event [00]: DAC Init to -5,000 V

Detection Event
Direct Mode (Broadband) Detection

Excitation Event: Arb. Waveform [00] (Arb Waveform)

Detect: m/z 220,000 to 2500,000

Start Time: 7620,480 ms

Acquisition Time: 1048,576 ms

ADC Rate: 1000000 Hz

Transient Points: 1048576

ADC Gain: 1

Experiment Timeline Summary

Initialize DAC Channels

Init:Inner Rings [00] (DAC Init to 0,200 V)

Init:IRMPD Laser [00] (DAC Init to 0,000 %)

Init:Filament [00] (DAC Init to 0,000 V)

Init:Trapping-Fil. [00] (DAC Init to 10,000 V)

Init:Trapping-Quad [00] (DAC Init to 10,000 V)

Init:Elec. Energy [00] (DAC Init to 0,000 V)

Init:Sample Cone [00] (DAC Init to 30,000 V)

Init:Extractor Cone [00] (DAC Init to 10,000 V)

Init:Q1 DC Offset [00] (DAC Init to 6,900 V)

Init:+Q2 DC Offset [00] (DAC Init to 6,700 V)

Init:-Q2 DC Offset [00] (DAC Init to 6,700 V)

Init:Q3 Entrance [00] (DAC Init to 5,000 V)

Init:Q3 DC Offset [00] (DAC Init to 3,000 V)

Init:Q3 EXIT [00] (DAC Init to 18,000 V)

Init:Shutter DC [00] (DAC Init to -10,000 V)

Init:Ion Guide Ofs. [00] (DAC Init to -7,000 V)

Init:Q1/Q2 RF Level [00] (DAC Init to 0,000 V)

Init:Q3 RF Level [00] (DAC Init to 0,000 V)

Init:Cone Gas [00] (DAC Init to 0,000 V)

Init:Desolvation Ga [00] (DAC Init to 0,000 V)

Init:Probe HV [00] (DAC Init to 4500,000 V)

Init:Pos/Neg Ions [00] (DAC Init to 0,000 V)

Init:Inter-Hex [00] (DAC Init to -5,000 V)

Time = -100,000 ms

Step: Q1/Q2 RF Level [01] (Step DAC 0,000 V to 125,000 V)

Step: Q3 RF Level [01] (Step DAC 0,000 V to 125,000 V)

Time = -5,000 ms

Begin: Inner Rings [01] (Pulse DAC 0,200 V to -9,000 V)

Begin: Trapping-Fil. [01] (Pulse DAC 10,000 V to -30,000 V)

Begin: Trapping-Quad [01] (Pulse DAC 10,000 V to 30,000 V)

Time = -3,000 ms

End: Trapping-Fil. [01] (End Pulse. Voltage now = 10,000 V)

End: Trapping-Quad [01] (End Pulse. Voltage now = 10,000 V)

Time = 0,000 ms

End: Inner Rings [01] (End Pulse. Voltage now = 0,200 V)

Step: Q3 DC Offset [01] (Step DAC 3,000 V to 0,000 V)

Time = 3050,000 ms

Step: Q1/Q2 RF Level [02] (Step DAC 125,000 V to 0,000 V)

Time = 4350,000 ms

Begin: Q3 DC Offset [02] (Begin Ramp 0,000 V to 1,000 V)

Time = 4450,000 ms

Begin: Synthesizer [00] (Assert Ion Guide RF Burst, 905500 Hz)

Time = 4530,000 ms

End: Q3 DC Offset [02] (End Ramp. Voltage now = 1,000 V)

Time = 4548,000 ms

Begin: Trapping-Quad [02] (Pulse DAC 10,000 V to 0,000 V)

Time = 4550,000 ms

Step: Q3 DC Offset [03] (Step DAC 1,000 V to 3,000 V)

Step: Q3 EXIT [01] (Step DAC 18,000 V to -30,000 V)

Time = 4551,900 ms

End: Trapping-Quad [02] (End Pulse. Voltage now = 10,000 V)

Time = 4556,000 ms

End: Synthesizer [00] (Turn off Ion Guide RF Burst)

Time = 4600,000 ms

Step: Q3 RF Level [02] (Step DAC 125,000 V to 0,000 V)

Time = 7050,000 ms

Begin: Trapping-Fil. [02] (Begin Ramp 10,000 V to 1,500 V)

Begin: Trapping-Quad [03] (Begin Ramp 10,000 V to 1,000 V)

Time = 7550,000 ms

End: Trapping-Fil. [02] (End Ramp. Voltage now = 1,500 V)

End: Trapping-Quad [03] (End Ramp. Voltage now = 1,000 V)

Time = 7600,000 ms

Begin: Arb. Waveform [00] (Begin Arbitrary Waveform Event)

Time = 7616,384 ms

End: Arb. Waveform [00] (End of Arbitrary Waveform)

Time = 7620,480 ms

Begin: Signal Acquisition (1048576 points @ 1000,0000 kHz)

Time = 8669,056 ms

End: Signal Acquisition Completed

2. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AM1 MOZYME	Austin Model 1 semiempirische Methode zur Molekülberechnung größerer (biologischer) Moleküle
B	Magnetfeldvektor
bzw.	beziehungsweise
CID	Collision Induced Decay (Fragmentierungsexperiment)
CRM	Charge Residue Model
Da (kDa)	(kilo-)Dalton Einheit für die Molekülmasse
DAD	Diaminododecan
ECD	Elektronen-Einfang-Dissoziation
EDA	Ethylendiamin
ESI	Elektrospray-Ionisierung
et al.	et alii (lat.) und andere
FT	Fourier Transformation
H/D	Wasserstoff/Deuterium
H/D-X	Wasserstoff/Deuterium Austausch
ICR	Ionenzyklotronresonanz
IEM	Ionen Emission Model
IRMPD	Infrarot-Multi-Photonen-Dissoziation (IR-Laser)
m	Masse
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladungsverhältnis
MeOD	Methanol-OD
MeOH	Methanol
MM2	Kraftfeldmethode
ms	Millisekunde(n)
MS	Massenspektrometrie (auch MS-Experiment)
ND ₃	deuterierter Ammoniak
PA	Protonenaffinität
PAM	Propylamin
POPAM	Poly(propylenamin)-amin-Dendrimere
Q	Quadrupol
q	Ladung
R	Auflösung des Massenspektrometers
r	Radius
rel. Int.	relative Intensität
RF	Radiofrequenz
s	Sekunde(n)
SEV	Sekundärelektronenvervielfacher (Detektortyp)
SORI-CID	Sustained off Resonanz Irradiation-CID (Fragmentierungsexperiment)
T	Tesla (Einheit für die magnetische Feldstärke)
TMA ⁺	Tetramethylammonium
V (kV)	(kilo) Volt = Einheit für die Stromspannung
WW	Wechselwirkung
γ	Oberflächenspannung einer Lösung
ε ₀	Permittivität eines Lösungsmittels

3. Literaturverzeichnis

- [1] G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, Oxford University Press, Oxford, **1999**.
- [2] G. R. Desiraju, *Hydrogen Bonding*, Taylor & Francis, New York, NY, **2004**.
- [3] C. A. Schalley, A. Springer, *Mass Spectrometry and Gas-Phase Chemistry of Non-Covalent Complexes*, 1 ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2009**.
- [4] B. Baytekin, H. T. Baytekin, C. A. Schalley, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2825-2841.
- [5] J. H. Gross, *Mass Spectrometry - A Textbook*, Springer, Heidelberg, **2004**.
- [6] M. Mentinova, S. A. McLuckey, *J. Am. Soc. Mass Spectr.* **2011**, *22*, 3-12; K. M. Ervin, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 391-444; J. M. Farrar, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1995**, *46*, 525-554; N. M. M. Nibbering, *Mass Spectrom. Rev.* **2006**, *25*, 962-1017.
- [7] M. K. Green, C. B. Lebrilla, *Mass Spectrom. Rev.* **1997**, *16*, 53-71.
- [8] G. S. Gorman, J. P. Speir, C. A. Turner, I. J. Amster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3986-3988; X. Cheng, Z. Wu, C. Fenselau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4844-4848; M. K. Green, E. Gard, J. Bregar, C. B. Lebrilla, *J. Mass Spectrom.* **1995**, *30*, 1103-1110.
- [9] A. B. Kanu, P. Dwivedi, M. Tam, L. Matz, H. H. Hill, *J. Mass Spectrom.* **2008**, *43*, 1-22.
- [10] P. Kebarle, *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, *200*, 313-330; I.-H. Chu, H. Zhang, D. V. Dearden, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5736-5744.
- [11] D. V. Dearden, I. H. Chu, *J. Incl. Phenomena Mol. Recogn.* **1997**, *29*, 269-282; D. V. Dearden, C. Dejsupa, Y. J. Liang, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 353-359.
- [12] D. V. Dearden, Y. Liang, J. B. Nicoll, K. A. Kellersberger, *J. Mass Spectrom.* **2001**, *36*, 989-997.
- [13] C. Lifshitz, *Int. J. Mass Spectrom.* **2004**, *234*, 63-70.
- [14] M. A. Freitas, C. L. Hendrickson, M. R. Emmett, A. G. Marshall, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1998**, *9*, 1012-1019; J. S. Brodbelt, *Mass Spectrom. Rev.* **1997**, *16*, 91-110; E. W. Robinson, E. R. Williams, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2005**, *16*, 1427-1437; B. M. Hossain, L. Konermann, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 1613-1619; J. M. Robinson, M. J. Greig, R. H. Griffey, V. Mohan, D. A. Laude, *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 3566-3571; D. F. Hunt, C. N. McEwen, R. A. Upham, *Anal. Chem.* **1972**, 1292-1294; S. Marcsisin, J. Engen, *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, *397*, 967-972.
- [15] M. A. Freitas, A. G. Marshall, *Int. J. Mass Spectrom.* **1999**, *182-183*, 221-231.

-
- [16] S. Campbell, M. T. Rodgers, E. M. Marzluff, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9765-9766; M. E. Hemling, J. J. Conboy, M. F. Bean, M. Mentzer, S. A. Carr, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1994**, *5*, 434-442.
- [17] H. D. F. Winkler, E. V. Dzyuba, C. A. Schalley, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 529-541.
- [18] E. Fischer, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985.
- [19] A. Villiers, C. R. Hebd, *Sceances Acad. Sci.* **1891**, *112*, 536-538.
- [20] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.
- [21] J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 871-892; J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Verlag Chemie, Weinheim/Germany, **1995**.
- [22] J. W. Steed, in *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry* (Eds.: J. L. Atwood, J. W. Steed), Dekker, New York, **2004**, pp. 1401-1411.
- [23] W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4440-4446; L. M. Nuwaysir, J. A. Castoro, C. L. C. Yang, C. L. Wilkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5748-5751; C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1021-1027; D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 1039-1057.
- [24] S. Maleknia, J. Brodbelt, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4295-4298.
- [25] B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6635-6652; E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72-191; V. Balzani, M. Venturi, A. Credi, *Molecular Devices and Machines. A Journey into the Nano World: A Journey into the Nanoworld*, Wiley-VCH, Weinheim/Germany, **2003**; V. Balzani, A. Credi, S. Silvi, M. Venturi, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1135-1149; V. Balzani, A. Credi, B. Ferrer, S. Silvi, M. Venturi, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *262*, 1-27; A. Harada, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 456-464; J.-P. Collin, C. Dietrich-Buchecker, P. Gaviña, M. C. Jimenez-Molero, J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 477-487; J. D. Badjić, V. Balzani, A. Credi, S. Silvi, J. F. Stoddart, *Science* **2004**, *303*, 1845-1849; K. Miwa, Y. Furusho, E. Yashima, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 444-449; A. I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold, S. Lorenzo, G. R. Lewis, I. Dance, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *41*, 275-279; V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348-3391; R. Di Leonardo, L. Angelani, D. Dell'Arciprete, G. Ruocco, V. Iebba, S. Schippa, M. P. Conte, F. Mecarini, F. De Angelis, E. Di Fabrizio, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 9541-9545; T. Felder, C. A. Schalley, in *Highlights in Bioorganic Chemistry* (Eds.: C. Schmuck, H. Wennemers), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, pp. 526-539; C. A. Schalley, H. T. Baytekin, B. Baytekin, in *Macrocyclic Chemistry: Current Trends and Future* (Ed.: K. Gloe), Springer, Heidelberg, **2005**, pp. 37-52; C. A. Schalley, K. Beizai, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 465-476; J. Brüggemann, S. Bitter, S. Müller, W. M. Müller, U. Müller, N. M. Maier, W. Lindner, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 254-259; O. Lukin, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1456-1477.
- [26] C. A. Schalley, A. Lützen, M. Albrecht, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1072-1080; C. A. Schalley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1513-1515.
- [27] C. A. Schalley, T. Weilandt, J. Brüggemann, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **2004**, *248*, 141-200.
-

-
- [28] P. T. Glink, C. Schiavo, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1996**, 1483-1490.
- [29] J. T. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 668-698; R. G. Hanshaw, R. V. Stahelin, B. D. Smith, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1690-1697.
- [30] S. Lena, S. Masiero, S. Pieraccini, G. P. Spada, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7792-7806.
- [31] W. Jiang, C. A. Schalley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 10425-10429.
- [32] W. Jiang, H. D. F. Winkler, C. A. Schalley, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13852-13853; W. Jiang, Q. Wang, I. Linder, F. Klautzsch, C. A. Schalley, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2344-2348; A. Scarso, J. Rebek, Jr., *Top. Curr. Chem.* **2006**, *265*, 1-46; H. J. van Manen, F. van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Top. Curr. Chem.* **2001**, *217*, 121-162; W. T. S. Huck, A. Rohrer, A. T. Anilkumar, R. H. Fokkens, N. M. M. Nibbering, F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt, *New J. Chem.* **1998**, *22*, 165-168.
- [33] W. Jiang, C. A. Schalley, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, no. 14.
- [34] W. Jiang, A. Schäfer, P. C. Mohr, C. A. Schalley, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2309-2320.
- [35] X. Y. Ling, D. N. Reinhoudt, J. Huskens, *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 2225-2233; Y. Yamanoi, Y. Sakamoto, T. Kusakawa, M. Fujita, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 980-981.
- [36] A. Harada, R. Kobayashi, Y. Takashima, A. Hashidzume, H. Yamaguchi, *Nature Chem.* **2011**, *3*, 34-37.
- [37] A. J. Goshe, J. D. Crowley, B. Bosnich, *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 2971-2985.
- [38] P. B. Armentrout, *Int. J. Mass Spectrom.* **1999**, *193*, 227-240; P. B. Armentrout, *J. Mass Spectrom.* **1999**, *34*, 74-78; R. J. Cooks, B. D. Gardner, S. Iltchenko, R. D. English, *J. Mass Spectrom.* **1999**, *34*, 85-92; P. B. Armentrout, *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, *200*, 219-241; M. T. Rodgers, P. B. Armentrout, *Mass Spectrom. Rev.* **2000**, *19*, 215-247; M. B. More, E. D. Glendening, D. Ray, D. Feller, P. B. Armentrout, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 1605-1614; D. Ray, D. Feller, M. B. More, E. D. Glendening, P. B. Armentrout, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16116-16125; M. B. More, D. Ray, P. B. Armentrout, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 7007-7017; M. B. More, D. Ray, P. B. Armentrout, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 4254-4262; M. B. More, D. Ray, P. B. Armentrout, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 831-839.
- [39] P. R. Ashton, M. C. T. Fyfe, M. V. Martinez-Diaz, S. Menzer, C. Schiavo, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1523-1534; S. Suzuki, K. Nakazono, T. Takata, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 712-715; F. Diederich, L. Echegoyen, M. Gómez-López, R. Kessinger, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1577-1586.
- [40] H. W. Gibson, S. H. Lee, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 347-355.
- [41] S. J. Cantrill, G. J. Youn, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6857-6872.
-

-
- [42] S. J. Cantrill, D. A. Fulton, A. M. Heiss, A. R. Pease, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2274-2287; R. R. Julian, J. L. Beauchamp, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2004**, *15*, 616-624; R. R. Julian, J. A. May, B. M. Stoltz, J. L. Beauchamp, *Int. J. Mass Spectrom.* **2003**, *228*, 851-864; P. V. Bernhardt, E. J. Hayes, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2892-2902.
- [43] V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3349-3391; V. Balzani, M. Clemente-León, A. Credi, J. N. Lowe, J. D. Badjić, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5348-5360.
- [44] B. L. Williamson, C. S. Creaser, *Int. J. Mass Spectrom.* **1999**, *188*, 53-61.
- [45] H. J. Schneider, U. Schneider, *J. Incl. Phenom. Macro.* **1994**, *19*, 67-83; P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2663-2704.
- [46] N. K. Beyeh, M. Kogej, A. Åhman, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5214-5218.
- [47] A. Åhman, M. Luostarinen, C. A. Schalley, M. Nissinen, K. Rissanen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2793-2801; A. Åhman, M. Luostarinen, K. Rissanen, M. Nissinen, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 169-177; N. K. Beyeh, M. Kogej, A. Åhman, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5339-5342.
- [48] H. D. F. Winkler, E. V. Dzyuba, J. A. W. Sklorz, N. K. Beyeh, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 615-624.
- [49] S. J. Dalgarno, N. P. Power, J. Antesberger, R. M. McKinlay, J. L. Atwood, *Chem. Commun.* **2006**, 3803-3805; S. Saito, D. M. Rudkevich, J. Rebek, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1241-1244; E. Ventola, P. Vainiotalo, M. Suman, E. Dalcanale, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2006**, *17*, 213-221.
- [50] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, *389*, 469-472; D. M. Rudkevich, G. Hilmersson, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12216-12225.
- [51] *CAChe 5.0 für Windows*, Fujitsu Ltd., Krakau, Polen, **2001**.
- [52] H. J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1417-1436; A. Shivanyuk, K. Rissanen, E. Kolehmainen, *Chem. Commun.* **2000**, 1107-1108; H. Mansikkamäki, M. Nissinen, C. A. Schalley, K. Rissanen, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 88-97.
- [53] H. Mansikkamäki, C. A. Schalley, M. Nissinen, K. Rissanen, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 116-127.
- [54] H.-J. Schneider, U. Schneider, *J. Incl. Phenomena Mol. Rec.* **1994**, *19*, 67-83.
- [55] Y. Aoyama, Y. Tanaka, H. Toi, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 634-635; B. Botta, G. Delle Monache, P. Picciardi, G. Zappia, C. Seri, E. Gacs-Baitz, P. Csokarsi, D. Misiti, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *10*, 841-847; Y. Kikuchi, Y. Tanaka, S. Sutarto, K. Kobayashi, H. Toi, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10302-10306; K. Kobayashi, Y. Asakawa, Y. Kikuchi, H. Toi, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2648-2654; K. Kobayashi, Y. Asakawa, Y. Aoyama, *Supramol. Chem.* **1993**, *2*, 133-135; S. S. Zhu, H. Staats, K. Brandhorst, J. Grunenberg, F. Gruppi, E. Dalcanale, A. Lützen, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 788-792.
-

-
- [56] S. J. Grabowski, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2597-2625; G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 565-573.
- [57] J. D. Watson, F. H. Crick, *Nature* **1953**, 737-738.
- [58] W. L. Jørgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008-2010.
- [59] T. J. Murray, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4010-4011.
- [60] C. A. Schalley, T. Martin, U. Obst, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2133-2138; B. M. O'Leary, T. Szabo, N. Svenstrup, C. A. Schalley, A. Lützen, M. Schäfer, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11519-11533; I. Kossev, W. Reckien, B. Kirchner, T. Felder, M. Nieger, C. A. Schalley, F. Vögtle, M. Sokolowski, *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 513-519.
- [61] D. P. Weimann, H. D. F. Winkler, J. A. Falenski, B. Kokschi, C. A. Schalley, *Nat Chem* **2009**, *1*, 573-577; H. D. F. Winkler, D. P. Weimann, A. Springer, C. A. Schalley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7246-7250.
- [62] D. M. Rudkevich, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2679-2686; W. Saenger, C. Betzel, B. Hingerty, G. M. Brown, *Nature* **1982**, *296*, 581-583.
- [63] M. Luostarinen, A. Åhman, M. Nissinen, K. Rissanen, *Supramol. Chem.* **2004**, *16*, 505-512.
- [64] A. G. Marshall, M. B. Comisarow, G. Parisod, *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4434-4444; M. B. Comisarow, A. G. Marshall, *Chem. Phys. Lett.* **1974**, *26*, 489-490; M. B. Comisarow, A. G. Marshall, *Chem. Phys. Lett.* **1974**, *25*, 282-283.
- [65] A. G. Marshall, C. L. Hendrickson, G. S. Jackson, *Mass Spectrom. Rev.* **1998**, *17*, 1-35.
- [66] G. Wedler, *Lehrbuch der Physikalischen Chemie*, 4 ed., Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- [67] E. N. Nikolaev, R. M. A. Heeren, A. M. Popov, A. V. Pozdneev, K. S. Chingin, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2007**, *21*, 3527-3546; I. A. Boldin, E. N. Nikolaev, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2009**, *23*, 3213-3219; F. E. Leach, III, A. Kharchenko, R. M. A. Heeren, E. Nikolaev, I. J. Amster, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2010**, *21*, 203-208.
- [68] M. Yamashita, J. B. Fenn, *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 4451-4459; M. Yamashita, J. B. Fenn, *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 4671-4675; C. M. Whitehouse, R. N. Dreyer, M. Yamashita, J. B. Fenn, *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 675-679; J. B. Fenn, M. Mann, C. K. Meng, S. F. Wong, C. M. Whitehouse, *Science* **1989**, *246*, 64-71; J. B. Fenn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3871-3894.
- [69] J. B. Fenn, M. Mann, C. K. Meng, S. F. Wong, C. M. Whitehouse, *Mass Spectrom. Rev.* **1990**, *9*, 37-70.
- [70] M. Dole, L. L. Mack, R. L. Hines, R. C. Mobley, L. D. Ferguson, M. B. Alice, *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 2240-2249.
- [71] C. A. Schalley, *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, *194*, 11-39; C. A. Schalley, in *Topics in Current Chemistry*, Vol. 225, Springer, Berlin, **2003**; M. Kogej, C. A. Schalley, in *Analytical Methods in Supramol. Chem.* (Ed.: C. A. Schalley), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 104-160; C. A. Schalley (ed.), *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
-

-
- [72] J. V. Iribarne, B. A. Thomson, *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2287-2294; B. A. Thomson, J. V. Iribarne, *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4451-4463.
- [73] J. V. Iribarne, P. J. Dziedzic, B. A. Thomson, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **1983**, *50*, 331-347.
- [74] K. Tang, A. Gomez, *Phys. Fluids* **1994**, *6*, 2317-2332; K. Tang, D. Smith, *Int. J. Mass Spectrom.* **1999**, *185/186/187*, 97-105.
- [75] A. Gomez, K. Tang, *Phys. Fluids* **1994**, *6*, 404-414.
- [76] J. B. Fenn, J. Rosell, C. K. Meng, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1997**, *8*, 1147-1157.
- [77] P. Kebarle, G. Peschke, *Anal. Chim. Acta* **2000**, *406*, 11-35.
- [78] D. Duft, T. Achtzehn, R. Muller, B. A. Huber, T. Leisner, *Nature* **2003**, *421*, 128-128.
- [79] E. A. C. Spencer, T. Ly, R. R. Julian, *Int. J. Mass Spectrom.* **2008**, *270*, 166-172; J. F. de la Mora, G. J. Van Berkel, C. G. Enke, R. B. Cole, M. Martinez-Sanchez, J. B. Fenn, *J. Mass Spectrom.* **2000**, *35*, 939-952; J. F. de la Mora, *Anal. Chim. Acta* **2000**, *406*, 93-104; M. Gamero-Castaño, J. F. de la Mora, *J. Mass Spectrom.* **2000**, *35*, 790-803; M. Gamero-Castaño, J. F. de la Mora, *Anal. Chim. Acta* **2000**, *406*, 67-91; M. Labowsky, J. B. Fenn, J. F. de la Mora, *Anal. Chim. Acta* **2000**, *406*, 105-118; P. Kebarle, *J. Mass Spectrom.* **2000**, *35*, 804-817.
- [80] A. G. Marshall, L. Schweikhard, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1992**, *118-119*, 37-70.
- [81] S. A. Hofstadler, K. A. Sannes-Lowery, R. H. Griffey, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1999**, *13*, 1971-1979; S. A. Hofstadler, K. A. Sannes-Lowery, R. H. Griffey, *J. Mass Spectrom.* **2000**, *35*, 62-70.
- [82] S. Campbell, M. T. Rodgers, E. M. Marzluff, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12840-12854.
- [83] C. Lifshitz, *Int. J. Mass Spectrom.* **2004**, *234*, 63-70; U. Mazurek, M. Engeser, C. Lifshitz, *Int. J. Mass Spectrom.* **2006**, *249-250*, 473-476; U. Mazurek, O. Geller, C. Lifshitz, M. A. McFarland, A. G. Marshall, B. G. Reuben, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 2107-2112.
- [84] J. I. Brauman, in *Kinetics of Ion-Molecule Reactions* (Ed.: P. Ausloos), Plenum Press, New York, **1979**, pp. 153-164; S. G. Lias, *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 4401-4407.
- [85] P. Ausloos, S. G. Lias, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3641-3647.
- [86] E. Gard, D. Willard, J. Bregar, M. K. Green, C. B. Lebrilla, *Org. Mass Spectrom.* **1993**, *28*, 1632-1639.
- [87] X. Cheng, C. Fenselau, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1992**, *122*, 109-119.
- [88] T. Wyttenbach, M. T. Bowers, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1999**, *10*, 9-14.
- [89] M. K. Green, C. B. Lebrilla, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1998**, *175*, 15-26.
-

- [90] S. W. Lee, H. N. Lee, H. S. Kim, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5800-5805.
- [91] S.-W. Lee, H.-N. Lee, H. S. Kim, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5800-5805.
- [92] M. Meot-Ner (Mautner), *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4912-4915.
- [93] I.-H. Chu, D. V. Dearden, J. S. Bradshaw, P. Huszthy, R. M. Izatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4318-4320.
- [94] C. J. T. de Grotthuss, *Ann. Chim.* **1806**, *58*, 54-73.
- [95] M. Mäkinen, P. Vainiotalo, K. Rissanen, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2002**, *13*, 851-861.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version
aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten

5. Publikationsverzeichnis

10. Gas-Phase Organocatalysis with Crown Ethers
H.D.F. Winkler, E.V. Dzyuba, A. Springer, L. Losensky, C.A. Schalley, *Angew. Chem.*, **2011**, eingereicht
9. Gas-phase H/D-exchange reactions on resorcinarene and pyrogallarene capsules: Proton transport through a one-dimensional Grotthuss mechanism
H.D.F. Winkler, E.V. Dzyuba, J.A.W. Sklorz, N.K. Beyeh, K. Rissanen, C.A. Schalley, *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 615-624
8. Gas-phase H/D-exchange experiments in supramolecular chemistry
H.D.F. Winkler, E.V. Dzyuba, C.A. Schalley, *New J. Chem.*, **2011**, 35, 529-541.
7. Hierarchical self-assembly of metallo-dendrimers
M. Albrecht, M. Baumert, H.D.F. Winkler, C.A. Schalley, R. Fröhlich, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 7220-7222.
6. Tuning the polarity of hierarchically assembled helicates
M. Baumert, M. Albrecht, H.D.F. Winkler, C.A. Schalley, *Synthesis* **2010**, 953-958.
5. Characterization of Human Chondrocytes Exposed to Simulated Microgravity
C. Ulbrich, K. Westphal, J. Pietsch, H.D.F. Winkler, A. Leder, J. Bauer, P. Kossmehl, J. Grosse, J. Schoenberger, M. Infanger, M. Egli, D. Grimm, *Cell. Physiol. Biochem.*, **2010**, 25, 551-560.
4. Highly dynamic motion of crown ethers along oligolysine peptide chains
D.P. Weimann, H.D.F. Winkler, J.A. Falenski, B. Kokschi, C.A. Schalley, *Nature Chem.*, **2009**, 1, 573-577.
3. Dynamic Motion in Crown Ether-Dendrimer Complexes: A Spacewalk on the Molecular Scale
H.D.F. Winkler, D.P. Weimann, A. Springer, C.A. Schalley, *Angew. Chem.*, **2009**, 121, 7382-7386
2. Giant Cyclo[n]thiophenes with Extended π -Conjugation
F. Zhang, G. Götz, H.D.F. Winkler, C.A. Schalley, P. Bäuerle, *Angew. Chem.*, **2009**, 121, 6758-6762
1. Integrative Self-Sorting: Construction of a Cascade-Stoppered Hetero[3]Rotaxane
W. Jiang, H.D.F. Winkler, C.A. Schalley, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13852-13853

Posterpräsentationen

10. Behavior of supramolecules in the gas phase: From H/D exchange to IRMPD fragmentation reactions
E. V. Dzyuba, H.D.F. Winkler, B. Brusiloskij, R.W. Troff, C.A. Schalley
9. Gasphasen-H/D-Austausch als Werkzeug zur Untersuchung Supramolekularer nicht-kovalenter Komplexe
H.D.F. Winkler, A. Springer, D. P. Weimann und C. A. Schalley
Ausgezeichnet mit dem „Young Scientists Award“ des Springer Verlags
8. FT-ICR-Massenspektrometrische Untersuchungen von Isotopenaustauschreaktionen in der Gasphase
L. Losensky, H.D.F. Winkler, A. Springer und C. A. Schalley
7. Molecular Motion of [18]Crown-6 on Oligolysine Peptides and POPAM Dendrimers monitored by Gas Phase H/D-Exchange
D.P. Weimann, H.D.F. Winkler, J. A. Falenski, B. Kokschi, C.A. Schalley
6. Simulated microgravity and human chondrocytes
J. Pietsch, C. Ulbrich, K. Westphal, H.D.F. Winkler, A. Leder, J. Bauer, D. Grimm
5. Molecular Spacewalk: Crown Ether – Dendrimer Complexes In The Gas-phase
H.D.F. Winkler, D. P. Weimann, C.A. Schalley
4. Walk the line – molecular Motion of 18-Crown-6 along Oligolysine Scaffold monitored by Gas Phase H/D-Exchange
D. P. Weimann, H.D.F. Winkler, C.A. Schalley
3. Mass Spectrometric Experiments in Supramolecular Chemistry
H.D.F. Winkler, W. Jiang, M. Albrecht, M. Baumert, P. Bäuerle, F. Zhang, C.A. Schalley
2. Integrated Self-Sorting: Construction of a Cascade-Stoppered Hetero[3]Rotaxane
W. Jiang, H.D.F. Winkler, C.A. Schalley
1. Prisoner-Warden [3](Pseudo-) Rotaxanes
W. Jiang, H.D.F. Winkler, C.A. Schalley

Vortragspräsentationen

5. “Gas-phase H/D-exchange reactions on resorcinarene and pyrogallarene capsules: Proton transport through a one dimensional Grothuss mechanism”
DGMS, Februar 2011, Dortmund
4. “FTICR mass spectrometry in supramolecular chemistry”
SFB 765 Vorlesung, Februar 2011, Berlin
3. “Gas phase chemistry of crown ethers.”
G4 Treffen, August 2010, Burg Bischoffstein (Mosel)
2. “Crown Ethers on the Spacewalk: Examining Non-Covalent Complex Dynamics by Mass Spectrometry”
IMSC, September 2009, Bremen
1. “Strukturaufklärung beim 3-Pseudorotaxan und 3-Rotaxan”
G3 Treffen, Juli 2008, Ruhrsee (bei Aachen)

6. Danksagung

Am Ende dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bei den Menschen bedanken, ohne deren Hilfe ich diese Arbeit nicht hätte anfertigen können.

Zuallererst danke ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. Christoph A. Schalley. Christoph, danke dass Du mir die Supramolekulare Chemie und die Massenspektrometrie nähergebracht hast und mich in den letzten Jahren gefördert und gefordert hast. Auch danke ich Dir, für die eingeräumten Freiheiten, selbstständig zu forschen und meinen Weg in der Analytischen Chemie zu gehen.

Ich danke Prof. Dr. Beate Koksich für das Anfertigen des Zweitgutachtens dieser Arbeit und darüber hinaus danke ich ihr, für die erfolgreiche Zusammenarbeit im „Spacewalk“ Projekt.

Meinen zahlreichen Kooperationspartnern danke ich für ihr Mitwirken in den spannenden Projekten dieser Arbeit. Der Dank gebührt Prof. Dr. Kari Rissanen, Dr. N. Kodiah Beyeh, Dr. Jessica A. Falenski, Egor V. Dzyuba, Dominik P. Weimann und Julian A. W. Sklorz. Darüber hinaus durfte ich während meiner Promotionszeit mit zahlreichen Kooperationspartnern an schönen und herausfordernden massenspektrometrischen Projekten arbeiten. Trotzdem diese Kooperationsprojekte nicht Gegenstand dieser Arbeit sind, so möchte ich doch Prof. Dr. Markus Albrecht, Prof. Dr. Peter Bäuerle, Prof. Dr. Carsten Schmuck, Prof. Dr. Jeremy K. M. Sanders, Dr. Günther Götz, Dr. Fan Zhang, Dr. Uwe Hahn, Dr. Partha Sarathi Mukherjee, Dr. Laura Hartmann, Yuli Shang und Muriel Behra an dieser Stelle herzlich für die gelungene Zusammenarbeit danken.

Dem gesamten Arbeitsgruppe Schalley danke ich für ihre Kollegialität, ihre Freundschaft und Unterstützung meiner Arbeit. Besonders möchte ich Egor V. Dzyuba und Ralf Troff hervorheben, die mir bei der Korrektur dieser Arbeit geholfen haben.

Dr. Andreas Springer danke ich für die gemeinsame Zeit in der Massenspektrometrie, seine Unterstützung und Hilfe in den zahlreichen Projekten der letzten Jahre und dafür, dass er mich in seinen Räumen aufgenommen hat. Darüber hinaus gehört mein Dank den Mitarbeitern der Massenspektrometrie Core-Facility für ihre freundliche Aufnahme und Unterstützung in den letzten Jahren. Bei Fabian Klautzsch bedanke ich mich, für seine Hilfe bei zahlreichen Projekten und für zahllose heitere Stunden in Raum 13.08.

Meiner Familie gebührt mein ganz besonderer Dank: Ohne ihre bedingungslose Liebe, Hilfe und Unterstützung in allen Lebenslagen, wäre es für mich unmöglich gewesen, diesen Punkt in meinem Leben zu erreichen.

Marlen, ich danke Dir für alles, was Du für mich bist, für Deinen Rückhalt, Deine Liebe und für Deine Unterstützung in den letzten Jahren. Danke!