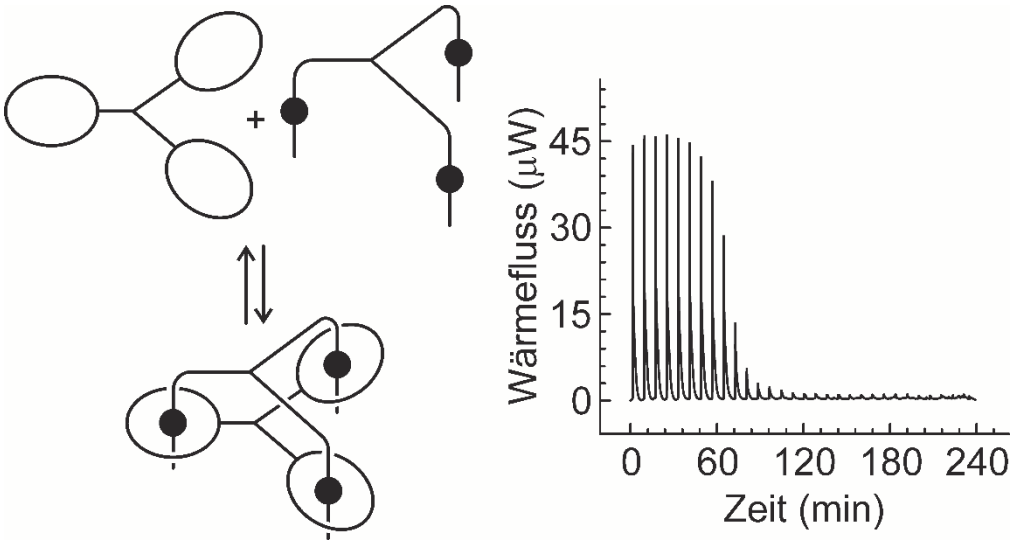
Freie Universität Berlin

Thermodynamische Analyse von Supramolekülen durch isothermale Titrationskalorimetrie



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

eingereicht von

Nora Luise Traulsen, M. Sc.
aus Hamm (Westfalen)

im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
am Institut für Chemie und Biochemie
der Freien Universität Berlin

am 18. September 2015

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Nora Luise Traulsen, 18. September 2015

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Chemie und Biochemie des Fachbereichs Biologie, Chemie, Pharmazie der Freien Universität Berlin im Zeitraum von November 2011 bis September 2015 unter Anleitung von Prof. Dr. Christoph A. Schalley durchgeführt.

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

2. Gutachter: Prof. Dr. Rainer Haag

Tag der Disputation: 05.11.2015

Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der thermodynamischen Analyse von Supramolekülen durch isothermale Titrationskalorimetrie. Im Vordergrund steht die Untersuchung von mono-, di- und trivalenten Tetralactam-Makrozyklus/Dicarbonyl- und Kronenether/Ammonium-Pseudorotaxanen.

Ausgehend von ausführlichen Basisstudien mit supramolekularen 1:1- und metallorganischen 2:1-Komplexen zur Einführung in die Methode der isothermalen Titrationskalorimetrie wurden komplexe Systeme wie 3:1-*Assemblies* thermodynamisch untersucht.

Der Einfluss von Multivalenzeffekten auf die Bildung von di- und trivalenten Pseudorotaxanen wurde durch die Kombination von isothermaler Titrationskalorimetrie und der sogenannten *double mutant cycle*-Analyse von verschiedenen Tetralactam-Makrozyklus/Dicarbonyl- und Kronenether/Ammonium-Pseudorotaxanen untersucht. Die Bestimmung der allosterischen und chelatartigen Kooperativität der einzelnen Bindungsschritte gab Einblick in die Bildung von multivalenten Bindungen. Die thermodynamischen Daten und die daraus resultierenden Kooperativitätsfaktoren wurden genutzt, um eine hervorragende Kombination aus konvergierenden Wirten und Gästen zu konzipieren, zu synthetisieren und positiv kooperativ zu den entsprechenden Pseudorotaxanen zu verschmelzen. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse für eine optimierte Rotaxansynthese genutzt. So konnten auf dieser Basis in einem der Teilprojekte erfolgreich mono-, di- und trivalente Tetralactam-Makrozyklus/Dicarbonyl-Rotaxane synthetisiert werden.

Neben der Synthese von Rotaxanen konnten die gewonnenen Erkenntnisse genutzt werden, um bestimmte Schaltprozesse gezielt zu unterdrücken. Die Konzipierung eines extrem stark bindenden positiv kooperativen divalenten Kronenether/Ammonium-Pseudorotaxans ermöglichte die Inhibierung der Photoisomerisierung eines Azoschalters.

Die isothermale Titrationskalorimetrie konnte innerhalb der Arbeitsgruppe etabliert werden und ist zu einem essentiellen Bestandteil der täglichen Forschungsarbeit geworden. Dies führte zu einer Vielzahl von Veröffentlichungen in hochkarätigen internationalen Zeitschriften.

Abstract

The present thesis is focused on the thermodynamic analysis of supramolecules using isothermal titration calorimetry (ITC). The main assemblies used for this purpose are mono-, di- and trivalent tetralactam macrocycle/dicarbonyl and crownether/ammonium pseudorotaxanes.

Initially, fundamental investigations on supramolecular 1:1 and metallo-supramolecular 2:1 assemblies using ITC were carried out. During the course of the PhD studies the complexity of the assemblies was increased and assemblies such as 3:1 complexes were thermodynamically investigated.

Furthermore, the influence of multivalency on the formation of di- and trivalent pseudorotaxanes has been investigated taking advantage of the double mutant cycle analysis of several tetralactam-macrocycle/dicarbonyl and crownether/ammonium-pseudorotaxanes. Insights to the nature of multivalent bond formation was obtained by determining the allosteric and chelate cooperativity of individual binding events.
The resulting thermodynamic data were used to design, synthesize and investigate very well converging host/guest combinations which have been merged to the corresponding pseudorotaxanes with a positive cooperativity. The results were used to optimize the route to multivalent rotaxanes which enabled us to successfully synthesize mono-, di- und trivalent tetralactam macrocycle/dicarbonyl rotaxanes.

Additionally, the obtained results have been used to successfully inhibit the switching process in divalent pseudorotaxanes as well as for the design of an extremely strong binding, positive cooperative divalent crownether/ammonium pseudorotaxane which was used to inhibit the photoisomerization of an azo switch.

Isothermal titration calorimetry is meanwhile settled as one of the most important tools for the investigation of (metallo-) supramolecular assemblies in the working group and has become a routine analytical method. The success of my work can easily be monitored by the numerous contributions to this topic published in international journals.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

2. Motivation und Zielsetzung 4

3. Theoretische Grundlagen 5

3.1 Supramolekulare Chemie 5

3.1.1 Wirt-Gast-Chemie 7

3.1.2 Pseudorotaxane und Rotaxane 10

3.1.3 Koordinationschemie 18

3.1.4 Multivalenz 22

3.2 Analytische Methoden zur Untersuchung von Wirt-Gast-Komplexen 35

3.2.1 Isothermale Titrationskalorimetrie 35

3.2.2 ^{1}H-NMR-Titrationen 46

4. Veröffentlichte Arbeiten 51

4.1 *Substituent Effects on Axle Binding in Amide Pseudorotaxanes: Comparison of NMR Titration and ITC Data with DFT Calculations* 51

4.1.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung 51

4.1.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten 52

4.2 *Synthesis of Multivalent Host and Guest Molecules for the Construction of Multithreaded Diamide Pseudorotaxanes* 53

4.2.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung 53

4.2.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten 54

4.3 *CH•••O Hydrogen Bonds in "Clicked" Diketopiperazine-Based Amide Rotaxanes* 55

4.3.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung 55

4.3.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten 56

4.4 *Evaluation of Multivalency as an Organization Principle for the Efficient Synthesis of Doubly and Triply Threaded Amide Rotaxanes* 58

4.4.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung 58

4.4.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten 60

4.5 *Chelate cooperativity effects on the formation of di- and trivalent pseudo[2]rotaxanes with diketopiperazine threads and tetralactam wheels* 61

4.5.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung 61

4.5.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten 63

4.6 *Chelate Cooperativity and Spacer Length Effects on the Assembly Thermodynamics and Kinetics of Divalent Pseudorotaxanes* 64

4.6.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung 64

4.6.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten 65

4.7 *Gating the photochromism of an azobenzene by strong host–guest interactions in a divalent pseudo[2]rotaxane* 67

4.7.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung 67

4.7.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten 68

4.8 *Exploring the Palladium- and Platinum-Bis(pyridine) Complex Motif by NMR Spectroscopy, X-ray Crystallography, (Tandem) Mass Spectrometry, and Isothermal Titration Calorimetry: Do Substituent Effects Follow Chemical Intuition?* 70

4.8.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung 70

4.8.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten 71

5. Zusammenfassung und Ausblick 72

6. Literatur 76

7. Anhang 81

7.1 Danksagung 81

7.2 Lebenslauf 82

7.3 Publikationsverzeichnis 83

7.4 Kopien der veröffentlichten Arbeiten 87

7.4.1 Substituent Effects on Axle Binding in Amide Pseudorotaxanes: Comparison of NMR Titration and ITC Data with DFT Calculations 87

7.4.2 Synthesis of Multivalent Host and Guest Molecules for the Construction of Multithreaded Diamide Pseudorotaxanes 112

7.4.3 CH•••O Hydrogen Bonds in "Clicked" Diketopiperazine-Based Amide Rotaxanes 133

7.4.4 Evaluation of Multivalency as an Organization Principle for the Efficient Synthesis of Doubly and Triply Threaded Amide Rotaxanes 164

7.4.5 Chelate cooperativity effects on the formation of di- and trivalent pseudo[2]rotaxanes with diketopiperazine threads and tetralactam wheels 228

7.4.6 Chelate Cooperativity and Spacer Length Effects on the Assembly Thermodynamics and Kinetics of Divalent Pseudorotaxanes 281

7.4.7 Gating the photochromism of an azobenzene by strong host–guest interactions in a divalent pseudo[2]rotaxane 395

7.4.8 Exploring the Palladium- and Platinum-Bis(pyridine) Complex Motif by NMR Spectroscopy, X-ray Crystallography, (Tandem) Mass Spectrometry, and Isothermal Titration Calorimetry: Do Substituent Effects Follow Chemical Intuition? 434

1. Einleitung

Die supramolekulare Chemie ist die Chemie der nicht-kovalenten Wechselwirkungen. Aus mehreren molekularen Komponenten bilden sich durch den reversiblen nicht-kovalenten Zusammenschluss höhergeordnete und teilweise hochkomplexe Strukturen. Die Analyse dieser Strukturen gestaltet sich zum Teil als sehr kompliziert und gelingt üblicherweise lediglich durch eine Kombination von verschiedenen Analysemethoden.

Isothermale Titrationskalorimetrie (ITC) liefert im Gegensatz zu anderen Titrationsmethoden in einem einzigen Titrationsexperiment sämtliche thermodynamische Daten. Die Gleichgewichtskonstante K, die Freie Enthalpie ΔG, die Bindungsenthalpie ΔH, die Entropieänderung ΔS und die Stöchiometrie n können bestimmt werden.

Kalorimeter gehören zu den ersten in der Literatur beschriebenen wissenschaftlichen Instrumenten. Erste Aufzeichnungen von 1760 beschreiben die Bestimmung der Wärmekapazität und der latenten Wärme von Wasser.[1] Im Jahr 1780 erfolgte die Entdeckung eines Eiskalorimeters durch Lavoisier.[1] Lavoisier verwendete das Kalorimeter zur Messung der metabolischen Wärme von Meerschweinchen. Das untersuchte Tier wurde dafür in eine hölzerne Probenzelle gesetzt. Die Probenzelle wurde mit einer als adiabatischer Mantel dienenden Eisschicht umschlossen. Eine zweite separate Eisschicht ummantelte die Probenzelle direkt. Die Wassermenge, die beim Schmelzen dieser Eisschicht entstand, wurde aufgefangen und gemessen, um daraus die metabolische Wärme des Meerschweinchens zu bestimmen.[1] Im Vergleich zu heute ist diese Messmethode sehr ungenau. Kalorimeter, die heutzutage für Experimente verwendet werden, können nicht nur bei Raumtemperatur, sondern in einem großen Temperaturbereich (15 – 150 °C) sehr genau messen. Durch den Einbau der Kalorimeter in große Ölbäder kann die gewünschte Messtemperatur mit einer geringen Abweichung von < 100 µK/24 h gehalten werden.

ITC tritt immer mehr in den Fokus der Forschung. Das Messverfahren beruht auf dem Prinzip, dass jede Reaktion mit einer Änderung der Enthalpie einhergeht, d.h., bei einer Bindungsbildung wird Wärme entweder freigesetzt oder absorbiert, je nachdem ob es sich um eine exotherme oder endotherme Reaktion handelt.

Im Bereich der supramolekularen Chemie liegt das Interesse vor allem im Aufbau von höher geordneten Strukturen und im Verständnis der Bindungsbildung. ITC bietet hier den Vorteil, dass sogar mehrstufige und multivalente Komplexbildungen differenziert thermodynamisch

betrachtet werden können. In Kombination mit der sogenannten *double mutant cycle*-Analyse ist es möglich, multivalente Systeme zu untersuchen und den wichtigen Zusammenhang zwischen dem strukturellen Aufbau und der Bindungsbildung zu verstehen.

Der Begriff Multivalenz steht für ein Bindungsprinzip, um starke, zugleich aber auch reversible Wechselwirkungen zu bilden. Ein bekanntes natürliches Beispiel und sein synthetisches Analogon sind Klette und Klettverschluss.

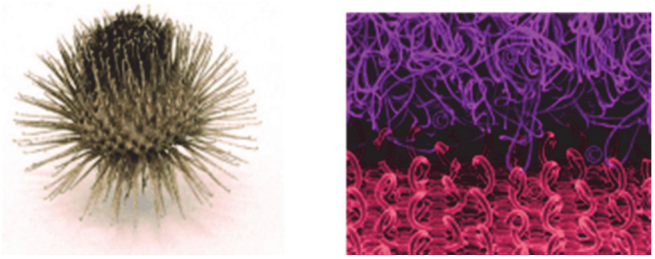


Abbildung 1: Klette (links) und ihr synthetisches Analogon der Klettverschluss (rechts). Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 2. Copyright © 2012, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Der Aufbau und die Wirkungsweise sind zugleich simpel und raffiniert. Die Verknüpfung von Haken auf der einen Grenzfläche mit Ösen auf der anderen ermöglicht eine große Zahl schwacher Wechselwirkungen und führt zu einer starken Verknüpfung der beiden Oberflächen. Es gilt dabei: Je größer die Zahl der Wechselwirkungen, desto stärker die Bindung. Trotz der großen Stärke der Haftung ist diese dennoch reversibel. Durch sequentielles und nicht gleichzeitiges Ablösen können die beiden Oberflächen leicht wieder voneinander getrennt werden.[2]

Im Gegensatz zu den schwachen, unabhängigen, monovalenten Wechselwirkungen in einem Klettverschluss haben multivalente Wechselwirkungen durch miteinander verknüpfte (multivalente) Bindungsstellen den großen Vorteil einer möglichen Bindungsverstärkung. Diese findet in ersten Ansätzen bereits Anwendung für Bindungsprozesse in den Bereichen Medizin,[3-4] Biochemie,[5] supramolekularen Chemie,[6] Materialwissenschaften[7] und in der Oberflächenchemie.[8] Bis heute ist die Bildung von multivalenten Bindungen und das Auftreten von Multivalenzeffekten, wie etwa der Bindungsverstärkung, jedoch nicht vollständig verstanden.

Für die Entwicklung von weiteren Anwendungsmöglichkeiten ist es daher umso wichtiger ein gutes Verständnis von den Grundprinzipien der Multivalenz zu entwickeln. Durch ihre vielseitige Verwendung im Bereich der Wirt-Gast-Chemie kann die Nutzung der Methode der isothermalen Titrationskalorimetrie von großer Hilfe sein und durch systematische Studien tiefe Einblicke in multivalente Prozesse ermöglichen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt daher auf

der Methodenentwicklung und in der thermodynamischen Analyse von synthetischen supramolekularen Wirt-Gast-Komplexen.

2. Motivation und Zielsetzung

Die Supramolekulare Chemie ist ein weites Forschungsfeld aus Chemie, Biologie und Physik. Sie befasst sich unter anderem mit der Übertragung von komplexen biologischen Systemen auf synthetische Analoga. Diese dienen der Erforschung von komplizierten biologischen Wirkungsweisen. Durch die gezielte Synthese von Supramolekülen mit einer definierten Zahl an Bindungsstellen und definierten Geometrien lassen sich komplexe Wirkungsweisen auf molekularer Ebene untersuchen.

Neben der Darstellung von vergleichbaren synthetischen Verbindungen spielt aber auch die gezielte Analyse ebendieser Verbindungen eine große Rolle. Meist geschieht dies durch die Kombination einer Vielzahl von Analysemethoden. Die einzelnen Informationsbausteine liefern zusammen ein Bild über Struktur und Wirkungsweise der untersuchten Moleküle. Ein wichtiger Informationsbaustein ist dabei die Thermodynamik der Bindungsbildung. Durch isothermale Titrationskalorimetrie können durch ein einziges Experiment sämtliche thermodynamische Parameter sehr genau bestimmt werden. Isothermale Titrationskalorimetrie ist daher eine immer mehr in den Fokus der Forschung tretende Analysemethode.

Es lassen sich für diese Arbeit vier Ziele formulieren:

1) Etablierung der Methode der isothermalen Titrationskalorimetrie in der Arbeitsgruppe und die Untersuchung von supramolekularen Komplexen.

2) Thermodynamische Analyse von mono und divalenten Kronenether/Ammonium-Pseudorotaxanen durch isothermale Titrationskalorimetrie.

3) Synthese und thermodynamische Analyse von mono-, di- und trivalenten Tetralactam-Makrozyklus/Dicarbonyl-Pseudorotaxanen durch isothermale Titrationskalorimetrie.

4) Anwendung der durch isothermale Titrationskalorimetrie erhaltenen thermodynamischen Daten und Erkenntnisse über Multivalenz.

3. Theoretische Grundlagen

3.1 Supramolekulare Chemie

Seit Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts gilt die supramolekulare Chemie als ein eigenes Gebiet der chemischen Forschung. Sie setzt sich zusammen aus den Fachbereichen Biologie, Chemie, und Physik.[9] Als Begründer gelten Jean-Marie Lehn, Donald J. Cram und Charles Pederson, die für ihre konzeptionellen Arbeiten im Jahr 1987 mit dem Nobelpreis in Chemie geehrt wurden. Im Mittelpunkt der Forschung stehen große, hochkomplexe Systeme aus zwei oder mehr Molekülen oder Ionen, die durch nicht-kovalente Wechselwirkungen meist reversibel miteinander verknüpft sind.[10] Die supramolekulare Chemie wird daher auch als Chemie der nicht-kovalenten Wechselwirkungen bezeichnet und ist damit eine Erweiterung der klassischen molekularen Chemie. Die zentralen Bindungsmotive der supramolekularen Chemie sind essentiell, nicht nur für rein chemische Systeme, sondern auch für biologische Strukturen. Trotz ihrer verhältnismäßig geringen Bindungsstärke sind Wasserstoffbrücken-Bindungen verantwortlich für die Struktur des Trägers des menschlichen Erbguts, welches durch die spezifische Abfolge der nicht-kovalent gebundenen Basenpaare Adenin-Thymin bzw. Guanin-Cytosin in einer Doppelhelix codiert ist.[11]

Ein solides Wissen über nicht-kovalente Wechselwirkungen ist daher unabdingbar für das Verständnis von künstlichen und biologischen Strukturen.

Wechselwirkung	**Bindungsenthalpie [kJ mol^{-1}]**	**Beispiel**
Ion-Ion	200 - 300	Tetrabutylammoniumchlorid
Ion-Dipol	50 - 200	Cs^+ [21]Krone-7
Dipol-Dipol	5 - 50	Aceton
Wasserstoffbrücken	4 - 120	Amid und Carbonyl (NH···O=C)
Kation-π	5 - 80	K^+ und Benzol
π– π	0 - 50	Graphit
Van-der-Waals	< 5	Packung im molekularen Kristall
Hydrophobe Effekte	Lösungsmittelabhängig	Organischer Gast in Cyclodextrin

Tabelle 1: Beispiele für verschiedene nicht-kovalente Wechselwirkungen und ihre Bindungsenthalpien.[10]

Die am häufigsten auftretenden nicht-kovalenten Wechselwirkungen in der supramolekularen Chemie sind Wasserstoffbrücken-Bindungen, elektrostatische Wechselwirkungen,

Dispersionskräfte, π-π-Wechselwirkungen und hydrophobe Effekte. Sie lassen sich wie in Tabelle 1 gezeigt verschiedenen Bindungsenthalpiebereichen zuordnen. Die stärksten nicht-kovalenten Wechselwirkungen sind elektrostatische Wechselwirkungen. Sie entstehen durch die Interaktion zwischen zwei Ionen sowie zwischen Ionen und Dipolen. Die Bindungsenthalpien liegen im Bereich zwischen 200 und 300 bzw. 50 und 200 kJ mol^{-1}. Etwas schwächer sind im Allgemeinen Wasserstoffbrücken-Bindungen. Mit Bindungsenthalpien im Bereich von 4 bis 120 kJ mol^{-1} und ihrem hohen Grad an Direktionalität haben diese aber einen hohen Stellenwert im Bereich der supramolekularen Chemie.[10] Nicht-kovalente Wechselwirkungen mit deutlich geringeren Bindungsenthalpien wie Kation-π-, Dipol-Dipol- oder van-der-Waals-Wechselwirkungen treten durch ihren geringen Energiebeitrag häufig nur in Kombination mit anderen, stärkeren nicht-kovalenten Wechselwirkungen oder in großer Zahl auf und festigen somit zusätzlich die entstehenden Strukturen.[10] Die exakte Stärke der verschiedenen nicht-kovalenten Wechselwirkungen ist allerdings nicht pauschalisierbar, da sie von der Konstitution der miteinander wechselwirkenden Moleküle abhängig ist und dadurch sehr unterschiedlich sein kann.

Die moderne supramolekulare Chemie greift alle Aspekte der Selbstorganisation und Selbstanordnung auf. Bei der Selbstorganisation (*self-assembly*) supramolekularer Architekturen werden aus zwei oder mehr Molekülen ohne das Einwirken von außen höher geordnete Strukturen gebildet.[12] Die Selbstorganisation von supramolekularen Verbindungen aus einzelnen Bausteinen lässt sich durch die Wahl geeigneter Moleküle mit definierten Bindungsstellen regulieren. Bei derartigen Selbstorganisationsprozessen spielt das Konzept der Fehlerkorrektur eine tragende Rolle. Da es sich in der Regel um thermodynamisch kontrollierte Prozesse handelt, können durch die Reversibilität der neugebildeten nicht-kovalenten Wechselwirkungen während des gesamten Selbstorganisationsprozesses entstandene Fehlbindungen korrigiert werden. Auf diese Weise bilden sich aus vielen Einzelbausteinen hoch komplexe Strukturen.[12] Die Grundstrukturen der supramolekularen Chemie lassen sich mit Hilfe der in Abbildung 2 dargestellten Unterteilung wiedergeben.

Unterschieden wird dabei zwischen den klassischen Wirt-Gast-Komplexen (Abbildung 2a), Clathraten (Abbildung 2b) und selbstorganisierten Aggregaten (Abbildung 2c).[10]

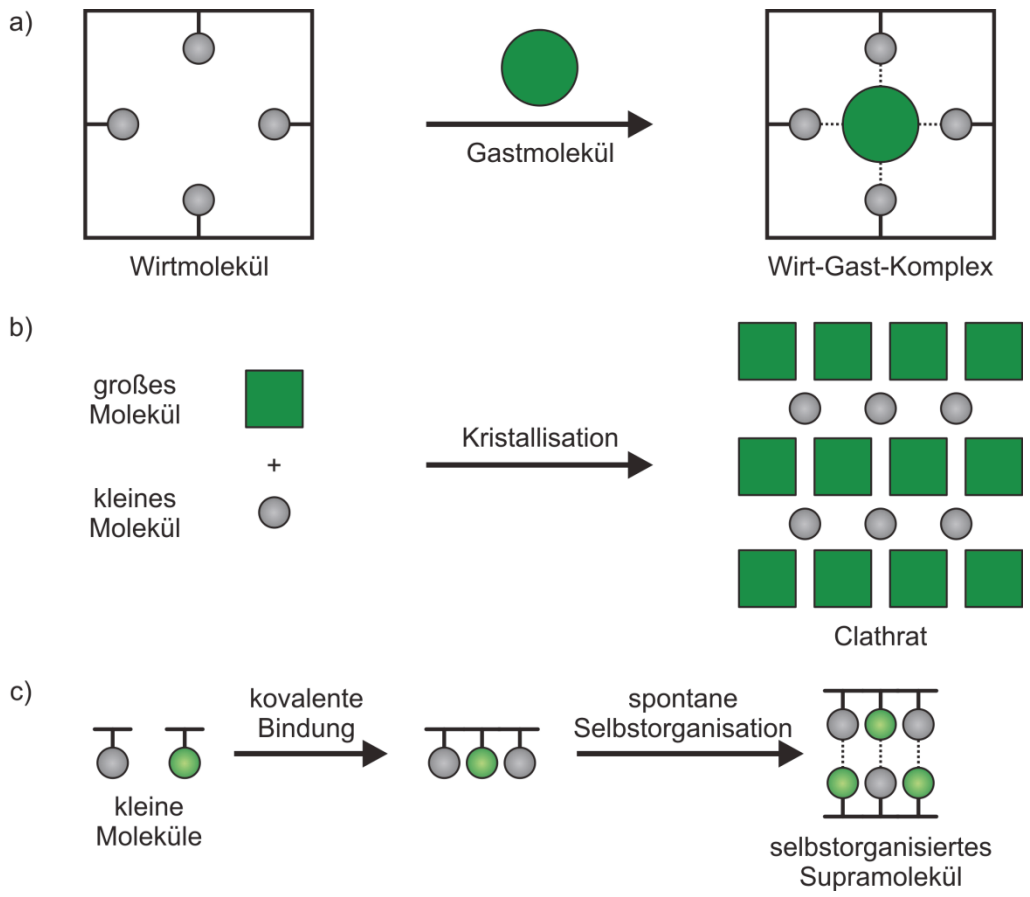


Abbildung 2: Schematische Darstellung zur Bildung von supramolekularen Systemen aus Einzelbausteinen a) Wirt-Gast-Komplex, b) Clathrat und c) selbstorganisierten Aggregaten.[10]

3.1.1 Wirt-Gast-Chemie

Im Jahr 1986 definierte der Chemiker Donald Cram die Begriffe Wirt- und Gastmolekül. Nach Cram handelt es sich bei einem Wirtmolekül um ein "organisches Molekül oder Ion, dessen Bindungsstellen im Komplex konvergieren" und bei einem Gastmolekül um "irgendein Molekül oder Ion, dessen Bindungsstellen im Komplex divergieren".[13] Wirt- und Gastmolekül unterscheiden sich dabei sowohl durch ihre komplementären Bindungsstellen, als auch durch ihre Gestalt.[10]

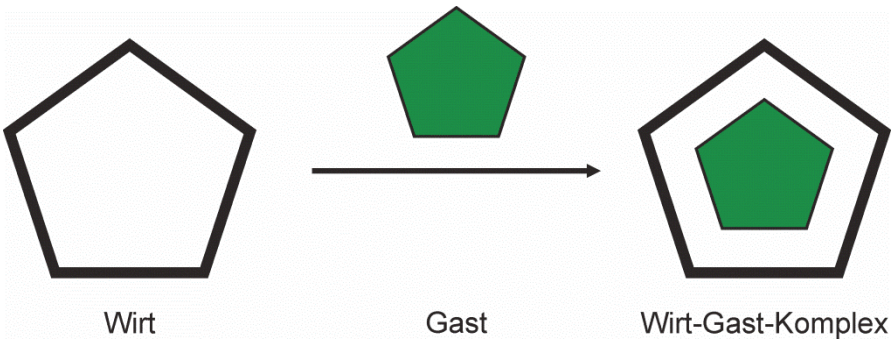


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Wirt-Gast-Komplexes.

Gastmoleküle sind meist deutlich kleiner als Wirtmoleküle, da sie in der Regel in die Kavität von Wirtmolekülen einlagern (Abbildung 3) und dort über nicht-kovalente Wechselwirkungen binden können.[10] Voraussetzung für die Einlagerung ist dabei die Komplementarität von sterischen und elektronischen Eigenschaften.

Aus thermodynamischer Sicht ist zu erwarten, dass die Bildung von Wirt-Gast-Komplexen durch die Reduktion der Teilchenzahl von zwei auf eins (Abbildung 3) entropisch ungünstig wäre und somit ohne einen entsprechend hohen Enthalpiebeitrag nicht stattfinden dürfte. Die Änderung der Entropie ist neben der Teilchenzahl allerdings abhängig von einer Vielzahl von Faktoren. Unter anderem bezieht sich die Zahl der involvierten Teilchen nicht nur auf die miteinander agierenden Wirt- und Gastmoleküle, sie beinhaltet auch Lösungsmittelmoleküle, die sich vor der Komplexbildung in der Kavität des Wirts befinden und durch den Zusammenschluss aus dieser verdrängt werden. Lösungsmittelmoleküle können die Entropieänderung aber auch durch Solvatationseffekte beeinflussen. Bilden sich Solvathüllen um die Reaktanden, müssen diese bei der Komplexbildung aufgebrochen werden. In diesem Fall wird durch die Bindung von Wirt und Gast die Ordnung der Lösungsmittelmoleküle verringert. Die Komplexbildung wäre somit entropisch begünstigt.

Neben der Teilchenzahl spielt aber auch der Aufbau der Moleküle eine entscheidende Rolle. Sehr flexible Systeme besitzen eine große Zahl an Freiheitsgraden. Durch die Bindung an ein anderes Molekül und die damit verbundene Fixierung der Struktur wird die Zahl der Freiheitsgrade herabgesetzt. Die zunehmende Rigidität erzeugt ein höheres Maß an Ordnung und induziert somit einen Entropieverlust. Durch einen entsprechend hohen Enthalpiebeitrag sollte diesem Nachteil jedoch entgegengewirkt werden können.

Im Bereich der supramolekularen Chemie haben sich im Laufe der letzten Jahrzehnte die in Abbildung 4 dargestellten makrozyklischen Wirtmoleküle etabliert.

Durch die unterschiedliche molekulare Struktur und den damit einhergehenden Unterschieden in sterischen und elektronischen Eigenschaften weisen die gezeigten Wirtmoleküle verschiedene Affinitäten zu diversen Gastmolekülen auf. Während der Tetralactam-Makrozyklus sehr gut Carbonylverbindungen bindet,[14-15] bevorzugen Wirtmoleküle wie Calixarene und Kronenether eher kationische Gäste.[16-17] Cyclodextrine binden bevorzugt organische Moleküle. Eine Besonderheit der Cyclodextrine ist zudem ihre Struktur. Während ihre Außenhülle polar ist, ist ihre Kavität unpolar.[18] Im Folgenden werden einige Beispiele für Wirt-Gast-Komplexe erläutert.

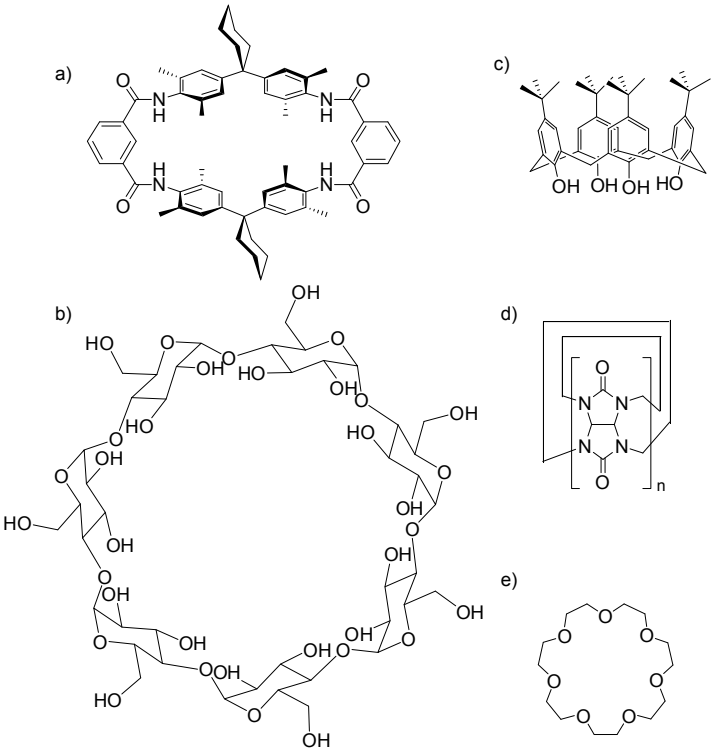


Abbildung 4: Etablierte makrozyklische Wirtmoleküle in der supramolekularen Chemie. a) Tetralactam-Makrozyklus, b) Cyclodextrin, c) Calixaren, d) Cucubituril, e) Kronenether.

Es gibt zahlreiche literaturbekannte Wirt-Gast-Komplexe.[19] Einer davon ist der in Abbildung 5 dargestellte Komplex bestehend aus einem Tetralactam-Makrozyklus (Wirt) und *p*-Benzochinon (Gast) nach Hunter *et al.*[20]

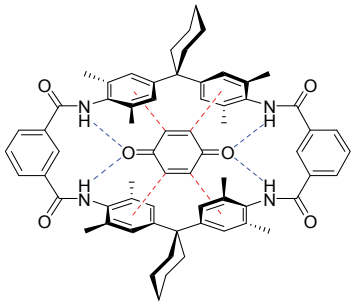


Abbildung 5: Wirt-Gast-Komplex aus Tetralactam-Makrozyklus und *p*-Benzochinon nach Hunter.[20]

In diesem Wirt-Gast-Komplex haben die beiden Komponenten ähnliche sterische und elektronische Eigenschaften. Durch die Einlagerung des Gastmoleküls in den Wirt kommt es zur Bildung von vier Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen den Carbonylsauerstoffen des *p*-Benzochinons mit den Amidprotonen des Tetralactam-Makrozyklus. Neben den Wasserstoffbrücken-Bindungen kommt es zur Ausbildung von π-π-Wechselwirkungen. Durch die Ausrichtung des *p*-Benzochinons in der Kavität des Wirtmoleküls können hier sowohl *edge-*

to-face- als auch *face-to-face*-Wechselwirkungen auftreten.[20] Durch NMR-Titrationen konnte für dieses System eine Assoziationskonstante K = 1,200 M^{-1} in Chloroform ermittelt werden.[20]

Ein weiteres Beispiel für einen Wirt-Gast-Komplex ist in Abbildung 6 dargestellt. Es handelt sich hierbei um einen Charge-Transfer-Komplex[21] nach Stoddart *et al*. bestehend aus einem makrozyklischen Polyether mit zwei 1,4-Dioxybenzoleinheiten und einem Gast aus einem Bipyridiniumdikation.[22] Durch die Einlagerung des Gastmoleküls in den Reif kommt es zur Ausbildung von *Charge Transfer*-Wechselwirkungen zwischen den elektronenarmen Aromaten des Gastmoleküls und den elektronenreichen Aromaten des Wirtmoleküls.

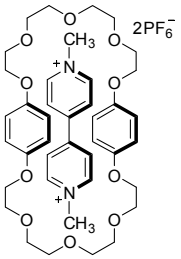


Abbildung 6: Wirt-Gast-Komplex aus einem makrozyklischen Polyether und einem Bipyridinium-Dikation nach Stoddart *et al*.[22]

Die Bindungsstärke des Komplexes wurde mit Hilfe einer NMR-Verdünnungstitration untersucht. Es konnte eine Assoziationskonstante K = 240 M^{-1} in Acetonitril ermittelt werden.[22] Diese ist im Vergleich zum Wirt-Gast-Komplex nach Hunter (Abbildung 5), wie zu erwarten, etwas kleiner als beim Tetralactam-Makrozyklus/*p*-Benzochinon-Komplex, da hier deutlich schwächere nicht-kovalenten Wechselwirkungen auftreten. Zudem hat die Wahl des Lösungsmittels einen großen Einfluss auf die Bindungsstärke. Polare oder protische Lösungsmittel können ebenfalls in die Kavitäten der Wirtmoleküle einlagern und dadurch eine Komplexbildung hemmen oder sogar verhindern.[20]

3.1.2 Pseudorotaxane und Rotaxane

Pseudorotaxane sind eine spezielle Form der Wirt-Gast-Komplexe. Sie bestehen aus einem linearen Gastmolekül (Achse), und einem makrozyklischen Wirtmolekül (Reif).[23] Bei einem reversiblen Zusammenschluss der beiden Komponenten fädelt die Achse durch den Reif und wird durch nicht-kovalente Wechselwirkungen, wie z.B. Wasserstoffbrücken-Bindungen, innerhalb der Kavität des Makrozyklus gehalten (Abbildung 7).[24] In Lösung ist das Auf- und Abfädeln von Achse und Reif jederzeit möglich. Das gebildete Pseudorotaxan steht dadurch im Gleichgewicht mit den einzelnen ungebundenen Komponenten.

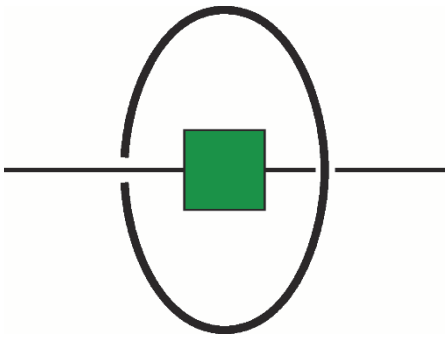


Abbildung 7: Schematische Darstellung eines [2]Pseudorotaxans.

Ein typisches [2]Pseudorotaxan ist in Abbildung 8 dargestellt. Es handelt sich hierbei um den nicht-kovalenten Zusammenschluss eines Tetralactam-Makrozyklus nach David Leigh und einer sogenannten Squarain-Achse (SqA).[25] Nach der Einfädelung der Achse in den Reif kommt es innerhalb der Kavität des Makrozyklus zur Ausbildung von bis zu vier Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen den Amidprotonen des Makrozyklus und den Sauerstoffen der Cyclobutendiylium-1,3-diolat-Einheit des Squarains.

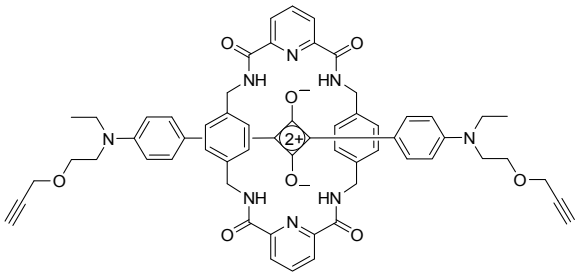


Abbildung 8: [2]Pseudorotaxan aus Tetralactam-Makrozyklus und einer Squarain-Achse nach Smith *et al.*[25]

Squaraine haben eine interne Donor-Akzeptor-Donor-Struktur.[26] Die Einlagerung der SqA in die Kavität eines Makrozyklus bietet einen substanziellen sterischen Schutz und verhindert die Selbstlöschung der Fluoreszenz durch Aggregation in Lösung und den möglichen Angriff durch Nukleophile.[25]

Neben Wasserstoffbrücken-Bindungen können auch nicht-kovalente Bindungen wie π-π-Wechselwirkungen zur Pseudorotaxanbildung führen. Stoddart *et al.* publizierten im Jahr 1991 das in Abbildung 9 dargestellte auf π-π-Wechselwirkungen basierende Pseudorotaxan.[27] Das [2]Pseudorotaxan besteht aus einem vierfach positiv geladenen Bis(paraquat-*p*-phenylen)-Wirtmolekül und einer linearen Achse aus drei über Ethylenglykol verbrückte Hydrochinoneinheiten.[27] Durch die Einlagerung der Achse in die Kavität des Wirtmoleküls kommt es zur Ausbildung von *charge transfer*-Wechselwirkungen zwischen den elektronenreichen Aromaten der Achse und den elektronenarmen Aromaten des Wirtmoleküls.

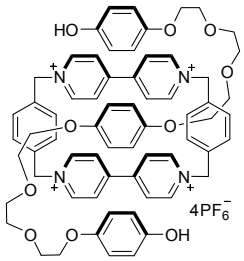


Abbildung 9: [2]Pseudorotaxan aus einem Bis(paraquat-*p*-phenylen)-Wirt und einer über Ethylenglykol verbrückten Hydrochinon-Achse nach Stoddart *et al*.[27]

Der spezielle Aufbau der Achse ermöglicht zusätzliche Wechselwirkungen zwischen den elektronenarmen Aromaten des Wirts und den endständigen Hydrochinoneinheiten der Achse.[27] Es resultiert ein dicht gepackter Komplex, der durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt werden konnte.[27]

Häufig werden Pseudorotaxane als synthetische Vorstufe für Rotaxane verwendet. Bei der Rotaxansynthese wird das Pseudorotaxan durch die Ausbildung kovalenter Bindungen zwischen dem Achsenmolekül und zwei sterisch anspruchsvollen Stoppergruppen, wie zum Beispiel -CPh_3[28] oder -PPh_3,[29] mechanisch verriegelt. Die Trennung von Achse und Reif ist dadurch ohne den Bruch einer kovalenten Bindung nicht möglich, auch wenn Achse und Reif nicht direkt durch eine kovalente Bindung miteinander verknüpft sind.[30] Durch die mechanische Verriegelung von Achse und Reif handelt es sich bei Rotaxanen um dynamische Systeme, die Rotations- und Translationsbewegungen durchführen können.[31]
Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden zahlreiche Rotaxane publiziert. Es handelte sich dabei vorrangig um [2]Rotaxane (Abbildung 10) bestehend aus einem Reif und einem linearen Achsenmolekül, deren nicht-kovalenter Zusammenschluss durch sterisch anspruchsvolle Stoppergruppen mechanisch verriegelt ist.[32-34]

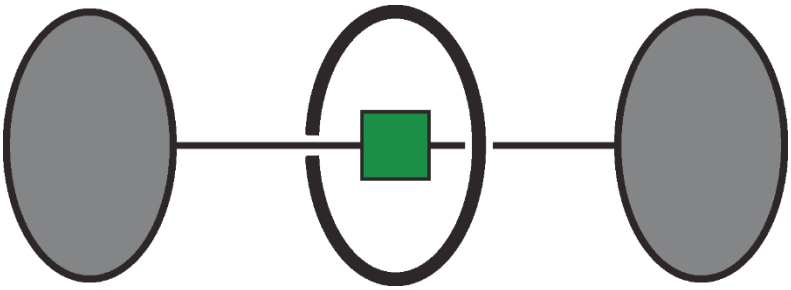


Abbildung 10: Schematische Darstellung eines [2]Rotaxans.

Die ersten publizierten Rotaxansynthesen verliefen über rein statistische Methoden mit nur geringen Ausbeuten.[35] Das sogenannte *slipping* ist der Zusammenschluss einer gestopperten Achse mit einem Reif, der bevorzugt bei erhöhten Temperaturen geschieht.[35-36]

Heute sind neben dem *slipping* weitere Syntheserouten gut etabliert. Es handelt sich dabei um *threading* und *clipping*.[37] Die Rotaxansynthese nach der Methode des *threading* sieht vor, dass zunächst aus Achse und Reif in Lösung ein Pseudorotaxan gebildet wird. Nach der Einfädelung der Achse in den Reif wird das Pseudorotaxan durch die Anbringung von endständigen Stoppergruppen mechanisch verriegelt. Dies erfolgt dabei zum Beispiel über eine 1,3-dipolare Cycloaddition.[38-39] Bei dem in Abbildung 11 dargestellten Rotaxan nach Smith *et al.* bestehend aus einer Squarain-Achse und einem Tetralactam-Makrozyklus nach Hunter/Vögtle, reagierten die beiden endständigen Alkine des Achsenmoleküls mit jeweils einem Äquivalenten einer azidfunktionalisierten Stoppereinheit. Die zwei nun kovalent verknüpften Stopper verriegeln das Molekül mechanisch.

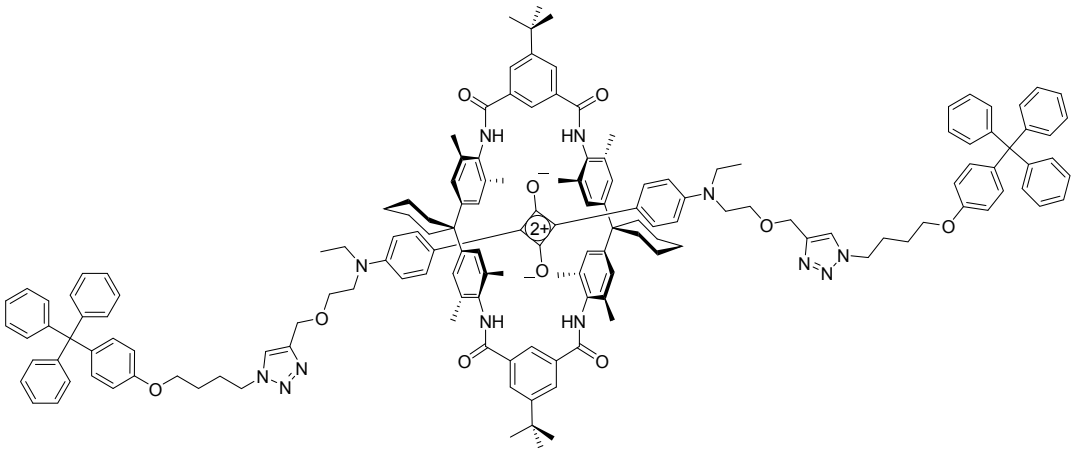


Abbildung 11: [2]Rotaxan nach Smith *et al*. dargestellt durch die *threading*-Methode.[38]

Das resultierende Rotaxan kann durch die erläuterte Darstellungsmethode mit einer Ausbeute von 40% erhalten werden.[38] Die Methode des *threading* ist bei diesem Wirt-Gast-System gut geeignet, da Wirt und Gast ein starkes gebundenes Pseudorotaxan bilden. Durch NMR-Titrationsexperimente konnte eine Assoziationskonstante von $K = 5{,}000\ M^{-1}$ in Dichlormethan ermittelt werden.[38] Das Gleichgewicht liegt also auf der Seite des Pseudorotaxans. Dies ist für eine effiziente *threading*-Rotaxansynthese essentiell.[34] Die Einlagerung einer SqA in Kavität eines Makrozyklus bietet wie bei dem Tetralactam-Makrozyklus nach Leigh (Abbildung 8) auch hier Schutz vor möglichen Angriffen durch Nukleophile und verhindert die Selbstlöschung der Fluoreszenz. Es ist jedoch zu erwarten, dass der Schutz im Rotaxan durch die Unabhängigkeit von der Gleichgewichtslage (gebunden – ungebunden) deutlich stärker ist als beim entsprechenden Pseudorotaxan. Die dritte Synthesemethode für Rotaxane ist das *clipping*. Hierbei wird der Reif um die bereits mit Stoppergruppen versehene Achse herumgebildet.[40]

Neben [2]Rotaxanen mit lediglich einer Bindungsstation existieren in der Literatur auch Beispiele für Rotaxane mit zwei oder mehr Bindungsstellen.[41-42] Diese werden häufig als molekulare Schalter verwendet, da sich das Wirtmolekül durch den Einsatz verschiedener äußerer Stimuli von einer Bindungsstelle zur anderen verschieben lässt.[42-43]

Im Jahr 2005 publizierten Stoddart *et al.* ein modifiziertes [2]Rotaxan.[41] Die Achse dieses Rotaxans weist neben der Viologeneinheit eine weitere Bindungsstelle auf (Abbildung 12). Es handelt sich dabei um ein sekundäres Ammoniumion, das durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken deutlich stärker an das Wirtmolekül bindet als die Viologen-Bindungsstation. Dies liegt an den deutlich schwächeren nicht-kovalenten Wechselwirkungen (π-π-Wechselwirkungen und Kation-Dipol-Wechselwirkungen) zwischen dem Wirtmolekül und dem Viologen.

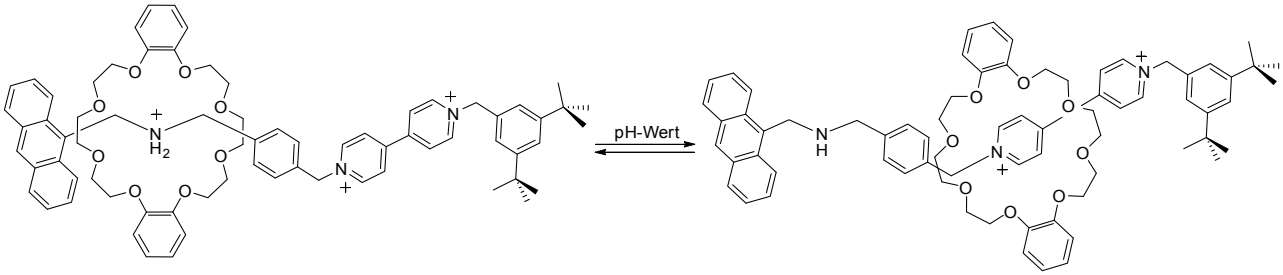


Abbildung 12: Schaltbares [2]Rotaxan nach Stoddart *et al.*[41]

Durch die Variation des pH-Werts kann das Ammoniumion deprotoniert werden. In diesem Fall werden die bestehenden Wechselwirkungen zwischen den Bindungseinheiten deutlich geschwächt. Ist die Bindung nach der Deprotonierung schwächer als die Bindung zwischen Wirtmolekül und Viologeneinheit, kommt es zur Translation des Wirts entlang der Achse zur stärkeren Bindungsstation (Viologen).[41] Eine erneute Protonierung macht die Verschiebung der Bindungsstärken und die Translation entlang der Achse wieder rückgängig. Durch die Variation des pH-Werts kann das synthetisierte Rotaxan somit reversibel geschaltet und als Vorstufe für die wesentlich komplexeren molekularen Schalter verwendet werden. Neben der Schaltung durch die Veränderung des pH-Werts können auch andere äußere Stimuli eine Schaltung erzeugen. Je nach Konstitution von Achse und Wirt ist es möglich Schaltungen durch Lichteinstrahlung[44] oder Redoxprozesse zu induzieren.[42, 44-45] Der Vorteil der elektrochemisch geschalteten Systeme ist eine schnelle Schaltung ohne zusätzliche Reagenzien und somit auch ohne Verunreinigungen.[42]

Schaltbare Rotaxane können je nach Konstitution verschiedene muskelartige Bewegungen ausführen. Dazu gehören unter anderem das Zusammenziehen und Strecken des

Achsenmoleküls.[46] Ist das entsprechende Rotaxan auf einem festen Substrat angebracht, lassen sich unter Umständen sogar durch die Schaltung hervorgerufene makroskopische Effekte nachweisen.

Im Jahr 2005 veröffentlichten Stoddart *et al.* ein Beispiel für auf einer Oberfläche immobilisierte Rotaxane.[47] Sie synthetisierten ein bistabiles [3]Rotaxan mit zwei identischen Cyclobis(paraquat-*p*-phenylene)-Wirtmolekülen ($CBPQT^{4+}$) auf einer linearen Achse (Abbildung 13).

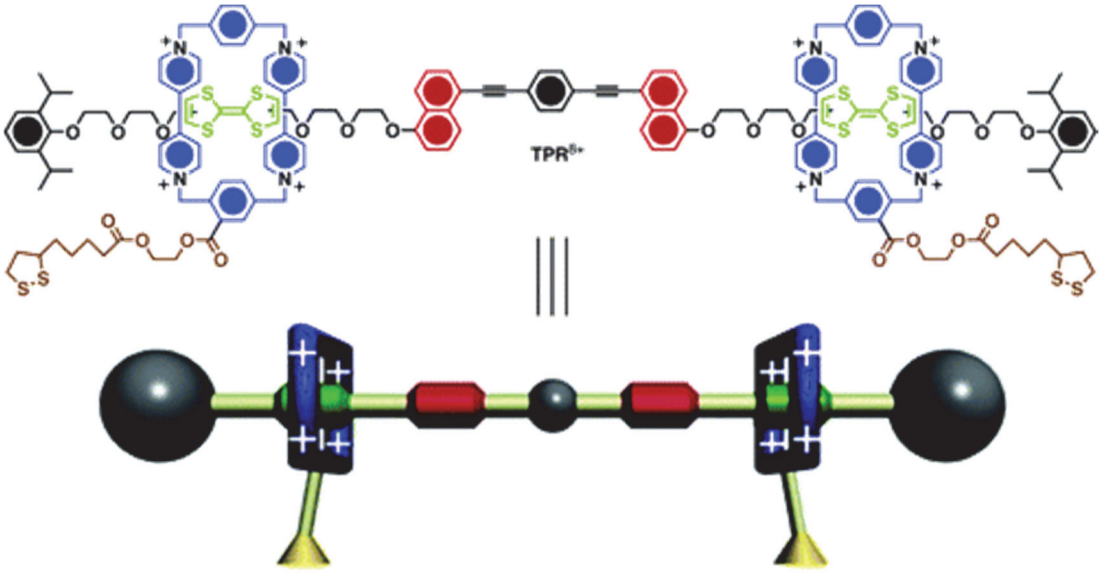


Abbildung 13: Strukturformel und schematische Darstellung des bistabilen muskelartigen [3]Rotaxans TPR^{8+}. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 47. Copyright © 2005, American Chemical Society.

Das Rotaxan wurde an den beiden äußeren Enden der Achse mit jeweils einem Stoppermolekül mechanisch verriegelt. Durch den palindromartigen Aufbau der Achse mit zwei Tetrathiofulvalenbindungsstellen außen (TTF) und zwei Naphthalenbindungsstellen innen (NP) kann das Rotaxan durch die Verschiebung der Wirtmoleküle entlang der Achse eine muskelartige Bewegung ausführen.

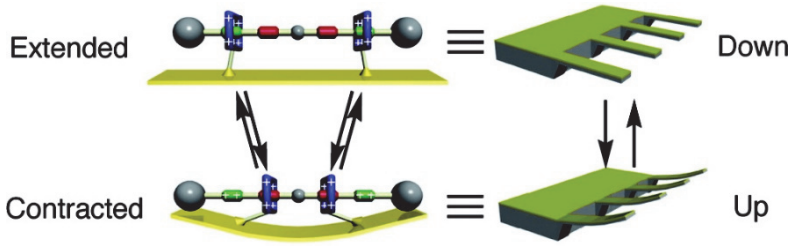


Abbildung 14: Schematische Darstellung des [3]Rotaxans TPR^{8+} auf einem flexiblen Cantilever im entspannten (oben) und in zusammengezogenen Zustand. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 47. Copyright © 2005, American Chemical Society.

Die Translationsbewegung erfolgt durch die Reaktion auf einen äußeren chemischen Stimulus. Durch die Verschiebung der Wirte entlang der Achse auf die inneren NP-Bindungsstellen verringert sich der Abstand zwischen den Wirten von 4.2 auf 1.4 nm. Die Position der Wirtmoleküle auf der Achse kann durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie und zyklische Voltametrie bestimmt werden.

Durch die Abscheidung des Rotaxans auf einem flexiblen Mikrocantilever und die anschließende Schaltung kann ein nanomechanischer Effekt erzielt werden, der sich in Form einer kontrollierbaren, reversiblen Biegung des Cantilevers zeigt (Abbildung 14).

Eine reversible Schaltung von Rotaxanen kann jedoch nicht nur zu einer Veränderung von Oberflächen führen. Sie kann auch ein Fluoreszenzsignal an- und ausschalten. So publizierten Qu *et al*. 2015 eine Arbeit über ein fluoreszierendes bistabiles Rotaxan (Abbildung 15), das durch 1,3-dipolare Cycloaddition auf einem Siliziumnanopartikel immobilisiert wurde (Abbildung 16).[48]

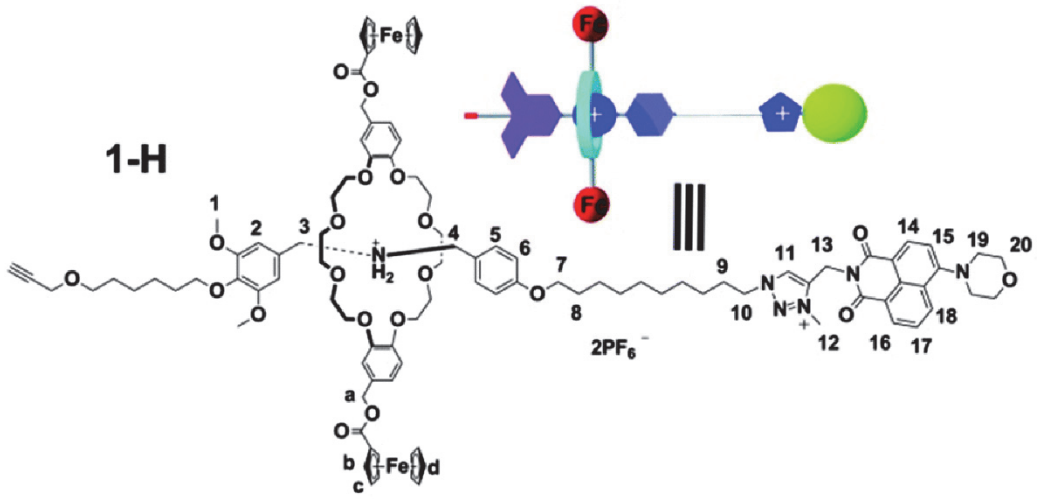


Abbildung 15: Chemische Struktur und schematische Darstellung des untersuchten fluoreszierenden bistabilen [2]Rotaxans. Bearbeitet und übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 48. Copyright © 2015, Royal Chemical Society.

Durch die Veränderung des pH-Werts kann bei dem untersuchten [2]Rotaxan in Lösung und auf Siliziumnanopartikeln eine Translationsbewegung des Reifs entlang der Achse von einer Bindungsstation zur anderen induziert werden. Die strukturelle Veränderung des Rotaxans geht mit einer Veränderung der fluoreszierenden Eigenschaften des Rotaxans einher. Durch die Veränderung des pH-Wert kann dadurch die Fluoreszenz der Probe an- und ausgeschaltet werden.[48]

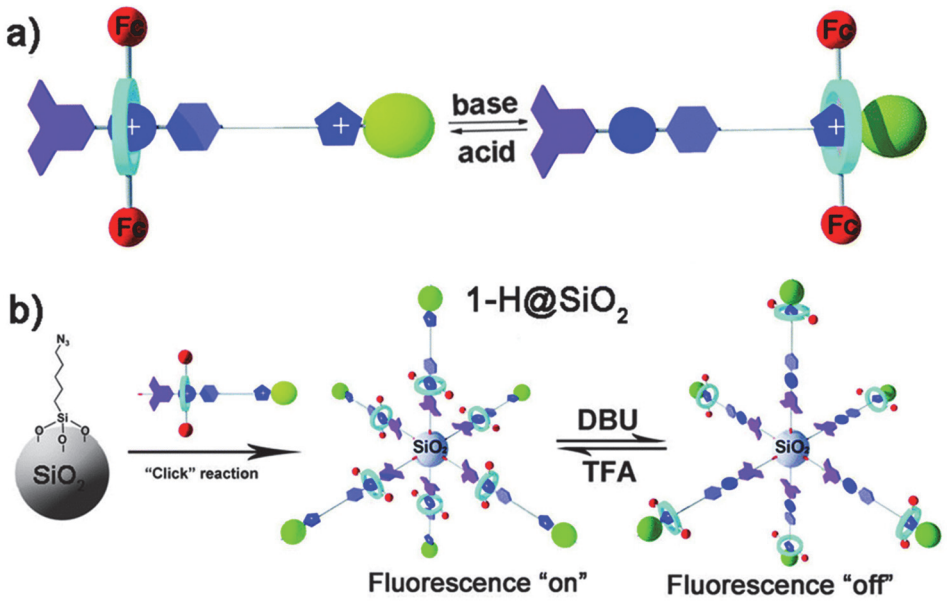


Abbildung 16: a) Schaltung des [2]Rotaxans durch den Einfluss von Säure- und Basenzugabe; b) Immobilisierung des [2]Rotaxans auf einem Siliziumnanopartikel und dessen Schaltung. Bearbeitet und übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 48. Copyright © 2015, Royal Chemical Society.

Neben der Schaltung von Rotaxanen und deren Nutzung als molekulare Muskeln oder Schalter können Rotaxane auch dazu verwendet werden, um in biologischen Medien medizinische Aufgaben zu erfüllen.

Im Rahmen einer von Papot *et al*. im Jahr 2015 veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass mechanisch verriegelte Systeme wie Rotaxane ein großes Potential haben, um für medizinische Zwecke wie zum Beispiel als Antitumormittel eingesetzt zu werden (Abbildung 17 b).[49] Papot *et al*. synthetisierten durch eine kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition ein [2]Rotaxan aus einem pyridinhaltigen Makrozyklus sowie einem alkin- und einem azidfunktionalisierten Achsenbaustein. Einer der Achsenbausteine enthält das bereits bekannte Antitumormittel Paclitaxel. Durch die Injektion des Rotaxans kommt es durch die Verteilung im Blutplasma zur Einlagerung in die Tumorzelle. Innerhalb der Zelle zersetzt sich das Rotaxan in einem vierstufigen, zum Teil enzymatisch gesteuerten Prozess, bei dem am Ende das Antitumormittel Paclitaxel freigesetzt wird (Abbildung 17 a). Die Zersetzung des Rotaxans beginnt mit der Abtrennung eines Galactoserests am Makrozyklus durch die im Zellplasma enthaltene β-Galactosidase und die anschließende zweischrittige Öffnung des Makrozyklus. Die nun ungeschützte Achse wird durch im Zellplasma enthaltene Esterase gespalten und das aktive Antitumormittel wird freigesetzt (Abbildung 17 a) A-D).[49]

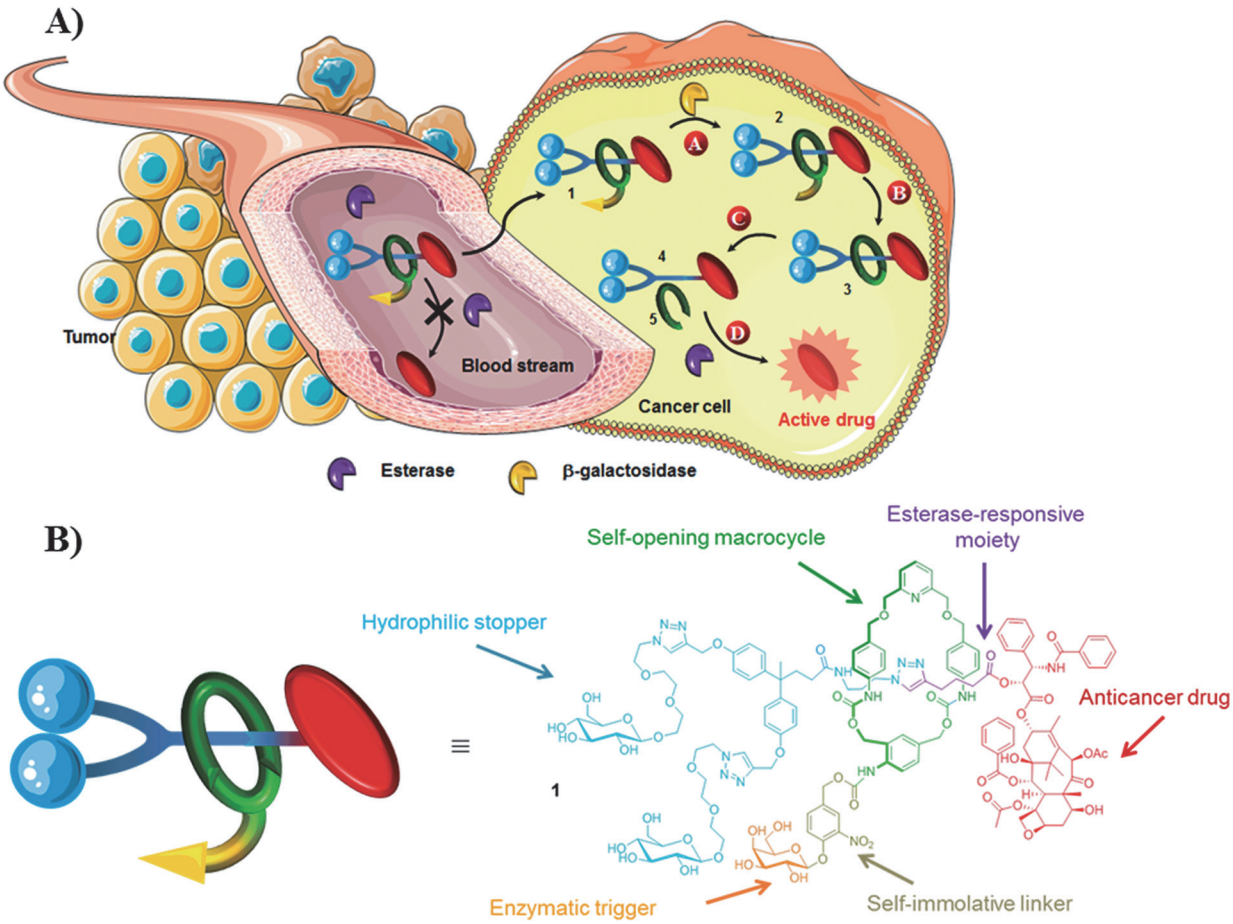


Abbildung 17: a) Schematische Darstellung der intrazellulären Freisetzung eines Antitumormittels durch die Spaltung eines [2]Rotaxans; b) Struktur und schematische Darstellung des verwendeten [2]Rotaxans. Bearbeitet und Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 49. Copyright © 2015, Royal Chemical Society.

Die ursprüngliche mechanisch verriegelte Rotaxanstruktur aus gestopperter Achse und Reif ist dabei von elementarer Bedeutung, da der Reif des Rotaxans eine verfrühte Freisetzung des Medikaments durch Esterase im Blutplasma gezielt verhindert. Hat das Rotaxan jedoch das Innere der Tumorzelle erreicht, kann durch die kontrollierte Zersetzung am gewünschten Wirkungsort das Antitumormedikament freigesetzt werden. Durch *in vitro*-Tests konnte bereits ein deutliches Maß an Selektivität für Tumorzellen nachgewiesen werden.[49]

3.1.3 Koordinationschemie

In der supramolekularen Chemie werden herkömmlicher Weise molekulare Bausteine durch nicht-kovalente Wechselwirkungen verbunden. Die entstehende Struktur ist direkt von der Geometrie der organischen Bausteine abhängig und deren Vielfalt somit begrenzt. Eine Alternative ist der Einsatz von Komplexverbindungen, die auf der Bindung eines organischen Liganden als Lewis-Base (Elektronendonor, Ligand) und einer Lewis-Säure (Elektronenakzeptor) basieren. Im Gegensatz zu kovalenten Bindungen werden hier Elektronen lediglich vom Donor bereitgestellt. Bei den Akzeptoren kann es sich um Metalloide wie Bor

oder um Metalle handeln. Als Begründer der Koordinationschemie gilt Alfred Werner, der sich um das Jahr 1900 intensiv mit den meist farbigen Verbindungen befasste und für seine Studien im Jahre 1913 den Nobelpreis erhielt. Bei Übergangsmetallkomplexen werden freie Elektronen in unbesetzte d-Orbitale, bei Lanthanoiden und Aktiniden in unbesetzte f-Orbitale doniert. Die Stärke von koordinative Bindungen ist von den elektronischen Eigenschaften des Liganden und des Übergangsmetalls abhängig. Liganden werden neben ihrer Basizität durch die Anzahl ihrer Bindungsstellen definiert. Bei mehrzähnigen Liganden können sich mehrere Bindungen zwischen einem Liganden und einem Metallzentrum ausbilden, es bildet sich ein Chelat-Komplex.[50]

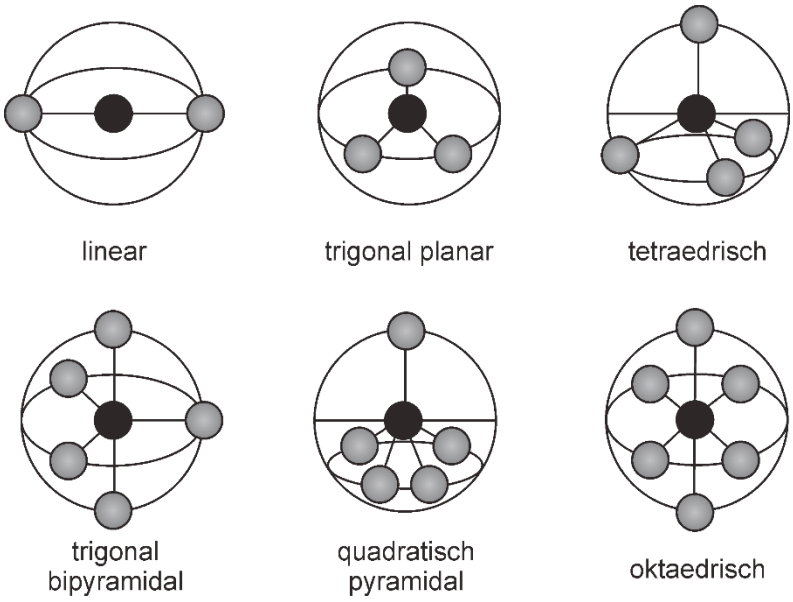


Abbildung 18: Geometrie von koordinativen Verbindungen in Anlehnung an die VSEPR Theorie.[50]

Eine einfache Vorhersage über die Koordinationssphäre eines Metalls liefert die *valance shell electron repulsion* (VSEPR) Theorie. Elektronenpaare werden hierbei als Punktladungen auf einer Kugel um das Zentralatom herum verteilt, durch elektrostatische Abstoßung verteilen sie sich mit größtmöglichem Abstand zueinander. Auf diese Weise kann die Gestalt von Komplexen mit zwei bis sechs Liganden zuverlässig bestimmt werden (Abbildung 18).

Eine Erweiterung dieses Konzepts stellt das *valance bond*-Modell dar. Es werden die Valenzorbitale betrachtet, für die erste Reihe der Übergangsmetalle also die 4s, 4p und 3d Orbitale. Aus diesen werden entsprechend der Theorie zu kovalenten Bindungen Hybridorbitale gebildet. Für Komplexe, deren Liganden mehr Elektronenpaare zur Verfügung stellen als in den Valenzorbitalen vorhanden ist, kann dieses Modell jedoch nicht angewandt werden. Dies gelingt lediglich bei Einbeziehung energetisch höher liegender Orbitale.

Die weitaus präziseste Beschreibung und Vorhersage von Komplexverbindungen, liefert die Kristallfeld- und die Ligandenfeldtheorie. Beide Modelle ergänzen sich, wobei die Ligandenfeldtheorie (LFT) auf einer komplexen quantenmechanischen Definition des Koordinationszentrums beruht, während die Kristallfeldtheorie (KFT) von Liganden als Punktladungen ausgeht. Die KFT geht von elektrostatischer Anziehung zwischen Punktladungen aus. Die Energielevel der fünf d-Orbitale spalten sich in der Gegenwart von Liganden auf. Die so erhaltene Position ermöglicht ein Verständnis über der spektroskopischen und magnetischen Eigenschaft von Komplexverbindungen. Die weitergehende LFT liefert außerdem Vorhersagen über die Gestalt der Komplexe auf Basis der energetischen Lage der aufgespaltenen d-Orbitale.[50]

Mit Hilfe dieser Modelle ist es möglich, die genauen elektronischen Eigenschaften von Komplexen zu bestimmen. Die Anzahl von Metallen und Liganden, die in der supramolekularen Komplexchemie zum Einsatz kommen, ist vielfältig und reicht von schwachen Liganden wie Aminen und Carboxylaten zu starken Liganden wie Cyaniden und Pyridinen. Darüber hinaus kommen Chelatverbindungen wie Terpyridine oder Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) -Derivate zum Einsatz.[51-52] Als oktaedrisches Metallzentrum wird oft Nickel(II) oder Eisen(II) eingesetzt.[53] Für eine quadratisch planare Geometrie finden Platin(II) oder Palladium(II) Verwendung.[54-55] Die verwendeten Gegenionen variieren und haben großen Einfluss auf die Löslichkeit der Salze in organischen Lösungsmittel bzw. in Wasser. Die Triebkraft der Komplexbildung bestimmt häufig die Gestalt der entstehenden Verbindungen. Während entropisch getriebene Prozesse die kleinstmögliche Struktur bilden, entsteht bei enthalpisch getriebenen Prozessen die thermodynamisch stabilste Form.

Durch eine durchdachte Wahl von Metallzentren und Liganden mit einer festgelegten Geometrie ist es möglich, gezielt Komplexe mit bestimmten Größen und Formen zu bilden. Die Vielzahl der möglichen Bausteine führte zum Begriff der molekulare Bibliothek, der in diesem Zusammenhang oft genannt wird.[56] Die Anzahl der möglichen Polygone ist nahezu unbegrenzt und reicht von planaren zweidimensionalen bis zu dreidimensionalen Komplexen (Abbildung 19).[57] Pionierarbeit auf diesem Gebiet wurde von den Arbeitsgruppen um Stang und Fujita geleistet.[58-59] Sie entwarfen Platin(II)- bzw. Palladium(II)-Zentren mit einer quadratisch planaren Koordinationssphäre, die jedoch an zwei *cis*-ständigen Bindungsstellen durch einen fest gebundenen Liganden blockiert wurden.

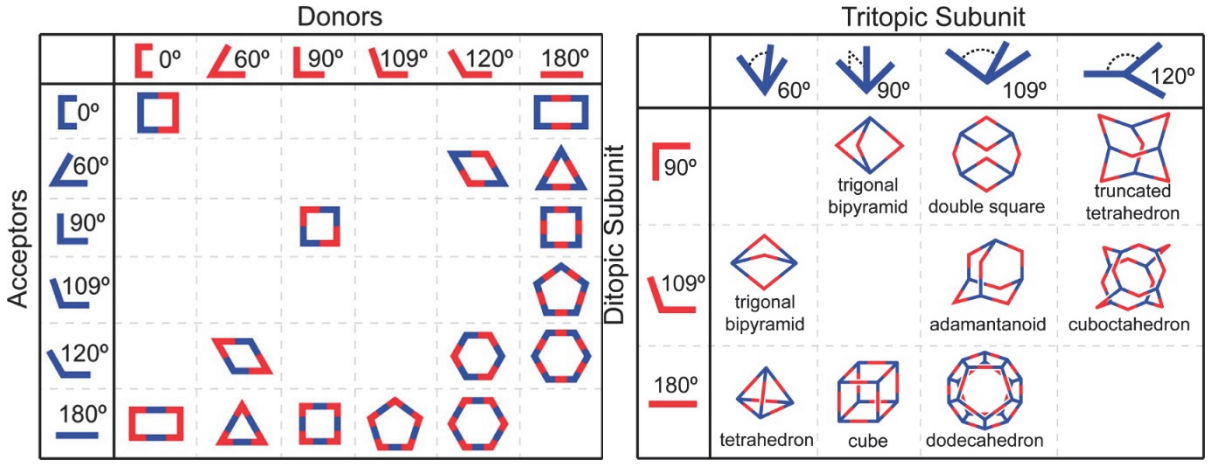


Abbildung 19: Zwei- (links) und dreidimensionale (rechts) Koordinationspolygone. Angepasst und übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 57. Copyright © 2003, American Chemical Society.

Durch die Mischung von vier solcher Metallzentren und vier linearen Liganden wie etwa 4,4'-Bipyridinen bildet sich unter geeigneten Reaktionsbedingungen ein Quadrat.[60]

Ein prominentes Beispiel eines Liganden mit definierter Geometrie stammt von der Arbeitsgruppe von Fujita und wurde im Jahr 2003 veröffentlicht. Durch *self-assembly* von 2,4,6-Tri(pyridin-4-yl)-1,3,5-triazin mit Pyrazin in der Gegenwart einer *cis*-blockierten Platinspezies bildete sich in quantitativer Ausbeute ein dreidimensionaler Rezeptor (Abbildung 20).[61]

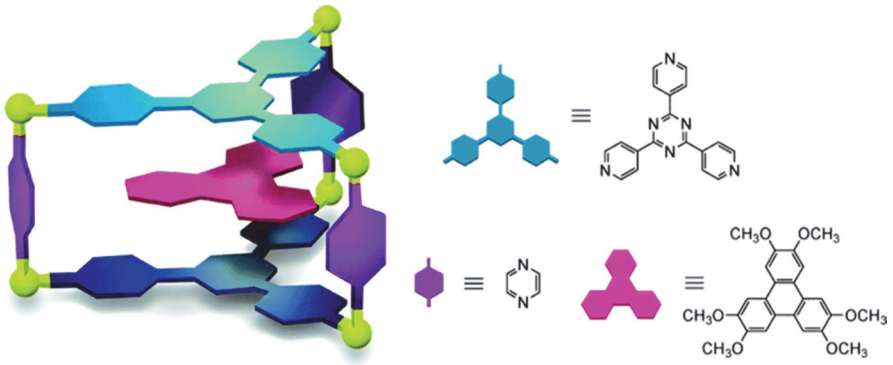


Abbildung 20: Dreidimensionaler Käfig nach Fujita *et al*. Angepasst und Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 62. Copyright © 2005, American Chemical Society.

Der Templateffekt eines großen organischen Gasts war jedoch für die effektive Erzeugung nötig. Die Struktur des Käfigs bleibt erhalten auch nach Entfernen des Gasts.[62]

3.1.4 Multivalenz

Multivalenz ist ein Grundprinzip in der Natur. Es dient zur Bildung von starken aber dennoch reversiblen Wechselwirkungen.[2] Multivalente Bindungen zeichnen sich durch die simultane Bindung von multivalenten Liganden an multivalente Rezeptoren aus. Sie können im Kollektiv

deutlich stärker sein als die entsprechenden monovalenten Wechselwirkungen und haben häufig Eigenschaften, die in monovalenten Systemen nicht auftreten.[3] Durch multivalente Wechselwirkungen können daher hoch komplexe und höher geordnete Strukturen gebildet werden.[63]

Ob es sich bei den auftretenden Wechselwirkungen um voneinander unabhängige Interaktionen handelt oder ob sich die Bindungsstellen durch die Ausbildung von Wechselwirkungen mit einem zweiten Molekül gegenseitig beeinflussen, ist abhängig von der räumlichen Struktur der multivalenten Rezeptoren und Liganden (bzw. Wirt- und Gastmoleküle). Dies betrifft im Besonderen den Aufbau der Spacereinheiten zwischen den Bindungsstellen und deren Freiheitsgrade. Prinzipiell ist es schwierig zu beurteilen, ob es sich bei den auftretenden nicht-kovalenten Bindungen um unabhängige oder beeinflusste Wechselwirkungen handelt. Eine mögliche Analysemethode zur Beurteilung der Bindungssituation in einem multivalenten System ist die Betrachtung der thermodynamischen Daten. Diese können durch unterschiedliche Interpretationswege, die größtenteils auf dem Prinzip der Kooperativität beruhen, analysiert werden.[64] Im Allgemeinen wird dabei zwischen zwei verschiedenen Typen der Kooperativität unterschieden, der allosterischen Kooperativität und der chelatartigen Kooperativität.[3, 65-66] Die allosterische Kooperativität wird auch als ortsübergreifende Kooperativität bezeichnet. Sie tritt bei der Bildung von zwei oder mehr bindenden intermolekularen Wechselwirkungen auf.[66]

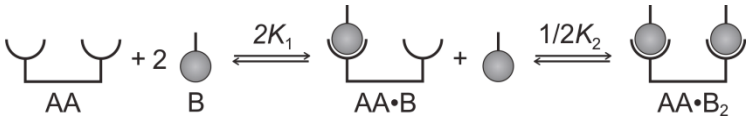


Abbildung 21: Allosterische Kooperativität. Bindung von zwei einwertigen Liganden an einen zweiwertigen Rezeptor.[66]

In Abbildung 21 ist der einfachste Fall von allosterischer Kooperativität dargestellt. Es handelt sich dabei um die nicht-kovalente Wechselwirkung von zwei Liganden B mit jeweils einer Bindungsstelle eines Rezeptors AA mit zwei identischen kovalent verknüpften Bindungsstellen. Der Rezeptor weist dabei drei mögliche Zustände auf: freies AA, partiell gebundenes AA·B und vollständig gebundenes AA·B_2. Die beiden Gleichgewichte werden durch die zwei Bindungskonstanten K_1 und K_2 multipliziert mit den statistischen Faktoren[67] 2 bzw. 1/2 definiert.[66] Ein typisches natürliches Beispiel für ein System mit allosterischer Kooperativität ist die Bindung von Sauerstoff an Hämoglobin.[65-66] Das Protein Hämoglobin ist zuständig für den Transport von Sauerstoff im Blut.[69] Es besitzt vier Häm-Bausteine (Abbildung 22) und kann dadurch an vier Bindungsstellen je ein Sauerstoffmolekül binden.

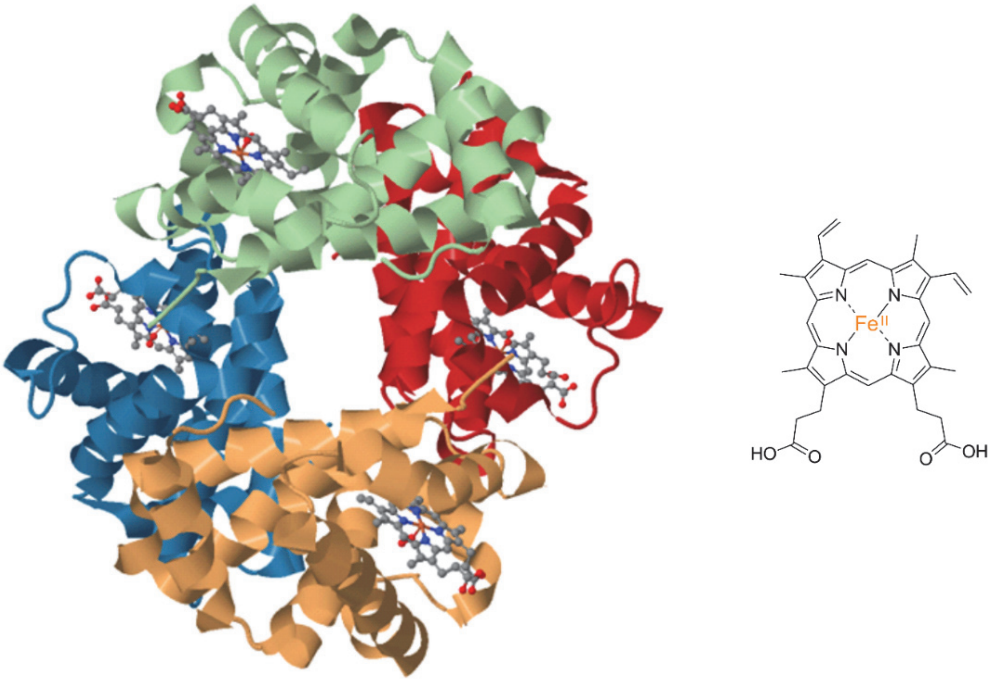


Abbildung 22: Darstellung von Hämoglobin (links) und der Strukturformel eines von vier Häm-Bausteinen (rechts). Kristallstruktur übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 68. Copyright © 1996, Acadamic Press.

Es handelt sich bei den Häm-Bausteinen wie in Abbildung 22 gezeigt um Komplexe aus einem Porphyrin und einem Eisen(II)-Ion.[70,71] Das Metallion bindet mit seinen vier äquatorialen Koordinationsstellen an die innenständigen Stickstoffe des Porphyrins. Da sich das Eisen(II)-Ion in einem *high-spin*-Zustand befindet und dadurch größer ist als die Kavität des Porphyrins, kann es nicht vollständig in die Kavität eingelagert werden und liegt daher leicht unterhalb der Ringebene. Die beiden axialen Koordinationsstellen sind nicht an die Porphyrineinheit gebunden. Die untere Koordinationsstelle bindet über einen Histidin-Rest an die Proteinmatrix. Die obere Koordinationsstelle ist hingegen nicht gebunden und steht dadurch zur Sauerstoffaufnahme zur Verfügung.[72] Was die Sauerstoffaufnahme so interessant macht, ist die Tatsache, dass durch die Bindung eines Sauerstoffmoleküls die Sauerstoffaffinität der anderen drei Bindungsstellen verstärkt wird. Hämoglobin kann in zwei verschiedenen Formen vorliegen. Man unterscheidet zwischen der T-Form (*tensed*) und der R-Form (*relaxed*). Vor der Bindung des Sauerstoffs liegt das Hämoglobin in der T-Form vor. In dieser befindet sich das Eisen(II)-Ion, wie oben beschrieben, außerhalb der Ringebene. Durch die Bindung des Sauerstoffmoleküls wird das Ion zum Eisen(III)-Ion oxidiert.[73] Es befindet sich nun in einem *low-spin*-Zustand und positioniert sich innerhalb der Ringebene. Die Positionsänderung des Ions und die Bindung des Sauerstoffmoleküls induzieren dabei durch die Bindung an den axialen Histidin-Liganden und die räumliche Nähe zu einem zweiten ungebundenen distalen Histidin-Liganden, eine Umorientierung des Hämoglobins in die R-Form.[74] Die Bindung eines

Sauerstoffmoleküls beeinflusst somit auch die restlichen noch sauerstofffreien Bindungsstellen und macht diese besser zugänglich.[75] Die Interaktionen dieses Systems können nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, da sie hier ein anderes Verhalten aufweisen als im isolierten Zustand. Die Bindungsstellen des Hämoglobins zeigen also eine positive allosterische Kooperativität,[10] die auch als allosterischer Effekt bezeichnet wird.

Die chelatartige Kooperativität zeichnet sich durch Wirkung von einer oder mehreren intramolekularen Wechselwirkungen aus und wird im Allgemeinen als Multivalenz bezeichnet.[65-66] In Abbildung 23 ist der einfachste Fall der chelatartigen Kooperativität dargestellt. Es handelt sich hierbei um die Interaktion von zwei zweiwertigen Liganden BB mit einem Rezeptor AA.

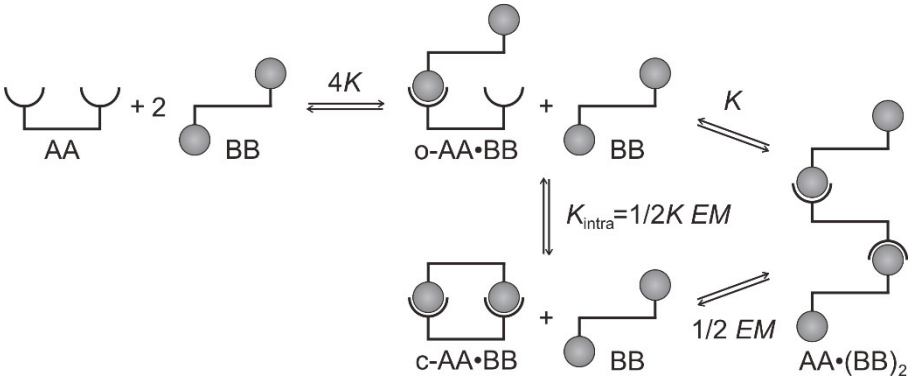


Abbildung 23: Chelatartige Kooperativität. Bindung eines zweiwertigen Liganden an einen zweiwertigen Rezeptor.[66]

Es entsteht im ersten Schritt der offene Komplex *o*-AA·BB, wobei ein Ligand BB ungebunden bleibt. Durch den Zusammenschluss von *o*-AA·BB und BB können nun zwei verschiedene Produkte geformt werden. Zum einen bildet sich durch intramolekulare Wechselwirkungen der geschlossene Komplex *c*-AA·BB (BB bleibt ungebunden), zum anderen durch intermolekulare Wechselwirkungen der Komplex AA·$(BB)_2$.[66] Sämtliche Reaktionen sind dabei reversibel. Die Gleichgewichte sind definiert durch die Bindungskonstanten K und K_{intra} multipliziert mit den statistischen Faktoren[67] 4 bzw. 1/2 und der effektiven Molarität *EM*.[66] Erläuterungen zur effektiven Molarität (*EM*) folgen später in diesem Kapitel.

Als einer der ersten Wissenschaftler veröffentlichte Whitesides Arbeiten zum Thema Multivalenz. Er prägte dabei den Begriff der Valenz in Bezug auf multivalente Komplexe. Nach seiner Definition handelt es sich dabei um die Zahl der separaten, artgleichen Bindungsstellen eines Moleküls, die allesamt simultan spezifische Bindungen zu einem oder mehreren entsprechend aufgebauten Partnermolekülen ausbilden können.[3] Handelt es sich bei den

interagierenden Molekülen um multiple Liganden und Rezeptoren, spricht man von Polyvalenz. Nach Whitesides heben die Hauptsätze der Thermodynamik die Unterschiede zwischen Mono- und Polyvalenz hervor und liefern die Grundlage zur Entwicklung von Strategien zur Hemmung und Verstärkung von polyvalenten Wechselwirkungen. Die Änderung der freien Enthalpie kann bei der Interaktion eines polyvalenten Ligand-Rezeptor-Systems größer, gleich oder kleiner sein als die Änderung der freien Enthalpie des korrespondierenden monovalenten Systems.[3] Aufgrund dieser Tatsache unterscheidet man bei polyvalenten oder multivalenten Wechselwirkungen zwischen positiv kooperativ (synergistisch), nicht-kooperativ (additiv) und negativ kooperativ (störend).

$$\Delta G^{poly} = \alpha \cdot \Delta G^{mono} \tag{1}$$

$$\alpha = [lg(K_N^{poly})] / [lg(K^{mono})] \tag{2}$$

Die Art der Kooperativität lässt sich, bei bekannter Zahl von Ligand-Rezeptor-Paaren, durch die Gleichungen (1) und (2) beschreiben. Es handelt sich bei α um den sogenannten Kooperativitätsparameter. Die Einheit von α ist, wie Gleichung (2) entnommen werden kann, abhängig vom Grad der polyvalenten Wechselwirkungen.[3] Ist der Kooperativitätsparameter $\alpha > 0$, ist ein System positiv kooperativ. Bei $\alpha < 0$ ist das System negativ kooperativ und bei $\alpha = 0$ ist es nicht-kooperativ. Bei dieser Quantifizierungsmethode und der damit einhergehenden Beurteilung der kooperativen Eigenschaften eines Systems ist entscheidend, dass bei der Bestimmung des Kooperativitätsparameters α bekannt ist, wie viele Ligand-Rezeptor-Paare tatsächlich an der Bindung des polyvalenten Systems beteiligt sind. Ist dies nicht der Fall, müssen andere Methoden wie *ELISA*[76] herangezogen werden.[3]

Die Struktur vieler biologischer Systeme ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Eine durch Whitesides *et al.*[76] etablierte Methode ermöglicht es aber dennoch, diese Systeme auf multivalente Wechselwirkungen hin zu untersuchen. Basis der Methode ist die Bestimmung der polyvalenten Verstärkung von Bindungen über den Parameter β. Die Bestimmung von β kann über *enzyme linked immunosorbent assays* (*ELISA* - antikörperbasiertes Nachweisverfahren) bestimmt werden.[76] *ELISA* wurde entwickelt, um Proteine und Viren nachzuweisen. Durch die Bindung der in einer Probe enthaltenen Moleküle (z.B. Antigene) an mit Enzymen gekoppelte Antikörper kommt es zu enzymatischen Farbreaktionen. Die Stärke der Farbänderung gibt dabei sehr genaue Hinweise auf die Konzentration von Antigenen in der Probe.

Whitesides *et al.* fanden heraus, dass bei einer 50 prozentigen Bindung der Antigene an die Antikörper die Relation

$$1/K^{ELISA} = [Antigen] \tag{3}$$

besteht und somit in diesem Bindungszustand die Konzentration des Antigens äquivalent zum Kehrwert der Assoziationskonstante K^{ELISA} ist.[3, 76] Mit Hilfe von Gleichung (4) kann durch K^{ELISA} und K^{mono} der Parameter β bestimmt werden.

$$K^{ELISA} = \beta \cdot K^{mono} \tag{4}$$

Moleküle mit großem β binden gut an die eingesetzten Rezeptoren. Moleküle mit kleinem β binden entsprechend schlechter. Polyvalente Moleküle mit hohen β-Werten sind dabei gut für eine Bindung geeignet, unabhängig davon ob sie kooperativ sind oder nicht. Möchte man die Kooperativität des Systems näher betrachten, ist die Kenntnis über die genaue Zahl N der interagierenden Ligand-Rezeptor-Paare unumgänglich. Der Parameter β ist demnach nur dann ein hilfreicher Parameter, wenn N unbekannt und die Gesamtzahl der gebundenen polyvalenten Moleküle bekannt ist.

Bei bekanntem N kann durch die Gleichungen

$$\Delta G_N^{poly} = \Delta G^{mono} - RT \cdot ln(\beta) \tag{5}$$

und

$$\beta = K_N^{poly}/K^{mono} \tag{6}$$

das Zusammenwirken von ΔG_N^{poly}, K_N^{poly} und β analysiert und Rückschlüsse auf die Gesamtheit der Bindungseinflüsse gezogen werden.[3]

Nach Gianfranco Ercolani *et al.* ist die Kooperativität das Schlüsselelement zur Bildung komplexer Molekülsysteme im Bereich der Biologie und der supramolekularen Chemie. Er unterscheidet dabei zwischen kooperativen und nicht-kooperativen Systemen (Abbildung 24).[66]

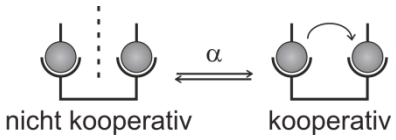


Abbildung 24: Definition von nicht-kooperativ und kooperativ nach Ercolani *et al.*[66]

In nicht-kooperativen Systemen können die Wechselwirkungen verschiedener Bindungsstellen als isoliert betrachtet werden. In kooperativen Systeme hingegen weichen diese vom isolierten Zustand ab.[66] Die Bindungsstellen beeinflussen sich gegenseitig. Wechselwirkungen können dabei verstärkt oder geschwächt werden.

Zur Quantifizierung von Kooperativitäten führt Ercolani den Wechselwirkungsparameter α ein. Der Wechselwirkungsparameter α gilt für Systeme mit allosterischer Kooperativität (einfachster Fall in Abbildung 21 dargestellt) und wird durch Gleichung (7) bestimmt.

$$\alpha = K_1 K_2 / K^2 \tag{7}$$

Bei positiver Kooperativität ist der Wechselwirkungsparameter $\alpha > 1$, bei negativer Kooperativität ist $\alpha < 1$ und im Falle von nicht-kooperativen Systemen wird $\alpha = 1$.[66]

Wie auch Ercolani *et al.* unterscheiden Hunter *et al.* zwischen allosterischer Kooperativität und chelatartiger Kooperativität.[65] Nach Hunter ist Kooperativität ein Wechselspiel zwischen zwei oder mehr Bindungsstellen, sodass das sich ein System als Ganzes anders verhält, als die Betrachtung der im Einzelnen gesehenen Wechselwirkungen erwarten lassen würde.[65] Systeme mit Wechselwirkungen, die sich durch die gegenseitige Beeinflussung verstärken, sind nach Hunter *et al.* positiv kooperativ. Hemmen sich hingegen die Wechselwirkungen eines Systems, ist dieses negativ kooperativ. Systeme mit Bindungsstellen, die keinerlei Beeinflussung aufweisen, bezeichnen Hunter *et al.* als nicht-kooperativ. Sie beschreiben die allosterische Kooperativität dabei wie Ercolani durch den Wechselwirkungsparameter α.[65] Im Falle eines Systems mit allosterischer Kooperativität (Abbildung 21) gilt nach Hunter der allosterische Wechselwirkungsparameter α entsprechend Gleichung (8).

$$\alpha = K_2 / K_1 \tag{8}$$

Bei einem Wechselwirkungsparameter von $\alpha = 1$ gilt ein System als nicht-kooperativ. Bei Systemen mit $\alpha > 1$ spricht man von positiver Kooperativität und bei $\alpha < 1$ von negativer Kooperativität.[65]

Die Quantifizierung der chelatartigen Kooperativität (Abbildung 23) in Komplexen mit mehreren Wasserstoffbrücken-Bindungen erfolgt über die sogenannte *double mutant cycle*-Analyse (Abbildung 25).[77] Sie wurde ursprünglich entwickelt, um nicht-kovalente Wechselwirkungen in Proteinen zu untersuchen, und dient zur Extraktion von sekundären und Substituenten-Effekten, die die Wechselwirkungen in einem System beeinflussen.[78] Durch den *double mutant cycle* ist es deshalb möglich, aus einem synthetischen chemischen System alle Effekte, die nicht durch eine chelatartige Kooperativität hervorgerufen werden, herauszurechnen.[77] Der *double mutant cycle* besteht aus vier verschiedenen Komplexen, die durch den Austausch einer Komponente ineinander überführt werden können. Komplex A (AA·DD) besteht aus einem divalenten Akzeptor AA und einem divalenten Donor DD, die über

jeweils zwei Bindungsstellen durch nicht-kovalente Wechselwirkungen miteinander verbunden sind.

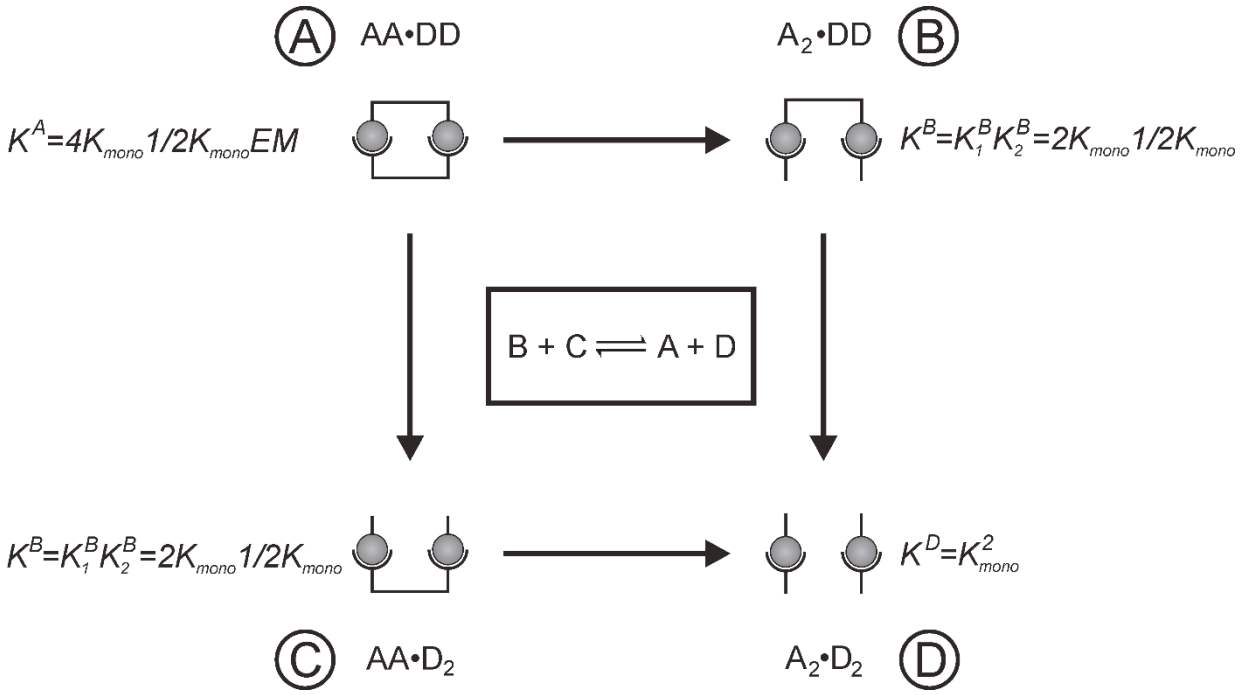


Abbildung 25: Disproportionierungsgleichgewicht und Double-Mutant-Cycle nach Hunter *et al.*[77]

Die theoretische Bindungskonstante für Komplex A (K^A) lässt sich dabei durch Gleichung (9) berechnen.

$$K^A = 4K_{mono}1/2K_{mono}EM \tag{9}$$

K^A hat die Einheit M^{-1}. K_{mono} bezeichnet in dieser Gleichung die Bindungskonstante des entsprechenden monovalenten Komplexes AD. Die statistischen Faktoren 4 und 1/2 ergeben sich durch die bei der Bindung auftretenden Kombinationsmöglichkeiten. Ein weiterer in der Gleichung aufgeführter Faktor ist *EM* (effektive Molarität). *EM* gilt als ein Maß für das Verhältnis zwischen intra- und intermolekularen Wechselwirkungen in einem System und ist zum Teil abhängig von den Eigenschaften der Spacereinheiten zwischen den Bindungsstellen.[77, 79] Die Komplexe B ($AA{\cdot}D_2$) und C ($A_2{\cdot}DD$) bestehen jeweils aus zwei monovalenten und einer divalenten Komponente. Die Gesamtbindungskonstanten K^B und K^C entsprechen dem Produkt der Bindungskonstanten der einzelnen Bindungsschritte (Gleichung 10).

$$K^B = K_1^B \cdot K_2^B \qquad \text{bzw.} \qquad K^C = K_1^C \cdot K_2^C \tag{10}$$

Die Komplexe B und C können durch die Gleichungen (7) und (8) auf ihre allosterische Kooperativität hin untersucht werden. Für sie ergibt sich durch folgende Formeln (Gleichung 11) die theoretische Gesamtbindungskonstante aus K_{mono} und statistischen Faktoren.

$$K^B = 2K_{mono}1/2K_{mono} \qquad \text{bzw.} \qquad K^C = 2K_{mono}1/2K_{mono} \tag{11}$$

Aufgrund der verschiedenen Bindungsmöglichkeiten müssen auch hier ebenfalls statistische Faktoren mit einberechnet werden.

Bei dem vierten Komplex, Komplex D ($A_2 \cdot D_2$), handelt es sich bei einem *DMC* für ein divalentes Pseudorotaxan um ein System aus vier monovalenten Komponenten. Da keine Einflüsse durch Spacer oder Linker hervorgerufen werden können, ergibt sich eine Gesamtbindungskonstante, die sich aus dem Quadrat der monovalenten Bindungskonstante K_{mono} zusammensetzt.

$$K^D = K_{mono}^2 \tag{12}$$

Sollen Aussagen darüber getroffen werden, ob es sich bei einem divalenten Komplex, wie Komplex A, um ein offenes oder ein geschlossenes System handelt, ist es wichtig, den Faktor *EM* zu berechnen. Die effektive Molarität *EM* wird durch Gleichung (13) berechnet und hat die Einheit mol/L.

$$K_{ges} = \frac{K^A \cdot K^D}{K^B \cdot K^C} = \frac{4K_{mono}1/2K_{mono}EM \cdot K_{mono}^2}{2K_{mono}1/2K_{mono} \cdot 2K_{mono}1/2K_{mono}} = 2EM \iff EM = K_{ges}/2 \tag{13}$$

Ist das Produkt $EM \cdot K_{mono}$ kleiner als 1, bildet sich bevorzugt ein offener Komplex, bei dem nur eine von zwei Bindungsstellen im gebundenen Zustand vorliegt. Ist das Produkt deutlich größer als 1, liegt das Gleichgewicht auf der Seite des geschlossenen Komplexes.[65] Es kommt somit zur Ausbildung einer intramolekularen Wechselwirkung, die stärker ist als mögliche Wechselwirkungen mit einer weiteren Donor- oder Akzeptorkomponente.[77] Ist $EM \cdot K_{mono}$ gleich 1, liegt eine 1:1-Mischung aus offenem und geschlossenen Komplex vor.[65]

Im Laufe der letzten Jahre wurden zahlreiche *DMC*-Analysen im Bereich der supramolekularen Chemie durchgeführt.[77, 80] Hunter *et al.* veröffentlichten zahlreiche Studien über den möglichen Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die effektive Molarität von supramolekularen Strukturen. Untersucht wurde dabei die Beeinflussung der *EM* durch die supramolekulare Architektur, der Stärke von Wasserstoffbrücken-Bindungen und die Art des verwendeten Lösungsmittels.[81] In den aktuellsten Studien wurde zudem die Einwirkung von Flexibilität[82] und von unterschiedlich hohen Präorganisationsgraden und Geometrien der gewählten

Spacereinheiten untersucht.[83] Durch die Untersuchungen kam man zu dem Schluss, dass die Stärke von Wasserstoffbrücken-Bindungen und die Art des Lösungsmittels keinen Einfluss auf die effektive Molarität eines Systems haben.[81] Nach Hunter *et al.* können die höchsten effektiven Molaritäten dann erzielt werden, wenn Donor- und Akzeptorkomponente geometrisch komplementär sind und daher perfekt zusammenpassen.[81]

Im Jahr 2011 veröffentlichten Anderson *et al*. eine Arbeit über Porphyrin-Komplexe.[80] Laut Anderson *et al*. können Komplexe aus Zink-Porphyrinen mit multivalenten Liganden durch die Zugabe eines großen Überschusses an monovalenten Liganden, wie Quinuclidin, denaturiert werden. Sie nutzten daher Denaturierungstitrationen zur Bestimmung der Stabilität von Komplexen aus zyklischen Zink-Porphyrinhexameren und multivalenten Liganden mit zwei bis sechs Pyridylbindungsstellen.

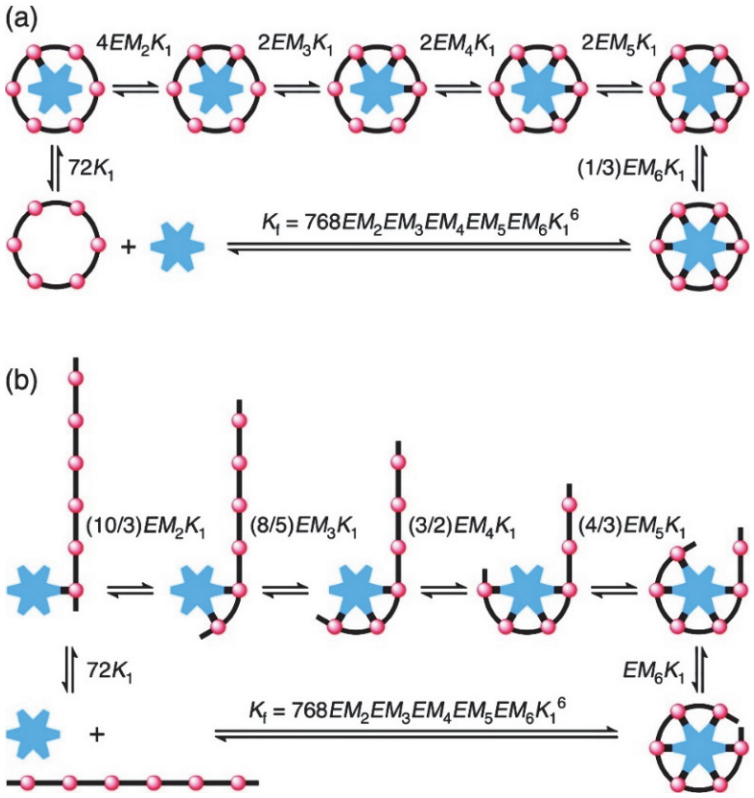


Abbildung 26: Schrittweise Gleichgewichte mit den effektiven Molaritäten EM_2–EM_6 und statistischen Faktoren für die Bildung (a) des zyklischen Porphyrinoligomers und (b) des linearen Porphyrinoligomers. K_1 ist die Bindungskonstante für die Bildung eines Pyridin-Zink-Komplexes. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 80. Copyright © 2011, American Chemical Society.

Die entsprechenden Komplexe mit linearen Zink-Porphyrinhexameren wurden ebenfalls untersucht. Abbildung 26 zeigt die einzelnen Gleichgewichte mit den effektiven Molaritäten EM_2–EM_6 und den statistischen Faktoren für die Bildung des zyklischen Porphyrinoligomers (a) und des linearen Porphyrinoligomers (b). Die Auswertung der Titrationen ergab, dass die

effektiven Molaritäten (*EM*) des dritten bis sechsten intramolekularen Bindungsschritts des zyklischen Porphyrinoligomers extrem hoch sind ($EM = 10^2 - 10^3$ M). Wohingegen die *EM*-Werte des linearen Porphyrinoligomers eher klein sind ($EM \approx 0.05$ M).[80] Folglich können die effektiven Molaritäten von rigiden präorganisierten multivalenten Wirt-Gast-Systemen extrem hoch sein. Die sehr hohe Kooperativität der Bindung des zyklischen Porphyrinhexamers mit dem hexavalenten Liganden (Abbildung 26 a) ist durch die durchgeführten Denaturierungstitrationen ersichtlich. Die dabei auftretende sigmoidale Kurvenform, die geringe Konzentrationen der nur teilweise gebundenen Zwischenprodukte sowie die hohe monovalente Bindungskonstante K_1, geben Hinweise auf hohe effektive Molaritäten und damit einhergehend starke chelatartige Kooperativität. Das bedeutet, sämtliche intramolekulare Bindungsschritte sind gegenüber intermolekularen Bindungen extrem bevorzugt.[80]

Neben der Untersuchung der Kooperativität von multivalenten Systemen findet man in der Literatur auch zahlreiche Untersuchungen und Beispiele zur Anwendung von Multivalenz. Im Jahr 2015 veröffentlichten Haag *et al*. eine Studie zu Multivalenz auf Oberflächen.[84]

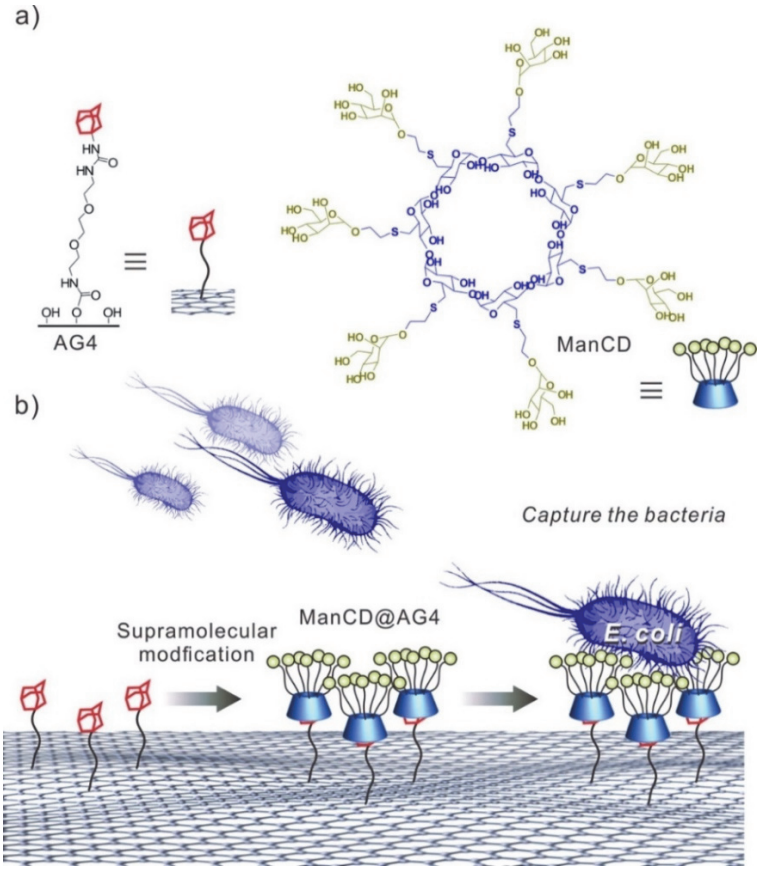


Abbildung 27: a) Chemische Struktur des mit Adamantan funktionalisierten Graphenderivats AG4 und mit Heptamannose funktionalisierte *β*-Cyclodextrine ManCD; b) Schematische Darstellung der Bildung des supramolekularen Graphen-Zucker-*E. coli*-Komplexes. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 84. Copyright © 2015, American Chemical Society.

Sie konzipierten und präparierten eine mit Kohlenhydraten funktionalisierte zweidimensionale Oberfläche, indem sie eine thermisch reduzierte Graphenschicht mit multivalenten Zuckerliganden modifizierten (Abbildung 27). Die Bildung von Wirt-Gast-Komplexen auf der Oberfläche ermöglicht eine vielseitige Anwendung, nicht nur, um die intrinsische Wasserlöslichkeit von auf Graphen basierten Materialien zu erhöhen, sondern auch, um biofunktionale Gruppen auf einer Oberfläche zu binden. Die Kombination aus der guten molekularen Erkennung der Kohlenhydrate, der großen, flexiblen Oberfläche der Graphenschicht und den multivalenten Zuckerliganden macht das resultierende Kohlenstoffmaterial zu einer exzellenten Plattform für das selektive Einhüllen und Verklumpen von *Escherichia coli (E. coli*). Durch das zu Nutze machen der Reaktionsfähigkeit von supramolekularen Wechselwirkungen, kann das eingeschlossene Bakterium durch die Zugabe eines kompetitiven Gastmoleküls schrittweise freigesetzt werden.Im Gegensatz zu vorherigen Studien kann hier die thermische Infrarot-Absorption dazu genutzt werden, die im Graphen-Zucker-*E. coli*-Komplex eingeschlossenen Bakterien durch die Bestrahlung mit einem Infrarot-Laser zu töten.

Im Jahr 2014 publizierten Lecommandoux *et al*. eine Arbeit über die Inhibierung von Glykosidasen durch bioinspirierte iminozuckerbasierte Glykopolypeptide (Abbildung 28).[85]

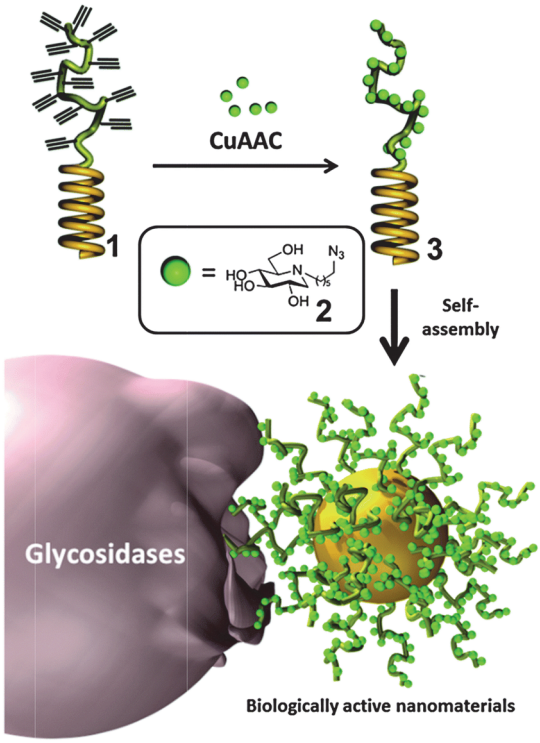


Abbildung 28: Schematische Darstellung der iminozuckerbasierten Glykopolypeptide: Synthese, Selbstorganisation und Glykosidaseinhibition. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 85. Copyright © 2014, Royal Society of Chemistry.

Iminozucker sind Mimikrys von Kohlenhydraten, bei denen ein endozyklischer Sauerstoff durch ein Stickstoffatom ersetzt wurde. Die Stoffklasse der Iminozucker ist dafür bekannt, Glykosidase sehr gut zu inhibieren.[85] Im Rahmen dieser Studie wurden durch die Selbstorganisation von iminozuckerbasierten Glykopolypeptiden biomimetische Nanopartikel synthetisiert. Die Synthese der Nanopartikel gelang über drei Stufen. Zunächst erfolgte die Darstellung des Polypeptidgerüsts 1 durch sequentielle Polymerisation. Im zweiten Schritt wurde das Polypeptidgerüsts 1 mit Hilfe von kupferkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddidionen und dem azidfunktionalisierten Iminozuckerbaustein 2 zu 3 umgesetzt. Die Bildung der Nanopartikel erfolgte durch Selbstorganisation.Die gebildeten Nanopartikel zeigten durch erstaunlich starke Multivalenzeffekte die höchste bisher erreichte Inhibierung von α-Mannosidase (66%).[85]

Im Jahr 2014 veröffentlichten Pins *et al*. eine Studie über einen selbstorganisierten Sensor für Quecksilberionen (Abbildung 29).[86] Der Sensor basiert auf Goldnanopartikeln, die mit einer Monoschicht aus 1,4,7-triazacyclononan-Zn^{2+}-Komplexen bedeckt sind. Die Nanopartikel binden die Reportermoleküle A, deren Fluoreszenz durch die schwache nicht-kovalente Bindung gelöscht wird.

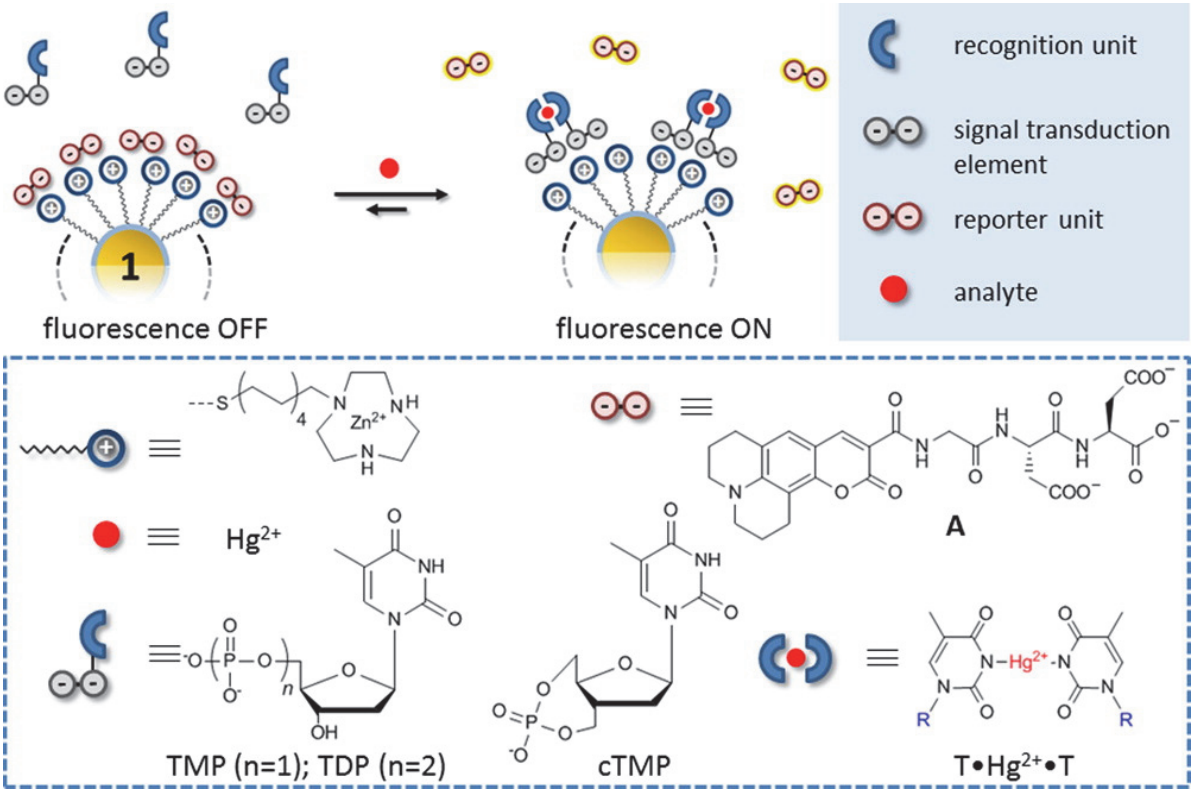


Abbildung 29: Schematische Darstellung des Hg^{2+}-Sensors. Komplex aus zwei Erkennungseinheiten T und dem Analyten Hg^{2+} mit hoher Affinität zu Goldnanopartikeln **1**. Bei der Bindung des Komplexes an 1 wird die schwach bindende Probe A freigesetzt. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 86. Copyright © 2015, American Chemical Society.

Wird nun der Analyt (Hg^{2+}) zu einer Lösung aus Goldnanopartikeln 1 und den Erkennungseinheiten T gegeben, bildet sich zunächst ein Komplex ($T \cdot Hg^{2+} \cdot T$) aus zwei Erkennungseinheiten T und einem Hg^{2+}-Ion. Der resultierende Komplex weist eine hohe Affinität zu den mit einer multivalenten Monoschicht bedeckten Goldnanopartikeln auf. Durch die Bindung der Komplexe werden die zuvor an die Nanopartikel gebundenen Reportermoleküle A freigesetzt und somit die Löschung der Fluoreszenz aufgehoben. Neben Quecksilberionen wurde der synthetisierte Sensor auch für zwölf andere Metallionen (u.a. Pb^{2+}, Cd^{2+}, Pd^{2+}, Ag^{+} und As^{5+}) getestet. Die erläuterten Sensoreigenschaften zeigten sich allerdings nur bei einem Einsatz von Hg^{2+}. Die Komplexbildung von T und Hg^{2+} führt nur indirekt zu einem Signal. Die eigentliche Generierung des Signals erfolgt durch die Verdrängung der Reportermoleküle A von der Oberfläche der Nanopartikel. Die Stärke der resultierenden Fluoreszenz kann durch die Beeinflussung der multivalenten Wechselwirkungen zwischen dem $T \cdot Hg^{2+} \cdot T$-Komplex und dem Nanopartikel reguliert werden. Es ist demnach die Stärke der neugebildeten Bindung zwischen Komplex und Nanopartikel, die vorgibt, ob ein Fluorenzsignal gesendet wird und wie stark dieses ist.[86]

3.2 Analytische Methoden zur Untersuchung von Wirt-Gast-Komplexen

3.2.1 Isothermale Titrationskalorimetrie

Die isothermale Titrationskalorimetrie (ITC) ist eine Methode zur quantitativen thermodynamischen Analyse. Es handelt sich dabei um eine zerstörungsfreie und hoch sensitive Technik, die für Studien in der Biologie[87] und der supramolekularen Chemie[88] bereits gut etabliert ist. Es ist möglich durch lediglich ein einziges Experiment sämtliche thermodynamischen Parameter (Bindungskonstante K, Reaktionsenthalpie ΔH, Änderung der Freien Enthalpie ΔG und der Entropie ΔS) und die Stöchiometrie n zu bestimmen.[88-89] Es können dabei Bindungskonstanten bis zu einer Höhe von 10^9 M^{-1} detektiert werden.[90] Das Messverfahren beruht auf dem Prinzip, dass jede Reaktion mit einer Änderung der Enthalpie (Reaktionsenthalpie) einhergeht. Bei einer Bindungsbildung wird Wärme entweder freigesetzt oder absorbiert, je nachdem ob es sich um eine exotherme oder endotherme Reaktion handelt.[91]

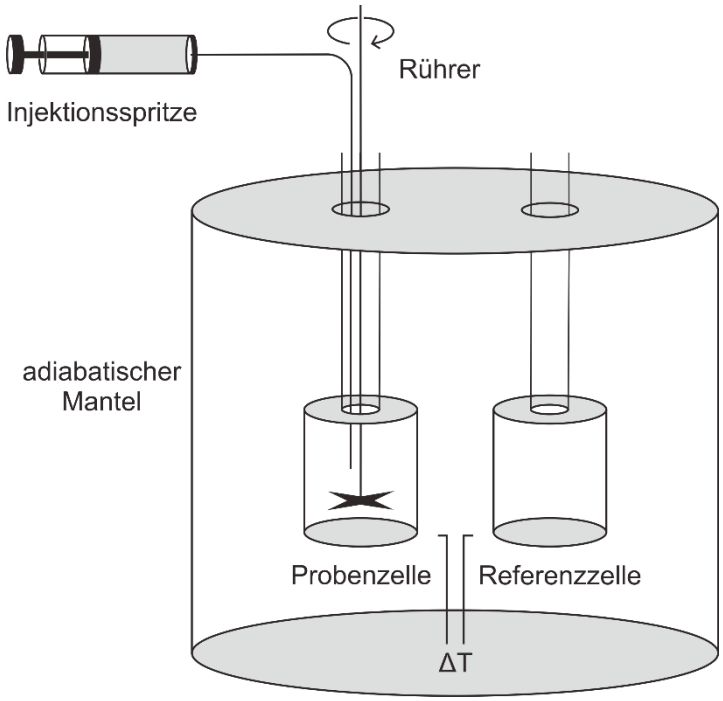


Abbildung 30: Schematische Darstellung eines isothermalen Titrationskalorimeters.

Ein isothermales Titrationskalorimeter besteht aus zwei identischen Zellen, einer Probenzelle und einer Referenzzelle (Abbildung 30). Sie bestehen aus chemisch resistenten, hoch wärmeleitfähigem Material wie Gold oder Hasteloy® und sind von einem adiabatischen Mantel umgeben.[91] In einem typischen ITC-Experiment wird die Lösung einer Komponente 1 in der Probenzelle vorgelegt und über eine Injektionsspritze mit automatischer Dosierungspumpe schrittweise mit einem definierten Volumen einer Lösung der Komponente 2 versetzt. Die

Reaktionslösung wird während des gesamten Experiments mit konstanter Geschwindigkeit gerührt, um eine schnelle und vollständige Durchmischung zu gewährleisten. In der Referenzzelle befindet sich das reine Lösungsmittel.

Die Messung von Wärme erfolgt üblicherweise über die Detektion der Temperatur.[92] In modernen Kalorimetern geschieht dies mit Hilfe von zwei verschiedenen Methoden. Bei der ersten Methode wird im adiabatischen Modus gemessen. Hierbei führt die Wärmefreisetzung bzw. Wärmeabsorption durch den chemischen Prozess in der Probenzelle zu einem kontinuierlichen Anstieg bzw. Abfall der Temperatur.[92] Der Umfang der Temperaturänderung ist abhängig von der Wärmekapazität c_p des Kalorimeters, die in einem separaten Experiment kalibriert werden muss. Bei der zweiten Methode wird im isothermalen Modus gemessen. Der auftretende Wärmeeffekt wird durch einen Kühlkörper ausgeglichen. Dadurch wird jede bei der Messung auftretende Temperaturänderung kompensiert, um eine konstante Grundtemperatur zu erhalten.[92] Der Wärmefluss (*heat flow*) kann dabei durch die Verwendung von mehreren Thermoelementen direkt gemessen (Wärmeleitung – *heat conduction*) oder aktiv auf einem bestimmten Level gehalten werden (Wärmeausgleich – *power compensation*).[92] Das im Rahmen dieser Arbeit verwendete isothermale Titrationskalorimeter (TAM III, TA Instruments) misst nach dem Prinzip der Wärmeleitung.

Basis aller Titrationskalorimeter ist die Wärmebilanzgleichung (Gleichung 14). Sie definiert die Rate der Wärmebildung (Q) durch die Probe (*rate of heat production*) als Summe aus dem Wärmeaustausch mit der Umgebung Φ und dem Produkt aus der Wärmekapazität (C) und der Rate der Wärmeansammlung (T) der Probe.

$$\frac{dQ}{dt} = \Phi + C \cdot \frac{dT}{dt} \tag{14}$$

Im Falle des von uns verwendeten Kalorimeters ist die Wärmesammlung gleich null, da die Wärme vollständig mit der Umgebung ausgetauscht wird. Gleichung (14) lässt sich dadurch zu Gleichung 15 zusammenfassen.

$$\frac{dQ}{dt} = \Phi \tag{15}$$

Die Rate der Wärmebildung durch die Probe ist demnach gleich dem Wärmeaustausch mit der Umgebung (Φ).

Das Gerät detektiert den Wärmefluss (*heat flow*) als Differenz zwischen Proben- und Referenzzelle. Der Aufbau eines Wärmeleitungskalorimeters entspricht Abbildung 31.

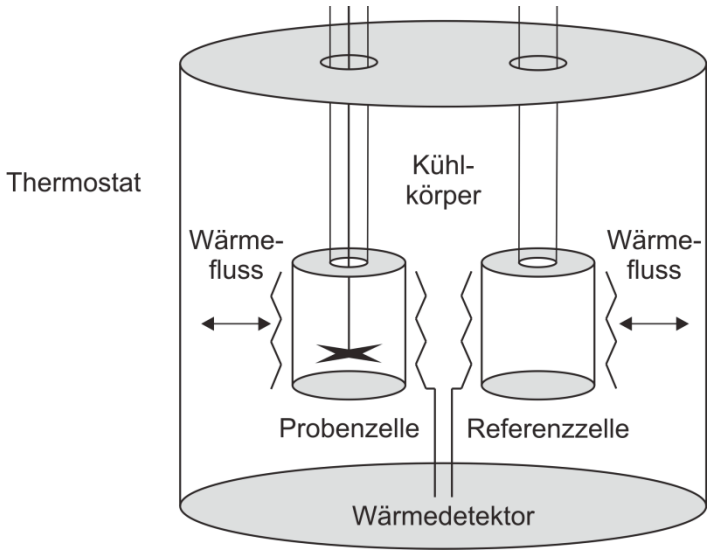


Abbildung 31: Schematische Darstellung des Aufbaus eines Wärmeleitungskalorimeters.[93]

Der Wärmefluss der Proben- und Referenzzelle mit der Umgebung wird separat detektiert. Die Differenz der ermittelten Wärmeflüsse liefert den Gesamtwärmefluss. Handelt es sich bei dem im Kalorimeter stattfindenden Prozess um eine exotherme Reaktion, resultiert dies in einem positiven Wärmefluss der Probenzelle mit der Umgebung. Ist der stattfindende Prozess hingegen endotherm, ist der Wärmefluss negativ.

Ein typischer Titrationsverlauf ist in Abbildung 32 dargestellt. Die Darstellung der Rohdaten erfolgt über die Auftragung des Wärmeflusses (*heat flow*) in µW gegen die Zeit. Jeder detektierte Ausschlag von der Basislinie steht dabei für eine durchgeführte Injektion.

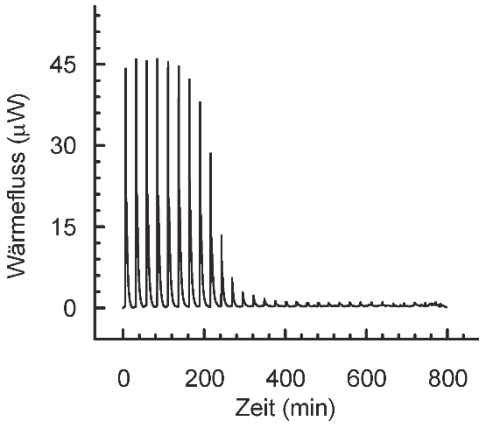


Abbildung 32: Typischer Titrationsverlauf einer exothermen Reaktion in einem Wärmeleitungskalorimeters.

Zwischen den einzelnen Injektionen sollte der Wärmefluss gleich null sein, d.h., die Basislinie sollte wieder erreicht werden. Dies ist für die Auswertung der Rohdaten unumgänglich. Die Auswertung der Rohdaten erfolgt durch die in Abbildung 33 dargestellte Auftragung der Daten. Grundlage der Interpretation der Daten ist das sogenannte nichtlineare Kurvenfitting (Gleichung 16).[94]

$$\frac{dQ_s}{d[G]_t} = \frac{\Delta H^o \cdot V_0}{2} \cdot \left(1 + \frac{1 - \frac{[G]_t}{[W]_t} - (K_a[W]_t)^{-1}}{\sqrt{\left(1 + \frac{[G]_t}{[W]_t} + (K_a[W]_t)^{-1}\right)^{-1} - 4\frac{[G]_t}{[W]_t}}} \right) \tag{16}$$

$\frac{dQ_s}{d[G]_t}$ ist dabei die schrittweise Wärmeänderung der Probe normalisiert durch die Stoffmenge des eingesetzten Gasts. ΔH^o ist die Enthalpieänderung und V_0 ist das effektive Volumen des Kalorimeters. K_a entspricht der Bindungskonstante. $[G]_t$ und $[W]_t$ sind die Konzentration von Gast und Wirt.

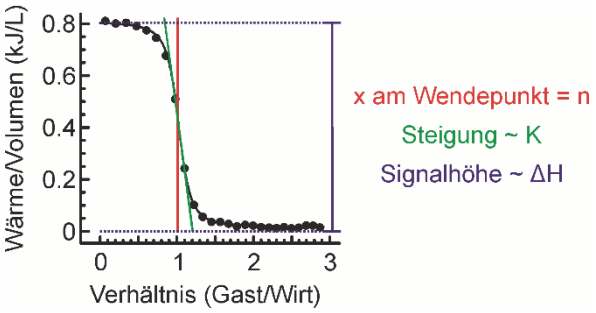


Abbildung 33: Titrationsisotherme des in Abbildung 32 dargestellten Titrationsverlaufs.

Die Stöchiometrie *n*, die Bindungskonstante *K* sowie die Änderung der Enthalpie ΔH können, wie in Abbildung 33 gezeigt, direkt aus dem Kurvenverlauf bestimmt werden. Die Stöchiometrie ergibt sich dabei aus dem x-Wert am Wendepunkt der Kurve (rot), die Bindungskonstante ist proportional zur Steigung (grün), und die Enthalpieänderung ergibt sich aus der Höhe der ersten gleichhöhen Datenpunkte (blau).

Die Bindungsenergie ΔG und die Entropieänderung ΔS können nicht direkt durch das Kurvenfitting bestimmt werden. Sie können jedoch mit Hilfe des in Gleichung (17) aufgestellten Zusammenhangs zwischen der Van't-Hoff-Gleichung und der Gibbs-Helmholtz-Gleichung berechnet werden.

$$\Delta G = -RT \cdot \ln K_a = \Delta H - T \cdot \Delta S \tag{17}$$

R entspricht dabei der allgemeinen Gaskonstante und T der Temperatur in Kelvin.

Eine gute Auswertbarkeit der durch ein ITC-Experiment erhaltenen Rohdaten ist unabdingbar. Eine Art Richtwert für die Qualität eines ITC-Experiments ist der sogenannte Wiseman c-Wert (Gleichung 18).[94-95]

$$c = nK_a[W]_t \tag{18}$$

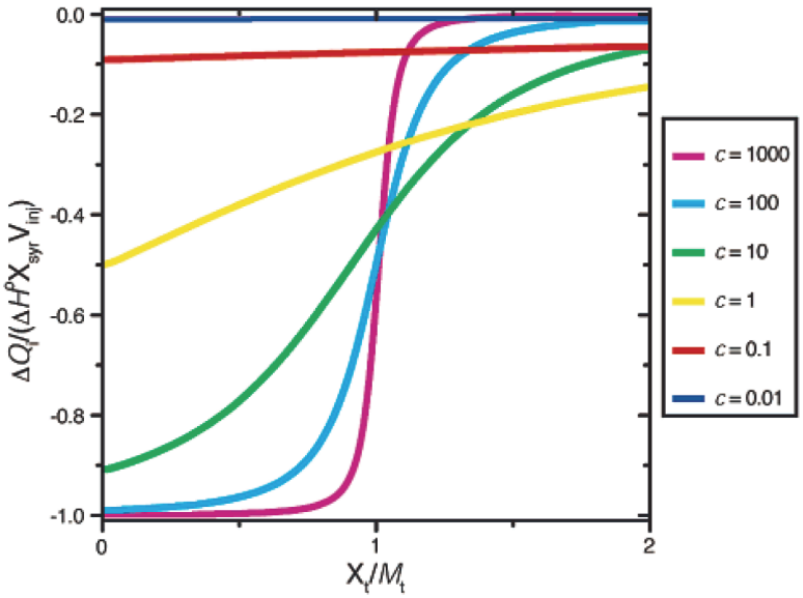


Abbildung 34: Änderung der Form einer ITC-Titrationskurve bei der Veränderung des Wiseman c-Werts. Übernommen und bearbeitet mit freundlicher Genehmigung aus Referenz [94]. Copyright © 2003, American Chemical Society.

Der Wiseman c-Wert ist definiert als Produkt aus der Bindungskonstanten K_a, der Wirtkonzentration $[W]_t$ und der Anzahl der Bindungsstellen des Wirts W. Abbildung 34 zeigt die Veränderung der Form von Titrationskurven durch die Variation des Wiseman c-Werts. Im Allgemeinen liefern ITC-Experimente verlässliche thermodynamische Daten, wenn der Wiseman c-Wert zwischen 10 und 1000 liegt. Es ist jedoch auch möglich ITC-Experimente mit einem Wiseman c-Wert unter 10 auszuwerten. Bei Wirt-Gast-Komplexen mit kleinen Bindungskonstanten ist ein Wiseman c-Wert von über 10 meist schwierig zu realisieren, da dafür bei sehr hohen Konzentrationen gemessen werden muss. Durch die meist begrenzte Löslichkeit der Reaktanden ergeben sich daher meist keine sigmoidalen Titrationsverläufe. Turnbull und Dallas zeigten jedoch, dass bei wohldefinierten Kurvenverläufen mit einem guten Signalrauschverhältnis Bindungskonstanten K_a und Freie Enthalpien ΔG mit Fehlern von ± 10% bestimmt werden können. Die ermittelten Enthalpien ΔH und die Entropieänderungen ΔS sollten jedoch mit Vorsicht betrachtet werden.[94]

Isothermale Titrationskalorimetrie findet zum heutigen Zeitpunkt große Anwendung im Bereich der supramolekularen Chemie, Biologie und Pharmazie.

De Simone *et al.* veröffentlichten 2012 eine thermodynamische Studie über die Bildung von Cucurbit[*n*]uril-Komplexen.[96] Mit Hilfe von ITC-Experimenten stellten sie fest, dass bei der Aufnahme von neutralen Gästen in die Kavität von Cucurbit[*n*]urilen (CB*n*) Wassermoleküle mit hoher Energie aus ebendieser freigesetzt werden. Dieser auftretende Effekt ist entscheidend bei Bindung von Gastmolekülen in wässrigen Lösungen (Abbildung 35).

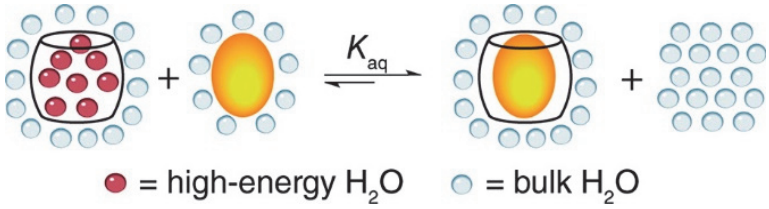


Abbildung 35: Freisetzung von Wassermolekülen mit hoher Energie aus der Kavität eines Cucurbit[*n*]urils durch die Bindung eines Gastmoleküls. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz [96]. Copyright © 2012, American Chemical Society.

Laut der Studie sinkt die Energie der sich in der Kavität befindlichen Wassermoleküle mit wachsender Größe der Kavität. Dies ist darauf zurückzuführen, dass größere Kavitäten die Bildung von stabileren Wasserstoffbrücken-Netzwerken ermöglichen. Folglich sinkt die Gesamtenergie des kavitätsinternen Wassers mit der Kavitätsgröße ΔE_{pot}(all), da die absolute Zahl an Wassermolekülen steigt. Der größte Energiegewinn ergibt sich bei der Komplexbildung zwischen neutralen Gästen und CB*n*-Wirtmolekülen, wenn erstens alle Wassermoleküle aus der Kavität entfernt werden und zweitens die zu verdrängenden Wassermoleküle durch die entstehende neue Bindung hohe Energie freisetzen. Diese Kombination entwickelte sich zu einem Hauptkriterium bei dem Design von hochaffinen synthetischen Rezeptoren. Die ultrastarkbindenden Gastmoleküle für CB7, wie Adamantyl- oder Ferrocenylammonium-Derivate, erfüllen dieses Hauptkriterium durch ihren hydrophoben Kern und profitieren zusätzlich von direkten Wirt-Gast-Wechselwirkungen wie Ion-Dipol-Kräften. Die Freisetzungsenergie der kavitätsinternen Wassermoleküle erreicht ihr Maximum bei CB7, da die Größe (Durchmesser) der Kavität von CB7 es nicht ermöglicht, dass sich innerhalb dieser Wassermoleküle zu Clustern arrangieren. Dies ist bei dem etwas größeren Cucurbit[*n*]urilderviat CB8 der Fall. Es ergibt sich dadurch eine kleinere Freisetzungsenergie der Wassermoleküle. Die Freisetzungsenergie von CB6 ist ebenfalls kleiner als die von CB7. Zwar können sich bei CB6 größenbedingt wie bei CB7 keine Cluster bilden, die Zahl der sich in der Kavität befindlichen Wassermoleküle ist jedoch kleiner. Folglich ist auch hier die

Freisetzungsenergie der Wassermoleküle kleiner. Um diese Annahme zu bestätigen, untersuchten De Simone *et al*. die Thermodynamik der Komplexbildung von CB*n* mit verschiedenen neutralen Gästen (DMSO, DMF, Aceton, Pyrrol, DBO und Cyclopentanon) in wässriger Lösung mittels isothermaler Titrationskalorimetrie. Den Ergebnissen folgend ist das Wechselspiel zwischen energetischer Frustration und der absoluten Zahl an Wassermolekülen innerhalb der Kavität von CB7 eine Erklärung für die enorm hohen Bindungskonstanten von bis zu 10^{10} M^{-1}, die sich bei Komplexen mit dem Makrozyklus CB7 ergeben .[96]

Oft werden verschiedene Analysemethoden zur thermodynamischen Untersuchung von supramolekularen *Assemblies* herangezogen.

Raymond *et al*. veröffentlichten im Jahr 2010 eine Studie über tetraedrische *self-assembly* Architekturen (Abbildung 36). [97] Die auf $[M_4L_6]^{n-}$ (M = Ga^{3+}, L = 1,5-Bis(2,3-dihydroxy-benzamido)naphthalen) basierenden tetraedrischen Strukturen und deren Bindungs-eigenschaften wurden durch isothermale Titrationskalorimetrie, ^{1}H-NMR- und UV/Vis-Spektroskopie untersucht. Raymond *et al*. stellten fest, dass $[Ga_4L_6]^{12-}$ 1 in Wasser durch seine hydrophobe Kavität einfach negativ geladene und neutrale Gäste aufnehmen kann.

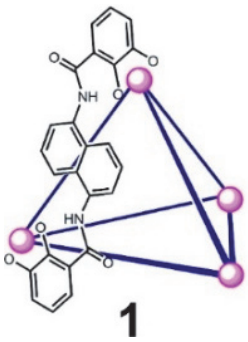


Abbildung 36: Schematische Darstellung des tetraedrischen $[Ga_4L_6]^{12-}$Gerüsts 1. Für eine bessere Übersicht wird nur ein Ligand L gezeigt. Bearbeitet und übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 97. Copyright © 2010, American Chemical Society.

Die stark anionische Hülle des Käfigs bewirkt eine gute Löslichkeit in wässrigen Medien und polaren Lösungsmitteln. Zudem ermöglicht sie die externe Bindung eines kationischen Moleküls durch Ionenassoziation (Abbildung 37). Nur eine Methodenkombination aus isothermaler Titrationskalorimetrie, ^{1}H-NMR- und UV/Vis-Spektroskopie konnte einen genaueren Einblick in das Bindungsverhalten des supramolekularen Komplexes liefern. Es ergab sich aus der Untersuchung die in Abbildung 37 b) dargestellte Gleichgewichtsreaktion. Im ersten Bindungsschritt wird ein NEt_4^+-Ion gebunden. Dieses lagert in die Kavität des Tetraeders ein.

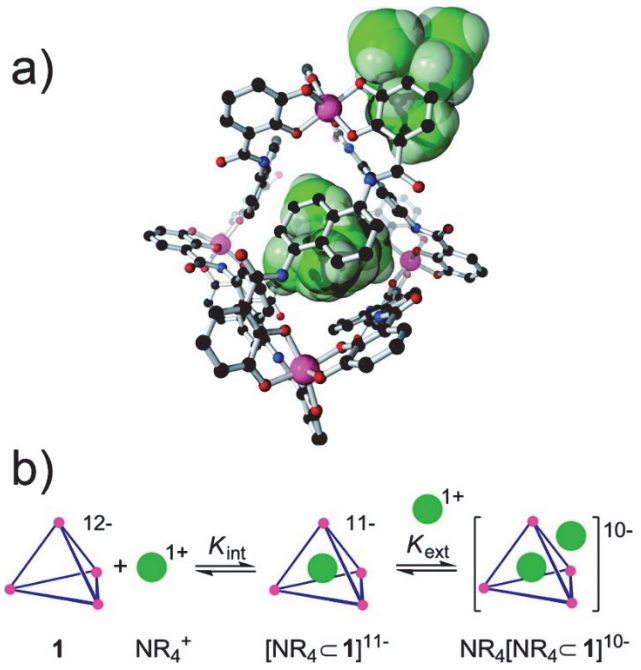


Abbildung 37: a) Intern und extern an 1 gebundenes NEt_4^+; b) Schematische Darstellung der Gleichgewichtsreaktion der internen (K_{int}) und externen Bindung (K_{ext}) von NEt_4^+ an 1. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 97. Copyright ©, American Chemical Society.

Die Gleichgewichtskonstante K_{int} konnte durch isothermaler Titrationskalorimetrie und ^{1}H-NMR-Spektroskopie bestimmt werden, wobei sich gute Übereinstimmungen der Ergebnisse der unterschiedlichen Analyseverfahren ergaben. Im zweiten Bindungsschritt bindet ein weiteres Äquivalent NEt_4^+ von außen an den Komplex. Auch hier ergaben sich aus ITC- und ^{1}H-NMR-Experimenten gut übereinstimmende Werte für K_{ext}. Eine tiefergehende Analyse mit Hilfe von ITC-Experimenten gewährte Einblick in die Thermodynamik der Bindungsbildung. Während der erste Bindungsschritt entropisch getrieben ist, ist der zweite Bindungsschritt enthalpisch getrieben.

Reinhoudt *et al.* veröffentlichten im Jahr 2004 eine interessante Studie über den Zusammenschluss einer supramolekularen Kapsel. Die Kapsel besteht aus zwei entgegengesetzt geladenen Calix[4]arenen 1 und 2 (Abbildung 38). Die Kapselbildung erfolgte in Lösung und auf einer Oberfläche und wurde durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie, ESI-MS, isothermale Titrationskalorimetrie und SPR untersucht. Die Untersuchung durch isothermale Titrationskalorimetrie erfolgte in wässriger Lösung mit einem Zusatz von jeweils 0.01 Mol KCl und β-Cyclodextrin. Dabei ergab sich für die äquimolare Bindung der beiden Kapselbausteine eine Assoziationskonstante $K_a = 7.5 \times 10^5\ M^{-1}$. Es handelt sich mit einem Enthalpiewert ΔH = 2.5 kcal mol^{-1} und einer Entropieänderung $T\Delta S$ = 10.5 kcal mol^{-1} um eine endotherme, entropisch getriebene Reaktion.[98]

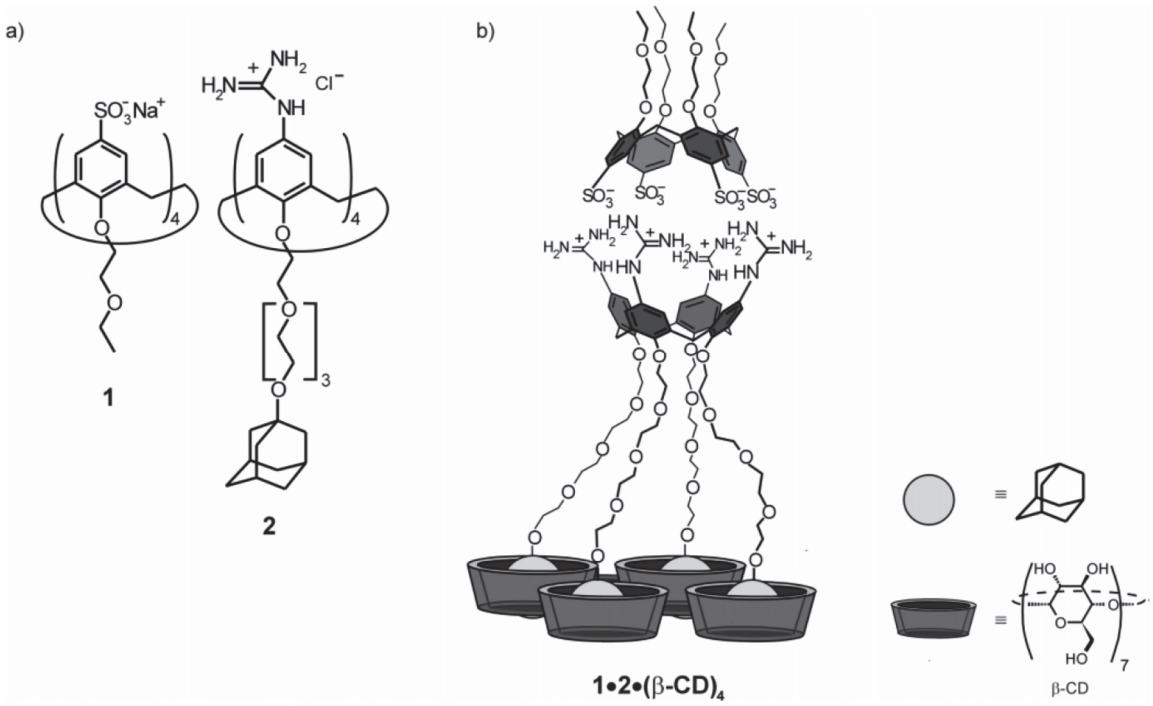


Abbildung 38: a) Strukturformeln der verwendeten Calix[4]arene 1 und 2; b) Schematische Darstellung der supramolekularen Kapsel 1·2·(β-CD)$_4$ in Lösung. (β-CD = β-Cyclodextrin). Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 98. Copyright © 2004, American Chemical Society.

Neben der Untersuchung in Lösung wurde die Komplexbildung auch auf einer Oberfläche untersucht (Abbildung 39). Dafür verwendeten Reinhoudt *et al*. eine selbstorganisierte Monoschicht (SAM) aus β-Cyclodextrin auf Gold.

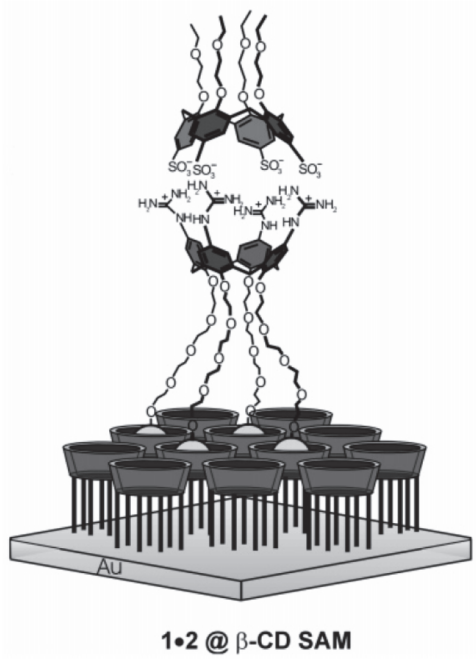


Abbildung 39: Schematische Darstellung der supramolekularen Kapsel 1·2·auf einer β-CD-SAM. Bearbeitet und übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 98. Copyright © 2004, American Chemical Society.

Die β-Cyclodextrine der SAM binden die mit Adamantan funktionaliserten Calix[4]arene 2. Die SPR-Untersuchung der Kapselbildung auf der Oberfläche ergab eine Assoziationskonstante $K_a = 3.5 \times 10^6\ M^{-1}$. Diese stimmt gut mit dem Wert in Lösung überein.[98]

Im Jahr 2012 veröffentlichten Bergese *et al*. eine Studie darüber wie die Bindungsenergie eines supramolekularen Wirtmoleküls mit verschiedenen Alkylammoniumsalzen dafür genutzt werden kann, um nanomechanische Arbeit zu verrichten.[99]
Sie präparierten dafür nanomechanische Siliziummikrocantilever. Die Cantilever wurden mit Tetraphosphonatwirten funktionalisiert, um eine Reihe von Gastmolekülen 1-4 auf der Oberfläche zu binden (Abbildung 40). Bei den gewählten Gästen handelt es sich um eine Serie von Butylammoniumchloriden, die sich lediglich durch die Anzahl der *N*-Methylgruppen unterscheiden. Es ergab sich, dass die Wirt-Gast-Bindung auf der Oberfläche für jeden Gast eine spezifische Biegung des Cantilevers hervorruft. Diese Tatsache ermöglicht nach Bergese *et al*. eine direkte, markierungsfreie Sortierung in Echtzeit.

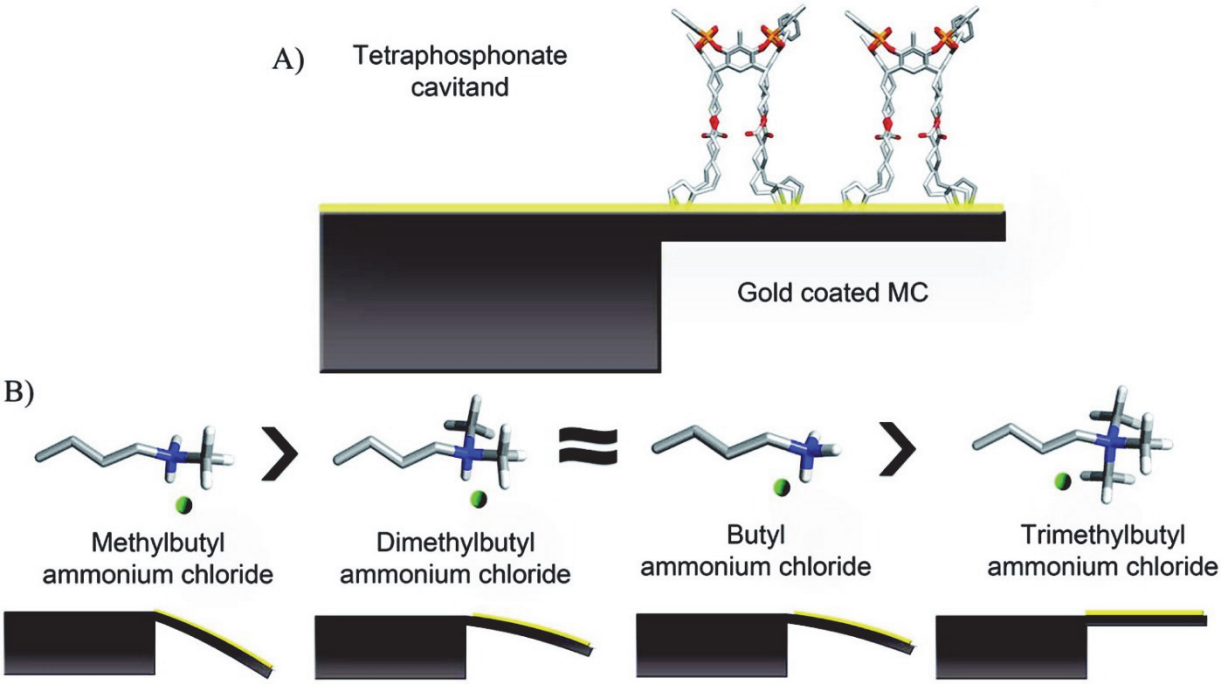
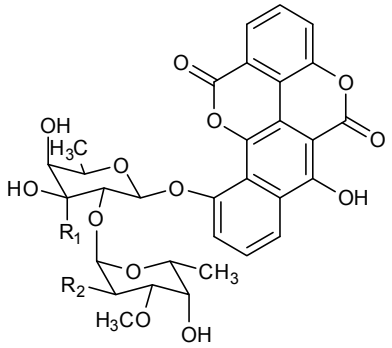


Abbildung 40: Wirkungsprinzip der selektiven Detektion von *N*-Methylammoniumsalzen durch einen mit Wirtmolekülen funktionalisierten Mikrocantilevers (MC). a) Goldbeschichteter (20 nm Goldschicht) Silizium-MC (500 × 100 × 1 μm^3) modifiziert mit disulfidfunktionaliserten Wirtmolekülen; b) Die unterschiedlichen Bindungsenergien der Komplexbildung des Wirtmoleküls mit verschiedenen *N*-Methylammoniumsalzen zeigen sich in den Oberflächenspannungen, die eine unterschiedlich starke Biegung des MCs hervorruft. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 99. Copyright © 2012, American Chemical Society.

Zum besseren Verständnis dieses Effekts wurde eine thermodynamische Studie mittels isothermaler Titrationskalorimetrie durchgeführt. Es wurden dabei die Bindungsaffinitäten der Tetraphosphonatwirte zu verschiedenen Butylammoniumchloriden bestimmt.

Laut Bergese *et al*. bindet Methylbutylammoniumchlorid am stärksten an den Wirt. Etwas weniger stark binden Dimethylbutylammoniumchlorid und Butylammoniumchlorid. Die schwächste Bindung zeigte Trimethylbutylammoniumchlorid. Die Stärke der Bindung und der durch ITC-Experimente ermittelte Trend spiegeln sich in der Intensität der Biegung des Cantilevers wider. Es kann demnach ein direkter Zusammenhang zwischen der Bindungsstärke und der Biegung der Oberfläche hergestellt werden.

In der Biochemie und Pharmazie findet isothermale Titrationskalorimetrie Anwendung im Bereich der Prüfung der Wirksamkeit von Medikamenten. Im Jahr 2004 veröffentlichten Portugal *et al.* eine Studie über das Antitumormittel Elsamicin A.[100] Elsamicin A wurde bereits 1985 durch Kawagushi *et al.* als potentielles Antitumormittel erforscht.[101] Es enthält ein kumarinartiges Chartarin-Chromophor, das sich in Desoxyribonukleinsäure (DNS) einlagern kann. Elsamicin A unterscheidet sich von verwandten Molekülen wie Chartreusin durch seine Disaccharideinheit, die einen Aminozucker enthält (Abbildung 41).



Elsamicin A: R_1= -CH_3, R_2= -NH_3^+
Chartreusin: R_1= -H, R_2= -OH

Abbildung 41: Chemische Struktur von Elsamicin A und Chartreusin.[100]

Elsamicin A bindet spezifisch an GC-reiche DNS-Sequenzen[102-104] und ist dazu in der Lage DNS aus der Z-Form in die B-Form umzulagern.[105] In der Gegenwart von Eisenionen und einem Reduktionsmittel kann Elsamicin A sogar eine Spaltung der DNS hervorrufen.[103] Die Aglyconeinheit des Elsamicin A ist in die Produktion von freien Radikalen involviert. Es zeigt dadurch eine gute Wirksamkeit gegen verschiedene Tumoren bei mäuseartigen Nagern und Menschen.[106]

In der Studie von Portugal *et al.* wurde mit Hilfe von isothermaler Titrationskalorimetrie und thermischer UV-Denaturierung die Bindung von Elsamicin A untersucht und thermodynamisch charakterisiert. Portugal *et al.* fanden heraus, dass Elsamicin A mit einer Bindungskonstante von K = 2.8 (± 0.2) × 10^6 M^{-1} an DNS bindet. Es bindet somit deutlich stärker an DNS als

Chartreusin. Dessen Bindungsaffinität zu DNS liegt bei deiner Bindungskonstante von K = 3.6 (± 0.3) × 10^5 M^{-1}.[100] Neben der erhöhten Bindungsaffinität von Elsamicin A an DNS weist Elsamicin A durch die Aminogruppe am Zucker eine bessere Löslichkeit auf als Chartreusin. Beide Vorteile des Medikaments können für die Weiterentwicklung von Medikamenten dieser Art genutzt werden.[100]

3.2.2 ^{1}H-NMR-Titrationen

Eines der gängigsten Verfahren zur quantitativen Untersuchung von nicht-kovalenten Wechselwirkungen in supramolekularen Verbindungen ist die NMR-Spektroskopie.[107] Wie bei der isothermalen Titrationskalorimetrie wird in der Regel eine Komponente des zu untersuchenden Komplexes, zum Beispiel der Wirt, mit einer bekannten Stoffmenge vorgelegt und der Gast hinzutitriert. Die chemischen Verschiebungen der Resonanzsignale nach jeder Zugabe lassen Rückschlüsse auf die Bindungseigenschaften wie die Bindungskonstante zu. Bedingung hierfür ist allerdings die Kenntnis über die Stöchiometrie des Komplexes. Ist diese nicht bekannt und kann diese auch nicht aus der vorher definierten Geometrie der Komponenten erahnt werden, steht vor der eigentlichen energetischen Untersuchung die Bestimmung des Verhältnisses von Wirt zu Gast im Komplex.

Eine etablierte Methode hierzu ist der so gennannte *Job Plot*. Hierbei wird die Gesamtkonzentration der in Lösung befindlichen Moleküle konstant gehalten, während der Anteil zwischen Wirt und Gast kontinuierlich verändert wird.

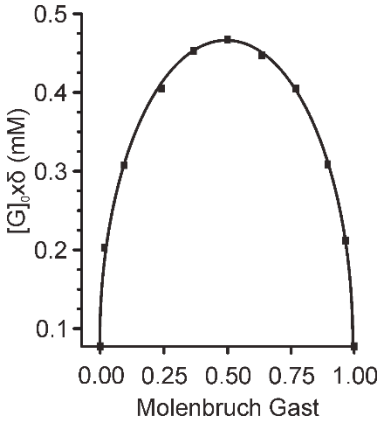


Abbildung 42: *Job Plot* eines virtuellen 1:1-Wirt-Gast-Komplexes, erhalten durch die Annahme einer chemischen Verschiebung des Wirt-Gast-Signals gegenüber dem Wirtsignal von 0.5 ppm.

Die Konzentration des Wirt-Gast-Komplexes [WG] ist dann maximal, wenn die Konzentrationen von Wirt [W] und Gast [G] zueinander der tatsächlichen Stöchiometrie entsprechen. Aus diesem Grund wird [WG] gegen den Molenbruch des Gasts aufgetragen.[108] Das Maximum der Kurve entspricht dem Verhältnis von Wirt zu Gast im Komplex (Abbildung

42).[109] Da sich [WG] in der Regel nicht direkt bestimmen lässt, kann näherungsweise die chemische Verschiebung eines spezifischen Signals im ^{1}H-NMR-Spektrum herangezogen werden.

Wurde die Stöchiometrie des Wirt-Gast-Komplexes hinreichend bestimmt, folgt als nächstes die Untersuchung der Bindungseigenschaften. An dieser Stelle wird lediglich das 1:1-Bindungsmodell besprochen. Handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion, gilt Gleichung (19).

$$W + G \leftrightarrows WG \tag{19}$$

Die thermodynamische Gleichgewichtskonstante K ist ein Maß für bevorzugte Bildung des Wirt-Gast-Komplexes. Dementsprechend ist Gleichung (20) fundamental für ein simples 1:1-Bindungsmodell.

$$K = \frac{[WG]}{[W][G]} \tag{20}$$

Entsprechend den Herleitungen von Thordarson lässt sich die Bindungskonstante K durch Gleichung (21) ermitteln.

$$[WG] = \frac{1}{2}\left(G_0 + W_0 + \frac{1}{K}\right) - \sqrt{\left(G_0 + W_0 + \frac{1}{K}\right)^2 + 4[W_0][G_0]} \tag{21}$$

Bezogen auf die Untersuchung von Wirt-Gast Komplexen mit Hilfe von NMR-Titrationen kann die chemische Verschiebung eines Signals, dessen Position als gewichtetes Mittel aus freiem Wirt oder Gast und Wirt-Gast-Komplex entsteht, stellvertretend für die *[WG]* eingesetzt werden (Gleichung 22).

$$[WG] = \frac{1}{2}\left(G_0 + W_0 + \frac{1}{K}\right) - \sqrt{\left(G_0 + W_0 + \frac{1}{K}\right)^2 + 4[W_0][G_0]} \tag{22}$$

An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass es im Rahmen der Untersuchung der Bindungskonstante Grenzen der Zuverlässigkeit gibt, die bei etwa K = 100,000 M^{-1} liegen.[110]

In der Literatur gibt es zahlreiche Beispiele für die Verwendung von ^{1}H-NMR-Titrationen zur Bestimmung der Bindungsstärke von Wirt-Gast-Komplexen.[107, 111-112]
Im Jahr 2014 veröffentlichten Mirkin *et al*. eine Arbeit über die Synthese und Analyse von neuartigen calix[4]arenbasierten ionengesteuerten Rezeptorsystemen (Abbildung 43).[113]

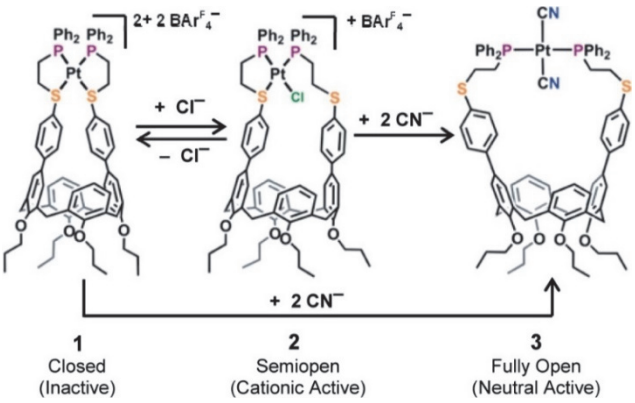


Abbildung 43: Bildung des offenen calix[4]arenbasierten ionengesteuerten Rezeptorsystems 3 ausgehend von der geschlossenen Spezies 1 über die halboffene Spezies 2. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 113. Copyright © 2014, American Chemical Society.

Mit Hilfe von ^{1}H-NMR-Titrationen war es ihnen möglich, das Bindungsverhalten der in Abbildung 43 gezeigten Komplexe zu verstehen. Sie fanden dabei heraus, dass Veränderung der Koordinationsgeometrie mit einer Veränderung der Größe der Kavität und der Art der ausgebildeten elektrostatischen und Dipol-Wechselwirkungen einhergeht.

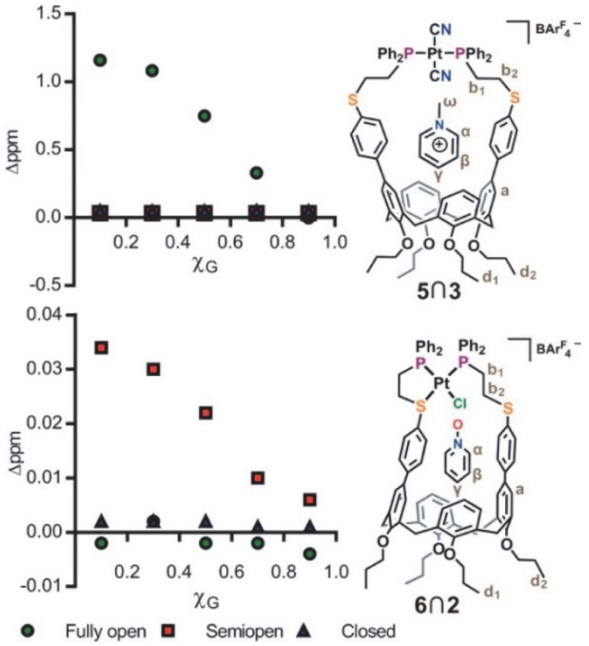


Abbildung 44: ^{1}H-NMR-Titrationskurven der ionengesteuerten Rezeptorsysteme 1 – 3 und den dazugehörigen Einschlusskomplexen mit den Gästen 5 (oben) und 6 (unten). Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz [113]. Copyright © 2014, American Chemical Society.

Abbildung 44 zeigt die ^{1}H-NMR-Titrationskurven der drei ionengesteuerten Rezeptorsysteme 1 – 3. Titriert wurde mit den Gästen 5 (oben) und 6 (unten). Dabei zeigt sich, dass im ^{1}H-NMR-Spektrum lediglich Veränderungen auftreten, wenn Rezeptor 3 mit 5 und Rezeptor 2 mit 6 titriert wird. Beide Gäste binden nicht in den geschlossenen Rezeptor 1. Die Änderung der

Koordinationsgeometrie ermöglicht demnach die selektive Bindung von Substraten und kann mittels ^{1}H-NMR-Titrationsexperimenten nachvollzogen werden.

Im Jahr 2015 veröffentlichten de Beer *et al*. eine Arbeit über die Synthese und spektroskopische Analyse eines bis(triazolium)acridinbasierten [2]Rotaxans (Abbildung 45).

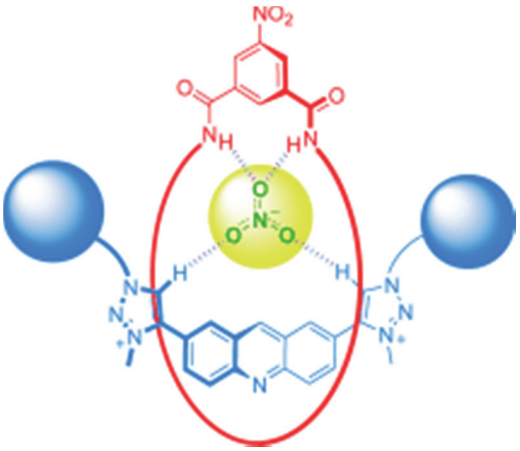


Abbildung 45: Vereinfachte Darstellung des bis(triazolium)acridinbasierten [2]Rotaxans. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 114. Copyright © 2015, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Das [2]Rotaxan besitzt die Fähigkeit verschiedene Anionen in seine Kavität aufnehmen zu können und dort zu binden. Es zeigt dabei unterschiedlich hohe Affinitäten zu verschiedenen (Oxo)anionen.[114] In einer ausführlichen ^{1}H-NMR-Titrationsstudie wurden die Rezeptoreigenschaften des [2]Rotaxans näher untersucht (Abbildung 46).

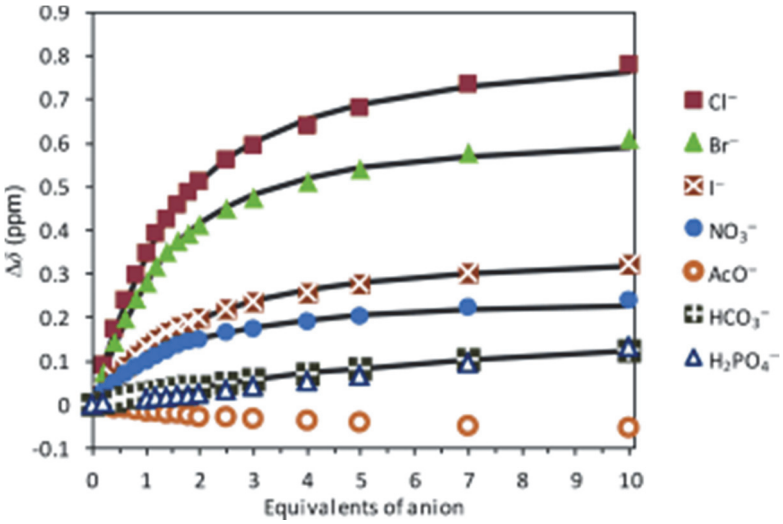


Abbildung 46: ^{1}H-NMR-Titrationskurven des bis(triazolium)acridinbasierten [2]Rotaxans mit verschiedenen Anionen ($CDCl_3$/MeOD/D_2O 45:45:10, 298 K). Die Kurven wurden durch die Auftragung der Verschiebung des Makrozyklusprotons b erhalten. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 114. Copyright © 2015, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Dabei zeigte sich, dass das Rotaxan in einem kompetitiven organisch/wässrigen Lösungsmittelgemisch ($CDCl_3$/MeOD/D_2O 45:45:10) neben verschiedenen Halogeniden auch

Oxoanionen bindet. Bemerkenswert war dabei besonders die hohe Selektivität für NO_3^--Anionen gegenüber basischeren Oxoanionen wie AcO^-, HCO_3^- und $H_3PO_4^-$. Die Titrationsstudie von de Beer *et al*. zeigt demnach den Zusammenhang zwischen dem sorgfältigen Design eines mechanisch verriegelten Rezeptors mit einer für verschiedene Anionen zugänglichen Kavität und der resultierenden Selektivität und Bindungsaffinität für bestimmte Anionen.

4. Veröffentlichte Arbeiten

4.1 *Substituent Effects on Axle Binding in Amide Pseudorotaxanes: Comparison of NMR Titration and ITC Data with DFT Calculations*

Lena Kaufmann, Egor V. Dzyuba, Friedrich Malberg, Nora L. Löw, Matthias Groschke, Boris Brusilowskij, Juhani Huuskonen, Kari Rissanen, Barbara Kirchner und Christoph A. Schalley.

Eingereicht am 26. Januar 2012, veröffentlicht am 23. März 2012.

Veröffentlicht in *Organic and Biomolecular Chemistry* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der Royal Society of Chemistry (Copyright © 2012).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1039/C2OB25196E). Im Sonderdruck zu der vorliegenden Arbeit befindet sich ein vollständiger Ausdruck des Artikels, inklusive ergänzender Informationen (*supplementary information*).

4.1.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung

In einer ausführlichen Studie wurde durch ^{1}H-NMR-Titrationen, isothermale Titrationskalorimetrie (ITC) und Dichtefunktionalberechnungen (DFT) das Bindungsverhalten von unterschiedlich substituierten Diamid-Achsenmolekülen und Hunter/Vögtle Tetralactam-Makrozyklen untersucht (Abbildung 47). Es konnte dabei festgestellt werden, dass Gastmoleküle mit Alkyl- oder Alkenylsubstituenten (2 und 3) signifikant höhere Bindungsaffinitäten zum Tetralactam-Makrozyklus (1) aufweisen als Gastmoleküle mit Arylsubstituenten (4-12) und deren unterschiedlich substituierte Analoga. Zudem konnten weitere Unterschiede herausgestellt werden. Während die Bindung der aryl- und alkenylsubstituierten Achsenmoleküle enthalipsch getrieben ist, ist die Bindung der alkylsubstituierten Achsen entropisch getrieben. Weiteren Einfluss auf die Bindungsaffinität haben die *para*-Substiutenten der Aryleinheiten. Elektronenschiebende Substituenten erhöhen die Bindungsaffinität zum Makrozyklus, während elektronenziehenden Substituenten diese herabsetzen. Die Bindungskonstanten wurden durch ^{1}H-NMR-Titrationen und isothermale Titrationskalorimetrie bestimmt. Die erhaltenen experimentellen Daten der beiden Methoden stimmen gut überein und werden durch die Dichtefunktionalberechnungen bestätigt.

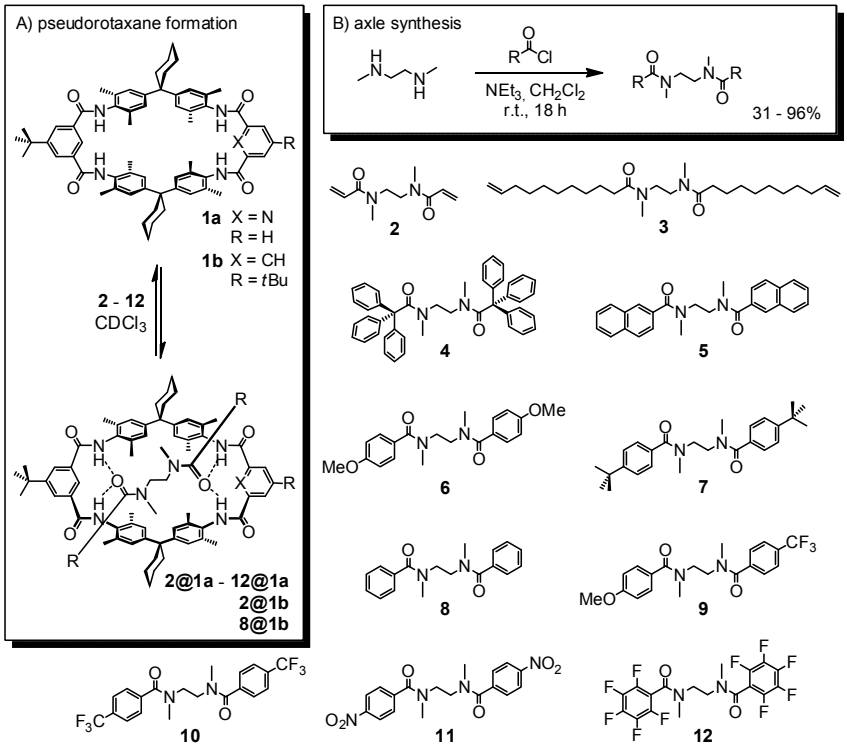


Abbildung 47: A) Bindungsmotiv des Pseudorotaxans aus Hunter/Vögtle Tetralactam-Makrozyklus 1a und 1b mit Diamidachse 2; B) Synthese der Diamidachsen 2-12 mit verschiedenen Substituenten R. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 115. Copyright © 2012, Royal Society of Chemistry.

4.1.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten

Die Synthese der Tetralactam-Makrozyklen und die Synthese von Achse 2 sowie die Durchführung und Auswertung der ^{1}H-NMR-Titrationen erfolgten durch Lena Kaufmann. Die Synthesen der übrigen Achsen wurden von Egor V. Dzyuba und Matthias Groschke durchgeführt. Die Durchführung und Auswertung der ITC-Messungen erfolgte in Eigenleistung. Die theoretischen Berechnungen wurden von Friedrich Malberg durchgeführt. Das Züchten der Kristalle geschah durch Lena Kaufmann, das Messen und Lösen der Strukturen erfolgte durch Juhani Huuskonen. Das Erstellen des Konzepts und Verfassen des Manuskripts erfolgte in Eigenleistung in Zusammenarbeit mit Lena Kaufmann und Egor V. Dzyuba. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

4.2 *Synthesis of Multivalent Host and Guest Molecules for the Construction of Multithreaded Diamide Pseudorotaxanes*

Nora L. Löw, Egor V. Dzyuba, Boris Brusilowskij, Lena Kaufmann, Elisa Franzmann, Wolfgang Maison, Emily Brandt, Daniel Aicher, Arno Wiehe und Christoph A. Schalley.

Eingereicht am 21. November 2011, veröffentlicht am 09. Februar 2012.

Veröffentlicht in *Beilstein Journal of Organic Chemistry* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung des Beilstein-Instituts (Copyright © 2012).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.3762/bjoc.8.24). Im Sonderdruck zu der vorliegenden Arbeit befindet sich ein vollständiger Ausdruck des Artikels, inklusive ergänzender Informationen (*supplementary information*).

4.2.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zur Darstellung von verschiedenen multivalenten Hunter/Vögtle Tetralactam-Makrozyklus/Diamid-Pseudorotaxanen eine Serie von di-, tri- und tetravalenten Wirt- und Gastmolekülen synthetisiert. Hierbei wurden iodsubstituierte Vorstufen von Wirt- und Gastmolekülen durch Kreuzkupplungsreaktionen nach Sonogashira mit verschiedenvalenten Spacereinheiten umgesetzt.

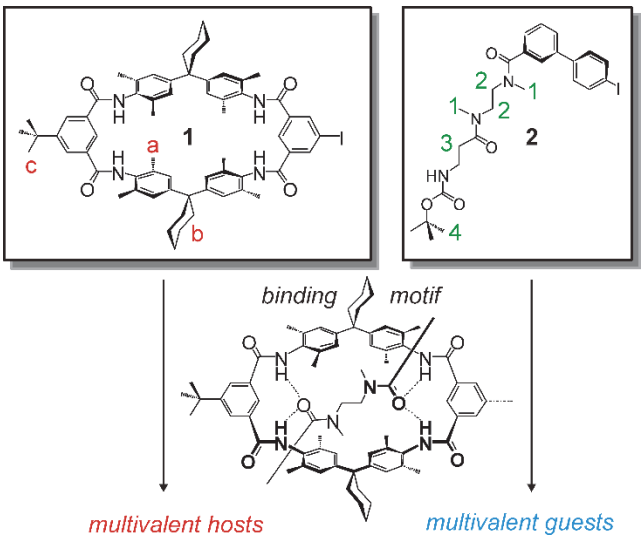


Abbildung 48: Iodsubstituierter multivalenter Hunter/Vögtle Tetralactam-Makrozyklus 1 und Achsenvorstufe 2. In der Mitte darstellt ist das Bindungsmotiv von Wirt und Achse mit vier N-H···O=C Wasserstoffbrücken-Bindungen. Angepasst und übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 116. Copyright © 2012, Beilstein-Institut.

Durch dieses Bausteinprinzip ist es möglich Wirt- und Gastmoleküle mit eine wohldefinierten Zahl an Bindungsstellen zu synthetisieren (Abbildung 48). Neben der Zahl der Bindungsstellen

kann hier durch die hohe Rigidität der Spacereinheiten auch die räumliche Anordnung der Bindungsstellen kontrolliert werden.

Die Pseudorotaxanbildung der korrespondierenden Wirt- und Gastmoleküle konnte durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie gezeigt werden. Bei der Mischung von Wirt und Gast im Verhältnis 1:1 wird im ^{1}H-NMR-Spektrum eine deutliche Signalverschiebung der Diamidprotonen der Achse sichtbar Abbildung 49. Die Signale der Achsenprotonen 1, 2 und 3 verschieben sich durch die Einlagerung in die Kavität des Makrozyklus deutlich ins Hochfeld.

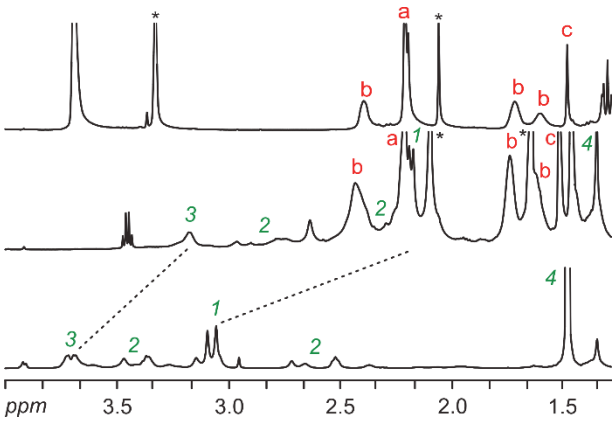


Abbildung 49: Aliphatischer Bereich der ^{1}H-NMR-Spektren (CD_2Cl_2/CD_3OD (10:1), 500 MHz, 298 K) von divalentem Tetralactam-Makrozyklus (oben), divalentem Pseudorotaxan (Mitte) und divalenter Achse (unten). Angepasst und übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 116. Copyright © 2012, Beilstein-Institut.

Eine genauere thermodynamische Analyse der multivalenten Pseudorotaxane durch ^{1}H-NMR-Titrationen und isothermale Titrationskalorimetrie war aufgrund der schlechten Löslichkeit der Wirtmoleküle in aprotischen Lösungmitteln wie Chloroform leider nicht möglich. Die durchgeführten ^{1}H-NMR-Experimente liefern daher lediglich qualitative Hinweise auf die Bildung der Pseudorotaxane.

4.2.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten

Vorstufen der Synthese wurden von Boris Brusilowskij durchgeführt. Diese wurden in Eigenleistung wiederholt und deutlich verbessert. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgten in Eigenleistung. Elisa Franzmann führte die Synthese des Adamantan-Spacers durch. Emily Brandt und Daniel Aicher stellten den Porphyrin-Spacer zur Verfügung zur Verfügung. Lena Kaufmann half bei der Synthese einiger Grundbausteine. Die Diskussion der Ergebnisse, das Erstellen des Konzepts und das Verfassen des Manuskripts erfolgte in Eigenleistung zusammen mit Egor V. Dzyuba. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

4.3 *CH•••O Hydrogen Bonds in "Clicked" Diketopiperazine-Based Amide Rotaxanes*

Egor V. Dzyuba, Lena Kaufmann, Nora L. Löw, Annika K. Meyer, Henrik D. F. Winkler, Kari Rissanen und Christoph A. Schalley.

Eingereicht am 16. August 2011 und veröffentlicht am 16. August 2011.

Veröffentlicht in *Organic Letters* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der *American Chemical Society* (Copyright © 2011).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1021/ol201915j). Im Sonderdruck zu der vorliegenden Arbeit befindet sich ein vollständiger Ausdruck des Artikels, inklusive ergänzender Informationen (s*upplementary information*).

4.3.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung

Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Hunter/Vögtle Tetralactam-Makrozyklus/Diketopiperazin-Rotaxane R1 und R2 mittels kupferkatalysierter 1,3-dipolarer Cycloaddition („Click"-Chemie) synthetisiert (Abbildung 50). Basis der Rotaxane ist das neuartige *N,N'*-Dipropargyldiketopiperazin-Achsenmittelstück. Dieses lagert mit hoher Affinität in die Kavität des Makrozyklus ein und fungiert dort als Templat für die Anbringung der azidfunktionalisierten Stoppereinheiten mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition.

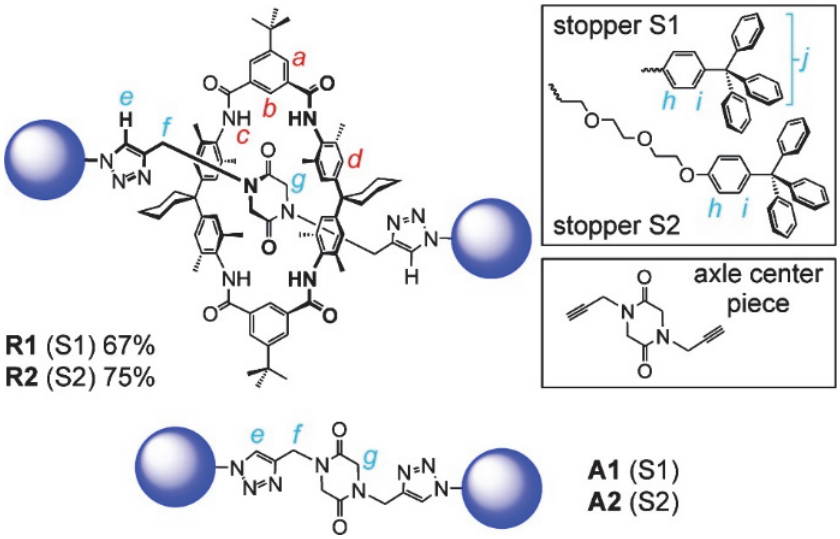


Abbildung 50: Rotaxane R1 und R2 und die entsprechenden freien gestopperten Achsen A1 und A2 (Nebenprodukte aus der Rotaxansynthese). Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 39. Copyright © 2011, American Chemical Society.

Durch den Einsatz von zwei verschiedenen Stoppereinheiten S1 und S2 resultieren die beiden [2]Rotaxane R1 und R2 mit guten Ausbeuten von 67% und 75%. Da die Stoppereinheiten S1

und S2 sowie das Diketopiperazinderivat im Überschuss eingesetzt werden, werden als Nebenprodukte die freien gestopperten Achsen A1 und A2 gebildet.

^{1}H-NMR-Spektroskopie ermöglicht einen Einblick in die Rotaxanstruktur. Tieffeld-Verschiebungen der Signale der Amid-Protonen und des inneren Protons der Isophthaloyleinheit des Makrozyklus belegen eine durchgefädelte Struktur in Rotaxan R1 und R2 (Abbildung 51 c).

Zuletzt wurde die Schaltbarkeit von [2]Rotaxan R2 untersucht. Hierbei zeigte sich, dass es möglich ist das Bindungsmotiv durch die Zugabe von Anionen (nBu$_4$OAc oder nBu$_4$Cl) zu verändern.

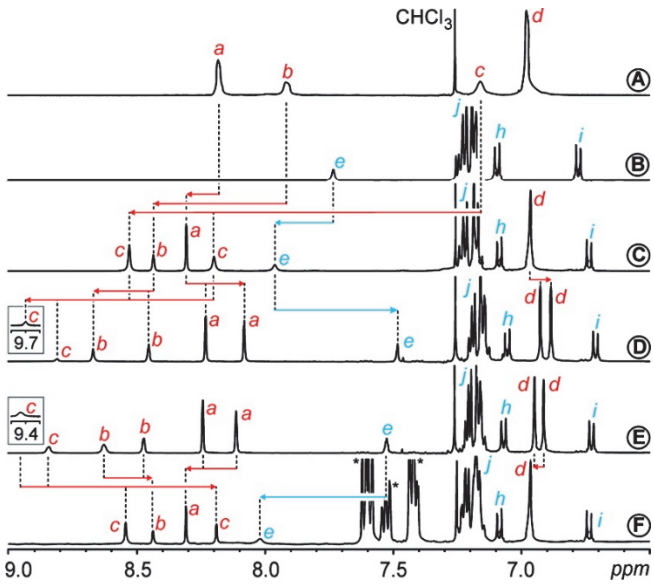


Abbildung 51: Aromatischer Bereich der ^{1}H-NMR-Spektren (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K) von (A) Makrozyklus, (B) Achse A2, (C) [2]Rotaxan R2, (D) R2 nach der Zugabe von 1 Äquiv. nBu$_4$OAc, (E) R2 nach der Zugabe von 1 Äquiv. nBu$_4$Cl, und (F) dem chloridgeschalteten R2 nach der Zugabe von $NaBPh_4$ (*: $NaBPh_4$ Phenyleinheiten). Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 39. Copyright © 2011, American Chemical Society.

Das Anion induziert eine Symmetrieaufhebung durch eine Translationsbewegung des Makrozyklus entlang der Achse und bindet über Wasserstoffbrücken-Bindungen an den Triazolwasserstoff sowie an zwei Amidprotonen des Makrozyklus. Wie Abbildung 51 zeigt, ist die Schaltung der Rotaxane langsamer als die NMR-Zeitskala bei Raumtemperatur und reversibel durch die Ausfällung des Salzes mit Hilfe von $NaBPh_4$.

4.3.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten

Die Synthesen der Rotaxane erfolgten in Eigenleistung in Zusammenarbeit mit Egor V. Dzyuba und Lena Kaufmann. Die ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden von Lena Kaufmann zusammen mit Egor V. Dzyuba und Annika Meyer durchgeführt und ausgewertet.

Das Züchten der Kristalle erfolgte durch Lena Kaufmann. Das Messen und Lösen der Kristallstrukturen geschah durch Kari Rissanen. Die Kraftfeldrechnungen für das Strukturmodell wurden von Egor V. Dzyuba durchgeführt. Die Diskussion der Ergebnisse, das Erstellen des Konzepts und Verfassen des Manuskripts erfolgte in Zusammenarbeit mit Egor V. Dzyuba und Lena Kaufmann. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

4.4 *Evaluation of Multivalency as an Organization Principle for the Efficient Synthesis of Doubly and Triply Threaded Amide Rotaxanes*

Lena Kaufmann, Nora L. Traulsen, Andreas Springer, Hendrik V. Schröder, Toni Mäkelä, Kari Rissanen und Christoph A. Schalley.

Eingereicht am 17. März 2014, veröffentlicht am 17. April 2014.

Veröffentlicht in *Organic Chemistry Frontiers* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der *Royal Society of Chemistry* (Copyright © 2014).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1039/C4QO00077C). Im Sonderdruck zu der vorliegenden Arbeit befindet sich ein vollständiger Ausdruck des Artikels, inklusive ergänzender Informationen (s*upplementary information*).

4.4.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung

Diese Studie beschreibt die Synthese und thermodynamische Analyse von mono-, di-, und trivalenten Tetralactam-Makrozyklus/Diamid-Pseudorotaxanen. Die Untersuchung des Bindungsverhaltens erfolgte durch ^{1}H-NMR-Experimenten und isothermaler Titrationskalorimetrie. Ein genaues Bild über das Bindungsmotiv im monovalenten Pseudorotaxan lieferte eine Kristallstrukturanalyse.

Die Darstellung der di- und trivalenten Wirt- und Achsenmoleküle erfolgte nach dem Baukastenprinzip. Monovalente Wirt- und Achsenbausteine wurden durch Kreuzkupplungsreaktionen nach Sonogashira mit Di- bzw. Triethinylbenzol-Spacern verknüpft.

Die in Lösung auftretende Pseudorotaxanbildung konnte mit Hilfe von ^{1}H-NMR-Titrationsexperimenten und den dabei auftretenden typischen Signalverschiebungen nachgewiesen werden. Abbildung 52 zeigt die Tieffeld-Verschiebungen für die Signale der Amid-Protonen und des inneren Protons der Isophthaloyleinheit sowie die Hochfeldverschiebung der Signale der NCH_3- und NCH_2-Protonen der Achse. Der Austausch erfolgt bei den di- und trivalenten Pseudorotaxanen langsam bezogen auf die NMR-Zeitskala. Die thermodynamische Analyse der Pseudorotaxane erfolgte durch isothermale Titrationskalorimetrie in Verbindung mit einer *double mutant cycle*-Analyse. Die Untersuchung zeigte, dass im divalenten Pseudorotaxan schwach positive Kooperativität auftritt.

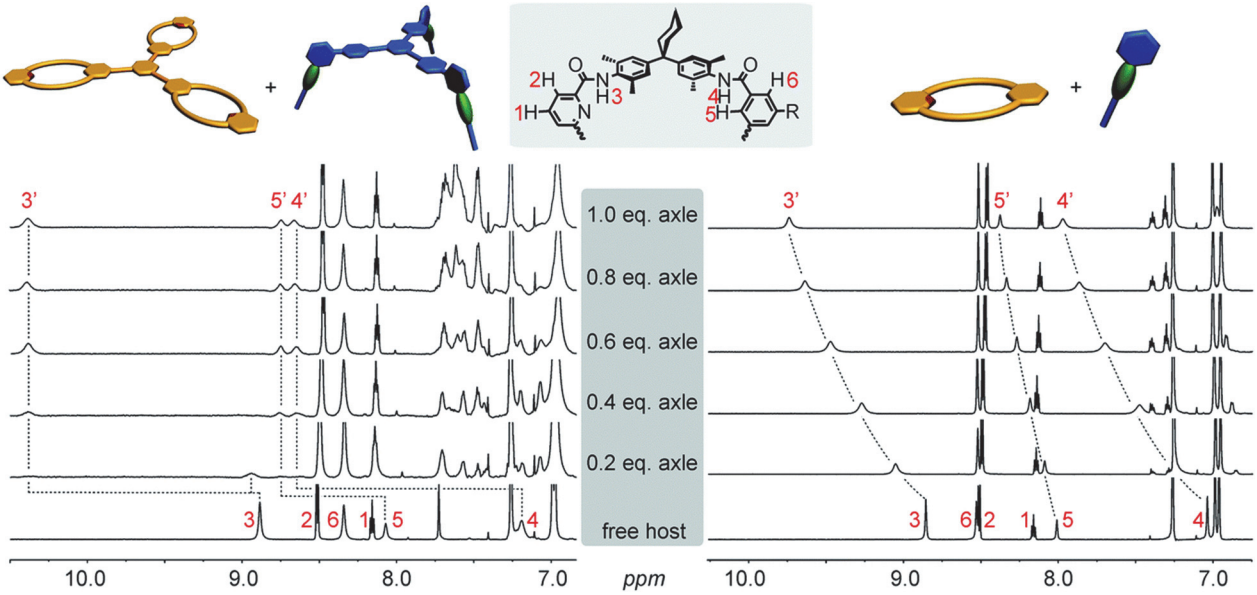


Abbildung 52: ^{1}H-NMR-Titrationen (Chloroform, 298 K, 700 MHz): Trivalentes Pseudorotaxan (links), monovalentes Pseudorotaxan (rechts). Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 117. Copyright © 2014, Royal Society of Chemistry.

Im trivalenten Pseudorotaxan ist der erste Ringschluss demnach ebenfalls schwach positiv kooperativ. Der zweite Ringschluss ist nach den Berechnungen jedoch nicht bis schwach negativ kooperativ. Dies lässt vermuten, dass innerhalb des trivalenten Pseudorotaxans strukturbedingte Spannungen auftreten, die jedoch durch die freiwerdende Bindungsenergie kompensiert werden können.

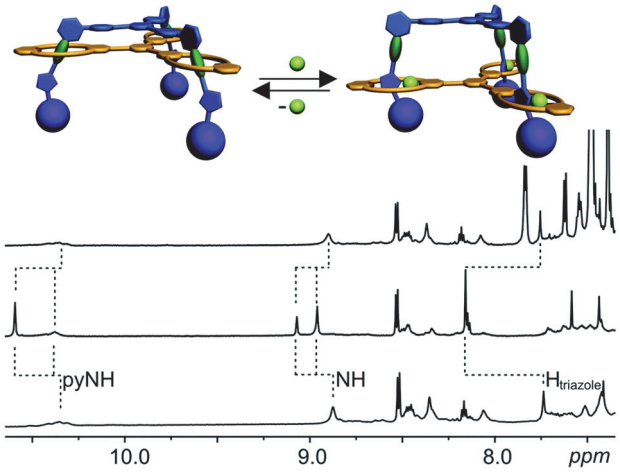


Abbildung 53: Schaltung des trivalenten Rotaxans durch die Zugabe/Ausfällung von Chloridionen. ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$, 298 K, 700 MHz) des Rotaxans vor der Chloridzugabe (unten), nach der Chloridzugabe durch NBu_4Cl (Mitte), und nach der Ausfällung des Chlorids durch $NaBPh_4$ (oben). Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 117. Copyright © 2014, Royal Society of Chemistry.

Eine Modifikation der Achsenendgruppen mit Alkinen ermöglicht die mechanische Verriegelung der di- und trivalenten Pseudorotaxane zu Rotaxanen. Durch kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen können azidfunktionalisierte Stoppereinheiten angebracht

werden. Die strukturelle Analyse der resultierenden di- und trivalenten Rotaxane erfolgte durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie und tandem-massenspektrometrische Untersuchungen.
Die Rotaxane wurden auch auf ihre Schaltbarkeit untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Zugabe von Chloridionen zu einer Lösung des trivalenten Rotaxans eine Translationsbewegung des Wirts entlang der Achse induziert. Der Makrozyklus verschiebt sich dabei von der Diamidbindungsstelle zur benachbarten Triazoleinheit. Es bilden sich dabei zwei Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen dem Chloridion und den Amid-Protonen des Makrozyklus (pyNH bzw. NH in Abbildung 53) und eine weitere zwischen dem Chloridion und dem C-H der Triazoleinheit der Achse ($H_{triazol}$ in Abbildung 53). Die Aufspaltung der beiden Signale erfolgt durch die unsymmetrische Einlagerung des Chloridions in den Makrozyklus, da das Ion strukturell bedingt an die äußeren (pyNH) und inneren (NH) Isophthalamide bindet. Durch das Ausfällen der Chloridionen kann dieser Prozess rückgängig gemacht werden.

4.4.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten

Die Synthesen aller Wirt- und Gastmoleküle sowie das Züchten der Kristalle wurden durch Lena Kaufmann mit Unterstützung von Hendrik V. Schröder durchgeführt. Die Durchführung und Auswertung der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgten durch Lena Kaufmann. Die ITC-Messungen und die *double mutant cycle*-Analyse wurden in Eigenleistung durchgeführt und ausgewertet. Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden von Andreas Springer durchgeführt, die Auswertung der Spektren erfolgte in Zusammenarbeit mit Lena Kaufmann. Die UV/Vis-Experimente erfolgten durch Hendrik Schröder. Das Messen und Lösen der Kristallstruktur wurde von Kari Rissanen und Toni Mäkelä durchgeführt. Die Diskussion der Ergebnisse, das Erstellen des Konzepts und Verfassen des Manuskripts erfolgten durch Lena Kaufmann und in Eigenleistung. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

4.5 *Chelate cooperativity effects on the formation of di- and trivalent pseudo[2]rotaxanes with diketopiperazine threads and tetralactam wheels*

Nora L. Traulsen, Christoph H.-H. Traulsen, Peter M. Deutinger, Sebastian Müller, Deborah Schmidt, Igor Linder und Christoph A. Schalley.

Eingereicht am 11. August 2015, veröffentlicht am 07. September 2015.

Veröffentlicht in *Organic and Biomolecular Chemistry* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der *Royal Society of Chemistry* (Copyright © 2015).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1039/C5OB01687H). Im Sonderdruck zu der vorliegenden Arbeit befindet sich ein vollständiger Ausdruck des Artikels, inklusive ergänzender Informationen (s*upplementary information*).

4.5.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung

In dieser Veröffentlichung wird die Bildung von mono-, di- und trivalenten Pseudorotaxanen aus Diketopiperazin-Gästen und Tetralactam-Makrozyklus-Wirten beschrieben.

Im Fokus steht dabei der Einfluss von Chelat-Kooperativität auf die Bildung von multivalenten Komplexen. Es wurden dafür zwei Serien von Gastmolekülen synthetisiert. Die beiden Serien unterscheiden sich in der Art ihrer Spacereinheiten (Abbildung 54). Der eine Spacer hat eine präorganisierte dachartige Struktur, wohingegen der andere Spacer mit seinem flachen Mittelstück eher flexibel ist. Die Synthese der di- und trivalenten Achsenmoleküle gelang über zwei Stufen. Im ersten Schritt erfolgte die Verlängerung des jeweiligen Spacermittelstücks durch Ethersynthesen mit unterschiedlich langen Alkylketten. Die verlängerten Spacerbausteine wurden mit Diketopiperazinbindungseinheiten zu den di- und trivalenten Achsen verknüpft.

Als Wirtmoleküle wurden mono-, di- und trivalente pyridinfunktionalisierte Tetralactam-Makrozyklen verwendet (Abbildung 54). Die Synthese erfolgte auch hier nach dem Baukastenprinzip ausgehend von einem pyridinfunktionalisierten Tetralactam-Makrozyklus. Der monovalente Baustein wurde durch Kreuzkupplungsreaktionen nach Sonogashira mit dem gewünschten Spacer (Di- bzw. Triethinylbenzol) zu den di- und trivalenten Wirten verknüpft.

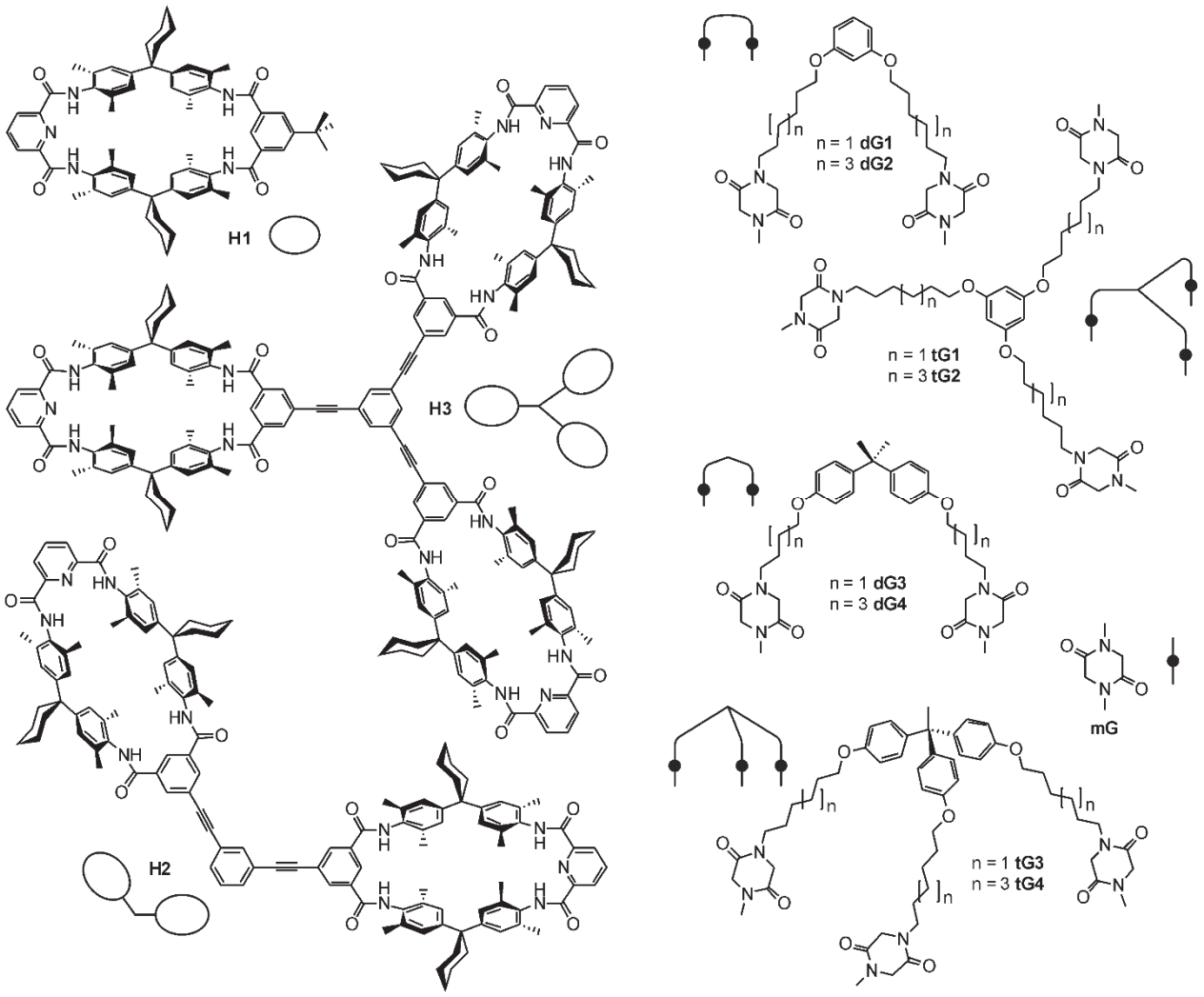


Abbildung 54: Chemische Strukturen und Cartoons der untersuchten Wirt- und Gastmoleküle. Übernommen aus Referenz 118. Copyright © 2015, Royal Society of Chemistry.

Alle im Rahmen dieser Studie untersuchten di- und trivalenten Pseudorotaxane zeigen positive Chelat-Kooperativität. Die Pseudorotaxane mit präorganisierter Struktur wiesen dabei jedoch etwas höhere Kooperativitätsfaktoren auf als die Pseudorotaxane mit flexibler Struktur. Dieser Effekt war bei den divalenten Pseudorotaxanen deutlich stärker als bei den trivalenten Pseudorotaxanen. Kraftfeldrechnungen ermöglichten einen genaueren Einblick in die Struktur der sich bildenden Pseudorotaxane und veranschaulichten die Deutung der thermodynamischen Daten. Sie zeigten, wie wichtig es ist, dass die gewählten Spacereinheiten neben der richtigen Geometrie auch die richtige Länge aufweisen, da zu kurze Spacer Spannungen erzeugen können.

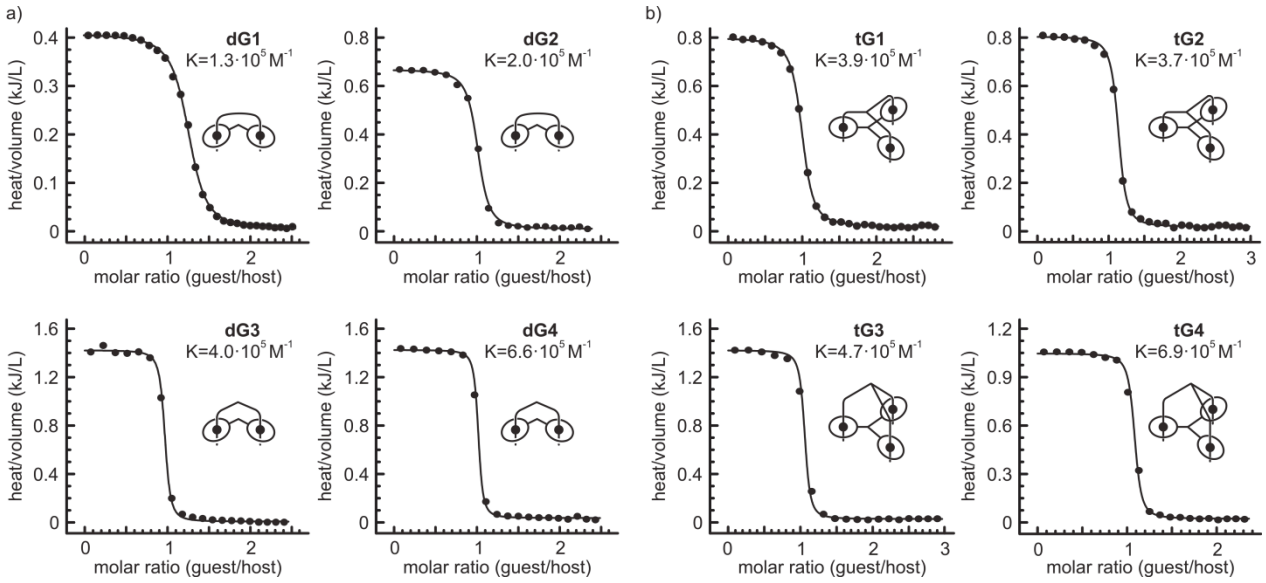


Abbildung 55: ITC-Grafiken (*heat/volume* gegen *molar ratio guest/host*) von a) divalentem Tetralactam-Makrozyklus H2 mit divalenten Diketopiperazinachsen (dG1-dG4) und b) trivalentem Tetralactam-Makrozyklus H2 mit trivalenten Diketopiperazin-Achsen (tG1-tG4). Alle Titrationen wurden bei 298 K in trockenem $CHCl_3$ durchgeführt. Übernommen aus Referenz 118. Copyright © 2015, Royal Society of Chemistry.

4.5.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten

Die Synthesen aller Wirt- und Gastmoleküle wurden in Eigenleistung mit Unterstützung von Sebastian Müller, Christoph H.-H. Traulsen, Peter M. Deutinger und Deborah Schmidt und Igor Linder durchgeführt. Die Durchführung der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgte in Eigenleistung in Zusammenarbeit mit Peter M. Deutinger. Die Auswertung der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgte in Zusammenarbeit mit Christoph H.-H. Traulsen. Die ITC-Messungen und die *double mutant cycle*-Analyse wurden in Eigenleistung durchgeführt und ausgewertet. Die Durchführung und Auswertung der Kraftfeldrechnungen erfolgte in Eigenleistung. Die Diskussion der Ergebnisse, das Erstellen des Konzepts und Verfassen des Manuskripts erfolgte in Eigenleistung und in Zusammenarbeit mit Christoph H.-H. Traulsen. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

4.6 *Chelate Cooperativity and Spacer Length Effects on the Assembly Thermodynamics and Kinetics of Divalent Pseudorotaxanes*

Wei Jiang, Karol Nowosinski, Nora L. Löw, Egor V. Dzyuba, Fabian Klautzsch, Andreas Schäfer, Juhani Huuskonen, Kari Rissanen und Christoph A. Schalley.

Veröffentlicht am 10. Januar 2012.

Veröffentlicht in *Journal of the American Chemical Society* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der *American Chemical Society* (Copyright © 2011).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1021/ja2107096). Im Sonderdruck zu der vorliegenden Arbeit befindet sich ein vollständiger Ausdruck des Artikels, inklusive ergänzender Informationen (s*upplementary information*).

4.6.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung

Im Rahmen dieser Studie wurden homo- und heterodivalente Krone/Ammonium-Pseudorotaxane mit unterschiedlichen Spacereinheiten synthetisiert und mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie und ESI-Massenspektrometrie untersucht.

Die homodivalenten Pseudorotaxane wurden in Bezug auf die Thermodynamik der divalenten Bindung und der Chelat-Kooperativität untersucht (Abbildung 56 links). Bei dem kürzesten gewählten Spacer konnte dabei im Vergleich zu längeren Spacereinheiten die höchste Chelat-Kooperativität festgestellt werden. Auf der Basis einer Kristallstruktur konnte gezeigt werden, dass der Spacer durch zusätzliche Wechselwirkungen zur Bindung des divalenten Pseudorotaxans beiträgt und diese dabei verstärkt. Bereits minimale Veränderungen der Spacerlänge reduzieren diesen Effekt drastisch. Dies spiegelt sich in großen Unterschieden in den effektiven Molaritäten wider.

Mit einer ähnlichen Serie von heterodivalenten Pseudorotaxanen wurden die Spacereinflüsse auf die Barriere eines intramolekularen Einfädelungsschrittes untersucht (Abbildung 56 rechts). Der kürzeste Spacer bildet hier eine gespannte Übergangsstruktur, wodurch der zweite Einfädelungsschritt langsamer verläuft als bei längeren Spacereinheiten. Während längere Spacereinheiten enthalpische Spannungen reduzieren, sind diese entropisch gesehen durch die strukturelle Fixierung während des zweiten Einfädelungsschrittes eher unvorteilhaft. Spacer, die zusätzliche Wechselwirkungen im Komplex bilden, erschweren die Analyse von multivalenten Bindungen deutlich. Eine Annahme, die davon ausgeht, dass die beiden

Bindungsstellen in einem divalenten Pseudorotaxan durch einen flexiblen Spacer miteinander verknüpft sind, erweist sich demnach eher als eine grobe Näherung, nicht etwa als gutes Modell.

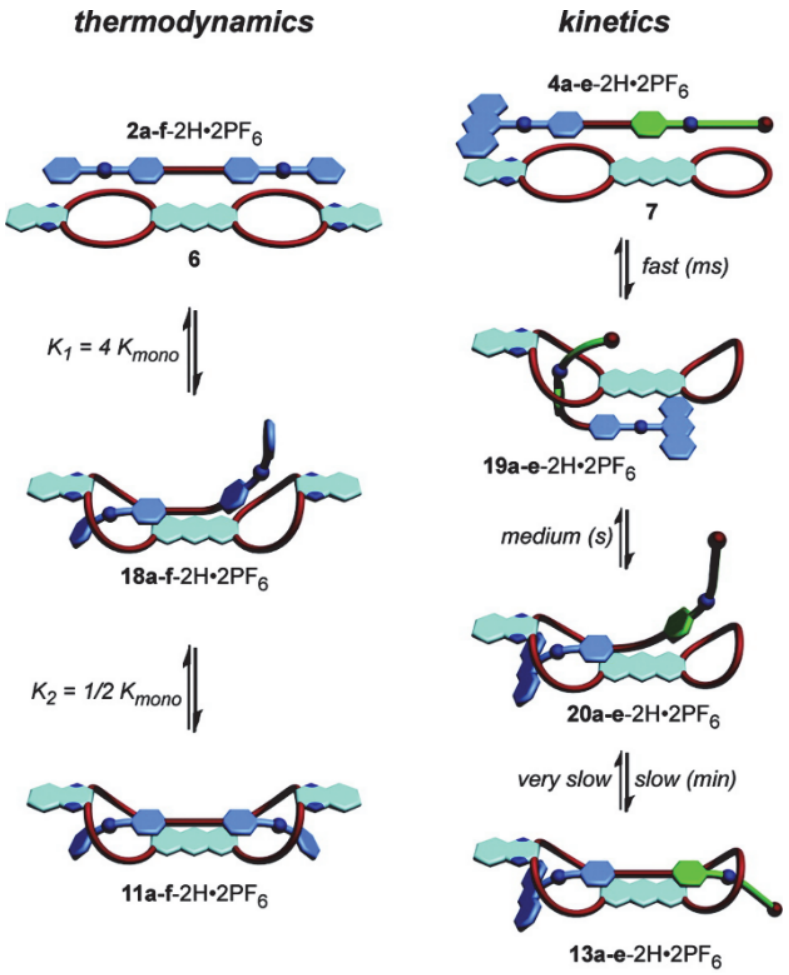


Abbildung 56: Thermodynamisches Modell für die Bindung in einem homodivalenten Pseudorotaxan (links); Kinetische Bindungsbildung und Zeitskalen der drei Bindungsschritte eines heterodivalenten Pseudorotaxans (rechts). Übernommen und Bearbeitet mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 119. Copyright © 2012, American Chemical Society.

Multivalenz kann sich in Bezug auf Thermodynamik und Kinetik unterschiedlich auswirken kann. Ein Spacer, der für eine starke Bindung optimiert wurde, kann möglicherweise schnelle Einfädelungsprozesse verlangsamen.

4.6.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten

Die Synthesen wurden von Wei Jiang und Karol Nowosinksi durchgeführt. Die Durchführung und Auswertung der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgte durch Wei Jiang, Karol Nowosinksi und Andreas Schäfer. Die ITC-Messungen wurden in Eigenleistung in Zusammenarbeit mit Egor V. Dzyuba und Fabian Klautzsch durchgeführt. Die Auswertung der ITC-Experimente und die *double mutant cycle*-Analyse erfolgten in Eigenleistung. Das Messen und Lösen der Kristallstruktur wurde von Kari Rissanen und Juhani Huuskonen durchgeführt.

Die Diskussion der Ergebnisse, das Erstellen des Konzepts und Verfassen des Manuskripts erfolgte durch Wei Jiang und Karol Nowosinksi. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

4.7 *Gating the photochromism of an azobenzene by strong host–guest interactions in a divalent pseudo[2]rotaxane*

Mirko Lohse, Karol Nowosinski, Nora L. Traulsen, Andreas J. Achazi, Larissa K. S. von Krbek, Beate Paulus, Christoph A. Schalley und Stefan Hecht.

Eingereicht am 04. April 2015 und veröffentlicht am 23. April 2015.

Veröffentlicht in *Chemical Communications* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der *Royal Society of Chemistry* (Copyright © 2015).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1039/C5CC02811F). Im Sonderdruck zu der vorliegenden Arbeit befindet sich ein vollständiger Ausdruck des Artikels, inklusive ergänzender Informationen (*supplementary information*).

4.7.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung

Im Rahmen dieser Studie konnte ein Weg gefunden werden, durch den die starke Bindung einer divalenten Diammoniumachse mit Azobenzolspacer mit einem komplementären Wirt (Dibenzo-24-Krone-8) dazu führt, dass eine *E* → *Z*-Photoisomerisation inhibiert wird.

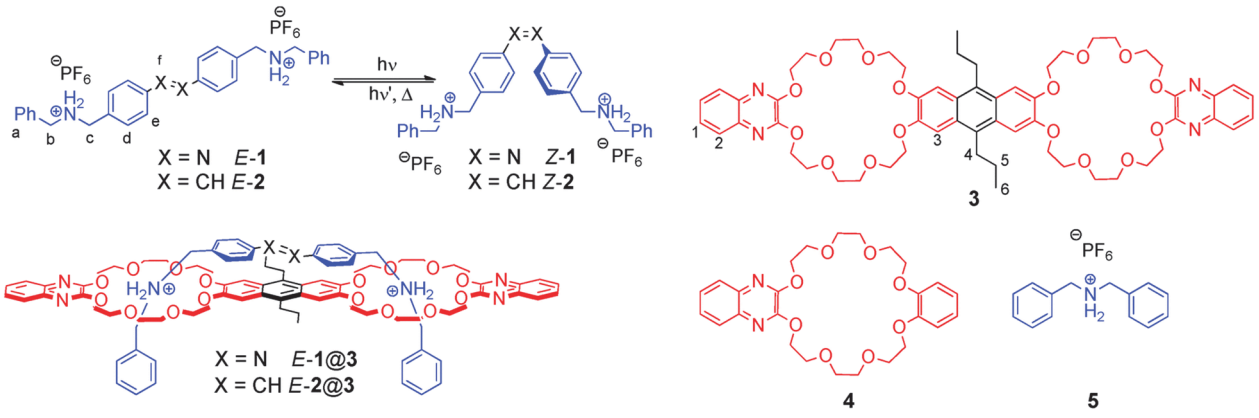


Abbildung 57: Isomerisation von divalenten Azobenzol- und Stilbenachsen 1 und 2, divalenter Dibenzo-24-Krone-8-Wirt 3, monovalente Referenzkomponenten 4 und 5 und divalente Pseudorotaxane E-1@3 und E-2@3. Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 120. Copyright © 2015, Royal Society of Chemistry.

Es wurden dafür zwei divalente Diammoniumachsen 1 und 2 und ein divalenter Dibenzo-24-Krone-8-Wirt 3 synthetisiert (Abbildung 57). Die divalente Achse mit Stilbenspacer 2 diente als Kontrollkomponente.

Die thermodynamische Untersuchung der Pseudorotaxane erfolgte durch isothermale Titrationskalorimetrie. Die Änderung der Photoisomerisationseigenschaften konnte durch UV/Vis-Spektroskopie verfolgt werden (Abbildung 58).

Die UV/Vis-Spektren zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen der freien divalenten Azobenzolachse 1 (Abbildung 58 oben) und der Achse 1 im 1:1-Komplex mit der divalenten Dibenzo-24-Krone-8 3 (Abbildung 58 unten). Im Gegensatz zur freien Achse 1 kann bei dem resultierenden Pseudorotaxan 1@3 durch die Bestrahlung der Probe mit Licht einer Wellenlänge von 334 nm keine Photoisomerisation der Azobenzoleinheit induziert werden.

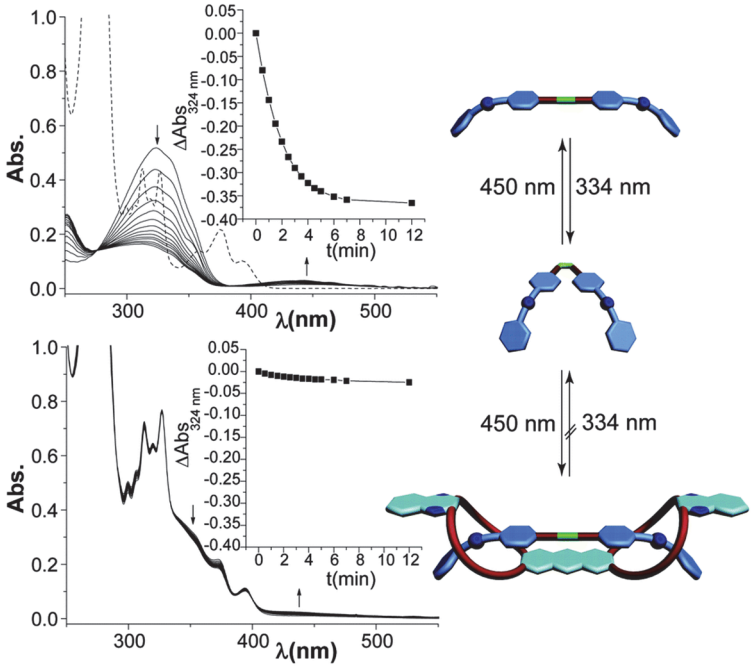


Abbildung 58: *E* → *Z*-Photoisomerisation von 1 (40 µM in $CHCl_3$: CH_3CN = 2 : 1) nach der Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 334 nm in Abwesenheit (oben) und Anwesenheit (unten) von einem Äquivalent Wirt 3. Gestrichelte Linie zeigt das Spektrum des reinen Wirt 3 (oben). Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 120. Copyright © 2015, Royal Society of Chemistry.

Die durch die Pseudorotaxanbildung hervorgerufene Steuerung der Schaltung kann durch die Veränderung der Stärke der nicht-kovalenten Wechselwirkungen geschwächt werden. Untersucht wurden dafür der Einfluss der Variation der Lösungsmittelpolarität sowie der Einsatz von Säuren und Basen. Letztes erwies sich dabei als wesentlich effektivere Methode, da durch die Deprotonierung der Diammoniumachse eine Bindung unterbunden und nicht nur geschwächt wird.

4.7.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten

Die Synthesen wurden von Mirko Lohse und Karol Nowosinksi durchgeführt. Die Durchführung und Auswertung der UV/Vis-Experimente erfolgte durch Mirko Lohse. Die ITC-Messungen wurden in Eigenleistung durchgeführt und in Zusammenarbeit Larissa von Krbek ausgewertet. Die Durchführung und Auswertung der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgte durch Karol Nowosinksi. Die DFT-Rechnungen erfolgten durch

Andreas J. Achazi. Die Diskussion der Ergebnisse, das Erstellen des Konzepts und Verfassen des Manuskripts erfolgte durch Mirko Lohse. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

4.8 *Exploring the Palladium- and Platinum-Bis(pyridine) Complex Motif by NMR Spectroscopy, X-ray Crystallography, (Tandem) Mass Spectrometry, and Isothermal Titration Calorimetry: Do Substituent Effects Follow Chemical Intuition?*

Torsten Weilandt, Nora L. Löw, Gregor Schnakenburg, Jörg Daniels, Martin Nieger, Christoph A. Schalley, Arne Lützen

Veröffentlicht am 30. November 2012.

Veröffentlicht in *Chemistry a European Journal* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der *WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA* (Copyright © 2012).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1002/chem.201202771). Im Sonderdruck zu der vorliegenden Arbeit befindet sich ein vollständiger Ausdruck des Artikels, inklusive ergänzender Informationen (s*upplementary information*).

4.8.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung

Im Rahmen dieser Studie wurden 20 Palladium(II)- und Platin(II)-Komplexe mit einem dppp- und zwei Pyridinliganden synthetisiert (Abbildung 59). Für diesen Zweck wurden zehn verschiedene Pyridin-Liganden mit Substituenten in *para*-Position gewählt. Die Pyridinliganden unterscheiden sich durch die verschiedenen elektronischen σ-Donor- und/oder π-Donor-/Acceptoreffekte der Substituenten in der Stärke der ausgebildeten koordinativen Bindungen.

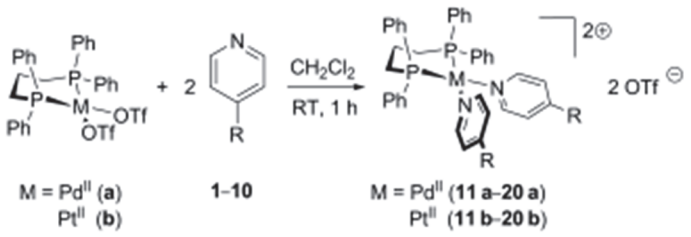


Abbildung 59: Synthese der Palladium- und Platinbis(pyridin)-Komplexe 11a,b – 20 a,b ausgehend von $[(dppp)M(OTf)_2]$ ($M=Pd^{2+}$ (a), Pt^{2+} (b)) und den Pyridinederivativen 1–10 (mit den Substituenten R = -H, -Me, -*t*Bu, -Ph, $-NMe_2$, -OMe, -Ac, -CN, -NHCOMe, -NHCOPh). Übernommen mit freundlicher Genehmigung aus Referenz 121. Copyright © 2012, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Die Komplexe ermöglichten eine systematische Studie über das in der metallosupramolekularen Koordinationschemie bedeutende Strukturmotiv. Im Vordergrund steht dabei die qualitative und quantitative Bestimmung der Bindungsaffinitäten der Pyridine zu den Metallzentren mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie, Kristallstrukturanalyse, Massenspektrometrie und isothermaler Titrations-kalorimetrie.

Die Ergebnisse der NMR-spektroskopischen Untersuchungen und der Kristallstrukturanalyse erwiesen sich dabei besonders im Falle der Palladiumkomplexe als schwer interpretierbar. Durch hohe Sensitivität der Palladiumkomplexe in Bezug auf Lösungsmittel- und Packungseffekte konnte durch beide Methoden kein genereller Trend festgestellt werden. Etwas besser funktionierte hingegen die Analyse der Platinkomplexe. Aber auch hier musste die Interpretation der Ergebnisse sehr sorgfältig geschehen, da die Ergebnisse nicht immer den Erwartungen entsprachen.

MS/MS-Experimente sind bekanntlich gut geeignet, um sogar kleine Unterschiede in Bindungsaffinitäten herauszustellen, die durch NMR-spektroskopischen Untersuchungen und der Kristallstrukturanalyse nicht detektierbar sind. Aber auch diese Methode hat ihre Grenzen. Es konnten keine MS/MS-Experimente mit Palladiumkomplexen durchgeführt werden, da diese viel zu schnell fragmentierten. Es konnte jedoch rein qualitativ daraus geschlossen werden, dass die Bindungsaffinitäten generell geringer sein müssen als bei den entsprechenden Platinkomplexen.

Neben den ermittelten qualitativen Trends konnten auch quantitative thermodynamische Daten bestimmt werden. Die thermodynamische Analyse mittels isothermaler Titrationskalorimetrie erfolgte exemplarisch für vier verschiedene Palladium- und Platinkomplexe. Platinkomplexe weisen höhere Bindungsaffinitäten als die entsprechenden Palladiumkomplexe auf, und Liganden mit elektronenschiebenden *para*-Substituenten binden stärker an das Metallzentrum als Liganden mit elektronenziehenden Substituenten. Zudem konnte festgestellt werden, dass die Komplexbildung, unabhängig von Lösungsmittel, Ligand oder Metallion, im ersten Bindungsschritt enthalpisch und im zweiten Schritt entropisch getrieben ist.

4.8.2 Beiträge zu der Veröffentlichung und den darin vorgestellten Arbeiten

Die Synthese der Metallkomplexe wurde von Torsten Weilandt durchgeführt. Die Kristallstrukturanalyse sowie die Durchführung und Auswertung der NMR-spektroskopischen Untersuchungen und der MS/MS-Experimente erfolgte durch Torsten Weilandt. Die thermodynamische Studie durch isothermale Titrationskalorimetrie wurde in Eigenleistung durchgeführt und interpretiert. Das Erstellen des Konzepts und das Verfassen des Manuskripts erfolgten durch Torsten Weilandt und in Eigenleistung. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Durch eine ausführliche thermodynamische Studie mittels isothermaler Titrationskalorimetrie über das Bindungsverhalten von verschiedenen monovalenten Tetralactam-Makrozyklus/Diamid-Pseudorotaxanen und den direkten Vergleich der erhaltenen thermodynamischen Daten mit den Informationen aus anderen Analysemethoden wie ^{1}H-NMR-Spektroskopie und der Kristallstrukturanalyse konnten wichtige Erfahrungen im Umgang mit dem isothermalen Titrationskalorimeter gewonnen werden. Dazu zählen unter anderem die Vorbereitung der Experimente und Messreihen (Planung), die Durchführung der Experimente (Probenvorbereitung und Umgang mit dem Kalorimeter) und die Auswertung der experimentellen Daten (Fitting und Interpretation).

Die thermodynamische Untersuchung von 11 verschiedenen Tetralactam-Makrozyklus/Diamid-Pseudorotaxanen lieferte neben der experimentellen Erfahrung auch Einblick in die Stärke der Pseudorotaxanbindung und deren Triebkraft. Alkyl- und alkenylsubstituierte Diamidachsen bilden deutlich stärkere Wirt-Gast-Komplexe mit Tetralactam-Makrozyklen als arylsubstituierte Diamidachsen. Bis auf die Bildung des Tetralactam-Makrozyklus/Diamid-Pseudorotaxans mit einer Alkenyldiamidachse sind sämtliche untersuchten Pseudorotaxanbildungen enthalpisch getrieben. Substituenteneffekte der unterschiedlichen *para*-funktionalisierten arylsubstituierten Diamidachsen verstärkten die Bindung bei elektronenschiebenden Substituenten (-OMe, -*t*Bu) und schwächten diese bei elektronenziehenden Substituenten ($-NO_2$, $-CF_3$).

Ausgehend von dieser ausführlichen Basisstudie aus supramolekularen 1:1-Komplexen folgte eine Studie über metallorganische 2:1-Komplexe. Es wurde ein neues 2:1-Bindungsmodell eingeführt und das Bindungsverhalten von verschiedenen Platin-Pyridin- und Palladium-Pyridin-Komplexen in zwei verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Es wurden dabei in Bezug auf die Bindungskonstante *K* sowohl die obere (Platin-Pyridin-Komplexe), als auch die untere Grenze (Palladium-Pyridin-Komplexe) des messbaren Bereichs erreicht. Eine Anpassung der Reaktionsbedingungen (Konzentration, Reaktions- und Injektionsvolumen) an extrem starke oder extrem schwache Bindungen war dabei unumgänglich. Die Auswertung der thermodynamischen Daten der Metallkomplexe zeigte neben der Abhängigkeit der Bindungsstärke vom Metallzentrum auch eine Abhängigkeit vom gewählten Lösungsmittel. Es ergaben sich deutlich höhere Bindungskonstanten bei Komplexbildungen in Chloroform als im kompetitiveren Lösungsmittel Dimethylsulfoxid.

Die bereits bei der Untersuchung der Tetralactam-Makrozyklus/Diamid-Pseudorotaxane festgestellte Abhängigkeit der Bindungsstärke von elektronenschiebenden und -ziehenden *para*-Substituenten konnte auch bei dieser Studie anhand von vier verschiedenen Pyridinderivaten bestätigt werden.

Im Rahmen von Studien über den Einfluss von Multivalenzeffekten auf die Bildung von divalenten Pseudorotaxanen wurden in Kombination mit der sogenannten *double mutant cycle*-Analyse verschiedene Kronenether/Ammonium-Pseudorotaxane untersucht. Die Bestimmung der Chelat-Kooperativität gab Einblick in die Bildung von multivalenten Bindungen. Es konnte dabei festgestellt werden, dass sogar kleine strukturelle Veränderungen wie zum Beispiel eine Verlängerung der Spacereinheit zu enormen Kooperativitätsunterschieden führen können. Das Heranziehen von strukturgebenden Analysemethoden half die Gründe für diesen Effekt zu erschließen. Die Kristallstruktur des am stärksten bindenden Kronenether/Ammonium-Pseudorotaxans zeigt zusätzliche durch räumliche Nähe hervorgerufene Spacer-Spacer-Wechselwirkungen, die die positive Chelat-Kooperativität des Pseudorotaxans verstärken.

Ausgehend von ausführlichen Basisstudien über metallorganische und supramolekulare Komplexe zur Einführung in die Methode der isothermalen Titrationskalorimetrie und der *double mutant cycle*-Analyse in den Arbeitskreis wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit auch weitaus komplexere Systeme wie 3:1-Komplexe untersucht. Auf der Grundlage der Analyse von Kronenether/Ammonium-Pseudorotaxanen erfolgte die Untersuchung verschiedener mono-, di- und trivalenter Tetralactam-Makrozyklus/Dicarbonyl-Pseudorotaxane. Dafür wurde zunächst ein Syntheseplan für die verschiedenen Wirte und Gaste entwickelt und umgesetzt. Der Aufbau der mono-, di- und trivalenten Wirt- und Gastmoleküle erfolgte über ein Bausteinprinzip. Es wurden dabei durch die Umsetzung von monovalenten Wirt- oder Gastbausteinen mit verschiedenvalenten Spacereinheiten höhergeordnete Strukturen gebildet. Diese Vorgehensweise ermöglichte eine effiziente Synthese von multivalenten Wirten und Gästen mit einer definierten Zahl von Bindungsstellen. Mit Hilfe von isothermaler Titrationskalorimetrie und ^{1}H-NMR-Spektroskopie in Kombination mit einer *double mutant cycle*-Analyse wurden Tetralactam-Makrozyklus/Diamid-Pseudorotaxane und Tetralactam-Makrozyklus/Diketopiperazin-Pseudorotaxane im Hinblick auf ihre Kooperativität und Multivalenz analysiert. Die Bestimmung der Kooperativität der einzelnen Bindungsschritte gab Einblick in die Bildung von multivalenten Bindungen.

Die thermodynamische Analyse der Tetralactam-Makrozyklus/Diamid-Pseudorotaxane ergab eine positive Chelat-Kooperativität für das divalente und eine negative Chelat-Kooperativität für das trivalente Pseudorotaxan. Dennoch kann hier die Präorganisation der rigiden Gastspacer die vollständige Einfädelung der Achse zum geschlossenen 1:1-Komplex bei entsprechenden Reaktionsbedingungen gewährleisten.

Neben der Untersuchung der Tetralactam-Makrozyklus/Diamid-Pseudorotaxane erfolgte die thermodynamische Analyse verschiedener mono-, di- und trivalenter Tetralactam-Makrozyklus/Diketopiperazin-Pseudorotaxane. Es wurden dafür Gastmoleküle mit präorganisierten und flexiblen Spacereinheiten synthetisiert. Alle im Rahmen dieser Studie untersuchten di- und trivalenten Pseudorotaxane zeigen positive Chelat-Kooperativität. Die Kooperativitätsfaktoren sind bei den divalenten Pseudorotaxanen deutlich höher als bei den trivalenten Pseudorotaxanen. Dies kann auf mögliche Spannungen zurückgeführt werden, die bei der Bildung der trivalenten Pseudorotaxane auftreten. Die Pseudorotaxane mit präorganisierter Struktur zeigen etwas höhere Chelat-Kooperativitäten als die Pseudorotaxane mit flexibler Struktur. Präorganisation hat demnach einen Einfluss auf die Kooperativität und damit auf die Bildung von geschlossenen multivalenten Komplexen.

Die bei den zahlreichen durchgeführten thermodynamischen Studien gewonnenen Informationen konnten für verschiedene Zwecke genutzt werden. Zum einen gelang die effiziente Synthese von schaltbaren di- und trivalenten Tetralactam-Makrozyklus/Diamid-Rotaxanen. Zum anderen konnten die gewonnenen Erkenntnisse dafür genutzt werden, um bestimmte Schaltprozesse gezielt zu unterdrücken. Die Konzipierung eines extrem stark bindenden positiv kooperativen divalenten Kronenether/Ammonium-Pseudorotaxans ermöglichte die Inhibierung der Photoisomerisierung eines Azoschalters. Diese und andere Anwendungsbereiche sollten in Zukunft stark ausgebaut werden. Denkbar wäre zum Beispiel die Abscheidung von multivalenten schaltbaren Rotaxanen auf Oberflächen. Es könnten dabei gerichtete Bewegungen erzeugt und makroskopische Effekte durch gezielte Schaltprozesse erzielt werden. Man könnte dies als nächsten Schritt hin zu molekularen Schaltern oder Maschinen betrachten.

Neben der Darstellung von geschlossenen multivalenten Systemen wäre auch eine umgekehrte Nutzung der thermodynamischen Daten möglich. Eine Überschreitung der effektiven Molarität eines multivalenten Pseudorotaxans könnte zur gezielten Bildung von multivalenten Olgiomeren und Polymeren führen (Abbildung 60).

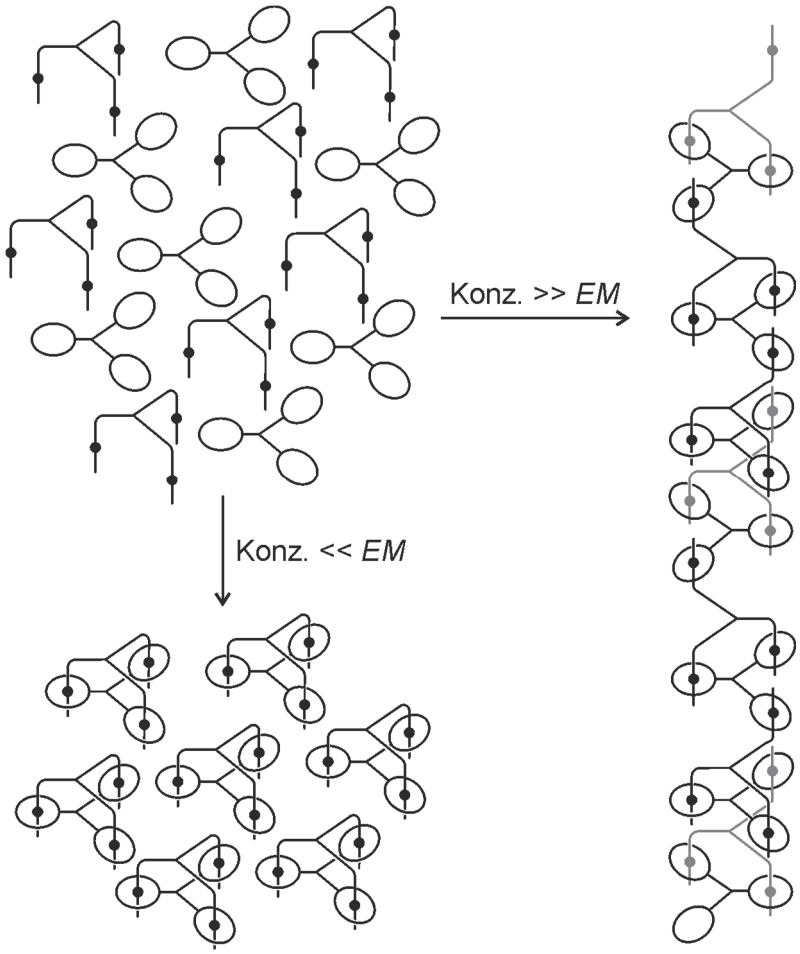


Abbildung 60: Konzentrationsabhängige Bildung von geschlossenen multivalenten Komplexen (bei einer deutlich niedrigeren Konzentration als *EM*) und einer polymerartigen Struktur (bei einer deutlich höheren Konzentration als *EM*).

Es gibt bereits literaturbekannte Beispiele für selbstheilende Gele auf Pseudorotaxanbasis.[122] Es wäre möglich, dass molekulare Netzwerke aus multivalenten Pseudorotaxanen ebenso starke, wenn nicht sogar stärkere selbstheilende Eigenschaften aufwiesen.

6. Literatur

1. M. W. Freyer, E. A. Lewis, In *Methods in Cell Biology*, J. J. Correia; W. H. Detrich, III, Eds. Academic Press: Waltham, Massachusetts, **2008** Vol. 84, pp 79-113.
2. C. Fasting, C. A. Schalley, M. Weber, O. Seitz, S. Hecht, B. Koksch, J. Dernedde, C. Graf, E.-W. Knapp, R. Haag, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10472-10498.
3. M. Mammen, S.-K. Choi, G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2754-2794.
4. A. Joshi, D. Vance, P. Rai, A. Thiyagarajan, R. S. Kane, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7738-7747.
5. L. L. Kiessling, J. E. Gestwicki, L. E. Strong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2348-2368.
6. J. D. Badjić, A. Nelson, S. J. Cantrill, W. B. Turnbull, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 723-732.
7. A. Mulder, J. Huskens, D. N. Reinhoudt, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3409-3424.
8. J. Huskens, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, *10*, 537-543.
9. H. Dodziuk, *Introduction to Supramolecular Chemistry,* Springer Science+Business Media: Dordrecht, **2002**.
10. J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry,* John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, **2007**.
11. J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737-738.
12. J.-M. Lehn, In *Supramol. Chem.*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2006** pp 1-9.
13. J. W. Steed, J. L. Atwood, In *Supramol. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, **2009** pp 1-48.
14. C. Seel, A. H. Parham, O. Safarowsky, G. M. Hübner, F. Vögtle, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7236-7242.
15. C. A. Hunter, M. J. Packer, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1891-1897.
16. C. J. Pedersen, H. K. Frensdorff, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 16-25.
17. A. Ikeda, S. Shinkai, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1713-1734.
18. J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743-1754.
19. D. J. Cram, *Nature* **1992**, *356*, 29-36.
20. C. A. Hunter, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 749-751.
21. R. Jäger, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 966-980.
22. P. R. Ashton, S. E. Boyd, A. Brindle, S. J. Langford, S. Menzer, L. Perez-Garcia, J. A. Preece, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 587-602.
23. G. Schill, H. Zollenkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *721*, 53-74.
24. O. Š. Miljanić, W. R. Dichtel, I. Aprahamian, R. D. Rohde, H. D. Agnew, J. R. Heath, J. F. Stoddart, *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1165-1174.
25. J. J. Gassensmith, E. Arunkumar, L. Barr, J. M. Baumes, K. M. DiVittorio, J. R. Johnson, B. C. Noll, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15054-15059.
26. E. Arunkumar, N. Fu, B. D. Smith, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4684-4690.
27. P. L. Anelli, P. R. Ashton, N. Spencer, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1036-1039.
28. F. Vögtle, O. Safarowsky, C. Heim, A. Affeld, O. Braun, A. Mohry, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 247-251.
29. S. J. Rowan, J. F. Stoddart, *Polym. Adv. Technol.* **2002**, *13*, 777-787.
30. B. Kirchner, C. Spickermann, W. Reckien, C. A. Schalley, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 484-494.

31. P. Ghosh, G. Federwisch, M. Kogej, C. A. Schalley, D. Haase, W. Saak, A. Lutzen, R. M. Gschwind, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2691-2700.
32. X.-y. Li, J. Illigen, M. Nieger, S. Michel, C. A. Schalley, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1332-1347.
33. S. J. Rowan, S. J. Cantrill, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 129-132.
34. W. R. Dichtel, O. Š. Miljanić, J. M. Spruell, J. R. Heath, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10388-10390.
35. I. T. Harrison, S. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723-5724.
36. F. M. Raymo, K. N. Houk, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9318-9322.
37. C. Seel, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 21-24.
38. J. J. Gassensmith, L. Barr, J. M. Baumes, A. Paek, A. Nguyen, B. D. Smith, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3343-3346.
39. E. V. Dzyuba, L. Kaufmann, N. L. Löw, A. K. Meyer, H. D. F. Winkler, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4838-4841.
40. P. T. Glink, A. I. Oliva, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1870-1875.
41. S. Garaudée, S. Silvi, M. Venturi, A. Credi, A. H. Flood, J. F. Stoddart, *Chem. Phys. Chem* **2005**, *6*, 2145-2152.
42. A. Altieri, F. G. Gatti, E. R. Kay, D. A. Leigh, D. Martel, F. Paolucci, A. M. Z. Slawin, J. K. Y. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8644-8654.
43. S. Im Jun, J. Wook Lee, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 471-475.
44. A. M. Brouwer, C. Frochot, F. G. Gatti, D. A. Leigh, L. Mottier, F. Paolucci, S. Roffia, G. W. H. Wurpel, *Science* **2001**, *291*, 2124-2128.
45. D. S. Marlin, D. González Cabrera, D. A. Leigh, A. M. Z. Slawin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1385-1390.
46. C. J. Bruns, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2186-2199.
47. Y. Liu, A. H. Flood, P. A. Bonvallet, S. A. Vignon, B. H. Northrop, H.-R. Tseng, J. O. Jeppesen, T. J. Huang, B. Brough, M. Baller, S. Magonov, S. D. Solares, W. A. Goddard, C.-M. Ho, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9745-9759.
48. Z.-Q. Cao, Q. Miao, Q. Zhang, H. Li, D.-H. Qu, H. Tian, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4973-4976.
49. R. Barat, T. Legigan, I. Tranoy-Opalinski, B. Renoux, E. Peraudeau, J. Clarhaut, P. Poinot, A. E. Fernandes, V. Aucagne, D. A. Leigh, S. Papot, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2608-2613.
50. G. A. Lawrance, In *Introduction to Coordination Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2009**.
51. A. Petitjean, R. G. Khoury, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6637-6647.
52. W. Chen, Y. Kitamura, J.-M. Zhou, J. Sumaoka, M. Komiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10285-10291.
53. M. Chiper, M. A. R. Meier, J. M. Kranenburg, U. S. Schubert, *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 679-689.
54. J. Poppenberg, S. Richter, E. Darlatt, C. H. H. Traulsen, H. Min, W. E. S. Unger, C. A. Schalley, *Surf. Sci.* **2012**, *606*, 367-377.
55. B. Brusilowskij, E. V. Dzyuba, R. W. Troff, C. A. Schalley, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 12089-12096.
56. T. R. Cook, P. J. Stang, In *Hierarchical Macromolecular Structures: 60 Years after the Staudinger Nobel Prize I*, V. Percec, Ed. Springer International Publishing: Cham, **2013** Vol. 261, pp 229-248.
57. T. R. Cook, Y.-R. Zheng, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 734-777.

58. M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645-5647.
59. P. J. Stang, D. H. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4981-4982.
60. R. Chakrabarty, P. S. Mukherjee, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810-6918.
61. K. Kumazawa, K. Biradha, T. Kusukawa, T. Okano, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3909-3913.
62. M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 369-378.
63. J. Huskens, A. Mulder, T. Auletta, C. A. Nijhuis, M. J. W. Ludden, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6784-6797.
64. E. L. Doyle, C. A. Hunter, H. C. Phillips, S. J. Webb, N. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4593-4599.
65. C. A. Hunter, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7488-7499.
66. G. Ercolani, L. Schiaffino, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1762-1768.
67. S. W. Benson, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5151-5154.
68. M. Paoli, R. Liddington, J. Tame, A. Wilkinson, G. Dodson, *J. Mol. Biol.* **1996**, *256*, 775-792.
69. K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie,* Wiley-VCH: Weinheim, **2011**.
70. C. E. Mortimer, U. Müller, *Chemie - Basiswissen Chemie,* Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2003**.
71. M. F. Perutz, M. G. Rossmann, A. F. Cullis, H. Muirhead, G. Will, A. C. T. North, *Nature* **1960**, *185*, 416-422.
72. R. Liddington, Z. Derewenda, E. Dodson, R. Hubbard, G. Dodson, *J. Mol. Biol.* **1992**, *228*, 551-579.
73. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie,* Spektrum Akademischer Verlag, Elsevier GmbH: München, **2007**.
74. M. F. Perutz, G. Fermi, B. Luisi, B. Shaanan, R. C. Liddington, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 309-321.
75. M. F. Perutz, *Q. Rev. Biophys.* **1989**, *22*.
76. G. B. Sigal, M. Mammen, G. Dahmann, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3789-3800.
77. A. Camara-Campos, D. Musumeci, C. A. Hunter, S. Turega, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18518-18524.
78. S. L. Cockroft, C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 172-188.
79. V. M. Krishnamurthy, V. Semetey, P. J. Bracher, N. Shen, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1312-1320.
80. H. J. Hogben, J. K. Sprafke, M. Hoffmann, M. Pawlicki, H. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20962-20969.
81. H. Sun, C. A. Hunter, C. Navarro, S. Turega, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13129-13141.
82. H. Sun, K. Guo, H. Gan, X. Li, C. A. Hunter, *Org. Biomol. Chem.* **2015**.
83. H. Sun, C. Navarro, C. A. Hunter, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4981-4992.
84. Z. Qi, P. Bharate, C.-H. Lai, B. Ziem, C. Böttcher, A. Schulz, F. Beckert, B. Hatting, R. Mülhaupt, P. H. Seeberger, R. Haag, *Nano Lett.* **2015**.
85. C. Bonduelle, J. Huang, T. Mena-Barragan, C. Ortiz Mellet, C. Decroocq, E. Etame, A. Heise, P. Compain, S. Lecommandoux, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3350-3352.
86. S. Maiti, C. Pezzato, S. Garcia Martin, L. J. Prins, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11288-11291.
87. J. E. Ladbury, B. Z. Chowdhry, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 791-801.
88. F. P. Schmidtchen, In *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, 1 ed., C. A. Schalley, Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2007** pp 55-78.

89. J. J. Christensen, R. M. Izatt, L. D. Hansen, J. A. Partridge, *J. Phys. Chem.* **1966**, *70*, 2003-2010.
90. V. H. Le, R. Buscaglia, J. B. Chaires, E. A. Lewis, *Anal. Biochem.* **2013**, *434*, 233-241.
91. M. M. Pierce, C. S. Raman, B. T. Nall, *Methods* **1999**, *19*, 213-221.
92. F. P. Schmidtchen, In *Supramol. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd: Weinheim, **2012**.
93. G. A. Holdgate, *BioTechniques* **2001**, *31*, 164-184.
94. W. B. Turnbull, A. H. Daranas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14859-14866.
95. T. Wiseman, S. Williston, J. F. Brandts, L.-N. Lin, *Anal. Biochem.* **1989**, *179*, 131-137.
96. F. Biedermann, V. D. Uzunova, O. A. Scherman, W. M. Nau, A. De Simone, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15318-15323.
97. C. Sgarlata, J. S. Mugridge, M. D. Pluth, B. E. F. Tiedemann, V. Zito, G. Arena, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1005-1009.
98. F. Corbellini, A. Mulder, A. Sartori, M. J. W. Ludden, A. Casnati, R. Ungaro, J. Huskens, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 17050-17058.
99. M. Dionisio, G. Oliviero, D. Menozzi, S. Federici, R. M. Yebeutchou, F. P. Schmidtchen, E. Dalcanale, P. Bergese, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2392-2398.
100. F. Barceló, J. Portugal, *FEBS Lett.* **2004**, *576*, 68-72.
101. M. Konishi, K. Sugawara, F. Kofu, Y. Nishiyama, K. Tomita, T. Miyaki, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 784-791.
102. C. Alhambra, F. J. Luque, J. Portugal, M. Orozco, *Eur. J. Biochem.* **1995**, *230*, 555-566.
103. A. Párraga, J. Portugal, *FEBS Lett.* **1992**, *300*, 25-29.
104. X. Salas, J. Portugal, *FEBS Lett.* **1991**, *292*, 223-228.
105. E. Jimenez-Garcia, J. Portugal, *Biochemistry* **1992**, *31*, 11641-11646.
106. A. Rodríguez-Campos, F. Azorín, J. Portugal, *Biochemistry* **1996**, *35*, 11177-11182.
107. P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305-1323.
108. K. Hirose, In *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2012** pp 27-66.
109. L. Fielding, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151-6170.
110. K. Hirose, *J. Inclusion Phenom.* **2001**, *39*, 193-209.
111. S. Liu, C. Ruspic, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959-15967.
112. Y. Ma, X. Ji, F. Xiang, X. Chi, C. Han, J. He, Z. Abliz, W. Chen, F. Huang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12340-12342.
113. J. Mendez-Arroyo, J. Barroso-Flores, A. M. Lifschitz, A. A. Sarjeant, C. L. Stern, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10340-10348.
114. V. Martí-Centelles, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9397-9404.
115. L. Kaufmann, E. V. Dzyuba, F. Malberg, N. L. Löw, M. Groschke, B. Brusilowskij, J. Huuskonen, K. Rissanen, B. Kirchner, C. A. Schalley, *Org. Biomol. Chem.* **2012**.
116. N. L. Löw, E. V. Dzyuba, B. Brusilowskij, L. Kaufmann, E. Franzmann, W. Maison, E. Brandt, D. Aicher, A. Wiehe, C. A. Schalley, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 234-245.
117. L. Kaufmann, N. L. Traulsen, A. Springer, H. V. Schröder, T. Makela, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 521-531.
118. N. L. Traulsen, C. H.-H. Traulsen, P. M. Deutinger, S. Müller, I. Linder, D. Schmidt, C. A. Schalley, *Org. Biomol. Chem.* **2015**.
119. W. Jiang, K. Nowosinski, N. L. Löw, E. V. Dzyuba, F. Klautzsch, A. Schäfer, J. Huuskonen, K. Rissanen, C. A. Schalley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134*, 1860-1868.
120. M. Lohse, K. Nowosinski, N. L. Traulsen, A. J. Achazi, L. K. S. von Krbek, B. Paulus, C. A. Schalley, S. Hecht, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9777-9780.
121. T. Weilandt, N. L. Löw, G. Schnakenburg, J. Daniels, M. Nieger, C. A. Schalley, A. Lützen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16665-16676.

122. M. Zhang, D. Xu, X. Yan, J. Chen, S. Dong, B. Zheng, F. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7011-7015.

7. Anhang

7.1 Danksagung

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. Christoph A. Schalley für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Stellung des sehr interessanten Themas und die Unterstützung während der vergangenen Jahre.

Herrn Prof. Dr. Rainer Haag danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats für diese Arbeit.

Dem gesamten Arbeitskreis und den Alumni des Arbeitskreises Schalley danke ich für die schöne Zeit und die vielen interessanten Diskussionen und Gespräche.

Mein spezieller Dank gilt meinen Kooperationspartnern. Mit ihnen zusammen durfte ich viele tolle Projekte erarbeiten und veröffentlichen. Ich danke deshalb stellvertretend Lena Kaufmann, Karol Nowosinski, Torsten Weilandt, Thomas Heinrich, Zhenhui Qi und Wei Jiang.

Ich danke Larissa von Krbek, Karol Nowosinski und Fabian Klautzsch für die Unterstützung, das Mitleiden und das Mitfreuen im täglichen Umgang mit unserem ITC.

Ebenso möchte ich Peter M. Deutinger, Deborah Schmidt, Dennis Müller und Elina Terziyska danken, die sich an meinen Projekten mit Forschungspraktika und Abschlussarbeiten beteiligt haben.

Ich danke Sebastian Müller für die tatkräftige Unterstützung in der finalen Phase meiner Promotion.

Den Serviceabteilungen um Dr. Andreas Schäfer und Dr. Andreas Springer danke ich für die zahlreichen aufgenommenen NMR- und Massenspektren.

Ich danke meinen Eltern und meinen Geschwistern und der Familie Traulsen-Haesler.

Mein größter Dank gilt meiner kleinen Familie! Vielen Dank für die tolle Zeit mit euch und eure fortwährende Unterstützung und eure Liebe.

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

7.3 Publikationsverzeichnis

In wissenschaftlichen Fachzeitschriften erschienene Publikationen:

01. CH•••O Hydrogen Bonds in "Clicked" Diketopiperazine-Based Amide Rotaxanes
Egor V. Dzyuba, Lena Kaufmann, Nora L. Löw, Anika K. Meyer, Henrik D.F. Winkler, Kari Rissanen, C.A. Schalley
Org. Lett. **2011**, *13*, 4838-4841.
DOI: 10.1021/ol201915j

02. Chelate Cooperativity and Spacer Length Effects on the Assembly Thermodynamics and Kinetics of Divalent Pseudorotaxanes
Wei Jiang, Karol Nowosinski, Nora L. Löw, Egor V. Dzyuba, Fabian Klautzsch, Andreas Schäfer, Juhani Huuskonen, Kari Rissanen, Christoph A. Schalley
J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 1860-1868.
DOI: 10.1021/ja2107096

03. Synthesis of Multivalent Host and Guest Molecules for the Construction of Multithreaded Diamide Pseudorotaxanes
Nora L. Löw, Egor V. Dzyuba, Boris Brusilowskij, Lena Kaufmann, Elisa Franzmann, Wolfgang Maison, Emily Brandt, Daniel Aicher, Arno Wiehe, Christoph A. Schalley
Beilstein J. Org. Chem. **2012**, *8*, 234-245.
DOI: 10.3762/bjoc.8.24

04. Substituent Effects on Axle Binding in Amide Pseudorotaxanes: Comparison of NMR Titration and ITC Data with DFT Calculations
Lena Kaufmann, Egor V. Dzyuba, Friedrich Malberg, Nora L. Löw, Matthias Groschke, Boris Brusilowskij, Juhani Huuskonen, Kari Rissanen, Barbara Kirchner, Christoph A. Schalley
Org. Biomol. Chem. **2012**, *10*, 5954-5964.
DOI: 10.1039/C2OB25196E

05. Exploring the Palladium- and Platinum-Bis(pyridine) Complex Motif by NMR Spectroscopy, X-Ray Crystallography, (Tandem) Mass Spectrometry, and Isothermal Titration Calorimetry: Do Substituent Effects Follow Chemical Intuition?
Torsten Weilandt, Nora L. Löw, Gregor Schnakenburg, Jörg Daniels, Martin Nieger, Christoph A. Schalley, Arne Lützen
Chem. Eur. J. **2012**, *18*, 16665-16676.
DOI: 10.1002/chem.201202771

06. Self-recovering stimuli-responsive macrocycle-equipped supramolecular ionogels with unusual mechanical properties
Zhenhui Qi, Nora L. Löw, Paula Malo de Molina, Christoph Schlaich, Michael Gradzielski, Christoph A. Schalley
Org. Biomol. Chem. **2014**, *12*, 503-510.
DOI: 10.1039/C3OB41523F

07. The versatility of "click" reactions: molecular recognition at interfaces
Thomas Heinrich, Christoph H.-H. Traulsen, Erik Darlatt, Sebastian Richter, Johannes Poppenberg, Nora L. Traulsen, Igor Linder, Andreas Lippitz, Paul M. Dietrich, Baha Dib, Wolfgang E. S. Unger, Christoph A. Schalley
RSC Adv. **2014**, *4*, 17694-17702.
DOI: 10.1039/c4ra01730g

08. Evaluation of Multivalency as an Organization Principle for the Efficient Synthesis of Doubly and Triply Threaded Amide Rotaxanes
Lena Kaufmann, Nora L. Traulsen, Andreas Springer, Hendrik V. Schröder, Toni Mäkelä, Kari Rissanen, Christoph A. Schalley
Org. Chem. Frontiers **2014**, *1*, 521-531.
DOI: 10.1039/C4QO00077C

09. Gating the photochromism of an azobenzene by strong host–guest interactions in a divalent pseudo[2]rotaxane
Mirko Lohse, Karol Nowosinski, Nora L. Traulsen, Larissa K. S. von Krbek, Konrad Seppelt, Stefan Hecht, Christoph A. Schalley
Chem. Commun. **2015**, *51*, 9777-9780.
DOI: 10.1039/C5CC02811F

10. Chelate cooperativity effects on the formation of di- and trivalent pseudo[2]rotaxanes with diketopiperazine threads and tetralactam wheels
Nora L. Traulsen, Christoph H.-H. Traulsen, Peter M. Deutinger, Sebastian Müller, Deborah Schmidt, Igor R. Linder, Christoph A. Schalley
Org. Biomol. Chem. **2015**.
DOI: 10.1039/C5OB01687H

Posterpräsentationen:

1. Synthesis of Multivalent Host and Guest Molecules for the Construction of Multithreaded Pseudorotaxanes: MESA+/SFB 765-Symposium, Berlin, Juli 2012
Nora L. Löw, Lena Kaufmann, Boris Brusilowkij, Egor V. Dzyuba, Christoph A. Schalley

2. Isothermal Titration Calorimetry as a Tool in Supramolecular Chemistry: Analysis of macromolecular interactions by isothermal titration calorimetry and global multi-method analysis in SEDPHAT (Workshop), Kaiserslautern, November 2012
Nora L. Löw, Lena Kaufmann, Torsten Weilandt, Karol Nowosinski, Wei Jiang, Arne Lützen, Christoph A. Schalley

3. Using Isothermal Titration Calorimetry for Studying Multivalency in Supramolecular Chemistry: SupraChem2013, Münster, Februar 2013
Nora L. Löw, Lena Kaufmann, Christoph A. Schalley

4. Multivalent Pseudorotaxanes and Rotaxanes: Evaluation of Multivalency as an Organization Principle: SupraChem2015, Berlin, Februar 2015
Nora L. Traulsen, Lena Kaufmann, Christoph A. Schalley

Vorträge:

1. *Bindungsstudien an Supramolekülen mittels ITC*: TAM-Usermeeting, Leipzig, Juli 2011.

2. *Synthesis of multivalent supramolecular structures based on tetralactam macrocycles*: G4-Treffen, RWTH Aachen, September 2011.

3. *Thermodynamische Analyse multivalenter Pseudorotaxane*: TAM-Usermeeting, Berlin, Juli 2013.

4. *Thermal Analysis of Multivalent Pseudorotaxanes*: G4-Treffen, Berlin, August 2013.

7.4 Kopien der veröffentlichten Arbeiten

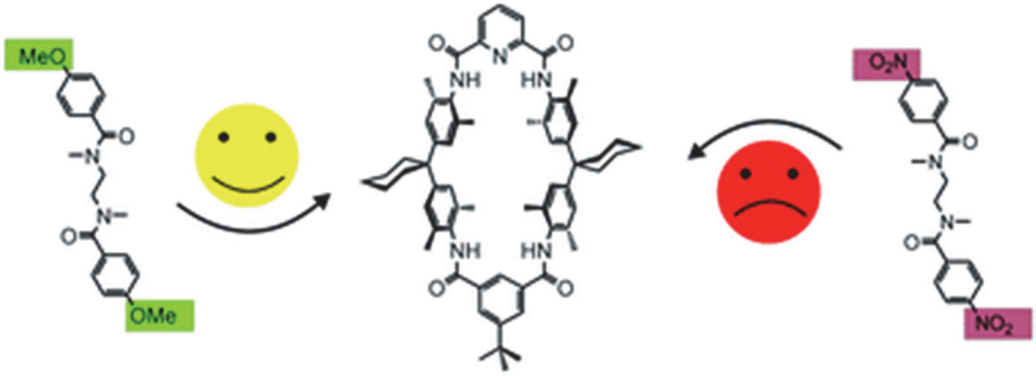
7.4.1 Substituent Effects on Axle Binding in Amide Pseudorotaxanes: Comparison of NMR Titration and ITC Data with DFT Calculations

Lena Kaufmann, Egor V. Dzyuba, Friedrich Malberg, Nora L. Löw, Matthias Groschke, Boris Brusilowskij, Juhani Huuskonen, Kari Rissanen, Barbara Kirchner und Christoph A. Schalley.

Eingereicht am 26. Januar 2012, veröffentlicht am 23. März 2012.

Veröffentlicht in *Organic and Biomolecular Chemistry* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der Royal Society of Chemistry (Copyright © 2012).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1039/C2OB25196E).



Kopien der Originalarbeiten sind in der Online-Version
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.

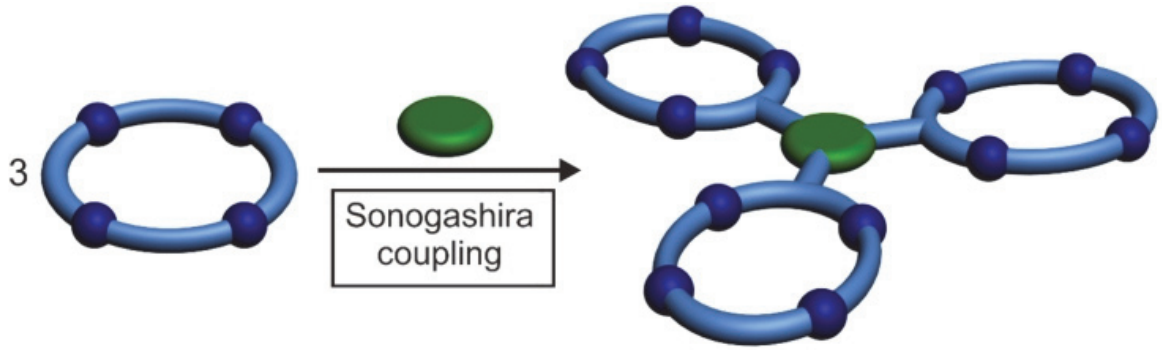
7.4.2 Synthesis of Multivalent Host and Guest Molecules for the Construction of Multithreaded Diamide Pseudorotaxanes

Nora L. Löw, Egor V. Dzyuba, Boris Brusilowskij, Lena Kaufmann, Elisa Franzmann, Wolfgang Maison, Emily Brandt, Daniel Aicher, Arno Wiehe und Christoph A. Schalley.

Eingereicht am 21. November 2011, veröffentlicht am 09. Februar 2012.

Veröffentlicht in *Beilstein Journal of Organic Chemistry* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung des Beilstein-Instituts (Copyright © 2012).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.3762/bjoc.8.24).



Kopien der Originalarbeiten sind in der Online-Version
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.

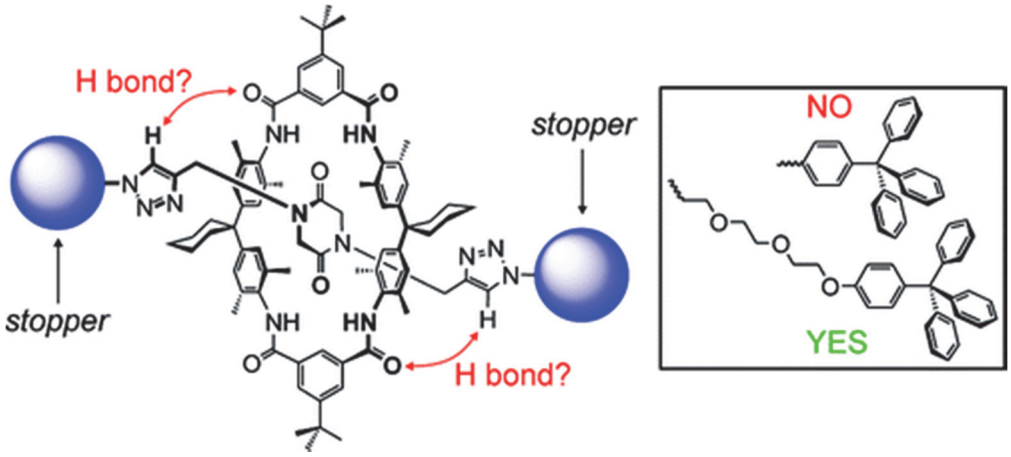
7.4.3 CH•••O Hydrogen Bonds in "Clicked" Diketopiperazine-Based Amide Rotaxanes

Egor V. Dzyuba, Lena Kaufmann, Nora L. Löw, Annika K. Meyer, Henrik D. F. Winkler, Kari Rissanen und Christoph A. Schalley.

Eingereicht am 16. August 2011 und veröffentlicht am 16. August 2011.

Veröffentlicht in *Organic Letters* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der *American Chemical Society* (Copyright © 2011).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1021/ol201915j).



Kopien der Originalarbeiten sind in der Online-Version
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.

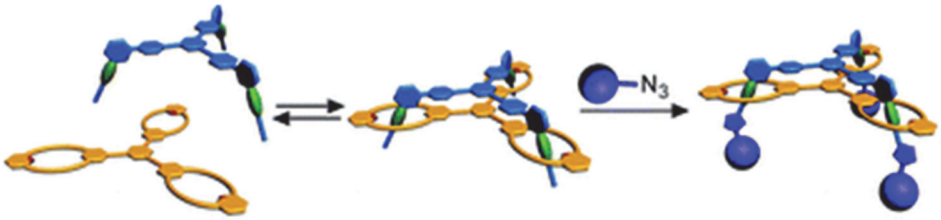
7.4.4 Evaluation of Multivalency as an Organization Principle for the Efficient Synthesis of Doubly and Triply Threaded Amide Rotaxanes

Lena Kaufmann, Nora L. Traulsen, Andreas Springer, Hendrik V. Schröder, Toni Mäkelä, Kari Rissanen und Christoph A. Schalley.

Eingereicht am 17. März 2014, veröffentlicht am 17. April 2014.

Veröffentlicht in *Organic Chemistry Frontiers* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der *Royal Society of Chemistry* (Copyright © 2014).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1039/C4QO00077C).



Kopien der Originalarbeiten sind in der Online-Version
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.

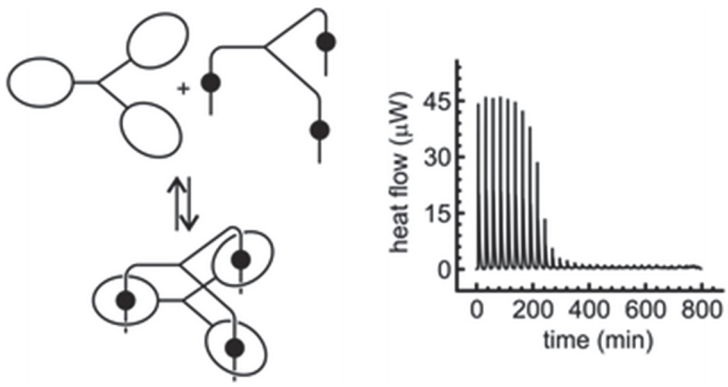
7.4.5 Chelate cooperativity effects on the formation of di- and trivalent pseudo[2]rotaxanes with diketopiperazine threads and tetralactam wheels

Nora L. Traulsen, Christoph H.-H. Traulsen, Peter M. Deutinger, Sebastian Müller, Deborah Schmidt, Igor Linder und Christoph A. Schalley.

Eingereicht am 11. August 2015, veröffentlicht am 07. September 2015.

Veröffentlicht in *Organic and Biomolecular Chemistry* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der *Royal Society of Chemistry* (Copyright © 2015).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1039/C5OB01687H).



Kopien der Originalarbeiten sind in der Online-Version
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.

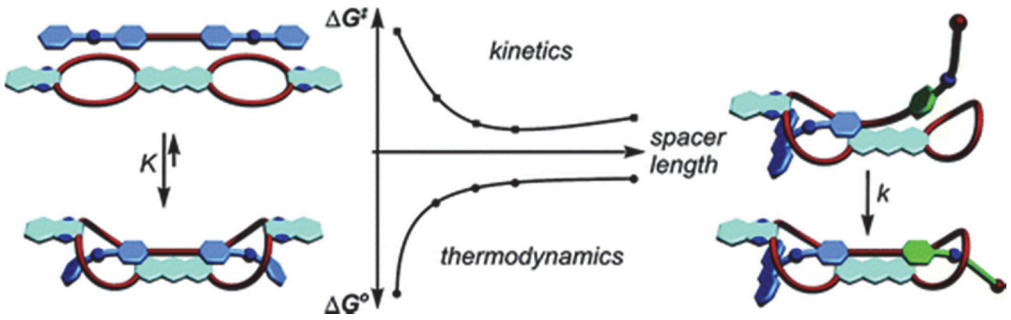
7.4.6 Chelate Cooperativity and Spacer Length Effects on the Assembly Thermodynamics and Kinetics of Divalent Pseudorotaxanes

Wei Jiang, Karol Nowosinski, Nora L. Löw, Egor V. Dzyuba, Fabian Klautzsch, Andreas Schäfer, Juhani Huuskonen, Kari Rissanen und Christoph A. Schalley.

Veröffentlicht am 10. Januar 2012.

Veröffentlicht in *Journal of the American Chemical Society* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der *American Chemical Society* (Copyright © 2011).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1021/ja2107096).



Kopien der Originalarbeiten sind in der Online-Version
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.

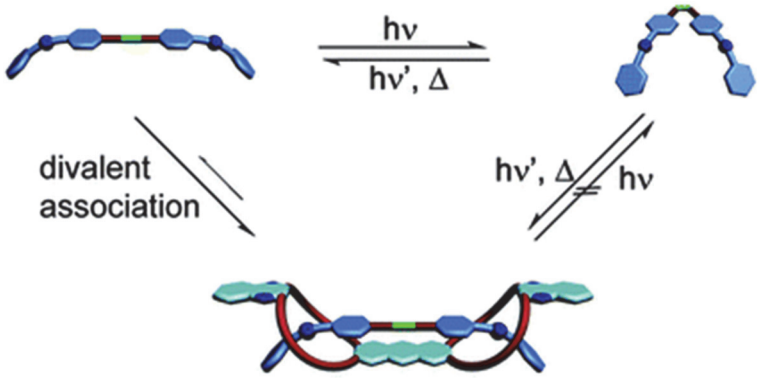
7.4.7 Gating the photochromism of an azobenzene by strong host–guest interactions in a divalent pseudo[2]rotaxane

Mirko Lohse, Karol Nowosinski, Nora L. Traulsen, Andreas J. Achazi, Larissa K. S. von Krbek, Beate Paulus, Christoph A. Schalley und Stefan Hecht.

Eingereicht am 04. April 2015 und veröffentlicht am 23. April 2015.

Veröffentlicht in *Chemical Communications* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der *Royal Society of Chemistry* (Copyright © 2015).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1039/C5CC02811F).



Kopien der Originalarbeiten sind in der Online-Version
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.

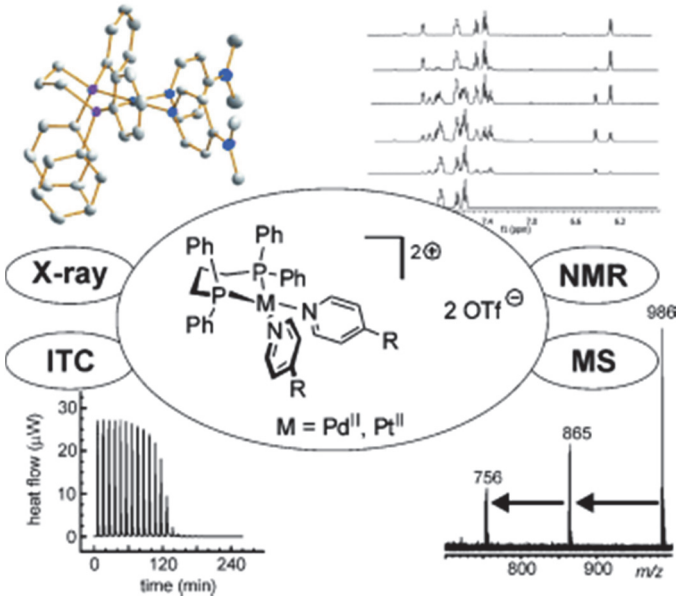
7.4.8 Exploring the Palladium- and Platinum-Bis(pyridine) Complex Motif by NMR Spectroscopy, X-ray Crystallography, (Tandem) Mass Spectrometry, and Isothermal Titration Calorimetry: Do Substituent Effects Follow Chemical Intuition?

Torsten Weilandt, Nora L. Löw, Gregor Schnakenburg, Jörg Daniels, Martin Nieger, Christoph A. Schalley, Arne Lützen

Veröffentlicht am 30. November 2012.

Veröffentlicht in *Chemistry a European Journal* und in der vorliegenden Arbeit vollständig reproduziert mit freundlicher Genehmigung der *WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA* (Copyright © 2012).

Der Artikel ist elektronisch verfügbar (DOI: 10.1002/chem.201202771).



Kopien der Originalarbeiten sind in der Online-Version
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.