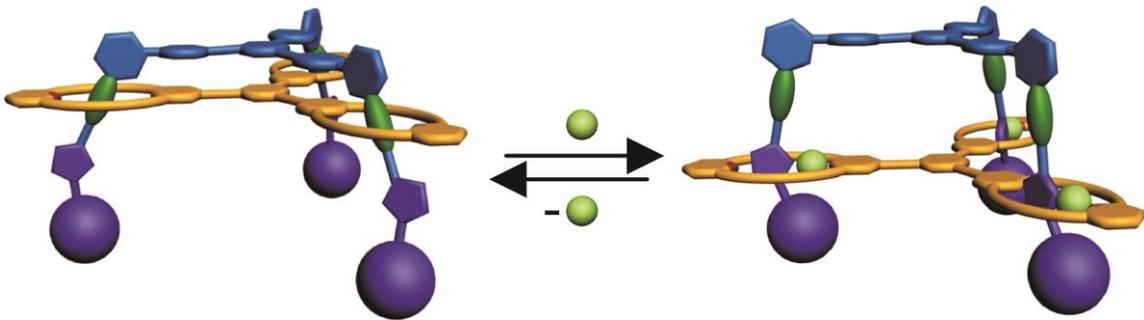


# Von mono- und multivalenten Wirt-Gast-Komplexen zum trivalenten molekularen Fahrstuhl



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

eingereicht von

Lena Kaufmann, M. Sc.

aus Berlin

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

am 25. Juni 2013



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

Lena Kaufmann, 25. Juni 2013



Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Chemie und Biochemie des Fachbereichs Biologie, Chemie, Pharmazie der Freien Universität Berlin im Zeitraum von Oktober 2009 bis April 2013 unter Anleitung von Prof. Dr. Christoph A. Schalley durchgeführt.

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

2. Gutachter: Prof. Dr. Rainer Haag

Disputation am 13. August 2013



## Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Promotionsarbeit beschäftigt sich mit der Darstellung und Untersuchung von mono- und multivalenten Wirt-Gast-Komplexen, insbesondere auf der Basis von Amid-Rotaxanen und -Pseudorotaxanen mit Hunter/Vögtle-Tetralactam-Makrozyklen (TLM). Zusätzlich wurden Studien zum Komplexierungsverhalten verschieden substituierter Resorcinarene zu kationischen Gästen durchgeführt.

Zunächst wurde das Bindungsverhalten von monovalenten Tetralactam-Makrozyklen hinsichtlich der Einlagerung verschiedener, monovalenter Gäste wie Diketopiperazin- oder Diamid-Achsen untersucht. Die sehr stark bindende Diketopiperazin-Bindungsstation erweist sich dabei als geeignetes Motiv zur effektiven Darstellung monovalenter, schaltbarer Rotaxane mittels „Click“-Chemie mit einem azidfunktionalisierten Stopper-Molekül.

Umfassende Untersuchungen mittels NMR-Spektroskopie und Isothermaler Titrationskalorimetrie (ITC) hinsichtlich des Einflusses verschiedener Substituenten an einer Diamid-Bindungsstation zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Bindungsstärke vom jeweiligen Substituenten: Während alkylsubstituierte Diamid-Gäste relativ starke Bindungskonstanten zum TLM aufweisen, verringern Aryl-Substituenten die Komplexbildungsstärke um rund eine Größenordnung. Durch elektronenziehende Gruppen am Aromaten kann die Pseudorotaxan-Bildung sogar komplett verhindert werden. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurden di- und trivalente Wirt- und Gastmoleküle auf Basis des Diamid-TLM-Bindungsmotivs synthetisiert und eine detaillierte Aufschlüsselung der einzelnen Beiträge zur Komplexbildung durch ITC-Messungen durchgeführt. Die erhaltenen thermodynamischen Bindungsdaten wurden über *Double-Mutant-Cycle-Analyse* ausgewertet und die effektiven Molaritäten bestimmt. Die auftretende Bindungsverstärkung durch die zweite bzw. dritte Bindungsstelle konnte ausgenutzt werden, um die ersten di- und trivalenten Amid-Rotaxane mit sehr hohen Ausbeuten über „Click“-Chemie zu synthetisieren. Darüber hinaus agiert das trivalente Rotaxan als „molekularer Fahrstuhl“, bei dem sich die Position des Wirtes durch die Zugabe und Entfernung von Chlorid-Ionen reversibel zwischen zwei Zuständen schalten lässt.

Zur Untersuchung der Komplexierung von Kationen durch Resorcinarene, wurde das Bindungsverhalten verschieden substituierter Resorcinarene zu unterschiedlichen Salzen in Lösung über NMR-Titrations und in der Gasphase mittels ESI-MS/MS-Experimenten untersucht. Es zeigt sich dabei, dass der Trend in den Bindungsaffinitäten in Lösung gegensätzlich zu dem in der Gasphase ist, da in Lösung das Gegenion bei halogenierten Resorcinarenen in den Bindungsprozess involviert ist, wodurch die Bindungsstärke maßgeblich beeinflusst wird.

## Abstract

The present thesis focuses on the preparation and analysis of mono- and multivalent host-guest complexes mainly based on amide (pseudo)rotaxanes with Hunter/Vögtle tetralactam macrocycles (TLM). Additionally, the binding behavior of differently substituted resorcinarenes towards cationic guest molecules was examined in a combination of solution and gas-phase studies.

First, the binding behavior of different monovalent guests like diamide- or diketopiperazine-axes towards the monovalent tetralactam macrocycles was analyzed. The strong binding of diketopiperazine binding stations allows an effective rotaxane formation through stoppering reaction with an azide-functionalized stopper molecule through “click” chemistry.

A detailed study combining NMR spectroscopy and isothermal titration calorimetry (ITC) measurements with X-ray crystallography and DFT calculations was performed to investigate the influence of different substituents on diamide binding stations in terms of the binding affinity towards the TLM. While guests with alkyl or alkenyl chains attached to the diamide carbonyl groups have a significantly higher binding affinity to the macrocycle than guests with benzoyl substituents, nearly no binding could be observed when electron-withdrawing groups were attached to the benzoyl-substituent. Based on these results, di- and trivalent amide pseudorotaxanes were synthesized and a detailed thermodynamic analysis of the threading process was performed with respect to binding constants, binding enthalpies and entropies. Through double mutant cycle analysis, effective molarities and cooperative binding could be determined to provide a profound understanding of the binding situation in mono- and multivalent pseudorotaxanes.

The multivalency-enhanced binding makes the syntheses of the first doubly and triply threaded amide rotaxanes through “click” chemistry much more efficient than expected from the rather low yields of their monovalent counterparts. Furthermore, the trivalent rotaxane turned out to act as a molecular elevator, which can be controlled by the addition or removal of chloride ions.

For studying the non-covalent interactions between differently substituted resorcinarenes and cationic guest molecules, a trend of the binding affinities was determined in the gas phase by ESI-MS/MS experiments. The determination of binding constants in solution by NMR titrations shows an opposed trend, which can be explained by a synergetic effect originating from the interaction of the halogenated resorcinarenes with the counter anions through hydrogen bonding.

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung .....	1
2 Forschungsvorhaben.....	5
3 Theoretische Grundlagen .....	7
3.1 Supramolekulare Chemie.....	7
3.2 Nichtkovalente Wechselwirkungen.....	8
3.3 Wirt-Gast-Komplexe – Das Konzept der molekularen Erkennung .....	12
3.4 Pseudorotaxane, Rotaxane und Catenane.....	17
3.5 Multivalenz.....	31
4 Analytische Methoden zur Quantifizierung von Wirt-Gast-Komplexen .....	45
4.1 NMR-Spektroskopie .....	45
4.2 Isothermale Titrationskalorimetrie .....	49
4.3 Massenspektrometrie.....	51
4.4 Kristallstrukturanalyse.....	55
5 Untersuchung von mono- und multivalenten Wirt-Gast-Komplexen .....	57
5.1 <i>CH••O Hydrogen Bonds in "Clicked" Diketopiperazine-Based Amide Rotaxanes.....</i>	<i>57</i>
5.1.1 Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit .....	57
5.1.2 Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit .....	58
5.2 Substituent Effects on Axle Binding in Amide Pseudorotaxanes: Comparison of NMR Titration and ITC Data with DFT Calculations.....	91
5.2.1 Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit .....	91
5.2.2 Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit .....	92
5.3 Synthesis of multivalent host and guest molecules for the construction of multithreaded diamide pseudorotaxanes .....	122
5.3.1 Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit .....	122
5.3.2 Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit .....	123
5.4 Multivalency as an Organization Principle for the Efficient Synthesis of Amide Rotaxanes: A Triply Threaded Molecular Elevator.....	147
5.4.1 Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit .....	147
5.4.2 Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit .....	147
5.5 Ion Pair Recognition of Tetramethyl Ammonium Salts by Halogenated Resorcinarenes 219	
5.5.1 Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit .....	219
5.5.2 Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit .....	219
5.6 The synergetic interplay of weak interactions in the ion pair recognition of quaternary and diquaternary ammonium salts by halogenated resorcinarenes .....	239

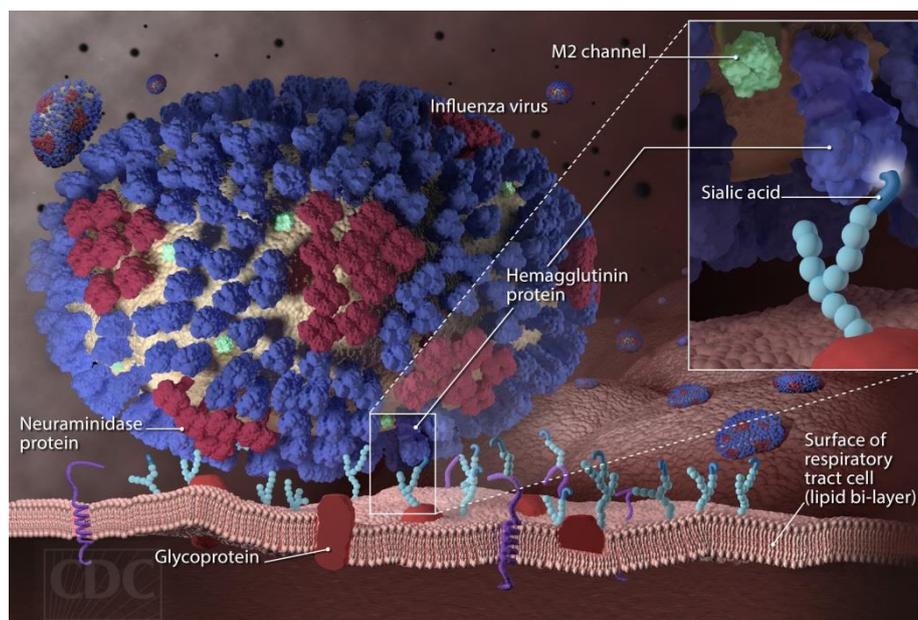
5.6.1 Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit .....	239
5.6.2 Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit .....	239
6 Zusammenfassung und Ausblick .....	254
7 Literatur .....	260
8 Danksagung .....	269
9 Lebenslauf .....	271
10 Publikationsliste .....	273
11 Konferenzbeiträge .....	274
11.1 Posterpräsentationen .....	274
11.2 Vortragspräsentationen .....	275

# 1 Einleitung

Fast könnte man die Uhr danach stellen: Jedes Jahr im Herbst melden die Medien den Anmarsch der Grippewelle. Wen es erwischt, der leidet meistens unter hohem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen und einem ausgeprägtem Krankheitsgefühl. Immer wieder kommt es dabei zu ganzen Pandemien, d.h. es sind mindestens 10-20% der Bevölkerung betroffen. Eine der bekanntesten Grippe-Pandemien ist wohl die Spanische Grippe, die von 1918 bis 1920 geschätzt knapp 50 Millionen Todesopfer forderte.<sup>1</sup> Weniger aggressiv verlief glücklicherweise die große Welle an Grippe-Erkrankungen 2009, die als sogenannte „Schweinegrippe“ berühmt wurde. Auch die „Vogelgrippe“ schafft es immer wieder in die Schlagzeilen und sorgt für immense Schutzvorkehrungen.

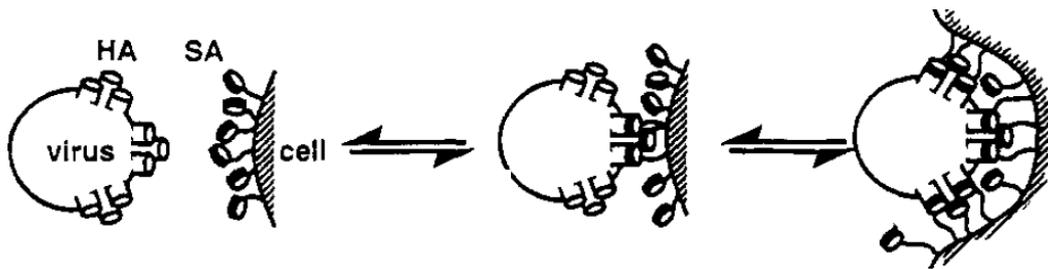
Ausgelöst werden Grippe-Erkrankungen durch Influenza-Viren, die vor allem über die Schleimhaut der Atemwege in den Körper eintreten. Wie aber sieht so ein Virus aus und was macht ihn für uns so gefährlich?

Viren sind allgemein infektiöse Partikel, die sich außerhalb von Zellen durch Übertragung verbreiten, sich aber nur innerhalb einer geeigneten Wirtszelle vermehren können. Ist ein Influenza-Virus in den Körper, also in die Atemwege, eingedrungen, kann er sich dort an eine bronchiale Epithelzelle anlagern (Abbildung 1). Diese Anlagerung erfolgt über nichtkovalente Wechselwirkungen – vermeintlich schwache Interaktionen, die einzeln betrachtet nur eine Bindungsenergie von wenigen kJ/mol aufweisen.<sup>2</sup>



**Abbildung 1** Schematische Darstellung der Anlagerung eines Influenza-Virus an eine Zelloberfläche. Abbildung übernommen aus Referenz 3 mit freundlicher Genehmigung des Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.

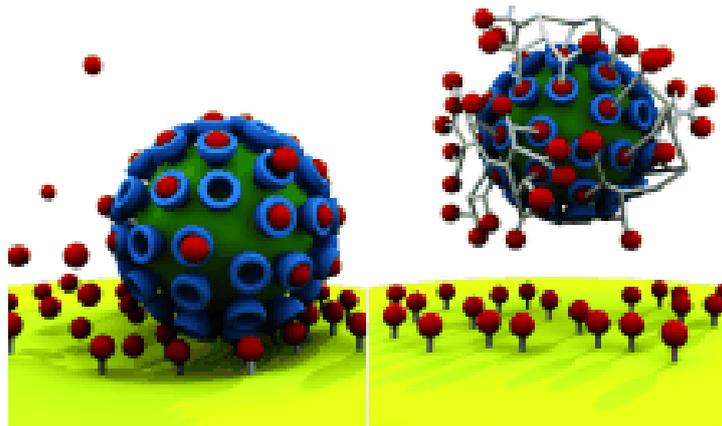
Das Geheimnis liegt in der Vielzahl der gleichzeitig auftretenden Wechselwirkungen: Etwa 1000 membranverankerte Trimere des Hämagglutinins binden an N-Acetylneuraminsäure-Einheiten, die sich als Glycoprotein-Termini dicht angeordnet auf der Zelloberfläche der Epithelzelle befinden und wichtigen körpereigenen Zell-Zell-Interaktionen dienen.<sup>4,5</sup> Diese multiplen Wechselwirkungen sind dabei so stark, dass sich die Zellmembran sogar dem Influenza-Virus anpasst und um diesen herum lagert (Abbildung 2). Erst durch diese Formveränderung der Zelle wird die Endozytose ermöglicht, ein Einstülpungsvorgang der Zellmembran, um sich den Virus einzuverleiben.<sup>6</sup>



**Abbildung 2** Schematische Darstellung der Anlagerung eines Virus an eine Zelle und die damit einhergehende Beeinflussung der Zellgeometrie. Abbildung übernommen aus Referenz 7 mit freundlicher Genehmigung der American Chemical Society, © 1995.

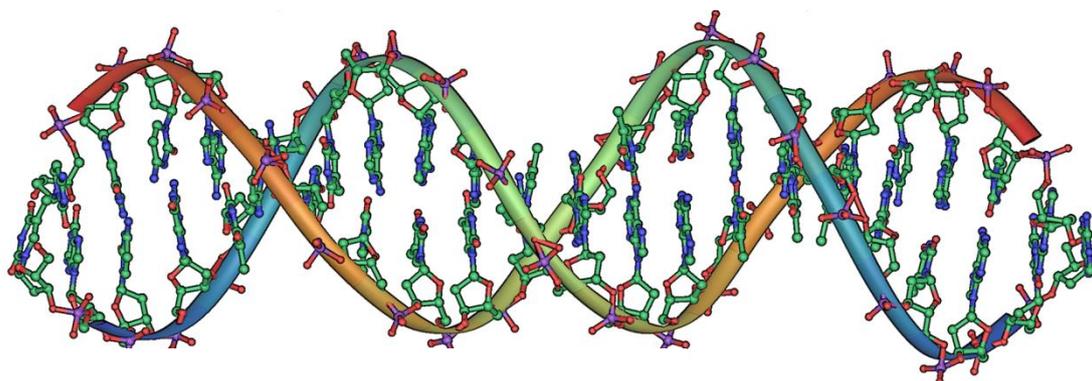
Durch eine pH-gesteuerte Konformationsänderung des gebundenen Hämagglutinins im frühen Endosom kommt es zu einer Fusion der Viren- und Zellmembran, wodurch virale RNA ins Zytosol freigesetzt wird und der Replikationsprozess beginnen kann.

Der klassische Therapieansatz in der Medizin gegenüber Virus-Erkrankungen allgemein basiert zur Zeit auf monovalenten Wirkstoffen, die im Vergleich zu den multiplen Interaktionen zwischen Zelle und Virus weit geringere Affinitäten aufweisen und in sehr hohen Konzentrationen eingesetzt werden müssen, um überhaupt eine Wirkung erzielen zu können (Abbildung 3). Wie viel effektiver wäre wohl eine Medikation, die auf multivalenten Liganden beruht? Wenn Liganden mit mehreren Bindungsstellen eingesetzt würden, deren Gerüstarchitekturen gezielt so entworfen sind, dass sie optimal zur Virus-Oberfläche passen? Die Forschung in diese Richtung steckt bisher noch in den Kinderschuhen. Als einer der wenigen Ansätze für solch einen Einsatz multivalenter Wirkstoffe wurde ein topisches Vaginalgel entwickelt, das die Übertragung von HIV verhindern oder zumindest reduzieren kann und zur Zeit in einer klinischen Phase-II-Studie getestet wird.<sup>8,9</sup>



**Abbildung 3** Schematische Darstellung der Virus-Bekämpfung, links durch Inhibition der Bindungsstellen mit monovalenten Liganden und rechts durch multivalente Liganden. Abbildung übernommen aus Referenz 10 mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH, © 2012.

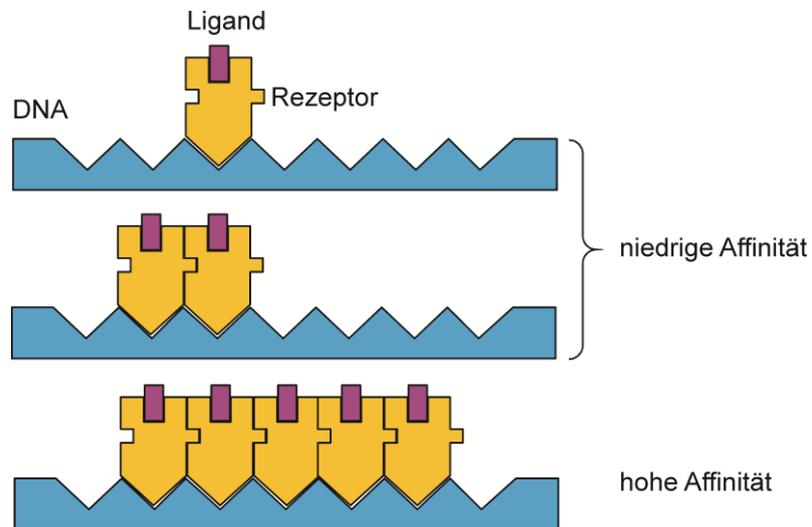
Viren sind in der Natur bei weitem nicht das einzige Beispiel, in dem erst das Zusammenspiel multipler Wechselwirkungen zu einzigartigen Eigenschaften führt. Ein wohl jedermann bekanntes Beispiel ist unsere DNA, die aufgebaut als Doppelhelix all die Erbinformationen und Baupläne enthält, die wir für unser Leben benötigen. Zusammengehalten werden die beiden Einzelstränge dabei durch eine Vielzahl an nichtkovalenten Wechselwirkungen (Abbildung 4). Einzeln betrachtet wäre keine dieser Wechselwirkungen in der Lage, die DNA-Stränge lange zusammenzuhalten, doch im Zusammenspiel sorgen sie für eine enorme Stabilität. Genau diese Kombination – stabil als Ganzes, aber labil im Einzelnen – ist es, die die DNA auf der einen Seite zu einem stabilen Informations-Speicher macht und auf der anderen Seite grundlegende biologischen Prozesse wie Transkription und Replikation ermöglicht.



**Abbildung 4** DNA-Doppelstrang. Abbildung übernommen aus Referenz 11.

Allein die Aufsummierung der einzelnen Wechselwirkungen reicht in der Regel allerdings nicht, um die Effekte von multiplen Interaktionen zu erklären. In der Biologie der Genregulation durch oligomere Transkriptionsfaktoren zeigt sich z.B., dass die Affinität eines spezifischen Rezeptor-Ligand-Komplexes als Transkriptionsfaktor an den DNA-Einzelstrang

nur sehr niedrig ist. Das Dimer dieses Transkriptionsfaktors bindet ein wenig stärker, insgesamt aber immer noch sehr schwach. Selbst die Affinität eines Tetramers ist zwar leicht höher, aber immer noch mäßig. Die Wechselwirkung eines Pentamers an einen DNA-Einzelstrang ist dagegen mit einem Mal sehr viel stärker und bedeutend höher als beim Tetramer (Abbildung 5).<sup>6,12</sup>

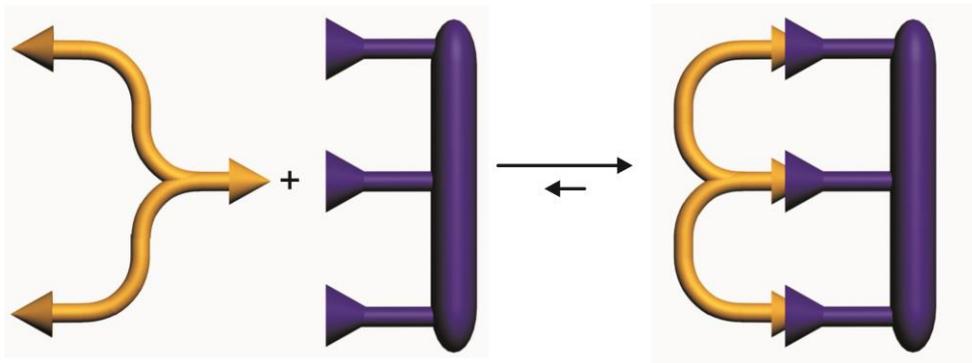


**Abbildung 5** Bindung von Transkriptionsfaktoren an mehrere Bindungsstellen der DNA. Die monomeren (oben) und dimeren (Mitte) Komplexe weisen nur sehr niedrige Affinitäten auf, während der pentamere Komplex sehr stark bindet.

Um diese multivalenten Wechselwirkungen, die die Natur seit jeher effektiv nutzt, die unser Leben, unsere Fortpflanzung überhaupt ermöglichen, die aber auch – wie im Beispiel der Viren – unser Leben gefährden können, tatsächlich zu verstehen und gezielt anzuwenden, liegt noch ein weiter Weg vor uns. Die hier vorliegende Arbeit soll zumindest ein – natürlich nur sehr kleiner – Schritt in diese Richtung sein.

## 2 Forschungsvorhaben

Die vorliegende Dissertation ist eingegliedert in den SFB „Multivalenz“, der es sich zur Aufgabe gemacht hat, Multivalenz – also die gleichzeitige Interaktion zweier Komponenten über mehr als eine Bindungsstelle wie in Abbildung 6 schematisch gezeigt – als chemisches Organisations- und Wirkprinzip zu erforschen und so neue Architekturen, Funktionen und Anwendungen zu ermöglichen.



**Abbildung 6** Schematische Darstellung einer trivalenten Wechselwirkung.

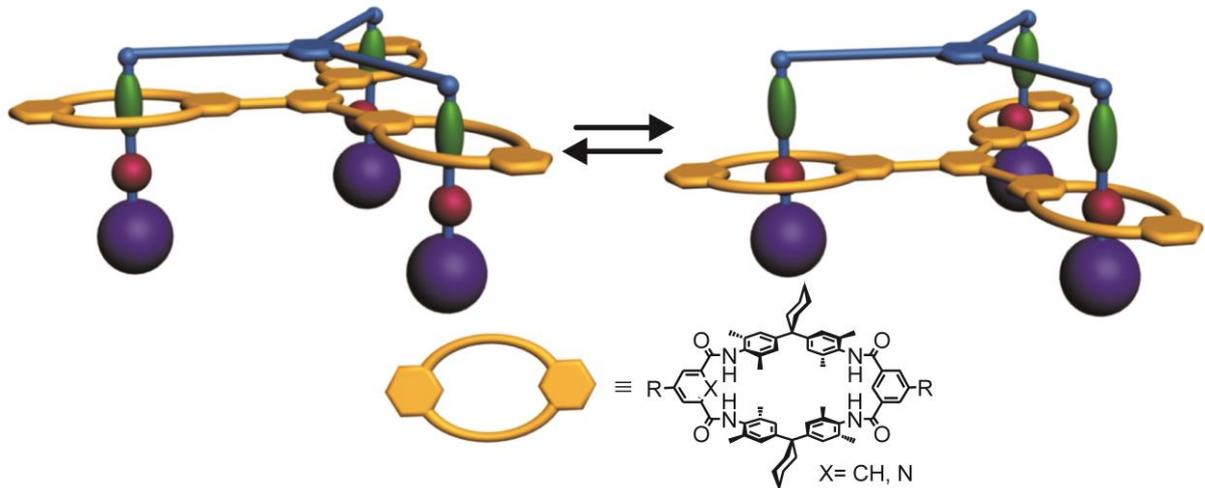
Die gezielte Entwicklung neuer multivalenter Moleküle ist dabei sowohl in der Biologie, z.B. bei der Erforschung wirksamer Medikamente gegen virale Infektionen, als auch in der Materialforschung, z.B. der gezielten Darstellung funktionaler Molekülarchitekturen auf Oberflächen, von Bedeutung. Für solche Neuentwicklungen und das dafür nötige tiefgehende Verständnis multivalenter Wechselwirkung, tut sich eine Reihe genereller Fragestellungen auf:

- Was macht ein System positiv und was negativ kooperativ?
- Gibt es entropische Beiträge, die sich als wesentlich für eine kooperative Bindungsverstärkung erweisen?
- Welchen Einfluss haben die sogenannten Spacerstrukturen, die die einzelnen Bindungsstellen miteinander verknüpfen?

Zur Beantwortung dieser und weiterer Fragen ist die Darstellung und Analyse von synthetischen und damit präzise einstellbaren, mehrfach durchgefädelten Architekturen mit neuartigen Topologien über multivalente templatgesteuerte Selbstorganisation von entscheidender Bedeutung.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung und Untersuchung von multivalenten, schaltbaren (Pseudo-) Rotaxanen auf Basis des Hunter/Vögtle-Tetralactam-Makrozyklus zur Erforschung des multivalenten Effekts und als Schritt in Richtung komplexer molekularer Maschinen. Die Möglichkeit des gezielten Designs der Bindungspartner und der Anzahl von

Bindungsstellen macht diesen Forschungs-Ansatz dabei so wertvoll, da er eine genaue Analyse der einzelnen Einflüsse wie z.B. der Spacerstruktur ermöglicht.



**Abbildung 7** Schematische Darstellung eines schaltbaren trivalenten Rotaxans auf Basis des Hunter/Vögtle-Tetralactam-Makrozyklus.

Um dieses Ziel zu erreichen, sollen zunächst monovalente Wirt-Gast-Komplexe untersucht werden, um verschiedene Einflüsse, wie z.B. die Wahl von Substituenten, analysieren und so ausschlaggebende chemische Faktoren bestimmen zu können, die über die Affinität zum Zielmolekül entscheiden.

Diese Ergebnisse sollen den Grundstein für eine umfassende und detaillierte Studie von di- und trivalenten Amid-Pseudorotaxanen legen, bei der durch *Double-Mutant-Cycle-Analyse*<sup>13,14</sup> eine genaue Evaluierung der einzelnen Bindungsschritte erfolgen soll. Die so mögliche systematische Analyse der thermodynamischen und kinetischen Eigenschaften soll einen präzisen Einblick in grundlegende Prinzipien multivalenter Bindungen geben, die auf biologische Systeme angewandt werden können.

### 3 Theoretische Grundlagen

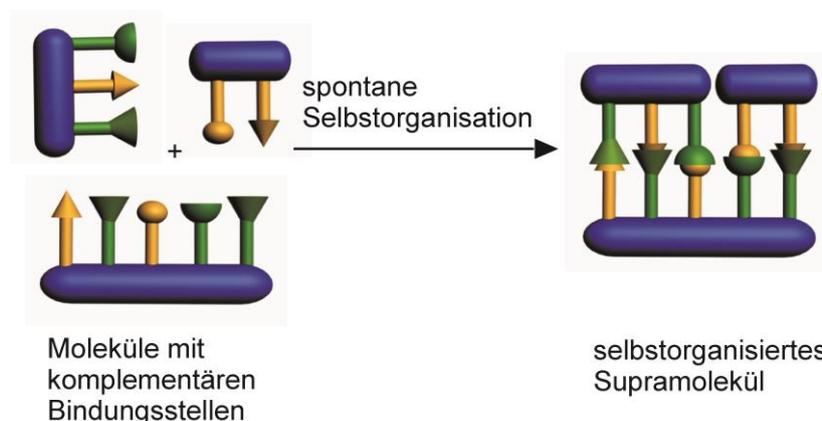
#### 3.1 Supramolekulare Chemie

*„Supramolekulare Chemie ist die Chemie der intermolekularen Bindung und beschäftigt sich mit Strukturen und Funktionen von Einheiten, die durch Assoziation von zwei oder mehr chemischen Spezies gebildet werden.“*

Mit diesen Worten leitete Jean-Marie Lehn seinen Nobelvortrag (1987)<sup>15</sup> ein und nahm die Zuhörer mit auf seine Reise durch die supramolekulare Chemie. Eine Reise, die 1967 mit der Entdeckung von Charles J. Pedersen begann, dass zyklische Polyether Metalle komplexieren können<sup>16</sup> und ihren Fortgang mit den Arbeiten von Jean-Marie Lehn und Donald J. Cram zu synthetischen Rezeptoren für kleine und geladene Moleküle nahm.<sup>17</sup>

Für ihre herausragenden Arbeiten wurden alle drei 1987 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet und gelten als die Begründer der supramolekularen Chemie, ein Forschungsfeld, in dem der Fokus „über das Molekül hinaus“ auf die zwischenmolekularen Wechselwirkungen gerichtet ist.<sup>18-20</sup> Während sich die molekulare Chemie mit den Regeln beschäftigt, die für die Strukturen, die Eigenschaften und die Umwandlungen molekularer Spezies maßgebend sind, geht die supramolekulare Chemie einen Schritt weiter: Die jeweiligen Moleküle werden nicht mehr einzeln betrachtet, sondern durch gezielte Nutzung nichtkovalenter Wechselwirkung zwischen ihnen assoziieren sie zu organisierten Einheiten höherer Komplexität (den sogenannten „Übermolekülen“), die ebenso klar definierte Eigenschaften aufweisen, wie einzelne Moleküle sie haben.<sup>19,21-24</sup>

Durch „molekulare Erkennung“, d.h. die Einführung von komplementären Bindungsstellen, die durch intermolekulare nichtkovalente Wechselwirkungen definiert sind, binden die einzelnen Molekül-Bausteine spezifisch aneinander und organisieren sich dabei selbst ohne äußeren Einfluss zur energetisch günstigsten Struktur (Abbildung 8).<sup>25</sup>



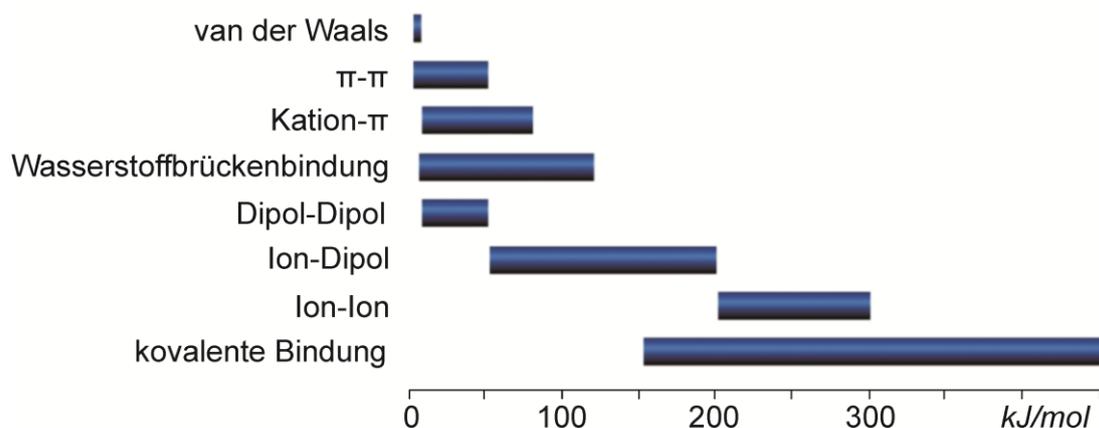
**Abbildung 8** Selbstorganisation eines supramolekularen Komplexes durch molekulare Erkennung zwischen Molekülen mit komplementären Bindungsstellen.

Ausgehend von einfachen, klar definierten strukturellen Einheiten kann so der Aufbau von komplexen supramolekularen Aggregaten erfolgen.<sup>26</sup> Die Reversibilität der einzelnen nichtkovalenten Bindungsknüpferungen erlaubt dabei eine Fehlerkorrektur auf dem Weg zur endgültigen Gestaltung. Die mögliche Variation von Geometrien und Bindungsstärken erzeugt ein hohes Maß an Flexibilität und ermöglicht vielfältige Gestaltungsmöglichkeiten mit überschaubarem synthetischem Aufwand.<sup>27,28</sup>

### 3.2 Nichtkovalente Wechselwirkungen

Nichtkovalente Wechselwirkungen sind das Schlüsselement der supramolekularen Chemie.<sup>24</sup> Verglichen mit kovalenten Bindungen und einzeln betrachtet, werden sie häufig auch als „schwache“ Bindungen bezeichnet, können im Kollektiv aber durchaus sehr stabile Wechselwirkungen ausbilden.<sup>27,29</sup> Die große Besonderheit liegt in der Reversibilität von nichtkovalenten Bindungen, die bei kovalenten Bindungen in der Regel nicht gegeben ist.<sup>27</sup>

Der Begriff nichtkovalent umfasst dabei eine große Bandbreite an Wechselwirkungen, die von starken koordinativen Bindungen mit bis zu 300 kJ/mol bis hin zu schwachen Van-der-Waals-Wechselwirkungen reichen, die nur eine geringe Bindungsstärke von wenigen kJ/mol erreichen (Abbildung 9).<sup>30</sup>



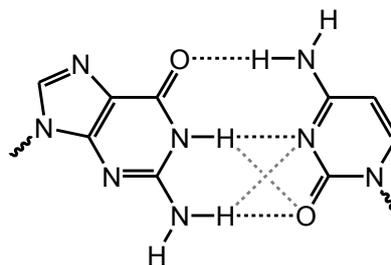
**Abbildung 9** Vergleich der Bindungsenergien verschiedener nichtkovalenter Wechselwirkungen zu kovalenten Bindungen.

Die stärksten nichtkovalenten Interaktionen sind Ion-Ion Wechselwirkungen wie sie z.B. beim Tetrabutylammoniumchlorid zu finden sind. Sie beruhen auf Coulomb-Kräften, die zwischen gegensätzlich geladenen Teilchen wirken, und können von ihrer Stärke her an kovalente Bindungen heranreichen. Die Ion-Ion Wechselwirkung ist dabei eine ungerichtete Interaktion, wirkt also in jede Richtung auf gleiche Weise. Im Gegensatz dazu basieren Ion-Dipol (z.B. die Komplexbildung von Natrium oder Kaliumkationen durch Kronenether) bzw. Dipol-Dipol

Wechselwirkungen zwar ebenfalls auf Coulomb-Wechselwirkungen, weisen aber eine Richtungs-Abhängigkeit auf, d.h. die Komponenten müssen eine bestimmte Ausrichtung zueinander einnehmen um die bestmögliche Wechselwirkung zu erreichen. Das hat in der supramolekularen Synthese den Vorteil der Geometrie-Kontrolle des Komplexes durch das Design von Bausteinen mit komplementären Bindungsstellen.<sup>27,30</sup>

Eine besondere Klasse der elektrostatischen Interaktionen ist die Wasserstoffbrückenbindung,<sup>31-33</sup> die auch in unserem alltäglichen Leben eine enorme Bedeutung hat: Ohne sie würden Ozeane verdampfen, DNA-Stränge auseinanderfallen und alle lebenden Organismen würden sich zu formlos verteilter Materie auflösen. Aufgrund ihrer Stärke und ihrer großen Richtungsabhängigkeit haben sich Wasserstoffbrücken auch als wichtigste nichtkovalente Wechselwirkung beim Aufbau von supramolekularen Aggregaten hervorgetan.<sup>32</sup>

Bereits 1892 beschrieb Nernst schwache Wechselwirkung zwischen Molekülen mit Hydroxylgruppen.<sup>34</sup> Es dauerte allerdings noch rund 30 Jahre bis das Wasserstoffatom als entscheidendes Zentrum dieser schwachen Wechselwirkung in den Blickpunkt rückte, so dass Bernal und Huggins erst 1935 den Namen „Wasserstoffbrückenbindung“ vorschlugen, der allgemein akzeptiert wurde.<sup>35,36</sup> Generell wirken Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Molekülen X und Y, deren Elektronegativität größer als die von Wasserstoff ist. Die X-H Einheit wird allgemein als H-Brückendonator (D) und das Y-Atom als H-Brückenakzeptor (A) bezeichnet. Mit zunehmendem Dipolmoment der D-H-Bindung und des freien Elektronenpaares an der Akzeptoreinheit A steigt dabei die Stärke der Wechselwirkung. Neben der primären Wechselwirkung, also der direkten Wechselwirkung zwischen Akzeptor und Donor-Gruppe, können auch sekundäre Wechselwirkungen zwischen benachbarten Einheiten auftreten wie z.B. zwischen Guanin und Cytosin im DNA-Strang (Abbildung 10).<sup>24</sup>



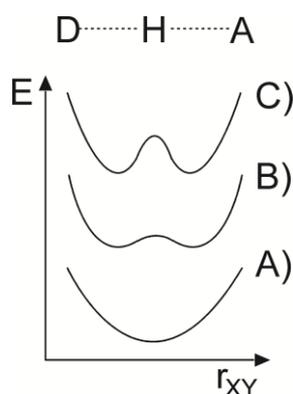
**Abbildung 10** Neben den primären Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Guanin und Cytosin im DNA-Strang treten auch sekundäre Wechselwirkung auf.

Aktuelle theoretische Berechnungen erklären die Wasserstoffbrückenbindung als eine komplizierte Überlagerung von fünf Energiebeiträgen ähnlicher Größenordnung:<sup>33,37</sup>

- 1) Elektrostatische bzw. Coulomb-Energie
- 2) Austausch-Abstoßung

- 3) Polarisationsenergie
- 4) Charge-Transfer-Energie oder kovalente Bindung
- 5) Dispersionskräfte

Neben der Art der Donor- und Akzeptor-Einheiten ist vor allem der Bindungswinkel ausschlaggebend für die Stärke und Länge der Wasserstoffbrückenbindung. Im  $\text{HF}_2^-$  Ion liegt z.B. eine lineare und die stärkste bekannte Wasserstoffbrückenbindung vor, in der das Proton symmetrisch in der Mitte der beiden Fluor-Atome fixiert ist  $[\text{F}\cdots\text{H}\cdots\text{F}]^-$ . Man spricht hierbei auch von einem „single-well“-Potential (Abbildung 11 A).<sup>32</sup>



**Abbildung 11** Energiediagramm der verschiedenen Arten an Wasserstoffbrückenbindungen: A) „single-well“-Potential, B) „low-barrier“-Wasserstoffbrückenbindung und C) „double-well“-Potential.

Im Gegensatz dazu gibt es bei „double-well“-Potentialen zwei Minima, so dass sich das Wasserstoffatom näher an einem der Donoratome befindet (Abbildung 11 C). Das ist in der Regel bei längeren und schwächeren Wasserstoffbrückenbindungen der Fall. Zusätzlich zu diesen beiden Zuständen wird noch die „low-barrier“-Wasserstoffbrückenbindung unterschieden, die Interaktionen mittlerer Stärke beschreibt.<sup>32</sup>

**Tabelle 1** Unterteilung von Wasserstoffbrückenbindungen.

	Starke Wechselwirkung	Mittlere Wechselwirkung	Schwache Wechselwirkung
Bindungsenergie [kJ/mol]	60-120	16-60	< 12
Bindungslänge [Å]			
H•••A	1,2-1,5	1,5-2,2	2,2-3,2
D•••A	2,2-2,5	2,5-3,2	3,2-4,0
Winkel [°]	175-180	130-180	90-150

Die thermodynamische Stabilität von wasserstoffverbrückten Molekülen in Lösung hängt entscheidend vom Lösungsmittel ab. Bevorzugt sind in der Regel solche aprotischen

Lösungsmittel, die selbst keine Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können. Polare Lösungsmittel dagegen, die selbst als H-Brücken-Donor oder -Akzeptor wirken können, setzen die Komplexstabilität durch die Ausbildung konkurrierender Wasserstoffbrückenbindungen zum Solvens herab.

Eine detaillierte Studie zum Einfluss von Lösungsmitteln präsentierten Hunter *et al.*<sup>38</sup> Mit Gleichung 1 lässt sich dabei die freie Enthalpie von Wasserstoffbrückenwechselwirkungen in beliebigen Solventien berechnen.

$$\Delta\Delta G_{H-bond} = -(\alpha\beta + \alpha_S\beta_S) + (\alpha\beta_S + \alpha_S\beta) = -(\alpha - \alpha_S)(\beta - \beta_S) \quad (1)$$

$\alpha$  und  $\beta$  sind die Donor- und Akzeptorkonstanten der gelösten Moleküle und  $\alpha_S$  und  $\beta_S$  die entsprechenden Donor- bzw. Akzeptorkonstanten des Solvens. Die daraus berechneten Wechselwirkungsprofile für funktionelle Gruppen in verschiedenen Lösungsmitteln zeigen u.a. warum Dimethylsulfoxid eines der besten Lösungsmittel ist, da in Dimethylsulfoxid die Interaktion zwischen fast allen Arten an funktionellen Gruppen ungünstig wird und so die gelösten Moleküle nicht mehr miteinander sondern mit Lösungsmittel-Molekülen wechselwirken. Chloroform dagegen ist ein gut geeignetes und häufig verwendetes Solvens für die Untersuchung molekularer Erkennung von Modellsystemen. Im Gegensatz zu Dimethylsulfoxid treten hier keine solvophoben Effekte auf, so dass die meisten Wechselwirkungen zwischen den gelösten Stoffen durch das Lösungsmittel nicht gestört werden.<sup>38</sup>

Eine weitere Klasse nichtkovalenter Wechselwirkungen sind Interaktionen mit  $\pi$ -Systemen, welche sowohl mit anderen  $\pi$ -Systemen als auch mit Kationen interagieren können.<sup>39,40</sup> Inwieweit auch Interaktionen mit Anionen möglich sind, ist noch Bestandteil aktueller Forschung.<sup>41-44</sup> Aromatische Ringe wie z.B. Benzol weisen ein Quadrupolmoment mit einem partiell positiven  $\sigma$ -Gerüst und einem partiell negativ geladenen  $\pi$ -System ober- und unterhalb der Ringebene.<sup>40</sup> Daraus lässt sich leicht erkennen, dass Kationen bevorzugt zentral über dem aromatischen System lokalisiert sind.<sup>45</sup> Interagieren  $\pi$ -Systeme untereinander gibt es dafür verschiedene Möglichkeiten.<sup>46</sup> Wechselwirken zwei aromatische Systeme, von denen eines elektronenarm und eines elektronenreich ist, können sie mittels *charge-transfer* äußerst stabile *face-to-face*-Komplexe ausbilden. Bei der Wechselwirkung zweier ähnlich elektronenreicher bzw. elektronenarmer Systeme wird sich dagegen in der Regel kein idealer *face-to-face*-Komplex ausbilden, da sich die partiell negativ geladenen  $\pi$ -Systeme abstoßen würden. Stattdessen kann es wie bei Benzol zu einer *edge-to-face*-Anordnung kommen, bei der ein Proton des einen aromatischen Rings mit dem senkrecht dazu stehenden  $\pi$ -System des zweiten Rings interagiert. Dadurch entsteht eine günstige Wechselwirkung des positiv polarisierten  $\sigma$ -Gerüst mit dem partiell negativem  $\pi$ -System. Bei

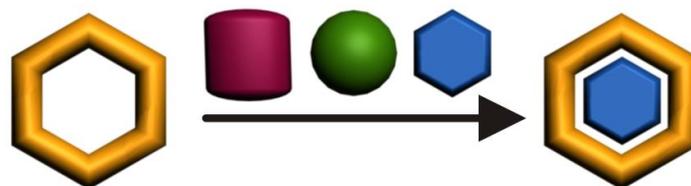
größeren polyzyklischen aromatischen Systemen wie Coronen würde eine solche *edge-to-face*-Anordnung allerdings zu großen Hohlräumen im Kristall führen. Daher ist hier die Ausbildung eines *face-to-face*-Komplexes favorisiert, bei dem eine Komponente zur Seite verschoben ist.<sup>24,39,47</sup>

Eine der schwächsten nichtkovalenten Wechselwirkung stellt die Van-der-Waals-Kraft dar, welche sich – zumindest bei kleineren Molekülen – mit einer Größenordnung von <5 kJ/mol am unteren Ende der Skala befinden.<sup>48</sup> Hierbei induziert eine temporäre Polarisierung in einem Molekül einen Dipol im Nachbarmolekül und es kommt zu einer Anziehung zwischen beiden. Die Reichweite von Van-der-Waals-Kräften ist dabei allerdings äußerst kurz, da die Wechselwirkungsenergie mit einer  $r^{-6}$  Abhängigkeit abfällt. Gleichzeitig handelt es sich um ungerichtete Wechselwirkungen. Insgesamt spielen Van-der-Waals-Wechselwirkungen im Design von supramolekularen Aggregaten daher nur eine untergeordnete Rolle.<sup>24,29</sup>

Als letzte Kategorie nichtkovalenter Interaktionen sollen die hydrophoben Wechselwirkungen genannt werden. Diese beruhen auf der Minimierung der Oberfläche zwischen polaren und unpolaren Molekülen. In hydrophoben Kavitäten wie z.B. beim Cyclodextrin können Wassermoleküle nicht günstig mit der „Kavität-Wand“ interagieren. Durch den Austausch mit geeigneten hydrophoben Gastmolekülen, können die freigesetzten Wassermoleküle wesentlich besser mit anderen Wassermolekülen außerhalb der Kavität wechselwirken.<sup>24</sup>

### 3.3 Wirt-Gast-Komplexe – Das Konzept der molekularen Erkennung

Nach der Definition von Donald J. Cram bestehen Wirt-Gast-Komplexe aus zwei oder mehr Molekülen oder Ionen, deren einzigartige Strukturen durch andere Kräfte als den kovalenten Bindungen zusammengehalten werden.<sup>17</sup> Wie aber schafft man es nun, dass zwei oder mehr Moleküle in der gewünschten Art miteinander aggregieren? Gemäß Emil Fischers „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ spielen Komplementarität der Bindungsstellen und die geometrische Passung dabei eine wichtige Rolle (Abbildung 12).<sup>25,49</sup>

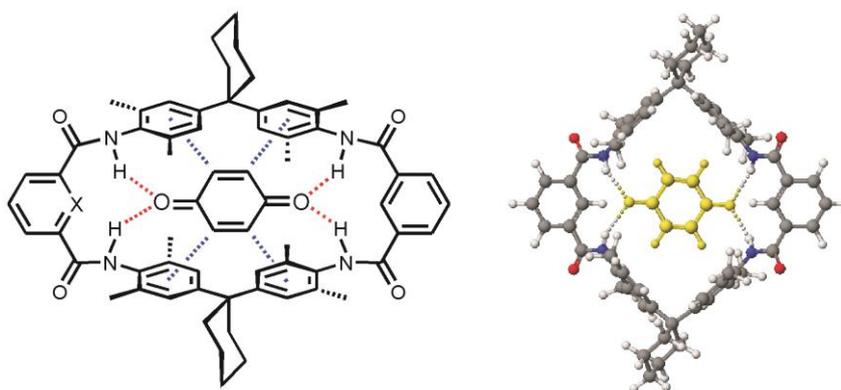


**Abbildung 12** Schematische Darstellung eines Wirt-Gast-Komplexes. Komplementarität der Bindungsstellen ist dabei von entscheidender Bedeutung. In diesem Fall passt der blaue Gast am besten in die Kavität des gelben

Wirtes.

Möglichst geringe molekülinterne Spannung durch Deformation der stabilsten Konformation sollte bei der Komplexbildung aufgebracht werden müssen. Selten ist nur eine nichtkovalente Wechselwirkung für die Aggregatbildung verantwortlich. In der Regel erfolgt ein Zusammenspiel verschiedener Interaktionen. Je mehr komplementäre Bindungsstellen dabei gegenseitig bedient werden können und je besser die elektrostatischen Profile der Komponenten zueinander passen, desto höher liegt die Bindungsenergie. Häufig können schon kleine Änderungen dabei erstaunliche Wirkungen bedingen. Die einfache Einführung einer Methylgruppe am Stickstoff von Diaza-Krone-6 erhöht z.B. die Assoziationskonstante zu  $K^+$ -Kationen drastisch, da der Einfluss der Methylgruppe dafür sorgt, dass das freie Elektronenpaar des Stickstoffs Richtung  $K^+$  zeigt.<sup>50</sup> Andersherum kann z.B. der Austausch eines Sauerstoff-Atoms gegen eine  $CH_2$ -Gruppe in [18]Krone-6 die Bindungskonstante zu  $K^+$ -Kationen um den Faktor 1000 und damit weit mehr als das erwartete 1/6 herabsenkt.<sup>51</sup>

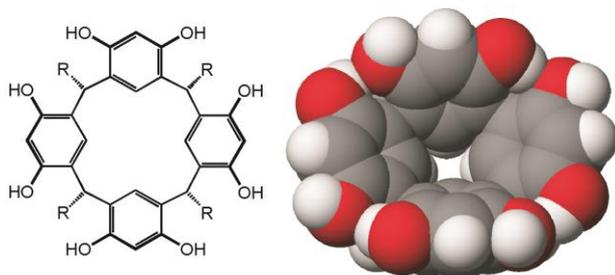
Nicht nur die Ausbildung von Wirt-Gast-Komplexen an sich ist dabei von Interesse, vielmehr kann solch eine maßgeschneiderte Umgebung ein nichtkovalent gebundenes Substrat polarisieren und aktivieren wie Hunter *et al.* mit der Darstellung eines Hunter/Vögtle-Tetralactam-Makrozyklus zeigen konnten.<sup>52</sup> Dieser weist vier Amidgruppen auf und kann *para*-Benzochinon durch eine Kombination von Wasserstoffbrücken-Bindungen und  $CH-\pi$ -Wechselwirkungen komplexieren (Abbildung 13).<sup>53,54</sup>



**Abbildung 13** Wirt-Gast-Komplex zwischen dem Hunter/Vögtle-Tetralactam-Makrozyklus und Benzochinon. Der Gast wird durch eine Kombination von Wasserstoffbrücken-Bindungen und  $CH-\pi$ -Wechselwirkungen in den Makrozyklus gebunden. Rechts ist die berechnete Struktur (CACHe,<sup>55</sup> AM1MOZYME).

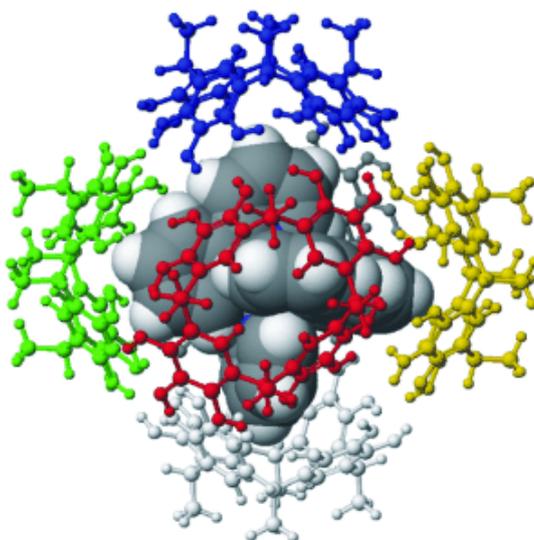
Diese Komplexbildung verändert die Reaktivität des Benzochinons sowohl hinsichtlich der Reduktionseigenschaften als auch bezüglich Diels-Alder-Reaktionen.<sup>56</sup> Durch die Komplexbildung kommt es zu einer Abnahme des Doppelbindungscharakters der  $C=O$ -Bindung und damit zu einer Absenkung des LUMOs, was zu einer deutlichen Beschleunigung der Diels-Alder-Reaktion mit Cyclohexadien führt.

Neben solchen „zweidimensionalen“ Wirten haben sich auch schalenförmige Moleküle wie Resorcinarene und Pyrogallarene zu wertvollen Grundbausteinen für Wirt-Gast-Systeme sowohl in Lösung als auch in der Gasphase entwickelt (Abbildung 14).<sup>57</sup>



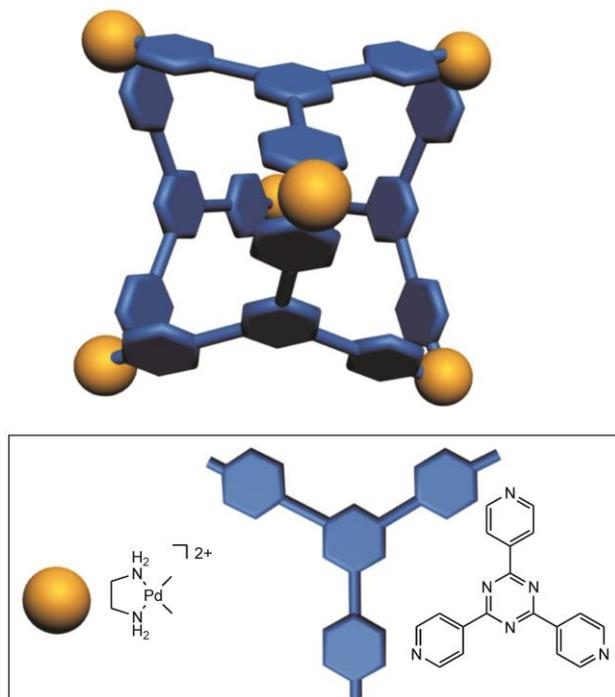
**Abbildung 14** Das Grundgerüst eines Resorcinarens, rechts die berechnete Struktur von schräg oben zeigt die Schalenform (CAChe,<sup>55</sup> AM1MOZYME).

Beide Moleküle können in verschiedenen Konformationen vorliegen, lassen sich durch geeignete Derivatisierung aber in einer einzigen dreidimensionalen Schalen-Form fixieren, die eine hydrophobe Kavität aufweist.<sup>57-59</sup> Aufgrund der elektronenreichen Natur der Aromaten können dabei insbesondere positiv geladene Gäste wie quartäre Ammoniumionen einlagern.<sup>60-62</sup> Um auch Anionen komplexieren zu können, wurden ausgeklügeltere Cavitanen entwickelt, bei denen das Resorcinaren-Gerüst mit geeigneten Bindungsstellen an apikalen Positionen am Rand der Kavität versehen wird.<sup>63-65</sup> Resorcinarene bilden mit geeigneten Gastmolekülen dabei nicht nur offene 1:1-Wirt-Gast-Komplexe<sup>66</sup> sondern organisieren sich vielmehr häufig zu dimeren<sup>67</sup> oder hexameren<sup>68-70</sup> Kapseln, Koordinationskäfigen<sup>71</sup> oder molekularen Schlaufen (Abbildung 15).<sup>72</sup>



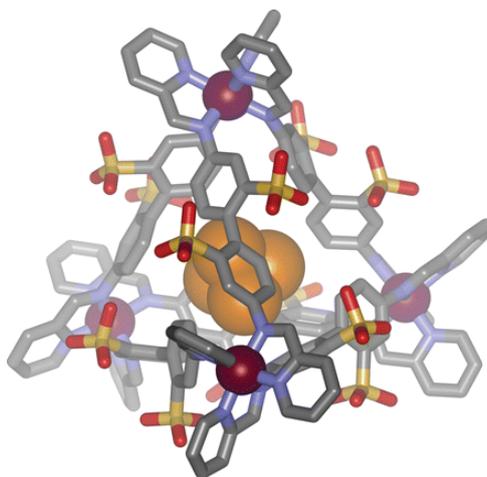
**Abbildung 15** Kristallstruktur der hexameren Kapsel von Resorcinaren-Molekülen mit passendem Gast-Molekül. Abbildung übernommen aus Referenz 69 mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH, © 2006.

Das Interesse an Wirtmolekülen, die auf nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen selbstorganisierten kleinen Bausteinen beruhen, hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen und beschränkt sich schon lange nicht mehr auf Resorcinaren-Derivate. Dieses einfache Konzept ermöglichte inzwischen die Synthese zahlreicher Kapseln und Käfig-Moleküle mit nanometergroßen Hohlräumen wie z.B. von Fujita *et al.* mit einem supramolekularen Käfig aus vier Pyridin-Liganden und sechs Pd(en)-Einheiten auf den Ecken (en = Ethylendiamin) gezeigt wurde (Abbildung 16).<sup>73-76</sup>



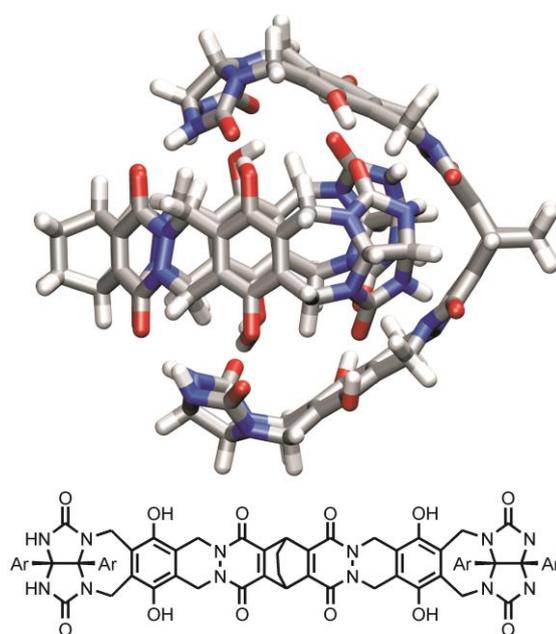
**Abbildung 16** Ein supramolekularer Käfig aus vier Liganden und sechs Pd(en)-Einheiten.

Die Komplexierung von Molekülen kann auch zu einer veränderten Reaktivität führen. So reagiert weißer Phosphor, die flüchtigste und reaktivste Phosphor-Modifikation, normalerweise spontan und heftig mit Luftsauerstoff. Eingeschlossen in eine Kapsel aus organischen Liganden und Eisen-Ionen zeigt sich der tetraedrische Phosphor dagegen als luftstabil (Abbildung 17).<sup>77</sup> Diese Stabilität kommt nicht durch den Ausschluss des Sauerstoffs zustande, sondern vielmehr daher, dass die Reaktion mit Sauerstoff zu einem Produkt führt, welches zu groß für die Kapsel ist.



**Abbildung 17** Kristallstruktur von eingekapseltem weißem Phosphor. Abbildung übernommen aus Referenz 77 mit freundlicher Genehmigung der American Association for the Advancement of Science, © 2009.

Mittlerweile existieren auch zahlreiche Beispiele für Reaktionen, die in solchen Kapseln stattfinden.<sup>78</sup> Die wichtigste Bedeutung hat dabei die effektive Molarität der Reaktanden im Hohlraum. Die erhöhten lokalen Konzentrationen und das Fehlen von umgebenden Lösungsmittelmolekülen führen häufig zu einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit wie z.B. bei der Reaktion von Benzochinon mit Cyclohexadien in einer wasserstoffverbrückten Kapsel (Abbildung 18).<sup>79</sup> Zum Teil können so auch Reaktionen ablaufen, die in Lösung sonst nicht stattfinden, wie die Diels-Alder-Reaktion von normalerweise inerten Arenen mit Maleimid oder die ungewöhnliche Regioselektivität, die bei der Reaktion von Anthracenen mit Cyclohexylmaleimid zu beobachten ist.<sup>80</sup>



**Abbildung 18** „Softball“ Kapsel von Rebek *et al.*, in deren Hohlraum Diels-Alder-Reaktionen beschleunigt ablaufen. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Stefan Kubik, Universität Kaiserslautern.

### 3.4 Pseudorotaxane, Rotaxane und Catenane

Eine besondere Klasse der Wirt-Gast-Komplexe stellen Pseudorotaxane dar. Hierbei durchdringt ein lineares Achsen-Molekül ein zyklisches Wirtmolekül (Abbildung 19).

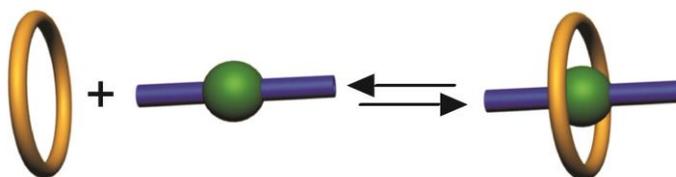


Abbildung 19 Schematische Darstellung eines Pseudorotaxans.

Die Möglichkeit, über äußere Stimuli die Assoziation bzw. Dissoziation von Wirt und Gast steuern zu können, macht diese Verbindungsklasse so interessant, ermöglicht das doch relativ große Bewegungsamplituden in vergleichsweise kleinen Molekülen. Credi *et al.* realisierten dabei sogar die richtungskontrollierte Durchfädung einer Achse durch einen Kronenether-Makrozyklus (Abbildung 20).<sup>81</sup> Dafür synthetisierten sie eine Achse, die auf einer Seite eine photoschaltbare Azobenzen-Einheit und auf der anderen Seite eine Cyclohexyl-Einheit als Pseudo-Stopper trägt. Die Achse fädelt nun bevorzugt über die *E*-Azobenzen-Einheit in den Makrozyklus hinein. Durch photochemische Bestrahlung wird die *E*-Form in die *Z*-Form des Azobenzens geschaltet, welche als Stopper wirkt und ein Ausfädeln über diese Seite verhindert. Durch Zugabe von  $K^+$ -Ionen wird die Achse anschließend aus dem Makrozyklus gedrängt und verlässt diesen über nun über die Seite des Pseudo-Stoppers.

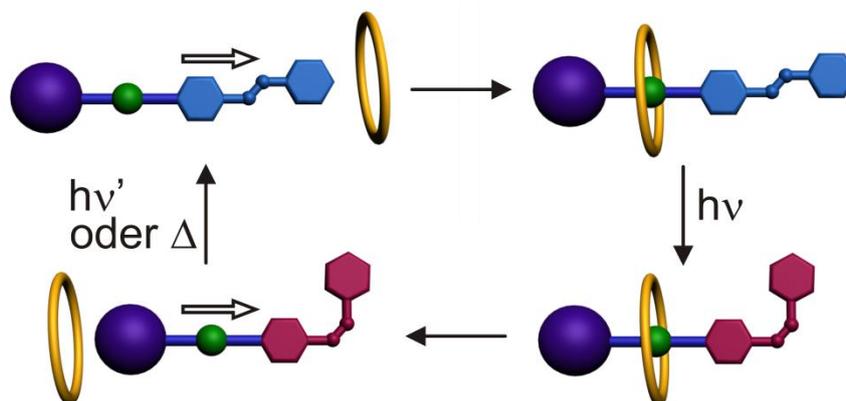
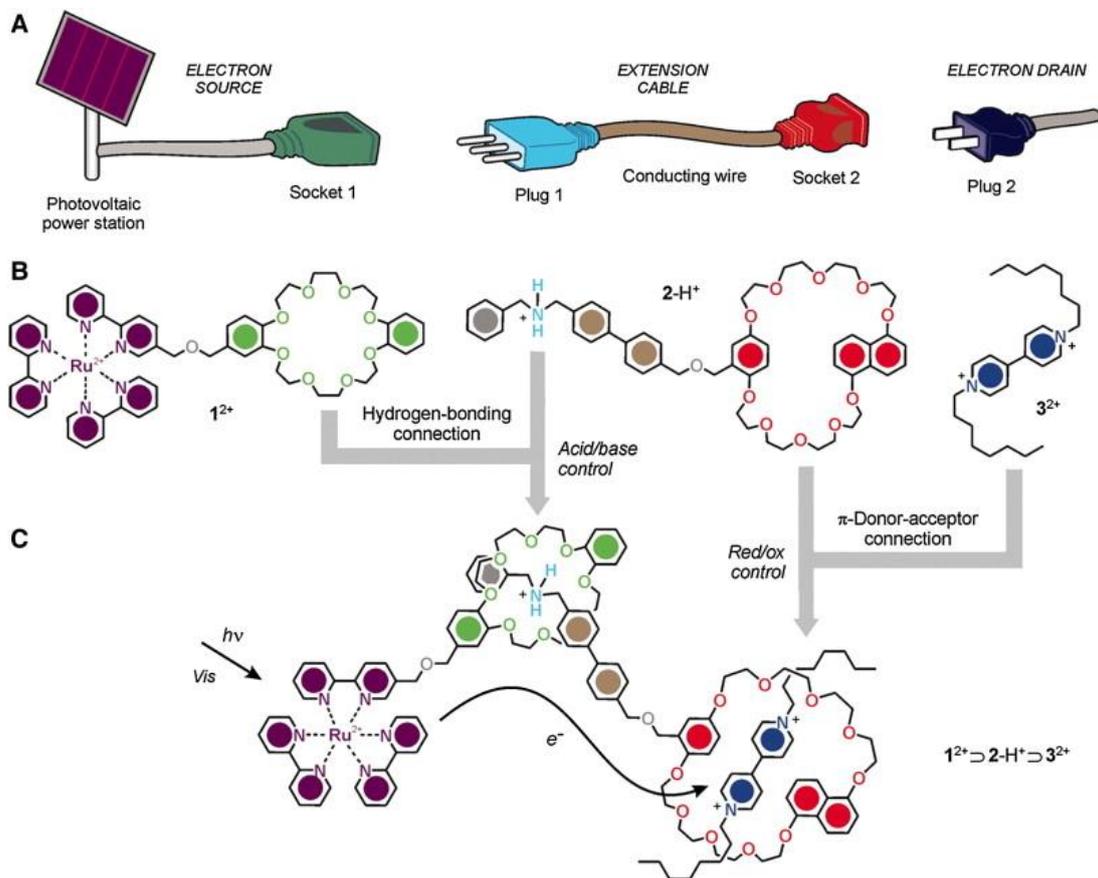


Abbildung 20 Schematische Darstellung der richtungskontrollierten Durchfädung einer Achse mit einer Azobenzen-Einheit durch einen Kronenether-Makrozyklus.

Aber nicht nur das klassische Ein- und Ausfädeln, auch andere komplexere Bewegungen wie der Austausch von Achse oder Wirt sind möglich.<sup>82</sup> Mandolini *et al.* stellten ein Stecker/Dosen-System basierend auf einem Kronenether-Wirt mit einer Binaphthyl-Einheit und einer Amin-Achse mit Anthracenyl-Gruppe dar. Im neutralen Zustand liegen beide

Komponenten nebeneinander vor ohne einen Komplex zu bilden. Durch Säurezugabe fädelt das protonierte Amin in den Kronenether ein und es kommt zu einer photoinduzierten Energieübertragung von der Binaphthyl-Einheit zur nun in enger Nachbarschaft befindlichen Anthracenyl-Station.<sup>83</sup> Etwas ausgefeilter ist das System von Ferrer *et al.*, die einen photoinduzierten elektronischen Fluss in einem selbst-assemblierten supramolekularen Verlängerungskabel erzeugen (Abbildung 21).<sup>84</sup> In diesem Fall werden drei Komponenten über zwei unabhängige Stecker/Steckdosen-Verbindungsstellen miteinander verbunden, wobei die mittlere der drei Komponenten so konzipiert ist, dass ihr eines Ende als „Stecker“ für den einen Anschluss und das andere Ende als „Steckdose“ für den Anschluss auf der anderen Seite funktioniert. Beide Verbindungsstellen sind reversibel und unabhängig voneinander ansteuerbar. Sind alle drei Teile miteinander verbunden, kommt es zu einem elektronischen Fluss von der „Quelle“ zum „Verbraucher“.

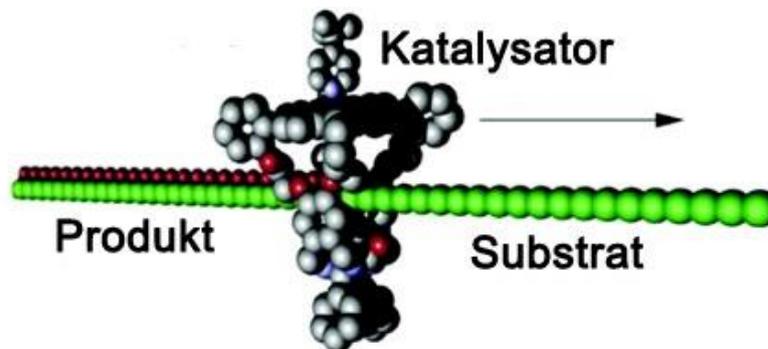


**Abbildung 21** „Stecker/Steckdosen“-System mit „Verlängerungskabel“ auf Pseudorotaxan-Basis. Abbildung übernommen aus Referenz 84 mit freundlicher Genehmigung der National Academy of Sciences, © 2006.

Die „Stromquelle“ ist aufgebaut aus einem Ruthenium-Komplex, der im angeregten Zustand ein Elektronendonator ist und als Schnittstelle dient ein Dibenzo[24]Kronenether. In diesen kann Komponente 2 mit der Dialkylammonium-Bindungsstelle einfädeln, welche über einen Biphenyl-Spacer an einen Phenylennaphthol[36]kronenether gebunden ist. Die letzte der drei

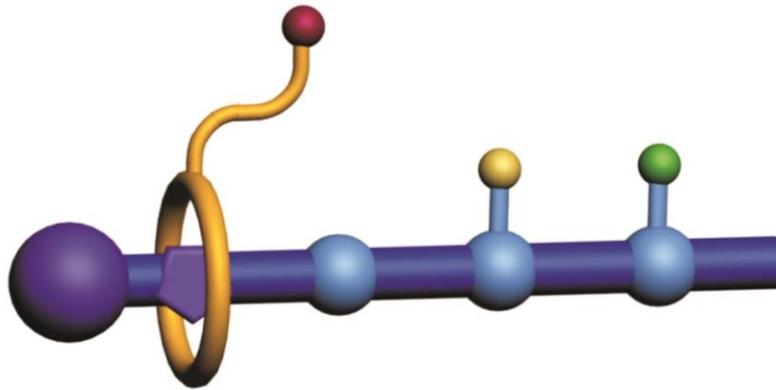
Komponenten verfügt über ein Bipyridinium-Dikation, welches als elektronischer Ablass dient. Durch Säure/Base bzw. Oxidation/Reduktion kann nun die jeweilige Ein- bzw. Ausfädelung gezielt gesteuert werden. Bei einem vollständigen Zusammenschluss der drei Komponenten führt die Anregung des Ruthenium-Komplexes mit Licht im sichtbaren Bereich zu einem Elektronentransfer von diesem zum entfernten Bipyridinium-Dikation, wobei das Mittelstück als „Verlängerungskabel“ fungiert.

Eine weitere interessante Verwendungsmöglichkeit ist die Nachahmung der DNA-Polymerase, bei der das Enzym den bereits bestehenden DNA-Einzelstrang als Matrize nutzt und an ihm entlang die Verknüpfung von Desoxyribonukleotiden katalysiert. Rowan *et al.* synthetisierten dafür einen Makrozyklus-Katalysator, der einen Polybutadien-Strang entlang fährt und dabei in Anwesenheit eines Sauerstoff-Donors die Doppelbindungen in die entsprechenden Epoxide oxidiert (Abbildung 22).<sup>85,86</sup>



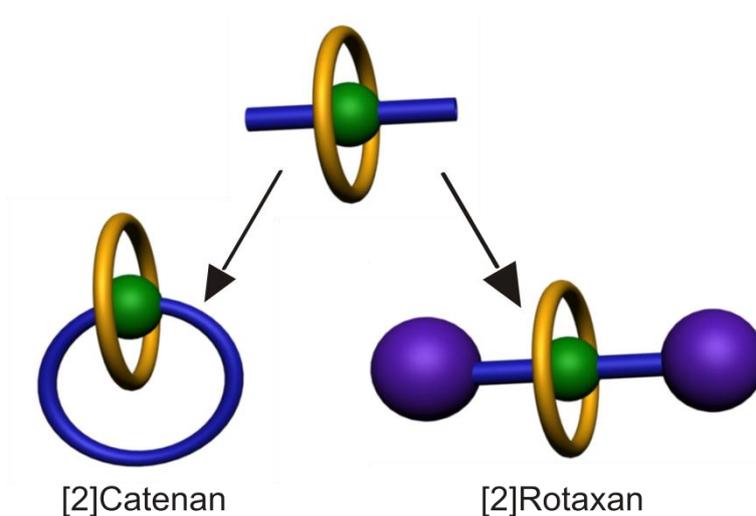
**Abbildung 22** Nachahmung der DNA-Polymerase: Ein Katalysator fährt einen Polybutadien-Strang entlang und oxidiert die Doppelbindungen in die entsprechenden Epoxide. Abbildung übernommen aus Referenz 86 mit freundlicher Genehmigung der American Chemical Society, © 2007.

Einen Schritt weiter sind Leigh *et al.* mit der Vorstellung ihrer sequenzspezifischen Peptid-Synthese auf Pseudorotaxan-Basis. Hierbei bewegt sich ein funktionalisierter Makrozyklus entlang einer Achse, die mit verschiedenen Aminosäuren versehen ist und überträgt dabei nach und nach die Aminosäuren in der entsprechenden Reihenfolge auf die Peptid-Kette (Abbildung 23).<sup>87</sup>



**Abbildung 23** Schematische Darstellung einer sequenzspezifischen Peptid-Synthese auf Pseudorotaxan-Basis. Der Makrozyklus bewegt sich dabei entlang der Achse und überträgt nach und nach die Aminosäuren in der entsprechenden Reihenfolge auf die Peptid-Kette.

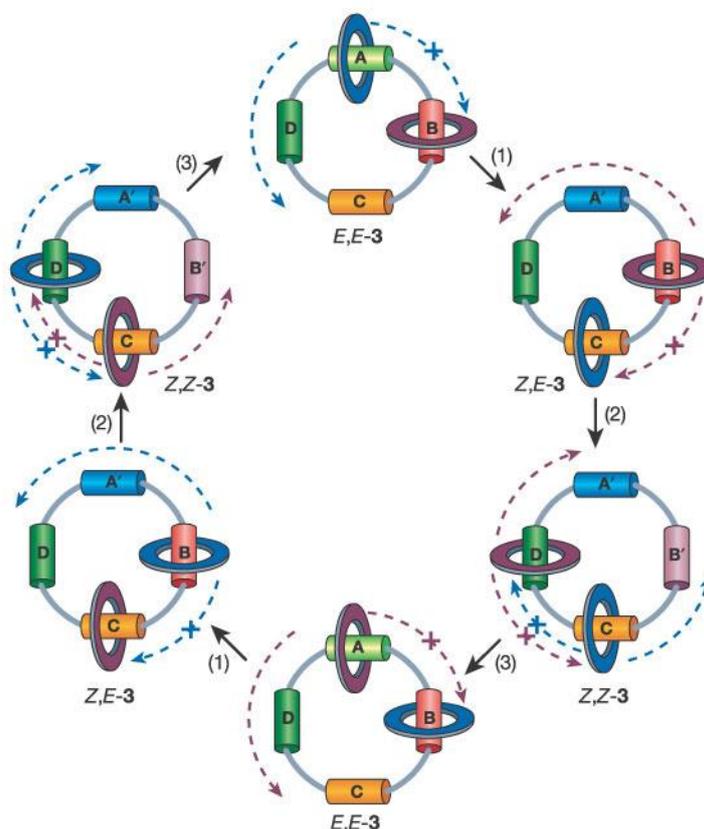
Aber nicht nur ihre vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten machen Pseudorotaxane zu einem interessanten Forschungsgebiet, gleichzeitig sind sie die Precursor von mechanisch verriegelten Strukturen wie Rotaxanen und Catenanen (Abbildung 24).



**Abbildung 24** Schematische Darstellung eines [2]Catenans und eines [2]Rotaxans.

Unter *Catenanen*, die sich vom lateinischen Wort *catena* (= dt. Kette) herleiten, versteht man Verbindungen aus zwei oder mehr ineinander verschrankten makrozyklischen Molekülen – ähnlich der Olympischen Ringe.<sup>88</sup> Interessant ist diese Verbindungsklasse hinsichtlich der Möglichkeit, die Makrozyklen relativ zu einander zu bewegen und somit im Prinzip einen molekularen Rotor darstellen zu können.<sup>89</sup> Mit der Einführung von vier Stationen auf einem größeren Makrozyklus und der Möglichkeit, die Bindungsaffinitäten eines kleineren Makrozyklus zu den vier Bindungsstellen individuell zu beeinflussen, kann dabei sogar gewährleistet werden, dass die Bewegung nur in eine Richtung stattfindet. Entscheidend ist dafür, dass der kleinere Ring in diskreten Schritten von Bindungsstelle zu Bindungsstelle

entlang des großen Makrozyklus geschaltet werden kann, gefolgt von einem drittem Makrozyklus, der die Rückbewegung inhibiert (Abbildung 25).<sup>90</sup>



**Abbildung 25** Die richtungskontrollierte Bewegung eines kleinen Makrozyklus entlang eines großen Makrozyklus mittels verschiedener Impulse: (1) Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 350 nm (5 Minuten); (2) Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 254 nm (20 Minuten); (3) Erhitzen auf 100 °C (24 Stunden). Abbildung übernommen aus Referenz 90 mit freundlicher Genehmigung der Nature Publishing Group, © 2003.

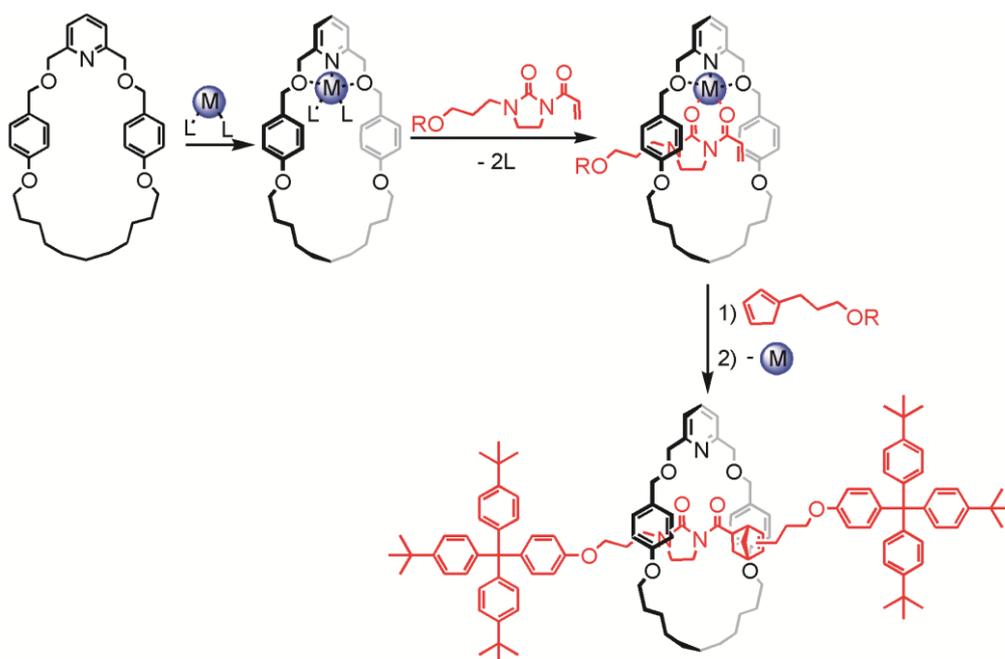
Im Gegensatz dazu präsentierten Willner *et al.* einen [2]Catenan-basierten rotierenden Motor mit drei Bindungsstellen, der auch ohne dritten Ring in eine Richtung wirkt.<sup>91</sup> In diesem Fall wird die Richtung durch den kürzesten Abstand vorgegeben, der nötig ist um die nächste Station zu erreichen. Blocker-Einheiten haben dabei nur sekundär einen Einfluss auf die Richtwirkung.

Der Name *Rotaxan* wurde 1967 von Gottfried Schill eingeführt und setzt sich zusammen aus den Begriffen „rota“ (= dt. Rad) und „axis“ (= dt. Achse).<sup>92</sup> Die häufigste Syntheseroute ist das so genannte *threading* bei dem das Pseudorotaxan durch geeignete Stopper-Reaktionen mit sterisch anspruchsvollen Gruppen versehen wird, so dass ein Ausfädeln der Achse nur noch über einen kovalenten Bindungsbruch möglich ist.<sup>93</sup> Als weitere Synthesemöglichkeit kann auch die fertige, mit Stoppfern versehene Achse vorgelegt werden und der Makrozyklus entweder um sie herum „geclippt“ werden oder durch Zufuhr von thermischer Energie

aufgeweitet werden, so dass die Achse samt Stopper „hindurchschlüpfen“ kann.<sup>94,95</sup> Beim *threading* hat sich insbesondere die templatgesteuerte Rotaxansynthese etabliert. Ein Templat ist dabei definiert als:

„A chemical template organizes an assembly of atoms, with respect to one or more geometric loci, in order to achieve a particular linking of atoms.“<sup>96</sup>

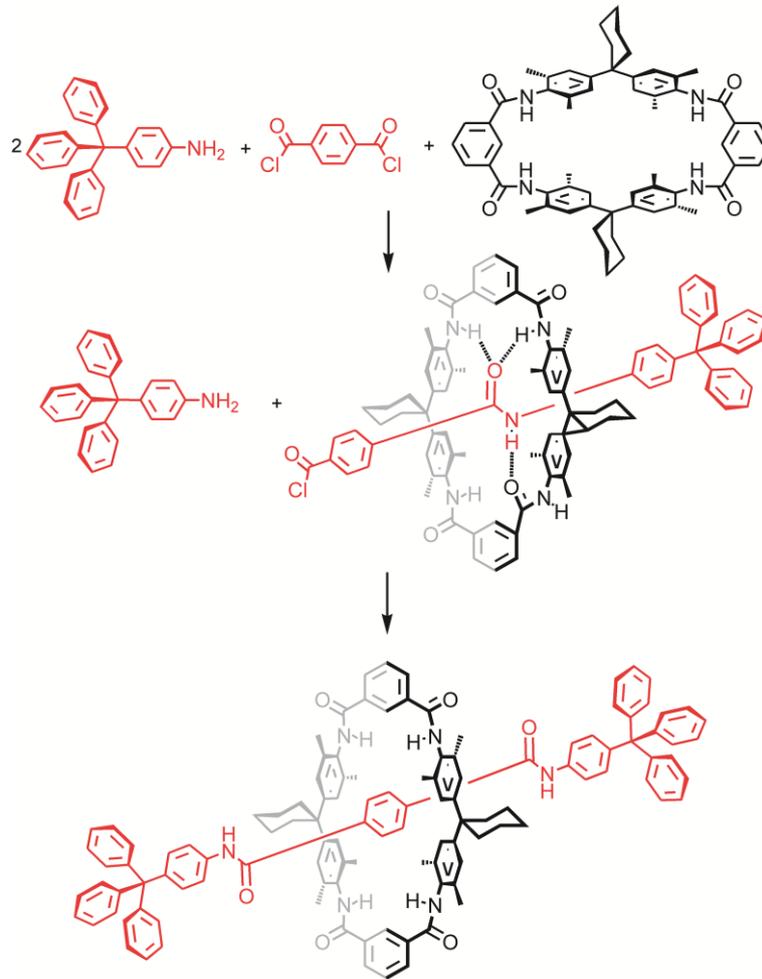
Bezogen auf Rotaxansynthesen drückt dieser Begriff eine Präorganisation von Wirt und Achse durch nichtkovalente Wechselwirkungen aus. Das Templat kann dabei zum einen entweder einfach integraler Bestandteil der supramolekularen Anordnung sein oder zum anderen ein zugesetzter Baustein wie z.B. Metallionen sein und nach der Bildung der gewünschten Zielstruktur entfernt werden.<sup>97-100</sup> Leigh *et al.* konnten erfolgreiche Beispiele präsentieren, in denen die zugesetzten Metallionen dabei nicht nur zu einer räumlichen Anordnung der Reaktionspartner führen, sondern gleichzeitig die Reaktionen zum Rotaxan beschleunigen.<sup>101,102</sup> Hierbei greifen sie auf Pyridin- bzw. Bipyridin-Makrozyklen zurück, die Zink- und Kupfer-Ionen komplexieren können, wie Kristallstrukturen belegen. Abbildung 26 zeigt ein Beispiel für eine solche Rotaxansynthese: An die freien Koordinationsstellen des in den Makrozyklus eingelagerten Metalls kann eine einfach gestoppte Achse mit einer Dienophil-Funktion koordinieren, wodurch es zu einer Absenkung des LUMOs dieser Dienophil-Funktion und damit einer erhöhten Reaktivität gegenüber dem zweiten Achsenbaustein mit Dien-Funktion kommt.



**Abbildung 26** Rotaxansynthese mittels eines „aktiven“ Templats: Das Metall-Ion sorgt nicht nur für die richtige Anordnung der Bindungspartner sondern beschleunigt darüber hinaus die Reaktion der beiden Achsenbausteine zum Rotaxan.

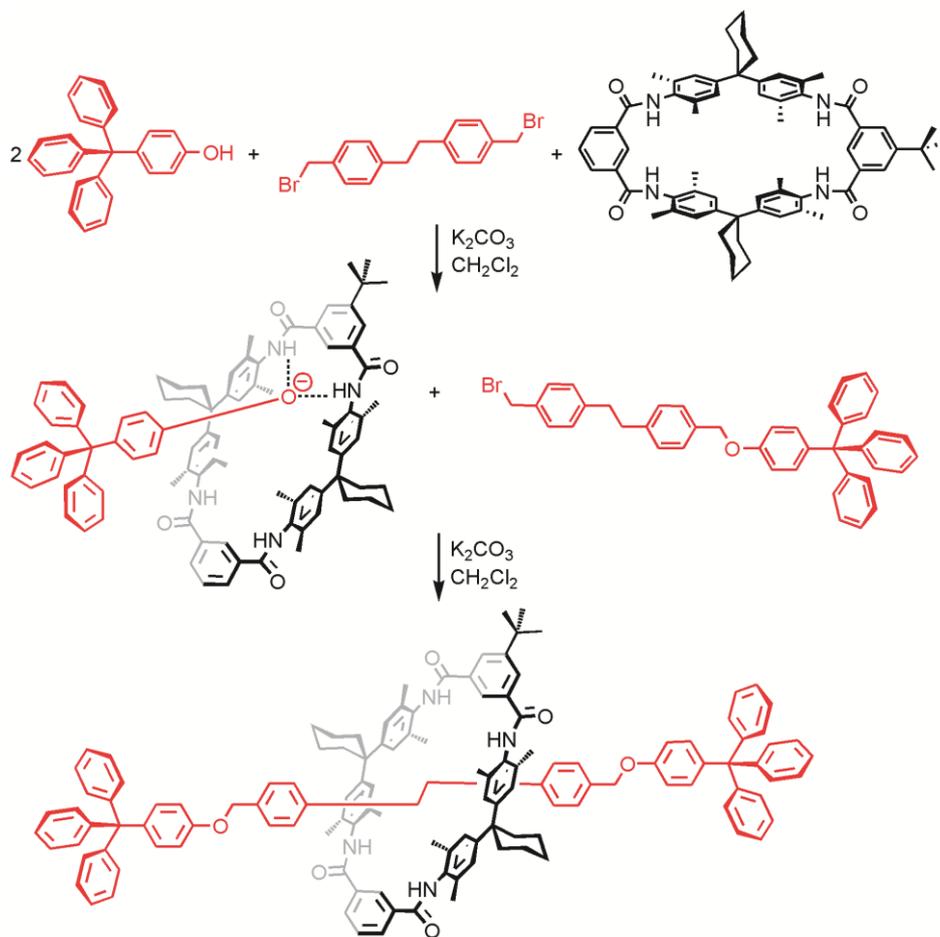
Nach erfolgter Rotaxanbildung kann das Metall abgefangen und aus der Struktur entfernt werden. Gemäß diesem Prinzip funktioniert auch die Rotaxansynthese über Alkin-Homokupplung, bei der Nickel/Kupfer-Ionen als Templat dienen,<sup>101</sup> sowie die durch Nickel-Ionen beschleunigte Reaktion zweier Alkyl-Bromid-Halbachsen zum Rotaxan.<sup>103</sup> Aber nicht nur [2]Rotaxane lassen sich auf diesem Weg darstellen, auch die Durchfädung zweier Achsen durch einen Makrozyklus, also die Synthese eines [3]Rotaxans unter Nutzung eines solchen „Aktiv-Templats“ konnten Leigh *et al.* erfolgreich zeigen.<sup>104</sup>

Für den bereits vorgestellten und in dieser Arbeit verwendeten Tetralactam-Makrozyklus haben sich insbesondere gesteuerte Rotaxansynthesen über Amid- und Anionen-Templat durchgesetzt. Der Tetralactam-Makrozyklus ist dabei kein starres Gerüst sondern in seiner Konformation recht flexibel. Dichtefunktionalrechnungen und Kristallstrukturanalysen zeigen, dass sich *in*-Konformationen (das Amid-Proton zeigt in das Innere des Makrozyklus) und *out*-Konformationen (das Amid-Proton zeigt nach außen) unterscheiden lassen.<sup>105</sup> Dies kann von Vorteil sein, wenn dadurch eine weitere Wasserstoffbrückenbindung zu einem Gastmolekül ausgebildet werden kann, wie z.B. bei der Rotaxan-Darstellung über ein Amid-Templat.<sup>106,107</sup> Die Synthese ist dabei denkbar einfach: Als Achsen-Mittelstück dienen Dichloride wie das in Abbildung 27 gezeigte Terephthaloyldichlorid, welches nach der ersten Reaktion mit Tritylanilin über drei Wasserstoffbrückenbindungen gut im Tetralactam-Makrozyklus bindet. Die zweite Reaktion mit einem weiteren Äquivalent des Stoppers führt nun dank der Präorganisation zum mechanisch verriegelten Rotaxan mit 15% Ausbeute.



**Abbildung 27** Rotaxansynthese mittels Amid-Templat.

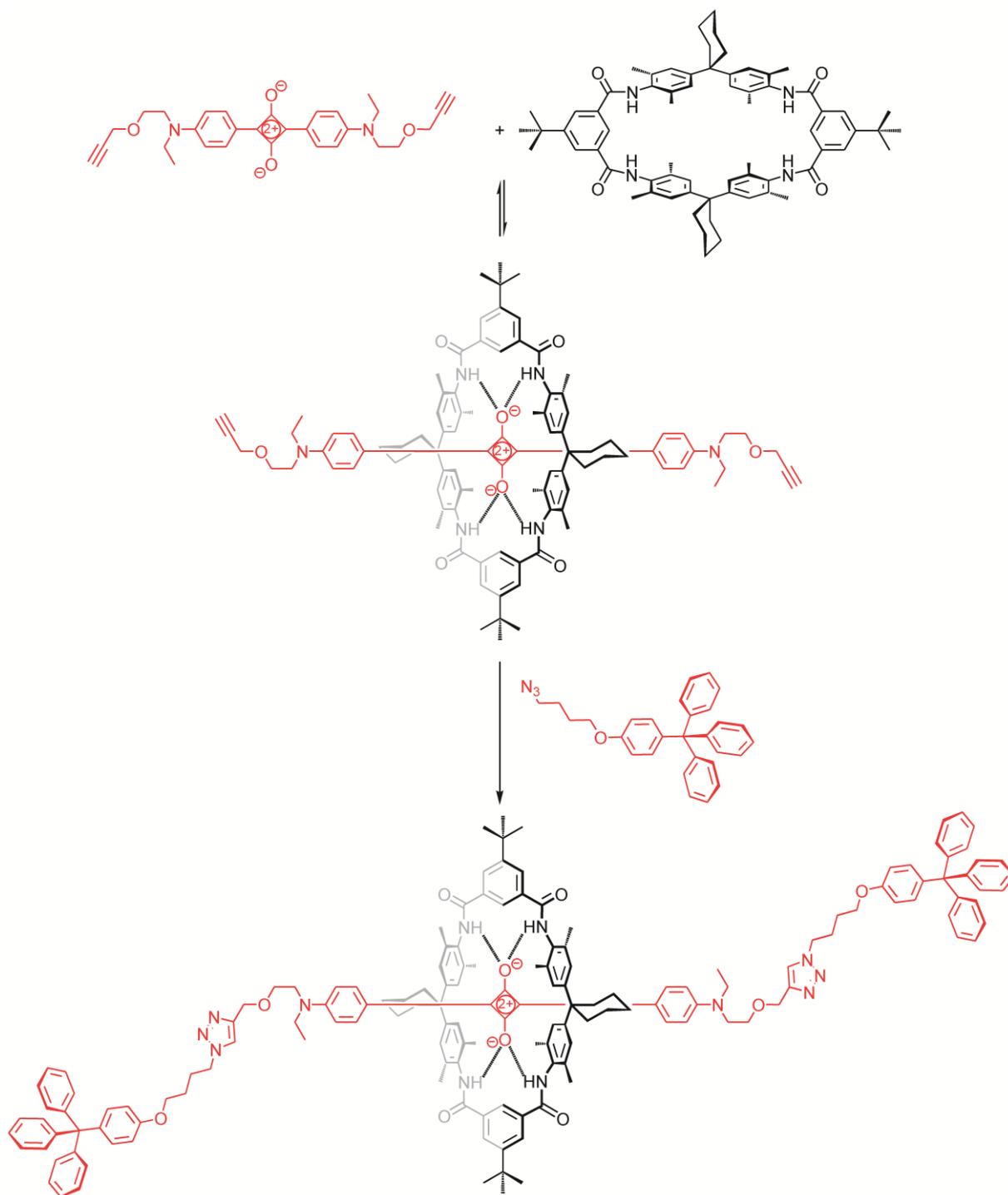
Die Ausbeute deutlich steigern konnten Vögtle *et al.*, indem sie auf die Assistenz eines Anions zurückgriffen.<sup>108</sup> Ihr Konzept beruht auf der Tatsache, dass Tritylphenolat – der deprotonierte Phenol-Stopper – über Wasserstoffbrückenbindungen zu den Amidprotonen mit einer Bindungskonstante von  $K = 10^5 \text{ M}^{-1}$  an den Tetralactam-Makrozyklus gebunden wird. Allerdings koordiniert der Stopper dabei mehr von der Seite an den Makrozyklus anstatt unter Bildung eines Prärotaxans tatsächlich hindurchzufädeln. Ungeachtet dessen konnte durch Reaktion mit dem in Abbildung 28 gezeigten Dibromids als Achsenmittelstück das gewünschte Rotaxan in einer Ausbeute von 85% erhalten werden.



**Abbildung 28** Rotaxansynthese mittels Anionen-Templat.

Dabei reagiert das Mittelstück zunächst mit einem freien Stopper oder mit dem Stopper-Reif-Komplex unter anschließender Ausfädung bevor diese einfach gestoppte Achse dann mit einem zweiten Phenolat-Makrozyklus-Komplex zum fertigen Rotaxan reagiert. Mittels solch Anionen-Templat-Effektes konnten Vögtle *et al.* auch verschiedene Rotaxane über Michael-Addition darstellen.<sup>109</sup>

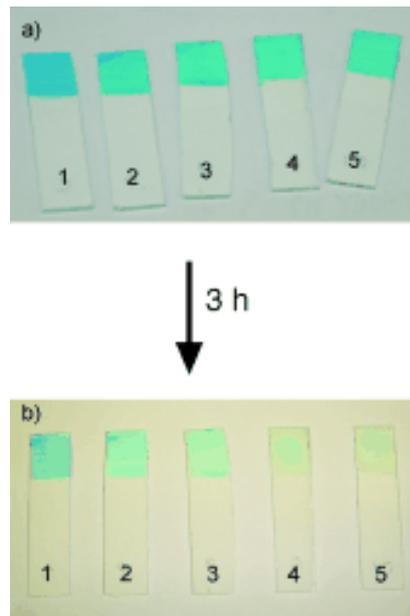
Ebenfalls auf ein Anion als Gastmolekül – in diesem Fall ein Dianion – greifen Smith *et al.* mit einer Squarain-Achse zurück, die über vier Wasserstoffbrückenbindungen mit einer Bindungskonstante von  $K = 5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$  um Tetralactam-Makrozyklus bindet. Durch kupferkatalysierte Cycloaddition mit azidfunktionalisierten Stoppere entstehen die gewünschten Rotaxane mit recht guten Ausbeuten (Abbildung 29).<sup>110</sup> Das Besondere an der Squarain-Bindungsstelle sind nicht nur die gute Komplexierung durch den Makrozyklus sondern darüber hinaus ihre Fluoreszenz-Eigenschaften: Sobald die Squarain-Achse eingefädelt ist, bewirkt die veränderte Umgebung eine Abnahme der Fluoreszenz.



**Abbildung 29** Rotaxansynthese mittels „Click“-Reaktion von azidfunktionalisierten Stopper-Molekülen an einer eingefädeltten Squarain-Achse.

Die Zugabe von Chlorid-Ionen, die eine Bindungskonstante zum Makrozyklus von rund  $K = 10^5 \text{ M}^{-1}$  aufweisen, resultiert in einer Verdrängung der zentralen Squarain-Station aus dem Makrozyklus. Dieses „Shuttling“ erweist sich als reversible Bewegung, da es durch Abfangen der Chlorid-Ionen rückgängig gemacht werden kann. Durch die Fluoreszenzänderung des Squarains, je nachdem ob es komplexiert oder frei vorliegt, kann dieser Prozess zum einen einfach verfolgt werden. Zum anderen kann das Rotaxan auf diesem Weg auch als Sensor

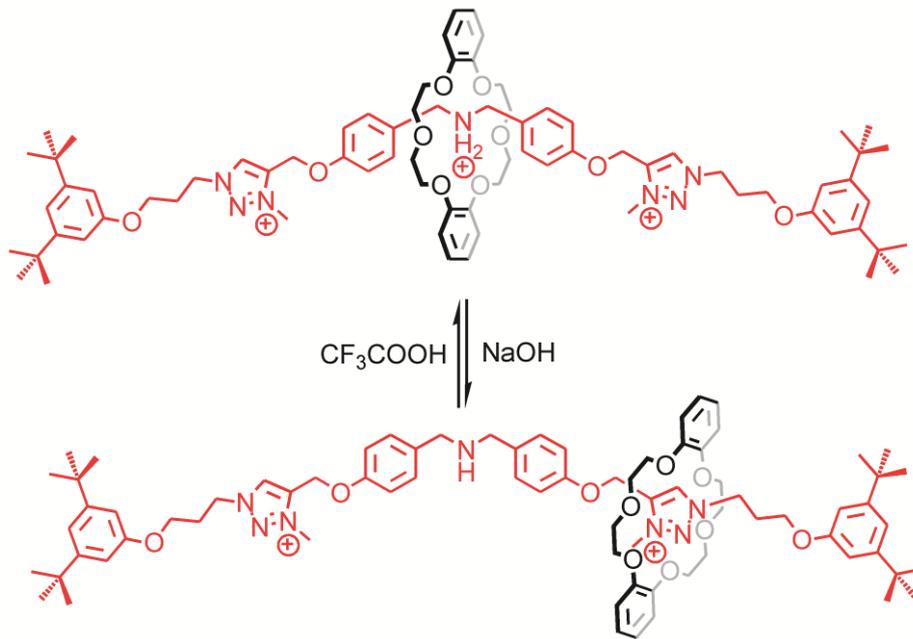
für Chlorid-Ionen dienen und das Vorhandensein von Chlorid-Ionen in Lösung nachweisen.<sup>111</sup> Zur praktischen Anwendung tauchten Smith *et al.* hierfür Teststreifen in Rotaxan-Lösung und ließen anschließend das Lösungsmittel verdampfen. Der so präparierte Teststreifen kann einfach in Test-Lösungen eingetaucht werden und zeigt anhand der Fluoreszenz-Veränderung ob Chlorid-Ionen in der Lösung sind oder nicht. Dabei kann anhand der Verfärbung sogar eine Aussage über die Konzentration an Chlorid-Ionen in einer wässrigen Lösung gemacht werden (Abbildung 30).



**Abbildung 30** Verfärbung der mit Rotaxan-Molekülen versehenen Teststreifen zum Nachweis von Chlorid-Ionen. Abbildung übernommen aus Referenz 111 mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH, © 2010.

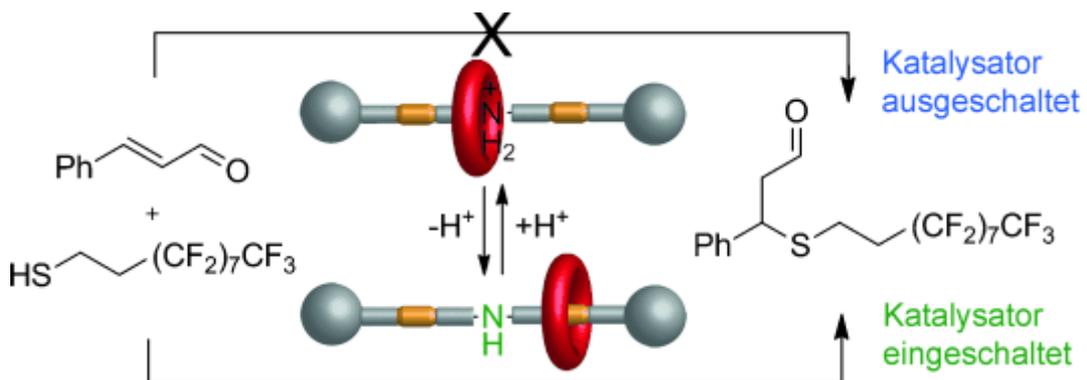
Dieses hier beschriebene und ausgenutzte *Shuttling* entlang der Achse gehört – neben der Möglichkeit der Rotation des Makrozyklus um die Achse – zu den besonderen dynamischen Eigenschaften von Rotaxanen, lässt es sich doch mit der Bewegung eines biologischen Motors entlang einer Schiene vergleichen.<sup>112-114</sup> Durch die Einführung verschiedener durch äußere Stimuli an- oder abschaltbarer Bindungsstellen kann die Position des Makrozyklus auf der Achse gezielt gesteuert werden.

Leigh *et al.* synthetisierten ein Rotaxan bestehend aus einem Kronenether als Reif und einer Achse mit einem sekundären Amin und zwei Triazoleinheiten als möglichen Bindungsstellen.<sup>115</sup> Im protonierten Zustand weist dabei das Amin die höhere Bindungsaffinität zum Kronenether auf, während im neutralen Zustand der Kronenether bevorzugt an einen der Triazol-Ringe bindet (Abbildung 31).



**Abbildung 31** Ein schaltbares Rotaxan, das im neutralen Zustand als Organokatalysator wirkt.

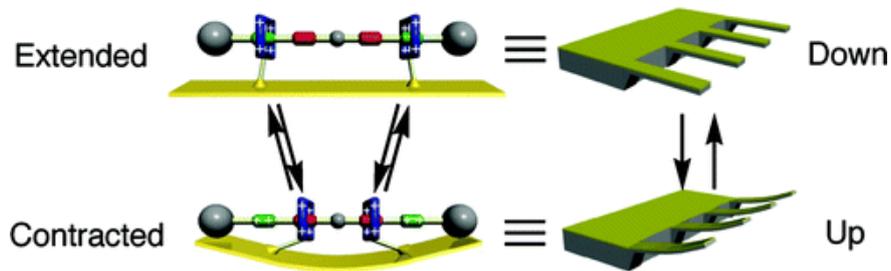
Amine werden in der Organokatalyse gerne zum Aktivieren von Carbonyl-Verbindungen über Wasserstoffbrückenbindungen eingesetzt und können so durch die Ausbildung von Iminen z.B. Michael-Additionen beschleunigen. Genau das passiert auch, wenn das Rotaxan von Leigh *et al.* im neutralen Zustand vorliegt, die Amin-Station also frei vorliegt. Wird nun aber die Amin-Funktion der Achse durch den Kronenether komplexiert, ist diese für die Aktivierung von Carbonylen blockiert, so dass die untersuchte Michael-Addition zwischen einem Thiol und Zimtaldehyd nicht mehr katalysiert wird (Abbildung 32).



**Abbildung 32** Ein Rotaxan als Organokatalysator: Im neutralen Zustand wird die gezeigte Michael-Addition zwischen dem Thiol und Zimtaldehyd katalysiert. Abbildung übernommen aus Referenz 115 mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH, © 2012.

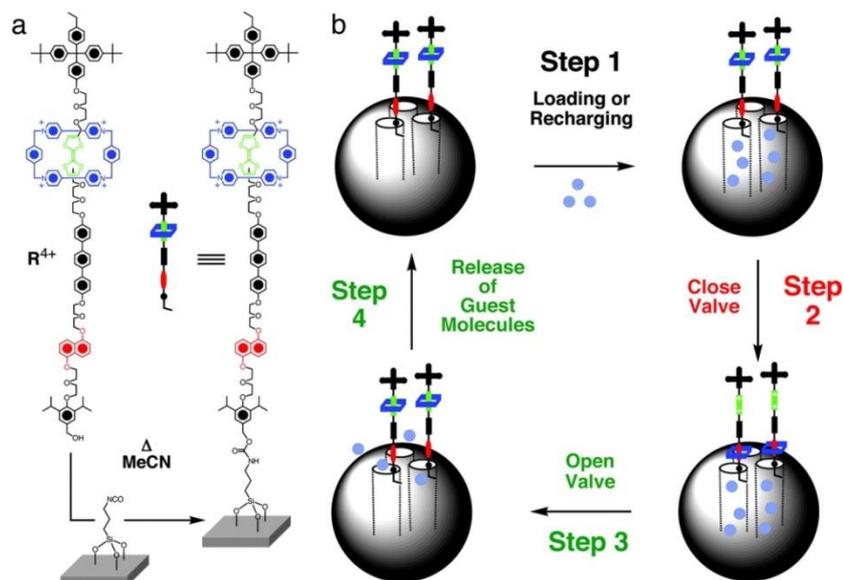
Sehr populär wurde auch der „molekulare Muskel“ von Stoddart *et al.*<sup>116</sup> Dabei bewegen sich zwei Makrozyklen auf einer Achse zwischen jeweils zwei Stationen. Im „Ruhezustand“ befinden sich beide Makrozyklen auf den weiter außen liegenden Tetrathiafulvalen-Stationen. Durch elektrochemische Impulse wird deren Bindungsaffinität herabgesetzt, so

dass die Makrozyklen nun bevorzugt an die Naphthalin-Stationen binden und damit der Abstand zwischen ihnen von 4.2 nm auf 1.4 nm verkürzt wird.<sup>116</sup>



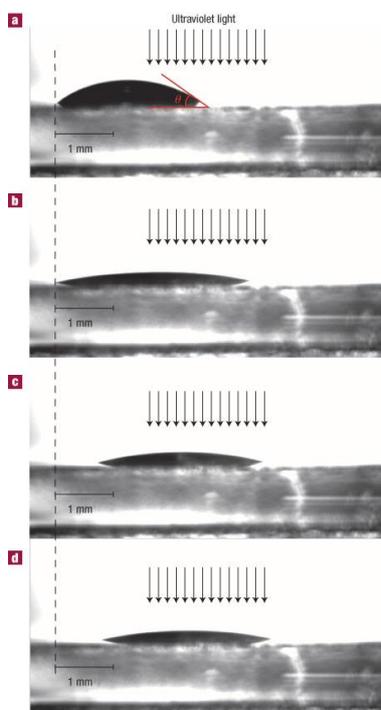
**Abbildung 33** Schematische Darstellung eines „molekularen Muskels“: Durch Abscheiden auf einer Gold-Oberfläche bewirkt die „Kontraktion“ eine reversible Biegung des Oberflächenträgers. Abbildung übernommen aus Referenz 116 mit freundlicher Genehmigung der American Chemical Society, © 2005.

Disulfid-Linker an den Makrozyklen ermöglichen eine Abscheidung dieser Rotaxane auf einer Gold-Oberfläche. Das Schalten zwischen beiden Bindungszuständen innerhalb der Rotaxane führt so nun zu einer reversiblen Biegung des Oberflächenträgers (Abbildung 33). Das gleiche System bestehend aus Makrozyklus und Bindungsstellen wurde ebenfalls zur Darstellung von „molekularen Ventilen“ genutzt.<sup>117</sup> Hierbei werden Rotaxane auf der Oberfläche von porösem, mit Farbstoff gefülltem Kieselgel immobilisiert. Solange sich der Makrozyklus dabei auf der Oberflächen-nahen Bindungsstation befindet, können die Farbstoffmoleküle die Poren nicht verlassen. Erst das Umschalten auf die weiter entfernte Bindungsstation mittels eines externen Signals öffnet die Poren und ermöglicht das Austreten der Farbstoff-Moleküle (Abbildung 34).



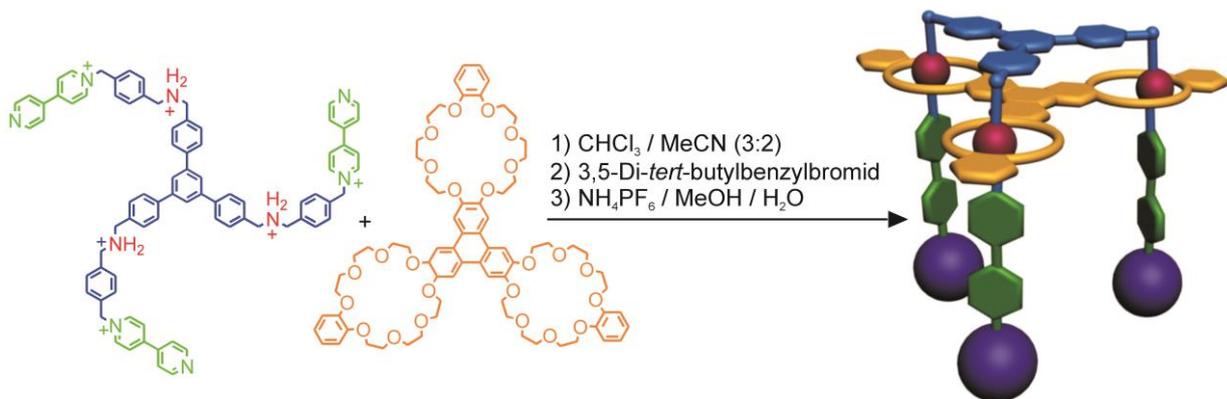
**Abbildung 34** Darstellung eines „molekularen Ventils“: Durch Umschalten des Makrozyklus auf die Poren-entfernte Bindungsstelle, können vorher in den Poren eingeschlossen Farbstoff-Moleküle entweichen. Abbildung übernommen aus Referenz 117 mit freundlicher Genehmigung der National Academy of Sciences, © 2005.

Die kollektive Schaltung von auf einer Oberfläche angeordneten Rotaxanen kann sogar zum Transport von Flüssigkeiten in makroskopischem Maßstab genutzt werden.<sup>118</sup> Die verwendeten Rotaxane bestehen aus einem Tetralactam-Makrozyklus und einer Achse mit zwei unterschiedlichen Bindungsstationen, von denen eine Fluor-Substituenten trägt. Im Ausgangszustand befindet sich der Makrozyklus auf der nicht-fluorierten Station. Durch photochemische Bestrahlung wird diese Bindungsstelle abgeschaltet und der Makrozyklus wechselt zur fluorierten Station. Nach außen betrachtet ändert sich dadurch die Polarität. Im Ausgangszustand ist das Rotaxan aufgrund der freien Fluor-Substituenten polarophob. Werden diese nach der Schaltung vom Makrozyklus umschlossen, erscheint das Rotaxan nach außen hin mehr polarophil. Bringt man auf die Rotaxan-funktionalisierte Oberfläche einen Tropfen Diiodomethan und bestrahlt die eine Seite des Tropfens ändert sich dort der Kontaktwinkel durch die veränderte Wechselwirkung mit der Oberfläche und es entsteht ein Gradient in der Oberflächenenergie entlang der Tropfen-Länge. Während sich der Tropfen auf der bestrahlten Oberflächenseite mehr und mehr in die Länge zieht, versucht die andere Seite des Tropfens den ursprünglichen thermodynamisch günstigen Kontaktwinkel zu halten. An einem kritischen Punkt wird die Position der nicht-bestrahlten Tropfenseite energetisch so ungünstig, dass es nun zu einer plötzlichen und schnellen Bewegung des Tropfens in Richtung der bestrahlten Fläche kommt (Abbildung 35). Die Grenzen dieses Systems liegen allerdings in der fehlenden Reversibilität.



**Abbildung 35** Bewegung eines Diiodomethantröpfens auf einer Rotaxan-funktionalisierten Oberfläche durch Bestrahlung der Oberfläche auf einer Seite des Tropfens. Abbildung übernommen aus Referenz 118 mit freundlicher Genehmigung der Nature Publishing Group, © 2005.

Natürlich können Rotaxane nicht nur aus einer Wirt-Bindungsstelle und einer Achse bestehen. Stoddart *et al.* präsentierten 2004 einen aus drei [24]Krone-8-Ringen aufgebauten trivalenten Wirt, der auf eine dreizählige Bipyridylachse aufgefüdelt ist.<sup>119</sup> Als zweite Bindungsstation weist die Achse sekundäre Amine auf, so dass durch Protonierung/Deprotonierung mittels Säure/Base-Zugabe die Position des Wirtes gezielt gesteuert werden kann und eine Art „molekularer Fahrstuhl“ entsteht (Abbildung 36).



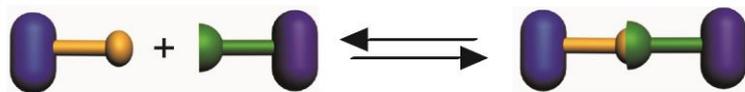
**Abbildung 36** Ein „molekularer Fahrstuhl“: Ein trivalentes Rotaxan, bei dem durch Säure/Base-Zugabe die Position des Wirtmoleküls auf der Achse gezielt gesteuert werden kann.

Insgesamt ist die effiziente Darstellung solcher dreifach durchgefädelter Rotaxane allerdings selten und auf sehr wenige Beispiele begrenzt.<sup>120</sup>

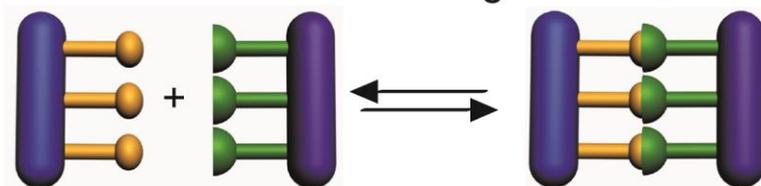
### 3.5 Multivalenz

Multivalenz ist eins der Schlüsselemente in der Natur zur Darstellung von starken aber reversiblen Wechselwirkungen und beschreibt die gleichzeitige Interaktion zweier Komponenten über mehr als eine Bindungsstelle (Abbildung 37).<sup>121,122</sup> Handelt es sich dabei um mehrere identische Bindungsstellen, spricht man von Homomultivalenz, bei verschiedenen Bindungsstellen von Heteromultivalenz. Durch die simultane Wechselwirkung mehrerer Bindungszentren können die Bindungsstärken der reversibel gebildeten Komplexe dabei an die Stärke von kovalenten Bindungen heran kommen.<sup>123</sup>

### Monovalente Wechselwirkung:

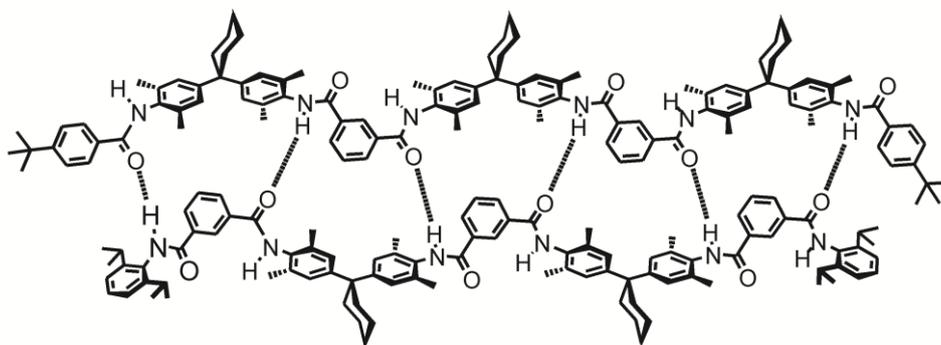


### Trivalente Wechselwirkung:



**Abbildung 37** Schematische Darstellung einer monovalenten Wechselwirkung im Vergleich zu einer trivalenten Interaktion.

Ähnlich wie bei einem Klettverschluss oder Reißverschluss, den jeder aus dem alltäglichen Leben kennt und bei denen erst die Vielzahl an Wechselwirkungen zwischen Haken auf der einen und Ösen auf der anderen Seite für einen Zusammenhalt sorgen, so wird z.B. auch der molekulare Oligoamidreißverschluss von Hunter *et al.* erst durch die multiplen Interaktionen zusammengehalten (Abbildung 38).<sup>124,125</sup> Jede zusätzlich Wasserstoffbrückenbindung in diesem System lässt die Bindungsenergie exponentiell ansteigen.

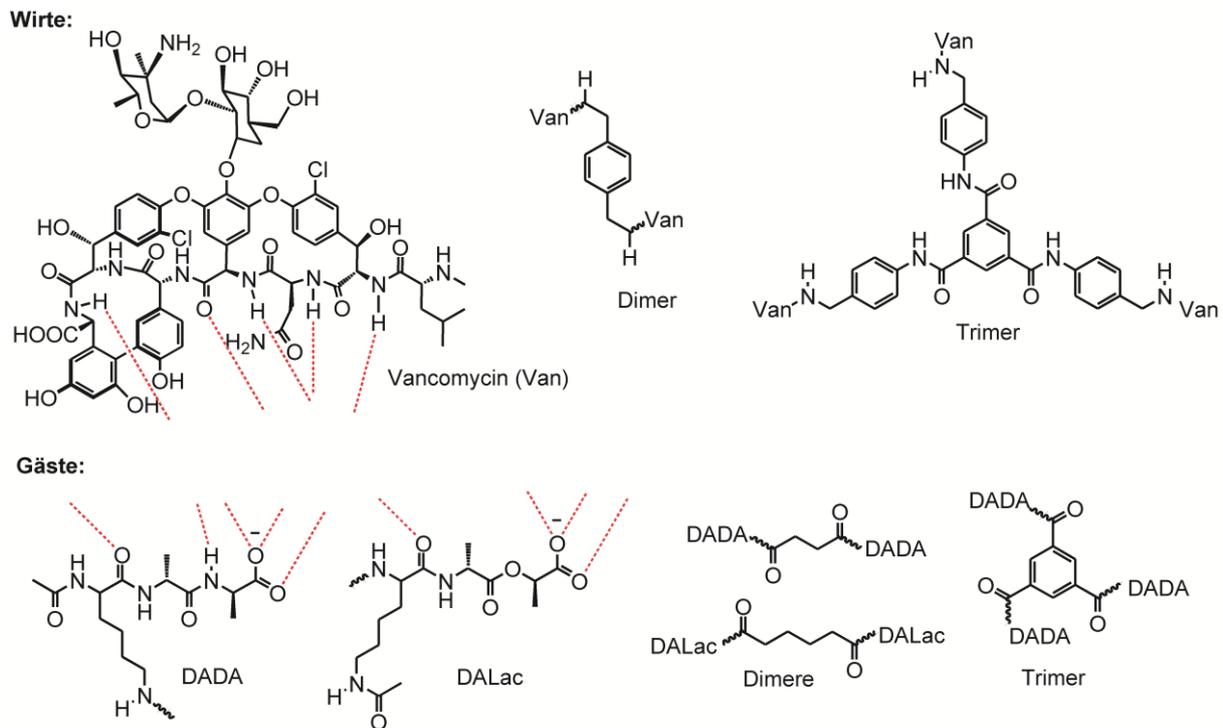


**Abbildung 38** Ein Oligoamidreißverschluss der durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten wird. Jede zusätzliche Wasserstoffbrückenbindung bewirkt eine exponentiell ansteigende Verstärkung der Bindungsenergien.

Insbesondere in der Biologie und der Biochemie herrscht ein großes Interesse an der Erforschung des multivalenten Effektes, sind multiple Bindungssituationen dort doch allgegenwärtig.<sup>6,126-139</sup> Ein wichtiges Beispiel ist die bereits in der Einleitung angesprochene multivalente Wechselwirkung von Viren mit Wirtszellen. Durch die mehrfachen Wechselwirkungen kommt es dabei zunächst zu einer sehr stabilen Anhaftung, bevor sich die zelluläre Membran einstülpen kann und das Virus durch Endocytose aufgenommen wird.<sup>10</sup> Werden in der Medizin als Therapieansatz nun monovalente Wirkstoffe eingesetzt,

können diese aufgrund der deutlich geringeren Affinität zum Erreger nur bei entsprechend hohen Konzentrationen kompetitiv sein.

Ein sehr gut untersuchtes Beispiel für multivalente Wechselwirkung ist die Interaktion zwischen Vancomycin (einem Antibiotikum) und D-Alanin-D-Alanin (DADA) bzw. D-Alanin-Lactat (DALac).<sup>135,140-143</sup>

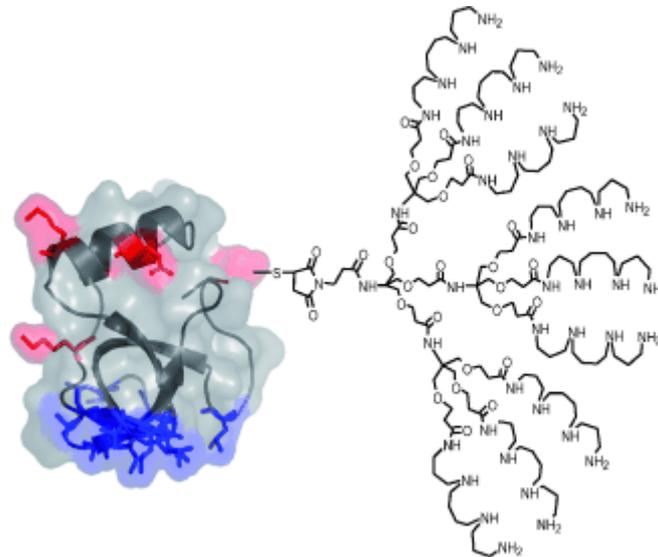


**Abbildung 39** Chemische Strukturen von Vancomycin und den zwei untersuchten Bindungspartnern **DADA** und **DALac**.

Dabei kann Vancomycin fünf Wasserstoffbrückenbindungen zu **DADA** aber nur vier zu **DALac** ausbilden (Abbildung 39). Diese eine fehlende Wechselwirkung reduziert die Bindungsaffinität deutlich von  $K = 6,3 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$  (Vancomycin-**DADA**) zu  $K = 5,6 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$  (Vancomycin-**DALac**).<sup>142,143</sup> Betrachtet man nun nicht die Monomere sondern die Dimere der Verbindungen, zeigt sich ein drastischer Anstieg der Bindungskonstanten um den Faktor 40 für Vancomycin-**DALac** und sogar den Faktor 1440 bei Vancomycin-**DADA**.<sup>95,96</sup> Die Einführung einer weiteren Bindungsstelle erhöht die Bindungsaffinität noch einmal gewaltig: Trimeres Vancomycin bindet trimeres **DADA** mit einer Bindungskonstante von  $K = 2,5 \cdot 10^{16} \text{ M}^{-1}$ , also mehrere Milliarden mal stärker als die Wechselwirkung zwischen den beiden Monomeren und gilt als eine der höchsten in der Literatur bekannten Assoziationskonstanten.<sup>135</sup>

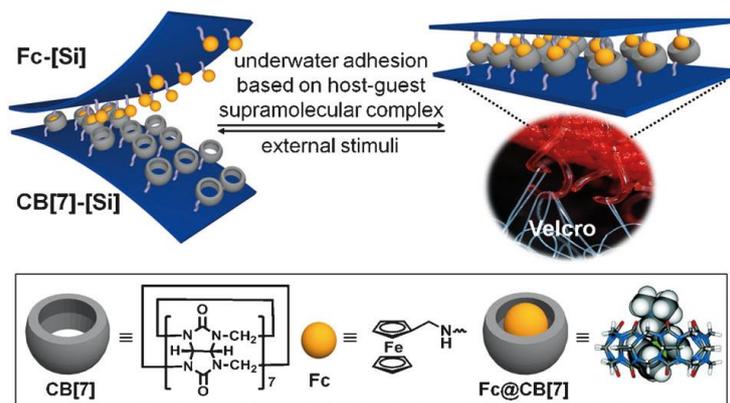
Eine Verbindungsklasse, die besonders geeignet zur Einführung vieler Bindungszentren in ein einziges, homogenes Wirtmolekül ist, sind Dendrimere. Die Affinitätssteigerung

gegenüber Bindungspartnern, die allerdings durch Abschirmungseffekte und Selbstassoziation gemindert werden kann, wird für zahlreiche biologische Anwendungen genutzt, z.B. für den zielgerichteten Transport bzw. die Freisetzung von Wirkstoffen.<sup>144,145</sup> So kann z.B. durch chemischen Abbau einer dendritischen Gerüststruktur eine multivalente Ligandenanordnung in kleinere Fragmente aufgebrochen werden und dadurch multivalente Wechselwirkungen mit DNA „ausgeschaltet“ werden, wodurch ein Molekül temporär mit einer hohen Affinität für ein biologisches Ziel versehen werden kann.<sup>146</sup> Durch Einbau solcher Dendrone an Proteine kann die hochaffine DNA-Bindungsfähigkeit auf beliebige Proteine übertragen werden (Abbildung 40).<sup>147</sup>



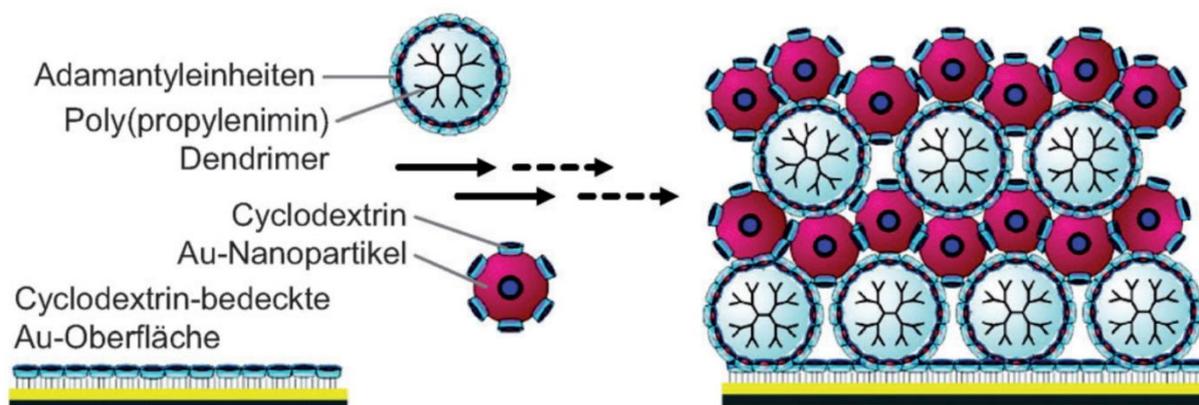
**Abbildung 40** Einbau eines Dendrons an ein Protein: Die hochaffine DNA-Bindungsfähigkeit kann so auf beliebige Proteine übertragen werden. Abbildung übernommen aus Referenz 147 mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH, © 2006.

Eine andere Möglichkeit, besonders viele Bindungsstellen miteinander wechselwirken zu lassen, ist der Einsatz von Grenzflächen: Aus zwei komplementär funktionalisierten Oberflächen – eine mit Cucurbit[7]urilen als Wirtspezies und die andere mit Aminomethylferrocenyl als Gastspezies – entsteht ein supramolekularer Klettverschluss mit bemerkenswerter mechanischer und chemischer Reversibilität ausschließlich zusammengehalten durch die multivalenten nichtkovalenten Wechselwirkung zwischen beiden Oberflächen (Abbildung 41).<sup>148</sup> Die hervorragenden Adhäsions-Eigenschaften übersteigen dabei sogar die Stabilität von doppelseitigem Klebeband.



**Abbildung 41** Adhäsion zwischen zwei komplementär funktionalisierter Oberflächen nur aufgrund nichtkovalenter Wechselwirkungen, die sogar die Stärke von doppelseitigem Klebeband übersteigt. Abbildung übernommen aus Referenz 148 mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH, © 2013.

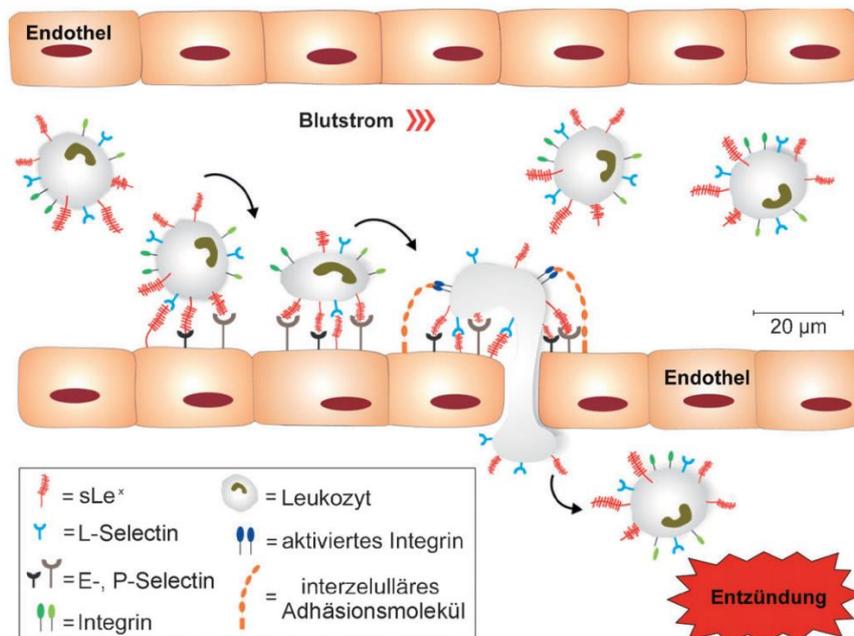
Auch zur Nanostrukturierung von Oberflächen und zum Aufbau neuer Materialien lassen sich multivalente supramolekulare Wechselwirkungen nutzen, wie z.B. der von Reinhoudt *et al.* gezeigte, sich selbst sortierende und korrigierende Aufbau dreidimensionaler Strukturen durch alternierende schichtweise Absorption multivalenter Cyclodextrin-beschichteter Nanopartikel und komplementär funktionalisierter Dendrimere auf Gold-Oberflächen (Abbildung 42).<sup>149</sup> Solch einem Ansatz folgend, ist prinzipiell der Aufbau von definiert strukturierten, stabilen Oberflächen möglich, wobei insbesondere die Darstellung von biologisch oder katalytisch aktiven adressierbaren Oberflächen von Interesse ist.<sup>150</sup>



**Abbildung 42** Aufbau einer dreidimensionalen Struktur durch schichtweise Absorption multivalenter Cyclodextrin-beschichteter Nanopartikel und komplementär funktionalisierter Dendrimere. Abbildung übernommen aus Referenz 10 mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH, © 2012.

In der Biologie werden solche multivalenten Wechselwirkungen an Grenzflächen vor allem zur initialen und reversiblen Immobilisierung von größeren Objekten wie ganzen Zellen oder von Pathogenen genutzt. Von großer Bedeutung sind die multivalenten Wechselwirkungen zwischen Lektinen und Glycanen. Unter Lektinen versteht man die auf der Oberfläche von Viren, Bakterien und von pflanzlichen und tierischen Zellen befindlichen Proteine mit

Glycanerkennungsdomäne. Als kompetitive Bindungspartner eingesetzte affine Lektininhibitoren können helfen, die Funktion von definierten Kohlehydratstrukturen aufzuklären. Darüber hinaus bieten sie die Möglichkeit der pharmakologischen Intervention. Die Bindung eines einzelnen Lektins an ein Glycan ist relativ schwach, erst die Clusterbildung beider Bindungspartner und die damit mögliche Ausbildung von multivalenten Wechselwirkungen zwischen ihnen führt zu einer deutlichen Steigerung der Affinitäten.<sup>151</sup>



**Abbildung 43** Wechselwirkung zwischen Selectin und Glycan-Liganden, wodurch die Adhäsion von Leukozyten aus dem Blut an das Gefäßendothel eingeleitet wird. Abbildung übernommen aus Referenz 10 mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH, © 2012.

Ein gut untersuchtes Beispiel für starke Wechselwirkungen zwischen polyvalenten Oberflächen ist die Zell-Zell-Wechselwirkung zwischen Selectin- und Glycan-Liganden, bei der die auf beiden Oberflächen präsenten Selectine und Glycane die Adhäsion von Leukozyten aus dem Blut an das Gefäßendothel einleiten und so für eine Auswanderung der Leukozyten aus dem Blutgefäß heraus hin zum Entzündungsherd sorgen (Abbildung 43).<sup>10</sup>

Um aber tatsächlich ein grundlegendes und quantitatives Verständnis von multivalenten Wechselwirkungen zu erlangen, sind meistens supramolekulare Systeme dank ihrer besser definierten Struktur gegenüber biologischen oder biochemischen Systemen bevorzugt.<sup>152</sup> In der Regel lassen sich die Merkmale multivalenter Systeme nicht allein durch Aufsummieren der entsprechenden monovalenten Interaktion vorhersagen, da zum Teil neuartige, kollektive Eigenschaften auftreten können. Der Vorteil, Multivalenz anhand supramolekularer Systeme zu untersuchen, liegt in der Möglichkeit synthetische Strukturen gezielt entwerfen und verändern zu können. Dabei kann z.B. die Anzahl und Art der Bindungsstellen sowie die

Rigidität von Spacer-Einheiten systematisch variiert werden und der jeweilige Einfluss auf das gesamte System direkt bestimmt werden.<sup>10,152-155</sup> Um den Effekt der multivalenten Wechselwirkung bestimmen zu können, wurde von Whitesides *et al.* der Verstärkungsfaktor  $\beta$  eingeführt.<sup>134</sup>

$$\beta = \frac{K_{multi}}{K_{mono}} \quad (2)$$

Dieser setzt die Bindungskonstanten für die multivalente Interaktion ins Verhältnis mit der Bindungskonstante für die entsprechende monovalente Wechselwirkung und kann ohne Kenntnis der genauen Anzahl an Bindungsstellen verwendet werden (Gleichung 2). Das ist besonders für biologische Systeme günstig, da in diesen die genaue Anzahl der Bindungsstellen häufig nicht bekannt ist. Bei vielen synthetischen Beispielen kann und wird die Anzahl der Bindungsstellen dagegen gezielt eingestellt, so dass hier auch Einzelbeiträge zur multivalenten Wechselwirkung und Kooperativitäts- und Symmetrieeffekte analysiert werden können. Für solch eine detaillierte Aufschlüsselung der unterschiedlichen Einflüsse ist der Verstärkungsfaktor daher ungeeignet.

Insbesondere die Kooperativität gilt als Schlüsselmechanismus, der das Verhalten komplexer Molekülsysteme reguliert und beschreibt inwieweit die Ausbildung einer Bindung Auswirkung auf die Ausbildung weiterer Wechselwirkungen hat. Unterschieden wird dabei zwischen der allosterischen Kooperativität und der Chelatkooperativität. Die allosterische Kooperativität – auch ortsübergreifende Kooperativität genannt – tritt z.B. bei der Bindung von Sauerstoff an Hämoglobin auf. Durch die Ausbildung der ersten Bindung zum Sauerstoff werden im Hämoglobin Konformationsänderungen erzeugt, die die Aufnahme weiterer Sauerstoffmoleküle begünstigt. Da die einzelnen Sauerstoffmoleküle allerdings untereinander nicht verbunden sind, liegt hier keine multivalente Wechselwirkung vor.

Entscheidend für die Analyse von Wechselwirkungen zwischen multivalenten Komponenten ist die Chelatkooperativität, welche eine konzentrationsabhängige Kooperativität darstellt und beschreibt inwieweit die Gesamtbindung der Wirt- und Gastkomponenten zueinander gegenüber einer möglichen Teilbindung bevorzugt ist. Hierfür muss zunächst die effektive Molarität ( $EM$ ) bestimmt werden, welche die kritische Konzentration angibt, unterhalb derer der Ringschluss zum multivalenten Komplex gegenüber einer Oligomerisierung bevorzugt ist (Abbildung 44).

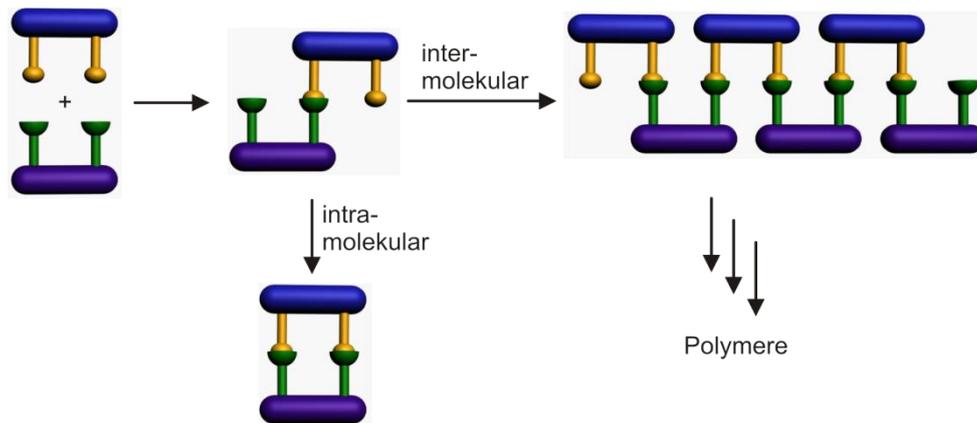


Abbildung 44 Multivalente vs. intermolekulare Bindung.

Die dimensionslose Einheit aus dem Produkt von  $EM$  mit der Bindungskonstante für die monovalente Bindungssituation gilt als Maß für die Chelatkooperativität, wobei  $K_{mono}EM > 1$  anzeigt, dass die Bindung positiv kooperativ ist, während es sich bei  $K_{mono}EM < 1$  um eine negativ kooperative Bindungssituation handelt.<sup>156</sup>

Die Bestimmung der  $EM$  läuft über die sogenannte *Double-Mutant-Cycle-Analyse* (DMC), welche von Fersht *et al.* bereits 1984 vorgeschlagen wurde.<sup>157</sup> Diese beruht auf der Annahme, dass eine besondere Wechselwirkung zwischen den multivalenten Komponenten vorliegen muss, wenn eine einfache Mutation einer multivalenten Komponente ( $\Delta G_{XY} \rightarrow \Delta G_{X'Y}$ ) zu einer anderen Änderung der freien Bindungsenthalpie  $\Delta G$  führt als wenn die selbe Mutation bei der entsprechenden Wechselwirkung mit der monovalenten Spezies ( $\Delta G_{XY} \rightarrow \Delta G_{X'Y}$ ) erfolgt (Abbildung 45).<sup>14</sup>

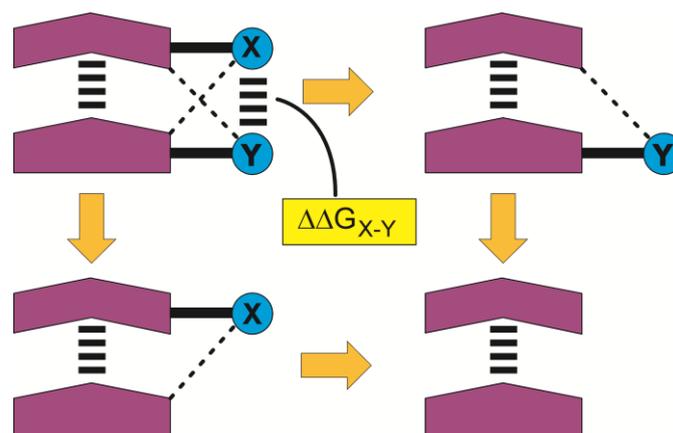
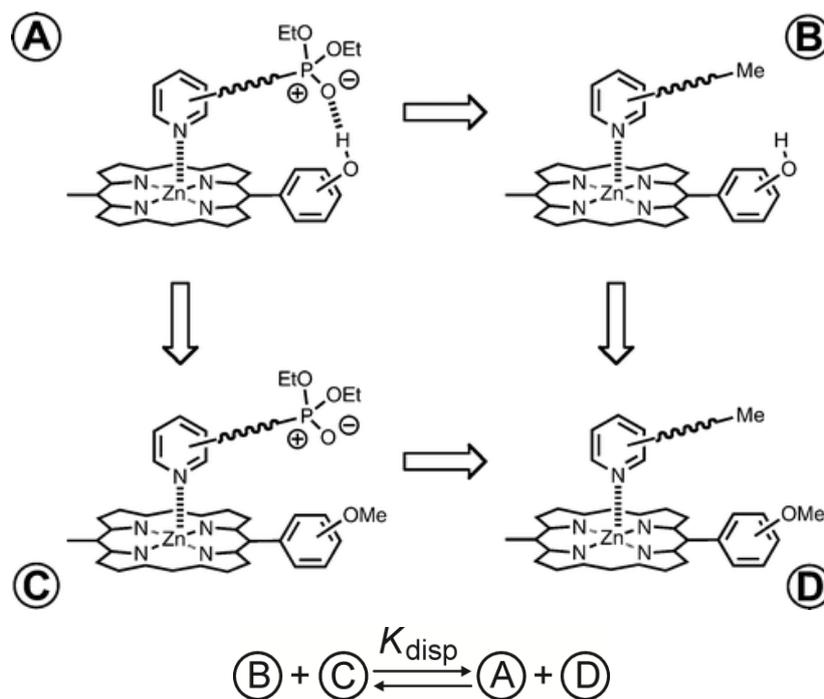


Abbildung 45 *Double-Mutant-Cycle*.

Mittlerweile hat sich die *Double-Mutant-Cycle-Analyse* als Standard-Methode zur Bestimmung der nichtkovalenten Wechselwirkungen z.B. in Proteinen etabliert und wurde durch die Arbeiten von Anderson *et al.*,<sup>158</sup> Ercolani *et al.*<sup>159-161</sup> und Hunter *et al.*<sup>13,14,162-164</sup> auch in der supramolekularen Chemie eingeführt und anerkannt.

Bei der Untersuchung von Zinkporphyrinen konnten Hunter *et al.* zeigen, dass Gäste über eine starke Koordination eines Pyridin-Stickstoffes an das zentrale Zink-Ion binden. Daneben spielen aber auch noch zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Wirt und Gast eine Rolle und verstärken die Komplexbildung.<sup>14</sup> Um den jeweiligen Einfluss der einzelnen Wechselwirkungen ermitteln zu können, wurden Referenzsubstanzen genutzt, bei denen jeweils eine Bindungsstelle fehlt.<sup>164</sup>

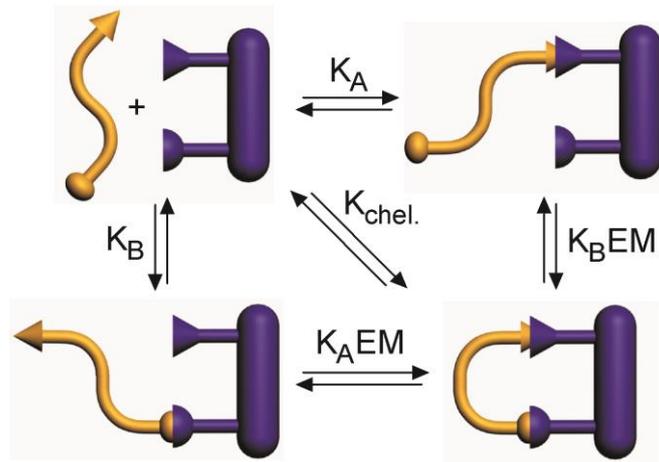


**Abbildung 46** Oben: *Double-Mutant-Cycle* zur Quantifizierung der zusätzlichen Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Phosphonat- und der Hydroxy-Gruppe. Abbildung übernommen aus Referenz 164 mit freundlicher Genehmigung der American Chemical Society, © 2010. Unten: Gleichung des Disproportionierungsgleichgewichts.

Aus dem in Abbildung 46 gezeigten Disproportionierungsgleichgewicht ergibt sich Gleichung 3, in die die einzelnen Beiträge einfließen.

$$\Delta\Delta G^\circ = \Delta G_A^\circ - \Delta G_B^\circ - \Delta G_C^\circ + \Delta G_D^\circ = -RT \ln K_{disp} \quad (3)$$

Wenn man die Bildung eines solchen Komplexes A als stufenweisen Prozess annimmt, bei dem zunächst eine Wechselwirkung zwischen beiden Komponenten ausgebildet wird, gefolgt von der zweiten, kann die *EM* für diesen intramolekularen Prozess bestimmt werden (Abbildung 47).

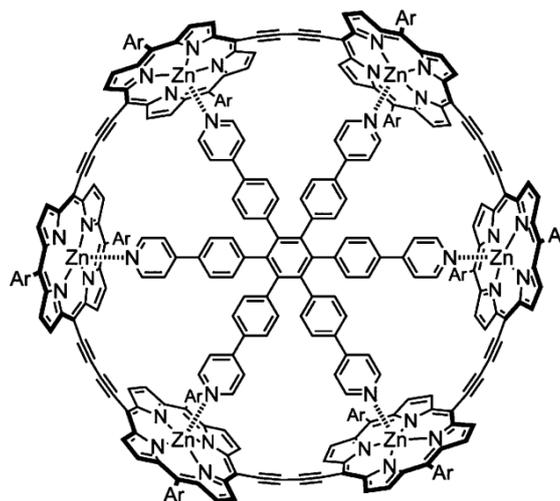


**Abbildung 47** Bestimmung der EM durch Aufschlüsselung der Komplexbildung des divalenten Komplexes als stufenweiser Prozess.

Auch Einflüsse der Umgebung sprich Wechselwirkungen mit Lösungsmitteln können auf diesem Weg analysiert werden. Im Fall des Zinkporphyrins erweist sich die Wasserstoffbrückenwechselwirkung dabei als stark lösungsmittelabhängig.<sup>165</sup>

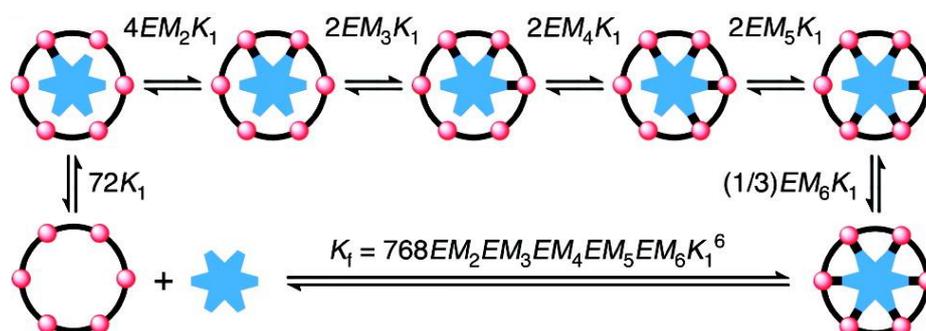
Beim Design synthetischer multivalenter Komplexe muss neben der intrinsischen Affinität der einzelnen Liganden vor allem auf deren räumliche Anordnung und Abstände geachtet werden, damit Wirt und Gast am Ende auch bestmöglich zueinander passen. Im Falle einer flexiblen Verknüpfung der einzelnen Bindungsstellen, wird zwar eine günstige Passgenauigkeit gewährleistet, da sich Wirt und Gast gut aneinander angleichen können, allerdings die Ausbildung des multivalenten Komplexes in diesem Fall mit einem großen Verlust an Konformationsentropie einher. Bei einer starren Fixierung der Ligandeneinheiten wird jedoch eine optimale Passgenauigkeit vorausgesetzt, da ansonsten Bindungsenthalpie verloren geht.

Sehr große *EM*-Werte und damit eine starke Chelatkooperativität findet sich bei dem perfekt vororganisierten hexavalenten Porphyrin-Komplex von Anderson *et al.* (Abbildung 48).<sup>166</sup>



**Abbildung 48** Ein hexavalenter Porphyrin-Komplex. Abbildung übernommen aus Referenz 166 mit freundlicher Genehmigung der American Chemical Society, © 2011.

In diesem Fall müssen statistische Faktoren<sup>161</sup> berücksichtigt werden, da es für jeden Zwischenschritt statistisch gesehen mehrere Bindungsmöglichkeiten gibt (Abbildung 49).



**Abbildung 49** Bestimmung der EM-Werte unter Berücksichtigung der statistischen Faktoren. Abbildung übernommen aus Referenz 166 mit freundlicher Genehmigung der American Chemical Society, © 2011.

Für die erste Interaktion des hexavalenten Zinkporphyrin-Wirtes mit dem hexavalenten Gast gibt es 72 verschiedene Zustände – sogenannte Mikrospezies – da es sechs Möglichkeiten gibt, welche Gastbindungsstelle und sechs Möglichkeiten, welche Wirtbindungsstelle an der Ausbildung der ersten Wechselwirkung beteiligt sind. Dazu kann der Gast entweder von innen oder von außen an den Wirt binden. Da es nur einen Zustand für die Edukte (freier Wirt und freier Gast) gibt, bleibt für den ersten Schritt der Faktor 72.

$$K_{\text{Zustände}} = \frac{\sum \text{Zustände}_{\text{Produkte}}}{\sum \text{Zustände}_{\text{Reaktanden}}} \quad (4)$$

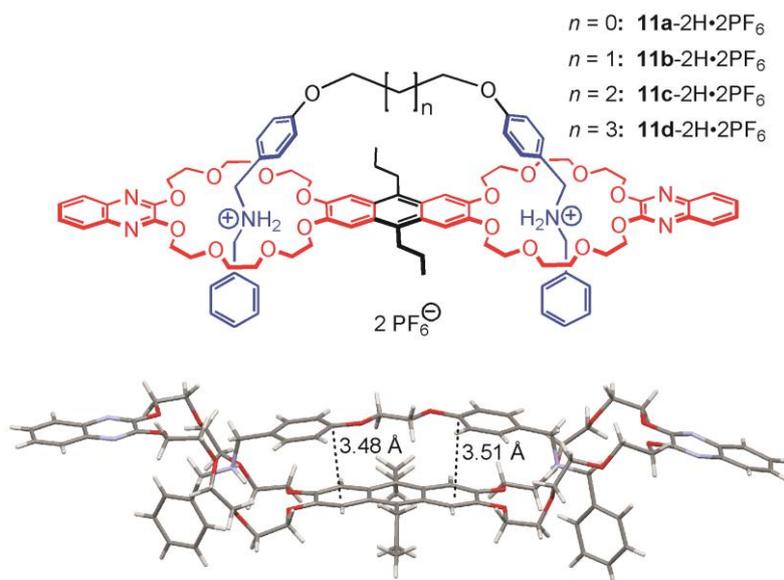
Die Möglichkeit des „Zustände-Zählens“ ist dabei aber nicht der einzige Weg, statistische Faktoren können auch über Symmetriefaktoren ( $\sigma$ ) ermittelt werden. Hierfür gilt:

$$K_{\sigma} = \frac{\sigma_{\text{Reaktanden}}}{\sigma_{\text{Produkte}}} \quad (5)$$

Beide Wege führen dabei zu dem gleichen Ergebnis.<sup>161</sup>

Wie sehr die Wechselwirkungen in multivalenten Systemen nicht nur von Art und Anzahl der Bindungsstellen abhängen, sondern vielmehr auch von den Eigenschaften der verbrückenden Spacer-Einheiten zeigten Schalley *et al.* mit der Untersuchung von divalenten Pseudorotaxanen auf Kronenether-Basis.<sup>167</sup> Ihre Wechselwirkung mit verschiedenen divalenten Achsen, deren Ammonium-Bindungsstellen mittels verschiedener Spacer verbrückt sind, wurden sowohl hinsichtlich ihrer kinetischen als auch thermodynamischen Eigenschaften analysiert. Dabei zeigt sich, dass Thermodynamik und Kinetik bei multivalenten Prozessen nicht zwangsläufig miteinander korrelieren müssen: Im Fall von optimalen Spacer-Wechselwirkungen werden zwar große Bindungskonstanten erreicht, allerdings ist der letzte Einfädelschritt aufgrund der hierfür zwischenzeitlich erzeugten Spannung ungünstig.<sup>167</sup>

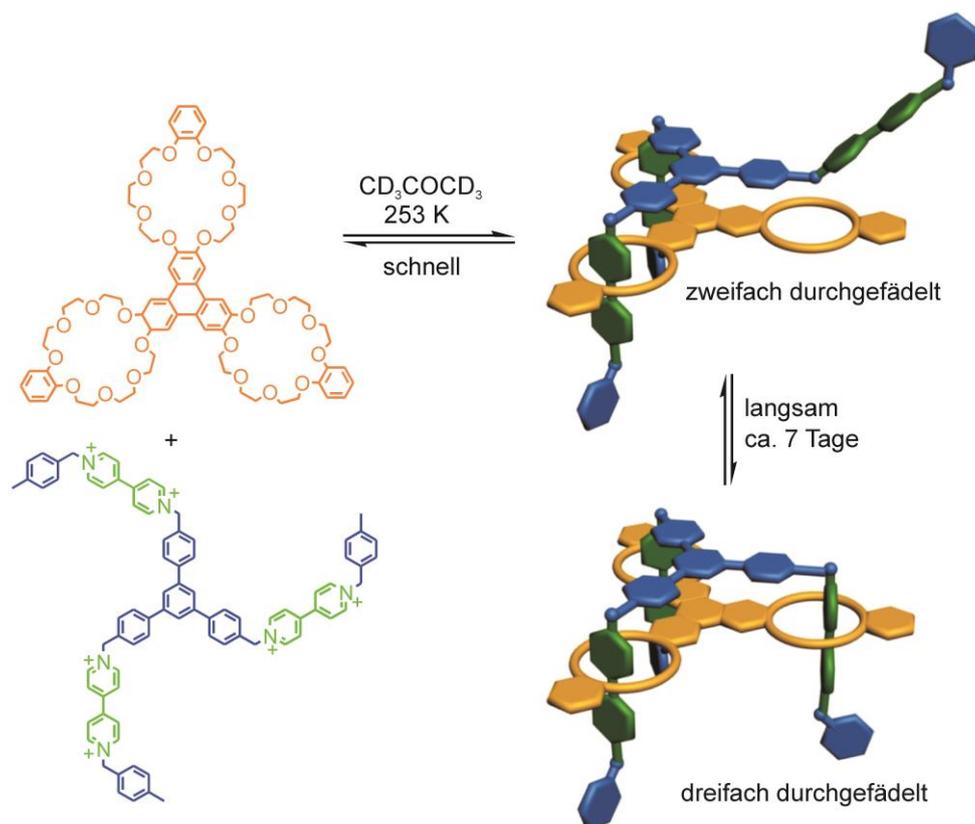
Erstaunliches zeigen die Daten für Chelatkooperativität im Fall der homodivalenten Pseudorotaxane in Abbildung 50. Bei diesen unterscheiden sich die Achsen nur aufgrund der unterschiedlichen Spacer-Alkylketten. Dabei hebt sich die Achse mit dem kürzesten untersuchten Spacer mit einer *EM* von 132 mM deutlich von allen anderen Achsen ab, deren *EM*-Werte 6 mM nicht überschreiten und das obwohl der Längenunterschied gerade einmal in einer CH<sub>2</sub>-Gruppe liegt. Wieso kann eine solch kleine Veränderung zu so einer Besonderheit führen?



**Abbildung 50** Chemische Struktur (oben) und Kristallstruktur (unten) eines divalenten Pseudorotaxans, bei dem durch zusätzliche Spacer-Spacer-Wechselwirkungen die Bindungsstärke zwischen Achse und Wirt drastisch gesteigert wird.

Die Erklärung hierfür lässt sich beim Blick auf die Kristallstruktur finden. Im Fall des kürzesten Spacers kommt es zu einer optimalen Wechselwirkung zwischen den Aromaten der Achse mit den Aromaten des Wirtes, welche die Bindungsstärke signifikant verstärkt und zu einer stark positiven Chelatkooperativität führt. Allerdings zeigten die Untersuchungen auch, dass bei Spacern, die günstig für eine hohe Bindung der finalen Struktur sind, auf dem Weg dorthin aber Spannungen bei den Einfädungs-Übergangszuständen erzeugen und somit die Einfädungsprozesse verlangsamen.

Auch beim bereits erwähnten trivalenten Rotaxan, dem „molekularen Fahrstuhl“, von Stoddart *et al.* belegen kinetische Untersuchungen den Einfluss des Spacers.<sup>168</sup> Die ersten beiden Einfädungsschritte erweisen sich als schnell, während sich die dritte und letzte Einfädung über Tage hinziehen kann. Auch hier lässt sich die Erklärung in den chemischen Strukturen der beiden Komponenten finden: Sowohl bei der Achse als auch beim Wirt sind die Bindungsstellen über rigide aromatische Spacergerüste miteinander verknüpft, wodurch die beiden Komponenten zusätzlich in der Lage sind,  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen einander auszubilden. Dadurch wird der Komplex mit der zweiten Einfädung so rigide, dass die dritte Einfädung nur über eine hohe Aktivierungsbarriere erfolgen kann (Abbildung 51).<sup>168</sup>



**Abbildung 51** Ein trivalentes Pseudorotaxan: Während die ersten beiden Einfädungen sehr schnell ablaufen, kann es mehrere Tage dauern, bis auch der dritte Achsenabschnitt eingefädelt ist.

In letzten beiden hier erwähnten Beispielen zeigt sich, dass eine rein auf die thermodynamischen Eigenschaften der multivalenten Wechselwirkung abzielende Beschreibung wichtige Aspekte hinsichtlich der Kinetik der Bindung außer Acht lässt und damit zu kurz greift. Vielmehr kann Multivalenz auch kinetisch ausgedrückt werden.

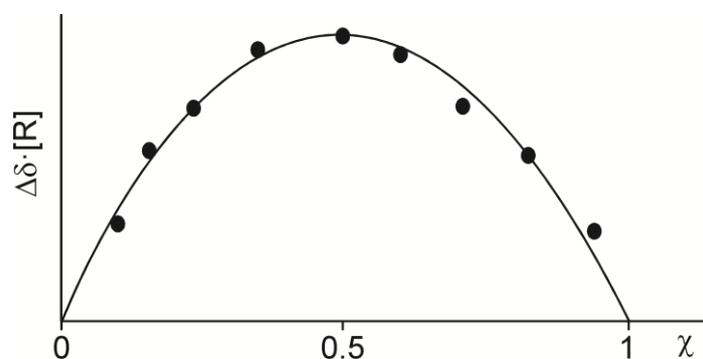
## 4 Analytische Methoden zur Quantifizierung von Wirt-Gast-Komplexen

Die Ausbildung von Wirt-Gast-Komplexen, d.h. die Assoziation von zwei oder mehr Bausteinen zu einem Supramolekül, gehört zu den grundsätzlichen und wichtigen Prozessen in der supramolekularen Chemie und die Evaluation dieser Wechselwirkung ist daher von entscheidender Bedeutung.

Zur Untersuchung von assoziierten Molekülen in Lösung eignen sich NMR-Spektroskopie und Isothermale Titrationskalorimetrie; mit Hilfe der Massenspektrometrie lassen sich Wechselwirkungen in der Gasphase analysieren während die Kristallstrukturanalyse zur Aufklärung der Bindungssituation im Feststoff beiträgt. Diese vier Methoden sollen im Folgenden vorgestellt werden.

### 4.1 NMR-Spektroskopie

Assoziieren Bausteine miteinander, stellt sich zunächst die Frage, in welchem Verhältnis sie das tun. Zur Bestimmung der Stöchiometrie gibt es verschiedene Möglichkeiten, als populärste gilt die so genannte *Continuous Variation Method*, auch als *Job Plot* bekannt.<sup>169</sup> Hierbei werden äquimolare Stammlösungen von Gast und Rezeptor in unterschiedlichen Verhältnissen miteinander gemischt. Entscheidend ist, dass die Gesamtkonzentration gleich bleibt. Verfolgt man nun ein Signal des Komplexes und trägt das Produkt der Verschiebung und der Stoffmenge des Rezeptors über dem Molenbruch auf, zeigt das Maximum des Fittings an, in welchem Verhältnis Gast und Rezeptor aneinander binden. Liegt das Maximum bei 0.5 liegt ein 1:1-Komplex vor (Abbildung 52). Bei einem 2:1-Komplex würde man das Maximum bei 0.33 erwarten.



**Abbildung 52** Typischer Verlauf eines Job-Plots, das Maximum bei 0.5 zeigt, dass es sich um einen 1:1 Komplex handelt.

Zu den wichtigen Eigenschaften beim Aufbau von Supramolekülen gehört die selektive Auswahl des Bindungspartners. Als Maß für die Selektivität gilt dabei die Bindungskonstante  $K$ . Insbesondere für die Analyse eines 1:1-Komplexes ist die NMR-Spektroskopie sehr gut geeignet, da sie nicht nur die Berechnung der Bindungskonstante in einem weiten Bereich von  $0-10^5 \text{ M}^{-1}$  ermöglicht, sondern darüber hinaus auch Aussagen über die strukturelle Situation der Bindungspartner zueinander erlaubt.<sup>170,171</sup>

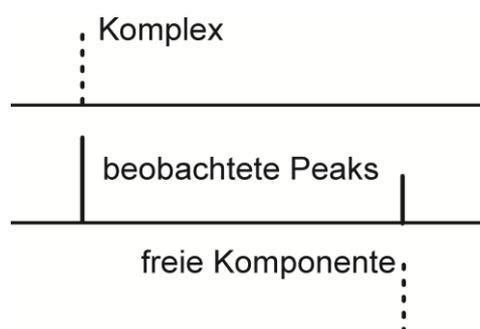
Bei einem 1:1-Komplex in Lösung liegt ein Gleichgewicht zwischen den freien Komponenten und dem Komplex vor:



Hierbei ist  $R$  der freie Rezeptor,  $G$  der freie Gast und  $RG$  der Komplex. Die Bindungskonstante  $K$  ist definiert als der Quotient aus der Konzentration des Komplexes zu den Konzentrationen der freien Spezies. Je mehr das Gleichgewicht also auf Seiten des Komplexes liegt, d.h. je höher die Konzentration von  $RG$  ist desto höher ist auch die Bindungskonstante  $K$ .<sup>172</sup>

$$K = \frac{[RG]}{[R] \cdot [G]} \quad (7)$$

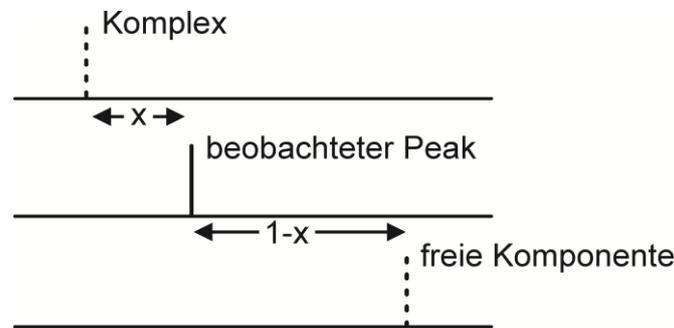
Werden Assoziationskonstanten mittels NMR-Spektroskopie ermittelt, muss grundsätzlich zwischen zwei Situationen unterschieden werden: Entweder sind Assoziation und Dissoziation der Bausteine schnell oder langsam bezogen auf die NMR-Zeitskala. Im zweiten Fall sind im NMR-Spektrum zwei Sätze an Signalen zu sehen: einer für die freien Komponenten und einer für den Komplex (Abbildung 53).



**Abbildung 53** Beispielhaftes NMR Spektrum bei langsamer Assoziation/Dissoziation bezogen auf die NMR-Zeitskala.

Aus den Integralen lässt sich so das Verhältnis der freien Komponenten zum Komplex ermitteln und daraus – bei bekannter Anfangskonzentration – auch die jeweiligen Konzentrationen berechnen. Nach Gleichung 7 kann dann die Bindungskonstante bestimmt werden.

Etwas komplizierter sieht es bei schnellem Austausch der Bindungspartner bezogen auf die NMR-Zeitskala aus. In diesem Fall kommt es zu einer Mittelung der Signale. Je nachdem, ob das Gleichgewicht mehr auf der Seite des Komplexes oder auf der Seite der freien Komponenten liegt, befindet sich das gemittelte Signal näher an dem Signal für den Komplex oder dem für die freien Bausteine (Abbildung 54).



**Abbildung 54** Beispielhaftes NMR-Spektrum bei schneller Assoziation/Dissoziation bezogen auf die NMR-Zeitskala.

Mathematisch ausgedrückt, lässt sich die beobachtete Verschiebung ( $\delta_{beob}$ ) als konzentrationsgewichtetes Mittel der Signallage ( $\delta_{0R}$ ) des freien Rezeptors ( $[R]_0$ ) und ( $\delta_{RG}$ ) des Komplexes ( $[RG]$ ) ermitteln.

$$\delta_{beob} = \frac{[R]_0 - [RG]}{[R]_0} \cdot \delta_{0R} + \frac{[RG]}{[R]_0} \cdot \delta_{RG} \quad (8)$$

Die Berechnung der Komplex-Konzentration erfolgt nach Gleichung 9.

$$[RG] = \frac{1}{2} \left[ \frac{1}{K} + [R]_0 + [G]_0 - \sqrt{\left( \frac{1}{K} + [R]_0 + [G]_0 \right)^2 - 4[R]_0[G]_0} \right] \quad (9)$$

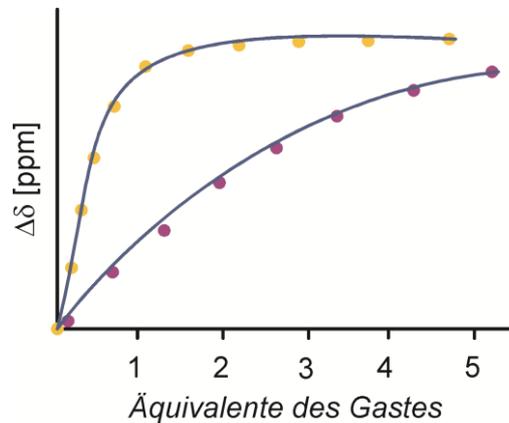
Fügt man Gleichung 9 in Gleichung 8 ein, erhält man als finale Gleichung:

$$\delta_{beob} = \delta_{0R} + \frac{\Delta\delta_{max}}{2[R]_0} \left[ \frac{1}{K} + [R]_0 + [G]_0 - \sqrt{\left( \frac{1}{K} + [R]_0 + [G]_0 \right)^2 - 4[R]_0[G]_0} \right] \quad (10)$$

In dieser Gleichung sind  $[R]_0$  und  $[G]_0$  als Startkonzentrationen des Rezeptors bzw. Gastes bekannt.  $\delta_{beob}$  ist die beobachtete Verschiebung eines gut zu verfolgenden Signals des Rezeptors und  $\delta_{0R}$  die Verschiebung des gleichen Signals im Fall des freien Rezeptors. Unbekannt sind in dieser Gleichung nur die Bindungskonstante  $K$  und die maximale Verschiebung im Fall von 100% Komplexbildung  $\Delta\delta_{max}$ . Dieser Wert ist zwar nicht bekannt, kann aber häufig sehr gut als Grenzwert der Titrationskurve abgeschätzt werden.

Für die praktische Durchführung einer NMR-Titration wird eine Rezeptor-Lösung bekannter Konzentration vorgelegt und schrittweise mit möglichst stark konzentrierter Gast-Lösung

versetzt. Wird die Verschiebung über der Konzentration des Gastes (bzw. den Äquivalenten des Gastes) aufgetragen, erhält man Kurven wie in Abbildung 55 zu sehen. Die Krümmung ist dabei das entscheidende Maß für die Bindungsstärke: Je stärker gekrümmt die Kurve ist, desto größer ist die Assoziationskonstante, d.h. in Abbildung 55 die Kurve mit den gelben Messpunkten.



**Abbildung 55** Exemplarischer Verlauf von zwei NMR-Titrations. Die gelben Messwerte zeigen eine stärkere Krümmung und damit einer höhere Bindungskonstante im Vergleich zu den violetten Messwerten.

Aus der Bindungskonstante kann in Abhängigkeit der Temperatur die Bindungsenergie  $\Delta G$  berechnet werden.<sup>173</sup>

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (11)$$

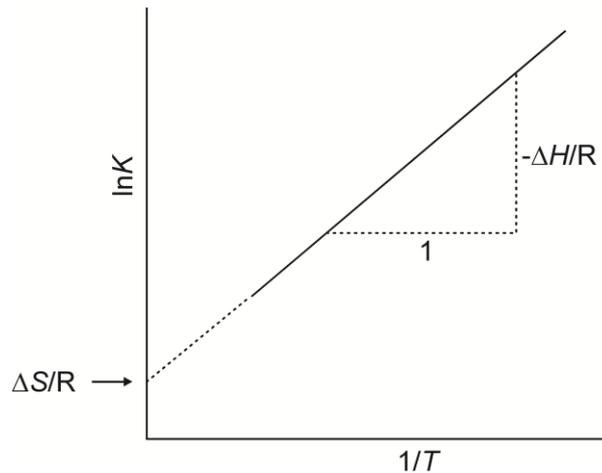
Die freie Gibbs-Energie  $\Delta G$  setzt sich nach der Gibbs-Helmholtz-Gleichung zusammen aus der Enthalpie  $\Delta H$  und der Entropie  $\Delta S$ .<sup>173</sup>

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \quad (12)$$

Fügt man Gleichung 11 und 12 zusammen, erhält man die Van't Hoff Gleichung, die einen Zusammenhang zwischen  $\Delta H$ ,  $\Delta S$ ,  $K$  und der Temperatur herstellt.<sup>173</sup>

$$\ln K = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{R} \quad (13)$$

Durch die Bestimmung von Bindungskonstanten bei verschiedenen Temperaturen, lassen sich so also auch die thermodynamischen Parameter  $\Delta H$  und  $\Delta S$  bestimmen, die Auskunft darüber geben, ob die Bildung des Wirt-Gast-Komplexes entropisch oder enthalpisch getrieben ist.<sup>170,171</sup>

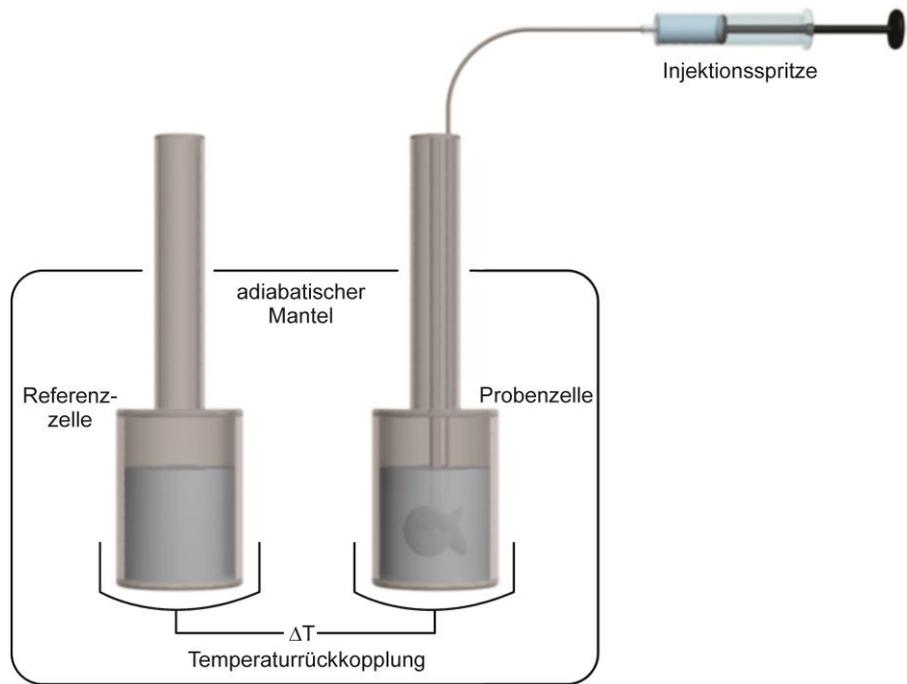


**Abb. 56** Van't Hoff Plot, der die Zusammenhänge zwischen  $\Delta H$ ,  $\Delta S$ ,  $K$  und der Temperatur zeigt.

#### 4.2 Isothermale Titrationskalorimetrie

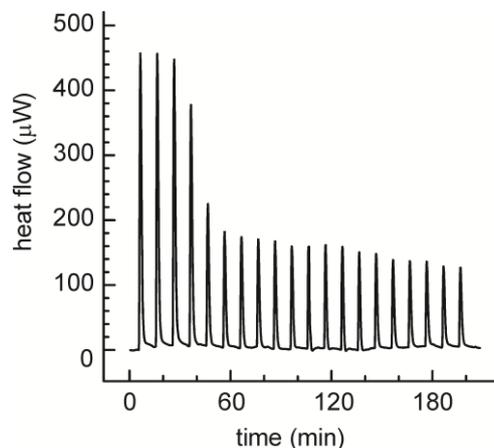
Die Isothermale Titrationskalorimetrie<sup>174</sup> ist eine quantitative Analysemethode zur Untersuchung von Wirt-Gast-Komplexen in Lösung und erlaubt die direkte Bestimmung der Enthalpieänderung während des Bindungsprozesses ( $\Delta H$ ) der Assoziationskonstante ( $K$ ) und der Stöchiometrie ( $n$ ) zwischen zwei oder mehr Bindungspartnern. Mit Hilfe der bereits erwähnten Gleichungen 11 und 12 lassen sich daraus auch die Änderung der freien Enthalpie  $\Delta G$  und der Entropie  $\Delta S$  berechnen.<sup>175</sup>

Ein Isothermales Titrationskalorimeter besteht aus zwei identischen, hoch wärmeleitfähigen Zellen (z.B. aus Gold oder Hastelloy® gefertigt), die adiabatisch ummantelt sind (Abbildung 57). Eine Zelle ist die Messzelle oder auch Probenzelle genannt, eine zweite dient als Referenzzelle. Beide Zellen werden zu Beginn mit konstanter Leistung beheizt. Da sie thermisch und elektrisch gegeneinander gekoppelt sind, kann durch die Rückkopplung der Heizmechanismus der Probenzelle abhängig von der Temperatur in der Referenzzelle reguliert werden.<sup>175</sup>



**Abbildung 57** Schematische Darstellung eines Isothermalen Titrationskalorimeters.

In die Probenzelle wird nun eine genau definierte Menge der einen Komponente in Lösung vorgelegt, während die Referenzzelle mit dem gleichen, reinen Lösungsmittel gefüllt wird. Durch schrittweise Zugabe einer genau bekannten Menge der zweiten Komponente mittels der Injektionsspritze kommt es in der Messzelle aufgrund molekularer Vorgänge wie der Assoziation von Molekülen zu einer Änderung der Temperatur. Selbst kleinste Temperaturunterschiede zwischen den Zellen können dabei detektiert werden. Durch die Rückkopplung wird die Heizleistung für die Probenzelle dabei so angeglichen, dass die Temperatur in der Probenzelle nach jedem Injektionsschritt auf die Temperatur der Referenzzelle zurückgesetzt wird.



**Abbildung 58** Typischer Verlauf einer Titrationskurve:  
Der Wärmefluss ist gegen die Zeit aufgetragen.

Wird die Energie, die für den Temperatenausgleich benötigt wird, über die Zeit aufgetragen, erhält man den typischen sigmoidalen Titrationsverlauf (Abbildung 58). Die Integration der einzelnen Peaks entspricht der verbrauchten bzw. freigesetzten Wärme. Die Bindungsenthalpie  $\Delta H$  ergibt sich aus der Differenz der Integrale vor Reaktionsbeginn und den Integralen nach Ende der Reaktion wenn keine weitere Temperaturänderung mehr stattfindet. Die Bindungskonstante  $K$  wird aus der Steigung der Titrationskurve in ihrem Wendepunkt bestimmt.

Ein wichtiger Faktor hinsichtlich der Qualität von ITC-Messungen ist der Wiseman „ $c$ “-Wert,<sup>176</sup> der das Produkt aus der Gesamtkonzentration des Wirts  $[M_0]$  und der Bindungskonstanten  $K$  angibt unter Berücksichtigung der Anzahl an Bindungsstellen  $n$ .

$$c = nK[M]_0 \quad (14)$$

Nach Möglichkeit sollte dabei  $c > 10$  gelten, was für Systeme mit kleinen Bindungsaffinitäten bedeutet, dass die Konzentration für die Messung erhöht werden muss. Dies ist allerdings aufgrund von Löslichkeitsproblemen nicht immer möglich. Eine Studie von Turnbull und Daranas zeigt jedoch, dass auch bei Systemen mit  $c < 10$  und nicht-sigmoidalen Kurvenverläufen verlässliche Werte erhalten werden können.<sup>177</sup> Bedingung hierfür ist, dass ein ausreichend großer Teil der Bindungsisotherme mit akzeptablem Signal-zu-Rausch-Verhältnis ausgewertet werden kann und die Stöchiometrie des gebildeten Komplexes und die genauen Konzentrationen der Bindungspartner bekannt sind. Insbesondere die Bestimmung der Bindungskonstante  $K$  und damit auch von  $\Delta G$  ist dabei gut möglich. Die Bestimmung der Enthalpie  $\Delta H$  und damit gleichzeitig auch die Berechnung der Entropie  $\Delta S$  sollte dagegen bei Systemen mit  $c < 10$  mit Vorsicht betrachtet werden.<sup>177</sup>

### 4.3 Massenspektrometrie

Möchte man die Wechselwirkung zwischen zwei oder mehr Einheiten in der Gasphase untersuchen, d.h. ohne den Einfluss von Lösungsmittelmolekülen eignet sich die (Tandem-) Massenspektrometrie.<sup>178-181</sup> Die in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen fanden an einem FT-ICR (Fourier-Transform-Ionen-Zyklotronresonanz) Massenspektrometer statt. Dieses Instrument geht auf Entwicklung zu Beginn der 1970er Jahre von Comisarow und Marshall zurück und beruht auf der Bewegung von Ionen auf einer Kreisbahn senkrecht zur Achse eines homogenen Magnetfelds.<sup>182-185</sup>

Die Kräfte, die auf Ionen bei dieser Bewegung wirken, sind zum einen die Lorentzkraft und zum anderen die Zentrifugalkraft. Die Lorentzkraft ist die Kraft, die eine bewegte Ladung in einem magnetischen oder elektrischen Feld erfährt. Sie ist dann am größten, wenn die

Bewegungsrichtung der Ladungen senkrecht zu den Feldlinien des Magnetfeldes verläuft. Die Zentrifugalkraft (auch als Fliehkraft bekannt) dagegen ist eine Trägheitskraft, die radial von der Rotationsachse nach außen gerichtet ist und der Lorentzkraft entgegenwirkt.

$$\vec{F}_{Lorentz} = q \cdot \vec{v} \times \vec{B} \quad (15)$$

$$\vec{F}_{Zentr.} = \frac{m\vec{v}^2}{r} \quad (16)$$

Damit sich ein Ion auf einer stabilen Kreisbahn bewegt, müssen beide Kräfte dem Betrag nach gleich sein. Zusammengefasst ergibt sich dann die folgende Gleichung, in der  $r$  der Radius der Kreisbahn ist,  $m$  die Masse des Ions,  $\vec{v}$  die Geschwindigkeit des Ions,  $q$  die Ladung und  $\vec{B}$  die magnetische Feldstärke:

$$r = \frac{m\vec{v}}{q\vec{B}} \quad (17)$$

Die Geschwindigkeit lässt sich auch als Produkt der Zyklotronfrequenz  $\omega$  und des Radius beschreiben.

$$\omega = \frac{q\vec{B}}{m} \quad (18)$$

Solange also das Verhältnis zwischen Ladung und Masse konstant ist, hängt die Zyklotronfrequenz nur von der Stärke des anliegenden Magnetfeldes ab. Da während eines Experiments die Magnetfeldstärke in der Regel nicht ändert, lässt sich Ionen mit konstantem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis immer dieselbe Zyklotronfrequenz zuordnen, welche mit Hilfe von Detektorplatten in einer ICR-Zelle gemessen wird. Alle sich in der ICR-Zelle auf ihren Zyklotronorbits bewegendem Ionen erzeugen ein komplexes Transientensignal, woraus mittels Fourier-Transformation und Kalibrierung das fertige Massenspektrum generiert wird.

Natürlich wird hier nur ein idealisiertes Bild von den Ionenbewegungen in einem homogenen Magnetfeld wiedergegeben. Im Prinzip müssten auch weitere Kräfte wie z.B. die Coulombabstoßung berücksichtigt werden. Auch treten in der ICR-Zelle Magnetron- und Trappingbewegungen auf, die hier vernachlässigt wurden. Eine genauere Beschreibung ist jedoch nur mit komplexen mathematischen Modellen möglich.

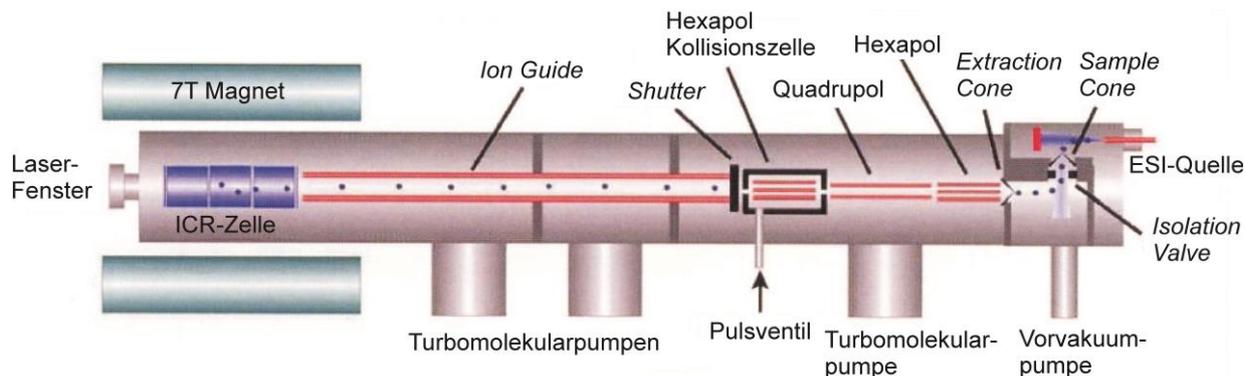


Abbildung 59 Schematischer Aufbau eines FT-ICR-MS.<sup>186</sup>

Der Aufbau eines FT-ICR-MS ist schematisch in Abbildung 59 gezeigt. Die Ionisierung erfolgt mittels Elektrosprayionisation.

Elektrosprayionisation<sup>187-189</sup> ist die am weitesten verbreitete Ionisierungstechnik in der supramolekularen Massenspektrometrie und erlaubt bei Atmosphärendruck den direkten Transfer des Analyten aus der Lösung in die Gasphase.<sup>178,190</sup> Hierfür werden die in einem flüchtigen und möglichst leitfähigen Lösungsmittel gelösten Substanzen mittels Spritzenpumpe durch eine Stahlkapillare geleitet, an die eine Hochspannung angelegt ist. Bei positiver Spannung bilden sich Kation-Addukte wie  $M+H^+$ ,  $M+Na^+$ ,  $M+K^+$  oder z.B. Kationen aufgrund von Gegenion-Verlusten. Ist dagegen eine negative Spannung angelegt, bilden sich meist Anion-Addukte mit den in Lösung vorhandenen Anionen oder deprotonierten Spezies. Aufgrund der Flussrate des Lösungsmittels und der Potentialdifferenz zwischen der Kapillare und dem *Sample cone* bildet sich an der Spitze der Kapillare der sogenannte *Taylor cone*, von dem sich geladene Tröpfchen abspalten.<sup>187,191,192</sup> Durch Verdunsten des Lösungsmittels steigt die Ladungsdichte dieser Tröpfchen soweit, bis sie das „Rayleigh-Limit“ erreichen und die Tröpfchen auseinander platzen (Abbildung 60).<sup>193,194</sup>

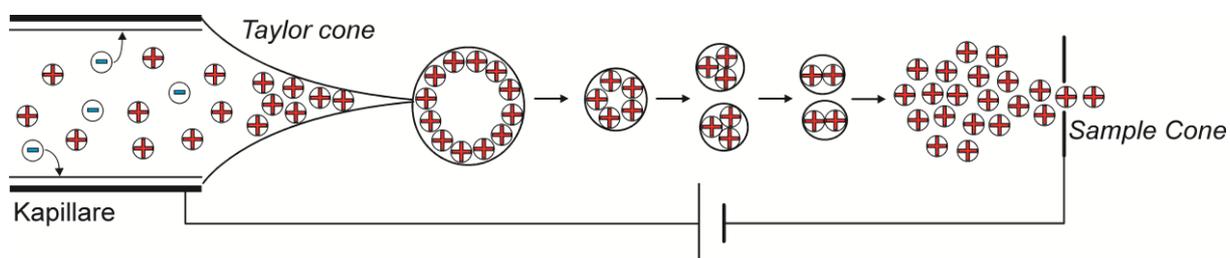
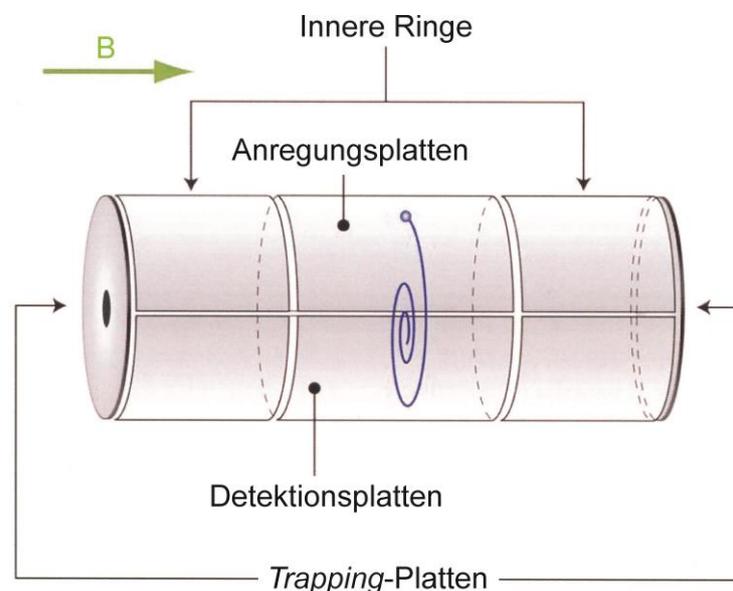


Abbildung 60 Schematische Darstellung der Vorgänge bei der Elektrosprayionisation.

Elektrosprayionisation eignet sich besonders gut zur Untersuchung von supramolekularen Komplexen, die über nichtkovalente Wechselwirkungen zusammengehalten werden, da die gebildeten Ionen über vergleichsweise wenig interne Energie verfügen (sogenannte „kalte“

Ionen) und es nur zu sehr wenig Fragmentierungsreaktionen kommt. Außerdem können auch höher geladene Spezies in die Gasphase transferiert werden, ohne dass eine Dissoziation stattfindet.<sup>178</sup>

Nach ihrer Entstehung werden die Ionen mittels anliegender Spannungen umgeleitet und gelangen durch *Sample cone* und *Extractor cone* in den Hochvakuumbereich. Im Quadrupol-Massenfilter kann eine Selektion der Ionen stattfinden, bevor die Ionen in die Kollisionszelle gelangen, wo sie gesammelt und in tandem-massenspektrometrischen Experimenten fragmentiert werden können. Über eine Transferoptik werden die Ionen in den Ultrahochvakuum-Bereich und über den Ionenleiter in die ICR-Zelle<sup>195,196</sup> (Abbildung 61) weitergeleitet. Dort befinden sie sich zunächst in der Mitte der Zelle. Durch eine Spannung gleicher Polarität wie die Ionen, die an den äußeren Ringen und an den Trapping-Platten angelegt wird, werden die Ionen zwischen den inneren Ringen elektrostatisch gefangen. Ein an den Anregungsplatten angelegter Breitbandradiofrequenzpuls sorgt für eine Anregung der Ionen auf ihre Zyklotronorbits. Passieren die Ionenpakete die Detektorplatten, induzieren sie dort einen Strom. Dieser Vorgang läuft während einer Detektionssequenz mehrfach ab, da die Ionen nicht durch Berührung des Detektors neutralisiert werden. Der an den Detektorplatten erzeugte Strom wird gemessen und das Signal im Anschluss verstärkt.<sup>182</sup>



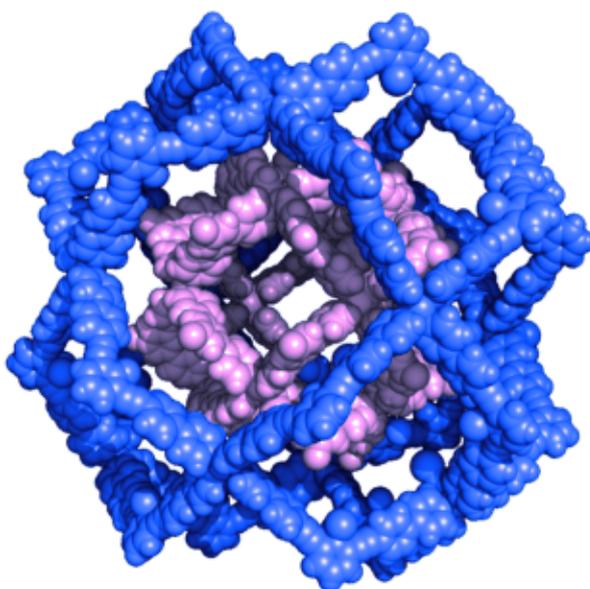
**Abbildung 61** Schematische Darstellung einer ICR-Zelle.<sup>186</sup>

Diese Messmethode verspricht eine äußerst hohe Genauigkeit und eine große Sensitivität. Die auftretenden Frequenzen lassen sich mit hoher Präzision über FFT (schnelle Fourier Transformation) des erhaltenen Transientensignals bestimmen. Die Detektion erfolgt über einen Zeitraum von  $10^4$ - $10^8$  Zyklotronumläufen.<sup>178</sup> Je länger das Transientensignal aufgenommen werden kann, desto höher ist die erreichbare Auflösung.

#### 4.4 Kristallstrukturanalyse

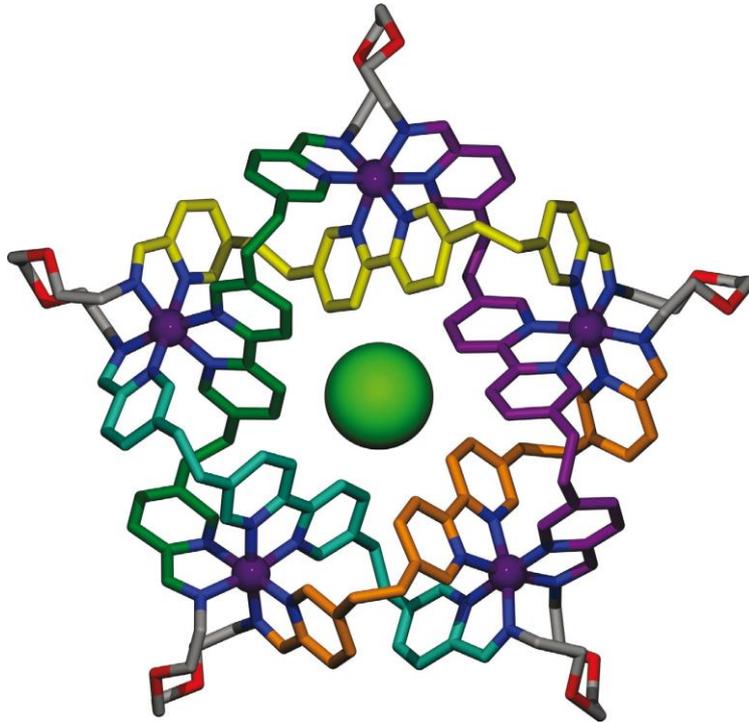
Im Prinzip stellen Kristalle Supramoleküle *par excellence* dar, als eine periodische Anordnung von Molekülen in makroskopischer Dimension, Millionen von Molekülen lang und zusammengehalten durch nichtkovalente Wechselwirkungen.<sup>197</sup> Die Kristallisation von supramolekularen Komplexen stellt in der Tat einen eindrucksvollen, selbst-organisierenden Prozess mit spezifischer molekularer Erkennung auf einem Level höchster Präzision dar.<sup>197</sup>

Fujita *et al.* konnten eine Reihe beeindruckender Kristallstrukturen von sphärischen Konstrukten durch die Koordination von zweizähligen Liganden an Metall-Zentren<sup>198,199</sup> zeigen u.a. den in Abbildung 62 gezeigten *Sphere-in-Sphere*-Komplex ausgehend von Pyridin-Liganden und Palladium-Ionen.<sup>200</sup>



**Abbildung 62** Ein *Sphere-in-Sphere*-Komplex durch orthogonales *Self-Assembly*. Abbildung übernommen aus Referenz 200 mit freundlicher Genehmigung von Wiley-VCH, © 2011.

Entscheidend ist hierbei – wie so häufig in der supramolekularen Chemie – die Orthogonalität der Bindungsstellen, wie sie bei der Metall-Ligand-Wechselwirkung gegeben ist. Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel, bei dem die Kristallstrukturanalyse entscheidend zur Strukturaufklärung beigetragen hat, ist der molekulare Fünffachknoten von Leigh *et al.*<sup>201</sup> Hierbei sortieren sich fünf Bis-Aldehyd- und fünf Bis-Amin-Untereinheiten mit Pyridin und Bipyridin-Bindungsstellen über fünf Metall-Kationen um ein Chlorid-Anion zu der in Abbildung 63 gezeigten Struktur.



**Abbildung 63** Kristallstruktur eines molekularen fünffachen Knotens mit einem Chlorid-Ion in der Mitte. Abbildung übernommen aus Referenz 201 mit freundlicher Genehmigung der Nature Publishing Group, © 2011.

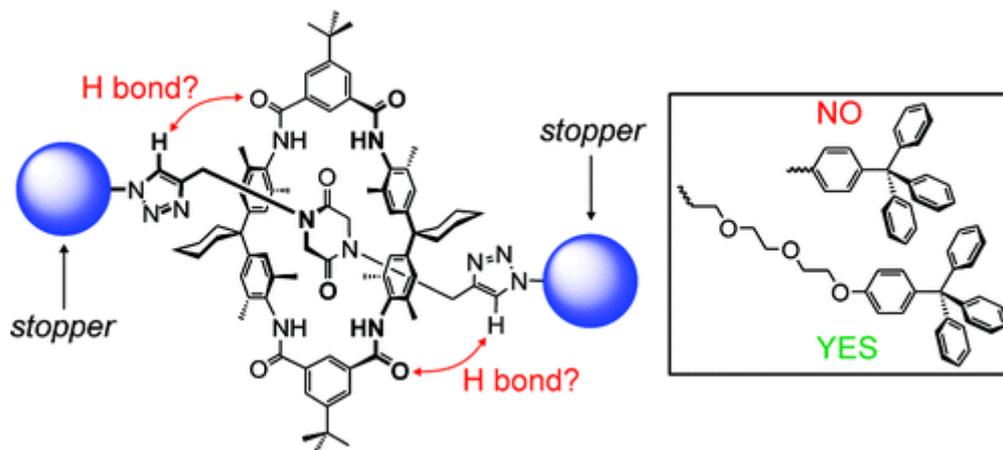
Während das Lösen solcher Kristallstrukturen mittlerweile dank gewaltiger technischer Fortschritte in den letzten Jahren mehr und mehr zur Routine geworden ist,<sup>202</sup> bleibt es eine Herausforderung, messbare Einkristalle von zufriedenstellender Qualität und Größe zu erhalten.<sup>203</sup> Verschiedene Techniken<sup>204,205</sup> kommen dafür zum Einsatz: In der Regel findet die Kristallisation aus Lösungsmitteln Anwendung. Die beiden wohl bekanntesten und einfachsten Wege sind dabei das typische Umkristallisieren, d.h. eine heiße gesättigte Lösung langsam abkühlen zu lassen oder das Lösungsmittel oder auch die Mischung aus einem leicht-flüchtigem und einem weniger flüchtigen Lösungsmittel einfach verdampfen zu lassen. Durch Variation der Temperatur und die Anzahl und Größe der Löcher, durch die das Lösungsmittel entweichen kann, kann so die Geschwindigkeit der Evaporation beeinflusst werden. Eine weitere sehr gängige Methode ist es, die zu kristallisierende Komponente in Lösung vorzulegen und ein zweites, weniger gut lösendes Lösungsmittel hineindiffundieren zu lassen. Alternativ kann mit dem zweiten Lösungsmittel auch das erste überschichtet werden. Neben diesen klassischen Wegen findet auch die Kristallisation in Gelen immer mehr Anwendung.<sup>206-211</sup> Der Vorteil hierbei liegt darin, dass das Gel als inerte Matrix dient, in der das Kristallwachstum aufgrund eines diffusionsdominierten Prozesses mit beständigem Massentransport häufig zu größeren und reineren Kristallen führt.<sup>212</sup> Eine Methode, Kristalle ganz ohne Lösungsmittel zu erhalten und so auch einen möglichen Einschluss von Lösungsmittelmolekülen im Kristall auszuschließen, ist die Sublimation. Die einzige Möglichkeit, um Kristalle von Gasen oder Flüssigkeiten zu erhalten, ist die Solidifikation.<sup>213</sup>

## 5 Untersuchung von mono- und multivalenten Wirt-Gast-Komplexen

### 5.1 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, Christoph A. Schalley

*Org. Lett.* **2011**, *13*, 4838-4841.



Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit ist 2011 in der Fachzeitschrift *Organic Letters* erschienen. Eine Kopie der Originalarbeit ist beigelegt. Die Reproduktion und Verwendung der Arbeit erfolgt mit Genehmigung des Verlags (American Chemical Society, © 2011).

Die Arbeit ist online verfügbar unter:

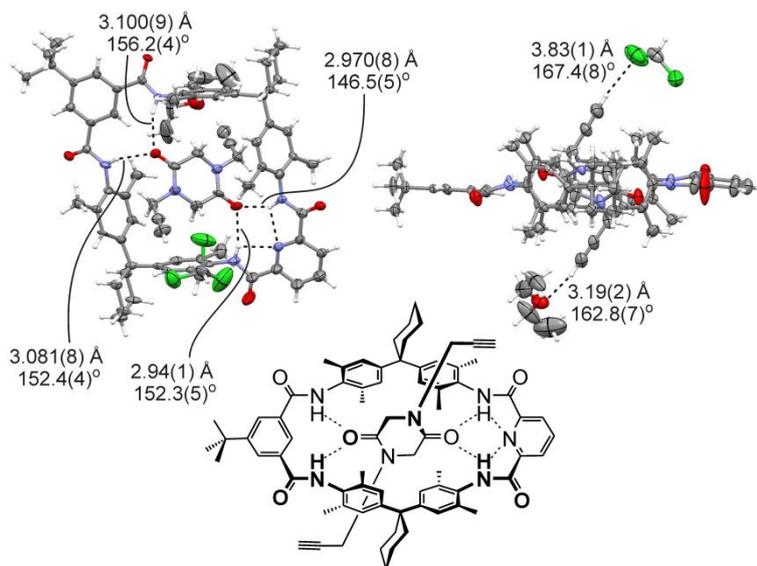
<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol201915j>

#### 5.1.1 Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit

Die Synthesen der Rotaxane erfolgte in Zusammenarbeit mit Egor V. Dzyuba und Nora L. Löw. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit Annika Meyer und Egor V. Dzyuba durchgeführt und ausgewertet. Das Züchten der Kristalle erfolgte in Eigenleistung, das Messen und Lösen der Struktur geschah durch Kari Rissanen. Die Kraftfeldrechnungen (AM1MOZYME) 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 Nora L. Löw. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

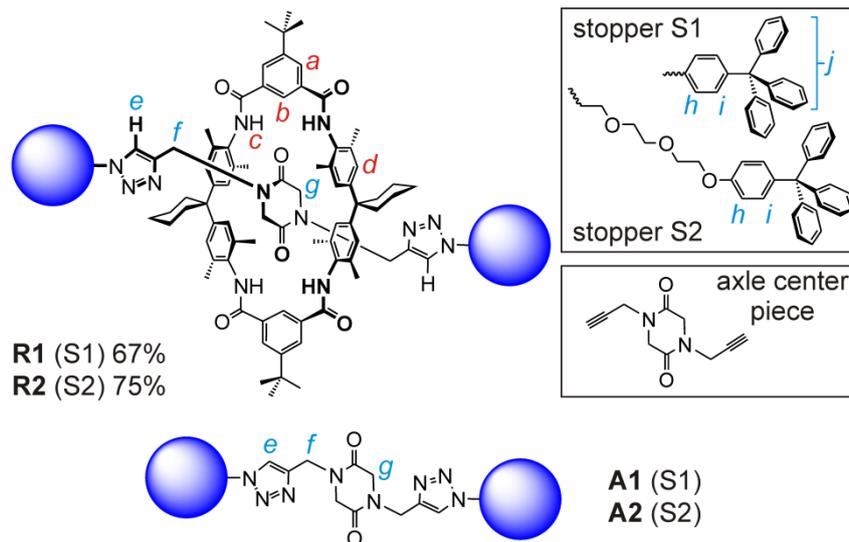
### 5.1.2 Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit

In dieser Arbeit wird die Rotaxansynthese ausgehend von einem Tetralactam Makrozyklus und einer Achse mit Diketopiperazin-Bindungsstelle mittels „Click“-Chemie mit azid-funktionalisierten Stoppnern beschrieben. Diketopiperazin ist ein gut untersuchtes Bindungsmotiv, das mittels vier Wasserstoffbrückenbindungen in den Makrozyklus bindet, wie auch die in Abbildung 64 gezeigte Kristallstruktur bestätigt.



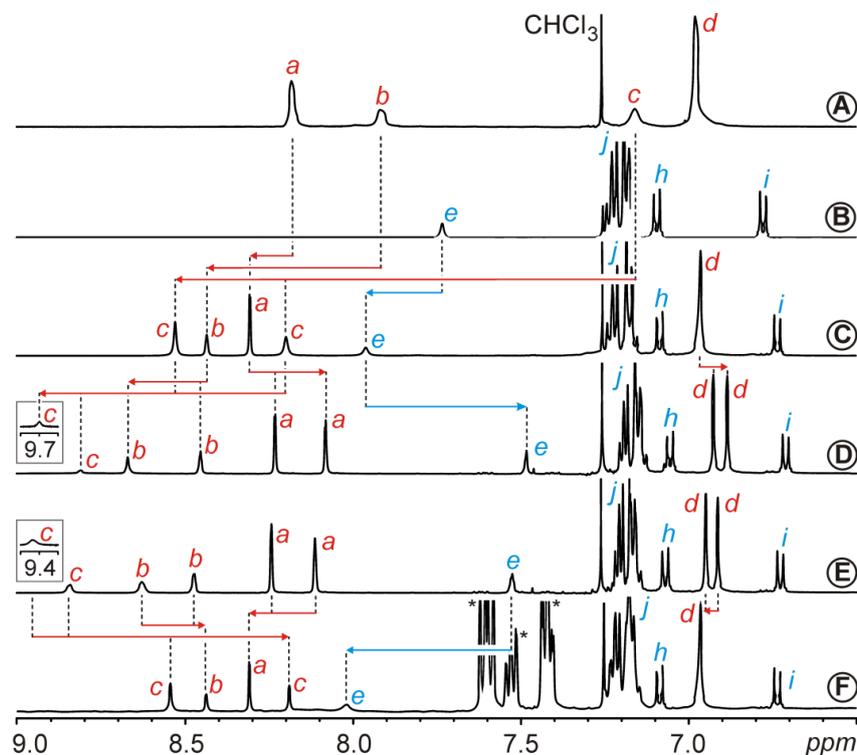
**Abbildung 64** Ortep-Plot (Ellipsoide sind mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit dargestellt) der Kristallstruktur des gezeigten Pseudorotaxans.

In diesem Fall wurde die Diketopiperazin-Bindungseinheit an den beiden Stickstoffen mit Alkynyl-Resten substituiert, um eine spätere Reaktion zum Rotaxan zu ermöglichen. Auch wenn die Bindungsaffinität dadurch kleiner wird als die des unsubstituierten Diketopiperazins, erweist es sich als geeignetes Achsenmittelstück für die Synthese zum Rotaxan. Durch kupferkatalysierte „Click“-Reaktion mit den zwei azidfunktionalisierten Stoppnern **S1** und **S2** werden so die Rotaxane **R1** und **R2** in guten Ausbeuten erhalten. Der Unterschied zwischen beiden Rotaxanen liegt in der Kettenlänge zwischen den Tritylgruppen und der Triazol-Einheit: Im Fall von **R1** ist die Triazol-Einheit direkt mit den Stoppergruppen konjugiert (Abbildung 65).



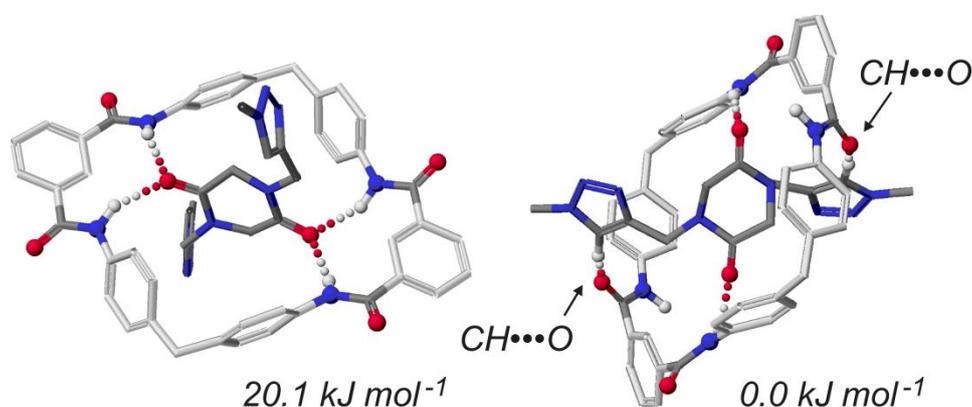
**Abbildung 65** [2]Rotaxane **R1** und **R2** und die entsprechenden freien Achsen **A1** und **A2**, die als Nebenprodukt bei der Rotaxansynthese entstehen.

Mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie kann die Rotaxan-Struktur gezeigt werden. Tieffeld-Verschiebungen der Signale für die Amid-Protonen und des inneren Protons der Isophthaloyl-Einheit des Makrozyklus belegen die durchgefädelt Struktur in beiden Fällen (Abbildung 66 (C)). Gleichzeitig verschiebt das Triazol-Proton entgegengesetzt ins Hochfeld.



**Abbildung 66** Ausschnitt der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K) (A) freier Makrozyklus, (B) Achse **A2**, (C) [2]Rotaxan **R2**, (D) **R2** nach Hinzufügen von einem Äquivalent  $n\text{Bu}_4\text{OAc}$ , (E) **R2** nach Hinzufügen von einem Äquivalent  $n\text{Bu}_4\text{Cl}$  und (F) nach Abfangen der Anionen durch Zugabe von  $\text{NaBPh}_4$

Bei Rotaxan **R2** gibt es allerdings einen markanten Unterschied: In diesem Fall spaltet das Amid-Protonen-Signal in zwei Signale mit unterschiedlich starker Verschiebung auf, was zeigt, dass hier keine symmetrische Bindungssituation vorliegt. Im Gegensatz zu **R2** weist **R1** eine flache, durchkonjugierte Triazol-Phenyl-Einheit auf, die sehr gut mit den weniger elektronenreichen Isophthaloyl-Einheiten des Makrozyklus wechselwirken kann, wenn die Diketopiperazin-Bindungsstelle über vier Wasserstoffbrückenbindungen symmetrisch in die Kavität des Makrozyklus gebunden wird. Dieses Arrangement bringt die sperrigen Trityl-Gruppen in eine günstige Position, bei der sie ihren Van-der-Waals-Kontakt mit den *t*Butyl-Gruppen des Makrozyklus maximieren. Für **R2** ist dagegen aufgrund der flexiblen Kette zwischen Triazol-Einheit und Stopper auch ein anderes Bindungsmotiv möglich: Hierbei dreht sich eine Carbonyl-Einheit des Makrozyklus so, dass es zu einer C=O...H-C Wechselwirkung zwischen Makrozyklus und Triazol-Einheit kommt (Abbildung 67).



**Abbildung 67** Zwei berechnete ((C)AChe,<sup>55</sup> AM1MOZYME) Strukturen der möglichen Bindungsmotive.

Die Zugabe von einem Äquivalent *n*Bu<sub>4</sub>NOAc oder *n*Bu<sub>4</sub>NCl führt zu einer Änderung der Orientierung der Achse im Makrozyklus, da nun das Anion an die Isophthaloyl-Einheit auf einer Seite des Makrozyklus bindet. Durch Abfangen der Anionen mittels Zugabe von NaBPh<sub>4</sub> kann dieser Vorgang rückgängig gemacht und der ursprüngliche Zustand wieder hergestellt werden, wie die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zeigen.

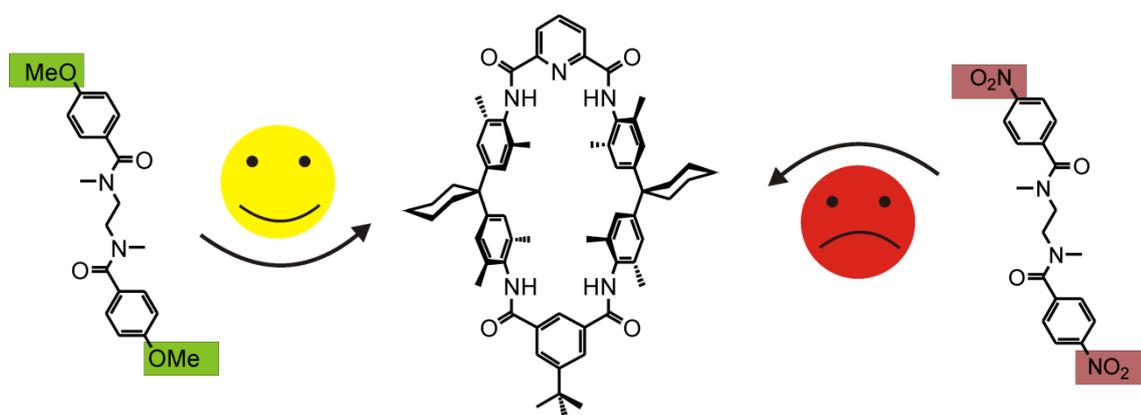
Zusammenfassend konnte mit dieser Arbeit eine neue, zweifach substituierte Achse basierend auf einer Diketopiperazin-Bindungsstelle für die effektive Rotaxansynthese mittels kupferkatalysierter „Click“-Reaktion verwendet werden. In Abhängigkeit der verwendeten Stopper werden dabei verschiedene Bindungssituationen beobachtet. Durch Zugabe/Entfernen von Anionen kann außerdem die Position des Makrozyklus auf der Achse reversibel geschaltet werden.

Eine Kopie der Originalarbeit ist in der Online-Version  
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.

## 5.2 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



Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit ist 2012 in der Fachzeitschrift *Organic & Biomolecular Chemistry* erschienen. Eine Kopie der Originalarbeit ist beigelegt. Die Reproduktion und Verwendung der Arbeit erfolgt mit Genehmigung des Verlags (Royal Society of Chemistry, © 2012).

Die Arbeit ist online verfügbar unter:

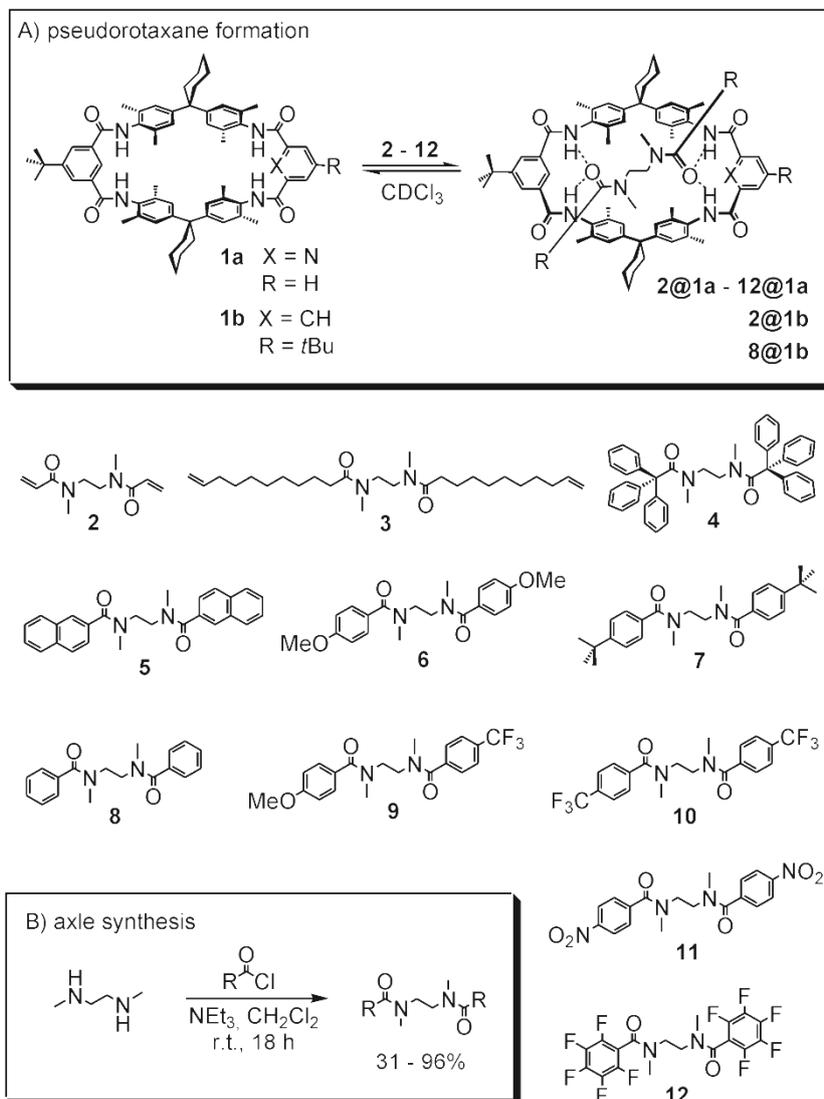
<http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2012/OB/c2ob25196e>

### 5.2.1 Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit

Die Synthese der Tetralactam-Makrozyklen und die Synthese von Achse **2** sowie die Durchführung und Auswertung der NMR-Titrationsen erfolgte in Eigenleistung. Die Synthesen der übrigen Achsen wurde von Egor V. Dzyuba und Matthias Groschke durchgeführt. Die Durchführung und Auswertung der ITC-Messungen erfolgte durch Nora L. Löw. Die theoretischen Berechnungen wurde von Friedrich Malberg durchgeführt. Das Züchten der Kristalle geschah in Eigenleistung, das Messen und Lösen der Strukturen erfolgte durch Juhani Huuskonen. Das Erstellen des Konzepts und Verfassen des Manuskripts erfolgte in Zusammenarbeit mit Nora L. Löw und Egor V. Dzyuba. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

## 5.2.2 Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit

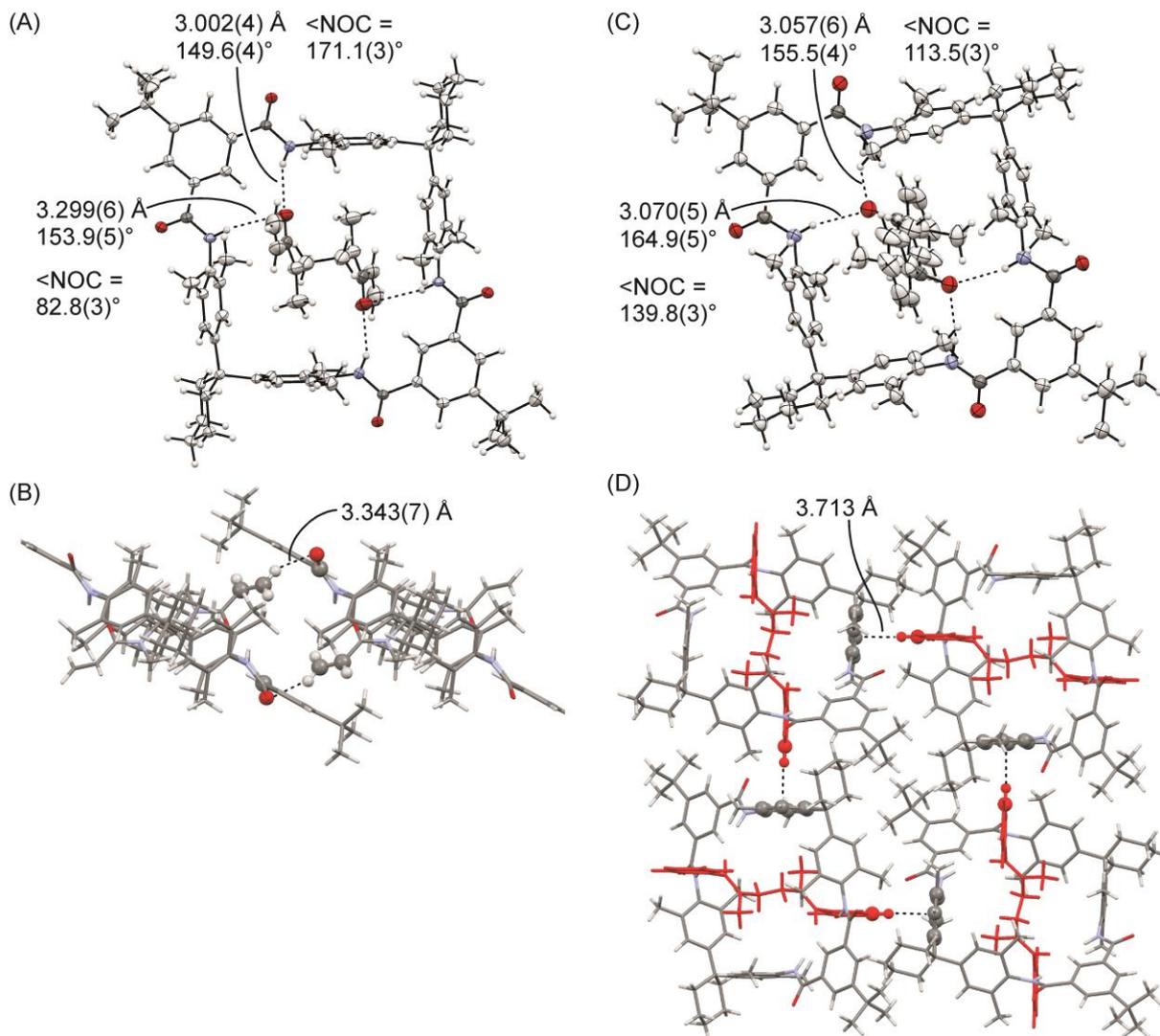
Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss, den verschiedene Substituenten an Diamid-Bindungsstellen auf das Bindungsverhalten zum Tetralactam-Makrozyklus haben. Hierzu wurden die Tetralactam-Makrozyklen **1a** und **1b** sowie Diamid-Achsen mit unterschiedlichen Substituenten synthetisiert (Abbildung 68).



**Abbildung 68** A) Pseudorotaxan-Bildung basierend auf dem Tetralactam-Makrozyklus **1a** und **1b**; B) Synthese der Achsen **2-12** mit unterschiedlichen Substituenten und Übersicht der synthetisierten Diamid-Achsen.

Von den Pseudorotaxanen **2@1b** und **8@1b** konnten mittels Diffusion von Ether in Chloroform-Lösungen Kristalle erhalten und ihre Strukturen gelöst werden. Es zeigt sich klar, dass die Achsen über vier Wasserstoffbrückenbindungen im Makrozyklus binden. Die gefundenen N-O-Abstände von 3.0 Å bis 3.3 Å liegen in dem erwarteten Bereich und auch die Winkel entsprechen früheren Ergebnissen. Im Fall von Pseudorotaxan **2@1b** sind die beiden Wasserstoffbrücken-Abstände packungsbedingt sehr unterschiedlich: Durch die Wechselwirkung eines vinylicischen Protons der Achse mit der Carbonyl-Gruppe eines

benachbarten Makrozyklus kommt es zu einer Verkipfung der Achse im Makrozyklus (Abbildung 69).



**Abbildung 69** (A) Ortep-Plot (Ellipsoide sind mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit dargestellt) der Kristallstruktur **2@1b**; (B) Ausschnitt aus dem Packungsmuster der Kristallstruktur **2@1b**, die die kurzen C-H...O Kontakte eines Achsen Vinyl-Protons mit der Carbonyl-Gruppe eines benachbarten Makrozyklus zeigt. (C) Ortep-Plot (Ellipsoide sind mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit dargestellt) der Kristallstruktur **8@1b**; (D) Packungsmuster der Kristallstruktur **8@1b**.

Zur Bestimmung der Bindungskonstanten in Lösung wurden mit allen Achsen NMR-Titrations durchgeführt. Aufgrund der besseren Löslichkeit wurde hierfür Makrozyklus **1a** eingesetzt. Abbildung 70 zeigt den typischen Verlauf einer solchen NMR-Titration. Durch schrittweise Zugabe von Gast **2** zu einer vorgelegten Lösung von **1a** verschieben die Signale der vier Amid-Protonen des Makrozyklus um rund 1.4 ppm ins Tieffeld. Auch das Signal des inneren Protons der Isophthaloyl-Einheit wird durch die Einlagerung der Achse beeinflusst und verschiebt um rund 0.5 ppm ebenfalls ins Tieffeld.

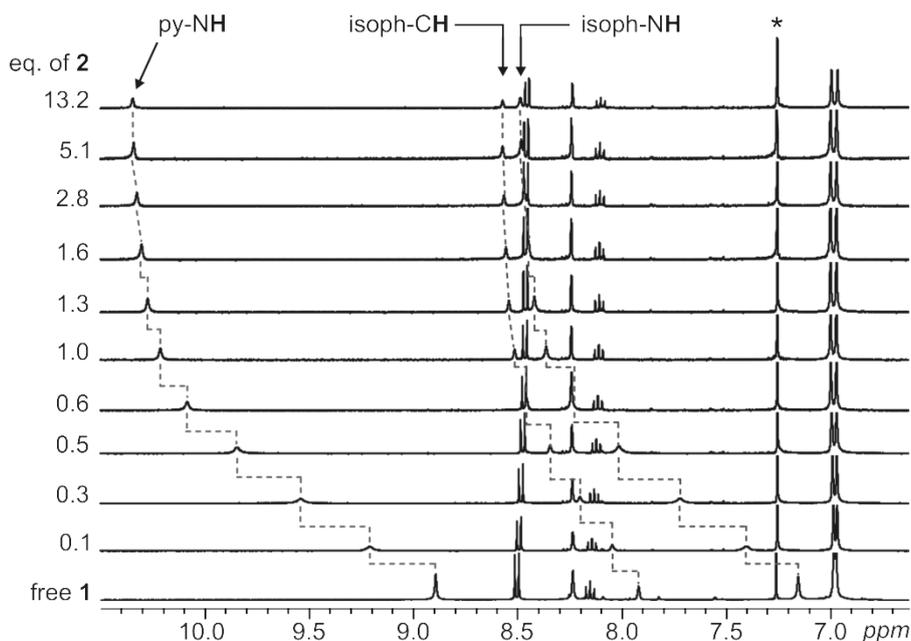


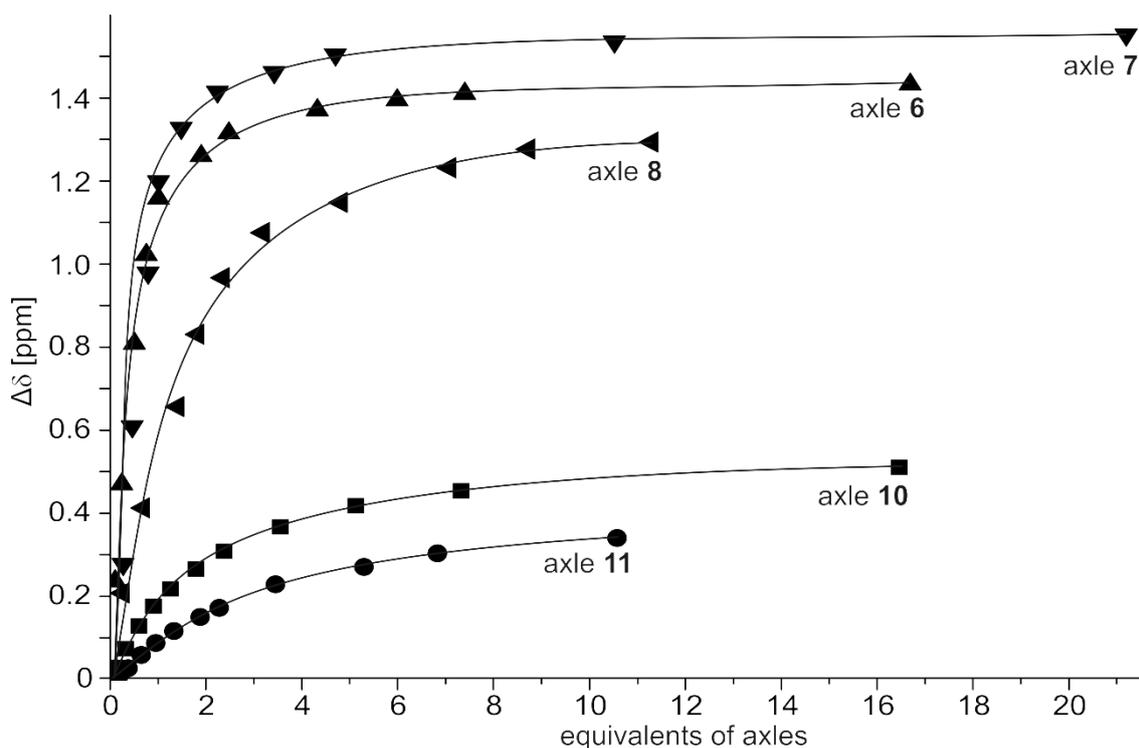
Abbildung 70  $^1\text{H}$ -NMR-Titration von Makrozyklus **1a** mit Achse **2**.

Die  $\text{NCH}_3$ - und  $\text{NCH}_2$ -Signale der Achse verschieben dagegen ins Hochfeld. Aufgrund der *trans,trans-trans,cis-* und *cis,cis-*Isomere und der Überlagerung mit Signalen vom Makrozyklus sind diese Signale aber deutlich schwieriger zu verfolgen. Alle anderen Signale von Achse und Makrozyklus bleiben unbeeinflusst, was deutlich zeigt, dass die Achse in den Makrozyklus bindet und nicht von außen herankoordiniert. Auch das Kontrollexperiment mit Achse 4, die aufgrund der großen Stopper nicht einfädeln kann, bestätigt dieses Ergebnis, da in diesem Fall nahezu keine Verschiebungen zu beobachten sind.

Aus der Krümmung der Kurve, die man durch Auftragen der beobachteten Verschiebung über der Konzentration des Gastes erhält, wird durch nicht-lineares Kurvenfitting nach Gleichung 10 die Bindungskonstante bestimmt.

$$\delta_{beob} = \delta_{0R} + \frac{\Delta\delta_{max}}{2[R]_0} \left[ \frac{1}{K} + [R]_0 + [G]_0 - \sqrt{\left( \frac{1}{K} + [R]_0 + [G]_0 \right)^2 - 4[R]_0[G]_0} \right] \quad (10)$$

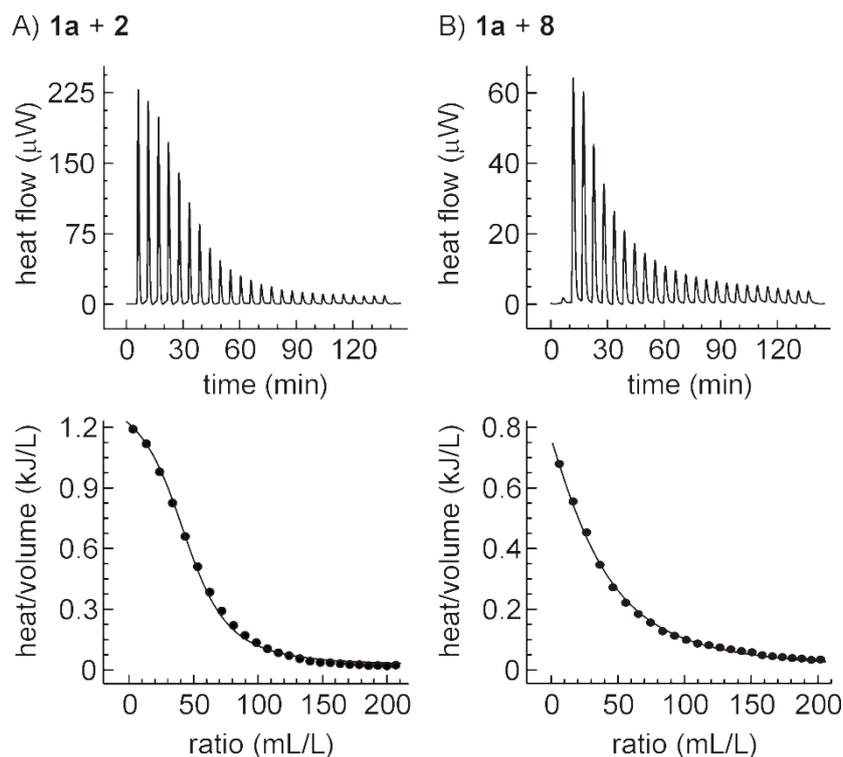
In dieser Gleichung sind  $[R]_0$  und  $[G]_0$  als Startkonzentrationen des Rezeptors bzw. Gastes bekannt.  $\delta_{beob}$  ist die beobachtete Verschiebung der Signale für die Amid-Protonen des Makrozyklus und  $\delta_{0R}$  die Verschiebung des gleichen Signals im Fall des freien Makrozyklus.  $\Delta\delta_{max}$  entspricht der theoretischen maximalen Verschiebung im Fall von 100% Komplexbildung. Die Ergebnisse der NMR-Titrationen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Es zeigt sich hierbei klar, dass Achsen mit Alkyl- oder Alkenyl-Substituenten eine um rund eine Größenordnung höhere Bindungskonstante als arylsubstituierte Achsen aufweisen.



**Abbildung 71** Ergebnisse der NMR-Titrations der arylsubstituierten Achsen **6**, **7**, **8**, **10** und **11**.

Im Fall der arylsubstituierten Achsen hängt die Bindungsstärke entscheidend von der Natur des Substituenten ab: Elektronenschiebende Gruppen (z.B. OMe oder *t*Butyl) erhöhen die Bindungsstärke dabei, während elektronenziehende Substituenten (z.B. CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>) die Bindungsaffinitäten signifikant absenken (Abbildung 71). Für die pentafluorierte Achse **12** lässt sich keine Bindung mehr nachweisen.

Um die Daten aus den NMR-Studien zu bestätigen, wurden zusätzlich ITC-Messungen durchgeführt (Abbildung 72).



**Abbildung 72** ITC-Experimente der Achsen **2** und **8** mit dem Tetralactam-Makrozyklus **1a**.

Dank der ITC-Messungen können neben den Bindungsaffinitäten, die gut mit den Daten aus den NMR-Experimenten übereinstimmen, auch direkt die Bindungsenthalpien und -entropien erhalten werden, die ebenfalls in Tabelle 2 zusammengefasst sind. Es zeigt sich, dass die Pseudorotaxan-Bildung mit Achse **3** aufgrund der langen, flexiblen Alkyl-Ketten nur eine sehr geringe Bindungsenthalpie aber dafür eine positive Bindungsentropie aufweist, d.h. die Pseudorotaxan-Bildung ist entropisch getrieben. Im Fall der arylsubstituierten Achsen bzw. Achse **2** ist die Bindungsentropie negativ, die Pseudorotaxan-Bildung verläuft also enthalpisch getrieben.

**Tabelle 2** Thermodynamische Daten der Pseudorotaxan-Bildung von Achse 2-12 mit Makrozyklus 1a bei 25°C.

Achse	NMR-Titrationsen		ITC-Experimente			
	$K_a$ [M <sup>-1</sup> ]	$\Delta G$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$K_a$ [M <sup>-1</sup> ]	$\Delta H$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$-T\Delta S$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta G$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]
2	4.000 ± 400	-20,6 ± 0,3	3.500 ± 400	-38,2 ± 2,0	18,0 ± 2,3	-20,2 ± 0,3
3	3.800 ± 400	-20,4 ± 0,3	2.300 ± 300	-14,5 ± 0,8	-4,7 ± 1,1	-19,2 ± 0,3
4	Keine Bindung nachweisbar					
5	610 ± 70	-15,9 ± 0,3	490 ± 50	-24,9 ± 1,3	9,5 ± 1,6	-15,4 ± 0,3
6	460 ± 50	-15,2 ± 0,3	510 ± 60	-18,9 ± 1,0	3,4 ± 1,3	-15,5 ± 0,3
7	380 ± 40	-14,7 ± 0,3	640 ± 70	-29,6 ± 1,5	13,6 ± 1,8	-16,0 ± 0,3
8	370 ± 40	-14,7 ± 0,3	350 ± 40	-22,9 ± 1,2	8,4 ± 1,5	-14,5 ± 0,3
9	280 ± 30	-14,0 ± 0,3	190 ± 20	-32,5 ± 1,7	19,5 ± 2,0	-13,0 ± 0,3
10	< 20	< -7,4	90 ± 10	-19,8 ± 1,0	8,6 ± 1,3	-11,2 ± 0,3
11	< 10	< -5,7	Keine Bindung per ITC nachweisbar			
12	Keine Bindung nachweisbar					

Die Effekte, die Substituenten auf die Bindungssituation haben, wurden ebenfalls mittels Dichte-Funktional-Berechnungen (B97-D/TZVP Level) untersucht.

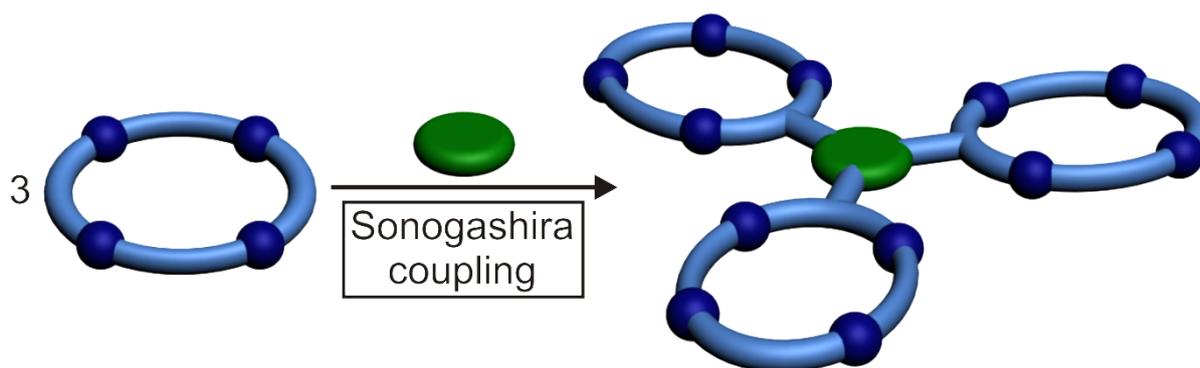
Zusammenfassend zeigt sich, dass die Substituenten an der Diamid-Achse entscheidend auf die Bindungsaffinität zum Tetralactam-Makrozyklus Einfluss nehmen. Um eine möglichst starke Bindung zu erreichen, eignen sich Alkyl- oder Alkenyl-Substituenten. Dieser Aspekt ist besonders wichtig hinsichtlich der Darstellung multivalenter Pseudorotaxane. Zusätzlich belegt diese Studie die gute Vergleichbarkeit von NMR- und ITC-Daten, obwohl der Wiseman *c* Faktor kleiner als 10 ist. Gleichzeitig ergänzen sich beide Methoden aber auch sehr gut, da mittels NMR-Spektroskopie Aussagen über die Struktur der Komplexbildung getroffen werden können, während ITC-Messungen neben den Bindungsaffinitäten auch Bindungsenthalpien und -entropien liefern. Diese Studie legt die Grundlagen für die Analyse der multivalenten Pseudorotaxane.

Eine Kopie der Originalarbeit ist in der Online-Version  
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.

### 5.3 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.



Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit ist 2012 in der Fachzeitschrift *Beilstein Journal of Organic Chemistry* erschienen. Eine Kopie der Originalarbeit ist beigelegt. Die Reproduktion und Verwendung der Arbeit erfolgt mit Genehmigung des Verlags (Beilstein-Institut, © 2012).

Die Arbeit ist online verfügbar unter:

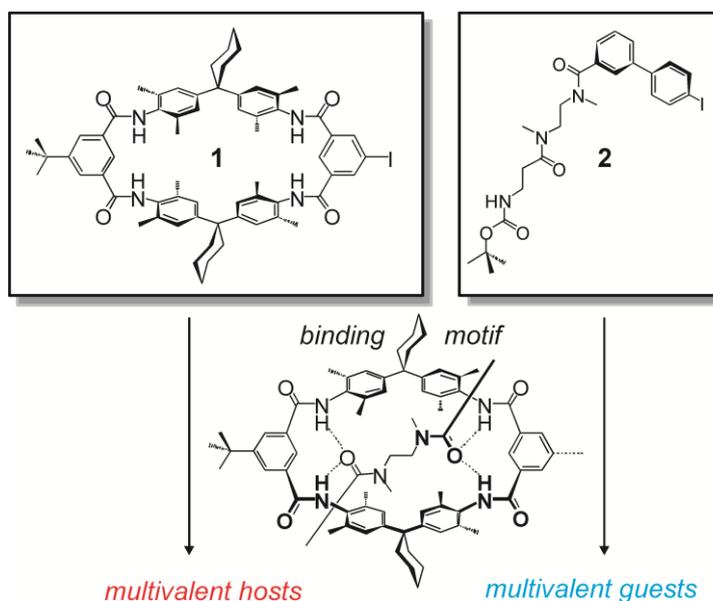
<http://www.beilstein-journals.org/bjoc/single/articleFullText.htm?publicId=1860-5397-8-24>

#### 5.3.1 Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit

Der Großteil der Synthesen wurde erstmals von Boris Brusilowskij durchgeführt und von Nora L. Löw wiederholt und verbessert. In Eigenleistung geschah die Synthese einiger Bausteine. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgten durch Nora L. Löw. Elisa Franzmann hat die Synthese des Adamantan-Spacers durchgeführt. Emily Brandt und Daniel Aicher haben den Porphyrin-Spacer zur Verfügung gestellt. Die Diskussion der Ergebnisse, das Erstellen des Konzepts und Verfassen des Manuskripts erfolgte durch Nora L. Löw und Egor V. Dzyuba. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

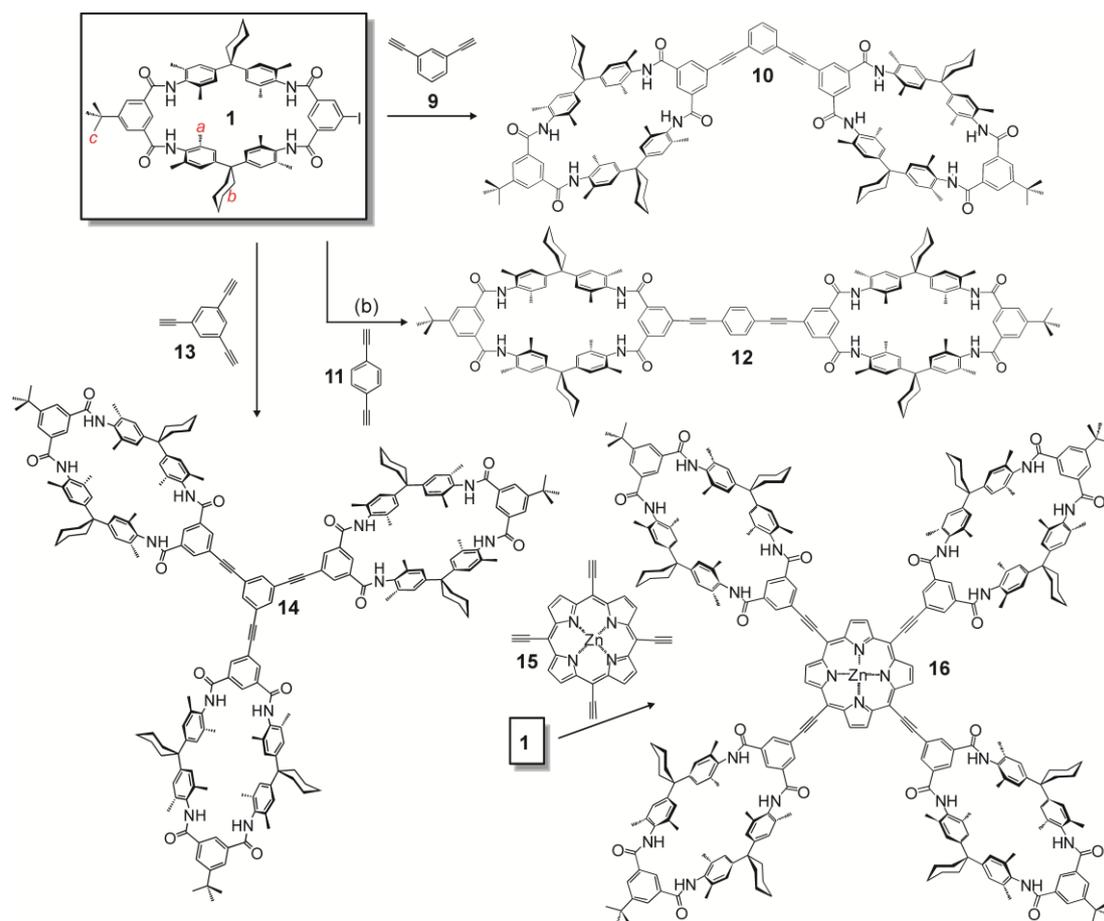
### 5.3.2 Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit

In dieser Arbeit wurden di-, tri- und tetravalente Amid-Pseudorotaxane auf Hunter/Vögtle-Tetralactam-Makrozyklus Basis dargestellt. Grundlage hierfür sind die beiden in Abbildung 73 gezeigten monovalenten Bausteine. Die Achse verfügt über eine Diamid-Bindungsstelle, die über vier C=O...H-N Wasserstoffbrückenbindungen in den Tetralactam Makrozyklus bindet.

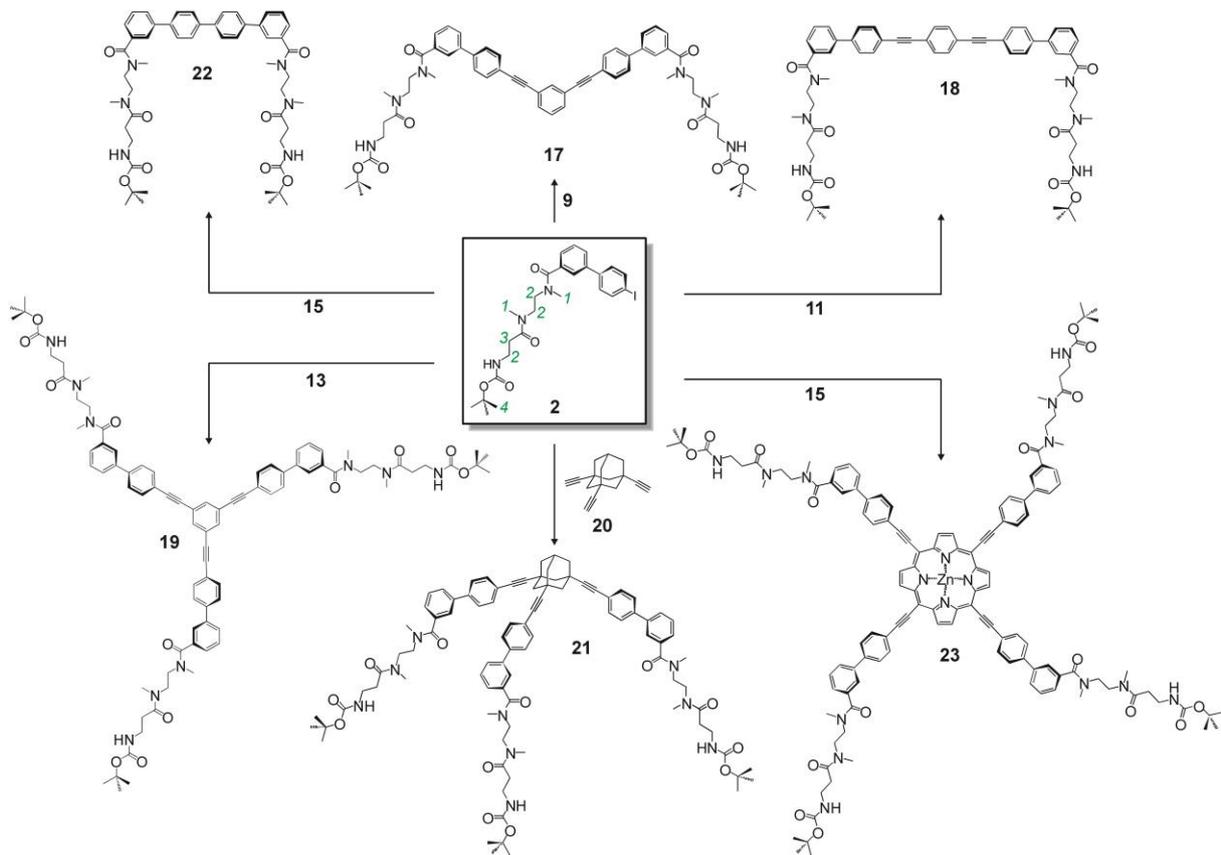


**Abbildung 73** Iodsubstituierter Hunter/Vögtle-Tetralactam-Makrozyklus 1 und Achsenbaustein 2 mit der Diamid-Bindungsstation.

Der Iod-Substituent an Achse und Makrozyklus ermöglicht eine Verknüpfung über Sonogashira-Kupplung mit verschiedenen Spacern. Auf diesem Weg konnten di-, tri- und tetravalente Wirte und die entsprechenden Achsen synthetisiert werden (Abbildung 74 und 75).

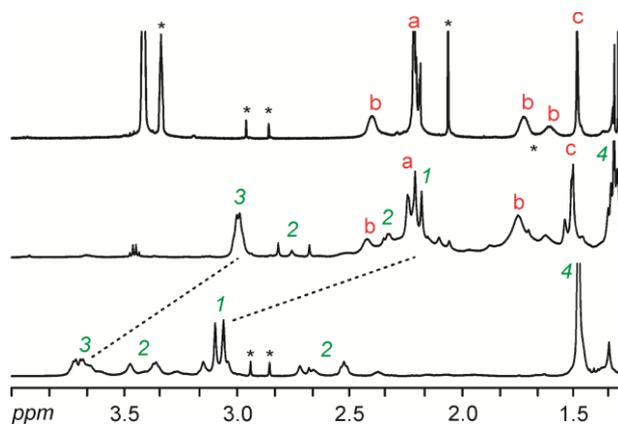


**Abbildung 74** Synthese des divalent gewinkelten Wirtes **10**, des divalent linearen Wirtes **12**, des trivalenten Wirtes **14** und des tetravalenten Wirtes **16**.



**Abbildung 75** Darstellung der drei divalenten Achsen **17**, **18** und **22**, sowie der trivalenten Achsen **19** und **21** und der tetravalenten Achse **23**.

Die Pseudorotaxan-Bildung der zueinander passenden Bindungspartner kann mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie gezeigt werden. In einer 1:1-Mischung aus Achse und Wirt verschieben die  $\text{NCH}_3$ - und  $\text{NCH}_2$ -Signale der Achse ins Hochfeld, was typisch für die durchgefädelt Struktur von Diamid-Achsen ist. Die Verschiebungen sind dabei höher als für monovalente Diamid-Pseudorotaxane beobachtet (Abbildung 76).



**Abbildung 76** Aliphatische Region der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der freien Achse **19** (unten), des freien Wirtes **14** (oben) und des 1:1-Komplexes **19@14** (mitte).

Die Tatsache, dass auch das Signal für Achsen-Proton 3 verschiebt, deutet darauf hin, dass auch die Carbonyl-Gruppe der Boc-Einheit an dem Bindungsprozess beteiligt ist und sich der Wirt zwischen Diamid-Station und Boc-Gruppe hin und her bewegt.

Eine genaue Untersuchung der Bindungsaffinitäten mittels NMR-Titrationen und ITC-Studien erwies sich allerdings aufgrund der geringen Löslichkeit der Wirte als nicht möglich. Da die freien Wirte in Lösungsmitteln wie Chloroform nicht löslich sind, kann keine Aussage über die Verschiebungen der Signale des gebildeten Komplexes im Vergleich zu den Signalen des freien Wirtes im NMR getroffen werden. Ein präzises Verfolgen der Verschiebungen der  $\text{NCH}_3$ - und  $\text{NCH}_2$ -Achsenprotonen ist aufgrund von mehreren, sich überlagernden Signalsätzen nicht möglich, da *trans,trans*-, *trans,cis*- und *cis,cis*-Isomere der Diamid-Station vorliegen. Außerdem überlagern diese Achsen-Signale zum Teil mit denen des Makrozyklus.

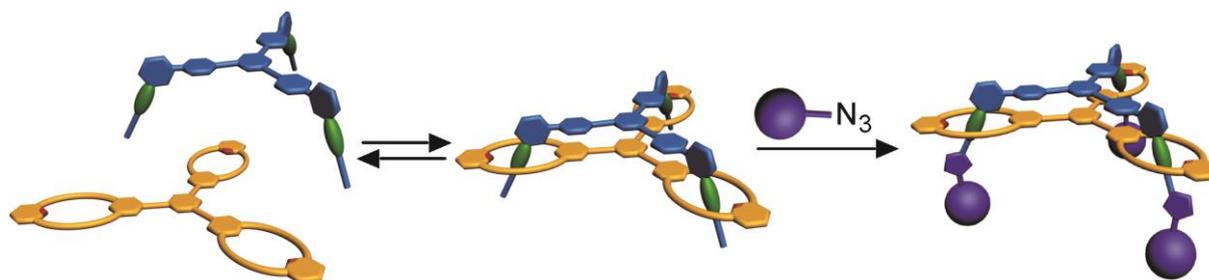
Zusammenfassend konnte mit dieser Arbeit die Synthese von multivalenten Wirten und Gästen erfolgreich beschrieben und die prinzipielle Ausbildung der multivalenten Pseudorotaxane gezeigt werden. Eine detaillierte Untersuchung der Bindungseigenschaften war aufgrund der schlechten Löslichkeit der Wirte allerdings nicht möglich.

Eine Kopie der Originalarbeit ist in der Online-Version  
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.

## 5.4 Multivalency as an Organization Principle for the Efficient Synthesis of Amide Rotaxanes: A Triply Threaded Molecular Elevator

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

*J. Am. Chem. Soc.* submitted.



Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit wurde zur Veröffentlichung im Fachjournal *Journal of the American Chemical Society* eingereicht. Eine Kopie des Originalmanuskripts ist beigelegt.

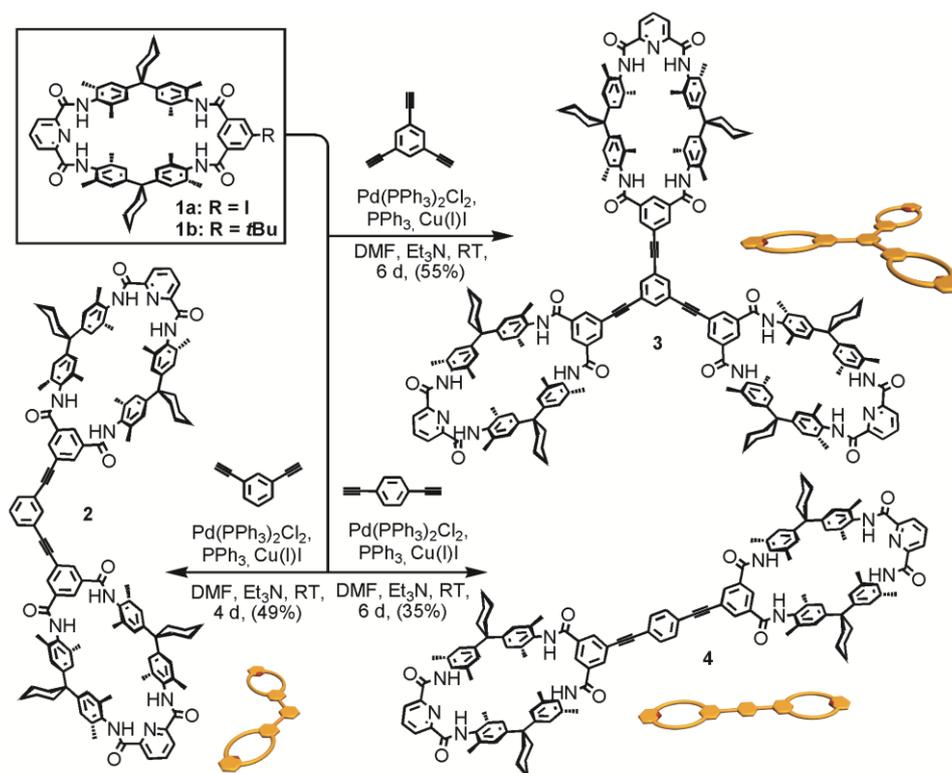
### 5.4.1 Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit

Die Synthesen aller Wirt- und Gastmoleküle sowie das Züchten der Kristalle wurden in Eigenleistung mit Unterstützung von Hendrik V. Schröder durchgeführt. Die Durchführung und Auswertung der NMR-spektroskopischen Untersuchungen erfolgten in Eigenleistung. Die ITC-Messungen wurden von Nora L. Löw durchgeführt und ausgewertet. Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden von Andreas Springer durchgeführt, die Auswertung der Spektren erfolgte in Zusammenarbeit. Die UV/Vis-Messungen 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 erfolgte in Eigenleistung mit Unterstützung durch Nora L. Löw. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

### 5.4.2 Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit

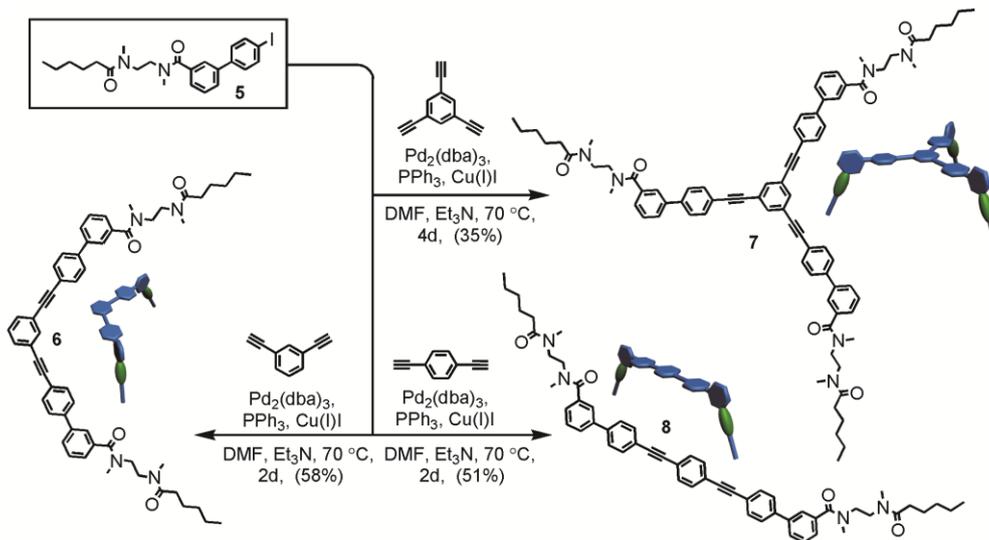
Diese Arbeit untersucht den Einfluss, den Multivalenz auf das Bindungsverhalten von Amid-Pseudorotaxanen hat. Für diese Studie wurden die monovalenten Tetralactam-Makrozyklen **1a** und **1b** synthetisiert um von ihnen ausgehend die di- und trivalenten Wirte **2**, **3** und **4** mittels Sonogashira-Kupplung an Di- bzw. Triethinylbenzol-Spacer darzustellen (Abbildung

77). Die Pyridin-2,6-dicarboxamid-Einheit verbessert dabei die Löslichkeit in nicht-kompetitiven Lösungsmitteln wie Chloroform und begünstigt zudem einen durch Präorganisation die Synthese und zum anderen die Auswertung der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, da kein anderes Signal im selben Bereich wie das Signal für diese Amid-Protonen erscheint.



**Abbildung 77** Synthese des divalent gewinkelten Wirtes **2**, des trivalenten Wirtes **3** und des divalent linearen Wirtes **4** aus dem iodsubstituierten Tetralactam-Makrozyklus **1a**.

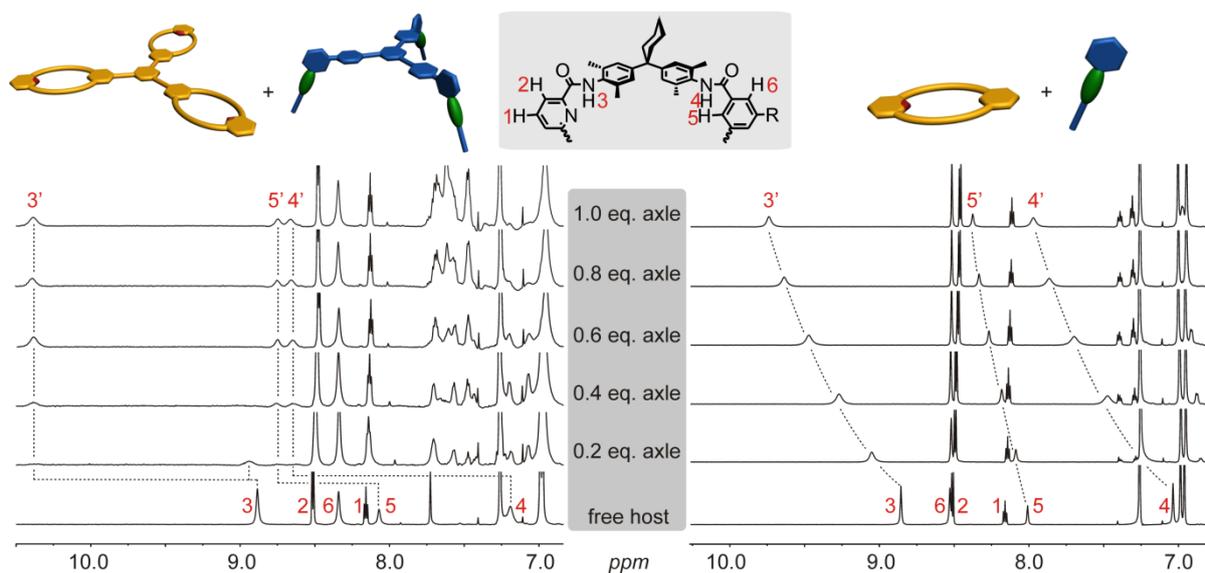
Zur Darstellung der passenden di- und trivalenten Achsen-Moleküle wurde Achsenbaustein **5** mittels Sonogashira-Kupplung mit denselben Di- bzw. Triethinylbenzol-Spacern verknüpft (Abbildung 78). Die Achsen enthalten eine Diamid-Station als Bindungsstelle, die auf einer Seite mit einer Alkyl-Kette substituiert ist. Wie aus der Studie über den Einfluss verschiedener Substituenten an Diamid-Bindungsstellen auf das Bindungsverhalten zum Tetralactam-Makrozyklus bekannt ist, sorgt dieser Alkyl-Rest für eine möglichst starke Bindung.



**Abbildung 78** Synthese der divalent gewinkelten Achse **6**, der trivalenten Achse **3** und der divalent linearen Achse **4**.

Für eine detaillierte thermodynamische Analyse ist zusätzlich noch die entsprechende monovalente Achse (**9**) nötig, die neben dem Alkyl-Rest einen Phenyl-Rest auf der anderen Seite trägt.

Zur Untersuchung der Komplexbildung in Lösung wurden  $^1\text{H-NMR}$ -Experimente durchgeführt. Im Fall der monovalenten Pseudorotaxan-Bildung treten bei schrittweiser Zugabe von Achse zu Wirt-Lösung die erwarteten Tieffeld-Verschiebungen für die Signale der Amid-Protonen und des inneren Protons der Isophthaloyl-Einheit auf (Abbildung 79).

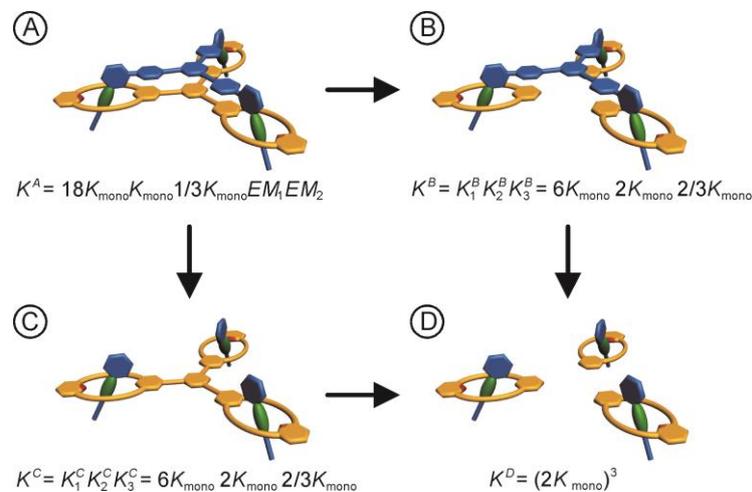


**Abbildung 79**  $^1\text{H-NMR}$ -Titrationen (Chloroform, 298 K, 700 MHz): links: Trivalentes Pseudorotaxan **7@3**, rechts: monovalentes Pseudorotaxan **9@1a**.

Gleichzeitig werden die Signale der NCH<sub>3</sub>- und NCH<sub>2</sub>-Protonen der Achse entgegengesetzt ins Hochfeld verschoben.

Bei der Analyse der multivalenten Pseudorotaxan-Bildung durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie treten zwar im Prinzip die gleichen typischen Verschiebungen auf, allerdings fällt direkt ein entscheidender Unterschied auf: Statt der schrittweisen Verschiebung der Signale wie im monovalenten Fall, zeigt sich hier von Beginn an ein zweiter Signalsatz. Der Austausch wird also langsam bezogen auf die NMR-Zeitskala. Die Position der neuen Signale ist dabei deutlich weiter verschoben als bisher bei monovalenten Diamid-Pseudorotaxanen beobachtet wurde. Dass dabei nur ein neuer Signalsatz auftaucht, deutet auf eine symmetrische und damit dreifach durchgefädelte Struktur.

Für eine genaue thermodynamische Analyse der di- und trivalenten Bindungssituationen ist die Bestimmung der Chelatkooperativität und damit der effektiven Molarität unumgänglich. Bei  $K_{mono}EM > 1$  ist die Bindung positiv kooperativ, bei  $K_{mono}EM < 1$  negativ kooperativ. Zur Bestimmung der effektiven Molarität dient die *Double-Mutant-Cycle*-Analyse, die für das trivalente System in Abbildung 80 gezeigt ist.  $EM_1$  entspricht dabei der effektiven Molarität des divalent gewinkelten Pseudorotaxans.



**Abbildung 80** *Double-Mutant-Cycle* für das trivalente System.

Zur Bestimmung der einzelnen Bindungskonstanten wurden die Komplexe mittels Isothermaler Titrationskalorimetrie (ITC) untersucht. Hierfür wurden jeweils die Wirte in der Messzelle vorgelegt und schrittweise mit Gast versetzt, die Ergebnisse sind in Tabelle 3 gezeigt. Klar zu erkennen ist, dass die Gesamt-Bindungskonstanten und damit die freien Bindungsenthalpien  $\Delta G$  von monovalent zu trivalent zunehmen. Auch die Bindungsenthalpien steigen mit zunehmender Nummer an Bindungsstellen. Während die Komplexe, die mindestens eine monovalente Komponente enthalten, positive

Bindungsentropien aufweisen, sind die Bindungsentropien der di- und trivalenten Pseudorotaxane negativ.

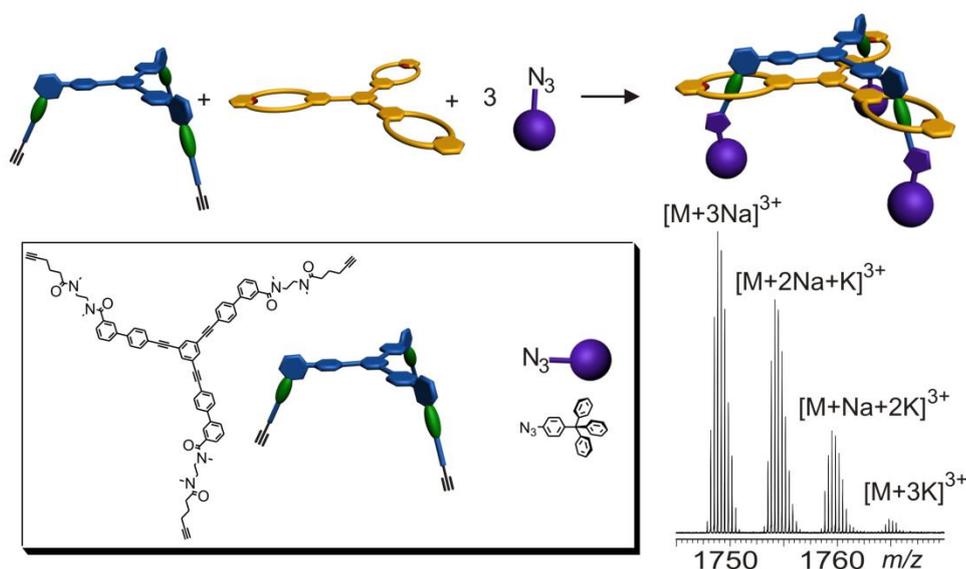
**Tabelle 3** Mittels ITC-Experimenten erhaltene thermodynamische Daten der Pseudorotaxan-Bildungen.

	$K_a$ [ $M^{-1}$ ]	$\Delta G$ [kJ mol $^{-1}$ ]	$\Delta H$ [kJ mol $^{-1}$ ]	$-T\Delta S$ [kJ mol $^{-1}$ ]	$EM$ [mM]	$EM$ $K_{mono}$
<b>9@1b</b>	2.640	-19,5	-12,2	-7,2		
<b>6@2</b>	11.800	-23,2	-41,2	+18,0	0,65 ( $EM_1$ )	1,73
<b>6@1b<sub>2</sub></b>	$K_1$	10.100	-22,9	-7,6	-15,3	
	$K_2$	2.260	-19,1	-2,4	-16,7	
<b>9<sub>2</sub>@2</b>	$K_1$	10.500	-23,0	-23,7	+0,7	
	$K_2$	2.100	-19,0	-4,5	-14,5	
<b>7@3</b>		19.000	-24,4	-51,2	+26,8	0,65 ( $EM_1$ )
						0,32 ( $EM_2$ )
<b>7@1b<sub>3</sub></b>	$K_1$	15.900	-23,9			
	$K_2$	5.280	-21,2			
	$K_3$	1.760	-18,5			
<b>9<sub>3</sub>@3</b>	$K_1$	16.400	-24,1	-13,0	-11,1	
	$K_2$	4.390	-20,8	-6,7	-14,1	
	$K_3$	1.690	-18,4	-10,7	-7,7	

Für das divalente Pseudorotaxan wurde eine effektive Molarität von  $EM_1 = 0,65$  ermittelt, was für  $K_{mono}EM_1 = 1,73$  und bedeutet und damit einer leicht positiven Kooperativität entspricht. Der dritte Einfädungsschritt im trivalenten Pseudorotaxan verläuft mit  $K_{mono}EM_2 = 0,84$  nahezu nicht-kooperativ.

Dies deutet darauf hin, dass im trivalenten Pseudorotaxan mit der dritten Einfädung eine gewisse Spannung erzeugt wird, da die beiden Bindungspartner nicht optimal zueinander passen, während sie im divalenten Pseudorotaxan aufgrund der größeren Flexibilität von Achse und Wirt zueinander mehr Möglichkeiten haben, eine bevorzugtere Geometrie einzunehmen. Nichtsdestotrotz deutet das NMR-Spektrum, in dem nur ein Signalsatz zu sehen ist, auf eine vollständige Einfädung aller Achsen-Arme auch beim trivalenten Pseudorotaxan hin. Die höhere Gesamtbindungskonstante scheint die bei der dritten Einfädung entstehende Spannung überzukompensieren.

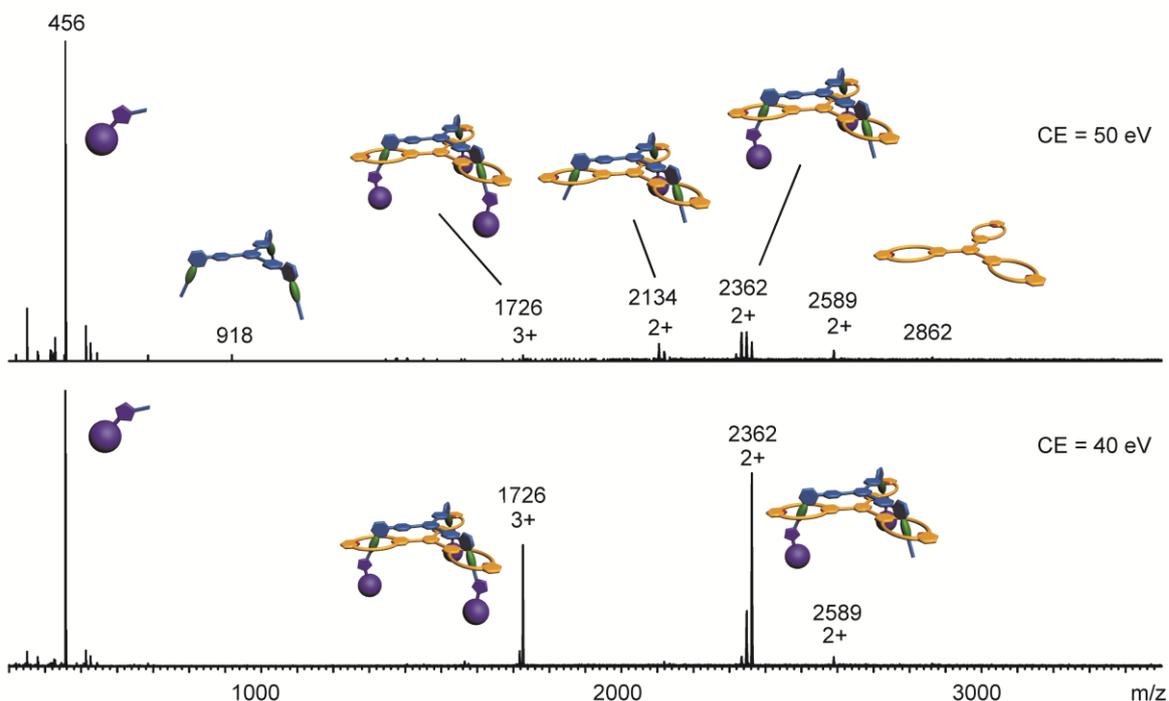
Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden di- und trivalente Rotaxane synthetisiert. Dafür wurden die Achsen dahingehend modifiziert, dass statt des Alkyl-Rests terminale 5-Hexinamidgruppen eingeführt wurden. Mittels kupferkatalysierter 1,3-dipolarer Cycloaddition können so azidfunktionalisierte Stopper angebracht werden (Abbildung 81).



**Abbildung 81** Synthese des trivalenten Rotaxans durch "Click"-Chemie von azidfunktionalisierten Stoppfern an die Alkin-terminierten Achsen.

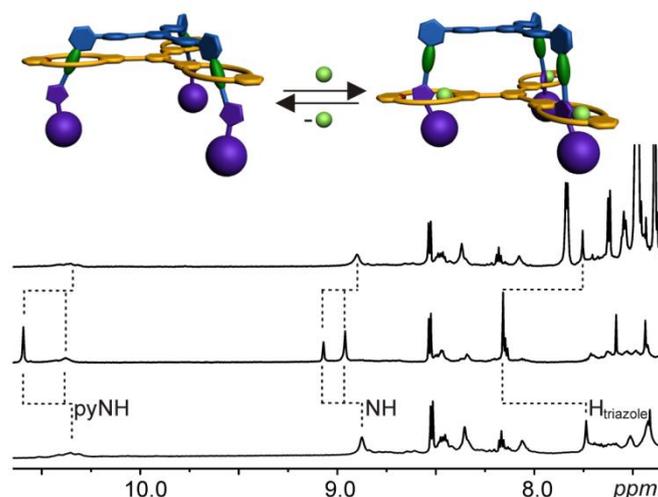
Nach zwei Wochen Rühren der Achse, des Wirts, der Stopper und des Katalysators in Dichlormethan, zeigt die Dünnschichtchromatographie und die massenspektrometrische Untersuchung des Rohprodukts einen vollständigen Umsatz von Wirt und Achse im Fall der multivalenten Rotaxane. Im Gegensatz dazu sind im Rohprodukt des monovalenten Rotaxans auch freier Wirt und freie gestoppte Achse nachweisbar. Nach Aufreinigung konnten das divalente und das trivalente Rotaxan in äußerst guten Ausbeuten erhalten werden.

Zur Bestätigung der dreifach durchgefädelt Struktur des trivalenten Rotaxans wurden neben den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren auch tandem-massenspektrometrische Untersuchungen durchgeführt. Isolation und Fragmentierung des Rotaxan-Ions zeigen den Verlust von einem oder zwei Stoppfern, ohne dass Wirt und Achse dissoziieren. Da ein Kontrollexperiment zeigt, dass der Stopper-Verlust an einer Achse, die von einem Makrozyklus komplexiert ist, mit nahezu der gleichen Wahrscheinlichkeit auftritt, wie bei einer freien Achse, würde man bei einer nicht dreifach durchgefädelt Struktur auch freie Achsen-Fragmente erwarten, die noch mindestens einen Stopper tragen (Abbildung 82).



**Abbildung 82** ESI-MS/MS-Fragmentierung des isolierten, dreifach positiv geladenen trivalenten Rotaxans bei zwei verschiedenen Kollisions-Energien.

Die Zugabe von Chlorid-Ionen zu einer Lösung des trivalenten Rotaxans resultiert in einer fahrstuhlartigen Bewegung des Wirtes entlang der Achse von der Diamid-Bindungsstelle zu der Triazol-Einheit, da bei Anwesenheit des Chlorid-Ions dies die bevorzugte Bindungsstelle ist. Das Chlorid-Ion kann dabei zwei Wasserstoffbrückenbindungen zu den Amid-Protonen des Makrozyklus und eine zum CH der Triazol-Einheit der Achse ausbilden.



**Abbildung 83** Schaltung des trivalenten Rotaxans durch Hinzufügen/Entfernen von Chlorid-Ionen. Unten: Rotaxan vor Schaltung; Mitte: Rotaxan nach Zugabe von  $\text{NBu}_4\text{Cl}$  und oben: Rotaxan nach Abfangen der Chlorid-Ionen durch  $\text{NaBPh}_4$ .

Das Aufspaltungsmuster der verschobenen Amid-Protonen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt dabei, dass das Chlorid in einem Verhältnis von 2:1 bevorzugt auf der Seite der Pyridin-2,6-dicarboxamid-Einheit (pyNH) sitzt. Durch Abfangen der Chlorid-Ionen aus der Lösung kann die Bewegung des Wirtes rückgängig gemacht werden, so dass er zurück zur Diamid-Bindungsstation gleitet (Abbildung 83).

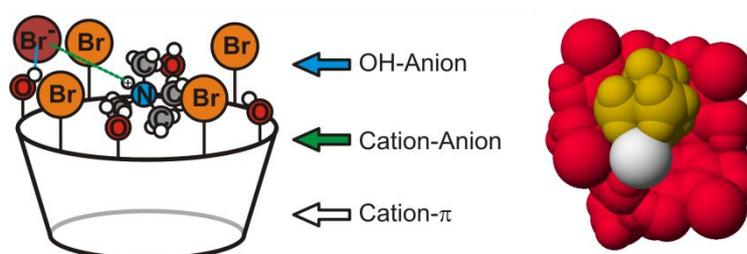
Zusammenfassend konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass sich die kinetischen Eigenschaften von di- und trivalenten Pseudorotaxanen signifikant von monovalenten Vergleichssystemen unterscheiden. Eine detaillierte thermodynamische Analyse zeigt, dass der zweite Bindungsschritt positiv kooperativ verläuft, während die dritte Einfädung nahezu nicht-kooperativ ist. Nichtsdestotrotz kann die Multivalenz-verstärkte Bindung zur effizienten Rotaxansynthese von di- und trivalenten Amid-Rotaxanen genutzt werden. Außerdem erweist sich das so dargestellte trivalente Rotaxan als „molekularer Fahrstuhl“, der durch die Zugabe und das Entfernen von Chlorid-Ionen gesteuert werden kann.

Eine Kopie des Originalmanuskripts ist in der Online-Version  
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.

## 5.5 Ion Pair Recognition of Tetramethyl Ammonium Salts by Halogenated Resorcinarenes

N. Kodiah Beyeh, Dominik P. Weimann, Lena Kaufmann, Christoph A. Schalley, Kari Rissanen

*Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 5552-5557



Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit ist 2012 in der Fachzeitschrift *Chemistry – A European Journal* erschienen. Eine Kopie der Originalarbeit ist beigelegt. Die Reproduktion und Verwendung der Arbeit erfolgt mit Genehmigung des Verlags (Wiley, © 2012).

Die Arbeit ist online verfügbar unter:

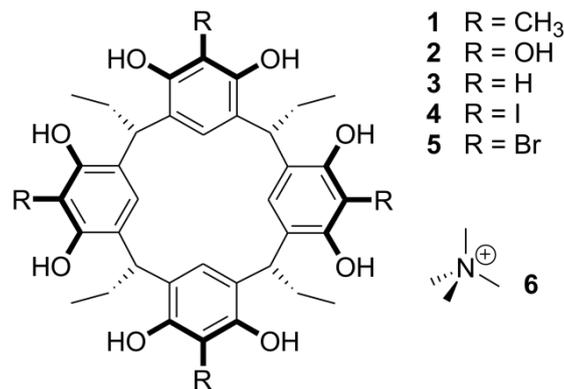
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.201103991/abstract>

### 5.5.1 Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit

Die Synthesen der Bausteine sowie die NMR-Titrationsen wurden von N. Kodiah Beyeh durchgeführt. Die massenspektrometrischen Untersuchungen erfolgten durch Dominik P. Weimann. Die Auswertung der NMR-Titrations-Experimente erfolgte in Eigenleistung. Die Diskussion der Ergebnisse, das Erstellen des Konzepts und Verfassen des Manuskripts erfolgte in Zusammenarbeit mit N. Kodiah Beyeh und Dominik P. Weimann. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

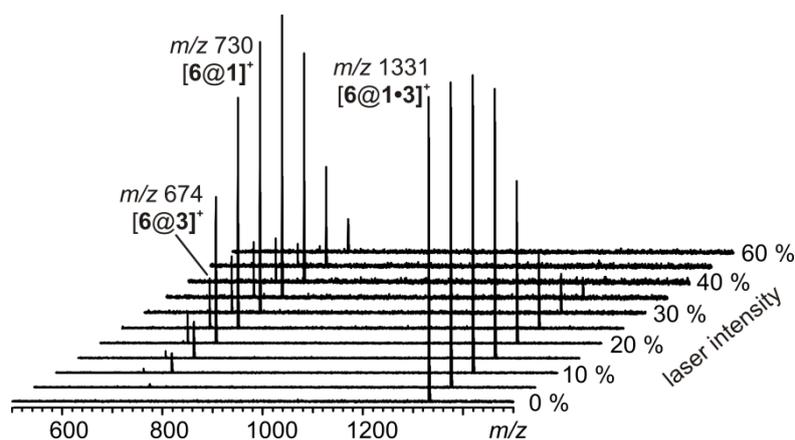
### 5.5.2 Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit

In dieser Arbeit geht es um Wirt-Gast-Komplexe auf Resorcinaren-Basis und den Einfluss, den verschiedene Substituenten auf das Bindungsverhalten zu Tetramethylammonium-Kationen in Lösung und in der Gasphase haben.



**Abbildung 84** Verschieden substituierte Resorcinarene 1-5 und Gast 6.

Hierfür wurden die fünf in Abbildung 84 gezeigten, unterschiedlich am oberen Rand substituierten Resorcinarene synthetisiert. Zur Untersuchung ihrer Bindungsaffinität zu Tetramethylammonium-Kationen in der Gasphase wurden jeweils Acetonitril/Ethanol-Lösungen aus zwei verschiedenen Resorcinarenen und Gast 6 in äquimolarer Konzentration hergestellt und der entsprechende heterodimere Komplex im FTICR-Massenspektrometer isoliert und durch Laser-Bestrahlung in einem Infrared Multiphoton Dissociation (IRMPD) Experiment fragmentiert. Auf diesem Weg ist es möglich, selbst kleine Unterschiede in den Bindungsaffinitäten zu detektieren, da die Peak-Intensitäten der entstehenden monomeren Komplexe mit ihrer Bindungsstärke korrelieren. Im Fall der in Abbildung 85 gezeigten Untersuchung des Komplexes  $[6@1\cdot3]^+$  zeigt sich, dass die Peak-Intensität für den monomeren Komplex  $[6@1]^+$  deutlich stärker als die des monomeren Komplexes  $[6@3]^+$  ist, Resorcinaren 1 den Gast also stärker bindet.



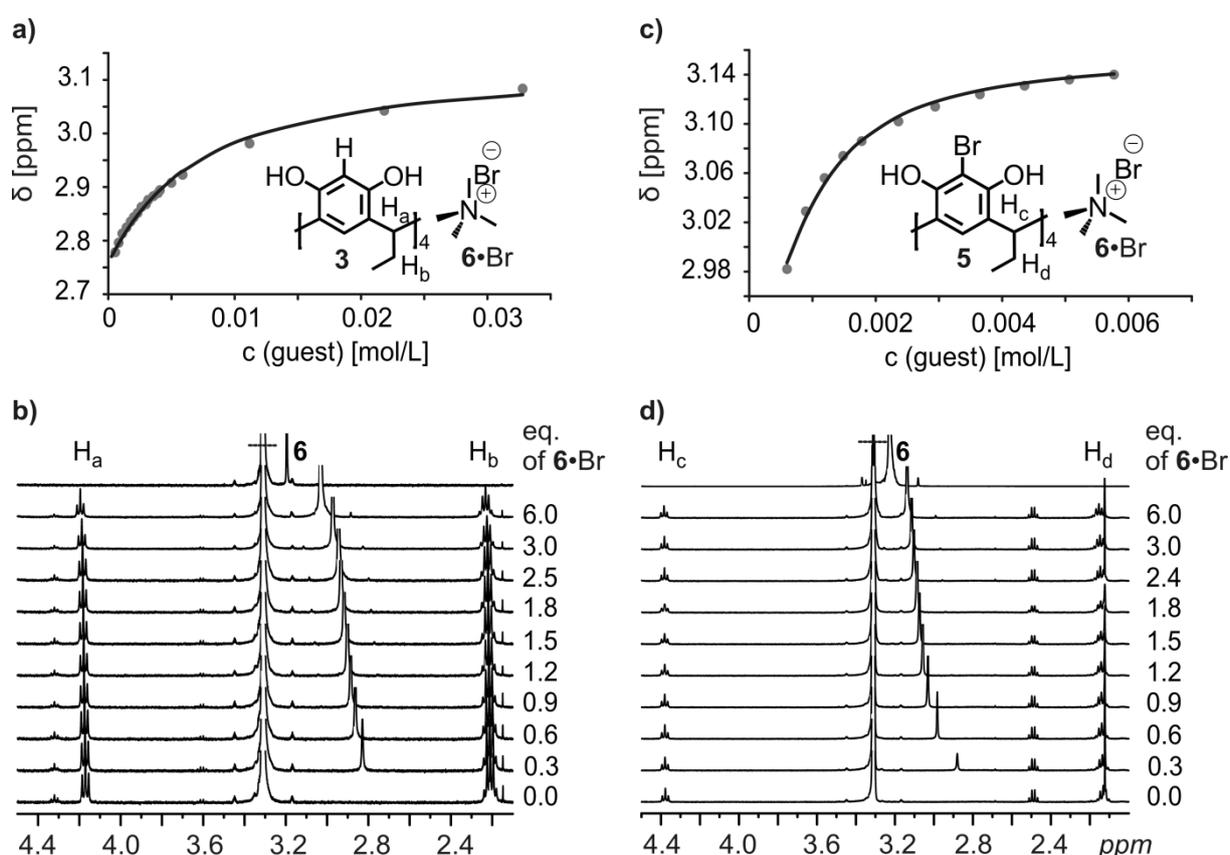
**Abbildung 85** Gasphasen-Experimente: Isolations- und Fragmentations-Spektren des Komplexes  $[6@1\cdot3]^+$ .

Durch Untersuchung aller Kombinationsmöglichkeiten von Resorcinaren-Dimeren auf diese Weise, lässt sich der Trend für die Bindungsaffinitäten zu Gast 6 wie folgt ermitteln:



Dieser Trend geht einher mit den erwarteten elektronischen Effekten der Substituenten: Die Substitution mit Methylgruppen sorgt für eine Erhöhung der Elektronendichte an den Aromaten, wodurch der positiv geladene Gast **6** besser über Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen komplexiert werden kann.

Zur Untersuchung der Bindungseigenschaften in Lösung wurden NMR-Titrations durchgeführt. Hierfür wurde stets eine Resorcinaren-Lösung (in Methanol- $d_4$ ) vorgelegt und schrittweise mit **6**•Br-Lösung versetzt. Anhand der Verschiebung der Gast-Protonen kann so die jeweilige Bindungskonstante ermittelt werden (Abbildung 86).



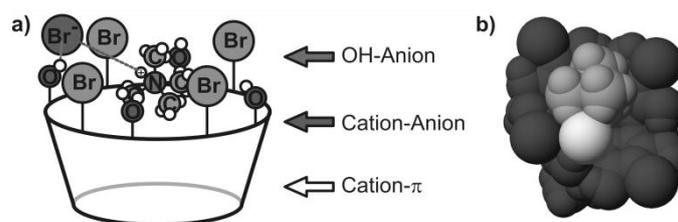
**Abbildung 86** a) Fitting und b)  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren bei unterschiedlicher Gast-Zugabe von Resorcinaren **3** mit **6**•Br in Methanol- $d_4$ . c) Fitting und b)  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren bei unterschiedlicher Gast-Zugabe von Resorcinaren **5** mit **6**•Br in Methanol- $d_4$ .

Hierbei zeigt sich ein ganz anderer Trend als in der Gasphase: Während das methylierte und das unsubstituierte Resorcinaren nur noch geringe Bindungsaffinitäten zum Gast aufweisen, binden die halogenierten Resorcinare den Gast plötzlich überraschend stark. Dieser Unterschied zu den Ergebnissen in der Gasphase kann prinzipiell zwei Ursachen haben: Der Einfluss des Lösungsmittels oder der Einfluss des Gegenions. Zur Bestimmung der Bedeutung des Gegenions wurden die NMR-Titrations zusätzlich mit **6**•BF<sub>4</sub> durchgeführt. In diesem Fall halbieren sich die Bindungsaffinitäten der halogenierten Resorcinare nahezu.

**Tabelle 4** Bindungskonstanten  $K$  für die Resorcinarene 1-5 mit  $6\text{-Br}$  und  $6\text{-BF}_4$  in Methanol- $d_4$ .

	$K [\text{M}^{-1}]$	$K [\text{M}^{-1}]$
	$\text{Br}^-$	$\text{BF}_4^-$
<b>6@1</b>	121	213
<b>6@2</b>	478	450
<b>6@3</b>	170	120
<b>6@4</b>	2.141	1.246
<b>6@5</b>	2.549	1.550

Es zeigt sich also klar, dass das Gegenion am Bindungsprozess beteiligt ist. Die Tatsache, dass das tetrabromierte Resorcinaren bei beiden Gegenionen stärker bindet als das tetraiodierte, legt eine  $\text{O-H}\cdots\text{X}^-$  Wechselwirkung mit dem Gegenion nahe (Abbildung 87). Der stärker elektronenziehende Br-Substituent führt zu einer Steigerung der Azidität des Protons an der Hydroxygruppe.



**Abbildung 87** a) Schematische Darstellung der Ionenpaarbindung von Tetramethylammoniumbromid an ein tetrabromiertes Resorcinaren durch die Kombination verschiedener nichtkovalenter Wechselwirkungen; b) Berechnete Struktur (CACHE,<sup>55</sup> AM1MOZYME) des selben Komplexes.

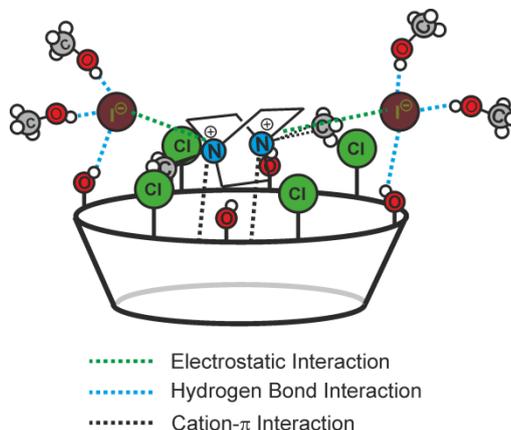
Diese Studie zeigt also, dass die Kombination aus Gasphasen-Untersuchungen und NMR-Experimenten entscheidend zur Strukturaufklärung in supramolekularen Komplexen beitragen kann. In Lösung kann auch das Gegenion eine Schlüsselrolle bei der Komplexbildung spielen. Die Ergebnisse machen deutlich, dass eine Verbesserung bzw. ein *Fine-tuning* der Komplexbildungs-Eigenschaften von Kation-Rezeptoren auch über die Möglichkeit der Berücksichtigung von Gegenionen verlaufen kann.

Eine Kopie der Originalarbeit ist in der Online-Version  
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.

## 5.6 The synergetic interplay of weak interactions in the ion pair recognition of quaternary and diquaternary ammonium salts by halogenated resorcinarenes

N. Kodiah Beyeh, Melanie Göth, Lena Kaufmann, Christoph A. Schalley, Kari Rissanen

*Eur. J. Org. Chem.* **2013**, accepted.



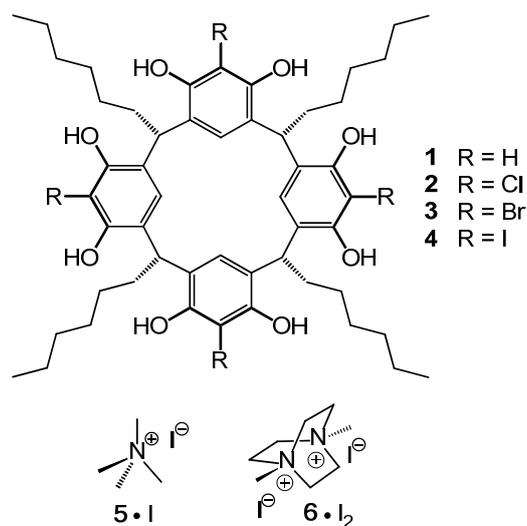
Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit wurde zur Veröffentlichung im Fachjournal *European Journal of Organic Chemistry* eingereicht. Eine Kopie des Originalmanuskripts ist beigelegt.

### 5.6.1 Erklärung zur Eigenleistung in dieser Arbeit

Die Synthesen und die NMR-Titrations-Experimente wurden von N. Kodiah Beyeh und Melanie Göth durchgeführt. Die Auswertung der Titrations-Experimente geschah in Eigenleistung. Die Durchführung und Auswertung der massenspektrometrischen Untersuchungen erfolgte in Zusammenarbeit mit Melanie Göth. Die Diskussion der Ergebnisse, das Erstellen des Konzepts und Verfassen des Manuskripts erfolgte in Zusammenarbeit mit N. Kodiah Beyeh und Melanie Göth. Alle Autoren trugen zur endgültigen Fassung des Manuskripts bei.

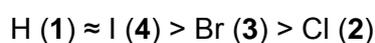
### 5.6.2 Inhalt und Zusammenfassung der Arbeit

Diese Arbeit ist eine Fortsetzung der vorhergehenden Studie über das Bindungsverhalten verschieden substituierter Resorcinarene zu Tetramethylammonium-Kationen. Neben den tetrabromierten und tetraiodierten Resorcinarenen wurde noch das tetrachlorierte Resorcinaren in die Untersuchungen einbezogen. Als Gäste in dieser Studie dienen Tetramethylammoniumiodid und das Iod-Salz des Dikations *N,N*-dimethyl-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan ( $\text{Me}_2\text{-DABCO}$ ) (Abbildung 88).



**Abbildung 88** Verschieden substituierte Resorcinarene **1-4** und die zwei Gäste **5·I** und **6·I<sub>2</sub>**.

Die Bindungseigenschaften der Resorcinarene zu den zwei Gästen in der Gasphase wurden wie in der vorherigen Studie über tandem-massenspektrometrische Experimente mittels Isolation und Fragmentierung der heterodimeren Kapseln aus zwei verschiedenen Resorcinarenen und einem Gast ermittelt. Für beide Gäste bestätigt sich dabei der Trend in den Affinitäten:



Die Bindungsstärken in der Gasphase korrelieren also mit den elektronischen Eigenschaften der Substituenten: Je stärker elektronenziehend ein Substituent ist, desto schwächer ist die Bindungsaffinität zu einem kationischen Gast in der Gasphase.

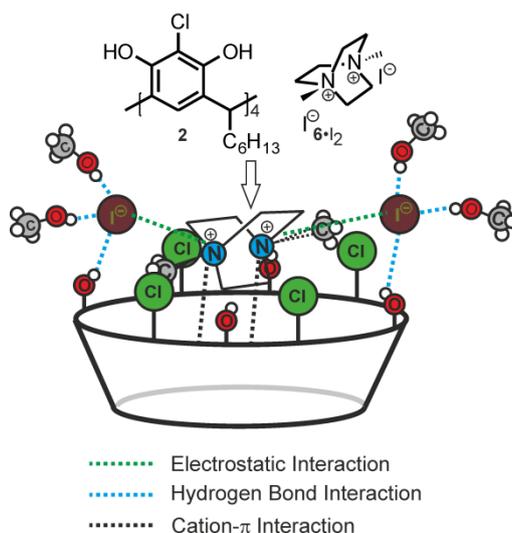
Die Untersuchung der Komplexe in Lösung erfolgte über NMR-Titrationen, indem Resorcinaren-Lösung vorgelegt und schrittweise mit Gast-Lösung versetzt wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5** Bindungskonstanten  $K$  für die Resorcinarene **1-4** mit **5·I** und **6·I<sub>2</sub>** in Methanol- $d_4$ .

Komplex	$K[\text{M}^{-1}]$	Komplex	$K[\text{M}^{-1}]$
<b>5·I@1</b>	224	<b>6·I<sub>2</sub>@1</b>	365
<b>5·I@2</b>	1081	<b>6·I<sub>2</sub>@2</b>	2.684
<b>5·I@3</b>	915	<b>6·I<sub>2</sub>@3</b>	1.458
<b>5·I@4</b>	259	<b>6·I<sub>2</sub>@4</b>	487

Wie in der vorhergehenden Studie zeigt sich, dass das Bindungsverhalten in Lösung gegensätzlich zu dem in der Gasphase ist. In Lösung spielt neben der Resorcinaren-Kation-Wechselwirkung auch das Gegenion eine Rolle, welches über O-H...X<sup>-</sup> Interaktionen an das Resorcinaren komplexiert. Durch die elektronenziehende Wirkung der Halogen-Substituenten, insbesondere bei Cl und Br, steigt die Acidität des Hydroxylprotons, wodurch die Bindung zum Gegenion stärker wird. Im Vergleich zu Tetramethylammoniumbromid fällt der Effekt bei dem hier eingesetzten Tetramethylammoniumiodid allerdings kleiner aus und auch der Unterschied in den Bindungsaffinitäten zu **2** und **3** ist nur gering, was an dem im Vergleich zum Bromid schlechter zu komplexierenden Iodid liegt.

Wird als Gast dagegen das Dikation Me<sub>2</sub>-DABCO eingesetzt, wird die Bindungsstärke vom tetrabromierten zum tetrachlorierten Resorcinaren nahezu verdoppelt. Das macht wiederum den Einfluss des Gegenions deutlich: Im Falle des zweifach positiv geladenen Me<sub>2</sub>-DABCO können auch zwei Gegenionen an das Resorcinaren koordinieren wie schematisch in Abbildung 89 gezeigt.



**Abbildung 89** Schematische Darstellung der Ionenpaar-Bindung von Me<sub>2</sub>-DABCO•I<sub>2</sub> an ein tetrachloriertes Resorcinaren durch die Kombination verschiedener nichtkovalenter Wechselwirkungen.

Insgesamt werden mit dieser Arbeit die Ergebnisse der vorherigen Studie bestätigt und es zeigt sich, dass tetrachlorierte Resorcinarene Gegenionen noch besser binden und damit die Gesamtbindungsstärke erhöhen können als tetrabromierte Resorcinarene. Dieser Effekt wird bei der Bindung von Dikationen signifikant verstärkt, da hier zwei Gegenionen komplexiert werden können. Es zeigt sich damit erneut, dass die Berücksichtigung von Ionenpaar-Bindung ein Schlüssel zur effizienten Komplexierung von Gastmolekülen durch Kation-Rezeptoren sein kann.

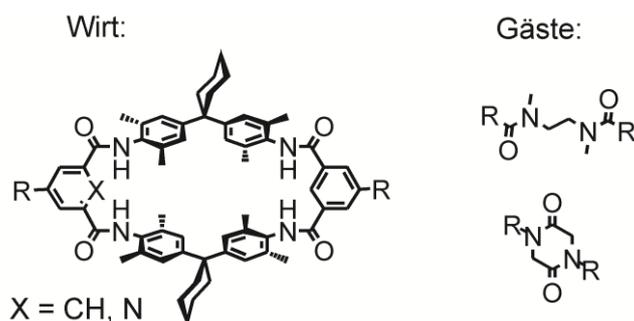
Eine Kopie der Originalarbeit ist in der Online-Version  
aus verlagsrechtlichen Gründen nicht enthalten.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit kann in drei Teile gegliedert werden:

- (1) Die Darstellung und Untersuchung von monovalenten Amid-Pseudorotaxanen und -Rotaxanen mit dem Hunter/Vögtle-Tetralactam-Makrozyklus
- (2) Die Darstellung und Untersuchung von multivalenten Amid-Pseudorotaxanen und die darauf aufbauende Synthese multivalenter, schaltbarer Rotaxane
- (3) Die Untersuchung von monovalenten Wirt-Gast-Komplexen auf der Basis von Resorcinaren-Wirtmolekülen

Als Wirtmolekül für die Darstellung der Pseudorotaxane wurde der Hunter/Vögtle-Tetralactam-Makrozyklus gewählt, der aufgrund seiner vier Amidgruppen geeignete Gäste über vier Wasserstoffbrückenbindungen in seine Kavität binden kann. Als Bindungsmotive für die Gäste wurden u.a. Diamid- und Diketopiperazin-Bindungsstellen ausgewählt (Abbildung 90).

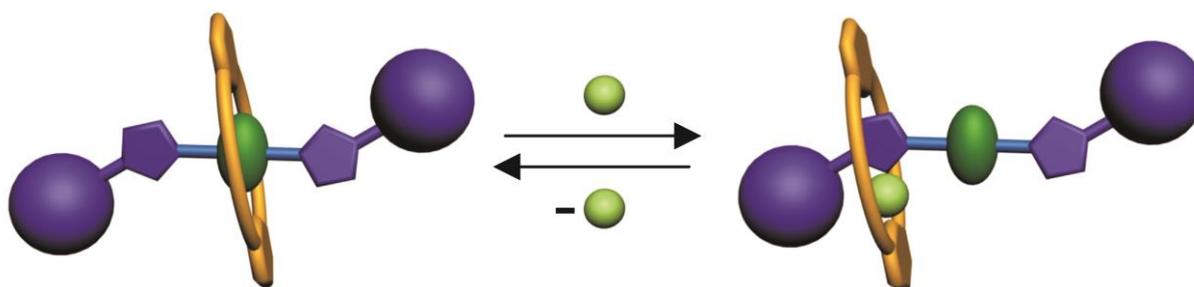


**Abbildung 90** Untersuchte Strukturelemente: Tetralactam-Makrozyklus (links), Diamid-Bindungsstation (rechts oben) und Diketopiperazin-Bindungsstation (rechts unten).

Erste Untersuchungen hinsichtlich der Komplexierung zeigen, dass substituierte Diketopiperazin-Achsen zwar schwächer als das unsubstituierte Analogon binden, aber insgesamt immer noch sehr starke Assoziationskonstanten von  $K > 10.000 \text{ M}^{-1}$  aufweisen. Der Austausch ist dabei langsam bezogen auf die NMR-Zeitskala, was anhand der zwei Signalsätze – einer für die freien Komponenten und einer für das Pseudorotaxan – zu erkennen ist. Eine Kristallstruktur belegt die durchgefädelt Geometrie. Durch Substitution der Diketopiperazin-Bindungsstelle mit Alkynyl-Resten konnte per 1,3-dipolarer Huisgen-Cycloaddition mit azidfunktionalisierten Stopper-Molekülen das erste Rotaxan per „Click“-Chemie in der Arbeitsgruppe dargestellt werden. Dieser Weg der Rotaxansynthese erfüllt dabei wichtige Bedingungen: Die Reaktion verläuft in nicht-kompetitiven Lösungsmitteln wie Dichlormethan, welches optimal für die Präorganisation des zunächst gebildeten Pseudorotaxans ist. Außerdem benötigt die Reaktion keine zu hohen Temperaturen, was

ebenfalls günstig für Stabilität des Pseudorotaxans ist. Der verwendete Katalysator  $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cu(I)Br}$  bindet nicht in die Kavität des Makrozyklus. Schließlich sind auch die Ausbeuten mit rund 70% sehr zufriedenstellend.

Durch Zugabe von Anionen wird die Bindung der Diketopiperazin-Einheit zum Makrozyklus gestört und diese aus der Kavität gedrängt, da nun ein Anion an die Amid-Protonen einer Isophthaloyl-Einheit des Makrozyklus koordiniert. Auf der anderen Seite des Anions kommt es zu einer Wechselwirkung mit dem CH einer der beiden Triazol-Einheiten (Abbildung 91). Durch Abfangen der Anionen kann diese Schaltung rückgängig gemacht werden. Der ganze Prozess verläuft dabei reversibel und kann mehrfach wiederholt werden. Allerdings kann keine Aussage darüber getroffen werden, zu welcher der beiden Triazol-Einheiten der Makrozyklus verschiebt. Nichtsdestotrotz handelt sich damit um ein schaltbares Rotaxan mit einer neuen Bindungsstelle, welches u.a. auch bereits beim *Layer-by-layer*-Projekt seine Anwendung findet, bei dem durch den Aufbau einer Multischicht aus schaltbaren Rotaxanen eine molekulare Schaltung der Oberfläche ermöglicht werden soll.

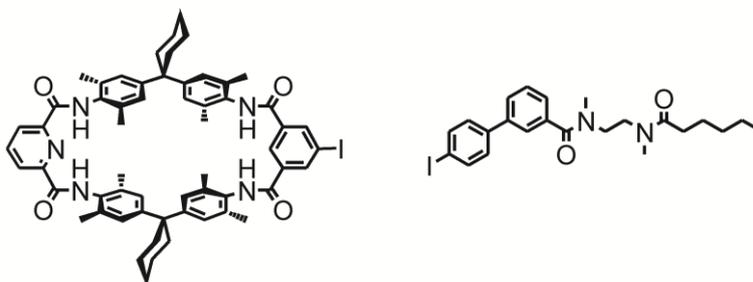


**Abbildung 91** Schematische Darstellung des durch Zugabe/Entfernung von Anionen schaltbaren Rotaxans mit einer Diketopiperazin- und zwei Triazol-Bindungsstationen.

Das zweite bereits erwähnte Achsen-Bindungsmotiv ist die Diamid-Station. Durch eine umfassende Studie wurde dabei der Einfluss untersucht, den Substituenten an dieser Station auf das Bindungsverhalten zum Makrozyklus haben. Dafür wurden neben den verwendeten Makrozyklen eine Reihe von Achsen mit Alkyl-, Alkenyl- und Aryl-Substituenten synthetisiert. Die arylsubstituierten Achsen tragen zudem elektronenziehende oder -schiebende Gruppen. Die Evaluierung der Bindungssituationen erfolgte über NMR-Titrations- und ITC-Experimente. Über die beobachteten NMR-Verschiebungen bei schrittweiser Zugabe von Achsen- zu Makrozyklus-Lösung kann sowohl die jeweilige Bindungskonstante bestimmt als auch eine Aussage über die Geometrie der Bindungspartner zueinander gemacht werden. Dank der ITC-Messungen können neben den Bindungskonstanten auch Bindungsenthalpien und -entropien erhalten werden. Die Kombination aus beiden erlaubt also eine detaillierte Analyse der Bindungssituation. Es zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Bindungsstärke vom jeweiligen Substituenten. Während alkylsubstituierte Diamid-Gäste relativ starke Bindungskonstanten mit  $K \approx 4.000 \text{ M}^{-1}$  zum Makrozyklus aufweisen, verringern Aryl-

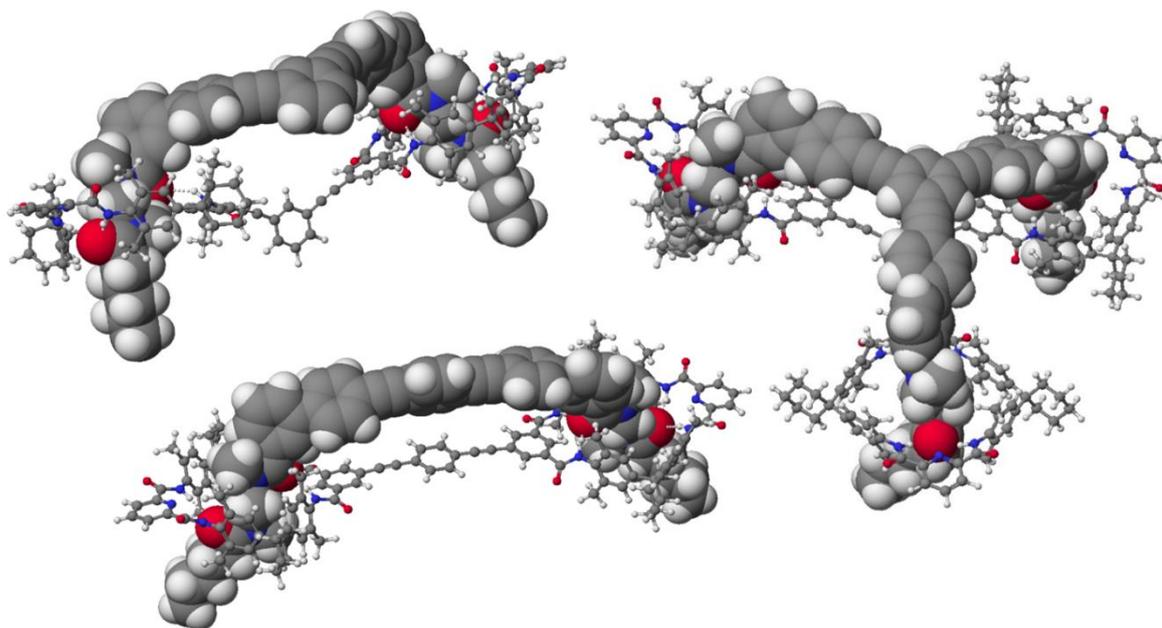
Substituenten die Komplexbildungsstärke um rund eine Größenordnung bzw. durch elektronenziehende Gruppen am Aromaten kann die Pseudorotaxan-Bildung sogar komplett verhindert werden. Mit Ausnahme der alkylsubstituierten Achse ist die Pseudorotaxanbildung dabei stets enthalpisch getrieben, nur im Fall der alkylsubstituierten Achse verläuft die Einfädung aufgrund entropischer Effekte. Kristallstrukturen der Pseudorotaxane mit der Alkenyl- und der phenylsubstituierten Achse bestätigen die durchgefädelt Geometrie. Neben diesen, für den Aufbau multivalenter Komplexe sehr wichtigen, Ergebnissen wurden mit dieser Arbeit gleichzeitig NMR-Titrationen und ITC-Experimente als Methoden zur Quantifizierung der Bindungsaffinitäten in der Arbeitsgruppe etabliert.

Die Erkenntnisse aus den monovalenten Studien bilden das Fundament für die Darstellung und Untersuchung der multivalenten Komplexe. Ein großes Problem der ersten Generation an multivalenten Wirtmolekülen stellte allerdings deren schlechte Löslichkeit in nicht-kompetitiven Lösungsmitteln dar. Dadurch war zunächst keine genaue Analyse der Bindungssituation möglich. Erst die Einführung einer Pyridin-2,6-dicarboxamid-Einheit in den Tetralactam-Makrozyklen (Abbildung 92) brachte den Durchbruch, da die von diesem Makrozyklus ausgehend durch Sonogashira-Kupplung an Di- bzw. Triethinylbenzol-Spacer synthetisierten di- und trivalenten Wirtmoleküle in Chloroform oder Dichlormethan löslich sind und damit NMR-spektroskopische Analysen und ITC-Messungen durchgeführt werden können.



**Abbildung 92** Chemische Struktur der verwendeten monovalenten Wirt- und Gastbausteine, von denen ausgehend die di- und trivalenten Pseudorotaxane dargestellt wurden.

Für die Synthese der dazugehörigen multivalenten Achsen wurde ein Achsenbaustein entwickelt, der auf einer Seite eine iodsubstituierte Biphenyl-Einheit trägt, um eine Sonogashira-Kupplung ebenfalls an Di- bzw. Triethinylbenzol-Spacer zu ermöglichen. Auf der anderen Seite sorgt ein Hexyl-Substituent für eine möglichst starke Bindung (Abbildung 92). Die so dargestellten di- und trivalenten Achsen passen geometrisch zu den Wirtmolekülen und versprechen laut vorher durchgeführten Berechnungen die Pseudorotaxanbildung (Abbildung 93). Die für eine detaillierte thermodynamische Analyse ebenfalls nötige entsprechende monovalente Achse hat statt der Biphenyl-Einheit nur einen Phenyl-Substituenten.



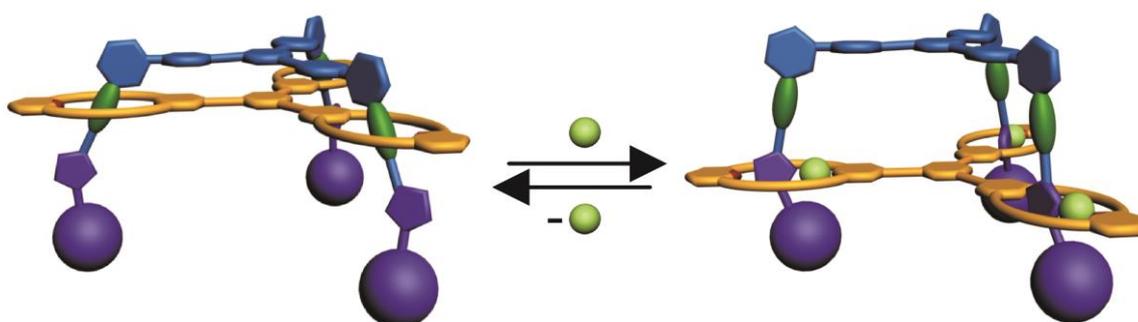
**Abbildung 93** Berechnete Strukturen (CACHe,<sup>55</sup> AM1MOZYME) der multivalenten Pseudorotaxane

Zur Untersuchung der Komplexbildung in Lösung wurden <sup>1</sup>H-NMR-Experimente durchgeführt. Während die schrittweise Zugabe von monovalenter Achse zu monovalenten Wirten zu einer Verschiebung der von der Komplexbildung beeinflussten Signale führt, bilden sich bei den multivalenten Komplexen zwei Signalsätze aus: Einer für die freien Komponenten und einer für die Pseudorotaxane. Dies zeigt ein verändertes kinetisches Verhalten, da der Austausch langsam bezogen auf die NMR-Zeitskala wird. Auch ist die Verschiebung größer als je bei monovalenten Systemen beobachtet. Die per ITC-Messungen ermittelten Bindungskonstanten von  $K \approx 10.000 \text{ M}^{-1}$  für das divalent gewinkelte und  $K \approx 19.000 \text{ M}^{-1}$  für das trivalente Pseudorotaxan belegen dann auch eine größere Gesamtbindungskonstante. Die durchgeführten *Double-Mutant-Cycle*-Analysen zeigen, dass die zweite Einfädung leicht positiv kooperativ verläuft, während die dritte Einfädung nahezu nicht-kooperativ abläuft. Ein Blick auf die Bindungsenthalpien bzw. -entropien verrät, dass die Komplexe, die mindestens eine monovalente Komponente enthalten, positive Bindungsentropien aufweisen, während die Bindungsentropien der di- und trivalenten Pseudorotaxane negativ sind.

Dank der hohen Gesamtbindungskonstante der di- und trivalenten Pseudorotaxane konnten durch Einführung von terminalen 5-Hexinamidgruppen statt der Hexyl-Substituenten an den Achsen multivalente Rotaxane mit sehr hohen Ausbeuten mittels „Click“-Chemie dargestellt werden. Die Synthese eines monovalenten Rotaxans mit Diamid-Bindungsstelle unter den gleichen Reaktionsbedingungen führte zu einer Mischung aus Rotaxan, freiem Wirt und freier, gestoppter Achse und lieferte das Rotaxan nur mit einer Ausbeute von rund 30%. Bei den Reaktionen zu den multivalenten Rotaxanen zeigte eine Analyse des Rohprodukts

dagegen keine Edukte mehr. Auch waren die Ausbeuten nach Reinisolierung hier mit über 70% (trivalent) bzw. über 90% (divalent) deutlich höher.

Ähnlich wie bei dem monovalenten Rotaxan mit Diketopiperazin-Achse bewirkt die Zugabe von Chlorid-Ionen zur Lösung des trivalenten Rotaxans eine veränderte Bindungssituation, in der die Diamid-Station aus der Kavität gedrängt wird und die Triazol-Einheit in Kombination mit dem Anion in den Wirt bindet. Da die Achse in diesem Fall aber nur eine Triazol-Einheit aufweist, ist es klar, in welche Richtung sich der Wirt entlang der Achse bewegt. Durch Zugabe und Entfernung von Chlorid-Ionen kann die Position des Wirtes also reversibel entlang der Achse in einer „fahrstuhlartigen“ Bewegung geschaltet werden (Abbildung 94).



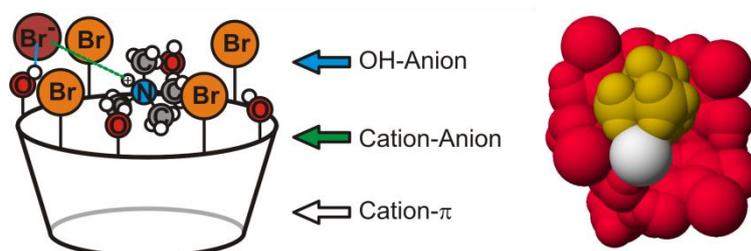
**Abbildung 94** Schematische Darstellung der „fahrstuhlartigen“ Bewegung des trivalenten Rotaxans entlang der Achse durch Zugabe bzw. Entfernung von Chlorid-Ionen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten erstmalig multivalente Amid-Rotaxane synthetisiert und erste Erkenntnisse hinsichtlich der komplexen Einflüsse in die multivalente Bindung erzielt werden. Dass die zweite Einfädung eine leicht positive Kooperativität aufweist, während der dritte Einfädungsschritt nicht-kooperativ abläuft, deutet darauf hin, dass durch die dritte Einfädung ungünstige Konformations-Spannungen auftreten, da die beiden Komponenten strukturell nicht optimal zueinander passen. Um das zu vermeiden, müssten die Bindungspartner noch besser aneinander angepasst werden. Alternativ könnten z.B. flexiblere Spacer eingesetzt werden, wobei sich dann die Frage nach dem Verlust an konformeller Freiheit und der damit einhergehenden Reduzierung der Bindungsenergie stellt.

Durch den Aufbau von multivalenten Achsen mit anderen Bindungsmotiven könnten die bisher gefundenen Trends überprüft werden, um so eine systematische Untersuchung dieser multivalenten Wechselwirkung auf molekularer Ebene zu ermöglichen und im Zusammenspiel mit Selbstorganisations- und Selbstsortierungsprozessen sowie Templateffekten den Aufbau komplexer synthetischer Strukturen wie mehrfach durchgefädelter Oligorotaxane zu erreichen. Dafür wird in der Arbeitsgruppe bereits an der Synthese von multivalenten Achsen mit Diketopiperazin-Bindungsstellen gearbeitet. Auch eine Benzochinon-Station wäre denkbar und hätte den zusätzlichen Vorteil, dass diese durch

Komplexierung in den Makrozyklus für eine Diels-Alder-Reaktion aktiviert wird und so mit geeigneten Stopper-Molekülen eine sehr effiziente Rotaxansynthese verspricht. Die zusätzliche Einführung weiterer, komplementär ansteuerbarer Bindungsstellen könnte ein Ansatz zur Erzeugung von „molekularen Maschinen“ auf der Basis von multivalenten Rotaxanen sein.

Das dritte Projekt der vorliegenden Arbeit befasst sich mit den Bindungseigenschaften in monovalenten Wirt-Gast-Komplexen, die von verschiedenen substituierten Resorcinarenen als Wirtmoleküle ausgehen. Hierbei wurde ihr Bindungsverhalten zu Mono- und Dikationen in Lösung und in der Gasphase untersucht und gegenübergestellt. Auf den ersten Blick überraschend zeigt sich dabei ein gegensätzlicher Trend: Während halogenierte Resorcinarene in der Gasphase aufgrund der verminderten Elektronendichte an den Aromaten durch die elektronenziehenden Substituenten nur eine sehr geringe Affinität zu den Gästen zeigen, sind ihre Bindungskonstanten in Lösung signifikant größer als die von methylierten bzw. unsubstituierten Resorcinarenen. Im Gegensatz zur Gasphase können in Lösung neben den Wechselwirkungen zum Lösungsmittel auch die Gegenionen eine Rolle spielen und Einfluss auf die Bindungssituation nehmen (Abbildung 95).



**Abbildung 95** Schematische Darstellung der Ionenpaar-Bindung von Tetramethylammoniumbromid an ein tetrabromiertes Resorcinaren und die berechnete Struktur (CACHe,<sup>55</sup> AM1MOZYME) des selben Komplexes.

Durch Variation des Gegenions und damit einhergehenden deutlichen Veränderungen der Bindungsaffinitäten konnte diese Vermutung bestätigt werden: In Lösung bindet das Gegenion im Fall der halogenierten Resorcinarene über Wasserstoffbrückenbindungen an das Hydroxyl-Proton und damit ebenfalls an den Wirt. Durch die Ionenpaar-Wechselwirkung kommt es zu einer Steigerung der Bindungskonstanten der Kationen zum Resorcinaren. Dieser Effekt wirkt sich beim Dikation noch stärker als beim Monokation aus. Damit zeigt sich, dass eine Verbesserung bzw. ein *Fine-tuning* der Komplexierungs-Eigenschaften auch über die Möglichkeit der Berücksichtigung von Gegenionen verlaufen kann und die Einbeziehung von Ionenpaar-Bindung ein Schlüssel zur effizienten Komplexierung von Gastmolekülen durch Kation-Rezeptoren sein kann.

## 7 Literatur

- (1) Johnson, N. P. A. S.; Mueller, J. D. *Bull. Hist. Med.* **2002**, 76, 105.
- (2) Nelson, D. L.; M. M. Cox *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4 ed.; W. H. Freeman & Co: New York, 2004.
- (3) <http://www.cdc.gov/flu/images/influenza-virus-labels.jpg> (20.06.2013 14:00), Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta.
- (4) Gamblin, S. J.; Haire, L. F.; Russell, R. J.; Stevens, D. J.; Xiao, B.; Ha, Y.; Vasisht, N.; Steinhauer, D. A.; Daniels, R. S.; Elliot, A.; Wiley, D. C.; Skehel, J. J. *Science* **2004**, 303, 1838.
- (5) Watowich, S. J.; Skehel, J. J.; Wiley, D. C. *Structure* **1994**, 2, 719.
- (6) Mammen, M.; Choi, S.-K.; Whitesides, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2754.
- (7) Mammen, M.; Dahmann, G.; Whitesides, G. M. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4179.
- (8) McCarthy, T. D.; Karellas, P.; Henderson, S. A.; Giannis, M.; O'Keefe, D. F.; Heery, G.; Paull, J. R. A.; Matthews, B. R.; Holan, G. *Mol. Pharm.* **2005**, 2, 312.
- (9) Rupp, R.; Rosenthal, S. L.; Stanberry, L. R. *Int. J. Nanomed.* **2007**, 2, 561.
- (10) Fasting, C.; Schalley, C. A.; Weber, M.; Seitz, O.; Hecht, S.; Kokschi, B.; Dervedde, J.; Graf, C.; Knapp, E.-W.; Haag, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10472.
- (11) Ströck, M.; [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/ff0/DNA\\_Overview.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/ff0/DNA_Overview.png) (20.06.2013 14:00).
- (12) Chen, H.; Privalsky, M. L. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 422.
- (13) Camara-Campos, A.; Musumeci, D.; Hunter, C. A.; Turega, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18518.
- (14) Cockroft, S. L.; Hunter, C. A. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 172.
- (15) Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.
- (16) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495.
- (17) Kyba, E. P.; Helgeson, R. C.; Madan, K.; Gokel, G. W.; Tarnowski, T. L.; Moore, S. S.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2564.
- (18) Dodziuk, H. *Introduction to Supramolecular Chemistry*, Kluwer: Dordrecht, 2002.
- (19) Ariga, K.; Kunitake, T. *Supramolecular Chemistry - Fundamentals and Applications*; Springer: Berlin, 2006.
- (20) Cragg, P. J. *A Practical Guide to Supramolecular Chemistry*, Wiley: Hoboken, 2005.
- (21) Schneider, H. J.; Yatsimirsky, A. *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley: Hoboken, 2000.
- (22) Lehn, J.-M. *Science* **1993**, 260, 1762.
- (23) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, Wiley: New York, 2000.
- (24) Steed, J. W.; Turner, D. R.; J., W. K. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, Wiley: Hoboken, 2007.

- (25) Steed, J. W.; Atwood, J. L.; Gale, P. A. *Definition and Emergence of Supramolecular Chemistry* In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*; Gale, P. A., Steed, J. W., Eds.; Wiley: Hoboken, 2012.
- (26) Holliday, B. J.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2022.
- (27) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, 2 ed.; Wiley: Hoboken, 2009.
- (28) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*; Wiley-VCH: Weinheim, 1995.
- (29) Kaufmann, L.; Schalley, C. A. *Introduction* In *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2012.
- (30) Varshey, D. B.; Sander, J. R. G.; Frišćić, T.; MacGillivray, L. R. *Supramolecular Interactions* In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*; Gale, P. A., Steed, J. W., Eds.; Wiley: Hoboken, 2012.
- (31) Fromherz, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 337.
- (32) Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Timmerman, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382.
- (33) Tsubomura, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1954**, *27*, 445.
- (34) Nernst, W. *Z. Phys. Chem.* **1892**, *8*, 110.
- (35) Bernal, J. D.; Megaw, H. D. *Proc. R. Soc. Lond. A* **1935**, *151*, 384.
- (36) Huggins, M. L. *J. Org. Chem.* **1936**, *01*, 407.
- (37) Coulson, C. A.; Danielsson, U. *Ark. Fys.* **1954**, *8*, 239.
- (38) Hunter, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5310.
- (39) Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 651.
- (40) Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210.
- (41) Schneider, H.-J.; Werner, F.; Blatter, T. *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, *6*, 590.
- (42) Alkorta, I.; Rozas, I.; Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8593.
- (43) Quiñonero, D.; Garau, C.; Rotger, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3389.
- (44) Schneider, H.; Vogelhuber, K. M.; Schinle, F.; Weber, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13022.
- (45) Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303.
- (46) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525.
- (47) Robertson, J. M.; White, J. G. *J. Chem. Soc.* **1945**, 607.
- (48) Schneider, H.-J. *Van der Waals forces* In *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*; Atwood, J. L., Steed, J. W., Eds.; Dekker: New York, 2004; Vol. 2.
- (49) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985.

- (50) Solov'ev, V. P.; Strakhova, N. N.; Kazachenko, V. P.; Solotnov, A. F.; Baulin, V. E.; Raevsky, O. A.; Rüdiger, V.; Eblinger, F.; Schneider, H.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1998, 1379.
- (51) Martell, A. E.; Hancock, R. D.; Motekaitis, R. J. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, 133, 39.
- (52) Brooksby, P. A.; McQuillan, A. J.; Purvis, D. H.; Rowan, A. E.; Walsh, R.; Hunter, C. A.; Shannon, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 33, 2489.
- (53) Hunter, C. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 749.
- (54) Hunter, C. A.; Purvis, D. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 792.
- (55) Fujitsu Ltd., CAChe 5.0 program package for Windows, Krakow, Poland, 2001.
- (56) Kaufmann, L. Master thesis, Freie Universität Berlin, 2009.
- (57) Saito, S.; Rudkevich, D. M.; Rebek, J., Jr. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1241.
- (58) Dalgarno, S. J.; Power, N. P.; Antesberger, J.; McKinlay, R. M.; Atwood, J. L. *Chem. Commun.* **2006**, 3803.
- (59) Timmerman, P.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2663.
- (60) Schneider, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1417.
- (61) Shivanyuk, A.; Rebek, J., Jr. *Chem. Commun.* **2001**, 2374.
- (62) Shivanyuk, A.; Rissanen, K.; Kolehmainen, E. *Chem. Commun.* **2000**, 1107.
- (63) Boerrigter, H.; Grave, L.; Nissink, J. W. M.; Chrisstoffels, L. A. J.; van der Maas, J. H.; Verboom, W.; de Jong, F.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4174.
- (64) Lücking, U.; Rudkevich, D. M.; Rebek, J., Jr. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9547.
- (65) Kim, S. K.; Kang, B.-G.; Koh, H. S.; Yoon, Y. J.; Jung, S. J.; Jeong, B.; Lee, K.-D.; Yoon, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4655.
- (66) Rudkevich, D. M.; Rebek, J., Jr. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 1991.
- (67) Hof, F.; Craig, S. L.; Nuckolls, C.; Rebek, J., Jr. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1488.
- (68) Shivanyuk, A.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3432.
- (69) Beyeh, N. K.; Kogej, M.; Åhman, A.; Rissanen, K.; Schalley, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5214.
- (70) MacGillivray, L. R.; Atwood, J. L. *Nature* **1997**, 389, 469.
- (71) Pirondini, L.; Bertolini, F.; Cantadori, B.; Ugozzoli, F.; Massera, C.; Dalcanale, E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 4911.
- (72) Fox, O. D.; Drew, M. G. B.; Beer, P. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 135.
- (73) Caulder, D. L.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 975.
- (74) Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 369.
- (75) Leininger, S.; Olenyuk, B.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 853.
- (76) Martin, T.; Obst, U.; Rebek, J., Jr. *Science* **1998**, 281, 1842.
- (77) Mal, P.; Breiner, B.; Rissanen, K.; Nitschke, J. R. *Science* **2009**, 324, 1697.

- (78) Yoshizawa, M.; Klosterman, J. K.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3418.
- (79) Kang, J.; Rebek, J., Jr. *Nature* **1997**, *385*, 50.
- (80) Nishioka, Y.; Yamaguchi, T.; Yoshizawa, M.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7000.
- (81) Baroncini, M.; Silvi, S.; Venturi, M.; Credi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4223.
- (82) Balzani, V.; Credi, A.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348.
- (83) Ishow, E.; Credi, A.; Balzani, V.; Spadola, F.; Mandolini, L. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 984.
- (84) Ferrer, B.; Rogez, G.; Credi, A.; Ballardini, R.; Gandolfi, M. T.; Balzani, V.; Liu, Y.; Tseng, H.-R.; Stoddart, J. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 18411.
- (85) Deutman, A. B. C.; Monnereau, C.; Elemans, J. A. A. W.; Ercolani, G.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E. *Science* **2008**, *322*, 1668.
- (86) Hidalgo Ramos, P.; Coumans, R. G. E.; Deutman, A. B. C.; Smits, J. M. M.; de Gelder, R.; Elemans, J. A. A. W.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5699.
- (87) Lewandowski, B.; De Bo, G.; Ward, J. W.; Pappmeyer, M.; Kuschel, S.; Aldegunde, M. J.; Gramlich, P. M. E.; Heckmann, D.; Goldup, S. M.; D'Souza, D. M.; Fernandes, A. E.; Leigh, D. A. *Science* **2013**, *339*, 189.
- (88) Schalley, C. A.; Illigen, J. *Templated Synthesis of Interlocked Molecules In Bottom-Up Nanofabrication*; Ariga, K., Nalwa, H. S., Eds.; American Scientific Publishers: Valencia, 2009.
- (89) Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Zerbetto, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72.
- (90) Leigh, D. A.; Wong, J. K. Y.; Dehez, F.; Zerbetto, F. *Nature* **2003**, *424*, 174.
- (91) Lu, C.-H.; Ceconello, A.; Elbaz, J.; Credi, A.; Willner, I. *Nano Lett.* **2013**.
- (92) Schill, G.; Zollenkopf, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *721*, 53.
- (93) Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898.
- (94) Jäger, R.; Vögtle, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 930.
- (95) Harrison, I. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 301.
- (96) Busch, D. H. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1992**, *12*, 389.
- (97) Wu, C.; Lecavalier, P. R.; Shen, Y. X.; Gibson, H. W. *Chem. Mater.* **1991**, *3*, 569.
- (98) Fuller, A.-M.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Oswald, I. D. H.; Parsons, S.; Walker, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3914.
- (99) Hogg, L.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Morelli, A.; Parsons, S.; Wong, J. K. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1218.

- (100) Pomeranc, D.; Jouvenot, D.; Chambron, J.-C.; Collin, J.-P.; Heitz, V.; Sauvage, J.-P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4247.
- (101) Crowley, J. D.; Goldup, S. M.; Gowans, N. D.; Leigh, D. A.; Ronaldson, V. E.; Slawin, A. M. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6243.
- (102) Crowley, J. D.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Slawin, A. M. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5309.
- (103) Goldup, S. M.; Leigh, D. A.; McBurney, R. T.; McGonigal, P. R.; Plant, A. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 383.
- (104) Cheng, H. M.; Leigh, D. A.; Maffei, F.; McGonigal, P. R.; Slawin, A. M. Z.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12298.
- (105) Schalley, C. A.; Reckien, W.; Peyerimhoff, S.; Baytekin, B.; Vögtle, F. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4777.
- (106) Vögtle, F.; Händel, M.; Meier, S.; Ottens-Hildebrandt, S.; Ott, F.; Schmidt, T. *Liebigs Annalen* **1995**, *1995*, 739.
- (107) Heim, C.; Affeld, A.; Nieger, M.; Vögtle, F. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 746.
- (108) Hübner, G. M.; Gläser, J.; Seel, C.; Vögtle, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 383.
- (109) Reuter, C.; Wienand, W.; Hübner, G. M.; Seel, C.; Vögtle, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2692.
- (110) Gassensmith, J. J.; Barr, L.; Baumes, J. M.; Paek, A.; Nguyen, A.; Smith, B. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3343.
- (111) Gassensmith, J. J.; Matthys, S.; Lee, J.-J.; Wojcik, A.; Kamat, P. V.; Smith, B. D. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2916.
- (112) Block, S. M. *Cell* **1996**, *87*, 151.
- (113) Block, S. M. *Cell* **1998**, *93*, 5.
- (114) Skou, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2320.
- (115) Blanco, V.; Carlone, A.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lewandowski, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5166.
- (116) Liu, Y.; Flood, A. H.; Bonvallet, P. A.; Vignon, S. A.; Northrop, B. H.; Tseng, H.-R.; Jeppesen, J. O.; Huang, T. J.; Brough, B.; Baller, M.; Magonov, S.; Solares, S. D.; Goddard, W. A.; Ho, C.-M.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9745.
- (117) Nguyen, T. D.; Tseng, H.-R.; Celestre, P. C.; Flood, A. H.; Liu, Y.; Stoddart, J. F.; Zink, J. I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 10029.
- (118) Berna, J.; Leigh, D. A.; Lubomska, M.; Mendoza, S. M.; Perez, E. M.; Rudolf, P.; Teobaldi, G.; Zerbetto, F. *Nat. Mater.* **2005**, *4*, 704.
- (119) Badjić, J. D.; Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Stoddart, J. F. *Science* **2004**, *303*, 1845.
- (120) Pun, A.; Hanifi, D. A.; Kiel, G.; O'Brien, E.; Liu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13119.

- (121) Choi, S.-K. *Synthetic Multivalent Molecules*; Wiley: Hoboken, 2004; Vol. 1.
- (122) Cloninger, M. J.; Bilgiçer, B.; Li, L.; Mangold, S. L.; Phillips, S. T.; Wolfenden, M. L. *Multivalency In Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*; Gale, P. A., Steed, J. W., Eds.; Wiley: Hoboken, 2012.
- (123) Schneider, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3924.
- (124) Bisson, A. P.; Carver, F. J.; Hunter, C. A.; Waltho, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10292.
- (125) Bisson, A. P.; Hunter, C. A.; Morales, J. C.; Young, K. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 845.
- (126) Cairo, C. W.; Gestwicki, J. E.; Kanai, M.; Kiessling, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1615.
- (127) Hartmann, M.; Lindhorst, T. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3583.
- (128) Herzner, H.; Reipen, T.; Schultz, M.; Kunz, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4495.
- (129) Houseman, B.; Mrksich, M. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *218*, 1.
- (130) Kitov, P. I.; Bundle, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16271.
- (131) Kitov, P. I.; Sadowska, J. M.; Mulvey, G.; Armstrong, G. D.; Ling, H.; Pannu, N. S.; Read, R. J.; Bundle, D. R. *Nature* **2000**, *403*, 669.
- (132) Kramer, R. H.; Karpen, J. W. *Nature* **1998**, *395*, 710.
- (133) Lindhorst, T. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *218*, 201.
- (134) Mammen, M.; Choi, S. K.; Whitesides, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2754.
- (135) Rao, J.; Lahiri, J.; Isaacs, L.; Weis, R. M.; Whitesides, G. M. *Science* **1998**, *280*, 708.
- (136) Röckendorf, N.; Lindhorst, T. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *217*, 201.
- (137) Rojo, J.; Morales, J.; Penadés, S. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *218*, 45.
- (138) Roy, R. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *187*, 241.
- (139) Schwefel, D.; Maierhofer, C.; Beck, J. G.; Seeberger, S.; Diederichs, K.; Möller, H. M.; Welte, W.; Wittmann, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8704.
- (140) Rao, J.; Lahiri, J.; Weis, R. M.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2698.
- (141) Rao, J.; Colton, I. J.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9336.
- (142) Rao, J.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10286.
- (143) Rao, J.; Yan, L.; Lahiri, J.; Whitesides, G. M.; Weis, R. M.; Warren, H. S. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 353.
- (144) Boas, U.; Heegaard, P. M. H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 43.
- (145) Lindhorst, T. K.; Diekmann, S. *J. Biotechnol.* **2002**, *90*, 157.
- (146) Welsh, D. J.; Jones, S. P.; Smith, D. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4047.
- (147) Kostianen, M. A.; Szilvay, G. R.; Smith, D. K.; Linder, M. B.; Ikkala, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3538.

- (148) Ahn, Y.; Jang, Y.; Selvapalam, N.; Yun, G.; Kim, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3140.
- (149) Crespo-Biel, O.; Dordi, B.; Reinhoudt, D. N.; Huskens, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7594.
- (150) Huskens, J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, *10*, 537.
- (151) Ting, S. R. S.; Chen, G.; Stenzel, M. H. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 1392.
- (152) Mulder, A.; Huskens, J.; Reinhoudt, D. N. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3409.
- (153) Badjić, J. D.; Nelson, A.; Cantrill, S. J.; Turnbull, W. B.; Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 723.
- (154) Chen, C.-F. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1674.
- (155) Chi, X.; Guerin, A. J.; Haycock, R. A.; Hunter, C. A.; Sarson, L. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2563.
- (156) Hunter, C. A.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7488.
- (157) Carter, P. J.; Winter, G.; Wilkinson, A. J.; Fersht, A. R. *Cell* **1984**, *38*, 835.
- (158) Taylor, P. N.; Anderson, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11538.
- (159) Ercolani, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16097.
- (160) Ercolani, G. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 5052.
- (161) Ercolani, G.; Piguet, C.; Borkovec, M.; Hamacek, J. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 12195.
- (162) Hunter, C. A.; Ihekweba, N.; Misuraca, M. C.; Segarra-Maset, M. D.; Turega, S. M. *Chem. Commun.* **2009**, 3964.
- (163) Hunter, C. A.; Jones, P. S.; Tiger, P.; Tomas, S. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5435.
- (164) Hunter, C. A.; Misuraca, M. C.; Turega, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *133*, 582.
- (165) Hunter, C. A.; Misuraca, M. C.; Turega, S. M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 589.
- (166) Hogben, H. J.; Sprafke, J. K.; Hoffmann, M.; Pawlicki, M.; Anderson, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20962.
- (167) Jiang, W.; Nowosinski, K.; Löw, N. L.; Dzyuba, E. V.; Klautzsch, F.; Schäfer, A.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Schalley, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134*, 1860.
- (168) Badjić, J. D.; Cantrill, S. J.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2288.
- (169) Job, P. *Ann. Chim.* **1928**, 113.
- (170) Hirose, K. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, *39*, 193.
- (171) Hirose, K. *Quantitative Analysis of Binding Properties In Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2012.
- (172) Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305.
- (173) Atkins, P.; de Paula, J. *Physikalische Chemie*; 4 ed.; Wiley-VCH Weinheim, 2006.
- (174) Lee, C.-F.; Leigh, D. A.; Pritchard, R. G.; Schultz, D.; Teat, S. J.; Timco, G. A.; Winpenny, R. E. P. *Nature* **2009**, *458*, 314.

- (175) Schmidtchen, F. P. *Isothermal Titration Calorimetry in Supramolecular Chemistry In Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Schalley, C. A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
- (176) Wiseman, T.; Williston, S.; Brandts, J. F.; Lin, L.-N. *Anal. Biochem.* **1989**, *179*, 131.
- (177) Turnbull, W. B.; Daranas, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14859.
- (178) Schalley, C. A.; Springer, A. *Mass Spectrometry and Gas-Phase Chemistry of Non-Covalent Complexes*; 1 ed.; Wiley: Hoboken, 2009.
- (179) Weimann, D. P.; Kogej, M.; Schalley, C. A. *Mass Spectrometry and Gas Phase Chemistry of Supramolecules In Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 2012.
- (180) Schalley, C. A. *Mass Spectrom. Rev.* **2001**, *20*, 253.
- (181) Schalley, C. A. *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, *194*, 11.
- (182) Marshall, A. G.; Hendrickson, C. L.; Jackson, G. S. *Mass Spectrom. Rev.* **1998**, *17*, 1.
- (183) Comisarow, M. B.; Marshall, A. G. *Chem. Phys. Lett.* **1974**, *26*, 489.
- (184) Marshall, A. G.; Comisarow, M. B.; Parisod, G. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4434.
- (185) Nibbering, N. M. M. *Analyst* **1992**, *117*, 289.
- (186) OMEGA Version 9.2.30, Varian Inc.
- (187) Fenn, J. B.; Mann, M.; Meng, C. K.; Wong, S. F.; Whitehouse, C. M. *Mass Spectrom. Rev.* **1990**, *9*, 37.
- (188) Fenn, J. B.; Mann, M.; Meng, C. K.; Wong, S. F.; Whitehouse, C. M. *Science* **1989**, *246*, 64.
- (189) Lamcharfi, E.; Chuilon, S.; Kerbal, A.; Kunesch, G.; Libot, F.; Virelizier, H. *J. Mass Spectrom.* **1996**, *31*, 982.
- (190) Gross, J. H. *Mass Spectrometry - A Textbook*; Springer: Heidelberg, 2004.
- (191) Iribarne, J. V.; Thomson, B. A. *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2287.
- (192) Thomson, B. A.; Iribarne, J. V. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4451.
- (193) Gomez, A.; Tang, K. *Phys. Fluids* **1994**, *6*, 404.
- (194) Tang, K.; Gomez, A. *Phys. Fluids* **1994**, *6*, 2317.
- (195) Schweikhard, L.; Alber, G.; Marshall, A. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1993**, *4*, 177.
- (196) Marshall, A. G.; Schweikhard, L. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1992**, *118-119*, 37.
- (197) Dunitz, J. D. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 177.
- (198) Sato, S.; Murase, T.; Fujita, M. *Self-Assembly of Coordination Cages and Spheres In Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*; Gale, P. A., Steed, J. W., Eds.; Wiley: Hoboken, 2012.
- (199) Bunzen, J.; Iwasa, J.; Bonakdarzadeh, P.; Numata, E.; Rissanen, K.; Sato, S.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3161.

- (200) Sun, Q.-F.; Murase, T.; Sato, S.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10318.
- (201) Ayme, J.-F.; Beves, J. E.; Leigh, D. A.; McBurney, R. T.; Rissanen, K.; Schultz, D. *Nat. Chem.* **2011**, *4*, 15.
- (202) Rissanen, K. *Crystallography and Crystal Engineering In Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2012.
- (203) Spingler, B.; Schnidrig, S.; Todorova, T.; Wild, F. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 751.
- (204) Jones, P. G. *Chem. Brit.* **1981**, *17*, 222.
- (205) Sluis, P. v. d.; Hezemans, A. M. F.; Kroon, J. *J. Appl. Crystallogr.* **1989**, *22*, 340.
- (206) Jung, J. H.; Ono, Y.; Shinkai, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1862.
- (207) Petrova, R. I.; Swift, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1168.
- (208) Petrova, R. I.; Patel, R.; Swift, J. A. *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6*, 2709.
- (209) Kadri, A.; Jenner, G.; Damak, M.; Lorber, B.; Giegé, R. *J. Cryst. Growth* **2003**, *257*, 390.
- (210) Desiraju, G. R.; Curtin, D. Y.; Paul, I. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6148.
- (211) Foster, J. A.; Piepenbrock, M.-O., M.; Lloyd, G. O.; Clarke, N.; Howard, J., A. K.; Steed, J. W. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 1037.
- (212) Li; Estroff, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5480.
- (213) Veith, M.; Frank, W. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 81.

## 8 Danksagung

Mein großer Dank geht an Prof. Dr. Christoph Schalley, der mir die Promotion in seiner Arbeitsgruppe ermöglicht hat und mir dabei auf der einen Seite viele Freiheiten gelassen hat, aber auf der anderen Seite gleichzeitig mit hilfreichen Anregungen stets als Ansprechpartner zur Seite stand. Besonders unsere Diskussionen – sowohl über Chemie als auch über ganz andere Themen – werden mir in positiver Erinnerung bleiben: Ich habe eine Menge von dir gelernt, danke!

Prof. Dr. Rainer Haag danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens sowie seiner Unterstützung und seinen Anregungen bei den jährlichen Betreuungsteam-Treffen.

Außerdem möchte ich mich bei PD Dr. Constantin Czekelius für die Unterstützung während meines Studiums und der Promotion, insbesondere bei der Bewerbung um eine Postdoc-Stelle und bei Prof. Dr. Christoph Tzschucke für so manchen Synthesetipp auf dem Flur bedanken.

Ich danke der gesamten Arbeitsgruppe Schalley für eine tolle Zeit, ganz besonders meinem Laborkollegen und Finnland-Mitreisenden Karol Nowosinski für den vielen Spaß, den wir zusammen hatten und vor allem für seine Hilfsbereitschaft und Unterstützung zu jeder Zeit: Karol, du wirst mir fehlen! Ein großes Dankeschön geht außerdem an Nora Löw, ohne die ich wohl irgendwann an den statistischen Faktoren verzweifelt wäre: Ich fand es schön, mit dir zusammen zu arbeiten und stets einen Ansprechpartner – auch mal für nicht-chemische Dinge – zu haben! Bei Dominik Sattler möchte ich mich ganz herzlich bedanken, dass er immer zur Stelle war, wenn mein Computer nicht so wollte wie ich. Andrea Schulz danke ich für die schnelle und zuverlässige Abwicklung all meiner Bestellungen.

Bei Dr. Andreas Springer und seiner Massenspektrometrie-Abteilung – insbesondere Fabian Klautzsch – möchte ich mich ebenfalls bedanken: Nicht nur aufgrund der vielen gemessenen Spektren und Hilfen bei Experimenten war es immer wieder schön, bei euch vorbeizugucken.

Auch der NMR-Abteilung um Dr. Andreas Schäfer sei an dieser Stelle für das Messen meiner Spektren und Hilfe bei NMR-Experimenten gedankt.

Bei all meinen Praktikanten und Bachelorstudenten möchte ich mich sehr herzlich bedanken, insbesondere bei Melanie Göth, Mehdi Hamzé, Annika Meyer, Svenja Ehrmann, Niklas König, Hendrik Schröder und Antti Senf, die allesamt hervorragende Arbeit geleistet haben und darüber hinaus viel gute Stimmung nicht nur ins Labor gebracht haben. Auch Eileen Rothe sei für ihre synthetische Unterstützung gedankt.

Ein „Kiitos“ geht nach Finnland, denn ich möchte mich sehr herzlich bei Prof. Kari Rissanen für die Möglichkeit zweimal Gast in seiner Arbeitsgruppe zu sein, sowie für das Messen und Lösen meiner Kristalle bedanken. Seiner gesamten Arbeitsgruppe und weiteren Mitarbeitern der Universität Jyväskylä danke ich für die mehr als freundliche Aufnahme, die Unterstützung und die unvergessene Zeit, die wir miteinander verbracht haben, namentlich möchte ich dabei vor allem Pia Bonakdarzadeh, Dr. Ondrej Jurcek und Dr. Saumyadip Chaudhuri nennen.

Prof. Keiji Hirose möchte ich sehr herzlich für seine Unterstützung beim Auswerten der NMR-Titrationsen und zwei schöne Sightseeing-Tage in Berlin danken.

Ich möchte mich sehr bei der Studienstiftung des deutschen Volkes für die Auszeichnung mit einem Promotions-Stipendium bedanken. Mindestens so wertvoll wie die finanzielle Unterstützung war für mich dabei die ideelle Förderung: Die Teilnahme an mehreren Doktorandenforen und Sommerakademien waren wertvolle Erfahrungen und ich bin froh dort einige sehr gute Freunde gefunden zu haben.

Ebenfalls für die Vergabe eines Stipendiums möchte ich mich beim SFB 765 bedanken. Hier seien namentlich Katrin Wittig und Katharina Tebel genannt, die jederzeit als Ansprechpartner zur Verfügung standen und stets ermöglicht haben, was ermöglicht werden konnte.

Dem DAAD und dem CIC FU Berlin danke ich für die Finanzierung meiner beiden Finnland-Aufenthalte. Der Frauenbeauftragten der FU Berlin danke ich für ein Reisetipendium zur ISMSC-Konferenz in Brighton 2011 und der GDCh für ein Reisetipendium zur EuCheMS-Konferenz in Prag 2012.

Der größte Dank geht natürlich an die wichtigsten Menschen in meinem Leben: Danke Mama, Papa, Svenja, Ole und Felix – ich liebe euch!

## 9 Lebenslauf

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

## 10 Publikationsliste

8. *Multivalency as an Organization Principle for the Efficient Synthesis of Amide Rotaxanes: A Triply Threaded Molecular Elevator*  
L. Kaufmann, N. L. Löw, A. Springer, H. V. Schröder, T. Mäkelä, K. Rissanen, C. A. Schalley, *J. Am. Chem. Soc.*, submitted.
7. *The synergetic interplay of weak interactions in the ion pair recognition of quaternary and diquaternary ammonium salts by halogenated resorcinarenes*  
N. K. Beyeh, M. Göth, L. Kaufmann, C. A. Schalley, K. Rissanen, *Eur. J. Org. Chem.*, submitted.
6. *Substituent Effects on Axle Binding in Amide Pseudorotaxanes: Comparison of NMR and ITC Titration Data with Density Functional Calculations*  
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**, *10*, 5954-5964.
5. *Ion Pair Recognition of Tetramethyl Ammonium Salts by Halogenated Resorcinarenes*  
N. K. Beyeh, D. P. Weimann, L. Kaufmann, C. A. Schalley, K. Rissanen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5552-5557.
4. *Chapter 1: Introduction*  
L. Kaufmann, C. A. Schalley, in: *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, (editor: C. A. Schalley), 2<sup>nd</sup> edition, Wiley-VCH, Weinheim 2012.
3. *Synthesis of Multivalent Host and Guest Molecules for the Construction of Multithreaded Diamide Pseudorotaxanes*  
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.
2. *CH•••O Hydrogen Bonds in "Clicked" Diketopiperazine-Based Amide Rotaxanes*  
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.
1. *A Modular "Toolbox" Approach to Flexible Branched Multi-Macrocyclic Hosts as Precursors for Multiply Interlocked Architectures*  
B. Baytekin, S. S. Zhu, B. Brusilowskij, J. Illigen, J. Ranta, J. Huuskonen, K. Rissanen, L. Kaufmann, C. A. Schalley, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10012-10028.

## 11 Konferenzbeiträge

### 11.1 Posterpräsentationen

5. *Macrocycles as Organocatalyst – A New Strategy for Rotaxane Synthesis?*  
L. Kaufmann, A.A. Senf, C.A. Schalley, *4th EuCheMS Chemistry Congress*, Prag (Tschechien), 26.08. - 30.08.2012.
4. *Host-guest complexes: How small structural changes and multivalent effects can have a large impact on binding properties*  
L. Kaufmann, N.L. Löw, H. Schröder, N.F. König, J. Huuskonen, K. Rissanen, C.A. Schalley, a) *Tag der Chemie 2012*, Berlin, 28.06.2012; b) *4th EuCheMS Chemistry Congress*, Prag (Tschechien), 26.08. - 30.08.2012.
3. *Synthesis of Multivalent Host and Guest Molecules for the Construction of Multithreaded Pseudorotaxanes*  
N.L. Löw, L. Kaufmann, B. Brusilowskij, E.V. Dzyuba, C.A. Schalley, *Mesa+/SFB 765 Symposium*, Freie Universität Berlin, Berlin, 05.06.2012
2. *Efficient Synthesis of Axle-unsymmetric Amide Rotaxanes through Organocatalytically Accelerated Trapping Reactions*  
L. Kaufmann, C.A. Schalley, *International Symposium on Macrocyclic & Supramolecular Chemistry*, Brighton (England), 03.07. - 07.07.2011  
*Ausgezeichnet mit dem New J. Chem. Posterpreis*
1. *Synthesis of [2]Rotaxanes under Click-Chemistry Conditions and Their Possible Application as Anion Sensors*  
E.V. Dzyuba, L. Kaufmann, D. Sattler, S. Richter, J. Poppenberg, N.L. Löw, J.A.W. Sklorz, C.A. Schalley, a) *Tag der Chemie 2010*, Berlin, 17.06.2010; b) *CSI Meeting*, Berlin, 11.03.2011.

## 11.2 Vortragspräsentationen

10. *Wirt-Gast-Komplexe: Wenn kleine Änderungen große Wirkung haben*  
Doktorandenforum Natur & Wissenschaft der Studienstiftung des deutschen Volkes, Berlin (Germany), 08.11. - 11.11.2012.
9. *Pseudorotaxanes: How Small Structural Changes Can Have a Large Impact on Binding Properties*  
Seminar "Supramolecular Chemistry", University of Jyväskylä, Jyväskylä (Finland), 26.09.2012.
8. *Atomenergie – Kernbeitrag zu einer Dekarbonisierung Europas oder Teil des Problems?*  
Management-Akademie der Studienstiftung des deutschen Volkes, Koppelsberg, 12.08. - 18.08.2012
7. *Determination of Binding-Constants by NMR and ITC*  
Methodenseminar SFB 765 („Multivalenz“), Freie Universität Berlin, Berlin, 05.07.2012
6. *Fischereiforschung – Eine Fahrt auf der FFS Solea*  
Seminarfahrt der Studienstiftung des deutschen Volkes, Stavoren (Holland), 28.03. - 01.04.2012
5. *Zum molekularen Schalter in 3 Schritten*  
a) Doktorandenforum Natur & Wissenschaft der Studienstiftung des deutschen Volkes, Frankfurt, 17.11. - 20.11.2011; b) Humboldt-Oberschule, Berlin, 19.12.2011
4. *IronEx experiments - A chance to stop the global warming?*  
Sommerakademie der Studienstiftung des deutschen Volkes, Guidel (Frankreich), 04.09. - 17.09.2011
3. *Efficient Synthesis of Axle-unsymmetric Amide Rotaxanes through Organocatalytically Accelerated Trapping Reactions*  
Workshop "Supramolecular Chemistry", University of Jyväskylä, Jyväskylä (Finnland), 18.06.2011
2. *Auf dem Weg zu molekularen Maschinen*  
Doktorandenforum Natur & Wissenschaft der Studienstiftung des deutschen Volkes, Köln, 02.12. - 05.12.2010
1. *Organokatalytische Beschleunigung von Diels-Alder-Reaktionen mit Tetralactam-Makrozyklen*  
Workshop „Supramolekulare Chemie“ der Arbeitsgruppen Albrecht, Engeser, Lützen, Schalley, Bonn, 04.11. - 06.11.2009