

**Multivalente Rezeptoren auf Phosphonatbasis
Molekulare Erkennung
und Selbstorganisation in Wasser**

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Thomas Grawe

aus Leverkusen

2001

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Ritter
2. Berichterstatter: Prof. Dr. T. Schrader (Marburg)
3. Berichterstatter: Prof. em. Dr. G. Wulff

Tag der mündlichen Prüfung: 29.01.2002

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Schrader in der Zeit von Mai 1998 bis Dezember 2001 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Lehrstuhl Prof. Dr. G. Wulff, der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Schrader danke ich für die interessante und perspektivenreiche Aufgabenstellung, seine stete Diskussionsbereitschaft und die wertvollen Anregungen, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, und dies auch über die Distanz Marburg - Düsseldorf hinweg.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. G. Wulff für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, seine Unterstützung und ständige Diskussionsbereitschaft bedanken.

Besonderer Dank gilt allen meinen Kollegen, die mit Ihren Tips, Anregungen und Diskussionen zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben. Besonders erwähnt seien meine Laborkollegen Herr Dr. M. Herm und Frau S. Manz, sowie Herr Dipl.-Chem. M. Emgenbroich, Herr Dipl.-Chem. S. Rensing, Herr Dipl.-Chem. K. Knorr und Herr Dr. A. Kraft, stellvertretend für viele andere mehr.

Mein Dank gilt ferner Herrn P. Behm sowie den Mitarbeitern der Abteilung von Prof. Dr. W. Kläui und Prof. Dr. G. Hägele für die Anfertigung einer großen Zahl von NMR- und Massenspektren.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

- T. Grawe, T. Schrader, M. Gurrath, A. Kraft, F. Osterod: „Self-organization of Spheroidal Molecular Assemblies in Polar Solvents“, *Org. Lett.* **2000**, 2, 29-32.
- T. Grawe, T. Schrader, M. Gurrath, A. Kraft, F. Osterod: „Self-organized Ball-Shaped Molecular Assemblies in Water“, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 670-673.
- T. Grawe, T. Schrader, P. Finocchiaro, S. Failla, G. Consiglio: „A New Receptor Molecule for Lysine and Histidine in Water - Strong Binding of Basic Amino Acids by a Macrocyclic Host“, *ECSOC4*, **2000**, C 26 (<http://www.reprints.net/ecsoc-4/>).
- T. Grawe, T. Schrader: „Molecular Receptors for Amidinium Cations - Strong and Selective Binding of Mono- and Bisamidinium Salts by *m*-Xylylene Bisphosphonate Moieties“, *ECSOC4*, **2000**, C 27 (<http://www.reprints.net/ecsoc-4/>).
- T. Grawe, T. Schrader, P. Finocchiaro, S. Failla, G. Consiglio: „A New Receptor Molecule for Lysine and Histidine in Water: Strong Binding of Basic Amino Acid Esters by a Macrocyclic Host“, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1597-1600.
- S. Rensing, M. Arendt, A. Springer, T. Grawe, T. Schrader: „Optimization of a Synthetic Arginine Receptor. Systematic Tuning of Noncovalent Interactions“, *J. Org. Chem.* **2001**, 66(17), 5814-5821.
- T. Grawe, T. Schrader, A. Kraft: „Self-Assembly of Ball-Shaped Molecular Complexes in Water“, in Vorbereitung für *JOC*.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Theoretischer Teil.....	8
2.1	Aufgabenstellung.....	8
2.2	Ein neues Rezeptormolekül für Lysin und Histidin in Wasser – Starke Bindung von basischen Aminosäuren durch ein macrocyclisches Wirtmolekül.....	10
2.3	Ein neues Bindungsmotiv für Amidiniumkationen – Starke Bindung von Bisamidiniumsalzen.....	18
2.4	Ein neues Konzept zum gezielten Aufbau kapselartiger Strukturen aus poly- funktionellen Halbschalen in polaren Lösungsmitteln.....	32
3	Zusammenfassung und Ausblick.....	68
4	Experimenteller Teil.....	76
4.1	Apparatives.....	76
4.2	Verwendete Chemikalien.....	77
4.3	Synthesen.....	79
4.4	Untersuchungen zur Komplexierung.....	102
5	Literatur.....	121

1 Einleitung

Wer versucht zu verstehen, wie die Natur molekulare die Erkennung perfektioniert, dem fällt immer wieder auf, daß Sie häufig polyvalente Wechselwirkungen (Mehrfach-Wechselwirkungen) nutzt.^[1] Daß biologische Systeme über mehrere Kontaktstellen gleichzeitig wechselwirken, ist seit langem bekannt. In der molekularen Biochemie ist dies allerdings erst kürzlich zu einem neuen Schwerpunkt der Forschung geworden, nachdem sich die Bedeutung von Wechselwirkungen abgezeichnet hat, bei denen mehrere Rezeptor- und Gastmoleküle zusammen beteiligt sind. Polyvalente Wechselwirkungen zeichnen sich dadurch aus, daß gleichzeitig mehrere Gastmoleküle einer biologischen Einheit, eines Moleküls oder einer Oberfläche an mehrere

Rezeptorstellen einer zweiten Einheit gebunden werden. Derartige gleichzeitig auftretende Mehrfach-Wechselwirkungen kommen überall in der Biologie vor und weisen eine Reihe von einzigartigen kollektiven Eigenschaften auf, die sich von den Eigenschaften der monovalent wechselwirkenden Komponenten qualitativ unterscheiden oder diesen vollständig fehlen.

Besonders im Verbund können polyvalente

Wechselwirkungen viel stärker sein als die Summe monovalenter Wechselwirkungen, und sie können die Basis für das Verständnis fördernder und hemmender Interaktionen darstellen. Sie unterscheiden sich in mancher Hinsicht sogar grundsätzlich von monovalenten Systemen.

In der Natur sind erst wenige biologische Systeme als eindeutig polyvalent anerkannt. Bei einer Reihe von Beispielen aus der Humanbiologie geht man aber davon aus, daß sie polyvalenter Natur sind. Hier gilt die Bindung eines Influenzavirus an die Oberfläche einer bronchialen Epithelzelle als multivalent,^[2] da die Anlagerung durch Wechselwirkung

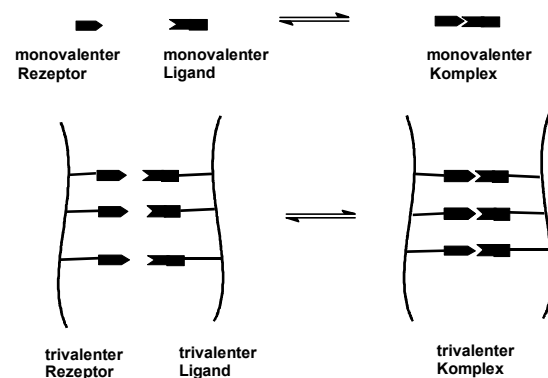


Abb. 1: Schematische Darstellung mono- und polyvalenter Wechselwirkungen.

zwischen mehreren Trimeren des Hämagglutinins und mehreren Einheiten von *N*-Acetylneuraminsäure gelingt.^[3] Auch die Anlagerung urpathogener Stämme des *E. coli*-Bakteriums an die Oberfläche von Epithelzellen in den Harnwegen und der Blase gelingt aufgrund von polyvalenten Wechselwirkungen.^[4]

Will man das Konzept der multivalenten Wechselwirkungen in künstlichen Rezeptormolekülen nutzen, so muß man sich in den meisten Fällen vollkommen anderer Synthesestrategien bedienen, als bei monovalenten Wirtverbindungen, da es einer zu Verstärkung oder Blockierung kollektiver oder polyvalenter Wechselwirkungen kommt. Von speziellem Interesse sind hierbei die unterschiedlichen Effekte, insbesondere des Chelateffektes. Man spricht in solchen Fällen von einem Chelateffekt, bei denen die Assoziationskonstante K_{poly} von Wechselwirkungen der mehrzähligen Komponente größer ist als die für die entsprechend vollständig monovalente Bindungssituation K_{mono} . Um welchen Betrag sich K_{poly} im Vergleich zu K_{mono} verändert, hängt sehr von der Struktur und Geometrie der Linker ab. Weiterhin kann es zu einem kooperativen Effekt in mehrzähligen Systemen kommen, welcher sich sowohl positiv als auch negativ auf die Bindungsstärke auswirken kann. Ein weiterer Unterschied zu monovalenten Systemen besteht in den Enthalpie- und Entropiebeiträgen für die polyvalenten Einheiten, diese haben zum Teil erheblichen Einfluß auf die Bindungsstärke.

Bereits seit einigen Jahren wird das Konzept der multivalenten Wechselwirkungen im Bereich der Supramolekularen Chemie bearbeitet. Bei dieser handelt es sich um ein neues, interdisziplinäres Forschungsgebiet, das sich aus der bisher bekannten molekularen Chemie entwickelt hat, bei der das Interesse ganz im Studium kovalent verknüpfter Moleküle liegt. Im Gegensatz dazu, beschäftigt sich die Supramolekulare Chemie mit den Strukturen und Funktionen von Einheiten, die durch nichtkovalente Assoziation zweier oder mehr Moleküle gebildet werden.^[5-7] Hierbei nutzt man verschiedene Arten nichtkovalenter Wechselwirkungen, durch welche die intermolekularen Kräfte hervorgerufen werden. Bei den nichtkovalenten Kräften handelt es sich unter anderem um elektrostatische Kräfte, Wasserstoffbrücken, π,π -, π ,Kation- und hydrophobe Wechselwirkungen.^[8]

Die durch nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen zwei Molekülen hervorgerufene molekulare Erkennung ist die Selektion und Bindung eines oder mehrerer Gastmoleküle durch ein Rezeptormolekül. Dabei wird das Gastmolekül jedoch im allgemeinen in seiner thermodynamisch und kinetisch stabilsten Form selektiv gebunden. Man kann aufgrund der erforderlichen Komplementarität des Gast- und Rezeptormoleküls in Analogie zur Enzym-

Terminologie auch vom Schlüssel-Schloß-Prinzip^[9, 10] der bei der Erkennung beteiligten aktiven Zentren sprechen.

Prominente Beispiele für das Konzept der Selbstorganisation findet man in der Organisation natürlicher Systeme, so veranschaulicht zum Beispiel das Tabakmosaikvirus sehr gut die Selbstorganisation vieler biologischer Einheiten.^[11] Dieses Virus besteht aus einer einsträngigen, helicalen RNA aus 6390 Basenpaaren, die durch eine Proteinhülle aus 2130 identischen Untereinheiten mit je 158 Aminosäuren umhüllt wird.^[12, 13]



Abb. 2: Das Tabakmosaikvirus: Elektronenmikroskopische Aufnahme (links) und schematische Darstellung (rechts).^[11]

Das wohl bekannteste und am besten untersuchte natürliche Beispiel für molekulare Erkennung, ist die Desoxyribonucleinsäure (DNA). Die Struktur des genetischen Informationsträgers konnte 1953 von Watson und Crick aufgeklärt werden.^[9] Sie besteht aus zwei komplementären Polynucleotidsträngen, die bei der Assoziation eine Doppelhelix bilden. Das Rückgrat dieser Doppelhelix bilden Phosphate und Desoxyribosester, während die vier verschiedenen Nucleinbasen jeweils paarweise nach innen zeigen.

Im Chromosom windet sich die DNA hochgeordnet und raumsparend um kompakte Bündel von Proteinen, die einen hohen Anteil basischer, das heißt unter physiologischen Bedingungen kationischer, Aminosäuren, vor allem Arginin und Lysin, aufweisen und Histone genannt werden. Diese stellen damit auch die Gegenionen für das hoch negativ

geladene Phosphodiester-Rückgrat der DNS dar. Mit dieser Selbstorganisation wird die Speicherung höchster Datendichten auf engstem Raum erzielt, was ein schnelles Abrufen von Informationen und eine hohe Datensicherheit ermöglicht.^[14–16]

Neben den natürlichen gibt es seit etwa 30 Jahren auch künstliche Rezeptormoleküle. Eine der ersten Verbindungsklassen, anhand der die molekulare Erkennung untersucht wurde, sind Kronenether.^[17–20] Eine Vielzahl von Kronenethern mit unterschiedlicher Ringgröße und Anordnung der Heteroatome wurden unter anderem für die Alkylammoniumerkennung hergestellt.^[21, 22] Da substituierte Ammoniumionen in der Natur eine wichtige Rolle spielen, ist ihre künstliche molekulare Erkennung von speziellem Interesse. So konnten mit einer pyrazolhaltigen Esterkrone stabile dinukleare Komplexe von lipophilen Phenethylaminen erhalten werden.^[23] Auch die enantioselektive Erkennung von Aminen ist wegen ihrer biologischen Relevanz von großer Bedeutung und wird oft durch chirale Macrocyclen erreicht,^[24] von denen substituierte Kronenether sowie Aza-Kronenether wohl die größte Gruppe bilden.^[25–29]

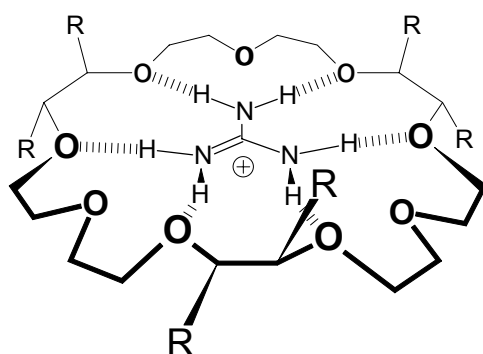


Abb. 3: Erkennung des unsubstituierten Guanidiniumions durch ein 27-Krone-9-Derivat.^[30]

Ein weiteres Gebiet, in dem Kronenether eingesetzt werden, ist die molekulare Erkennung des freien Guanidiniumkations.^[31–33] Lehn et al. konnten zeigen, daß das Guanidiniumion durch ein 27-Krone-9-Derivat selektiv gebunden wird.^[26] In Abbildung 3 ist der dabei entstehende Komplex dargestellt. Bei der Komplexbildung wird das Kation aufgrund elektrostatischer Kräfte innerhalb des ungeladenen Kronenethers zentriert, wobei es zur Ausbildung von symmetrischen Wasserstoffbrücken zu den freien Elektronenpaaren der Ethersauerstoffe kommt.

Der erste Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der molekularen Erkennung basischer Aminosäuren durch ein künstliches Tetraphosphonat-Rezeptormolekül aufgrund multivalenter

Wechselwirkungen. Die molekulare Aminosäuren- und Peptiderkennung durch künstliche Rezeptormoleküle ist ein weiteres momentan intensiv bearbeitetes Gebiet.^[34] Peptide konnten bereits in Chloroform oder sogar in Wasser^[35, 36] sequenzselektiv durch macrocyclische^[37, 38] oder offenkettige Wirtverbindungen^[39] gebunden werden, wobei es Hamilton et al. gelang, ein synthetisches Rezeptormolekül für eine gesamte Proteinoberfläche herzustellen.^[40] Substituierte Aminopyrazole zur Bindung von geschützten Dipeptiden in Chloroform wurden von Schrader et al. vorgestellt;^[41–43] diese sind in der Lage, ihre Gäste in der β -Faltblattkonformation zu fixieren. Ebenfalls von Schrader wurde ein die Aminosäure Arginin spezifisch bindendes Bisphosphonat vorgestellt.^[44] In wässriger Lösung wurde Argininerkennung kürzlich von zwei Arbeitsgruppen mit Carboxylaten erreicht.^[45, 46] Schrader et al. gelang die chirale Erkennung verschiedener basischer Aminosäuren mit einem phosphonathaltigen Rezeptormolekül in DMSO.^[47] Kim zeigte, daß auch Metallkomplexe mit maßgeschneiderten Liganden enantioselektiv Aminosäuren binden können.^[48]

In der Literatur findet man eine Vielzahl von Beispielen für die Wechselwirkung zwischen Carbonsäuren und Arginin,^[49–51] die aufgrund ihrer Guanidingruppe stärkste basische Aminosäure, aber auch für die strukturell sehr ähnlichen Amidine mit Carbonsäuren.^[52–57] Die Ausbildung von zwei Wasserstoffbrücken und einer Salzbrücke führt wegen der Kooperativität zu hohen Assoziationskonstanten.^[49–53] Die Wechselwirkung zwischen *N,N'*-disubstituierten Amidinen und Carbonsäuren in Lösung wurden von Schönfeld mittels ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht.^[58, 59] Es finden sich jedoch keine Beispiele für eine Amidinerkennung durch ein künstliches Rezeptormolekül auf Phosphonatbasis. Der zweite Teil dieser Dissertation soll sich mit einem solchen künstlichen Rezeptormolekül für Bisamidine beschäftigen. Bisamidine werden in derzeitigen Methoden in der AIDS-Therapie gegen eine Pneumonia eingesetzt, die bei etwa 80 % aller AIDS-Patienten, hervorgerufen durch das AIDS-assoziierte Pathogen *Pneumocystis carinii*, auftritt.

Im dritten Teil dieser Arbeit soll das Konzept der Multivalenz auf die Selbstorganisation zu molekularen Kapseln angewendet werden. Andere Arbeiten der jüngeren Zeit zur geometrischen Selbstassoziation nutzen zur Komplexierung nichtkovalente Wechselwirkungen. Die meisten dieser Systeme beruhen im wesentlichen auf multivalenten Wasserstoffbrücken zwischen zwei oder mehreren Molekülen, die spontan zur Bildung eines Supramoleküls mit annähernder Kugelform führen. Reinhoudt kombinierte beispielsweise das bekannte Melamin / Cyanursäure-Bindungsmotiv mit Calix[4]arenen und schuf so doppelte

gestapelte Rosetten.^[60, 61] Cyclodextrine liefern mit Porphyrintetracarbonsäuren einen flachen kapselartigen Rezeptor, der als Sensor für Pentachlorphenol verwendet wurde.^[62] Auch Calixarene wurden bereits zur Herstellung von Kapseln durch Selbstorganisation benutzt, allerdings ausschließlich in unpolaren Lösungsmitteln. Reinhoudt^[63–64] und Shinkai^[65] stellten unabhängig voneinander wasserstoffbrückegebundene 1:1-Komplexe aus Calix[4]arenen mit Pyridin- bzw. Carbonsäuresubstituenten am unteren und oberen Rand her. In Chloroform bildet sich allerdings lediglich eine Wasserstoffbrücke – es erfolgt kein Protonentransfer. Rebek^[66, 67] und Böhmer nutzten ein Reißverschlußsystem zwischen Kopf-Schwanz-verknüpften Harnstoffen, um selbstkomplementäre Calix[4]arene zur spontanen Dimerisierung anzuregen.^[68, 69] In diesen molekularen Containern können (natürlich nur in unpolaren Lösungsmitteln) unterschiedlich große unpolare Gäste eingeschlossen werden. Besonders die Gruppe um Rebek konnte durch umfangreiche Experimente eine erstaunliche Selektivität bei der Einlagerung von Gästen beobachten. In jüngster Zeit berichtete Kim et al. über die Selbstorganisation von Cucurbituril und ausgewählten Kationen zu eindimensionalen Polymeren und molekularen Perlenketten.^[70, 71]

In diese Kategorie gehören auch die bereits erwähnten Tennis- und Basebälle der Rebek-Gruppe. Deren verbrückte selbstkomplementäre Glycouril-Einheiten dimerisieren zu einem kapselförmigen Gebilde, das aus 8 Wasserstoffbrücken zusammengehalten wird (jedoch nur in unpolaren Lösungsmitteln).^[72] Durch intensive Bindungsstudien wurde die oft templatkontrollierte Bildung dieser Kapseln nachgewiesen. In jüngster Zeit wurde nach einem ähnlichen Bauprinzip die Selbstorganisation von großen Kapseln im Nanometermaßstab erreicht; Dabei gehen 4 selbstkomplementäre Bausteine eine hochkooperative Selbstorganisation zu einem sphärischen Gebilde ein.^[73] Aufsehererregende Versuche zeigten zum ersten Mal das Auftreten von supramolekularer Isomerie in Kaviplexen^[74] und beschreiben den Einfluß einer chiralen Mikroumgebung in selbstorganisierten Kapseln.^[75] Es muß aber betont werden, daß alle zuletzt beschriebenen Systeme, so spektakulär sie auch sein mögen, nur in unpolaren Lösungsmitteln stabil sind. Eine Anwendung in wäßriger Lösung oder gar in physiologischem Milieu ist bei allen diesen Beispielen völlig ausgeschlossen.

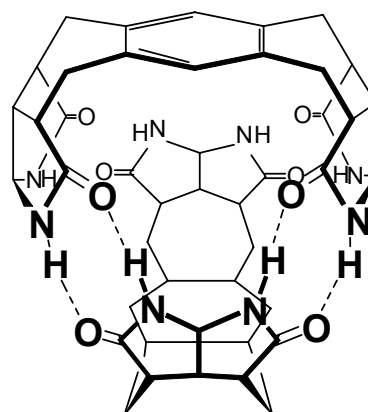


Abb. 4: Rebek'sche Tennisballstruktur.

Gerade darin liegt nun die Herausforderung der vorliegenden Dissertation. Im Gegensatz zu den meisten oben beschriebenen Systemen sollen in dieser Arbeit neuartige Rezeptormoleküle entwickelt werden, die verschiedene Klassen von Gastmolekülen in sehr polaren Lösungsmitteln wie Methanol oder Wasser stark binden. Dies soll durch den Einsatz polyvalenter nichtkovalenter Wechselwirkungen gelingen.

2 Theoretischer Teil

2.1 Aufgabenstellung

Wie bereits in der Einleitung geschildert, gibt es zahlreiche Arbeiten, die sich mit der Synthese von Rezeptormolekülen und der darauf folgenden molekularen Erkennung unterschiedlichster Gastmoleküle beschäftigen. Den meisten dieser Arbeiten ist gemeinsam, daß ihnen die molekulare Erkennung und der damit verbundene Aufbau supramolekularer Aggregate fast ausschließlich in unpolaren Medien unter Ausnutzung monovalenter Wechselwirkungen wie gerichteter Wasserstoffbrücken gelingt. Es sollte jedoch möglich sein, auch in polaren Medien wie Methanol oder gar unter physiologischen Bedingungen im wäßrigen eine gezielte Assoziation unter Ausbildung stabiler Komplexe zu erreichen. Dies könnte gelingen, wenn man für das Design und die Synthese neuer Rezeptormoleküle gezielt das Konzept der Multivalenz zugrunde legt und starke multiple nichtkovalente Wechselwirkungen (zum Beispiel elektrostatische) mit einbezieht. In unserer Arbeitsgruppe wurden in den letzten Jahren polyvalente Rezeptormoleküle auf Phosphonatbasis synthetisiert, mit deren Hilfe eine molekulare Erkennung für unterschiedliche kationische Gastmoleküle auch in polaren Medien möglich ist. In diesem Sinne läßt sich die vorliegende Arbeit in drei Teilbereiche mit den Schwerpunkten „Molekulare Erkennung“ und „Gezielter Aufbau von supramolekularen Aggregaten mit definierter Komplexstöchiometrie“ unterteilen:

- Im erste Kapitel soll das Konzept der Multivalenz für die molekulare Erkennung von basischen Aminosäuren durch ein macrocyclisches Tetraphosphonat-Rezeptormolekül in polaren Lösungsmitteln genutzt werden.
- Im zweiten Kapitel soll das Konzept der Multivalenz für die molekulare Erkennung von dikationischen Bisamidinen durch starre, offenkettige aber flache Tetraphosphonat-Rezeptormoleküle ebenfalls in polaren Lösungsmitteln übertragen werden.
- Im letzten Kapitel soll das Konzept der Multivalenz zur Selbstorganisation von präorganisierten Halbschalen angewendet werden, wobei in polaren Lösungsmitteln gezielt kapselartige Strukturen ausgebildet werden sollen.

Im ersten Teil sollen ein macrocyclisches Tetraphosphonat als künstliches Rezeptormolekül für verschiedene basische dikationische Aminosäuren entworfen werden und mittels ^1H -NMR-Spektroskopie in polaren Medien untersucht werden.

Auf dem Gebiet der Amidinerkennung gibt es nur die Arbeiten von Bell et al., wobei die molekulare Erkennung mittels halbmondförmiger, starrer Carbonsäurerezeptormoleküle erfolgt. In den letzten Jahren kamen Arbeiten hinzu, die zur Erkennung des Amidins Wirtes auf Phosphonatbasis nutzen. Vor einiger Zeit stellten wir ein neuartiges Bindungsmuster für die effektive Amidinerkennung vor. Im zweiten Teil dieser Arbeit soll nun das von uns gefundene neue Bindungsmuster für die Bindung dikationischer, medizinisch wirksamer Bisamidinagastmoleküle genutzt werden. Hierfür sind neue Wirtmoleküle zu synthetisieren, die in der Lage sind, Bisamidine effektiv zu binden, wobei das Design der Wirtmoleküle ein auf das wesentliche reduziertes Abbild/Modellsystem der kleinen Furche der DNA darstellen soll.

Seit einiger Zeit beschäftigen sich Chemiker im Bereich der supramolekularen Chemie mit dem Aufbau selbstkomplementärer Systeme. Diese basieren in den meisten Fällen auf aufwendig synthetisierten Rezeptormolekülen, die aufgrund starker Wasserstoffbrücken in unpolaren Lösungsmitteln assoziieren und so kapselartige Strukturen ausbilden. Will man kugelförmige Komplexe auch in polaren Medien erhalten, muß man bei der Synthese gezielt stärkere Haftgruppen einbauen, die in der Lage sind starke (zum Beispiel elektrostatische) Wechselwirkungen zu nutzen. Im Arbeitskreis Schrader wurden kleine C_2 -symmetrische Dikation-Dianion-Komplexe bereits mit Erfolg in polaren Lösungsmitteln hergestellt und untersucht. Basierend auf diesen Vorarbeiten sollen neue, komplementäre, rigide und präorganisierte Halbschalen entworfen werden. Diese sollen sich unter Einbeziehung multipler elektrostatischer Wechselwirkungen zu molekularen Kapseln selbstorganisieren und Gäste einschließen, schützen beziehungsweise transportieren.

Die durch stöchiometrische Komplexbildung gebildeten Aggregate werden von Teil eins bis Teil drei immer größer und anspruchsvoller. Im dritten Teil soll durch die definierte kugelförmige Gestalt der Assemblate die Funktion des Gasteinschlusses erzeugt werden.

2.2 Ein neues Rezeptormolekül für Lysin und Histidin in Wasser – Starke Bindung von basischen Aminosäuren durch ein macrocyclisches Wirtmolekül

Im folgenden Kapitel soll das Konzept der Multivalenz für die molekulare Erkennung von basischen Aminosäuren durch ein macrocyclisches Tetraphosphonat-Rezeptormolekül in polaren Lösungsmitteln genutzt werden.

Die effektive und selektive molekulare Erkennung von Aminosäuren in Wasser ist immer noch eine Herausforderung in der Supramolekularen Chemie. Die Seitenketten basischer Aminosäuren, wie Lysin, Arginin oder Histidin, sind in vielen biologischen Prozessen beteiligt, weshalb eine molekulare Erkennung dieser Aminosäuren durch ein synthetisches Rezeptormolekül von großer Bedeutung ist.^[76–79]

In den Arbeitsgruppen Schrader und Finocchiaro wurde jüngst ein neues chirales macrocyclisches Rezeptormolekül auf Phosphonatbasis entwickelt, welches in der Lage ist, Arginin- und Lysinderivate stereoselektiv zu erkennen.^[80] Der Mechanismus dieser enantioselektiven Erkennung beruht auf zwei simultan vorliegenden Kation-Phosphonat-Wechselwirkungen, wie zum Beispiel in der regioselektiven Bindung einer definierten kationischen Gruppe der Aminosäure durch ein definiertes Phosphonat des Rezeptormoleküls. Nach Bindung des α,ω -Dikations der Aminosäure kommt ihr Rückgrat in van-der-Waals-Kontakt mit der Oberfläche der chiralen verbrückenden Einheit des Rezeptormoleküls, mit dem Effekt, daß ein Aminosäure-Enantiomer bevorzugt gebunden wird.

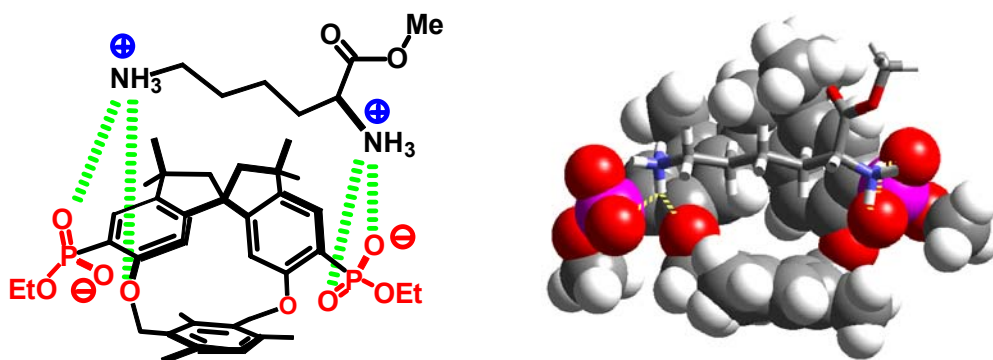


Abb. 5: Chirale Erkennung von Lysin durch ein macrocyclisches Bisphosphonat-rezeptormolekül **1** in DMSO.

Wegen der relativ schwachen Bindungsenthalpie einer einzelnen „klassischen“ Ammonium-Phosphonat Wechselwirkung liegen die Gesamtbindungskonstanten hier bei etwa 10^4 M^{-1} in DMSO.

Es stellte sich die Frage, ob eine starke Bindung in polarerer Lösungsmitteln (möglichst auch in Wasser) erreicht werden könnte, wenn man anstelle der beiden einzelnen Phosphonatgruppen zwei chelatisierend wirkende Bisphosphonatgruppen in einen Macrocyclus einbaut. Dies hätte zur Folge, daß jede kationische Funktionalität der Aminosäuren in einem hoch effektiven Chelatkomplex gebunden wird.^[81–83]

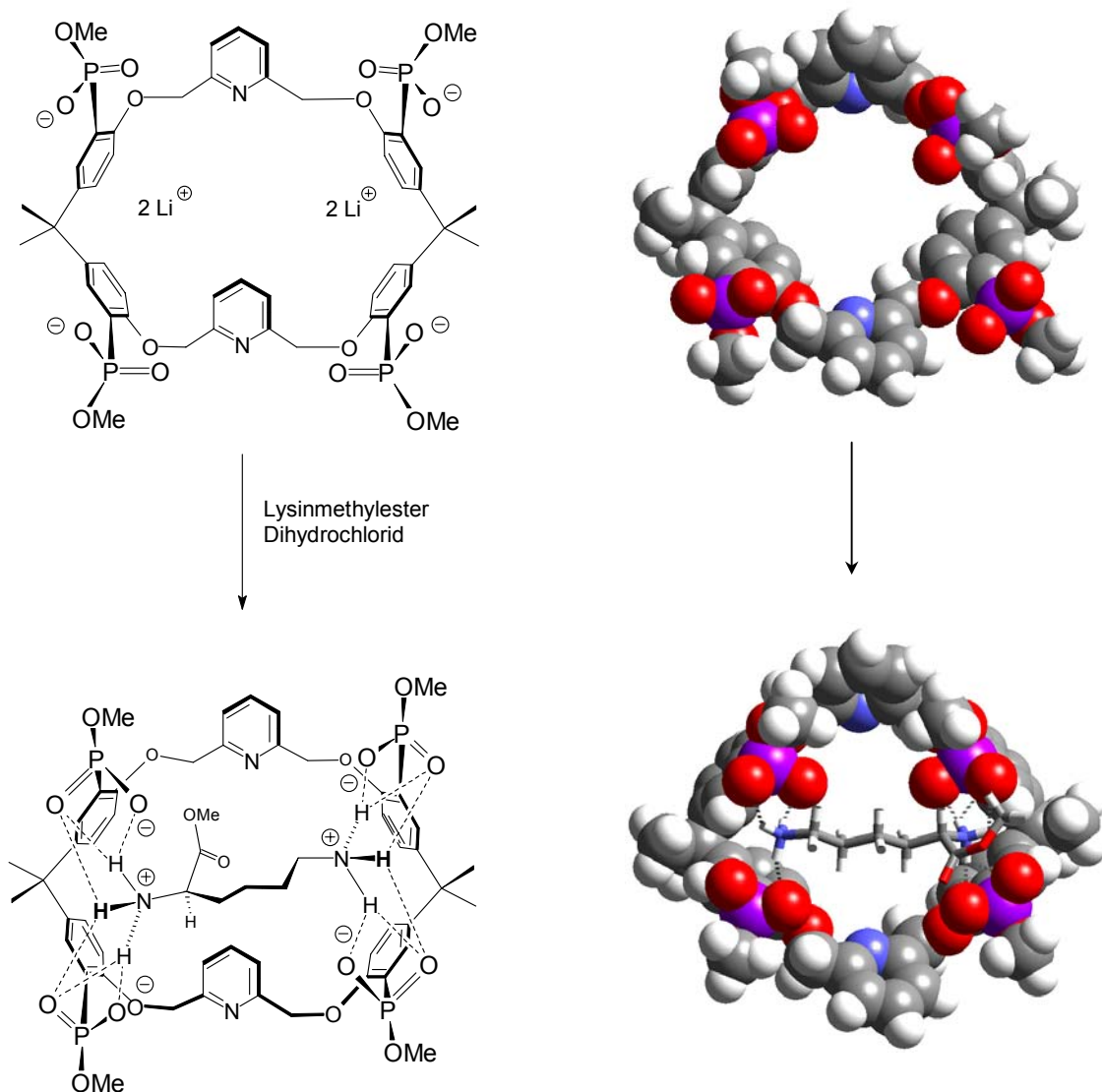


Abb. 6: Tetraphosphonat-Rezeptormolekül **3** und der Komplex mit dem Lysinmethyletherdihydrochlorid in seiner bevorzugten Konformation. Links: Lewisstrukturen; Rechts: Molekülmechanisch ermittelte Struktur (Zylinder: Lysin, CPK: Wirtmolekül **3**).

Anhand von Kristallstrukturen und Molecular-Modeling-Untersuchungen liegt das Tetraphosphonat in einer geeigneten offenen Konformation vor.^[84] Das resultierende Tetraanion sollte in der Lage sein, sich mittels „induced fit“ einem Dikation mit der korrekten Spacerlänge anzupassen. Ist dies der Fall, könnte sich ein stabiler 1:1-Komplex sogar in Wasser ausbilden.

Die Synthese des Macrocyclus **2** und einiger verwandter Strukturen wurde kürzlich von der Arbeitsgruppe Finocchiaro veröffentlicht und mir freundlicher Weise zur Verfügung gestellt.^[84] In einer sehr effizienten Eintopfreaktion kann 2,6-Bis(bromomethyl)pyridin direkt mit phosphonatmodifiziertem Bisphenol A in einem polaren aprotischen Lösungsmittel unter Einwirkung einer milden Base umgesetzt werden. Der resultierende Macrocyclus wird in 70%iger Ausbeute unter Ausbildung von insgesamt neuen vier C-O-Bindungen erhalten. Für dessen milde und selektive Monoalkylierung modifizierte ich eine von Karaman et al. etablierte Reaktion.^[85, 86] Der Macrocyclus wird dabei mit genau 4 Äquivalenten trockenem Lithiumbromid in Acetonitril eine Woche erhitzt und das entstandene Produkt durch Umkristallisation und Dialyse von Salzanteilen Lithiumbromid gereinigt. Erhält das reine Rezeptormolekül als Tetralithiumsalz **3**, welches in polaren Lösungsmitteln wie Wasser oder Methanol sehr gut löslich ist, nicht jedoch in unpolaren Lösungsmitteln, wie DMSO und Acetonitril.

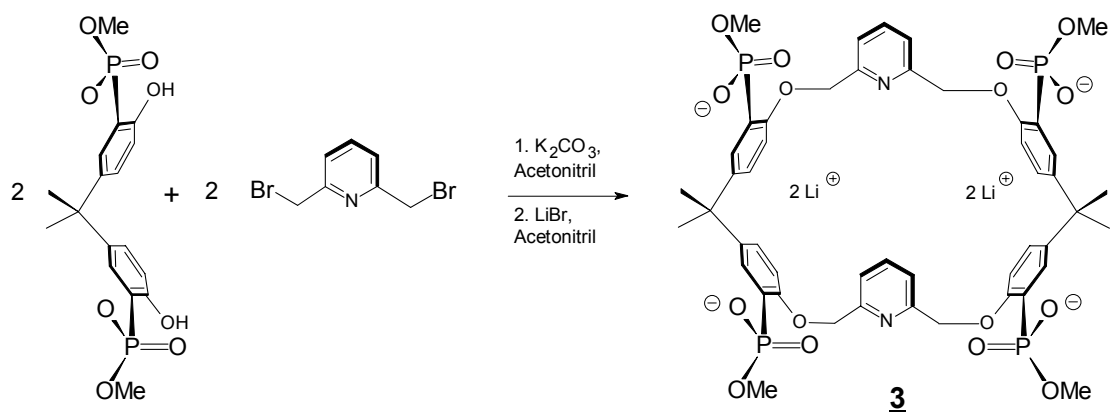


Abb. 7: Synthese des macrocyclischen Tetraphosphonat-rezeptormoleküls **3**.

In einem vorläufigen ^1H -NMR-Experiment zeigten sich in einer 1:1-Mischung aus Macrocyclus **3** und Lysinmethylester Dihydrochlorid **22** signifikante komplexierungsinduzierte Shifts der CH-Protonen von bis zu 0.45 ppm, und zwar sowohl in der Aminosäure als auch im Rezeptormolekül.

Um die Komplexstöchiometrie der Komplexe mit Lysin **22**, Arginin **24**, Ornithin **17** und Histidin **23** zu ermitteln, wurden Job Plots von jedem Aminosäurekomplex mit dem Rezeptormolekül **3** erstellt.^[87, 88] Das Ergebnis war bemerkenswert: Während die kleineren Aminosäuren wie Histidin, Ornithin und Arginin eine klare 2:1-Komplexstöchiometrie lieferten, zeigte nur Lysin im Komplex mit dem Macrocyclus **3** einen eindeutigen 1:1-Komplex. In Abbildung 8 sind die Job-Plots für die Komplexe von Histidin- und Lysinmethylester mit dem Rezeptormolekül **3** dargestellt.

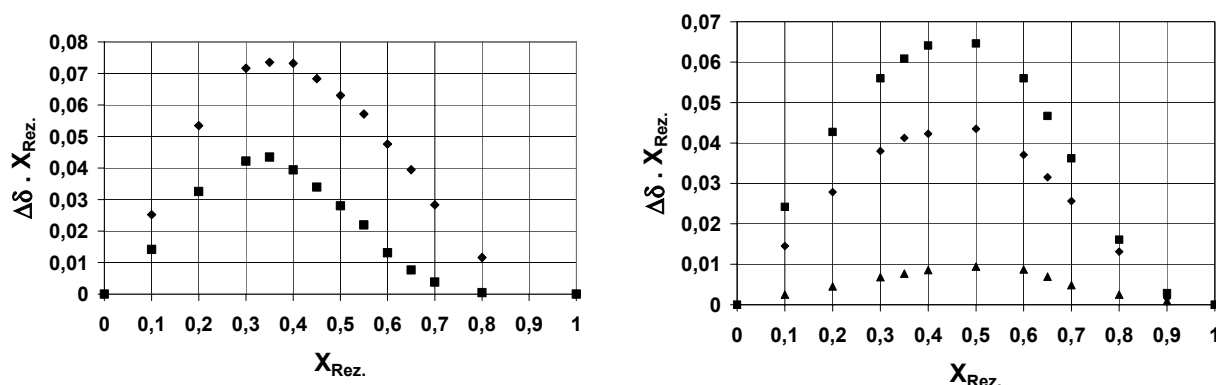


Abb. 8: Job-Plots für die Komplexe aus **3** und Histidin **23** (links) und Lysin **22** (rechts).

Dies ist ein guter Hinweis für den oben postulierten Bindungsmodus. Nur im Komplex des Rezeptors **3** mit Lysin sind dessen kationische Gruppen in der Lage, sich über die gesamte Distanz zwischen den Bisphosphonateinheiten zu spannen. Im Gegensatz dazu stehen die kleineren Aminosäuren Arginin, Ornithin und Histidin. Sie können nur eine Bisphosphonatgruppe gleichzeitig erreichen, weshalb zwei Aminosäuremoleküle von einem Rezeptormolekül komplexiert werden.

Sogar in diesen Fällen werden verhältnismäßig stabile Komplexe gebildet; diese zeigen eine alternierende Anordnung von positiven und negativen Ladungen, die immer wieder in Energieminimierungen gefunden wurde.^[89]

Histidin wird solch einem 2:1-Komplex außerordentlich gut gebunden. Der Grund hierfür könnte in der speziellen Wasserstoffbrückendonator-Anordnung des Imidazoliumions liegen. Nach Kraftfeldrechnungen können zwei Histidinmoleküle an einer doppelten

Chelatanordnung mit drei Phosphonatgruppen beteiligt sein. Abbildung 9 zeigt eindrucksvoll die Darstellung des energieminierten Komplexes aus **3** und Histidin **23**. Während die Ammoniumfunktionalität, wie üblich von den Bisphosphonatgruppen gebunden wird, verbrückt der Imidazolring als doppelter Wasserstoffbrückendonator die zwei Phosphonatfunktionalitäten am entgegengesetzten Ende des Rezeptormoleküls.^[90]

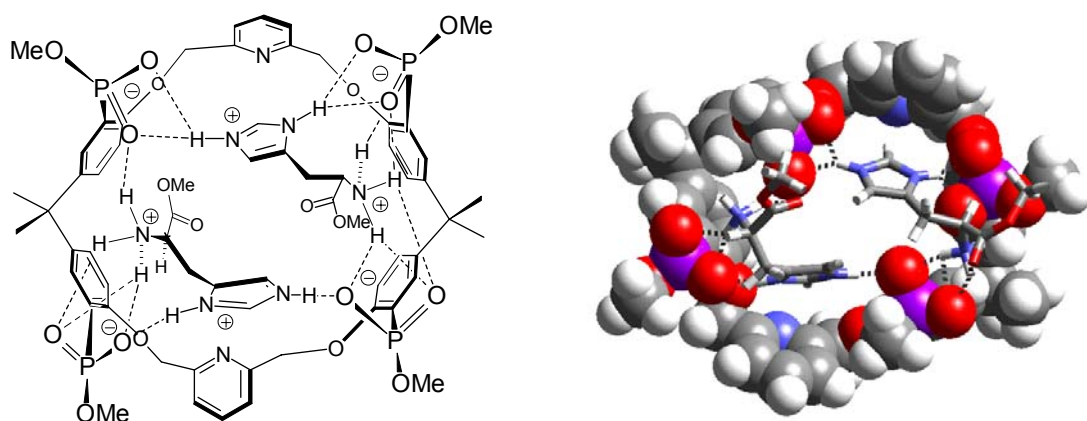


Abb. 9: Postulierter Bindungsmodus von Histidinmethylester **23** im 2:1-Komplex mit dem Tetraphosphonat Rezeptormolekül **3** (energieminimierte Darstellung); Links: Lewisstrukturen; Rechts: Zylinder: Histidin, CPK: Wirtmolekül **3**.

Daraufhin wurden ^1H -NMR-Titrationsen für alle vier Komplexe in Methanol durchgeführt. Die resultierenden Bindungskurven wurden mittels nichtlinearer Regression ausgewertet. In Abbildung 10 sind die Bindungskurven für die Komplexe aus Histidin und Lysin jeweils mit dem Rezeptormolekül **3** dargestellt. Die resultierenden Assoziationskonstanten finden sich in Tabelle 1 wieder.^[91–93]

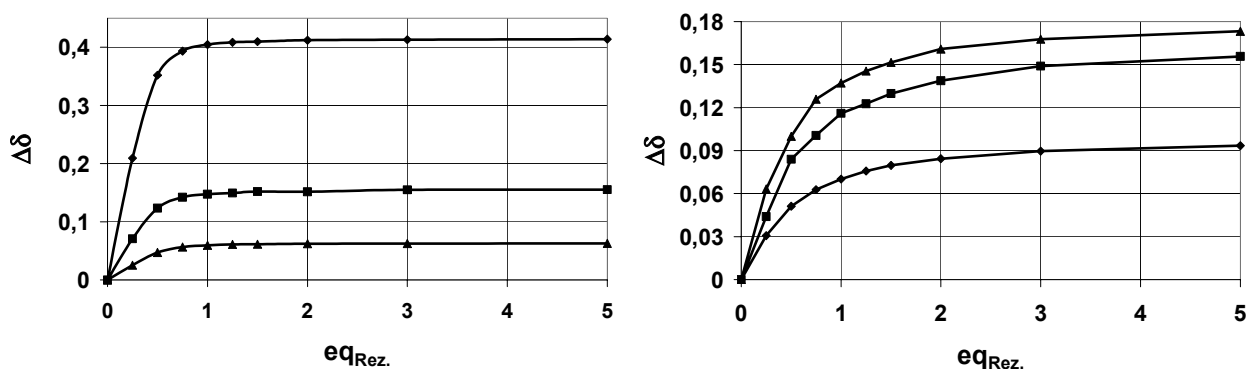


Abb. 10: ^1H -NMR-Titrationskurven für die Komplexbildung von Histidin **23** und Lysin **22** durch **3**.

Alle Aminosäureester werden in Methanol vom Tetraphosphonatmacrocyclus stark gebunden. Die Vierpunktwechselwirkung im Komplex von Lysinmethylester mit **3** ist stärker als die Zweipunktwechselwirkung in den verwandten Komplexen mit Ornithin und Arginin. Auch wenn Histidin in einer 2:1-Stöchiometrie gebunden wird, ist jeder einzelne Komplexierungsschritt dem der Lysinbindung überlegen. Dies paßt gut zum oben diskutierten doppelt chelatisierenden Bindungsmodus, wie er bereits durch das Molecular-Modeling angedeutet wurde.

Zusätzlich zu der verbesserten elektrostatischen Anziehung ist Histidin in der Lage zwei Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Imidazoliumring und den Bisphosphonaten auszubilden, die ebenfalls zur höheren Bindungskonstante beitragen könnten.

Bei einer Änderung des Lösungsmittels von Methanol zum polareren Wasser wird die Komplexstöchiometrie in allen Fällen beibehalten, jedoch kann man eine 20 bis 50-fache Erniedrigung der Assoziationskonstante bei allen vier untersuchten Aminosäuren erkennen. Hierdurch wird die starke Konkurrenz der Wassermoleküle sichtbar, was mit den in anderen Arbeitsgruppen gemachten Erfahrungen übereinstimmt. Unter diesen Bedingungen wird Lysin allerdings 5-7 mal stärker gebunden als Ornithin oder Arginin und annähernd doppelt so stark wie Histidin. Wenn, wie in unserem Fall kaum hydrophobe Kräfte wirken, dann ist in Wasser der Beitrag der Wasserstoffbrückenbindungen vernachlässigbar, während elektrostatische Wechselwirkungen den Hauptteil an der Bindung ausmachen. Es ist bekannt, daß in diesem Zusammenhang das harte Ammoniumion mit seiner hohen Ladungsdichte stärker gebunden wird als das weichere Guanidiniumion oder auch das Imidazoliumion, in denen die positive Ladung über mehrere Atome delokalisiert ist.^[94]

Tabelle 1: Assoziationskonstanten (K_a)[M⁻¹] und Stöchiometrien für die Komplexe bestehend aus der jeweiligen basischen Aminosäure und dem Rezeptormolekül **3**, ermittelt aus ¹H-NMR-Titrationsen in Methanol und Wasser bei 20°C.^[a]

Aminosäureester r Dihydrochlorid	(K_a)[M ⁻¹] (Methanol)	Stöchiometrie ^[b] (Aminosäure : 3)	(K_a)[M ⁻¹] (Wasser)	Stöchiometrie ^[b] (Aminosäure : 3)
Histidine	29000 ± 11%	2:1	650 ± 18%	2:1
Ornithine	9500 ± 9%	2:1	221 ± 33%	2:1
Arginine	8800 ± 14%	2:1	165 ± 38%	2:1
Lysine	21000 ± 35%	1:1	1200 ± 25%	1:1

^a Wegen des starken hygroskopischen Charakters beider Titrationspartner enthielt die d₄-Methanollösung ~0.1% Wasser. Fehler in K_a sind Standardabweichungen und wurden zu ± 15-38% bestimmt; ^b erlhten aus Job-Plots.

In unserem Fall ist die elektrostatische Anziehung durch die zweite Ammoniumfunktionalität des Lysins wesentlich stärker als die durch das Arginin-Guanidiniumion und auch die durch das Histidin-Imidazoliumion. Also ist der Tetraphosphonatmacrocyclus **3** in Wasser mäßig selektiv für Lysin.

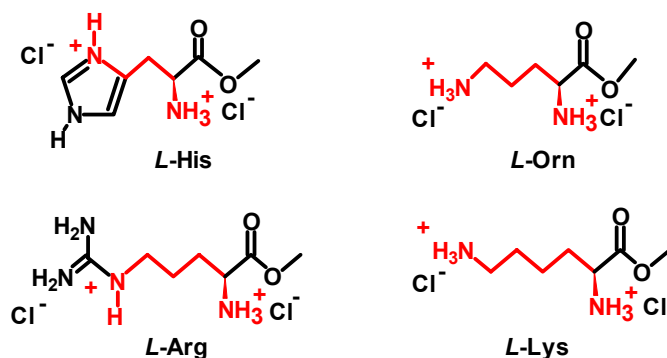


Abb 11: Die untersuchten dikationischen Gastmoleküle. Die Distanz zwischen den geladenen Stickstoffatomen wird kontinuierlich um jeweils ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom erhöht.

Kürzlich haben Bell^[95] und Dougherty^[96] neue Bindungsmotive für Arginin veröffentlicht, welches bei beiden sehr effektiv in Wasser gebunden wird. Während Bell's rigides halbmondförmiges Rezeptormolekül einen hohen Grad an Präorganisation besitzt, nutzt Dougherty π -Kation-Wechselwirkungen zwischen elektronenreichen Benzenringen und der

Guanidiniumfunktionalität, verstärkt durch multiple elektrostatische Wechselwirkungen mit weiteren Carboxylaten in der Peripherie des Rezeptormoleküls. Beiden Arbeiten ist jedoch gemeinsam, daß es sich bei den bindenden Rezeptormolekülen um große Moleküle handelt, die nur durch aufwendige mehrstufige Synthesen erhalten werden können. Der Vorteil des modularen Aufbaus unseres Rezeptormoleküls, bei dem zwei Bausteine in einem Schritt zum einem Macrocyclus vereint werden, besteht darin, daß man sehr schnell eine ganze Familie neuer Tetrphosphonaterezeptormoleküle herstellen kann.

Das Konzept der Multivalenz kann somit erfolgreich für die molekulare Erkennung dikationischer, basischer Aminosäuren durch ein tetraanionisches Rezeptormolekül, mittels multipler elektrostatischer Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken sowohl in Methanol also auch in Wasser genutzt werden.

2.3 Ein neues Bindungsmotiv für Amidiniumkationen – Starke Bindung von Bisamidiniumsalzen

Nachdem im vorangegangenen Kapitel der Einfluß der Kooperativität auf die molekulare Erkennung von Aminosäuren durch ein macrocyclisches Tetraphosphonat-Rezeptormolekül untersucht wurde, soll das Konzept der Multivalenz in diesem Kapitel für die molekulare Erkennung von dikationischen Bisamidinen durch starre, offenkettige aber flache Tetraphosphonat-Rezeptormoleküle genutzt werden.

Im Gegensatz zu den zahlreichen Bindungsmotiven zur molekularen Erkennung von Ammoniumkationen sind bis heute nur sehr wenige effiziente Guanidinium-Rezeptormoleküle bekannt und noch weniger Amidinium-Rezeptormoleküle.^[97, 98] Letzteres ist überraschend, wenn man die bedeutende Rolle der Amidiniumfunktionalität in weiten Bereichen der Medizin betrachtet, in denen Medikamente die speziellen Bindungsstellen für Argininseitenketten besetzen. Will man gezielt die Amidiniumgruppe komplexieren, muß man diese mit einer speziellen halbmondförmigen Anordnung von mindestens vier Wasserstoffbrückenakzeptoren umgeben, die zusätzlich möglichst perfekt vororientiert sein sollten. Dadurch sollte ein Höchstmaß an elektrostatischer Anziehung und an Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen erreicht werden.

Tabelle 2: In NMR-Experimenten ermittelte Assoziationskonstanten ($K_{I:1}$) [M^{-1}] für die Komplexe mit **4** und **5** in DMSO bei 20°C.^[a]

Guanidinium oder Amidinium Derivate	Rezeptor Molekül	$(K_{I:1})[M^{-1}]$	ΔG [kcal/mol]
<i>N</i> - α -Tosylargininmethylester	4	$86000 \pm 28\%$	6.7
1,1-Dimethylguanidin	4	$36000 \pm 38\%$	6.2
Methylguanidin	4	$25000 \pm 35\%$	6.0
<i>N</i> - α -Tosylargininmethylester	5	$21800 \pm 13\%$	5.8
1,1-Dimethylguanidin	5	$6600 \pm 14\%$	5.1
Methylguanidin	5	$5600 \pm 39\%$	5.0
Acetamidin (2:1-Komplex)	5	$1000 \pm 20\%$	4.0

^[a] Wegen der stark hygroskopischen Eigenschaften beider Titrationspartner enthält die d_6 -DMSO-Lösung ~0.1% Wasser. Fehler in K_a sind Standardabweichungen; sie wurden zu ± 6 -39% berechnet.

Vor kurzem wurde von unserer Arbeitsgruppe eine molekulare Pinzette vorgestellt, die eine sehr hohe Selektivität für Alkylguanidiniumkationen wie zum Beispiel Argininderivate aufweist.^[99, 100] Diese wird in Abbildung 12 dargestellt. Die dabei durchgeführten Bindungsexperimente der Pinzetten gegenüber höher substituierten Guanidinen zeigten ein erstaunliches Ergebnis. Obwohl die doppelten Substitution in *N,N*-Dimethylguanidiniumsalzen ihre molekulare Erkennung durch Bisphosphonatpinzetten im bisher bekannten Bindungsmodus **A** unmöglich macht, werden diese Verbindungen sogar noch fester gebunden als das Monomethylguanidiniumkation. (Tabelle 2) Sowohl das *m*-Xylylenbisphosphonat-Rezeptormolekül **4** als auch die Diphenylether-Pinzette **5** zeigten diesen interessanten Effekt. Nach eingehenden Molecular Modeling Studien^[101] und Sichtung verschiedener Röntgenstrukturen von Guanidiniumsalzen postulierten wir einen neuen Bindungsmodus **B**. Es handelt sich hierbei um eine chelatartige Anordnung, bei der die Gastfunktionalität um 60° verdreht ist (Abbildung 13). Alle Wasserstoffbrücken sind gewinkelt, dafür ist jedoch die gegenseitige Phosphonatabstoßung schwächer ($d^1 < d^2$, Abbildung 13).

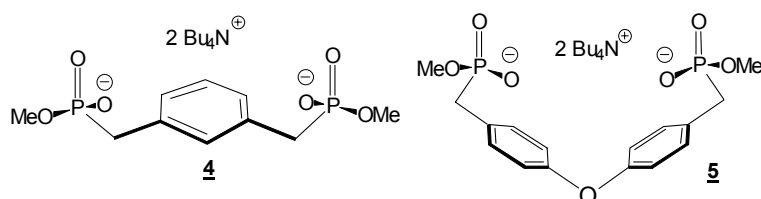


Abb. 12: Molekulare Pinzetten **4** und **5**.

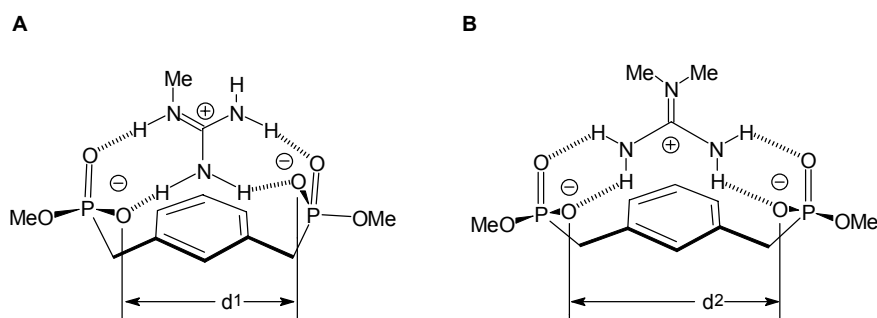
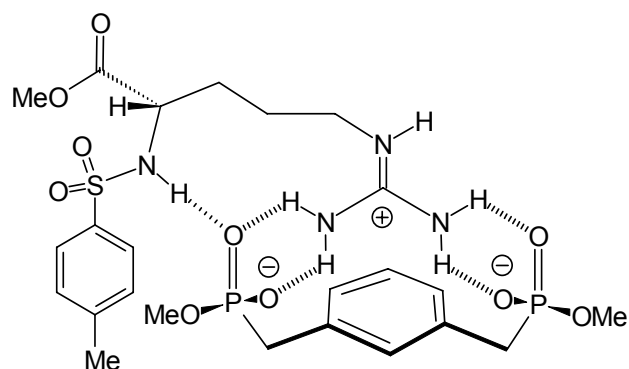


Abb. 13: **A** Bindungsmuster für Alkylguanidiniumkationen durch das Bisphosphonat **4**,
B Alternatives molekulares Erkennungsmuster für *N,N*-Dialkylguanidiniumkationen.

Auch wenn in der gegenwärtigen Literatur hauptsächlich die klassische Anordnung **A** beschrieben wird, gibt es auch Kristallstrukturen für das Bindungsmuster **B**.^[102] Diese ungewöhnliche Anordnung wird auch ausgebildet, wenn **4** mit *N/C*-geschützten

Argininderivaten komplexiert wird. Bei Konzentrationen unterhalb von 0.7 mM beobachtet man eine Signalverschiebung aller Argininprotonen nach einer 1:1-Bindungsisotherme nur das Guanidinium-NH-Proton bleibt unbeeinflusst. Auch hier schließen wir auf den Bindungsmodus **B**. Kraftfeldrechnungen zeigen, daß die günstig für eine Faltung der Aminosäureseitenkette ist bei der die Acetyl- oder Tosyl-NH-Funktion in direkte Nachbarschaft eines Phosphonatanions gebracht wird (Abbildung 14). Der starke Tieffeldshift der jeweiligen NH-Protonen ist ein Indikator für die Ausbildung dieser weiteren intermolekularen Wasserstoffbrückenbindung. Dabei handelt es sich um einen kooperativen Effekt, und die Gesamtbindungskonstante steigt auf 86.000 M^{-1} an (Tabelle 2).

a)



b)

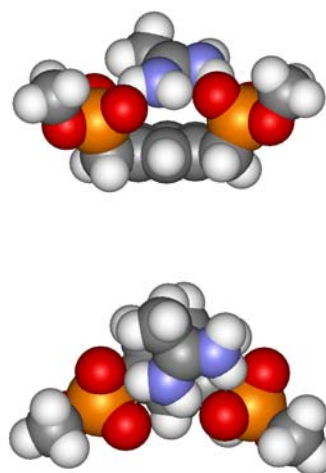


Abb. 14: a) Energieminimierter Komplex aus α -N-Tosylargininmethylester und dem Bisphosphonat-Rezeptormoleküle **4**; b) Molekülmechanische Berechnung des einfachen Komplexes aus dem Acetamidiniumkation und **4**.

Wenn für eine starke Bindung von Guanidiniumkationen durch Bisphosphonate aber nur vier Wasserstoffbrückenbindungen zu zwei benachbarten NH_2 -Gruppen benötigt werden, könnte das dritte Stickstoffatom auch durch ein Kohlenstoff- oder Sauerstoffatom ersetzt werden! In diesen Fällen wäre eine neue Rezeptormolekülstruktur für Amidine oder sogar Harnstoff gefunden (Abbildung 15). Die molekulare Erkennung von Amidinen wäre von speziellem Interesse wegen der Vielzahl kleiner Moleküle, unter ihnen Monoamidine wie Distamycin und Netropsin^[103] und Bisamidinderivate, wie die als Medikamente verwendeten Moleküle Pentamidin und DAPI, die alle in den A,T-reichen Sequenzen der kleinen Furche der DNA gebunden werden können.^[104–108] Harnstoff wiederum bereitet Probleme bei der Dialyse, so könnte eine starke und selektive Entfernung von Harnstoff in Wasser durch einen synthetisches Rezeptormolekül diese Nachteile beseitigen.^[109]

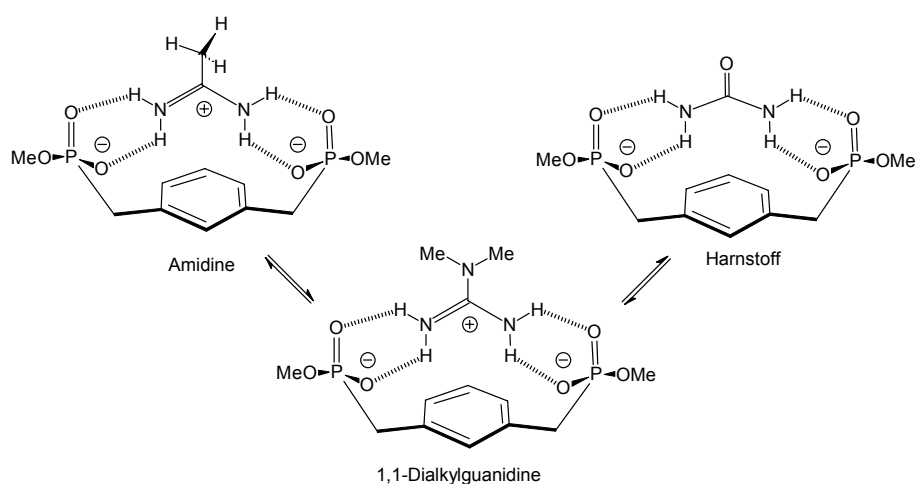


Abb. 15: Molekulare Erkennung von Amidinen und Harnstoff über des gleiche Bindungsmuster wie bei *N,N*-Dialkylguanidinen mit 4?

In Abbildung 15 wird dargestellt, wie die gleiche molekulare Anordnung nicht nur für die Erkennung von Dialkylguanidiniumionen sondern auch für Amidine und Harnstoff angenommen werden kann. Um diese Hypothese experimentell zu überprüfen, haben wir Acetamidiniumchlorid mit den Bisphosphonatmolekülen 4 und 5 titriert.^[110, 111] Die zugehörigen Bindungskurven befinden sich in den Abbildungen 16 und 17.

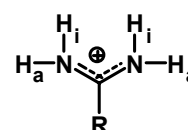
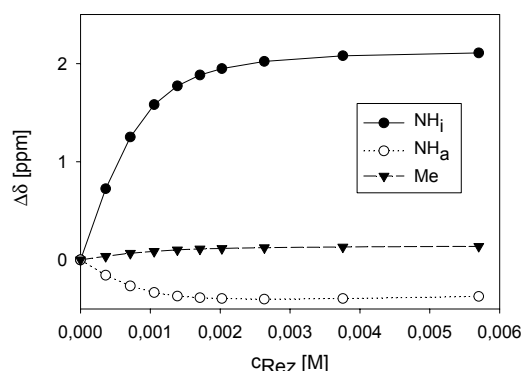
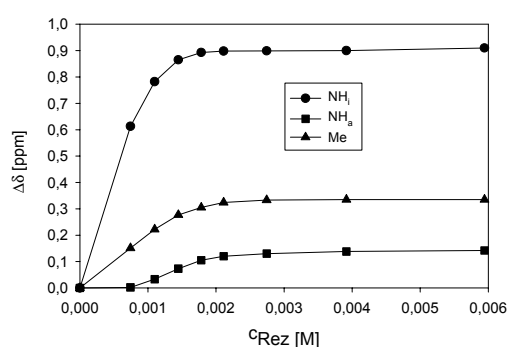


Abb. 16: Änderung der chemischen Verschiebung $\Delta\delta$ der ^1H -NMR-Signale der inneren i und äußeren a Amidinprotonen von Acetamidin-Hydrochlorid während der NMR Titration mit steigenden Mengen der Bisphosphonatpinzette 5 in d_6 -DMSO bei 20°C.

Bei der Komplexbildung mit der Pinzette **5** erhielten wir eine gleichmäßige Kurve für alle betrachteten NMR-Signale. Lediglich die innenliegenden NH_i -Protonen Signale zeigten jedoch einen starken Tieffeldshift, während die äußeren NH_a -Protonen Signale einen leichten Hochfeldshift aufwiesen; dies ist typisch für das klassische Amidinbindungsmodell mit Carboxylaten oder Phosphonaten.^[112] Das nichtlineare Fitting der Kurve (Abbildung 16) ergab die erwartete 1:2-Komplexstöchiometrie und einen Wert von $K_a \sim 1000 \text{ M}^{-1}$ für die berechnete Assoziationskonstante, die damit in dem üblichen Rahmen liegt.

Die Bindungskurve des *m*-Xylylenbisphosphonats **4** zeigt dagegen einen gänzlich anderen Verlauf. Der komplexierungsinduzierte Shift (CIS) der inneren Amidiniumprotonen NH_i steigt zunächst steil an; nachdem 0.5 Äquivalente erreicht sind, flacht sich die Kurve ab und erreicht bei einem Äquivalent den Sättigungsbereich. Das zugehörige NMR Signal für die äußeren NH_a -Protonen bleibt bis zu 0.5 Äquivalente unbeeinflusst, verschiebt sich danach zu tiefem Feld und erreicht den Sättigungsbereich nicht vor ~ 1.5 Äquivalenten des zugegebenen Rezeptormoleküls. Dieses untypische Verhalten wird dadurch erklärt, daß bis zu einer Zugabe von 0.5 Äquivalenten des Rezeptormoleküls (hierbei bindet eine Phosphonatgruppe genau ein Amidiniumkation) das klassische Bindungsmodell dominiert (Abbildung 17).

a)



b)

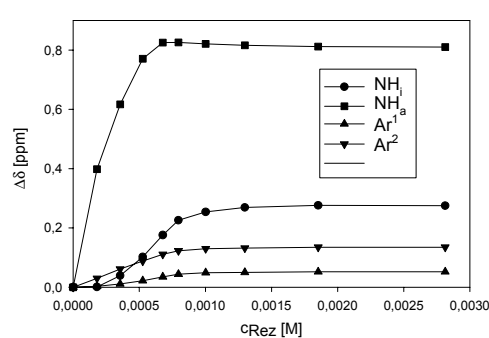


Abb. 17: CIS für die NMR-Signale von a) Acetamidin-Hydrochlorid und b) Benzamidin-Hydrochlorid während der ^1H -NMR-Titration mit steigenden Mengen an *m*-Xylylenbisphosphonat **4** in d_6 -DMSO bei 20°C .

Sobald ein Überschuß an Bisphosphonatmolekülen auftritt, beginnen diese mit der Ausbildung der Chelatanordnung im Komplex, die ebenso die äußeren NH_a -Protonen in Wasserstoffbrücken bindet. Bei Zugabe von ~ 1.5 Äquivalenten existiert nur noch der chelatartige 1:1-Komplex. Der Alkylrest erzeugt ein gemittelttes Signal, welches ähnlich dem

einer 1:1-Bindungsisotherme ist. Kraftfeldrechnungen bieten eine Erklärung für den deutlich geringeren Tieffeldshift der NH_o verglichen mit dem der NH_i . Aus sterischen Gründen ist nur eines der beiden NH_o -Protonen in der Lage, eine direkte Wasserstoffbrücke zum Phosphonatanion auszubilden (Abbildung 14.b). Einen ähnlichen Kurvenverlauf lieferte die Titration von **4** mit Benzamidin, jedoch mit einem wesentlich größeren Tieffeldshift der NH_o -Protonen von 0.3 ppm.

Wir versuchten nach dem Prinzip der isolierten Partikel (Verdünnungseffekt) eine 1:1-Komplexstöchiometrie bei einer fünffach niedrigeren Konzentration zu erreichen. Obwohl der sigmoidale Charakter der erhaltenen Bindungskurve verringert wurde, war er jedoch immer noch vorhanden. Um wirklich zuverlässige 1:1-Bindungskonstanten zu erhalten, wurden schließlich Verdünnungsexperimente in noch verdünnteren Lösungen bei einem zweifachen Überschuß des Rezeptormoleküls **4** (2 Äquivalente pro Amidingruppe) durchgeführt. So konnte sichergestellt werden, daß alle Moleküle im 1:1-Bindungsmodus gebunden waren.^[113] Die daraus erhaltenen Kurven folgen einer fast idealen 1:1-Bindungsisotherme (Abbildung 18); die ermittelten Bindungskonstanten für die verschiedenen Amidiniumhydrochloride mit **4** wurden mit nichtlinearer Regression bestimmt und sind in Tabelle 3 aufgeführt.

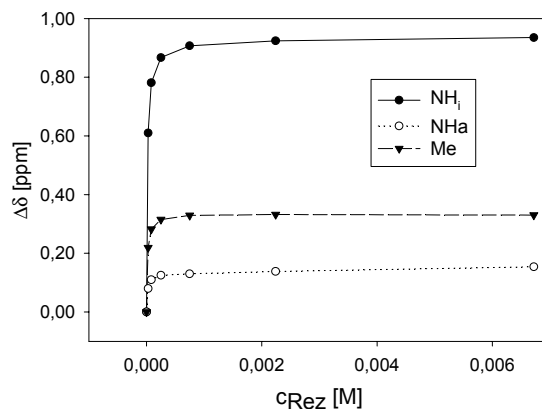


Abb. 18: CIS der ^1H -NMR-Signale von Acetamidin-Hydrochlorid während des Verdünnungsexperiments mit einer Mischung aus 2 Äquivalenten des Bisphosphonats **4** und 1 Äquivalent des Amidinium Hydrochlorids in d_6 -DMSO bei 20°C.

Alle in DMSO gemessenen Assoziationskonstanten sind um zwei Größenordnungen höher als die der nach klassischem Muster gebundenen Amidinium-Phosph(on)at-Komplexe (10^5 M^{-1} gegenüber 10^3 M^{-1}). Damit gehören sind diese Amidinium-Bisphosphonat-Komplexe zu den stabilsten Assoziaten zwischen Amidinen und einem künstlich hergestelltem Rezeptormolekül. Bell entwickelte ein konkaves, sehr hoch präorganisiertes Rezeptormolekül, basierend auf anellierten Pyridinen, das Benzamidin ebenfalls sehr effizient bindet (K_a in

10%igem methanolischem Dichlormethan $\sim 10^7 \text{ M}^{-1}$; Abbildung 19).^[114] Dieses Wirtmolekül ist jedoch nur durch eine sehr aufwendige Mehrstufensynthese zu synthetisieren, im Gegensatz zur Synthese des einfachen *m*-Xylylenbisphosphonats **4**.

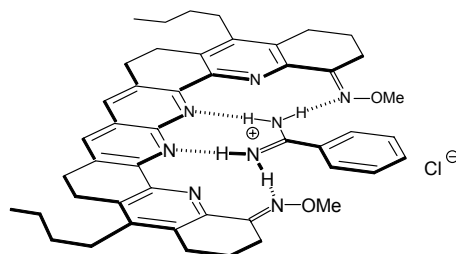


Abb. 19: Molekulare Erkennung von Benzamidin-Hydrochlorid durch ein präorganisiertes künstliches Rezeptormolekül (Bell).

Tabelle 3: Assoziationskonstanten ($K_{I:I}$) [M^{-1}] aus den ^1H -NMR-Verdünnungsexperimenten mit **4** in DMSO bei 20°C.^[a]

Amidinhydrochlorid	($K_{I:I}$) [M^{-1}]	ΔG [kcal/mol]
<i>p</i> -Methoxybenzamidin	$76000 \pm 13\%$	6.6
Acetamidin	$103000 \pm 15\%$	6.8
Benzamidin	$120000 \pm 17\%$	6.9
<i>p</i> -Amidinobenzamid	$140000 \pm 30\%$	7.0
<i>m</i> -Nitrobenzamidin	$250000 \pm 20\%$	7.3

^[a] Wegen der stark hygroskopischen Eigenschaften beider Titrationspartner enthielt die d_6 -DMSO-Lösung $\sim 0.1\%$ Wasser. Fehler in K_a sind Standardabweichungen; sie wurden zu $\pm 13\text{-}30\%$ berechnet.

Ermutigt durch die mit 10^5 M^{-1} in DMSO sehr großen Bindungskonstante für den Komplex aus Amidinen und **4**, führten wir exemplarisch in Methanol einige weitergehende Bindungsexperimente durch und stellten dabei fest, daß auch in Methanol noch eine starke Bindung stattfindet. Die chemische Verschiebung lag noch bei etwa 0.1 ppm, und anhand eines Job-Plots konnte eindeutig eine 1:1-Komplexstöchiometrie ermittelt werden. Die erhaltenen Bindungskurven zeigten nun eine deutliche Übereinstimmung mit den theoretisch für eine 1:1-Bindungsisotherme berechneten. Die Graphen wurden wieder mittels nichtlinearer Regressionsrechnung ausgewertet und die Bindungskonstante mit *m*-Nitrobenzamidin zu $1.9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ bestimmt. Diese Assoziationskonstante ist gerade um zwei Größenordnungen kleiner als die in DMSO ermittelte. Hierbei handelt es sich um einen

durchaus üblichen Faktor beim Übergang von DMSO zu Methanol; es macht sich der dominierende Einfluß der elektrostatischen Wechselwirkungen im Vergleich zu den schwächer werdenden Wasserstoffbrücken bemerkbar.

Vergleicht man die in DMSO ermittelten Bindungskonstanten der unterschiedlich substituierten Benzamidine miteinander, so erkennt man eine Korrelation zwischen Bindungsstärke und Elektronenzug der Substituenten. Hierdurch sollte ein fine-tuning der Bindungskonstanten anhand der zugehörigen Hammett Konstanten möglich sein.^[115 – 117] Eine ähnliche Korrelation zwischen der Bindungsstärke und dem elektronenziehenden Charakter der Substituenten wurde bereits gefunden, als verschiedene Benzamidine an Trypsin und Thrombin in der Bindungstasche für die Argininseitenkette angedockt wurden.^[118] Bereits diese sehr kleinen Substrate („Nadeln“) sind nämlich gute Enzyminhibitoren mit K_i -Werten im mikromolaren Bereich.

Bisamidinderivate spielen eine bedeutende medizinische Rolle, so werden sie derzeit gegen das AIDS assoziierte Pathogen *Pneumocystis carinii* eingesetzt. Bei 80% aller Patienten tritt eine pneumonia, eine Entzündung der Lungenzellen, auf. Unter anderen wird das Medikament Pentamidin (ein Bisamidin) eingesetzt, welches nichtkovalent in der kleinen Furche der DNA entlang des Phosphodiester-Rückgrats an A,T-reiche Sequenzen im pathogenen Genom gebunden wird, und somit dessen Replikation unterbindet.^[119] Dabei wird jede der beiden Amidinium-Endgruppen aufgrund elektrostatischer Kräfte im negativen Ladungsschwerpunkt der Phosphate zentriert, welcher ziemlich weit innerhalb der Doppelhelix und zwar knapp oberhalb der Nucleinbasen liegt. Der Rest des Gastmoleküls legt sich perfekt passend in einer weiten Kurve entlang der kleinen Furche der DNA, wobei diese Konformation der thermodynamisch stabilsten Form des Pentamidins entspricht.^[120, 121] Alle medizinisch aktiven Bisamidine werden

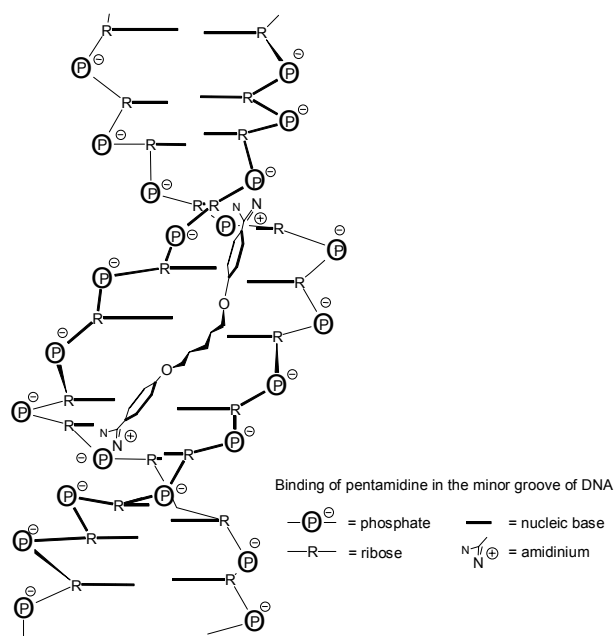


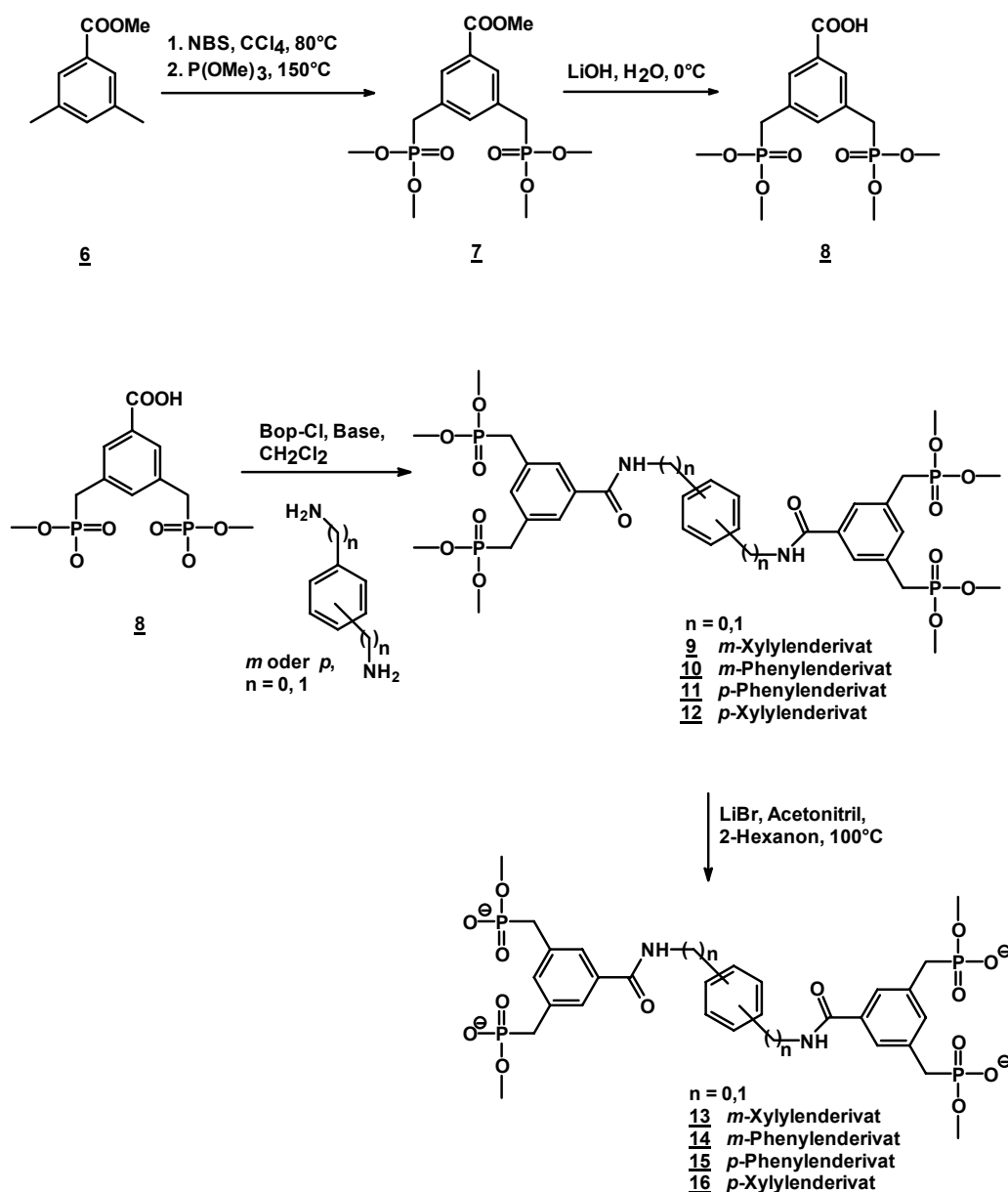
Abb. 20: Bindung von Pentamidin in der kleinen Furche der DNA.

auf diese oder sehr ähnliche Weise gebunden (Abbildung 20).

Es erhebt sich die Frage, ob man diese Bindung in der kleinen Furche der DNA anhand eines kleinen Modellsystems nachahmen kann? Kann man das oben beschriebene Bindungsmotiv für Monoamidine ausnutzen und auf die Anforderungen für eine optimale Bisamidinerkennung übertragen?

Intensive molekülmechanische Berechnungen zeigten, daß man geeignete Modellsysteme durch die Synthese von Tetraphosphonaten erhalten sollte, die jeweils eine Bisphosphonatgruppe in α - und ω -Position des Moleküls tragen. Zusätzlich könnten diese Rezeptormoleküle bereits einen hohen Grad an molekularer Vororientierung aufweisen, wenn zwischen den beiden endständigen Bisphosphonaten der Rezeptormoleküle rigide aromatische Spacer eingebaut werden. Mit der Wahl des entsprechenden Spacers bestimmt man den Abstand der beiden Bisphosphonat-Endgruppen, während sein Substitutionsmuster (*m*- oder *p*-substituierter Aromat) dem Wirt eine gestreckte oder eine Bogenform gibt. Die elektrostatische Wechselwirkung zwischen Amidin und Bisphosphonat, die schon in den einfachen Amidinkomplexen genutzt wurde, führt im günstigsten Fall zur Aufhängung des Bisamidinmoleküls oberhalb der π -Flächen des Rezeptormoleküls. Vor allem mit dem planaren leicht bogenförmigen DAPI (**D**iaminophenylindol), aber auch mit den Benzamidinresten im Pentamidin können π,π - und hydrophobe Wechselwirkungen in hohem Maß genutzt werden und sollten zu einer starken und möglicherweise selektiven Bindung der Medikamente in polaren Medien, bevorzugt in Wasser, führen.

Bei der Darstellung der verschiedenen Wirtmoleküle wurde eine modulare Arbeitsweise eingesetzt. In einer zweistufigen Synthese erhielt ich aus 3,5-Dimethylbenzoesäuremethylester **6** nach erfolgreicher NBS-Bromierung und anschließender Phosphorylierung mit Trimethylphosphit den Bis(3,5-Dimethoxyphosphorylmethyl)benzoesäuremethylester **7**, welcher mit Lithiumhydroxid im wäßrigen in die freie Carbonsäure **8** überführt werden konnte. Somit stand mit **8** ein geeigneter bisphosphorylierter Baustein zur Verfügung, der mit aromatischen α,ω -Diaminspacern unterschiedlicher Größe und Rigidität zweifach mit Hilfe des Kupplungsreagenzes Bop-Cl unter Einsatz der Hünig-Hilfsbase zum gewünschten Tetraphosphonat umgesetzt werden konnte. Kraftfeldrechnungen sagten günstige Geometrien bei folgenden Diaminkomponenten vorher: *m*-, *p*-Xylylendiamin sowie *m*- und *p*-Phenylendiamin. Alle tragen eine starre aromatischen Einheit und unterscheiden sich nur in der Stellung der Aminogruppe.

Abb. 21: Schematische Darstellung der Wirtmoleküle **13**, **14**, **15**, **16**.

Die Kupplungsprodukte **9**, **10**, **11**, **12** wurden im letzten Schritt schonend mit Lithiumbromid in 2-Hexanon und Acetonitril an allen vier Phosphonsäureestergruppen monodealkyliert und durch Umkristallisation und Dialyse vom überschüssigen Lithiumbromid befreit. Alle erhaltenen Tetralithiumsalze **13**, **14**, **15**, **16** zeigten eine gute Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln wie Methanol oder Wasser, waren jedoch unlöslich in DMSO.

Die folgenden Komplektierungsuntersuchungen wurden zunächst in Methanol durchgeführt, wobei von den Wirtmolekülen 1:1-Komplexe mit Pentamidin Dihydrochlorid hergestellt

wurden. In allen Fällen traten deutliche Änderungen in den chemischen Verschiebungen von 0.25 bis 0.35 ppm auf, erste Hinweise auf eine starke Bindung in Methanol. Bei den Job-Plots ergaben sich jedoch unterschiedliche Komplexstöchiometrien zwischen **13** - **15** und Pentamidin. Sowohl für **13** als auch für **15** konnten 2:1-Komplexe nachgewiesen werden, während für **14** in Methanol eindeutig eine 1:1-Komplexstöchiometrie erhalten wurde. ^1H -NMR-Titrations lieferten nach der entsprechenden Auswertung annähernd identische Bindungskonstanten mit einem Wert von $5.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ beziehungsweise $5.7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ für die beiden 2:1-Komplexe (**13** und **15**) und eine Bindungskonstante in Höhe von $5.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ für den 1:1-Komplex aus **14** und Pentamidin.

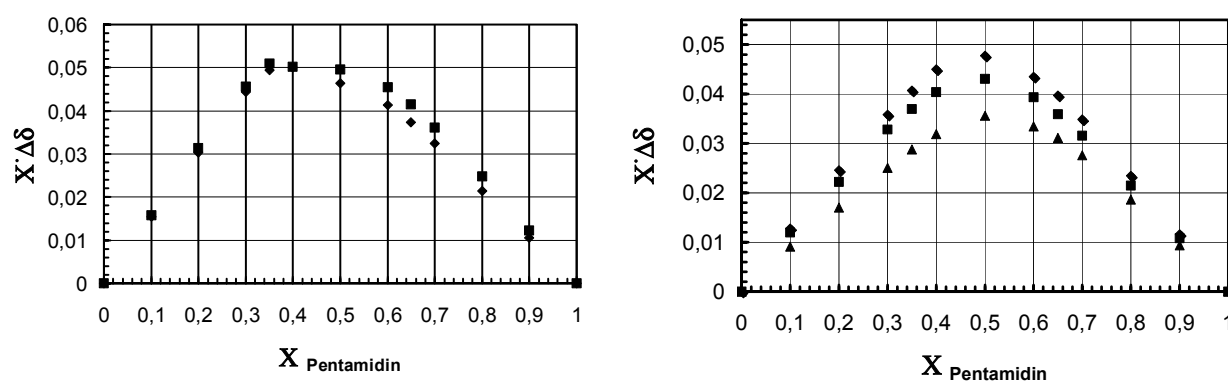


Abb. 22: Links: Job-Plot für den 2:1-Komplex zwischen **13** und Pentamidin; Rechts: Job-Plot für den 1:1-Komplex zwischen **14** und Pentamidin.

In allen Fällen kommt es in Methanol zur Ausbildung von starken Bindungen zwischen Pentamidin und den verschiedenen Wirtmolekülen. Die Unterschiede in den Bindungskonstanten und Komplexstöchiometrien beruhen im wesentlichen auf den Geometrien der verschiedenen Wirtmoleküle. Zur Erinnerung: Die beiden Tetraphosphonat-rezeptormoleküle **13** und **15** binden Pentamidin deutlich stärker als die Wirtverbindung **14**. **13** beschreibt in seiner räumlichen Anordnung einen leicht bogenförmigen Verlauf. Bei der Assoziation wird das ebenfalls bogenförmige Pentamidin zwischen zwei Wirtmolekülen in einer Art Sandwich-Komplex eingeschlossen und aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen komplexiert. Hierbei wird jeweils eine positiv geladene Amidiniumgruppe von vier negativ geladenen Phosphonaten umschlossen. In dieser Anordnung befindet sich in Analogie zur kleinen Furche der DNA die positive Ladung genau im Schwerpunkt der Ladungsdichte der Phosphonate. Verstärkt werden die Salzbrücken durch gerichtete Wasserstoffbrücken zwischen den Amidiniumgruppen und einem Teil der Phosphonate. Die Amidiniumtragenden Benzolringe gehen molekülmechanischen

Berechnungen zufolge zusätzliche π,π -Wechselwirkungen mit den phosphonattragenden aromatischen Ringen der Wirtverbindungen ein. Das wird an den Aromatensignalen des Pentamidins sichtbar, die bei der Komplexbildung um 0.2 ppm shiften. Der Alkylrest des Pentamidins befindet sich innerhalb dieser Sandwich-Anordnung in einem unpolaren Raum, gebildet durch den mittleren Teil der Wirtmoleküle. Auf diese Weise werden zusätzliche hydrophobe Wechselwirkungen zwischen den beiden Wirten und dem Gastmolekül ausgebildet; eine weitere Bindungsverstärkung ist die Folge.

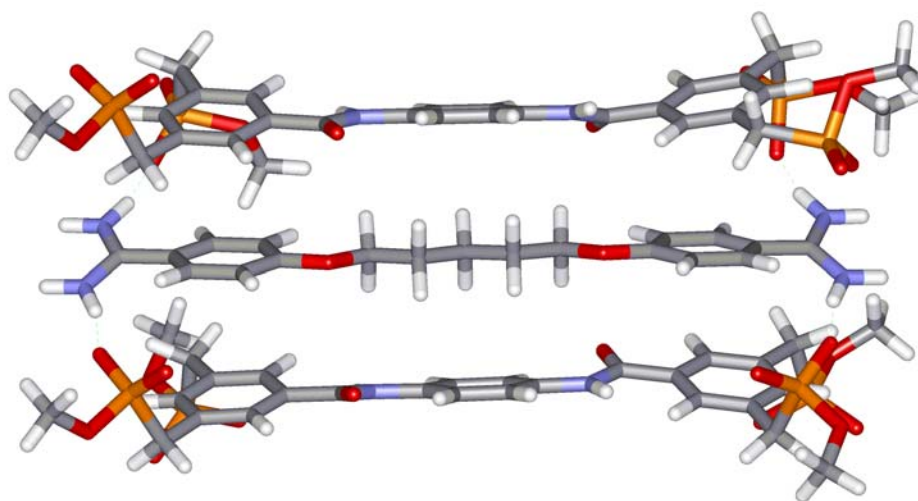


Abb. 23: Energieminimierte Struktur des 2:1-Komplexes zwischen zwei Molekülen **15** und einem Molekül Pentaminin. Zylindermodell (Macro Model 7.0, Amber*, Wasser). Gut zu erkennen ist die Stapelung der Wirt- und Gastaromaten.

Ähnlich sehen die Bindungsverhältnisse im Komplex zwischen Pentamidin und **15** aus. Auch beim *p*-verbrückten Wirtmolekül wird ein sandwichartiger 2:1-Komplex mit ähnlichen Bindungsverhältnissen ausgebildet, was sich in den fast identischen Bindungskonstanten ausdrückt.

Bei der Komplexbildung von Pentamidin mit der Wirtverbindung **14** erhält man 1:1-Aggregate. Auch hier wird wieder ein Netzwerk gerichteter Wasserstoffbrücken von zwei Phosphonatgruppen aufgrund starker elektrostatischer Kräfte zu je einer Amidgruppe gebildet. Es kommt auch hier wieder zu π,π -Wechselwirkungen zwischen den Aromaten der Wirt und der Gastverbindung, was sich in der Verschiebung der aromatischen Gastprotonen um 0.18 ppm bemerkbar macht.

Aufgrund der in Methanol mit $5.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ sehr hohen Bindungskonstante wurde exemplarisch der Komplex aus Pentamidin und **14** auf seine Stabilität in Wasser hin untersucht. Bereits bei der Messung des 1:1-Komplexes überraschte die hohe induzierte Verschiebung der Gastsignale im ^1H -NMR-Spektrum mit einem Wert von fast 0.25 ppm. Mittels eines Job-Plots konnte auch in diesem Medium die 1:1-Komplexstöchiometrie sichergestellt werden und in der daraufhin durchgeführten ^1H -NMR-Titration folgten die Kurvenverläufe aller Pentamidinsignale den theoretisch berechneten einer 1:1-Bindungsisotherme. Die zugehörige Bindungskonstante ist mit einem Wert von $7.8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ die höchste bisher von mir in Wasser ermittelte. Beim Übergang von Methanol in das weit polarere Medium Wasser ist die Bindungskonstante lediglich um eine Größenordnung kleiner geworden. Dieser Abfall liegt eine Größenordnung unter dem für elektrostatische Wechselwirkungen sonst üblichen. Wir werten dies im Zusammenhang mit den großen Hochfeldverschiebungen als einen deutlichen Hinweis auf die Anwesenheit von hydrophoben Wechselwirkungen.

Analog wurden Komplexierungsstudien mit DAPI und den verschiedenen Wirtmolekülen durchgeführt. Auch hier waren wieder große induzierte Verschiebungen zwischen 0.25 und 0.35 ppm in Methanol zu erkennen. **13** und **14** lieferten in diesem Fall mit DAPI jeweils eindeutige 1:1-Komplexe, während **15** einen 2:1-Komplex mit DAPI einging. Die zugehörigen Assoziationskonstanten aus den ebenfalls durchgeführten ^1H -NMR-Titrations unterscheiden sich um eine Größenordnung voneinander. Alle Ergebnisse sind in Tabelle 4 noch einmal zusammengefaßt.

Tabelle 4: Assoziationskonstanten (K) [M^{-1}] aus den ^1H -NMR-Titrations mit **13** - **15** in Methanol bei 20°C.^[a]

Nr. Spacer	(K) [M^{-1}] Pentamidin	(K) [M^{-1}] DAPI
13 <i>m</i> -Xylylen	$5.8 \cdot 10^5 \pm 78\%$ (2:1)	$3.2 \cdot 10^5 \pm 69\%$ (1:1)
14 <i>m</i> -Phenylen	$5.3 \cdot 10^4 \pm 42\%$ (1:1)	$3.6 \cdot 10^4 \pm 45\%$ (1:1)
15 <i>p</i> -Phenylen	$5.7 \cdot 10^5 \pm 88\%$ (2:1)	$7.1 \cdot 10^5 \pm 75\%$ (2:1)

^[a] Wegen der stark hygroskopischen Eigenschaften beider Titrationspartner enthielt die d_4 -Methanol-Lösung ~0.1% Wasser. Fehler in K_a sind Standardabweichungen; sie wurden zu ± 28 -88% berechnet.

Die ermittelten Komplexstöchiometrien spiegeln erneut die unterschiedlichen Geometrien der Wirtverbindungen wider. DAPI wird in allen drei Fällen stark gebunden. Dies liegt nicht nur an den starken elektrostatischen Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken zwischen den Amidinium- und den Phosphonat-Gruppen, sondern auch an den π,π -Wechselwirkungen, die eintreten, wenn sich das starre DAPI über das sehr rigide, aromatische Wirtmolekül legt. Kraftfeldrechnungen schlagen in allen Fällen Strukturen vor, bei denen die aromatischen Ringe der Wirt- und Gastssysteme optimal übereinander liegen und so π,π -Wechselwirkungen ausbilden können, was man auch anhand der komplexierungsinduzierten Shifts der aromatischen Protonen von bis zu 0.25 ppm erkennen kann. Darüber hinaus kommt es in dem 2:1-Komplex bei der π -Stapelung zu starken hydrophoben Effekten. Die Addition aller Bindungsenergien hat somit die hohen Bindungskonstanten zur Folge.

Leider konnten bisher keine Kristalle für Röntgenstrukturanalysen gezüchtet werden. Beeindruckend drastisch ist aber der Einfluß von multiplen Wechselwirkungen auf die Bindungsstärke. Gegenüber den Monoamidinen, die in Methanol Bindungskonstanten im Bereich von 10^3 M^{-1} erzeugen, werden die beiden Bisamidine von den verschiedenen neuen Rezeptormolekülen aufgrund der gleichzeitigen Nutzung von Salz- und Wasserstoffbrücken-, π,π -, und hydrophober Wechselwirkungen in Methanol viel stärker gebunden. Die gefundenen Assoziationskonstanten liegen oft zwei Größenordnungen über denen für die Monomeren. Auch im physiologischen Wasser erfolgt noch eine starke Bindung.

Deutlich zeigt sich, daß das Konzept der multivalenten Bindung von Bisamidinen durch offenkettige, flache und relativ steife aromatische Systeme mit Bisphosphonateinheiten an ihren äußeren Enden mittels elektrostatischer, aber auch π,π -Wechselwirkungen und hydrophoben Effekten erfolgreich ist. Durch Addition der einzelnen Bindungsenergien steigert sich die Bindungskonstante vom Monomer (10^3 M^{-1}) zum Dimer (10^5 M^{-1}), was einer Steigerung von ~ 4 nach 7 kcal entspricht. In den 2:1-Komplexen wird dabei die Umgebung der kleinen Furche in der DNA zumindest qualitativ nachgeahmt.

2.4 Ein neues Konzept zum gezielten Aufbau kapselartiger Strukturen aus polyfunktionellen Halbschalen in polaren Lösungsmitteln

In den vorangegangenen Kapiteln wurde das Konzept der Multivalenz für die molekulare Erkennung von natürlichen und biologisch relevante Kationen genutzt. In diesem Kapitel soll die Multivalenz zur Selbstorganisation von präorganisierten Halbschalen angewendet werden.

Selbstorganisierte molekulare Container werden von der Natur intensiv in den verschiedensten Variationen genutzt. Proteasome, die in der Lage sind, fast jedes Proteinmolekül zu verdauen, sind genau definierte, tonnenförmige, molekulare Assoziate, die sich aus bis zu 40 Komponenten spontan zusammensetzen.^[122, 123] Viren sind ein weiteres Beispiel für helikale oder sphärische Container-Überstrukturen mit einem selbstassoziierten Proteinmantel, der die viralen Nucleinsäuren schützt.^[124] Diese natürlichen Beispiele inspirierten viele supramolekulare Chemiker, molekulare Bausteine zu kreieren, die in der Lage sind, durch Selbstassoziation zu größeren kapselähnlichen Assoziaten zu aggregieren. Der einfachste Zugang zu selbstorganisierten Kapseln ist die bekannte Darstellung von Vesikeln aus Phosphorlipiden. Während der letzten zehn Jahre wurden die Emulsions- und Grenzflächenpolymerisation dazu benutzt, um verschiedene Arten von konkaven und porogenen Polymeranaloge zu konstruieren.^[125, 126] Neuere Erfolge zeigt die Selbstorganisation von amphiphilen Blockcopolymeren mit ausschließlicher Vernetzung ihrer eingeführten Oberfläche und Zerstörung des inneren Kerns.^[127, 128] Die geometrisch genau definierte Koordinationssphäre von Übergangsmetallkationen wurde ebenfalls für den Entwurf von Multikomponenten-Aggregaten genutzt, die in manchen Fällen an den viralen Mantel erinnern.^[129] Andere Beispiele machten sich hydrophobe Wechselwirkungen zunutze, wie zum Beispiel Cyclodextrindimere.^[130] Speziell in unpolaren Lösungsmitteln können selbstkomplementäre Bausteine mit der Fähigkeit, multiple Wasserstoffbrücken untereinander auszubilden, geschlossene Strukturen schaffen. Diese molekularen Kapseln können Gastmoleküle der passenden Größe und Polarität einlagern. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist der supramolekulare Tennisball von Rebek et al.^[131]

Die meisten dieser Modellsysteme basieren jedoch auf schwachen, wenn auch gerichteten Wasserstoffbrücken, welche nur in unpolaren Lösungsmitteln wirksam sind. Wir fanden unlängst, daß man kugelförmige molekulare Aggregate in polaren organischen Lösungsmitteln mit großer Stabilität erhalten kann, wenn multiple elektrostatische Wechselwirkungen zwischen zwei komplementären Bausteinen erzeugt werden.^[132, 133] Ein alternierendes Netzwerk aus positiven und negativen Ladungen bildet eine mehrfache Chelatanordnung aus, unterstützt durch ionische Wasserstoffbrücken. Dieses Designprinzip wurde zuerst bei den Komplexen zwischen Dikationen und Dianionen angewandt.

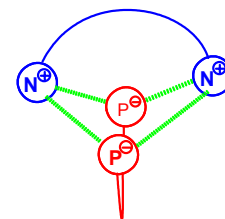


Abb. 24: Schematische Darstellung eines 2^+ , 2^- -Komplexes.

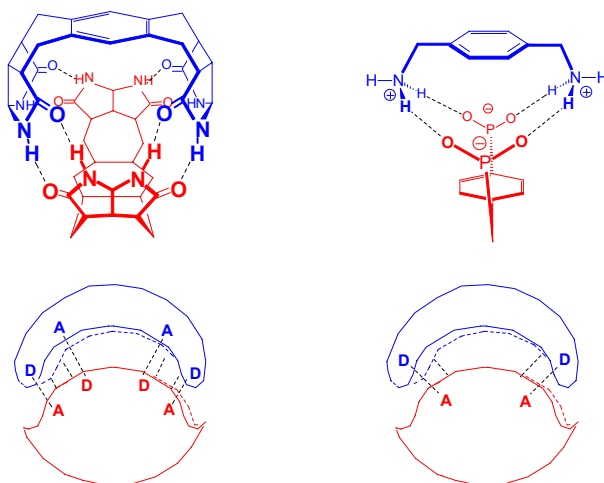


Abb. 25: Vergleich von bekannten selbstorganisierten molekularen Strukturen bestehend aus selbstkomplementären Bausteinen (z. B. Rebek's Tennisball) und unserem einfachen System basierend auf komplementären Einheiten. D/A = Wasserstoffbrückendonor/akzeptor. Das System auf der linken Seite wird nur in Chloroform durch Wasserstoffbrücken zusammengehalten, während sich unser System auf der rechten Seite ionischer Wasserstoffbrücken bedient, die auch in polaren organischen Medien wie d_6 -DMSO und Methanol stark genug sind.

Zu Beginn dieser Untersuchungen beobachteten wir, daß α,ω -Bisphosphonatanionen mit α,ω -Diammoniumkationen 1:1-Komplexe eingehen. Moleküldynamische Berechnungen erzeugten reproduzierbar ein hochsymmetrisches cyclisches Arrangement aus vier alternierenden positiven und negativen Ladungen, verknüpft über vier lineare Wasserstoffbrückenbindungen. Diese einfachen dreidimensionalen Strukturen erinnern in gewisser Weise an Rebek's Tennisball (Abbildung 25). In beiden Fällen handelt es sich um geometrisch ineinandergreifende Bausteine, die miteinander über Wasserstoffbrücken in Wechselwirkung treten können und dabei kugelförmige Strukturen mit hoher Symmetrie ausbilden.

Bisphosphonate und Diammoniumverbindungen sind allerdings ionische Spezies, und sollten deswegen auch in sehr polaren organischen Lösungsmitteln starke Komplexe hervorbringen.

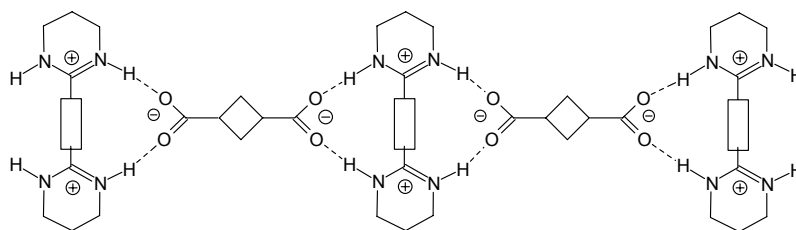


Abb. 26: Hosseini's supramolekulares Netzwerk aus Dicarboxylaten und verbrückenden Bisamidiniumderivaten.

Diese ionischen Assoziate kann man mit den von Hosseini et al. beschriebenen zweidimensionalen Netzwerken vergleichen, die aus Kombinationen von planaren Bisamidiniumsalzen und Dicarboxylaten erhalten wurden (Abbildung 26).^[134] Während unserer ersten Untersuchungen haben wir äquimolare Lösungen aus dem Xylylenbisphosphonat^[135] und dem jeweiligen Diammoniumsalz miteinander gemischt. Einen ersten Hinweis für eine starke Bindung erhielten, als regelmäßig die 1:1-Komplexe mit *p*-Xylylenderivaten quantitativ und analytisch rein aus DMSO-Lösung ausfielen. Dagegen waren die *m*-Xylylenderivate gut löslich und lieferten scharfe ¹H-, ¹³C und ³¹P-NMR Signale.

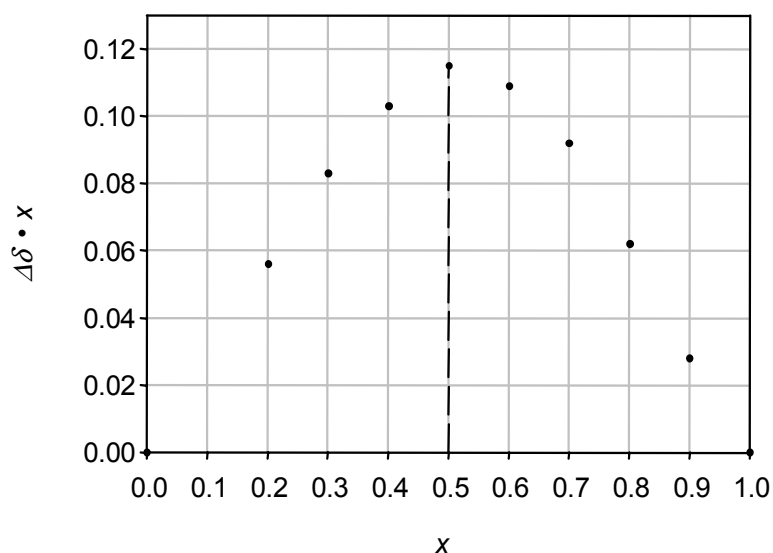


Abb. 27: Job-Plot für den Komplex zwischen Bisphosphonat **4** und Histidinmethylester **23**.

Dies spricht gegen höhere Oligomerstrukturen in Lösung. Anhand von Job-Plots wurden auch in Lösung eine definierte 1:1-Komplexstöchiometrie ermittelt.^[136]

Die in Abbildung 28 postulierte Komplexgeometrie wird ferner durch den starken Hochfeldshift für die benzyliche Diammoniummethylengruppe unterstützt (entschirmender Effekt des Wirtbenzenrings). Ein weiterer Indikator ist der starke Tieffeldshift der aromatischen Gastprotonen H-4 bis H-6 im Komplex zwischen **4** und **18**. Um sterische Spannungen zu vermeiden, muß sich der aromatische Gastbenzenring genau über eine Phosphonatgruppe des Wirtes legen.

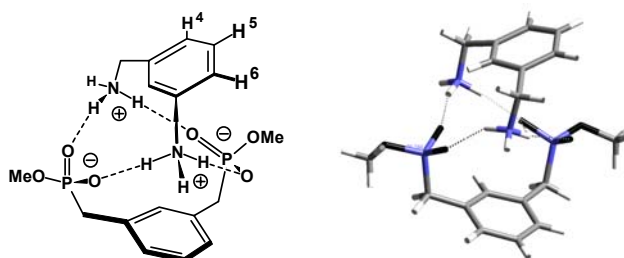


Abb. 28: Energieminimierte Struktur des Komplexes zwischen *m*-Xylylenbisphosphonat **4** und dem *m*-Xylylendiammonium Salz **18**. Links: Lewis-Struktur. Rechts: Zylindermodell (Cerius², MSI, Dreiding 2.21).

Wir führten NMR-Titrationen des Bisphosphonats **4** mit einer Vielzahl an Diammoniumsalzen in DMSO durch und ermittelten die Bindungskonstanten wie üblich anhand nichtlinearer Regression.^[137] Wie in Tabelle 6 aufgeführt, liegen alle Werte für K_a zwischen 10^3 und 10^4 M^{-1} .

Tabelle 6: Assoziationskonstanten K_a für die 1:1-Komplexe zwischen α,ω -Diammonium derivaten und **4** aus ¹H-NMR-Titrationen in DMSO bei 20 °C.^[a]

Diamin-Hydrochlorid	$K_a \text{ [M}^{-1}\text{]}$	Diamin-Hydrochlorid	$K_a \text{ [M}^{-1}\text{]}$
1,2-Diaminocyclohexan 19	$1.4 \cdot 10^3$	<i>N</i> -Methyl-1,3-diaminopropan 21	$3.2 \cdot 10^3$
<i>m</i> -Xylylendiamin 18	$1.6 \cdot 10^3$	Lysinmethylester 22	$5.0 \cdot 10^3$
1,3-Diaminopropan 20	$2.8 \cdot 10^3$	Histidinmethylester 23	$8.0 \cdot 10^3$
		Argininmethylester 24	$1.6 \cdot 10^3$

^[a] Wegen der stark hygroskopischen Eigenschaften beider Titrationspartner enthielt die d₆-DMSO-Lösung ~0.1% Wasser. Fehler in K_a sind Standardabweichungen aus der nichtlinearen Regression; sie wurden zu $\leq 50\%$ für K_a mit 10^3 M^{-1} berechnet.

Diese Werte sind jedoch nicht viel höher als die Assoziationskonstanten von **4** mit einfachen Monoaminen.^[138] Offensichtlich sind die Bindungsdistanzen und Winkel in dem Bisphosphonat-Bisammonium-Wasserstoffbrückenbindungsnetzwerk noch nicht ideal. Das könnte damit zusammenhängen, daß die zweite Ammoniumgruppe immer erst die erste Ammoniumgruppe aus der zuvor gebildeten chelatartigen Anordnung durch beide Phosphonatgruppen verdrängen muß, damit es zum postulierten Bindungsmodus kommen kann. Außerdem stoßen sich in den kleinen Ionenclustern die gleichsinnig geladenen Teilchen gegenseitig ab. Interessanterweise wachsen die Bindungskonstanten mit steigender Länge der Alkylketten zwischen den beiden Enden der Diamine (**18** - **22**). Da der Bisphosphonatabstand in allen Fällen immer der Gleiche bleibt, beschreiben diese Messungen den Verlust an Präorganisation des Gastmoleküls bei gleichzeitigem Zugewinn an Flexibilität.^[139]

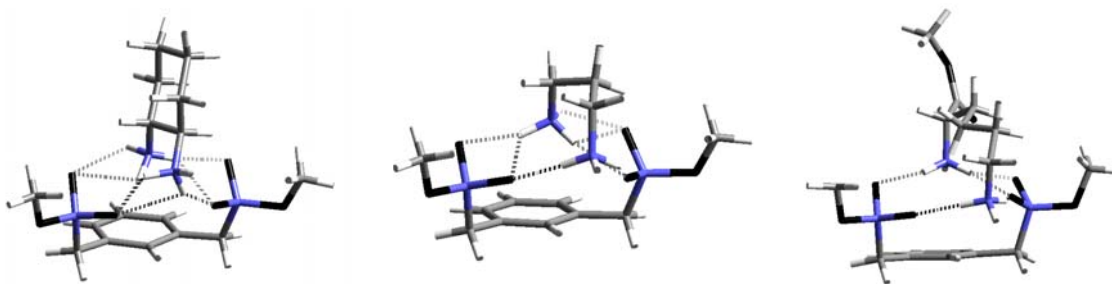


Abb. 29: Molekülmechanische Berechnungen für die Komplexe zwischen **4** und α,ω -Diammoniumsalzen mit wachsender Kettenlänge. Von links nach rechts: 1,2-Diaminocyclohexan **19**; 1,3-Diaminopropan **20**; Lysinmethylester **22**.

Die höchsten gemessenen Assoziationskonstanten wurden für zwei basische Aminosäuren bestimmt. Histidinmethylester **23** zeigt ein interessantes Verhalten, weil während der NMR-Titration beide aromatischen Imidazolium CH-Protonen um 1.1 und 1.2 ppm zu hohem Feld shiften. Der Imidazoliumring gelangt offensichtlich in den Anisotropiekegel des Wirtaromaten. Bei einer Lage des Imidazoliumrings parallel oberhalb des aromatischen Rings des Wirtes können zusätzliche π -Kation- als auch π - π -Wechselwirkungen entstehen.^[140] Energieminimierungen und Monte-Carlo-Simulationen berechnen die in Abbildung 30 a gezeigte Struktur, die voll mit den im NMR gefundenen Effekten übereinstimmt. Eine ähnliche Struktur wird auch für den Komplex aus **4** mit Argininmethylester **24** vorgeschlagen. Hier wird die Guanidiniumeinheit direkt über dem Benzenring des Wirtmoleküls positioniert, wodurch erneut starke π -Kation und π - π Wechselwirkungen ausgebildet werden (Abbildung 30 b).^[141]

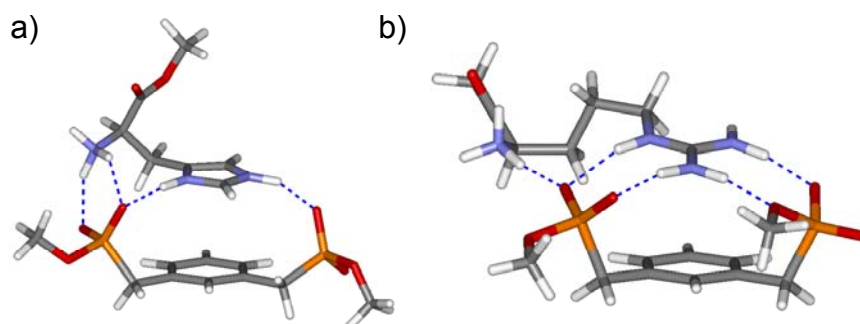


Abb. 30: Aus Konformationsanalysen in Wasser gefundene Komplexgeometrie für die Komplexe zwischen dem Wirtmolekül **4** und a) Histidinmethylester **23**; b) Argininmethylester **24**. Der Aromatenabstand beträgt etwa 3.5 Å.

Kürzlich durchgeführte Bindungsexperimente mit einer verwandten Bisphosphonatpinzette und Argininmethylester erzeugten merklich kleinere Bindungskonstanten ($5.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$) da eine gewinkelte Diphenylsulfonsäuregruppe als Scharnier zwischen den beiden Phosphonatgruppen die Bildung einer π -Stapelungen mit dem Guanidiniumion des Arginins ausschloß.

Anslyn^[142] und Lehn^[143] haben bereits demonstriert, daß es möglich ist, durch eine effektive Kombination von drei oder vier Ionenpaaren und der Ausnutzung von hydrophoben Wechselwirkungen starke Bindung in Wasser zu erzielen. Das Trisphosphonat **25** ist die logische Weiterentwicklung des oben bereits diskutierten Konzeptes der alternierenden Ladungen.

Diese Verbindung sollte in der Lage sein, C_3 -symmetrische Komplexe mit einem passenden komplementären Trisammoniumliganden auszubilden. Molekülmechanische Berechnungen zeigen, daß so eine hochsymmetrische kugelförmige Komplexgeometrie mit fast vollständig linearen Wasserstoffbrückenbindungen^[144] und einer alternierenden Anordnung von gegenseitig geladenen funktionellen Gruppen erhalten werden kann. Diese Komplexstruktur sollte durch den Einfluß multipler chelatartiger Salzbrücken den Berechnungen zufolge wesentlich stabiler sein als der vergleichbarer einfacher Ionenpaare^[145] und somit den Zugang zu stabilen Komplexen auch in polaren Lösungsmitteln wie Methanol oder Wasser eröffnen (Abbildung 32).

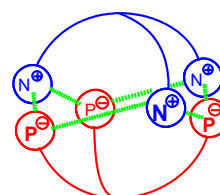


Abb. 31: Schematische Darstellung eines $3^+, 3^-$ -Komplexes.

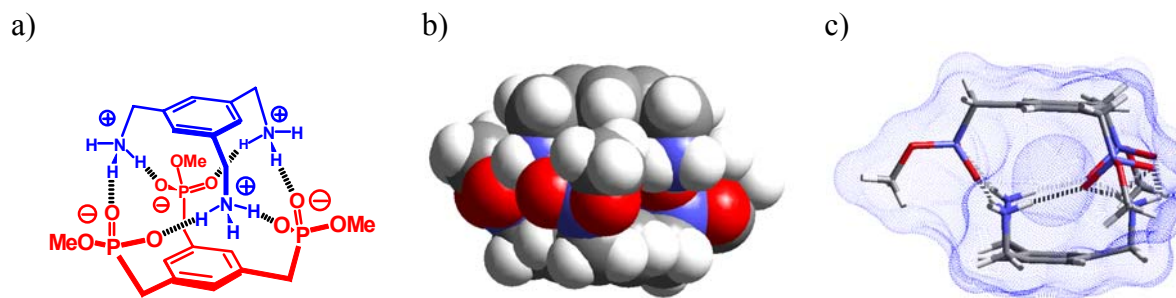


Abb. 32: Energieminimierte Struktur des Komplexes zwischen 1,3,5-Trisphosphonat **25** und seinem analogen Triammoniumsalz: a) Lewis Struktur; b) Vorderansicht des entsprechenden CPK-Modells; c) Berechnete van-der-Waals Oberfläche dargestellt als Connolly Oberfläche (vom Lösungsmittel erreichbarer Bereich des Komplexes) mit interner Kavität.

Das dreizählige Phosphonatanion **25** als anionischer Schlüsselbaustein konnte über eine fünfstufige Synthese aus Benzentricarbonsäure in sehr guter Ausbeute dargestellt werden. Hierbei wurde 1,3,5-Benzentricarbonsäure mit Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Trisalkohol reduziert und anschließend mit Phosphortribromid umgesetzt. Der Michaelis-Arbuzow-Reaktion mit Trimethylphosphit folgte im letzten Schritt die selektive Monodealkylierung mit Tetrabutylammoniumhydroxid, welches ohne störende Nebenprodukte sauber zum gewünschten Hauptprodukt reagiert. Das resultierende C_3 -symmetrische Tetrabutylammoniumsalz lässt sich in Lösungsmitteln der unterschiedlichsten Polaritäten lösen.

Das zweite anionische Rezeptormolekül **26** konnte ich analog der obigen Reaktion ebenfalls in guter Ausbeute aus 1,3,5-Tris(bromomethyl)-2,4,6-trimethylbenzen erhalten.

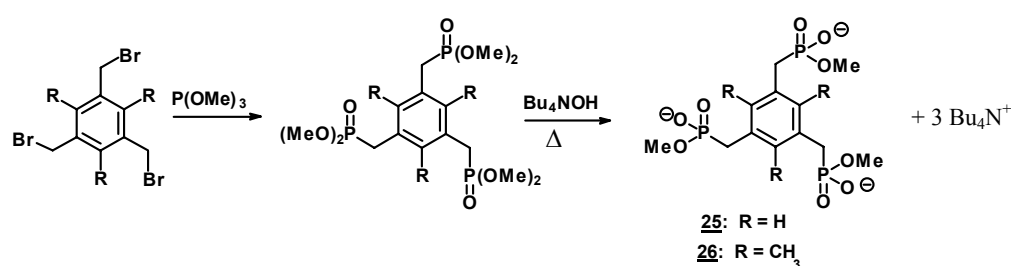


Abb. 33: Synthese der Trisphosphonat-Bausteine.

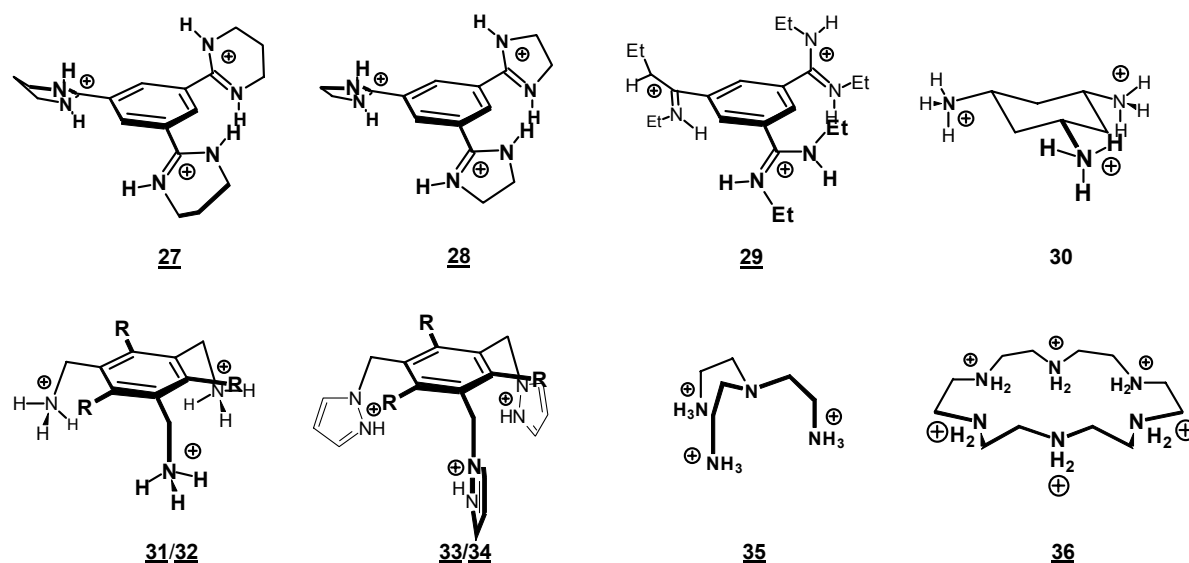


Abb. 34: C_{3v} -symmetrische Triammonium-/Trisamidiniumkationen und Hexaza-18-krone-6 **36**, die in ^1H -NMR-Titrationen mit dem Trisphosphonat **25** eingesetzt wurden. Alle Strukturen sind in der für die Komplexierung nötigen Konformation dargestellt.

Die korrespondierenden Trikationen sind verschiedene Triammonium- und Trisamidiniumsalze, die in ihrer Komplexkonformation alle eine C_3 -Symmetrie, jedoch unterschiedlich viele Rotationsfreiheitsgrade besitzen. Sie wurden anhand etablierter Methoden synthetisiert. Die cyclischen Trisamidine **27** und **28** wurden aus Benzen-1,3,5-tricarbonsäure hergestellt.^[146] Das Trisamidin **29** wurde in einer zweistufigen Synthese aus dem entsprechenden Ethylamid nach Umsetzung zu einer Imidoylechlorid Zwischenstufe erhalten.^[147] Cyclohexantriamin **30** wurde aus *cis,cis*-1,3,5-Cyclohexantricarbonsäure via Curtius Umlagerung erhalten.^[148] Die Mesitylentriamine **31** und **32** entstanden über die entsprechenden Trisphthalimide mit anschließender Hydrazinolyse (Abbildung 35). Schließlich wurden die Tris(pyrazolyl)substituierten Mesitylene **33** und **34** aus den zugehörigen 1,3,5-Tris(bromomethyl)benzenen durch dreifache nukleophile Substitution mit Pyrazol dargestellt (Abbildung 36).^[149] C_3 -symmetrische Trispyrazolverbindungen wie **33** und **34** in der freien Basenform wurden erst kürzlich als metalleinlagernde Liganden^[150] und als hoch effiziente Ammoniumrezeptoren benutzt.^[151] Kristallstrukturen der Komplexe zeigen, daß alle Pyrazolgruppen nur in eine Richtung vom Zentrum des Benzenrings aus orientiert sind und die basischen Stickstoffatome ins Innere des Moleküls zeigen.

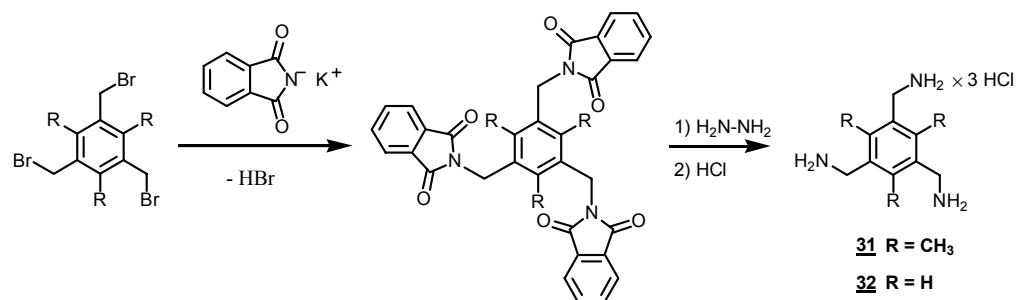


Abb. 35: Synthese der Mesityl triammonium-Bausteine.

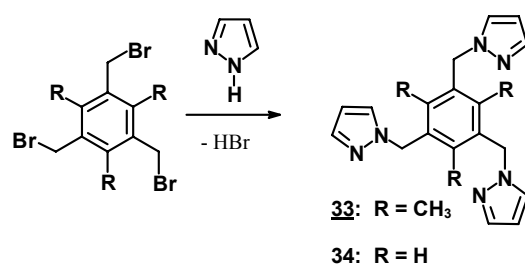


Abb. 36: Synthese der Trispyrazolylbenzen-Bausteine.

Dieses neue Konzept, bei dem eine große Zahl an möglichen halbschalenförmigen Molekülen miteinander kombiniert werden und so den Zugang zu Assoziaten mit variierbarer Größe und Geometrie ermöglicht, bietet eine entscheidende Verbesserung im Vergleich zu der „ein Baustein - ein Komplex“ Vorgehensweise, bei der ein selbstkomplementäres Molekül ausschließlich sich selber komplexiert.^[152]

Alle Komplexe, die mit **25** und verschiedenen trikationischen Komponenten, hergestellt wurden, erzeugten scharfe NMR Signale, genauso wie eine perfekte 1:1 Stöchiometrie. Dies konnte anhand von Job's Methode der kontinuierlichen Variation gezeigt werden. Ein mittels chemischer Ionisation erzeugtes Massenspektrum liefert einen schwachen Molekülionenpeak für einen 1:1-Komplex aus **25** und Trisamidin **29** (1% bei $m/z = 792 \text{ M} + \text{NH}_4^+$). Es konnte kein weiterer Peak von höheren Aggregaten gefunden werden. Die Elektronsprayionisations-Massenspektroskopie (ESI-MS) ist eine wesentlich mildere Technik, die sich in diesem und ähnlichen Fällen als vorteilhaft erwiesen hat. So konnte ein ESI Massenspektrum des gleichen Komplexes aus einer 10^{-7} M Lösung in Methanol erhalten werden. Der Molekülionenpeak $\text{M} + \text{H}^+$ (7% bei $m/z = 775$) konnte im positiven Massenbereich detektiert werden; aber auch im negativen Massenbereich wurde ein M^- Ionenpeak (5% bei $m/z = 774$) gefunden.

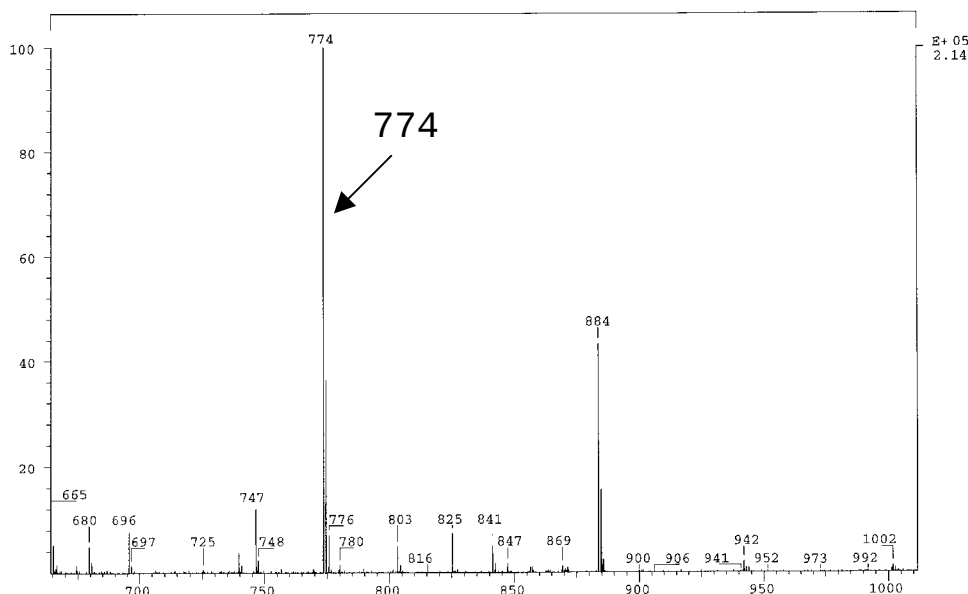


Abb. 37: ESI-Massenspektrum des Komplexes zwischen Trisphosphonat **25** und Trisamidin **29** aus einer 10^{-7} M Lösung in Methanol. Der Molekülionenpeak $m/z = 774$ wurde im negativen Massenbereich gefunden. Es konnten keine Peaks jenseits von $m/z = 1000$ detektiert werden.

Offensichtlich kann die Kapsel also mit ihrem anionischen Baustein ein Proton aufnehmen, ohne auseinander zu fallen. Mit dem ESI-MS steht ein wirksames analytisches Instrument zur Verfügung, mit dem auch Veränderungen in jeder Halbschale der ionischen Kapsel detektiert werden können.

In den ^1H -NMR-Spektren der Komplexe überstiegen komplexierungsinduzierte Hochfeldshifts der CH-Protonen in manchen Fällen 0.5 ppm in DMSO, was für eine starke Bindung spricht. Die aus NMR-Titrationsen ermittelten Assoziationskonstanten K_a einiger spezieller Gäste in DMSO sind in Tabelle 7 zusammengefaßt.

Alle Ergebnisse zeigen eine leicht gestiegene Affinität dieser C_3 -symmetrischen komplementären Gegenstücke im Vergleich zu den oben diskutierten Dikation-Dianion Komplexen, wenn auch der Unterschied nicht besonders groß ist. Molecular Modeling Untersuchungen zeigten jedoch, daß die cyclischen Amidine **27** und **28** ihre Amidineinheit aus der Ebene des zentralen Benzenrings herausdrehen müssen, um eine Komplexierung mit dem Trisphosphonat **25** einzugehen (Abbildung 38).

Tabelle 7: Assoziationskonstante K_a für die 1:1-Komplexe zwischen ausgewählten Trikationen und Trisphosphonat **25** aus ^1H -NMR-Titrationsen in DMSO bei 20°C.^[a]

Trisamidin-Hydrochlorid	$K_a [\text{M}^{-1}]$	Weitere C_3 -symmetrische Kationen	$K_a [\text{M}^{-1}]$
Trisimidazolin 27	$9.5 \cdot 10^3$	Guanidinium	$3.6 \cdot 10^4$
Tris(tetrahydropyrimidin) 28	$2.1 \cdot 10^4$	1,4,7-Triazacyclononan	$(2:1)^{[b]}$

^[a] Wegen der stark hygroskopischen Eigenschaften beider Titrationspartner enthielt die d_6 -DMSO-Lösung ~0.1% Wasser. Fehler in K_a sind Standardabweichungen aus der nichtlinearen Regression; sie wurden zu $\leq 50\%$ für K_a mit 10^4 M^{-1} berechnet. Die stark sigmoide Bindungskurve konnte nicht mit den konventionellen 2:1-Methoden angefitet werden, es wird eine hoch kooperative Bindung angenommen.

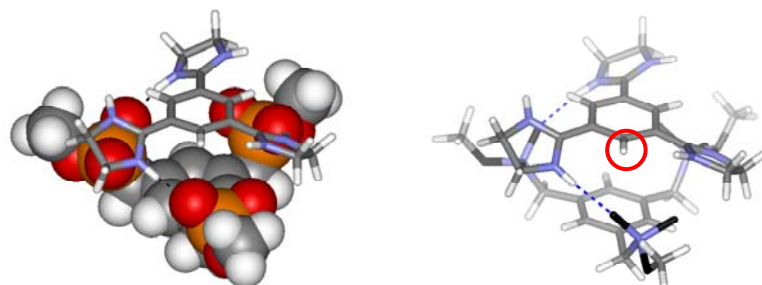


Abb. 38: Anhand von molekularmechanischen Berechnungen vorgeschlagene Komplexgeometrie zwischen Trisimidazolin **27** und Trisphosphonat **25** (Im roten Kreis das aromatische Sensorproton des Wirts).

Das Ergebnis ist der Verlust von Delokalisationsenergie, der sich in den verhältnismäßig niedrigen Bindungskonstanten widerspiegelt. Weiterhin konnte ein merklicher Hochfeldshift des aromatischen Sensorprotons^[153] im Wirt beobachtet werden, offensichtlich ziehen also die bei der Komplexierung verdrehten Amidiniumsubstituenten nicht länger Elektronendichte aus dem benachbarten Benzenring.^[154] Das Guanidiniumkation ist ebenfalls C_3 -symmetrisch, doch obwohl es nur eine positive Ladung trägt, ist seine Bindungskonstante größer als die der Trikationen **27** und **28**. Dieser Effekt ist wahrscheinlich zusätzlich vorhandenen π -Kation Wechselwirkungen zuzuschreiben, die sehr effektiv werden, wenn die Guanidiniumeinheit direkt oberhalb des zentralen Phenylrings lokalisiert wird. Berechnungen zeigen, daß dies in einem nahezu idealen Abstand von 3.2 Å geschieht (Abbildung 39).

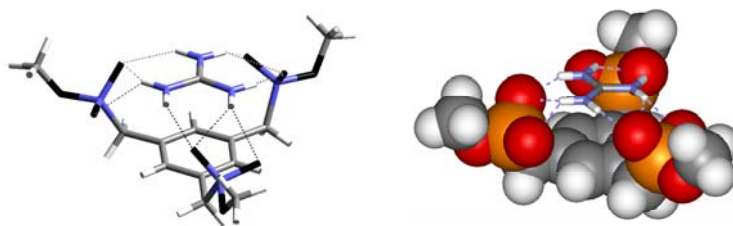


Abb. 39: Vorgeschlagene Komplexstruktur zwischen dem freien Guanidiniumion und **25**. Bemerkenswert ist der enge Kontakt zwischen Kation und der π -Fläche.

Mit der kleinsten Azakrone 1,3,7-Triazacyclononan erhält man eine stark sigmoidale Bindungskurve, die ihren Sättigungspunkt erst nach der Zugabe von zwei Äquivalenten des Trisphosphonats **25** erreicht. Wie der daraufhin erstellte Job-Plot beweist, wird tatsächlich ein 2:1 Komplex gebildet mit einem hohen Maß an Kooperativität. Die Bindung des ersten Trisphosphonats orientierte die Azakrone so vor, daß das Andocken des zweiten Moleküls von **25** begünstigt ist.

Mit besser vororientierten Gastmolekülen, steigt die Bindungsenergie stark an und wird zu hoch, um in DMSO anhand von NMR Methoden hinreichend genau bestimmt werden zu können. Deswegen ging ich bei den Messungen zu dem polareren Lösungsmittel Methanol über, in welchem die Assoziationskonstanten für reine elektrostatische Wechselwirkungen normalerweise um etwa zwei Größenordnungen gegenüber DMSO verringert werden. Auch in Methanol konnte die gewünschte 1:1-Zusammensetzung der Komplexe wieder mit Job's-Methode der kontinuierlichen Variation in allen Fällen bestätigt werden. Die Veränderung der chemischen Verschiebung für verschiedene CH-Protonen überstieg sogar in Methanol 0.3 ppm, wieder ein Hinweis auf starke Assoziation. Alle verfolgten NMR-Signale blieben scharf. Wir gehen auch hier wieder davon aus, daß es sich bei den untersuchten Komplexen nicht um höhere Aggregate wie oligomere oder gar polymere Molekülbänder handelt. Bei den daraufhin durchgeführten ^1H -NMR-Titrationsen wurde in allen Fällen eine gute Übereinstimmung zwischen den experimentell ermittelten und den theoretisch berechneten Kurven für eine 1:1-Bindungsisotherme gefunden. In Methanol liegen die ermittelten Assoziationskonstanten im Bereich zwischen 10^3 M^{-1} und 10^6 M^{-1} (Tabelle 8). Sie sind also bis zu fünf Größenordnungen größer als die der zuvor untersuchten C_{2v} -symmetrischen Molekülverbände.

Tabelle 8: Assoziationskonstante K_a und die freie Bindungsenthalpie $\Delta G = -RT \ln K_a$ für 1:1-Komplexe zwischen symmetrischen Triationen und **25**, ermittelt anhand von $^1\text{H-NMR}$ -Titrationen in Methanol und Wasser bei 20 °C.

Triation ^[a]	$K_a [\text{M}^{-1}]$	$-\Delta G$	$K_a [\text{M}^{-1}]$	$-\Delta G$
	in CD_3OD	$[\text{kcal mol}^{-1}]$	in $\text{D}_2\text{O}^{[c]}$	$[\text{kcal mol}^{-1}]$
Tris(tetrahydro-pyrimidin) 27	$1.8 \cdot 10^3 \pm 18\%^{[b]}$	4.4	–	–
Trisimidazolin 28	$3.0 \cdot 10^3 \pm 16\%^{[b]}$	4.7	–	–
Tren 35	$4.8 \cdot 10^4 \pm 48\%$	6.4	$3.8 \cdot 10^3 \pm 14\%$	4.9
Mesitylentriamin 31	$8.0 \cdot 10^4 \pm 34\%$	6.7	$2.6 \cdot 10^3 \pm 13\%$	4.6
Mesitylentriamin 32	$1.4 \cdot 10^5 \pm 11\%$	7.0	$4.0 \cdot 10^3 \pm 6\%$	4.9
Cyclohexantriemin 30	$9.9 \cdot 10^5 \pm 32\%$	8.1	$1.1 \cdot 10^3 \pm 15\%$	4.1
Trispyrazol 33	$9.8 \cdot 10^5 \pm 10\%$	8.0	–	–
Trispyrazol 34	$1.0 \cdot 10^6 \pm 23\%$	8.1	–	–
Trisamidin 29	$1.1 \cdot 10^6 \pm 8\%$	8.2	$1.0 \cdot 10^3 \pm 9\%$	4.1

^[a] Ammonium- und Amidiniumchloride (außer **30**, welches als Bromid vorlag). ^[b] Fehler sind Standardabweichungen. ^[c] $\text{pD} \cong 7.0$.

In keinem der Fälle konnte ein komplexierungsinduzierter Shift für die Tetrabutylammonium-Gegenionen gefunden werden, obwohl diese eine wichtige Rolle in der ersten Phase des Bindungsprozesses spielen könnten. Es ist denkbar, daß noch vor der Komplexierung zum Beispiel die Chloridgegenionen die kationischen Bindungsstellen des Gastmoleküls besetzen, und anschließend von den Phosphonatgruppen verdrängt werden. So könnten schon die Gegenionen ein Netzwerk aus alternierenden positiven und negativen Ladungen ausbilden und für ein gewisses Maß an Vororientierung sorgen.

Offensichtlich ist die gegenseitige Bindungsaffinität der C_3 -symmetrischen komplementären Komponenten stark abhängig von stereoelektronischen Effekten. Während das vollkommen konjugierte, planare Trisimidazolin **27** und das verwandte Tris(tetrahydropyrimidin) **28** für eine Komplexierung mit **25** stark verdreht werden müssen, ist das Tris(aminoethyl)amin **35** viel zu flexibel, da hier Rotationen um neun Bindungen eingefroren werden müssen.

Demgegenüber stehen das Trisamidin **29** und das Cyclohexantriemin **30**, die beide für die Komplexierung sehr gut vororientiert sind. Das N,N' -diethylsubstituierte Amidin **29** mit

seinen sterisch anspruchsvollen Ethylgruppen bevorzugt während der Komplexbildung mit **25** nach dem ^1H -NMR Spektren die (*E,Z*) Konfiguration gefunden (Abbildung 40 a).

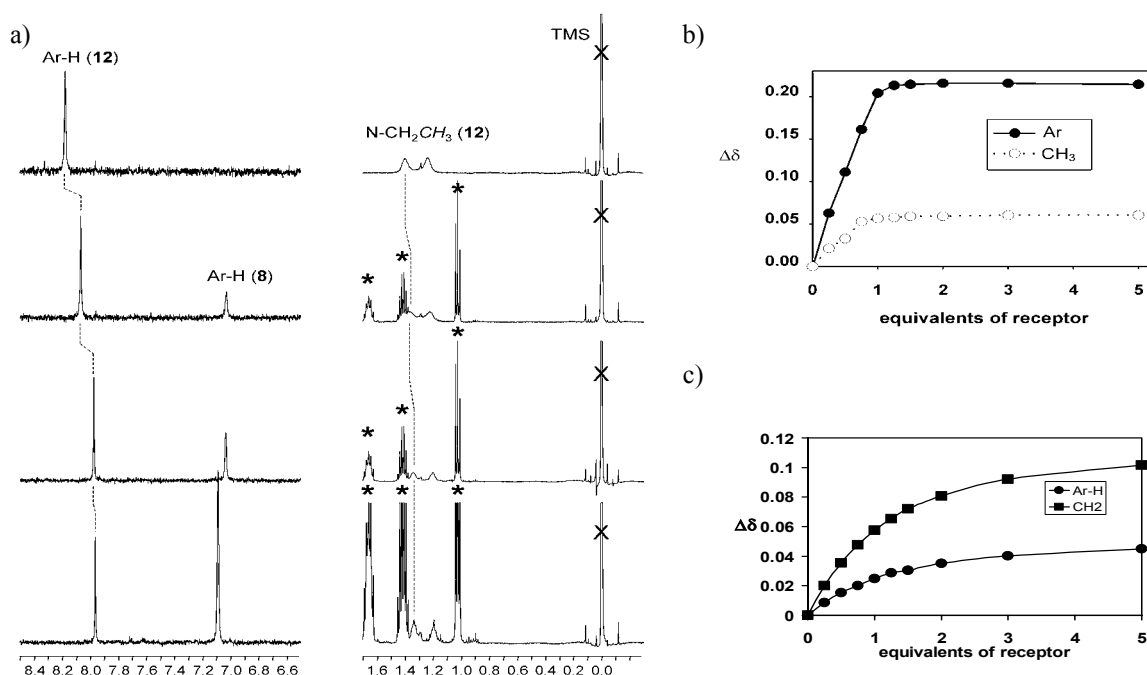


Abb. 40: a) NMR-Titration von **29** mit **25** (von oben nach unten: 0, 0.5, 1.0 und 2.0 Äquivalente Zugabe von **25**). Zwei getrennte Signalsätze für die *N*-Ethylgruppen signalisieren, daß das Amidin sich in der bevorzugten (*E,Z*)-Konfiguration entlang der partiellen C–N-Doppelbindung befindet. Tetrabutylammoniumsignale sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. b) Die NMR -Titrationsskurve zeigt die Änderung der chemischen Verschiebung $\Delta\delta = \delta_{\text{betrachtet}} - \delta_0$ für zwei ^1H -NMR-Signale des Trisamidins **29** ($c = 0.1$ mM) bei Zugabe des Trisphosphonats **25** in CD_3OD . c) Typische NMR-Titrationsskurve für Mesitylensäure **31** mit **25** in D_2O .

Weiterhin sind alle drei Amidinprotonen von **29** in ihrer günstigsten Anordnung bereits vor der Komplexbildung stark gegenüber dem zentralen Benzenring verdreht, was man anhand der chemischen Verschiebung der aromatischen Protonen in den ^1H NMR Spektren erkennen kann. So weisen die zentralen aromatischen Protonen von **29** eine chemische Verschiebung von $\delta_{\text{H}} \sim 8.0$ auf, während die vergleichbaren aromatischen Protonen der cyclischen Amidine zu tiefem Feld hin verschoben sind und Signale bei **27** $\delta_{\text{H}} \sim 8.4$ beziehungsweise bei **28** $\delta_{\text{H}} \sim 8.9$ liefern. Dies stimmt auch mit Kristallstrukturen überein, in denen der Torsionswinkel zwischen einer einfachen *N,N'*-diethyl-substituierten Amidiniumgruppe und dem angrenzenden Phenylsubstituenten bereits $66\text{--}72^\circ$ beträgt. Präorganisation erhöht die Bindungskonstante (Abbildung 40 b-c).

Die großen Unterschiede zwischen den einzelnen Bindungskonstanten für Komplexe aus **25** und den C_3 -symmetrischen Triaktionen spiegeln unter anderem das unterschiedliche Maß an Vororientierung beider Komplexierungspartner wider.^[155] Es ist bekannt, daß Selbstorganisationsprozesse von einem empfindlichen Gleichgewicht zwischen Enthalpiegewinn und Entropieverlust bestimmt werden. Beide Komponenten des Komplexes sind flexible Moleküle, mit mehreren rotierbaren Bindungen, die für die Komplexierung konformativ fixiert werden müssen. Der erforderliche Entropieverlust, der für den hier vorgestellten Selbstorganisationsprozeß benötigt wird, liegt zwischen dem des Rebek'schen Tennisballs (zusammengesetzt aus starren Halbschalen) und den Whitesides'schen Rosetten (bestehend aus hoch flexiblen Komponenten).^[156] Mehrere andere Gruppen haben die Multivalenz von polytopen Liganden, oft auch in pseudo C_3 -symmetrischen Arrangements, ausgenutzt.^[157] Im Prinzip kann die freie Enthalpie bei der Assoziation eines dreiwertigen Rezeptor-Ligandsystems auch dem dreifachen Betrag des einwertigen Analogons entsprechen, wobei der Entropieverlust im Idealfall in der gleichen Größenordnung liegen sollte. Tatsächlich sind die meisten Fälle wesentlich komplexer. Oft führt die erhöhte Rigidität der Spacer zu einer Reduzierung der Torsionsentropie, bewirkt eine ungünstige Präorganisation, und die freie Bindungsenthalpie sinkt.^[158] Flexiblere Spacer erlauben dagegen einen „induced-fit“ Prozeß, wie er für Enzyme postuliert wird.^[159] Weil in unserem Beispiel drei Haftgruppen kovalent an einem Aromaten gebunden sind, fallen nur Rotationsfreiheitsgrade ins Gewicht. Nach Whitesides' Konformations-Entropie-Modell, besitzen die benzyllischen C-C- ($12 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) genau wie die C-P Bindungen ($11 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) mehr Rotationsentropie als C-N Bindungen ($7 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$).^[160] Die gesamte Änderung der Konformationsentropie kann nach diesem Modell als Summe der Einzelbeiträge der eingefrorenen Torsionen betrachtet werden. Wenn die Bindungsenthalpie für die cyclische Phosphonat/Ammonium-Anordnung als konstant angesehen werden kann, sollte die Änderung der freien Bindungsenergie für die Trisammoniumionen mit einer unterschiedlichen Anzahl an flexiblen (rotierbaren) Bindungen die Gesamtänderung in der Torsionsentropie widerspiegeln. Diese Korrelation konnte tatsächlich bei den Komplexen aus **25** mit **30**, **32** und **35** wiedergefunden werden. In den Gästen sind jeweils drei, sechs beziehungsweise neun frei rotierbaren Bindungen vorhanden. Voraussetzung für diese Entropiebetrachtungen ist natürlich eine konstante Solvationsenthalpie und -entropie für alle drei Systeme. Diese könnte eventuell über Mikrokalorimetrie bestimmt werden.

Erstaunlicherweise sind die stärksten komplementären Triaktion-Trianion Komplexe sogar in Wasser stabil. Zum besseren Verständnis des Selbstorganisationsprozesses der Halbschalen

ist in diesem Solvenz eine präzise Bestimmung von Komplexbildungsenthalpie und -entropie unumgänglich. Dazu bietet sich neben der temperaturabhängigen NMR-Spektroskopie^[161, 162] vor allem die noch empfindlichere Mikrokalorimetrie an.^[163 – 165] Sie bietet erstens eine zur NMR-Titration alternative Methode Bindungskonstanten zu bestimmen und zweitens die Möglichkeit, durch Messung der Reaktionswärmen auf die Reaktionsentropie zu schließen. Die Fragestellung nach dem Wechselspiel von ΔH und ΔS -Beiträgen bei Systemen mit vorwiegenden Salzbrücken ist auch für das rationale Medikamentendesign von großer Bedeutung. Die mit unseren Aggregaten durchführbaren Experimente sollen modellhaft neue Erkenntnisse über Solvenseffekte bei vorwiegend elektrostatischen Wechselwirkungen leisten.

Bei der mit **25** und **29** durchgeführten isothermalen Titration wurden insgesamt zwei Äquivalente der in Wasser gelösten Komponente **29** in eine Lösung des Komplexbausteins **25** über 10 Injektionen steigender Menge sukzessive eingespritzt und daran die bei der Komplexierung resultierende Wärmemengenveränderung ermittelt. Der Vorteil dieser Methode liegt in dem verhältnismäßig einfachen apparativen Aufbau und der schnellen Durchführung. Bei der Komplexierung der Bausteine **25** und **29** in Wasser erhielten wir aus den mikrokalorimetrischen Messungen eine Bindungskonstante K_a von 402 M^{-1} und positive Werte für Enthalpie und Entropie in Höhe von 14.6 kJ mol^{-1} und $52.5 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$.^[166 – 169] Der Assoziationsprozeß ist also aufgrund der positiven Werte für ΔH und ΔS entropiegetrieben, hauptsächlich wegen der Freisetzung der hoch geordneten Solvathülle der unkomplexierten Komponente. Die Stöchiometrie des erhaltenen Komplexes wird in Übereinstimmung mit der NMR-Titration mit fast eins angegeben. Die bei Mikrokalorimetrie erhaltene Titrationskurve für die Komplexierung von **25** und **29** ist in Abbildung 41 dargestellt.

Ein Vergleich der Ergebnisse aus den NMR-Titrationen und der mikrokalorimetrischen Titration zeigt, daß sich in beiden Fällen Bindungskonstanten der gleichen Größenordnung ergeben (400 M^{-1} gegen 1000 M^{-1}).

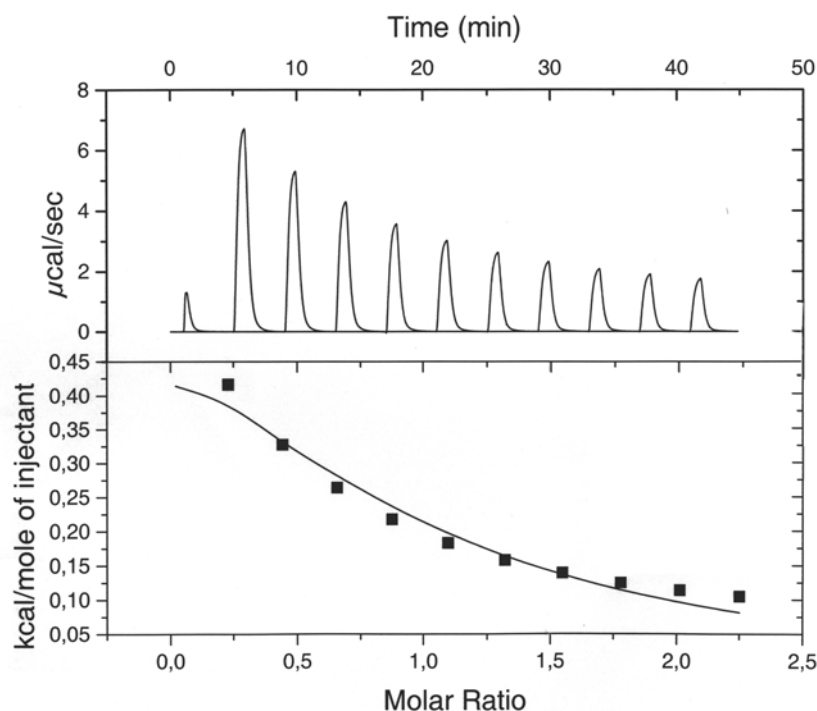


Abb. 41: Titrationskurve für den Komplex zwischen Trisphosphonat **25** und Trisamidin **29** erhalten aus mikrokolorimetrischer Untersuchung in Wasser.

Die für die verschiedenen Triationen mit **25** bestimmten Assoziationskonstanten in Wasser sind um etwa ein bis drei Größenordnungen kleiner als die in Methanol. In wäßriger Lösung dominiert der Einfluß der elektrostatischen Wechselwirkungen, weshalb das harte Ammoniumionkation effektiver gebunden werden kann als das weichere Amidiniumkation mit seinen delokalisierten positiven Ladungen. Daher werden die Werte aller beobachteten Assoziationskonstanten einheitlicher. Solch hohe Bindungsenergien unterstützen erneut die Annahme einer kugelförmigen Struktur der Komplexe. In der Mehrzahl der untersuchten C_3 -symmetrischen Anordnungen befindet sich jedes Ammoniumkation im Zentrum von zwei benachbarten Phosphonatanionen und umgekehrt. Dadurch befindet sich sowohl das Triation als auch das Trianion in einem Chelatkomplex. Die molekularen Arme, die abwechselnd von dem oberen und dem unteren Baustein kommen, erzeugen so eine kompakte ballähnliche Struktur (Abbildung 25). Ähnliche Kombinationen schwacher Mehrpunktwechselwirkungen werden schon lange von der Natur für selektive und starke Selbstorganisationsprozesse genutzt.^[170]

Es stellte sich die Frage, ob die Einführung dreier weiterer Ethyl- oder Methylsubstituenten in 2-, 4- und 6-Position des Trisphosphonats **25** die Bindung durch Präorganisation verstärken würde, ähnlich, wie dies bereits durch Anslyn und andere Gruppen mit kationischen und

neutralen Rezeptormolekülen gezeigt wurde.^[171] Aus praktischen Gründen entschieden wir uns für die Darstellung der synthetisch einfacher zugänglichen Trimethyl- anstelle der Triethylderivate.^[172] Einige Arbeitsgruppen haben diese Zentraleinheit bereits untersucht und Kristallstrukturen mit unterschiedlichen Substituenten veröffentlicht, die in allen Fällen auf der gleichen Seite des zentralen Benzenrings liegen.^[173] NMR-Titrationen mit verschiedenen Trikationen und dem erstmals dargestellten 2,4,6-trimethylierten Trisphosphonatwirtmolekül **26** zeigten erneut, daß man in Methanol eine starke Bindung und auch die spezifische Ausbildung eines 1:1-Komplexes erhält. Alle Bindungskonstanten für **26** mit den verschiedenen Trikationen sind in Tabelle 9 zusammengestellt. Ein direkter Vergleich mit den Bindungskonstanten der Komplexe des unsubstituierten Trisphosphonatwirtmoleküls **25** zeigt jedoch, daß die K_a -Werte der trimethylierten Spezies um etwa eine Größenordnung kleiner sind. Offenbar liegen im günstigsten Energiezustand nicht alle drei Phosphonatgruppen auf der gleichen Seite des zentralen Benzenrings von **26**. Das bedeutet aber, daß jeder Phosphonatarm, der für eine effektive Dreipunktbindung auf die andere Seite des zentralen Benzenrings rotieren muß, eine zusätzliche sterische Spannung erfährt, wenn er die benzyllischen Methylengruppen passiert. Dadurch sinkt natürlich die Gesamtassoziationsenergie. Das gleiche übrigens gilt für die verwandten Mesitylentriamine **31** und **32**. Aus den jeweils gemessenen Unterschieden in den Bindungsenergien kann eine Rotationsbarriere im trimethylierten **26** ermittelt werden, die für die oben erwähnte Komplexserie zwischen 0.3 und 2.1 kcal mol⁻¹ liegt.

Tabelle 9: Assoziationskonstante K_a und die freie Bindungsenthalpie $\Delta G = -RT \ln K_a$ für 1:1-Komplexe zwischen symmetrischen Triationen und trimethyliertem **26**, ermittelt anhand von ^1H -NMR-Titrationsen in Methanol bei 20 °C

Triation ^[a]	$K_a [\text{M}^{-1}]$	$-\Delta G$	$\Delta\Delta G^{[b]}$
	in CD_3OD	$[\text{kcal mol}^{-1}]$	$[\text{kcal mol}^{-1}]$
Tris(tetrahydropyrimidin) 28	$1.2 \cdot 10^2$	2.8	1.6
Tren 35	$1.4 \cdot 10^3$	4.3	2.1
Trisimidazolin 27	$1.7 \cdot 10^3$	4.3	0.3
Mesitylentriamin 31	$3.4 \cdot 10^4$	6.2	0.5
Mesitylentriamin 32	$5.8 \cdot 10^4$	6.5	0.5
Cyclohexantriemin 30	$1.9 \cdot 10^5$	7.1	1.0
Trisamidin 29	$2.1 \cdot 10^5$	7.2	1.0

^[a] Ammonium- und Amidiniumchloride (außer **30**, welches als Bromid vorlag). ^[b] Unterschiede in den ΔG -Werten für die Trisphosphonate **25** und **26**. Diese Energiedifferenzen basieren hauptsächlich auf der Rotationsbarriere für einer Phosphonatgruppen, wenn diese sich am benachbarten benzyliischen Methylsubstituenten von **26** vorbeidrehen.

Aufgrund des stark hygroskopischen Charakters der Trisphosphonate **25** und **26** konnten bisher leider keine Kristalle für kristallstrukturen gezüchtet werden. Molekülmechanische Berechnungen aller Komplexe in unterschiedlichen Umgebungen (Gasphase, Chloroform und Wasser) ergaben jedoch reproduzierbar immer wieder die gleichen symmetrischen Komplexstrukturen. Detaillierte Konformationsanalysen (Monte Carlo Simulationen, gefolgt von moleküldynamischen Rechnungen)^[174] führten stets zu globalen Minima, bei denen alle flexiblen Arme eines Moleküls in die gleiche Richtung zeigten. Beide Komplexpartner greifen wie Zahnräder ineinander und bilden auf diese Weise eine molekulare Kapsel. Berechnet man die zugehörige Connolly-Oberfläche,^[175] so erhält man im Inneren des Komplexes eine kleine Kavität, deren Hohlraum groß genug sein sollte, um kleineren Molekülen die Einlagerung zu ermöglichen. Die treibende Kraft zum Einschluß der organischen Gastmoleküle werden sicherlich zunächst hydrophobe Wechselwirkung inklusive van-der-Waals-Anziehung durch das unpolare Innere der Kapsel sein. Darüber hinaus können aber polare Gruppen der Gäste von innen Wasserstoffbrücken zu den geladenen funktionellen Gruppen entlang der Nahtstelle der Kapsel ausbilden. Wenn diese in der Summe stark genug sind, sollte ein Templateffekt zu beobachten sein, das heißt die Ausbildung der Kapsel wird

durch die Anwesenheit der Gastmoleküle erleichtert. Deswegen wurden nach bekannten, jedoch leicht modifizierten Methoden mit Formaldehyd, Methanol und Wasser Einschlußversuche durchgeführt.^[176] Hierbei wurde eine 10^{-4} M methanolische Stammlösung des Trisamidinbausteins **29** hergestellt und diese auf sieben NMR-Röhrchen gleichmäßig verteilt. In die Röhrchen drei bis sechs wurden 0.1, 1, 10 und 20 Äquivalente des jeweils betrachteten Gastmoleküls gegeben und alle NMR-Röhrchen gut durchmischt, um eine mögliche Einlagerung bereits zu diesem Zeitpunkt zu begünstigen. Die Röhrchen acht bis elf wurden mit 0.1, 1, 10 und 20 Äquivalenten des Gastmoleküls und reinem Methanol befüllt. Alle NMR-Röhrchen wurden noch 30 min stehengelassen, um zu equilibrieren, bevor in die Röhrchen zwei bis sieben eine gleichkonzentrierte methanolische Stammlösung des Trisphosphonatbausteins **25** gegeben wurde. Alle Röhrchen wurden dicht verschlossen, erneut durchmischt und zur bestmöglichen Verteilung der einzelnen Moleküle für zehn Minuten ins Ultraschallbad gestellt. Bis zur entgeltigen NMR-Messung bei etwa 25°C vergingen in den meisten Fällen noch weitere drei bis fünf Stunden. Bei der Auswertung der Messungen dienten die NMR-Röhrchen eins und sieben als Referenz für die jeweils unkomplexierten Bausteine **25** und **29**. Die zweite Probe stand als Bezugssystem für den fertig ausgebildeten 1:1-Komplex ohne jeglichen Gasteinfluß und die Proben sieben bis elf dienten als Vergleich für die Lösungen des reinen Gastes in den jeweiligen Konzentrationen. Die restlichen NMR-Röhrchen (drei bis sechs) sollten bei einem möglichen Einschluß in die Kavität des 1:1-Komplexes aus **25** und **29** neue oder zumindest verschobene ^1H -NMR-Signale liefern. An spezifischen Protonensignalen sollten bei der Inklusion des Gastes durch die vollkommen andere chemische Mikroumgebung im Inneren der Kapsel drastische CIS (complexation induced shifts) beobachtet werden. Allgemein wurden bisher zwei Arten von Einlagerungsprozessen beschrieben: so kann ein schneller Austausch zwischen in der Kapsel eingeschlossenen und unkomplexierten Gastmolekülen vorliegen, in diesem Fall wäre die „langsame“ NMR-Zeitskala nicht in der Lage die beiden unterschiedlichen Signale zu detektieren, sondern man würde neue „gemittelte“ Signale (aus eingeschlossener und freier Spezies) erhalten. Denkbar ist aber auch ein sehr langsamer Austausch zwischen komplexierter und unkomplexierter Spezies, wodurch man für das komplexierte Gastmolekül einen neuen, jedoch von der Intensität viel geringeren Signalsatz, finden würde. Dieser sollte allerdings auch eine deutlich veränderte chemische Verschiebung aufweisen. Nach den Erfahrungen von Rebek und Böhmer mit wasserstoffbrückengebundenen Kapseln aus Calix[4]arenharnstoffen ist dieser Prozess wahrscheinlich langsam, weil die Verdrängung von Solvensmolekülen aus einem Wasserstoffbrückencluster Zeit und Energie kostet.

Leider konnte keiner der beiden Fälle beobachtet werden. In keinem der aufgenommenen Spektren zeigten sich Signalverschiebungen für Gast- oder auch Komplexsignale, die im Falle eines Einschlusses ebenfalls eine neue deutlich veränderte chemische Verschiebung zeigen sollten. Kraftfeldrechnungen lieferten eine mögliche Erklärung. Die Einlagerung selbst von kleinen zweiatomigen Gästen führt danach zu einer Aufweitung und somit zu einer Destabilisierung der Kapsel. Eventuell sind diese kugelförmigen Assoziate für einen Gasteinschluß einfach zu klein. Man muß also größere Assoziate schaffen, die auch eine größere Kavität besitzen.

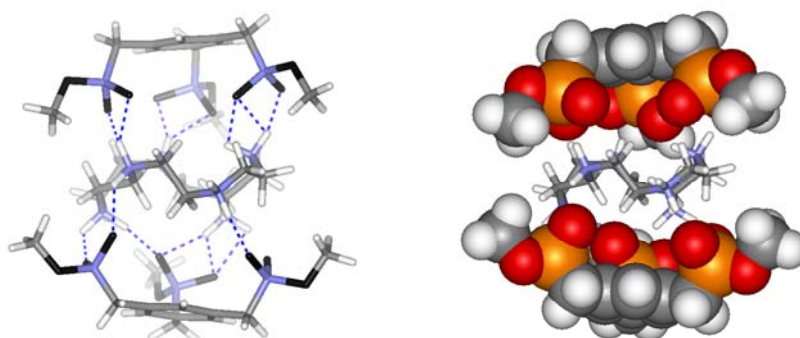


Abb. 42: Vorgeschlagene Struktur des 2:1-Komplexes aus zwei halbschalenförmigen Trisphosphonatmolekülen **25** und einem Gürtel bestehend aus der Hexaza-18-krone-6 **36**. Bemerkenswert ist die sesselförmige Konformation von **36** mit alternierenden Positionen der Ammoniumgruppen. Es werden jeweils genau drei Ammoniumgruppen von einem Molekül **25** gebunden.

Erste Versuche in diese Richtung waren vielversprechend: So belegt ein Job-Plot in Wasser die eindeutige Bildung eines 2:1-Komplexes aus 2 Molekülen **25** und einer ringförmigen Nahtstelle aus Hexaza-18-krone-6 **36** als Hexakation (Abbildung 42).

Diese ersten Ergebnisse zeigen, daß das Konzept zum Design molekularer selbstorganisierender komplementärer Halbschalen zu kugelförmigen Assoziaten auch in polaren Lösungsmitteln anwendbar ist. Durch eine geeignete Vororientierung und gegensätzliche alternierende Ladungen sollte sich dieses Prinzip auch auf größere Systeme übertragen lassen. Dafür sind drei Dinge nötig:

1. Man benötigt größere Baueinheiten.
2. Diese Bausteine sollten noch starrer sein, d.h. über einen wesentlich höheren Maß an Präorganisation verfügen.
3. Es sollten noch mehr elektrostatische Wechselwirkungen kooperativ genutzt werden.

Auf der Suche nach einem geeigneten System, das in der Lage ist, die oben genannten Kriterien zu erfüllen, stößt man bald auf Calixarene. Hierbei waren es vor allem Arbeiten von Reinhoudt et al., Shinkai et al. und de Mendoza et al., die sich immer wieder calixarenhaltiger Strukturen bedienen, um durch Selbsterkennung, stabile dimere Assoziate herzustellen. Alle diese Systeme beruhen im wesentlichen nur auf gerichteten Wasserstoffbrücken zwischen zwei oder mehreren Molekülen, die spontan zur Bildung eines Supramoleküls mit annähernder Kugelform führen. Es muß deshalb betont werden, daß alle diese Systeme, so spektakulär sie teilweise sein mögen, nur in unpolaren Lösungsmitteln stabil sind. Eine Anwendung in wäßriger Lösung oder gar in physiologischem Milieu ist bei allen diesen Beispielen völlig ausgeschlossen. Dies ist ein bedeutender Nachteil der vorgestellten, zum Teil unter sehr hohem synthetischen Aufwand hergestellten Komplexbausteine. Wir beschlossen daher unser Konzept der chelatartigen präorganisierten Anordnung, bei gleichzeitiger Einführung weiterer nichtkovalenter Wechselwirkungen wie Elektrostatik und Wasserstoffbrücken auszunutzen und auf Calixarene zu übertragen, um auch in polaren Medien eine starke Komplexbildung unter Ausbildung großer kugelförmiger Assoziate im Nanometermaßstab zu erreichen.

Calixarene^[177, 178] versprechen aufgrund ihrer besonderen Geometrie und Reaktivität einen sehr guten Zugang zu den gewünschten präorganisierten Kapselhalbschalen. Seit ihrer Entdeckung vor einigen Jahrzehnten bei Untersuchungen im Bereich der Makromolekularen Chemie (Zinke gelang 1941 die Darstellung des *p-t*-Butyl-calix[4]arens)^[179] sind Calixarene, allen voran die Calix[4]arene, eine vieluntersuchte Substanzklasse. Sie gleichen in ihrer Molekülgestalt einer griechischen Vase (Calix). Diese setzt sich aus substituierten Phenoleinheiten zusammen, die über orthoständige Methylengruppen cyclisch miteinander verknüpft sind. Die heutige Synthese des *p-t*-Butylcalix[4]arens hat sich seit ihrer Entdeckung nicht wesentlich verändert. Die Reaktionsbedingungen wie Temperatur und Menge der eingesetzten Base haben einen entscheidenden Einfluß auf Ringgröße und Ausbeute am jeweiligen Oligomer. Niedrigere Temperaturen und hohe Konzentrationen an Base liefern cyclische Hexamere, hohe Temperaturen und gering konzentrierte Base dagegen cyclische Tetramere. Die ¹H-NMR-Spektren symmetrisch substituierter vasenförmiger Calixarene sind relativ einfach, so zeigt das Spektrum für *p-t*-Butylcalix[4]aren bei Raumtemperatur ein Singulett für die aromatischen Protonen und ein weiteres Singulett für das der

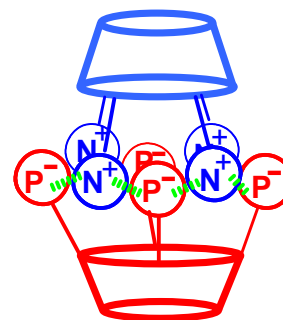


Abb. 43: Schematische Darstellung der geplanten Calixarenkapseln.

Hydroxylgruppe. Das Signal der nichtäquivalenten Methylenprotonen spaltet zu zwei „Dubletts“ auf, da die Protonen unterhalb und außerhalb des Rings liegen und daher verschiedene Umgebungen besitzen. Die „höhlenförmige“ Konstitution der Calixarene konnte anhand diffraktometrischer Untersuchungen von Calixarenkristallen bestätigt werden,^[180 – 181] genauso wie die Existenz von vier Konformeren symmetrisch substituierter Calix[4]arene: neben der bekannten Vasen-Konformation („Cone“) existiert weiterhin die „partial-cone“- , die „1,2-alternate“- und die „1,3-alternate“-Form (Abbildung 46). Alle Calixarene mit ungeschützten Hydroxylgruppen in den Positionen 25, 26, 27 und 28 besitzen bei Raumtemperatur in Lösung konformationelle Mobilität. Die Rotation um die Achse entlang der Verbindungslinie zwischen *ortho*-C-Atom und verbrückender Methylengruppe in Calix[4]arenen erfolgt mit zunehmender Temperatur schneller: wie ¹H-NMR-Experimente in Chloroform zeigen, ist bei 5°C ein Doppeldublett der beiden Methylenprotonen, bei 89°C dagegen ein scharfes Singulett-Signal sichtbar.^[182] Konformationelle Immobilität kann dadurch erreicht werden, daß die Hydroxylgruppen gegen eine sterisch anspruchsvollere Gruppe (in der Regel Ester oder Ether) ersetzt werden. Dadurch wird es möglich, cone-, partial cone- und alternate-Konformere in ihrer räumlichen Anordnung zu fixieren (Abbildung 45). Als Indiz für das jeweils vorliegende Konformer wird das NMR-Signal der Methylenbrücke des Calix[4]arens herangezogen. Entsprechend der räumlichen Ausrichtung des Calix[4]arens ist für die cone-Konformation ein Dublett für das nach unten zeigende Proton und ein Dublett für das aus dem Hohlraum heraus reichende Proton zu erwarten. In der partial-cone-Konformation dagegen liegen die Verhältnisse komplizierter: Es existieren zwei in den Hohlraum hinein reichende Protonen, zwei heraus ragende Protonen und vier Protonen an der Knickstelle des Konformers, wovon zwei wiederum in den Hohlraum hinein reichen und zwei daraus heraus stehen. Entsprechend sind insgesamt vier Dubletts zu erwarten. Das 1,3-alternate-Konformer schließlich besitzt nur ein Singulett, da die chemischen Umgebungen aller acht Protonen äquivalent sind (Homotopie).

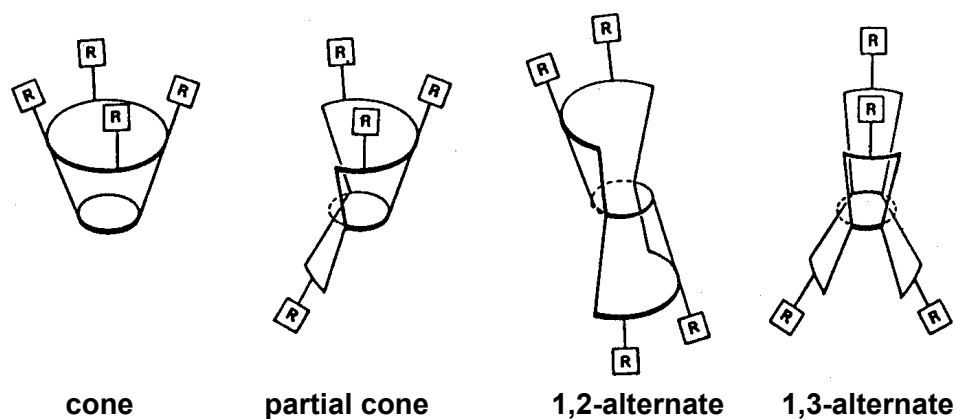


Abb. 44: Die vier Konformere eines symmetrisch substituierten Calix[4]arens.

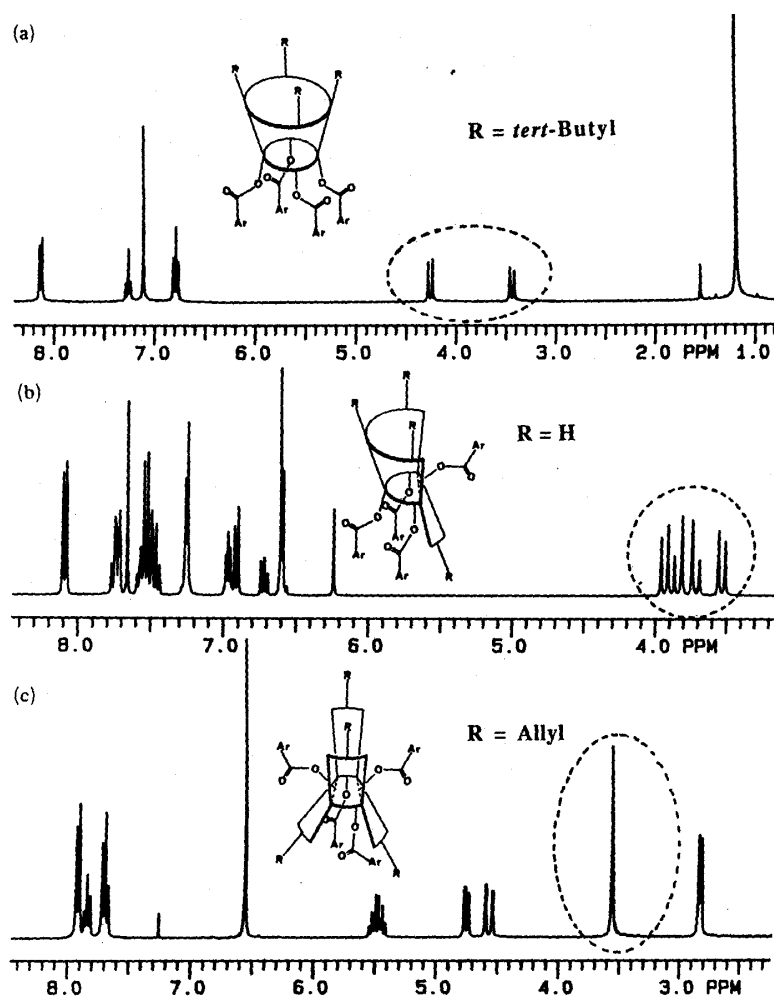


Abb. 47: ^1H -NMR-Spektren (300 MHz) von Calix[4]arentetrabenzoaten

(a) cone-Konformation; (b) partial-cone-Konformation; (c) 1,3 alternate Konformation.

Calixarene sollten also jedem der oben aufgeführten Punkte für die Übertragung unseres Konzeptes auf ein größeres, rigideres und vororientiertes System gerecht werden können. Ein offensichtlicher Vorteil der Calix[4]aren-Grundstruktur liegt in der Kontrolle über die konische Konformation bei der gezielten Funktionalisierung mit größeren Alkoxygruppen am unteren Rand ($R \geq n$ -Propyl, „lower rim“).^[183] [Die in jüngerer Zeit angenommene "Pinched Cone"-Konformation ist der regelmäßigen Cone-Anordnung so ähnlich, daß sie nicht als unproduktiv angenommen werden muß.^[184, 185] Darüber hinaus ist die Umwandlung der C_{2v} -symmetrischen "Picked Cones" ineinander schneller als die NMR-Zeitskala und wird durch Annäherung einer komplementär geladenen Halbschale über minimale Energiebarrieren automatisch in die regelmäßige C_{4c} -Symmetrie überführt.] Intensive Modeling-Studien zeigen, daß sich durch die Einführung vier negativer oder vier positiver Ladungen am oberen Rand des Calixarens („upper rim“) eine große Zahl rigider vororientierter tetraanionischer oder tetrakationischer Bausteine erhalten läßt, die bei Komplexierungsversuchen beliebig miteinander kombiniert werden können. Durch die starke elektrostatische Anziehung entsteht eine hochsymmetrische kugelförmige Komplexgeometrie mit fast linearen Wasserstoffbrückenbindungen und einer alternierenden Anordnung von gegenseitig

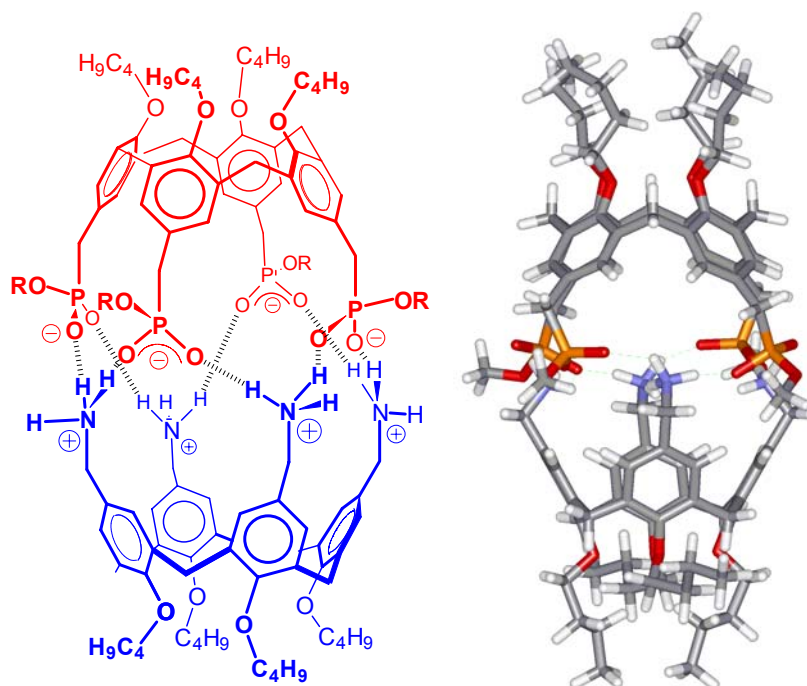


Abb. 46: Energieminimierte Struktur des Komplexes zwischen dem Calix[4]arentetraphosphonat **37** und seinem analogen Triammoniumsalz **46**. Links: Lewis-Struktur; rechts: kraftfeldoptimiertes Zylindermodell (Macro Model 7.0, Amber*, Wasser).

geladenen funktionellen Gruppen. Die Vorteile der komplementären Bauweise liegen auch hier wieder auf der Hand: Im Gegensatz zum selbstkomplementären Design erhält man schnell einen ganzen Baukasten an möglichen Halbschalen, die nach Selbstorganisation maßgeschneiderte Kavitäten mit unterschiedlicher Geometrie und Größe ausbilden können. Auch der letzten Forderung nach einer Erhöhung der Zahl elektrostatischer Wechselwirkungen bei gleichzeitiger kooperativer Chelatbildung können Calixarene gerecht werden. Durch die multiplen salzartigen Wechselwirkungen aufgrund der speziellen alternierenden Anordnung von Kationen und Anionen sollten sich auch in sehr polaren Medien stabile 1:1-Komplexe bilden.

Die Synthese des zentralen anionischen Bausteins, dem Calix[4]arentetraphosphonat **37**, vereint gleich mehrere Vorteile: Ein Knick an der C-P-O-Einheit erlaubt bei Rotation um die

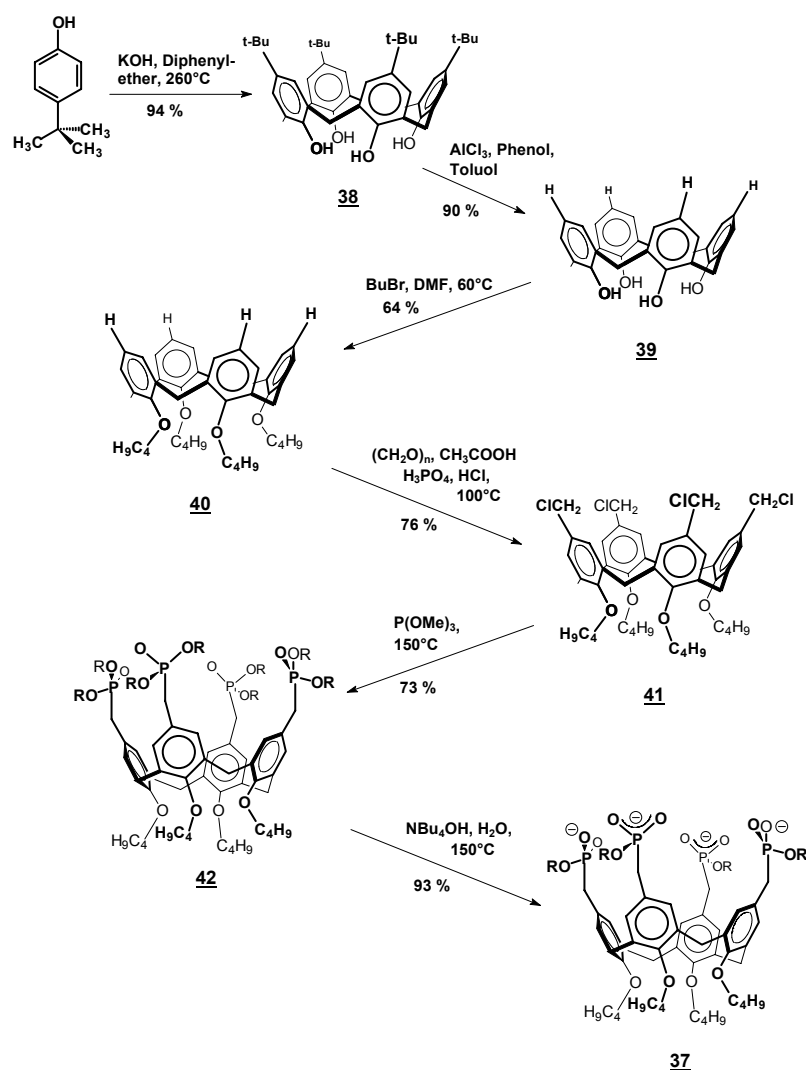


Abb. 47: Synthese der Tetraphosphonat-Calix[4]aren-Halbschale **37**.

C-P-Bindung eine Konformation, bei der die Phosphonat-Sauerstoffe beide nach innen weisen. Dies erleichtert das Auftreten von Wasserstoffbrücken in der abwechselnd chelatisierend wirkenden Kation-Anion-Kation-Anordnung (gewissermaßen auf Lücke) erheblich; weiterhin haben Phosphonsäuren einen niedrigen pK_S -Wert von etwa 1.8, so daß sie noch in neutralem wäßrigem Medium vollständig deprotoniert vorliegen. Die Darstellung gelang wie folgt: Der Calix[4]aren-Grundkörper **38** konnte leicht anhand der literaturbekannten Kondensationsreaktion von Formaldehyd mit *p-t*-Butylphenol in der Siedehitze von Diphenylether (266°C) bei gleichzeitigem Einfluß von Kaliumhydroxid erhalten werden.^[186] Das Produkt **38** wurde einer Friedel-Crafts Dealkylierung aller *t*-Butylgruppen unterworfen,^[187] gefolgt von einer Veretherung aller phenolischen Hydroxylgruppen am unteren Rand mit *n*-Brombutan, bei der ausschließlich das Produkt **40** in der cone-Konformation erhalten wurde. Dies konnte anhand der beiden Dubletts für die beiden nichtäquivalenten Protonen der Methylenbrücken in den zugehörigen ¹H-NMR-Spektren gezeigt werden.^[188] Durch die Chlormethylierung am oberen Rand des Calixarens mit Paraformaldehyd entstand die eine wichtige Zwischenstufe **41** für viele weiterführende Synthesen anionischer und kationischer Bausteine.^[189] Nach einer Michaelis-Arbuzow-Reaktion mit einem Überschuß an Trimethylphosphit wurde im letzten Schritt der Tetrakis(phosphonsäuredimethylester) **42** in einer schonenden, aber recht langsamen Reaktion unter Argon mit Tetrabutylammoniumhydroxid monodealkyliert.^[190] Damit war die Darstellung des zentralen tetraanionischen Bausteins **37** für die Komplexierungsuntersuchungen in guter Ausbeute gelungen (Abbildung 49). Die alternative, üblicherweise schnellere Monodealkylierung mit Lithiumbromid hat in diesem Fall nur zur Zerstörung des Moleküls **42** geführt, möglicherweise wird hier nucleophil der Butylether gespalten.^[191]

Der erste kationische Calixarenbaustein ließ sich ebenfalls aus der Calixaren-Grundstruktur **38** herstellen, die durch Veretherung mit *n*-Brombutan in der cone-Konformation fixiert wurde. Anschließend wurde mit konzentrierter Salpetersäure eine *ipso*-Nitrierung durchgeführt, bei der das entsprechende Tetranitrocalix[4]aren **44** erhalten wurde.^[192] Dieses konnte mit Palladium/Kohle in ethanolischer Salzsäure hydriert werden, und ergab das entsprechende Tetraaniliniumderivat **45** (Abbildung 48). Dieses Molekül erfüllt alle Forderungen nach starker Rigidität, da es konformativ stark eingeschränkte direkt am Aromaten gebundene Aminogruppen besitzt (die Rotation um die C-N-Bindung ist entartet und bringt immer wieder Protonen in die korrekte Geometrie für die Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit dem entsprechenden anionischen Komplexpartner). Durch den geringen Raumbedarf der Ammoniumgruppen ergibt sich Molecular-Modeling-Berechnungen zufolge eine gleichmäßige alternierende Anordnung im Komplex mit dem Calix[4]arenphosphonat **37**. Nachteil: Als aromatische Amine besitzen sie relativ niedrige pK_S -Werte (auch mit *p*-Alkoxysubstituenten bleiben sie unterhalb von 5, sind in neutraler wässriger Lösung also nicht vollständig protoniert (bei $pK_a = 4.75$ allerdings immer noch zu über 99%, vgl. Essigsäure).

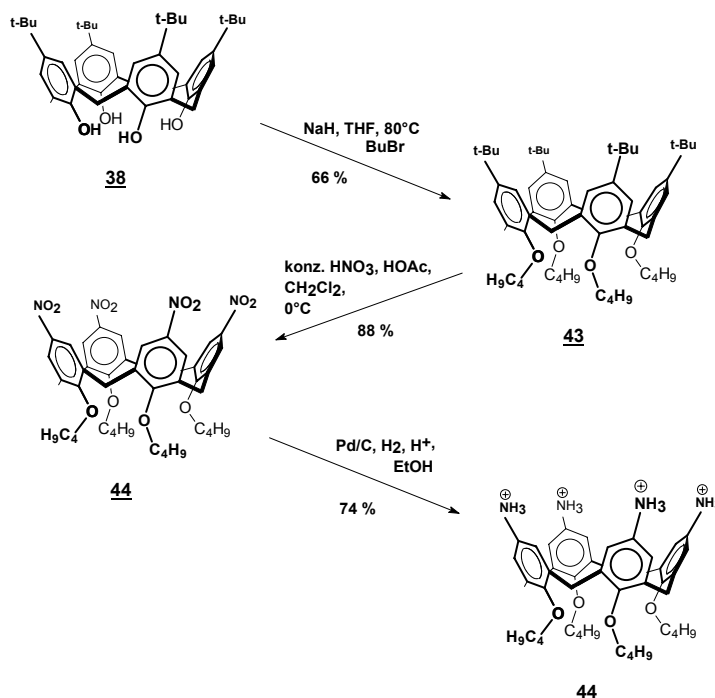


Abb. 48: Synthese der Tetraanilinium-Calix[4]aren-Halbschale **44**.

Unter Inkaufnahme des Verlustes der optimalen Präorganisation wurde auch das benzyliche Tetracalix[4]arenamin **46** synthetisiert. Die Methylenbrücken zwischen den rigiden Aromaten und den Aminogruppen führen zwar zu einer deutlich höheren konformativen Flexibilität, dafür ist dieses Molekül aber stark basisch ($pK_a \sim 9.5$) und wird damit in Wasser vollständig protoniert vorliegen. Die Synthese ging von der aus der aus der Chlormethylierung erhaltenen Schlüsselstruktur **41** aus; diese wurde unter mildem Erwärmen mit einem großen Überschuß an Natriumazid in einer DMF-Lösung umgesetzt. Das entstandene Tetraazid **47** wurde im letzten Schritt an Palladium/Kohle schonend in einer salzsaurer Umgebung hydriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels (Ethanol/Toluol-1:1-Gemisch) entstand mit dem Tetracalix[4]arenamin **46** als Hydrochlorid der zweite kationische Baustein (Abbildung 49). Andere Synthesevarianten mit Ammoniak, der Weg über das Phthalimid gefolgt von einer Hydrazinolyse oder die Route, bei der **41** mit Urotropin umgesetzt wurde, lieferten entweder nicht das gewünschte Produkt oder verliefen nur mit geringen Ausbeuten.

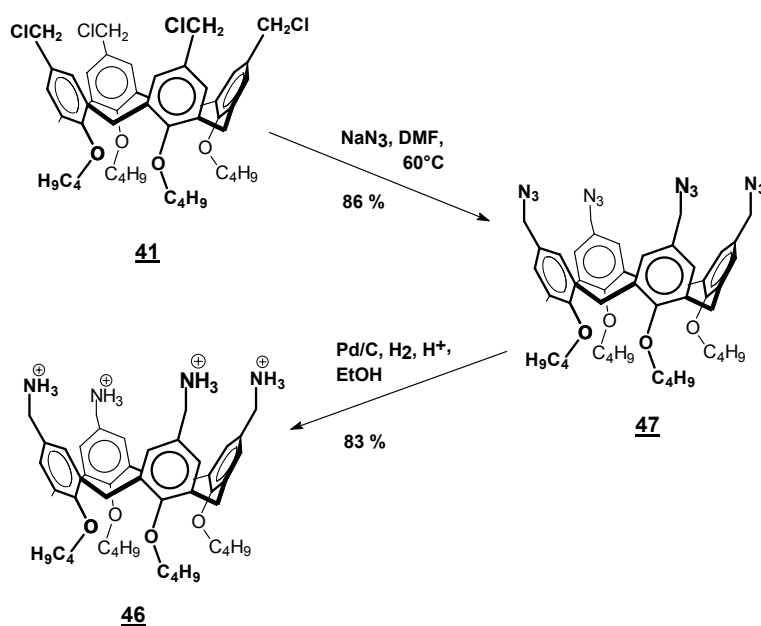


Abb. 51: Synthese der Tetraamin-Calix[4]aren-Halbschale **46**.

Der dritte Baustein, das Calix[4]arentetrapyrazol **48** konnte in hohen Ausbeuten erhalten werden, indem man **41** im basischen mit zwei Äquivalenten Pyrazol pro Chlormethylgruppe in einer durch Tetrabutylammoniumhydroxid phasentransferkatalysierten Reaktion umsetzte und das entstandene Produkt ebenfalls mit wäßriger Salzsäurelösung ins Tetrahydrochlorid überführte (Abbildung 50).

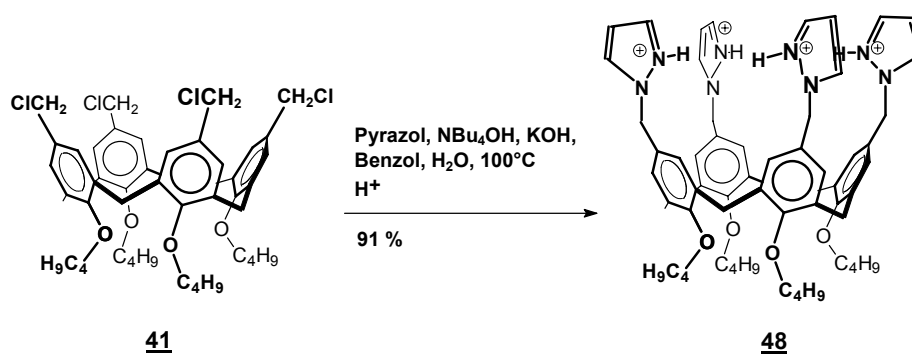


Abb. 50: Synthese der Tetrapyrazolin-Calix[4]aren-Halbschale **48**.

Alle Komplexe, die aus äquimolaren Mengen des tetraanionischen Bausteins **37** und je einem der drei tetrakationischen Calixarene **45**, **46** und **48** hergestellt wurden, erzeugten scharfe ¹H-, ¹³C- und ³¹P-NMR-Signale, weshalb auch hier wieder von Mischungen aus oligomeren oder polymeren bänderförmigen Strukturen abgesehen werden kann. Anhand von Job Plots konnte ihre perfekte 1:1-Komplexstöchiometrie zweifelsfrei nachgewiesen werden (Abbildung 53). Ein weiterer Hinweis auf die Komplexzusammensetzung lieferte ein in Methanol aufgenommenes Elektronspray Massenspektrum im negativen Massenbereich, welches aus einer 10⁻⁷ M Lösung erhalten werden konnte und bei 920 einen Molekülionenpeak (m/z = 920, mit z = 2) zeigt. Scheinbar ist die Kapsel auch dann stabil, wenn sie gleich zweifach negativ geladen vorliegt, wodurch der Molekülionenpeak bei exakt der Hälfte der Kapselmasse zu erklären ist. Es ließen sich keine weiteren Molekülionenpeaks für etwaige höhere Aggregate als der eines 1:1-Komplexes nachweisen.

In den zugehörigen NMR-Spektren fand ich in manchen Fällen komplexierungsinduzierte Verschiebungen von bis zu 0.25 ppm (für **46**), was für eine starke Bindung in Methanol spricht.

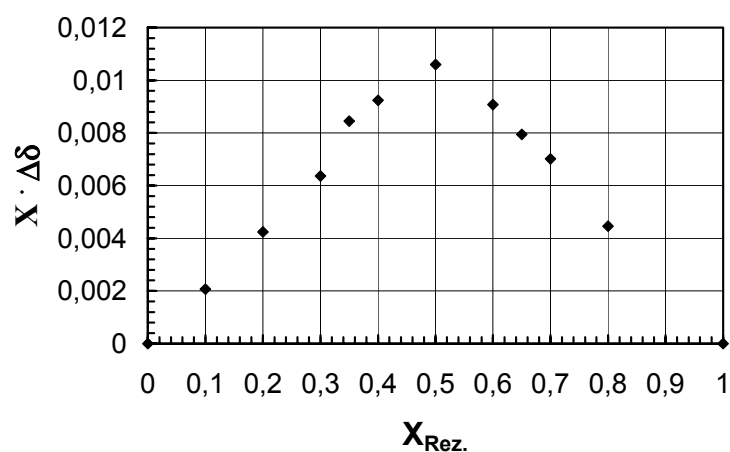


Abb. 51: Job-Plot für den Komplex zwischen dem Tetraphosphonat **37** und dem Tetraamin **46**.

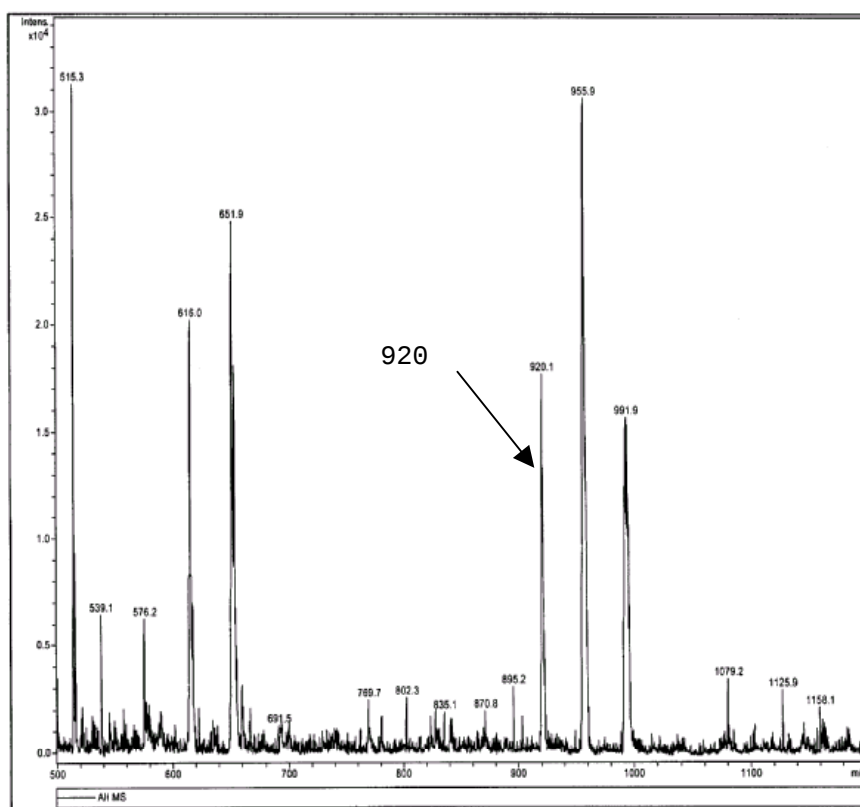


Abb. 52: ESI-Massenspektrum des Komplexes zwischen Tetraphosphonat **37** und Tetraamin **46** aus einer 10^{-7} M Lösung in Methanol. Der Molekülionenpeak $m/z = 920$, für $z = 2$, wurde im negativen Massenbereich gefunden.

In keinem der drei Fälle konnten Signalverschiebungen für die Tetrabutylammonium-Gegenionen in den Spektren beobachtet werden, so daß auch hier wieder ein untergeordneter Einfluß dieser Ionen angenommen werden kann, wie er bereits bei den C_3 -symmetrischen Komplexen besprochen wurde. Man konnte in allen durchgeführten NMR-Titrationskurven eine gute graphische Übereinstimmung der für 1:1 Komplexe berechneten mit den experimentell ermittelten Kurvenverläufen feststellen.

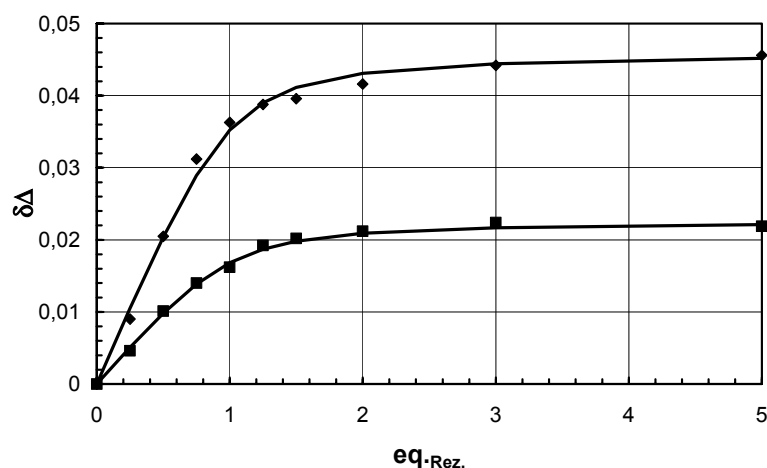


Abb. 53: ^1H -NMR-Titrationskurve für die Komplexbildung von 46 durch 37.

Ermittelt man die Bindungskonstanten anhand einer nichtlinearen Regressionsrechnung, so erhält man Werte für K_a im Bereich von $1,0 \times 10^5$ bis $5,6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ (Tabelle 10).

Die günstigste Anordnung scheint wieder die zu sein, bei der jedes Ammoniumkation im Zentrum von zwei Phosphonat(anion)gruppen chelatisierend umgeben wird und umgekehrt. Diese abwechselnde Anordnung der oberen und der unteren Halbschale erzeugt die postulierte kugelförmige, kapselartige Komplexstruktur. Der Komplex aus 37 und der starren Tetraaniliniumhalbschale 45 ist in Methanol der schwächste. Ein Grund hierfür ist, daß die NMR-Titration bei einem neutralen pH-Wert durchgeführt wurde, der pK_a -Wert für solche Anilinderivate in der Regel jedoch bei $\sim 4,75$ liegt, muß man davon ausgehen, daß unter den gegebenen Bedingungen eventuell nicht alle Amingruppen in protonierter Form vorliegen, so daß es nicht zu der in den Simulationen ermittelten optimalen Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen und elektrostatischen Wechselwirkungen kommen kann.

Tabelle 9: Assoziationskonstanten K_a und die freie Bindungsenthalpieen $\Delta G = -RT \ln K_a$ für 1:1-Komplexe zwischen symmetrischen Tetrakationen und **37** ermittelt anhand von ^1H -NMR-Titrationsen in Methanol bei 20 °C.

Tetrakation ^[a]	$K_a [\text{M}^{-1}]$	$-\Delta G$
	in CD_3OD	$[\text{kJ mol}^{-1}]$
Tetraanilincalix[4]aren 45	$1.0 \cdot 10^5$	28.04
Tetraamincalix[4]aren 46	$3.9 \cdot 10^5$	31.36
Tetrapyrazolincalix[4]aren 48	$5.6 \cdot 10^5$	32.24

^[a] Ammonium- und Pyrazoliniumchloride. ^[b] Fehler in K_a sind Standardabweichungen und wurden zu $\pm 5 - 15\%$ bestimmt

Mit dem Komplex zwischen Tetraphosphonat **37** und Tetraamin **46** erhält man eine deutlich stärkere Bindung zwischen den beiden Komplexierungspartnern. Beide Halbschalen besitzen einen flexiblen Methylenspacer zwischen dem starren Calix[4]arengrundgerüst und den bindungsaktiven funktionellen Gruppen. Hier bringen die Methylenspacer zwischen Aromat und bindungsrelevanter Gruppe noch genügend Flexibilität für einen „induced fit“. Dadurch und durch den hohen $\text{p}K_a$ -Wert von über 9 können starke salzartige Wasserstoffbrücken ausgebildet werden (Abbildung 46).

Das Tetrapyrazolcalix[4]aren **48** sollte unter den gegebenen Titrationsbedingungen vollständig protoniert vorliegen, dies konnte anhand von NMR-Vergleichsmessungen bei unterschiedlichen pH-Werten bestätigt werden. Auch wenn die Differenz der chemischen Verschiebungen in dem Komplex mit **37** mit weniger als 0.1 ppm sehr klein ist, erhält man mit $5.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ die stärkste Bindung aller untersuchten Calix[4]arenkomplexe. Die starke Bindung beruht vermutlich auf der Präorganisation der Tetrapyrazolkomponente, bei der wahrscheinlich, wie auch schon beim Trispyrazolderivat **34** gezeigt, aus sterischen Gründen alle Pyrazolgruppen nur in eine Richtung vom Zentrum der Halbschalenkavität aus orientiert sind und die einfachen Stickstoffatome zum Inneren des Moleküls zeigen, wodurch **48** am besten von **37** komplexiert werden kann.

Die erhaltenen Assoziationskonstanten belegen, daß man das Konzept zum Design molekularer selbstorganisierender komplementärer Halbschalen auch auf Calix[4]arene erfolgreich übertragen kann. Komplementäre Calix[4]arenhalbschalen bilden in polaren organischen Lösungsmitteln spontan starke 1:1-Aggregate.

Leider war es nicht möglich, in Wasser Bindungskonstanten zu bestimmen, da sich die einzelnen Komplexbausteine zwar alle in Wasser lösten, aber spontan aus der Lösung ein weißlicher Niederschlag ausfiel, wenn die gegensinnig geladenene zweite Komplexhälfte hinzugegeben wurde. Dieser Niederschlag konnte als analysenreiner 1:1-Komplex der betrachteten Komplexbausteine charakterisiert werden, nachdem er abzentrifugiert und abfiltriert, erneut in Methanol NMR spektroskopisch untersucht wurde. Das Ausfällen des Komplexes konnte auch nicht anhand von Verdünnungsexperimenten umgangen werden. Es muß davon ausgegangen werden, daß die Halbschalen zunächst wegen ihrer sehr polaren Gruppen am oberen Rand in polaren Lösungsmitteln gelöst werden, jedoch steht diesem polaren Molekülteil ein sehr unpolarer Molekülrest gegenüber. Diesen amphiphilen Charakter kann man beim Lösen der Halbschalen in polaren Medien betrachten, da es beim Mischen immer zu einer starken Schaumbildung kommt. Bei Zugabe der zweiten Halbschale kommt es im Zuge zunehmender elektrostatischer Wechselwirkungen zu einer Abschirmung der polaren Ränder, da der unpolare Anteil immer dominanter wird, was dazu führt, daß der Komplex aus dem wäßrigen Medium ausfällt.

Molekülmechanische Berechnungen (in der Gasphase, Chloroform und in Wasser) bestätigen die enorme thermodynamische Stabilität der 1:1-Komplexe dieser gegensinnig geladenen Calixarenbausteine. Die Ammonium-/Phosphonat-Kombinationen führten bei Simulationen und Konformationsanalysen (Monte Carlo Simulationen, gefolgt von Moleküldynamik Rechnungen) reproduzierbar zu globalen Minima, die die oben postulierte alternierende Anordnung von kationischen und anionischen Gruppen zeigten. Diese werden durch ein dichtes Netz von gerichteten Wasserstoffbrücken unterstützt. Zur optimalen elektrostatischen Wechselwirkung werden die funktionellen Gruppen nach innen gedreht, wobei hohe Komplexbildungsenthalpien berechnet werden (Abbildung 46). In allen drei möglichen Kombinationen zwischen **37** und **45**, **46**, **48** bildet sich spontan eine sehr stabile molekulare Kapsel aus, die eine wesentlich größere Kavität, als die betrachteten trisfunktionellen Kapseln der Fall war. Diese Kavität sollte genügend Platz für Moleküle in der Größenordnung eines Benzolmoleküls bieten. Der Einschluß von organischen Gastmolekülen sollte durch die hydrophobe Wechselwirkung und die van-der-Waals-Anziehung des unpolaren Kapselinneren begünstigt sein. Es bieten sich aber auch a) kleine aliphatische und b) kleine (hetero)aromatische Gäste an, die möglichst komplementär zur Innenform des Hohlraums gestaltet sind und am äußeren Rand zahlreiche Wasserstoffbrücken-Donatoren und -akzeptoren besitzen. Bei meinen calixarenbasierenden Kapseln sollten am besten polare

funktionelle Gruppen in den Gastmolekülen entlang der Nahtstelle der Kapsel vorhanden sein, damit diese von innen Wasserstoffbrücken auszubilden, und so eine zusätzliche Stabilisierung der Kapsel durch einen wirksamen Templateffekt hervorrufen zu können. Die Calix[4]aren-Kapseln haben zwischen der Nahtstelle und den Diphenylmethan-Einheiten relativ kleine Poren, durch die nur langsam Methanolkole ein- oder austreten können, weshalb die Anlagerung eines Gastmoleküls am besten bereits vor der Zugabe der zweiten Kapselhalbschale erfolgen sollte, also noch bevor die zweite Halbschale, sozusagen der „Kapseldeckel“ zugegeben wird. Natürlich öffnet und schließt sich die Kapsel dynamisch, so daß auch die fertige Kapsel noch Gäste aus der Lösung aufnehmen kann.

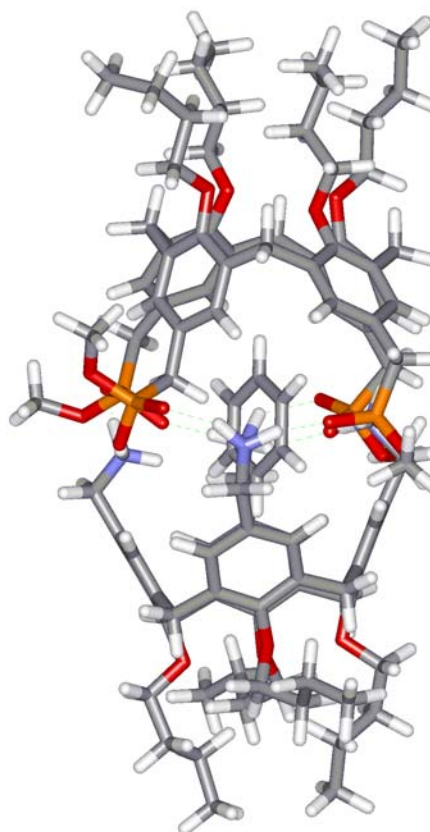


Abb. 54: Energieminimierter Komplex aus **37** und **46** mit Benzol als Gastmolekül.

Exemplarisch wurden einige Untersuchungen zur Verkapselung von Gastmolekülen nach der zuvor beschriebenen Methode in den Komplex aus **37** mit **46** durchgeführt, die jedoch alle ohne nachweisbaren Erfolg blieben. Als Lösungsmittel diente eine 1:1-Mischung von Chloroform/Methanol, wegen der besseren Löslichkeit der untersuchten Kapsel. Es wurden verschiedene aromatische (Benzol, Toluol, Benzoesäure, Benzonitril, Xylol, Anisaldehyd, Benzylalkohol, Anilin, Benzophenon), aliphatische Systeme (DMSO, Cyclohexan, Methanol, Ethanol, Formaldehyd, Ethylenglykol, Harnstoff, Urotropin) und verschiedene quaternäre Ammoniumsalze als Gastmoleküle auf einen möglichen Einschluß hin untersucht. In keinem der untersuchten Fälle konnte jedoch ein Gasteinschluß mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden, auch nicht nach einer wesentlich längeren Equilibrierungsphase von bis zu 20 Tagen.

Auch mittels Elektrospray-Massenspektrometrie konnte keine Einlagerung der drei untersuchten quartären Ammoniumsalze in die Kapsel aus **37** und **46** nachgewiesen werden,

wohl aber einen Moleküllenpeak für die einfache Kapsel und einen für den unkomplexierten Gast.

Der Grund für die nicht nachweisbare Einlagerung von Gastmolekülen wird vermutlich in der hohen Flexibilität bei den benzyllischen Kapselhalbschalen **37** und **46** liegen. Kommt es zu einer schnellen Rotationsbewegung der benzyllischen Bindungen entlang der Nahtstelle, wie dies in energetisch ungünstigeren Grenzstrukturen bei Simulationen verfolgt werden konnte, wird die gebildete Kavität stark verkleinert, so daß ein Gasteinschluß durch diese benzyllischen Kapseln schwierig wird. Wir hoffen dieses Problem durch starrere, besser präorganisierte Kapseln zu lösen. Mein Nachfolger gelang die Herstellung des Calix[4]arentetraphosphonats ohne rotierbare Methylenbrücke zwischen Aromat und Phosphonat, so daß zukünftige Untersuchungen mittels einer starrereren Kapsel durchgeführt werden können.

Anhand der gefundenen Ergebnisse konnte gezeigt werden, daß das Konzept der Multivalenz sehr erfolgreich für die Selbstorganisation von polyvalenten, präorganisierten Phosphonat-Halbschalen mit kationischen Pendants in polaren Lösungsmitteln übertragen werden konnte.

3 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Dissertation wendet das Konzept der Multivalenz auf drei unterschiedliche Fälle der molekularen Erkennung an. Die Kombination von mehreren elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen Phosphonatanionen und Ammonium-, Amidinium- bzw. Guandidiniumkationen soll zur starken und selektiven Bindung von Gastmolekülen in polarer Lösung führen. Dafür wurden polyvalente Rezeptormoleküle auf Phosphonatbasis anhand von Modeling-Studien entworfen, synthetisiert und hinsichtlich ihres Erkennungsprofils für biologisch relevante organische Kationen studiert. Polyvalente Phosphonat-Halbschalen wurden hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Selbstorganisation mit kationischen Pendants in polarer Lösung untersucht. Die neuen Rezeptormoleküle unterscheiden sich wesentlich in ihrer Topologie: im ersten Teil der Arbeit sitzen die Phosphonatgruppen an der Peripherie eines Macrocyclus, im zweiten Teil sind sie an den Enden eines offenkettigen, flachen Grundgerüsts befestigt und im dritten Teil verteilen sie sich konvergent am oberen Rand einer Calix[4]aren-Halbschale.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde nach eingehenden Molecular-Modeling-Untersuchungen das tetraanionische macrocyclische Tetraphosphonat-Rezeptormolekül **3** synthetisiert und vollständig charakterisiert. Über multiple ionische Wasserstoffbrücken und elektrostatische Wechselwirkungen ist **3** in der Lage, die basischen Aminosäuren Ornithin- **17**, Lysin- **22**,

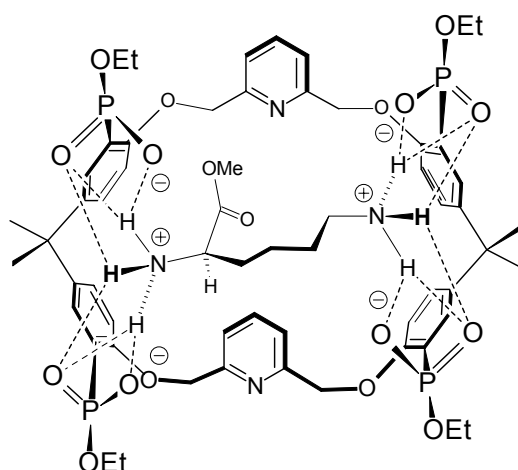


Abb. 57: Neues macrocyclisches Wirtmolekül **3** im Komplex mit dem Lysinmethylesterdication **22** in seiner bevorzugten Komplexgeometrie (nach Kraftfeldrechnungen).

Histidin- **23** und Argininmethylester **24** stark zu binden. Die erhaltenen Komplexe wurden sowohl in methanolischer als auch in wäßriger Lösung mittels NMR-spektroskopischer Methoden untersucht. Anhand von Job-Plots konnte der Komplex zwischen **3** und Lysinmethylester **22** in beiden Lösungsmitteln mit einer 1:1-Komplexstöchiometrie beschrieben werden, während für die drei Komplexe zwischen **3** und Ornithin- **17**, Histidin- **23** und Argininmethylester **24** 2:1-Komplexe ermittelt wurden. Die aus NMR-Daten mittels nichtlinearer Regressions bestimmten Assoziationskonstanten bewegen sich in Methanol zwischen $8.8 \cdot 10^3$ und $2.9 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ und in Wasser immer noch zwischen $1.65 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ und $1.2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$. Selbst in den 2:1-Komplexen bewirkt die Multivalenz des Rezeptormoleküls **3** eine starke Assoziation mit den basischen Aminosäuren.

Die kationischen Endgruppen der Gastmoleküle wurden im Komplex jeweils von einer Bisphosphonatgruppe chelatartig gebunden, wobei elektrostatische Wechselwirkungen und gerichteter Wasserstoffbrücken dominieren. In Methanol wurde besonders Histidin **23** durch **3** sehr effizient gebunden; der Grund dafür liegt wahrscheinlich in der 3-Punkthaftung des Dikations mit drei Phosphonatgruppen gleichzeitig. Außerdem gibt es starke Hinweise auf π -Kation-Wechselwirkungen im Inneren des Macrocyclus, wenn der Imidazoliumring sich an ein Pyridin schmiegt. Die Assoziationskonstanten der beiden anderen Aminosäuren Ornithin und Arginin wurden mit steigender Kettenlänge zwischen den kationischen Gruppen immer kleiner. Nur Lysin **22** wurde jedoch in einem 1:1-Komplex gebunden, denn es verfügt allein über einen genügend langen Spacer, um den gesamten Macrocyclus zu überspannen. Hierbei wurden die beiden einfach positiv geladenen Moleküle von jeweils zwei negativ geladenen Phosphonatgruppen chelatisierend gebunden, wodurch auch hier ein Netzwerk gerichteter salzartiger Wasserstoffbrücken ausgebildet wurde. Die hierfür ermittelten Assoziationskonstanten erreichten Werte in Höhe von $2.1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ in Methanol beziehungsweise von $1.2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ in Wasser. Der neue polyvalente Macrocyclus **3** ist somit ein effektives Wirtsystem für basische Aminosäuren in polarer Lösung mit einer bemerkenswerten Selektivität gegenüber Histidin **23** in Methanol und Lysin **22** in Wasser.

Zukünftige Arbeiten sollen sich mit dem gezielten Einbau chiraler Bausteine wie zum Beispiel Aminosäuren in die macrocyclische Grundstruktur beschäftigen. Der Ersatz des doppelt benzylich gebundenen Pyridins durch starrere Bauelemente in der Wirtverbindung sollte zu einer verbesserten Präorganisation führen, die die enantioselektive und starke molekulare Erkennung basischer Aminosäuren in Wasser ermöglicht.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden ebenfalls vierfach negativ geladene Tetraphosphonat-Rezeptormoleküle geschaffen. Diesmal handelt es sich jedoch um offenkettige, flache und relativ steife aromatische Systeme mit Bisphosphonat-Einheiten an ihren äußeren Enden. Sie wurden zur molekularen Erkennung von dikationischen Bisamidinen in polaren Lösungsmitteln entworfen. Bisamidine spielen in der Medizin eine große Rolle bei der Bekämpfung verschiedener AIDS-assoziiierter Krankheiten; dabei werden sie in ihrer thermodynamisch stabilsten Form innerhalb der kleinen Furche der DNA nichtkovalent gebunden. Diese Umgebung sollte mit den von mir synthetisierten Modellsystemen auf einfache Weise nachgeahmt werden. Bei Molecular-Modeling-Studien wurde das Augenmerk besonders darauf gelegt, daß die Wirtmoleküle zur selektiven Erkennung der beiden hochaktiven Wirkstoffe Pentamidin und DAPI möglichst rigide, vororientierte Systeme anbieten. Die Wirtstruktur durfte nicht zu flexibel sein, da ansonsten im Laufe der Komplexierung zu große konformative Änderungen vollzogen werden müßten, was einen negativen Beitrag zur Bindungsentropie geliefert hätte. Diese konformationelle Freiheit hat wahrscheinlich im ersten macrocyclischen Wirt einen Teil der freien Bindungsenthalpie gekostet. Ferner wurde darauf geachtet, daß die Gastmoleküle beim Andocken an den Wirt zusätzlich zu den multiplen ionischen Wasserstoffbrücken und elektrostatischen Wechselwirkungen auch π -Stapel- und hydrophobe Effekte ausnutzen konnten.

Bei den 5-stufigen Synthesen bediente ich mich einer modularen Vorgehensweise zum Aufbau dreier strukturell ähnlicher Wirtverbindungen, die sich im Substitutionsmuster und in der Länge der verbrückenden aromatischen Einheit voneinander unterscheiden.

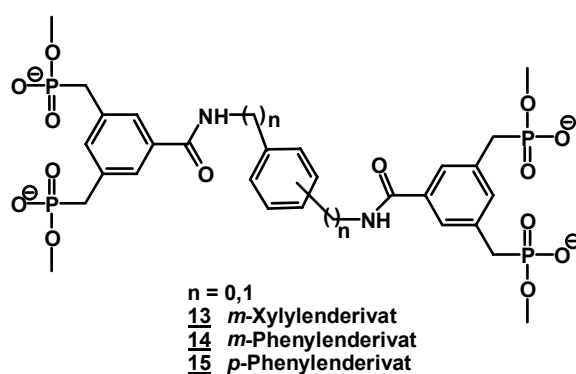


Abb. 58: Die im Rahmen dieser Arbeit für die Bisamidinkomplexierung hergestellten Wirtmoleküle 13 bis 15.

Die Assoziation der drei Wirtmoleküle mit den Bisamidinen Pentamidin und DAPI konnte in Methanol beobachtet und genau untersucht werden. So wurden mittels Job-Plots die

unterschiedlichen Komplexstöchiometrien zu 1:1 bzw. 2:1 ermittelt. Aufgrund scharfer NMR-Signale sind bänderförmige oligomere oder gar polymere Strukturen unwahrscheinlich. Mit Pentamidin lieferte das Wirtmolekül **14** mit einem *m*-Phenylenspacer einen 1:1-Komplex, während die Wirte **15** mit einem *p*-Phenylenspacer und **13** mit einem *m*-Xylylenspacer 1:2-Komplexe erzeugten. Die zugehörigen Assoziationskonstanten lagen zwischen $5.3 \cdot 10^4$ und $5.8 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$. Auch in Wasser konnte mit $7.8 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ eine starke Assoziation des Komplexes zwischen **14** und Pentamidin bei einer perfekten 1:1-Komplexstöchiometrie nachgewiesen werden. Anders lagen die Bindungsverhältnisse in Komplexen zwischen DAPI und den drei Rezeptormolekülen. Hier erzeugten **13** und **14** mit DAPI 1:1-Komplexe während mit **15** ein 2:1-Komplex ausgebildet wurde. Die zugehörigen Assoziationskonstanten lagen zwischen $3.6 \cdot 10^4$ und $7.1 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$. Diese extrem starken Komplexe sind etwa eine Größenordnung stabiler als die im ersten Teil beschriebenen. Ausgeprägte Hochfeldshifts in den aromatischen Spacern weisen auf π -Stapelungsphänomene hin. Nach Monte-Carlo-Simulationen liegt das Bisamidin flach oberhalb eines Wirtmoleküls; bei den 2:1-Komplexen bilden zwei Wirtmoleküle eine hydrophoben Tasche aus, die vermutlich eine ähnliche Umgebung wie die kleine Furche der DNA darstellt. Den letzten Beweis muß sicherlich eine Röntgenstrukturanalyse liefern. Weiterhin sollen alle bisherigen Wirt/Gast-Kombinationen nach erneuter Synthese der Wirte auch in Wasser titriert werden. Es fällt auf, daß die Bindungskonstante für **14** und Pentamidin von Methanol zu Wasser nur um den Faktor 8 sinkt, ein weiterer Hinweis auf hydrophobe Beiträge. In Zukunft könnte durch Einbau einer Azogruppe in die Wirtmoleküle ein schaltbares Tetraphosphonat entstehen, das durch Bestrahlung mit Licht geeigneter Wellenlänge von der *trans*- in die *cis*-Form isomerisiert, und den Gast wieder freisetzt (controlled release).

Im letzten Teil dieser Arbeit wurden halbschalenförmige, komplementäre, mehrfach geladene Verbindungen synthetisiert und deren Assoziation zu kugelförmigen Strukturen über multiple nichtkovalente Wechselwirkungen in polaren Lösungsmitteln untersucht. Hierfür wurden in einer 3- beziehungsweise 5-stufigen Synthese die beiden trisanionischen Trisphosphonatmoleküle **25** und **26** hergestellt. Weiterhin wurden eine Reihe komplementär dazu aufgebaute, dreifach positiv geladener Tripods synthetisiert. Hierzu gehörten die beiden Trisamine **31** und **32**, die in 3-stufigen Reaktionen zugänglich waren und die beiden Trispyrazole **33** und **34**, die jeweils in einstufigen Reaktionen erhalten wurden. Die dabei entstandenen neuen Zwischenstufen wurden ebenfalls isoliert und vollständig charakterisiert.

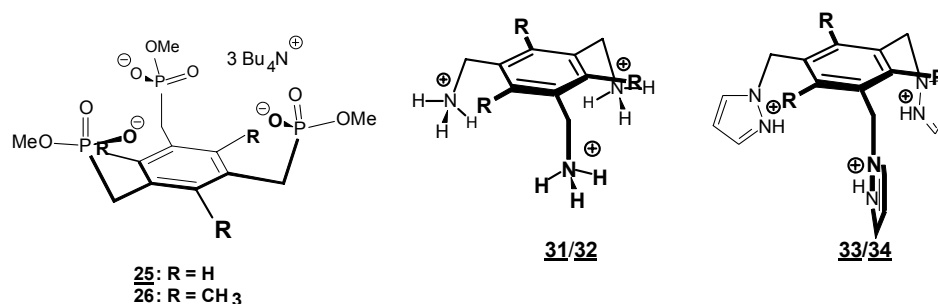


Abb. 59: Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten trisanionischen Wirtmoleküle **25** und **26** und ihre komplementären kationischen Gegenstücke **31** bis **34**, dargestellt in der für die Komplexbildung notwendigen Konformation.

Erste Hinweise auf eine 1:1-Komplekstöchiometrie lieferte ein ESI-Massenspektrum des Komplexes zwischen Trisphosphonat **25** und Trisamidin **29**, in dem ein prominenter Molekülionenpeak für den 1:1-Komplex erschien, aber keiner für höhere Assoziate. In Methanol durchgeführte Job-Plots zeigten für alle neun Halbschalen-Kombinationen perfekte 1:1-Komplekstöchiometrien; auch die entsprechenden Titrationskurven folgten in ihrem Verlauf stets den theoretisch berechneten für eine 1:1-Bindungsisotherme. Anhand nichtlinearer Regressionsrechnungen wurden Assoziationskonstanten mit Werten zwischen $1.8 \cdot 10^3$ und $1.1 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ ermittelt. Es wurde eine starke Abhängigkeit der Bindungskonstante vom Präorganisationgrad der Halbschalen gefunden. Stark vororientierte und unflexible Moleküle wie das Trisamidin **29** und das Triaminocyclohexan **30** zeigten um bis zu drei Größenordnungen höhere Bindungskonstanten als die flexiblen und kaum vororganisierte Tripods wie zum Beispiel Tren **35**.

Mit dem Trisphosphonat **26** wurde der Einfluß von drei Methylgruppen am zentralen Benzolring zwischen den phosphonattragenden Armen untersucht. Hierbei wurde beobachtet, daß sich die Assoziationskonstante zwischen den Trikationen und **26** in allen Fällen gegenüber **25** um mindestens eine Größenordnung verringert. Offensichtlich drängen also die kleinen 2,4,6-ständigen Methylgruppen die drei funktionellen Gruppen in 1,3,5-Stellung nicht auf eine Seite, so daß eine zurückrotiert werden muß. Dabei muß sie sich natürlich an dem zusätzlichen Methylsubstituenten vorbeidrehen, und das kostet Energie.

Allen Komplexen ist gemeinsam, daß sie nach Kraftfeldrechnungen in Wasser eine kugelförmige Komplexgeometrie mit einem Netzwerk multipler, vielfach linearer, salzartiger Wasserstoffbrücken ausbilden. Dabei ist eine alternierenden Anordnung gegensinnig geladener funktioneller Gruppen optimal. Diese günstige Komplexgeometrie erzeugt auch in Wasser Bindungskonstanten mit Werten zwischen $1.0 \cdot 10^3$ und $4.0 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$. Mittels einer für

den Komplex zwischen **25** und **29** durchgeführten mikrokalorimetrische Messung wurden im wesentlichen übereinstimmende Werte mit den NMR-spektroskopisch ermittelten Daten erhalten; das gilt sowohl für die Komplexstöchiometrie als auch für die Assoziationskonstante. Allerdings ist zu betonen, daß der Selbstorganisationsprozeß in diesem Fall entropiegetrieben abläuft, vermutlich durch die Freisetzung von Solvensmolekülen bei der Assoziatbildung.

Bei dem Versuch, größere Strukturen zu erzeugen, konnte in wäßriger Lösung ein definierter 2:1-Komplex aus zwei Molekülen **25** und einem Molekül der Hexaazakrone **36** nachgewiesen werden. Allerdings handelt es sich hier um ein sehr flexibles und ausschließlich in Wasser lösliches System, welches nach Modeling-Studien nur zwei sehr kleine Kavitäten bildet.

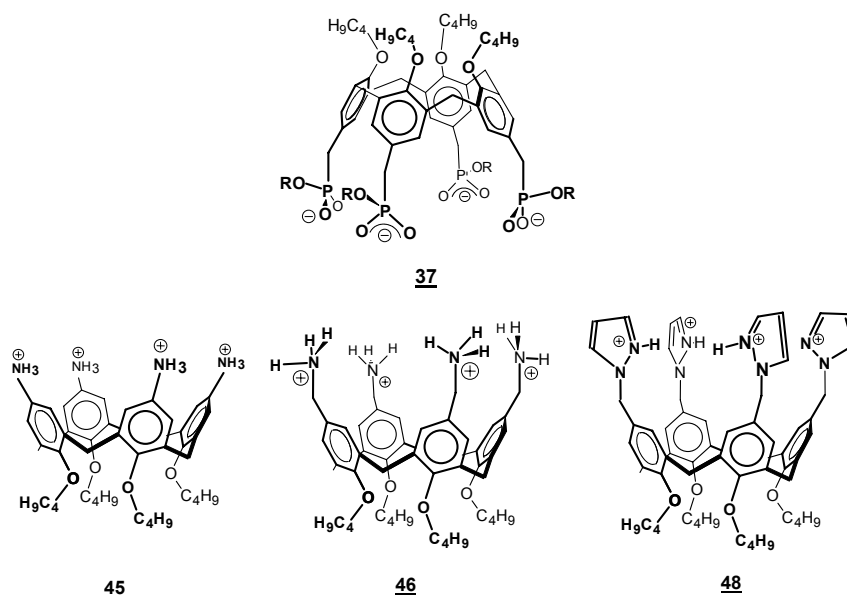


Abb. 60: Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Moleküle. Das tetraanionische Wirtmolekül **37** und die drei komplementären kationischen Gegenstücke **45**, **46** und **48** sind jeweils in der für die Komplexierung notwendigen Konformation dargestellt.

Deshalb wurde das Konzept der chelatartigen, präorganisierten Anordnung entgegengesetzt geladener Halbschalen erfolgreich auf die viel größeren, in ihrer Cone-Konformation hoch präorganisierten Calix[4]arene übertragen. Hier können gleichzeitig vier Anionen und Kationen chelatartige elektrostatische Wechselwirkungen aufeinander ausüben und Wasserstoffbrücken untereinander ausbilden. In einer 6-stufigen Synthese gelang die Darstellung des tetraanionischen Wirtmoleküls auf Phosphonatbasis **37**, welches den Anforderungen nach Größe, Rigidität und Präorganisation für die Bildung von molekularen Containern gerecht wird. Desweiteren wurden noch drei kationische Bausteine **45**, **46** und **48**

nach den gleichen Kriterien ausgewählt und in einer 4-, 5- und 6-stufigen Synthese dargestellt.

Erste Hinweise auf eine definierte 1:1-Komplexstöchiometrie wurden wiederum aus dem ESI-Massenspektrum in Form des Molekülionenpeaks für den Komplex zwischen **46** und **37** gewonnen. In Methanol durchgeführte Job-Plots belegten in allen drei Fällen definierte 1:1-Komplexstrukturen und NMR-Titrationsen ergaben Bindungskonstanten im Bereich von $1.0 \cdot 10^5$ bis $5.6 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$. Auch hier kann wieder von einer annähernd kugelförmigen Komplexgeometrie ausgegangen werden, wenn sich die gegensinnig geladenen Gruppen am oberen Rand der Halbschalen anziehen. Nun wird im Inneren des Komplexes ein großer Hohlraum aufgespannt, der zur Gasteinlagerung von kleinen Aliphaten, Aromaten und Heteroaromaten fähig sein sollte. Da für die Einschlußversuche am Ende dieser Arbeit nur die benzyllische Tetraammonium- und Tetrphosphonat-Halbschale zur Verfügung standen, konnten intensive Versuche zur Einlagerung von insgesamt etwa 20 Gastmolekülen nur mit den am wenigsten stark vororientierten Kapseln durchgeführt werden. Bisher ist es noch nicht gelungen, in dieser doppelt benzyllischen molekularen Kapsel einen solchen Gasteinschluß nachzuweisen, weshalb sich zukünftige Arbeiten mit der Einlagerung von aromatischen oder aliphatischen Gastmolekülen in starrere Kapseln befassen sollen. Solche Kapseln werden gegenwärtig von meinem Nachfolger hergestellt. Die Einlagerung von polaren Gästen in nanometergroße molekulare Kapseln in Wasser würde die vielversprechenden Möglichkeiten der wasserstoffbrückengebundenen Kapseln wesentlich erweitern. Interessanten Anwendungen wären u.a. der "controlled release" von Medikamenten, Sensoren oder Katalysatoren in physiologischer Lösung sowie die Mikroverkapselung von Kosmetika zum Schutz vor UV-Strahlung etc. In weiterführenden Arbeiten werden gegenwärtig auch Calix[6]aren-Bausteine hergestellt, die molekulare Kapseln mit noch größeren Hohlräumen bilden sollten.

Das Konzept der Multivalenz konnte bei der molekularen Erkennung von dikationischen, basischen Aminosäuren durch ein macrocyclisches Tetrphosphonatmolekül-Rezeptormolekül in polaren erfolgreich angewendet werden. Paart man die multivalenten Wechselwirkungen gezielt mit präorganisierten Rezeptormolekülen, so erhält man eine merkliche Stärkung der Bindung, was im zweiten Teil dieser Arbeit untersucht wurde, in dem wesentlich starrere und zugleich präorganisierte Tetrphosphonat-Wirtmoleküle geschaffen wurden, um dikationische Bisamidine deutlich stärker in polaren Lösungsmitteln zu binden. Im dritten Teil dieser Arbeit wurde das Konzept der Multivalenz sehr erfolgreich auf die Selbstorganisation übertragen. Hierbei gelang die sehr starke 1:1-Assoziation von

komplementären, halbschalenförmigen, präorganisierten Molekülen aufgrund multipler elektrostatischer Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken sowohl in Methanol als auch in Wasser.

4 Experimenteller Teil

4.1 Apparatives

^1H -NMR-Spektroskopie:	Bruker Avance DRX 200 (200 MHz) Bruker Avance DRX 500 (500 MHz)
^{13}C -NMR-Spektroskopie:	Bruker Avance DRX 500 (126 MHz)
^{31}P -NMR-Spektroskopie:	Bruker Avance DRX 200 (81 MHz) Bruker Avance DRX 500 (202 MHz)
Infrarotspektroskopie:	Bruker Vector 22 FT-IR
Massenspektrometrie:	Varian MAT 311 A (CI, NH_3) Varian MAT 8200 (FAB) ESI, Institut für Anorganische Chemie, Universität Düsseldorf
Mikrokalorimeter:	MicroCal MCS-ITC, Institut für Pharmazeu- tische Chemie, Universität Marburg
Elementaranalyse:	Pharmazeutisches Institut der Heinrich-Heine- Universität, Düsseldorf
Schmelzpunktbestimmung:	Schmelzpunktapparatur Büchi 510
Säulenchromatographie:	Kieselgel 60 (230-400 Mesh ASTM), Merck
Dünnschichtchromatographie:	Kieselgel 60 F254 auf Aluminiumfolie, Merck
Microspritzen:	25 μl , 50 μl , 100 μl , 1 ml, 2,5 ml, 5 ml, 10 ml, alle gasdicht, Hamilton

4.2 Verwendete Chemikalien

Acros:	Acetonitril konz. Salzsäure p. a.
Aldrich:	1,5-bis(<i>p</i> -Amidinophenoxy)pentan-bis(2-hydroxyethanesulfonat Salz) (Pentamidin) <i>L</i> -Argininmethylesterdihydrochlorid 1,3,5-Benzoltricarbonsäure 1-Brombutan <i>p</i> - <i>tert</i> -Butylphenol 4',6-Diamidino-2-phenylindole Dihydrochlorid (DAPI) Diphenylether Lithiumbromid <i>L</i> -Lysinmethylesterdihydrochlorid Kaliumphthalimid 18-Krone-6 <i>m</i> -Phenylendiamin <i>p</i> -Phenylendiamin Tetrabutylammoniumhydroxidlösung (1 molar in Methanol) 1,4,7-Triazacyclononantrihydrochlorid Tris(aminoethyl)amin <i>m</i> -Xylylendiamin <i>p</i> -Xylylendiamin
Fluka:	Hydrazinhydrat 2-Hexanon
Grüssing:	Kaliumhydroxid
Lancaster:	<i>L</i> -Histidinmethylesterdihydrochlorid 3,5-Dimethylbenzoesäuremethylester
Merck:	Aluminiumtrichlorid

Benzoylperoxid
N-Bromsuccinimid
Lithiumaluminiumhydrid
Natriumazid
Paraformaldehyd
Phosphorsäure
Phosphortribromid
Salpetersäure (rauchend)
Trimethylphosphit

Riedel-de-Haen: Phenol
Formaldehydlösung 37%,

Die eingesetzten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und, falls erforderlich, nach den in der Literatur gängigen Verfahren getrocknet. Tetrahydrofuran wurde unter Argon über Lithiumaluminiumhydrid aufbewahrt und jeweils frisch destilliert.

4.3 Synthesen

4.3.1 17,17,40,40-Tetramethyl-1,10,24,33-tetraoxy[2](2,6)pyridino[2.1]paracyclo[2](2,6)-pyridino[2.1]paracyclophan-12,20,35,43-tetraphosphonicsäuremonoethylester Tetralithiumsalz 3

146.7 mg (0.1215 mmol) des Macrocyklus 2, 46.3 mg (0.533 mmol, 4.1 eq.) Lithiumbromid werden mit 7 ml trockenem 2-Hexanon zusammengegeben und unter Argonatmosphäre für 120 Stunden bei 100°C erhitzt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, mit 2-Hexanon gewaschen und das entstandene Salz mittels Dialyse gereinigt. Danach enthält das Produkt nur noch Spuren Lithiumbromid.

Ausbeute: 116 mg (0.10 mmol, 85%)

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.13 (t, 12 H, J = 7.3 Hz, CH₃CH₂O), 1.64 (s, 12 H, CH₃C), 3.81 (q, 8 H, J = 7.0 Hz, CH₃CH₂O), 5.26 (s, 8 H, CH₂O), 6.76 und 6.90 (m, 2 x 4 H_{arom.}), 7.69 (d, 4 H_{py}, J = 6.9 Hz), 7.76 (t, 2 H_{py}, J = 6.9 Hz), 7.86 (m, 4 H_{arom.}).

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 17.44 (s), 31.87 (s), 39.00 (s), 43.37 (s), 61.74 (d, 5.0 Hz), 113.75 (d, 8.8 Hz), 122.36 (s), 123.92 (s), 125.31 (s), 129.36 (d, 82.3 Hz), 132.39 (s), 133.58 (d, 6.8 Hz), 139.68 (s), 144.36 (d, 12.5 Hz), 159.01 (d, 42.3 Hz).

³¹P-NMR (200 MHz, CD₃OD): δ = 12.85.

Infrarotspektrum (Film): Ξ = 2973 (v-Alkyl-CH₃), 1635/1601/1579 (v-C=C Aromat), 1484, 1454 (δ -CH₂ und δ -CH₃), 1386 (δ -C(CH₃)₂), 1292 (v-P=O Phosphonsäure), 1236, 1127, 1049 (v-P-O Phosphonsäurediester), 1104 (v-C-O-C Ether), 878, 854 (isol. arom. δ -C-H), 772 (3 ben. arom. C-H), 669 (δ -CH₂).

Massenspektrum (FAB, Glycinmatrix, Xe): m/z = 1125 (M + Li⁺).

Schmelzpunkt: konnte nicht bestimmt werden, da über 255 °C.

Elementaranalyse: Berechnet für $C_{52}H_{58}N_2O_{16}P_4Li_4$:

Berechnet: C 55.83; H 5.23; N 2.50;

Gefunden: C 54.71; H 5.45; N 2.08.

4.3.2 *m*-Xylylendiamino-bis(3,5-bis-(dimethoxyphosphorylmethyl)benzoesäure)diamid **9**

57.7 mg (0.28 mmol, 1 eq) *m*-Xylylendiammoniumdihydrochlorid werden zusammen mit 2.2 eq (209.9 mg, 0.62 mmol) 3,5-Di(methoxyphosphorylmethyl)benzoesäure **8**, 2.2 eq (170 mg, 0.67 mmol) Bop-Cl und 6.4 eq (228.7 mg, 1.77 mmol) Diisopropylethylamin in 25 ml absolutem Dichlormethan gelöst und für vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Mittels Dünnschichtchromatographie wird der Verlauf der Reaktion verfolgt. Nach Beendigung der Kopplungsreaktion wird das Lösungsmittel abgezogen und das entstandene hochviskose Öl wird säulenchromatographisch mit Methanol/Dichlormethan 1:10 an Kieselgel 60 gereinigt ($R_f = 0.10$).

Ausbeute: 165.5 mg (0.20 mmol, 71 %).

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 3.37 (d, 8 H, $J = 21.71$ Hz), 3.75 (d, 24 H, $J = 10.79$ Hz), 4.65 (s, 4 H), 7.20 – 7.70 (m, 4H), 7.33 (s, 4 H), 7.71 (s, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 33.23 (d, 131 Hz), 39.28, 52.66 (d, 41 Hz), 125.82, 126.30, 127.22, 129.76, 132.57, 140.79, 145.05, 169.48.

^{31}P NMR (202 MHz, CD_3OD): δ 30.79.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): $\bar{\nu}$ = 3406 (N-H-Valenzschw.), 1597, 1456 (Ringschw.), 1402 (P-O-Alkyl), 1224 (P=O), 1050 (P-O-CH₃), 783 (3 benachbarte C-H).

Massenspektrum (CI, NH_3 , 200°C): $m/z = 850$ (M + NH_3).

Elementaranalyse: Berechnet für $C_{34}H_{48}N_2O_{14}P_4$:

Berechnet: C, 49.05, H, 5.81, N, 3.36;

Gefunden: C, 49.55, H, 5.97; N, 3.09.

4.3.3 *m*-Phenylendiamino-bis(3,5-bis-(dimethoxyphosphorylmethyl)benzoesäure)diamid 10

21.9 mg (0.20 mmol, 1 eq) *m*-Phenylendiamin werden zusammen mit 2.2 eq (150.2 mg, 0.45 mmol) 3,5-Di(methoxyphosphorylmethyl)benzoesäure **8**, 2.2 eq (115 mg, 0.45 mmol) Bop-Cl und 4.4 eq (114.8 mg, 0.89 mmol) Diisopropylethylamin in 25 ml absolutem Dichlormethan gelöst und für fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Mittels Dünnschichtchromatographie wird der Verlauf der Reaktion verfolgt. Nach Beendigung der Kopplungsreaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und der entstandene Feststoff Säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Methanol/Dichlormethan 1:10 gereinigt ($R_f = 0.12$).

Ausbeute: 110.8 g (0.14 mmol, 68 %)

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 3.30 (d, 8 H, $J = 22.07$ Hz), 3.64 (d, 24 H, $J = 10.88$ Hz), 7.28 - 7.40 (m, 4 H), 7.81 (s, 4 H), 8.21 (s, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 32.79(d, 121 Hz), 55.26 (d, 35 Hz), 115.56, 118.90, 129.22, 130.52, 132.05, 136.04, 137.66, 140.76, 168.65.

^{31}P NMR (202 MHz, CD_3OD): δ 30.84.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): $\Xi = 3384$ (N-H-Valenzschw.), 1601, 1485 (Ringsschw.), 1403 (P-O-Alkyl), 1205 (P=O), 1050 (P-O-CH₃).

Massenspektrum (CI, NH₃, 200°C): $m/z = 822$ (M + NH₃).

Schmelzpunkt: 223 °C.

Elementaranalyse: Berechnet für $C_{32}H_{44}N_2O_{14}P_4$:

Berechnet: C, 47.77, H, 5.51, N, 3.48;

Gefunden: C, 47.48, H, 5.82; N, 3.01.

4.3.4 *p*-Phenylendiamino-bis(3,5-bis-(dimethoxyphosphorylmethyl)benzoesäure)diamid

11

24.0 mg (0.22 mmol, 1 eq) *p*-Phenylendiamin werden zusammen mit 2.2 eq (169.3 mg, 1.99 mmol) 3,5-Di(methoxyphosphorylmethyl)benzoesäure **8**, 2.2 eq (127.5 mg, 0.5 mmol) Bop-Cl und 4.4 eq (135.9 mg, 1.05 mmol) Diisopropylethylamin in 25 ml absolutem Dichlormethan gelöst und für fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Mittels Dünnschichtchromatographie wird der Verlauf der Reaktion verfolgt. Nach Beendigung der Kopplungsreaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der entstandene Feststoff mit Kieselgel 60 säulenchromatographisch mit einem Gemisch von Methanol/Dichlormethan 1:10 gereinigt ($R_f = 0.11$).

Ausbeute: 112 mg (0.14 mmol; 63 %)

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 3.30 (d, 8 H, $J = 21.91$ Hz), 3.65 (d, 24 H, $J = 10.88$ Hz), 7.53 (s, 4 H), 7.77 (s, 4H), 7.81 (s, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 32.74 (d, 133 Hz), 55.23 (d, 45 Hz), 105.18, 122.95, 129.21, 134.12, 136.03, 136.84, 137.61, 140.05, 168.48.

^{31}P NMR (202 MHz, CD_3OD): δ 30.83.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): $\Xi = 3417$ (NH-Valenzschw.), 1556, 1470 (Ringschw.), 1395 (P-O-Alkyl), 1181 (P=O), 1037 (P-O-CH₃).

Massenspektrum (CI, NH_3 , 200°C): $m/z = 822$ (M + NH_3).

Schmelzpunkt: Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 255 °C und konnte nicht ermittelt werden.

Elementaranalyse: Berechnet für $C_{32}H_{44}N_2O_{14}P_4$:

Berechnet: C, 47.77, H, 5.51, N, 3.48;

Gefunden: C, 48.01, H, 5.23; N, 3.25.

4.3.5 *p*-Xylylendiamino-bis(3,5-bis-(dimethoxyphosphorylmethyl)benzoesäure)diamid 12

59.2 mg (0.28 mmol, 1 eq) *p*-Xylylendiaminhydrochlorid werden zusammen mit 2.2 eq (215.3 mg, 0.64 mmol) 3,5-Di(methoxyphosphorylmethyl)benzoesäure 8, 2.2 eq (175 mg, 0.69 mmol) Bop-Cl und 6.4 eq (235.1 mg, 1.82 mmol) Diisopropylethylamin in 25 ml absolutem Dichlormethan gelöst und für vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Mittels Dünnschichtchromatographie wird der Verlauf der Reaktion verfolgt. Nach Beendigung der Kopplungsreaktion wird das Lösungsmittel abgezogen und der entstandene Feststoff säulenchromatographisch mit Methanol/Dichlormethan 1:10 an Kieselgel 60 gereinigt ($R_f = 0.09$)

Ausbeute: 135 mg (0.16 mmol, 58 %).

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 3.37 (d, 8 H, $J = 20.11$ Hz), 3.73 (d, 24 H, $J = 10.79$ Hz), 4.70 (s, 4 H), 7.25 (s, 4H), 7.38 (s, 4 H), 7.65 (s, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 32.72 (d, 126 Hz), 39.87, 52.66 (d, 41 Hz), 127.16, 129.56, 131.95, 132.57, 140.44, 145.06, 169.98.

^{31}P NMR (202 MHz, CD_3OD): δ 30.79.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): $\Xi = 3422$ (NH-Valenzschw.), 1560, 1479 (Ringschw.), 1407 (P-O-Alkyl), 1253 (P=O), 1062 (P-O-Me).

Massenspektrum (CI, NH_3 , 200°C): $m/z = 850$ (M + NH_3).

Schmelzpunkt: Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 255 °C und konnte nicht ermittelt werden.

Elementaranalyse: Berechnet für $C_{34}H_{48}N_2O_{14}P_4$:

Berechnet: C, 49.05, H, 5.81, N, 3.36;

Gefunden: C, 49.95, H, 5.03; N, 2.99.

4.3.6 *m*-Xylylendiamino-bis(3,5-bis-(hydroxymethoxyphosphorylmethyl)benzoesäure)-diamid Tetra(tetrabutylammonium)salz 13

106.7 mg (0.13 mmol) des *m*-Xylylentetraphosphonats 9 werden in 7 ml über Molsieb 3Å getrocknetem 2-Hexanon suspendiert, mit 44.7 mg (0.52 mmol, 4 eq) trockenem Lithiumbromid versetzt und bei 110°C Ölbadtemperatur erhitzt. Nach dem Einrotieren des Lösungsmittels wird der entstandene Rückstand in 7 ml trockenem Acetonitril aufgenommen und erneut für 16 h unter Rückfluß gekocht. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 70.8 mg (0.088 mmol; 69 %)

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 2.99 (d, 8 H, $J=20.71$ Hz), 3.50 (d, 12 H, $J=10.54$ Hz), 4.57 (s, 4 H), 7.28 - 7.40 (m, 4H), 7.33 (s, 4 H), 7.63 (s, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 33.14 (d, 133Hz), 39.28, 52.28 (d, 44 Hz), 125.92, 126.33, 127.22, 132.66, 134.22, 138.76, 140.79, 146.36, 169.48.

^{31}P NMR (202 MHz, CD_3OD): δ 22.28.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): Ξ = 3423 (N-H-Valenzschw.), 1638 (C=C-Valenzschw., Aromat), 1598 (Ringschw.), 1069 (P-O- CH_3), 803, 702 (1,3 disubst. Aromat).

Massenspektrum (FAB, Glycinmatrix, Xe): m/z = 808 ($\text{M} + \text{Li}^+$).

Schmelzpunkt: Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 255 °C und konnte nicht ermittelt werden.

Elementaranalyse: Berechnet für $C_{30}H_{36}Li_4N_2O_{14}P_4 + LiBr$:

Berechnet: C, 40.62, H, 4.09, N, 3.16;

Gefunden: C, 40.28, H, 3.97; N, 3.22.

4.3.7 *m*-Phenylendiamino-bis(3,5-bis-(hydroxymethoxyphosphorylmethyl)benzoesäure)-diamid Tetra(tetrabutylammonium)salz **14**

108.9 mg (0.13 mmol) des *m*-Phenylentetraphosphonats **10** werden in 10 ml über Molsieb 3Å getrocknetem 2-Hexanon suspendiert, mit 52.9 mg (0.61 mmol, 4 eq) trockenem Lithiumbromid versetzt und 16 bei 110°C Ölbadtemperatur gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der entstandene Rückstand in 9 ml trockenem Acetonitril aufgenommen und erneut für 16 h unter Rückfluß gekocht. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 77.34 mg (0.10 mmol; 74 %).

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 3.04 (d, 8 H, $J = 20.65$ Hz), 3.53 (d, 12 H, $J = 10.4$ Hz), 7.47 – 7.71 (m, 4 H), 7.95 (s, 2 H), 8.24 (s, 2 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 35.51 (d, 126 Hz), 57.29 (d, 41 Hz), 104.85, 113.23, 127.32, 129.94, 135.88, 137.48, 140.62, 169.81.

^{31}P NMR (202 MHz, CD_3OD): δ 22.29.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): $\Xi = 3423$ (N-H-Valenzschw.), 1655 (C=C-Valenzschw., Aromat), 1543 (Ringschw.), 1063 (P-O-CH₃), 804, 650 (1,3 disubst. Aromat).

Massenspektrum (FAB, Glycinmatrix, Xe): $m/z = 779$ (M + Li⁺).

Schmelzpunkt: Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 255 °C und konnte nicht ermittelt werden.

Elementaranalyse: Berechnet für $C_{28}H_{32}Li_4N_2O_{14}P_4 + LiBr$:

Berechnet: C, 39.15, H, 3.75, N, 3.26;

Gefunden: C, 39.55, H, 3.97; N, 3.08.

4.3.8 *p*-Phenylendiamino-bis(3,5-bis-(hydroxymethoxyphosphorylmethyl)benzoesäure)-diamid Tetra(tetrabutylammonium)salz **15**

157.5 mg (0.2 mmol) *p*-Phenylentetraphosphonat **11** werden in 10 ml über Molsieb 3Å getrocknetem 2-Hexanon suspendiert, mit 4 eq (75,5 mg, 0.87 mmol) trockenem Lithiumbromid versetzt und 14 Stunden bei 110°C Ölbadtemperatur unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einrotieren des Lösungsmittels wird der entstandene Rückstand in 9 ml trockenem Acetonitril aufgenommen und erneut für 16 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 117.9 mg (0.15 mmol; 78%)

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 3.04 (d, 8 H, $J = 20.65$ Hz), 3.53 (d, 12 H, $J = 10.4$ Hz), 7.48 (s, 4 H), 7.70 (s, 2 H), 7.76 (s, 4 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 33.14 (d, 133 Hz), 52.57 (d, 37 Hz), 122.73, 130.26, 132.80, 139.59, 145.58, 169.96.

^{31}P NMR (202 MHz, CD_3OD): δ 22.28

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): $\Xi = 3423$ (NH-Valenzschw.), 2957 (C-H-Valenzschw.), 1655 (C=C-Valenzschw., Aromat), 1600 (Ringschw.), 1405 (CH_2 -Def.-schw.), 1190 (C-N-Valenzschw.), 1070 (P-O- CH_3), 836 (1,4-subst. Aromat).

Massenspektrum (FAB, Glycinmatrix, Xe): $m/z = 779$ (M + Li^+).

Schmelzpunkt: Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 255 °C und konnte nicht ermittelt werden.

Elementaranalyse: Berechnet für $C_{28}H_{32}Li_4N_2O_{14}P_4 + LiBr$:

Berechnet: C, 39.15, H, 3.75, N, 3.26;

Gefunden: C, 39.33, H, 3.56; N, 3.42.

4.3.9 *p*-Xylylendiamino-bis(3,5-bis-(hydroxymethoxyphosphorylmethyl)benzoesäure)-diamid Tetra(tetrabutylammonium)salz **16**

100.8 mg (0.12 mmol) des *p*-Xylylentetraphosphonats **12** werden in 6 ml über Molsieb 3 Å getrocknetem 2-Hexanon suspendiert, mit 4 eq (51.8 mg, 0.60 mmol) trockenem Lithiumbromid versetzt und 16 bei 110°C Ölbadtemperatur gekocht. Nach dem Einrotieren des Lösungsmittels wird der entstandene Rückstand in 5 ml trockenem Acetonitril aufgenommen und erneut für 16 h unter Rückfluß gekocht. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen und umkristallisiert.

Ausbeute: 53.3 mg (0.067 mmol; 55 %)

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 3.01 (d, 8 H, $J = 20.37$ Hz), 3.49 (d, 12 H, $J = 10.4$ Hz), 4.57 (s, 4 H), 7.37 (s, 4 H), 7.79 (s, 2 H), 7.80 (s, 4 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 33.04 (d, 133 Hz), 40.87, 52.57 (d, 37 Hz), 127.73, 131.26, 133.70, 139.01, 140.44, 146.36, 169.96.

^{31}P NMR (202 MHz, CD_3OD): δ 22.28.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): $\Xi = 3423$ (N-H-Valenzschw.), 1638 (C=C-Valenzschw., Aromat), 1598 (Ringschw.), 1069 (P-O-CH₃), 803, 702 (1,3 disubst. Aromat).

Massenspektrum (FAB, Glycinmatrix, Xe): $m/z = 808$ (M + Li⁺).

Schmelzpunkt: Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 255 °C und konnte nicht ermittelt werden.

4.3.10 1,3,5-Tris(dimethoxyphosphorylmethyl)-2,4,6-trimethylbenzen

1.00 g (2.51 mmol) 1,3,5-Tris(bromomethyl)-2,4,6-trimethylbenzen werden in 50 ml Trimethylphosphit gelöst und für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem entfernen des Lösungsmittels entsteht ein farbloses Öl, welches an Kieselgel 60 säulenchromatographisch mit Chloroform/Methanol 9:1 gereinigt wird ($R_f = 0.33$).

Ausbeute: 0.91 g (1.87 mmol; 74%)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.44$ (s, 9 H), 3.38 (d, $J = 23.5$ Hz, 6 H), 3.64 (d, $J = 10.7$ Hz, 18 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.10$, 25.61 (d, $J_{\text{CP}} = 130.2$ Hz), 52.50 (d, $J_{\text{CP}} = 40$ Hz), 130.58, 138.80.

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.74$.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): $\Xi = 2955$, 2918 (ges. Kohlenwasserstoff), 2854 (OCH_3), 1603 (Aromat/Ringschw.), 1459, 1425 (CH_2 -, CH_3 -Def.-schw.), 1249, 1186, 1040 (P-O Phosphonsäureester).

Massenspektrum (CI, NH_3): $m/z = 504$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$, 90%), 487 ($\text{M} + \text{H}^+$, 35%).

Elementaranalyse: Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_9\text{P}_3$:

Berechnet: C, 44.45, H, 6.84;

Gefunden: C, 44.30, H, 6.99.

4.3.11 1,3,5-Tris(hydroxymethoxyphosphorylmethyl)-2,4,6-trimethylbenzen Tris(tetra-butylammonium) Salz 26

251,4 mg (0.516 mmol) 1,3,5-Tris(dimethoxyphosphorylmethyl)-2,4,6-trimethylbenzene werden in 15 ml Wasser gelöst, mit 3.0 Äquivalenten einer 40%igen wäßrigen Tetrabutylammoniumhydroxidlösung versetzt und für drei Wochen unter Argonatmosphäre und ^{31}P -NMR-Reaktionskontrolle bei 160°C Ölbadtemperatur unter Rückfluß gekocht. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird der feste Rückstand in Chloroform aufgenommen und die Lösung mit Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und bis zur Trockne eingengt. Der entstandene Rückstand wird im Ölpumpenvakuum vollständig getrocknet.

Ausbeute: 0.392 mg (0.336 mmol; 65%)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 36 H), 1.43 (sextet, J = 7.6 Hz, 24 H), 1.63 (m, 24 H), 2.56 (s, 9 H), 3.13 (d, J = 20.5 Hz, 6 H), 3.29 (m, 24 H), 3.57 (d, J = 10.4 Hz, 9 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.76, 18.01, 19.72, 24.09, 34.87 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 124.2 Hz), 51.68 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 5.0 Hz), 58.30, 128.18, 136.49.

^{31}P NMR (505 MHz, CDCl_3): δ = 19.88.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): Ξ = 2962, 2876 (ges. Kohlenwasserstoff), 2500 (NBu_4^+), 1651, 1600, 1488 (Aromat/Ringschw.), 1462, 1382 (CH_2 -, CH_3 -Def.-schw.), 1234/1055 (P-O Phosphonsäureester).

Massenspektrum (FAB, Glycinmatrix, Xe): m/z = 1168 ($\text{M} + \text{H}^+$, 56 %), 242 (NBu_4^+ , 100 %)

Elementaranalyse: Berechnet für $\text{C}_{63}\text{H}_{132}\text{N}_3\text{O}_9\text{P}_3 + 4 \text{H}_2\text{O}$:

Berechnet: C, 60.99, H, 11.37, N, 3.39;

Gefunden: C, 61.19, H, 11.47, N, 3.78.

4.3.12 1,3,5-Tris(phthalimidomethyl)benzol

357.6 mg (1.002 mmol) 1,3,5-Tris(brommethyl)benzen werden zusammen mit 3.6 Äquivalenten Kaliumphthalimid (671.5 mg; 3.625 mmol) und 0.3 Äquivalenten 18-Krone-6 (81.2 mg; 0.307 mmol) in 8 ml absolutem Toluol unter Argonatmosphäre für 24 h auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 50 ml destilliertes Wasser auf den Reaktionsansatz, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der entstandene Niederschlag säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Methylenchlorid/Aceton 20:1 gereinigt ($R_f = 0.55$).

Ausbeute: 395.5 mg (0.71 mmol; 71 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CDCl}_3$): δ = 4.78 (s, 6 H), 7.35 (s, 3 H), 7.74-7.67 (m, 6 H), 7.87-7.78 (m, 6 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2 / \text{CDCl}_3$): δ 13.16, 40.23, 122.40, 126.68, 133.07, 136.50, 166.95.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): Ξ = 1772, 1716 (C=O Carbonylverbdg.), 1611, 1497 (Aromat/Ringschw.), 730 (4 benachbarte aromatische $\delta\text{-C-H}$), 796 (isoliertes aromatisches $\delta\text{-C-H}$).

Massenspektrum (CI, NH_3 , 200 °C): $m/z = 573$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$, 100 %).

Schmelzpunkt: Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 255 °C und konnte nicht ermittelt werden.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$:

berechnet: C, 71.34, H, 3.81, N, 7.56;

gefunden: C, 71.46, H, 3.70, N, 7.58.

4.3.13 1,3,5-Tris(aminomethyl)benzen Trihydrochlorid 32

550 mg (0.99 mmol) 1,3,5-Tris(phthalimidomethyl)benzol werden in einer heißen 2:1 Mischung aus Ethanol/Toluen gelöst und mit 6 Äquivalenten Hydrazinhydrat gelöst und für 72 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionslösung wird einrotiert, der entstehende Niederschlag in Diethylether suspendiert und mit einer kalten 40%igen Lösung von Kaliumhydroxid vier mal ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend abfiltriert. In die Lösung wird trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, wobei ein gelber Niederschlag entsteht, der abfiltriert und getrocknet wird.

Ausbeute: 86.7 mg (0.52 mmol; 53 %)

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 4.22 (s, 6 H), 7.67 (s, 3 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 43.81, 131.73, 136.37.

Massenspektrum (CI, NH_3 , 200 °C, der freien Base): $m/z = 183$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$, 100 %).

Schmelzpunkt: 102°C

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_3$:

berechnet: C, 39.58, H, 6.64, N, 15.39;

gefunden: C, 39.22, H, 6.45, N, 15.56.

4.3.14 1,3,5-Tris(phthalimidomethyl)-2,4,6-trimethylbenzen

560 mg (1.40 mmol) 1,3,5-Tris(brommethyl)-2,4,6-trimethylbenzen werden zusammen mit 3.6 Äquivalenten Kaliumphthalimid (678 mg; 3.66 mmol) und 0.3 Äquivalenten 18-Krone-6 (72.0 mg; 3.59 mmol) in 8 ml absolutem Toluol unter Argon-Atmosphäre für 24 h auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 50 ml destilliertes Wasser auf den Reaktionsansatz, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der

entstandene Niederschlag säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Methylenchlorid/Aceton 20:1 gereinigt ($R_f = 0.6$).

Ausbeute: 0.688 mg (1.15 mmol; 82 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2 / CDCl_3): δ 2.42 (s, 9 H), 3.57 (s, 6 H), 7.60 - 7.69 (AA'BB').

^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2 / CDCl_3): δ 16.27, 37.54, 122.23, 128.39, 131.01, 132.92, 137.34, 171.03.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): $\Xi = 1772, 1716$ (C=O Carbonylverb. d. g.), 1611, 1497 (Aromat/Ringschw.), 1469, 1388 (CH_2 -, CH_3 -Def.-schw.).

Massenspektrum (CI, NH_3 , 200 °C): $m/z = 615$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$, 100 %).

Schmelzpunkt: Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 255 °C und konnte nicht ermittelt werden.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$:

berechnet: C, 72.41, H, 4.56, N, 7.04;

gefunden: C, 72.26, H, 4.45, N, 6.88.

4.3.15 1,3,5-Tris(aminomethyl)-2,4,6-trimethylbenzen Trihydrochlorid 31

452 mg (0.76 mmol) 1,3,5-Tris(phthalimidomethyl)-2,4,6-trimethylbenzen werden in einer heißen 2:1 Mischung aus Ethanol/Toluen gelöst, mit 6 Äquivalenten Hydrazinhydrat versetzt und für 72 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionslösung wird einrotiert, der entstehende Niederschlag in Diethylether suspendiert und mit einer kalten 40%igen Lösung von Kaliumhydroxid vier mal ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend abfiltriert. In die Lösung wird trockenes Chlorwasserstoffgas eingegast, wobei ein gelber Niederschlag entsteht, der abfiltriert und getrocknet wird.

Ausbeute: 97 mg (0.47 mmol; 62 %)

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 2.56 (s, 9 H), 4.36 (s, 6 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 17.14, 38.90, 131.34, 141.29.

Massenspektrum (CI, NH_3 , 200 °C, der freien Base): $m/z = 225$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$, 100 %).

Schmelzpunkt: 108°C.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{N}_3$:

berechnet: C, 45.74, H, 7.68, N, 13.34;

gefunden: C, 45.46, H, 7.73, N, 13.45.

4.3.16 1,3,5-Tris(*IN*-pyrazolylmethyl)benzen 34

0.99 g (2.77 mmol) 1,3,5-Tris(bromomethyl)benzen werden mit 0.638 g (9.38 mmol) Pyrazol, vier Tropfen 40%ige wäßrige Tetrabutylammoniumhydroxidlösung, 10 ml 40%ige wäßrige Natriumhydroxidlösung, 40 ml Benzen versetzt und für 48 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne einrotiert. Der entstandene Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit einem Überschuß wäßriger Salzsäure versetzt und einrotiert, wobei das feste Hydrochlorid Salz im Vakuum entsteht.

Ausbeute: 0.794 g (2.49 mmol; 90%)

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ = 5.34 (s, 6 H), 6.36 (t, $J = 2.2$ Hz, 3 H), 7.58 (m, 3 H), 7.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 3 H), 8.21 (s, 3 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 56.16, 105.90, 129.10, 138.43, 140.10, 145.87.

Massenspektrum (FAB, Glycerinmatrix, Xe, der freien Base): $m/z = 319$ ($\text{M} + \text{H}^+$, 62%).

Schmelzpunkt: Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 255 °C und konnte nicht ermittelt werden.

Elementaranalyse berechnet für $C_{18}H_{21}Cl_3N_6$:

berechnet: C, 50.54, H, 4.95, N, 19.65;

gefunden: C, 50.42, H, 4.73, N, 19.85.

4.3.17 1,3,5-Tris(*IN*-pyrazolylmethyl)-2,4,6-trimethylbenzen 33

0.753 g (1,89 mmol) 1,3,5-Tris(bromomethyl)-2,4,6-trimethylbenzen werden mit 0.444 g (6.52 mmol) Pyrazol, vier Tropfen 40%ige wäßrige Tetrabutylammoniumhydroxidlösung, 10 ml 40%ige wäßrige Natriumhydroxidlösung, 40 ml Benzen versetzt und für 48 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne einrotiert. Der entstandene Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit einem Überschuß wäßriger Salzsäure versetzt und einrotiert, wobei das feste Hydrochlorid Salz im Vakuum entsteht.

Ausbeute: 0.586 g (1.63 mmol; 86%)

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ = 2.32 (s, 9 H), 5.69 (s, 6 H), 6.61 (m, 3 H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 3 H), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 3 H).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ = 17.42, 48.10, 105.90, 129.10, 138.43, 139.40, 140.92.

Massenspektrum (FAB, Glycerinmatrix, Xe, der freien Base): m/z = 361 ($M + H^+$, 55%)

Schmelzpunkt: Der Schmelzpunkt liegt oberhalb 255 °C und konnte nicht ermittelt werden.

Elementaranalyse berechnet für $C_{21}H_{24}N_6$:

berechnet: C, 70.02, H, 6.72, N, 23.33;

gefunden: C, 70.12, H, 6.73, N, 23.45.

4.3.18 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(dimethoxyphosphorylmethyl)-calix[4]aren 42

1.30 g (1.54 mmol) 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(chloromethyl)-calix[4]aren 41 werden in 60 ml Trimethylphosphit gelöst und für 7 Tage bei 180°C Ölbadtemperatur unter Rückfluß und ^{31}P -Reaktionskontrolle gekocht. Das Lösungsmittel wird im Ölpumpenvakuum bei 60°C abgezogen und der entstandene Feststoff wird säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Methanol:Chloroform (1:9) gereinigt. ($R_f = 0.33$)

Ausbeute: 1.28 g (1.13 mmol; 73 %).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (t, 12 H, $J = 7.53$ Hz), 1.42 (m, 8 H, $J = 7.65$ Hz), 1.88 (m, 8 H, $J = 7.28$ Hz), 2.81 (d, 8 H, $J = 21.21$ Hz), 3.17 (d, 4 H, $J = 9.41$ Hz), 3.59 (d, 24 H, $J = 10.66$ Hz), 3.85 (t, 8 H, $J = 7.53$ Hz), 4.38 (d, 4 H, $J = 13.05$), 6.57 (dt, 8 H, $J = 2.51$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.06, 18.30, 29.84, 30.60, 31.45 (d, 132 Hz), 51.74 (d, 41 Hz), 73.92, 122.87, 128.41, 134.06, 154.74.

^{31}P NMR (202 MHz, CD_3OD): δ 30.62.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): $\Xi = 2957, 2857$ (ges. Kohlenwasserstoff), 1603 (Aromat/Ringschw.), 1467, 1348 (CH_2 -, CH_3 -Def.-schw.), 1256 ($\text{P}=\text{O}$), 1213 (arom. Ether), 1030 ($\text{P}-\text{O}-\text{CH}_3$), 855 (isol. arom. H).

Massenspektrum (FAB, Glycerinmatrix, Xe): $m/z = 1138$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

Schmelzpunkt: 136 °C

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{56}\text{H}_{84}\text{O}_{16}\text{P}_4$:

berechnet: C, 59.15, H, 7.45;

gefunden: C, 59.44, H, 7.63.

4.3.19 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(hydroxyphosphorylmethyl)-calix[4]-aren Tetra(butylammoniumsalz) 37

257.2 mg (0.26 mmol) 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(dimethoxyphosphorylmethyl)-calix[4]aren 42 werden zusammen mit 0.91 ml 1 molarer Tetrabutylammoniumhydroxidlösung in Methanol und 10 ml destilliertem Wasser bei 140°C Ölbadtemperatur für 25 Tage unter Argon erhitzt. Das Ende der Reaktion wird unter ^{31}P -NMR-Kontrolle detektiert. Nach vollständigem Umsatz wird das Produkt mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der entstandene Feststoff wird im Ölpumpenvakuum vollständig vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 430.5 mg (0.21 mmol; 93 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.97 – 1.06 (m, 60 H), 1.36 – 1.50 (m, 40 H), 1.60 – 1.71 (m, 40 H), 1.85 – 1.94 (m, 40 H), 2.68 (d, 8 H, $J = 20.81$ Hz), 3.09 (d, 4 H, $J = 13.08$ Hz), 3.23 (t, 60 H, $J = 8.52$ Hz), 3.45 (d, 12 H, $J = 10.40$ Hz), 3.85 (t, 8 H, $J = 7.41$ Hz), 4.38 (d, 4 H, $J = 12.92$ Hz), 6.62 (d, 8 H, $J = 1.42$ Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, MeOD): δ 14.35, 14.96, 21.03, 21.12, 25.19, 32.49, 33.97, 52.34 (d, $J = 6.05$ Hz), 59.88, 76.19, 105.15, 130.33, 131.22, 136.04, 156.63.

^{31}P NMR (202 MHz, MeOD): δ 23.61.

Infrarotspektrum (Film): $\Xi = 2960, 2874$ (ges. Kohlenwasserstoff), 1651 (C=C-Valenz.), 1603 (Ringschw.), 1468, 1381 (CH_2 -, CH_3 - Def.-schw.), 1237, 1052 (arom. Ether), 879 (isol. arom. H).

Massenspektrum (FAB, Glycerinmatrix, Xe): $m/z = 2045$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{116}\text{H}_{216}\text{N}_4\text{O}_{16}\text{P}_4 + 1 \text{H}_2\text{O}$:

berechnet: C, 67.47, H, 10.64, N, 2.71;

gefunden: C, 67.65, H, 10.73, N, 2.89.

4.3.20 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetraamino-calix[4]aren Tetrahydrochlorid 45

4.48 g (5.41 mmol) 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetranitro-calix[4]aren 44 und 0.504 g (9 Gewichts-%) Pd/C werden in 150 ml eines 1:1-Gemisches aus Toluol und Ethanol gelöst, mit 15 ml 1 molarer Salzsäure versetzt und hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird die Lösung über Celite filtriert und bis zum Feststoff einrotiert.

Ausbeute: 4.11 g (4,81 mmol; 89 %)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (t, 12 H, J = 7.41 Hz), 1.41 (m, 8 H, J = 7.49 Hz), 1.84 (m, 8 H, J = 7.49 Hz), 3.24 (d, 4 H, J = 13.64 Hz), 3.87 (t, 8 H, J = 7.33 Hz), 4.43 (d, 4 H, J = 13.48 Hz), 6.74 (s, 8 H).

¹³C NMR (75 MHz, MeOD): δ 14.83, 20.86, 31.99, 33.88, 77.14, 124.86, 126.27, 138.07, 158.37.

Infrarotspektrum: $\bar{\nu}$ = 3372 (N-H), 2959, 2810 (ges. Kohlenwasserstoff, Valenzschw.), 1603 (Ringschw.), 1467, 1379 (CH₂-, CH₃-Def.-schw.), 1067 (C-O-C arom. Ether), 885 (isol. arom. H).

Massenspektrum (FAB, Glycerinmatrix, Xe, freie Base): m/z = 709 (M + H⁺).

Schmelzpunkt: Bei 150 °C erfolgte die Zersetzung der Substanz.

Elementaranalyse berechnet für C₄₄H₆₄Cl₄N₄O₄:

berechnet: C, 61.82, H, 7.55, N, 6.55;

gefunden: C, 61.75, H, 7.63, N, 6.69.

4.3.21 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(azidomethyl)-calix[4]aren 47

1.0 g (1.19 mmol) 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(chloromethyl)-calix[4]aren 41 werden zusammen mit 0.71 g (9.2 eq, 10.9 mmol) Natriumazid für 18 h bei 60°C Ölbadtemperatur in 100 ml DMF gerührt. Anschließend wird das DMF im Ölpumpenvakuum entfernt und der entstehende Rückstand wird säulenchromatographisch mit Dichlormethan:n-Hexan 3:2 an Kieselgel 60 gereinigt ($R_f=0.15$).

Ausbeute: 0.887 g (1.02 mmol; 86 %)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (t, 12 H, $J = 7.41$), 1.45 (m, 8 H, $J = 7.41$), 1.90 (m, 8 H, $J = 7.57$ Hz), 3.16 (d, 4 H, $J = 13.4$ Hz), 3.90 (t, 8 H, $J = 7.57$ Hz), 3.95 (s, 8 H), 4.44 (d, 4 H, $J = 13.09$ Hz), 6.61 (s, 8 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 14.06, 19.33, 30.85, 32.28, 54.27, 75.10, 103.43, 128.55, 135.22, 156.60.

Infrarotspektrum: $\Xi = 2959$, 2810 (ges. Kohlenwasserstoff, Valenzschw.), 2000 (Azid), 1603 (Ringschw.), 1467, 1379 (CH_2 -, CH_3 -Def-schw.), 1067 (C-O-C arom. Ether), 885 (isol. arom. H).

Massenspektrum (FAB, Glycerinmatrix, Xe): $m/z = 870$ ($\text{M} + \text{H}^+$, 75%)

Schmelzpunkt: 198 °C.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{N}_{12}\text{O}_4$:

berechnet: C, 66.34, H, 6.96, N, 19.34;

gefunden: C, 66.45, H, 6.78, N, 19.20.

4.3.22 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(aminomethyl)-calix[4]aren Tetrahydrochlorid 46

0.38 g (0.437 mmol) 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(azidomethyl)-calix[4]aren 47 werden mit 0.057 g (10 Gew-%) Pd/C in 150 ml Ethanol gelöst, mit 15 ml 1-molarer Salzsäure versetzt und über 24 h hydriert. Nachdem kein Wasserstoffverbrauch mehr zu erkennen ist, werden die Katalysatorreste über Celite abfiltriert und die Lösung im Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 0.33 g (0.36 mmol; 83 %).

^1H NMR (200 MHz, CD_3OD): δ 1.02 (t, 12 H, $J = 7.40$), 1.49 (m, 8 H, $J = 7.40$ Hz), 1.92 (m, 8 H, $J = 7.41$ Hz), 3.27 (d, 4 H, $J = 13.20$ Hz), 3.83 (s, 8 H), 3.93 (t, 8 H, $J = 7.28$ Hz), 4.49 (d, 4 H, $J = 13.18$ Hz), 6.87 (s, 8 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 14.87, 20.92, 32.92, 33.94, 44.57, 76.72, 104.80, 128.54, 130.98, 158.87.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): $\Xi = 2955, 2855$ (ges. Kohlenwasserstoff), 1600 (Aromat/Ringschw.), 1467, 1348 (CH_2 -, CH_3 -Def.-schw.), 1213 (arom. Ether), 855 (isol. arom. H).

Massenspektrum (FAB, Glycerinmatrix, Xe, der freien Base): $m/z = 766$ ($\text{M} + \text{H}^+$, 80%).

Schmelzpunkt: Bei etwa 140 °C erfolgte die Zersetzung der Substanz.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{48}\text{H}_{72}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_4$:

berechnet: C, 63.29, H, 7.97, N, 6.15;

gefunden: C, 63.49, H, 7.98, N, 6.02.

4.3.23 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(1*N*-pyrazolylmethyl)-calix[4]aren 48

153.9 mg (0.182 mmol) 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(chloromethyl)-calix[4]aren 41 werden zusammen mit 80.8 mg (1.19 mmol, 10 eq) Pyrazol in 5 ml 40 % iger wäßriger KOH Lösung, 5 Tropfen 1 molarer Tetrabutylammoniumhydroxidlösung in Methanol und 30 ml Benzen für 48h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die organische Phase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 161 mg (0.166 mmol; 91 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (t, 12 H, *J* = 7.41), 1.42 (m, 8 H, *J* = 7.41 Hz), 1.80 (m, 8 H, *J* = 7.41 Hz), 3.01 (d, 4 H, *J* = 13.08 Hz), 3.77 (t, 8 H, *J* = 7.57 Hz), 4.31 (d, 4 H, *J* = 13.08 Hz), 4.91 (s, 8 H), 6.16 (t, 4 H, *J* = 2.05 Hz), 6.46 (s, 8 H), 7.08 (d, 4 H, *J* = 2.21 Hz), 7.44 (d, 4 H, *J* = 1.58).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.04, 19.25, 30.52, 32.24, 52.14, 54.91, 105.28, 126.96, 129.21, 134.16, 134.66, 135.56, 157.12.

Infrarotspektrum (KBr-Preßling): $\bar{\nu}$ = 2957, 2871 (ges. Kohlenwasserstoff), 1606, 1508, (Aromat/Ringschwingung), 1466, 1346 (CH₂-, CH₃- Def.-schw.), 1219, 1065 (C-O-C arom. Ether), 885 (isoliertes arom. H).

Massenspektrum (FAB, Glycerinmatrix, Xe, der freien Base): *m/z* = 969 (M + H⁺).

Schmelzpunkt: 144 °C.

Elementaranalyse berechnet für C₆₀H₇₆Cl₄N₈O₄:

berechnet: C, 64.63, H, 6.87, N, 10.05;

gefunden: C, 64.74, H, 6.95, N, 9.89.

4.3.24 1:1-Komplex zwischen 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(aminomethyl)-calix[4]aren Tetrahydrochlorid 46 und 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(hydroxyphosphorylmethyl)-calix[4]-aren Tetra(butylammoni-umsalz) 37

18.93 mg ($9.25 \cdot 10^{-6} \text{ M}^{-1}$) 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(hydroxyphosphorylmethyl)calix[4]-aren Tetra(butylammoni-umsalz) 37 und 8.41 mg ($9.23 \cdot 10^{-6} \text{ M}^{-1}$) 25,26,27,28-Tetrabutoxy-5,11,17,23-tetra(aminomethyl)calix[4]aren Tetrahydrochlorid 46 werden zusammengegeben und in 8 ml Methanol gelöst. Anschließend wird die Lösung mit Wasser so lange überschichtet, bis ein Niederschlag aus der Lösung ausfällt. Die Lösung wird zentrifugiert und anschließend abdekantiert. Der amorphe weiße Feststoff wird mit Wasser überschichtet und erneut nach dem Zentrifugieren abdekantiert. Dieser Schritt wird noch einmal wiederholt und der Feststoff (etwa 1 mg) wird analysiert.

Elementaranalyse berechnet für $\text{C}_{100}\text{H}_{144}\text{N}_4\text{O}_{20}\text{P}_4$:

berechnet: C, 65.06, H, 7.86, N, 3.03;

gefunden: C, 64.77, H, 7.95, N, 2.79.

4.4 Untersuchungen zur Komplexierung

4.4.1 NMR-Wirt-Gast-Titrationsen

Jede Gastverbindung wurde in 8 ml des verwendeten Lösungsmittels gelöst, und diese Lösung gleichmäßig auf 10 NMR-Röhrchen verteilt. Das erste Röhrchen dient als Referenzprobe, da es ohne Wirt vermessen wurde. 15.25 Äquivalente der Wirtverbindung wurden in 0.61 ml des jeweiligen Lösungsmittels gelöst und in steigenden Mengen in die verbleibenden neun NMR-Röhrchen gefüllt, so daß sich folgende Wirt/Gast-Verteilung ergab: 0.25; 0.5; 0.75; 1.0; 1.25; 1.5; 2; 3 und 5 Äquivalente. Die Proben wurden NMR-spektrometrisch mit 256 Pulsen je Probe am 500-MHz-Gerät vollautomatisch bei 25°C vermessen. Alle ermittelten $\Delta\delta$ -Werte bezogen sich auf die reine Gastverbindung. Die Wirtgehalte wurden über einen Integrationsvergleich benachbarter Wirt- und Gastsignale in den NMR-Spektren bestimmt und somit die Konzentrationen um die theoretischen, eventuell vorhandenen Pipettierfehler mit einem Korrekturfaktor genau berechnet. Anhand der beobachteten $\Delta\delta$ -Werte, der Wirt- und Gastkonzentrationen wurde über eine nicht lineare Regression die Assoziationskonstanten K_{ass} ermittelt.

4.4.1.1 ^1H -NMR-Titrationsen mit Wirtverbindung **3**

4.4.1.1.1 **3** gegen *L*-Lysinmethylester **22** in Methanol

Gasteinwaage:	1.12 mg
Wirteinwaage:	8.56 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.18 ppm
Assoziationskonstante:	$2.1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \pm 35\% (1:1)$

4.4.1.1.2 **3** gegen *L*-Argininmethylester **24** in Methanol

Gasteinwaage:	1.02 mg
Wirteinwaage:	7.11 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.12 ppm
Assoziationskonstante:	$8.8 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 14\% (2:1)$

4.4.1.1.3 **3** gegen *L*-Histidinmethylester **23** im Methanol

Gasteinwaage:	7.37 mg
Wirteinwaage:	0.99 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.45 ppm
Assoziationskonstante:	$2.9 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \pm 11\% (2:1)$

4.4.1.1.4 **3** gegen Ornithinmethylester **17** in Methanol

Gasteinwaage:	1.13 mg
Wirteinwaage:	8.0 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.19 ppm
Assoziationskonstante:	$9.5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 9\% (2:1)$

4.4.1.1.5 **3** gegen Ornithinmethylester **17** in Wasser

Gasteinwaage:	0.54 mg
Wirteinwaage:	1.90 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.075 ppm
Assoziationskonstante:	$2.2 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1} \pm 33\% (2:1)$

4.4.1.1.6 **3** gegen *L*-Argininmethylester **24** in Wasser

Gasteinwaage:	0.84 mg
Wirteinwaage:	2.43 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.08 ppm
Assoziationskonstante:	$1.6 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1} \pm 38\% (2:1)$

4.4.1.1.7 **3** gegen *L*-Lysinmethylester **22** in Wasser

Gasteinwaage:	0.73 mg
Wirteinwaage:	2.32 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.02 ppm
Assoziationskonstante:	$1.2 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1} \pm 25\% (1:1)$

4.4.1.1.8 3 gegen *L*-Histidinmethylester 23 in Wasser

Gasteinwaage:	1.20 mg
Wirteinwaage:	3.73 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.4 ppm
Assoziationskonstante:	$6.5 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1} \pm 18\%$ (2:1)

4.4.1.2 ¹H-NMR-Titration mit der Wirtverbindung 44.4.1.2.1 4 gegen 3-Nitrobenzamidin in Methanol

Gasteinwaage:	1.03 mg
Wirteinwaage:	6.06 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.09 ppm
Assoziationskonstante:	$1.8 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 8\%$ (1:1)

4.4.1.3 ¹H-NMR-Titrations mit Wirtverbindung 134.4.1.3.1 13 gegen DAPI in Methanol

Gasteinwaage:	0.96 mg
Wirteinwaage:	3.39 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.22 ppm
Assoziationskonstante:	$3.2 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \pm 69\%$ (1:1)

4.4.1.3.2 13 gegen Pentamidin in Methanol

Gasteinwaage:	0.96 mg
Wirteinwaage:	2.04 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.16 ppm
Assoziationskonstante:	$1.7 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \pm 28\%$ (2:1)

4.4.1.4 ^1H -NMR-Titrationsen mit Wirtverbindung 14

4.4.1.4.1 14 gegen DAPI in Methanol

Gasteinwaage:	1.01 mg
Wirteinwaage:	3.42 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.35 ppm
Assoziationskonstante:	$3.6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \pm 45\% (1:1)$

4.4.1.4.2 14 gegen Pentamidin in Methanol

Gasteinwaage:	1.32 mg
Wirteinwaage:	2.65 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.18 ppm
Assoziationskonstante:	$5.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \pm 42\% (1:1)$

4.4.1.4.3 14 gegen Pentamidin in Wasser

Gasteinwaage:	1.11 mg
Wirteinwaage:	2.25 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.24 ppm
Assoziationskonstante:	$7.8 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 12\% (1:1)$

4.4.1.5 ^1H -NMR-Titrationsen mit Wirtverbindung 15

4.4.1.5.1 15 gegen DAPI in Methanol

Gasteinwaage:	0.88 mg
Wirteinwaage:	2.92 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.33 ppm
Assoziationskonstante:	$1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \pm 40\% (2:1)$

4.4.1.5.2 **15** gegen Pentamidin in Methanol

Gasteinwaage:	1.15 mg
Wirteinwaage:	2.28 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.19 ppm
Assoziationskonstante:	$1.7 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \pm 31\%$ (2:1)

4.4.1.6 ¹H-NMR-Titrationsen mit Wirtverbindung **25**4.4.1.6.1 **25** gegen 1,4,7-Trisazacyclononan in Methanol

Gasteinwaage:	1.99 mg
Wirteinwaage:	14.65 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.30 ppm
Assoziationskonstante:	konnte aufgrund des extrem sigmoiden Kurvenverlaufs nicht ausgewertet werden.

4.4.1.6.2 **25** gegen Trisamin **32** in Methanol

Gasteinwaage:	1.01 mg
Wirteinwaage:	6.32 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.31 ppm
Assoziationskonstante:	$1.4 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \pm 11\%$ (1:1)

4.4.1.6.3 **25** gegen Trisamin **32** in Wasser

Gasteinwaage:	1.02 mg
Wirteinwaage:	6.34 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.05 ppm
Assoziationskonstante:	$2.6 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 13\%$ (1:1)

4.4.1.6.4 **25** gegen Trisamidin **29** in Methanol

Gasteinwaage:	1.15 mg
Wirteinwaage:	4.13 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.22 ppm
Assoziationskonstante:	$1.1 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \pm 8\%$ (1:1)

4.4.1.6.5 **25** gegen Tren **35** in Methanol

Gasteinwaage:	1.06 mg
Wirteinwaage:	6.27 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.23 ppm
Assoziationskonstante:	$4.8 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \pm 48\% (1:1)$

4.4.1.6.6 **25** gegen Trisimidazolin **28** in Methanol

Gasteinwaage:	0.95 mg
Wirteinwaage:	4.23 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.19 ppm
Assoziationskonstante:	$3.0 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 16\% (1:1)$

4.4.1.6.7 **25** gegen Trisamidin **29** in Wasser

Gasteinwaage:	1.05 mg
Wirteinwaage:	3.73 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.07 ppm
Assoziationskonstante:	$1.0 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 9\% (1:1)$

4.4.1.6.8 **25** gegen Trisaminocyclohexan **30** in Methanol

Gasteinwaage:	0.98 mg
Wirteinwaage:	4.56 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.45 ppm
Assoziationskonstante:	$9.9 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \pm 32\% (1:1)$

4.4.1.6.9 **25** gegen Tristetrahydropyrimidin **27** in Methanol

Gasteinwaage:	1.15 mg
Wirteinwaage:	4.60 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.09 ppm
Assoziationskonstante:	$1.8 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 18\% (1:1)$

4.4.1.6.10 **25** gegen Trisaminocyclohexan **30** in Wasser

Gasteinwaage:	1.14 mg
Wirteinwaage:	5.32 mg
$\Delta\delta_{\max}$:	0.09 ppm
Assoziationskonstante:	$1.1 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 15\% (1:1)$

4.4.1.6.11 **25** gegen Trisamin **31** in Methanol

Gasteinwaage:	1.02 mg
Wirteinwaage:	5.58 mg
$\Delta\delta_{\max}$:	0.28 ppm
Assoziationskonstante:	$8.0 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \pm 34\% (1:1)$

4.4.1.6.12 **25** gegen Trisamin **31** in Wasser

Gasteinwaage:	1.07 mg
Wirteinwaage:	5.95 mg
$\Delta\delta_{\max}$:	0.04 ppm
Assoziationskonstante:	$2.6 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 13\% (1:1)$

4.4.1.6.13 **25** gegen Trispyrazolin **33** in Methanol

Gasteinwaage:	1.02 mg
Wirteinwaage:	3.79 mg
$\Delta\delta_{\max}$:	0.44 ppm
Assoziationskonstante:	$9.8 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \pm 10\% (1:1)$

4.4.1.6.14 **25** gegen Tren **35** in Wasser

Gasteinwaage:	0.97 mg
Wirteinwaage:	6.50 mg
$\Delta\delta_{\max}$:	0.04 ppm
Assoziationskonstante:	$3.8 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 14\% (1:1)$

4.4.1.6.15 **25** gegen *N*-Benzoylargininmethylester in DMSO

Gasteinwaage:	2.18 mg
Wirteinwaage:	4.71 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.28 ppm
Assoziationskonstante:	$3.1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \pm 18\% (1:1)$

4.4.1.6.16 **25** gegen Methylguanidin in DMSO

Gasteinwaage:	1.01 mg
Wirteinwaage:	6.39 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.11 ppm
Assoziationskonstante:	$5.5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 25\% (1:1)$

4.4.1.6.17 **25** gegen Trispyrazolin **34** in Methanol

Gasteinwaage:	2.46 mg
Wirteinwaage:	9.91 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.09 ppm
Assoziationskonstante:	$1.0 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \pm 23\% (1:1)$

4.4.1.7 ¹H-NMR-Titrationsen mit Wirtverbindung **26**4.4.1.7.1 **26** gegen Trisamidin **29** in Methanol

Gasteinwaage:	1.00 mg
Wirteinwaage:	3.65 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.16 ppm
Assoziationskonstante:	$2.1 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \pm 14\% (1:1)$

4.4.1.7.2 **26** gegen Trisaminocyclohexan **30** in Methanol

Gasteinwaage:	0.95 mg
Wirteinwaage:	4.62 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.31 ppm
Assoziationskonstante:	$1.9 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \pm 21\% (1:1)$

4.4.1.7.3 26 gegen Tren 35 in Methanol

Gasteinwaage:	0.94 mg
Wirteinwaage:	8.42 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.18 ppm
Assoziationskonstante:	$1.4 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 31\% (1:1)$

4.4.1.7.4 26 gegen Trisimidazolin 28 in Methanol

Gasteinwaage:	0.99 mg
Wirteinwaage:	4.61 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.11 ppm
Assoziationskonstante:	$1.2 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1} \pm 39\% (1:1)$

4.4.1.7.5 26 gegen Tristetrahydropyrimidin 27 in Methanol

Gasteinwaage:	1.00 mg
Wirteinwaage:	4.29 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.07 ppm
Assoziationskonstante:	$1.7 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \pm 12\% (1:1)$

4.4.1.8 ¹H-NMR-Titrations mit Wirtverbindung 37**4.4.1.8.1 37 gegen Tetraanilin 45 in Methanol**

Gasteinwaage:	2.10 mg
Wirteinwaage:	7.69 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.13 ppm
Assoziationskonstante:	$1.0 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \pm 15\% (1:1)$

4.4.1.8.2 37 gegen Tetraamin 46 in Methanol

Gasteinwaage:	1.45 mg
Wirteinwaage:	6.04 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.14 ppm
Assoziationskonstante:	$3.9 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \pm 9\% (1:1)$

4.4.1.8.3 37 gegen Tetrapyrazol 48 in Methanol

Gasteinwaage:	1.06 mg
Wirteinwaage:	3.02 mg
$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.02 ppm
Assoziationskonstante:	$5.6 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \pm 5\% (1:1)$

4.4.2 Untersuchungen zur Komplekstöchiometrie (Job-Plots)

Die Ermittlung der Komplekstöchiometrien erfolgte anhand Job's Methode der kontinuierlichen Variation. Es wurden äquimolare Mengen (je 10 μmol) der Wirt- und der Gastverbindung eingewogen und in jeweils 5.2 ml des zu verwendenden Lösungsmittels aufgenommen. Diese Lösungen wurden auf 13 NMR-Röhrchen verteilt, so daß die Molenbrüche von Wirt und Gast in den zu vermessenden Lösungen gegenläufig und kontinuierlich in Schritten von 0.1 von 0.0 auf 1.0 steigen. Zusätzlich wurden die Molenbrüche 0.35 und 0.65 eingewogen. Die Proben wurden am 500-MHz-Gerät vollautomatisch mit jeweils 256 Pulsen bei 25°C vermessen. Die chemische Verschiebung spezifischer Signale wurde verfolgt und diese, mit dem Molenbruch multipliziert, gegen den Molenbruch aufgetragen (Job-Plot).

4.4.2.1 Job-Plots für die Wirtverbindung 3**4.4.2.1.1 Job-Plot für den Komplex aus 3 und Histidinmethylester 23 in Methanol**

Gasteinwaage:	0.45 mg
Wirteinwaage:	2.16 mg
Komplekstöchiometrie:	2 : 1

4.4.2.1.2 Job-Plot für den Komplex aus 3 und Lysinmethylester 22 in Methanol

Gasteinwaage:	0.726 mg
Wirteinwaage:	3.62 mg
Komplekstöchiometrie:	1 : 1

4.4.2.1.3 Job-Plot für den Komplex aus **3** und Argininmethylester **24** in Methanol

Gasteinwaage: 0.83 mg
Wirteinwaage: 3.68 mg
Komplexstöchiometrie: 2 : 1

4.4.2.1.4 Job-Plot für den Komplex aus **3** und Ornithinmethylester **17** in Methanol

Gasteinwaage: 0.71 mg
Wirteinwaage: 3.76 mg
Komplexstöchiometrie: 2 : 1

4.4.2.1.5 Job-Plot für den Komplex aus **3** und Histidinmethylester **23** in Wasser

Gasteinwaage: 0.69 mg
Wirteinwaage: 3.33 mg
Komplexstöchiometrie: 2 : 1

4.4.2.1.6 Job-Plot für den Komplex aus **3** und Lysinmethylester **22** in Wasser

Gasteinwaage: 0.75 mg
Wirteinwaage: 3.75 mg
Komplexstöchiometrie: 1 : 1

4.4.2.2 Job-Plots für die Wirtverbindung **13**

4.4.2.2.1 Job-Plot für den Komplex aus **13** und Pentamidin in Methanol

Gasteinwaage: 2.92 mg
Wirteinwaage: 3.95 mg
Komplexstöchiometrie: 2 : 1

4.4.2.2.2 Job-Plot für den Komplex aus **13** und DAPI in Methanol

Gasteinwaage: 1.37 mg
Wirteinwaage: 3.16 mg
Komplexstöchiometrie: 1 : 1

4.4.2.3 Job-Plots für die Wirtverbindung 14

4.4.2.3.1 Job-Plot für den Komplex aus 14 und DAPI in Methanol

Gasteinwaage: 1.75 mg

Wirteinwaage: 3.91 mg

Komplexstöchiometrie: 1 : 1

4.4.2.3.2 Job-Plot für den Komplex aus 14 und Pentamidin in Methanol

Gasteinwaage: 2.29 mg

Wirteinwaage: 2.97 mg

Komplexstöchiometrie: 1 : 1

4.4.2.3.3 Job-Plot für den Komplex aus 14 und Pentamidin in Wasser

Gasteinwaage: 2.52 mg

Wirteinwaage: 3.30 mg

Komplexstöchiometrie: 1 : 1

4.4.2.4 Job-Plots für die Wirtverbindung 15

4.4.2.4.1 Job-Plot für den Komplex aus 15 und DAPI in Methanol

Gasteinwaage: 1.37 mg

Wirteinwaage: 3.01 mg

Komplexstöchiometrie: 2 : 1

4.4.2.4.2 Job-Plot für den Komplex aus 15 und Pentamidin in Methanol

Gasteinwaage: 2.92 mg

Wirteinwaage: 3.80 mg

Komplexstöchiometrie: 2 : 1

4.4.2.5 Job-Plots für die Wirtverbindung 25

4.4.2.5.1 Job-Plot für den Komplex aus 25 und Tristetrahydropyrimidin 27 in Methanol

Gasteinwaage: 4.21 mg
Wirteinwaage: 10.96 mg
Komplexstöchiometrie: 1 : 1

4.4.2.5.2 Job-Plot für den Komplex aus 25 und Trisamidin 29 in Methanol

Gasteinwaage: 4.27 mg
Wirteinwaage: 9.96 mg
Komplexstöchiometrie: 1 : 1

4.4.2.5.3 Job-Plot für den Komplex aus 25 und Trisazacyclononan in DMSO

Gasteinwaage: 2.10 mg
Wirteinwaage: 9.94 mg
Komplexstöchiometrie: 2 : 1

4.4.2.5.4 Job-Plot für den Komplex aus 25 und Trisamidin 29 in Wasser

Gasteinwaage: 4.07 mg
Wirteinwaage: 9.51 mg
Komplexstöchiometrie: 1 : 1

4.4.2.5.5 Job-Plot für den Komplex aus 25 und Hexaazakrone 36 in Methanol

Gasteinwaage: 4.74 mg
Wirteinwaage: 11.20 mg
Komplexstöchiometrie: 2 : 1

4.4.2.5.6 Job-Plot für den Komplex aus 25 und N-Benzoylargininmethylester in DMSO

Gasteinwaage: 3.91 mg
Wirteinwaage: 12.86 mg
Komplexstöchiometrie: 1 : 1

4.4.2.5.7 Job-Plot für den Komplex aus 25 und N-Methylguanidin in DMSO

Gasteinwaage: 2.66 mg

Wirteinwaage: 8.85 mg

Komplexstöchiometrie: 1 : 1

4.4.2.5.8 Job-Plot für den Komplex aus 25 und Trispyrazol 33 in Methanol

Gasteinwaage: 4.36 mg

Wirteinwaage: 10.44 mg

Komplexstöchiometrie: 1 : 1

4.4.2.6 Job-Plots für die Wirtverbindung 37

4.4.2.6 Job-Plot für den Komplex aus 37 und Tetraamin 46 in Methanol

Gasteinwaage: 2.23 mg

Wirteinwaage: 5.02 mg

Komplexstöchiometrie: 1 : 1

4.4.2.6 Job-Plot für den Komplex aus 37 und Tetrapyrazol 48 in Methanol

Gasteinwaage: 5.57 mg

Wirteinwaage: 9.99 mg

Komplexstöchiometrie: 1 : 1

4.4.3 Mikrokalorimetrische Untersuchungen zur Komplexierung

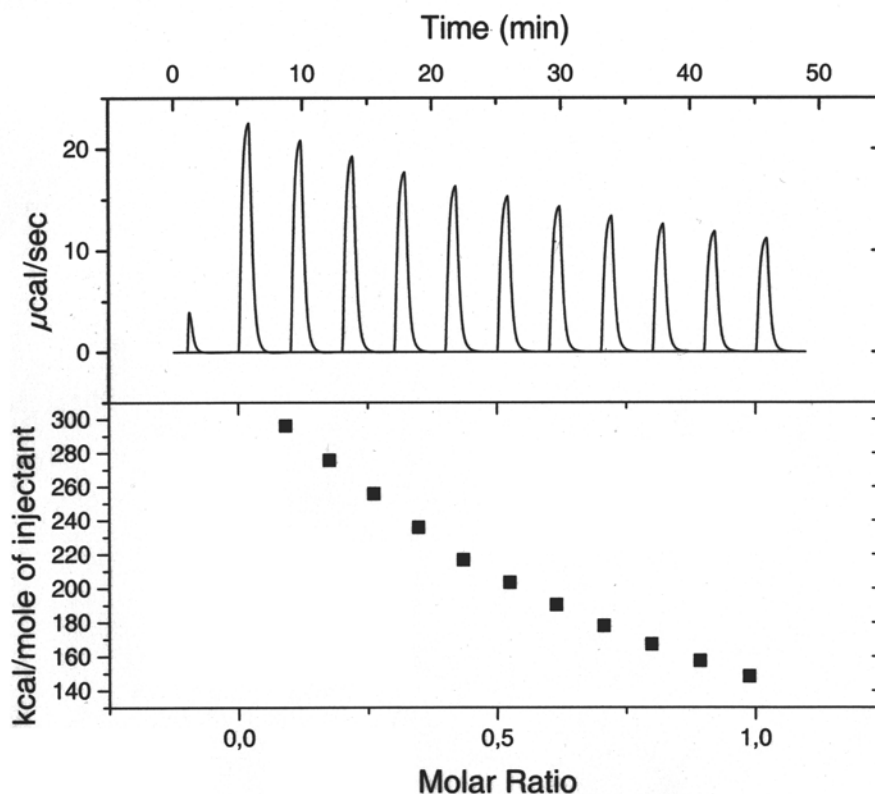
Bei den mikrokalorimetrischen Messungen wurden folgende Meßparameter eingestellt:

- Meßtemperatur: 20°C
- Meßraumtemperatur: 17-18°C
- Volumen Meßzelle: 1,414 ml
- Volumen Spritze: 250 µl
- Lösungsmittel: tridest. Wasser in Zelle und Spritze
- 1. Injektion (um Meßungenauigkeiten zu vermeiden): 5 µl
- Injektionsvolumen: 20 µl pro Injektion
- Injektionsperiode: 60 s
- Wartezeit zwischen zwei Injektionen: 180 s
- Anzahl der Injektionen: 11

1. Messung:

Meßkonzentrationen Zelle (2): 7.34 mg auf 2 ml ($c = 3.26 \text{ mmol}$)

Meßkonzentration Spritze (1): 32.8 mg auf 1.5 ml ($c = 45.4 \text{ mmol}$)

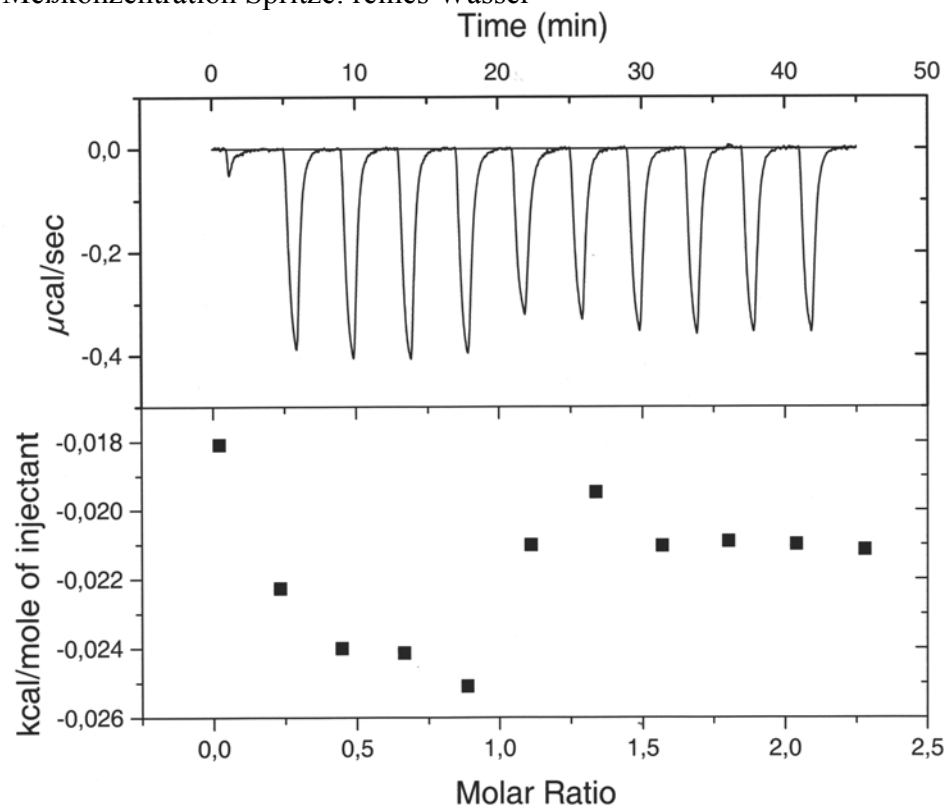


Diese Messwerte müssen noch um die Werte korrigiert werden, die beim Einspritzen der Meßlösung in reines Wasser (2. Messung) und beim Einspritzen von reinem Wasser in die Zelloösung (3. Messung) entstehen.

2. Messung:

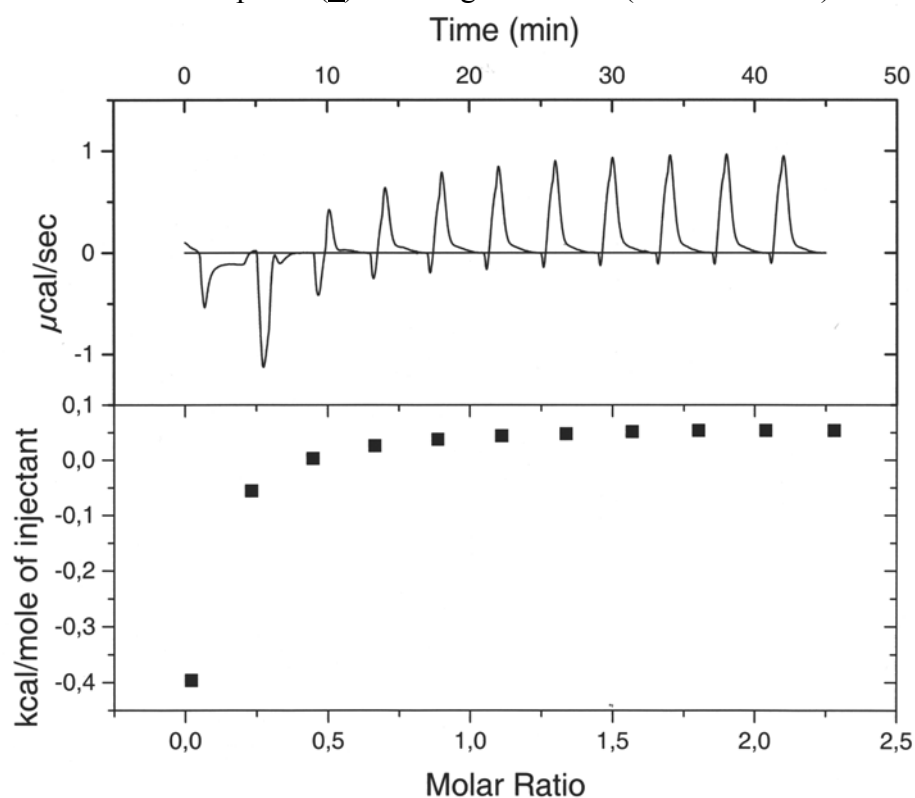
Meßkonzentrationen Zelle (2): 7.27 mg auf 2 ml ($c = 3.23 \text{ mmol}$)

Meßkonzentration Spritze: reines Wasser



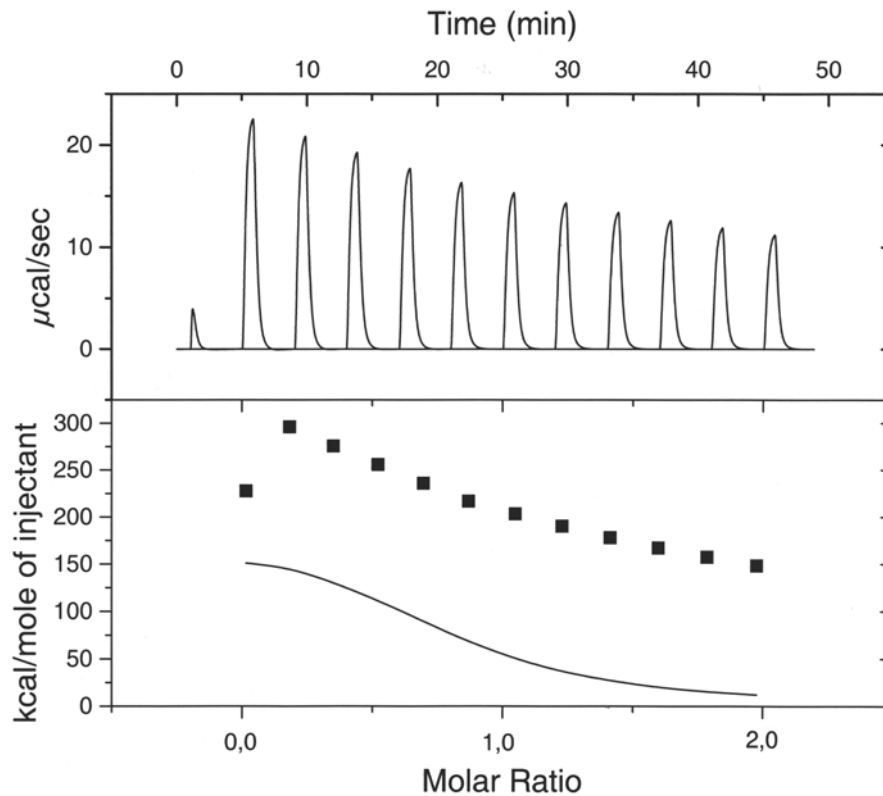
3. Messung:

Meßkonzentrationen Zelle: reines Wasser

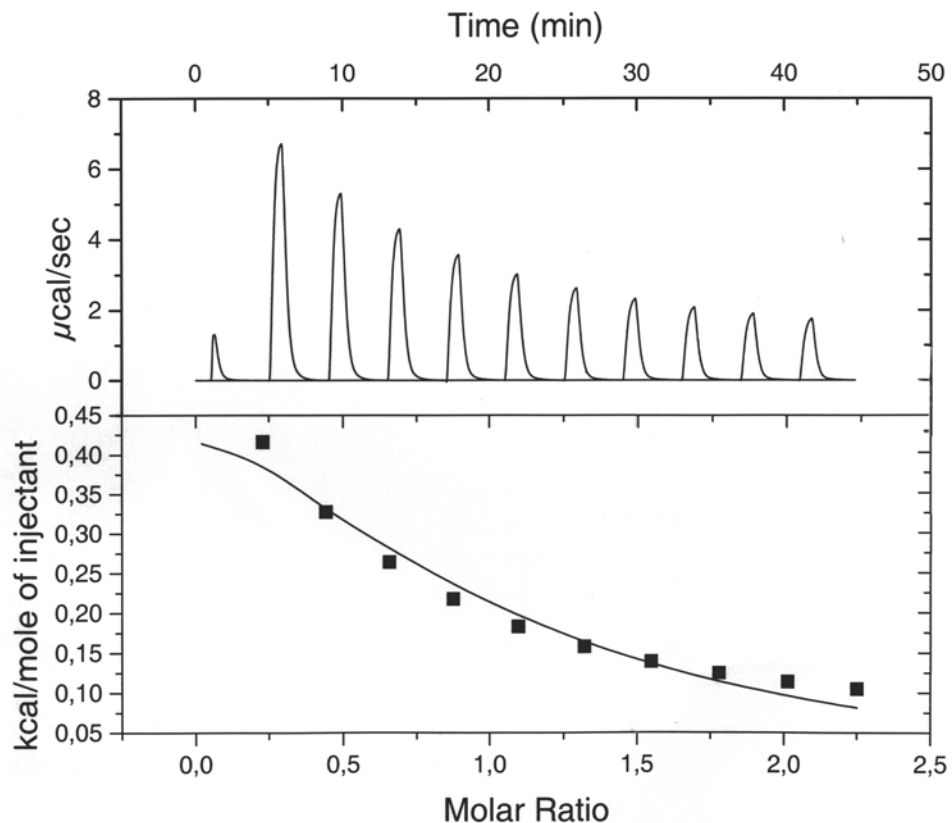
Meßkonzentration Spritze (1): 32.5 mg auf 1.5 ml ($c = 44.9 \text{ mmol}$)

Ergebnis:

Zieht man von den Werten der ersten Messung die Blindwerte der 2. Und 3. Messung ab, so erhält man folgenden Graphen.



Bei der ersten Injektion werden, um Meßungenauigkeiten, wie Gaseinschlüsse oder Konzentrationsgradienten zu vermeiden immer nur 5 μl injiziert werden, deshalb muß dieser Wert bei der Berechnung der Assoziationskonstanten abgezogen werden. Woraus sich folgender Kurvenverlauf ergibt. Es ergibt sich eine Assoziationskonstante von $K_a (1:1) = 400 \text{ M}^{-1} (\pm 200)$, der Stöchiometriefaktor N ist $0.9 (\pm 0.26)$ und der Wert für $\Delta H = 772 (\pm 298)$.



4.4.3 Entropieberechnungen

In Übereinstimmung mit dem Whitesides'schen Konformations-Entropie-Modell erwarteten wir die Änderung der konformativen Entropie ΔS durch Addition der Änderungen in der Entropie, die auf eingeschränkte Drehungen um Einzelbindungen beruht. Wenn die Bindungsenthalpie ΔH für die cyclischen Phosphonat/Ammonium-Komplexe als konstant angenommen werden kann, spiegelt die Änderung der freien Bindungsenergien für die Trisammoniumionen, wegen ihrer variierbaren Anzahl an flexiblen Bindungen, die totale Änderung der Rotationsentropie wider. Es ist nachvollziehbar, daß sowohl die benzyliche C-C- ($12 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) als auch die C-P-Bindung ($11 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) mehr Rotationsentropie ΔS besitzen als eine C-N-Bindung. ($7 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$). Diese aus Modellsystemen erhaltenen Werte wurden am Beispiel der Triktion/Trisphosphonat-Komplexierung angewendet und die resultierenden aufsummierten Werte mit den Differenzen in der Totalbindungsenthalpie ΔG , erhalten aus den NMR-Titrationsen, verglichen:

Mit $\Delta G = -RT \ln K_a$ ermittelten wurden folgende freie Enthalpien für die Komplexierung ermittelt: $\Delta G = -6.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ für Tris(aminoethyl)amin **35**,

$\Delta G = -6.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ für Mesitylentriamin **32** und

$\Delta G = -8.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ für Cyclohexantriamin **30**.

Die Entropieunterschiede zwischen diesen Komplexen wurden auf die Addition der Entropiewerte aller Bindungen zurückgeführt, die für eine effektive Bindung verändert werden müssen. Der Unterschied der ΔG -Werte zwischen Tren **35** und Cyclohexantriamin **30** wurde somit bei 293 K zu $3.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ [$= 3 \times \text{C-N}$ ($7.0 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)] + [$3 \times \text{C-C}$ ($7.5 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)] ermittelt, verglichen mit den experimentellen Werten für $\Delta\Delta G$ zu $1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ bei 293 K (aus NMR-Titrationsen).

Der Unterschied in ΔG zwischen Mesitylentriamin **32** und Cyclohexantriamin **30** wurde analog für 293 K zu $2.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ [$= 3 \times \text{C-C}_{\text{benzylic}}$ ($12.0 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)] ermittelt und mit den Experimentellen Werten für $\Delta\Delta G = 1.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ bei 293 K verglichen.

Die Differenz in ΔG zwischen Tren **35** und Mesitylentriamin **32** wurde zu $0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ (bei 293 K) [$= 3 \times \text{C-N}$ ($7.0 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)] + [$3 \times \text{C-C}$ ($7.5 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)] – [$3 \times \text{C-C}_{\text{benzylic}}$ ($12.0 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)] ermittelt, verglichen mit dem Experimentellen Wert für $\Delta\Delta G$ mit $0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ bei 293 K.

Alle berechneten $\Delta\Delta G$ -Werte sind höher als die zugehörigen experimentellen Werte für $\Delta\Delta G$, dies kann zwei Gründe haben: 1. Die exakten Entropiewerte für unsere

Trisammoniumverbindungen können kleiner sein als die zur Berechnung hinzugezogenen Werte, die für einfache Modellsysteme gelten. Oder 2. Kooperative Effekte könnten dafür sorgen, daß der Verlust an Entropie bei der Fixierung der zweiten Bindung kleiner wird als für die erste Bindung. Dennoch konnte eine gute qualitative Korrelation zwischen den theoretischen und den experimentell ermittelten Werten gefunden werden, die den Wert der Rotationsentropie verschiedener C-C- und C-N-Bindungen beschreibt. Durch die höhere Drehentropie bei benzyllischen C-C-Bindungen ist der Unterschied in den $\Delta\Delta G$ -Wert des rigiden Cyclohexantriamin **30** gegenüber Mesityltriamin **32** mit $1.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ größer als der zwischen Mesityltriamin **32** und dem sehr flexiblen Tren **35** mit $0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$. Dies gilt sowohl für die theoretisch berechneten als auch für die experimentell ermittelten $\Delta\Delta G$ -Werte.

4.4.4 Molekulare Berechnungen

Das Programm MacroModel 7.0 wurde für Berechnungen und zur Visualisierung der ermittelten Daten genutzt. Die nötigen Kraftfeldparameter stammen aus, in manchen Fällen modifizierten, veröffentlichten Kraftfeldern. Amber* und OPLAA wurden für alle Minimierungen und Monte Carlo Simulationen angewendet, ebenso wie für MD Berechnungen. Beide Kraftfelder erzeugten gleiche Ergebnisse. Die Minimierungen wurden zu Beginn in der Gasphase und anschließend in wäßriger Lösung durchgeführt, wobei die meisten Komplexstrukturen in beiden Fällen identisch waren. Sie produzierten die starke enthalpische Bevorzugung und eine große Stabilität dieser Anordnungen. Die Energieminimierungen wurden anhand 2000 Iterationsschritte auf einer Silicon Graphics O2 Workstation durchgeführt. Nach Sichtung der günstigsten Strukturen wurden diese einer Konformationsanalyse anhand einer 2000 Iterationsschritte umfassenden Monte Carlo Simulation unterzogen. An den optimierten Strukturen wurden danach MD Berechnungen beginnend bei Raumtemperatur für 100 ps und ohne äußere Einflüsse, wie Wasserstoffbrückenbindungen oder dergleichen, durchgeführt.

5. Literaturverzeichnis

- [1] M. Mamman, S.-K. Choi, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2908.
- [2] W. J. Lees, A. Spaltenstein, W. J. E. Kingery, G. M. Whitesides, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3419.
- [3] M. Mamman, G. Dahmann, G. M. Whitesides, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4179.
- [4] I. Connell, W. Agace, P. Klemm, M. Schembri, S. Marild, C. Svanborg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 9827.
- [5] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91.
- [6] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1347.
- [7] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [8] H. J. Schneider, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1419.
- [9] "E. Fischer: The Lock and Key Principle. The State of the Art – 100 Years on", J.-P. Behr, Hrsg., Wiley, Chichester, **1994**
- [10] F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2456.
- [11] D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242.
- [12] L. Stryer (Hrsg.): *Biochemistry*, 3. Aufl., Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, **1998**, S. 852.
- [13] A. L. Lehninger, D.L. Nelson, M. M. Cox, in H. Tschesche (Hrsg.): *Prinzipien der Biochemie*, 2. Aufl., Spektrum Akad. Verl. Heidelberg, **1994**, S. 55.
- [14] M. Antonietti, C. Göltner, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 944-964
- [15] J. Darnell, H. Lodish, B. Baltimore, *Molecular Cell Biology*, Scientific American Books, New York, **1990**
- [16] E. Harbers, H. Notbohm, *Chem. Unserer Zeit* **1987**, *21*, 82.
- [17] G. W. Gokel, S. H. Korzeniowski, *Macrocyclic Polyether Syntheses*, Springer, Berlin, **1982**
- [18] F. Vögtle, Hrsg., *Host guest complex chemistry of macrocycles*, Springer, Berlin, **1985**
- [19] E. Weber, Hrsg., *Macrocycles, Topics in Current Chemistry 161*, Springer Berlin, **1992**
- [20] G. W. Gokel, *Crown Ethers and Cryptands*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1994**.
- [21] C. J Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
- [22] C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1053
- [23] L. Campayo, J. M. Bueno, P. Navarro, C. Ochoa, J. Jimenez-Barbero, G. Pèpe, A. Samat, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2684.
- [24] X. X. Zhang, J.S. Baradshaw, R. M. Izatt, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3313.
- [25] J. P. Behr, J.-M. Lehn, P. Vierling, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 621.
- [26] J.-P. Behr, J.-M. Lehn, P. Vierling, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1853.
- [27] J.-P. Behr, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2112.
- [28] J.-P. Behr, J.-M. Lehn, D. Moras, J.-C. Thierry, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 701.
- [29] J.-P. Behr, J.-M. Lehn, P. Vierling, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1853.
- [30] J.-M. Lehn, P. Vierling, R. C. Hayward, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 296.
- [31] D. N. Reinhoudt, T. B. Stolwijk, E. J. R. Sudhölter, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6321.
- [32] T. W. Bell, J. Liu, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 931-933; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*.
- [33] R. Ungaro, A. Casnati, P. Minari, A. Pochini, D. N. Reinhoudt, W. F. Nijenhuis, F. de Jong, *Israel J. Chem.* **1992**, *32*, 79.
- [34] F. Diederich in *Recent Trends in Molecular Recognition*, Vol. 26 (Hrsg.: F. Diederich, H. Künzer), Springer, Berlin **1998**, S. 53.
- [35] M. Torneiro, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5887.
- [36] M. Sirish, H.-J. Schneider, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, 907.
- [37] S. S. Yoon, W. C. Still, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 567.
- [38] S. S. Yoon, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 823.
- [39] T. Fessmann, J. D. Kilburn, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2170.
- [40] H. S. Park, Q. Lin, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8.
- [41] T. Schrader, C. Kirsten, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 2089.
- [42] C. Kirsten, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1997**.
- [43] C. Kirsten, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12061.
- [44] T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1537.

- [45] T. W. Bell, A. B. Khasanov, M. G. B. Drew, A. Filikov, T. L. James, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2705.
- [46] S. M. Ngola, P.C. Kearney, S. Mecozzi, K. Russel, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1192.
- [47] M. Wehner, T. Schrader, P. Finocchiaro, S. Failla, G. Consiglio, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 605.
- [48] J. Chin, S. S. Lee, K. J. Lee, S. Park, D. H. Kim, *Nature* **1999**, *401*, 254.
- [49] R. Recacha, N. Verdaguer, J. A. Subirana, *J. Pept. Res.* **1997**, *50*, 388.
- [50] M. R. Silva, J. A. Paixao, A. M. Beja, L. A. da Veiga, J. Martin-Gil, *Z. Kristallogr.-New Chrystal Structures* **1999**, *214*, 326.
- [51] C. G. Suresh, M. Vijayan, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1983**, *21*, 223.
- [52] B. Kratochvíl, J. Ondráček, J. Krechl, J. Hasek, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1987**, *43*, 2182.
- [53] J. Krechl, Smrcková, J. Kuthan, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990**, *55*, 460.
- [54] J. Krechl, Smrcková, F. Pavlíková, J. Kuthan, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, *54*, 2415.
- [55] J. Krechl, S. Böhm, S. Smrcková, J. Kuthan, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, *54*, 673.
- [56] J. P. Kirby, N. A. van Dantzig, C. K. Chang, D. G. Nocera, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3477.
- [57] J. A. Roberts, J. P. Kirby, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8051.
- [58] G. Wulff, R. Schönfeld, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 957.
- [59] R. Schönfeld, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **1998**.
- [60] R. H. Vreekamp, J. P. M. van Duynhoven, M. Hubert, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1215.
- [61] L. J. Prins, J. Huskens, F. de Jong, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Nature* **1999**, *398*, 498.
- [62] S. Zhao, J. H. T. Luong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 663.
- [63] A. M. A. van Wageningen, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1273.
- [64] R. H. Vreekamp, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4282.
- [65] K. Koh, K. Araki, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8255.
- [66] K. D. Shimizu, J., Jr. Rebek, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1995**, *92*, 12403.
- [67] B. C. Hamann, K. D. Shimizu, J., Jr. Rebek, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1326.
- [68] O. Mogck, V. Böhmer, W. Vogt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8489-8496.
- [69] V. Böhmer, Personal Communication, **1996**.
- [70] S.-G. Roh, K.-M. Park, G.-J. Park, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 672.
- [71] J. Heo, S.-Y. Kim, D. Whang, K. Kim, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 675-678.
- [72] R. Wyler, J. de Mendoza, J., Jr. Rebek, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699.
- [73] T. Martín, U. Obst, J. Rebek, Jr., *Science* **1998**, *281*, 1842.
- [74] S. H. Ma, D. M. Rudkevich, J., Jr. Rebek, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2600.
- [75] C. Nuckolls, F. Hof, T. Martin, J., Jr. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10281.
- [76] Die ersten Rezeptormoleküle für Argininderivate: J.-M. Lehn, P. Vierling, R. C. Hayward, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 296-298.
- [77] A. V. Eliseev, M. I. Nelen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1147-1148; T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1537-1541.
- [78] Erste künstliche Rezeptormoleküle für α,ω -Diammoniumionen: C. Pascard, C. Riche, M. Cesario, F. Kotzyba-Hibert, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 557.
- [79] A. D. Hamilton, J.-M. Lehn, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *108*, 5158.
- [80] T. Schrader, M. Wehner, P. Finocchiaro, S. Failla, G. Consiglio, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 605.
- [81] Grunglegende Arbeiten auf dem Gebiet der Chelatkomplexierung zeigten bereits, daß das Konzept sehr erfolgreich sein sollte: T. Schrader, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2816.
- [82] T. Schrader, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 264.
- [83] T. Schrader, *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* **1999**, *34*, 117.
- [84] G. A. Consiglio, S. Failla, P. Finocchiaro, K. I. Hardcastle, M. Visi, *Supramolecular Chemistry* **2000**, *11*, 177.
- [85] R. Karaman, A. Goldblum, E. Breuer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1989**, 765.
- [86] H. Krawczyk, *Synthetic Communications* **1997**, *27*, 3151.
- [87] Job, P. *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113.
- [88] Blanda, M. T.; Horner, J. H.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4626.

- [89] Wir fanden diese Anordnung in zahlreichen 1:1-Komplexen aus Bisphosphonaten und kurzen Diammonium Kationen; Molecular Modeling Programm: CERIUS² von Molecular Simulations Inc., Kraftfeld: Dreiding 2.21.
- [90] Starke hochfeld Shifts von beiden Partnern: Imidazole- und Pyridinring-Protonen zeigen π, π -Wechselwirkungen, supporting the binding mode of Fig. 5.
- [91] Schneider, H. J.; Kramer, R.; Simova, S.; Schneider, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6442.
- [92] Wilcox, C. S. in *Frontiers in Supramolecular Chemistry and Photochemistry*; Schneider, H.-J., Dürr, H., Eds.; VCH: Weinheim, **1991**; pp. 123.
- [93] Macomber, R. S. *J. Chem. Educ.* **1992**, *69*, 375.
- [94] T. Grawe, T. Schrader, M. Gurrath, A. Kraft, F. Osterod, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 29.
- [95] T. W. Bell, A. B. Khasanov, M. G. B. Drew, A. Filikov, T. L. James, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2543.
- [96] S. M. Ngola, P. C. Kearney, S. Mecozzi, K. Russell, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1192.
- [97] Es ist nur der gegensätzliche Fall bekannt: Amidiniumverbindungen als (chirale) Wirtmoleküle für Anionen und negativ polarisierte Gastmoleküle wurden vor kurzem beschrieben: Y. Dobashi, Kobayashi, N. Sato, A. Dobashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2985.
- [98] T. Schuster, M. W. Göbel, *Synlett* **1999**, 966.
- [99] T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1537.
- [100] T. Schrader, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 517-520.
- [101] Molecular Modeling Program: CERIUS² von Molecular Simulations Inc., Kraftfeld: Dreiding 2.21.
- [102] D. M. Perreault, L. A. Cabell, E. V. Anslyn, *Bioorg. & Med. Chemistry* **1997**, *5*, 1209.
- [103] P. B. Dervan, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2215.
- [104] A. W. Braithwaite, B. C. Baguley, *Biochemistry* **1980**, *19*, 1101.
- [105] M. L. Kopka, C. Yoon, D. Goodsell, P. Pjura, R. E. Dickerson, *J. Mol. Biol.* **1995**, *183*, 553
- [106] D. Goodsell, R. E. Dickerson, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 727
- [107] M. Cory, R. R. Tidwell, T. A. Fairley, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 431
- [108] B. Sellergren, *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 1578
- [109] J. W. H. M. Uiterwijk, C. J. van Staveren, D. N. Reinhoudt, H. J. den Hertog, Jr., L. Kruise, S. Harkema, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1574.
- [110] Schneider, H. J.; Kramer, R.; Simova, S.; Schneider, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6442.
- [111] Macomber, R. S. *J. Chem. Educ.* **1992**, *69*, 375.
- [112] J. P. Kirby, J. A. Roberts, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9230-9236 und darin zitierte Literatur.
- [113] Wilcox, C. S. in *Frontiers in Supramolecular Chemistry and Photochemistry*; Schneider, H.-J., Dürr, H., Eds.; VCH: Weinheim, **1991**; pp. 123-143.
- [114] T. W. Bell, V. J. Santora, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8300.
- [115] J. Shorter, in "Correlation Analysis in Chemistry", Plenum Press, New York, **1978**.
- [116] M. Charton, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1981**, *13*, 119
- [117] W. F. Reynolds, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1983**, *14*, 165.
- [118] U. Obst, Dissertation Nr. 12037, ETH Zürich, Schweiz.
- [119] K. J. Edwards, T. C. Jenkins, S. Neidle, *Biochemistry* **1992**, *31*, 7104.
- [120] D. G. Brown, M. R. Sanderson, E. Garman, S. Neidle, *J. Mol. Biol.* **1992**, *226*, 481.
- [121] C. A. Laughton, F. Tanious, C. M. Nunn, D. W. Boykin, W. D. Wildon, S. Neidle, *Biochemistry* **1996**, *35*, 5655.
- [122] D. Voges, P. Zwickl, W. Baumeister, *Annu. Rev. Biochem.* **1999**, *68*, 1015.
- [123] E. Kruger, P. M. Kloetzel, C. Enenkel, *Biochimie* **2001**, *83*, 289.
- [124] A. Klug, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 579-596; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 565.
- [125] Übersichtsartikel: E. Donath, G. B. Sukhorukov, H. Möhwald, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1999**, *47*, 400 und hierin zitierte Literatur.
- [126] X. Z. Kong, C. Y. Kan, H. H. Li, D. Q. Yu, Q. Yuan, *Polym. Adv. Technol.* **1997**, *8*, 627.
- [127] K. B. Thurmond, T. Kowalewski, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6656. E. Donath, G. B. Sukhorukov, F. Caruso, S. A. Davies, H. Möhwald, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2324; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2202.

- [128] E. Donath, G. B. Sukhorukov, F. Caruso, S. A. Davies, H. Möhwald, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2324; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2202.
- [129] Metal chelates: ^[a] J. M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1347; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1304. ^[b] J. Lee, A. W. Schwabacher, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8382. ^[c] P. Klüfers, J. Schuhmacher, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1925; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1863. ^[d] R. W. Saalfrank, R. Burak, S. Reihs, N. Löw, F. Hampel, H.-D. Stachel, J. Lentmaier, K. Peters, E. M. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1085; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 993. ^[e] N. Takeda, K. Umemoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Nature* **1999**, *398*, 794. ^[f] B. Olenyuk, J. A. Whiteford, A. Fechtenkötter, P. J. Stang, *Nature* **1999**, *398*, 796. ^[g] B. Olenyuk, M. D. Levin, J. A. Whiteford, J. E. Shield, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10434. ^[h] S. Leininger, B. Olenyuk, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 853. ^[i] K. Umemoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7150. (j) N. Fujita, K. Biradha, M. Fujita, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1718.
- [130] Hydrophobe Kapseln: ^[a] A. Harada, S. Takahashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1352. ^[b] P. Boulas, W. Kutner, M. T. Jones, K. M. Kadish, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 1282. ^[c] S. Zhao, J. H. T. Luong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 663. ^[d] F. Venema, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 257.
- [131] ^[a] M. M. Conn, J. Rebek, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647. Weitere gegenwärtige Literatur zur Selbstorganisation molekularer Kapseln basierend auf Wasserstoffbrücken: ^[b] Y. Kikuchi, Y. Tanaka, S. Sutarto, K. Kobayashi, H. Toi, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10302. ^[c] M. Mammen, E. E. Simanek, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12614. ^[d] R. H. Vreekamp, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4282. ^[e] O. Mogck, V. Böhmer, W. Vogt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8489. ^[f] J. L. Sessler, R. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9808. ^[g] T. Heinz, D. M. Rudkevich, J. Rebek, *Nature* **1998**, *394*, 764. ^[h] T. Martín, U. Obst, J. Rebek, *Science* **1998**, *281*, 1842. ^[i] L. J. Prins, J. Huskens, F. de Jong, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Nature* **1999**, *398*, 498. ^[j] F. Hof, C. Nuckolls, S. L. Craig, T. Martín, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10991. ^[k] J. M. Rivera, S. L. Craig, T. Martín, J. Rebek, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2214; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2130.
- [132] T. Grawe, T. Schrader, M. Gurrath, A. Kraft, F. Osterod, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 29.
- [133] T. Grawe, T. Schrader, M. Gurrath, A. Kraft, F. Osterod, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 670.
- [134] ^[a] M. W. Hosseini, R. Ruppert, P. Schaeffer, A. De Cian, N. Kyritsakas, J. Fischer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2135. ^[b] G. Brand, M. W. Hosseini, R. Ruppert, A. De Cian, J. Fischer, N. Kyritsakas, *New J. Chem.* **1995**, *19*, 9. ^[c] M. W. Hosseini, G. Brand, P. Schaeffer, R. Ruppert, A. De Cian, J. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1405. ^[d] O. Félix, M. W. Hosseini, A. De Cian, J. Fischer, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 83; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 102. ^[e] O. Félix, M. W. Hosseini, A. De Cian, J. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1933. ^[f] V. A. Russell, M. D. Ward, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1654.
- [135] Xylylenbisphosphonate wurden nach bereits veröffentlichten Ergebnissen hergestellt: T. Schrader, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 264.
- [136] ^{a)} P. Job, *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113. ^[b] M. T. Blanda, J. H. Horner, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4626.
- [137] ^[a] H.-J. Schneider, R. Kramer, S. Simova, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6442. ^[b] C. S. Wilcox in *Frontiers in Supramolecular Chemistry and Photochemistry* (Eds.: H.-J. Schneider, H. Dürr), VCH, Weinheim, **1991**, p. 123–143. ^[c] R. S. Macomber, *J. Chem. Educ.* **1992**, *69*, 375.
- [138] ^[a] T. Schrader, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2816; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2649. ^[b] T. Schrader, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 264.
- [139] F. Eblinger, H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 821; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 826.
- [140] Eine ähnliche Beobachtung wurde in anhand eines macrozyklischen Tetrakisphosphonatzeptormoleküls gemacht, welches Histidinmethylester stark in Wasser bindet: T. Grawe, T. Schrader, P. Finocchiaro, G. Consiglio, S. Failla, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1597.
- [141] Dieses sehr effektive Erkennungsmotiv scheint eine generelle Anordnung für Guanidiniumkomplexe mit *m*-Xylylenebisphosphonate zu sein: S. Rensing, M. Arendt, A. Springer, T. Grawe, T. Schrader, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5814.

- [142] A. Metzger, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 911–914; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *109*, 862.
- [143] [a] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, M. P. Mertes, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2454. [b] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, L. Maggiora, K. B. Mertes, M. P. Mertes, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 537.
- [144] [a] Eine relativ vage Selbstorganisation molekularer Kapseln basierend auf flexiblen Ammonium-Carboxylat-Ionenpaaren wird beschrieben in: S. B. Lee, J.-I. Hong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8501. [b] Neuerlich wurde ein sehr stabiler kapselähnlicher Komplex aus Zn-Porphyrinen und teraanionischen Calixarenen beschrieben: R. Fiammengio, P. Timmerman, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *Chem. Commun.* **2000**, 2313.
- [145] Für flache Strukturen mit einfachen Ionenpaaren: H.-J. Schneider, T. Schiestel, P. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7698.
- [146] [a] A. Kraft, R. Fröhlich, *Chem. Commun.* **1998**, 1085. [b] A. Kraft, F. Osterod, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1019. [c] A. Kraft, A. Reichert, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3923.
- [147] [a] A. Kraft, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 705. Drei Kristallstrukturen des *N,N'*-disubstituierten aromatischen Amidins zeigen den Torsionswinkel zwischen Amidin und dem Benzenring: [b] B. Tinant, J. Dupont-Fenfau, J.-P. Declercq, J. Podlaha, O. Exner, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, *54*, 3245. [c] R. T. Boéré, V. Klassen, G. Wolmershäuser, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 4147. [d] L. Peters, R. Fröhlich, A. S. F. Boyd, A. Kraft, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3291.
- [148] T. Bowen, R. P. Planalp, M. W. Brechbiel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 807.
- [149] C. M. Hartshorn, P. J. Steel, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1587.
- [150] C. M. Hartshorn, P. J. Steel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2818; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2655.
- [151] J. Chin, C. Walsdorff, B. Stranix, J. Oh, H. J. Chung, S.-M. Park, K. Kim, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2923; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2756.
- [152] J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3212.
- [153] Komplexe aus **27** und **28** mit Monocarboxylaten zeigen den konträren Tieffeldshift des aromatischen Sensor-Protons. Die ist erklärbar anhand einer flachen Komplexgeometrie und wurde anhand einer Kristallstruktur gezeigt: F. Osterod, L. Peters, A. Kraft, T. Sano, J. J. Morrison, N. Feeder, A. B. Holmes, *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 1625. In diesen Komplexen kommen die verbrückenden Carboxylate in engen Kontakt zu den Trisamidin Benzen-Protonen, wodurch der oben genannte Tieffeldshift hervorgerufen wird.
- [154] Der Torsionswinkel der anhand von Kraftfeldrechnungen ermittelt wurde erreicht Werte von 27° **28** und 31° **27**, werden beide zentralen Benzenringe im Komplex aus **25** und **27** in engen Kontakt gebracht, beträgt die Distanz zwischen beiden Benzenringen ~ 4.33 Å im Komplex mit **28**, aber nur ~ 4.21 Å im Komplex mit **27**. Das korreliert gut mit den höheren Bindungskonstanten für das Tetrahydropyrimidin. In beiden Komplexen sind die Wasserstoffbrücken 1.98 Å lang.
- [155] In Methanol ist die unterschiedliche Basizität der Amine oder Imidazoline ($pK_a \sim 9$) und Amidine ($pK_a \sim 11$) von geringerer Bedeutung; sie sind in Wasser wesentlich wichtiger.
- [156] [a] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 905. [b] C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1330.
- [157] [a] R. Prohens, S. Tomàs, J. Morey, P. M. Deyà, P. Ballester, A. Costa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1063. [b] J. Rao, J. Lahiri, R. M. Weis, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2698.
- [158] P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, M. Vega, J. Morey, G. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 171.
- [159] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1958**, *44*, 98.
- [160] [a] M. Mammen, E. I. Shakhnovich, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3168. [b] M. Mammen, E. I. Shakhnovich, J. M. Deutch, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3821.
- [161] Branda, N.; Wyler, R.; Rebek, J., Jr. *Science* **1994**, *263*, 1267.
- [162] Meissner, R.; Garcias, X.; Mecozzi, S.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 77.
- [163] Meissner, R.; Garcias, X.; Mecozzi, S.; Rebek, J., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 77.
- [164] T. Wiseman, S. Williston, J. F. Brandts, L.-N. Lin, *Anal. Biochem.* **1989**, *179*, 131.
- [165] J. E. Ladbury, B. Z. Chowdhry, *Chem. & Biol.* **1996**, *3*, 791.
- [166] M. Berger, F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2694.

- [167] B. Linton, A. D. Hamilton, *Tetrahedron* **1999**, 6027.
- [168] L. Sebo, B. Schweizer, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 80.
- [169] X. Salvatella, M. W. G. M. Peczu, R. K. Jain, J. de Sanchez-Quesada, J. de Mendoza, A. D. Hamilton, E. Giralt, *Chem. Commun.* **2000**, 1399.
- [170] M. Mammen, S.-K. Choi, G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 110, 2908; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2754.
- [171] Anionen Rezeptoren: ^[a] A. Metzger, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 682; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 649. ^[b] J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3903; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 3666. Ammonium receptors: ^[c] K. H. Ahn, S.-G. Kim, J. Jung, K.-H. Kim, J. Kim, J. Chin, K. Kim, *Chem. Lett.* **2000**, 170.
- [172] Weil alle Versuche das 1,3,5-Triethylbenzen zu Chlormethylieren fehlschlügen, wählten wir das käufliche 1,3,5-Tris(chloromethyl)-2,4,6-trimethylbenzen.
- [173] ^[a] P. J. Garratt, A. J. Ibbett, J. E. Ladbury, R. O'Brien, M. B. Hursthouse, K. M. A. Malik, *Tetrahedron* **1998**, 54, 949. ^[b] K. Sato, S. Arai, T. Yamagishi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5219. ^[c] K. S. Oh, C.-W. Lee, H. S. Choi, S. J. Lee, K. S. Kim, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2679. ^[d] Y. Yuan, H. Zhou, Z. Jiang, J. Yan, R. Xie, *Acta Crystallogr., C* **2000**, 56, e34–e35.
- [174] Molekülmechanische Berechnungen: Cerius², Molecular Simulations Inc. Kraftfeld: Dreiding 2.21. Monte-Carlo-Simulationen und Molekül- Dynamische-Berechnungen: Macromodel 7.0, Schrödinger Inc., 2000. Force-field: Amber*. Eine 2000-Schritte Monte-Carlo Simulation wurde durchgeführt, gefolgt von einer MD-Berechnung für 10 ps bei 300 K.
- [175] M. L. Connolly, *Science* **1983**, 221, 709. ^[b] M. L. Connolly, *J. Appl. Cryst.* **1983**, 16, 548.
- [176] Einschlußbeispiele: C. Nuckolls, F. Hof, T. Martin, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10281. J. M. Rivera, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7811. F. Hof, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4251.
- [177] C. D. Gutschein *Calixarenes*, **1989**, The Royal Society of Chemistry
- [178] B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn in *Macrocyclic Chemistry*, **1993**, VCH Weinheim
- [179] A. Zinke, E. Ziegler, *Ber.* **1944**, 77, 264.
- [180] G.D. Andreotti, R. Ungaro, A. Pochini, *Chem. Commun.* **1979**, 1005.
- [181] G.D. Andreotti, A. Pochini, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2*, **1983**, 1773.
- [182] C. D. Gutsche, L. J. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6052.
- [183] Pochini, A.; Ungaro, R. (**1996**) in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 2, Vögtle, F. (Ed.), Pergamon Press, Oxford, p. 103.
- [184] Ikeda, A.; Tsuzuki, H.; Shinkai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 2073.
- [185] Arduini, A.; Fabbri, M.; Mantovani, M.; Mirone, L.; Pochini, A.; Secchi, A.; Ungaro, R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1454.
- [186] Gutsche, C. D.; Iqbal, M.; Stewart, D., *J. Org. Chem.* **1985**, 51, 742-745.
- [187] Chawla, H. M.; Srinivas, K.; *Indian Journal of Chemistry* **1993**, 32B, 1162-1164.
- [188] M. A. Markowitz, V. Janout, D. G. Castner, S. L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8192-8200.
- [189] Ikeda, A.; Shinkai, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3102-3110.
- [190] T. Schrader, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 264-272.
- [191] a) Karaman, R.; Goldblum, A.; Breuer, E., J., *Chem. Perkin Trans.* **1989**, 765; b) Krawczyk, *Synthetic Communications* **1997**, 27, 3151-3161.
- [192] R. A. Jakobi, V. Böhmer, C. Grüttner, D. Kraft, W. Vogt, *New J. Chem.* **1996**, 20, 493.

