

Synthese und Evaluation von neuen allosterischen
Rezeptoren auf β -Cyclodextrinbasis

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Christopher Kremer

aus

Mainz

Bonn, 2014

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Arne Lützen

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Sigurd Höger

Tag der Promotion: 18. Juni 2014

Erscheinungsjahr: 2014

Danksagung

Mein Dank gilt zuallererst Herrn Prof. Dr. Arne Lützen für die interessante Aufgabenstellung, für die freundliche Unterstützung und die hervorragende Betreuung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Sigurd Höger für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens und Herrn Prof. Dr. Johannes Beck und Herrn Prof. Dr. Erwin Galinski für ihre Teilnahme an der Prüfungskommission.

Ein sehr großes Dankeschön geht an die Studienstiftung des deutschen Volkes für die ideelle und finanzielle Unterstützung während des Studiums und der Promotion und nicht zuletzt auch für die Möglichkeit, durch verschiedenste Programme und Reisen spannende Momente durchlebt und unglaublich interessante Menschen kennengelernt zu haben.

Mein herzlicher Dank gilt der Analytischen Abteilung des Kekulé-Instituts für Organische Chemie und Biochemie für die Durchführung der NMR-spektroskopischen und der massenspektrometrischen Untersuchungen sowie der Elementaranalysen.

Vielen Dank auch an Herrn Dr. Gregor Schnakenburg und Frau Charlotte Rödde für die röntgenkristallographischen Untersuchungen.

Besonders danken möchte ich allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Lützen für die stets freundliche und nette Atmosphäre und die immer vorhandene Hilfsbereitschaft in wissenschaftlichen und zwischenmenschlichen Angelegenheiten.

Vielen Dank an meinen Kommilitonen aus Studienzeiten und Kollegen aus anderen Arbeitsgruppen für interessante und aufbauende Gespräche und viele lustige Stunden.

Ich danke dem FC Bayern München für die guten und auch für die schlechten Zeiten, vor allem jedoch für das tolle Jahr 2013.

Gar nicht genug danken kann ich meinen Eltern Karl-Heinz und Agnes Kremer für ihre Unterstützung in jeglicher Sicht, für meine gute Erziehung und Ausbildung und ihr außergewöhnlich gutes Vorbild.

Ein ganz großer Dank geht an meinen Bruder Michael Kremer, meine Freundin Lucia Volbach, den Rest meiner Familie und meine Freunde aus meiner immerwährenden Heimat, dem guten, alten Hunsrück, dafür, dass sie immer zu mir gehalten und mich stets moralisch unterstützt haben.

Ego sum vitis, vos palmites. Qui manet in me, et ego in eo, hic fert fructum multum, quia sine me nihil potestis facere. (Joh. 15, 5)

Publikationsliste

Publikationen:

- C. Kremer, A. Lützen: „Synthesis of Diisothiocyanato-Functionalized 2,2'-Bipyridines“, *Synthesis* **2011**, 02, 210-212.
- C. Kremer, A. Lützen: „Artificial Allosteric Receptors“, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 6162-6196.
- C. Kremer, A. Lützen: „Towards Allosteric Receptors – β -Cyclodextrin-Functionalised 2,2'-Bipyridines and Their Metal Complexes“, *Beilst. J. Org. Chem.*, zur Veröffentlichung eingereicht.

Vorträge:

- C. Kremer: „New Potential Allosteric Systems Based on β -Cyclodextrins“
Arbeitsgruppentreffen Albrecht, Engeser, Lützen, Schalley, Rursee, **2011**.

Posterbeiträge:

- C. Kremer, A. Lützen: „New Possibly Allosteric Systems Based on β -Cyclodextrins“, *Suprachem*, Essen **2011**.
- C. Kremer, A. Lützen: „On the Way to New Potentially Allosteric Systems Based on β -Cyclodextrins“, *SFB-624-Symposium*, Bonn **2011**.
- C. Kremer, B. Ingenfeld, A. Lützen: „New potentially allosteric systems based on different bowl-shaped molecules“, *SFB-624-Symposium*, Bonn, **2013**.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	8
2. Einleitung.....	10
3. Aufgabenstellung.....	19
4. Synthese neuer allosterischer Systeme.....	20
4.1 Design.....	20
4.2 Synthese.....	29
4.2.1 Die allosterischen Zentren.....	29
4.2.2 Die Erkennungseinheiten.....	42
4.2.3 Die allosterischen Systeme.....	55
5. Herstellung von Metallkomplexen.....	63
5.1 Herstellung der benötigten 1,10-Phenanthrolin-Gegenliganden nach dem HETPHEN-Konzept	66
5.2 Synthese von Metallkomplexen der peracetylierten Systeme 3, 5 und 7.....	71
5.3 Synthese von Metallkomplexen der entschützten Systeme 4, 6 und 8.....	78
6. Evaluierung des Bindungsverhaltens der allosterischen Rezeptoren.....	84
6.1 Suche nach geeigneten Gastsubstraten.....	84
6.2 Job-Plot zur Bestimmung der Stöchiometrie – Theoretische Grundlagen.....	86
6.3 Anwendung des Job-Plots.....	88
6.4 Berechnung der Bindungskonstanten – Theoretische Grundlagen.....	91
6.5 Ermittlung der Bindungskonstanten von Capsaicin mit den peracetylierten Systemen 3 und 5	93
6.6 Bestimmung der Bindungskonstanten der wasserlöslichen Rezeptorsysteme 4 und 8.....	95
7. Fazit und Ausblick.....	106
8. Experimenteller Teil.....	110
8.1 Allgemeine Arbeitsanweisungen und Angaben zu den Messinstrumenten.....	110
8.2 Synthesvorschriften.....	111
9. Anhang.....	179
9.1 Werte der Job-Plots.....	179
9.2 Werte der Ermittlung der Bindungskonstanten.....	180
9.4 Mathematische Herleitung der Gleichung zur Ermittlung der Bindungskonstanten.....	196
10. Literaturverzeichnis.....	197
11. Lebenslauf.....	205

1. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war das Design, die Synthese und die Evaluierung von neuen Rezeptorsystemen, die in der Lage sind, unter allosterischer Kontrolle bestimmte Naturstoffe zu binden.

Durch *molecular modelling* und unter Einbeziehung früherer Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe wurde ein System entwickelt, welches als zentrale allosterische Einheit ein 2,2'-Bipyridin trägt. Zur Aufnahme eventueller Gastmoleküle ist dieses Bipyridin – je nach gewünschter Funktionsweise – in 4,4'-, 6,6'- oder 4,6'-Position über Thioharnstoffbrücken mit β -Cyclodextrineinheiten verknüpft. Bindet nun der Effektor (beispielsweise ein Zink(II)-Ion) an das Bipyridin, wechselt es vom *anti*- in den *syn*-Zustand. Dieser Wechsel verändert die relative Orientierung der Cyclodextrineinheiten zueinander: in der 4,4'-Variante klappen beispielsweise die Cyclodextrine so übereinander, dass sie eine gemeinsame Kavität bilden, die nun von einem Gastmolekül besetzt werden kann; die Bindungskonstante zu diesem Gastmolekül sollte sich so deutlich erhöhen. Man spricht von einem positiv allosterischen Mechanismus (Abbildung 1).

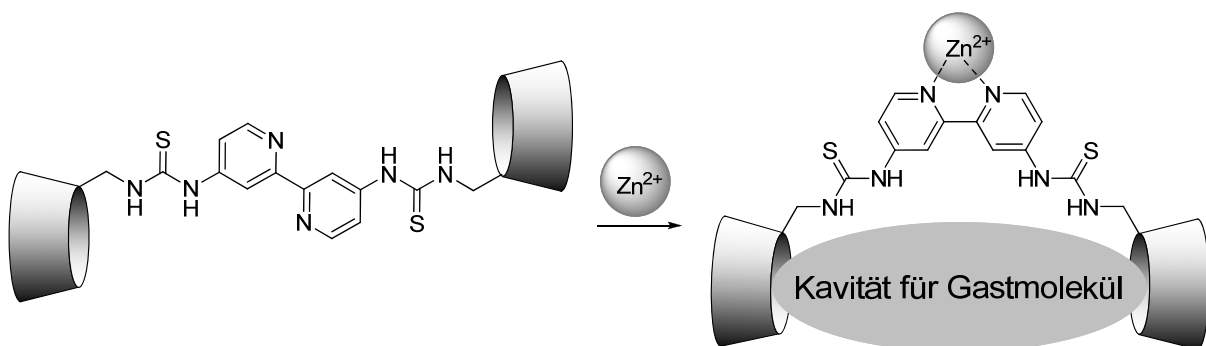


Abbildung 1: Positiv allosterische Funktionalität am Beispiel des Systems mit 4,4'-Disubstitution.

Es konnten sechs verschiedene Systeme synthetisiert werden, für zahlreiche andere wurde die synthetische Grundlage gelegt. Die synthetisierten Systeme unterscheiden sich sowohl in ihrer allosterischen Wirkweise (positiv und negativ allosterisch), als auch in ihrer Löslichkeit (Löslichkeit in wässrigen bzw. organischen Medien).

Zur Sicherstellung einer 1:1-Stöchiometrie zwischen Rezeptorsystem und Effektor (eine andere Stöchiometrie würde bedeuten, dass auch mehrere Gäste gebunden würden

könnten; eine Evaluierung der Bindungssituation wäre deutlich komplizierter) wurden Phenanthrolinegegenliganden eingesetzt, welche die Koordinationssphäre des Effektors so absättigt, dass lediglich ein Rezeptorsystem gebunden werden kann.

Nun wurden verschiedene Metallionen als Effektoren getestet. Für den Einsatz in organischen Lösungsmitteln zeigten sich Zink(II)- und Kupfer(I)-Ionen als geeignet, im wässrigen Medium konnten Zink(II)-Ionen erfolgreich eingesetzt werden. Für vier der sechs synthetisierten Systeme wurden 1:1-Komplexe mit den entsprechenden Metallionen erhalten und charakterisiert.

Die nun folgende Suche nach in Frage kommenden Gastmolekülen erbrachte, dass vor allem Capsaicin und Cholecalciferol (Vitamin D₃) für einen Einschluss in die Rezeptorsysteme geeignet sein sollten. Ein durchgeführter Job-Plot ergab für das 4,4'-disubstituierte System in wässriger Lösung sowohl im komplexierten, als auch im unkomplexierten Zustand eine Stöchiometrie bezüglich des Gastmoleküls Capsaicin von 1:1, was eine Untersuchung der Bindungskonstante sehr vereinfacht.

Im Folgenden wurden die Bindungskonstanten der Systeme bezüglich der beiden Gastmoleküle durch den Einsatz von NMR-Spektroskopie und graphischer Methoden ermittelt. Die erhaltenen Werte unterscheiden sich – wie erwartet – je nachdem, ob in wässriger oder organischer Lösung gearbeitet wurde; in wässriger Lösung wurden insgesamt deutlich höhere Konstanten ermittelt. Dies lässt sich durch die Hydrophobie der Gastmoleküle und damit deren höheres Bestreben erklären, in wässrigen Medien eine hydrophobe Kavität aufzusuchen. Die gemessenen Bindungskonstanten beweisen eindrucksvoll die Funktionsfähigkeit des zugrundeliegenden allosterischen Konzepts; es wurden bis zu zwölfmal höhere Werte der Bindungskonstante nach Binden eines Effektors ermittelt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die in dieser Arbeit gemachten Beobachtungen wichtige Schritte in der Forschung zu künstlichen allosterischen Rezeptorsystemen darstellen. Das zugrundeliegende Konzept wurde als funktionsfähig demonstriert und die Grundlage für weitere Systeme dieser Art gelegt. Auch wenn die Forschung zu diesen Systemen noch immer relativ am Anfang steht; lassen die hier gezeigten Ergebnisse jedoch auf weitere sehr interessante Anwendungen als funktionale supramolekulare Systeme hoffen.

2. Einleitung

In biologischen Prozessen spielt die selektive Erkennung von Molekülen eine zentrale Rolle, beispielsweise muss ein Enzym in der Lage sein, nur ganz bestimmte Moleküle aufzunehmen, um eine Fehlfunktion zu vermeiden. Die um das aktive Zentrum des Enzyms gruppierten funktionellen Gruppen haben die Aufgabe, durch ihre dreidimensionale Struktur das Enzym selektiv nur für wenige Moleküle zugänglich zu machen, die genau in die vorgefertigte Tasche passen, ähnlich eines Schlüssels, der nur in ein bestimmtes Schloss passt. Dieses „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ wurde bereits 1894 von *Fischer* erkannt und formuliert.^[1] *Koshland* entwickelte dieses Prinzip weiter, indem er annahm, dass Substrat und Enzym in Wechselwirkung treten und dadurch ihre Konformation einander anpassen.^[2] Dieses „Induced-Fit-Prinzip“ (im Deutschen auch „Hand-im-Handschuh-Prinzip“ genannt) fügte dem *Fischer*‘schen Konzept also eine dynamische Komponente hinzu.

Um von der Natur inspirierte künstliche Rezeptorsysteme synthetisieren zu können, werden Moleküle benötigt, die in der Lage sind, Substrate durch ihre Struktur oder ihre funktionellen Gruppen zu binden. Diese sogenannten Wirtmoleküle müssen sterische und elektronische Eigenschaften besitzen, die sich komplementär zu denen des zu bindenden Gastes verhalten. Dabei kann es je nach gewünschter Funktionalität von Vorteil sein, wenn die Bindung nicht allzu stark ist; eine erneute Freisetzung wäre möglich. Hierfür eignen sich vor allem Van-der-Waals-, Wasserstoff-, Ligand-Metall-Koordinations- und π,π -Wechselwirkungen. Die Suche nach solchen Molekülen wurde zu einer eigenen Disziplin innerhalb der Supramolekularen Chemie. Die so genannte „Host-Guest-Chemistry“ oder „Wirt-Gast-Chemie“ erlangte spätestens mit dem Nobelpreis für *Cram*, *Lehn* und *Pedersen* im Jahre 1987 weltweite Anerkennung und Aufmerksamkeit.^[3]

Die von diesen Pionieren auf dem Gebiet der Wirt-Gast-Chemie synthetisierten Moleküle sind beispielsweise Paracyclophane, die erstmals 1949 als „Di-*p*-Xylylene“ von *Brown* und *Farthing* beschrieben^[4] und ab 1951 von *Cram et al.* weitergehend untersucht wurden.^[5] Sie bestehen aus zwei Benzolringen, welche *para* durch aliphatische Ketten verbrückt sind. Ein weiteres Beispiel sind die von *Pedersen et al.* 1967 synthetisierten Kronenether,^[6] die sich vor allem dadurch auszeichnen, dass sie – je nach Größe – bestimmte Kationen (z.B. Alkalimetall- oder Ammoniumionen) selektiv zu binden in der Lage sind. Diese Theorie erweiternd, stellten *Lehn et al.* so genannte Kryptanden her,^[7] die dem Kronenether-Ring

durch Einfügen einer Stickstoffeinheit einen Henkel hinzufügten und damit noch stärkere und selektivere Bindungen ermöglichten.

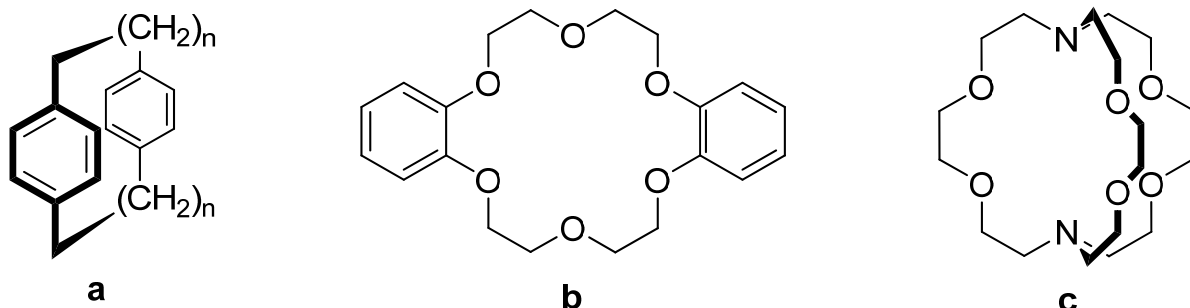


Abbildung 2: Allgemeine Strukturformel der Paracyclophane (a), Strukturformel des Kronenethers Dibenzo-[18]-Krone-6 (b), Strukturformel des Kryptanden [2,2,2]-Kryptand (c).

Weitere Arbeiten von *Cram* beschäftigten sich mit der Synthese von Sphäränden wie den Hexametaphenylensystemen, die beispielsweise in der Lage sind, Alkalimetalle zu binden.^[8] Hierbei existieren zahlreiche Varianten, die dieses Konzept mit denen von *Pedersen* und *Lehn* verknüpfen, so wie *Crams* Cryptahemisphäränden (Abbildung 3).^[9, 10]

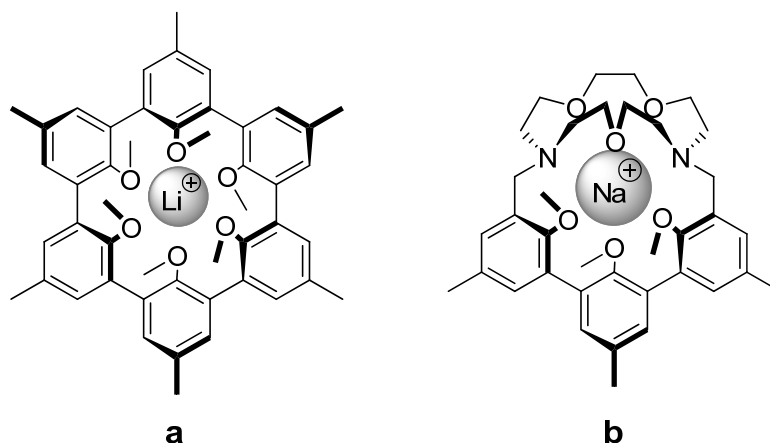


Abbildung 3: Beispiele a) eines Sphäränden,^[8] b) eines Cryptahemisphäränden.^[9, 10]

Weitere für diese Zwecke interessante Moleküle sind Cucurbiturile, die bereits 1905 durch *Behrend et al.* synthetisiert,^[11] jedoch erst 1981 von *Freeman et al.* in ihrer Struktur aufgeklärt werden konnten.^[12] Ihren Namen verdanken sie ihrer nach oben und unten offenen, Kürbisähnlichen Struktur (der Gattungsname des Kürbis lautet „Cucurbita“), die aus

mehreren Amino-Untereinheiten besteht und aus je zwei Molekülen Harnstoff und einer α -Dicarbonylverbindung hergestellt werden kann.

Auch die kelchförmigen Calixarene (lat. calix = Kelch), eine Unterklasse der Cyclophane, welche aus mehreren Phenoleinheiten bestehen, die über Methylenbrücken verknüpft sind, haben – bedingt durch ihre Struktur – enormes Potenzial für den Einsatz als Rezeptormoleküle in Wirt-Gast-Komplexen. Ihre ringförmige Struktur wurde erstmals 1944 von *Zinke* und *Ziegler* postuliert,^[13] der Name „Calixarene“ jedoch erst 1978 von *Gutsche et al.* eingeführt.^[14]

Ähnlich aufgebaut sind auch Resorcinarene; sie besitzen jedoch Resorcinol- statt Phenoleinheiten und wurden wohl erstmals von *Adolf von Baeyer* synthetisiert, der aus Formaldehyd und Resorcin 1872 ein harzähnliches Produkt erhielt, das er jedoch nicht charakterisieren konnte.^[15] Erst über 100 Jahre später konnten *Cram et al.* die ringförmige Struktur durch Röntgenkristallstrukturanalyse beweisen.^[16]

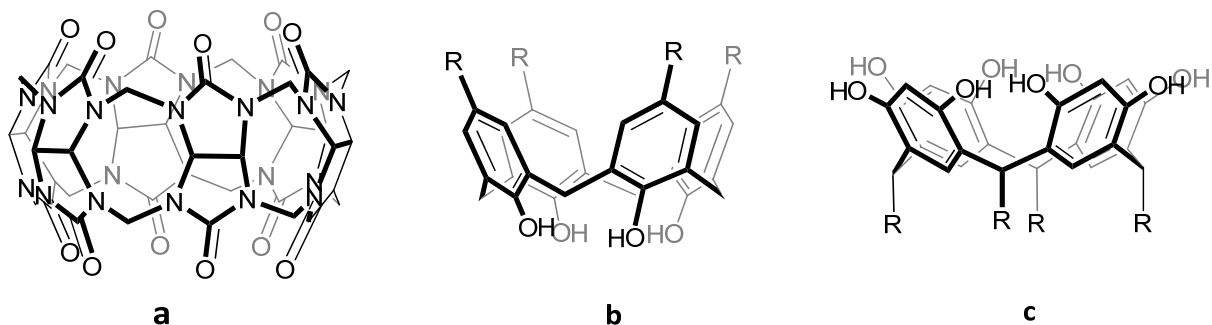


Abbildung 4: Strukturformel eines Cucurbit[6]urils (a), eines Calix[4]arens (b) und eines Resorcin[4]arens (c).

Das erste Molekül, das den Namen „künstliches Enzym“ erhielt, besaß als Rezeptoreinheit ein α -Cyclodextrin.^[17] Cyclodextrine sind ringförmige, aus α -1,4-glykosidisch verknüpften Glucopyranosideinheiten aufgebaute Moleküle, welche durch den enzymatischen Abbau von Stärke mittels des Enzyms Cyclodextringlycosyltransferase (CGTase) gewonnen werden können. Dabei besteht α -Cyclodextrin aus sechs, β -Cyclodextrin aus sieben und γ -Cyclodextrin aus acht Glucoseeinheiten. Diese Substanzklasse wurde – in Unwissenheit ihrer Struktur – erstmals 1891 von *Villiers* als „Cellulosine“ beschrieben.^[18] Anfang des 20. Jahrhunderts studierte der österreichische Mikrobiologe *Schardinger* die Abbauprodukte von *Bacillus macerans* auf einem Stärkemedium und erkannte, dass immer zwei definierte

kristalline Produkte entstehen, die er α - und β -Dextrin nannte.^[19-21] In der Folge wurden sie auch als „Schardinger-Dextrine“ bekannt. Doch erst 1936 konnten die Strukturen von α - und β -, im Jahre 1948 dann auch von γ -Cyclodextrin durch die Gruppe um *Freudenberg* ermittelt werden.^[22, 23]

Die stabilste Konformation der Cyclodextrine besteht in einer konusähnlichen Form mit einer weiteren und einer schmalen Öffnung. Im Inneren entsteht so eine hydrophobe Kavität (das Volumen der Kavität von β -Cyclodextrin beträgt 262 \AA^3 ^[24]); die nach außen stehenden Hydroxylgruppen bewirken eine Wasserlöslichkeit, die jedoch bei β -Cyclodextrin durch starke Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxylgruppen herabgesetzt wird (die Wasserlöslichkeit beträgt bei α -Cyclodextrin 145 g/L , bei γ -Cyclodextrin 232 g/L , während es bei β -Cyclodextrin nur 18.5 g/L sind).^[25] Die Chiralität der einzelnen Glucosemoleküle überträgt sich auch auf die gesamte Kavität, sodass die Aufnahme eines Moleküls in die Kavität nicht nur größenspezifisch ist, sondern ebenfalls mit einer gewissen Stereoselektivität erfolgen kann.^[26-30] Diese Eigenschaft findet beispielsweise Anwendung in der Chromatografie zur Trennung von Enantiomeren.^[31] Weitere Anwendungen finden sich in Pharmazie,^[32, 33] Analytik,^[34] Katalyse,^[35-37] sowie in der Textil-,^[38, 39] der Nahrungsmittel-,^[40-42] der kosmetischen^[43, 44] und der Verpackungsindustrie.^[45] Die Liste der Veröffentlichungen und Patente, welche das Thema der Cyclodextrine behandeln, wird beständig länger: im Jahre 1996 enthielt diese Liste 13.000 Veröffentlichungen, 2003 bereits 26.000 , 2008 waren es 38.000 und heute sind es weit über 53.000 .^[34, 46]

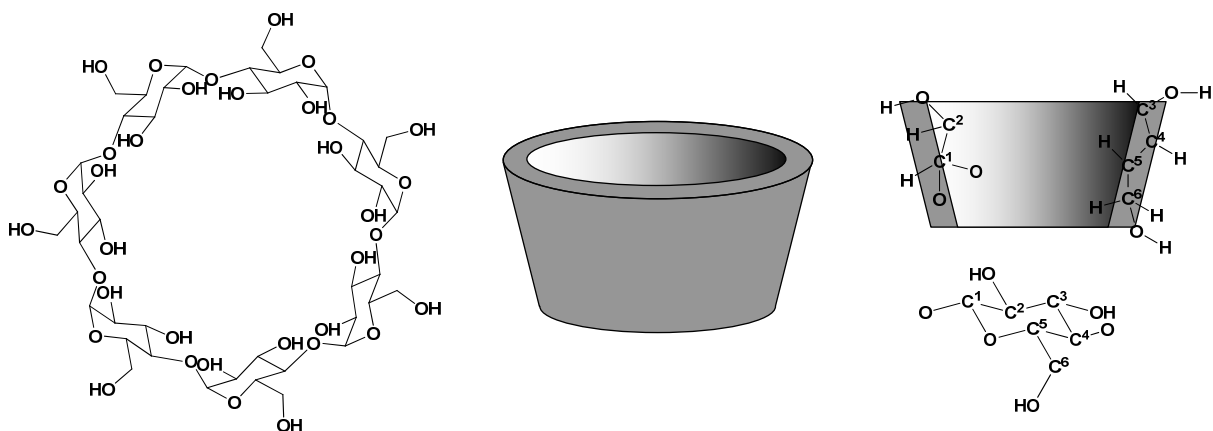


Abbildung 5: β -Cyclodextrin. links: Strukturformel, Mitte: schematische Darstellung der Form, rechts: Seitenansicht.

Die hier besprochenen Rezeptormoleküle, auch Cavitanden genannt,^[47] sind in der Lage, verschiedenste Substrate – von kationischen über neutrale und durch weitere Modifikation bis hin zu anionischen Molekülen – zu binden. Von großem Interesse ist es nun, diese Rezeptoren weiter zu modifizieren, um so eine größere Bandbreite von Eigenschaften – vor allem in puncto Bindungsstärke und Selektivität – zu erhalten. So konnte *Cram* beispielsweise zwei Resorcinarene so verknüpfen, dass aus den Cavitanden sogenannte Carceranden (also „Käfigmoleküle“) wurden und so Substrate noch besser einschließen konnten. Damit gelang es ihm sogar, das instabile Cyclobutadien, welches normalerweise in Sekundenschnelle zerfällt, bei Raum- und höheren Temperaturen zu stabilisieren (oder, wie er es formuliert, zu „zähmen“) (Abbildung 6).^[48, 49]

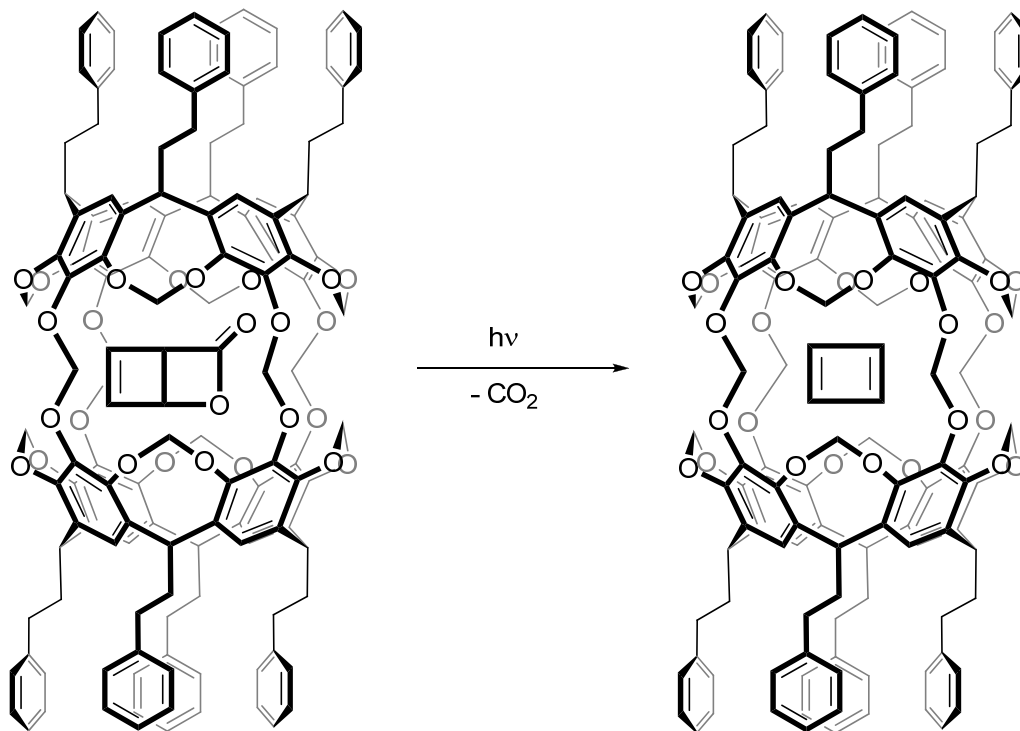


Abbildung 6: Herstellung von Cyclobutadien innerhalb *Crams* Carcerand.^[48, 49]

Doch nicht nur die stärkere oder selektivere Bindung von Gastmolekülen ist ein Ziel der modernen supramolekularen Chemie, sondern auch die Fähigkeit, die Bindung durch äußere Einflüsse reversibel an- und abzuschalten. Auch hier ist erneut ein Blick in die durch eine mehrere Milliarden Jahre andauernde Evolution fein eingestellten biochemischen Prozesse der Natur lohnenswert. Einer der bekanntesten Wirkmechanismen wird heute als Allosterie

bezeichnet. Der Begriff selbst wurde 1961 von *Monod* und *Jacob* in einem Abschlussbericht einer Konferenz eingeführt,^[50] deren Mitarbeiter *Changeux* kurz zuvor anhand des Enzyms L-Threonin-Deaminase (und der inhibierenden Wirkung von L-Isoleucin darauf) die Theorie aufgestellt hatte, dass der Ort der Inhibierung und der der katalytischen Aktivität innerhalb des Enzyms räumlich voneinander getrennt seien und dass die Inhibierung mittels reversibler Änderung der Konformation des Enzyms vorstattengehe.^[51] Das Wort Allosterie setzt sich aus den beiden griechischen Wörtern ἄλλως (allos, anders) und στερεός (stereós, Ort) zusammen und soll die Trennung der beiden Wirkorte symbolisieren.

Unmittelbar nachdem *Changeux* seine Theorie in der Konferenz 1961 vorgetragen hatte, meldete sich der ebenfalls teilnehmende Wissenschaftler *Davis* und merkte an, diese Theorie ließe sich sehr gut mit dem für Hämoglobin gefundenen Phänomen vereinbaren, dass die Bindung eines jeden Sauerstoffatoms an das Protein durch ein bereits zuvor gebundenes erleichtert wird.^[52] Tatsächlich ist Hämoglobin bis zum heutigen Tag der Prototyp für ein allosterisch wirkendes Protein. Durch die Bindung eines Sauerstoffmoleküls wird eine Konformationsänderung ausgelöst, die die Bindung des nächsten Sauerstoffmoleküls erleichtert (Abbildung 7 und Abbildung 8). Hier ist Sauerstoff, anders als im Falle der oben beschriebenen inhibierenden Wirkung L-Isoleucins, ein Aktivator, man spricht von positiv allosterischer, im anderen Fall von negativ allosterischer Kontrolle. Die beiden Beispiele zeigen weiterhin, dass das aktivierend oder inhibierend wirkende Molekül – der sogenannte Effektor – und das Gastmolekül sowohl identisch (homotrop) als auch verschieden (heterotrop) sein können.

Der Theorie des allosterischen Wirkmechanismus wurde bereits kurz nach seiner Veröffentlichung große Aufmerksamkeit geschenkt und findet bis heute breites Interesse,^a nicht nur in der Biochemie, sondern auch zur Beschreibung von Wirkweisen künstlicher Rezeptoren und Katalysatoren.^[53] Hierbei ist vor allem die Möglichkeit von Interesse, durch Zugabe eines Effektors eine reversible Schaltung zu induzieren, also beispielsweise einen Katalysator (oder einen Transporter) nur bei Bedarf anzuschalten.

^a Als Indikator für das noch immer rapide ansteigende Interesse an allosterischer Regulierung können die Suchergebnisse bei der Suchmaschine Google dienen. *Changeux* berichtet 2011 von 944.000 Ergebnissen für die Suche nach dem Wort „allosteric“,^[49] Ende 2013 sind es bereits über 1.610.000.

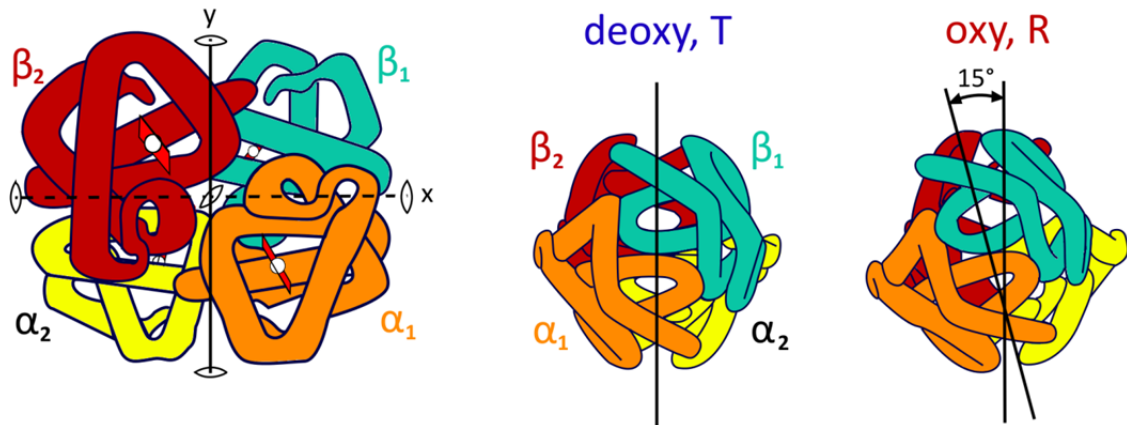


Abbildung 7: Links: Schema der Proteinstruktur von Hämoglobin, Mitte: Schema des desoxygenierten Zustandes, rechts: Schema des Zustandes, in dem alle vier Bindungseinheiten mit Sauerstoffmolekülen besetzt sind.^[54]

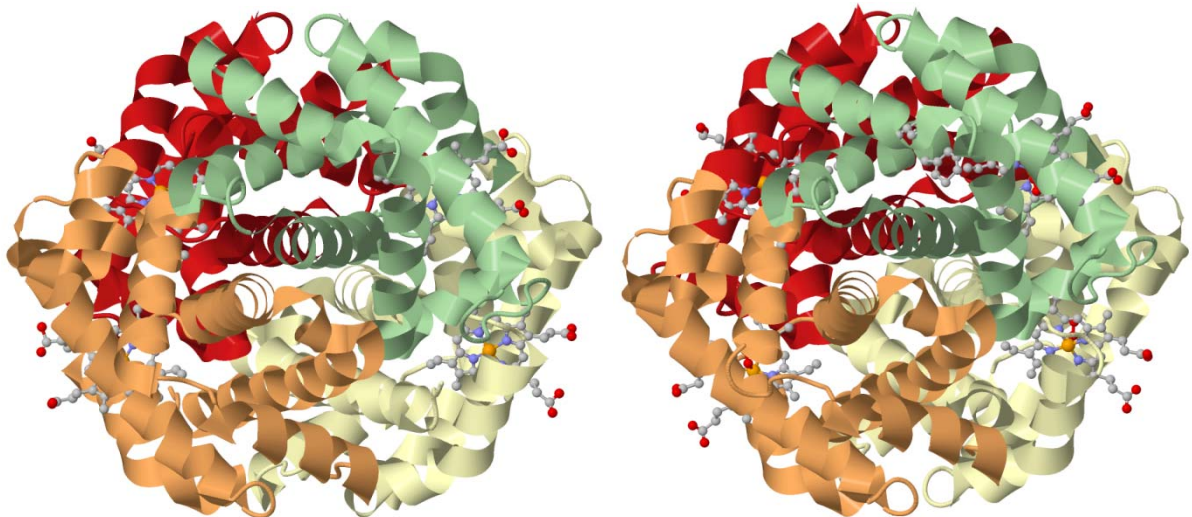


Abbildung 8: Vergleich der Kristallstrukturen von Desoxy- (links) und Oxyhämoglobin (rechts).^[55]

Das wohl früheste Beispiel eines künstlichen allosterischen Rezeptors stammt von *Rebek et al.*^[56] Bereits 1979 veröffentlichte seine Gruppe Details zu einem Molekül, welches eine 2,2'-Bipyridineinheit und eine Kronenethereinheit besitzt, wobei beide Einheiten die Fähigkeit zur Bindung von Kationen besitzen. Durch die Bindung eines passenden Ions (PdCl_2) an den Stickstofffunktionalitäten des Bipyridins verdreht sich dieses in der Art, dass es von seiner – in ungebundenen Zustand stabileren – planar-transoiden in die planar-cisoiden Form übergeht. Dieser Übergang geschieht nur dann, wenn die für die Drehung notwendige Energie, die nach Rechnungen bei 26.5 kJ/mol für das unfunktionalisierte 2,2'-Bipyridin

liegt,^[57] bei der Bindung des Ions aufgebracht wird. Die Drehung bewirkt in *Rebeks* Molekül, dass auch der Kronenether sich auffaltet und so die Bindung von $\text{Hg}(\text{CF}_3)_2$ erleichtert wird (Abbildung 9).^[58] Es handelt sich also um eine positiv allosterische Kontrolle. Die Bindung von anderen Übergangsmetallen wie ZnCl_2 oder $\text{W}(\text{CO})_4$ wirkt sich jedoch so aus, dass die Aufnahme von Natriumionen durch den Kronenether erschwert wird.^[56, 59] Dies liegt wohl daran, dass aus sterischen Gründen nur eines der benzylicischen Sauerstoffionen Teil der Etherkavität sein kann und dies die Bindungsaffinität zu Natriumionen herabsetzt. Es handelt sich also hierbei um die klassische Situation einer negativ allosterischen Bindungskontrolle. Für beide Fälle gilt jedoch die Besonderheit, dass die Identifikation als Effektor und Substrat je nach Betrachtungsweise für beide Arten von Metallionen (also die durch das Bipyridin und die durch den Kronenether gebundenen Ionen) angewandt werden kann. Das bedeutet für das Beispiel der negativ allosterischen Kontrolle also, dass sowohl, wie oben beschrieben, die Bindung von ZnCl_2 die Aufnahme von Na^+ erschwert, als auch *vice versa* die Bindung von Natriumionen die Affinität für ZnCl_2 herabsetzt.

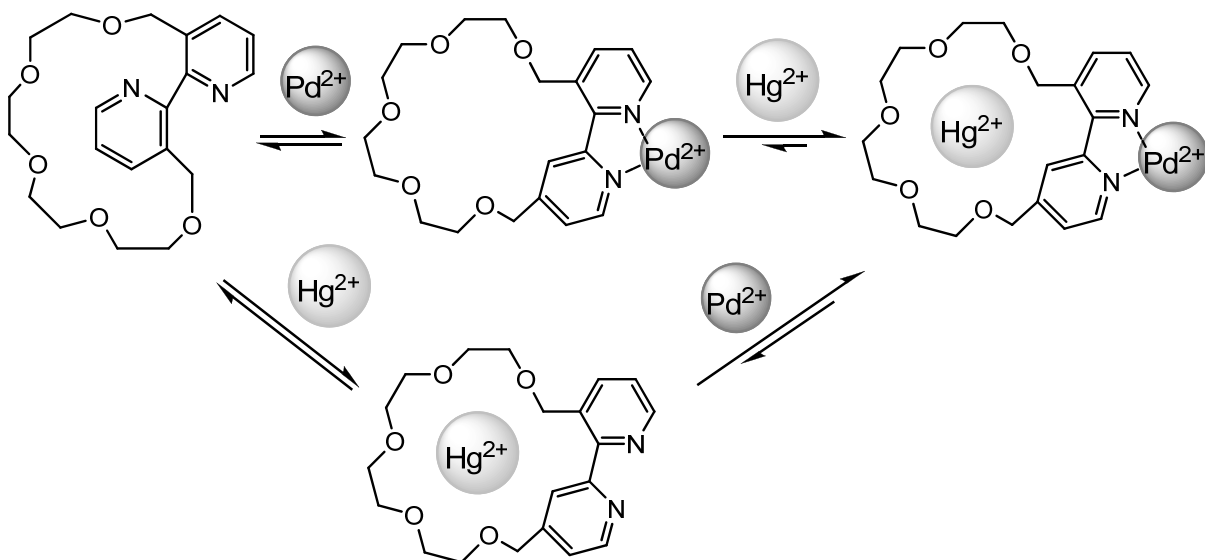


Abbildung 9: *Rebeks* allosterischer Kronenether, hier: positiv allosterische Bindung von Pd^{2+} und Hg^{2+} .^[58]

Ein weiteres frühes Beispiel für ein allosterisches Rezeptorsystem wurde von der Arbeitsgruppe um *Beer* im Jahre 1982 synthetisiert (Abbildung 10, links).^[60] Wie auch bei *Rebeks* Rezeptor findet man hier Kronenether als Bindungseinheiten. Wird ein Kupfer(II)ion

von den Schwefel- und Stickstoffeinheiten gebunden, faltet sich der Rezeptor in der Art, dass sich die beiden Kronenether übereinander befinden. Diese Vororganisation erleichtert nun ihrerseits die Bindung eines Kaliumions, es liegt also eine positiv allosterische Kontrolle vor. Auch hier ist die Entscheidung, wer nun Effektor und wer Substrat ist, schwer zu treffen.

Eine Weiterentwicklung dieses Systems beinhaltet – wie auch *Rebeks* Rezeptor – eine Bipyridineinheit (Abbildung 10, rechts).^[61] Hier jedoch bewirkt eine Koordination dieser Bipyridineinheit durch Ru^{2+} eine Herabsetzung der Bindungsaffinität zu einem Bipyridiniumdikation, da die Kronenether dann direkt übereinander stehen, das Gastmolekül mit seinen beiden Kationen aber am besten durch zwei leicht voneinander entfernte Etherkavitäten gebunden würde.

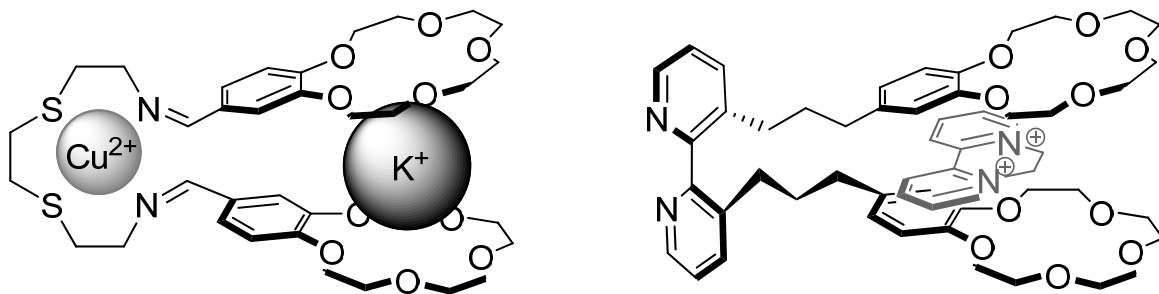


Abbildung 10: Zwei allosterische Rezeptorsysteme von *Beer et al.*, basierend auf Kronenethern.^[60, 61]

Ein Rezeptorsystem, welches ebenfalls auf Kronenethern beruht, wurde von *Nabeshima et al.* 1989 vorgestellt.^[62] Hierbei handelt es sich nicht um ein allosterisches System; die Schaltung wird über einen Redox-Prozess gesteuert. Es enthält ein Biphenylsystem, welches an jedem Ring eine Thioleinheit und einen Kronenether trägt (siehe Abbildung 11). Diese Kronenether sind so angeordnet, dass sie voneinander weg zeigen. Werden die Thioleinheiten jedoch durch Oxidation mit Sauerstoff miteinander verbrückt, so gelangen die Kronenether auf dieselbe Seite des Biphenyls. Dieses „aktivierte“ System ist in der Lage, Ammoniumionen fünfmal stärker zu binden als das System im Grundzustand. Freilich ist die Handhabung des Systems nicht ganz einfach; Autoxidation durch Luftsauerstoff ist nur unter Schutzgasatmosphäre zu verhindern.

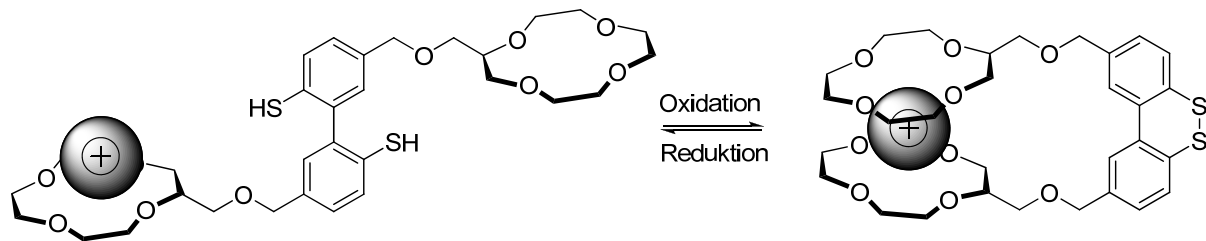


Abbildung 11: Nabeshimas redoxgesteuertes System zur Bindung von Kationen (z.B. Ammoniumionen).^[62]

Diese Beispiele zeigen, wie ein Großteil der bisher synthetisierten Systeme, ein allosterisches Bindungsverhalten gegenüber geladenen Gästen. Doch nicht nur solche, sondern auch und insbesondere neutrale Substrate liegen im Fokus der aktuellen Forschung, da sich unter diesen beispielsweise viele pharmazeutisch wirksame Stoffe befinden. Die Synthese von Rezeptorsystemen, welche neutrale Substrate aufnehmen und – im Idealfall – auch wieder abgeben können, ist daher von großer Bedeutung und findet breites Interesse in der Supramolekularen Chemie.

3. Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war das Design, die Synthese und die Evaluation neuer heterotroper allosterischer Rezeptorsysteme basierend auf den Erkenntnissen aus bisher synthetisierten Systemen. Diese sollten über ein allosterisches Zentrum verfügen, an welches der potentielle Effektor binden kann. Zusätzlich sollten Erkennungseinheiten vorhanden sein, welche über die Möglichkeit verfügen, neutrale Gastmoleküle aufzunehmen. Die Aufnahme der Gastmoleküle sollte durch die Zugabe des Effektors steuerbar sein. Zusätzlich sollten die Systeme die Eigenschaft besitzen, sowohl in wässriger als auch in organischer Umgebung löslich zu sein, damit die Untersuchungen in diesen beiden Medien stattfinden können. Gerade das Verhalten in wässriger Lösung ist im Hinblick auf eine spätere Anwendbarkeit ein spannender Aspekt.

Im Anschluss sollten durch Literaturrecherche und *molecular modelling* sowie weiterer Tests Gastmoleküle gefunden werden, welche aufgrund ihrer Eigenschaften (z.B: Größe, Löslichkeit) zu den synthetisierten Systemen passen.

Die Evaluierung dieser Systeme bezüglich ihrer Fähigkeit, die ausgewählten Gastmoleküle zu binden, sollte durch Bestimmung der Bindungskonstanten mittels NMR-Spektroskopie erfolgen. Dabei sollte zunächst qualitativ untersucht werden, ob eine allosterische Funktionalität tatsächlich gegeben ist; das heißt, die Bindungskonstante eines Systems zu einem Gastmolekül sollte sich je nachdem, ob ein Effektor hinzugegeben wurde oder nicht, deutlich verändern. Doch natürlich ist im Hinblick auf eine spätere Anwendbarkeit nicht nur die qualitative Aussage der zu messenden Bindungskonstanten, sondern auch die quantitative Aussage, also die tatsächliche Größe der Bindungskonstante sehr wichtig.

4. Synthese neuer allosterischer Systeme

4.1 Design

Ein Rezeptorsystem, das ein 2,2'-Bipyridin als zentralen allosterischen Wirkungsort besitzt, wurde in unserer Arbeitsgruppe von *Oliver Haß* entwickelt (Abbildung 12).^[63-65] Hierbei sind zwei Resorcinarene so mit dem zentralen Bipyridin verknüpft, dass erst nach erfolgreicher Koordination durch ein Metallion wie Silber(I) oder Kupfer(I) die beiden schalenförmigen Rezeptormoleküle so übereinander zum Liegen kommen, dass ein neutrales Gastmolekül wie Adamantancarbonsäureadamantylester gebunden werden kann. Dieses Prinzip erinnert an den Rezeptor von *Nabeshima et al.* (siehe oben),^[62] bei dem jedoch kein Bipyridin eingesetzt wurde.

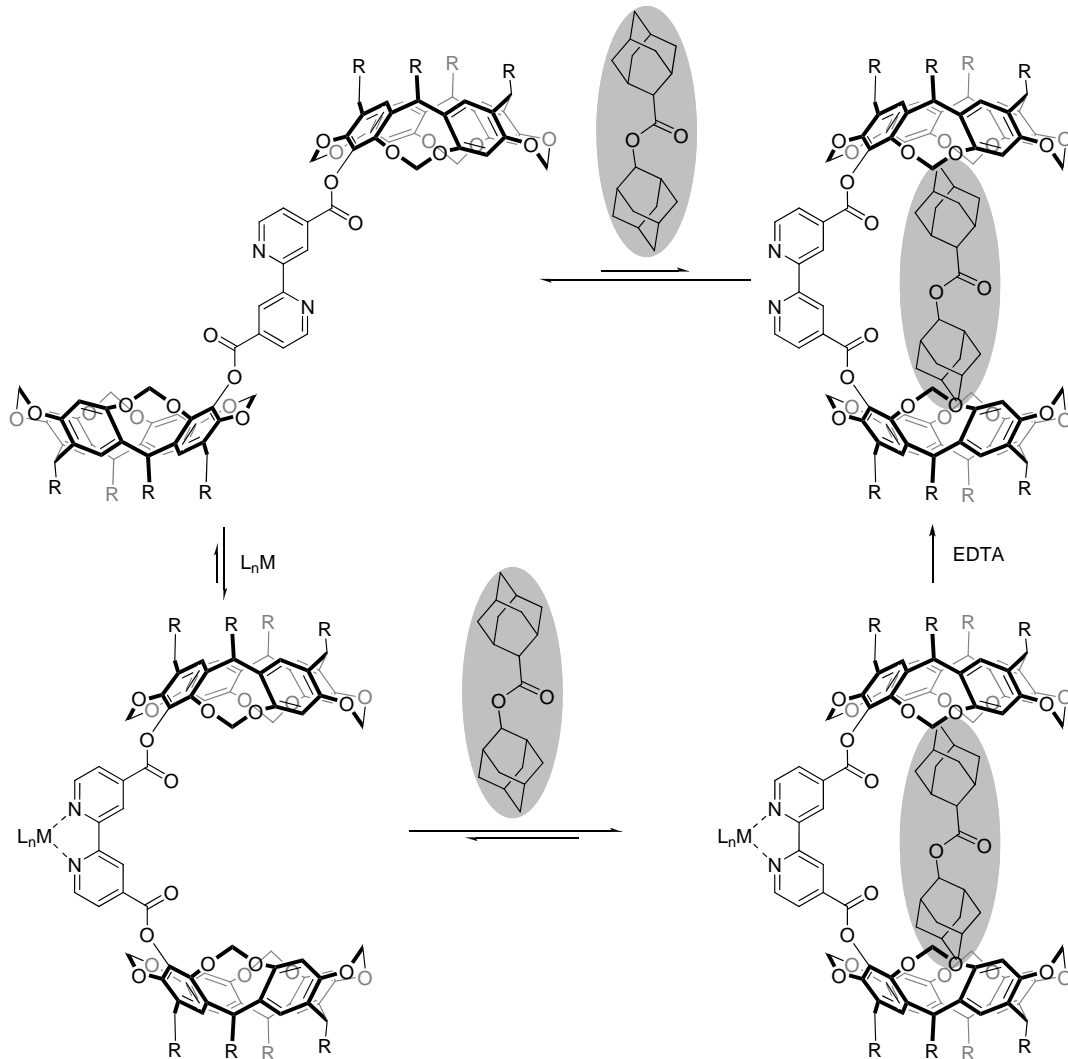


Abbildung 12: Mechanismus der Bindung von Gastmolekülen durch den Rezeptor von $Ha\beta$.^[63-65]

Wie nun bereits in mehreren Beispielen gezeigt, stellt sich 2,2'-Bipyridin als ideales allosterisches Zentrum dar. Mittels verschiedener Substitutionsmuster können mehrere für den Gebrauch in künstlichen allosterischen Systemen ideale Möglichkeiten realisiert werden.

Im Rezeptor von $Ha\beta$ wird das Bipyridin in 4,4'-Stellung substituiert, was bewirkt, dass das koordinierende Metallion nicht in die entstehende Kavität, sondern von ihr weg zeigt (Abbildung 12). Die im unkoordinierten Zustand vom Bipyridin angenommene *anti*-Stellung der Stickstoffe führt dazu, dass die beiden Erkennungseinheiten voneinander weg zeigen, ein Gast also nicht von beiden gleichzeitig gebunden werden kann („off-state“-Zustand). Findet nun eine Koordination eines Metallions durch das zentrale Bipyridin statt, werden durch die Schaltung in den *anti*-Zustand des Bipyridins und die einhergehende Rotation um 180° die beiden Rezeptormoleküle übereinander angeordnet. Ein potentielles Gastsubstrat kann nun

von beiden Rezeptoren gleichzeitig gebunden werden („on-state“-Zustand). Es wird also ein positiv allosterisches Bindungsverhalten bei Koordination eines Metallions erwartet. Das Metallion zeigt hierbei nicht in Richtung der Kavität, sondern von ihr weg, so dass an diesem keine katalytischen Aktivitäten zu erwarten sind; die Kavität ist jedoch in diesem Falle natürlich auch ein wenig größer, da das Metallion keinen Platz dort einnimmt.

Wird dagegen ein 6,6'-Muster angewandt, wird ebenfalls ein positiv allosterisches Bindungsverhalten nach Koordination eines Metallions erwartet, da die Rezeptormoleküle im metallfreien (also „off-state“) -Zustand voneinander weg und erst durch Koordination eines Ions zueinander hin zeigen, was eine potentielle Gastbindung erleichtert („on-state“-Zustand). Bei diesem jedoch ragt, anders als im Falle des 4,4'-Musters, das Metallion in Richtung des Gastmoleküls. Diesem Metallion sollten aufgrund der Abschirmung durch die Rezeptoreinheiten neben dem Bipyridin des Rezeptors nur schwach koordinierende Lösungsmittelmoleküle als Koordinationspartner zur Verfügung stehen, sodass von diesem im Bedarfsfalle auch reaktive Wirkung ausgehen könnte, was bereits in großer Zahl in artifiziellen Metalloenzymen gezeigt wurde.^[66] Anhand diesem System ähnlicher – wenn auch nicht allosterischer – Systeme wurde gezeigt, dass beispielsweise eine katalytisch stark beschleunigte Esterhydrolyse am koordinierenden Metallion möglich ist (Abbildung 13).^[67, 68]

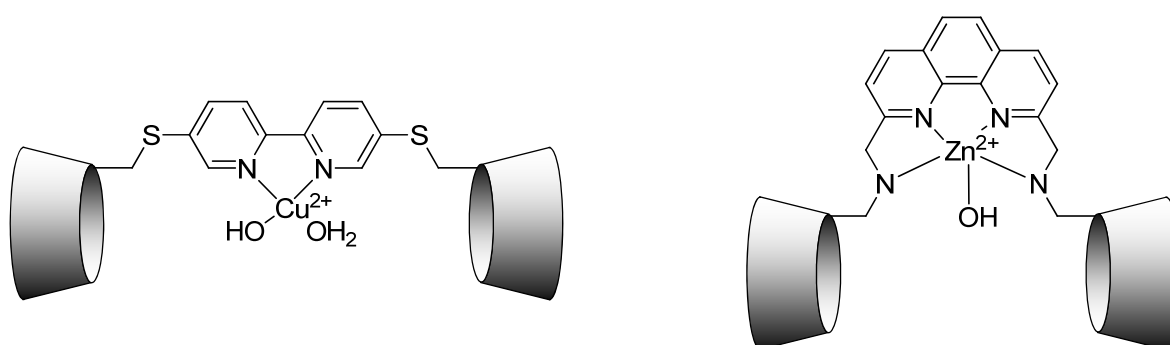


Abbildung 13: Zwei auf β -Cyclodextrinen und Bipyridinen bzw. Phenanthrolinen basierende Systeme von Breslow^[67] und Zhou,^[68] die durch die koordinierenden Metallionen Esterspaltungen katalytisch beschleunigen.

Ein 4,6'-substituiertes Bipyridin hätte zur Folge, dass im Gegensatz zu den beiden anderen Fällen ein negativ allosterisches Bindungsverhalten bezüglich zu bindender Gastmoleküle zu erwarten ist. Im unkoordinierten Zustand stehen durch die bevorzugte *anti*-Position des

Bipyridins die beiden Cyclodextrineinheiten schon in einer für eine potentielle Bindungssituation günstigen Stellung („on-state“-Zustand). Wird nun jedoch ein Metallion hinzugegeben, dreht sich das Bipyridin in die *syn*-Position, wodurch sich die beiden Cyclodextrine voneinander weg bewegen; die Bindung eines Gastes ist somit deutlich ungünstiger geworden („off-state“-Zustand). In unserer Arbeitsgruppe wurde von *Staats* ein ähnliches System bereits erfolgreich auf die Bindung kleiner Carbonsäureester getestet (Abbildung 14).^[69]

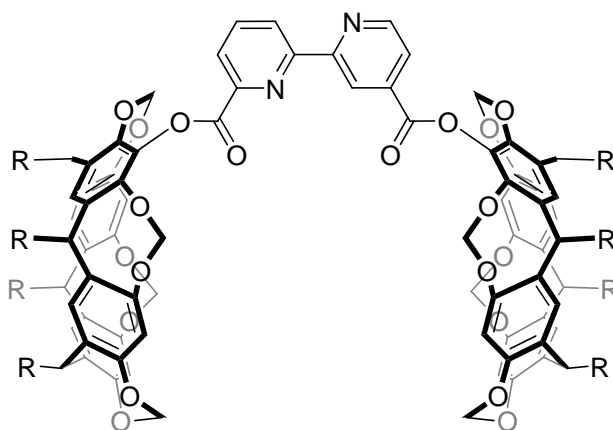
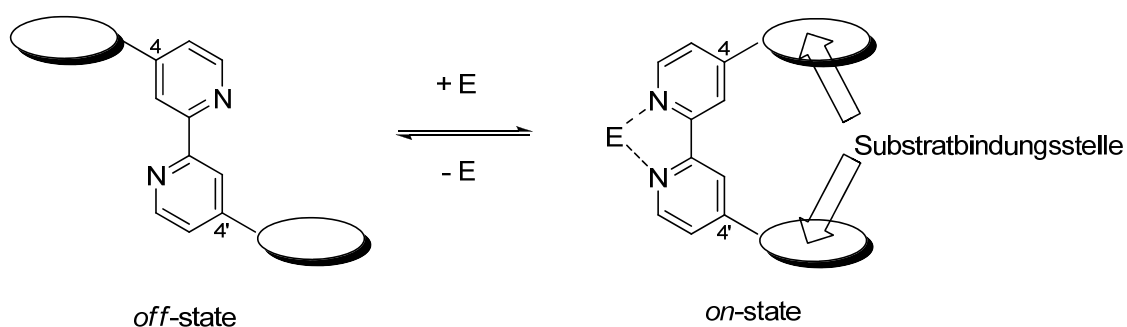


Abbildung 14: Staats' negativ allosterisches System („on-state“-Zustand) zur Erkennung kleiner Carbonsäureester.^[69]

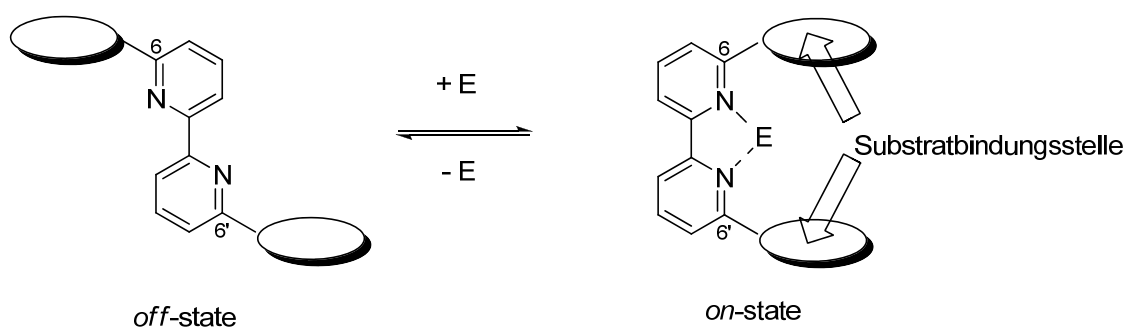
Abbildung 15 fasst noch einmal die drei verschiedenen Möglichkeiten der Substitution von 2,2'-Bipyridinen zur Herstellung von allosterischen Systemen zusammen.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen,^[63, 64, 69] dass Bipyridine für die hier erforderlichen Zwecke ideal sind, da sie, wie für einen Schaltungsprozess nötig, in zwei Konformationen vorliegen können: *syn* und *anti*. Der Energieunterschied von 26.5 kJ/mol (beim unsubstituierten 2,2'-Bipyridin) zwischen den beiden Konformationen,^[57] der überwunden werden muss, um von dem günstigeren *anti*- in den weniger günstigen *syn*-Zustand zu gelangen, kann durch die Koordination von Metallionen überbrückt werden, sodass die für die allosterische Wirkung erforderliche Konformationsänderung eingeleitet wird. Des Weiteren spielt natürlich auch die langjährige Erfahrung unserer Gruppe mit Bipyridinen verschiedenster Art eine große Rolle, da hier aus einem großen Pool geschöpft werden kann.

Konzept A: Positive allosterische Kontrolle



Konzept B: Positive allosterische Kontrolle



Konzept C: Negative allosterische Kontrolle

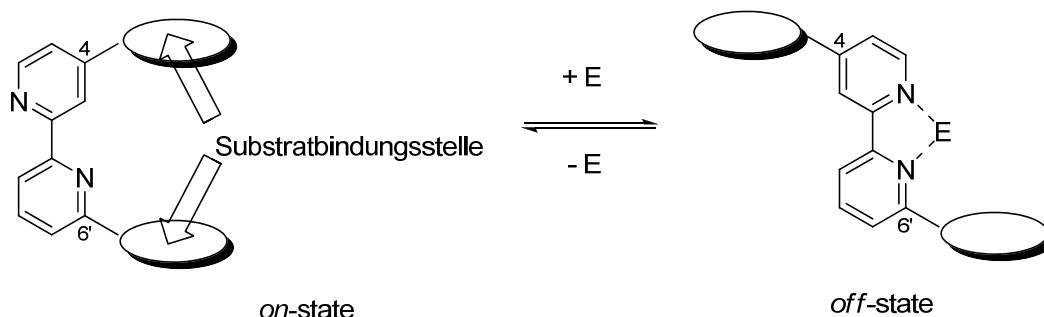


Abbildung 15: Schema der drei verschiedenen Substitutionsmuster von auf 2,2'-Bipyridin basierenden allosterischen Systeme.^[57] Konzept A: 4,4'-Difunktionalisierung, Konzept B: 6,6'-Difunktionalisierung, Konzept C: 4,6'-Difunktionalisierung.

Die in vorherigen Arbeiten als Erkennungseinheiten genutzten Resocin[4]arene zeigten sich in vielen Fällen als zu klein und zu flach, um größere Gastmoleküle aufzunehmen. Dadurch ist auch die Oberfläche, über die C,H- π -Wechselwirkungen und Van-der-Waals-Kräfte vermittelt werden, oftmals zu klein. Es sollten daher Rezeptoren gefunden werden, die eine größere Kavität besitzen, um durch eine größere Fläche mehr Kontakt zu den Gastmolekülen zu ermöglichen und dadurch die Bindung zu verstärken. Eine zu starke Bindung muss jedoch

auch vermieden werden, da ansonsten die Schaltung bereits ohne den Einsatz eines Effektors vorstattengehe. Auch eine Veränderung der Löslichkeit, beispielsweise in wässrigen Systemen, ist mit diesen Erkennungseinheiten relativ schwer zu realisieren. Daher sollten Moleküle gefunden werden, bei denen eine solche Möglichkeit gegeben ist.

Auch die Brücke zwischen der zentralen Bipyridin-Einheit und den Rezeptormolekülen ist von entscheidender Bedeutung. Ziel ist hierbei idealerweise, eine starre Brücke (Ester, Amid, Alkin, Aromat) zu finden, die beide Elemente (allosterisches Zentrum und Erkennungseinheit) so zueinander orientiert, dass sie für eine potentielle Gastbindung perfekt vororientiert oder zumindest mit nur geringem Energieaufwand in eine solche Konformation zu bringen sind. Eine Esterbrücke beispielsweise zeigte sich als deutlich geeigneter als eine Ethinylbrücke, da bei letzterer die aromatischen Gruppen von Bipyridin und Erkennungseinheiten (hier Resorcinarene) bevorzugt eine koplanare Orientierung anstelle der benötigten orthogonalen Orientierung annehmen (Abbildung 16).^[65] Auch die Größe der Brücke spielt eine Rolle, da ein größerer Abstand der beiden Rezeptoren voneinander eine größere Kavität verursacht. Doch auch nicht zuletzt die Art der Brücke aus einem weniger geometrischen als vielmehr chemischen Blickwinkel ist von großer Wichtigkeit, können die Brücken doch auch als Teil der Erkennungseinheit angesehen werden und funktionelle Gruppen der einzuschließenden Gastmoleküle mit diesen in Wechselwirkung treten.

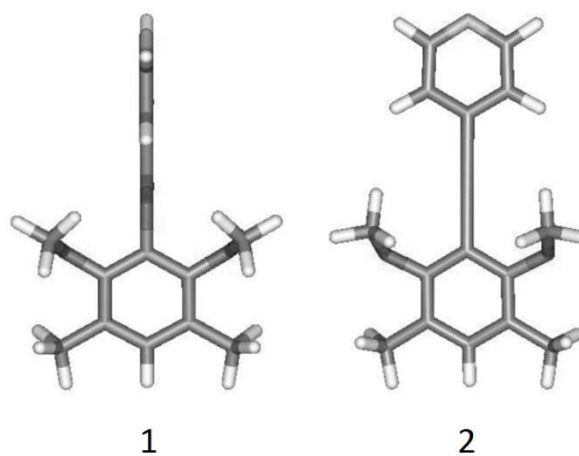


Abbildung 16: Vergleich der Anordnung der Arylgruppen bei Esterbrücken (1) und Ethinylbrücken (2) nach Berechnung auf B3LYP/6-21G*-Niveau.^[65]

Bereits in meiner Diplomarbeit wurden erste Schritte auf dem Weg hin zu den in dieser Arbeit beschriebenen allosterischen Systemen gegangen. Ziel war es, ein System aus der zentralen Bipyridineinheit und zwei Rezeptoreinheiten zu synthetisieren, die die Aufnahme von größeren neutralen Substraten ermöglichen sollten. Hierbei sind mehrere Möglichkeiten denkbar: die bereits in unserer Arbeitsgruppe genutzten Resorcinarene könnten vergrößert und so auch für andere Substrate passend gemacht werden. Die zweite Möglichkeit wäre, neue Erkennungseinheiten zu testen. Für die zweite Methode kommen ganz besonders Cyclodextrine infrage, da sie eine große hydrophobe Kavität besitzen, die auch größere ungeladene organische Moleküle aufnehmen kann. Ein Vorteil gegenüber der Variante, Resorcinarene zu vergrößern, ist die Tatsache, dass Cyclodextrine bereits sehr gut erforscht sind und damit ein breites Spektrum von funktionalisierten Einheiten zur Verfügung steht, während die Erforschung von Resorcinarenen diesbezüglich noch erhebliche Lücken aufweist. Cyclodextrine sind sehr kostengünstig erhältlich, sie besitzen im unfunktionalisierten Zustand eine sehr gute Wasserlöslichkeit; durch Funktionalisierung kann weiterhin auch eine Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln erreicht werden, wodurch sich das Einsatzspektrum der herzustellenden Systeme noch erweitert. Dies alles spricht für die Verwendung von Cyclodextrineinheiten.

Durch die in Abbildung 15 gezeigten Substitutionsmuster der Bipyridine sind verschiedene allosterische Systeme denkbar, von den beiden positiv allosterischen Systemen mit 4,4'- bzw. 6,6'-Substitution bis hin zu dem negativ allosterischen System mit 4,6'-Muster.

Eine weitere Variationsmöglichkeit bietet sich an der Stelle der Verknüpfung der Cyclodextrine mit den Bipyridinen. Wie beschrieben, besitzen Cyclodextrine zwei verschieden große Öffnungen: eine kleinere, in deren Richtung die aus sterischen Gründen sehr gut chemisch angreifbaren 6-OH-Funktionen ragen. In Richtung der größeren Öffnung weisen die 2- und 3-OH-Funktionen, die jedoch, da es sich hierbei um sekundäre und nicht, wie bei der 6-OH-Funktion um primäre OH-Gruppen handelt, schwieriger zu substituieren sind. Es zeigen sich also zwei verschiedene Möglichkeiten der Synthese: die Verknüpfung der Cyclodextrine am kleineren und am größeren Rand. Dabei werden verschiedene Systeme entstehen, die für größere oder für kleinere Substrate geeignet sind.

Doch nicht nur die Erkennungseinheiten können variiert werden. Unter Beibehaltung des grundlegenden Schaltprinzips wäre beispielsweise ein Wechsel vom Sechsringsystem der

Bipyridine zu einem Fünfringsystem interessant, da hierbei der Abstand der beiden gebundenen Erkennungseinheiten vergrößert wird; die Bindung voluminöserer Substrate ist möglich (Abbildung 17).

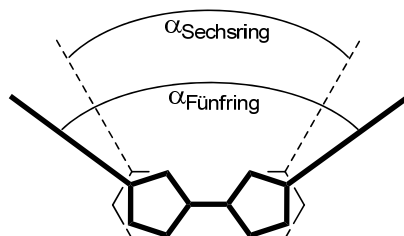


Abbildung 17: Schematischer Vergleich der "Öffnungswinkel" eines Fünf- und eines Sechsringsystems.

Bei der Auswahl möglicher Kandidaten ist der Energieunterschied der beiden Konformationen *syn* und *anti* von entscheidender Wichtigkeit: ein System mit zu hohem Energieunterschied kann auch durch die Zugabe eines Effektors nicht geschaltet werden, ein System mit zu niedrigem Energieunterschied schaltet möglicherweise ohne die Zugabe eines Effektors. Systeme wie 2,2'-Bisthiophen oder 2,2'-Bispyrrol besitzen mit 11 kJ/mol^[70] bzw. 12 kJ/mol^[71] eine zu geringe Barriere, die Bindung eines Gastes könnte bereits zur Schaltung führen (Zur Erinnerung: 2,2'-Bipyridin besitzt eine Rotationsbarriere von 26.5 kJ/mol). 2,2'-Bisimidazol weist Rechnungen zufolge eine sehr hohe Barriere von 51 kJ/mol auf,^[72] was möglicherweise die Schaltung verhindern könnte. Darüber hinaus kann durch die in diesem Molekül auftretende Tautomerie die Schaltung beeinflussen. Bei 2,2'-Bisoxazol liegen mir keine Daten bezüglich der Rotationsbarriere vor.

Ein weiteres Molekül in dieser Reihe ist 2,2'-Bisthiazol, dessen Rotationsbarriere Rechnungen zufolge ähnliche Werte aufweist, wie sie auch für das Bipyridin gefunden wurden (~33 kJ/mol).^[73] Des Weiteren ist eine Koordination der Metallionen (je nach Affinität zu harten oder weichen Donorzentren) sowohl über die Stickstoff- als auch über die Schwefelfunktionalitäten denkbar, was ohne weiteren Substitutionsaufwand einen virtuellen Wechsel von 4,4'- zu 6,6'-Substitution erlauben würde. Auch hier bieten sich, wie beim Bipyridin, verschiedene Möglichkeiten der Substitution an, in dieser Arbeit wurde sich jedoch nur auf die 5,5'-Position fokussiert. Eine solche bietet im unkoordinierten („off-state“) Zustand die für ein zu bindendes Gastmolekül ungünstige Situation, dass die beiden Bindungsstellen für das Substrat voneinander weg zeigen. Wird ein Metallion

koordiniert, wird der „on-state“-Zustand erreicht; die Erkennungseinheiten stehen übereinander und ermöglichen so eine bessere Gastbindung. Bei Koordination des Ions durch die Stickstoffatome wird ein System ähnlich einem mit 4,4'-substituierten Bipyridin generiert, bei dem das Metallion von der Kavität weg zeigt. Eine Koordination durch die Schwefelatome hingegen würde ein System ähnlich einem, welches ein 6,6'-Bipyridin enthält, generieren; das Metallion stünde in Richtung der Kavität und könnte für eine katalytische Reaktion genutzt werden.

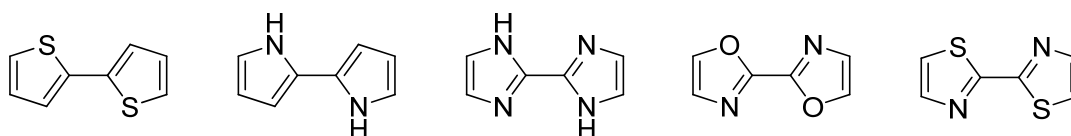


Abbildung 18: Verschiedene Fünfringsysteme als mögliche Kandidaten für die zentrale allosterische Einheit. Von links nach rechts: 2,2'-Bisthiophen, 2,2'-Bispyrrol, 2,2'-Bisimidazol, 2,2'-Bisoxazol, 2,2'-Bisthiazol.

Bisherige Koordinationsversuche mit Bisthiazolen zeigen, dass eine Koordination von Metallionen wie Cu(I) ^[74] oder Fe(II) ^[75, 76] durch die Stickstoffatome geschieht; eine Koordination durch die Schwefelatome ist mir derzeit nicht bekannt. Jedoch wurde eine systematische Untersuchung der Bindung von sehr weichen Metallionen wie Quecksilber(II), Cadmium(II) oder Silber(I) noch nicht durchgeführt. Daher ist die Situation eines 6,6'-Bipyridin-analogen Systems auf Bisthiazolbasis mit diesem Substitutionsmuster basierend auf dem bisherigen Kenntnisstand eher hypothetisch, aber möglich.

Die im Zuge dieser Arbeit zu synthetisierenden Rezeptorsysteme besitzen sehr hohe Molekulargewichte und sind hochkomplex; eine lineare Synthese wäre daher nicht zu empfehlen. Günstiger und deutlich einfacher handzuhaben ist eine konvergente modulare Synthesestrategie, bei der einzelne Bausteine zunächst getrennt synthetisiert und erst zu einem späteren Zeitpunkt in der Gesamtsequenz zusammengefügt werden. Hierbei können laut oben angeführten Überlegungen zwei verschiedene Modularten unterschieden werden:

1. Die allosterischen Zentren
2. Die Erkennungseinheiten

Diese beiden Module können nach ihrer Synthese in einem letzten Schritt zusammengefügt und damit das fertige allosterische System geschaffen werden.

4.2 Synthese

4.2.1 Die allosterischen Zentren

2,2'-Bisthiazole

Wie bereits beschrieben, sind Bisthiazole sehr interessante Verbindungen, die sich prinzipiell für die Verwendung als allosterische Zentren eignen.

Im Zuge der von mir betreuten Bachelorarbeit von *S. Klare*^[77] wurden verschiedene Bisthiazolderivate hergestellt, die Ausgangsverbindungen für allosterische Verbindungen darstellen. Hierbei wurde sich zunächst auf die 5,5'-disubstituierten Varianten konzentriert. Folgende Derivate konnten hergestellt werden (Abbildung 19):

1. 2,2'-Bisthiazol-5,5'-dicarbaldehyd als Ausgangsstoff für beispielsweise eine Reaktion mit dem Bestmann-Ohira-Reagenz zur Herstellung von 5,5'-Diethinyl-2,2'-bisthiazol, welches dann mittels einer Click-Reaktion weiter umgesetzt werden könnte.
2. 2,2'-Bisthiazol-5,5'-dicarbonsäure als Ausgangsstoff für einen Curtius-Abbau, der dann zu 2,2'-Bisthiazol-5,5'-diamin führt, welches wiederum beispielsweise zu einem Isothiocyanat umgewandelt werden könnte. Des Weiteren wäre eine Reaktion zu einem Säurechlorid möglich, bei welchem dann die Möglichkeit zur Umsetzung zu Estern oder Amiden bestünde.
3. 5,5'-Diod-2,2'-bisthiazol und 5,5'-Dibrom-2,2'-bisthiazol als Ausgangsstoffe für Kreuzkupplungsreaktionen.

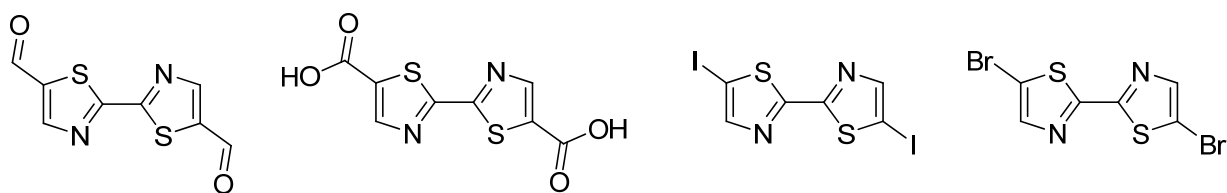


Abbildung 19: Strukturformeln der hergestellten Bisthiazole. Von links nach rechts: 2,2'-Bisthiazol-5,5'-dicarbaldehyd, 2,2'-Bisthiazol-5,5'-dicarbonsäure, 5,5'-Diiod-2,2'-bisthiazol, 5,5'-Dibrom-2,2'-bisthiazol.

Um die genannten Derivate herstellen zu können, musste zunächst das unfunktionalierte 2,2'-Bisthiazol synthetisiert werden. Dies erfolgte mittels einer durch Bis(triphenylphosphan)nickel(II)bromid (**29**) katalysierten Homokupplung zweier Äquivalente 2-Bromthiazol. Der Mechanismus dieser Reaktion ist bis heute nicht eindeutig geklärt.^[78] Unbestritten ist lediglich, dass sich anfangs eine Aryl-Nickel(II)halogenid-Spezies bildet. Eine mögliche Erklärung wäre eine Metathesereaktion zweier dieser Spezies zu einem Dihalogennickel(II)- und einem Diarylnickel(II)-Komplex. Dieser würde durch reduktive Eliminierung das Diarylprodukt generieren und gleichzeitig Nickel(0) für weitere Katalysezyklen zur Verfügung stellen.

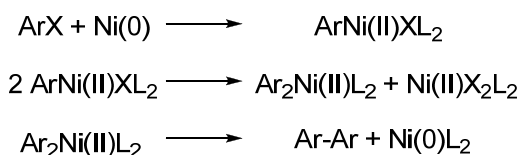


Abbildung 20: Vorschlag für den Mechanismus der Nickel-katalysierten Homokupplung über eine Metathesereaktion.^[78]

Colon und *Kelsey* formulierten eine andere Erklärung für den zugehörigen Mechanismus, der auch die Oxidationsstufen +I und +III des Nickels involviert:^[79]

Der eingesetzte Nickel(II)-Komplex wird durch Zink *in situ* zu Nickel(0) reduziert. Im ersten Schritt des Katalysezyklus findet eine oxidative Addition des Arylhalogenids an Nickel(0) statt. Im Anschluss wird der gebildete Komplex durch Zink partiell zu einer Nickel(I)-Spezies reduziert (Schritt 2). Nun folgt eine weitere oxidative Addition eines Arylhalogenids; ein Nickel(III)-Komplex entsteht (Schritt 3). Die Abspaltung der Diarylkomponente führt zur Bildung eines Nickel(I)-Komplexes (Schritt 4), welcher im Anschluss durch Zink zu Nickel(0) reduziert wird.

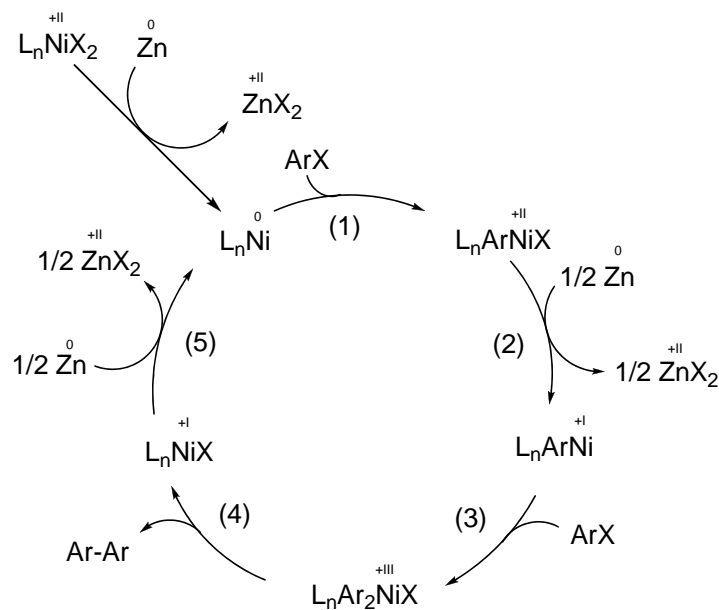


Abbildung 21: Vorschlag der nickelkatalysierten Aryl-Aryl-Kreuzkupplung durch *Colon* und *Kelsey*.^[79]

Iyoda et al. fanden, dass die Zugabe von Et_4NI die Reaktionsgeschwindigkeit und die Ausbeuten stark erhöht.^[78] Eine Erklärung dafür wäre, dass Iodid möglicherweise ein Brückenion im Elektronentransferprozess zwischen Nickel und Zink darstellt.^[80] *Jutand* und *Mosleh*, die für ihre Homokupplung von Aryltriflaten den gleichen prinzipiellen Mechanismus wie *Colon* und *Kelsey* formulierten, vermuteten die positive Rolle von Iodid darin, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Reduktion der $ArNi(II)XL_2$ -Spezies zu $ArNi(I)L_2$ sei und die Zugabe von Iodid intermediär einen pentakoordinierten $ArNi(II)XL_2I$ -Komplex generiere, der leichter zu reduzieren sei.^[81] Weiterhin stellten sie die These auf, dass Iodid die Nickel(0)-Spezies stabilisiere und so eine Anhäufung der Ni(II)-Spezies (die Reduktion von Ni(II) zu Ni(I) durch Zink ist sehr langsam) und damit deren Desaktivierung verhindere. Der Mechanismus wurde also wie folgt modifiziert:

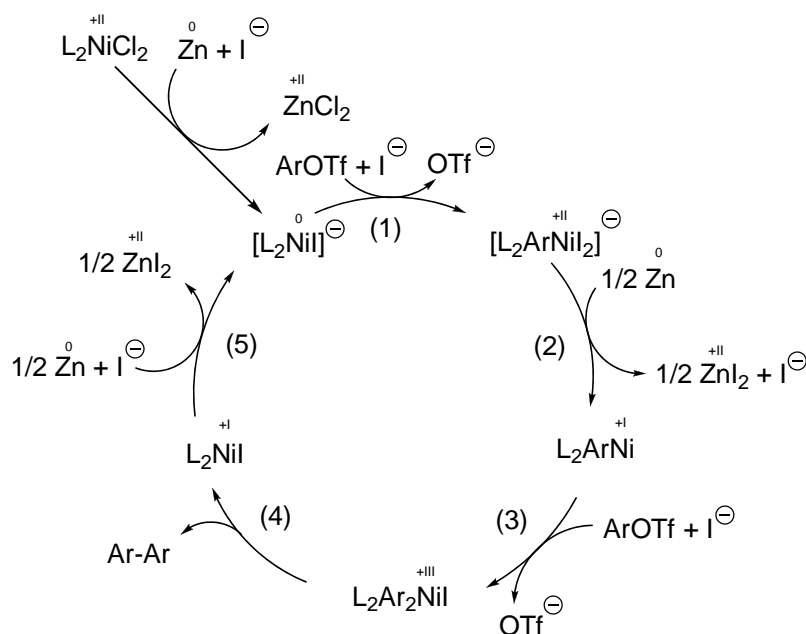


Abbildung 22: Weiterentwicklung des Mechanismus der nickeltatalysierten Kreuzkupplung von *Colon* und *Kelsey* durch Implementierung der Wirkung von Iodidsalzen durch *Jutand* und *Mosleh*.^[81]

Eine weitere Verbesserung der Ausbeuten konnte durch Zusatz von Lithiumchlorid erlangt werden. Dieses Prinzip ist für andere organometallische Reaktionen bereits bekannt.^[82]

Bei der Homokupplung von 2-Bromthiazol zu 2,2'-Bisthiazol **11** wurde eine Ausbeute von 67% erreicht.

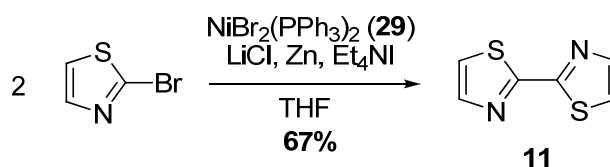


Abbildung 23: Synthese von 2,2'-Bisthiazol **11** über eine nickeltatalysierte Homokupplung.

Die regioselektive Formylierung wurde anhand einer Vorschrift von *Nussbaumer et al.* durchgeführt.^[83] Hierbei wurde das Bisthiazol zunächst selektiv an den aktivierten 5-Positionen mittels Einsatz von *n*-Butyllithium lithiiert. Im Anschluss fand die Formylierung durch *N*-Formylmorpholin statt.

Der vorgeschlagene Mechanismus verläuft über einen nukleophilen Angriff der Lithiumspezies an das Carbonylkohlenstoffatom der Formylgruppe. Nach der Bildung von Lithiummorpholinid entsteht der gewünschte Dialdehyd **12** (Abbildung 24).

Die Reaktion konnte mit einer Ausbeute von 60% durchgeführt werden (Abbildung 25).

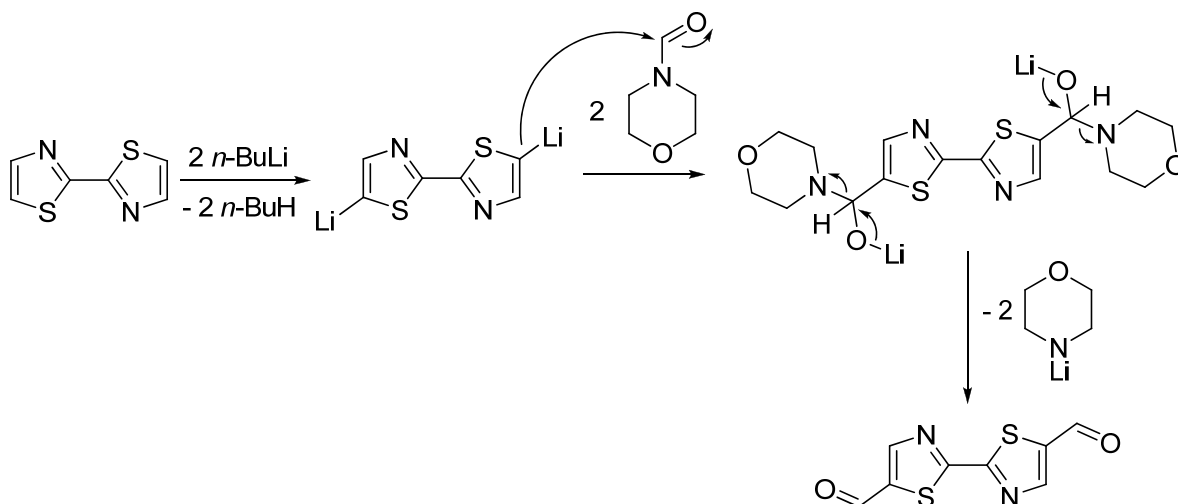


Abbildung 24: Vorgeschlagener Mechanismus für die Formylierung des 2,2'-Bisthiazols.^[83]

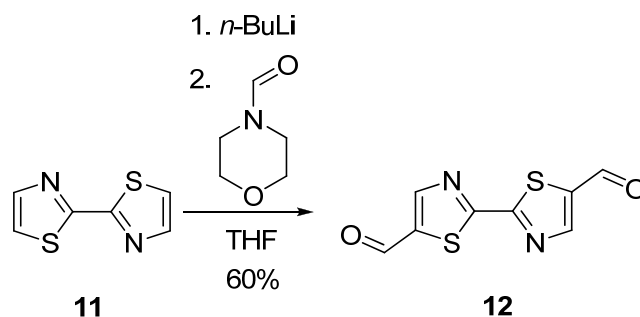


Abbildung 25: Darstellung von 2,2'-Bisthiazol-5,5'-dicarbaldehyd **12**.

Die Oxidation des erhaltenen Dialdehyds **12** zur Dicarbonsäure **13** sollte mittels einer Jones-Oxidation,^[84] also mit Chrom(VI)oxid, durchgeführt werden. Diese verläuft zunächst über das Hydrat des Aldehyds, weswegen keine konzentrierte Schwefelsäure benutzt wird.

Die Dicarbonsäure **13** konnte nach Modifikation der Literaturvorschrift für die Oxidation von 2-Bromthiophenyl-5-carbaldehyd^[85] mit einer Ausbeute von 89% hergestellt werden.

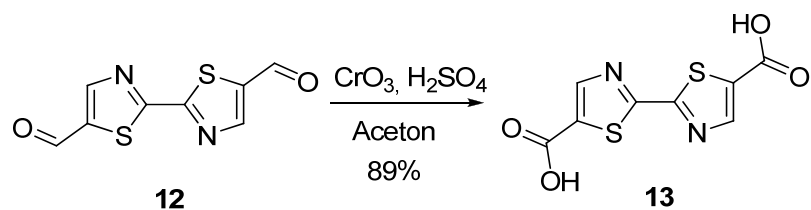


Abbildung 26: Oxidation des Dialdehyds **12** mittels Jones-Reagenz.

Zur Herstellung von 5,5'-Diod-2,2'-bisthiazol **14** wurde zunächst 2,2'-Bisthiazol **11** nach einer literaturbekannten Vorschrift^[86] mittels *in situ* hergestelltem Lithiumdiisopropylamid deprotoniert, wobei die Lithierung selektiv an der 5- bzw. 5'-Position erfolgt. Im Anschluss wurde dieses Zwischenprodukt mit elementarem Iod umgesetzt. Die erreichte Ausbeute von 19% lässt sich dadurch erklären, dass die zur Generierung des Lithiumdiisopropylamids eingesetzte Lösung von *n*-Butyllithium möglicherweise nicht mehr die angegebene Konzentration besaß.

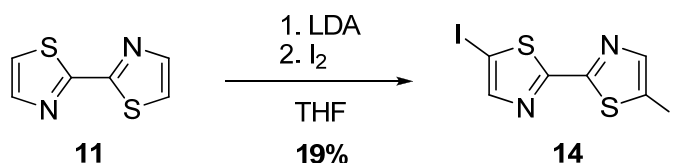


Abbildung 27: Schema der Darstellung von 5,5'-Diod-2,2'-bisthiazol **14**.

5,5'-Dibrom-2,2'-bisthiazol **15** wurde über eine literaturbekannte elektrophile aromatische Substitution von 2,2'-Bisthiazol **11** mit elementarem Brom hergestellt.^[83] Um das Gleichgewicht nach *Le Chatelier*^[87] in Richtung der Produkte zu verschieben, wurde zur Neutralisation des entstehenden Bromwasserstoffs Natriumhydrogencarbonat zugesetzt. Nach dem Umkristallisieren aus Ethylacetat konnte eine Ausbeute von 24% erreicht werden. Möglicherweise ist durch den Einsatz eines Katalysators wie Eisen(III)bromid oder Aluminium(III)chlorid eine höhere Ausbeute zu erreichen. Eine andere Variante wäre der Einsatz von *N*-Bromsuccinimid.^[88]

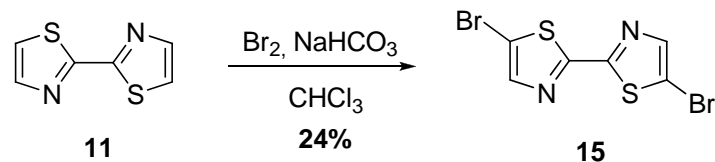


Abbildung 28: Schema der Darstellung von 5,5'-Dibrom-2,2'-bisthiazol **15**.

2,2'-Bipyridine

2,2'-Bipyridine wurden in unserer Arbeitsgruppe schon in einer Vielzahl von Substitutionsmustern und Substituenten synthetisiert, daher konnte bei Synthese der zentralen Bipyridineinheit teilweise auf bekannte Syntheserouten zurückgegriffen werden.

Beispiele für bereits in unserer Arbeitsgruppe synthetisierte Bipyridine mit 4,4'-, 6,6'- und 4,6'-Disubstitution sind:

1. 4,4'-, 6,6'- und 4,6'-Diaminobipyridin^[89]
2. 4,4'-Dibrombipyridin^[64]
3. 4,6'-Dibrom- und Diiodbipyridin^[89]
4. 2,2'-Bipyridin-4,6'-dicarbonsäure^[64]

Eine bisher noch nicht genutzte Funktionalität ist die Isothiocyanatogruppe. Diese besitzt den Vorteil, mit Aminen zu sehr stabilen Thioharnstoffen zu reagieren. Dabei geschieht dies mit einer gewissen Selektivität, auch in Anwesenheit von Hydroxylfunktionen. Gerade im Hinblick auf die spätere Reaktion mit Cyclodextrinen kann diese Tatsache ein Vorteil sein.

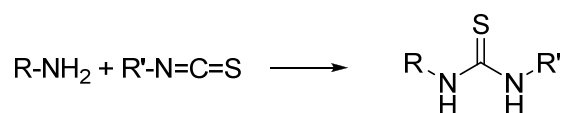


Abbildung 29: Darstellung eines Thioharnstoffes durch Reaktion eines primären Amins mit einem Isothiocyanat.

Ausgangspunkt der retrosynthetischen Betrachtung der Isothiocyanatofunktionen sind die jeweiligen aminosubstituierten Bipyridine. Diese sind – je nach Substitutionsmuster – entweder durch Negishi-Kreuzkupplung (4,6'-Substitution) oder durch eine Nickel-katalysierte Homokupplung (4,4'- und 6,6'-Substitution) zu erhalten. Um zu verhindern, dass

die freie Aminofunktion die Kupplung stört (bzw. andere Produkte entstehen, beispielsweise Aminierungen nach Buchwald^[90] und Hartwig^[91]), muss diese vorher geschützt werden. Als Schutzgruppe hat sich dabei Dimethylpyrrol bewährt.^[89] Diese ist leicht anzubringen und selektiv abspaltbar.

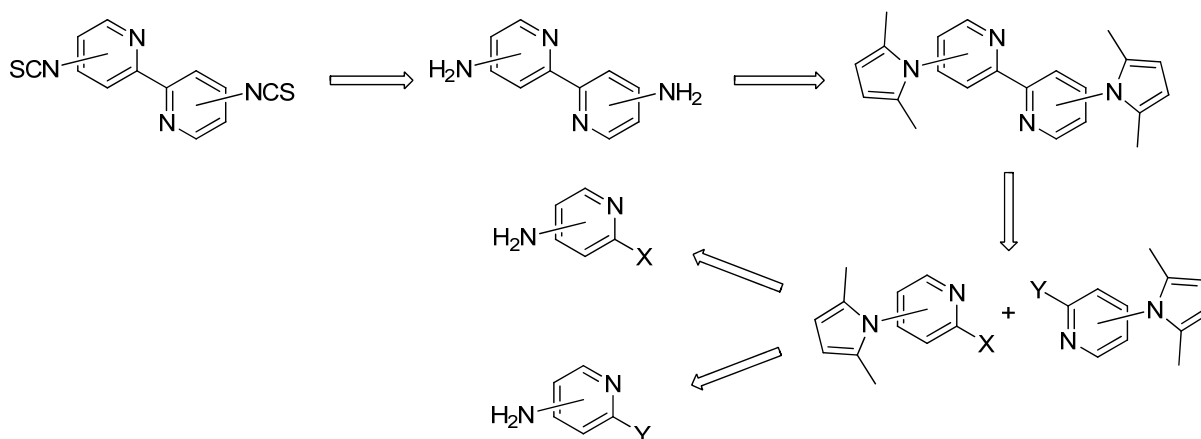


Abbildung 30: Retrosynthese der Diisothiocyanatobipyridine.

Die Pyrrolschützungen der Amine verlaufen nach dem Mechanismus der *Paal-Knorr*-Pyrrolsynthese.^[92, 93] Zunächst wird vermutlich ein Aminal gebildet, welches nun die zweite Carbonylfunktion angreift. Nach der Abspaltung von zwei Wassermolekülen entsteht das Pyrrolderivat.^[94]

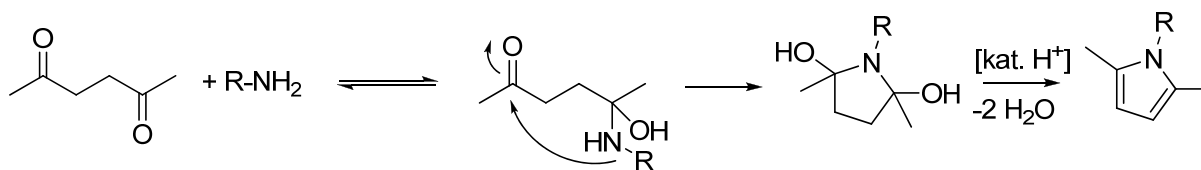


Abbildung 31: Mechanismus der *Paal-Knorr*-Pyrrolsynthese.^[94]

Um die für die Kreuz- und Homokupplung benötigten pyrrolgeschützten Pyridinderivate zu erhalten, wurden die kommerziell erhältlichen 4-Amino-2-chlorpyridin und 6-Amino-2-brompyridin mit Hexan-2,5-dion und einer katalytischen Menge *para*-Toluolsulfonsäure umgesetzt. Das dabei entstehende Wasser wurde mittels eines Wasserabscheiders entfernt

und so nach *Le Chatelier* dem Reaktionsgleichgewicht entzogen, um eine höhere Ausbeute zu erhalten.

Die Synthesen konnten in sehr guten Ausbeuten von 76% bzw. 91% durchgeführt werden (Abbildung 32). Dabei wurde die literaturbekannten Vorschriften^[89, 95] leicht verändert, so dass statt *n*-Hexan nun das wesentlich angenehmer handhabbare Cyclohexan bei der Säulenchromatographie eingesetzt wurde.

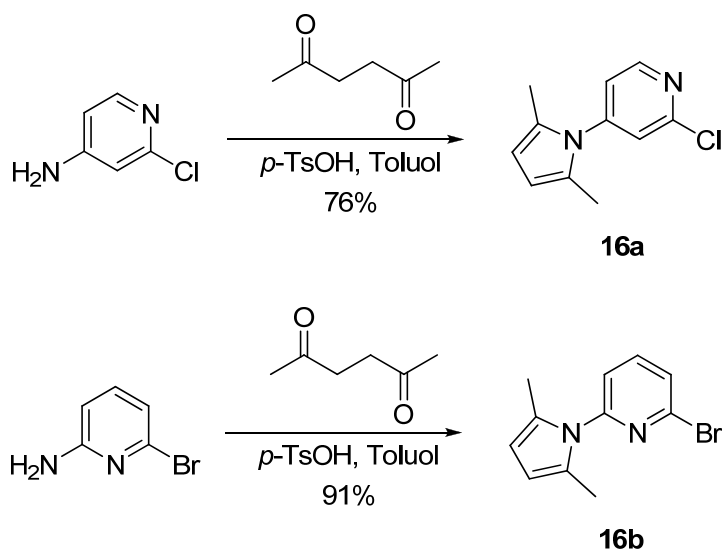


Abbildung 32: Synthese der pyrrolgeschützten Aminopyridinhalogenide **16a** und **16b**.

Die Homokupplung der hergestellten pyrrolgeschützten Aminopyridinhalogenide **16a** und **16b** zu den Bipyridinen **17a** und **17b** erfolgte durch Anwendung der bereits oben für die Homokupplung zum Bisthiazol **11** beschriebenen nickelkatalysierten Reaktion.

Bei der literaturbekannten Synthese des 4,4'-disubstituierten Bipyridins **17a**^[89] konnte mittels Ersetzen der Säulenchromatographie durch Umkristallisation aus Ethylacetat : Ethanol (2:1) eine erhebliche Vereinfachung der Reaktionsbedingungen erreicht werden; die Chromatographie an Kieselgel ist bei dieser Verbindung besonders mühsam, da sie sich über einen großen Bereich der Säule verteilt und nur durch Einsatz großer Mengen an Lösungsmittel heruntergespült werden kann. Bei Bipyridin **17b** ist dieses „Schmierer“ nicht zu beobachten, weshalb bei diesem die Säulenchromatographie weiterhin genutzt wurde.

Die beiden Homokupplungsreaktionen zur Darstellung der pyrrolgeschützten 4,4'- bzw. 6,6'-disubstituierten 2,2'-Bipyridine **17a** und **17b** konnten in sehr guten Ausbeuten von 89%

respektive 96% durchgeführt werden. Dabei wurde die Synthese des 6,6'-Derivats **17b** bis auf die erneute Variation des Eluents für die Säulenchromatographie von *n*-Hexan : Ethylacetat (5:1) zu Cyclohexan : Ethylacetat (9:1) nach Literaturangaben durchgeführt.^[89]

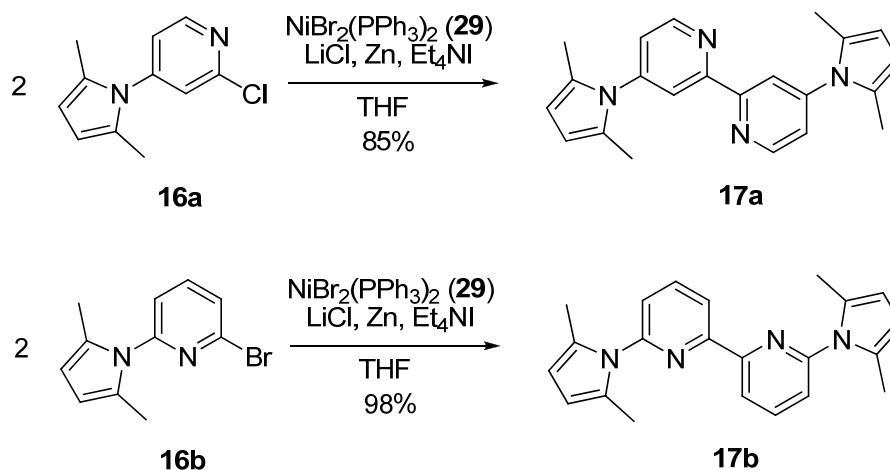


Abbildung 33: Homokupplung der pyrrolgeschützten Pyridinhalogenide **17a** und **17b**.

Für ein 4,6'-Substitutionsmuster ist die oben genannte nickelkatalysierte Reaktion nicht geeignet, da beim gleichzeitigen Einsatz der beiden Pyridine hierbei auch die beiden Homokupplungsprodukte entstehen würden. Es ist daher nötig, eine der beiden Verbindungen so zu modifizieren, dass sie nur noch mit der anderen, unmodifizierten Verbindung und nicht mehr mit sich selbst reagiert.

Eine ideale Reaktion zur Herstellung von unterschiedlich substituierten Bipyridinen stellt die *Negishi*-Kupplung dar, deren Erfinder und Namensgeber im Jahre 2010 mit dem Nobelpreis in Chemie ausgezeichnet wurde.^[96] Bei dieser Reaktion wird zunächst ein Zinkorganyl generiert, welches unter Einsatz katalytischer Mengen eines Palladiumkatalysators mit einem Aryl- oder Alkenylhalogenid reagiert.^[97]

Der Vorteil dieser Reaktion gegenüber anderen, vom Mechanismus her ähnlich verlaufenden Kreuzkupplungsreaktionen wie der *Stille*-^[98] oder der ebenfalls 2010 mit dem Nobelpreis geehrten *Suzuki-Miyaura*-Kupplung^[99] bezüglich der Synthese von Bipyridinen ist die Tatsache, dass das im Laufe der Reaktion gebildete Bipyridin anstatt des Palladiums

freiwerdende Zinkionen koordiniert und so die katalytische Aktivität des Palladiumkatalysators nicht stören kann.

Zunächst wurde also das pyrrolgeschützte Aminopyridinbromid **16b** mit *tert*-Butyllithium und Zinkchlorid zum Zinkorganyl umgesetzt und anschließend unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) als Katalysator mit dem pyrrolgeschützten Aminopyridinchlorid **16a** zur Reaktion gebracht. Dabei konnte durch Befolgen der literaturbekannten Synthese^[89] (mit erneuter Variation des Laufmittels für die Säulenchromatographie, siehe dazu das 6,6'-Derivat) eine gute Ausbeute von 67% erreicht werden.

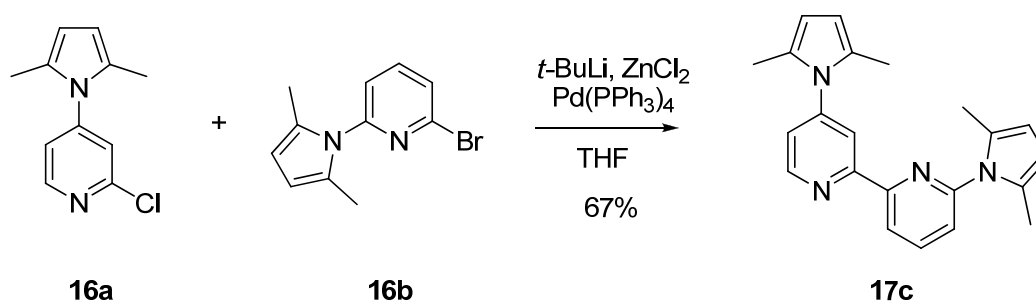


Abbildung 34: Kreuzkupplung zum 4,6'-disubstituierten Bipyridin **17c**.

Sowohl für Bipyridin **17a** als auch für Bipyridin **17c** konnten nach Umkristallisieren aus Ethylacetat : Ethanol (1:1) Kristalle erhalten werden, welche durch Röntgenkristallstrukturanalyse untersucht wurden. Anhand der beiden erhaltenen Strukturen (Abbildung 35) lässt sich das allosterische Konzept der Bipyridine aus Abbildung 15 noch einmal eindrucksvoll demonstrieren: beim 4,4'-disubstituierten Bipyridin stehen die beiden Substituenten voneinander weg. Betrachtet man nun das 4,6'-substituierte Bipyridin, erkennt man, dass durch dieses Substitutionsmuster die beiden Substituenten in die gleiche Richtung zeigen, damit die *anti*-Stellung der beiden Stickstoffe am Bipyridin gewahrt bleibt.

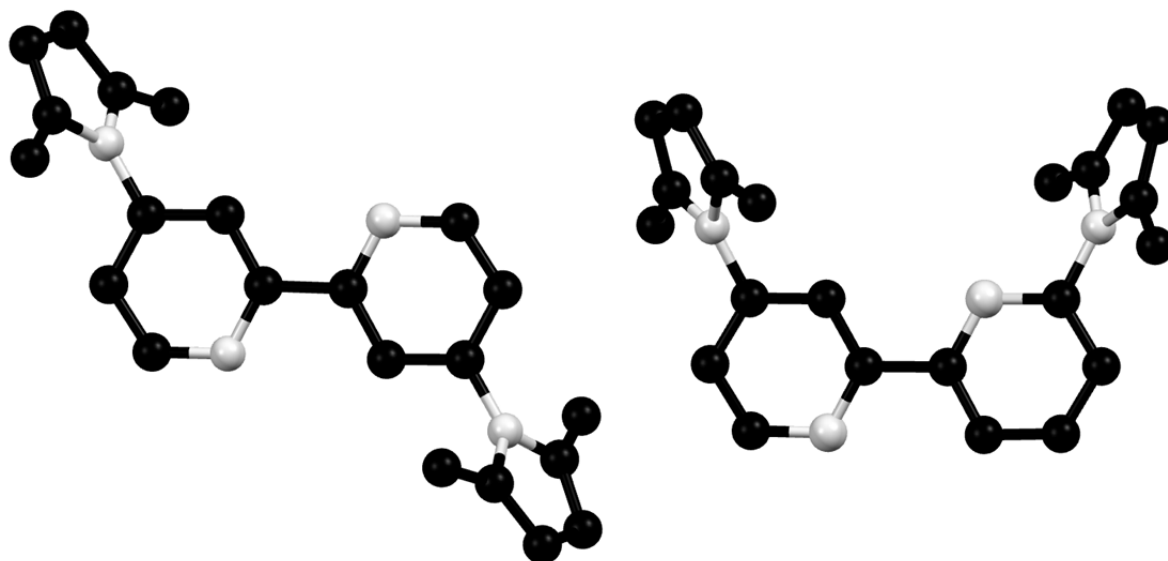


Abbildung 35: Kristallstrukturen des 4,4'-substituierten Bipyridins **17a** (links) und des 4,6'-substituierten Bipyridins **17c** (rechts). Farbcode: Kohlenstoff: schwarz, Stickstoff: weiß. Die Wasserstoffatome sind nicht abgebildet.

Die Entschützung der Bipyridine zu den freien Aminen geschieht durch Zugabe von Hydroxylaminhydrochlorid. Dabei entsteht als Nebenprodukt Hexan-1,2-dioxim.^[100]

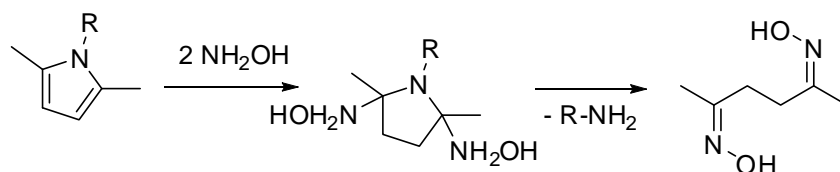


Abbildung 36: Entschützung der Pyrrolgruppen zu freien Aminen.

Die Reaktionen konnten nach mehreren Tagen des Erhitzens auf 110°C mit guten Ausbeuten durchgeführt werden.

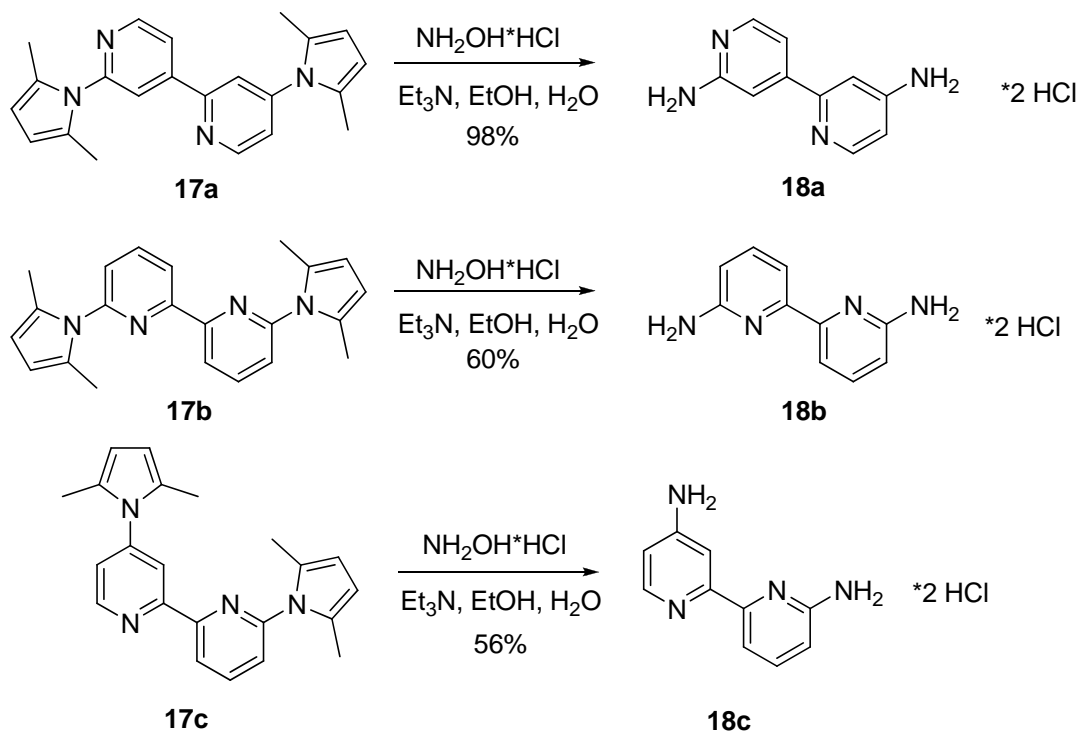


Abbildung 37: Entschützung der pyrrolgeschützten Bipyridine **17a-17c** zu den entsprechenden Diaminobipyridinen **18a-18c**.

Für die Synthese von Isothiocyanaten aus Aminen existieren mehrere Möglichkeiten. Während meiner Diplomarbeit konnte ich zeigen, dass die Reaktion der Diaminobipyridine mit Thiophosgen eine sehr effiziente Methode ist, um die gewünschten Isothiocyanate herzustellen.^[101] Hierbei wurde eine Versuchsvorschrift von *Janiak et al.* genutzt, die bereits 5,5'-Diisothiocyanatobipyridin synthetisiert hatten.^[102] Es konnten Ausbeuten zwischen 40% und 91% erreicht werden.

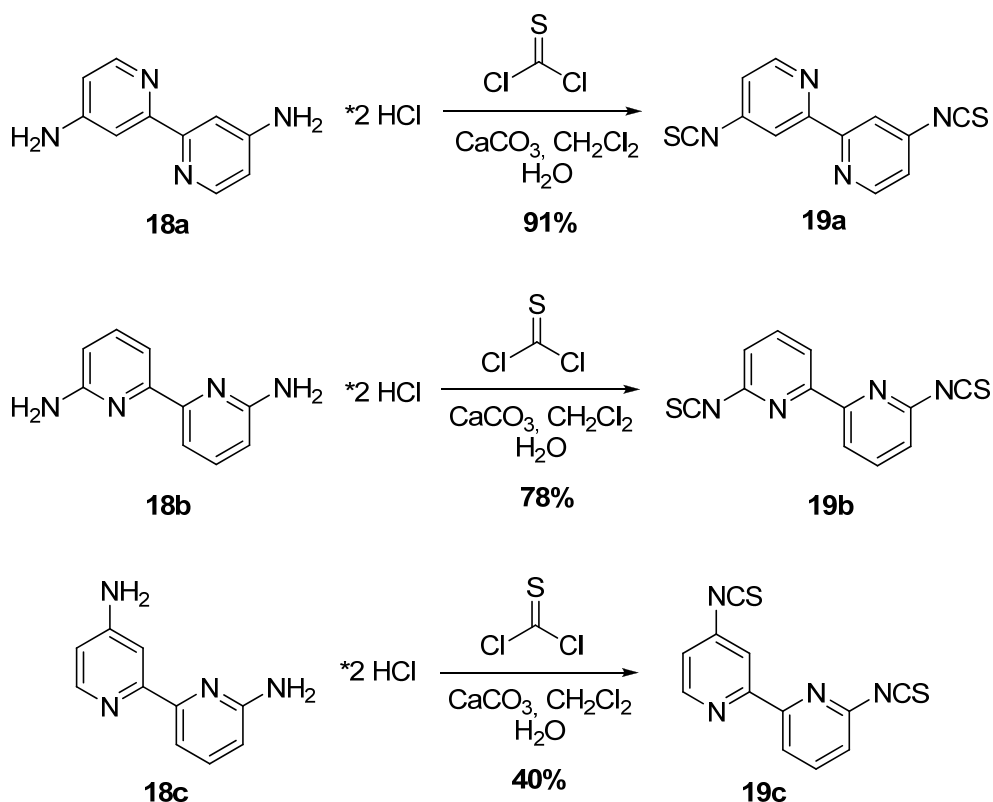


Abbildung 38: Synthese der Diisothiocyanatobipyridine **19a-19c** aus den Diaminobipyridinen **18a-18c**.

Die beschriebenen synthetisierten Bisthiazole und Bipyridine eignen sich prinzipiell für die Verwendung als allosterische Zentren, sie können jedoch auch als Ausgangsstoffe für weitere Derivate dienen. In dieser Arbeit wurden zur Synthese der allosterischen Systeme zunächst nur die synthetisierten Isothiocyanatobipyridine erprobt, um eine generelle Evaluation der Cyclodextrinsysteme durchzuführen. Die Verwendung der Bisthiazoleinheiten als allosterische Zentren ist jedoch ebenfalls als sehr vielversprechend anzusehen und wird sicherlich in Zukunft eine Rolle in der Forschung zu artifiziellen allosterischen Systemen eine gewichtige Rolle spielen.

4.2.2 Die Erkennungseinheiten

Ziel bei der Synthese der für die Verwendung der Erkennungseinheiten vorgesehenen β -Cyclodextrine war die Herstellung verschiedener Derivate. Dabei sollten sowohl in 3-, als

auch in 6-Position monofunktionalisierte Cyclodextrine die Möglichkeit zweier verschiedener Verknüpfungsarten bieten. Daneben sollten die synthetisierten Moleküle zunächst in organischen Lösungsmitteln, später jedoch wieder entschützbar und so auch in wässrigen Systemen löslich sein. Damit wird die Bandbreite der möglichen Systeme verdoppelt.

Da die Synthese der Isothiocyanatobipyridine sehr erfolgreich verlaufen war und diese, wie bereits beschrieben, mit Aminen zu Thioharnstoffen reagieren können, wurde die Synthese der β -Cyclodextrine auf deren Aminoderivate beschränkt.

Funktionalisierung der 3-Position

Die naheliegendste Möglichkeit der Verknüpfung des allosterischen Zentrums mit den Cyclodextrinen ist die über dessen größere Öffnung, also über das 3-Kohlenstoffatom eines der Glucosemoleküle, da dadurch natürlich größere Moleküle gebunden werden können als über die kleinere Öffnung.

Die Synthese eines 3-funktionalisierten Cyclodextrins ist jedoch deutlich schwieriger zu vollziehen als die eines 6-funktionalisierten, da die 6-Position die sterisch am wenigsten gehinderte ist. Laut Literatur existieren zwei Möglichkeiten, die 2- oder die 3-Position zu funktionalisieren: Entweder durch vorheriges Schützen der 6-Position und anschließender Umsetzung der 2- oder 3-Hydroxylgruppe oder dadurch, dass spezielle Reagenzien exakt so in die Kavität des Cyclodextrins aufgenommen werden, dass ihre reaktive Stelle direkt an der 2- oder 3-Hydroxylfunktion positioniert wird und dadurch nur mit dieser reagieren kann.

Zunächst wurde von mir die zweite Möglichkeit getestet: *Fujita et al.* berichteten im Jahr 1986 von einer Möglichkeit, durch den Einsatz von Naphthalinsulfonylchlorid selektiv die 3-Hydroxylgruppe von β -Cyclodextrin zu sulfonieren (Abbildung 39).^[103] Leider konnte ich auch nach mehreren Versuchen dieses Ergebnis nicht erreichen; weder in den aufgenommenen NMR- noch in den Massenspektren war eine erfolgreiche Umsetzung festzustellen.

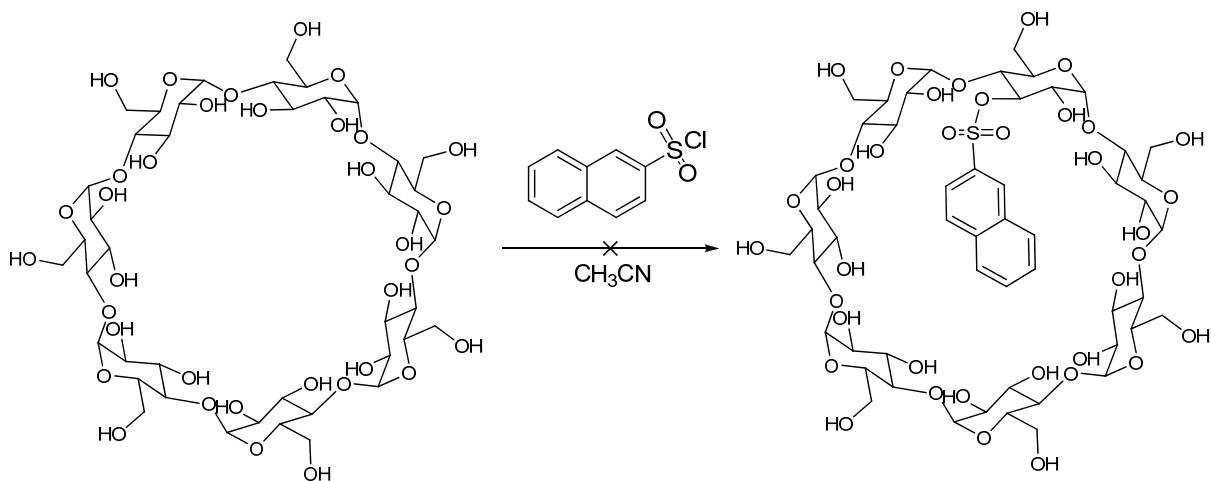


Abbildung 39: Versuchte regioselektive Sulfonierung von β -Cyclodextrin nach *Fujita et al.*^[103]

Im Anschluss konzentrierte ich mich auf die oben beschriebene Alternative, nämlich das vorherige Schützen der 6-Hydroxylfunktionen und die anschließende Funktionalisierung der 3-Position.

Dieses Ziel sollte durch Schützen der 6-Hydroxylfunktionen mittels *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und anschließender Tosylierung einer 2-Hydroxylgruppe erreicht werden. Durch die folgende Behandlung der benachbarten 3-Hydroxylfunktion mit Natriumethanolat wird ein Epoxid generiert, welches nun durch Ammoniak geöffnet werden kann. Dabei entsteht eine Aminofunktion an der 3-Position. Diese Synthese wurde in dieser Weise bereits 1994 von *Nolte et al.* durchgeführt.^[104] Das so hergestellte Cyclodextrin sollte dann weiter mit den Isothiocyanaten zu den fertigen Rezeptorsystemen umgesetzt werden und eine Entschützung der 6-Hydroxylfunktionen die durch die Silylierung verlorene Wasserlöslichkeit wiederherstellen.

Durch die zweimalige nucleophile Substitution besitzt das herzustellende Aminocyclodextrin nicht mehr sieben, sondern nur noch sechs Glucopyranosideinheiten, eine wird zum Altrosederivat umgewandelt. Ein solches Mono-altro- β -cyclodextrin besitzt sehr interessante Fähigkeiten, beispielsweise ändert sich, anders als beim „all-gluco“-Derivat, seine Konformation durch Binden eines Gastmoleküls in die Kavität.^[105]

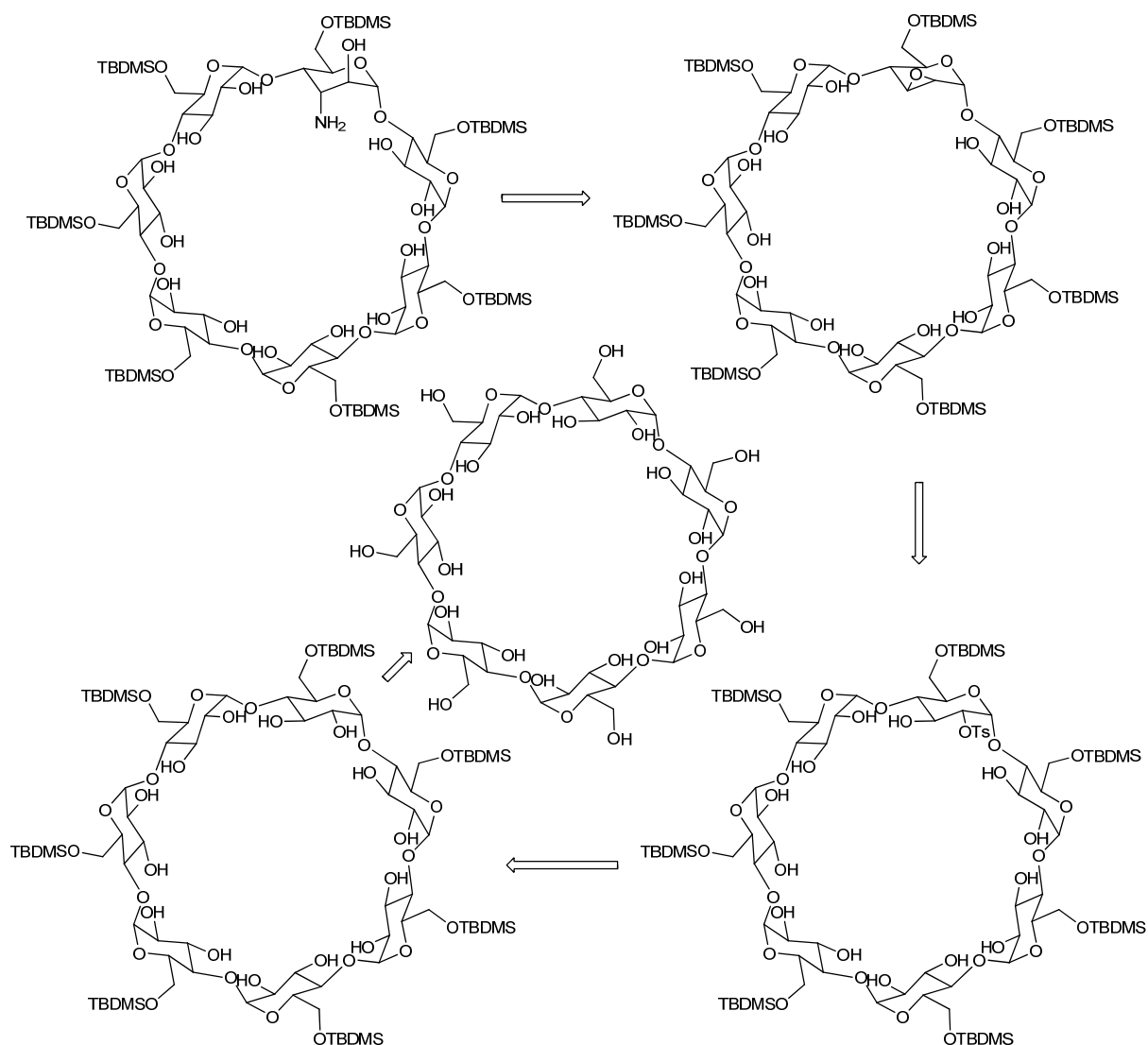


Abbildung 40: Retrosynthetische Überlegung zur Herstellung eines β -Cyclodextrinderivats mit einer 3-Aminofunktion.

Das eigentliche Schützen der 6-Hydroxyfunktionen war vergleichsweise einfach zu bewerkstelligen, die Reaktion war nach einem Tag Rühren mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid bei Raumtemperatur beendet. Lediglich die Trennung des gewünschten Produktes von den entstandenen Nebenprodukten (nicht vollständige Silylierung, teilweise Silylierung der 2-oder 3-Hydroxyfunktionen) per Säulenchromatographie war – wie bei allen folgenden Reaktionen – sehr langwierig. Es wurden sehr große Mischfraktionen erhalten, welche dann erneut mehrmals gereinigt werden mussten, um eine möglichst große Menge des Produktes zu erhalten. Schlussendlich konnte eine befriedigende Ausbeute von 52% erreicht werden.

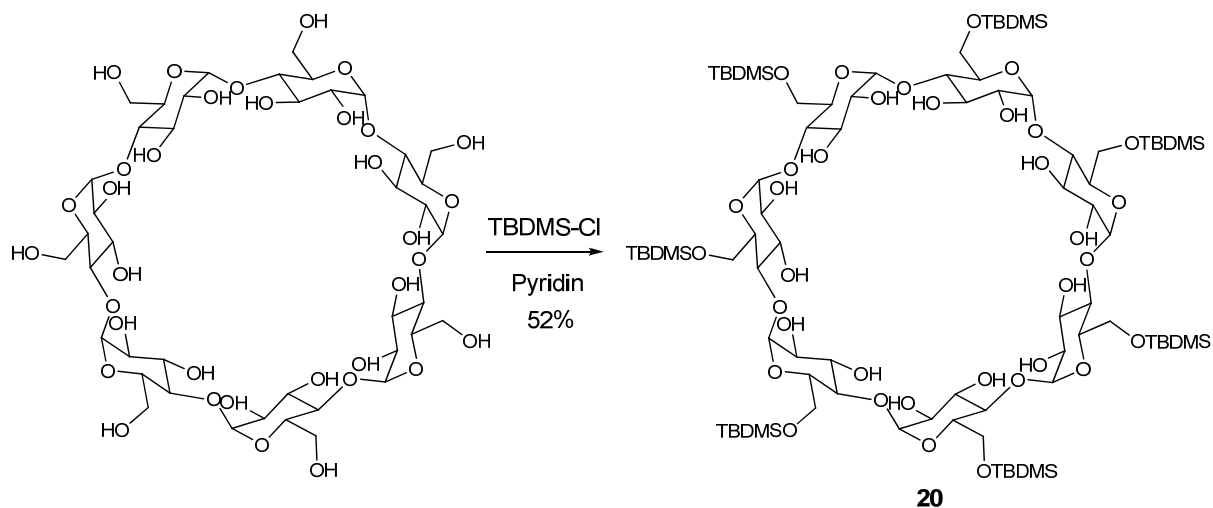


Abbildung 41: Silylierung der 6-Hydroxylfunktionen von β -Cyclodextrin.

Durch Umsetzung des partiell silylierten Cyclodextrins **20** mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid wurde eine Mischung aus mehrfach tosylierten Cyclodextrinen erhalten, welche durch Säulenchromatographie aufgetrennt werden konnte. Auch hier mussten die erhaltenen Mischfraktionen mehrfach chromatographiert werden, um die einzelnen Verbindungen voneinander trennen zu können. Es wurde eine Ausbeute von 33 % erreicht.

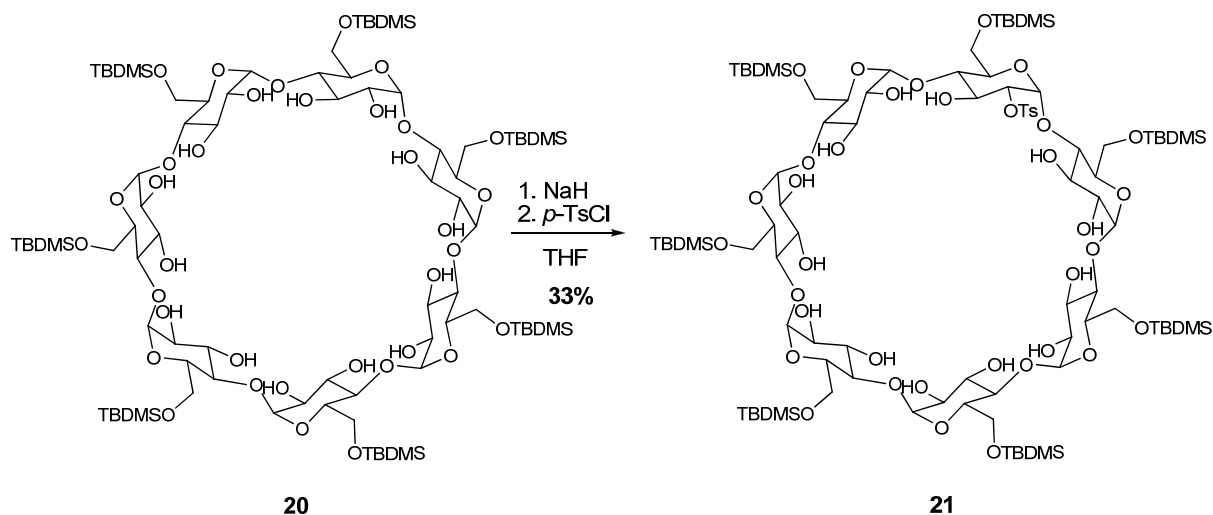


Abbildung 42: Tosylierung einer 2-Hydroxylfunktion des partiell silylierten β -Cyclodextrins **21**.

Durch Behandlung des erhaltenen monotosylierten Cyclodextrins **21** mit Natriumethanolat konnte das Epoxid **22** generiert werden. Dies geschieht durch Deprotonierung der benachbarten 3-Hydroxyfunktion und einer sich anschließenden nukleophilen Substitution des Tosylats durch diese deprotonierte Hydroxyfunktion. Da diese Reaktion nach einem S_N2 -Mechanismus abläuft (Abbildung 43), findet eine Inversion der Stereochemie des angegriffenen C-2-Atoms statt; es entsteht ein Manno-Epoxid (nach der D-Mannose, die im Gegensatz zur D-Glucose ein S-konfiguriertes C-2-Atom besitzt, siehe Abbildung 44) .

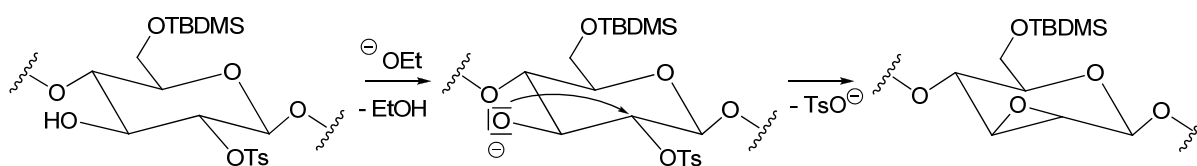


Abbildung 43: Mechanismus der S_N2 -Reaktion zur Generierung eines 2^A-3^A-Epoxids.

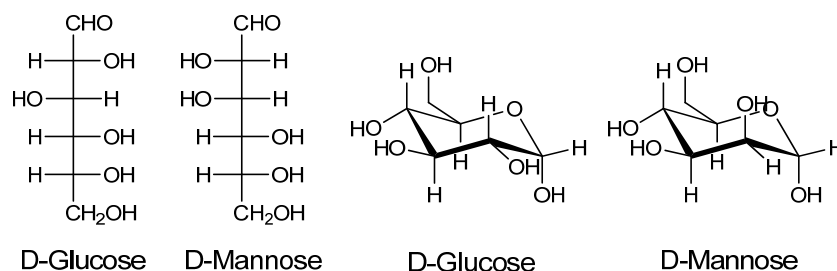


Abbildung 44: Vergleich der offenkettigen und der α -Pyranose-Formen von D-Glucose und D-Mannose.

Da eine direkte Umwandlung des Epoxids **22** zum Aminoderivat **23** ohne weitere Aufreinigung trotz mehrfacher Durchführung nicht wie in der Literatur beschrieben^[106] gelang, wurde das Epoxid zunächst rein isoliert und erst dann weiter umgesetzt. Nach mehrfacher Säulenchromatographie konnte das Epoxid **22** so schließlich in einer Ausbeute von 19% erhalten werden.

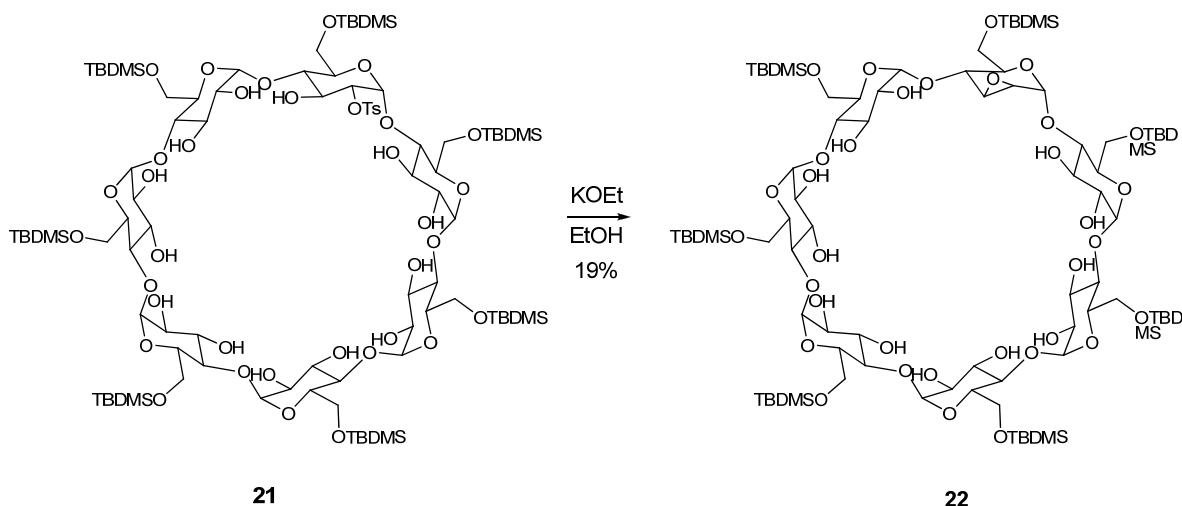


Abbildung 45: Generierung des 2^A,3^A-Epoxids **22**.

Um die gewünschte Aminofunktion zu erhalten, muss das hergestellte Epoxid nukleophil durch Ammoniak geöffnet werden. Dies gelang durch Sättigung einer ethanolischen Lösung des Epoxids mit Ammoniakgas bei 0°C und anschließendem Erhitzen in einer Druckkammer (Bombenrohr). Hierbei wurde eine Reaktionsvorschrift von *Nolte et al.*^[107] dahingehend modifiziert, dass eine längere Reaktionsdauer (90 statt 48 Stunden) und ein anderer Eluent für die Säulenchromatographie (Gradient Ethylacetat : Ethanol : Wasser 100:4:2 - 100:8:4 statt Ethylacetat : Methanol : Wasser 16:2:1) genutzt wurde.

Da hierbei das Epoxid an C-3 angegriffen wird und auch diese Reaktion nach einem S_N2-Mechanismus verläuft (Abbildung 46), erhält man letztlich ein D-Altrosederivat; bei einem solchen sind die beiden Stereozentren des C-2 und C-3-Atoms genau umgekehrt zur D-Glucose konfiguriert; in der Pyranoseform befinden sich beide Substituenten dann in axialer Stellung (Abbildung 47).

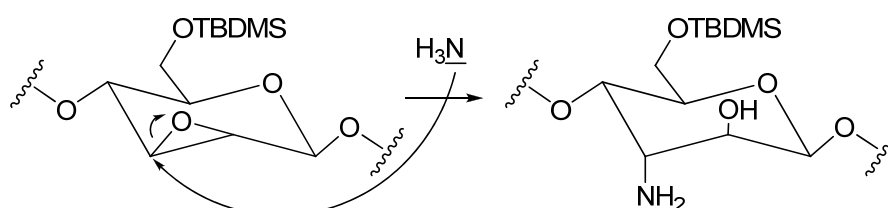


Abbildung 46: Nukleophile Öffnung des 2^A,3^A-Epoxids durch Ammoniak.

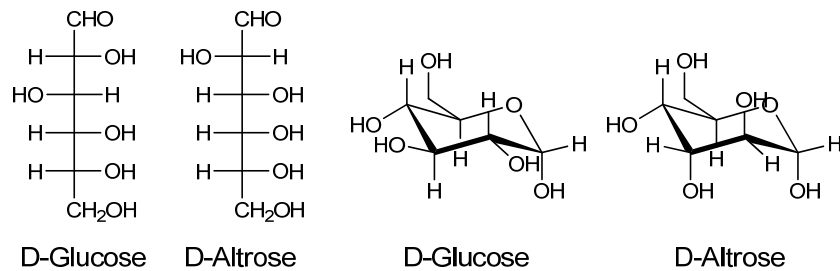


Abbildung 47: Vergleich der offenkettigen und der α -Pyranose-Formen von D-Glucose und D-Altrose.

Nach säulenchromatischer Aufreinigung konnte das Produkt **23** mit beinahe quantitativer Ausbeute (98%) erhalten werden.

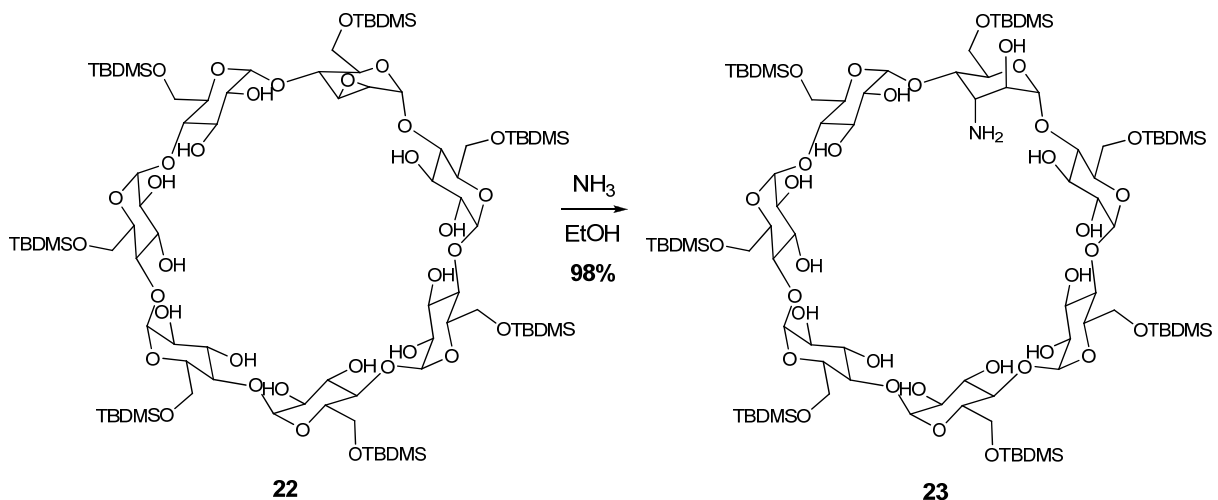


Abbildung 48: Öffnung des Epoxids **22** mit Ammoniak zum gewünschten Aminocyclodextrin **23**.

Funktionalisierung der 6-Position

Die zweite Möglichkeit der Funktionalisierung von Cyclodextrinen ist die über ein 6-Kohlenstoffatom eines der Glucosemoleküle. In diesem Falle steht die kleinere Öffnung in Richtung potentieller zu bindender Gastmoleküle. Wie bereits oben erwähnt, ist die Funktionalisierung dieses primären Kohlenstoffatoms wegen der sterisch weniger gehinderten Position deutlich leichter zu vollziehen als die am 3-Kohlenstoff.

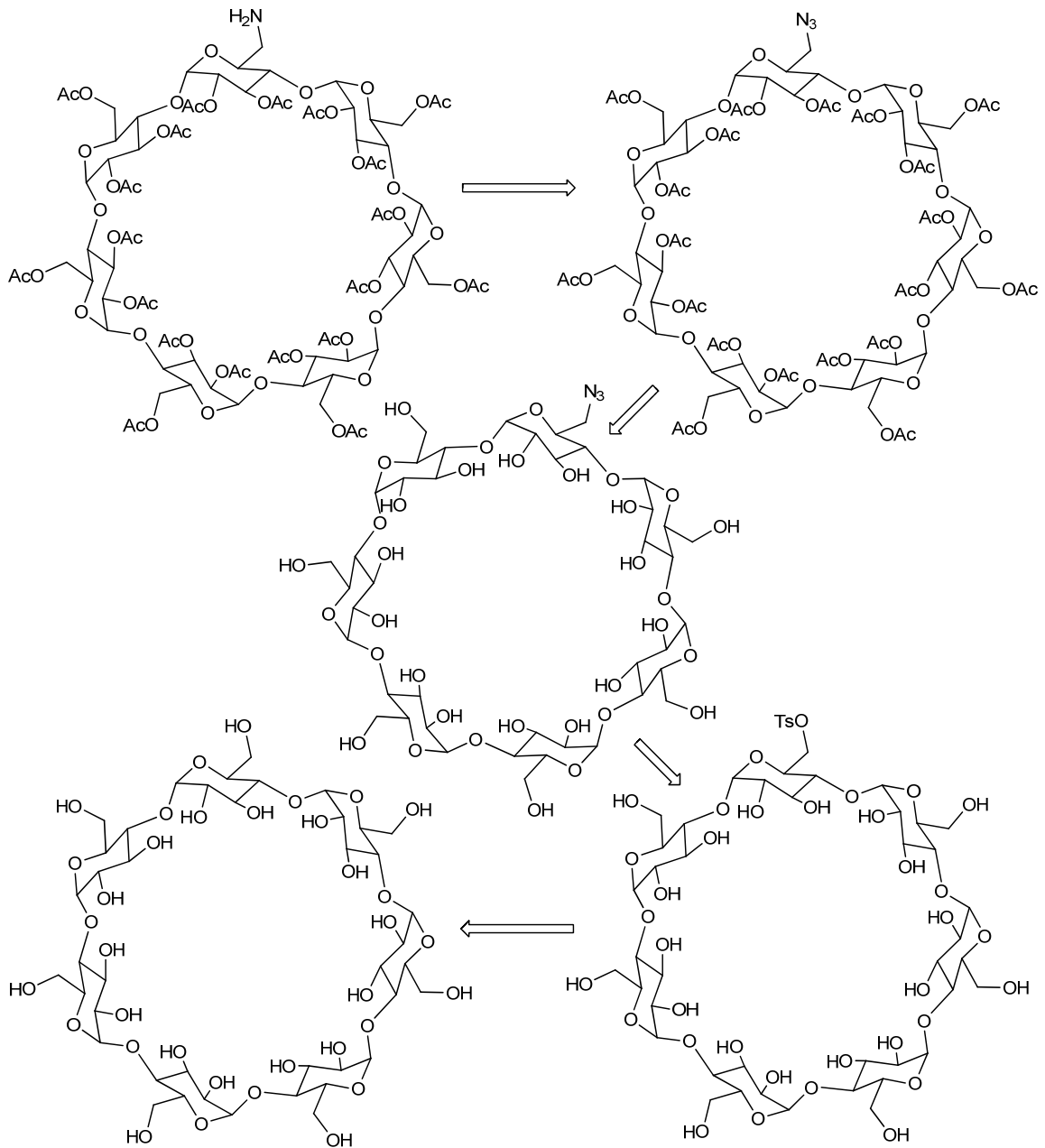


Abbildung 49: Retrosynthese zur Darstellung des peracetylierten 6-Amino-β-cyclodextrins.

Versuche während meiner Diplomarbeit zeigten, dass die Synthese des Rezeptors **4** durch Reaktion von 6-Amino-β-cyclodextrin mit 4,4'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass das Isothiocyanat auch mit den freien Hydroxylgruppen des Cyclodextrins reagiert, welche zwanzigmal im Cyclodextrin vorhanden sind, während die Aminofunktion nur einmal vorkommt. Die Selektivität der Reaktion des Isothiocyanats mit dem Amin gegenüber der

Reaktion mit den Hydroxylgruppen müsste also mindestens 20:1 betragen, um Nebenreaktionen möglichst zu verhindern. Dies ist wohl jedoch nicht gegeben.

Ein alternativer Weg zur Herstellung des Rezeptors ist, alle freien Hydroxylgruppen des Cyclodextrins zu schützen und so die Reaktion des Isothiocyanats mit der Aminofunktion des Cyclodextrins als einzige mögliche Variante zu belassen. Eine sehr gute, weil selektiv durchzuführende und leicht wieder abzusplittende Möglichkeit zum Schützen der Hydroxylgruppen ist die Acetylierung. Dies bringt weiterhin den Vorteil, dass die Aufreinigung in organischen Lösungsmitteln geschehen kann, was eine deutliche Erleichterung im Gegensatz zu den Möglichkeiten in wässrigen Medien darstellt. Damit wird gleichzeitig ein weiterer Rezeptor geschaffen, der in organischen Lösungsmitteln löslich ist und der es möglich macht, die Wirt-Gast-Bindungen auch dort zu untersuchen.

Das peracetylierte 6^A-Amino-6^A-desoxy- β -cyclodextrin kann über eine *Staudinger*-Reaktion aus dem peracetylierten 6^A-Azido-6^A-desoxy- β -cyclodextrin hergestellt werden. Dieses wird durch Acetylierung aus 6^A-Azido-6^A-desoxy- β -cyclodextrin gewonnen, welches seinerseits durch nukleophile Substitution von 6^A-Tosyl- β -cyclodextrin mit Natriumazid synthetisiert werden kann. 6^A-Tosyl- β -cyclodextrin wiederum kann selektiv aus unmodifiziertem β -Cyclodextrin hergestellt werden (Abbildung 49).

Da die 6-Position durch ihre Position die sterisch am wenigsten gehinderte Hydroxylgruppe ist, findet die Tosylierung ausschließlich an dieser Position statt. Die einfache Tosylierung von β -Cyclodextrin erfordert ein genaues Einhalten der vorgeschriebenen Reaktionszeit, um eine Übertosylierung zu verhindern.

Es existieren verschiedene Methoden, um die gewünschte Reaktion durchzuführen. Dabei stellt wohl die kupferkatalysierte Variante von *Defaye et al.*^[108] diejenige mit der höchsten Ausbeute dar. Während meiner Diplomarbeit konnte ich mit dieser Methode eine Ausbeute von 40% erzielen. Eine andere Methode nach *Lee et al.*^[109] bringt zwar kleinere Ausbeuten, jedoch ist der Aufwand deutlich geringer: Ist nach der ersten Methode noch die Hälfte des Lösungsmittels durch Gefriertrocknen zu entfernen und erst im Anschluss das Abfiltrieren des Rohproduktes möglich, fällt bei der zweiten Variante das Gefriertrocknen weg. Des Weiteren stören keine eingesetzten Metallsalze; außer den beiden Edukten und einer kleinen Menge Natronlauge sowie dem Lösungsmittel Wasser ist kein weiteres Reagenz

vonnöten. Diese Vorschrift wurde dahingehend modifiziert, dass drei Stunden nach der Zugabe des Ammoniumchlorids, die alleine den pH-Wert noch nicht ausreichend senkt, Salzsäure hinzugefügt wurde, um den pH-Wert auf pH~8 zu bringen. Das reine Produkt **25** wurde mit einer Ausbeute von 31% erhalten (Abbildung 50).

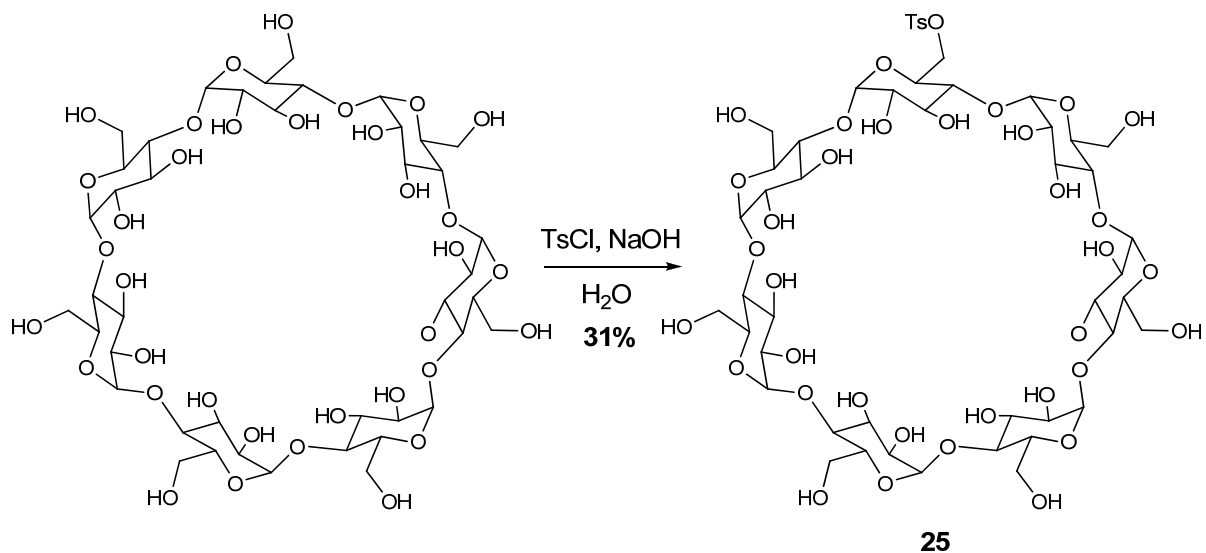


Abbildung 50: Herstellung von 6^A-Tosyl-β-cyclodextrin **25**.

Nachdem die Hydroxylgruppe durch die Reaktion mit Tosylchlorid in eine sehr gute Abgangsgruppe konvertiert worden ist, ist eine nukleophile Substitution durch Natriumazid möglich. Der Zusatz von Kaliumiodid bewirkt, dass intermediär durch nukleophile Substitution das Iodid gebildet wird, welches (trotz höherer Nukleophilie) eine noch bessere Abgangsgruppe als Tosylat darstellt.^[110] Nach einer Vorschrift von *Hbaieb et al.*^[25] konnte eine beinahe quantitative Ausbeute (98%) erzielt werden (Abbildung 51).

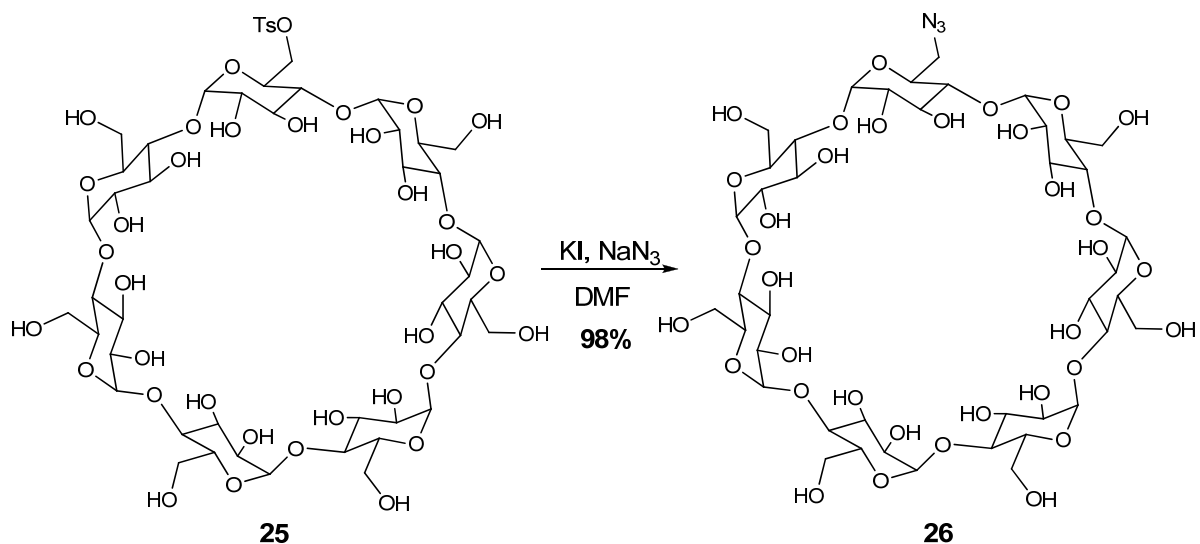


Abbildung 51: Synthese von 6^A-Azido-6^A-desoxy- β -cyclodextrin **26** durch nukleophile Substitution.

Die Peracetylierung von 6^A-Azido-6^A-desoxy- β -cyclodextrin **26** wurde nach einer Vorschrift von *Marsura et al.* mit Essigsäureanhydrid in Pyridin und achtstündigem Erhitzen auf 80°C durchgeführt.^[111] Es konnte eine Ausbeute von 70% erzielt werden (Abbildung 52). Dies zeigt, dass die Hydroxylgruppen trotz unterschiedlicher Reaktivität sämtlich sehr gut funktionalisiert werden können. Die sehr hohe Ausbeute ist sehr erstaunlich, handelt es sich bei diesem Schritt doch eigentlich nicht um eine einzelne, sondern um zwanzig Reaktionen hintereinander.

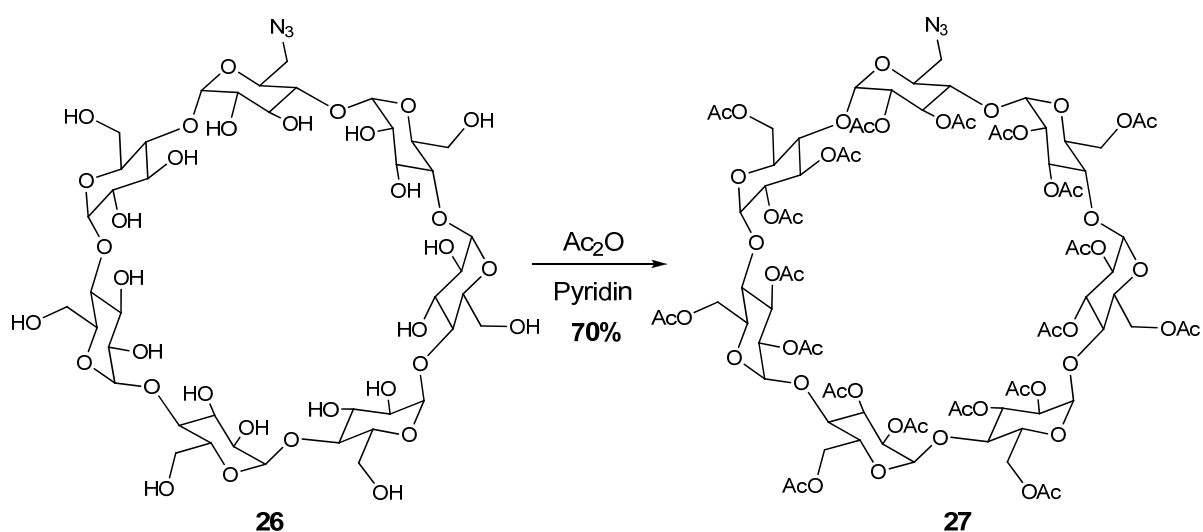


Abbildung 52: Herstellung des peracetylierten 6^A-Azido-6^A-desoxy- β -cyclodextrins **27**.

Da eine Hydrierung des Azids zum Amin weder mittels heterogener Katalyse und Wasserstoffgas noch mittels Hydrierungsreagenzien wie Lithiumaluminiumhydrid erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde auf eine *Staudinger*-Reaktion zurückgegriffen, einer sehr milden und trotzdem zuverlässigen Methode, um Azide in Amine umzuwandeln.^[112]

Bei dieser Reaktion lagert sich das Triphenylphosphan zunächst an den äußeren Stickstoff an. Das im Anschluss gebildete *cis*-konfigurierte Phosphazid zerfällt in einem konzertierten Prozess, wobei Stickstoff frei wird. Das entstandene Phosphazen (Phosphinimin) lässt sich durch Hydrolyse zu Phosphanoxid und dem Amin umsetzen (Abbildung 53).^[113]

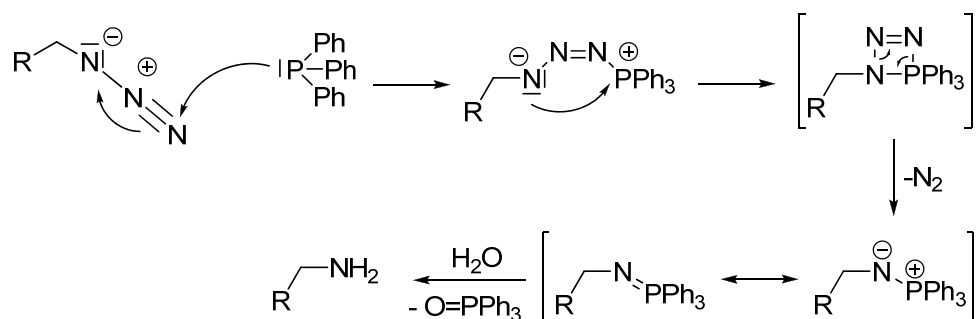


Abbildung 53: Mechanismus der *Staudinger*-Reaktion.^[113]

Die von mir während der Diplomarbeit durchgeführte Reaktion konnte noch einmal modifiziert und damit effizienter gestaltet werden, beispielsweise wurde der Eluent für die Säulenchromatographie von Ethylacetat : Methanol (96:4) zu Dichlormethan : Ethanol (96:4) geändert, wodurch eine deutlich bessere Abtrennung der Nebenprodukte möglich war. Des Weiteren konnte *N,N*-Dimethylformamid durch Aceton als Lösungsmittel ersetzt werden, was eine wesentlich angenehmere Durchführung ermöglicht. Die Reaktionszeit konnte von zwei auf einen Tag verkürzt und die Ausbeute von 29% auf 65% gesteigert werden.

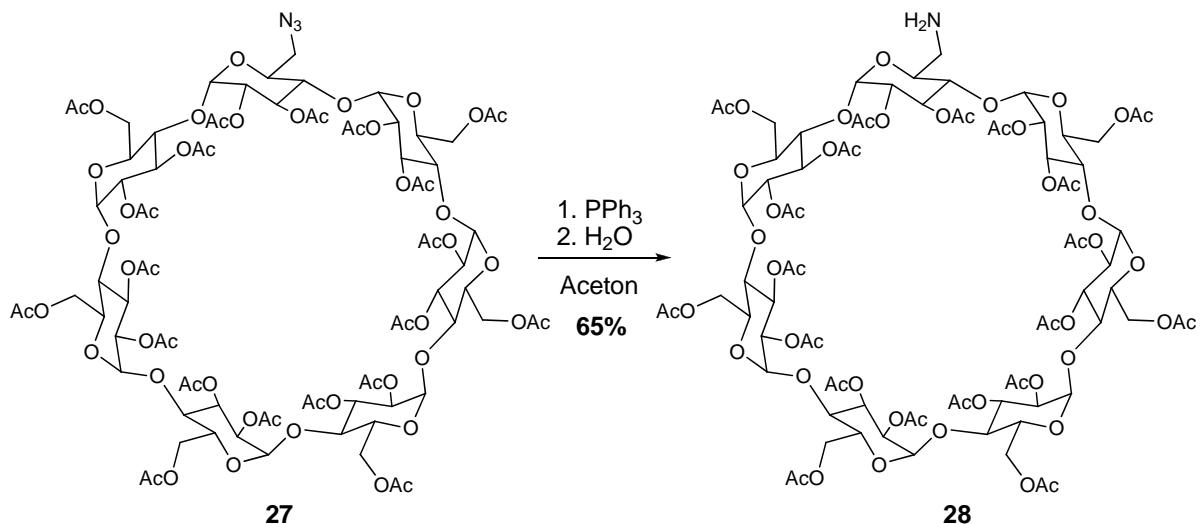


Abbildung 54: Synthese des peracetylierten 6^A-Amino-6^A-desoxy-β-cyclodextrins **28**.

4.2.3 Die allosterischen Systeme

Die oben besprochenen synthetisierten Moleküle bilden eine Vielzahl von möglichen Varianten zur Herstellung von allosterischen Systemen. Um eine möglichst genaue Untersuchung der Systeme sicherzustellen, wurde aus diesem Pool eine kleinere Anzahl ausgewählt. Sie beschränkt sich auf die Synthese von Systemen mit 2,2'-Bipyridinen als allosterisches Zentrum, auf die Synthese von Systemen mit 2,2'-Bisthiazolen wurde aus Zeitgründen verzichtet. Folgende Varianten waren zu synthetisieren:

1. System mit einem **2,2'-Bipyridin** als allosterisches Zentrum und β-Cyclodextrinen als Erkennungseinheiten, verbunden über eine Thioharnstoffbrücke, Substitution am Bipyridin: in **4,4'-Position**; Substitution am Cyclodextrin: über **3-OH**. Hierbei sind zwei Varianten denkbar: System **1** mit Löslichkeit im organischen Medium und System **2** mit Löslichkeit im wässrigen Medium.

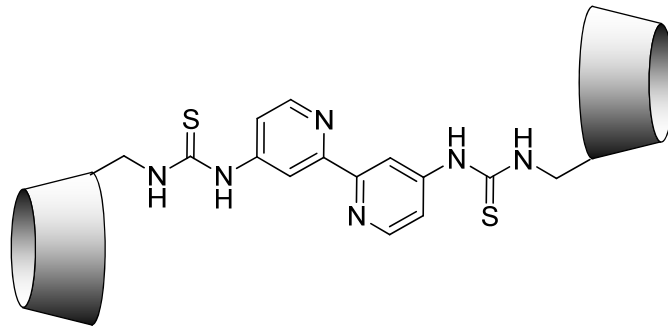


Abbildung 55: „Off-state“-Zustand der Systeme 1 und 2.

- System mit einem **2,2'-Bipyridin** als allosterisches Zentrum und β -Cyclodextrinen als Erkennungseinheiten, verbunden über eine Thioharnstoffbrücke, Substitution am Bipyridin: in **4,4'-Position**; Substitution am Cyclodextrin: über **6-OH**. Hierbei sind zwei Varianten denkbar: System **3** mit Löslichkeit im organischen Medium und System **4** mit Löslichkeit im wässrigen Medium.

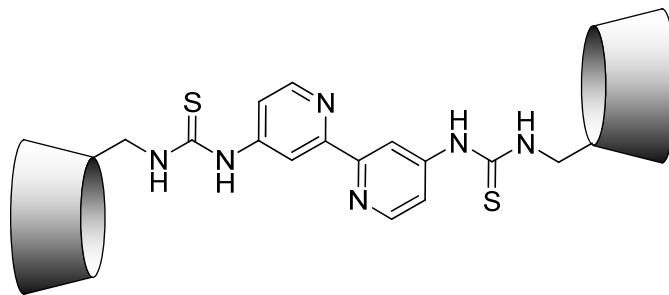


Abbildung 56: „Off-state“-Zustand der Systeme 3 und 4.

- System mit einem **2,2'-Bipyridin** als allosterisches Zentrum und β -Cyclodextrinen als Erkennungseinheiten, verbunden über eine Thioharnstoffbrücke, Substitution am Bipyridin: in **6,6'-Position**; Substitution am Cyclodextrin: über **6-OH**. Hierbei sind zwei Varianten denkbar: System **5** mit Löslichkeit im organischen Medium und System **6** mit Löslichkeit im wässrigen Medium.

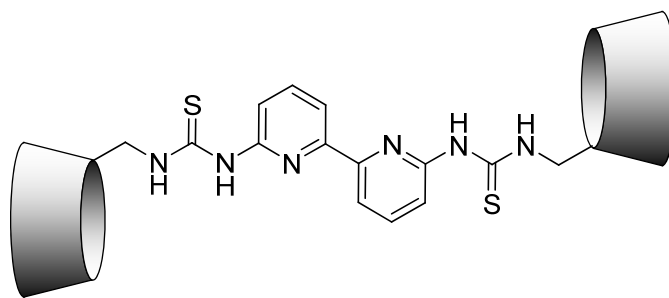


Abbildung 57: „Off-state“-Zustand der Systeme 5 und 6.

4. System mit einem **2,2'-Bipyridin** als allosterisches Zentrum und β -Cyclodextrinen als Erkennungseinheiten, verbunden über eine Thioharnstoffbrücke, Substitution am Bipyridin: in **4,6'-Position**; Substitution am Cyclodextrin: über **6-OH**. Hierbei sind zwei Varianten denkbar: System **7** mit Löslichkeit im organischen Medium und System **8** mit Löslichkeit im wässrigen Medium.

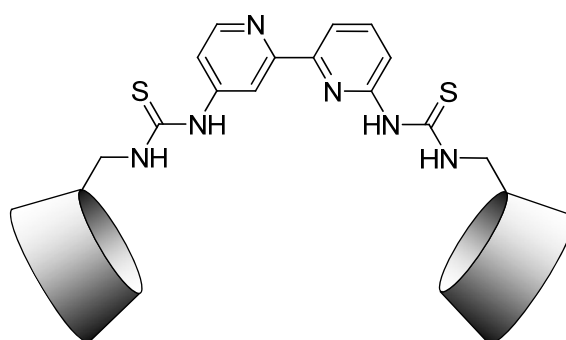


Abbildung 58: „On-state“-Zustand der Systeme 7 und 8.

Um das System **1** zu generieren, wurde das erhaltene 3^A-Aminocyclodextrin **23** mit 4,4'-Diisothiocyanatobipyridin **19a** in Dichlormethan für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums der Reaktionslösung zeigte, dass eine große Anzahl an verschiedenen Verbindungen entstanden war (Abbildung 59). Dies ist wohl zurückzuführen auf die Tatsache, dass die Reaktion des Isothiocyanats mit dem Amin nicht selektiv genug ist, um zu verhindern, dass auch Reaktionen an den deutlich zahlreicheren noch freien Hydroxylgruppen des Cyclodextrins (Verhältnis Aminogruppe zu Hydroxylgruppen: 1:13) geschehen. Das hierbei erhaltene Produktgemisch konnte weder

über Säulenchromatographie an Kieselgel noch über Gelpermeationschromatographie (siehe dazu Synthese der Rezeptorsysteme **3**, **5** und **7**) aufgetrennt werden.

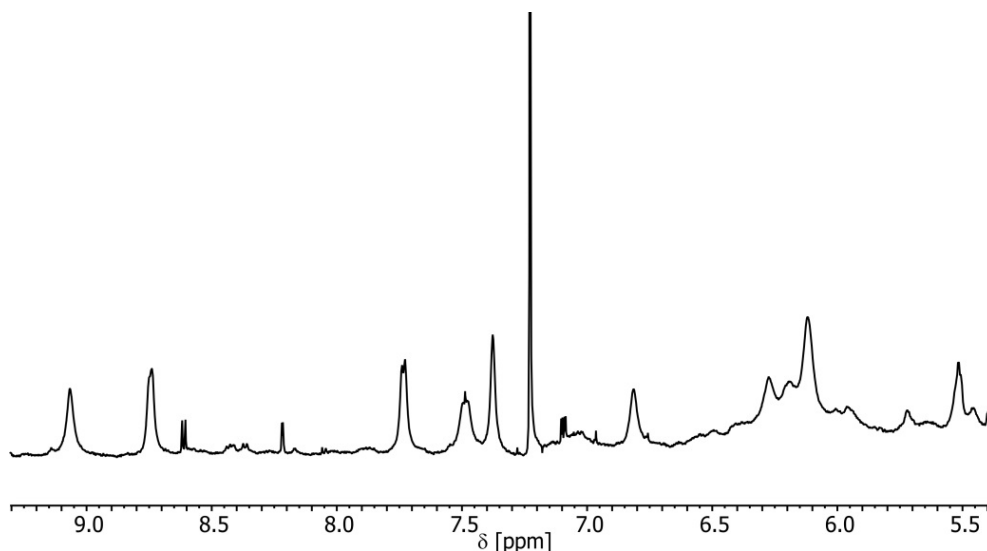


Abbildung 59: Aromatenbereich der ^1H -NMR-Messung des Syntheseversuchs von Rezeptorsystem **4**.

Um die unerwünschten Nebenreaktionen zu verhindern, wurde versucht, die freien Hydroxylgruppen nachträglich durch eine Trimethylsilylgruppe zu maskieren. Die vollständige Schützung aller Hydroxylgruppen durch Trimethylsilylgruppen gelang *Guegan et al.* 2004 durch den Einsatz von Trimethylsilylimidazol.^[114] Der Versuch, dieses Verfahren zu nutzen, um das bereits an den 6-Positionen silylierte 3^A-Aminocyclodextrin **23** zu schützen, konnte erfolgreich durchgeführt werden. Das Produkt wurde mit einer Ausbeute von 47% erhalten.

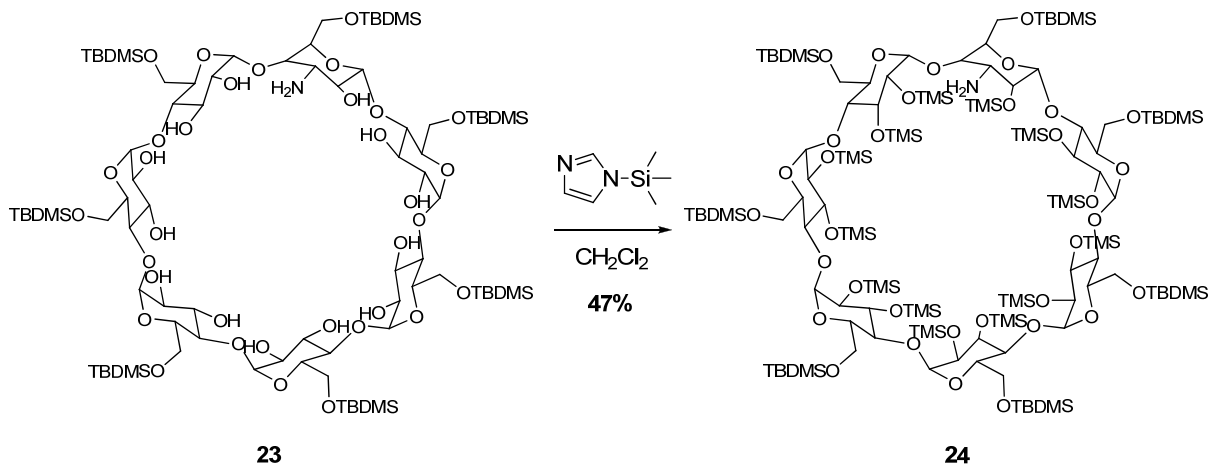


Abbildung 60: Reaktionsschema der Trimethylsilylschützung der freien Hydroxylgruppen von 3^A-Aminocyclodextrin **24**.

Im Anschluss wurde nun die Synthese zum fertigen Rezeptorsystem mittels Reaktion mit 4,4'-Diisothiocyanatobipyridin **19a** getestet. Mittels Dünnschichtchromatographie konnte gezeigt werden, dass ein neues Produkt entstanden war, welches durch seine UV-Aktivität und seine gleichzeitige Verkohlbarkeit durch Schwefelsäure auf die Existenz einer Bindung zwischen dem UV-aktiven Bipyridin und Cyclodextrin schließen ließ. Nach der Aufreinigung per Säulenchromatographie war im ¹H-NMR-Spektrum im Aromatenbereich eine deutlich Veränderung zum Edukt zu sehen, die Anzahl der Signale war jedoch zu hoch (Abbildung 61).

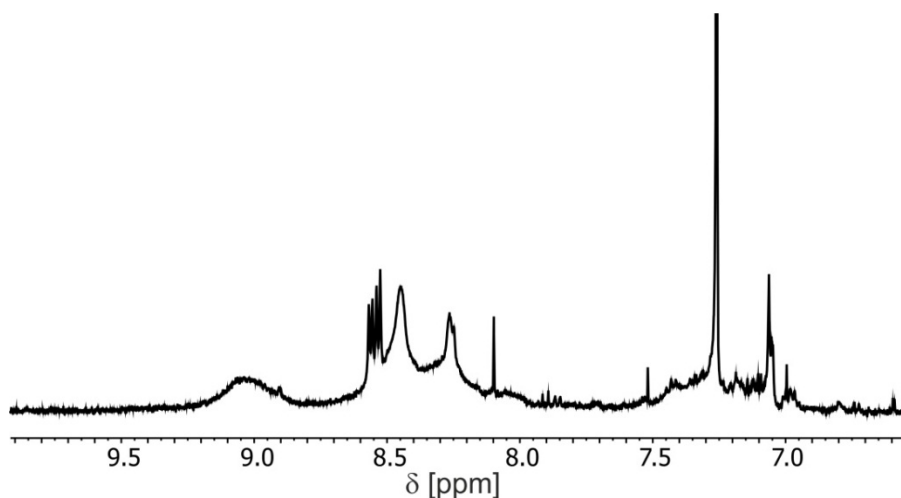


Abbildung 61: Aromatenbereich des ¹H-NMR-Spektrums nach dem Versuch der Kupplung von Bipyridin **19a** und Cyclodextrin **24**.

Das MALDI-TOF-Massenspektrum zeigte zwar das erwünschte Signal bei $m/z = 6017$, jedoch in einer sehr geringen Intensität. Des Weiteren war bei $m/z = 3143$ ein noch deutlich intensiverer Peak zu sehen, welcher vom nur halb gekuppelten Produkt stammt. Dadurch lässt sich auch die unerwartet große Anzahl an Signalen im Aromatenbereich erklären; die einseitige Kupplung des Bipyridins mit einem Cyclodextrin verursacht eine Aufspaltung der Bipyridinsignale in einen Satz mit Cyclodextrin und einem ohne. Dies bedeutet also, dass die Reaktion nicht vollständig ablief und bei erneuten Versuchen, dieses System zu synthetisieren, die Reaktionszeit und/oder die Reaktionsbedingungen geändert werden müssen.

Im Folgenden wurde sich auf die Synthese der Systeme **3-8** fokussiert.

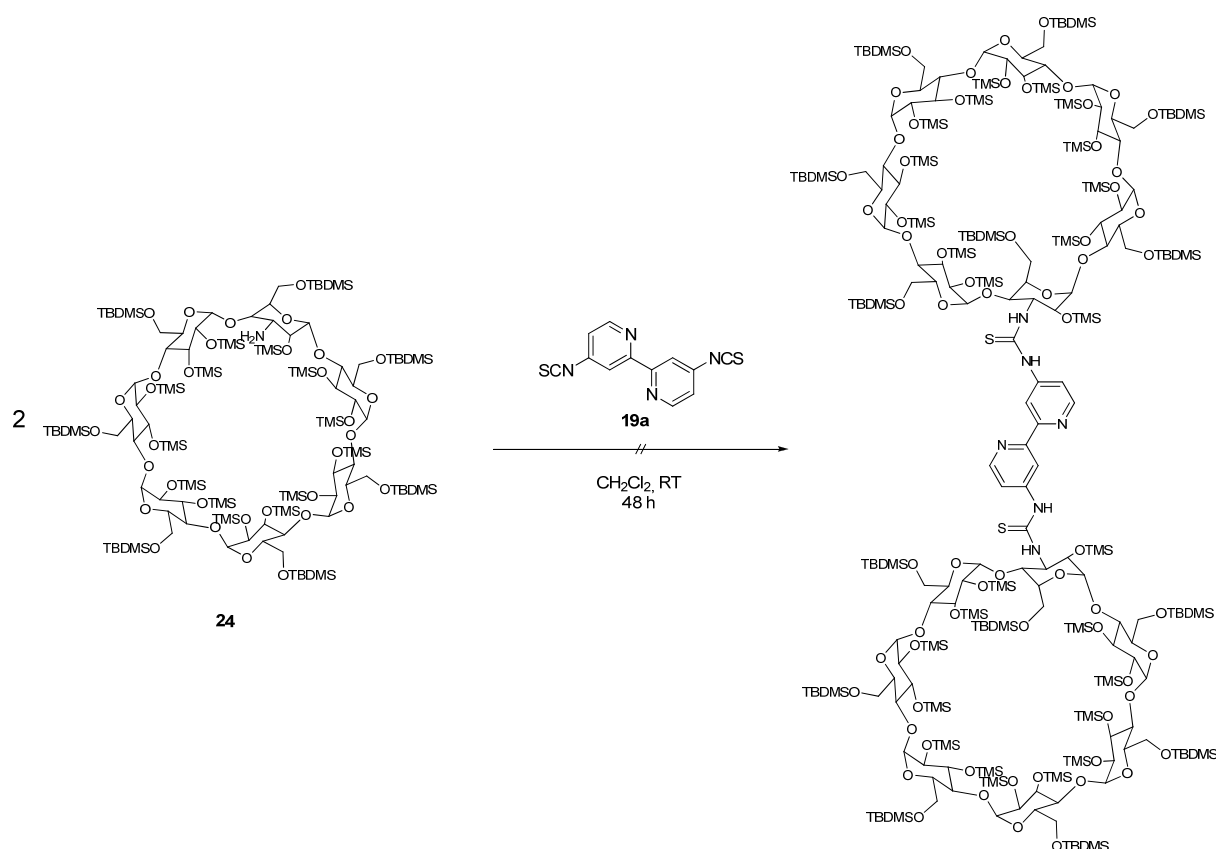


Abbildung 62: Reaktionsschema der versuchten Kupplung von Bipyridin **19a** und Cyclodextrin **24**.

Zur Generierung der Systeme **3**, **5** und **7** wurden die jeweiligen Diisothiocyanatobipyridine mit dem peracetylierten 6^A-Amino-6-desoxy- β -cyclodextrin **28** unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss in trockenem Dichlormethan mehrere Tage bei Raumtemperatur

gerührt. Die erhaltenen Mischfraktionen mussten nun von den unerwünschten Nebenprodukten (einfach umgesetztes Produkt oder Edukte) befreit werden. Bereits in meiner Diplomarbeit erkannte ich bei der Untersuchung von System **3**, dass eine säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel mit dem Eluent Ethylacetat : Methanol (96:4) zwar laut dünnschichtchromatographischer Kontrolle eine gute Trennung ergeben sollte, nachher jedoch nur geringfügigste Mengen an Produkt erhalten werden konnten. Eine Ursache für diese Feststellung konnte bis heute nicht ermittelt werden.

Um dieses Problem zu umgehen, wurden Trennungversuche per Gelpermeationschromatographie (GPC) durchgeführt. Die Versuche mit unstabiliertem Tetrahydrofuran als Eluent (zur Vermeidung von Verunreinigungen durch den Stabilisator 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxytoluol (BHT)) zeigten, dass die Systeme sehr anfällig gegen Oxidation durch möglicherweise entstandene Radikale des Tetrahydrofurans waren, es konnte kein sauberes Produkt erhalten werden. Um dies zu verhindern, wurde stabilisiertes Lösungsmittel eingesetzt. Hierbei konnten zwar die Nebenprodukte aufgrund ihres deutlich geringeren hydrodynamischen Radius abgetrennt werden, es wurden jedoch trotzdem Verunreinigungen beobachtet, die vorher nicht erhalten gewesen waren. Dies deutete darauf hin, dass die Rezeptorsysteme Verunreinigungen, die vorher schon auf den GPC-Säulen enthalten gewesen sein müssen, in ihre Kavitäten aufgenommen hatten. Versuche, die Säulen vorher durch den Einsatz von peracetyliertem Cyclodextrin und Bipyridin zu säubern, verliefen nicht vollständig zufriedenstellend.

Auch die Möglichkeit der Trennung mittels Säulenchromatographie auf Aluminiumoxidbasis wurde getestet, jedoch konnte auch hier kein sauberes Produkt isoliert werden.

Letztlich erfolgreich war die Trennung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluent Dichlormethan : Ethanol (96:4). Dies war nicht zu erwarten, denn schließlich konnte, wie oben beschrieben, nach einer Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluent Ethylacetat : Methanol (96:4) fast kein Produkt mehr erhalten werden. Es wurden mit dieser Methode exzellente Ausbeuten von 86 – 93% erreicht.

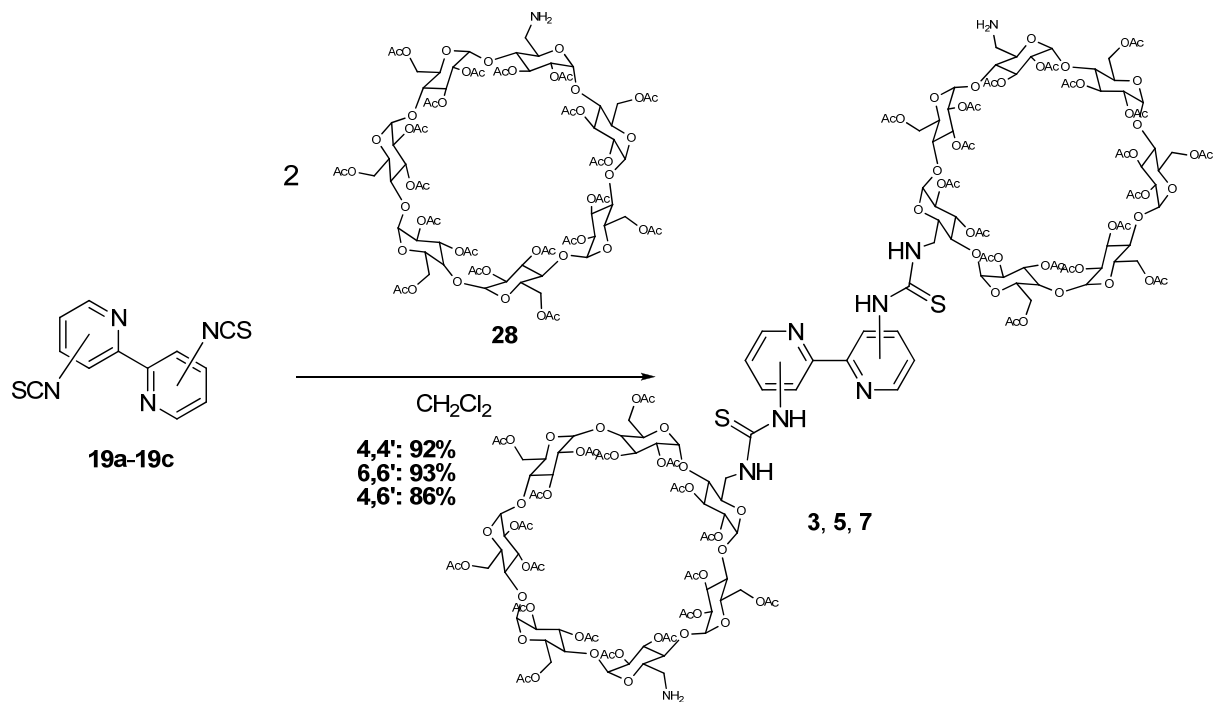


Abbildung 63: Synthese der Rezeptorsysteme **3**, **5** und **7**.

Um die Systeme auch in wässrigen Medien löslich zu machen, mussten die Acetylgruppen entfernt werden. Dazu wurde zunächst Natriummethanolat zugesetzt. Es fiel nach ca. zwei Stunden ein weißer Niederschlag aus, der abfiltriert wurde. NMR- und massenspektrometrische Untersuchungen zeigten, dass hierbei jedoch nur teilweise die Acetylgruppen entfernt worden waren, die Löslichkeit dieser Produkte in Methanol war bereits so gering, dass sie ausfielen.

Daher wurden diese partiell entschützten Systeme in Wasser gelöst, mit kleinen Mengen Natronlauge versetzt und über mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das so erhaltene Produkt war vollständig entschützt und konnte für weitere Experimente genutzt werden. Es wurden Ausbeuten von 75%, 83% und 39% erreicht (Abbildung 64).

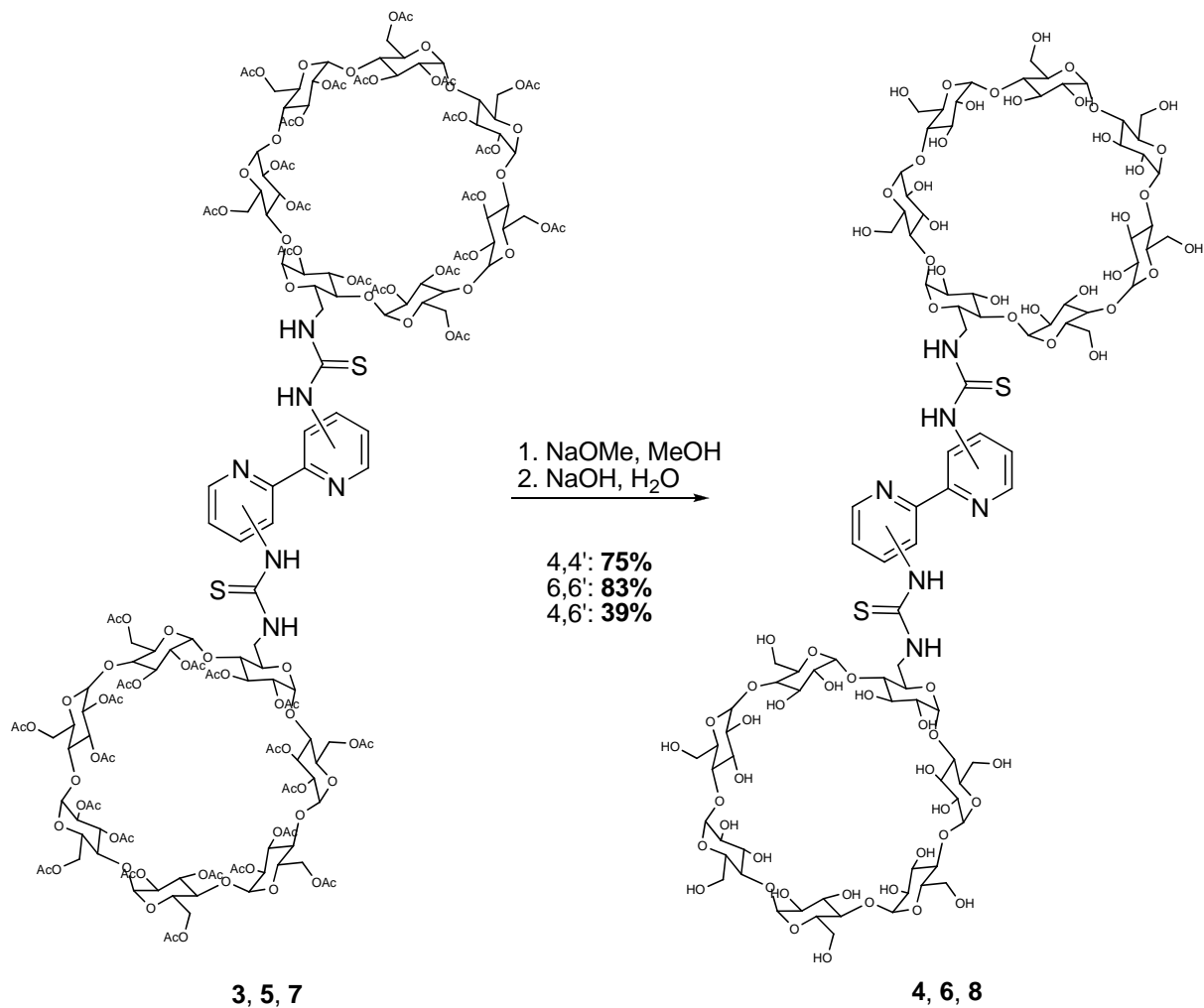


Abbildung 64: Entschützung der peracetylierten Rezeptorsysteme und Generierung der wasserlöslichen Systeme **4, 6** und **8**.

5. Herstellung von Metallkomplexen

Die Herstellung und Untersuchung von Metallkomplexen der hergestellten Systeme war eine Schlüsselaufgabe der vorliegenden Arbeit, denn nur wenn Metallkomplexe erhalten werden können, ist das System in der Lage, die gewünschte allosterische Wirkung zu zeigen.

Um die Untersuchung des allosterischen Bindungsverhaltens der Rezeptorsysteme zu erleichtern, ist es wünschenswert, eine 1:1-Stöchiometrie von Metall zu Rezeptorsystem zu erhalten. Eine 2:1-Stöchiometrie, wie sie bei der Koordination von Bipyridinen beispielsweise an Silber(I)-Ionen zu erwarten wäre, brächte den Nachteil, dass an diesem Komplex durch die zwei enthaltenen Rezeptorsysteme auch zwei Kavitäten vorhanden wären. Im Falle von

gebundenen Gastmolekülen wäre also denkbar, dass zwei dieser Gastmoleküle, aber auch nur eines oder keines gebunden wäre (Abbildung 65). Wird jedoch eine 1:1-Stöchiometrie von Metall zu Rezeptorsystem gewährleistet, existieren nur die Möglichkeiten einer Bindung eines oder keines Gastmoleküls, was die Berechnung von Bindungskonstanten wesentlich vereinfacht. Das Problem, dass auch 2:1-Komplexe erhalten werden können, stellt sich nur für Systeme, bei denen die Bipyridine in 4,4'- und in 4,6'-Substitution vorliegen. Im Falle der 6,6'-Substitution sollte die Anordnung der Cyclodextrine um das koordinierende Metallion sterisch so abschirmend sein, dass kein zweiter Ligand mehr gebunden werden kann.

Um solche 1:1-Komplexe herzustellen, sind zwei Möglichkeiten denkbar:

1. Der Einsatz eines bereits vorkomplexierten Metalls, welches nur noch in der Lage ist, ein Bipyridin zu binden
2. Dem Einsatz eines zusätzlichen Liganden, welcher alle Bindungssphären bis auf eine blockiert

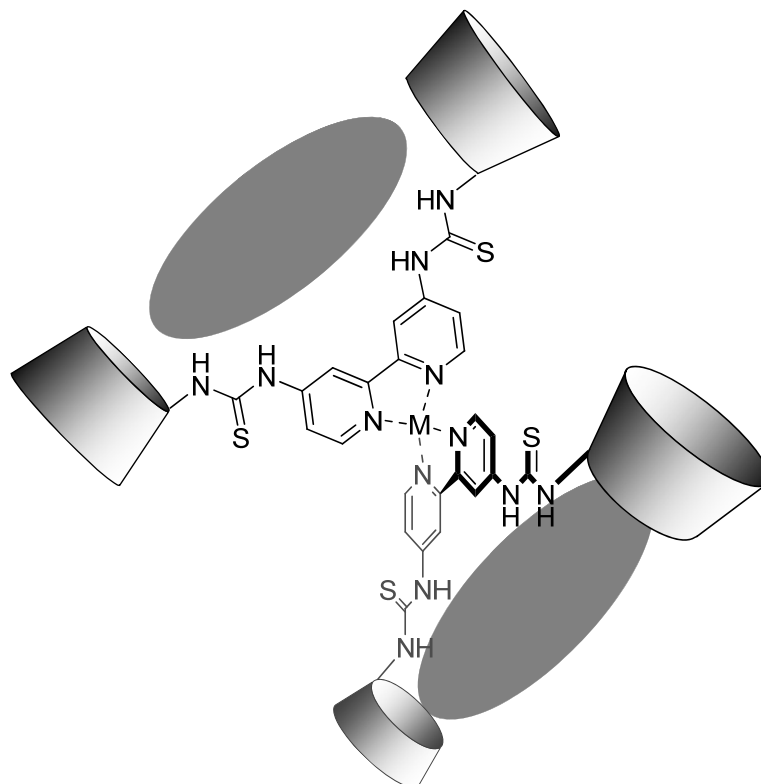


Abbildung 65: Schema eines Rezeptorsystem-Metallkomplexes mit der Stöchiometrie 2:1. Gezeigt sind die beiden Kavitäten, die für potentielle Gastmoleküle zur Verfügung stehen.

Diese beiden Möglichkeiten wurden bereits in unserer Arbeitsgruppe für die Anwendung in allosterischen Systemen getestet. Für den ersten Punkt wurde dabei Rhenium(I)pentacarbonylchlorid als geeignet befunden; lediglich ein Bipyridin war in der Lage, zwei der Carbonylliganden zu verdrängen. Dies führte zu Komplexen mit der Stöchiometrie 1:1 bezüglich Metallion und Rezeptor.^[64, 69] Hierbei wurde jedoch festgestellt, dass die Bindung zwischen dem Metallion und dem Rezeptor so stark war, dass eine Rückreaktion (z.B. durch den Einsatz besserer Liganden wie Phenanthrolin oder Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)) nicht möglich und damit die allosterische Schaltbarkeit nicht mehr gegeben war.

Für die zweite oben angegebene Möglichkeit wurden von *Lüning et al.* synthetisierte 1,10-Phenanthroline getestet.^[115] Diese bilden aufgrund ihrer sterisch sehr anspruchsvollen Phenylsubstituenten in 2- und 9-Position mit Silber(I)-, Kupfer(I)- und Zink(II)-ionen in Anwesenheit anderer, sterisch weniger stark gehinderter Liganden mit diesen heteroleptische Komplexe. Aufgrund dieser Fähigkeit wird das zugrunde liegende Konzept auch als HETPHEN-Konzept (**H**eteroleptic **Bisphenanthroline** Complexation) bezeichnet, welches im Jahre 1997 von *Lüning* und *Schmittel* eingeführt wurde.^[116]

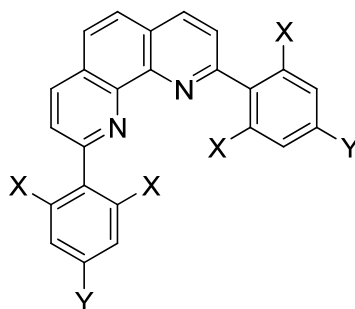


Abbildung 66: Generelle Strukturformel für ein 2,9-substituiertes 1,10-Phenanthrolinderivat basierend auf dem HETPHEN-Konzept von *Lüning* und *Schmittel*.

Mit diesem Konzept konnten beispielsweise metallosupramolekulare Aggregate durch Selbstorganisation so hergestellt werden, dass selbst bei drei verschiedenen Liganden und zwei verschiedenen Metallionen immer nur ein einziges Aggregat bevorzugt war.^[117] Dies liegt zum einen daran, dass die beiden HETPHEN-Liganden heteroleptische Komplexe mit den sterisch weniger gehinderten Phenanthrolin- oder Terpyridinliganden statt mit sich

selbst oder untereinander bildeten und zum anderen daran, dass der eine HETPHEN-Ligand zusammen mit dem sterisch ungehinderten Phenanthrolinliganden Kupfer(I) als Metallion bevorzugen und der andere HETPHEN-Ligand zusammen mit dem Terpyridinliganden Zink(II) besser binden (Abbildung 67).

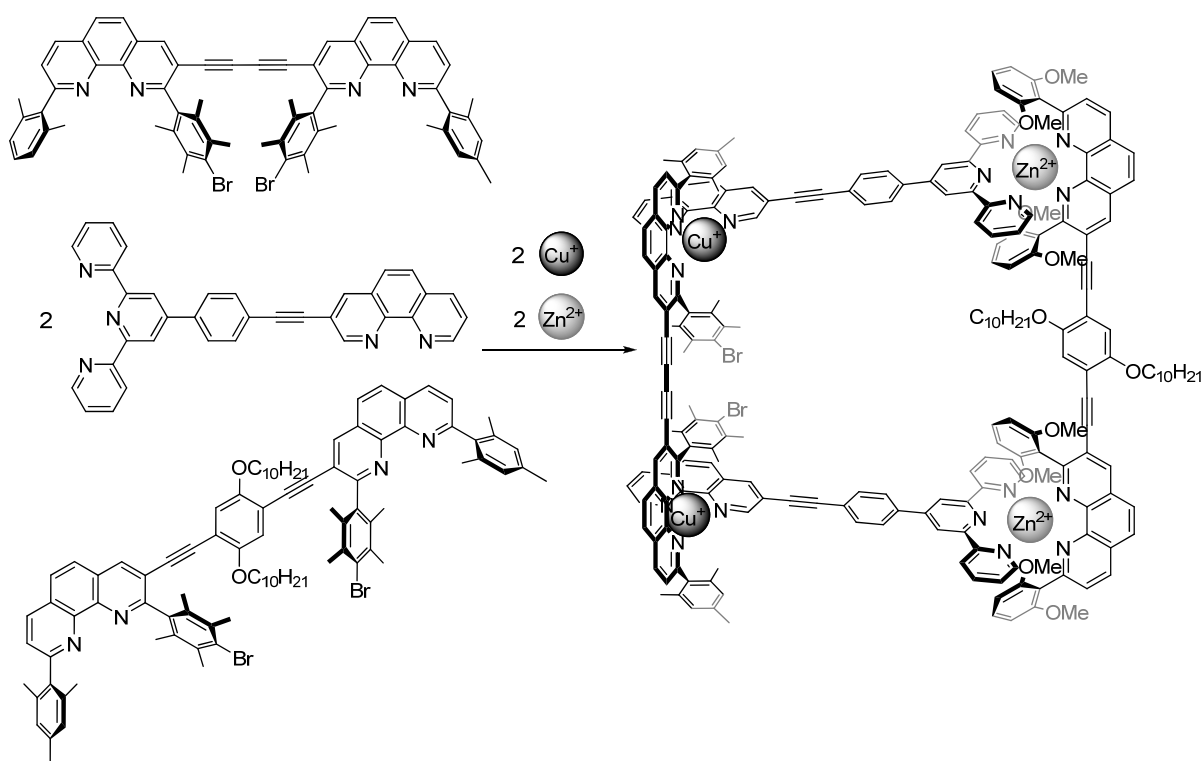


Abbildung 67: Metallosupramolekulare Selbstorganisation mittels des HETPHEN-Konzeptes.^[117]

5.1 Herstellung der benötigten 1,10-Phenanthrolin-Gegenliganden nach dem HETPHEN-Konzept

Um die Komplexe sowohl mit den Systemen **3**, **5** und **7** in organischen als auch mit den Systemen **4**, **6** und **8** in wässrigen Lösungsmitteln bilden zu können, müssen zwei verschiedene Phenanthrolinegegenliganden hergestellt werden, die Löslichkeiten in den entsprechenden Medien besitzen. Hierfür wurden 2,9-Bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin **30** und 2,9-Di(2,6-bis(1,4,7,10-tetraoxadecyl)phenyl)-1,10-phenanthrolin **31**

ausgewählt. Die Ethylenglycoleinheiten des zweiten Derivats dienen dabei der Erhöhung der Löslichkeit in wässrigen Systemen.

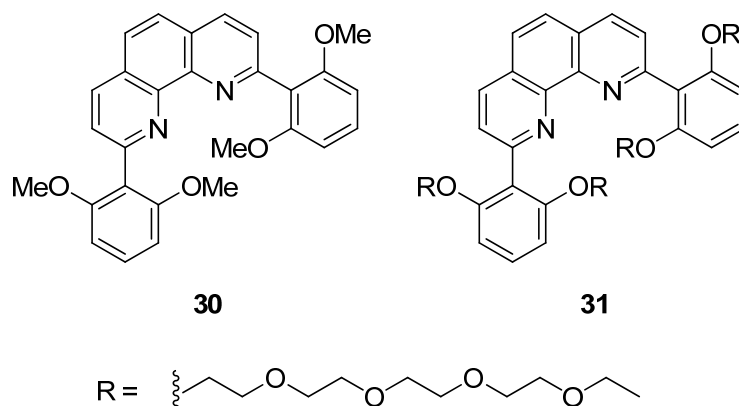


Abbildung 68: Strukturformeln der beiden Phenanthrolinegegenliganden zur Gewährleistung einer 1:1 Stöchiometrie von Metall zu Rezeptorsystem.

Die Synthese der beiden Phenanthrolinderivate **30** und **31** konnte durch Reaktion von 2,9-Dichlor-1,10-phenanthrolin mit Dimethoxybenzylboronsäure bzw. mit (2,6-bis(1,4,7,10-tetraoxadecyl)phenylboronsäure mittels einer Suzuki-Kreuzkupplung erfolgreich durchgeführt werden. Im Gegensatz zu den Angaben in der Literatur^[64] handelt es sich bei dem mit Ethylenglycolgruppen versehenen Phenanthrolinderivat nicht um ein Öl, sondern um einen Feststoff. Lediglich das nur halb gekuppelte Phenanthrolinderivat ist ein Öl. Die Synthese von **30** wurde nach einer Vorschrift von *Lüning et al.* durchgeführt;^[118] die Aufreinigung jedoch erfolgte mittels Säulenchromatographie statt Umkristallisation. **30** wurde mit einer Ausbeute von 80%, **31** mit einer Ausbeute von 50% erhalten.

2,6-Dimethoxyphenylboronsäure **32** wurde durch Lithiierung von 1,3-Dimethoxybenzol und anschließendem Umsatz mit Trimethylborat und Zusatz von Salzsäure synthetisiert.^[119] Die Lithiierung verläuft dabei durch die *ortho*-dirigierende Wirkung der Methoxygruppen sehr selektiv nur an der 2-Position des 1,3-Dimethoxybenzols ab (DoM- (= directed *ortho* metalation) Reaktion) (Abbildung 69). Es wurde eine Ausbeute von 77% erreicht.

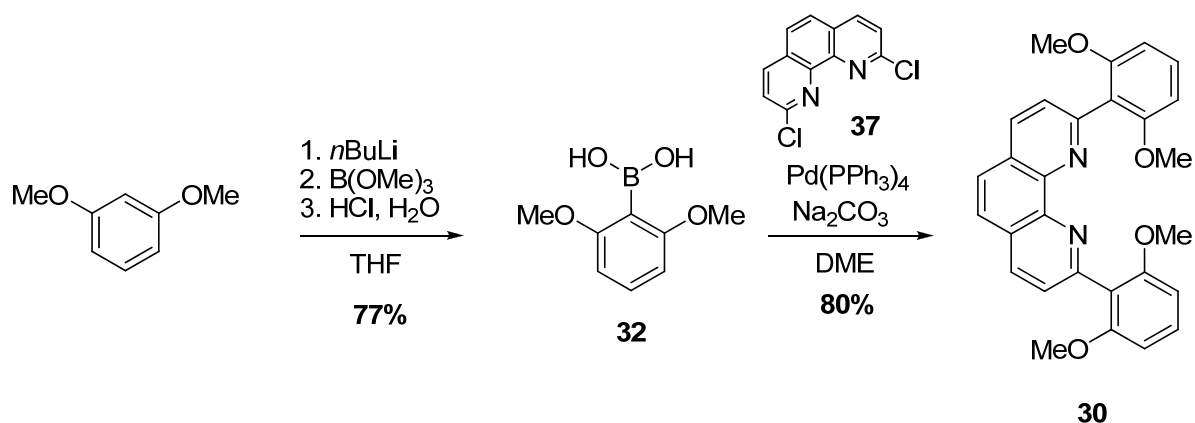


Abbildung 69: Synthese von 2,9-Bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin **30**.

Eine direkte Lithiierung und Herstellung der Boronsäure **36** durch eine DoM-Reaktion wie für **32** beschrieben konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. Daher musste zunächst ein Bromid eingeführt werden. Die Bromierung von Resorcin wurde durch Reaktion mit elementarem Brom erreicht. Die Literaturvorschrift^[120] wurde dahingehend verändert, dass als Eluent für die Säulenchromatographie statt *n*-Hexan Cyclohexan eingesetzt wurde und keine zusätzliche Umkristallisation mehr stattfand. Die mit Ethylenglycoleinheiten versehene Boronsäure **36** wurde aus dem Bromid **35** hergestellt,^[64] welches seinerseits durch Reaktion von 2-Bromresorcin **33** mit dem zuvor tosylierten Triethylenglycolmonoethylether **34**^[121] synthetisiert werden konnte (Abbildung 70).^[64]

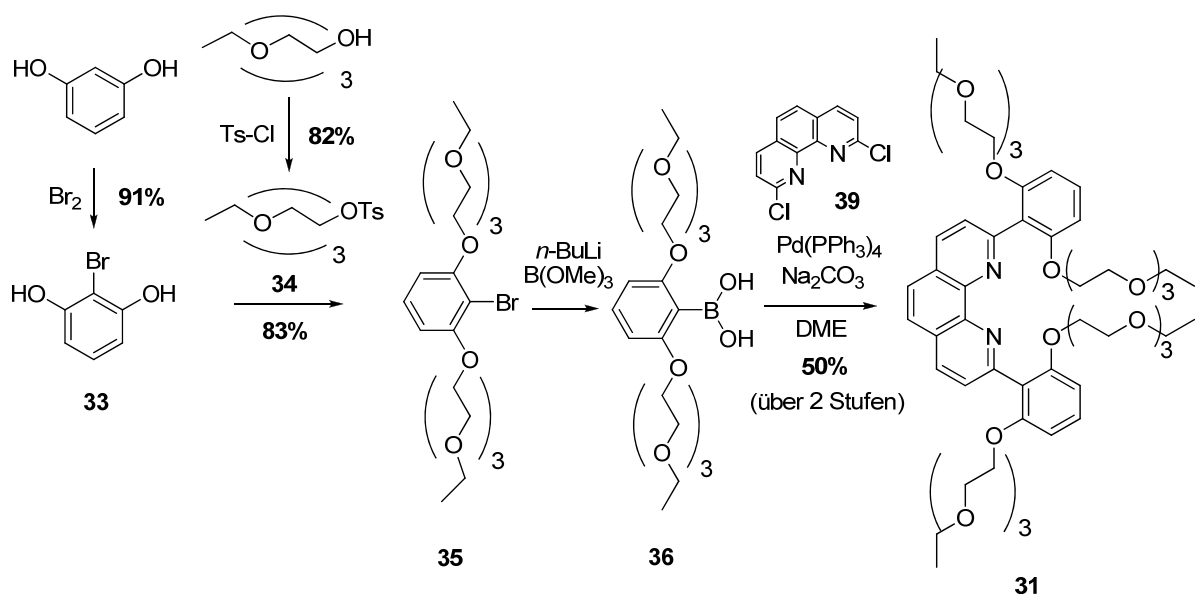


Abbildung 70: Synthese des Ethylenglycol-substituierten Phenanthrolinderivates.

Die Synthese des erforderlichen 2,9-Dichlor-1,10-phenanthrolins **39** erfolgte durch Herstellung eines Dikations aus Phenanthrolin mittels 1,3-Dibrompropan mit einer Ausbeute von 87%.^[122] Das Dikation **37** kann nun an der 2- und 9-Position mittels Einsatzes von rotem Blutlaugensalz (Kaliumhexacyanoferrat(III)) zum Dilactam **38** oxidiert werden. Da in der Literatur keine Reaktionsdauer angegeben war,^[122] wurde eine optimale Reaktionszeit von zwei Stunden ermittelt. Die nicht weiter beschriebene Extraktion wurde mittels einer *Soxhlet*-Apparatur durchgeführt. Es wurde eine Ausbeute von 30% erreicht. Durch Chlorierung und Reduktion mit PCl_5 und POCl_3 ^[123] entstand schließlich das gewünschte 2,9-Dichlor-1,10-phenanthrolin **39** quantitativ.

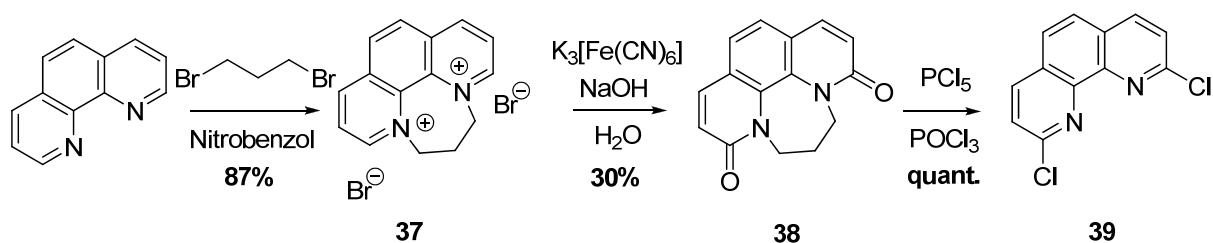


Abbildung 71: Synthese von 2,9-Dichlor-1,10-phenanthrolin **29**.

Dass 2,9-Bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin **30** immer nur heteroleptische Komplexe bildet, stimmt nicht ganz: Mit Zink(II)-Ionen formt sich ein homoleptischer Komplex mit zwei Phenanthrolinliganden. Erst wenn ein weiterer, sterisch nicht anspruchsvoller Ligand hinzugegeben wird, werden heteroleptische Komplexe gebildet. Mit Kupfer(I) hingegen ist dieses Phänomen nicht zu beobachten: ist nur der Phenanthrolinligand vorhanden, bildet sich ein 1:1-Komplex (Ligand : Metall). Von beiden dieser Komplexe konnten Röntgenkristallstrukturen erhalten werden (Abbildung 72, Abbildung 73).

Auch Phenanthrolinegegenligand **31** konnte durch Zugabe von Zink(II)triflat in Deuteriumoxid komplexiert werden. Dafür spricht das erhaltene $^1\text{H-NMR}$ -, sowie das Massenspektrum, welches sowohl den 1:1-, als auch den 2:1-Komplex (**31** : Zn^{2+}) zeigt. Leider konnte von diesem Komplex bisher keine Kristallstruktur erhalten werden.

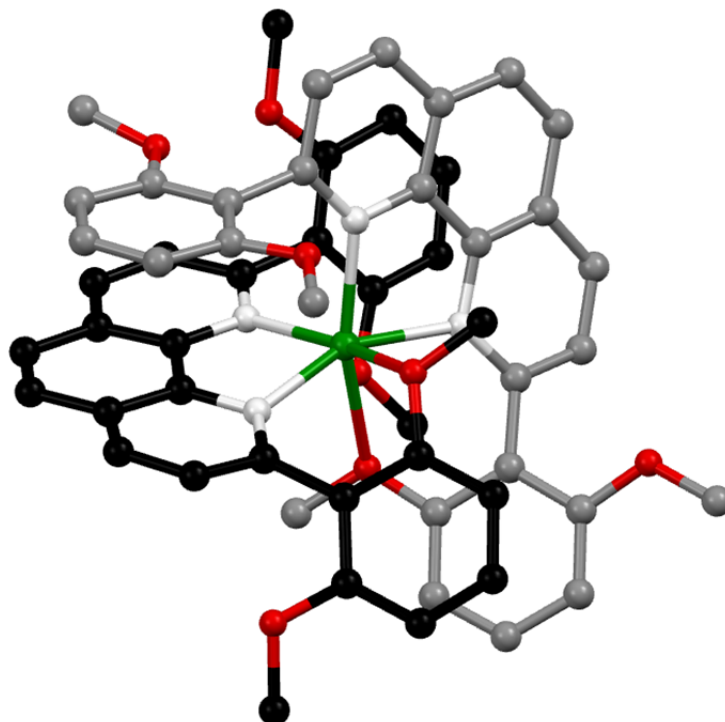


Abbildung 72: Kristallstruktur von zwei 2,9-Bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolineinheiten (**30**) mit Zink(II). Der Übersichtlichkeit halber wurden die Kohlenstoffatome des einen Liganden in grau, die des anderen in schwarz dargestellt. Die Wasserstoffatome sind nicht gezeigt. Farbcode: Kohlenstoff: schwarz/grau, Stickstoff: weiß, Zink: grün, Sauerstoff: rot.

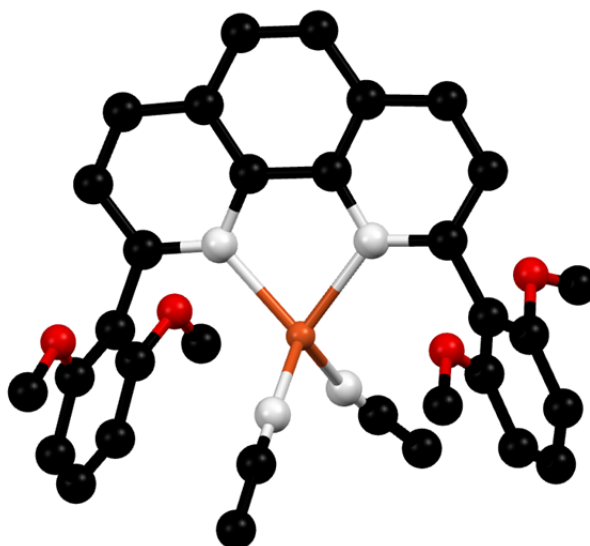


Abbildung 73: Kristallstruktur von 2,9-Bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin (**30**) mit Kupfer(I). Als weitere Liganden wird das zentrale Kupfer(I)ion von zwei Acetonitrilmolekülen koordiniert. Farbcode: Kohlenstoff: schwarz, Stickstoff: weiß, Sauerstoff: rot, Kupfer: orange. Die Wasserstoffatome sind nicht abgebildet.

5.2 Synthese von Metallkomplexen der peracetylierten Systeme 3, 5 und 7

Für die Synthese der benötigten Metallkomplexe wurde zunächst ermittelt, welche Metallionen für die Komplexierung in Frage kommen. Hierbei hatten sich in der Vergangenheit sowohl Kupfer(I)-, als auch Silber(I)- und Rhenium(I)-ionen als geeignet gezeigt.

Komplexierungsversuche des Rezeptors **3** mit Silber(I)-ionen scheiterten jedoch, es konnten im NMR-Spektrum für den Bipyridinbereich keine konkreten Signale ermittelt werden. Dies könnte daran liegen, dass Silber(I)-ionen eine große Affinität zu Schwefel besitzen und im konkreten Falle aus diesem Grunde nicht durch die Bipyridine, sondern von den Schwefeleinheiten des Thioharnstoffs komplexiert wurden.

Im Anschluss wurde getestet, ob eine Koordination von Rhenium(I) durch den Einsatz von Rhenium(I)pentacarbonylchlorid zum gewünschten Metallkomplex führt. Dies wurde trotz der oben angeführten Tatsache durchgeführt, dass eine Schaltung beim Einsatz von Rheniumsalzen nicht mehr möglich sein würde. Eine Untersuchung der Rezeptorgeometrie und der Bindungsstärke der Rezeptoren zu potentiellen Gastmolekülen sollte hierbei jedoch trotzdem möglich sein. Aber auch in diesem Fall waren im NMR-Spektrum keine diskreten Signale im Bipyridinbereich sichtbar. Hierbei könnte es sich um einen ähnlichen Grund wie beim Einsatz von Silber(I)-ionen handeln; Rhenium besitzt ebenfalls eine sehr hohe Affinität zu Schwefel.

Um einen weiteren Versuch der Komplexierung von Rhenium(I)-ionen möglich zu machen, wurde 4,4-Diisothiocyanatobipyridin **19a** mit Rhenium(I)pentacarbonylchlorid zur Reaktion gebracht, um im Anschluss die Synthese des Rezeptors mit peracetyliertem 6-Aminocyclodextrin durchzuführen und so die Komplexierung auf diesem Wege einzuleiten. Die Reaktion mit 4,4-Diisothiocyanatobipyridin verlief sehr langsam, erst nach zehntägigem Erhitzen der beiden Komponenten auf 40°C in Chloroform konnte das gewünschte Produkt mit vollständigem Umsatz erhalten werden. Durch langsame Verdampfung des Lösungsmittels bildeten sich rötliche Kristalle, welche durch Röntgenkristallstrukturanalyse untersucht wurden. Es handelt sich um einen oktaedrischen Komplex, bei dem sich die verbliebenen drei Carbonylliganden in facialer Konfiguration befinden (Abbildung 74).

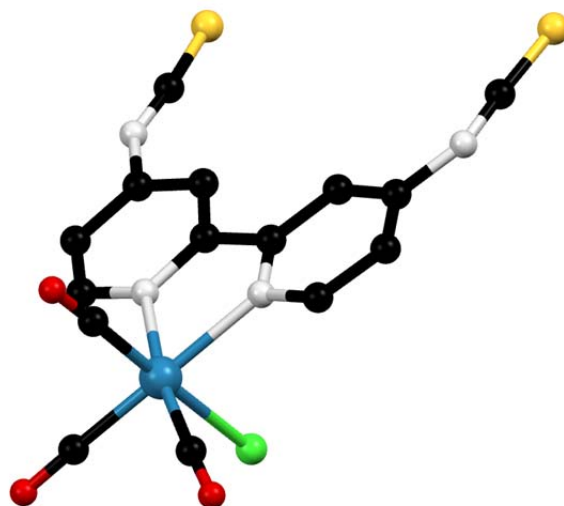


Abbildung 74: Röntgenkristallstruktur von Tricarbonyl-(4,4'-diisothiocyanatobipyridin)-rhenium(I)chlorid. Atomfarben: Kohlenstoff: Schwarz; Stickstoff: Weiß, Sauerstoff: Rot, Schwefel: Gelb, Chlor: Grün, Rhenium: Petrol. Die Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber nicht abgebildet.

Eine Reaktion des erhaltenen Rheniumkomplexes mit peracetyliertem 6-Aminocyclodextrin konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden, der gewünschte Komplex wurde laut Massenspektrum nicht erhalten.

Als weitere potentielle Effektoren wurden nun Kupfer(I)-ionen und Zink(II)-ionen getestet. Zink(II) bietet hierbei den Vorteil, dass es nicht – wie es bei Kupfer(I) der Fall ist – an Luft oxidiert und so auch in wässrigen Systemen ohne Probleme zu handhaben ist. Für Komplexierungen wurden Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)hexafluorophosphat und Zink(II)triflat eingesetzt. Hexafluorophosphat und Triflat wurden deswegen als Gegenionen ausgewählt, da es sich bei ihnen um nicht-koordinierende Anionen handelt. Das Kation steht also für eine Koordination durch die Bipyridineinheiten zur Verfügung. Als Lösungsmittel wurde jeweils eine 1:1-Mischung von Benzol und Acetonitril verwandt.

5.2a) Metallkomplexe des Rezeptors **3**

Nach Zugabe von Zink(II)triflat zu einer Lösung des Rezeptors **3** und Erhitzen der Lösung auf 40°C für eine Stunde konnte eine deutlich Verschiebung der Bipyridin-Signale im ¹H-NMR-Spektrum registriert werden. Es wurde lediglich ein Signalsatz beobachtet, daher wurde von einem 2:1-Komplex (Rezeptor : Zink(II)) ausgegangen (Abbildung 75). Eine

massenspektrometrische Untersuchung zeigte sowohl ein Signal für einen 1:1-, als auch für einen 2:1-Komplex, wobei davon ausgegangen werden kann, dass es sich bei dem 1:1-Komplex um ein Fragment des 2:1-Komplexes handelt, welches sich unter den Bedingungen des ESI-Prozesses bildet.

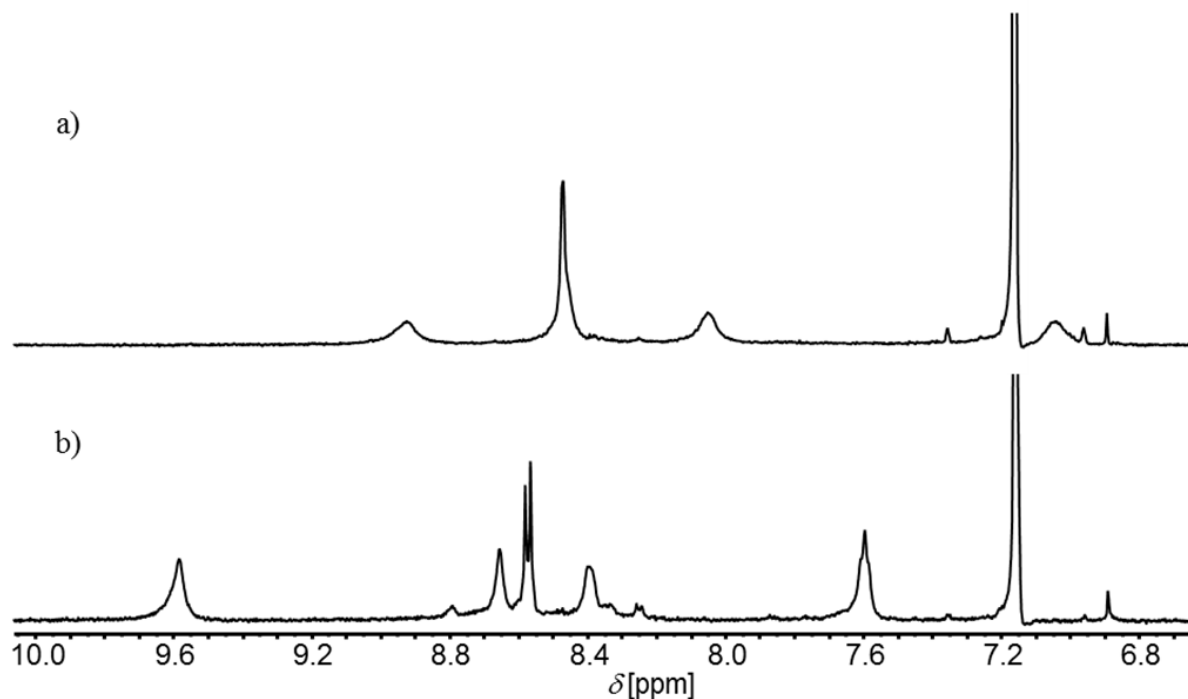


Abbildung 75: Vergleich der Aromatenbereiche der ¹H-Messungen von a) Rezeptor **3** und b) **3** + Zn²⁺ in C₆D₆ : MeCN (1:1).

Die Zugabe von Kupfer(I)hexafluorophosphat verursachte eine grünliche Färbung der resultierenden Lösung. Dies wies darauf hin, dass das eingesetzte Kupfer(I)salz zu Kupfer(II) oxidiert war. ¹H-NMR bestätigte diese Vermutung: es konnten keine scharfen Signale erkannt werden. Dies liegt daran, dass Kupfer(II) paramagnetisch und damit nicht geeignet für die Untersuchung mittels NMR-Spektroskopie ist. Prinzipiell ist eine Untersuchung dieser Komplexe möglich, beispielsweise durch massenspektrometrische Messungen; da jedoch für die Charakterisierung des Bindungsverhaltens NMR-Verfahren genutzt werden sollten, wurde der Komplex nicht weiter untersucht.

Um die gewünschte 1:1-Stöchiometrie zu erhalten, wurde nun der zuvor synthetisierte Phenanthrolinegegenligand zunächst mit Zink(II)triflat bzw. mit Kupfer(I)hexafluorophosphat zusammengegeben. Hierbei konnte bei der Kupfer(I)-Lösung ein Farbumschlag zu gelb

beobachtet werden. Nun wurden diese Lösungen jeweils zu einem Äquivalent des Rezeptors gegeben und für eine Stunde bei 40°C gerührt. Hierbei entstand im Falle des Kupfer(I)-Salzes eine tiefrote Lösung. Dies wies darauf hin, dass keine Oxidation zu Kupfer(II) stattgefunden hatte.

Die ^1H -NMR-Untersuchungen ergaben, dass sowohl im Falle des Zink(II)-Salzes als auch beim Einsatz von Kupfer(I) ein 1:1:1-Komplex (Rezeptor : Metallion : Phenanthrolinegegenligand) entstanden war (Abbildung 76). Dieses Ergebnis wurde noch einmal durch massenspektrometrische Untersuchungen untermauert. Dies bedeutet also, dass durch den Einsatz des Phenanthrolinegegenliganden und seiner Dimethoxyphenylsubstituenten die Oxidation von Kupfer(I) zu Kupfer(II) verhindert werden kann, was einen weiteren Vorteil dieser Liganden darstellt.

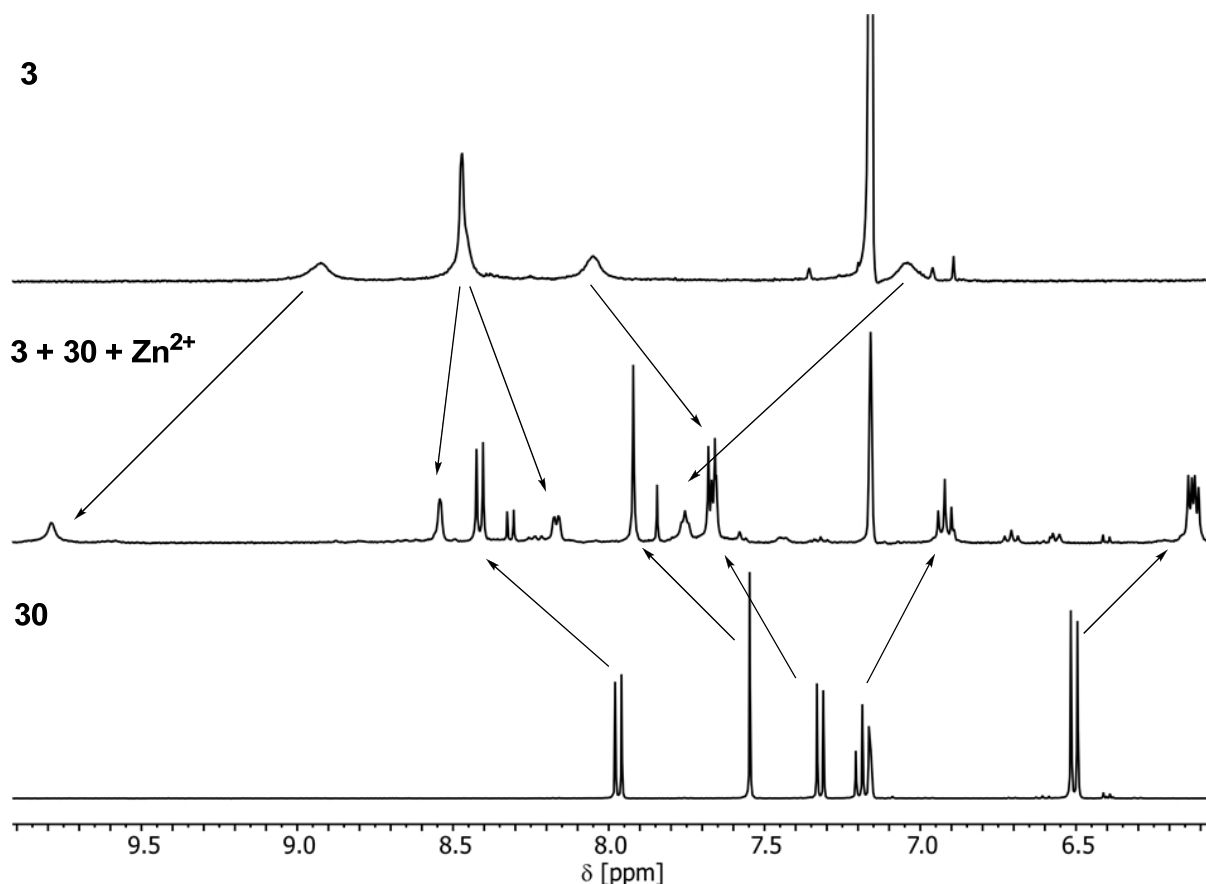


Abbildung 76: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **3** (oben), Phenanthrolinegegenligand **30** (unten) und dem gemischten Zink(II)-Komplex (Mitte).

5.2b) Metallkomplexe des Rezeptors **5**

Bei der Herstellung der Metallkomplexe des Rezeptors **5** konnte auf die abschirmende Wirkung des Phenanthrolinegegenliganden verzichtet werden, da das Metallion im Falle einer Bindung an das zentrale Bipyridin bereits durch die Cyclodextrine abgeschirmt wird und die Koordination eines zweiten Rezeptormoleküls daher sehr unwahrscheinlich ist (Abbildung 77).

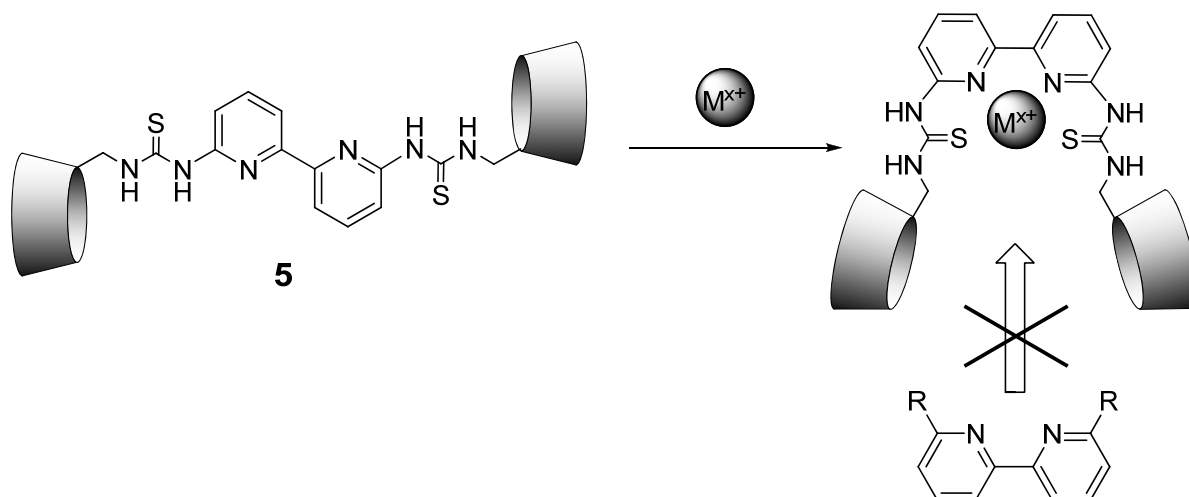


Abbildung 77: Schema der Metallkoordination des Rezeptors **5** und der damit verbundenen Abschirmung des Metallions vor weiteren Liganden.

Nach der Zugabe von Zink(II)-triflat und dem anschließenden Erwärmen der Lösung konnte bei NMR-spektroskopischen Untersuchungen durch die Verschiebungen der Bipyridinsignale eine Komplexbildung nachgewiesen werden (Abbildung 78). Nun stellte sich die Frage, ob sich tatsächlich nur ein 1:1-Komplex gebildet worden war. Mittels Massenspektrometrie wurden lediglich Signale für einen 1:1-Komplex gefunden; im höheren Massenbereich traten keine nennenswerten Signale auf. Dies unterstützt die vorherige Vermutung der Formierung eines 1:1-Komplexes.

Die Zugabe von Kupfer(I)hexafluorophosphat zur Rezeptorlösung verursachte eine tiefrote Färbung, daher konnte erneut davon ausgegangen werden, dass keine Oxidation zu Kupfer(II) stattgefunden hatte. Das ^1H -NMR zeigte wie auch im Falle der Komplexbildung mit Zink eine Verschiebung der Signale des Bipyridins an. Im Massenspektrum konnten nur Signale des 1:1-Komplexes gefunden werden.

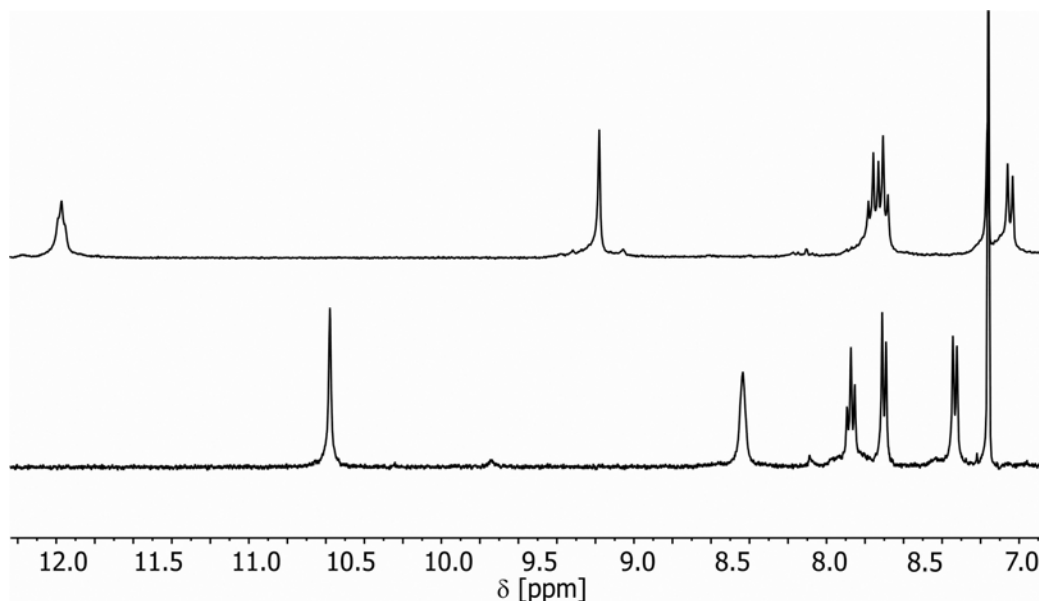


Abbildung 78: Vergleich der Aromatenbereiche der ¹H-NMR-Spektren von **5** (oben) und **5+Zn²⁺** (unten).

Es fiel auf, dass die Kupfer(I)-ionen der Komplexe von Rezeptor **3** ohne den Zusatz des Phenanthrolinliganden sofort zu Kupfer(II) oxidiert wurden, mit Phenanthrolin war der Komplex jedoch, wie oben bereits erwähnt, stabil. Das Kupfer in Rezeptor **5** oxidierte jedoch auch ohne Phenanthrolin nicht; hier sind die Kupfer(I)-ionen wohl durch die sterisch anspruchsvollen Cyclodextrineinheiten vor Oxidation geschützt.

5.2c) Metallkomplexe des Rezeptors **7**

Komplexe des Rezeptors **7** zu erhalten, erwies sich als deutlich schwieriger. Durch die 4,6'-Substitution des Bipyridins ist es wohl nicht möglich, den sterisch anspruchsvollen Phenanthrolinliganden als zweiten Liganden einzusetzen, zumal auch die Acetatgruppen des Cyclodextrins dies zusätzlich behindern. Die analytischen Daten aus ¹H-NMR-Messungen zeigen beim Einsatz von des Phenanthrolinliganden **30** und Zink(II)-ionen keine definierte Struktur an, der gewünschte Komplex konnte in massenspektrometrischen Messungen nicht gefunden werden. Wurde Kupfer(I) allein mit dem Rezeptor zusammengegeben, fand eine sofortige Oxidation der Kupfer(I)-ionen statt; mit dem Phenanthrolinegegenliganden konnten im ¹H-NMR-Spektrum nur die Signale für den Kupfer(I)-Komplex des Phenanthrolins ausgemacht werden.

Wurde nur Zink(II) mit dem Rezeptor zusammengegeben, wurden im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum definierte Signale erhalten (Abbildung 79); das Massenspektrum zeigte für den entsprechenden 2:1-Komplex (Rezeptor : Zn^{2+}) ein Signal, wenn auch mit sehr geringer Intensität (Abbildung 80).

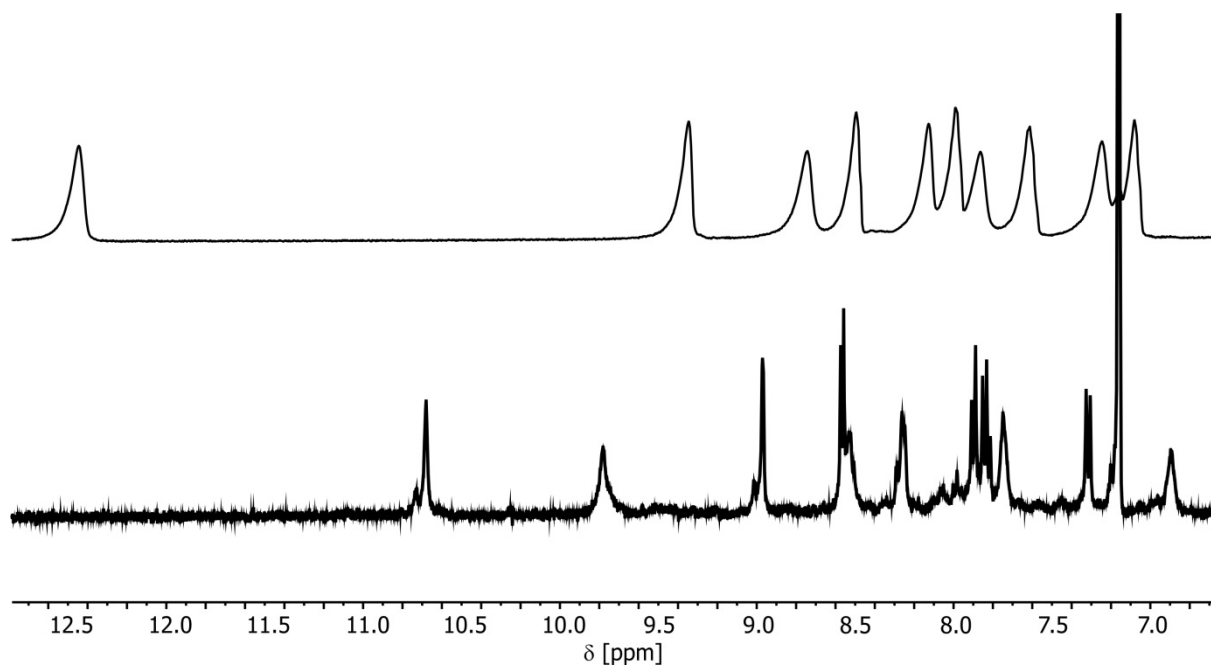


Abbildung 79: Vergleich der erhaltenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Aromatenbereich) von **7** (oben) und $(\mathbf{7})_2\text{Zn}^{2+}$ (unten).

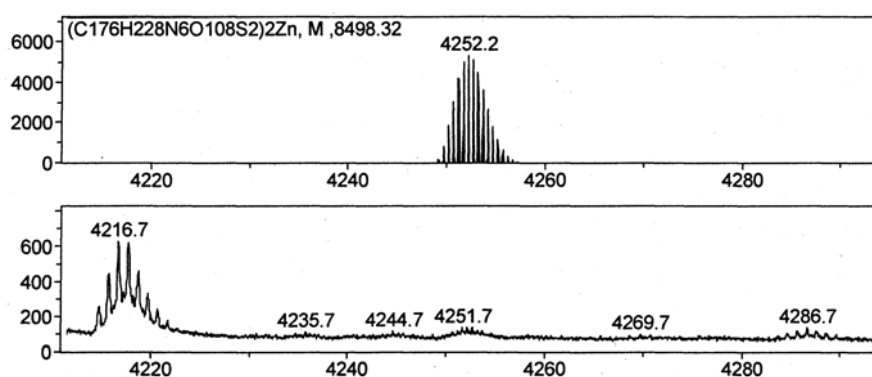


Abbildung 80: Massenspektrum (ESI(+)) des Komplexes $(\mathbf{7})_2\text{Zn}^{2+}$, oben: berechnet, unten: erhalten.

Die Ergebnisse der Komplexierungsversuche der Systeme **3**, **5** und **7** lassen sich also wie folgt zusammenfassen: Kupfer(I) und Zink(II) eignen sich zunächst sehr gut als Effektoren, es ließen sich für die Systeme **3** und **5** die gewünschten 1:1-Komplexe herstellen. Lediglich für Rezeptorsystem **7** scheinen diese Ionen keine gute Eignung als Effektoren zu besitzen, hier muss noch weiter nach passenden Möglichkeiten gesucht werden.

5.3 Synthese von Metallkomplexen der entschützten Systeme 4, 6 und 8

Noch deutlich interessanter als die Metallkomplexe in organischen Lösungsmitteln sind im Hinblick auf die spätere Anwendbarkeit die Metallkomplexe der Rezeptorsysteme in wässrigen Systemen. Da sich Kupfer(I) in diesen Medien aufgrund seiner hohen Oxidationsempfindlichkeit nur bedingt eignet, lag hierbei zunächst nur der Einsatz von Zink(II) im Fokus; für diese Zwecke wurde erneut Zink(II)triflat eingesetzt. Als Lösungsmittel diente Wasser. Um die Komplexierung zu erleichtern, wurden die Lösungen nach dem Zusammengeben der Substanzen eine Stunde bei 40°C gerührt.

5.3a) Metallkomplexe des Rezeptorsystems 4

Nach der Zugabe von Zink(II)triflat zu einer Lösung von **4** in Deuteriumoxid und dem einstündigen Erhitzen auf 40°C konnte eine deutliche Verschiebung der Bipyridinsignale im ¹H-NMR beobachtet werden. Auch das erhaltene Massenspektrum wies auf eine erfolgreiche Komplexierung des Rezeptors durch Zink(II) hin; es zeigte sich, dass ein 2:1-Komplex gebildet worden war.

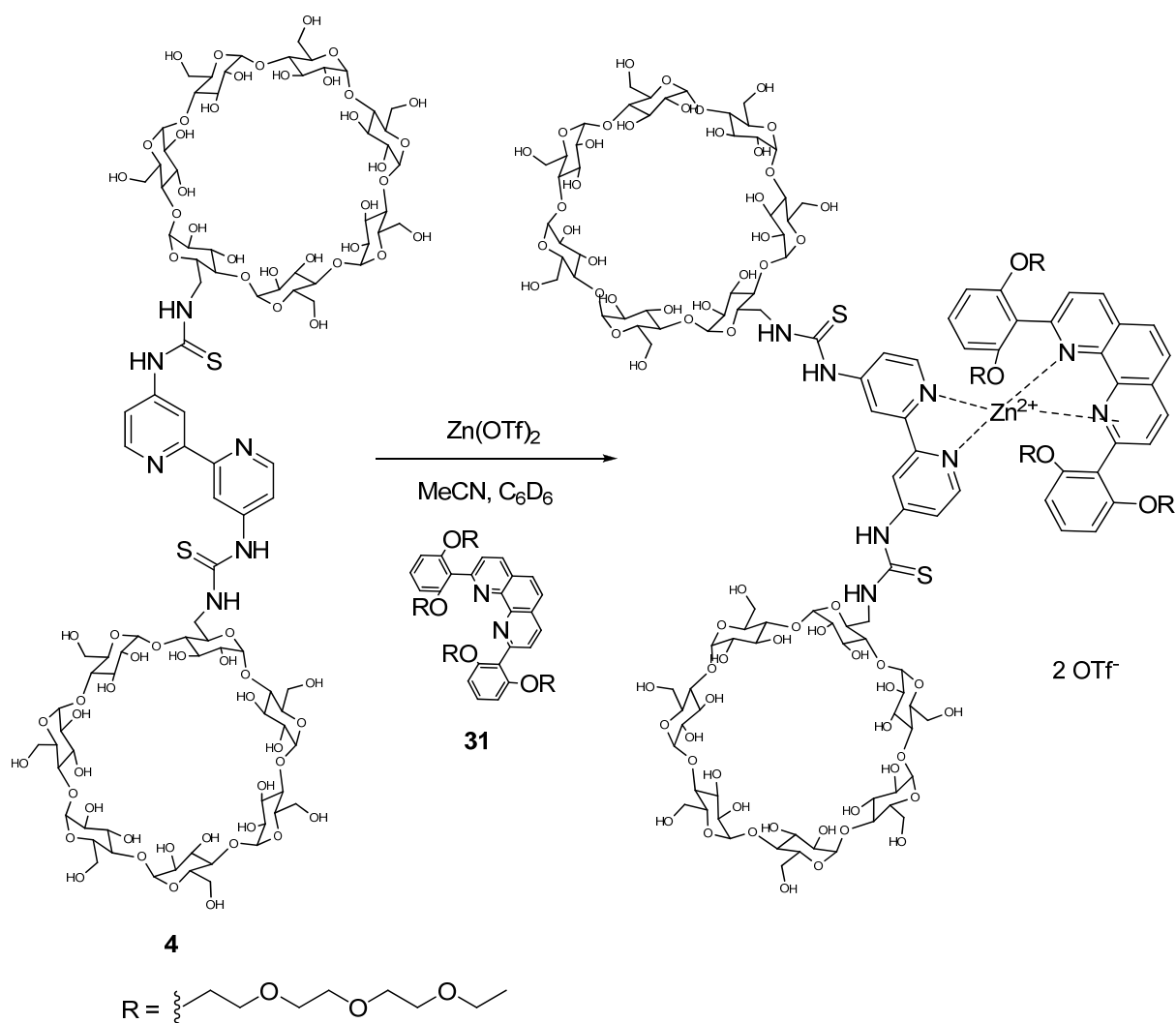


Abbildung 81: Reaktionsschema der Komplexbildung von **4** mittels Zink(II)triflat und dem Phenanthrolinegegenliganden **31**.

Interessant war nun, ob auch im wässrigen System durch den Einsatz des Phenanthrolinegegenliganden **31** ein 1:1:1-Komplex (**4** : **31** : Zn^{2+}) gelänge (Abbildung 81). Erfreulicherweise konnte die gewünschte Komplexbildung sowohl im $^1\text{H-NMR}$ - (Abbildung 82), als auch im Massenspektrum beobachtet werden.

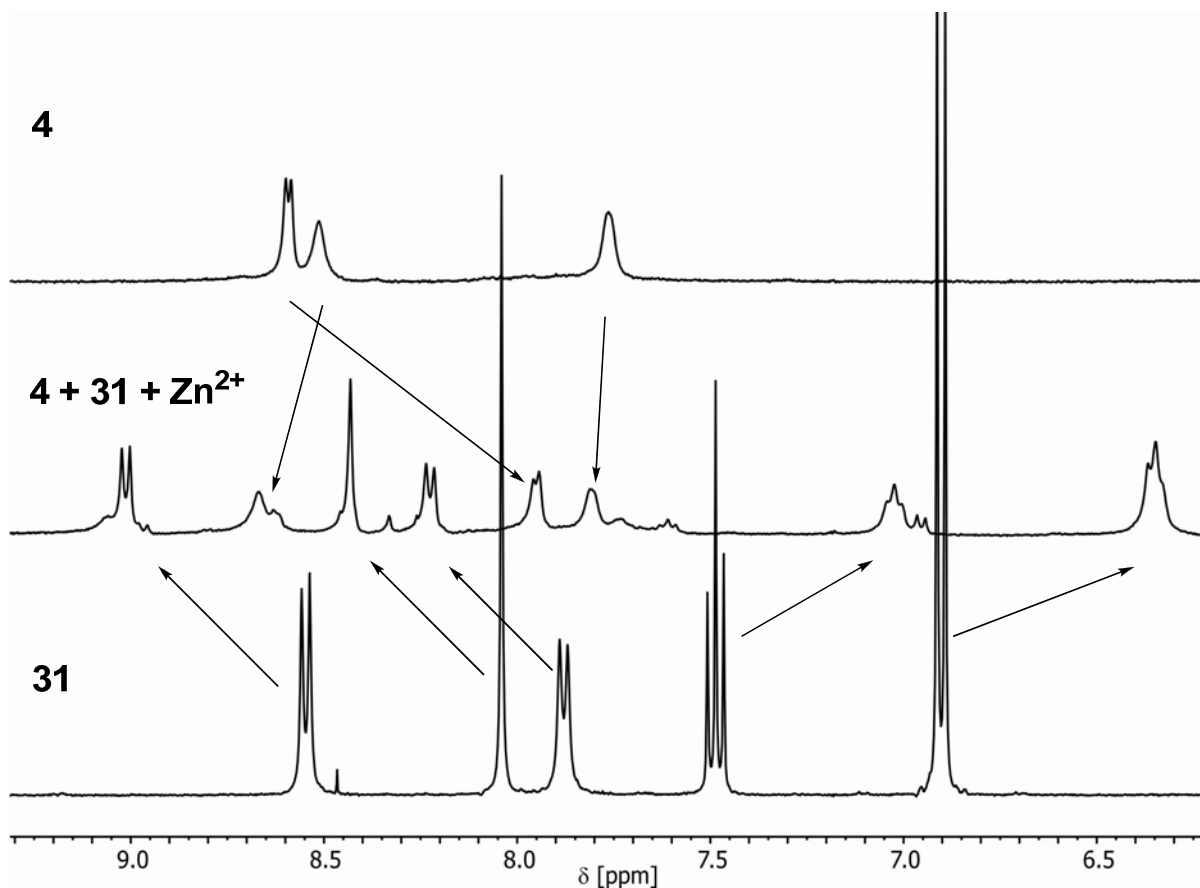


Abbildung 82: Vergleich der aromatischen Regionen der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **4** (oben), Phenanthrolinegelegenligand (unten) und dem gemischten Zink(II)-Komplex (Mitte).

5.3b) Metallkomplexe des Rezeptorsystems **6**

Die Komplexierung von System **6** hingegen zeigte ein unerwartetes Verhalten: selbst durch den Einsatz großer Mengen des Zink(II)-Salzes (Verhältnis Rezeptor : Zink(II) 1:10) und dem Erhöhen der Reaktionsdauer auf mehrere Stunde sowie der Reaktionszeit auf 80°C ließ sich in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren keine signifikante Verschiebung der Bipyridinsignale erkennen. Das Massenspektrum zeigte zwar das gewünschte Signal bei $m/z = 1301.3$, es kann jedoch aufgrund der NMR-spektroskopischen Untersuchungen davon ausgegangen werden, dass es sich nur um ein Addukt handelte, welches sich durch den großen Zink(II)-Überschuss gebildet hatte.

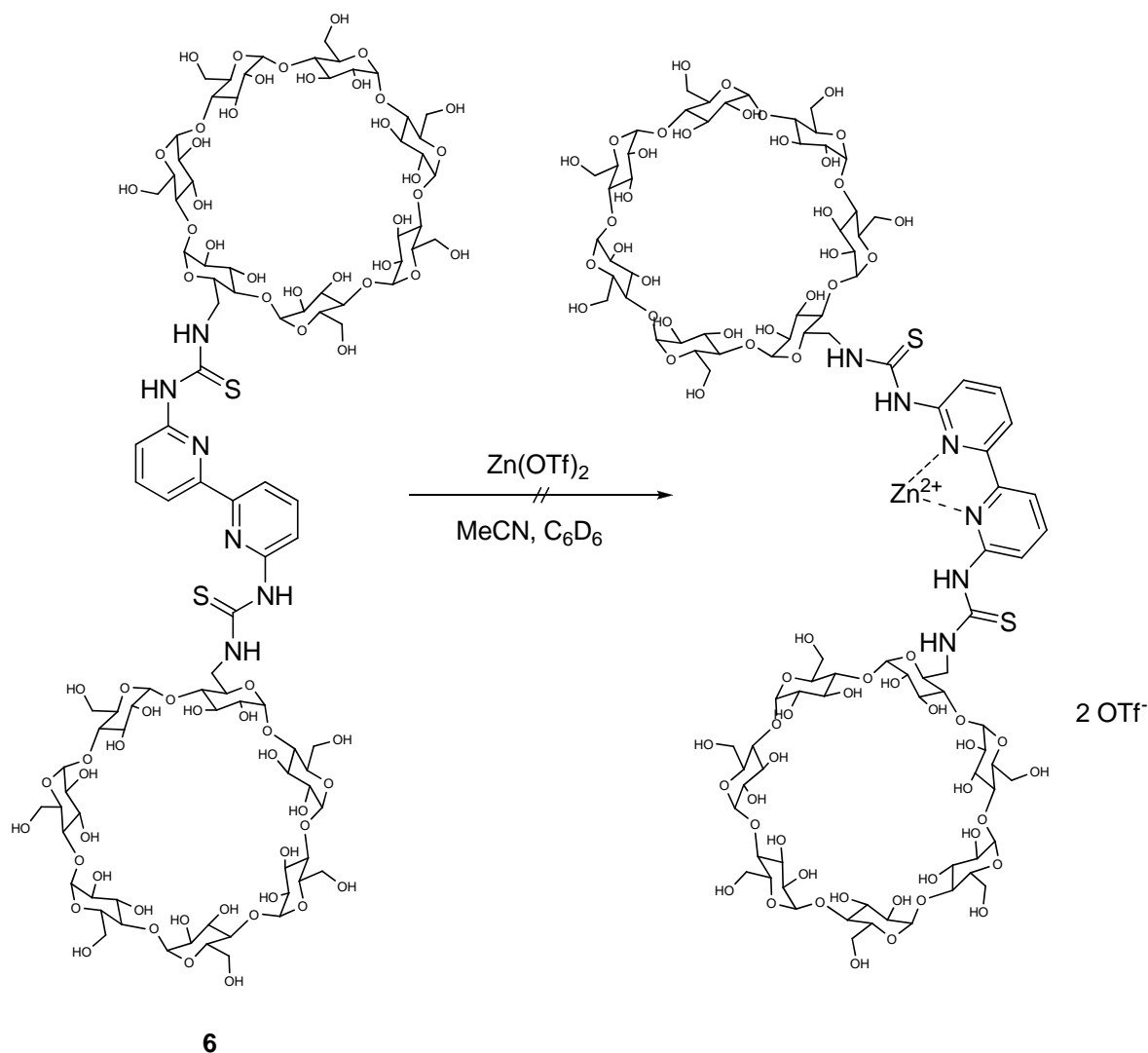


Abbildung 83: Schema der nicht geglückten Komplexierung von **6** durch Zink(II).

Aufgrund dieser Beobachtung wurde nach einer Alternative zu Zink(II) für dieses System gesucht, darunter auch Palladium (II). Palladium(II)-Salze wurden bereits in der Vergangenheit mehrfach als Metallion zur Koordination durch Bipyridine in wässrigen Lösungen verwendet.^[124-126] Nach der Zugabe von Palladium(II)nitrat zur Rezeptorlösung zeigte sich eine deutliche Verschiebung der ¹H-NMR-Signale des Bipyridins; auch der Farbumschlag von hellbraun nach dunkelrotbraun wies auf eine Komplexbildung hin. Das erhaltene ¹H-NMR-Spektrum wies jedoch nicht nur einen, sondern mehrere Signalsätze für das Bipyridinsystem auf. Nach Zugabe von insgesamt vier Äquivalenten Palladium(II) änderte sich das Spektrum auch durch weitere Zugabe nicht weiter, es waren jedoch noch immer mehrere Signalsätze des Bipyridins zu erkennen. Das Massenspektrum

enthält nicht das gewünschte Signal des zweifach geladenen Komplexes bei $m/z = 1322$, sondern eines bei $m/z = 1316$, welches ich leider nicht zuordnen kann. Es muss also davon ausgegangen werden, dass sich der Palladiumkomplex nicht gebildet hat und daher kein geeigneter Effektor für dieses System gefunden werden konnte.

5.3c) Metallkomplexe des Rezeptorsystems **8**

Nach den unbefriedigenden Ergebnissen, die bei der Herstellung von Metallkomplexen des Systems **7** erreicht worden waren, war es sehr interessant, ob durch die Entfernung der sterisch sehr abschirmenden Acetylgruppen nun eine Komplexierung durch Zink(II) möglich ist.

Zunächst wurde die Komplexierung ohne Zugabe des Phenanthrolinegegenliganden **31** getestet. Hierbei zeigte sich, dass mehrere Spezies entstehen, das $^1\text{H-NMR}$ zeigte im Aromatenbereich eine größere Anzahl sehr breiter Signale, die nicht eindeutig zuordenbar waren.

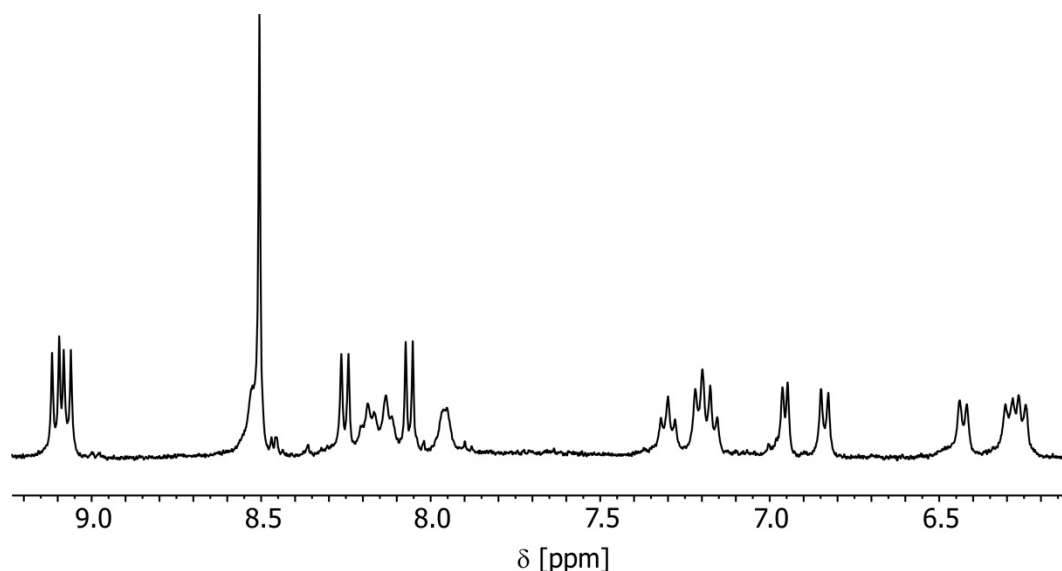


Abbildung 84: Aromatenbereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Komplexes **(8)+(31)+Zn²⁺**.

Trotz dieser Ergebnisse wurde die Formierung eines 1:1:1-Komplexes **(8)+(31)+Zn²⁺** getestet. Erfreulicherweise waren die im $^1\text{H-NMR}$ auftretenden Signale dem gewünschten Komplex

zuzuordnen. Es zeigte sich des Weiteren, dass sich dadurch, dass System **8** nicht die hohe Symmetrie der beiden anderen Systeme aufweist, der Signalsatz des Phenanthrolinegegenliganden **31** aufspaltet (Abbildung 81).

Die Synthese der Metallkomplexe der Systeme **4**, **6** und **8** können also wie folgt zusammengefasst werden: Zink(II)+(31) ist für die Rezeptoren **4** und **8** ein guter Effektor, in beiden Fällen konnten die gewünschten 1:1-Komplexe synthetisiert werden. Die Komplexierung von Rezeptor **6** gelang weder mit Zink(II) noch mit Palladium(II), sodass hier noch weiter nach dem gewünschten Effektor gesucht werden muss (Zusammenfassung: Tabelle 1).

















	Kupfer(I)	Zink(II)	Palladium(II)
System 3 (4,4'-Bipy, organisch)			Nicht getestet
System 3 + Phenanthrolin 30			Nicht getestet
System 5 (6,6'-Bipy, organisch)			Nicht getestet
System 7 (4,6'-Bipy, organisch)			Nicht getestet
System 7 + Phenanthrolin 30			Nicht getestet
System 4 (4,4'-Bipy, wässrig)	Nicht getestet		Nicht getestet
System 4 + Phenanthrolin 31	Nicht getestet		Nicht getestet
System 6 (6,6'-Bipy, wässrig)	Nicht getestet		
System 8 (4,6'-Bipy, wässrig)	Nicht getestet		Nicht getestet
System 8 + Phenanthrolin 31	Nicht getestet		Nicht getestet

Tabelle 1: Ergebnisse der Komplexierungsversuche der Rezeptoren **3**, **5** und **7** bzw. **4**, **6** und **8** mit Kupfer(I), Zink(II) und Palladium(II) bzw. deren Phenanthrolinkomplexen.

6. Evaluierung des Bindungsverhaltens der allosterischen Rezeptoren

6.1 Suche nach geeigneten Gastsubstraten

Um geeignete Gastmoleküle für die hergestellten Rezeptoren bzw. deren Metallkomplexe zu finden, wurden zunächst mittels Literaturrecherche Naturstoffe ausgewählt, die aufgrund ihrer Größe in die Systeme passen sollten (die synthetisierten Systeme besitzen laut theoretischer Rechnungen ungefähr ein Rezeptorvolumen von drei Cyclodextrineinheiten, d.h. in etwa 1000 \AA^3) und von denen bereits β -Cyclodextrinkomplexe nachgewiesen worden waren. Im Anschluss wurden diese Substrate durch theoretische Rechnungen (Spartan, PM6, semiempirisch) auf ihre Bindungsfähigkeit mit den Systemen überprüft. Wichtig ist hierbei, dass die Naturstoffe im Modell 1:1-Komplexe mit dem Rezeptor bilden, da die allosterische Wirkweise ansonsten nicht zum Tragen kommt. Auch ihre chemischen Eigenschaften – vor allem die Löslichkeit in verschiedenen Lösungsmittelgemischen und ihre Stabilität – wurden getestet. Durch das Testen konnten mehrere Naturstoffe, die von ihrer Größe her als vielversprechend eingestuft worden waren, von vorneherein ausgeschlossen werden. Ein Beispiel hierfür ist β -Carotin, welches derart empfindlich gegen Licht und Luftsauerstoff ist, dass eine Blindprobe, welche bei der Ermittlung der Bindungskonstante per NMR nötig ist und die nur den reinen Gast enthält, bereits nach kürzester Zeit in der NMR-Messung keine Signale des Moleküls mehr erkennen ließ. Interessant wären in diesem Zusammenhang Untersuchungen, die eine mögliche Verlängerung der Lebensdauer solcher empfindlicher Moleküle durch die synthetisierten Systeme prüfen, wie es von reinen Cyclodextrinen bereits bekannt ist.^[127, 128] Da sich diese Arbeit jedoch in erster Linie mit der Ermittlung von Bindungskonstanten beschäftigen sollte, wurden solche Untersuchungen in diesem Rahmen nicht durchgeführt und bleiben späteren Forschungen überlassen.

Als geeignete Gastmoleküle wurden Capsaicin, Testosteron und Cholecalciferol (Vitamin D₃) ermittelt (Abbildung 85).

Capsaicin, welches beispielsweise in Chilischoten vorkommt, ist ein sehr interessanter Naturstoff. Chilipflanzen produzieren es, weil es antimikrobielle Wirkung zeigt und somit ihre Samen vor Befall durch Bakterien oder Pilze schützen kann. Doch auch gegen Insekten kann

es eingesetzt werden, was es zu einem sehr interessanten Forschungsobjekt für Anwendungen im landwirtschaftlichen Bereich macht.^[129] Im Körper stimuliert es Rezeptoren, die ansonsten von Hitze angesprochen werden und verursacht so das Empfinden von „scharf“; es wird jedoch auch in Wärmepflastern zur Muskelrelaxation eingesetzt. Neben dieser Wirkung steht Capsaicin im Fokus der Krebsforschung, weil es möglicherweise das Tumorwachstum hemmen kann.^[130] Auch eine blutdrucksenkende Wirkung wurde nachgewiesen.^[131] Capsaicin bildet bekanntermaßen Komplexe mit β -Cyclodextrin, in der Literatur ist ein 1:1-Komplex mit einer Bindungskonstante von 1187 M^{-1} beschrieben.^[132]

Testosteron (Kunstwort aus lat. testis: Hoden und Steroid^[133]) kommt als vorwiegend männliches Sexualhormon vor allem in Hodengewebe vor. Es fördert die Spermien- und Körperhaarproduktion und verursacht eine Steigerung der Libido sowie dominante und aggressive Verhaltensweisen.^[134, 135] In der Literatur finden sich die Angaben, dass Testosteron 3:2-^[136] oder 2:1-Komplexe^[137] (Cyclodextrin : Testosteron) mit β -Cyclodextrin und 1:1-Komplexe mit dem größeren Hydroxypropyl- β -cyclodextrin bildet.^[138] Generell sind Cyclodextrine gute Wirtmoleküle für Steroide.^[139]

Cholecalciferol (Vitamin D₃) nimmt im menschlichen Stoffwechsel eine immens wichtige Rolle ein. So ist eine Unterversorgung mit Vitamin D₃ beispielsweise ein Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten^[140] und steht im Verdacht, Autoimmunkrankheiten wie Multiple Sklerose auszulösen.^[141, 142] Es regelt im Körper den Calciumspiegel und Knochenaufbau. Die Bezeichnung „Vitamin“ ist jedoch irreführend, es kann im Körper durch die Einwirkung von UV-B-Licht auf die Haut aus 7-Dehydrocholesterol gebildet werden.^[143] Cholecalciferol bildet 2:1-Komplexe (Cyclodextrin : Cholecalciferol) mit β -Cyclodextrin. Nach einer erfolgreichen Komplexierung konnte eine deutlich größere Licht- und Thermostabilität nachgewiesen werden.^[127]

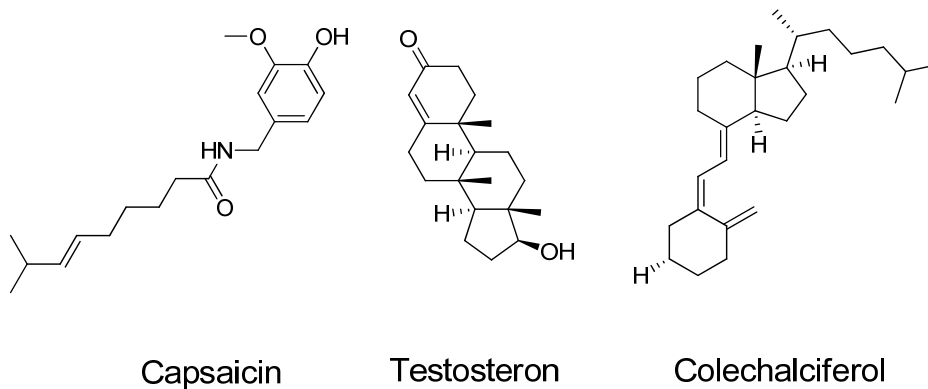


Abbildung 85: Strukturformeln von Capsaicin, Testosteron und Cholecalciferol (Vitamin D₃).

6.2 Job-Plot zur Bestimmung der Stöchiometrie – Theoretische Grundlagen

Um eine spätere Analyse der Bindungskonstanten zu ermöglichen, ist es wichtig, das stöchiometrische Verhältnis von Gast- zu Wirtmolekül zu kennen. Dieses Verhältnis kann durch Anwendung des sogenannten „Job-Plots“ (oder auch „Method of continuous variation“) ermittelt werden, welche 1928 von *Paul Job* entwickelt wurde.^[144] Dies wird erreicht durch Variation der Konzentrationen der beiden Partner (bei gleichbleibender Gesamtkonzentration) und Beobachtung einer für eines der beiden Moleküle charakteristischen Größe (z.B. NMR-Shifts oder IR-Banden).

Folgende Grundlagen sind für diese Methode wichtig:

Die Bildung eines Komplexes K aus einem Gastmolekül G und n Wirtmolekülen W kann durch folgende Gleichung beschrieben werden:

$$(1) k = \frac{[K]}{[G] \times [W]^n}$$

[G] und [W] sind hierbei die Konzentrationen des freien Gastes und Wirtes, k ist die Gleichgewichtskonstante. Diese Konzentrationen können zu den Gesamtkonzentrationen [G]_t und [W]_t in Verbindung gesetzt werden:

$$(2) [G] = [G]_t - [K]$$

$$(3) [W] = [W]_t - n \times [K]$$

Wird die Gesamtkonzentration der beiden Spezies G und W konstant gehalten:

$$[G]_t + [W]_t = M$$

und das Verhältnis $r = \frac{[G]_t}{[G]_t + [W]_t}$ von 0 bis 1 variiert (durch Ansetzen äquimolarer Lösungen und dem Mischen dieser Lösungen zum gewünschten Verhältnis r), können folgende Gleichungen erhalten werden:

$$(4) [G] = r \times M - [K]$$

$$(5) [W] = M \times (1 - r) - n \times [K]$$

Für einen bestimmten Wert von r wird die absolute Konzentration von K ein Maximum erreichen ($\frac{d[K]}{dr} = 0$). Die Gleichungen (1), (4) und (5) werden entsprechend angepasst:

$$(6) [W] \times \frac{d[G]}{dr} + n \times [G] \times \frac{d[W]}{dr} = 0$$

$$(7) \frac{d[G]}{dr} = M$$

$$(8) \frac{d[W]}{dr} = -M$$

Rekombination dieser Gleichungen führt dazu, dass gilt: $r = \frac{1}{n+1}$, unabhängig von M oder k. Wird also ein Wert, der direkt mit der Konzentration von K zusammenhängt, gegen r aufgetragen, wird dessen Maximalwert bei $r = \frac{1}{n+1}$ auftreten.

Bei Komplexen, in denen ein schneller Austausch von freiem Zustand und gebundenem Zustand des Gastes erfolgt, werden bei NMR-Messungen nur gemittelte Signale erhalten. Der Unterschied eines dieser Signale zu dem entsprechenden Signal des freien Gastes wird als $\Delta\delta_{\text{obs}}$ bezeichnet. Wird $\Delta\delta_{\text{obs}} \times [G]_t$ gegen Werte von r aufgetragen, so kann an der Lage des Maximums n bestimmt werden. Liegt das Maximum beispielsweise bei $r = 0.5$, so beträgt $n = 1$, liegt der Wert bei 0.33, gilt $n = 2$, usw.

6.3 Anwendung des Job-Plots

Im vorliegenden Fall wurde die Stöchiometrie der Wirt-Gast-Komplexe von Rezeptorsystem **4** mit Capsaicin und die von Rezeptorsystem **4** mit Zink(II), Phenanthrolinegegenligand und Capsaicin bestimmt. Betrachtet wurde die ^1H -NMR-Verschiebung der terminalen Methylgruppen des Capsaicins (Abbildung 86; Abbildung 87). Beide ermittelten Kurvenverläufe weisen eine Parabelform auf, deren Scheitelpunkt bei $x = 0.5$ liegt (Abbildung 88). Damit konnte die Stöchiometrie als 1:1 bestimmt werden.

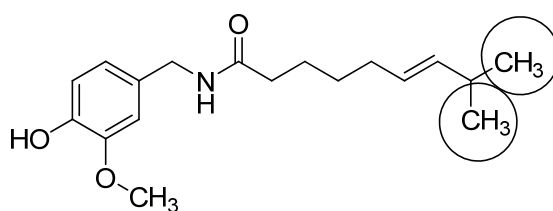


Abbildung 86: Strukturformel von Capsaicin, markierte Methylgruppen wurden untersucht.

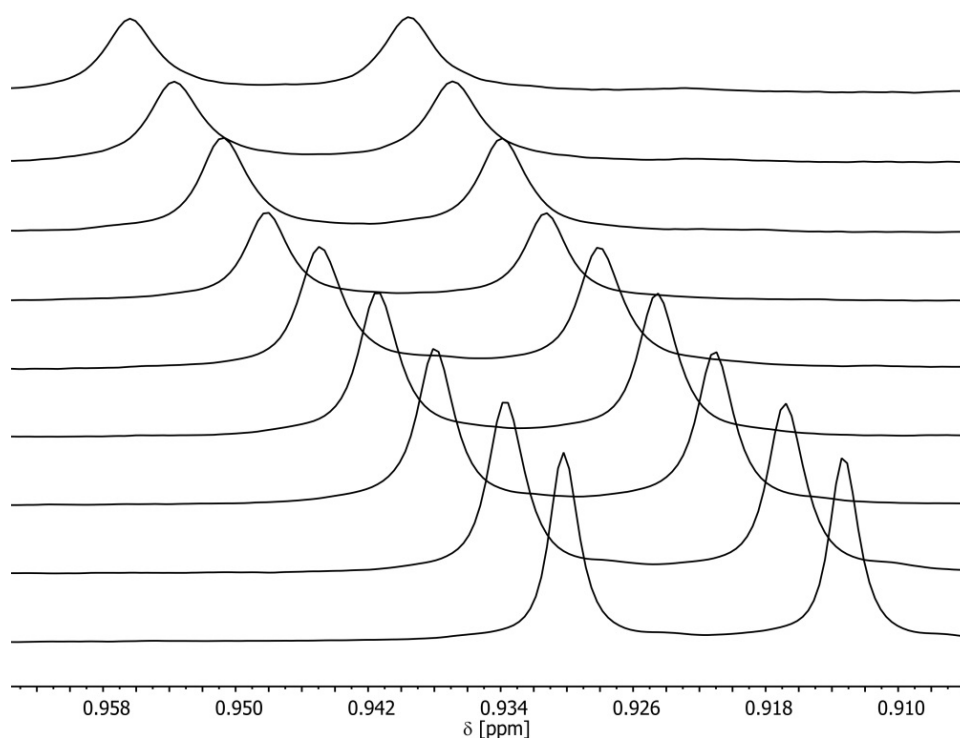


Abbildung 87: Kontinuierliche Verschiebung der ^1H -NMR-Signale der Methylgruppen des Capsaicins im Rahmen des Job-Plots, vom Verhältnis Wirt : Gast = 0:1 (unten) bis 8:2 (oben) (hier: **4** mit Zink(II), Phenanthrolinegegenligand **31** und Capsaicin).

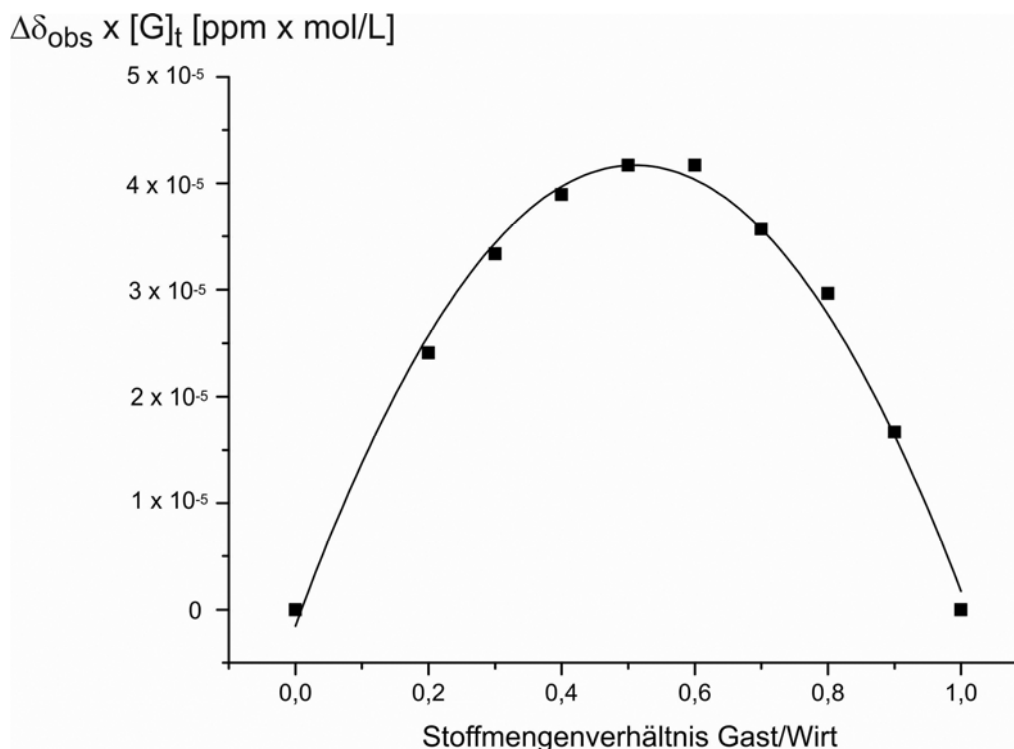


Abbildung 88: Graphische Darstellung der ermittelten Werte des Job-Plots (hier: **4** mit Zink(II), Phenanthrolinegegenligand **31** und Capsaicin). Der Scheitelpunkt liegt bei 0.5, was auf eine 1:1-Stöchiometrie hinweist.

Die ermittelten Werte stimmen mit den aus theoretischen Rechnungen erhaltenen Molekülgeometrien überein, die für eine 1:1-Stöchiometrie eine ideale Passform des Rezeptors für Capsaicin zeigen (Abbildung 89).

Auch für den unkomplexierten Rezeptor wurde eine 1:1 Stöchiometrie erhalten. Dies weist darauf hin, dass das Capsaicin alleine ebenfalls in der Lage ist, die Schaltung vom „off“- in den „on“-Zustand zu erreichen. Diese Vermutung wurde mittels ¹H-NMR-Untersuchungen bestätigt, die zeigen, dass sich die Bipyridinsignale von **4** durch den Zusatz von Capsaicin verschieben, was eine Schaltung vermuten lässt (Abbildung 90). Trotz dieser teilweisen Schaltung ohne zusätzlichen Effektor ist jedoch nach der Zugabe eines Metallions mit einer höheren Bindungskonstante zu rechnen, da die Vororganisation durch die Komplexbildung deutlich höher und die Gastaufnahme dadurch erleichtert ist.

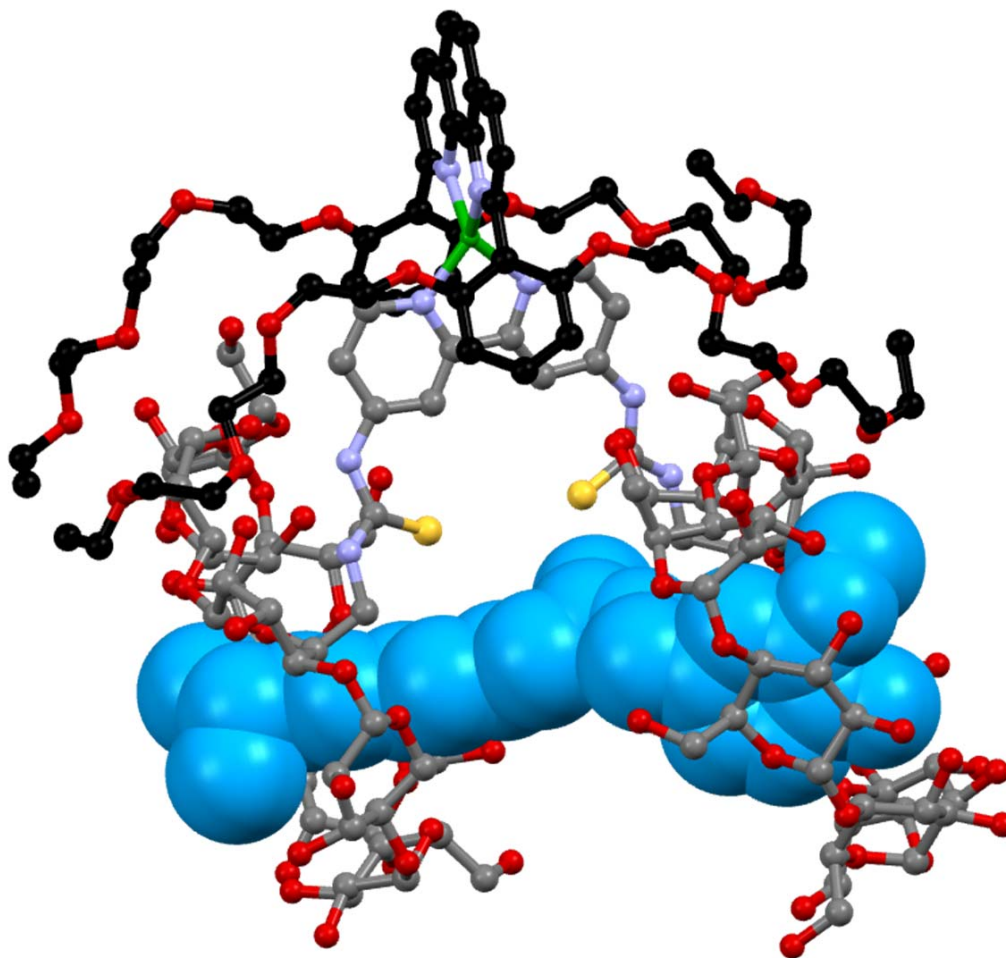


Abbildung 89: Modell des Komplexes ((4)+(31)+Zn²⁺) mit Capsaicin auf Basis von semiempirischen PM6-Rechnungen. Zur Übersichtlichkeit ist das Capsaicin in blau, die Kohlenstoffatome von **31** in schwarz und die Kohlenstoffatome von **4** in grau dargestellt. Die Wasserstoffatome sind nicht gezeigt. Sonstiger Farbcode: Zink(II): grün, Stickstoff: petrol, Schwefel: gelb, Sauerstoff: rot.

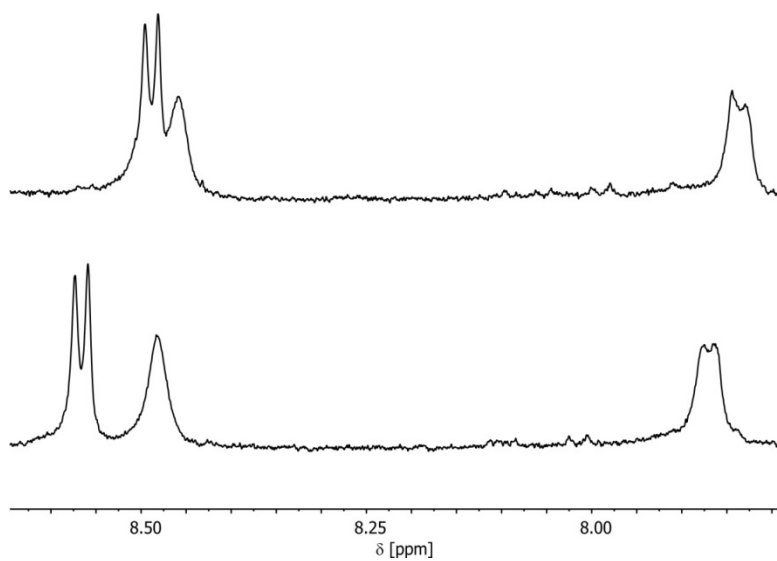


Abbildung 90: Vergleich der Aromatenbereiche der ¹H-NMR-Spektren von **4** (unten) und einer 1:1-Mischung von **4** mit Capsaicin (oben).

6.4 Berechnung der Bindungskonstanten – Theoretische Grundlagen

Zur Ermittlung der Bindungskonstanten gibt es, je nachdem, ob die Austauschrate des Gastes zwischen gebundenem und nicht gebundenem Zustand schnell oder langsam im Vergleich zur NMR-Messung ist, zwei verschiedene Varianten. Langsamer Austausch bedeutet, dass man im NMR-Spektrum zwei Signalsätze des Gastes erhält: einen für den gebundenen, einen für den ungebundenen Zustand. Ist die Austauschrate jedoch sehr schnell im Vergleich zur NMR-Messung, erhält man nur ein gemittelttes Signal für beide Zustände.

In dem Fall, dass ein langsamer Austausch vorliegt, kann durch Integration der beiden Signale deren Verhältnis bestimmt und in das Massenwirkungsgesetz eingesetzt werden. Dies ermöglicht die direkte Bestimmung der Bindungskonstanten. Im Falle des schnellen Austausches ist dies nicht möglich, graphische Methoden können jedoch verwandt werden, um trotzdem eine Berechnung der Konstanten möglich zu machen.

Bei 1:1-Komplexen ($n=1$) kann die Bindungskonstante k durch graphische Methoden unter Benutzung von NMR-Daten ermittelt werden. Hierbei sind sowohl lineare als auch nichtlineare Möglichkeiten gängig.

Ist $\Delta\delta_c$ der Sättigungsshift, also die NMR-Shift-Differenz des freien Gastes und der Gastsignale des reinen Komplexes, gilt:

$$(9) [K] = \frac{\Delta\delta_{obs} [G]_t}{\Delta\delta_c}$$

1. Lineare Betrachtung: Die *Benesi-Hildebrand-Methode*

Wird eine Spezies im Überschuss zugesetzt, so dass z.B. gilt: $[W] \approx [W]_t$, kann Gleichung (1) wie folgt geschrieben werden:

$$(10) [K] = k[W]_t([G]_t - [K])$$

Nach Kombination der Gleichungen (9) und (10) und weiterer Umformung gilt:

$$(11) \Delta\delta_{obs} = \frac{k [W]_t \Delta\delta_c}{1+k[W]_t}$$

Nach der Methode, die 1949 von *Benesi* und *Hildebrand* entwickelt wurde,^[145] wird diese Gleichung umgeformt zu:

$$(12) \frac{1}{\Delta\delta_{obs}} = \frac{1}{k \Delta\delta_c} \times \frac{1}{[W]_t} + \frac{1}{\Delta\delta_c}$$

Nach der Auftragung von $(\Delta\delta_{obs})^{-1}$ gegen $([W]_t)^{-1}$ wird eine Gerade mit der Steigung $(k \times \Delta\delta_c)^{-1}$ und dem y-Achsenabschnitt $(\Delta\delta_c)^{-1}$ erhalten. Die Division des Achsenabschnittes durch die Steigung führt zur Bindungskonstante k .

2. Nichtlineare Betrachtung:

Um eine größere Genauigkeit zu erhalten, können die Daten auch ohne lineare Vereinfachung behandelt werden. Dazu werden die Gleichungen (1), (2) und (3) kombiniert:

$$(13) k = \frac{[K]}{([G]_t - [K])([W]_t - [K])}$$

Nach dem Auflösen der Gleichung nach der Komplexkonzentration ergibt sich:

$$(14) [K] = \frac{1}{2} \left([W]_t + [G]_t + \frac{1}{k} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \left([W]_t + [G]_t + \frac{1}{k} \right)^2 - [W]_t [G]_t}$$

Zusammen mit Gleichung (9) gilt dann weiterhin:

$$(15) \Delta\delta_{obs} = \frac{\Delta\delta_c}{[G]_t} \left(\frac{1}{2} \left([G]_t + [W]_t + \frac{1}{k} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \left([G]_t + [W]_t + \frac{1}{k} \right)^2 - [G]_t [W]_t} \right)$$

Nach Auflösen nach k wird daraus erhalten (genaue mathematische Beschreibung im Anhang):

$$(16) k = \frac{\Delta\delta_c \Delta\delta_{obs}}{(\Delta\delta_{obs} - \Delta\delta_c)([G]_t \Delta\delta_{obs} - [W]_t \Delta\delta_c)}$$

Nach dem Auftragen von $\Delta\delta_{obs}$ gegen $[W]_t$ wird mittels nichtlinearen Fits an Gleichung (17) der Sättigungshift $\Delta\delta_c$ ($\rightarrow a = (\Delta\delta_c)^{-1}$) erhalten.

$$(17) y = \frac{x}{ax+b}$$

Dieser kann nun in Gleichung (16) eingesetzt und damit die Bindungskonstante k bestimmt werden.

6.5 Ermittlung der Bindungskonstanten von Capsaicin mit den peracetylierten Systemen 3 und 5

Für die peracetylierten Systeme **3** und **5** wurden nun die Bindungskonstanten zu Capsaicin bestimmt. System **7** wurde hierbei nicht betrachtet, da kein geeigneter Effektor für eine 1:1-Koordination gefunden werden konnte (siehe oben).

Alle Bindungsexperimente wurden im Lösungsmittel Deuteriochloroform durchgeführt. Die Konzentration an Capsaicin wurde in allen Proben gleichgehalten ($c = 0.0006538 \text{ mol/L}$) und die Konzentration des Rezeptors bzw. dessen Zink(II)komplex mit dem Phenanthrolinegegenliganden von ein- bis sieben- oder achtfacher Menge des eingesetzten Capsaicins variiert (durch Eindampfen der Lösung und Hinzufügen der entsprechenden Menge der Rezeptorlösung und anschließendem Auffüllen mit Deuteriochloroform). Die erhaltenen Werte wurden mit einem Standard von Capsaicin ohne Rezeptor verglichen und so die entsprechenden $\Delta\delta_{\text{obs}}$ -Werte ermittelt. Diese wurden nun mittels eines entsprechenden Fitprogramms (Origin Pro 8 G) gegen die Konzentration aufgetragen und an Gleichung (17) angefitet. Der erhaltene Wert für $\Delta\delta_c$ wurde in Gleichung (16) eingesetzt und k für alle erhaltenen Werte berechnet. Zuletzt wurde ein k -Durchschnittswert ermittelt.

Hierbei wurden nur die Zinkkomplexe betrachtet, da die Kupferkomplexe aufgrund der sehr langen Dauer des Experimentes zu oxidationsgefährdet wären.

6.5a) Ermittlung der Bindungskonstante des Systems **3** mit Capsaicin

Zunächst wurde die Bindungsfähigkeit des Rezeptors **3** bezüglich Capsaicin untersucht. Hierbei war es natürlich interessant, ob überhaupt eine Bindung zwischen dem Rezeptorsystem und dem potentiellen Gastmolekül zustande kommt. Diese Bindung konnte durch die Verschiebung der ^1H -NMR-Signale der terminalen Methylgruppen des Capsaicins bei der Zugabe von **3** veranschaulicht werden (Abbildung 91). Nun wurde anhand dieser Verschiebungen die Bindungskonstante bestimmt. Die Konstante wurde für den reinen Rezeptor als $30 \pm 5 \text{ L/mol}$ bestimmt. Nun wurde im Vergleich dazu die Bindungskonstante zwischen dem Rezeptor und Capsaicin nach Zugabe von Zink(II)triflat und Phenanthrolinegegenligand ermittelt. Durch die zu erwartende Schaltung vom „off“- in den

„on“-Zustand wurde für diesen Fall eine höhere Bindungskonstante prognostiziert. Mit $210 \pm 10 \text{ L/mol}$ wurde eine beinahe achtfach höhere Bindungskonstante ermittelt, was deutlich für eine erfolgreiche Schaltung spricht.

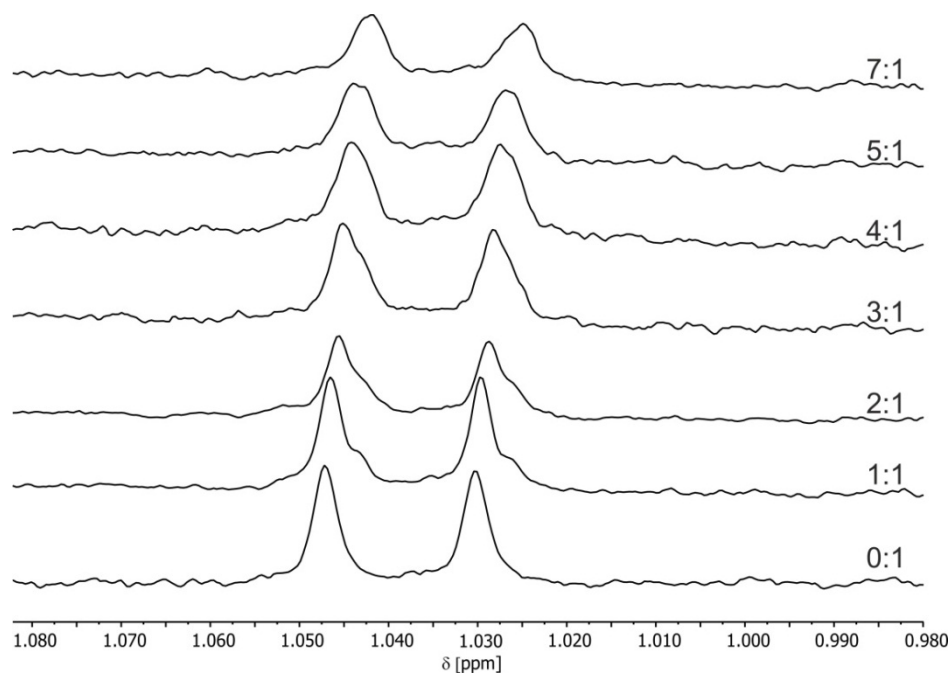


Abbildung 91: Verschiebung der ^1H -NMR-Signale der terminalen Methylgruppen des Capsaicins bei Zugabe von $3+\text{Zn}(\text{OTf})_2+\text{Phenanthroline}$ gegenligand **30**. Gezeigt sind die Verhältnisse von Wirt zu Gast von 0:1 (unten) bis 7:1 (oben).

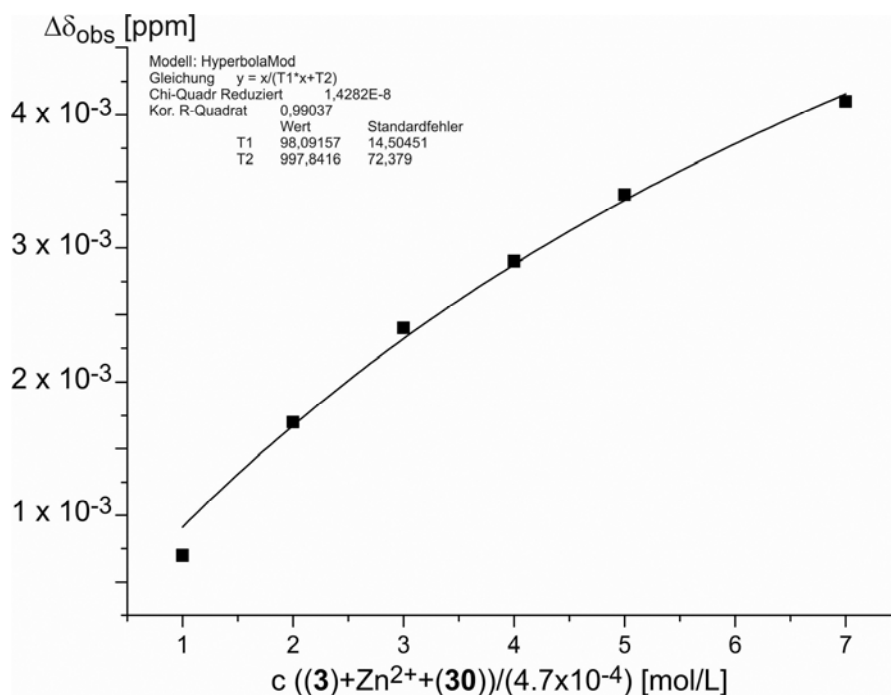


Abbildung 92: Auftragung der ermittelten Daten der Titration von Capsaicin mit $3+\text{Zn}(\text{OTf})_2+\text{Phenanthroline}$ gegenligand **30** und entsprechende Fitkurve.

6.5b) Ermittlung der Bindungskonstante des Systems **5** mit Capsaicin

Für das Rezeptorsystem **5** wurde obiger Versuch unter den gleichen Bedingungen wiederholt. Auch hier wurde eine deutliche Vergrößerung der Bindungskonstante vom unkomplexierten „off“-Zustand zum komplexierten „on“-Zustand erwartet. Für den reinen Rezeptor **5** mit Capsaicin wurde eine Bindungskonstante von 55 L/mol ermittelt, der Zinkkomplex besaß eine Bindungskonstante von 670 ± 40 L/mol zum Capsaicin. Hier zeigt sich der positive Effekt der Schaltung also noch eindrucksvoller als bei Rezeptor **3**, es wurde eine über zwölffach höhere Bindungskonstante ermittelt.

Da diese Experimente in einem organischen Lösungsmittel (Deuteriochloroform) durchgeführt wurden, in dem Capsaicin sehr gut löslich ist, sind die erwarteten Bindungskonstanten in wässrigen Medien, in denen Capsaicin nur schlecht löslich ist, deutlich höher. Die Kavitäten der Cyclodextrine besitzen einen hydrophoben Charakter und somit sollte das Bestreben des Capsaicinmoleküls, sich in die Kavität einzulagern, um einiges stärker sein als in Chloroform. Des Weiteren sind die Kavitäten von **3**, **5** und **7** durch die Acetylgruppen deutlich kleiner als die der unfunctionalisierten Cyclodextrine.

6.6 Bestimmung der Bindungskonstanten der wasserlöslichen Rezeptorsysteme 4 und 8

Für die Bestimmung der Bindungskonstanten mittels der oben beschriebenen Methode ist eine Standardprobe des potentiellen Gastmoleküls in der gleichen Konzentration und im gleichen Lösungsmittel wie im späteren Experiment notwendig. Dies bedeutet, dass hierbei die eventuelle Förderung der Löslichkeit des Gastes durch das Wirtmolekül nicht greifen kann. Es ist daher notwendig, dass für das Bindungsexperiment ein Lösungsmittel bzw. ein Lösungsmittelgemisch gewählt wird, in dem das Gastmolekül in der entsprechenden Konzentration vollständig gelöst ist. Die Bindungsexperimente wurden aufgrund dessen nicht in reinem Wasser, sondern in Methanol/Wasser- (1:4) bzw. *N,N*-Dimethylformamid/Wasser-(1:2) Gemischen durchgeführt.

Trotz der oben angeführten Tatsache, dass für die Bindungsexperimente kein reines Wasser benutzt wurde, wurden deutlich höhere Bindungskonstanten als bei den Experimenten in Chloroform erwartet, da die Löslichkeit der Gastmoleküle in Chloroform enorm höher ist als in wässrigen Systemen, selbst wenn diese durch Zugabe von organischen Lösungsmitteln modifiziert wurden.

Die Messungen wurden so durchgeführt, dass eine Lösung des Rezeptormetallkomplexes (mit einem Überschuss des Zinksalzes von 4:1 bezüglich des Rezeptors) bzw. des reinen Rezeptors in Deuteriumoxid und eine Lösung des Gastmoleküls im entsprechenden organischen Lösungsmittel (Methanol bzw. *N,N*-Dimethylformamid) angesetzt wurden. Nun wurden die entsprechenden Mengen der beiden Komponenten in das jeweilige NMR-Röhrchen gefüllt und die restlichen Mengen Deuteriumoxid bzw. organisches Lösungsmittel hinzugegeben. Im Anschluss wurden die erhaltenen Proben für eine Stunde auf 40°C erhitzt, um die Komplexbildung bzw. die Bindung des Gastmoleküls durch das Rezeptorsystem zu ermöglichen. Nach Ende dieses Vorgangs wurden die Proben ¹H-NMR-spektroskopisch vermessen.

Um die Ergebnisse zu validieren bzw. um einen Einfluss der Gegenliganden bzw. des Effektors alleine auf die Verschiebung der Gastsignale auszuschließen, wurden weitere Tests durchgeführt (siehe 6.6e).

6.6a) Bestimmung der Bindungskonstanten für das System **4** mit Capsaicin

Die Bestimmung der Bindungskonstanten für das System **4** mit Capsaicin wurden in einem Lösungsmittelgemisch von Deuteriumoxid : Methanol-d₄ (4:1) durchgeführt. Die erhaltenen Signale der terminalen Methylgruppen des Capsaicins im ¹H-NMR wiesen nach der Zugabe des reinen Systems **4** deutliche Verschiebungen auf. Es konnte eine Bindungskonstante von 1380 ± 40 L/mol ermittelt werden, was – wie erwartet – eine erheblich bessere Bindung des Gastes zum Rezeptorsystem als im organischen Lösungsmittel beweist (dort: $k = 30 \pm 5 \text{ L/mol}$).

Spannend war nun, ob und wie sehr eine Zugabe des Metallions und die darauffolgende Schaltung in den „on“-Zustand die Bindungskonstante erhöhen würde. Auch bei dieser

Messung waren deutliche Verschiebungen im $^1\text{H-NMR}$ zu sehen (Abbildung 93). Die Bindungskonstante wurde als $7420 \pm 720 \text{ L/mol}$ ermittelt, was erneut eine deutliche Verstärkung der Bindung und einen eindrucksvollen Beweis für die erfolgreiche Schaltung darstellt. Auch der Vergleich zum organischen Lösungsmittel zeigt, dass die Bindung in wässriger Lösung erheblich stärker ist (dort: $k = 210 \pm 10 \text{ L/mol}$).

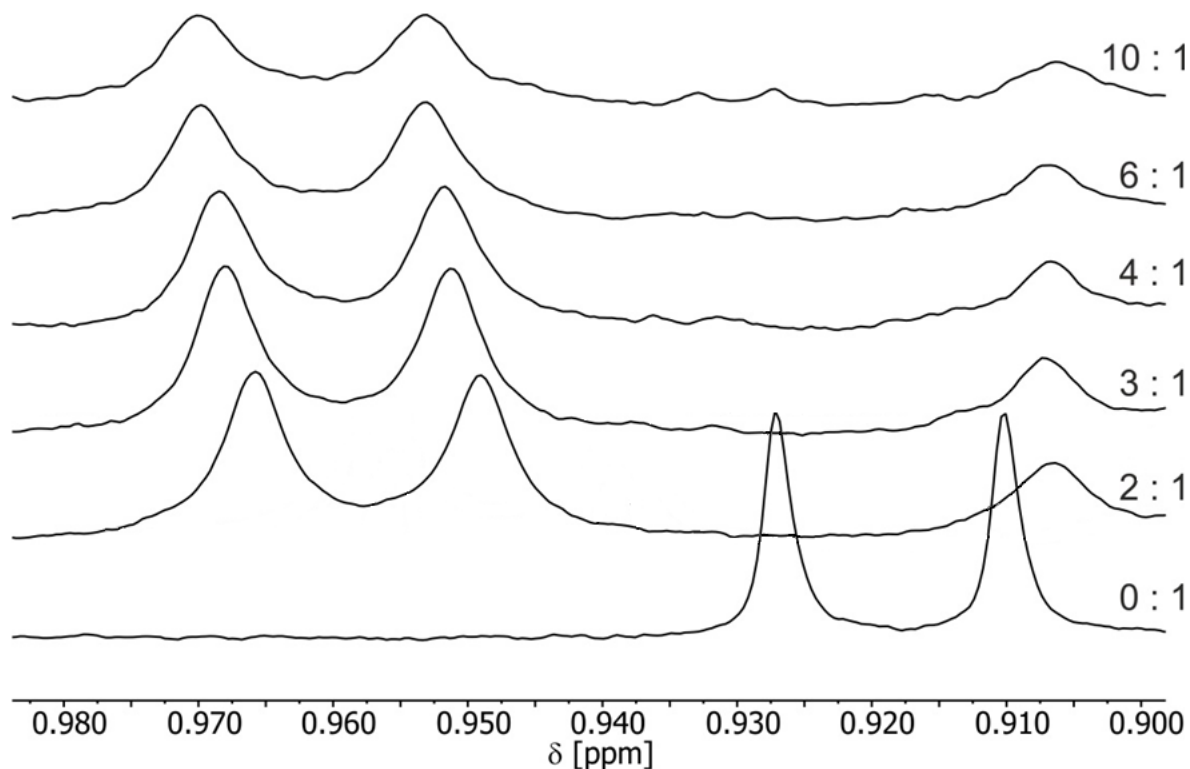


Abbildung 93: Verschiebung der $^1\text{H-NMR}$ -Signale der terminalen Methylgruppen des Capsaicins bei Zugabe von $4+\text{Zn}(\text{OTf})_2+\text{Phenanthroline}$ gegenligand **31**. Gezeigt sind die Verhältnisse von Wirt zu Gast von 0:1 (unten) bis 10:1 (oben).

Um die Schaltbarkeit auch vom „on“- in den „off“-Zustand zu überprüfen, wurde nun zu jeder Probe eine zehnfache Menge Dinatriummethylen-diamintetraacetat (EDTA) hinzugegeben, um das eingesetzte Zink(II) zu komplexieren und das System in den unkomplexierten Zustand zurückzuführen. Im Anschluss wurde erneut die Bindungskonstante zu Capsaicin gemessen. Mit einem Wert von $210 \pm 20 \text{ L/mol}$ lag sie deutlich unter dem zuvor ermittelten Wert, was auf eine erfolgreiche Schaltung in den „off“-Zustand hindeutet. Der Wert liegt jedoch auch unter dem ermittelten Wert für das reine System **4** (dort: $1380 \pm 40 \text{ L/mol}$). Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass sich durch

den sehr hohen Zusatz von EDTA dieses Molekül mit seiner Ethylendiaminbrücke in die Kavität des Cyclodextrins bringen und so mit dem Gastmolekül Capsaicin konkurrieren könnte. Ein weiteres Konkurrenz-Gastmolekül wäre auch der Phenanthrolinegegenligand.

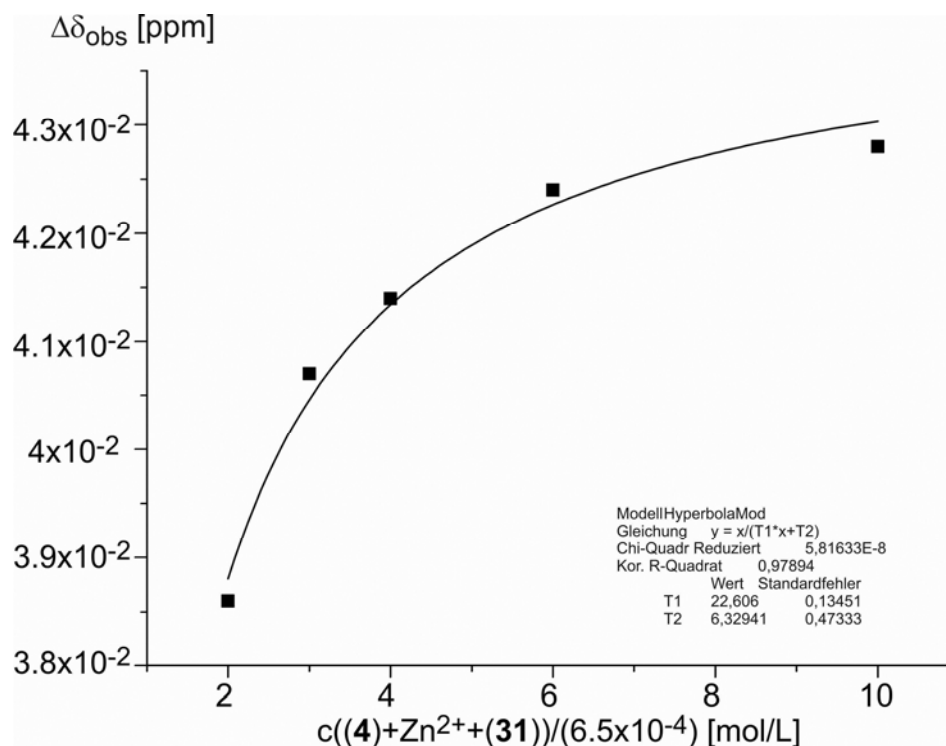


Abbildung 94: Auftragung der ermittelten Daten der Titration von Capsaicin mit **4**+Zn(OTf)₂+Phenanthrolinegegenligand **31** und entsprechende Fitkurve.

6.6b) Bestimmung der Bindungskonstanten für das System **4** mit Cholecalciferol

Die Experimente zur Bestimmung der Bindungskonstanten für das System **4** mit Cholecalciferol wurden aufgrund der zu geringen Löslichkeit des Gastmoleküls in einem Gemisch von Deuteriumoxid : *N,N*-Dimethylformamid (1:2) durchgeführt. Für den unkomplexierten Rezeptor wurde eine Bindungskonstante von 190 ± 10 L/mol ermittelt. Der komplexierte Rezeptor wies eine Bindungskonstante von 400 ± 10 L/mol auf, was erneut eine deutliche Erhöhung der Bindungsstärke darstellt. Die im Vergleich zu den Experimenten in Deuteriumoxid : Methanol deutlich geringeren Werte können ihren Ursprung zum einen in der schlechteren Bindung zu dem Rezeptor besitzen, zum anderen – und das ist der wahrscheinlich größere Beitrag – liegt die geringere Bindungskonstante wohl an der besseren Solvataion des Gastmoleküls in dem D₂O/DMF-Gemisch und der damit verbundenen geringeren Affinität zur Bindung in der Kavität des Rezeptorsystems.

6.6c) Bestimmung der Bindungskonstanten für das System **4** mit Testosteron

Für die Bestimmung der Bindungskonstanten für das System **4** mit Testosteron wurde erneut ein Lösungsmittelgemisch von Deuteriumoxid : Methanol-d₄ (4:1) genutzt. In der Blindprobe, die nur Testosteron enthielt, waren keine Probleme mit der Löslichkeit des Substrates zu erkennen. Wurde jedoch der Komplex **4+31+Zn²⁺** hinzugegeben, bildete sich ein Niederschlag. Dies könnte daran liegen, dass sich das im Vergleich zum Capsaicin deutlich größere Steroidgerüst des Testosterons nur in die weitere Öffnung des Cyclodextrins begibt; das heißt, es wird nicht von beiden Cyclodextrinen desselben Rezeptors gebunden, sondern es werden zwei Rezeptoren benötigt, um das Gastmolekül vollständig zu binden. Somit entstünde eine Polymerkette, die eine sehr schlechte Löslichkeit besitzt und somit aus der Lösung ausfällt (Abbildung 95).

Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, wäre also, die größeren Öffnungen der Cyclodextrine in Richtung des Testosterons zu richten, wie in den Systemen **1** und **2** angedacht. Dass eine solche Anordnung ein großes Potential besitzt, zeigten *Reinhoudt et al.*, die mit ihrem Bis-β-cyclodextrinrezeptor Salze der Gallensäuren, ebenfalls Steroide, teilweise um zwei Größenordnungen besser binden konnten, als reines β-Cyclodextrin dies vermochte (Abbildung 96).^[146]

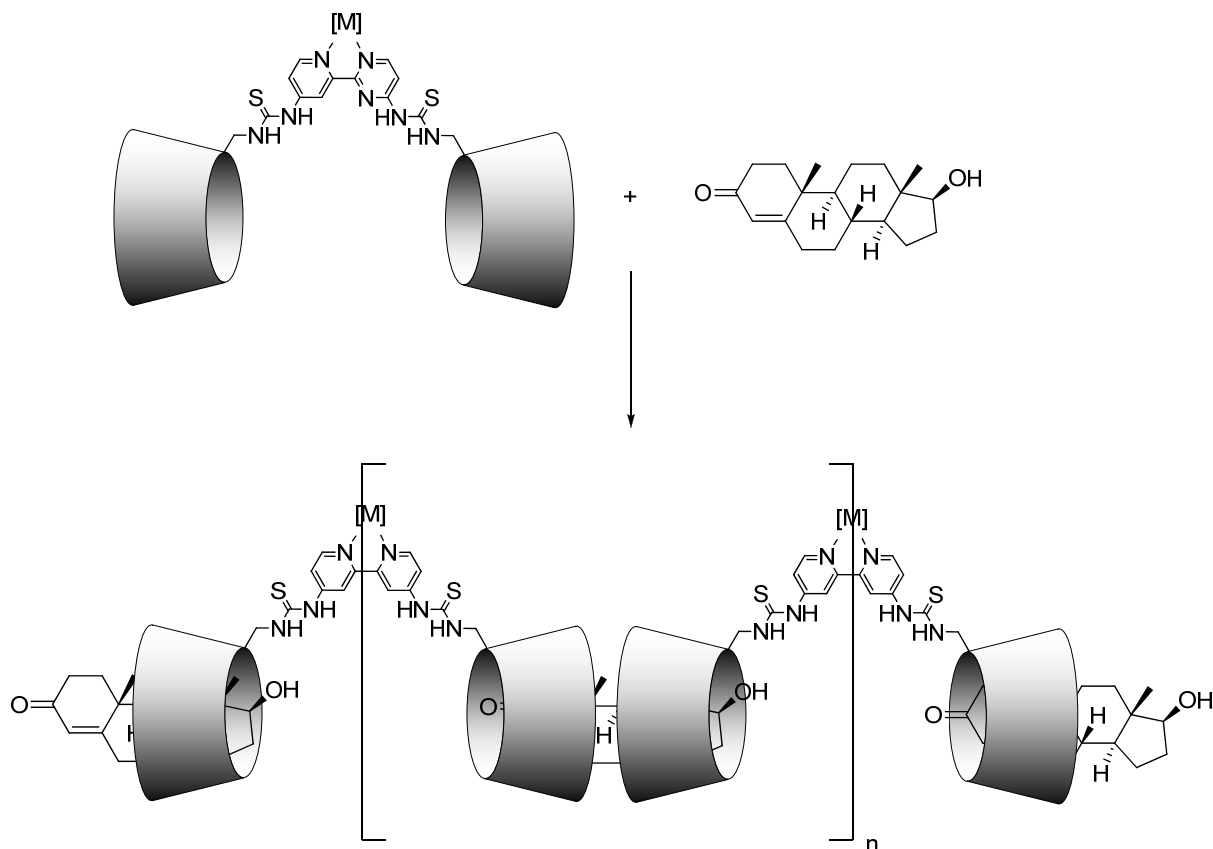


Abbildung 95: Mögliche Polymerbildung durch die Bindung von Testosteron durch das komplexierte Rezeptorsystem **4**.

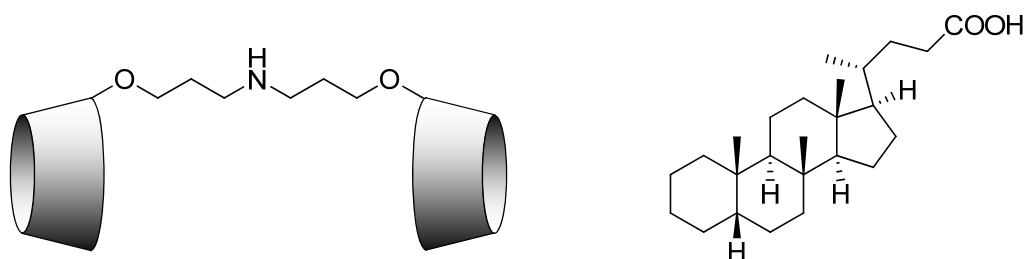


Abbildung 96: Reinhoudts Bis-β-cyclodextrinsystem (links) zur Bindung von Salzen der Gallensäuren.^[146] Rechts: Cholansäure, Stammverbindung der Gallensäuren.

6.6d) Bestimmung der Bindungskonstanten für das System **8** mit Capsaicin

Für das System **8** konnten, wie bereits beschrieben, noch keine Referenzdaten aus Experimenten mit System **7** gewonnen werden, da für dieses bisher kein passender Effektor gefunden wurde. System **8** jedoch konnte mit dem Gegenliganden **31** und Zink(II)triflat zu einem Komplex geformt werden. Das heißt also, dass hiermit auch Bindungsexperimente durchgeführt werden können.

Es wurde erwartet, dass für das reine System **8** aufgrund seiner negativen Allosterie eine höhere Bindungskonstante ermittelt wird als für den Komplex **8+31+Zn²⁺**. Wie bereits oben beschrieben, befindet sich dieses System bereits in seinem Grundzustand in der „on“-Stellung, während eine Komplexierung eine Schaltung in die „off“-Stellung bedeutet.

Für das komplexierte System **8+31+Zn²⁺** wurde eine Bindungskonstante von 690 ± 40 L/mol für die Bindung von Capsaicin ermittelt. Das reine System **8** erreichte lediglich eine Bindung von 570 ± 50 L/mol. Dies war ein sehr unerwartetes Ergebnis, es stimmt nicht mit dem Erwartungen überein. Eine mögliche Ursache wäre eine Kontamination des reinen Systems **8** mit Metallionen, was eine Schaltung in den „off“-Zustand bewirkt hätte. Daraufhin wurden die Proben des reinen Systems mit einer zehnfachen Menge an Dinatriummethylenediaminetetraacetat (EDTA) versetzt, um die mögliche Kontamination zu entfernen. Eine anschließende erneute Messung ergab eine deutlich erhöhte Bindungskonstante von 860 ± 40 L/mol. Damit ist die vorhergesagte Verstärkung der Bindung ohne Metallion im Vergleich zum komplexierten Rezeptor **8** eingetreten. Die geringere Bindungskonstante im Vergleich zum System **4** lässt sich möglicherweise durch eine andere Molekülkonformation im Vergleich zu dieser erklären, die jedoch bei der theoretischen Rechnung der Geometrien mittels der Software Spartan nicht ermittelt werden konnte.

In Tabelle 2 werden die gewonnenen Ergebnisse noch einmal zusammengefasst.

System	k ("off"-Zustand) [L/mol]	k ("on"-Zustand) [L/mol]
3 (Capsaicin)	30 ± 5 L/mol	210 ± 10 L/mol
5 (Capsaicin)	55 L/mol	670 ± 40 L/mol
4 (Capsaicin)	1380 ± 40 L/mol	7420 ± 720 L/mol
8 (Capsaicin)	690 ± 40 L/mol	860 ± 40 L/mol
4 (Cholecalciferol)	190 ± 10 L/mol	400 ± 10 L/mol

Tabelle 2: Zusammenfassung der ermittelten Bindungskonstanten.

6.6e) Verifizierung der erhaltenen Ergebnisse

Um die erhaltenen Ergebnisse auf etwaige Fehler zu überprüfen, bzw. um einen eventuellen direkten Einfluss des Gegenliganden oder des Metallions auf die Bindungskonstante

auszuschließen, wurde zunächst eine NMR-Titration in Deuteriumoxid : Methanol (4:1) durchgeführt, bei der die Konzentration des Gastmoleküls Capsaicin gleichgehalten und nur die Konzentration von Zink(II) variiert wurde. Sollten sich hierbei deutliche Verschiebungen ergeben, wäre die Möglichkeit gegeben, dass die oben ermittelten Werte und die Veränderung der Bindungskonstanten durch die Komplexbildung nicht durch eine Schaltung des Rezeptors, sondern lediglich durch die Zugabe von Zink(II) zu erklären sind.

Die Messung ergab, dass der Zusatz von Zink(II) zur Capsaicinlösung keine nennenswerten Verschiebungen der Signale im ^1H -NMR verursacht (Abbildung 97). Dies schließt den Einfluss von Zink(II) alleine auf die Bindung von Capsaicin aus.

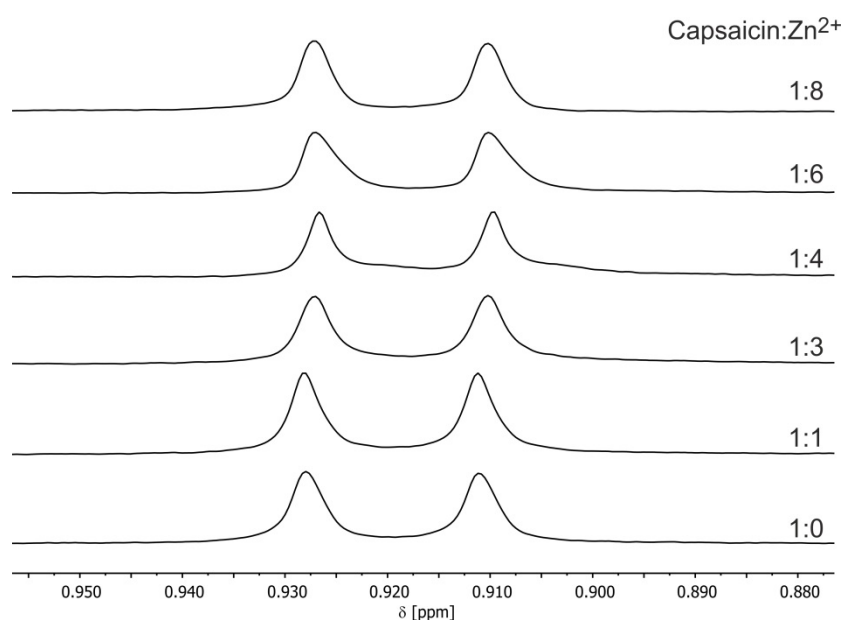


Abbildung 97: ^1H -NMR-Spektrum der terminalen Methylgruppen bei der Titration von Capsaicin mit Zink(II)triflat.

Um eine weitere Verifikation der Ergebnisse durchzuführen, wurde ein weiteres Rezeptorsystem (**10**) synthetisiert. Dieses besteht erneut aus einem zentralen Bipyridin, besitzt jedoch nur auf einer Seite eine Cyclodextrineinheit. Die Synthese verlief analog zu der der Systeme **4**, **6** und **8** und konnte mit befriedigenden bis exzellenten Ausbeuten durchgeführt werden (Abbildung 98).

Ein solches System sollte aufgrund der Tatsache, dass es nur einen Cyclodextrinring besitzt, durch Schaltung mittels Zink(II) keine Veränderung der Bindungseigenschaften zu einem Gastmolekül aufweisen.

Zunächst wurde untersucht, ob eine Komplexbildung mit Zink(II) und dem Phenanthrolinegeenliganden in Wasser möglich ist. Das erhaltene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte deutliche Verschiebungen der Bipyridinsignale, was eine Komplexbildung anzeigt. Der 1:1:1-Komplex konnte des Weiteren auch im Massenspektrum nachgewiesen werden.

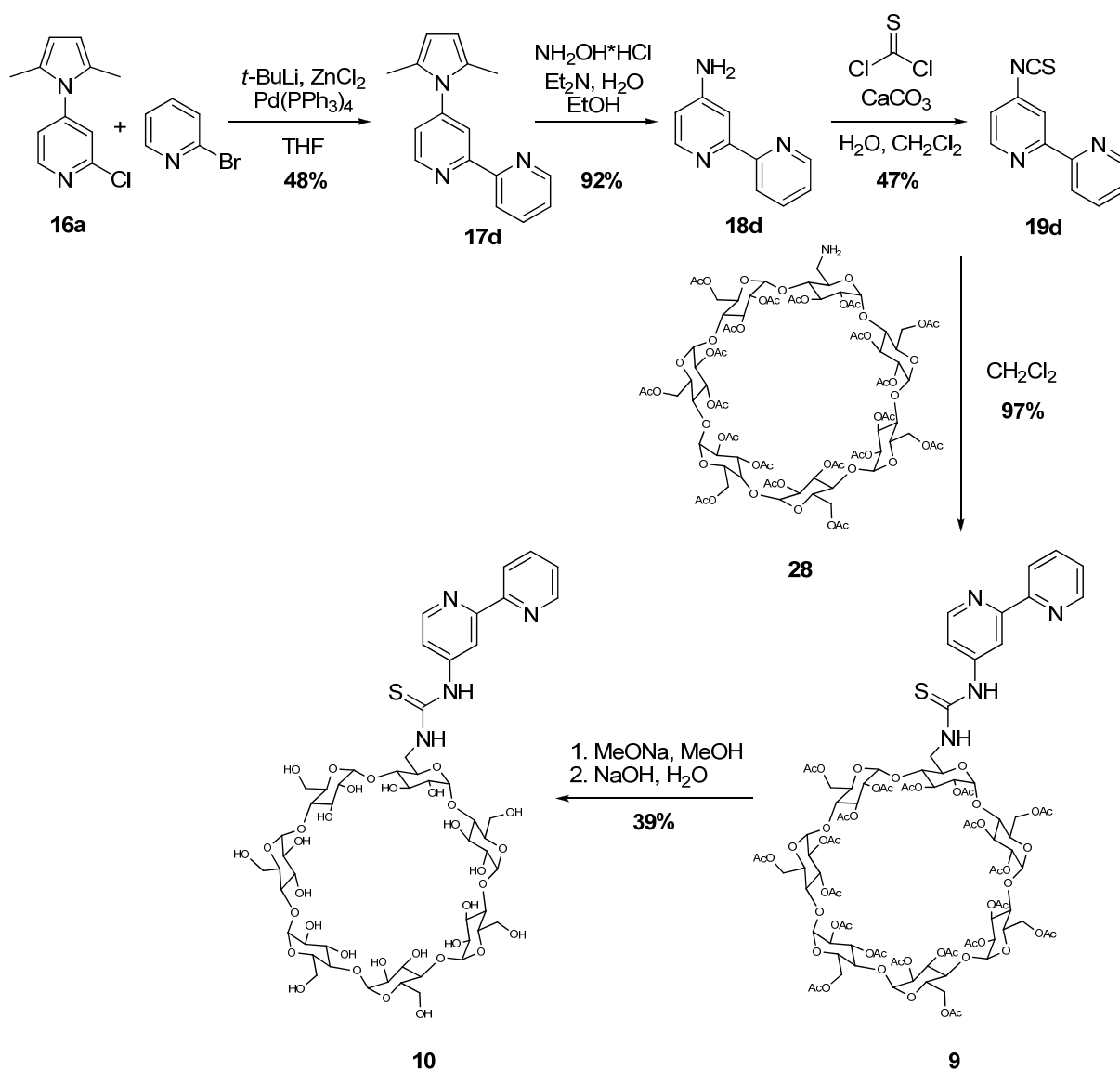


Abbildung 98: Schema der Synthese des Systems **10**.

Analog zu 6.6a) wurde nun eine Gastbindung zu Capsaicin in Deuteriumoxid : Methanol- d^4 (4:1) untersucht. Für das unkomplexbildende System ergab sich eine Bindungskonstante von

280 ± 30 L/mol. Sie lag deutlich unter dem ermittelten Wert für das System **8**, was aufgrund seines einen Cyclodextrinringes im Vergleich zu den zwei des anderen Systems bereits vorher erwartet worden war. Die ermittelte Bindungskonstante für den Komplex ((**10**)+(**31**)+Zn²⁺) mit Capsaicin war jedoch mit 900 ± 80 L/mol deutlich größer als der für das unkomplexierte System gefundene Wert. Dies war ein sehr unerwartetes Ergebnis, da aufgrund des fehlenden zweiten Rings keine Schaltung erwartet wurde. Ein Blick auf die berechnete Molekülgeometrie kann jedoch hierbei eine Erklärung liefern: Das Gastmolekül kann aufgrund seiner Größe nicht vollständig durch die Cyclodextrineinheit gebunden werden; ein Teil hängt heraus. Nun kommen die Ethylenglycoleinheiten des Phenanthrolinegegenliganden ins Spiel: Sie schirmen das Gastmolekül zusätzlich ab und vermindern so den Kontakt nach außen (Abbildung 99), was die Bindung deutlich verstärkt.

Diese Erklärung wirft natürlich die Frage auf, inwieweit der Phenanthrolinegegenligand **31** für die Erhöhung der Bindungskonstante durch die Komplexierung verantwortlich ist. Um dies zu überprüfen, wurde zunächst das System **4** zusammen mit dem Phenanthrolinegegenliganden **31** auf ihre Bindungsfähigkeit zu Capsaicin getestet, in diesem Falle jedoch ohne die Zugabe von Zink(II)triflat. Die ermittelte Bindungskonstante war mit 960 ± 50 L/mol noch deutlich geringer als die ohne den zugesetzten Phenanthrolinegegenliganden **31**. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass **31** bei der Bindung von Capsaicin mit dem System **4** keinen positiven Einfluss besitzt. Im Gegenteil, die Bindungskonstante ist noch geringer als zuvor. Dies kann durch Konkurrenz des Phenanthrolins **31** zu Capsaicin um eine Bindung in der Kavität der Cyclodextrineinheiten erklärt werden.

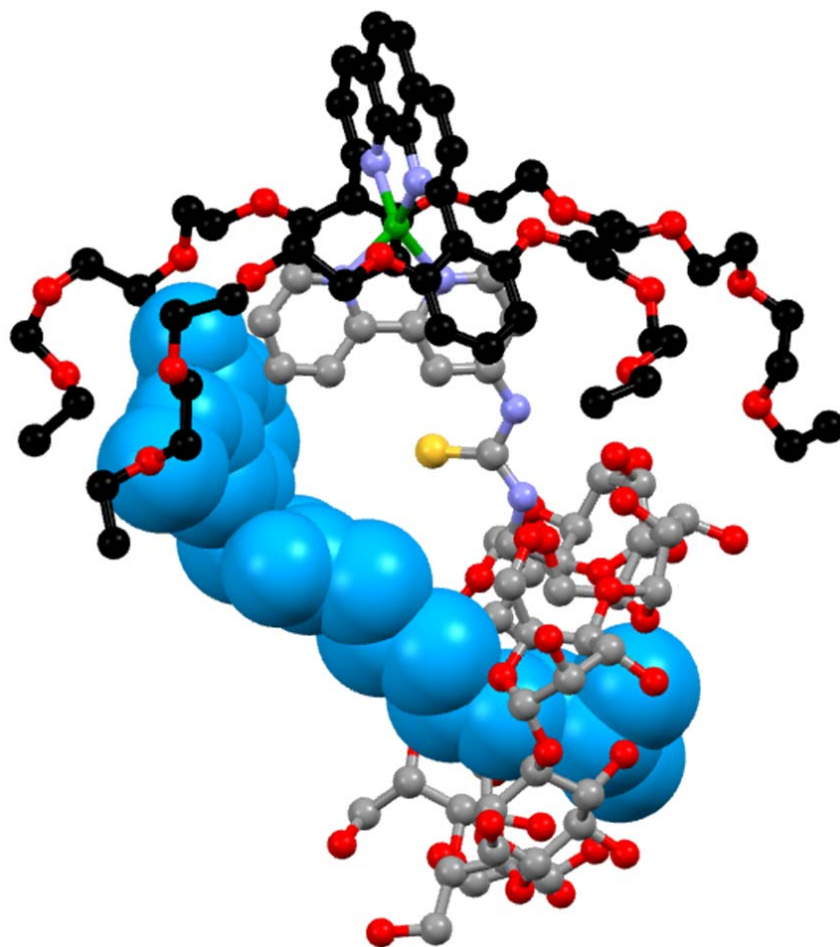


Abbildung 99: Modell des Komplexes $((\mathbf{10})+(\mathbf{31})+\text{Zn}^{2+})$ mit Capsaicin auf Basis von semiempirischen PM6-Rechnungen. Zur Übersichtlichkeit ist das Capsaicin in blau, die Kohlenstoffatome von **31** in schwarz und die Kohlenstoffatome von **10** in grau dargestellt. Die Wasserstoffatome sind nicht gezeigt. Sonstiger Farbcode: Zink(II): grün, Stickstoff: petrol, Schwefel: gelb, Sauerstoff: rot.

Um eine eindeutige Sicherheit bezüglich des Einflusses des Phenanthrolinegegenliganden **31** zu erhalten, wurden zwei weitere Bindungsexperimente mit Capsaicin durchgeführt: einmal der reine Ligand **32** und einmal dessen Zink(II)komplex. Im ersten Fall konnte kein Ergebnis erhalten werden; die ermittelten Werte konnten nicht durch den nichtlinearen Fit angepasst werden, was für eine sehr geringe Bindungskonstante von <10 L/mol spricht. Der ermittelte Wert für den Zink(II)komplex betrug nur 50 ± 5 L/mol, was erneut beweist, dass der Einfluss von **31** auf die Bindung von Capsaicin im Vergleich mit der Bindung durch die Cyclodextrin-Rezeptorsysteme vernachlässigt werden kann.

Dies bedeutet, dass die oben ermittelten Werte ihre Gültigkeit besitzen und die Bindungs- und Schaltfähigkeit der synthetisierten Systeme eindrucksvoll unter Beweis gestellt werden konnte.

7. Fazit und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war das Design, die Synthese und die Evaluation der Bindungseigenschaften neuer allosterischer Rezeptorsysteme. Grundlagen dafür waren die Ergebnisse, die bereits durch die Untersuchung von Systemen basierend auf 2,2'-Bipyridinen und Resorcinarenen in unserem Arbeitskreis erhalten worden waren. Um bessere Bindungseigenschaften zu erhalten, wurden statt der Resorcinarene β -Cyclodextrine eingesetzt, die mittels einer Thioharnstoffbrücke mit dem zentralen Bipyridin verbunden sind.

Für die Synthese dieser Systeme konnte teilweise auf literaturbekannte Verfahren zurückgegriffen werden, von denen jedoch zahlreiche in einigen Punkten verändert wurden, um bessere Ausbeuten oder eine einfachere Handhabung zu ermöglichen.

Synthesen wie die der Isothiocyanatobipyridine **19a-19d** oder des peracetylierten Aminocyclodextrins **28**, des persilylierten Aminocyclodextrins **24**, des Phenanthrolinegegenliganden **31** und anderer Moleküle wurden völlig neu erarbeitet und kontinuierlich verbessert. Diese neuen Moleküle erlauben es, im Rahmen einer modulartigen Synthese auch eine Vielzahl anderer Systeme als die hier besprochenen herzustellen und erweitern so die Palette möglicher allosterischer Systeme enorm.

Auch wurden mit der Synthese neuer Bisthiazolderivate Fortschritte hin zu einem allosterischen System mit einem zentralen Bisthiazol anstelle eines Bipyridins gemacht. Ein solches besäße einen deutlich größeren „Öffnungswinkel“ und könnte so größere Substrate binden. Des Weiteren wäre eine Metallkoordination an Stickstoff oder an Schwefel denkbar, was eine größere Anzahl an möglichen Varianten mit sich brächte.

Die Herstellung des persilylierten Systems **1**, bei dem die größeren Öffnungen der Cyclodextrineinheiten in Richtung der zu bindenden Gastmoleküle weisen, konnte sehr weit vorangetrieben werden, lediglich die Reaktionsbedingungen der letzten Stufe müssen noch verbessert werden, bevor dieses System auf seine Bindungsfähigkeit hin getestet werden kann. Des Weiteren ist eine Entschützung des Systems eine mögliche Alternative zu den in dieser Arbeit hergestellten wasserlöslichen Systemen, da bei einem solchen, wie oben erwähnt, die größeren Öffnungen hin zu den zu bindenden Gastmolekülen zeigen und somit

auch die Bindung von noch größeren Substraten wie beispielsweise Steroiden möglich wird, die nicht durch die engere Öffnung am Cyclodextrin passen. Durch das Einfügen anderer Bipyridine wie die mit 6,6'- oder 4,6'-Disubstitution, die ebenfalls in dieser Arbeit beschrieben wurden, sind auch hier eine große Zahl an weiteren Varianten möglich.

Die Synthese der allosterischen Systeme **3**, **5** und **7** sowie **4**, **6** und **8** konnte erfolgreich durchgeführt werden. Zusätzlich konnten von den Systemen **3**, **4**, **5** und **8** Metallkomplexe hergestellt werden, welche teilweise ohne, teilweise zusammen mit Phenanthrolinegegenligand **30** bzw. **31** auf ihre Bindungsaffinität hin zu Gastmolekülen untersucht werden konnten. Der Gegenligand war für alle Systeme bis auf **5** unerlässlich, da er eine 1:1-Stöchiometrie (Metallion : Rezeptorsystem) ermöglichte, was eine komplizierte Stöchiometrie bezüglich gebundener Gastmoleküle verhinderte.

Lohnenswert wäre sicherlich die weitere Suche nach einem geeigneten Effektor für System **6**, da bei diesem das Metall in die Kavität steht und an diesem dann (katalytische) Reaktionen an innerhalb der Kavität eingeschlossenen Molekülen betrieben werden könnten.

Die durchgeführten Job-Plots zeigten, dass eine 1:1-Stöchiometrie von Capsaicin zu Rezeptorsystem **4** vorliegt, sowohl im komplexierten, als auch im unkomplexierten Zustand. Dieses Ergebnis war Voraussetzung für eine allosterische Wirkweise.

Die Ergebnisse der Bindungsstudien zeigen eindrucksvoll den Effekt, den die allosterische Schaltbarkeit auf die Bindungsaffinität der Systeme bezüglich der entsprechenden Gastmoleküle besitzt. Für die Systeme **3** und **5**, welche in organischer Lösung (d-Chloroform) vermessen wurden, konnten deutliche Erhöhungen der Bindungskonstanten nach Zugabe des Effectors ermittelt werden (System **3**/Capsaicin: von 30 L/mol auf 210 L/mol; System **5**/Capsaicin: von 55 L/mol auf 670 L/mol). Noch deutlich höhere Bindungskonstanten wurden für die Systeme ermittelt, die in wässriger Lösung vermessen wurden, was auf die Hydrophobie der untersuchten Gastmoleküle zurückzuführen ist. Auch hierbei ist eine deutliche Erhöhung der Bindungskonstante (bzw. Erniedrigung beim negativ allosterischen System **8**) festzustellen (System **4**/Capsaicin: von 1380 L/mol auf 7420 L/mol; System **4**/Cholecalciferol: von 190 L/mol auf 400 L/mol; System **8**/Capsaicin: von 860 L/mol auf 690 L/mol).

Eine Schaltung zurück in den „off“-Zustand des Systems **3** mittels des Einsatzes von EDTA bringt das Problem mit sich, dass durch Konkurrenz zwischen mehreren potentiellen Gastmolekülen (Capsaicin, Phenanthrolinegegenligand **31** und EDTA) eine komplizierte Bindungssituation gebildet wird, die nicht einfach zu untersuchen ist. Die ermittelte Bindungskonstante von 210 L/mol ist daher auch deutlich geringer als die des unkomplexierten Systems (1380 L/mol)

Die gewonnenen Ergebnisse wurden durch Vergleichstitrationen der Gastmoleküle beispielsweise durch Zink(II)triflat oder durch den Gegenliganden, noch einmal auf ihre Gültigkeit überprüft, um auszuschließen, dass diese einen wesentlichen Einfluss auf die ermittelten Bindungskonstanten besitzen.

Das Testen der Bindungsfähigkeit bezüglich weiterer Naturstoffe und die Variation der Lösungsmittelgemische, in denen die Versuche durchgeführt werden, wäre weiterhin sicherlich lohnenswert.

Ein über das reine Ermitteln der Bindungskonstante hinausgehendes Experiment, welches die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse nutzen könnte, wäre beispielsweise das Testen der Transportfähigkeit der Systeme von organischen Molekülen durch eine wässrige Phase. Hierzu eignete sich wohl das U-Rohr-Verfahren von *Diederich* und *Dick* sicherlich sehr gut.^[147]

Auch ein Vergleich der Bindungsfähigkeit der Systeme bezüglich zweier Enantiomere könnte sehr interessante Ergebnisse hervorbringen, da die Cyclodextrineinheiten, wie bereits in der Einleitung beschrieben, dazu in der Lage sind, Enantiomere verschieden stark zu binden. Dass dies auch in den beschriebenen Systemen der Fall ist, ist sehr wahrscheinlich. Dies brächte sehr interessante Anwendungsmöglichkeiten mit sich: beispielsweise wäre eine gezielte Reaktion an nur einem Enantiomer oder eine Enantiomerentrennung denkbar.

Die weiteren Möglichkeiten für spätere Anwendungen dieser Systeme sind zahlreich, beispielsweise könnten die in wässrigen Medien löslichen Systeme als Phasentransferkatalysatoren oder auch Transportvehikel für bestimmte Moleküle dienen. Dabei ist die Möglichkeit der gezielten Freisetzung sehr interessant. Auch eine Verwendung als Nanoreaktionskammer wäre bei 6,6'-Disubstitution der Bipyridine denkbar, da, wie bereits beschrieben, das Metallion in die Richtung der gebundenen Gäste zeigt und damit als

Katalysator dienen kann. Hierbei könnte die Reaktionszeit exakt durch Zugabe oder Entfernen des Effektors gesteuert werden. Eine molekulare Erkennung spezieller Moleküle (auch stereospezifisch) oder eine Stabilisierung reaktiver Zwischenstufen sind ebenfalls vorstellbare Einsatzmöglichkeiten.

8. Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Arbeitsanweisungen und Angaben zu den Messinstrumenten

Alle verwendeten Chemikalien wurden von kommerziellen Quellen bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Trockene Lösungsmittel (Dichlormethan, Tetrahydrofuran) wurden nach Standardmethoden getrocknet und destilliert oder bereits getrocknet erworben (Methanol, Aceton). Alle weiteren Lösungsmittel wurden als p.a.-Lösungsmittel (Chloroform, Diethylether, Diisopropylether, Ethanol, Methanol, Toluol) bezogen und verwendet oder zuvor destilliert (Dichlormethan, Cyclohexan, Ethylacetat). Sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter Argonschutzgasatmosphäre in ausgeheizten Kolben (Schlenk-Technik) unter Verwendung trockener Lösungsmittel durchgeführt.

Folgende Chemikalien wurden nach literaturbekannten Synthesen hergestellt: Bis(triphenylphosphan)nickel(II)bromid (**29**),^[148] 5,5'-Diiodo-2,2'-bisthiazol (**14**),^[83] 5,5'-Dibromo-2,2'-bisthiazol (**15**),^[86] 4,4'-Diamino-2,2'-bipyridin (**18a**),^[89] 6,6'-Diamino-2,2'-bipyridin (**18b**),^[89] 4,6'-Diamino-2,2'-bipyridin (**18c**),^[89] 2,2'-Bisthiazolyl-5,5'-dicarbaldehyd (**13**),^[83] (Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**20**),^[106] (2-*O*-*p*-Toluolsulfonyl)heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**21**),^[106] 6^A-Azido-6^A-desoxy- β -cyclodextrin (**26**),^[25] 2,6-Dimethoxyphenylboronsäure (**32**),^[119] Triethylenglycolmonoethylethertosylat (**34**),^[121] 2-Brom-1,3-bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)benzol (**35**),^[64] 2,6-Bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)benzolboronsäure (**36**).^[64]

Die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte erfolgte an Kieselgel 60 M (0.04-0.063 mm) der Firma *Macherey-Nagel*.

Die dünnschichtchromatographische Überwachung der Reaktionen erfolgte an TLC Silica Gel 60 F254 der Firma *Merck*. Die Detektion der UV-aktiven Substanzen erfolgte in einer UV-Kammer bei den Wellenlängen $\lambda = 254$ nm und $\lambda = 366$ nm. Die Cyclodextrine wurden zur Anfärbung auf den DC-Platten mit einer Mischung aus konzentrierter Schwefelsäure in Ethanol (9:1 V/V) behandelt und anschließend mit einem Heißluftföhn verkohlt.

Die ^1H -, ^{13}C -, und HMQC-NMR Spektren wurden entweder an einem *Avance 300* (^1H : 300.1 MHz, ^{13}C : 75.5 MHz), an einem *AM 400* (^1H : 400.1 MHz, ^{13}C : 100.6 MHz) oder an einem *DMX 500* (^1H : 500.1 MHz, ^{13}C : 125.8 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ in der ppm-Skala wurde relativ zu den ^1H -Signalen des restlichen nicht-deuterierten Lösungsmittels bzw. relativ zu den ^{13}C -Signalen des deuterierten Lösungsmittels als interner Standard angegeben.

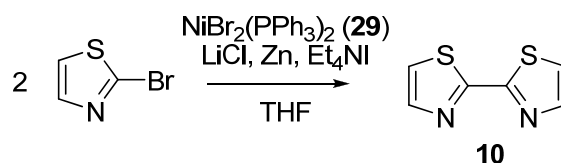
Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden an einem *micrOTOF-Q* (ESI(+)) der Firma *Bruker Daltonics*, einem *autoflex II TOF/TOF* (MALDI) der Firma *Bruker Daltonics* und einem *MAT 90 Sektorfeldgerät* (EI) der Firma *Thermo Finnigan* durchgeführt.

Die Bestimmung der Drehwerte erfolgte mit einem *Perkin Elmer Polarimeter 343* unter Benutzung einer 10 cm Küvette.

Die Elementaranalysen wurden an einem *Vario EL* der Firma *Heraeus* durchgeführt.

8.2 Synthesevorschriften

2,2'-Bisthiazol (11)



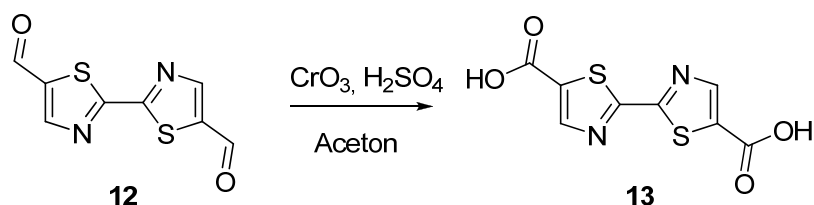
In Argonatmosphäre wurden zu einer Suspension von 1.75 g (2.36 mmol) Bis(triphenylphosphan)nickel(II)bromid (**29**), 1.03 g (15.8 mmol) Zinkpulver, 0.67 g (15.8 mmol) Lithiumchlorid und 2.38 g (9.25 mmol) Tetraethylammoniumiodid in 60 mL trockenem Tetrahydrofuran 1.76 g (10.7 mmol) 2-Bromthiazol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 30 mL wässrige Ammoniaklösung, 30 mL Wasser und 115 mL Dichlormethan zugegeben und bei Raumtemperatur erneut für 15 Minuten gerührt. Nach dem Extrahieren mit Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach dem

Aufreinigen mittels Säulenchromatographie (Silicagel, Cyclohexan : Ethylacetat (5:1), nach 1. Fraktion Wechsel zu 1:1, $R_f = 0.33$) wurde ein gelblicher kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.607 g (3.6 mmol) entsprechen 67%.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[149]

2,2'-Bisthiazolyl-5,5'-dicarbonsäure (**13**)

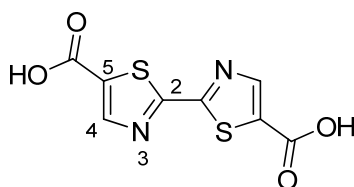


50 mg (0.223 mmol) 2,2'-Bisthiazolyl-5,5'-dicarbaldehyd **12** wurden in Aceton gelöst. Zu der Suspension wurde unter Eiskühlung 0.2 mL frisch hergestelltes *Jones*-Reagenz (2.67 mol/L) gegeben und für eine Stunde bei 0°C gerührt. Anschließend wurden weitere 22.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5 mL gesättigter Natriumhydrogensulfit-Lösung versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Natronlauge (6 mol/L) auf pH 9-10 gebracht. Nun wurde der grüne Feststoff abfiltriert und das Filtrat mit Schwefelsäure (2 mol/L) auf pH 0-1 gebracht. Die wieder ausgefallene, leicht gelbliche 2,2'-Bisthiazolyl-5,5'-dicarbonsäure wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 51 mg (0.199 mmol) entsprechen 89%.

$\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$

256.26 g/mol

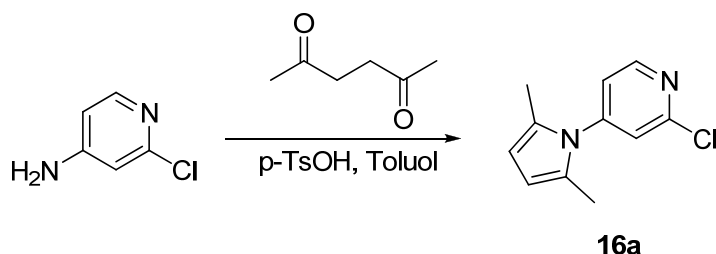


$^1\text{H-NMR}$ (300.1 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.52 (s, 2H, H-4); 3.37 (s, 2H, -COOH).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.8 (-COOH); 161.1 (C-2); 149.1 (C-5); 133.2 (C-4).

MS (EI): m/z = 256 ([**13**]⁺); 212 ([**13**] - CO₂)⁺.

1-(2-Chlorpyridin-4-yl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol (16a)

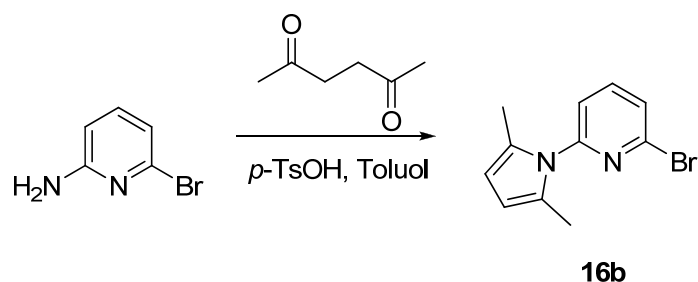


4-Amino-2-chloropyridin (5.58 g, 43.5 mmol), 2,5-Hexandion (6.3 mL, 51.9 mmol, 1.2 Äq.) und *para*-Toluolsulfonsäure (75 mg, 0.42 mmol, 1 mol-%) wurden in 45 mL Toluol gelöst und am Wasserabscheider für 18 Stunden erhitzt. Nach Abkühlen wurde das gelbe Reaktionsgemisch mit wässriger ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, fünfmal mit Wasser und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel (kurze Filtrationssäule, Laufmittel: Cyclohexan : Ethylacetat 5:1 + 5% Triethylamin, R_f = 0.64) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7.17 g entsprechen 80%.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[95]

2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin (**16b**)

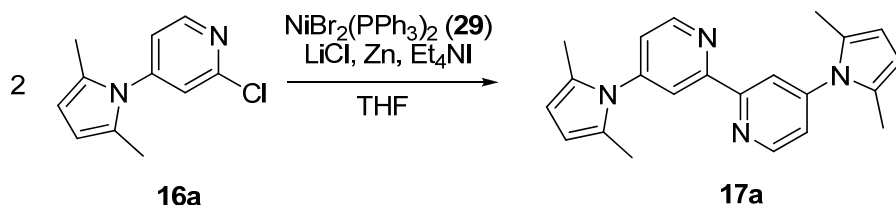


2-Amino-6-bromopyridin (2.5 g, 14.5 mmol), 2,5-Hexandion (2.1 mL, 17.3 mmol, 1.2 Äq.) und *para*-Toluolsulfonsäure (25 mg, 0.14 mmol, 1 mol-%) wurden in 15 mL Toluol gelöst und am Wasserabscheider für 2 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit wässriger ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, fünfmal mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 + 5% Triethylamin, $R_f = 0.56$) als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3.3 g entsprechen 91%.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[150]

4,4'-Bis(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**17a**)



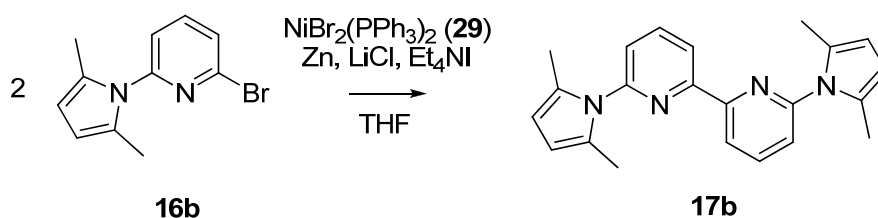
In Argonatmosphäre wurden 3.61 g Bis(triphenylphosphan)nickel(II)bromid-Katalysator (**29**) (4.8 mmol, 25 mol-%), 2.15 g Zinkpulver (32.19 mmol, 1.7 Äq.), 1.39 g Lithiumchlorid (32.9 mmol, 1.7 Äq.), 4.98 g Tetraethylammoniumiodid (19.35 mmol, 1 Äq.) und 4 g 1-(2-Chlorpyridin-4-yl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol (19.35 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (15 mL) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach

dem Abkühlen wurden wässrige Ammoniaklösung (30 mL), Wasser (22 mL) und Dichlormethan (90 mL) zugegeben und bei Raumtemperatur erneut für 15 Minuten gerührt. Nach dem Extrahieren mit Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde mittels Umkristallisation aus Ethylacetat/Ethanol (2:1) als farblose Nadeln erhalten.

Ausbeute: 3.19 g (9.33 mmol) entsprechen 96 %.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[89]

6,6'-Bis(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (17b)

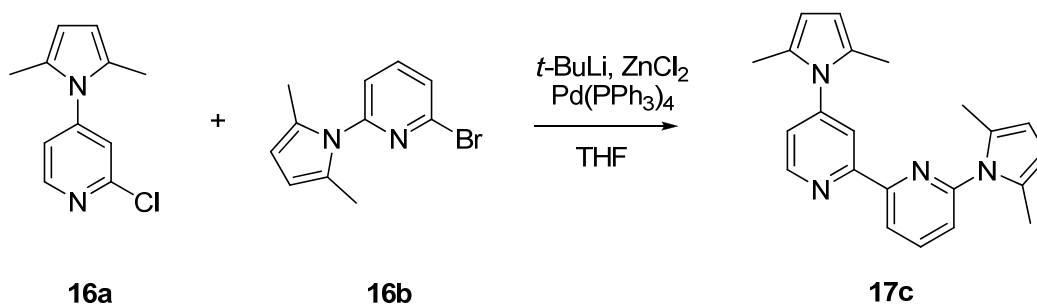


Zu einer Suspension von 0.59 g Bis(triphenylphosphan)nickel(II)bromid-Katalysator (**29**) (0.8 mmol, 20 mol%), 0.44 g Zinkpulver (6.77 mmol, 1.7 Äq.), 0.29 g Lithiumchlorid (6.77 mmol, 1.7 Äq.) und 1.02 g Tetraethylammoniumiodid (3.98 mmol, 1 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (20 mL) wurde eine Lösung von 1 g 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin (3.98 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde wässrige Ammoniaklösung (20 mL), Wasser (15 mL) und Dichlormethan (60 mL) zugegeben und bei Raumtemperatur erneut für 15 Minuten gerührt. Nach dem Extrahieren mit Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat, 9:1, mit 5% Triethylamin, $R_f = 0.47$) als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.667 g entsprechen 98 %.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[89]

4,6'-Bis(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (17c)

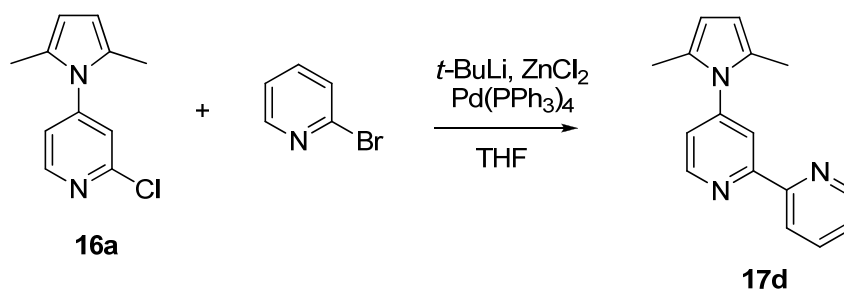


Zunächst wurden unter Argonatmosphäre 10 mL trockenes Tetrahydrofuran vorgelegt, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 5.02 mL (7.78 mmol einer 1.55 M Lösung in *n*-Pentan, 2.15 Äq.) *tert*-Butyllithium zugegeben. Anschließend wurde 1 g (3.98 mmol, 1.1 Äq.) 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin in wenig trockenem Tetrahydrofuran gelöst und langsam in die *tert*-Butyllithiumlösung getropft. Diese Lösung wurde 30 min. bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 1.357 g (9.96 mmol, 2.75 Äq.) Zinkchlorid wurden in 10 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst und diese Lösung langsam in die Reaktionslösung getropft. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für zwei Stunden gerührt. 61.0 mg (0.119 mmol, 3 mol%) Bis(tri(*tert*-butylphosphan)palladium(0)-katalysator und 746 g (3.62 mmol) 2-Chlor-4-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin wurden unter Argonatmosphäre in 5 mL trockenem THF gelöst und per Spritze langsam zu der Reaktionslösung getropft. Dann wurde unter Rückfluss über Nacht erhitzt ($80\text{ }^{\circ}\text{C}$ Ölbadtemperatur). Die abgekühlte Reaktionslösung wurde in eine Lösung aus 8.67 g (29.87 mmol, 8.25 Äq.) Ethylendiamintetraessigsäure in 150 mL Wasser gegeben und 15 min. gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf pH 8-9 gebracht und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Danach wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das braune Rohprodukt nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 9:1 + 5 % Triethylamin; $R_f = 0.25$) als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 825 mg entsprechen 67 %.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[89]

4-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (17d)

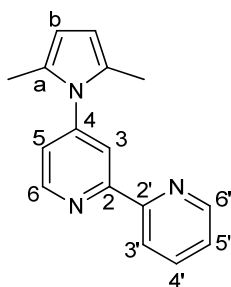


Zunächst wurden unter Argonatmosphäre 10 mL trockenes Tetrahydrofuran vorgelegt, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 5.02 mL (7.78 mmol einer 1.55 M Lösung in *n*-Pentan, 2.15 Äq.) *tert*-Butyllithium zugegeben. Anschließend wurde 0.39 mL g (3.98 mmol, 1.1 Äq.) 2-Bromopyridin langsam in die *tert*-Butyllithiumlösung getropft. Diese Lösung wurde 30 min. bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. 1.357 g (9.96 mmol, 2.75 Äq.) Zinkchlorid wurden in 10 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst und diese Lösung langsam in die Reaktionslösung getropft. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für zwei Stunden gerührt. 61.0 mg (0.119 mmol, 3 mol%) Bis(*tert*-butylphosphan)palladium(0)-katalysator und 746 g (3.62 mmol) 2-Chlor-4-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin wurden unter Argonatmosphäre in 5 mL trockenem THF gelöst und per Spritze langsam zu der Reaktionslösung getropft. Dann wurde unter Rückfluss über Nacht erhitzt ($80\text{ }^\circ\text{C}$ Ölbadtemperatur). Die abgekühlte Reaktionslösung wurde in eine Lösung aus 8.67 g (29.87 mmol, 8.25 Äq.) Ethylendiamintetraessigsäure in 150 mL Wasser gegeben und 15 min. gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf pH 8-9 gebracht und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Danach wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das braune Rohprodukt nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 9:1 + 5 % Triethylamin; $R_f = 0.32$) als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 430 mg entsprechen 48 %.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3$

249.31 g/mol

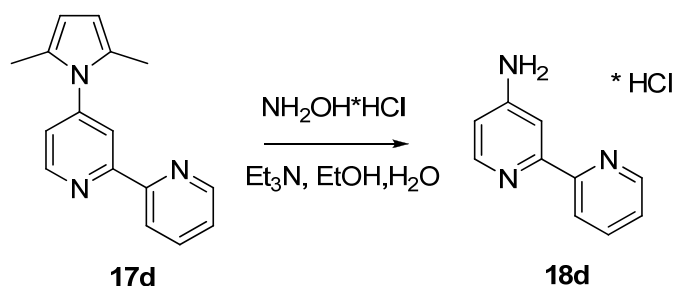


Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten entsprechen den Literaturangaben.^[151]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.6 (C-2); 155.1 (C-2'); 150.0 (C-6); 149.1 (C-6'); 147.32 (C-4); 136.69 (C-4'); 128.03 (C-a); 123.9 (C-5'); 122.43 (C-5); 120.97 (C-3'); 119.93 (C-3); 107.28 (C-b); 13.1 ($-\text{CH}_3$) (Korrigierte Zuordnung im Vergleich zu ^[151]).

MS (EI): $m/z = 249.1$ [(**17d**)]⁺.

4-Amino-2,2'-bipyridin (**18d**)



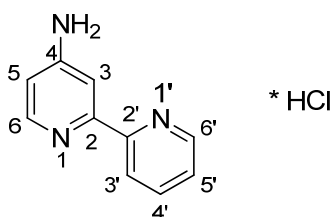
Zur Abspaltung der Schutzgruppe wurden 0.43 g (1.72 mmol) 4,6'-Bis(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin mit 2.4 g (34.5 mmol, 20 Äq.) Hydroxylaminhydrochlorid in einem Gemisch aus 0.7 mL Triethylamin, 15 mL Ethanol und 3 mL Wasser behandelt. Die resultierende Lösung wurde für vier Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in 15 mL eisgekühlte Salzsäure (1 M) gegeben. Die entstandene Lösung wurde mit Diisopropylether gewaschen und der pH-Wert auf 9–10 eingestellt (durch vorsichtige Zugabe von 6 M Natronlauge). Das Reaktionsgemisch wurde mehrmals mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über

Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der braune Rückstand in wenig Ethanol gelöst, 54 mL Diethylether zugegeben, filtriert und anschließend 1.5 mL (3 mmol) einer 2 M Lösung aus Chlorwasserstoff in Diethylether zum Filtrat hinzugegeben. Der ausfallende beige Feststoff wurde unter vermindertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 0.41 g (1.58 mmol) entsprechen 92%.

C₁₀H₉N₃*HCl

207.66 g/mol



¹H-NMR (300.1 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 8.55 (ddd, ³J = 5.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, ⁵J = 1.0 Hz, 1H, H-6'); 7.96 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H-4'); 7.84 (d, ³J = 7.0 Hz, 1H, H-6); 7.78 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-3'); 7.54 (ddd, ³J = 7.7 Hz, ³J = 5.0 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, H-5'); 6.98 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H-3); 6.66 (dd, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, H-5).

¹³C-NMR (75.5 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 160.7 (C-4); 149.1 (C-6'); 146.1 (C-2'); 145.7 (C-2); 140.8 (C-4'); 140.3 (C-6); 127.6 (C-5'); 123.0 (C-3'); 109.5 (C-5); 106.9 (C-3).

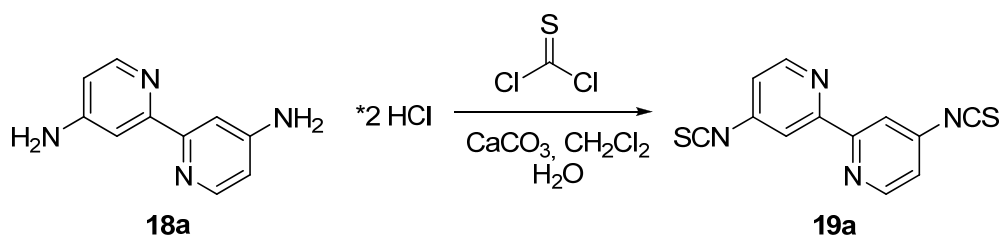
MS (ESI (+)):

172.1 ([**(18d)**+H]⁺)

Schmp.:

128°C (Zers.).

4,4'-Diisothiocyanato(2,2')bipyridin (**19a**)

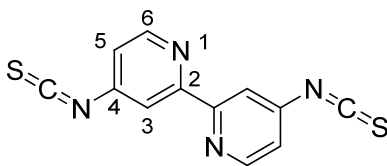


0.42 g (1.62 mmol) 4,4'-Diamino-2,2'-bipyridindihydrochlorid **18a** und 0.82 g (8.2 mmol, 5 Äq.) Calciumcarbonat wurden in einem Gemisch von 16 mL Dichlormethan und 10 mL Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 0.42 mL (0.64 g, 5.26 mmol) Thiophosgen wurde das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Calciumcarbonat wurde durch Filtration entfernt und der Filtrerrückstand mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit Wasser gewaschen. Weitere Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 9:1, $R_f = 0.37$). Es wurde ein hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.4 g entsprechen 91%.

C₁₂H₆N₄S₂

270.33 g/mol



¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.64 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 2H, H-6); 8.26 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 2H, H-3); 7.13 (dd, $^3J = 5.2$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 2H, H-5).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 156.73 (C-2); 150.64 (C-6); 141.14 (C-4); 140.64 (-NCS); 120.19 (C-5); 118.06 (C-3).

MS (ESI (+)): $m/z = 271.0$ [(**19a**)+H⁺].

EA

$C_{12}H_6N_4S_2 \cdot 1/2 H_2O \cdot 1/8 EtOAc$

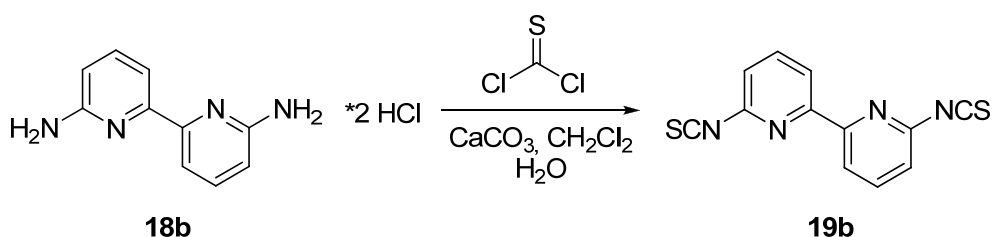
Berechnet (%): C: 51.71, H: 2.78, N: 19.30, S: 22.09

Gefunden (%): C: 51.62, H: 3.07, N: 19.02, S: 22.39

Schmp.:

143°C.

6,6'-Diisothiocyano-2,2'-bipyridin (19b)

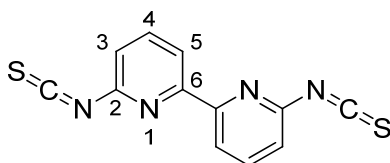


0.2 g (0.77 mmol) 6,6'-Diamino-2,2'-bipyridindihydrochlorid **18b** und 0.39 g (3.9 mmol, 5 Äq.) Calciumcarbonat wurden in einem Gemisch von 7 mL Dichlormethan und 4 mL Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 0.2 mL (0.3 g, 2.5 mmol) Thiophosgen wurde das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Calciumcarbonat wurde durch Filtration entfernt und der Filtrerrückstand mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit Wasser gewaschen. Weitere Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 9:1; $R_f = 0.42$). Es wurde ein hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.16 g entsprechen 78%.

$C_{12}H_6N_4S_2$

270.33 g/mol



¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.32 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1H, H-3); 7.85 (dd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-4); 7.154 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 155.01 (C-2); 145.69 (C-6); 141.45 (-NCS); 139.67 (C-4); 120.33 (C-5); 119.83 (C-3).

MS (ESI (+)): m/z = 271.0 [(**19b**)+H]⁺; 303.0 [(**19b**)+MeOH+H]⁺

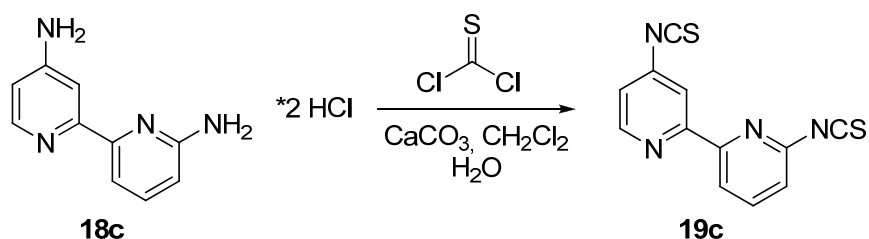
EA C₁₂H₆N₄S₂ · 1/8 EtOAc

Berechnet (%): C: 53.36, H: 2.51, N: 19.91, S: 22.79

Gefunden (%): C: 53.63, H: 2.66, N: 19.83, S: 23.00

Schmp.: 154°C

4,6'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin (**19c**)

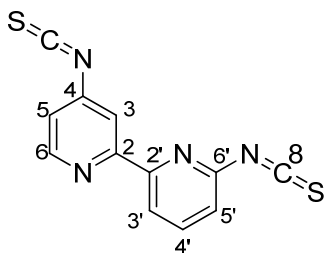


0.2 g (0.77 mmol) 4,6'-Diamino-2,2'-bipyridindihydrochlorid **18c** und 0.39 g (3.9 mmol, 5 Äq.) Calciumcarbonat wurden in einem Gemisch von 7 mL Dichlormethan und 4 mL Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 0.2 mL (0.3 g, 2.5 mmol) Thiophosgen wurde das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Calciumcarbonat wurde durch Filtration entfernt und der Filtrerrückstand mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit Wasser gewaschen. Weitere Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 2:1; R_f = 0.37). Es wurde ein hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.082 g entsprechen 40%.

C₁₂H₆N₄S₂

270.33 g/mol



¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 8.63 (d, ³J = 5.2 Hz, 1H, H-6); 8.33 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, 1H, H-3'); 8.20 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, H-3); 7.85 (dd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-4'); 7.17 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, 1H, H-5'); 7.12 (dd, ³J = 5.2 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 156.66 (C-2); 155.19 (C-2'); 150.62 (C-6); 145.75 (C-6'); 141.39 (-NCS); 140.95 (C-4); 140.19 (C-8); 139.68 (C-4'); 120.57 (C-5'); 120.23 (C-5); 119.75 (C-3'); 117.87 (C-3).

MS (ESI (+)):

m/z = 271.0 [(**19c**)+H]⁺; 303.1 [(**19c**)+MeOH+H]⁺.

EA

C₁₂H₆N₄S₂ · 1/10 H₂O · 1/10 EtOAc

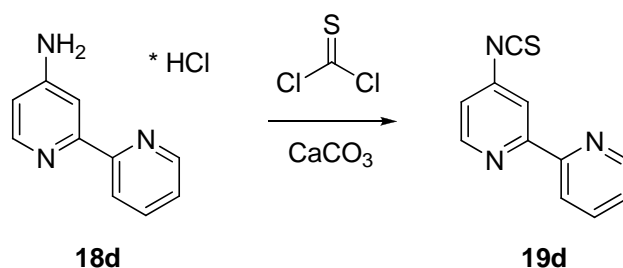
Berechnet (%): C: 53.04, H: 2.49, N: 20.01, S: 22.91

Gefunden (%): C: 53.01, H: 2.51, N: 19.94, S: 22.83

Schmp.:

98°C

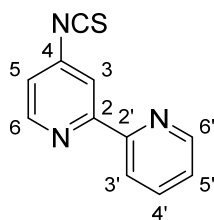
4-Isothiocyanato-2,2'-bipyridin (19d)



300 g (1.44 mmol) 4-Amino-2,2'-bipyridinhydrochlorid **18d** und 940 mg (9.4 mmol, 5 Äq.) Calciumcarbonat wurden in einem Gemisch von 20 mL Dichlormethan und 10 mL Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 0.25 mL (0.367 g, 3.2 mmol) Thiophosgen wurde das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Calciumcarbonat wurde durch Filtration entfernt und der Filtrückstand mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden vorsichtig eingeeengt und das Rohprodukt mit Wasser gewaschen. Weitere Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 5:1, $R_f = 0.42$). Es wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 144 mg (0.68 mmol) entsprechen 47%.

C₁₁H₇N₃S **213.258 g/mol**



¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.63 (ddd, $^3J = 4.8$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, $^5J = 1$ Hz, 1H, H-6'); 8.58 (dd, $^3J = 5.3$ Hz, $^5J = 0.7$ Hz, 1H, H-6); 8.35 (ddd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, $^5J = 1.0$ Hz, 1H, H-3'); 8.21 (dd, $^4J = 2.1$ Hz, $^5J = 0.7$ Hz, 1H, H-3); 7.77 (ddd, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, H-4'); 7.29 (ddd, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-5'); 7.02 (dd, $^3J = 5.3$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.1 (C-2); 154.7 (C-2'); 150.6 (C-6); 149.3 (C-6'); 140.8 (C-4); 140.2 (-NCS); 124.4 (C-5'); 121.3 (C-3'); 119.5 (C-5); 117.8 (C-3).

MS (ESI (+)): m/z = 214.0 ((**19d**)+H)⁺; 236.0 [(**19d**)+Na]⁺.

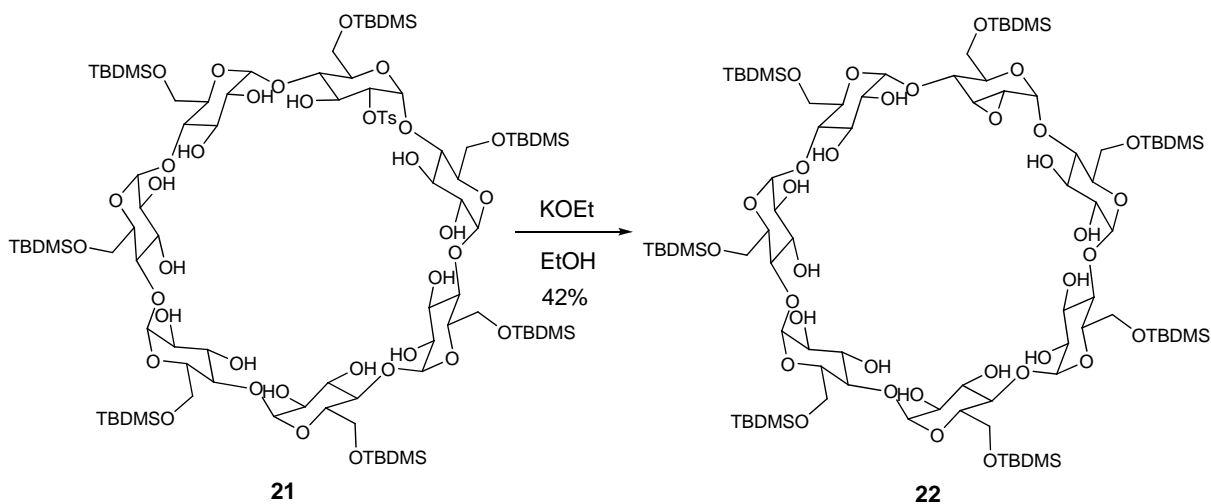
Hi-Res.-MS (ESI(+)): ber. für [C₁₁H₇N₃SNa]⁺: m/z = 236.0253;
gefunden: m/z = 236.0251 (Δ = 0.8 ppm)

EA 15 C₁₁H₇N₃S · EtOAc · C₆H₁₂

Berechnet (%): C: 62.35, H: 3.74, N: 18.7, S: 14.27

Gefunden (%): C: 62.66, H: 4.03, N: 18.84, S: 14.77

2^A,3^A-O-Anhydro-heptakis(6-O-tert-butylidimethylsilyl)-monomanno-β-cyclodextrin (**22**)



Zunächst wurden 0.5 g Cyclodextrin **21** (0.24 mmol) und 0.12 mL einer Kaliummethanolatlösung (1.97 M in Ethanol) zu 6 mL trockenem Ethanol gegeben. Die Lösung wurde unter Rückfluss erhitzt, bis die Kontrolle über Dünnschichtchromatographie (Ethylacetat : Ethanol : Wasser 100:14:8) vollständigen Umsatz zeigte (ca. 70 min). Nun wurden 50 mL Eiswasser hinzugegeben, der entstehende Niederschlag abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Anschließend wurde eine Säulenchromatographie an Kieselgel

durchgeführt (Eluent: Gradient Ethylacetat : Ethanol : Wasser 100:4:2 - 100:8:4 durchgeföhrt. (R_f (100:14:8) = 0.53)

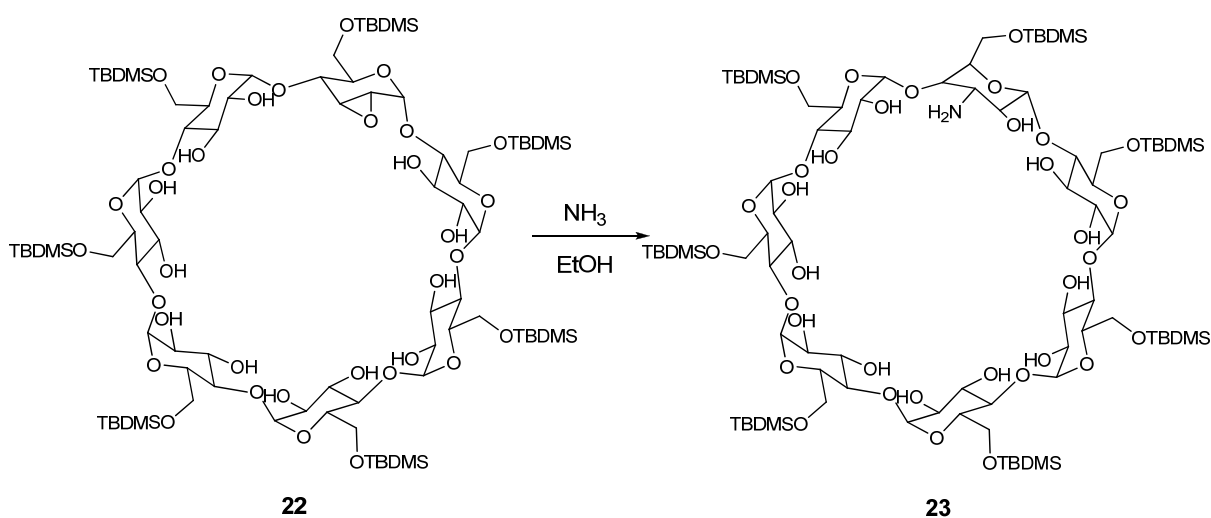
Ausbeute: 0.2 g (0.1 mmol) entsprechen 42%.

$C_{84}H_{166}O_{34}Si_7$ **1916.795 g/mol**

Die NMR-spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[152]

MS (MALDI-TOF): $m/z = 1937.9$ ($[(15)+Na]^+$).

3^A-Amino-3^A-desoxy)heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-monoaltro- β -cyclodextrin (**23**)

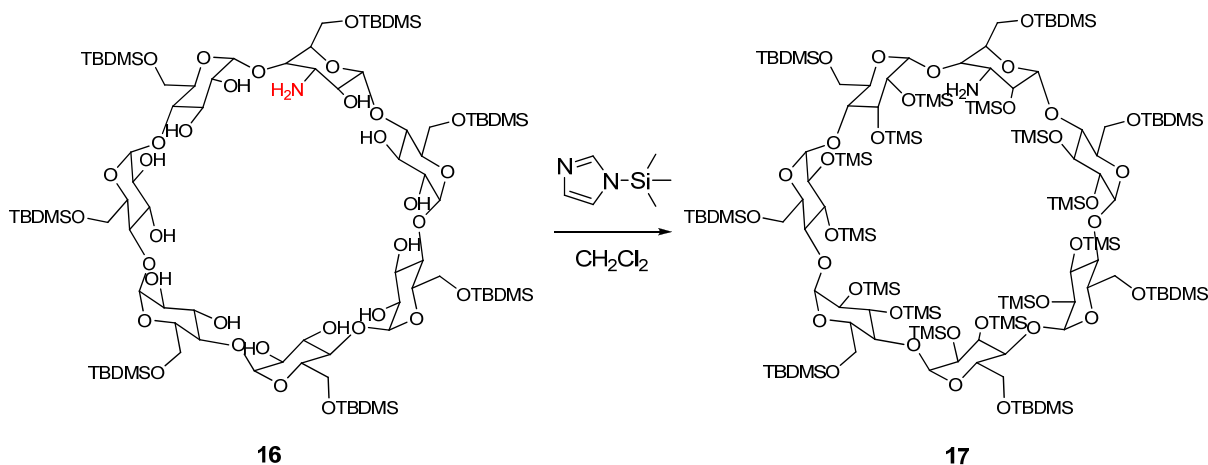


Zunächst wurden 0.95 g (0.496 mmol) Cyclodextrin **22** in 25 mL trockenem Ethanol gelöst und die auf 0°C gekühlte Lösung für 2 Stunden mit Ammoniakgas gesättigt. Die Lösung wurde für 90 h in einem Bombenrohr bei 70°C erhitzt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Reaktionsgemisch durch Säulenchromatographie gereinigt. (Laufmittel: Ethylacetat : Ethanol : Wasser = 100:8:4, gefolgt von 100:14:8, R_f (100:14:8) = 0.1).

Ausbeute: 0.96 g (0.496 mmol) entsprechen einer quantitativen Ausbeute.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[106]

**3^A-Amino-3^A-desoxy-heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-heptakis(2-*O*-trimethylsilyl)-
3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G-hexa-*O*-trimethylsilyl-monoalto-β-cyclodextrin (24)**

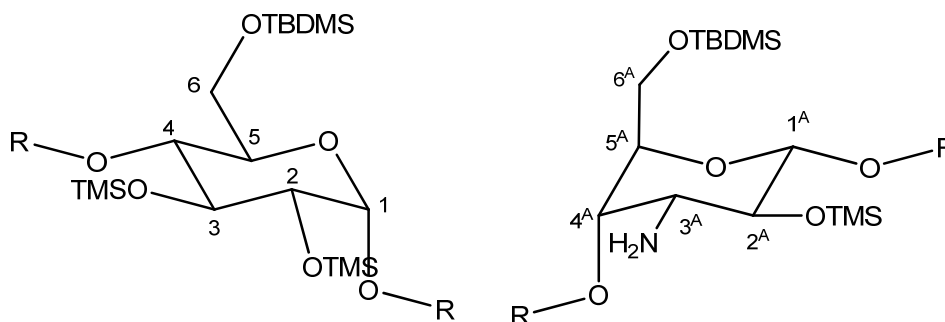


In Argonatmosphäre wurden 100 mg Cyclodextrin **16** (0.052 mmol) in 10 mL trockenem Chloroform gelöst und 0.48 g (2.5 mL, 28.5 mmol) *N*-Trimethylsilylimidazol hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für fünf Tage bei 40°C gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktion durch Zugabe von Eis gestoppt. Nach dem Entfernen der wässrigen Phase wurde die organische Phase bis zur pH-Neutralität mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: Cyclohexan : Ethylacetat 9:1 + 0.5% Triethylamin; R_f = 0.81). Das Produkt wurde als viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 70 mg (0.0244 mmol) entsprechen 47%.

C₁₂₃H₂₇₃O₃₄Si₂₀

2872.18 g/mol



¹H-NMR (500.1 MHz, CDCl₃):

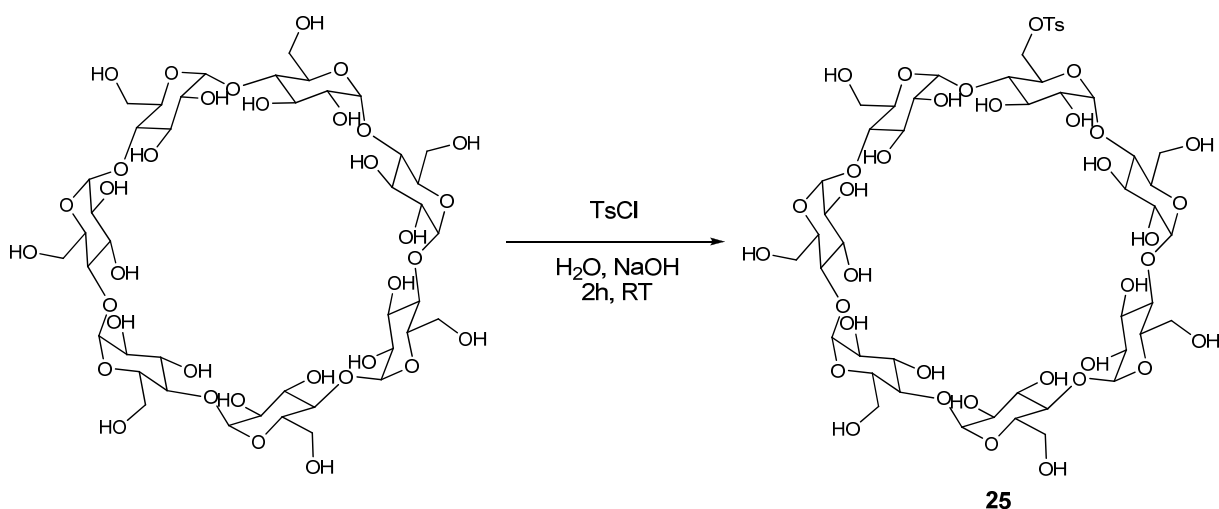
δ [ppm] = 4.54-5.26 (m, 7H, H-1); 3.05-4.36 (m, 42H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6); 0.78-1.06 (m, 63H, *Me*-C); 0.00-0.35 (m, 159H, *Me*-Si).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 101.2 (C-1); 70.8-75.2 (C-3, C-3, C-4, C-5); 61.6-63.9 (C-6); 26.0-26.4 (Me-C); 18.2-18.8 (Me-C); 0.1-2.4 (Si-Me (TMS)); -5.3 --4.0 (Si-Me (TBDMS)).

MS (MALDI-TOF): m/z = 2872.5 ($[(\mathbf{24})+\text{H}]^+$); 2894.5 ($[(\mathbf{24})+\text{Na}]^+$).

Hi-Res MS (ESI(+)): ber. für $[\text{C}_{123}\text{H}_{273}\text{N}_6\text{O}_{34}\text{Si}_{20}\text{Na}_2]^{2+}$: m/z = 1458.7431; gefunden: m/z = 1458.7437 (Δ = 0.4 ppm).

6^A -*O*-*p*-Toluolsulfonyl- 6^A -desoxy- β -cyclodextrin (**25**)

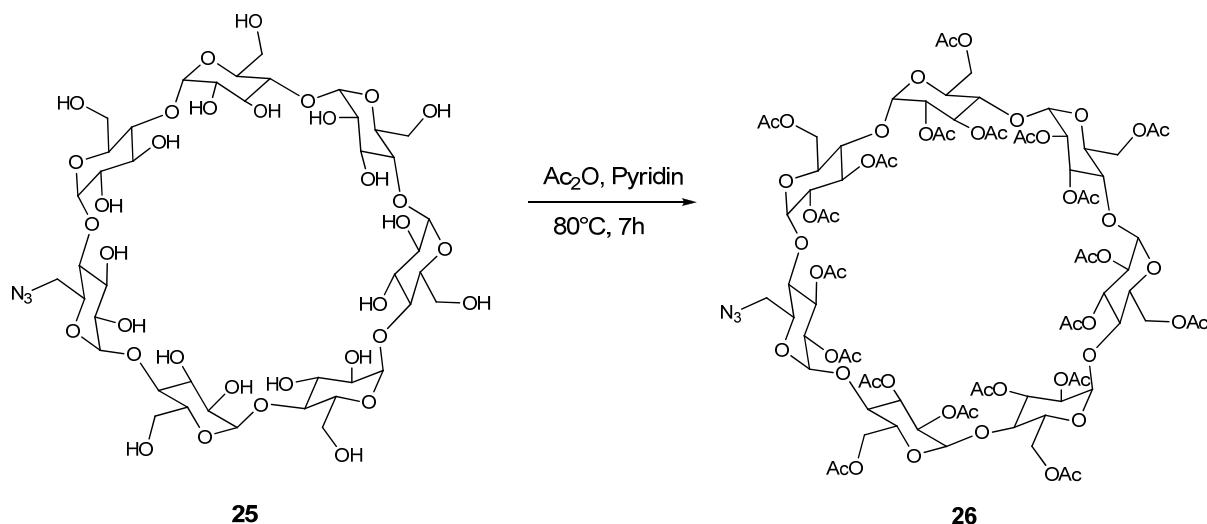


Ein Gemisch von 2.5 g (13.1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und 10 g (8.81 mmol) β -Cyclodextrin in 220 mL Wasser wurde bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 4 g Natriumhydroxid in 40 mL Wasser langsam hinzugegeben. Nach zehn Minuten wurde nicht umgesetztes *p*-Toluolsulfonsäurechlorid abfiltriert und dem Filtrat 11.6 g Ammoniumchlorid hinzugegeben. Nach drei Stunden wurde die Suspension durch vorsichtige Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf pH \sim 8 gebracht. Nach Kühlen auf 4°C über Nacht und Filtration konnte das Produkt als weißer Niederschlag gewonnen werden. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt mit Aceton gewaschen.

Ausbeute: 3.58 g (2.78 mmol) entsprechen 32%.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[25]

2^A,2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-Icosa-O-acetyl-6^A-azido-desoxy- β -cyclodextrin (26)

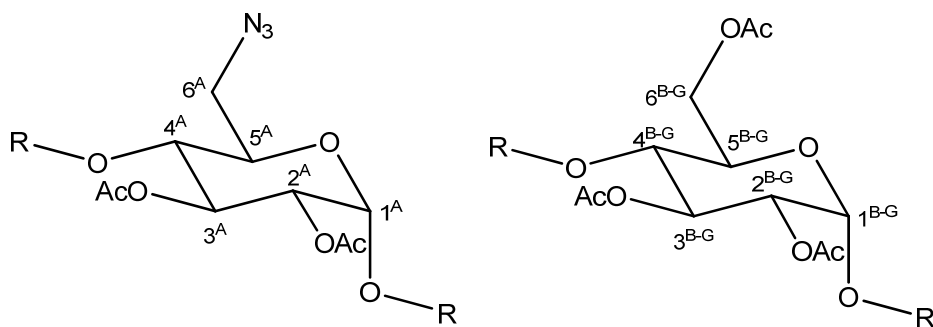


1.2 g (1.03 mmol) 6^A-Azido-6^A-desoxy- β -cyclodextrin wurde mit Essigsäureanhydrid/Pyridin (4 mL : 6 mL) bei 80°C für sieben Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch mehrfache Behandlung mit Toluol und Methanol und anschließendem Einengen gereinigt. Nun wurde das Rohprodukt in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Eine weitere Reinigung wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel erzielt (Eluent: Ethylacetat, R_f = 0.54).

Ausbeute: 1.88 g (0.94 mmol) entsprechen 91%.

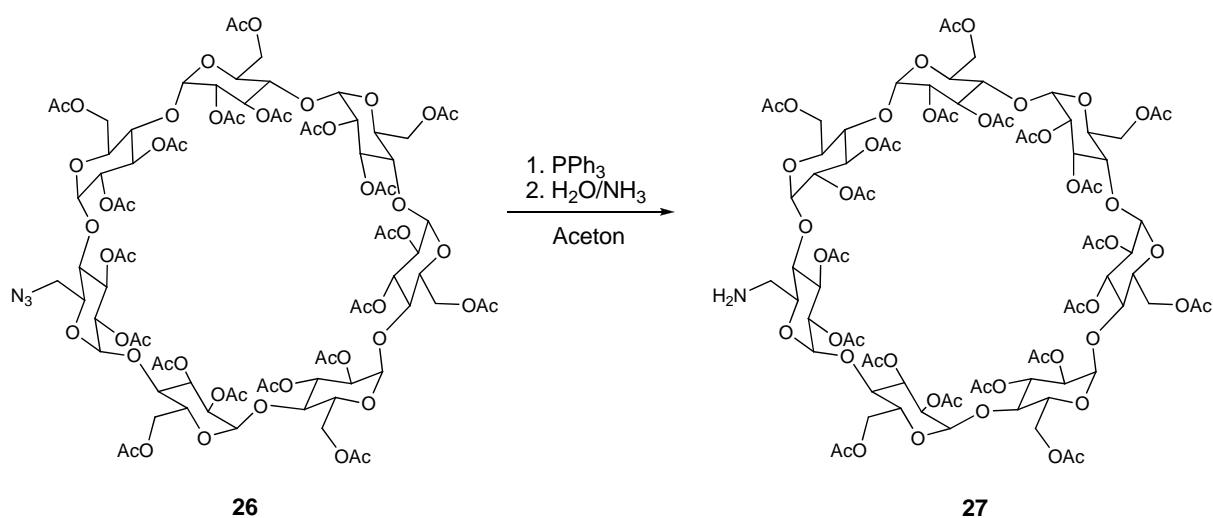
C₈₂H₁₀₉N₃O₅₄

2000.73 g/mol



Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[111]

2^A,2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-Icosa-O-acetyl-6^A-amino-desoxy- β -cyclodextrin (27**)**

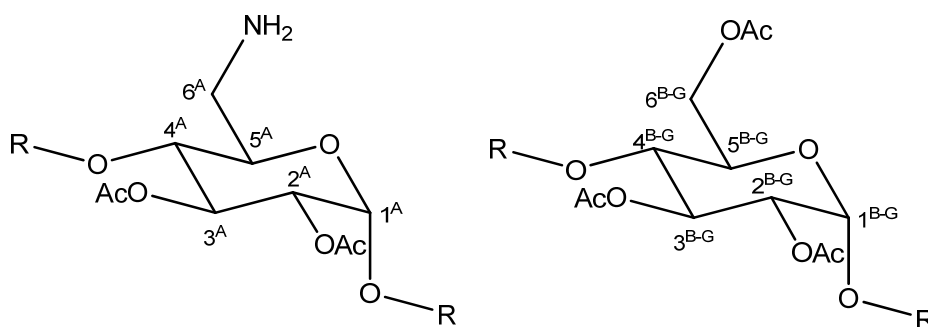


7.3 g (3.65 mmol) Cyclodextrin **26** wurde unter Argonatmosphäre in 22 mL trockenem Aceton gelöst und 0.17 g PPh₃ (0.64 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurden 4 mL Wasser hinzugegeben und für 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: DCM/EtOH 96:4 + 0.5% NEt₃, R_f = 0.32). Es wurde ein weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3.96 g (2.05 mmol) entsprechen 56 %.

C₈₂H₁₁₁NO₅₄

1974.73 g/mol



¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 5.23-5.40 (m, 7H, H-3^{A-G}); 5.17 (d, ³J = 3.8 Hz, 1H, H-1^A); 5.03-5.35 (m, 6H, H-1^{B-G}); 4.72-4.86 (m, 7H, H-2^{A-G}), 4.48-4.62 (m, 6H, H-6^{B-G}); 4.19-4.35 (m, 6H, H-6^{B-G}); 4.02-4.19 (H-5^{A-G}); 3.82-3.98 (m, 2H, H-6^A), 3.64-3.77 (m, 7H, H-4^{A-G}); 1.95-2.20 (m, 60H, -COOCH₃).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 169.38-170.77 (-COOCH₃); 96.79-98.42 (C-1^{A-G}); 76.51-77.40 (C-4^{A-G}); 69.38-71.24 (C-2^{A-G}, C-3^{A-G}, C-5^{A-G}); 62.44-62.78 (C-6^{B-G}); 41.59 (C-6^A); 20.77 (-COOCH₃).

MS (ESI (+)):

m/z = 1974.4 [(**27**)+H]⁺; 999.2 [(**27**)+H+Na]²⁺.

EA

C₈₂H₁₁₁NO₅₄ · MeOH

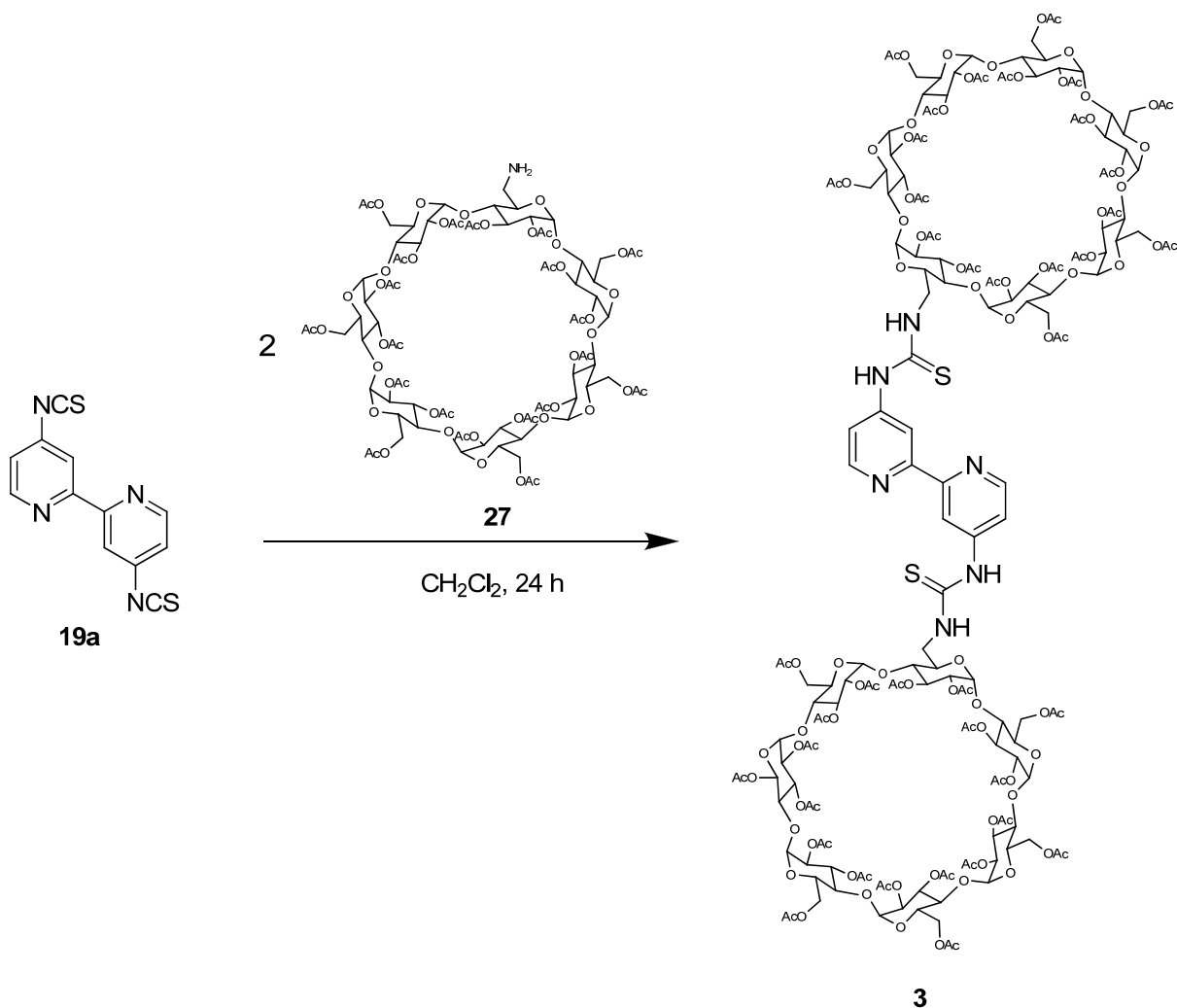
Berechnet (%): C: 49.68, H: 5.78, N: 0.70

Gefunden (%): C: 49.53, H: 5.90, N: 0.89

Schmelzpunkt (°C):

150°C.

4,4'-Bis(2^A,2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-Icosa-O-acetyl-6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin (3)

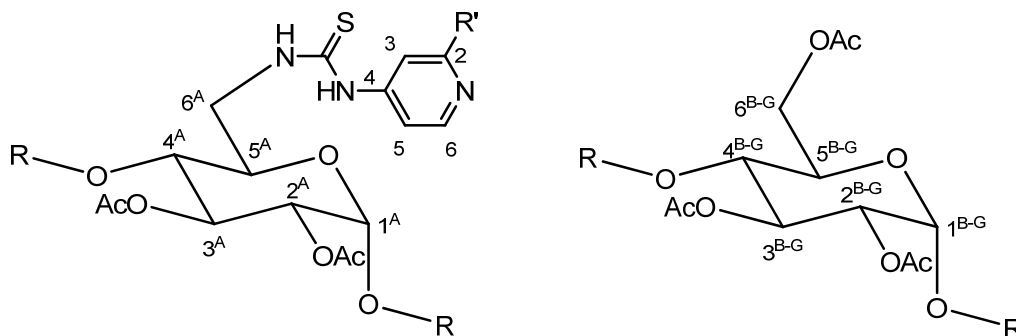


In Argonatmosphäre wurden 53.57 mg (0.198 mmol) 4,4'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin **19a** und 1 g (0.51 mmol) Cyclodextrin **27** in 20 mL trockenem Dichlormethan gelöst und für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Ethanol 96:4, $R_f = 0.32$).

Ausbeute: 0.77 g (0.183 mmol) entsprechen 92 %.

C₁₇₆H₂₂₈N₆O₁₀₈S₂

4219.8 g/mol



¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.87 (b, 2H, N-H); 8.46 (d, ³J = 5.7 Hz, 2H, H-6); 8.13 (s, 2H, H-3); 7.97 (b, 2H, H-5); 6.89 (b, 2H, N-H); 5.22-5.45 (m, 14H, H-3^{A-G}); 4.96-5.24 (m, 14H, H-1^{A-G}); 4.69-4.93 (m, 14H, H-2^{A-G}), 3.93-4.66 (m, 38H, H-5^{A-G}, H-6^{B-G}); 3.61-3.88 (m, 18H, H-6^A; H-4^{A-G}); 1.91-2.28 (m, 120H, -COOCH₃).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 180.5 (C=S); 169.4-171.3 (-COOCH₃); 155.9 (C-4); 150.0 (C-2); 147.2 (C-6); 114.6 (C-5); 111.8 (C-3); 96.3-98.1 (C-1^{A-G}); 76.5-77.4 (C-4^{A-G}); 69.5-71.8 (C-2^{A-G}, C-3^{A-G}, C-5^{A-G}); 62.4-63.1 (C-6^{A-G}); 20.9 (-COOCH₃).

MS (MALDI-TOF): 4219.8 ([**(3)**+H]⁺).

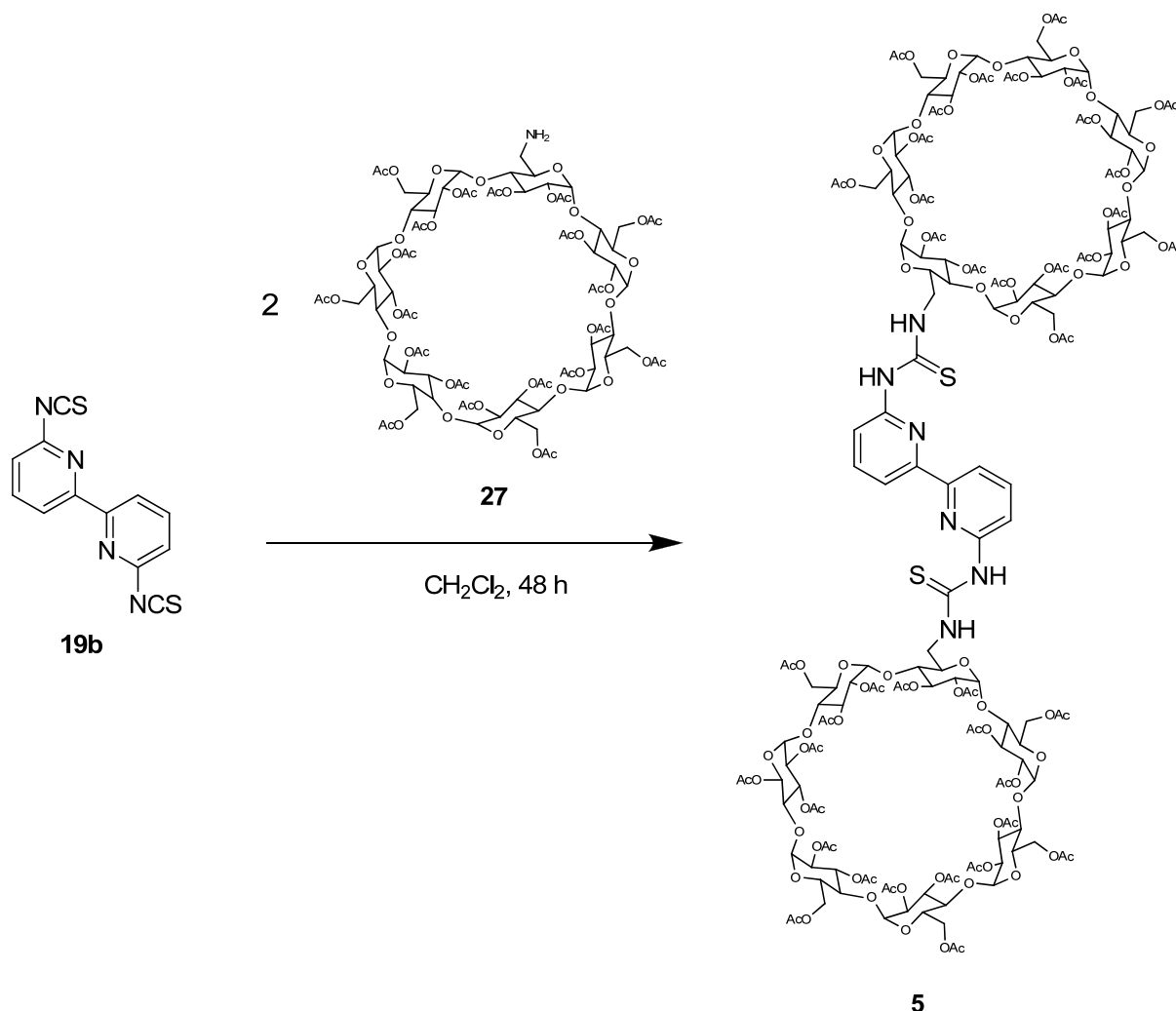
EA C₁₇₆H₂₂₈N₆O₁₀₈S₂ · 7 CH₂Cl₂

Berechnet (%): C: 45.66, H: 5.07, N: 1.75, S: 1.33

Gefunden (%): C: 45.82, H: 5.12, N: 1.85, S: 1.82

[α]_D²⁰ (c=0.2, CH₂Cl₂): +108°

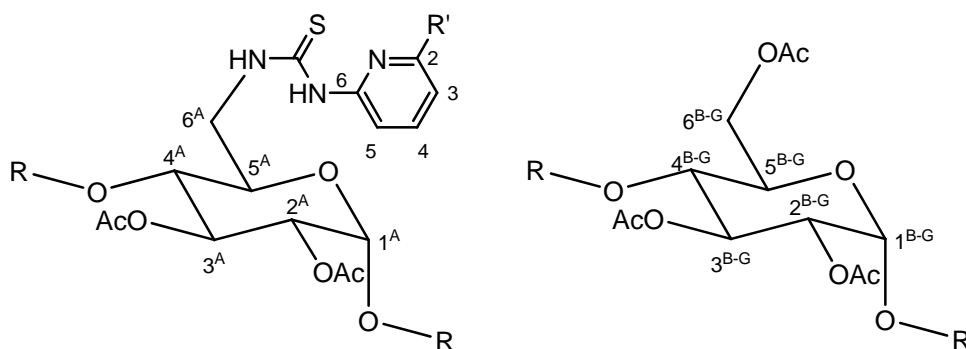
6,6'-Bis(2^A,2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-Icosa-O-acetyl-6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin (5)



Unter Argonatmosphäre wurden 20 mg (0.074 mmol) 6,6'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin **19b** in 5 mL trockenem Dichlormethan gelöst und langsam zu 336.01 mg (0.170 mmol, 2.3 Äq.) Cyclodextrin **27** in 10 mL trockenem Dichlormethan gegeben und für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Ethanol 96:4, $R_f = 0.44$).

Ausbeute: 0.29 g (0.069 mmol) entsprechen 93%.

$\text{C}_{176}\text{H}_{228}\text{N}_6\text{O}_{108}\text{S}_2$ **4219.8 g/mol**



¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.81 (s, 2H, N-H); 8.97 (s, 2H, N-H); 7.77 (dd, ³J = 7.9 Hz, 2H, H-4); 7.59 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H, H-3); 7.02 (d, ³J = 7.9 Hz, H-5); 5.10-5.40 (m, 14H, H-3^{A-G}); 4.91-5.09 (m, 14H, H-1^{A-G}); 4.64-4.83 (m, 14H, H-2^{A-G}), 3.88-4.27 (m, 38H, H-5^{A-G}, H-6^{B-G}); 3.42-3.81 (m, 18H, H-6^A; H-4^{A-G}); 1.82-2.52 (m, 120H, -COOCH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 180.2 (C=S); 169.2-171.5 (-COOCH₃); 153.0 (C-6); 151.8 (C-2); 139.6 (C-4); 114.9 (C-3); 113.4 (C-5); 96.3-97.5 (C-1^{A-G}); 76.1-78.1 (C-4^{A-G}); 68.5-72.0 (C-2^{A-G}, C-3^{A-G}, C-5^{A-G}); 62.4-65.2 (C-6^{A-G}); 20.8-21.1 (-COOCH₃).

MS (MALDI-TOF): 4217.9 ([**(5)**+H]⁺).

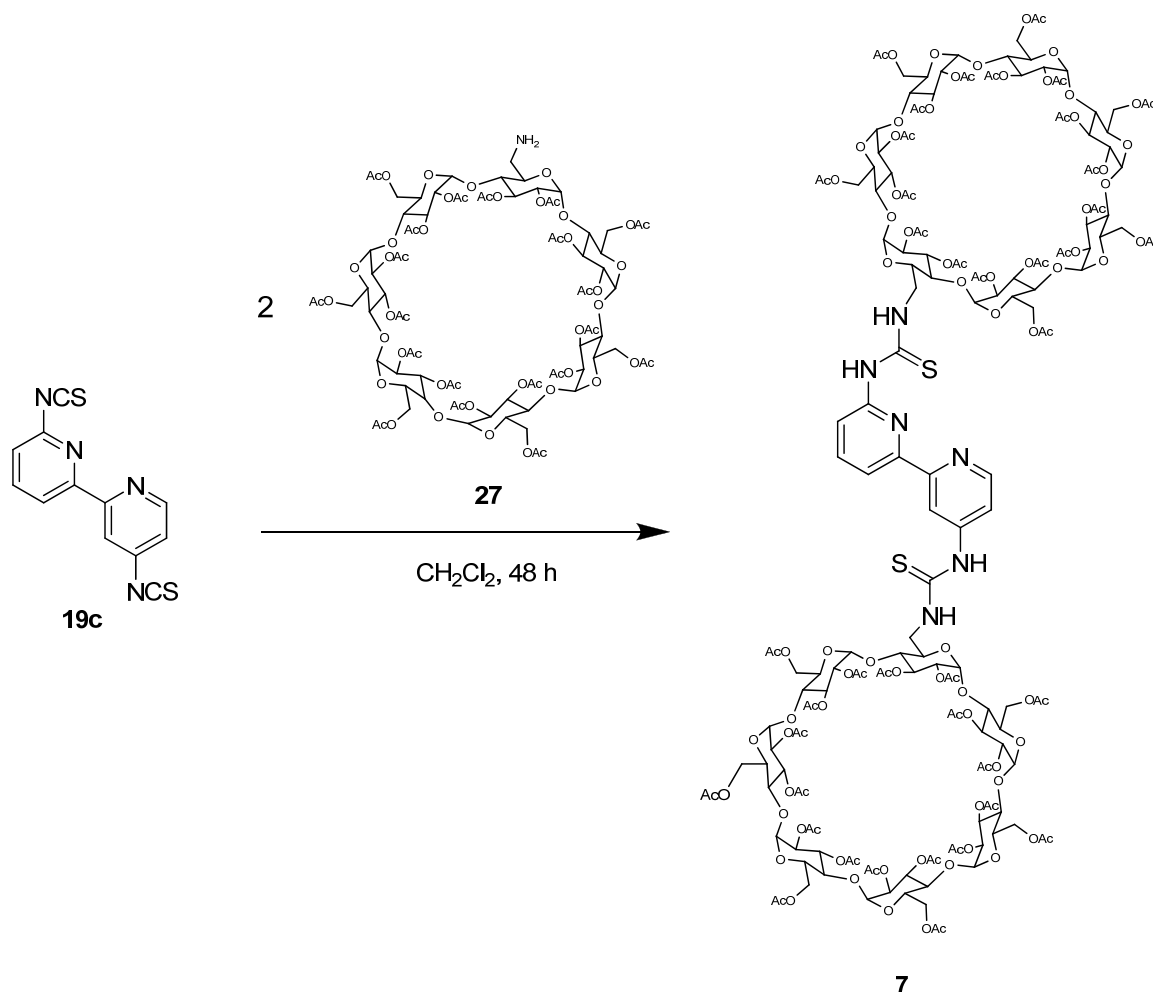
EA C₁₇₆H₂₂₈N₆O₁₀₈S₂ · 2 CH₂Cl₂

Berechnet (%): C: 48.70, H: 5.33, N: 1.91, S: 1.46

Gefunden (%): C: 48.39, H: 5.48, N: 1.56, S: 1.85

[α]_D²⁰ (c=0.2, CH₂Cl₂): +117°

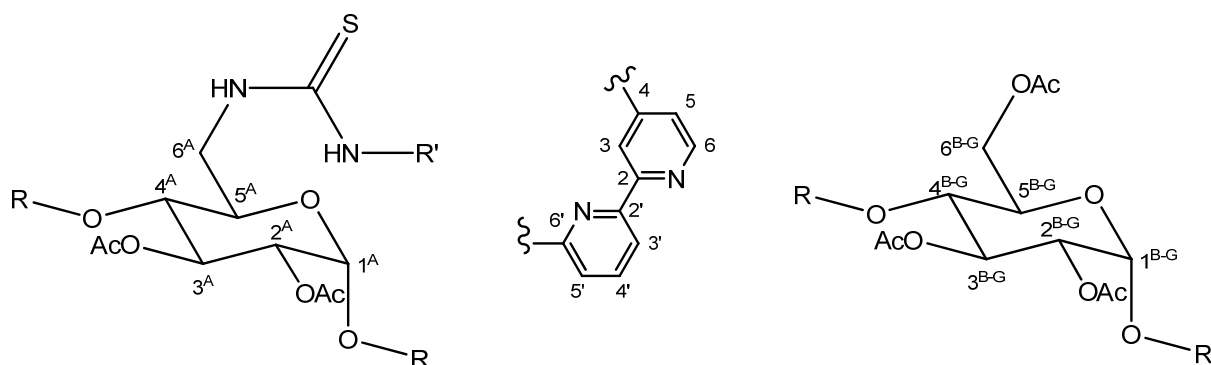
4,6'-Bis(2^A,2^B,2^C,2^D,2^E,2^F,2^G,3^A,3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-Icosa-O-acetyl-6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin (7)



Unter Argonatmosphäre wurden 30 mg (0.111 mmol) 4,6'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin **19c** in und 525.95 mg (0.266 mmol, 2.4 Äq.) Cyclodextrin **27** in 20 mL trockenem Dichlormethan gelöst und für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan : Ethanol 96:4, $R_f = 0.44$).

Ausbeute: 0.27 g (0.064 mmol) entsprechen 86%.

$\text{C}_{176}\text{H}_{228}\text{N}_6\text{O}_{108}\text{S}_2$ **4219.8 g/mol**



¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 12.26 (b, 1H, N-H); 9.11 (s, 1H, H-3); 8.63 (b, 1H, N-H); 8.53 (d, ³J = 5.5 Hz, 1H, H-6); 8.30 (b, 1H, N-H); 7.95 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, H-3'); 7.69 (m, 2H, H-4', H-5); 7.09 (b, 1H, N-H); 7.00 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, H-5'); 5.22-5.40 (m, 14H, H-3^{A-G}); 4.96-5.22 (m, 14H, H-1^{A-G}); 4.65-4.93 (m, 14H, H-2^{A-G}), 4.03-4.63 (m, 38H, H-5^{A-G}, H-6^{B-G}); 3.57-3.91 (m, 18H, H-6^A; H-4^{A-G}); 1.75-2.23 (m, 120H, H-8^{A-G}).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 180.1 (C=S); 169.1-171.1 (C-7^{A-G}); 155.3 (C-4); 152.7 (C-6'); 152.0 (C-2'); 150.5 (C-6); 147.2 (C-2); 139.7 (C-4'); 115.7 (C-3'); 115.0 (C-5); 113.0 (C-5'); 112.2 (C-3); 95.5-97.9 (C-1^{A-G}); 75.9-78.4 (C-4^{A-G}); 68.7-72.3 (C-2^{A-G}, C-3^{A-G}, C-5^{A-G}); 62.0-63.1 (C-6^{A-G}); 20.4 (C-8^{A-G}).

MS (ESI(+)):

m/z = 2132.5 ([**(7)**+2Na]²⁺).

Hi-Res-MS (ESI(+)):

ber. für [C₁₇₆H₂₂₈N₆O₁₀₈S₂Na₂]⁺: m/z = 2131.5880;
gefunden: m/z = 2131.5813 (Δ = 3.1 ppm).

EA

C₁₇₆H₂₂₈N₆O₁₀₈S₂ · 2 CH₂Cl₂ · 3 THF (THF aus vorheriger
Trennung an GPC)

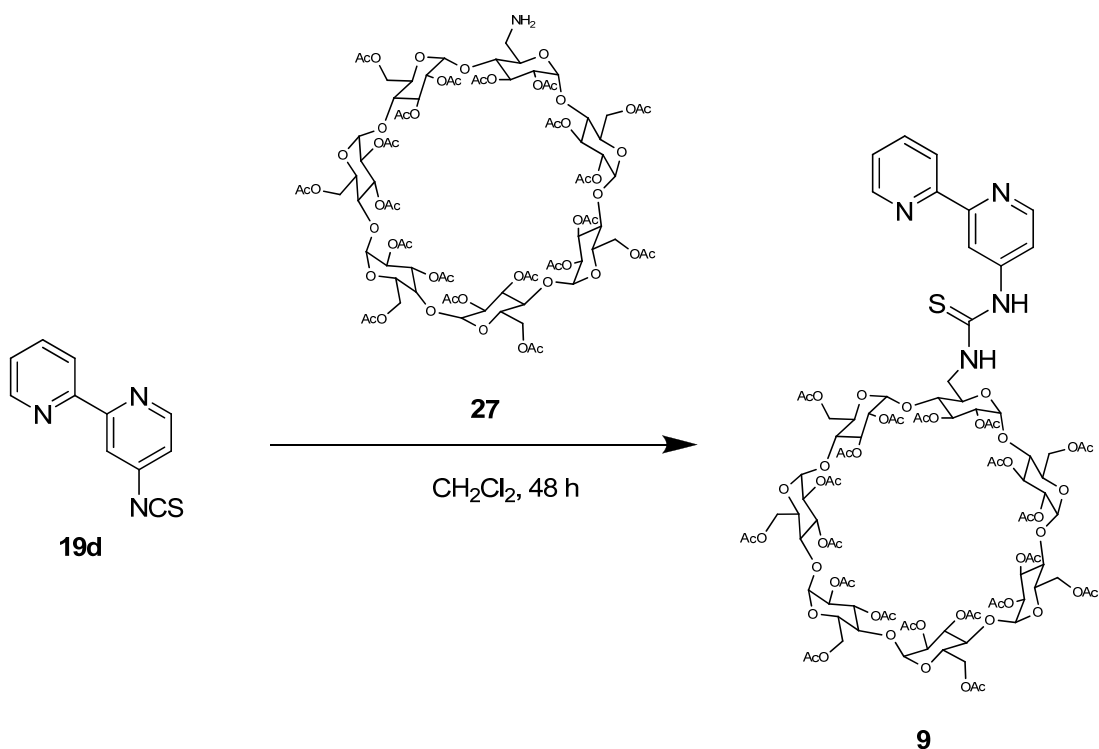
Berechnet (%): C: 49.81, H: 5.69, N: 1.80, S: 1.37

Gefunden (%): C: 49.72, H: 5.69, N: 1.58, S: 1.57

[α]_D²⁰ (c=0.2, CH₂Cl₂):

+89°

4-(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin (**9**)

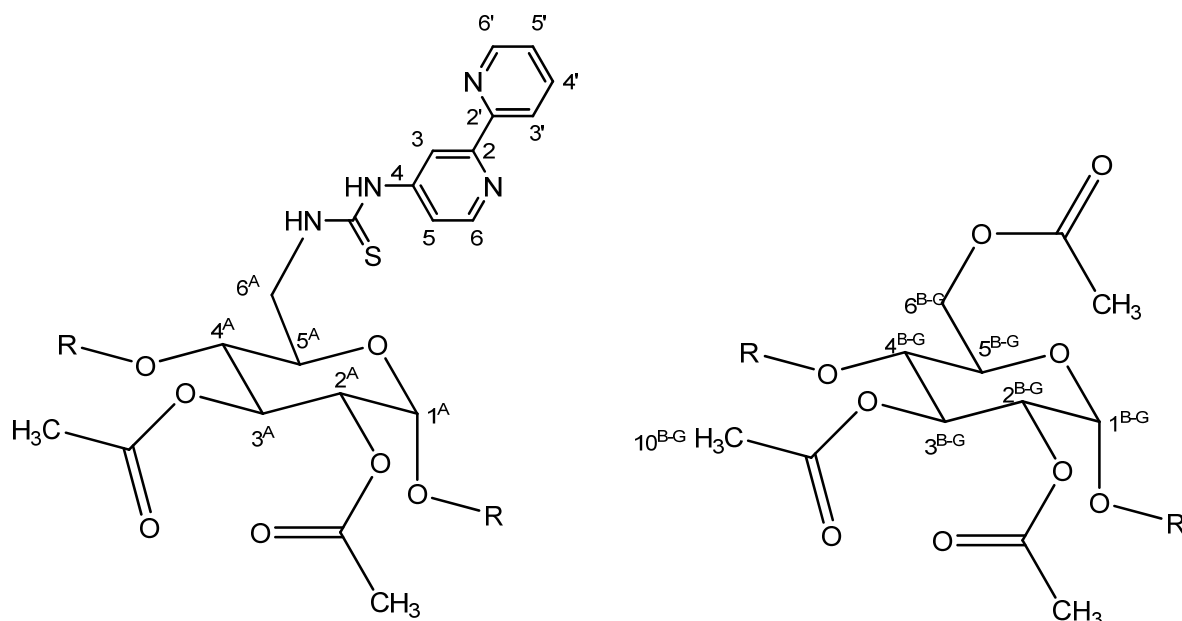


In Argonatmosphäre wurden 25 mg (0.118 mmol) 4-Isothiocyanato-2,2'-bipyridin **19d** und 277.8 mg (0.141 mmol, 1.2 Äq.) Cyclodextrin **27** in 15 mL trockenem Dichlormethan gelöst und für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan : EtOH 96:4).

Ausbeute: 250 mg (0.114 mmol) entsprechen 97%.

$\text{C}_{92}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{54}\text{S}$

2173.974 g/mol



¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 9.21 (br, 1H, N-H); 8.56 (dd, ³*J* = 4.9 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, H-6'); 8.54 (d, ³*J* = 5.6 Hz, 1H, H-6); 8.31 (dd, ³*J* = 7.8 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, H-3'); 8.19 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H, H-3); 8.13 (dd, ³*J* = 5.6 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H, H-5); 7.75 (ddd, ³*J* = 7.8 Hz, ³*J* = 7.8 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, H-4'); 7.25 (ddd, ³*J* = 7.8 Hz, ³*J* = 4.9 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz; H-5'); 7.08 (b, 1H, N-H); 5.18-5.38 (m, 7H, H-3^{A-G}); 4.96-5.18 (m, 7H, H-1^{A-G}); 4.61-4.95 (m, 7H, H-2^{A-G}), 3.96-4.60 (m, 19H, H-5^{A-G}, H-6^{B-G}); 3.34-3.84 (m, 9H, H-6^A; H-4^{A-G}); 1.91-2.14 (m, 60H, -COOCH₃).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 180.7 (C=S); 171.8-169.3 (-COOCH₃); 156.8 (C-2); 155.7 (C-2'); 150.2 (C-6); 149.0 (C-6'); 147.2 (C-4); 136.8 (C-4'); 123.7 (C-5'); 121.1 (C-3'); 114.5 (C-5); 112.1 (C-3); 96.3-97.5 (C-1^{A-G}); 76.0-78.9 (C-4^{A-G}); 69.0-71.6 (C-2^{A-G}, C-3^{A-G}, C-5^{A-G}); 62.5-63.1 (C-6^{A-G}); 20.7-21.0 (-COOCH₃).

MS (ESI(+)): 2210.7 ($[(9)+Na]^+$); 1105.3 ($[(9)+Na+H]^{2+}$).

Hi-Res-MS (ESI(+)): ber. für $C_{93}H_{118}N_4O_{54}SNaH$: 1105.3148

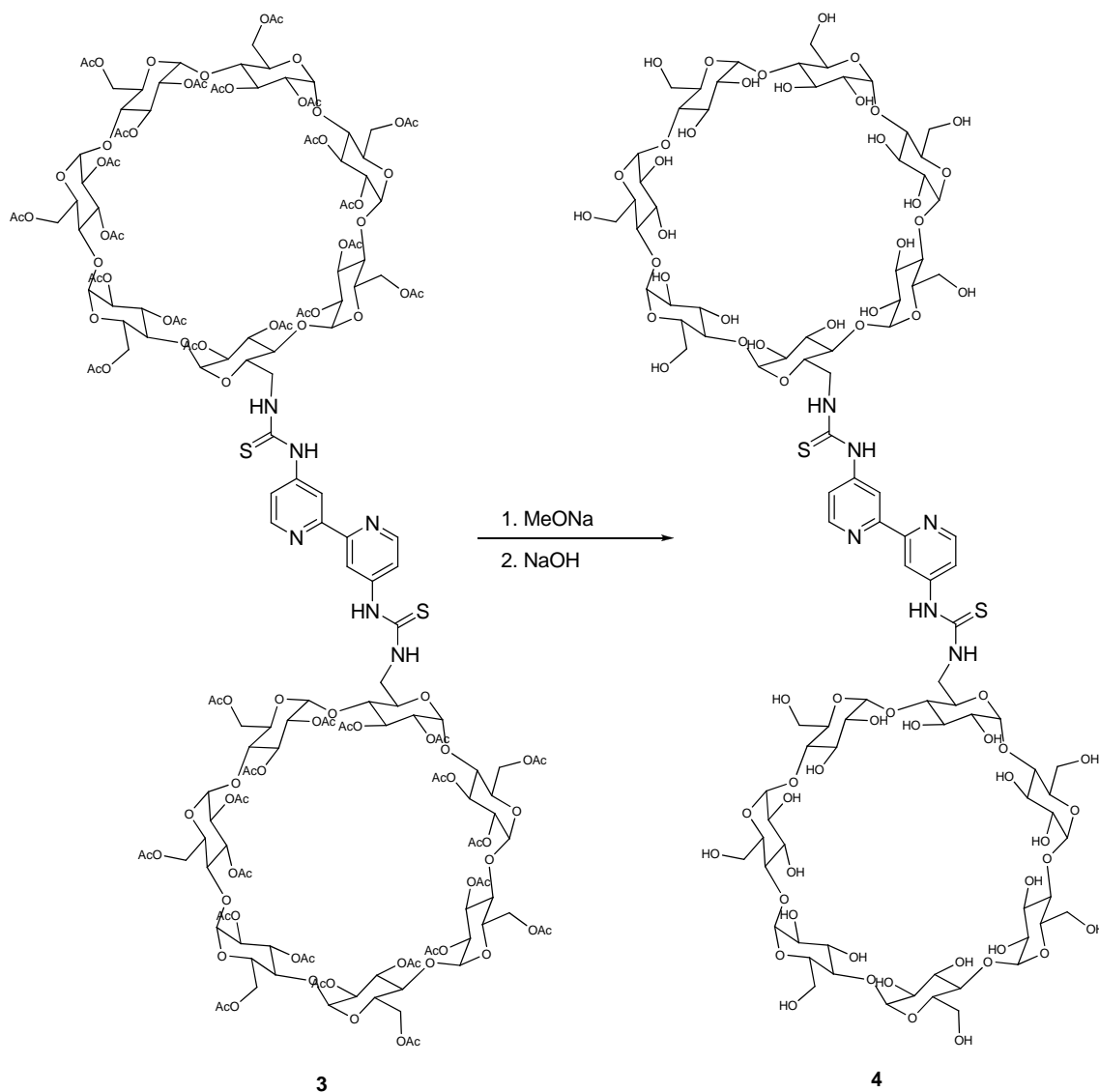
gefunden: 1105.3158 ($\Delta = 0.9$ ppm)

EA $C_{92}H_{116}N_4O_{54}S \cdot 2 CH_2Cl_2 \cdot 3 EtOH$

Berechnet (%): C: 48.39, H: 5.60, N: 2.26, S: 1.29

Gefunden (%): C: 48.72, H: 5.60, N: 2.28, S: 1.54

4,4'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin (4)

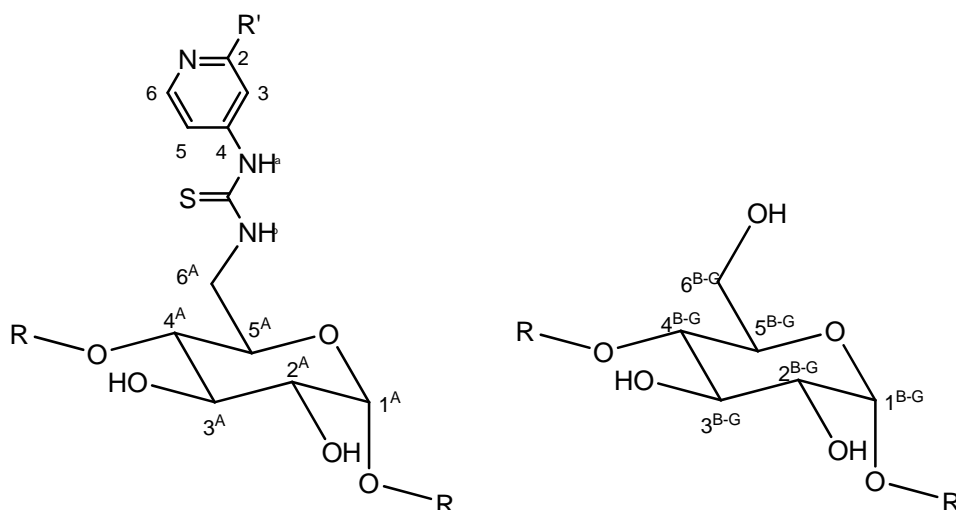


500 mg (0.118 mmol) **3** wurden in Argonatmosphäre in 20 mL trockenem Methanol gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde 1 mL einer 5.3 M Natriummethanolat-Lösung tropfenweise hinzugegeben. Das Gemisch wurde 1h bei 0°C und anschließend 1h bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Suspension wurde filtriert und der Niederschlag in Wasser aufgenommen. Dieser Lösung wurden 5 mL einer 1N Natronlauge hinzugegeben und über Nacht gerührt. Nun wurden bis zur pH-Neutralität kleine Portionen des Ionenaustauscherharzes Amberlite IRN-77 zugegeben und abfiltriert. Im Anschluss wurde das Filtrat ein wenig eingengt und so lange Methanol hinzugegeben, bis ein Niederschlag entstanden war. Der rosafarbene Niederschlag wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 225 mg (0.089 mmol) entsprechen 75%.

C₉₆H₁₄₈N₆O₆₈S₂

2538.3 g/mol



¹H-NMR (300.1 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 8.54 (b, 2H, H-6); 8.41 (b, 2H, H-3); 7.85 (b, 2H, H-5); 4.98-5.13 (m, 14H, H-1^{A-G}); 4.50 (m, 2H, H-6^A); 4.23 (m, 2H, H-2^A); 4.16 (m, 2H, H-3^A); 3.50-3.95 (m, 76H, H-2^{B-G}, H-3^{B-G}, H-4^{B-G}, H-5^{A-G}, H-6^A, 6^{B-G}); 3.47 (m, 2H, H-4^A).

¹³C-NMR (75.5 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 180.1 (C=S); 152.1 (C-4); 149.6 (C-2); 148.2 (C-6); 116.4 (C-5); 113.4 (C-3); 101.4-102.3 (C-1^{A-G}); 83.2

(C-4^A); 80.5-81.3 (C-4^{B-G}); 73.0-73.2 (C-5^{A-G}); 71.7-72.1 (C-2^{A-G}, C-3^{B-G}); 69.2 (C-3^A); 60.2 (C-6^{B-G}); 45.43 (C-6^A).

MS (ESI(+)) (m/z): 2538.2 ([**(4)**+H]⁺); 2560.0 ([**(4)**+Na]⁺).

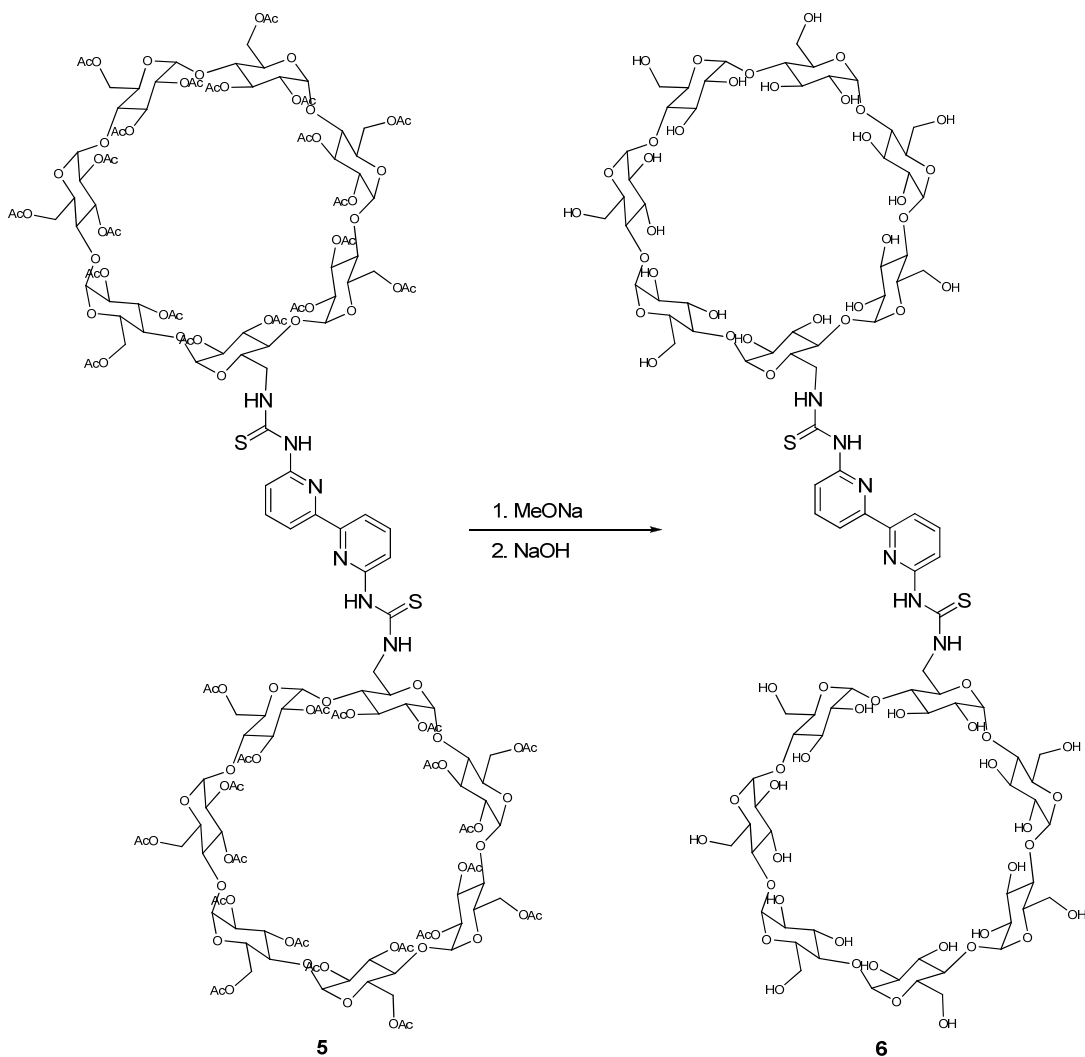
EA C₉₆H₁₄₈N₆O₆₈S₂ · 19 H₂O

Berechnet (%): C: 40.03, H: 6.51, N: 2.92, S: 2.23

Gefunden (%): C: 39.78, H: 6.05, N: 2.83, S: 1.95

[α]_D²⁰ (c=0.1, H₂O/Aceton 1:1): +113°

6,6'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin (**6**)

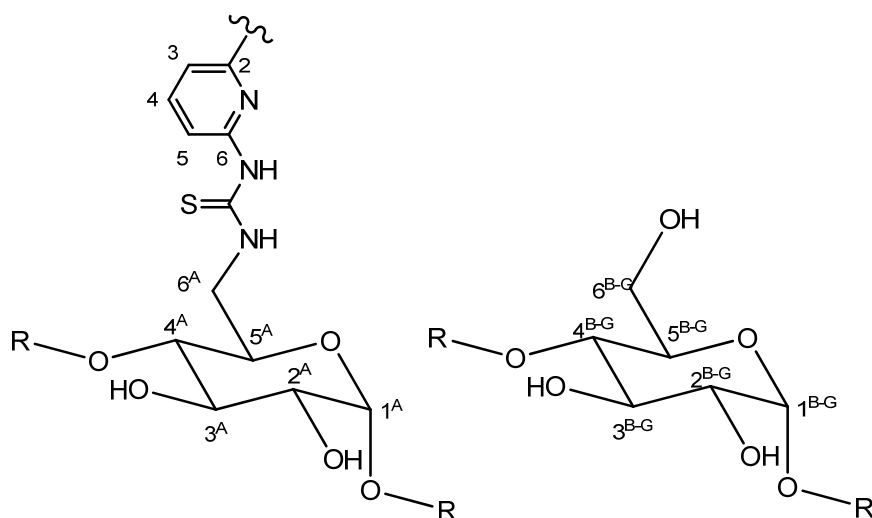


190 mg (0.045 mmol) **5** wurden in Argonatmosphäre in 20 mL trockenem Methanol gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde 1 mL einer 5.3 M Natriummethanolat-Lösung tropfenweise hinzugegeben. Das Gemisch wurde 1h bei 0°C und anschließend 1h bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Suspension wurde filtriert und der Niederschlag in Wasser aufgenommen. Dieser Lösung wurden 5 mL 1M Natronlauge hinzugegeben und über Nacht gerührt. Nun wurden bis zur pH-Neutralität kleine Portionen des Ionenaustauscherharzes Amberlite IRN-77 zugegeben. Im Anschluss wurde ein wenig eingeeengt und so lange Methanol hinzugegeben, bis ein Niederschlag entstanden war. Der braungelbe Niederschlag wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 95 mg (0.037 mmol) entsprechen 82%.

C₉₆H₁₄₈N₆O₆₈S₂

2538.3 g/mol



¹H-NMR (300.1 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 7.77 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, H-4); 7.59 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2H, H-3); 6.96 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, H-5); 5.01-5.19 (m, 14H, H-1^{A-G}); 4.37 (m, 2H, H-6^A); 4.23 (m, 2H, H-2^A); 4.16 (m, 2H, H-3^A); 3.42-4.10 (m, 78H, H-2^{B-G}, H-3^{B-G}, H-4^{A-G}, H-5^{A-G}, H-6^A, H-6^{B-G}).

¹³C-NMR (75.5 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 180.8 (C=S); 154.6 (C-6); 152.4 (C-2); 142.1 (C-4); 116.9 (C-3); 115.8 (C-5); 102.5-104.8 (C-1^{A-G}); 85.8 (C-4^A); 82.1-83.9 (C-4^{B-G}); 74.7-75.9 (C-5^{A-G}); 72.0-73.2

(C-2^{A-G}, C-3^{B-G}); 72.0 (C-3^A); 62.0-63.7 (C-6^{B-G}); 48.5 (C-6^A).

MS (ESI(+)): $m/z = 1291.9$ ($[(6)+2Na]^{2+}$).

Hi-Res MS (ESI(+)): ber. für $[C_{96}H_{148}N_6O_{68}S_2Na_2]^+$: $m/z = 1291.3767$;
gefunden: $m/z = 1291.3779$ ($\Delta = 0.9$ ppm).

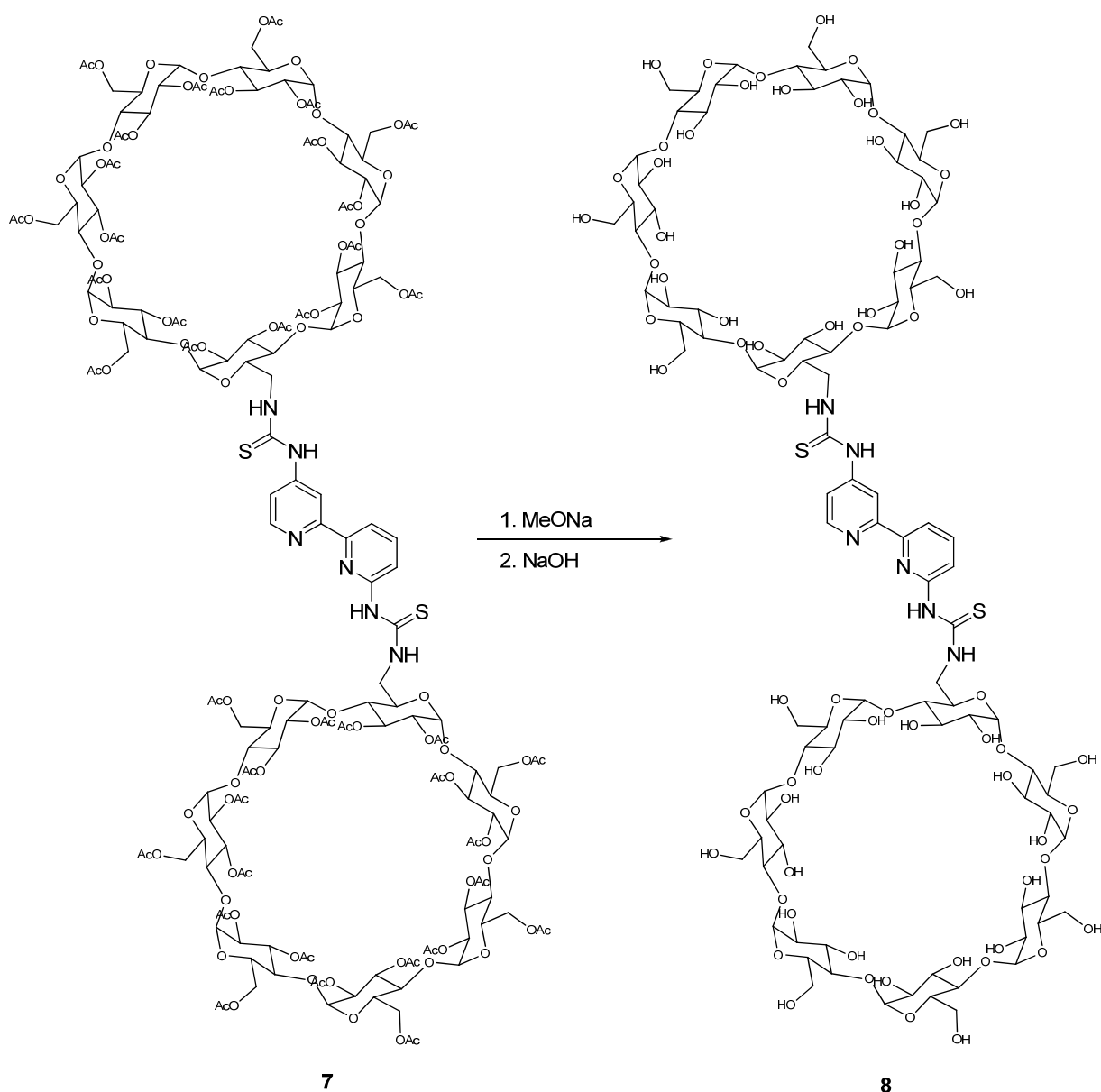
EA: $C_{96}H_{148}N_6O_{68}S_2 \cdot 15 H_2O$

Berechnet (%): C: 41.05, H: 6.39, N: 2.99, S: 2.28

Gefunden (%): C: 40.62, H: 6.07, N: 2.76, S: 2.80

$[\alpha]_D^{20}$ (c=0.1, H₂O/Aceton 1:1): +42°

4,6'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin (8)



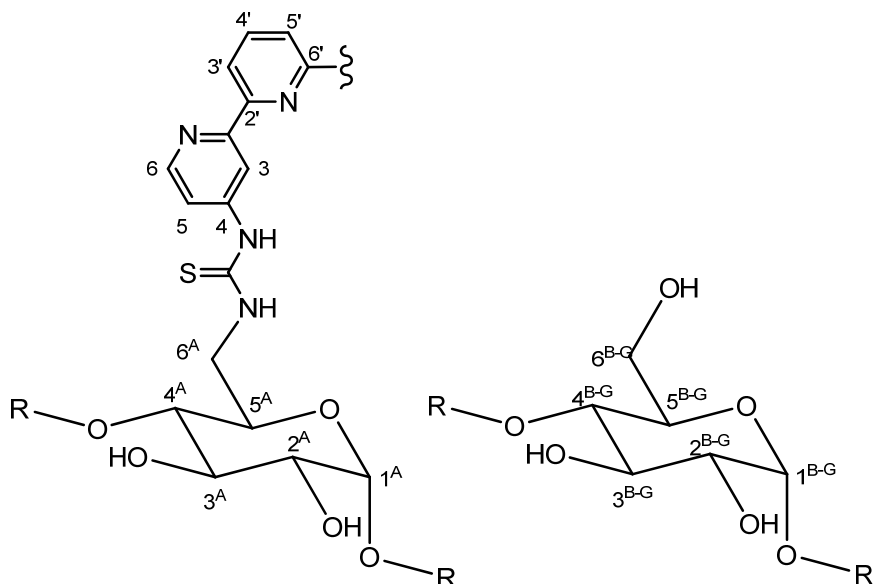
250 mg (0.114 mmol) **7** wurden unter Argon in 20 mL trockenem Methanol gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 5 mL einer 5.4 M MeONa-Lösung tropfenweise hinzugegeben. Das Gemisch wurde 1h bei 0°C und anschließend 1h bei Raumtemperatur gerührt.

Die entstandene Suspension wurde filtriert und der Niederschlag in 40 mL Wasser aufgenommen. Dieser Lösung wurden 5 mL 1M NaOH-Lösung hinzugegeben und über Nacht gerührt. Nun wurden bis zur pH-Neutralität kleine Portionen Amberlite IRN-77 zugegeben. Im Anschluss wurde ein wenig eingengt und so lange MeOH hinzugegeben, bis ein

Niederschlag entstanden war. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 60 mg (0.045 mmol) entsprechen 39%.

C₉₆H₁₄₈N₆O₆₈S₂ **2538.3 g/mol**



¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O): δ [ppm] = 8.54 (d, ³J = 5.2 Hz, 1H, H-6); 8.09 (b, 1H, H-3); 7.93 (m, 1H, H-4'); 7.86 (m, 1H, H-3'); 7.63 (b, 1H, H-5); 7.05 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-5'); 4.98-5.30 (m, 14H, H-1^{A-G}); 3.50-3.95 (m, 84H, H-2^{A-G}, H-3^{A-G}, H-4^{A-G}, H-5^{A-G}, H-6^{A-G}); 3.47 (m, 2H, H-4^A).

¹³C-NMR (100.6 MHz, D₂O): δ [ppm] = 182.6 (C=S); 180.6 (C=S); 157.1 (C-4); 154.8 (C-6'); 153.1 (C-2'); 151.5 (C-2); 150.1 (C-4'); 142.5 (C-6); 119.7 (C-3'); 118.8 (C-5); 116.41 (C-5'); 115.9 (C-3); 103.1-104.9 (C-1^{A-G}); 82.2-85.4 (C-4^{A-G}); 73.9-75.8 (C-5^{A-G}, C-2^{A-G}, C-3^{B-G}); 71.0 (C-3^A); 61.8-62.6 (C-6^{B-G}); 47.2 (C-6^A).

MS (ESI(+)): m/z = 2560.8 ([**(8)**+Na]⁺); 1291.9 ([**(8)**+2Na]²⁺).

Hi-Res-MS (ESI(+)): ber. für [C₉₆H₁₄₈N₆O₆₈S₂Na₂]²⁺: m/z = 1291.3767;

gefunden: m/z = 1291.3761 (Δ = 0.5 ppm).

EA

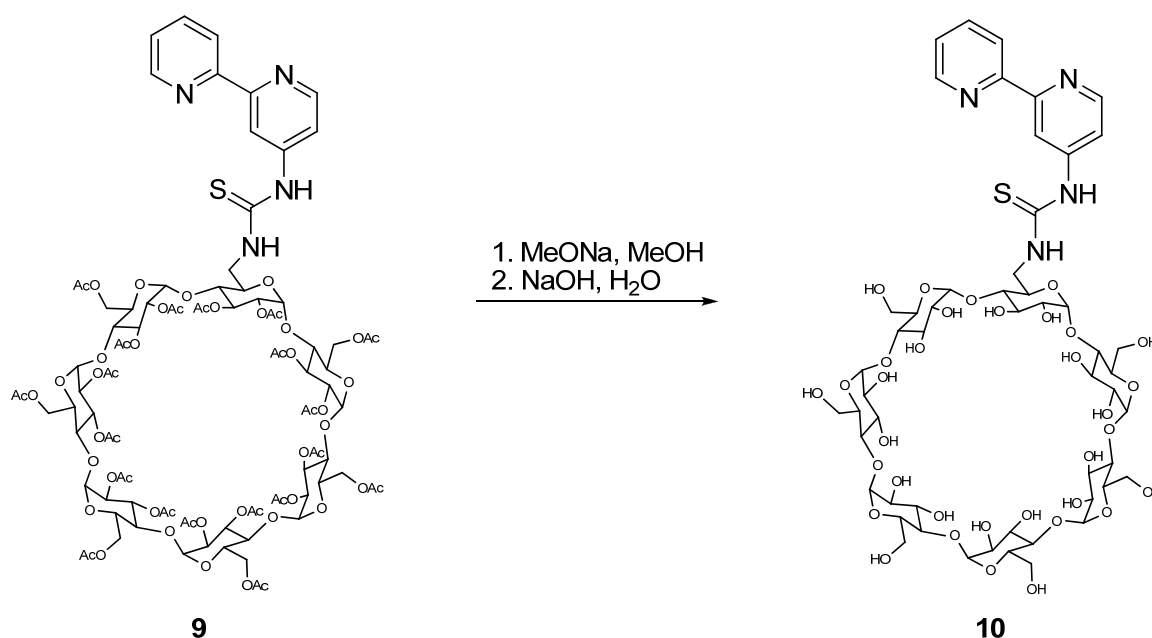
$C_{96}H_{148}N_6O_{68}S_2 \cdot 15 H_2O$

Berechnet (%): C: 41.05, H: 6.39, N: 2.99, S: 2.28

Gefunden (%): C: 40.62, H: 6.16, N: 2.77, S: 2.84

$[\alpha]_D^{20}$ (c=0.1, H₂O/Aceton 1:1): +37°

4-(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin (10)



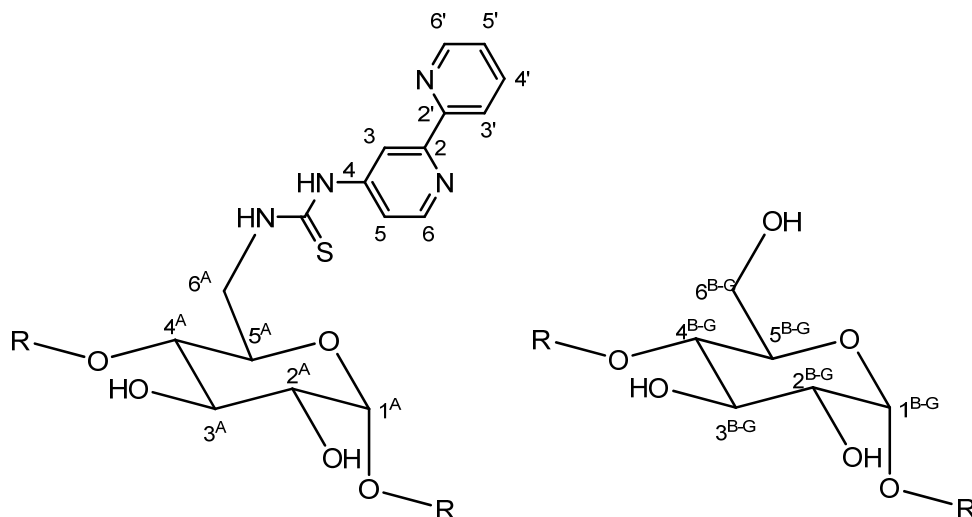
250 mg (0.046 mmol) **9** wurden unter Argon in 10 mL trockenem Methanol gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 3 mL einer 1M MeONa-Lösung tropfenweise hinzugegeben. Das Gemisch wurde 1h bei 0°C und anschließend 1h bei Raumtemperatur gerührt.

Die entstandene Suspension wurde filtriert und der Niederschlag in Wasser aufgenommen. Dieser Lösung wurden einige Tropfen 6N NaOH-Lösung hinzugegeben und über Nacht gerührt. Nun wurden bis zur pH-Neutralität kleine Portionen Amberlite IRN-77 zugegeben. Im Anschluss wurde ein wenig eingengt und so lange MeOH hinzugegeben, bis ein

Niederschlag entstanden war. Der violette Niederschlag wurde abfiltriert und im HV getrocknet.

Ausbeute: 0.060 g (0.0445 mmol) entsprechen 39%.

C₅₃H₇₈N₄O₃₄S **1347.26 g/mol**



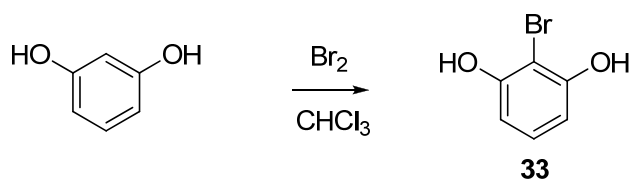
¹H-NMR (400.1 MHz): δ [ppm] = 8.73 (m, 1H, H-6'), 8.65 (m, 1H, H-6); 8.45 (m, 1H, H-3'); 8.00 (m, 2H, H-3, H-5); 7.83 (m, 1H, H-4'); 7.62 (m, 1H, H-5'); 4.94-5.21 (m, 7H, H-3^{A-G}); 3.35-4.15 (m, 42H, H-1^{A-G}, H-2^{A-G}, H-4^{A-G}, H-5^{A-G}, H-6^{A-G}).

¹³C-NMR (100.6 MHz): δ [ppm] = 181.5 (C=S); 155.8 (C-2'); 153.7 (C-4); 151.5 (C-2); 150.2 (C-6); 148.7 (C-6'); 141.0 (C-4); 127.7 (C-5'); 124.1 (C-3'); 116.8 (C-5); 113.7 (C-3); 82.2-83.4 (C-4^{A-G}); 74.5-75.8 (C-5^{A-G}); 73.2-74.5 (C-2^{A-G}, C-3^{B-G}); 71.0 (C-3^A); 61.8-62.6 (C-6^{B-G}); 47.2 (C-6^A).

MS (ESI (+)): m/z = 685.3 ([**(10)**+2H]²⁺); 696.3 ([**(10)**+2H]²⁺); 1347.5 ([**(10)**+H]⁺); 1369.5 ([**(10)**+Na]⁺).

Hi-Res-MS (ESI(+)): ber. für C₅₃H₇₈N₄O₃₄SNaH: 685.210
gefunden: 685.209 (Δ = 1.5 ppm)

2-Bromresorcin (33)

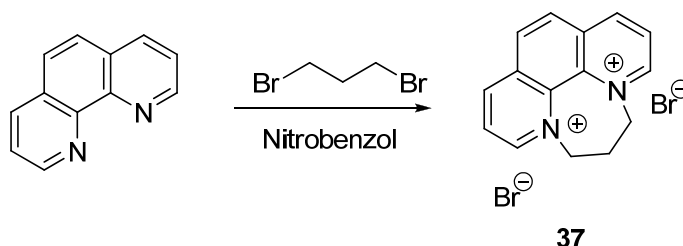


5.55 g (50 mmol) Resorcin wurden in 85 mL Chloroform suspendiert und innerhalb von 5 Minuten mit 8.5 mL (165 mmol, 3.3 Äquivalente) Br₂ versetzt. Nach dem Erhitzen unter Rückfluss für vier Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 25 mL Methanol und 125 mL Wasser gelöst. Eine Lösung von 12.6 g (100 mmol, 2.0 Äq.) Natriumsulfit und 4.0 g (100 mmol, 2.0 Äq.) Natriumhydroxid in 150 mL Wasser wurde hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden gerührt und im Anschluss mit 5%iger Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert und die so erhaltenen organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt worden war, wurde das Rohprodukt einer Säulenchromatographie an Kieselgel unterworfen (Eluent: Cyclohexan : Ethylacetat 2:1, R_f = 0.64). Es wurde ein weißer Feststoff erhalten.

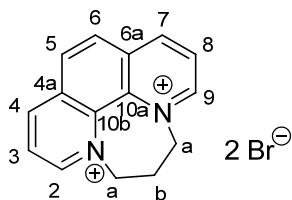
Ausbeute: 8.56 g (45.3 mmol) entsprechen 91%.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[120]

6,7-Dihydro-5H-[1,4]diazepino[1,2,3,4-*lmn*][1,10]-phenanthrolin-4,8-diumdibromid (37)

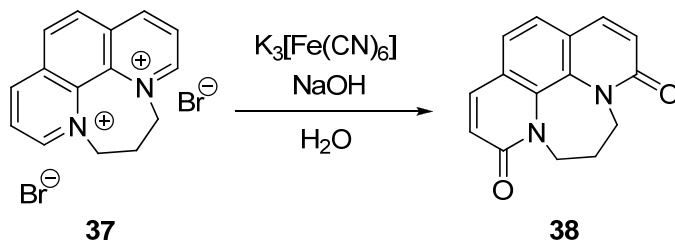


Die Verbindung wurde nach einer literaturbekannten Synthese hergestellt.^[122] Die NMR-Daten entsprechen den Literaturangaben,^[123] mittels zweidimensionalen NMR-Techniken (HMBC, HMQC) konnte zusätzlich die Zuordnung der ¹³C-Signale erfolgen.



¹³C-NMR (100.6 MHz, D₂O): δ [ppm] = 151.5 (C-2, C-9); 148.0 (C-4, C-7); 134.8 (C-4a, C-6a); 134.2 (C-10a, C-10b); 130.9 (C-5, C-6); 128.0 (C-3, C-8); 61.1 (C-a); 31.6 (C-b).

3,6,7,9-Tetrahydro-5H-[1,4]diazepino[1,2,3,4-*lmn*][1,10]-phenanthrolin-3,9-dion (38)



Zu einer eisgekühlten Lösung von 68.8 g (mmol) Kaliumhexacyanidoferrat(III) und 31.59 g Natriumhydroxid in 115 mL Wasser wurde langsam eine Lösung von 8.05 g (21.1 mmol) 6,7-Dihydro-5H-[1,4]diazepino[1,2,3,4-*lmn*][1,10]-phenanthrolin-4,8-diumdibromid in 62 mL Wasser hinzugegeben, wobei die Temperatur unter 5°C gehalten wurde. Nun wurde das Reaktionsgemisch für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert. Das Wasser wurde entfernt und das Rohprodukt mittels einer Soxhlet-Apparatur mehrfach mit Chloroform extrahiert. Nach dem Entfernen

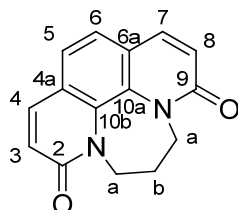
des Chloroforms wurde das Rohprodukt einer Säulenchromatographie unterworfen (Eluent: Dichlormethan : Methanol 60-20:1; R_f (20:1) = 0.43).

Ausbeute: 1.6 g (6.34 mmol) entsprechen 30%.

$C_{15}H_{12}N_2O_2$

252.27 g/mol

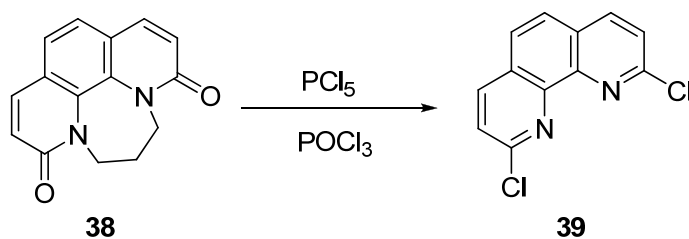
Die 1H -NMR-Daten entsprechen den Literaturangaben.^[123]



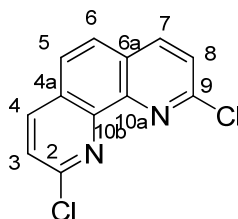
^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$):

δ [ppm] = 162.8 (C-2, C-9); 138.9 (C-4, C-7); 132.3 (C-10a, C-10b); 123.2 (C-5, C-6); 123.0 (C-4a, C-6a); 122.9 (C-3, C-8); 45.9 (C-a); 25.9 (C-b).

2,9-Dichlor-1,10-phenanthrolin (39)



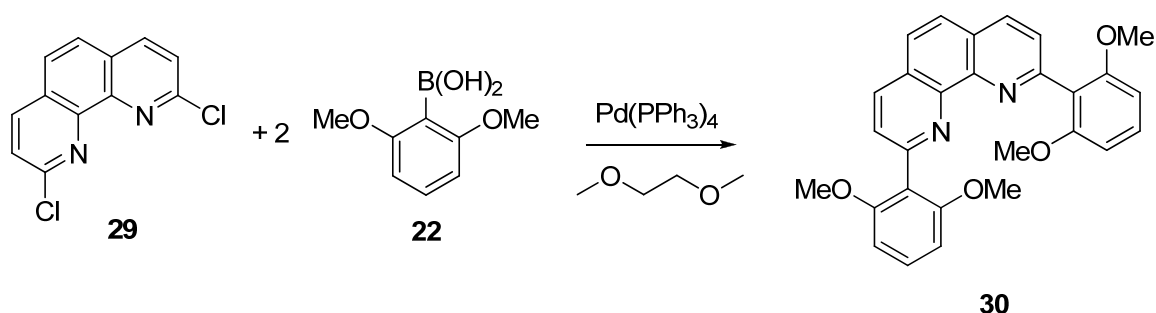
Die Verbindung wurde nach einer literaturbekannten Synthese hergestellt.^[123] Die NMR-Daten entsprechen den Literaturangaben, mittels zweidimensionalen NMR-Techniken (HMBC, HMQC) konnte zusätzlich die Zuordnung der ^{13}C -Signale erfolgen.



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 152.1 (C-2, C-9); 145.0 (C-10a, C-10b); 138.9 (C-4, C-7); 127.8 (C-4a, C-6a); 126.4 (C-5, C-6); 125.0 (C-3, C-8).

MS (ESI(+)): m/z = 249.0 [(29)+H]⁺; 271.0 [(29)+Na]⁺; 287.0 [(29)+K]⁺.

2,9-Bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin (30)

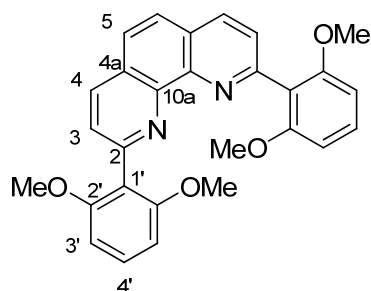


500 mg (2 mmol) 2,9-Dichloro-1,10-phenanthrolin, 800 mg (4.4 mmol, 2.2 Äq.) 2,6-Dimethoxybenzolboronsäure und 252 mg (0.2 mmol) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) wurden in 25 mL Ethylenglycoldimethylether gelöst, 4.5 mL 2N wässrige Natriumcarbonatlösung hinzugegeben und unter Rückfluss für zwei Tage erhitzt. Nun wurden jeweils 25 mL Wasser und Dichlormethan hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die organischen Phasen kombiniert, mit wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Eluent: Dichlormethan : Methanol 20:1, R_f = 0.38). Es wurde ein blassgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 720 mg (1.6 mmol) entsprechen 80%.

C₂₈H₂₄N₂O₄

452.5 g/mol

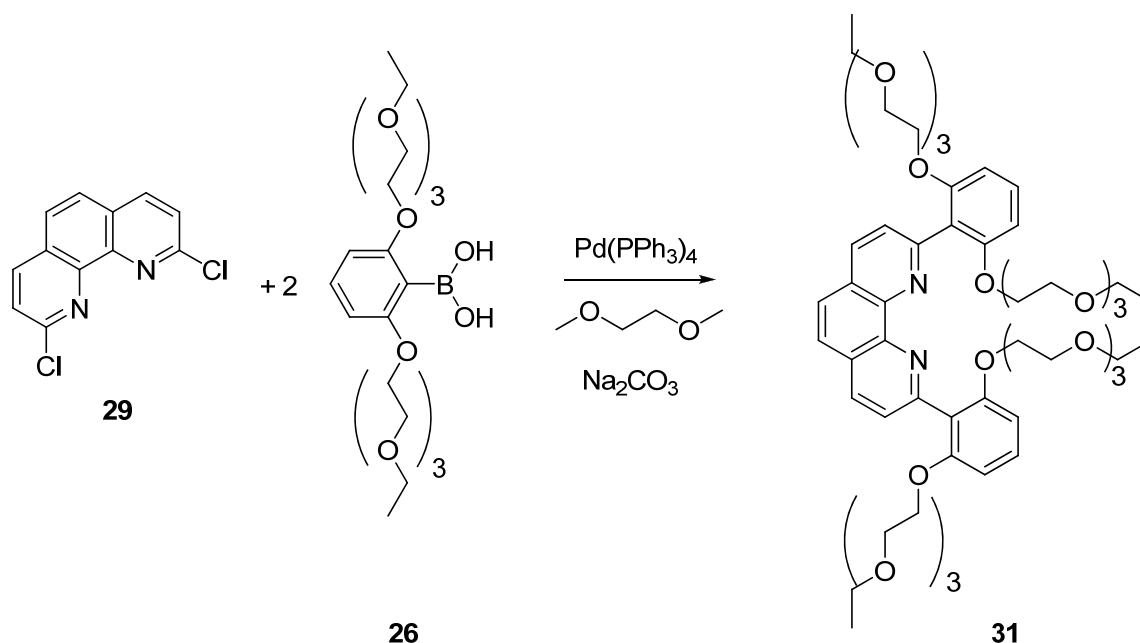


¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.23 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H-4); 7.80 (s, 2H, H-5); 7.63 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H-3); 7.3 (dd, ³J = 8.4 Hz, 2H, H-4'); 6.66 (d, ³J = 8.4 Hz, 4H, H-3'); 3.73 (s, 12H, -OMe).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.7 (C-2'); 155.0 (C-2); 146.5 (C-10a); 135.4 (C-4); 129.8 (4'); 127.6 (C-4a); 126.6 (C-5); 126.1 (C-3); 121.0 (C-1'); 105.3 (C-3'); 56.6 (-OMe).

MS (ESI(+)): m/z = 453.2 ([**(30)**+H]⁺).

Di(2,6-bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)benzol)-1,10-phenanthrolin (**31**)



0.066 g (0.27 mmol) 2,9-Dichloro-1,10-phenanthrolin, 0.4 g (max. 8.26 mmol, 4 Äq.) 2,6-bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)benzolboronsäure (Rohprodukt) und 0.23 g (0.21 mmol) Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) wurden in 50 mL Ethylenglycoldimethylether gelöst, 12 mL 2N wässrige Natriumcarbonatlösung hinzugegeben und unter Rückfluss für zwei Tage erhitzt. Nun wurden jeweils 20 mL Wasser und Dichlormethan hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die organischen Phasen kombiniert, mit wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: Ethylacetat : Ethanol : Wasser 100:14:7; $R_f = 0.3$). Man erhält einen gelblichen Feststoff. Hinweis: Das einfach substituierte Produkt wird bei der Säulenchromatographie trotz niedrigerem R_f -Wert (0.07) vor dem zweifach substituierten Produkt (**31**) erhalten.

Ausbeute: 0.14 g (0.13 mmol) entsprechen 50%.

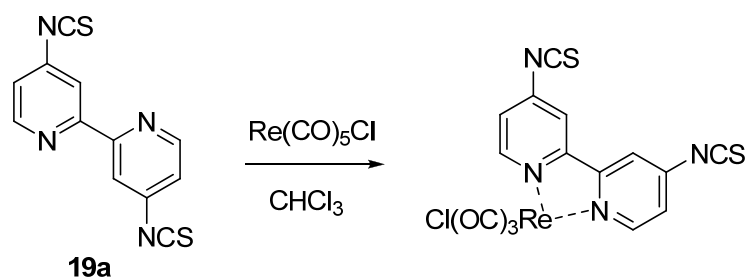
Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[64] Zusätzlich wurde eine Elementaranalyse durchgeführt.

EA (%): $\text{C}_{56}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{16} \cdot 2 \text{EtOAc}$

berechnet: C: 63.35, H: 7.97, N: 2.31

gefunden: C: 63.19, H: 7.49, N: 2.65

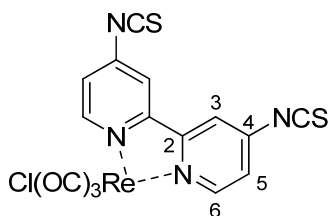
(4,4'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin)-tricarbonylrhenium(I)-chlorid ((9a)+Re(CO)₃Cl)



20 mg (0.074 mmol) 4,4'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin **19a** und 26.8 mg (0.0163 mmol) Pentacarbonylrhenium(I)-chlorid wurden in 2 mL CHCl₃ gelöst. Die Lösung wurde für 8 Tage bei 40°C gerührt.

C₁₅H₆ClN₄O₃ReS₂

576.015 g/mol

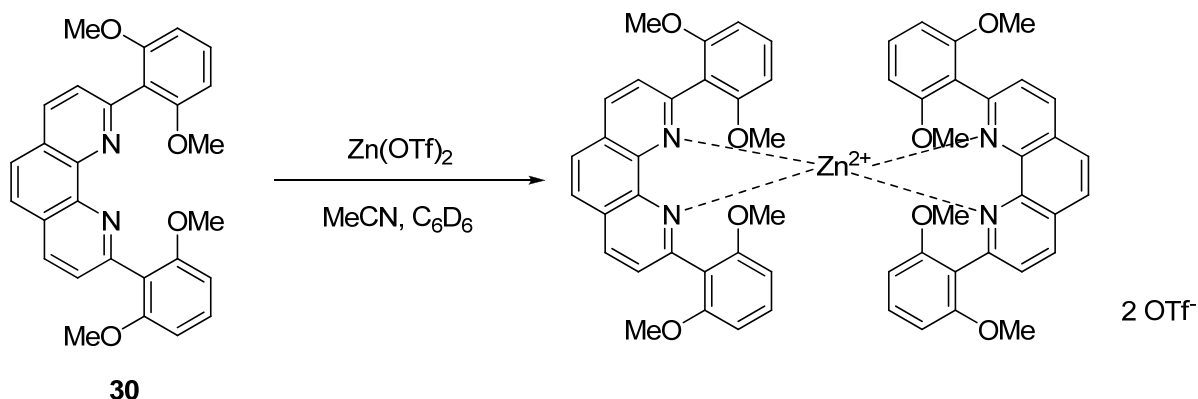


¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.98 (d, ³J = 6.0 Hz, 2H, H-6); 7.85 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 2H, H-3); 7.31 (dd, ³J = 6.0 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 2H, H-5).

MS (ESI (+)): m/z = 605.0 ([**(19a)**+Re(CO)₃Cl+2MeOH]⁺); 623.0 ([**(19a)**+Re(CO)₃Cl+2MeOH+H₂O]⁺).

Hi-Res.-MS (ESI (+)): ber. für [C₁₅H₆N₄O₃ReS₂(CH₃OH)₂]⁺: m/z = 604.995; gefunden: m/z = 604.994 (Δ = 1.7 ppm).

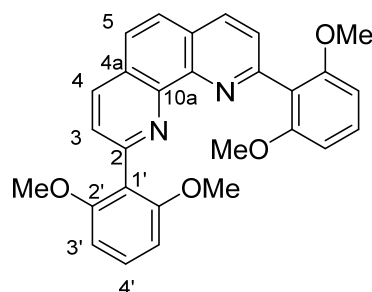
**Bis-(2,9-Bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin)-zink(II)-trifluormethansulfonat
((30)₂+Zn²⁺)**



5 mg (0.014 mmol) Zink(II)triflat wurden in 0.3 mL C₆D₆/MeCN-d₃ (1:1) aufgelöst. Von dieser Lösung wurden 0.289 mL entnommen und zu einer Lösung von 5 mg (0.01105 mmol) 2,9-Bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin in 0.4 mL C₆D₆/MeCN-d₃ (1:1) hinzugegeben. Es entstand eine farblose Lösung. Das Gemisch wurde für 1h auf 40°C erwärmt.

C₅₈H₄₈F₆N₄O₁₄S₂Zn

1268.53 g/mol



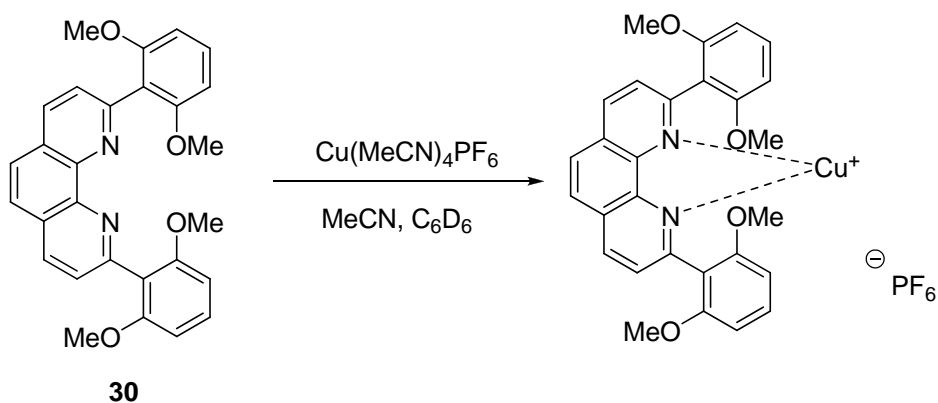
¹H-NMR (400.1 MHz, C₆D₆/MeCN-d₃): δ [ppm] = 8.34 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H-4); 7.86 (s, 2H, H-5); 7.45 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H-3); 7.45 (dd, ³J = 8.4 Hz, 2H, H-4'); 6.70 (d, ³J = 8.4 Hz, 4H, H-3'); 3.31 (s, 12H, OMe).

MS (ESI (+)): m/z = 258.0 ([**(30)**+Zn]²⁺); 484.1 ([**(30)**₂+Zn]²⁺); 665.1 ([**(30)**+Zn+OTf]⁺).

Hi-Res.-MS (ESI (+)): ber. für [C₂₉H₂₄F₃N₂O₇SZn]⁺: m/z = 665.0542;

gefunden: $m/z = 665.0522$ ($\Delta = 3$ ppm).

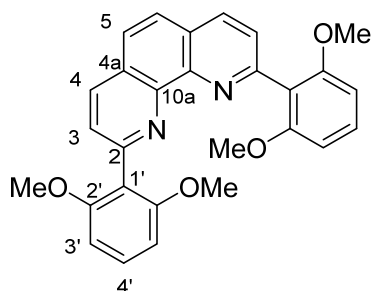
**(2,9-Bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin)-kupfer(I)-hexafluorophosphat
((30)+Cu⁺)**



5 mg (0.01341 mmol) $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ wurden in 0.5 mL $\text{C}_6\text{D}_6/\text{MeCN-d}_3$ (1:1) aufgelöst. Von dieser Lösung wurden 0.297 mL entnommen und zu einer Lösung von 3.6 mg (0.00796 mmol) 2,9-Bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin in 0.5 mL $\text{C}_6\text{D}_6/\text{MeCN-d}_3$ (1:1) hinzugegeben. Es entstand eine gelbe Lösung.

$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{CuF}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$

661.02 g/mol

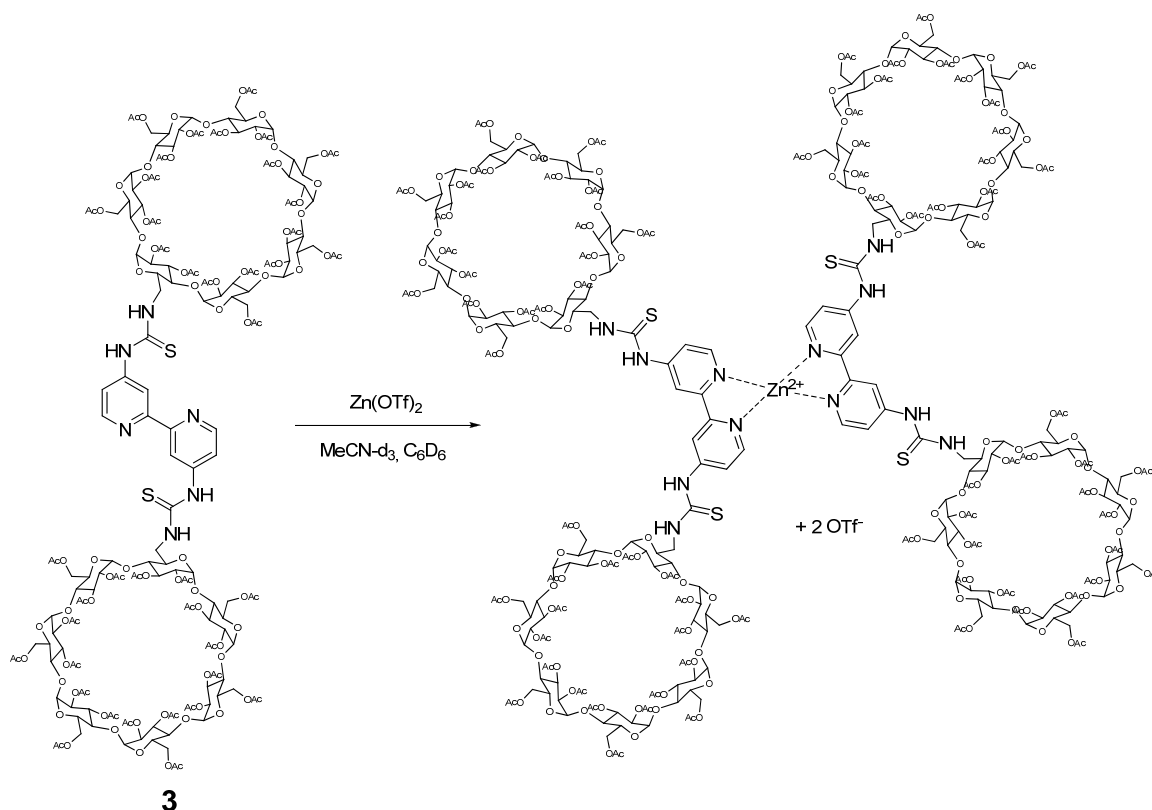


¹H-NMR (400.1 MHz, C₆D₆/MeCN-d₃): δ [ppm] = 8.09 (d, ³J_{3,4} = 8.3 Hz, 2H, H-4); 7.54 (s, 2H, H-5); 7.52 (d, ³J_{3,4} = 8.3 Hz, 2H, H-3); 7.3 (dd, ³J_{3',4'} = 8.4 Hz, 2H, H-4'); 6.57 (d, ³J_{3',4'} = 8.4 Hz, 4H, H-3'); 3.43 (s, 12H, -OMe).

MS (ESI(+)): m/z = 515.2 ([**(30)**+Cu]⁺).

Hi-Res.-MS (ESI(+)): ber. für [C₂₈H₂₄CuN₂O₄]⁺: m/z = 515.1026; gefunden: m/z = 515.1027 (Δ = 0.2 ppm).

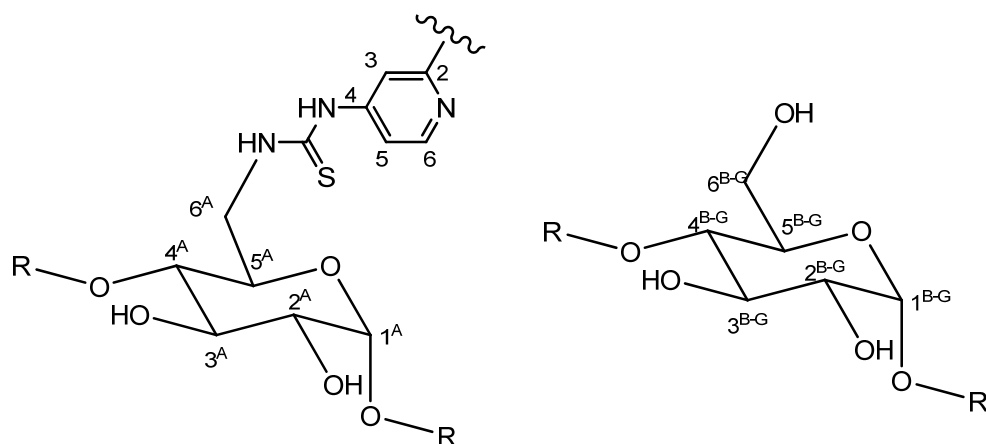
Di-(4,4'-bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin)-zink(II)-trifluormethansulfonat ((3)**₂+Zn²⁺)**



0.7 mg (0.001934 mmol) Zink(II)triflat wurden in 0.5 mL C₆D₆/MeCN-d₃ (1:1) aufgelöst. Von dieser Lösung wurden 0.3515 mL entnommen und zu einer Lösung von 8 mg (0.001896 mmol) 4,4'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin in 0.1985 mL C₆D₆/MeCN-d₃ (1:1) gegeben und 1h bei 40°C gerührt.

$C_{354}H_{456}F_6N_{12}O_{222}S_6Zn$

8803.13 g/mol

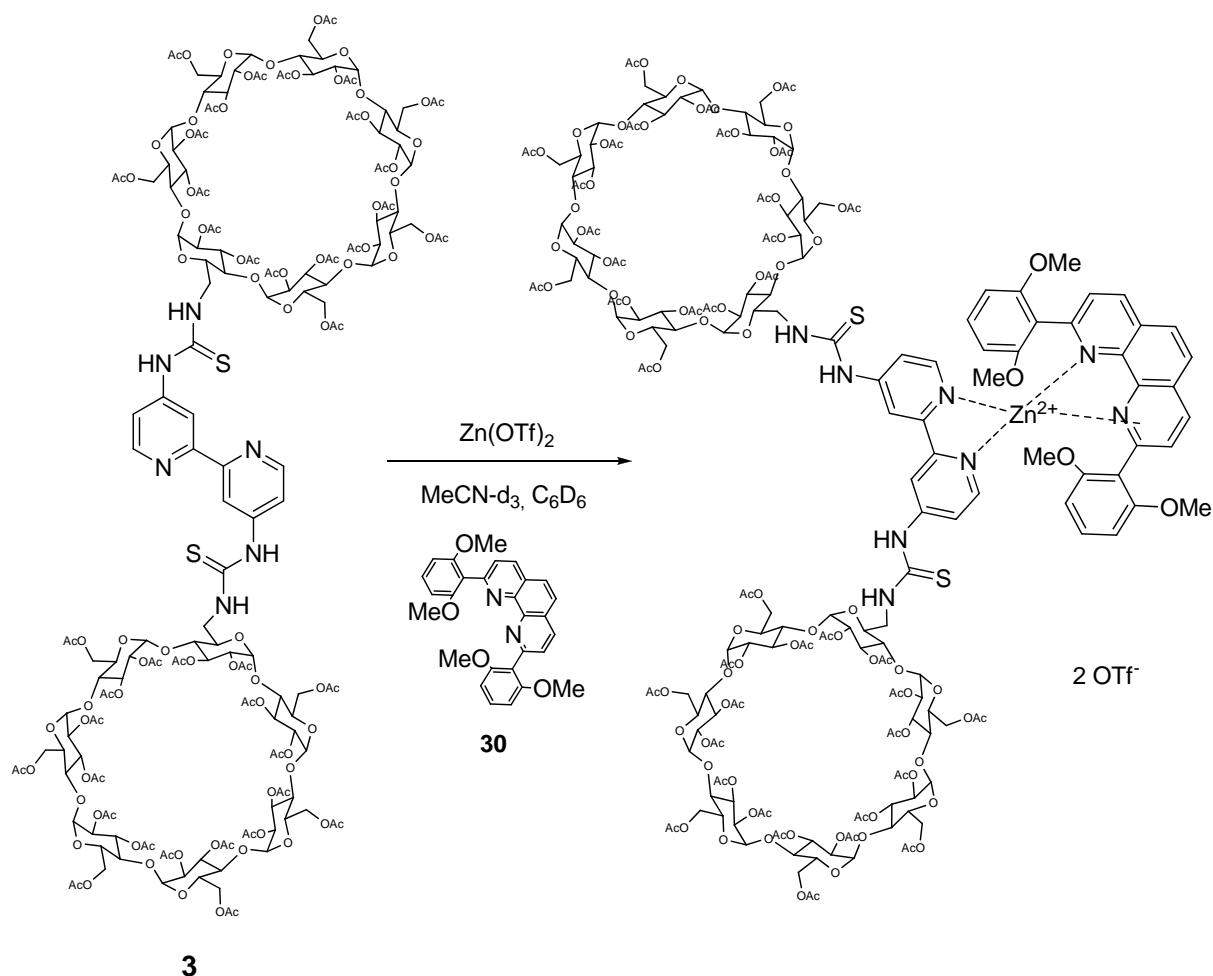


$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, $C_6D_6/MeCN-d_3$): δ [ppm] = 9.58 (b, 2H, N-H); 8.66 (s, 2H, H-3_{Bipy}); 8.57 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 2H, H-6_{Bipy}); 8.39 (b, 2H, H-5_{Bipy}); 7.6 (b, 2H, N-H); 5.32-5.43 (m, 14H, H-3^{A-G}); 5.01-5.13 (m, 14H, H-1^{A-G}); 4.70-4.83 (m, 14H, H-2^{A-G}); 4.08-4.62 (m, 38H, H-5^{A-G}, H-6^{B-G}); 3.69-3.96 (m, 18H, H-6^A; H-4^{A-G}); 1.85-2.01 (m, 120H, -COOMe).

MS (MALDI-TOF):

4432.4 [((**3**)+Zn)²⁺ + OTf]⁺; 8654.7 [((**3**)₂+Zn)²⁺ + OTf]⁺.

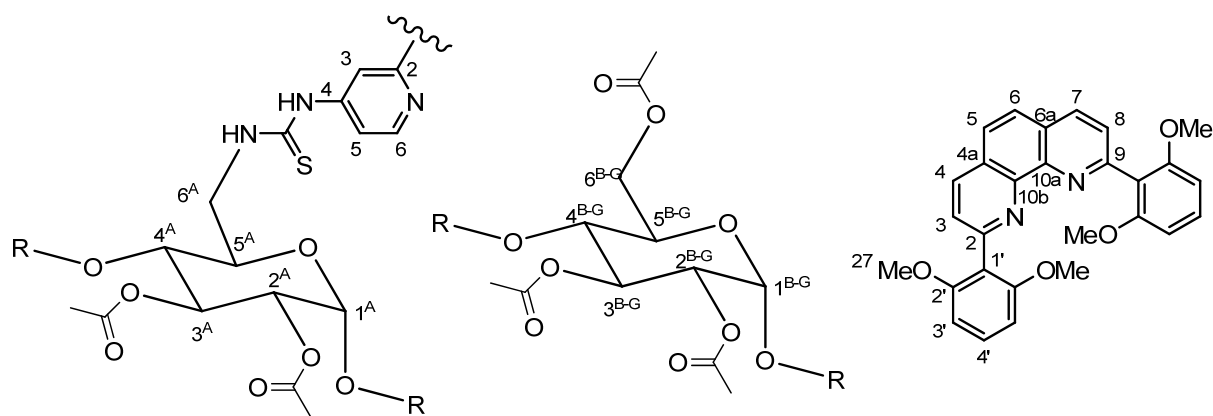
(4,4'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin)(2,9-bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin)-zink(II)-trifluormethansulfonat ((3)+(30)+Zn²⁺)



2 mg (0.0055 mmol) Zink(II)triflat wurden in 0.6 mL C₆D₆/MeCN-d₃ (1:1) gelöst. Von dieser Lösung wurden 0.482 mL entnommen und zu einer Lösung von 2 mg (0.00442 mmol) 2,9-Bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin **30** in 0.6 mL C₆D₆/MeCN-d₃ (1:1) hinzugegeben. Von der entstehenden Lösung wurden 0.58 mL entnommen und zu einer Lösung von 10 mg (0.00237 mmol) 4,4'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin **3** in 0.3 mL C₆D₆/MeCN-d₃ (1:1) gegeben und 1h bei 40°C gerührt.

C₂₀₆H₂₅₂F₆N₈O₁₁₈S₄Zn

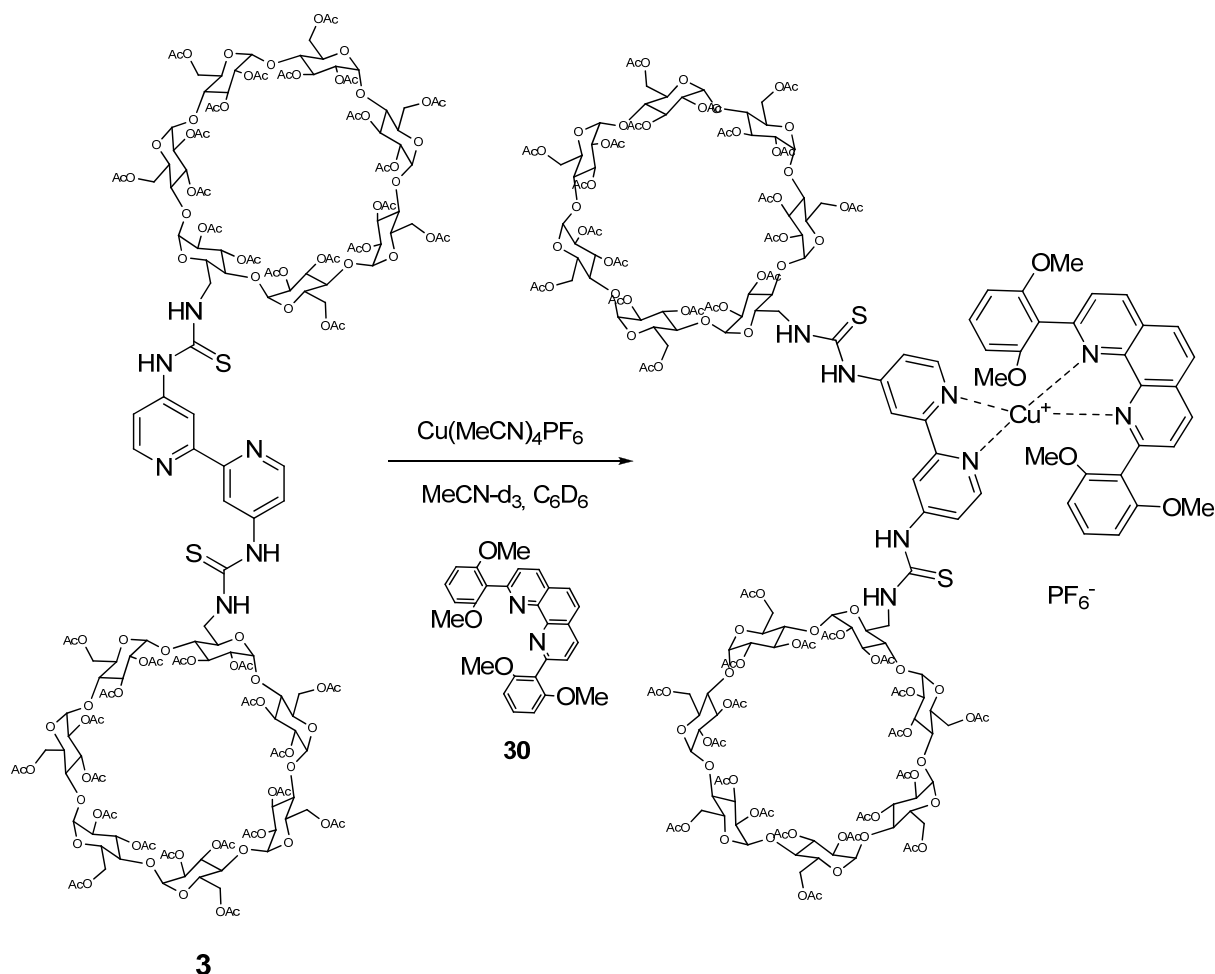
5035.83 g/mol



¹H-NMR (400.1 MHz, C₆D₆/MeCN): δ [ppm] = 9.79 (b, 2H, N-H); 8.54 (s, 2H, H-3_{Bipy}); 8.41 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H-4_{Phen}); 8.17 (d, ³J = 6.0 Hz, 2H, H-6_{Bipy}); 7.92 (s, 2H, H-5_{Phen}); 7.75 (b, 2H, N-H); 7.67 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H-3_{Phen}); 7.66 (d, ³J = 6.0 Hz, 2H, H-5_{Bipy}); 6.92 (dd, ³J = 8.4 Hz, 2H, H-4'_{Phen}); 6.13 (d, ³J = 8.4 Hz, 4H, H-3'_{Phen}); 5.35-5.50 (m, 14H, H-3^{A-G}); 5.02-5.19 (m, 14H, H-1^{A-G}); 4.68-4.80 (m, 14H, H-2^{A-G}); 4.10-4.48 (m, 38H, H-5^{A-G}, H-6^{B-G}); 3.75-3.90 (m, 18H, H-6^A; H-4^{A-G}); 3.19 (s, 12H, OMe); 1.86-1.98 (m, 120H, -COOMe).

MS (MALDI-TOF): 4884.6 [((**3**)+(30)+Zn)²⁺ + OTf].

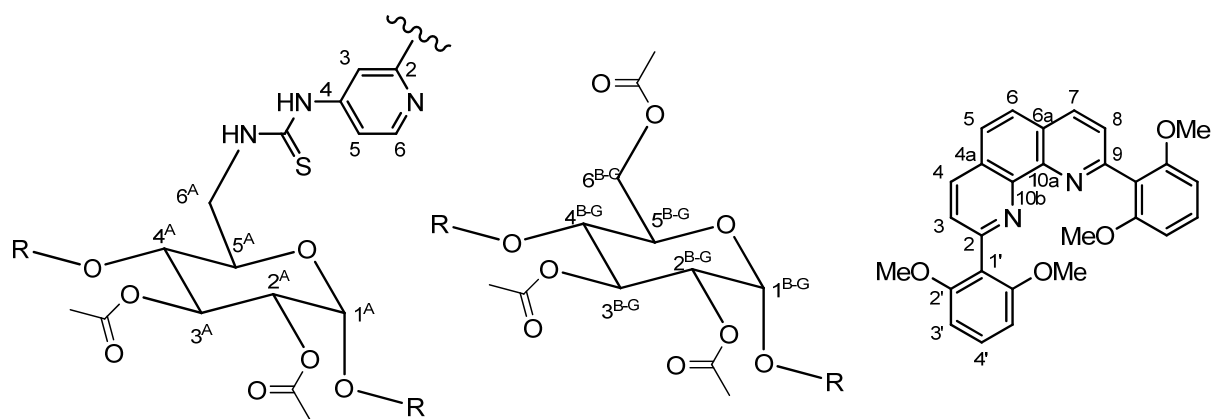
(4,4'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin)(2,9-bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin)-kupfer(I)-hexafluorophosphat ((3)+(30)+Cu⁺)



2 mg (0.005366 mmol) $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ wurden in 0.4 mL $\text{C}_6\text{D}_6/\text{MeCN-d}_3$ (1:1) aufgelöst. Von dieser Lösung wurden 0.3295 mL entnommen und zu einer Lösung von 2 mg (0.00442 mmol) 2,9-Bis(2,6-dimethoxyphenyl)-1,10-phenanthrolin **30** in 0.4 mL $\text{C}_6\text{D}_6/\text{MeCN-d}_3$ (1:1) hinzugegeben. Von der entstehenden gelben Lösung wurden 0.3129 mL entnommen und zu einer Lösung von 8 mg (0.001896 mmol) 4,4'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin **3** in 0.3 mL $\text{C}_6\text{D}_6/\text{MeCN}$ (1:1) gegeben. Es entstand eine tiefrote Lösung.

$\text{C}_{204}\text{H}_{252}\text{CuF}_6\text{N}_8\text{O}_{112}\text{PS}_2$

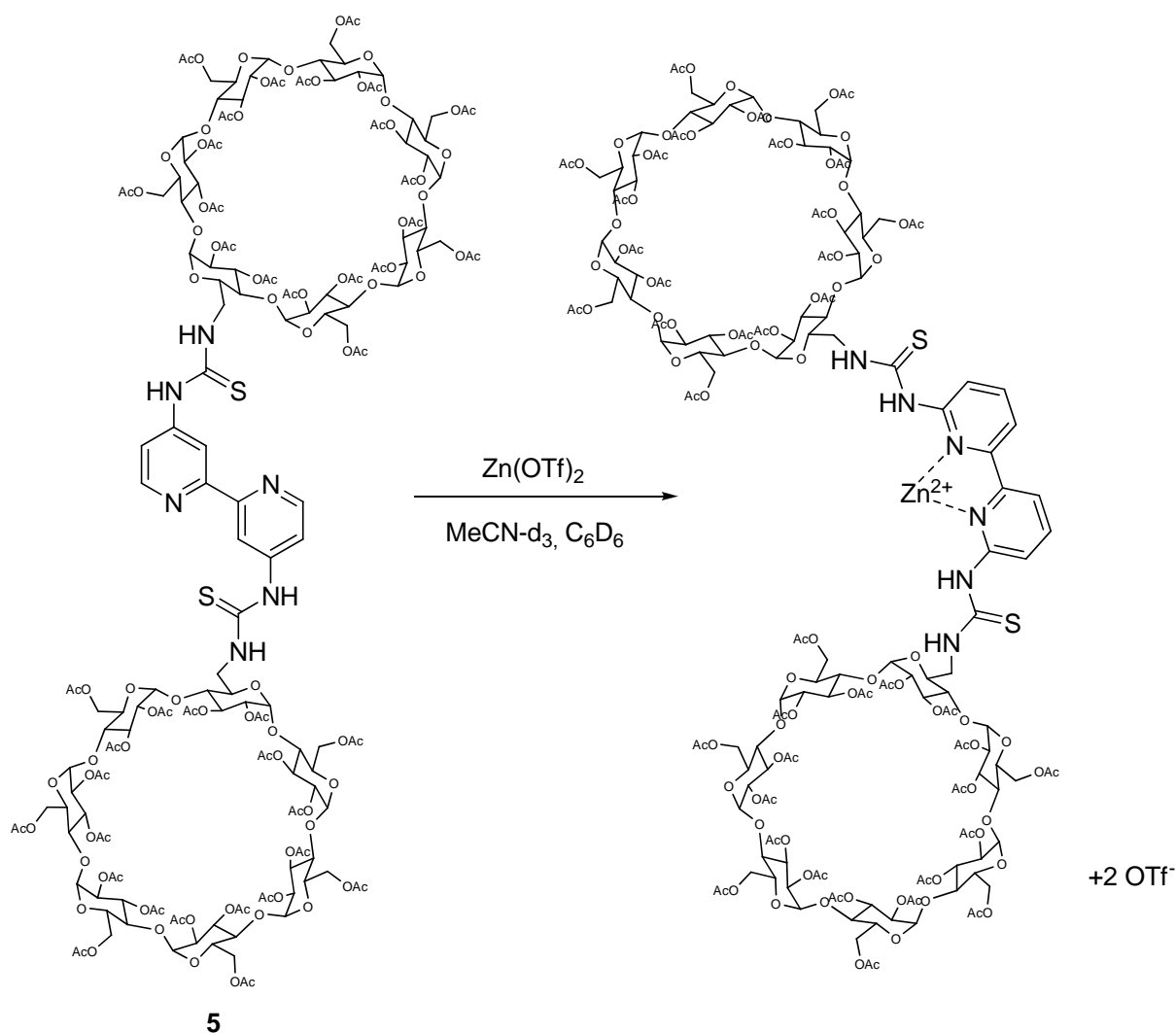
4880.83 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{MeCN-d}_3$): δ [ppm] = 9.10 (b, 2H, N-H); 8.26 (b, 2H, H-3_{Bipy}); 8.14 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, H-4_{Phen}); 7.85 (b, 2H, H-5_{Bipy}); 7.82 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 2H, H-6_{Bipy}); 7.60 (s, 2H, H-5_{Phen}); 7.52 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, H-3_{Phen}); 7.19 (b, 2H, N-H); 6.79 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, H-4'_{Phen}); 6.01 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 4H, H-3'_{Phen}); 5.35-5.48 (m, 14H, H-3^{A-G}); 5.02-5.18 (m, 14H, H-1^{A-G}); 4.70-4.85 (m, 14H, H-2^{A-G}); 4.05-4.55 (m, 38H, H-5^{A-G}, H-6^{B-G}); 3.69-3.92 (m, 18H, H-6^A; H-4^{A-G}); 3.21 (s, 12H, OMe); 1.85-1.98 (m, 120H, -COOMe).

MS (MALDI-TOF): 4735.9 [((**3**)+(30)+Cu)⁺].

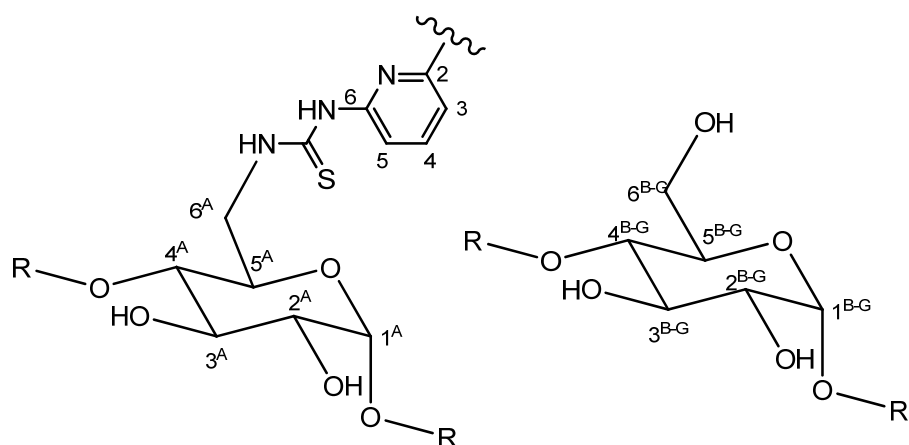
(6,6'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin)-zink(II)-triflat ((5)+Zn²⁺)



1 mg (0.00275 mmol) Zink(II)triflat wurden in 0.5 mL C₆D₆/MeCN-d₃ (1:1) aufgelöst. Von dieser Lösung wurden 0.338 mL entnommen und zu einer Lösung von 8 mg (0.00186 mmol) 6,6'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin **5** in 0.162 mL C₆D₆/MeCN-d₃ (1:1) gegeben und 1h bei 40°C gerührt.

C₁₇₈H₂₂₈CuF₆N₆O₁₁₄S₄Zn

4583.35 g/mol

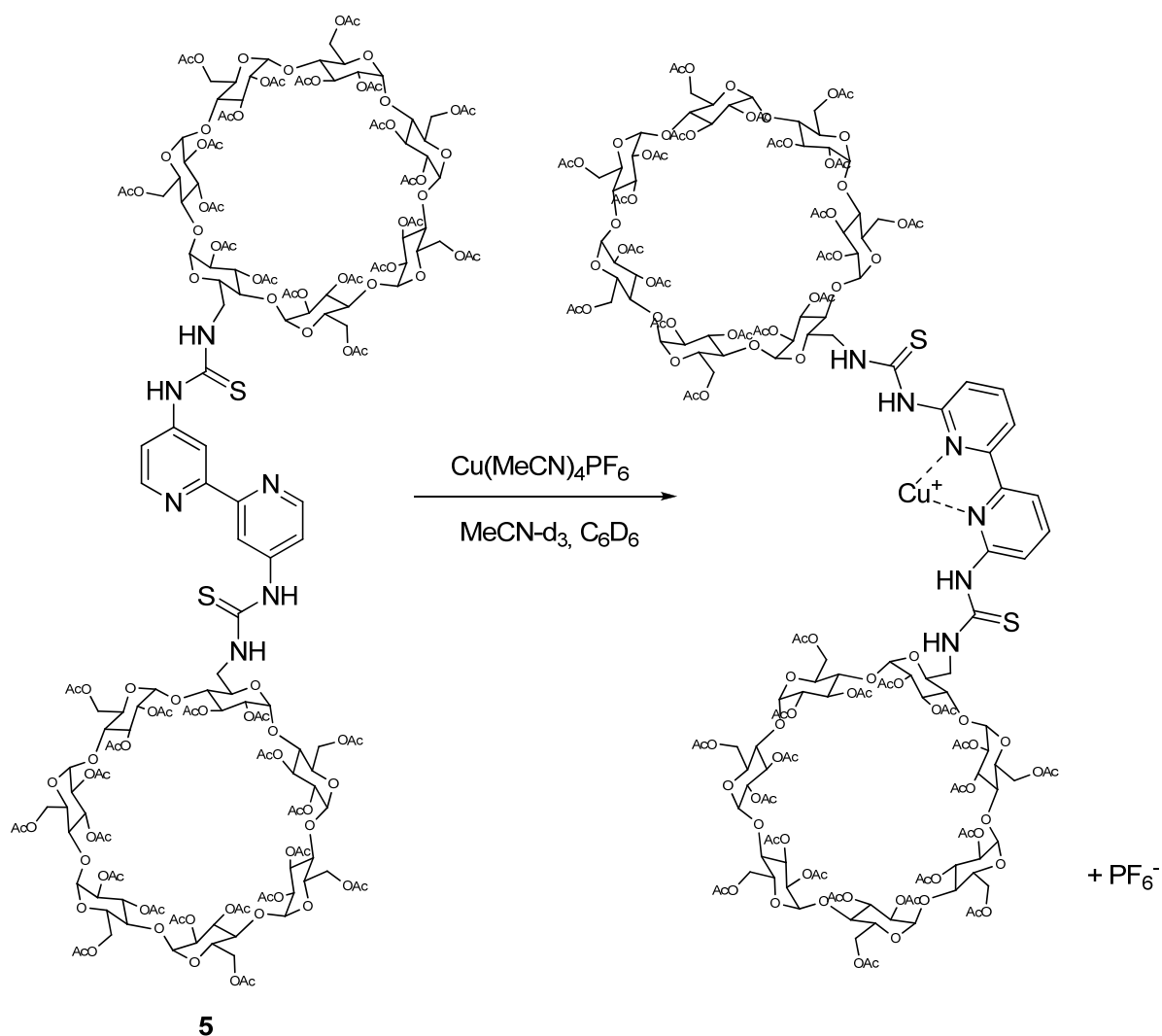


¹H-NMR (400.1 MHz, C₆D₆/MeCN-d₃): δ [ppm] = 10.58 (s, 2H, N-H); 8.43 (s, 2H, N-H); 7.87 (dd, ³J = 8.1 Hz, ³J = 8.1 Hz, 2H, H-4); 7.70 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, H-3); 7.33 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, H-5); 5.35-5.50 (m, 14H, H-3^{A-G}); 4.91-5.21 (m, 14H, H-1^{A-G}); 4.68-4.95 (m, 14H, H-2^{A-G}); 4.05-4.59 (m, 42H, H-5^{A-G}, H-6^{A-G}); 3.75-3.92 (m, 14H, H-4^{A-G}); 1.82-2.08 (m, 120H, -COOMe).

MS (ESI(+)): m/z = 1429.2 ([**(5)**+Zn+H]³⁺), 2142.3 ([**(5)**+Zn]²⁺).

Hi-Res. MS (ESI(+)): ber. für [C₁₇₆H₂₂₈N₆O₁₀₈S₂Zn]²⁺: m/z = 2141.064, gefunden: m/z = 2141.074 (Δ = 4.7 ppm).

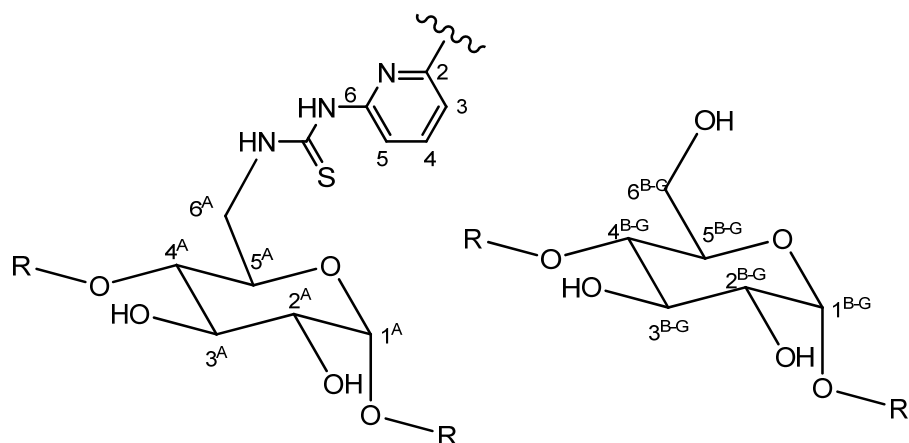
(6,6'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin)-kupfer(I)-hexafluorosphat ((5)+Cu⁺)



2 mg (0.00537 mmol) $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ wurden in 0.5 mL $\text{C}_6\text{D}_6/\text{MeCN-d}_3$ (1:1) aufgelöst. Von dieser Lösung wurden 0.177 mL entnommen und zu einer Lösung von 8 mg (0.00186 mmol) 6,6'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin **5** in 0.423 mL $\text{C}_6\text{D}_6/\text{MeCN-d}_3$ (1:1) gegeben und 1h bei 40°C gerührt.

$\text{C}_{176}\text{H}_{228}\text{CuF}_6\text{N}_6\text{O}_{108}\text{PS}_2$

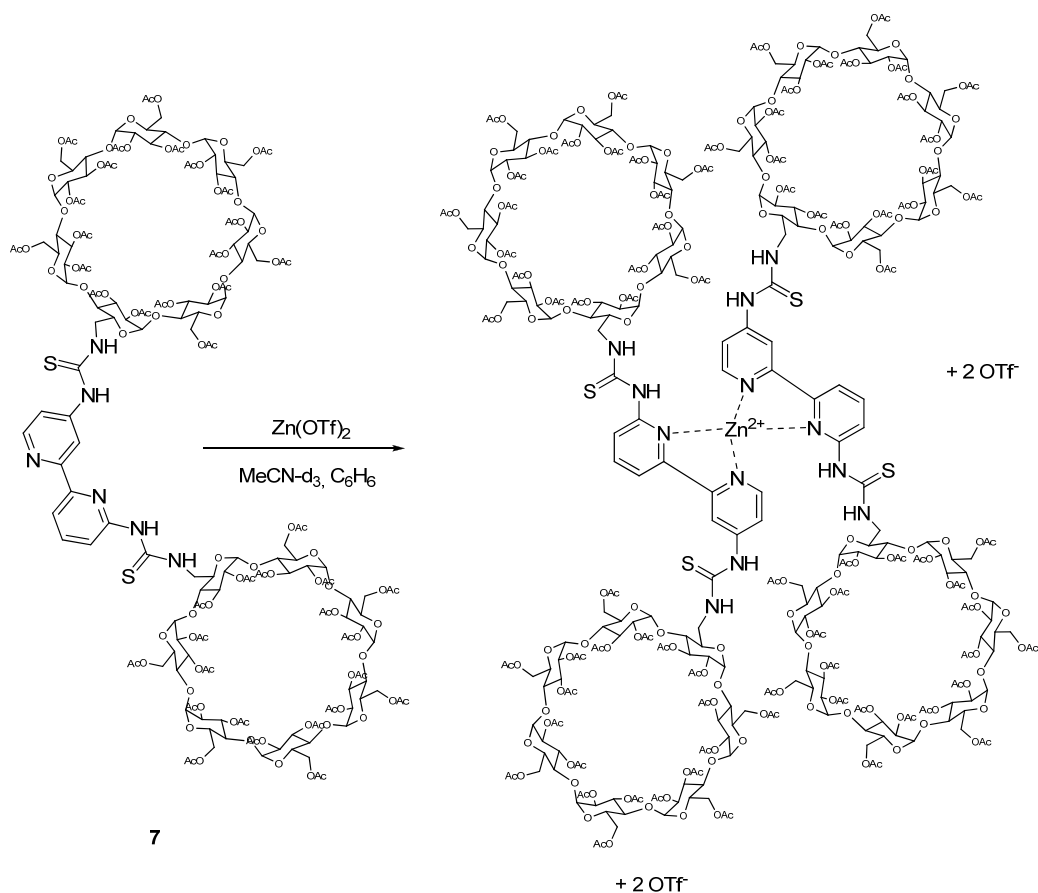
4428.32 g/mol



¹H-NMR (400.1 MHz, C₆D₆/MeCN-d₃): δ [ppm] = 12.04 (b, 2H, N-H); 9.79 (b, 2H, N-H); 7.91 (m, 2H, H-4); 7.81 (m, 2H, H-3); 7.31 (m, 2H, H-5); 5.30-5.63 (m, 14H, H-3^{A-G}); 5.03-5.25 (m, 14H, H-1^{A-G}); 4.7-4.96 (m, 14H, H-2^{A-G}), 4.10-4.70 (m, 38H, H-5^{A-G}, H-6^{B-G}); 3.73-4.05 (m, 18H, H-6^A; H-4^{A-G}); 1.90-2.25 (m, 120H, H-8^{A-G}).

MS (MALDI-TOF): 4283.3 ([**(5)**+Cu]⁺).

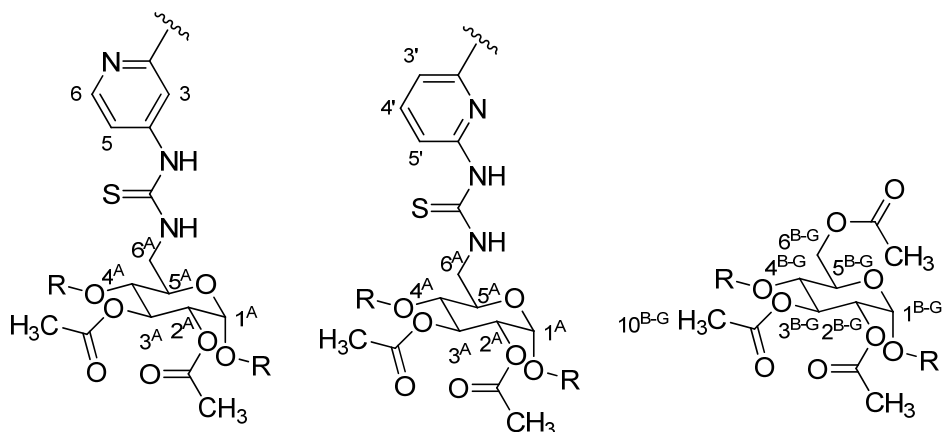
Di-(4,6'-bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin)-zink(II)-trifluormethansulfonat ((7)₂+Zn²⁺)



0.7 mg (0.001934 mmol) Zink(II)triflat wurden in 0.5 mL C₆D₆/MeCN-d₃ (1:1) aufgelöst. Von dieser Lösung wurden 0.3515 mL entnommen und zu einer Lösung von 8 mg (0.001896 mmol) 4,6'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin **7** in 0.1985 mL C₆D₆/MeCN-d₃ (1:1) gegeben und 1h bei 40°C gerührt.

C₃₅₄H₄₅₆F₆N₁₂O₂₂₂S₆Zn

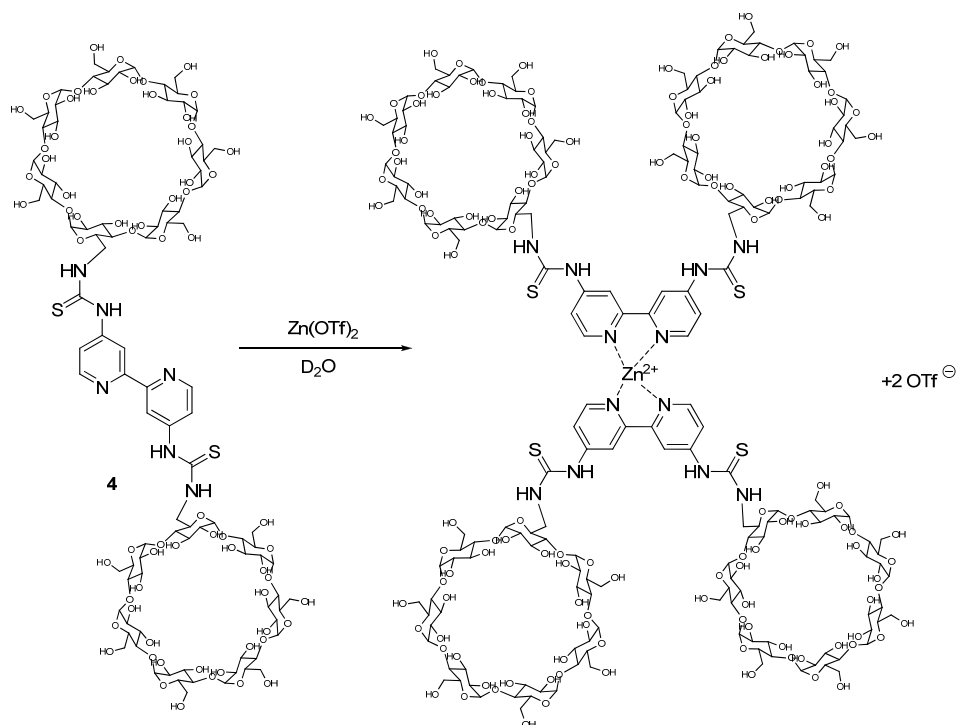
8803.13 g/mol



¹H-NMR (400.1 MHz, C₆D₆, MeCN-d₃ (1:1)): δ [ppm] = 10.68 (b, 1H, N-H); 9.78 (b, 1H, N-H); 8.97 (s, 1H, H-3); 8.57 (d, ³J = 6.0 Hz, 1H, H-6); 8.25 (d, ³J = 6.0 Hz, 1H, H-5); 7.90 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, H-3'); 7.84 (dd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 8.0 Hz, 1H, H-4'); 7.75 (b, 1H, N-H); 7.32 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H-5'); 6.90 (b, 1H, N-H); 5.31-5.52 (m, 14H, H-3^{A-G}); 4.99-5.19 (m, 14H, H-1^{A-G}); 4.70-4.91 (m, 14H, H-2^{A-G}), 4.04-4.70 (m, 42H, H-5^{A-G}, H-6^{A-G}); 3.70-3.94 (m, 14H, H-4^{A-G}); 1.75-2.23 (m, 120H, H-8^{A-G}).

MS (ESI (+)): $m/z = 4251.7$ [(7)₂Zn]²⁺.

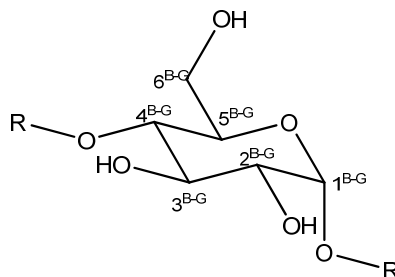
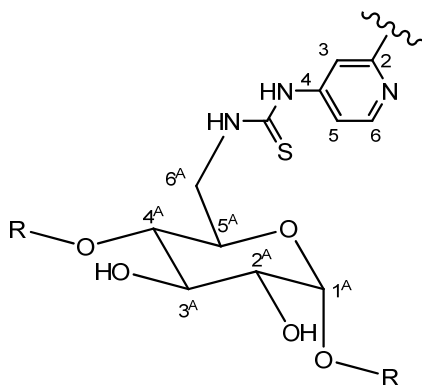
Di-(4,4'-bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin-zink(II)-trifluormethansulfonat ((4)₂+Zn²⁺)



5 mg (0.00197 mmol) 4,4'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin **4** und 2.9 mg (0.0788 mmol, 4 Äq.) Zn(OTf)₂ wurden in 0.5 mL D₂O gelöst und 1h bei 40°C gerührt.

C₁₉₄H₂₉₆F₆N₁₂O₁₄₂S₆Zn

5440.21 g/mol



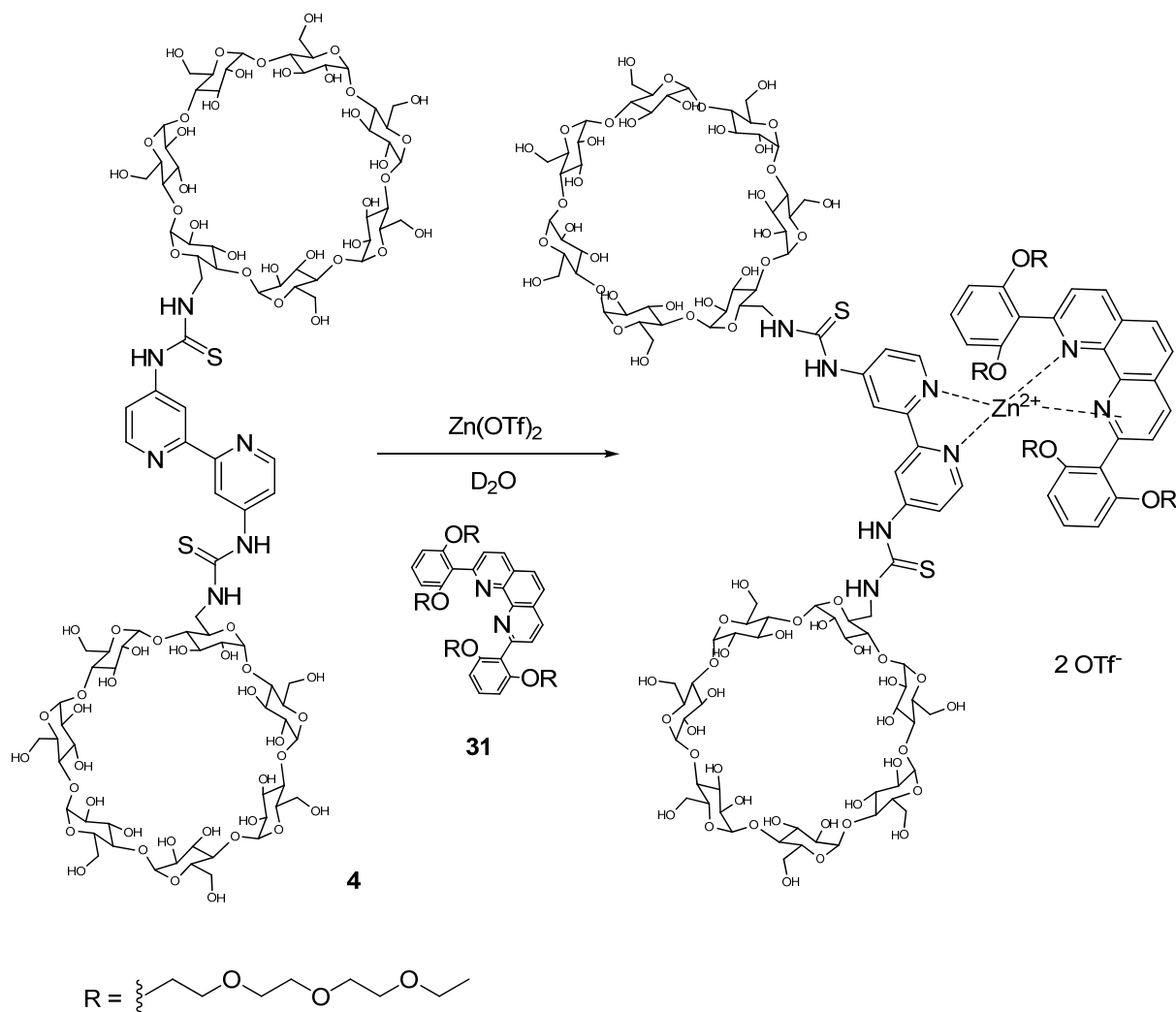
¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 9.07 (b, 2H, H-3_{Bipy}); 8.65 (b, 2H, H-6_{Bipy}); 7.71 (b, 2H, H-5_{Bipy}); 4.97-5.20 (m, 14H, H-1^{A-G}); 3.23-4.26 (m, 84H, H-2^{A-G}, H-3^{A-G}, H-4^{A-G}, H-5^{A-G}, H-6^{A-G}).

MS (MALDI (+)):

5284.7 ([**4**]₂+Zn+OTf)⁺.

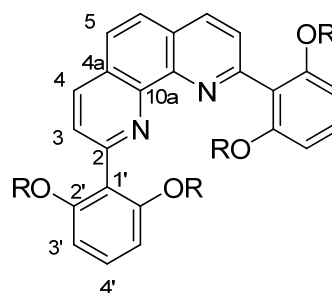
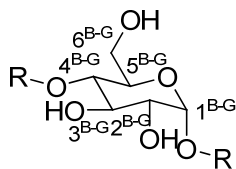
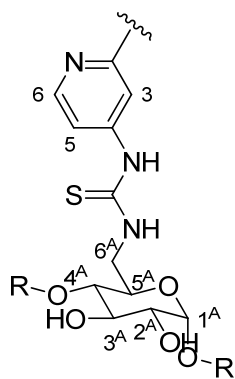
(4,4'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin)(2,6-bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-1,10-phenanthrolin)-zink(II)-trifluormethansulfonat ((4)+(31)+Zn²⁺)



9.64 mg (0.0038 mmol) 4,4'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin **4**, 3.92 mg (0.0038 mmol) 2,6-Bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-1,10-phenanthrolin **31** und 5.53 mg (0.0152 mmol, 4 Äq.) Zink(II)triflat wurden in 0.5 mL D₂O gelöst und 1h bei 40°C gerührt.

C₁₅₄H₂₂₈F₆N₈O₉₀S₄Zn

3939.12 g/mol



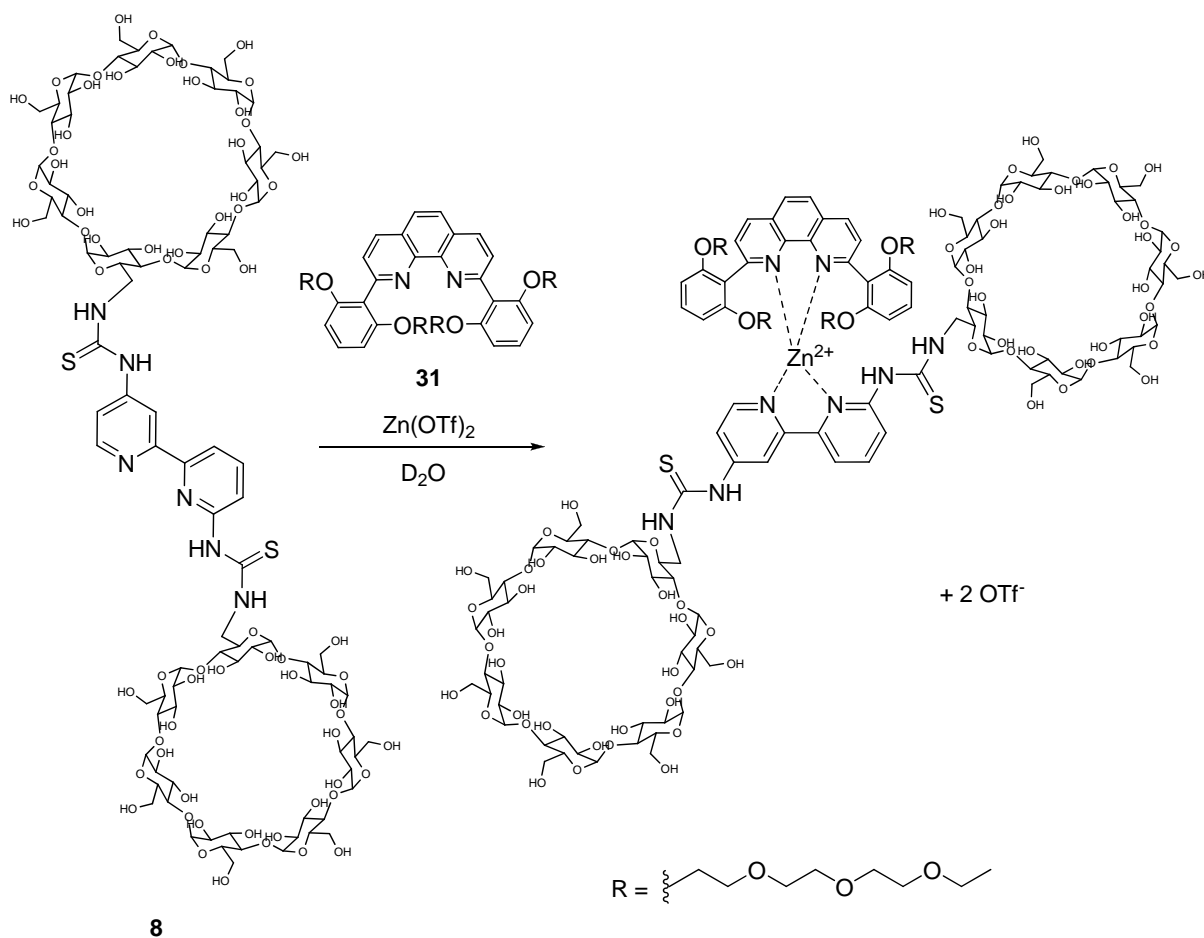
¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 9.01 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, H-4_{phen}); 8.67 (b, 2H, H-3_{Bipy}); 8.43 (s, 2H, H-5_{phen}); 8.23 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H, H-3_{phen}); 7.95 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 2H, H-6_{Bipy}); 7.81 (b, 2H, H-5_{Bipy}); 7.03 (m, 2H, H-4'_{phen}); 6.35 (m, 4H, H-3'_{phen}); 5.00-5.15 (m, 14H, H-1^{A-G}); 3.21-4.23 (m, 168H, H-2^{A-G}, H-3^{A-G}, H-4^{A-G}, H-5^{A-G}, H-6^{A-G}, O-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₃); 1.04-1.12 (m, 12H, -O-CH₂-CH₃).

MS (ESI (+)):

$m/z = 1821.1 [(4)+(31)+Zn]^{2+}$

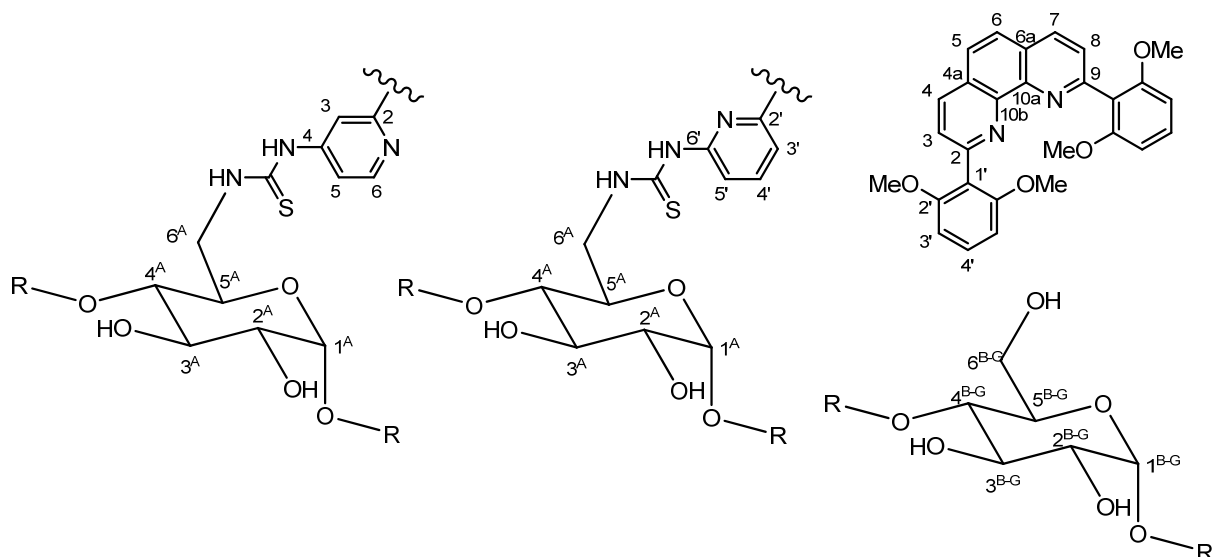
(4,6'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin)(2,6-bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-1,10-phenanthrolin)-zink(II)-trifluormethansulfonat ((8)+(31)+Zn²⁺)



9.64 mg (0.0038 mmol) 4,6'-Bis(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin **8**, 3.92 mg (0.0038 mmol) 2,6-Bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-1,10-phenanthrolin **31** und 5.53 mg (0.0152 mmol, 4 Äq.) Zink(II)triflat wurden in 0.5 mL D₂O gelöst und 1h bei 40°C gerührt.

C₁₅₄H₂₂₈F₆N₈O₉₀S₄Zn

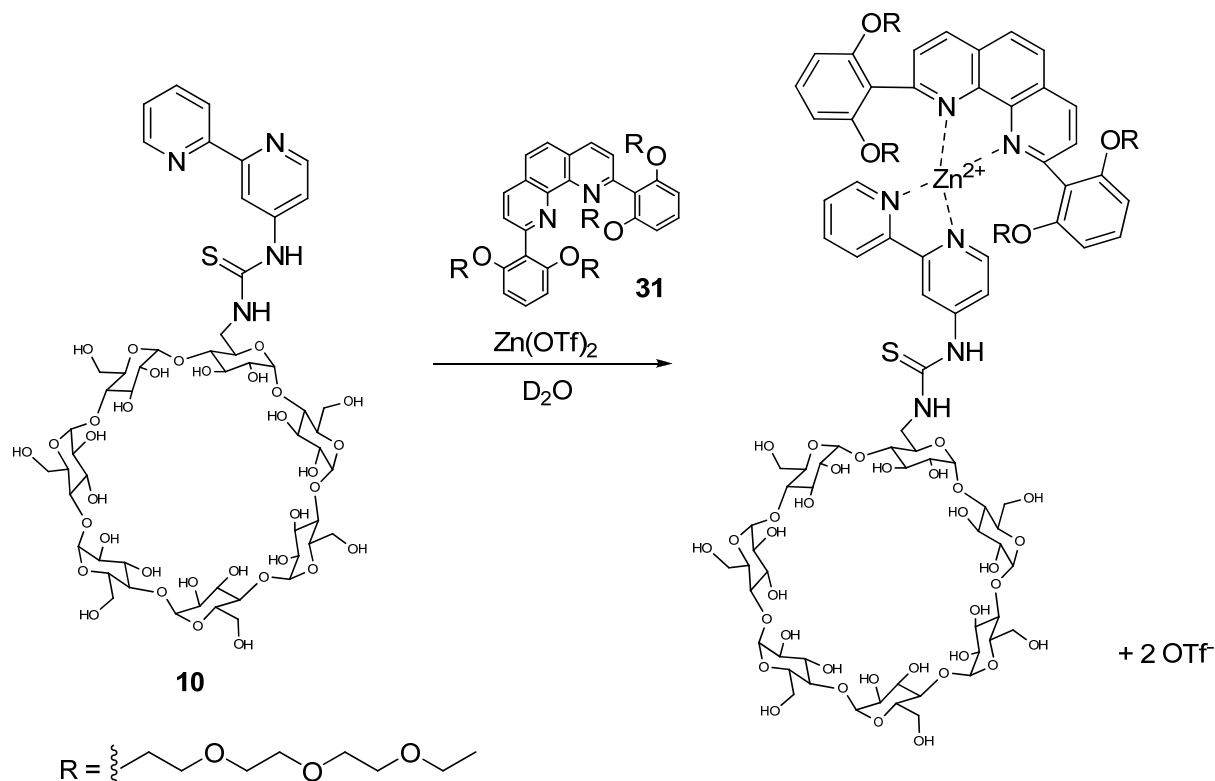
3939.12 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, D_2O):

δ [ppm] = 9.11 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, H-4_{Phen}); 9.11 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, H-7_{Phen}); 8.53 (m, 1H, H-6_{Bipy}); 8.51 (s, 2H, H-5_{Phen}, H-6_{Phen}); 8.25 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, H-8_{Phen}); 8.18 (m, 1H, H-3'); 8.13 (m, 1H, H-3); 8.06 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, H-3_{Phen}); 7.96 (m, 1H, H-4'_{Bipy}); 7.30 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1H, H-4'_{Phen}); 7.20 (m, 2H, H-5_{Bipy}, H-4'_{Phen}); 6.95 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, H-5'_{Bipy}); 6.84 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H-3'_{Phen}); 6.43 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H-3'_{Phen}); 6.29 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H-3'_{Phen}); 6.25 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, H-3'_{Phen}); 5.00-5.18 (m, 14H, H-1^{A-G}); 4.45 (m, 2H, H-6^A); 3.21-4.23 (m, 168H, H-2^{A-G}, H-3^{A-G}, H-4^{A-G}, H-5^{A-G}, H-6^A, O-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₃); 1.06-1.26 (m, 12H, -O-CH₂-CH₃).

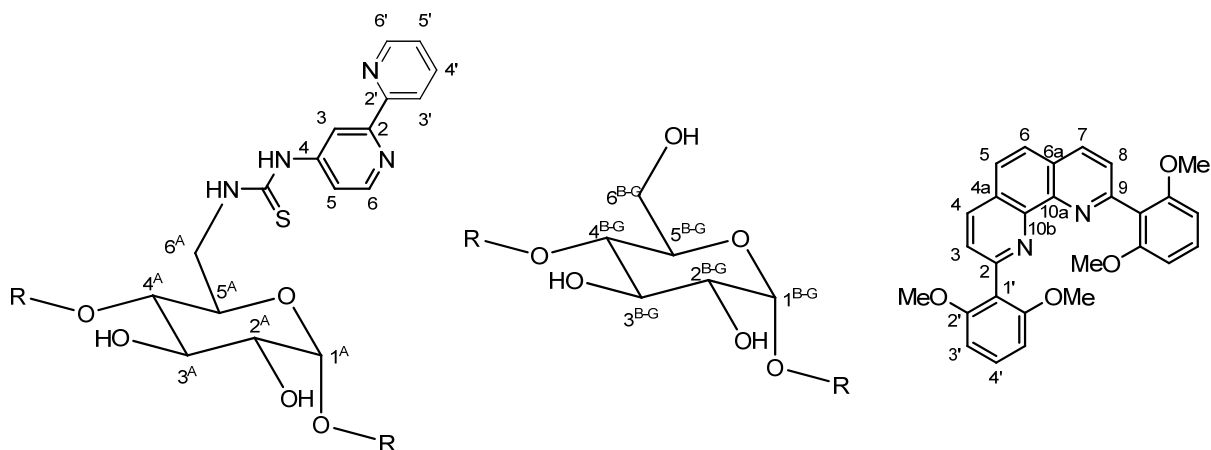
(4-(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin)(2,6-bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-1,10-phenanthrolin)-zink(II)-trifluormethansulfonat ((10)+(31)+Zn²⁺)



5 mg (0.0037 mmol) 4-(6^A-desoxycyclodextrin-6^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin **10**, 3.84 mg (0.0037 mmol) 2,6-Bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-1,10-phenanthrolin und 5.38 mg (0.418 mmol, 4 Äq.) Zink(II)triflat wurden in 0.5 mL Deuteriumoxid gelöst für eine Stunde bei 40°C gerührt.

C₁₁₁H₁₅₈F₆N₆O₅₆S₃Zn

2748.04 g/mol



¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 9.01 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, H-4_{Phen}); 8.64 (b, 1H, H-3_{Bipy}); 8.43 (s, 2H, H-5_{Phen}); 8.13-8.27 (m, 4H, H-3_{Phen}, H-5'_{Bipy}, H-4'_{Bipy}); 7.99 (d, $3J = 6.0$ Hz, 1H, H-6_{Bipy}); 7.94 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, H-3'); 7.90 (b, 1H, H-5_{Bipy}); 7.60 (m, 1H, H-5'_{Bipy}); 7.01 (m, 2H, H-4'_{Phen}); 6.32 (m, 4H, H-3'_{Phen}); 5.01-5.16 (m, 7H, H-3^{A-G}); 3.25-4.20 (m, 106H, H-1^{A-G}, H-2^{A-G}, H-4^{A-G}, H-5^{A-G}, H-6^{A-G}, O-CH₂-CH₂, O-CH₂-CH₃).

MS (ESI (+)):

$m/z = 1224.4$ ([((5a)+(32)+Zn]²⁺).

Hi-Res-MS (ESI(+)):

ber. f. C₁₀₉H₁₅₈N₆O₅₀SZn: 1223.4503

gefunden: 1223.4509 ($\Delta = 0.5$ ppm)

Generelle Durchführung der Job-Plots:

Es wurde je eine Stammlösung des Wirtes und des Gastes angesetzt ($c = 0.00463$ mmol/mL in D₂O : MeOD (4:3)) und diese in den Verhältnissen 0:10 – 8:2 (Gast : Wirt) gemischt. Die Lösungen wurden für eine Stunde bei 40°C erwärmt und dann ¹H-NMR-spektroskopisch vermessen. Die Signale der terminalen Methylgruppen des Capsaicins wurden verglichen und entsprechend der theoretischen Vorgaben aufgetragen und ausgewertet.

Generelle Durchführung der Ermittlung der Bindungskonstanten für Capsaicin in Chloroform:

Es wurden Stammlösungen sowohl des Wirtes als auch des Capsaicins in CDCl_3 angesetzt. Wurde statt dem reinen Wirt ein Komplex eingesetzt, wurde dieser zuvor im Verhältnis 1:1:1 (Wirt : Zn^{2+} : **30**) in Benzol/Acetonitril (1:1) angesetzt, für eine Stunde bei 40°C gerührt, im Anschluss das Lösungsmittelgemisch unter vermindertem Druck entfernt und die entsprechende Stammlösung in CDCl_3 angesetzt.

Nun wurden die entsprechende Menge Capsaicin in ein NMR-Röhrchen gegeben (genaue Menge: siehe entsprechende Werte in Kapitel 6.2), auf ein Volumen von 0.5 mL mit CDCl_3 aufgefüllt und ^1H -NMR-spektroskopisch vermessen. Danach wurde das Lösungsmittel mittels Einleiten von Argon aus dem NMR-Röhrchen vollständig entfernt und so viel der Wirtlösung hinzugegeben, dass ganzzahlige Vielfache der Stoffmenge des zugegebenen Capsaicins erreicht wurden. Nun wurde erneut auf 0.5 mL mit CDCl_3 aufgefüllt. Diese Prozedur wurde mehrmals wiederholt, um zu den gewünschten Verhältnissen zu gelangen.

Generelle Durchführung der Ermittlung der Bindungskonstanten für Capsaicin in wässriger Lösung:

Es wurden Stammlösungen sowohl des Wirtes in D_2O als auch des Capsaicins in Methanol- d_4 angesetzt. Wurde statt dem reinen Wirt ein Komplex eingesetzt, wurden die einzelnen Komponenten im Verhältnis 1:4:1 (Wirt : Zn^{2+} : **31**) eingewogen und in D_2O gelöst.

Nun wurde in sieben NMR-Röhrchen so viel der Capsaicin-Stammlösung eingefüllt, dass 0.0003269 mmol enthalten waren und im Anschluss bis auf ein Gesamtvolumen von 0.1 mL mit Methanol- d_4 aufgefüllt. Im Anschluss wurde so viel der Wirtlösung hinzugefügt, dass Verhältnisse von 0:1, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 6:1 und 8:1 (Wirt : Gast) entstanden und so viel D_2O hinzugegeben, dass ein Gesamtvolumen von 0.5 mL entstand. Nun wurden die Lösungen bei 40°C für eine Stunde gerührt und im Anschluss ^1H -NMR-spektroskopisch vermessen. Die gemessenen Signale für die terminalen Methylgruppen des Capsaicins wurden entsprechend der theoretischen Vorgaben aufgetragen und ausgewertet.

Generelle Durchführung der Ermittlung der Bindungskonstanten für Cholecalciferol in wässriger Lösung:

Es wurden Stammlösungen sowohl des Wirtes in einem 1:1-Gemisch von D₂O und DMF-d₇, als auch von Cholecalciferol in reinem DMF-d₇ angesetzt. Wurde statt dem reinen Wirt ein Komplex eingesetzt, wurden die einzelnen Komponenten im Verhältnis 1:4:1 (Wirt : Zn²⁺ : **31**) eingewogen und in einem 1:1-Gemisch von D₂O und DMF-d₇ gelöst.

Nun wurde in sieben NMR-Röhrchen so viel der Cholecalciferol-Stammlösung eingefüllt, dass 0.0003269 mmol enthalten waren. Im Anschluss wurde so viel der Wirtlösung hinzugefügt, dass Verhältnisse von 0:1, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 6:1 und 10:1 (Wirt : Gast) entstanden und so viel D₂O und DMF-d₇ hinzugegeben, dass ein Gesamtvolumen von 0.6 mL mit dem Verhältnis 1:2 (D₂O : DMF-d₇) entstand. Nun wurden die Lösungen bei 40°C für eine Stunde gerührt und im Anschluss ¹H-NMR-spektroskopisch vermessen. Die gemessenen Signale für die Methylgruppe zwischen dem annelierten Fünf- und Sechsringsystem des Cholecalciferols wurden entsprechend der theoretischen Vorgaben aufgetragen und ausgewertet.

9. Anhang

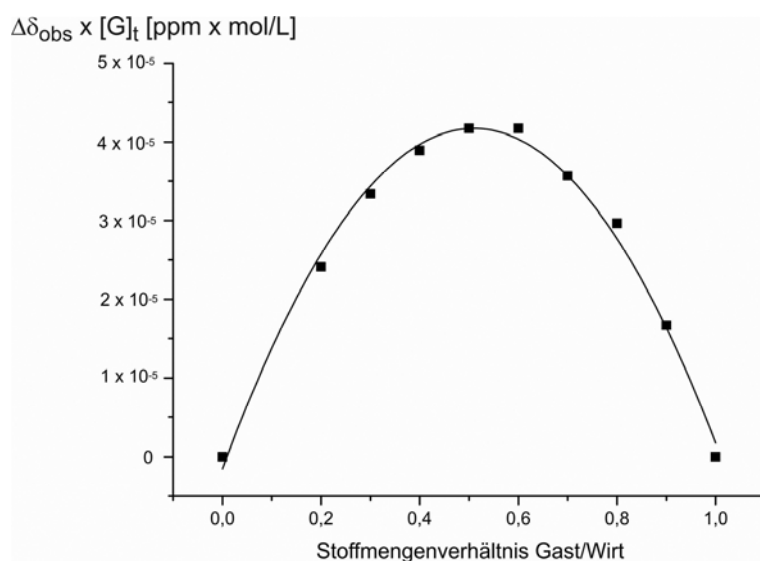
Alle in 6.1 und 6.2 aufgeführten Werte wurden durch Fitten der Kurve mittels des Programmes *Origin* ermittelt.

Die gezeigten Werte stellen die gefundenen Parameter für die jeweilige Verschiebung der terminalen Methylgruppen des Capsaicins (Abbildung 86) im $^1\text{H-NMR}$ dar.

9.1 Werte der Job-Plots

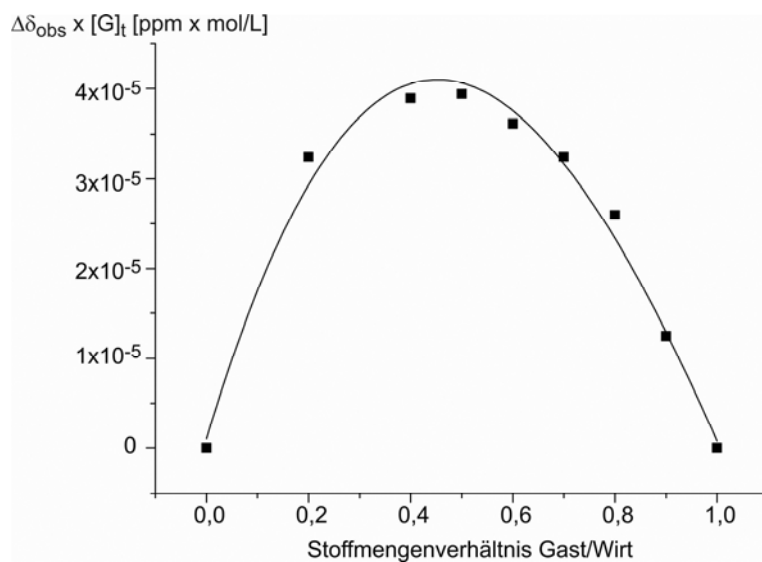
9.1.1 Job-Plot ($4+\text{Zn}^{2+}+31$) mit Capsaicin

Verhältnis Gast/Wirt	δ_{obs}	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$[\text{G}]_{\text{t}}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}*[\text{G}]_{\text{t}}$
1	0.93	0	0.0046328	0
0.9	0.934	0.004	0.00416952	1.6678E-05
0.8	0.938	0.008	0.00370624	2.965E-05
0.7	0.941	0.011	0.00324296	3.5673E-05
0.6	0.945	0.015	0.00277968	4.1695E-05
0.5	0.948	0.018	0.0023164	4.1695E-05
0.4	0.951	0.021	0.00185312	3.8916E-05
0.3	0.954	0.024	0.00138984	3.3356E-05
0.2	0.956	0.026	0.00092656	2.4091E-05



9.1.2 Job Plot 4 mit Capsaicin

Verhältnis Gast/Wirt	δ_{obs}	$\Delta\delta_{\text{obs}}$	$[\text{G}]_{\text{t}}$	$\Delta\delta_{\text{obs}} * [\text{G}]_{\text{t}}$
1	0.93	0	0.0046328	0
0.9	0.933	0.003	0.00416952	1.2509E-05
0.8	0.937	0.007	0.00370624	2.5944E-05
0.7	0.94	0.01	0.00324296	3.243E-05
0.6	0.943	0.013	0.00277968	3.6136E-05
0.5	0.947	0.017	0.0023164	3.9379E-05
0.4	0.951	0.021	0.00185312	3.8916E-05
0.2	0.962	0.032	0.00092656	2.965E-05



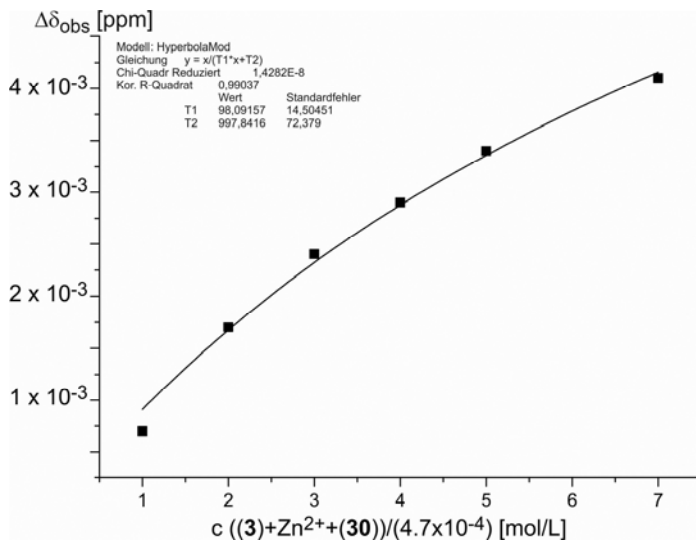
9.2 Werte der Ermittlung der Bindungskonstanten

Da in manchen ^1H -NMR-Spektren die Signale zu breit oder von anderen Signalen überlagert waren, war es nicht möglich, immer dieselbe Anzahl von gemessenen Werten in die Ermittlung der Bindungskonstanten einzubeziehen. Es wurden jedoch immer mindestens vier Punkte ermittelt, um eine korrekte Auswertung zu ermöglichen.

9.2.1 Bindungskonstante (3+Zn²⁺+30) mit Capsaicin

Eingesetzte Menge an Capsaicin: 0.000474 mmol

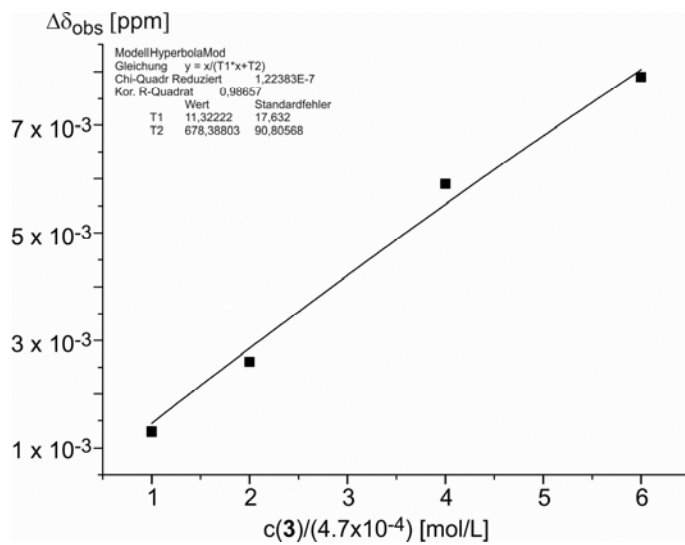
	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mmol/mL]	K [L/mol]
0	1.0472	0	0	
1	1.0465	0.0007	0.000474	160
2	1.0455	0.0017	0.000948	220
3	1.0448	0.0024	0.001422	230
4	1.0443	0.0029	0.001896	220
5	1.0438	0.0034	0.00237	220
7	1.0431	0.0041	0.003318	210
Mittelwert				210 ± 10



9.2.2 Bindungskonstante 3 mit Capsaicin

Eingesetzte Menge an Capsaicin: 0.000474 mmol

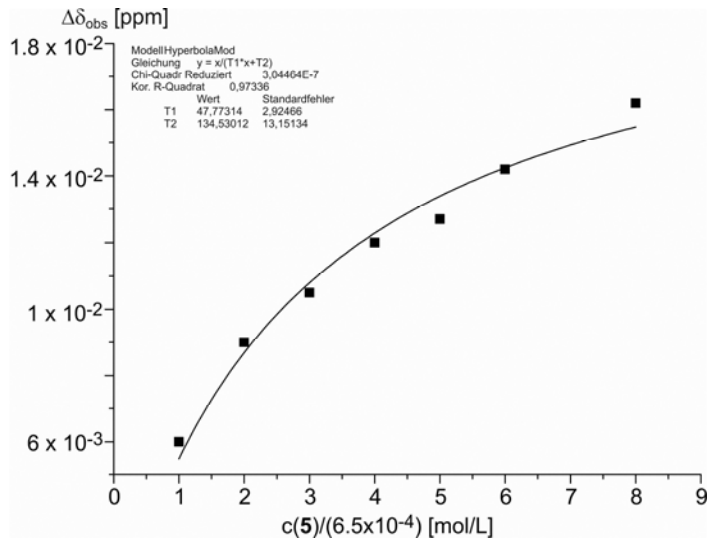
	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	K [L/mol]
0	1.0483	0	0	
1	1.0470	0.0013	0.000474	30
2	1.0457	0.0026	0.000948	30
4	1.0424	0.0059	0.001896	40
6	1.0404	0.0079	0.002844	30
Mittelwert				30 ± 3



9.2.3 Bindungskonstante (5+Zn²⁺) mit Capsaicin

Eingesetzte Menge an Capsaicin: 0.0006538 mmol

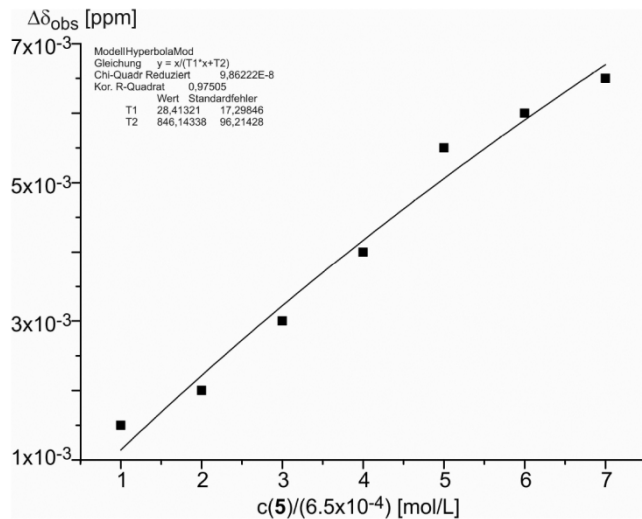
	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	K [L/mol]
0	1.049	0	0	
1	1.043	0.006	0.0006538	860
2	1.04	0.009	0.0013076	730
3	1.0385	0.0105	0.0019614	620
4	1.037	0.012	0.0026152	600
5	1.0363	0.0127	0.003269	540
6	1.0348	0.0142	0.0039228	610
8	1.0328	0.0162	0.0052304	720
Mittelwert				670 ± 40



9.2.3 Bindungskonstante 5 mit Capsaicin

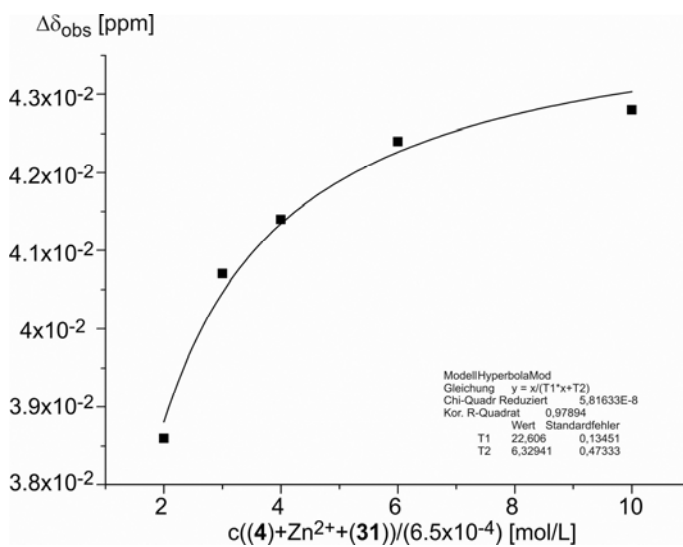
Eingesetzte Menge an Capsaicin: 0.0006538 mmol

	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	K [L/mol]
0	1.049	0	0	
1	1.0475	0.0015	0.0006538	70
2	1.047	0.002	0.0013076	50
3	1.046	0.003	0.0019614	50
4	1.045	0.004	0.0026152	50
5	1.0435	0.0055	0.003269	60
6	1.043	0.006	0.0039228	50
7	1.0425	0.0065	0.0045766	50
Mittelwert				50 ± 5



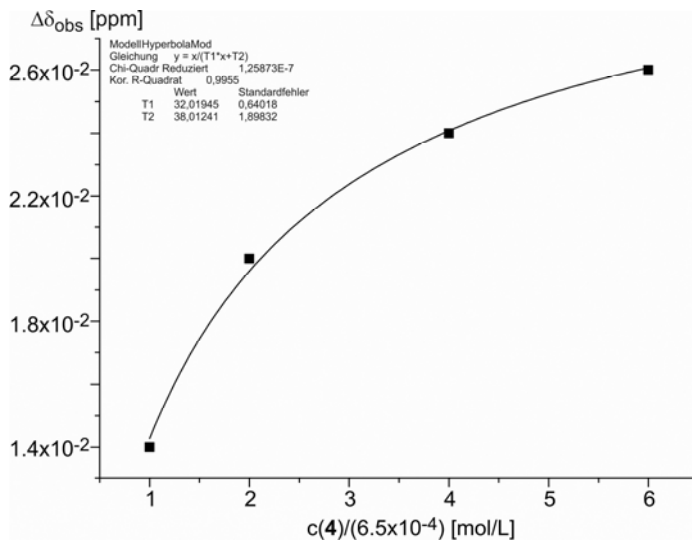
9.2.3 Bindungskonstante (4+Zn²⁺+31) mit Capsaicin

	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	K [L/mol]
0	0.9272	0	0	
2	0.9658	0.0386	0.0013076	9290
3	0.9679	0.0407	0.0019614	8460
4	0.9686	0.0414	0.0026152	7290
6	0.9696	0.0424	0.0039228	7010
10	0.97	0.0428	0.006538	5050
Mittelwert				7420 ± 720



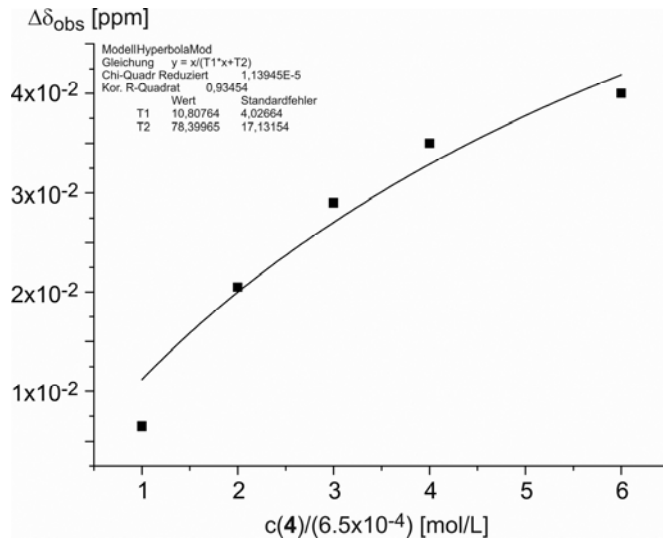
9.2.4 Bindungskonstante 4 mit Capsaicin

	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	K [L/mol]
0	0.928	0	0	
1	0.942	0.014	0.0006538	1400
2	0.944	0.020	0.0013076	1480
4	0.948	0.024	0.0026152	1330
6	0.952	0.026	0.0039228	1310
Mittelwert				1380 ± 40



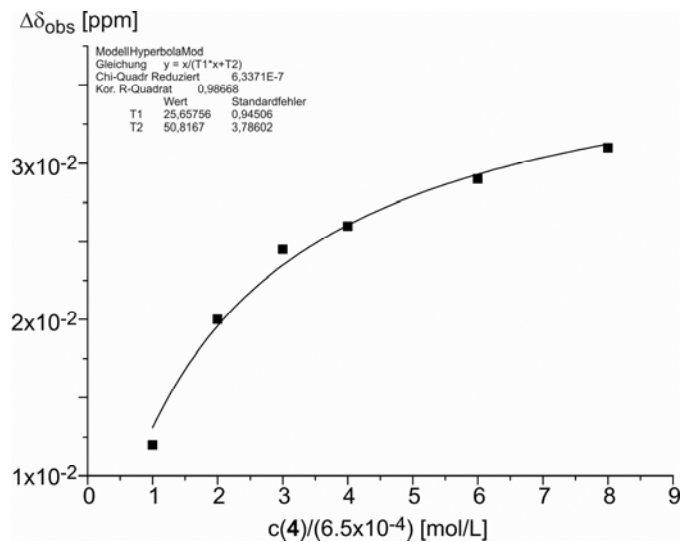
9.2.5 Bindungskonstante (4+Zn²⁺+31) mit Capsaicin nach dem Zusatz von 10 Äq. EDTA

	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	k [L/mol]
0	0.9260	0	0	
1	0.9325	0.0065	0.0006538	120
2	0.9465	0.0205	0.0013076	240
3	0.9550	0.0290	0.0019614	250
4	0.9610	0.0350	0.0026152	240
6	0.9660	0.0400	0.0039228	200
Mittelwert				210 ± 20



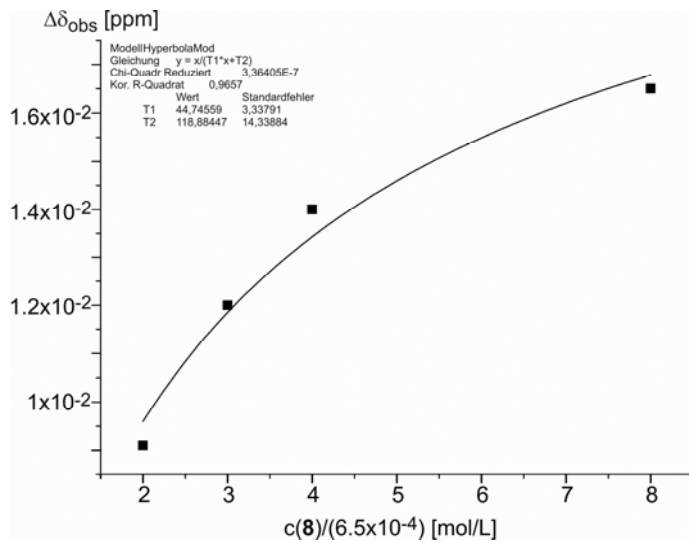
9.2.6 Bindungskonstante (4+31) mit Capsaicin

	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	k [L/mol]
	0.9275	0	0	
1	0.9395	0.012	0.0006538	980
2	0.9475	0.020	0.0013076	1080
3	0.9520	0.0245	0.0019614	1090
4	0.9535	0.026	0.0026152	920
6	0.9565	0.029	0.0039228	850
8	0.9585	0.031	0.0052304	830
Mittelwert				960 ± 50



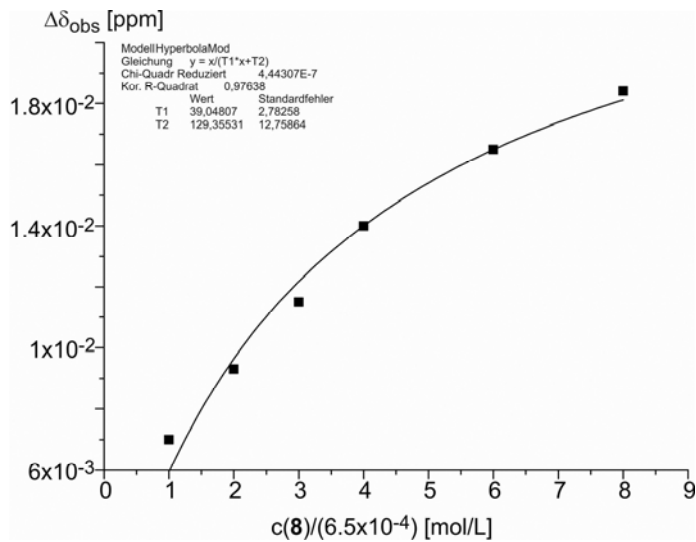
9.2.7 Bindungskonstante (8+Zn²⁺+31) mit Capsaicin

	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	k [L/mol]
0	0.9110	0	0	
2	0.9201	0.0091	0.0013076	660
3	0.9230	0.0120	0.0019614	720
4	0.9250	0.0140	0.0026152	760
8	0.9275	0.0165	0.0052304	600
Mittelwert				690 ± 40



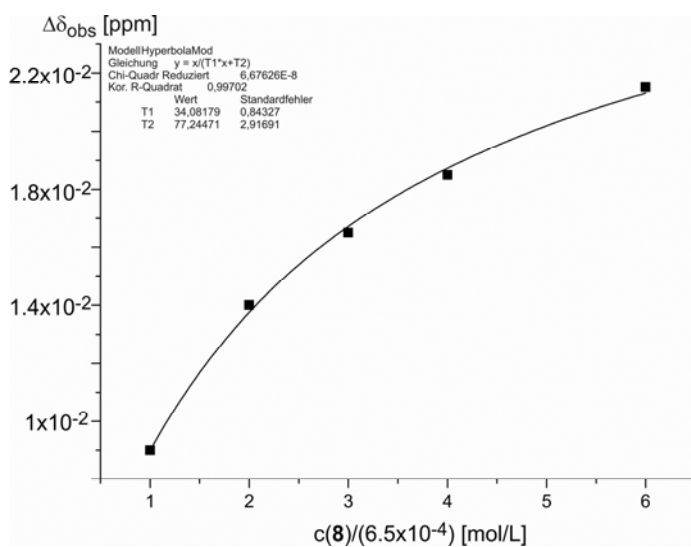
9.2.8 Bindungskonstante 8 mit Capsaicin

	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	k [L/mol]
0	0.9110	0	0	
1	0.9180	0.0070	0.0006538	790
2	0.9203	0.0093	0.0013076	530
3	0.9225	0.0115	0.0019614	490
4	0.9250	0.0140	0.0026152	530
6	0.9275	0.0165	0.0039228	520
8	0.9294	0.0184	0.0052304	540
Mittelwert				570 ± 50



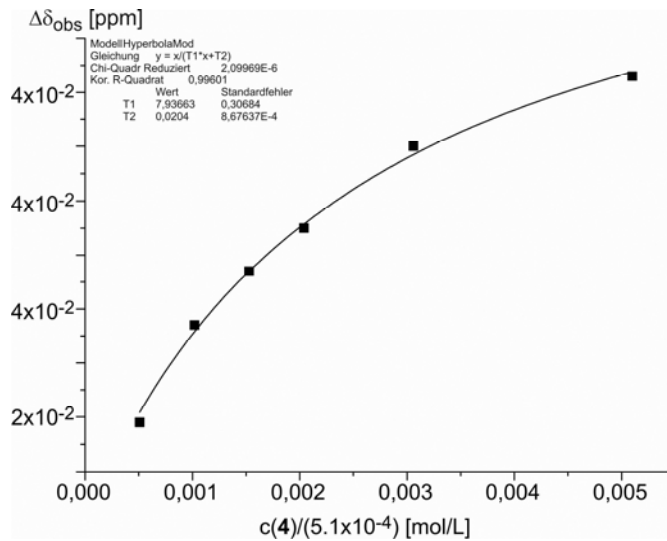
9.2.9 Bindungskonstante 8 mit Capsaicin nach dem Zusatz von EDTA

	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	k [L/mol]
0	0.9110	0	0	
1	0.9200	0.0090	0.0006538	980
2	0.9250	0.0140	0.0013076	920
3	0.9275	0.0165	0.0019614	810
4	0.9295	0.0185	0.0026152	770
6	0.9325	0.0215	0.0039228	800
Mittelwert				860 ± 40



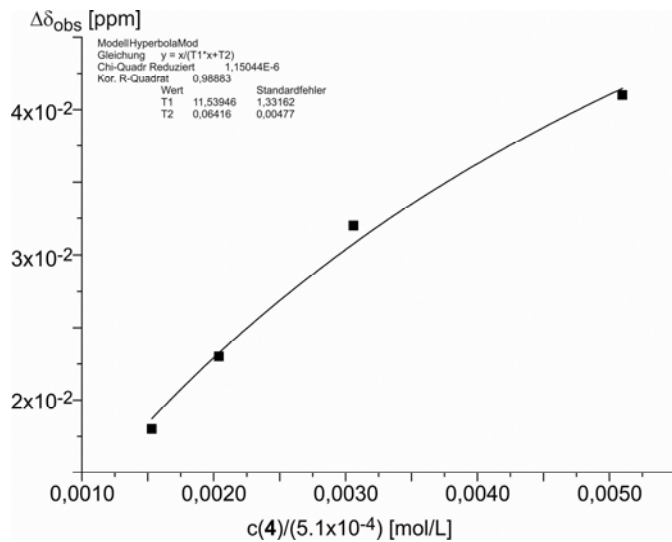
9.2.10 Bindungskonstante (4+Zn²⁺+31) mit Cholecalciferol

	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	k [L/mol]
0	0.565	0	0	
1	0.584	0.019	0.00050996	370
2	0.602	0.037	0.00101991	430
3	0.612	0.047	0.00152987	410
4	0.620	0.055	0.00203983	400
6	0.635	0.070	0.00305974	420
10	0.648	0.083	0.00509956	390
Mittelwert				400 ± 10



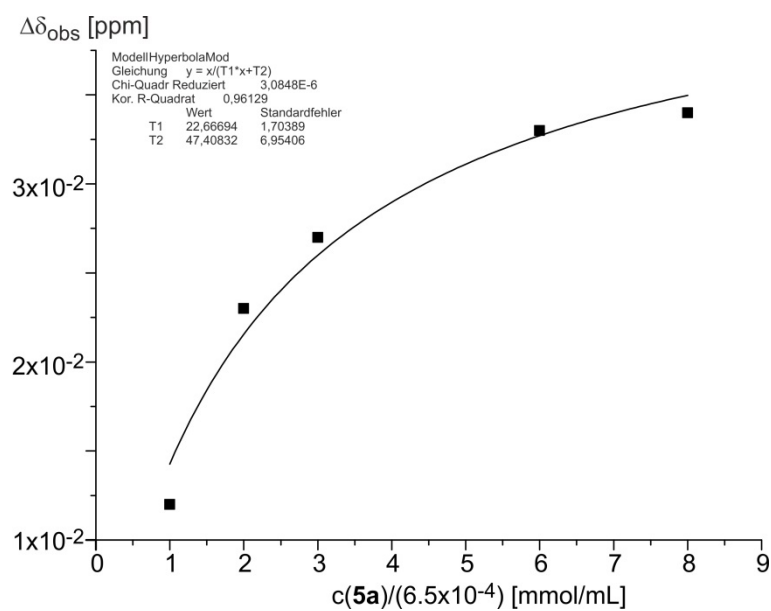
9.2.11 Bindungskonstante 4 mit Cholecalciferol

	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	k [L/mol]
0	0.581	0	0	
3	0.599	0,018	0.00152987	180
4	0.604	0,023	0.00203983	180
6	0.613	0,032	0.00305974	200
10	0.622	0,041	0.00509956	180
Mittelwert				190 ± 10



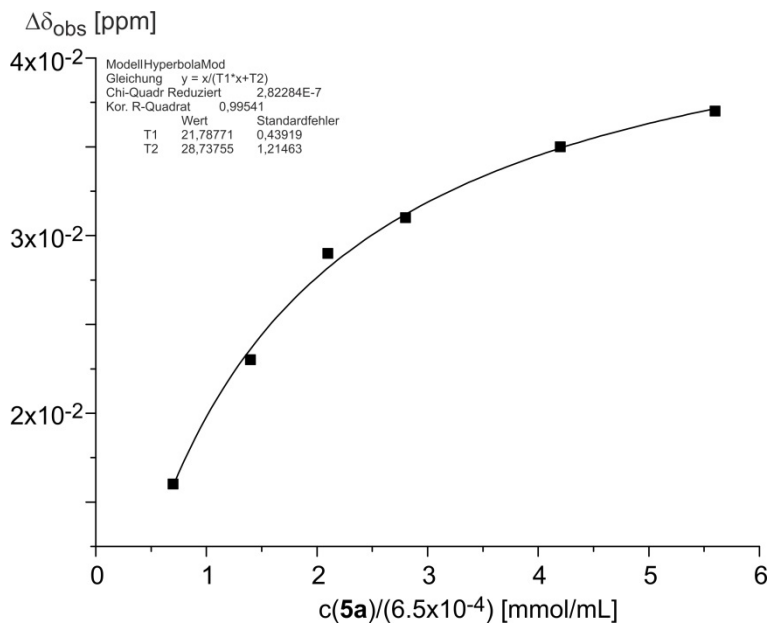
9.2.12 Bindungskonstante ($10+Zn^{2+}+31$) mit Capsaicin

	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{obs}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	k [L/mol]
0	0.911	0	0	
1	0.923	0.012	0.0006538	790
2	0.934	0.023	0.0013076	1130
3	0.938	0.027	0.0019614	1010
6	0.944	0.033	0.0039228	870
8	0.945	0.034	0.0052304	710
Mittelwert				900 ± 80



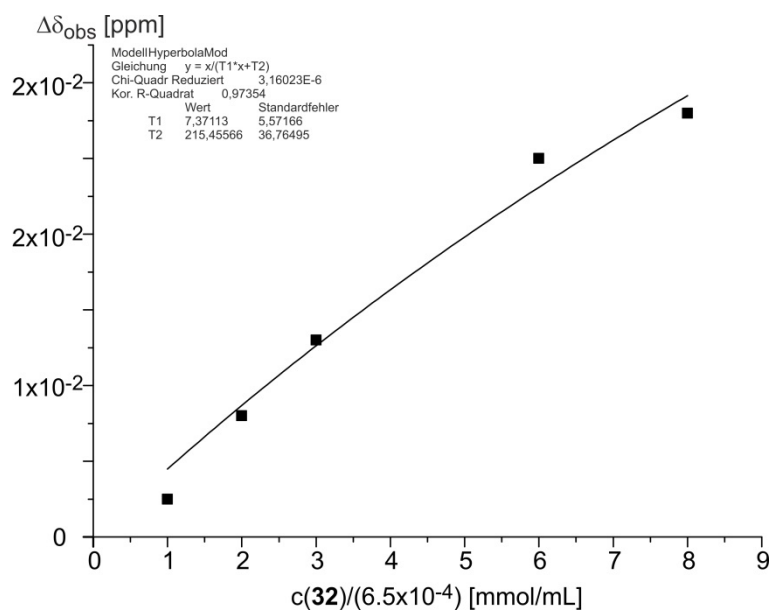
9.2.13 Bindungskonstante 10 mit Capsaicin

	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	k [L/mol]
0	0.911	0	0	
1	0.915	0.004	0.0006538	170
2	0.922	0.011	0.0013076	290
3	0.928	0.017	0.0019614	360
4	0.93	0.019	0.0026152	320
6	0.934	0.023	0.0039228	300
8	0.936	0.025	0.0052304	260
Mittelwert				280 ± 30



9.2.14 Bindungskonstante (Zn^{2+} +31) mit Capsaicin

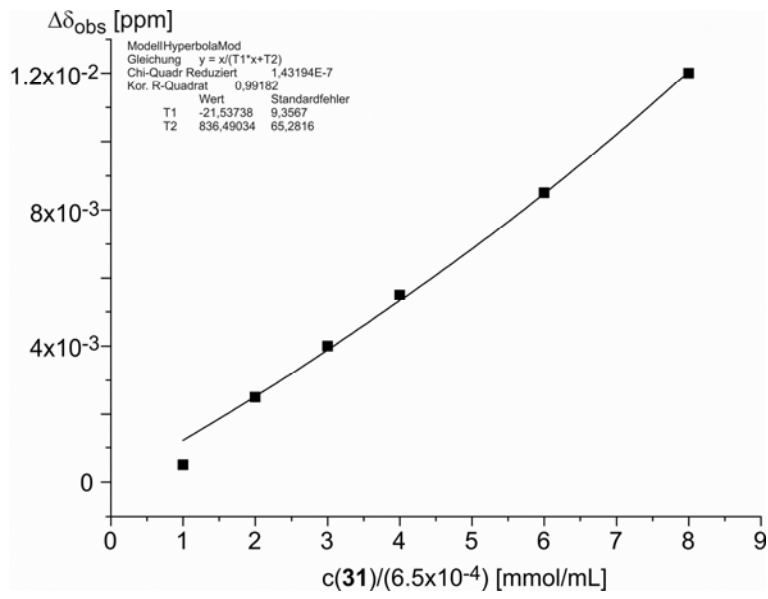
	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]	k [L/mol]
0	0.91	0	0	
1	0.9075	0.0025	0.0006538	30
2	0.902	0.008	0.0013076	50
3	0.897	0.013	0.0019614	60
6	0.885	0.025	0.0039228	60
8	0.882	0.028	0.0052304	50
Mittelwert				50 ± 5



9.2.15 Bindungskonstante 31 mit Capsaicin

Aufgrund der sehr geringen Bindungskonstante ergab sich beim Fit ein negatives Ergebnis, wodurch die exakte Bindungskonstante nicht ermittelt werden konnte.

	δ_{obs} [ppm]	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ [ppm]	$[W]_t$ [mol/L]
0	0.91	0	0
1	0.9095	0.0005	0.0006538
2	0.9075	0.0025	0.0013076
3	0.906	0.004	0.0019614
4	0.9045	0.0055	0.0026152
6	0.9015	0.0085	0.0039228
8	0.898	0.012	0.0052304



9.3 Kristallographische Daten

Parameter	[(CO) ₃ Re(19a)Cl]	[Cu(30)(H ₃ CCN) ₂]PF ₆	[Zn(30) ₂](OTf) ₂
Formel	C ₁₆ H ₇ Cl ₄ N ₄ O ₃ ReS ₂	C ₃₂ H ₃₀ CuF ₆ N ₄ O ₄ P	C ₅₈ H ₄₈ F ₆ N ₄ O ₁₄ S ₂ Zn
M _r	695.38	743.11	1268.49
T [K]	123(2)	123(2)	123.2(1)
Kristallsystem	monoklin	triklin	triklin
Raumgruppe	P 2 ₁ /c	P -1	P -1
Kristallabmessungen [mm]	0.32 × 0.18 × 0.08	0.28 × 0.20 × 0.02	0.40 × 0.12 × 0.08
a [Å]	11.7253(2)	11.1033(8)	10.6987(2)
b [Å]	17.6132(3)	12.4397(9)	12.9294(3)
c [Å]	11.6498(2)	13.5810(10)	19.7165(4)
α [°]	90	66.770(2)	90.5060(12)
β [°]	115.0710(10)	87.495(2)	92.8121(14)
γ [°]	90	71.359(2)	101.5840(12)
V [Å ³]	2179.24(6)	1620.0(2)	2668.08(10)
Z	4	2	2
ρ [mg/m ³]	2.119	1.518	1.579
μ [mm ⁻¹]	6.285	0.799	0.634
F(000)	1320	760	1304
θ Messbereich [°]	3.00-28.00	2.66-28.00	2.16-28.00
completeness [%]	99.8	99.6	99.7
Beobachtete Reflexe	58475	42418	67742
Unabhängige Refl.	5260	7816	12833
(R _{int})	(0.0693)	(0.0632)	(0.0719)
data/restrains/parameters	5260/2/271	7816/6/445	12833/101/812
GoF on F ²	1.083	1.033	1.055
Finale R indices	R1 = 0.0299	R1 = 0.0588	R1 = 0.0694
[/ > 2σ(I)]	ωR2 0.0566	ωR2 = 0.1415	ωR2 = 0.2157
R indices all data	R1 = 0.0299	R1 = 0.0998	R1 = 0.1024
	ωR2 = 0.0583	ωR2 = 0.1659	ωR2 = 0.2364
Max. Diff. peak and hole [e/Å ³]	1.090/ -1.507	1.250/ -1.236	3.587/ -2.247

Parameter	17a	17c
Formel	C ₂₂ H ₂₂ N ₄	C ₂₂ H ₂₂ N ₄
M _r	695.38	342.44
T [K]	100(2)	100(2)
Kristallsystem	monoklin	monoklin
Raumgruppe	P 2 ₁ /c	C2/c
Kristallabmessungen [mm]	0.80 × 0.40 × 0.30	0.22 × 0.10 × 0.08
a [Å]	9.5520(5)	14.377(2)
b [Å]	7.1853(4)	9.2266(17)
c [Å]	14.7262(7)	13.742(2)
α [°]	90	90
β [°]	114.413(3)	94.323(5)
γ [°]	90	90
V [Å ³]	920.35(9)	1817.7(5)
Z	2	4
ρ [mg/m ³]	1.236	1.251
μ [mm ⁻¹]	0.075	0.076
F(000)	364	728
θ Messbereich [°]	3.68-27.99	3.89-28.00
completeness [%]	99.8	99.1
Beobachtete Reflexe	28820	5176
Unabhängige Refl. (R _{int})	2222 (0.0290)	2173 (0.0309)
data/restrains/parameters	2222/0/120	2173/25/121
GoF on F ²	1.099	1.035
Finale R indices	R1 = 0.0392	R1 = 0.0447
[I > 2σ(I)]	ωR2 0.0985	ωR2 = 0.1048
R indices all data	R1 = 0.0402 ωR2 = 0.0993	R1 = 0.0659 ωR2 = 0.1140
Max. Diff. peak and hole [e/Å ³]	0.305/ -0.257	0.263/ -0.195

9.4 Mathematische Herleitung der Gleichung zur Ermittlung der Bindungskonstanten

In diesem Kapitelabschnitt wird die mathematische Herleitung der für die Berechnung der Bindungskonstanten nötigen Gleichung (16) aus der in Kapitel 5.4 vorgestellten Gleichung (15) behandelt.

$$(15) \Delta\delta_{obs} = \frac{\Delta\delta_c}{[G]_t} \left(\frac{1}{2} \left([G]_t + [W]_t + \frac{1}{k} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \left([G]_t + [W]_t + \frac{1}{k} \right)^2 - [G]_t [W]_t} \right)$$

Entspricht: $y = \frac{A}{a} \left(\frac{1}{2} \left(a + x + \frac{1}{B} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \left(x + a + \frac{1}{B} \right)^2 - ax} \right)$

$$\frac{ya}{A} = \left(\frac{1}{2} \left(a + x + \frac{1}{B} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \left(x + a + \frac{1}{B} \right)^2 - ax} \right)$$

$$-\frac{ya}{A} + \frac{1}{2} \left(a + x + \frac{1}{B} \right) = \sqrt{\frac{1}{4} \left(x + a + \frac{1}{B} \right)^2 - ax}$$

$$-\frac{ya}{A} + \frac{1}{2}a + \frac{1}{2}x + \frac{1}{2B} = \sqrt{\frac{1}{4} \left(x + a + \frac{1}{B} \right)^2 - ax}$$

$$\left(-\frac{ya}{A} + \frac{1}{2}a + \frac{1}{2}x + \frac{1}{2B} \right) \left(-\frac{ya}{A} + \frac{1}{2}a + \frac{1}{2}x + \frac{1}{2B} \right) = \frac{1}{4} \left(x + a + \frac{1}{B} \right)^2 - ax$$

$$4 \left(\left(-\frac{ya}{A} + \frac{1}{2}a + \frac{1}{2}x + \frac{1}{2B} \right) \left(-\frac{ya}{A} + \frac{1}{2}a + \frac{1}{2}x + \frac{1}{2B} \right) + ax \right) = \left(x + a + \frac{1}{B} \right)^2$$

$$4 \left(\left(\frac{ya}{A} \right)^2 - \frac{ya^2}{2A} - \frac{yax}{2A} - \frac{ya}{2AB} - \frac{ya}{2AB} - \frac{ya^2}{2A} + \frac{1}{4}a^2 + \frac{1}{4}ax + \frac{a}{4B} - \frac{yax}{2A} + \frac{1}{4}ax + \frac{1}{4}x^2 + \frac{x}{4B} - \frac{ya}{2AB} + \frac{a}{4B} + \frac{x}{4B} + \frac{1}{4B^2} + ax \right) = x^2 + ax + \frac{x}{B} + ax + a^2 + \frac{a}{B} + \frac{x}{B} + \frac{a}{B} + \frac{1}{B^2}$$

$$4 \left(\frac{ya}{A} \right)^2 - \frac{2ya^2}{A} - \frac{2yax}{A} - \frac{2ya}{AB} - \frac{2ya^2}{A} + a^2 + ax + \frac{a}{B} - \frac{2yax}{A} + ax + x^2 + \frac{x}{B} - \frac{2ya}{AB} + \frac{a}{B} + \frac{x}{B} + \frac{1}{B^2} + 4ax = x^2 + 2ax + \frac{2x}{B} + a^2 + \frac{2a}{B} + \frac{1}{B^2}$$

$$4 \left(\frac{ya}{A} \right)^2 - \frac{4ya^2}{A} - \frac{4yax}{A} - \frac{4ya}{AB} + 4ax = 0$$

$$\left(\frac{ya}{A} \right)^2 - \frac{ya^2}{A} - \frac{yax}{A} + ax = \frac{ya}{AB}$$

$$\begin{aligned}
 B &= \frac{ya}{A \left(\left(\frac{ya}{A} \right)^2 - \frac{ya^2}{A} - \frac{yax}{A} + ax \right)} = \frac{ya}{\frac{y^2a^2}{A} - ya^2 - yax + Aax} = \frac{ya}{ya \left(\frac{ya}{A} - a - x + \frac{Ax}{y} \right)} \\
 &= \frac{1}{\frac{ya}{A} - a - x + \frac{xA}{y}} = \frac{A}{ya - Aa - Ax + \frac{xA^2}{y}} = \frac{Ay}{ay^2 - Aay - Axy + xA^2} \\
 &= \frac{Ay}{(y-A)(ay-xA)}
 \end{aligned}$$

$$\rightarrow (16) k = \frac{\Delta\delta_c \Delta\delta_{obs}}{(\Delta\delta_{obs} - \Delta\delta_c)([G]_t \Delta\delta_{obs} - [W]_t \Delta\delta_c)}$$

10. Literaturverzeichnis

- [1] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27 (16), 2985-2993.
- [2] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1958**, 44 (2), 98-104.
- [3] *Presseerklärung zur Nobelpreisverleihung in Chemie: "Awarded for syntheses of molecules that mimic important biological processes"*, **1987**, The Royal Swedish Academy of Sciences.
- [4] C. J. Brown, A. C. Farthing, *Nature* **1949**, 164, 915-916.
- [5] D. J. Cram, H. Steinberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73 (12), 5691-5704.
- [6] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89 (10), 2495-2496.
- [7] B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10 (34), 2885-2888.
- [8] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101 (22), 6752-6754.
- [9] D. J. Cram, S. P. Ho, C. B. Knobler, E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108 (11), 2989-2998.
- [10] D. J. Cram, S. P. Ho, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108 (11), 2998-3005.
- [11] R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, 339 (1), 1-37.
- [12] W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103 (24), 7367-7368.
- [13] A. Zinke, E. Ziegler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, 77 (3-4), 264-272.
- [14] C. D. Gutsche, R. Muthukrishnan, *J. Org. Chem.* **1978**, 43 (25), 4905-4906.
- [15] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5 (2), 1094-1100.

- [16] D. J. Cram, K. D. Stewart, I. Goldberg, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (8), 2574-2575.
- [17] R. Breslow, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (4), 1075-1077.
- [18] A. Villiers, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1891**, *112*, 536-538.
- [19] F. Schardinger, *Zeitschr. f. Untersuchung d. Nahr.-u. Genußmittel* **1903**, *6* (19), 865-880.
- [20] F. Schardinger, *Wien. Klin. Woch.* **1904**, *17*, 207-209.
- [21] F. Schardinger, *Centr.-Bl. Bakt. Par. Abt. II* **1905**, *14*, 772-781.
- [22] K. Freudenberg, G. Blomqvist, L. Ewald, K. Soff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69* (6), 1258-1266.
- [23] K. Freudenberg, F. Cramer, *Z. Naturforsch.* **1948**, *3b*, 464-468.
- [24] J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, *98* (5), 1743-1754.
- [25] S. Hbaieb, R. Kalfat, Y. Chevalier, N. Amdouni, H. Parrot-Lopez, *Mat. Sci. Eng.: C* **2008**, *28* (5-6), 697-704.
- [26] M. Altarsha, V. Yeguas, F. Ingrosso, R. López, M. F. Ruiz-López, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117* (11), 3091-3097.
- [27] G. Fukuhara, T. Mori, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (17), 6714-6727.
- [28] S. Gingter, E. Bezdushna, H. Ritter, *Macromol.* **2010**, *43* (7), 3128-3131.
- [29] P. Bernatowicz, M. Nowakowski, H. Dodziuk, A. Ejchart, *J. Magn. Res.* **2006**, *181* (2), 304-309.
- [30] H. Dodziuk, W. Koźmiński, A. Ejchart, *Chirality* **2004**, *16* (2), 90-105.
- [31] C. Bicchi, A. D'Amato, P. Rubiolo, *J. Chrom. A.* **1999**, *843* (1-2), 99-121.
- [32] J. Zhang, P. X. Ma, *Adv. Drug Del. Rev.* **2013**, *65* (9), 1215-1233.
- [33] S. V. Kurkov, T. Loftsson, *Int. J. Pharm.* **2013**, *453* (1), 167-180.
- [34] L. Szente, J. Szemán, *Anal. Chem.* **2013**, *85* (17), 8024-8030.
- [35] F. Hapiot, A. Ponchel, S. Tilloy, E. Monflier, *Compt. Rend. Chem.* **2011**, *14* (2-3), 149-166.
- [36] F. Hapiot, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012* (10), 1571-1578.
- [37] C. J. Easton, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77* (11), 1865-1871.
- [38] A.-M. Grigoriu, C. Luca, A. Grigoriu, *Cellul. Chem. Tech.* **2008**, *42* (1-3), 103-112.
- [39] I. Shahid ul, M. Shahid, F. Mohammad, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, *52* (15), 5245-5260.

- [40] G. Astray, C. Gonzalez-Barreiro, J. C. Mejuto, R. Rial-Otero, J. Simal-Gándara, *Food Hydrocoll.* **2009**, *23* (7), 1631-1640.
- [41] C. Gonzalez-Barreiro, R. Rial-Otero, J. Simal-Gandara, G. Astray, A. Cid, J. C. Mejuto, J. A. Manso, J. Morales. *Starch-derived cyclodextrins and their future in the food biopolymer industry.* **2012**. CRC Press.
- [42] H. Zipp, *Chem. Ind. Dig.* **2012**, *25* (6), 65-70.
- [43] V. B. Patravale, S. D. Mandawgade, *Int. J. Cosm. Sci.* **2008**, *30* (1), 19-33.
- [44] N. Tarimci. *Cyclodextrins in the cosmetic field.* **2011**. John Wiley & Sons, Inc.
- [45] H. Hashimoto. *CyD applications in food, cosmetic, toiletry, textile and wrapping material fields.* **2008**. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- [46] F. Bellia, D. La Mendola, C. Pedone, E. Rizzarelli, M. Saviano, G. Vecchio, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (9), 2756-2781.
- [47] D. J. Cram, *Science* **1983**, *219* (4589), 1177-1183.
- [48] D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem.* **1991**, *103* (8), 1048-1051.
- [49] D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30* (8), 1024-1027.
- [50] J. Monod, F. Jacob, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **1961**, *26*, 389-401.
- [51] J.-P. Changeux, *J. Mol. Biol.* **2013**, *425* (9), 1396-1406.
- [52] J.-P. Changeux, *Protein Sci.* **2011**, *20* (7), 1119-1124.
- [53] C. Kremer, A. Lützen, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (20), 6162-6196.
- [54] E. R. Henry, S. Bettati, J. Hofrichter, W. A. Eaton, *Biophys. Chem.* **2002**, *98* (1-2), 149-164.
- [55] S.-Y. Park, T. Yokoyama, N. Shibayama, Y. Shiro, J. R. H. Tame, *J. Mol. Biol.* **2006**, *360* (3), 690-701.
- [56] J. Rebek, J. E. Trend, R. V. Wattley, S. Chakravorti, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (15), 4333-4337.
- [57] S. Zahn, W. Reckien, B. Kirchner, H. Staats, J. Matthey, A. Lützen, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (11), 2572-2580.
- [58] J. Rebek, L. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (22), 6668-6670.
- [59] J. Rebek, R. V. Wattley, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (14), 4853-4854.
- [60] P. D. Beer, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1986**, (22), 1678-1680.
- [61] P. D. Beer, A. S. Rothin, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1988**, (1), 52-54.

- [62] T. Nabeshima, A. Sakiyama, A. Yagyu, N. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30 (39), 5287-5288.
- [63] A. Lützen, O. Haß, T. Bruhn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (10), 1807-1811.
- [64] H. Staats, F. Eggers, O. Haß, F. Fahrenkrug, J. Matthey, U. Lüning, A. Lützen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, (28), 4777-4792.
- [65] O. Haß, *Design, Synthese und Evaluation von allosterischen Systemen*, **2006**, Carl von Ossietzky Universität, Oldenburg.
- [66] M. R. Ringenberg, T. R. Ward, *Chem. Comm.* **2011**, 47 (30), 8470-8476.
- [67] B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (7), 1676-1681.
- [68] Y.-H. Zhou, M. Zhao, Z.-W. Mao, L.-N. Ji, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14 (24), 7193-7201.
- [69] H. Staats, A. Lützen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6 (10).
- [70] G. Raos, A. Famulari, V. Marcon, *Chemical Physics Letters* **2003**, 379 (3-4), 364-372.
- [71] J. C. Sancho-García, A. Karpfen, *Chemical Physics Letters* **2005**, 411 (4-6), 321-326.
- [72] S. Gyeong Cho, Y. Gu Cheun, B. Sam Park, *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions* **1997**, 93 (17), 2967-2971.
- [73] A. A. Mohamed, *Int. J. Quant. Chem.* **2000**, 79 (6), 367-377.
- [74] S. Pellet-Rostaing, J. B. Regnouf-de-Vains, R. Lamartine, P. Meallier, S. Guittonneau, B. Fenet, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80 (4), 1229-1243.
- [75] D. C. Craig, H. A. Goodwin, D. Onggo, A. D. Rae, *Aust. J. Chem.* **1988**, 41 (11), 1625-1644.
- [76] D. Onggo, M. L. Scudder, D. C. Craig, H. A. Goodwin, *Aust. J. Chem.* **2000**, 53 (2), 153-158.
- [77] S. Klare, *Synthese funktionalisierter 2,2'-Bisthiazolderivate*, **2012**, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.
- [78] M. Iyoda, H. Otsuka, K. Sato, N. Nisato, M. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63 (1), 80-87.
- [79] I. Colon, D. R. Kelsey, *J. Org. Chem.* **1986**, 51 (14), 2627-2637.
- [80] M. Zembayashi, K. Tamao, J.-i. Yoshida, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18 (47), 4089-4091.
- [81] A. Jutand, A. Mosleh, *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (2), 261-274.
- [82] N. Boudet, S. Sase, P. Sinha, C.-Y. Liu, A. Krasovskiy, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (41), 12358-12359.

- [83] T. Nussbaumer, R. Neidlein, *Heterocycl.* **2000**, *52* (1), 349-364.
- [84] I. Heilbron, E. R. H. Jones, F. Sondheimer, *J. Chem. Soc.* **1949**, 604-607.
- [85] G. Barbarella, M. Zambianchi, A. Ventola, E. Fabiano, F. Della Sala, G. Gigli, M. Anni, A. Bolognesi, L. Polito, M. Naldi, M. Capobianco, *Bioconj. Chem.* **2005**, *17* (1), 58-67.
- [86] W. Li, H. E. Katz, A. J. Lovinger, J. G. Laquindanum, *Chemistry of Materials* **1999**, *11* (2), 458-465.
- [87] C. H. Desch, *Obit. Not. Fell. R. Soc.* **1938**, *2* (6), 250-259.
- [88] K. Suzuki, M. Tomura, S. Tanaka, Y. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (43), 8359-8364.
- [89] M. Hapke, H. Staats, I. Wallmann, A. Lützen, *Synthesis* **2007**, (17), 2711-2719.
- [90] A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (17), 7901-7902.
- [91] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (13), 5969-5970.
- [92] C. Paal, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17* (2), 2756-2767.
- [93] L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17* (2), 2863-2870.
- [94] V. Amarnath, D. C. Anthony, K. Amarnath, W. M. Valentine, L. A. Wetterau, D. G. Graham, *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (24), 6924-6931.
- [95] A. Lützen, M. Hapke, H. Staats, J. Bunzen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, (20), 3948-3957.
- [96] *Presseerklärung zur Nobelpreisverleihung in Chemie: "for palladium-catalyzed cross couplings in organic synthesis"*, **2010**, The Royal Swedish Academy of Sciences.
- [97] A. O. King, N. Okukado, E.-i. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, (19), 683-684.
- [98] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (11), 3636-3638.
- [99] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, (19), 866-867.
- [100] H. Fischer, W. Zimmermann, *Z. phys. Chem.* **1914**, *89*, 163-169.
- [101] C. Kremer, A. Lützen, *Synthesis* **2011**, *2011* (02), 210-212.
- [102] C. Janiak, S. Deblon, H.-P. Wu, *Synth. Comm.* **1999**, *29* (19), 3341-3352.
- [103] K. Fujita, T. Tahara, T. Imoto, T. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (8), 2030-2034.
- [104] F. Venema, C. M. Baselier, E. van Dienst, B. H. M. Ruël, M. C. Feiters, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, R. J. M. Nolte, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (11), 1773-1776.
- [105] K. Fujita, W.-H. Chen, D.-Q. Yuan, Y. Nogami, T. Koga, T. Fujioka, K. Mihashi, S. Immel, F. W. Lichtenthaler, *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10* (9), 1689-1696.

- [106] F. Venema, H. F. M. Nelissen, P. Berthault, N. Birlirakis, A. E. Rowan, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4* (11), 2237-2250.
- [107] E. v. van Dienst, B. H. M. Snellink, I. von Piekartz, M. H. B. G. Gansey, F. Venema, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (20), 6537-6545.
- [108] I. Baussanne, J. M. Benito, C. O. Mellet, J. M. Garcia Fernandez, H. Law, J. Defaye, *Chem. Comm.* **2000**, (16), 1489-1490.
- [109] T. Lee, J. Lim, I. Chung, I. Kim, C.-S. Ha, *Macromol. Res.* **2010**, *18* (2), 120-128.
- [110] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*. **2012**, Oxford: Oxford University Press.
- [111] F. Sallas, A. Marsura, V. Petot, I. Pintér, J. Kovács, L. Jicsinszky, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81* (3-4), 632-645.
- [112] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2* (1), 635-646.
- [113] F. L. Lin, H. M. Hoyt, H. van Halbeek, R. G. Bergman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (8), 2686-2695.
- [114] V. Harabagiu, B. C. Simionescu, M. Pinteala, C. Merrienne, J. Mahuteau, P. Guégan, H. Cheradame, *Carbohydr. Pol.* **2004**, *56* (3), 301-311.
- [115] U. Lüning, M. Müller, *Chem. Ber.* **1990**, *123* (3), 643-645.
- [116] M. Schmittel, U. Lüning, M. Meder, A. Ganz, C. Michel, M. Herderich, *Heterocycl. Comm.* **1997**, *3* (6), 493.
- [117] K. Mahata, M. Schmittel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (45), 16544-16554.
- [118] U. Lüning, M. Abbass, F. Fahrenkrug, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002* (19), 3294-3303.
- [119] N. Nishimura, K. Yoza, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (2), 777-790.
- [120] M. Weimar, G. Dürner, J. W. Bats, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (8), 2718-2721.
- [121] F. Bellouard, F. Chuburu, J.-J. Yaouanc, H. Handel, Y. Le Mest, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999* (12), 3257-3261.
- [122] M. Yamada, Y. Nakamura, S. Kuroda, I. Shimao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63* (9), 2710-2712.
- [123] J. Frey, T. Kraus, V. Heitz, J.-P. Sauvage, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13* (27), 7584-7594.
- [124] M. Fujita, S. Nagao, M. Iida, K. Ogata, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (4), 1574-1576.

- [125] S.-Y. Yu, M. Fujita, K. Yamaguchi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, (23), 3415-3416.
- [126] T. Kusakawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (45), 13576-13582.
- [127] J. Szejtli, E. Bolla, *Starch - Stärke* **1980**, *32* (11), 386-391.
- [128] L. Szente, K. Mikuni, H. Hashimoto, J. Szejtli, *Journal of Inclusion Phenomena* **1998**, *32* (1), 81-89.
- [129] J. J. Tewksbury, K. M. Reagan, N. J. Machnicki, T. A. Carlo, D. C. Haak, A. L. C. Peñalosa, D. J. Levey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105* (33), 11808-11811.
- [130] X. F. Huang, J. Y. Xue, A. Q. Jiang, H. L. Zhu, *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20* (21), 2661-2672.
- [131] D. Yang, Z. Luo, S. Ma, W. T. Wong, L. Ma, J. Zhong, H. He, Z. Zhao, T. Cao, Z. Yan, D. Liu, W. J. Arendshorst, Y. Huang, M. Tepel, Z. Zhu, *Cell Met.* **2010**, *12* (2), 130-141.
- [132] C. Shen, X. Yang, Y. Wang, J. Zhou, C. Chen, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2012**, *72* (3-4), 263-274.
- [133] K. David, E. Dingemans, J. Freud, E. Laqueur, *Z. phys. Chem.* **1935**, *233* (5-6), 281.
- [134] A. S. Book, K. B. Starzyk, V. L. Quinsey, *Aggr. Viol. Behav.* **2001**, *6* (6), 579-599.
- [135] B. O. Yildirim, J. J. L. Derksen, *Psych. Res.* **2012**, *200* (2-3), 984-1010.
- [136] K. Uekama, T. Fujinaga, F. Hirayama, M. Otagiri, M. Yamasaki, *Int. J. Pharm.* **1982**, *10* (1), 1-15.
- [137] F.-y. Liu, D. O. Kildsig, A. K. Mitra, *Pharm Res* **1990**, *7* (8), 869-873.
- [138] J. Pitha, T. Hoshino, *Int. J. Pharm.* **1992**, *80* (1-3), 243-251.
- [139] P. Wallimann, T. Marti, A. Fürer, F. Diederich, *Chem. Rev.* **1997**, *97* (5), 1567-1608.
- [140] J. N. Artaza, R. Mehrotra, K. C. Norris, *Clin. J. Am. Soc. Neph.* **2009**, *4* (9), 1515-1522.
- [141] A. Ascherio, K. L. Munger, K. C. Simon, *Lanc. Neurol.* **2010**, *9* (6), 599-612.
- [142] P. Szodoray, B. Nakken, J. Gaal, R. Jonsson, A. Szegedi, E. Zold, G. Szegedi, J. G. Brun, R. Gesztelyi, M. Zeher, E. Bodolay, *Scand. J. Immun.* **2008**, *68* (3), 261-269.
- [143] M. F. Holick, *Am. J. Clin. Nutr.* **1995**, *61* (3), 638S-645S.
- [144] P. Job, *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113-203.
- [145] H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71* (8), 2703-2707.
- [146] M. R. de Jong, J. F. J. Engbersen, J. Huskens, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6* (21), 4034-4040.
- [147] F. Diederich, K. Dick, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (26), 8024-8036.
- [148] K. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1954**, *27* (8), 501-505.

- [149] A. Dondoni, M. Fogagnolo, A. Medici, E. Negrini, *Synthesis* **1987**, 1987 (02), 185-186.
- [150] U. Kiehne, J. Bunzen, H. Staats, A. Lützen, *Synthesis* **2007**, 2007 (07), 1061-1069.
- [151] C. Gütz, A. Lützen, *Synthesis* **2010**, 2010 (01), 85-90.
- [152] M. J. Pregel, E. Bunzel, *Can. J. Chem.* **1991**, 69 (1), 130-137.

11. Lebenslauf



Schulbildung

1995 – 2004 Gymnasium mit Abschluss Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

2004 – 2005 Grundwehrdienst mit freiwilliger Verlängerung um 7 Monate

Studium/Promotion

2005 – 2007 Grundstudium im Studiengang Chemie (Diplom) an der Universität Bonn

2007 – 2010 Hauptstudium im Studiengang Chemie (Diplom) an der Universität Bonn mit Abschluss Diplom

2010 – 2014 Arbeit an der Dissertation mit dem Thema „Synthese und Evaluation neuer allosterischer Rezeptoren auf β -Cyclodextrinbasis“

Preise, Stipendien

2007 Ehrung der GDCh für besondere Leistungen in der Vordiplomprüfung

2008 – 2010 Stipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes

2011 – 2014 Promotionsstipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes

Beschäftigungen

2008 Beschäftigung als Studentische Hilfskraft an der Universität Bonn

2010 – 2014 Beschäftigung als Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universität Bonn

Seit 04/2014 Beschäftigung als Compliance Officer bei Boehringer Ingelheim

Veröffentlichungen

2011 “Synthesis of Diisothiocyanato-Functionalized 2,2'-Bipyridines”, *Synthesis* **2011**, 02, 210-212.

2013 “Artificial Allosteric Receptors”, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 6162-6196.

2014 “Towards Allosteric Receptors – β -Cyclodextrin-Functionalised 2,2'-Bipyridines and Their Metal Complexes”, *Beilst. J. Org. Chem.* **2014**, 10, 814–824.

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich diese Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form in einem weiteren Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer mit den im Zulassungsversuch vorgelegten akademischen Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Bonn, im Juni 2014

Christopher Kremer