

**Synthese, Modellierung und Evaluation supramolekularer  
9,9'-Spirobifluoren-Rezeptoren zur Erkennung organischer  
Ammoniumionen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

**Kim Julia Hintze**

aus Solingen

– Bonn, 2016 –



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

---

1. Gutachter: Professor Dr. Arne Lützen
2. Gutachter: Professor Dr. Thomas Bredow

Tag der Promotion: 20. April 2017

Erscheinungsjahr: 2017

---



*Meiner Familie*

*"If you make people think they're thinking,  
they'll love you.  
But if you really make them think,  
they'll hate you."*

— *Don Marquis*  
*in Erinnerung an Sir Harold Kroto*



## Danksagung

Ohne die Unterstützung und Zusammenarbeit vieler Personen wäre die vorliegende Arbeit nicht in dieser Form zustande gekommen. Daher möchte ich mich herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich während dieser Zeit begleitet haben.

Zuallererst bedanke ich mich bei Herrn *Professor Dr. Arne Lützen* und Herrn *Professor Dr. Thomas Bredow* dafür, dass sie mir die Möglichkeit gegeben haben, diese Arbeit in dem spannenden Feld zwischen Organik und Theorie anzufertigen, sowie für die harmonische Zusammenarbeit.

Vielen Dank auch an Herrn *Professor Dr. Sigurd Höger* und Herrn *Professor Dr. Rainer Manthey* für die Teilnahme an der Prüfungskommission.

Der Analytischen Abteilung des *Kekulé-Instituts* für Organische Chemie und Biochemie danke ich für die Vermessung der zahlreichen NMR- und Massespektren. Danke auch an Herrn *Dr. Gregor Schnakenburg* und Frau *Charlotte Rödde* für die röntgenkristallographischen Untersuchungen. Ein großes Dankeschön geht an Frau *Dr. Marianne Engeser* für die Einführung in die CID-Messungen und ihre stete Unterstützung bei meinen Messungen. Frau *Karin Peters-Pflaumbaum* und Frau *Christine Sondag* danke ich für die gute Kooperation bei der Nutzung des Massenspektrometers.

Außerdem danke ich der Studienstiftung des deutschen Volkes für die finanzielle und ideelle Förderung während des Studiums und der Promotion, besonders für die unglaublich spannenden Erlebnisse im Rahmen verschiedenster Aktivitäten und Reisen, die unzähligen Chemie-nahen und vor allem Chemie-fernen Diskussionen sowie die vielen interessanten Menschen, die ich durch die Studienstiftung kennenlernen durfte.

Ich danke der Arbeitsgruppe *Lützen* für die gemeinsame Zeit, die stete Hilfsbereitschaft und natürlich auch für die vielen vegetarischen Extra„würste“!

Mein besonderer Dank gilt hier *Dr. Christopher Kremer* und *Dr. Sophie Hytteballe* für die tolle Zeit im „ersten“ Labor sowie *Christina Tenten*, *Jana Anhäuser* und *Daniel Püschner*; das „mittlere“ Labor rockt einfach ;-). Mit euch kann man über alles reden und ihr habt mir die Laborzeit sehr versüßt! Vielen Dank auch, *Jana*, für das gründliche Korrekturlesen des Experimentalteils.

Genauso hat sich der Arbeitskreis *Bredow* ein großes Dankeschön verdient. Ihr seid eine tolle

Truppe und ich habe mich bei euch immer sehr wohl gefühlt! Ich freue mich immer wieder, ins *Mulliken Center* zu kommen und in der angenehmen und lustigen Atmosphäre zu arbeiten oder den Abend gemeinsam auf der Dachterasse ausklingen zu lassen! Eure Hilfsbereitschaft und Offenheit werde ich vermissen. Und welcher Arbeitskreis sonst hat schon eine eigene Fahne...

Vielen Dank vor allem an *Dr. Immanuel Gadaczek*, dass er mich vor mehr als sieben Jahren in die Arbeitsgruppe eingeführt hat und mir so viel beigebracht hat. Meiner langjährigen Bürokollegin *Marie-Christine Runkel* danke ich für die tolle Zeit, die intensiven Gespräche und ihr Vertrauen. *Daniel Püschner* danke ich herzlich für die Unterstützung bei den Berechnungen und ich freue mich, dass du meinem Weg der kombinierten Arbeit gefolgt bist.

Meinem „Adoptiv“arbeitskreis *Grimme* danke ich für die großartige Unterstützung und Hilfe bei allen Belangen der theoretischen Chemie. Besonderer Dank geht dabei an *Dr. Rebecca Sure*, *Christoph Bannwarth*, *Dr. Andreas Hansen*, *Dr. Marc Steinmetz*, *Dr. Stephan Ehrlich* und *Christoph Bauer*.

Vielen Dank auch an meine Super-Studienkollegen, meine langjährigen Freunde und die Kollegen aus anderen Arbeitsgruppen für die vielen interessanten, aufbauenden, hilfreichen, lustigen und einfach angenehmen Gespräche, die schönen gemeinsamen Stunden und die Hilfsbereitschaft.

Den *Polyphonikern* danke ich dafür, dass sie mir immer den perfekten Ausgleich geben und für viele tolle Abende gesorgt haben.

Ganz besonders herzlich danke ich meinen Eltern, meiner Schwester und meinem weltbesten Freund *Martin* für einfach alles! Ich danke euch dafür, dass ihr mich immer unterstützt, mich motiviert oder auch bremst, mich aufbaut und ihr immer an mich glaubt, ich mit allem zu euch kommen kann und für unendlich vieles andere, das ich überhaupt nicht in Worte packen kann.

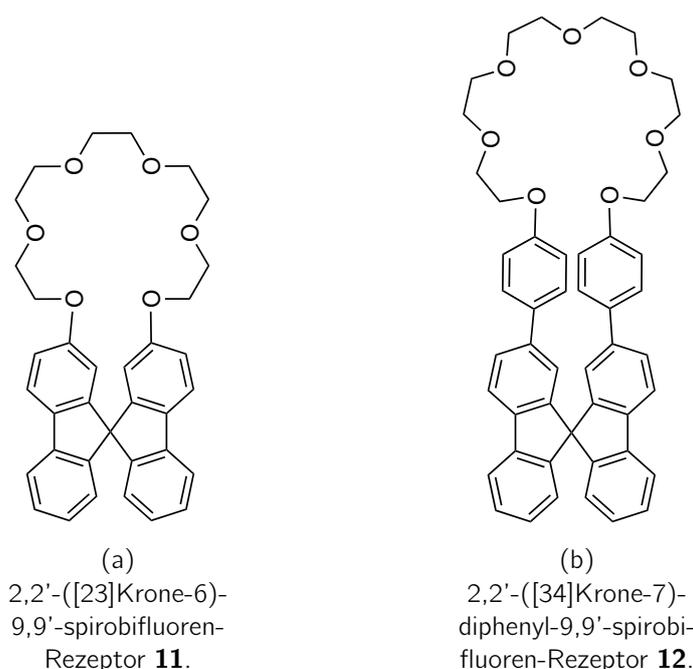
*Martin*, ich danke dir auch dafür, dass du so geduldig mit mir bist, so viel Verständnis dafür aufgebracht hast, dass ich gerade in der Endphase wenig Zeit hatte und auch dafür, dass du meine Arbeit durch dein Korrekturlesen um einiges verständlicher gemacht hast.

Danke, dass ihr vier immer für mich da seid und ich mich in jeder Lebenslage auf euch verlassen kann!

# Kurzzusammenfassung

Diese Dissertation befasst sich mit der experimentellen und quantenchemischen Untersuchung des Bindungsverhaltens supramolekularer 9,9'-Spirobifluoren-Rezeptoren gegenüber verschiedenen Aminosäureestern.

Dazu wurden die bereits durch die Arbeiten von *Liesenfeld* bekannten 2,2'-([23]Krone-6)-9,9'-spirobifluoren- und 2,2'-([34]Krone-7)-diphenyl-9,9'-spirobifluoren-Rezeptoren (s. Abbildung 0.1) enantiomerenrein dargestellt, wobei beide Synthesen hinsichtlich ihrer Ausbeute verbessert werden konnten. Zusätzlich wurden die zu untersuchenden Benzyl- und Isopropylester-Hydrochloride des Alanins, Leucins, Phenylalanins und Valins synthetisiert. Für die experimentelle Evaluation der Gasphasen-Bindungen wurde die Methode der stoßinduzierten Dissoziation in Verbindung mit der ESI-Massenspektrometrie verwendet. Mithilfe dieses Verfahrens konnten relative Bindungsenergien aller vier Rezeptoren mit jeweils beiden Enantiomeren der Alanin-, Leucin-, Phenylalanin- und Valinmethyl-, -benzyl- und -isopropyl-



**Abbildung 0.1:** Strukturen der für die Bindungsevaluation enantiomerenrein synthetisierten Rezeptoren.

ester-Hydrochloride bestimmt werden.

Für die quantenchemische Untersuchung dieser supramolekularen Wirt-Gast-Komplexe wurde eine Methodik entwickelt, die einen guten Kompromiss aus Geschwindigkeit und Genauigkeit für die Berechnung dieser hochflexiblen Systeme darstellt. Diese beinhaltete die Anwendung semiempirischer Molekulardynamiksimulationen zur Erstellung von Startgeometrien, die mittels dispersionskorrigierter Dichtefunktionaltheorie auf TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP-Niveau optimiert wurden. Anschließende Einzelpunktberechnungen auf TPSS-D3(BJ)/def2-QZVP-Niveau sowie die Einbeziehung von Schwingungskorrekturen führten schließlich zu den freien Bindungsenthalpien der Komplexe.

Sowohl bei den CID-Experimenten als auch bei den quantenchemischen Berechnungen stellte sich heraus, dass in der Gasphase zwar stabile Wirt-Gast-Komplexe vorhanden sind, diese jedoch weder eine ausgeprägte Enantio- noch Esterselektivität aufweisen.

Mithilfe der Quantenchemie gelang es, diese Befunde zu erklären: Die Ion-Dipol-Wechselwirkung zwischen dem Ammoniumion der protonierten Aminosäureester und den Oligoethylglykolsauerstoffen des Rezeptors erwies sich als die klar dominierende intermolekulare Wechselwirkung zwischen Rezeptor und Gast. Weitere Wechselwirkungen mit dem Rest des Moleküls, wie beispielsweise  $\pi$ - $\pi$ - oder CH- $\pi$ -Wechselwirkungen, würden das Ammoniumion in seiner Lage verändern und dadurch zu einer Verringerung der Ion-Dipol-Wechselwirkung führen, die nicht kompensiert werden könnte. Stattdessen drehen sich die protonierten Aminosäureester möglichst weit aus dem Rezeptor hinaus, um die sterische Abstoßung zu minimieren, und können dadurch keine wirksame Dreipunkt-Bindung ausbilden.

Im Anschluss an diese Untersuchungen konnten über die quantenchemischen Berechnungen zusätzlich weitere, leicht modifizierte Rezeptor-Strukturen auf ihre Enantioselektivität hin untersucht werden, ohne großen synthetischen Aufwand betreiben zu müssen.

Die Evaluation der Bindungsenergien der Aminosäureester-Hydrochloride mit Rezeptor **11** in Lösung unter Anwendung isothermer Titrationskalorimetrie sowie NMR-Spektroskopie führte zu dem Ergebnis, dass in den untersuchten Lösungsmitteln praktisch keine Rezeptor-Substrat-Bindung stattfindet. Auch dieses Resultat konnte quantenchemisch unter Verwendung des COSMO- und des COSMO-RS-Modells bestätigt werden. Als Gründe für dieses Verhalten konnten sowohl die Existenz des Gegenions als auch die vergleichbar attraktive Solvataion des Wirt-Gast-Komplexes ausgemacht werden.

Die Erkenntnisse aus den Bindungsevaluationen wurden schließlich dazu verwendet, ein Konzept für einen verbesserten Rezeptor zu erstellen, der weitaus größeres Potential zur enantioselektiven Erkennung besitzt.

# Abstract

This thesis focuses on the experimental and quantum chemical evaluation of the binding behaviour of 9,9'-spirobifluorene-receptors towards different amino acid ester hydrochlorides. For this purpose enantiopure 2,2'-([23]crown-6)-9,9'-spirobifluorene and 2,2'-([34]crown-7)-diphenyl-9,9'-spirobifluorene were synthesized. The yield of both compounds was improved compared to those achieved by *Liesenfeld*. Also the benzyl- and isopropylesters of alanine, leucine, phenylalanine and valine were synthesized, the respective methylesters were already available in our group. Using the collision induced dissociation method with ESI-ionization, binding energies of all four receptors with the hydrochlorides of the amino acid esters mentioned above were obtained. For the quantum chemical evaluation of the host-guest-complexes a procedure was developed which makes a good compromise between accuracy and computational effort for the calculations of those very flexible structures. Starting geometries were generated by semiempirical molecular dynamic simulations. Dispersion corrected density functional theory was used for geometry optimizations (TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP), singlepoint (TPSS-D3(BJ)/def2-QZVP) and frequency calculations (TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP) to obtain the free binding enthalpies. Both CID measurements and quantum chemical calculations showed that although stable host-guest-complexes are present in the gas phase, there is neither a pronounced enantio- nor an esteraselectivity. Those results were explained applying the quantum chemical protocol: the ion-dipole interaction between the ammonium ion of the amino acid ester and the oligoethylenglycol oxygen is by far the strongest intermolecular interaction. Formation of further supramolecular interactions would lead to a change of the orientation of the ammonium ion and reduce the ion-dipole interactions without proper compensation. Therefore the rest of the molecule moves out of the cavity to avoid steric hindrance and loses the capability of a selective three-spot binding. Further calculations of slightly modified receptor structures showed that the selectivity will not be increased so that unnecessary synthetic effort could be avoided. The evaluation of the binding energies in solution by means of isothermal titration calorimetry and NMR-spectroscopy showed that virtually no host-guest binding can be observed. This was confirmed quantum chemically using the COSMO- and the COSMO-RS-model. Based on these findings a concept for an improved receptor could be developed which *in silico* already shows an enantioselective binding behaviour.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Motivation und Zielsetzung</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Synthesen</b>	<b>11</b>
3.1	Synthese der Spirobifluoren-Rezeptoren . . . . .	11
3.2	Synthese der Aminosäureester-Gastmoleküle . . . . .	18
<b>4</b>	<b>Auswahl der quantenchemischen Methodik</b>	<b>21</b>
4.1	Grundlagen der Dichtefunktionaltheorie . . . . .	21
4.1.1	<i>Kohn-Sham</i> -Ansatz . . . . .	22
4.1.2	Hierarchie der Dichtefunktionalnäherungen . . . . .	24
4.1.2.1	LDA-Funktionale . . . . .	24
4.1.2.2	GGA-Funktionale . . . . .	24
4.1.2.3	Meta-GGA-Funktionale . . . . .	25
4.1.2.4	Hybridfunktionale . . . . .	25
4.1.2.5	Doppelhybridfunktionale . . . . .	25
4.2	Dispersionskorrigierte Dichtefunktionaltheorie . . . . .	26
4.3	Berechnung thermodynamischer Eigenschaften . . . . .	28
4.4	Geometrie des Referenzsystems . . . . .	29
4.5	Bindungsenergie des Referenzsystems . . . . .	31
<b>5</b>	<b>Bindungsenergien in der Gasphase</b>	<b>37</b>
5.1	Massenspektrometrie . . . . .	37
5.1.1	Elektrospray-Ionisierung . . . . .	37
5.1.2	Stoßinduzierte Dissoziation . . . . .	38
5.1.3	CID-Messungen der Rezeptor-Komplexe . . . . .	38
5.2	Berechnung der Rezeptor-Komplexe in der Gasphase . . . . .	43
5.2.1	Komplexgeometrien . . . . .	43
5.2.2	Einzelpunktenergien und Thermodynamik . . . . .	44
5.2.3	Einfluss der Dispersionswechselwirkungen . . . . .	45

## Inhaltsverzeichnis

---

5.3	Evaluation der Ergebnisse . . . . .	47
<b>6</b>	<b>Bindungsenergien in Lösung</b>	<b>55</b>
6.1	Isotherme Titrationskalorimetrie . . . . .	55
6.1.1	Funktionsweise . . . . .	55
6.1.2	Testmessungen . . . . .	58
6.1.3	ITC-Messungen der Rezeptor-Komplexe in Lösung . . . . .	60
6.2	Untersuchung der Bindungseigenschaften mittels NMR-Spektroskopie . . . . .	62
6.3	Berechnung der Rezeptor-Komplexe in Lösung . . . . .	70
6.3.1	Das Solvationsmodell COSMO/COSMO-RS . . . . .	70
6.3.2	Methodenüberprüfung . . . . .	73
6.3.3	COSMO-RS-Bindungsenergien der Rezeptor-Komplexe . . . . .	74
<b>7</b>	<b>Entwicklung eines verbesserten Rezeptors</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>Fazit und Ausblick</b>	<b>85</b>
<b>9</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>89</b>
9.1	Allgemeine Angaben . . . . .	89
9.2	Synthesvorschriften . . . . .	91
9.2.1	Synthese des Dihydroxyspirobifluorens . . . . .	91
9.2.2	Synthese der überbrückten Rezeptoren . . . . .	100
9.2.3	Synthese der Gastmoleküle . . . . .	111
9.3	Untersuchung der Erkennungseigenschaften . . . . .	131
9.3.1	CID-Untersuchungen . . . . .	131
9.3.2	Isotherme Titrationskalorimetrie . . . . .	136
9.3.3	NMR-Extraktionsexperimente . . . . .	136
9.3.4	NMR-Verschiebungsexperimente . . . . .	137
9.4	Rechenmethoden und verwendete Hilfsmittel . . . . .	137
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>138</b>
	<b>Anhang</b>	<b>147</b>

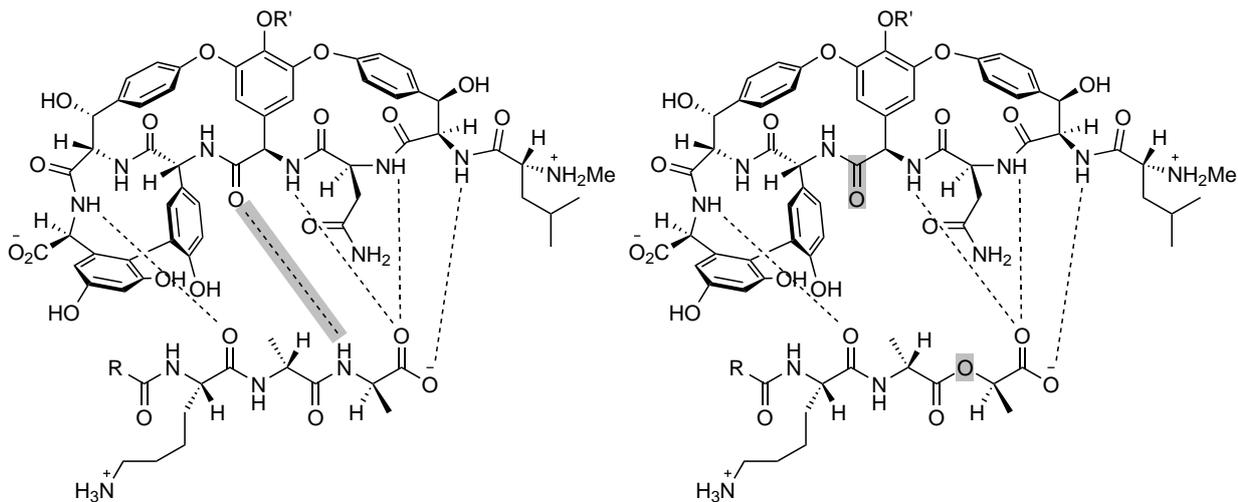


# 1 Einleitung

Wenn man der Frage nach dem größten Lehrmeister der Menschheit nachgeht, fallen einem wahrscheinlich zuerst Namen wie *René Descartes*, *Galileo Galilei*, *Albert Einstein*, *Marie Curie* oder *Charles Darwin* ein. Allesamt sind sie brillante Wissenschaftler, doch ist der beste Lehrer vermutlich die Natur selbst. Nicht umsonst heißt eines der großen Wissenschaftsfelder auch „Naturwissenschaften“. Die Prozesse in der Natur sind über Jahrtausende so perfektioniert worden, dass kaum ein von Menschen geschaffenes System dies übertreffen kann. Ein hohes Maß an Effizienz und Selektivität prägt die inneren Vorgänge in Lebewesen und ermöglicht so das Leben, wie es hier auf der Erde stattfindet. Die Natur bedient sich dabei unter anderem der supramolekularen Konzepte von Selbstorganisation, Selbstsortierung und nicht-kovalenter Bindung, welche Reversibilität ermöglichen und somit die Prozesse selbst-korrigierbar machen. Seit jeher ist die Entschlüsselung der Geheimnisse der Natur ein Menschheitstraum und Chemiker versuchen, inspiriert durch die Natur, diese Perfektion hinsichtlich der Selektivität in komplexen Mehrkomponentensystemen nachzuahmen.

Schaut man sich beispielsweise die Bakterien an, die eine Resistenz gegen Vancomycin entwickelt haben,<sup>[1]</sup> erkennt man schnell, dass die Natur hier ein Paradebeispiel supramolekularer Chemie hervorgebracht hat. Vancomycin gehört zur Klasse der Glykopeptid-Antibiotika. Seine Wirkungsweise besteht darin, eine spezielle Peptidsequenz ((*D*)-Alanin-(*D*)-Alanin) zu binden, wie sie auf der Zelloberfläche von grampositiven Bakterien zu finden ist (dargestellt in Abbildung 1.1). Diese Peptidsequenz benötigen die Bakterien für die chemische Vernetzung der Peptidoglykanketten, welche die Zellwand formen. Dabei findet eine Transamidierung statt, bei der der letzte (*D*)-Alanin-C-Terminus durch die Aminogruppe einer benachbarten Peptidkette ersetzt wird. Bindet Vancomycin nun an diese Sequenz, blockiert es sterisch das Enzym, welches die Transamidierungsreaktion katalysiert, und führt so letztendlich zur Zerstörung der Zelle durch Auflösen der äußeren Zellmembran.<sup>[2]</sup> Doch offensichtlich haben einige Bakterien in ihrer Evolution „gelernt“, ihre supramolekulare Chemie zu beherrschen. So wurde in resistenten Stämmen die (*D*)-Alanin-(*D*)-Alanin-Sequenz durch eine (*D*)-Alanin-(*D*)-Milchsäure-Sequenz ersetzt. Obwohl dieser Austausch von NH gegen O nur eine sehr kleine Modifikation zu sein scheint, sorgt diese für einen dramatischen Abfall der Affinität von Vancomycin zum Peptid. Die Bindungskonstante nimmt dabei um einen Faktor

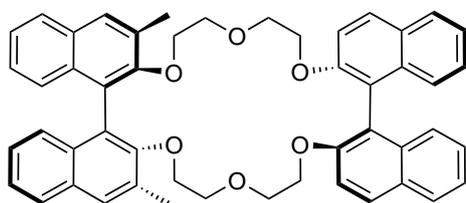
## 1 Einleitung



**Abbildung 1.1:** Links: Struktur des Glykopeptid-Antibiotikums Vancomycin und die Bindung an den (D)-Alanin-(D)-Alanin-Terminus grampositiver Bakterien. Rechts: Struktur von Vancomycin mit dem (D)-Alanin-(D)-Milchsäure-Terminus resistenter Bakterien. Grau unterlegt ist die Wasserstoffbrückenbindung bei nicht-resistenten Bakterien (links) bzw. die funktionellen Gruppen, die bei den resistenten Bakterien zu einer abstoßenden Dipol-Dipol-Wechselwirkung führen (rechts).

1000 ab. Dieser Unterschied kann ganz einfach dadurch erklärt werden, dass die attraktive Wasserstoffbrückenbindung mit der Aminogruppe gegen eine destabilisierende Dipol-Dipol-Wechselwirkung mit dem Sauerstoff ausgetauscht wurde. Die entsprechenden funktionellen Gruppen sind in Abbildung 1.1 grau unterlegt.

Doch können auch Chemiker solche hochselektive Systeme entwickeln? Selbst wenn noch keines wirklich an die Perfektion der Natur herankommt, gibt es bereits einige Beispiele künstlicher Systeme mit sehr guter Selektivität, wie beispielsweise *Crams* chiraler Binaphthylkronenether (s. Abbildung 1.2), der in der Lage ist, zwischen den beiden enantiomeren Hexafluorophosphatsalzen des Phenylglycins zu unterscheiden.<sup>[3]</sup> *Charles J. Pedersen*, der

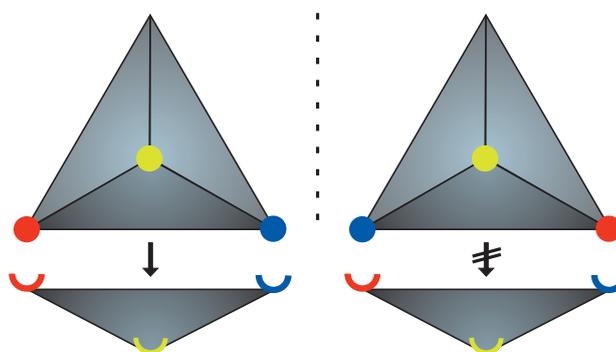


**Abbildung 1.2:** *Crams* chiraler Binaphthylkronenether.

1967 – mehr durch Zufall – die Kronenether und deren Synthese entdeckte<sup>[4–6]</sup> und dadurch oft als Gründervater der supramolekularen Chemie gesehen wird, gewann 1987 zusammen mit *Donald J. Cram* und *Jean-Marie Lehn* den Nobelpreis „für die Entwicklung und Verwendung von Molekülen mit strukturspezifischer Wechselwirkung von hoher Selektivität“.<sup>[7]</sup>

Spätestens seit dieser Verleihung hat die supramolekulare Chemie stark an Bedeutung gewonnen,<sup>[8]</sup> wobei sich die Wirt-Gast-Chemie dabei als eigene Teildisziplin entwickelt hat. Die Begriffe „Wirt“ und „Gast“ wurden im Jahr 1986 von *Cram* definiert. Er bezeichnete ein Wirtmolekül als „organisches Molekül oder Ion, dessen Bindungsstellen im Komplex konvergieren“ und ein Gastmolekül als „irgendein Molekül oder Ion, dessen Bindungsstellen im Komplex divergieren“.<sup>[9]</sup> Gewöhnlich sind die Gastmoleküle deutlich kleiner als die Wirtmoleküle, da sie sich in eine Kavität des Wirtmoleküls einlagern und dort über nicht-kovalente Wechselwirkungen binden. Neben den Begriffen „Wirt“ und „Gast“ haben sich analog die Begriffe „Rezeptor“ und „Substrat“ etabliert.

Für die Erkennung organischer Substrate können verschiedene Wechselwirkungen ausgenutzt werden. Dazu gehören vor allem attraktive Wechselwirkungen wie Ion-Ion-Wechselwirkungen, Ion-Dipol-Wechselwirkungen, Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen, Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen,  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen, CH- $\pi$ -Wechselwirkungen sowie *van der Waals*-Wechselwirkungen. Hinzu können Solvatations- und hydrophobe Effekte kommen. Soll eine enantioselektive Erkennung von Substraten erreicht werden, müssen mindestens drei Erkennungsstellen vorhanden sein. Das Prinzip dieser chiralen Dreipunkt-Erkennung ist in Abbildung 1.3 verdeutlicht.



**Abbildung 1.3:** Konzept der chiralen Dreipunkt-Erkennung.

Der Aufschwung der supramolekularen Chemie ist einerseits ein Resultat der enormen Entwicklung der Synthesechemie, die heute den effizienten Aufbau komplexer molekularer Architekturen erlaubt, und andererseits der ebenso imposanten Entwicklung analytischer Methoden, die es erst seit wenigen Jahren überhaupt ermöglichen, supramolekulare Systeme zu charakterisieren. Dies gilt in besonderem Maße für die Massenspektrometrie und die Kalorimetrie. Bei den damaligen Standardmethoden der chemischen (CI) und Elektronenstoßionisierung (EI) sind die Energien so hoch, dass supramolekulare Aggregate dissoziieren, da unter diesen Bedingungen teilweise sogar die stärkeren kovalenten Bindungen gebrochen

## 1 Einleitung

---

werden. In den letzten Jahren ist jedoch auch die Massenspektrometrie zunehmend zu einer wertvollen Methode zur Untersuchung supramolekularer Komplexe geworden.<sup>[10]</sup> Grundlage dafür war die Entwicklung weicher Ionisierungstechniken wie der Elektrospray-Ionisierung (ESI) und der matrixunterstützten Laser-Desorptions-Ionisierung (MALDI, von engl. *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization*), die erstmals die Untersuchung von nicht-kovalent gebundenen Aggregaten erlaubten und für die *J. B. Fenn* und *K. Tanaka* mit dem Nobelpreis für Chemie 2002 ausgezeichnet wurden.<sup>[11,12]</sup> Ein weiterer großer Vorteil der Verwendung der Massenspektrometrie ist die Tatsache, dass sehr wenig Substanz benötigt wird und die Spektren, vor allem im Vergleich zu NMR-Spektren, so übersichtlich sind, dass auch mehrere Rezeptor-Substrat-Komplexe nebeneinander nachweisbar sind.

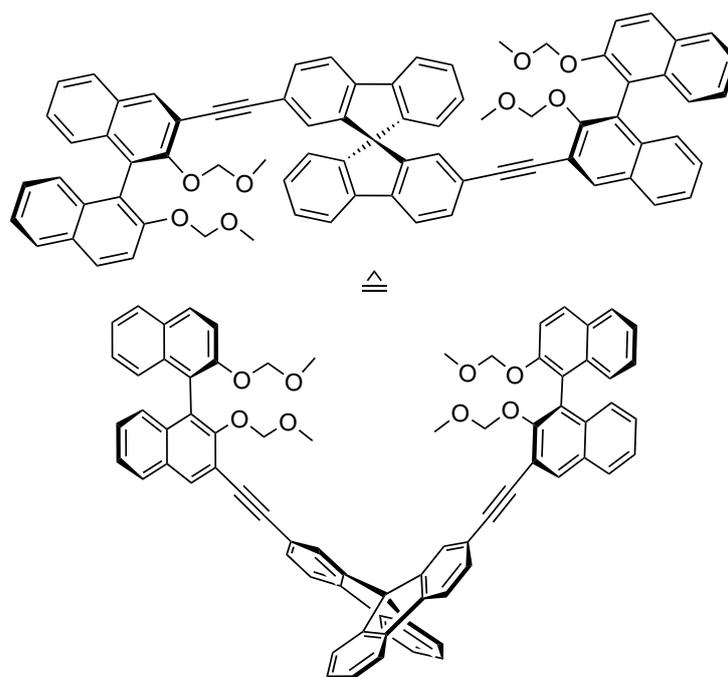
Schon früh wurden zur Evaluierung von Bindungsstärken auch Kalorimeter eingesetzt. *Lavoisier* verwendete zum Beispiel schon 1780 ein Eiskalorimeter zur Bestimmung der metabolischen Wärme von Meerschweinchen.<sup>[13]</sup> Verglichen mit heutigen Methoden war dieses Kalorimeter jedoch noch sehr ungenau. Die für moderne Experimente verwendeten Geräte können in einem großen Temperaturbereich (15–150 °C) sehr genau messen und das Temperierbad auf Abweichungen von unter 100 µK/24 Stunden gehalten werden.<sup>[14]</sup> Ein in der supramolekularen Chemie beliebtes Kalorimeter stellt das isotherme Titrationskalorimeter (ITC, von engl. *Isothermal Titration Calorimeter*) dar, mit dem sämtliche thermodynamische Daten bestimmt werden können.

Neben den experimentellen Analytikmethoden haben sich zudem auch die in den letzten Jahren rasant weiterentwickelten quantenchemischen Methoden als wertvolle Unterstützung erwiesen. Welche Wechselwirkung zum Beispiel den größten Einfluss auf Erkennung und Selektivität in einem Wirt-Gast-System hat, kann für ein gegebenes System schwierig zu bestimmen sein und auch andere experimentell nur schwer zugängliche Größen können mittels quantenchemischer Berechnungen abgeschätzt werden. Zur Unterstützung der Syntheseplanung können außerdem Vorhersagen zur Leistungsfähigkeit potentieller Rezeptoren getroffen werden.

## 2 Motivation und Zielsetzung

Während seiner Untersuchungen des Spirobifluoren-basierten Di[3'-ethynyl-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl]-9,9'-spirobifluoren-Rezeptors (s. Abbildung 2.1) fand *Thiemann* heraus, dass dieser dazu fähig ist, protonierte Aminosäureester zu binden.<sup>[15]</sup> Mithilfe massenspektrometrischer Experimente konnte er zeigen, dass die Wahl der Aminosäure sowie die Wahl der Estergruppe Einfluss auf die Bindungsstärke hat. In seinen weiteren Untersuchungen erhielt er zudem Hinweise auf eine enantioselektive Erkennung der protonierten Aminosäureester. Da die enantioselektive Erkennung chiraler Moleküle eine besondere Herausforderung darstellt, sind die Ergebnisse von *Thiemann* eine sehr interessante Grundlage für die Erforschung der molekularen Erkennung von Aminosäurederivaten.

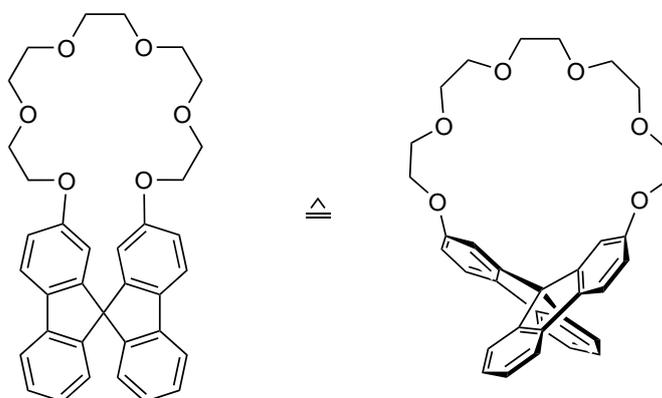
Aufbauend auf den Arbeiten von *Thiemann* konnte *Fiege* herausfinden, dass die enantioselektive Erkennung vermutlich nicht durch die 1,1'-Bi-2-naphthol (BINOL)-Einheiten zustandekommt, sondern durch das chirale disubstituierte 9,9'-Spirobifluoren verursacht wird.<sup>[16]</sup>



**Abbildung 2.1:** Struktur des  $(R_a, S, R_a)$ -Di[3'-ethynyl-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl]-9,9'-spirobifluoren-Rezeptors von *Thiemann*.

## 2 Motivation und Zielsetzung

*Liesenfeld* entwickelte daraufhin einen Rezeptor, der ebenfalls auf das disubstituierte Spirobifluoren als Rückgratmolekül aufbaut.<sup>[17]</sup> Dieses ist direkt über die 2- und 2'-Positionen mit einer Oligoethylenglykolkette überbrückt (s. Abbildung 2.2). Abgesehen vom Fehlen der BINOL-Einheiten besteht der wesentliche Unterschied zu *Thiemanns* Rezeptor darin, dass die Erkennungseinheit nicht mehr offenkettig ist, sondern einen geschlossenen Zyklus darstellt. Damit soll das Prinzip des „Makrozyklischen Effekts“<sup>[18]</sup> ausgenutzt werden, welcher beschreibt, dass zyklische Systeme aufgrund ihrer besseren Präorganisation Gastmoleküle normalerweise besser binden als offenkettige Analoga, da die „Entropiestrafe“ der Zyklusbildung bereits in der Synthese bezahlt wurde. *Liesenfeld* gelang es, diesen Rezeptor enan-

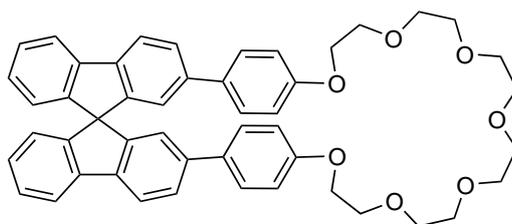


**Abbildung 2.2:** Struktur des 2,2'-([23]Krone-6)-9,9'-spirobifluoren-Rezeptors **11**.

tiomerenrein darzustellen und führte massenspektrometrische Erkennungsversuche mit verschiedenen Aminosäuremethylester-Hydrochloriden in der Gasphase durch. Unter den von ihr angewendeten massenspektrometrischen Methoden (stoßinduzierte Dissoziation (CID, von engl. *Collision Induced Dissociation*), Methode der relativen Peak-Intensität, Enantiomerenmarkierter-Gast-Methode) stellte sich die stoßinduzierte Dissoziation als verlässlichste Methode zur Untersuchung von Bindungsstärken heraus. Dabei ergaben sich Hinweise darauf, dass eine geringe Enantioselektivität des Rezeptors gegenüber den Aminosäuremethylester-Hydrochloriden vorliegen könnte.

Diesen Ergebnissen näher auf den Grund zu gehen, entwickelte sich daher als ein erstes Ziel dieser Arbeit. Kann eine Stereoselektivität reproduziert werden und wie könnte eine stärkere Ausprägung einer Enantioselektivität hervorgerufen werden? Da *Thiemann* in seiner Arbeit einen starken Einfluss der Estergruppen auf die Bindungsstärke feststellen konnte und der Methylester dabei eine eher schwache Wirt-Gast-Bindung hervorrief, drängte sich natürlich die Frage auf, ob auch bei dem überbrückten Spirobifluoren-Rezeptor die Größe und Art der Estergruppe die Bindung und Stereoselektivität beeinflussen kann. Vor allem der Benzylester bewirkte in *Thiemanns* Versuchen eine starke Wirt-Gast-Bindung, weshalb auch in dieser Arbeit die Benzylester der Aminosäuren untersucht werden sollen. Als wei-

tere Estergruppe fiel die Wahl auf den Isopropylester, da auch dieser größer und sterisch anspruchsvoller ist als der Methylester, jedoch anders als der Benzylester keine Aromatizität aufweist und dadurch andere Wechselwirkungen einzugehen vermag. Zusätzlich soll die Synthese des von *Liesenfeld* bereits racemisch dargestellten größeren Spirobifluoren-Rezeptors mit Phenylenspacern (s. Abbildung 2.3) optimiert und der Rezeptor enantiomerenrein synthetisiert werden. Auch dieser soll hinsichtlich seiner Erkennungseigenschaften untersucht

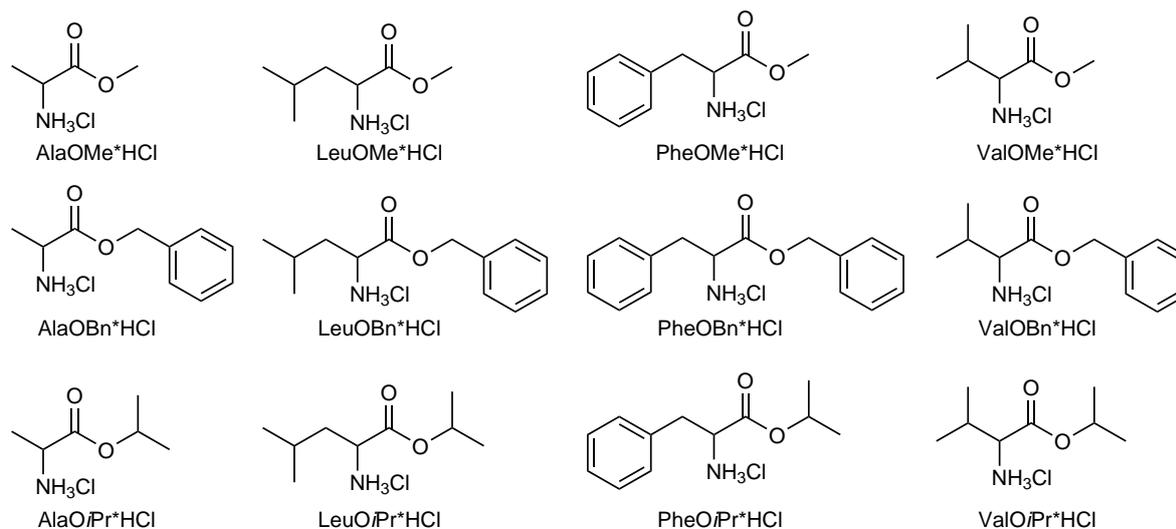


**Abbildung 2.3:** Struktur des 2,2'-([34]Krone-7)-diphenyl-9,9'-spirobifluoren-Rezeptors **12**.

werden, um zum einen den Einfluss der Bindungstaschengröße zu evaluieren und zum anderen herauszufinden, ob das Einbringen einer weiteren aromatischen Gruppe im Rezeptor selbst sich positiv auf die Wirt-Gast-Bindung auswirkt. Vor allem die Kombination mit den Aminosäurebenzylestern scheint hier aufgrund der möglichen  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen vielversprechend. Über die verschiedenen Größen der drei Estergruppen und der beiden Rezeptoren sowie die unterschiedlichen Bindungsmotive sollen Hinweise darauf gefunden werden, welche Wechselwirkung bei der Bindung im Rezeptor den größten Einfluss hat. Diese Erkenntnis spielt für weitere Synthesepfanungen und Rezeptor-Entwicklungen eine große Rolle. Die in dieser Arbeit zu untersuchenden Aminosäureester sind in Abbildung 2.4 dargestellt. Analog zu den von *Liesenfeld* eingesetzten Aminosäuren sollen auch in dieser Arbeit Ester der Aminosäuren Alanin, Leucin, Phenylalanin und Valin verwendet werden. Aufbauend auf *Liesenfelds* Arbeiten sollen die Gasphasen-Bindungsenergien experimentell mithilfe der stoßinduzierten Dissoziations-Methode evaluiert werden.

Da jedoch auch über die Experimente einige Größen nur schwer oder gar nicht zugänglich sind, nimmt neben der massenspektrometrischen Untersuchung die quantenchemische Betrachtung der Wirt-Gast-Komplexe einen weiteren großen Teil dieser Arbeit ein. Das große Problem bei der quantenchemischen Untersuchung der vorgestellten Wirt-Gast-Systeme ist ihre enorme Flexibilität, die das Auffinden des globalen Minimums auf der Energiehyperfläche drastisch erschwert. Trotz der wichtigen Rolle, die die Komplexbildung von Kationen in biologischen und industriellen Prozessen spielt,<sup>[19–22]</sup> sind die theoretischen Methoden zur Reproduzierung oder gar Vorhersage großer, flexibler makrozyklischer Polyether und ihrer supramolekularen Komplexe noch nicht sehr weit ausgereift. Dies liegt unter anderem daran, dass hier gewöhnliche Geometrieoptimierungsmethoden im Allgemeinen versagen, insbesondere bei Strukturen, die größer sind als der [18]Krone-6-Kronenether. Auf Kosten höhe-

## 2 Motivation und Zielsetzung



**Abbildung 2.4:** Übersicht über die in dieser Arbeit verwendeten Aminosäureester-Hydrochloride und ihre Abkürzungen. Ala: Alanin, Leu: Leucin, Phe: Phenylalanin, Val: Valin.

ren Rechenaufwands müssen daher genauere Methoden zur Strukturbestimmung angewendet werden. In früheren Studien verwendete Molekulardynamik- oder statistische Methoden waren auf Näherungen beschränkt, wie beispielsweise empirische Kraftfeld-Methoden<sup>[23,24]</sup>, teilweise kombiniert mit Monte Carlo-Ansätzen<sup>[25,26]</sup>. Zwar wurde vor allem für die Berechnung von Metallionen mit Kronenethern auch die Dichtefunktionaltheorie (DFT, von engl. *Density Functional Theory*) angewendet,<sup>[27]</sup> jedoch sind Studien zu großen Wirt-Gast-Komplexen mit makrozyklischen Bindungsmotiven rar. Die Arbeitsgruppe um *Klopper* führte beispielsweise *ab initio*-quantenchemische Berechnungen von Komplexen substituierter Kronenether ([2]Pseudorotaxanen) mit sekundären Ammoniumionen durch.<sup>[28]</sup> Sie verwendeten einen genetischen Algorithmus zur Generierung von Startgeometrien für anschließende Strukturoptimierungen auf TPSS<sup>[29]</sup>/def2-TZVP<sup>[30–32]</sup>-Niveau. Strukturverfeinerungen sowie Berechnungen zur relativen Stabilität der Komplexe wurden auf *Møller-Plesset*-Störungstheoretischem Niveau zweiter Ordnung (MP2) und Spinkomponenten-skaliertem MP2-Niveau (SCS-MP2<sup>[33]</sup>, (SCS von engl. *Spin-Component Scaled*)) durchgeführt. So konnte zwar eine hohe Genauigkeit erreicht werden, jedoch ist diese Prozedur extrem rechenintensiv und insbesondere für größere Systeme sind SCS-MP2-Optimierungen mit limitierten Rechenkapazitäten nicht anwendbar.

Aus diesem Grund ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit, eine Methodik zu entwickeln, mit der solche flexiblen supramolekularen Komplexe in einem guten Kompromiss aus Geschwindigkeit und Genauigkeit zuverlässig beschrieben werden können. Mit solch einer Methode können die experimentellen Ergebnisse erklärt und Bindungsmodelle aufgestellt werden.

Ein weiterer sehr wichtiger Grund für die Verwendung quantenchemischer Methoden zeigt

sich bei der Betrachtung der Syntheserouten. Die mehrstufigen Synthesen der Rezeptor-Moleküle wie auch die experimentelle Bestimmung der Bindungsenergien sind sehr zeit- und substanzaufwändig. Auch wenn die Berechnung hochflexibler großer Strukturen deutlich aufwändiger ist als die Berechnung starrer Systeme, ist sie doch immer noch um ein Vielfaches schneller und kostengünstiger als die Synthese der jeweiligen Rezeptoren. Die Quantenchemie kann daher auch in der Syntheseplanung wertvolle Beiträge liefern, da die Synthese möglicher Rezeptor-Strukturen erst nach erfolgreichem Durchlaufen eines quantenchemischen Screenings erforderlich ist und so mehrstufige Synthesen eingespart werden können.

Da die Rezeptoren letztendlich auch Anwendung in Lösung finden sollen, ist die Evaluation der Bindungseigenschaften unter Berücksichtigung von Solvationseffekten essentiell und soll daher in dieser Arbeit ebenfalls betrachtet werden. Eine hochsensitive Methode zur Bestimmung thermodynamischer Daten von Bindungsvorgängen in Lösung stellt die isotherme Titrationskalorimetrie dar. Die Etablierung dieses Analytikgerätes in unserem Arbeitskreis und seine Verwendung für die Untersuchung der Rezeptor-Komplexe ist daher ein weiteres Ziel dieser Arbeit.



# 3 Synthesen

## 3.1 Synthese der Spirobifluoren-Rezeptoren

Die in dieser Arbeit untersuchten Spirobifluoren-Rezeptoren basieren auf dem 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren **6**, welches im Arbeitskreis bereits als vielseitiges Strukturelement bekannt ist,<sup>[15,17,34]</sup> da die starre Struktur günstig ist, um einen konformativen Kollaps zu vermeiden. Zudem ist eine gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln gegeben. Als Ausgangssubstanz für die Synthese diente das kommerziell erhältliche 2-Aminobiphenyl (s. Abbildung 3.1). Wie bereits von *Clarkson* und *Gomberg* durchgeführt,<sup>[35]</sup> wurde in einem ersten Schritt mittels einer *Sandmeyer*-ähnlichen Reaktion das 2-Iodbiphenyl **1** dargestellt. Da *Sto-be* herausfand, dass geringe Mengen an Iod förderlich für die folgende Reaktion sind, wurde das 2-Iodbiphenyl nicht weiter gereinigt, sondern direkt für die sich anschließende *Grignard*-Reaktion mit 9-Fluorenol zum 9-(2-Biphenyl)-9-fluorenol **2** eingesetzt. Die folgende

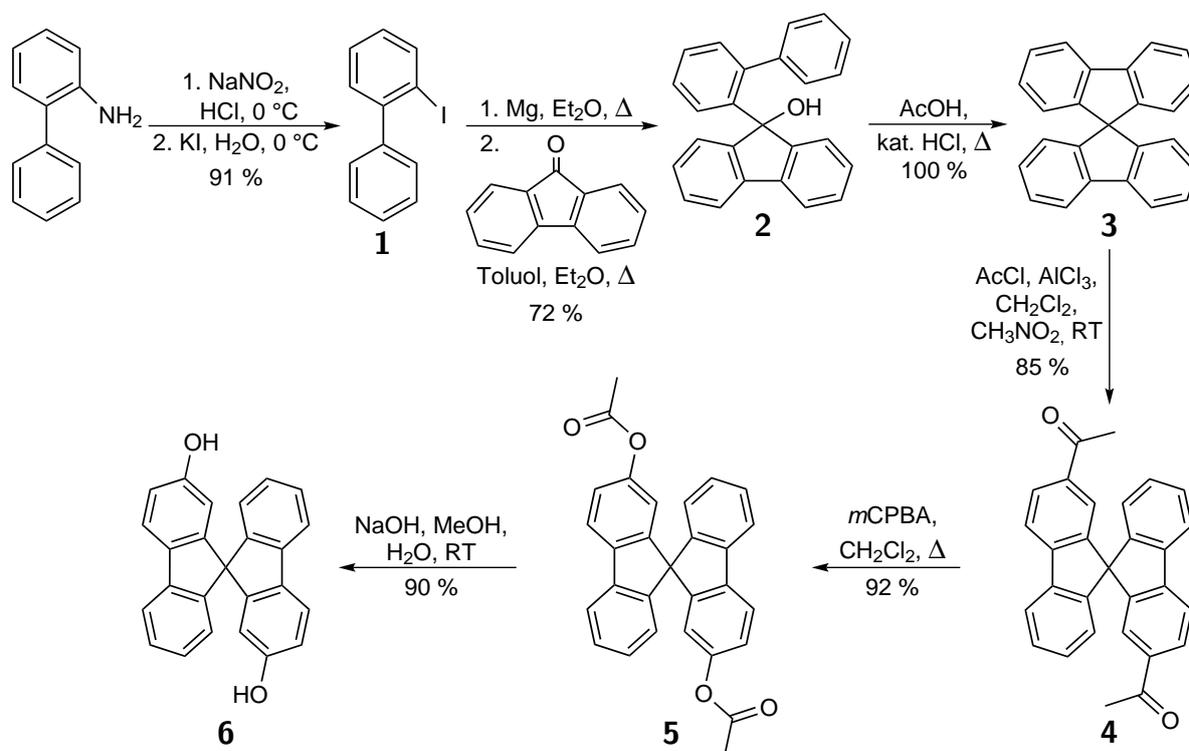


Abbildung 3.1: Synthese von 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren **6**.

### 3 Synthesen

säurekatalysierte Zyklisierung führt schließlich zum 9,9'-Spirobifluoren **3**. Bei diesem Schritt konnte eine Steigerung auf eine quantitative Ausbeute erreicht werden.

Die Difunktionalisierung zum 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren **6** wurde in drei Synthesestufen erreicht (s. Abbildung 3.1). Im ersten Schritt wurde das 9,9'-Spirobifluoren **3** in einer doppelten Aluminium(III)chlorid-katalysierten *Friedel-Crafts*-Acylierung zum 2,2'-Diacetyl-9,9'-spirobifluoren **4** umgesetzt, welches in einer *Baeyer-Villiger*-Oxidation weiter zum 2,2'-Diessigsäureester-9,9'-spirobifluoren-2,2'-diylester **5** oxidiert wurde. Die Ausbeute konnte in diesem Schritt von 73 %<sup>[36]</sup> auf 92 % gesteigert werden. Nach alkalischer Hydrolyse wurde schließlich das 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren **6** erhalten.

Da in dieser Arbeit enantiomerenreine Spirobifluoren-Rezeptoren synthetisiert werden sollten, musste in einem Schritt der Synthese eine Enantiomerentrennung stattfinden. Hier bietet sich das 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren nicht nur deshalb an, weil es das Rückgrat aller hier untersuchten Rezeptoren darstellt, sondern vor allem auch, weil *Stobe* in ihren Arbeiten eine sehr gute Racematspaltung mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC, von engl. *High Performance Liquid Chromatographie*) entwickelt hat.<sup>[34]</sup> Die Trennung läuft an einer DIACEL CHIRALPAK<sup>®</sup>IA-Säule mit einem Lösungsmittelgemisch von Chloroform/Isopropanol 95:5. Auch das in dieser Arbeit synthetisierte 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren wurde nach diesem Verfahren von *Schneider* im HPLC-Pool des *Kekulé*-Instituts getrennt und in den weiteren Reaktionen eingesetzt. Für beide Enantiomere betrug der Enantiomerenüberschuss jeweils mehr als 99,9 %. Ab diesem Schritt wurden die Synthesen ausgehend von beiden Spirobifluoren-Enantiomeren durchgeführt.

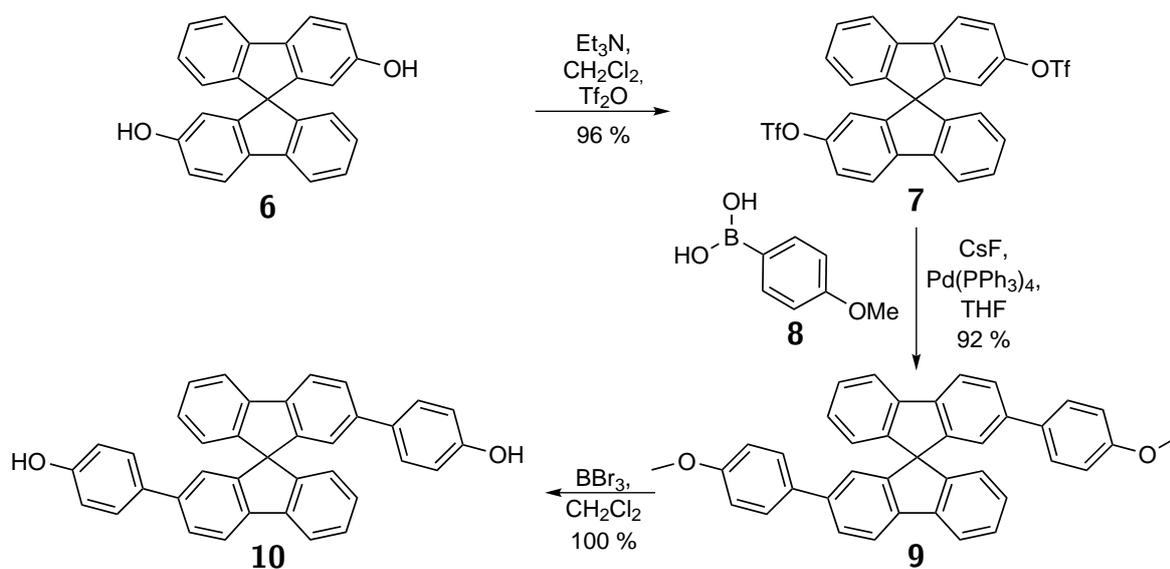
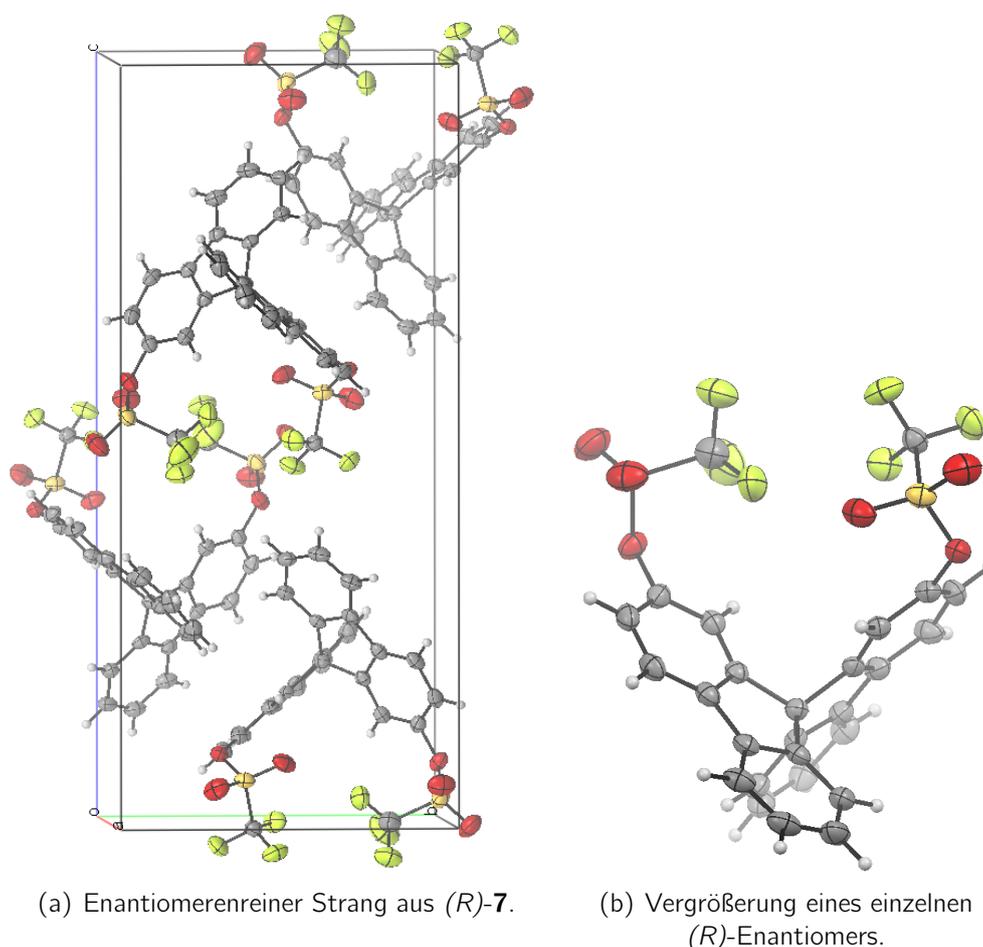


Abbildung 3.2: Synthese des 2,2'-Di(4-hydroxyphenyl)-9,9'-spirobifluorens **10**.

Die Einführung des Phenylspacers erfolgte über eine doppelte *Suzuki*-Kreuzkupplung mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator (s. Abbildung 3.2). Hierfür wurden zuerst die Hydroxygruppen mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Triflatgruppen überführt, um gute Ausgangsgruppen für die oxidative Addition zu erhalten. Ausschnitte aus der Kristallstruktur des (*R*)-2,2'-Di(trifluormethylsulfonyl)-9,9'-spirobifluorens (*R*)-**7** sind in Abbildung 3.3 zu sehen. Die aus den HPLC-Trennungen erwartete Konfiguration des Enantiomers konnte darüber bestätigt werden. Es ist gut zu erkennen, dass in der Kristallstruktur immer abwechselnd Spirobifluoren-Grundgerüst an Spirobifluoren-Grundgerüst und Triflatgruppe an Triflatgruppe packt, um die Wechselwirkungen im Kristall zu optimieren.



**Abbildung 3.3:** Ausschnitte aus der Kristallstruktur des (*R*)-2,2'-Di(trifluormethylsulfonyl)-9,9'-spirobifluorens (*R*)-**7**. Grau: Kohlenstoff, Rot: Sauerstoff, Orange: Schwefel, Gelb: Fluor, Weiß: Wasserstoff.

Nach der Einführung der Triflatgruppen wurde das 2,2'-Di(4-methoxyphenyl)-9,9'-spirobifluoren **9** über eine *Suzuki*-Kupplung mit der 4-Methoxyphenylboronsäure **8** als Kupplungspartner erhalten. Diese wurde über eine *Grignard*-Reaktion aus 4-Bromanisol und Trimethylborat hergestellt (s. Abbildung 3.4). Es folgte eine quantitative Hydrolyse der Methoxy-

### 3 Synthesen

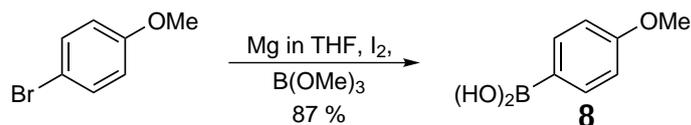


Abbildung 3.4: Synthese der 4-Methoxyphenylboronsäure.

gruppen mit Bortribromid zum 2,2'-Di(4-hydroxyphenyl)-9,9'-spirobifluoren **10**.

Sowohl der letzte Schritt der Synthese des kleineren Spirobifluoren-Rezeptors als auch der des Rezeptors mit Phenylenspacern basiert auf dem Mechanismus der nukleophilen Substitution mit Oligoethylenglykol-di-*p*-toluolsulfonat (s. Abbildung 3.5). Dabei ist besonders auf eine hohe Verdünnung und langsames Zutropfen zu achten, um eine ungewollte Oligomerisierung zu verhindern und den gewünschten intramolekularen Ringschluss nach erfolgreicher erster Verknüpfung der Reaktionspartner zu erreichen.

Im Vergleich zu eigenen vorhergehenden Arbeiten sowie Arbeiten von *Liesenfeld* wurde diese Synthese leicht modifiziert, um die Ausbeuten zu verbessern. Angelehnt an die Arbeiten von *Linder*<sup>[37]</sup> für den Ringschluss im 4-Formylbenzo[21]krone-7 wurde dabei in der Synthese des 2,2'-([34]Krone-7)-diphenyl-9,9'-spirobifluorens **12** das als Templat dienende zugefügte Kaliumiodid gegen Kaliumtetrafluoroborat ausgetauscht. Da die Löslichkeit der Kaliumverbindung im aprotischen Lösungsmittel durch das Tetrafluoroboratanion gegenüber dem Iodid begünstigt ist, sollte das Kaliumkation als Templatsubstanz für die Bildung des Oligoethylenglykolzyklus besser zur Verfügung stehen. Zudem wurde anstatt auf Dimethylformamid (DMF) auf Acetonitril als Lösungsmittel zurückgegriffen. Da so die Ausbeute nur

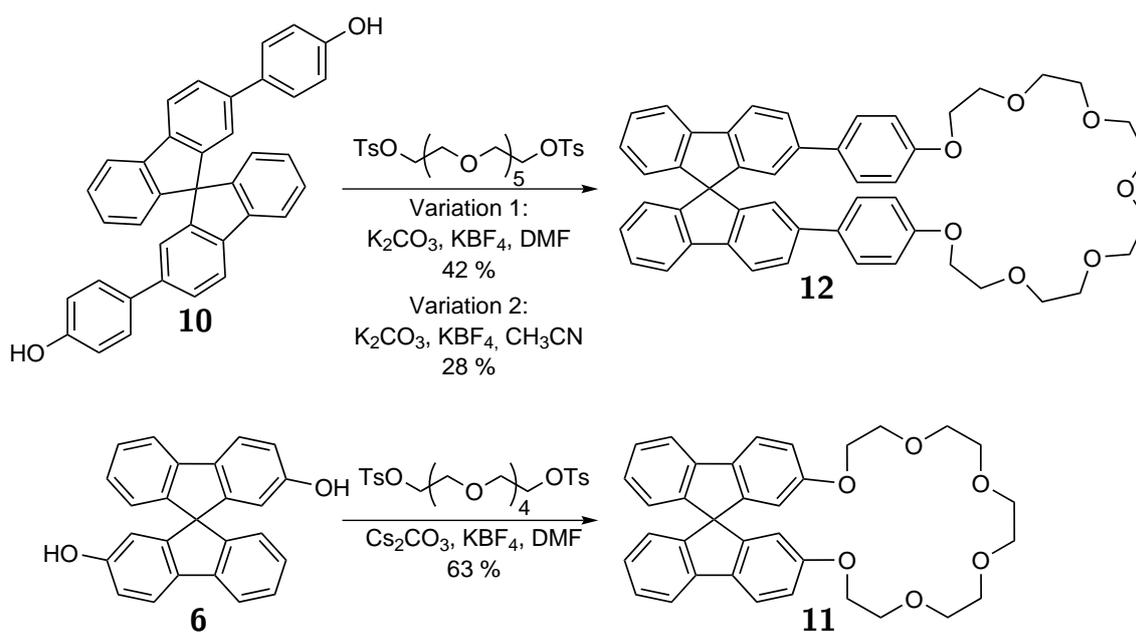


Abbildung 3.5: Synthese der Spirobifluoren-Rezeptoren.

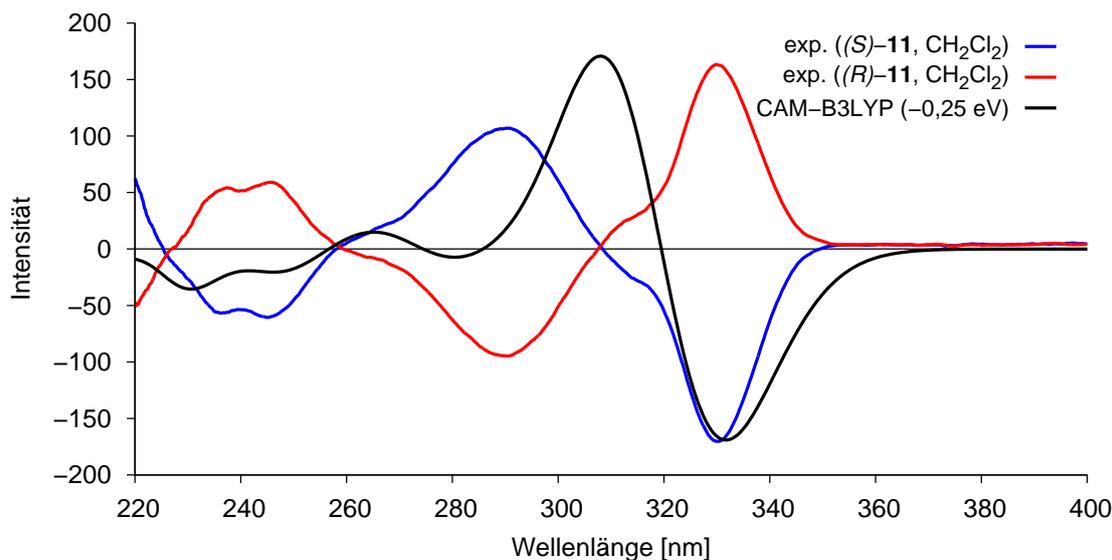
28 % betrug und damit im gleichen Bereich wie die Ausbeute von *Liesenfeld* (30 %) lag, wurde als Lösungsmittel wieder Dimethylformamid verwendet, jedoch weiterhin Kaliumtetrafluoroborat anstelle von Kaliumiodid eingesetzt. Mit diesem Ansatz konnte die Ausbeute auf 42 % erhöht und der 2,2'-([34]Krone-7)-diphenyl-9,9'-spirobifluoren-Rezeptor **12** das erste Mal enantiomerenrein dargestellt werden.

Bei der Synthese des schon von *Liesenfeld* enantiomerenrein hergestellten 2,2'-([23]Krone-6)-9,9'-spirobifluoren-Rezeptors **11** wurde zudem die Base Kaliumcarbonat gegen Cäsiumcarbonat ausgetauscht. Die Präorganisation des Oligoethylenglykols sollte dadurch noch weiter verbessert werden, da das Cäsiumkation größer ist als das Kaliumkation und den Hohlraum des Rezeptors besser ausfüllt. Da die Löslichkeit des Cäsiumcarbonats in Dimethylformamid bereits ausreichend ist, war die Verwendung des Tetrafluoroborats als Gegenion nicht notwendig. Auf diese Weise konnte die Ausbeute von 50 % auf 63 % erhöht werden.

Es stellte sich dabei heraus, dass eine Verlängerung der Reaktionszeit auf mehr als 24 Stunden bei keinem der Rezeptoren zu einer Verbesserung der Ausbeute führte. Zudem verlief die säulenchromatographische Reinigung am besten, wenn neutrales Aluminiumoxid als stationäre Phase verwendet wurde.

Die Überprüfung der Enantiomerenreinheit der Rezeptoren erfolgte durch Drehwertbestimmung. Die Drehwerte der kleinen Rezeptoren sind komplementär und stimmen mit denen von *Liesenfeld*<sup>[17]</sup> überein. Für den zuvor noch nicht enantiomerenrein dargestellten großen Rezeptor wurden zusätzlich zu den Drehwerten für beide Enantiomere CD-Spektren (CircularDichroismus) aufgenommen. Diese sind in Abbildung 3.6 zu sehen. Die Spektren der beiden Enantiomere sind nahezu perfekt spiegelbildlich. Zur Überprüfung der absoluten Konfiguration wurde das ECD-Spektrum (Elektronisches CD-Spektrum) des (*S*)-Rezeptors berechnet, welches ebenfalls in Abbildung 3.6 dargestellt ist. Dazu wurde die von der *Grimme*-Gruppe entwickelte vereinfachte zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie sTD-DFT<sup>[38-40]</sup> (von engl. simplified *Time-Dependent Density Functional Theory*) mit dem DFT-Hybridfunktional CAM-B3LYP<sup>[41]</sup> und dem def2-TZVP-Basisatz verwendet. Die theoretischen Spektren wurden mittels *Gaussian*-Verbreiterung der berechneten Rotationsstärken erhalten. Das berechnete Spektrum wurde anhand der energetisch niedrigsten Bande im UV-Vis-Spektrum um 0,25 eV rotverschoben. Ein Vergleich der Spektren zeigt, dass die Übereinstimmung mit den gemessenen Werten des (*S*)-Enantiomers sehr gut ist. Die beobachtbaren Verschiebungen zwischen berechnetem und gemessenem Spektrum sind konsistent im UV-Vis- und CD-Spektrum. Dadurch konnte die absolute Konfiguration des Rezeptors nochmal unabhängig bestätigt werden.

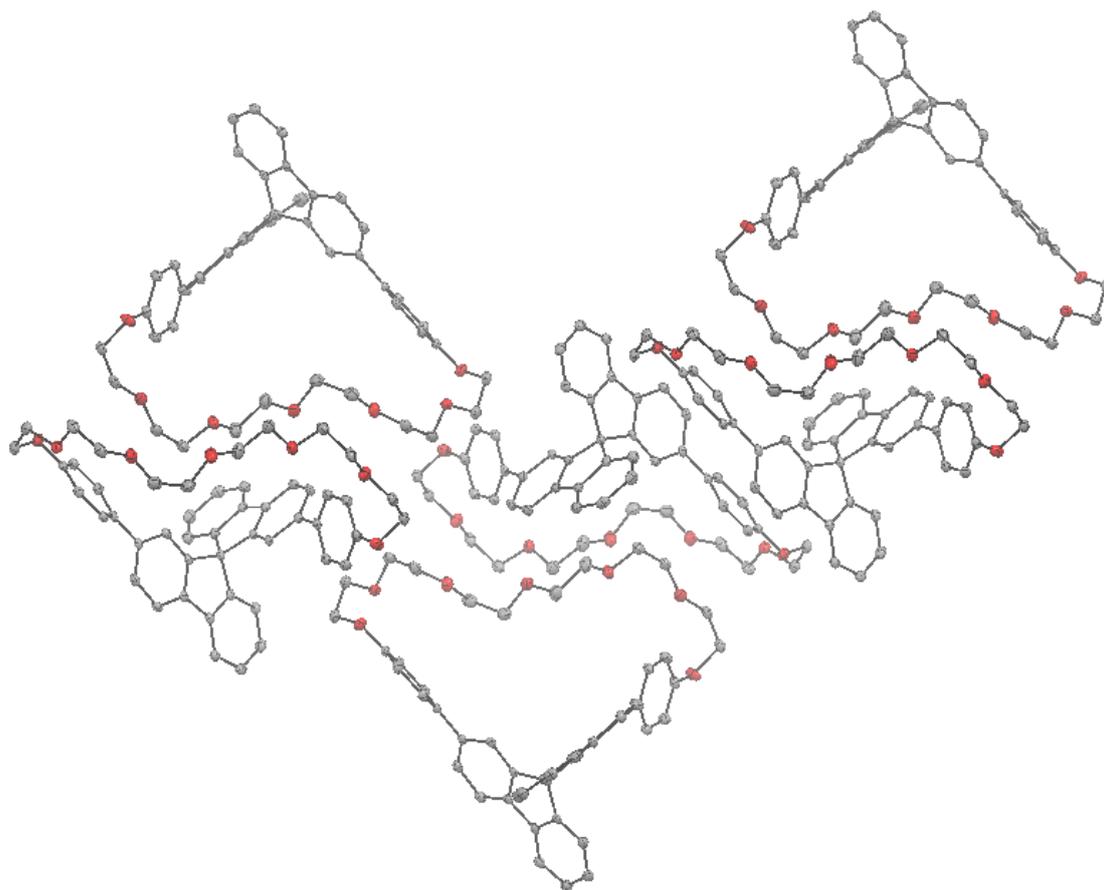
### 3 Synthesen



**Abbildung 3.6:** Experimentelle CD-Spektren der Rezeptoren (*R*)- und (*S*)-**12** sowie das berechnete ECD-Spektrum von (*S*)-**12**.

Weiterhin wurden Kristallisationsversuche mit den enantiomerenreinen und racemischen Rezeptoren durchgeführt. Wie *Liesenfeld* bereits feststellte, kristallisieren die racemischen Rezeptoren besser als die enantiomerenreinen Rezeptoren. So ist auch für den großen Rezeptor die Kristallisation des racemischen Rezeptors gelungen, nicht aber für die einzelnen Enantiomere. Die Kristallstruktur des racemischen Rezeptors **12** ist in Abbildung 3.7 zu sehen. Anhand der Anordnung der Moleküle ist auch die Begründung für dieses Verhalten ersichtlich. So sind (*R*)- und (*S*)-Enantiomer abwechselnd gestapelt, um eine optimale Packung zu erhalten. Die Oligoethylenglykolketten nehmen eine gewellte Konformation ein, wodurch der Hohlraum verkleinert wird und die Rezeptor-Moleküle sich gut ineinander verzahnen können.

Beide Rezeptoren konnten über diese Wege enantiomerenrein dargestellt werden, der größere Rezeptor **12** dabei zum ersten Mal. Die Ausbeuten beider Rezeptoren konnten zudem über Modifikationen des Synthesewegs deutlich erhöht werden. Die Gesamtausbeute für Rezeptor **11** beträgt über alle sieben Stufen ausgehend von 2-Aminobiphenyl 29 % und für Rezeptor **12** über alle zehn Stufen 17 %. Ausgehend vom 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren konnte die Ausbeute für Rezeptor **12** im Vergleich zu *Liesenfeld* sogar nicht unerheblich von 20 % auf 37 % gesteigert werden.



(a) Racemischer Strang aus Rezeptor **12**.



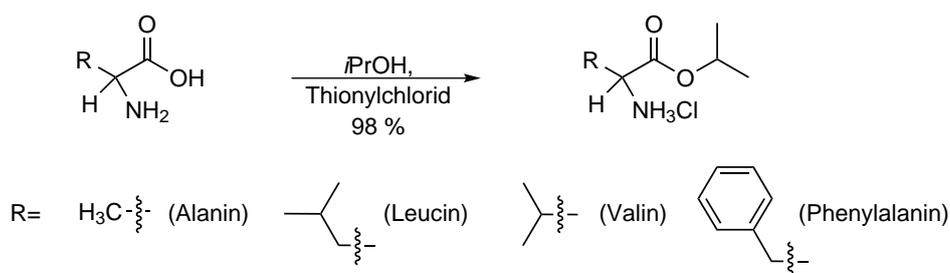
(b) Vergrößerung eines einzelnen Rezeptor-Moleküls, hier das (*R*)-Enantiomer.

**Abbildung 3.7:** Ausschnitte aus der Kristallstruktur des (*rac*)-2,2'-([34]Krone-7)-diphenyl-9,9'-spirobifluorens **12**. Grau: Kohlenstoff, Rot: Sauerstoff, Weiß: Wasserstoff.

### 3.2 Synthese der Aminosäureester-Gastmoleküle

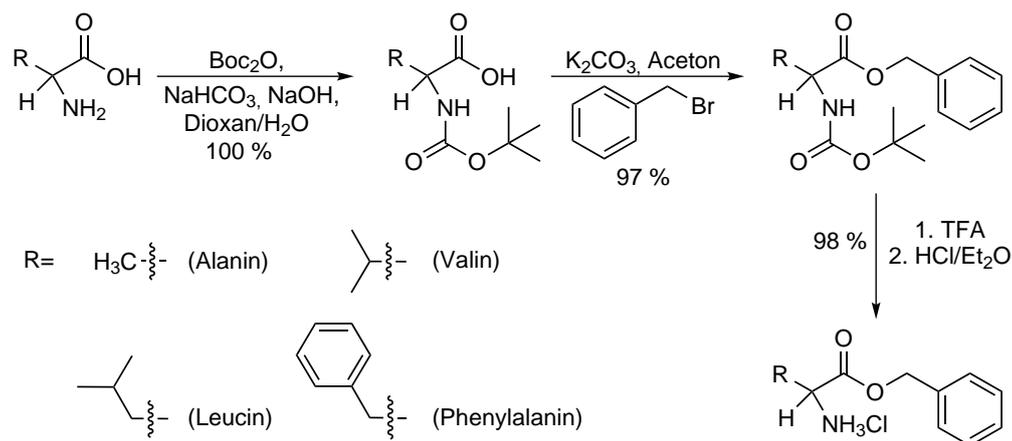
Da die Aminosäureester-Hydrochloride teilweise nicht kommerziell erhältlich waren oder dies mit einem großen finanziellen Aufwand verbunden gewesen wäre, wurden die Aminosäurebenzyl- und -isopropylester-Hydrochloride selber synthetisiert. Die Aminosäuremethylester-Hydrochloride waren noch von den Arbeiten von *Liesenfeld* im Arbeitskreis vorhanden und konnten direkt für die Bindungsanalysen eingesetzt werden.

Die Aminosäureisopropylester-Hydrochloride wurden analog zu den von *Liesenfeld* synthetisierten Aminosäuremethylester-Hydrochloriden mittels einer klassischen Veresterungsreaktion über die Säurechloride<sup>[17,42]</sup> dargestellt (s. Abbildung 3.8). Dazu wurde die entsprechende Aminosäure in Isopropanol gelöst und mit Thionylchlorid als Katalysator unter Wärmeeinfluss verestert. Das Isopropanol diente dabei gleichzeitig als Lösungsmittel und Reagenz, sodass kein Nebenprodukt entstehen konnte. Das restliche Lösungsmittel wurde nach der Reaktion unter vermindertem Druck entfernt. Diese Prozedur hat entscheidene Vorteile. Zum einen erhält man durch die Verwendung des Thionylchlorids bei der Veresterung direkt das gewünschte Hydrochlorid. Zum anderen sind außer dem gewünschten Produkt nur noch das entstehende Schwefeldioxid und das restliche Lösungsmittel im Reaktionsgemisch vorhanden, welche im Vakuum rückstandslos entfernt werden können, sodass eine weitere Reinigung des Produktes entfallen kann. Hinzu kommt, dass die Veresterung von Aminosäuren mit Thionylchlorid racemisierungsfrei verläuft.<sup>[43,44]</sup>



**Abbildung 3.8:** Synthese der Aminosäureisopropylester-Hydrochloride.

Es lag nahe, auch die Aminosäurebenzylester-Hydrochloride über diesen Syntheseweg herzustellen. Hier ergab sich jedoch das Problem, dass der Benzylalkohol aufgrund des hohen Siedepunktes von 206 °C trotz mehrtägiger Behandlung am Hochvakuum nicht vollständig entfernt werden konnte. Auch der Versuch, den Benzylalkohol über andere Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan zu schleppen, missglückte. Daher wurde versucht, das gewünschte Produkt mit Diethylether oder Petrolether auszufällen, doch auch dies führte nicht zum Erfolg. Für die Darstellung der Aminosäurebenzylester-Hydrochloride wurde sich daher für einen Umweg über eine *tert*-Butyloxycarbonyl-Schützung (*Boc*-Schutzgruppe) und an-



**Abbildung 3.9:** Synthese der Aminosäurebenzylester-Hydrochloride.

schließender Veresterung mit Benzylbromid entschieden (s. Abbildung 3.9). Die Schützung der Aminfunktion ist zum einen wichtig, um die Reaktion des primärenamins mit dem Benzylbromid und zum anderen die intermolekulare Amidierung nach der Veresterung der Carbonsäure zu verhindern. Auch bei dieser Art der Veresterung ist bekannt, dass keine Racemisierung der Aminosäure stattfindet.<sup>[45]</sup>

Die *Boc*-Schützungen verliefen quantitativ. Da die *Boc*-geschützte Aminosäuren teilweise bereits im Arbeitskreis vorhanden waren, mussten nur die Synthesen für (*L*)-Alanin, (*D*)-Leucin und (*D*)-Valin durchgeführt werden. Nach der anschließenden erfolgreichen Veresterung, die mit Ausbeuten von bis zu 97 % verlief, wurde die *Boc*-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure abgespalten und der entstehende freie Aminosäureester nachfolgend mit Salzsäure in Diethylether als Aminosäurebenzylester-Hydrochlorid ausgefällt.

Die Reinheit der Produkte wurde mittels NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Drehwertmessung überprüft.

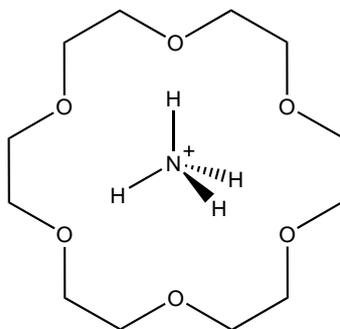
Auf diese Weise konnten alle sechzehn Aminosäurebenzyl- bzw. Aminosäureisopropylester-Hydrochloride erfolgreich synthetisiert werden.



## 4 Auswahl der quantenchemischen Methodik

Für eine sinnvolle quantenchemische Betrachtung der Wirt-Gast-Komplexe ist es notwendig, gründliche Methodentests durchzuführen, um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten und gleichzeitig das Kosten-Güte-Verhältnis zu berücksichtigen.

Da die zu untersuchenden Spirobifluoren-Komplexe sehr groß und zudem konformativ sehr flexibel sind, wird die computergestützte Analyse sehr rechenintensiv. Die Auswahl der quantenchemischen Methodik erfolgte daher zunächst an einem kleineren Referenzsystem, bei welchem wichtige Bindungsmotive beibehalten wurden. Dazu wurde ein Komplex aus einem [18]Krone-6-Kronenether als Wirt und einem Ammoniumion als Gast ausgewählt (s. Abbildung 4.1). Für die Strukturoptimierungen wurde die Dichtefunktionaltheorie verwendet, welche den de facto-Standard der molekularen Quantenchemie großer Systeme darstellt und dafür bekannt ist, molekulare Strukturen gut wieder zu geben. <sup>[46,47]</sup>



**Abbildung 4.1:** Struktur des als Referenz dienenden [18]Krone-6-Kronenether-Ammonium-Komplexes.

### 4.1 Grundlagen der Dichtefunktionaltheorie

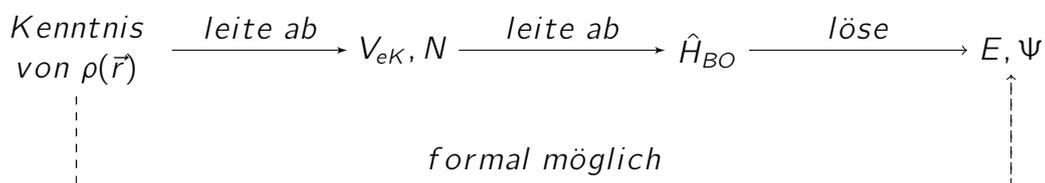
Die Dichtefunktionaltheorie ist eine sehr robuste Methode. Im Bereich kovalent gebundener Systeme existieren keine gravierenden Ausreißer, sodass die Interpretation der Ergebnisse auf ein solides Fundament aufbaut. In relativ kurzer Zeit liefert sie vernünftige Ergebnisse. Grimme hat zudem gezeigt, dass mit dispersionskorrigierter Dichtefunktionaltheorie (DFT-D)

## 4 Auswahl der quantenchemischen Methodik

auch intermolekulare Bindungen rigider Komplexe gut beschrieben werden können, die für Standard-DFT problematisch sind.<sup>[46]</sup>

Der Grundgedanke der Dichtefunktionaltheorie besteht darin, die  $N$ -Elektronen-Wellenfunktion durch eine einfachere Größe, die Elektronendichte  $\rho(\vec{r})$ , zu ersetzen. Diese hängt unabhängig von der Systemgröße nur von den drei Raumkoordinaten ab und nicht wie die Wellenfunktion-basierten Theorien von drei Variablen pro Elektron. Die heute bekannte Dichtefunktionaltheorie wurde Mitte der 60er Jahre von *Hohenberg* und *Kohn* entwickelt und baut auf den zwei *Hohenberg-Kohn*-Theoremen<sup>[48-51]</sup> auf.

Das erste *Hohenberg-Kohn*-Theorem besagt, dass es zu einem externen Potential  $V_{ext}$  (bis auf eine Konstante) nur eine einzige Elektronendichteverteilung  $\rho(\vec{r})$  gibt (s. Abbildung 4.2).



**Abbildung 4.2:** Schematische Darstellung des ersten Hohenberg-Kohn-Theorems.

Dadurch existiert eine eindeutige Korrelation zwischen der Grundzustandsdichte und der exakten Grundzustandsenergie. Das konkrete Funktional  $E_{HK}[\rho(\vec{r})]$  ist jedoch nicht bekannt. Nach dem zweiten *Hohenberg-Kohn*-Theorem kann das Variationsprinzip bei der Berechnung der Energie angewendet werden. Das bedeutet, dass die exakte Energie  $E_0$  des elektronischen Grundzustandes eine untere Schranke darstellt:

$$E_{HK}[\rho(\vec{r})_{Test}] \geq E_0 \quad (4.1)$$

Bis zu diesem Punkt kommt die Dichtefunktionaltheorie ohne Orbitale aus.

### 4.1.1 Kohn-Sham-Ansatz

Da das exakte Dichtefunktional nicht bekannt ist, besteht die Hauptaufgabe der Dichtefunktionaltheorie darin, eine gute Approximation zu finden. Angelehnt an die *Hartree-Fock*-Theorie kann der Energieausdruck in Teile aufgespalten werden, die als Funktion der Elektronendichte geschrieben werden können:

$$E[\rho] = V_{KK} + V_{eK}[\rho] + J[\rho] + T[\rho] + E'_{XC}[\rho] \quad (4.2)$$

Die Berechnung der Kern-Kern-Abstoßung  $V_{KK}$  ist im Rahmen der *Born-Oppenheimer*-Näherung möglich. Die Kern-Elektron-Anziehung

$$V_{eK}[\rho] = - \sum_A Z_A \int \rho(\vec{r}) r_A^{-1} d\vec{r} \quad (4.3)$$

und die *Coulomb*-Energie

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \sum_{ij} \langle ij | ij \rangle = \frac{1}{2} \iint \rho(\vec{r}_1) \rho(\vec{r}_2) r_{12}^{-1} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (4.4)$$

können wie angegeben berechnet werden. Der Ausdruck für die kinetische Energie  $T[\rho]$  sowie für Austausch- und Korrelationsenergie  $E'_{XC}[\rho] = K[\rho] + C[\rho]$  ist jedoch unbekannt.

Erst durch den Ansatz von *Kohn* und *Sham* wurde die Dichtefunktionaltheorie zu einer für Berechnungen effektiv anwendbaren Methode. Sie betrachteten ein fiktives Modellsystem unabhängiger Teilchen, das die gleiche Elektronendichte wie das reale System hat. Durch die Wiedereinführung von Orbitalen durch *Kohn* und *Sham* in Analogie zur *Hartree-Fock*-Methode wird die Elektronendichte als Quadratsumme der *Kohn-Sham*-Orbitale berechnet:

$$\rho_{KS}(\vec{r}) = \sum_i^N |\psi_i(\vec{r})|^2 \equiv \rho_0(\vec{r}) \quad (4.5)$$

Die Wellenfunktion eines solchen Systems besteht aus einer einzelnen *Slater*-Determinante, auch *Kohn-Sham*-Determinante genannt.

Man erhält so die *Kohn-Sham*-Energie

$$E[\rho] = V_{KK} + V_{eK}[\rho] + J[\rho] + T_s[\rho] + E_{XC}[\rho]. \quad (4.6)$$

Dabei ist  $T_s[\rho]$  die kinetische Energie nicht wechselwirkender Teilchen und der Austausch-Korrelations-Term  $E_{XC}[\rho] = E'_{XC}[\rho] + T[\rho] - T_s[\rho]$  enthält den fehlenden Teil der kinetischen Energie.

Der Nachteil der Wiedereinführung der Orbitale liegt darin, dass die Anzahl der Variablen wie bei den wellenfunktionsbasierten Theorien wieder auf  $3N$  ansteigt, sodass der rechnerische Aufwand bei der *Hartree-Fock*-Methode und der Dichtefunktionaltheorie ähnlich ist. Die Dichtefunktionaltheorie hat gegenüber der *Hartree-Fock*-Methode jedoch den großen Vorteil, dass Korrelationseffekte mit einbezogen werden, wenn die Approximation des Austausch-Korrelations-Funktionalen genügend genau ist. Theoretisch könnte die Dichtefunktionaltheorie sogar die exakte Energie liefern, würde man  $E_{XC}[\rho]$  eines Systems kennen. Da dies jedoch nicht der Fall ist, wurden verschiedene Ansätze gemacht, das Austausch-Korrelations-Funktional anzunähern.

### 4.1.2 Hierarchie der Dichtefunktionalnherungen

Mittlerweile gibt es in der Dichtefunktionaltheorie eine große Anzahl verschiedener Funktionale, die mit unterschiedlichen Zielsetzungen entwickelt worden sind. Auch wenn die Dichtefunktionaltheorie im Gegensatz zur wellenfunktionsbasierten Theorie nicht systematisch verbessert werden kann, wurde von *Perdew* die sogenannte *Jacobs-Leiter*<sup>[52]</sup> eingeführt, anhand derer die Güte der Dichtefunktionale klassifiziert wird. Je höher der Rang in dieser Leiter, desto mehr Informationen des Systems werden im Dichtefunktional verarbeitet und umso aufwändiger wird die Berechnung. In vielen Fällen steigt die Genauigkeit mit dem Rang der *Jacobs-Leiter*, jedoch kann dies aufgrund der fehlenden Systematik nicht garantiert werden. Im Folgenden werden die verschiedenen Klassen kurz vorgestellt.

#### 4.1.2.1 LDA-Funktionale

Die einfachste Näherung ist die lokale Dichtenäherung (LDA, von engl. *Local Density Approximation*). Dabei werden Austausch- und Korrelationspotentiale als Funktion einer sich nur langsam ändernden Elektronendichte zusammengefasst, deren Eigenschaften durch das homogene Elektronengas genähert werden können. LDA-Funktionale können daher gut für die Beschreibung metallischer Systeme verwendet werden, da diese dem homogenen Elektronengas ähnlich sind. Für die Beschreibung molekularer Strukturen sind LDA-Funktionale jedoch oft nicht geeignet, da sie dazu tendieren, die Bindungsenergien zu überschätzen. Ein Beispiel für ein LDA-Funktional ist das VWN-Funktional<sup>[53]</sup> von *Vosko, Wilk* und *Nusair*.

#### 4.1.2.2 GGA-Funktionale

Das größte Problem der LDA-Funktionale ist die fehlende Fähigkeit, stark variierende Dichten innerhalb eines Moleküls adäquat zu beschreiben. Erweitert man die LDA-Funktionale um die Abhängigkeit von den Gradienten der Elektronendichte, gelangt man zu den GGA-Funktionalen (von engl. *Generalized Gradient Approximation*). Diese stellen für molekulare Systeme bereits eine starke Verbesserung im Vergleich zu LDA dar. GGA basiert auf der LDA-Beschreibung, die um einen Verbesserungsfaktor  $F_{xc}^{GGA}$  erweitert wird, welcher sowohl von der Elektronendichte als auch von deren Gradienten abhängt:

$$E_{xc}^{GGA} = \int \rho E_{xc}^{LDA}[\rho] F_{xc}^{GGA}[\rho, \nabla \rho] dr \quad (4.7)$$

Bekannte GGA-Funktionale sind z.B. das B88-Austausch-Funktional<sup>[54]</sup> von *Becke* und das LYP-Korrelations-Funktional<sup>[55]</sup> von *Lee, Yang* und *Parr* sowie die Kombination aus beidem, die das BLYP-Funktional bildet. Sehr bekannt ist außerdem das PBE-Austausch-Korrelations-Funktional<sup>[56,57]</sup> von *Perdew, Becke* und *Ernzerhof*.

### 4.1.2.3 Meta-GGA-Funktionale

Meta-GGA-Funktionale beziehen zusätzlich höhere Ableitungen der Dichte ein und stehen auf der dritten Stufe der *Jacobs*-Leiter. Dem Verbesserungsfaktor wird mindestens die zweite Ableitung der Dichte,  $\nabla^2\rho$ , hinzugefügt. Dieser ist jedoch oft numerisch instabil, sodass er häufig durch die kinetische Orbitalenergiedichte ersetzt wird. Meta-GGA-Funktionale sind in vielen Fällen genauer als GGA-Funktionale, dennoch kann dies nicht verallgemeinert werden und die Verbesserung von GGA zu meta-GGA ist deutlich geringer als von LDA zu GGA. Das wohl bekannteste Funktional dieser Klasse ist das TPSS-Funktional<sup>[29]</sup> von *Tao, Perdew, Staroverov* und *Scuseria*.

### 4.1.2.4 Hybridfunktionale

Die Feststellung, dass Trends in der Energieberechnung bei *Hartree-Fock* und DFT oft gegenläufig sind, führte zu einem weiteren Ansatz. Dabei wurden beide Methoden kombiniert, wobei die Gewichtung über einen Parameter im Austauschfunktional erfolgt. Den (semi-)lokalen (meta-)GGA-Funktionalen werden dabei nicht-lokale Informationen hinzugefügt, die auf besetzten *Kohn-Sham*-Orbitalen basieren. Daraus ergeben sich die sogenannten Hybridfunktionale. Das B3LYP-Funktional von *Becke, Lee, Yang* und *Parr* ist hierbei das wohl bekannteste Beispiel. Es gibt aber noch eine Reihe weiterer Hybridfunktionale, wie beispielsweise PW6B95<sup>[58]</sup>, TPSSh<sup>[29]</sup> und PBE0<sup>[59]</sup>.

Viele Hybridfunktionale liefern deutlich bessere Ergebnisse als GGA- oder meta-GGA-Funktionale. Allerdings sollte angemerkt werden, dass sich der Rechenaufwand drastisch erhöht.

### 4.1.2.5 Doppelhybridfunktionale

Doppelhybridfunktionale beschreiben die fünfte und damit höchste Sprosse der *Jacobs*-Leiter. Die Idee dabei ist es, virtuelle *Kohn-Sham*-Orbitale mit zu berücksichtigen. Dafür wird ein Teil der Korrelationsenergie mithilfe der *Møller-Plesset*-Störungstheorie zweiter Ordnung berechnet und die *Kohn-Sham*-Orbitale aus einer vorhergehenden Hybridfunktionalberechnung verwendet. Ein Beispiel für diese Funktionalklasse ist das B2PLYP-Funktional<sup>[60]</sup>. Doppelhybridfunktionale sind in der Regel relativ genau für Reaktionsenergien und grundlegende Moleküleigenschaften<sup>[61]</sup>, sind allerdings aufgrund des MP2-Anteils für große Moleküle zu rechenintensiv sowie für Moleküle, in denen  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung eine Rolle spielt, eher ungeeignet<sup>[62]</sup>.

### 4.2 Dispersionskorrigierte Dichtefunktionaltheorie

Da langreichweitige dispersive Wechselwirkungen in der Standard-Dichtefunktionaltheorie nicht berücksichtigt werden, werden vor allem nicht-kovalent gebundene Systeme häufig schlecht beschrieben. Um dieses Problem zu umgehen, sind verschiedene Ansätze entwickelt worden, die das asymptotische Verhalten korrekt beschreiben.<sup>[63–65]</sup> In dieser Arbeit wird die von *Grimme* etablierte empirische Dispersionskorrektur mit *Becke-Johnson*-Dämpfung (DFT-D3(BJ))<sup>[66–69]</sup> verwendet, welche im Folgenden ausführlicher erläutert wird.

Unter Einbeziehung der Dispersionskorrektur ist die resultierende Gesamtenergie  $E_{ges}$  gegeben durch

$$E_{ges} = E_{KS} + E_{disp}, \quad (4.8)$$

wobei  $E_{KS}$  die *Kohn-Sham*-Energie und  $E_{disp}$  den Dispersionskorrektur-Term darstellt. Der Korrektur-Term  $E_{disp}$  wird durch einen Zwei- und einen Dreizentren-Term beschrieben, wobei der größte Beitrag aus dem Zweizentren-Term (Gl. 4.9) kommt:

$$E_{disp}^{(2)} = - \sum_A \sum_{B>A} \sum_{n=6,8} s_n \frac{C_n^{AB}}{r_{AB}^n + f_{dämpf}^{BJ}(r_{AB}^0)^n} \quad (4.9)$$

Es wird über alle Atompaaire  $AB$  im System summiert, wobei  $r_{AB}$  der internukleare Abstand und  $C_n^{AB}$  der Dispersionskoeffizient  $n$ ter-Ordnung ist. Die  $s_n$  sind globale Skalierungsfaktoren.  $s_6$  wird gewöhnlich auf eins gesetzt, um das korrekte asymptotische Verhalten sicherzustellen,  $s_8$  wird hingegen für jedes Funktional an Referenzsystemen angepasst. Die ungeraden Terme der Dispersionskoeffizienten verschwinden aufgrund der Annahme, dass die wechselwirkenden Systeme sphärisch sind. Außerdem werden Terme mit  $n > 8$  nicht mehr mit einbezogen, um die Stabilität bei komplizierteren Systemen zu bewahren.  $f_{dämpf}^{BJ}(r_{AB}^0)$  beschreibt die Dämpfungsfunktion nach *Becke* und *Johnson*, die zum einen dafür benötigt wird, Fast-Singularitäten für Atompaaire bei kleinem Abstand  $r_{AB}$  und zum anderen Doppelzählungseffekte bei mittleren Abständen zu vermeiden, da die Dichtefunktionaltheorie in diesem Bereich einen Teil der Korrelationsenergie berücksichtigt.

Die Dispersionskoeffizienten werden mit Hilfe der zeitabhängigen Dichtefunktionaltheorie (TD-DFT, von engl. *Time-Dependent Density Functional Theory*) berechnet. Dabei wird der  $C_6^{AB}$ -Koeffizient mit Hilfe der *Casimir-Polder*-Formel<sup>[70]</sup> für ausgewählte Referenzsysteme ermittelt:

$$C_6^{AB} = \frac{3}{\pi} \int_0^\infty \alpha^A(i\omega) \alpha^B(i\omega) d\omega \quad (4.10)$$

$\alpha(i\omega)$  gibt die gemittelte Dipolpolarisierbarkeit mit imaginärer Frequenz  $\omega$  an. Die Koeffizi-

enten höherer Ordnung werden rekursiv berechnet. Da der Beitrag eines Atoms zum Dispersionskoeffizienten von der chemischen Umgebung abhängt, werden koordinationszahlabhängige Dispersionskoeffizienten durch entsprechende Wahl der Referenzsysteme verwendet. In diesen wird die Änderung der Polarisierbarkeit aufgrund von Bindungsbildungen berücksichtigt.

Die Dämpfungsfunktion von *Becke* und *Johnson* geht in der Form

$$f_{dämpf}^{BJ}(r_{AB}^0) = a_1 r_{AB}^0 + a_2 \quad (4.11)$$

ein. Die beiden Parameter  $a_1$  und  $a_2$  sind freie Fit-Parameter, die von *Becke* und *Johnson* eingeführt wurden.  $r_{AB}^0$  bezeichnet *Cut-Off*-Radien, die in Abhängigkeit der Dispersionskoeffizienten berechnet werden:

$$r_{AB}^0 = \sqrt{\frac{C_8^{AB}}{C_6^{AB}}} \quad (4.12)$$

Diese Art der Dämpfungsfunktion hat den Vorteil, dass für räumlich sehr nahe, z.B. direkt gebundene Atumpaare, die Dispersionsenergie einen konstanten Beitrag zur Korrelationsenergie liefert. Dieses Verhalten ist physikalisch fundierter als bei Dämpfungsfunktionen, wie sie im ursprünglichen DFT-D-Schema verwendet wurden, da diese für  $r_{AB} \rightarrow 0$  gegen null konvergieren und somit zu unphysikalischen repulsiven Kräften führen können.

Der Dreizentren-Term unterscheidet sich vom Zweizentren-Term, da die Winkel  $\theta_a$ ,  $\theta_b$  und  $\theta_c$ , die durch  $r_{AB}$ ,  $r_{BC}$  und  $r_{CA}$  geformt werden, berücksichtigt werden müssen. Zudem ist er weniger langreichweitig als der Zweizentren-Term. Der Dreizentren-Term ergibt sich zu

$$E_{disp}^{(3)} = - \sum_A \sum_{B>A} \sum_{C>B} (\bar{r}_{ABC}) S_9 \frac{C_9^{ABC} (3 \cos \theta_a \cos \theta_b \cos \theta_c + 1)}{(r_{AB} r_{BC} r_{CA})^3} f_{dämpf}(\bar{r}_{ABC}) \quad (4.13)$$

als Summe über alle Tripel. Der Dispersionskoeffizient  $C_9^{ABC}$  wird dabei durch

$$C_9^{ABC} \approx -\sqrt{C_6^{AB} C_6^{AC} C_6^{BC}} \quad (4.14)$$

genähert. Im Dreizentren-Term wird die Dämpfungsfunktion  $f_{dämpf}(\bar{r}_{ABC})$  von *Chai* und *Head-Gordon*<sup>[71]</sup> verwendet:

$$f_{dämpf}(\bar{r}_{ABC}) = \frac{1}{1 + 6(r_{ABC}/(s_{r,n} r_{ABC}^0))^\gamma} \quad (4.15)$$

$r_{ABC}$  ist dabei das geometrische Mittel der paarweisen Atomabstände und  $r_{ABC}^0$  beschreibt die gemittelten *Cut-Off*-Radien.  $\gamma$  ist eine Konstante.

## 4 Auswahl der quantenchemischen Methodik

---

Aus den Gleichungen (4.13) und (4.14) geht hervor, dass der Dreizentren-Term repulsiv für Systeme mit Winkeln unter  $90^\circ$  ist. Für Anordnungen mit größerem Winkel ist der Dreizentren-Term zwar kleiner, dafür aber attraktiv.

### 4.3 Berechnung thermodynamischer Eigenschaften

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu experimentellen Resultaten zu erzielen, ist es wichtig, nicht nur die elektronischen Energien, sondern auch thermodynamische Funktionen zu betrachten. In der *Born-Oppenheimer*-Näherung wird die elektronische Energie für eine feste Kernkonformation berechnet, obwohl für alle gebundenen Moleküle eine Nullpunktschwingung existiert, welche das niedrigste Schwingungsniveau darstellt. Um die gesamte Energie am absoluten Nullpunkt ( $T=0$  K) zu erhalten, muss folglich die Nullpunktenergie mit berücksichtigt werden. Im Allgemeinen wird für molekulare Schwingungen die Näherung des quantenmechanischen harmonischen Oszillators angenommen. Die Nullpunktenergie  $E_{NP}$  ergibt sich dann zu

$$E_{NP} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N-6} \hbar \omega_i \quad (4.16)$$

mit

$$\omega_i = \sqrt{\frac{k_i}{\mu_i}}. \quad (4.17)$$

$\hbar$  bezeichnet das reduzierte *Plancksche* Wirkungsquantum,  $\omega_i$  die *ite* Eigenfrequenz,  $k_i$  die Kraftkonstante der Bindung und  $\mu_i$  die reduzierte Masse. Die Schwingungsentropie kleiner Schwingungsfrequenzen wird jedoch in der Näherung des harmonischen Oszillators nicht akkurat beschrieben.<sup>[72,73]</sup> Daher wird in dieser Arbeit ein Ansatz von *Grimme* verwendet, in dem die Beiträge kleiner Schwingungsfrequenzen zur Entropie durch die korrespondierende Rotationsentropie ersetzt werden.<sup>[46]</sup> Für jede Normalmode wird das Trägheitsmoment  $I$  für einen starren Rotator berechnet:

$$I = \frac{h}{8\pi^2\omega} \quad (4.18)$$

Um diese Größe für kleine  $\omega$ , also große  $I$ , auf einen sinnvollen Wert zu reduzieren, wird das durchschnittliche Trägheitsmoment  $I_d$  verwendet, um ein effektives Trägheitsmoment

$$I' = \frac{II_d}{I + I_d} \quad (4.19)$$

zu definieren, mit dessen Hilfe die Rotationsentropie für kleine Frequenzen berechnet wird. Für eine nahtlose Interpolation zwischen der Rotationsbetrachtung und der harmonischen Betrachtung der Schwingungen werden die Schwingungsentropie  $S_{vib}$  und die Rotations-

tropie  $S_{rot}$  mit der Wichtungsfunktion  $w(\omega)$  von *Head-Gordon*<sup>[71]</sup> (Gl. 4.21) kombiniert:

$$S = w(\omega)S_{vib} + [1 - w(\omega)]S_{rot} \quad (4.20)$$

$$w(\omega) = \frac{1}{1 + (\omega_{grenz}/\omega)^4} \quad (4.21)$$

Der Standardwert für die Grenzfrequenz  $\omega_{grenz}$  liegt bei  $100 \text{ cm}^{-1}$ . Durch diesen Ansatz wird die Interpolation zwischen der harmonischen Schwingungsentropie für  $\omega \gg \omega_{grenz}$  und einer reinen Rotationsentropie für kleine  $\omega$  sichergestellt.

### 4.4 Geometrie des Referenzsystems

Aufgrund der hohen Flexibilität von Kronenether-Komplexen und deren Derivaten ist es notwendig, Strukturoptimierungen ausgehend von einer großen Anzahl verschiedener Startstrukturen durchzuführen, um die Wahrscheinlichkeit für das Auffinden des globalen Minimums zu erhöhen. Generell gibt es viele Möglichkeiten, um solche Startstrukturen zu erzeugen. Gewöhnlich geschieht dies mit Methoden auf niedrigem quantenchemischen Niveau oder empirischen Kraftfeldern, beispielsweise kombiniert mit Monte Carlo-Techniken oder genetischen Algorithmen.<sup>[74]</sup>

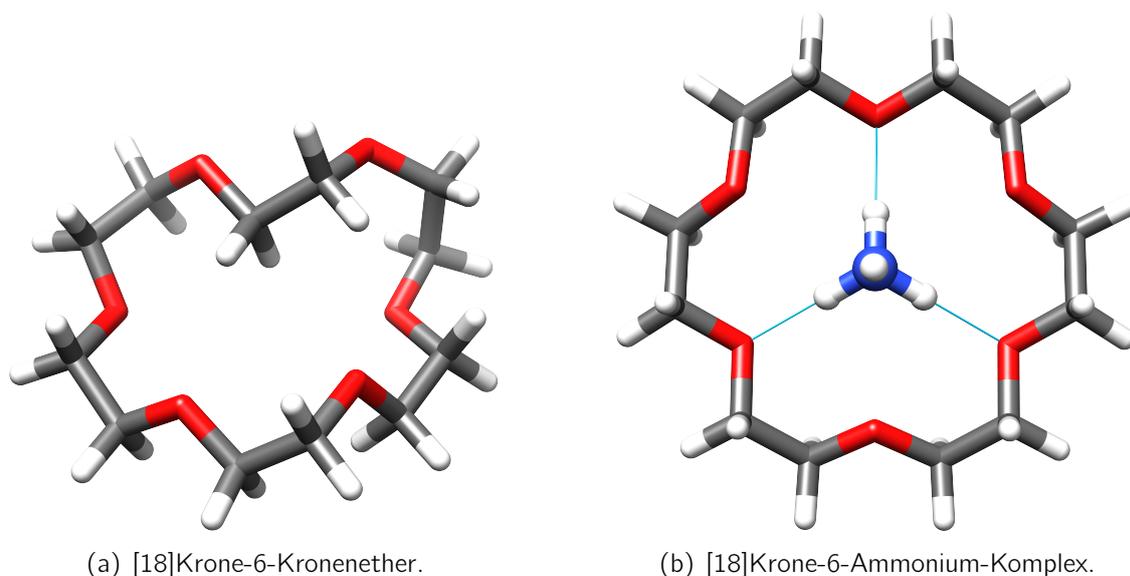
Dementsprechend wurden in dieser Arbeit die Geometrien des [18]Krone-6-Kronenethers sowie des Kronenether-Ammonium-Komplexes ausgehend von verschiedenen Strukturen optimiert. Beim gewählten Referenzsystem wurden die Startstrukturen aufgrund der überschaubaren Größe komplett per Hand erstellt. Dabei wurde darauf geachtet, beim [18]Krone-6-Kronenether sowohl komplett symmetrische als auch unsymmetrische Startstrukturen zu verwenden.

Basierend auf existierenden theoretischen Studien<sup>[46,47]</sup> wurden die Geometrieoptimierungen mit dem meta-GGA-Funktional TPSS in Kombination mit der D3-Dispersionskorrektur mit *Becke-Johnson*-Dämpfung und def2-TZVP-Basissatz<sup>[30-32]</sup> durchgeführt. Es wurden keine Symmetriebeschränkungen festgelegt und die Endstrukturen wurden mittels Schwingungsanalyse als Minima bestätigt. Für alle DFT-Berechnungen wurde die RI-Näherung<sup>[75]</sup> (von engl. *Resolution of Identity*) sowie die zugehörigen Hilfsbasissätze<sup>[76]</sup> verwendet.

Die optimierten Strukturen des freien [18]Krone-6-Kronenethers und des [18]Krone-6-Ammonium-Komplexes sind in Abbildung 4.3 zu sehen.

Die Struktur des freien [18]Krone-6 ähnelt der von *Al-Kathani* und *Al-Jallal* gefundenen Struktur<sup>[77,78]</sup> mit zwei Sauerstoffatomen, die in die Kavität zeigen sowie vier nach außen

## 4 Auswahl der quantenchemischen Methodik



**Abbildung 4.3:** TPSS-D3(BJ)-optimierte Strukturen des [18]Krone-6-Kronenethers und des [18]Krone-6-Kronenether-Ammonium-Komplexes.

zeigenden Sauerstoffatomen. Wie erwartet ist die Komplexgeometrie mit dem Ammoniumion im Zentrum des [18]Krone-6 symmetrischer als die des freien Kronenethers.

Die Strukturparameter beider Substanzen sind in Tabelle 4.1 aufgeführt. Für Optimierungen mit und ohne D3-Korrektur sind die Abweichungen zum Experiment<sup>[79,80]</sup> angegeben. Beide Methoden geben das Experiment gut wieder, wobei die dispersionskorrigierte Optimierung etwas bessere Resultate liefert.

**Tabelle 4.1:** Berechnete und experimentell mittels Kristallstrukturanalyse bestimmte<sup>[79,80]</sup> Strukturparameter von [18]Krone-6 (18K6) sowie des [18]Krone-6-Komplexes mit  $\text{NH}_4^+$ . Die Strukturoptimierungen wurden mit dem def2-TZVP-Basissatz durchgeführt.

		TPSS-D3(BJ) <sup>[a]</sup>	TPSS <sup>[a]</sup>	exp. <sup>[a]</sup>
18K6	C-O [Å]	1,427 (0,3)	1,427 (0,3)	1,423
	C-C [Å]	1,519 (0,6)	1,521 (0,7)	1,510
	C-O-C [°]	113,9 (1,0)	114,0 (1,1)	112,8
	C-C-O [°]	110,8 (1,4)	110,7 (1,3)	109,3
18K6+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	C-O [Å]	1,436 (1,3)	1,437 (1,4)	1,417
	C-C [Å]	1,510 (1,3)	1,514 (1,6)	1,490
	C-O-C [°]	112,2 (0,4)	112,5 (0,2)	112,7
	C-C-O [°]	108,8 (0,1)	109,0 (0,3)	108,7

In Klammern: Abweichung vom Experiment in %. [a] Durchschnittliche Werte.

## 4.5 Bindungsenergie des Referenzsystems

Nachdem die Struktur des Referenzsystems bestimmt wurde, galt es, eine Methode zu finden, die möglichst genaue Bindungsenergien liefert.

Nach der Geometrieoptimierung des Referenzsystems wurden im nächsten Schritt die Gesamtenergien mit verschiedenen DFT-Methoden mit def2-QZVP-Basissatz<sup>[31,32]</sup> bestimmt. Sieben repräsentative Dichtefunktionale wurden ausgewählt, um möglichst verschiedene Ansätze von Dichtefunktionalen abzudecken. Als Standard-GGA-Methode wurde das PBE-Funktional gewählt und als meta-GGA-Funktional TPSS. B3LYP und PBE0 waren die Wahl für die Hybrid-GGA-, PW6B95 und TPSSh für die Hybrid-meta-GGA- sowie B2PLYP für die Doppelhybrid-Methodik. Zusätzlich wurden Energien auf störungstheoretischem (SCS-)MP2/def2-TZVP, (SCS-)MP2/def2-QZVP sowie auf *Coupled Cluster-CCSD(T)*<sup>[81]</sup>/def2-TZVP-Niveau berechnet (CCSD(T): Coupled Cluster Singles-and-Doubles mit störungstheoretischer Abschätzung der Triples). Bei den drei letztgenannten Methoden wurde die *frozen core*-Näherung<sup>[82]</sup> angewendet. Im Rahmen der verfügbaren Rechenkapazitäten war es nicht möglich, Berechnungen auf CCSD(T)/def2-QZVP-Niveau durchzuführen, da bereits das Referenzsystem zu groß war. Aus diesem Grund wurden die (SCS-)MP2-Energien zum kompletten Basissatzlimit (CBS, von engl. Complete Basis Set limit) extrapoliert. Darauf aufbauend wurde eine Zweipunkt-Analyse<sup>[83–85]</sup> durchgeführt und so trotz der limitierten Rechenkapazitäten sehr genaue Referenzwerte ermittelt. Diese extrapolierten CCSD(T)/CBS-Bindungsenergien wurden im weiteren als interne Referenz verwendet, um die Güte der anderen Methoden für die Wirt-Gast-Komplexe zu bewerten.

Bedingt durch das unterschiedliche Konvergenzverhalten der *Hartree-Fock*-Energie und der MP2-Korrelationsenergie mit der Basissatzgröße, mussten die entsprechenden Einzelpunktenergien separat extrapoliert werden:

$$E_{MP2}^{CBS(TQ)} = E_{HF}^{CBS(TQ)} + E_{MP2,corr}^{CBS(TQ)} \quad (4.22)$$

Für die jeweiligen Basissatzextrapolationen wurden folgende Formeln von *Halkier*<sup>[86,87]</sup> verwendet:

$$E_{HF}^{CBS(TQ)} = \frac{E_{HF}^{def2-QZVP} \cdot e^{1,63 \cdot Q} - E_{HF}^{def2-TZVP} \cdot e^{1,63 \cdot T}}{e^{1,63 \cdot Q} - e^{1,63 \cdot T}} \quad (4.23)$$

$$E_{MP2,corr}^{CBS(TQ)} = \frac{E_{MP2,corr}^{def2-TZVP} \cdot T^3 - E_{MP2,corr}^{def2-QZVP} \cdot Q^3}{T^3 - Q^3} \quad (4.24)$$

Dabei beschreiben  $T$  und  $Q$  die Kardinalszahlen des jeweiligen Basissatzes. Die nachfolgende

## 4 Auswahl der quantenchemischen Methodik

Zweipunkt-Analyse wurde wie folgt durchgeführt:

$$\Delta E^{CBS(TQ)} = E_{CCSD(T)}^{def2-TZVP} + \left( E_{MP2}^{CBS(TQ)} - E_{MP2}^{def2-TZVP} \right) \quad (4.25)$$

Diese Beziehung kann angewendet werden, da das Konvergenzverhalten von *Coupled Cluster* und MP2 sehr ähnlich ist.<sup>[88]</sup> Die Extrapolationsprozedur wurde für beide Fragmente sowie den Komplex separat ausgeführt. Die Bindungsenergie wurde anschließend mit den extrapolierten Energien berechnet:

$$\Delta E_{Bindung} = \Delta E_{Komplex}^{CBS(TQ)} - \left( \Delta E_{Fragment1}^{CBS(TQ)} + \Delta E_{Fragment2}^{CBS(TQ)} \right) \quad (4.26)$$

Es wurde keine Basissatzextrapolation für die Dichtefunktionale durchgeführt, da der Unterschied zwischen def2-TZVP und def2-QZVP klein ist (etwa 1 kJ/mol), was mit der generell beobachteten geringen Basissatzabhängigkeit von DFT-Energien gut übereinstimmt. Zudem liegt der Basissatzsuperpositionsfehler (BSSE, von engl. *Basis Set Superposition Error*) für def2-TZVP bei nur 3 kJ/mol und ist nahezu null für def2-QZVP (s. Tabelle 4.2). Zur Berechnung der Basissatzsuperpositionsfehler diente die *Counterpoise*-Methode von *Boys* und *Bernardi*<sup>[89]</sup>.

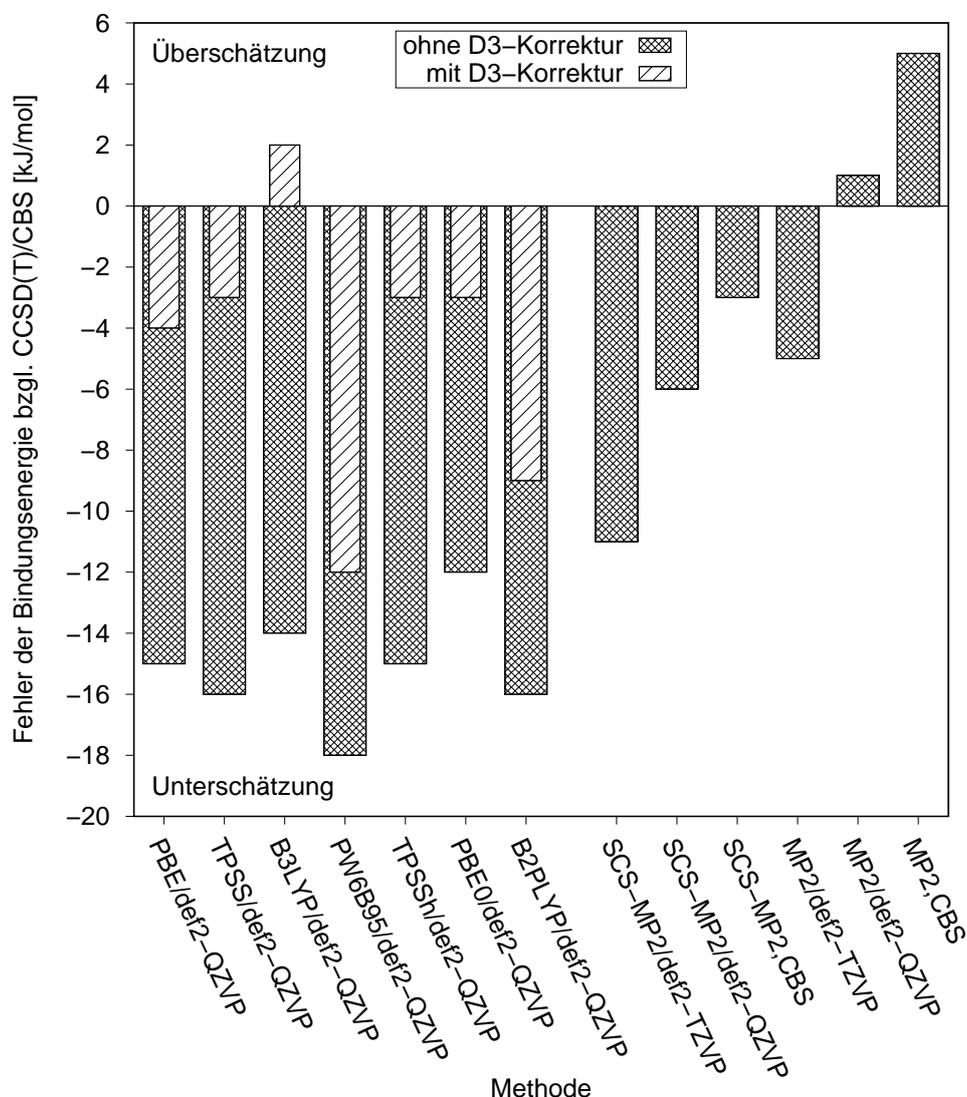
**Tabelle 4.2:** Basissatzsuperpositionsfehler aller getesteten Funktionale mit def2-TZVP- und def2-QZVP-Basissatz (in kJ/mol).

Funktional	def2-TZVP	def2-QZVP
PBE	3,8	0,4
TPSS	3,3	0,5
B3LYP	3,2	0,2
PW6B95	3,0	0,2
TPSSh	3,0	0,4
PBE0	2,9	0,2
B2PLYP	2,5	0,1

Für eine bessere Vergleichbarkeit mit experimentellen thermodynamischen Daten wurden Schwingungsberechnungen durchgeführt, um Nullpunktenergien und Schwingungsbeiträge zur Enthalpie zu erhalten. Um konsistent mit den Geometrieoptimierungen zu bleiben, wurde hierfür die TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP-Methode verwendet. Die Differenz zwischen Bindungsenergie und Bindungsenthalpie beträgt für den [18]Krone-6-Ammonium-Komplex lediglich 8 kJ/mol, was verglichen mit der gesamten Bindungsenergie von -314 kJ/mol (CCSD(T)/CBS) verhältnismäßig klein ist.

Die Abweichungen der resultierenden BSSE-korrigierten Bindungsenergien von der extrapo-

lierten CCSD(T)/CBS-Referenz sind in Abbildung 4.4 gezeigt. In dieser Abbildung sind auch die Beiträge der Dispersionskorrektur der DFT-Berechnungen explizit aufgeführt.



**Abbildung 4.4:** Abweichungen der Bindungsenergien von  $\text{NH}_4^+$  mit [18]Krone-6 mit allen getesteten Methoden in kJ/mol im Vergleich zur extrapolierten CCSD(T)/CBS-Referenz.

Insgesamt erzeugen alle verwendeten DFT-Methoden Bindungsenergien, die relativ nah an der CCSD(T)-Referenz liegen. Ein klarer Trend in den Ergebnissen ist sichtbar: Alle DFT-Methoden unterschätzen die Bindungsenergie verglichen mit der internen Referenz, mit Ausnahme von B3LYP. Anders als erwartet folgt die Güte der Funktionale nicht der *Jacobs*-Leiter. Das Doppelhybridfunktional B2PLYP hat die zweitgrößte Abweichung von der Referenz, obwohl es den höchsten Rang auf der *Jacobs*-Leiter hat. Auch das PW6B95-Hybrid-meta-GGA-Funktional unterschätzt die Bindungsenergie um 12 kJ/mol. Die besten Resultate werden mit dem Hybridfunktional B3LYP erhalten, welches die Bindungsenergie verglichen mit dem *Coupled Cluster*-Ergebnis um nur 2 kJ/mol überschätzt, sowie mit PBE0,

## 4 Auswahl der quantenchemischen Methodik

---

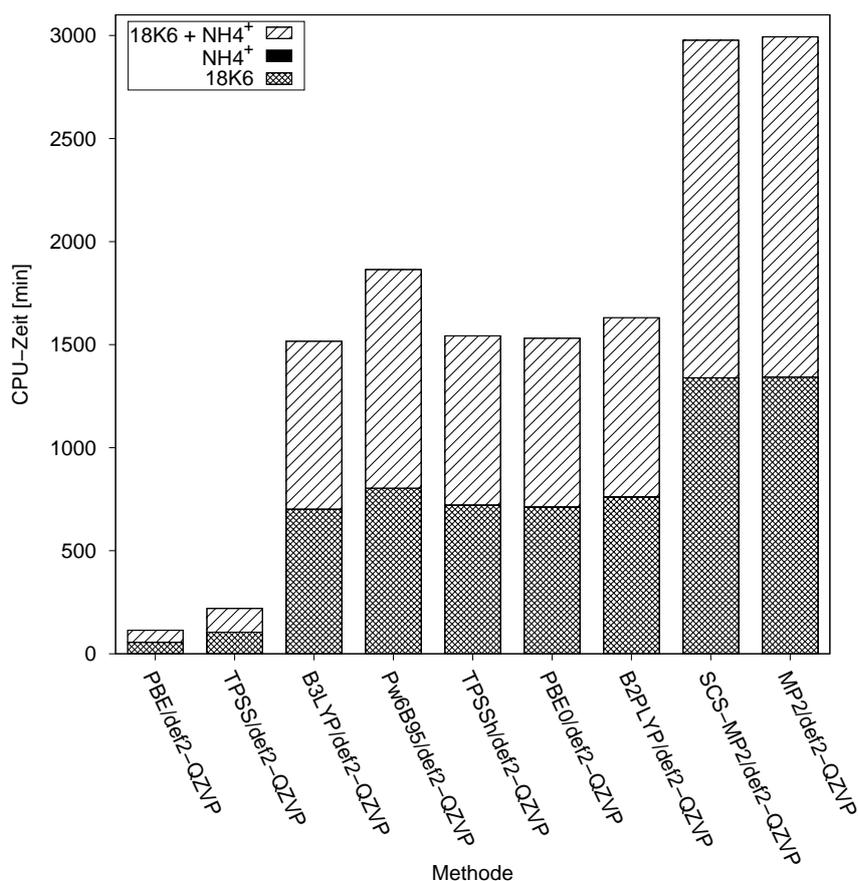
TPSSh und dem meta-GGA-Funktional TPSS, die alle die Bindungsenergie um 3 kJ/mol unterschätzen, was nahe an der chemischen Genauigkeit ist. Sogar das GGA-Funktional PBE beschreibt die Bindungsenergie mit einer Abweichung von 4 kJ/mol besser als die ranghöheren Funktionale B2PLYP und PW6B95.

Wie aus verschiedenen anderen theoretischen Studien bekannt ist, spielen die Dispersionswechselwirkungen eine wichtige Rolle bei supramolekularen Bindungen.<sup>[46,90]</sup> In Abbildung 4.4 sind die D3-Beiträge der DFT-Berechnungen aufgezeigt. Mit Fehlern von 12 bis 16 kJ/mol beschreibt keines der untersuchten Dichtefunktionale die Bindungsenergie ohne die D3-Korrektur korrekt. Trotz der hohen Beiträge der D3-Korrektur sind die Beiträge der Dreizentren-Terme mit etwa 1 kJ/mol relativ gering, sodass sie in den Strukturoptimierungen vernachlässigt werden können.

Für Kronenether-Ammonium-Komplexe scheint die Verwendung des PW6B95- und des B2PLYP-Funktional nicht sehr sinnvoll, wenn man das Verhältnis von Genauigkeit und Rechenaufwand (s. Abbildung 4.5) betrachtet. Vernünftige Energien bei vergleichbar geringem Rechenaufwand werden hingegen mit den D3(BJ)-korrigierten B3LYP-, TPSS-, TPSSh- und PBE0-Funktionalen erhalten. Auch die PBE-Ergebnisse sind nicht wesentlich schlechter. Da in dieser Arbeit jedoch angestrebt wird, ein Verfahren für die effiziente Berechnung großer supramolekularer Komplexe zu entwickeln, wird noch weiter zwischen den GGA- und Hybridfunktionalen unterschieden, denn trotz der RI-Näherung sind die CPU-Zeiten der Hybridfunktionalberechnungen deutlich höher als die der GGA- und meta-GGA-Funktionale. Für die gegebene Anwendung ist daher die Nutzung des TPSS- oder PBE-Funktional sinnvoll. Aus Gründen der Konsistenz mit der Strukturoptimierung, dem höheren Rang in der *Jacobs*-Leiter und dem geringfügig besseren Ergebnis bei der Bindungsenergie empfiehlt es sich, das TPSS-Funktional auch für die Bindungsenergieberechnungen zu verwenden.

Um diese Methodik (TPSS-D3(BJ)/def2-QZVP) zu validieren, wurde sie bei der Berechnung der freien Bindungsenergien für [18]Krone-6-Komplexe mit Natrium- bzw. Kaliumkationen angewendet, für welche experimentelle Daten<sup>[91]</sup> verfügbar sind. Die freien Bindungsenergien belaufen sich auf -321 kJ/mol für Natrium und -252 kJ/mol für Kalium, was in guter Übereinstimmung mit den experimentellen Daten ist (-296 kJ/mol für das Natrium- und -234 kJ/mol für das Kaliumkation).

Eine Alternative zu DFT bietet die *Møller-Plesset*-Störungstheorie zweiter Ordnung, die ein vorteilhafteres Skalierungsverhalten hat als CCSD(T). Ob sich diese Methode jedoch auch sinnvoll für die Berechnung der Bindungsenergien für die großen supramolekularen Kronenether-Komplexe verwenden lässt, wurde in dieser Arbeit untersucht. Da bekannt ist, dass die Standard-MP2-Theorie Dispersionswechselwirkungen überschätzen kann,<sup>[33]</sup> wurde



**Abbildung 4.5:** Rechenzeiten für alle untersuchten def2-QZVP-Einzelpunktenergien mit Dichtefunktional- und Störungstheorie. Die Rechenzeiten für das Ammoniumion sind verglichen mit dem [18]Krone-6-Kronenether und dem [18]Krone-6-Ammonium-Komplex bei allen Methoden vernachlässigbar.

neben MP2 auch die spinkomponentenskalierte SCS-MP2-Methode mit in die Untersuchungen einbezogen. Die SCS-MP2-Methode bezieht  $\pi$ - $\pi$ -Stapelungen besser mit ein, was für Kronenether mit aromatischen Komponenten bedeutsam sein müsste.

In Abbildung 4.4 ist gut zu erkennen, dass das MP2/def2-QZVP-Ergebnis für die Bindungsenergie sehr dicht an der CCSD(T)-CBS-Referenz liegt. Allerdings ist die Basissatzabhängigkeit sehr ausgeprägt. Es ist daher anzunehmen, dass dieses Ergebnis das Resultat einer vorteilhaften Fehlerkompensation ist, wodurch es schwierig wird, die Verlässlichkeit von MP2/def2-QZVP für die zu untersuchenden Systeme abzuschätzen. Die DFT-Ergebnisse hingegen sind bereits gut mit dem def2-TZVP-Basissatz konvergiert (s.o.). Betrachtet man die Zeitstatistik der MP2/def2-QZVP-Energieberechnungen, stellt man schnell fest, dass auch dies nicht für die Verwendung der MP2-Theorie spricht, da die CPU-Zeit fast zweimal so hoch wie für alle getesteten Dichtefunktionale ist (s. Abbildung 4.5). Die SCS-MP2/CBS-Bindungsenergie ist sehr ähnlich zu den Ergebnissen, die mit TPSS, TPSSh und PBE0 erhalten wurden. Allerdings ist auch hier die Basissatzabhängigkeit um ein Vielfaches größer

## 4 Auswahl der quantenchemischen Methodik

---

als bei DFT und die CPU-Zeiten so hoch wie bei Standard-MP2. Basissatzextrapolationen für jedes individuelle System wären daher unvermeidbar. Bedingt durch das ungünstige Skalierungsverhalten mit der Basissatzgröße sind MP2 und SCS-MP2 daher nicht optimal geeignet für die effiziente Berechnung von großen Kronenether-Komplexen.

Mit Blick auf das Verhältnis von Genauigkeit der Bindungsenergie und Struktur zu Rechenzeiten schon beim verhältnismäßig kleinen Testsystem [18]Krone-6 mit einem Ammoniumion ist zu erkennen, dass für die Behandlung großer supramolekularer Kationen-Komplexe flexibler Kronenether und deren Derivate die Strukturoptimierung mit TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP gefolgt von Einzelpunktberechnungen mit TPSS-D3(BJ)/def2-QZVP zu vernünftigen Ergebnissen bei überschaubarer Rechenzeit führt. Diese Methode wird daher in dieser Arbeit als Methode der Wahl angesehen.

## 5 Bindungsenergien in der Gasphase

Nachdem die Synthesen abgeschlossen worden sind sowie eine sinnvolle quantenchemische Methodik und Vorgehensweise für die Berechnung supramolekularer Wirt-Gast-Komplexe entwickelt worden ist, waren die Grundlagen geschaffen, um die Bindungseigenschaften der spirobifluorenbasierten Rezeptoren mit den vorgestellten protonierten Aminosäureestern in der Gasphase sowohl experimentell mittels Massenspektrometrie als auch quantenchemisch tiefergehend zu untersuchen.

Im Folgenden werden zunächst die verwendeten Methoden für die massenspektrometrischen und quantenchemischen Untersuchungen sowie die durchgeführten Kontrollexperimente vorgestellt. Im Anschluss erfolgt die Diskussion der Ergebnisse.

### 5.1 Massenspektrometrie

Gerade im Hinblick auf die geladenen Substrate der Komplexe bietet sich für die Untersuchung von Gasphasen-Bindungsenergien die Verwendung massenspektrometrischer Methoden an. Wie schon *Liesenfeld* in ihrer Arbeit herausfand, lässt sich die qualitative Bestimmung der Bindungsenergien sehr gut mithilfe der stoßinduzierten Dissoziation erreichen, welche daher auch in dieser Arbeit in Verbindung mit der Elektrospray-Ionisierung angewendet wurde.

#### 5.1.1 Elektrospray-Ionisierung

Bei der Elektrospray-Ionisierung wird die Analytlösung in geringer Konzentration (typischerweise etwa  $10^{-6}$  bis  $10^{-4}$  mol/l) durch eine Metallkapillare geleitet (s. Abbildung 5.1). An der Spitze der Kapillare wird eine Spannung angelegt, sodass ein elektrisches Feld zwischen der Kapillarenspitze und der Gegenelektrode entsteht. Das Anreichern positiv geladener Ionen an der Spitze (bei ESI(+)) führt durch die Balance zwischen elektrischem Feld und Oberflächenspannung zum sogenannten *Taylor-Kegel*. Ab einer gewissen Entfernung zur Kapillarenspitze kommt es zur Destabilisierung und Tropfen mit positiver Überschussladung lösen sich ab. Stickstoff im Gegenstrom erleichtert die anschließende Verdampfung des Lösungsmittels. Durch die Verkleinerung des Tropfenradius wird die Ladungsdichte im Tropfen immer größer, sodass diese am sogenannten *Rayleigh-Limit* aufgrund der gegenseitigen Abstoßung der

## 5 Bindungsenergien in der Gasphase

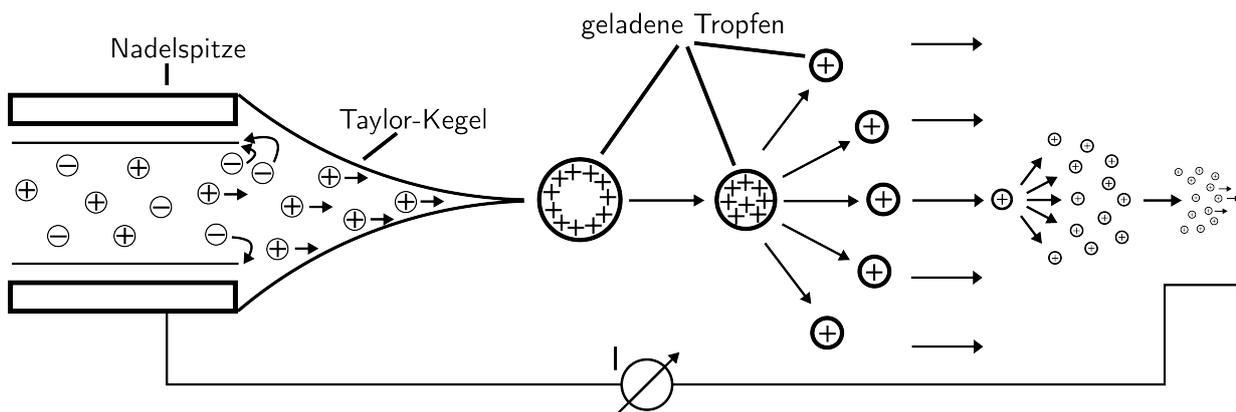


Abbildung 5.1: Schematischer Aufbau einer ESI-Quelle.

Ionen in immer kleinere Tropfen zerfallen, bis schließlich die einzelnen Ionen übrig bleiben. Die Überführung der Ionen aus kondensierter Phase bei Atmosphärendruck in die Gasphase unter Hochvakuum erfolgt folglich schrittweise und führt so zu einer schonenden Ionisierung.

### 5.1.2 Stoßinduzierte Dissoziation

Bei der stoßinduzierten Dissoziation wird der im elektrischen Feld beschleunigte Ionenstrahl durch eine Stoßkammer geleitet, in der die Ionen mit einem neutralen Stoßgas (in diesem Fall Argon) kollidieren. Ein Teil der kinetischen Energie der Molekülionen wird dabei in innere Energie umgewandelt und führt schließlich zur Fragmentierung.

Zur Bestimmung der Bindungsenergien wird ein MS-MS-Tandem-Experiment durchgeführt, bei dem zuerst der Wirt-Gast-Komplex isoliert wird und anschließend stoßinduzierte Fragmentierungen bei variierenden Kollisionsenergien erzeugt werden. Da die supramolekulare Wirt-Gast-Bindung die schwächste Bindung im Komplex ist, wird der Komplex in der Regel zuerst in Wirt und Gast separiert, bevor kovalente Bindungen gespalten werden. Für die Vergleichbarkeit der Messwerte verschieden schwerer Ionen und Stoßgase wird die Kollisionsenergie nicht im Laborsystem angegeben ( $E_{Lab}$ ), sondern als Stoßenergie  $E_{CM}$  (CM, von engl. Center of Mass) im Schwerpunktsystem:

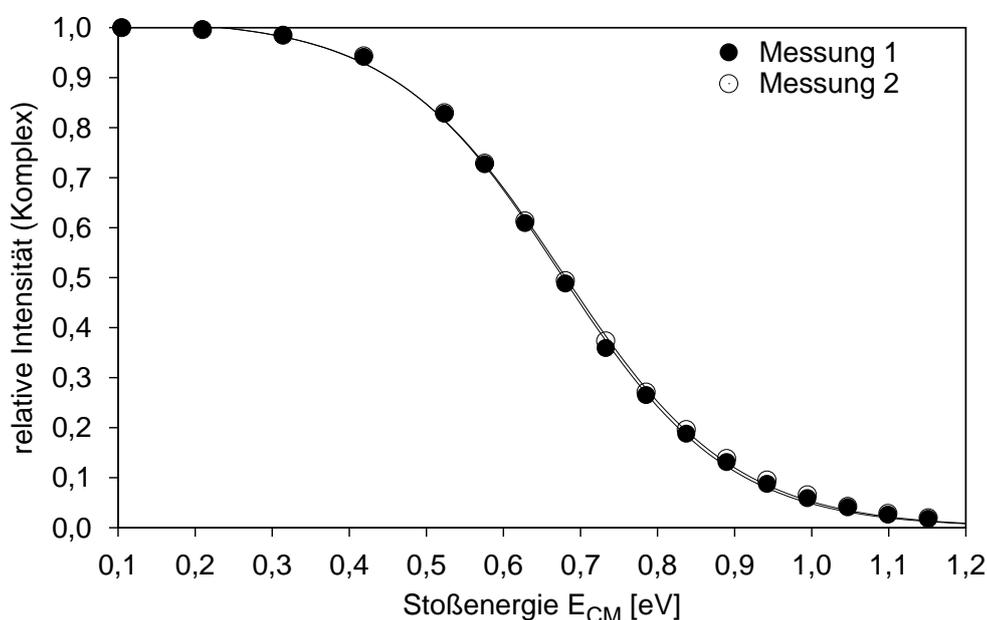
$$E_{CM} = E_{Lab} \frac{m_{SG}}{m_{SG} + m_{WG}} \quad (5.1)$$

$m_{SG}$  ist hierbei die Masse des Stoßgases und  $m_{WG}$  die Masse des Wirt-Gast-Komplexes.

### 5.1.3 CID-Messungen der Rezeptor-Komplexe

Um Unterschiede und Trends im Bindungsverhalten der synthetisierten Rezeptoren mit den verschiedenen Aminosäureester-Hydrochloriden ausfindig zu machen, wurden mit allen Wirt-Gast-Kombinationen CID-Experimente durchgeführt. In der Gasphase liegen die Aminosäu-

reester jedoch nicht mehr als Hydrochloride vor, sondern als einfach-positiv geladene protonierte Aminosäureester, sodass das Gegenion keinen Einfluss auf die Stärke der Wirt-Gast-Bindung hat. Die aufgenommenen Kurven zeigen das Fragmentierungsverhalten des jeweiligen Komplexes bei unterschiedlichen Kollisionsenergien. Um etwaige Messschwankungen abschätzen zu können, wurde testweise eine Messung aus der gleichen Probenlösung wiederholt und die Ergebnisse beider Messungen direkt miteinander verglichen. Da die Ergebnisse nahezu identisch sind (s. Abbildung 5.2), ist davon auszugehen, dass eventuelle Geräteschwankungen vernachlässigbar sind. Zudem stimmen die Messungen von Rezeptor **11** und den Methylestern mit den Messungen von *Liesenfeld*<sup>[17]</sup> qualitativ überein, was ebenfalls für eine robuste Methodik spricht.



**Abbildung 5.2:** CID-Messkurven von Rezeptor (S)-**11** mit (D)-Leucinisopropylester-Hydrochlorid.

Zur Optimierung der direkten Vergleichbarkeit der protonierten Aminosäureester untereinander wurden die Experimente jeweils eines Rezeptorenantiomers mit einem Satz Gastmolekülen an einem Tag gemessen, um möglichst gleiche Messbedingungen zu gewährleisten. Ein Satz Gastmoleküle bestand aus insgesamt vier Aminosäureester-Hydrochloriden und beinhaltete alle vier untersuchten Aminosäuren des jeweils gleichen Enantiomers mit derselben Estergruppe.

Zwar wurde von den Signalen jeweils die integrierte Signalfläche ausgewertet, doch wird diese der Einfachheit halber im weiteren Verlauf als „Intensität“ bezeichnet.

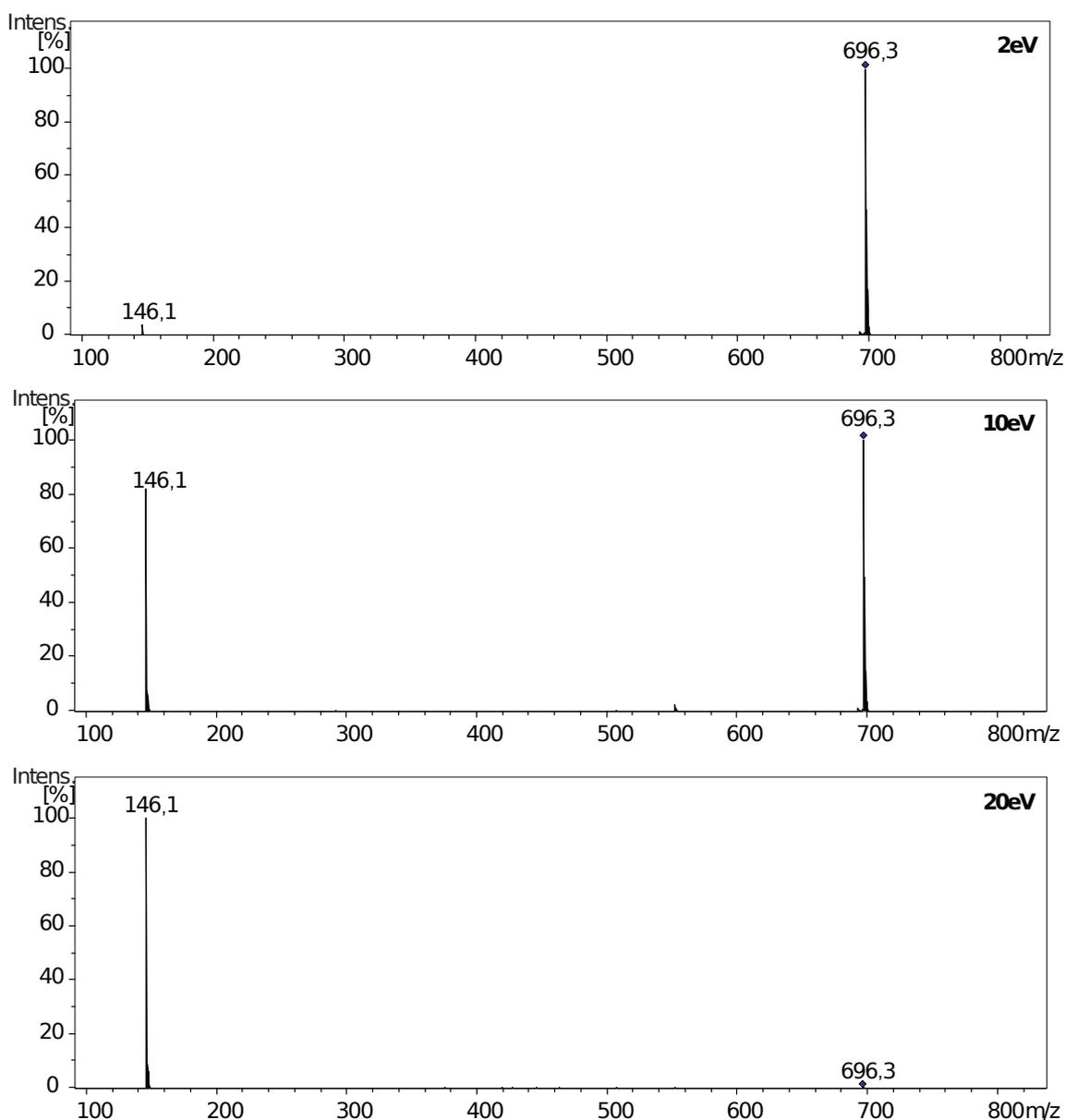
Bei den Messungen wurde der Wirt-Gast-Komplex nach Erhalt eines stabilen Signals im ESI(+) isoliert und die Kollisionsenergie  $E_{Lab}$  anschließend von 2 eV bis maximal 26 eV in 1 bis 2 eV-Schritten erhöht. Für die Gewinnung verlässlicher Ergebnisse wurden bei jeder

## 5 Bindungsenergien in der Gasphase

Kollisionsenergiestufe Spektren über einen Zeitraum von 0,7 bis 1 Minute aufgenommen und anschließend gemittelt. Da die Gesamtintensität mit Erhöhung der Kollisionsenergie ebenfalls zunimmt, wurden die Intensitäten nicht direkt miteinander verglichen, sondern auf die Gesamtintensität von Komplex-Signal und Signal des Gastmoleküls normiert. Wie Schröder *et al.* zeigten, können die Datenpunkte über eine Sigmoid-Funktion der Form

$$F(E_{CM}) = \frac{1}{1 + e^{\left(\frac{E_{\frac{1}{2}} - E_{CM}\right)b}} \quad (5.2)$$

genähert werden.<sup>[92]</sup>  $E_{\frac{1}{2}}$  steht dabei für die Energie, bei der die Sigmoid-Funktion die Hälfte



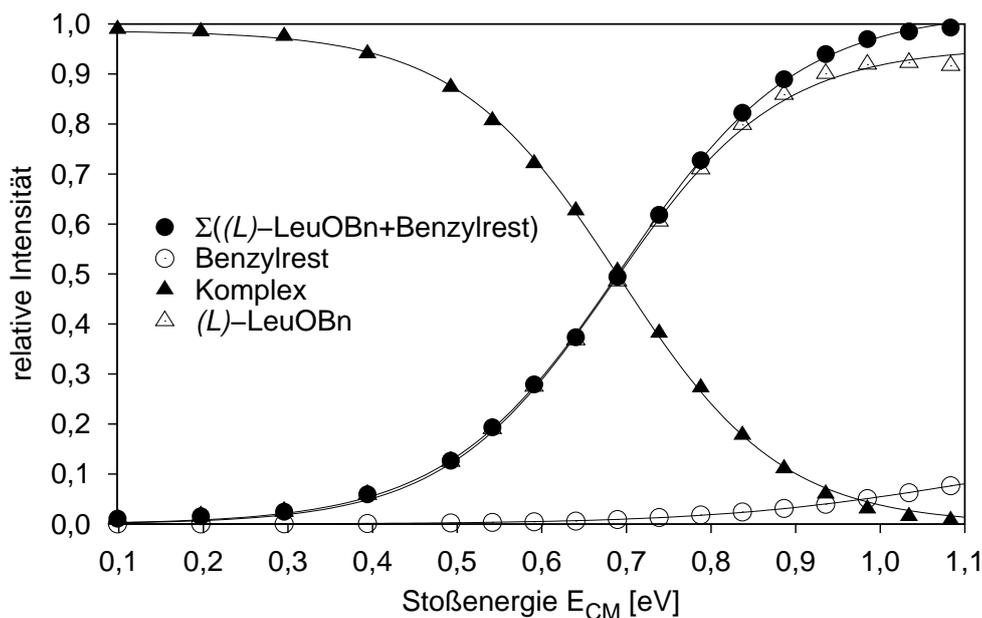
**Abbildung 5.3:** CID-Spektren des Rezeptors (S)-**11** mit (L)-Leucinmethylester-Hydrochlorid bei verschiedenen Kollisionsenergien (2 eV, 10 eV und 20 eV).

ihres Maximums erreicht, und  $b$  beschreibt die Steilheit der Funktion.

In Abbildung 5.3 sind exemplarisch die CID-Spektren des (*S*)-2,2'-([23]Krone-6)-9,9'-spirobifluoren-Rezeptors (*S*)-**11** mit (*L*)-Leucinmethylester-Hydrochlorid bei Kollisionsenergien von 2 eV, 10 eV und 20 eV zu sehen. Dabei ist an den Änderungen der Intensitäten der Fortschritt der Fragmentierung mit zunehmender Kollisionsenergie zu erkennen. Bei niedriger Kollisionsenergie kann fast nur der Komplex beobachtet werden ( $m/z = 696,3$ ), bei zunehmender Kollisionsenergie erfolgt eine Abnahme der Intensität des Komplexes sowie zeitgleich eine Zunahme der Gastmolekül-Intensität ( $m/z = 146,1$ ). Der freie Rezeptor ist nicht zu beobachten, da er keine positive Ladung trägt. Gelegentlich ist ein kleines Signal für den protonierten Rezeptor ( $m/z = 551,2$ ) zu erkennen, welches jedoch in der Auswertung vernachlässigt werden konnte, da die Intensität sehr gering ist und das Signal nur unregelmäßig auftritt.

Anders als bei den Methylestern entstehen bei den Benzyl- und Isopropylestern neben dem Komplex- und dem Gastmolekül-Signal noch weitere Fragment-Signale, die sich auf die Abspaltung der Estergruppe zurückführen lassen. Da diese Signale systematisch auftauchen und mit zunehmender Stoßenergie an Intensität gewinnen, wurden diese auch in der Auswertung berücksichtigt. Die Normierung erfolgte dabei auf die Summe der relativen Intensitäten von intaktem protoniertem Aminosäureester und abgespaltenem Esterrest bzw. protonierter Aminosäure.

In Abbildung 5.4 sind exemplarisch die CID-Messkurven für Rezeptor (*S*)-**11** mit (*L*)-Leu-

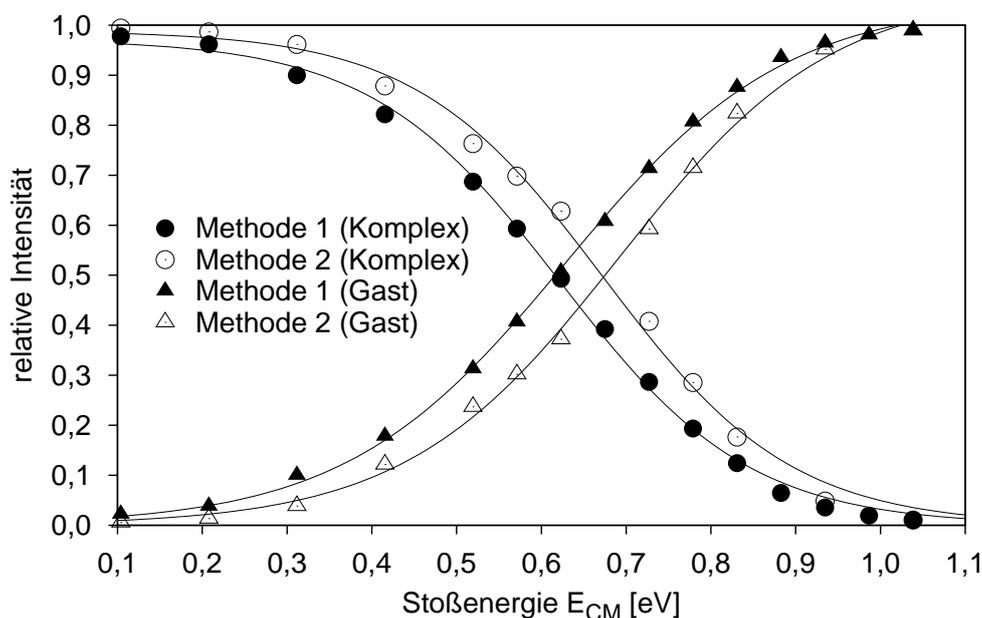


**Abbildung 5.4:** CID-Messkurve von Rezeptor (*S*)-**11** mit (*D*)-Leucinbenzylester-Hydrochlorid.

## 5 Bindungsenergien in der Gasphase

cinbenzylester-Hydrochlorid gezeigt. Wie erwartet nimmt die relative Intensität des Wirt-Gast-Komplexes mit steigender Kollisionsenergie ab und zeitgleich die relative Intensität des protonierten Leucinbenzylesters zu. Dabei ist aber ebenfalls anzumerken, dass bei hohen Kollisionsenergien der Anteil des Benzylfragments ansteigt, da der Benzylester unter diesen Bedingungen nicht mehr stabil ist. Die Summe aus relativer Intensität des Benzylfragments und relativer Intensität des protonierten Leucinbenzylesters geht hingegen wieder gegen eins. Die Einbeziehung des abgespaltenen Benzylrests darf daher bei der Auswertung nicht vernachlässigt werden.

Bei dieser Vorgehensweise muss außerdem der großen Massendifferenz zwischen Komplex und Gast Beachtung geschenkt werden. Je nach Einstellung im Massenspektrometer können Massenbereiche unterdrückt oder stärker hervorgehoben werden. Um den Einfluss dieses Phänomens zu überprüfen, wurde dieselbe Probe mit zwei sich deutlich unterscheidenden Methoden gemessen: eine tendentiell auf kleine Massen fokussierte Methode (Methode 1) sowie eine, die auf einen weiteren Massenbereich angepasst ist (Methode 2). Das Ergebnis ist in Abbildung 5.5 zu sehen. Es ist klar zu erkennen, dass eine gewisse Methodenabhängigkeit

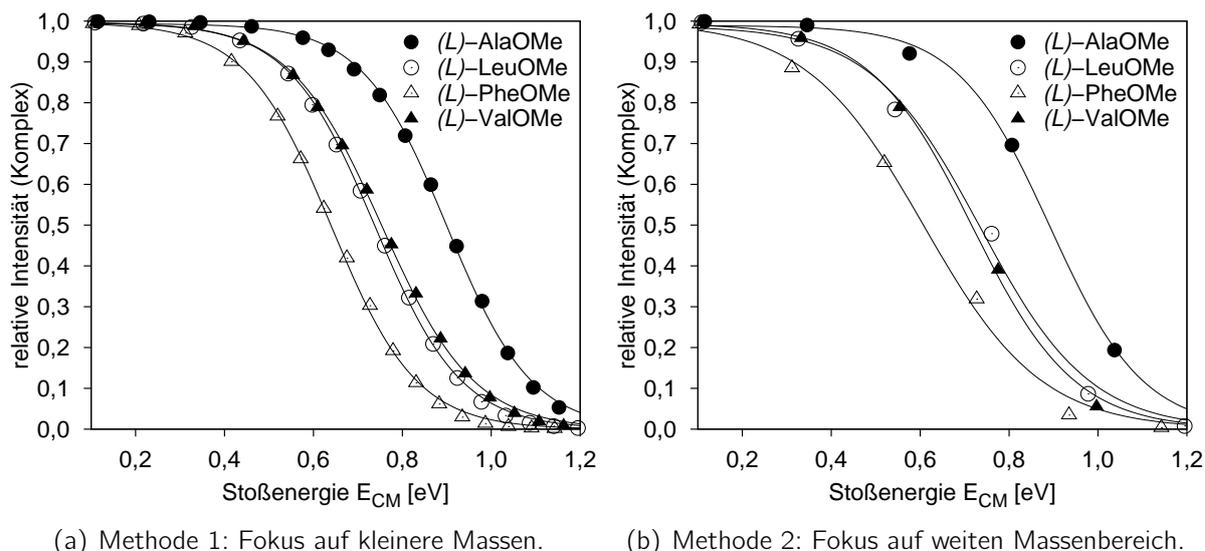


**Abbildung 5.5:** CID-Messungen von Rezeptor (S)-11 mit (L)-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid mit zwei verschiedenen Einstellungen zur Überprüfung der Methodenabhängigkeit.

existiert, allerdings sind aufgrund der geringen Ausprägung keine Probleme zu erwarten, zumal zwischen den verschiedenen Aminosäureestern selber keine signifikante Massendifferenz besteht und die relative Reihenfolge daher nicht beeinflusst werden sollte.

Um diese kleine Unsicherheit jedoch vollständig zu beseitigen, wurden exemplarisch für einige Wirt-Gast-Systeme Wiederholungsmessungen durchgeführt. Dabei wurde für alle ver-

messenen Proben gleichermaßen eine Methode mit anderem Massenschwerpunkt verwendet als zuvor und die Kollisionsenergieschrittweite vergrößert. Auch diese Messungen zeigten das qualitativ gleiche Ergebnis. Eine Gegenüberstellung der Messungen mit unterschiedlichen Methoden für Rezeptor (*R*)-**11** mit den protonierten (*L*)-Aminosäuremethylestern ist in Abbildung 5.6 dargestellt. Unabhängig von Methode und Messtag scheinen die CID-Messungen robust zu sein und sind daher für die Evaluation der Gasphasen-Bindungsstärken von Rezeptor-Substrat-Komplexen gut geeignet.



**Abbildung 5.6:** Vergleich der mit zwei unterschiedlichen Methoden aufgenommenen CID-Spektren von Rezeptor (*R*)-**11** mit (*L*)-Aminosäuremethylester-Hydrochloriden.

## 5.2 Berechnung der Rezeptor-Komplexe in der Gasphase

Die im vorhergehenden Kapitel entwickelte Methodik zur effizienten quantenchemischen Beschreibung großer supramolekularer Komplexe wird nun für die Berechnung der in dieser Arbeit untersuchten Spirobifluoren-Komplexe verwendet. Die enorme Flexibilität der überbrückenden Oligoethylenglykolkette und der große Spielraum für die Positionierung der protonierten Aminosäureester stellen dabei eine besondere Herausforderung dar.

### 5.2.1 Komplexgeometrien

Aufgrund der vielen Freiheitsgrade reicht es bei den Spirobifluoren-Komplexen im Gegensatz zum Testsystem [18]Krone-6-Kronenether mit einem Ammoniumkation nicht mehr aus, die Startstrukturen ausschließlich per Hand zu erstellen. Insgesamt wurden außerdem erheblich mehr Strukturen für die Geometrieoptimierungen verwendet, um trotz der hohen Anordnungsvielfalt die Wahrscheinlichkeit möglichst groß zu halten, das globale Minimum zu

## 5 Bindungsenergien in der Gasphase

---

finden. Von allen protonierten Aminosäureestern, vom reinen Rezeptor sowie von allen Komplexen wurden zu Beginn jeweils mehrere möglichst verschiedene Strukturen mit chemischer Intuition per Hand erzeugt. Bei den Aminosäureestern wurde darauf geachtet, die Ausrichtung der Estergruppe in Bezug auf die Aminofunktion zu variieren, damit eventuelle Aktivierungsbarrieren der Rotation im Vorhinein umgangen wurden. Bei den Komplexen wurden außerdem verschiedene Anordnungen der Aminosäureester im Rezeptor gewählt. Mit diesen sorgfältig ausgesuchten Strukturen wurden anschließend semiempirische Molekulardynamiksimulationen durchgeführt. Aus jeder dieser Molekulardynamiksimulationen wurden wieder bis zu zehn unterschiedliche Strukturen ausgewählt. Die Anzahl hing dabei hauptsächlich von der Anzahl der Rotationsfreiheitsgrade der jeweiligen Aminosäureester ab, sodass in der Regel mehr Startstrukturen für beispielsweise die Leucinester als für die Alaninester ausgesucht wurden. Die Geometrien der verschiedenen Startstrukturen wurden im Anschluss alle mittels Dichtefunktionaltheorie (TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP) optimiert. Aus den optimierten Strukturen wurde jeweils diejenige ausgesucht, die die niedrigste Energie aufwies. Gab es weitere Strukturen, die ähnliche Energien besaßen (bis ca. 5 kJ/mol Abweichung), wurden auch diese in den weiteren Verlauf mit einbezogen.

### 5.2.2 Einzelpunktenergien und Thermodynamik

Für die Strukturen, die bei der Geometrieoptimierung die niedrigsten Energien aufwiesen, wurden Einzelpunktberechnungen mit größerem Basissatz (TPSS-D3(BJ)/def2-QZVP) durchgeführt. In den meisten Fällen blieb die energetische Reihenfolge im Vergleich zu den Ergebnissen mit TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP erhalten. Lagen die Energien zweier Strukturen des gleichen Systems mit dem def2-TZVP-Basissatz aber sehr nahe beieinander, kam es vereinzelt bei der Verwendung des größeren Basissatzes zur Änderung der energetischen Reihenfolge. Daher sind Einzelpunktberechnungen mit größerem Basissatz trotz des etwas höheren Aufwands sinnvoll.

Exemplarisch wurde für einen Komplex (Spirobifluoren-Rezeptor (S)-**11** mit protoniertem (L)-Alaninmethylester) der BSSE sowohl für TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP als auch für TPSS-D3(BJ)/def2-QZVP evaluiert. Der BSSE wurde beim Übergang zum größeren Basissatz von 5 kJ/mol auf 1 kJ/mol reduziert. Dies bestätigte erneut die gute Basissatzkonvergenz der Dichtefunktionaltheorie. Aufgrund des sehr kleinen Basissatzsuperpositionsfehlers trotz der relativ großen Komplexe wurde daher auf die weitere Betrachtung des BSSEs verzichtet.

Neben den Einzelpunktberechnungen wurden auch Frequenzberechnungen durchgeführt. Dadurch konnte zum einen gesichert werden, dass es sich bei den optimierten Strukturen wirklich um Minima handelt. Zum anderen konnten mithilfe der Frequenzberechnungen thermo-

dynamische Parameter wie Nullpunktenergien, (freie) Enthalpien und Entropien bestimmt werden. Die thermischen Korrekturen wurden für Raumtemperatur berechnet. Für die Berechnung der freien Bindungsenthalpien wurden schließlich die Strukturen ausgewählt, die unter Einbeziehung der freien Enthalpie die energetisch günstigste Konformation darstellten.

Exemplarisch ist für einen mittelgroßen Komplex (hier der Komplex aus Rezeptor (S)-**11** mit protoniertem Leucinbenzylester) die reine Rechenzeit angegeben, die benötigt wurde, um von der Erstellung der Strukturen zur freien Bindungsenthalpie zu gelangen (s. Tabelle 5.1). Die Zeiten für die Molekulardynamiksimulationen und die Strukturoptimierungen sind über mehrere berechnete Strukturen gemittelt. In der Gesamtrechenzeit von 4393 Stunden ist bereits berücksichtigt, dass jeweils mehrere Strukturen betrachtet werden mussten, um für einen Komplex die freie Bindungsenthalpie zu erhalten. Allerdings ist auch anzumerken, dass die Berechnungen für die Gastmoleküle und den jeweiligen Rezeptor nur einmal durchgeführt werden mussten.

**Tabelle 5.1:** Durchschnittliche Rechenzeiten für die Berechnung der freien Bindungsenthalpie des Komplexes aus Rezeptor (S)-**11** mit protoniertem Leucinbenzylester.

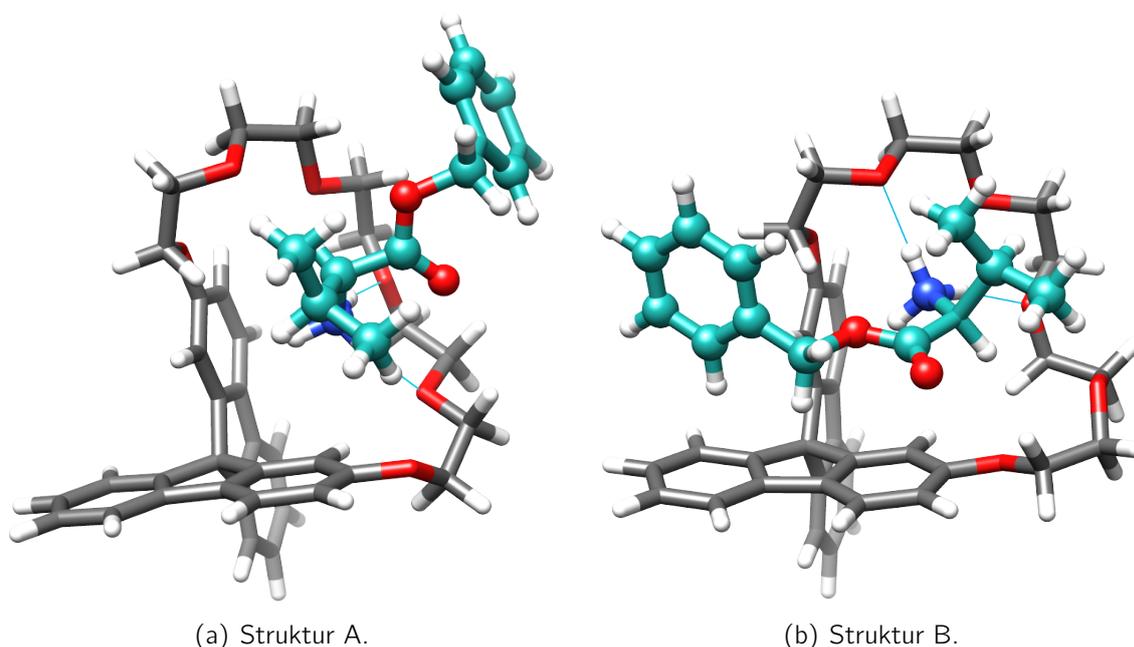
Berechnung	Komponente	# Strukturen	Rechenzeit [h]	# Kerne	Prozessor
Molekulardynamiksimulation	Komplex	8	35	4	AMD Opteron
	Rezeptor	2	7	4	AMD Opteron
	Gast	7	2	4	AMD Opteron
Optimierung	Komplex	41	93	4	Intel(R) Xeon(R)
	Rezeptor	4	8	4	Intel(R) Xeon(R)
	Gast	13	2	4	Intel(R) Xeon(R)
Einzelpunkt-berechnung	Komplex	5	4	4	Intel(R) Xeon(R)
	Rezeptor	1	6	4	Intel(R) Xeon(R)
	Gast	4	1	4	Intel(R) Xeon(R)
Thermodynamik	Komplex	4	44	16	Intel(R) Xeon(R)
	Rezeptor	1	4	64	Intel(R) Xeon(R)
	Gast	2	2	16	Intel(R) Xeon(R)
<b>Gesamtrechenzeit über alle Strukturen</b>			<b>4393</b>		

### 5.2.3 Einfluss der Dispersionswechselwirkungen

Bei der Aufschlüsselung der Energien der TPSS-D3(BJ)/def2-QZVP-Einzelpunkt-berechnungen in die Beiträge verschiedener Wechselwirkungsarten stellte sich wie erwartet heraus, dass die Dispersionswechselwirkungen bei den supramolekularen Komplexen eine entscheidende

## 5 Bindungsenergien in der Gasphase

Rolle spielen. Das folgende Beispiel zeigt zwei von verschiedenen Startstrukturen ausgehende optimierte Strukturen des Spirobifluoren-Rezeptors (*S*)-**11** mit protoniertem (*L*)-Valinbenzylester, die ähnliche Gesamtenergien aufweisen. Bei Betrachtung der Energien ohne Dispersionswechselwirkung hat Struktur A die niedrigere Energie ( $E(A) - E(B) = -3$  kJ/mol), wird jedoch die Dispersionswechselwirkungen mit einbezogen, weist Struktur B die deutlich niedrigere Gesamtenergie auf ( $E(A) - E(B) = 9$  kJ/mol). Dass bei Struktur B die Dispersionswechselwirkungen stärker ins Gewicht fallen, lässt sich auch anhand der Geometrien erkennen (s. Abbildung 5.7). Auch wenn das Gastmolekül in keinem der Fälle nicht-kovalente



**Abbildung 5.7:** *TPSS-D3(BJ)*-optimierte Strukturen des Spirobifluoren-Rezeptors (*S*)-**11** mit protoniertem (*L*)-Valinbenzylester ausgehend von verschiedenen Startstrukturen.

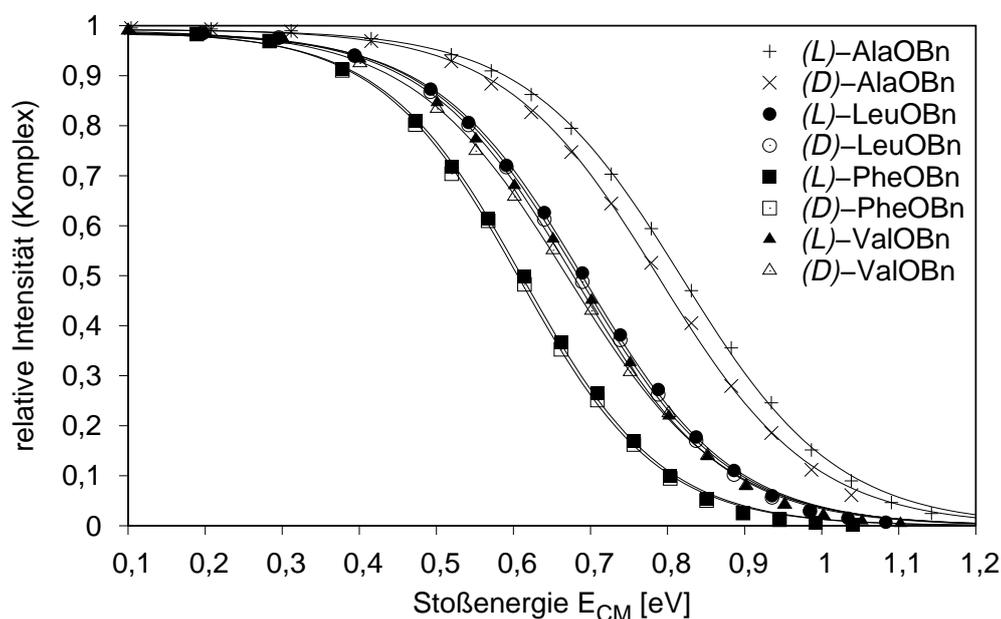
Wechselwirkungen wie beispielsweise CH- $\pi$ -Bindungen ausbilden kann, hat der Valinbenzylester in Struktur B insgesamt etwas mehr Kontakt zum Rezeptor als in Struktur A. Bei Struktur A befindet sich der große Benzylrest weiter außerhalb der Rezeptor-Kavität, um sterischen Druck zu umgehen. Wie auch an den elektronischen Energien zu erkennen ist, wirken hier Sterik und dispersive Wechselwirkungen in entgegengesetzte Richtungen. Die Einbeziehung der Dispersionswechselwirkungen spielt daher sowohl strukturell als auch bezüglich der energetischen Reihenfolge eine große Rolle und darf dementsprechend nicht vernachlässigt werden.

Zusätzlich zeigen diese beiden Strukturen auch, wie wichtig es ist, verschiedene Startkonformationen für die Geometrieoptimierungen anzusetzen. Durch die hohe Anzahl möglicher Konformationen und Anordnungen des Aminosäureesters im Rezeptor entstehen viele lokale Minima, in die die Strukturen optimiert werden können. Die Stabilität der optimierten Kom-

plexe kann sich dabei, wie hier gezeigt, stark unterscheiden. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass die Verwendung einer großen Anzahl an Strukturen unerlässlich ist, auch wenn dadurch der Zeit- und Rechenaufwand signifikant steigt.

### 5.3 Evaluation der Ergebnisse

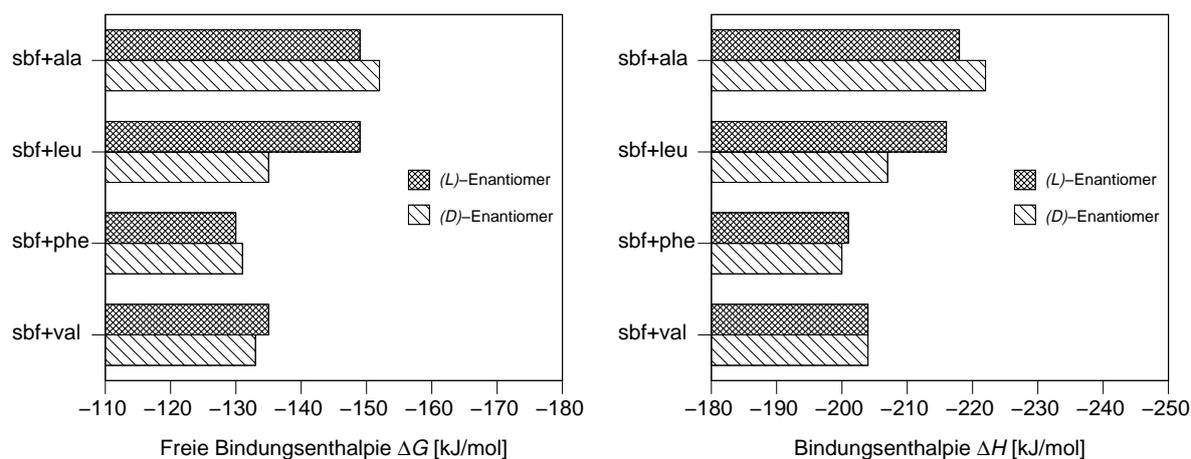
Der Übersicht halber sind in den folgenden CID-Messkurven nur noch die relativen Intensitäten der Wirt-Gast-Komplexe gezeigt. Die aufgenommenen CID-Kurven weisen dabei eine große Ähnlichkeit zueinander auf. Exemplarisch sind hier die CID-Messkurven der (*L*)- und (*D*)-Enantiomere der protonierten Aminosäurebenzylester mit Rezeptor (*S*)-**11** im direkten Vergleich abgebildet (s. Abbildung 5.8). Alle weiteren gemessenen CID-Kurven befinden sich im Experimentellen Teil (s. Abbildungen 9.1-9.4 in Abschnitt 9.3.1). Durchgehend binden die Alaninester am besten an die Rezeptoren, die Phenylalaninester am schlechtesten. Die Leucin- und Valinester liegen dazwischen auf einem in den meisten Fällen gleichen Niveau. Bedauerlicherweise ist nahezu keine Enantioselektivität der Rezeptoren vorhanden, wie in Abbildung 5.8 gut zu erkennen ist. Dieser Trend spiegelt sich bis auf einige wenige Ausrei-



**Abbildung 5.8:** Vergleich der gemessenen relativen CID-Intensitäten der (*L*)- und (*D*)-Enantiomere der protonierten Aminosäurebenzylester mit Rezeptor (*S*)-**11**.

ßer auch in den Berechnungen wider. Auch hier sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nur exemplarisch die berechneten freien Bindungsenthalpien  $\Delta G$  und die berechneten Bindungsenthalpien  $\Delta H$  der Komplexe von Rezeptor (*S*)-**11** mit den (*L*)- und (*D*)-Enantiomeren der protonierten Aminosäurebenzylester gezeigt (s. Abbildung 5.9). Eine Zusammenstellung der berechneten (freien) Bindungsenthalpien befindet sich ebenfalls im Experimentellen

## 5 Bindungsenergien in der Gasphase



(a)  $\Delta G$  von (S)-**11** mit protonierten Benzylestern. (b)  $\Delta H$  von (S)-**11** mit protonierten Benzylestern.

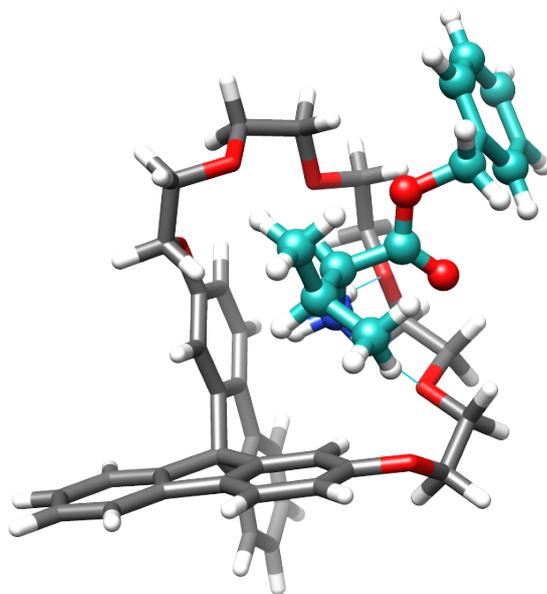
**Abbildung 5.9:** Berechnete (freie) Bindungsenthalpien  $\Delta G$  und  $\Delta H$  des Rezeptors (S)-**11** mit protonierten Benzylestern.

Teil (s. Abbildungen 9.5 und 9.6 in Abschnitt 9.4). Ein Vergleich der berechneten freien Bindungsenthalpien  $\Delta G$  mit den berechneten Bindungsenthalpien  $\Delta H$  zeigt wie erwartet, dass die Bindungen unter Einbeziehung der Temperatur- und Entropiebeiträge schwächer werden. Bei manchen Komplexen ist zudem eine kleine Änderung im Bindungsunterschied zwischen den (L)- und (D)-Enantiomeren der protonierten Aminosäureester zu erkennen. Es stellte sich also die Frage, ob die Höhe der Temperatur einen Einfluss auf die Enantioselektivität haben könnte. Daher wurden exemplarisch für die protonierten Leucinbenzylester in Rezeptor (S)-**11** für unterschiedliche Konformationen die Beiträge zur freien Enthalpie bei drei verschiedenen Temperaturen (260 K, 298 K und 360 K) berechnet und damit die freien Bindungsenthalpien beider Enantiomere des Aminosäureesters bei der jeweiligen Temperatur ermittelt. Wie erwartet nahm die freie Bindungsenthalpie der Wirt-Gast-Komplexe mit zunehmender Temperatur ab. Die relative Stabilität der verschiedenen Komplexkonformere änderte sich dabei jedoch nicht. Genauso hatte die Änderung der Temperatur nur einen marginalen Einfluss auf den Bindungsunterschied zwischen (L)- und (D)-Enantiomer des protonierten Leucinbenzylesters: Der Temperaturunterschied von 100 K änderte die relative Bindungsaffinität der beiden Enantiomere lediglich um 2 kJ/mol und ist daher im Rahmen der Rechengenauigkeit vernachlässigbar. Die Berechnung der freien Enthalpie ist zwar sinnvoll, die genaue Temperatur spielt dabei allerdings keine große Rolle.

Vergleicht man den Einfluss der unterschiedlichen Ester auf die Enantioselektivität, zeichnet sich auch hier kein deutlicher Trend ab. Bei allen drei untersuchten Estergruppen bleibt die relative Bindungsstärkenreihenfolge von Alaninester über Leucin- und Valinester zu Phe-

nylalaninester gleich. Zunächst erscheint die fehlende Enantio- und Esterselektivität unverständlich, wurde doch erwartet, dass insbesondere durch die Verwendung des Benzylesters die Möglichkeit der  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen verbessert und dadurch die Enantioselektivität vor allem gegenüber den kleineren und aliphatischen Methylestern erhöht wird. Durch die Berechnungen der Rezeptor-Komplexe ist es jedoch möglich, diese Tatsache zu verstehen und nachzuvollziehen.

Am Beispiel des protonierten (*L*)-Valinbenzylesters mit Rezeptor (*S*)-**11** ist gut zu erkennen, dass sich die aromatische Benzylestergruppe nicht wie erwartet in engem Kontakt mit dem Rezeptor befindet (s. Abbildung 5.10). Stattdessen sind sowohl die Benzylestergruppe als auch der Aminosäurerest offenbar möglichst weit vom Rezeptor entfernt. Die Bindung wird daher hauptsächlich durch die Ion-Dipol-Wechselwirkung zwischen der Ammoniumfunktion und der Oligoethylenglykolkette des Rezeptors ausgebildet. Eine Dreipunkt-Bindung, wie sie für die Enantioselektivität zwingend benötigt wird, ist nicht vorhanden.



**Abbildung 5.10:** TPSS-D3(BJ)-optimierte Struktur des Spirobifluoren-Rezeptors (*S*)-**11** mit protoniertem (*L*)-Valinbenzylester.

Verglichen mit der Bindung zum [18]Krone-6-Kronenether ist die Bindung zum Spirobifluoren-Rezeptor selbst für den relativ kleinen protonierten Alaninmethylester etwas schwächer. Mit Rezeptor (*S*)-**11** weist der protonierte (*L*)-Alaninmethylester eine freie Bindungsenthalpie von -161 kJ/mol auf, der Komplex aus [18]Krone-6-Kronenether und protoniertem (*L*)-Alaninmethylester ist hingegen mit einer freien Bindungsenthalpie von -187 kJ/mol um 26 kJ/mol stabiler als der Spirobifluoren-Aminosäureester-Komplex. Hierbei darf natürlich nicht außer Acht gelassen werden, dass die Größe des [18]Krone-6-Kronenethers perfekt zum Ammoniumion passt, wohingegen die Oligoethylenglykolkette des Spirobifluoren-Rezeptors

## 5 Bindungsenergien in der Gasphase

---

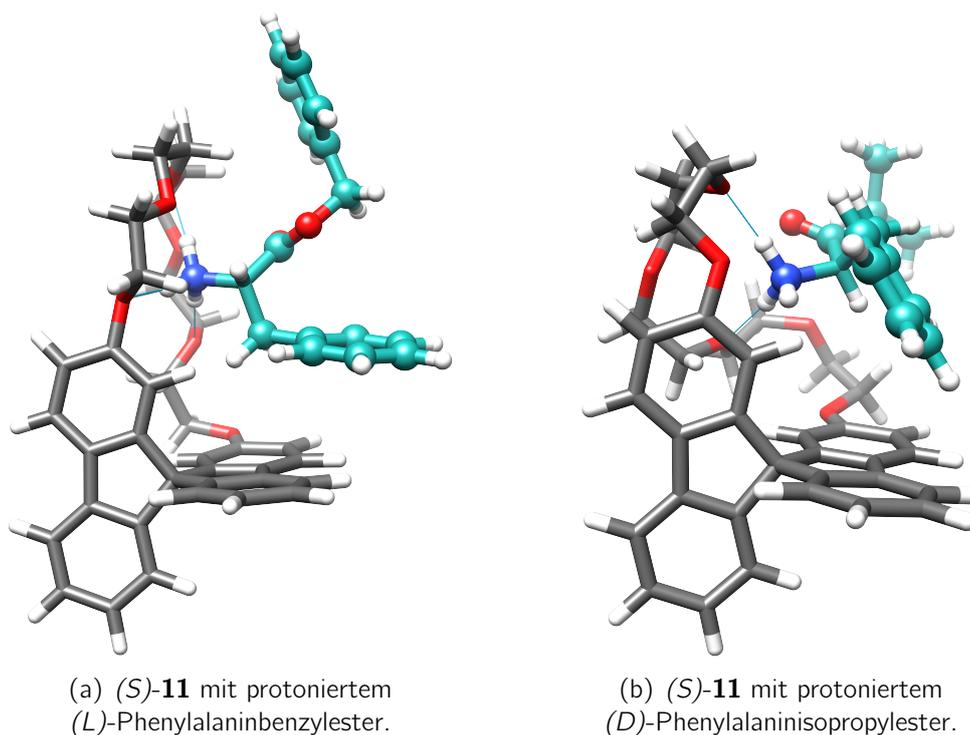
eine größere Kavität bildet. Dennoch entsteht der Eindruck, dass das Spirobifluoren-Rezeptor-Grundgerüst eher eine Bindung der Aminosäureester erschwert, anstatt die Möglichkeit zu zusätzlichen Bindungen zu bieten.

Es drängt sich nun die Frage auf, warum die anfänglich erhofften zusätzlichen attraktiven CH- $\pi$ - und  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen keinen Einfluss haben bzw. offenbar kaum ausgebildet werden. Auch hier schafft die Auswertung der Berechnungen Klarheit. Aufgrund der Ladung der protonierten Aminofunktion ist die Ion-Dipol-Wechselwirkung wie bereits festgestellt die dominierende Bindung in diesem Wirt-Gast-System. Die Oligoethylenglykolkette des Rezeptors faltet sich so, dass die positive Ladung möglichst gut durch die freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome ausgeglichen wird und Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Ethersauerstoffen und den Wasserstoffen der Ammoniumfunktion aufgebaut werden können. Um gute  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zu erzielen, müsste die Ammoniumfunktion aus geometrischen Gründen in ihrer Lage verändert werden und könnte dadurch nicht mehr optimal gebunden werden. Die Verringerung der starken Ion-Dipol-Wechselwirkungen kann jedoch offensichtlich nicht durch die vergleichsweise schwachen  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen kompensiert werden. Um die sterische Abstoßung zu minimieren, drehen sich die Reste folglich vom Rezeptor weg.

Phenylalaninbenzylester und Phenylalaninisopropylester scheinen insgesamt jedoch zu groß zu sein, als dass sich sowohl der Phenylalaninrest als auch der Benzyl- bzw. Isopropylester soweit vom Rezeptor entfernen könnten, wie es z.B. beim (*L*)-Valinbenzylester (s. Abbildung 5.10) der Fall ist. Auch wenn der Winkel nicht perfekt passt, kann davon ausgegangen werden, dass in der gegebenen Anordnung bei einem Abstand von knapp unter 3 Å CH- $\pi$ -Wechselwirkungen ausgebildet werden, die dies zumindest kompensieren (s. Abbildung 5.11).

Aus diesen Erkenntnissen entstand die Idee, das Spirobifluoren-Grundgerüst zu modifizieren und weitere funktionelle Gruppen einzufügen. Dadurch sollten den Aminosäureestern weitere Möglichkeiten für supramolekulare Kontakte gegeben werden, da sich die Fläche für potentielle Wechselwirkungen vergrößern würde. Gleichzeitig sollte die Bindungstasche infolgedessen verengt werden, um das Wegdrehen der Substituenten zu erschweren. Die zusätzlichen Substituenten sollten zudem drehbar sein, sodass die Hoffnung bestand, dass sie sich an die Gastmoleküle anpassen können, um so flexibler auf die jeweiligen Bindungsstellen reagieren zu können. Als zusätzliche funktionelle Gruppen wurden daher das aromatische Phenyl und das aliphatische Isopropyl gewählt, um verschiedene Bindungsmotive untersuchen zu können.

Da der Arbeitskreis über das benötigte Wissen und die entsprechenden Bausteine für die Synthese verfügt, wurde sich dafür entschieden, das Spirobifluoren an 3- und 3'-Position weiter



**Abbildung 5.11:** TPSS-D3(BJ)-optimierte Strukturen des Spirobifluoren-Rezeptors (*S*)-**11** mit protoniertem (*L*)-Phenylalaninbenzylester und protoniertem (*D*)-Phenylalaninisopropylester.

zu funktionalisieren. *Stobe* gelang an diesen Positionen bereits die Einführung von Bromsubstituenten an das 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren.<sup>[93]</sup> Die Bromsubstituenten bieten sich insofern gut an, weil darüber mittels einer übergangsmetallvermittelten Kreuzkupplungsreaktion und den entsprechenden Boronsäuren viele verschiedene Substituenten eingeführt werden können.

Der Entwurf eines möglichen Synthesewegs für den 2,2'-([23]Krone-6)-3,3'-diphenyl-9,9'-spirobifluoren-Rezeptor **13** bzw. den 2,2'-([23]Krone-6)-3,3'-diisopropyl-9,9'-spirobifluoren-Rezeptor **14** ausgehend vom 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren **6** ist in Abbildung 5.12 zu sehen. Über Methoxyschützungen der Hydroxygruppen des 2,2'-Dihydroxy-3,3'-dibrom-9,9'-spirobifluorens, anschließender *Suzuki*-Kupplung mit der kommerziell erhältlichen Phenylboronsäure bzw. Isopropylboronsäure sowie nachfolgender Entschützung der Hydroxygruppen sollte das 2,2'-Dihydroxy-3,3'-diphenyl-9,9'-spirobifluoren bzw. das 2,2'-Dihydroxy-3,3'-diisopropyl-9,9'-spirobifluoren darstellbar sein. Im Anschluss sollte analog zum 2,2'-([23]Krone-6)-9,9'-spirobifluoren-Rezeptor **11** die Überbrückung des Spirobifluoren-Grundgerüsts mit der Oligoethylenglykolkette zu den Rezeptoren **13** und **14** erfolgen.

Da die Berechnungen deutlich weniger Zeit beanspruchen als die Synthesen, dienten sie als Vorhersagemethode, ob diese Variationen des Rezeptors überhaupt erfolgsversprechend sind. Für beide vorgestellten Rezeptor-Variationen wurden daher die freien Bindungsenthalpien ex-

## 5 Bindungsenergien in der Gasphase

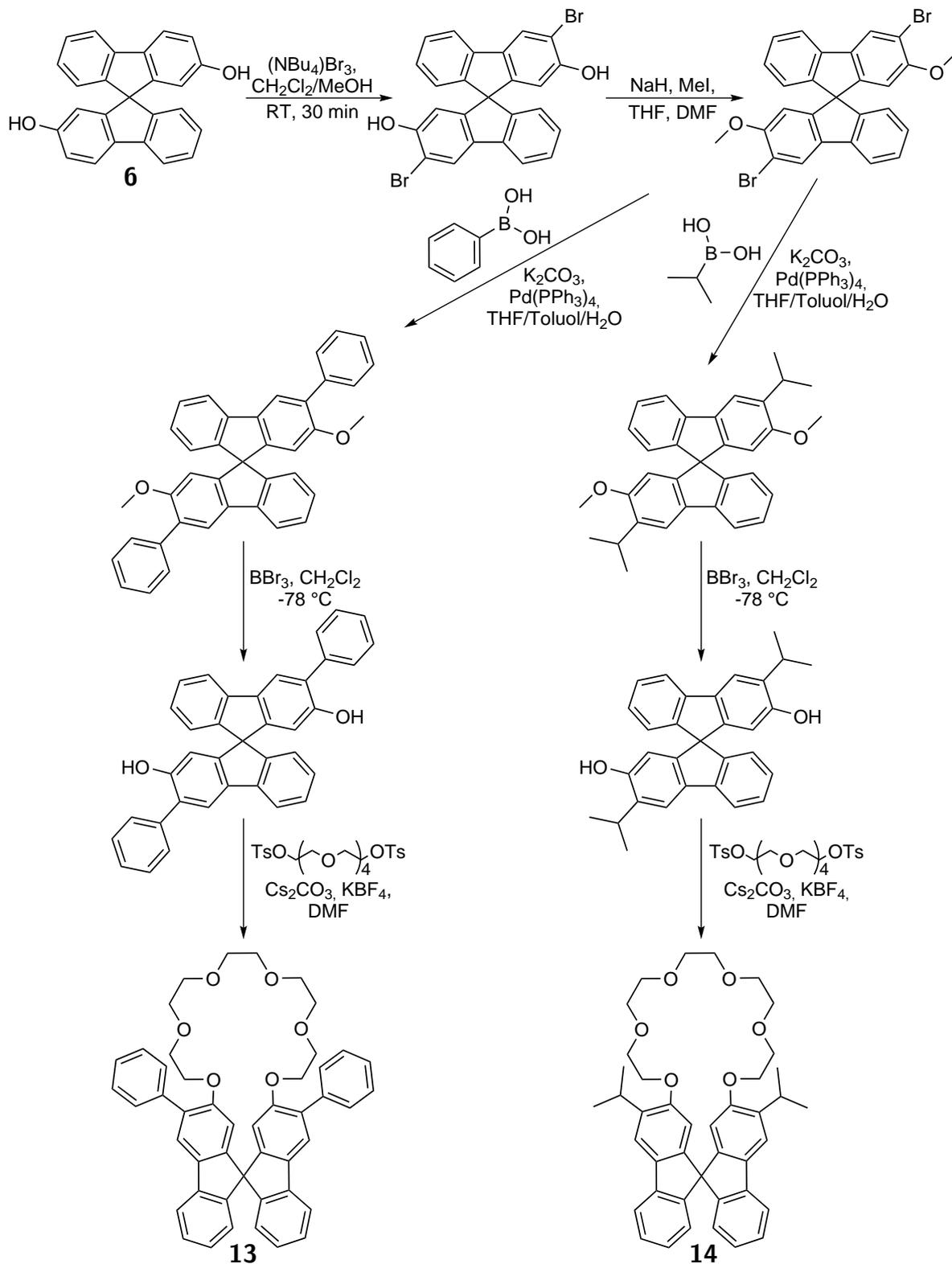
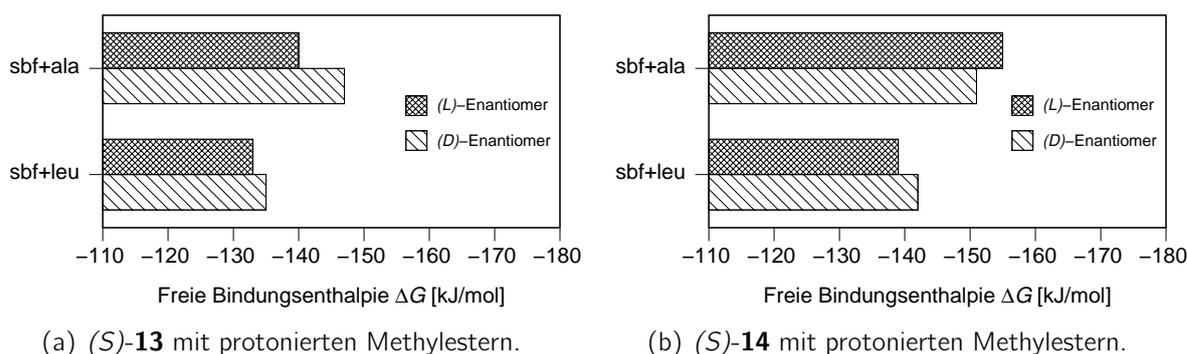


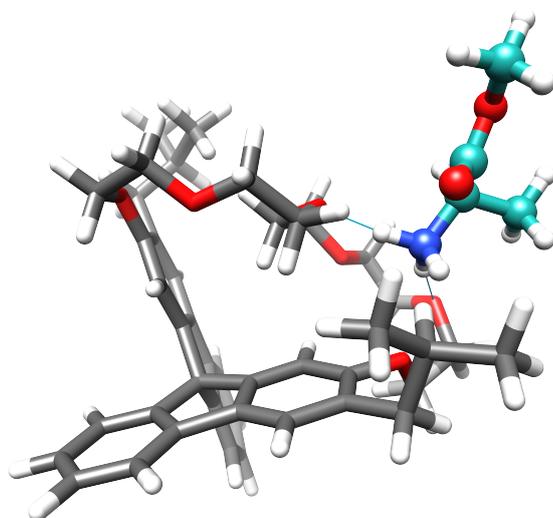
Abbildung 5.12: Synthesevorschlag für die Darstellung der variierten Rezeptoren 13 und 14.



**Abbildung 5.13:** Berechnete freie Bindungsenthalpien der variierten Rezeptoren (S)-**13** und (S)-**14** mit Aminosäureester-Hydrochloriden.

emplarisch für die protonierten Alanin- und Leucinmethylester berechnet. Wie in Abbildung 5.13 zu sehen ist, lassen auch diese Rezeptor-Variationen immer noch keine deutliche Enantioselektivität erkennen. Bei den protonierten Leucinmethylestern beträgt der Unterschied der freien Bindungsenthalpie zwischen den beiden Enantiomeren sogar lediglich 2 kJ/mol. Die zusätzlich eingeführten funktionellen Gruppen führen ebenfalls nicht zu einer Dreipunkt-Bindung. Im Gegenteil: die sterische Abschirmung ist im schlimmsten Fall sogar so groß, dass der Aminosäureester (hier der (D)-Alaninmethylester im 2,2'-([23]Krone-6)-3,3'-diisopropyl-9,9'-spirobifluoren-Rezeptor **14**, s. Abbildung 5.14) von oben an die zusammengefaltete Oligoethylenglykolkette bindet und gar keinen Kontakt mehr zum Grundgerüst des Rezeptors besitzt.

Da die Rechnungen keine Verbesserung der Enantioselektivität erwarten ließen, wurde auf die Synthese dieser Rezeptoren verzichtet. Auch hier erwies sich die Quantenchemie somit wieder als wichtiges Werkzeug.



**Abbildung 5.14:** TPSS-D3(BJ)-optimierte Struktur des Diisopropyl-Spirobifluoren-Rezeptors (S)-**14** mit (D)-Alaninmethylester.



## 6 Bindungsenergien in Lösung

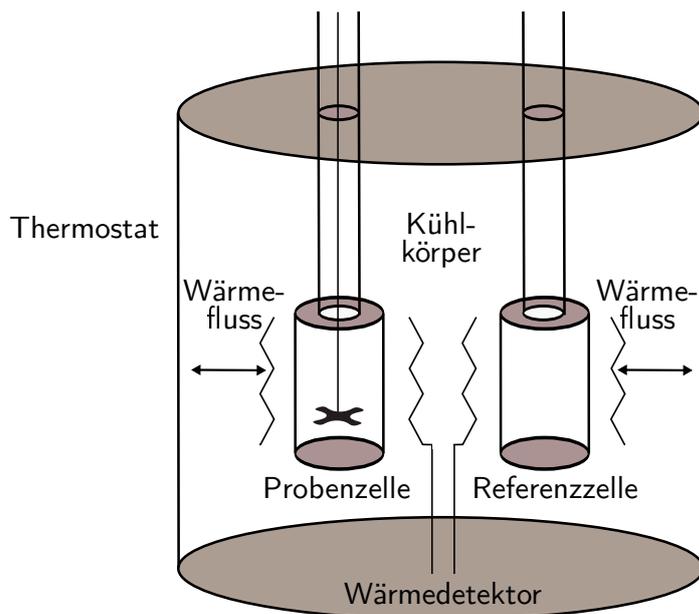
Nach der Evaluation der Bindungssituation in der Gasphase stellt sich die Frage, wie sich die Wirt-Gast-Komplexe in Lösung verhalten. Wird das Verhalten aus der Gasphase reproduziert oder ist der Einfluss des Lösungsmittels so groß, dass Abweichungen auftreten? Ein geeignetes Werkzeug, um dieser Frage näher auf den Grund zu gehen, ist das isotherme Titrationskalorimeter. Das Prinzip und die Funktionsweise sind im Folgenden erläutert.

### 6.1 Isotherme Titrationskalorimetrie

Die isotherme Titrationskalorimetrie ist eine relativ schnelle und akkurate Methode zur quantitativen Bestimmung der Gleichgewichtsenergetik. Es handelt sich um eine hochempfindliche und zerstörungsfreie Technik, die vor allem in der Biologie und in der supramolekularen Chemie zum Einsatz kommt. Das Messverfahren beruht auf dem Prinzip, dass alle Bindungsvorgänge mit der Abgabe (exotherme Reaktion) oder Aufnahme (endotherme Reaktion) von Wärme begleitet werden. Physikalisch gesehen ist die isotherme Titrationskalorimetrie eine langsamere Methode als die meisten spektroskopischen Verfahren, jedoch ist durch ein einziges Experiment bei reversibler Bindung von Wechselwirkungspartnern in Lösung mit Wärme als universeller experimenteller Größe auch der Zugang zu thermodynamischen Größen wie der Reaktionsenthalpie  $\Delta H$ , der freien Reaktionsenthalpie  $\Delta G$ , der Entropie  $\Delta S$  sowie der Bindungskonstanten  $K_a$  möglich. Wenn die Konzentrationen exakt bekannt sind, kann auch die Stöchiometrie  $n$  des Komplexes bestimmt werden. Ein weiterer Vorteil der isothermen Titrationskalorimetrie ist, dass  $\Delta H$  direkt gemessen wird, ohne, dass aufwändige temperaturabhängige Messungen vonnöten sind.

#### 6.1.1 Funktionsweise

Die Funktionsweise eines isothermen Titrationskalorimeters ist schematisch in Abbildung 6.1 dargestellt. Es besteht aus zwei identischen Zellen, der Proben- und der Referenzzelle, die in einen Kühlkörper eingebettet sind. In der Referenzzelle befindet sich reines Lösungsmittel, wobei sichergestellt werden muss, dass die Wärmekapazität derjenigen in der Probenzelle entspricht. Typischerweise wird bei einem isothermen Titrationsexperiment eine Kompo-



**Abbildung 6.1:** Schematischer Aufbau eines isothermen Titrationskalorimeters nach dem Wärmeleitprinzip.

nente (bspw. das Gastmolekül) in eine Lösung bestehend aus der anderen Komponente (bspw. der Rezeptor) titriert. Dabei wird mittels einer automatisierten Dosierungspumpe durchgehend die gleiche Menge Titrant verwendet. Die Reaktionslösung wird permanent bei gleichbleibender Geschwindigkeit gerührt, um eine optimale Durchmischung der Komponenten zu gewährleisten. Bei jeder Injektion von Titrant in die Probe wird ein Gleichgewicht zwischen freiem und gebundenem Liganden eingestellt. Im Laufe der Titration werden die Bindungsstellen des Rezeptors gesättigt, sodass die Ausschläge immer kleiner werden, bis sie schließlich lediglich auf Verdünnungseffekten beruhen und konstant werden.

Über einen Rückkopplungsmechanismus wird die Temperaturdifferenz zwischen Proben- und Referenzzelle minimiert und so der Kühlkörper auf einer möglichst konstanten Grundtemperatur gehalten. In dieser Arbeit wurde ein auf dem Prinzip der Wärmeleitung basierendes isothermes Titrationskalorimeter (TAM III von TA Instruments<sup>[14]</sup>) verwendet, bei dem der Wärmefluss direkt über mehrere Thermoelemente gemessen wird.<sup>[14,94]</sup> Der Gesamtwärmefluss wird als Differenz der Wärmeflüsse zwischen Proben- und Referenzzelle detektiert. Eine exotherme Reaktion im Kalorimeter resultiert daher in einem positiven Gesamtwärmefluss, eine endotherme Reaktion in einem negativen Gesamtwärmefluss.

Die Darstellung der Rohdaten erfolgt üblicherweise durch die Auftragung des Wärmeflusses in  $\mu\text{J/s}$  gegen die Zeit, wobei jeder Ausschlag einer Injektion entspricht. Zwischen den Injektionen wird die Basislinie wieder erreicht, da kein Wärmefluss mehr stattfindet. Durch

Integration der Ausschläge relativ zur Basislinie kann die Reaktionswärme ermittelt werden. Unspezifische Beiträge wie die Verdünnungswärme müssen dabei berücksichtigt werden, indem diese in einem separaten Experiment bestimmt und vor der Datenauswertung von den jeweiligen Messwerten abgezogen werden.

Für die Auswertung der Rohdaten wird die schrittweise Wärmeänderung der Probe, normalisiert durch die pro Injektion hinzugefügte Stoffmenge des Gastes ( $\frac{dQ}{d[G]_t}$ ), gegen das entsprechende Verhältnis von Gast- zu Wirkkonzentration  $\frac{[G]_t}{[W]_t}$  aufgetragen. Das Datenfitting erfolgt über die sogenannte *Wiseman-Isotherme*<sup>[95,96]</sup> (hier für einen 1:1-Komplex):

$$\frac{dQ}{d[G]_t} = \Delta H V_0 \left( \frac{1}{2} + \frac{1 - \frac{[G]_t}{[W]_t} - \frac{1}{K_a [W]_t}}{2 \sqrt{\left(1 + \frac{[G]_t}{[W]_t} + \frac{1}{K_a [W]_t}\right)^2 - 4 \frac{[G]_t}{[W]_t}}} \right) \quad (6.1)$$

$V_0$  ist dabei das effektive Volumen der Kalorimeterzelle. Aus dem Kurvenverlauf können die Änderung der Enthalpie  $\Delta H$ , die Stöchiometrie des Komplexes  $n$  sowie die Bindungskonstante  $K_a$  sofort abgelesen werden:  $\Delta H$  entspricht der Höhendifferenz zwischen den jeweils gleichhohen Datenpunkten am Anfang bzw. Ende der Titration, die Stöchiometrie entspricht dem x-Wert am Wendepunkt der Kurve und die Bindungskonstante ist proportional zur Steigung am Wendepunkt.

Die freie Enthalpie  $\Delta G$  und die Entropie  $\Delta S$  können nicht direkt aus dem Kurvenverlauf ermittelt werden. Da die Temperatur jedoch über den gesamten Titrationsprozess konstant gehalten wird, können  $\Delta G$  und  $\Delta S$  über die *van't-Hoff-Gleichung* und die *Gibbs-Helmholtz-Gleichung* bestimmt werden:

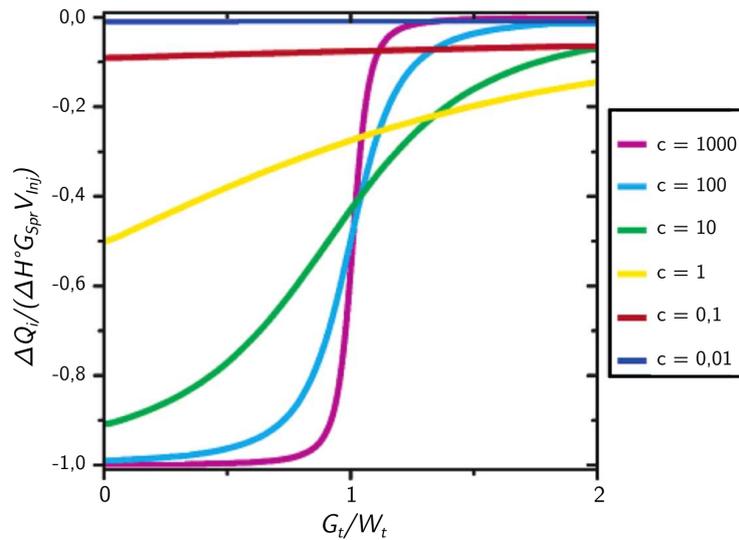
$$\Delta G = -RT \ln K_a = \Delta H - T \Delta S \quad (6.2)$$

Die Form der *Wiseman-Isotherme* ändert sich entsprechend der Bindungskonstanten  $K_a$ , der Rezeptor-Konzentration  $[W]_t$  und der Stöchiometrie  $n$ . Das Produkt dieser Werte wird als *Wiseman-c-Wert* bezeichnet:

$$c = n \cdot K_a \cdot [W]_t \quad (6.3)$$

Abbildung 6.2 zeigt die Titrationskurvenform in Abhängigkeit des  $c$ -Wertes. Für  $c$ -Werte zwischen 10 und 500 ist das Kurvenfitting optimal, da die Isotherme eine klare sigmoidale Form aufweist.<sup>[96]</sup> Für Systeme mit geringer Bindungsaffinität ist es oft schwierig,  $c$ -Werte in diesem Bereich zu erhalten, da bei sehr hohen Konzentrationen gearbeitet werden muss und die oft eingeschränkte Löslichkeit einer oder beider Substanzen eine kritische Grenze darstellt.

## 6 Bindungsenergien in Lösung

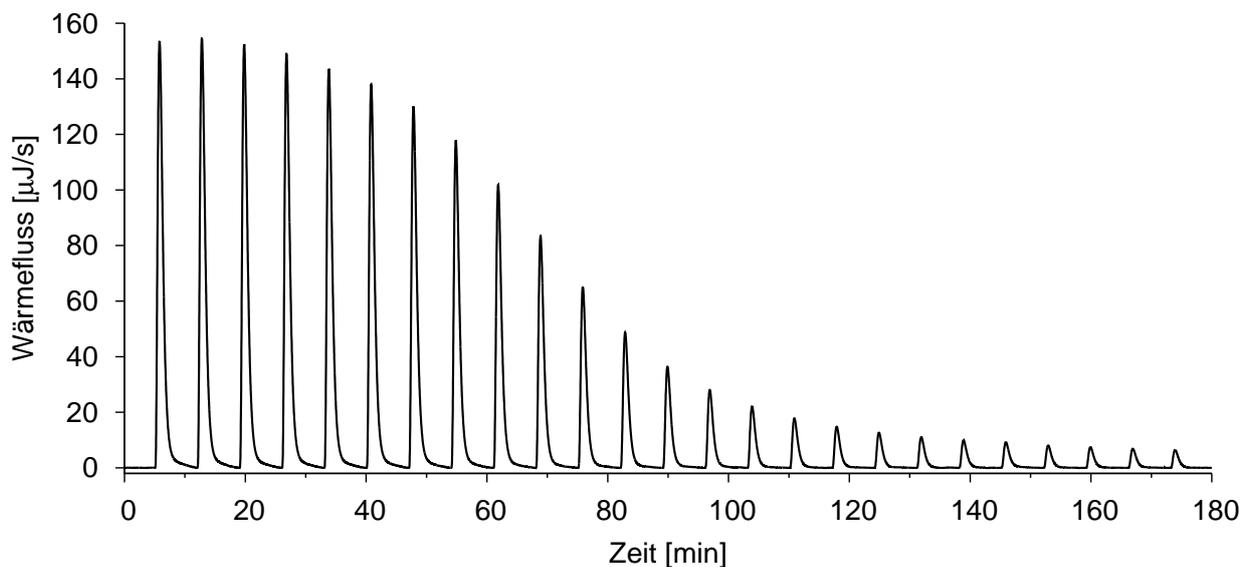


**Abbildung 6.2:** Änderung der ITC-Titrationskurvenform in Abhängigkeit des Wiseman-c-Parameters. Übernommen und bearbeitet mit freundlicher Genehmigung aus Referenz [96]. Copyright © 2003, American Chemical Society.

### 6.1.2 Testmessungen

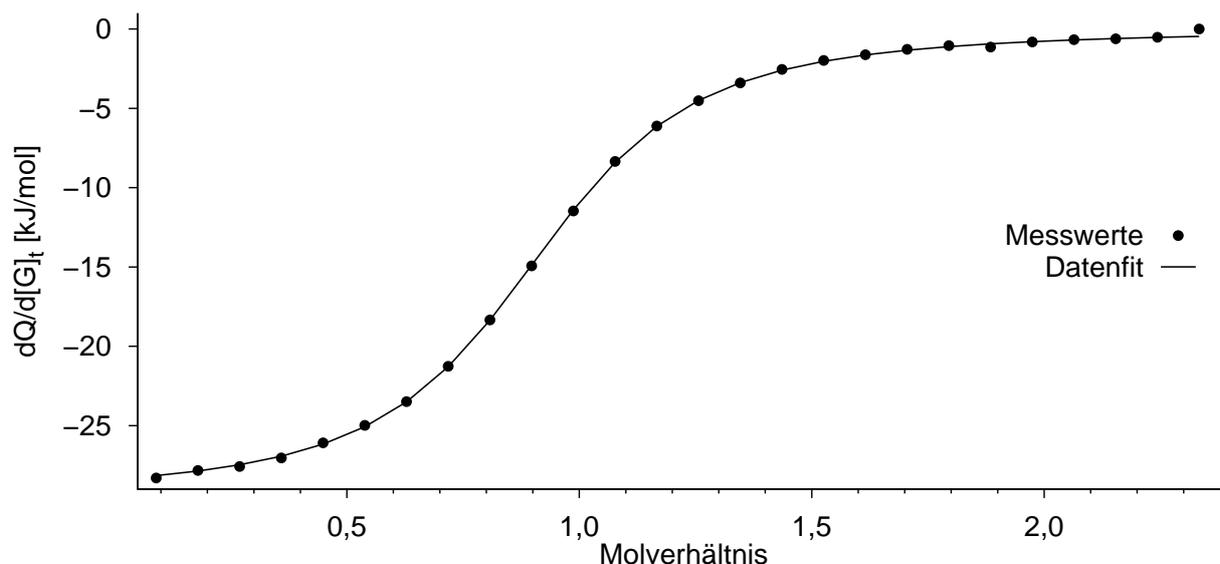
Um die Methodik am verwendeten Gerät zu testen, wurden zuerst Messungen zur Bindungsenergie eines literaturbekannten Wirt-Gast-Komplexes durchgeführt. Es wurde die Bindung von Bariumdichlorid in [18]Krone-6-Kronenether ausgewählt, da hierfür gute experimentelle Referenzen zur Verfügung stehen.<sup>[97]</sup>

In Abbildung 6.3 ist der gemessene Wärmefluss gegen die Zeit aufgetragen. Die einzel-



**Abbildung 6.3:** Verlauf der ITC-Titration von  $\text{Ba}^{2+}$  in [18]Krone-6 in Wasser.

nen Injektionen sowie auch die Rückkehr des Signals zur Basislinie sind gut zu erkennen. Mit zunehmender Konzentration an Bariumkationen in der [18]Krone-6-Lösung nimmt der Wärmefluss deutlich ab, da die Bindungsstellen weiter gesättigt werden. Die Auftragung der Reaktionswärme gegen das Molverhältnis zeigt eine schöne sigmoide Form (s. Abbildung 6.4), sodass die thermodynamischen Daten verlässlich ausgewertet werden können.



**Abbildung 6.4:** Auswertung der ITC-Titration von  $Ba^{2+}$  in [18]Krone-6 in Wasser.

Aus der Kurve ergibt sich eine Komplexstöchiometrie von  $n = 0,9$ , welche gut mit der erwarteten Stöchiometrie von  $n = 1$  übereinstimmt. Die thermodynamischen Parameter sind zusammen mit Literaturwerten in Tabelle 6.1 aufgeführt. Sowohl die freie Enthalpie  $\Delta G$  als auch die Bindungskonstante  $K_a$  liegen innerhalb der Fehlertoleranz der Literaturmessungen, die Enthalpie  $\Delta H$  weicht nur unwesentlich vom Literaturmesswert ab. Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit der Literaturreferenzen kann diese Methode als verlässlich betrachtet und folglich für die Untersuchung weiterer supramolekularer Komplexe verwendet werden.

**Tabelle 6.1:** Thermodynamische Parameter der ITC-Titration von  $Ba^{2+}$  in [18]Krone-6-Kronenether in Wasser.

	eigene Messung	Literaturmessung <sup>[97]</sup>
$\Delta H$ [kJ/mol]	-29,40	-31,42 $\pm$ 0.3
$\Delta G$ [kJ/mol]	-21,45	-21,52 $\pm$ 0.08
$\Delta S$ [J/mol·K]	-26,64	–
$K_a$ [M <sup>-1</sup> ]	5738	5900 $\pm$ 200

## 6 Bindungsenergien in Lösung

### 6.1.3 ITC-Messungen der Rezeptor-Komplexe in Lösung

Nachdem die Messung der literaturbekannten Verbindung erfolgreich reproduziert werden konnte, galt es, auch die Spirobifluoren-Komplexe zu vermessen um die Komplexbindungsenergien in Lösung zu bestimmen.

Die Messungen wurden anfänglich in reinem Methanol durchgeführt, da sowohl der Spirobifluoren-Rezeptor als auch die Aminosäureester-Hydrochloride in Methanol löslich sind. Der Rezeptor wurde in geringerer Konzentration verwendet und daher in der Probenzelle vorgelegt, weil er in kleineren Mengen vorlag und synthetisch wertvoller ist als die Gastmoleküle. Da die Alaninester in der Gasphase am besten an die Rezeptoren banden, wurde für die Bindungsenergieevaluation in Lösung zuerst auf das (*L*)-Alaninmethylester-Hydrochlorid zurückgegriffen. Als Anfangsbedingungen wurde eine Rezeptor-Konzentration von 3 mM, eine Gast-Konzentration von 40 mM sowie 25 Injektionen mit einem Injektionsvolumen von je 4  $\mu$ l gewählt.

Leider lieferte die Messung nicht die gewünschte sigmoidale Form, weshalb verschiedene Parameter verändert wurden, um die Messbedingungen zu verbessern. Eine Übersicht der verwendeten Parameterkombinationen ist in Tabelle 6.2 zusammengestellt.

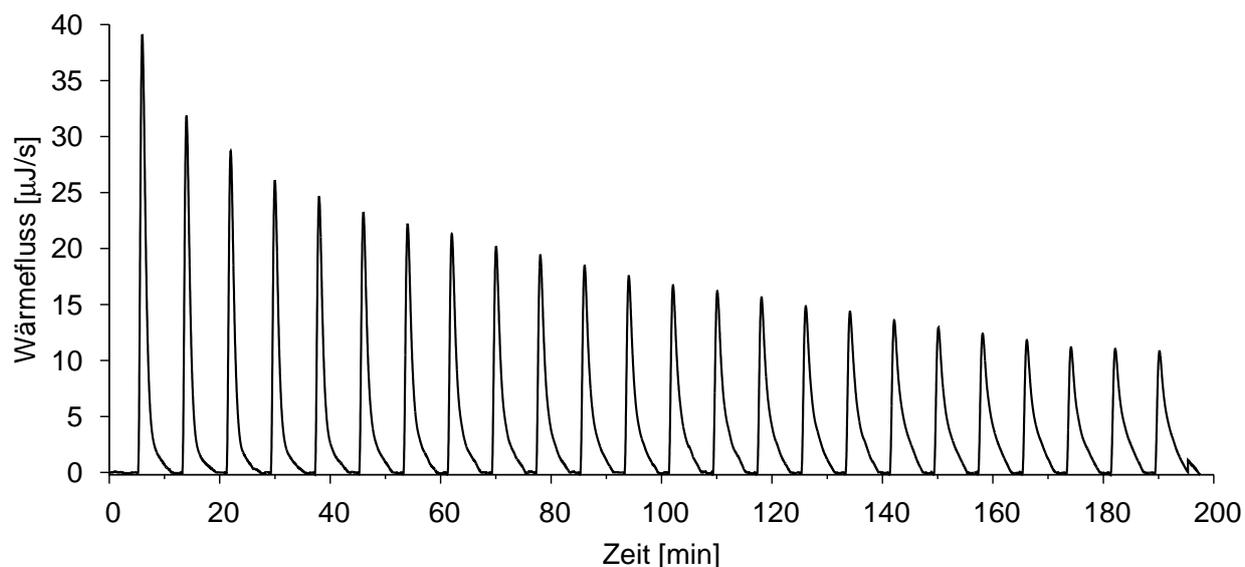
**Tabelle 6.2:** Verschiedene Messbedingungen der ITC-Messungen von Rezeptor (*S*)-**11** mit Aminosäureester-Hydrochlorid-Gästen.

V(Injektion) [ $\mu$ l]	# Injektionen	c(Rezeptor) [mM]	c(Gast) [mM]	Lösungsmittel	Gastmolekül
4	25	3	40	MeOH	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
6	20	3	40	MeOH	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
6	25	4	40	MeOH	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
12	20	4	40	MeOH	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
12	20	4	40	MeOH	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
18	14	4	40	MeOH	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
10	24	4	80	MeOH	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
10	24	4	80	MeOH	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
8	30	20	220	MeOH	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
12	20	20	220	MeOH	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
10	20	4	41	DMF	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
10	25	2	16	CHCl <sub>3</sub> /MeOH 1:1	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
12	20	5	40	CHCl <sub>3</sub> /MeOH 3:1	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
12	20	5	40	CHCl <sub>3</sub> /MeOH 3:1	( <i>L</i> )-AlaOMe*HCl
12	20	32	4	CHCl <sub>3</sub>	( <i>L</i> )-ValOBn*HCl
12	32	32	4	CHCl <sub>3</sub>	( <i>L</i> )-ValOBn*HCl

Als erstes wurde das Injektionsvolumen und die Anzahl der Injektionsschritte bei gleichbleibenden Konzentrationen variiert. Nachdem dadurch keine Verbesserung erkennbar war, wurde die Konzentration des Rezeptors leicht erhöht und dabei wieder verschiedene Injektionsvolumina und -schritte gewählt. Schließlich wurde das Verhältnis von Wirt zu Gast auf 1:20 verringert. Auch dies führte nicht zu einer messbaren Bindungskonstanten, was die Vermutung nahe legte, dass die Wechselwirkungen zwischen Gast und Wirt bei diesem System nicht sehr stark sind. Um die scheinbar geringe Wechselwirkung eventuell trotzdem detektieren zu können, wurden danach bei einem Verhältnis von 1:11 die Konzentrationen beider Komplexbildungspartner drastisch auf eine Rezeptor-Konzentration von 20 mM und eine Gast-Konzentration von 220 mM erhöht. Insgesamt wurden in allen Messungen Konzentrationsverhältnisse von 1:8 bis 1:20 getestet. Keine dieser Variationen führte jedoch zur erfolgreichen Messung einer Bindungskonstanten.

Die Messungen lassen darauf schließen, dass die Bindungswärme von (*L*)-Alaninmethylester-Hydrochlorid mit (*S*)-**11** in Methanol selbst zu gering ist, um sie mittels isothermer Titrationskalorimetrie zu messen, obwohl diese Methode sehr sensitiv ist. Ein Grund dafür könnte sein, dass das Methanol ein zu starker Bindungskonkurrent ist, da es über die Hydroxy-Gruppen Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden kann. Der nächste logische Schritt war daher, von Methanol auf ein aprotisches Lösungsmittel umzusteigen. Da sich die Hydrochloride jedoch in unpolaren Lösungsmitteln nicht gut lösen, wurde als Kompromiss Dimethylformamid gewählt. Als polar-aprotisches Lösungsmittel kann es allerdings immer noch als Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor dienen, sodass auch diese Kombination kein verwertbares Messergebnis lieferte. Aus dieser Problematik heraus entstand die Idee, ein Lösungsmittelgemisch zu verwenden, um den Anteil konkurrierenden Lösungsmittels zu verringern, die Löslichkeit aller Komponenten jedoch beizubehalten. Gestartet wurde dieser Versuch mit einem Chloroform/Methanol-Gemisch im Verhältnis 1:1, da Chloroform unpolar ist und keine Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden kann. Weil allerdings auch bei dem 1:1-Gemisch keine sigmoidale Kurve gemessen wurde, musste die Löslichkeit von (*L*)-Alaninmethylester-Hydrochlorid im Chloroform/Methanol-Gemisch genauer untersucht werden. Bis zu einem Chloroform/Methanol-Verhältnis von 3:1 konnte das (*L*)-Alaninmethylester-Hydrochlorid im benötigten Konzentrationsbereich gelöst werden, sodass in den nächsten Versuchen dieses Lösungsmittelgemisch verwendet wurde. Auch hier konnte jedoch keine Verbesserung des Ergebnisses erzielt werden. Um die Komplexbildung in reinem Chloroform untersuchen und damit in der Reaktion vollständig auf Methanol verzichten zu können, musste der Aufbau so verändert werden, dass der Rezeptor zugespritzt und der Gast in der Probenzelle vorgelegt wurde. Zudem wurde wegen der besseren Lösungseigenschaften nicht mehr das (*L*)-Alaninmethylester-Hydrochlorid sondern das (*L*)-Valinbenzylester-Hydrochlorid verwen-

## 6 Bindungsenergien in Lösung



**Abbildung 6.5:** Typischer Verlauf der ITC-Titration von (*L*)-Alaninmethylester-Hydrochlorid zum Spirobifluoren-Rezeptor (*S*)-**11**.

det. Durch diesen Ansatz wurde zwar sehr viel Rezeptor-Substanz benötigt, da dieser nun in hoher Konzentration vorliegen musste, jedoch war es dadurch möglich, den Gast in reinem Chloroform zu lösen, weil es nur noch einer geringeren Gastmolekülkonzentration bedurfte. Trotz der Untersuchung in reinem Chloroform, für das keine starke Bindungskonkurrenz zu erwarten war, bildeten die Messwerte keine sigmoidale Kurve. Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, dass generell die Bindungsenthalpie der verwendeten Aminosäureester-Hydrochloride im untersuchten Spirobifluoren-Rezeptor in Lösung zu gering ist, um mittels isothermer Titrationskalorimetrie vermessen zu werden. Ein weiterer Grund könnte auch sein, dass in dem unpolaren Lösungsmittel das Aminosäureester-Hydrochlorid als Kontaktionenpaar vorliegt und nicht getrennt solvatisiert werden kann. Dadurch wäre kein freies Kation vorhanden, das in dem Kronenether gebunden werden könnte.

Ein typischer Verlauf der ITC-Messungen ist in Abbildung 6.5 dargestellt. Ein ähnlicher Titrationsverlauf ergibt sich auch bei der Titration von (*L*)-Alaninmethylester-Hydrochlorid in reines Methanol, was darauf schließen lässt, dass die gemessene Wärme ein reiner Verdünnungseffekt des Hydrochlorids sein könnte.

### 6.2 Untersuchung der Bindungseigenschaften mittels NMR-Spektroskopie

Um rein systematische Experimentierfehler bei den ITC-Messungen auszuschließen, wurden die Wirt-Gast-Systeme auch NMR-spektroskopisch untersucht. Zur Überprüfung, ob eine

Bindung in Lösung stattfindet, eignet sich besonders ein Extraktionsexperiment. Wichtig ist es dabei, ein Lösungsmittel zu wählen, in dem sich der Rezeptor gut, der Gast hingegen bestenfalls gar nicht löst. So lässt sich auch ohne externen Standard schnell erkennen, ob der Gast an den Rezeptor bindet. Für das Extraktionsexperiment wurden zuerst analog zu den Messungen am isothermen Titrationskalorimeter der kleinere Rezeptor (*S*)-**11** sowie (*L*)-Alaninmethylester-Hydrochlorid verwendet. Für das gewählte System stellt deuteriertes Benzol als relativ unpolares, aprotisches Lösungsmittel ein den Anforderungen entsprechendes Lösungsmittel dar. Als erstes wurden Referenzspektren des reinen Rezeptors und des reinen Gastes aufgenommen. Obwohl optisch bereits die sehr schlechte Löslichkeit des Gastes zu erkennen war, wurde das NMR-Spektrum benötigt, um zu überprüfen, ob sich überhaupt etwas von der Gastsubstanz in Benzol löste. Diese Frage konnte schließlich verneint werden, was die Auswertung des Extraktionsexperiments vereinfacht.

Für das letztendliche Experiment wurden äquimolare Mengen an Rezeptor und Gast abgewogen und der Rezeptor in deuteriertem Benzol gelöst. Diese Rezeptor-Lösung wurde anschließend zum kristallinen Gast gegeben und über Nacht auf der Rüttelplatte durchmischt. Die Lösung wurde abfiltriert und nachfolgend NMR-spektroskopisch vermessen.\*

In Abbildung 6.6 sind zum Vergleich das NMR-Spektrum des reinen Rezeptors (oben) und das Ergebnis des Extraktionsexperiments (unten) gegenübergestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass beide Spektren identisch sind und das Spektrum des Extraktionsexperiments keinerlei neue Signale aufweist. Daraus lässt sich schließen, dass der Rezeptor keine bzw. nur verschwindend geringe Mengen an Gastmolekülen extrahiert hat, da ansonsten die Signale des komplexierten Gastes zu sehen sein müssten. Auch dies deutet darauf hin, dass die Bindungsenergie in Lösung allenfalls sehr schwach ist.

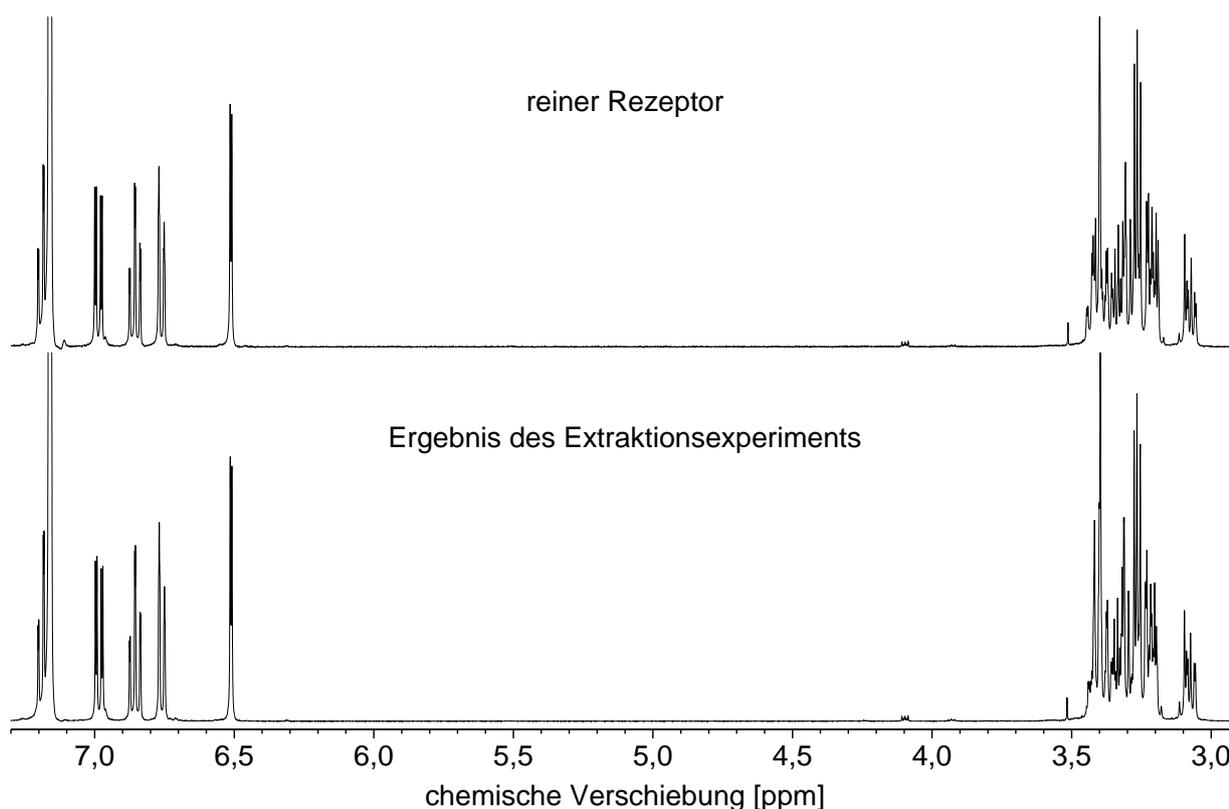
Das Extraktionsexperiment wurde in gleicher Weise mit (*L*)- und (*D*)-Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorid wiederholt, um zu überprüfen, ob eventuell ein Enantiomer eines anderen Aminosäureester-Hydrochlorids eine Bindung zum Rezeptor in Lösung aufbaut. Auch hier war im Referenzspektrum des reinen Gastes nur das Signal des Lösungsmittels zu sehen, sodass ausgeschlossen werden konnte, dass sich die Phenylalaninbenzylester-Hydrochloride bereits ohne Zugabe des Rezeptors lösten. Die Auswertung der Spektren zeigte auch bei der Verwendung von Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorid, dass keine Bindung zum Spirobifluoren-Rezeptor stattgefunden hat, da die Spektren der Extraktionsexperimente wieder dem Spektrum des reinen Rezeptors glichen.

Durch die Verwendung des unpolar-aprotischen Lösungsmittels Benzol besteht jedoch auch hier die Möglichkeit der Bildung eines Kontaktionenpaares, welches die Bindung an den Rezeptor erschweren könnte. Unter Verwendung eines polareren Lösungsmittels, in dem

---

\*Die genaue Durchführung der NMR-Experimente ist im Experimentellen Teil erläutert.

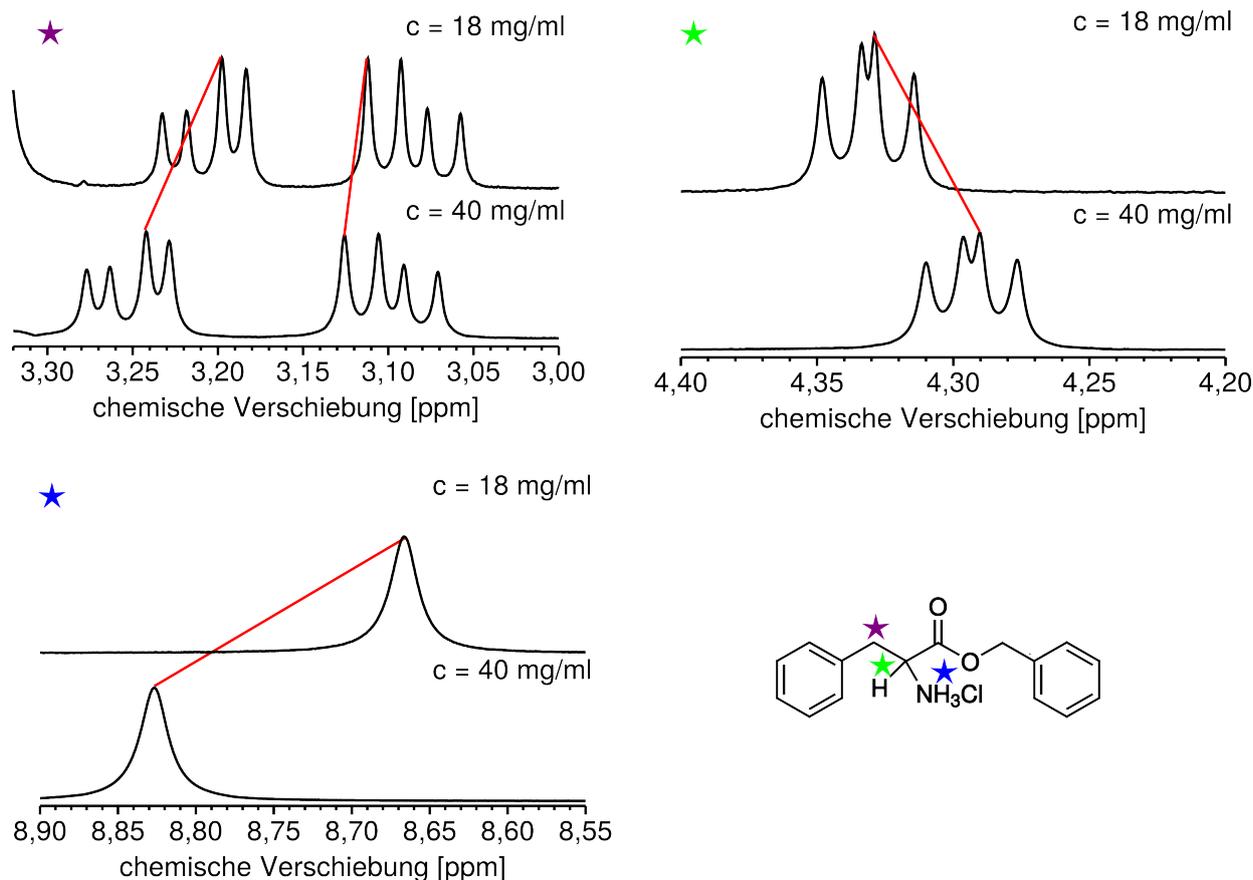
## 6 Bindungsenergien in Lösung



**Abbildung 6.6:** NMR-Extraktionsversuch in Benzol- $d_6$ . Oben:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rezeptors (*S*)-**11** in deuteriertem Benzol. Unten:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Extraktion von (*L*)-Alaninmethylester-Hydrochlorid durch Rezeptor (*S*)-**11** in Benzol- $d_6$ .

sich kein Kontaktionenpaar bildet, würde sich allerdings bereits vor Zugabe des Rezeptors zumindest ein Teil des Aminosäureester-Hydrochlorids lösen. Bei sehr schwachen Wirt-Gast-Bindungen, wie sie offensichtlich hier vorliegen, wäre die Auswertung eines solchen Extraktionsexperimentes sehr ungenau und daher unzuverlässig.

Alternativ wurden daher Verschiebungsexperimente durchgeführt. Wie im vorhergehenden Versuch wurde wieder (*L*)- und (*D*)-Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorid mit Rezeptor (*S*)-**11** untersucht. Als aprotische, aber polare Lösungsmittel bieten sich hier gut Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dimethylformamid an. Aufgrund der hervorragenden Lösungseigenschaften fiel die Wahl auf DMSO. Pro Versuch wurden jeweils drei NMR-Spektren aufgenommen: je eines vom Gast, eines vom Rezeptor und eines von der 1:1-Mischung. Von großer Wichtigkeit ist bei diesem Experiment, dass die stoffbezogenen Konzentrationen für die Referenzspektren und das Komplexspektrum exakt gleich sind, da es zu konzentrationsabhängigen Verschiebungen der Signale kommt. Die Stärke dieses Effekts ist den NMR-Spektren des (*L*)-Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorids in Abbildung 6.7 zu entnehmen. Das jeweils obere Spektrum zeigt die Signale von (*L*)-Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorid bei einer Konzen-



**Abbildung 6.7:** Ausschnitte aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von (*L*)-Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorid in  $\text{DMSO-d}_6$ . Gezeigt sind die konzentrationsabhängigen chemischen Verschiebungen der NMR-Signale bei 18 mg/ml (jeweils oberes Spektrum) und bei 40 mg/ml (jeweils unteres Spektrum).

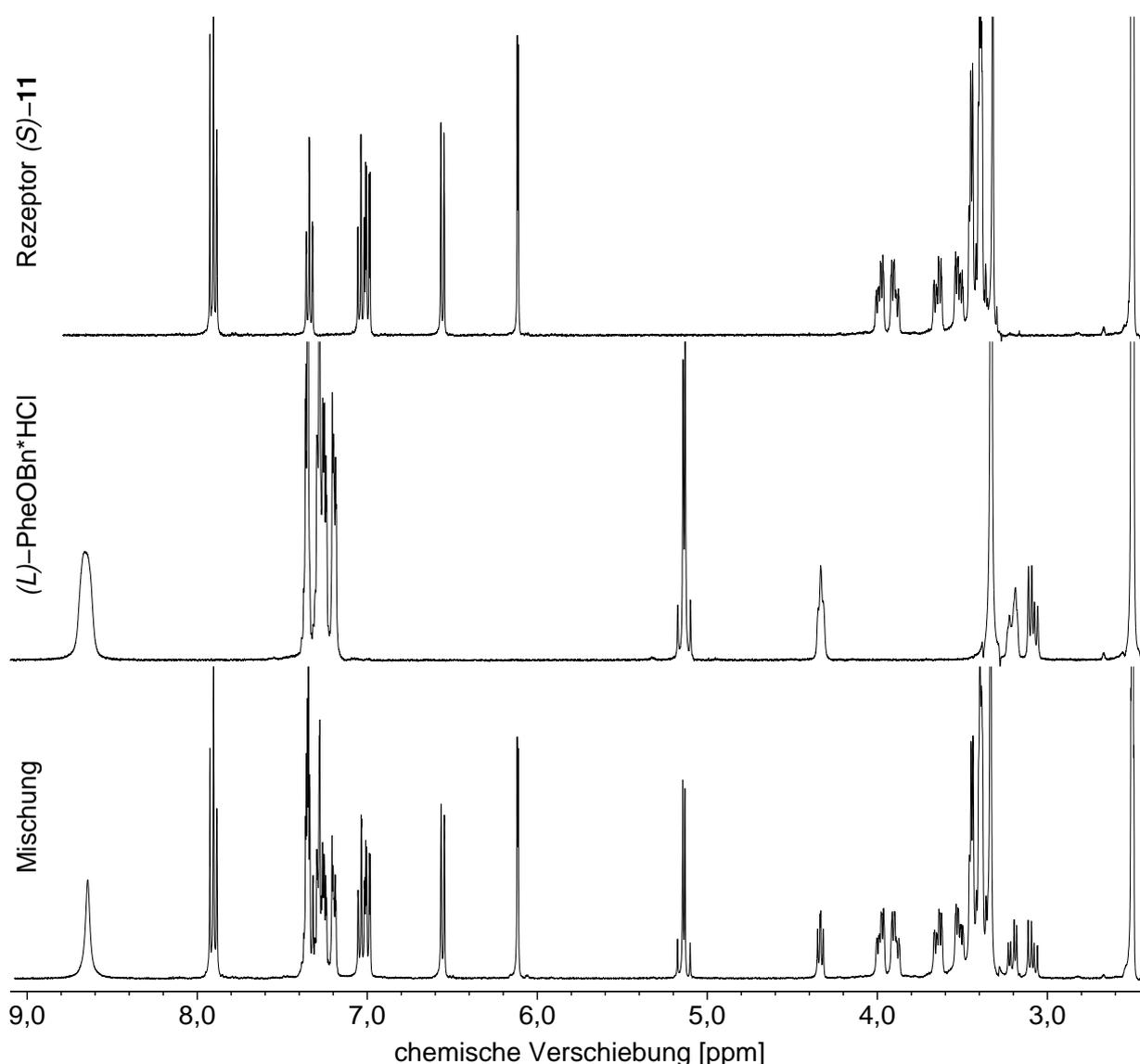
tration von 18 mg/ml in deuteriertem DMSO, das jeweils untere Spektrum zeigt die gleiche Substanz bei einer erhöhten Konzentration von 40 mg/ml in deuteriertem DMSO. Obwohl die Spektren reine Gastmoleküllösungen im gleichen Lösungsmittel zeigen, sind deutliche Unterschiede in den Verschiebungen der Protonen-Signale erkennbar. Die stärksten konzentrationsabhängigen chemischen Verschiebungen treten bei den Ammoniumwasserstoffatomen sowie bei den nah an diese Gruppe angrenzenden Wasserstoffatomen auf. Besonders stark sind die intermolekularen Wechselwirkungen dementsprechend am chiralen Zentrum mit der Ammoniumgruppe. Dies ist nicht verwunderlich, da die einfach positiv geladene Ammoniumgruppe sehr gut mit den Carboxylsauerstoffen anderer Phenylalaninbenzylester-Hydrochloride wechselwirken kann. Interessant ist auch, dass die Signale der Benzylgruppe (s. lila Stern in Abbildung 6.7) nicht nur unterschiedliche chemische Verschiebungen aufweisen, sondern bei Erhöhung der Konzentration eine unterschiedlich starke Tieffeldverschiebung erfahren. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die beiden Protonen diastereotop sind und die intermolekularen Wechselwirkungen an der chiralen Gruppe daher einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Wasserstoffatome haben. Diese Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass die ex-

## 6 Bindungsenergien in Lösung

akte Einhaltung der Konzentrationsverhältnisse für die Aussagekraft dieses Versuchs von enormer Bedeutung ist.

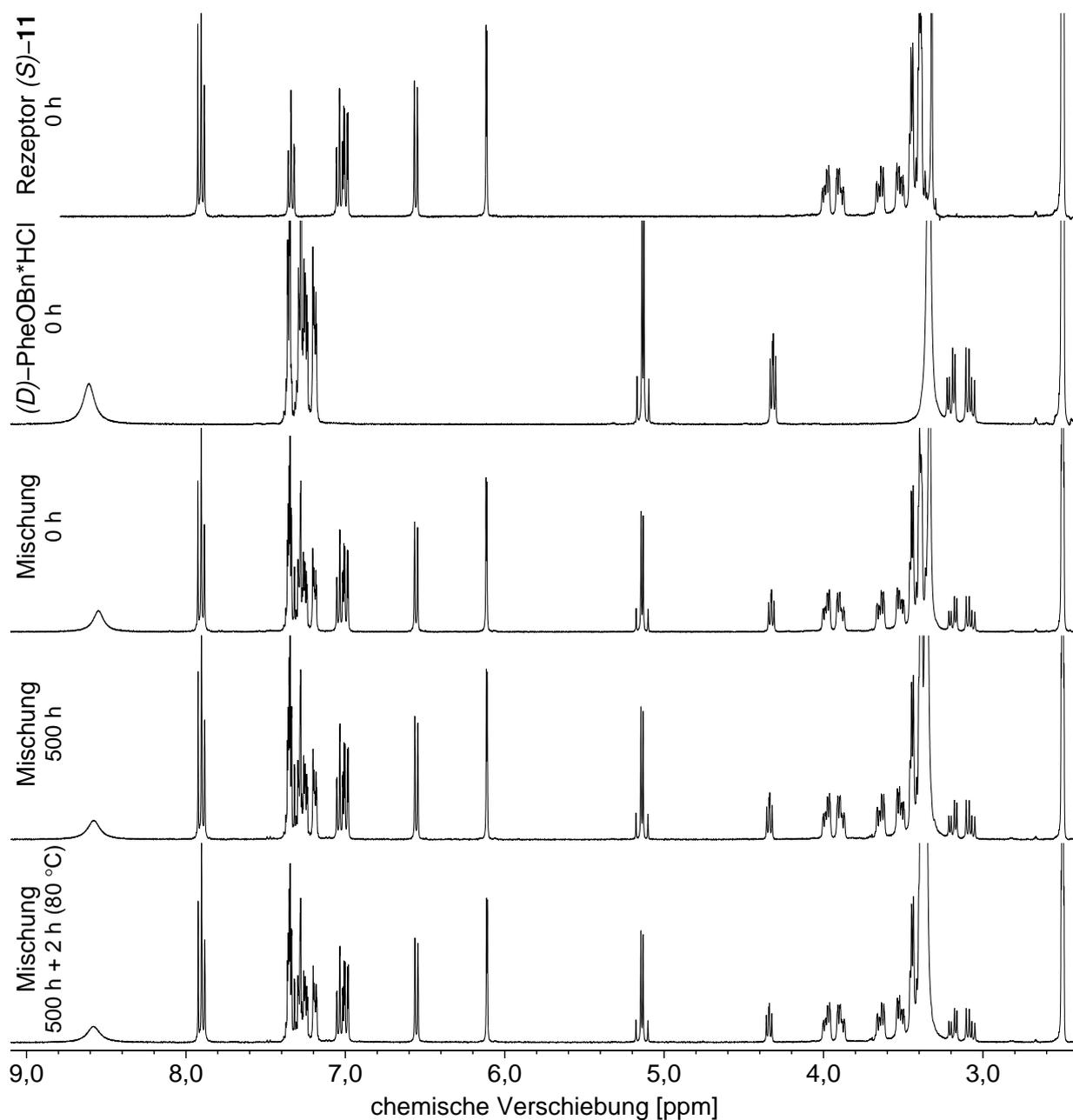
Die Referenz- und Komplexspektren des eigentlichen Verschiebungsexperiments sind in Abbildung 6.8 zu sehen. Verglichen mit den Referenzspektren ist jedoch keinerlei Verschiebung der Signale des Mischungsspektrums zu erkennen. Auch bei stärkerem Zoomen zeigen sich die Signale als vollkommen isochron.

Obwohl in der Gasphase keine Enantioselektivität erkennbar war, wurde auch das Bindungsverhalten von (*D*)-Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorid in Rezeptor (*S*)-**11** in Lösung untersucht. Dies sollte ausschließen, dass die nicht vorhandene Substrat-Bindung in der Wahl



**Abbildung 6.8:** Qualitative <sup>1</sup>H-NMR-Studie in DMSO-d<sub>6</sub> zur Evaluation des Bindungsverhaltens von (*L*)-Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorid in Rezeptor (*S*)-**11**.

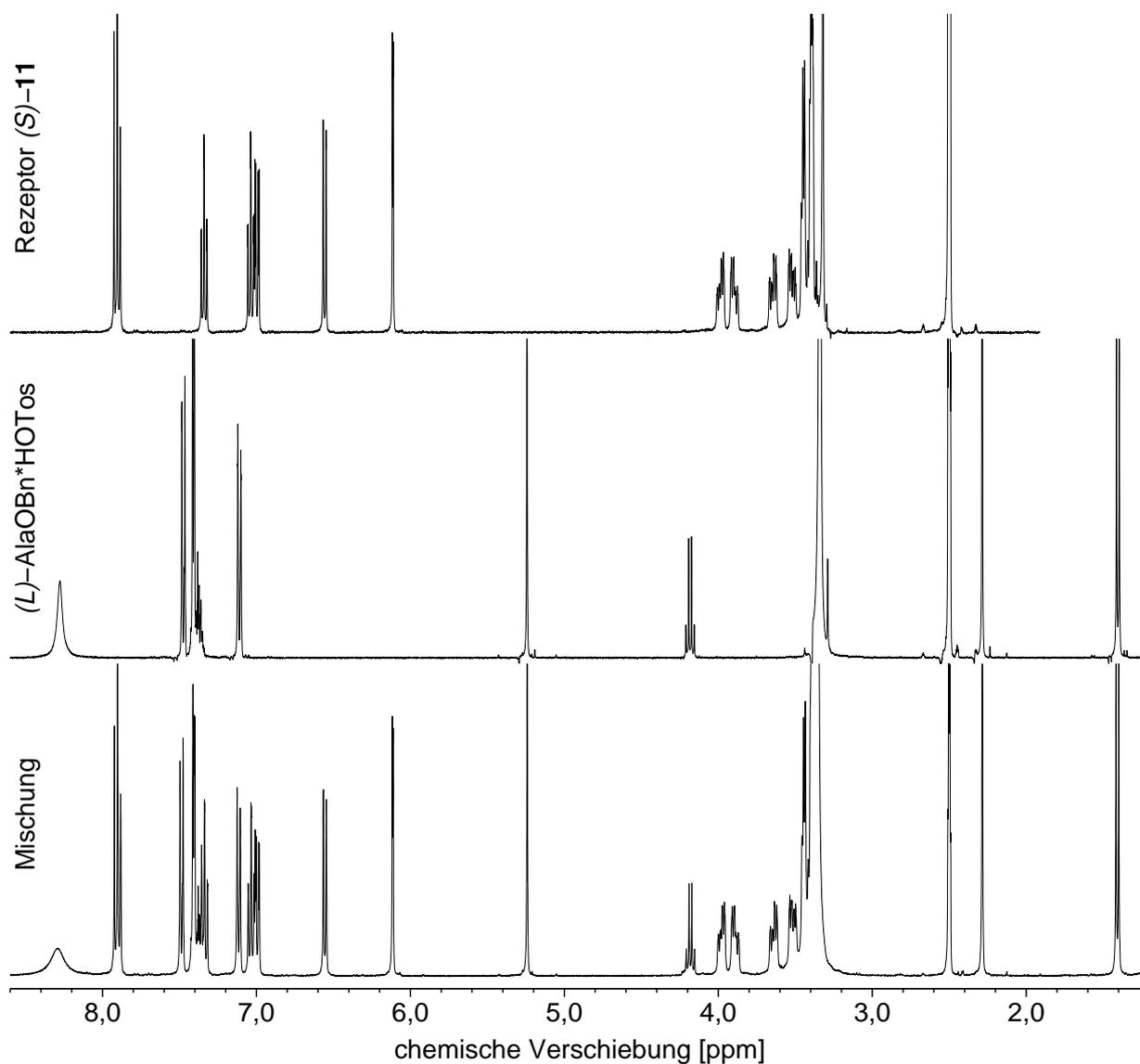
der Enantiomere begründet sein könnte. Wie erwartet ist aber auch in diesem Fall keine Verschiebung der NMR-Signale der Rezeptor-Gast-Mischung im Vergleich zu den Referenzspektren vorhanden (s. Abbildung 6.9). Auch dreiwöchiges Ruhen und anschließendes Erhitzen für zwei Stunden auf 80 °C, um eine eventuell vorhandene Aktivierungsbarriere zu überwinden, führte nicht zu einer Wirt-Gast-Bindung. Das Bindungsverhalten kann daher nicht alleine durch eine kinetische Barriere erklärt werden.



**Abbildung 6.9:** Qualitative  $^1\text{H-NMR}$ -Studie in  $\text{DMSO-}d_6$  zur Evaluation des Bindungsverhaltens von (D)-Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorid in Rezeptor (S)-11 in Abhängigkeit von Zeit und Temperatur.

## 6 Bindungsenergien in Lösung

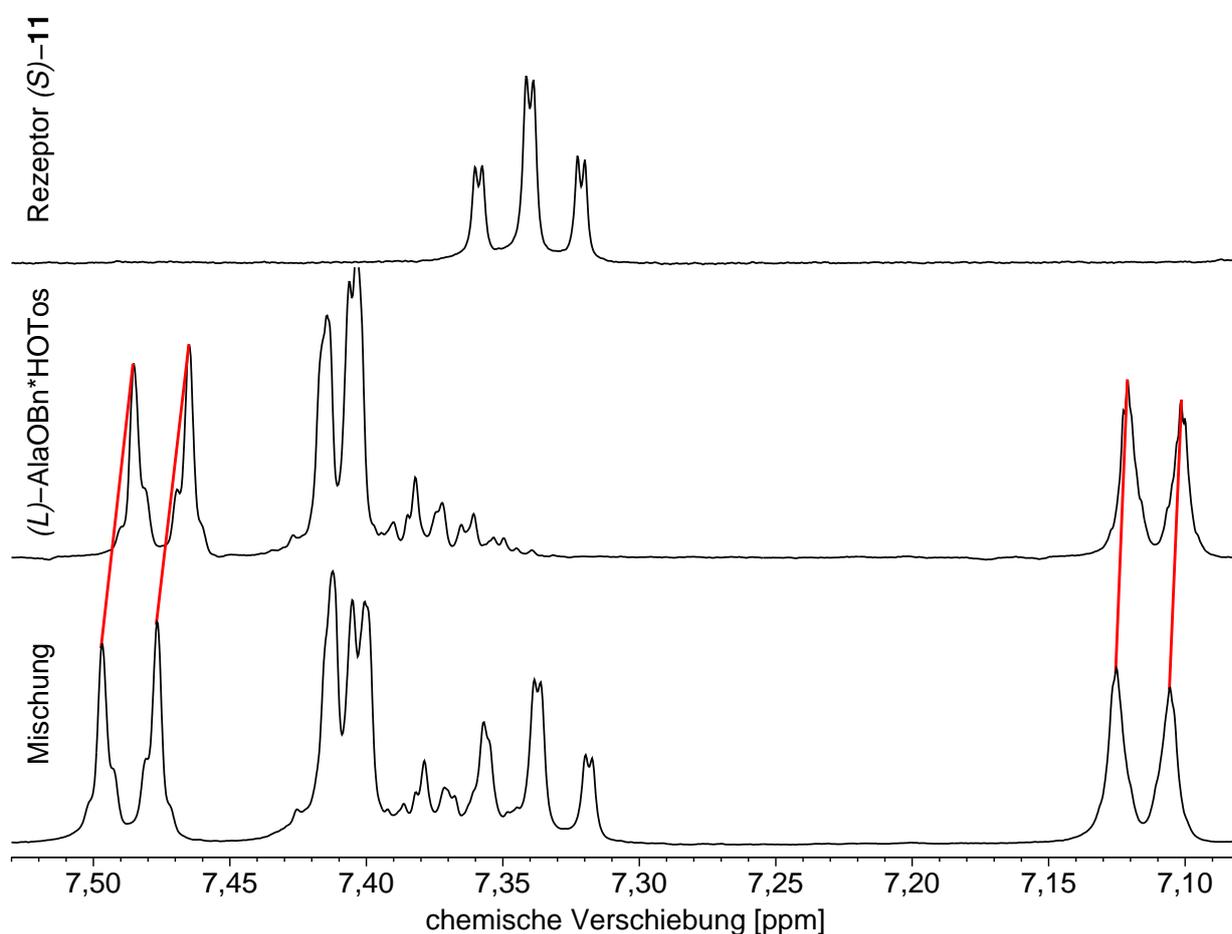
Überdies sollte ausgeschlossen werden, dass die Bindungsbildung trotz der Verwendung eines polaren Lösungsmittels durch Vorliegen eines Kontaktionenaars gehindert wird. Dazu wurde ein weiteres Verschiebungsexperiment mit einem anderen Gegenion durchgeführt. Weil Tosylat als größeres, schwächer koordinierendes Gegenion für diesen Versuch gut geeignet war, wurde das im Arbeitskreis vorrätige Tosylat des (*L*)-Alaninbenzylesters für den folgenden Versuch gewählt. Als Lösungsmittel diente wie im vorherigen Versuch deuteriertes DMSO. Jedoch führte auch die Verwendung des Tosylats zu keinen größeren Signalverschiebungen, wie in Abbildung 6.10 ersichtlich ist. Lediglich im aromatischen Bereich sind minimale Unterschiede in der chemischen Verschiebung zu erkennen (s. Abbildung 6.11). Die Tieffeldverschiebungen bewegen sich allerdings nur im Bereich von maximal 0,01 ppm. Da der



**Abbildung 6.10:** Qualitative  $^1\text{H}$ -NMR-Studie in  $\text{DMSO-d}_6$  zur Evaluation des Bindungsverhaltens von (*L*)-Alaninbenzylester-Tosylat in Rezeptor (*S*)-**11**.

Effekt sehr gering ist und sämtliche anderen NMR-Signale vollkommen isochron sind, kann davon ausgegangen werden, dass sich dieses Phänomen nicht auf eine Wirt-Gast-Bindung zurückführen lässt. Vielmehr ist es im Hinblick auf die anderen Experimente wahrscheinlich, dass es sich hier um einen experimentierbedingten Konzentrationseffekt handeln könnte. Bestärkt wird diese Annahme dadurch, dass die entsprechenden Signale der Phenylgruppe des Tosylats zugeordnet werden können und diese nicht primär an der Wirt-Gast-Bindung beteiligt sind.

Um diesen Ergebnissen genauer auf den Grund zu gehen, lieferte die Quantenchemie abermals die Grundlage für die tiefere Analyse und Quantifizierung.



**Abbildung 6.11:** Ausschnitt aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von (L)-Alaninbenzylester-Tosylat mit Rezeptor (S)-11 in  $\text{DMSO-d}_6$ .

### 6.3 Berechnung der Rezeptor-Komplexe in Lösung

Chemische Reaktionen in Lösung sind aus quantenchemischer Sicht sehr komplex und die Beschreibung mittels expliziter Solvation erfordert sehr hohe Rechenkapazitäten. Aus diesem Grund wurden in der Vergangenheit implizite Solvensmodelle entwickelt, wie zum Beispiel das Kontinuumsolvatationsmodell COSMO<sup>[98]</sup> (von engl. *COnductor-like Screening MOdel*), welches in dieser Arbeit verwendet wurde. Die Grundlagen werden im Folgenden kurz erläutert.

#### 6.3.1 Das Solvatationsmodell COSMO/COSMO-RS

COSMO gehört als implizites Solvatationsmodell zur Klasse der Kontinuumsmodelle, in denen das Lösungsmittel als Kontinuum mit der Dielektrizitätskonstanten  $\epsilon$  beschrieben wird. Dadurch werden keine einzelnen Solvensmoleküle beschrieben, sondern lediglich elektrostatische Wechselwirkungen. Kontinuumsolvatationsmodelle basieren auf der *Poisson*-Gleichung der klassischen Elektrostatik:

$$\nabla^2\phi(\mathbf{r}) = -\frac{4\pi\rho(\mathbf{r})}{\epsilon} \quad (6.4)$$

Das elektrostatische Potential  $\phi(\mathbf{r})$  in Abhängigkeit des Ortes  $\mathbf{r}$  wird dabei als Quotient der Ladungsdichte  $\rho(\mathbf{r})$  und der Dielektrizitätskonstanten  $\epsilon$  des Mediums beschrieben. Der betrachtete gelöste Stoff wird explizit behandelt und formt eine Kavität im ansonsten homogenen dielektrischen Medium, sodass zwei Regionen entstehen: eine innerhalb und eine außerhalb der Kavität, sodass die *Poisson*-Gleichung wie folgt umgeformt werden kann:

$$\nabla\epsilon(\mathbf{r}) \cdot \nabla\phi(\mathbf{r}) = -4\pi\rho(\mathbf{r}) \quad (6.5)$$

Die Kavität des gelösten Stoffes wird beispielsweise durch Superposition von *van der Waals*-Kugeln konstruiert. Um die *Poisson*-Gleichung numerisch lösen zu können, wird die Kavitätsoberfläche in  $i$  Oberflächensegmente geteilt. Das dielektrische Medium reicht bis an diese Grenzfläche heran.

Im COSMO werden die resultierenden Gleichungen für die dielektrischen Grenzbedingungen nicht direkt gelöst, sondern die Abschirmung der Ladung durch die Annahme eines perfekten Leiters vereinfacht.  $\epsilon$  wird also als unendlich angenommen. Dies bedeutet, dass das elektrische Potential an der Grenzfläche verschwindet. Bei bekannter Ladungsverteilung im Molekül kann somit die Ladungsverteilung  $q$  an der Grenzfläche bestimmt werden:

$$\mathbf{A}q + f(\epsilon)\mathbf{B}Q = 0 \quad (6.6)$$

Der Vektor  $q$  enthält die äußeren Oberflächenladungen,  $Q$  die Ladungsverteilung der Mole-

külkavitätssegmente. Die Matrizen  $\mathbf{A}$  und  $\mathbf{B}$  beschreiben die Segment-Segment-Wechselwirkungen bzw. die Wechselwirkung der Ladungsverteilung des Moleküls mit den Ladungen der Segmente. Die Permittivität realer Lösungsmittel ist jedoch nicht unendlich, sodass die Bildladungen an der Grenzfläche mit dem Faktor

$$f(\epsilon) = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + 0.5} \quad (6.7)$$

skaliert werden. Die Oberflächenladungen  $q_i$  können im SCF (Selbstkonsistentes Feld, von engl. *Self-Consistent-Field*)-Verfahren genutzt und schrittweise mitoptimiert werden. Da COSMO ein rein elektrostatisches Solvationsmodell ist, werden explizite Wechselwirkungen zwischen Molekül und Solvens wie zum Beispiel Wasserstoffbrückenbindungen oder Dispersionswechselwirkungen vernachlässigt und auch eine Solvationskorrektur zur freien Enthalpie ist nicht möglich.

Dieser Nachteil wird im COSMO-RS<sup>[99–102]</sup> (COSMO für reale Lösungsmittel, von engl. *COnductor-like Screening MOdel for Real Solvents*) überwunden, indem die Bildladungen aus einer vorhergehenden COSMO-Berechnung verwendet werden, um das chemische Potential  $\mu$  eines Moleküls in Lösung zu bestimmen. Darauf aufbauend sind andere thermodynamische Gleichgewichtsgrößen wie beispielsweise die freie Solvationsenthalpie zugänglich.

Das Lösungsmittel wird im COSMO-RS als nicht-komprimierbar approximiert. Weiterhin wird angenommen, dass alle Oberflächensegmente in Kontakt miteinander treten können, wobei nur paarweise Wechselwirkungen zugelassen sind. Zentraler Teil im COSMO-RS sind die so genannten  $\sigma$ -Profile, die das Histogramm der geladenen Oberflächensegmente eines Moleküls darstellen. Dadurch werden alle geometrischen Bedingungen vernachlässigt und die komplizierte statistische Thermodynamik einer dreidimensionalen Molekülverbindung im Ensemble reduziert sich auf die sehr viel einfachere statistische Thermodynamik unabhängiger, paarweise wechselwirkender Oberflächensegmente. Das  $\sigma$ -Profil  $p_S(\sigma)$  einer Mischung ist die Molenbruch-gewichtete Summe der Komponenten  $X_i$ :

$$p_S(\sigma) = \sum_{i \in S} x_i p^{X_i}(\sigma) \quad (6.8)$$

Unter der Annahme des idealen Leiters wechselwirken die Oberflächensegmente erst miteinander, wenn sie in direkten Kontakt treten. Im Fall exakt entgegengesetzter Oberflächenladungen der beiden Segmente ( $\sigma + \sigma' = 0$ ) ist die Änderung der elektrostatischen Energie null. Da dies nicht bei allen Kontaktpaaren zutrifft, wird die elektrostatische Wechselwirkung angenähert durch

$$E_{misfit}(\sigma, \sigma') = \alpha_{eff} \frac{\alpha'}{2} (\sigma + \sigma')^2. \quad (6.9)$$

## 6 Bindungsenergien in Lösung

Der Index „*misfit*“ ist hier aufgrund der Diskrepanz der wechselwirkenden geladenen Oberflächensegmente gewählt worden. Die Wechselwirkungsenergie wird noch durch die Wasserstoffbrückenbindungsenergie

$$E_{HB} = \alpha_{eff} c_{HB}(T) \min(0; \sigma_{Donor} \sigma_{Akzeptor} - \sigma_{HB}^2) \quad (6.10)$$

sowie die *van der Waals*-Wechselwirkungen

$$E_{vdW} = \alpha_{eff} (\tau_{vdW} + \tau'_{vdW}) \quad (6.11)$$

ergänzt. Der Wasserstoffbrückenbindungsterm wird nur aktiv, wenn die Oberflächensegmentladungen  $\sigma_{Donor}$  bzw.  $\sigma_{Akzeptor}$  den Schwellenwert  $\sigma_{HB}$  überschreiten.  $\alpha_{eff}$  ist die effektive Kontaktfläche der zwei wechselwirkenden Segmente,  $\alpha'$ ,  $c_{HB}(T)$  und  $\sigma_{HB}$  sind angepasste Parameter und  $\tau_{vdW}$  und  $\tau'_{vdW}$  sind elementspezifisch angepasste Parameter.  $E_{vdW}$  hängt lediglich von den Elementtypen der Atome ab, welche an den Oberflächenkontakten beteiligt sind und ist räumlich unspezifisch.

Den Übergang von mikroskopischen Oberflächenwechselwirkungsenergien zu makroskopischen thermodynamischen Eigenschaften liefert die statistische Thermodynamik. Das  $\sigma$ -Profil stellt hierbei die Wahrscheinlichkeitsverteilung dar. Das chemische Potential eines Oberflächensegments mit der Oberflächenladungsdichte  $\sigma$  in einem Ensemble ist damit gegeben durch die iterativ zu lösende Gleichung

$$\mu_S(\sigma) = -\frac{RT}{\alpha_{eff}} \ln \left[ \int p_S(\sigma') e^{\left(\frac{\alpha_{eff}}{RT} [\mu_S(\sigma') - E_{misfit}(\sigma, \sigma') - E_{HB}(\sigma, \sigma')]\right)} d\sigma' \right]. \quad (6.12)$$

$E_{vdW}$  ist nicht in Gleichung 6.12 enthalten, sondern wird im Anschluss zur Referenzenergie addiert, da es keine Funktion individueller Oberflächenkontakte ist.

$\mu_S(\sigma)$  beschreibt nun die Affinität eines Lösungsmittels  $S$  zu einer Oberfläche mit Polarität  $\sigma$ . Das chemische Potential eines gelösten Moleküls  $X$  in diesem Lösungsmittel erhält man schließlich durch Integration von  $\mu_S$  über die Oberfläche von  $X$ :

$$\mu_S^X = \int p^X(\sigma) \mu_S(\sigma) d\sigma + \mu_{comb,S}^X \quad (6.13)$$

Dabei ist  $\mu_{comb,S}^X$  ein kombinatorischer Term, der die Größe und Form der Komponenten in Lösung berücksichtigt.

Damit stellt COSMO-RS ein Lösungsmittelmodell dar, dass effizient und universell einsetzbar ist.

### 6.3.2 Methodenüberprüfung

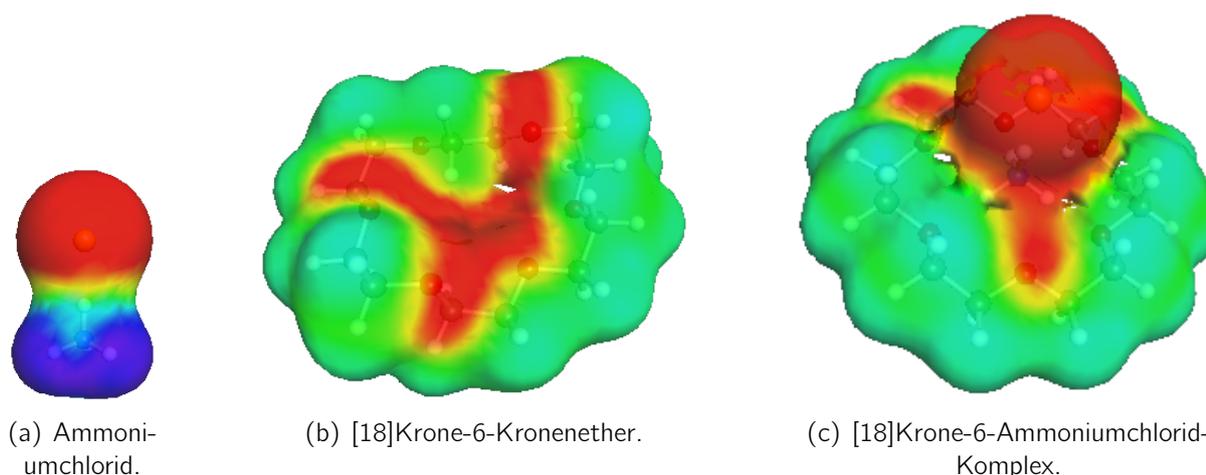
Da COSMO-RS einige Vereinfachungen beinhaltet, war es auch hier sinnvoll, die Methode erst an einem Referenzsystem zu testen. Dieses bestand wieder aus dem [18]Krone-6-Kronenether als Rezeptor und dem Ammoniumion als Gastmolekül. Bei den COSMO-Berechnungen der protonierten Aminosäureester war es wichtig, das Gegenion mit zu berücksichtigen, um unerwünschte Nebeneffekte aufgrund der Ladung zu vermeiden.<sup>[103–105]</sup> Als Gegenionen wurden Chlorid und Iodid betrachtet, Methanol wurde als Lösungsmittel gewählt. Die Gründe für diese Wahl waren zum einen, dass auch bei den Spirobifluoren-Komplexen Hydrochloride verwendet wurden, zum anderen, dass für diese Systeme experimentelle Werte in der Literatur verfügbar sind. Für die Geometrieoptimierungen wurden ähnliche Startstrukturen wie für die Gasphasen-Optimierungen verwendet. Auch hier wurde vor allem darauf geachtet, den [18]Krone-6-Kronenether sowohl von einer komplett symmetrischen als auch von einer unsymmetrischen Struktur ausgehend zu optimieren. Alle Geometrieoptimierungen wurden mit COSMO durchgeführt. Analog zu den Gasphasen-Berechnungen wurden hier nach der Strukturoptimierung ebenfalls die energetisch besten Strukturen weiter betrachtet. Die gesamte Bindungsenergie in Lösung  $\Delta G_{L\ddot{o}s}$  setzt sich schließlich aus den folgenden drei Termen zusammen:

$$\Delta G_{L\ddot{o}s} = \Delta E_{Gas} + \Delta G_{RRHO}^T + \Delta \delta G_{solv}^T(X) \quad (6.14)$$

Die Gasphasen-Bindungsenergien  $\Delta E_{Gas}$  wurden als Einzelpunktenergien mit den COSMO-optimierten Strukturen auf TPSS-D3(BJ)/def2-QZVP-Niveau berechnet. Die Schwingungskorrekturen  $\Delta G_{RRHO}^T$ , um von den elektronischen Energien zu den freien Enthalpien zu gelangen, wurden auf TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP-Niveau mit COSMO ( $\epsilon = 32,70$ ) durchgeführt. Die freien Solvatationsenthalpien  $\Delta \delta G_{solv}^T(X)$  für Lösungsmittel  $X$  wurden über COSMO-RS-Berechnungen, wie sie in COSMOtherm<sup>[106]</sup> implementiert sind, ermittelt. Das  $\Delta$  bezieht sich hierbei jeweils auf den Prozess Wirt + Gast  $\rightarrow$  Komplex, wohingegen das  $\delta$  anzeigt, dass hier bereits die Differenz zweier Zustände enthalten ist. Die thermischen Korrekturen wurden alle für Raumtemperatur berechnet.

In Abbildung 6.12 sind die COSMO-RS-Bildladungen aller geometrieoptimierten Komponenten des Referenzsystems gezeigt. Wie erwartet erkennt man eine starke Ladungstrennung innerhalb des Ammoniumchlorids und eine negative Polarisierung in der Kavität des [18]Krone-6-Kronenethers. Im [18]Krone-6-Ammoniumchlorid-Komplex ist keine positive Oberflächenladung mehr zu finden, da diese durch die Sauerstoffatome des Kronenethers kompensiert wird.

Die berechneten freien Bindungsenthalpien in Lösung belaufen sich mit diesem Modell auf -26 kJ/mol für Ammoniumchlorid und -27 kJ/mol für Ammoniumiodid in [18]Krone-6. Der



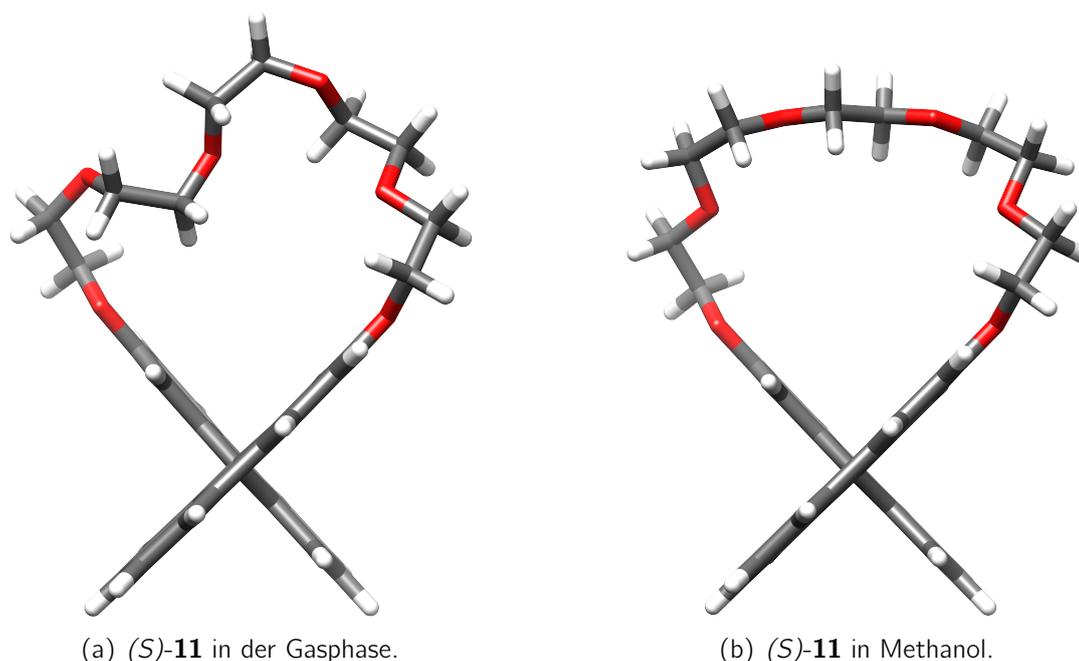
**Abbildung 6.12:** COSMO-RS-Bildladungen für alle Komponenten des Testsystems [18]Krone-6-Kronenether mit Ammoniumchlorid in Methanol. Rot: negative Ladung, Grün: neutral, Blau: positive Ladung.

Einfluss des Gegenions ist marginal, was auch experimentell<sup>[107]</sup> festgestellt wurde. Die Übereinstimmung mit den experimentellen Werten (-24 bis -25 kJ/mol<sup>[107-109]</sup>) ist sehr gut, so dass diese Vorgehensweise zur Berechnung der freien Bindungsenthalpien in Lösung auch für die Spirobifluoren-Komplexe angewendet werden kann.

Bemerkenswert ist die enorme Reduzierung der freien Bindungsenthalpie um fast 280 kJ/mol verglichen mit der Gasphasen-Bindungsenthalpie für das Ammoniumion in [18]Krone-6 von 306 kJ/mol (CCSD(T)/CBS für die Einzelpunktberechnung, TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP für die Schwingungsberechnungen).

### 6.3.3 COSMO-RS-Bindungsenergien der Rezeptor-Komplexe

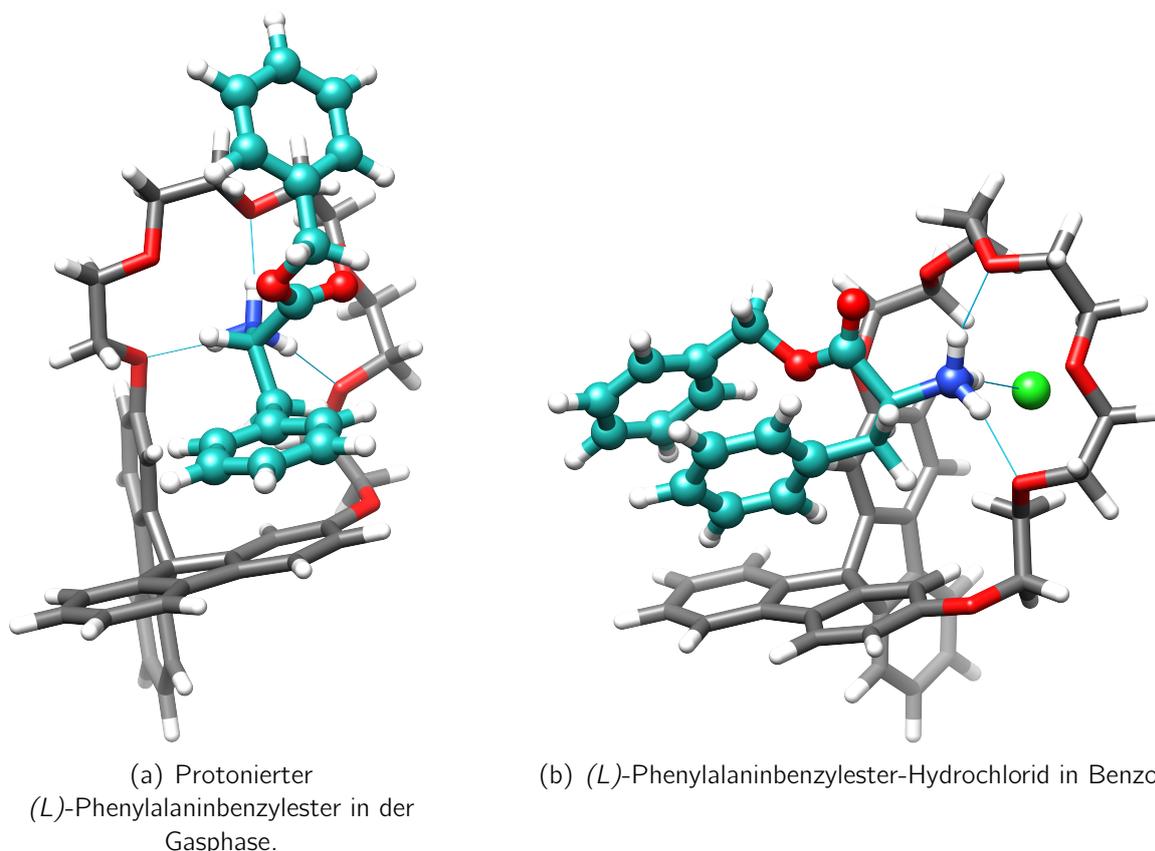
Um die Ergebnisse der ITC- und NMR-Messungen bestätigen und nachvollziehen zu können, wurden unter Verwendung des COSMO-RS-Modells die freien Bindungsenthalpien von (*L*)-Alaninmethylester-Hydrochlorid in Methanol ( $\epsilon = 32,70$ ) sowie von (*L*)-Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorid in Benzol ( $\epsilon = 2,27$ ) mit Rezeptor (*S*)-**11** berechnet. Dazu wurden ausgehend von den optimierten Gasphasen-Strukturen für jedes Molekül und jeden Komplex mehrere Strukturen ausgewählt und mit COSMO optimiert. Basissätze und Funktional entsprachen bei allen Berechnungen denen der Berechnungen des Testsystems in Lösung. Um lösungsmittelbedingten Konformationsänderungen Rechnung zu tragen, wurden die Optimierungen für beide Lösungsmittel separat durchgeführt. Durch die hohe Flexibilität des Rezeptors ist eine Optimierung unter Einbeziehung der Lösungsmittelleffekte sehr wichtig. Dies ist in Abbildung 6.13 veranschaulicht. Die linke Bildhälfte (Abbildung 6.13(a)) zeigt den in der Gasphase geometrieoptimierten Rezeptor (*S*)-**11**, die rechte Bildhälfte (Abbil-



**Abbildung 6.13:** TPSS-D3(BJ)-optimierte Strukturen des Spirobifluorene-Rezeptors (S)-**11** in der Gasphase und in Methanol.

Abbildung 6.13(b)) zeigt den in Methanol geometrioptimierten Rezeptor (S)-**11**. In der Gasphase weist die Oligoethylglykolkette des Rezeptors eine Faltung nach innen auf, da die Existenz eines großen Hohlraums ungünstig ist. In Lösung hingegen ist der Hohlraum mit Lösungsmittel gefüllt bzw. beim COSMO mit einem dielektrischen Medium, welches das Lösungsmittel annähert. Dadurch kann die Oligoethylglykolkette vollständig aufgefalteter sein. Die Struktur des in Benzol optimierten Rezeptors unterscheidet sich nur marginal von der in Methanol optimierten Struktur und ist daher nicht zusätzlich dargestellt.

Von den COSMO-optimierten Strukturen wurden anschließend wieder die energetisch günstigsten ausgewählt und Einzelpunktenergien mit COSMO auf TPSS-D3(BJ)/def2-QZVP-Niveau berechnet. Unter Einbeziehung der berechneten freien Enthalpien wurden schließlich die energetisch günstigsten Strukturen für die weiteren Berechnungen ausgesucht. Nach Berechnung der Gasphasen-Einzelpunktenergien mit def2-QZVP-Basisatz und der freien Solvatationsenthalpien mit COSMO-RS wurden die freien Bindungsenthalpien in Lösung wie im vorherigen Abschnitt beschrieben für die beiden Wirt-Gast-Komplexe ermittelt. Die Ergebnisse bestätigen, dass bei den Experimenten keine Bindung der Substrate an den Rezeptor vorlag, da die berechneten freien Bindungsenthalpien in beiden Fällen positiv, also endotherm, sind und somit eine Komplexbildung energetisch ungünstig ist. Der Komplex aus Rezeptor (S)-**11** und (L)-Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorid in Benzol weist eine freie Bindungsenthalpie von etwa +8 kJ/mol auf. Bei dem Komplex aus Rezeptor



**Abbildung 6.14:** TPSS-D3(BJ)-optimierte Strukturen des Spirofluoren-Rezeptors (S)-**11** mit protoniertem (L)-Phenylalaninbenzylester in der Gasphase und in Benzol.

(S)-**11** und (L)-Alaninmethylester-Hydrochlorid in Methanol ist das Ergebnis noch deutlicher: +25 kJ/mol als freie Bindungsenthalpie weisen eindeutig darauf hin, dass die Komplexbildung in diesem Lösungsmittel nicht stattfinden wird.

Woran liegt nun der Verlust der Bindungsstärke beim Übergang von der Gasphase in die Lösung? Ein Blick auf die Strukturen gibt eine erste Erklärung. Betrachtet man beispielsweise den Komplex aus (S)-**11** und (L)-Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorid in der Gasphase und in Benzol (s. Abbildung 6.14), sind deutliche Unterschiede erkennbar. In der Gasphase, in der der Komplex ohne das Gegenion vorliegt, bildet die Ammoniumgruppe drei Wasserstoffbrückenbindungen zu den Sauerstoffatomen des Rezeptors aus. Diese Ion-Dipol-Wechselwirkungen liefern den größten Beitrag zur Bindung zwischen Rezeptor und Substrat. Bei den Versuchen in Lösung verhindert das Gegenion jedoch, dass alle drei Wasserstoffatome der Ammoniumgruppe koordinative Bindungen zu den Sauerstoffatomen des Rezeptors aufbauen. Dadurch sind nur zwei solcher Bindungen zum Rezeptor vorhanden, das dritte Wasserstoffatom wechselwirkt hingegen mit dem Chloridion. Alleine hierdurch reduziert sich die freie Bindungsenthalpie um etwa zwei Drittel.

Der zweite wichtige Grund, der zur Reduzierung der Bindungsstärke führt, ist die Solvata-

tionsenthalpie. Für den Komplex in Methanol hat die Solvatation einen Beitrag zur Bindungsenthalpie von +81 kJ/mol. Dieser große positive Beitrag führt letztendlich dazu, dass die Bindung insgesamt nicht mehr attraktiv ist. Für den Komplex in Benzol ist dieser Wert mit +60 kJ/mol zwar deutlich geringer, reicht jedoch immer noch aus, um die Komplexbildung zu verhindern. In den Einzelbeiträgen der Solvatationsenthalpien findet sich die Begründung für diese Werte. Die Solvatationsenthalpien für den Komplex und den freien Rezeptor liegen in beiden Lösungsmitteln und für beide Komplexe in der gleichen Größenordnung. Stärker unterscheiden sich jedoch die Solvatationsenthalpien der Aminosäureester-Hydrochloride, wobei der Beitrag für (*L*)-Alaninmethylester-Hydrochlorid in Methanol um 28 kJ/mol größer ist als der von (*L*)-Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorid in Benzol. Die Solvatationsenthalpie von (*L*)-Alaninmethylester-Hydrochlorid ist dabei nur unwesentlich kleiner als die Solvatationsenthalpie des freien Rezeptors, da die Solvatation des Ionenpaars in dem polaren Lösungsmittel Methanol energetisch günstiger ist als die Solvatation des neutralen Rezeptors. Im Komplex verteilt sich die Ladung des Ionenpaars durch die Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindungen besser, sodass die Solvatation hier relativ gesehen energetisch weniger bevorzugt ist. In Benzol sind die Effekte schwächer, da sich das Ionenpaar in dem unpolaren Medium nicht so gut solvatisieren lässt wie im polaren Lösungsmittel. Natürlich können aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Gastmoleküle die Werte nicht absolut miteinander verglichen werden, die Trends zeigen sich jedoch trotzdem deutlich.

Auch hier ist es durch die quantenchemischen Berechnungen somit gelungen, die unerwarteten Ergebnisse der Bindungsevaluation in Lösung zu verstehen.



## 7 Entwicklung eines verbesserten Rezeptors

Anders als anfangs erwartet, sind die untersuchten 2,2'-Oligoethylenglykol-überbrückten 9,9'-Spirobifluoren-Rezeptoren nicht dazu in der Lage, enantioselektiv zwischen verschiedenen protonierten Aminosäureestern zu unterscheiden. Auch die Variation der Estergruppe und die weitere Funktionalisierung an 3- und 3'-Position konnte das Resultat nicht verbessern. In Kombination mit den quantenchemischen Berechnungen war es jedoch möglich, die Hintergründe für dieses Verhalten zu verstehen. Diese Erkenntnisse sind nun der Ausgangspunkt, um einen verbesserten Rezeptor zu entwickeln, bei dem die bisher beobachteten Probleme nicht auftreten.

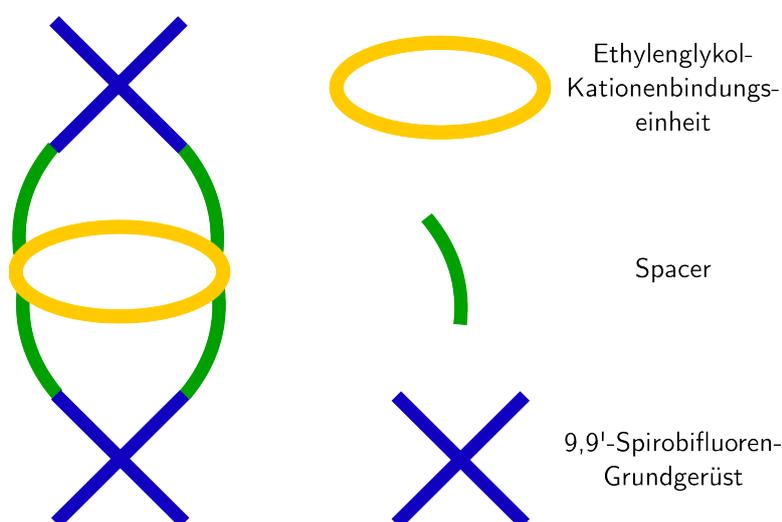
Für die Verbesserung des Rezeptors ist es essenziell, sich die Problematik der untersuchten Rezeptoren genau vor Augen zu führen. Ein sehr großes Problem für die enantioselektive Wirt-Gast-Bindung in den vorangegangenen Versuchen war die enorme Flexibilität der Oligoethylenglykolkette. Diese drehte sich so, dass das Ammoniumion zwar optimal komplexiert werden konnte, ein Kontakt mit dem Spirobifluoren-Grundgerüst jedoch nicht mehr zwingend vorhanden war. Dieses stellt aber die chirale Einheit des Rezeptors dar und ist dementsprechend für die enantioselektive Erkennung ausschlaggebend. Der Vergleich mit der Bindung im [18]Krone-6-Kronenether zeigte zudem, dass eine geschlossene Ethylenglykolkette für das Bindungsverhalten günstiger zu sein scheint als eine den Rezeptor überbrückende Einheit. Auch hier gibt es also Verbesserungspotential. Der Versuch, mit zusätzlichen funktionellen Gruppen am Spirobifluoren-Grundgerüst das Wegdrehen der Gastmoleküle zu verhindern, um mehr Bindungsstellen am Wirt zu erzwingen, führte durch die relativ offene Struktur des Rezeptors jedoch zum genauen Gegenteil: Die Aminosäureester entfernten sich noch weiter vom Rezeptor.

Für die Entwicklung eines neuen Rezeptors ist es also notwendig, eine konformativ starrere Erkennungseinheit zu verwenden. Vorteilhaft wäre ebenfalls eine Anordnung der Ethylenglykoleinheit, die den Aminosäureester direkt in die Spirobifluorenkavität zeigen lässt. Dadurch würde ein Kontakt mit dem chiralen Rückgrat des Rezeptors erzwungen, welcher eine Grund-

## 7 Entwicklung eines verbesserten Rezeptors

voraussetzung für die enantioselektive Erkennung ist. Hierbei muss allerdings darauf geachtet werden, dass das Gastmolekül nicht günstiger von „außen“ an den Rezeptor binden kann. Um dies zu vermeiden, könnte die Verwendung einer doppelten Kavität nützlich sein.

Anhand dieser Überlegungen wurde ein Konzept für einen verbesserten Spirobifluorenrezeptor erstellt, welcher in Abbildung 7.1 skizziert ist. Der Rezeptor besteht demnach aus zwei identischen 9,9'-Spirobifluorenkavitäten, die über einen Spacer erweitert werden. Mit den Spacern ist mittig im Rezeptor eine geschlossene Ethylenglykolkette als Erkennungseinheit für die Ammoniumfunktion verknüpft. Damit sind alle wesentlichen Aspekte für einen verbesserten Rezeptor berücksichtigt.



**Abbildung 7.1:** Schematische Darstellung des Konzepts für einen verbesserten Rezeptor.

Eine erste Überlegung sah die Verwendung von Ethyleneinheiten als Spacer vor. Die Kavität wäre damit jedoch noch zu klein. Natürlich könnte eine weitere Vergrößerung der Kavitäten über schlichte Verlängerungen der Ethylen-Spacer erreicht werden. Dadurch würde aber eine Bindung von außen an die Ethylenglykoleinheit ohne Kontakt zum Spirobifluoren deutlich begünstigt werden, da diese Art von Spacer sterisch wenig anspruchsvoll ist. Alternativ wurde überlegt, an die Ethyleneinheiten BINOLe anzubringen. Das BINOL ist durch die Drehbarkeit der beiden Naphtol-Ebenen flexibel genug, damit das Gastmolekül einfach in die Kavität gelangen kann. Dennoch schirmt es den Bereich zwischen Grundgerüst und Kationeneinheit gut genug ab, um eine Wechselwirkung mit dem Spirobifluoren-Grundgerüst zu bewirken. Zudem erhält die Ethylenglykolkette dadurch etwas mehr Flexibilität, um sich an die Ammoniumgruppe der Gastmoleküle anzupassen, ohne dabei aber einen konformativen Kollaps herbeizuführen, wie er teilweise bei den vorher untersuchten Rezeptoren auftrat. Die Struktur des entworfenen Rezeptors **15** ist in Abbildung 7.2 zu sehen.

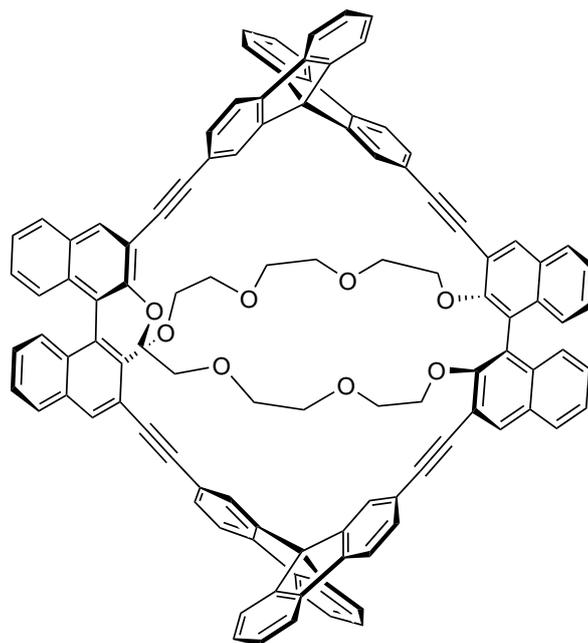
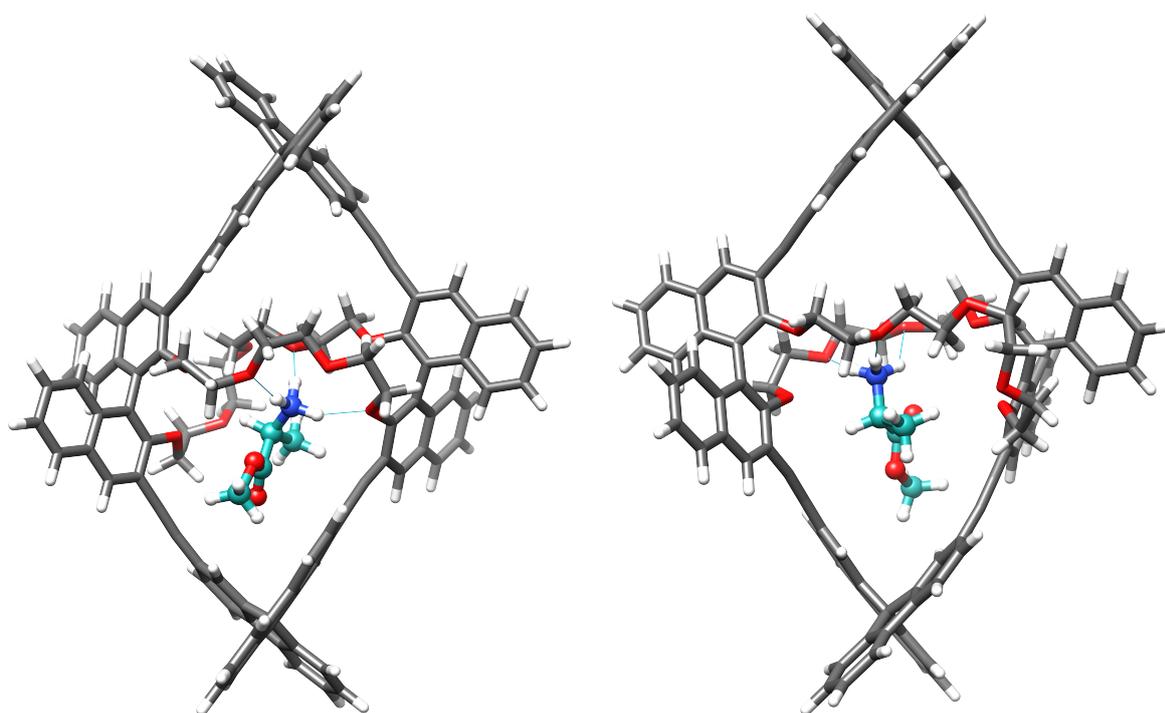


Abbildung 7.2: Struktur des neu entworfenen Rezeptors **15**.

Um abschätzen zu können, ob dieser Rezeptor tatsächlich in der Lage ist, enantioselektiv zwischen protonierten Aminosäureestern in der Gasphase zu unterscheiden, wurden quantenchemische Berechnungen für das Bindungsverhalten jeweils beider Enantiomere des protonierten Alanin- und Leucinmethylesters durchgeführt. Dazu wurden wie in den vorhergehenden Untersuchungen verschiedene Startstrukturen angesetzt und mit TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP optimiert. Es folgten Einzelpunktberechnungen auf TPSS-D3(BJ)/def2-QZVP-Niveau sowie Schwingungsberechnungen, um schließlich die freien Bindungsenthalpien ermitteln zu können.

In Abbildung 7.3 sind die geometrieoptimierten Strukturen der Wirt-Gast-Komplexe mit protoniertem (*L*)- und (*D*)-Alaninmethylester zu sehen. Es ist gut zu erkennen, dass beide Gastmoleküle mittig in der Rezeptorkavität platziert sind. Die Ammoniumgruppe bindet an die Ethylenglykolkette, sodass der Rest des Aminosäureesters wie gewünscht in Richtung des Spirobifluoren-Grundgerüsts zeigt. Damit sind wesentliche Merkmale erfüllt, die für den verbesserten Rezeptor gefordert wurden. Doch binden die Enantiomere auch unterschiedlich gut an den Rezeptor? Die berechneten freien Bindungsenthalpien der vier Gastmoleküle mit Rezeptor **15** sind in Tabelle 7.1 zusammengestellt. Für die protonierten Alaninmethylester ergibt sich ein Bindungsunterschied zwischen den beiden Enantiomeren von 8 kJ/mol, wobei der (*L*)-Alaninmethylester besser an den Rezeptor bindet als der (*D*)-Alaninmethylester. Zwar ist damit ein kleiner Bindungsunterschied vorhanden, dieser deutet allerdings nicht auf eine sehr selektive Bindung hin. Anders verhält es sich bei dem etwas größeren Leucinmethy-

## 7 Entwicklung eines verbesserten Rezeptors



(a) **15** mit protoniertem (*L*)-Alaninmethylester. (b) **15** mit protoniertem (*D*)-Alaninmethylester.

**Abbildung 7.3:** TPSS-D3(BJ)-optimierte Strukturen des Rezeptors **15** mit protoniertem (*L*)- und (*D*)-Alaninmethylester.

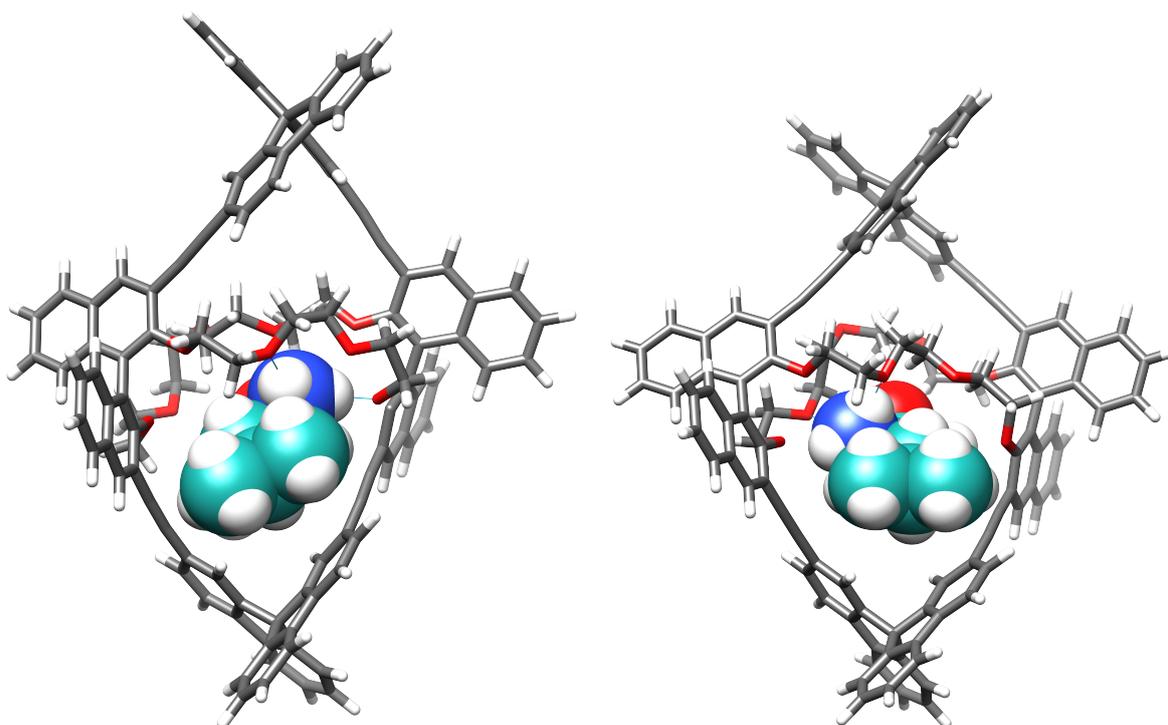
ester. Der Bindungsunterschied zwischen (*L*)- und (*D*)-Enantiomer beträgt hier 21 kJ/mol, wobei wieder das (*L*)-Enantiomer eine stärkere Bindung ausbildet als das (*D*)-Enantiomer. Dieses Ergebnis zeugt von einer sehr guten enantioselektiven Erkennung und übertrifft deutlich die Bindungsunterschiede, die mit den anderen in dieser Arbeit untersuchten Rezeptoren erzielt wurden.

Der Grund für die gute Enantioselektivität ist an der Struktur der Wirt-Gast-Komplexe mit den jeweiligen protonierten Leucinmethylestern zu erkennen (s. Abbildung 7.4). Um den Effekt deutlicher sichtbar zu machen, sind die Atome der Gastmoleküle hier im Kugelmodell dargestellt. Beim (*L*)-Leucinmethylester kann die Ammoniumgruppe mit allen drei Wasserstoffatomen an die Ethylenglykolkette binden. In dieser Anordnung zeigt der Leucinrest exakt in die vom Spirobifluoren geformte Kavität. Dabei sind die beiden Methylgruppen fast parallel zur Fluoren-Ebene ausgerichtet. Beim (*D*)-Leucinmethylester ist dies nicht möglich. Die

**Tabelle 7.1:** Berechnete freie Bindungsenthalpien  $\Delta G$  jeweils beider Enantiomere des Alanin- und Leucinmethylesters mit Rezeptor **15** in [kJ/mol].

Aminosäureester	( <i>L</i> )-Enantiomer	( <i>D</i> )-Enantiomer	Bindungsunterschied
Alaninmethylester	-208	-200	8
Leucinmethylester	-206	-185	21

Ammoniumgruppe kann nur noch zwei Wasserstoffbrückenbindungen zur Ethylenglykolkette ausbilden, da ansonsten eine der Methylgruppen des Leucinrests senkrecht zur Fluoren-Ebene stehen würde und dieser sehr nahe käme. Der gesamte Aminosäureester muss daher leicht zur Seite gedreht sein, um genügend Platz für den Leucinrest zu schaffen. Die stark attraktive Ion-Dipol-Wechselwirkung zwischen Ammoniumgruppe und Ethylenglykolsauerstoffen wird dadurch allerdings geschwächt.



(a) **15** mit protoniertem (*L*)-Leucinmethylester. (b) **15** mit protoniertem (*D*)-Leucinmethylester.

**Abbildung 7.4:** TPSS-D3(BJ)-optimierte Strukturen des Rezeptors **15** mit protoniertem (*L*)- und (*D*)-Leucinmethylester.

Auf dieser Grundlage ist davon auszugehen, dass hier mit der Vergrößerung des Aminosäurerests bzw. auch der Estergruppe der Bindungsunterschied noch weiter vergrößert werden kann. Außerdem muss hervorgehoben werden, dass auch die absoluten freien Bindungsenthalpien mit Rezeptor **15** deutlich größer sind als bei den vorhergehenden Rezeptoren. Zum einen liegt dies wahrscheinlich am geringeren Entropieverlust bei der Bindung aufgrund der besseren Präorganisation und Fixierung der Ethylenglykolkette. Zum anderen ist den Berechnungen zu entnehmen, dass der Dispersionsbeitrag bei Rezeptor **15** um ein Vielfaches gesteigert wurde. Der Dispersionsbeitrag für beispielsweise den protonierten (*L*)-Alaninmethylester ist bei Rezeptor **15** um 20 kJ/mol (bei Rezeptor **11**) bzw. 75 kJ/mol (bei Rezeptor **12**) höher als bei den vorher untersuchten Rezeptoren. Beide Phänomene sind bereits an den optimierten Strukturen ersichtlich.

Auch im Vergleich zur freien Bindungsenthalpie des protonierten Alaninmethylesters an den

## 7 Entwicklung eines verbesserten Rezeptors

---

[18]Krone-6-Kronenether (-187 kJ/mol) ist die Bindung an Rezeptor **15** um etwa 20 kJ/mol stärker. Dies zeigt, dass hier die gewünschten zusätzlichen attraktiven, supramolekularen Wechselwirkungen eine große Rolle spielen.

Um sicherzustellen, dass trotz der guten Abschirmung nicht doch eine Bindung von außen an den Rezeptor günstiger sein könnte als eine Bindung innerhalb der Kavität, wurden testweise die Bindungsenergien der protonierten (*L*)- und (*D*)-Alaninmethylester für diese Situation berechnet. Es stellte sich dabei heraus, dass aufgrund der geringen Wechselwirkungsmöglichkeiten mit den Ethylenglykolsauerstoffen diese Bindungssituation für den Wirt-Gast-Komplex deutlich ungünstiger ist.

Der hier entworfene Rezeptor weist daher ein hohes Potential für eine enantioselektive Erkennung protonierter Aminosäureester auf.

## 8 Fazit und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit war die experimentelle und quantenchemische Untersuchung des Bindungsverhaltens supramolekularer 9,9'-Spirobifluoren-Rezeptoren gegenüber verschiedenen Aminosäureestern.

Als Rezeptoren dienten die bereits von *Liesenfeld* verwendeten 2,2'-([23]Krone-6)-9,9'-spirobifluoren- und 2,2'-([34]Krone-7)-diphenyl-9,9'-spirobifluoren-Rezeptoren **11** und **12**. *Liesenfeld* untersuchte Komplexe des 2,2'-([23]Krone-6)-9,9'-spirobifluoren-Rezeptors mit Aminosäuremethylester-Hydrochloriden massenspektrometrisch und erhielt in ihren CID-Messungen Hinweise darauf, dass diese Rezeptoren eine geringe Enantioselektivität gegenüber den protonierten Aminosäuremethylestern aufweisen könnten. In dieser Arbeit wurde diesen Hinweisen näher auf den Grund gegangen und zusätzlich der Einfluss der Estergruppe und der Vergrößerung der Rezeptorkavität durch die Phenylenspacer im 2,2'-([34]Krone-7)-diphenyl-9,9'-spirobifluoren-Rezeptor auf die Enantioselektivität der Rezeptoren evaluiert. Quantenchemische Berechnungen wurden dazu zur Erklärung und Vorhersage von Bindungssituationen verwendet.

Die Synthese beider Rezeptoren konnte hinsichtlich ihrer Ausbeute verbessert und Rezeptor **12** zum ersten Mal enantiomerenrein dargestellt werden. Außerdem wurden die zu untersuchenden Benzyl- und Isopropylester-Hydrochloride des Alanins, Leucins, Phenylalanins und Valins synthetisiert.

Mit der Methode der stoßinduzierten Dissoziation in Verbindung mit der ESI-Massenspektrometrie konnten relative Bindungsenergien aller vier Rezeptoren mit jeweils beiden Enantiomeren der Alanin-, Leucin-, Phenylalanin- und Valinmethyl-, benzyl- und isopropylester-Hydrochloride bestimmt werden.

Für die quantenchemische Untersuchung dieser supramolekularen Wirt-Gast-Komplexe wurde eine Methodik entwickelt, die einen guten Kompromiss aus Geschwindigkeit und Genauigkeit für die Berechnung dieser hochflexiblen Systeme darstellt. Als geeignete Vorgehensweise stellte sich dabei die Anwendung semiempirischer Molekulardynamiksimulationen zur Erstellung von Startgeometrien heraus, die anschließend mittels dispersionskorrigierter Dichtefunktionaltheorie auf TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP-Niveau optimiert wur-

## 8 Fazit und Ausblick

---

den. Die Optimierung vieler verschiedener Anfangskonformationen war dabei sehr wichtig, da die Komplexe eine sehr starke Flexibilität in der Struktur aufweisen und das Auffinden des globalen Minimums auf der Energiehyperfläche dadurch drastisch erschweren. Für die energetisch günstigsten optimierten Strukturen wurden anschließend Einzelpunktberechnungen auf TPSS-D3(BJ)/def2-QZVP-Niveau sowie Schwingungsberechnungen auf TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP-Niveau durchgeführt. Daraus konnten schließlich die freien Bindungsenthalpien der Komplexe bestimmt werden.

Obwohl in der Gasphase sehr stabile Wirt-Gast-Komplexe gefunden wurden, konnte anders als erwartet bei keinem der verwendeten protonierten Aminosäureester eine deutliche Enantioselektivität festgestellt werden. Sowohl die experimentellen als auch die quantenchemischen Untersuchungen stützten dieses Ergebnis. Durch die Verwendung der Quantenchemie gelang es jedoch, diese Resultate zu erklären: Die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Ammoniumion des protonierten Aminosäureesters und den Oligoethylenglykolsauerstoffen des Rezeptors stellen die absolut dominierende Wechselwirkung zwischen Rezeptor und Gast dar. Um weitere Wechselwirkungen wie beispielsweise  $\pi$ - $\pi$ - oder CH- $\pi$ -Wechselwirkungen mit dem Rest des Moleküls auszubilden, müsste das Ammoniumion aus geometrischen Gründen in seiner Lage verändert werden. Dies würde zu einer Verringerung der Ion-Dipol-Wechselwirkung führen, die durch die schwächeren, nicht-ionischen Wechselwirkungen nicht kompensiert werden könnte. Stattdessen drehen sich die protonierten Aminosäureester möglichst weit aus dem Rezeptor hinaus, um die sterische Abstoßung zu minimieren. Dadurch verlieren sie jedoch die Möglichkeit einer Dreipunkt-Bindung, die für die enantioselektive Erkennung notwendig ist.

Aus diesen Erkenntnissen entstand die Idee, die Rezeptoren durch zusätzliche funktionelle Gruppen in 3- und 3'-Position zu modifizieren. Die zusätzlichen Phenyl- oder Isopropylgruppen sollten zum einen weitere Möglichkeiten für Wechselwirkungen bieten, zum anderen das Herausdrehen der protonierten Aminosäureester aus der Kavität verhindern. Auch hier leistete die Quantenchemie einen wichtigen Beitrag, da bereits über die Berechnung der freien Bindungsenthalpien festgestellt werden konnte, dass diese Variation keine Verbesserung hinsichtlich der Enantioselektivität mit sich bringen würde. Dadurch konnte auf die aufwändige Synthese der Rezeptoren verzichtet werden.

Ein weiterer Teil dieser Arbeit war die Untersuchung der Wirt-Gast-Komplexe in Lösung. Dabei konnte die Methode der isothermen Titrationskalorimetrie erfolgreich im Arbeitskreis etabliert werden. Die Anwendung der isothermen Titrationskalorimetrie und der NMR-Spektroskopie auf das Bindungsverhalten der Komplexe zeigte, dass in den untersuchten Lösungsmitteln Methanol, DMSO, DMF, Chloroform und Benzol keine Bindung des Gast-

moleküls an den Rezeptor stattfindet. Auch dieses Resultat konnte quantenchemisch unter Verwendung des COSMO- und des COSMO-RS-Modells erklärt werden. Hier spielt sowohl die Solvation als auch die Existenz eines Gegenions eine große Rolle. Dabei wurde kein qualitativer Unterschied zwischen Chlorid oder Tosylat als Gegenion festgestellt.

In dieser Arbeit wurden somit wichtige Erkenntnisse über das Bindungsverhalten der protonierten Aminosäureester mit den 9,9'-Spirobifluoren-basierten Rezeptoren gewonnen. Auf diesen Resultaten aufbauend konnte ein vielversprechender Rezeptor entworfen werden, bei dem die problematischen Aspekte der zuvor untersuchten Rezeptoren aufgegriffen und verändert wurden. Dieser Rezeptor zeigte in den quantenchemischen Berechnungen für die Komplexierung mit protoniertem Leucinmethylester Potential für ein sehr gutes enantioselektives Verhalten. Es lohnt sich daher, diesen neu entwickelten Rezeptor in nachfolgenden Arbeiten genauer auf das enantioselektive Bindungsverhalten hin zu untersuchen.

Die Kombination aus Experimenten und Quantenchemie erwies sich als sehr wertvoller Ansatz, da einerseits die Resultate und Ergebnisse sich sehr gut gegenseitig bestätigten, andererseits experimentell schwer zugängliche Größen über die Berechnungen bestimmt und unerwartete Ergebnisse erklärt werden konnten. Zudem zeigte sich die Quantenchemie als Vorhersagemethode sehr nützlich, um den Synthesaufwand zu minimieren. Da sich die entwickelte Methodik für die Berechnungen in dieser Arbeit als verlässlich für die Evaluation der supramolekularen Wirt-Gast-Komplexe herausgestellt hat, bietet es sich auch für nachfolgende Untersuchungen des verbesserten Rezeptors an, diesen zuerst ausführlich quantenchemisch zu betrachten.



# 9 Experimenteller Teil

## 9.1 Allgemeine Angaben

### Chromatographie

Säulenchromatographische Reinigungen wurden an Kieselgel Si 60 der Firma *Merck* (Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$ ) bzw. an neutralem Aluminiumoxid der Firma *Alfa Aesar* (Grade II) durchgeführt. Das verwendete Säulenmaterial sowie die Laufmittel sind jeweils angegeben.

Reaktionen sowie säulenchromatographische Trennungen wurden mithilfe der Dünnschichtchromatographie verfolgt. Dazu wurden DC-Folien der Firma *Merck* mit Kieselgel (TLC Silicagel 60 F<sub>254</sub>) oder Aluminiumoxid (Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub>, neutral (Typ E)) verwendet.

Die Detektion der Substanzen erfolgte unter UV-Licht der Wellenlängen  $\lambda = 254 \text{ nm}$  und  $\lambda = 366 \text{ nm}$ , durch Anfärben mit *Dragendorffs* Reagenz für Polyethylenglykole und Polyethylenglykolether<sup>[110]</sup> oder durch Anfärben mit Ninhydrin für Amine.

### Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre

Unter Schutzgasatmosphäre durchgeführte Reaktionen erfolgten in zuvor unter Vakuum ausgeheizten und mit trockenem Argon belüfteten Apparaturen mittels Schlenk-Technik.

### NMR-Spektroskopie

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden an einem *Avance 300*, *Avance 400* oder *Avance 500* der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe von <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY- (von engl. COrrrelated SpectroscopyY), <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-korrelierten HMQC- (von engl. Heteronuclear Multiple Quantum Correlation) und HMBC-Spektren (von engl. Heteronuclear Multiple Bond Connectivities). Für die Kalibrierung der <sup>1</sup>H-Spektren wurde das Signal nicht deuterierter Lösungsmittel als interner Standard verwendet. <sup>13</sup>C-Spektren wurden nach dem mittleren Signal der deuterierten Lösungsmittel kalibriert. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe der Software *TopSpin 3.0* der Firma *Bruker BioSpin* sowie mit der Software *MestReNova* (Version 7.1.0-9185) der Firma *Mestrelab Research S.L.*

### Massenspektrometrie

Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden an einem *micrOTOF-Q* Flugzeit-

## 9 Experimenteller Teil

---

spektrometer der Firma *Bruker Daltonic* bzw. an einem *Orbitrap XL* Massenspektrometer der Firma *Thermo Fisher Scientific* (beides ESI) oder an einem *MAT 95 XL* Sektorfeldgerät der Firma *Thermo Finnigan* (EI) durchgeführt. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software *DataAnalysis* (Version 4.0) der Firma *Bruker Daltonic GmbH*.

### **Isotherme Titrationskalorimetrie**

Alle ITC-Messungen wurden an einem *TAM III Mikrokalorimeter* der *Waters GmbH, TA Instruments* gemessen. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Software-Pakete *TAM Assistant* und *NanoAnalyze Data Analysis* der selben Firma.

### **Elementaranalysen**

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

### **Drehwertbestimmung**

Die Drehwerte wurden an einem *Polarimeter 341* der Firma *Perkin Elmer* bzw. an einem *Jasco DIP-140* Digital Polarimeter der Firma *Jasco* bestimmt.

### **CD-Spektroskopie**

Die Messung der CD-Spektren wurde an einem *Jasco J-810*-Spektropolarimeter durchgeführt. Dabei wurden Quarzglasküvetten der Firma *Hellma* mit einer Schichtdicke von 1 mm verwendet. Als Inertgas wurde Argon verwendet.

### **UV/Vis-Spektroskopie**

Die UV/Vis-Spektren wurden an einem *Specord 200* Spektralphotometer der Firma *Analytik Jena* aufgenommen. Es wurden Quarzglasküvetten der Firma *Hellma* mit einer Schichtdicke von 1 cm verwendet. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software *WinASPECT* (Version 1.7.2.0) der Firma *Analytik Jena*.

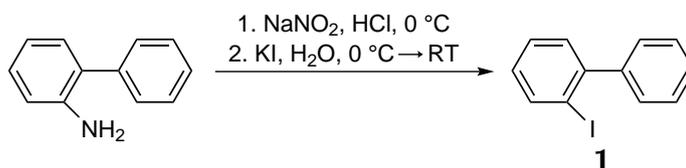
### **Eingesetzte Chemikalien**

Die verwendeten Lösungsmittel wurden entweder rein gekauft oder mittels Destillation gereinigt. Für Reaktionen unter Schutzgas wurden die Lösungsmittel nach Standardvorschriften getrocknet<sup>[111]</sup> und unter Argonatmosphäre gelagert oder bereits trocken gekauft. Die in dieser Arbeit aufgeführten Verbindungen, deren Synthese nicht beschrieben ist, waren entweder im Arbeitskreis vorhanden oder wurden bei folgenden Firmen kommerziell bezogen bzw. kostenlos zur Verfügung gestellt: *ABCR, Acros, Alfa Aesar, BASF, Chempur, Deutero, Fluka, Fluorochem, Merck, Roth, Sigma-Aldrich, TCI, VWR* oder *Wacker-Chemie*.

## 9.2 Synthesevorschriften

### 9.2.1 Synthese des Dihydroxyspirobifluorens

#### 2-Iodbiphenyl (**1**)<sup>[112]</sup>

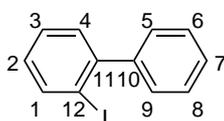


5,00 g (29,55 mmol) 2-Aminobiphenyl wurden in einem 250 ml-Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Tropftrichter in 12 ml konzentrierter Salzsäure und 60 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde bei 0 °C eine Lösung aus 2,31 g (33,39 mmol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser zugetropft und nach vollständiger Zugabe weitere 45 Minuten bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wurde eine Lösung aus 9,81 g (59,10 mmol) Kaliumiodid in 100 ml Wasser hinzugegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die wässrige Phase wurde zur Aufarbeitung viermal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte dreimal mit 3 M Salzsäure, gesättigter Natriumcarbonatlösung, 10%-iger Natriumthiosulfatlösung, destilliertem Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das Produkt wurde nach Trocknung über Magnesiumsulfat und vollständiger Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck als dunkelbrauner Sirup erhalten.

**Ausbeute:** 7,53 g (26,88 mmol) entsprechen 91 % (Lit.: 85 %<sup>[112]</sup>)

**C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>I:** 280,11 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR**  $\delta$  [ppm], 500,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
 8,00 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 7,9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>1,3</sub> = 1,1 Hz, H-1);  
 7,33–7,48 (m, 7H, H-3–H-9);  
 7,06 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,1</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 7,9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>2,4</sub> = 1,8 Hz, H-2).

## 9 Experimenteller Teil

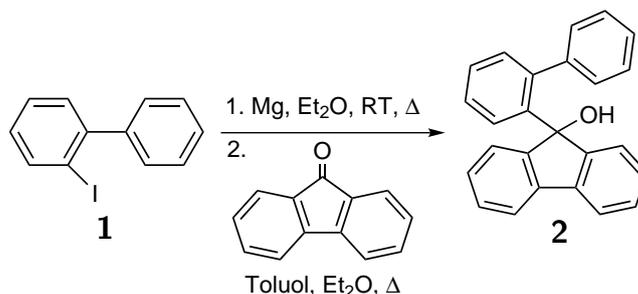
<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  [ppm], 125,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
146,7 (C-11); 144,3 (C-10); 139,6 (C-1); 130,2 (C-2); 129,4 (C-6, C-8)\*; 128,9 (C-2); 128,2 (C-3)#; 128,1 (C-5, C-9)\*; 127,7 (C-7)#; 98,7 (C-12).

\*/# Zuordnung nicht gesichert

MS (EI): **m/z (%)**:  
280,0 (100) [M]<sup>+</sup>; 152,0 (50) [M-H]<sup>+</sup>; 76,0 (16) [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

HR-MS (EI): **m/z**:  
Berechnet (C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>I)<sup>+</sup>: 279,9749  
Gefunden: 279,9751

### 9-(2-Biphenyl)-9-fluorenol (2)<sup>[112]</sup>

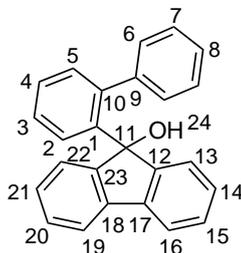


Unter Argonschutzgasatmosphäre wurden 0,45 g (18,51 mmol) Magnesiumspäne in einem ausgeheizten 250 ml-Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler mit 4,4 ml absolutem Diethylether überschichtet. Anschließend wurde eine Lösung aus 4,68 g (16,71 mmol) 2-Iodbiphenyl (**1**) in 30 ml absolutem Diethylether hinzuge tropft, sodass die Reaktionsmischung anfang zu sieden. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zu der abgekühlten *Grignard*-Lösung wurde eine Lösung aus 3,34 g (18,53 mmol) 9-Fluorenol in 8 ml Diethylether und 5 ml Toluol getropft, wobei ein cremefarbener Niederschlag entstand. Anschließend wurde die Reaktionslösung für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Der ausgefallene Niederschlag wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur abfiltriert, mit wenig kaltem Diethylether gewaschen und in eisgekühlter, gesättigter Ammoniumchlorid-lösung suspendiert. Nach weiteren zwei Stunden Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Produkt wurde aus Ethanol umkristallisiert und als weißer, kristalliner Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 4,02 g (12,02 mmol) entsprechen 72 % (Lit.: 86 %<sup>[112]</sup>)

**C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O:** 334,41 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR:**  $\delta$  [ppm], 400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

8,47 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 7,9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>2,4</sub> = 1,1 Hz, H-2);  
 7,54 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,5</sub> = 1,4 Hz, H-3);  
 7,32 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,2</sub> = 1,1 Hz, H-4);  
 7,14–7,22 (m, 8H, H-13–H16, H-19–H-22);  
 6,91 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5,3</sub> = 1,4 Hz, H-5);  
 6,82 (tt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>8,6</sub> = 1,2 Hz, H-8);  
 6,61 (m, 2H, H-7);  
 6,01 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub> = 1,2 Hz, H-6);  
 2,25 (s, 1H, H-24).

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  [ppm], 100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

150,7 (C-12, C-22); 141,1 (C-10); 140,5 (C-9); 140,3 (C-17, C-18);  
 139,8 (C-1); 131,4 (C-5); 129,0 (C-8); 128,8 (C-13, C-22)\*;  
 128,0 (C-14, C21)\*; 127,3 (C-3); 127,0 (C-4); 126,4 (C-2); 126,2 (C-7);  
 125,2 (C-6); 124,5 (C-15, C-20)\*; 120,2 (C-16, C-19)\*, 82,6 (C-11).

\* Zuordnung nicht gesichert

**MS (EI):** **m/z (%):**

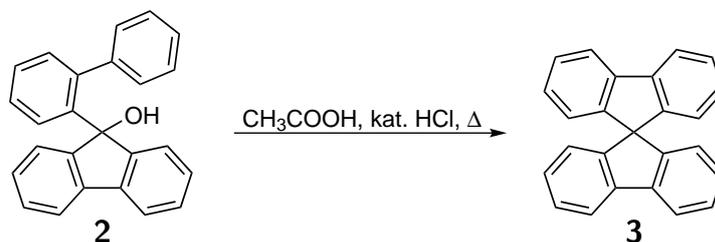
334,1 (100) [M]<sup>+</sup>; 317,1 (10) [M–OH]<sup>+</sup>; 181,0 (42) [M–C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>;  
 153,1 (18) [M–C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>O]<sup>+</sup>.

**HR-MS (EI):** **m/z:**

Berechnet (C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O)<sup>+</sup>: 334,1358  
 Gefunden: 334,1353

## 9 Experimenteller Teil

### 9,9'-Spirobifluoren (3) [112]

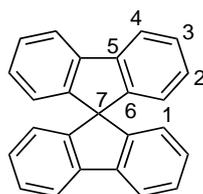


Zu einer siedenden Lösung aus 5,87 g (17,55 mmol) 9-(2-Biphenyl)-9-fluorenol (**2**) in 22 ml Eisessig wurden 2 Tropfen konzentrierte Salzsäure gegeben, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Die Reaktionslösung wurde anschließend für 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 42 ml Wasser hinzugegeben. Das entstandene Rohprodukt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde bis zum Ausbleiben der CO<sub>2</sub>-Entwicklung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das reine Produkt als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 5,55 g (17,55 mmol) entsprechen einer quantitativen Ausbeute (Lit.: 98 % [112])

**C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>:** 316,39 g/mol



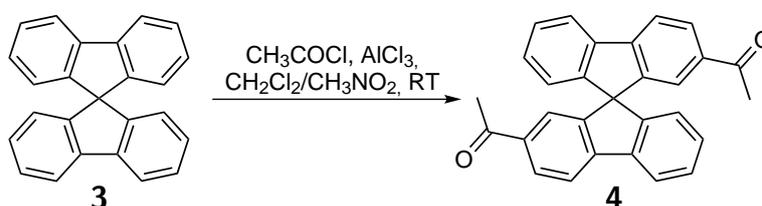
**<sup>1</sup>H-NMR:** δ [ppm], 300,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
7,88 (ddd, 4H, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,2</sub> = 1,6 Hz, <sup>5</sup>J<sub>4,1</sub> = 1,1 Hz, H-4);  
7,39 (ddd, 4H, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,1</sub> = 1,1 Hz, H-3);  
7,13 (ddd, 4H, <sup>3</sup>J<sub>2,1</sub> = <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>2,4</sub> = 1,1 Hz, H-2);  
6,73 (ddd, 4H, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>1,3</sub> = 1,6 Hz, <sup>5</sup>J<sub>1,4</sub> = 1,1 Hz, H-1).

**<sup>13</sup>C-NMR** δ [ppm], 75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
148,9 (C-6); 141,9 (C-5); 127,9 (C-2); 127,8 (C-3); 124,2 (C-1);  
120,1 (C-4); 66,1 (C-7).

**MS (EI):**            **m/z (%):**  
                           316,1 (100) [M]<sup>+</sup>.

**HR-MS (EI):**    **m/z:**  
                           Berechnet (C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>)<sup>+</sup>:        316,1252  
                           Gefunden:                            316.1246

### 2,2'-Diacetyl-9,9'-spirobifluoren (**4**)<sup>[93]</sup>

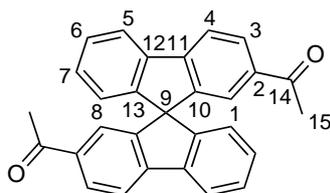


Unter Argonschutzgasatmosphäre wurden 2,53 g (18,97 mmol) Aluminiumtrichlorid in 6 ml absolutem Nitromethan gelöst, auf 0 °C abgekühlt und langsam mit 1,4 ml (18,97 mmol) Acetylchlorid versetzt. Über einen Zeitraum von 30 Minuten wurde eine Lösung aus 2,00 g (6,32 mmol) 9,9'-Spirobifluoren (**3**) in 10 ml Dichlormethan zugetropft. Danach wurde die gelbe Reaktionsmischung eine Stunde bei 0 °C und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend auf 400 ml Eis und 100 ml 1 N Salzsäure gegossen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 100 ml 1 N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde das Rohprodukt in Dichlormethan gelöst, mit Cyclohexan versetzt und bis zur einsetzenden Kristallisation eingengt. Um eine vollständige Kristallisation zu erreichen, wurde das Produkt über Nacht im Kühlschrank gelagert. Nach Filtration und Trocknung im Hochvakuum wurde das Produkt als weiß-gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:**            2,14 g (5,34 mmol) entsprechen 85 % (Lit.: 96 %<sup>[93]</sup>)

**C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>:**            400,47 g/mol

## 9 Experimenteller Teil



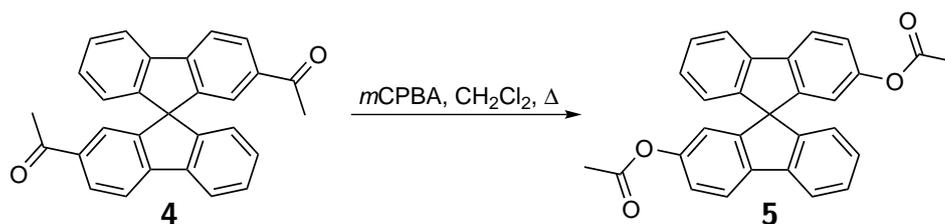
**<sup>1</sup>H-NMR:**  $\delta$  [ppm], 300,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
8,02 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,1</sub> = 1,6 Hz, H-3);  
7,93 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 8,0 Hz, H-4);  
7,92 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7,6 Hz, H-5);  
7,42 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>7,6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub> = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>7,5</sub> = 1,0 Hz, H-7);  
7,31 (d, 2H, <sup>4</sup>J<sub>1,3</sub> = 1,6, H-1);  
7,17 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub> = 1,0 Hz, H-6);  
6,73 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> = 7,6 Hz, H-8);  
2,46 (s, 6H, H-15).

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  [ppm], 75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
197,6 (C-14); 149,3 (C-12); 148,5 (C-2); 146,8 (C-11); 140,6 (C-13);  
136,9 (C-10); 129,4 (C-6); 129,3 (C-3); 128,4 (C-7); 124,3 (C-8);  
123,9 (C-1); 121,3 (C-5); 120,2 (C-4); 65,9 (C-9); 26,8 (C-15).

**MS (EI):** **m/z (%):**  
400,1 (100) [M]<sup>+</sup>; 385,1 (72) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; 357,1 (50)[M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>.

**HR-MS (EI):** **m/z:**  
Berechnet (C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>: 400,1463  
Gefunden: 400,1458

### Diessigsäure-(9,9'-spirobifluoren-2,2'-diyl)ester (5)<sup>[36]</sup>



Zu einer Lösung aus 6,00 g (34,76 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure (≈ 70 %) in 160 ml

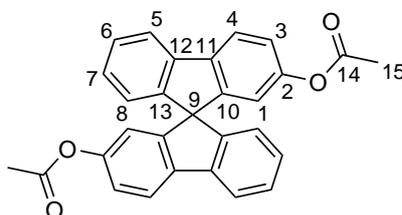
Dichlormethan wurde langsam eine Lösung aus 1,94 g (4,84 mmol) 2,2'-Diacetyl-9,9'-spirobifluoren (**4**) in 21 ml Dichlormethan getropft und die Reaktionslösung anschließend unter Rückfluss erhitzt. Nach 80 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe eisgekühlter, gesättigter Natriumcarbonatlösung beendet.

Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingengt und der verbleibende Rückstand mit Diethylether aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, gesättigter Natriumthiosulfatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Cyclohexan 5:1).

**Ausbeute:** 1,81 g (4,19 mmol) entsprechen 92 % (Lit.: 73 %<sup>[36]</sup>)

**C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>:** 432,47 g/mol

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,44 (Dichlormethan/Cyclohexan 5:1)



**<sup>1</sup>H-NMR:** δ [ppm], 400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

7,83 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 8,2 Hz, H-4);  
 7,80 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7,6 Hz, H-5);  
 7,37 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub> = 1,0 Hz, H-6);  
 7,15 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,1</sub> = 2,1 Hz, H-3);  
 7,12 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>7,6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub> = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>7,5</sub> = 1,1 Hz, H-7);  
 6,75 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> = 7,6 Hz, H-8);  
 6,49 (d, 2H, <sup>4</sup>J<sub>1,3</sub> = 2,1 Hz, H-1);  
 2,16 (s, 6H, H-15).

**<sup>13</sup>C-NMR** δ [ppm], 100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

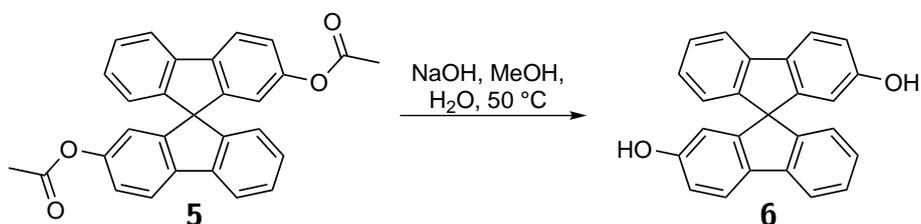
169,3 (C-14); 150,6 (C-2); 149,7 (C-10); 148,5 (C-13); 141,0 (C-12);  
 139,5 (C-11); 128,1 (C-6); 128,0 (C-7); 124,3 (C-8); 121,6 (C-3);  
 120,6 (C-4); 120,0 (C-5); 117,5 (C-1); 65,9 (C-9); 21,1 (C-15).

## 9 Experimenteller Teil

**MS (ESI(+)):** m/z (%):  
455,1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HR-MS (EI):** m/z:  
Berechnet (C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>Na)<sup>+</sup>: 455,1259  
Gefunden: 455,1254

### 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren (6)<sup>[113]</sup>



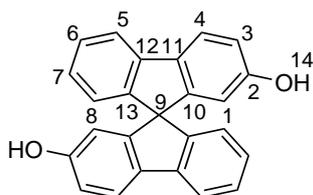
1,80 g (4,16 mmol) Diessigsäure-(9,9'-spirobifluoren-2,2'-diyl)ester (**5**) wurden in 125 ml Methanol vorgelegt und langsam eine Lösung aus 0,64 g (16,00 mmol) Natriumhydroxid in 18 ml Wasser zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 10 Minuten bei 50 °C gerührt und anschließend mit 2 N Salzsäure angesäuert.

Das Methanol wurde unter vermindertem Druck entfernt und die verbliebene wässrige Lösung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde vollständig unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1).

**Ausbeute:** 1,32 g (3,78 mmol) entsprechen 90 % (Lit.: 96 %<sup>[113]</sup>)

**C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>:** 348,39 g/mol

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,33 (Cyclohexan/Ethylacetat 2:1)



**<sup>1</sup>H-NMR:** δ [ppm], 400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
7,73 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7,6 Hz, H-5);

7,68 (d, 2H,  ${}^3J_{4,3} = 8,2$  Hz, H-4);  
 7,33 (ddd, 2H,  ${}^3J_{6,5} = {}^3J_{6,7} = 7,6$  Hz,  ${}^4J_{6,8} = 1,0$  Hz, H-6);  
 7,05 (ddd, 2H,  ${}^3J_{7,6} = {}^3J_{7,8} = 7,6$  Hz,  ${}^3J_{7,5} = 1,0$  Hz, H-7);  
 6,84 (dd, 2H,  ${}^3J_{3,4} = 8,2$  Hz,  ${}^3J_{3,1} = 2,3$  Hz, H-3);  
 6,71 (d, 2H,  ${}^3J_{8,7} = 7,6$  Hz, H-8);  
 6,19 (d, 2H,  ${}^3J_{1,3} = 2,3$  Hz, H-1);  
 4,63 (br. s, 2H, H-14).

 **${}^{13}\text{C-NMR}$**  **$\delta$  [ppm], 125,8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , RT:**

155,8 (C-2); 151,0 (C-10); 148,4 (C-13); 141,7 (C-12); 134,8 (C-11);  
 127,9 (C-6); 126,9 (C-7); 124,1 (C-8); 121,1 (C-4); 119,3 (C-5);  
 115,2 (C-3); 111,2 (C-1); 65,8 (C-9).

**MS (ESI(+)):****m/z (%):**

348,1 (100)  $[\text{M}]^+$ ; 331,1 (20)  $[\text{M-OH}]^+$ .

**HR-MS (EI):****m/z:**

Berechnet ( $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ) $^+$ : 348,1150

Gefunden: 348,1146

**Daten der analytischen HPLC-Trennung an einer DIACEL CHIRALPAK<sup>®</sup> IA-Säule:**

Eluent	$\text{CHCl}_3$ /Isopropanol 95:5
Lösungsmittel	$\text{CHCl}_3$ /Isopropanol 10:1
Flussrate [ml/min]	0,5
Retentionszeit $t_1$ [min]	7,7
Retentionszeit $t_2$ [min]	13,4

**Spez. Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$ :**

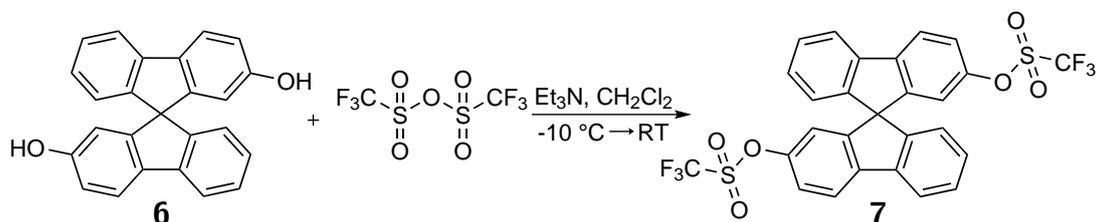
(S):  $-20,4^\circ$  ( $c = 1,08$  g/l,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

(R):  $+20,4^\circ$  ( $c = 1,12$  g/l,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

## 9 Experimenteller Teil

### 9.2.2 Synthese der überbrückten Rezeptoren

#### 2,2'-Di(trifluormethylsulfonyl)-9,9'-spirobifluoren (**7**)<sup>[36]</sup>



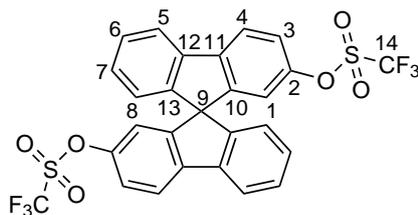
Unter Argonschutzgasatmosphäre wurden 600 mg (1,72 mmol) 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren ((*rac*)-**6**, (*S*)-**6** bzw. (*R*)-**6**) in 90 ml absolutem Dichlormethan gelöst, mit 1,2 ml (8,66 mmol) absolutem Triethylamin versetzt und auf -10 °C gekühlt. Anschließend wurde langsam eine Mischung aus 0,74 ml (4,48 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 30 ml absolutem Dichlormethan zugetropft und das Reaktionsgemisch eine Stunde bei -10 °C gerührt. Über Nacht wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und schließlich in eiskalte 5 %ige Salzsäure gegossen.

Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bis zum Unterbleiben der Gasentwicklung gewaschen. Im Anschluss wurde die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

**Ausbeute:** (*rac*)-**7** 1,00 g (1,63 mmol) entsprechen 95 % (Lit.: 98 %<sup>[15]</sup>)  
(*S*)-**7** 0,99 g (1,62 mmol) entsprechen 94 % (Lit.: 97 %<sup>[15]</sup>)  
(*R*)-**7** 1,01 g (1,65 mmol) entsprechen 96 % (Lit.: 98 %<sup>[15]</sup>)

**C<sub>27</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:** 612,51 g/mol

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,49 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1)



**$^1\text{H-NMR}$ :**  $\delta$  [ppm], 400,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , RT:  
 7,91 (d, 2H,  $^3J_{4,3} = 8,4$  Hz, H-4);  
 7,86 (ddd, 2H,  $^3J_{5,6} = 7,6$  Hz,  $^3J_{5,7} = 1,0$  Hz,  $^3J_{5,8} = 0,8$  Hz, H-5);  
 7,43 (ddd, 2H,  $^3J_{6,5} = ^3J_{6,7} = 7,6$  Hz,  $^3J_{6,8} = 1,0$  Hz, H-6);  
 7,33 (dd, 2H,  $^3J_{3,4} = 8,4$  Hz,  $^3J_{3,1} = 2,4$  Hz, H-3);  
 7,19 (ddd, 2H,  $^3J_{7,6} = ^3J_{7,8} = 7,6$  Hz,  $^3J_{7,5} = 1,0$  Hz, H-7);  
 6,73 (ddd, 2H,  $^3J_{8,7} = 7,6$  Hz,  $^3J_{8,6} = 1,0$  Hz,  $^3J_{8,5} = 0,8$  Hz, H-8);  
 6,59 (d, 2H,  $^3J_{1,3} = 2,4$  Hz, H-1).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   $\delta$  [ppm], 75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , RT:  
 149,9 (C-2); 149,2 (C-10); 147,9 (C-13); 142,1 (C-11); 139,9 (C-12);  
 129,1 (C-7); 128,8 (C-6); 124,2 (C-8); 121,7 (C-3); 121,6 (C-4);  
 120,9 (C-5); 117,4 (C-14); 116,6 (C-1); 66,0 (C-9).

**MS (EI):** **m/z (%)**:  
 479,1 (100)  $[\text{M}-\text{OCF}_3\text{O}_2\text{S}]^+$ ; 346,1 (74)  $[\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{O}_2]^+$ ; 612,1 (51)  $[\text{M}]^+$ .

**HR-MS (EI):** **m/z**:  
 Berechnet  $(\text{C}_{27}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_6\text{S}_2)^{+}$ : 612,0136  
 Gefunden: 612,0134

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$ :  
 (S):  $-9,6^\circ$  ( $c = 1,19$  g/l,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  
 (R):  $+9,4^\circ$  ( $c = 1,18$  g/l,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

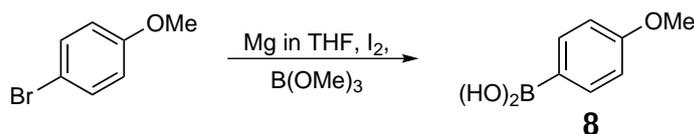
#### Kristallographische Daten für (R)-7:

Erhalt der Kristalle	Eindampfen aus Dichlormethan
Gerät	Nonius KappaCCD
Temperatur [K]	123
Kristallgestalt	klarer, farbloser Block
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	$P2_12_12_1$
Kristallgröße [ $\text{mm}^3$ ]	$0,26 \times 0,24 \times 0,12$
Einheitszelle	$a = 9,5278(6)$ Å
	$b = 10,9068(5)$ Å
	$c = 24,8827(15)$ Å
	$\alpha = 90^\circ$

## 9 Experimenteller Teil

	$\beta = 90^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen [ $\text{\AA}^3$ ]	2585,8(3)
Z	4
Berechnete Dichte [ $\text{g/cm}^3$ ]	1,573
Absorptionskoeffizient [ $\text{mm}^{-1}$ ]	0,292
Absorptionskorrektur	multit-scan
F(000)	1240,0
Strahlung	MoK $\alpha$ ( $\lambda = 0,71073$ )
2 $\Theta$ -Bereich der Datenaufnahme [ $^\circ$ ]	5,386–55,998
Vollständigkeit zu $\Theta$	0,960
Gesammelte Reflexe	14551
Unabhängige Reflexe	5591 [ $R_{int} = 0,0597$ , $R_{sigma} = 0,0653$ ]
Daten/Einschränkungen/Parameter	5591/0/371
Güte des Fits auf $F^2$	1,031
Finale R-Indices [ $I \geq 2 \sigma(I)$ ]	$R_1 = 0,0538$ , $wR_2 = 0,1028$
Finale R-Indices [Gesamtdaten]	$R_1 = 0,0832$ , $wR_2 = 0,1151$
Größte Differenz peak/hole [ $\text{e/\AA}^3$ ]	0,39/-0,38
Flack-Parameter	-0,06(11)

### 4-Methoxyphenylboronsäure (**8**)<sup>[114]</sup>



Unter Argonschutzgasatmosphäre wurden 0,78 g (32,09 mmol) Magnesium in 40 ml trockenem THF vorgelegt und eine katalytische Menge Iod zugegeben, um die Reaktion zu initiieren. Anschließend wurde eine Lösung aus 3 ml (23,95 mmol) 4-Bromanisol in 10 ml THF tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur und anschließend für 3 Stunden bei 80 °C gerührt.

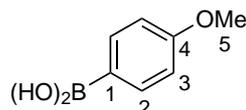
Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Aryl-Grignard bei -10 °C zu einer Lösung von 4,95 ml (43,98 mmol) Trimethylborat in 30 ml trockenem THF gegeben und das Reaktionsgemisch für 3 Stunden bei 0 °C und anschließend für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 10 %iger HCl-Lösung versetzt, bis sie einen pH-Wert von 1,5-2,0 erreichte. Es wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten

organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde für 30 Minuten in Cyclohexan gekocht, anschließend filtriert und getrocknet. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 3,15 g (20,73 mmol) entsprechen 65 % (Lit.: 97 %<sup>[114]</sup>)

**C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>BO<sub>3</sub>:** 151,96 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR:** δ [ppm], 300,1 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, RT:

7,73 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 8,7 Hz, H-2);

6,88 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 8,7 Hz, H-3);

3,75 (s, 3H, H-5).

**<sup>13</sup>C-NMR** δ [ppm], 75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

161,0 (C-4); 135,9 (C-2); 113,0 (C-3); 54,9 (C-5).

**MS (EI):** m/z (%):

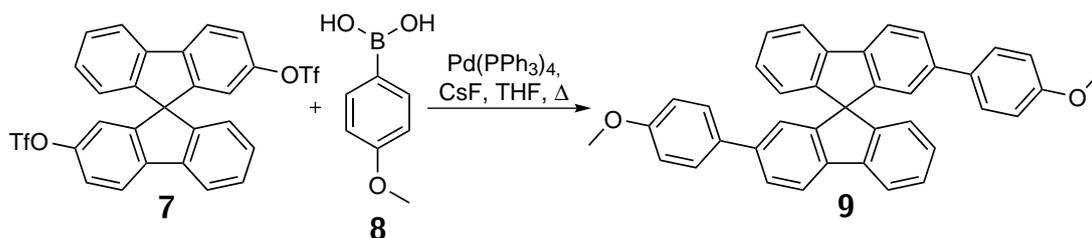
151,9 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>BO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

**HR-MS (EI):** m/z (%):

Berechnet (C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>BO<sub>3</sub>)<sup>+</sup>: 152,0645

Gefunden: 151,0682

## 2,2'-Di(4-methoxyphenyl)-9,9'-spirobifluoren (9)<sup>[17,36]</sup>



Unter Argonschutzgasatmosphäre wurden 750 mg (1,24 mmol) 2,2'-Di(trifluormethylsulfo-

## 9 Experimenteller Teil

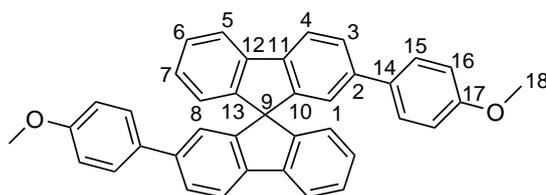
nyl)-9,9'-spirobifluoren ((*rac*)-**7**, (*S*)-**7** bzw. (*R*)-**7**), 448 mg (2,96 mmol) Methoxyphenylboronsäure **8**, 1,92 g (12,64 mmol) Cäsiumfluorid und 170 mg (0,14 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in 30 ml trockenem THF gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde für 22 Stunden unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Dichlormethan und destilliertem Wasser versetzt.

Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit destilliertem Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

**Ausbeute:** (*rac*)-**9** 604 mg (1,14 mmol) entsprechen 92 % (Lit.: 93 %<sup>[17]</sup>)  
(*S*)-**9** 465 mg (0,88 mmol) entsprechen 71 %  
(*R*)-**9** 499 mg (0,94 mmol) entsprechen 76 % (Lit.: 87 %<sup>[36]</sup>)

**C<sub>39</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>:** 528,65 g/mol

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,38 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1)



**<sup>1</sup>H-NMR:**  $\delta$  [ppm], 400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
7,89 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 8,0 Hz, H-4);  
7,86 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7,4 Hz, H-5);  
7,58 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,1</sub> = 1,7 Hz, H-3);  
7,35–7,39 (m, 6H, H-6, H-15);  
7,11 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>7,6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>7,5</sub> = 1,0 Hz, H-7);  
6,94 (d, 2H, <sup>4</sup>J<sub>1,3</sub> = 1,7 Hz, H-1);  
6,84 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>16,15</sub> = 8,9 Hz, H-16);  
6,77 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> = 7,5 Hz, H-8);  
3,77 (s, 6H, H-18).

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  [ppm], 75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
149,2 (C-17); 149,6 (C-10); 149,2 (C-13); 141,7 (C-12); 140,7 (C-2);  
140,6 (C-11); 133,7 (C-14); 128,2 (C-15); 127,9 (C-6)\*; 127,8 (C-7)\*;  
126,5 (C-3); 124,3 (C-8); 122,5 (C-1); 120,4 (C-4); 120,1 (C-5);

114,2 (C-16); 66,2 (C-9); 55,4 (C-18).

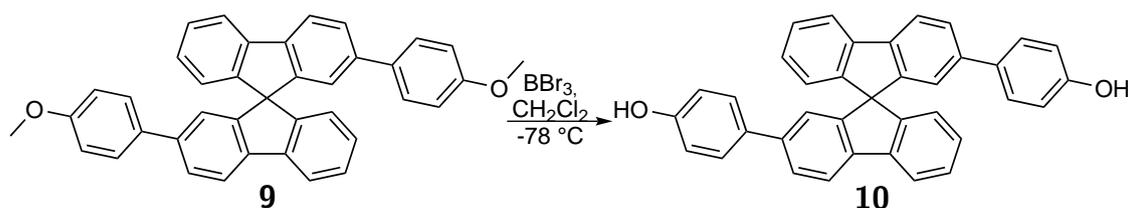
\* Zuordnung nicht gesichert

**MS (EI):** **m/z (%):**  
528,2 (100) [M]<sup>+</sup>.

**HR-MS (EI):** **m/z:**  
Berechnet (C<sub>39</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>: 528,2089  
Gefunden: 528,2091

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$ :  
(S): -322,1° (c = 1,43 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  
(R): +322,0° (c = 1,40 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 2,2'-Di(4-hydroxyphenyl)-9,9'-spirobifluoren (**10**)<sup>[36]</sup>



Unter Argonschutzgasatmosphäre wurden 210 mg (0,40 mmol) 2,2'-Di(4-methoxyphenyl)-9,9'-spirobifluoren ((*rac*)-**9**, (*S*)-**9** bzw. (*R*)-**9**) in 30 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf -78 °C gekühlt. 2,44 ml (2,44 mmol) einer 1 M Bortribromidlösung in Dichlormethan wurden langsam zugetropft und die Reaktionsmischung für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 40 ml destilliertes Wasser zur Hydrolyse sowie 40 ml Ethylacetat hinzugegeben.

Das Reaktionsgemisch wurde mit 6 M Natriumhydroxidlösung neutralisiert und die wässrige Phase erschöpfend mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit destilliertem Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

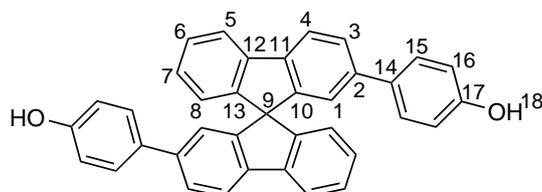
**Ausbeute:** (*rac*)-**10** 199 mg (0,40 mmol) entsprechen einer quantitativen Ausbeute (Lit.: quantitativ<sup>[17]</sup>)  
(*S*)-**10** 189 mg (0,38 mmol) entsprechen 95 %

## 9 Experimenteller Teil

(*R*)-**10** 200 mg (0,40 mmol) entsprechen einer quantitativen Ausbeute (Lit.: 93 %<sup>[36]</sup>)

**C<sub>37</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>:** 500,60 g/mol

**R<sub>F</sub>-Wert:** 0,71 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)



**<sup>1</sup>H-NMR:**  $\delta$  [ppm], 400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

7,88 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 8,0 Hz, H-4);  
7,85 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7,5 Hz, H-5);  
7,56 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,1</sub> = 1,7 Hz, H-3);  
7,37 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub> = 1,0 Hz, 6H, H-6);  
7,31 (d, 4H, <sup>3</sup>J<sub>15,16</sub> = 8,7 Hz, H-15);  
7,10 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>7,6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>7,5</sub> = 1,0 Hz, H-7);  
6,92 (d, 2H, <sup>4</sup>J<sub>1,3</sub> = 1,7 Hz, H-1);  
6,75–6,78 (m, 6H, H-8, H-16).

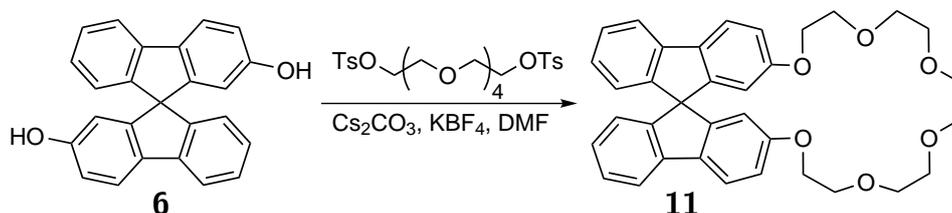
**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  [ppm], 75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

155,1 (C-17); 149,6 (C-10); 149,2 (C-13); 141,6 (C-12); 140,6 (C-2, C-11); 133,8 (C-14); 128,5 (C-15); 127,9 (C-6, C-7); 126,5 (C-3); 124,3 (C-8); 122,4 (C-1); 120,4 (C-4); 120,1 (C-5); 115,6 (C-16); 66,2 (C-9).

**MS (EI):** **m/z (%):**  
500,2 (100) [M]<sup>+</sup>.

**HR-MS (EI):** **m/z:**  
Berechnet (C<sub>37</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>: 500,1776  
Gefunden: 500,1785

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$ :  
(*S*): -269,2° (c = 0,11 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  
(*R*): -271,1° (c = 0,11 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

2,2'-([23]Krone-6)-9,9'-spirobifluoren (**11**)<sup>[17,115]</sup>

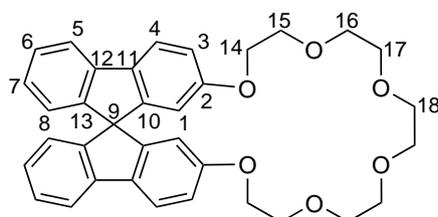
Unter Argonschutzgasatmosphäre wurden 250 mg (0,72 mmol) 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren ((*S*)-**6** bzw. (*R*)-**6**), 2,95 g (9,04 mmol) Cäsiumcarbonat und 90,3 mg (0,72 mmol) Kaliumtetrafluoroborat vorgelegt, der Kolben evakuiert und wieder mit Argon geflutet. Anschließend wurden 50 ml trockenes DMF zugegeben und die Reaktionsmischung gerührt. 432 mg (0,79 mmol) Pentaethylenglykolditosylat wurden unter Argonschutzgasatmosphäre in 20 ml trockenem DMF gelöst und langsam zur ersten Reaktionslösung getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 66 °C gerührt.

Nach Abkühlung wurde die Reaktionslösung mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und zur besseren Phasentrennung mit etwas Dichlormethan versetzt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an neutralem Aluminiumoxid gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2, anschließend reines Ethylacetat).

**Ausbeute:** (*S*)-**11** 249 mg (0,45 mmol) entsprechen 63 % (Lit.: 49 %<sup>[17]</sup>)  
 (*R*)-**11** 242 mg (0,44 mmol) entsprechen 61 % (Lit.: 50 %<sup>[17]</sup>)

**C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>:** 550,65 g/mol

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,50 (Cyclohexan/Ethylacetat 3:2)



**<sup>1</sup>H-NMR:** δ [ppm], 400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
 7,73 (d, 4H, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 8,2 Hz, H-4, H-5);  
 7,31 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>6,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6,8</sub> = 1,1 Hz, H-6);  
 7,02 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>7,5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>7,6</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>7,5</sub> = 1,1 Hz, H-7);

## 9 Experimenteller Teil

6,95 (dd, 2H,  ${}^3J_{3,4} = 8,2$  Hz,  ${}^4J_{3,1} = 2,4$  Hz, H-3);  
6,69 (d, 2H,  ${}^3J_{8,7} = 7,5$  Hz, H-8);  
6,28 (d, 2H,  ${}^4J_{1,3} = 2,4$  Hz, H-1);  
3,48–4,00 (m, 20H, H-14–H-18).

${}^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$  [ppm], 100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , RT:

159,2 (C-2); 150,9 (C-10); 148,7 (C-13); 141,8 (C-12); 134,9 (C-11);  
127,8 (C-6); 126,7 (C-7); 124,0 (C-8); 120,8 (C-4); 119,3 (C-5);  
115,0 (C-3); 110,1 (C-1); 70,9 (C-18); 70,6 (C-16, C-17); 69,7 (C-15);  
68,2 (C-14); 66,1 (C-9).

MS (ESI(+)): m/z (%):

573,2 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; 589,3 (11)  $[\text{M}+\text{K}]^+$ ; 551,3 (7)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

HR-MS (ESI(+)): m/z (%):

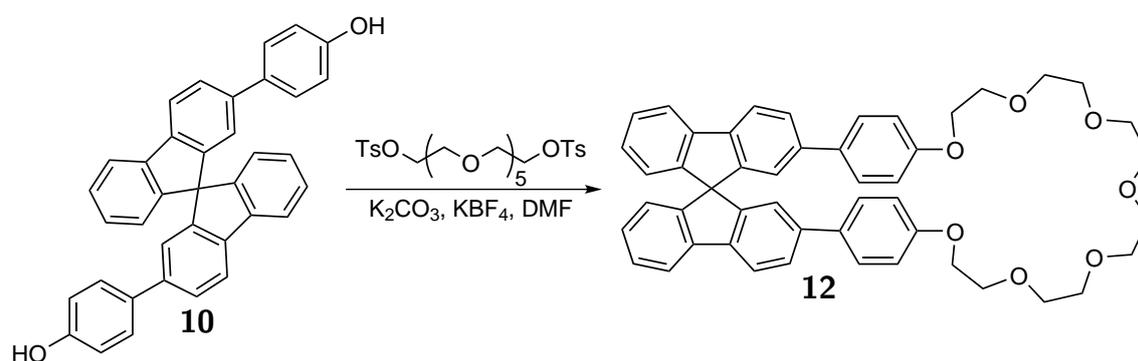
Berechnet ( $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}^+$ ): 573,2248  
Gefunden: 573,2248

Spez. Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$ :

(S):  $+77,7^\circ$  (c = 1,84 g/l,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

(R):  $-79,6^\circ$  (c = 1,86 g/l,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 2,2'-([34]Krone-7)-diphenyl-9,9'-spirobifluoren (12)<sup>[17,115]</sup>



Unter Argonschutzgasatmosphäre wurden 185 mg (0,37 mmol) 2-Di-(4-hydroxyphenyl)-9,9'-spirobifluoren ((S)-**10** bzw. (R)-**10**), 642 mg (4,65 mmol) Kaliumcarbonat und 43 mg (0,34 mmol) Kaliumtetrafluoroborat in einem Kolben vorgelegt und 50 ml trockenes Dimethylformamid hinzugefügt. 230 mg (0,39 mmol) Hexaethylenglykolditosylat wurden in 10 ml trockenem DMF gelöst und langsam zur Reaktionsmischung getropft. Diese wurde auf 60 °C

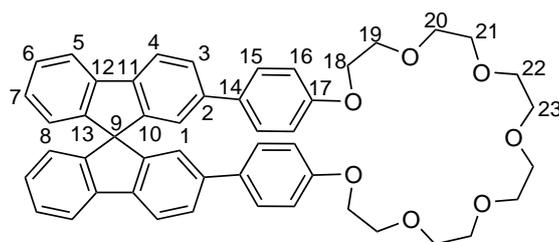
erwärmt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser gewaschen, wobei zur besseren Phasentrennung gesättigte Natriumchloridlösung und Dichlormethan zugeben wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck zuerst am Rotationsverdampfer und schließlich das restliche Dimethylformamid im Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Aluminiumoxid gereinigt (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, anschließend reines Ethylacetat).

**Ausbeute:** (*S*)-**12** 93 mg (0,12 mmol) entsprechen 42 %  
 (*R*)-**12** 92 mg (0,12 mmol) entsprechen 41 %

**C<sub>49</sub>H<sub>46</sub>O<sub>7</sub>:** 746,90 g/mol

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,35 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)



**<sup>1</sup>H-NMR:** δ [ppm], 400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
 7,89 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 8,0 Hz, H-4);  
 7,86 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 7,9 Hz, H-5);  
 7,61 (dd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>3,1</sub> = 1,7 Hz, H-3);  
 7,34–7,39 (m, 6H, H-6, H-16);  
 7,10 (ddd, 2H, <sup>3</sup>J<sub>7,6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>7,5</sub> = 1,0 Hz, H-7);  
 6,93 (d, 2H, <sup>4</sup>J<sub>1,3</sub> = 1,7 Hz, H-1);  
 6,88 (d, 4H, <sup>3</sup>J<sub>15,16</sub> = 8,8 Hz, H-15);  
 6,78 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> = 7,5 Hz, H-8);  
 3,45–4,22 (m, 24H, H-18–H-23).

**<sup>13</sup>C-NMR** δ [ppm], 125,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
 158,4 (C-17); 149,6 (C-10); 149,3 (C-12); 141,5 (C-13); 140,8 (C-2);  
 140,5 (C-11); 133,7 (C-14); 128,1 (C-16); 127,8 (C-6, C-7); 126,4 (C-3);  
 124,2 (C-8); 122,5 (C-1); 120,4 (C-4); 120,1 (C-5); 115,5 (C-15); 68,1–  
 71,0 (C-18 – C-23); 66,3 (C-9).

## 9 Experimenteller Teil

---

### MS (ESI(+)): m/z (%):

769,4 (100) [M+Na]<sup>+</sup>; 747,4 (29) [M+H]<sup>+</sup>; 785,4 (10) [M+K]<sup>+</sup>.

### HR-MS (ESI(+)): m/z (%):

Berechnet (C<sub>49</sub>H<sub>46</sub>O<sub>7</sub>Na)<sup>+</sup>: 769,3136

Gefunden: 769,3136

### Spez. Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ :

(S): -153,8° (c = 1,15 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

(R): +153,4° (c = 1,16 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

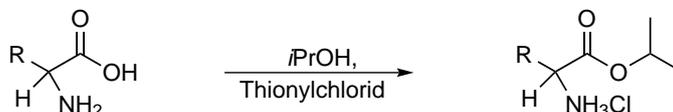
### Kristallographische Daten für (rac)-12:

Erhalt der Kristalle	Eindiffusion von Cyclohexan in Ethylacetat/Dichlormethan 5:1
Gerät	Bruker D8-Venture
Temperatur [K]	100,01
Kristallgestalt	klares, farbloses Plättchen
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /n
Kristallgröße [mm <sup>3</sup> ]	0,4 x 0,25 x 0,15
Einheitszelle	a = 17,7965(4) Å b = 9,5628(2) Å c = 22,8998(5) Å α = 90° β = 95,5093(9)° γ = 90°
Zellvolumen [Å <sup>3</sup> ]	3879,19(15)
Z	4
Berechnete Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]	1,279
Absorptionskoeffizient [mm <sup>-1</sup> ]	0,677
Absorptionskorrektur	empirisch
F(000)	1584,0
Strahlung	CuKα (λ = 1,54178)
2θ-Bereich der Datenaufnahme [°]	6,018–135,5
Vollständigkeit zu Θ	0,999
Gesammelte Reflexe	77715
Unabhängige Reflexe	7024 [R <sub>int</sub> = 0,0528, R <sub>sigma</sub> = 0,0258]

Daten/Einschränkungen/Parameter	70241/0/521
Güte des Fits auf $F^2$	1,039
Finale R-Indices [ $l \geq 2 \sigma(l)$ ]	$R_1 = 0,0361$ , $wR_2 = 0,0883$
Finale R-Indices [Gesamtdaten]	$R_1 = 0,0395$ , $wR_2 = 0,0909$
Größte Differenz peak/hole [ $e/\text{Å}^3$ ]	0,25/-0,24

### 9.2.3 Synthese der Gastmoleküle

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Aminosäureisopropylester-Hydrochloride (AAV1) [17,42]



Unter Argonatmosphäre werden 5 mmol der Aminosäure in 10 ml Isopropanol gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Zu der milchig-weißen Reaktionsmischung werden langsam 0,6 ml (8,27 mmol) frisch destilliertes Thionylchlorid getropft, wobei die Reaktionslösung klar und farblos wird. Nach vollständiger Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

#### Alaninisopropylester-Hydrochlorid (16)

##### Ansatz (AAV1): (L)-AlaOiPr\*HCl (L)-16:

445 mg (5,00 mmol) (L)-AlaOH  
 10 ml Isopropanol  
 0,6 ml (8,27 mmol) Thionylchlorid

##### (D)-AlaOiPr\*HCl (D)-16:

445 mg (5,00 mmol) (D)-AlaOH  
 10 ml Isopropanol  
 0,6 ml (8,27 mmol) Thionylchlorid

##### Ausbeute: (L)-AlaOiPr\*HCl (L)-16:

0,82 g (4,89 mmol) entsprechen 98 %

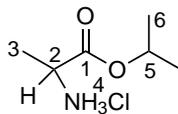
##### (D)-AlaOiPr\*HCl (D)-16:

0,81 g (4,83 mmol) entsprechen 97 %

## 9 Experimenteller Teil

---

$C_6H_{14}ClNO_2$ : 167,63 g/mol



$^1H$ -NMR:  $\delta$  [ppm], 500,1 MHz,  $CD_3OD$ , RT:

5,11 (sept, 1H,  $^3J_{5,6} = 6,3$  Hz, H-5);

1,55 (d, 1H,  $^3J_{2,3} = 7,3$  Hz, H-2);

1,53 (d, 3H,  $^3J_{3,2} = 7,3$  Hz, H-3);

1,31 (dd, 6H,  $^3J_{6,5} = 6,3$  Hz,  $^4J_{6a,6b} = 4,3$  Hz, H-6a, H-6b).

$^{13}C$ -NMR  $\delta$  [ppm], 125,8 MHz,  $CD_3OD$ , RT:

170,5 (C-1); 71,8 (C-5); 49,9 (C-2); 21,8 (C-6); 6,2 (C-3).

MS (ESI(+)): m/z (%):

132,1 (100)  $[M-Cl]^+$ ; 263,2 (64)  $[2M-2Cl-H]^+$ ; 90,1 (55)  $[M-Cl-C_3H_6]^+$ ;

154,1 (33)  $[M-Cl-H+Na]^+$ ; 285,2 (14)  $[2M-2Cl-2H+Na]^+$ .

Spez. Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$ :

(L): +3,7° (c = 1,12 g/l, MeOH)

(D): -6,0° (c = 1,18 g/l, MeOH)

### Leucinisopropylester-Hydrochlorid (17)

Ansatz (AAV1): (L)-LeuOiPr\*HCl (L)-17:

656 mg (5,00 mmol) (L)-LeuOH

10 ml Isopropanol

0,6 ml (8,27 mmol) Thionylchlorid

(D)-LeuOiPr\*HCl (D)-17:

656 mg (5,00 mmol) (D)-LeuOH

10 ml Isopropanol

0,6 ml (8,27 mmol) Thionylchlorid

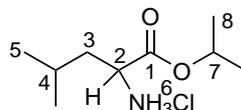
Ausbeute: (L)-LeuOiPr\*HCl (L)-17:

1,01 g (4,82 mmol) entsprechen 96 %

(D)-LeuOiPr\*HCl (D)-17:

1,03 g (4,91 mmol) entsprechen 98 %

$C_9H_{20}ClNO_2$ : 209,71 g/mol



**$^1H$ -NMR:**  $\delta$  [ppm], 500,1 MHz,  $CD_3OD$ , RT:  
 5,12 (sept, 1H,  $^3J_{7,8} = 6,3$  Hz, H-7);  
 3,96–3,99 (m, 1H, H-2);  
 1,76–1,83 (m, 2H, H-3);  
 1,65–1,72 (m, 1H, H-4);  
 1,31 (dd, 6H,  $^3J_{8,7} = 8,5$  Hz, H-8a, H-8b);  
 0,99–1,02 (m, 6H, H-5a, H-5b).

**$^{13}C$ -NMR**  $\delta$  [ppm], 125,8 MHz,  $CD_3OD$ , RT:  
 170,5 (C-1); 71,9 (C-7); 52,6 (C-2); 40,8 (C-3); 25,7 (C-4);  
 22,5 (C-8a)\*; 22,4 (C-8b)\*; 21,9 (C-5a)#; 21,8 (C-5b)#.  
 \*/# Zuordnung nicht gesichert

**MS (ESI(+)):** **m/z (%)**:  
 132,1 (100)  $[M-Cl-C_3H_6]^+$ ; 174,0 (34)  $[M-Cl]^+$ ;  
 347,3 (17)  $[2M-2Cl-H]^+$ ; 196,1 (3)  $[M-Cl-H+Na]^+$ .

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$ :  
 (L): +13,8° (c = 1,02 g/l, MeOH)  
 (D): -13,5° (c = 1,02 g/l, MeOH)

## Phenylalaninisopropylester-Hydrochlorid ((L)-18 und (D)-19)

**Ansatz (AAV1): (L)-PheOiPr\*HCl (L)-18:**  
 826 mg (5,00 mmol) (L)-PheOH  
 10 ml Isopropanol  
 0,6 ml (8,27 mmol) Thionylchlorid

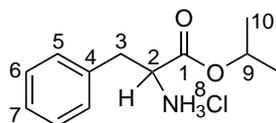
**(D)-PheOiPr\*HCl (D)-19:**  
 826 mg (5,00 mmol) (D)-PheOH  
 10 ml Isopropanol  
 0,6 ml (8,27 mmol) Thionylchlorid

## 9 Experimenteller Teil

---

**Ausbeute:** **(L)-PheOiPr\*HCl (L)-18:**  
1,17 g (4,80 mmol) entsprechen 96 %  
**(D)-PheOiPr\*HCl (D)-19:**  
1,18 g (4,8 mmol) entsprechen 96 %

**C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>:** 243,73 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR:**  $\delta$  [ppm], 300,1 MHz, CD<sub>3</sub>OD, RT:

7,27–7,40 (m, 5H, H-5–H-7);  
5,05 (sept, 1H, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 6,3 Hz, H-9);  
4,35 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 7,0 Hz, H-2);  
3,21 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7,0 Hz, H-3);  
1,25 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>10a,9</sub> = 6,3 Hz, H-10a);  
1,17 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>10b,9</sub> = 6,3 Hz, H-10b).

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  [ppm], 75,5 MHz, CD<sub>3</sub>OD, RT:

169,6 (C-1); 135,4 (C-4); 130,5, 130,1 (C-5, C-6); 128,9 (C-7);  
72,0 (C-9); 55,2 (C-2); 37,6 (C-3); 21,8 (C-10a); 21,7 (C-10b).

**MS (ESI(+)):** **m/z (%):**  
166,1 (100) [M–Cl–C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup>; 208,1 (28) [M–Cl]<sup>+</sup>;  
230,1 (15) [M–Cl–H+Na]<sup>+</sup>.

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$ :

(L): +13,2° (c = 1,02 g/l, MeOH)

(D): -14,3° (c = 1,06 g/l, MeOH)

### Valinisopropylester-Hydrochlorid ((L)-20 und (D)-21)

**Ansatz (AAV1): (L)-ValOiPr\*HCl (L)-20:**  
586 mg (5,00 mmol) (L)-ValOH  
10 ml Isopropanol  
0,6 ml (8,27 mmol) Thionylchlorid

**(D)-ValO*i*Pr\*HCl (D)-21:**586 mg (5,00 mmol) (*D*)-ValOH

10 ml Isopropanol

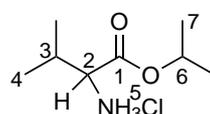
0,6 ml (8,27 mmol) Thionylchlorid

**Ausbeute:****(L)-ValO*i*Pr\*HCl (L)-20:**

0,96 g (4,91 mmol) entsprechen 98 %

**(D)-ValO*i*Pr\*HCl (D)-21:**

0,95 g (4,85 mmol) entsprechen 97 %

**C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>:** 195,69 g/mol**<sup>1</sup>H-NMR:** δ [ppm], 500,1 MHz, CD<sub>3</sub>OD, RT:5,11 (sept, 1H, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 6,3 Hz, H-6);

3,86–3,88 (m, 1H, H-2);

2,24–2,35 (m, 1H, H-3);

1,32 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>7,6</sub> = 6,3 Hz, H-7);

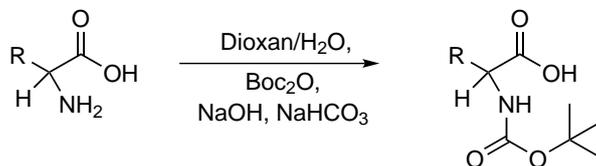
1,00–1,07 (m, 6H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR** δ [ppm], 125,8 MHz, CD<sub>3</sub>OD, RT:

171,2 (C-1); 71,9 (C-6); 59,4 (C-2); 31,0 (C-3); 21,9 (C-7); 18,2 (C-4).

**MS (ESI(+)):** m/z (%):160,1 (100) [M–Cl]<sup>+</sup>; 118,1 (25) [M–Cl–C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup>;182,2 (2) [M–Cl–H+Na]<sup>+</sup>.**Spez. Drehwert:** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:(*L*): +18,0° (c = 1,10 g/l, MeOH)(*D*): -18,0° (c = 1,05 g/l, MeOH)

### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der N-tert-Butyloxycarbonylaminosäuren (AAV2)<sup>[116]</sup>



10,00 mmol der Aminosäure werden in 30 ml eines Dioxan-Wassergemisches (2:1) gelöst. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml einer 1 M Natriumhydroxidlösung alkalisiert und im Eisbad gekühlt. Anschließend werden 15,00 mmol Di-*tert*-butyldicarbonat sowie 10,00 mmol Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

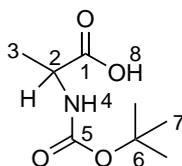
Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck auf die Hälfte eingeeengt, der Rückstand mit 40 ml Ethylacetat verdünnt, im Eisbad gekühlt und anschließend mit 1 M Kaliumhydrogensulfatlösung auf einen pH-Wert von 2,5–3,0 angesäuert. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase erschöpfend mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird entfernt und die *N-tert*-Butyloxycarbonylaminosäure als farbloses Öl erhalten.

### N-tert-Butyloxycarbonyl-(L)-alanin (22)

**Ansatz (AAV2):** 1,78 g (20,00 mmol) (*L*)-Alanin  
 60 ml Dioxan/Wasser 2:1  
 20 ml NaOH (1 M)  
 6,55 g (30,00 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat  
 1,68 g (20,00 mmol) Natriumhydrogencarbonat

**Ausbeute:** 3,78 g (19,98 mmol) entsprechen einer quantitativen Ausbeute (Lit.: 84 %<sup>[116]</sup>)

**C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>:** 189,21 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR:**  $\delta$  [ppm], 300,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
 9,41 (s, 1H, H-8);  
 6,69 (s, 0,3H, H-4<sub>Z</sub>)\*;  
 5,08–5,10 (m, 0,7H, H-4<sub>E</sub>)\*;  
 4,29–4,39 (m, 0,7H, H-2<sub>E</sub>)\*;  
 4,11–4,19 (m, 0,3H, H-2<sub>Z</sub>)\*;  
 1,42–1,44 (m, 12H, H-3, H-7).  
 \* Aufspaltung der Signale wegen *E/Z*-Isomerie der *Boc*-Schutzgruppe<sup>[117]</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  [ppm], 75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
 178,1 (C-1); 155,6 (C-5); 80,5 (C-6); 49,3 (C-2); 28,4 (C-7); 18,5 (C-3).

**MS (ESI(+)):** **m/z (%)**:  
 212,1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>; 190,1 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

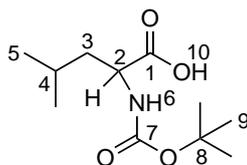
**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$ :  
 (*L*): -34,58° (c = 1,48 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### N-tert-Butyloxycarbonyl-(D)-leucin (23)

**Ansatz (AAV2):** 1,31 g (10,00 mmol) (*D*)-Leucin  
 30 ml Dioxan/Wasser 2:1  
 10 ml NaOH (1 M)  
 3,27 g (15,00 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat  
 0,84 g (10,00 mmol) Natriumhydrogencarbonat

**Ausbeute:** 2,31 g (9,97 mmol) entsprechen einer quantitativen Ausbeute

**C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>:** 231,29 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR:**  $\delta$  [ppm], 500,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
 10,02 (s, 1H, H-10);  
 6,16–6,18 (m, 0,3H, H-6<sub>Z</sub>)\*;

## 9 Experimenteller Teil

---

4,93 (d, 0,7H,  $^3J_{6E,2} = 8,1$  Hz, H-6<sub>E</sub>)\*;

4,29–4,34 (m, 0,7H, H-2<sub>E</sub>)\*;

4,09–4,14 (m, 0,3H, H-2<sub>Z</sub>)\*;

1,72–1,77 (m, 1H, H-4);

1,61–1,69 (m, 1H, H-3a);

1,50–1,56 (m, 1H, H-3b);

1,44 (s, 9H, H-9);

0,95 (s, 6H, H-5a);

0,94 (s, 6H, H-5b).

\* Aufspaltung der Signale wegen *E/Z*-Isomerie der *Boc*-Schutzgruppe<sup>[117]</sup>

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  [ppm], 125,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

178,5 (C-1); 155,8 (C-7); 80,3 (C-8); 60,6 (C-2<sub>Z</sub>); 52,1 (C-2<sub>E</sub>);

41,6 (C-3); 28,4 (C-9); 24,9 (C-4); 23,0 (C-5a)\*; 21,9 (C-5b)\*.

\* Zuordnung nicht gesichert

MS (ESI(+)): m/z (%):

254,2 (100) [M+Na]<sup>+</sup>; 485,3 (55) [2M+Na]<sup>+</sup>; 507,3 (27) [2M+2Na-H]<sup>+</sup>;

270,1 (6) [M+K]<sup>+</sup>.

Spez. Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$ :

(*D*): +23,2° (c = 1,14 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### N-tert-Butyloxycarbonyl-(*D*)-valin (24)

Ansatz (AAV2): 1,17 g (10,00 mmol) (*D*)-Valin

30 ml Dioxan/Wasser 2:1

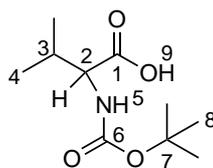
10 ml NaOH (1 M)

3,27 g (15,00 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat

0,84 g (10,00 mmol) Natriumhydrogencarbonat

Ausbeute: 2,14 g (9,85 mmol) entsprechen 99 % (Lit.: 88 %<sup>[116]</sup>)

C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: 217,27 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR:**  $\delta$  [ppm], 500,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

9,53 (s, 1H, H-9);  
 6,05–6,07 (m, 0,3H, H-5<sub>Z</sub>)\*;  
 5,02 (d, 0,7H, <sup>3</sup>J<sub>5<sub>E</sub>,2</sub> = 8,8 Hz, H-5<sub>E</sub>)\*;  
 4,24–4,27 (m, 0,7H, H-2<sub>E</sub>)\*;  
 4,04 (s, 0,3H, H-2<sub>Z</sub>)\*;  
 2,26–2,24 (m, 1H, H-3);  
 1,45 (s, 9H, H-8);  
 1,00 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>4<sub>a</sub>,3</sub> = 6,9 Hz, H-4a);  
 0,93 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>4<sub>b</sub>,3</sub> = 6,9 Hz, H-4b).

\* Aufspaltung der Signale wegen *E/Z*-Isomerie der *Boc*-Schutzgruppe<sup>[117]</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  [ppm], 125,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

177,3 (C-1); 156,9 (C-6); 80,2 (C-7); 60,1 (C-2<sub>Z</sub>); 58,6 (C-2<sub>E</sub>);  
 31,1 (C-3); 28,4 (C-8); 19,2 (C-4a)\*; 17,6 (C-4b)\*.

\* Zuordnung nicht gesichert

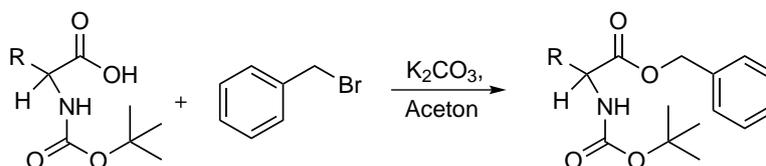
**MS (ESI(+)):** **m/z (%)**:

240,1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>; 256,1 (68) [M+K]<sup>+</sup>; 473,2 (57) [2M+K]<sup>+</sup>;  
 457,2 (30) [2M+Na]<sup>+</sup>; 495,2 (30) [2M+Na+K-H]<sup>+</sup>.

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$ :

(*L*): -13,6° (c = 1,22 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der N-tert-Butyloxycarbonylaminosäurebenzylester (AAV3)<sup>[118]</sup>



6,00 mmol *N*-tert-Butyloxycarbonyl-(*L*)-aminosäure und 1,24 g (9,00 mmol) Kaliumcarbo-

## 9 Experimenteller Teil

---

nat werden unter Argonatmosphäre in 60 ml absolutem Aceton suspendiert. Anschließend werden 1,13 ml (9,51 mmol) Benzylbromid hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 5 Stunden bei 60 °C unter Rückfluss gerührt.

Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 100 ml Chloroform suspendiert und mit 300 ml konzentrierter Natriumcarbonatlösung gewaschen, sodass sich der gesamte Feststoff löst. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und der Filtrerrückstand mit Dichlormethan gewaschen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (zuerst Cyclohexan/Dichlormethan 1:1, anschließend reines Dichlormethan).

### N-tert-Butyloxycarbonylalaninbenzylester (25)

#### Ansatz (AAV3): N-Boc-(L)-AlaOBn (L)-25:

1,51 g (8,00 mmol) *N*-Boc-(*L*)-AlaOH ((*L*)-22)  
1,66 g (12,00 mmol) Kaliumcarbonat  
1,51 g (8,80 mmol) Benzylbromid  
65 ml Aceton

#### N-Boc-(D)-AlaOBn (D)-25:

0,95 g (5,00 mmol) *N*-Boc-(*D*)-AlaOH  
1,04 g (7,50 mmol) Kaliumcarbonat  
0,94 g (5,50 mmol) Benzylbromid  
50 ml Aceton

#### Ausbeute: N-Boc-(L)-AlaOBn (L)-25:

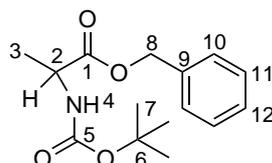
1,95 g (6,98 mmol) entsprechen 87 %

#### N-Boc-(D)-AlaOBn (D)-25:

1,33 g (4,76 mmol) entsprechen 95 %

**C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>:** 279,34 g/mol

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,29 (Dichlormethan)



**<sup>1</sup>H-NMR:**  $\delta$  [ppm], 300,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

7,31–7,39 (m, 5H, H-10–H12);  
5,20 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>8a,8b</sub> = 12,4 Hz, H-8a);  
5,13 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>8b,8a</sub> = 12,4 Hz, H-8b);  
4,34–4,38 (m, 1H, H-2);  
1,43 (s, 9H, H-7);  
1,38 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7,2 Hz, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  [ppm], 75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

173,3 (C-1); 155,2 (C-5); 135,6 (C-9); 128,7 (C-11); 128,5 (C-12);  
128,3 (C-10); 80,0 (C-6); 49,4 (C-2); 28,4 (C-7); 18,8 (C-3).

**MS (ESI(+)):** m/z (%):

302,1 (100) [M+Na]<sup>+</sup>; 318,1 (2) [M+K]<sup>+</sup>.

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$ :

(L): -12,6° (c = 1,75 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

(D): +13,6° (c = 1,73 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

## N-tert-Butyloxycarbonylleucinbenzylester (26)

**Ansatz (AAV3): N-Boc-(L)-LeuOBn (L)-26:**

1,39 g (6,00 mmol) *N*-Boc-(L)-LeuOH  
1,24 g (9,00 mmol) Kaliumcarbonat  
1,13 g (6,60 mmol) Benzylbromid  
60 ml Aceton

**N-Boc-(D)-LeuOBn (D)-26:**

1,39 g (6,00 mmol) *N*-Boc-(D)-LeuOH ((D)-23)  
1,24 g (9,00 mmol) Kaliumcarbonat  
1,13 g (6,60 mmol) Benzylbromid  
60 ml Aceton

**Ausbeute:** **N-Boc-(L)-LeuOBn (L)-26:**

1,75 g (5,44 mmol) entsprechen 91 %

**N-Boc-(D)-LeuOBn (D)-26:**

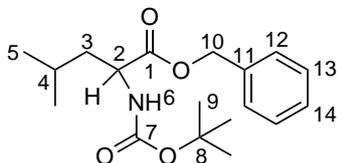
1,77 g (5,51 mmol) entsprechen 92 %

## 9 Experimenteller Teil

---

**C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>:** 321,42 g/mol

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,49 (Dichlormethan)



**<sup>1</sup>H-NMR:**  $\delta$  [ppm], 500,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

7,31–7,38 (m, 5H, H-12–H14);  
5,19 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>10a,10b</sub> = 12,4 Hz, H-10a);  
5,13 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>10b,10a</sub> = 12,4 Hz, H-10b);  
4,92 (d, 0,8H, <sup>3</sup>J<sub>6z,2</sub> = 7,8 Hz, H-6<sub>Z</sub>)\*;  
4,69 (s, 0,2H, H-6<sub>E</sub>)\*;  
4,34–4,38 (m, 0,8H, H-2<sub>Z</sub>)\*;  
4,18 (s, 0,2H, H-2<sub>E</sub>)\*;  
1,56–1,73 (m, 2H, H-3);  
1,46–1,52 (m, 1H, H-4);  
1,43 (s, 9H, H-9);  
0,92 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>5a,4</sub> = 6,4 Hz, H-5a);  
0,92 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>5b,4</sub> = 6,4 Hz, H-5b).

\* Aufspaltung der Signale wegen *E/Z*-Isomerie der *Boc*-Schutzgruppe<sup>[117]</sup>

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  [ppm], 125,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

173,5 (C-1); 155,5 (C-7); 135,6 (C-11); 128,7 (C-13); 128,4 (C-14);  
128,3 (C-12); 79,9 (C-8); 67,0 (C-10); 53,3 (C-2); 41,9 (C-3);  
28,4 (C-9); 24,9 (C-4); 22,9 (C-5a)\*; 22,0 (C-5b)\*.

\* Zuordnung nicht gesichert

**MS (ESI(+)):** m/z (%):

344,2 (100) [M+Na]<sup>+</sup>; 322,2 (4) [M+H]<sup>+</sup>.

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$ :

(*L*): -13,5° (c = 1,60 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

(*D*): +12,7° (c = 1,61 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**N-tert-Butyloxycarbonylphenylalaninbenzylester (27)****Ansatz (AAV3): N-Boc-(L)-PheOBn (L)-27:**1,39 g (6,00 mmol) *N*-Boc-(*L*)-PheOH

1,24 g (9,00 mmol) Kaliumcarbonat

1,13 g (6,60 mmol) Benzylbromid

60 ml Aceton

**N-Boc-(D)-PheOBn (D)-27:**1,33 g (5,00 mmol) *N*-Boc-(*D*)-PheOH

1,04 g (7,50 mmol) Kaliumcarbonat

0,94 g (5,50 mmol) Benzylbromid

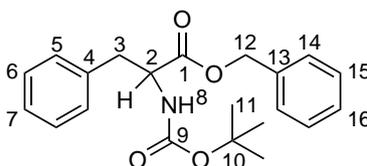
50 ml Aceton

**Ausbeute: N-Boc-(L)-PheOBn (L)-27:**

2,02 g (5,68 mmol) entsprechen 95 %

**N-Boc-(D)-PheOBn (D)-27:**

1,72 g (4,84 mmol) entsprechen 97 %

**C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>:** 355,43 g/mol**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,32 (Dichlormethan)**<sup>1</sup>H-NMR:** δ [ppm], 500,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:

7,28–7,38 (m, 5H, H-14–H-16);

7,04–7,24 (m, 5H, H-5–H-7);

5,17 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>12a,12b</sub> = 12,3 Hz, H-12a);5,11 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>12b,12a</sub> = 12,3 Hz, H-12b);4,98 (d, 0,8H, <sup>3</sup>J<sub>8z,2</sub> = 7,7 Hz, H-8<sub>Z</sub>)\*;4,74 (s, 0,2H, H-8<sub>E</sub>)\*;4,61–4,65 (m, 0,8H, H-2<sub>Z</sub>)\*;4,43 (s, 0,2H, H-2<sub>E</sub>)\*;

3,04–3,13 (m, 2H, H-3);

1,42 (s, 9H, H-11).

\* Aufspaltung der Signale wegen *E/Z*-Isomerie der *Boc*-Schutzgruppe<sup>[117]</sup>

## 9 Experimenteller Teil

---

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  [ppm], 125,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT:  
171,9 (C-1); 155,2 (C-9); 136,0 (C-13)\*; 135,3 (C-4)\*; 129,5 (C-5)#;  
128,7, 128,7, 128,7, 128,6 (C-14, C-15, C-16, C-6)#; 127,1 (C-7)#;  
80,1 (C-10); 67,2 (C-12); 54,6 (C-2); 38,4 (C-3); 28,4 (C-11).

\*/# Zuordnung nicht gesichert

**MS (ESI(+)):** **m/z (%):**  
378,2 (100) [M+Na]<sup>+</sup>; 733,3 (10) [2M+Na]<sup>+</sup>.

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$ :  
(L): +5,2° (c = 1,00 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  
(D): -5,0° (c = 1,03 g/l, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### N-tert-Butyloxycarbonylvalinbenzylester (28)

**Ansatz (AAV3): N-Boc-(L)-ValOBn (L)-28:**

1,30 g (6,00 mmol) *N*-Boc-(L)-ValOH  
1,24 g (9,00 mmol) Kaliumcarbonat  
1,13 g (6,60 mmol) Benzylbromid  
60 ml Aceton

**N-Boc-(D)-ValOBn (D)-28:**

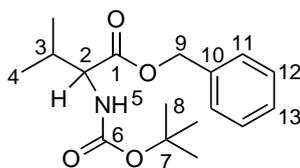
1,30 g (6,00 mmol) *N*-Boc-(D)-ValOH ((D)-24)  
1,24 g (9,00 mmol) Kaliumcarbonat  
1,13 g (6,60 mmol) Benzylbromid  
60 ml Aceton

**Ausbeute:** **N-Boc-(L)-ValOBn (L)-28:**  
1,79 g (5,82 mmol) entsprechen 97 %

**N-Boc-(D)-ValOBn (D)-28:**  
0,99 g (3,22 mmol) entsprechen 54 %

**C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>:** 307,39 g/mol

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0,44 (Cyclohexan/Dichlormethan 1:1)

 **$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  [ppm], 300,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , RT:**

7,32–7,37 (m, 5H, H-11–H13);  
 5,20 (d, 1H,  $^3J_{9a,9b} = 12,2$  Hz, H-9a);  
 5,13 (d, 1H,  $^3J_{9b,9a} = 12,2$  Hz, H-9a);  
 5,03 (d, 0,8H,  $^3J_{5z,2} = 8,6$  Hz, H-5<sub>Z</sub>)\*;  
 4,77 (s, 0,2H, H-5<sub>E</sub>)\*;  
 4,25–4,30 (m, 0,8H, H-2<sub>Z</sub>)\*;  
 4,07 (s, 0,2H, H-2<sub>E</sub>)\*;  
 2,10–2,20 (m, 1H, H-3);  
 1,44 (s, 9H, H-8);  
 0,94 (d, 3H,  $^3J_{4a,3} = 6,8$  Hz, H-4a);  
 0,85 (d, 3H,  $^3J_{4b,3} = 6,8$  Hz, H-4b).

\* Aufspaltung der Signale wegen *E/Z*-Isomerie der *Boc*-Schutzgruppe<sup>[117]</sup>

 **$^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$  [ppm], 75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , RT:**

172,7 (C-1); 156,2 (C-6); 135,6 (C-10); 128,7, 128,5, 128,5 (C-11, C-12, C-13), 79,9 (C-7); 67,0 (C-9); 58,7 (C-2); 31,4 (C-3); 28,4 (C-8);  
 19,1 (C-4a)\*; 17,6 (C-4b)\*.

\* Zuordnung nicht gesichert

**MS (ESI(+)): m/z (%):**

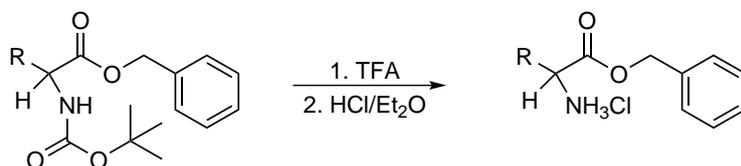
330,2 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**Spez. Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$ :**

(*L*):  $-3,4^\circ$  ( $c = 2,22$  g/l,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

(*D*):  $+3,5^\circ$  ( $c = 2,20$  g/l,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Aminosäurebenzylester-Hydrochloride (AAV4)<sup>[118]</sup>



3,58 mmol des *N*-*tert*-Butyloxycarbonylamino-säurebenzylesters werden in 4 ml Dichlormethan gelöst, mit 3,5 ml Trifluoressigsäure versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand noch zweimal mit Dichlormethan versetzt und getrocknet. Anschließend wird der Rückstand mit Salzsäure in Diethylether versetzt, eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann getrocknet. Diese Prozedur wird noch einmal wiederholt. Der Rückstand wird insgesamt zweimal in Diethylether suspendiert und abfiltriert. Der Filtrerrückstand ergibt das Produkt als weißen Feststoff.

### Alaninbenzylester-Hydrochlorid (29)

#### Ansatz (AAV4): (L)-AlaOBn\*HCl (L)-29:

1,00 g (3,58 mmol) *N*-Boc-(*L*)-AlaOBn ((*L*)-25)

4 ml Dichlormethan

3,5 ml Trifluoressigsäure

#### (D)-AlaOBn\*HCl (D)-29:

1,00 g (3,58 mmol) *N*-Boc-(*D*)-AlaOBn ((*D*)-25)

4 ml Dichlormethan

3,5 ml Trifluoressigsäure

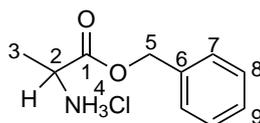
#### Ausbeute: (L)-AlaOBn\*HCl (L)-29:

0,70 g (3,25 mmol) entsprechen 91 %

#### (D)-AlaOBn\*HCl (D)-29:

0,76 g (3,52 mmol) entsprechen 98 %

**C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>:** 215,68 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR:**  $\delta$  [ppm], 500,1 MHz, CD<sub>3</sub>OD, RT:

7,33–7,43 (m, 5H, H-7–H-9);  
 5,30 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>5a,5b</sub> = 12,1 Hz, H-5a);  
 5,27 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>5b,5a</sub> = 12,1 Hz, H-5b);  
 4,15 (q, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 7,2 Hz, H-2);  
 1,55 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> = 7,2 Hz, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  [ppm], 125,8 MHz, CD<sub>3</sub>OD, RT:

170,9 (C-1); 136,5 (C-6); 129,7 (C-8); 129,7 (C-9); 129,6 (C-7);  
 69,1 (C-5); 49,9 (C-2); 16,2 (C-3).

**MS (ESI(+)):** m/z (%):

91,1 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>; 180,1 (23) [M–Cl]<sup>+</sup>; 202,1 (14) [M–Cl–H+Na]<sup>+</sup>.

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$ :

(L): -8,0° (c = 1,05 g/l, MeOH)  
 (D): +7,4° (c = 1,05 g/l, MeOH)

### Leucinbenzylester-Hydrochlorid (30)

**Ansatz (AAV4): (L)-LeuOBn\*HCl (L)-30:**

1,74 g (5,41 mmol) *N*-Boc-(L)-LeuOBn ((L)-26)  
 6 ml Dichlormethan  
 5,3 ml Trifluoressigsäure

**(D)-LeuOBn\*HCl (D)-30:**

1,50 g (4,67 mmol) *N*-Boc-(D)-LeuOBn ((D)-26)  
 5 ml Dichlormethan  
 4,6 ml Trifluoressigsäure

**Ausbeute:** (L)-LeuOBn\*HCl (L)-30:

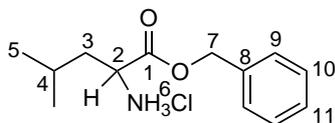
1,03 g (4,00 mmol) entsprechen 74 %

(D)-LeuOBn\*HCl (D)-30:

0,77 g (2,99 mmol) entsprechen 64 %

## 9 Experimenteller Teil

$C_{13}H_{20}ClNO_2$ : 257,76 g/mol



$^1H$ -NMR:  $\delta$  [ppm], 500,1 MHz,  $CD_3OD$ , RT:

7,34–7,43 (m, 5H, H-9–H11);

5,31 (d, 1H,  $^2J_{7a,7b} = 12,1$  Hz, H-7a);

5,27 (d, 1H,  $^2J_{7b,7a} = 12,1$  Hz, H-7b);

4,06 (t, 1H,  $^3J_{2,3} = 7,1$  Hz, H-2);

1,72–1,85 (m, 2H, H-3);

1,65–1,71 (m, 1H, H-4);

0,97 (d, 3H,  $^3J_{5,4} = 6,3$  Hz, H-5a);

0,95 (d, 3H,  $^3J_{5,4} = 6,3$  Hz, H-5b).

$^{13}C$ -NMR  $\delta$  [ppm], 125,8 MHz,  $CD_3OD$ , RT:

170,9 (C-1); 136,4 (C-8); 129,8, 129,7, 129,7 (C-9–C-11); 69,1 (C-7);

52,5 (C-2); 40,7 (C-3); 25,6 (C-4); 22,5 (C-5a)\*; 22,4 (C-5b)\*.

\* Zuordnung nicht gesichert

MS (ESI(+)): m/z (%):

222,2 (100)  $[M-Cl]^+$ ; 91,1 (53)  $[C_7H_7]^+$ ; 244,1 (38)  $[M-Cl-H+Na]^+$ .

Spez. Drehwert:  $[\alpha]_D^{20}$ :

(L):  $-3,8^\circ$  (c = 1,13 g/l, MeOH)

(D):  $+2,7^\circ$  (c = 1,01 g/l, MeOH)

### Phenylalaninbenzylester-Hydrochlorid (31)

Ansatz (AAV4): (L)-PheOBn\*HCl (L)-31:

2,02 g (5,68 mmol) *N*-Boc-(L)-PheOBn ((L)-27)

6 ml Dichlormethan

5,6 ml Trifluoressigsäure

(D)-PheOBn\*HCl (D)-31:

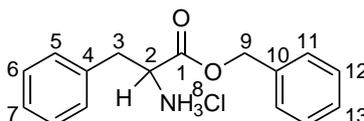
1,50 g (5,37 mmol) *N*-Boc-(D)-PheOBn ((D)-27)

5 ml Dichlormethan

5,3 ml Trifluoressigsäure

**Ausbeute:** **(L)-PheOBn\*HCl (L)-31:**  
 1,55 g (5,31 mmol) entsprechen 93 %  
**(D)-PheOBn\*HCl (D)-31:**  
 1,26 g (4,32 mmol) entsprechen 80 %

**C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>:** 291,78 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR:**  $\delta$  [ppm], 500,1 MHz, CD<sub>3</sub>OD, RT:  
 7,17–7,37 (m, 10H, H-5–H-7, H-11–H13);  
 5,25 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>9a,9b</sub> = 12,1 Hz, H-9a);  
 5,22 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>9b,9a</sub> = 12,1 Hz, H-9b);  
 4,35 (t, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 6,8 Hz, H-2);  
 3,17–3,25 (m, 2H, H-3).

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  [ppm], 125,8 MHz, CD<sub>3</sub>OD, RT:  
 170,0 (C-1); 136,2 (C-10)\*; 135,1 (C-4)\*; 130,5, 130,1, 129,9,  
 129,7 (C-5, C-6, C-11, C-12); 129,8 (C-13)#; 128,9 (C-7)#;  
 69,2 (C-9); 55,2 (C-2); 37,4 (C-3).  
 \* Zuordnung nicht gesichert

**MS (ESI(+)):** m/z (%):  
 256,1 (100) [M–Cl]<sup>+</sup>; 278,1 (25) [M–Cl–H+Na]<sup>+</sup>.

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$ :  
 (L): -10,8° (c = 1,09 g/l, MeOH)  
 (D): +9,2° (c = 1,02 g/l, MeOH)

## Valinbenzylester-Hydrochlorid (32)

**Ansatz (AAV4):** **(L)-ValOBn\*HCl (L)-32:**  
 0,92 g (3,00 mmol) *N*-Boc-(L)-ValOBn ((L)-28)

## 9 Experimenteller Teil

---

4 ml Dichlormethan

3,0 ml Trifluoressigsäure

**(D)-ValOBn\*HCl (D)-32:**

0,90 g (3,69 mmol) *N*-Boc-(*D*)-ValOBn ((*D*)-**28**)

4 ml Dichlormethan

3,7 ml Trifluoressigsäure

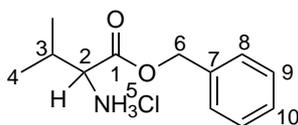
**Ausbeute:** **(L)-ValOBn\*HCl (L)-32:**

0,57 g (2,34 mmol) entsprechen 78 %

**(D)-ValOBn\*HCl (D)-32:**

0,70 g (2,87 mmol) entsprechen 78 %

**C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>:** 243,73 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR:**  $\delta$  [ppm], 500,1 MHz, CD<sub>3</sub>OD, RT:

7,34–7,44 (m, 5H, H-8–H-10);

5,33 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6a,6b</sub> = 12,1 Hz, H-6a);

5,26 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>6b,6a</sub> = 12,1 Hz, H-6b);

3,96 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 4,6 Hz, H-2);

2,24–2,33 (m, 1H, H-3);

1,01–1,02 (m, 6H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$  [ppm], 125,8 MHz, CD<sub>3</sub>OD, RT:

169,9 (C-1); 136,4 (C-7); 130,0 (C-9); 129,9 (C-10); 129,7 (C-8);

69,1 (C-6); 59,4 (C-2); 31,1 (C-3); 18,3 (C-4a)\*; 18,1 (C-4b)\*.

\* Zuordnung nicht gesichert

**MS (ESI(+)):** m/z (%):

208,1 (100) [M–Cl]<sup>+</sup>; 230,1 (18) [M–Cl–H+Na]<sup>+</sup>.

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20}$ :

(*L*): -5,8° (c = 1,01 g/l, MeOH)

(*D*): +4,5° (c = 1,24 g/l, MeOH)

## 9.3 Untersuchung der Erkennungseigenschaften

### 9.3.1 CID-Untersuchungen

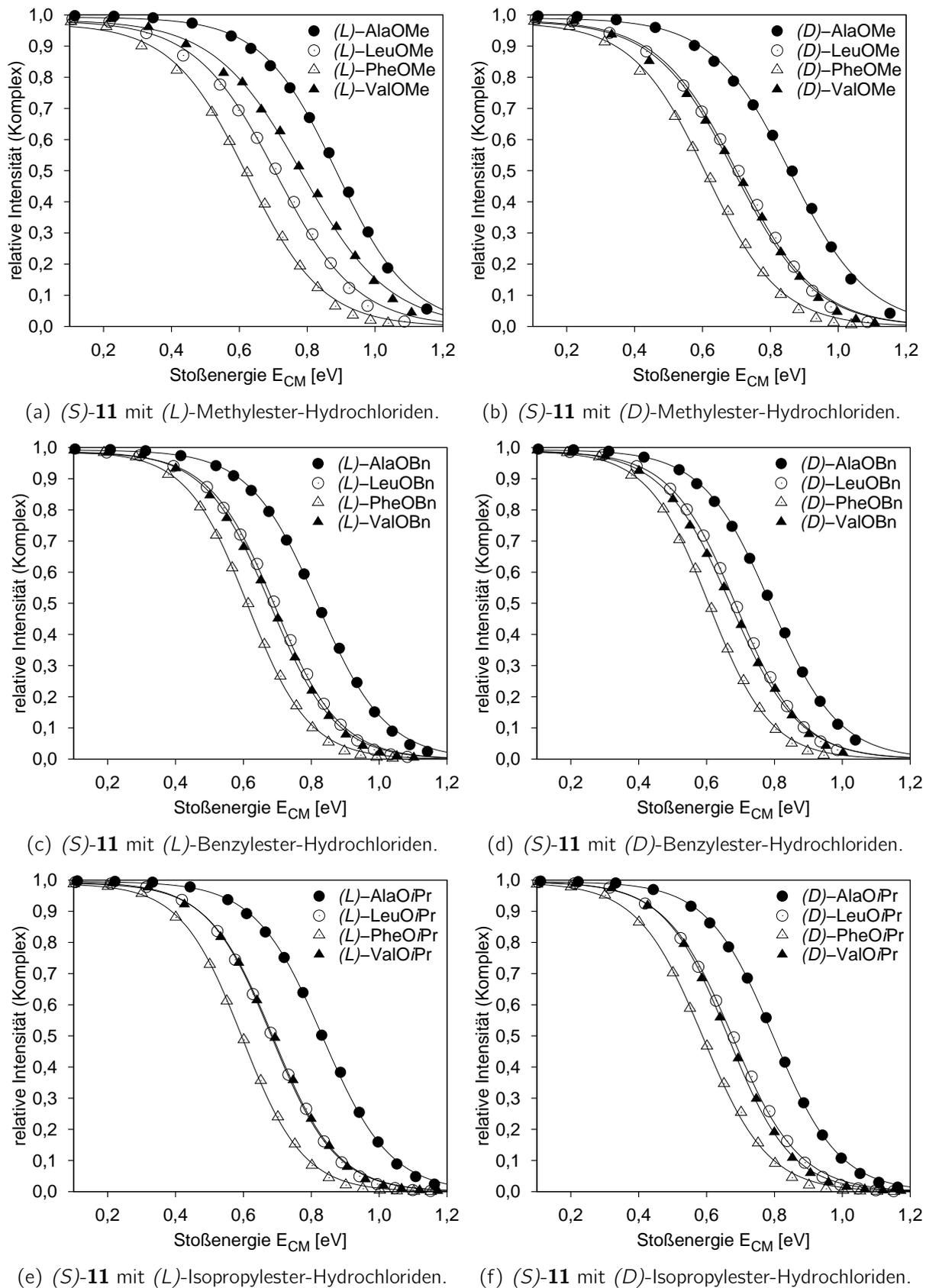
Für alle CID-Experimente wurden Stammlösungen aller untersuchten Rezeptoren und Aminosäureester-Hydrochloride angesetzt. Die Konzentration der Proben lag dabei in der Größenordnung von  $10^{-5}$  M pro Stoff im Verhältnis 1:1 zwischen Rezeptor und Gast. Aufgrund des unterschiedlichen Löslichkeitsverhaltens der Rezeptoren und Gastmoleküle wurden die Stammlösungen der Rezeptoren in Dichlormethan angesetzt und die der Aminosäureester-Hydrochloride in Methanol, sodass sich schließlich für die Proben ein Lösungsmittelgemisch von Dichlormethan/Methanol im Verhältnis 1:1 ergab. Für die Wiederholungsmessungen wurden die Stammlösungen neu eingewogen und angesetzt, damit ein Experimentierfehler beim Ansetzen der Probenlösungen ausgeschlossen werden konnte.

Die CID-Messungen wurden alle an einem *micrOTOF-Q* Flugzeitspektrometer der Firma *Bruker Daltonic* durchgeführt. Die Flussrate betrug bei allen CID-Messungen zwischen 200 und 250  $\mu\text{l}/\text{min}$ . Nach jeder Messung wurde das Gerät mit einem Dichlormethan-Methanol-Lösungsmittelgemisch gespült, bis kein Signal der vorherigen Probe mehr erkennbar war. Um sicher zu gehen, dass die Messungen nicht durch eventuell doch noch im Gerät verbliebene Gastmolekülsubstanz verfälscht wurden, wurden nie beide Enantiomere eines Aminosäureesters (und damit gleicher Masse) direkt hintereinander vermessen, sondern immer Gastmoleküle mit unterschiedlichen Molekülmassen nacheinander untersucht.

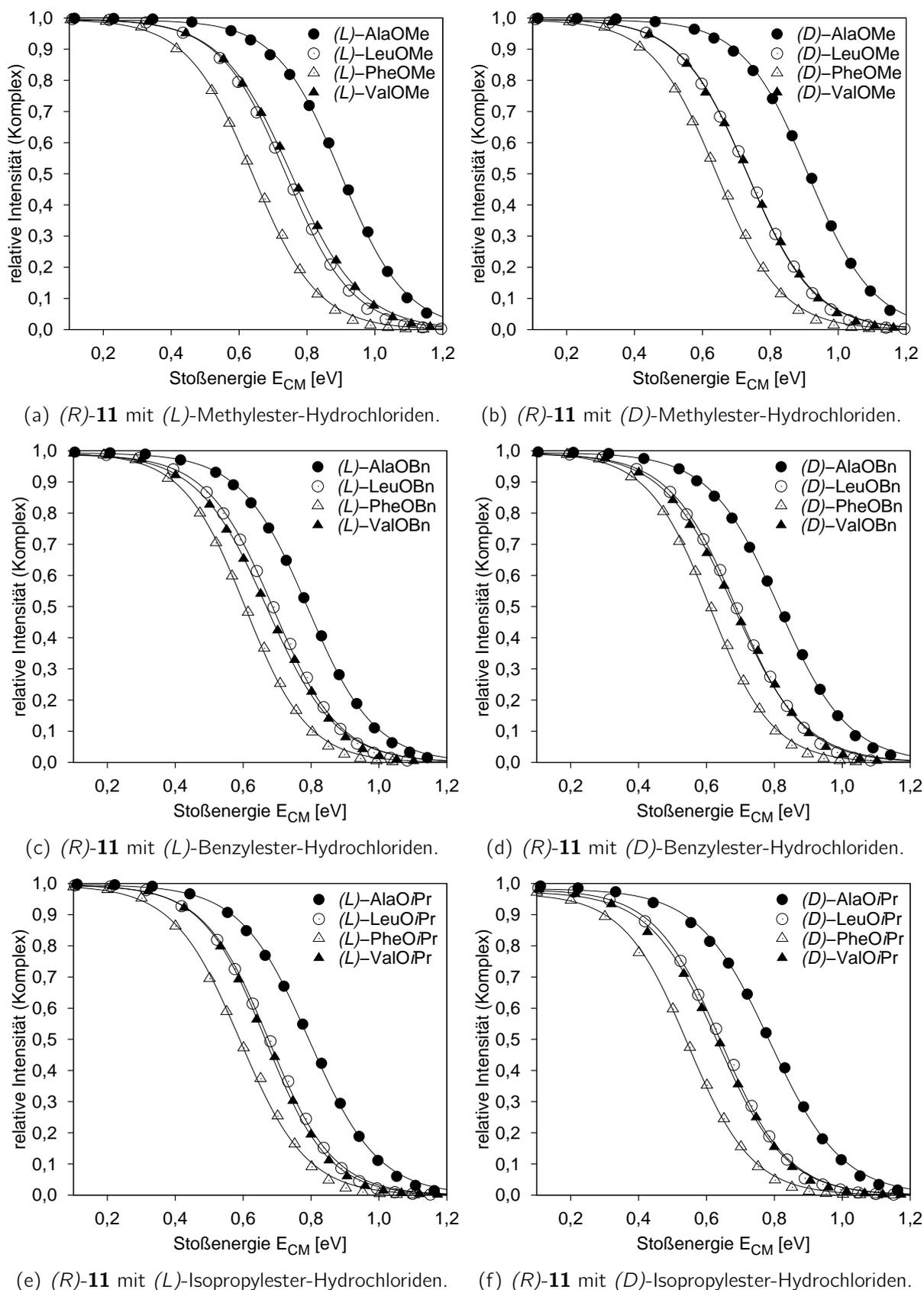
#### Ionisierungsparameter:

Parameter	1. Durchgang	2. Durchgang
End Plate Offset	-450 V	-500 V
Capillary	-5000 V	-5000 V
Nebulizer	4,5 Bar	2,0 Bar
Trockengasgeschwindigkeit	1,2 l/min	1,2 l/min
Trockengastemperatur	200 °C	200 °C
Funnel 1 RF	120,0 Vpp	300,0 Vpp
Funnel 2 RF	160,0 Vpp	400,0 Vpp
Hexapole RF	205,0 Vpp	400,0 Vpp

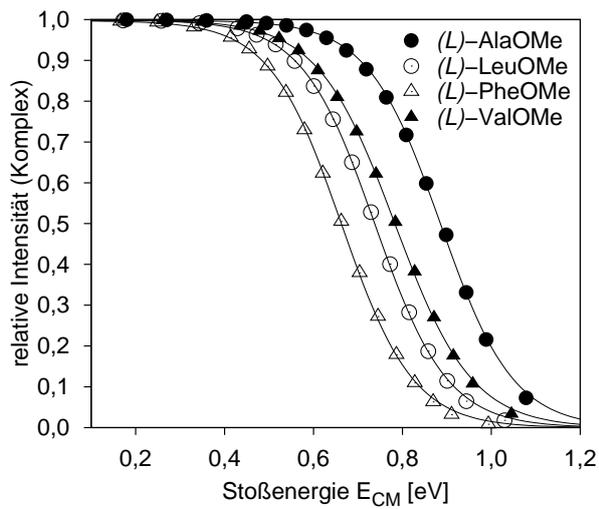
## 9 Experimenteller Teil



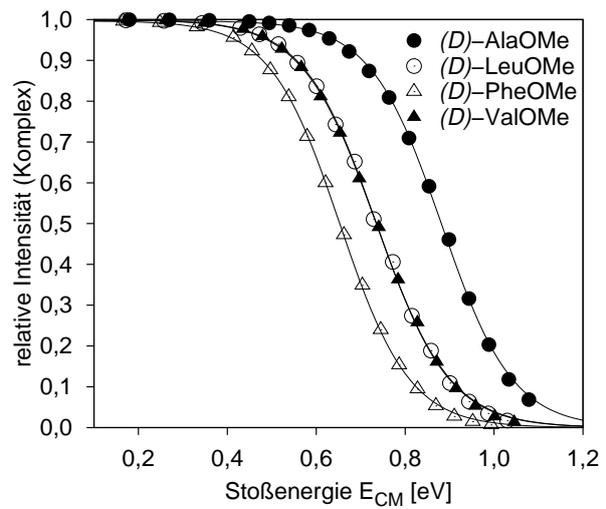
**Abbildung 9.1:** CID-Messungen von Rezeptor (S)-11 mit Aminosäureester-Hydrochloriden.

Abbildung 9.2: CID-Messungen von Rezeptor *(R)*-**11** mit Aminosäureester-Hydrochloriden.

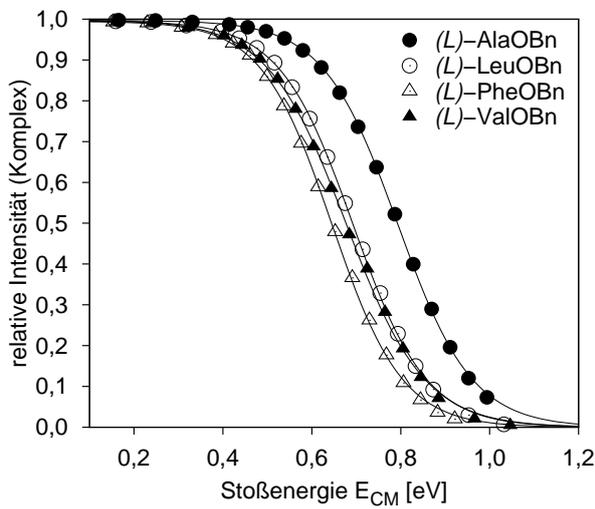
## 9 Experimenteller Teil



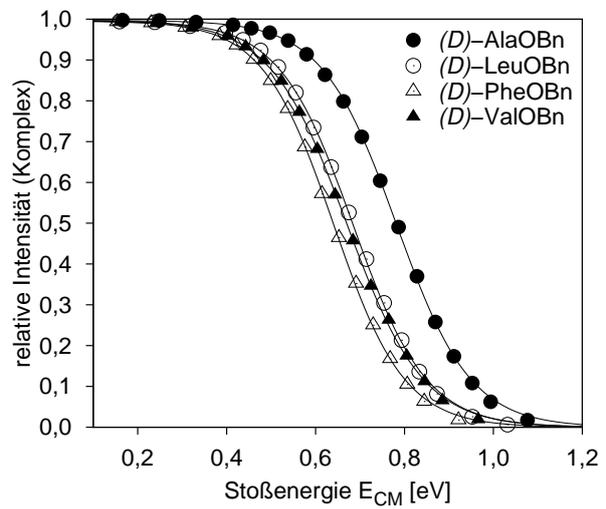
(a) (S)-12 mit (L)-Methylester-Hydrochloriden.



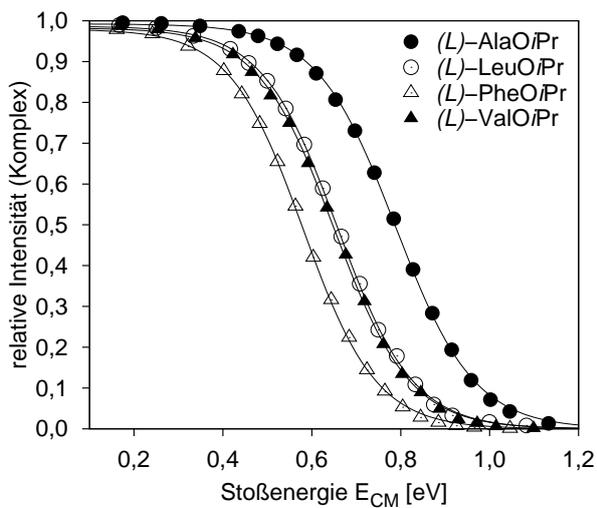
(b) (S)-12 mit (D)-Methylester-Hydrochloriden.



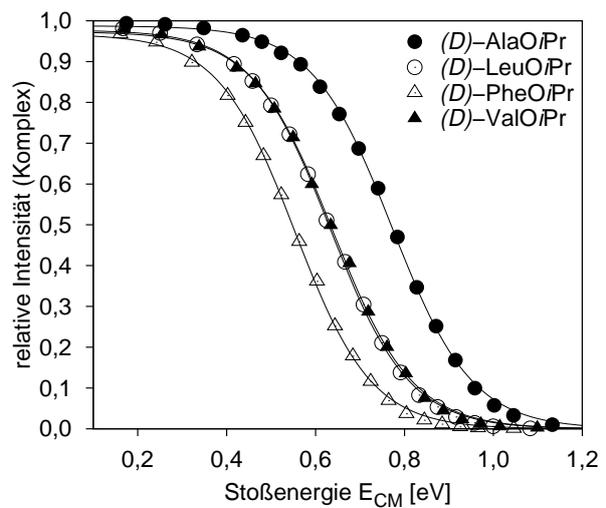
(c) (S)-12 mit (L)-Benzylester-Hydrochloriden.



(d) (S)-12 mit (D)-Benzylester-Hydrochloriden.

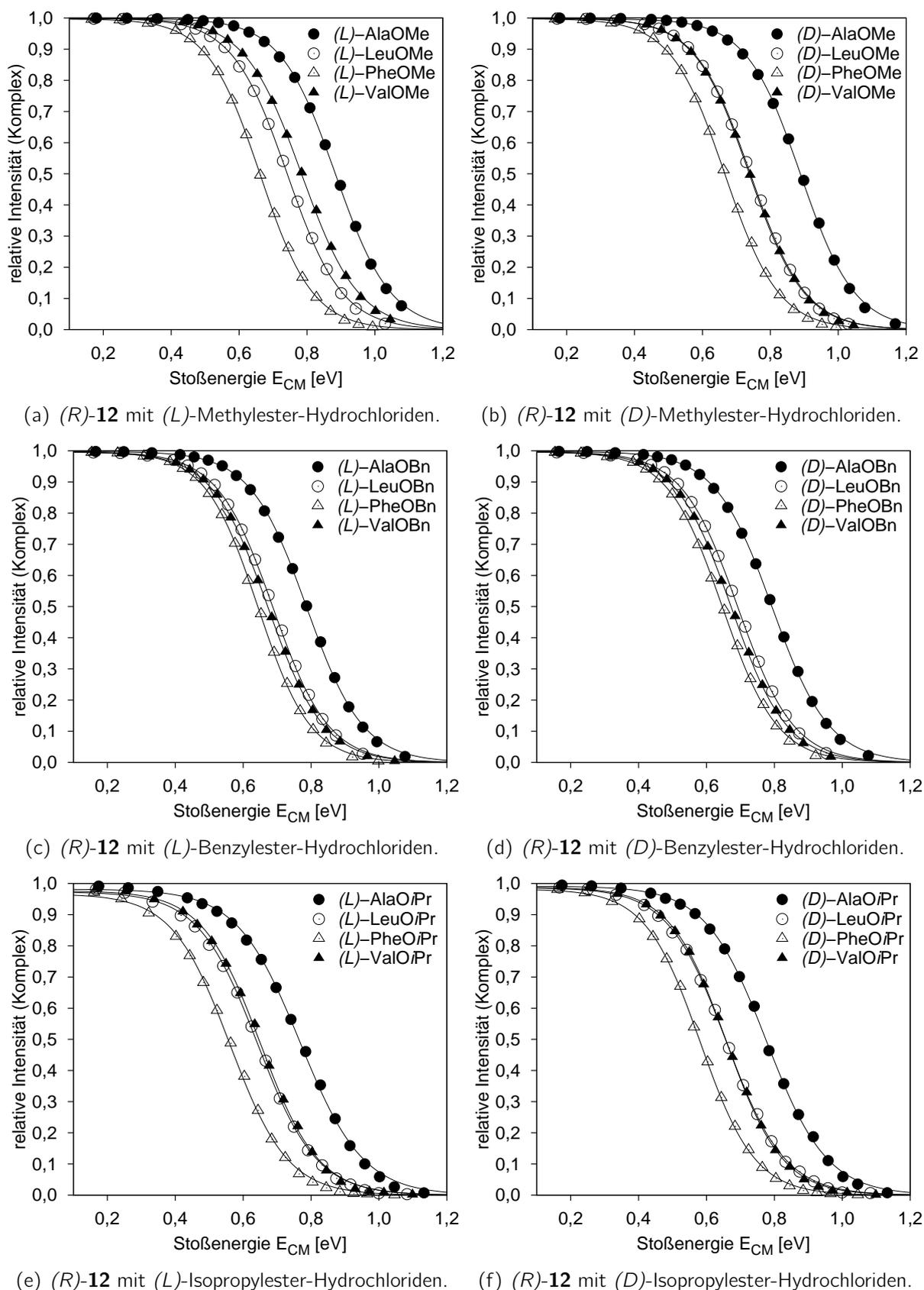


(e) (S)-12 mit (L)-Isopropylester-Hydrochloriden.



(f) (S)-12 mit (D)-Isopropylester-Hydrochloriden.

**Abbildung 9.3:** CID-Messungen von Rezeptor (S)-12 mit Aminosäureester-Hydrochloriden.

Abbildung 9.4: CID-Messungen von Rezeptor *(R)*-12 mit Aminosäureester-Hydrochloriden.

### 9.3.2 Isotherme Titrationskalorimetrie

Alle ITC-Messungen wurden bei 298 K durchgeführt. Bei jedem Lösungsmittelwechsel wurde das Gerät neu kalibriert. In einem typischen Experiment wurden, sofern nicht anders angegeben, 800  $\mu\text{l}$  der Wirt-Lösung in der Probenzelle vorgelegt sowie eine Lösung des Gastes in eine *Hamilton*-Spritze aufgezogen und anschließend über eine automatisierte Spritzenpumpe hinzutitriert. Verdünnungswärmen wurden durch Titration der Gast-Lösung in die mit reinem Lösungsmittel gefüllte Probenzelle bestimmt und vom entsprechenden Datensatz abgezogen. Die Probenlösung wurde kontinuierlich bei 80 U/min gerührt. Als Referenz diente das reine verwendete Lösungsmittel oder Wasser, wobei das Volumen entsprechend der Wärmekapazität des Lösungsmittels gewählt wurde.

#### Messung von Bariumdichlorid in [18]Krone-6-Kronenether

Für die Messung von Bariumdichlorid in [18]Krone-6-Kronenether wurden je 100 ml einer 4,865 mM Stammlösung von [18]Krone-6-Kronenether sowie einer 87,434 mM Stammlösung von  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in Wasser angesetzt. Die Titration bestand aus 25 Injektionen mit je 4  $\mu\text{l}$  Titrant, wobei die Injektionen in einem Intervall von 7 Minuten durchgeführt wurden.

### 9.3.3 NMR-Extraktionsexperimente

Für die NMR-Extraktionsexperimente wurden zwei verschiedene Verfahren angewendet.

Verfahren 1:

Je 0,015 mmol des Rezeptors und des entsprechenden Substrats wurden in Schnappdeckelgläsern abgewogen und der Rezeptor in 200  $\mu\text{l}$  Benzol- $d_6$  gelöst. Diese Lösung wurde in das Wägegefäß des Substrats gegeben, das Wägegefäß des Rezeptors mit 150  $\mu\text{l}$  Benzol- $d_6$  nachgespült und die Mischung abgedichtet über Nacht auf der Rüttelplatte vermengt. Das Gemisch wurde anschließend in ein NMR-Rohr abfiltriert und das Gefäß mit 150  $\mu\text{l}$  Benzol- $d_6$  nachgespült. Die so erhaltene Probe wurde  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch vermessen.

Verfahren 2:

Es wurden je 0,015 mmol der Substrate abgewogen. Außerdem wurde eine Stammlösung des Rezeptors in Benzol- $d_6$  hergestellt. Von dieser Stammlösung wurden je 250  $\mu\text{l}$  Benzol- $d_6$  zu den Substraten gegeben und diese auf der Rüttelplatte vermischt. Anschließend wurde das Gemisch in ein NMR-Rohr abfiltriert, die Wägegefäße der Substrate mit je 250  $\mu\text{l}$  Benzol- $d_6$  nachgespült und die Proben  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch vermessen.

Für die Referenz-NMR-Messungen wurde jeweils analog verfahren.

### 9.3.4 NMR-Verschiebungsexperimente

Für die NMR-Verschiebungsexperimente wurden zwei verschiedene Verfahren angewendet.

Verfahren 1:

Je 0,015 mmol des Rezeptors und des entsprechenden Substrats wurden in Schnappdeckelgläsern abgewogen. Der Rezeptor wurde in 250  $\mu\text{l}$  DMSO- $d_6$  gelöst und die Lösung in das Wägegefäß des Substrats überführt. Das Wägegefäß des Rezeptors wurde anschließend zweimal mit je 100  $\mu\text{l}$  DMSO- $d_6$  nachgespült. Die Lösung wurde in ein NMR-Rohr überführt und das Gefäß mit 50  $\mu\text{l}$  DMSO- $d_6$  nachgespült, sodass sich am Ende 0,5 ml Lösungsmittel im NMR-Rohr befanden.

Verfahren 2:

Es wurde eine Stammlösung des Rezeptors in Dichlormethan und Stammlösungen der Substrate in Methanol mit einer Konzentration von 0,015 mmol/0,5 ml angesetzt. Von den Stammlösungen wurden je 0,5 ml in ein NMR-Rohr überführt und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Anschließend wurden 0,5 ml DMSO- $d_6$  in das NMR-Rohr gegeben, alles gut vermischt und die Probe  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch vermessen.

Das Vorgehen für die Referenz-NMR-Messungen war jeweils analog zu dem Vorgehen der Mischungs-NMR-Messungen.

## 9.4 Rechenmethoden und verwendete Hilfsmittel

Mit Ausnahme der CD-Spektren-Berechnung wurden alle DFT-, Störungstheorie- und *Coupled Cluster*-Berechnungen mit dem TURBOMOLE-Softwarepaket<sup>[119]</sup> (Version 6.5) durchgeführt. Für die Turbomole-DFT-Berechnungen wurde die RI-Näherung<sup>[75]</sup> für die *Coulomb*-Integrale sowie die zugehörigen Hilfsbasissätze<sup>[76]</sup> verwendet. Sofern nicht anders angegeben wurden die Geometrieoptimierungen auf TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP-Niveau und die Einzelpunktberechnungen auf TPSS-D3(BJ)/def2-QZVP-Niveau durchgeführt. Die Dreizentren-Terme der Dispersionskorrektur wurden mit dem *dftd3*-Programm der *Grimme*<sup>[120]</sup>-Gruppe berechnet. Schwingungsfrequenzen wurden numerisch unter Verwendung des *TURBOMOLE*-Moduls *numforce* erhalten.

Die Rotationsstärken für die CD-Spektren wurden mit dem DFT-Hybridfunktional CAM-B3LYP<sup>[41]</sup> und dem def2-TZVP-Basissatz auf TPSS-D3(BJ)/def2-TZVP-optimierten Strukturen mit der Entwicklerversion von *ORCA*<sup>[121]</sup> (Version 3.0, Rev. 6217) erhalten. Dazu wurde die vereinfachte zeitabhängige Dichtefunktionaltheorie sTD-DFT<sup>[38–40]</sup> verwendet. Alle

## 9 Experimenteller Teil

---

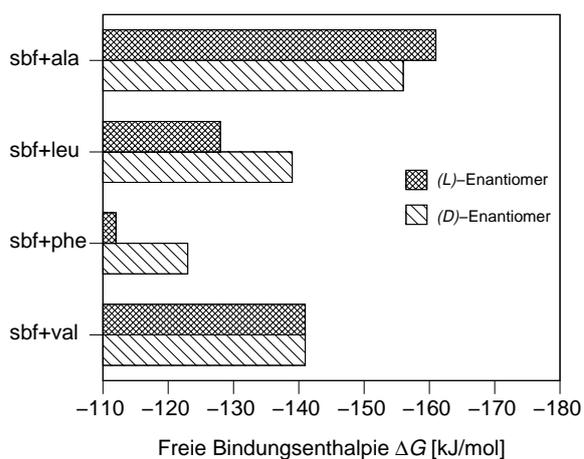
Anregungen bis zu einem Schwellenwert von 10 eV wurden berücksichtigt. Für die simulierten elektronischen Circular dichroismus-Spektren wurden normierte *Gauss*-Funktionen mit einer Breite von 0,4 eV am 1/e-Maximum verwendet, die an der Wellenlänge der elektronischen Übergänge zentriert sind und mit den entsprechenden Rotationsstärken multipliziert wurden. Für alle CD-Spektren wurden ursprungsunabhängige Rotationsstärken unter Verwendung des Impulsoperators für das elektronische Dipolmoment (*velocity*-Formalismus) verwendet.

Die semiempirischen Molekulardynamiksimulationen wurden mit dem Programm *MSINDO*<sup>[122]</sup> (Version 3.5) für ein kanonisches Ensemble (NVT) mit *Nose-Hoover*-Thermostat und unter Verwendung der D3-Dispersionskorrektur durchgeführt.

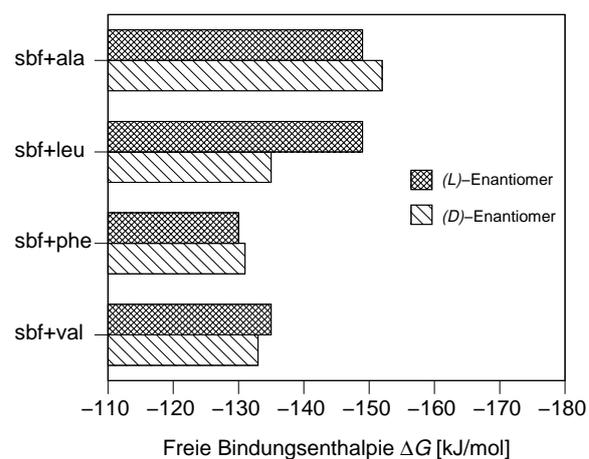
Zur Einbeziehung der Lösungsmittelleffekte wurde das COSMO- bzw. das COSMO-RS-Modell verwendet, wie es in *COSMOtherm*<sup>[100,106]</sup> (Version C30-1601 (Rev. 2299)) implementiert ist. Dazu wurden BP86<sup>[123,124]</sup>/def2-TZVP-Einzelpunktberechnungen auf COSMO-optimierten Strukturen durchgeführt. Die Solvatationsbeiträge zur freien Enthalpie wurden bei 298 K berechnet und zu den Gasphasen-Energien auf TPSS-D3(BJ)/def2-QZVP-Niveau addiert. Sowohl die Gasphasen-Energien als auch die entsprechenden Schwingungsbeiträge zur freien Enthalpie wurden dabei ebenfalls unter Verwendung der COSMO-optimierten Strukturen erhalten.

Die Visualisierung der berechneten Moleküle erfolgte mit *USCF Chimera*<sup>[125]</sup> (Version 1.8.1). Zur Erstellung und Bearbeitung der Strukturen für die Berechnungen wurden weiterhin die Programme *Molden*<sup>[126]</sup> (Version 5.0) und *Gabedit*<sup>[127]</sup> (Version 2.4.7) verwendet. Sämtliche Graphen und Graphiken wurden mit den Programmen *Gnuplot*<sup>[128]</sup> (Versionen 4.4 und 5.0), *GIMP*<sup>[129]</sup> (Version 2.8) und *Inkscape*<sup>[130]</sup> (Version 0.48) erstellt. Die Darstellung der COSMO-RS-Bildladungen erfolgte mit dem Programm *COSMOview16*, wie es in *COSMOtherm*<sup>[100,106]</sup> implementiert ist. Strukturformeln wurden mit dem Programm *ChemDraw*<sup>[131]</sup> (Version 15.0.0.106) erstellt. Für die Darstellung der Kristallstrukturen wurde das Programm *Mercury*<sup>[132]</sup> (Version 3.0) verwendet. Die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe der Software *TopSpin*<sup>[133]</sup> (Version 3.0) der Firma *Bruker BioSpin* sowie mit der Software *MestReNova*<sup>[134]</sup> (Version 7.1.0-9185) der Firma *Mestrelab Research S.L.*. Die Auswertung der CID-Spektren erfolgte mit der Software *Data Analysis*<sup>[135]</sup> (Version 4.0) der Firma *Bruker Daltonic GmbH*. Die ITC-Daten wurden mit Hilfe der Software-Pakete *TAM Assistant*<sup>[14]</sup> (Version 1.3.0.153) und *NanoAnalyze Data Analysis*<sup>[136]</sup> (Version 3.4.0) der *Waters GmbH, TA Instruments*, ausgewertet. Die Programme *LibreOffice Calc*<sup>[137]</sup> (Version 4.2.8.2) und *Microsoft Excel*<sup>[138]</sup> (Version 14.0.7173.5000) dienten zur allgemeinen Auswertung der Daten.

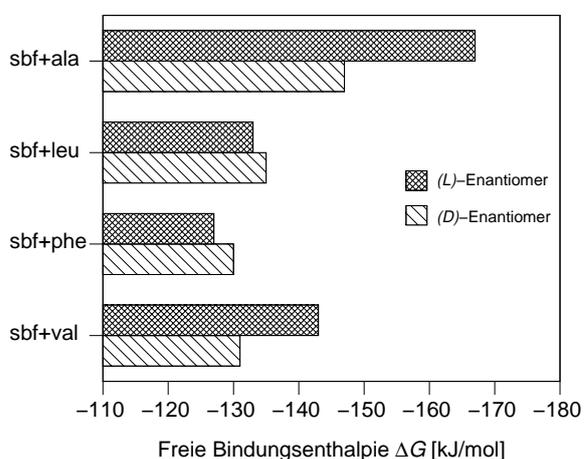
Diese Arbeit wurde in dem für  $\text{L}^{\text{A}}\text{T}_{\text{E}}\text{X}$ <sup>[139–141]</sup> entwickelten Texteditor *Kile*<sup>[142]</sup> (Version 2.1) geschrieben und mit dem  $\text{L}^{\text{A}}\text{T}_{\text{E}}\text{X}$ -Kompilierer *pdflatex* erstellt.



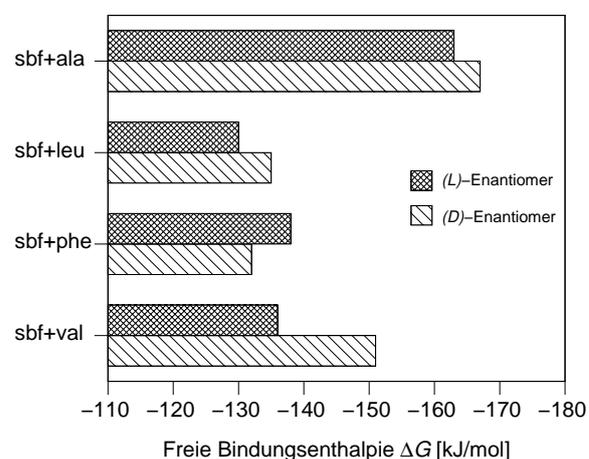
(a) (S)-11 mit protonierten Methylestern.



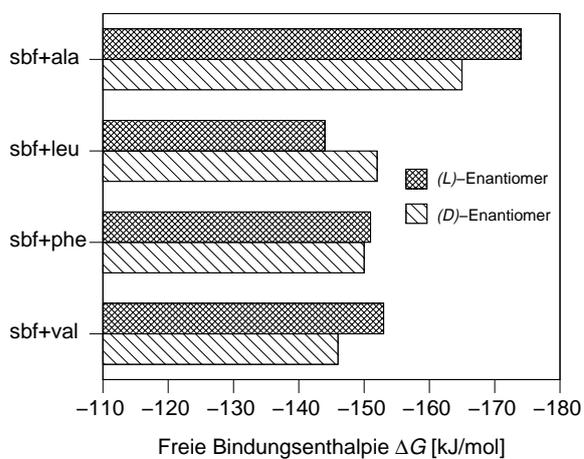
(b) (S)-11 mit protonierten Benzylestern.



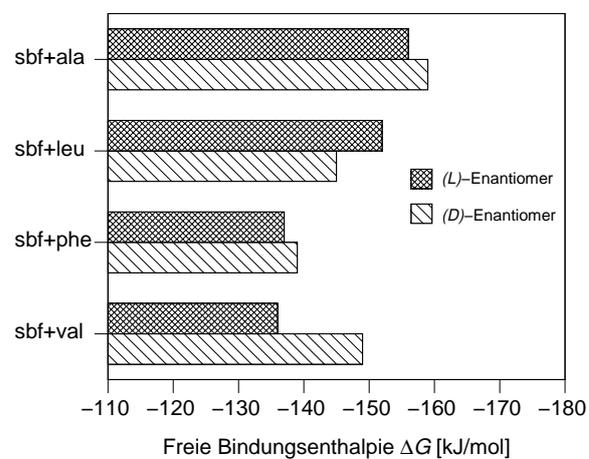
(c) (S)-11 mit protonierten Isopropylestern.



(d) (S)-12 mit protonierten Methylestern.



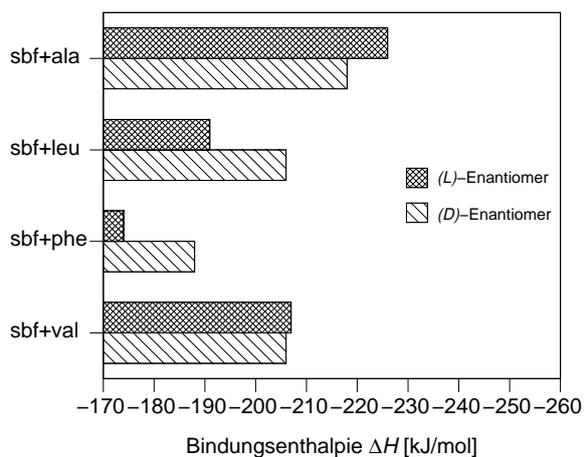
(e) (S)-12 mit protonierten Benzylestern.



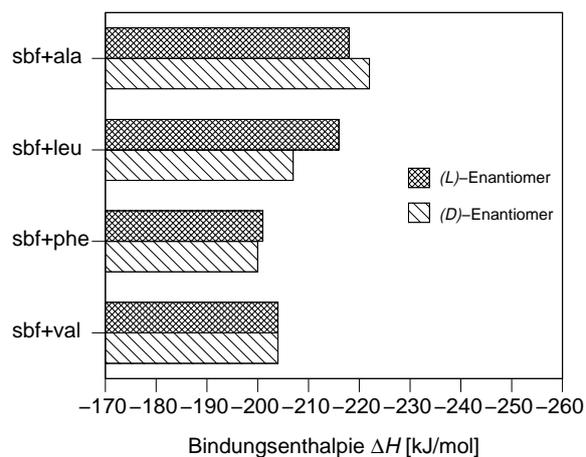
(f) (S)-12 mit protonierten Isopropylestern.

**Abbildung 9.5:** Berechnete freie Bindungsenthalpien  $\Delta G$  der Rezeptoren (S)-11 und (S)-12 mit protonierten Aminosäureestern.

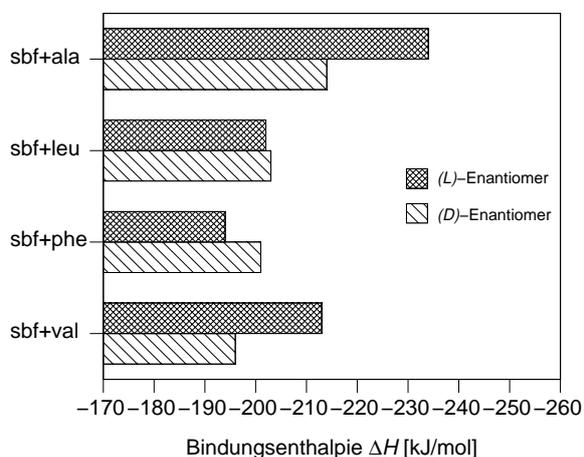
## 9 Experimenteller Teil



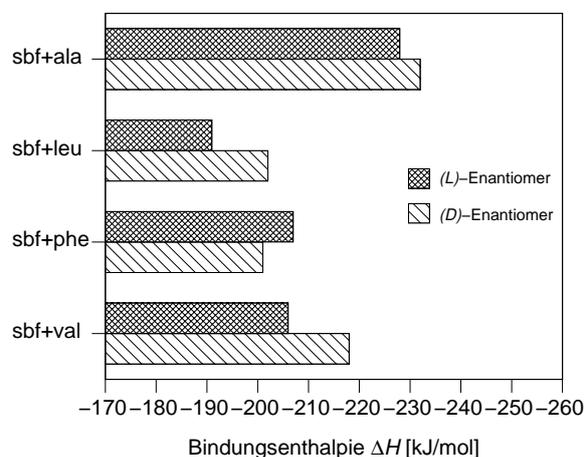
(a) (S)-11 mit protonierten Methylestern.



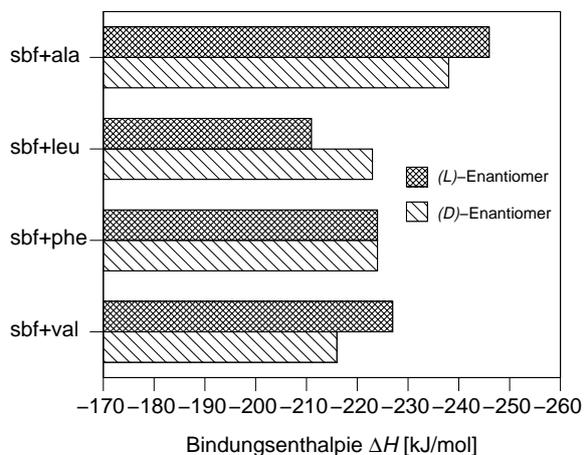
(b) (S)-11 mit protonierten Benzylestern.



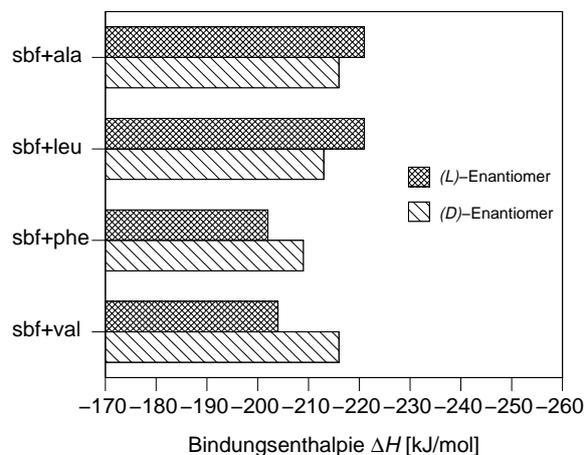
(c) (S)-11 mit protonierten Isopropylestern.



(d) (S)-12 mit protonierten Methylestern.



(e) (S)-12 mit protonierten Benzylestern.



(f) (S)-12 mit protonierten Isopropylestern.

**Abbildung 9.6:** Berechnete Bindungsenthalpien  $\Delta H$  der Rezeptoren (S)-11 und (S)-12 mit protonierten Aminosäureestern.

# Literaturverzeichnis

- [1] R. D. Süßmuth, *Medicinal Chemistry of Bioactive Natural Products*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**.
- [2] C. T. Walsh, S. L. Fisher, I.-S. Park, M. Prahalad, Z. Wu, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 21–28.
- [3] S. C. Peacock, L. A. Domeier, F. C. A. Gaeta, R. C. Helgeson, J. M. Timko, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8190–8202.
- [4] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036.
- [5] C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1053–1059.
- [6] C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1021–1027.
- [7] Nobelprize.org, „The Nobel Prize in Chemistry 1987“, [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1987/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1987/), [zugegriffen am 09. November 2016].
- [8] S. Kubik, „Supramolekulare Chemie - Die Entwicklung des Fachgebiets seit 1975“, <https://www.chemie.uni-kl.de/fachrichtungen/oc/kubik/index.php?lan=de&sca=&lev1=0tea&lev2=oc9&lev3=int>, [zugegriffen am 09. November 2016].
- [9] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**.
- [10] C. A. Schalley, *Mass Spectrom. Rev.* **2001**, *20*, 253–309.
- [11] Nobelpreislexikon, „Nobelpreis für Chemie 2002“, <http://www.nobelpreislexikon.de/nobelpreise-chemie/nobelpreis-fuer-chemie-2002/>, [zugegriffen am 09. November 2016].
- [12] Nobelprize.org, „John B. Fenn - Nobel Lecture: Electrospray Wings for Molecular Elephants“, [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2002/fenn-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2002/fenn-lecture.html), [zugegriffen am 09. November 2016].
- [13] M. W. Freyer, E. A. Lewis, „Isothermal Titration Calorimetry: Experimental Design, Data Analysis, and Probing Macromolecule/Ligand Binding and Kinetic Interactions“ in *Biophysical Tools for Biologists, Volume One: In Vitro Techniques, Bd. 84*, Methods in Cell Biology, Academic Press, **2008**, S. 79–113.
- [14] Waters GmbH, TA Instruments, „Microcalorimetry“, <http://www.tainstruments.com/pdf/brochure/MicrocalorimetryBrochure.pdf>, **2012**, [zugegriffen am 09. November 2016].
- [15] F. Thiemann, Dissertation, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2004**.
- [16] S. Heinze, Diplomarbeit, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, **2005**.
- [17] A. Liesenfeld, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2013**.
- [18] D. K. Cabbiness, D. W. Margerum, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6540–6541.

- [19] P. K. Mohapatra, D. S. Lakshmi, D. Mohan, V. K. Manchanda, *J. Membr. Sci.* **2004**, *232*, 133–139.
- [20] S. Kitazawa, K. Kimura, H. Yano, T. Shono, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6978–6983.
- [21] T. Koide, K. Ueno, *J. Chromatogr. A* **2001**, *909*, 305–315.
- [22] S. A. Oehrle, *J. Chromatogr. A* **1996**, *745*, 87–92.
- [23] N. L. Allinger, M. Rahman, J. H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8293–8307.
- [24] R. D. Hancock, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 253–257.
- [25] F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 90–95.
- [26] G. Ranghino, S. Romans, J.-M. Lehn, G. Wipff, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7873–7877.
- [27] A. Boda, S. M. Ali, M. Sheno, H. Rao, S. Ghosh, *J. Mol. Model.* **2011**, *17*, 1091–1108.
- [28] M. Klipfel, C. Réthoré, T. Muller, S. Bräse, W. Klopper, *Comput. Theor. Chem.* **2011**, *966*, 186–193.
- [29] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401.
- [30] A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829–5835.
- [31] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.
- [32] J. Zheng, X. Xu, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *128*, 295–305.
- [33] S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 9095–9102.
- [34] C. Stobe, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2015**.
- [35] R. G. Clarkson, M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2881–2891.
- [36] F. Thiemann, T. Piehler, D. Haase, W. Saak, A. Lützen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1991–2001.
- [37] I. Linder, Dissertation, Freie Universität Berlin, **2015**.
- [38] S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2013**, *138*, 244104.
- [39] T. Risthaus, A. Hansen, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 14408–14419.
- [40] C. Bannwarth, S. Grimme, *Comput. Theor. Chem.* **2014**, *1040–1041*, 45–53.
- [41] T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51–57.
- [42] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Aufl., Springer-Verlag, **2009**, 2. korrigierter Nachdruck.
- [43] J. Houben, T. Weyl, „Synthesis of Peptides and Peptidomimetics“ in *Methods of Organic Chemistry, Bd. E 22a*, Nachtrag zur 4. Aufl., Thieme, **2002**.
- [44] V. V. Sureshbabu, Kantharaju, *Indian J. Chem.* **2006**, *45B*, 1942–1944.
- [45] E. G. Erdös, A. F. Wilde, *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, Bd. 25, Springer-Verlag, **1970**.

- [46] S. Grimme, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9955–9964.
- [47] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465.
- [48] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864–B871.
- [49] F. Neese, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 526–563.
- [50] W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [51] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, 2. Aufl., John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, England, **2007**.
- [52] J. P. Perdew, K. Schmidt, *AIP Conf. Proc.* **2001**, *577*, 1–20.
- [53] S. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200–1211.
- [54] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.
- [55] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [56] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865–3868.
- [57] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1997**, *78*, 1396–1396.
- [58] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5656–5667.
- [59] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158–6170.
- [60] S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2006**, (3), 034108.
- [61] L. Goerigk, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 6670–6688.
- [62] S. M. Cybulski, M. L. Lytle, *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*, 141102.
- [63] S. Grimme, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 211–228.
- [64] J. Klimeš, A. Michaelides, *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 120901.
- [65] L. A. Burns, Á. V. Vázquez-Mayagoitia, B. G. Sumpter, C. D. Sherrill, *J. Chem. Phys.* **2011**, *134*, 084107.
- [66] S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1463.
- [67] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [68] A. D. Becke, E. R. Johnson, *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 154104.
- [69] E. R. Johnson, A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 024101.
- [70] I. G. Kaplan, *Intermolecular interactions: physical picture, computational methods and model potentials*, John Wiley & Sons, **2006**.
- [71] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615–6620.
- [72] P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 2314–2325.

- [73] P. Vansteenkiste, V. Van Speybroeck, G. Verniest, N. De Kimpe, M. Waroquier, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 3838–3844.
- [74] B. Hartke, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 879–887.
- [75] K. Eichkorn, O. Treutler, H. Öhm, M. Häser, R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *240*, 283–290.
- [76] K. Eichkorn, F. Weigend, O. Treutler, R. Ahlrichs, *Theor. Chem. Acc.* **1997**, *97*, 119–124.
- [77] A. A. Al-Kahtani, *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* **2002**, *58*, 2877–2884.
- [78] N. A. Al-Jallal, A. A. Al-Kahtani, A. A. El-Azhary, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 3694–3703.
- [79] E. Maverick, P. Seiler, W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *Acta Cryst. B* **1980**, *36*, 615–620.
- [80] D. A. Pears, J. F. Stoddart, M. E. Fakley, B. L. Allwood, D. J. Williams, *Acta Cryst. C* **1988**, *44*, 1426–1430.
- [81] J. Řezáč, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 2151–2155.
- [82] E. J. Baerends, D. E. Ellis, P. Ros, *Chem. Phys.* **1973**, *2*, 41–51.
- [83] D. G. Liakos, F. Neese, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 4801–4816.
- [84] P. Hobza, J. Šponer, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11802–11808.
- [85] M. S. Marshall, L. A. Burns, C. D. Sherrill, *J. Chem. Phys.* **2011**, *135*, 194102.
- [86] A. Halkier, T. Helgaker, P. Jørgensen, W. Klopper, H. Koch, J. Olsen, A. K. Wilson, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286*, 243–252.
- [87] A. Halkier, T. Helgaker, P. Jørgensen, W. Klopper, J. Olsen, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *302*, 437–446.
- [88] P. Jurecka, J. Šponer, J. Cerny, P. Hobza, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1985–1993.
- [89] S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553–566.
- [90] L. Goerigk, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 6670–6688.
- [91] P. B. Armentrout, *Int. J. Mass Spectrom.* **1999**, *193*, 227–240.
- [92] D. Schröder, M. Engeser, H. Schwarz, E. C. E. Rosenthal, J. Döbler, J. Sauer, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 6235–6245.
- [93] C. Stobe, R. Seto, A. Schneider, A. Lützen, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6513–6518.
- [94] F. P. Schmidtchen, *Isothermal Titration Calorimetry in Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**.
- [95] T. Wiseman, S. Williston, J. F. Brandts, L.-N. Lin, *Anal. Biochem.* **1989**, *179*, 131–137.
- [96] W. B. Turnbull, A. H. Daranas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14859–14866.
- [97] L.-E. Briggner, I. Wadsö, *J. Biochem. Biophys. Methods* **1991**, *22*, 101–118.

- [98] A. Klamt, G. Schüürmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 799–805.
- [99] A. Klamt, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 2224–2235.
- [100] F. Eckert, A. Klamt, *AIChE J.* **2002**, *48*, 369–385.
- [101] A. Klamt, F. Eckert, W. Arlt, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2010**, *1*, 101–122.
- [102] A. Klamt, V. Jonas, T. Bürger, J. C. W. Lohrenz, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5074–5085.
- [103] W. Iali, P. Petrović, M. Pfeffer, S. Grimme, J.-P. Djukic, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 12233–12243.
- [104] S. Ehrlich, J. Moellmann, S. Grimme, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 916–926.
- [105] J. Antony, R. Sure, S. Grimme, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1764–1774.
- [106] F. Eckert, A. Klamt, COSMOtherm, Version C3.0 (revision 2299), Release 16.01, COSMOlogic GmbH & Co KG, Leverkusen, Germany, **2015**.
- [107] R. M. Izatt, J. D. Lamb, N. E. Izatt, B. E. Rossiter Jr., J. J. Christensen, B. L. Haymore, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6273–6276.
- [108] V. Rüdiger, H.-J. Schneider, V. Solov'ev, V. P. Kazachenko, O. A. Raevsky, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1847–1856.
- [109] H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, L. Mutihac, *Supramol. Sci.* **1998**, *5*, 139–142.
- [110] E. Merck, *Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-Chromatographie*, John Wiley and Sons, Ltd, Darmstadt, **1984**, S. 38.
- [111] Autorenkollektiv, *Organikum*, 21. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [112] J. M. Tour, R. Wu, J. S. Schumm, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5662–5663.
- [113] V. Prelog, D. Bedeković, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2285–2302.
- [114] B. M. Rosen, D. A. Wilson, C. J. Wilson, M. Peterca, B. C. Won, C. Huang, L. R. Lipski, X. Zeng, G. Ungar, P. A. Heiney, V. Percec, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17500–17521.
- [115] K. J. Hintze, Masterarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2012**.
- [116] L. Moroder, A. Hallett, E. Wünsch, O. Keller, G. Wersin, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* **1976**, *357*, 1651–1654.
- [117] M. Branik, H. Kessler, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 2176–2188.
- [118] T. P. Boyle, J. B. Bremner, Z. Brkic, J. A. V. Coates, N. K. Dalton, J. Deadman, P. A. Keller, J. Morgan, S. G. Pyne, D. I. Rhodes, et al., *Peptidic compounds*, WO Patent App. PCT/AU2005/001,444 **2006**.
- [119] TURBOMOLE V6.5 2013, a development of University of Karlsruhe and Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, 1989–2007, TURBOMOLE GmbH, since 2007; available from <http://www.turbomole.com>.
- [120] Siehe <http://www.thch.uni-bonn.de/tc/?section=downloads&lang=deutsch>, [zugegriffen am 09. November 2016].

## Literaturverzeichnis

---

- [121] F. Neese, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2, 73–78.
- [122] B. Ahlswede, K. Jug, *J. Comput. Chem.* **1999**, 20, 563.
- [123] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.
- [124] J. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, 33, 8822.
- [125] E. F. Pettersen, T. D. Goddard, C. C. Huang, G. S. Couch, D. M. Greenblatt, E. C. Meng, T. E. Ferrin, *J. Comput. Chem.* **2004**, 25, 1605–1612.
- [126] G. Schaftenaar, J. H. Noordik, *J. Comput.-Aided Mol. Design* **2000**, 14, 123–134.
- [127] A.-R. Allouche, *J. Comput. Chem* **2011**, 32, 174–182.
- [128] T. Williams, C. Kelley, many others, „Gnuplot: an interactive plotting program“, <http://gnuplot.sourceforge.net/>, **2010**.
- [129] GNU Image Manipulation Program, [www.https://www.gimp.org/](http://www.gimp.org/).
- [130] Inkscape, <https://inkscape.org/en/>.
- [131] ChemDraw, CambridgeSoft Corporation, 875 Massachusetts Ave., Cambridge, MA 02139, USA, [zugegriffen am 05. Dezember 2016].
- [132] C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, 39, 453–457.
- [133] Bruker BioSpin, „TopSpin 3.0“, <https://www.bruker.com/de/products/mr/nmr/nmr-software/software/topspin/overview.html>.
- [134] M. R. Willcott, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13180–13180.
- [135] Bruker Daltonic GmbH, „Data Analysis“, <https://www.bruker.com/de/service/support-upgrades/software-downloads/mass-spectrometry.html>.
- [136] Waters GmbH, TA Instruments, „NanoAnalyze Data Analysis“, <http://www.tainstruments.com/?s=nanoanalyze>.
- [137] LibreOffice The Document Foundation, <https://de.libreoffice.org/>.
- [138] Microsoft Corporation, <https://products.office.com/de-DE/excel>.
- [139] D. E. Knuth, *The TeXbook*, Addison-Wesley Professional, **1986**.
- [140] L. Lamport, *Latex: A Document Preparation System*, Addison-Wesley Longman Publishing Co., Inc., Boston, MA, USA, **1986**.
- [141] LaTeX, <http://www.latex-project.org/>.
- [142] Kile, <http://kile.sourceforge.net/>.

# Anhang

## Abkürzungsverzeichnis

18K6 .....	[18]Krone-6-Kronenether
AAV .....	allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac .....	Acetyl
Ala .....	Alanin
BJ .....	<i>Becke-Johnson</i> -Dämpfung
BINOL .....	1,1'-Bi-2-naphtol
Bn .....	Benzyl
Boc .....	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BSSE .....	Basissatzsuperpositionsfehler, von engl. basis set superposition error
Bu .....	Butyl
CBS .....	komplettes Basissatzlimit, von engl. complete basis set limit
CCSD(T) .....	eng. Coupled Cluster Singles-and-Doubles (mit störungstheoretischer Abschätzung der Triples)
CD .....	Circulardichroismus
CI .....	chemische Ionisierung
CID .....	stoßinduzierte Dissoziation, von engl. collision induced dissociation
COSMO(-RS) .....	engl. conductor-like screening model (for real solvents)
COSY .....	engl. correlated spectroscopy
D3 .....	D3-Dispersionskorrektur
DFT .....	Dichtefunktionaltheorie
DFT-D .....	dispersionskorrigierte Dichtefunktionaltheorie
DMF .....	Dimethylformamid
DMSO .....	Dimethylsulfoxid
EI .....	Elektronenstoß-Ionisierung
ESI .....	Elektrospray-Ionisierung
Et .....	Ethyl

## Anhang

---

GGA	engl. generalized gradient approximation
HMBC	engl. heteronuclear multiple bond connectivities
HMQC	engl. heteronuclear multiple quantum correlation
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, von engl. high performance liquid chromatographie
HR-MS	hochauflösende Massenspektrometrie, von engl. high resolution mass spectrometry
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
ITC	isotherme Titrationskalorimetrie, von engl. isothermal titration calorimetry
KS	<i>Kohn-Sham</i>
LDA	Lokale Dichtenäherung, von engl. local density approximation
Leu	Leucin
MP2	<i>Møller-Plesset</i> -Störungstheorie zweiter Ordnung
MALDI	engl. matrix-assisted laser desorption ionisation
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MS	Massenspektrometrie
MSINDO	engl. modified symmetrically orthogonalized intermediate neglect of differential orbitals
NMR	Kernspinresonanz, von engl. nuclear magnetic resonance
OTs	Tosylat
Phe	Phenylalanin
QZVP	Quadruple-Zeta-Valenz-Basissatz mit Polarisationsfunktionen
RI	engl. resolution of identity
RT	Raumtemperatur
SCF	selbstkonsistentes Feld, von engl. self-consistent field
SCS	Spinkomponenten-Skalierung
sTD-DFT	vereinfachte zeitabhängige DFT, von engl. simplified time-dependent DFT
TD-DFT	zeitabhängige DFT, von engl. time-dependent DFT
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TZVP	Triple-Zeta-Valenz-Basissatz mit Polarisationsfunktionen
Val	Valin