

Synthese und Evaluation neuer Dimere auf Basis von β -Cyclodextrin

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich Wilhelms Universität Bonn

vorgelegt von

Gabriel Hoffrichter

aus

Eitorf

Bonn, 2021

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

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Arne Lützen
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Sigurd Höger

Tag der Promotion: 14.07.2021

Erscheinungsjahr: 2022

Danksagung

Ich möchte mich zuerst bei Herrn Prof. Dr. Arne Lützen für die interessante Aufgabenstellung und die hervorragende Betreuung bedanken. Vor allem für die ausgeprägte Diskussionsbereitschaft und den großen kreativen Freiraum, der mir gewährt wurde, bin ich sehr dankbar.

Mein herzlicher Dank gilt der Analytischen Abteilung des Kekulé-Instituts für Organische Chemie und Biochemie für die Durchführung unzähliger NMR-spektroskopischer und massenspektrometrischer Untersuchungen.

Ich danke den ehemaligen und aktuellen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Lützen für die ausgesprochen kollegiale und gelegentlich freundschaftliche Atmosphäre, die ich in den vergangenen Jahren erleben durfte.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, auf deren Unterstützung ich mich auch in sehr turbulenten Zeiten verlassen konnte.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung / Summary.....	7
2. Einleitung.....	12
3. Motivation.....	23
4. Design einer dynamisch kovalent verbrückten Dimerkapsel.....	26
4.1. Synthese der Iminkapselhälften.....	33
5. Design einer Pyridin-dekorierten Dimerkapsel.....	41
5.1. Synthese des Pyridin-dekorierten Cyclodextrinderivats.....	46
6. Fazit der Kapselsynthese.....	55
7. Design von allosterischen Rezeptoren auf Basis von β -Cyclodextrin.....	59
8. Synthese der allosterischen Rezeptoren auf Basis von β -Cyclodextrin.....	71
8.1. Synthese der allosterischen Zentren.....	71
8.2. Funktionalisierung des β -Cyclodextrins in 3-Position.....	80
8.3. Synthese der Rezeptoren.....	88
9. HETPHEN-Liganden.....	104
9.1. Synthese des wasserlöslichen HETPHEN-Liganden.....	106
10. Suche nach geeigneten Gästen.....	111
11. Theoretische Grundlagen des Job-Plots zur Bestimmung der Stöchiometrie.....	117
11.1. Job-Plots der Gastverbindungen mit dem Rezeptor.....	119
12. Berechnung der Bindungskonstanten - Theoretische Grundlagen.....	122
13. Ermittlung der Bindungskonstanten des 4,4'-substituierten Rezeptors mit Natriumdesoxycholat, Rhodamin B und Diadamantanethanol-phosphorsäureester	125
14. Isotherme Titrationskalorimetrie – Theoretische Grundlagen.....	133
15. Bestimmung der Bindungskonstante des 4,4'-substituierten Rezeptors und Natriumdesoxycholats mittels isothermer Titrationskalorimetrie.....	136

16. Fazit des Rezeptorprojekts	139
17. Ausblick	142
18. Experimenteller Teil	147
18.1. Allgemeine Arbeitsanweisungen und Angaben zu den Messinstrumenten	147
18.2. Synthesevorschriften	149
19. Anhang	180
19.1. NMR-Spektren zu den Job-Plots	180
19.2. NMR-Spektren zu den Bindungstitrationen	183
19.3. Reports zu den isothermen Titrationen	187
20. Literaturverzeichnis.....	193

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Design, der Synthese und der Evaluation von β -Cyclodextrindimeren, die sich den Multivalenzeffekt zunutze machen.

In einem ersten Projekt wurde der Versuch unternommen, zwei β -Cyclodextrineinheiten durch eine siebenfache Substitution am sekundären Rand miteinander zu verknüpfen. Das Ergebnis einer solchen Synthese wäre eine Kapsel, die aus den beiden Kavitäten der β -Cyclodextrine aufgebaut ist. Ein solches System könnte, wie andere Carceranden, zur Bindung von Gastmolekülen eingesetzt werden.

Für die Synthese eines solchen Systems wurden zwei Ansätze ausprobiert. Zuerst wurde versucht eine kovalent verbrückte Kapsel zu synthetisieren, deren Verbrückung über Iminbindungen realisiert werden sollte (Abbildung 1). Die Iminverbrückung wurde gewählt, weil die Iminbindung über dynamisch kovalente Eigenschaften verfügt. Durch eine dynamisch kovalente Synthese können Fehlordnungen während der Synthese korrigiert und die Ausbeuten der Synthese gesteigert werden. Unglücklicherweise konnte dieses System schlussendlich nicht realisiert werden, weil im letzten Syntheseschritt unüberbrückbare Probleme mit der Löslichkeit einer Komponente auftraten.

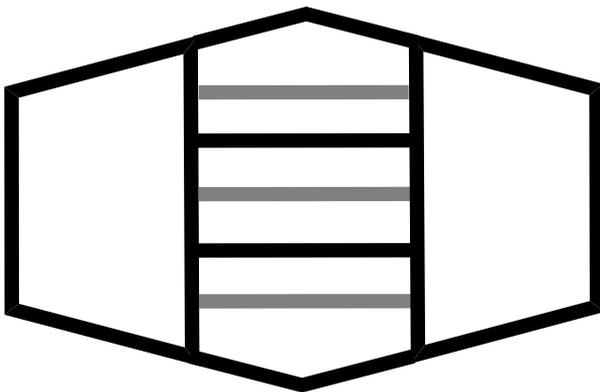


Abbildung 1: Schematischer Aufbau einer kovalent verbrückten β -Cyclodextrindimerkapsel.

Die Erkenntnisse, die im Rahmen dieses Syntheseversuchs gesammelt werden konnten, wurden anschließend in einem zweiten Ansatz zur Synthese einer β -Cyclodextrindimerkapsel eingebracht. Es wurden mehrere β -Cyclodextrinderivate synthetisiert, deren sekundäre Ränder mit Pyridinfunktionen dekoriert sind. Diese Liganden sollten, im Sinne des *coordination driven self-assembly* Ansatzes, mit geeigneten Metallsalzen Dimere

bilden (Abbildung 2). Dieses Synthesziel konnte leider auch nicht erreicht werden. Allerdings wurde eine effiziente Strategie zur Synthese von Liganden auf Basis von β -Cyclodextrin entwickelt, deren sekundärer Rand siebenfach funktionalisiert ist.

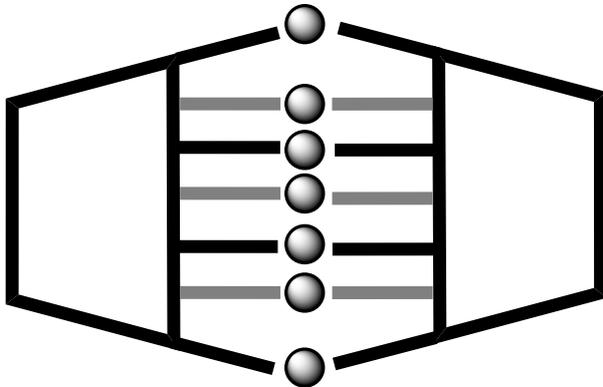


Abbildung 2: Schematischer Aufbau einer β -Cyclodextrindimerkapsel nach dem *coordination driven self-assembly* Ansatz.

Danach wurde die Synthese von β -Cyclodextrindimeren verfolgt, die über einen einzelnen Linker miteinander verbrückt sind (Abbildung 3). Dies stellt den klassischen Ansatz zur Synthese von β -Cyclodextrindimeren dar und für dieses Projekt konnte auch auf Ergebnisse aus unserer eigenen Arbeitsgruppe zurückgegriffen werden.

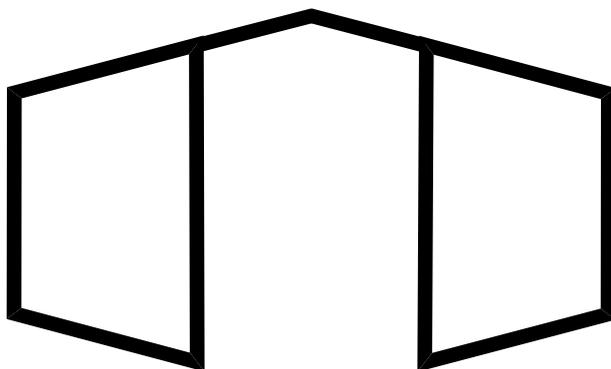


Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines über einen Linker verbrückten β -Cyclodextrindimers.

Es wurden β -Cyclodextrindimere synthetisiert, deren Kavitäten über funktionalisierte 2,2'-Bipyridine verknüpft sind. 2,2'-Bipyridine nehmen im unkomplexierten Zustand eine anti-Konformation ein. Wird nun ein geeignetes Metallion oder ein Komplexfragment zugegeben, ändert sich die Konformation zu syn und die Kavitäten, welche an das 2,2'-Bipyridinmotiv binden, ändern ihre relative Ausrichtung.

Mit diesem Konzept wurden insgesamt drei isomere β -Cyclodextrindimere synthetisiert, die durch die verwendeten 2,2'-Bipyridine unterschiedlichen Steuerungsmechanismen unterliegen. Für den 4,4'-substituierten Rezeptor beispielsweise führt die Zugabe von

Zink(II)salzen dazu, dass sich die beiden β -Cyclodextrineinheiten einander annähern. Diese beiden Kavitäten bilden nun eine gemeinsame Bindungstasche, die über eine höhere Bindungskonstante verfügt, als diejenige des ausgeschalteten Rezeptors. Eine solche Kontrolle der Bindungsaffinität eines Rezeptors über die Bindung eines externen chemischen Stimulus wird allosterische Kontrolle genannt.

Für den 4,4'-substituierten Rezeptor konnte mit Natriumdesoxycholat ein geeigneter Gast gefunden werden, der mit dem Rezeptor einen 1:1 Komplex bildet. Die Bindungskonstanten des ausgeschalteten und des geschalteten Rezeptors mit dem Natriumdesoxycholats wurden mittels isothermer Titrationskalorimetrie und $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie untersucht. Nach Zugabe des Metallsalzes kommt es zu einer mehr als 18-fachen Erhöhung der Bindungskonstante im Sinne eines positiven allosterischen Effekts.

Summary

The topic of this thesis is the design, synthesis and evaluation of novel β -cyclodextrindimers, which utilize the multivalency effect.

In a first project the attempt was made to connect two β -cyclodextrin moieties by seven-fold substitution on the wider, secondary rim. The desired result of this endeavor would have been a capsule composed of two β -cyclodextrin cavities. Such a system could be used to bind guest molecules, like other carcerandes.

For the synthesis of such a system two approaches were tested. The first approach was the synthesis of a covalently bridged capsule. The covalent bonds used were iminebonds (Figure 1). The iminebonds were used because the iminebond has dynamic covalent properties. By using dynamic covalent bonds, errors that occur during the synthesis, can be corrected to afford the desired product with a maximum yield. This approach failed to give the desired product because one of the necessary compounds proved to be insoluble in common laboratory solvents.

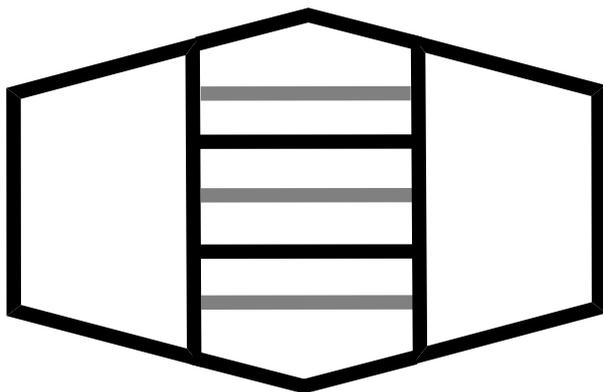


Figure 1: Structure of a covalently bridged β -cyclodextrin capsule.

The results, gathered during this first approach, were applied to a different approach to synthesise a cyclodextrin dimer capsule. In this second attempt several cyclodextrin ligands were synthesized, whose secondary rims were decorated with pyridine functionalities. These ligands were designed in order to build dimers with appropriate metal-salts according to the *coordination driven self-assembly* approach (Figure 2). This synthetic goal was also not achieved, although very efficient strategies were developed for the synthesis of ligands based on β -cyclodextrins with seven-fold functionalization on the secondary rim.

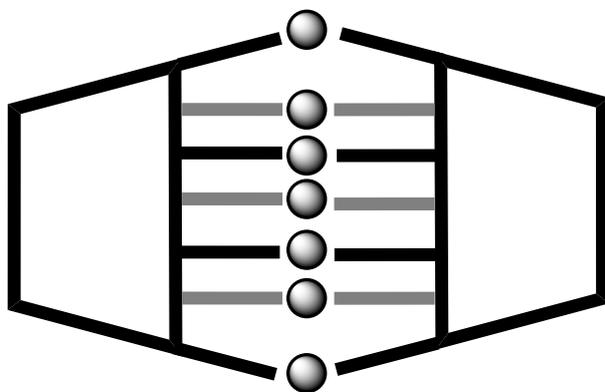


Figure 2: Structure of a β -cyclodextrin dimer according to the *coordination driven self-assembly* approach.

Afterwards β -cyclodextrin dimers with only one linker between the two cavities were synthesized (Figure 3). This is the classic approach for the synthesis of cyclodextrin dimers. For this project results from previous work done in our group was utilized.

β -cyclodextrin dimers were synthesized, whose cavities were connected via functionalized 2,2'-bipyridines. 2,2'-bipyridine is a bidentate ligand. Without an appropriate metal ion to act as an effector the bipyridine has an anti-conformation. Upon addition of a metal ion that

is able to form a complex with the bidentate 2,2'-bipyridine, the bipyridine and the attached cavities change into a syn-conformation.

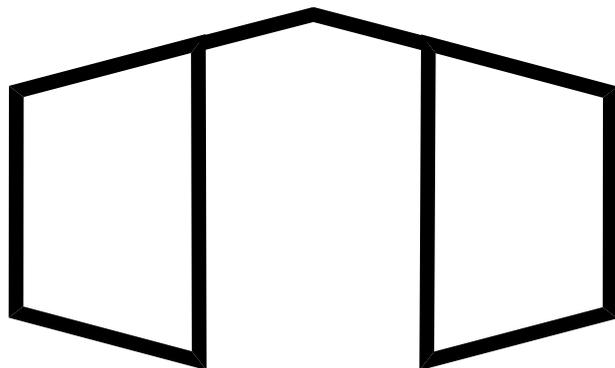


Figure 3: Structure of a β -cyclodextrin dimer connected via one linker.

According to this concept tree isomer β -cyclodextrin dimers were synthesized. The difference in the three isomers was in the structure of the 2,2'-bipyridines used. For example in the receptor with a 4,4'-substituted bipyridine after addition of zinc(II)salt the two cavities approach each other leading to the formation of a big binding pocket ("on"-state) that has a much higher binding constant for neutral guest molecules compared to the receptor in the "off"-state. Such a control of the binding affinity in a receptor by utilizing an external chemical stimulus is called allosteric control.

For the 4,4'-substituted receptor an appropriate guest was found in sodiumdeoxycholate. This bile salt forms a 1:1 complex with the receptor. The binding constants of the receptor and the guest in the "off"- and "on"-state were measured with $^1\text{H-NMR}$ -spectroscopy and isothermal titration calorimetry. Upon addition of zinc(II)salt a more than 18-fold increase in binding constant was detected. This is an example for a positive allosteric effect.

2. Einleitung

In der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhundert hat sich die supramolekulare Chemie als eigener Teilbereich in der Chemie etabliert. Dabei handelt es sich um ein Feld, welches sich mit der Assoziation von zwei oder mehr Untereinheiten zu sogenannten Übermolekülen beschäftigt. Die Bindung der einzelnen Untereinheiten wird über nichtkovalente Wechselwirkungen erreicht^[1]. Innerhalb der supramolekularen Chemie beschäftigt sich die sogenannte „Wirt-Gast-Chemie“ mit der Synthese künstlicher Rezeptorsysteme nach dem Vorbild von natürlichen Transportern und Enzymen. In diesem Feld werden Wirte und Gäste synthetisiert, deren sterischen und elektronischen Eigenschaften komplementär zu einander sind. Für das Design solcher Systeme bieten sich schwache Wechselwirkungen wie beispielsweise die Van-der-Waals-Wechselwirkungen (0.5-5 kJ/mol), π - π -Wechselwirkungen (2-80 kJ/mol), Dipol-Dipol-Wechselwirkungen (5-50 kJ/mol) und Wasserstoffbrückenbindungen (5-50 kJ/mol) an^[2].

Der Beginn der Suche nach solchen Bindungsmotiven ist eng mit den Namen *Pedersen*, *Lehn* und *Cram* verbunden. *Pedersen* gelang als erstem die Synthese der Kronenether, und er untersuchte ihr Komplexierungsverhalten mit verschiedenen Kationen^[3]. Die Kronenether verfügen über außerordentlich hohe Bindungsaffinitäten zu verschiedenen Metallkationen, weil die einzelnen Bindungsstellen (Sauerstoffatome) im Ring sehr gut vororganisiert sind. Bei der Bindung eines Kations ist somit keine große Konformationsänderung im Liganden nötig, um alle Bindungsstellen zu besetzen. Ausgehend von *Pedersens* Kronenethern entwickelte *Lehn* die Kryptanden. Die Kryptanden verfügen im Vergleich zu den Kronenethern über einen zusätzlichen Polyoxazyklus und damit über eine noch bessere Präorganisation. Die Kryptanden bilden daher mit einigen Metallkationen noch stabilere Komplexe^[4]. *Cram* gelang als erstem die Synthese der Sphäranden, die Natrium- und Lithiumkationen selektiv komplexieren können^[5]. Für ihre Arbeit auf dem Feld der supramolekularen Chemie wurden die drei 1987 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt^[6].

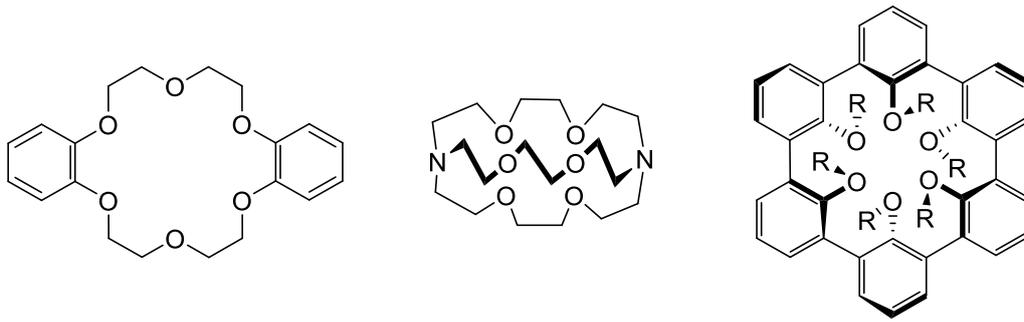


Abbildung 4: Pedersens Dibenzo-18-krone-6, Lehns [2.2.2]-Kryptand und Crams Sphärand.

Seitdem *Pedersen*, *Lehn* und *Cram* der Nobelpreis verliehen wurde, fanden viele weitere Bindungsmotive Eingang in die Wirt-Gast Chemie. Diese Bindungsmotive müssen als Wirte über eine strukturelle Vororganisation oder funktionelle Gruppen verfügen, die komplementär zu denen der zu bindenden Gäste sind. Eine besondere Herausforderung stellt in diesem Zusammenhang die Erkennung von neutralen Gastverbindungen dar. Um neutrale Gastmoleküle zu binden, müssen die Wirtsmoleküle über große Kontaktflächen verfügen. Solch große Kontaktflächen weisen z.B. einige ringförmige Moleküle auf, die über ausgeprägte Kavitäten verfügen.

Moleküle mit ausgeprägter Tendenz π - π -Wechselwirkungen einzugehen, sind die Cyclophane. Zur Gruppe der Cyclophane gehören alle Moleküle, die aus miteinander verbrückten Aromaten bestehen. Ein frühes Beispiel ist das [2.2]Metacyclophan, das 1899 erstmals von *Pellegrin* synthetisiert wurde^[7]. Ebenfalls zur Gruppe der Cyclophane gehören die Calixarene und die Resorcinarene. Die Calixarene verdanken ihren Namen ihrer kelchförmigen Struktur (lat. *calix*. Kelch). Bereits 1872 gelang von *Baeyer* die Synthese dieser Verbindungen durch Kondensation von Phenol mit Formaldehyd. Es war allerdings erst *Gutsche*, der die genaue Zusammensetzung des bei dieser Reaktion anfallenden Stoffgemisches 1981 aufklären konnte^[8]. Die aliphatischen Substituenten befinden sich am weiteren Rand der Calixarene. Der engere Rand wird von Hydroxyfunktionen besetzt, die als Bindungsstelle für Kationen dienen können. Im Inneren der hydrophoben Kavität besteht die Möglichkeit, neutrale Gäste über CH- π - und π - π -Wechselwirkungen zu binden^[9].

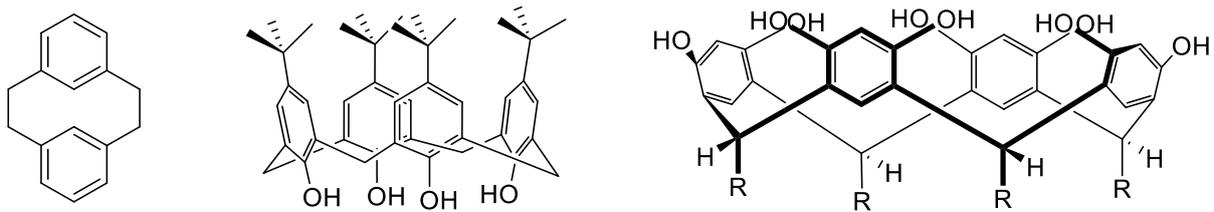


Abbildung 5: [2.2]-Cyclophan, Calixaren und Resorcinaren.

Durch Kondensation von Aldehyden und Resorcin sind die Resorcinarene zugänglich (Abbildung 5). Der weite Rand der Kavität, an welchem sich die Hydroxygruppen befinden, bildet bevorzugt Wasserstoffbrückenbindungen aus. So können über dieses Bindungsmotiv Diole gebunden werden. Darüber hinaus können Resorcinarene über Wasserstoffbrückenbindungen Oligomere bilden^[10].

Eine weitere Klasse von Molekülen mit ausgeprägten Kavitäten sind die Cucurbiturile, deren Name sich von der lateinischen Gattungsbezeichnung für Kürbisse „Cucurbita“ ableitet. Dabei handelt es sich um Kondensationsprodukte von Glycolurilen und Formaldehyd. Glycolurile sind durch Kondensation von zwei Harnstoffen mit einem 1,2-Diketon zugänglich. Diese cyclischen Moleküle treten als Oligomere aus 5 (CB[5]) bis 10 (CB[10]) Glycolurileinheiten auf. Die Kavitäten der Cucurbiturile weisen ein Volumen von 82 Å³ (CB[5]) bis zu 479 Å³ (CB[8]) auf^[11].

Cyclodextrine sind cyclische Oligosaccharide, die erstmals 1903 von *Schardinger* charakterisiert wurden. Er erkannte, dass es sich bei diesem Abbauprodukt der Stärke, welches bereits seit 1891 bekannt war, um zwei verschiedene Verbindungen handelt, das α- und das β-Cyclodextrin^[12]. 1948 gelang es der Gruppe um *Freudenberg*, auch die Struktur von γ-Cyclodextrin nachzuweisen^[13]. *Pringsheim* erkannte als erster die Eigenschaft von Cyclodextrinen, in wässriger Lösung stabile Komplexe mit anderen Molekülen zu bilden^[14]. Bereits 1952 veröffentlichte *Cramer* seine Arbeit zu den Einschlussverbindungen der Cyclodextrine. *Cramer* erkannte, dass die Einschlussverbindungen der Cyclodextrine die gleichen Elementarzellen aufweisen wie die unkomplexierten Cyclodextrine. Die bereits von *Freudenberg* gemachte Vermutung, dass hydrophobe Gäste den Hohlraum der Cyclodextrine ausfüllen können, stellte sich somit als richtig heraus^[15].

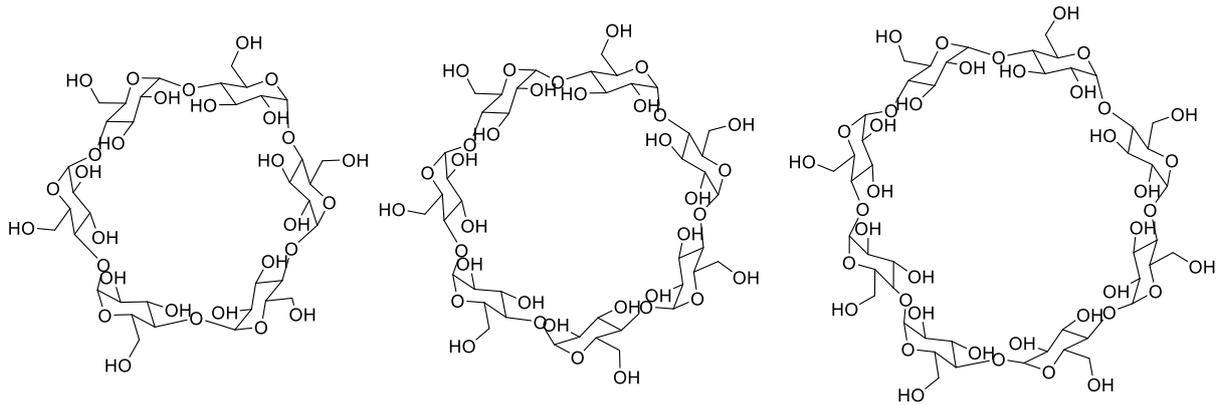


Abbildung 6: Strukturformeln des α -, β - und γ -Cyclodextrins.

Cyclodextrine sind aus sechs bis acht α -1,4-verbrückten D-Glucopyranoseeinheiten aufgebaut. Die Einteilung der Cyclodextrine erfolgt anhand ihrer Größe in α -, β - und γ -Cyclodextrin (Abbildung 6). Das Volumen der Kavitäten reicht dabei von 174 \AA^3 (α -CD) bis 427 \AA^3 (γ -CD). Es gibt auch größere Cyclodextrine, die allerdings aufgrund ihrer schwierigen Aufreinigung keine industrielle Anwendung finden^[16].

Bei Cyclodextrinen handelt es sich im Gegensatz zu den anderen Makrocyclen um industrielle Massenprodukte. Ihre industrielle Darstellung gelingt durch den enzymatischen Abbau von Mais- oder Kartoffelstärke durch eine Klasse von Enzymen, die Cyclodextrin-Glycosyltransferasen (CGTasen) genannt werden^[17]. Cyclodextrine unterscheiden sich von den anderen Cavitanden auch dadurch, dass aufgrund ihrer industriellen Herstellbarkeit bereits zahlreiche Anwendungen gefunden werden konnten. Beispiele lassen sich in Pharmazie,^{[18][19][20][21][18]} Chromatographie,^[22] Katalyse,^{[23][24]} sowie in der Textil-^[25], der Nahrungsmittel-^[26] und der kosmetischen Industrie^[27] finden.

Die kleineren Cyclodextrine nehmen eine konusförmige Konformation ein. Der engere Rand des Konus ist mit den primären Hydroxygruppen der C-6-Kohlenstoffatome besetzt. Diese primären Hydroxygruppen können sich frei bewegen und verringern somit den Durchmesser an diesem Rand des Moleküls. Der mittlere Teil des cyclischen Moleküls wird von den C-1, C-4 und C-5-Kohlenstoffatomen gebildet. Hier in der Kavität finden sich auch die glycosidischen Bindungen, die die einzelnen D-Glucopyranoseeinheiten miteinander verbinden. Der weitere Rand der Kavität wird von den sekundären Hydroxygruppen an den C-2 und C-3-Kohlenstoffatomen gebildet (Abbildung 7). Die Kavitäten der Cyclodextrine zeigen einen stark hydrophoben Charakter. Gleichzeitig sind Cyclodextrine, durch die nach

außen stehenden Hydroxygruppen, gut in Wasser löslich. Das β -Cyclodextrin stellt hier allerdings eine Ausnahme dar. Es hat nur eine relativ geringe Wasserlöslichkeit von 18 g/L, weil seine sekundären Hydroxygruppen starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden^[28].

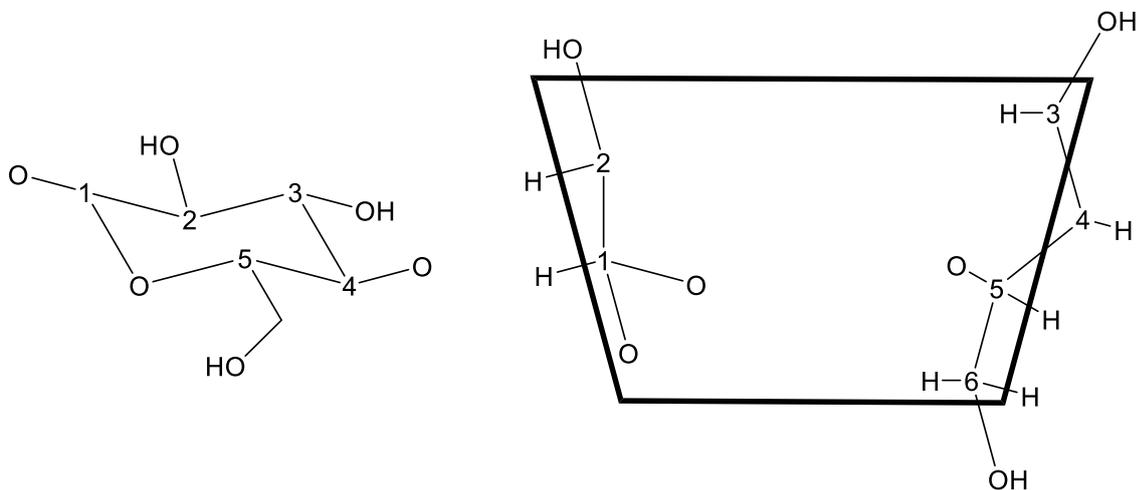


Abbildung 7: Struktur der Cyclodextrine.

Cyclodextrine sind in der Lage, mit diversen Gästen stabile Wirt-Gast-Komplexe auszubilden. Dabei können Wasserstoffbrückenbindungen und Van-der-Waals-Wechselwirkungen auftreten. Der Hauptgrund für die guten Gastbindungseigenschaften der Cyclodextrine ist aber im hydrophoben Effekt zu suchen. Der hydrophobe Effekt ist ein noch nicht vollständig aufgeklärtes Phänomen, welches sowohl enthalpische als auch entropische Anteile aufweist. Sicher ist, dass es sich um einen Effekt handelt, der sich aus dem Zusammenspiel von Lösungsmittel, Gast und Wirtmolekül ergibt. Die Kavität des unkomplexierten Cyclodextrins ist in wässriger Lösung nicht unbesetzt. Stattdessen ist die Kavität mit Molekülen des Lösungsmittels gefüllt. Innerhalb der Kavität stehen diesen Wassermolekülen allerdings nicht die gleichen Möglichkeiten offen, Wasserstoffbrückenbindungen aufzubauen wie außerhalb der Kavität. Es handelt sich bei diesen Wassermolekülen um sogenanntes „*high-energy-water*“^[29]. Wird der Lösung nun ein passender hydrophober Gast zugegeben, verdrängt dieser das in der Kavität gebundene Wasser (Abbildung 8). Es wird ein Wirt-Gast-Komplex gebildet. Die Wassermoleküle sind nun in der Lage günstigere Wasserstoffbrücken auszubilden, als dies in der Kavität möglich gewesen wäre. Außerdem verliert der hydrophobe Gast in diesem Vorgang seine Solvathülle und gelangt in ein hydrophoberes und somit für ihn günstigeres Umfeld. Dieser Vorgang ist ebenfalls enthalpisch günstig. Neben diesen beiden enthalpischen Anteilen hat der hydrophobe Effekt auch einen entropischen

Anteil, denn bei der Komplexbildung des hydrophoben Gastes wird das in der Kavität gebundene Wasser verdrängt und die Verdrängung mehrerer Wassermoleküle durch nur ein Gastmolekül ist mit einem Gewinn an Entropie verbunden^[30].

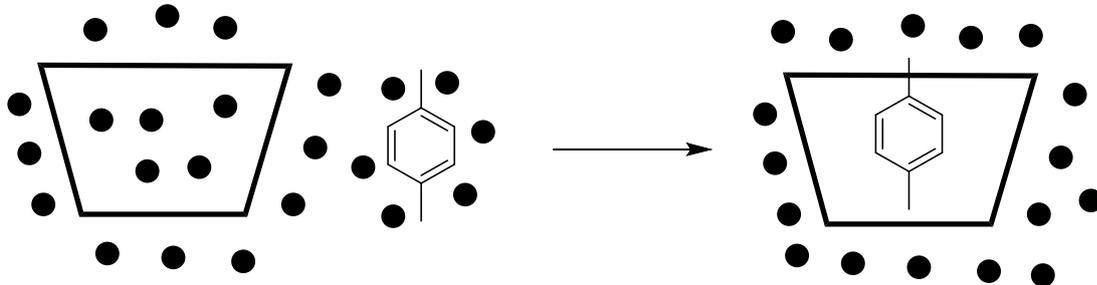


Abbildung 8: Schematische Darstellung des hydrophoben Effekts.

Diese Eigenschaften machen Cyclodextrine zu interessanten Bindungsmotiven für die Erkennung von Gästen in der Wirt-Gast-Chemie und insbesondere zur Synthese von artifiziellen Rezeptoren und sogar Enzymmimetika. So wurden zum Beispiel im Jahr 2000 mehrere Tryptophan-Rezeptoren auf Basis von β -Cyclodextrin vorgestellt. Das β -Cyclodextrin wurde einmal über die primären Hydroxygruppen des engeren Randes mit 15-Krone-5 oder 18-Krone-6 funktionalisiert. Daneben wurden auch β -Cyclodextrin-Derivate synthetisiert, deren sekundärer Rand mit 15-Krone-5 oder 18-Krone-6 funktionalisiert wurde. Im Vergleich zu unfunktionalisierten β -Cyclodextrinen wurden für die am weiteren Rand funktionalisierten β -Cyclodextrine erhöhte Bindungskonstanten gemessen. Des Weiteren wies das System, welches mit 18-Krone-6 funktionalisiert war, höhere Bindungskonstanten auf als dasjenige, welches mit 15-Krone-5 funktionalisiert wurde. Diese Systeme sind ein gutes Beispiel für die Gastbindungseigenschaften der Cyclodextrine und die unterschiedlichen Eigenschaften der beiden Ränder (Abbildung 9). Hier wurde gezeigt, dass die Gastbindung bevorzugt über den weiteren sekundären Rand erfolgt^[31].

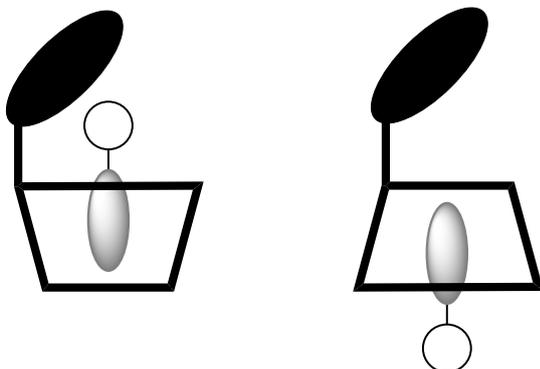


Abbildung 9: Schematischer Aufbau der Tryptophan-Rezeptoren. Kronenether (schwarz), Indol (grau) und Carbonsäure (weiß).

Das erste System auf Basis von Cyclodextrinen, welches zu Recht als artifizielles Enzym bezeichnet wird, wurde 1970 von der Gruppe um *Breslow* vorgestellt^[32]. In diesem System wurde die hydrophobe Erkennungseinheit des α -Cyclodextrins über den sekundären Rand mit einem metallorganischen Nickel-Komplex verbunden (Abbildung 10). Dieser Nickel-Komplex katalysiert die Hydrolyse von *p*-Nitrophenylacetat. Die hydrophobe Kavität des α -Cyclodextrins bindet zuerst die Nitrophenylgruppe und die Acetatgruppe des vororganisierten Gastes wird anschließend am katalytisch aktiven Zentrum hydrolysiert. Das Zusammenspiel dieser beiden Funktionalitäten führt zu einer Beschleunigung der Esterhydrolyse von *p*-Nitrophenylacetat um den Faktor 10^3 im Vergleich zur unkatalysierten Reaktion.

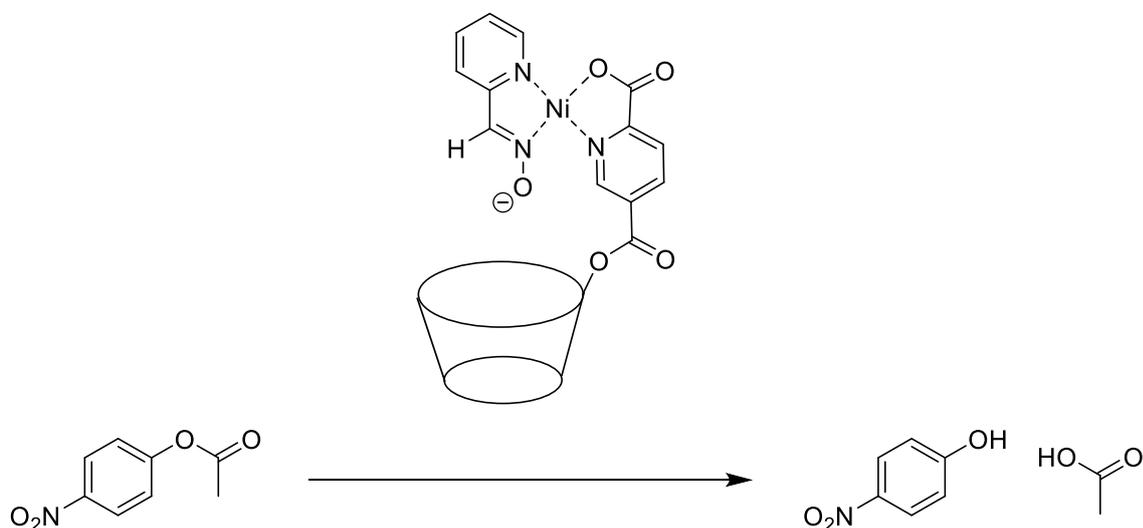


Abbildung 10: Esterhydrolyse des *p*-Nitrophenylacetats durch ein artifizielles Enzym^[32].

Eine weitere Entwicklung auf dem Feld der artifiziiellen Rezeptoren auf Cyclodextrinbasis war die Entwicklung von Rezeptoren, die sich den Multivalenzeffekt zunutze machen. Bei dem Multivalenzeffekt handelt es sich um ein Konzept, welches starke Überschneidungen mit dem 1952 von *Schwarzenbach* eingeführten Chelateffekt aufweist^[33]. Diese beiden Begriffe beschreiben die kooperative Wechselwirkung von miteinander verbundenen Bindungsmotiven in einem Gastbindungsvorgang. Dieser kooperative Effekt ist mit einer Erhöhung der Bindungskonstante verbunden. In der anorganischen Koordinationschemie wird dieses Phänomen als Chelateffekt bezeichnet. In der organischen und makromolekularen Chemie wird der Begriff Multivalenz verwendet. Wenn der Rezeptor und der Ligand über mehrere chemisch unterschiedliche Bindungsmotive verfügen, spricht man von Heteromultivalenz. Ein Beispiel für ein heteromultivalentes System ist das bereits besprochene artifizielle Enzym von *Breslow et al.* (Abbildung 10). Das Cyclodextrin dient hier

als Bindungsstelle für die hydrophobe Nitrophenylgruppe, während die Acetatgruppe an das katalytisch aktive Zentrum bindet. In einem homomultivalenten System sind die Bindungsstellen zwischen Rezeptor und Ligand chemisch identisch^[34]. Ein frühes Beispiel für einen homomultivalenten Rezeptor mit Cyclodextrinen als Bindungsstellen wurde 1989 von *Breslow* veröffentlicht (Abbildung 11). Dieses verbrückte Dimer aus 6-OH-funktionalisierten β -Cyclodextrinen, weist in Wasser mit einem Cyclopropen eine Bindungskonstante von 7.0×10^8 L/mol auf^[35]. Die Bindungskonstanten von einfachen β -Cyclodextrinkomplexen liegen meist in der Größenordnung von $< 10^4$ L/mol. Seitdem wurden viele weitere Cyclodextrindimere und Tetramere synthetisiert, die sich den Multivalenzeffekt zunutze machen^[36].

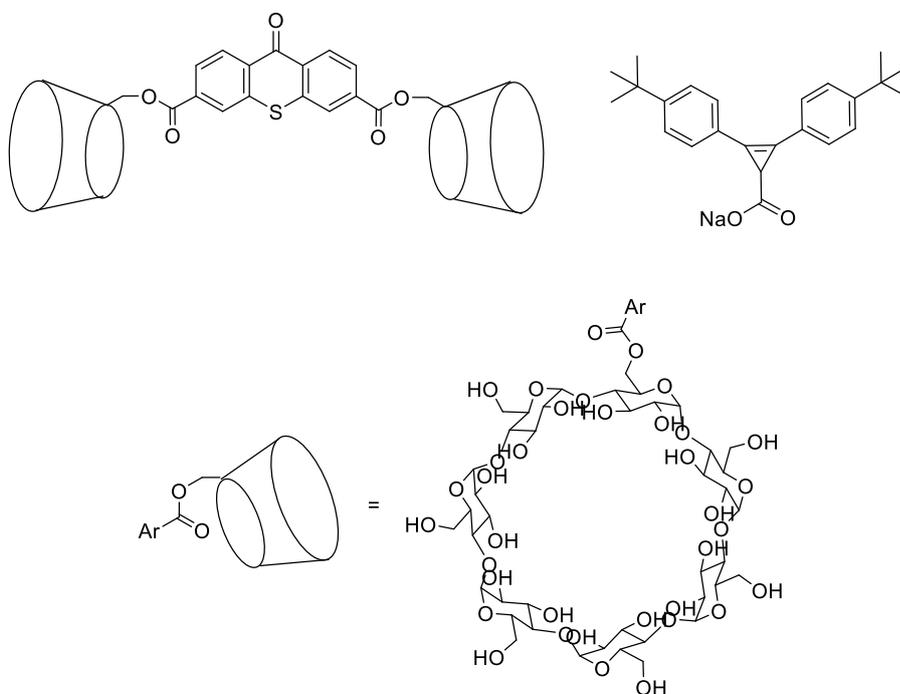


Abbildung 11: Breslows Cyclodextrindimer aus dem Jahr 1989^[35].

Wenn man sich die diversen Cyclodextrindimere in der Literatur ansieht, fällt auf, dass in der Regel darauf geachtet wird, nicht zu viel Syntheseaufwand am Cyclodextrin selbst zu betreiben. Dieser Sachverhalt ist auf die enormen Probleme zurückzuführen, die mit der selektiven Funktionalisierung von Cyclodextrinen verbunden sind. Das meistverwendete β -Cyclodextrin verfügt über 21 Hydroxyfunktionen. Diese Hydroxyfunktionen unterteilen sich in sieben primäre Alkohole in 6-Position und 14 sekundäre Alkohole in der 2- und 3-Position. Die primären Hydroxyfunktionen sind als Nukleophile am reaktivsten und eignen sich am

besten für eine selektive Funktionalisierung. Die sekundären Hydroxyfunktionen am weiteren Rand unterscheiden sich in ihrer Reaktivität dadurch, dass die Hydroxyfunktionen in 2-Position acider sind, als diejenigen in 3-Position^[37].

Die Mehrzahl der Cyclodextrindimere sind daher über den primären engeren Rand verbrückt. Der klassische Ansatz Cyclodextrine am primären Rand zu funktionalisieren besteht in der Tosylierung und anschließenden nukleophilen Substitution. Die bewährteste Methode zur Darstellung dieses β -Cyclodextrinderivats besteht darin, das unfunktionalierte β -Cyclodextrin mit einem Äquivalent Tosylchlorid in einer Natriumhydroxidlösung umzusetzen (Abbildung 12). Das Produkt kann durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser in guten Ausbeuten erhalten werden^[38].

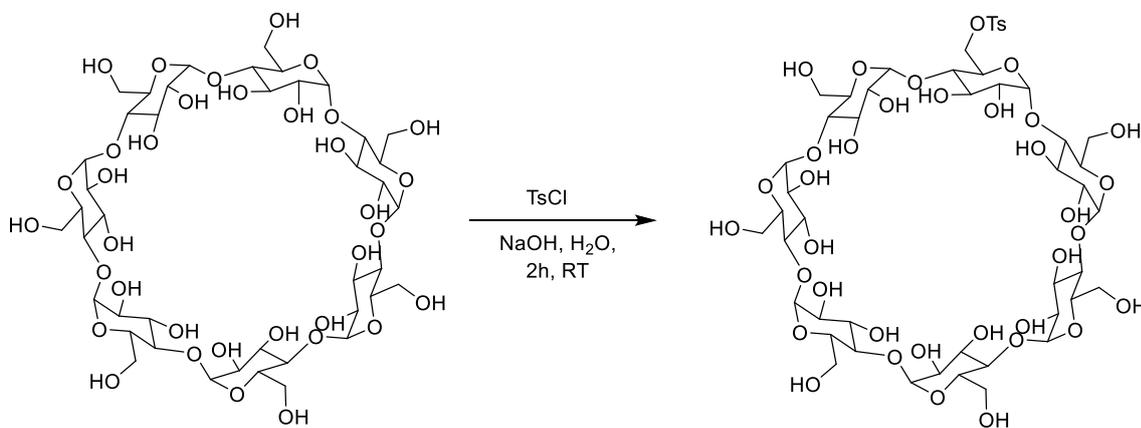


Abbildung 12: Tosylierung am primären Rand des β -Cyclodextrins.

Bei der anschließenden nukleophilen Substitution müssen Nucleophile verwendet werden, die selbst nur schwache Basen sind, weil sonst das 3,6-Anhydro-cyclodextrin als Produkt erhalten wird (Abbildung 13).

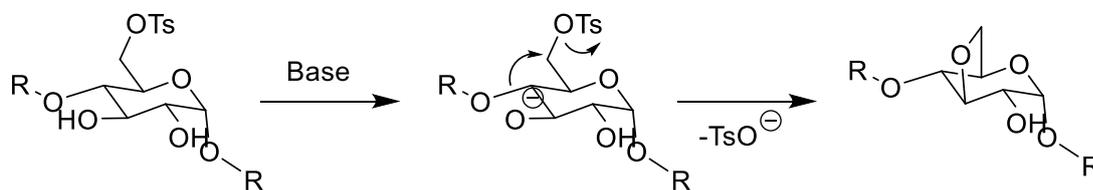


Abbildung 13: Bildung des 3,6-Anhydro-Derivats.

Über nukleophile Substitution mit Natriumazid und anschließender Reduktion sind aus dem Tosylat Amine zugänglich, die die Ausgangsverbindung für viele Rezeptorsysteme auf Basis von Cyclodextrinen sind^[39]. Daneben besteht noch die Möglichkeit, das β -Cyclodextrin durch Oxidation des Tosylats in die entsprechenden Aldehyde oder Carbonsäuren zu überführen^[38].

Obwohl es in der Literatur Berichte zur direkten Einführung von Sulfonylgruppen am sekundären Rand gibt, wird der primäre Rand in der Regel zuerst geschützt und anschließend am sekundären Rand tosyliert, um eine Funktionalisierung am sekundären Rand zu erreichen. Die direkte Einführung einer Tosylgruppe am sekundären Rand gelang *Ueno* und *Breslow* mit *m*-Nitrophenyltosylat in DMF. Der pH-Wert der Lösung wurde dabei durch Zugabe eines Carbonatpuffers eingestellt (Abbildung 14). Die Reaktion findet wahrscheinlich selektiv an der 2-Position des β -Cyclodextrins statt, weil das *m*-Nitrophenyltosylat zuerst einen Komplex mit dem Cyclodextrin bildet und anschließend die Tosylgruppe übertragen wird^[40].

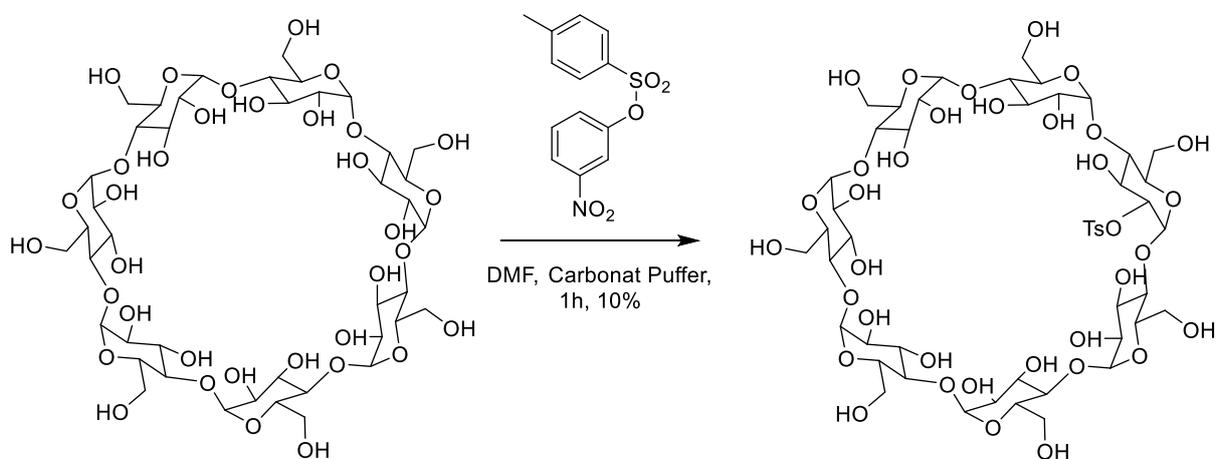


Abbildung 14: Einführung einer Tosylgruppe am sekundären Rand des unfunktionalisierten β -Cyclodextrins.

Ein anderer Ansatz zur direkten Einführung einer Tosylgruppe am sekundären Rand des Cyclodextrins macht sich die Tatsache zunutze, dass die Hydroxygruppe in 2-Position acider als diejenige in 6-Position ist. Dazu wird das unfunktionalisierte β -Cyclodextrin mit Natriumhydrid in DMF umgesetzt und anschließend Tosylchlorid zugegeben. *Rong* und *D'Souza* konnten auf diese Weise das einfach tosylierte Produkt mit einer Ausbeute von 70% erhalten. Es wurden aber auch zweifach und dreifach tosylierte Nebenprodukte erhalten^[41]. Diese beiden Methoden haben den entscheidenden Nachteil, dass die erhaltenen Produkte nur in sehr polaren Lösungsmitteln wie DMF und DMSO löslich sind. Deshalb hat sich die siebenfache TBDMS-Schützung am primären Rand des β -Cyclodextrins und anschließende Tosylierung am sekundären Rand als Methode der Wahl durchgesetzt, um eine einfache Funktionalisierung am sekundären Rand des Cyclodextrins zu realisieren^[42]. Auch hierbei werden mehrfache Tosylierungen beobachtet, jedoch lassen sich die Reaktionen und die Aufreinigungsschritte in üblichen organischen Lösungsmitteln durchführen (Abbildung 15).

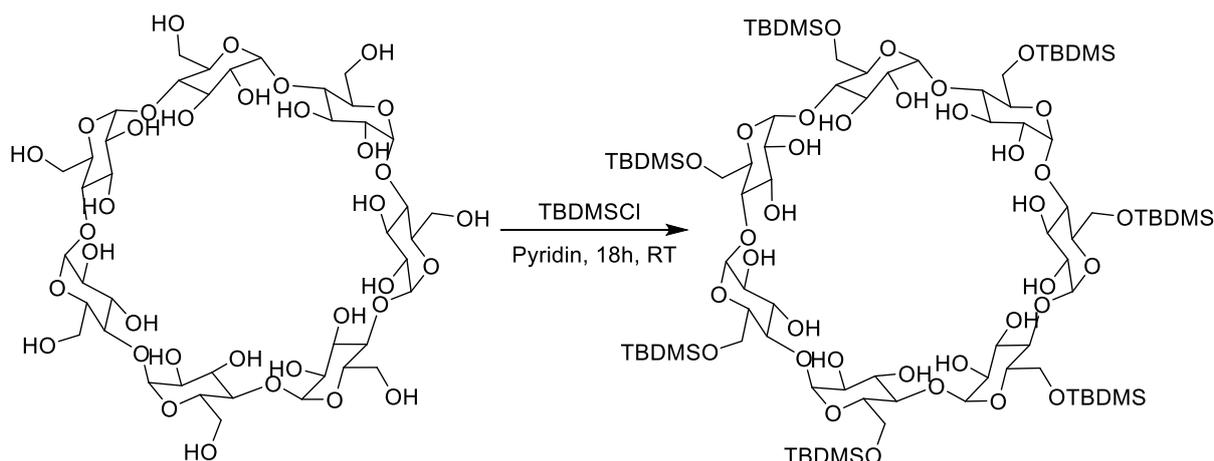


Abbildung 15: Selektive Silylierung am primären Rand des β -Cyclodextrins.

Das siebenfach in 6-Position TBDMS-geschützte β -Cyclodextrin ist auch die Ausgangsverbindung für die meisten selektiven per-Funktionalisierungen am weiteren Rand des β -Cyclodextrins. Unter basischen Bedingungen wird zunächst die acidere Hydroxygruppe in 2-Position deprotoniert. Im Anschluss kann diese Position mit entsprechenden Alkylhalogeniden zu Ethern umgesetzt werden^[43]. Die Ausbeuten dieser Reaktionen sind allerdings in der Regel relativ gering, weil mit zunehmendem Alkylierungsgrad der sterische Anspruch am sekundären Rand wächst (Abbildung 16).

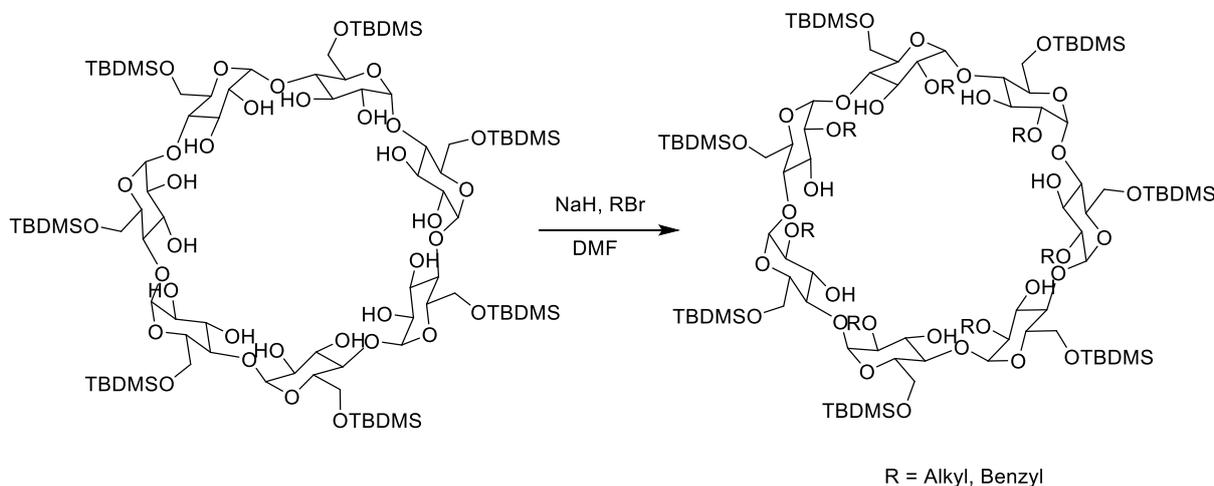


Abbildung 16: Per-Alkylierung des β -Cyclodextrins in 2-Position.

Dies ist natürlich nur ein kleiner Einblick in die Herausforderungen, die mit der Funktionalisierung von Cyclodextrinen verbunden sind. In den vergangenen Jahrzehnten sind diverse Reviews erschienen, die dem Thema gewidmet sind^{[37][44][45][36]}.

3. Motivation

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war das Design und die Synthese von neuen homomultivalenten β -Cyclodextrindimeren, die als Rezeptoren für neutrale Gastverbindungen dienen können. Die Verbrückung zwischen den β -Cyclodextrinen sollte über den sekundären Rand erfolgen, um Rezeptoren zu erhalten, die möglichst große Gastmoleküle binden können. Anschließend sollten durch Literaturrecherche potenzielle Gastverbindungen für die neuen Rezeptoren gefunden werden, die aufgrund ihrer Größe und Löslichkeit zu den Dimeren passen. Danach sollte das Bindungsverhalten der Rezeptoren mit den Gästen durch NMR-Titrations und isotherme Titrationskalorimetrie untersucht werden.

Zur Synthese der Cyclodextrindimere sollten drei verschiedene Verbrückungsmotive zwischen den beiden Cyclodextrineinheiten getestet werden. Dem ersten Verbrückungsmotiv lagen Arbeiten von *Ito et al.* aus dem Jahr 2016 zugrunde^[46]. Diese Gruppe hatte erstmals Cyclodextrindimere synthetisiert, die über sieben kovalente Linker miteinander verknüpft sind. Die Verbrückung der beiden Monomere erfolgte durch eine per-Funktionalisierung in 2-Position der β -Cyclodextrine. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wurde im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls der Versuch unternommen, eine kovalent verknüpfte Dimerkapsel zu synthetisieren. Der Syntheseplanung lag der Gedanke zugrunde, dass zwei komplementäre Kapselhälften synthetisiert werden, deren finale Verknüpfung über dynamische kovalente Bindungen erfolgt, um die Ausbeute des Dimers zu maximieren (Abbildung 17).

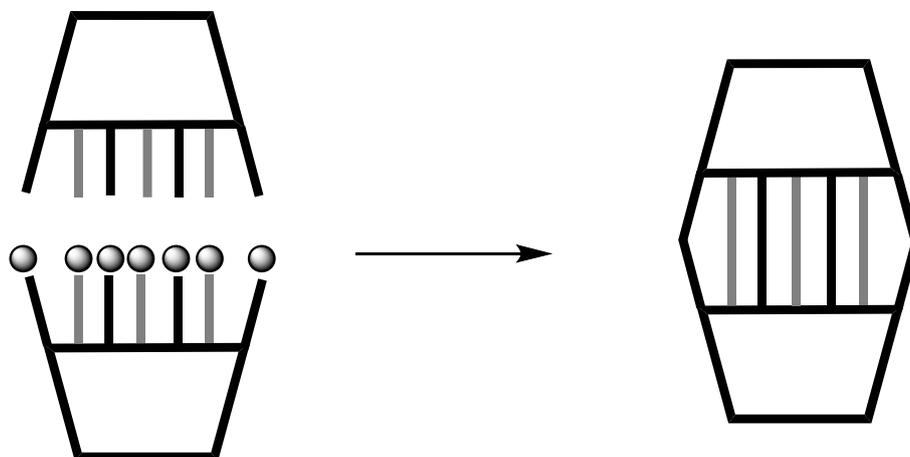


Abbildung 17: Schematische Darstellung der Dimersynthese über dynamische kovalente Bindungen.

Das zweite Verbrückungsmotiv, welches getestet wurde, basierte ebenfalls auf einer per-Funktionalisierung des β -Cyclodextrins in 2-Position. Im Gegensatz zum ersten Ansatz sollte der weitere Rand des β -Cyclodextrins aber mit Bindungsstellen für Metallkationen dekoriert werden. Dieser Ligand sollte, nach Zugabe geeigneter Übergangsmetallsalze, im Sinne eines *coordination driven self-assembly* Ansatzes eine nichtkovalent verknüpfte Dimerkapsel bilden (Abbildung 18).

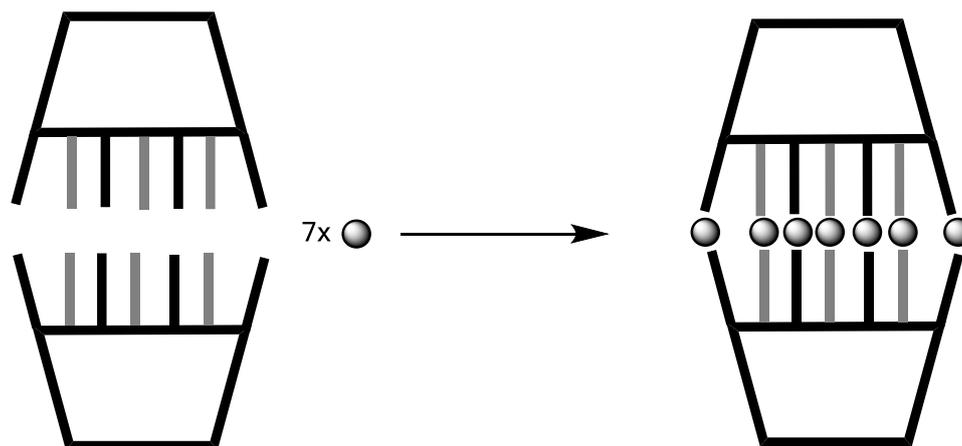


Abbildung 18: Schematische Darstellung der Dimersynthese über *coordination driven self-assembly*.

Zuletzt sollte noch eine Serie von β -Cyclodextrindimeren synthetisiert werden, deren Verknüpfung über eine einfache Verbrückung über den sekundären Rand erfolgt (Abbildung 19). Dies ist der klassische Ansatz zur Synthese von homomultivalenten Cyclodextrindimeren, die zu kooperativer Bindung von Gastmolekülen fähig sind^{[47][48][49]}. Um dieses Konzept zu verwirklichen, muss zunächst der sekundäre Rand des β -Cyclodextrins selektiv monofunktionalisiert werden. Anschließend werden die beiden Cyclodextrinmonomere über einen Linker miteinander verbrückt. Durch die Wahl eines geeigneten Linkers können in diesem Konzept Rezeptoren erhalten werden, die über eine zusätzlich Funktionalität verfügen.

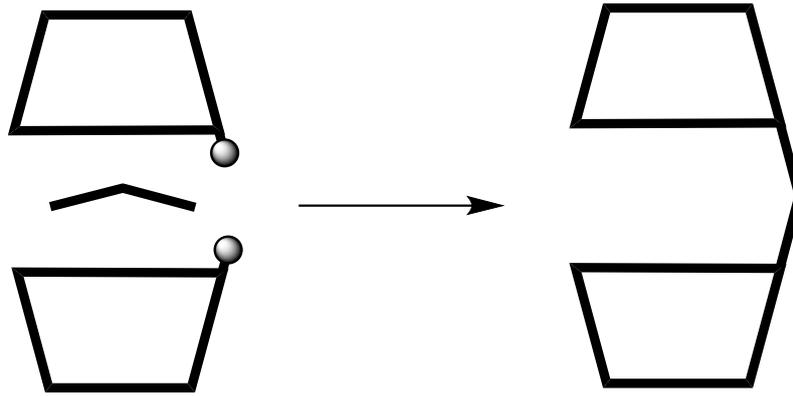


Abbildung 19: Schematische Darstellung der Dimersynthese über einen einfachen Linker.

4. Design einer dynamisch kovalent verbrückten Dimerkapsel

Im Laufe der Literaturrecherche zur selektiven Funktionalisierung am sekundären Rand von β -Cyclodextrinen fiel eine Veröffentlichung von *Ito et al.* aus dem Jahr 2016 auf^[46]. Die Gruppe berichtet von der erfolgreichen Synthese einer neuartigen Cyclodextrin-Dimerkapsel, bestehend aus zwei Einheiten Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin. Die beiden Hälften der Kapseln wurden über jeweils sieben Xylylen-Linker verbrückt. Dazu wurde das TBDMS-geschützte β -Cyclodextrin mit 3.5 Äquivalenten *meta*- oder *para*-Xylylendibromid in 1,4-Dioxan umgesetzt (Abbildung 20).

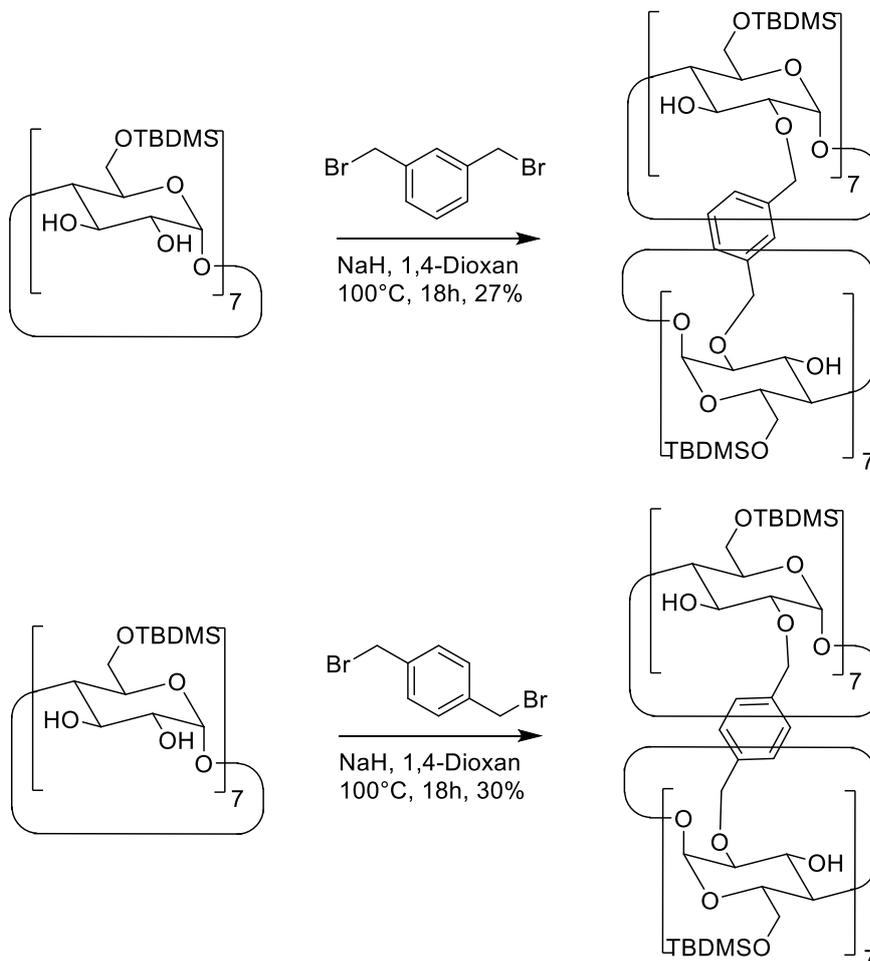


Abbildung 20: Synthese der beiden Dimerkapseln von *Ito et al.*

Diese beiden Synthesen scheinen mit Ausbeuten von 27% bzw. 30% nicht besonders beeindruckend zu sein. Allerdings werden in beiden Synthesen jeweils vierzehn neue kovalente Bindungen aufgebaut. Dies sind erstaunliche Reaktionen, die die außerordentlich starke Präorganisation der beiden β -Cyclodextrineinheiten verdeutlichen. Dies zeigt sich auch darin, dass es sich bei den nachgewiesenen Nebenprodukten nicht etwa um Polymere, sondern um fünffach und sechsfach alkylierte Kapseln handelt.

Die beiden Kapseln wurden auch auf ihre Gastbindungseigenschaften hin untersucht. Die über das *meta*-Xylylen verbrückte Kapsel weist in deuteriertem Cyclohexan eine Bindungskonstante von 71 L/mol zu Phenol, 52 L/mol zu Anilin und 16 L/mol zu Benzol auf. Die über das *para*-Xylylen verbrückte Kapsel weist im selben Lösungsmittel Bindungskonstanten von 17 L/mol zu Phenol und 9.8 L/mol zu Anilin auf.

2020 veröffentlichte die gleiche Gruppe einen Anschlussbericht zu ihrer vorangegangenen Arbeit^[50]. Darin wird die selektive Desilylierung einer der beiden Cyclodextrineinheiten mittels 21 Äquivalenten Tetramethylammoniumfluorid beschrieben (Abbildung 21).

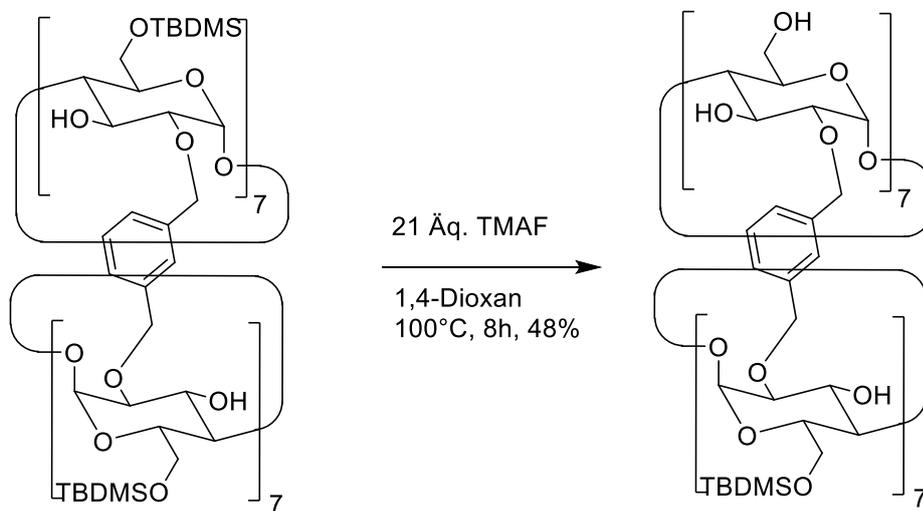


Abbildung 21: Selektive Entschützung der Dimerkapsel.

Diese Kapsel wurde nun auf ihre Gastbindungseigenschaften mit diversen Fettsäuremethylestern überprüft. Mit dem Myristinsäuremethylester, der über 14 Kohlenstoffatome verfügt, wurde bei einer ¹H-NMR-Bindungstitration in deuteriertem Methanol eine Bindungskonstante von 4.8×10^2 L/mol ermittelt. Die ermittelte Bindungskonstante mit Docosahexaensäuremethylester, welcher über 22 Kohlenstoffatome und sechs *cis*-Doppelbindungen verfügt, beträgt 1.2×10^5 L/mol. Generell wurde die Beobachtung gemacht, dass die Bindungskonstante mit der Kettenlänge und der Anzahl der Doppelbindungen im Fettsäureester steigt. Diese Beobachtung wurde auf die gleichzeitige Zunahme des solvophoben Effekts und der Van-der-Waals-Wechselwirkungen zurückgeführt.

Wenn die Synthese dieser Kapseln mit Ausbeuten von bis zu 30% gelingt und als Nebenprodukte hauptsächlich fünffach und sechsfach verbrückte Kapseln auftreten, stellt sich die Frage, ob die Synthese ähnlicher Kapseln über dynamische kovalente Wechselwirkungen möglich sein könnte. Beim Einsatz von dynamischen kovalenten Wechselwirkungen sollten Fehlordnungen der Kapselstruktur während der Synthese ausgeglichen und als Hauptprodukte C_7 -symmetrische Kapseln erhalten werden, weil diese das thermodynamische Minimum darstellen. Eine C_7 -symmetrische Kapsel sollte das thermodynamische Minimum darstellen, weil eine solche Symmetrie über die meisten Bindungen bei gleichzeitig maximaler Teilchenzahl verfügt. Deswegen wurde im Rahmen dieser Arbeit der Versuch unternommen, den sekundären Rand von β -Cyclodextrin siebenfach mit solchen Bindungsmotiven zu funktionalisieren. Als Ausgangsverbindung wurde dafür wieder das siebenfach TBDMS-geschützte β -Cyclodextrin verwendet.

Im Falle der einfachen Funktionalisierung am sekundären Rand tritt als Problem die Mehrfachfunktionalisierung auf. Das einfach funktionalisierte Produkt muss aufwendig durch Säulenchromatographie gereinigt werden. Bei der siebenfachen Funktionalisierung am sekundären Rand geht es darum die unterschiedliche Acidität der beiden Hydroxygruppen in Position 2 und 3 auszunutzen. Für eine Williamson Ethersynthese am sekundären Rand muss ein Elektrophil gefunden werden, das reaktiv genug ist, eine siebenfache Alkylierung an der 2-Position einzugehen, ohne die Position 3 zu alkylieren. Außerdem muss das Elektrophil eine einfache Möglichkeit der weiteren Funktionalisierung bieten. 2012 veröffentlichten *O'Mahony et al.* eine Synthese, die diesen Anforderungen entspricht^[51].

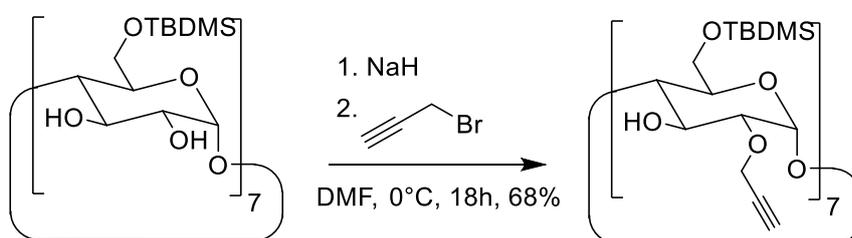


Abbildung 22: Einführung von sieben Propargylgruppen durch Williamson-Ethersynthese am sekundären Rand.

Durch Behandlung von Heptakis-(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin mit Natriumhydrid und neun Äquivalenten Propargylbromid in DMF konnten *O'Mahony et al.* die sekundären Hydroxygruppen in 2-Position des β -Cyclodextrins selektiv peralkylieren

(Abbildung 22). Die terminalen Alkine, mit welchen der sekundäre Rand nun dekoriert ist, bieten die Möglichkeit weiterer vielfältiger Funktionalisierungen z.B. über die Huisgen-Cycloaddition.

Die Verbrückung zwischen den beiden Kapselhälften sollte über eine reversible kovalente Bindungsbildung erfolgen. Es gibt eine kleine Gruppe von Reaktionen, die dieses Anforderungsprofil erfüllen und von Chemikern unter dem Begriff *dynamic covalent chemistry* (DCC) zusammengefasst werden. Diese Reaktionen haben die gemeinsame Eigenschaft, dass sie aufgrund ihres reversiblen Charakters, wie nichtkovalente Wechselwirkungen, zur Fehlerkorrektur fähig sind. Gleichzeitig haben Sie den Vorteil, dass stabile kovalente Wechselwirkungen aufgebaut werden, die robuster sind als supramolekulare Strukturen, welche nur über nichtkovalente Wechselwirkungen aufgebaut sind^[52].

Die dynamisch kovalente Chemie umfasst eine Reihe von Reaktionen. Ein Beispiel aus der Gruppe der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen bildenden Reaktionen ist die Olefin- oder Alkylsynthese über die Metathesereaktion (Abbildung 23). Bei diesen Reaktionen werden mit Hilfe von Übergangsmetall-Katalysatoren neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zwischen zwei sp²-hybridisierten Kohlenstoffatomen oder zwei sp-hybridisierten Kohlenstoffatomen aufgebaut. Diese Reaktion wird unter anderem für die Synthese von Polymeren und Makrozyklen eingesetzt^[53].

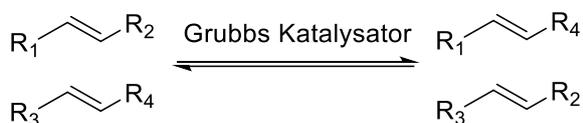


Abbildung 23: Olefinsynthese über die Metathesereaktion.

Ein Beispiel für eine dynamisch kovalente Reaktion aus der Gruppe der Heteroatom-Heteroatom-Bindungen bildenden Reaktionen ist die Synthese von Disulfid-Brücken. Disulfide werden durch die Oxidation von Thiolen synthetisiert. In Gegenwart von katalytischen Mengen Base sind über den Thiol-Disulfid Austausch unsymmetrische Disulfide zugänglich, die aus Thiolen und Disulfiden gebildet werden (Abbildung 24). Diese Reaktion ist eine der ältesten Reaktionen, die im Rahmen der dynamisch kovalenten Chemie verwendet

wird. Diese Reaktion spielt auch eine herausragende Rolle in der Biochemie, weil die Disulfid-Brücken zwischen Cysteinen eines der strukturgebenden Elemente von Proteinen sind^[54].

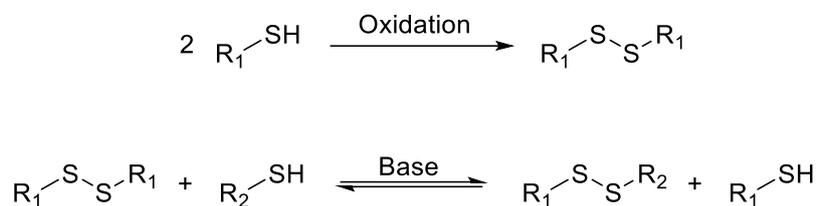


Abbildung 24: Disulfid-Synthese und Thiol-Disulfid Austausch.

Eine weitere Reaktion aus der Gruppe der Heteroatom-Heteroatom-Bindungen bildenden Reaktionen mit dynamisch kovalenten Eigenschaften ist die Synthese von Borsäureestern. Zum einen kann Borsäure mit geeigneten Alkoholen und Diolen klassische Ester bilden, die, wie auch andere Esterbindungen, über einen dynamischen Charakter verfügen (Abbildung 25). Außerdem sind Borsäuren in der Lage, durch Selbstkondensation sechsgliedrige Boroxine zu bilden, die zum Aufbau von großen makromolekularen Strukturen genutzt werden können^[55].

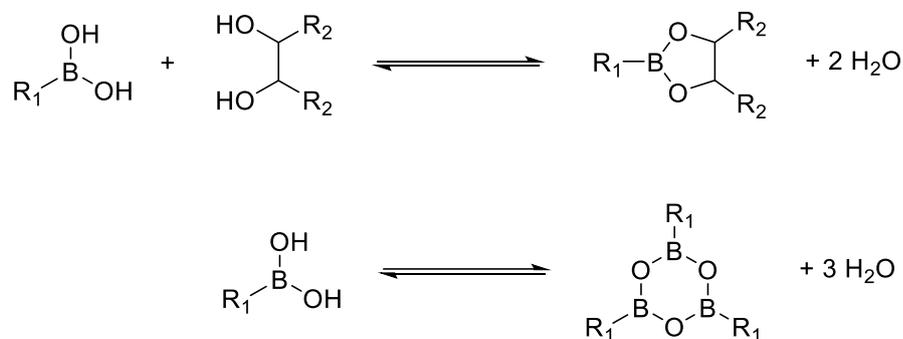


Abbildung 25: Synthese von Borsäureestern und Boroxinen.

Neben diesen beschriebenen Reaktionen hat noch eine Vielzahl weiterer Reaktionen Eingang in die dynamisch kovalente Chemie gefunden z.B. die Diels-Alder-Reaktion, die Aldol-Reaktion und die Acetal-Synthese^[52].

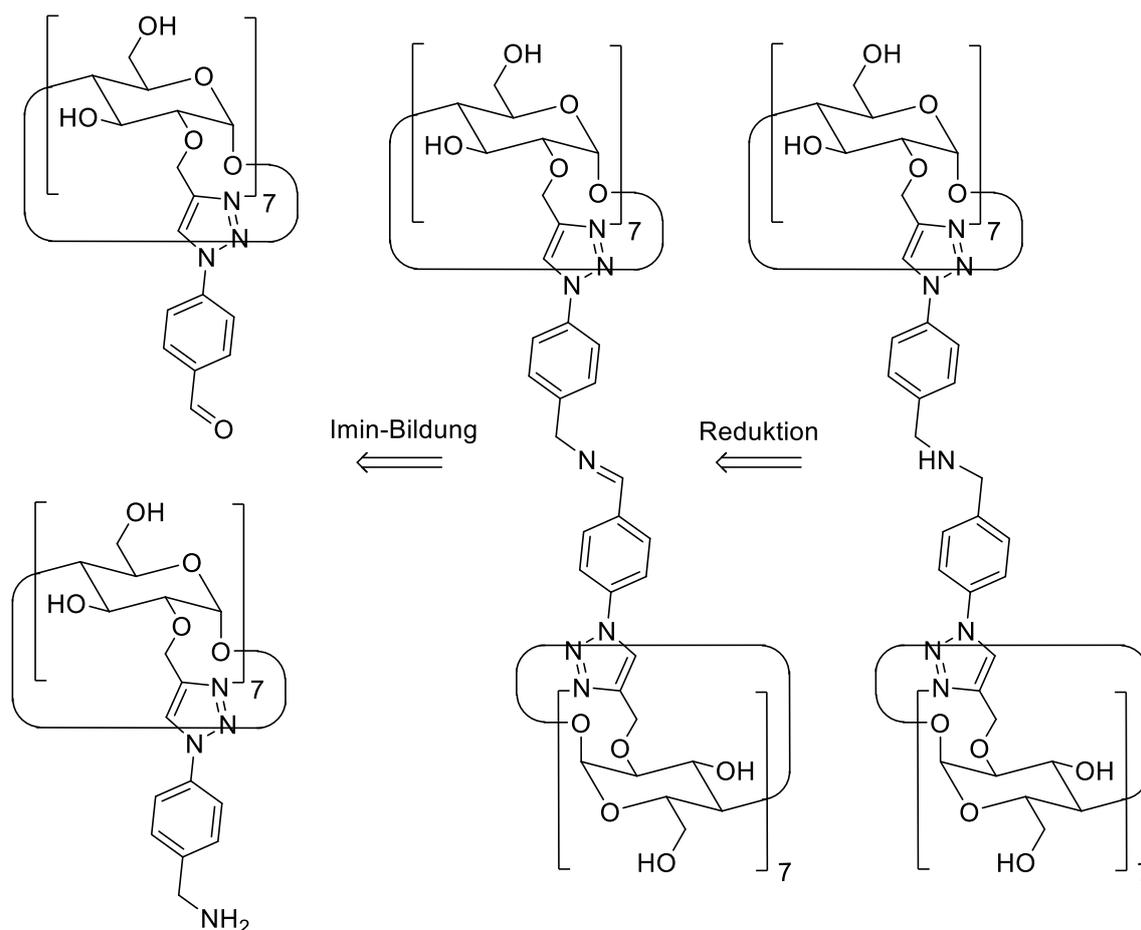


Abbildung 26: Ursprüngliches Design für eine über dynamische Imin-Bindungen verbrückte Cyclodextrin-Dimer Kapsel.

Für das Design der Cyclodextrin-Dimer Kapsel wurde als Verbrückungsmotiv die Imin-Bindung gewählt (Abbildung 26). Iminbindungen werden aus Aminen und Aldehyden aufgebaut. Diese Funktionen sind leicht zugänglich. Des Weiteren kann das thermodynamisch stabile Endprodukt durch Reduktion des Imins zum sekundären Amin fixiert werden^[56].

Mittels quantenchemischer Methoden wurde die angestrebte Iminkapselstruktur auf ihre theoretische Machbarkeit hin überprüft. Die optimierte Molekülstruktur ist in Abbildung 27 gezeigt. Die Rechnung wurde mit GFN2-xTB durchgeführt^[57]. Als Lösungsmittel wurde DMSO gewählt.

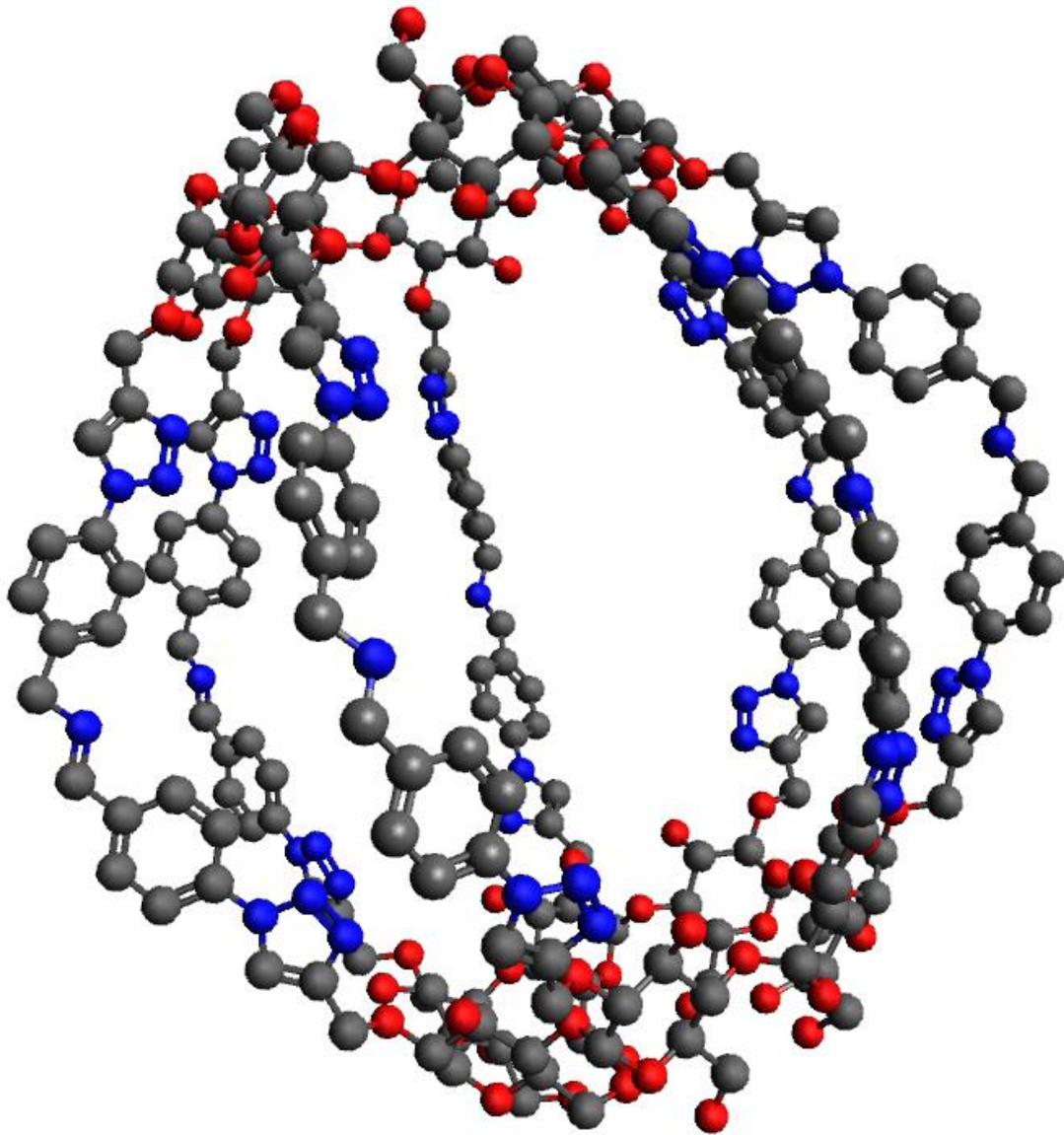


Abbildung 27: Optimierte Struktur der Iminkapsel.

4.1. Synthese der Iminkapselhälften

Die Synthese der beiden Kapselhälften ging aus von Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin. Dieses wurde nach der Methode von *O'Mahony et al.* mit Propargylbromid zum Heptakis(2-*O*-propargyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin umgesetzt. Das in 2-Position peralkylierte Produkt wurde im Anschluss entschützt, um das Heptakis(2-*O*-propargyl)- β -cyclodextrin zu erhalten. Dieses wurde nun mittels kupferkatalysierter Azid-Alkin-Cycloaddition mit dem Aldehyd bzw. dem Amin versehen (Abbildung 28).

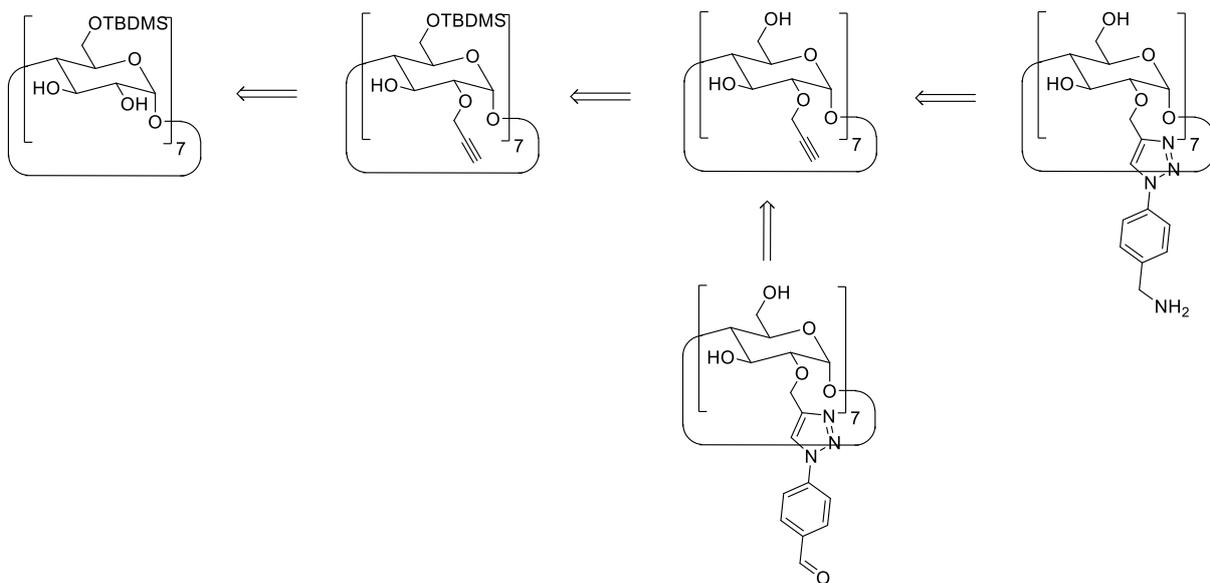


Abbildung 28: Retrosynthetische Betrachtung der Synthese der beiden Kapselhälften.

Die Synthese der beiden Azide, dem Aldehyd und dem Amin, ging jeweils von *p*-Toluidin aus und folgte einer divergenten Synthesestrategie. Zunächst wurde das Amin in ein Azid überführt, um das Azido-4-methylbenzol zu erhalten. Anschließend wurde die Methylgruppe des Azido-4-methylbenzol bromiert. Dadurch wurde 1-Azido-4-(brommethyl)benzol zugänglich. Dieses 1-Azido-4-(brommethyl)benzol wurde nun mit Wasser umgesetzt, um den 4-Azido-benzylalkohol zu erhalten. Dieses wurde nun durch Oxidation zum 4-Azido-benzaldehyd umgesetzt. Ebenfalls vom bromierten 1-Azido-4-(brommethyl)benzol ausgehend wurde das 4-Azidobenzylamin mit einer Gabriel-Synthese erhalten (Abbildung 29).

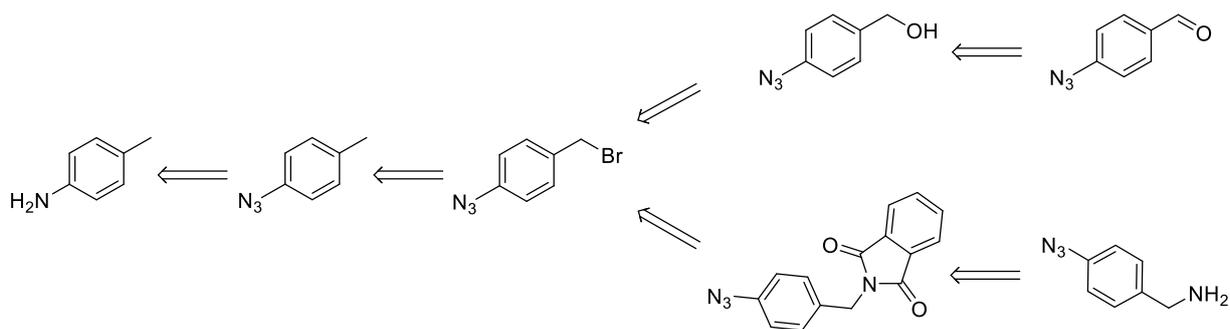


Abbildung 29: Retrosynthetische Betrachtung der Synthese des Amins und des Aldehyds.

Die Synthese der beiden Kapselhälften begann, der Vorschrift von *O'Mahony et al.* entsprechend, mit der regioselektiven Propargylierung des sekundären Randes des Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrins^[51]. Das Edukt wurde bei 0 °C mit 8.5 Äquivalenten Natriumhydrid und Propargylbromid umgesetzt (Abbildung 30). Das Produkt konnte allerdings nicht, wie in der Literatur beschrieben, säulenchromatographisch mit Cyclohexan/Ethylacetat im Verhältnis 3/1 gereinigt werden. Stattdessen gelang es, das Produkt durch Umkristallisieren aus Ethanol und Wasser im Verhältnis 3/1 als farblose Kristalle zu erhalten. Durch die Umstellung des Reinigungsverfahrens von Säulenchromatographie auf Umkristallisieren konnte die Darstellung dieser wichtigen Ausgangsverbindung erheblich vereinfacht werden und eine Skalierung hin zu größeren Ansätzen wurde ermöglicht. Das Heptakis(2-*O*-propargyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin wurde mit einer Ausbeute von 53% erhalten. Die Literaturausbeute beträgt 68%^[51].

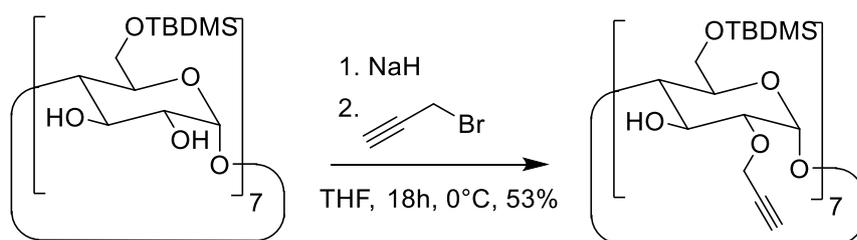


Abbildung 30: Synthese von Heptakis(2-*O*-propargyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin.

Anschließend wurde das TBDMS-geschützte Heptakis(2-*O*-propargyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin mit Ammoniumfluorid in Methanol über Nacht unter Rückfluss erhitzt, um die Schutzgruppen abzuspalten. Das Produkt Heptakis(2-*O*-propargyl)- β -cyclodextrin konnte in quantitativer Ausbeute als weißes Pulver erhalten werden (Abbildung 31).

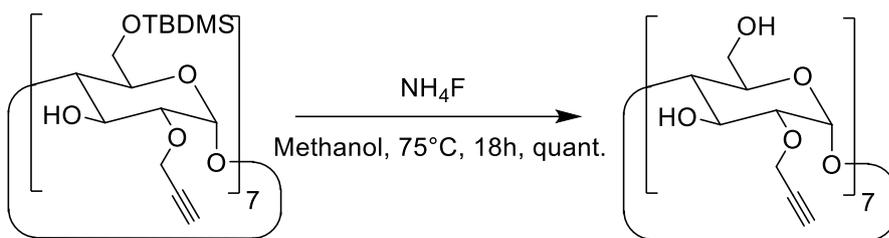


Abbildung 31: Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppen.

Die Synthese des Azido-4-methylbenzol aus *p*-Toluidin wurde nach einer Synthesevorschrift von *Kaushik* und *Sangwan* durchgeführt^[58]. Zuerst wurde das Amin einer Diazotierung unterzogen und das Diazoniumsalz anschließend mit Natriumazid behandelt (Abbildung 32). Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 96% isoliert werden. Die Literaturausbeute beträgt 94%^[58].

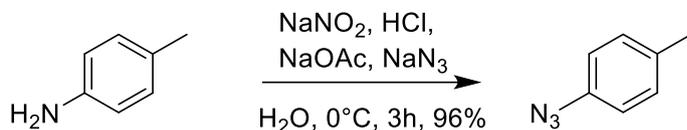


Abbildung 32: Synthese von Azido-4-methylbenzol.

Nach der erfolgreichen Synthese des Azido-4-methylbenzols wurde die Methylgruppe bromiert. Die Synthese von 1-Azido-4-(brommethyl)benzol wurde nach einer Vorschrift von *Gjonaj* und *Roelfes* durchgeführt. Dazu wurde das Azido-4-methylbenzol in Chloroform mit Azobis(isobutyronitril) und *N*-Bromsuccinimid versetzt. Die Reaktionslösung wurde für zwei Tage unter Lichtabschluss und unter Rückfluss erhitzt (Abbildung 33). Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 40/1) mit einer Ausbeute von 84% als bräunliches Öl erhalten. Die Literaturausbeute beträgt 69%^[59].

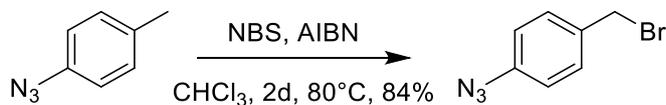


Abbildung 33: Synthese von 1-Azido-4-(brommethyl)benzol.

Anschließend wurde das 1-Azido-4-(brommethyl)benzol, einer Synthesevorschrift von *Wombacher* und *Jäschke* folgend, mit Phtalimid, Kaliumcarbonat und Tetrabutylammoniumiodid in Dimethylformamid versetzt. Die Reaktionslösung wurde für zwei Stunden auf 70°C erhitzt (Abbildung 34). Das Produkt 2-[(4-azidophenyl)methyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dion konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit

einer Ausbeute von 76% erhalten werden (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 3/1). Die Literaturausbeute beträgt 90%^[60].

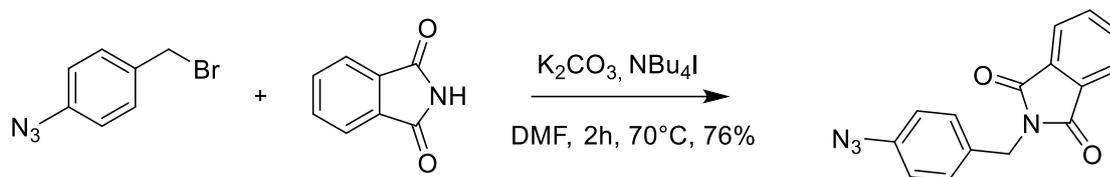


Abbildung 34: Synthese von 2-[(4-azidophenyl)methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dion.

Anschließend wurde das Phthalimid, einer Vorschrift von *Xing* und *Zhao* folgend, mit Hydrazin geöffnet, um das Hydrochlorid des 4-Azidobenzylamins zu erhalten^[61]. Dazu wurde das Edukt 2-[(4-azidophenyl)methyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dion in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Ethanol gelöst und anschließend mit 64%iger Hydrazinlösung versetzt (Abbildung 35). Das Produkt 4-Azidobenzylaminhydrochlorid konnte mit einer Ausbeute von 93% als gelblicher Feststoff erhalten werden.

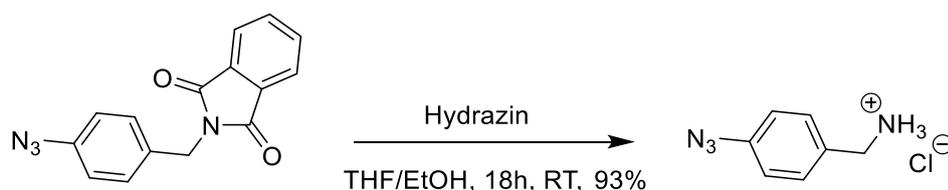


Abbildung 35: Synthese von 4-Azido-Benzolmethanaminhydrochlorid.

Bei dieser Synthesesequenz handelt es sich um die Gabriel-Synthese. Die Gabriel-Synthese wird zur Darstellung von primären Aminen aus Halogenalkanen genutzt, weil diese durch eine einfache nukleophile Substitution mit Ammoniak nicht so einfach zugänglich sind.

Aus dem 1-Azido-4-(brommethyl)benzol wurde ebenfalls der 4-Azido-benzylalkohol synthetisiert. Einer Synthesevorschrift von *Liu et al.* folgend wurde das 1-Azido-4-(brommethyl)benzol mit Natriumhydroxid in Wasser umgesetzt (Abbildung 36). Nach zwei Stunden Reaktionsdauer bei $40^\circ C$ wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 5/1). Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 74% isoliert werden. Die Literaturausbeute beträgt 50%^[62].

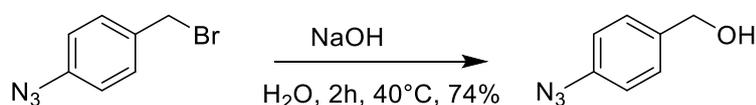


Abbildung 36: Synthese des 4-Azido-Benzylmethanols.

Anschließend wurde versucht, den erhaltenen Alkohol zu oxidieren, um 4-Azido-benzaldehyd zu erhalten. Dazu wurde zunächst eine Variante der Swern-Oxidation versucht (Abbildung 37). Bei dieser von *Saadati* und *Yousefi* stammenden Vorschrift wird das DMSO nicht wie in der Standardvariante der Swern-Oxidation mit Oxalylchlorid sondern mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid aktiviert^[63].

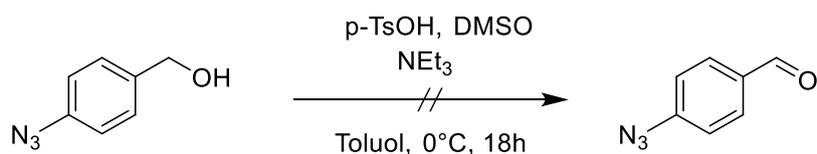


Abbildung 37: Versuchte Oxidation der benzylichen Hydroxygruppe.

Trotz mehrfacher Versuche konnte 4-Azido-benzaldehyd nach dieser Anweisung nicht isoliert werden. Anschließend wurde eine Oxidation der benzylichen Hydroxygruppe mittels Mangan(IV)oxid versucht (Abbildung 38). Einer Vorschrift von *Odell et al.* folgend wurde der 4-Azido-benzylalkohol in Dichlormethan mit 8 Äquivalenten aktiviertem Braunstein versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt^[64]. Bei mehrfachen Versuchen konnte keine Ausbeute isoliert werden, stattdessen wurde nur das Edukt wiedergewonnen. Einmal war die Reaktion relativ erfolgreich und es konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 3/1) eine Ausbeute von 20% isoliert werden. Verglichen mit der Literatursausbeute von 92% war dieses Experiment nicht als erfolgreich anzusehen und es wurde nach einer anderen Oxidationsmethode gesucht.

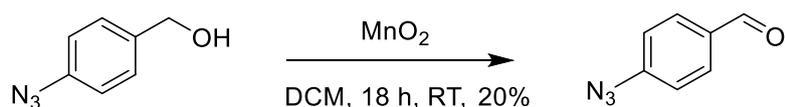


Abbildung 38: Oxidation der benzylichen Hydroxygruppe mit Mangan(IV)oxid.

Letztlich erfolgreich war die Oxidation mit dem Dess-Martin-Periodinan. Einer Vorschrift von *Zeng et al.*^[65] folgend wurde der 4-Azido-benzylalkohol in Chloroform mit 1.1 Äquivalenten Dess-Martin-Periodinan versetzt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt (Abbildung 39). Das Produkt 4-Azido-benzaldehyd wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 3/1) mit einer Ausbeute von 93% erhalten.

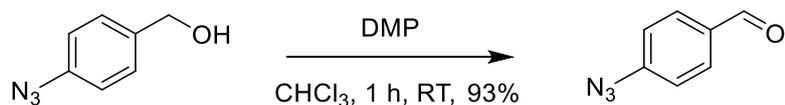


Abbildung 39: Oxidation des 4-Azido-Benzylmethanols mit Dess-Martin Periodinan.

Nach der erfolgreichen Synthese der beiden Azide, wurde versucht die beiden Hälften für die Kapsel zu synthetisieren. Dazu wurde das 4-Azido-benzylamin mit Heptakis(2-O-propargyl)- β -cyclodextrin umgesetzt. Für die kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition wurde auf die Reaktionsvorschrift von *O'Mahony et al.* zurückgegriffen^[51]. Die beiden Reaktanden wurden über Nacht mit Natriumascorbat und Kupfersulfat in Dimethylformamid gerührt. Das Produkt fiel als Feststoff aus (Abbildung 40). Unglücklicherweise war es nicht möglich, das Produkt wieder in Lösung zu überführen. Deswegen musste auf eine weitere Charakterisierung des Reaktionsproduktes verzichtet werden.

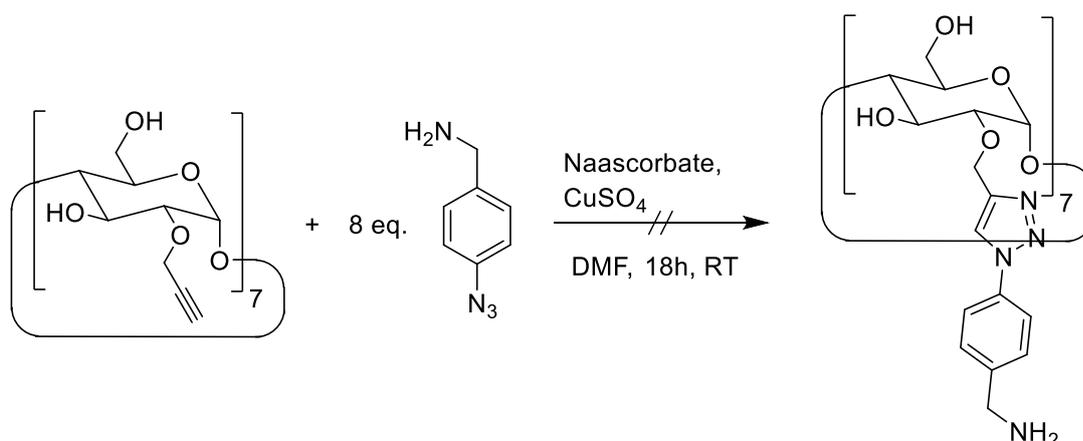


Abbildung 40: Versuchte Synthese der ersten Kapselhälfte.

Für die Synthese der zweiten Kapselhälfte wurde ebenfalls auf die Synthesevorschrift von *O'Mahony et al.* zurückgegriffen. Heptakis(2-O-propargyl)- β -cyclodextrin und 4-Azido-benzaldehyd wurden in Dimethylformamid mit Kupfersulfat und Natriumascorbat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (Abbildung 41). Das Produkt Heptakis(2-O-1-(4-benzaldehyd)-1H-1,2,3-triazol)- β -cyclodextrin wurde nach Ausfällen in Wasser mit einer Ausbeute von 99% als gelber Feststoff erhalten.

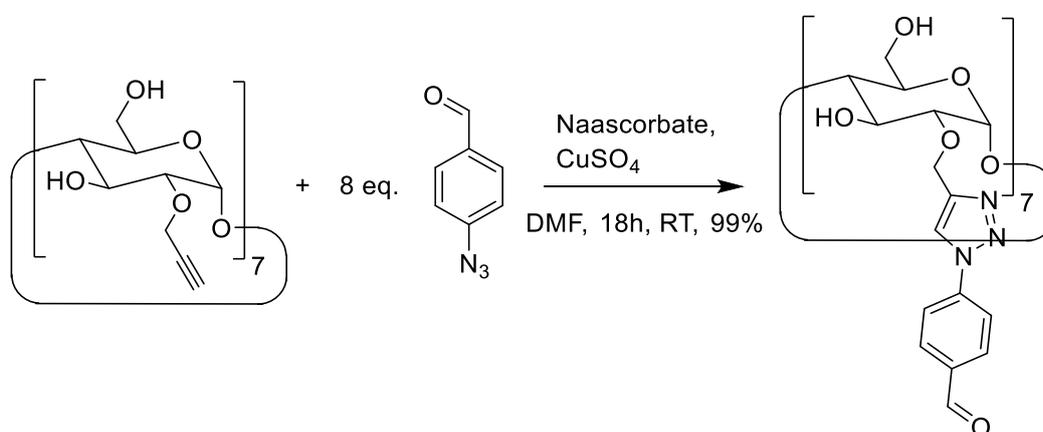


Abbildung 41: Synthese von Heptakis(2-O-1-(4-benzaldehyd)-1H-1,2,3-Triazole)- β -cyclodextrin.

Bei der verwendeten Reaktion handelt es sich um eine Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition, die eine Weiterentwicklung der klassischen Huisgen-Reaktion darstellt. Die klassische Huisgen-Reaktion zur Synthese von 1,2,3-Triazolen hat trotz ihrer hohen Triebkraft zwei entscheidende Nachteile. Zum einen müssen diese Reaktionen in der Regel bei erhöhten Temperaturen durchgeführt werden, weil die Aktivierungsbarriere relativ hoch ist. Zum anderen verläuft diese Reaktion nicht regioselektiv^[66]. Es werden meist zwei Regioisomere erhalten. Das 1,4- und 1,5-Regioisomer treten meistens in einem Verhältnis von etwa 1:1 auf (Abbildung 42).

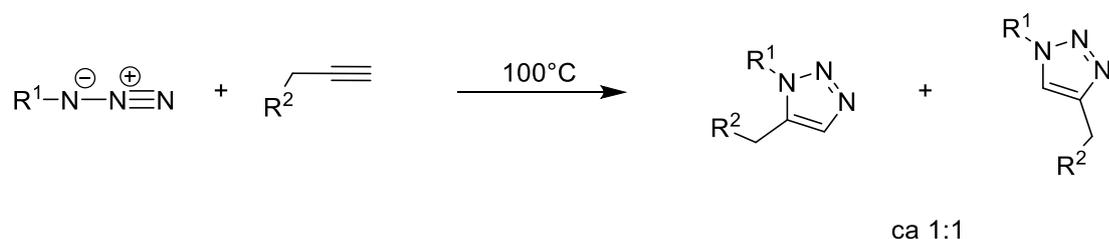


Abbildung 42: Klassische 1,3-dipolare Cycloaddition zur Synthese von 1,2,3-Triazolen.

Eine entscheidende Verbesserung dieser Reaktion veröffentlichte 2002 die *Sharpless*-Gruppe. Wenn die Reaktion unter Kupfer(I)-katalysierten Bedingungen stattfindet, läuft die Reaktion bei Raumtemperatur ab, und es wird exklusiv das 1,4-Regioisomer gebildet. Die Reaktion kann dann auch in diversen Lösungsmitteln einschließlich Wasser durchgeführt werden. Des Weiteren ist die Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) in einem weiten pH-Bereich (4-12) durchführbar. Die Reaktion hat eine im Vergleich zur unkatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition 10^7 - 10^8 fache Reaktionsgeschwindigkeit^[67].

Worrell et al. konnten 2013 zeigen, dass bei dieser außergewöhnlichen Reaktion zwei Äquivalente der katalytisch aktiven Spezies Kupfer(I) beteiligt sein müssen (Abbildung 43).

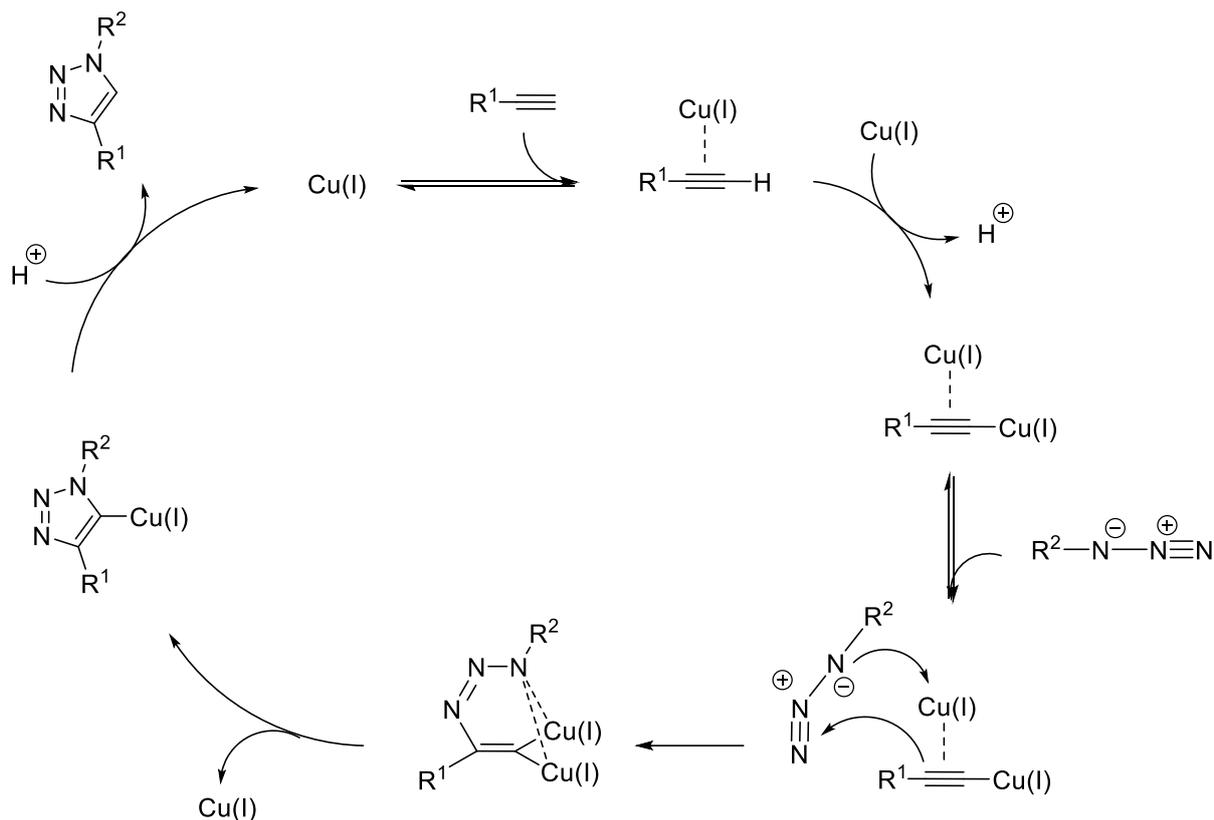


Abbildung 43: Reaktionsmechanismus der Kupfer-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC).

Das für die Reaktion benötigte Cu(I) wird meist *in-situ* aus Cu(II)SO₄ durch Reduktion mittels Natriumascorbat generiert. Im ersten Schritt des Katalysezyklus wird ein π-kordinierter Kupfer(I)-Acetylenkomplex gebildet. Das Acetylen ist nun für den Angriff eines weiteren Äquivalentes Kupfer(I) aktiviert und es wird ein δ-gebundenes Kupfer(I)acetylid gebildet, welches weiterhin über eine π-Bindung Kupfer(I) komplexiert. Dieser Komplex bildet nun mit dem Azid einen sechsgliedrigen Kupfer(I)-Metallacyclus. Unter Abgabe eines Kupfer(I)metalls reagiert dieser Komplex zum metallkoordinierten 1,2,3-Triazol-Kupfer(I)komplex. Dieser Komplex gibt durch Protolyse das 1,4-Regioisomer des 1,2,3-Triazols frei^[68].

Aufgrund der Unlöslichkeit der aminsubstituierten Kapselhälfte, konnte der letzte Schritt zur Synthese einer Imin-verbrückten Cyclodextrindimerkapsel leider nicht durchgeführt werden, so dass der Versuch, eine kovalent verbrückte Dimerkapsel zu synthetisieren, leider aufgegeben werden musste und stattdessen nach neuen Verbrückungsmotiven gesucht wurde.

5. Design einer Pyridin-dekorierten Dimerkapsel

Nachdem der Versuch der Synthese einer Imin-verbrückten Cyclodextrindimerkapsel aufgegeben werden musste, verschob sich der Fokus auf nicht-kovalente Wechselwirkungen, um eine Cyclodextrindimerkapsel zu realisieren. Die Wechselwirkungen müssen in diesem Fall stark genug sein, um die Kapsel zusammenzuhalten. Gleichzeitig muss die gewählte Wechselwirkung kinetisch labil genug sein, um eine reversible Bindungsbildung zu ermöglichen. Ohne die nötige Reversibilität könnten bei der Synthese kinetische Nebenprodukte auftreten.

Diese Anforderungen werden von Wechselwirkungen zwischen diversen Übergangsmetallen und Pyridinliganden erfüllt. Dieses Konzept, welches als „*Coordination-driven self-assembly*“ bekannt ist, macht sich die starken und geometrisch klar voraussagbaren Bindungen in Übergangsmetallkomplexen zu Nutze, um zwei- und dreidimensionale supramolekulare Strukturen auszubilden. Die Struktur dieser Supramoleküle ist in diesem Ansatz in der Geometrie der verwendeten Liganden und der Art der verwendeten Übergangsmetallkomplexe codiert. Die Bindungsenergien von Übergangsmetall-Ligand-Bindungen nehmen mit einem Wert von 15-50 kcal/mol eine Mittelstellung zwischen den kovalenten Bindungen (ca. 60-120 kcal/mol) und den schwachen Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken-, π - π -, und Van-der-Waals-Wechselwirkungen (ca. 0.5-10 kcal/mol) ein. Diese Eigenschaften machen Übergangsmetall-Ligand Bindungen sowohl stark als auch reversibel. Diese Reversibilität ermöglicht es kinetischen Nebenprodukten und Reaktionsintermediaten, wieder zu den Ausgangsverbindungen, den Liganden und Übergangsmetallkomplexen, zurück zu reagieren und den Weg zum thermodynamischen Produkt zu finden. Mit diesem Konzept konnte in den vergangenen 30 Jahren eine erstaunliche Anzahl und Bandbreite von supramolekularen Systemen realisiert werden^[69].

Ein frühes Beispiel für die erstaunlichen Möglichkeiten, die der *coordination driven self-assembly* Ansatz bietet, ist ein System, welches 1994 von *Stang* und *Cao* veröffentlicht wurde. [1,3-Bis(diphenylphosphino)propan]palladium(II)triflat wurde bei Raumtemperatur mit 4,4'-Bipyridin in Dichlormethan umgesetzt (Abbildung 44). Es wird ein kationischer Komplex bestehend aus jeweils vier Äquivalenten der Untereinheiten gebildet^[70].

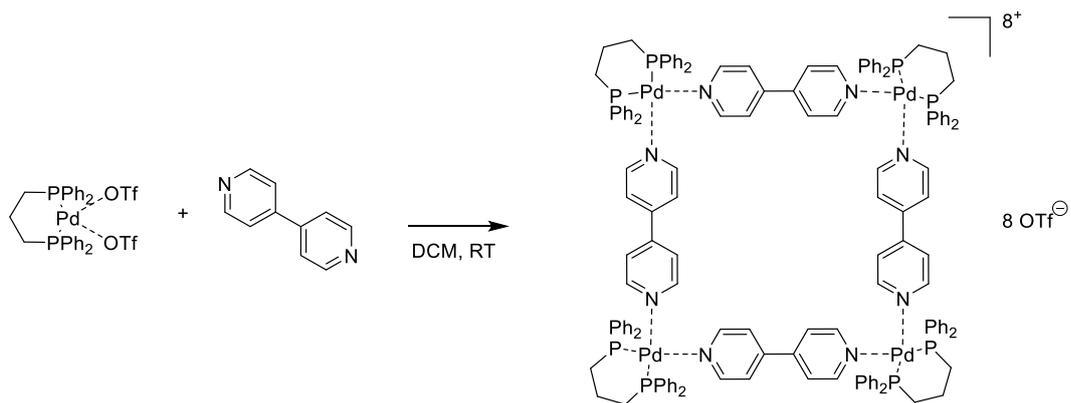


Abbildung 44: Synthese von *Stangs* und *Caos Box*.

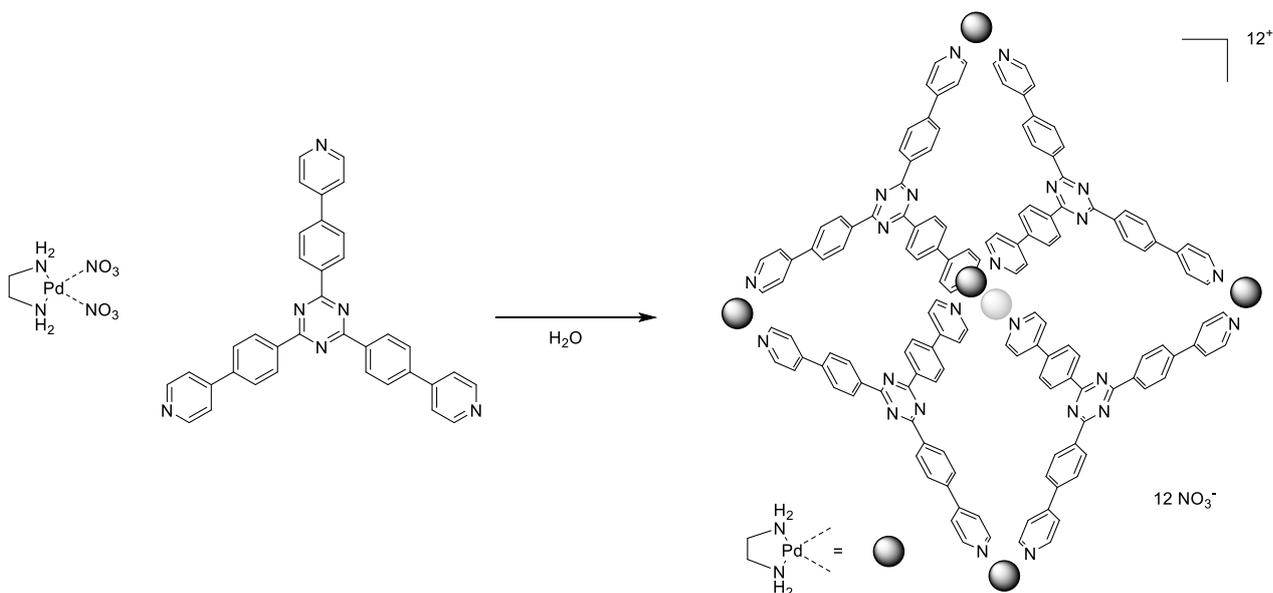


Abbildung 45: Selbstorganisation von *Fujitas* molekularen Containern.

Ein Beispiel für eine dreidimensionale Struktur, die nach dem *coordination driven self-assembly* Ansatz zugänglich ist, lieferte 1995 die Gruppe um *Fujita*. Es wurde ein kationischer Komplex aus sechs Äquivalenten (Ethylendiamin)palladium(II)nitrat und vier Äquivalenten eines dreizähligen Pyridin-Liganden gebildet (Abbildung 45). Die Struktur des Komplexes ist hier in den Geometrien der Ausgangsverbindungen codiert. Die Bindungsstellen im Liganden stehen in einem Winkel von 120° zueinander. Das Palladiumsalz trägt bereits einen zweizähligen Ethylendiaminliganden, der die Pyridinliganden zu einem Bindungswinkel von etwa 90° zwingt. Dadurch wird ein diskreter kationischer M_6L_4 -Komplex gebildet^[71].

Die Ausbildung von kleinen diskreten Aggregaten ist im Vergleich zur Ausbildung von großen Polymeren begünstigt, weil sich dadurch die Gesamtanzahl der in Lösung befindlichen Teilchen weniger stark verringert und gleichzeitig die maximale Anzahl von Ligand-Metall-Bindungen gebildet werden kann. Dies ist ein gutes Beispiel für die thermodynamische Reaktionsführung, wie sie beim *coordination driven self-assembly* Ansatz die Regel ist. Ein kleines Aggregat wird gegenüber einem großen Polymer aus thermodynamischen Gründen bevorzugt. Wird die Konzentration, der in Lösung befindlichen Komponenten, erhöht, werden irgendwann bevorzugt Polymere gebildet, weil die maximale Teilchenzahl nicht mehr der ausschlaggebende Faktor ist. Stattdessen stellt ein Polymer den entropisch günstigsten Zustand dar, weil es über eine höhere Flexibilität verfügt als die diskreten Aggregate. Dass die Polymere nicht mehr über die maximale Anzahl von möglichen Bindungen verfügen, fällt bei erhöhten Konzentrationen nicht mehr ins Gewicht.

Diesen Vorbildern folgend, sollte im Rahmen dieser Arbeit der sekundäre Rand des β -Cyclodextrins mit sieben Pyridinsubstituenten dekoriert werden und die Verbrückung zweier solcher Liganden mit einem vorkoordinierten cis-Palladium(II)salz umgesetzt werden. Als Ausgangsverbindung für diese Synthesesequenz wurde wieder das Heptakis(2-*O*-propargyl)- β -cyclodextrin gewählt, welches in einer kupferkatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition mit 4-Azido-Pyridin umgesetzt werden sollte. Im Anschluss sollte der erhaltene Ligand mit [1,3-Bis(diphenylphosphino)propan]palladium(II)triflat umgesetzt werden, um die gewünschte Kapsel zu erhalten (Abbildung 46).

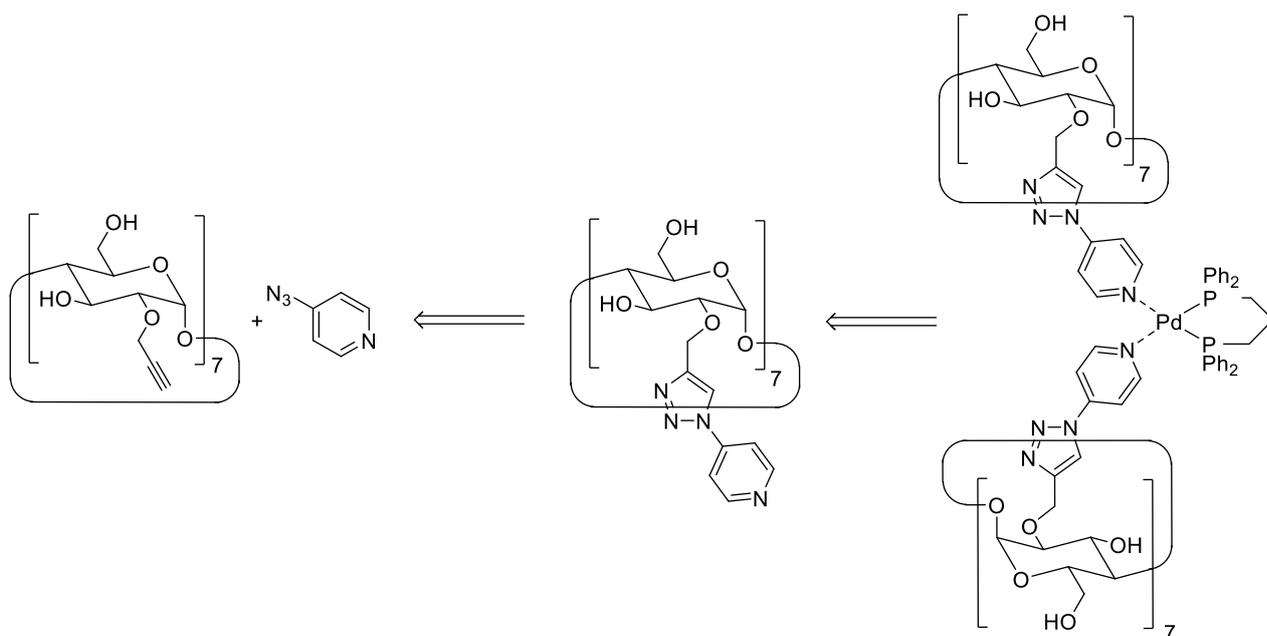


Abbildung 46: Retrosynthetische Betrachtung der Kapselsynthese.

Mittels quantenchemischer Methoden wurde die angestrebte nicht kovalent verbrückte Kapsel auf ihre theoretische Machbarkeit hin überprüft. Die optimierte Molekülstruktur ist in Abbildung 47 gezeigt. Die Rechnung wurde mit GFN2-xTB durchgeführt^[57]. Als Lösungsmittel wurde H₂O gewählt.

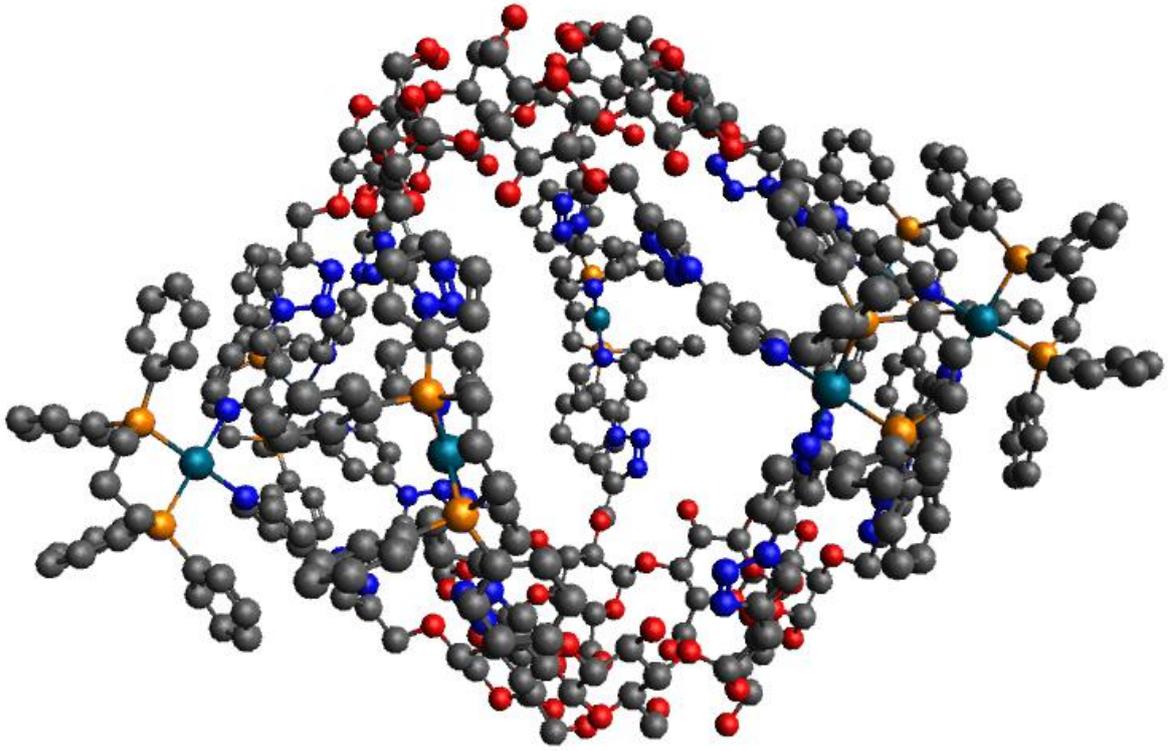


Abbildung 47: Optimierte Struktur der nicht kovalent verbrückten Kapsel.

5.1. Synthese des Pyridin-dekorierten Cyclodextrinderivats

Für die Synthese des Pyridin-dekorierten Cyclodextrinderivats wurde zunächst das 4-Azidopyridin benötigt. Als erstes wurde versucht das 4-Azidopyridin nach einer Vorschrift von *Necardo et al.* zu synthetisieren^[72]. Dazu wurde das 4-Aminopyridin diazotiert und im Anschluss mit Natriumazid umgesetzt (Abbildung 48). Das Produkt 4-Azidopyridin wurde nach dieser Methode nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 2/1) lediglich mit einer Ausbeute von 23% erhalten. Die Literatursausbeute beträgt 85%.

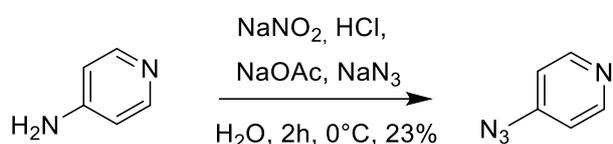


Abbildung 48: Synthese des 4-Azidopyridins aus dem 4-Aminopyridin.

Aufgrund der geringen Ausbeute bei Verwendung der Vorschrift von *Necardo et al.* wurde auf eine andere Vorschrift von *Sebest et al.* zurückgegriffen, die das 4-Azidopyridin aus dem Hydrochlorid des 4-Chlorpyridins mittels nukleophiler aromatischer Substitution synthetisiert hatten^[73]. Das 4-Chlorpyridinhydrochlorid wurde in Wasser gelöst und mit Natriumazid versetzt (Abbildung 49). Die Reaktionsmischung wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 2/1) als rötliches Öl mit einer Ausbeute von 65% erhalten werden. Die Literatursausbeute beträgt 75%.

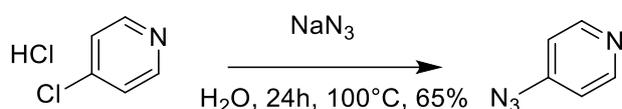


Abbildung 49: Synthese von 4-Azidopyridin aus 4-Chloropyridinhydrochlorid.

Nach der erfolgreichen Synthese von 4-Azidopyridin wurde die kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition in Angriff genommen, um aus dem Azid und dem Heptakis(2-*O*-propargyl)- β -cyclodextrin den Liganden Heptakis(2-*O*-1-(4-pyridinyl)-1*H*-1,2,3-triazol)- β -cyclodextrin zu synthetisieren. Dazu wurde Heptakis(2-*O*-propargyl)- β -cyclodextrin in Dimethylformamid gelöst, mit 21 Äquivalenten des Azids, Kupfersulfat und Natriumascorbat versetzt und anschließend für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Abbildung 50).

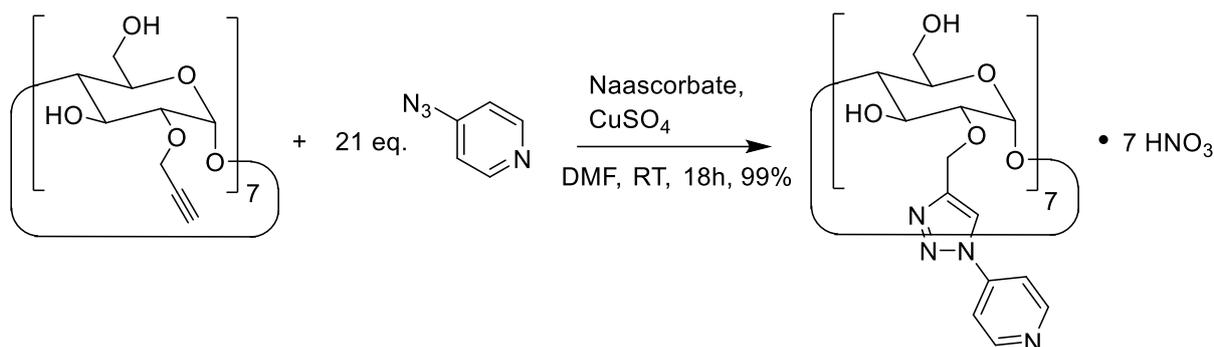


Abbildung 50: Synthese des Heptakis(2-O-1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol)- β -cyclodextrinhydratnitrats.

Das Produkt wurde durch Ausfällen in Wasser als gelber, unlöslicher Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten. Unglücklicherweise konnte kein gängiges Lösungsmittel gefunden werden, um das Produkt wieder in Lösung zu bekommen. Die einzigen Ausnahmen bilden hierbei verdünnte Mineralsäuren wie Salzsäure und Salpetersäure. So konnten letztendlich nur analytische Daten für die Mineralsäuresalze des Liganden erhalten werden.

Für das Hydrochlorid des Liganden wurden im ESI-Massenspektrum zwei charakteristische Peaks gefunden. Der erste taucht bei $m/z = 1121.9009$ auf, was dem zweifach protonierten Liganden entspricht. Der zweite Peak erscheint bei $m/z = 2241.7918$, dieser Peak entspricht dem einfach geladenen Liganden. Das Salpetersäuresalz des Liganden verursacht im ESI-Massenspektrum ebenfalls zwei charakteristische Signale. Das erste taucht bei $m/z = 1121.9008$ auf und ist auf den zweifach protonierten Liganden zurückzuführen. Der zweite Peak taucht bei $m/z = 1143.3791$ auf und entspricht dem Liganden mit zwei Natriumkationen. Ein Vergleich der beiden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden Verbindungen zeigt einen erstaunlichen Unterschied. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Heptakis(2-O-1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol)- β -cyclodextrinheptahydrochlorids sind im aromatischen Bereich bei 9.03 ppm und 8.60 ppm die Signale der Pyridinwasserstoffatome deutlich zu erkennen. Außerdem ist ein Signal für das Wasserstoffatom des Triazols zu erkennen. Ein Blick auf den aliphatischen Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums zeigt, dass das Cyclodextrinderivat nicht symmetrisch ist (Abbildung 51).

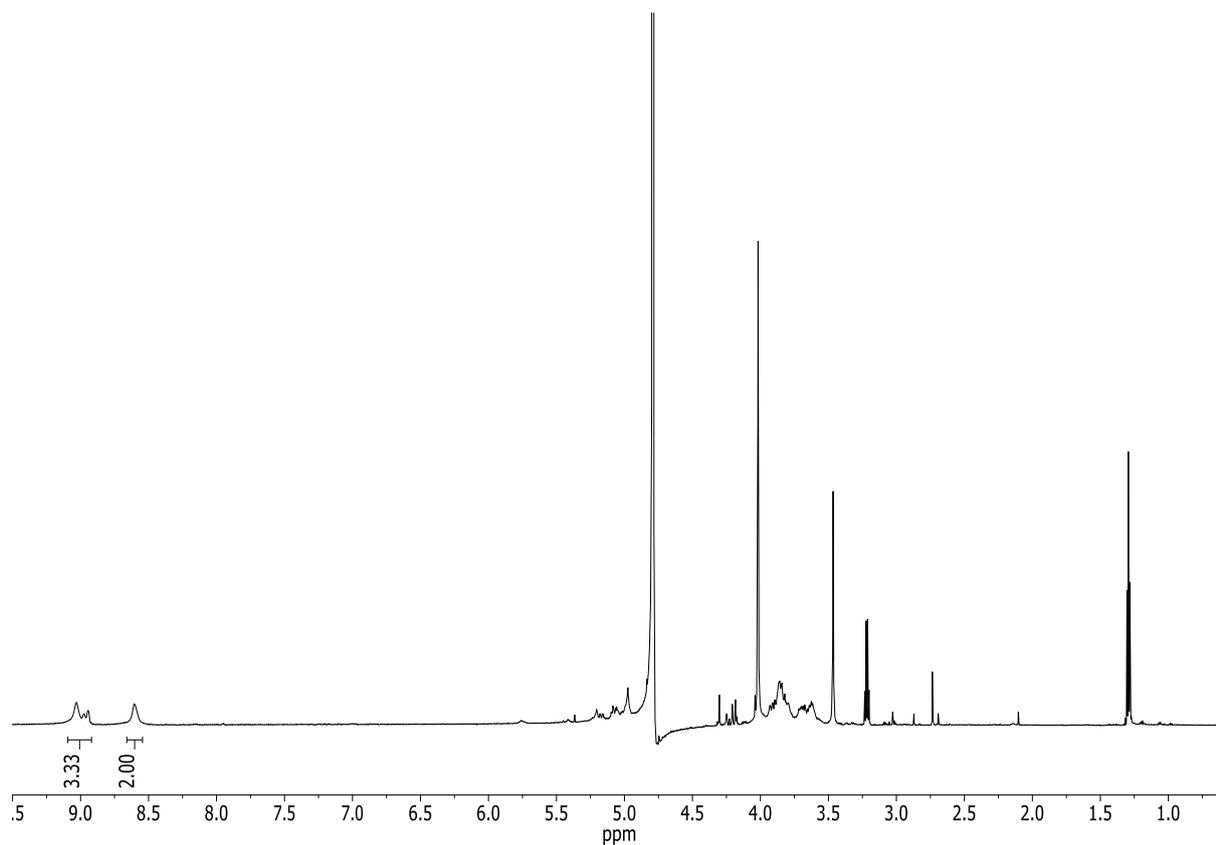


Abbildung 51: ^1H -NMR-Spektrum des Hydrochlorids des Liganden in D_2O .

Im ^1H -NMR-Spektrum des Hydronitrats des Liganden sind ebenfalls bei 9.01 ppm und 8.55 ppm die Pyridinsignale des Cyclodextrinderivates zu erkennen. Des Weiteren ist bei 8.91 ppm ein Signal für das Wasserstoffatom des Triazols zu erkennen. Im aliphatischen Bereich des Spektrums finden sich diskrete Signale, wie sie für ein C_7 -symmetrisches Cyclodextrinderivat erwartet werden (Abbildung 52).

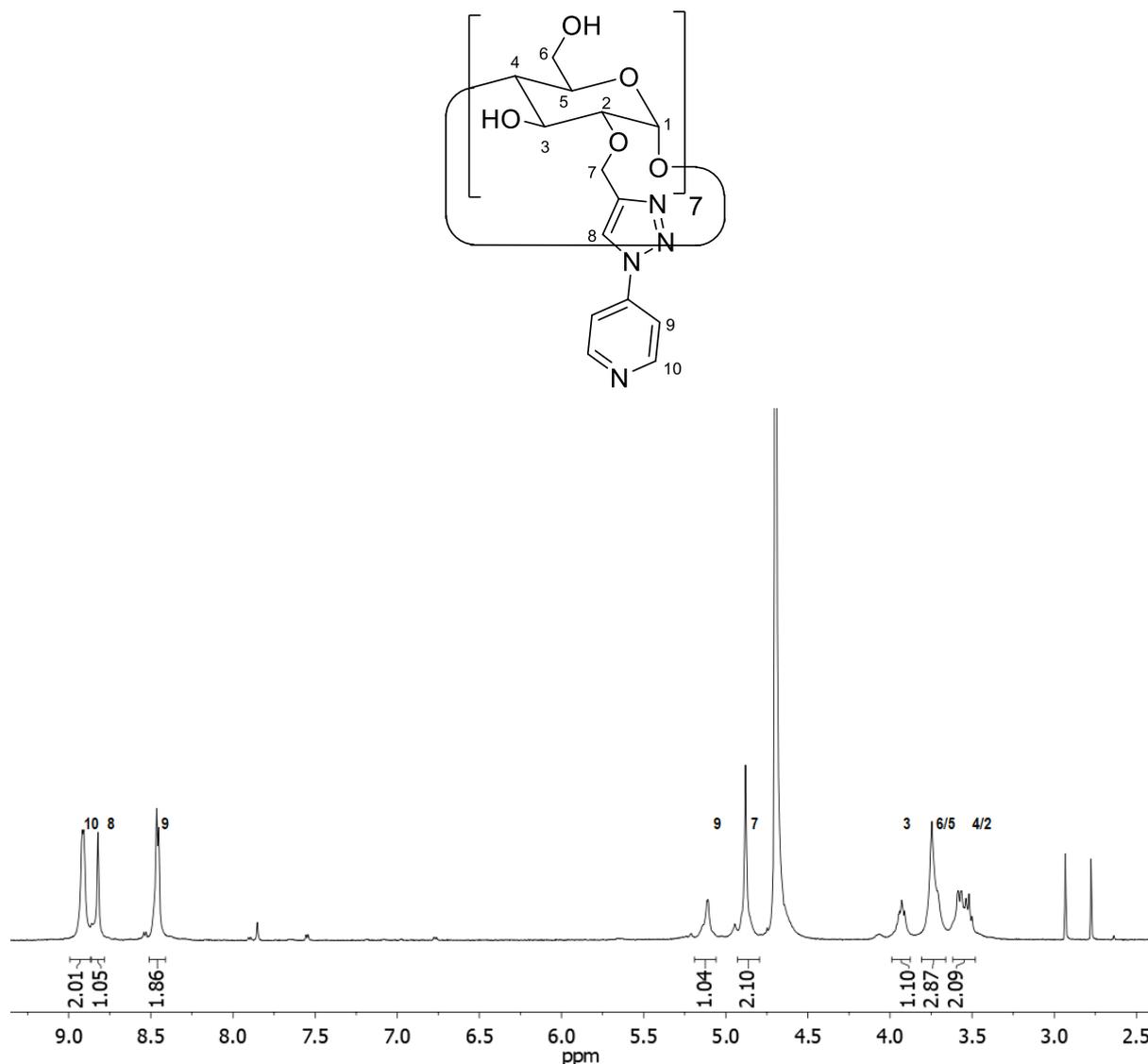


Abbildung 52: ¹H-NMR-Spektrum des Hydronitrats des Liganden in D₂O.

Im Anschluss an die erfolgreiche Synthese und Charakterisierung des Liganden wurden Komplexierungsversuche unternommen. Dazu wurde ein Äquivalent des Hydronitrats des Liganden in Dimethylsulfoxid gelöst und mit jeweils einem Äquivalent Triethylamin für jede Pyridineinheit versetzt. Anschließend wurde das Palladiumsalz [1,3-Bis(diphenylphosphino)propan]palladium(II)triflat zugegeben (Abbildung 53). Das Triethylamin wurde zugesetzt, um den Pyridinliganden zu deprotonieren. Unglücklicherweise konnte bei diesem Versuch keine Komplexbildung beobachtet werden. Im ¹H-NMR-Spektrum des Komplexansatzes konnte keine Verschiebung der Pyridinsignale festgestellt werden. Auch im ESI-Massenspektrum konnten keine charakteristischen Peaks festgestellt werden.

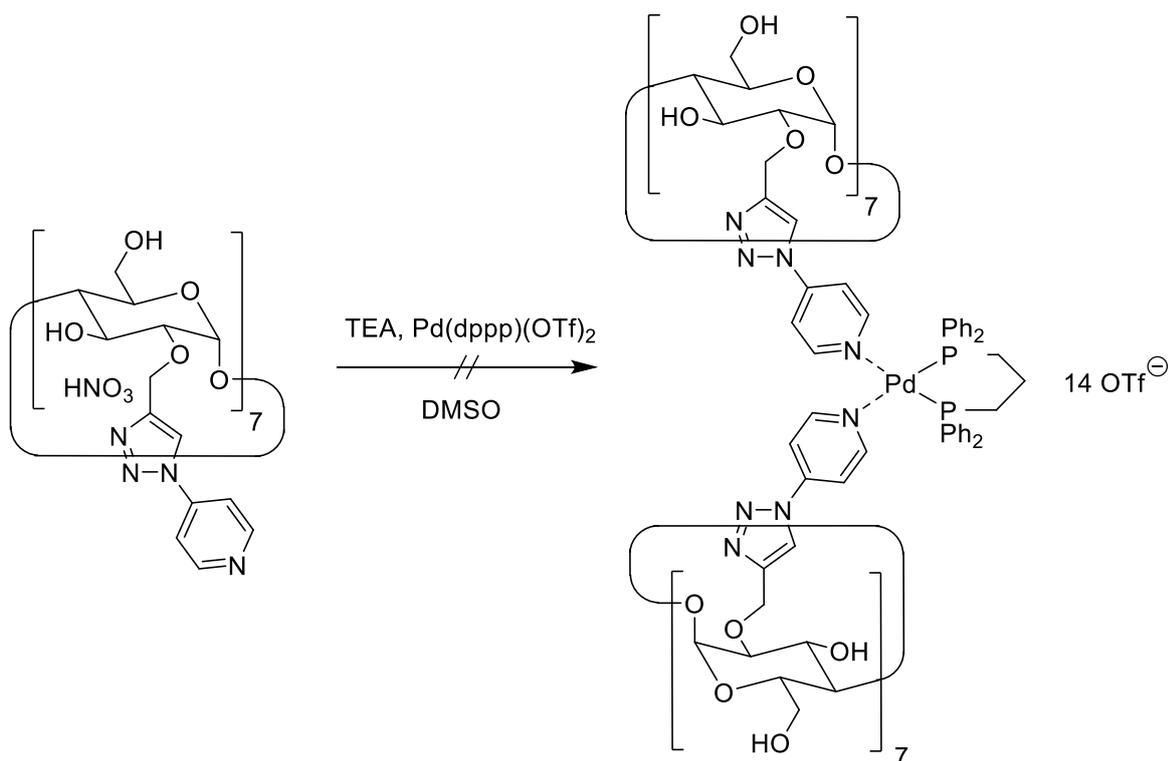


Abbildung 53: Versuch einer Komplexsynthese mit dem Liganden und einem Palladiumsalz.

Nach diesem fehlgeschlagenen Komplexbildungsversuch wurde das Ligandendesign überdacht. Die Struktur des Heptakis(2-O-1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol)- β -cyclodextrin lässt eine weitere Substituierung in 6- und 3-Position des Cyclodextrins zu. Substituenten in diesen Positionen könnten die Löslichkeit des Liganden dahingehend beeinflussen, dass ein breiteres Spektrum an Lösungsmitteln zur Verfügung steht, um Komplexierungsversuche zu unternehmen. Mit dem in 6-Position TBDMS-geschützten Heptakis(2-O-propargyl-6-O-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin stand bereits eine geeignete Vorstufe für die Synthese eines in verschiedenen organischen Lösungsmitteln löslichen Liganden bereit (Abbildung 54).

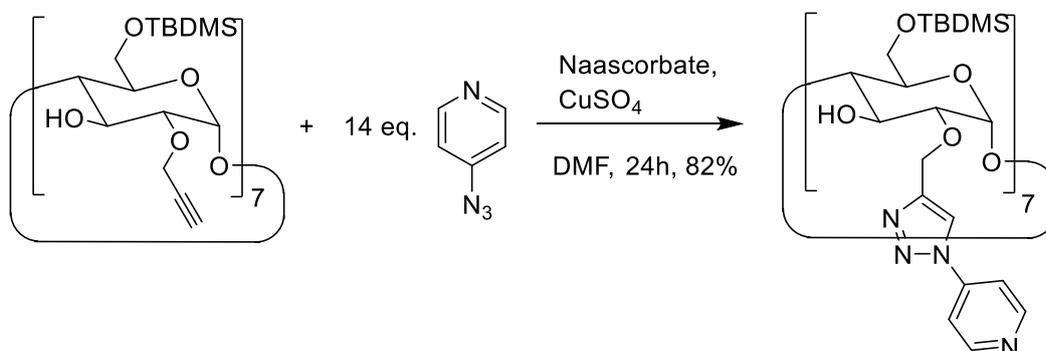


Abbildung 54: Synthese des Liganden Heptakis(2-O-1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol-6-O-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin.

Mit diesem Edukt wurde wieder eine kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition durchgeführt, um den sekundären Rand mit Pyridinliganden zu dekorieren. Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 82% isoliert werden. Mit dem in Dichlormethan löslichen Heptakis(2-O-1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-Triazol-6-O-tert-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin wurde ebenfalls ein Komplexansatz durchgeführt. Dafür wurde der Ligand in Dichlormethan mit [1,3-Bis(diphenylphosphino)propan]palladium(II)triflat versetzt (Abbildung 55).

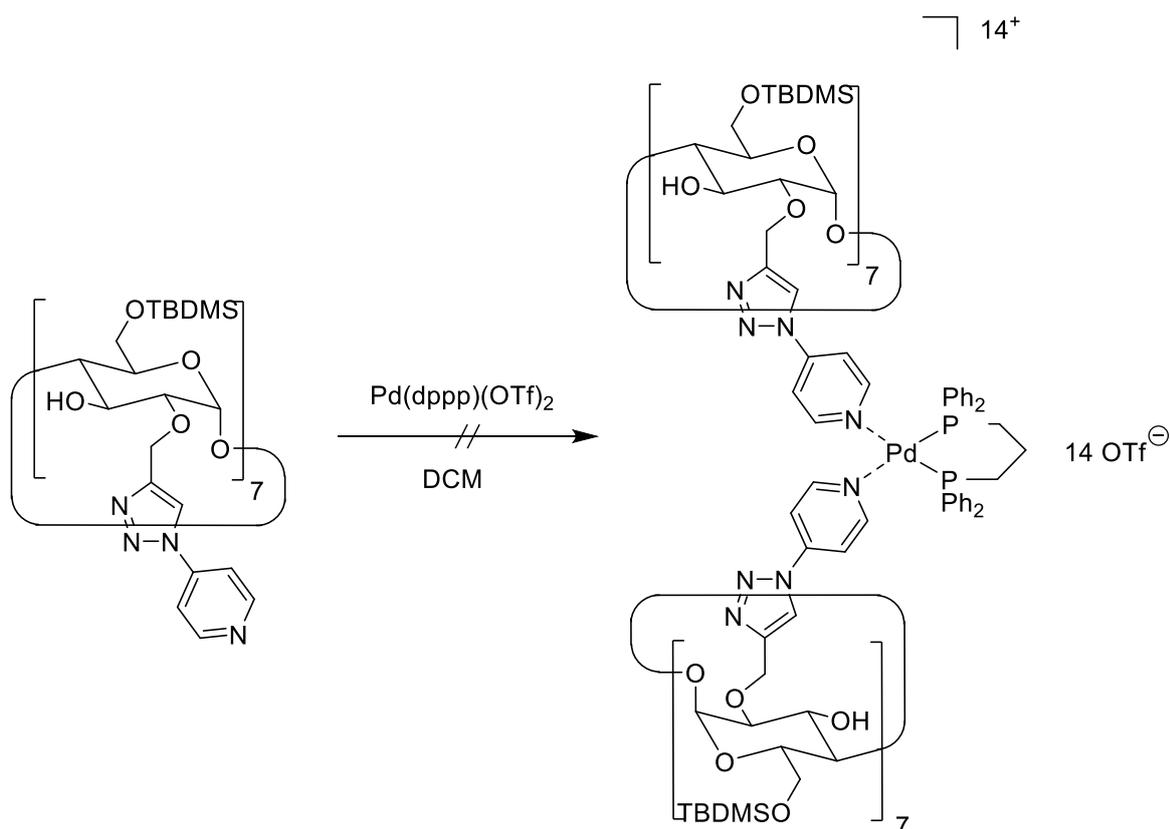


Abbildung 55: Versuch einer Komplexsynthese mit dem TBDMS-geschützten Liganden und einem Palladiumsalz in Dichlormethan.

Doch auch bei diesem Komplexansatz konnten keine NMR-Daten erhalten werden, die auf die Bildung eines C₇-symmetrischen Dimerkomplexes hindeuten. Auch die ESI-Massenspektren wiesen keine charakteristischen Peaks auf.

Nach diesem ernüchternden Versuch einer Kapselsynthese wurde nach weiteren Möglichkeiten gesucht, das Ligandendesign zu verbessern. Neben der Hydroxygruppe in 6-Position können löslichkeitsvermittelnde Gruppen auch in der 3-Position am sekundären Rand angebracht werden. Um einen weiteren in organischen Lösungsmitteln einsetzbaren Liganden zu erhalten, wurde das Heptakis(2-O-propargyl)- β -cyclodextrin in 6- und 3-Position

mit Acetylgruppen substituiert. Dazu wurde das Edukt in eine Mischung aus Essigsäureanhydrid und Pyridin gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht erhitzt (Abbildung 56). Das Produkt Heptakis(2-*O*-propargyl-3,6-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Ethylacetat/Ethanol/Wasser, 100/4/2) mit einer Ausbeute von 89% erhalten.

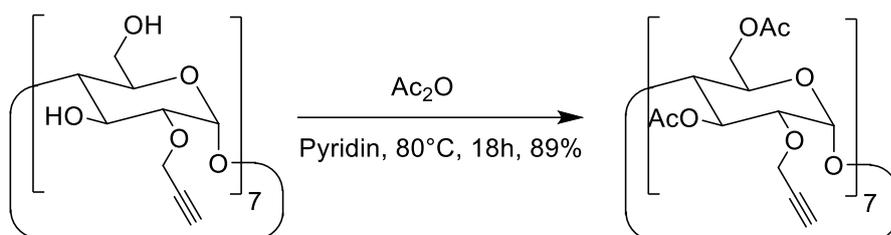


Abbildung 56: Synthese von Heptakis(2-*O*-propargyl-3,6-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin.

Nach der erfolgreichen Acetylierung der Hydroxygruppen in 6- und 3-Position des Cyclodextrins wurde das Edukt wieder einer kupferkatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition unterzogen, um den sekundären Rand mit den Pyridinliganden zu dekorieren (Abbildung 57).

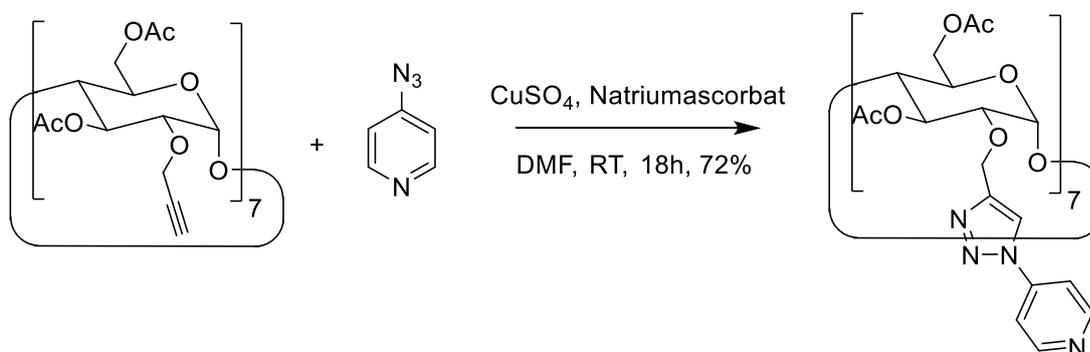


Abbildung 57: Synthese von Heptakis(2-*O*- 1-(4-pyridinyl)- 1H-1,2,3-triazol-3,6-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin.

Im Anschluss an die erfolgreiche Synthese des Liganden Heptakis(2-*O*- 1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol-3,6-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin, welcher in organischen Lösungsmitteln wie Dichlormethan löslich ist, wurde versucht, Komplexe dieses Liganden mit [1,3-Bis(diphenylphosphino)propan]palladium(II)triflat zu synthetisieren (Abbildung 58).

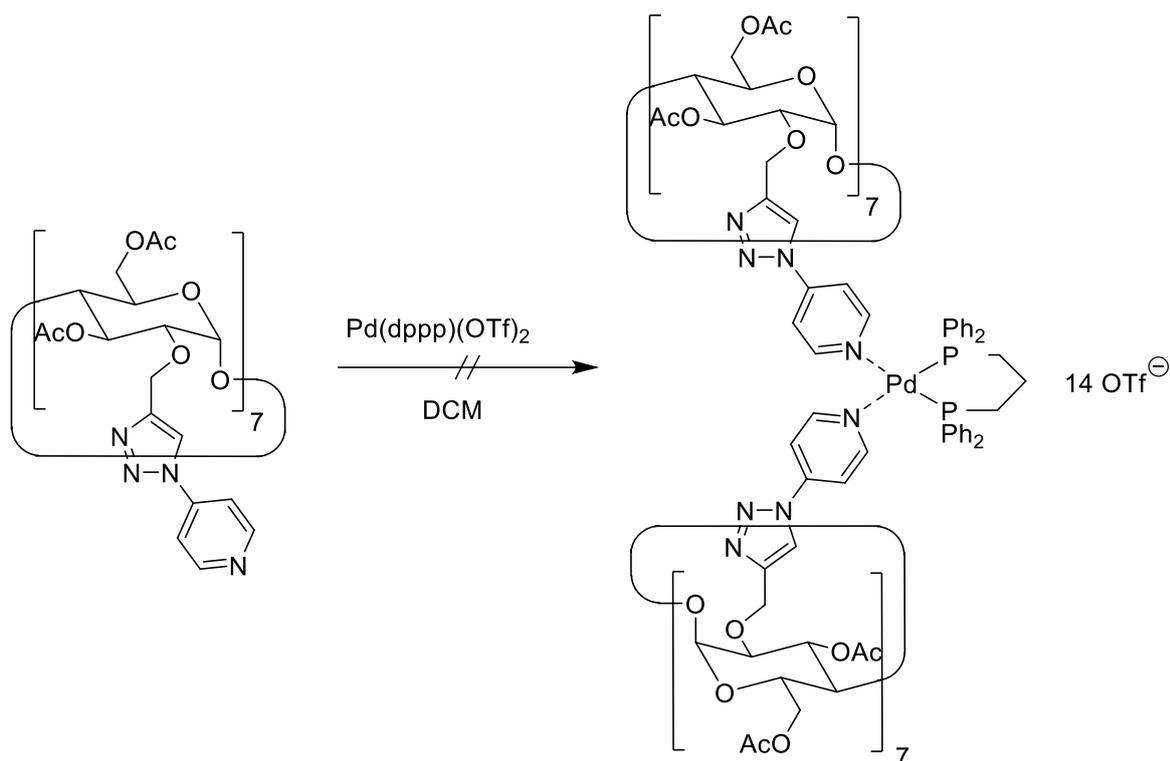


Abbildung 58: Versuchte Synthese einer Dimerkapsel mit dem Liganden Heptakis(2-O-1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol-3,6-O-acetyl)- β -cyclodextrin.

Das erhaltene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte zwar eine Verschiebung der Pyridinsignale, allerdings ist der erhaltene Komplex eindeutig nicht C_7 -symmetrisch. Des Weiteren konnten im ESI-Massenspektrum keine Signale gefunden werden, die einer Dimerkapsel entsprechen.

Eine mögliche Ursache für die vergeblichen Versuche mit den drei verschiedenen Ligandensystemen nicht-kovalent verbrückte Dimerkapseln zu synthetisieren, könnte in der Wahl des verwendeten Palladiumsalzes liegen. Bei den vorgeschlagenen Dimerkapseln, deren Synthesen mit [1,3-Bis(diphenylphosphino)propan]palladium(II)triflat erfolgen sollten, handelt es sich jeweils um stark kationische Komplexe. Es ist nicht auszuschließen, dass die 14 positiven Ladungen, die die Kapseln tragen müssten eine Komplexbildung verhindern können. Um dieses Problem zu umgehen, wurde ein weiterer Versuch unternommen eine Dimerkapsel aus dem in 6- und 3-Position peracetylierten Liganden zu synthetisieren. Bei diesem Versuch wurde das Palladiumsalz Bis-(benzonnitril)-dichloropalladium(II) verwendet, um einen ungeladenen Komplex zu erhalten.

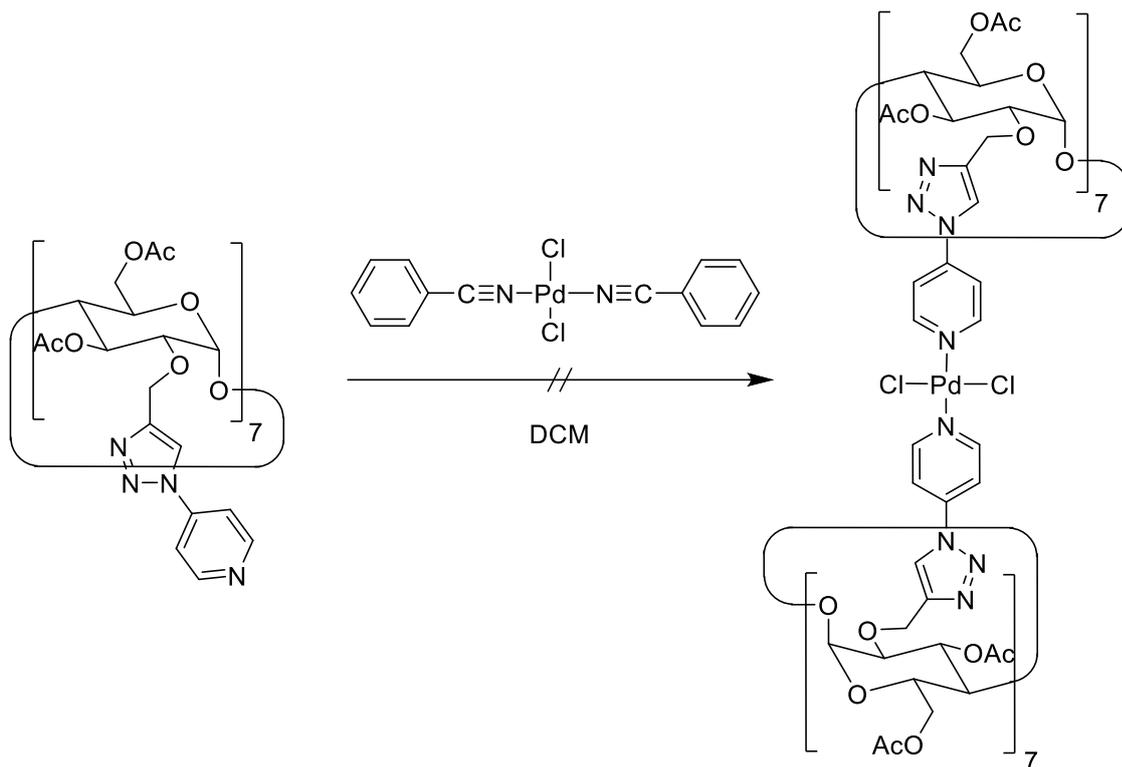


Abbildung 59: Syntheseversuch einer neutralen Dimerkapsel.

Für die Synthese wurde der Ligand Heptakis(2-O-1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol-3,6-O-acetyl)-β-cyclodextrin in Dichlormethan gelöst und anschließend eine Lösung von Bis(benzonitril)-dichloropalladium(II) in Dichlormethan zugegeben (Abbildung 59). Das verwendete Palladiumsalz ist in diesem Versuch trans-konfiguriert. Innerhalb weniger Sekunden fiel aus der klaren gelblichen Lösung ein brauner unlöslicher Feststoff aus. Der abfiltrierte Feststoff konnte im Anschluss nicht mehr in Lösung überführt werden. Damit war auch eine Charakterisierung des ausgefallenen Produktes nicht möglich.

6. Fazit der Kapselsynthese

Ziel dieses Teilprojektes war die Synthese einer Kapsel aus zwei β -Cyclodextrineinheiten, die über den sekundären Rand in 2-Position der Cyclodextrine über sieben Linker miteinander verbrückt sein sollten. Die einzigen Literaturvorbilder für solche Verbindungen sind die beiden Kapseln, die 2016 von *Ito et al.* veröffentlicht wurden^[46]. Diese C_7 -symmetrischen Dimerkapseln wurden klassisch über kovalente Bindungen synthetisiert. Durch diesen Ansatz traten neben den gewünschten siebenfach verbrückten Kapseln auch fünf- und sechsfach verbrückte Kapseln auf, die nicht über die gewünschte C_7 -Symmetrie verfügen.

Von diesen Ergebnissen ausgehend, wurde im Rahmen dieser Arbeit die Idee verfolgt, dass eine Verbrückung zwischen den beiden Cyclodextrineinheiten über nicht-kovalente oder dynamisch kovalente Bindungen möglich sein sollte. Durch diesen Ansatz sollten im Zuge der Synthese falsche oder fehlende Verknüpfungen korrigiert und die Kapselsynthese mit hohen Ausbeuten ermöglicht werden. Zuerst wurde die Idee verfolgt, zwei komplementäre β -Cyclodextrinderivate zu synthetisieren, die in einem finalen Syntheseschritt zu einer Kapsel zusammengefügt werden sollten (Abbildung 60).

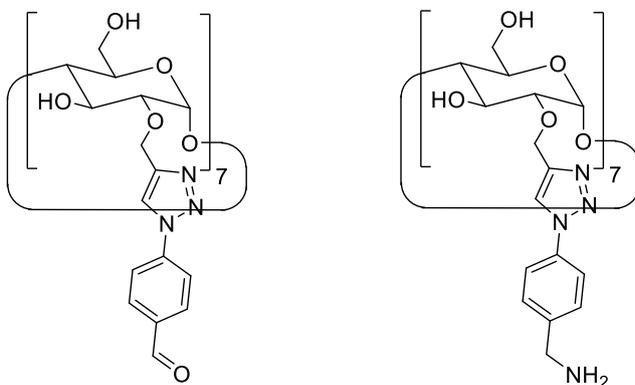


Abbildung 60: Struktur der komplementären β -Cyclodextrinderivate.

Die beiden Kapselhälften sollten dabei über Iminbindungen miteinander verbunden werden. Die Wahl fiel auf Iminbindungen, weil diese über dynamisch kovalente Eigenschaften verfügen und somit zur Fehlerkorrektur geeignet sind. In der Vergangenheit wurde das Konzept der dynamisch kovalenten Chemie auf vielfältige Weise in die supramolekulare Chemie eingebracht, um komplexe Systeme zu verwirklichen^{[56][74]}.

Im Zuge dieses Vorhabens ist es gelungen, eine der beiden siebenfach funktionalisierten Cyclodextrinsysteme zu synthetisieren und zu charakterisieren. Das mit sieben Benzaldehydeinheiten dekorierte β -Cyclodextrinderivat Heptakis(2-O-1-(4-benzaldehyd)-1H-1,2,3-triazol)- β -cyclodextrin wurde in einer vierstufigen Synthese ausgehend vom kommerziell erhältlichem β -Cyclodextrin hergestellt. Die Gesamtausbeute über die vier Stufen betrug 39% (Abbildung 61). Leider war es dann im Folgenden nicht möglich, die komplementäre mit sieben Benzylamineinheiten versehene Kapselhälfte zu synthetisieren. Deswegen wurde der Versuch, eine Dimerkapsel über dynamisch kovalente Bindungen zu synthetisieren, aufgegeben.

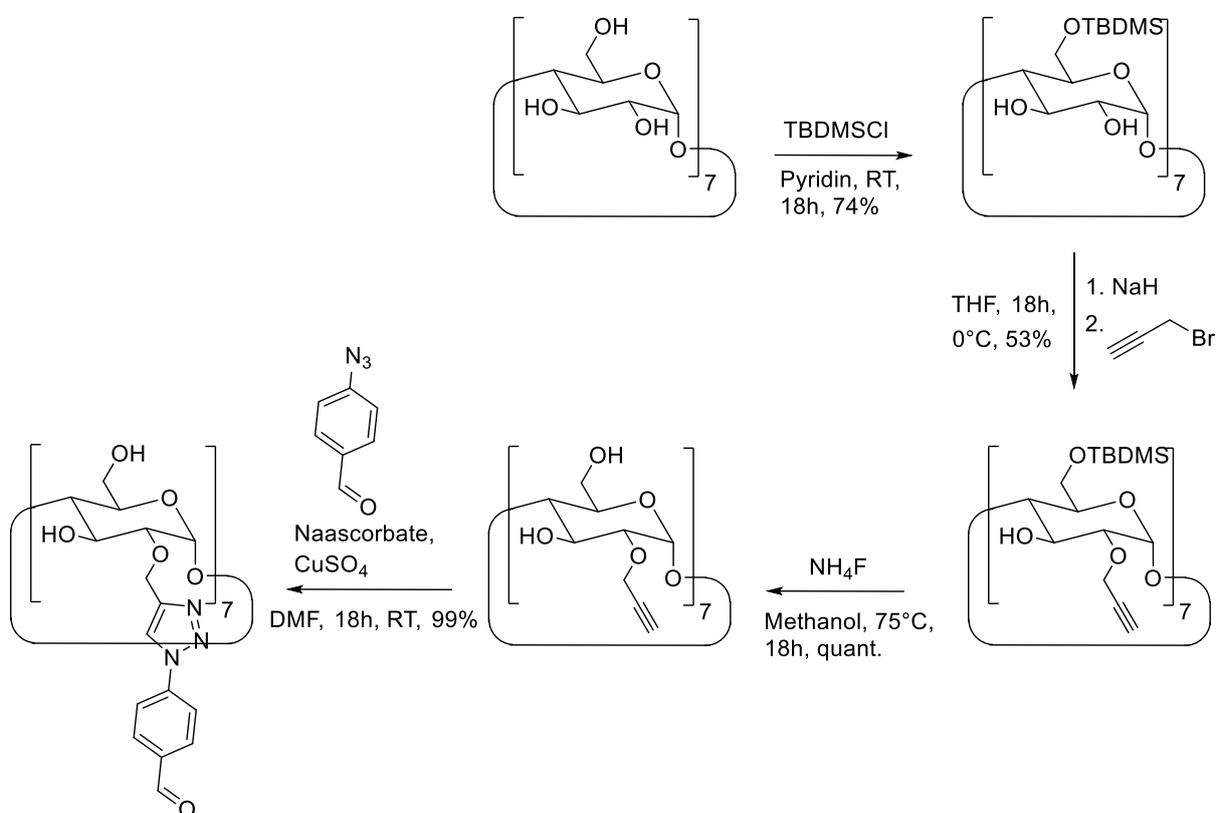


Abbildung 61: Synthese des Heptakis(2-O-1-(4-benzaldehyd)-1H-1,2,3-triazol)- β -cyclodextrin ausgehend von β -Cyclodextrin.

Trotz dieses Fehlschlags konnten in dieser Synthesesequenz wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, die für die weitere Planung dieses Projektes von Bedeutung waren. Vor allem wurde mit der Synthese des Heptakis(2-O-propargyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrins, welches zuerst von *O'Mahony et al.* veröffentlicht wurde, eine Synthese nachvollzogen, die es ermöglicht, die 2-Position des β -Cyclodextrins selektiv zu peralkylieren^[51]. Darüber hinaus wurde ein Protokoll für das Umkristallisieren dieses Produktes erarbeitet, welches es ermöglicht, die Synthese dieser wichtigen

Ausgangsverbindung auch in größerem Maßstab durchführen zu können. Das siebenfach propargylierte β -Cyclodextrinderivat konnte im Anschluss mittels kupferkatalysierter Azid-Alkin-Cycloaddition mit geeigneten Aziden umgesetzt werden, um den sekundären Rand des β -Cyclodextrins weiter zu funktionalisieren. Durch exzellente Ausbeuten, geringen Aufarbeitungsaufwand und einfache Reaktionsführung ist diese Reaktion ein herausragendes Beispiel für eine Reaktion, die den Anforderungen der Click-Chemie entspricht^[75].

Exemplarisch konnte dies an drei weiteren β -Cyclodextrinderivaten gezeigt werden, die als Liganden für β -Cyclodextrindimerkapseln nach dem nichtkovalenten *coordination driven self-assembly* Ansatz dienen sollten (Abbildung 62).

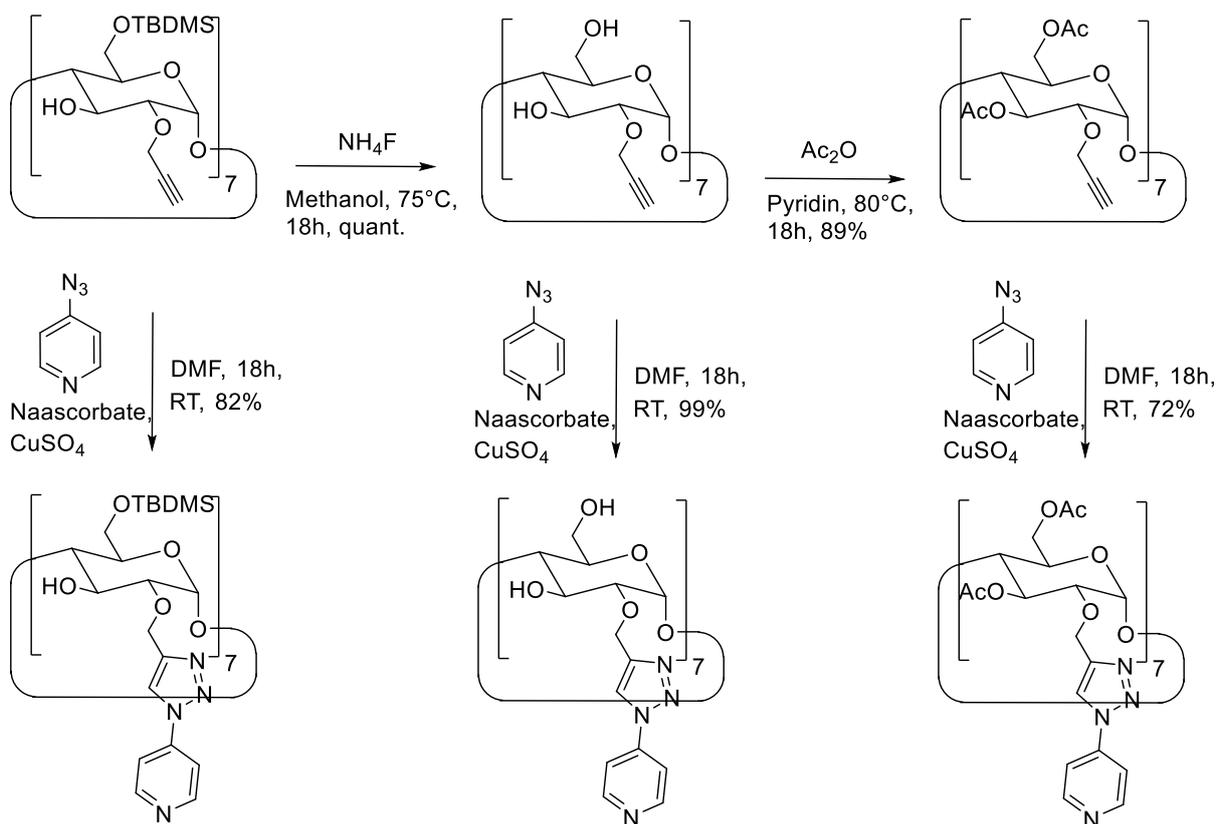


Abbildung 62: Synthese der drei Pyridin-dekorierten Liganden.

Der erste dieser drei Liganden das Heptakis(2-O-1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol-6-O-tert-butyl dimethylsilyl)- β -cyclodextrin konnte ausgehend von β -Cyclodextrin in einer dreistufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 32% synthetisiert werden. Der zweite Ligand das Heptakis(2-O-1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol)- β -cyclodextrinheptahydronitrat wurde in einer vierstufigen Synthesesequenz mit einer Ausbeute von 39% erhalten. Der dritte Ligand das

Heptakis(2-O-1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol-3,6-O-acetyl)- β -cyclodextrin wurde in einer fünfstufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 25% ausgehend von β -Cyclodextrin erhalten. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Löslichkeit der Pyridin-dekorierten β -Cyclodextrinderivate durch verschiedene Substitutionsmuster an der 3- und 6-Position gezielt beeinflusst werden kann. Mit diesen drei Liganden wurden Komplexierungsversuche unternommen, um Cyclodextrindimerkapseln nach dem *coordination driven self-assembly* Ansatz zu synthetisieren.

Leider blieben dann aber alle Komplexierungsversuche mit den Liganden und den beiden Palladiumsalzen Bis-(benzonitril)-dichloropalladium(II) und [1,3-Bis(diphenylphosphino)propan]palladium(II)triflat letztlich erfolglos. Bei keinem dieser Versuche konnten Hinweise auf die Bildung einer C_7 -symmetrischen nichtkovalenten β -Cyclodextrindimerkapsel gefunden werden. Allerdings sollten diese negativ ausgefallenen Resultate nicht als abschließender Beweis betrachtet werden, dass die Bildung solcher Kapseln über nichtkovalenten Wechselwirkungen grundsätzlich unmöglich ist.

7. Design von allosterischen Rezeptoren auf Basis von β -Cyclodextrin

In diesem Teilprojekt wurde die Synthese von β -Cyclodextrindimeren unternommen, die über einen einzelnen Linker miteinander verbrückt sind. Solche Systeme wurden in der Vergangenheit auf vielfältige Weise verwendet, um Enzymmimetika herzustellen. Die Inspiration für den Funktionsumfang dieser Systeme stammt aus der Biochemie. In biochemischen Prozessen hat die selektive Erkennung von Molekülen allerhöchste Priorität. Um diese vielfältigen Prozesse theoretisch zu beschreiben, wurde 1894 von *Emil Fischer* das Schlüssel-Schloss-Prinzip vorgeschlagen. Darin spielen Enzyme die Rolle des Schlosses, welches über eine definierte Bindungstasche verfügt, an die nur komplementäre Strukturelemente (Schlüssel) binden können^[76]. Ein bekanntes Beispiel für dieses Prinzip stellt die selektive Erkennung von Neurotransmittern durch geeignete Rezeptoren dar. So wird die Signalweitergabe am synaptischen Spalt durch die Bindung von Acetylcholin an Acetylcholinrezeptoren geregelt^[77].

Dieses Modell von *Fischer* zieht allerdings noch nicht in Betracht, dass für eine erfolgreiche Substratbindung an ein Enzym weitere Voraussetzungen erfüllt sein müssen. Deswegen erweiterte *Daniel E. Koshland* das Schlüssel-Schloss-Prinzip zum Induced-Fit-Modell. Das Induced-Fit-Modell trägt der Tatsache Rechnung, dass für eine erfolgreiche Erkennung von Protein und Ligand beide zunächst ihre Konformation aufeinander abstimmen müssen. Erst diese dynamische Konformationsänderung führt zu einem selektiven Erkennungsprozess in biologischen Prozessen^[78].

Doch auch mit diesem Modell war es noch nicht möglich die Substratbindung sämtlicher Enzyme zu erklären. Ein bekanntes Beispiel, das bereits 1925 Fragen aufwarf, ist Hämoglobin^[79]. Bei einer rein statistischen Bindung des Sauerstoffs an die vier Bindungsstellen des Hämoglobins, sollten alle vier Bindungsstellen die gleiche mikroskopische Affinität zu Sauerstoff haben. Experimentell findet sich aber ein Anstieg der Bindungsaffinität mit jedem Sauerstoffmolekül, welches von Hämoglobin gebunden wird.

Um dieses und ähnliche Phänomene zu beschreiben, wurde 1961 von *Monod* und *Jacobs* das Konzept der Allosterie eingeführt. Bei Allosterie handelt es sich um ein Kofferwort aus dem griechischen, welches aus den Worten $\alpha\lambda\lambda\omega\varsigma$ (griech. *allos*, anders) und $\sigma\tau\epsilon\rho\epsilon\acute{o}\varsigma$ (griech.

stereós, Ort) zusammengesetzt ist. Konkret ging es *Monod* und *Jacobs* darum, die von ihrem Mitarbeiter *Changeux* beobachtete Produktinhibierung von L-Threonin-Deaminase zu erklären^[80]. *Changeux* beobachtete, dass das Enzym L-Threonin-Deaminase, welches an der Biosynthese von Isoleucin beteiligt ist, seine Aktivität verringert, wenn die Konzentration des Isoleucins steigt. Gesteuert wird diese Produktinhibierung über einen allosterischen Mechanismus, an dem zwei Bindungsstellen beteiligt sind. Eine der beteiligten Bindungsstellen weist eine hohe Affinität zu Isoleucin auf, während die andere Bindungsstelle eine niedrige Affinität aufweist. Nur die Bindung an die Bindungsstelle mit der niedrigen Affinität verringert die Aktivität des Enzyms. Der allosterische Mechanismus besteht darin, dass sich im Falle einer Bindung an die Bindungsstelle mit der hohen Affinität auch die Bindungsaffinität der zweiten Bindungsstelle erhöht. Mit steigender Konzentration von Isoleucin kommt es somit zu einer Produktinhibierung. Dies ist ein klassisches Beispiel für einen positiven homotropen allosterischen Effekt. Nach der Bindung an die erste Bindungsstelle des Enzyms ändert sich die Konformation desselben in einer Weise, dass die Bindung eines zweiten Moleküls Isoleucin begünstigt wird. In diesem Fall spricht man von einem homotropen allosterischen Effekt, weil der Effektor und der Ligand des Proteins identisch sind. Nach demselben Prinzip funktioniert auch die sukzessive Bindung der vier Sauerstoffmoleküle an den Hämoglobinkomplex. Beide allosterischen Systeme haben gemeinsam, dass die Bindungsstelle von Effektor und Substrat räumlich getrennt sind. Des Weiteren haben sie gemeinsam, dass die Bindung des Effektors zu einer Änderung der Konformation führt, die letztlich eine Veränderung der Bindungsaffinität gegenüber dem Substrat bewirkt.

Für die Synthese von künstlichen allosterischen Systemen, die die Funktionen von Enzymen, Rezeptoren oder Transportern imitieren können, müssen die verwendeten Bindungsmotive mit einem Schaltelement versehen werden, das auf einen externen Stimulus zu reagieren vermag. Ohne diese externe Schaltbarkeit ist es nicht möglich, die Bindungsaffinität der Rezeptoren zu steuern. Das erste System, das eine externe Schaltbarkeit aufweist und als artifizierlicher allosterischer Rezeptor anzusehen ist, wurde 1979 von *Rebek Jr.* veröffentlicht und basiert auf *Pedersens* Kronenethern. Der artifizierliche allosterische Rezeptor von *Rebek Jr.* besteht aus einer 3,3'-disubstituierten 2,2'-Bipyridineinheit, welche in einen Kronenether

integriert ist. Mit diesem Strukturelement ist es möglich, die Konformation des Polyethers zu verändern und damit sein Komplexierungsverhalten auf verschiedene Gäste einzustellen^[81].

Das 2,2'-Bipyridin nimmt bei Abwesenheit eines passenden Gastes eine anti-Konformation ein. Wird dem 2,2'-Bipyridin jedoch ein passendes Metallkation angeboten, bildet es einen Chelatkomplex, welcher über eine syn-Konformation verfügt. Theoretischen Berechnungen zufolge liegt der Energieunterschied zwischen den beiden Konformeren für das unsubstituierte 2,2'-Bipyridin bei 26.8 kJ/mol. Die Bildung des Chelatkomplexes muss also diesen Energieunterschied ausgleichen, um die Konformationsänderung im unsubstituierten 2,2'-Bipyridin hervorzurufen^[82]. In substituierten 2,2'-Bipyridinen, wie dem allosterischen Rezeptor von *Rebek Jr.*, hängt die Rotationsbarriere außerdem von der Art und Anordnung der Substituenten ab.

Rebek Jr. untersuchte das Komplexierungsverhalten seines Rezeptors mit verschiedenen Alkalimetallsalzen und $\text{Hg}(\text{CF}_3)_2$ als Gästen für das Kronenethermotiv. Für das 2,2'-Bipyridin wählte er HgCl_2 , ZnCl_2 , PdCl_2 und $\text{W}(\text{CO})_4$ als Effektoren. Bei der Bindung der Alkalimetallsalze wurde ein negativ allosterischer Effekt in Anwesenheit der Übergangsmetallsalze nachgewiesen. Ein positiver allosterischer Effekt wurde für die Bindung des Quecksilberkations in Anwesenheit von $\text{Pd}(\text{II})\text{Cl}_2$ gefunden (Abbildung 63).

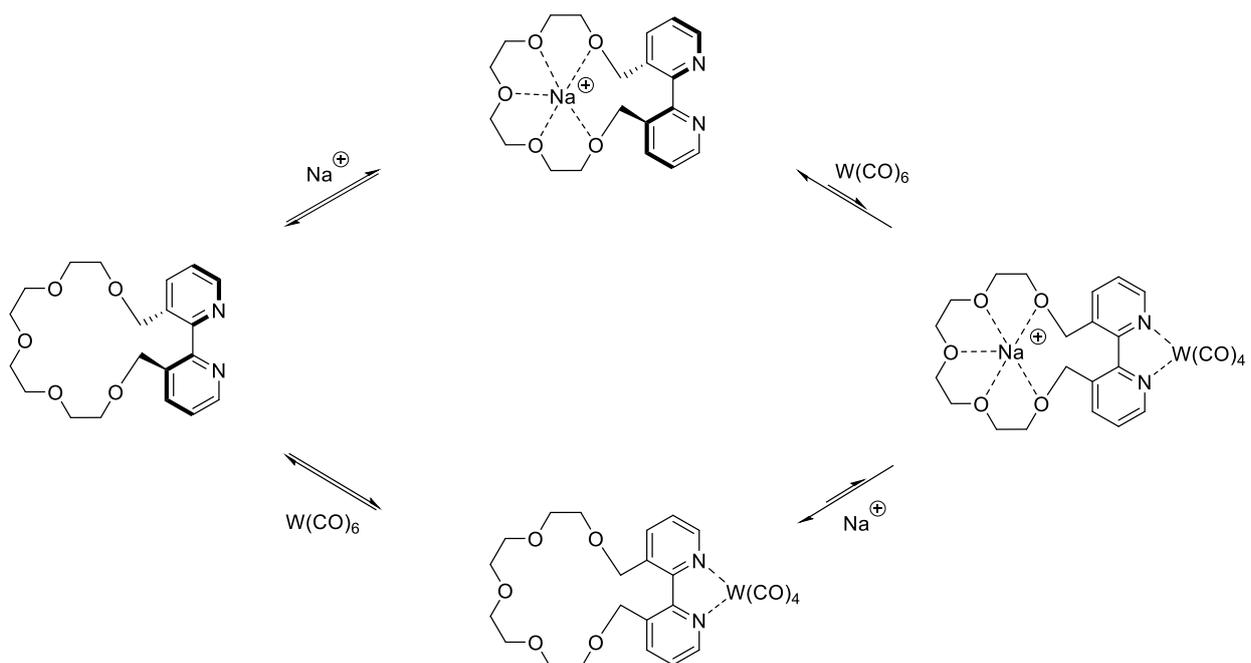


Abbildung 63: Negativer allosterischer Effekt in *Rebeks* Bipyridinkronenethern.

In Kronenethern, wie *Rebeks* allosterischen Rezeptoren, werden die Gäste über relativ starke Ion-Dipol-Wechselwirkungen gebunden (50-200 kJ/mol). Um neutrale Substrate erkennen zu können, müssen andere Strategien verfolgt werden. Neutrale Substrate müssen aufgrund ihrer fehlenden Ladung über schwache Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken-, π - π -, CH- π - oder Van-der-Waals-Wechselwirkungen gebunden werden. Ein gutes Beispiel wie Wasserstoffbrücken- und π - π -Wechselwirkungen zur Bindung von neutralen Gastmolekülen genutzt werden, ist der allosterische Rezeptor, welchen *Inouye et al.* 1993 veröffentlichten. In diesem Rezeptor wurde ein substituiertes Pyridin und ein Anthracen über eine Polyethylenglycolkette verbrückt (Abbildung 64). Das substituierte Pyridin ist ein Wasserstoffbrückenbindungsmotiv für die Erkennung von Nucleobasen. Das Anthracen ist in der Lage mit anderen Aromaten π - π -Wechselwirkungen einzugehen. Der Rezeptor bindet im ungeschalteten Zustand 1-Butylthymine über das Wasserstoffbrückenbindungsmotiv des Pyridins. Wird nun ein Natriumion als Effektor zugegeben, bindet dieses an die Polyethylenglycolkette wie in einem Podanden. Dies führt zu einer Konformationsänderung im Rezeptor. Die Pyridin- und die Anthraceneinheit des Rezeptors nähern sich einander an und die Gastbindung der Nucleobase wird durch die zusätzlichen π - π -Wechselwirkungen des Anthracens verstärkt^[83].

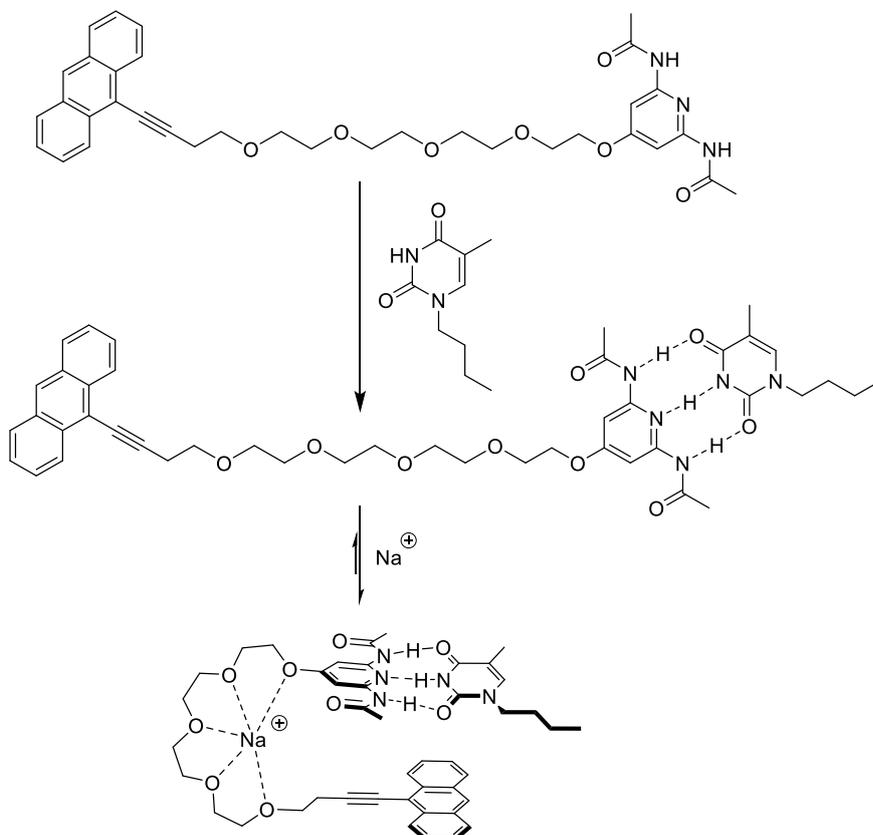


Abbildung 64: Sukzessive Gastbindung der Nucleobase.

Eine vielversprechende Strategie für das Design von künstlichen allosterischen Rezeptoren, die sich für die Bindung von neutralen Gastsubstraten eignen, sind Dimere aus verbrückten Cavitanden. Die Synthese von Dimeren aus verbrückten Cavitanden ist seit nunmehr zwei Jahrzehnten ein Themenfeld, mit dem sich unsere Arbeitsgruppe beschäftigt. Die Grundlage legte dabei *Oliver Haß* mit seinen Resorcinarendimeren, welche über eine zentrale 2,2'-Bipyridineinheit verbrückt sind^[84]. Das Bipyridin, als allosterischer Bindungsort für Metallkationen, wurde bereits von *Rebek* für die Synthese eines der ersten artifiziellen allosterischen Systeme verwendet^[81].

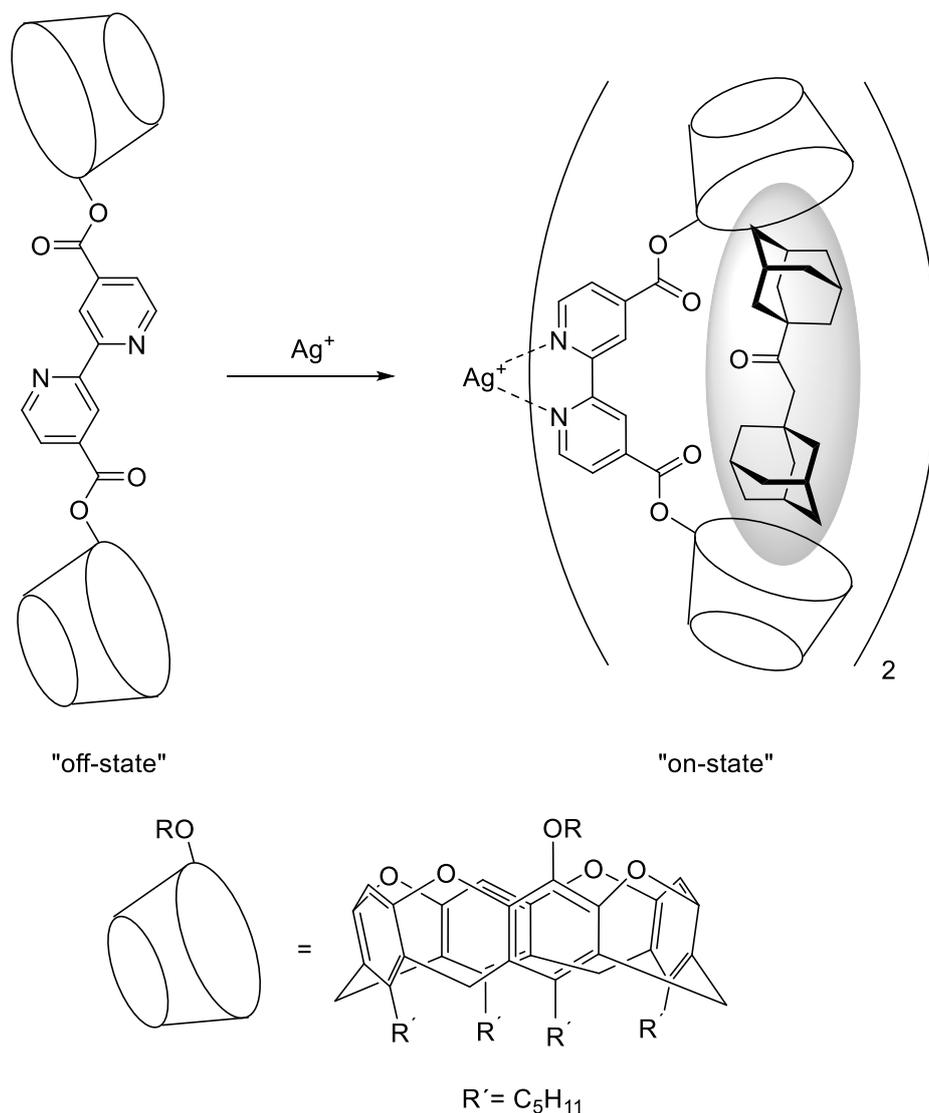


Abbildung 65: Struktur und Schaltmechanismus des Rezeptorsystems von *Haß*.

In den von *Haß* entwickelten Dimeren sind zwei Resorcinarene so verbrückt, dass die beiden Cavitanden bei Abwesenheit eines geeigneten Effektors eine anti-Konformation einnehmen (Abbildung 65). Die beiden Resorcinareneinheiten zeigen also voneinander weg. Durch Zugabe

des Metallions Ag(I), kommt es nun zu einer Komplexbildung mit der 2,2'-Bipyridineinheit. Infolgedessen nimmt das Rezeptorsystem nun eine syn-Konformation an. Die beiden Cavitäten bilden nun gemeinsam eine Bindungstasche, die für die Erkennung eines neutralen Gastmoleküls prädestiniert ist^[84].

In dem von Haß synthetisierten Rezeptorsystem liegt ein positiver allosterischer Effekt vor. Das heißt, dass das 4,4'-substituierte Bipyridin im ungeschalteten Zustand (off-state) einen schlechteren Rezeptor für das neutrale Gastmolekül darstellt, als im geschalteten Zustand (on-state). Die Rotation um 180°, die durch die Koordination des Metallkations eingeleitet wird, führt zur Ausbildung einer Bindungstasche, bestehend aus den beiden Resorcinareinheiten. Auf diesen Ergebnissen aufbauend, wurden zwei weitere Substitutionsmuster entwickelt. Das 6,6'-substituierte und das 4,6'-substituierte Bipyridin^[85]. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, die Art des allosterischen Effekts in der Struktur des verwendeten Bipyridins zu codieren.

Im Falle des 4,4'-substituierten Bipyridins bindet das Metallkation im "on-state" außerhalb der Bindungstasche für das organische Substrat. Das führt dazu, dass der geschaltete Rezeptor zur Ausbildung von Dimerkomplexen neigt, die aus jeweils zwei Rezeptoren und einem Metallkation aufgebaut sind. Des Weiteren kann das Metallkation nicht mit dem gebundenen Substrat interagieren, was eventuelle katalytische Effekte ausschließt. Das 6,6'-Substitutionsmuster bietet ebenfalls einen positiven allosterischen Effekt, weil auch hier im ungeschalteten "off-state" die anti-Konformation begünstigt ist. Im Gegensatz zum 4,4'-Substitutionsmuster liegen hier aber die beiden Bindungsstellen des Bipyridins im geschalteten "on-state" auf der gleichen Seite wie die entstehende Bindungstasche für das organische Substrat. Diese Anordnung kann dazu führen, dass das als Effektor eingesetzte Metallkation mit dem eingelagerten Gast interagiert. Ein Beispiel für diesen Effekt ist ein auf Cyclodextrinen basierendes System von Breslow, welches eine Esterhydrolyse beschleunigt^[86]. Ein weiteres Beispiel sind Cyclodextrin-Dimere, die über Pyridin verbrückt sind und mit dem Zentralkation eines eingelagerten Porphyrinmetallokomplexes wechselwirken^[87].

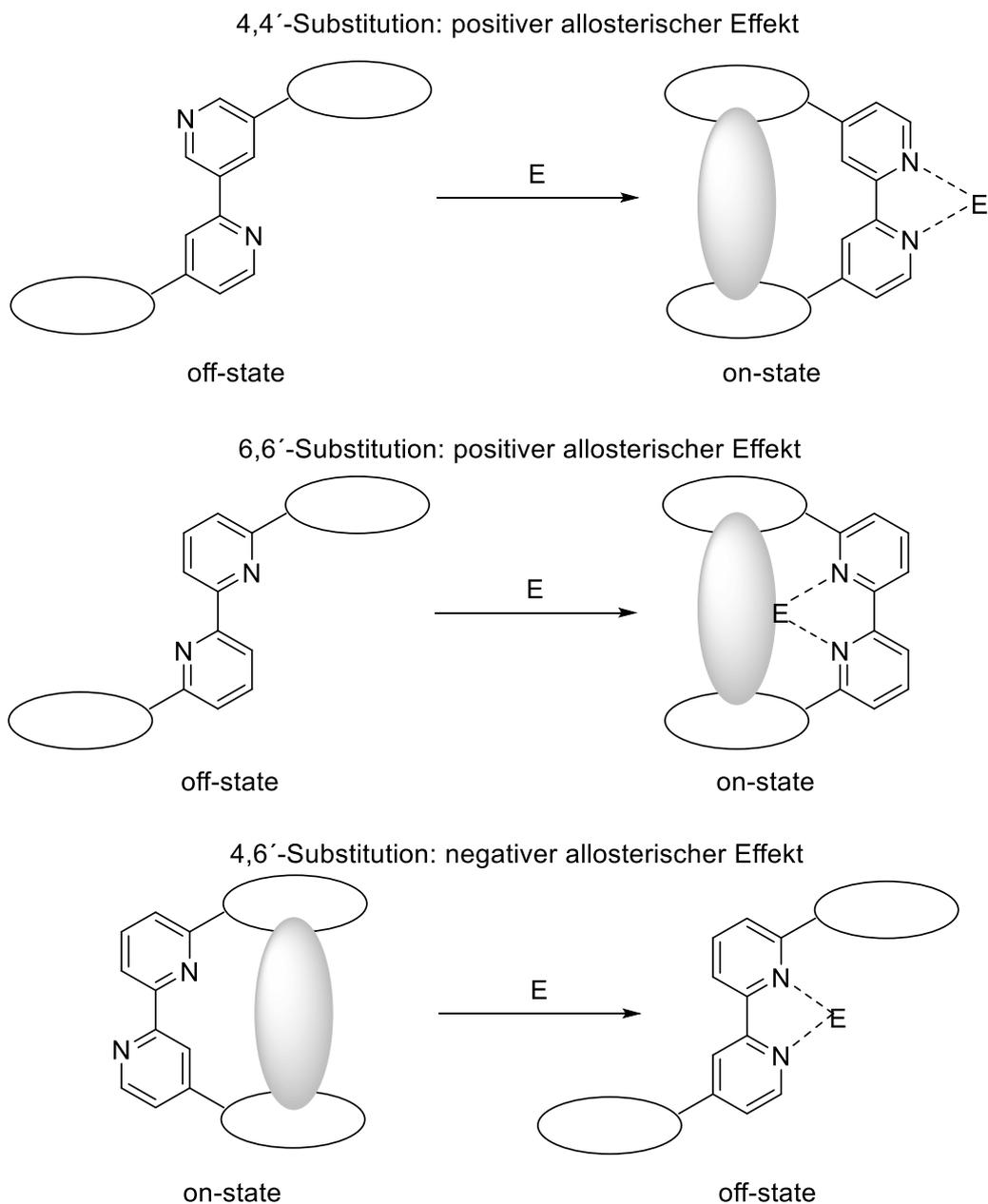


Abbildung 66: Schematische Darstellung der drei möglichen allosterischen Effekte in Abhängigkeit des verwendeten Substitutionsmusters^[82].

Das 4,6'-Substitutionsmuster führt zu einem negativen allosterischen Effekt. Ohne Zugabe eines Effektors befindet sich das Bipyridin in der anti-Konformation. Die beiden Cavitäten liegen übereinander und sind in der Lage ein Gastmolekül zu binden. Wird nun ein Metallkation als Effektor zugegeben, ändert sich die Konformation zu syn und das Rezeptorsystem wechselt in den "off-state". Die drei möglichen Substitutionsmuster für die allosterischen Bipyridineinheiten sind noch einmal in Abbildung 66 gezeigt.

Die verwendeten Resorcin[4]arene haben als Erkennungseinheiten nicht unbedingt die Eigenschaften, die man sich bei einem artifiziellen allosterischen Rezeptor wünschen würde. So ist die Kavität bei ihnen relativ flach und Wechselwirkungen mit dem Gastmolekül sind nur über Van-der-Waals- und C-H- π -Wechselwirkungen möglich. Diese Wechselwirkungen benötigen aber große Flächen, die sich an die Molekülstruktur anpassen können^[88]. Aufgrund dieser Nachteile von Resorcinarenen entstand der Wunsch, das allosterische Bindungsmotiv der 2,2'-Bipyridine auf andere Cavitanden zu übertragen.

Bei der Suche nach geeigneten Cavitanden für ein solches Vorhaben stachen β -Cyclodextrine hervor, weil sie als industriell eingesetztes Massenprodukt kommerziell erhältlich sind. Des Weiteren existiert bereits eine reiche Literatur zur synthetischen Funktionalisierung von Cyclodextrinen^{[89][90]}. Außerdem ist die Synthese von artifiziellen Rezeptorsystemen auf Basis von β -Cyclodextrinen bereits ein etabliertes Feld. So veröffentlichte *Ruebner et al.* bereits 1996 eine Reihe von verbrückten Dimeren aus 6-OH-funktionalisierten β -Cyclodextrinen, welche in Wasser mit einem Porphyrinderivat Bindungskonstanten von bis zu 1.5×10^7 L/mol aufweisen^[91] (Abbildung 67).

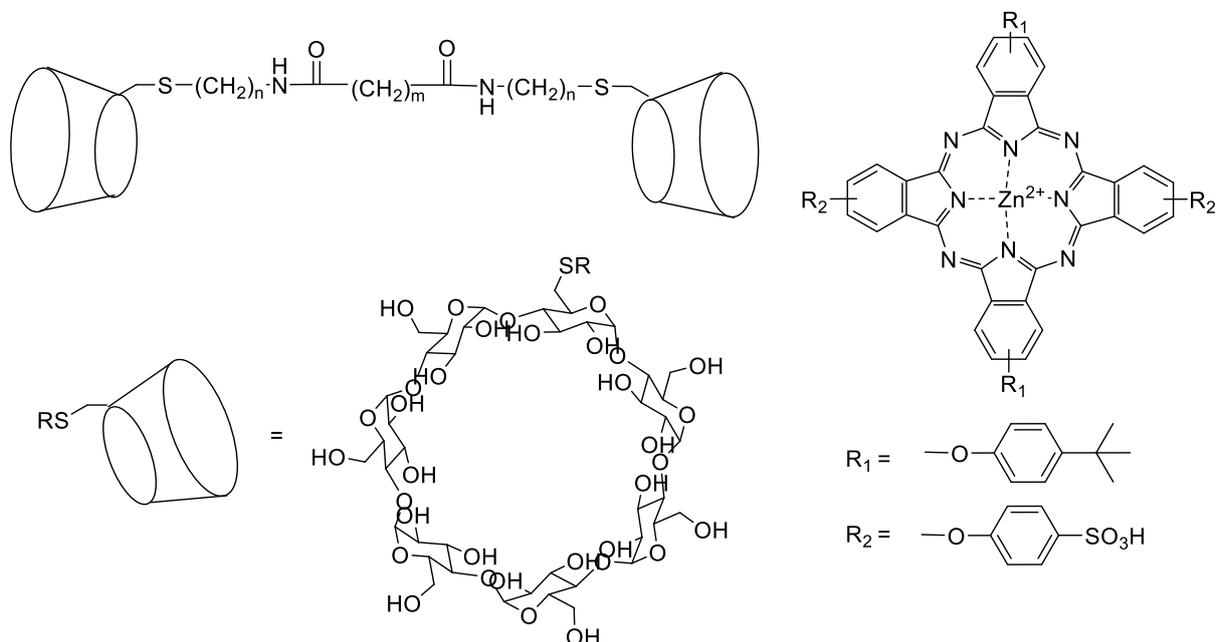


Abbildung 67: Ruebners Cyclodextrindimere aus dem Jahr 1996^[91].

Die ersten allosterisch kontrollierbaren Cyclodextrindimere in unserer Arbeitsgruppe wurden von *Kremer* synthetisiert^[92]. Dabei wurde auf die langjährige Erfahrung mit funktionalisierten 2,2'-Bipyridinen zurückgegriffen, um die drei bereits weiter oben erwähnten Schaltungsmöglichkeiten zu realisieren. Wie bei *Breslows* Dimeren erfolgt auch hier die Verbrückung über den primären Rand des Cyclodextrins in Position der 6-OH-Funktionalität. Als Linker zwischen den 2,2'-Bipyridinen und den Cyclodextrinen dient eine Thioharnstofffunktion (Abbildung 68).

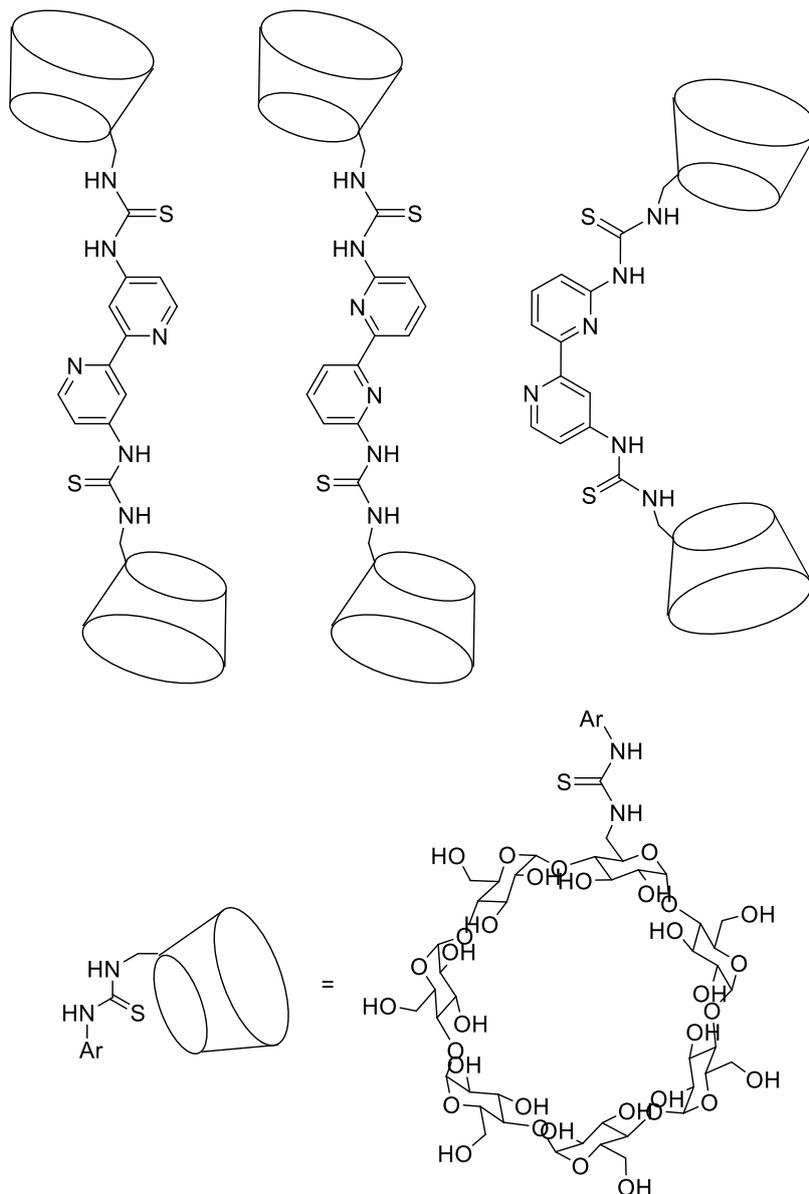


Abbildung 68: Kremers Rezeptorsysteme, l. 4,4'-substituiert, m. 6,6'-substituiert und r. 4,6'-substituiert.

Mit dem 4,4'-substituierten Rezeptor konnte ein positiver allosterischer Effekt quantitativ nachgewiesen werden^[93]. Mit Capsaicin als Gastmolekül und einem Zink(II)salz als Effektor wurde eine Bindungskonstante von 7419 L/mol gemessen. Dieser Wert liegt um den Faktor

fünf über der Bindungskonstante von 1382 L/mol für das System aus Rezeptor und Capsaicin ohne das Metallsalz als Effektor (Abbildung 69). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass es sich bei Capsaicin um ein sehr schlankes Molekül handelt. Die Notwendigkeit für diese Gasteigenschaft ergibt sich aus der Struktur des Rezeptors, weil die beiden Cyclodextrineinheiten über den schmalen primären Rand in 6-Position verbrückt sind. Bei dieser Anordnung kann nicht der gesamte Raum der β -Cyclodextrincavität genutzt werden. Bei der Bindung des schlanken Gastes wird nicht das gesamte Wasser aus der Kavität verdrängt. Das ganze Potential des hydrophoben Effektes wird so nicht genutzt.

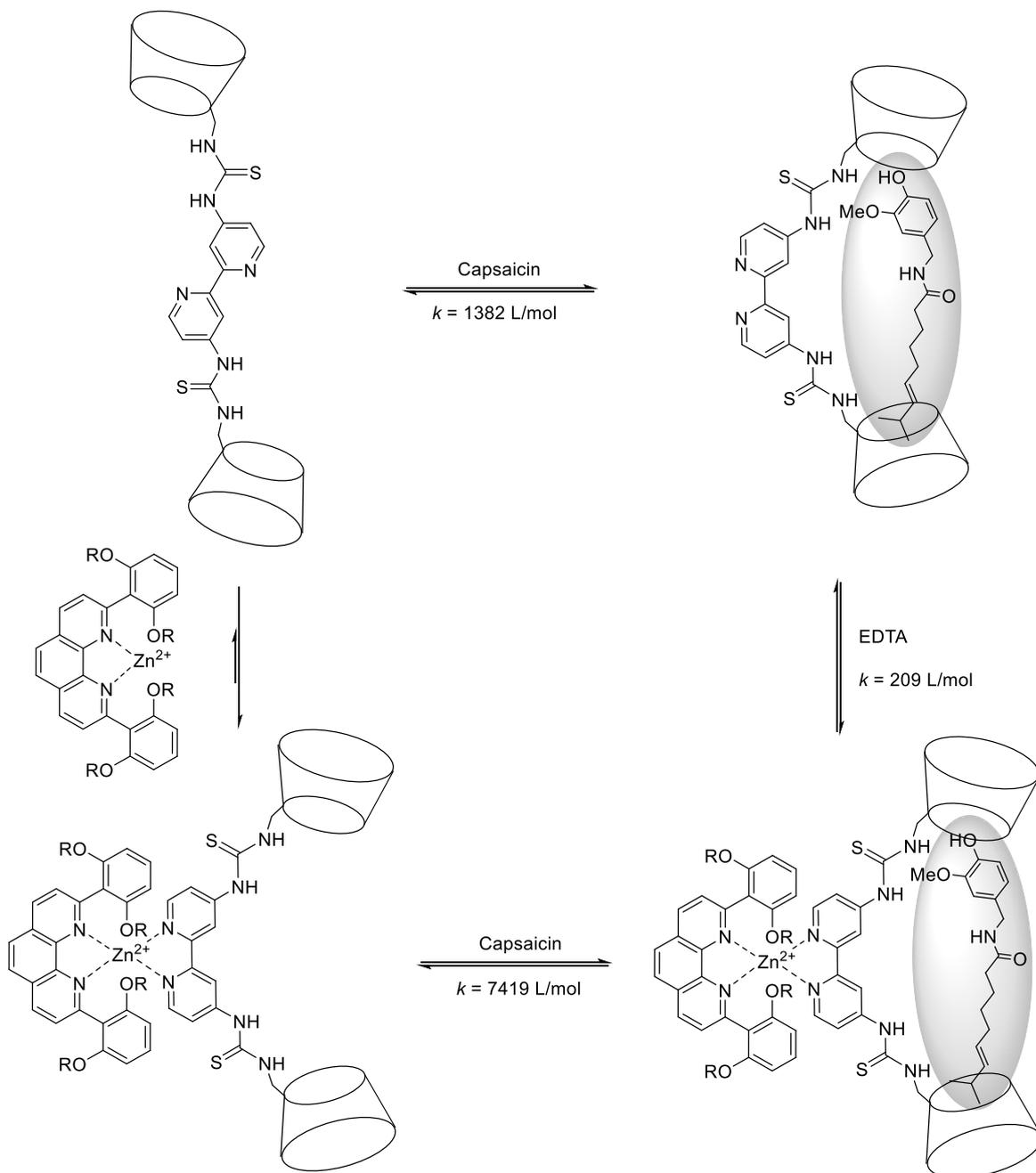


Abbildung 69: allosterischer Effekt des 4,4'-substituierten Rezeptorsystems mit Capsaicin.

Die Gastbindung in Cyclodextrinen findet primär über den sekundären, weiteren Rand statt. Nur auf diese Weise kann die ganze Kavität und damit der hydrophobe Effekt ausgenutzt werden. Ein analoges Rezeptorsystem mit einer Verbrückung über den sekundären Rand der Cyclodextrine sollte daher in der Lage sein sterisch anspruchsvollere Substrate zu binden (Abbildung 70).

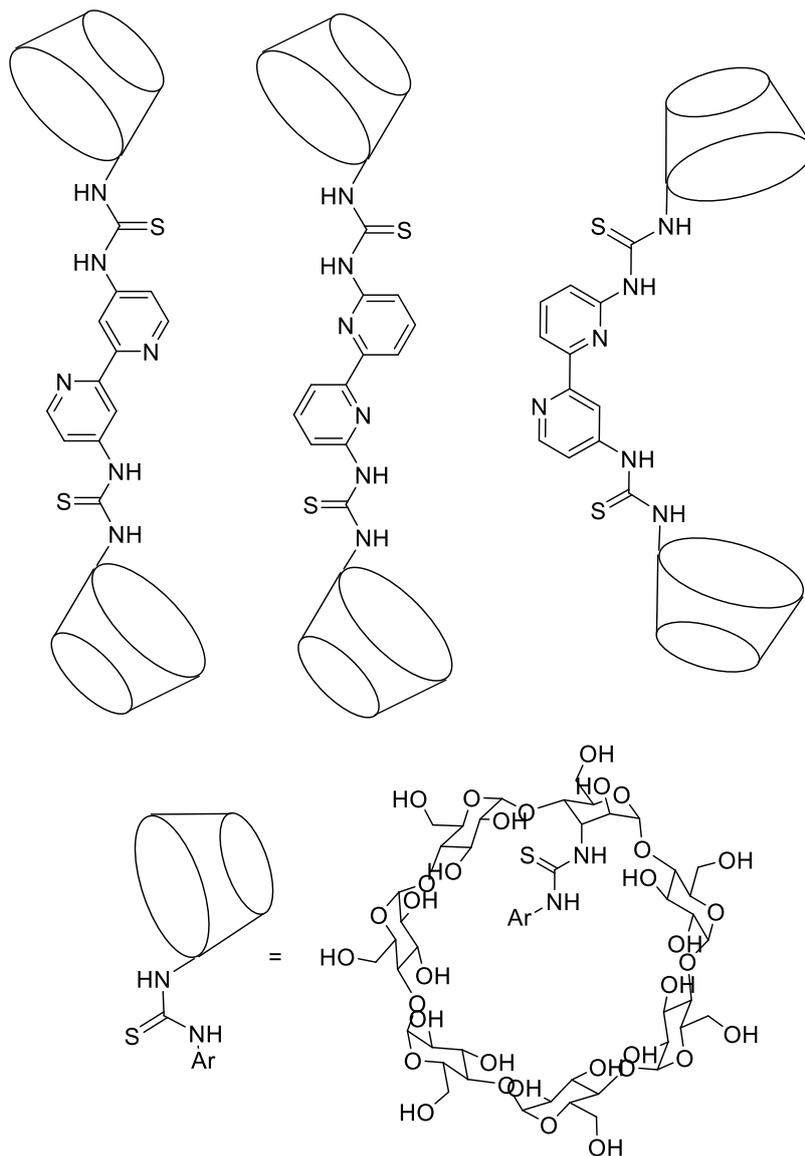


Abbildung 70: Design der drei neuen potentiell allosterischen Rezeptoren.

Allerdings ist die selektive Funktionalisierung am sekundären Rand von Cyclodextrinen ein synthetisch ungleich schwierigeres Unterfangen, als die Funktionalisierung an der primären Hydroxyfunktion. Deshalb wurde eine konvergente Synthesestrategie gewählt, um den Syntheseaufwand so gering wie möglich zu halten. In dieser Synthesestrategie werden die allosterischen Zentren und die Cyclodextrin-Cavitanden unabhängig voneinander

synthetisiert und abschließend zusammengefügt (Abbildung 71). Die Reaktion, die für den abschließenden konvergenten Syntheseschritt benutzt wird, muss über ausgezeichnete Ausbeuten und eine gewisse Selektivität verfügen. Außerdem sollte die entstehende Funktion chemisch stabil sein und weder mit dem Gastsubstrat noch mit den als Effektoren verwendeten Metallsalzen interagieren. Diese Anforderungen werden von der Thioharnstoffgruppe erfüllt, die über die Kondensation von Aminen an Isothiocyanatgruppen zugänglich ist^[94]. Für diesen Ansatz kann auch auf die von *Kremer* erarbeiteten Synthesevorschriften für die Isothiocyanate zurückgegriffen werden. Das β -Cyclodextrin wurde gegenüber den ebenfalls kommerziell erhältlichen α - und γ -Cyclodextrinen als Bindungsmotiv gewählt, weil zu diesem Cyclodextrin eine außerordentlich große Literatur von Einschlussverbindungen existiert^[95]. Unter diesen literaturbekannten Einschlussverbindungen befindet sich auch eine Vielzahl von medizinisch interessanten Verbindungen.

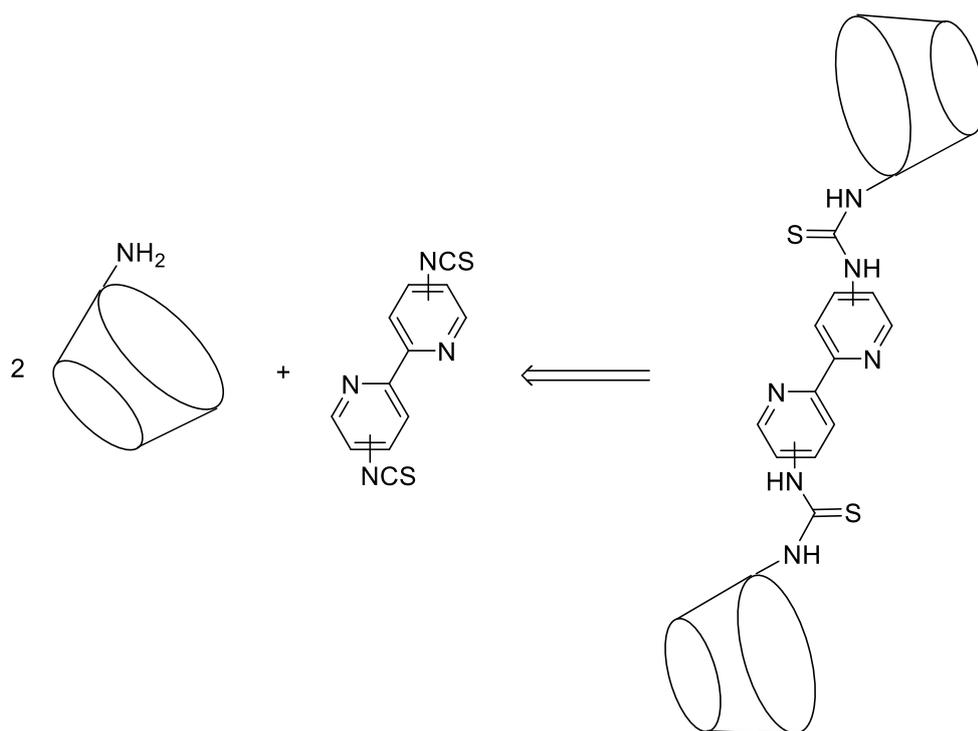


Abbildung 71: Konvergente Synthese der β -Cyclodextrindimere.

8. Synthese der allosterischen Rezeptoren auf Basis von β -Cyclodextrin

8.1. Synthese der allosterischen Zentren

Für die Synthese der allosterischen Zentren wurde auf den bekannten Syntheseweg von *Kremer* zurückgegriffen^[92]. Es wurden die drei isomeren Isothiocyanate des 2,2'-Bipyridins synthetisiert, die als Ausgangsverbindungen für die Thioharnstoffbrücken zum modifizierten Cyclodextrin dienen (Abbildung 72).

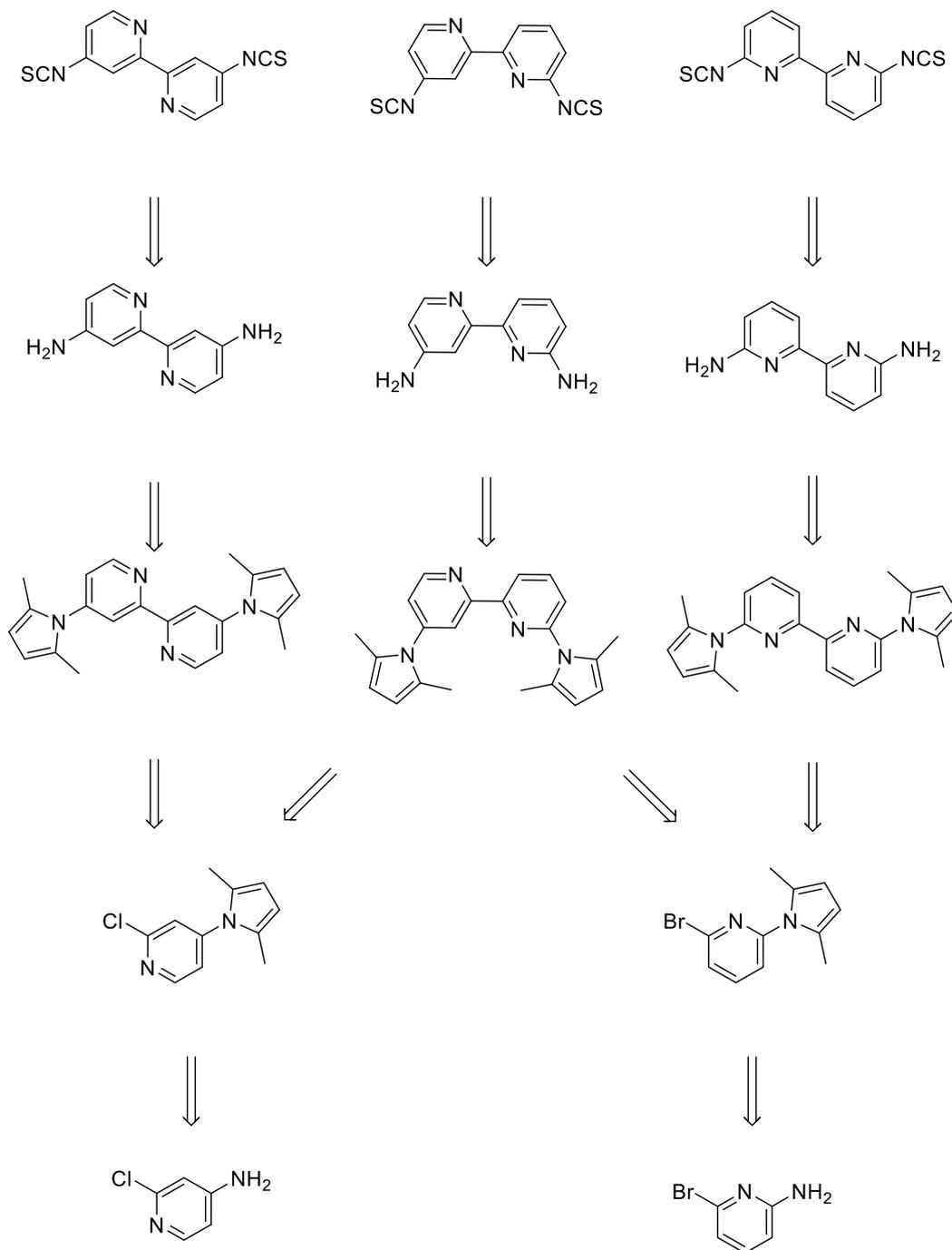


Abbildung 72: Retrosynthetische Betrachtung der Isothiocyanatsynthese.

Im ersten Schritt der Isothiocyanatsynthese wurden die freien Amine des 4-Amino-2-chlorpyridins und des 6-Amino-2-brompyridins unter Einsatz von 2,5-Hexandion in einer säurekatalysierten Paal-Knorr-Reaktion als Dimethylpyrrole geschützt (Abbildung 73). Der Einsatz der Schutzgruppe war nötig, weil die freien Aminofunktionen bei den anschließenden Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen die ungewollte Buchmann-Hartwig-Aminierung eingehen können.

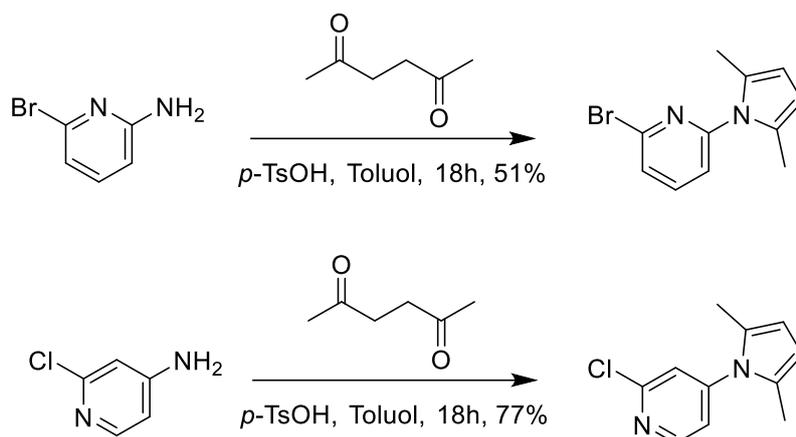


Abbildung 73: Schützung der freien Aminogruppen als Dimethylpyrrole.

Das 1-(Chlorpyridin-4-yl)-2,5-dimethyl-1H-pyrrol konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einer Ausbeute von 77% gewonnen werden. Die Literatausbeute beträgt 93%^[92]. 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einer Ausbeute von 51% isoliert werden. Die Literatausbeute beträgt 94%^[92].

Die 2,2'-Bipyridine wurden anschließend durch eine Homokupplung der beiden geschützten Halogenpyridine synthetisiert. Für die Homokupplung wurde Bis(triphenylphosphan)nickel(II)bromid als Katalysator verwendet (Abbildung 74).

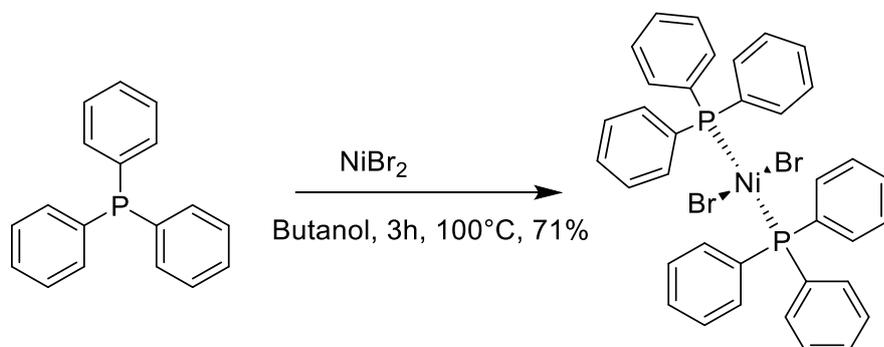


Abbildung 74: Synthese des Bis(triphenylphosphan)nickel(II)bromid-Katalysators.

Die Synthese des Katalysators erfolgte nach einer veränderten Vorschrift von *Trávníček et al.* Der Katalysator fällt aus, wenn Nickel(II)bromid und Triphenylphosphan für drei Stunden bei 100°C gerührt werden. Der Katalysator wurde mit einer Ausbeute von 71 % isoliert^[96].

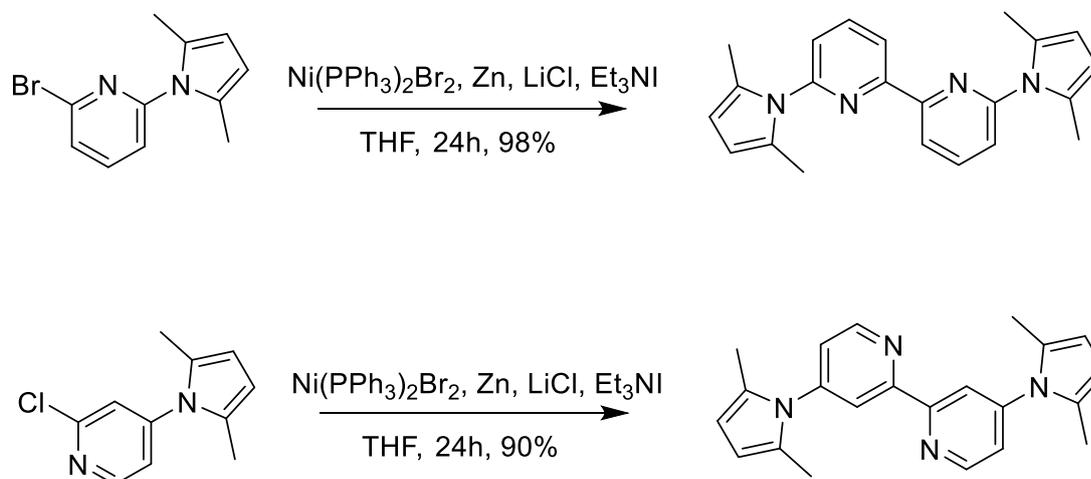


Abbildung 75: Synthese der beiden C_2 -symmetrischen Bipyridine mit der Nickel-katalysierten Homokupplung.

Das 4,4'-Bis(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin sowie das 6,6'-Bis(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin wurden unter Zuhilfenahme des zuvor frisch hergestellten Katalysators synthetisiert (Abbildung 75).

Der genaue Mechanismus der Bis(triphenylphosphan)nickel(II)bromid-katalysierten Homokupplung von halogenierten Aromaten ist nicht vollständig aufgeklärt. Es ist sicher, dass der Katalysator mit einem Äquivalent des Halogenpyridins im Sinne einer oxidativen Addition reagiert. Nun kann die gebildete Nickel(II)halogenaryl-Spezies im Sinne einer Metathesereaktion zu einer Nickel(II)diaryl- und einer Nickel(II)dihalogen-Spezies weiterreagieren. In diesem Mechanismusvorschlag würde im letzten Schritt der Nickel(II)-diarylkomplex das Homokupplungsprodukt in einer reduktiven Eliminierung freigeben und den Katalysator neu generieren (Abbildung 76).

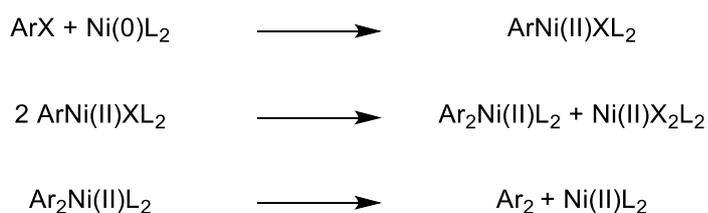


Abbildung 76: Erster Mechanismusvorschlag der Homokupplung.

Dieser Reaktionsmechanismus erklärt allerdings nicht die bereits 1977 von *Kumada* gemachte Beobachtung, dass sowohl Ausbeute als auch Reaktionsgeschwindigkeit der Reaktion durch Zugabe von Iodid erhöht werden^[97]. Ausgehend von dieser Beobachtung schlugen *Jutand* und *Mosleh* einen Mechanismus vor, der auf früheren Arbeiten von *Colon* aufbaut^{[98][99]}.

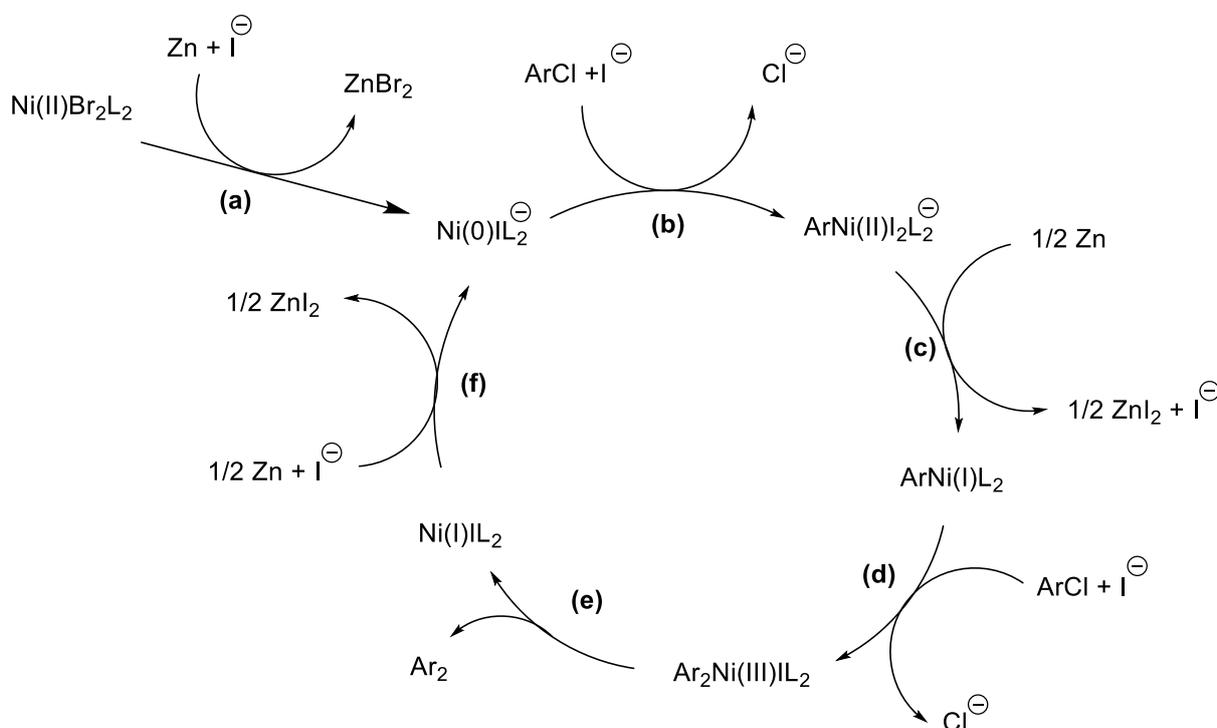


Abbildung 77: Mechanismusvorschlag von Mosleh und Jutand.

Jutand und *Mosleh*s Mechanismus beginnt mit der Reduktion des Nickel(II)bromid-Komplexes durch Zink **(a)**. Im nächsten Schritt findet eine oxidative Addition des Nickel(0)-Komplexes durch das Arylhalogenid statt. Es entsteht der pentakoordinierte Nickel(II)aryldihalogenkomplex **(b)**. Dieser Komplex wird nun von Zink zum Nickel(I)arylkomplex reduziert **(c)**. Der Nickel(I)komplex ist in der Lage, mit einem weiteren Äquivalent Arylhalogenid eine weitere oxidative Addition einzugehen. Der pentakoordinierte Nickel(III)diarylhalogenkomplex wird gebildet **(d)**. Im nächsten Schritt kommt es zur reductiven Eliminierung und das Homokupplungsprodukt wird freigegeben **(e)**. Der Nickel(I)halogenkomplex wird von Zink wieder zum Nickel(0)komplex reduziert, womit sich der Katalysezyklus schließt **(f)**. Dem Iodid kommt in diesem Katalysezyklus die Aufgabe zu, als relativ weicher Ligand die Bildung des pentakoordinierten Nickel(II)aryldihalogenkomplexes zu ermöglichen **(c)**. Die Reduktion dieses Komplexes ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Außerdem ist Iodid in der Lage, den Nickel(0)komplex

zu stabilisieren. Dadurch wird die Bildung des Nickel(II)aryldihalogenkomplexes verlangsamt. Damit ist ausgeschlossen, dass sich der Nickel(II)aryldihalogenkomplex in der Reaktionslösung akkumuliert und unerwünschte Nebenreaktionen eingehen kann.

Durch Umkristallisieren aus Ethanol und Ethylacetat (1/2) konnte 4,4'-Bis(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin mit einer Ausbeute von 90% isoliert werden. Die Literatúrausbeute beträgt 99%^[92]. Das 6,6'-Bis(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einer Ausbeute von 92% erhalten. Die Literatúrausbeute beträgt 98%^[92].

Um das unsymmetrische 4,6'-Bis(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin zu synthetisieren, konnte nicht auf die Homokupplung zurückgegriffen werden, weil es sich bei dem Produkt um ein Kreuzprodukt aus den Edukten der beiden anderen 2,2'-Bipyridine handelt (Abbildung 78). Für die Synthese dieses Produktes wurde eine Palladium-katalysierte Negishi-Kupplung verwendet (Abbildung 79).

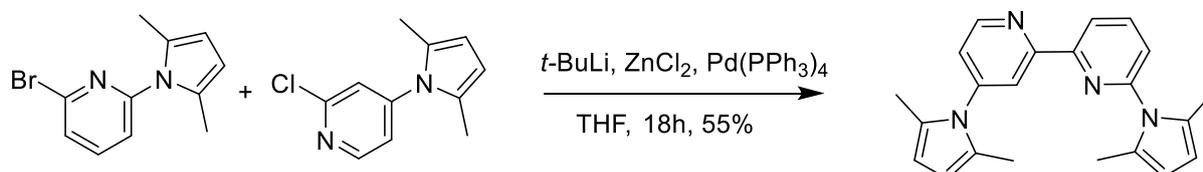


Abbildung 78: Synthese des unsymmetrisch substituierten Bipyridins.

Die Negishi-Kupplung gehört zur Familie der Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen, deren Katalysezyklen einander ähneln^[100]. *Suzuki*, *Heck* und *Negishi* wurde 2010 für ihre Arbeit auf dem Feld der Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen der Nobelpreis verliehen^[101].

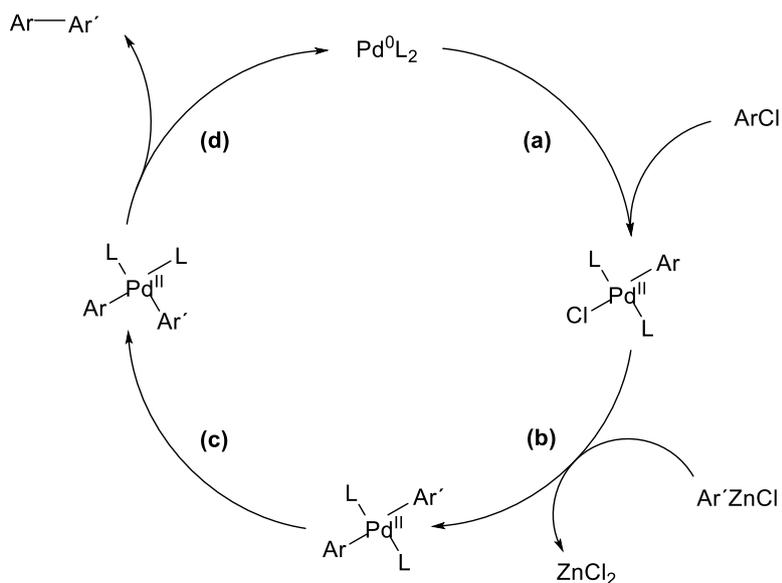


Abbildung 79: Katalysezyklus der Negishi-Kupplung.

Bei Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen wird zuerst eines der beiden Edukte zu einem nukleophilen Metallorganyl umgesetzt. Der Katalysezyklus beginnt mit der oxidativen Addition eines Halogenaryls und des Palladium(0)komplexes **(a)**. Die Oxidationsstufe des Palladiums ändert sich in diesem Schritt von 0 auf +II. Das zuvor synthetisierte Metallorganyl geht mit dem Palladium(II)halogenarylkompex im nächsten Schritt eine Transmetallierung ein **(b)**. Es wird ein *trans*-Bisarylkompex gebildet. Dieser *trans*-Komplex isomerisiert im nächsten Schritt zum *cis*-Komplex **(c)**. Das Kreuzkupplungsprodukt wird aus diesem *cis*-Komplex durch reduktive Eliminierung freigegeben **(d)**. Die Oxidationsstufe des Palladiumkomplexes ändert sich während der reduktiven Eliminierung wieder von +II zu 0. Der Katalysezyklus ist geschlossen und der Palladium(0)komplex steht für einen weiteren Katalysezyklus bereit^[102].

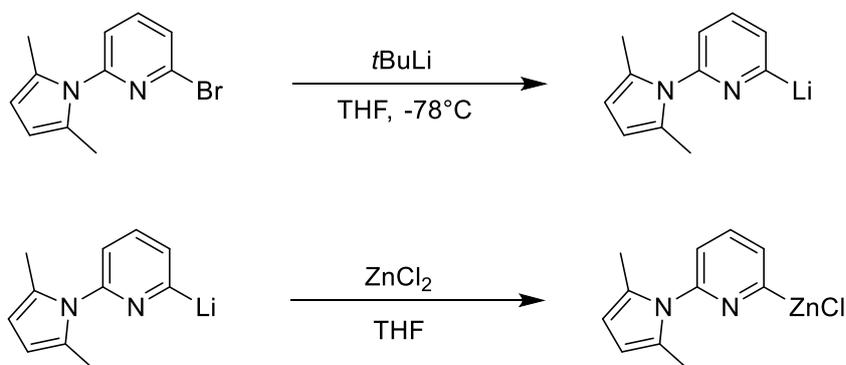


Abbildung 80: Synthese der Zinkorganyle.

Die einzelnen Kreuzkupplungen unterscheiden sich vor allem in der Wahl der verwendeten Metallorganyle. Zur Synthese des 4,6'-substituierten Bipyridins wurde die Negishi-Kupplung verwendet. Die benötigten Zinkorganyle lassen sich *in situ* herstellen (Abbildung 80). Dazu wird zunächst das Arylhalogenid mit *t*BuLi lithiiert. Das entstehende Lithiumorganyl geht anschließend mit Zinkchlorid eine Transmetallierung zu den benötigten Zinkorganylen ein^[102]. Für die Synthese von Bipyridinen eignet sich die Negishi-Kupplung besonders, weil während der Reaktion stöchiometrische Mengen Zink(II)salze gebildet werden. Die zweizähligen Bipyridine sind hervorragende Chelatliganden und es bestünde die Gefahr, dass diese das Palladiumsalz komplexieren. Es ist aber wahrscheinlicher, dass die Bindungsstellen des Bipyridins bevorzugt von stöchiometrisch vorhandenen Zink(II)ionen besetzt werden. Des Weiteren werden für die Negishi-Kupplung keine giftigen Zinnorganyle benötigt, wie bei der verwandten Stille-Kupplung. Mit der Negishi-Kupplung konnte das asymmetrische 4,6'-Bis(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin mit einer Ausbeute von 55% erhalten werden. Die Literatursausbeute beträgt 70%^[92].

Im Anschluss wurden die drei Pyrrol-geschützten Bipyridine entschützt, um die Hydrochloride der freien Amine 4,4'-Diamino-2,2'-bipyridin, 6,6'-Diamino-2,2'-bipyridin und 4,6'-Diamino-2,2'-bipyridin zu erhalten (Abbildung 81).

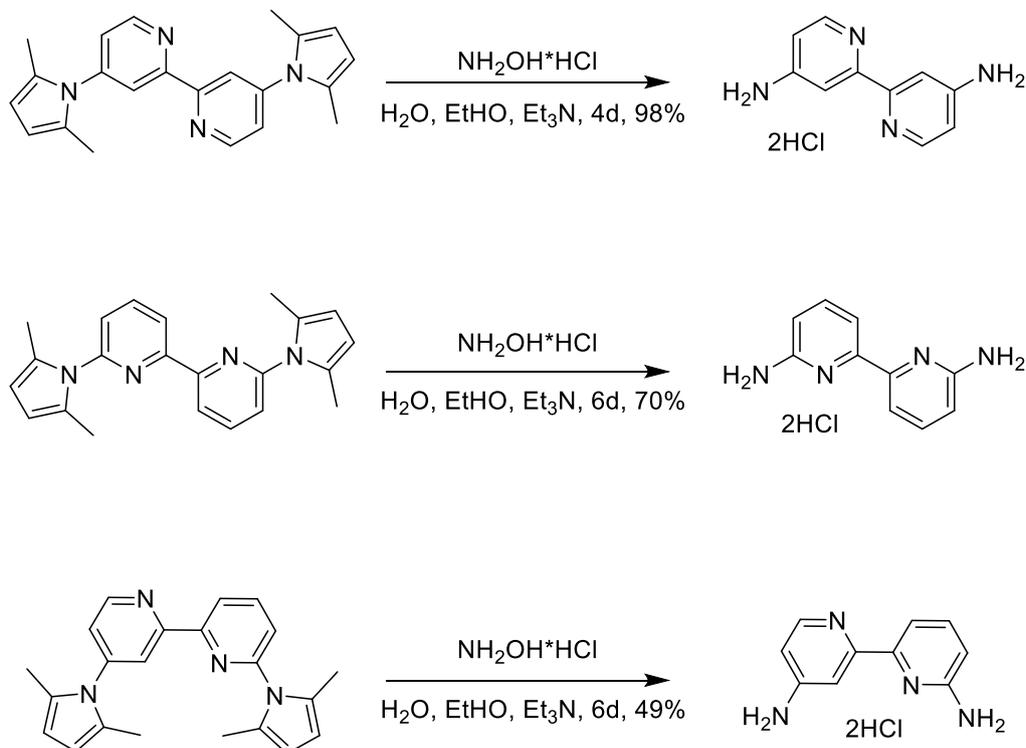


Abbildung 81: Entschützung der Bipyridine.

Die Pyrrolgruppen konnten durch mehrtägiges Erhitzen mit Hydroxylammoniumchlorid entschützt werden. Bei dieser Reaktion fällt 2,5-Hexan-dioxim als Nebenprodukt an (Abbildung 82). Das Hydrochlorid von 4,4'-Diamino-2,2'-bipyridin konnte nach viertägigem Erhitzen mit einer Ausbeute von 98% isoliert werden. Die Literatursausbeute beträgt ebenfalls 98%. Das Hydrochlorid von 6,6'-Diamino-2,2'-bipyridin wurde nach sechstägigem Erhitzen mit einer Ausbeute von 70% isoliert. Die Literatursausbeute beträgt 60%. Das Hydrochlorid des asymmetrischen 4,6'-Diamino-2,2'-bipyridin wurde nach sechstägigem Erhitzen mit einer Ausbeute von 49% isoliert. Die Ausbeute in der Literatur beträgt 84%^[92].

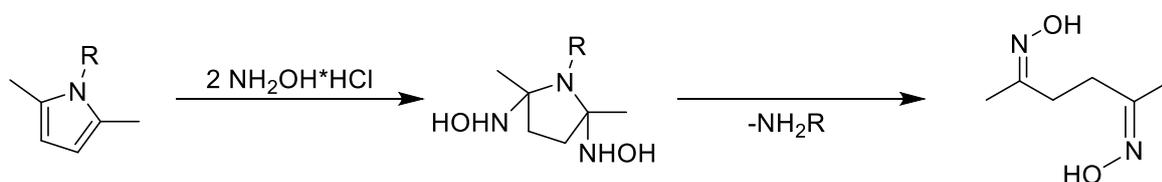


Abbildung 82: Mechanismus der Pyrrol-Entschützung.

Die anschließende Synthese der drei Isothiocyanate aus den Hydrochloriden der Amine wurde nach einer veränderten Vorschrift von *Janiak et al.* durchgeführt (Abbildung 83). Die Gruppe um *Janiak* hatte bereits das Isothiocyanat des analogen 5,5'-Diamino-2,2'-bipyridins hergestellt^[103].

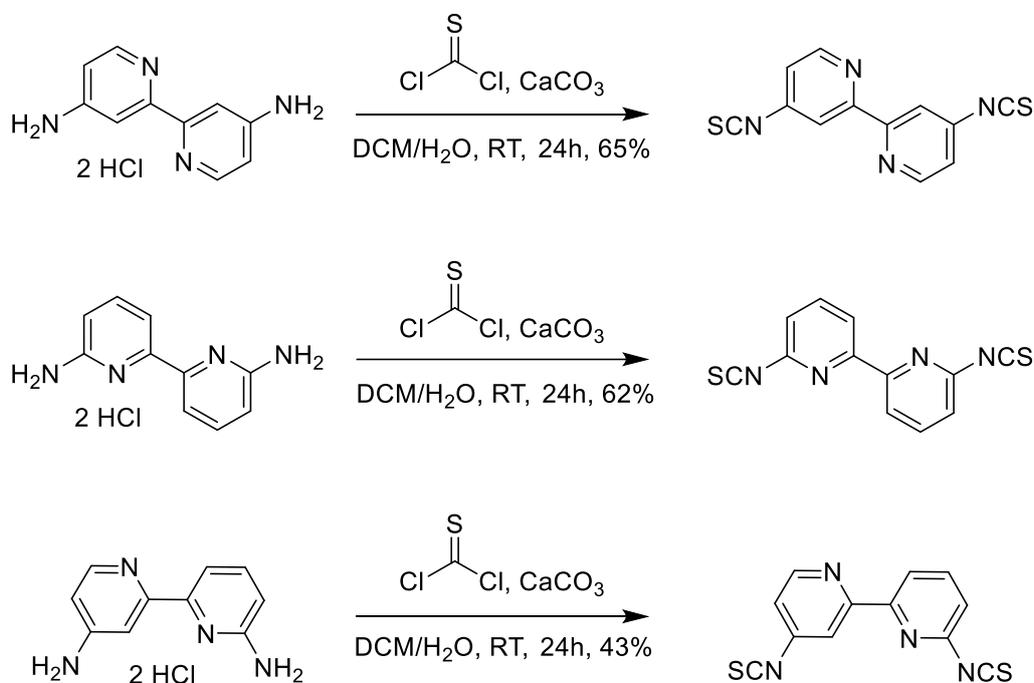


Abbildung 83: Synthese der Isothiocyanate.

Der Reaktionsmechanismus der Isothiocyanatbildung beginnt mit dem nukleophilen Angriff des Amins an den elektrophilen Carbonylkohlenstoff des Thiophosgens (Abbildung 84). Das

Chlor wird über eine Tetraederzwischenstufe durch das Amin ersetzt, wie es auch bei herkömmlichen Carbonylen der Fall ist. In diesem Schritt der Reaktion wird das erste Äquivalent Salzsäure abgegeben. Im letzten Reaktionsschritt wird unter Eliminierung eines weiteren Äquivalents Salzsäure das Isothiocyanat gebildet. Der Mechanismus verdeutlicht die Notwendigkeit, der Reaktion eine schwache Base zuzusetzen, in diesem Fall Calciumcarbonat. Die schwache Base neutralisiert die beiden Äquivalente Salzsäure, die während der Reaktion eliminiert werden.

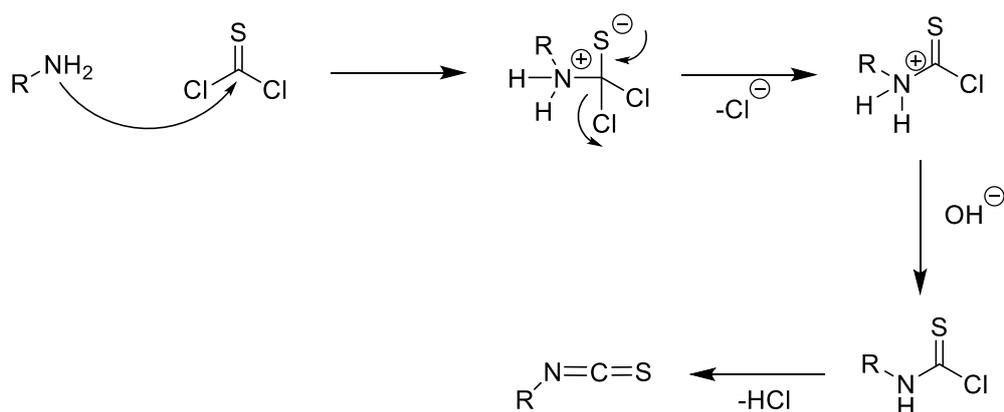


Abbildung 84: Mechanismus der Isothiocyanatbildung.

Mit dieser Reaktion konnte das 4,4'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin mit einer Ausbeute von 65% synthetisiert werden. Die Literatursausbeute beträgt 91%. Das 6,6'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin konnte mit einer Ausbeute von 62% synthetisiert werden. Die Literatursausbeute beträgt 78%. Das 4,6'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin wurde mit einer Ausbeute von 43% erhalten. Die Literatursausbeute beträgt 40%^[92].

8.2. Funktionalisierung des β -Cyclodextrins in 3-Position

Nach der erfolgreichen Synthese der drei allosterischen Zentren wurde die Funktionalisierung des β -Cyclodextrins begonnen. Dafür sollte eine der sekundären Hydroxyfunktionen in 3-Position durch ein Amin substituiert werden. Außerdem sollten die verbleibenden Hydroxyfunktionen geschützt werden, weil diese neben der Aminfunktion eine Konkurrenzreaktion mit den Isothiocyanaten eingehen können (Abbildung 85). Somit wäre der selektive Aufbau der Thioharnstoffbrücken nicht mehr gewährleistet.

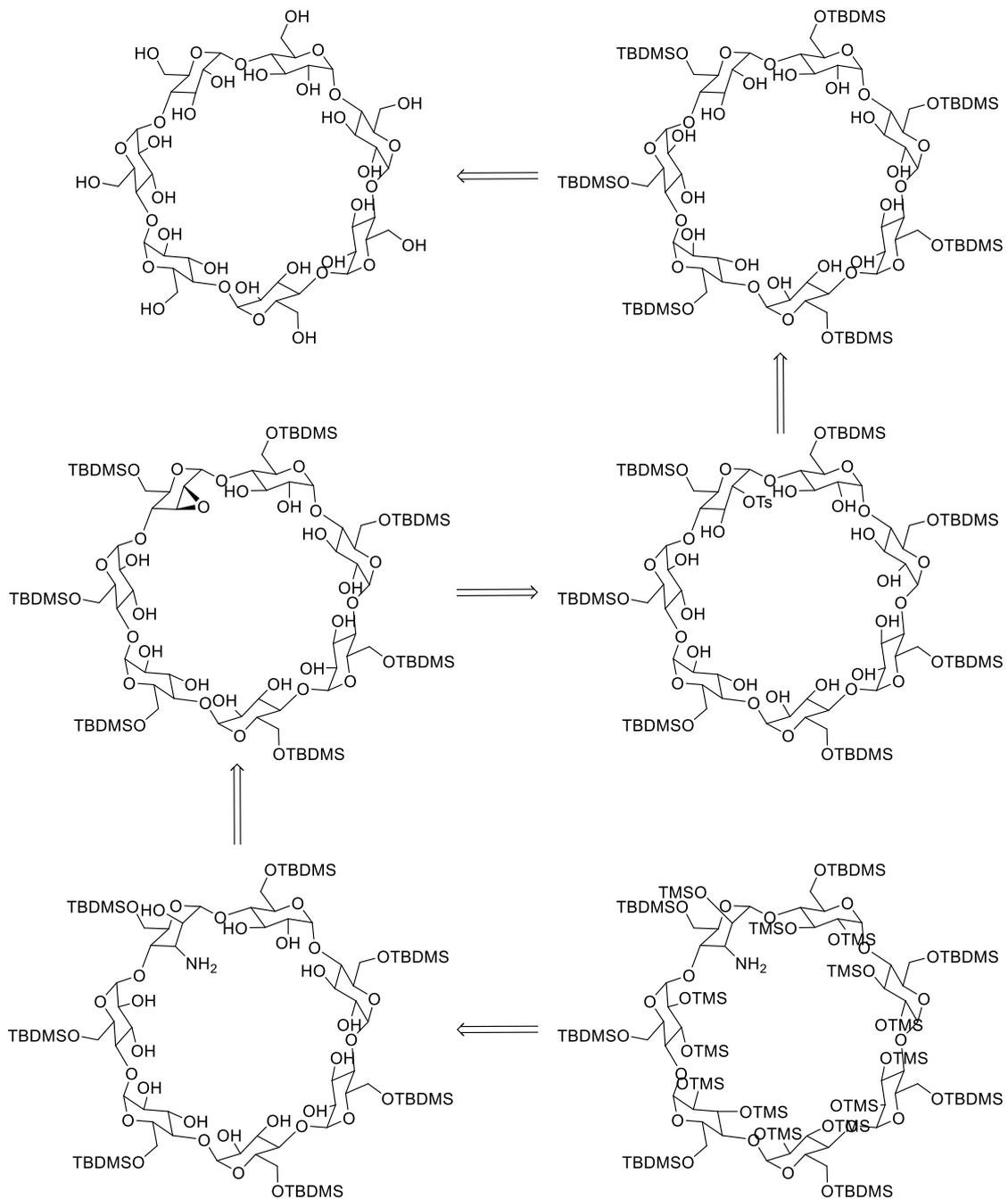


Abbildung 85: Retrosynthetische Betrachtung der Cyclodextrin-Synthese.

Eigentlich sollte das Amin deutlich nukleophiler sein als die ungeschützten Hydroxyfunktionen. Die Vorarbeiten von *Kremer* haben allerdings gezeigt, dass der Reaktivitätsunterschied nicht ausreichend ist, um die Reaktion chemo- und regioselektiv ohne Schutzgruppen an den Hydroxyfunktionen durchführen zu können^[104].

Für die Einführung der Aminfunktion wurde auf eine etablierte Synthese von *Nolte et al.* zurückgegriffen^[42]. In der ersten Stufe werden die primären Hydroxyfunktionen des β -Cyclodextrins mittels *tert*-Butylsilylchlorid geschützt. Die *tert*-Butylsilylschutzgruppe ist unter basischer Katalyse leicht einführbar und kann mittels Fluoriden selektiv entfernt werden. Außerdem ist diese Schutzgruppe stabil gegenüber einer Vielzahl von Reagenzien und somit bestens geeignet, um Hydroxygruppen in einer mehrstufigen Synthesesequenz zu schützen^[105]. Anschließend wird am sekundären Rand eine einzelne Hydroxyfunktion in 2-Position mittels Tosylchlorid in ein Tosylat überführt. In der nächsten Stufe wird die vicinal zum Tosylat stehende Hydroxygruppe in 3-Position mittels Kaliummethanolat deprotoniert. Nach dem Angriff des Alkoholats am Tosylat im Sinne einer intramolekularen S_N2 -Reaktion wird ein Epoxid gebildet. Das Epoxid wird nun mit Ammoniak als Nukleophil geöffnet. Im letzten Schritt werden die verbleibenden Hydroxygruppen als Trimethylsilylether geschützt. Trimethylsilylether werden selten als Schutzgruppen verwendet, weil sie äußerst labil sind. Diese Schutzgruppe wurde an dieser Stelle verwendet, weil die abschließende Thioharnstoffbildung keine drastischen Reaktionsbedingungen erfordert und die geringe Stabilität der Trimethylsilylgruppe daher kein Hindernis darstellt.

Die Silylierung der primären Hydroxygruppen in 6-Position wurde nach einer Synthesevorschrift von *Fügedi* durchgeführt^[106].

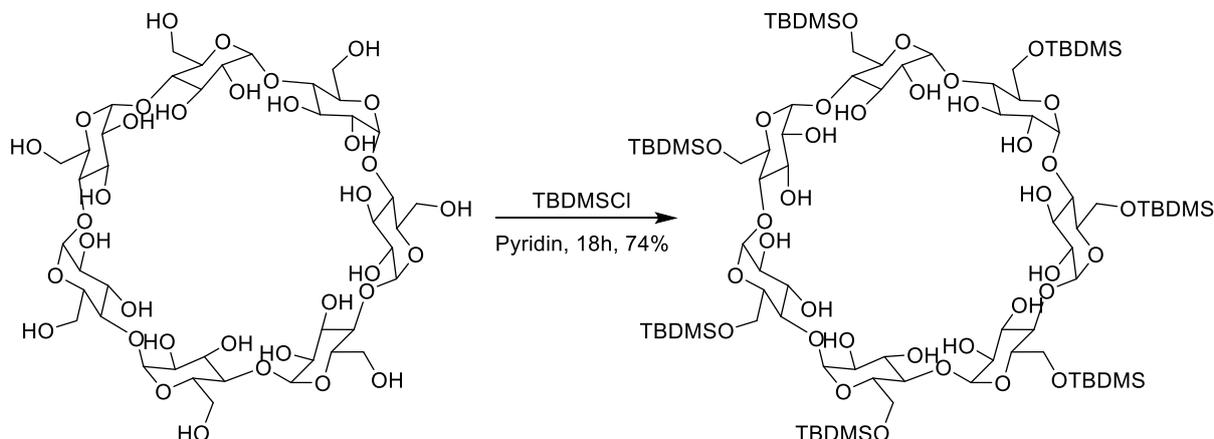


Abbildung 86: Selektive Silylierung in 6-Position.

Zur Synthese von Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)cyclodextrin wurde das β -Cyclodextrin zunächst über Nacht bei 100°C im Hochvakuum getrocknet. Dies ist notwendig, weil das β -Cyclodextrin Luftfeuchtigkeit aufnimmt und diese entfernt werden muss. Ansonsten würde das *tert*-Butyldimethylsilylchlorid mit dem enthaltenen Wasser reagieren und ein Produktgemisch aus verschiedenen mehrfach silylierten Cyclodextrinderivaten entstehen. Das getrocknete Cyclodextrin wurde anschließend in trockenem Pyridin gelöst. Das Pyridin dient in dieser Reaktion sowohl als Base, als auch als Lösungsmittel. Das β -Cyclodextrin wurde mit 8.5 Äq. *tert*-Butyldimethylsilylchlorid umgesetzt. Die Silylschätzung erfolgt chemoselektiv am primären Rand des Moleküls, weil die primären Hydroxygruppen die besseren Nukleophile sind. Nach einem Tag Rühren wurde ein wasserunlösliches Rohprodukt erhalten, welches durch Umkristallisieren aus Methanol und Chloroform gereinigt wurde (Abbildung 86). Dieses Produkt wurde im Anschluss säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Ethylacetat/Ethanol/Wasser, 100/4/2), um ein dünnschichtchromatographisch sauberes Produkt zu erhalten. Das Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)cyclodextrin konnte so mit einer Ausbeute von 74% erhalten werden. Die Literatursausbeute beträgt 85%^[106].

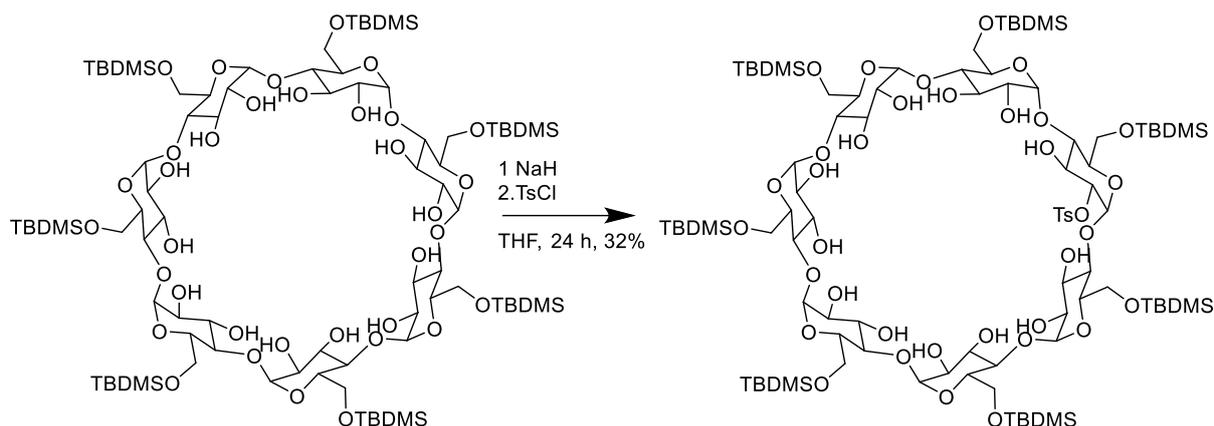


Abbildung 87: Tosylierung in 2-Position des TBDMS-geschützten Cyclodextrins.

Für die anschließende Tosylierung in 2-Position des sekundären Randes wurde zunächst mit Natriumhydrid deprotoniert. Die Reaktion erfolgt in 2-Position, weil diese Position die acideste am sekundären Rand des β -Cyclodextrins ist. Anschließend wurde ein halbes Äquivalent Tosylchlorid zugegeben. Im Rohprodukt fand sich neben dem gewünschten Mono-(2-O-tosyl)heptakis(6-O-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin auch das zweifach und dreifach tosylierte Nebenprodukt. Diese beiden Nebenprodukte treten auf, weil die Reaktion rein statistisch abläuft. Das einfach tosylierte Mono-(2-O-tosyl)heptakis(6-O-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin konnte nach mehrfacher säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Ethylacetat/Ethanol/Wasser, 100/4/2-100/8/4) mit einer Ausbeute von 32% erhalten werden (Abbildung 87). Die Literatursausbeute beträgt 27%^[42].

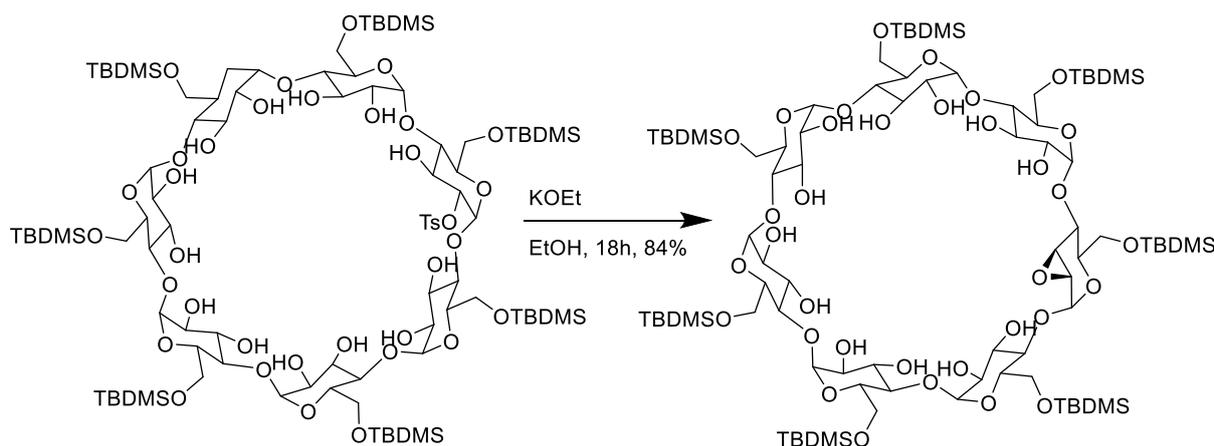


Abbildung 88: Epoxidierung am sekundären Rand des Cyclodextrins.

Zur Synthese des Epoxids 2^A,3^A-O-Anhydro-heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-monomanno-β-cyclodextrin wurde das Tosylat mit einem Äquivalent Kaliummethanolat umgesetzt. Die Reaktion beginnt mit der Deprotonierung der Hydroxygruppe in 3-Position. Das gebildete Alkoholat greift nun die vicinale Tosylgruppe im Sinne einer S_N2-Reaktion an. Das Epoxid wird gebildet. Das Tosylat wird in dieser Reaktion von der Rückseite her angegriffen und die Stereoinformation am Kohlenstoff in 2-Position wird invertiert (Abbildung 89). Im Produkt finden sich nun nicht mehr sieben Glucoseeinheiten sondern sechs Glucose- und eine Mannoseeinheit. Das Epoxid konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Ethylacetat/Ethanol/Wasser, 100/8/4) mit einer Ausbeute von 84% erhalten werden (Abbildung 88). Die Literatursausbeute beträgt 65%^[42].

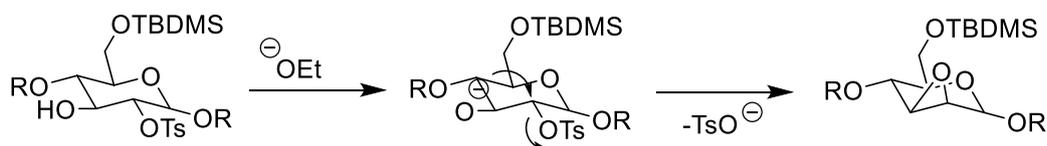


Abbildung 89: Reaktionsmechanismus der Epoxidbildung.

Zum besseren Verständnis sind in Abbildung 90 nochmal D-Glucose und D-Mannose in der offenkettigen und in der α-Pyranose-Form dargestellt.

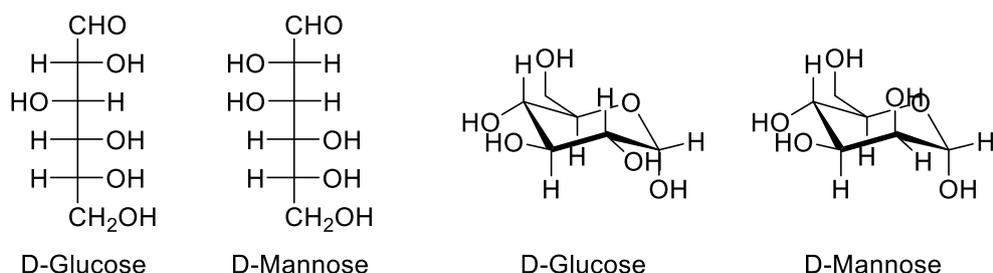


Abbildung 90: Vergleich von D-Glucose und D-Mannose.

Für die Einführung der Aminofunktion in der 3-Position muss das Epoxid nukleophil durch Ammoniak geöffnet werden. Dazu wurde das 2^A,3^A-O-Anhydro-heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-monomanno-β-cyclodextrin in bei 0°C mit Ammoniak gesättigtem Ethanol gelöst und für 90 Stunden in einem Bombenrohr erhitzt (Abbildung 91).

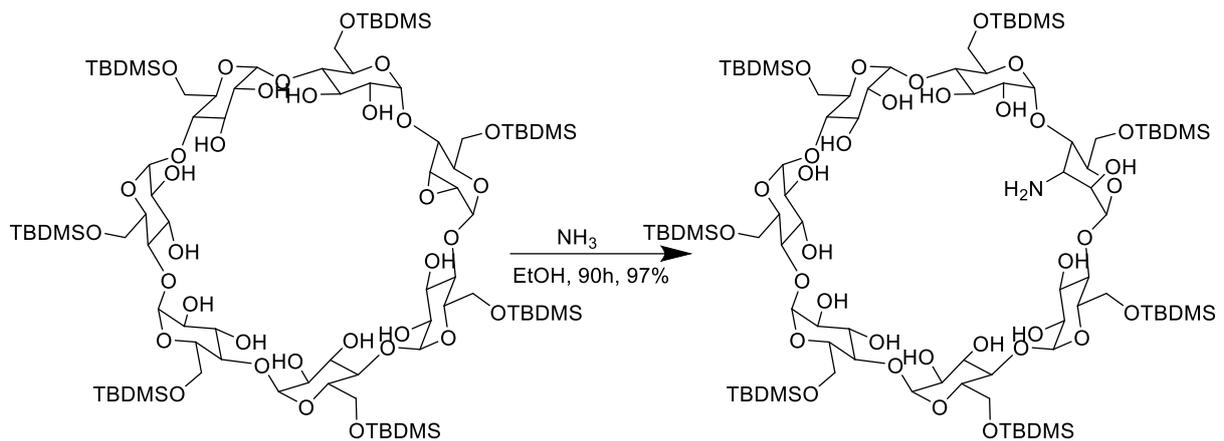


Abbildung 91: Einführung der Aminofunktion.

Bei der Einführung der Aminofunktion in der 3-Position findet eine nukleophile Ringöffnung nach einem S_N2 -Mechanismus statt. Der nukleophile Ammoniak greift den elektrophilen Kohlenstoff des Epoxids von der Rückseite an. Durch den Rückseitenangriff kommt es diesmal zu einer Invertierung des Stereozentrums in 3-Position. Das entstandene Aminoderivat des Zuckers hat nicht mehr die *manno*-Konfiguration, sondern die *altro*-Konfiguration (Abbildung 92).

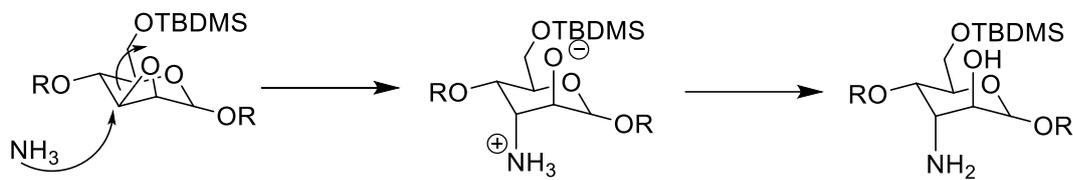


Abbildung 92: Reaktionsmechanismus der Epoxidöffnung.

Zum besseren Verständnis sind in Abbildung 93 nochmal D-Glucose und D-Altrose in der offenkettigen und in der α -Pyranose-Form dargestellt.

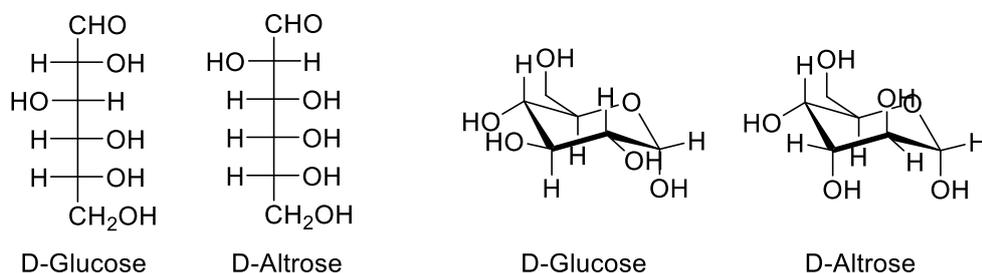


Abbildung 93: Vergleich D-Glucose und D-Altrose.

Das (3^A-Amino-3^A-desoxy)heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-monoaltro- β -cyclodextrin konnte mit einer Ausbeute von 97% erhalten werden. Die Literaturausbeute beträgt 98%^[104].

Für dieses große Cyclodextrinderivat mit 84 Kohlenstoff- und 169 Wasserstoffatomen, die alle chemisch und magnetisch unterschiedlich sind, lag kein Vergleichsspektrum vor. Deshalb konnte der Erfolg der Reaktion nicht zufriedenstellend mit ^{13}C - oder ^1H -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Auch ein massenspektrometrischer Nachweis des Zielmoleküls gelang weder mittels MALDI-TOF noch ESI-MS. Deshalb wurde das Produkt global desilyliert und von dem siliziumfreien (3^A-Amino-3^A-desoxy)-monoaltro- β -cyclodextrin ein Massenspektrum angefertigt (Abbildung 94). Das Massenspektrum der Verbindung weist eine exakte Masse von $m/z = 1156.3750$ auf. Dies entspricht dem Produkt mit einem Natriumion. Die erfolgreiche Öffnung des Epoxids durch Ammoniak konnte somit indirekt nachgewiesen werden. Die Entschützung erfolgte gemäß einem verändertem Protokoll von *Huang et al.* mit einer Ausbeute von 99%^[107].

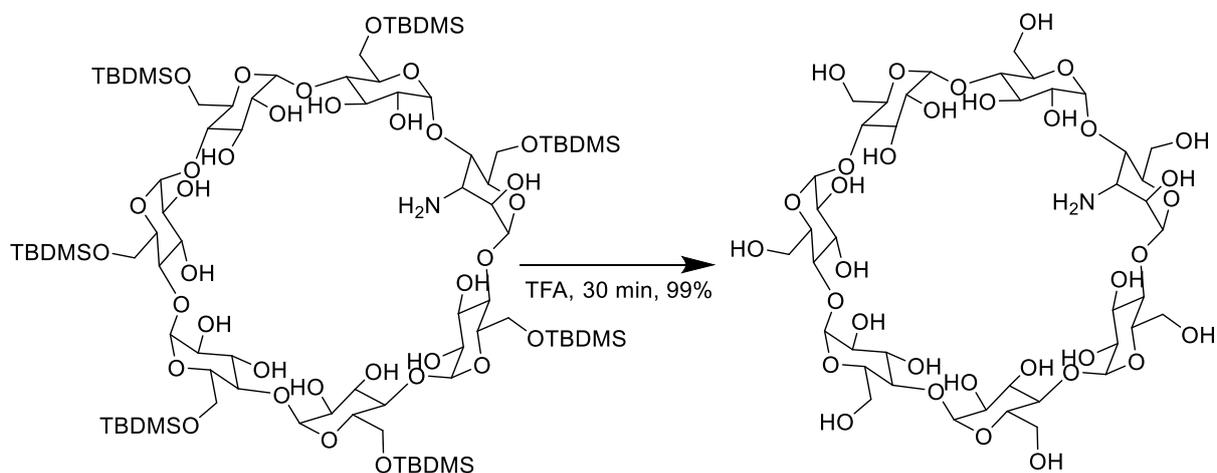


Abbildung 94: Synthese von (3^A-Amino-3^A-desoxy)-monoaltro- β -cyclodextrin.

Im letzten Schritt vor der Rezeptorsynthese mussten die verbliebenden 13 Hydroxygruppen am sekundären Rand geschützt werden. Dieser Schritt ist notwendig, weil die Hydroxygruppen eine Konkurrenz für die Aminofunktion bei der Thioharnstoffbildung darstellen, wie *Kremer* bereits in seiner Dissertation gezeigt hatte^[104]. Als geeignete Schutzgruppe wurde damals die Trimethylsilylgruppe gewählt und der Versuch gemacht, diese mittels Trimethylsilylimidazol einzuführen. Dieser Ansatz führte allerdings nur zu einer Ausbeute von 47%^[108]. Stattdessen wurde hier auf eine veränderte Synthesevorschrift von *Joseph et al.* zurückgegriffen, die in der Lage waren mittels Hexamethyldisilazan die freien Hydroxygruppen eines Aminozuckers selektiv zu schützen^[109].

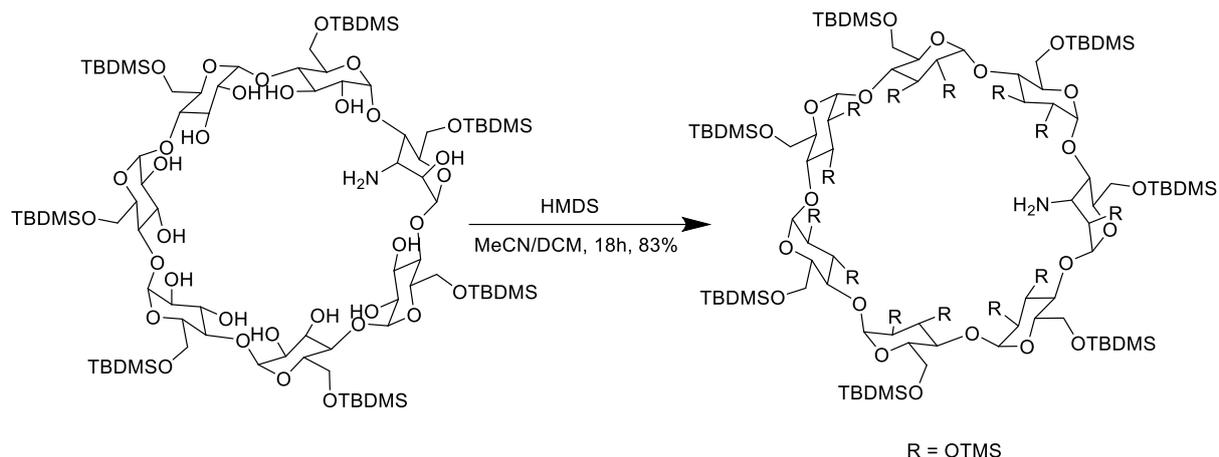


Abbildung 95: TMS-Schützung der verbliebenden Hydroxygruppen.

In dieser Reaktion dient das Hexamethyldisilazan, sowohl als Base als auch als Silylierungsmittel. Die Ausbildung der starken Bindung zwischen Silicium und Sauerstoff stellt in dieser Reaktion die Triebkraft dar (Bindungsenergie: 798 kJ/mol). Die Bindungen zwischen Silicium und Stickstoff haben dagegen nur eine Bindungsenergie von 439 kJ/mol. Die Reaktion verläuft somit chemoselektiv, weil die Silylierung des Amins thermodynamisch ungünstig ist. Mit dieser Reaktion konnte das Produkt mit einer Ausbeute von 83% erhalten werden (Abbildung 95).

8.3. Synthese der Rezeptoren

Im Anschluss an die erfolgreiche Synthese der drei allosterischen Zentren und des 3^A-Amino-3^A-desoxy-heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-heptakis(2-*O*-trimethylsilyl)-hexakis(3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G-*O*-trimethylsilyl)-monoalto- β -cyclodextrins wurde die Synthese der potentiell allosterischen Rezeptoren in Angriff genommen. Dazu wurden zunächst jeweils das global *O*-geschützte Aminocyclodextrin mit den drei verschiedenen Isothiocyanaten der 2,2'-Bipyridine umgesetzt, um die global *O*-geschützten Rezeptoren zu erhalten. Diese sollten im Anschluss entschützt werden, um die wasserlöslichen Rezeptoren zu erhalten.

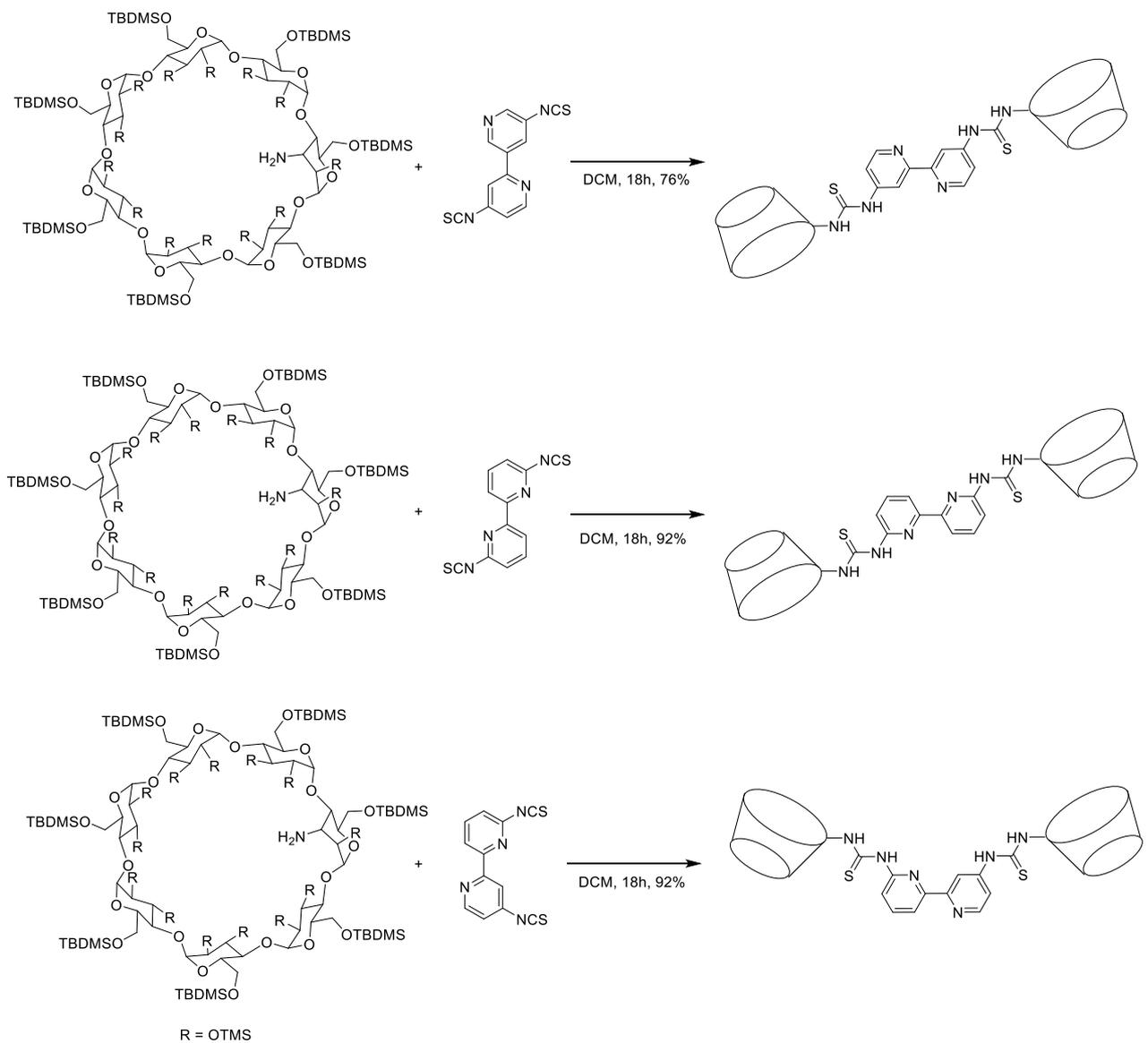


Abbildung 96: Synthese der drei global geschützten Rezeptoren.

Die Synthese von 4,4'-Bis(2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G-trisdeca-*O*-trimethylsilyl-6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-hepta-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3^A-desoxycyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin, dem ersten Rezeptor mit positiver allosterischer Kontrolle, konnte mit einer Ausbeute von 76% erreicht werden. Die Synthese von 6,6'-Bis(2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G-trisdeca-*O*-trimethylsilyl-6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-hepta-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3^A-desoxycyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin, dem zweiten Rezeptor mit positiver allosterischer Kontrolle, konnte mit einer Ausbeute von 92% erreicht werden. Der dritte allosterische Rezeptor, mit negativer Kontrolleinheit, 4,6'-Bis(2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G-trisdeca-*O*-trimethylsilyl-6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-hepta-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3^A-desoxycyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin konnte ebenfalls mit einer Ausbeute von 92% erreicht werden (Abbildung 96).

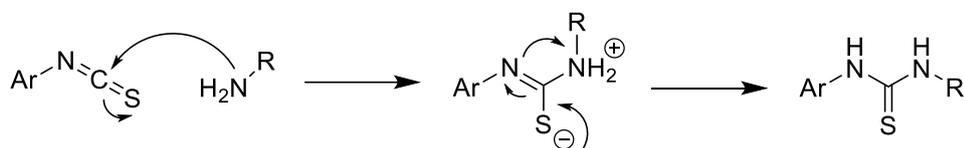


Abbildung 97:Thioharnstoffbildung aus einem Amin und einem Isothiocyanat.

Bei der Reaktion handelt es sich um eine nukleophile Addition an ein sp-Zentrum. Die Ausbildung des Thioharnstoffs stellt die Triebkraft dieser Additionsreaktion dar. Der Thioharnstoff ist so stabil, dass es nicht zu einer weiteren Addition kommt (Abbildung 97).

Im Anschluss an die erfolgreiche Synthese dieser drei global silylgeschützten Rezeptoren wurde versucht, die sieben TBDMS- und dreizehn TMS-Schutzgruppen in einer Eintopfreaktion zu entfernen, um die wasserlöslichen Endstufen zu erhalten. Zuerst wurde versucht, die Schutzgruppen mittels halbständigen Rührens in TFA abzuspalten. Dies hatte bereits bei der Synthese von (3^A-Amino-3^A-desoxy)-monoaltro-β-cyclodextrin aus (3^A-Amino-3^A-desoxy)heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-monoaltro-β-cyclodextrin funktioniert und schien daher eine vielversprechende Methode zu sein, die Silylschutzgruppen zu entfernen (Abbildung 98).

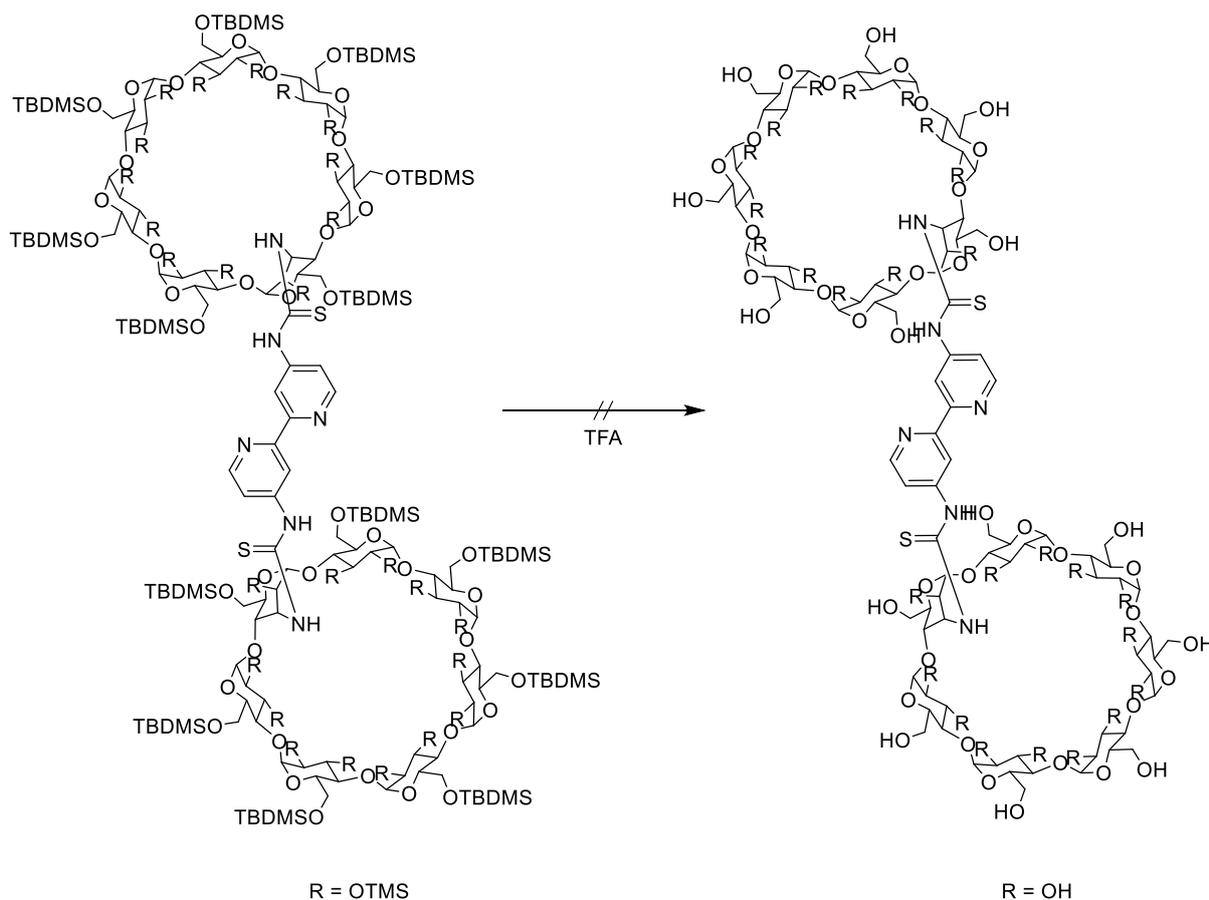


Abbildung 98: Erfolgreiche Entschützung des 4,4'-substituierten Rezeptors mit TFA.

Allerdings führte die Behandlung des geschützten Rezeptors mit TFA zu einer Zerstörung desselben. Im ESI-Massenspektrum konnte zwar ein charakteristischer Peak von $m/z = 2559.7641$ gefunden werden, was der exakten Masse des entschützten Rezeptors und einem Natriumion entspricht. Allerdings zeigte das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung aromatische Signale, deren Integrale viel zu gering ausfielen, um mit den Integralen der Cyclodextrineinheiten die gesuchte, saubere Zielverbindung zu bilden. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass höchstwahrscheinlich die Thioharnstoffbrücken und nicht die Cyclodextrineinheiten in dieser Reaktion zerstört werden, weil sich die Cyclodextrineinheiten bereits bei der erfolgreichen Entschützung von (3^A-Amino-3^A-desoxy)heptakis(6-*O*-tert-butylidimethylsilyl)-monoaltro- β -cyclodextrin als weitestgehend inert gegenüber TFA gezeigt hatten^[107].

gebildet, aus dem das Alkoholat abgespalten wird. Die Ausbildung der starken Silicium-Fluor-Bindung stellt die Triebkraft der Reaktion dar. Auch mit dieser Reaktion konnte das gewünschte Produkt allerdings nicht sauber erhalten werden. Wahrscheinlich lagern sich die Tetrabutylammoniumionen in die Kavitäten des wasserlöslichen Cyclodextrins ein (Abbildung 101).

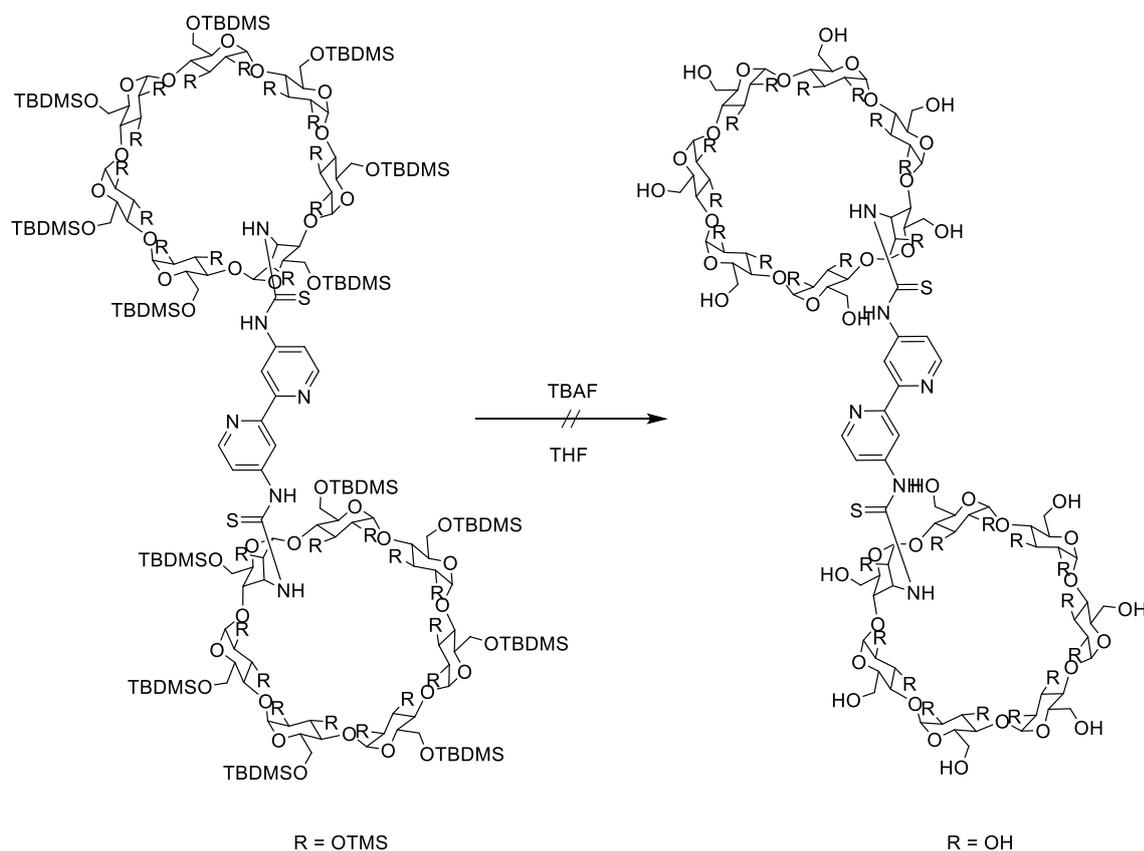


Abbildung 101: Erfolgreicher Versuch der Entschützung mit TBAF.

Nach diesen Fehlschlägen mit den Rezeptoren, die TBDMS- und die TMS-Schutzgruppen simultan abzuspalten, wurde eine andere Strategie verfolgt, um zu den drei wasserlöslichen Rezeptoren zu gelangen. Es wurde zunächst das TBDMS-geschützte (3^A-Amino-3^A-desoxy)heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-monoalto-β-cyclodextrin mittels TFA vollständig entschützt, um das Aminocyclodextrin (3^A-Amino-3^A-desoxy)-monoalto-β-cyclodextrin zu erhalten. Wie bereits weiter oben erwähnt, verläuft diese Reaktion mit einer Ausbeute von 99%. Im Anschluss wurde das (3^A-Amino-3^A-desoxy)-monoalto-β-cyclodextrin mit Hexamethyldisilazan zum global TMS-geschützten 2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-Icosa-*O*-trimethylsilyl-3^A-amino-desoxymonoalto-β-cyclodextrin umgesetzt. Das Produkt konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einer Ausbeute von 83% erhalten werden (Abbildung 102).

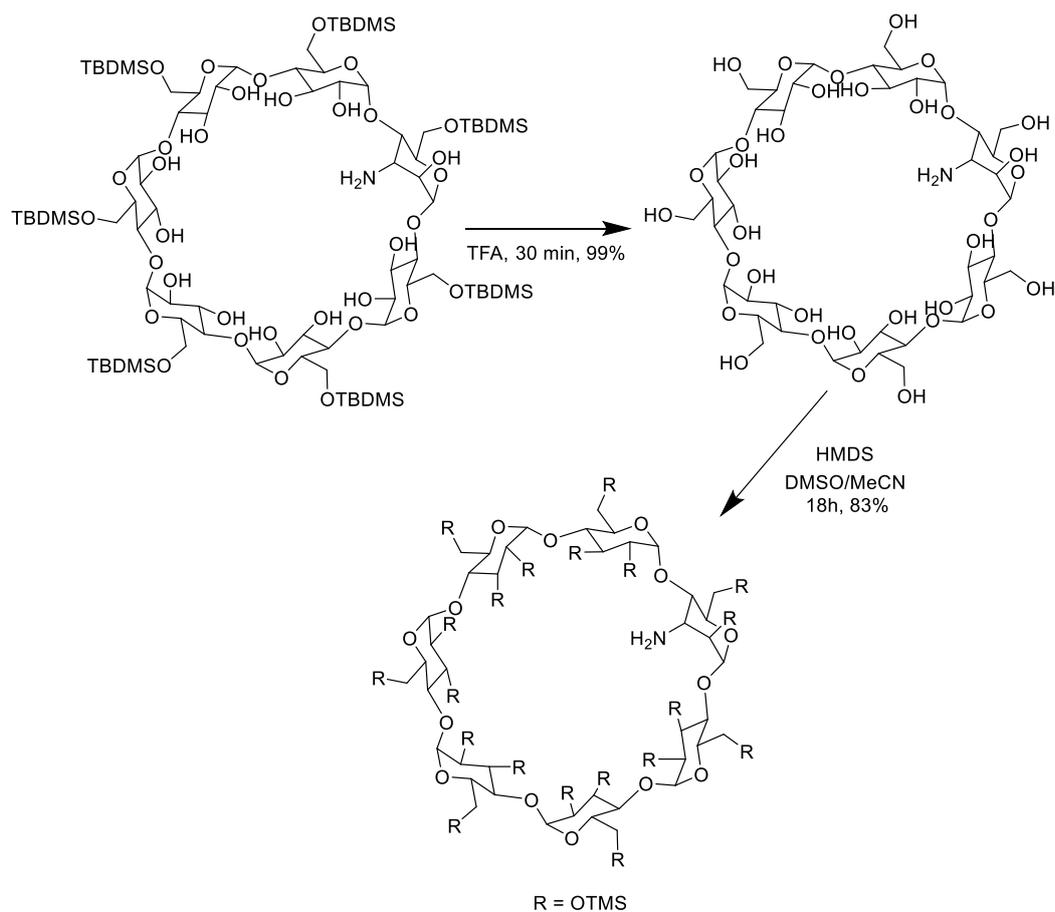


Abbildung 102: Synthese des global TMS-geschützten Aminocyclodextrins.

Dieses global TMS-geschützte Aminocyclodextrin wurde nun zur Synthese eines weiteren Satzes von Rezeptoren mit den Isothiocyanaten umgesetzt. Die Addition dieses Cyclodextrins an das 4,4'-substituierte Isothiocyanat führte zum gewünschten Rezeptor mit einer Ausbeute von 81%. Die Synthese des Rezeptors mit dem 6,6'-substituierten Bipyridin als Erkennungseinheit gelang mit einer Ausbeute von 94%. Die Synthese des unsymmetrischen Rezeptors mit dem 4,6'-Substitutionsmuster erfolgte mit einer Ausbeute von 75%. Alle drei Produkte wurden säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Abbildung 103).

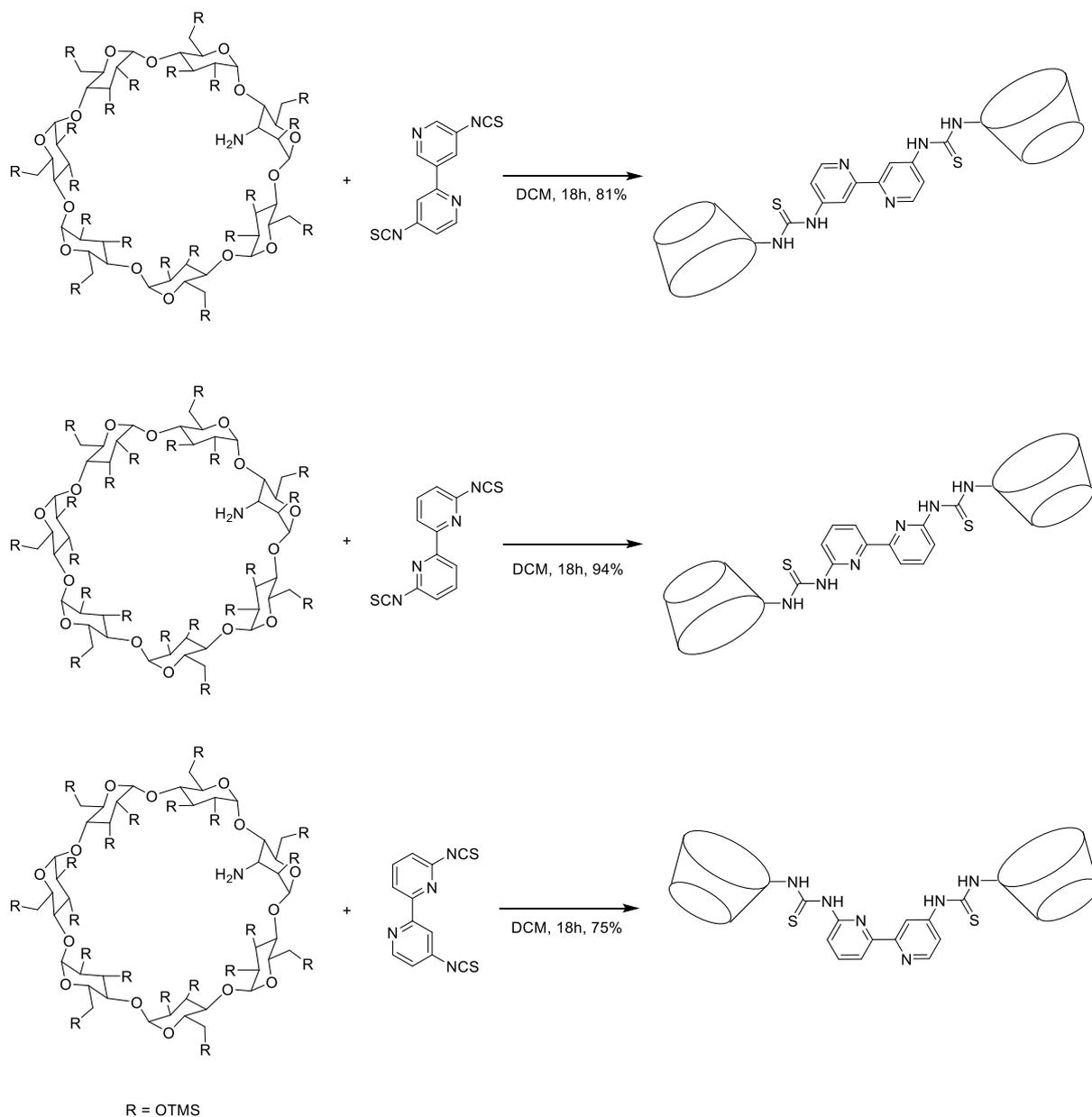


Abbildung 103: Synthese der global TMS-geschützten Rezeptoren.

Diese global TMS-geschützten Rezeptoren haben den Vorteil, dass die äußerst labilen Trimethylsilylschutzgruppen auch im basischen abgespalten werden können, um zu den wasserlöslichen Rezeptoren zu gelangen. Dies war nötig, weil sich die Thioharnstoffbrücken, in Versuchen mit dem TBDMS-geschützten Rezeptorsatz, als extrem empfindlich gegenüber Säuren erwiesen haben. Die vollständig TMS-geschützten Rezeptoren konnten mittels Natriummethanolat in Methanol zu den wasserlöslichen Rezeptoren umgesetzt werden. Die Rohprodukte fielen nach einer Stunde Rühren als weiße Niederschläge aus, die abfiltriert werden konnten (Abbildung 104).

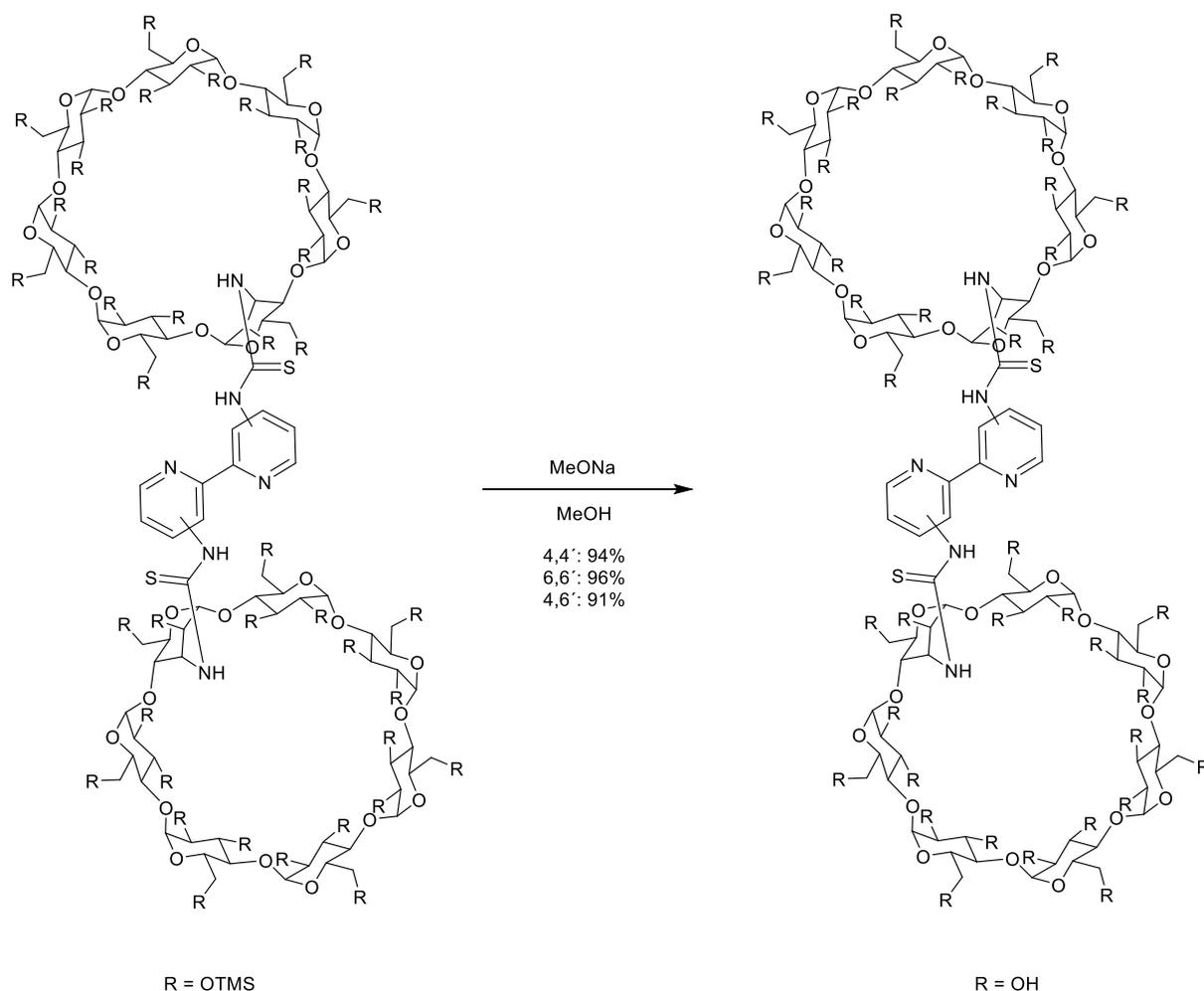


Abbildung 105: Synthese der wasserlöslichen Rezeptoren.

Die vollständig entschützten Rezeptoren zeigten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch Verunreinigungen. Deshalb wurde nach einer Reinigungsmethode für diese großen, hochkomplexen und wasserlöslichen Rezeptoren gesucht. Als geeignete Methode erwies sich dabei das Größenausschlusschromatographiegel Bio-Gel P4. Bei Bio-Gel P4 handelt es sich um poröse Polyacrylamid-Perlen, welche durch Copolymerisation von Acrylamid mit *N,N'*-Methylen-bis-acrylamid hergestellt werden. Die Perlen sind hydrophil und bilden mit Wasser und anderen Lösungsmitteln ein Gel, welches üblicherweise zur Aufreinigung von hochmolekularen Biomolekülen genutzt wird^[112].

Durch säulenchromatographische Reinigung an Bio-Gel P4 konnte der Rezeptor 4,4'-Bis(3^A-amino-3^A-desoxycyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin mit einer Ausbeute von 94% erhalten werden. Die Synthese des ebenfalls symmetrisch substituierten wasserlöslichen Rezeptors 6,6'-Bis(3^A-amino-3^A-desoxycyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin gelang

mit einer Ausbeute von 96%. Der asymmetrisch substituierte Rezeptor 4,6'-Bis(3^A-amino-3^A-desoxycyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Bio-Gel P4 mit einer Ausbeute von 91% erhalten.

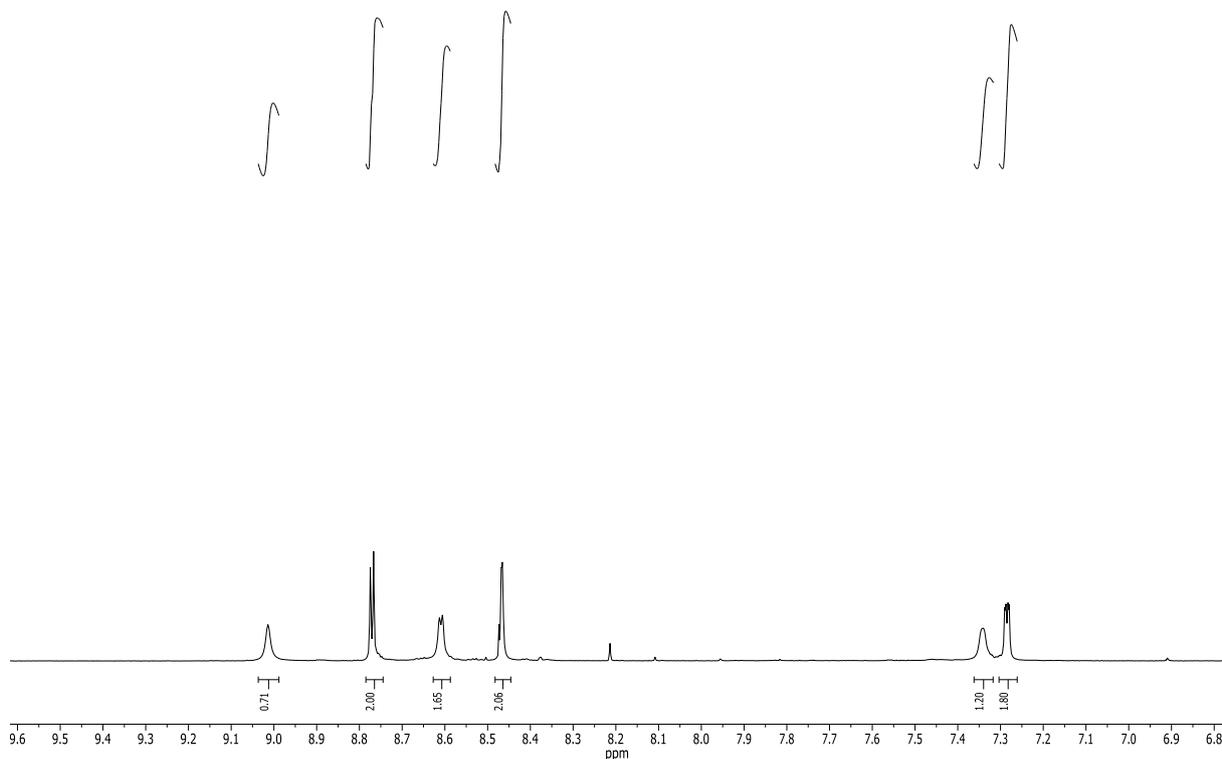


Abbildung 105: ¹H-NMR-Spektrum des 4,4'-substituierten Rezeptors im aromatischen Bereich, gemessen in D₂O.

Die analytischen Daten der drei Rezeptoren lassen den Schluss zu, dass die drei Rezeptorsysteme sauber erhalten wurden. Das ¹H-NMR-Spektrum des 4,4'-substituierten Rezeptors, gemessen in D₂O, ist im aromatischen Bereich hochsymmetrisch mit einem Integral von 1 bei einer Verschiebung von 9.02 ppm, einem Integral von 2 bei 8.80 ppm, einem Integral von 2 bei 8.64 ppm, einem Integral von 2 bei 8.50 ppm, einem Integral von 2 bei 7.38 ppm und einem weiteren Integral von 2 bei 7.32 ppm. Erwartet werden in diesem Bereich allerdings nur insgesamt drei Integrale mit einer Gesamtintensität von 6 (Abbildung 105). Bei der Betrachtung des zweidimensionalen ¹H-COSY-Spektrums im aromatischen Bereich fällt auf, dass es sich bei den insgesamt sechs Signalen im Tieffeld um zwei Signalsätze handelt. Einerseits korrelieren die drei Signale bei 9.02 ppm, 8.64 ppm und 7.38 ppm miteinander. Andererseits korrelieren die drei Signale bei 8.80 ppm, 8.50 ppm und 7.32 ppm miteinander (Abbildung 106). Dies lässt den Schluss zu, dass der Rezeptor in D₂O in

zwei verschiedenen Konformeren vorliegt, die im Gleichgewicht miteinander stehen. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass das 2,2'-Bipyridin von D₂O protoniert wird und diese Spezies einen zweiten Signalsatz hervorruft.

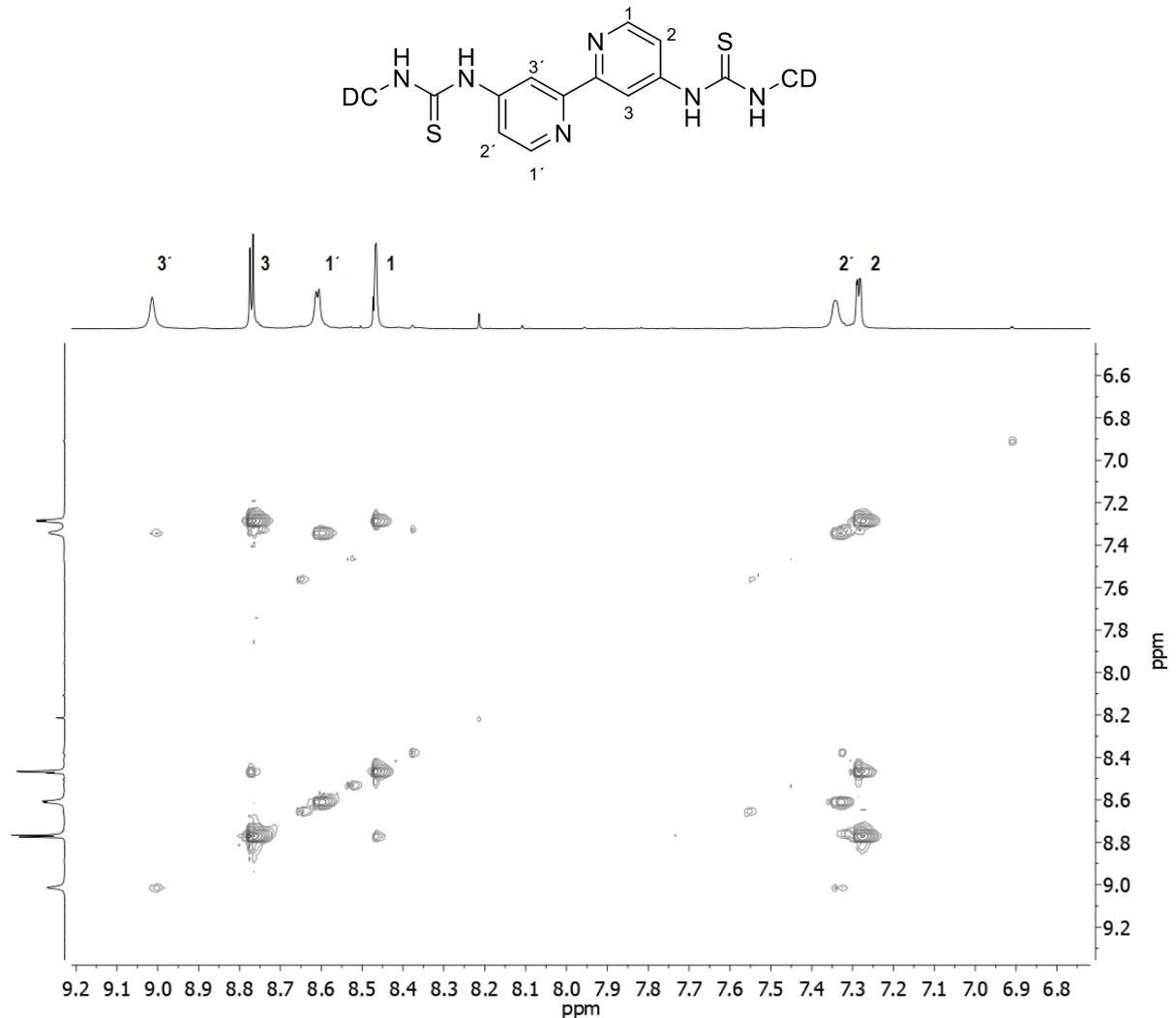


Abbildung 106: ¹H-COSY-Spektrum des 4,4'-substituierten Rezeptors in D₂O.

Ein Blick auf das NOESY-Spektrum der Verbindung lässt auch eine Zuordnung der Signale zu. Bei den isoliert auftretenden Signalen bei einer Verschiebung von 9.02 ppm und 8.50 ppm handelt es sich um die Wasserstoffatome in Position 3. Bei den stark ins Tieffeld verschobenen Signalen bei 8.80 ppm und 8.64 ppm handelt es sich um die Position 1. Diese koppeln im NOESY-Spektrum einzig mit den beiden Signalen, die relativ weit ins Hochfeld verschoben sind und bei 7.38 ppm und 7.32 ppm auftreten. Diese beiden Signale werden von den Wasserstoffatomen in Position 2 hervorgerufen (Abbildung 107). Der 4,4'-substituierte Rezeptor wurde mit Triethylether versetzt, um zu untersuchen ob der pH-Wert der Probe einen Einfluss auf das ¹H-NMR-Spektrum hat. Im basischen konnte kein

Unterschied zur neutralen Probe festgestellt werde. Daher ist davon auszugehen, dass der Rezeptor in zwei verschiedenen Konformationen vorliegt und es sich nicht um eine protonierte Form des Rezeptors handelt.

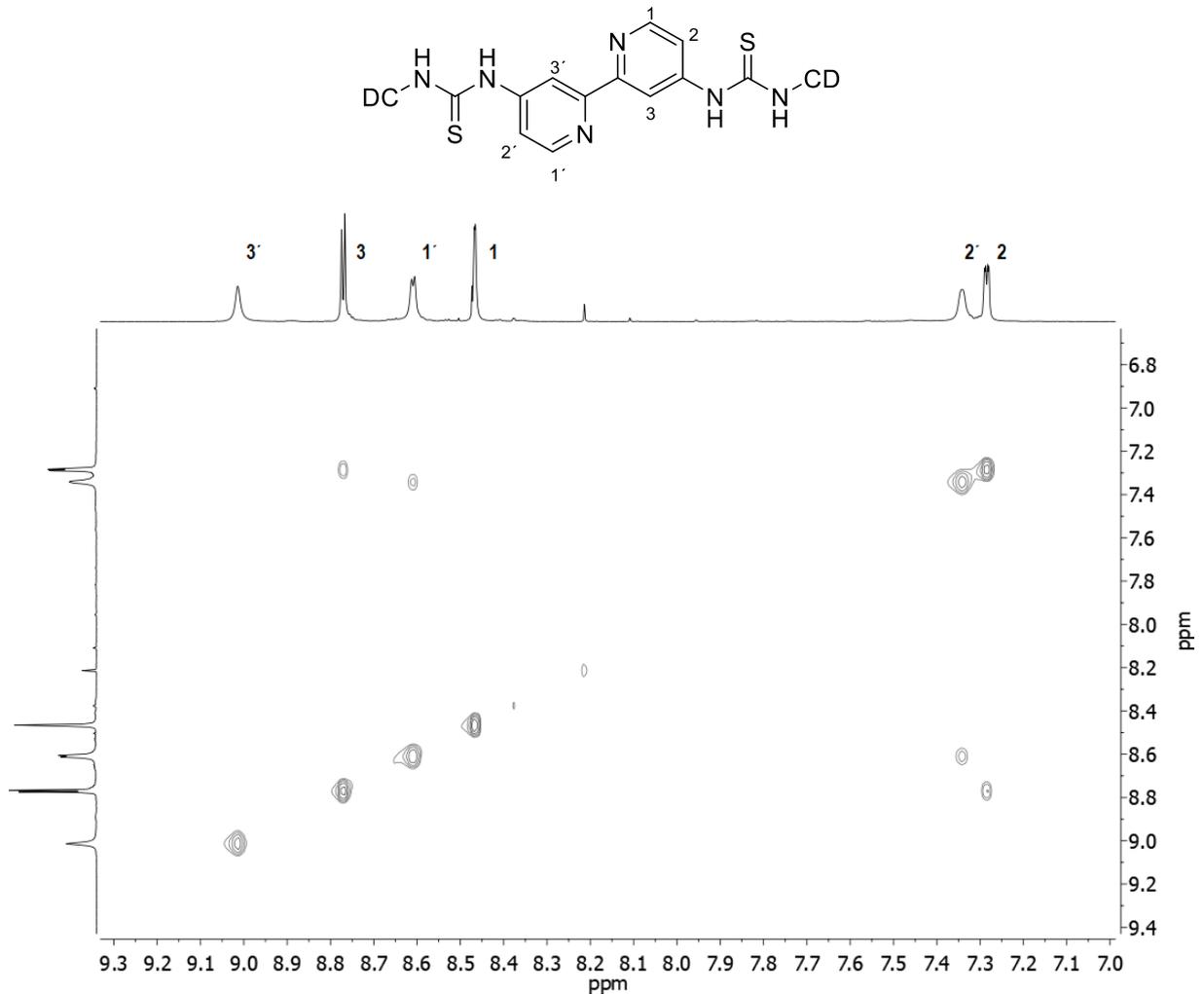


Abbildung 107: NOESY-Spektrum des aromatischen Bereichs des 4,4'-substituierten Rezeptors.

Die massenspektrometrische Untersuchung der Probe mittels ESI-MS ergibt einen charakteristischen Peak bei $m/z = 1291.377$, was dem Molekül mit zwei Natriumionen entspricht. Außerdem findet sich noch ein Peak bei $m/z = 2560.790$, was dem Molekül mit einem Natriumion entspricht.

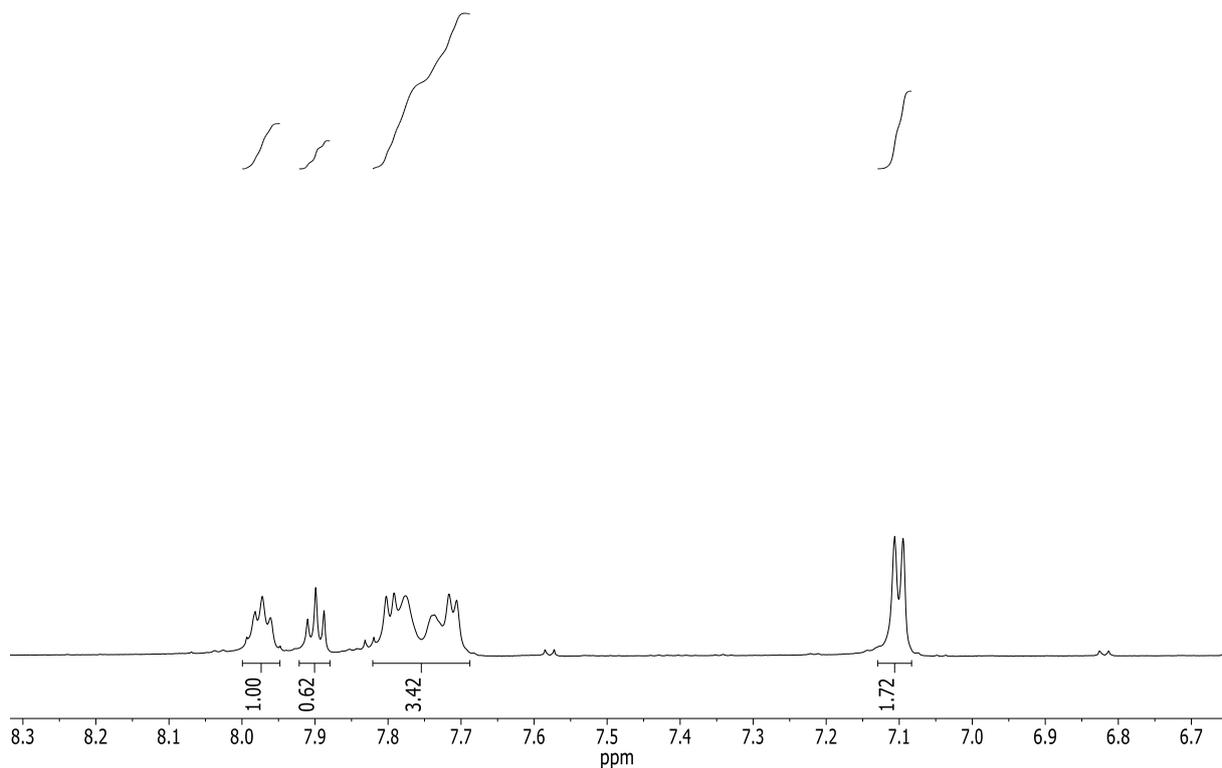


Abbildung 108: ^1H -NMR-Spektrum des 6,6'-substituierten Rezeptors im aromatischen Bereich, gemessen in D_2O .

Für den 6,6'-substituierten Rezeptor finden sich im aromatischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums, gemessen in D_2O , die folgenden Signale: Ein Triplett bei 8.07 ppm mit einem Integral von 1, ein weiteres Triplett bei 7.99 ppm ebenfalls mit einem Integral von 1, zwei Signale bei 7.85 ppm, die einander überlagern und ein Integral von 4 aufweisen und abschließend ein Dublett bei 7.19 ppm mit einem Integral von 2 (Abbildung 108). Wie im Falle des anderen symmetrisch substituierten Rezeptors sind dies zu viele Integrale, um sie mit dem einfachen C_2 -symmetrischen Rezeptorsystem in Einklang zu bringen. Doch auch hier zeigt sich im ESI-MS Spektrum ein Molekülionenpeak von $m/z = 2538.7854$, was dem einfach protonierten Rezeptor entspricht.

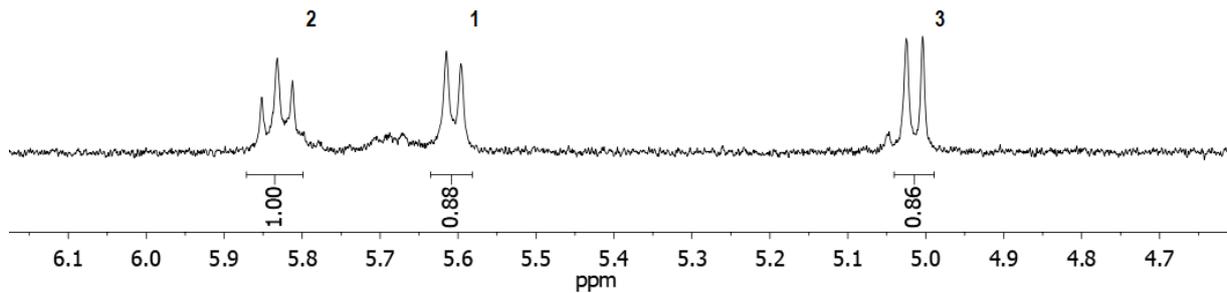
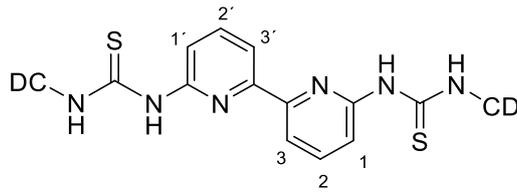


Abbildung 109: ^1H -NMR-Spektrum des 6,6'-substituierten Rezeptors im aromatischen Bereich, gemessen in $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO}$ 1/1.

Ein anderes Bild ergibt sich für das ^1H -NMR-Spektrum der gleichen Probe, wenn sie in einer eins zu eins Mischung aus D_2O und DMSO-d_6 vermessen wird (Abbildung 109). Der Signalsatz im aromatischen Bereich zeigt nur drei Signale, wie für ein C_2 -symmetrisches 2,2'-Bipyridin erwartet. Es findet sich ein Triplet mit einem Integral von 2 bei 8.13 ppm, ein Dublett mit einem Integral von 2 bei 7.90 ppm und ein weiteres Dublett mit einem Integral von 2 bei 7.31 ppm. Der 4,4'-substituierte Rezeptor wurde auch in einer Mischung aus DMSO-d_6 und D_2O vermessen. Es konnte aber kein ähnlicher Effekt beobachtet werden.

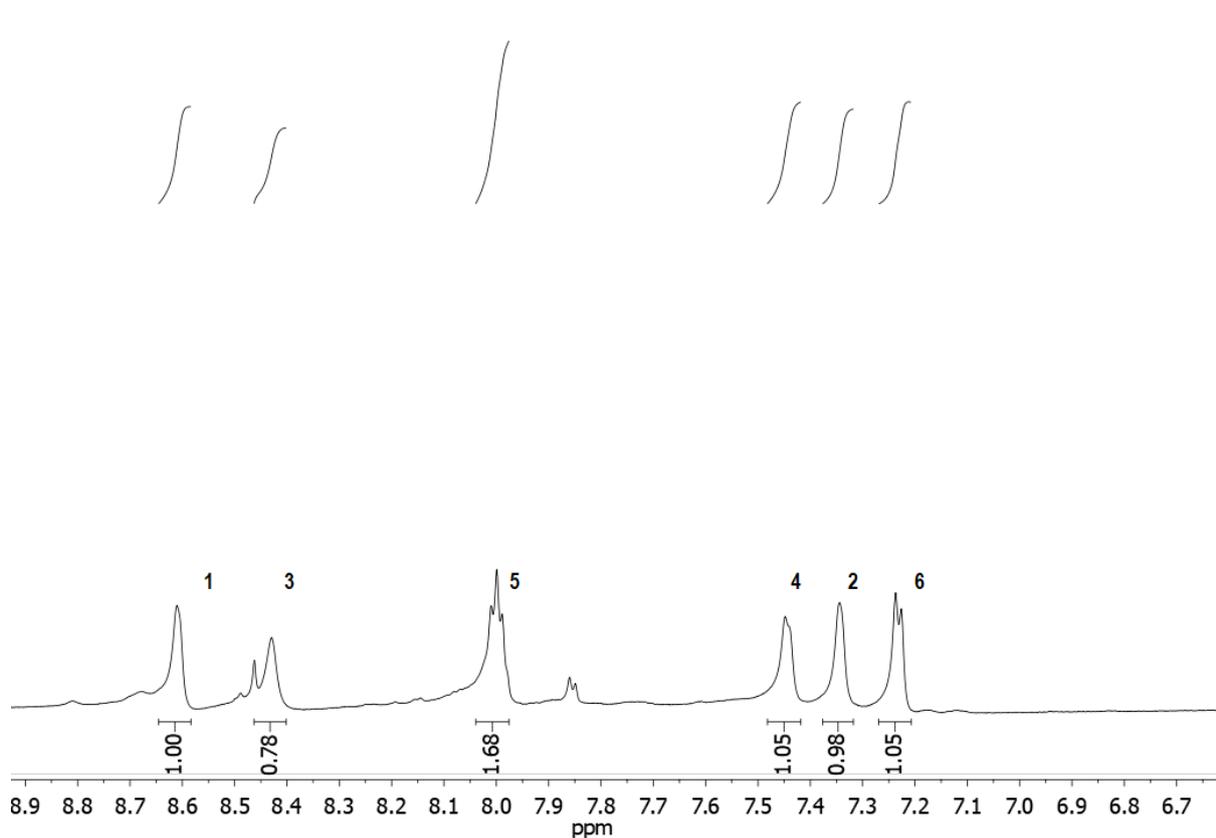
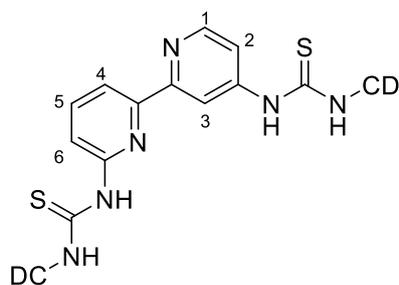


Abbildung 110: ^1H -NMR-Spektrum des 4,6'-substituierten Rezeptors im aromatischen Bereich, gemessen in D_2O .

Einzig das 4,6'-Bipyridin des unsymmetrisch substituierten Rezeptors gibt im ^1H -NMR-Spektrum in D_2O einen aromatischen Bereich, der mit der Molekülstruktur in Einklang zu bringen ist (Abbildung 110). Erwartet werden sechs verschiedene Signale mit Integralen von jeweils 1. Gefunden wurde ein Dublett bei 8.60 ppm mit einem Integral von 1, ein Singulett bei 8.43 ppm mit einem Integral von 1, ein Triplett bei 8.00 ppm mit einem Integral von 1, ein Dublett bei 7.44 ppm mit einem Integral von 1, ein Dublett bei 7.34 ppm mit einem Integral von 1 und ein Dublett bei 7.23 ppm mit einem Integral von 1.

Ein Blick auf das ^1H -COSY-Spektrum des 4,6'-substituierten Rezeptors ermöglicht die Zuordnung der sechs Signale (Abbildung 111). Das Dublett bei 8.60 ppm koppelt nur mit dem Dublett bei 7.34 ppm. Das erste Signal wird von dem Wasserstoffatom in 1-Position hervorgerufen und das zweite Dublett bei 7.34 ppm ist dementsprechend dem Wasserstoffatom in Position 2 zuzuordnen. Das Singulett bei 8.43 ppm koppelt mit keinem der anderen Signale. Hierbei muss es sich um die isolierte Position 3 handeln. Das Triplett bei 8.00 ppm koppelt mit den beiden verbliebenen Signalen bei 7.44 ppm und 7.23 ppm. Das Triplett wird daher von dem Wasserstoffatom in Position 5 hervorgerufen.

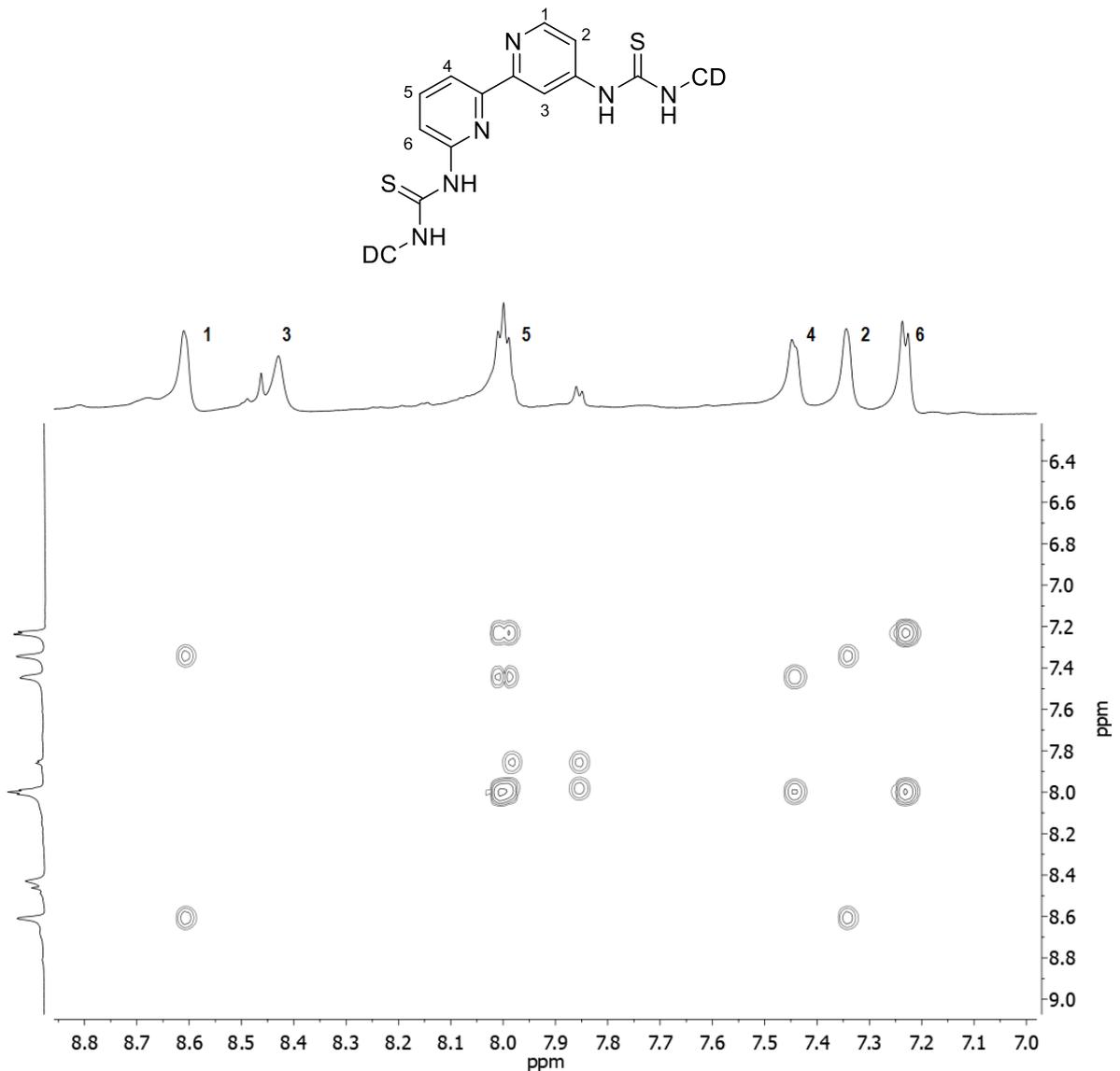


Abbildung 111: ^1H -COSY des 4,6'-substituierten Rezeptors im aromatischen Bereich.

Um die verbliebenen zwei Signale zuzuordnen, muss das NOESY-Spektrum im aromatischen Bereich betrachtet werden (Abbildung 112). Es ist klar zu erkennen, dass das Dublett bei 7.44 ppm mit dem Singulett bei 8.43 ppm koppelt. Aufgrund der räumlichen Nähe zwischen Position 3 und Position 4, muss dem Dublett bei 7.44 ppm die Position 4 zugeordnet werden. Das verbliebene Dublett bei 7.23 wird von dem Wasserstoffatom in 6-Position hervorgerufen.

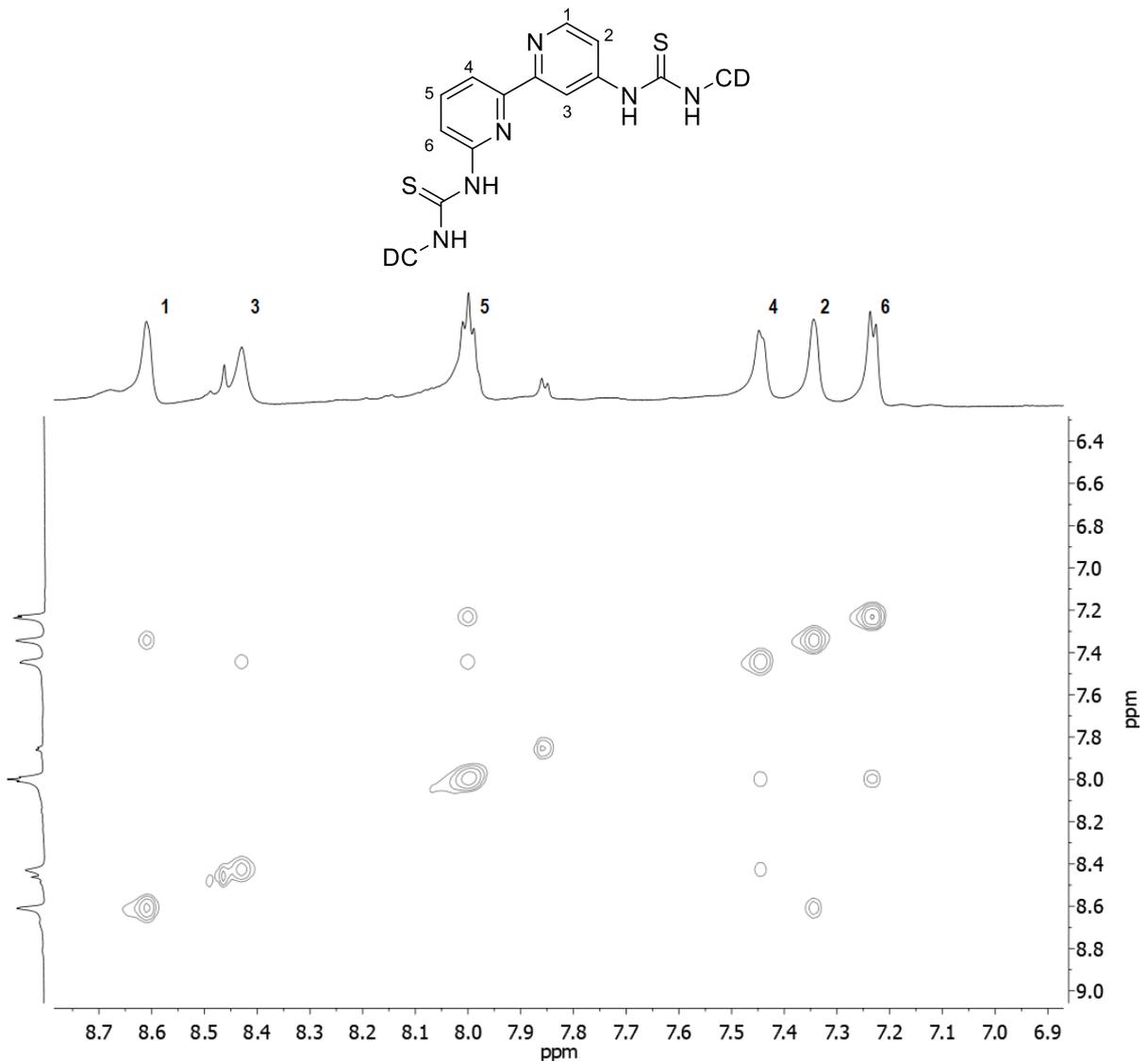


Abbildung 112: NOESY-Spektrum des 4,6'-substituierten Rezeptors im aromatischen Bereich.

Im ESI-MS Massenspektrum finden sich zwei Peaks mit für die Verbindung charakteristischen Massen. Zum einen bei $m/z = 1280.887$, was dem Molekülion mit einem Proton und einem Natriumion entspricht. Zum anderen bei $m/z = 1269.896$, was dem zweifach protonierten Molekülion entspricht.

9. HETPHEN-Liganden

Da es sich bei den allosterischen Zentren der synthetisierten Rezeptoren um 2,2'-Bipyridine handelt, die durch Metallkomplexierung ihre Konformation ändern, ist es notwendig, das Komplexierungsverhalten der potentiell allosterischen Rezeptoren zu untersuchen.

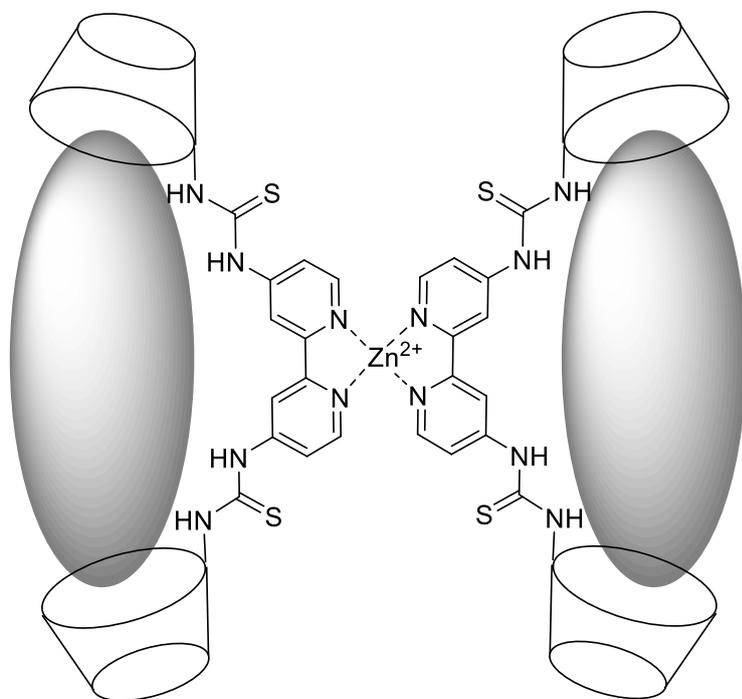


Abbildung 113: Mögliche 2:1 Stöchiometrie des 4,4'-substituierten Rezeptors mit Effektor.

Zur einfacheren Untersuchung des Bindungsverhaltens der Rezeptoren sollte sichergestellt sein, dass an jedes Äquivalent des Effektors nur ein Äquivalent des Rezeptors gebunden wird. Andernfalls würden die Rezeptoren mit dem Effektor einen 2:1-Komplex bilden, der über zwei Bindungstaschen für eventuelle Gäste verfügt (Abbildung 113). Grundsätzlich wäre auch ein 3:1-Komplex denkbar, doch durch ESI-Massenspektren konnte nachgewiesen werden, dass der 4,4'-substituierte Rezeptor ausschließlich 2:1-Komplexe bildet. Ein solcher 2:1-Komplex würde über ein komplexes Gastbindungsverhalten verfügen, welches nur schwer aufgeklärt werden könnte. So könnten in einem solchen System beide Bindungstaschen, nur eine oder keine einen Gast aufnehmen. Dieses Phänomen tritt wahrscheinlich nur für die beiden Rezeptoren mit dem 4,4'- und dem 4,6'-Substitutionsmuster auf. Im Falle des Rezeptors mit 6,6'-Substitutionsmuster, bei dem die beiden Stickstoffatome des 2,2'-Bipyridins zur Bindungstasche zeigen, sollte eine 1:1 Stöchiometrie mit dem Effektor aufgrund des sterischen Anspruchs des Systems gewährleistet sein.

Um die Bildung eines 1:1-Komplexes zu garantieren, haben sich in der Vergangenheit Gegenliganden bewährt, die nach dem sogenannten HETPHEN-Konzept konzipiert sind. Die Abkürzung HETPHEN steht für **Heteroleptic Bisphenanthroline Complexation** (Abbildung 114). Bei diesem Konzept, das auf *Schmitt* und *Lüning* zurückgeht werden 1,10-Phenanthrolin-Liganden in 2- und 9-Position mit sterisch anspruchsvollen Phenylgruppen substituiert. Diese Liganden bilden in Anwesenheit von sterisch weniger gehinderten Liganden mit Kupfer(I)-, Silber(I)- und Zink(II)-Salzen heteroleptische Komplexe aus^[113].

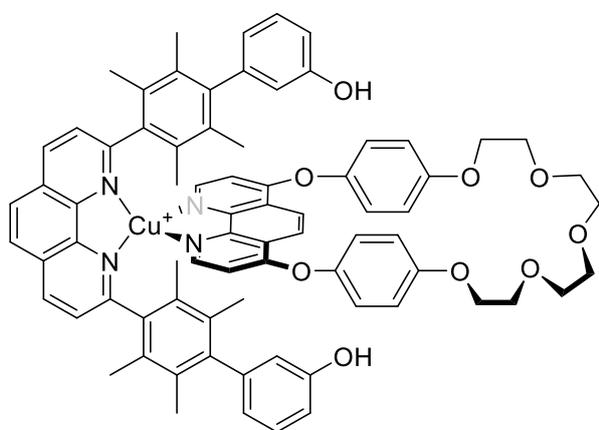


Abbildung 114: Ein von *Schmitt* und *Lüning* nach dem HETPHEN-Konzept synthetisierter Komplex.

Für unsere Rezeptorsysteme müssen HETPHEN-Liganden synthetisiert werden, die wasserlöslich sind (Abbildung 115). Um den aromatischen Phenanthrolinliganden diese Eigenschaft zu vermitteln haben sich in der Vergangenheit Polyethylenglycolsubstituierte Liganden bewährt^[104].

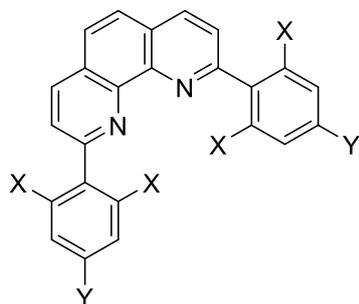


Abbildung 115: Allgemeine Strukturformel der HETPHEN-Liganden.

9.1. Synthese des wasserlöslichen HETPHEN-Liganden

Die Synthese des HETPHEN-Liganden 2,9-Di(2,6-bis(1,4,7,10-tetraoxadecyl)phenyl)-1,10-phenanthrolin folgt einem konvergenten Ansatz. Für das Phenanthrolinrückgrat werden zwei Chlorsubstituenten in die 2- und 9-Position des Phenanthrolins eingeführt. Anschließend wird die mit zwei Polyethylenglycolketten substituierte Phenylboronsäure in einer Suzuki-Kupplung mit dem 2,9-Dichlor-1,10-phenanthrolin umgesetzt. Die langen Polyethylenglycolketten im Liganden verleihen dem Molekül seine Wasserlöslichkeit (Abbildung 116).

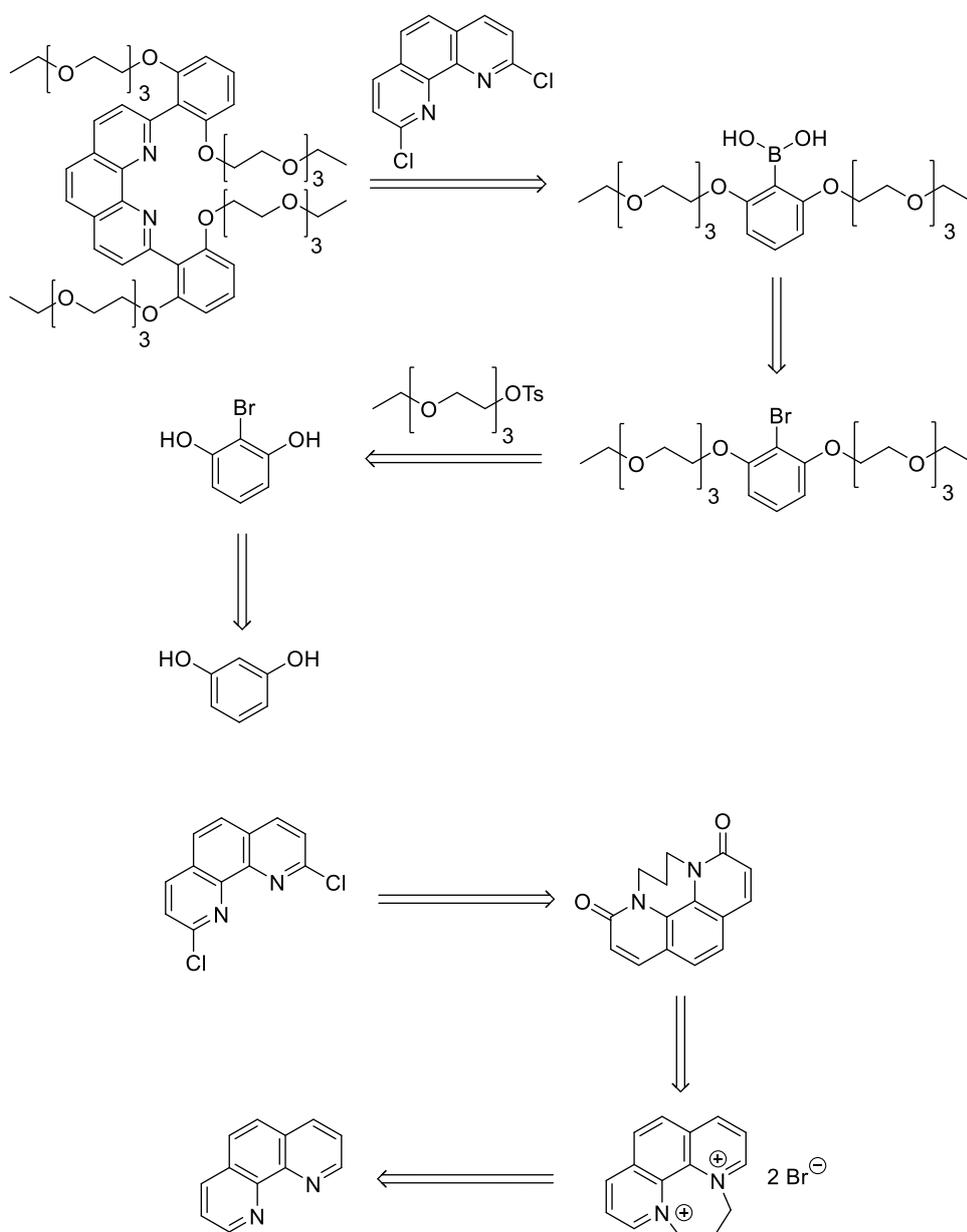


Abbildung 116: Retrosynthetische Betrachtung der Synthese des wasserlöslichen HETPHEN-Liganden.

Die Synthese des Liganden begann mit der Chlorierung des Phenanthrolins. Dazu wurde zunächst Phenanthrolin Monohydrat unter Rückfluss mit 1,3-Dibrompropan gerührt (Abbildung 117). Bei der Synthese wurde auf eine Vorschrift von *Song et al.* zurückgegriffen, weil diese Gruppe im Gegensatz zu *Kremer* Toluol und nicht das giftigere Nitrobenzol als Lösungsmittel verwendet hat^[114]. Die Reaktion verläuft nach einem einfachen S_N2 -Mechanismus. Die beiden Stickstoffatome des Phenanthrolins sind die Nucleophile. Als Produkt wird das Dikation 6,7-Dihydro-5*H*-[1,4]diazepino[1,2,3,4-*Imn*][1,10]-phenanthrolin-4,8-diiumdibromid gebildet. Die Reaktion verlief mit einer Ausbeute von 96%. Die Literatursausbeute beträgt 90%.

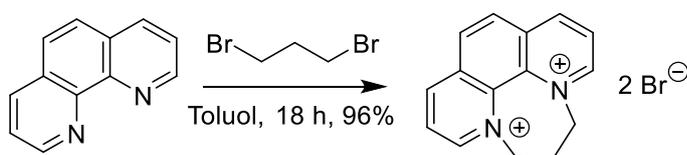


Abbildung 117: Synthese von 6,7-Dihydro-5*H*-[1,4]diazepino[1,2,3,4-*Imn*][1,10]-phenanthrolin-4,8-diiumdibromid.

Die Oxidation des Eduktes 6,7-Dihydro-5*H*-[1,4]diazepino[1,2,3,4-*Imn*][1,10]-phenanthrolin-4,8-diiumdibromid zu 3,6,7,9-Tetrahydro-5*H*-[1,4]diazepino[1,2,3,4-*Imn*][1,10]-phenanthrolin-3,9-dion wurde von *Kremer* mittels Kaliumhexacyanoferrat durchgeführt. Das Produkt musste anschließend aufwendig mit einer *Soxhlet*-Apparatur gereinigt werden. Deshalb wurde hier auf eine 2012 von *Guo et al.* veröffentlichte Synthese zurückgegriffen, die eine höhere Ausbeute und einen geringeren Aufwand bei der Aufarbeitung versprach (Abbildung 118). Die Oxidation mit Kaliumtertbutanolat in *tert*-Butanol erfolgte mit einer Ausbeute von 71%. Die Literatursausbeute beträgt 78%^[115].

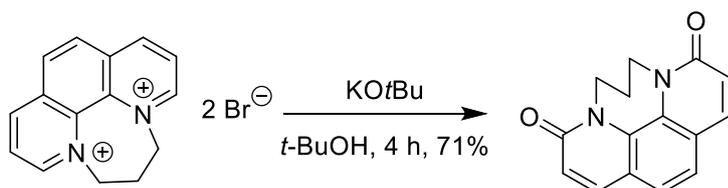


Abbildung 118: Synthese des 3,6,7,9-Tetrahydro-5*H*-[1,4]diazepino[1,2,3,4-*Imn*][1,10]-phenanthrolin-3,9-dion.

Die anschließende Reduktion und Chlorierung zu 2,9-Dichlor-1,10-phenanthrolin wurde mit PCl_5 in POCl_3 erreicht (Abbildung 119). Die Ausbeute der Reaktion war 67%. Die Literaturliteraturausbeute ist quantitativ^[92].

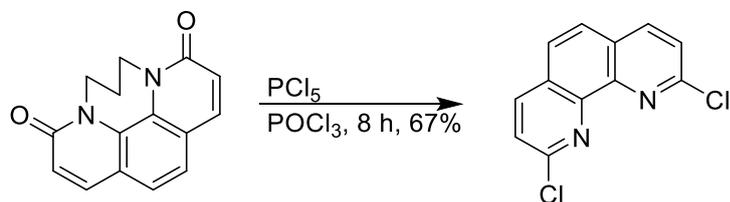


Abbildung 119: Synthese von 2,9-Dichlor-1,10-phenanthrolin.

Der Reaktionsmechanismus der Chlorierung beginnt mit dem nukleophilen Angriff des Amidsauerstoffs an den elektrophilen Phosphor des Phosphorylchlorids. In dieser nukleophilen Substitution wird ein Chlorid unter Ausbildung eines Esterintermediates abgespalten. Im nächsten Schritt wird der elektronenarme Aromat von einem Chloridion nukleophil angegriffen. Anschließend wird das Phosphorsäuredichlorid unter erneuter Ausbildung der aromatischen Funktionalität abgespalten. Bei diesem Reaktionsschritt handelt es sich um eine nukleophile aromatische Substitution. Die Reaktion weist Ähnlichkeiten zur Bildung des Vilsmeier-Hack-Reagenz in der gleichnamigen Namensreaktion auf^[116]. Nachdem der Aromat chloriert wurde, wird die Propylgruppe, welche die beiden Stickstoffatome des Phenanthrolingerüsts verbrückt, nukleophil von einem Chloridion in einer Substitution, die nach dem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus verläuft, angegriffen. Das Chloridion stammt aus dem Phosphorpentachlorid, das in Lösung in Cl^- und PCl_4^+ dissoziiert vorliegt (Abbildung 120).

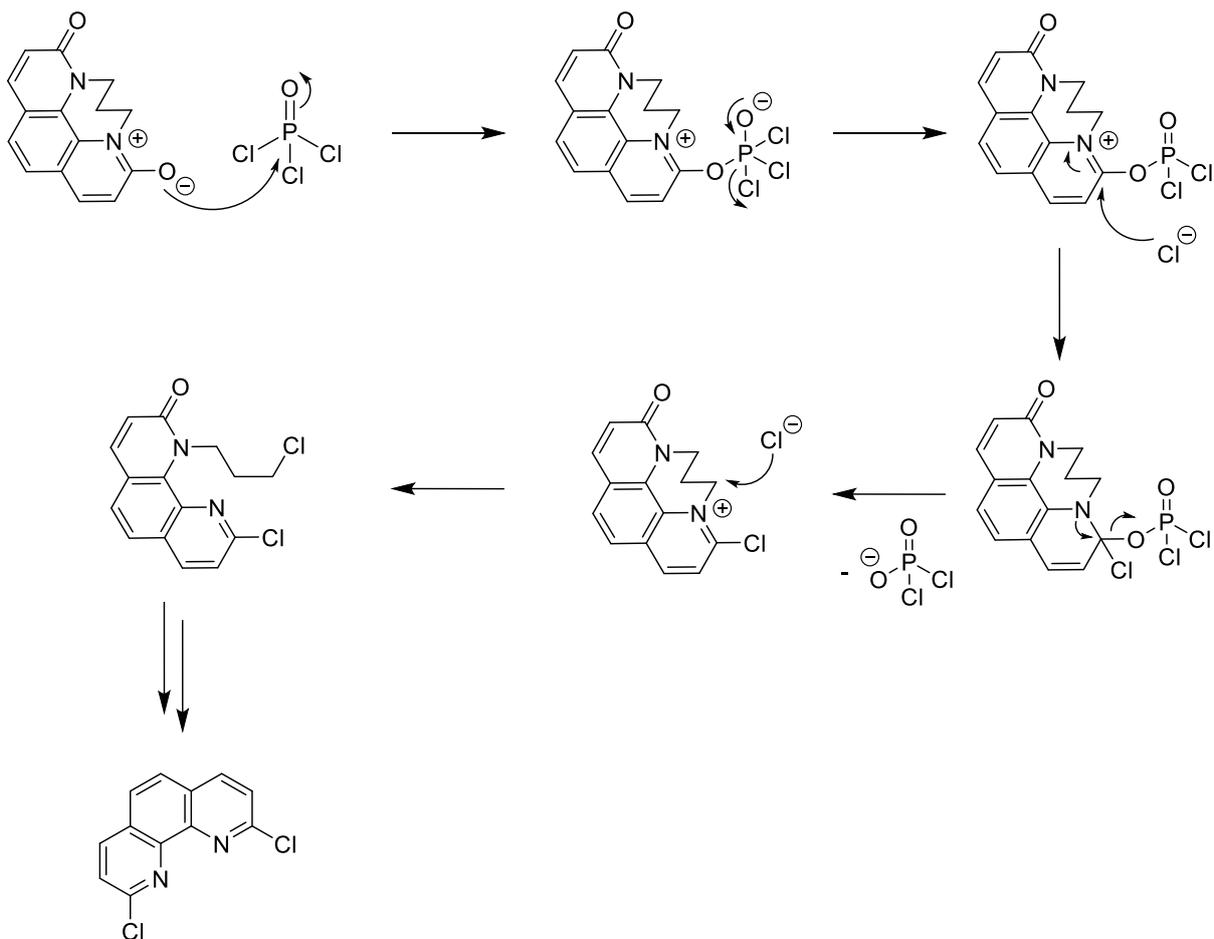


Abbildung 120: Reaktionsmechanismus der Chlorierung.

Mit dem 2,9-Dichlor-1,10-phenanthrolin stand das erste Edukt für die Synthese des wasserlöslichen HETPHEN-Liganden 2,9-Bis[2,6-bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)phenyl]-1,10-phenanthroline bereit. Für die Synthese der Phenylboronsäure wurde zunächst Resorcin bromiert (Abbildung 121). Dafür wurde Resorcin in Chloroform gelöst, mit elementarem Brom versetzt und für vier Stunden unter Rückfluss und Lichtabschluss gerührt. Das Produkt konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit einer Ausbeute von 77% erhalten werden. Die Literaturausbeute beträgt 93%^[117].

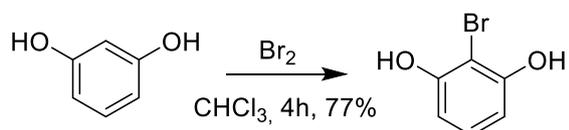


Abbildung 121: Synthese von 2-Bromresorcin.

Anschließend wurde aus dem Triethylglycolmonoethylether der *para*-Toluolsulfonsäuretriethylglycolmonoethylether synthetisiert. Einer Vorschrift von *Kremer* folgend wurde das Produkt mit einer Ausbeute von 71% erhalten. Die

Literaturausbeute beträgt 82%^[104]. Anschließend wurden über eine Williamson-Ethersynthese die beiden Hydroxygruppen des 2-Bromresorcins in Triethylenglycolmonoethylethergruppen überführt (Abbildung 122). Das Produkt wurde mit einer Ausbeute von 88% erhalten. Die Literaturausbeute beträgt 83%^[104].

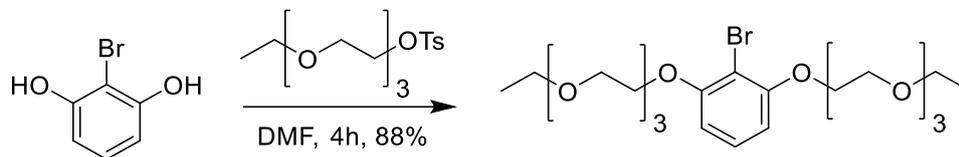


Abbildung 122: Synthese von 2-Bromo-1,3-bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)benzol.

Die Phenylboronsäure für die abschließende Suzuki-Kupplung wurde aus dem Bromid hergestellt (Abbildung 123). Nach mehrmaligen Versuchen gelang schließlich die Synthese der 2,6-Bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)phenylboronsäure mit einer Ausbeute von 41%, mittels Lithiierung und anschließendem Metallaustausch.

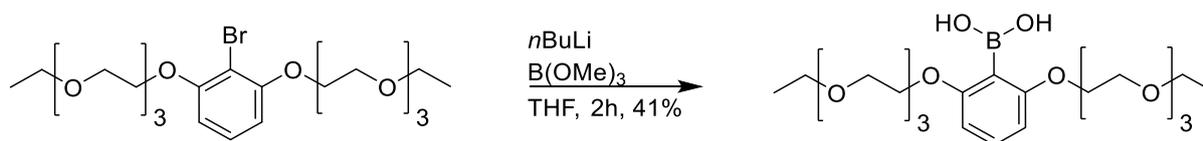


Abbildung 123: Synthese von 2,6-Bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)phenylboronsäure.

Der wasserlösliche HETPHEN-Ligand 2,9-Bis[2,6-bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)phenyl]-1,10-phenanthroline konnte aus den beiden Bausteinen 2,6-Bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)phenylboronsäure und 2,9-Dichloro-1,10-phenanthroline mittels einer Suzuki-Kupplung synthetisiert werden (Abbildung 124). Dabei konnte eine Ausbeute von 44% erreicht werden. Die Literaturausbeute beträgt 50%^[104].

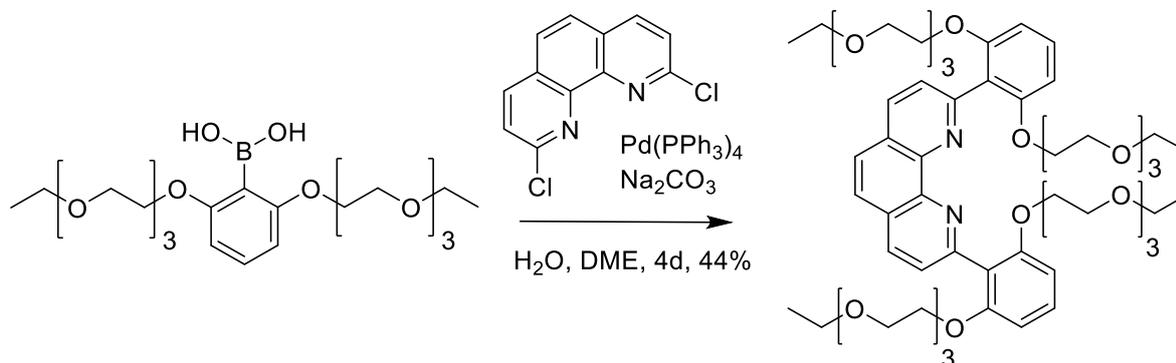


Abbildung 124: Synthese des wasserlöslichen HETPHEN-Liganden.

10. Suche nach geeigneten Gästen

Bei der Suche nach geeigneten Gästen für die potentiell allosterischen Rezeptorsysteme wurde auf die reichhaltige Cyclodextrinliteratur zurückgegriffen und nach solchen Gästen gesucht, die mit unfunktionalisierten β -Cyclodextrinen 2:1 Komplexe bilden. Die zugrundeliegende Annahme war, dass die über den sekundären Rand verbrückten Dimere eine ähnlich große Bindungstasche besitzen, wie zwei unfunktionalisierte β -Cyclodextrine (Abbildung 125). In der Literatur wurden drei vielversprechende Kandidaten gefunden, die mit β -Cyclodextrin 2:1 Komplexe bilden.

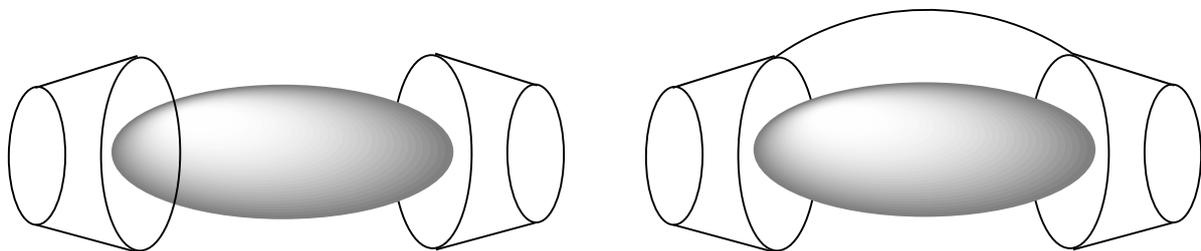


Abbildung 125: Schematischer Aufbau eines 2:1 Komplexes unfunktionalisierter Cyclodextrine und eines 1:1 Komplexes verbrückter Cyclodextrine.

Der erste Naturstoff für den ein 2:1 Komplex mit unfunktionalisierten β -Cyclodextrin in der Literatur gefunden wurde war Curcumin (Abbildung 126). Bei Curcumin oder 1,7-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion handelt es sich um den Hauptbestandteil des Rhizoms der Pflanze Kurkuma. Kurkuma ist ein häufiger Bestandteil in Gewürzmischungen, Kosmetik und traditioneller chinesischer Medizin. Für Curcumin wurden antibiotische und antitumorale Eigenschaften berichtet^{[118][119]}. Außerdem wurden die Eigenschaften von Curcumin als wirkungsvolles Antioxidationsmittel intensiv untersucht^[120]. 2002 veröffentlichten *Tang et al.* eine Bindungsstudie bezüglich der Komplexbildung von Curcumin mit unsubstituierten β -Cyclodextrin. Mittels UV-Vis-Spektroskopie konnten sie nachweisen, dass Curcumin mit dem unsubstituierten β -Cyclodextrin einen 2:1 Komplex bildet, dessen Bindungskonstante $5.53 \times 10^5 \text{ L}^2\text{mol}^{-2}$ beträgt^[121].

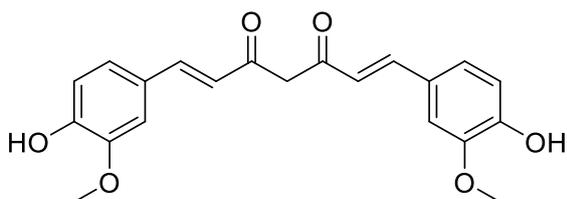


Abbildung 126: Strukturformel von Curcumin.

Außerdem wurde nach einem passenden Gast aus der Gruppe der Steroide gesucht. Steroide sind eine Klasse organischer Verbindungen, deren Struktur von Gonan (Cyclopentaperhydrophenanthren) abgeleitet ist. Das Gonangerüst besteht aus vier Ringen. Drei dieser Ringe sind Cyclohexane und ein Ring ist ein Cyclopentan (Abbildung 127). Auf diese Struktur gehen hunderte von Steroiden zurück, die aus Pflanzen, Tieren und Pilzen isoliert werden konnten. Steroide übernehmen in der Natur vielfältige Aufgaben zum Beispiel beim Aufbau der Zellmembran (Cholesterol, Phytosterol), bei der Verdauung von Fetten (Cholsäuren), als Hormone und bei der Kontrolle der Reproduktion, Empfängnisverhütung und Knochendichte (Östrogen und Progesteron)^[122].

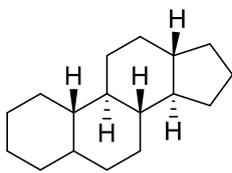


Abbildung 127: Struktur des Gonangerüsts.

Der erste Komplex eines Steroides mit unfunktionalisierten Cyclodextrinen wurde bereits 1957 von *Kramer* und *Henglein* veröffentlicht. Seitdem ist die Komplexierung von Steroiden eines der größten Forschungsfelder auf dem Gebiet der Cyclodextrinchemie. Allein über 2500 Veröffentlichungen beschäftigen sich mit der Komplexierung von Cholesterol mit diversen Cyclodextrinderivaten^[123]. Die häufigste Stöchiometrie von Cyclodextrinkomplexen mit Steroiden ist 2:1^[124], aber auch 1:1 und 3:1 Komplexe sind in der Literatur zu finden. Berechnungen der freien Bindungsenthalpie mittels *molecular modelling* ergaben, dass sich die hydrophobe Oberfläche bei der Komplexierung von Steroiden mit Cyclodextrinen erheblich verringert. Als Triebkraft für die Komplexbildung wurden Van der Waals-Wechselwirkungen, die Ausbildung neuer Wasserstoffbrückenbindungen sowie der hydrophobe Effekt ausgemacht^[125].

Das große Interesse an Cyclodextrinkomplexen von Steroiden lässt sich auch mit der geringen Löslichkeit der meisten Steroide erklären. Cyclodextrinkomplexe der betreffenden Steroide besitzen in der Regel eine deutlich erhöhte Löslichkeit gegenüber den unkomplexierten Steroiden. Für unsere wasserlöslichen Rezeptoren haben wir aber nach einem wasserlöslichen Steroid gesucht und sind mit Natriumdesoxycholsäure fündig geworden (Abbildung 128). Es musste ein wasserlösliches Steroid verwendet werden, weil mit diesem keine Löslichkeitsprobleme bei der Bindungstitration auftreten.

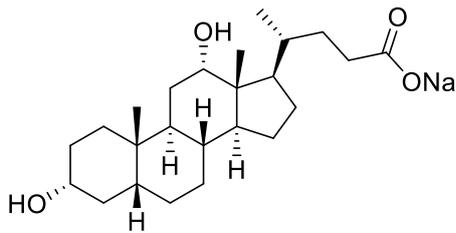


Abbildung 128: Strukturformel der Natriumdesoxycholsäure.

Bei der Desoxycholsäure handelt es sich um ein Derivat der Gallensäuren, welche für die Fettverdauung essentiell sind. Die Salze der Desoxycholsäure finden medizinische Verwendung bei der Behandlung von Gallensteinen und Lebererkrankungen^[126]. Für uns interessant ist Natriumdesoxycholsäure vor allem deshalb, weil bereits zwei Veröffentlichungen bezüglich dieses Gastes und artifizierlicher Cyclodextrindimere vorliegen (Abbildung 129). 2011 veröffentlichten *Casas-Solvas et al.* zwei Rezeptorsysteme mit starren Linkern, die jeweils zwei Cyclodextrineinheiten über den sekundären Rand verbrücken^[127]. Die Systeme wurden unter anderem mit Natriumdesoxycholol getestet.

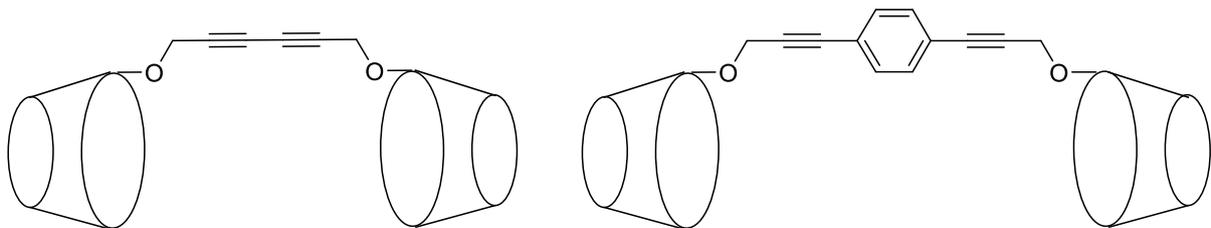


Abbildung 129: Die beiden Rezeptorsysteme von *Casas-Solvas et al.*.

Für den Rezeptor mit dem kürzeren Linker und Natriumdesoxycholol fanden sie eine Bindungskonstante von 21.2×10^4 L/mol und für den Rezeptor mit dem längeren Linker eine Bindungskonstante von 4.2×10^4 L/mol. Die ermittelten Stöchiometrien waren jeweils 1:1.

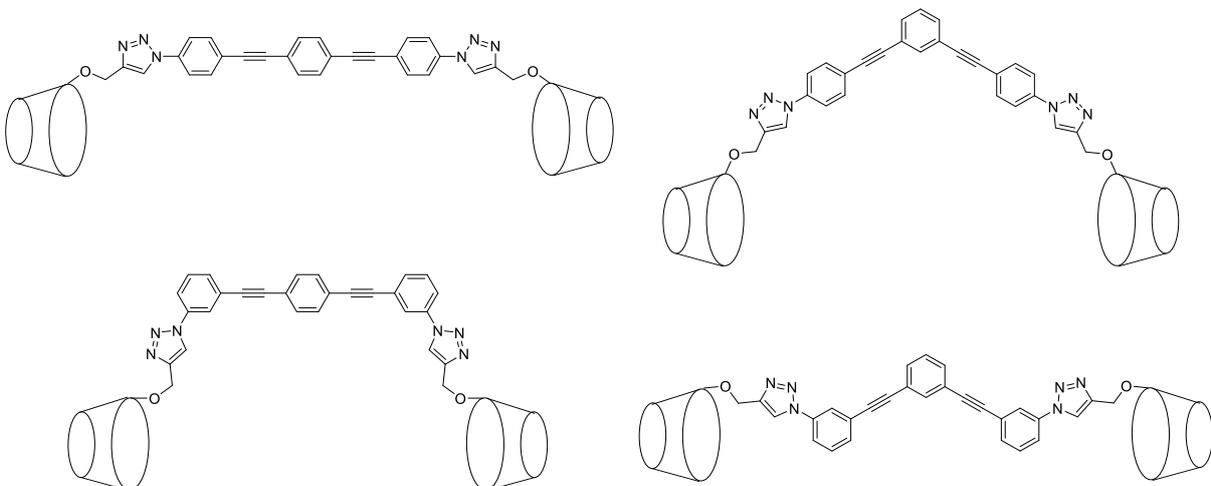


Abbildung 130: Die Rezeptorserie von *Martos-Maldonado et al.*.

2012 veröffentlichten *Martos-Maldonado et al.* eine Serie von Rezeptoren für die Erkennung von Gallensäurederivaten^[128]. Die Rezeptoren bestehen aus starren aromatischen Linkern die mittels Click-Chemie mit dem sekundären Rand der Cyclodextrineinheiten verknüpft sind (Abbildung 130). Die Rezeptoren wurden als Fluoreszenzsensoren für die Erkennung von Gallensäurederivaten konzipiert und weisen Bindungskonstanten von 6.1 bis 18.8×10^4 L/mol mit Natriumdesoxycholat auf.

Als dritten Gast für den in der Literatur Komplexe mit unsubstituiertem β -Cyclodextrin beschrieben wurden haben wir Rhodamin B gefunden^[129]. Bei Rhodamin B handelt es sich um einen Fluoreszenzfarbstoff aus der Klasse der Rhodamine (Abbildung 131). Dieser Farbstoff ist in den Fokus unseres Interesses geraten, weil er die Möglichkeit eröffnet, die Bindungskonstanten mittels UV-Vis-Spektroskopie zu messen. Diese Methode benötigt deutlich weniger Probenmaterial, als eine NMR-Titration, wie sie für Gäste notwendig ist, welche nicht UV-aktiv sind. *Lincoln* und *Coates* haben für den 1:1 Wirt-Gast-Komplex aus Rhodamin B und unsubstituiertem β -Cyclodextrin eine Bindungskonstante von 5.9×10^3 L/mol gefunden^[129].

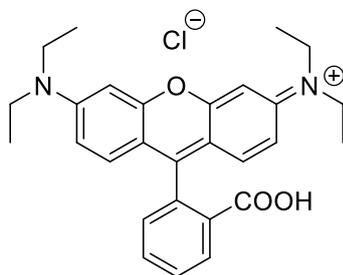


Abbildung 131: Struktur des Farbstoffs Rhodamin B.

Des Weiteren haben *Liu et al.* 2001 ein über den primären Rand der β -Cyclodextrine verbrücktes Dimer vorgestellt, welches in der Lage war mit Rhodamin B 1:1 Komplexe zu bilden. Mittels Fluoreszenzspektroskopie konnten sie eine Bindungskonstante von 26.3×10^3 L/mol messen (Abbildung 132). Als Grund für die Erhöhung der Fluoreszenz nach Bindung an den Rezeptor geben *Liu et al.* an, dass das Rhodamin B nach der Komplexbildung durch ihren Wirt überwiegend in der Carboxylatform und nicht mehr in der Lactonform vorliegt^[130].

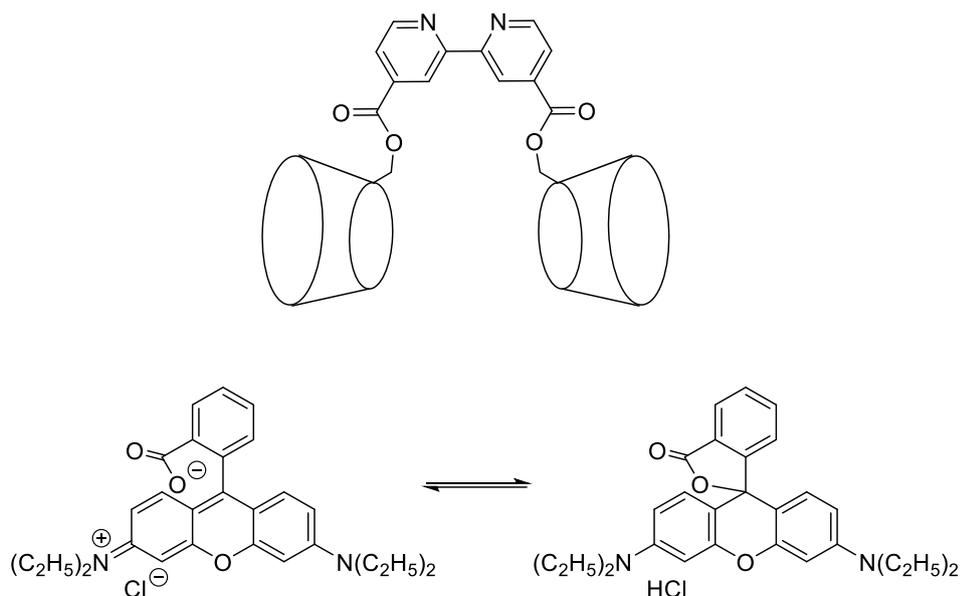


Abbildung 132: Das Cyclodextrindimer von *Liu et al.* und das Gleichgewicht zwischen der Carboxylat- und der Lactonform des Rhodamin B.

Als letzter Gast wurde der eigens synthetisierte Gast Diadamantanethanolphosphorsäureester untersucht. Bei dem Gast handelt es sich um Phosphorsäure, die zweimal mit 2-(Adamantyl)ethanol verestert wurde. Der Gast wurde eigens für die Bindung an ein Cyclodextrindimer synthetisiert, weil Adamantan als idealer Gast die hydrophobe Kavität von β -Cyclodextrin sehr günstig ausfüllt. Zur Synthese dieses Gastes wurde der Methylester der Dichlorphosphorsäure mit zwei Äquivalenten Adamantanethanol verestert (Abbildung 133).

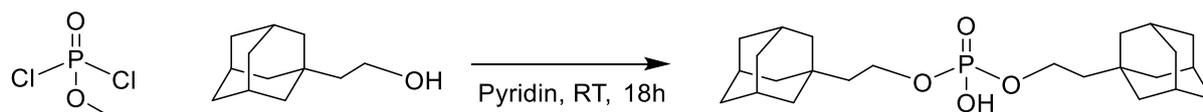


Abbildung 133: Synthese des Diadamantanethanolphosphorsäureesters.

Die Verbrückung über die Phosphoresterfunktionalität könnte im Falle des 6,6'-substituierten Rezeptors, dessen allosterisches Zentrum zur Bindungstasche hinzeigt, dazu genutzt werden den Effektor als katalytisch aktives Zentrum für eine Esterhydrolyse zu verwenden.

Die Gastbindung zwischen der hydrophoben Kavität von β -Cyclodextrin und dem hydrophoben Gerüst des Adamantans wurde in der Wirt-Gast-Chemie schon auf vielfältige Weise ausgenutzt. So stellten *Zhang et al.* 2014 ein über den primären Rand verbrücktes Cyclodextrindimer auf Phenanthrolinbasis vor und untersuchten dessen Eigenschaften als

Fluoreszenzsensor für Zink(II)-Ionen^[131]. Nach Zugabe von Natriumadamantansäure inserierten zwei Adamantancarboxylaten in die hydrophobe Kavität der Cyclodextrine. Dadurch wurde das System mit zwei zusätzlichen Stellen zur Erkennung von Zink(II)-Ionen ausgestattet, was die Bindungskonstante des Komplexes erhöhte und die Nachweisgrenze für Zink(II)-Ionen weiter verringerte (Abbildung 134).

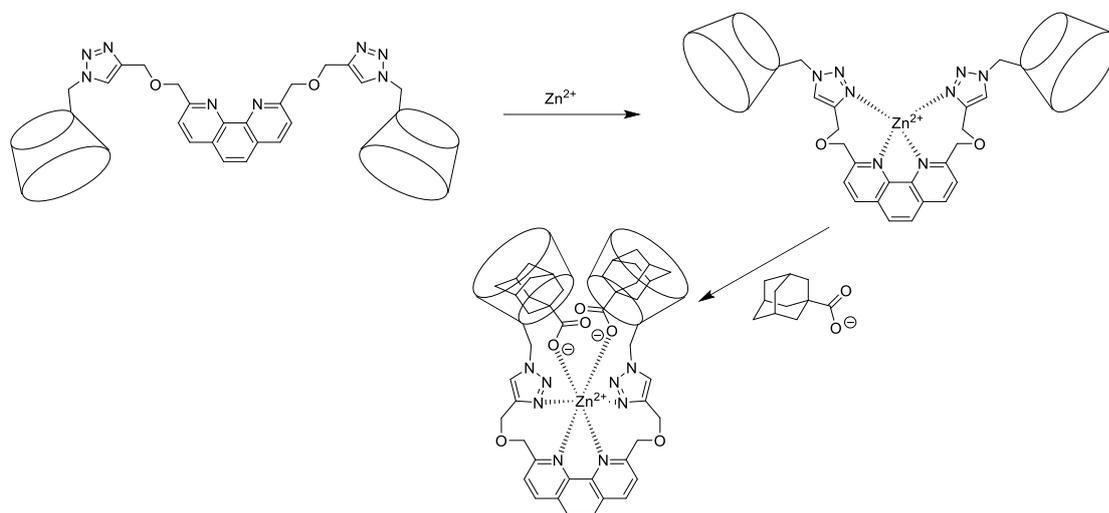


Abbildung 134: Fluoreszenzsensor von *Zhang et al.* und dessen Bindungsverhalten mit Adamantancarboxylaten.

11. Theoretische Grundlagen des Job-Plots zu Bestimmung der Stöchiometrie

Die Kenntnis der genauen Stöchiometrie zwischen einem Gast und einem Wirtsmolekül ist die Voraussetzung, um die Bindungskonstante eines Wirt-Gast-Komplexes zu ermitteln. Der Job-Plot, auch method of continuous variation genannt, ist eine analytische Methode, die zur Ermittlung der Stöchiometrie von Wirt-Gast-Komplexen eingesetzt wird. Die Methode wurde 1928 von *Paul Job* veröffentlicht^[132]. Bei der Durchführung eines Job-Plots wird das Verhältnis zwischen einem Wirt- und einem Gastmolekül kontinuierlich variiert, während die Gesamtkonzentration der beiden Komponenten konstant gehalten wird. Durch Beobachtung einer für den Wirt-Gast-Komplex charakteristischen Größe, wie zum Beispiel des NMR-Shifts oder der UV-Vis-Banden, können Rückschlüsse auf die Stöchiometrie des Komplexes gezogen werden. Für den Fall, dass nur ein Gast gebunden wird, kann die Bildung eines Komplexes $[GW_n]$ aus einem Gastmolekül G und n Wirtmolekülen W durch das Massenwirkungsgesetz beschrieben werden. Die Gleichung sieht folgendermaßen aus:

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

$[G]$ und $[W]$ sind hierbei die Konzentrationen des freien Gastes und Wirtes, K ist die Gleichgewichtskonstante. Die Konzentration der ungebundenen Spezies steht mit der Konzentration des Wirt-Gast-Komplexes und der Gesamtkonzentrationen $[G]_t$ und $[W]_t$ in folgendem Verhältnis:

$$(2) \quad [G] = [G]_t - [GW_n]$$

$$(3) \quad [W] = [W]_t - n[GW_n]$$

Wird die Gesamtkonzentration der beiden Spezies G und W konstant gehalten ($[G]_t + [W]_t = M$) und das Verhältnis $r = ([G]_t / ([G]_t + [W]_t))$ von 0 bis 1 variiert, werden die folgenden Gleichungen erhalten:

$$(4) \quad [G] = r M - [GW_n]$$

$$(5) \quad [W] = M (1 - r) - n[GW_n]$$

Das gewünschte Verhältnis r wird durch Ansetzen äquimolarer Lösungen von Wirt und Gast und Mischen der betreffenden Lösungen im notwendigen Verhältnis erreicht. Die Konzentration des Komplexes $[GW_n]$ erreicht für ein Mischungsverhältnis von Wirt und Gast ein Maximum oder Minimum. Die erste Ableitung der Komplexkonzentration nach r ist an dieser Stelle gleich Null. Aus den Gleichungen (1), (4) und (5) ergibt sich nach der ersten Ableitung nach r der folgende Zusammenhang:

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

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

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

Unabhängig von der Gesamtkonzentration M oder der Bindungskonstante K gilt nun, dass das Mischungsverhältnis r und die Komplexstöchiometrie n in diesem mathematischen Zusammenhang stehen:

$$(9) \quad r = \frac{1}{n+1}$$

Ein Plot, bei dem ein von der Komplexkonzentration $[GW_n]$ abhängender Wert, wie zum Beispiel der NMR-Shift, gegen das Mischungsverhältnis r aufgetragen wird, wird demnach sein Maximum oder Minimum bei $r = (n+1)^{-1}$ erreichen.

Im Falle des NMR-Shifts ist es so, dass ein Komplex bei dem ein schneller Austausch zwischen gebundenem und ungebundenem Gast stattfindet einen gemittelten NMR-Shift hervorruft. Diese beobachtete Verschiebung wird als $\Delta\delta_{\text{obs}}$ bezeichnet. Wird nun das Produkt aus der beobachteten Verschiebung und der Gesamtkonzentration des Gastes gegen das Mischungsverhältnis der einzelnen Proben aufgetragen, kann man aus dem Maximum der Kurve mittels Gleichung (9) die relative Stöchiometrie des Wirt-Gast-Komplexes n einfach ablesen.

11.1. Job-Plots der Gastverbindungen mit den Rezeptoren

Für den Job-Plot des symmetrischen 4,4'-substituierten Rezeptors mit Natriumdesoxycholat wurde der Shift der $^1\text{H-NMR}$ -Signale der drei Methylgruppen des Gallensäuresalzes beobachtet (Abbildung 135). Die beiden Singulets und das Dublett der Verbindung zeigen Verschiebungen, die nach Auftragung gemäß des Job-Plots Kurven ergeben, deren Scheitelpunkte jeweils bei $r = 0.5$ liegen (Abbildung 136). Der Versuch wurde in reinem D_2O durchgeführt.

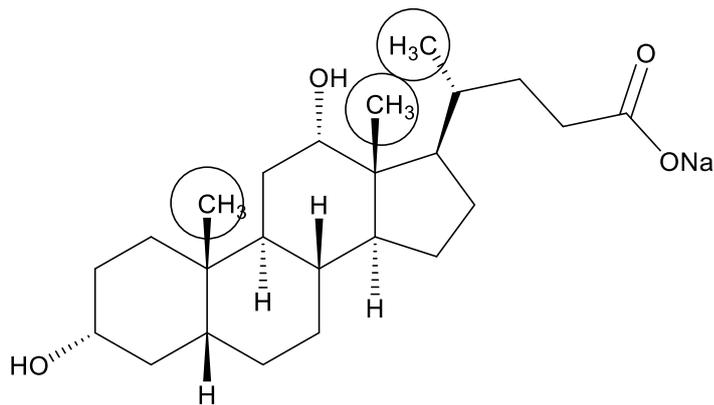


Abbildung 135: Strukturformel von Natriumdesoxycholat mit den drei Methylgruppen.

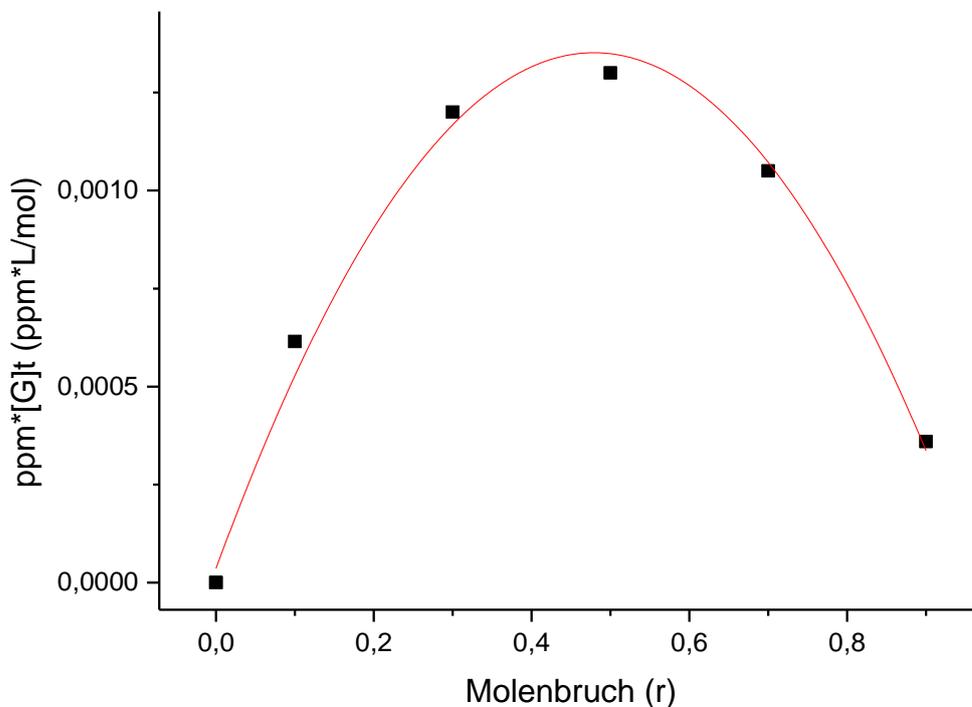


Abbildung 136: Job-Plot des Natriumdesoxycholats mit dem 4,4'-substituierten Rezeptor.

Um die Stöchiometrie des Wirt-Gast-Komplexes aus Rhodamin B und dem 4,4'-substituierten Rezeptor zu bestimmen, wurde der $^1\text{H-NMR}$ -Shift der terminalen Methylgruppen des Rhodamin B beobachtet (Abbildung 137). Eine Auftragung des Shifts gegen den Molenbruch des Gastes r ergab eine Kurve mit dem Scheitelpunkt $r = 0.5$, was auf eine 1:1 Stöchiometrie zwischen Wirt und Gast hinweist (Abbildung 138). Der Versuch wurde in reinem D_2O durchgeführt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Shifts der vier Methylengruppen konnten nicht zur Bestimmung der Komplexstöchiometrie herangezogen werden, weil sie von den Signalen der Cyclodextrineinheiten überlagert werden.

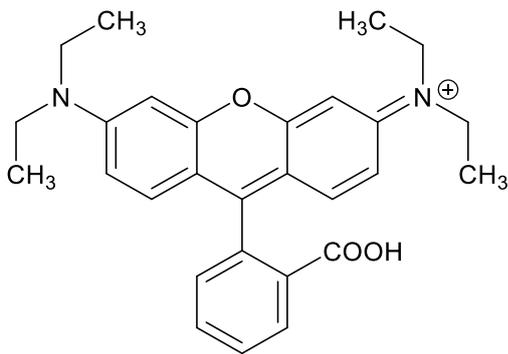


Abbildung 137: Struktur des Rhodamin B mit den terminalen Methylgruppen.

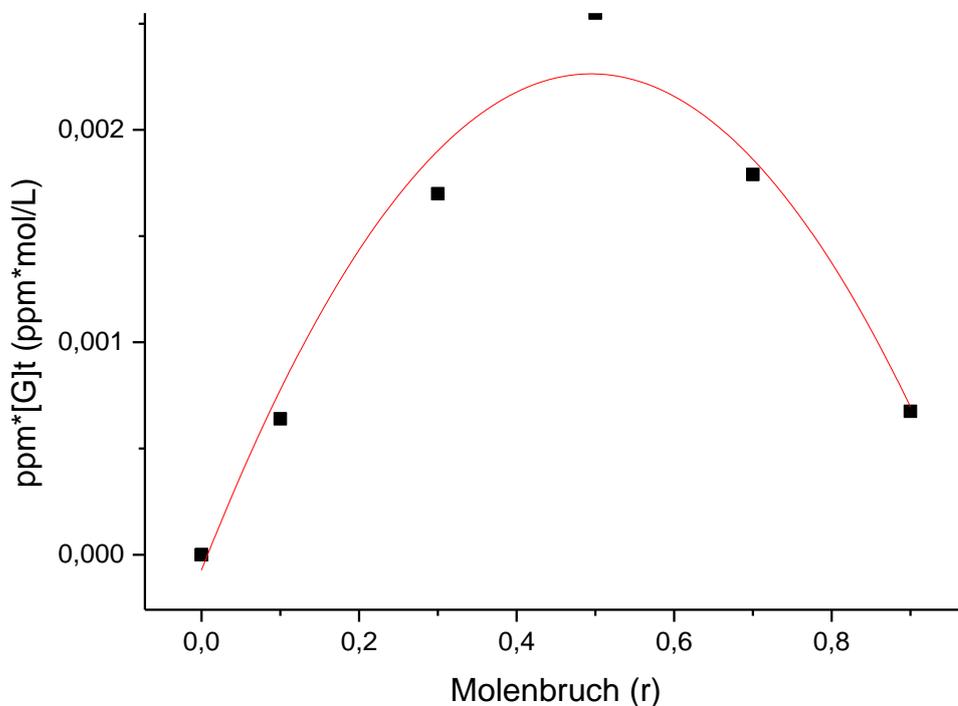


Abbildung 138: Job-Plot des Rhodamin B mit dem 4,4'-substituierten Rezeptor.

Als drittes wurde die Stöchiometrie des Wirt-Gast-Komplexes aus dem 4,4'-substituierten Rezeptor und dem eigens synthetisierten Gast Diadamantanethanol-phosphorsäureester nach der Methode des Job-Plots untersucht (Abbildung 139). Aufgrund der geringen Löslichkeit des Gastes in Wasser wurde die Stöchiometrie des Komplexes in einer 1:1 Mischung aus deuteriertem DMSO und D₂O bestimmt. Dabei fiel auf, dass bei hohen Gastkonzentrationen ein Teil des Gastes aus der Lösung ausfiel. Damit lassen sich die größeren Verschiebungen bei hohem Gast zu Wirt Verhältnis erklären. Zur Bestimmung der Stöchiometrie wurde der ¹H-NMR-Shift der Methingruppe am Adamantangerüst genutzt. Nach Auftragung der Ergebnisse nach der jobschen Methode erhält man eine Kurve mit dem Scheitelpunkt $r = 0.5$ (Abbildung 140).

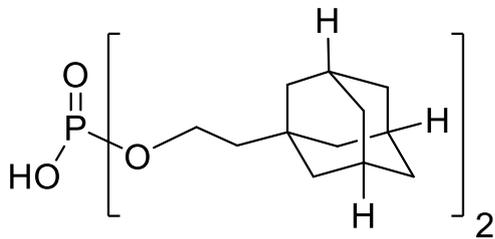


Abbildung 139: Lage der Methinprotonen im Adamentangerüst.

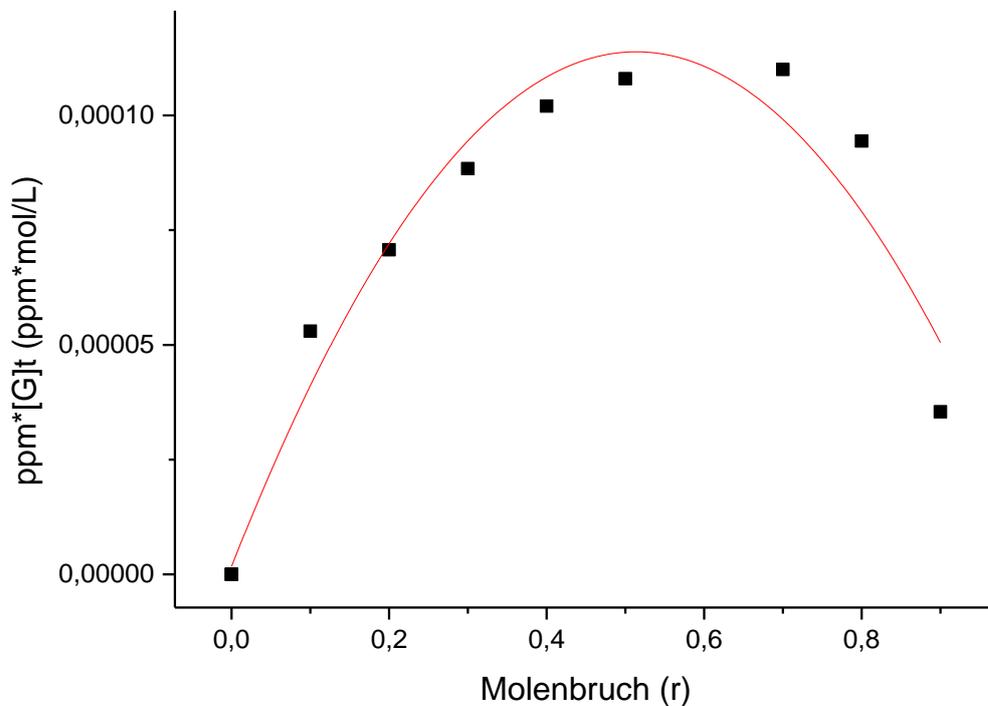


Abbildung 140: Job-Plot des Diadamantanethanol-phosphorsäureesters mit dem 4,4'-substituierten Rezeptor.

12. Berechnung der Bindungskonstanten – Theoretische Grundlagen

Bei der Bestimmung der Bindungskonstanten von Wirt-Gast-Komplexen mittels NMR-Titration sind grundsätzlich zwei Fälle zu unterscheiden. Im ersten Fall findet der Austausch zwischen gebundenem und ungebundenem Gast langsam auf der NMR-Zeitskala statt. In diesem Fall werden zwei unterschiedliche Signale im Spektrum erwartet. Ein Signal für die gebundene und ein Signal für die ungebundene Spezies. Die Bindungskonstante kann in diesem einfachen Fall ermittelt werden, indem die beiden Signale integriert und die entsprechenden Integrale einfach in das Massenwirkungsgesetz eingesetzt werden.

Im zweiten Fall findet der Austausch zwischen gebundenem und ungebundenem Gast schnell auf der NMR-Zeitskala statt. Bei schnellem Austausch findet man im NMR-Spektrum nur einen gemittelten Wert für gebundenen und ungebundenen Gast und Wirt. In diesem Fall müssen NMR-Titrations durchgeführt werden, um die Bindungskonstante bestimmen zu können. Das heißt, dass der Gast mit verschiedenen Konzentrationen des Wirtes vermessen wird, um den sogenannten Sättigungsshift $\Delta\delta_c$ zu errechnen. Der Sättigungsshift $\Delta\delta_c$ ist der NMR-Shift zwischen dem freien Gast und dem vollständig komplexierten Gast. Wenn man die Signale des Gastes beobachtet, hängt die Bindungskonstante folgendermaßen vom Sättigungsshift und dem beobachteten Shift ab:

$$(10) \quad [GW] = \frac{\Delta\delta_{obs} [G]_t}{\Delta\delta_c}$$

Für 1:1-Komplexe wurden zwei Methoden entwickelt, um mittels NMR-Titration den Sättigungsshift und somit auch die Bindungskonstante zu bestimmen. Eine lineare und eine nichtlineare Methode.

Lineare Betrachtung: Der Benesi-Hildebrandt-Plot^[133]

Bei der Bindungstitration, eines Komplexes mit 1:1-Stöchiometrie, wird eine Spezies im Überschuss zugegeben. Damit gilt: $[W] \approx [W]_t$. Wenn man diese Beziehung und die Formel für die Gesamtkonzentration des Gastes in das Massenwirkungsgesetz einsetzt, erhält man folgende Formel für die Komplexkonzentration:

$$(11) \quad [GW] = K[W]_t([G]_t - [GW])$$

Wird nun Gleichung (10) in Gleichung (11) eingesetzt, wird folgende Formel erhalten, die nicht mehr von der Gastkonzentration abhängt:

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

Diese Gleichung wird umgeformt zu:

$$(13) \quad \frac{1}{\Delta\delta_{obs}} = \frac{1}{K \Delta\delta_c} \times \frac{1}{[W]_t} + \frac{1}{\Delta\delta_c}$$

Nach der Benesi-Hildebrandt-Methode wird $(\Delta\delta_{obs})^{-1}$ gegen $([W]_t)^{-1}$ aufgetragen, man erhält eine Gerade mit der Steigung $(K \cdot \Delta\delta_c)^{-1}$ und dem y-Achsenabschnitt $(\Delta\delta_c)^{-1}$. Teilt man den Achsenabschnitt durch die Steigung, erhält man die Bindungskonstante K. Mittels K kann auch die freie Enthalpie ΔG nach der Van't Hoff'schen Gleichung (14) berechnet werden:

$$(14) \quad \Delta G = -RT \ln K$$

Die lineare Betrachtung der Versuchsergebnisse hat den entscheidenden Nachteil, dass die Fehler gerade bei größeren Messwerten stärker ins Gewicht fallen und somit eine genaue Berechnung von Bindungskonstanten und freien Reaktionsenthalpien erschweren. Um diesen Nachteil zu umgehen, wurde eine nichtlineare Methode zur Berechnung von Bindungskonstanten entwickelt.

Nichtlineare Betrachtung:

Für die nichtlineare Betrachtung, die eine größere Genauigkeit verspricht, wird das Massenwirkungsgesetz wie folgt umgeformt:

$$(15) \quad K = \frac{[GW]}{([G]_t - [GW])([W]_t - [GW])}$$

Die Gleichung wird zur Komplexkonzentration $[GW]$ umgestellt. Es wird die folgende Formel erhalten:

$$(16) \quad [GW] = \frac{1}{2} \left([W]_t + [G]_t + \frac{1}{K} \right) - \sqrt{\left([W]_t + [G]_t + \frac{1}{K} \right)^2 - 4[W]_t[G]_t}$$

Diese Formel wird mit Formel (10) kombiniert, um eine Formel zu erhalten, die nicht mehr von der Komplexkonzentration abhängig ist. Stattdessen tauchen nun der Sättigungsshift und der beobachtete Shift in der Formel auf:

$$(17) \quad \Delta\delta_{obs} = \frac{\Delta\delta_c}{[G]_t} \left(\frac{1}{2} \left([G]_t + [W]_t + \frac{1}{K} \right) - \sqrt{\frac{1}{4} \left([G]_t + [W]_t + \frac{1}{K} \right)^2 - [G]_t[W]_t} \right)$$

Wird diese Gleichung nun nach der Bindungskonstante K aufgelöst erhält man den folgenden Zusammenhang:

$$(18) \quad K = \frac{\Delta\delta_c \cdot \Delta\delta_{obs}}{(\Delta\delta_{obs} - \Delta\delta_c)([G]_t \Delta\delta_{obs} - [W]_t \Delta\delta_c)}$$

Wenn $\Delta\delta_{obs}$ gegen $[W]_t$ aufgetragen wird, erhält man durch nichtlinearen Fit an Gleichung (19) den Sättigungsshift $\Delta\delta_c$ für die vollständig komplexierte Gastspezies. Es gilt $a = (\Delta\delta_c)^{-1}$.

$$(19) \quad y = \frac{x}{ax+b}$$

Aus dem Sättigungsshift und den beobachteten Shifts können nun die Bindungskonstanten K berechnet werden. Mit den berechneten Bindungskonstanten kann über die Van't Hoffsche Gleichung (14) wieder die freie Reaktionsenthalpie berechnet werden.

13. Ermittlung der Bindungskonstanten des 4,4'-substituierten Rezeptors mit Natriumdesoxycholat, Rhodamin B und Diadamantanethanol-phosphorsäureester

Als erstes wurde die Bindungskonstante des wasserlöslichen 4,4'-substituierten Rezeptors mit dem Diadamantanethanol-phosphorsäureester untersucht. Dazu wurde zunächst die Bindungskonstante des freien Rezeptors, ohne Effektor und Gegenligand, bestimmt. Im Anschluss wurde das gleiche System mit Effektor und Gegenligand untersucht. Als Effektor wurde Zink(II)tetrafluoroborat verwendet.

Aufgrund der geringen Löslichkeit des Gastes in Wasser wurden die Versuche in einer Mischung aus D₂O und deuteriertem DMSO (1/1) durchgeführt. Die Konzentration des Gastes war in allen NMR-Experimenten die gleiche ($c = 0.001 \text{ mol/L}$). Die Konzentration des Rezeptors und des Rezeptor-Zink(II)komplexes mit dem Phenanthrolinegegenliganden wurde von der einfachen bis zur siebenfachen Menge variiert. Die einzelnen Probenlösungen wurden durch Ansetzen von aliquoten Lösungen (Gast: 0.002 mol/L DMSO ; Wirt: $0.014 \text{ mol/L D}_2\text{O}$) und anschließendes Mischen in den benötigten Verhältnissen hergestellt. Das restliche Volumen wurde durch Zugabe von deuteriertem Wasser aufgefüllt. Die beobachteten Shifts wurden mit einer Probe von Diadamantanethanol-phosphorsäureester ohne Rezeptor verglichen, um die einzelnen $\Delta\delta_{\text{obs}}$ Werte zu erhalten. Diese Werte wurden gegen die Konzentration der Rezeptorsysteme aufgetragen und mittels nichtlinearem Fit in Excel an Gleichung (19) gefittet, um die Parameter a und b zu erhalten. Aus diesen Werten wurde nun der Sättigungsshift $\Delta\delta_c$ berechnet. Mit $\Delta\delta_c$ konnten, durch Einsetzen in Gleichung (18), für die einzelnen beobachteten Shifts $\Delta\delta_{\text{obs}}$ die entsprechenden Bindungskonstanten K berechnet werden. Zuletzt wurde aus den einzelnen Bindungskonstanten K ein Mittelwert gebildet und daraus mithilfe der Van't Hoff'schen Gleichung die freie Bindungsenthalpie berechnet.

Für die Bindung von Diadamantanethanol-phosphorsäureester an den symmetrischen 4,4'-substituierten Rezeptor ohne Effektor und Gegenligand wurde eine Bindungskonstante von $23.2 \pm 7.4 \times 10^2 \text{ L/mol}$ ermittelt (Abbildung 141). Dies entspricht einer freien Bindungsenthalpie von -19.1 kJ/mol . Nun wurde der Rezeptor mit einem Äquivalent des wasserlöslichen HETPHEN-Liganden versetzt, um eine 1:1 Stöchiometrie zu erreichen.

Außerdem wurden vier Äquivalente Zink(II)tetrafluoroborat zugegeben. Es wurden vier Äquivalente verwendet, um eine vollständige Komplexierung des Rezeptors zu gewährleisten. Im Experiment mit vier Äquivalenten Zink(II)tetrafluoroborat und dem Gegenliganden wurde eine gemittelte Bindungskonstante von $16.0 \pm 7.5 \times 10^3$ L/mol ermittelt. Dies entspricht einer freien Reaktionsenthalpie von -23.9 kJ/mol (Abbildung 142).

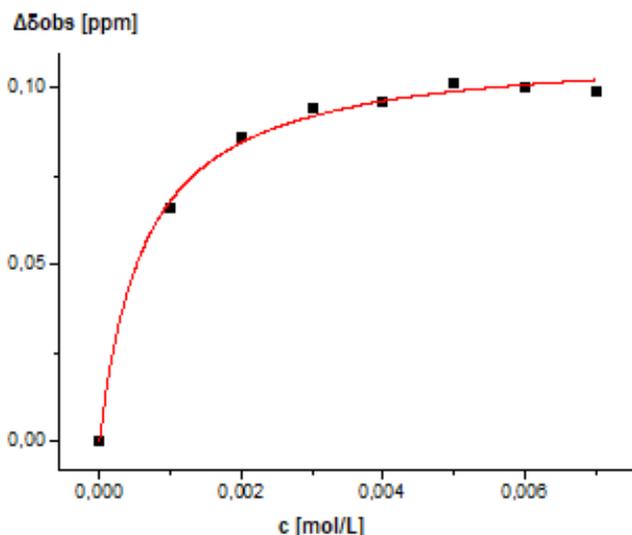


Abbildung 141: Bindungstitration des Diadamantanethanol-phosphorsäureesters mit dem 4,4'-substituierten Rezeptor.

Grundsätzlich ist bei dem 4,4'-substituierten Rezeptorsystem mit Diadamantanethanol-phosphorsäureester ein allosterischer Effekt nachweisbar. Allerdings findet sich bei den Werten für die Bindungskonstante ein krasser Ausreißer. Für die Probe, in der Gast und Wirt im Verhältnis 1:1 vorliegen, wurde eine Bindungskonstante von knapp 52.9×10^3 L/mol errechnet. Dies ist auch die einzige Probe deren beobachteter Shift $\Delta\delta_{\text{obs}}$ von 0.096 ppm wesentlich vom errechneten Sättigungsshift von $\Delta\delta_c = 0.110$ ppm abweicht. Danach nähert sich der beobachtete Shift rapide dem Sättigungsshift an, was darauf hindeutet, dass schon bei einem Wirt zu Gast Verhältnis von 2:1 hauptsächlich komplexierter Gast vorliegt. Abschließend lässt sich sagen, dass die NMR-Titration wahrscheinlich als Methode zu ungenau ist, um eine so hohe Bindungskonstante genau zu bestimmen.

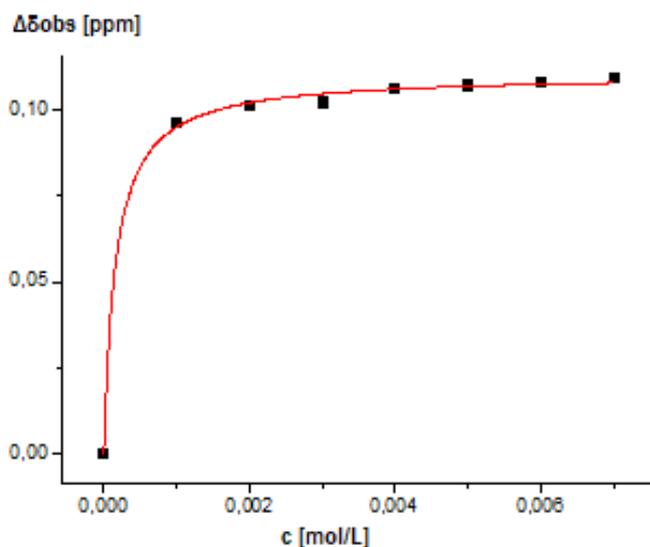


Abbildung 142: Bindungstitration des Diadamantanethanol-phosphorsäureesters mit dem 4,4'-substituierten Rezeptor dem Gegenliganden und dem Effektor.

Danach wurde versucht die Bindungskonstante des wasserlöslichen 4,4'-substituierten Rezeptors mit Natriumdesoxycholat zu bestimmen. Auch hier wurde zunächst eine Bindungstitration des freien Rezeptors nur mit Natriumdesoxycholat durchgeführt. Danach wurde eine Bindungstitration des Rezeptors mit vier Äquivalenten Zink(II)tetrafluoroborat und einem Äquivalent des wasserlöslichen HETPHEN-Liganden sowie Natriumdesoxycholat durchgeführt.

Da es sich bei Natriumdesoxycholat um ein wasserlösliches Derivat der Gallensäure handelt, konnten die Versuche in D₂O durchgeführt werden. Die Konzentration des Gastes wurde in allen Proben gleich gehalten ($c = 0.0005 \text{ mol/L}$). Die Konzentration des Rezeptors und des Rezeptor-Zink(II)komplexes mit dem Phenanthrolinegegenliganden wurde von der 0.33-fachen bis zur siebenfachen Menge variiert. In diesen NMR-Titrationen wurden auch zwei Proben mit der 0.33-fachen und der 0.66-fachen Rezeptormenge untersucht, um mehr Messpunkte zu haben bei denen der Gast noch nicht hauptsächlich komplexiert vorliegt. Die einzelnen Probenlösungen wurden durch Ansetzen von aliquoten Lösungen und anschließendem Mischen in den benötigten Verhältnissen hergestellt (Natriumdesoxycholat: 0.001 mol/L ; Rezeptor: 0.007 mol/L). Das restliche Volumen wurde durch Zugabe von deuteriertem Wasser aufgefüllt.

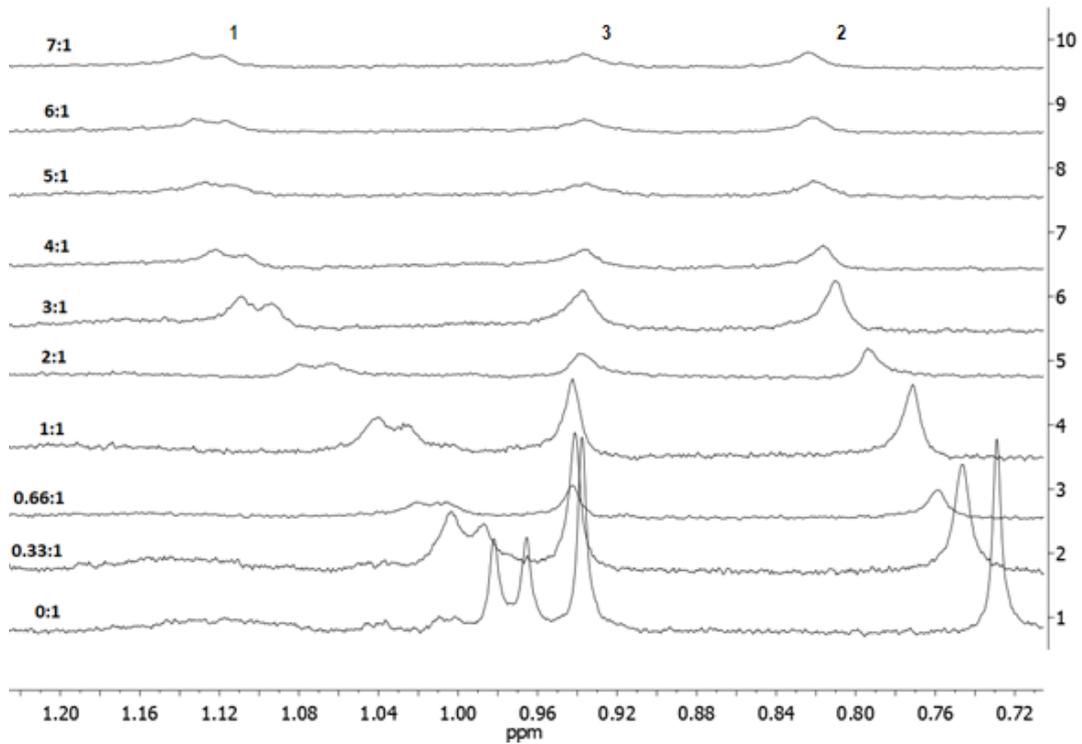
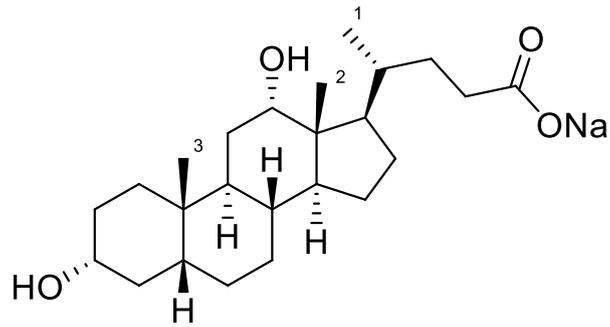


Abbildung 143: $^1\text{H-NMR}$ -Shift der Methylgruppen des Natriumdesoxycholats bei der Bindungstiteration mit dem 4,4'-substituierten Rezeptor.

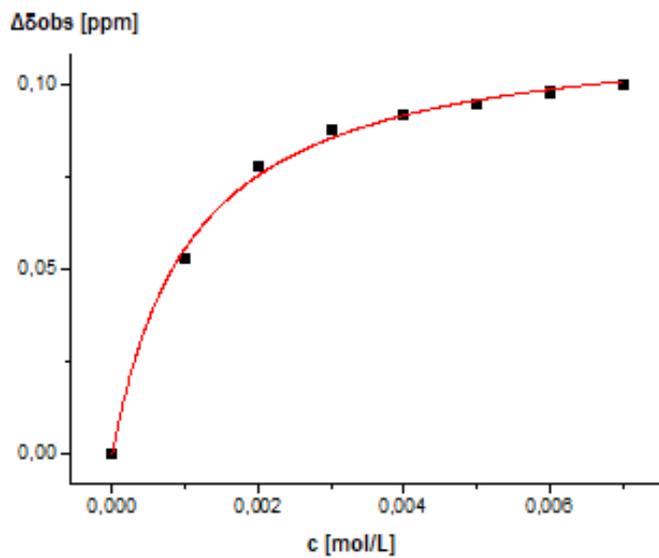


Abbildung 144: Bindungstiteration des Natriumdesoxycholats mit dem 4,4'-substituierten Rezeptor mit dem beobachtetem Shift von Methylgruppe 2.

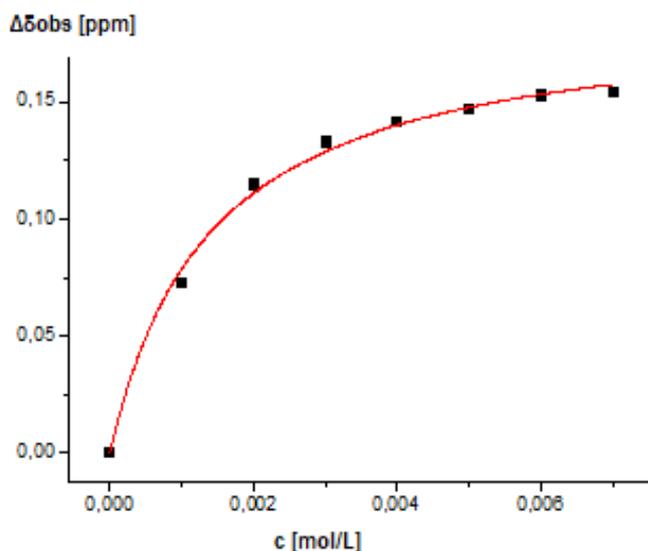


Abbildung 145: Bindungstiteration des Natriumdesoxycholats mit dem 4,4'-substituiertem Rezeptor mit dem beobachtetem Shift von Methylgruppe 1.

Für die Bestimmung der Bindungskonstanten wurden nur zwei Signale der Methylgruppen des Natriumdesoxycholats verwendet, weil das Singulett der Methylgruppe (3), das im unkomplexierten Gast bei 0.94 ppm auftaucht, in der NMR-Titration keine signifikante Verschiebung und somit keinen gut bestimmbaren Sättigungsshift aufweist (Abbildung 143). Das Singulett der Methylgruppe (2), welches im unkomplexierten Gast bei 0.73 ppm auftaucht, weist in der NMR-Titration einen Sättigungsshift von $\Delta\delta_c = 0.123$ ppm auf. Mit diesem Sättigungsshift wurden die einzelnen Bindungskonstanten für die beobachteten Shifts berechnet. Die gemittelte Bindungskonstante beträgt $14.3 \pm 2.2 \times 10^2$ L/mol (Abbildung 144). Für das Dublett der Methylgruppe (1), welches im unkomplexierten Gast bei 0.97 ppm auftaucht, wurde mittels NMR-Titration ein Sättigungsshift von $\Delta\delta_c = 0.218$ bestimmt. Mit diesem Sättigungsshift konnte eine gemittelte Bindungskonstante von $9.9 \pm 1.3 \times 10^2$ L/mol bestimmt werden (Abbildung 145). Die starke Abweichung zwischen den beiden Werten und die nicht vorhandene Verschiebung für die Methylgruppe (3) lässt darauf schließen, dass das NMR-Titrationsexperiment nicht geeignet ist, um die Bindungskonstante von Natriumdesoxychololat mit dem 4,4'-substituierten Rezeptor zu bestimmen.

Das NMR-Titrationsexperiment mit dem Effektor und dem HETPHEN-Liganden weist auch unterschiedliche Bindungskonstanten für die beiden beobachteten Signale auf. Zuerst ist zu sagen, dass in diesem Fall die Verschiebung der Methylgruppen (2) und (3) beobachtet wurden, weil das Signal des Dubletts (1) unter den Signalen der Polyethylenglycolketten des

Liganden liegt. Für die Methylgruppe (2) wurde ein Sättigungsshift von $\Delta\delta_c = 0.091$ ppm berechnet. Mit diesem Sättigungsshift wurde eine gemittelte Bindungskonstante von $32.9 \pm 10.6 \times 10^2$ L/mol berechnet (Abbildung 146). Für die Methylgruppe (3), die im unkomplexierten Gast bei 0.938 ppm auftaucht, wurde ein Sättigungsshift von $\Delta\delta_c = 0.078$ ppm bestimmt. Aus diesem Wert wurde eine mittlere Bindungskonstante von $9.5 \pm 2.1 \times 10^2$ L/mol berechnet (Abbildung 147). Dass diese beiden Werte so weit auseinander liegen, ist auch schon der Auftragung der NMR-Titration zu entnehmen. Das Singulett (2) erreicht schon bei einem Mischungsverhältnis von Wirt zu Gast von 4:1 eine Sättigung. Das Singulett (3) hingegen erreicht während der Messreihe keine Sättigung. Abschließend lässt sich sagen, dass eine NMR-Titration nicht die geeignete Methode ist, um die Bindungskonstante von Natriumdesoxycholats mit dem 4,4'-substituierten Rezeptor zu bestimmen.

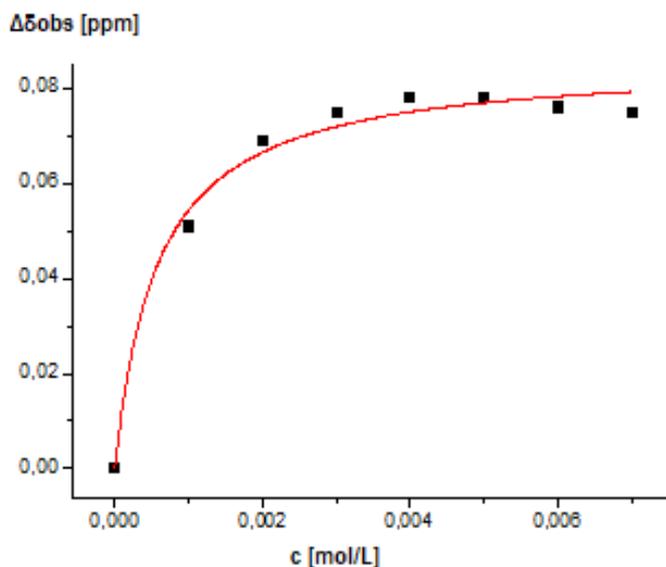


Abbildung 146: Bindungstitration des Natriumdesoxycholats mit dem 4,4'-substituierten Rezeptor, Zink(II)tetrafluorborat und dem HETPHEN-Liganden für die Methylgruppe 2.

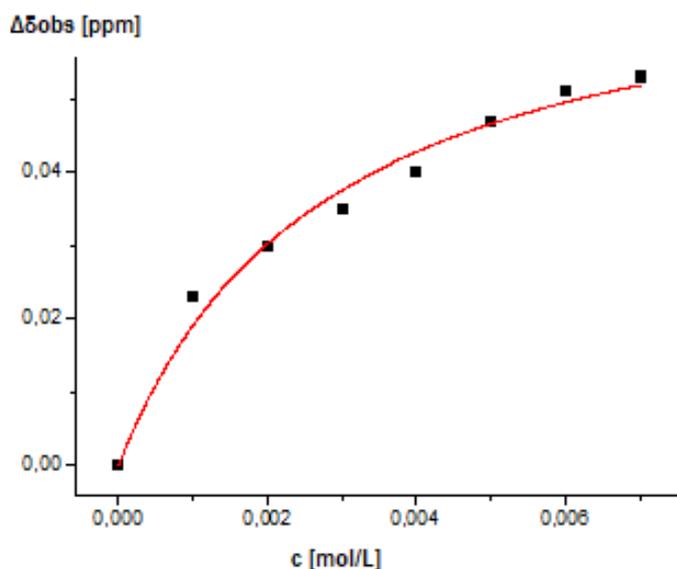


Abbildung 147: Bindungstitration des Natriumdesoxycholats mit dem 4,4'-substituierten Rezeptor, Zink(II)tetrafluoroborat und dem HETPHEN-Liganden für die Methylgruppe 3.

Zuletzt wurde noch die Bindungskonstante zwischen Rhodamin B und dem 4,4'-substituierten Rezeptor bestimmt. Es wurde wieder zunächst eine Bindungstitration des freien Rezeptors ohne Effektor und Liganden und anschließend eine Bindungstitration mit Liganden und Rezeptor durchgeführt.

Die Bindungstitration wurde in D₂O durchgeführt. Die Konzentration des Rhodamin B wurde in allen Proben konstant gehalten ($c = 0.0005 \text{ mol/L}$). Die Konzentration des Rezeptors und des Rezeptor-Zink(II)komplexes mit dem Phenanthrolinegegenliganden wurde von der einfachen bis zur siebenfachen Menge variiert. Die einzelnen Probenlösungen wurden durch Ansetzen von aliquoten Stammlösungen und anschließendem Mischen der Stammlösungen in den benötigten Verhältnissen hergestellt (Rhodamin B: 0.001 mol/L ; Rezeptor: 0.007 mol/L). Das restliche Volumen wurde durch Zugabe von deuteriertem Wasser aufgefüllt.

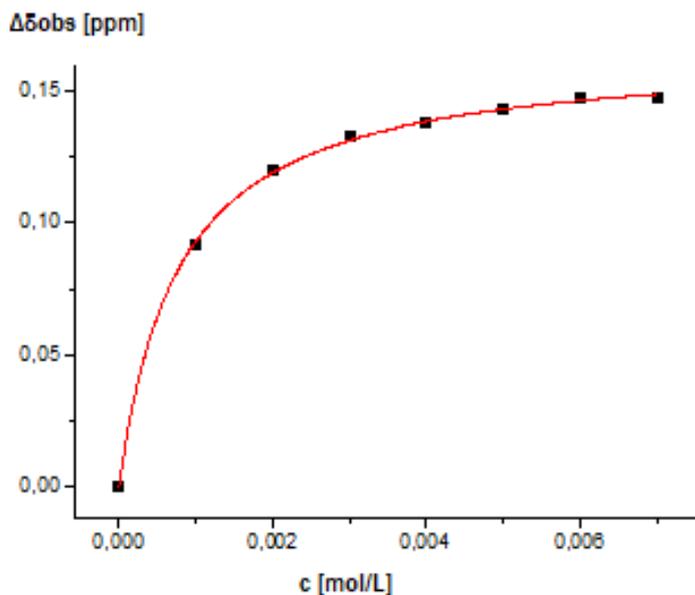


Abbildung 148: Bindungstitration des Rhodamin B mit dem 4,4'-substituierten Rezeptor.

Für die Bindungstitration wurde das Triplett betrachtet, welches von den terminalen Methylgruppen des Rhodamin B stammt. Durch Auftragung der beobachteten Shifts gegen die Rezeptorkonzentration und anschließenden nichtlinearen Fit wurde ein Sättigungshift $\Delta\delta_c$ von 0.165 ppm berechnet. Mit diesem Wert konnten die einzelnen Bindungskonstanten für die beobachteten Shifts berechnet werden. Die gemittelte Bindungskonstante beträgt $37.0 \pm 6.5 \times 10^2$ L/mol. Dies entspricht einer freien Bindungsenthalpie von -20.3 kJ/mol (Abbildung 148). Für den Rezeptor mit vier Äquivalenten Zink(II)tetrafluoroborat und den HETPHEN-Liganden konnte keine Bindungskonstante berechnet werden, weil das Triplett der terminalen Methylgruppe von den Signalen der Polyethylenglycolgruppe des Liganden überlagert werden.

14. Isotherme Titrationskalorimetrie – Theoretische Grundlagen

Bei der isothermen Titrationskalorimetrie handelt es sich um eine relativ schnelle und einfache Methode, um den Wärmefluss, welcher bei einem chemischen Prozess auftritt, zu bestimmen. Diese hochsensitive Methode funktioniert ohne das Probenmaterial zu zerstören und wird überwiegend in der Biochemie und der supramolekularen Chemie eingesetzt. Wie bei allen kalorimetrischen Methoden wird bei der isothermen Titrationskalorimetrie der Wärmefluss gemessen, der einen chemischen Prozess begleitet^[134]. Bei der isothermen Titrationskalorimetrie spielt es keine Rolle, ob die auftretende Reaktionswärme exotherm oder endotherm ist. Von einem physikalischen Standpunkt aus betrachtet ist die Methode relativ langsam, besonders wenn man sie mit spektroskopischen Methoden wie der UV-Vis-Spektroskopie vergleicht. Allerdings können bei spektroskopischen Messungen nicht alle thermodynamischen Daten einer Reaktion ermittelt werden, zumindest nicht in einem einzelnen Experiment. Mit der isothermen Titrationskalorimetrie können mit einem einzigen Experiment sämtliche fundamentalen thermodynamischen Daten, deren Beziehung zueinander in der Gibbs-Helmholtz-Gleichung (20) beschrieben ist, ermittelt werden.

$$(20) \quad \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Mit der freien Enthalpie ΔG kann nach der Van't Hoff'schen Gleichung auch die Bindungskonstante K berechnet werden. Des Weiteren kann bei der isothermen Titrationskalorimetrie die Stöchiometrie eines Wirt-Gast-Komplexes ermittelt werden. Die einzige Voraussetzung dafür ist die genaue Kenntnis der Konzentrationen des verwendeten Wirtes und des Gastes. Ein weiterer Vorteil dieser Methode besteht darin, dass die Enthalpie ΔH direkt gemessen wird. Um die Enthalpie mit spektroskopischen Methoden zu ermitteln, müssen mehrere Bindungstitrationen bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt werden. Dieser Prozess ist zeitintensiv und benötigt eine große Menge Versuchsmaterial.

Der schematische Versuchsaufbau eines isothermen Titrationskalorimeters ist in Abbildung 149 dargestellt. Der Aufbau besteht aus zwei identischen Zellen. In der ersten Zelle wird die zu untersuchende Probe vorgelegt. Die zweite Zelle wird ausschließlich mit dem verwendeten Lösungsmittel befüllt. Diese Zelle dient während der Messung als Referenz für die Probenzelle, in der die Reaktion stattfindet^[135].

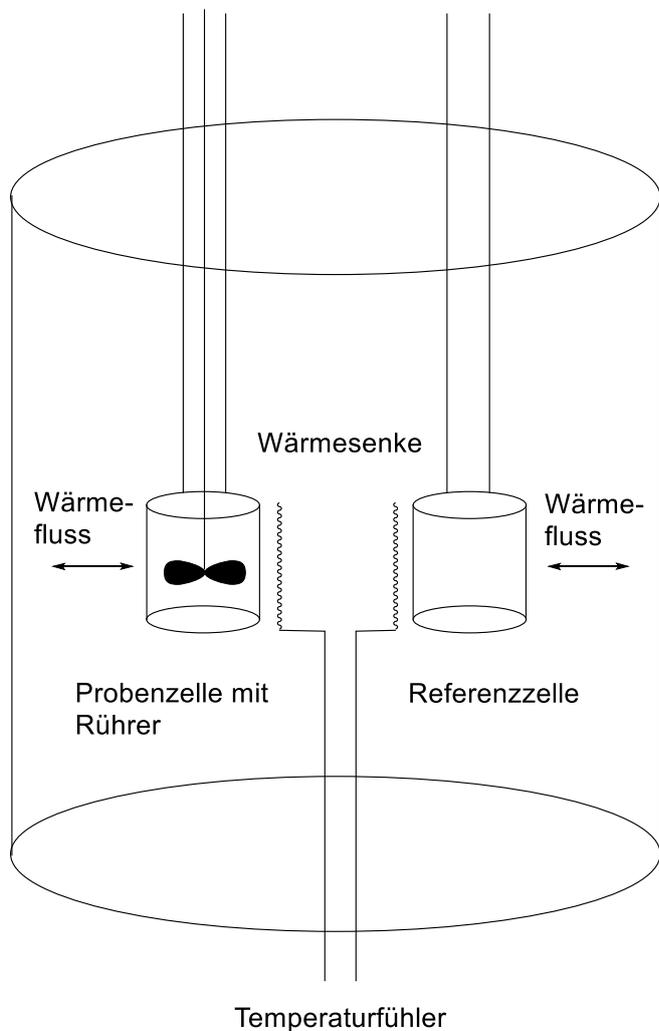


Abbildung 149: Schematischer Versuchsaufbau eines isothermen Titrationskalorimeters.

Beide Zellen befinden sich in einer Wärmesenke, deren Temperatur während des Versuchs konstant gehalten wird. In der Probenzelle wird üblicherweise der Wirt vorgelegt. Während der Messung wird über eine Hamiltonspritze der Gast hinzutitriert. Die konstante Zugabe der Gastlösung wird über eine Dosierpumpe gesteuert und erfasst. Gleichzeitig wird die Probenlösung über einen Rührer gerührt, um die Probenlösung zu homogenisieren. Nach jeder Zugabe der Gastlösung stellt sich ein neues Gleichgewicht zwischen dem Wirt, dem Gast und dem resultierenden Wirt-Gast-Komplex ein.

Im Laufe der Titration werden sukzessive die Bindungsstellen des Wirtes besetzt. Im Zuge dieses Prozesses wird die Reaktionswärme, die nach jeder Zugabe der Gastlösung gemessen wird, kleiner und kleiner. Die Temperaturdifferenz zwischen der Probenzelle und der Referenzzelle wird während der gesamten Versuchsdurchführung erfasst und ausgeglichen. Die Differenz zwischen dem Wärmefluss von der Probenzelle und dem Wärmefluss von der Referenzzelle entspricht dem bei der Komplexbildung auftretendem Wärmefluss. Eine exotherme Reaktion führt zu einem positiven Wärmefluss mit der Umgebung. Eine endotherme Reaktion führt zu einem negativen Wärmefluss. Die bei der Reaktion auftretende Änderung der Gesamtenthalpie wird durch die Integration der gemessenen Wärme in Relation zur Basislinie bestimmt. Die Rohdaten werden üblicherweise gegen die Reaktionszeit geplottet. Jeder Ausschlag im Verhältnis zur Basislinie entspricht dem erhöhten Wärmefluss direkt nach der Zugabe eines aliquoten Teils der Gastlösung. Nachdem alle Bindungsstellen besetzt sind, findet keine Reaktion mehr statt und es wird keine Reaktionswärme mehr gemessen. An diesem Punkt wird allerdings weiterhin Gastlösung hinzutitriert und es wird die Verdünnungsenthalpie der Gastlösung gemessen. Diese Verdünnungsenthalpie muss noch in einem separaten Experiment bestimmt werden, um sie von der im Hauptexperiment gemessenen Bindungsenthalpie abziehen zu können.

Nachdem die Rohdaten gegen die Reaktionszeit geplottet wurden, können die Änderung der Enthalpie ΔH , die Stöchiometrie des Wirt-Gast-Komplexes und die Bindungskonstante K bestimmt werden. Die Änderung der Enthalpie ΔH entspricht dem Ausschlag zu Beginn der Titration. Die Stöchiometrie wird an der x-Achse am Wendepunkt der Titrationskurve abgelesen. Die Bindungskonstante K entspricht der Steigung am Wendepunkt der Titrationskurve. Die freie Enthalpie ΔG wird mit der Van't Hoff'schen Gleichung aus der Bindungskonstante berechnet. Die Entropie ΔS wird ebenfalls rechnerisch ermittelt. Dazu müssen die freie Enthalpie, die Enthalpie und die Temperatur in die Gibbs-Helmholtz-Gleichung eingesetzt werden. Dies ist möglich, weil die Temperatur während des Versuchs konstant gehalten wird.

15. Bestimmung der Bindungskonstanten des 4,4'-substituierten Rezeptors und Natriumdesoxycholats mittels isothermer Titrationskalorimetrie

Nachdem die NMR-Bindungstitrationen zur Bestimmung der Bindungskonstanten des 4,4'-substituierten Rezeptors mit dem Natriumdesoxycholat keine zufriedenstellenden Ergebnisse geliefert hat, wurde versucht die Bindungskonstanten mittels isothermer Titrationskalorimetrie zu messen.

Auch hier wurde zuerst der Rezeptor ohne Effektor und Gegenligand mit dem Natriumdesoxycholat gemessen, um die Bindungskonstante des ungeschalteten Rezeptors zu ermitteln. Dazu wurde eine 1 mM Lösung des Rezeptors in Wasser angesetzt. 0.8 mL dieser Lösung wurden in der Probenzelle des Titrationskalorimeters vorgelegt. Für den Gast wurde eine 20 mM Lösung angesetzt und in die Hamiltonspritze gefüllt. Im Laufe der Titration wurden 25 Aliquote zu je 10 μL der Gastlösung zur Wirtslösung hinzutitriert. Die Zugabe der Gastlösung erfolgte in Intervallen von 15 min, um dem System Zeit zu geben wieder eine stabile Basislinie zu finden. Das Experiment wurde bei einer Temperatur von 298 K durchgeführt. Das Experiment wurde insgesamt dreimal wiederholt (Abbildung 150).

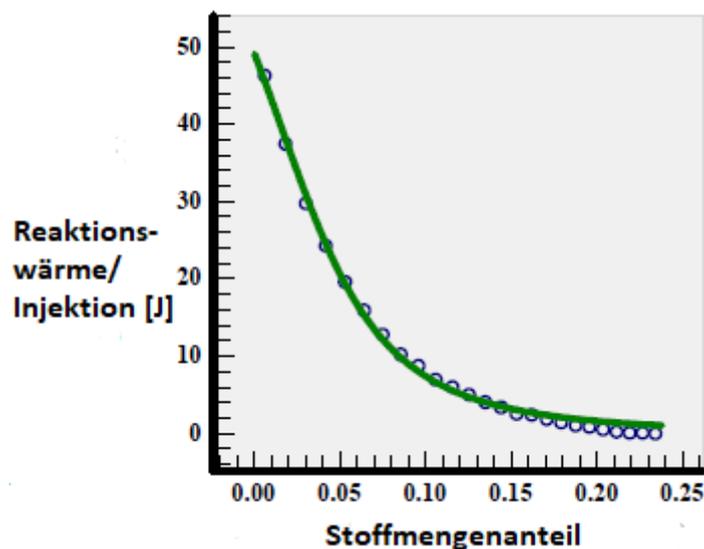


Abbildung 150: Titrationskurve des ungeschalteten Rezeptors mit Natriumdesoxycholat.

Bei den drei Experimenten wurde für das ungeschaltete System eine durchschnittliche Bindungskonstante von $1.73 \pm 0.8 \times 10^3$ L/mol gemessen. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche freie Bindungsenthalpie von $\Delta G = -18.5$ kJ/mol. Diese Werte befinden sich in einer ähnlichen Größenordnung, wie sie bei den NMR-Titrationsen gefunden wurden.

Neben diesen Daten wurden bei der isothermen Titration auch die Bindungsenthalpie und die Bindungsentropie gemessen. Die durchschnittliche Bindungsenthalpie beträgt $\Delta H = -3.9 \text{ kJ/mol}$. Die durchschnittliche Bindungsentropie beträgt $\Delta S = 49.0 \text{ J/Kmol}$. Dieser hohe Entropieanteil ist wahrscheinlich auf den hydrophoben Effekt zurückzuführen, der die Gastbindung in Cyclodextrinderivaten bestimmt.

Anschließend wurde eine isotherme Bindungstitration des geschalteten Rezeptors mit dem Gast durchgeführt. Dazu wurde eine 1.2 mM Lösung des Rezeptors und des wasserlöslichen HETPHEN-Liganden angesetzt. Zu dieser Lösung wurden wieder vier Äquivalente Zink(II)tetrafluoroborat gegeben, um eine vollständige Schaltung des Systems zu gewährleisten. 0.8 mL dieser Lösung wurden in der Probenzelle vorgelegt. Für den Gast wurde eine 12 mM Lösung angesetzt. Das Konzentrationsverhältnis von 1 zu 10 wurde gewählt, weil dadurch mehr Titrationspunkte am Umschlagspunkt liegen als bei einem 1 zu 20 Verhältnis. Im Laufe der Titration wurden wieder 25 Aliquote zu je 10 μL der Gastlösung zur Wirtslösung hinzutitriert. Für die Zeit zwischen den einzelnen Injektionen wurden wieder 15 min gewählt. Es wurde wieder bei einer Temperatur von 298 K gearbeitet. Auch dieses Experiment wurde insgesamt dreimal wiederholt (Abbildung 151).

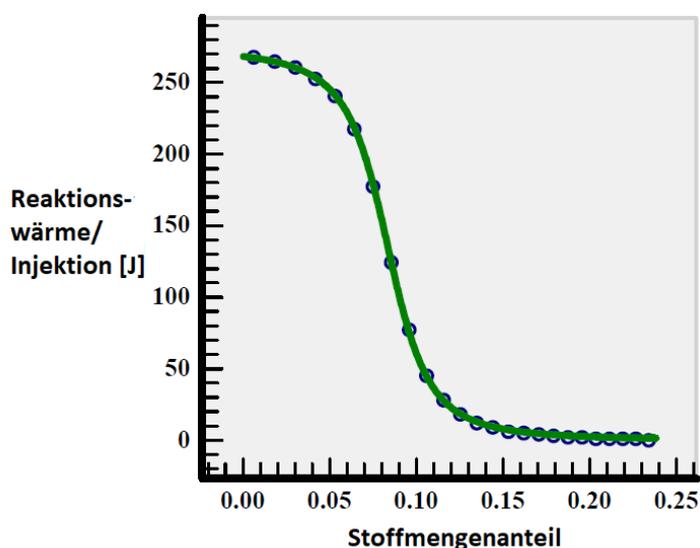


Abbildung 151: Titrationskurve des geschalteten Rezeptors mit Natriumdesoxycholat.

Für das geschaltete System wurde eine durchschnittliche Bindungskonstante von $3.15 \pm 0.2 \times 10^4 \text{ L/mol}$ gemessen. Dies entspricht einer durchschnittlichen freien Bindungsenthalpie von $\Delta G = -25.7 \text{ kJ/mol}$. Die Reaktion verläuft mit einer Bindungsenthalpie von durchschnittlich $\Delta H = -20.4 \text{ kJ/mol}$. Die durchschnittliche Bindungsentropie beträgt

$\Delta S = 17.6 \text{ J/Kmol}$. Die Bindungskonstante befindet sich deutlich über 10^4 und überschreitet damit deutlich die Nachweisgrenze für die Bestimmung von Bindungskonstanten mittels NMR-Titrationsen. Diese ausgesprochen hohe Bindungskonstante ist im Einklang mit den zuvor durchgeführten NMR-Bindungstitrationen, die schon bei geringen Gast/Wirt-Verhältnissen den Sättigungsschritt erreicht haben. Durch die Schaltung des Rezeptors erhöht sich die Bindungskonstante des Systems von $1.73 \pm 0.8 \times 10^3 \text{ L/mol}$ auf $3.15 \pm 0.2 \times 10^4 \text{ L/mol}$. Dies entspricht einem mehr als 18-fachen Anstieg der Bindungskonstante. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein allosterischer Effekt vorliegt. Durch die Schaltung des Rezeptors in den "on-state" kommt es zu einer Verringerung der Bindungsentropie und einem Anstieg der Bindungsenthalpie. Dies ist im Einklang mit der Vermutung, dass der geschaltete Rezeptor über ein höheres Maß an Vororganisation verfügt.

16. Fazit des Rezeptorprojekts

Ziel dieses Teilprojektes war die Synthese von drei isomeren β -Cyclodextrindimeren (Abbildung 152). Als Verbrückungseinheit zwischen den beiden β -Cyclodextrinkavitäten sollten 2,2'-Bipyridine verwendet werden. Die beiden β -Cyclodextrine sollten über den weiteren sekundären Rand verbrückt werden, um eine möglichst große Bindungstasche für organische Substrate zu bilden und somit den hydrophoben Effekt bestmöglich auszunutzen. Die drei verschiedenen 2,2'-Bipyridine sollten die Konformation der Rezeptoren kontrollieren. Ein Metallsalz, welches an die 2,2'-Bipyridine bindet, verändert die relative Konfiguration der 2,2'-Bipyridine und damit auch die Ausrichtung der Cyclodextrine zueinander vom *anti*- zum *syn*-Zustand. Im *syn*-Zustand bilden die beiden Cyclodextrine nun eine gemeinsame Bindungstasche für organische Substrate. Die so geschalteten Rezeptoren sollten eine höhere Bindungskonstante aufweisen, als die Rezeptoren mit einer *anti*-Anordnung der Cyclodextrine. Dieser Mechanismus stellt eine allosterische Kontrolle dar.

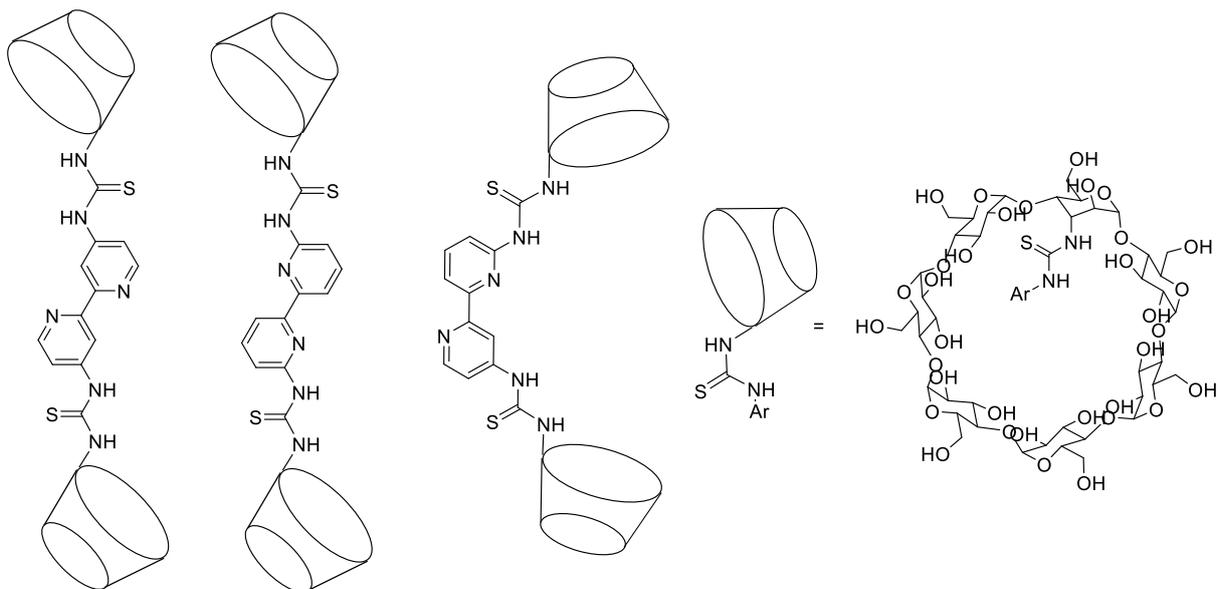


Abbildung 152: Struktur der drei isomeren allosterischen Rezeptoren.

Der Weg zu diesen drei Strukturen begann mit der Synthese der drei isomeren allosterischen Zentren. Dazu wurden die drei Isothiocyanate nach Synthesevorschriften von *Kremer* in jeweils vierstufigen Synthesen synthetisiert^[104]. Die Synthese des 4,4'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin konnte mit einer Gesamtausbeute von 44% erreicht werden (Abbildung 153 l.). Die Synthese des 4,6'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin gelang mit einer Gesamtausbeute von 7% (Abbildung 153 m.). Das 6,6'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin wurde mit einer Gesamtausbeute von 22% erhalten (Abbildung 153 r.).

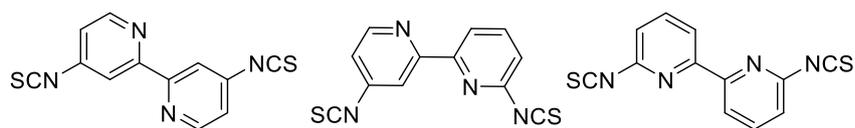


Abbildung 153: Strukturen der drei allosterischen Zentren.

Im Anschluss an die erfolgreiche Synthese der allosterischen Zentren wurde die Funktionalisierung des β -Cyclodextrins in 3-Position in Angriff genommen. Auf eine etablierte Syntheseroute von *Venema et al.* zurückgreifend, wurde an einer einzelnen 3-Position eine Aminofunktion eingeführt^[48]. Anschließend wurden die verbliebenen Hydroxygruppen mit Trimethylsilylschutzgruppen versehen, um die Chemoselektivität der Thioharnstoffbildung zu gewährleisten. Das vollständig geschützte Aminocyclodextrin 2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-Icosa-*O*-trimethylsilyl-3^A-amino-desoxymonoalto- β -cyclodextrin wurde in einer sechstufigen Synthesesequenz aus der Ausgangsverbindung β -Cyclodextrin mit einer Gesamtausbeute von 16% erhalten (Abbildung 154).

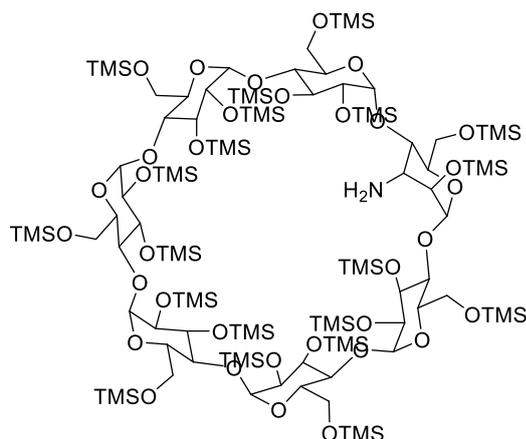
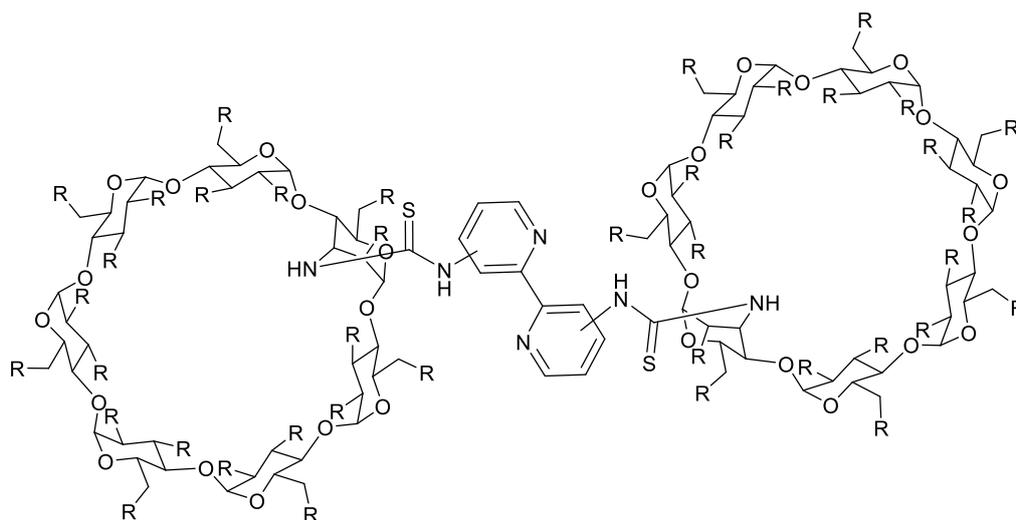


Abbildung 154: Struktur des 2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-Icosa-*O*-trimethylsilyl-3^A-amino-desoxymonoalto- β -cyclodextrin.

Danach wurden die drei allosterischen Zentren mit dem Aminocyclodextrin umgesetzt, um die über Thioharnstoffe verbrückten Rezeptoren zu erhalten. Im letzten Schritt wurden die Silylschutzgruppen der Rezeptoren entfernt. Die Synthese der drei wasserlöslichen Rezeptoren über diese beiden Schritte gelang mit Ausbeuten von 76% für das 4,4'-Bis(3^A-amino-3^A-desoxycyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin. Das 6,6'-Bis(3^A-amino-3^A-desoxycyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin wurde mit einer Ausbeute von 90% erhalten. Die Synthese des 4,6'-Bis(3^A-amino-3^A-desoxycyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin ergab eine Ausbeute von 68% (Abbildung 155).



R = OH

Abbildung 155: Allgemeine Struktur der drei allosterischen Rezeptoren.

Nun wurden verschiedene potentielle Gastverbindungen überprüft. Dazu wurden Job-Plots mit den Gastverbindungen und dem 4,4'-substituierten Rezeptor durchgeführt. Nachdem eine Auswahl von Gastverbindungen mit der gewünschten 1:1 Stöchiometrie gefunden wurde, begann die Bestimmung der Bindungskonstanten mittels NMR-Titration. Bei diesen Experimenten stach das Natriumdesoxycholat als ideale Gastverbindung für unsere Rezeptoren hervor, obwohl sich die Bindungskonstante als zu hoch erwies, um mit der NMR-Bindungstitration verlässlich bestimmt werden zu können. Um dennoch die Bindungskonstanten und die thermodynamischen Daten der Wirt-Gast-Bindung bestimmen zu können, wurden Messungen des 4,4'-substituierten Rezeptors mit dem Natriumdesoxycholat am isothermen Titrationskalorimeter durchgeführt. Bei diesen Messungen konnte eine mehr als 18-fache Erhöhung der Bindungskonstante für das geschaltete System im Vergleich zum ungeschalteten System gemessen und so ein überraschend großer positiver allosterischer Effekt nachgewiesen werden.

17. Ausblick

Im ersten Teilprojekt dieser Arbeit wurde der Versuch unternommen eine β -Cyclodextrindimerkapsel zu synthetisieren, deren Verbrückung über dynamisch kovalente Bindungen realisiert werden sollte. Nachdem sich diese geplante Synthese als undurchführbar erwiesen hatte, wurde das Konzept überdacht und statt der dynamisch kovalenten Synthese der *coordination-driven self-assembly* Ansatz ausprobiert, um dem Ziel einer Cyclodextrindimerkapsel näher zu kommen. Obwohl die schlussendliche Synthese der Kapsel nicht gelungen ist, wurde eine allgemeine Synthesestrategie entwickelt, die Liaganden zugänglich macht, welche am sekundären Rand des β -Cyclodextrins in 2-Position per-funktionalisiert sind.

In zukünftigen Versuchen sollte der Fokus darauf gelegt werden, die Funktionalisierung der β -Cyclodextrinderivate in der 2-Position zu optimieren. Dazu kann man auf die in diesem Projekt gewonnenen Erkenntnisse zurückgreifen. Es wurden drei propargylierte β -Cyclodextrinderivate synthetisiert, die sich in ihren Löslichkeitseigenschaften voneinander unterscheiden (Abbildung 156). Von diesen, einfach und in großen Mengen herstellbaren Ausgangsverbindungen, könnte mit geeigneten aromatischen Aziden eine große Bandbreite von verschiedenen Liganden synthetisiert werden, um dem Ziel dieses Projektes näher zu kommen.

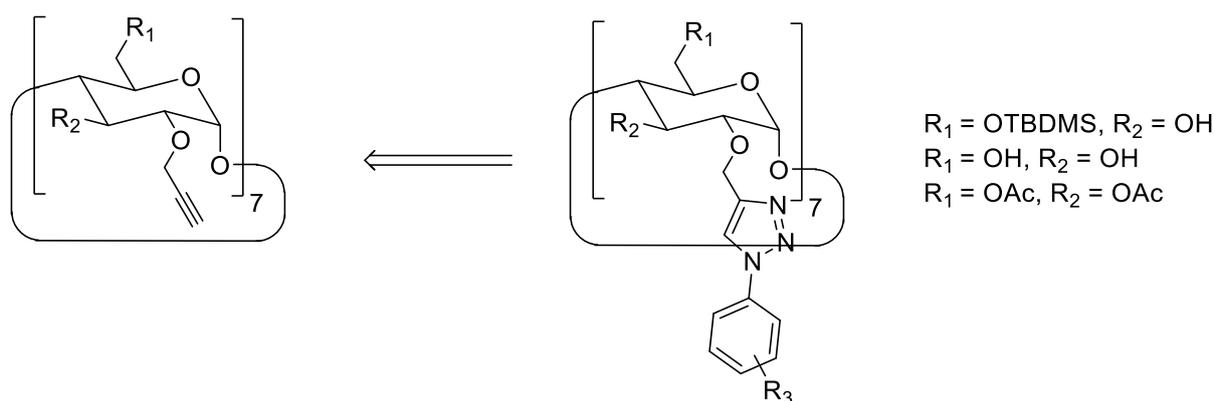


Abbildung 156: Syntheschema für verschiedene Liganden, ausgehend von den drei propargylierten β -Cyclodextrinderivaten.

Die Synthese der benötigten aromatischen Azide ist ausgesprochen einfach. So waren sämtliche in dieser Arbeit verwendeten Azide bereits literaturbekannt. Ein mögliches Ziel für

einen weiteren Liganden wäre eine Verlängerung des Pyridin-Substituenten in 2-Position (Abbildung 157). Auch die Synthese des dafür geeigneten Azides ist bereits literaturbekannt^[136]. Desweiteren sollten mit den bereits synthetisierten Liganden weitere Komplexierungsversuche mit verschiedenen Metallsalzen durchgeführt werden.

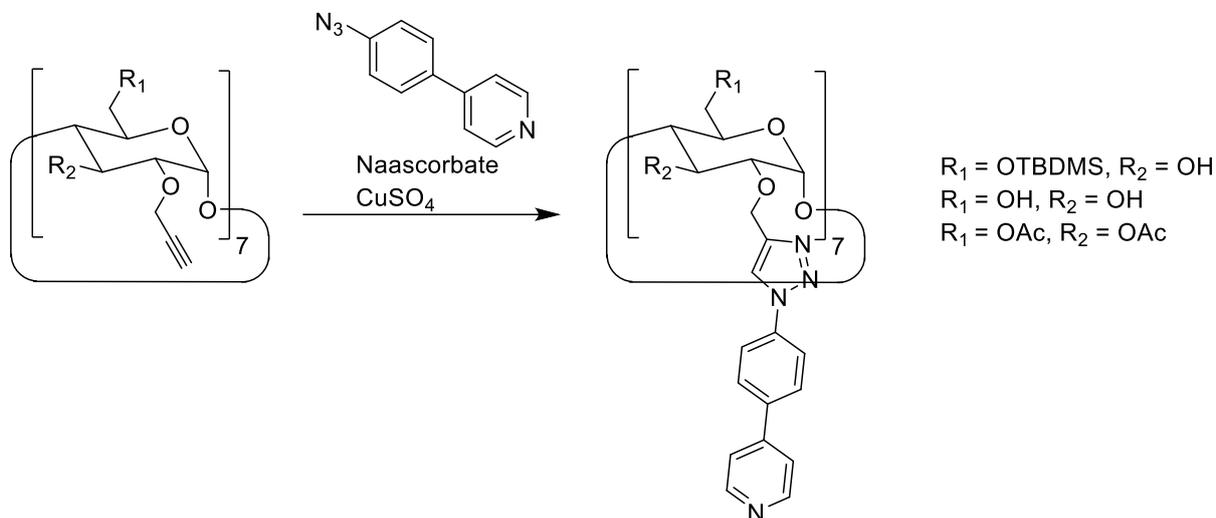


Abbildung 157: Mögliche Synthese eines Pyridin-dekorierten Liganden mit verlängerten Armen.

Im zweiten Teilprojekt dieser Arbeit wurde erfolgreich ein Satz allosterischer Rezeptoren auf Basis von β -Cyclodextrin synthetisiert. Anschließend wurden die Bindungskonstanten des Rezeptorsystems mit Natriumdesoxycholat als Gast gemessen. Es wurden die Bindungskonstanten des ungeschalteten und des geschalteten Rezeptors verglichen, dabei konnte ein positiver allosterischer Effekt nachgewiesen werden.

Das Hauptproblem dieses Teilprojektes war die äußerst aufwendige Synthese der Rezeptoren. Den Hauptteil der Arbeit verursachte dabei die Funktionalisierung des β -Cyclodextrins und dessen Reinigung. Daher stellt sich die Frage, ob die Synthese analoger Systeme mit weniger Syntheseaufwand am β -Cyclodextrin möglich ist. Einen interessanten Ansatz stellt dabei eine Abwandlung der klassischen Syntheseroute von *Venema et al.* dar, die in unserer Arbeitsgruppe von *Stößlein* ausprobiert wurde (Abbildung 158). Im Rahmen seiner Masterarbeit synthetisierte *Stößlein* ein am sekundären Rand mit einem Azid funktionalisiertes β -Cyclodextrin^[137].

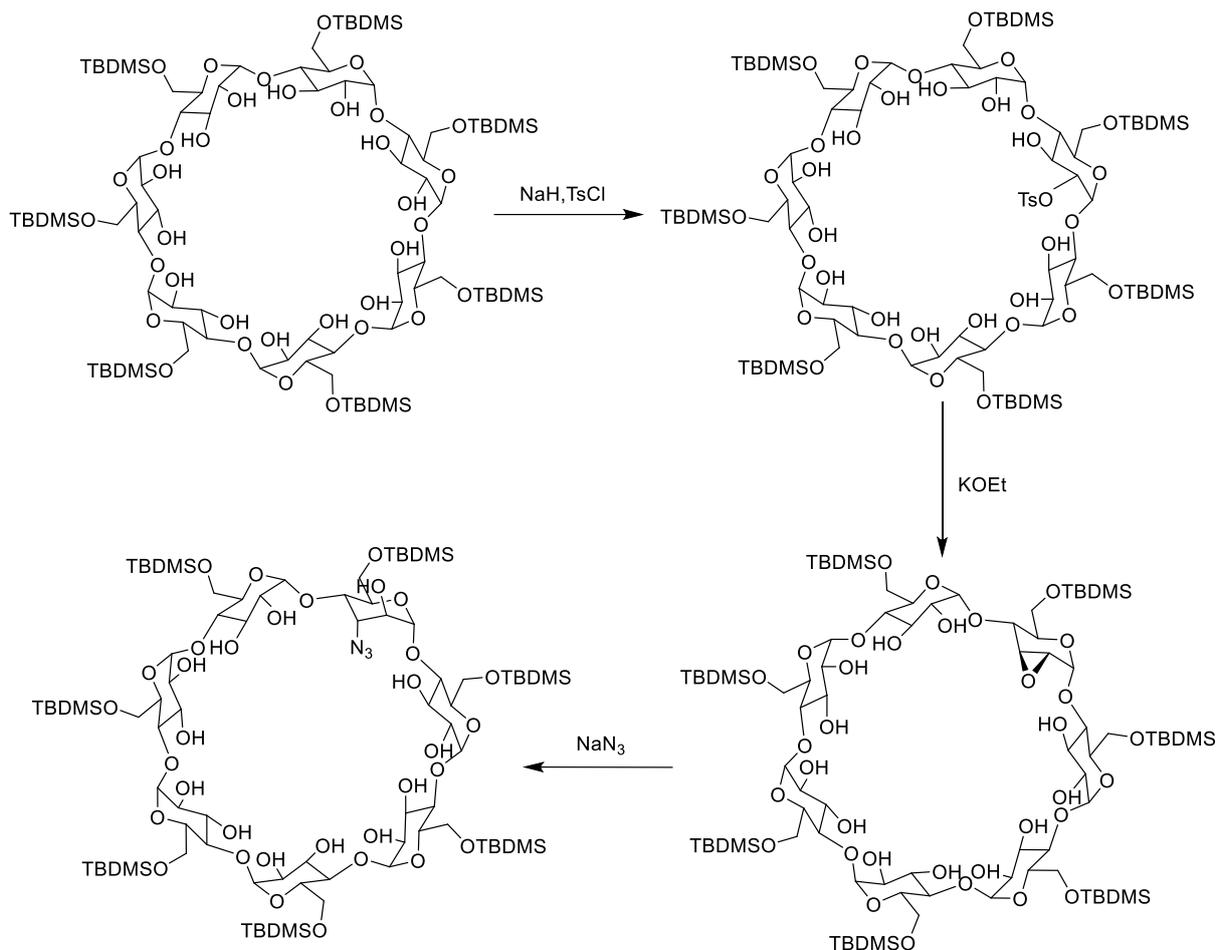


Abbildung 158: Einführung einer Azidfunktion am sekundären Rand des Cyclodextrins.

Dieses Monoazido-β-Cyclodextrin wurde anschließend mit 4,4'-Diethynyl-2,2'-bipyridin umgesetzt (Abbildung 159). Bei der Reaktion handelt es sich um eine kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition, die chemoselektiv am Azid verläuft. Die Notwendigkeit die freien Hydroxygruppen durch eine Schutzgruppe zu maskieren entfällt in dieser Reaktion. Trotz dieser vielversprechenden Synthesestrategie konnten die Dimere nur in geringen Ausbeuten isoliert werden.

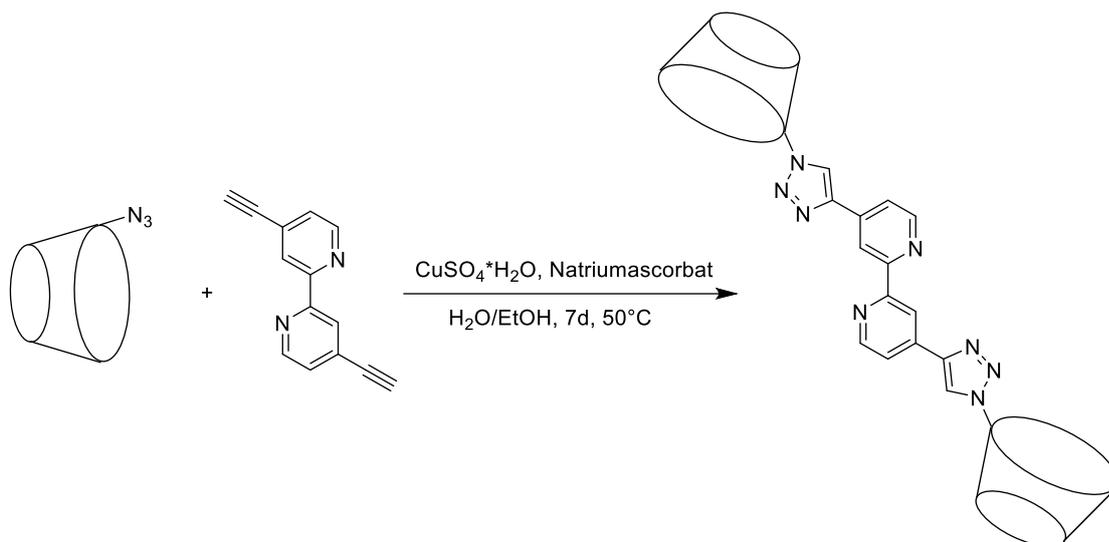


Abbildung 159: Synthese von *Stöβleins* Rezeptorsystemen.

Doch auch bei der Synthese dieser Cyclodextrindimere mussten, wenn man die TBDMS-Schützung der primären Hydroxygruppen mitzählt, noch vier Synthesestufen am Cyclodextrin selber durchgeführt werden, um zum Monoazidobaustein zu gelangen. 2009 veröffentlichten *Casas-Solvas et al.* die Synthese eines am sekundären Rand einfach propargylierten β -Cyclodextrins (Abbildung 160). Mit Lithiumhydroxid als Base konnte dieses Produkt mit einer Ausbeute von 39% isoliert werden^[138].

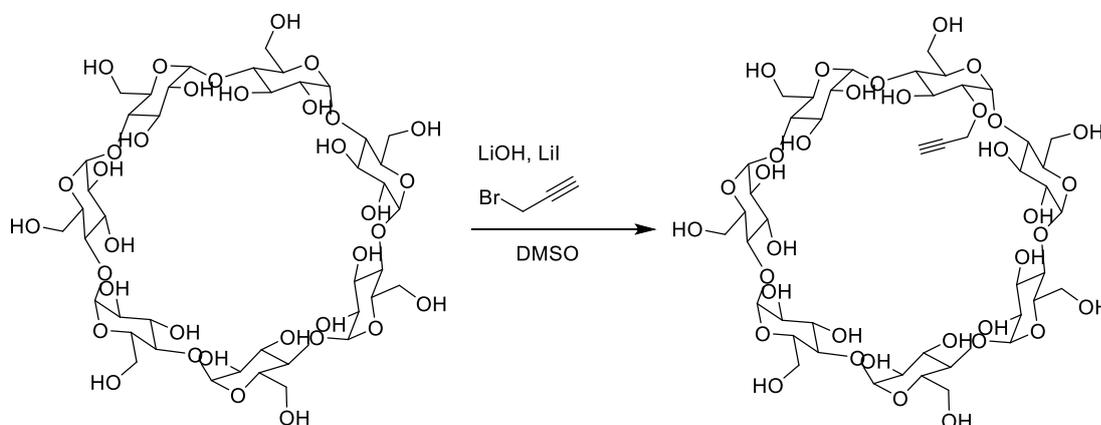


Abbildung 160: Synthese des monopropargylierten β -Cyclodextrins durch *Casas-Solvas et al.*

Dieser Baustein von *Casas-Solvas et al.* könnte auch zur Synthese von über 2,2'-Bipyridine verbrückten Cyclodextrindimeren genutzt werden. In einer solchen Synthese müsste die Cyclodextrineinheit nur einmal säulenchromatographisch aufgearbeitet werden bevor die Dimerisierung stattfindet (Abbildung 161). Zusätzlich handelt es sich bei der kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition um eine der besten Reaktionen der organischen Chemie mit außerordentlich hoher Triebkraft, wie sie für die Synthese von Dimeren erforderlich ist.

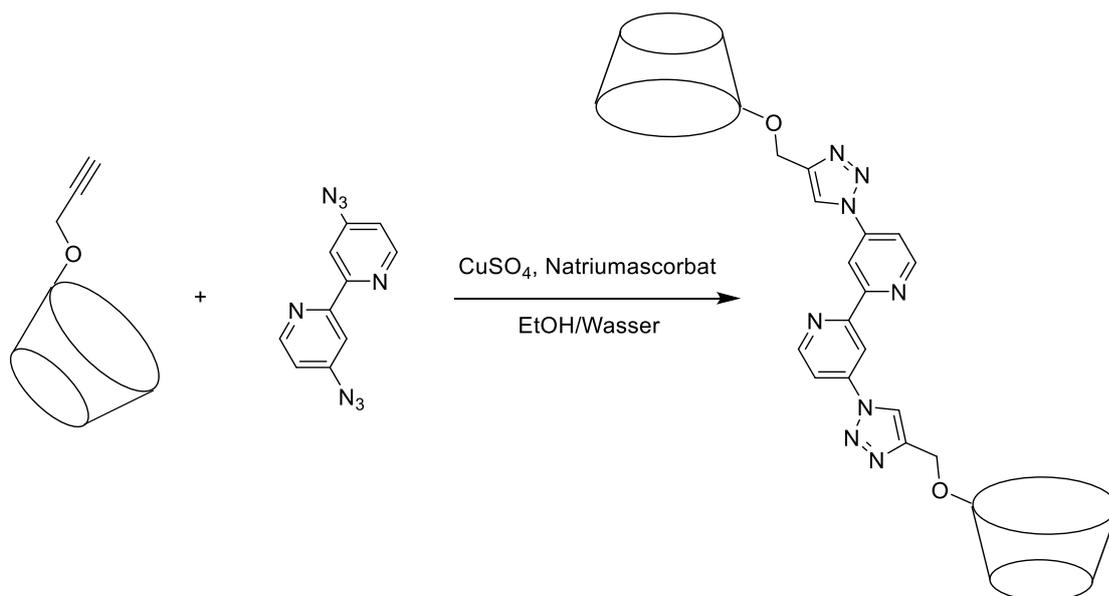


Abbildung 161: Synthese eines potentiell allosterischen Cyclodextrindimers auf Basis des Bausteins von *Casas-Solvas et al.*.

Für diese Reaktion würde nur noch das passende 4,4'-disubstituierte 2,2'-Bipyridin benötigt, für dessen Vorstufe, das entsprechende Diamin, eine bereits im Arbeitskreis etablierte Synthese vorliegt (Abbildung 162). Die erfolgreiche Synthese des Azids aus diesem Amin wurde bereits 2010 von *Fabbrizzi et al.* veröffentlicht^[139].

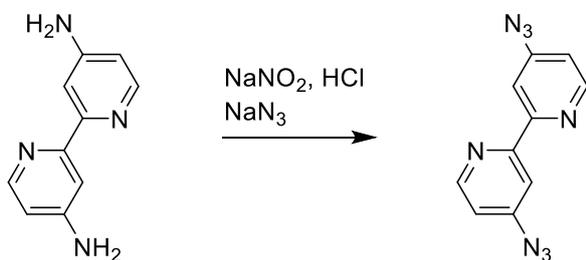


Abbildung 162: Synthese des Azids aus dem Amin.

18. Experimenteller Teil

18.1 Allgemeine Arbeitsanweisungen und Angaben zu den Messinstrumenten

Die verwendeten Chemikalien wurden aus kommerziellen Quellen bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Falls nötig, wurden Lösungsmittel (Dichlormethan, Pyridin, Toluol) nach Standardverfahren getrocknet und destilliert oder bereits vorgetrocknet erworben (Aceton, Dimethylformamid). Alle weiteren verwendeten Lösungsmittel wurden als p.a.-Lösungsmittel (Diethylether, Chloroform, Methanol, Ethanol, Diisopropylether) erworben oder zuvor destilliert (Dichlormethan, Cyclohexan, Ethylacetat). Reaktionen, die sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindlich sind, wurden unter Argonatmosphäre in ausgeheizten Kolben (Schlenk-Technik) unter Verwendung getrockneter Lösungsmittel durchgeführt.

Folgende Verbindungen wurden nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert:

Bis(tiphenylphosphan)nickel(II)bromid^[96], 1-(Chlorpyridin-4-yl)-2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol^[140], 4,4'-Bis(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin^[140], 4,4'-Diamino-2,2'-bipyridin^[140], 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin^[140], 6,6'-Bis(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin^[140], 6,6'-Diamino-2,2'-bipyridin^[140], 4,6'-Bis(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin^[140], 4,6'-Diamino-2,2'-bipyridin^[140], 4,6'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin^[104], 6,6'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin^[104], 4,4'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin^[104], Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin^[106], 2-Bromresorcin^[85], *p*-Toluolsulfonsäuretriethylenglycolmonoethylether^[85], 2-Brom-1,3-bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)benzol^[85], 2,6-Bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)phenylboronsäure^[85], 2,9-Bis[2,6-bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)phenyl]-1,10-phenanthrolin^[85], 6,7-Dihydro-5*H*-[1,4]diazepino[1,2,3,4-*lmn*][1,10]-phenanthrolin-4,8-diiumdibromid^[85], 2,9-Dichlor-1,10-phenanthrolin^[85], 2,6-Dimethoxyphenylboronsäure^[85], 3,6,7,9-Tetrahydro-5*H*-[1,4]diazepino[1,2,3,4-*lmn*][1,10]-phenanthrolin-3,9-dion^[114], Azido-4-methylbenzol^[58], 1-Azido-4-(brommethyl)benzol^[59], 2-[(4-Azidophenyl)methyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione^[60], 4-Azido-benzylmethanol^[62], 4-Azidobenzylamin^[61], 4-Azidobenzaldehyd^[141], 6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-Heptabromo-6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-heptadeoxy- β -cyclodextrin^[142], 4-Azidopyridin^[73], 6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-Heptaazido-6^A,6^B,6^C,6^D,6^E,6^F,6^G-heptadeoxy- β -Cyclodextrin^[143],

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

Die Kontrolle des Reaktionsvortschritts erfolgte mit Dünnschichtchromatographieplatten TLC Silica Gel 60 F254 der Firma *Merk*. Die UV-aktiven Substanzen wurden in einer UV-Kammer bei Wellenlängen von $\lambda = 254$ nm und $\lambda = 366$ nm untersucht. Die verschiedenen Cyclodextrinderivate wurden zur Anfärbung auf den DC-Platten mit einer Lösung von 1% *para*-Anisaldehyd und 2% Schwefelsäure in Essigsäure behandelt und anschließend mit dem Heißluftföhn getrocknet.

Die ^1H -, ^{13}C -, H,H-COSY-, HSQC-, HMBC- und NOESY-NMR Spektren wurden entweder an einem *Bruker Avance I 300 MHz*, *Avance I 400 MHz*, *Avance I 500 MHz*, *Avance III HD 500 MHz Prodigy* oder *Avance III HD 700 MHz Cryo* gemessen. Die chemischen Verschiebungen δ in der ppm-Skala wurden relativ zu den ^1H -Signalen des restlichen nichtdeuterten Lösungsmittels bzw. relativ zu den ^{13}C -Signalen des deuterten Lösungsmittels als interner Standard angegeben.

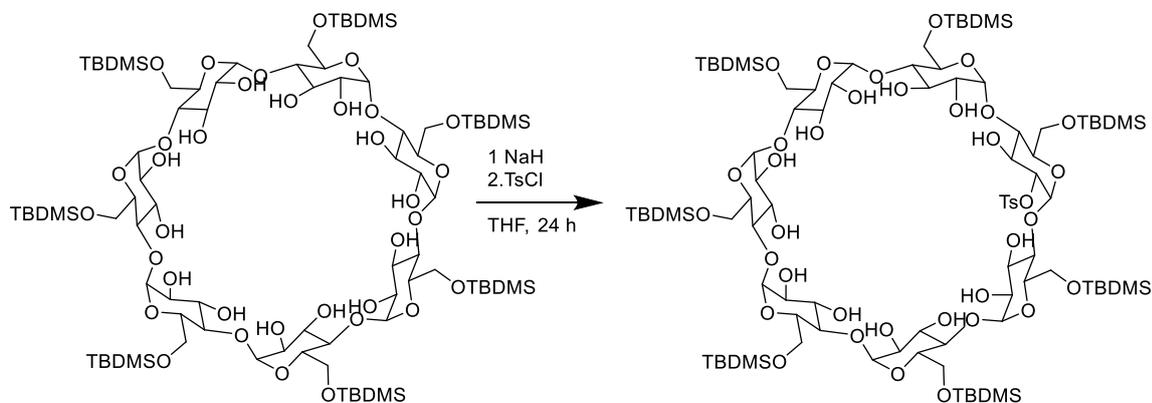
Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden an einem *micrOTOF-Q* (ESI(+/-)), einem *autoflex II TOF/TOF* (MALDI(+/-)) oder einem *ultrafleXtremeTOF/TOF* (MALDI(+/-)) der Firma *Bruker Daltonics* durchgeführt.

Die isothermen Titrations wurden an einem *TAM III* Titrationskalorimeter der Firma *TA Instruments* durchgeführt.

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

18.2. Synthesevorschriften

Mono-(2-*O*-tosyl)-heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin

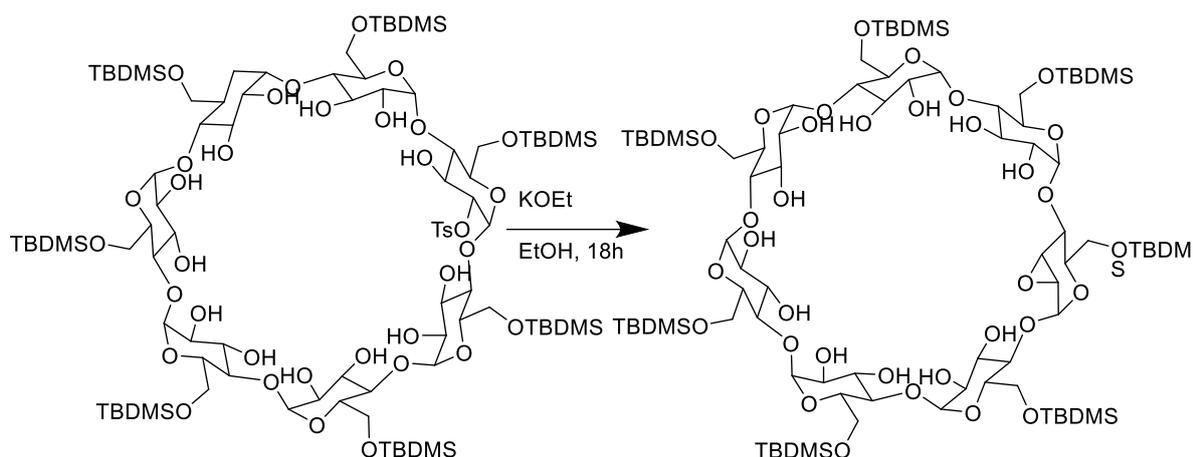


2.35 g (Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (1.22 mmol, 1 Äq.) wurden unter Argonatmosphäre in 30 mL trockenem THF gelöst. Es wurden 52 mg Natriumhydrid (1.05 Äq., 60% in Mineralöl) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur und eine Stunde unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurden 207 mg Tosylchlorid (1.09 mmol, 0.9 Äq.) hinzugegeben und eine weitere Stunde unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in Ethylacetat gelöst und mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: EtOAc /EtOH/H₂O, 100/4/2; R_F-Wert: 0.72 Eluent: EtOAc/EtOH/H₂O, 100/14/8). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 812 mg (0.39 mmol, 32%)

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben^[42].

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

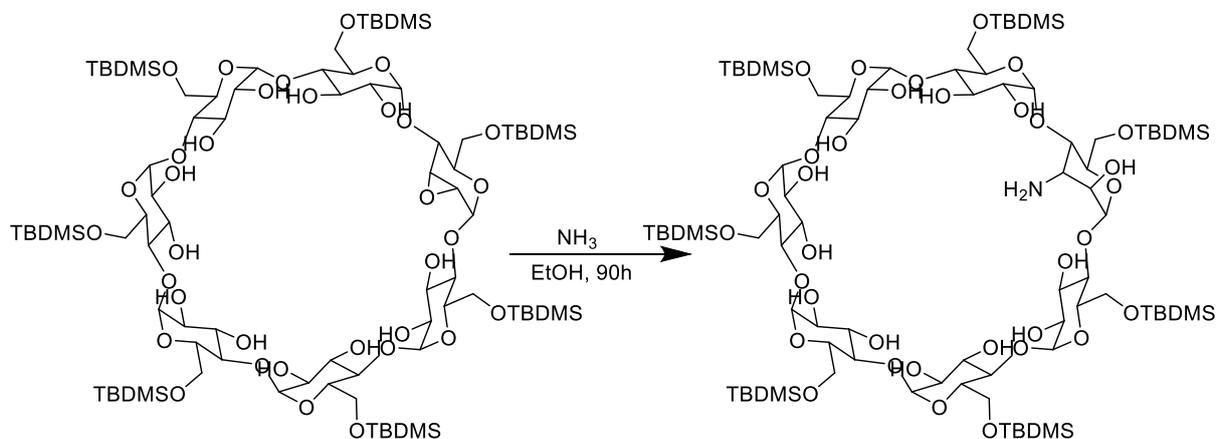


2.5 g Mono-(2-*O*-tosyl)heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-β-cyclodextrin (1.20 mmol, 1 Äq.) wurden unter Argonatmosphäre in 25 mL trockenem Ethanol gelöst. Es wurde eine Lösung von 101 mg Kaliummethanolat (1.20 mmol, 1 Äq.) in 5 mL Ethanol zugetropft. Die Reaktion wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden 250 mL Eiswasser hinzugegeben. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: EtOAc/EtOH/H₂O, 100/4/2-100/8/4; R_f-Wert: 0.65 Eluent: EtOAc/EtOH/H₂O, 100/14/8). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.94 g (1.01 mmol, 84%)

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben^[42].

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

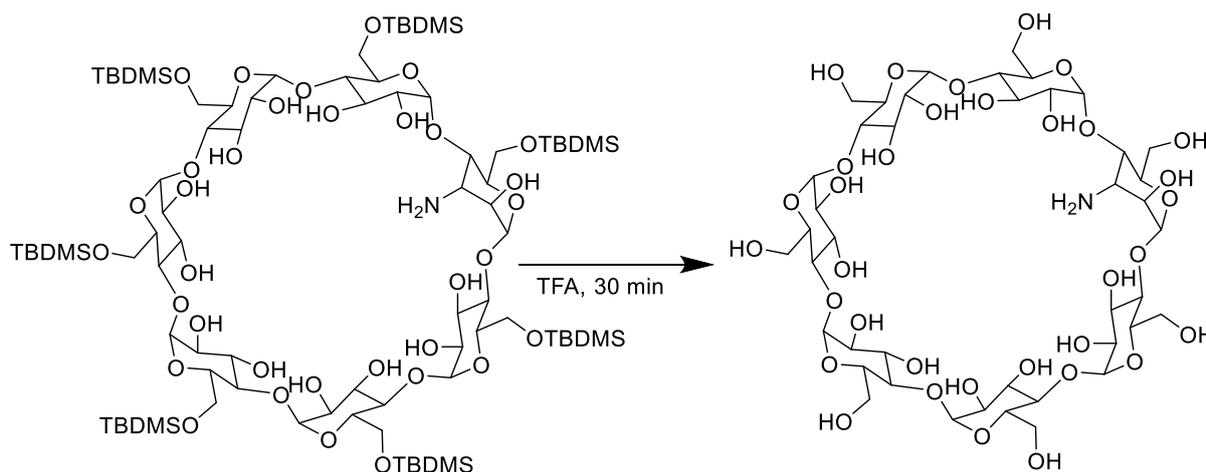


0.95 g $2^A,3^A$ -O-Anhydro-heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-monomanno- β -cyclodextrin (0.50 mmol, 1 Äq.) wurden in 25 mL trockenem Ethanol gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit Ammoniakgas gesättigt. Anschließend wurde die Lösung für 90 h in einem Bombenrohr erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluent: EtOAc/EtOH/H₂O, 100/8/4-100/14/8; R_f-Wert: 0.15 Eluent: EtOAc/EtOH/H₂O, 100/14/8). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.927 g (0.479 mmol, 97%)

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben^[42].

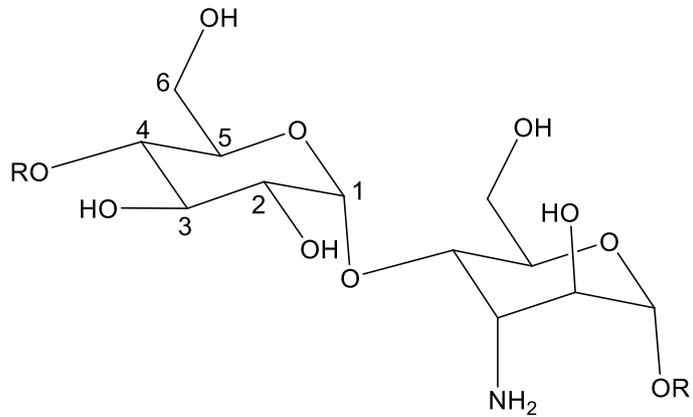
(3^A-Amino-3^A-desoxy)-monoalto- β -cyclodextrin



194 mg (3^A-Amino-3^A-desoxy)heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-monoalto- β -cyclodextrin (0.10mmol, 1 Äq.) wurden in 12 mL Trifluoressigsäure gelöst. Die Lösung wurde für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 25 mL Methanol gelöst. Das Lösungsmittel wurde erneut unter vermindertem Druck entfernt, um Rückstände der Trifluoressigsäure zu entfernen. Das Rohprodukt wurde in Wasser gelöst und dreimal mit Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt unter Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 112 mg (0.099 mmol, 99%)

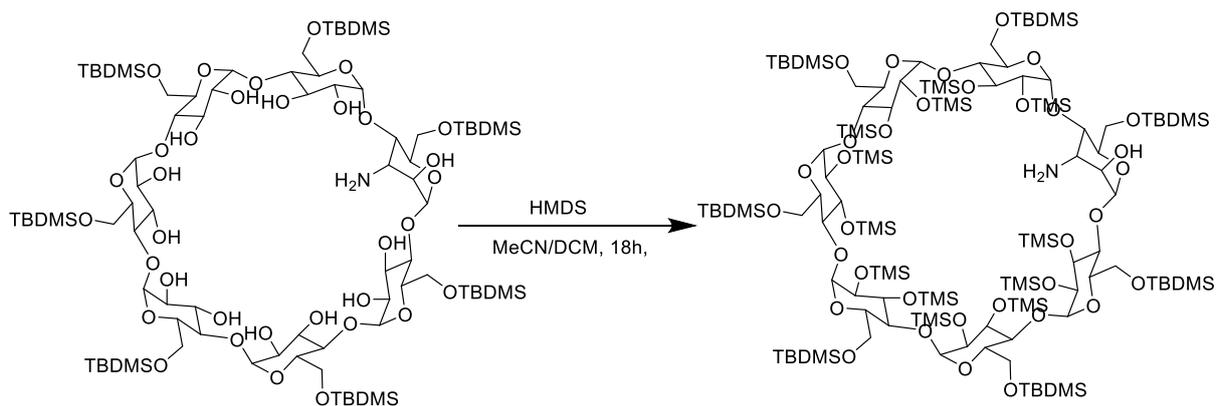
C₄₂H₇₁NO₃₄ 1134.00 g/mol



¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O):
δ [ppm] = 3.54-3.77 (mehrere m, 14H, H-6);
3.77-4.06 (mehrere m, 28H, H-2, H-3 H-4,H-5);
4.99-5.19 (mehrere m, 7H, H-1).

MS (ESI (+)):
Berechnet: m/z = 1156.3755 ([M]+Na⁺);
Gefunden: m/z = 1156.3750 ([M]+Na⁺).

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



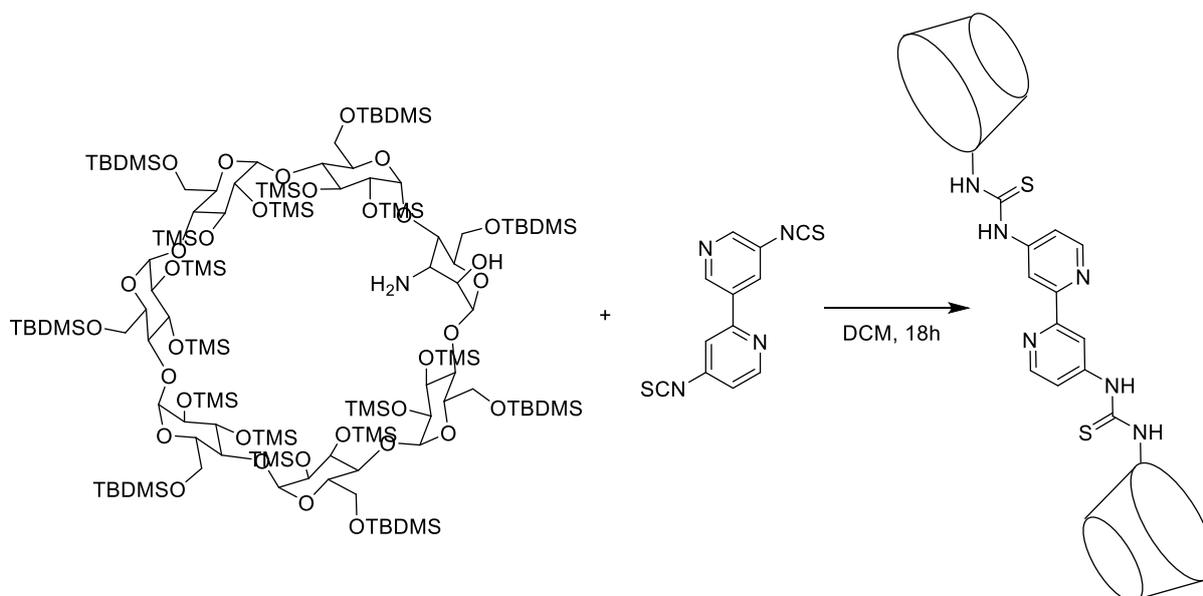
200 mg (3^A-Amino-3^A-desoxy)heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-monoalto-β-cyclodextrin (0.10 mmol, 1 Äq.) wurden unter Argonatmosphäre in einer Mischung aus 4 mL trockenem Acetonitril und 2 mL trockenem Dichlormethan suspendiert. Es wurden 0.27 mL Hexamethyldisilazan (1.3 mmol, 13 Äq.) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur

gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Ethylacetat/Ethanol/Wasser, 100/14/8, $R_f = 0.71$). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 237 mg (0.083 mmol, 83%).

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben^[104].

4,4'-Bis(2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G-trisdeca-*O*-trimethylsilyl-6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-hepta-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3^A-desoxy- β -cyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin



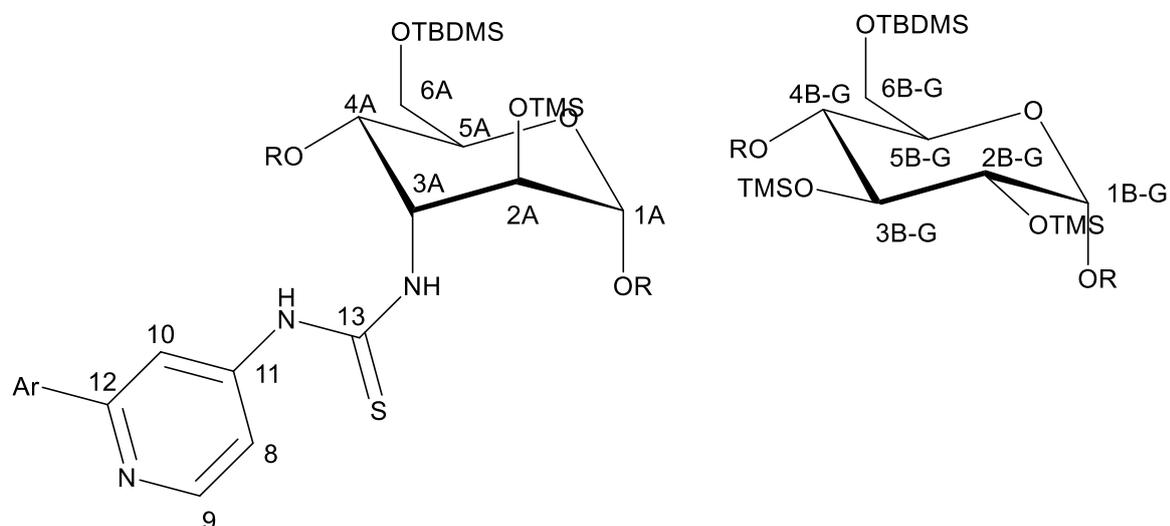
Unter Argonatmosphäre wurden 400 mg (0.139 mmol, 1 Äq.) 3^A-Amino-3^A-desoxy-heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-heptakis(2-*O*-trimethylsilyl)-hexakis(3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G-*O*-trimethylsilyl)-monoalto- β -cyclodextrin in 11 mL trockenem Dichlormethan gelöst. 23 mg (0.083 mmol, 0.6 Äq.) 4,4'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und anschließend langsam zur Reaktionslösung gegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat, 8/1 + 5% Triethylamin, $R_f = 0.46$) Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute:

316 mg (0.053 mmol, 76%).

$C_{258}H_{552}N_6O_{68}S_2Si_{40}$

6014.75 g/mol.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 9.16-7.66 (m, H-N, H_{Arom} , 10H); 5.13-4.52 (m, H-1, 14H); 4.39-3.26 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, 84H); 0.93-0.83 (m, *t*Bu-Si, 126H); 0.37-0.00 (m, Me-Si, 318H).

MS (MALDI-TOF):

$m/z = 5698.4$ ($[M]-4x(\text{TMS}) + \text{Na}^+$);

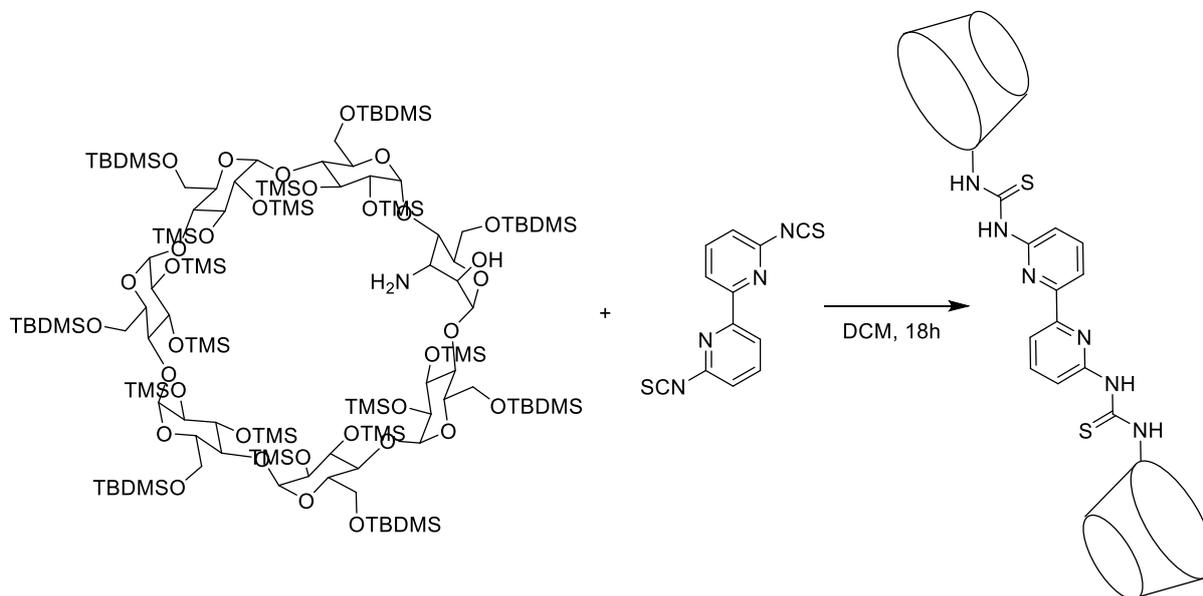
EA

$C_{258}H_{552}N_6O_{68}S_2Si_{40} \cdot 4H_2O$

Berechnet (%): C: 50.91, H: 9.27, N: 1.38, S: 1.05,

Gefunden (%): C: 51.02, H: 9.43, N: 1.36, S: 1.23;

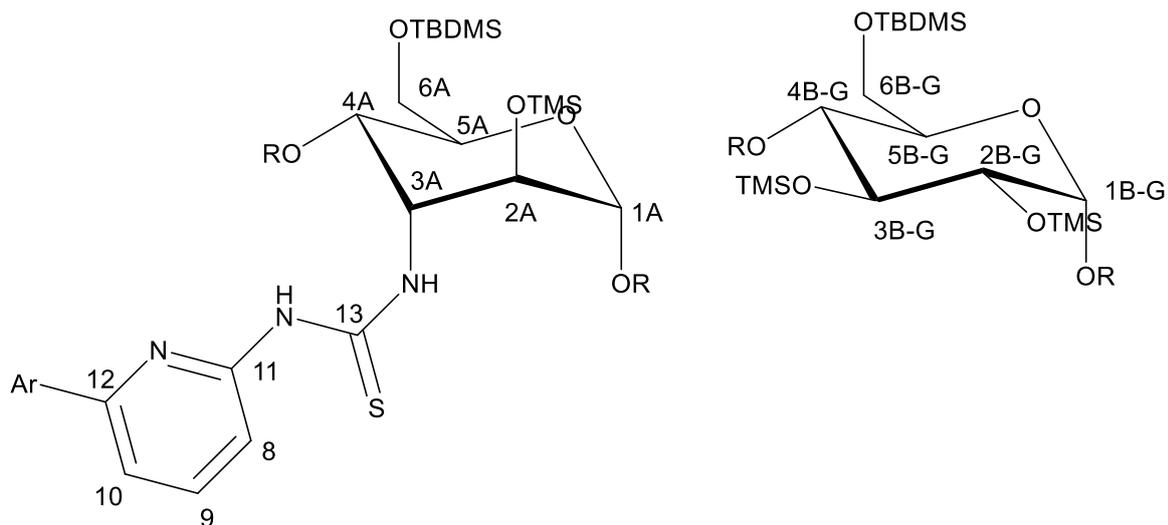
6,6'-Bis(2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G-trisdeca-*O*-trimethylsilyl-6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-hepta-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3^A-desoxy- β -cyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin



Unter Argonatmosphäre wurden 300 mg (0.104 mmol, 1 Äq.) 3^A-Amino-3^A-desoxy-heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-heptakis(2-*O*-trimethylsilyl)-hexakis(3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G-*O*-trimethylsilyl)-monoalto- β -cyclodextrin in 8 mL trockenem Dichlormethan gelöst. 17 mg (0.062 mmol, 0.6 Äq.) 6,6'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin wurden in 4 mL Dichlormethan gelöst und anschließend langsam zur Reaktionslösung gegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat, 5/1 + 5% Triethylamin, $R_f = 0.41$) Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 287 mg (0.048 mmol, 92%).

$C_{258}H_{552}N_6O_{68}S_2Si_{40}$ 6014.75 g/mol.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 9.04-7.58 (m, H-N, H_{Arom}, 10H); 5.16-4.49 (m, H-1, 14H); 4.31-3.24 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, 84H); 0.96-0.80 (m, tBu-Si, 126H); 0.35-0.08 (m, Me-Si, 318H).

MS (MALDI-TOF):

m/z = 5552.6 ([M]-6x (TMS) +Na⁺);

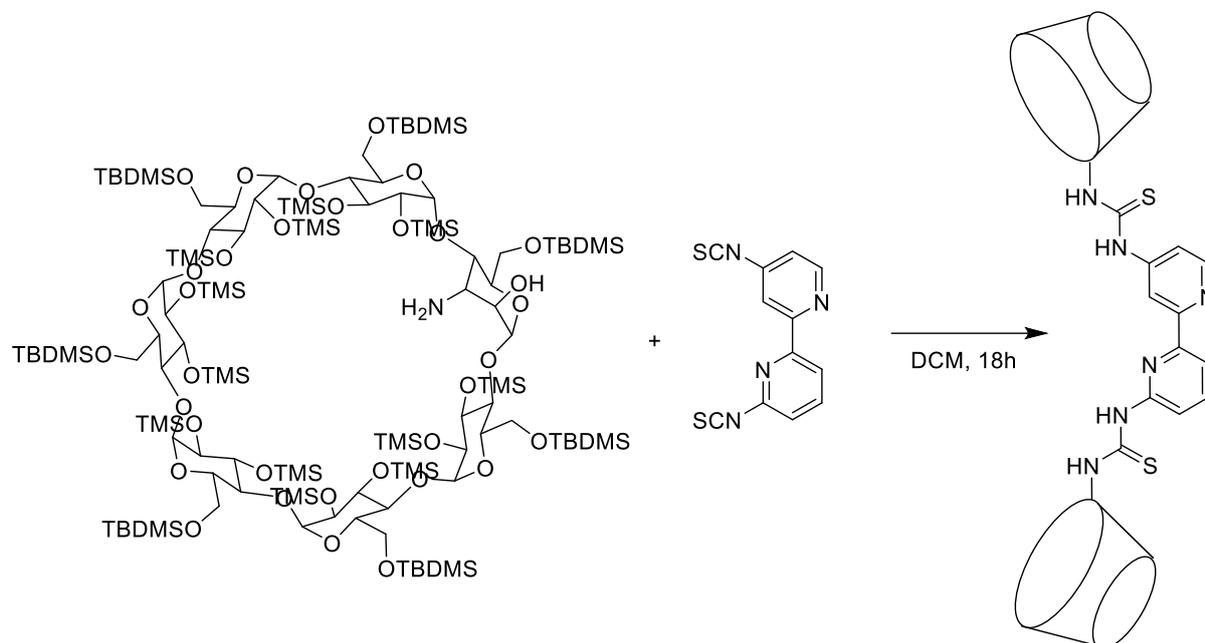
EA

C₂₅₈H₅₅₂N₆O₆₈S₂Si₄₀*2CH₂Cl₂

Berechnet (%): C: 50.49, H: 9.06, N: 1.36, S: 1.04,

Gefunden (%): C: 50.78, H: 8.71, N: 1.33, S: 1.11;

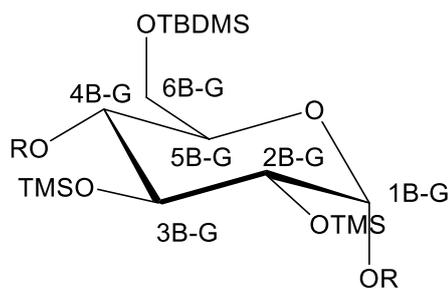
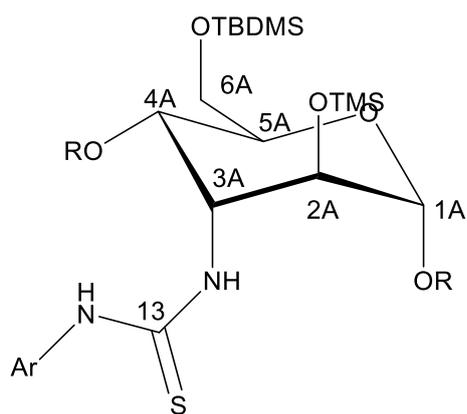
4,6'-Bis(2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G-trisdeca-*O*-trimethylsilyl-6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-hepta-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3^A-desoxy- β -cyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin



Unter Argonatmosphäre wurden 300 mg (0.104 mmol, 1 Äq.) 3^A-Amino-3^A-desoxy-heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-heptakis(2-*O*-trimethylsilyl)-hexakis(3^B,3^C,3^D,3^E,3^F,3^G-*O*-trimethylsilyl)-monoalto- β -cyclodextrin in 8 mL trockenem Dichlormethan gelöst. 17 mg (0.062 mmol, 0.6 Äq.) 4,6'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin wurden in 4 mL Dichlormethan gelöst und anschließend langsam zur Reaktionslösung gegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat, 5/1 + 5% Triethylamin, $R_f = 0.44$) Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 291 mg (0.048 mmol, 92%).

$C_{258}H_{552}N_6O_{68}S_2Si_{40}$ 6014.75 g/mol.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 8.68-7.39 (m, H-N, H_{Arom}, 10H); 5.08-4.56 (m, H-1, 14H); 4.18-3.19 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, 84H); 0.94-0.80 (m, tBu-Si, 126H); 0.33-0.05 (m, Me-Si, 318H).

MS (MALDI-TOF):

$m/z = 5696.1$ ($[M] - 4x(\text{TMS}) + \text{Na}^+$);

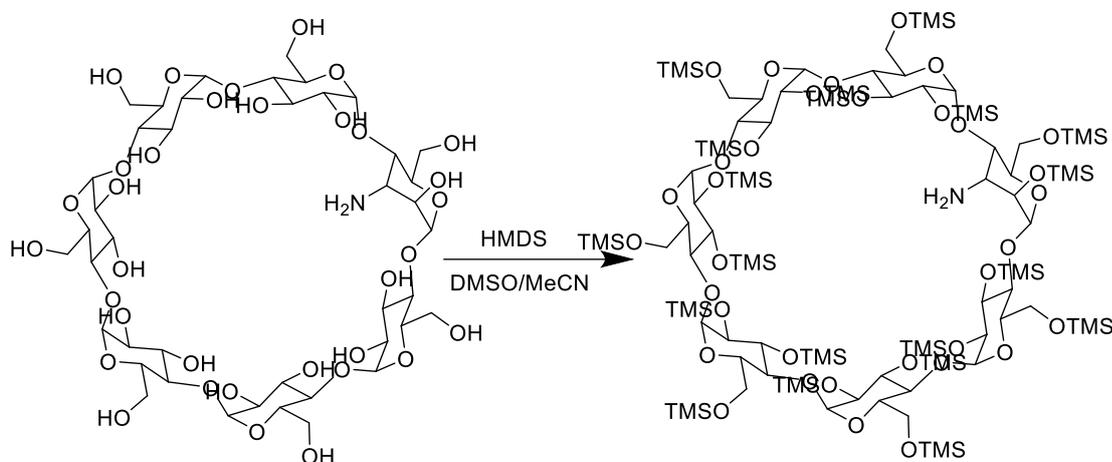
EA

C₂₅₈H₅₅₂N₆O₆₈S₂Si₄₀*4H₂O

Berechnet (%): C: 50.91, H: 9.27, N: 1.38, S: 1.05,

Gefunden (%): C: 51.04, H: 9.28, N: 1.33, S: 1.03;

2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-Icosa-O-trimethylsilyl-3^A-amino-desoxy-β-cyclodextrin

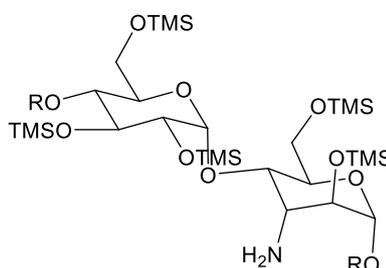


490 mg (3^A-Amino-3^A-desoxy)-monoalto-β-cyclodextrin (0.43 mmol, 1 Äq., 20 Äq. ROH) wurden in einer Mischung aus 12 mL trockenem DMSO und 12 mL trockenem Acetonitril gelöst. Es wurden 2.08 g Hexamethyldisilazan (12.9 mmol, 30 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Ethylacetat/Ethanol/Wasser, 100/14/8 R_f = 0.2). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 991 mg (0.39 mmol, 91%).

C₁₀₂H₂₃₁NO₃₄Si₂₀

2577.64 g/mol



¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃):

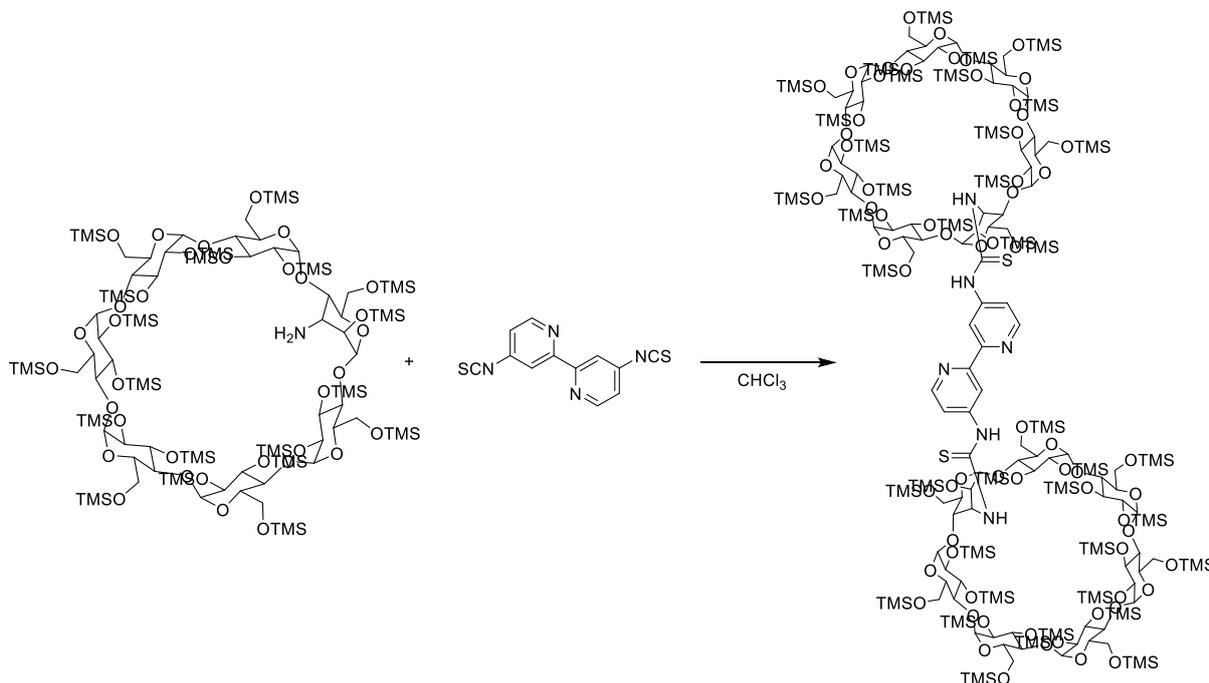
δ [ppm] = 0.00-0.32 (m, 180H, H_{TMS});

3.25-4.16 (m, 42H, H_{Cyclodextrin});

4.61-4.15 (m, 7H, H_{Acetal}).

Von dieser Verbindung liegt kein Massenspektrum vor, weil die TMS-Gruppen auch im MALDI-TOF fragmentieren.

4,4'-Bis(2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-icosa-O-trimethylsilyl-3^A-amino -3^A-desoxy-β-cyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin



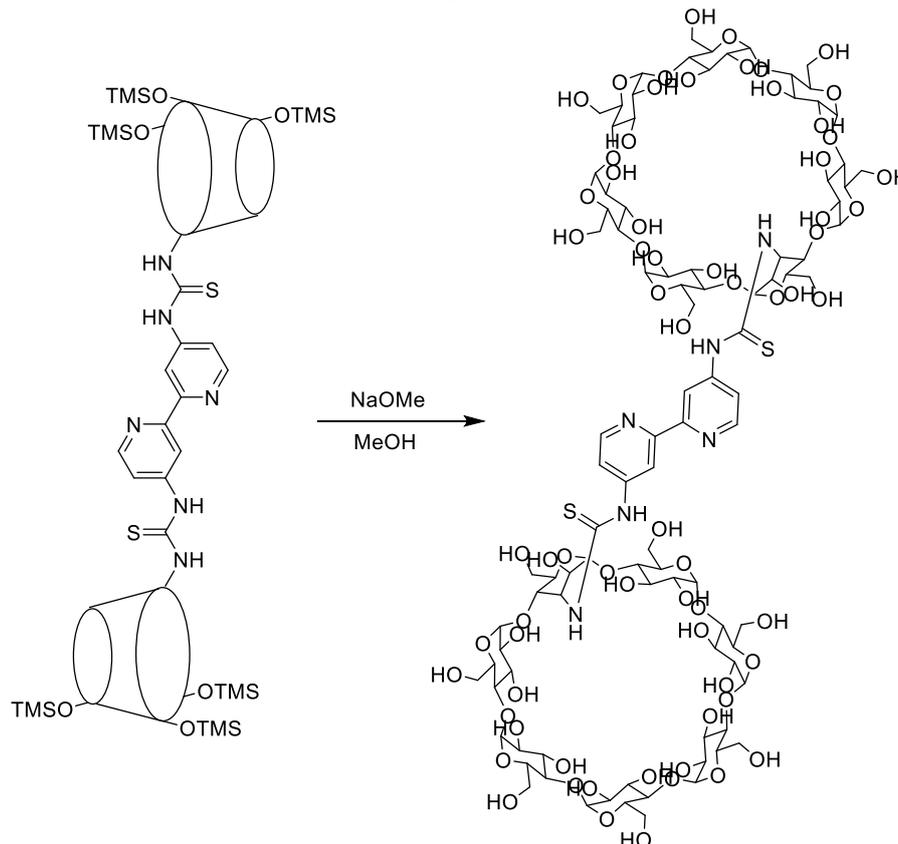
Unter Argonatmosphäre wurden 27 mg (0.1 mmol, 1.0 Äq.) 4,4'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin in 10 mL trockenem Chloroform gelöst und langsam zu 600 mg (0.23 mmol, 2.2 Äq.) 2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-Icosa-O-trimethylsilyl-3^A-amino-desoxy-β-cyclodextrin in 10 mL trockenem Chloroform gegeben. Die Lösung wurde für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 40/1-1/5; R_f-Wert: 0.26 Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 40/1). Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 442mg (0.081 mmol, 81%).

C₂₁₆H₄₆₈N₆O₆₈S₂Si₄₀ 5425.61 g/mol

Das Produkt wurde ohne Charakterisierung weiterverwendet.

4,4'-Bis(3^A-amino-3^A-desoxycyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin



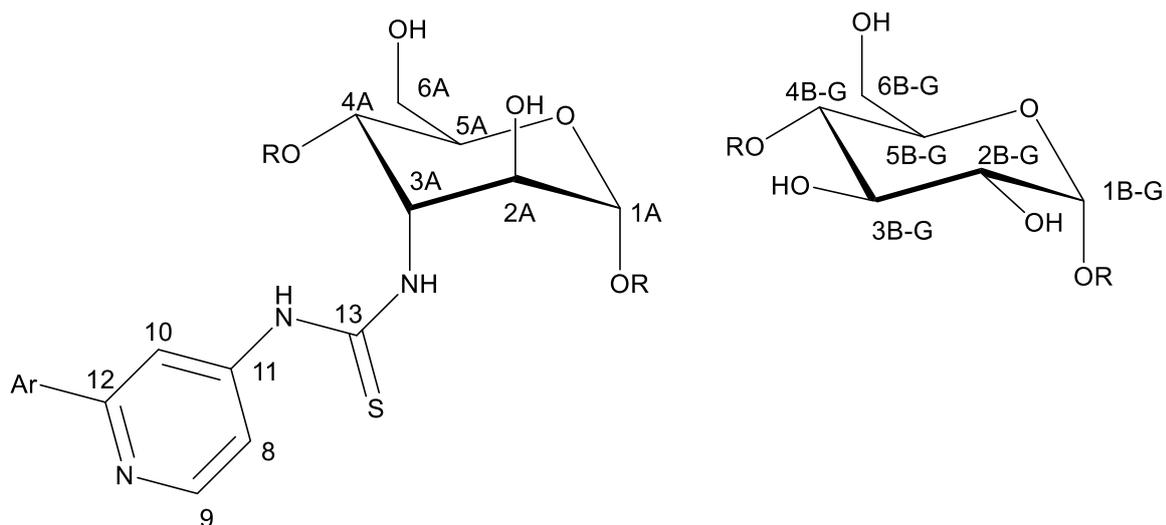
100 mg des Cyclodextrins 4,4'-Bis(2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-icosa-O-trimethylsilyl-3^A-amino-3^A-desoxy- β -cyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin (Roh. max: 0.018 mmol, 1 Äq.) wurden unter Argonatmosphäre in 10 mL trockenem Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 0.32 mL einer 30% Lösung Natriummethanolat in Methanol (1.8 mmol, 100 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Nach Reaktionsende wurde die entstandene Suspension filtriert. Der Feststoff wurde mit Wasser aufgenommen, mittels 2 M NaOH auf pH 9 gebracht und über Nacht gerührt. Es wurde das Ionenaustauscherharz AmberliteIRN-77 bis zur pH-Neutralität zugegeben. Die Lösung wurde auf wenige mL eingengt und im Anschluss mit Methanol und Ethylacetat überschichtet. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend in Wasser gelöst und über Bio-Gel P4 säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 43 mg (0.017 mmol, 94%).

C₉₆H₁₄₈N₆O₆₈S₂

2538.33 g/mol

160



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O):

δ [ppm] = 9.01 (s, 1H, H-10); 8.77 (d, $^3J = 5.36$ Hz, 2H, H-9); 8.61 (d, $^3J = 5.08$ Hz, 1H, H-9'); 8.47 (d, $^3J = 1.66$ Hz, 1H, H-10'); 7.34 (s, 1H, H-8); 7.28 (m, 1H, H-8'); 5.56 (m, 2H, H-1^A); 5.40-5.44 (m, 12H, H-1^{B-G}); 3.56-4.19 (m, 84H, H-2^{B-G}, H-3^{B-G}, H-4^{B-G}, H-5^{B-G}, H-6^{B-G}).

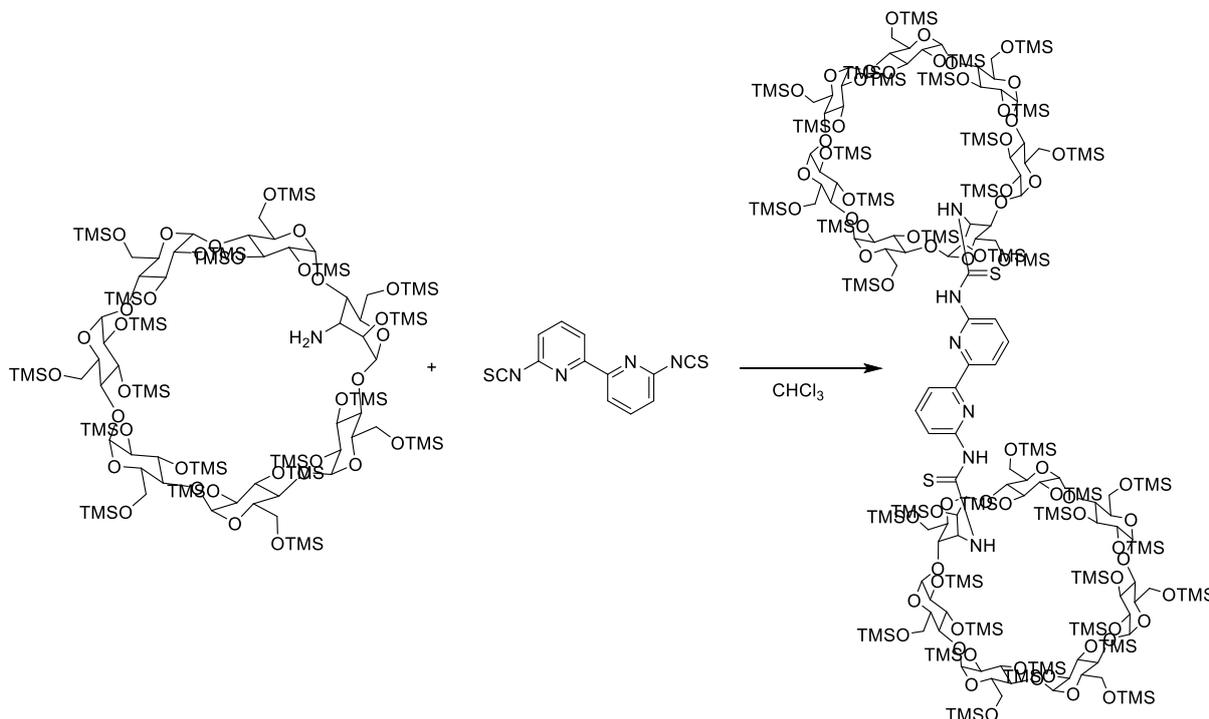
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O):

182.9 (C=S); 181.1 (C=S); 158.5 (C-12); 155.9 (C-12'); 153.4 (C-9); 152.1 (C-9'); 149.5 (C-11); 146.7 (C-11'); 119.1 (C-8); 118.7 (C-8'); 116.4 (C-10); 113.0 (C-10').

MS (ESI (+)):

Berechnet: $m/z = 1291.377$ ($[\text{M}]+2\text{Na}^+$);
 Gefunden: $m/z = 1291.377$ ($[\text{M}]+2\text{Na}^+$);
 Berechnet: $m/z = 2559.764$ ($[\text{M}]+\text{Na}^+$);
 Gefunden: $m/z = 2559.763$ ($[\text{M}]+\text{Na}^+$).

6,6'-Bis(2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-icosa-O-trimethylsilyl-3^A-amino -3^A-desoxy-β-cyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin



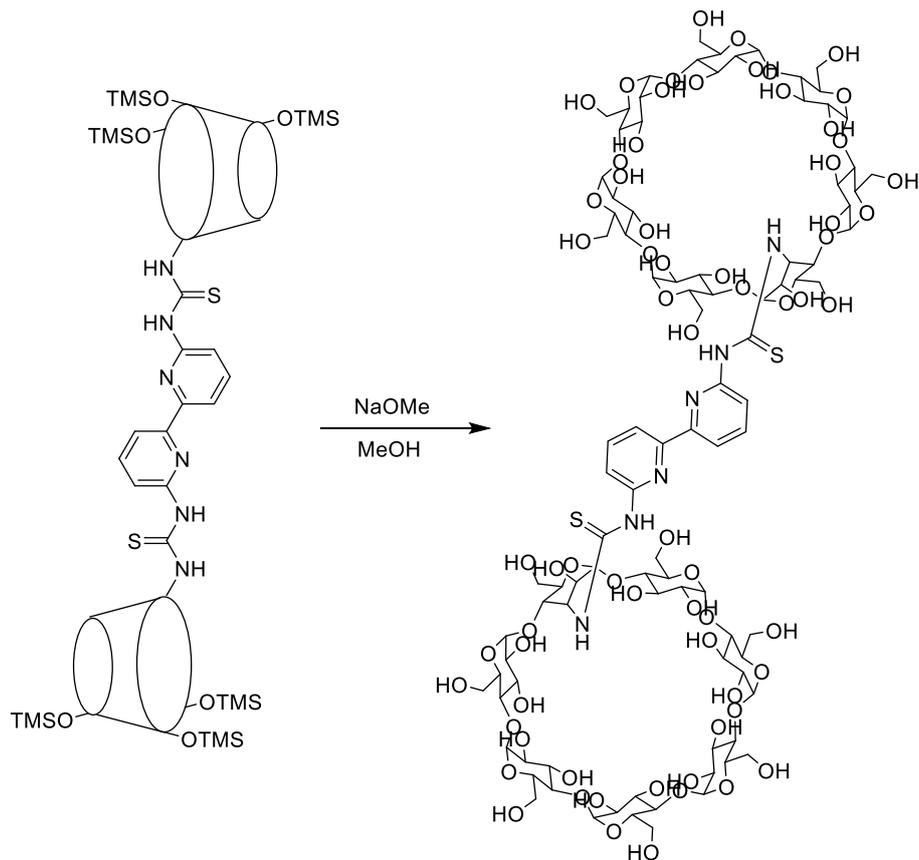
Unter Argonatmosphäre wurden 42.2 mg (0.156 mmol, 1.0 Äq.) 6,6'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin in 20 mL trockenem Chloroform gelöst und langsam zu 927 mg (0.360 mmol, 2.3 Äq.) 2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-Icosa-O-trimethylsilyl-3^A-amino-desoxy-β-cyclodextrin in 10 mL trockenem Chloroform gegeben und für 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 40/1-1/5; R_F-Wert: 0.23 Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 40/1). Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 634 mg (0.117 mmol, 75%)

C₂₁₆H₄₆₈N₆O₆₈S₂Si₄₀ 5425.61 g/mol

Das Produkt wurde ohne Charakterisierung weiterverwendet.

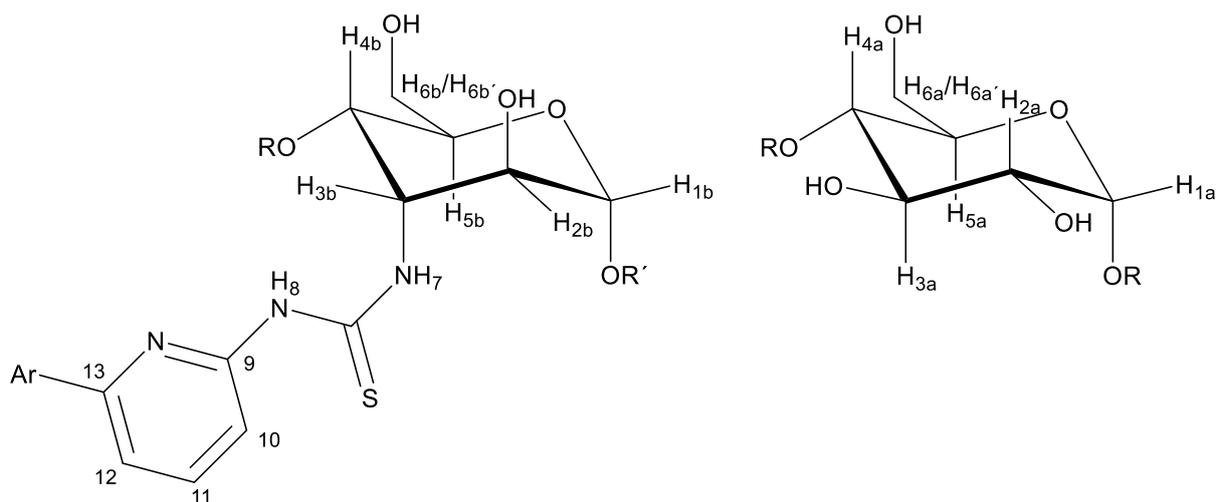
6,6'-Bis(3^A-amino -3^A-desoxy-β-cyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin



634 mg 6,6'-Bis(2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-icosa-O-trimethylsilyl-3^A-amino-3^A-desoxy- β -cyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin (0.12 mmol, 1 Äq.) wurden unter Argonatmosphäre in 45 mL trockenem Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 2.21 mL einer 30% Lösung Natriummethanolat in Methanol (12.05 mmol, 100 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Nach Reaktionsende wurde die entstandene Suspension filtriert. Der Feststoff wurde mit Methanol bis zur pH-Neutralität gewaschen. Die Lösung wurde auf wenige mL eingengt und im Anschluss mit Ethanol und Ethylacetat überschichtet. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in Wasser gelöst und über Bio-Gel P4 säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 292 mg (0.115 mmol, 96%).

C₉₆H₁₄₈N₆O₆₈S₂ 2538.33 g/mol



¹H-NMR (500 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 8.07 (m, 1H, H-10); 7.99 (m, 1H, H-10'); 7.89 (m, 1H, H-11); 7.80 (m, 1H, H-11'); 7.19 (m, 2H, H-12); 5.21 (m, 2H, H-1^A); 4.88-5.15 (m, 12H, H-1^{B-G}); 3.56-4.19 (m, 84H, H-2^{B-G}, H-3^{B-G}, H-4^{B-G}, H-5^{B-G}, H-6^{B-G}).

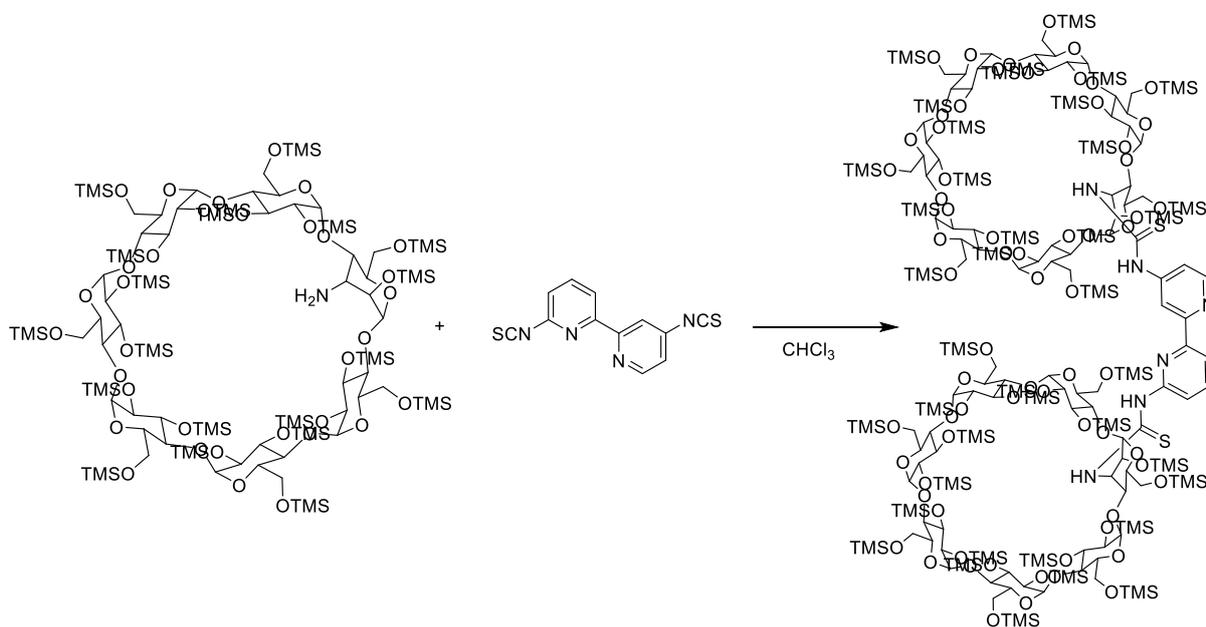
¹³C-NMR (500 MHz, D₂O):

179.0 (C=S); 178.1 (C=S); 152.9 (C-13); 151.5 (C-9); 139.8 (C-10); 138.1 (C-10'); 116.0 (C-11); 115.3 (C-11'); 113.9 (C-12).

MS (ESI (+)):

Berechnet: $m/z = 1291.377$ ([M]+2Na⁺);
Gefunden: $m/z = 1291.377$ ([M]+2Na⁺).

4,6'-Bis(2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-icosa-O-trimethylsilyl-3^A-amino -3^A-desoxy-β-cyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin



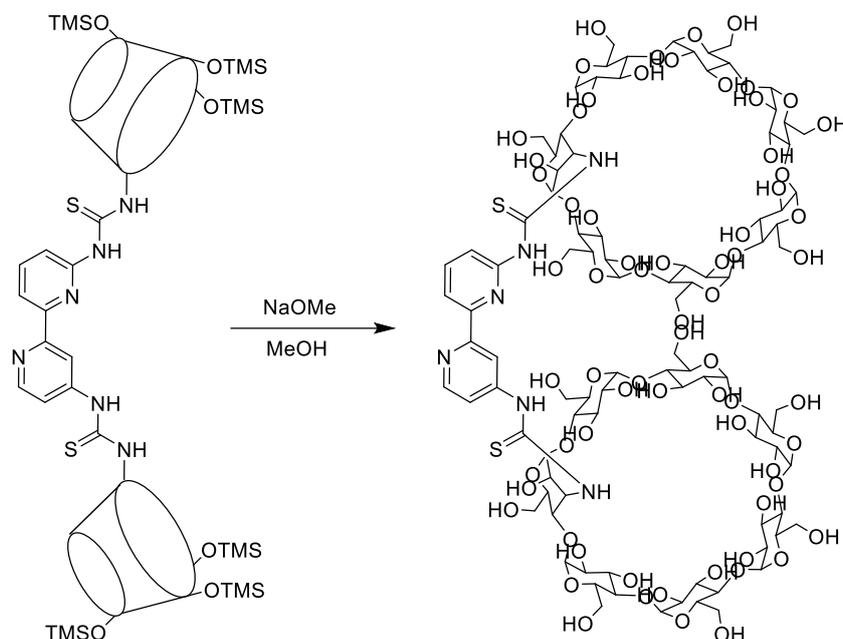
Unter Argonatmosphäre wurden 10 mg (0.0325 mmol, 1.0 Äq.) 4,6'-Diisothiocyanato-2,2'-bipyridin in 5 mL trockenem Chloroform gelöst und langsam zu 198 mg (0.0715 mmol, 2.2 Äq.) 2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-Icosa-O-trimethylsilyl-3^A-amino-desoxy-β-cyclodextrin in 5 mL trockenem Chloroform gegeben und für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 10/1-1/1; R_F-Wert: 0.23 Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 10/1). Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 146 mg (0.027 mmol, 83%)

C₂₁₆H₄₆₈N₆O₆₈S₂Si₄₀ 5425,61 g/mol

Das Produkt wurde ohne Charakterisierung weiterverwendet.

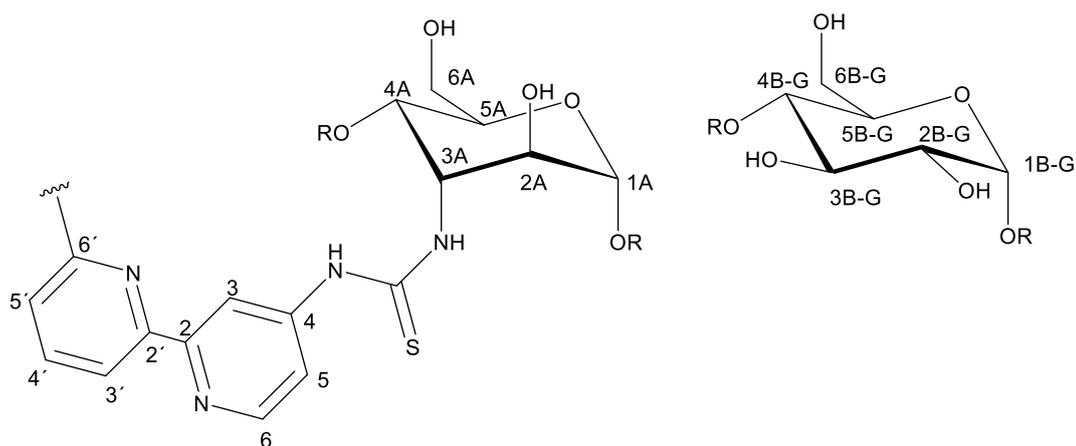
4,6'-Bis(3^A-amino-3^A-desoxy-β-cyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin



600 mg 4,6'-Bis(2^A, 2^B, 2^C, 2^D, 2^E, 2^F, 2^G, 3^B, 3^C, 3^D, 3^E, 3^F, 3^G, 6^A, 6^B, 6^C, 6^D, 6^E, 6^F, 6^G-icosa-O-trimethylsilyl-3^A-amino-3^A-desoxycyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin (0.11 mmol, 1 Äq.) wurden unter Argonatmosphäre in 40 mL trockenem Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 1.98 mL einer 30 % Lösung Natriummethanolat in Methanol (3.0 mmol, 100 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Nach Reaktionsende wurde die entstandene Suspension filtriert. Der Feststoff wurde mit Wasser aufgenommen, mittels 2 M NaOH auf pH 9 gebracht und über Nacht gerührt. Es wurde das Ionenaustauscherharz AmberliteIRN-77 bis zur pH-Neutralität zugegeben. Die Lösung wurde auf wenige mL eingengt und im Anschluss mit Ethanol und Ethylacetat überschichtet. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend in Wasser gelöst und über Bio-Gel P4 säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 254 mg (0.10 mmol, 91%).

C₉₆H₁₄₈N₆O₆₈S₂ 2538.33 g/mol



¹H-NMR (700 MHz, D₂O):

δ [ppm] = 8.61 (b, 1H, H-6); 8.43 (b, 1H, H-3); 8.01 (m, 1H, H-4'); 7.45 (m, 1H, H-3'); 7.35 (b, 1H, H-5); 7.24 (m, 1H, H-5'); 5.01-5.20 (m, 14H, H1^{A-G}); 3.35-4.10 (m, 84H, H-2^{B-G}, H-3^{B-G}, H-4^{B-G}, H-5^{B-G}, H-6^{B-G}).

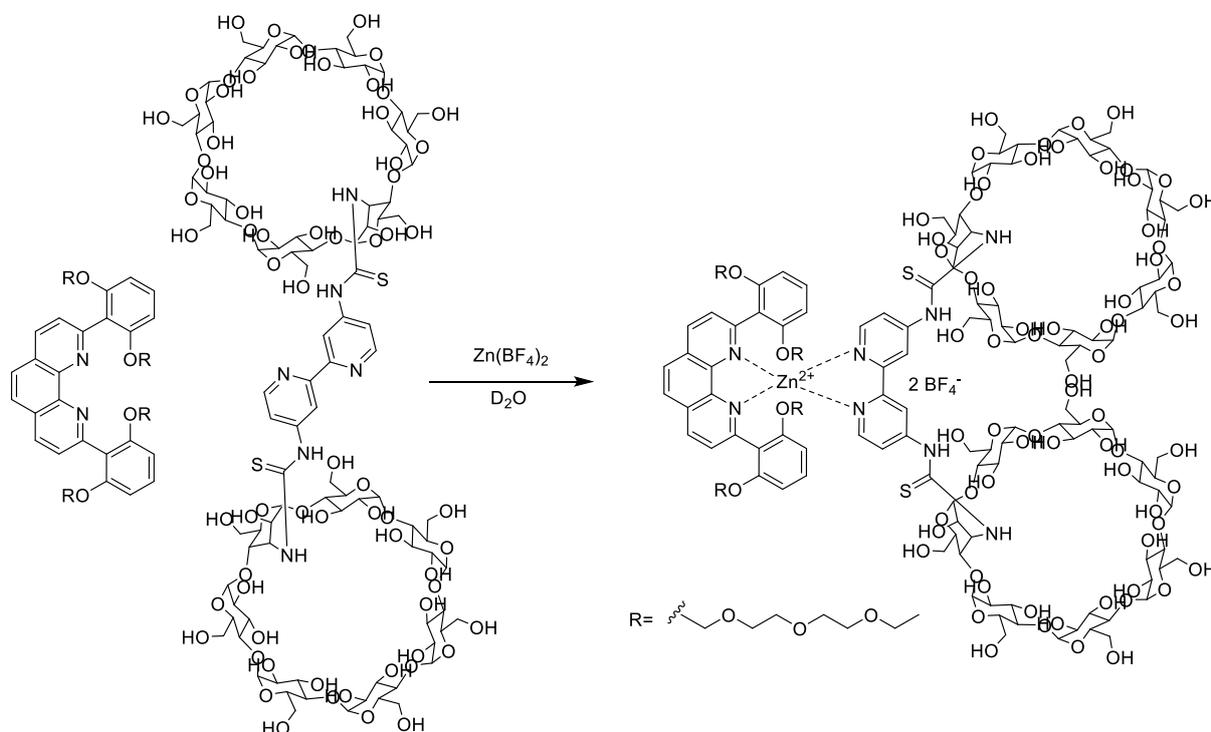
¹³C-NMR (700 MHz, D₂O):

177.4 (C=S); 155.3 (C-2, C-2'); 153.9 (C-4, C-4'); 150.7 (C-6); 139.0 (C-4'); 117.3 (C-5); 116.3 (C-3'); 115.5 (C-3); 112.8 (C-5').

MS (ESI (+)):

Berechnet: $m/z = 1280.386$ ([M]+H⁺+Na⁺);
 Gefunden: $m/z = 1280.386$ ([M]+H⁺+Na⁺);
 Berechnet: $m/z = 1269.395$ ([M]+2H⁺);
 Gefunden: $m/z = 1269.395$ ([M]+2H⁺).

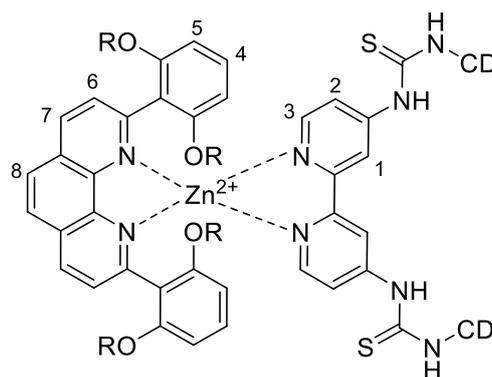
(4,4'-Bis(3^A-amino-3^A-desoxy-β-cyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin)(2,6-bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-1,10-phenanthrolin)-zink(II)-tetrafluorborat



5.00 mg 4,4'-Bis(3^A-amino-3^A-desoxy-β-cyclodextrin-3^A-yl-thioharnstoff)-2,2'-bipyridin (0.00196 mmol, 1 Äq.) wurden mit 2.00 mg 2,6-bis(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-1,10-phenanthrolin (0.00196 mmol, 1Äq.) und 1.88 mg Zink(II)tetrafluorborat (0.00784 mmol, 4 Äq.) in 0.6 mL D₂O gelöst. Die Lösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

C₁₅₂H₂₃₀N₈O₈₄S₂ZnB₂F₈

3814.57 g/mol



¹H-NMR (500 MHz, D₂O):

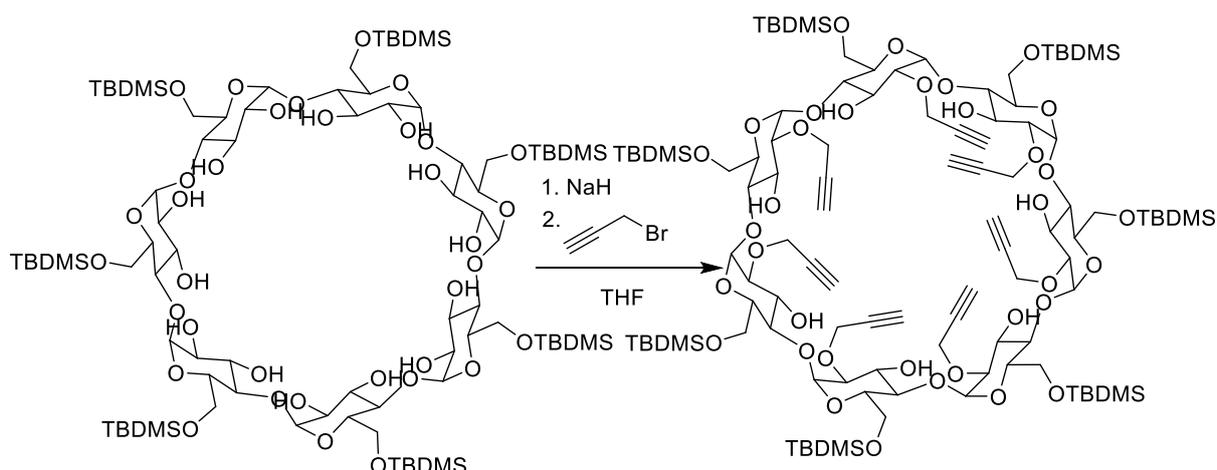
δ [ppm] = 9.01 (m, 2H, H-7); 8.61 (s, 2H, H-1); 8.43 (s, 2H, H-8); 8.25 (d, 2H, H-6); 7.98 (d, 2H, H-3); 7.69 (t, 2H, H-2); 7.08 (t, 2H, H-4); 6.41 (d, 4H, H-5); 5.01-5.19 (m, 14H, H-1^{A-G}); 3.27-4.03 (m, 168H, H-2^{A-G}, H-3^{A-G}, H-4^{A-G}, H-5^{A-G}, H-6^{A-G}, H-1^{A-G}, O-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₃).

MS (ESI (+)):

Berechnet: $m/z = 1821.6399$ (C₁₅₂H₂₂₄D₄N₈O₈₄S₂Zn²⁺);

Gefunden: $m/z = 1821.6394$ (C₁₅₂H₂₂₄D₄N₈O₈₄S₂Zn²⁺).

Heptakis(2-*O*-propargyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin



6.00 g Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (3.10 mmol, 1 Äq.) wurden in 100 ml trockenem THF gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und anschließend wurden 1.06 g Natriumhydrid (26.4 mmol, 8.5 Äq. 60% in Mineralöl) zugegeben. Die

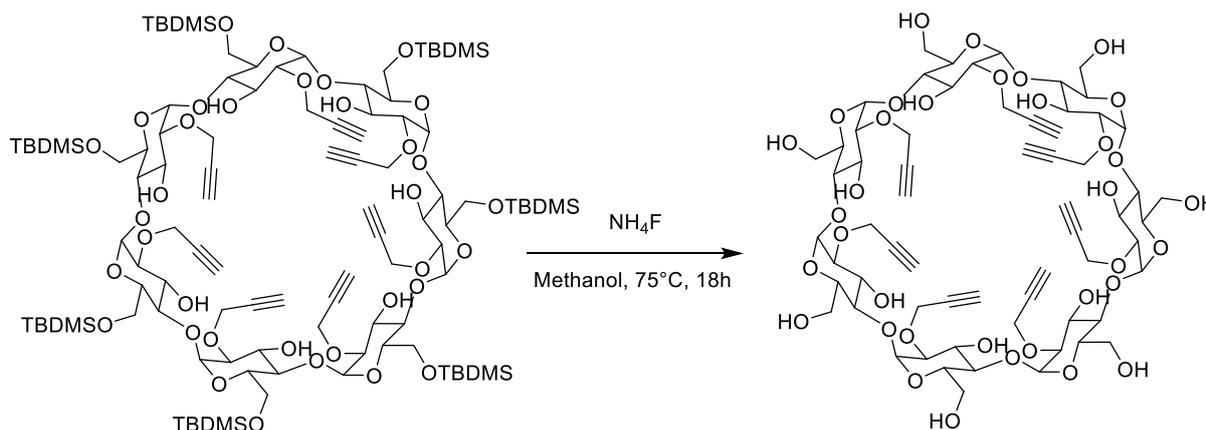
Reaktionsmischung wurde für drei Stunden bei 0 °C und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde wieder auf 0 °C gekühlt. Über einen Zeitraum von vier Stunden wurden 3.69 g 3-Brompropin (31.0 mmol, 10 Äq.), gelöst in 50 mL trockenem THF, zugegeben. Die Lösung wurde für weitere drei Stunden bei 0 °C und über Nacht bei RT gerührt. Der Reaktionsmischung wurden 20 mL Methanol zugegeben und weitere 20 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat aufgenommen und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisieren aus Ethanol und Wasser (3/1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.84 g (2.20 mmol, 71%)

$C_{105}H_{182}O_{35}Si_7$ 2201.17 g/mol

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben^[51].

Heptakis(2-O-propargyl)- β -cyclodextrin

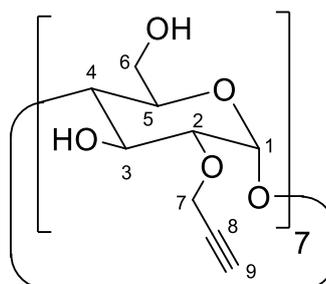


4.19 g Heptakis(2-O-propargyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (1.9 mmol, 1 Äq.) wurden zusammen mit 1.41 g Ammoniumfluorid (38.1 mmol, 20 Äq.) in 160 mL Methanol gelöst. Die Mischung wurde über Nacht bei 75 °C gerührt. Die Lösung wurde in 200 mL Wasser gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das

Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.65 g (1.89 mmol, 99%)

$C_{63}H_{84}O_{35}$ 1401.33 g/mol



1H -NMR (700 MHz, Aceton- d_6):

δ [ppm] = 5.04 (m, 1H, H-1); 4.68 (m, 1H, $H_{Hydroxy}$); 4.58 (m, 2H, H-7); 4.00 (m, 1H, H-3); 3.86 (m, 2H, H-6); 3.78 (m, 1H, H-4); 3.69 (m, 1H, $H_{Hydroxy}$); 3.63 (m, 1H, H-2); 3.55 (m, 1H, H-9), 3.05 (m, 1H, H-5).

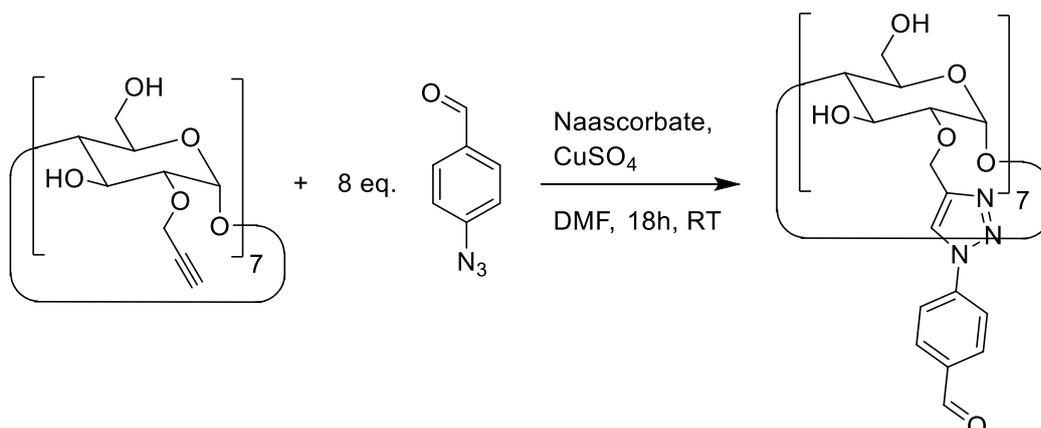
^{13}C -NMR (700 MHz, Aceton- d_6):

δ [ppm] = 102.3 (C-1); 83.9 (C-9); 80.4 (C-8); 79.9 (C-2); 76.7 (C-5); 74.6 (C-3); 72.8 (C-4); 61.7 (C-6); 59.9 (C-7).

MS (ESI (+)):

Berechnet: $m/z = 1401.4871$ ($[M]+H^+$);
Gefunden: $m/z = 1401.4866$ ($[M]+H^+$).

Heptakis(2-O-1-(4-benzaldehyd)-1H-1,2,3-triazol)- β -cyclodextrin

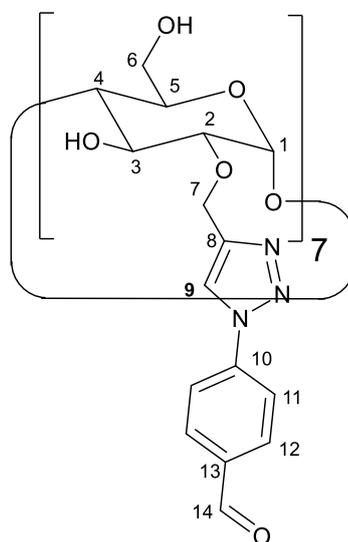


70 mg Heptakis(2-*O*-propargyl)- β -cyclodextrin (0.05 mmol, 1 Äq.) wurden zusammen mit 155 mg 4-Azidobenzaldehyd (1.05 mmol, 21 Äq.) in 20 mL trockenem DMF gelöst. Es wurden 159 mg Natriumascorbat (0.8 mmol, 16 Äq.) und 128 mg Kupfersulfat (0.8 mmol, 16 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde unter Rühren mit Wasser überschichtet und anschließend über Nacht im Kühlschrank gelagert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert. Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 121 mg (0.05 mmol, quant.)

$C_{112}H_{119}N_{21}O_{42}$

2431.29 g/mol



1H -NMR (700 MHz, DMSO):

δ [ppm] = 9.96 (s, 7H, H-14); 8.86 (s, 7H, H-9); 8.07 (d, $^3J = 8.37$ Hz, 7H, H-11); 8.00 (d, $^3J = 8.37$ Hz, 7H, H-12); 4.99 (s, 7H, H-1); 4.95 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 7H, H-7); 4.84 (d, $^2J = 12.3$ Hz, 7H, H-7); 4.75 (s, 7H, H-2); 4.48 (m, 7H, H-5); 3.82 (m, 7H, H-3); 3.58-3.67 (m, 14H, H-6); 3.53 (m, 7H, H-4).

^{13}C -NMR (700 MHz, DMSO):

191.8 (C-14); 145.1 (C-8); 140.2 (C-10); 135.5 (C-13); 131.1 (C-12); 122.6 (C-9); 120.1 (C-11); 99.9 (C-1); 81.6 (C-4); 79.4 (C-5); 73.0 (C-2); 71.5 (C-3); 64.3 (C-7); 59.8 (C-6).

MS (MALDI(+)):

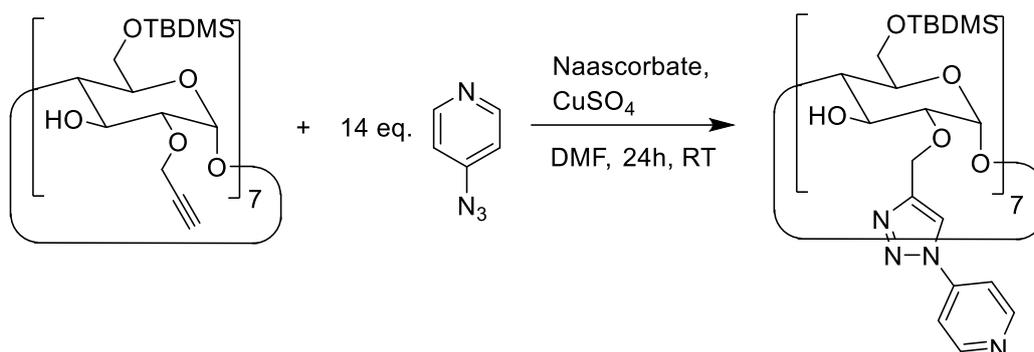
Berechnet: $m/z = 2452.8$ ($[M]+Na^+$);

Gefunden: $m/z = 2452.8$ ($[M]+Na^+$);

Berechnet: $m/z = 2469.8$ ($[M]+K^+$);

Gefunden: $m/z = 2469.8$ ($[M]+K^+$).

Heptakis(2-O-1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol-6-O-tert-butyl dimethylsilyl)- β -cyclodextrin



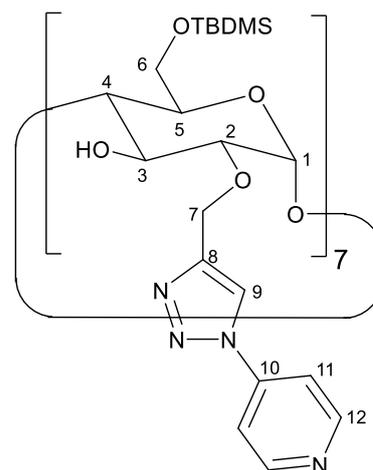
140 mg Heptakis(2-O-propargyl-6-O-tert-butyl dimethylsilyl)- β -cyclodextrin (0.064 mmol, 1 Äq.) wurden zusammen mit 108 mg 4-Azidopyridin (0.90 mmol, 14 Äq.) in 20 mL trockenem Dimethylformamid gelöst. Es wurden 178 mg Natriumascorbat (0.90 mmol, 14 Äq.) und 144 mg Kupfersulfat (0.90 mmol, 14 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde unter Rühren mit verdünnter Ammoniaklösung überschichtet und anschließend über Nacht im Kühlschrank gelagert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert. Das Produkt wurde als grünlicher Feststoff erhalten.

Ausbeute:

159 mg (0.053 mmol, 82%)

$C_{140}H_{210}N_{28}O_{35}Si_7$

3041.97 g/mol



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 8.77 (bs, 7H, H-12); 8.36 (s, 7H, H-9); 7.80 (bs, 7H, H-11); 5.14 (m, 7H, H-1); 4.90-5.08 (m, 14H, H-7); 4.01 (m, 7H, H-4); 3.92 (m, 7H, H-2); 3.68 (m, 7H, H-3); 3.58 (m, 7H, H-5); 3.52 (m, 14H, H-6); 0.87 (s, 63H, H_{tert}); 0.04 (s, 42H, H_{TBDMS}).

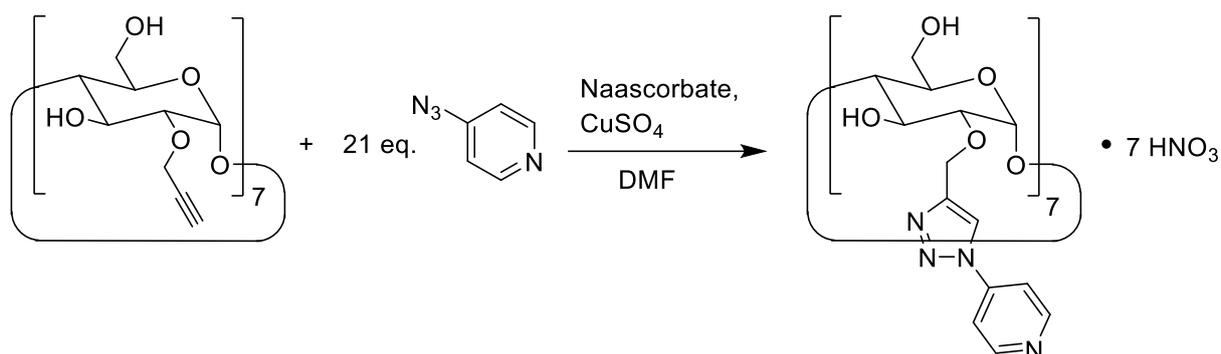
¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃):

152.0 (C-12); 146.0 (C-8); 143.1 (C-10); 121.1 (C-9); 113.9 (C-11); 100.9 (C-1); 82.0 (C-3); 80.4 (C-2); 73.5 (C-4); 72.0 (C-5); 65.3 (C-7); 61.7 (C-6); 36.6 (C-*tert*_{quart}); 26.0 (C-*tert*_{Me}); 18.4 (C-Si-Me).

MS (ESI(+)):

Berechnet: $m/z = 1521.7027$ ([M]+2H⁺);
 Gefunden: $m/z = 1521.7022$ ([M]+2H⁺);
 Berechnet: $m/z = 3040.3976$ ([M]+H⁺);
 Gefunden: $m/z = 3040.3971$ ([M]+H⁺).

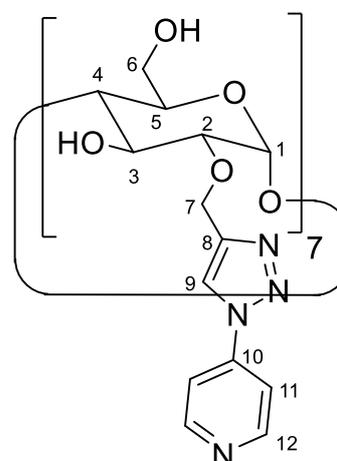
Heptakis(2-O-1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol)-β-cyclodextrinheptahydrat



120 mg Heptakis(2-O-propargyl)-β-cyclodextrin (0.086 mmol, 1 Äq.) wurden zusammen mit 217 mg 4-Azidopyridin (1.81 mmol, 21 Äq.) in 20 mL Dimethylformamid gelöst. Es wurden 273 mg Natriumascorbat (1.38 mmol, 16 Äq.) und 110 mg Kupfersulfat (0.69 mmol, 8 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde unter Rühren mit verdünnter Ammoniaklösung überschichtet. Die Suspension wurde für 30 min bei 0 °C gerührt. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert und mit verdünnter Ammoniaklösung gewaschen. Anschließend wurde das Produkt mit 1M Salpetersäure aufgenommen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 231 mg (0.086 mmol, quant.)

$C_{98}H_{119}N_{35}O_{56}$ 2683.21 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ [ppm] = 9.03 (bs, 14H, H-12); 8.92 (s, 7H, H-9); 8.57 (m, 14H, H-11); 5.21 (m, 7H, H-1); 4.97 (m,

14H, H-7); 4.02 (m, 7H, H-3); 3.82 (m, 21H, H-6, H-5); 3.65 (m, 14H, H-2, H-4).

MS (ESI (+)):

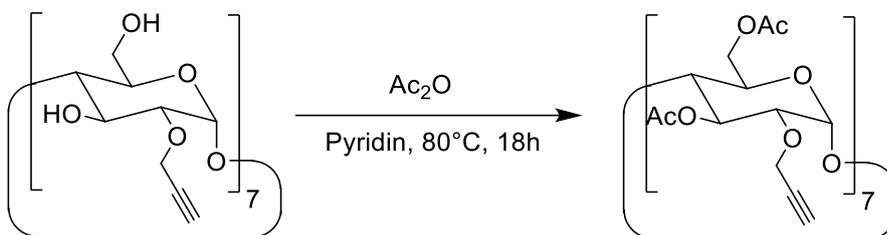
Berechnet: $m/z = 1121.4001$ ($[M]-7\text{HNO}_3+2\text{H}^+$);

Gefunden: $m/z = 1121.3995$ ($[M]-7\text{HNO}_3+2\text{H}^+$);

Berechnet: $m/z = 1143.3821$ ($[M]-7\text{HNO}_3+2\text{Na}^+$);

Gefunden: $m/z = 1143.3791$ ($[M]-7\text{HNO}_3+2\text{Na}^+$).

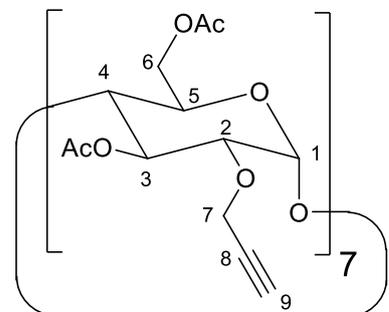
Heptakis(2-O-propargyl-3,6-O-acetyl)- β -cyclodextrin



0.5 g Heptakis(2-O-propargyl)- β -cyclodextrin (0.36 mmol) wurden in einer Mischung aus 4 mL Essigsäureanhydrid und 6 mL Pyridin über Nacht bei 80°C gerührt. Die Mischung wurde in 100 mL kaltes Wasser gegeben. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Ethylacetat/Ethanol/Wasser 100/4/2; R_f -Wert: 0.34, Eluent: Ethylacetat/Ethanol/Wasser 100/4/2). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 632 mg (0.32 mmol, 89%)

$\text{C}_{91}\text{H}_{112}\text{O}_{49}$ 1989.85 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 5.25 (m, 7H, H-3); 4.99 (m, 7H, H-1); 4.53 (m, 7H, H-6'); 4.30 (m, 7H, H-6); 4.23 (m, 14H, H-7); 4.06 (m, 7H, H-5); 3.69 (m, 7H, H-4);

3.61 (m, 7H, H-2); 2.45 (m, 7H, H-9); 2.11 (s, 21H, H_{Ac}); 2.08 (s, 21H, H_{Ac}).

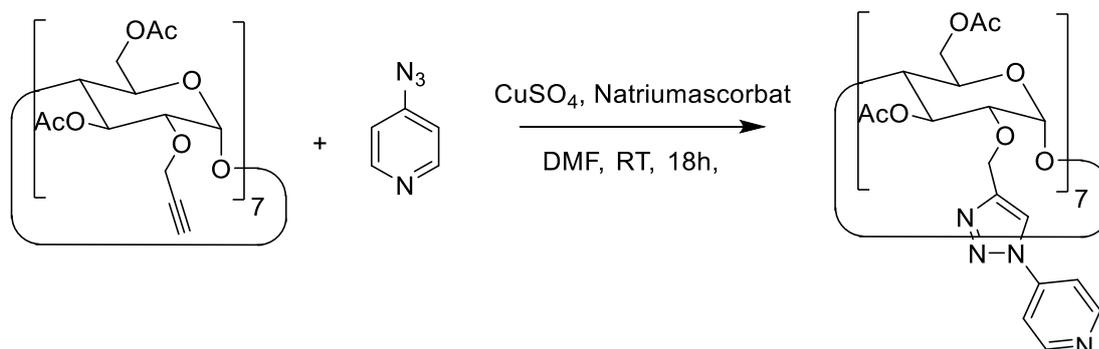
¹³C-NMR (700 MHz, CDCl₃):

170.5 (C_{Carbonyl}); 169.9 (C_{Carbonyl}); 99.7 (C-1); 80.0 (C-4); 79.0 (C-2); 76.7 (C-9); 75.4 (C-8); 72.2 (C-3); 70.1 (C-5); 63.0 (C-6); 58.7 (C-7); 21.3 (C_{Acetyl}); 20.9 (C_{Acetyl}).

MS (ESI (+)):

Berechnet: m/z = 2011.6170 ([M]+Na⁺);
Gefunden: m/z = 2011.6164 ([M]+Na⁺);
Berechnet: m/z = 2006.6648 ([M]+NH₄⁺);
Gefunden: m/z = 2006.6610 ([M]+NH₄⁺).

Heptakis(2-O-1-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazol-3,6-O-acetyl)-β-cyclodextrin



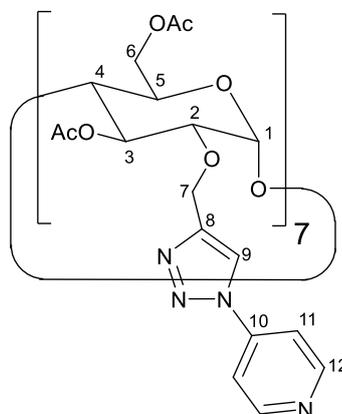
80 mg Heptakis(2-O-propargyl-3,6-O-acetyl)-β-cyclodextrin (0.040 mmol, 1 Äq.) wurden zusammen mit 67 mg 4-Azidopyridin (0.56 mmol, 14 Äq.) in 20 mL Dimethylformamid gelöst. Es wurden 20 mg Natriumascorbat (0.1 mmol, 2.5 Äq.) und 25 mg Kupfersulfatpentahydrat (0.1 mmol, 2.5 Äq.) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde unter Rühren mit verdünnter Ammoniaklösung überschichtet. Die Suspension wurde für 30 min bei 0°C gerührt. Die Lösung wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan/Methanol 10/1-1/1; R_f-Wert: 0.45, Eluent: Dichlormethan/Methanol 10/1). Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute:

79 mg (0.029 mmol, 72%)

$C_{126}H_{140}N_{28}O_{49}$

2830.65 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2):

δ [ppm] = 8.72 (m, 14H, H-12); 8.25 (s, 7H, H-9); 7.76 (m, 14H, H-11); 5.35 (m, 7H, H-3); 4.99 (m, 7H, H-1); 4.77 (m, 14H, H-7); 4.45 (m, 7H, H-6); 4.31 (m, 7H, H-6'); 4.08 (m, 7H, H-5); 3.66 (m, 7H, H-4); 3.57 (m, 7H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2):

170.5 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$); 169.9 ($\text{C}_{\text{Carbonyl}}$); 151.3 (C-12); 146.6 (C-10); 143.5 (C-8); 120.8 (C-9); 113.7 (C-11); 98.7 (C-1); 78.2 (C-4); 77.5 (C-2); 72.1 (C-3); 70.0 (C-5); 64.3 (C-7); 62.8 (C-6); 20.7 (C_{Acetyl}); 20.5 (C_{Acetyl}).

MS (ESI (+)):

Berechnet: $m/z = 943.9853$ ($[\text{M}] + 3\text{H}^+$);

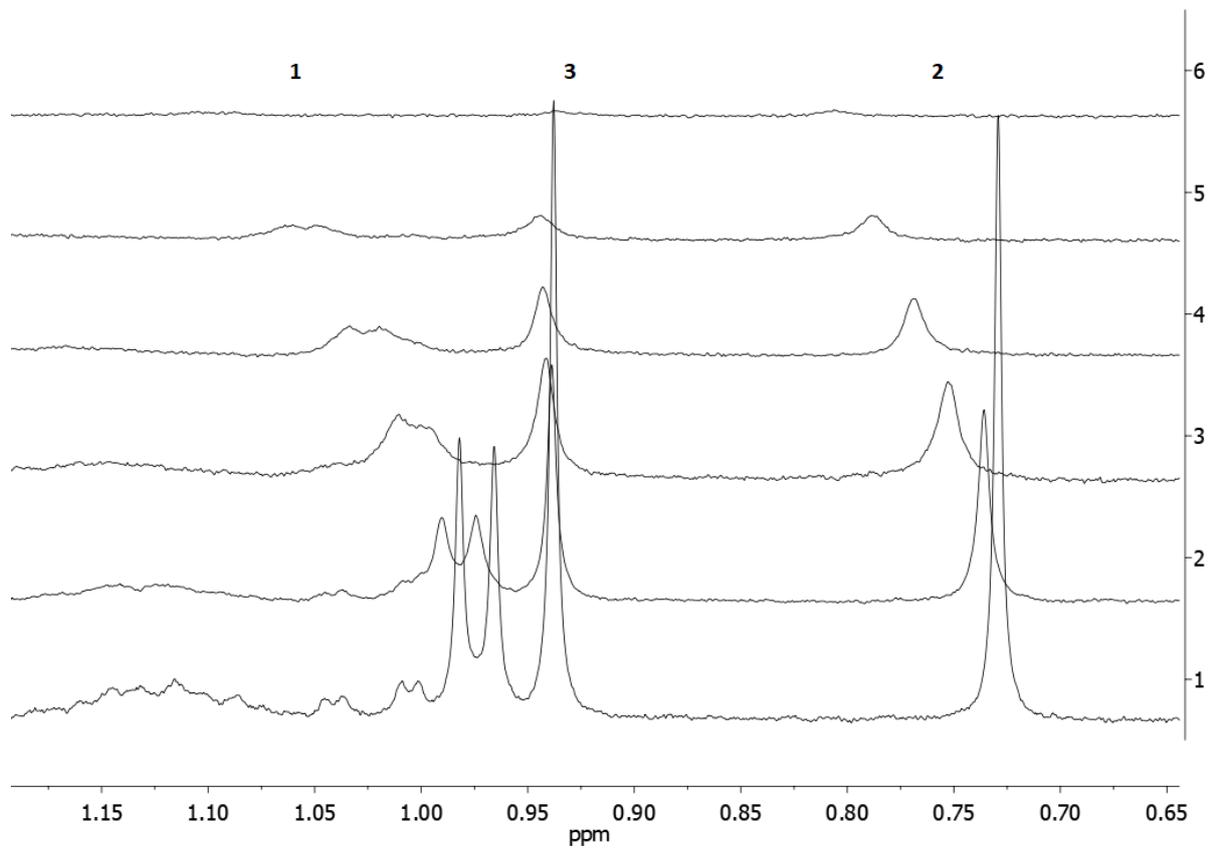
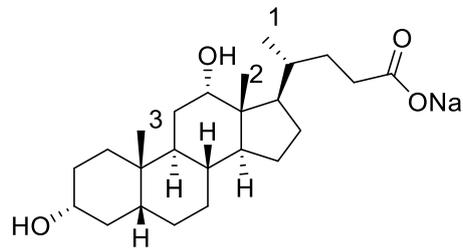
Gefunden: $m/z = 943.9847$ ($[\text{M}] + 3\text{H}^+$);

Berechnet: $m/z = 1415.4740$ ($[\text{M}] + 2\text{H}^+$);

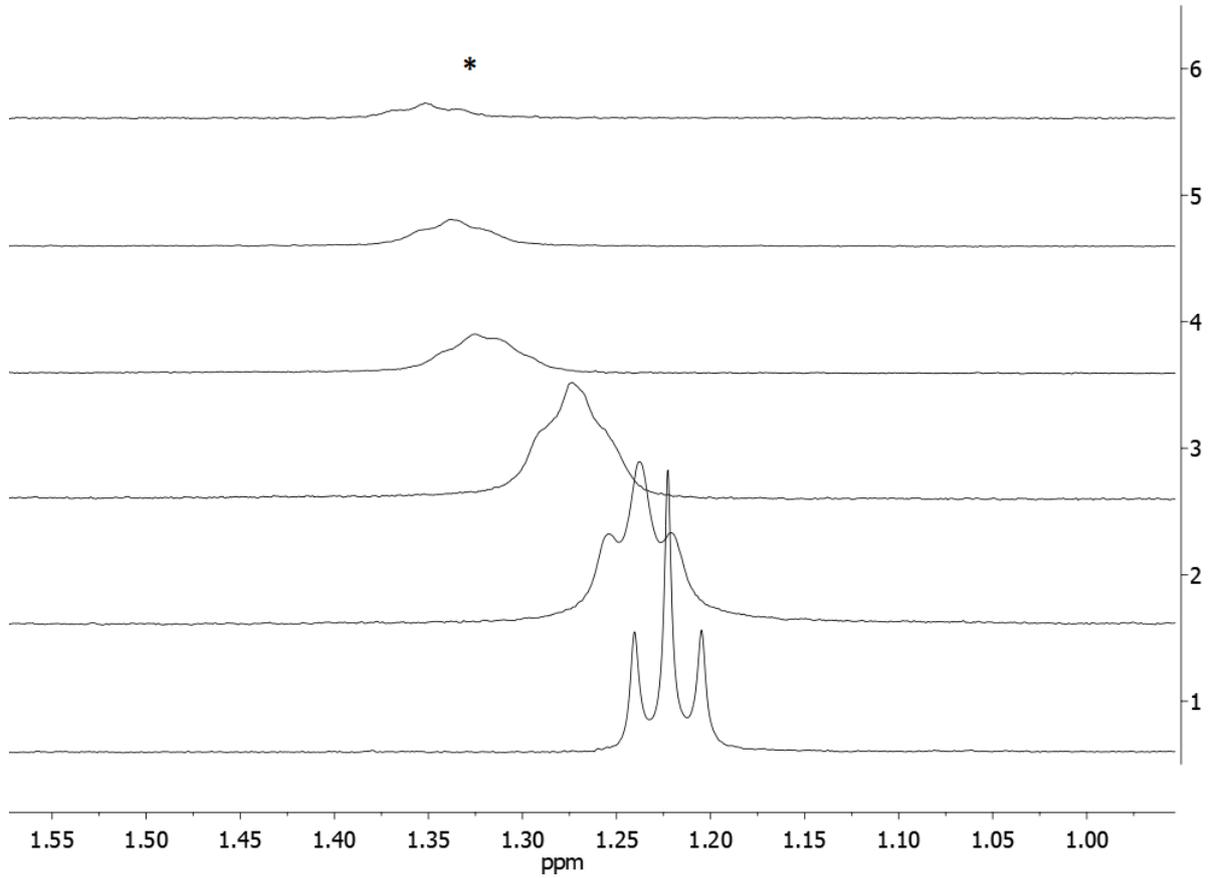
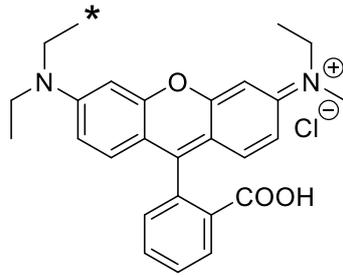
Gefunden: $m/z = 1415.4735$ ($[\text{M}] + 2\text{H}^+$).

19. Anhang

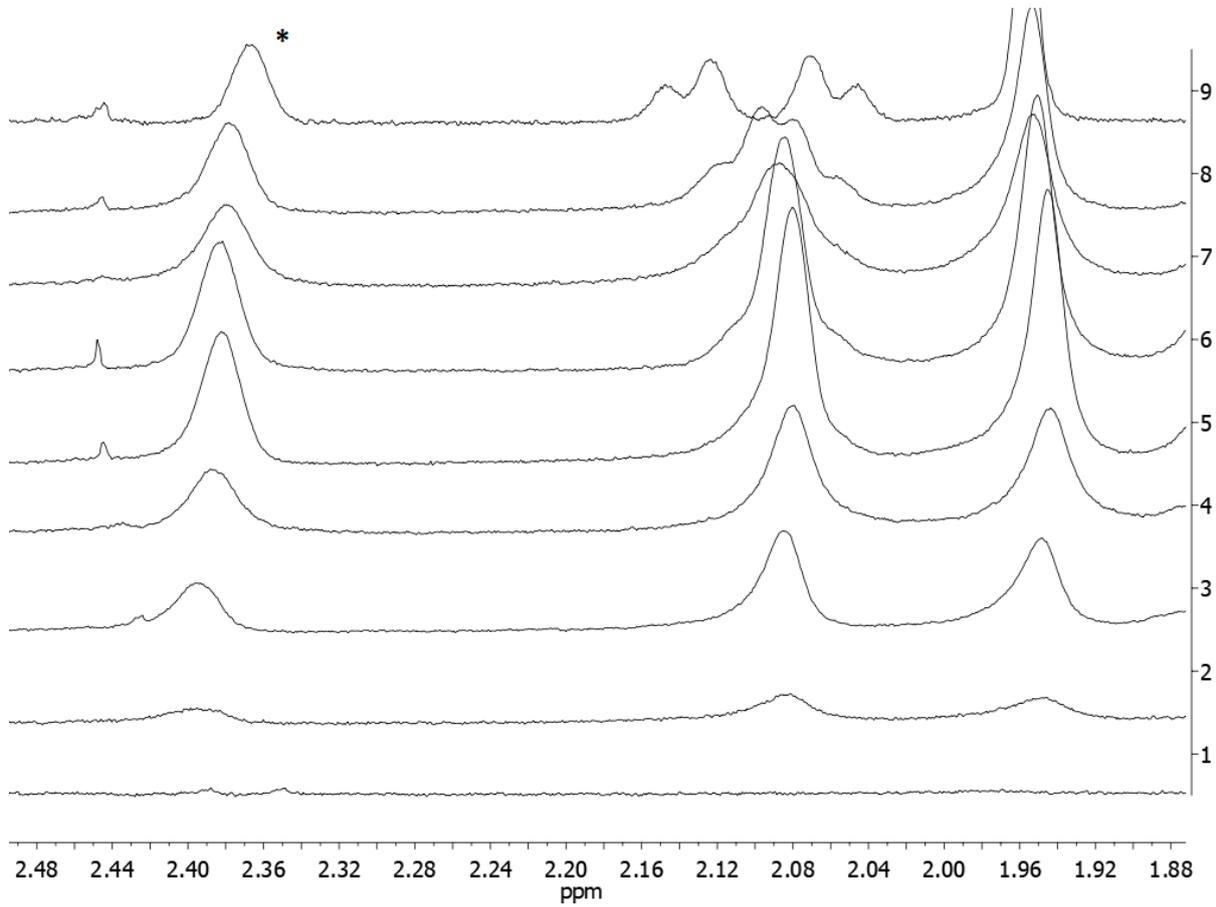
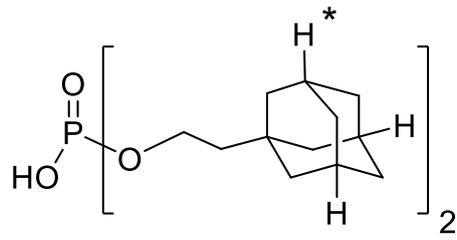
19.1. NMR-Spektren zu den Job-Plots



Job Plot des 4,4'-substituierten Rezeptors mit Natriumdesoxycholat

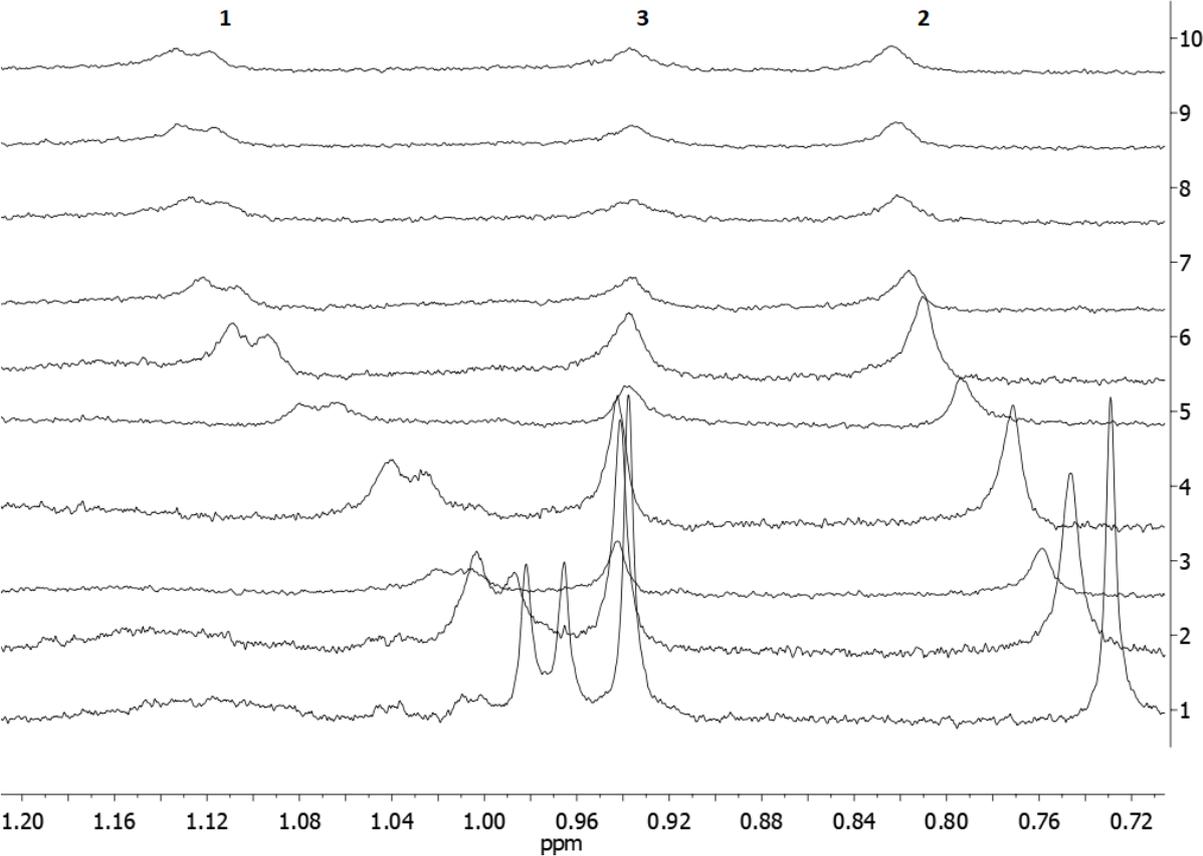
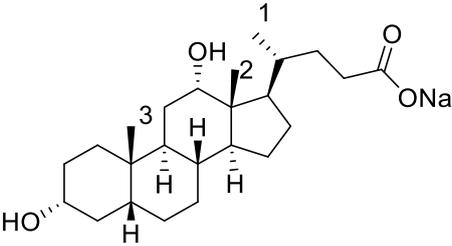


Job Plot des 4,4'-substituierten Rezeptors mit Rhodamin B

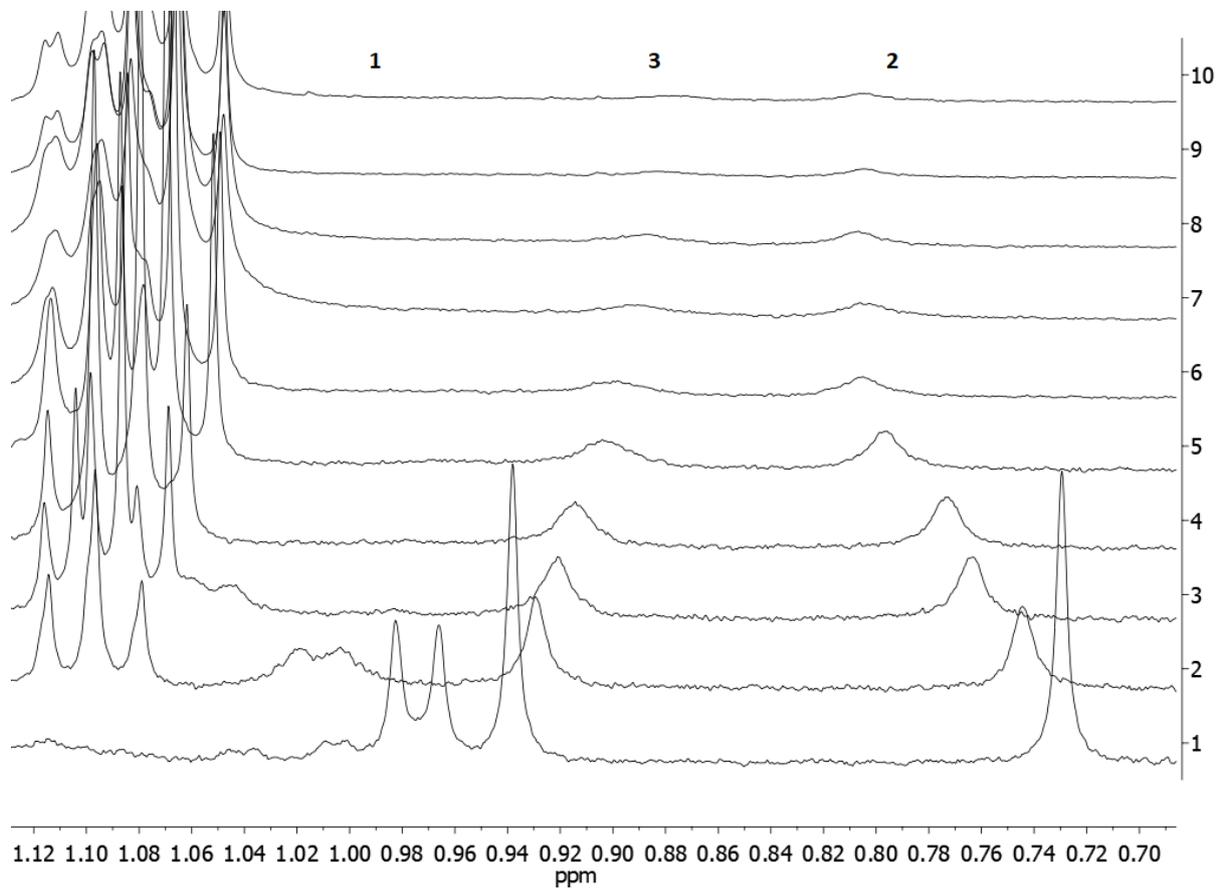
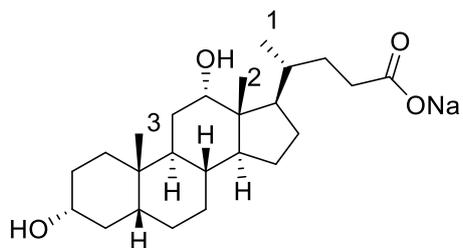


Job-Plot des 4,4'-substituierten Rezeptors mit Diadamantanethanolphosphorsäureester

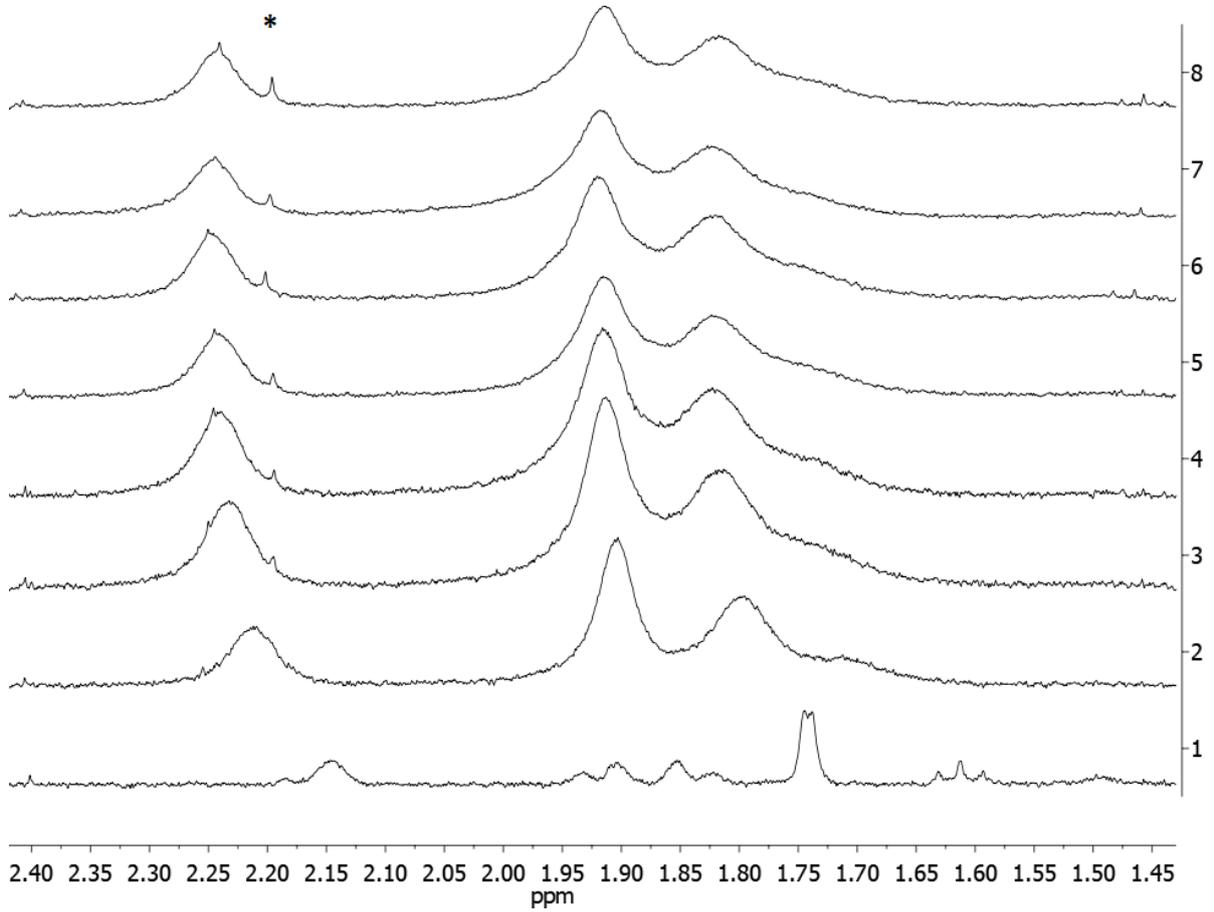
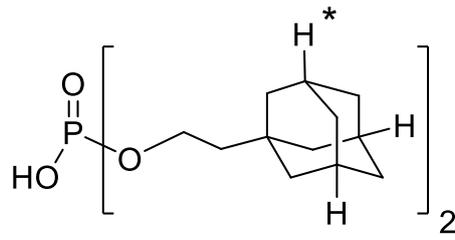
19.2. NMR-Spektren zu den Bindungstitrationsen



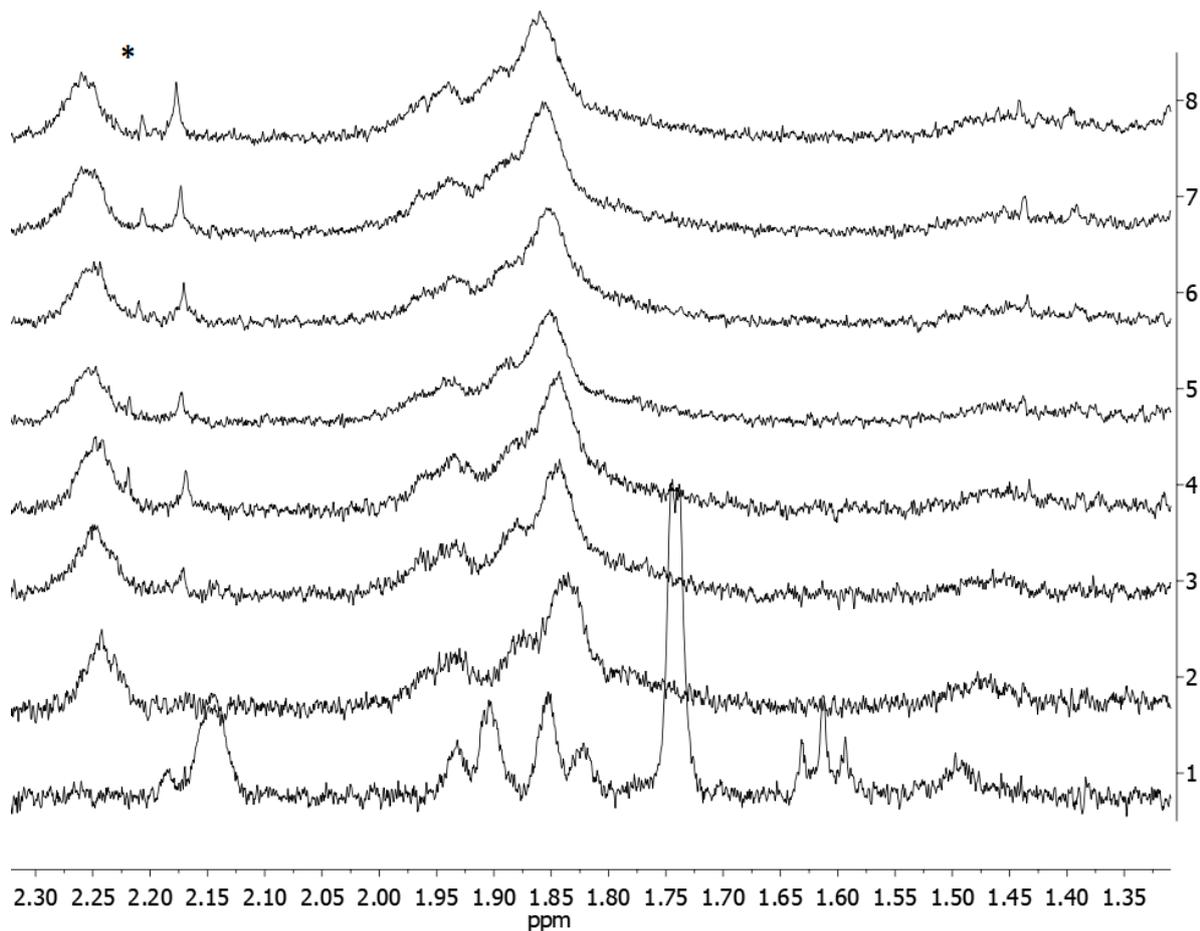
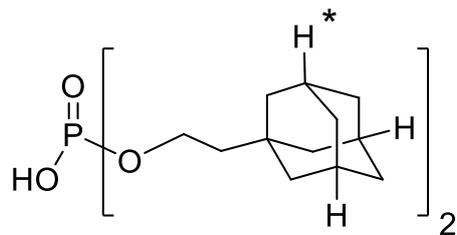
NMR-Titration des 4,4'-substituierten Rezeptors mit Natriumdesoxycholat



NMR-Titration des 4,4'-substituierten Rezeptors mit Zink(II)tetrafluoroborat, HETPHEN-Ligand und Natriumdesoxycholat



NMR-Titration des 4,4'-substituirten Rezeptors mit Diadamantanethanolphosphorsäureester



NMR-Titration des 4,4'-substituierten Rezeptors mit Zink(II)tetrafluoroborat, HETPHEN-Ligand und Diadamantanethanolphosphorsäureester

19.3. Reports zu den isothermen Titrationen

Es wurde der 4,4-substituierte Rezeptor zusammen mit vier Äquivalenten Zink(II)tetrafluoroborat und einem Äquivalent des Hetphen-Liganden mit einer Konzentration von 1.2 mmol/L in der Probenkammer vorgelegt. Anschließend wurden 25 Aliquote (10 µL) einer 12 mmol/L Lösung des Gastes Natriumdesoxycholat hinzutitriert. Die Temperatur wurde während des Experiments bei 25 °C gehalten. Das Experiment wurde insgesamt dreimal wiederholt.

Ligand Binding Report

Model

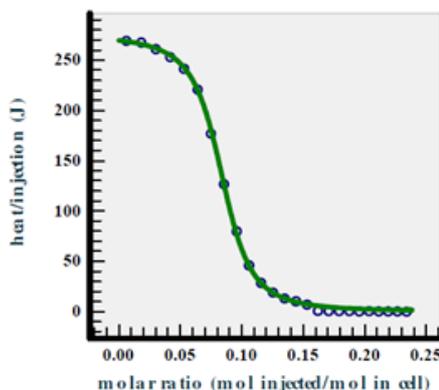


Thermodynamics Parameters

k_1	$3.25 \cdot 10^4 \pm 1.3 \cdot 10^3$
ΔH_1	$-20.54 \text{ kJ/mol} \pm 85 \text{ J/mol}$
ΔG_1	-25.751 kJ/mol
ΔS_1	$17.472 \text{ J/(K} \cdot \text{mol)}$

Statistics

Degrees of freedom	23
χ^2	$1.02 \cdot 10^{-8}$
Reduced χ^2	$4.44 \cdot 10^{-10}$
Standard error of point	$2.11 \cdot 10^{-5}$

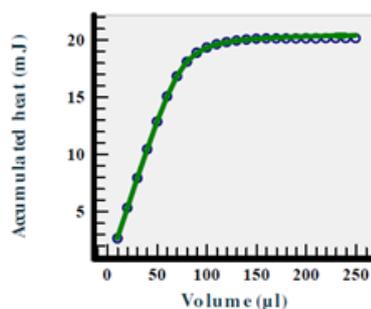


Input Data

GH8_Zn_NaDCh5

Volume in vessel	800 µl
Number of datapoints	25
Concentration of [M] in vessel	1.26 mM
Concentration of [L] in syringe	13.447 mM

No	Volume (µl)	Q_{exp} (mJ)	Q_{calc} (mJ)	Residual (mJ)
1	10.0	2.69	2.68	0.01
2	10.0	2.67	2.65	0.02
3	10.0	2.60	2.61	-0.01
4	10.0	2.52	2.54	-0.01
5	10.0	2.41	2.41	-0.00
6	10.0	2.20	2.19	0.02
7	10.0	1.76	1.79	-0.03
8	10.0	1.26	1.26	0.01
9	10.0	0.80	0.77	0.02
10	10.0	0.46	0.46	-0.00
11	10.0	0.28	0.28	-0.00
12	10.0	0.19	0.19	0.00
13	10.0	0.13	0.13	-0.00
14	10.0	0.10	0.10	0.01
15	10.0	0.07	0.07	-0.00
16	10.0	0.01	0.06	-0.05
17	10.0	0.01	0.05	-0.04
18	10.0	0.00	0.04	-0.03
19	10.0	0.00	0.03	-0.03
20	10.0	0.00	0.03	-0.02
21	10.0	0.00	0.02	-0.02
22	10.0	0.00	0.02	-0.02
23	10.0	0.00	0.02	-0.02
24	10.0	0.00	0.02	-0.01
25	10.0	0.00	0.01	-0.01



Ligand Binding Report

Model

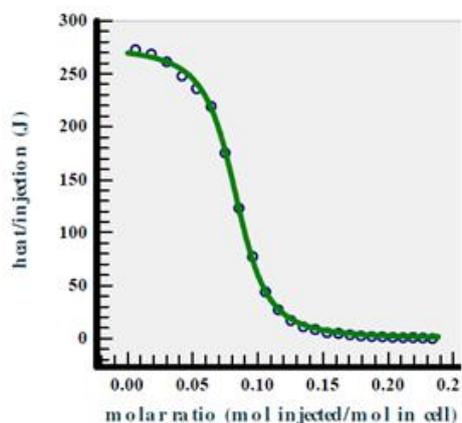


Thermodynamics Parameters

k_1	$3.14 \cdot 10^4 \pm$	$1.4 \cdot 10^3$
ΔH_1	-20.42kJ/mol	$\pm 94 \text{J/mol}$
ΔG_1	-25.667kJ/mol	
ΔS_1	$17.611 \text{J/(K} \cdot \text{mol)}$	

Statistics

Degrees of freedom	23
χ^2	$1.23 \cdot 10^{-8}$
Reduced χ^2	$5.34 \cdot 10^{-10}$
Standard error of point	$2.31 \cdot 10^{-5}$

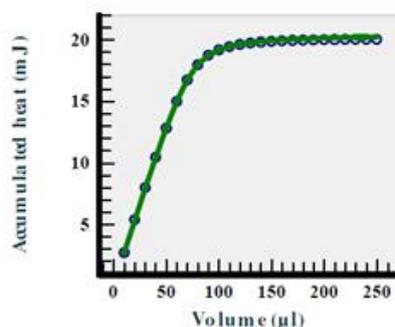


Input Data

GH8_Zn_NaDCh6

Volume in vessel	800 μl
Number of datapoints	25
Concentration of [M] in vessel	1.258 mM
Concentration of [L] in syringe	13.544 mM

No	Volume (μl)	Q_{exp} (mJ)	Q_{calc} (mJ)	Residual (mJ)
1	10.0	2.72	2.68	0.04
2	10.0	2.68	2.65	0.03
3	10.0	2.61	2.61	0.00
4	10.0	2.47	2.53	-0.06
5	10.0	2.36	2.40	-0.04
6	10.0	2.19	2.16	0.03
7	10.0	1.75	1.76	-0.01
8	10.0	1.23	1.22	0.01
9	10.0	0.77	0.75	0.02
10	10.0	0.44	0.45	-0.01
11	10.0	0.27	0.28	-0.01
12	10.0	0.17	0.19	-0.02
13	10.0	0.11	0.13	-0.02
14	10.0	0.09	0.10	-0.01
15	10.0	0.06	0.07	-0.02
16	10.0	0.05	0.06	-0.01
17	10.0	0.03	0.05	-0.01
18	10.0	0.02	0.04	-0.02
19	10.0	0.02	0.03	-0.01
20	10.0	0.02	0.03	-0.01
21	10.0	0.01	0.02	-0.01
22	10.0	0.01	0.02	-0.01
23	10.0	0.01	0.02	-0.01
24	10.0	0.00	0.02	-0.01
25	10.0	0.00	0.01	-0.01



Ligand Binding Report

Model

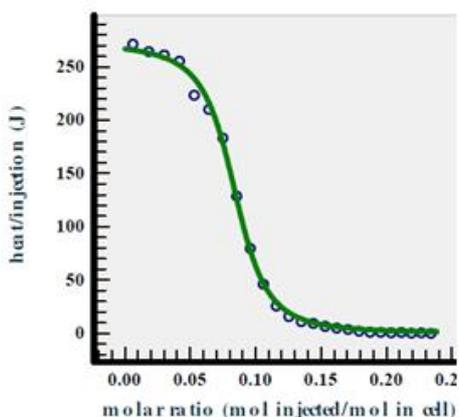


Thermodynamics Parameters

k_1	$3.07 \cdot 10^4 \pm 2.6 \cdot 10^3$
ΔH_1	$-20.37 \text{ kJ/mol} \pm 180 \text{ J/mol}$
ΔG_1	-25.613 kJ/mol
ΔS_1	$17.572 \text{ J/(K} \cdot \text{mol)}$

Statistics

Degrees of freedom	23
χ^2	$4.31 \cdot 10^{-8}$
Reduced χ^2	$1.87 \cdot 10^{-9}$
Standard error of point	$4.33 \cdot 10^{-5}$

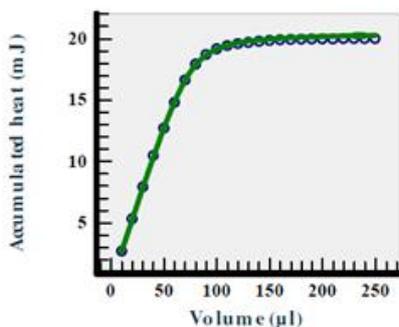


Input Data

GH8_Zn_NaDCh7

Volume in vessel	800 μl
Number of datapoints	25
Concentration of [M] in vessel	1.262 mM
Concentration of [L] in syringe	13.431 mM

No	Volume (μl)	Q_{exp} (mJ)	Q_{calc} (mJ)	Residual (mJ)
1	10.0	2.71	2.65	0.06
2	10.0	2.64	2.62	0.01
3	10.0	2.61	2.58	0.03
4	10.0	2.55	2.50	0.04
5	10.0	2.23	2.38	-0.15
6	10.0	2.10	2.15	-0.06
7	10.0	1.83	1.77	0.06
8	10.0	1.28	1.25	0.03
9	10.0	0.79	0.78	0.01
10	10.0	0.46	0.47	-0.01
11	10.0	0.26	0.29	-0.04
12	10.0	0.16	0.20	-0.04
13	10.0	0.11	0.14	-0.03
14	10.0	0.09	0.10	-0.01
15	10.0	0.07	0.08	-0.01
16	10.0	0.05	0.06	-0.01
17	10.0	0.04	0.05	-0.01
18	10.0	0.02	0.04	-0.02
19	10.0	0.01	0.03	-0.02
20	10.0	0.01	0.03	-0.02
21	10.0	0.01	0.02	-0.02
22	10.0	0.01	0.02	-0.01
23	10.0	0.00	0.02	-0.02
24	10.0	0.01	0.02	-0.01
25	10.0	0.00	0.01	-0.01



Es wurde der 4,4-substituierte Rezeptor mit einer Konzentration von 1 mmol/L in der Probenkammer vorgelegt. Anschließend wurden 25 Aliquote (10 μ L) einer 20 mmol/L Lösung des Gastes Natriumdesoxycholat hinzutitriert. Die Temperatur wurde während des Experiments bei 25 °C gehalten. Das Experiment wurde insgesamt dreimal wiederholt.

Ligand Binding Report

Model

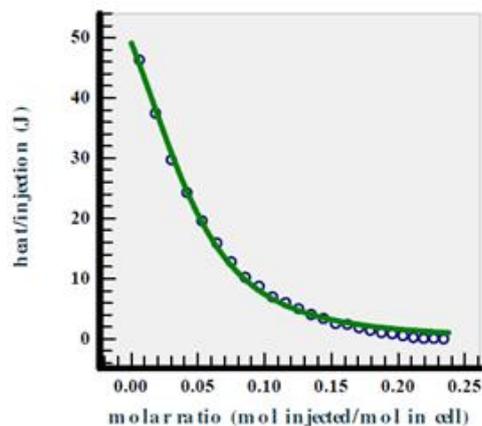


Thermodynamics Parameters

k_1	$1.74 \cdot 10^3 \pm$	$8.7 \cdot 10^1$
ΔH_1	-3.86 kJ/mol	$\pm 69 \text{ J/mol}$
ΔG_1	-18.492 kJ/mol	
ΔS_1	$49.084 \text{ J/(K} \cdot \text{mol)}$	

Statistics

Degrees of freedom	23
χ^2	$1.26 \cdot 10^{-9}$
Reduced χ^2	$5.49 \cdot 10^{-11}$
Standard error of point	$7.41 \cdot 10^{-6}$

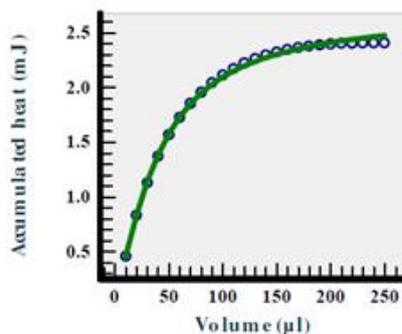


Input Data

GH8_NaDCh4

Volume in vessel	800 μ l
Number of datapoints	25
Concentration of [M] in vessel	908.505 μ M
Concentration of [L] in syringe	20.821 mM

No	Volume (μ l)	Q_{exp} (μ J)	Q_{calc} (μ J)	Residual (μ J)
1	10.0	461.76	453.82	7.94
2	10.0	373.69	379.07	-5.37
3	10.0	296.73	307.38	-10.65
4	10.0	242.27	244.46	-2.19
5	10.0	195.57	192.91	2.66
6	10.0	158.77	152.50	6.27
7	10.0	127.60	121.55	6.06
8	10.0	101.93	98.00	3.94
9	10.0	87.28	80.03	7.25
10	10.0	69.35	66.21	3.14
11	10.0	59.95	55.46	4.50
12	10.0	50.06	46.99	3.07
13	10.0	40.42	40.23	0.19
14	10.0	33.81	34.78	-0.97
15	10.0	25.47	30.32	-4.86
16	10.0	23.92	26.65	-2.73
17	10.0	18.57	23.59	-5.02
18	10.0	14.00	21.01	-7.01
19	10.0	10.34	18.83	-8.49
20	10.0	8.49	16.96	-8.47
21	10.0	5.39	15.35	-9.96
22	10.0	2.35	13.96	-11.61
23	10.0	0.77	12.75	-11.98
24	10.0	0.72	11.68	-10.96
25	10.0	-0.00	10.74	-10.74



Ligand Binding Report

Model

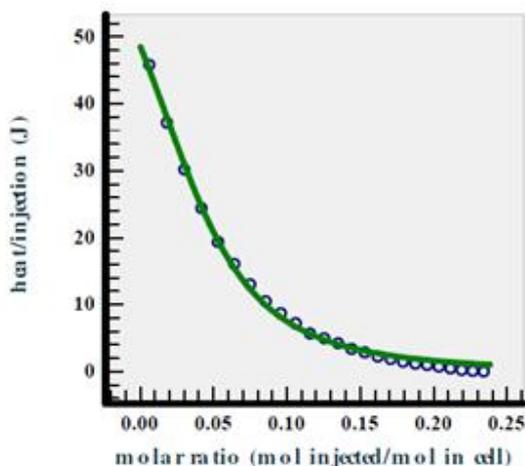


Thermodynamics Parameters

k_1	$1.79 \cdot 10^3 \pm$	$8.3 \cdot 10^1$
ΔH_1	-3.82kJ/mol	$\pm 62 \text{J/mol}$
ΔG_1	-18.565kJ/mol	
ΔS_1	$49.449 \text{J/(K} \cdot \text{mol)}$	

Statistics

Degrees of freedom	23
χ^2	$1.04 \cdot 10^{-9}$
Reduced χ^2	$4.51 \cdot 10^{-11}$
Standard error of point	$6.72 \cdot 10^{-6}$

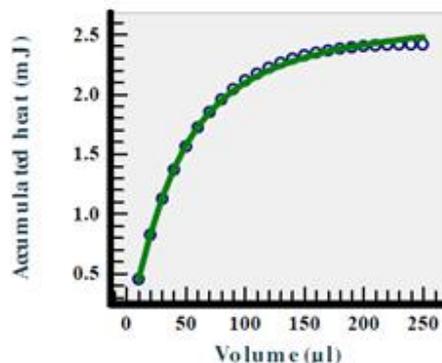


Input Data

GH8_NaDCh5

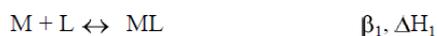
Volume in vessel	800 μl
Number of datapoints	25
Concentration of [M] in vessel	918 μM
Concentration of [L] in syringe	20.441 mM

No	Volume (μl)	Q_{exp} (μJ)	Q_{calc} (μJ)	Residual (μJ)
1	10.0	457.11	449.32	7.78
2	10.0	370.85	377.46	-6.61
3	10.0	301.02	307.70	-6.69
4	10.0	243.38	245.75	-2.37
5	10.0	192.90	194.47	-1.57
6	10.0	160.18	153.98	6.20
7	10.0	129.70	122.80	6.91
8	10.0	104.51	99.00	5.51
9	10.0	86.60	80.82	5.78
10	10.0	71.68	66.82	4.86
11	10.0	56.62	55.93	0.69
12	10.0	49.42	47.35	2.07
13	10.0	41.97	40.51	1.46
14	10.0	33.54	35.00	-1.45
15	10.0	28.37	30.50	-2.12
16	10.0	22.25	26.78	-4.53
17	10.0	18.63	23.69	-5.06
18	10.0	14.61	21.09	-6.48
19	10.0	11.58	18.89	-7.31
20	10.0	9.62	17.01	-7.39
21	10.0	7.25	15.39	-8.14
22	10.0	4.68	13.99	-9.31
23	10.0	2.28	12.77	-10.49
24	10.0	0.83	11.70	-10.86
25	10.0	0.00	10.75	-10.75



Ligand Binding Report

Model

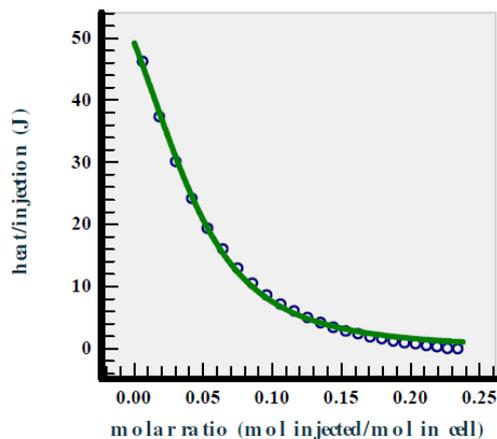


Thermodynamics Parameters

k_1	$1.66 \cdot 10^3 \pm$	$7.4 \cdot 10^1$
ΔH_1	-3.93kJ/mol	$\pm 63 \text{J/mol}$
ΔG_1	-18.384kJ/mol	
ΔS_1	$48.473 \text{J/(K} \cdot \text{mol)}$	

Statistics

Degrees of freedom	23
ξ^2	$1.01 \cdot 10^{-9}$
Reduced ξ^2	$4.41 \cdot 10^{-11}$
Standard error of point	$6.64 \cdot 10^{-6}$

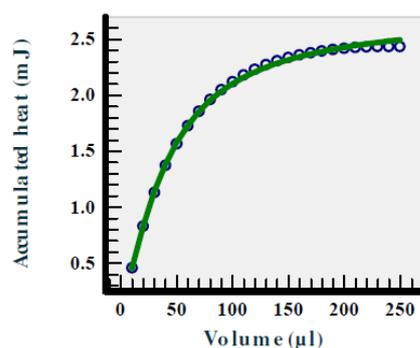


Input Data

GH8_NaDCh3

Volume in vessel	800 μl
Number of datapoints	25
Concentration of [M] in vessel	902.738 μM
Concentration of [L] in syringe	20.873 mM

No	Volume (μl)	Q_{exp} (μJ)	Q_{calc} (μJ)	Residual (μJ)
1	10.0	461.23	454.09	7.13
2	10.0	372.59	378.68	-6.10
3	10.0	300.64	307.13	-6.49
4	10.0	241.38	244.73	-3.35
5	10.0	193.53	193.73	-0.20
6	10.0	160.22	153.72	6.50
7	10.0	129.24	122.98	6.26
8	10.0	105.22	99.50	5.72
9	10.0	86.42	81.52	4.90
10	10.0	71.56	67.64	3.92
11	10.0	60.75	56.79	3.95
12	10.0	50.16	48.23	1.94
13	10.0	41.97	41.37	0.60
14	10.0	34.36	35.82	-1.47
15	10.0	28.35	31.28	-2.93
16	10.0	24.22	27.53	-3.31
17	10.0	19.02	24.39	-5.37
18	10.0	16.31	21.75	-5.44
19	10.0	12.45	19.51	-7.06
20	10.0	9.62	17.59	-7.97
21	10.0	8.02	15.93	-7.91
22	10.0	5.13	14.50	-9.37
23	10.0	3.24	13.24	-10.01
24	10.0	0.65	12.15	-11.50
25	10.0	0.03	11.18	-11.14



20. Literaturverzeichnis

- [1] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91–116.
- [2] C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [3] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *20*.
- [4] J.-M. Lehn, F. Montavon, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1566–1583.
- [5] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, S. B. Brown, C. B. Knobler, E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3645–3657.
- [6] “The Nobel Prize in Chemistry 1987,” *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014. Web. 17 March 2021. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/summary/>
- [7] F. Vögtle, *Cyclophan-Chemie*, Teubner Verlag, Leipzig, **1990**.
- [8] C. D. Gutsche, B. Dhawan, K. H. No, R. Muthukrishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3782–3792.
- [9] V. Böhmer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 713–745.
- [10] H. Mansikkamäki, M. Nissinen, C. A. Schalley, K. Rissanen, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 88–97.
- [11] J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H.-J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621–630.
- [12] G. Crini, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2020**, *97*, 19–28.
- [13] K. Freudenberg, F. Cramer, *Z. Für Naturforschung B* **1948**, *3*, 464–466.
- [14] H. Pringsheim, *Die Polysaccharide*, Springer-Verlag, Heidelberg, **1931**.
- [15] F. Cramer, *Angew. Chem.* **1952**, *64*, 437–447.
- [16] W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1787–1802.
- [17] A. Biwer, G. Antranikian, E. Heinzle, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *59*, 609–617.
- [18] M. E. Brewster, T. Loftsson, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 645–666.
- [19] V. J. Stella, R. A. Rajewski, *Pharm. Res.* **1997**, *14*, 556–567.
- [20] M. Davis, M. Brewster, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *3*, 1023–35.
- [21] T. Loftsson, M. E. Brewster, *J. Pharm. Sci.* **1996**, *85*, 1017–1025.
- [22] I. Javeri, K. Nellaiappan, C. McNemar, K. Yakovlevsky, A. Soukrati, P. Velisetty, B. Misra, *Pharm. Res.* **2018**, *35*.
- [23] S. E. Sadat-Ebrahimi, S. M. Haghayegh-Zavareh, S. Bahadorikhalili, A. Yahya-Meymandi, M. Mahdavi, M. Saeedi, *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 2324–2329.
- [24] D. D. Sternbach, D. M. Rossana, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5853–5854.
- [25] B. Voncina, V. Vivod, *Eco-Friendly Text. Dye. Finish.* **2013**.
- [26] J. M. López-Nicolás, P. Rodríguez-Bonilla, F. García-Carmona, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2014**, *54*, 251–276.
- [27] H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *J. Cosmet. Sci.* **2002**, *53*, 185–191.
- [28] K. J. Naidoo, J. Y.-J. Chen, J. L. M. Jansson, G. Widmalm, A. Maliniak, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 4236–4238.
- [29] K. Leko, M. Hanževački, Z. Brkljača, K. Pičuljan, R. Ribić, J. Požar, *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 5208–5219.
- [30] E. Junquera, D. Ruiz, E. Aicart, *J. Colloid Interface Sci.* **1999**, *216*, 154–160.
- [31] I. Suzuki, K. Obata, J. Anzai, H. Ikeda, A. Ueno, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 1705–1710.
- [32] R. Breslow, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1075–1077.

- [33] G. Schwarzenbach, *Anal. Chim. Acta* **1952**, *7*, 141–155.
- [34] C. Fasting, C. A. Schalley, M. Weber, O. Seitz, S. Hecht, B. Kokschi, J. Dervede, C. Graf, E.-W. Knapp, R. Haag, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10622–10650.
- [35] R. Breslow, N. Greenspoon, T. Guo, R. Zarzycki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8296–8297.
- [36] C. M. Pedersen, M. Bols, in *Org. Synth. Mol. Eng.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2013**, pp. 305–332.
- [37] A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1977–1996.
- [38] K. A. Martin, A. W. Czarnik, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6781–6782.
- [39] S. Chaudhuri, M. Verderame, T. L. Mako, Y. M. N. D. Y. Bandara, A. I. Fernando, M. Levine, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1964–1974.
- [40] A. Ueno, R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3451–3454.
- [41] D. Rong, V. T. D'Souza, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4275–4278.
- [42] F. Venema, H. F. M. Nelissen, P. Berthault, N. Birlirakis, A. E. Rowan, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, *Chem. – Eur. J.* **1998**, *4*, 2237–2250.
- [43] S. Ward, O. Calderon, P. Zhang, M. Sobchuk, S. N. Keller, V. E. Williams, C.-C. Ling, *J. Mater. Chem. C* **2014**, *2*, 4928–4936.
- [44] M. Řezanka, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5322–5334.
- [45] A. P. Croft, R. A. Bartsch, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1417–1474.
- [46] S. Ito, C. Kogame, M. Akashi, T. Kida, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5243–5245.
- [47] A. Harada, M. Furue, S. Nozakura, *Polym. J.* **1980**, *12*, 29–33.
- [48] F. Venema, C. M. Baselier, E. van Dienst, B. H. M. Ruël, M. C. Feiters, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, R. J. M. Nolte, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1773–1776.
- [49] B. Brady, R. Darcy, J. F. O'sullivan, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **1999**, *33*, 39–46.
- [50] C. Kogame-Asahara, S. Ito, H. Iguchi, A. Kazama, H. Shigemitsu, T. Kida, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1353–1356.
- [51] A. M. O'Mahony, J. Ogier, S. Desgranges, J. F. Cryan, R. Darcy, C. M. O'Driscoll, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4954.
- [52] Y. Jin, C. Yu, R. J. Denman, W. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6634–6654.
- [53] G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787.
- [54] J. Kim, K. Baek, D. Shetty, N. Selvapalam, G. Yun, N. H. Kim, Y. H. Ko, K. M. Park, I. Hwang, K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2693–2697.
- J. Kim, K. Baek, D. Shetty, N. Selvapalam, G. Yun, N. H. Kim, Y. H. Ko, K. M. Park, I. Hwang, K. Kim, *Angew. Chem.* **2015**, *9*, 2731–2735.
- [55] R. Nishiyabu, Y. Kubo, T. D. James, J. S. Fossey, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1124–1150.
- [56] M. E. Belowich, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2003–2024.
- [57] C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 1652–1671.
- [58] C. P. Kaushik, J. Sangwan, *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.* **2020**, *151*, 807–819.
- [59] L. Gjonaj, G. Roelfes, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6059–6065.
- [60] R. Wombacher, A. Jäschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8594–8595.
- [61] X. Xing, Y. Zhao, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3885–3888.
- [62] X.-L. Liu, X.-J. Du, C.-G. Dai, Q.-H. Song, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9481–9489.
- [63] F. Saadati, K. Yousefi, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2818–2825.
- [64] L. R. Odell, N. Chau, A. Mariana, M. E. Graham, P. J. Robinson, A. McCluskey, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1182–1188.
- [65] Y.-S. Zeng, R.-C. Gao, T.-W. Wu, C. Cho, K.-T. Tan, *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27*, 1872–1879.

- [66] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565–598.
R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *13*, 604–637.
- [67] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711.
- [68] B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Science* **2013**, *340*, 457–460.
- [69] R. Chakrabarty, P. S. Mukherjee, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810–6918.
- [70] P. J. Stang, D. H. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4981–4982.
- [71] M. Fujita, D. Oguro, M. Miyazawa, H. Oka, K. Yamaguchi, K. Ogura, *Nature* **1995**, *378*, 469–471.
- [72] C. Necardo, A. I. Alfano, E. Del Grosso, S. Pelliccia, U. Galli, E. Novellino, F. Meneghetti, M. Giustiniano, G. C. Tron, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 16299–16307.
- [73] F. Sebest, L. Casarrubios, H. S. Rzepa, A. J. P. White, S. Díez-González, *Green Chem.* **2018**, *20*, 4023–4035.
- [74] C. S. Hartley, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11682–11683.
- [75] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075.
- [76] E. Fischer, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 3479–3483.
- [77] N. A. Campbell, *Biologie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1997**.
- [78] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1958**, *44*, 98–104.
- [79] G. S. Adair, J. With the collaboration of A. V. Bock and H. Field, *J. Biol. Chem.* **1925**, *63*, 529–545.
- [80] J. Monod, J. Wyman, J.-P. Changeux, *J. Mol. Biol.* **1965**, *12*, 88–118.
- [81] J. Rebek, J. E. Trend, R. V. Wattlely, S. Chakravorti, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4333–4337.
- [82] S. Zahn, W. Reckien, B. Kirchner, H. Staats, J. Matthey, A. Lützen, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 2572–2580.
- [83] M. Inouye, T. Konishi, K. Isagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8091–8095.
- [84] A. Lützen, O. Haß, T. Bruhn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1807–1811.
- [85] H. Staats, F. Eggers, O. Haß, F. Fahrenkrug, J. Matthey, U. Lüning, A. Lützen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4777–4792.
- [86] B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1676–1681.
- [87] M.-F. Fan, H.-M. Wang, L.-J. Nan, A.-J. Wang, X. Luo, P.-X. Yuan, J.-J. Feng, *Anal. Chim. Acta* **2020**, *1097*, 78–84.
- [88] D. J. Cram, *Science* **1983**, *219*, 1177–1183.
- [89] M. Řezanka, *Environ. Chem. Lett.* **2019**, *17*, 49–63.
- [90] G. Crini, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10940–10975.
- [91] A. Ruebner, J. G. Moser, D. Kirsch, B. Spengler, S. Andrees, S. Roehrs, *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1996**, *25*, 35–38.
- [92] C. Kremer, G. Schnakenburg, A. Lützen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 814–824.
- [93] C. Kremer, A. Lützen, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 8852–8855.
- [94] H. Miyabe, Y. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785–795.
- [95] S. B. Carneiro, F. Í. Costa Duarte, L. Heimfarth, J. de S. Siqueira Quintans, L. J. Quintans-Júnior, V. F. da Veiga Júnior, Á. A. Neves de Lima, *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*.
- [96] Z. Trávníček, V. Machala, L. Szűčová, M. Maloň, J. Marek, *Transit. Met. Chem.* **2004**, *29*, 352–357.

- [97] M. Zembayashi, K. Tamao, J. Yoshida, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4089–4091.
- [98] A. Jutand, A. Mosleh, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 261–274.
- [99] I. Colon, D. R. Kelsey, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2627–2637.
- [100] A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683–684.
- [101] “The Nobel Prize in Chemistry 2010,” *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014. Web. 17 March 2021. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/press-release/>.
- [102] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Heidelberg, **1996**.
- [103] C. Janiak, S. Deblon, H.-P. Wu, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3341–3352.
- [104] C. Kremer, Dissertation, **2014**, Bonn.
- [105] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2006**.
- [106] P. Fügedi, *Carbohydr. Res.* **1989**, *192*, 366–369.
- [107] X. Huang, D. Chen, N. Wu, A. Zhang, Z. Jia, X. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4130–4133.
- [108] V. Harabagiu, B. C. Simionescu, M. Pinteala, C. Merrienne, J. Mahuteau, P. Guégan, H. Cheradame, *Carbohydr. Polym.* **2004**, *56*, 301–311.
- [109] A. A. Joseph, V. M. Dhurandhare, C.-W. Chang, V. P. Verma, G. P. Mishra, C.-C. Ku, C.-C. Lin, C.-C. Wang, *Chem. Commun.* **2014**, *51*, 104–106.
- [110] A. R. Vaino, W. A. Szarek, *Chem. Commun.* **1996**, 2351–2352.
- [111] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.
- [112] H. Shi, J. Xu, W. Wang, M. Jia, Y. Zhou, L. Sun, *Carbohydr. Res.* **2020**, *496*, 108131.
- [113] M. Schmittel, U. Lüning, M. Meder, A. Ganz, C. Michel, M. Herderich, *Heterocycl. Commun.* **1997**, *3*, 493–498.
- [114] V. T. Annibale, R. Batcup, T. Bai, S. J. Hughes, D. Song, *Organometallics* **2013**, *32*, 6511–6521.
- [115] H. C. Guo, R. H. Zheng, H. J. Jiang, *Org. Prep. Proced. Int.* **2012**, *44*, 392–396.
- [116] G. Jones, S. P. Stanforth, in *Org. React.*, American Cancer Society, **2004**, pp. 355–686.
- [117] M. Weimar, G. Dürner, J. W. Bats, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2718–2721.
- [118] C. F. Chignell, P. Bilskj, K. J. Reszka, A. G. Motten, R. H. Sik, T. A. Dahl, *Photochem. Photobiol.* **1994**, *59*, 295–302.
- [119] “Effects of curcumin on plasma and liver superoxide dismutase activity and lipid peroxide content on hyperlipidemic rats - Abstract - Europe PMC,” can be found under <https://europepmc.org/article/cba/307741>, **1997**.
- [120] T. Masuda, K. Hidaka, A. Shinohara, T. Maekawa, Y. Takeda, H. Yamaguchi, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 71–77.
- [121] B. Tang, L. Ma, H. Wang, G. Zhang, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 1355–1361.
- [122] É. Fenyvesi, I. Puskás, L. Szente, *Environ. Chem. Lett.* **2019**, *17*, 375–391.
- [123] L. Szente, É. Fenyvesi, *Struct. Chem.* **2017**, *28*, 479–492.
- [124] U. K., F. T., H. F., O. M., Y. M., *Int. J. Pharm.* **1982**, *10*, 1–15.
- [125] G. S. Jadhav, P. R. Vavia, *Int. J. Pharm.* **2008**, *352*, 5–16.
- [126] D. Festi, M. Montagnani, F. Azzaroli, F. Lodato, G. Mazzella, A. Roda, A. R. Di Biase, E. Roda, P. Simoni, A. Colecchia, *Curr. Clin. Pharmacol.* **2007**, *2*, 155–177.
- [127] J. M. Casas-Solvas, I. Quesada-Soriano, D. Carreño-Gázquez, J. J. Giménez-Martínez, L. García-Fuentes, A. Vargas-Berenguel, *Langmuir* **2011**, *27*, 9729–9737.
- [128] M. C. Martos-Maldonado, I. Quesada-Soriano, J. M. Casas-Solvas, L. García-Fuentes, A. Vargas-Berenguel, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2560–2571.
- [129] S. F. Lincoln, J. H. Coates, *Journal of Inclusion Phenomena.* **1987**, *5*, 709–716.

- [130] Y. Liu, Y. Chen, S.-X. Liu, X.-D. Guan, T. Wada, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1657–1660.
- [131] Y.-H. Zhang, Y.-M. Zhang, Y. Chen, Y. Yang, Y. Liu, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 355–360.
- [132] P. Job, *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113–209.
- [133] H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703–2707.
- [134] M. M. Pierce, C. S. Raman, B. T. Nall, *Methods* **1999**, *19*, 213–221.
- [135] R. O'Brien, J. E. Ladbury, B. Z. Chowdry, *Isothermal Titration Calorimetry of Biomolecules*, Oxford University Press., Oxford, **2000**.
- [136] Z. Zuo, X. Liu, X. Qian, T. Zeng, N. Sang, H. Liu, Y. Zhou, L. Tao, X. Zhou, N. Su, Y. Yu, Q. Chen, Y. Luo, Y. Zhao, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 7633–7652.
- [137] S. Stößlein, *Masterarbeit*, **2014**, Bonn.
- [138] J. M. Casas-Solvas, E. Ortiz-Salmerón, I. Fernández, L. García-Fuentes, F. Santoyo-González, A. Vargas-Berenguel, *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 8146–8162.
- [139] P. Fabbrizzi, B. Cecconi, S. Cicchi, *Synlett* **2011**, *2011*, 223–226.
- [140] A. Lützen, M. Hapke, H. Staats, J. Bunzen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3948–3957.
- [141] D. Zych, A. Slodek, *J. Mol. Struct.* **2020**, *1204*, 127488.
- [142] X. Liao, B. Wang, Q. Zhang, *J. Mater. Chem. A* **2018**, *6*, 21193–21206.
- [143] E. E. Leonhardt, M. A. B. Meador, K. L. Wooley, *Chem. Mater.* **2018**, *30*, 6226–6230.