

**Supramolekulare Selbstassemblierungs-
und Erkennungsphänomene von
Resorcin[4]arenen**

Dissertation

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

der Fakultät für Chemie

der Universität Bielefeld

vorgelegt von

Björn Schnatwinkel

Bielefeld 2008

Gedruckt auf alterungsbeständigem Papier °° ISO 9706

Meiner Mutter



„Ich bin immer noch verwirrt, aber auf einem höheren Niveau.“

(Enrico Fermi)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2004 bis September 2008 unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Jochen Mattay

an der Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld und dem ICORP Entropy Control Center in Osaka, Japan durchgeführt.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jochen Mattay, der mir diese interessante und vielschichtige Themenstellung zur vorliegenden Dissertation überließ und mich dabei auf vielfältige Weise förderte.

Herrn Prof. Dr. Yoshihisa Inoue möchte ich für die herzliche Aufnahme und exzellente Betreuung während meines Forschungsaufenthaltes in Osaka danken.

Frau Prof. Dr. Adelheid Godt danke ich für die Übernahme des Koreferates und für die guten Diskussionen und Anregungen während der gesamten Promotion.

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die durch ihre Hilfe und ihre Geduld zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Den ehemaligen und derzeitigen Arbeitskollegen der OC I danke ich für die stete Hilfe und die zahlreichen Diskussionen zu allen chemischen und nicht-chemischen Fragestellungen, für die vielen gemeinsamen Freizeitaktivitäten in und außerhalb der Universität, für die gemeinsamen, unvergesslichen Tagungsreisen und für das einzigartige, geniale Arbeitsklima in der Gruppe. Schön das aus vielen kollegialen Kontakten Freundschaften geworden sind!!! Danke!!!

Thomas Geisler, danke ich für die vielen Synthesen und Hilfestellungen im Laboralltag und natürlich für die sensationellen Abende in der Vorweihnachtszeit sowohl auf dem Braker Weihnachtsmarkt als auch in der Universität.

Dieter Barth, danke ich für die vielen netten „Pläusche“ und die stete Hilfsbereitschaft in allen technischen Fragen.

Sven Giller, danke ich für die gute Zusammenarbeit und die vielen Gespräche über sämtliche Themen des Alltags.

Prof. Dr. Dietmar Kuck, danke ich für sein Engagement innerhalb des universitären Lebens, die vielen Diskussionen über letztendlich alle Themen rund um die Chemie und das Zustandekommen des Kontaktes zu Paris Georghiou.

Prof. Dr. Paris E. Georghiou, danke ich für seine herzliche Gastfreundschaft während meines Aufenthaltes in Neu Fundland.

Arja Gaestel, danke ich für die stete Hilfsbereitschaft bei der Bewältigung des Bürokratismus in und ausserhalb der Universität.

Meinen Blockpraktikanten, Henrik Berke, Jan Kahlert, Adam Sobaczynski, Peter Schröder, Torben Hoomann, Anja Nieland und Yvonne Kaiser danke ich für die fruchtbare Zusammenarbeit und die gute Stimmung im Labor während ihrer Forschungsarbeit.

Dem Chemikalienlager, insbesondere Frau Heike Kosellek und Frau Stefanie Boese, danke ich für die Versorgung mit Chemikalien und Laborgeräten und für einige schöne Weihnachtsfeiern.

Der NMR-Abteilung, insbesondere Peter Mester, danke ich für unzählige gemessene NMR-Spektren. Desweiteren möchte ich Dr. Andreas Mix für die exzellente Kooperation im Rahmen der Diffusionsmessungen danken.

Der MS-Abteilung danke ich für die Messung der vielen Massenspektren. Dabei gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Matthias Letzel für die vielen hilfreichen Diskussionen und die Massenfeinbestimmungen.

Beate Neumann und Dr. Hans-Georg Stammler möchte ich für die Anfertigung der Röntgenstrukturen danken.

Dr. Ulrich Neuert danke ich für die Hilfe bei akuten Soft und Hardware-Problemen.

Karla Schneider und Karin Lacey danke ich für die Unterstützung bei sämtlichen, bürokratischen Unannehmlichkeiten.

Den Arbeitskreisen von Prof. Dr. Ullrich Heinzmann, Prof. Dr. Dario Anselmetti, Prof. Dr. Klaus Huber und Prof. Dr. Dirk Volkmer möchte ich für zahlreiche, spannende Diskussionen und die fruchtbare Kooperation danken.

Nicht zuletzt gilt mein inniger Dank den wohl wichtigsten Menschen in meinem Leben!!!

Meiner Freundin Kim-Kristin, danke ich für die Geduld, den Rückhalt und die Liebe gerade in der Zeit der Erstellung dieser Arbeit.

Meiner Mutter Karin, meinem Bruder Carsten und meinem viel zu früh verstorbenem Vater Hubert danke ich für die Liebe und den Rückhalt in allen Lagen des Lebens. Diese Arbeit wäre ohne euch gar nicht entstanden!!!

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	9
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	11
1 EINLEITUNG	13
2 DIE CHEMIE DER RESORCIN[4]ARENE	15
2.1 Historische Entwicklung	15
2.2 Nomenklatur	16
2.3 Räumliche Gestalt	17
2.3.1 Die Konfiguration von Resorcin[4]arenen	17
2.3.2 Die Konformation von Resorcin[4]arenen	18
2.4 Synthese und Funktionalisierung	20
2.4.1 Synthese von Resorcin[4]arenen	20
2.4.2 Funktionalisierung von Resorcin[4]arenen	23
3 DIE SUPRAMOLEKULARE CHEMIE VON RESORCIN[4]ARENEN ...	28
3.1 Die Natur von Supramolekularen Wechselwirkungen	28
3.1.1 Elektrostatische Wechselwirkungen	28
3.1.2 Wasserstoffbrückenbindungen	29
3.1.3 Kationen- π Wechselwirkungen	30
3.1.4 Van der Waals Kräfte	31
3.1.5 Hydrophobe Wechselwirkungen	32

3.2	Molekulare Erkennungsphänomene von Resorcin[4]arenen	33
3.2.1	Komplexierung quartärer Ammoniumionen mit Resorcin[4]arenen	36
3.2.2	Komplexierung bioorganischer, quartärer Ammoniumkationen	44
3.3	Supramolekulare Selbstassemblierung von Resorcin[4]arenen	49
3.3.1	Supramolekulare Container auf Resorcin[4]arenbasis.....	51
3.3.2	Supramolekulare Container auf Cavitandenbasis	63
4	SUMMARY	75
5	PUBLIKATIONEN	82

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

a	axial
Å	Ångström
Ala	Alanin
Ar	Aromat, Arylrest
Bpy	Bipyridin
CD	circular dichroism
CSI	cold spray ionisation
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	desoxyribonucleic acid
DSC	differential scanning calorimetry
e	äquatorial
ESI	electrospray ionization
Et	Ethyl
Fc γ R	Fc-Gamma Rezeptor
IgG	Immunoglobulin G
ITC	Isothermale Titrationskalorimetrie
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
konz. HCl	konzentrierte Salzsäure (33%)
MALDI-ToF	matrix assisted laser desorption by ionisation - time of flight
Me	Methyl

MMFF94	Merck Molecular Force Field 94
MS	Massenspektrometrie
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	nuclear magnetic resonance
PES	Photo-Elektronen-Spektroskopie
PGSE	pulsed gradient spin echo
R	Rest
r	Radius
Rf	Radiofrequenz-Puls
TBA	Tetrabutylammonium
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
TEA	Tetraethylammonium
THF	Tetrahydrofuran
TMA	Tetramethylammonium
UHV	Ultrahochvakuum
VPO	vapor pressure osmosis
XPS	X-ray photoelectron spectroscopy

1 EINLEITUNG

Die Supramolekulare Chemie ist ein Teilgebiet der Chemie, das sich mit der Assoziation von Molekülen zu übergeordneten (Supra-)Strukturen beschäftigt. Sie wird auch häufig als Wirt-Gast-Chemie (englisch: *Host-Guest-Chemistry*) bezeichnet. Prägend für dieses Gebiet waren Erkenntnisse über Aggregate aus Enzymen und ihren Substraten. Zur Erforschung von Supramolekülen werden interdisziplinär Methoden aus allen Bereichen der Chemie und Physik eingesetzt. Für ihre Beiträge dazu wurden DONALD J. CRAM,¹ JEAN-MARIE LEHN² und CHARLES J. PEDERSEN³ 1987 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt.

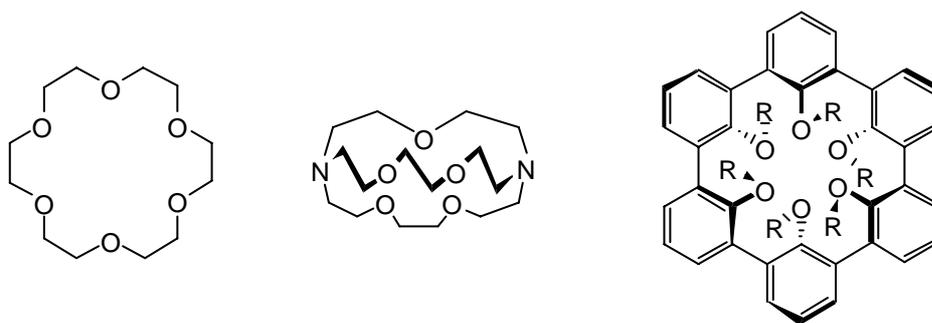


Abbildung 1: Supramolekulare Wirtssysteme der Nobelpreisträger PEDERSEN (Kronenether), LEHN (Kryptanden) und CRAM (Calixarene).

CRAM erklärte Wirt-Gast-Komplexe folgendermaßen: „Diese Komplexe bestehen aus zwei oder mehr Molekülen oder Ionen, deren einzigartige Strukturen durch andere Kräfte als den kovalenten Bindungen zusammengehalten werden... Diese nicht-kovalenten Kräfte schließen Wasserstoffbrücken, Ion-Paar-Bildung, Säure-Base-Wechselwirkungen, Metall-Ligand-Wechselwirkungen, Van-der-Waals-Anziehung und hydrophobe Wechselwirkungen ein“. Zu den meistuntersuchten Verbindungsklassen in der Supramolekularen Chemie gehören die Kronenether, die Kryptanden und Kryptate, ebenso die Calixarene. Die

¹ D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1988**, 27, 1009-1020.

² J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1988**, 27, 89-112.

³ C. J. Pedersen, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1988**, 27, 1021-1027.

Untersuchung dieser Assoziate verfolgt mehrere Ziele: Sie versucht zum Einen tiefere Einsichten in die Natur von Enzym-Substrat-Komplexen zu vermitteln als auch den Zugang zu verbesserten Katalysatoren und analytischen Methoden zu ermöglichen. Des Weiteren strebt die Supramolekulare Chemie danach, neue Materialien mit möglichst maßgeschneiderten Eigenschaften zu synthetisieren. Eines der wichtigsten Werkzeuge der Supramolekularen Chemie ist hierbei die spontane Selbstassemblierung und Selbstorganisation. In diesem Zusammenhang bieten die in Abbildung 2 dargestellten Resorcin[4]arene, Mitglieder der Calixarenfamilie, überaus gute Möglichkeiten zur Untersuchung der aufgeführten Phänomene, wie im weiteren Verlauf dieser Arbeit gezeigt wird.

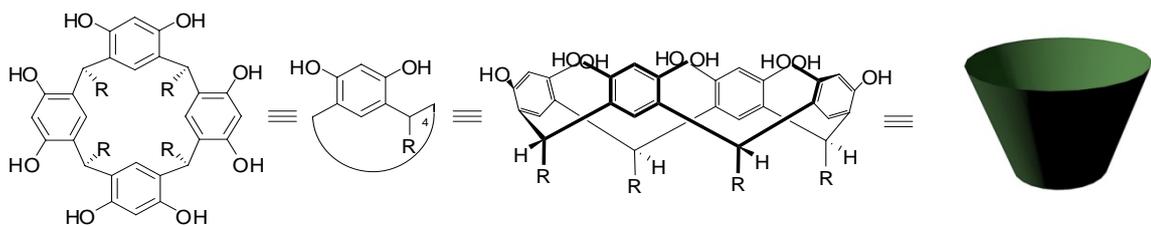


Abbildung 2: Darstellungsformen von Resorcin[4]arenen.

2 DIE CHEMIE DER RESORCIN[4]ARENE

2.1 Historische Entwicklung

1872 berichtete BAEYER⁴ in seiner Studie über die Synthese von phenolischen Farbstoffen, dass bei der Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure zu einer Mischung bestehend aus Benzaldehyd und Resorcin ein intensiv rotes Produkt gebildet wird. Einige Jahre später entdeckte MICHAEL⁵ die genaue Zusammensetzung dieses schwerlöslichen, hochschmelzenden und kristallinen Produktes. Mit dem Wissen, dass der Mechanismus der Reaktion einer Kondensation entsprach, postulierte er, dass der Stoff sich aus gleichen Anteilen von Benzaldehyd und Resorcin zusammensetzt. Deshalb formulierte er aufgrund von Elementaranalysen die Zusammensetzung $(C_{13}H_{10}O_2)_n$ und die aus

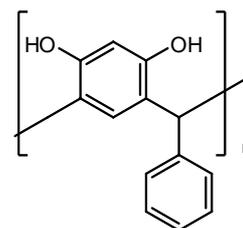


Abbildung 3:
Postulierte
Molekülstruktur nach
MICHAEL.⁵

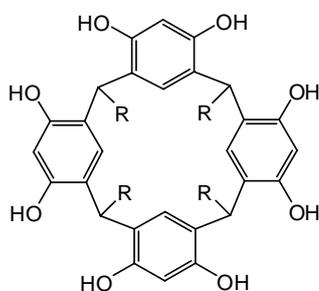


Abbildung 4:
Molekülstruktur nach
NIEDERL und VOGEL.⁶

ersichtliche, lineare Molekülstruktur, die sich in den späteren Jahren als falsch erwies. 1940 untersuchten NIEDERL und VOGEL⁶ Kondensationsprodukte des Resorcins mit aliphatischen Aldehyden als Reaktionspartnern. Ausgehend von Untersuchungen des Molekulargewichts der Produkte schlossen sie auf ein Verhältnis zwischen dem jeweiligen Aldehyd und Resorcin von 4:4 im Produkt und schlugen darauf basierend eine makrocyclische, tetramere Molekülstruktur für die neue Verbindungsklasse vor. Letztendlich konnte erst 1968 dieser Strukturvorschlag

⁴ A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 22-25.

⁵ A. Michael, *Am. Chem. J.* **1883**, 5, 338.

⁶ J. B. Niederl, H. J. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 2512-2514.

von ERDTMANN⁷ durch Röntgenkristallstrukturanalyse verifiziert werden. Diese Verbindungsklasse ist heute unter dem Namen der Resorc[4]arene oder Resorcin[4]arene bekannt.

2.2 Nomenklatur

Die Resorcin[4]arene gehören formal zur Substanzklasse der 1_n-Metacyclophane, die das Grundgerüst der Calixarene bilden. GUTSCHE führte diesbezüglich eine Nomenklatur ein, die heute allgemein anerkannt wird.⁸ Die systematische IUPAC-Nomenklatur wird sowohl in Fachkreisen als auch in der chemischen Literatur aus praktischen Gründen gemieden. Ein einfacher Vergleich soll den Nachteil der IUPAC-Nomenklatur demonstrieren.

Nomenklatur nach GUTSCHE:

2,8,14,20-Tetramethylresorcin[4]aren.

IUPAC-Nomenklatur:

2,8,14,20-Tetramethylpentacyclo-[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-Octacosa-

1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodeca-4,6,10,12,16,18,22,24-octol

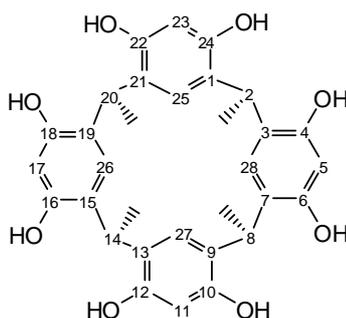


Abbildung 3: Nummerierung des Tetramethylresorcin[4]arens nach GUTSCHE.

Als Phenolcalix[4]arene werden die Phenol enthaltenden Makrozyklen bezeichnet. Die Benennung der nicht Phenol enthaltenden Calixarene wird systematisch modifiziert, indem sie nach den auftretenden Aromaten benannt

⁷ H. Erdtman, S. Högberg, S. Abrahamsson, B. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 1679-1682.

⁸ C.D. Gutsche, *Calixarenes*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, England, **1989**.

werden. So werden beispielsweise die Resorcin enthaltenden Makrozyklen als Calixresorcin[4]arene, Calixresorc[4]arene oder einfach als Resorcin[4]arene bezeichnet. In Analogie dazu sind Calix[4]pyrrole, Calix[4]pyrane oder Calix[4]pyridine bzw. Pyridin[4]arene sowie eine Reihe anderer zyklischer Verbindungen der Familie der Calixarene angegliedert. Dabei wird die jeweilige Ringgröße, bezogen auf die miteinander verknüpften aromatischen Einheiten, in eckigen Klammern dargestellt.

2.3 Räumliche Gestalt

2.3.1 Die Konfiguration von Resorcin[4]arenen

Die Nachteile der IUPAC-Nomenklatur basieren auf der fehlenden Berücksichtigung der dreidimensionalen Gestalt der Moleküle. Die Angabe jeder einzelnen Atomverknüpfung hätte eine weitere Namensverlängerung zur Folge. Aus diesem Grunde wurden die Abkürzungen *rccc*, *rctt*, *rtct* und *rcct* eingeführt. Sie beschreiben die relative Anordnung dreier Reste R an den Methinbrücken (Kohlenstoffatome -2,-8,-14, und -20 in Abbildung 3), bezogen auf einen beliebig ausgewählten vierten in der Reihenfolge der Bindung an den Resorcin[4]arenzyklus. Hierbei wird davon ausgegangen, dass die Aldehydreste generell axial angeordnet sind, so dass, bezogen auf die Bindungsebene des Calixarens, eine Unterscheidung „auf der gleichen Seite“ oder *cis* und „auf der gegenüberliegenden Seite“ oder *trans* getroffen werden kann. Je nach Wahl des Bezugsrestes ergeben sich für eine bestimmte Konfiguration ein, zwei oder drei mögliche Benennungen. Hierbei wird jeweils die gewählt, welche die größtmögliche Zahl an *cis*-Nennungen am Anfang der Abkürzung platziert. In Abbildung 4 sind die vier möglichen Konfigurationen eines Resorcin[4]arens dargestellt. In der Regel entsteht das *rccc*-Isomer, das dem thermodynamisch stabilsten Produkt entspricht und zu einem gewissen Anteil das *rctt*-Isomer. Das *rcct*- und das *rtct*-Isomer spielen nur eine

untergeordnete Rolle, da sie als Verunreinigungen der beiden Hauptisomere lediglich im Spurenmaßstab entstehen.

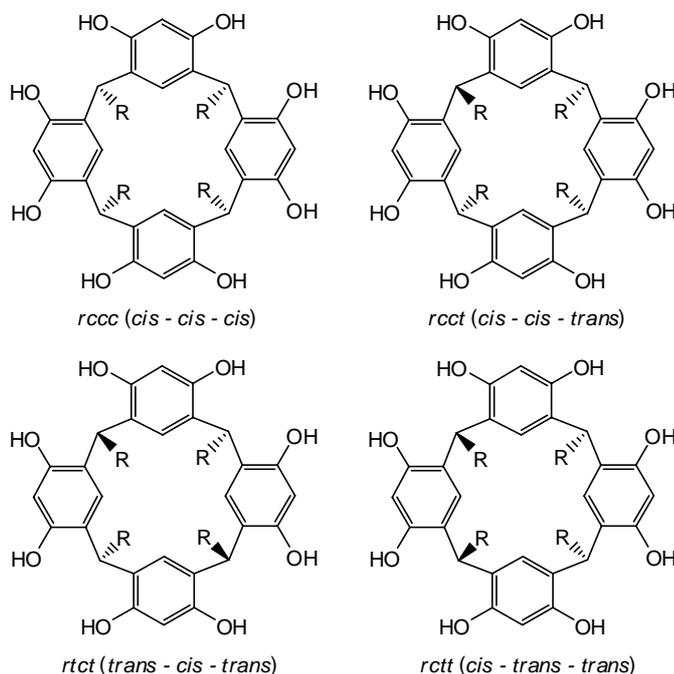


Abbildung 4: Die vier möglichen Konfigurationen eines Tetra-R-calix[4]arens.

2.3.2 Die Konformation von Resorcin[4]arenen

Aufgrund der fast freien Drehbarkeit um die σ -Bindung an der Methinbrücke, besteht für Calix[n]arene die Möglichkeit, verschiedene Konformationen einzunehmen. Um eine Angabe über die Konformationseigenschaften zu machen, hat GUTSCHE die heute allgemein akzeptierten Begriffe *crown*, *boat*, *chair*, *saddle* und *diamond* für Resorcin[4]arene eingeführt (vgl. Abbildung 5). Für Ringgrößen $n > 4$ werden diese Namenszusätze in der Regel nicht genutzt, da eine weitaus größere Anzahl verschiedener Konformere möglich ist und häufig verschiedene Konformere nebeneinander vorliegen.

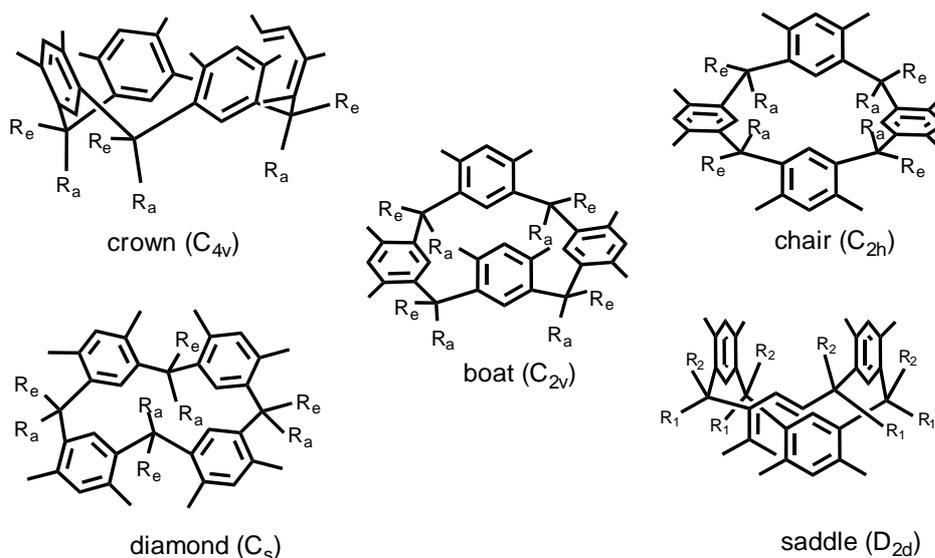


Abbildung 5: Darstellung der möglichen Konformationen der Resorcin[4]arene.

Für *rccc*-Isomere können die *crown*- und die *boat*-Konformation auftreten, wobei die beiden Anordnungen am häufigsten vertreten sind. Sie liegen in Lösung miteinander im Gleichgewicht vor, wobei eine Lösungsmittelabhängigkeit des Gleichgewichts diskutiert wird.⁹ Aufgrund von intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen mit den Lösungsmittelmolekülen, wird die *crown*-Konformation oft verzerrt und in die *boat*-Konformation umgewandelt. Diese tritt in zwei entarteten Zuständen auf, die in der NMR-Zeitskala nicht voneinander unterschieden werden können. So wird eine C_{4v} -Symmetrie gemessen, also die der *crown*-Konformation entspricht. Mit Hilfe von Tieftemperaturexperimenten kann, durch die verringerte Mobilität, häufig die C_{2v} -Symmetrie der *boat*-Konformation beobachtet werden. Konformationen haben generell bei Resorcin[4]arenen einen großen Einfluss auf die physikalischen Eigenschaften wie Schmelzpunkt, Löslichkeit und Komplexierungseigenschaften sowie andere physikalische Eigenschaften.

⁹ C. Schiel, G. A. Hembury, V. V. Borovkov, M. Klaes, C. Agena, T. Wada, S. Grimme, Y. Inoue, J. Mattay, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 976-982.

2.4 Synthese und Funktionalisierung

2.4.1 Synthese von Resorcin[4]arenen

Die im Jahre 1980 von HÖGBERG beschriebene, säurekatalysierte Kondensationsreaktion zwischen Resorcin und einem aliphatischen bzw. einem aromatischen Aldehyd führt in einer einfachen Eintopfsynthese zu einem Resorcin[4]aren.¹⁰ Der Vorteil dieser Reaktion besteht darin, dass ohne großen experimentellen Aufwand hohe Ausbeuten erzielt werden können. Generell wird die Kondensation zwischen einem unsubstituierten Resorcin und dem jeweiligen Aldehyd in einem siedenden Gemisch aus Ethanol und konzentrierter Salzsäure durchgeführt. Die Reaktionszeit hängt dabei jedoch von den eingesetzten Edukten ab.

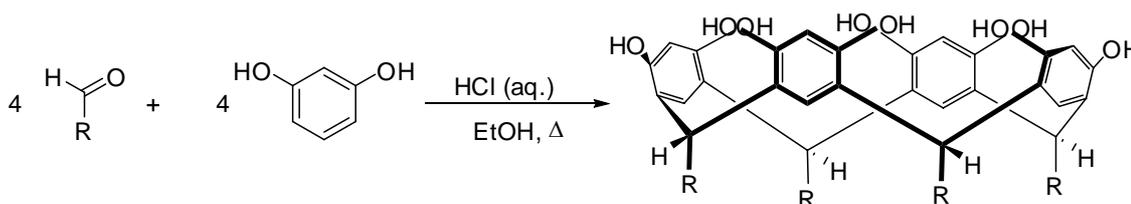


Abbildung 6: Allgemeine Synthese von Resorcin[4]arenen nach HÖGBERG.

In einigen Fällen können auch substituierte Resorcinderivate direkt umgesetzt werden. An dieser Stelle sei auf die Reaktion zwischen Formaldehyd und 2-Methylresorcinol verwiesen.¹¹ Resorcine, die an Position zwei mit stark elektronegativen Molekülen substituiert sind oder deren Hydroxylgruppen vollständig substituiert sind, führen mit der klassischen Zyklisierungs-Methode nach HÖGBERG nicht zu einem zyklischen Produkt. In Bezug auf den Einsatz der Aldehyde sind dem Experimentator kaum Grenzen gesetzt. Einzig sterisch gehinderte Aldehyde und Aldehyde, deren Funktionalität zu nah am Reaktionszentrum lokalisiert ist, stellen Hindernisse dar. Hier sei beispielsweise

¹⁰ A. G. S. Högberg, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4498- 4500.

¹¹ H. Konishi, Y. Iwasaki, O. Morikawa, T. Okano, J. Kiji, *Chem. Express* **1990**, *5*, 869-871.

auf die Umsetzung von Resorcin mit 2,4,6-Trimethyl-benzaldehyd¹² oder Glucose¹³ hingewiesen.

Das Hauptprodukt der Kondensationsreaktion ist das zyklische Tetramer, welches thermodynamisch bevorzugt ist. Ein wesentlicher Grund für diese Begünstigung liegt unter anderem in der möglichen Ausbildung von intramolekularen Wasserstoffbrücken zwischen den jeweiligen Resorcinuntereinheiten.¹⁴ Im Laufe der Jahre wurden die vielfältigsten Resorcin[4]arene synthetisiert, wobei einige wenige in Tabelle 1 aufgelistet werden.

Tabelle 1: Ausbeuten einiger Resorcin[4]arene.

Alkylreste der Aldehyde	Pos. 2 des Resorcins	Ausbeuten (%)	Literatur
CH ₃	H	73	6
CH ₃ (CH ₂) ₁₀	H	93	15
CH ₂ =CH(CH ₂) ₈	H	93	16
C ₆ H ₅	H	92	17
4-BrC ₆ H ₄	H	43	18
(C ₅ H ₅)*Fe*(C ₅ H ₄)	H	10	19
H	CH ₃	73	20
H	OH	53	12
CH ₃ (CH ₂) ₁₀	OH	78	21

¹² F. Weinelt, H.-J. Schneider, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5527-5535.

¹³ (a) L. M. Tunstad, J. A. Tucker, E. Dalcanale, J. Weiser, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1305-1312. (b) C. Agena, Diplomarbeit, Universität Kiel, **1997**.

¹⁴ D. J. Cram, S. Karbach, H.-E. Kim, B. C. Knobler, F. E. Maverick, L. J. Ericson, C. R. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2229-2237.

¹⁵ M. Hedidi, S. M. Hamdi, T. Mazari, B. Boutemour, C. Rabia, F. Chemat, M. Hamdi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5652-5655.

¹⁶ V. A. Azov, P. J. Skinner, Y. Yamakoshi, P. Seiler, V. Gramlich, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3648-3670.

¹⁷ A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, J. P. Henschke, E. R. Walker, *J. Chem. Soc. Per. Trans. 1*, **1999**, 873-878.

¹⁸ J. A. Tucker, E. Dalcanale, J. Weiser, J. A. Bryant, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1305-1312.

¹⁹ P. D. Beer, E. L. Tite, M. G. B. Drew, A. Ibbotson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, 2543-2550.

²⁰ C. Naumann, E. Roman, C. Peinador, T. Ren, B. O. Patrick, A. E. Kaifer, J. C. Sherman, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1637-1645.

²¹ M. C. Letzel, C. Agena, J. Mattay, *J. Mass Spectrom.* **2002**, *37*, 63-68.

Der Mechanismus der Zyklisierung von Resorcin mit Acetaldehyd in Methanol/Chlorwasserstoffgas ist von WEINELT und SCHNEIDER ausführlich untersucht worden.¹² Der vorgeschlagene Mechanismus ist in Abbildung 7 gezeigt.

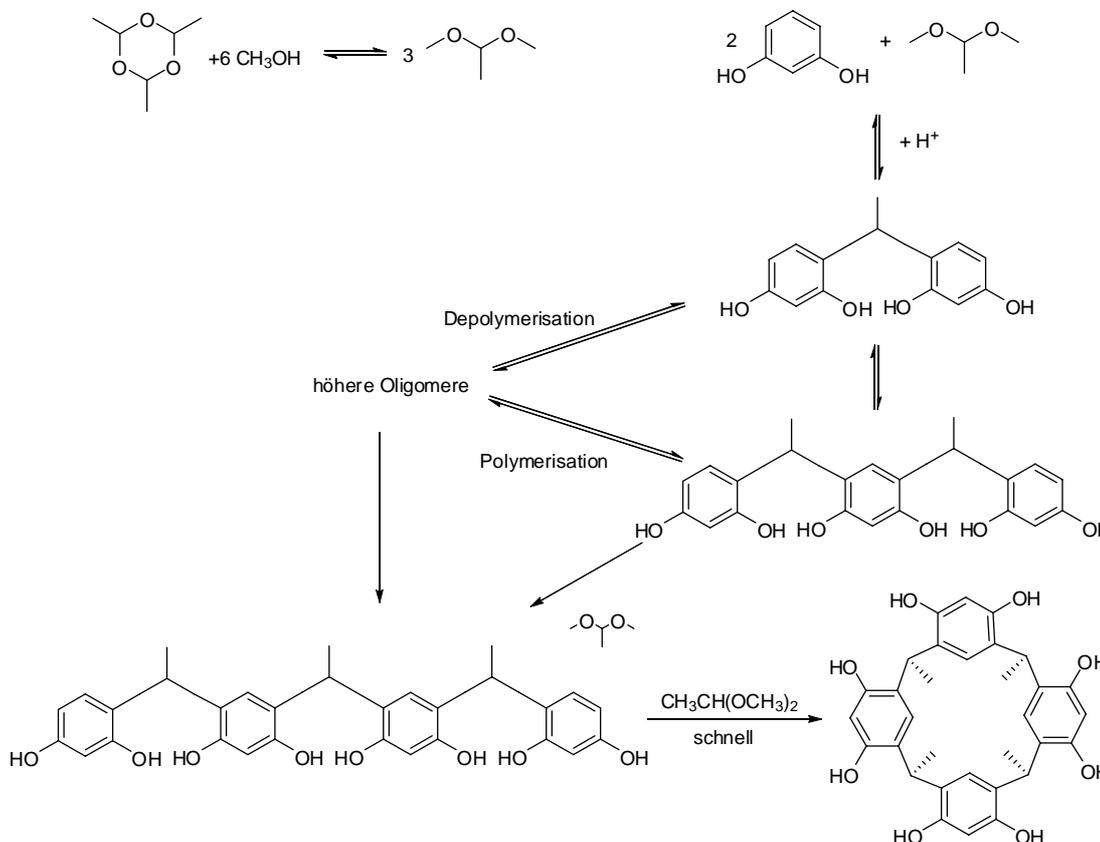


Abbildung 7: Mechanismus zur Bildung von Resorcin[4]arenen nach WEINELT und SCHNEIDER.¹²

Bei der Reaktion wird im ersten Schritt das Dimethylacetal des Acetaldehyds gebildet, das daraufhin mit Resorcin lineare Oligomere bildet. Das Reaktionsgemisch enthält zunächst auch höhere lineare Oligomere als das Tetramer. Die beobachteten Oligomere tragen immer Resorcineinheiten und keine Methoxyethylreste an ihren terminalen Positionen.²² Die Kondensationsschritte sind reversibel, so dass aus höheren Oligomeren das thermodynamisch günstigere Resorcin[4]aren gebildet wird. Es sind auch Resorcin[5]arene²³ und Resorcin[6]arene²⁴ bekannt, die allerdings Spezialfälle

²² K. Hultsch, *Chemie der Phenolharze*, Springer-Verlag, Berlin, 1950.

²³ H. Konishi, T. Nakamura, K. Ohata, K. Kobayashi, O. Moriwaka, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 7383-7386.

²⁴ H. Konishi, K. Ohata, O. Moriwaka, K. Koayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 309-310.

darstellen. Ihre Bildung ist im Gegensatz zu der der Resorc[4]arene kinetisch kontrolliert. Das Resorc[5]aren disproportioniert unter sauren Bedingungen zu Resorc[4]- und Resorc[6]arenen, wobei sich auch letztere langsam in das Resorc[4]aren umwandeln.²⁵

2.4.2 Funktionalisierung von Resorc[4]arenen

Grundsätzlich sind bei der Substanzklasse der Resorc[4]arene neben der gezielten Auswahl des für die Zyklisierung eingesetzten Aldehyds zwei Derivatisierungszentren am oberen Rand, dem Bereich der Hydroxylgruppen (englisch: *upper rim*), des Makromoleküls denkbar. Zum Einen können seine phenolischen Hydroxylgruppen problemlos verethert bzw. verestert werden,¹² auf der anderen Seite bieten sich die vier stark aktivierten *ortho*-Positionen für elektrophile Substitutionsreaktionen an (Abbildung 8).²⁶

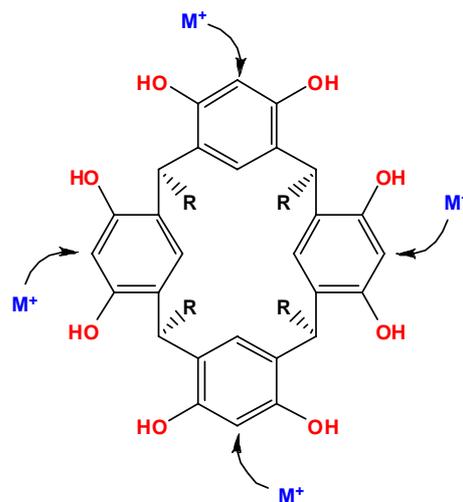


Abbildung 8:
Funktionalisierungsmöglichkeiten am Resorc[4]aren.

Als viel beachtetes Beispiel für eine gelungene Funktionalisierung der phenolischen Hydroxylgruppen publizierten Cram *et al.* die Synthese von „Cavitanden“.²⁷ Bei dieser Substanzklasse handelt es sich um Resorc[4]arene bei denen jeweils die Sauerstoff-Funktionen benachbarter Resorc[4]areneinheiten mit z.B. Bromchlormethan oder den entsprechenden Ditosylaten verbrückt sind, wodurch die *crown*-Konformation fixiert wird.

²⁵ H. Konishi, T. Nakamura, T. Ohata, K. Kobayashi, O. Morikawa, *Tetrahedron Lett* **1996**, *37*, 7383–7386.

²⁶ D. J. Cram, S. Karbach, H. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2229–2237.

²⁷ D. J. Cram, *Science* **1983**, *219*, 1117–1183.

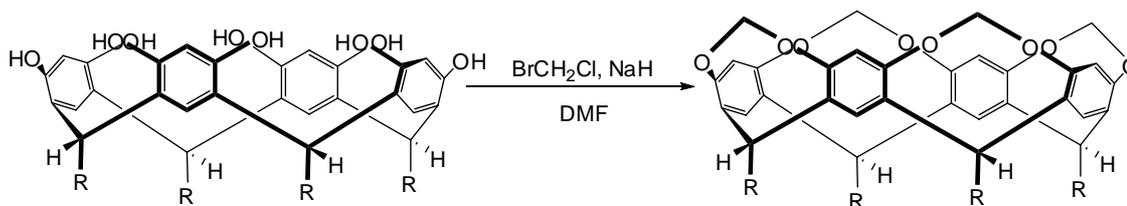
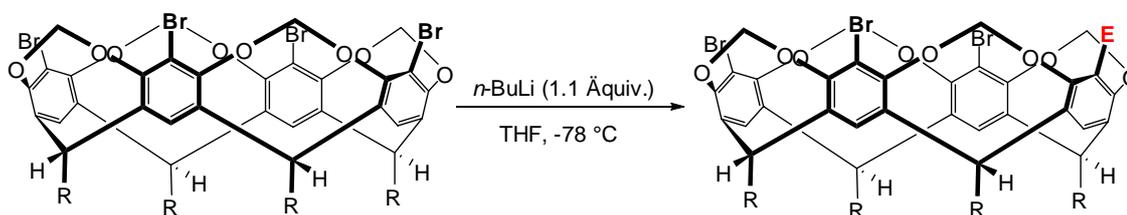


Abbildung 9: Darstellung eines Cavitanden nach CRAM.

Für die Funktionalisierung der aktivierten *ortho*-Positionen gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten. Ein gut untersuchtes Beispiel stellt die Funktionalisierung von bromierten Resorc[4]arenderivaten²⁶ durch Lithiierung und anschließender Zugabe geeigneter Elektrophile dar. Durch diese Synthesestrategie, kann der Zugang zu verschiedenen funktionalisierten Resorc[4]arenen geebnet werden (siehe Tabelle 2).²⁸ Voraussetzung für diese Art der Funktionalisierung ist jedoch die komplette Derivatisierung der phenolischen Protonen mit Hilfe von Schutzgruppen oder durch Aufbau eines Cavitanden bzw. durch Methylierung.

Abbildung 10: Monofunktionalisierung von bromierten Resorc[4]arenderivaten durch Lithiierung und anschließender Zugabe geeigneter Elektrophile (E) nach SHERBURN.²⁸Tabelle 2: Übersicht über Funktionalisierungen am Tetrabromocavitanden.²⁸

Elektrophiles Reagenz	E	Ausbeute
MeOH	-H	81 %
I ₂	-I	71 %
B(OMe) ₃	-OH ^a	68 %
ClSiMe ₃	-SiMe ₃	22 %

²⁸ J. L. Irwin, M. S. Sherburn, *Org. Lett.* **2001**, 3, 225-227.

Elektrophiles Reagenz	E	Ausbeute
MeSSMe	-SMe	80 %
S ₈	-SH	37 %
MeI	-Me	57 %
Me ₂ NCHO	-CHO	57 %
ClCO ₂ Me	-CO ₂ Me	72 %
ClCOMe	-COMe	29 %
ClCOPh	-COPh	42 %

^a nach oxidativer Aufarbeitung

Durch die Variation des Basen-Edukt-Verhältnisses ist es auch möglich, mono-, di- und trifunktionalisierte Resorcin[4]arenderivate zu erhalten.²⁹ Eine Besonderheit bilden hierbei die difunktionalisierten Resorcin[4]arene, da sowohl eine gegenüberliegende als auch eine benachbarte Funktionalisierung erreicht werden kann. Das statistische Produktverhältnis hängt dabei von Dosierung der Base ab. So wird durch einmalige Zugabe von zwei Äquivalenten Base das gegenüberliegend bzw. distal funktionalisierte Produkt (A,C-Funktionalisierung)³⁰ bevorzugt gebildet. Auf der anderen Seite hingegen kann das benachbart funktionalisierte Produkt (A,B-Funktionalisierung) durch zweimalige Zugabe eines Äquivalents Base als Hauptprodukt erhalten werden. Eine weitere Alternative zur Darstellung von distal funktionalisierten Resorcin[4]arenen stellen die Arbeiten von SHIVANYUK dar.^{31,32} Wie aus dem in Abbildung 11 dargestellten Syntheschema hervorgeht, werden zunächst

²⁹ J. L. Irwin, M. S. Sherburn, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 602-605.

³⁰ Gemäß der Benennung durch SHERBURN *et al.*, werden den Positionen 5,11,17 und 23 die ersten Buchstaben des Alphabets (A,B,C,D) zugeordnet um eine einfachere Nomenklatur zu ermöglichen.

³¹ A. Shivanyuk, E. F. Paulus, V. Böhmer, W. Vogt, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6448-6449.

³² O. Lukin, A. Shivanyuk, V. V. Pirozhenko, I. F. Tsymbal, V. I. Kalchenko, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9510-9516.

regioselektiv vier phenolische Hydroxylgruppen der gegenüberliegenden Resorcinuntereinheiten im alkalischen Medium verestert.

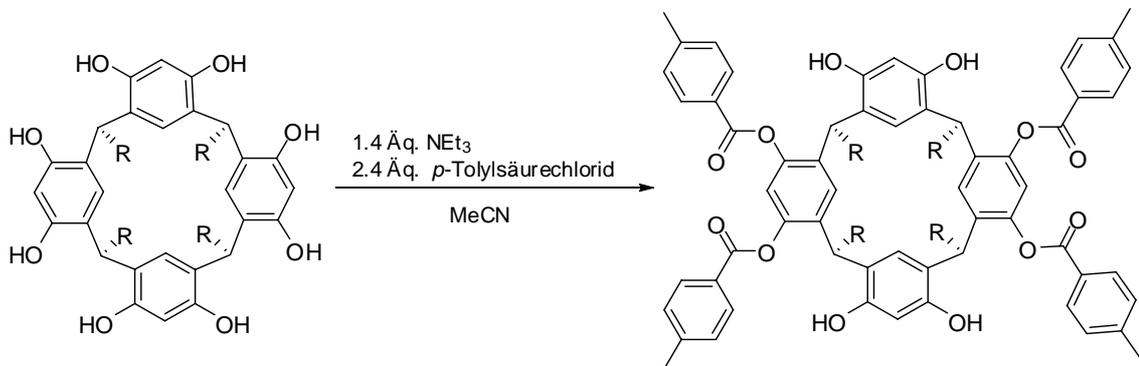


Abbildung 11: Regioselektive Veresterung nach SHIVANYUK.³¹

Eine weitere Funktionalisierung an den doppelten *ortho*-Positionen zwischen den Estern mithilfe von Elektrophilen ist nunmehr durch den sterischen Anspruch der Schutzgruppen und der elektrostatischen Desaktivierung durch die Esterfunktionen nicht mehr möglich. Im weiteren Syntheseverlauf werden ausschließlich die ungeschützten Resorcinuntereinheiten zwischen den Hydroxylgruppen durch ein geeignetes Elektrophil funktionalisiert (Abbildung 12).

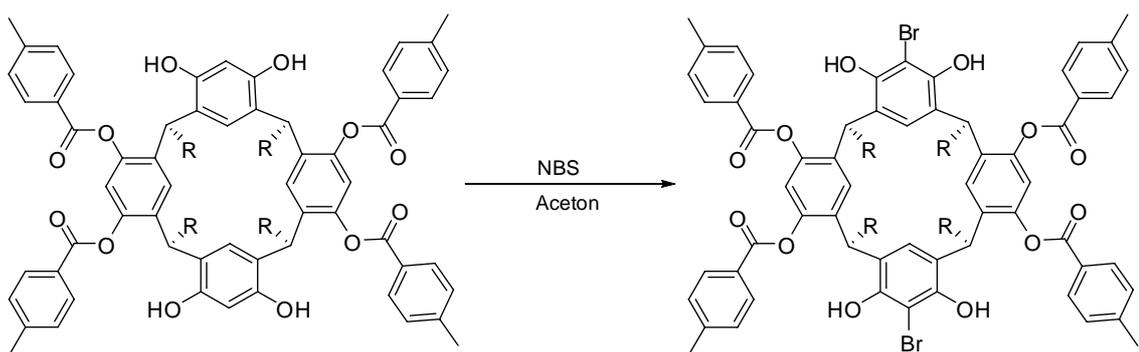


Abbildung 12: Distale Funktionalisierung mit partiell geschützten Resorcin[4]arenen.

Durch eine basenkatalysierte Spaltung der Esterfunktion können die phenolischen Hydroxylgruppen für entsprechend weitere Funktionalisierungen wieder zugänglich gemacht werden (Abbildung 13).³²

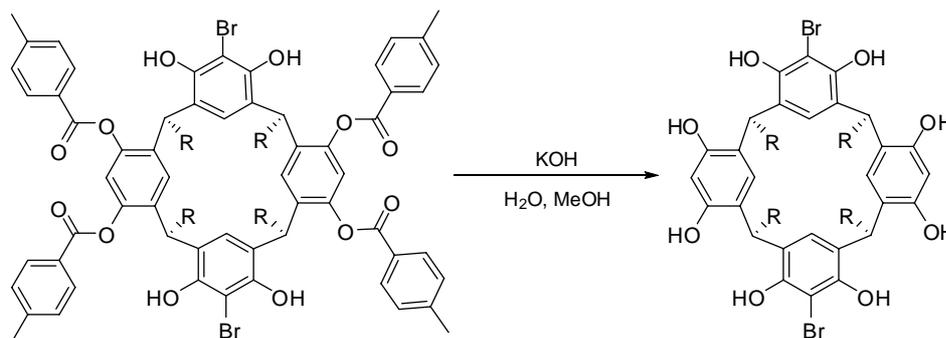


Abbildung 13: Basische Esterspaltung von geschützten, distalfunktionalisierten Resorcin[4]arenen.

Wie die im letzten Abschnitt gezeigten, vielseitigen Möglichkeiten zur Synthese und der Funktionalisierung von Resorcin[4]arenen zeigen, gibt es deutliche Vorteile gegenüber anderen supramolekularen Wirtssystemen wie Cyclodextrinen³³ und Cucurbiturilen,³⁴ wo Funktionalisierungen im Allgemeinen hohen experimentellen Aufwand bedürfen oder nahezu unmöglich sind.

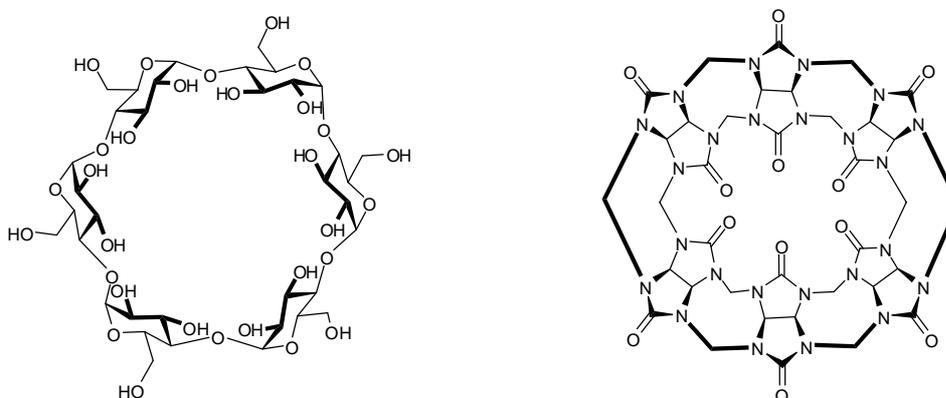


Abbildung 14: Schematische Darstellungen von Cyclo[6]dextrin (links) und Cucurbit[6]uril (rechts).

³³ C. Borchard-Tuch, *Chemie in unserer Zeit* **2005**, *39*, 137-139.

³⁴ J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4844-4870.

3 DIE SUPRAMOLEKULARE CHEMIE VON RESORCIN[4]ARENEN

3.1 Die Natur von Supramolekularen Wechselwirkungen

Generell ist die Natur der Supramolekularen Chemie geprägt von dem Begriff der nichtkovalenten Wechselwirkungen. Diese spielen eine wichtige Rolle bei allen supramolekularen Systemen, in denen u.a. die folgenden Phänomene kooperativ miteinander wechselwirken.

3.1.1 Elektrostatische Wechselwirkungen

Elektrostatische Wechselwirkungen (50-350 kJ mol⁻¹) entsprechen der Wechselwirkung zwischen geladenen Teilchen (Ion-Ion-Wechselwirkungen) bzw. der Wechselwirkungen geladener Teilchen mit dipolaren Molekülen (Ion-Dipol-Wechselwirkungen). Die dabei auftretende Energie (F_c), ist nach dem Coulombschen Gesetz wie folgt definiert:

$$F_c = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon_1} \frac{q_1q_2}{r^2}$$

Gleichung 1: Coulombsches Gesetz, wobei q_1 und q_2 zwei jeweils kugelsymmetrisch verteilte Ladungsmengen, r der Abstand zwischen deren Mittelpunkten, ϵ_0 die Permittivität des Vakuums (elektrische Feldkonstante) sind. Des Weiteren ist ϵ_1 die relative Dielektrizitätskonstante des Mediums in dem sich die Ladungsträger befinden.

Anhand des Gesetzes kann zudem verdeutlicht werden, dass die beschriebene Wechselwirkung in Abhängigkeit von der Ladung der Teilchen entweder anziehend (Teilchen unterschiedlicher Ladung) oder abstoßend (Teilchen gleicher Ladung) sein kann. Des Weiteren hat die Dielektrizitätskonstante bzw. die Polarität des Mediums einen signifikanten Einfluss auf die Stärke der Wechselwirkung. Die elektrostatische Wechselwirkung ist im Vergleich zu allen

anderen nichtkovalenten Wechselwirkungen die stärkste und spielt eine wichtige Rolle bei supramolekularen Komplexierungsreaktionen.³⁵

3.1.2 Wasserstoffbrückenbindungen

Die Wasserstoffbrückenbindung ($4\text{--}161\text{ kJ mol}^{-1}$) wurde nach PIMENTEL und MCCLELLAN³⁶ als die Wechselwirkung zwischen einer funktionellen Gruppe $D\text{--}H$ (Der Wasserstoffbrückenbindungs-Donor) und einem Atom A (dem Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptor) definiert. Eine Wasserstoff-Brücke entsteht, wenn sich ein partiell positiv geladenes Wasserstoff-Atom in einem bestimmten Abstand zwischen zwei elektronegativen Atomen wie Fluor, Sauerstoff oder Stickstoff befindet. Die Anziehungskraft zwischen Wasserstoff-Atom und Akzeptoratom ist eine elektrostatische Dipol-Dipol-Wechselwirkung und unterliegt dem Coulomb-Gesetz (Gleichung 1). Die Voraussetzungen für die Bildung einer Wasserstoff-Brücke sind ein oder mehrere freie Elektronenpaare am Wasserstoff-Akzeptoratom (A) und eine Positivierung des Wasserstoff-Atoms durch das elektronegative Wasserstoff-Donoratom (D). In Abbildung 15 sind die häufigsten Geometrien der Wasserstoffbrückenbindung schematisch dargestellt.

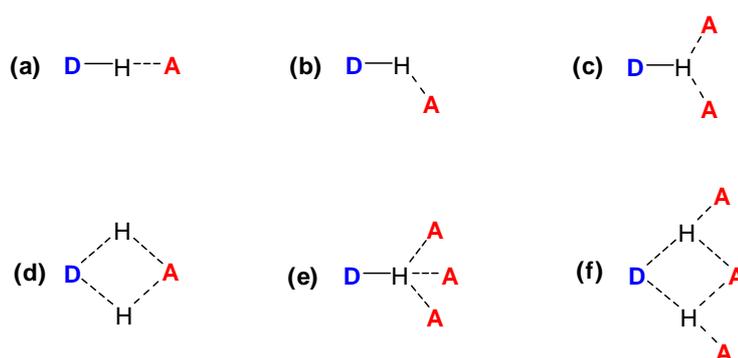


Abbildung 15: Geometrien der Wasserstoffbrückenbindung.³⁵

³⁵ J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley VCH, New York, 2000.

³⁶ G. C. Pimentel, A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960.

Bei Wasserstoffbrückenbindungen kann es sich sowohl um eine Wechselwirkung im selben Molekül handeln (intramolekulare Wasserstoffbrücke), als auch um eine Wechselwirkung zwischen zwei verschiedenen Molekülen (intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung).

Typische Energien von Wasserstoff-Brückenbindungen $D-H \cdots A$ liegen zwischen 10 und 50 kJ mol^{-1} . Die stärkste aller Wasserstoff-Brücken ist die $F-H \cdots F$ -Brücke im Hydrogenfluoridion (161 kJ mol^{-1}). Die inhärente Richtungsabhängigkeit von Wasserstoffbrückenbindungen spielt insbesondere im Bereich der molekularen Erkennung und supramolekularen Selbstassemblierung eine wichtige Rolle, wie in den folgenden Kapiteln verdeutlicht werden soll.

3.1.3 Kationen- π Wechselwirkungen

Unter Kation- π Wechselwirkungen ($5\text{-}80 \text{ kJ mol}^{-1}$) versteht man elektrostatische Wechselwirkungen zwischen Kationen und den negativen Potentialoberflächen von π -Systemen.³⁷ Die Kation- π Wechselwirkung ist mit der Ion-Dipol Wechselwirkung vergleichbar. Allerdings haben Moleküle wie Ethylen oder Benzol kein Dipolmoment, sondern ein permanentes Quadrupolmoment.

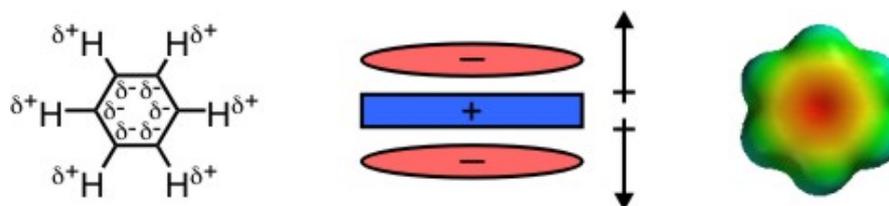


Abbildung 16: Permanentes Quadrupolmoment im Benzol.³⁸

Das elektrostatische Potential von Benzol ist dementsprechend auf den Oberflächen des Ringes negativ und in der Peripherie positiv. Kationen können also mit Flächen von aromatischen Ringsystemen wechselwirken. Neben Kristallstrukturen von Proteinen mit gebundenen Kationen lieferten Modellver-

³⁷ J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1303-1324.

³⁸ E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, CA, **2004**.

bindungen Hinweise auf die Bedeutung von Kation- π Wechselwirkungen. Wichtige Beiträge in diesem Zusammenhang kamen von der Gruppe um GOKEL.³⁹

3.1.4 Van der Waals Kräfte

Unter van der Waals Wechselwirkungen ($0\text{-}5\text{ kJ mol}^{-1}$) oder London-Dispersions Wechselwirkungen versteht man Wechselwirkungen zwischen den induzierten Dipolen zweier polarisierbarer Moleküle. Die Abstandsabhängigkeit wird mathematisch meist durch das Lennard-Jones Potential ($V(r)$) beschrieben:

$$V(r) = 4\varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$$

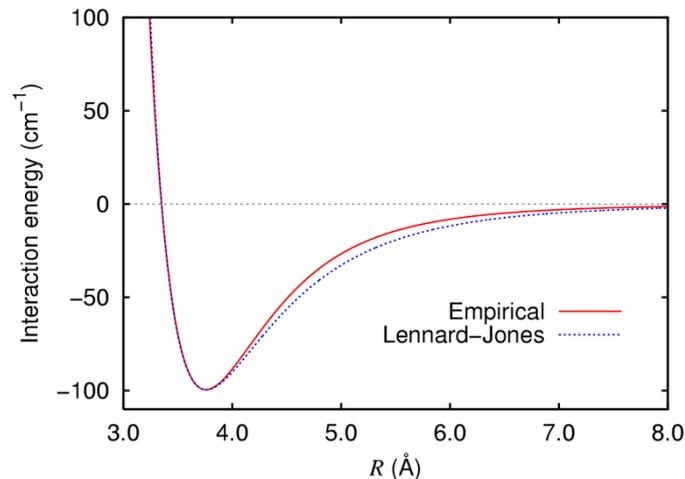
Gleichung 2: Lennard-Jones Potential, wobei ε die Polarisierbarkeit der Elektronensysteme der beteiligten Bindungspartner beschreibt, σ ist der Abstand, an dem das Potential zwischen den Partikeln gleich null ist und r beschreibt den Abstand der Moleküle zueinander. Die Terme $(\sigma/r)^{12}$ und $(\sigma/r)^6$ beschreiben hierbei die Abstoßung bzw. die Anziehung der Teilchen.

Aus dem Lennard-Jones Potential geht hervor, dass die Stärke von van-der-Waals Wechselwirkungen mit r^{-6} abnimmt.

Zum weiteren Verständnis ist in Abbildung 17 die Auftragung des Lennard-Jones Potentials für ein Argon-Dimer gezeigt.⁴⁰ Beim Annähern der Atome kommt es zunächst im Bereich von $8\text{-}4\text{ \AA}$ zu einer Erhöhung der Anziehungskräfte, wobei im Bereich von 3.8 \AA ein Potentialminimum erreicht wird. Nach diesem Punkt kommen sich die Atome so nahe, dass die Abstoßungskräfte zwischen den Atomen überwiegen, so dass das Potential ab dem Potentialnullpunkt (σ oder $V(r) = 0$), bei einem Abstand von ca. 3.5 \AA , gegen unendlich steigt.

³⁹ (a) G. W. Gokel, S. L. De Wall, E. E. Meadows *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2967-2978 (b) G. W. Gokel, *Chem. Comm.* **2003**, 2847-2852.

⁴⁰ R. A. Aziz, *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 4518.

Abbildung 17: Lennard-Jones Potential eines Argon-Dimers.⁴⁰

3.1.5 Hydrophobe Wechselwirkungen

Die hydrophoben Wechselwirkungen sind im Wesentlichen auf Lösungsmittelleffekte zurückzuführen, welche weitgehend auf das Lösungsmittel Wasser oder andere protische Lösungsmittel beschränkt sind. Die Solvataion kleiner unpolarer Moleküle in Wasser ist meist nur geringfügig endotherm oder sogar enthalpisch neutral. Allerdings ist sie durch die Strukturierung der Wassermoleküle um das organische Molekül entropisch stark benachteiligt. Lagern sich zwei oder mehrere organische Moleküle in Wasser daher zusammen, ist dies mit einem entropischen Gewinn des Gesamtsystems verbunden.⁴¹

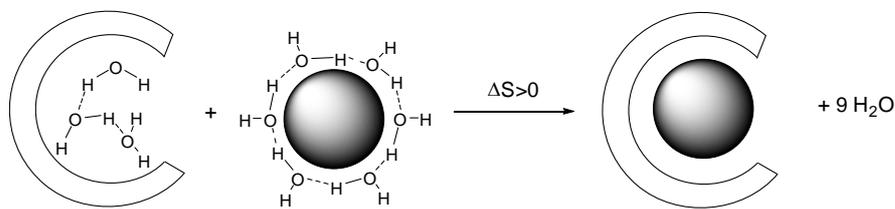


Abbildung 18: Solvataionseffekte bei Komplektierungsreaktionen in Wasser.

Hydrophobe Wechselwirkungen sind daher in den vielen Fällen entropiegetrieben.

⁴¹ (a) D. Chandler, *Nature* **2005**, 437, 640-647. (b) C. Tanford, *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles & Biological Membranes* **1980**, Wiley, New York, Kapitel 1-4, 8 (.)

3.2 Molekulare Erkennungsphänomene von Resorcin[4]arenen

Mit dem Begriff der molekularen Erkennung bezeichnet man die spezifische Wechselwirkung zwischen zwei oder mehreren Molekülen, welche durch nicht kovalente Bindungen wie z.B. Wasserstoffbrücken, Metall-Komplexbindungen, hydrophobe Wechselwirkungen, van der Waals Kräfte, π - π Wechselwirkungen und elektrostatische Effekte hervorgerufen werden.⁴²

Ein prominentes Beispiel für die molekulare Erkennung in einfachen biologischen Systemen stellt das Antibiotikum Vancomycin dar, welches über fünf Wasserstoffbrücken spezifisch von bestimmten Peptiden in Bakterienzellen über deren terminales Aminosäurepaar D-Alanyl-D-Alanin gebunden wird (Abbildung 19).⁴³

Durch diese einzigartige Wechselwirkung sind die betroffenen Peptide für den überlebenswichtigen Aufbau der Bakterienzellwände nicht mehr

zugänglich wodurch die antibiotische Wirkung des Vancomycins erzielt wird. Auch in komplexeren biologischen Systemen spielt die molekulare Erkennung eine bedeutende Rolle und kann bei den Wechselwirkungen zwischen Rezeptoren-Ligand, Antigen-Antikörper, DNA-Protein, Zucker-Lectin, RNA-Ribosomen etc. beobachtet werden.

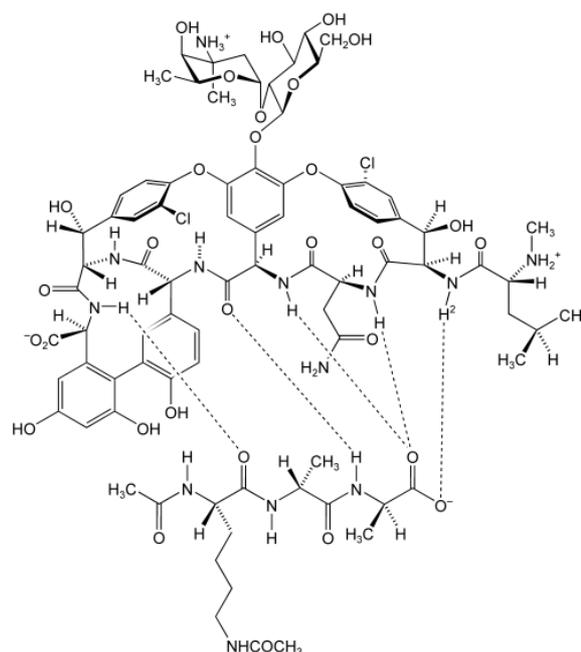


Abbildung 19: Chemische Struktur vom Vancomycin-(D-Ala-Ala)-Komplex.⁴³

⁴² J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry - Concepts and Perspectives*, Wiley VHC, New York, 1995.

⁴³ D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1999, 38, 1172-1193.

Lange Zeit verwendete man im Hinblick auf diese Phänomene den Begriff des Schlüssel-Schloss-Prinzips nach FISCHER⁴⁴, bei dem die Substratbindungsstelle eines Enzyms in Abwesenheit des gebundenen Substrats bereits vorgeformt vorliegen kann. Des Weiteren wird in der Schlüssel-Schloss-Hypothese davon ausgegangen, dass sich die Spezifität eines Enzyms (Schloss) für ein Substrat (Schlüssel) aus ihren geometrisch komplementären Formen ergibt. Eine bedeutende Weiterentwicklung dieses Modells ist die "Induced fit"-Hypothese (deutsch: *induzierte Passform*), bei der die Ausbildung eines Wirt-Gast-Komplexes (z.B. eines Enzym-Substrat-Komplexes bei enzymkatalysierten Reaktionen) erklärt wird. In diesem Zusammenhang wurde von KOSHLAND⁴⁵ postuliert, dass ein Protein (z.B. ein Enzym) und der entsprechende Ligand (oder Substrat) nicht mehr als statische Strukturen angesehen werden können. In Folge dessen treten beide Komplexpartner bei Annäherung in Wechselwirkung und ändern so ihre Konformationen entsprechend, wodurch sich erst der substratspezifische Wirt-Gast-Komplex bilden kann. Ein entsprechender Vergleich beider Modelle ist Abbildung 20 schematisch dargestellt.

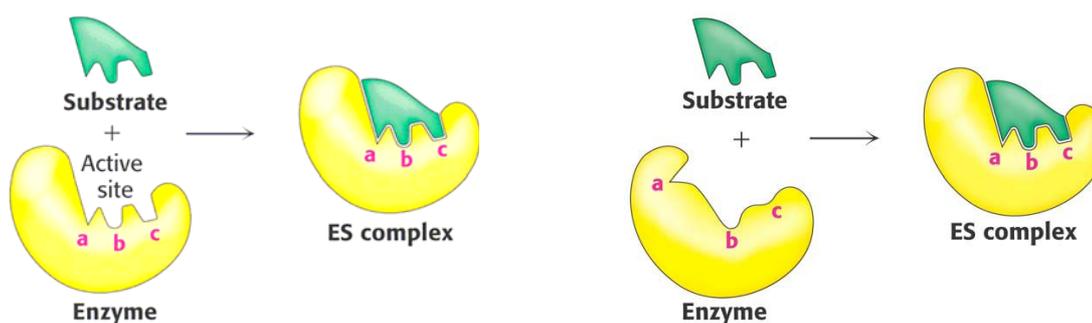


Abbildung 20: Schematische Darstellung des Schlüssel-Schloss-Prinzips (links) und des Induced-Fit Modells (rechts).⁴⁶

⁴⁴ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985-2993.

⁴⁵ D. E. Koshland: *Application Proc. Nat.l Acad. Sci. U S A*, **1958**, 44, 98-104.

⁴⁶ J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Stryer Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, 6. Aufl., **2007**.

Da bei den meisten Wirt-Gast Komplexen in biologischen Systemen ein komplexeres Zusammenspiel einer Vielzahl supramolekularer Effekte eine Rolle spielt (z.B. bei der in Abbildung 21 dargestellten Antikörper-Komplexierung), sind Chemiker seit jeher bemüht, artifizielle Modellsysteme darzustellen, mit deren Hilfe eine einfache Untersuchung von ausgewählten Wechselwirkungen möglich ist.

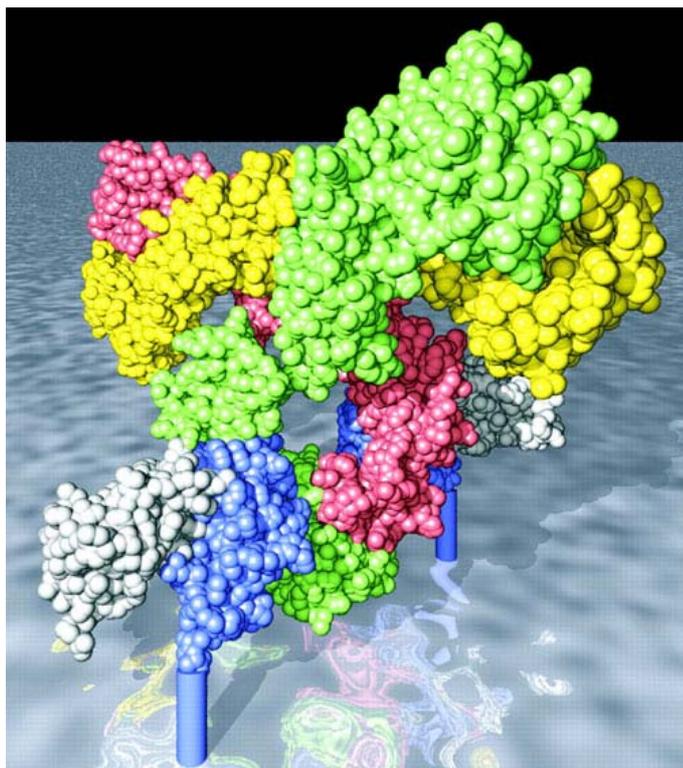


Abbildung 21: Schema eines Antikörper-Komplexes (Fc γ R-IgG).⁴⁷

In diesem Zusammenhang bieten Resorcin[4]arene neben ihrer räumlichen Gestalt (z.B. π -elektronenreiche, konkave Kavität für Kationen π -Wechselwirkung, die limitierten Konformationsänderungen, etc.), der überschaubaren chemischen Bindungsstellen (z.B. Hydroxylgruppen für Wasserstoffbrückenbindungen) und dem darüberhinaus einfachen synthetischen Zugang vielfältige Möglichkeiten zur Untersuchung von einfachen Wirt-Gast-Systemen, die auf komplexere Systeme übertragen werden können.

⁴⁷ P. Sondermann, R. Huber, U. Jacob, *The EMBO Journal* 1999, 118, 1095–1103,

3.2.1 Komplexierung quartärer Ammoniumionen mit Resorcin[4]arenen

3.2.1.1 Stand der Wissenschaft und Zielsetzung

Die Komplexierungseigenschaften von Resorcin[4]arenen werden seit nahezu drei Jahrzehnten unter anderem auf dem Gebiet der molekularen Erkennung intensiv untersucht. Insbesondere die Komplexierung quartärer Ammoniumkationen durch diese Makrozyklen ähnelt sehr der Erkennung von Acetylcholin durch die Acetylcholin-Esterase, welche auf Kationen- π Wechselwirkungen beruht.⁴⁸ Die erste experimentelle Studie zu diesem Thema wurde von SCHNEIDER im Jahre 1988 mit Tetra-Anionen des Resorcin[4]arens und einer Serie quartärer Ammoniumkationen publiziert.⁴⁹ Im weiteren Verlauf fanden LEMAIRE *et al.* heraus, dass neutrale Resorcin[4]arene zudem eine hohe Affinität zu Caesiumkationen (Ionenradius 165 pm) in Lösung aufweisen.⁵⁰ Später wurden diese Ergebnisse von MATTAY *et al.* auch in Gasphasenexperimenten bestätigt.²¹ Limitiert durch die Größe von anorganischen Kationen (<180 pm) und der hoch toxischen Eigenschaften von Francium und seinen Verbindungen, wurde im Rahmen dieser Arbeit nach Alternativen gesucht, welche die Möglichkeit zur Untersuchung der Komplexierungseigenschaften von Resorcin[4]arenen mit größeren Kationen bieten. In diesem Zusammenhang haben quartäre Ammoniumionen mehrere Vorteile. Zum Einen sind sie synthetisch mittels erschöpfender Alkylierung leicht zugänglich, zum Anderen eröffnet sich mit der Variation der Alkylkettenlänge die Möglichkeit zur sukzessiven Größenänderung. Darüber hinaus sind Derivate quartärer Ammoniumionen von höchster Bedeutung in biochemischen Prozessen wie z.B. bei der Transmethylierung durch Betain.⁵¹

⁴⁸ A. Casnati, D. Sciotto, G. Arena, *Calixarenes*, Kluwer Academic, Dordrecht, Niederlande, **2001**, Kapitel 24.

⁴⁹ H.-J. Schneider, D. Gattes, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6449-6454.

⁵⁰ F. Chitry, S. Pellet-Rostaing, L. Nicod, J. Gass, J. Foos, A. Guy, M. Lemaire, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 4121-4128.

⁵¹ J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Stryer Biochemie*, 6. Aufl., **2007**, Kapitel 24.

3.2.1.2 Ergebnisse und Diskussion

Vor diesem Hintergrund untersuchten NISSINEN und RISSANEN nahezu zeitgleich und unabhängig zu dieser Arbeit die qualitativen Komplexierungseigenschaften von Pyrogallol[4]arenen, einem Abkömmling der Resorcin[4]arene, mit kleineren tri- und peralkylierten Ammoniumionen sowohl in fester und flüssiger Phase als auch in der Gasphase.⁵² Ergänzend zu dieser Publikation wurde im Rahmen dieser Arbeit eine quantitative, thermodynamische Betrachtung der in Abbildung 22 aufgeführten Wirt-Gast Systeme in Lösung durchgeführt.⁵³

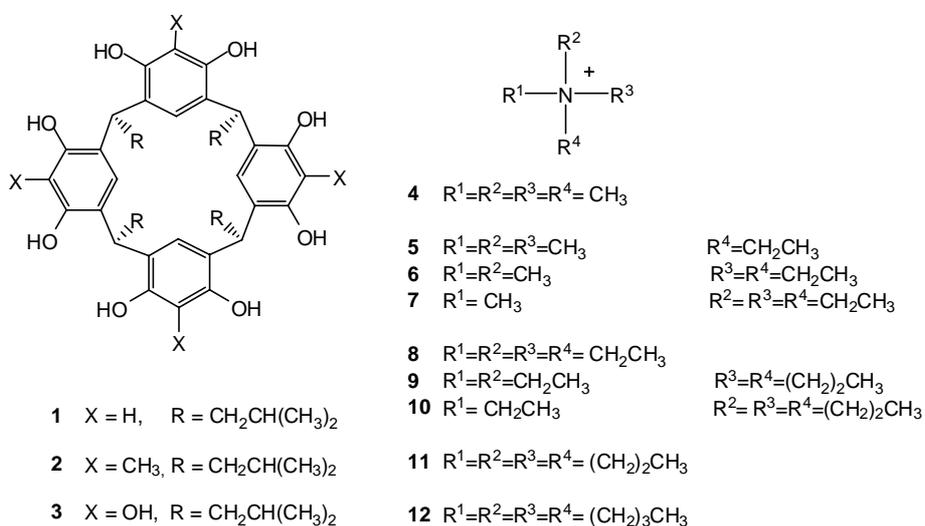


Abbildung 22: Wirtmoleküle (1-3) zur Untersuchung thermodynamischer Aspekte der Komplexierung peralkylierter Ammonium Kationen (4-12).

Die bei den Untersuchungen eingesetzten Wirtmoleküle 1-3 konnten mit Hilfe einer optimierten Zyklisierungsmethode aus den Resorcinderivaten und 3-Methylbutanal dargestellt werden.⁵⁴ Die Gastmoleküle (4-12) waren entweder kommerziell erhältlich oder wurden durch erschöpfende Alkylierung aus den entsprechenden Vorstufen dargestellt.

⁵² A. Ahman, M. Luostarinen, K. Rissanen, M. Nissinen, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 169-177.

⁵³ B. Schnatwinkel, M. V. Rekharsky, V. V. Borovkov, Y. Inoue, J. Mattay, *Tetrahedron*, **2008**, eingereicht.

⁵⁴ B. Schnatwinkel, I. Stoll, A. Mix, M. V. Rekharsky, V. V. Borovkov, Y. Inoue, J. Mattay, *Chem. Comm.* **2008**, doi. 10.139/b803890b.

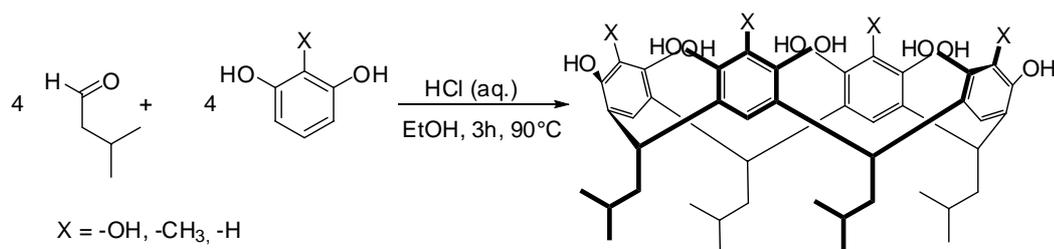


Abbildung 23: Syntheschema zur optimierten Zyklisierung von Resorcin[4]arenen.⁵⁴

Zur allgemeinen Untersuchung der thermodynamischen Aspekte von Resorcin[4]aren-basierten Wirt-Gast-Systemen bietet sich eine Vielzahl von spektroskopischen und spektrometrischen Methoden an.⁵⁵ In diesem Zusammenhang finden sich in der Literatur Beispiele für die Anwendung von Absorptionsspektroskopie,⁵⁶ Fluoreszenzspektroskopie,⁵⁷ NMR-Spektroskopie,⁵⁸ Dampfdruckosmose,⁵⁹ Atomkraftmikroskopie⁶⁰ und Massenspektrometrie.⁶¹ Die Wahl der Methode hängt vielfach von den spektralen Eigenschaften der zu untersuchenden Spezies ab und wirkt somit als limitierender Faktor. Die vor diesem Kontext überraschend wenig genutzte Methode der Kalorimetrie stellt eine gute Alternative zu den oben genannten Techniken dar und bringt darüber hinaus noch einige Vorteile mit sich. Diesbezüglich ist die Kalorimetrie die einzige Methode, mit der die Reaktionsenthalpie direkt bestimmt werden kann.⁶² Aus diesem Grund wurde die isothermale Titrationskalorimetrie (ITC)⁶³

⁵⁵ Für eine Übersicht, siehe R. Ludwig, *Microchim. Acta* **2005**, 152, 1-19.

⁵⁶ A. Saha, S. K. Nayak, S. Chattopadhyay, A. K. Mukherjee, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 8223-8228.

⁵⁷ M. A. Sarmentero, P. Ballester, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3046-3054.

⁵⁸ P. Ballester, A. Shivanyuk, A. F. Far, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14014-14016.

⁵⁹ I. Higler, L. Grave, E. Breuning, W. Verboom, F. de Jong, T. M. Fyles, D. N. Reinhoudt, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1727-1734.

⁶⁰ R. Eckel, R. Ros, B. Decker, J. Mattay, D. Anselmetti, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 484-488.

⁶¹ A. Tafi, B. Botta, G. Delle Monache, A. Fillipi, M. Speranza, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4126-4135.

⁶² A. F. Danil de Namor, R. M. Cleverley, M. L. Zapata-Ormachea, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2495-2525.

⁶³ R. O'Brien, J.E. Ladbury, B.Z. Chowdry, *Isothermal titration calorimetry of biomolecules*, Oxford University Press, **2000**, Kapitel 10

zur Bestimmung der thermodynamischen Daten sowie zur Bestimmung der Komplexstöchiometrie benutzt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Komplexstabilitätskonstante (K), Freie Gibbs Energie (ΔG°), Enthalpie (ΔH°) und Änderungen der Entropie ($T\Delta S^\circ$) für die Komplexbildung von ausgewählten, peralkylierten Ammoniumkationen^a mit Resorcin[4]arenen in ethanolischer Lösung bei einer Temperatur von 298.15 K.

Komplex	K^b/M^{-1}	$\Delta G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$\Delta H^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$	$T\Delta S^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$
(4@1)	350 ± 70	-14.5 ± 0.6	-14 ± 1	0.5 ± 1
(4@2)	1100 ± 100	-17.4 ± 0.2	-15.5 ± 0.3	1.9 ± 0.4
(4@3)	1900 ± 400	-18.7 ± 0.6	-47 ± 4	-28 ± 4
4@3 ₂	14000 ± 1000 (K_2)	-23.7 ± 0.3	-29 ± 4	-5 ± 4
(5@3)	5300 ± 1000	-21.3 ± 0.6	-45 ± 4	-24 ± 4
5@3 ₂	2100 ± 500 (K_2)	-19.0 ± 0.7	-48 ± 4	-29 ± 4
(6@3)	6900 ± 400	-21.9 ± 0.2	-35.3 ± 0.5	-13.4 ± 0.5
(7@3)	7500 ± 300	-22.1 ± 0.1	-35.3 ± 0.4	-13.2 ± 0.4
(8@3)	2400 ± 100	-19.3 ± 0.1	-37.3 ± 0.4	-18.0 ± 0.4
(9@3)	1500 ± 100	-18.1 ± 0.2	-30.7 ± 0.4	-12.6 ± 0.5
(10@3)	850 ± 100	-16.7 ± 0.3	-34.6 ± 0.6	-17.9 ± 0.7
(11@3)	≈ 50 (± 150)		≈ -30 (± 50)	
(12@3)	c			

^a Bei einem ITC Experiment wird zu einer Lösung des quaternären Ammonium Salzes in Ethanol (0.2 mM) in der Reaktionszelle des Mikrokalorimeters eine Lösung des Resorcin[4]arens (4 mM) in Ethanol titriert. Ein typisches Experiment besteht aus 25-50 Injektionen (10 μL jeweils) der Resorcin[4]aren-Lösung in die Reaktionszelle.

^b Die Stabilitätskonstanten beziehen sich falls nicht anders angegeben auf einen 1:1 Komplex; K_2 steht für die 1:2 Wirt-Gast-Komplexe.

^c Sehr geringe Affinität, die nicht mehr unter den angegebenen Bedingungen bestimmt werden kann.

Die Bestimmung der Komplexstöchiometrie erfolgt bei der isothermalen Titrationskalorimetrie durch die optimale Kurvenanpassung für 1:1 oder 1:2 Komplexe an die aufgenommene Bindungsisotherme.⁶⁴ Zwei exemplarische

Beispiele sollen an dieser Stelle die Vorgehensweise verdeutlichen (Abbildung 24).

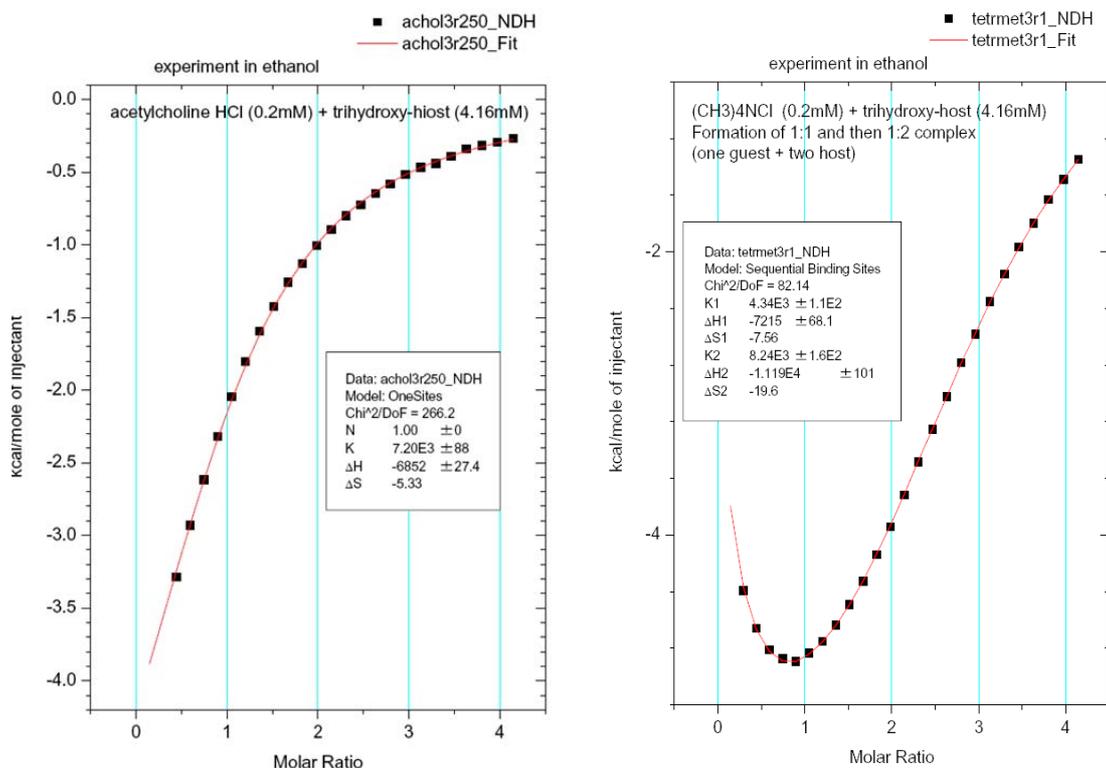


Abbildung 24: Exemplarische Bindungsisothermen (schwarze Punkte) mit entsprechender Kurvenanpassung (rote Linie) aus der isothermalen Titrationskalorimetrie für einen typischen monomeren 1:1 Komplex (links) und einem dimeren Komplex.

Im Hinblick auf die Komplexbildungseigenschaften der Pyrogallol[4]arene konnten die Ergebnisse von RISSANEN und NISSINEN⁵² im Allgemeinen durch die kalorimetrischen Untersuchungen verifiziert werden. So bilden in ethanolischer Lösung einzig die Pyrogallol[4]arene (3) mit kleineren Ammoniumionen wie dem Tetramethylammoniumkation (4) und dem Trimethylmonoethylammoniumkation (5) dimere Aggregate, bei denen die Gäste jeweils von zwei Makrozyklen eingekapselt werden.

Diese Pyrogallol[4]aren-spezifische Kapselbildung ist vor allem durch die Ausbildung eines einzigartigen Wasserstoffbrückenbindungs-Netzwerkes zwischen den Pyrogallol[4]arenen und verbrückenden Lösungsmittelmolekülen zu erklären, wie sie schematisch in Abbildung 25 dargestellt ist.

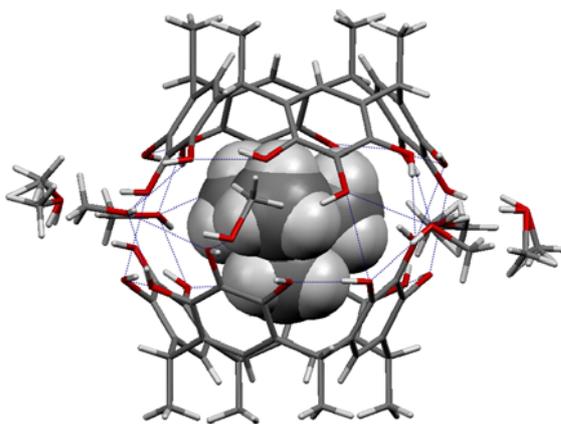


Abbildung 25: Schematische Darstellung eines dimeren Pyrogallol[4]aren-TMA-Komplexes.⁵²

Im Gegensatz dazu konnte ein derartiges Aggregationsverhalten für die Wirtssysteme **1** und **2** nicht beobachtet werden, da es durch das Fehlen der zusätzlichen Hydroxylgruppe an den Resorcin-Untereinheiten nicht zu derartigen intermolekularen Wechselwirkungen kommen kann. Bei der Komplexierung der größeren Ammoniumkationen **6-12** konnten mit allen Wirtssystemen lediglich 1:1 Komplexe beobachtet werden.

Im weiteren Verlauf der systematischen Untersuchungen konnte eine Komplementarität zwischen dem hydrodynamischen Radius bzw. der Größe der Gäste und den entsprechenden Komplexbildungskonstanten gezeigt werden. In einem ersten Experiment wurde der Zusammenhang anhand von Resorcin[4]aren **1** und dem kleinsten peralkyliertem Ammoniumkation **4** (TMA) untersucht, wobei eine Komplexstabilitätskonstante von $350 \pm 70 \text{ M}^{-1}$ beobachtet wird. Diese verhältnismäßig geringe Stabilität des Komplexes **4@1** kann auf eine zu geringe Kavität des Wirtsystems **1** zurückgeführt werden, welches keine ausreichende Oberfläche für eine stärkere Wechselwirkung mit dem Gast **4** bietet. Vor diesem Hintergrund wurde in einem nächsten Experiment das kavitätserweiterte, cyclische Tetramer des 2-Methylresorcins mit dem gleichen Gast vermessen. In diesem Fall kann aufgrund der Kavitätserweiterung für den Komplex **4@2** eine signifikant größere Affinität ($K = 1100 \pm 100 \text{ M}^{-1}$) beobachtet werden. Des Weiteren wurde die Wechselwirkung zwischen Pyrogallol[4]arenen und Ammoniumkation **4** untersucht, wobei eine

weitere Steigerung der Komplexstabilität aus zweierlei Gründen zu erwarten ist. Zum Einen bietet das Pyrogallol[4]aren im Vergleich zu dem Makrozyklus **1** eine größere Kavität, zum Anderen ist im Vergleich zum Wirtssystem **2** eine Erhöhung der Elektronendichte durch die vier zusätzlichen Hydroxylgruppen am *upper rim* zu erwarten. Diese Eigenschaften spiegeln sich auch anhand der größeren Stabilitätskonstante ($1900 \pm 400 \text{ M}^{-1}$) des stöchiometrischen Komplexes **4@3** wieder. Interessanterweise konnten bei weiterer Zugabe der Wirtslösung zu der Gastlösung neben den stöchiometrischen 1:1 Komplexen auch 1:2 Komplexe **4@(3)₂** beobachtet werden. Im Hinblick auf die Stabilität kommt es zu einer dramatischen Erhöhung der Komplexstabilitätskonstante ($14000 \pm 1000 \text{ M}^{-1}$), welche mit der Ausbildung des zuvor beschriebenen Wasserstoffbrückennetzwerkes zu begründen ist. Mit dem etwas größeren Ammonium Kation **5**, ist dasselbe Phänomen zu beobachten, wobei sich die Stabilitätskonstanten deutlich unterscheiden. So werden im Vergleich zu Gast **4** für die Bildung des 1:1 Komplexes ein viermal höherer Wert beobachtet ($5300 \pm 1000 \text{ M}^{-1}$), andererseits aber ein sechsmal niedrigerer Wert ($2100 \pm 500 \text{ M}^{-1}$) für die Bildung des dimeren Komplexes **5@3₂**. Mit den größeren Kationen **6-12** werden ausnahmslos 1:1 Komplexe gebildet, wobei die entsprechende Komplexstabilität bei den Systemen **6@3** ($6900 \pm 400 \text{ M}^{-1}$) und **7@3** ($7500 \pm 300 \text{ M}^{-1}$) zunächst sukzessive zunimmt und danach mit zunehmender Größe der Gäste entsprechend abnimmt. Bei dem größten verwendeten Ammoniumkation **12** konnte keine eindeutige Wechselwirkung mehr nachgewiesen werden. Diese Beobachtungen werden zu dem durch Kraftfeldrechnungen für die Gasphase (MMFF94; *Merck Molecular Force Field 94*) gestützt. Aus den Rechnungen geht hervor, dass Tetramethyl-Ammoniumionen eine hervorragende Komplementarität zu der Kavität des Pyrogallol[4]arens aufweisen, wobei bei dem Tetrabutyl-Ammoniumion die Entfernung zwischen dem positiv geladenen Stickstoff und der elektronenreichen Kavität des Wirtssystem zu groß für eine starke Kationen- π Wechselwirkung ist.

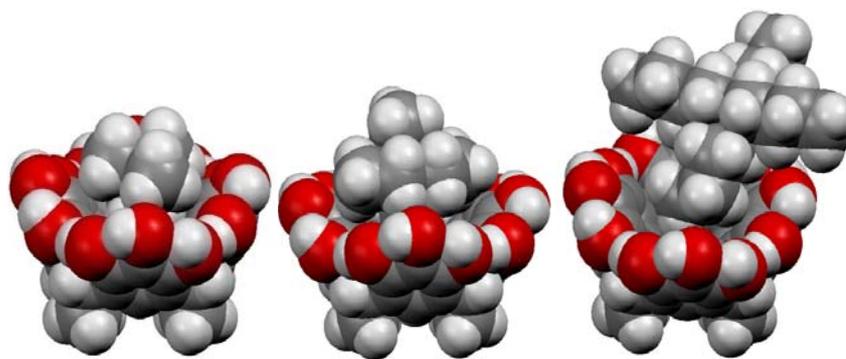


Abbildung 26: Berechnete Strukturen der Pyrogallol[4]arenkomplexe mit TMA (links), TEA (mitte) und TBA (rechts).

Im Hinblick auf die thermodynamischen Aspekte der Komplexierungen ist aus Tabelle 3 zu entnehmen, dass die Triebkraft auf einen Enthalpiegewinn des Systems bei der Komplexierungsreaktion zurückzuführen ist. Auffallend hierbei ist jedoch, dass sich die thermodynamischen Parameter (ΔH° ; ΔS°) der Wirtssysteme deutlich unterscheiden. So wird bei der Komplexierung der Ammoniumionen durch **1** und **2** ein kleiner Enthalpiegewinn ($-\Delta H^\circ$) von 14-16 kJ mol⁻¹ und ein kleiner entropischer Gewinn (ΔS°) von 1-2 kJ mol⁻¹ beobachtet. Im Gegensatz dazu liefern die Komplexierungsreaktionen vom Wirtssystem **3** wesentlich höhere enthalpische Gewinne bis 47 kJ mol⁻¹ bei deutlicheren Entropieverlusten bis 28 kJ mol⁻¹. Diese thermodynamischen Unterschiede lassen sich im Wesentlichen auf eine effektivere Kation- π Wechselwirkung zwischen Ammoniumionen und Pyrogallol[4]arenen zurückführen. Des Weiteren spiegelt sich auch hier wieder ein Zusammenhang zwischen der Größe der Gäste und den thermodynamischen Parametern wieder. So werden die höchsten enthalpischen Gewinne von 45-47 kJ mol⁻¹ bei der Komplexierung der Ammoniumionen **4** und **5** beobachtet. Im Gegensatz dazu liefert die Komplexierung der größeren Gäste **6-12** nur enthalpische Gewinne um 30 kJ mol⁻¹. Diese Umstände indizieren, dass es bei der Substitution der Methylreste an dem Gastmolekül **4** durch zwei oder mehrere größere Alkylreste, zu einer dramatischen Beeinträchtigung der Kation- π Wechselwirkung kommt.

3.2.2 Komplexierung bioorganischer, quartärer Ammoniumkationen

3.2.2.1 Stand der Wissenschaft und Zielsetzung

Betain, Cholin, Acetylcholin und *L*-Carnitin sind biologisch aktive Moleküle die im menschlichen Körper an einer Vielzahl von biochemischen Prozessen beteiligt sind.

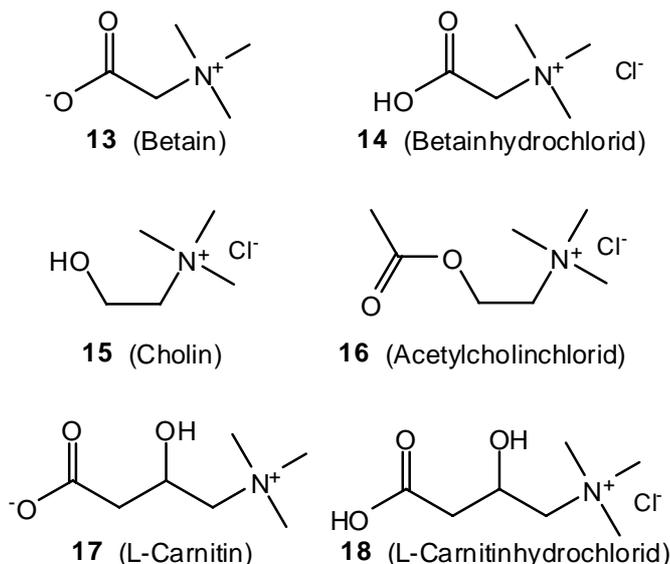


Abbildung 27: Untersuchte bioorganische quartäre Ammoniumionen

In diesem Zusammenhang stellt Betain **13** (lateinisch *beta*, Rübe, Beete), ein Abbauprodukt des Cholins **15**, neben dem *s*-Adenosylmethionin einen der wichtigsten Methylgruppendonatoren im Organismus bei Transmethylierungsprozessen dar. Diese Prozesse spielen unter anderem bei der Biosynthese von Kreatin, Methionin, Lecithin und *L*-Carnitin **17** eine Rolle. Acetylcholin **16**, ein Ester des Cholins, ist einer der wichtigsten Neurotransmitter in vielen Organismen.⁶⁵ Über erste Untersuchungen zur Komplexierung der beschriebenen Gastmoleküle durch Resorcin[4]arene berichtete die Arbeitsgruppe von SCHNEIDER im Jahre 1987, im speziellen für

⁶⁵ Vgl. Allgemeine Lehrbücher der Biochemie wie z. B. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Stryer Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, 6. Aufl., 2007.

die molekulare Erkennung des Gastsystems Cholin und Essigsäure.⁶⁶ Nahezu zehn Jahre später berichtete INOUE über eine Methode zur Detektion von Acetylcholin im protischen Medium mit Hilfe von Resorcin[4]arenen.⁶⁷ Weitere grundlegende Arbeiten mit ähnlichen Systemen erfolgten durch die Arbeitsgruppe von REBEK JR. im Laufe des letzten Jahrzehnts.^{68,69}

Die molekulare Erkennung dieser bioorganischen Moleküle mit synthetischen Rezeptoren war lange Zeit eine große Herausforderung an die organische Chemie. Der Grund dafür ist in der chemischen Struktur dieser Moleküle zu finden. So erfordert die positive Ladung und die nahezu sphärische Gestalt des Trimethyl-Ammoniumrestes eine konkave Oberfläche im Hinblick auf effektive, nichtkovalente Wechselwirkungen. In diesem Zusammenhang kann die Kompensation der positiven Ladung am Stickstoff jedoch nur durch Kationen- π -Wechselwirkungen erfolgen, da durchaus günstigere Wechselwirkungen (Wasserstoffbrückenbindungen, ionische Wechselwirkungen) durch den abschirmenden Effekt der Alkylreste am Stickstoffatom erschwert werden bzw. nicht möglich sind. Diese Strategie wird auch in der Natur für den Fall der molekularen Erkennung von Acetylcholin durch die Acetylcholinesterase beobachtet.⁴⁸

Vor diesem Hintergrund stellt das Pyrogallol[4]arene **3** mit seiner elektronenreichen, konkaven Oberfläche ein ausgezeichnetes Modellsystem zur Untersuchung der molekularen Erkennung von den aufgeführten bioaktiven Gastmolekülen **13-18** dar.

⁶⁶ H. J. Schneider, U. Schneider, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1613-1615.

⁶⁷ M. Inouye, K. Hashimoto, K. Isagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5517-5518.

⁶⁸ P. Ballester, A. Shivanyuk, A. R. Far, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14014-14016.

⁶⁹ F. Hof, L. Trembleau, E. C. Ullrich, J. Rebek Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2003**, *42*, 3150-3153.

3.2.2.2 Ergebnisse und Diskussion

Eine Untersuchung dieser Phänomene erfolgte aufgrund der im vorherigen Kapitel aufgeführten Vorteile der Kalorimetrie ebenfalls mit Hilfe der ITC. Die Ergebnisse der kalorimetrischen Untersuchung sind in Tabelle 4 zusammengefasst.⁷⁰

Tabelle 4: Komplexstabilitätskonstante (K), Freie Gibbs Energie (ΔG°), Enthalpie (ΔH°) und Änderungen der Entropie ($T\Delta S^\circ$) für die Komplexbildung von ausgewählten bioorganischen Ammoniumkationen mit Resorcin[4]arenen in ethanolischer Lösung bei einer Temperatur von 298.15 K.

Komplex	K/M^{-1}	$\Delta G^\circ/kJ\ mol^{-1}$	$\Delta H^\circ/kJ\ mol^{-1}$	$T\Delta S^\circ/kJ\ mol^{-1}$
13@3	3200 ± 100	-20.0 ± 0.1	-26.9 ± 0.3	-6.9 ± 0.3
14@3	1500 ± 100	-18.1 ± 0.2	-20.4 ± 0.3	-2.3 ± 0.4
15@3	3400 ± 200	-20.2 ± 0.2	-38.4 ± 0.4	-18.2 ± 0.4
16@3	6100 ± 200	-21.6 ± 0.1	-32.7 ± 0.4	-11.1 ± 0.4
17@3	18000 ± 1000	-24.3 ± 0.7	-36.0 ± 0.4	-11.7 ± 0.5
18@3	4400 ± 200	-20.8 ± 0.2	-30.7 ± 0.3	-9.9 ± 0.3

Generell werden bei der Komplexbildung der Ammoniumionen **13-18** durch Pyrogallol[4]aren **3** ausschließlich stöchiometrische 1:1 Komplexe mit entsprechenden Komplexstabilitätskonstanten in der Größenordnung von $10^3\ M^{-1}$ gebildet. Diese Tatsache stimmt auch mit den Ergebnissen ähnlicher literaturbekannter Wirt-Gast-Systeme überein.⁶⁶⁻⁶⁹ Insgesamt konnte die kleinste Affinität des synthetischen Rezeptors für den Komplex mit Betainhydrochlorid **14@3** beobachtet werden ($K = 1500\ M^{-1}$). Die Komplexbildungen der Gastmoleküle Betain **13** und Cholin **15** ergeben höhere Stabilitätskonstanten im Bereich von $3200-3400\ M^{-1}$. Die Affinität des Pyrogallol[4]arenes in Bezug auf Acetylcholin **16** ist ungefähr doppelt so hoch wie bei allen anderen Gastsystemen ($6100\ M^{-1}$). Vergleicht man jedoch die

⁷⁰ B. Schnatwinkel, M. V. Rekharsky, V. V. Borovkov, Y. Inoue, J. Mattay, *Tetrahedron Lett.* **2008**, im Druck.

Komplexstabilitätskonstanten mit der Affinitätskonstante des strukturell verwandten Trimethylmonoethylammoniumion-Komplexes **5@3** (5300 M^{-1}), so ist keine signifikante Selektivität zu den genannten Gästen zu erkennen. Diese fehlende Spezifität bei der Komplexbildung ist dadurch zu erklären, dass der größte Anteil der Komplexbildungen lediglich durch Kationen- π Wechselwirkung zwischen der Ammoniumkopfgruppe der Gäste und der elektronenreichen Kavität des Wirtes bestimmt wird. Eine für die Selektivität entscheidende Komplexbildung der Gesamtmoleküle und der damit verbundenen Kooperativität aller möglichen Wechselwirkungen wie z.B. van der Waals, Ionen-Dipol, Wasserstoffbrückenbindungen und Kationen- π Wechselwirkungen, erfolgt aufgrund der limitierten Größe der Kavität des Wirtsystems nicht. Ein anderes Bild ergibt sich jedoch bei der Komplexbildung von *L*-Carnitin. Wie aus der in Abbildung 29 dargestellten Strukturformel zu entnehmen ist, besteht *L*-Carnitin **17** aus drei wichtigen Untereinheiten: Einer Trimethylammoniumkopfgruppe, einer Hydroxylgruppe in der Mitte des Moleküls und einer terminalen Carboxylat-Gruppe. Im Vergleich zu den bisher beschriebenen Systemen resultiert aus der Komplexbildung von **17** mit **3** eine um das drei- bis zwölffach höhere Komplexstabilitätskonstante von 18000 M^{-1} .

Diese hohe Affinität zeigt, dass bei dem Komplex **17@3** alle funktionellen Gruppen des *L*-Carnitins bei der Komplexbildung durch Pyrogallol[4]aren **3** in Form von Ionen-Dipol, Kation- π , van der Waals Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen einbezogen werden und kooperativ zusammenwirken. Eine entsprechend schematische Darstellung des Komplexes **17@3** ist in Abbildung 28 gezeigt.

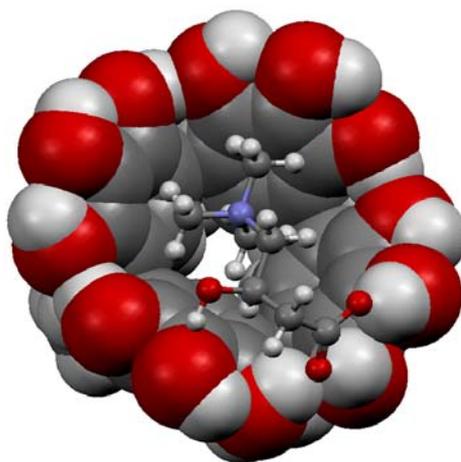


Abbildung 28: Schematische Darstellung der Komplexierung von *L*-Carnitine durch Pyrogallol[4]arene.

Ein Kontrollexperiment mit der protonierten Form des *L*-Carnitins (**18**) unterstützt diese Ergebnisse. Durch den Wegfall der starken Wechselwirkung zwischen der Carboxylat-Gruppe und den phenolischen Protonen am oberen Rand der Kavität, konnte für diesen Komplex eine wesentlich niedrigere Affinität beobachtet werden (4400 M^{-1}).

Im Hinblick auf die thermodynamischen Aspekte der Wirt-Gast Komplexierung von **13-15** durch **3**, ist diese Wirt-Gast Komplexierung eindeutig durch einen Enthalpie-Gewinn von $20\text{-}38 \text{ kJ mol}^{-1}$ getrieben. Dieser wird jedoch zu einem gewissen Grad durch eine ungünstigere Änderung der Entropie von $2\text{-}18 \text{ kJ mol}^{-1}$ wieder aufgehoben. In diesem Zusammenhang, ist der Enthalpie-Gewinn mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die effektiven Wechselwirkungen (Ionen-Dipol, Kationen- π , Wasserstoffbrücken und van der Waals) zwischen den Komplexpartnern zurückzuführen. Im Gegensatz dazu kann der Verlust im Term der Entropie durch Desolvatationseffekte und einer Präorganisation des Wirtsystems mit dem Lösungsmittel (EtOH@3_2) begründet werden.

3.3 Supramolekulare Selbstassemblierung von Resorcin[4]arenen

Der Begriff Selbstassemblierung⁷¹ (englisch: *self-assembly*) bezieht sich auf Prozesse der Struktur- und Musterbildung, die autonom, d.h. aufgrund einer spontanen Anordnung der Komponenten ohne äußere Einflüsse ablaufen. Ein Prozess kann als selbstassembliert beschrieben werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:⁷²

1. Der Prozess setzt an bereits vorhandenen, separaten Komponenten (z. B. Molekülen) an.
2. Das Ergebnis ist ein Produkt der Informationen, die die einzelnen Komponenten selbst enthalten (z. B. Ladung, Masse, Gestalt, Oberflächeneigenschaften) und dabei für deren gegenseitige Wechselwirkungen bestimmend sind.

Nach dieser begrifflichen Festlegung kann zusätzlich eine Klassifizierung in verschiedene Typen von Selbstassemblierung vorgenommen werden:⁴²

1. Statische Selbstassemblierung: Symmetrische Strukturen, die einen globalen oder lokalen thermodynamischen Gleichgewichtszustand einnehmen.
2. Dynamische Selbstassemblierung: Geordnete Strukturen in Systemen mit dissipativer Struktur, d. h. die symmetrische Struktur kann nur durch Aufnahme von Energie erhalten bleiben.
3. Matrixunterstützte Selbstassemblierung: Die Struktur wird nicht ausschließlich von den Interaktionen zwischen den Komponenten bestimmt, sondern auch durch regelmäßige Muster in der Umgebung des Systems (beispielsweise bei der Struktur einer Kristalloberfläche).

⁷¹ <http://de.wikipedia.org/wiki/Selbstassemblierung>

⁷² G. M. Whitesides, B. Grzybowski, *Science* **2002**, 295, 2418.

Von großer Bedeutung für eine technologische Nutzung der Selbstassemblierung ist die Möglichkeit, dass durch die Auswahl bzw. das Design der Komponenten deren Interaktion und damit das Ergebnis der Selbstassemblierung beeinflusst werden kann. In Bezug auf Nanotechnologien kommen als Komponenten Atome, Moleküle oder Nanopartikel in Betracht, wobei insbesondere bei Molekülen durch die Möglichkeit des chemischen Designs ein großer Spielraum an Variation der Interaktionen zugänglich ist. Treten Moleküle als Komponenten in Erscheinung, wird in der Literatur gelegentlich der Terminus molekulare Selbstassemblierung angewendet, ohne zwischen molekularen und supramolekularen Assoziationen zu unterscheiden. Um auf diesen Unterschied Rücksicht zu nehmen, kann folgende Differenzierung vorgenommen werden:⁴²

1. *Molekulare Selbstassemblierung*: Moleküle verbinden sich zu einer kovalenten Struktur, wobei jedoch ein gewisser Grad an Reversibilität der Verbindungen bei der Entstehung des Aggregates gegeben ist. Dabei handelt es sich beispielsweise um makropolyzyklische Strukturen wie etwa Porphyrine⁷³ und Phthalocyanine.⁷⁴
2. *Supramolekulare Selbstassemblierung*: Moleküle assoziieren sich spontan durch nicht-kovalente Wechselwirkungen (z. B. Wasserstoffbrückenbindungen, van-der-Waals-Wechselwirkungen) zu reversiblen Systemen. Zu dieser Klasse zählen neben organischen Monoschichten und biologischen Zellmembranen die im Folgenden beschriebenen Systeme auf der Basis von Resorcin[4]arenen.

⁷³ K. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, *The Porphyrin Handbook*, Vols. 15-20, Academic Press, New York, 2003.

⁷⁴ C. C. Leznoff, A. B. P. Lever, *The Phthalocyanines*, Vols 1-4, Wiley VCH, New York, 1986–1993.

3.3.1 Supramolekulare Container auf Resorcin[4]arenbasis

3.3.1.1 Stand der Wissenschaft und Zielsetzung

Die ersten Hinweise auf eine Selbstassemblierung von Resorcin[4]arenen zu übergeordneten supramolekularen Strukturen wurden schon im Jahre 1988 durch die Arbeiten von AOYAMA gefunden. Aus Dampfdruckosmose-Messungen wurde von den Autoren darauf geschlossen, dass Resorcin[4]arene in apolaren Lösungsmitteln als pentamere oder hexamere Agglomerate vorliegen könnten.⁷⁵ Erst elf Jahre später wurde der eindeutige Beweis für die Existenz von höheren, selbstassemblierten Aggregaten durch die, unabhängig voneinander und nahezu zeitgleich erstellten, Arbeiten von MATTAY⁷⁶ und ATWOOD⁷⁷ erbracht.

In diesem Zusammenhang publizierte ATWOOD die Röntgenstruktur eines molekularen hexameren Containermoleküls auf der Basis von Resorcin[4]arenen. Aus der in Abbildung 29 dargestellten Molekülstruktur kann entnommen werden, dass das hexamere Aggregat aus insgesamt 14 Molekülen besteht. Demzufolge werden sechs Resorcin[4]aren-Untereinheiten und acht verbrückende Wassermoleküle über insgesamt 60 kooperativ wirkende Wasserstoffbrücken miteinander zu einem supramolekularen Parallelepipet verknüpft, wobei die Flächen des geometrischen Körpers von Resorcin[4]arenen gebildet werden und die Wassermoleküle auf den entsprechenden Ecken lokalisiert sind. Der Innenraum dieses potentiellen Containermoleküls weist bei einem maximalen Durchmesser von 17.7 Å ein Gesamtvolumen von 1375 Å³ auf.

⁷⁵ Y. Aoyama, Y. Tanaka, H. Toi, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 634-635.

⁷⁶ (a) T. Gerkenmeier, W. Iwanek, C. Agena, R. Fröhlich, S. Kotila, C. Näther, J. Mattay, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2257-2262. (b) W. Iwanek, R. Kotila, R. Fröhlich, J. Mattay, *5th International Summer School on Supramolecular Chemistry*, Ustron (Poland), **1996**, Abstract P-31. (c) T. Gerkenmeier, W. Iwanek, C. Agena, R. Fröhlich, C. Näther, J. Mattay, *4th International Conference on Calixarenes*, Parma (Italy), **1997**, Abstract P-88.

⁷⁷ L. R. MacGillivray J. L. Atwood, *Nature*, **1997**, *389*, 469-472.

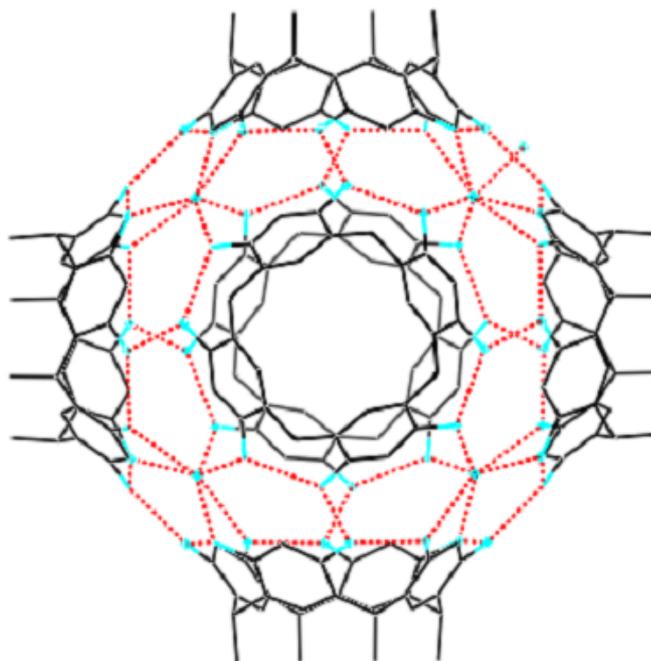


Abbildung 29: Kristallstruktur des Resorcin[4]aren-Hexamers nach ATWOOD.⁷⁷

Das im Jahre 1999 von der Arbeitsgruppe MATTAY publizierte Pyrogallol[4]aren-Aggregat basiert auf der selbstassemblierten Anordnung von sechs makrozyklischen Bausteinen zu einem perfekten Würfel. Die entsprechende Anordnung der Pyrogallol[4]aren-Bausteine zu einer hexameren Überstruktur ist in Abbildung 30 dargestellt. Die Kapsel besteht aus sechs Pyrogallol[4]aren-Untereinheiten, welche durch 48 intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen miteinander verknüpft sind. Diese Selbstassemblierung erfolgt demnach ohne die Einbindung weiterer verbrückender Moleküle. Der Innenraum dieser Kapsel ist, bei einem maximalen Durchmesser von 19 Å und dem entsprechenden Volumen von 1520 Å³, etwas größer als von der zuvor beschriebenen Kapsel auf Resorcin[4]aren-Basis.

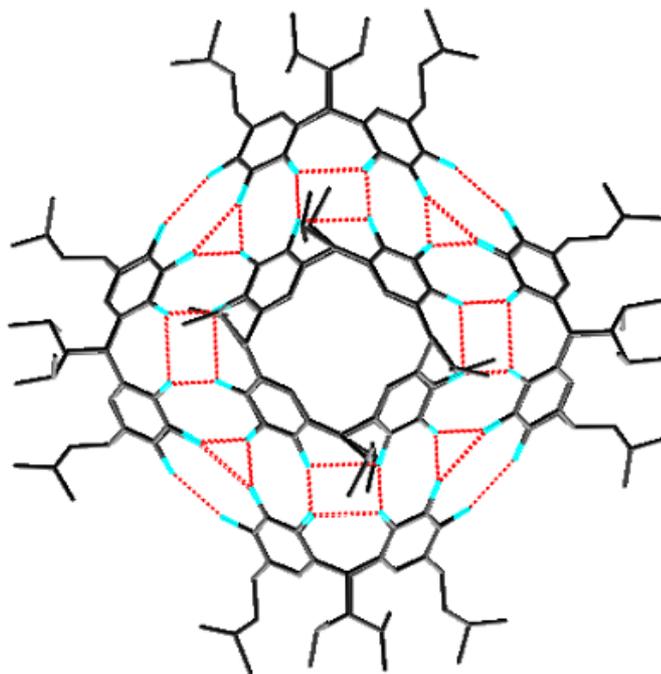


Abbildung 30: Kristallstruktur des Pyrogallol[4]aren-Hexamers nach MATTAY.⁷⁶

Im weiteren Verlauf wurden tieferegehende Experimente zur Untersuchung dieser hochinteressanten Aggregate in Lösung, in fester Phase und durch Gasphasenexperimente unternommen. Die Aufklärung des Assoziationsverhaltens in Lösung erfolgte fast ausschließlich durch die Arbeitsgruppen von REBEK JR.⁷⁸, ATWOOD⁷⁹ und COHEN.⁸⁰

⁷⁸ (a) A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2001**, *98*, 7662-7665; (b) A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *Chem. Comm.* **2001**, 2424-2425. (c) A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3432-3433. (d) M. Yamanaka, A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2939-2943. (e) T. Evan-Salem, I. Baruch, L. Avram, Y. Cohen, L. C. Palmer, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 12296-12300. (f) E. S. Barret, T. J. Dale, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3818-3819.

⁷⁹ (a) J. L. Atwood, L. J. Babour, A. Jerga, *Chem. Comm.* **2001**, 2376-2377. (b) J. Antesberger, G. W. V. Cave, M. C. Ferrarelli, M. W. Heaven, C. L. Raston, J. L. Atwood, *Chem. Comm.* **2005**, 892-894.

⁸⁰ (a) L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15148-15149. (b) L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2002**, *24*, 4365-4368. (c) L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2003**, *7*, 1099-1102. (d) L. Avram, Y. Cohen, *Org. Lett.* **2003**, *18*, 3329-3332. (e) L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16180-16181; (f) L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11556-11563.

(g) L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5714-5719. (h) T. Evan-Salem, Y. Cohen, *Chem.Eur.J.*, **2007**, *13*, 7659-7663.

Gerade die Arbeitsgruppe um COHEN erbrachte durch die bahnbrechende Einführung der Diffusions-NMR-Technik⁸¹ in die supramolekulare Chemie der Resorcin[4]arene einen großen Beitrag zur Detektion der Aggregation in Lösung.

Die Strukturaufklärung gebildeter Agglomerate erfolgte bis auf wenige Ausnahmen bis heute fast ausschließlich durch die Arbeiten des Festkörperchemikers ATWOOD.⁷⁹ Eine Untersuchung der beschriebenen Kapseln in der Gasphase war lange Zeit durch den Zerfall der Aggregate im Vakuum unmöglich. Erst 2006 gelang es SCHALLEY,⁸² die sensible supramolekulare Struktur des Pyrogallol[4]aren-Hexamers mit Hilfe von $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ in der Gasphase zu stabilisieren. Der entsprechende Komplex ist in Abbildung 32 dargestellt.

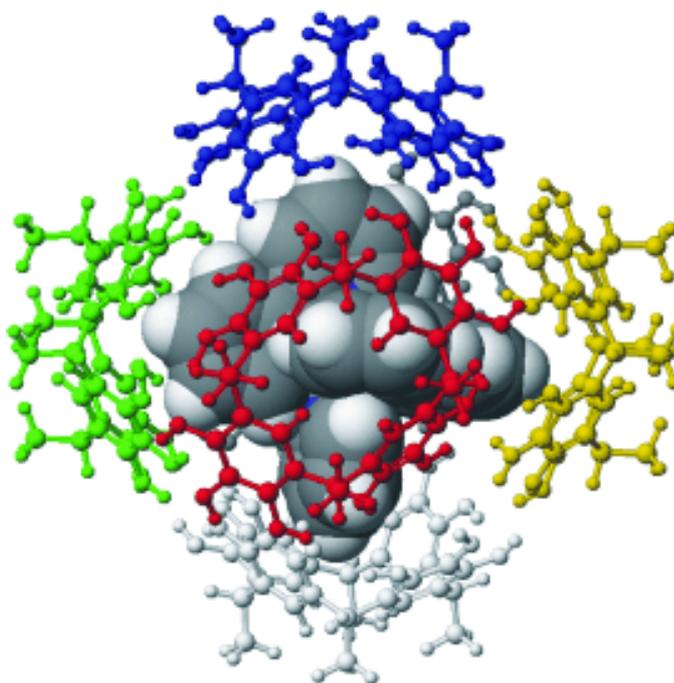


Abbildung 31: Abbildung 32: $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ -Komplex des Pyrogallol[4]aren-Hexamer nach SCHALLEY.⁸²

⁸¹ Y. Cohen, L. Avram, L. Frish, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 520-554.

⁸² N. K. Beyeh, M. Kogej, A. Ahman, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 5214-5218.

Neben den analytischen Untersuchungen der Kapseln wurden auch Experimente zur Substitution der verbrückenden Moleküle unternommen. So konnte wiederum die Arbeitsgruppe von ATWOOD im Jahre 1998 über die Entdeckung einer dimeren Kapsel auf Resorcin[4]aren-Basis berichten, welche durch Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisiert wurde.⁸³ Dieses in Abbildung 32 dargestellte Aggregat besteht aus zwei makrozyklischen Einheiten, welche durch acht 2-Propanol Moleküle über 16 Wasserstoffbrücken intermolekular miteinander verknüpft sind. Für das effektive van der Waals Volumen der Kapsel wurde unter Verwendung des Programms CAVITY⁸⁴ von den Autoren ein Wert von 230\AA^3 erhalten.

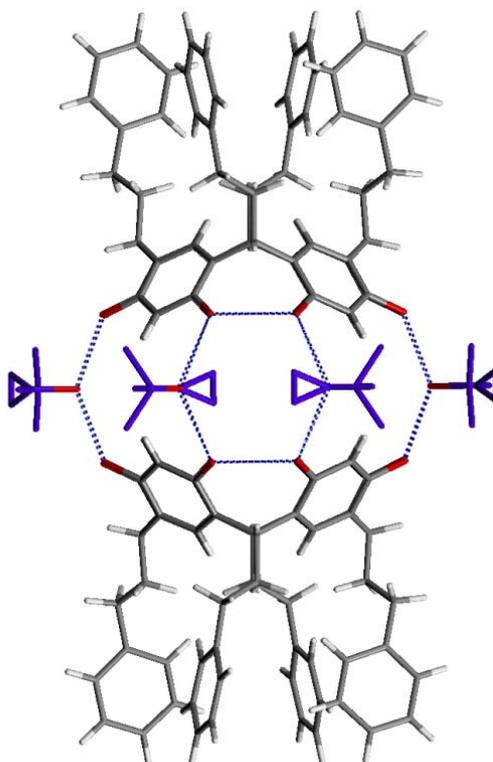


Abbildung 33: Resorcin[4]aren Dimer nach ATWOOD.⁸³

⁸³ K. N. Rose, L. J. Barbour, G. W. Orr, J. L. Atwood, *Chem. Comm.*, **1998**, 407.

⁸⁴ L. J. Barbour, CAVITY®— Ein Computerprogramm zur Berechnung des Volumens einer molekularen Kavität.

Acht Jahre später berichtete HOLMAN über die Darstellung einer co-kristallisierten, hexameren Struktur, bestehend aus Resorcin[4]arenen und 2-Ethylhexanolmolekülen.⁸⁵ Im Gegensatz zu der wasserverbrückten hexameren Kapsel von ATWOOD⁷⁷ werden sechs von acht verbrückenden Wassermolekülen durch entsprechende 2-Ethylhexanolmoleküle substituiert. Ein entsprechender Vergleich der beiden Strukturen ist in Abbildung 33 gezeigt.

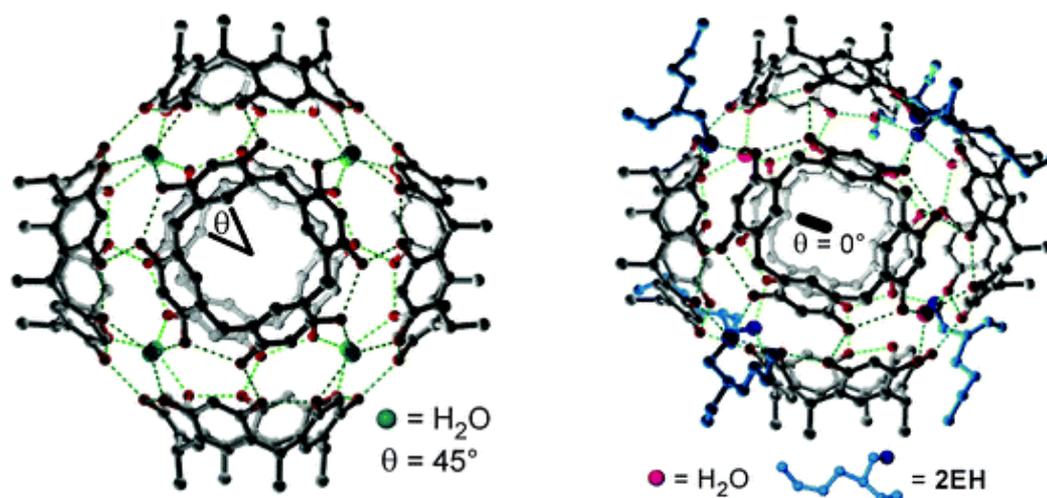


Abbildung 34: Vergleich der Hexamere nach ATWOOD (links) und HOLMAN (rechts).⁸⁵

Aus der Darstellung ist zu entnehmen, dass sich die Moleküle in der Anordnung der Resorcin[4]aren Untereinheiten zueinander unterscheiden. Aus der Struktur des Wasserstoffbrückenbindungsnetzwerks bei der wasserverbrückten Kapsel resultiert, dass sich gegenüberstehende Resorcin[4]aren-Untereinheiten im Dieder-Winkel (Θ) von 45° verdrehen und folglich eine Chiralität des Gesamtmoleküls beobachtet werden kann. Bei dem alkoholverbrückten Hexamer nach HOLMAN stehen sich die Resorcin[4]aren-Untereinheiten direkt gegenüber, so dass das Gesamtmolekül achiral ist. Inspiriert durch die bisher in diesem Kapitel aufgeführten Arbeiten sollte im Rahmen dieser Dissertation die Fragestellung nach der gezielten Synthese supramolekularer Container verschiedener Größen bearbeitet werden.

⁸⁵ O. Ugono, K.T. Holman, *Chem. Comm.*, 2006, 2144-2146.

3.3.1.2 Ergebnisse und Diskussion

In diesem Zusammenhang wurden die in Abbildung 34 dargestellten Systeme untersucht.⁵⁴

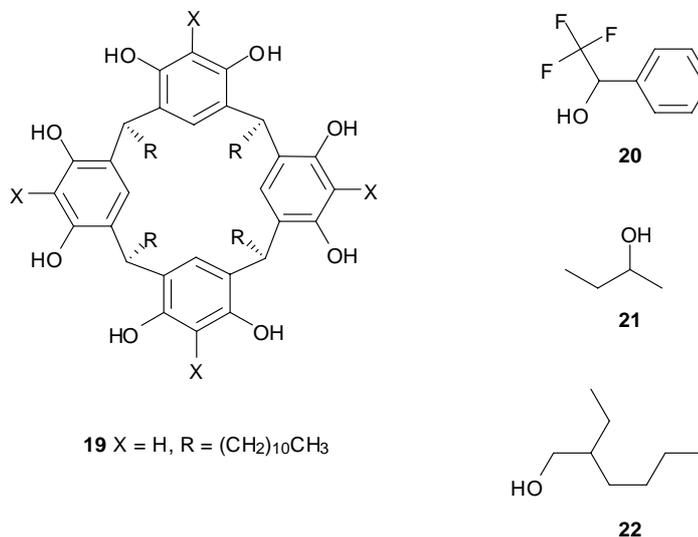


Abbildung 35: Supramolekulare Bausteine zur gezielten Synthese von molekularen Containern verschiedener Größe.

Die Synthese des Resorcin[4]arens **19** erfolgte, wie schon im letzten Kapitel erwähnt, durch die in Abbildung 23 dargestellte Methode.

Um die Aggregationseffekte zu untersuchen bzw. charakterisieren zu können, wurden zunächst verschiedene Analysemethoden auf ihre Eignung überprüft.

Experimente in der Gasphase mit massenspektrometrischen Techniken (z. B. MALDI-ToF, ESI und CSI) sind für die Detektion der beschriebenen Komplexe ungeeignet, da die verbrückenden Alkohole zu flüchtig sind, um ein Aggregat mit Resorcin[4]arenen zu beobachten. Auch die Arbeitsgruppe um WILLIAMS kam bei der Untersuchung von verwandten Agglomeraten zu ähnlichen Erkenntnissen.⁸⁶

Zudem wurde im Rahmen der Publikation von WILLIAMS darauf verwiesen, dass im Hinblick auf die Untersuchung der Aggregate in Lösung, weder temperaturvariable $^1\text{H-NMR}$ Messungen noch die Größenausschluß-

⁸⁶ C. J. M. Stirling, L. J. Fundin, N. H. Williams, *Chem Comm.*, **2007**, 1748-1750.

chromatographie (GPC) zu nützlichen Ergebnissen führen, um diese sensiblen Aggregate zu charakterisieren.

Auch die in diesem Zusammenhang von AOYAMA⁷⁵ verwendete dampfdruckosmotische Untersuchung (VPO) führte nicht zu den erwarteten Ergebnissen.

Eine Aufklärung hexamerer Aggregate mittels der statischen bzw. dynamischen Lichtstreuung führte lediglich zu einer groben Bestimmung des hydrodynamischen Radius in der Größenordnung von 1.9 nm, da die Methode mit solch kleinen Systemen an ihre untere Grenze stößt.⁸⁷ Eine anhand der Lichtstreuung mögliche Bestimmung der Molekülmasse mit Hilfe des entsprechenden Brechungsindexinkrements resultierte in nicht interpretierbaren Daten. Eine Untersuchung anderer, kleinerer Agglomerate erfolgte daher vor diesem Hintergrund nicht mehr.

Eine wesentlich vielversprechendere Methode stellt die Bestimmung des Diffusionskoeffizienten einer Spezies in Lösung mittels Diffusions-NMR dar.⁸¹

Zwischen der Größe eines kugelförmigen Teilchens bzw. seines hydrodynamischen Radius (R_0) und des entsprechenden Diffusionskoeffizienten (D) besteht nach der Stokes-Einstein Gleichung folgende Abhängigkeit:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi \cdot \eta \cdot R_0}$$

Gleichung 3: Stokes-Einstein-Gleichung, wobei k_B die Boltzmannkonstante, T die Temperatur des untersuchten Systems und η die Viskosität des entsprechenden Lösungsmittels ist.

Aus der Gleichung 3 lässt sich entnehmen, dass kleinere Teilchen in der Regel größere Diffusionskoeffizienten aufweisen. Vor diesem Hintergrund, sind die im Rahmen dieser Arbeit experimentell bestimmten Diffusionskoeffizienten der

⁸⁷ B. Schnatwinkel, S. Lages, K. Huber, J. Mattay, unveröffentlichte Kooperations-Ergebnisse.

Resorcin[4]aren-Komplexe mit den Alkoholen **20-22** in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Effekt der Zugabe der Alkohole **20-22** auf den Diffusionskoeffizienten D ($\times 10^{-5}$ in $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$) des Resorcin[4]arens **19** in trockenem CDCl_3 bei 296 K.

System	D ($\times 10^{-5}$ in $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$) ^a	Aggregation
19•20	0.42 ± 0.01	1:1 Komplex
19•21	0.32 ± 0.01	Dimer
19•22	0.25 ± 0.01	Hexamer
freies CHCl_3	2.56 ± 0.02	-

^a Die Diffusions-NMR Messungen wurden mit einem Bruker Avance 600 MHz FT-NMR Spektrometer durchgeführt. Als Pulssequenz wurde die von D. Wu, A. Chen, C. S. Johnson, *J. Mag. Res. A* **1995**, *115*, 260 publizierte BPP-LED Pulssequenz verwendet. Die Gradientendauer wurde auf 2000 ms eingestellt und linear von 5 bis 95% variiert, wobei die Diffusionsverzögerung auf 85 ms gestellt wurde. Bei einem typischen Diffusions-NMR-Experiment werden bei 32 Scans 16 Datenpunkte pro Inkrement aufgenommen. Vor der Messung werden der Thermostat und der Luftdurchsatz deaktiviert, wobei das Probenröhrchen im Gerät für 4 h zur Temperierung stehen gelassen wird. Bei der Durchführung des Diffusionsexperiment wurde die Änderung der Intensität des Protonensignals bei 6.15 ppm in Abhängigkeit vom Gradientenfeld verfolgt.

In allen Experimenten konnte anhand der ^1H -NMR Spektren jeweils nur ein gemittelter Signalsatz der Bestandteile beobachtet werden. Daraus lässt sich schließen, dass die Komponenten der Aggregate in einem schnellen thermodynamischen Gleichgewicht stehen. Des Weiteren geht aus Tabelle 5 hervor, dass der größte Diffusionskoeffizient mit einem Wert von $0.42 \pm 0.01 \times 10^{-5}$ in $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ für das System **19•20** bestimmt werden konnte. Dieses Ergebnis kann aufgrund der Experimente von COHEN mit dem monomeren Resorcin[4]aren **19** eindeutig der Formation eines monomeren 1:1 Komplexes **20@19** (Abbildung 35) zugeordnet werden.⁸⁰ Zudem unterstützen die Ergebnisse aus CD-spektroskopischen Untersuchungen von AOYAMA⁷⁵ die experimentellen Befunde aus den Diffusions-NMR-Messungen.

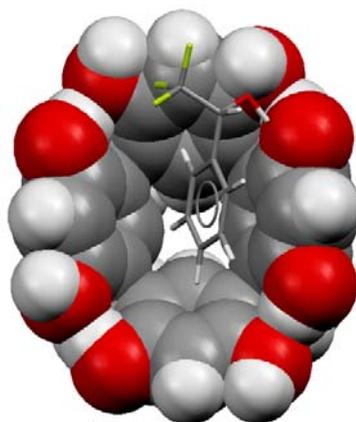


Abbildung 36: Schematische Darstellung des monomeren Komplexes **20@19**.

In einem weiteren Experiment wurde der Diffusionskoeffizient der Komponenten der Reaktionsmischung bestehend aus *sec*-Butanol **21** und Resorcin[4]aren **19** bestimmt. Der Koeffizient ist mit $0.32 \pm 0.01 \times 10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$ etwas kleiner und konnte anhand eines Vergleiches mit den Ergebnissen von COHEN⁸⁰ einer dimeren Struktur zugeordnet werden. Diese experimentellen Befunde werden zudem durch die, im letzten Abschnitt beschriebene Kristallstruktur des dimeren Agglomerats von ATWOOD⁸³ gestützt. Eine anhand dieser Ergebnisse berechnete Molekülstruktur für ein dimeres Aggregat ist in Abbildung 36 schematisch dargestellt. In der Abbildung ist zu erkennen, dass die beiden makrozyklischen Untereinheiten über acht *sec*-Butanol Moleküle mit Hilfe von 16 Wasserstoffbrücken miteinander verknüpft sind.

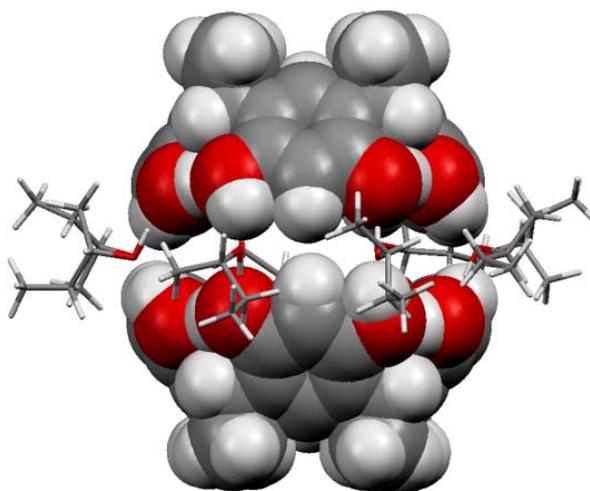


Abbildung 37: Schematische Darstellung eines dimeren Resorcin[4]aren-Komplexes.

In einem letzten Experiment wurde die Resorcin[4]aren-Stammlösung mit 2-Ethylhexanol versetzt. Bei diesem Versuch kann man erwarten, dass es übereinstimmend mit der Publikation von HOLMAN⁸⁵ zu der spontanen Formation des bereits in der Literatur beschriebenen Resorcin[4]aren-Hexamers kommt. Diesbezüglich konnte ein entsprechend niedrigerer Diffusionskoeffizient von $0.25 \pm 0.01 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ beobachtet werden. Dieses Ergebnis stimmt gut mit den Daten von COHEN⁸⁰, der für ein vergleichbares System einen Diffusionskoeffizienten von $0.26 \pm 0.01 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ beobachtete überein. Da die Experimente unter Ausschluss von Wasser durchgeführt wurden, wird vermutet, dass im Gegensatz zu der von HOLMAN bestimmten Struktur alle Wassermoleküle durch entsprechende 2-Ethylhexanolmoleküle substituiert worden sind. Ein entsprechender Strukturvorschlag ist in Abbildung 37 dargestellt.

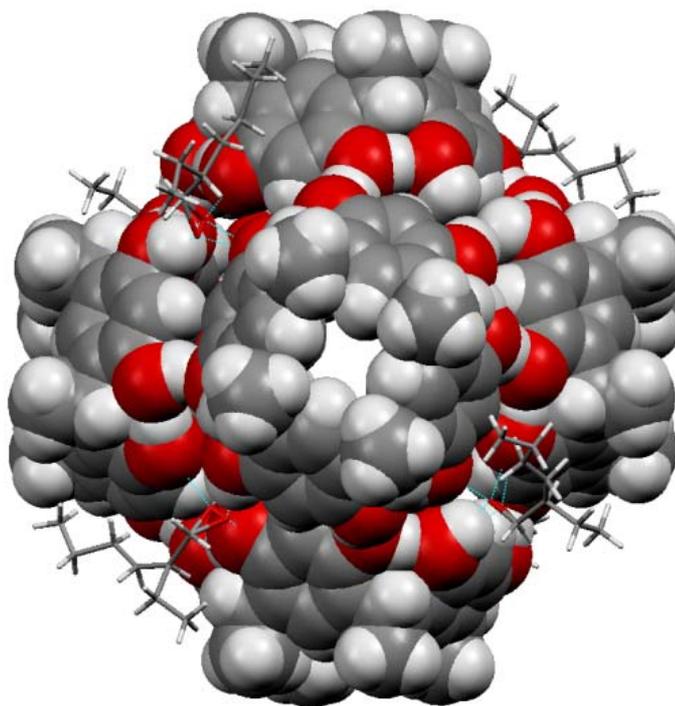


Abbildung 38: Strukturvorschlag eines Resorcin[4]aren-Hexamers $19_6 \cdot (2\text{-EH})_8$.

Vergleicht man die verschiedenen Aggregate im Hinblick auf die ermittelte ^1H -Signalabschwächungen als Funktion der angelegten Gradientenfeldstärke miteinander, so wird der Effekt der Molekulargröße auf den

Diffusionskoeffizienten deutlich. Anhand der Auftragung in Abbildung 38 ist zu erkennen, dass der größte Effekt in der Signalabschwächung für das System 19•22 beobachtet werden kann, wohingegen für die Systeme 19•21 und 19•20 ein Effekt in ähnlicher Größenordnung zu beobachten ist. Dies steht in guter Übereinstimmung zu der Veränderung in der Partikelgröße von einem monomeren Komplex, einer dimeren Kapsel ($V_{\text{Dimer}} = 230 \text{ \AA}^3$) und der Formation eines hexameren Agglomerats ($V_{\text{Hexamer}} = 1290 \text{ \AA}^3$).

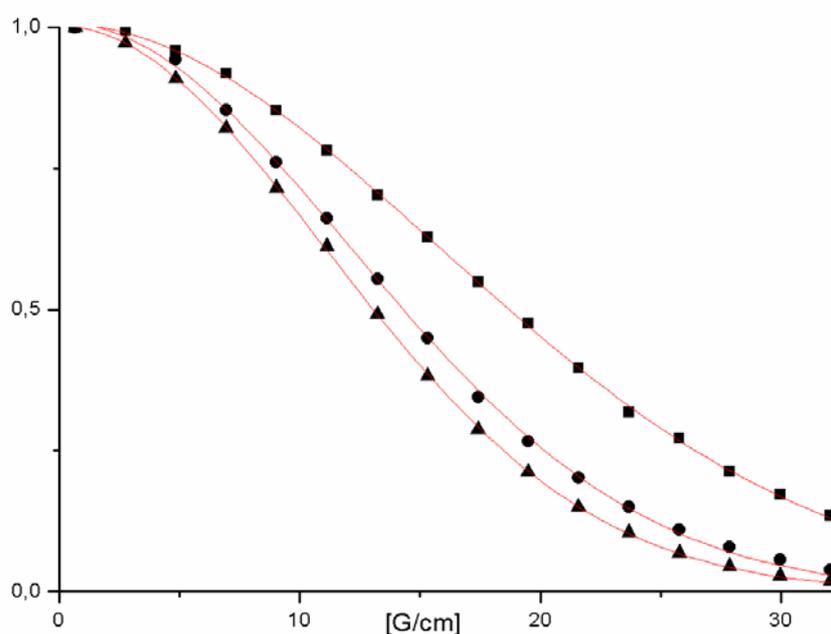


Abbildung 39: ^1H NMR Signalabschwächung als Funktion der angelegten Gradientenfeldstärke (G) (600 MHz, 296 K) der Systeme 19•22 (Quadrate), 19•21 (Kreise) und 19•20 (Dreiecke) bei dem Signal von 6.12 ppm in trockenem CDCl_3 .

Bei der Bildung der unterschiedlichen Aggregate spielt die Stabilisierung der Aggregate in Chloroform bzw. einem apolarem nicht protischem Lösungsmittel eine wichtige Rolle. So ist die Agglomeration beispielsweise von dem Ausfüllungsgrad des Kapselinneren abhängig. In diesem Zusammenhang führte REBEK JR. den Begriff des Packungskoeffizienten (englisch: *packing coefficient*, *PC*) für Kapseln auf Resorcin[4]arenbasis ein.⁸⁸ Der Packungskoeffizient (*PC*) ist gemäß Gleichung 4 definiert als das Verhältnis aus

⁸⁸ S. Mecozzi, J. Rebek Jr., *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016-1022.

der Summe (V_w) aller partiellen Volumina (v_w) der Moleküle n im Kapselinneren und dem entsprechenden inneren Kapselgesamtvolumen (V).

$$PC = \frac{\sum_{i=1}^n v_w^i}{V} = \frac{V_w}{V}$$

Gleichung 4: Definition des Packungskoeffizienten (PC).

Zur Stabilisierung einer Kapsel in Lösung müssen 55% des entsprechenden Hohlräumens durch Gast- oder Lösungsmittelmoleküle ausgefüllt werden.⁸⁵ Demzufolge könnte eine Stabilisierung des hexameren Agglomerats in einer Größenordnung um 55% des Kapselvolumens durch drei Moleküle **22** im Kapselinneren möglich sein, wohingegen ein Wert von 55% des Kapselinneren nicht durch ein Vielfaches der Moleküle **20** oder **21** erzielt wird. Ein ähnlicher Zusammenhang ist auch für die Stabilisierung der dimeren Kapsel aufgrund einer perfekten Raumauffüllung durch zwei Moleküle **21** denkbar.⁸³

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Steuerung der Selbstassemblierung von Resorcin[4]arenen zu einem übergeordnetem Agglomerat in einem Dreikomponentensystem (Wirtssystem, Gastsystem und Lösungsmittel) durch die einfache Variation eines Parameters (hier die Gastmoleküle) ermöglicht werden kann und somit ein gutes Beispiel für eine supramolekulare Synthesestrategie darstellt.

3.3.2 Supramolekulare Container auf Cavitandenbasis

3.3.2.1 Stand der Wissenschaft und Zielsetzung

Neben den im vorherigen Abschnitt vorgestellten, selbstassemblierten Kapseln auf der Basis von Resorcin[4]arenen spielen Agglomerate auf Cavitandenbasis eine große Rolle in der supramolekularen Chemie. Der große Unterschied zu den zuvor beschriebenen Agglomeraten besteht darin, dass nicht die phe-

nolischen Hydroxylgruppen der Resorcin[4]arene zur Ausbildung der supramolekularen Wechselwirkungen genutzt werden, sondern vielmehr eine entsprechende Funktionalisierung an der Position 2 der Resorcinuntereinheiten zur Selbstassemblierung dient. Ein in diesem Zusammenhang gut untersuchtes Beispiel stellt das von KOBAYASHI *et al.*⁸⁹ untersuchte Agglomerat auf der Basis von Carbonsäure- und Pyridylderivaten eines Cavitanen dar, welches sowohl in fester Phase als auch in Lösung ausführlich untersucht bzw. charakterisiert worden ist. Eine schematische Darstellung der wasserstoffverbrückten, dimeren Kapsel ist in Abbildung 39 gezeigt.

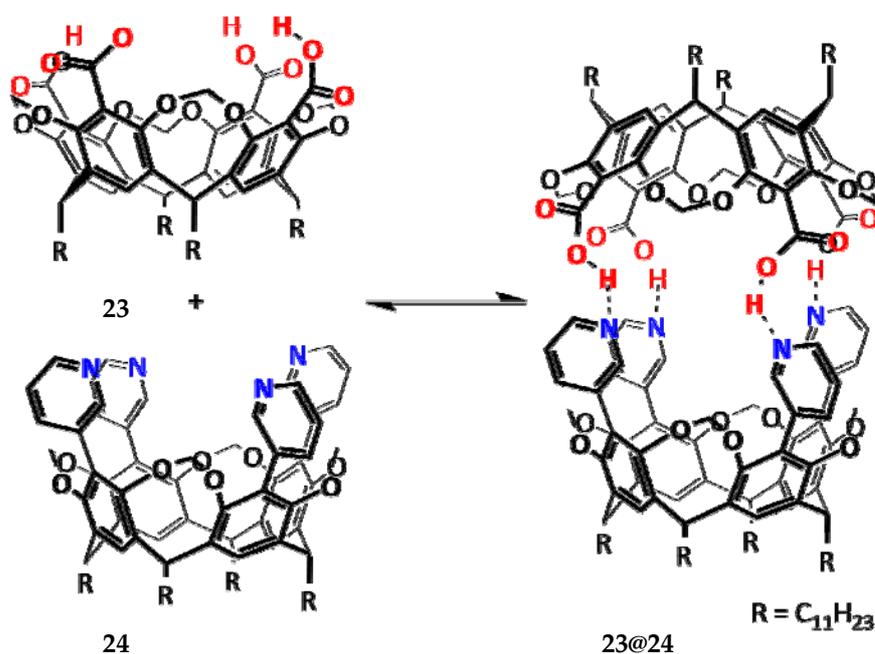


Abbildung 40: Supramolekulare, dimere Kapsel nach KOBAYASHI.

Aus der Abbildung 39 geht hervor, dass das Agglomerat aus zwei verschiedenen Cavitanen aufgebaut ist, welche über vier starke Wasserstoffbrückenbindungen verknüpft sind. Auf der einen Seite stellt die Tetracarbonsäure **23** den Wasserstoffbrückenbindungs-Donor dar, auf der anderen Seite fungiert das Tetrapyridylderivat **24** als Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptor.

⁸⁹ K. Kobayashi, K. Ishii, S. Sakamoto, T. Shirasaka, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10615-10624.

Ziel dieser Arbeit war es zunächst die Synthesestrategie nach KOBAYASHI nachzuvollziehen bzw. zu optimieren und eine nachfolgende Untersuchung der Kapselbildung in Lösung durchzuführen. Anhand dieser Ergebnisse sollte des Weiteren eine Synthesestrategie zur Darstellung von Pyridin-erweiterten Resorcin[4]arenen entwickelt werden, mit denen eine monomolekulare Beschichtung von Siliziumoberflächen möglich sein sollte. Abschließend sollte eine Untersuchung dieser Aggregate mit Hilfe der Photoelektronenspektroskopie (englisch: *X-Ray photoelectron spectroscopy*, XPS) in Kooperation mit dem Arbeitskreis HEINZMANN erfolgen.

3.3.2.2 Ergebnisse und Diskussion

Eine entsprechende Synthese der Bestandteile wurde im Rahmen dieser Dissertation nach folgenden Strategien durchgeführt. Die Darstellung des Tetracarbonsäureresorcin[4]arens erfolgte im Rahmen einer Synthesestrategie, wie sie in Abbildung 41 schematisch dargestellt ist.

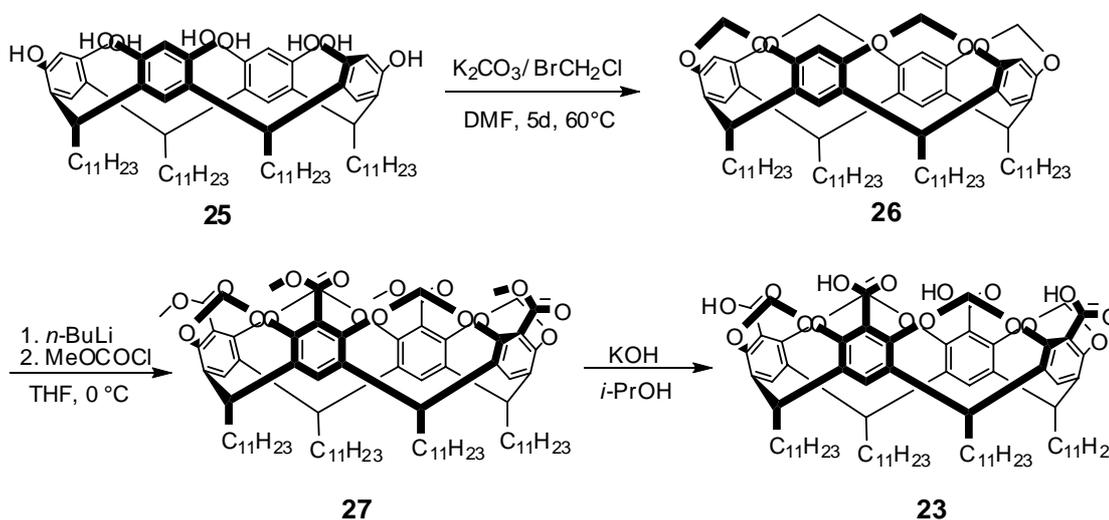


Abbildung 41: Syntheschema zur Darstellung des Tetracarbonsäurecavitanden.

Im ersten Schritt dieser Synthese, wird *n*-Dodecanal mit Resorcin nach der bereits erwähnten Methode zum Resorcin[4]aren **25** cyclisiert.⁵⁴ Anschließend werden die phenolischen Hydroxylgruppen mit Bromchlormethan zum entsprechenden Cavitan **26** verethert bzw. verbrückt.²⁷ Im weiteren Verlauf

können nun die Positionen 5, 11, 17 und 23 nach der Methode von SHERBURN lithiiert werden,²⁸ wobei anschließend die lithiierte Spezies mittels Chlorameisensäuremethylester zum Tetracarbonsäureester **27** reagiert.⁹⁰ Eine folgende basische Esterspaltung führt nun zu dem Tetracarbonsäurecavitanden **23**.

Die Synthese des Tetrapyridylcavitanden **24** erfolgte nach der in Abbildung 42 dargestellten Strategie.

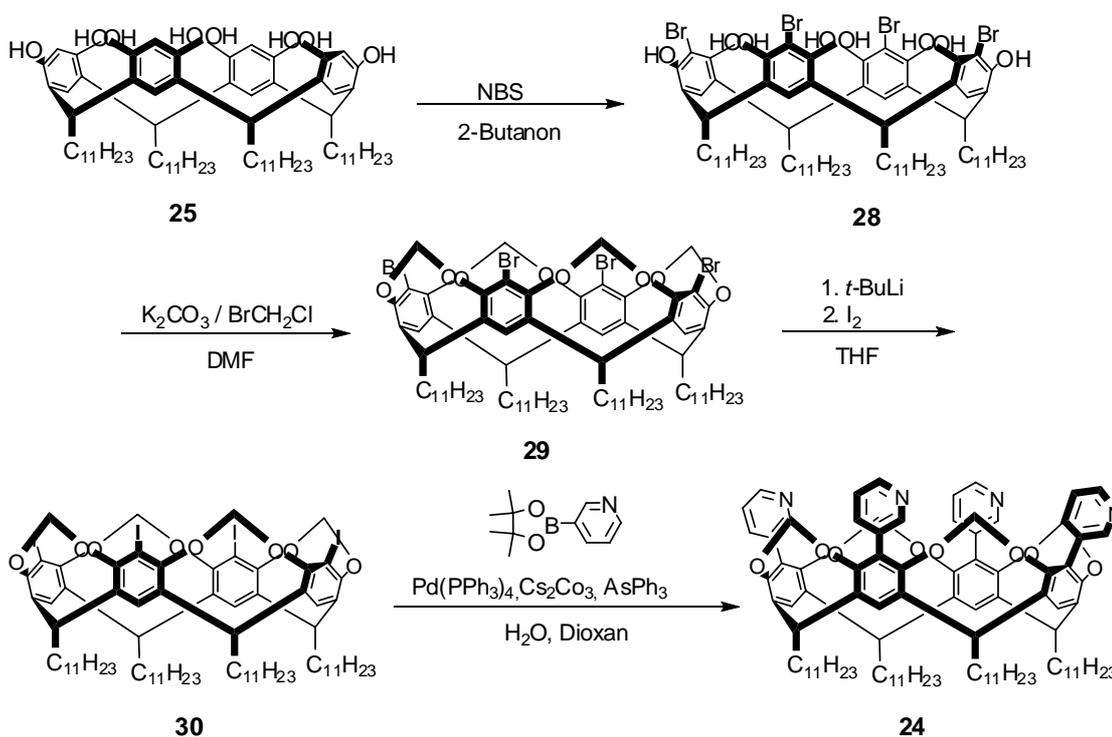


Abbildung 42: Syntheschema zur Darstellung eines Tetrapyridylcavitanden.

Im ersten Schritt der fünf Synthesen umfassenden Darstellung des Tetrapyridylcavitanden **24**, wurde Resorcin mit *n*-Dodecanal zum Resorcin[4]aren kondensiert.⁵⁴ Im weiteren Verlauf wurde anschließend an den Positionen 5,11,17 und 23 selektiv mit Hilfe von *N*-Bromsuccinimid bromiert und das Tetrabromresorcin[4]aren **28** erhalten.²⁶ Nach der erforderlichen Veretherung der phenolischen Hydroxylgruppen zum entsprechenden Cavitanden **29**,²⁷ konnte durch Lithiierung und anschließender Zugabe von Iod

⁹⁰ J. A. Bryant, M. T. Blanda, M. Vincenti, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2167-2172.

transhalogeniert und der Tetraiodcavitand **30** dargestellt werden.²⁸ Durch eine abschließende Suzuki-Kreuzkupplung mit 2-Pyridylboronsäure konnte der entsprechende Pyridin-erweiterte Cavitand **24** nach einer Kombination der Kupplungsmethoden von DIEDERICH und WILLIAMS⁹¹ dargestellt werden. Diese im Rahmen dieser Dissertation erarbeitete Synthesestrategie wurde auch in der Arbeit von MATTAY *et al.* zur Darstellung des übergangsmetallverbrückten, hexameren Containermoleküls verwendet, welches in Abbildung 43 schematisch abgebildet ist.⁹²

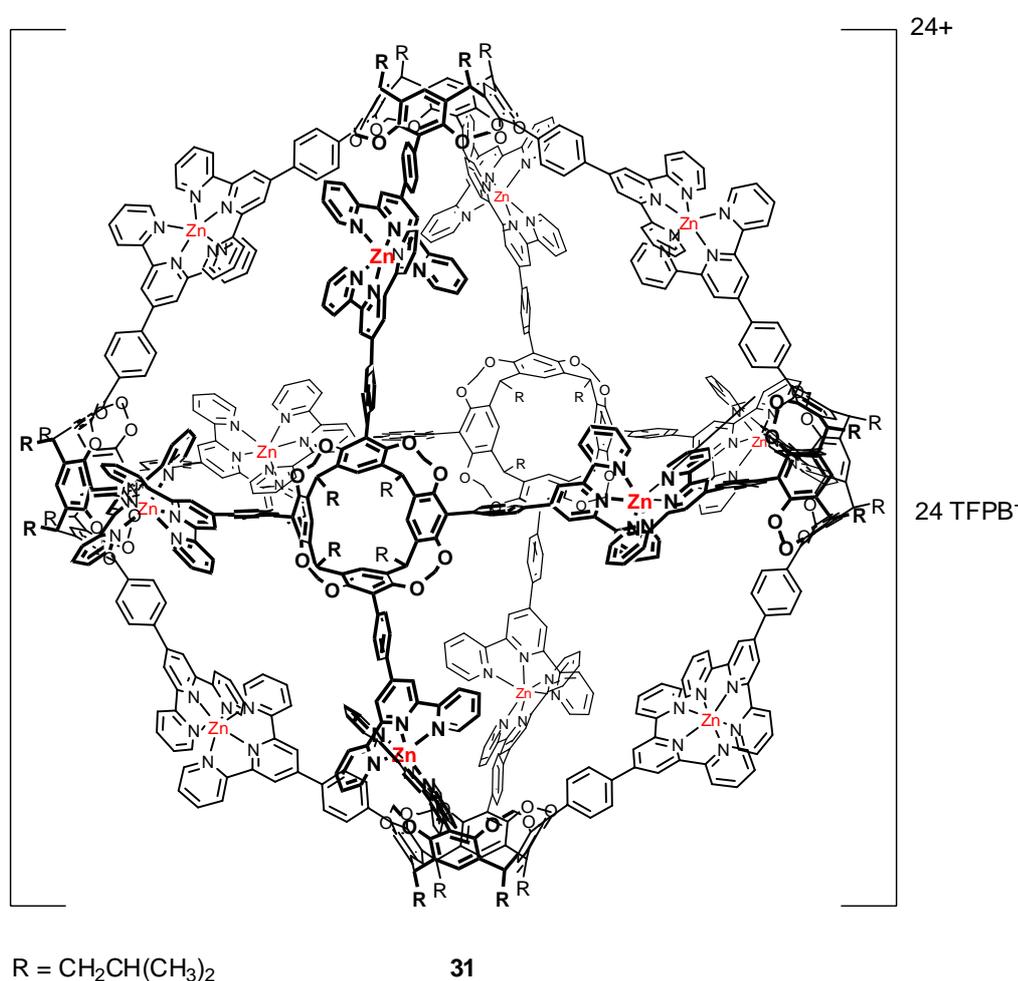


Abbildung 43: Selbstassembliertes, übergangsmetallverbrücktes Containermolekül auf der Basis von Terpyridyl-erweiterten Cavitanden nach MATTAY.⁹²

⁹¹ (a) L. Sebo, F. Diederich, V. Gramlich, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 93-113. (b) C. J Aspley, J. A. G. Williams, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1136-1147.

⁹² T. Schröder, R. Brodbeck, M. Letzel, B. Schnatwinkel, A. Mix, M. Tonigold, D. Volkmer, J. Mattay, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5939-5942.

Neben den Untersuchungen der dimeren Kapsel 23•24 in Lösung, bei denen die Ergebnisse aus den Arbeiten von KOBAYASHI verifiziert werden konnten, wurden zudem Untersuchungen der Kapselbildung an selbstassemblierten Monoschichten (englisch: *self-assembled monolayers*) durchgeführt und mit der Methode der Röntgen-Photoelektronenspektroskopie (englisch: *X-Ray photoelectron spectroscopy*, XPS) charakterisiert. Zu diesem Zweck werden Silizium-oberflächen monomolekular mit Tetrapyridylcavitanden beschichtet. Um eine Anbindung der Makrozyklen an die Oberfläche zu ermöglichen, muss eine terminale Doppelbindung eingeführt werden um den Cavitanden anschließend durch Hydrosilylierung kovalent auf der Siliziumoberfläche zu fixieren. Eine entsprechende Synthesestrategie ist in Abbildung 44 dargestellt.

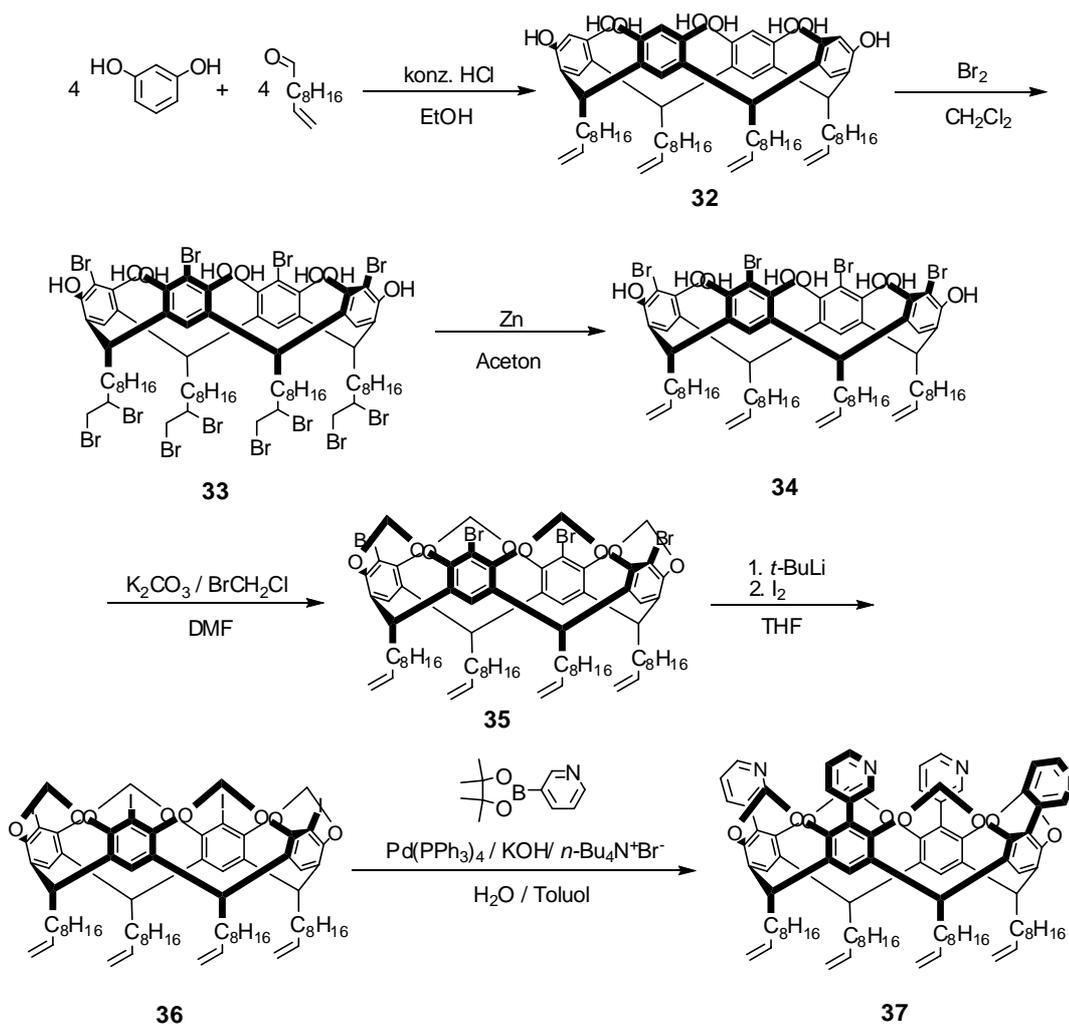


Abbildung 44: Darstellung eines Tetrapyridylcavitanden zur Anbindung an Silizium-oberflächen.

Aus der Abbildung 43 wird deutlich, dass die Darstellung eines Tetrapyridylcavitanden zur Anbindung an Siliziumoberflächen im Rahmen von sechs Syntheseschritten erfolgt. Zunächst wird Resorcin mit *n*-Undecenal zum entsprechenden Resorcin[4]aren **32** umgesetzt, wobei schon ab der ersten Synthese die benötigte terminale Doppelbindung eingeführt wird.⁵⁴ Im nächsten Schritt wird an den Positionen 5,11,17 und 23 mit Brom funktionalisiert, wobei eine Bromierung der terminalen Doppelbindung als Nebenreaktion nicht vermeidbar ist. Aufgrund dessen muss in einer weiteren Synthese die Doppelbindung durch Reduktion mit Zink wieder zugänglich gemacht werden. Durch Veretherung der phenolischen Hydroxylgruppen von **34** mit Hilfe von Bromchlormethan erhält man den Tetrabromcavitanden **35**,²⁷ der im weiteren Syntheseverlauf zum Tetraiodcavitanden **36** transhalogeniert wird.²⁸ Bei der abschließenden Suzuki-Kupplung ist zu beachten, dass es aufgrund der terminalen Doppelbindung zu unerwünschten Nebenreaktionen (z.B. der Heck-Kupplung) kommen kann. In diesem Zusammenhang schlugen Syntheseversuche mit etablierten Kupplungsmethoden am Resorcin[4]aren fehl.⁹³ Eine erfolgreiche Kupplungsreaktion konnte lediglich nur durch ein im Rahmen dieser Arbeit angepasstes Kupplungsverfahren nach CAI erzielt werden,⁹⁴ wodurch der Grundstein für die Untersuchung dieser Substanzklasse der Aromaten-erweiterten Cavitanden an der Oberfläche gelegt wurde

Eine Anbringung der Pyridin-erweiterten Cavitanden auf die Silizium-Oberfläche erfolgte gemäß der literaturbekannten Methode von BURIK.⁹⁵ Eine schematische Darstellung der beschichteten Oberfläche ist in Abbildung 44 dargestellt. Durch eine Charakterisierung der Probe mittels XPS konnte gezeigt werden, dass eine Belegung von 20 % der Silizium-Oberfläche durch die

⁹³ Exemplarisch dafür stehen folgende Literaturangaben und die darin zitierte Literatur: (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (b) F. Diederich, P. J. Stang (Hrsg.), *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions*, VCH Wiley, New York, **1998**. (c) K. Kobayashi, Y. Yamada, M. Yamanaka, Y. Sei, K. Yamaguchi *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13896-13897.

⁹⁴ X. Deng, A. Mayeux, C. Cai, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5279-5283.

⁹⁵ J. Buriak, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 5, 1271-1308.

Pyridin-erweiterten Cavitanen erreicht wurde. Dies ist im Verhältnis zu vergleichbaren Untersuchungen von DALCANALE⁹⁶ (4%) ein gutes Ergebnis

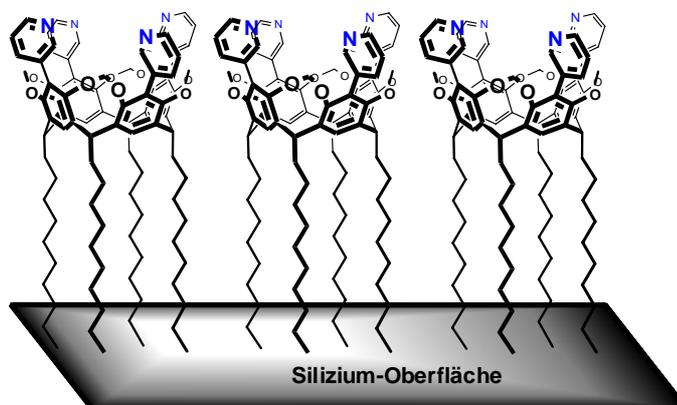


Abbildung 45: Schematische Darstellung einer Tetrapyridylcavitanden-beschichteten Silizium-Oberfläche

In einem weiteren Experiment wurde die Oberfläche mit einer gesättigten Lösung der Tetracarbonsäure in Toluol behandelt und erneut durch XPS charakterisiert. Die Ergebnisse aus diesen Messungen zeigen eindeutig, dass eine Kapselbildung an der funktionalisierten Oberfläche erfolgt ist. Ein entsprechendes Schema der beschichteten Oberfläche ist in Abbildung 45 dargestellt.

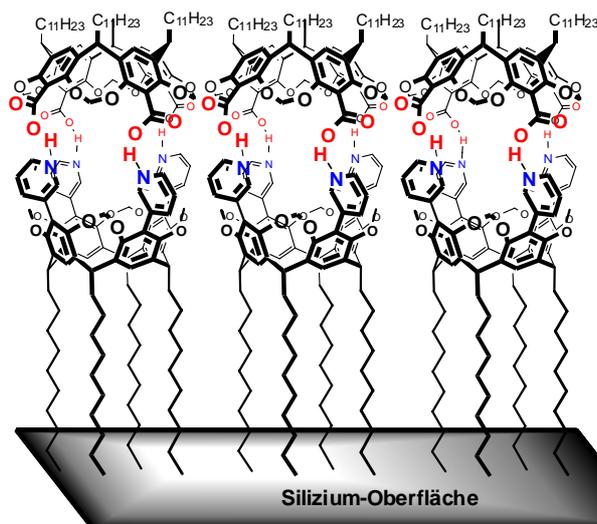


Abbildung 46: Schematische Darstellung zur Kapselbildung an einer beschichteten Silizium-Oberfläche.

⁹⁶ M. Busi, M. Laurenti, G. G. Condorelli, A. Motta, M. Favazza, I. L. Fragalà, M. Montalti, L. Prodi, E. Dalcanale, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6891-6898.

Zur weiteren Verdeutlichung ist in Abbildung 46 das XPS Spektrum einer Kapsel 23•24 an einer Siliziumoberfläche dargestellt.

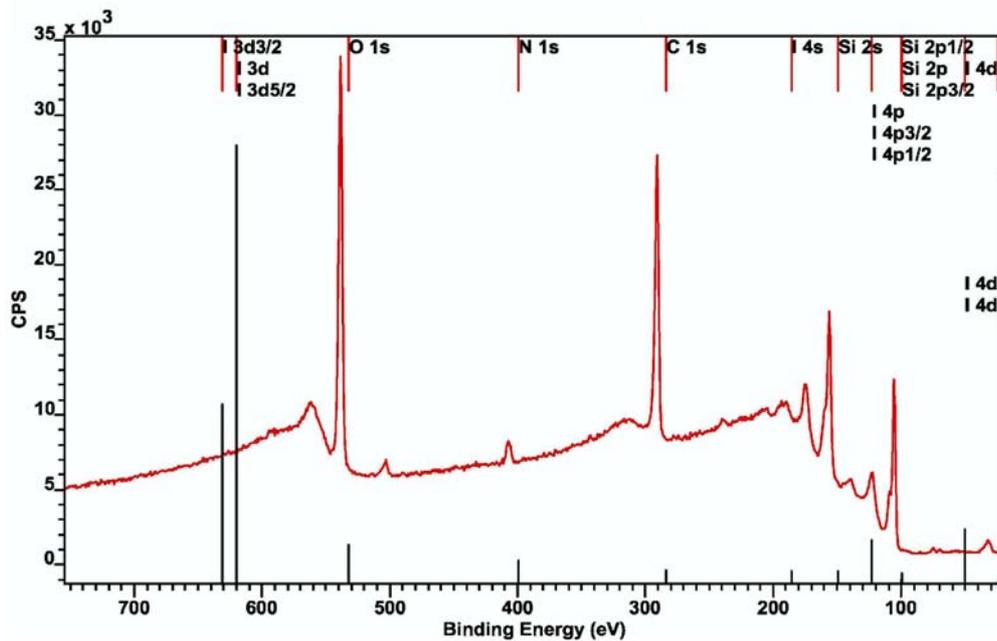


Abbildung 47 XPS-Spektrum der Kapsel 23•24 an einer Siliziumoberfläche.

Aus dem Spektrum sind die Signale der auf der Oberfläche fixierten Kapsel in Form der Kohlenstoffatome (ca. 295 eV), der Sauerstoffatome (ca. 530 eV) und Stickstoffatome (ca. 400 eV) deutlich zu erkennen. Ein eindeutiger Hinweis zur Kapselbildung ist jedoch auf den ersten Blick nicht zu erkennen. Hierzu bedarf es zunächst einer Vergrößerung des Spektrums im Bereich um 400 eV, wo das Signal der Stickstoffatome wiederzufinden ist (Abbildung 47).

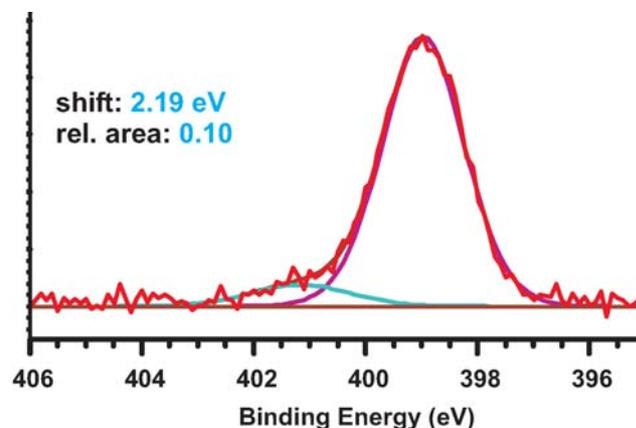


Abbildung 48: Ausschnitt (395 eV-406 eV) eines XPS-Spektrums des Pyridylcavitanden auf einer Silizium-Oberfläche.

Aus dem Spektrum (rote Linie) geht hervor, dass nur ein Hauptsignal der Stickstoffatome bei 399 eV wiederzufinden ist. Die violette Linie zeigt die optimale Kurvenanpassung für ein Stickstoffatom in der chemischen Umgebung eines Pyridinringes. Ein um 2.19 eV verschobenes Signal der protonierten Stickstoffspezies (türkise Linie), hebt sich kaum vom Untergrundrauschen ab (rel. Fläche 0.1).⁹⁷ Ein Vergleich der Spektren in diesem Bereich vor der Kapselpräparation und nach der Kapselbildung ergab Hinweise im Hinblick auf eine erfolgte Agglomeration (Abbildung 49).

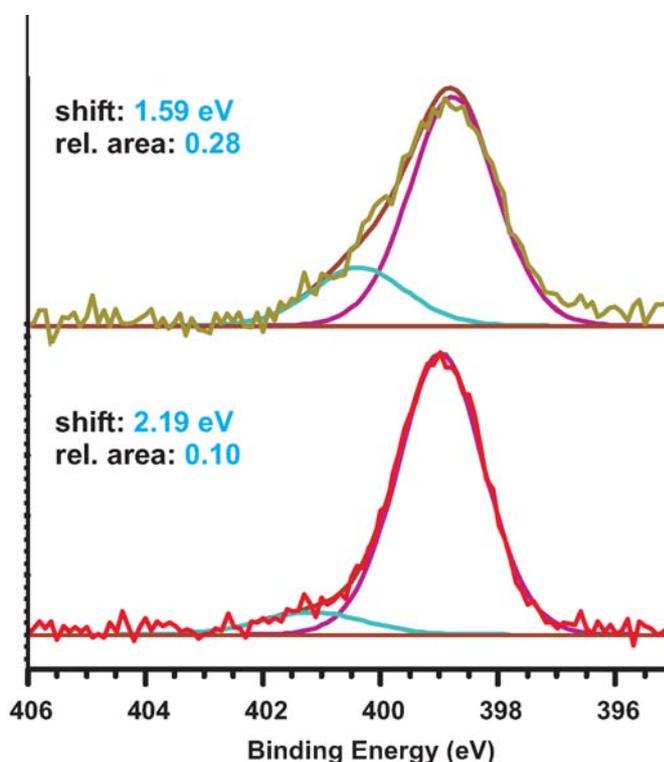


Abbildung 49: Vergleich der XPS-Spektren der Kapsel **23•24** (oben) und des Tetrapyridylcavitanden **24** (unten).

Aus dem Spektrenvergleich geht hervor, dass das Stickstoffhauptsignal leicht verschoben ist. Des Weiteren konnte ein um 1.59 eV verschobenes Signal der wasserstoffverbrückten Spezies zugeordnet werden konnte. Dieses Signal hebt sich deutlich vom Untergrundrauschen ab (relative Fläche 0.28). Diese Resultate

⁹⁷ X. Li, S. H. Goh, Y. H. Lai, A. T. S. Weeb, *Polymer* **2001**, *42*, 5463-5469.

sind Belege für ein Stickstoffatom, welches als Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor fungiert und stehen in guter Übereinstimmung zu den Ergebnissen von GOH.⁹⁸ Die Ergebnisse eines Kontrolllexperiments, in dem die Probe nach der Kapselbildung mit Dimethylsulfoxid (einem starken Wasserstoffbrückenbindungsbrecher) gewaschen wurde, ist zum Vergleich zu den vorherigen Messungen in Abbildung 50 dargestellt.

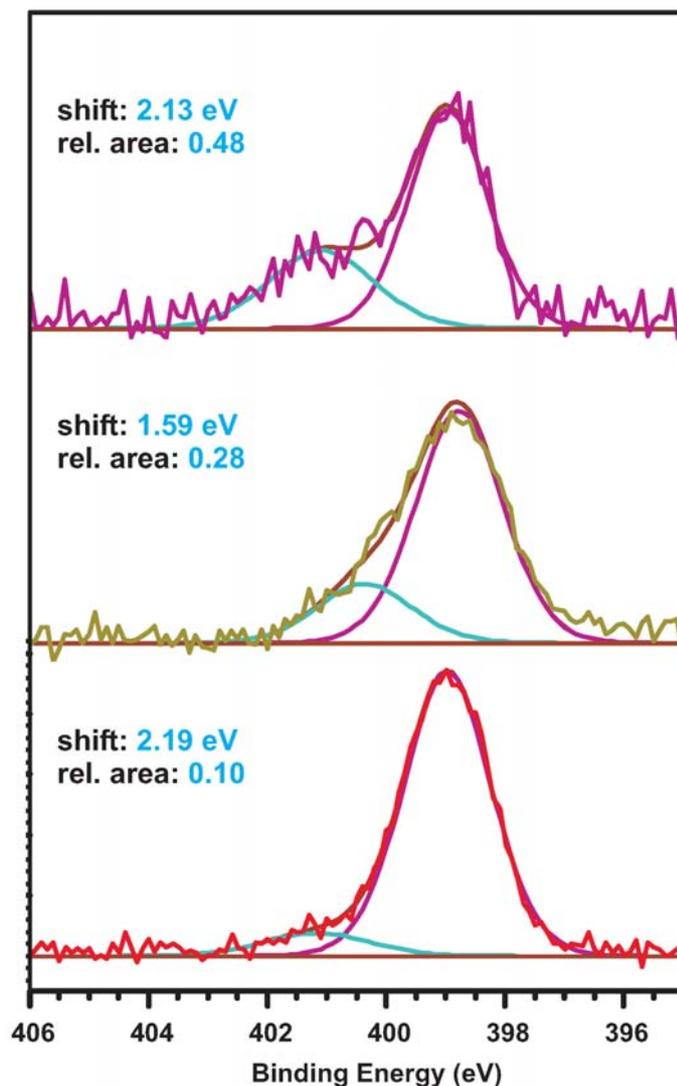


Abbildung 50: Vergleich der XPS-Spektren vor der Kapselbildung (unten), nach erfolgter Agglomeration (mitte) und nach dem Waschen der Probe mit DMSO (oben).

Aus dem Vergleich wird deutlich, dass der Ursprungszustand nahezu wieder hergestellt werden konnte. Lediglich die Signalintensität für eine protonierte Stickstoffspezies ist im Vergleich zum Ursprungszustand etwas höher, lassen

⁹⁸ X. Li, S. H. Goh, Y. H. Lai, A. T. S. Weeb, *Polymer* 2000, 41, 6563-6571.

sich aber durch Säurespuren im Lösungsmittel erklären. Weitere Kontrollexperimente mit einfacheren Modellsystemen wie Pyridin-Monoschichten und Polyethylenimin-Monoschichten zeigten nach Zugabe von Benzoesäure das Gleiche Verhalten. Diese Arbeiten bilden das Fundament für weiterführende, zeitaufgelöste Untersuchungen auf einzelmolekularer Ebene an Siliziumoberflächen, die Gegenstand der derzeitigen Forschung in Kooperation mit der Arbeitsgruppe HEINZMANN an der Bielefelder Universität sind.

4 SUMMARY

The design of selective and effective binding host-guest systems are an important challenge in modern supramolecular chemistry. Calixarenes are potent size-selective receptors for a variety of substrates, in particular, for inorganic and organic cations. During the last two decades, resorcin[4]arenes - members of the calixarene family - have attracted broad interest in supramolecular chemistry and molecular recognition.

In the course of this dissertation a systematical investigation of the complexation behaviour of several quaternary ammonia ions regarding resorcin[4]arene **1**, its methylated derivative **2** and pyrogallo[4]arenes **3** was accomplished by using microcalorimetry techniques in order to elucidate the thermodynamical aspects.

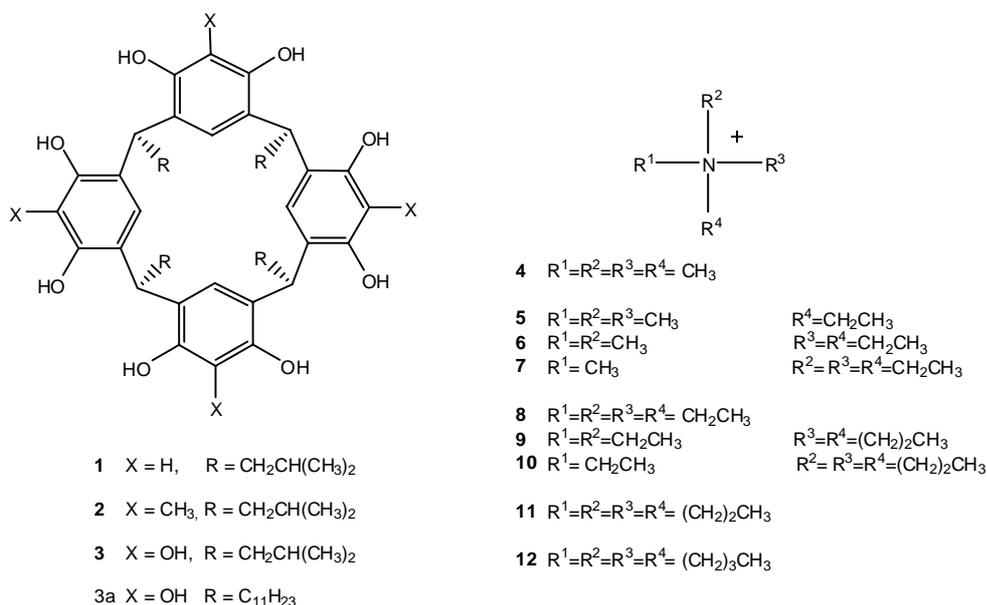


Figure 1: Resorcin[4]arenes **1** and **2**, pyrogallo[4]arenes **3** as hostsystems for the complexation of quaternary ammonium cations (**4-12**).

Based on our ITC experiments, we showed that pyrogallo[4]arenes and the ammonium cations **4** and **7** form dimeric capsules. In this relation, it is noted

that pyrogallol[4]arene **3** exclusively forms dimeric species in ethanol solution because of their ability to form a unique hydrogen bonding network in the dimer, whilst resorcin[4]arenes **1** and **2** do not show such a phenomenon.

In order to elucidate the relationship between the complex stability constant and the guest size, we examined the complexation behavior of resorcin[4]arene **1** with the smallest tetraalkylated ammonium cation **4** in ethanol to obtain a small K of 350 M^{-1} , suggesting inherently low affinities of resorcin[4]arenes to ammonium ions. We showed that the origin of the low affinity is the shallow cavity of the resorcin[4]arene and hence introduced a methyl group on each aromatic ring of the upper rim of **1** to give resorcin[4]arene **2**. This host gave a larger K of 1100 M^{-1} , mostly due to the expanded hydrophobic cavity. To further increase the complex stability, we employed pyrogallol[4]arene **3** as a better host for **4** with an expectation that the extra hydroxyl group at the upper rim enhances the electrostatic interactions in comparison to the less polarized scaffolds **1** and **2**. For the stoichiometric 1:1 complex formation, we obtained the K of 1900 M^{-1} , which is appreciably larger than that for the complex **4@2**.

Furthermore we showed that a second molecule of pyrogallol[4]arene **3** can be bound to **4@3** to form a 1:2 dimeric complex **4@3₂** with a much higher K of 14000 M^{-1} . The slightly larger guest **5** also formed both 1:1 and 1:2 guest-host complexes. The K_1 value for the formation of **5@3** was larger by a factor of 3 than that for **4@3**, while the K_2 value for the formation of **5@3₂** is 6-fold smaller than that for **4@3₂**. Upon further enlargement of the guest size by introducing two ethyl groups, only the formation of monomeric 1:1 complexes was observed in ethanol solution with the K of 6900 M^{-1} for **6@3** and 7500 M^{-1} for **7@3**. By further expanding the guest size, the K value starts to decrease to give 2400 M^{-1} for **8@3**, 1500 M^{-1} for **9@3**, 850 M^{-1} for **10@3**, ca. 50 M^{-1} for **11@3**, and eventually extremely weak interactions with **12**.

Based on these results, we decided to expand our investigations on the complexation behaviour of pyrogallol[4]arenes with the related bioorganic quaternary ammonium cations depicted in Figure 2

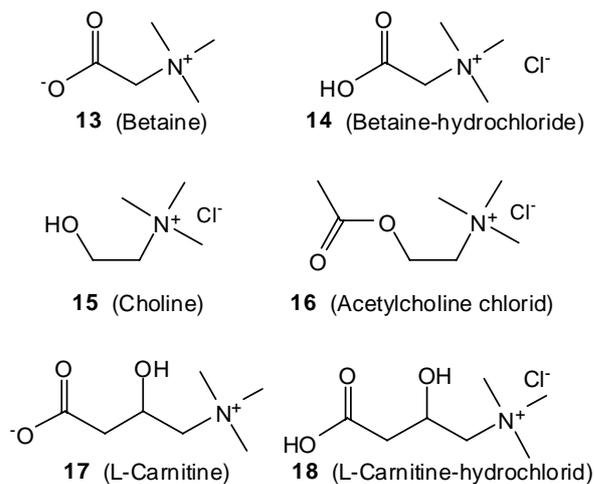


Figure 2: Bioorganic guests (**13-18**) used in the study

Upon the interaction of **3** with **13-18** we showed, that only stoichiometric 1:1 complexes were formed with stability constants greater than 10^3 M^{-1} . The smallest affinity of $K = 1500 \text{ M}^{-1}$ was found for betaine hydrochloride **14**. Betaine **13** and choline **15** gave higher K 's of $3200\text{-}3400 \text{ M}^{-1}$, while acetylcholine showed a yet better affinity of 6100 M^{-1} , which is comparable to the K of the structurally related trimethylethylammonium cation. Although the selectivity was small, the following order was deduced from these experiments: **16**>**15**>**13**>**14**.

A higher affinity and selectivity of a specific guest was found for L-carnitine, where all available interactions, including the van der Waals, ion-dipole, hydrogen-bonding and cation- π interactions, cooperated. As anticipated from its structure possessing trimethylammonium, hydroxyl, and carboxylate groups, L-carnitine **17** was strongly bound to **3** with $K = 18000 \text{ M}^{-1}$, which was larger by a factor of 3-12 than those of the other biological guests employed. The control ITC experiments with **14** and **17**, which are the protonated forms of **13** and **18**, supported our proposal that the carboxylate anion is responsible for the increased affinities of **13** and **18** through the stronger hydrogen-bonding

interaction of carboxylate anion, rather than neutral carboxylic acid, with phenolic hydrogen.

Regarding self-assembly phenomena of resorcin[4]arenes we studied the aggregation controlled by one compound (e.g. alcohol) in a three-component system (e.g. solvent, resorcin[4]arene and alcohol). The works of Holman, Aoyama and Atwood prompted us to elucidate the controlled molecular assembling processes of 1:1 complexes, dimers and hexamers in apolar solvents by addition of selected alcohols, which are depicted in figure 3.

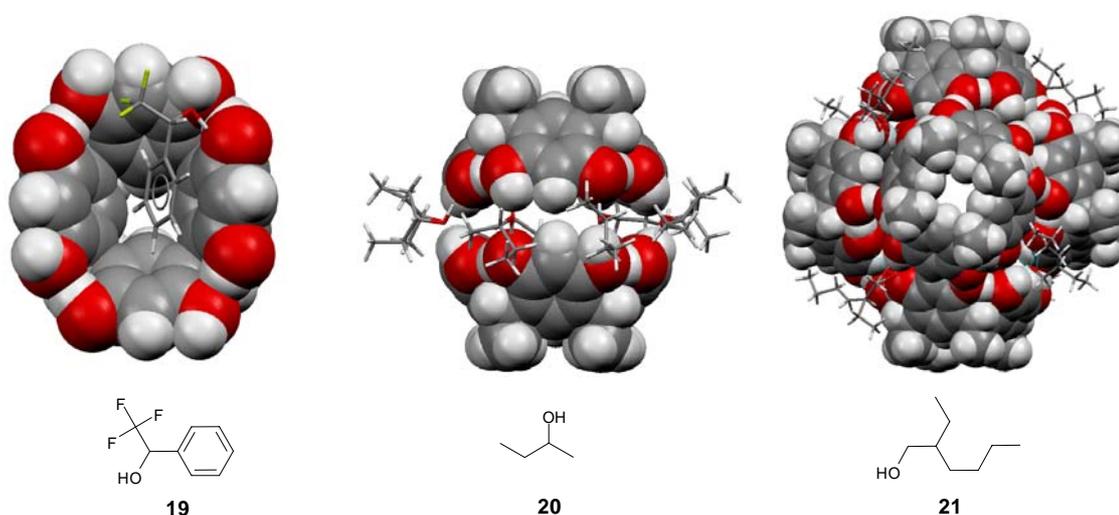


Figure 3: Suggested structures of the elucidated systems and the related alcohols (19-21) used in the study.

In this context we detected and characterised such species by the diffusion NMR technique, which provided useful data concerning the solution states of aggregated species. Based on the diffusion coefficients it was possible to conclude on the particle size in solution. In our NMR experiments we used a solution of undecylresorcin[4]arene **3a** in dry CDCl_3 to which alcohols **19-21** were added. Depicted in Fig. 4 are the signal decays as a function of the gradient strength combined for each experiment. It was apparent that the system **3a•21** has the strongest effect among all, whereas the differences in the signal decay between the systems **3a•19** and **3a•20** are not so strong. This may be due to the dramatic increase of the particle size from monomeric, dimeric

($V_{\text{inner}} = 230 \text{ \AA}^3$) and then hexameric species ($V_{\text{inner}} = 1290 \text{ \AA}^3$), respectively. Filling the inner volume of these aggregates is of main interest in all of these experiments. Therefore, we suggested that the formation of the depicted complexes is strongly dependent on the shape and structure of the alcohol employed and the resulting van der Waals interactions in the inner cavity.

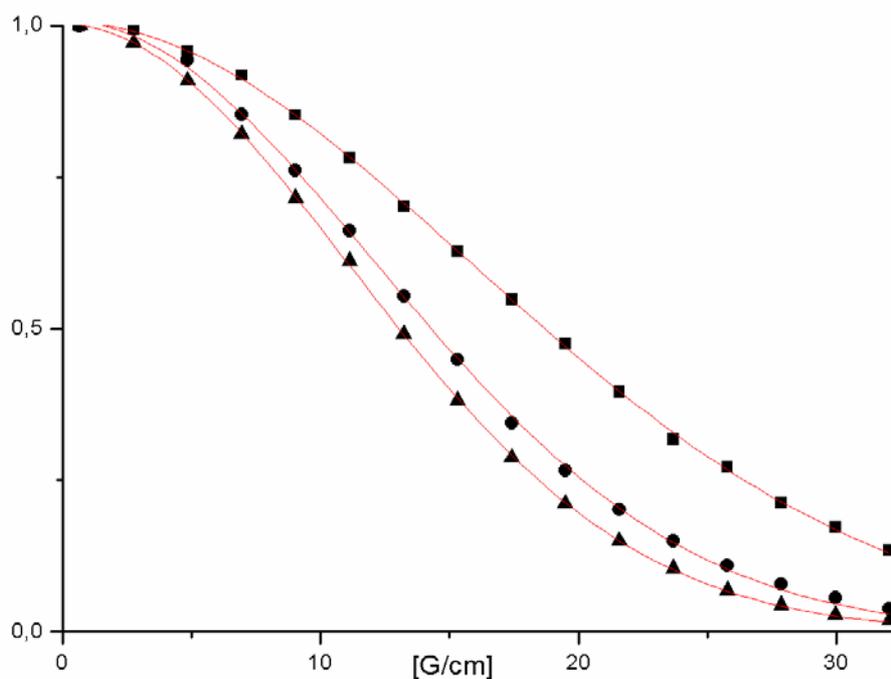


Figure 4: ^1H NMR signal decays as a function of the gradient strength (G) (600 MHz, 296 K) of $3\mathbf{a}\cdot\mathbf{21}$ (squares), $3\mathbf{a}\cdot\mathbf{20}$ (circles) and $3\mathbf{a}\cdot\mathbf{21}$ (triangles) at 6.12 ppm in dry CDCl_3 .

In summary, we have elucidated the origin of the puzzling aggregation behaviour of resorcin[4]arenes with various alcohols by revealing the dramatic influence of bridging molecules on the multicomponent aggregation in solution under the fixed condition (concentration, pH-dependence, etc.).

Furthermore we investigated a system of two cavitands by XPS techniques regarding the formation of a dimeric capsule on a silica based self-assembled monolayer. The structure of this system is depicted in Fig. 5.

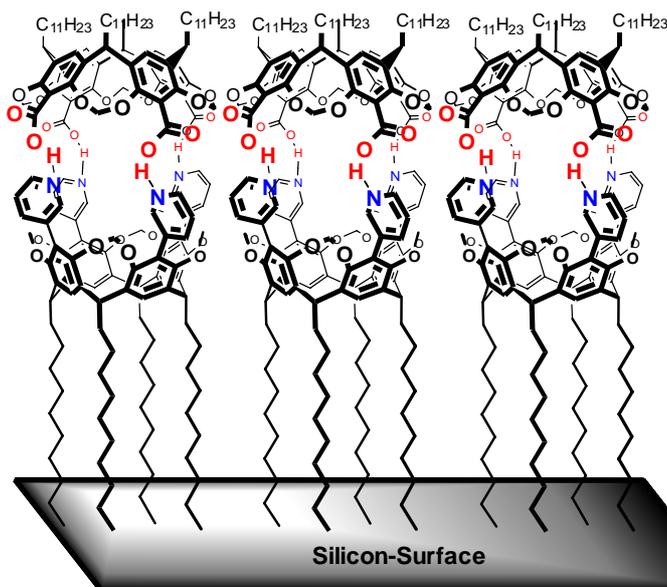


Figure 5: Investigated system of a cavitaand-based, dimeric capsule on a silica surface.

On our way to synthesize the two constituent parts of the capsule, we developed a procedure, which was used in the same manner to synthesize a self-assembling metallosupramolecular cage based on cavitaand–terpyridine subunits.

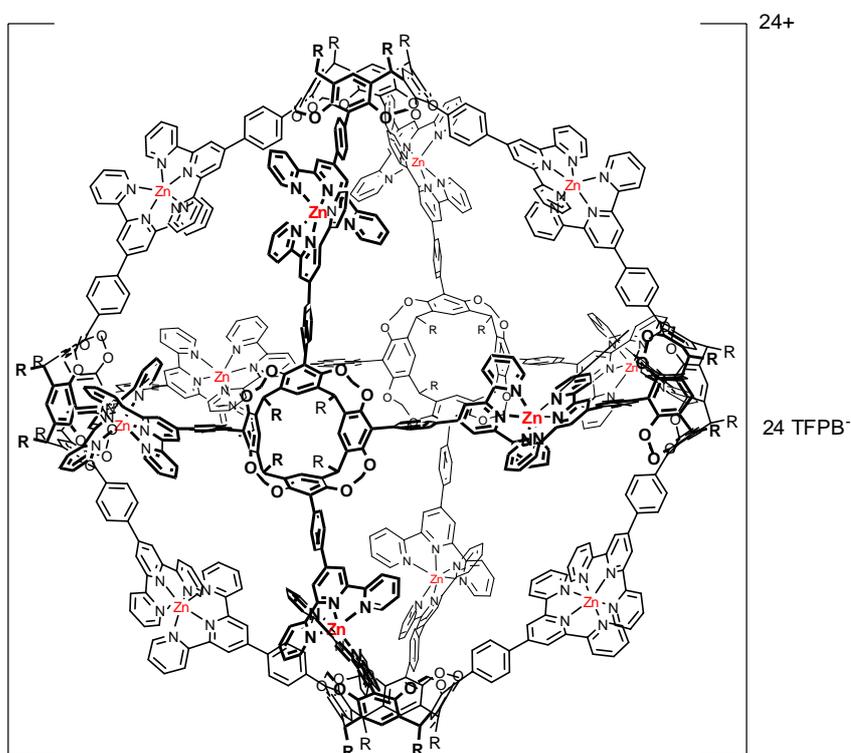


Figure 6: Self-assembled metallosupramolecular cage based on cavitaand–terpyridine subunits.

To summarize our results of the chemistry of resorcin[4]arenes, we could show, that those types of macrocycles are important model systems for the elucidation and understanding of the nature of supramolecular chemistry.

5 PUBLIKATIONEN

- A.** *Monomeric, dimeric and hexameric resorcin[4]arene assemblies with alcohols in apolar solvents*

Björn Schnatwinkel, Ion Stoll, Andreas Mix, Mikhail V. Rekharsky, Victor V. Borovkov, Yoshihisa Inoue und Jochen Mattay, *Chem. Comm.* **2008**, 3873-3875.

- B.** *A self-assembling metallosupramolecular cage based on cavitand–terpyridine subunits*

Tobias Schröder, Ralf Brodbeck, Matthias Letzel, Björn Schnatwinkel, Andreas Mix, Markus, Tonigold, Dirk Volkmer und Jochen Mattay, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5939-5942.

- C.** *Pyrogallol[4]arenes as artificial receptors for L-carnitine*

Björn Schnatwinkel, Mikhail V. Rekharsky, Victor V. Borovkov, Yoshihisa Inoue und Jochen Mattay, *Tetrahedron Lett.* **2008**, doi:10.1016/j.tetlet.2008.10.108.

- D.** *Thermodynamic aspects of the host-guest chemistry of pyrogallol[4]arenes and peralkylated ammonium cations*

Björn Schnatwinkel, Mikhail V. Rekharsky, Victor V. Borovkov, Yoshihisa Inoue und Jochen Mattay, *Tetrahedron* **2009**, akzeptiert.