

- Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand in *n*-Hexan aufgenommen. Nach Filtration und Einengen der Reaktionslösung wird **1a** in kristalliner Form als Isomerengemisch *rac/meso*-**1a** (4:1) erhalten. MS (16 eV): *m/z* (%): 636 (8) [*M*]<sup>+</sup>, 562 (66) [*M*–SiMe<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 73 (100) [SiMe<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. <sup>31</sup>P-NMR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C): δ = 386.2, 388.1 ppm (*rac/meso*-**1a**).
- [11] a) D. Jerchel, S. Noetzel, K. Thomas, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2966–2970; b) M. D. Rausch, D. J. Ciapenelli, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *10*, 127–136.
- [12] Der freie Ligand **4** nimmt im Festkörper bevorzugt eine *syn*-Sessel-Sessel-Konformation ein.<sup>[8]</sup> Der Ligand **5** weist die Konformation des at-Komplexes **3** auf (S. Ekici, M. Nieger, E. Niecke, unveröffentlichte Ergebnisse).
- [13] H. J. Krüger, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 531–539.
- [14] Ausgewählte Bindungslängen [pm] und -winkel [°] von **2**. Li1-N1 209.7(8), Li1-N33 211.8(7), Li1-P1 244.5(7), Li1-P2 250.1(7); N1-Li1-N33 86.9(3), N1-Li1-P1 87.3(3), N1-Li1-P2 86.9(3), N33-Li1-P1 86.2(3), N33-Li1-P2 87.4(2), P1-Li1-P2 171.6(3). Eine ähnliche Struktur weist der entsprechende Phosphamethanidkomplex auf, bei dem die vier Phenylreste in **2** durch vier Trimethylsilylgruppen ersetzt sind.<sup>[9]</sup>
- [15] Röntgenstrukturuntersuchungen (123 K): **3**: C<sub>55</sub>H<sub>115</sub>ClFeLi<sub>3</sub>N<sub>7</sub>P<sub>2</sub>Si<sub>6</sub>, *M* = 1217.14, triklin, Raumgruppe *P*1 (Nr. 2), *a* = 13.6549(1), *b* = 14.6901(2), *c* = 19.2675(2) Å, α = 102.043(1)°, β = 92.848(1)°, γ = 103.988(1)°, *V* = 3647.28(7) Å<sup>3</sup>, *Z* = 2, μ(Mo<sub>Kα</sub>) = 0.422 mm<sup>-1</sup>, *F*(000) = 1320, 43173 Reflexe (2θ<sub>max</sub> = 50°), 12849 unabhängige, *wR*2(*F*<sup>2</sup>) = 0.1142, *R*(*F*) = 0.0406, 670 Parameter, 309 Restraints. **2**: C<sub>72</sub>H<sub>106</sub>Li<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>4</sub>, *M* = 1267.77, orthorhombisch, Raumgruppe *P*2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> (Nr. 19), *a* = 16.8587(2), *b* = 20.3906(3), *c* = 21.2944(3) Å, *V* = 7320.1(2) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, μ(Mo<sub>Kα</sub>) = 0.173 mm<sup>-1</sup>, *F*(000) = 2736, 70978 Reflexe (2θ<sub>max</sub> = 50°), 12972 unabhängige, *wR*2(*F*<sup>2</sup>) = 0.2342, *R*(*F*) = 0.0766, 759 Parameter, 505 Restraints. Die absolute Struktur kann nicht zuverlässig bestimmt werden (*x* = 0.40(14)). **6**: C<sub>52</sub>H<sub>68</sub>CuN<sub>2</sub>P<sub>2</sub>Si<sub>4</sub><sup>+</sup>CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, *M* = 1107.99, triklin, Raumgruppe *P*1 (Nr. 2), *a* = 11.2089(5), *b* = 15.2256(7), *c* = 18.0123(10) Å, α = 99.324(2)°, β = 91.194(2)°, γ = 111.352(2)°, *V* = 2814.5(2) Å<sup>3</sup>, *Z* = 2, μ(Mo<sub>Kα</sub>) = 0.619 mm<sup>-1</sup>, *F*(000) = 1164, 13085 Reflexe (2θ<sub>max</sub> = 50°), 9316 unabhängige, *wR*2(*F*<sup>2</sup>) = 0.2148, *R*(*F*) = 0.0802, 606 Parameter, 581 Restraints (Fehlordnung in den CH(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gruppen). **7**: C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NOP<sub>2</sub>Si<sub>6</sub>FeNi·Et<sub>2</sub>O, *M* = 975.10, triklin, Raumgruppe *P*1 (Nr. 2), *a* = 15.0304(1), *b* = 18.0995(2), *c* = 20.0055(2) Å, α = 85.709(1)°, β = 88.418(1)°, γ = 69.915(1)°, *V* = 5097.0(1) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, μ(Mo<sub>Kα</sub>) = 0.891 mm<sup>-1</sup>, *F*(000) = 2088, 65240 Reflexe (2θ<sub>max</sub> = 50°), 17943 unabhängige, *wR*2(*F*<sup>2</sup>) = 0.1170, *R*(*F*) = 0.0424, 986 Parameter, 92 Restraints (Fehlordnung im Lösungsmittel Et<sub>2</sub>O). Alle Verbindungen wurden auf einem Nonius-KappaCCD-Diffraktometer mit Mo<sub>Kα</sub>-Strahlung gemessen. Die Strukturen wurden mit Direkten Methoden (SHELXS-97) gelöst und auf *F*<sup>2</sup> anisotrop, die H-Atome mit einem Reiter-Modell verfeinert (Programm: SHELXL-97). CCDC-181615 (**2**), -181616 (**3**), -190910 (**6**) und -190911 (**7**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder deposit@ccdc.cam.ac.uk). SHELXS-97: G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467–473; SHELXL-97: G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, **1997**.
- [16] a) H. H. Karsch, G. Müller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 569–570; b) W. Clegg, S. Doherty, K. Izod, P. O'Shaughnessy, *Chem. Commun.* **1998**, 1129–1130, zit. Lit.
- [17] „Structures of Lithium Salts of Heteroatom Compounds“: F. Pauer, P. P. Power in *Lithium Chemistry* (Hrsg.: A.-M. Saspe, P. von R. Schleyer), Wiley-Interscience, New York, **1995**, S. 295.
- [18] M. Melnik, L. Macaskova, C. E. Holloway, *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *126*, 71–92.
- [19] Die geometrische Anordnung von Diazapyridinophan-Cu<sup>1</sup>-Komplexen ähnelt der von **6** nicht (H. J. Krüger, persönliche Mitteilung).
- [20] Die Polarisations-UV/Vis-Absorptionsspektren wurden mit einem Mikroenkristall-UV/Vis-Spektrometer gemessen, dessen Details in der Literatur beschrieben sind: E. Krausz, *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1041–1054. Der untersuchte Kristall von **6** hatte einen durchstrahlten Querschnitt von 0.20 × 0.08 mm<sup>2</sup> und eine Dicke von 0.05 mm. Der Kristall von **4** war deutlich kleiner (Querschnitt 0.10 × 0.05 mm<sup>2</sup>, Dicke 0.05 mm).
- [21] J. Grobe, N. Krummen, R. Wehmschulte, B. Krebs, M. Läge, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1994**, *620*, 1645–1658.
- [22] CV: *v* = 200 mVs<sup>-1</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/nBu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> (0.1M), Kalomel/GCE/Pt. MeCN/nBu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>, Referenzelektrode: Kalomel *E* = 0.24 V; IR-Kompensation [kΩ]: 2.5 (**3**), 0.2 (**5**, **6**), 4.5 (**7**).

## NMR-Spektroskopie

### Anwendung der HR-MAS-<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie zur Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Liganden und synthetischen Rezeptoren\*\*

Heidi Händel, Elke Gesele, Klaus Gottschall und Klaus Albert\*

Professor Günther Jung zum 65. Geburtstag gewidmet

Molekulare Erkennungsprozesse werden für moderne Trennmethoden immer wichtiger. Die Untersuchung der intermolekularen Wechselwirkungen in der „Interphase“ eines Trägers und eines in der mobilen Phase gelösten Substrats ist die Voraussetzung für ein tieferes Verständnis chromatographischer Trennprozesse sowie für die Entwicklung maßgeschneidelter stationärer Phasen. Sowohl in Lösung als auch in Suspension können Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen durch hochauflösende (HR)-NMR-Spektroskopie untersucht werden, beispielsweise mithilfe des Kern-Overhauser-Effekts (NOE) wie bei der zweidimensionalen NOE-Spektroskopie (NOESY).<sup>[1]</sup> Der NOE kann Abstandsinformationen über Protonen in enger räumlicher Nachbarschaft<sup>[1]</sup> innerhalb

[\*] Prof. Dr. K. Albert, Dr. H. Händel, Dr. E. Gesele  
Institut für Organische Chemie  
Universität Tübingen  
Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen (Deutschland)  
Fax: (+49) 7071-295-875  
E-mail: klaus.albert@uni-tuebingen.de

Dr. K. Gottschall  
Dr. Gottschall INSTRUCTION  
Gesellschaft für Technische Chromatographie mbH  
Donnersbergweg 1, 67059 Ludwigshafen (Deutschland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Fa. Dr. Gottschall INSTRUCTION, Ludwigshafen, gefördert.

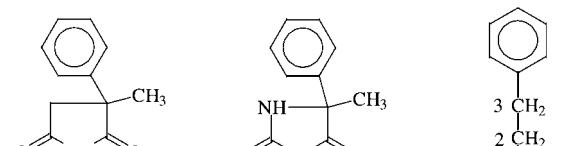
eines Moleküls liefern, und er kann auch zur Detektion von Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen in komplexen Mischungen (Bioaffinitäts-NMR-Spektroskopie)<sup>[2]</sup> sowie in Lösungen chiraler Selektoren und optischer Isomeren verwendet werden.<sup>[3]</sup> Spezifische Wechselwirkungen zwischen Makromolekülen und niedermolekularen Verbindungen (Liganden oder Substraten) mit Gleichgewichtskonstanten  $K$  im mm- bis in den  $\mu\text{m}$ -Bereich, dem Schnellen-Austausch-Bereich, werden über Transfer-NOE(trNOE) analysiert.

Hochmolekulare Verbindungen wie Proteine oder Polymere zeigen einen stark negativen NOE mit schnellen Aufbauzeiten. Wenn eine niedermolekulare Verbindung an ein Makromolekül bindet, übernimmt es die molekulare Korrelationszeit  $\tau_c$  des Makromoleküls und entwickelt so einen negativen NOE im gebundenen Zustand. Dieser negative NOE wird auf die NOE-Kreuzpeaks des freien Liganden (in schnellem Austausch innerhalb der NMR-Zeitskala) übertragen, und zwar in Abhängigkeit von den Lebenszeiten im freien und gebundenen Zustand und den Spin-Gitter-Relaxationszeiten im freien Zustand. Im Falle eines Bindungsgleichgewichts zwischen einem niedermolekularen Liganden und einem polymeren Träger zeigen die intramolekularen NOEs, die normalerweise bei freien Liganden schwach positive Absorptionen aufweisen, durch den nunmehr auftretenden trNOE verstärkte negative Intensitäten. Der trNOE tritt jedoch weder bei schwachen noch bei hohen Bindungsaffinitäten auf. Ein Vorteil des trNOE ist, dass er auch bei einem großen Überschuss an freien Liganden detektiert werden kann. Da der trNOE vom gebundenen Zustand herrührt, spiegelt er den Abstand zwischen den Protonen wider und liefert damit Informationen über die Anordnung des Liganden im gebundenen Zustand.<sup>[1]</sup> Damit kann ein schwächerer trNOE sowohl einen etwas größeren Abstand zwischen den Protonen als auch eine schwächere Bindungsaffinität zwischen dem Liganden und dem polymeren Träger widerspiegeln.

trNOE-Messungen werden zur Detektion von Wechselwirkungen zwischen biologisch aktiven Verbindungen (z.B. Sacchariden und ihren Derivaten) und Proteinen sowie zum schnellen Screening von Substanzbibliotheken neuer aktiver Verbindungen verwendet.<sup>[4-7]</sup>

Auf dem Gebiet der Trennmethoden wurden NMR-Untersuchungen hauptsächlich zur Charakterisierung stationärer Phasen genutzt. Hier hat die Anwendung der Festkörper-NMR-Spektroskopie zu wesentlichen Erkenntnissen über die Struktur und das dynamische Verhalten von stationären Trennphasen geführt.<sup>[8-14]</sup> Die Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen Analyten und chromatographischen Trägermaterialien in der Gegenwart einer mobilen Phase ist möglich mithilfe der hochauflösenden Magic-Angle-Spinning(HR-MAS)-NMR-Spektroskopie. Diese Methode ermöglicht die Anwendung der HR-NMR-Spektroskopie zur Untersuchung von suspendierten Proben in festem oder gelartigem Zustand. Unter MAS-Bedingungen kann eine Auflösung erzielt werden, die den typischen Werten in Lösung entspricht. Daher ist eine schnelle Charakterisierung einer unlöslichen Probe, die in einem geeigneten Lösungsmittel zuvor aufgequollen ist, über HR-MAS-<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie möglich.<sup>[15-20]</sup>

Wir haben zweidimensionale (2D) NOESY-Methoden zusammen mit der HR-MAS-<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie eingesetzt, um Wechselwirkungen zwischen neuartigen chromatographischen Trägermaterialien und den folgenden niedermolekularen Substanzen (Substrate mit sekundären Amin-, Carbonyl- und Carboxylgruppen) zu charakterisieren: Methylphenylsuccinimid (**1**), Methylphenylhydantoin (**2**) und Phenylpropionsäure (**3**). Das Ziel unserer Untersuchungen



**1**                   **2**                   **3**

war es, zunächst ein qualitatives Bild über die Rolle der Wasserstoffbrücken, der ionischen und der hydrophoben Wechselwirkungen zu gewinnen. Zwei chromatographische Trägermaterialien auf der Basis von polymerummanteltem Kieselgel wurden untersucht. Die Ummantelung bestand entweder aus Polyvinylamin mit 8% Formamidgruppen, **4**, oder Polyvinylamin mit 14% Benzylcarbamatgruppen, **5**.<sup>[21]</sup>

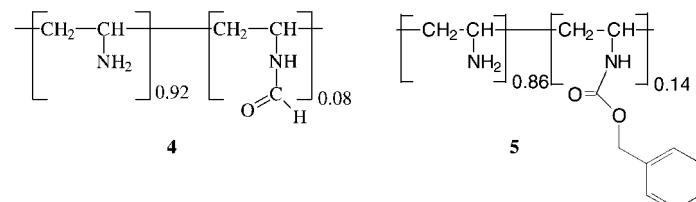
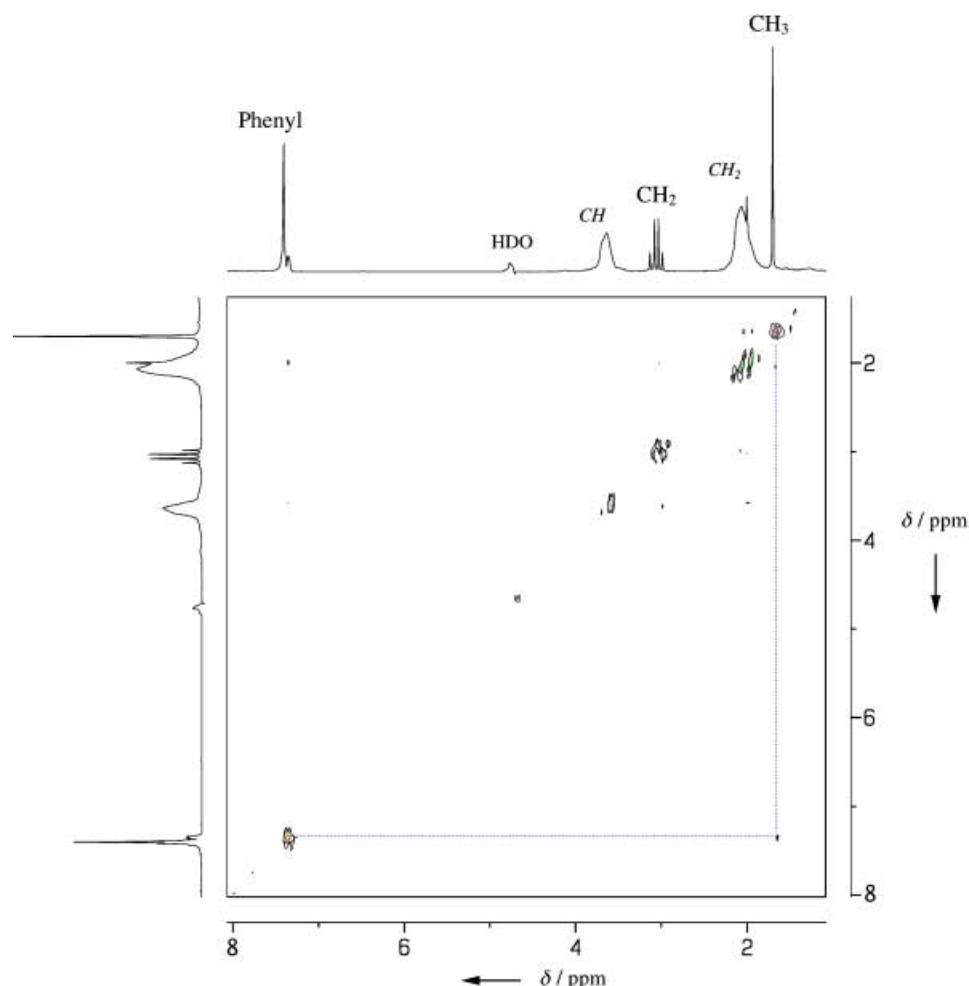


Abbildung 1 zeigt das in  $\text{D}_2\text{O}$  aufgenommene HR-MAS-2D-NOESY-Spektrum einer Suspension von **1** und Kieselgel, das mit **4** ummantelt wurde. Der Ligand in Lösung (freier Austausch zwischen freier und gebundener Form) zeigt gut aufgelöste schmale Signale, während die  $\text{CH}_2$ - und  $\text{CH}_3$ -Protonen des Polymergels als breite Signale erkennbar sind. Der stärkste Kreuzpeak des Liganden zwischen dem nicht aufgelösten Signal des Phenylrings bei  $\delta = 7.3$  ppm und dem Singulett der Methylgruppe bei  $\delta = 1.65$  ppm zeigt eine negative Amplitude, bedingt durch den trNOE und das Bindungsgleichgewicht. Wird die  $\text{CH}_2$ -Ringgruppe in **1** durch eine NH-Gruppe wie in **2** ersetzt, ergibt sich eine verstärkte Wechselwirkung zwischen Ligand und Polymer. Hieraus resultiert eine zweifach verstärkte negative Amplitude des Phenyl- $\text{CH}_3$ -Kreuzpeaks von **2** gegenüber **1**.

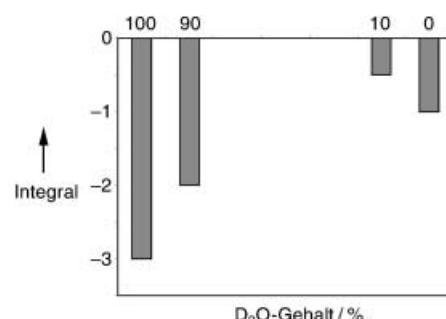
Hydrophobe Wechselwirkungen zwischen Rezeptor und Ligand sollten in Wasser als Solvens dominieren. Da **1** weniger polar und schlechter wasserlöslich ist sowie eine größere hydrophobe Wechselwirkungsfläche hat als **2**, sollte die Bindungsenergie von **1** größer sein als diejenige von **2**. Trotz der wässrigen Umgebung scheinen die Bindungsenergien der untersuchten Liganden von den Wasserstoffbrücken abzuhängen: das Hydantoin kann mehr Wasserstoffbrücken gleichzeitig bilden als das Succinimid.



**Abbildung 1.** HR-MAS-2D-NOESY-Spektrum (400 MHz) einer Suspension aus Methylphenylsuccinimid **1** und Kieselgel, ummantelt mit dem Polyvinylamin **4** in D<sub>2</sub>O (300 K, Mischzeit 100 ms). Das eindimensionale HR-MAS-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **1** zusammen mit der stationären Phase ist in der F<sub>2</sub>- und in der F<sub>1</sub>-Richtung abgebildet. Die Signale des Substrats werden mit römischen Buchstaben, die breiten Signale der gequollenen Polymerphase **4** sind mit kursiven Buchstaben gekennzeichnet. Nur ein negativer intramolekularer Phenyl-CH<sub>3</sub>-Kreuzpeak wurde beobachtet (Korrelation in blauer Farbe dargestellt).

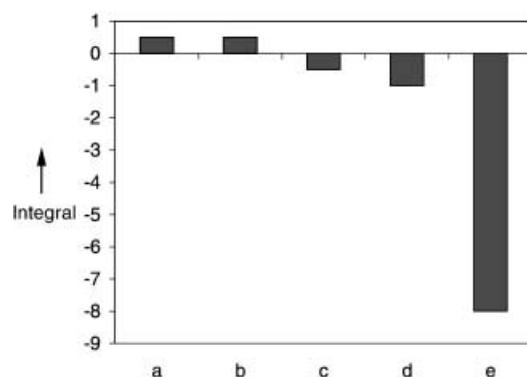
Die Wechselwirkung von **2** mit **5** hängt stark von der Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches der mobilen Phase ab. Verschiedene D<sub>2</sub>O/[D<sub>3</sub>]Acetonitril-Mischungen (100:0, 90:10, 10:90 und 0:100) wurden untersucht. Hierbei wurden die Integrale des Phenyl-CH<sub>3</sub>-Kreuzpeaks von **2** ausgewertet (Abbildung 2). Das negative Kreuzpeak-Integral ist in 100 % D<sub>2</sub>O dreimal größer als in 100 % [D<sub>3</sub>]Acetonitril. Dieser Befund deutet darauf hin, dass Wasser die Bindungsgleichgewichtskonstante für das Binden von **2** wesentlich vergrößert. Das geringste NOE-Integral wurde für das Gemisch D<sub>2</sub>O/[D<sub>3</sub>]Acetonitril = 10:90 bestimmt. Der gleiche Lösungsmitteleinfluss wurde auch bei den chromatographischen Retentionsdaten von **2** gefunden. Hierbei tritt eine maximale Retention bei einem Wassergehalt von 100 % auf.<sup>[21]</sup> Die Unterscheidung zwischen polaren und nichtpolaren Bindungsbeiträgen in Abhängigkeit von der Lösungsmittelzusammensetzung ist eines der Hauptziele weiterführender Untersuchungen.

NOE-Messungen sind auch hilfreich, die Effizienz verschiedener stationärer Phasen zur Bindung von **3** zu unter-



**Abbildung 2.** Relative Integrale für den negativen intramolekularen NOE-Kreuzpeak zwischen den Phenyl- und Methylgruppen von **2** in einer Suspension aus **2** und dem mit Polyvinylamin **5** ummantelten Kieselgel in D<sub>2</sub>O/[D<sub>3</sub>]Acetonitril-Mischungen.

suchen. In D<sub>2</sub>O gelöste Phenylpropionsäure zeigt einen schwach positiven NOE zwischen den aromatischen *ortho*-ständigen Protonen des Phenylrings und den C-3 Protonen in der Nachbarstellung (Abbildung 3a). Das NOE-Signal än-



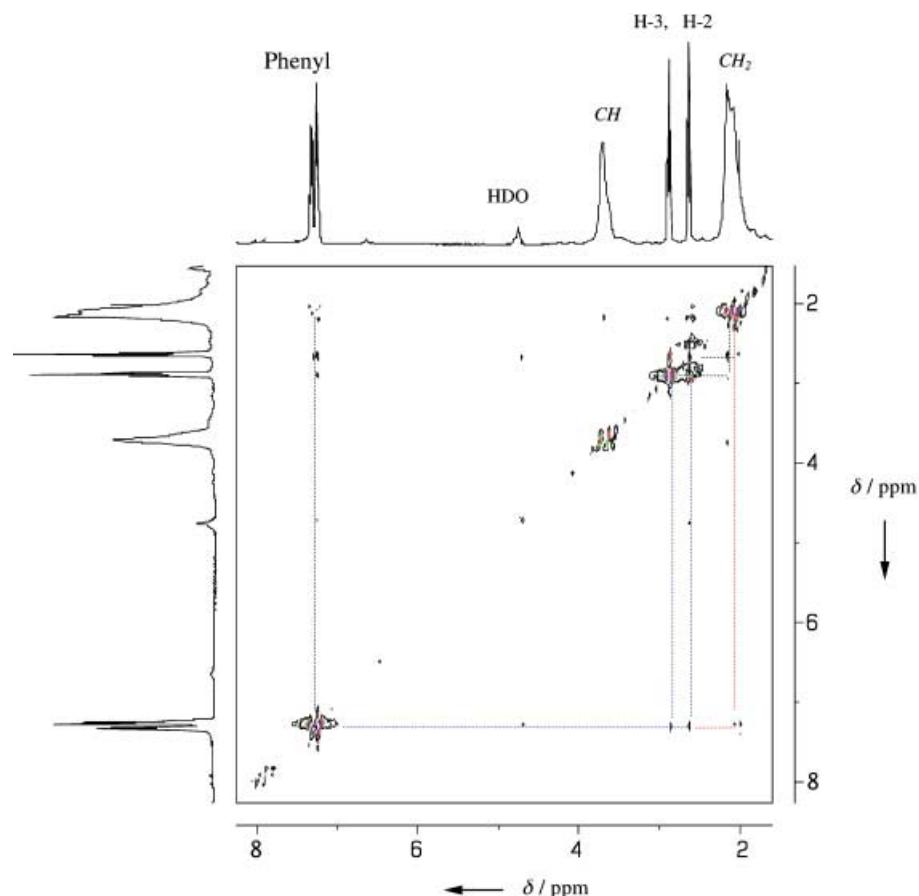
**Abbildung 3.** Relative Integrale für den intramolekularen Phenyl- $\text{CH}_2$ -Kreuzpeak in  $\text{D}_2\text{O}$  für Phenylpropionsäure **3** alleine (a) und in Suspensionen mit Kieselgel (b), mit Aminopropylkieselgel (c), mit Polyvinylamin **5** ( $M_w = 10000\text{--}20000$  Dalton) (d) sowie mit von **5** ummanteltem Kieselgel (e).

derte sich nicht nach der Zugabe von underivatisiertem Kieselgel (Abbildung 3b), was auf eine sehr geringe oder keine Bindung des Liganden **3** schließen lässt. Mit dem Aminopropylkieselgel als stationäre Phase wurde ein schwach negativer NOE beobachtet (Abbildung 3c) entsprechend einem trNOE durch eine moderate Ligand-Polymer-Wechselwirkung. Ein etwas stärker negativer NOE tritt in Gegenwart von reinem **5** auf (Abbildung 3d). Das Polymer ist nicht auf Kieselgel immobilisiert. Bei der Verwendung des mit **5** ummantelten Kieselgels als Trägermaterial wird eine achtfache Intensitätszunahme des negativen Phenyl- $\text{CH}_2$ -Kreuzpeaks beobachtet (Abbildung 3e). Dieses Phänomen kann seine Ursache zum einen in der Vergrößerung der effektiven Korrelationszeit  $\tau_c$  des Polymers nach dem Binden an das Kieselgel haben und zum anderen in einer wesentlichen Vergrößerung der Gleichgewichtskonstanten  $K$  des Ligand-Rezeptor-Komplexes.

Die Wechselwirkung zwischen **3** und dem mit **4** belegtem Kieselgel wurde im Detail durch das in Abbildung 4 gezeigte HR-MAS-2D-NOESY-Experiment untersucht. Negative intramolekulare NOE-Signale wurden für die Wechselwirkung der Phenylprotonen zu den Methylenprotonen an C-2 und C-3 des Liganden bestimmt. Zusätzlich wurde ein negativer intermolekularer Kreuzpeak von den Protonen an C-2 und C-3 des Liganden zu den  $\text{CH}_2$ -Gruppen des Polymergerüsts der stationären Phase beobachtet.

Isooctan wurde als Referenz-Ligand verwendet, der nicht mit den untersuchten stationären Phasen in Wechselwirkung trat und somit auch in keinem der untersuchten Systeme einen trNOE-Signal ergab. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass eine hydrophile Wechselwirkung die Voraussetzung für zusätzliche hydrophobe Effekte ist.

Die eingesetzten Modell-Liganden sowie die in Gegenwart verschiedener stationärer Phasen erhaltenen 2D-NOESY-Daten zeigen, wie mithilfe des trNOE Liganden-Bindungs-Affinitäten neuartiger synthetischer Rezeptoren für Trenn- oder Bindezwecke zu untersuchen. Wir konnten zeigen, dass die HR-MAS- $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie in Kombination mit 2D-NOESY-Experimenten effizient dazu verwendet werden kann, Wechselwirkungen zwischen dem Analyten und der stationären Phase sowie die Einflüsse von chemischen Modifizierungen der stationären Phase und von Lösungsmittelleffekten zu untersuchen. So kann der trNOE wertvolle Informationen für das Design und die Implementierung von aufgabenspezifischen und maßgeschneiderten stationären Phasen liefern. Zusätzlich kann sich die HR-MAS-2D-NOESY-NMR-Spektroskopie zu einer leistungsfähigen Methode zur Visualisierung von Bindungsepitopen in molekularen Erkennungsprozessen entwickeln.



**Abbildung 4.** HR-MAS-2D-NOESY-Spektrum (400 MHz) einer Suspension aus gelöstem **3** und mit **4** ummanteltem Kieselgel in  $\text{D}_2\text{O}$  (300 K, Mischzeit 100 ms). Substrat- und Polymersignale sind mit römischen und kursiven Buchstaben gekennzeichnet. Nur negative intramolekulare (Korrelation in blau) und intermolekulare (Korrelation in rot) trNOE-Kreuzpeaks werden beobachtet.

## Experimentelles

Sämtliche NMR-Experimente wurden bei 400 MHz mit einem Bruker-ARX-400-Spektrometer ausgeführt. Das Gerät war mit einer HR-MAS-Einheit ausgerüstet. HR-MAS-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden mit 4 mm ZrO<sub>2</sub>-Rotoren (Detektionsvolumen 60 µL) bei einer Rotationsgeschwindigkeit von 4500 Hz bei 300 K aufgenommen. Die Ligandkonzentration in Vorratslösungen war 0.1 mol L<sup>-1</sup> (die Konzentration von **3** war wegen der schlechteren Löslichkeit geringer). Suspensionen wurden hergestellt durch die Zugabe von 3.5 mg der stationären Phase zu 60 µL Vorratslösung. Entsprechend der Gesamtzahl an Monomereinheiten im Polymer ist die Rezeptor-Konzentration ungefähr 145 mM, die Zahl starker Bindungsstellen beträgt 1–3 %.

Die phasensensitive 2D-NOESY-Standard-Pulsfolge wurde um eine Lösungsmittelunterdrückungssequenz erweitert. Hierbei konnte entweder ein einzelner Lösungsmittelpeak (D<sub>2</sub>O) vorgesättigt oder mehrere Lösungsmittelsignale über frequenzselektive 90°-Pulse (Gauß-Pulse) unterdrückt werden. 2D-NOESY-Spektren von einzelnen Liganden wurden mit einer Mischzeit von 900 ms aufgenommen; für Ligand-Polymer-Mischungen wurde eine Mischzeit von 100 ms gewählt. 512 Inkremente mit 128 Transienten und 1 K Datenpunkten mit einer Spektralbreite (SW) von 8 kHz wurden in beiden Dimensionen für die 2D-NOESY-Spektren aufgenommen. Danach Nulladdition (Zero-Filling) auf 1 K Datenpunkte in der F<sub>1</sub>-Dimension und Multiplikation mit einer Shifted-Sine-Bell-Funktion (Faktor 2) in beiden Dimensionen. Die Phasenkorrektur wurde so durchgeführt, dass negative Absorptions-Liniенformen für Diagonalpeaks in beiden Dimensionen erhalten wurden. Positive und negative NOEs resultieren dann in positiven und negativen Kreuzpeaks.

Eingegangen am 5. August 2002 [Z19893]

- [1] D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
- [2] W. Jahnke, H. C. Kolb, M. J. J. Blommers, J. L. Magnani, B. Ernst, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2715–2719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2603–2607.
- [3] N. M. Maier, S. Schefzick, G. M. Lombardo, M. Feliz, K. Rissanen, W. Lindner, K. B. Lipkowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8611–8629.
- [4] a) B. Meyer, T. Weimar, T. Peters, *Eur. J. Biochem.* **1997**, *246*, 705–709; b) T. Peters, B. Meyer, DE-B 19649359 **1996**; [*Chem. Abs.* **1998**, *128*, 177880z].
- [5] D. Henrichson, B. Ernst, J. L. Magnani, W.-T. Wang, B. Meyer, T. Peters, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 106–110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 98–102.
- [6] H. Maaheimo, P. Kosma, L. Brade, H. Brade, T. Peters, *Biochemistry* **2000**, *39*, 12778–12788.
- [7] F. Casset, T. Peters, M. Etzler, E. Korchagina, N. Nifant'ev, S. Pérez, A. Imberty, *Eur. J. Biochem.* **1996**, *239*, 710–719.
- [8] H. O. Fatunmbi, M. D. Bruch, M. J. Wirth, *Anal. Chem.* **1993**, *65*, 2048–2054.
- [9] A. B. Scholten, J. W. de Haan, H. A. Claessens, L. J. van de Ven, C. A. Cramers, *Langmuir* **1996**, *12*, 4741–4757.
- [10] K. Albert, T. Lacker, M. Raitza, M. Pursch, H.-J. Egelhaaf, D. Oelkrug, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 809–812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 777–780.
- [11] K. Albert, *TrAC Trends Anal. Chem.* **1998**, *17*, 648–658.
- [12] M. Pursch, L. C. Sander, K. Albert, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 733A–741A.
- [13] M. Raitza, J. Wegmann, S. Bachmann, K. Albert, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3629–3632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3486–3489.
- [14] S. Bachmann, C. Hellriegel, J. Wegmann, H. Händel, K. Albert, *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **2000**, *17*, 39–51.

- [15] P. C. Anderson, M. A. Jarema, M. J. Shapiro, J. P. Stokes, M. Ziliox, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2650–2651.
- [16] P. A. Keifer, L. Baltusis, D. M. Rice, A. A. Tymiak, J. N. Shoolery, *J. Magn. Reson. Ser. A* **1996**, *119*, 65–75.
- [17] P. A. Keifer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1558–1559.
- [18] M. Pursch, G. Schlotterbeck, L.-H. Tseng, K. Albert, W. Rapp, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 3034–3036; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2867–2869.
- [19] L.-H. Tseng, D. Emeis, M. Raitza, H. Händel, K. Albert, *Z. Naturforsch. B* **2000**, *55*, 651–656.
- [20] J. Klein, R. Meinecke, M. Mayer, B. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5336–5337.
- [21] Dr. Gottschall Instruction, DE-19855173 **2000**, PCT/EP99/09200 (WO 0032649), **2000**, PCT/EP/09199 (WO 0032648), **2000**; [*Chem. Abs.* **2000**, *133*, 18027p und 31037m].
- [22] G. Gottschall, unveröffentlichte Ergebnisse.

## Molekulare Knoten



## Eine topologisch chirale molekulare Hantel\*\*

Oleg Lukin, Janosch Recker, Athanasia Böhmer, Walter M. Müller, Takateru Kubota, Yoshio Okamoto, Martin Nieger, Roland Fröhlich und Fritz Vögtle\*

Knotaxane<sup>[1]</sup> – so nennen wir die bisher unbekannten Rotaxane mit Knoten als Stopper an den beiden Achsenenden – sind ein noch unerfüllter Wunschtraum in der topologischen Chemie.<sup>[2]</sup> Die Voraussetzung für ihre Synthese wäre

- [\*] Prof. Dr. F. Vögtle, Dr. O. Lukin, Dr. J. Recker, Dipl.-Chem. A. Böhmer, W. M. Müller  
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)  
Fax: (+49) 228-73-5662  
E-mail: voegtle@uni-bonn.de
- Dr. T. Kubota, Prof. Dr. Y. Okamoto  
Department of Applied Chemistry  
Graduate School of Engineering  
Nagoya University  
Chikusa-ku, Nagoya, 464-8603 (Japan)
- Dr. M. Nieger  
Institut für Anorganische Chemie  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)
- Dr. R. Fröhlich  
Organisch-chemisches Institut  
Universität Münster  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)

[\*\*] Teilweise vorgetragen am 9. September 2002 beim „14th International Symposium on Chirality“ in Hamburg. Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die gewährte Unterstützung im Rahmen des Sonderforschungsbereichs SFB 624. O.L. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Postdoc-Stipendium. Dipl.-Chem. S. Bitter und Dipl.-Chem. S. Buschbeck sind wir für die MALDI-TOF-Massenspektren, Dr. C. A. Schalley für zahlreiche Diskussionen dankbar.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.