

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich-Mathematischen Gesamtfakultät
der
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

vorgelegt von
Diplom-Chemiker Björn Seibold
aus Bensheim-Auerbach

Tag der mündlichen Prüfung: 29.08.2008

Kupfer(II)-Koordinationschemie
zyklischer [24]Azakrone-8- und [18]Azakrone-6-Peptide

Gutachter: Prof. Dr. Peter Comba
Prof. Dr. Roland Krämer

Für Kirsten

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2005 bis Juli 2008 unter der Betreuung von Prof. Dr. Peter Comba am Anorganisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg angefertigt.

Ein Teil der Experimente wurde im Rahmen eines Forschungsaufenthaltes von August 2007 bis Januar 2008 an der University of Queensland in Brisbane, Australien, unter der Betreuung von Prof. Dr. Graeme R. Hanson durchgeführt.

Publikation:

P. Comba, L. R. Gahan, G. Haberhauer, G. R. Hanson, C. J. Noble, B. Seibold, A. L. van den Brenk „*Copper(II) coordination chemistry of westiellamide and its imidazole-, oxazole- and thiazole analogues*“ **2008**, *Chemistry – A European Journal*, 14, 4394-4403.

Vorträge:

„*Copper(II) coordination chemistry of westiellamide and its imidazole, oxazole and thiazole analogues*“

auf dem Queensland Inorganic Chemistry Symposium (QICS07) in Brisbane, Australien am 15.09.2007 und auf dem Koordinationschemietreffen in Gießen vom 24. bis 26. 2. 2008.

Posterpräsentation:

„*Coordination chemistry of analogues of Lissoclinum cyclopeptides with copper(II)*“

auf der 13. Vortragstagung der Wöhler-Vereinigung für Anorganische Chemie in Aachen vom 18. bis 19.09.2006.

Herrn Prof. Dr. Peter Comba danke ich für die interessante Themenstellung, für Diskussion und Anregungen, die gewährten Freiräume bei der Bearbeitung des Themas und die Unterstützung meines Forschungsaufenthaltes in Brisbane, Australien.

Vielen Dank auch an alle, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Prof. Dr. Graeme R. Hanson, Assoc. Prof. Dr. Lawrence R. Gahan, Assoc. Prof. Dr. Mark J. Riley and Dr. Christopher J. Noble for their help and friendly admission in their research groups during my stay in Australia,

Prof. Dr. Gebhard Haberhauer für die Hilfsbereitschaft und die freundliche Bereitstellung der Makrozyklen,

Dr. Jürgen H. Gross für das Messen der hochaufgelösten ESI-Massenspektren und die Unterstützung bei der Auswertung,

allen Mitarbeitern der Chemischen Institute,

meinen Forschungspraktikanten Benjamin Haag, Rommy Haufe, Sandra Dreisigacker, Martin Ackermann und Mario Altendorfer für ihren Einsatz,

Marlies von Schoenebeck-Schilli und Karin Stelzer für die Hilfe bei allen Verwaltungsangelegenheiten,

Dr. Marion Kerscher, Nina Dovalil und Marta Zajaczkowski für das Korrekturlesen,

Dr. Bodo Martin für die Hilfe bei allen Netzwerk- und Computer-Angelegenheiten,

dem gesamten AK Comba und AK Linti für eine schöne Zeit im Labor und die hervorragende Arbeitsatmosphäre

und Kirsten Pabst für die Geduld, Unterstützung und den steten Glauben an mich!

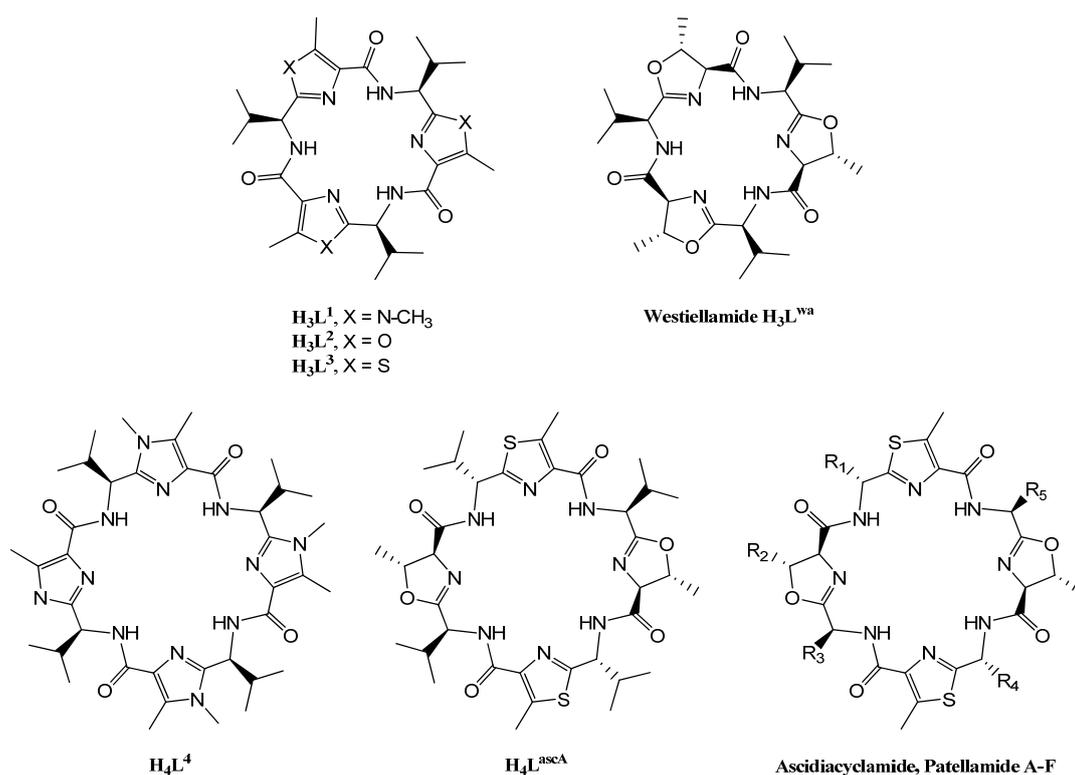
Inhaltsverzeichnis

Abstract	3
Zusammenfassung	5
1. Einleitung	9
1.1 Prolog	9
1.2 Zyklische Peptide aus <i>Lissoclinum patella</i> und <i>Lissoclinum bistratum</i>	10
2.3 Zielsetzung	12
2. Synthese und Eigenschaften der Makrozyklen	14
2.1. Überblick	14
2.2 Synthese der Makrozyklen	21
2.2.1 Synthese des Makrozyklus $\mathbf{H_3L^1}$	21
2.2.2 Synthese des Makrozyklus $\mathbf{H_4L^4}$	22
2.2.3 Synthese von Westiellamid $\mathbf{H_3L^{wa}}$	23
2.2.4 Synthese des Makrozyklus $\mathbf{H_4L^{ascA}}$	24
3. Kupfer(II)-Komplexe des Makrozyklus $\mathbf{H_4L^4}$	27
3.1. Überblick	27
3.2 Ergebnisse und Diskussion	30
3.2.1 ESI-massenspektrometrische Untersuchungen	31
3.2.2 CD- und UV-Vis-spektroskopische Untersuchungen	37
3.2.3 ESR-spektroskopische Untersuchungen	45
3.2.4 DFT-Rechnungen	52
3.3 Ausblick	59

4. Kupfer(II)-Komplexe der Makrozyklen H_3L^{1-3} und von Westiellamid H_3L^{wa}	60
4.1 Übersicht	60
4.2 Ergebnisse und Diskussion	61
4.2.1 ESI-massenspektrometrische Untersuchungen	62
4.2.2 UV-Vis- und CD-spektroskopische Untersuchungen	64
4.2.3 ESR-spektroskopische Untersuchungen	67
4.2.4 IR-spektroskopische Untersuchungen	73
4.2.5 Zeitabhängige spektroskopische Untersuchungen	75
4.2.6 DFT-Rechnungen	77
4.3 Ausblick	83
5. Experimente	84
5.1 Instrumente und Chemikalien	84
5.2 Synthese des Makrozyklus H_3L^1	87
5.3 Synthese des Makrozyklus H_4L^4	92
5.4 Synthese von Westiellamid (H_3L^{wa})	96
5.5 Synthese des Ascidiacyclamid Analogons H_4L^{ascA}	100
5.6 Synthese des dinuklearen Kupfer(II) Komplexes mit H_3L^1	106
6. Literaturverzeichnis	107
Anhang A – Kristallographische Daten	113
Anhang B – ESR Linienbreiten-Parameter	114
Anhang C –CD-Spektroskopie	115
Anhang D –Abkürzungen	116

Abstract

This thesis deals with the copper(II) coordination chemistry of cyclic peptides, which can be isolated from marine organisms, the ascidians. The features of these compounds may be associated with the high concentration of metal ions in the ascidian organisms, in particular copper(II). Ascidiacyclamide and the patellamides A-F are [24]azacrown-8 macrocycles with two oxazoline- and two thiazole-units. Westiellamide is a smaller [18]azacrown-6 macrocycle with three oxazoline-units. A detailed investigation was prevented by low natural availability and expensive synthesis of these secondary metabolites. However, the above-mentioned macrocycles are supposed to function as complexation agents for metal ions. The aim of this study is to thoroughly investigate the copper(II) coordination chemistry of the natural macrocycles by the use of appropriate model compounds.



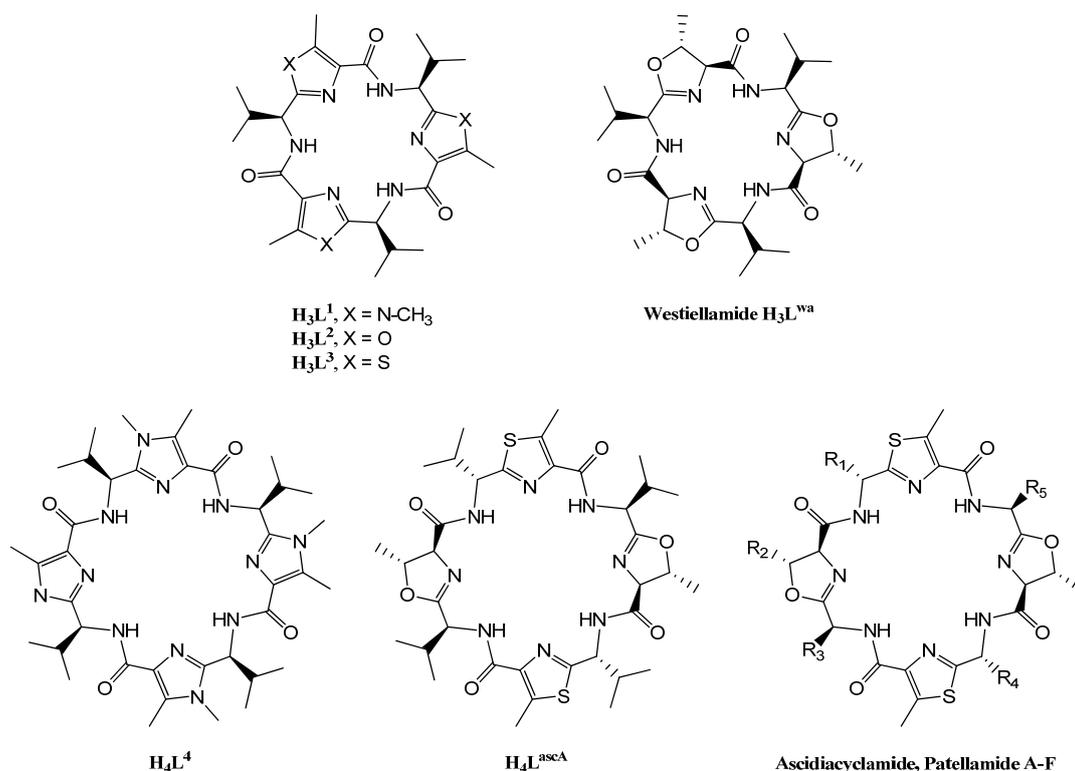
The 24-membered synthetic macrocycle H_4L^4 with four imidazole units was used as a model for ascidiacyclamide and the family of patellamides. The coordination of copper(II) was monitored by spectroscopic and mass spectrometric methods (UV-vis, CD, X-Band EPR and ESI-MS). Density functional theory calculations (DFT) were used to model the structures of the copper(II) complexes on the basis of the experimental data.

The macrocycle **H₄L⁴** binds two copper(II) ions in two N_{azole}-N_{amide}-N_{azole} binding sites. Coordination of a single copper(II) ion preorganises a second binding site. The resulting cooperativity leads to the formation of stable dinuclear copper(II) complexes. Reaction with base leads to hydroxo- or oxo-bridged copper(II) centres. Fixation of CO₂ under aerobic conditions subsequently leads to hydrogencarbonato- and/or carbonato-bridged copper(II) centres. This is accompanied by multiple conformational changes of the macrocycle, which may contribute to the reaction in a synergistic way. At high pH-values the formation of a purple copper(II) species can be observed. Preliminary results indicate that this species probably is a mononuclear hydroxo-copper(II)-complex, which is in equilibrium with the other copper(II) complexes. Furthermore, the synthesis of a new 24-membered macrocycle **H₄L^{ascA}** has been developed. The **H₄L^{ascA}** macrocycle differs only by its alkyl residues from natural macrocycles. Future investigations may yield more information on the comparability of the copper(II) coordination chemistry of **H₄L^{ascA}** with ascidiacyclamide and/or the patellamides.

Three synthetic analogues with an [18]azacrown-6 macrocyclic structure and three imidazole (**H₃L¹**), oxazole (**H₃L²**) and thiazole (**H₃L³**) rings were used as models for westiellamide **H₃L^{wa}** with three oxazoline rings. The coordination of copper(II) was monitored by spectroscopic and mass spectrometric methods (UV-vis, CD, IR, X-band EPR, ESI-MS) and the structural assignments are supported by time-dependent studies of the complexation reaction of copper(II) with **H₃L¹** (UV-vis, ESI-MS and EPR). The investigation of **H₃L^{wa}** and **H₃L²⁻³** was limited to X-band EPR and ESI-MS experiments due to the low availability of these macrocycles. DFT calculations were used to model the structures of the copper(II) complexes on the basis of the spectroscopic data. In contrast to earlier reports, the macrocyclic peptides form stable mono- and dinuclear copper(II) complexes. The N_{azole}-N_{amide}-N_{azole} binding site is highly preorganised and complementary for copper(II) coordination. The copper(II) ion has a distorted square pyramidal geometry with two coordinated methanol oxygen donors for **H₃L¹⁻³** and one coordinated methanol oxygen and an additional N_{Azole} donor for **H₃L^{wa}**. Dinuclear copper(II) complexes with methoxide or hydroxide bridged copper(II) centres are also observed. While a dipole-dipole coupled EPR spectrum is observed for the dinuclear copper(II) complex of **H₃L³**, the corresponding complexes with **H₃L¹⁻²** and **H₃L^{wa}** are EPR silent. This is explained by strong antiferromagnetic coupling (**H₃L¹**) and/or by a low concentration of the dicopper(II) complexes of **H₃L^{wa}** and **H₃L²**.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Koordinationschemie von makrozyklischen Peptiden, die aus Meeresorganismen, den Ascidien, isoliert werden können. Die strukturellen Eigenschaften dieser Verbindungen lassen einen Zusammenhang mit der hohen Metallionen-Konzentration, insbesondere von Kupfer(II), im Organismus der Ascidien vermuten. Ascidiacyclamid und die Patellamide A-F sind [24]Azakrone-8-Makrozyklen, die aus je zwei Oxazolin- und Thiazol-Einheiten aufgebaut sind. Westiellamid ist ein kleinerer [18]Azakrone-6-Makrozyklus, der aus drei Oxazolin-Einheiten aufgebaut ist. Die geringe natürliche Verfügbarkeit und die relativ aufwändige Synthese dieser sekundären Metaboliten erschwerte bisher detaillierte Untersuchungen. Dennoch bestärken bereits veröffentlichte Studien die Vermutung, dass die oben genannten Makrozyklen im Metabolismus der *Ascidien* der Komplexbildung von Metallionen dienen. Ziel dieser Arbeit war es, die Kupfer(II)-Koordinationschemie der natürlichen Makrozyklen mit Hilfe von geeigneten Modellverbindungen möglichst umfassend zu untersuchen.



Der 24-gliedrige synthetische Makrozyklus H_4L^4 , bestehend aus vier Imidazol-Einheiten, diente als Modellverbindung für Ascidiacyclamid und die Patellamide. Die Koordination von Kupfer(II) wurde mit Hilfe spektroskopischer und massenspektrometrischer Methoden (UV-Vis,

CD, X-Band ESR, ESI-MS) untersucht und die Strukturen der Kupfer(II)-Komplexe auf Basis der experimentellen Ergebnisse mit Dichte Funktional Theorie Rechnungen (DFT) modelliert.

Der Makrozyklus $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^4$ koordiniert Kupfer(II) in einem komplementären $N_{Azol}-N_{Amid}-N_{Azol}$ -Bindungsmotiv. Durch Koordination eines einzelnen Kupfer(II)-Ions wird eine zweite Bindungsstelle präorganisiert. Die daraus resultierende Kooperativität führt zur stabilen Bindung eines zweiten Kupfer(II)-Ions. Die Reaktion des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes mit Base führt zu Hydroxo- und Oxo-verbrückten Kupfer(II)-Zentren. Durch Fixierung von CO_2 aus der Luft bilden sich daraus Hydrogencarbonato- bzw. Carbonato-verbrückte Kupfer(II)-Komplexe. Zu dieser Reaktion trägt vermutlich ein synergistischer Effekt des Makrozyklus bei. Bei hohen pH-Werten bildet sich eine violette Kupfer(II)-Spezies. Dabei handelt es sich vermutlich um einen einkernigen Hydroxo-Kupfer(II)-Komplex, der mit den oben beschriebenen Kupfer(II)-Komplexen im Gleichgewicht steht. Zusätzlich wurde die Synthese des neuen 24-gliedrigen Makrozyklus $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^{ascA}$ entwickelt, der sich lediglich durch seine Alkylsubstituenten von den natürlichen Makrozyklen unterscheidet. Künftige Untersuchungen mit $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^{ascA}$ werden Aufschluss über die Übertragbarkeit der beschriebenen Kupfer(II)-Koordinationschemie von $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^4$ auf Ascidiacylamid und die Patellamide geben.

Für Westiellamid $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{wa}$ mit drei Oxazolin-Einheiten wurden drei synthetische Analoga, bestehend aus je drei Imidazol- ($\mathbf{H}_3\mathbf{L}^1$), Oxazol- ($\mathbf{H}_3\mathbf{L}^2$) und Thiazol-Einheiten ($\mathbf{H}_3\mathbf{L}^3$), als Modellverbindungen verwendet. Die Koordination von Kupfer(II) an den 18-gliedrigen Imidazol-Makrozyklus $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^1$ wurde ebenfalls mit Hilfe spektroskopischer und massenspektrometrischer Methoden (UV-Vis, CD, IR, X-Band ESR, ESI-MS) untersucht und die Interpretation der Ergebnisse durch zeitabhängige Studien (UV-Vis, X-Band ESR, ESI-MS) unterstützt. Mit Westiellamid $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{wa}$ und den Makrozyklen $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{2-3}$ wurden die Untersuchungen aufgrund der geringen verfügbaren Menge auf ESR- und ESI-MS-Experimente beschränkt. Die Strukturen der Kupfer(II)-Komplexe wurden auf Basis der experimentellen Ergebnisse mit DFT Rechnungen modelliert. Im Gegensatz zu früheren Berichten komplexieren Westiellamid $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{wa}$ und die Makrozyklen $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{1-3}$ Kupfer(II) in einem präorganisierten und komplementären $N_{Azol}-N_{Amid}-N_{Azol}$ -Bindungsmotiv. Das Kupfer(II)-Ion hat darin eine verzerrt quadratisch pyramidale Koordinationsgeometrie, die im Fall der Makrozyklen $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{1-3}$ durch zwei koordinierte Methanol-Sauerstoffe und im Fall von Westiellamid $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{wa}$ durch einen koordinierten Methanol-Sauerstoff und einen weiteren N_{Azol} -Stickstoff vervollständigt wird. Desweiteren konnte die Bildung zweikerniger Kupfer(II)-Komplexe beobachtet werden, in denen die Kupfer(II)-Zentren durch ein Methanolat oder Hydroxid verbrückt werden. Während die Kupfer(II)-Zentren in $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^1$ stark antiferromagnetisch gekoppelt sind, kann für den

zweikernigen Kupfer(II)-Komplex von $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^3$ ein Dipol-Dipol gekoppeltes ESR-Spektrum beobachtet werden. Die unterschiedlichen strukturellen Eigenschaften der Makrozyklen und die unterschiedliche Nukleophilie der N_{Azol} -Stickstoffe führen zu einer geringeren Stabilität der zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe von $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{wa}$ und $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^2$, so dass in diesen Fällen kein ESR-Signal detektierbar ist.

1. Einleitung

1.1 Prolog

„The marine environment is a seemingly inexhaustible treasury of organisms whose secondary metabolites bear witness to the lavishness and inventiveness with which nature is able to manipulate molecular architecture”

Joseph P. Michael und Gerald Pattenden, 1993^[1]

Naturprodukte werden bereits seit Jahrhunderten als Heilmittel verwendet. Bis in die 1960er Jahre wurden allerdings ausschließlich Naturstoffe aus landlebenden Pflanzen, Tieren, Pilzen und Bakterien auf ihre pharmakologische Wirksamkeit hin untersucht. Heute findet man in landlebenden Organismen hauptsächlich neue Variationen von bereits bekannten Themen.^[2] In marinen Organismen findet man dagegen neuartige Naturstoffe und eine Chemie, die zuvor noch nicht beobachtet wurde.^[1] Das Interesse an marinen Naturprodukten wuchs nach 1970 mit den ersten Berichten über antitumoröse Wirkstoffe.^[3, 4] Allein zwischen 1977 und 1987 wurden daraufhin etwa 2500 Metaboliten aus Meeresorganismen isoliert.^[5] In den letzten 20 Jahren stieg die Zahl der isolierten marinen Naturstoffe kontinuierlich weiter an.^[6] Aufgrund der Empfindlichkeit und Gefährdung der marinen Ökosysteme hat die Synthese bereits identifizierter Naturprodukte an Bedeutung gewonnen und zur Strukturaufklärung vieler Verbindungen beigetragen.^[7] Auch an der physiologischen Rolle von Metallionen im innerzellulären Medium besteht ein immenses biochemisches Interesse.^[8] Das Meer bietet hierzu ein reichhaltiges Angebot an Metallsalzen.^[9] Die Anzahl direkt isolierter Metallionenkomplexe aus marinen Organismen ist allerdings gering.^[10, 11] Einige sekundäre Metaboliten besitzen indes strukturelle Eigenschaften, wie zum Beispiel polare funktionelle Gruppen, präorganisierte Chelatstrukturen und Makrozyklen, die eine Wechselwirkung mit Metallionen vermuten lassen.^[1] Die Konzentration an Spurenelementen wie Vanadium, Mangan, Eisen, Kobalt, Kupfer, Zink und Molybdän im Meerwasser ist relativ gering (weniger als 10^{-6} M). Einige Organismen akkumulieren diese Metallionen jedoch in ihren Körpern.^[12] Trotz dieser Hinweise ist die Komplexchemie mariner Naturstoffe bis heute wenig untersucht worden. Das größte Hindernis liegt in der geringen Verfügbarkeit bzw. aufwändigen Synthese dieser Verbindungen (siehe Kapitel 2). Fortschritte in der organischen Synthese und Biosynthese ermöglichen heute den leichteren Zugang zu einigen sekundären Metaboliten und dazu analogen Verbindungen. Die

vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Wechselwirkung von Kupfer(II)-Ionen mit den sekundären Metaboliten aus sesshaften, wirbellosen Meerestieren, den Ascidien.

1.2 Zyklische Peptide aus *Lissoclinum patella* und *Lissoclinum bistratum*

Ascidien (abgeleitet aus dem Griechischen *askidion*, Lederflasche) sind an Riffen festsitzende, wirbellose Tiere. Diese Organismen, auch als Tunikate oder Seescheiden bezeichnet, akkumulieren Kupfer(II)-Ionen in ihrem Körper in einer Konzentration, die ungefähr um den Faktor 10^4 (w/w) höher ist, als im umgebenden Meerwasser.^[13, 14] Die Tatsache, dass Metallionen bei der Extraktion der Organismen in den unpolaren Fraktionen gefunden werden, deutet auf ihre Komplexbildung hin. Aus Ascidien wurde eine Vielfalt sekundärer Metaboliten isoliert, deren Funktionen bis heute zum größten Teil ungeklärt sind.^[15-22] Das Interesse an der Chemie dieser Verbindungen wuchs nach 1980 mit der Isolierung einiger Naturstoffe, die antivirale und antitumoröse Wirkung besitzen.^[19, 23-29] Zu den vielversprechendsten Naturstoffen in Bezug auf ihr therapeutisches Potential gehören zyklische Peptide, die durch fehlende C- und N-Termini dem proteolytischen Abbau widerstehen.^[14, 30] Die aus Ascidien isolierten Makrozyklen sind aus modifizierten Aminosäuren und Heterozyklen aufgebaut und variieren je nach geographischer Herkunft in ihrer Zusammensetzung.^[1, 5, 7] Ihre strukturellen Eigenschaften und funktionellen Gruppen machen sie zu idealen Komplexbildnern.

Am besten untersucht sind die Ascidien der Spezies *Lissoclinum patella*. 1980 berichteten Ireland und Scheuer über die Struktur von Ulicyclamid, das aus einem *Lissoclinum patella*-Tunikat bei den Palauinseln (Westkarolinen, Pazifik) isoliert wurde (Abb. 1.1).^[31]

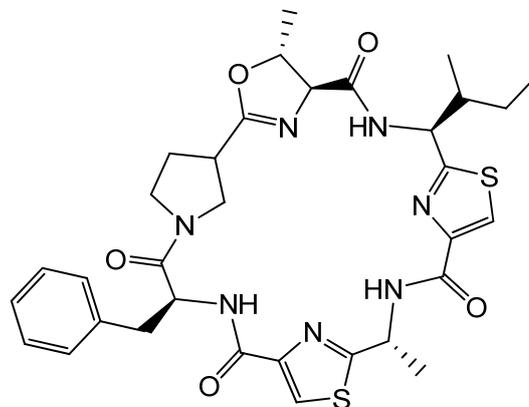


Abbildung 1.1: Ulicyclamid

Die Patellamide A-E und Ascidiacyclamid wurden in den folgenden Jahren an verschiedenen Orten des pazifischen und indischen Ozeans in Tunikaten der Spezies *Lissoclinum patella* entdeckt (Abb. 1.2).^[32-38] Im Organismus der Ascidien werden diese zytotoxischen zyklischen Peptide von symbiotischen Blaualgen (Cyanobakterien) über biosynthetische Gene in großen Mengen (bis zu einigen Prozent des Trockengewichts des Tieres) produziert.^[39, 40] Die Forschung an Ascidien hat in den letzten Jahren mit der biosynthetischen Expression ihrer Naturstoffe *in vitro* neuen Aufschwung gewonnen.^[40-46]

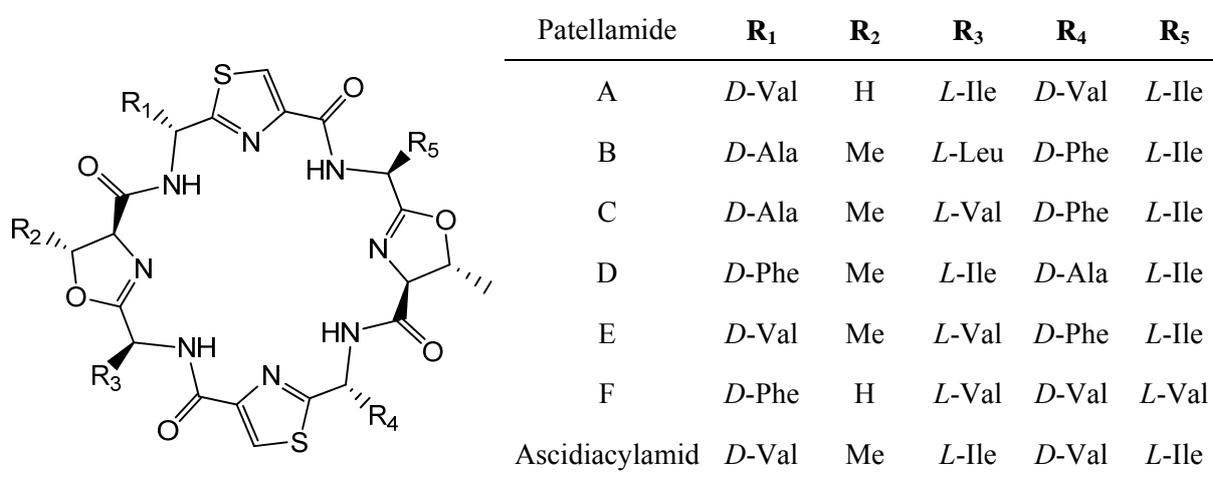


Abbildung 1.2: Grundgerüst der 24-gliedrigen Azakrone-8 Makrozyklen (links); Substituenten der Patellamide A-F und des Ascidiacyclamids (rechts).

Weniger gut untersucht sind die Ascidien der Spezies *Lissoclinum bistratum*. Aus Tunikaten vom Great Barrier Reef (Nordwest-Australien) wurden dennoch kleinere, zyklische Peptide mit 18-gliedrigen Makrozyklen isoliert (Abb. 1.3). Die Strukturen der Bistratamide A und B wurden 1989 von Watters *et al.* veröffentlicht.^[32] 1992 berichteten Watters *et al.* über die Isolierung und die Struktur des C₃-symmetrischen Cycloxazolin **H₃L^{wa}**.^[47] Kurz zuvor wurde die identische Verbindung von Prinsep *et al.* auch aus dem terrestrischen Cyanobakterium *Westiellopsis prolifica* isoliert und Westiellamid **H₃L^{wa}** genannt.^[48]

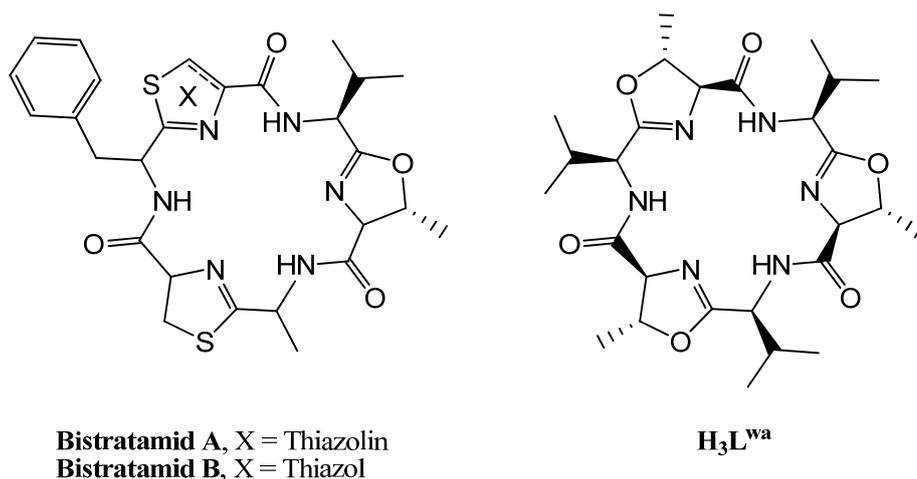


Abbildung 1.3: Bistratamide A und B (links), Westiellamid **H₃L^{wa}** (rechts).

2.3 Zielsetzung

Zu welchem Zweck werden diese vielfältigen und ungewöhnlichen Verbindungen produziert? Welche biologische Rolle könnte die Komplexierung von Metallionen spielen? Werden Metallionen durch diese Verbindungen transportiert oder haben die Metallkomplexe eine katalytische Funktion?^[1, 13, 14] In den letzten 20 Jahren wurde bereits über Komplexverbindungen von *Lissoclinum*-Zyklopeptiden mit Kupfer(II), Zink(II), Silber(I) und Kalium(I) berichtet (siehe Kapitel 3 und 4). Um diese Fragen endgültig zu klären sind neue Informationen über die Eigenschaften dieser Komplexe nötig. Die Westiellamid- und Patellamid-Analoga **H₃L¹⁻³** bzw. **H₄L⁴** können heute in ausreichend großen Mengen synthetisiert werden, um ihre Komplexchemie umfassend zu untersuchen (Abb. 1.4).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Kupfer(II)-Koordinationschemie der Makrozyklen **H₃L¹⁻³** und **H₄L⁴** zu untersuchen. Im Fokus der Untersuchungen standen die Bindungsverhältnisse und Strukturen der Kupfer(II)-Komplexe. Parallel dazu sollten weniger umfangreiche Schlüsselexperimente mit möglichst naturähnlichen Verbindungen durchgeführt werden, um die Qualität der Analoga **H₃L¹⁻³** und **H₄L⁴** als Modellverbindungen zu überprüfen. Als Referenz für die 18-gliedrigen Makrozyklen **H₃L¹⁻³** sollte das natürliche Westiellamid **H₃L^{wa}** verwendet werden. Für den 24-gliedrigen Makrozyklus **H₄L⁴** sollte der Makrozyklus **H₄L^{ascA}** synthetisiert werden, der eine große strukturelle Übereinstimmung mit Ascidiacyclamid besitzt (Abb. 1.2).

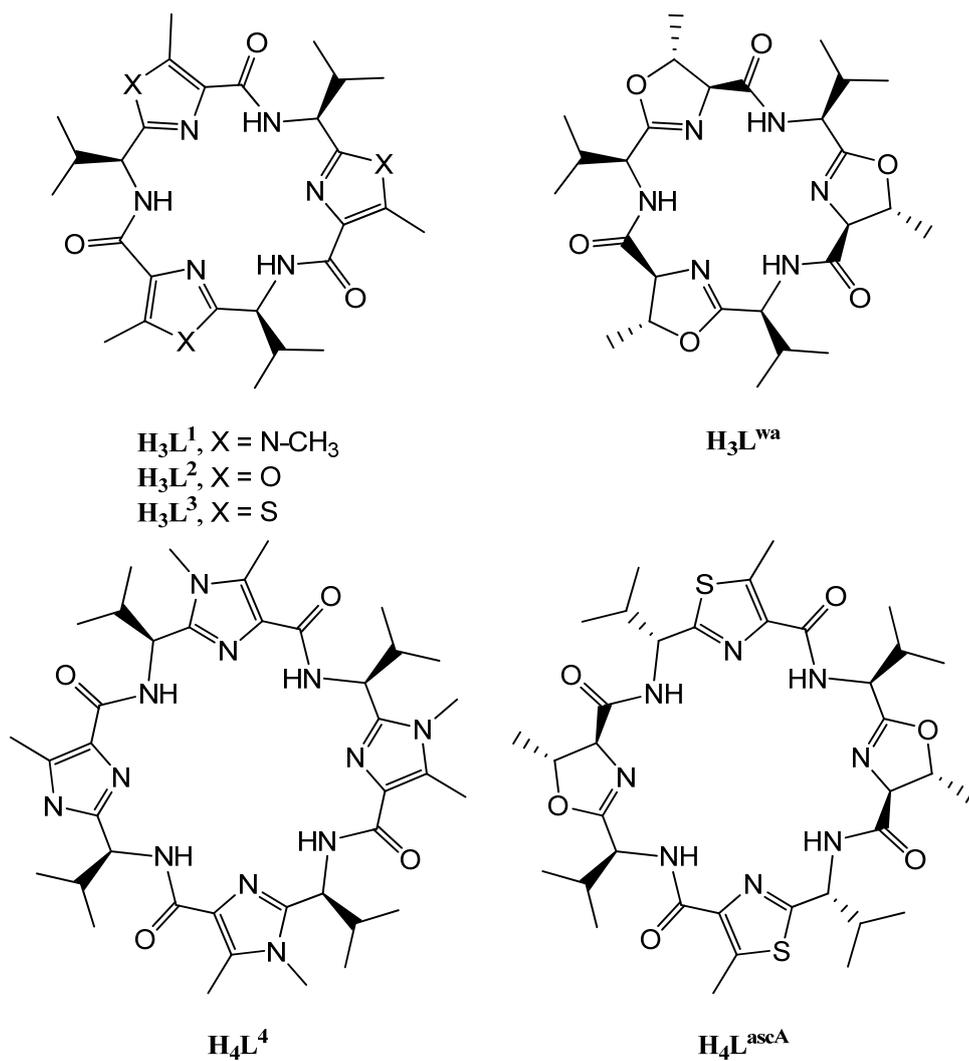


Abbildung 1.4: Makrozyklen für die Untersuchung der Kupfer(II)-Koordinationschemie.

2. Synthese und Eigenschaften der Makrozyklen

2.1. Überblick

Westiellamid ($\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{\text{wa}}$), Ascidiacylamid und die Patellamide sind aus einer Sequenz von drei bzw. vier Heterozyklus-Einheiten aufgebaut, die über Peptid-Bindungen miteinander verbunden sind. Formal sind diese Heterozyklus-Einheiten aus je zwei Aminosäuren zusammengesetzt. Die Oxazolin-Einheiten sind das Kondensationsprodukt der Alkoholgruppe von *L*-Threonin mit einer N-ständigen Carbonylgruppe. Analog stellen die Thiazol-Einheiten das oxidierte Kondensationsprodukt der Thiolgruppe von Cystein dar. Natürliche Makrozyklen mit Imidazol-Einheiten wurden wahrscheinlich aufgrund des geringen natürlichen Vorkommens der Diaminopropansäure bisher nicht entdeckt.

Die allgemein angewandte Strategie für den Aufbau dieser Makrozyklen besteht aus zwei Schritten. Erst werden die Heterozyklus-Einheiten vorbereitet und dann zu zyklischen Peptiden verbunden. In vielen Synthesen werden die hydrolyseempfindlichen Oxazoline allerdings erst im fertigen Makrozyklus oder in der direkten Vorstufe geschlossen.^[49, 50] Symmetrische Makrozyklen können in Eintopfreaktionen aus den monomeren oder dimeren Heterozyklus-Einheiten hergestellt werden.^[51] Bei unsymmetrischen Makrozyklen wird zunächst schrittweise die lineare Peptidsequenz aufgebaut und dann zum Zyklus geschlossen.^[52, 53] Alternativ zu diesen Reaktionen in Lösung wurden Festphasensynthesen zum Aufbau der linearen Peptidsequenzen entwickelt.^[54-56] Dieser Weg kann besonders für den Aufbau von Peptid-Sequenzen unsymmetrischer Makrozyklen von Vorteil sein.

Die Synthesen von Ascidiacylamid und den Patellamiden A-C wurden bereits 1985 von Hamada *et al.* veröffentlicht.^[49, 50, 52, 53] In den folgenden 20 Jahren wurde daraufhin eine Reihe von Patellamid-Derivaten mit verschiedenen Variationen am Makrozyklus hergestellt.^[57-63] Haberhauer *et al.* beschäftigen sich seit einigen Jahren mit der Synthese unterschiedlicher Ascidiacylamid- und Westiellamid-Analoga, die aus Imidazol-, Oxazol- oder Thiazol-Einheiten aufgebaut sind.^[64-72] Durch Zyklooligomerisation der enantiomerenreinen Azol-Bausteine sind die C_3 -symmetrischen Trimere $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{1-3}$ und das C_4 -symmetrische Tetramer $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^4$ zugänglich. Zyklische Tetramere können in größerer Ausbeute aus den Dimeren zweier gekoppelter Azol-Einheiten erhalten werden. Diese Strategie wurde bereits von Wipf *et al.* bei der Synthese von Westiellamid ($\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{\text{wa}}$) angewendet.^[73, 74] Das C_3 -symmetrische Zyklohexapeptid $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{\text{wa}}$ erhält man aus den diastereomerenreinen Oxazolin-Bausteinen.

Die Zusammensetzung der symmetrischen Makrozyklen $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{1-3}$, $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{wa}$, $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^4$ und $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^{ascA}$ aus den entsprechenden monomeren bzw. dimeren Heterozykluseinheiten ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

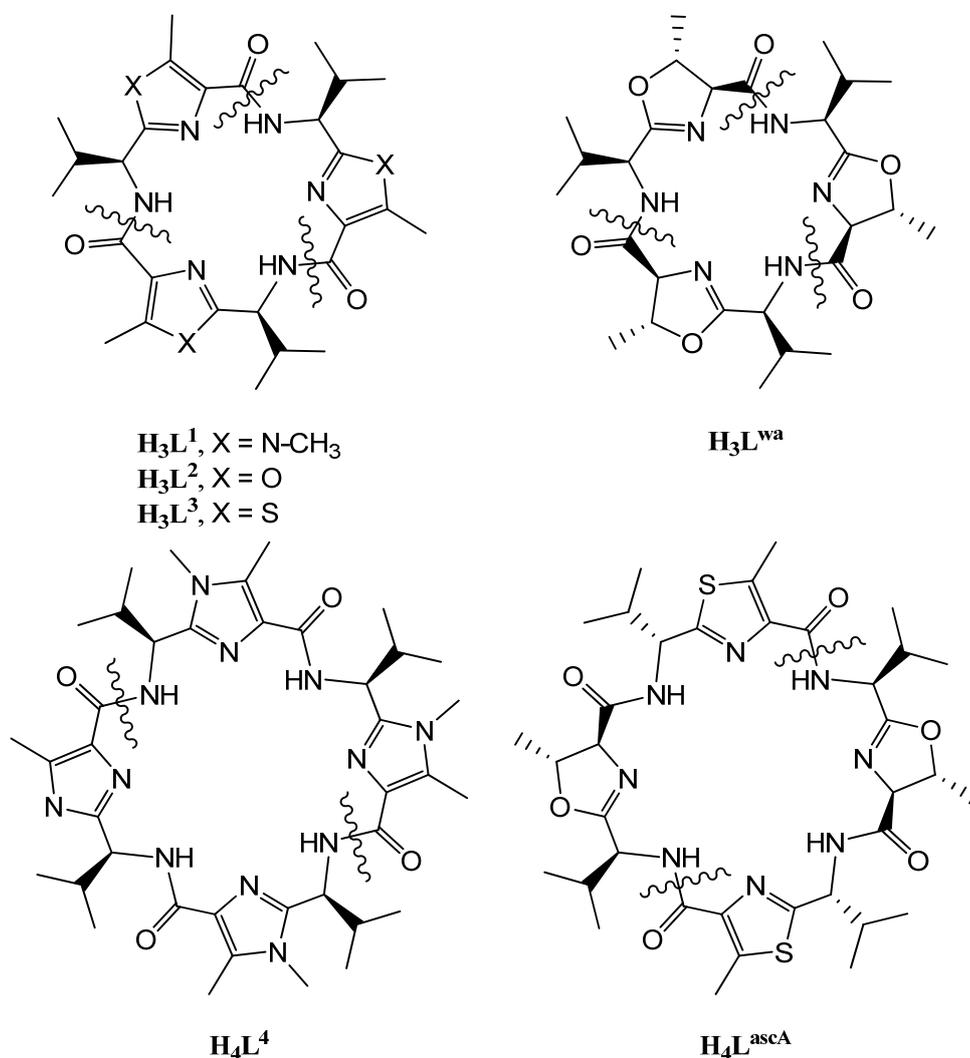


Abbildung 2.1: Aufbau der symmetrischen Makrozyklen $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{1-3}$, $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{wa}$, $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^4$ und $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^{ascA}$ aus monomeren bzw. dimeren Heterozyklus-Einheiten.

Die eingeschränkte Flexibilität dieser Makrozyklen ist auf die strukturellen und elektronischen Eigenschaften der rigiden Heterozyklus-Einheiten zurückzuführen (Abb 2.2). Die geschlossenen Heterozyklen fixieren die Positionen von fünf Gliedern ($\text{C}_\alpha\text{-C}_{\text{Azol}}\text{-N}_{\text{Azol}}\text{-C}_{\text{Het}}\text{-C}_{\text{Amid}}$) des makrozyklischen Rückgrats. Im Fall der aromatischen Heterozyklen ist die planare Ebene der Heterozyklusatome durch π -Orbital-Wechselwirkungen auf die vicinale Peptidgruppe erweitert. Die Rotation um die $\text{C}_{\text{Het}}\text{-C}_{\text{Amid}}$ -Bindungen der Oxazolin-Einheiten und allgemein um die $\text{C}_\alpha\text{-N}_{\text{Amid}}$ -Bindungen ist hingegen relativ ungehindert. Auf der anderen Seite ist die Rotation um

die C_{α} - C_{Azol} -Bindung durch Wechselwirkung des σ -Orbitals der C_{α} - C_{β} -Bindung und des σ -Orbitals der C_{α} - N_{Amid} -Bindung mit den π - bzw. π -Orbitalen der Heterozyklen eingeschränkt.^[66, 70] Zusätzlich ist die Rotation der alkylsubstituierten Fragmente durch den Makrozyklus sterisch gehindert.

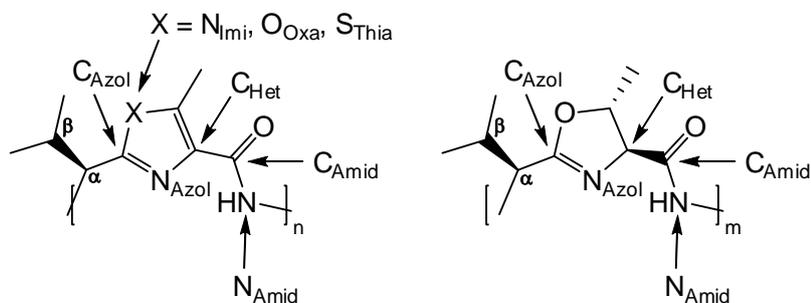


Abbildung 2.2: Heterozyklus-Einheiten mit den im Text verwendeten Abkürzungen.

Die relativ rigiden Strukturen der 18-gliedrigen Makrozyklen H_3L^{1-3} und H_3L^{wa} sind in Abb. 2.3 dargestellt. NMR-Spektren (1H , ^{13}C) und Kristallstrukturen deuten übereinstimmend auf nur eine stabile Konformation in Lösung und im Festkörper hin.^[66, 74] Hierbei zeigen die freien Elektronenpaare der N_{Azol} -Stickstoffe und die $N_{Amid}H$ -Bindungen ins Innere der Makrozyklen. Die Isopropyl-Gruppen liegen auf einer Seite der Makrozyklen und nehmen axiale Positionen ein.

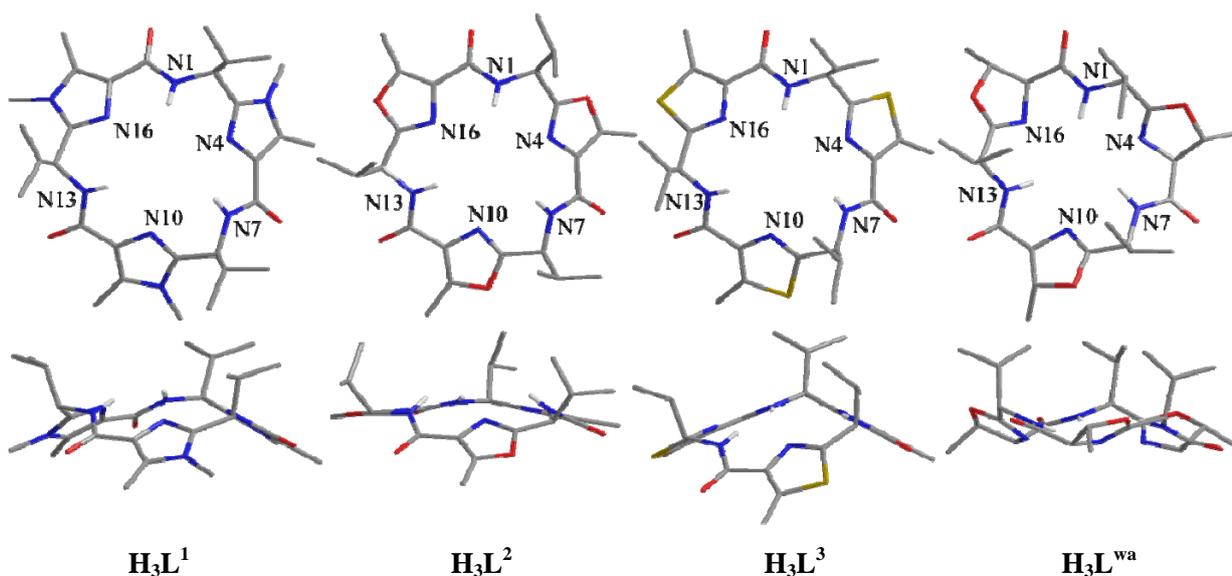


Abbildung 2.3: Darstellung der Kristallstrukturen von Westiellamid H_3L^{wa} ^[74] und der Imidazol-, Oxazol- und Thiazol-Analoga H_3L^{1-3} ^[66].

Die Strukturen unterscheiden sich jedoch auffällig in der Orientierung der Heterozyklen. Die Oxazole und Oxazoline der Makrozyklen $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^2$ und $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{\text{wa}}$ sind annähernd koplanar zum makrozyklischen Rückgrat ausgerichtet. Im Gegensatz dazu sind die Imidazole und Thiazole der Makrozyklen $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^1$ und $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^3$ konisch angeordnet. Als Maß für die Abweichung von der Planarität sind die Torsionswinkel χ der $\text{N}_{\text{Amid}}\text{-C}_\alpha\text{-C}_{\text{Azol}}\text{-X}$ -Bindungen in Tabelle 2.1 angegeben.^[66]

Tabelle 2.1: Durchschnittliche Torsionswinkel [$^\circ$] und Abstände [\AA] ($\Delta_{\text{max}} = \pm 0.06 \text{ \AA}$) in den C_3 -symmetrischen Makrozyklen im Festkörper.^[66]

	$\mathbf{H}_3\mathbf{L}^1$	$\mathbf{H}_3\mathbf{L}^2$	$\mathbf{H}_3\mathbf{L}^3$	$\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{\text{wa}}$
$\chi [\text{N}_{\text{Amid}}\text{-C}_\alpha\text{-C}_{\text{Azol}}\text{-X}]$	143	169	138	-
$\text{N}_{\text{Amid}}\text{-N}_{\text{Amid}}$	5.08	5.12	4.97	4.70
$\text{N}_{\text{Azol}}\text{-N}_{\text{Azol}}$	4.39	4.27	4.55	4.25

Im Fall exakter Planarität beträgt dieser Winkel 180° . Ursache für die beobachteten Abweichungen sind, wie oben beschrieben, elektronische Wechselwirkungen der unterschiedlichen Heterozyklen mit ihren Substituenten. Die Folge sind unterschiedliche Abstände der Stickstoffe vom gleichen Typ im makrozyklischen Rückgrat.

Der 24-gliedrige Makrozyklus $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^4$ besitzt ebenfalls eine relativ rigide Struktur, die im Vergleich zum kleineren Trimer $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^1$ aufgrund der höheren Anzahl an Freiheitsgraden etwas flexibler ist. NMR-Spektren (^1H , ^{13}C) deuten auf eine C_4 -symmetrische Konformation in Lösung hin. Zum Vergleich der Strukturen in unterschiedlichen Medien dienen die Torsionswinkel θ der $\text{H-N}_{\text{Amid}}\text{-C}_\alpha\text{-H}$ Bindungen. Die vicinalen $^3J_{\text{HNCH}}$ -Werte von 9.4 und 9.5 Hz entsprechen nach der Karplus-Bystrov-Gleichung einem Torsionswinkel θ zwischen 155° und 165° .^[75] Im Festkörper wird die C_4 -Symmetrie wahrscheinlich durch Packungseffekte erniedrigt (Abb. 2.4 links). Die C_2 -symmetrische Kristallstruktur zeigt N_{Azol} -Stickstoffe, die ein Parallelogramm mit den Seitenlängen 5.14 und 5.35 \AA aufspannen. Wie bereits beim Trimer $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^1$ beobachtet, sind die Imidazole konisch angeordnet. Ausgehend von der Festkörperstruktur führt die Geometrieoptimierung (DFT, B3LYP/6-31g*) von $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^4$ zu einer wesentlich stabileren und C_4 -symmetrischen Struktur in der Gasphase (Abb. 2.4 rechts).

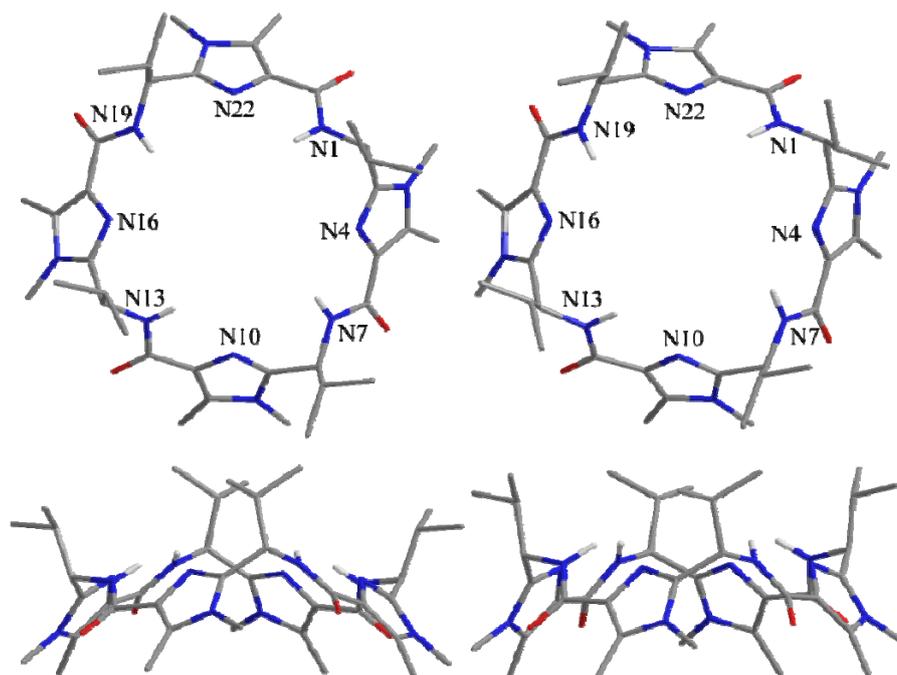


Abbildung 2.4: Darstellung der Kristallstruktur (links) und berechnete Struktur (rechts) des Makrozyklus $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^4$.

Die Torsionswinkel θ [H-N_{Amid}-C _{α} -H] liegen in der berechneten Struktur bei 160° und die Abstände der benachbarten N_{Azol}-Stickstoffe betragen 5.28 Å. Eine Übersicht ausgewählter Torsionswinkel und Abstände ist in Tabelle 2.2 dargestellt.

Tabelle 2.2: Torsionswinkel [°] und Abstände [Å] in $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^4$ im Festkörper, in der Gasphase und in Lösung.

	Kristallstruktur	DFT (B3LYP/6-31G*)	¹ H-NMR
θ [H-N _{Amid} -C _{α} -H]	178, 160, 178, 160	160, 160, 160, 160	155° < θ < 165°
χ [N _{Amid} -C _{α} -C _{Azol} -N _{Imi}]	120, 102, 120, 102	102, 102, 102, 102	-
N _{Amid} -N _{Amid}	5.40, 5.62, 5.40, 5.62	5.60, 5.60, 5.60, 5.60	-
N _{Azol} -N _{Azol}	5.14, 5.35, 5.14, 5.35	5.28, 5.28, 5.28, 5.28	-

Ascidacyclamid und die Patellamide sind aufgrund der höheren Anzahl an Freiheitsgraden in ihrem 24-gliedrigen makrozyklischen Rückgrat wesentlich flexibler als das Imidazol-Analogon $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^4$. Die erste Kristallstruktur von Ascidacyclamid wurde 1987 von Ishida *et al.* veröffentlicht (Abb. 2.5, links).^[76] Der Makrozyklus liegt im Festkörper in einer sattelförmigen Konformation (saddle shape) mit C₂-Symmetrie vor. Die Oxazoline und Thiazole bilden die Ecken eines

Rechtecks, wobei die freien Elektronenpaare der N_{Azol} -Stickstoffe und die N_{Amid} -H-Bindungen ins Innere des Makrozyklus zeigen. Die Abstände der N_{Azol} -Stickstoffe betragen durchschnittlich 4.79 Å (N22-N16, N4-N10) bzw. 4.54 Å (N22-N4, N16-N10). In Lösung deuten temperaturabhängige NMR-Studien (1H , ^{13}C) und Protonen-Austausch-Experimente auf eine C_2 -symmetrische Konformation hin, in der die Peptid-Protonen keine intramolekularen Wasserstoffbrücken-Bindungen eingehen.^[76] Die 1993 von Ishida *et al.* veröffentlichte Kristallstruktur zeigt Patellamid A ebenfalls in der sattelförmigen Konformation.^[77] Im Gegensatz dazu liegt Patellamid D im Festkörper in einer verdrehten Konformation (figure of eight) vor (Abb. 2.5. rechts).^[36]

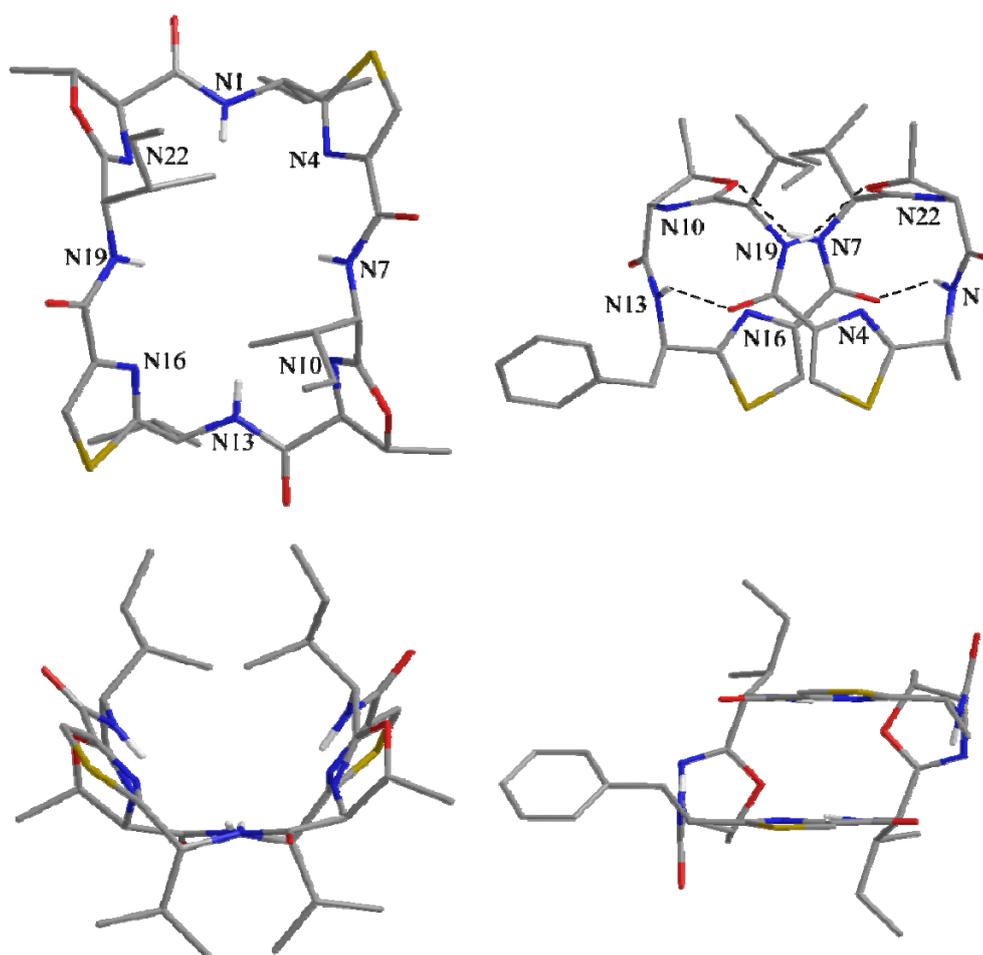


Abbildung 2.5: Darstellung der Kristallstrukturen von Ascidiacyclamid (links)^[76] und Patellamid D (rechts)^[36].

Die Thiazole sind parallel zueinander ausgerichtet, während die Oxazoline annähernd in einer Ebene liegen. NMR- und CD-Studien mit unterschiedlichen Patellamid-Derivaten zeigen, dass beide Konformationsisomere in Lösung in einem Gleichgewicht miteinander stehen.^[78] Die Lage

des Gleichgewichts ist abhängig von der Art des Lösungsmittels und der Temperatur. Zusätzlich haben die Alkylgruppen an den C $_{\alpha}$ -Kohlenstoffen abhängig von ihrer Größe einen sterischen Einfluss auf die Konformation. Intramolekulare Wasserstoffbrücken-Bindungen der Peptid-Protonen mit den Oxazolin- bzw. Carbonyl-Sauerstoffen tragen zur Stabilisierung der verdrillten Konformation bei.

Von Makrozyklus **H₄L^{ascA}** konnten bisher keine geeigneten Kristalle für eine Kristallstrukturanalyse erhalten werden. Die Signale in ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren deuten auf eine C₂-symmetrische Struktur in Lösung hin. Die chemischen Verschiebungen und vicinalen Kopplungskonstanten ³J zeigen eine große Übereinstimmung mit den NMR-Spektren von Ascidiacyclamid (Tab. 2.3).^[79] Auch ein Vergleich der Temperaturgradienten der Peptid-Protonen in Tabelle 2.4 zeigt in beiden Fällen niedrige Werte. Vermutlich liegt der Makrozyklus **H₄L^{ascA}** wie Ascidiacyclamid in unpolaren Lösungsmitteln in der sattelförmigen Konformation vor.

Tabelle 2.3: Chemische Verschiebung [ppm] und in Klammern ³J-Kopplungskonstanten [Hz] der Amidprotonen bei Raumtemperatur (ca. 24° C) in Benzol-D₆.

	Patellamid D	Ascidiacyclamid^[79]	H₄L^{ascA}
N(1)-H	7.88 (10.0)	8.33 (7.6)	8.42 (7.7)
N(7)-H	7.77(7.0)	7.59 (9.9)	7.45 (9.9)
N(13)-H	7.94 (10.0)	8.33 (7.6)	8.42 (7.7)
N(19)-H	7.75 (7.0)	7.59 (9.9)	7.45 (9.9)

Tabelle 2.4: Temperaturgradienten [ppb/°C] der Amidprotonen über den Bereich von 30° C bis 70° C in Benzol-D₆.

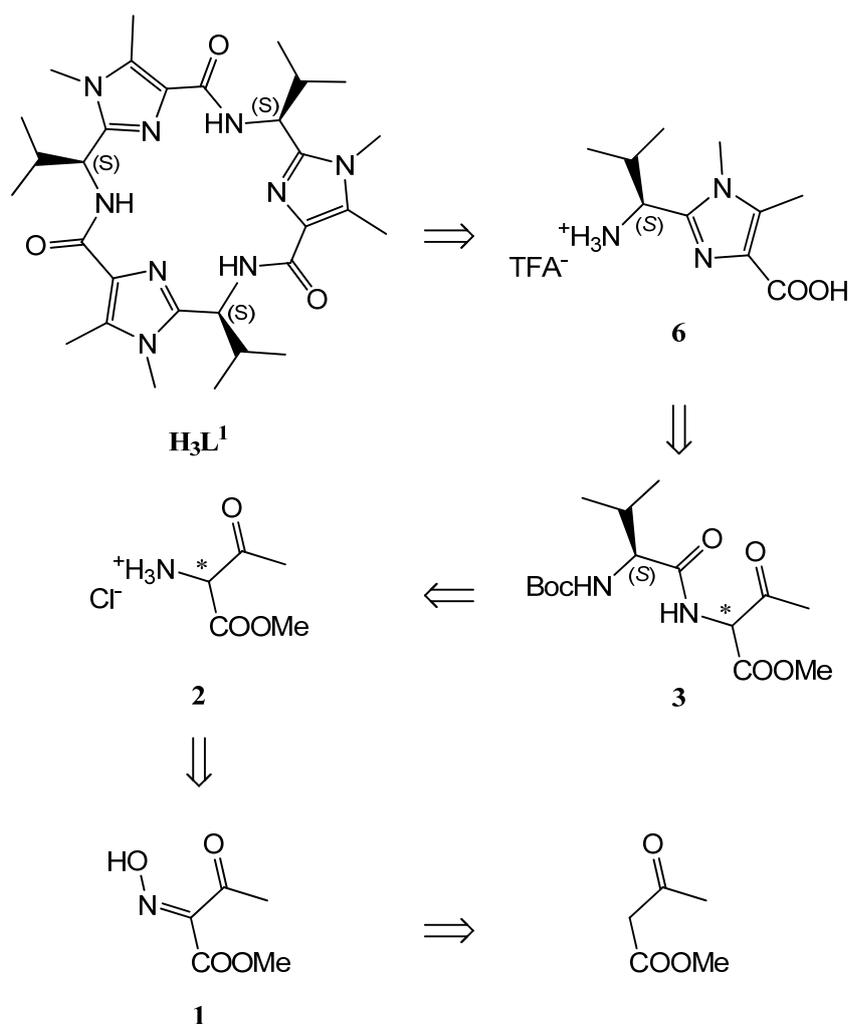
	Ascidiacyclamid^[79]	H₄L^{ascA}
N(1)-H, N(13)-H	1.7	1.6
N(7)-H, N(19)-H	-0.2	1.6

2.2 Synthese der Makrozyklen

Die retrosynthetischen Betrachtungen der Makrozyklen **H₃L¹**, **H₃L^{wa}**, **H₄L⁴** und **H₄L^{ascA}** sind in den Schemata 2.1 bis 2.4 skizziert. Zur besseren Übersicht sind die Synthesestufen, in denen Schutzgruppen entfernt oder angebracht werden, nicht dargestellt. Detaillierte Übersichten zu den Synthesen bzw. den einzelnen Verbindungen befinden sich im experimentellen Teil (Kapitel 5).

2.2.1 Synthese des Makrozyklus **H₃L¹**

Die Synthese des Makrozyklus **H₃L¹** erfolgte nach Literaturangaben (Schema 2.1).^[72]



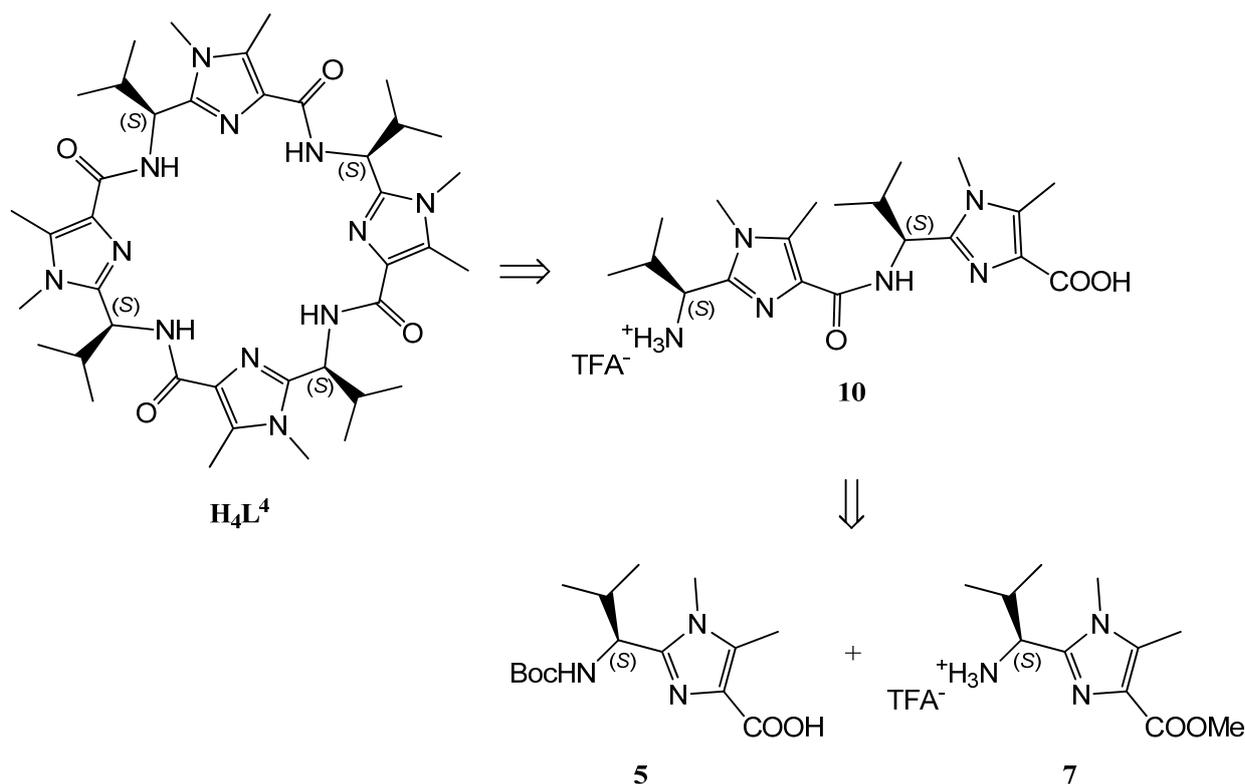
Schema 2.1: Retrosynthetische Betrachtung des Makrozyklus **H₃L¹**.

Das Trimer **H₃L¹** kann in einer Eintopfreaktion ausgehend von den monomeren Imidazol-Einheiten **6** mit guter Ausbeute synthetisiert werden. Die Imidazol-Einheit **6** wird mit EDIPA deprotoniert und die resultierende freie Aminosäure mit FDPP aktiviert. Die Zyklotrimerisierung der Imidazol-Bausteine **6** führt zu Makrozyklus **H₃L¹**. Als weiteres Produkt entsteht mit geringer Ausbeute das makrozyklische Tetramer **H₄L⁴** (siehe Kapitel 2.2.2). Die reinen Makrozyklen **H₃L¹** und **H₄L⁴** können nach säulenchromatographischer Trennung durch Umkristallisation aus Essigester gewonnen werden. Die Imidazol-Einheit **6** ist in drei Schritten aus dem Amidoketon **3** zugänglich. Zunächst wird der Heterozyklus in einer Kondensationsreaktion des Amidoketons **3** mit Methylamin in essigsaurer Xylol-Lösung und azeotroper Wasserabscheidung geschlossen. Danach werden die Boc- und Methylester-Schutzgruppen schrittweise entfernt. Das Amidoketon **3** wird aus Boc-geschütztem *L*-Valin mit Ammoniumchlorid **2**, NMM und ClCO₂*i*Bu in einer Peptidbildungsreaktion hergestellt. Durch katalytische Hydrierung des Ketooxims **1** mit Palladium auf Aktivkohle (10%) in salzsaurer Methanol-Lösung erhält man das Ammoniumchlorid **2**. Die Nitrosierung von Acetessigsäuremethylester in Eisessig führt im ersten Schritt zum Ketooxim **1**.

2.2.2 Synthese des Makrozyklus **H₄L⁴**

Die Synthese des Makrozyklus **H₄L⁴** erfolgte nach Literaturangaben (Schema 2.2).^[72] Ausgehend von der dimeren Imidazol-Einheit **10** kann die Ausbeute an Tetramer **H₄L⁴** in einer Eintopfreaktion wesentlich gesteigert werden.

Die dimere Imidazol-Einheit **10** wird mit EDIPA deprotoniert und die resultierende freie Aminosäure mit FDPP aktiviert. Die Zyklodimerisierung der dimeren Imidazol-Bausteine **10** führt zu Makrozyklus **H₄L⁴**. Durch säulenchromatographische Reinigung und Umkristallisation aus Essigester erhält man den Makrozyklus **H₄L⁴** in reiner Form. Das Dimer **10** wird über eine Peptidbildungsreaktion aus den Imidazol-Bausteinen **5** und **7** hergestellt. Die Carbonsäure **5** wird mit DPPA aktiviert und mit der Imidazol-Einheit **7** und EDIPA zum Dimer **10** umgesetzt. Die beiden Imidazol-Bausteine **5** und **7** werden ebenfalls in drei Schritten aus dem Amidoketon **3** hergestellt (siehe Kapitel 2.2.1).

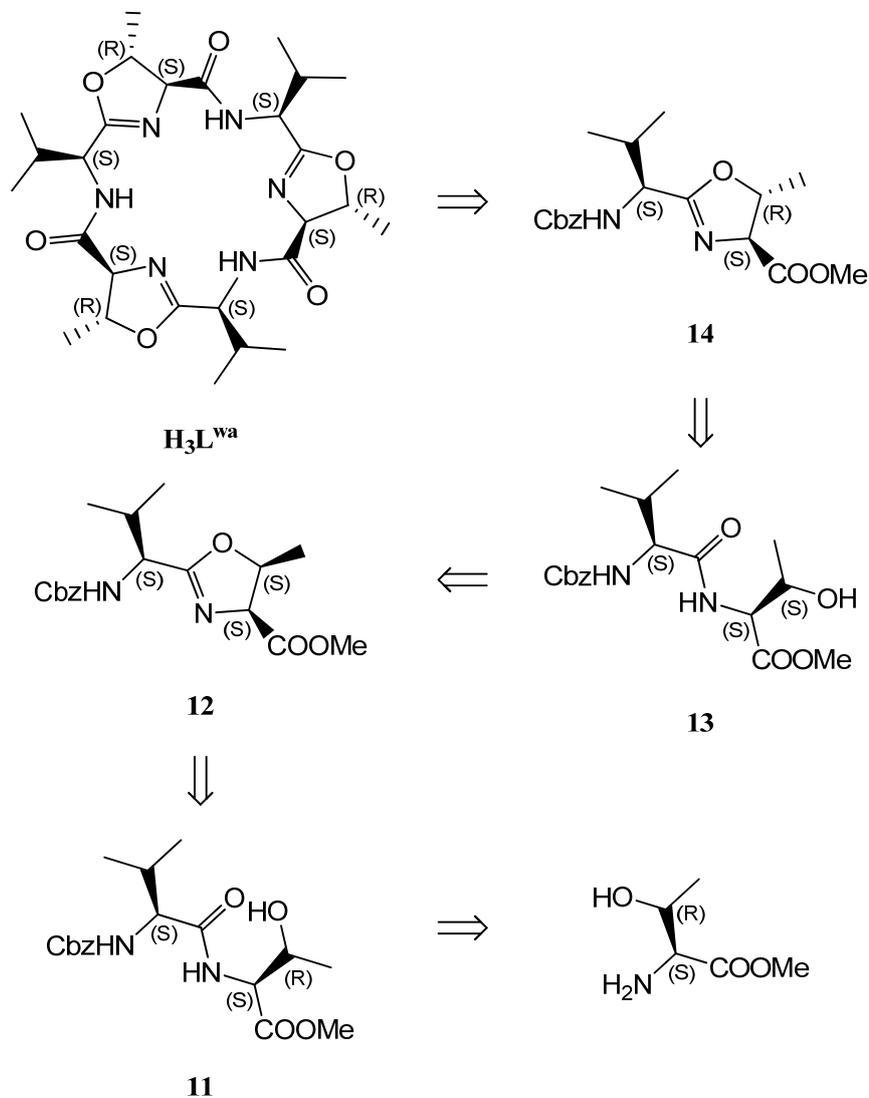


Schema 2.2: Retrosynthetische Betrachtung des Makrozyklus **H₄L⁴**.

2.2.3 Synthese von Westiellamid **H₃L^{wa}**

Die Synthese von Westiellamid erfolgte nach Literaturangaben mit guter Ausbeute (Schema 2.3).^[74] Die monomeren Oxazolin-Einheiten **14** werden in einer Eintopfreaktion zu **H₃L^{wa}** umgesetzt. Nach hydrogenolytischer Debenzylierung und Verseifung der Methylester-Gruppe am Oxazolin-Baustein **14** wird die resultierende freie Aminosäure mit DPPA aktiviert. Die Zyklotrimerisierung der Oxazolin-Aminosäure führt zu Westiellamid **H₃L^{wa}**. Als weiteres Produkt entsteht mit geringer Ausbeute das makrozyklische Oxazolin-Tetramer. Die reinen Makrozyklen können nach säulenchromatographischer Trennung durch Umkristallisation aus Essigester gewonnen werden. Die Oxazolin-Einheit **14** wird aus den Aminosäuren *L*-Valin und *L*-Threonin aufgebaut. Um die gewünschte *cis*-Stellung der Methyl- und Carbonyl-Substituenten mit (*S*)- bzw. (*R*)-Konfiguration der Stereozentren im Oxazolin zu erhalten, ist eine Sequenz aus Ringschluss, Ringöffnung und erneutem Ringschluss nötig. Die Zyklodehydratisierung der Peptide **13** und **11** mit Burgess Reagenz führt zu den Oxazolin-Einheiten **12** und **14**, wobei die Konfiguration am ursprünglichen C_β-Kohlenstoff des Threonins invertiert wird. Die Ringöffnung des Oxazolins **12** in salzsauer Lösung und anschließender Zugabe von Kaliumcarbonat erfolgt

unter Retention der Konfiguration am C β -Kohlenstoff. Im ersten Schritt führt die Umsetzung von Cbz-Valin und Methyl-ester-geschütztem Threonin mit NMM und Chlorameisensäureisobutyrest zu Peptid **11**.

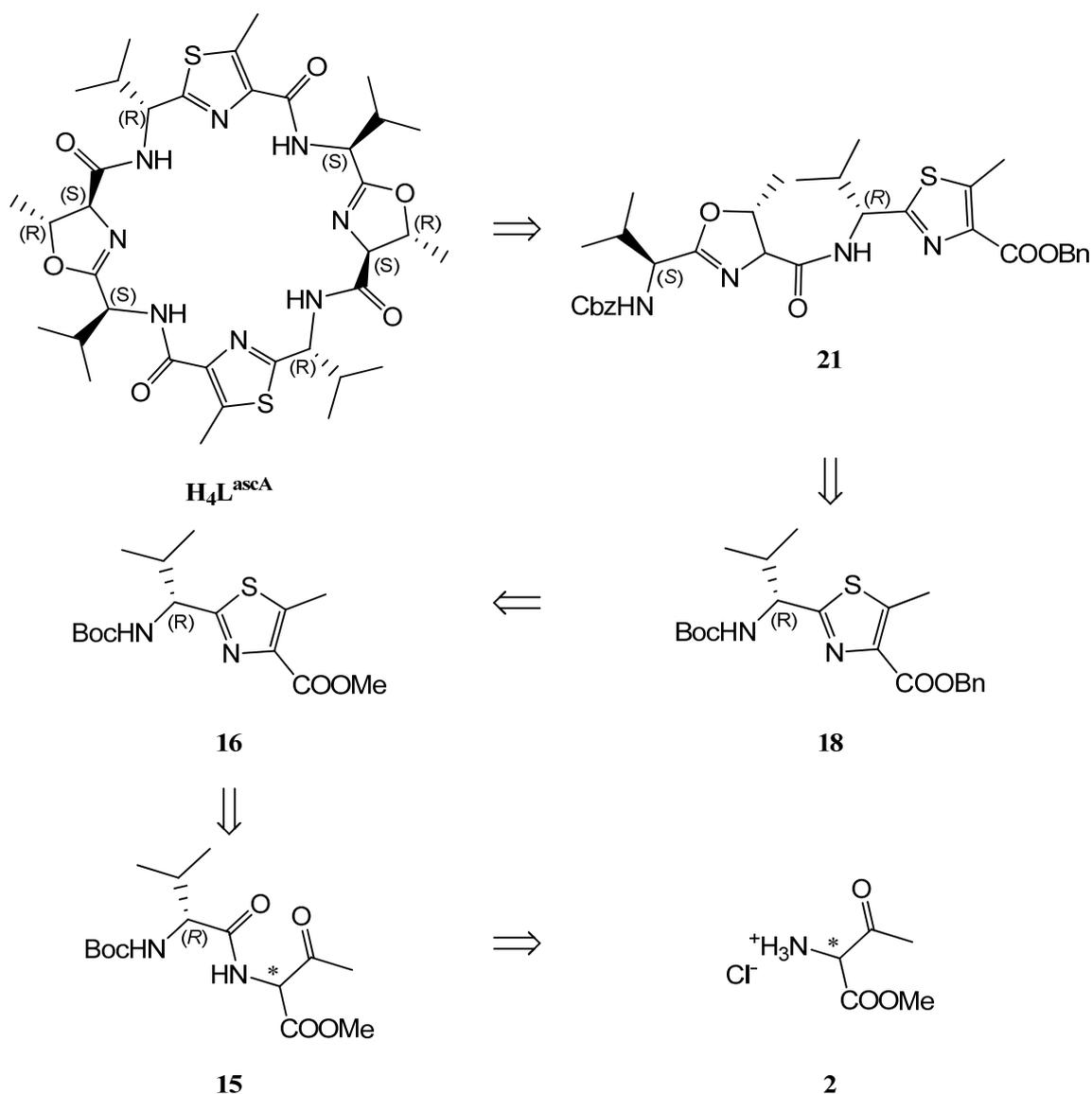


Schema 2.3: Retrosynthetische Betrachtung von Westiellamid **H₃L^{wa}**.

2.2.4 Synthese des Makrozyklus **H₄L^{ascA}**

Haberhauer *et al.* veröffentlichten 2003 die Synthese eines Patellamid-Analogons bestehend aus Oxazolin- und Imidazol-Einheiten.^[72] Die Synthese des C₂-symmetrischen Ascidiacyclamid-Analogons **H₄L^{ascA}** bestehend aus Oxazolin- und Thiazol-Einheiten folgte der dabei angewendeten Strategie (Schema 2.4). Zunächst werden die monomeren Oxazolin- **14** und

Thiazol-Einheiten **18** gekoppelt und die resultierenden dimeren Heterozyklus-Einheiten **21** zykloligomerisiert. Auf diesem Weg kann ein Teil der Vorstufen über bereits bekannte und optimierte Synthesen gewonnen werden. Bei der Synthese stellt die Hydrolyseempfindlichkeit der Oxazolin-Einheiten im sauren Medium eine besondere Herausforderung dar. In veröffentlichten Synthesen von Patellamid-Derivaten wird der Ringschluss zum Oxazolin deswegen meist erst im letzten Schritt der Synthese durchgeführt.^[58-60] Die geschlossenen Heterozyklen besitzen jedoch den Vorteil, den Zykloligomerisationsprozess durch ihre rigide und präorganisierte Struktur („backbone bending“) zu unterstützen.^[72, 74]



Schema 2.4: Retrosynthetische Betrachtung des Ascidiacyclamid-Analogons **H₄L^{ascA}**.

Durch die Wahl geeigneter Schutzgruppen und geschickter Sequenzierung der Heterozyklus-Einheiten kann die Arbeit in saurem Medium vermieden werden. Die Cbz- und Benzylester-Gruppe an **21** lassen sich unter neutralen Bedingungen durch katalytische Hydrogenolyse in einem Schritt abspalten. Den Makrozyklus **H₄L^{ascA}** erhält man dann durch Zugabe von EDIPA und Aktivierung der freien Aminosäure mit FDPP in einer Eintopfreaktion. Probleme bereitet vor allem die säulenchromatographische Aufarbeitung auf Kieselgel, bei der die Oxazoline hydrolysiert werden. Die Ausbeute ist in diesem Schritt mit 15 % vergleichsweise niedrig und könnte wahrscheinlich durch Verwendung unpolarer Reversed Phase Säulenmaterialien erhöht werden.

Nach Entfernen der Boc-Gruppe von Thiazol **18** und Verseifung der Methylester-Gruppe an Oxazolin **12** (siehe Kapitel 2.2.3) werden die beiden Heterozyklus-Einheiten mit EDIPA und DPPA zu Dimer **21** verknüpft. Zuvor wird die Methylester-Gruppe in Thiazol **16** zur Benzylester-Gruppe umgeestert. Das Thiazol **16** erhält man aus dem Peptid **15** in einer Kondensationsreaktion mit Lawesson's Reagenz. Das Peptid **15** wird analog zur Synthese seines Enantiomers hergestellt (siehe Kapitel 2.2.1).

3. Kupfer(II)-Komplexe des Makrozyklus H₄L⁴

3.1. Überblick

Bisher haben Makrozyklen aus *Lissoclinum-patella* in Bezug auf ihre Eigenschaften als Komplexbildner mit Metallionen wenig Beachtung gefunden. Hawkins *et al.* berichteten 1988 über den zirkularen Dichroismus im sichtbaren Bereich der Absorptionsspektren von Kupfer(II)-Komplexen mit Patellamid D.^[80] 1994 veröffentlichten Hawkins *et al.* detaillierte Untersuchungen (MS, ESR, CD) der Kupfer(II)-Koordinationschemie von Patellamid D und Ascidiacyclamid.^[81, 82] Die zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe dieser Makrozyklen reagieren in Lösung mit CO₂ aus der Luftatmosphäre zu intramolekular verbrückten Carbonat-Komplexen. Die Kristallstruktur des Carbonato-verbrückten Kupfer(II)-Komplexes von Ascidiacyclamid ist in Abbildung 3.1 dargestellt.^[81]

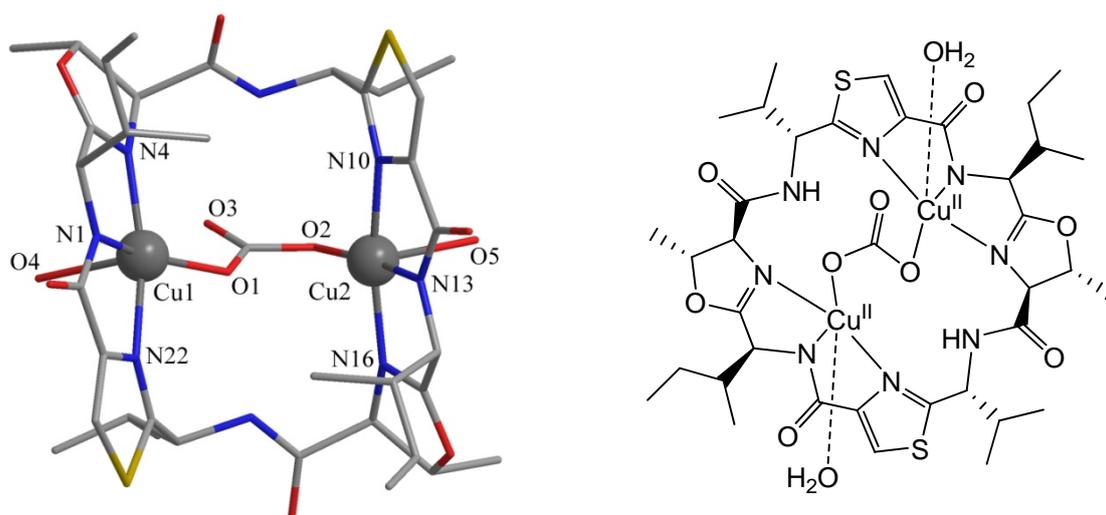


Abbildung 3.1: Darstellung der Kristallstruktur (links) und Strukturformel (rechts) des zweikernigen Carbonato-verbrückten Kupfer(II)-Komplex von Ascidiacyclamid $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^{\text{asc}})(\mu\text{-CO}_3)(\text{H}_2\text{O})_2]$.

In dieser Struktur sind die Kupfer(II)-Zentren von je einem Thiazol-, Amid- und Oxazolin-Stickstoff (TAO-Bindungsmotiv) des Makrozyklus koordiniert. Die quadratisch-pyramidale Koordinationssphäre der Kupfer(II)-Zentren wird von jeweils einem Sauerstoff des Carbonats (O1, O2) in der quadratischen Ebene und einem Sauerstoff eines Wassermoleküls (O4, O5) in der apikalen Position der Pyramide vervollständigt.

Im Hinblick auf den sich abzeichnenden Klimawandel hat neben dem biochemischen Interesse an dieser Reaktion auch das Interesse an der Entwicklung neuer Technologien zur Fixierung und

Umwandlung von CO₂ zugenommen.^[83, 84] Üblicherweise findet die Fixierung von CO₂ unter basischen oder neutralen Bedingungen statt und nur wenige Metallkomplexe können atmosphärisches CO₂ auch unter sauren Bedingungen binden.^[85] In der Literatur sind einige Kupfer(II)-Komplexe bekannt, die mit CO₂ unter Bildung von Carbonat-Komplexen reagieren.^[86-89] In der Regel wird CO₂ dabei von zweikernigen Komplexen intramolekular gebunden, während die intermolekulare Fixierung selten beobachtet wurde.^[90, 91] Der Mechanismus der katalysierten Hydrierung von CO₂ mit Zink(II)-Komplexen wurde bereits im Detail untersucht.^[92-95] Bei dieser Reaktion findet allgemein ein nukleophiler Angriff von koordiniertem Wasser oder Hydroxid auf das CO₂ statt.^[96-98] Über den analogen Prozess mit Kupfer(II) wurde bisher weniger detailliert berichtet.^[99]

In den 1990er Jahren wurden weitere Studien über die Bindungseigenschaften von Patellamiden mit verschiedenen Metallionen veröffentlicht. Ascidiacyclamid und die Patellamide A, B und E binden demnach bis zu zwei Äquivalente Zink(II), während Calcium(II) und Magnesium(II) keine Wechselwirkung zeigen.^[55, 100, 101] Van den Brenk *et al.* publizierten 1996 die Kristallstruktur eines Kalium(I)-Komplexes mit einer hydrolysierten Form von Ascidiacyclamid (Abb. 3.2).^[102] Die Hydrolyse der Oxazoline führt zu einem größeren und folglich wesentlich flexibleren Makrozyklus, in dem das Kalium(I) von je zwei Thiazol-Stickstoffen bzw. Amid-Sauerstoffen koordiniert wird.

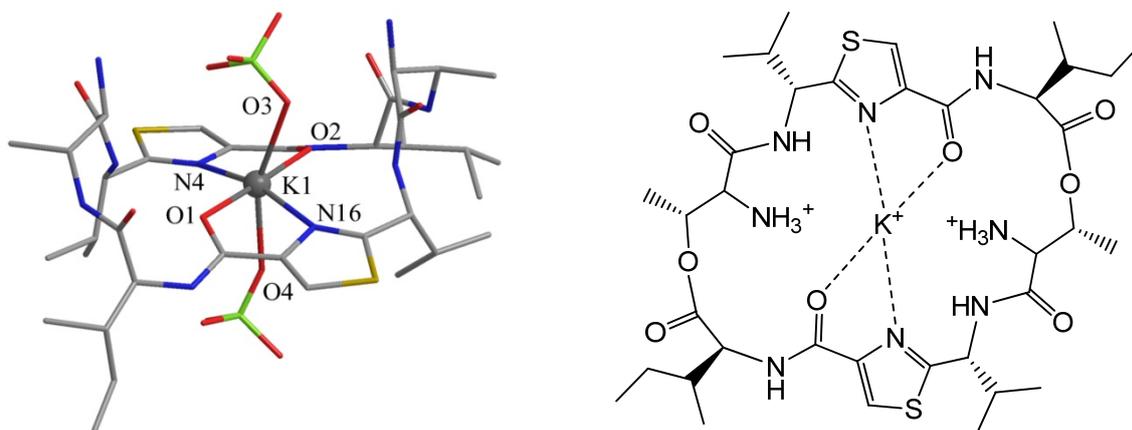


Abbildung 3.2: Darstellung der Kristallstruktur des Kalium(I)-Komplexes von hydrolysiertem Ascidiacyclamid.

Die Lösungsstrukturen von ein- und zweikernigen Kupfer(II)-Komplexen hydrolysierter Patellamidderivate wurden von Comba *et al.* mittels Massenspektrometrie, CD-Spektropolarimetrie, UV-Vis- und Multifrequenz-ESR-Spektroskopie in Kombination mit Molecular-Mechanics-Rechnungen untersucht.^[54, 56] Die Ergebnisse dieser Untersuchungen

liefern keine Hinweise auf die Fixierung von CO₂ durch Kupfer(II)-Komplexe hydrolysierter Patellamidderivate. 2001 berichteten Jaspers *et al.* über die selektive Kupfer(II)-Koordination von Patellamid A und C in Konkurrenz zu Kobalt(II), Nickel(II), Zink(II) und Quecksilber(II).^[14] Morris *et al.* postulierten 2002 einen kooperativen Effekt bei der Koordination zweier Kupfer(II)-Ionen von Patellamiden auf der Basis von NOE-gestützten molekulardynamischen Studien.^[103] Die Koordination eines einzelnen Kupfer(II)-Ions fixiert demnach den Makrozyklus in der sattelförmigen Konformation (siehe Kapitel 2) und präorganisiert das gegenüberliegende TAO-Bindungsmotiv für die Koordination eines zweiten Kupfer(II)-Ions. Der zweikernige Kupfer(II)-Komplexe wird durch die Rigidität des Makrozyklus im einkernigen Kupfer(II)-Komplex zusätzlich stabilisiert. 2004 berichtet van den Brenk *et al.* zuletzt über einen zweikernigen Chloro-verbrückten Kupfer(II)-Komplex mit Patellamid D.^[104] Trotz Mangel an systematischen Untersuchungen wird vermutet, dass Kupfer(II) das relevante Metall-Ion für Ascidiacyclamid und die Patellamide im Metabolismus der Ascidien ist.^[103]

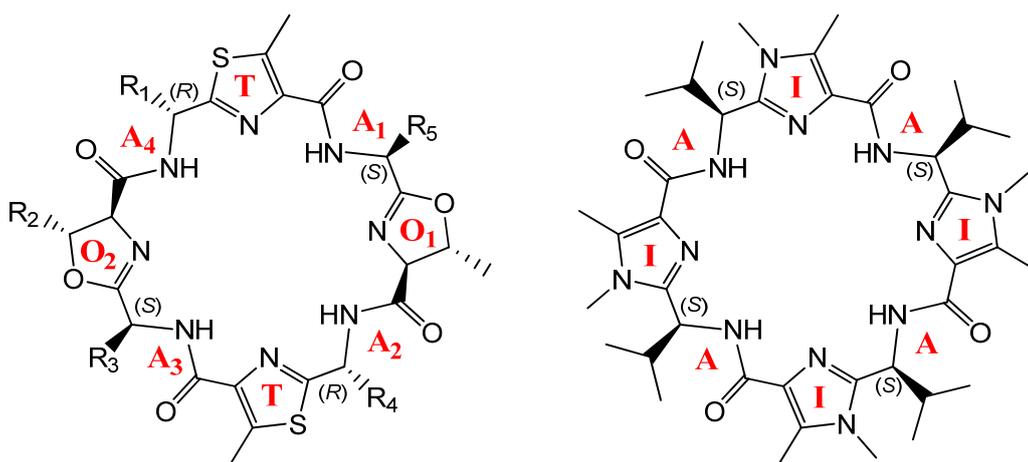


Abbildung 3.3: Unterschiedliche Bindungsmotive von Ascidiacyclamid und der Patellamide (links) und des Makrozyklus H₄L⁴ (rechts); A = Amid-, T = Thiazol-, O = Oxazolin-, I = Imidazol-Stickstoffe.

Die unsymmetrischen Patellamide besitzen vier, das C₂-symmetrische Ascidiacyclamid zwei unterschiedliche TAO-Bindungsmotive (Abb. 3.3, links), die sich in der Konfiguration am C_α-Kohlenstoff der Aminosäuren und den Alkyl- oder Arylsubstituenten R₁-R₅ unterscheiden. Durch unterschiedliche sterische Wechselwirkungen der Alkyl- bzw. Arylreste sind bei der Koordination von Metallionen in diesen Bindungsmotiven voneinander abweichende Komplexstrukturen zu erwarten. Experimentelle Hinweise für die Koordination von Metallionen in einem der alternativen AOA- bzw. ATA-Bindungsmotive wurden bisher nicht gefunden. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass das TAO-Bindungsmotiv für die Koordination

von Metallionen präorganisiert und zudem komplementär für Kupfer(II) ist. Zudem können unterschiedliche elektronische Effekte der Amid- und Azol-Donoren bei der bevorzugten Koordination im TAO-Bindungsmotiv eine Rolle spielen. Der C_4 -symmetrische Makrozyklus H_4L^4 besitzt im Gegensatz zu den Patellamiden vier äquivalente IAI-, bzw. AIA-Bindungsmotive (Abb. 3.3 rechts), wodurch die Untersuchung der Koordinationschemie wesentlich erleichtert wird.

3.2 Ergebnisse und Diskussion

Die Kupfer(II)-Koordinationschemie des Makrozyklus H_4L^4 in Lösung wurde mit Hilfe von ESI-Massenspektrometrie, CD-Spektropolarimetrie, UV-Vis- und ESR-Spektroskopie in Kombination mit DFT-Rechnungen untersucht. Zunächst wurden den Signalen aus nominal- und hochaufgelösten Spektren von ESI-MS-Titrationsen entsprechende Massen von Kupfer(II)-Komplexen zugeordnet. Das daraus abgeleitete Komplexbildungsgleichgewicht wurde unter Berücksichtigung von möglicherweise nicht detektierten ungeladenen Spezies mittels CD-, UV-Vis- und X-Band ESR-Titrationsen weiter verifiziert. Von den Kupfer(II)-Komplexen konnten keine geeigneten Kristalle für eine Kristallstrukturanalyse erhalten werden. Die Strukturen der Kupfer(II)-Komplexe wurden aber mit DFT-Rechnungen optimiert und analysiert. Aufgrund der geringen Löslichkeit des Makrozyklus H_4L^4 in Wasser und zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit Literaturdaten wurde bei allen Untersuchungen Methanol mit einem Wasseranteil von bis zu 5% v/v als Lösungsmittel verwendet. Alle Experimente wurden unter Luftatmosphäre durchgeführt. Bei der Koordination zweier Kupfer(II)-Ionen in einem IAI-Bindungsmotiv werden zwei Amid-Stickstoffe des Makrozyklus H_4L^4 über einen *Metallionen-assistierten* Mechanismus deprotoniert.^[105] Die Anzahl der Amidprotonen in den identifizierten Spezies des Gleichgewichts wird deshalb der Makrozyklus-Bezeichnung vorangestellt (H_4L , H_3L , etc.). Die Art und Anzahl der koordinierten Koliganden (H_2O , MeOH) sind in den Bezeichnungen der Kupfer(II)-Komplexe (Kapitel 3.2.1-3.2.3) nicht angegeben. Bei der Beschreibung der Kupfer(II)-Komplexe im Rahmen der DFT-Rechnungen (Kapitel 3.2.3) werden die Koliganden in der Bezeichnung näher definiert.

3.2.1 ESI-massenspektrometrische Untersuchungen

Für die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden, soweit nicht anders angegeben, frisch angesetzte Lösungen mit verschiedenen Verhältnissen an Makrozyklus **H₄L⁴** (c = 1.25 mM), Kupfer(II)-triflat und Base (NEt₃ oder (nBu₄)(OMe)) verwendet.

Tabelle 3.1: Experimentelle und berechnete Massen mit den jeweils zugeordneten Spezies; *) nominale Masse.

Spezies	Summenformel	experimentell	berechnet
[H ₅ L ⁴⁺]	C ₄₀ H ₆₁ N ₁₂ O ₄ ⁺	773.4936	773.4932
[H ₄ L ⁴ Na] ⁺	C ₄₀ H ₆₀ N ₁₂ O ₄ Na ⁺	795.4757	795.4752
[H ₄ L ⁴ K] ⁺	C ₄₀ H ₆₀ N ₁₂ O ₄ K ⁺	811.49 ^{*)}	811.45
[H ₄ L ⁴ (NHEt ₃)] ⁺	C ₄₆ H ₇₆ N ₁₃ O ₄ ⁺	874.6141	874.6138
[H ₄ L ⁴ (nBu ₄ N)] ⁺	C ₅₆ H ₉₆ N ₁₃ O ₄ ⁺	1014.7713	1014.7703
[H ₅ L ⁴ (CF ₃ SO ₃ H)] ⁺	C ₄₁ H ₆₂ F ₃ N ₁₂ O ₇ S ⁺	923.44 ^{*)}	923.46
[Cu ^{II} (H ₃ L ⁴)] ⁺	C ₄₀ H ₅₉ CuN ₁₂ O ₄ ⁺	834.4081	834.4073
[Cu ^{II} (H ₃ L ⁴)(CF ₃ SO ₃ H)] ⁺	C ₄₁ H ₆₀ CuF ₃ N ₁₂ O ₇ S ⁺	984.3680	984.3671
[Cu ^{II} (H ₃ L ⁴)(CF ₃ SO ₃ H) ₂] ⁺	C ₄₂ H ₆₁ CuF ₆ N ₁₂ O ₁₀ S ₂ ⁺	1134.3276	1134.3270
[Cu ^{II} ₂ (H ₂ L ⁴) ²⁺	C ₄₀ H ₅₈ Cu ₂ N ₁₂ O ₄ ⁺	448.1647	448.1643
[Cu ^{II} ₂ (H ₂ L ⁴)(CF ₃ SO ₃) ⁺	C ₄₁ H ₅₈ Cu ₂ F ₃ N ₁₂ O ₇ S ⁺	1045.2810	1045.2811
[Cu ^{II} ₂ (H ₂ L ⁴)(μ-OH)] ⁺	C ₄₀ H ₅₉ Cu ₂ N ₁₂ O ₅ ⁺	913.3315	913.3318
[Cu ^{II} ₂ (H ₂ L ⁴)(μ-OH)(CF ₃ SO ₃)(NEt ₃) ⁺	C ₄₇ H ₇₅ Cu ₂ F ₃ N ₁₃ O ₈ S ⁺	1164.4130	1164.4114
[Cu ^{II} ₂ (H ₂ L ⁴)(μ-OH)(CF ₃ SO ₃ Na)] ⁺	C ₄₁ H ₅₉ Cu ₂ F ₃ N ₁₂ NaO ₈ S ⁺	1085.4878	1085.4876
[Cu ^{II} ₂ (H ₂ L ⁴)(μ-O)(nBu ₄ N)] ⁺	C ₅₆ H ₅₄ Cu ₂ N ₁₃ O ₅ ⁺	1154.66 ^{*)}	1154.61
[Cu ^{II} ₂ (H ₂ L ⁴)(μ-CO ₃ H)] ⁺	C ₄₁ H ₅₉ Cu ₂ N ₁₂ O ₇ ⁺	957.3214	957.3216
[Cu ^{II} ₂ (H ₂ L ⁴)(μ-CO ₃)(HNEt ₃) ⁺	C ₄₇ H ₆₁ Cu ₂ N ₁₃ O ₇ ⁺	1058.4423	1058.4421
[Cu ^{II} ₂ (H ₂ L ⁴)(μ-CO ₃)(nBu ₄ N)] ⁺	C ₅₇ H ₉₄ Cu ₂ N ₁₃ O ₇ ⁺	1198.5988	1198.5986

Die Lösungen wurden vor der Messung um den Faktor 10 bis 100 (c(**H₄L⁴**) = 10⁻⁴-10⁻⁵ M) mit trockenem Methanol (99,9%) verdünnt. Die ESI-Massenspektren der positiv geladenen Spezies zeigten ein übersichtliches Bild an Signalen, die alle mit Hilfe von berechneten Massen und Isotopenmustern bestimmten Spezies zugeordnet werden konnten (Tabelle 3.1). Ungeladene

Spezies konnten teilweise anhand verschiedener Addukt-Signale (Na^+ , K^+ , NEt_3H^+ , nBu_4^+ , etc.) identifiziert werden. Die Interpretation der Hydrogencarbonato-, Carbonato- und Hydroxid-Addukte als verbrückte Komplexe erfolgte auf Basis der nachfolgenden spektroskopischen Ergebnisse und optimierten Strukturen. Negativ geladene Spezies wurden bei keinem Mischungsverhältnis detektiert. Technisch bedingt unterscheiden sich die Signalintensitäten für zweifach positiv geladene und ungeladene Kupfer(II)-Komplexe in den nominal- und hochaufgelösten ESI-Massenspektren.

Die Zugabe von Makrozyklus H_4L^4 zu einer Lösung von Kupfer(II)-triflat führt zu einem Farbwechsel, an den sich durch die schrittweise Zugabe von Base weitere Farbwechsel anschließen. Dies deutet auf ein komplexes Protolyse-Komplexierungs-Gleichgewicht zwischen unterschiedlichen Kupfer(II)-Spezies hin.

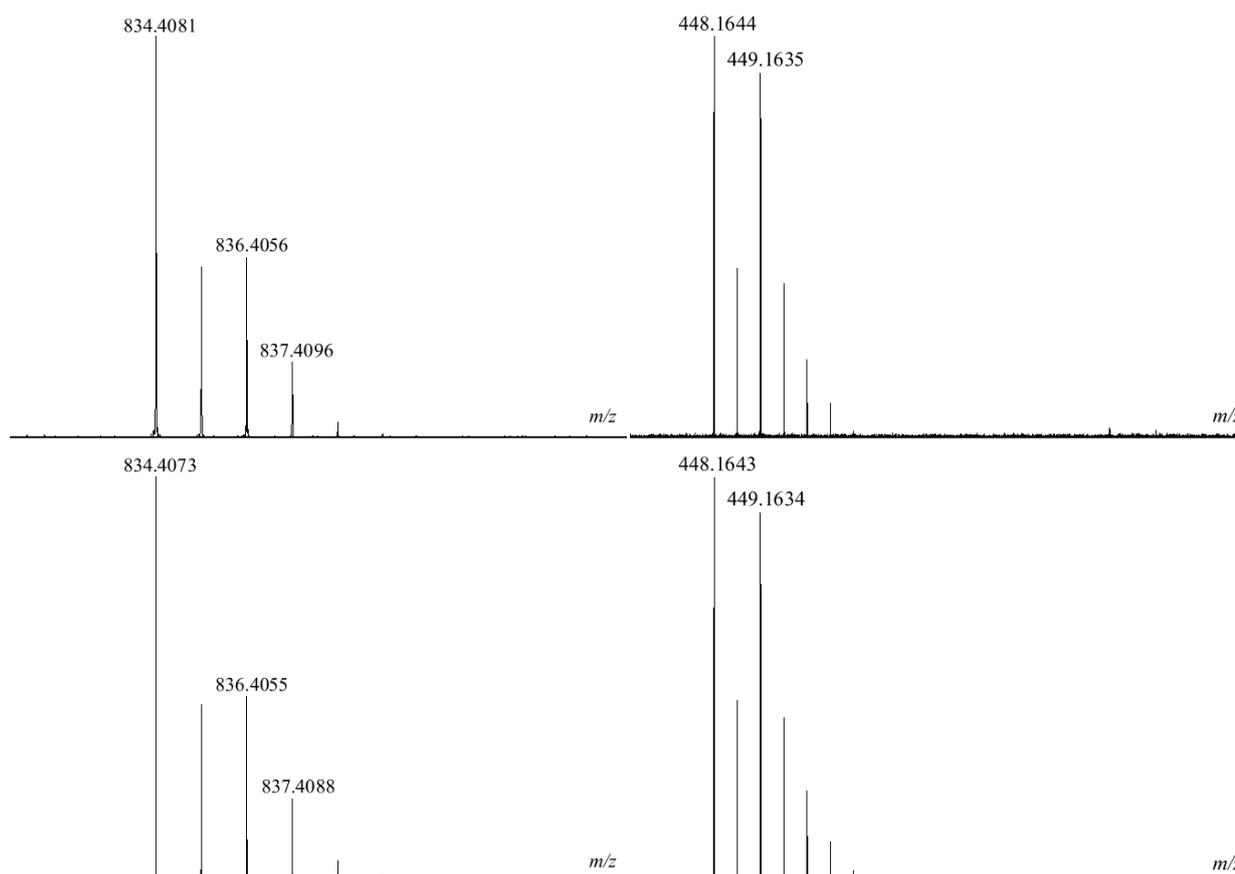


Abbildung 3.4: Hochaufgelöste experimentelle (oben) und simulierte (unten) ESI-Massenspektren der $[Cu^{II}(H_3L^4)]^+$ -Spezies (links) und der $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$ -Spezies (rechts).

Durch die Komplexbildung von Kupfer(II) wird ein Amid-Stickstoff deprotoniert. Ein Teil der metallfreien Makrozyklen in Lösung wird dabei vermutlich an den Imidazol-Stickstoffen

protoniert ($pK_s(\text{N-Methylimidazol}) = 7.0$). Für Lösungen mit einem H_4L^4 /Kupfer(II)-Verhältnis von 1:1 ist in den ESI-Massenspektren dementsprechend ein intensives Signal für den einfach protonierten Liganden $[H_5L^4]^+$ bei m/z 773.5 zu finden. In den nominal aufgelösten Spektren ist neben dem Signal für den einkernigen Kupfer(II)-Komplex $[Cu^{II}(H_3L^4)]^+$ bei m/z 834.4 auch das Signal für den zweikernigen Kupfer(II)-Komplex $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$ bei m/z 448.2 mit vergleichbarer Intensität vorhanden. Dies deutet auf eine hohe Stabilität des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$ hin. Die hochaufgelösten Isotopenmuster der experimentellen und berechneten Signale in Abbildung 3.4 zeigen eine sehr gute Übereinstimmung.

Im Spektrum einer Lösung mit einem H_4L^4 /Kupfer(II)-Verhältnis von 1:2 zeigt das Signal für den zweikernigen Kupfer(II)-Komplex $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$ die höchste Intensität. Die schrittweise Zugabe von zwei Äquivalenten Base verändert die Signalintensitäten weiter zugunsten der $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$ -Spezies.

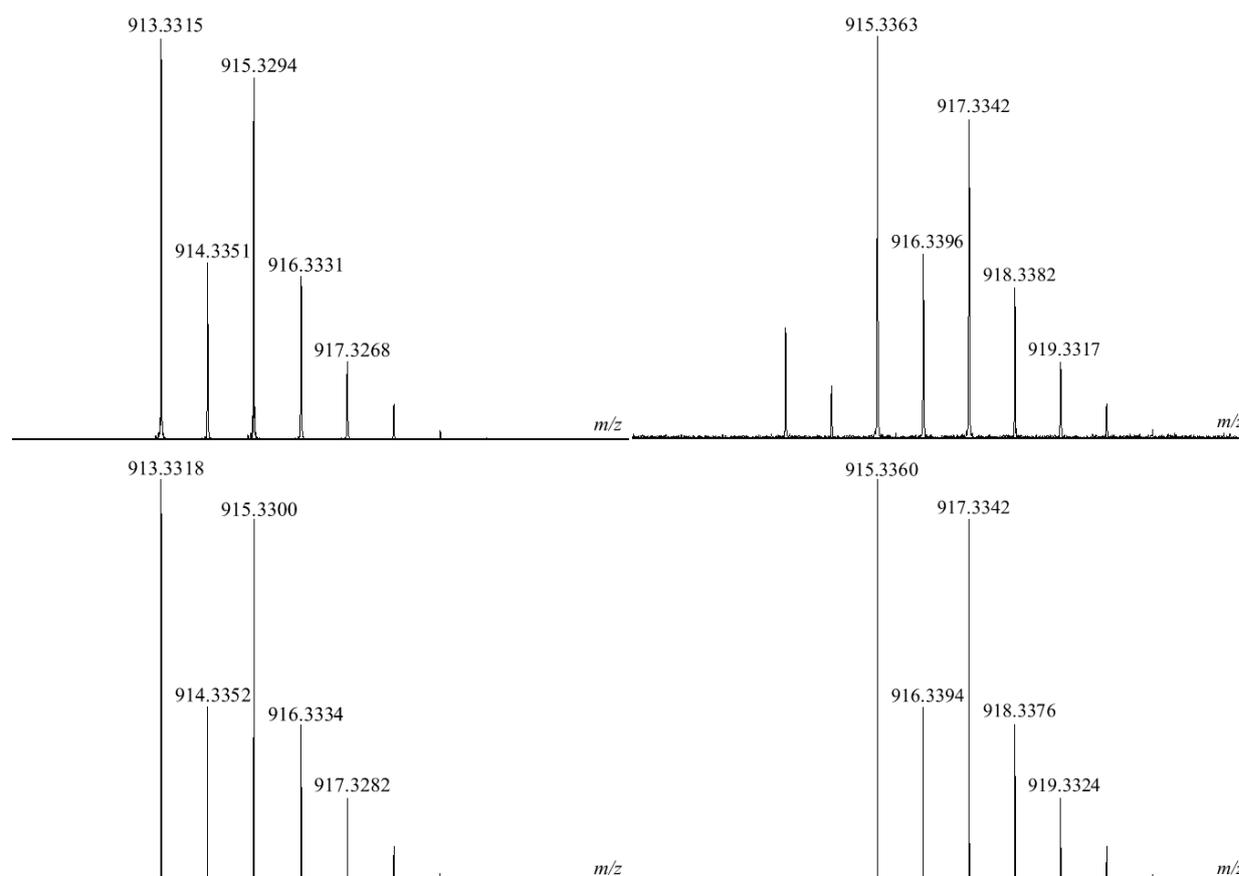


Abbildung 3.5: Hochaufgelöste experimentelle (oben) und simulierte (unten) ESI-Massenspektren der $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-OH)]^+$ -Spezies (links) und der $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-^{18}OH)]^+$ -Spezies (rechts).

Nach Zugabe von drei Äquivalenten Base dominiert ein Signal bei m/z 913.3, das der Masse des Hydroxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-OH)]^+$ entspricht (Abb. 3.5, links). Interessanterweise sind bei keinem Verhältnis von H_4L^4 , Kupfer(II) und Base Signale für Methanol- oder Methanolat-Addukte vorhanden. Auch bei der Verwendung von wasserfreiem Methanol (99.9 %) konnte die Bildung der Hydroxo-verbrückten Spezies $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-OH)]^+$ nicht zugunsten eines entsprechenden Methanolat-Komplexes unterdrückt werden. Das koordinierte Hydroxid stammt in diesem Fall von Wasser aus den schwierig zu trocknenden Substanzen, insbesondere dem zyklischen Peptids H_4L^4 und der Basen-Lösung. Die Verwendung einer Lösung von Methanol (99,9 %) mit 5% v/v ^{18}O -markiertem Wasser führt erwartungsgemäß zu einem um zwei Massen verschobenen Signal bei m/z 915.3, das dem Hydroxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplex $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-^{18}OH)]^+$ entspricht (Abb. 3.5, rechts).

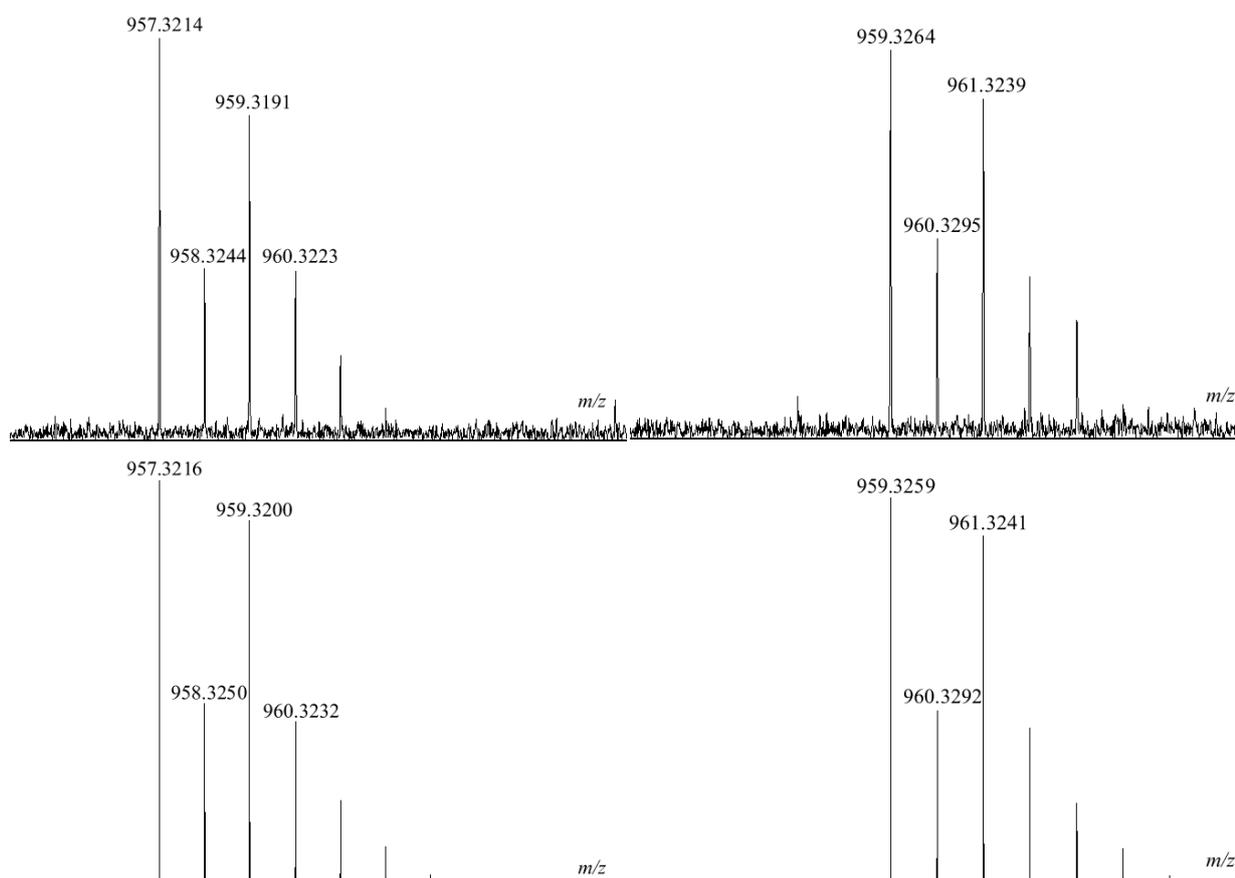


Abbildung 3.6: Hochaufgelöste experimentelle (oben) und simulierte (unten) ESI-Massenspektren der $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-CO_3H)]^+$ -Spezies (links) und der $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-CO_2^{18}OH)]^+$ -Spezies (rechts).

Nach 24 h an Luft findet man in den Spektren dieser Lösungen veränderte Signalintensitäten zugunsten zusätzlicher Signale bei m/z 957.3 und m/z 959.3, die sich dem Hydrogencarbonato-

verbrückten Kupfer(II)-Komplexen $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-CO}_3\text{H})]^+$ bzw. $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-}\{^{18}\text{O}\}\text{CO}_2\text{H})]^+$ zuordnen lassen (Abb. 3.6). Alle bisher beschriebenen Signale konnten unabhängig von der verwendeten Base (NEt_3 oder $(n\text{Bu}_4)(\text{OMe})$) detektiert werden.

Die Zugabe eines vierten Äquivalents von NEt_3 ($\text{pK}_s(\text{NEt}_3\text{H}^+) = 10.9$ in Methanol) führt zu keiner nennenswerten Veränderung der Massenspektren. Nach Zugabe von vier Äquivalenten an $(n\text{Bu}_4)(\text{OMe})$ ($\text{pK}_s(\text{MeOH}) = 16.9$ in Methanol) verringern sich jedoch die Signalintensitäten der oben beschriebenen Spezies deutlich. In den nominal-aufgelösten Spektren findet man nun ein Signal bei m/z 1154.7, das sich dem Tetrabutylammonium-Addukt des ungeladenen Oxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-O})]$ zuordnen lässt. Die Signale der oben beschriebenen Kupfer(II)-Komplexe verschwinden nach 24 h an Luft zugunsten von Signalen bei m/z 1198.6 bzw. m/z 1200.6, die den Massen der Tetrabutylammonium-Addukte der ungeladenen Carbonato-verbrückten Spezies $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-CO}_3)]$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-}\{^{18}\text{O}\}\text{CO}_2)]$ entsprechen (Abb. 3.7).

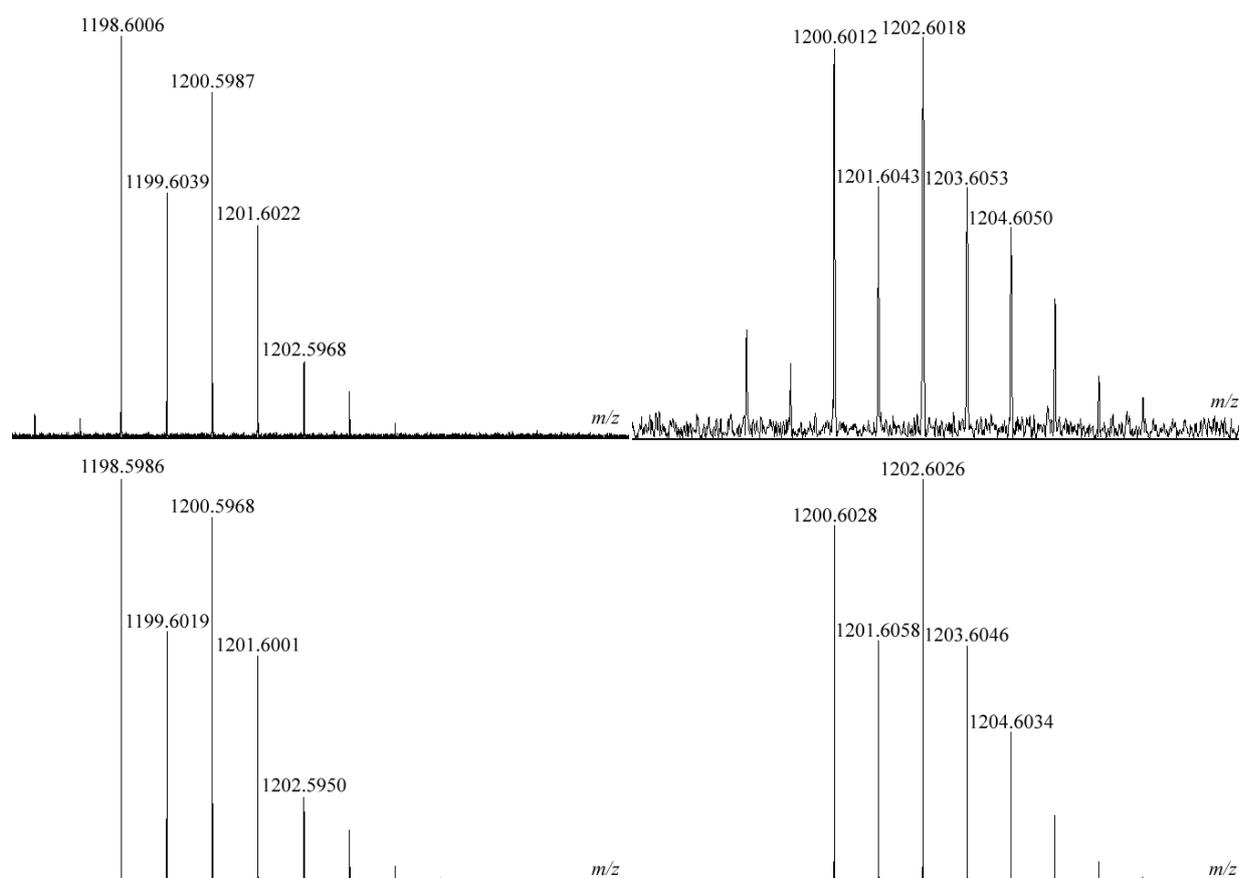
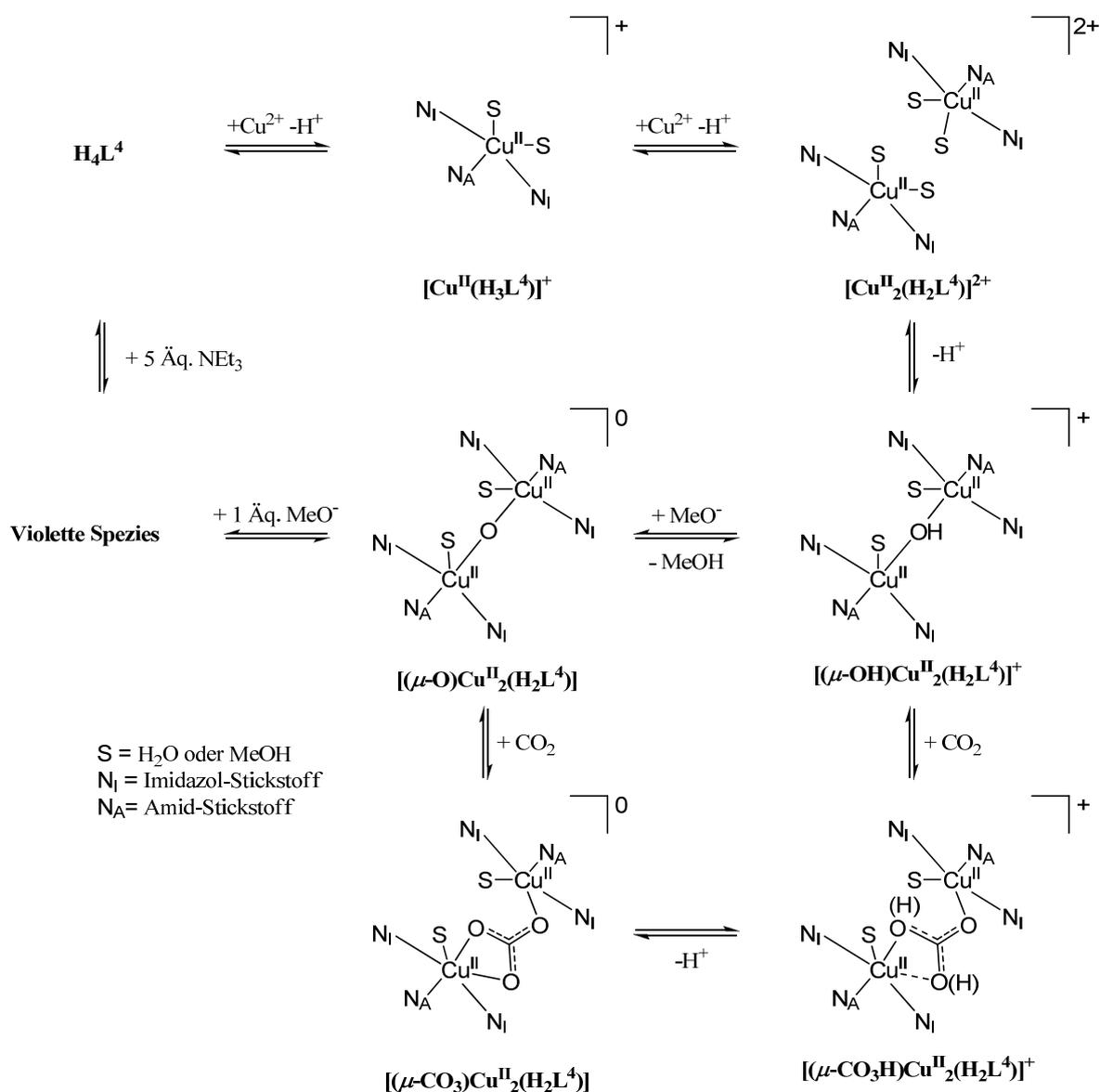


Abbildung 3.7: Hochaufgelöste experimentelle (oben) und simulierte (unten) ESI-Massenspektren der $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-CO}_3)(n\text{Bu}_4\text{N})]^+$ -Spezies (links) und der $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-CO}_2^{18}\text{O})(n\text{Bu}_4\text{N})]^+$ -Spezies (rechts).

Durch Zugabe von mehr als fünf Äquivalenten NEt_3 oder $(nBu_4)(OMe)$ färbt sich die Lösung violett. In den Massenspektren sind dann keine Signale für Kupfer(II)-Komplexe mehr zu finden, was auf die Bildung ungeladener Kupfer(II)-Spezies hindeutet. Gleichzeitig bildet sich ein grünblauer Niederschlag, der vermutlich Kupfer(II)-Hydroxid oder -Methanolat enthält. Nach 24 h an Luft ist eine Reaktion anhand einer Farbänderung der Lösung von Violett nach Blau zu beobachten. Die Massenspektren der blauen Lösung zeigen ebenfalls die bereits beobachteten Signale der Tetrabutylammonium-Addukte der ungeladenen Carbonato-verbrückten Kupfer(II)-Spezies $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-CO_3)]$.



Schema 3.1: Kombiniertes Protolyse-Komplexierungs-Gleichgewichtssystem des Makrozyklus H_4L^4 mit Kupfer(II), Base (NEt_3 bzw. $(nBu_4)(OMe)$) und CO_2 .

Die beobachteten Kupfer(II)-Komplexe lassen sich in einem Gleichgewichtssystem zusammenfassen, das in Schema 3.1 dargestellt ist. Der Makrozyklus $\mathbf{H_4L^4}$ komplexiert Kupfer(II)-Ionen in Verbindung mit der Deprotonierung von jeweils einem Amid-Stickstoff. Nach Zugabe von zwei Äquivalenten Base wird das kombinierte Protolyse-Komplexierungs-Gleichgewicht vom freien Makrozyklus $\mathbf{H_4L^4}$ über den einkernigen Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_3\text{L}^4)]^+$ hin zum zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^4)]^{2+}$ verschoben. Die Zugabe eines weiteren Äquivalents Base führt zum Hydroxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-OH})]^+$. Durch die Fixierung von CO_2 aus der Atmosphäre entsteht daraus der Hydrogencarbonato-verbrückte Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-CO}_3\text{H})]^+$. Die Zugabe eines vierten Äquivalents an $(n\text{Bu}_4)\text{(OMe)}$ führt zum Oxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-O})]$, der ebenfalls CO_2 aus der Atmosphäre unter Bildung des Carbonato-verbrückten Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-CO}_3)]$ fixiert. Bei einem Überschuss von mehr als fünf Äquivalenten an NEt_3 oder $(n\text{Bu}_4)\text{(OMe)}$ färben sich die Lösungen violett. Nach 24 h an Luft verschiebt sich das Gleichgewicht von der violetten Kupfer(II)-Spezies ebenfalls zum Carbonato-verbrückten Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-CO}_3)]$.

3.2.2 CD- und UV-Vis-spektroskopische Untersuchungen

Die oben beschriebenen Kupfer(II)-Komplexe zeigen einen ausgeprägten zirkularen Dichroismus im sichtbaren Bereich ihrer Absorptionsspektren. Die optische Aktivität der Kupfer(II)-Chromophore wird dabei durch die asymmetrische Koordinationssphäre und exzitonische Kopplung mit den aromatischen Heterozyklen des enantiomerenreinen Makrozyklus $\mathbf{H_4L^4}$ induziert. Mit Hilfe der CD-Spektroskopie lassen sich die zu erwartenden strukturellen Veränderungen im Makrozyklus und in der Koordinationssphäre der einzelnen Kupfer(II)-Komplexe beobachten. Die CD-Titrationen wurden in Methanol ($\mu = 0.1 \text{ M}$ $(n\text{Bu}_4\text{N})(\text{ClO}_4)$) an Luft bei 25°C in Quarzküvetten mit einer Weglänge von 1 cm durchgeführt. Die Lösungen wurden nach jedem Titrationsschritt durch kräftiges Schütteln durchmischt. Nach ca. 10 min wurde dann ein CD-Spektrum gemessen. Die zusätzlichen hier auch diskutierten UV-Vis-Titrationen wurden von Nina Dovalil im Rahmen ihrer Promotion durchgeführt.^[106] Unter Berücksichtigung der beobachteten ESI-Massen wurden die CD- und UV-Vis-Spektren bestimmten Kupfer(II)-Komplexen zugeordnet.

Zunächst wurden 2 ml der Makrozyklus-Lösung ($c(\mathbf{H_4L^4}) = 1.25 \text{ mM}$) mit einer Kupfer(II)-triflat-Lösung ($c(\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2) = 25 \text{ mM}$) in Schritten von 0.02 ml (0.2 Äq.) titriert.

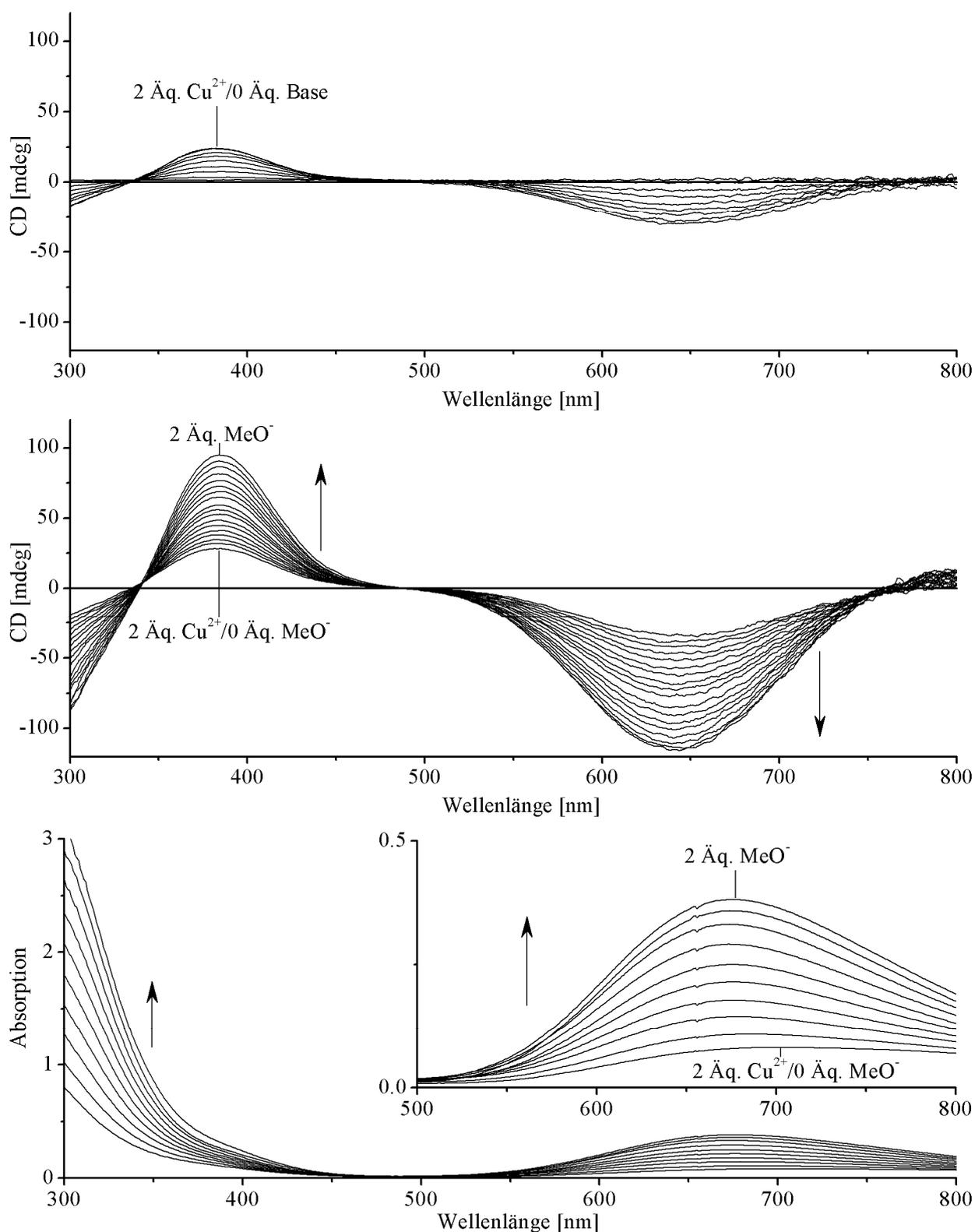


Abbildung 3.8: CD-Titration (oben) von H_4L^4 mit Kupfer(II)-triflat (0–2 Äq.), CD-Titration (Mitte) und UV-Vis-Titration (unten) von H_4L^4 /Kupfer(II)-triflat (1:2) mit $(nBu_4N)(OMe)$ (0–2 Äq.).

Die CD-Spektren der Titration von null bis zwei Äquivalente Kupfer(II)-triflat sind in Abbildung 3.8 (oben) dargestellt. Die erwartete Komplexbildung von Kupfer(II)-Ionen wird durch die

Ausprägung eines negativen Cotton Effekts bei 639 nm und eines positiven Cotton Effekts bei 383 nm, getrennt durch einen isosbestischen Punkt bei 483 nm auf der Basislinie ($CD = 0$ mdeg), angezeigt. Zudem ist die Ausprägung eines negativen Cotton Effekts unterhalb von 343 nm zu erkennen.

Im nächsten Schritt wurden 2 ml einer Makrozyklus/Kupfer(II)-triflat-Lösung ($c(H_4L^4) = 1.25$ mM) im Verhältnis 1:2 mit Base ($c = 25.0$ mM) in Schritten von 0.02 ml (0.2 Äq) titriert. In Abbildung 3.8 (Mitte) ist die Titration von null bis zwei Äquivalente (nBu_4N)(OMe) dargestellt (Titrationen mit NEt_3 , siehe Anhang C). Man erkennt die weitere Ausprägung der Cotton-Effekte bei 639 und 383 nm. Zudem wird nun die Ausprägung eines positiven Cotton-Effekts oberhalb von 753 nm deutlich. Die analog durchgeführte UV-Vis-Titration ist in Abbildung 3.8 (unten) dargestellt. Die Spektren zeigen nach Zugabe von bis zu zwei Äquivalenten Base die zunehmende Intensität einer dd-Bande mit einem Maximum bei 674 nm. Unterhalb von 500 nm erkennt man ebenfalls einen kontinuierlichen Anstieg der Absorptionen im UV-Bereich, welche eine Schulter bei 380 nm zeigen. Die beobachtete Entwicklung der CD- und UV-Vis-Spektren kann der Bildung des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$ zugeordnet werden. Dabei ist in den CD-Spektren im Verlauf der Titration keine Verschiebung der Maxima zu beobachten. Dies deutet auf strukturell identische Koordinationssphären der Kupfer(II)-Zentren in den ein- und zweikernigen Kupfer(II)-Komplexen $[Cu^{II}(H_3L^4)]^+$ bzw. $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$ hin. Folglich kann daraus auf eine C_2 -symmetrische Struktur des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$ in Lösung geschlossen werden. Das Gleichgewicht in Lösungen mit bis zu zwei Äquivalenten Base stellt sich innerhalb weniger Minuten ein (< 10 min). Die oben beschriebenen CD- und UV-Vis-Spektren zeigen auch nach mehreren Tagen an Luft keine weitere Veränderung.

Die annähernd lineare Ausprägung der Cotton Effekte und der ebenso lineare Anstieg der dd-Banden endet abrupt nach Zugabe von zwei Äquivalenten Base. Die Spektren der CD-Titration von zwei bis drei Äquivalenten Base zu einer Lösung von H_4L^4 /Kupfer(II) im Verhältnis 1:2 sind in Abbildung 3.9 (oben) dargestellt. Man erkennt die Rückbildung des negativen Cotton Effekts bei 639 nm. Zudem verschiebt sich das Maximum bei 383 nm hin zu 388 nm, was mit einer weiteren Ausprägung des positiven Cotton-Effekts verbunden ist. Oberhalb von 502 nm entstehen mehrere sich überlagernde negative Cotton-Effekte. Das CD-Spektrum einer Lösung mit drei Äquivalenten Base zeigt das Maximum einer relativ breiten Bande bei ca. 630 nm. Die Spektren der analogen UV-Vis-Titration (Abb. 3.9, unten) zeigen einen Rückgang der Absorptionsbande bei 674 nm mit einer gleichzeitigen Verschiebung hin zu 722 nm. Dies deutet auf die Koordination eines Liganden mit schwächerem Ligandenfeld hin (z.B. OH^- vs. H_2O).

Zudem ist ein Anstieg der Absorption mit einer Schulter in der Gegend von 375 nm zu erkennen. Die isosbestischen Punkte bei 716 und 502 nm in den CD-Spektren und bei 320 und 535 nm in den UV-Vis-Spektren deuten erneut auf das Gleichgewicht von zwei Kupfer(II)-Komplexen hin. Die Veränderung der Spektren kann der Bildung des Hydroxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-OH)]^+$ zugeordnet werden. Die beobachtbare Entwicklung der CD-Spektren ist bis zur Zugabe von drei Äquivalenten unabhängig von der Art der zugegebenen Base (NEt_3 oder $(nBu_4N)(OMe)$).

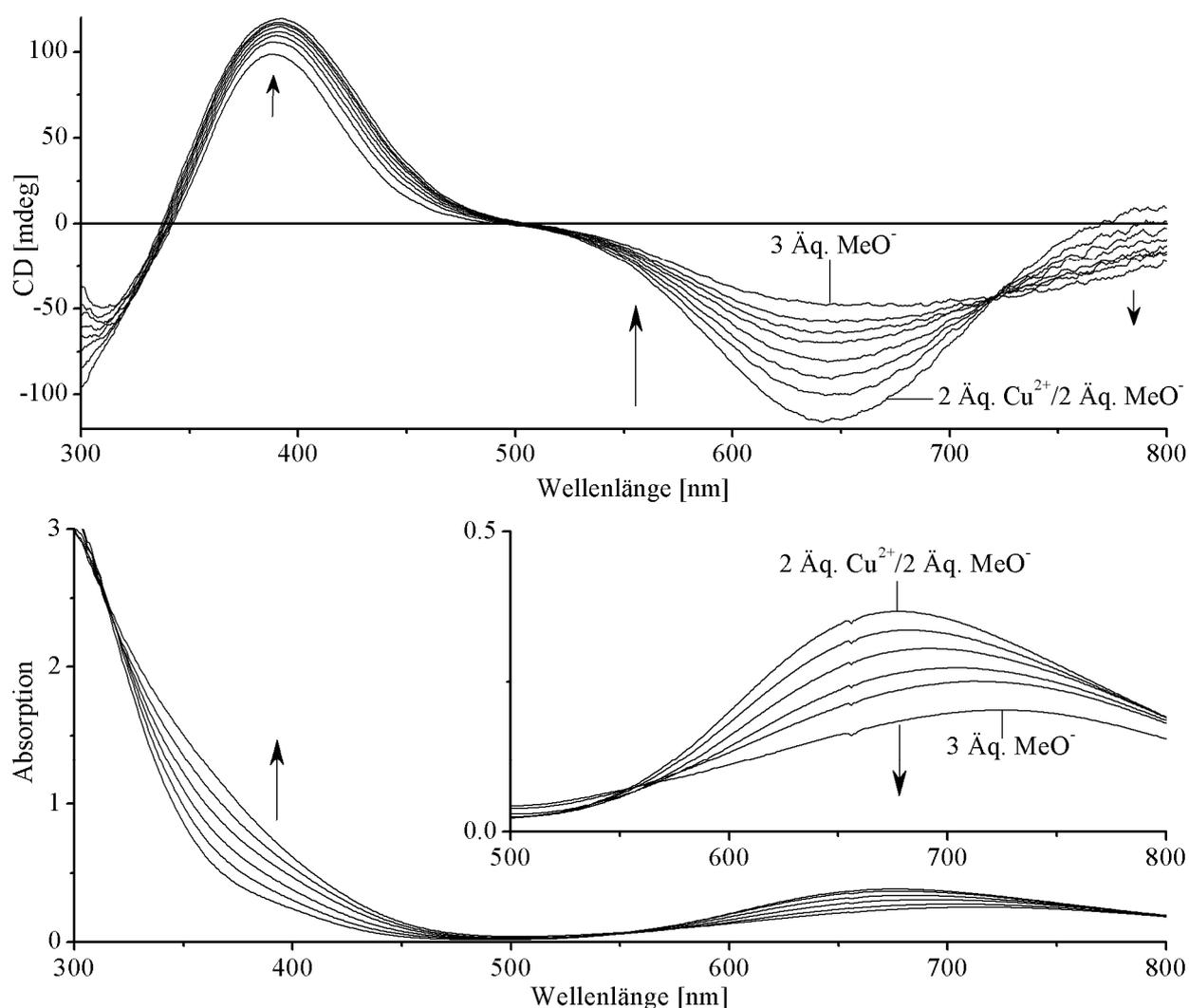


Abbildung 3.9: CD-Titration (oben) und UV-Vis-Titration (unten) von H_4L^4 /Kupfer(II)-triflat (1:2) mit $(nBu_4N)(OMe)$ (2–3 Äq.).

Die CD-Spektren der Titration mit drei bis vier Äquivalente NEt_3 zeigen nur geringe Veränderungen (siehe Anhang C). Bei der Zugabe von drei bis vier Äquivalenten $(nBu_4N)(OMe)$ ist jedoch deutlich eine weitere Veränderung der CD- und UV-Vis-Spektren zu beobachten

(Abb. 3.10). Im Verlauf der CD-Titration verschiebt sich das Maximum des positiven Cotton Effekts bei 388 nm unter geringem Intensitätsverlust hin zu 365 nm. Zwischen den isosbestischen Punkten bei 535 und 705 nm erkennt man die Rückbildung eines negativen Cotton Effekts bei ca. 640 nm, während sich bei 729 nm ein negativer Cotton Effekt ausprägt.

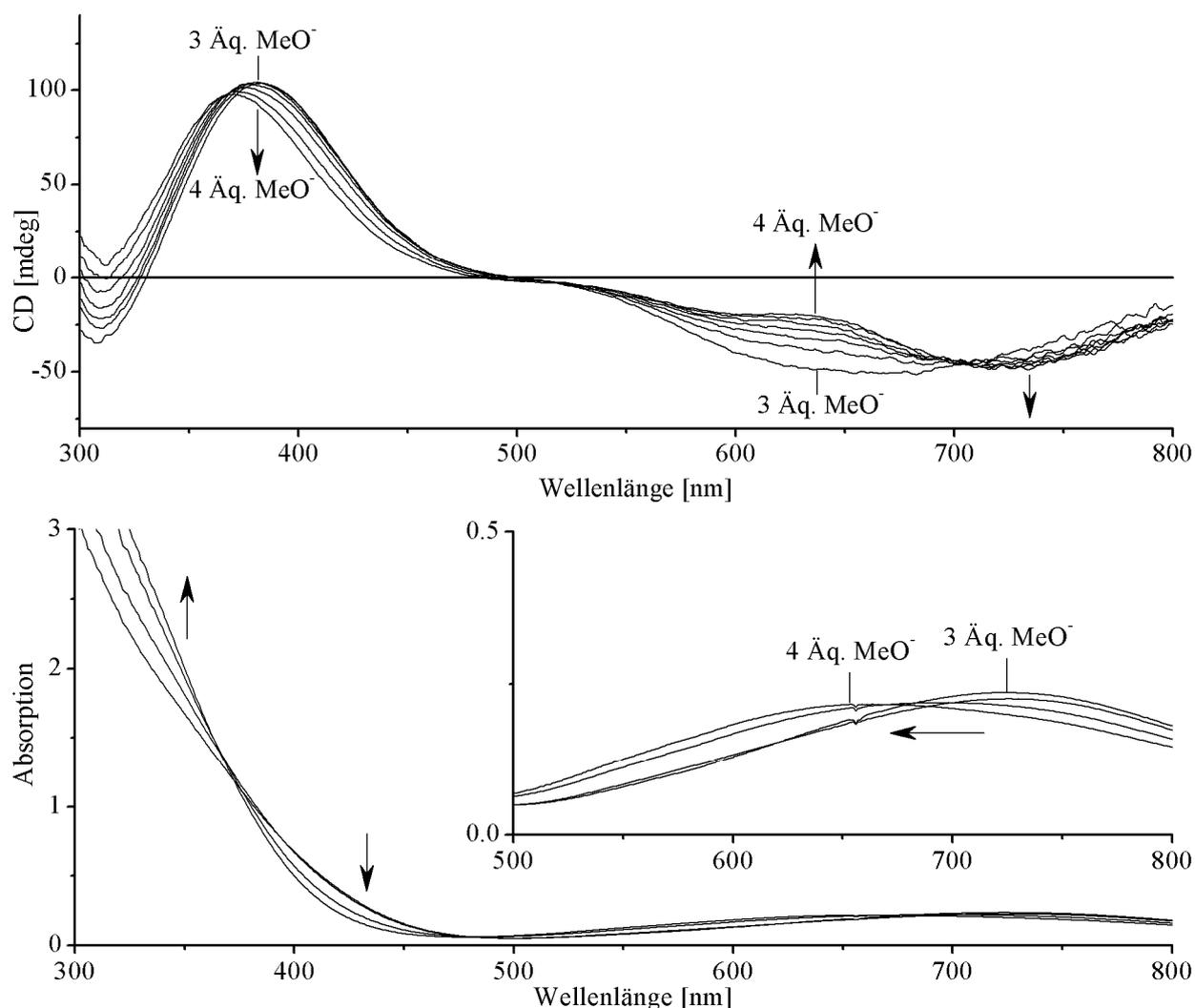
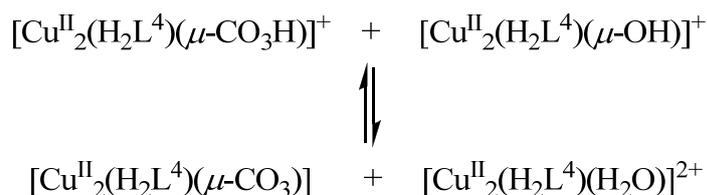


Abbildung 3.10: CD-Titration (oben) und UV-Vis-Titration (unten) von H_4L^4 /Kupfer(II)-triflat (1:2) mit $(nBu_4N)(OMe)$ (3–4 Äq.).

In den Spektren der analogen UV-Vis-Titration verschiebt sich das Absorptionsmaximum der dd-Bande bei 722 nm hin zu 657 nm, was auf die Koordination eines Liganden mit stärkerem Ligandenfeld hindeutet (z.B. OH^- vs. O^{2-}). Die isosbestischen Punkte in den CD- und UV-Vis-Spektren bei 535 und 705 nm bzw. 368 und 485 nm weisen erneut auf das Gleichgewicht von zwei Kupfer(II)-Komplexen hin. Die Veränderung der Spektren kann der Bildung des Oxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-O)]$ zugeordnet werden.

Wie bereits in Kapitel 3.2.1 beschrieben, erhält man nach Zugabe von fünf Äquivalenten Base (NEt₃ oder (*n*Bu₄N)(OMe)) eine violette Lösung, aus der ein blaugrüner Niederschlag aus Kupfer(II)-Hydroxid (-Methanolat) ausfällt. Die CD-Spektren dieser Lösung nach 0 und 24 h sind in Abbildung 3.11 (oben) dargestellt. Das CD-Spektrum (violett) der violetten Kupfer(II)-Spezies zeigt einen positiven Cotton-Effekt bei 358 nm und zwei negative Cotton-Effekte bei 544 und 780 nm. Nach 24 h an Luft löst sich der Niederschlag auf und man erhält das weiter unten beschriebene CD-Spektrum (blau) des Carbonato-verbrückten Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-CO_3)]$. Dabei ist eine Farbänderung der Lösung von Violett nach Blau zu beobachten. Wie bereits in den ESI-MS-Spektren beobachtet, verschiebt sich das Gleichgewicht durch Aufnahme von CO₂ von der violetten Kupfer(II)-Spezies zum Carbonato-verbrückten Kupfer(II)-Komplex $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-CO_3)]$. Das UV-Vis Spektrum (Abb. 3.11, Mitte) der violetten Kupfer(II)-Spezies zeigt eine dd-Bande mit einem Maximum bei 590 nm und einer Schulter bei ca. 530 nm. Im UV-Bereich ist eine Schulter ca. 350 nm zu erkennen. Die Verschiebung der dd-Bande zu höheren Energien könnte mit Koordination eines weiteren N_{Azol}-Stickstoffs mit starkem Ligandenfeld erklärt werden.

In Abbildung 3.11 (Mitte) ist zudem das CD-Spektrum (grün) einer Lösung von Makrozyklus H_4L^4 , Kupfer(II) und (*n*Bu₄N)(OMe) im Verhältnis 1:2:3 nach 24 h unter Luftatmosphäre dargestellt. Die ESI-Massenspektren dieser Lösung nach 24 h zeigen, dass das Gleichgewicht nur unvollständig auf die Seite des Hydrogencarbonato-verbrückten Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-CO_3H)]^+$ verschoben wird. Der beobachtete zirkulare Dichroismus lässt sich in diesem Fall nicht einer einzigen Kupfer(II)-Spezies zuordnen. Ursache hierfür könnte ein Protolyse-Gleichgewicht sein, über das der Hydrogencarbonato-verbrückte Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-CO_3H)]^+$ mit dem Hydroxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplex $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-OH)]^+$ verbunden ist (Schema 3.2). Das CD-Spektrum (grün) nach 24 h (Abb. 3.11, oben) zeigt demnach die überlagerten Cotton-Effekte der zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$, $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-CO_3)]$ und $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-CO_3H)]^+$.



Schema 3.2: Protolyse-Gleichgewicht der zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe.

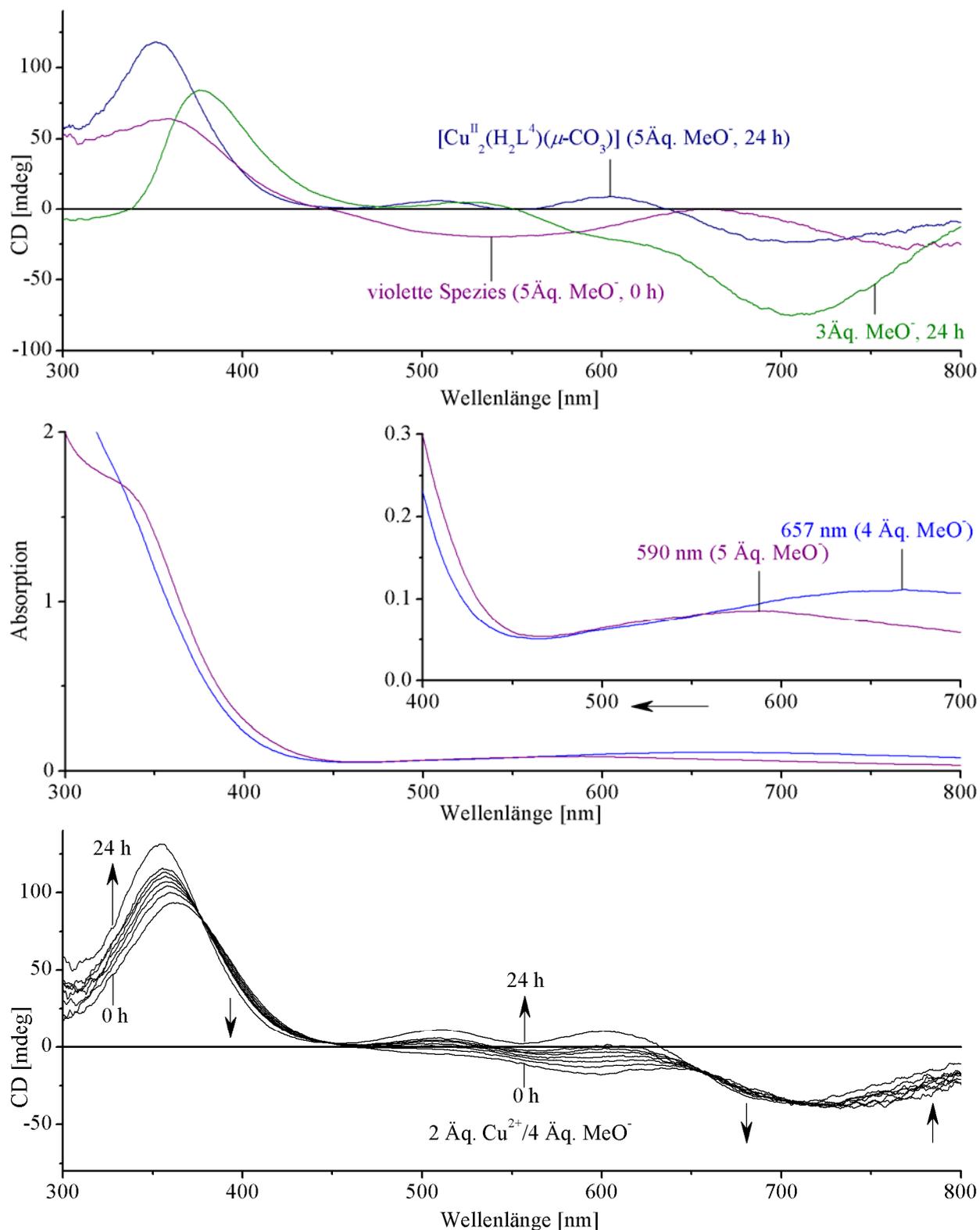


Abbildung 3.11: CD-Spektren einer Lösung von H_4L^4 /Kupfer(II)-triflat (1:2), oben: mit 5 Äq. $(nBu_4N)(OMe)$ nach 0 h (violett), 24 h (blau), mit 3 Äq. $(nBu_4N)(OMe)$ (grün); Mitte: UV-Vis-Spektren einer Lösung von H_4L^4 /Kupfer(II)-triflat (1:2) mit 4 Äq. (blau) und 5 Äq. (violett) $(nBu_4N)(OMe)$; unten: CD-Spektren einer Lösung von H_4L^4 /Kupfer(II)-triflat (1:2) mit 4 Äq. $(nBu_4N)(OMe)$ nach 0,1,2,3,4,5 und 24 h.

Die Reaktion der Hydroxo- und Oxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^II_2(H_2L^4)(\mu-OH)]^+$ bzw. $[Cu^II_2(H_2L^4)(\mu-O)]$ mit CO_2 aus der Luft konnte anhand von zeitabhängigen CD-Spektren beobachtet werden. In Abbildung 3.11 (unten) ist die Entwicklung der CD-Spektren einer Lösung von H_4L^4 /Kupfer(II)/(*n*Bu₄N)(OMe) im Verhältnis 1:2:4 ($c(H_4L^4) = 1.25$ mM) an Luft dargestellt. Nach 24 h konnte keine weitere Veränderung des Spektrums mehr beobachtet werden. Die Entwicklung der CD-Spektren zeigt vier isosbestische Punkte bei 377, 450, 655 und 712 nm. Das Maximum des positiven Cotton Effekts bei 365 nm verschiebt sich in Verbindung mit einer weiteren Ausprägung hin zu 355 nm. Nach 24 h zeigt das CD-Spektrum zudem die Maxima von zwei positiven Cotton-Effekten bei 511 und 603 nm und einem negativen Cotton-Effekt bei 705 nm. Die Veränderung der Spektren kann der Bildung des Carbonato-verbrückten Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^II_2(H_2L^4)(\mu-CO_3)]$ zugeordnet werden.

Desweiteren stellt sich die Frage nach der Stabilität der Carbonat-Brücke bezüglich der Bindungsdissoziation in $[Cu^II_2(H_2L^4)(\mu-CO_3)]$. Die Zugabe von Na_2CO_3 zu einer Lösung von Makrozyklus ($c(H_4L^4) = 1.25$ mM), Kupfer(II) und NEt_3 im Verhältnis 1:2:2 ist in Abbildung 3.12 dargestellt. Die Titration erfolgte in Schritten von 0.05 ml (0.025 Äq.). Die Titration führt auch nach Zugabe von 0.6 Äquivalenten Na_2CO_3 nicht zu einer Veränderung der CD-Spektren, wie man es für die Bildung des Carbonato-verbrückten Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^II_2(H_2L^4)(\mu-CO_3)]$ in Abbildung 3.11 (oben) erwartet. Dagegen zeigt der Vergleich mit den CD-Spektren in Abbildung 3.9 (oben), dass das CO_3^{2-} ($pK_s(HCO_3^-) = 10.3$ in Wasser) vermutlich ein koordiniertes Wasser am zweikernigen Kupfer(II)-Komplex $[Cu^II_2(H_2L^4)]^{2+}$ deprotoniert und dadurch der Hydroxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplex $[Cu^II_2(H_2L^4)(\mu-OH)]^+$ gebildet wird.

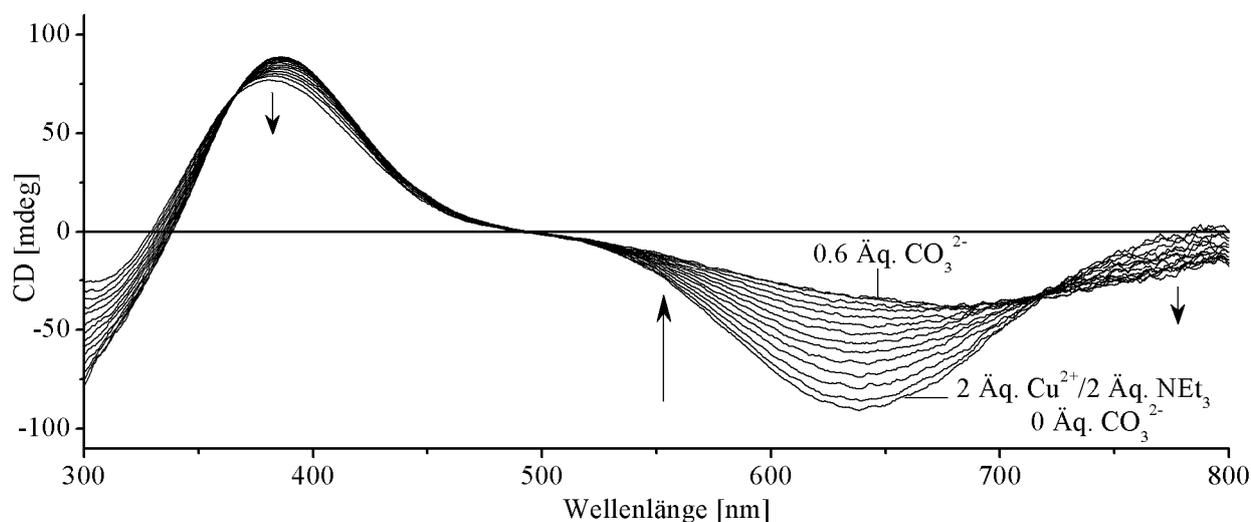


Abbildung 3.12: CD-Titration von H_4L^4 /Kupfer(II)-triflat/ NEt_3 (1:2:2) mit Na_2CO_3 (0-0.6 Äq.).

Dies deutet darauf hin, dass für die direkte verbrückende Koordination von CO_3^{2-} im beobachteten Zeitfenster (2 h) kein geeigneter Reaktionsweg verfügbar ist. Die einzähnige Koordination von Carbonat an ein Kupfer(II)-Zentrum kann hierbei nicht ausgeschlossen werden.

3.2.3 ESR-spektroskopische Untersuchungen

Zur Verifizierung der bisherigen Ergebnisse wurden X-Band ESR-Spektren von Lösungen mit Makrozyklus ($c(H_4L^4) = 1.25 \text{ mM}$), Kupfer(II)-triflat und $(nBu_4N)(OMe)$ in verschiedenen Verhältnissen bei 50 K gemessen. Die Lösungen in Methanol (>95%, $\mu = 0.1 \text{ M } (nBu_4N)(ClO_4)$) wurden ca. 10 min nach dem Mischen bei RT in flüssigem Stickstoff (77 K) eingefroren. In Abbildung 3.13 ist jeweils die erste Ableitung der experimentellen ESR-Spektren dargestellt. Die experimentellen ESR-Spektren von „freiem“ Kupfer(II) in Methanol sind in Abbildung 3.13a und in den Abbildungen 3.13b und c in rot dargestellt.

Die Komplexierung der Kupfer(II)-Ionen ist nach Zugabe von zwei Äquivalenten Kupfer(II)-triflat zu einer Lösung von Makrozyklus H_4L^4 (1 Äq.) anhand zusätzlicher Signale zwischen 280 und 350 mT zu erkennen (Abb. 3.13b). Nach Zugabe von einem Äquivalent $(nBu_4N)(OMe)$ nimmt die Signalintensität von komplexiertem Kupfer(II) wie erwartet zu (Abb. 3.13c). Das Signal von „freiem“ Kupfer(II) wird dabei vor allem vom Signal des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$ überlagert. Die Zugabe eines zweiten Äquivalents $(nBu_4N)(OMe)$ führt zur vollständigen Komplexierung der Kupfer(II)-Ionen (Abb. 3.13d). Das ESR-Spektrum zeigt das Signal des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$, das von einem schwächeren Signal des einkernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}(H_3L^4)]^+$ (blaues Spektrum in Abb. 3.13d und e) überlagert wird. Die Superhyperfeinkopplung $A_{x,y}(^{14}N)$ mit den koordinierten Stickstoffe in $[Cu^{II}(H_3L^4)]^+$ ist im senkrechten Bereich ($g_{x,z}$) des ESR-Spektrums (320-340 mT) relativ gut aufgelöst.

Um das Komplexierungs-Gleichgewicht in Richtung des einkernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}(H_3L^4)]^+$ zu verschieben, wurde eine Lösung mit einem Überschuss an Makrozyklus (H_4L^4 /Kupfer(II)-triflat/ $(nBu_4N)(OMe) = 10:1:1$) angesetzt. Das ESR-Spektrum (Abb. 3.13e) dieser Lösung zeigt jedoch weiterhin zwei sich überlagernde Signale. Ein Vergleich der Spektren 3.13d und e zeigt nun eine höhere Signalintensität für den einkernigen Kupfer(II)-Komplex $[Cu^{II}(H_3L^4)]^+$ (blaues Spektrum). Trotz Überschuss an Ligand ist in Spektrum 3.13e noch immer das Signal für den zweikernigen Kupfer(II)-Komplex $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$ vorhanden.

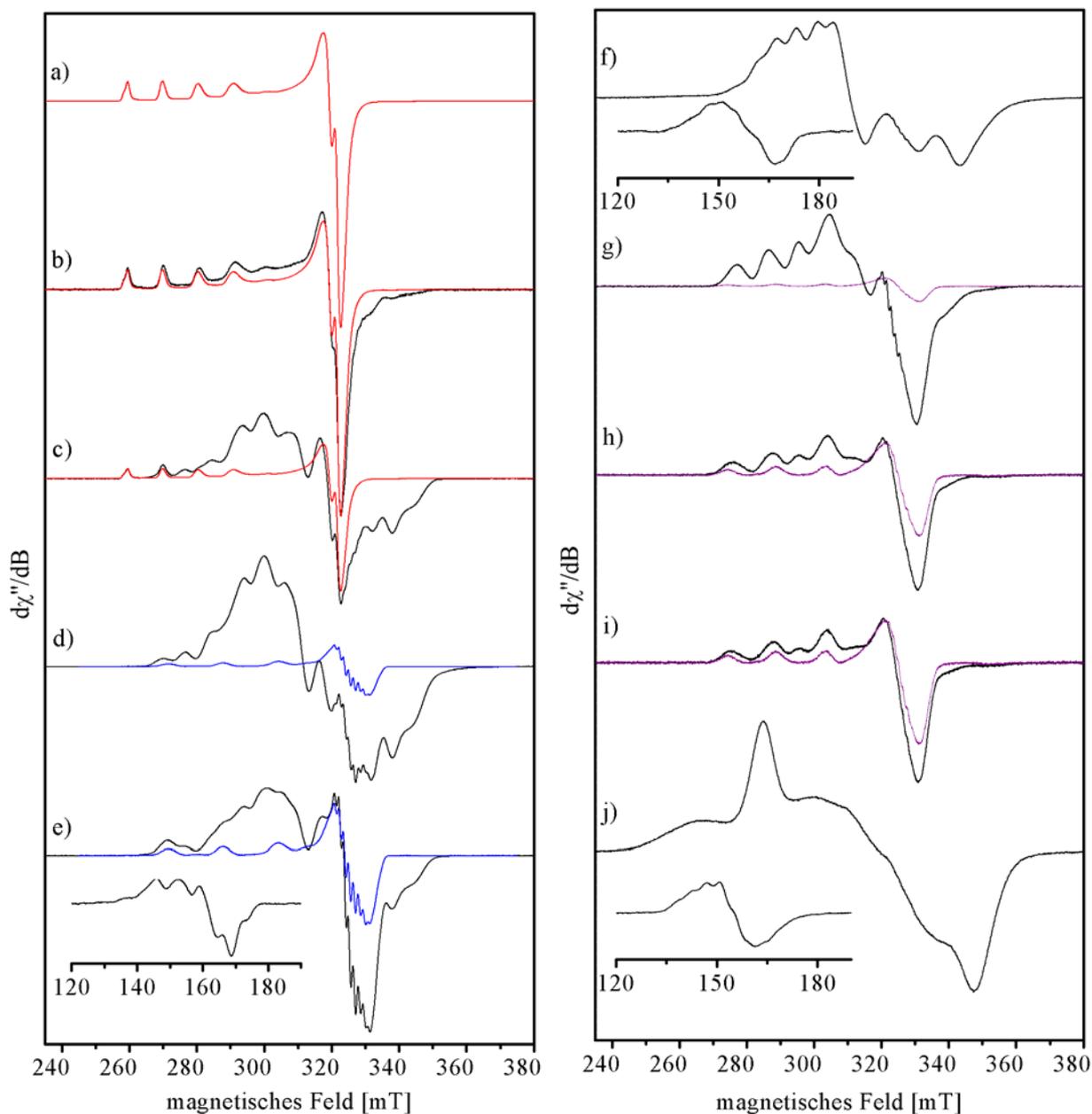


Abbildung 3.13: Experimentelle X-Band ESR-Spektren (schwarz) in Methanol bei 50 K: a) $[Cu^{II}(MeOH)_n]$, $\nu = 9.3753$ GHz; b) H_4L^4/Cu^{2+} (1:2), $\nu = 9.3751$ GHz; c) $H_4L^4/Cu^{2+}/MeO^-$ (1:2:1), $\nu = 9.3769$ GHz; d) $H_4L^4/Cu^{2+}/MeO^-$ (1:2:2), $\nu = 9.3752$ GHz; e) $H_4L^4/Cu^{2+}/MeO^-$ (10:1:1), $\nu = 9.3762$ GHz; f) $H_4L^4/Cu^{2+}/MeO^-$ (1:2:3), $\nu = 9.3748$ GHz; g) $H_4L^4/Cu^{2+}/MeO^-$ (1:2:4), $\nu = 9.3736$ GHz; h) $H_4L^4/Cu^{2+}/MeO^-$ (1:2:5), $\nu = 9.3760$ GHz; i) $H_4L^4/Cu^{2+}/MeO^-$ (1:2:6), $\nu = 9.3776$ GHz; j) $H_4L^4/Cu^{2+}/MeO^-$ (1:2:4), $\nu = 9.3769$ GHz nach 24 h unter Luftatmosphäre; ($c(H_4L^4) = 1.25$ mM; $\mu = 0.1$ M (nBu_4N)(ClO_4)); Spektren der einkernigen Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}(MeOH)_n]$ (rot), $[Cu^{II}(H_3L^4)]^+$ (blau) und $[Cu^{II}(H_nL^4)(OH_m)]$ ($n, m = 2, 2$ oder $3, 1$) (violett).

Dies deutet in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der massenspektrometrischen und spektroskopischen Untersuchungen (ESI-MS, CD, UV-Vis) auf einen kooperativen Effekt hin, der zu einer Stabilisierung des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)]^{2+}$ führt.

Nach Zugabe eines dritten Äquivalents an $(n\text{Bu}_4\text{N})(\text{OMe})$ zeigt sich in Übereinstimmung mit den UV-Vis- und CD-Spektren eine weitere Veränderung des ESR-Spektrum (Abb. 3.13f), wie für die Bildung des Hydroxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-OH})]^+$ erwartet. Dies wird auch durch einen Vergleich der Signale bei halbem Feld ($\Delta m_s = \pm 2$) zwischen 130 und 180 mT in Abbildung 3.13e und 3.13f deutlich.

Mit der Zugabe eines vierten Äquivalents an $(n\text{Bu}_4\text{N})(\text{OMe})$ setzt sich die Veränderung der Spektren fort, wie es für die Bildung des Oxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-O})]$ zu erwarten ist (Abb. 3.13g). In diesem ESR-Spektrum ist ein weiterer einkerniger Kupfer(II)-Komplex anhand der Superhyperfeinkopplung $A_{x,y}(^{14}\text{N})$ mit koordinierten Stickstoffen im senkrechten Bereich des ESR-Spektrums (320-340 mT) zu erkennen.

Die Spektren der violetten Lösungen mit fünf und sechs Äquivalenten an $(n\text{Bu}_4\text{N})(\text{OMe})$ sind in Abbildung 3.13h bzw. 3.13i dargestellt. Die ESR-Spektren zeigen nun hauptsächlich das Signal des zweiten einkernigen Kupfer(II)-Komplexes (violette Spektrum), das vom Signal des Oxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-O})]$ überlagert wird. Vermutlich ist dieser einkernige Kupfer(II)-Komplex für die violette Farbe verantwortlich und verursacht den beobachteten zirkularen Dichroismus von Lösungen mit mehr als fünf Äquivalenten Base. Die Existenz eines zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes mit antiferromagnetisch gekoppelten Kupfer(II)-Zentren kann anhand der ESR-Spektren jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die Frage nach der Zusammensetzung des zweiten einkernigen Kupfer(II)-Komplexes lässt sich anhand der experimentellen Daten (ESI-MS, CD, ESR) nicht eindeutig beantworten. Das Fehlen von Signalen für Kupfer(II)-Komplexe in den ESI-MS Spektren dieser Lösungen lässt auf einen ungeladenen einkernigen Kupfer(II)-Komplex schließen. Ausgehend vom einkernigen Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_3\text{L}^4)]^+$ ist zur Neutralisierung der positiven Ladung die Koordination eines weiteren deprotonierten Amid-Stickstoffs oder eines Hydroxids (oder Methoxids) nötig. Der vermeintlich violette und neutrale Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_n\text{L}^4)(\text{OH}_m)]$ ($n, m = 2, 2$ oder $3, 1$) steht, wie bereits vorgeschlagen (siehe Schema 3.1), im Gleichgewicht mit dem Oxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-O})]$, was durch die beobachtete Überlagerung ihrer ESR-Signale (Abb. 3.13g-i) unterstützt wird.

Die Fixierung von CO₂ aus der Luft führt erwartungsgemäß zu einer weiteren Veränderung der ESR-Spektren. Das ESR-Spektrum einer Lösung von **H₄L⁴**/Kupfer(II)-triflat/ $(n\text{Bu}_4\text{N})(\text{OMe})$ -im Verhältnis 1:2:4 nach 24 h an Luft, das dem Carbonato-verbrückten Kupfer(II)-Komplex

$[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-CO_3)]$ zugeordnet werden kann, ist in Abbildung Abb. 3.13j dargestellt. Das ESR-Spektrum dieser Lösung blieb, wie bereits bei den CD-Spektren beobachtet, auch nach mehreren Tagen an Luft unverändert.

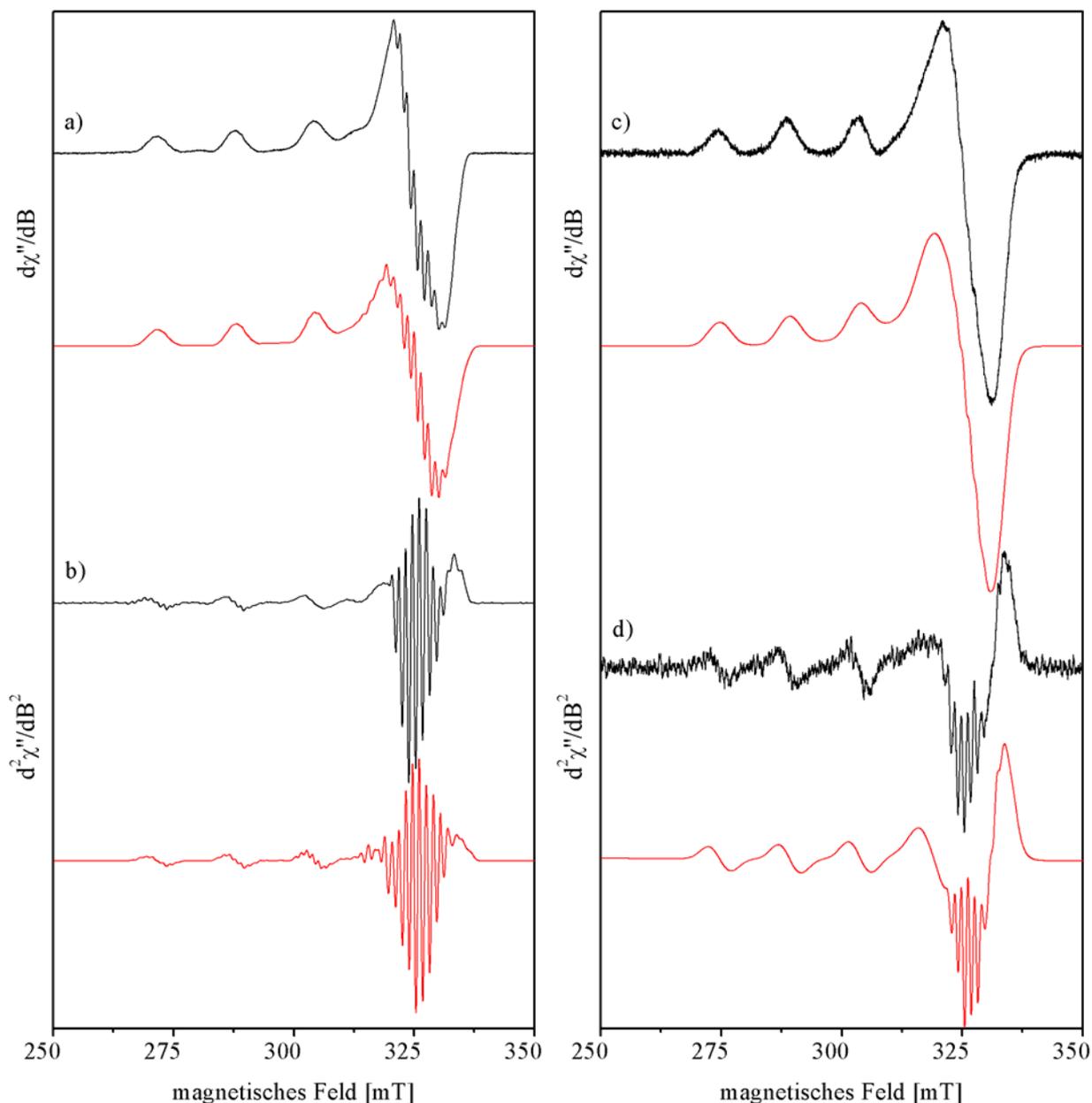


Abbildung 3.14: Experimentelle (schwarz) und simulierte (rot) X-Band ESR-Spektren in Methanol bei 50 K: a) 1. Ableitung der Spektren von $[Cu^{II}(H_3L^4)]^+$ aus der Subtraktion der experimentellen Spektren 3.13d und e; b) 2. Ableitung der Spektren von $[Cu^{II}(H_3L^4)]^+$; c) 1. Ableitung der Spektren von $[Cu^{II}(H_nL^4)(OH_m)]$ ($n, m = 2, 2$ oder $3, 1$) aus der Subtraktion der Spektren 3.13g und h; d) 2. Ableitung der Spektren von $[Cu^{II}(H_nL^4)(OH_m)]$.

Die ESR-Spektren der einkernigen Kupfer(II)-Komplexe [Cu^{II}(H₃L⁴)]⁺ und [Cu^{II}(H_nL⁴)(OH_m)] konnten durch Subtraktion der experimentellen Spektren in den Abbildungen 3.13d und e bzw. 3.13g und i erhalten werden. Die jeweils erste Ableitung der experimentellen ESR-Spektren (schwarz) ist in Abbildung 3.14a und c dargestellt. Nach Differenzierung und Fourier-Filterung erhält man die zweite Ableitung der ESR-Spektren mit relativ guter Auflösung der Superhyperfeinkopplung A(¹⁴N) der koordinierten Stickstoffe (Abb. 3.14b und d, schwarz). Die jeweils erste und zweite Ableitung der ESR-Spektren wurde mit dem Programm X-Sophe der Firma Bruker auf Basis des Spin-Hamilton-Operators in Gleichung 3.1 simuliert.^[107]

$$H = \sum_{i=x,y,z} \left(\beta_e \underline{B}_i \cdot g_i \cdot \underline{S}_i + S_i \cdot A_i(^{63,65}\text{Cu}) \cdot \underline{I}_i(^{63,65}\text{Cu}) - g_n \beta_n \underline{B}_i \cdot \underline{I}_i(^{63,65}\text{Cu}) \right) \quad \text{Gleichung 3.1}$$

$$+ \sum_{j=1}^{3,4} \left(S_i \cdot A_j(^{14,15}\text{N}) \cdot \underline{I}_j(^{14,15}\text{N}) - g_n \beta_n \underline{B}_i \cdot \underline{I}_j(^{14,15}\text{N}) \right)$$

Die simulierten ESR-Spektren sind in Abbildung 3.14 in Rot dargestellt. Die Simulation erfolgte in beiden Fällen unter Annahme von zwei magnetisch äquivalenten Azol-Stickstoffen und eines Amid-Stickstoffs. Die Spin-Hamilton-Parameter der simulierten Spektren sind in Tabelle 3.2 aufgelistet (siehe Anhang B für Linienbreiten-Parameter). Die Parameter wurden mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gefittet und zeigen mit einem Fehlerparameter zwischen 0.03 und 0.04 eine hervorragende Übereinstimmung mit den experimentellen ESR-Spektren. Die Spin-Hamilton-Parameter deuten auf eine verzerrt quadratisch pyramidale Koordinationsgeometrie der Kupfer(II)-Zentren hin.

Der senkrechte Bereich der ESR-Spektren 3.14b und d zwischen 315 und 340 mT ist in Abbildung 3.15 dargestellt. Für die Koordination eines weiteren N_{Azol}-Stickstoffs in [Cu^{II}(H_nL⁴)(OH_m)] sind eine höhere Signalmultiplizität als in [Cu^{II}(H₃L⁴)]⁺ und voneinander abweichende A(¹⁴N)-Werte zu erwarten. Der Vergleich der Superhyperfeinkopplungen A_{x,y}(¹⁴N) in Tabelle 3.2 und der Signalaufspaltung in den beiden Spektren zeigen jedoch nur geringe Unterschiede. Die Hyperfeinkopplungskonstanten A_z(⁶³Cu) im senkrechten Bereich der Spektren weichen dagegen deutlich voneinander ab (169x10⁻⁴ vs. 150x10⁻⁴ cm⁻¹). Dies deutet im Gegensatz zu der Interpretation der UV-Vis-Spektren (Kapitel 3.2.2) auf eine gleiche Anzahl und Art koordinierter Stickstoffe in den einkernigen Kupfer(II)-Komplexen [Cu^{II}(H₃L⁴)]⁺ und [Cu^{II}(H_nL⁴)(OH_m)] hin und ist gleichzeitig ein Hinweis auf die Koordination von Hydroxid im violetten einkernigen Kupfer(II)-Komplex [Cu^{II}(H_nL⁴)(OH_m)].

Tabelle 3.2: Anisotrope Spin-Hamilton-Parameter der mononuklearen Kupfer(II) Spezies [Cu^{II}(H₃L⁴)]⁺ und [Cu^{II}(H_nL⁴)(OH_m)] (n,m = 2,2 oder 3,1); A in 10⁻⁴ cm⁻¹.

	[Cu ^{II} (H ₃ L ⁴)] ⁺	[Cu ^{II} (H _n L ⁴)(OH _m)]
g _x	2.090	2.074
g _y	2.050	2.051
g _z	2.261	2.259
A _x (⁶³ Cu)	14.0	14.2
A _y (⁶³ Cu)	15.2	14.7
A _z (⁶³ Cu)	169.0	150.0
A _x (¹⁴ N) - N _{Azol} *)	14.3	19.9
A _y (¹⁴ N) - N _{Azol} *)	12.5	12.0
A _z (¹⁴ N) - N _{Azol} *)	13.1	19.0
A _x (¹⁴ N) - N _{Amid}	12.1	12.6
A _y (¹⁴ N) - N _{Amid}	15.6	14.5
A _z (¹⁴ N) - N _{Amid}	10.2	13.6

*) Die simulierten Spektren beinhalten zwei magnetisch äquivalente heterozyklische Stickstoff Kerne.

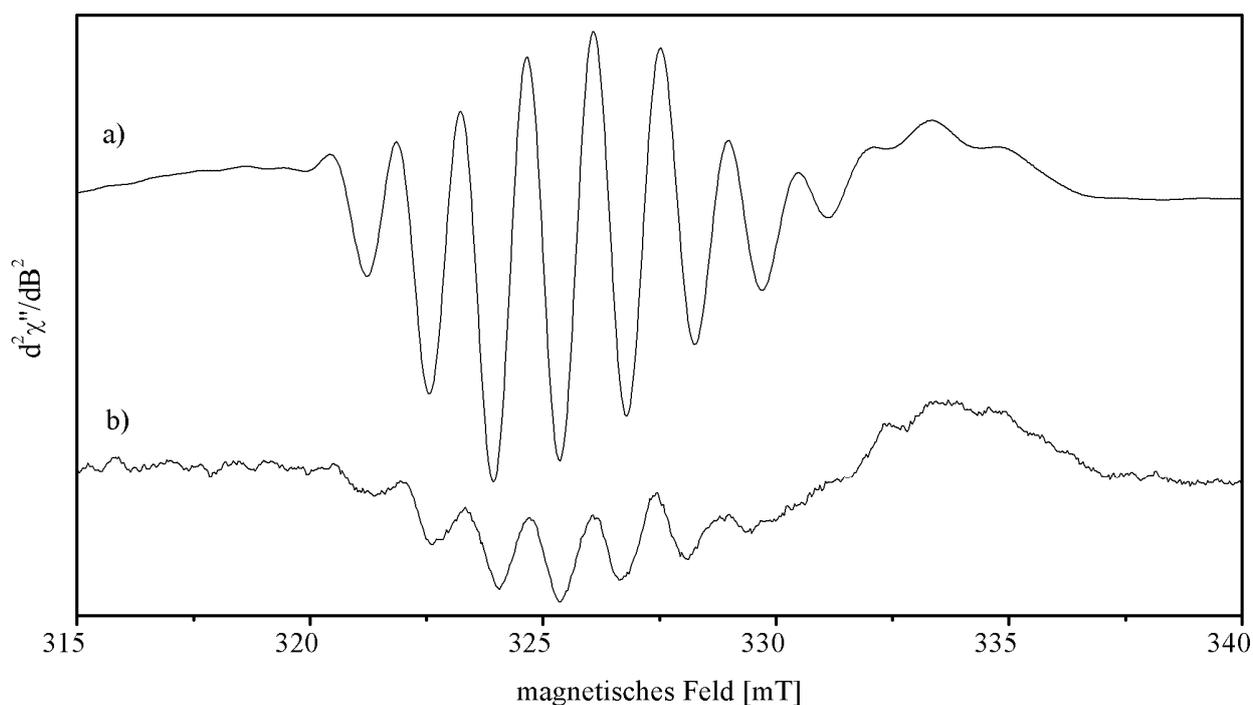


Abbildung 3.15: Ausschnitt aus den experimentellen Spektren a) 3.12b und b) 3.12d.

Die ESR-Spektren der zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)]^{2+}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-O})]$ konnten ebenfalls durch Subtraktion der experimentellen Spektren in den Abbildungen 3.13d und e bzw. 3.13g und i erhalten werden (Abb. 3.16). Die Simulation dieser ESR-Spektren lieferte bisher allerdings noch keine zufrieden stellenden Ergebnisse.

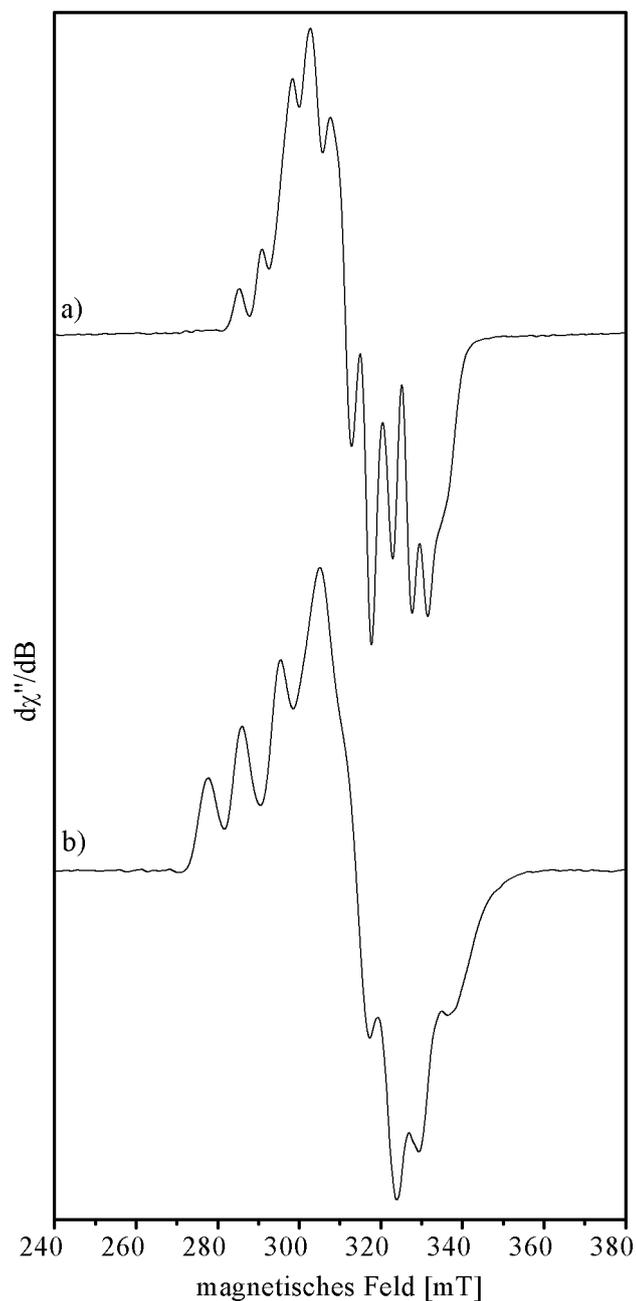


Abbildung 3.16: Experimentelle X-Band ESR-Spektren in Methanol bei 50 K: a) 1. Ableitung der Spektren von $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)]^{2+}$ aus der Subtraktion der experimentellen Spektren 3.13d und e; b) 1. Ableitung der Spektren von $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-O})]$ aus der Subtraktion der experimentellen Spektren 3.13g und h.

3.2.4 DFT-Rechnungen

Die Strukturen der Kupfer(II)-Komplexe wurden unter Berücksichtigung der experimentellen Ergebnisse mittels DFT-Rechnungen in der Gasphase optimiert. Für die Rechnungen wurde das Programmpaket Gaussian03 auf dem Rechencluster der Chemischen Institute in Heidelberg verwendet.^[108] Die Geometrieoptimierung der Strukturen wurde mit dem Hybrid-Funktional B3LYP und dem 6-31g*-Basissatz durchgeführt. Im Anschluss wurden für die optimierten Strukturen Frequenzrechnungen durchgeführt, um die Lage im Minimum der Potentialhyperfläche (PES) zu überprüfen und Korrekturen der Nullpunktenergie zu erhalten. Diese Methode wurde zuvor bereits erfolgreich für die Optimierung von Kupfer(II)-Komplexen verwendet.^[109] Dabei ist zu beachten, dass die Wechselwirkung von Wassermolekülen mit den Kupfer(II)-Zentren nur unzureichend beschrieben und die betreffenden Strukturparameter kritisch zu betrachten sind.

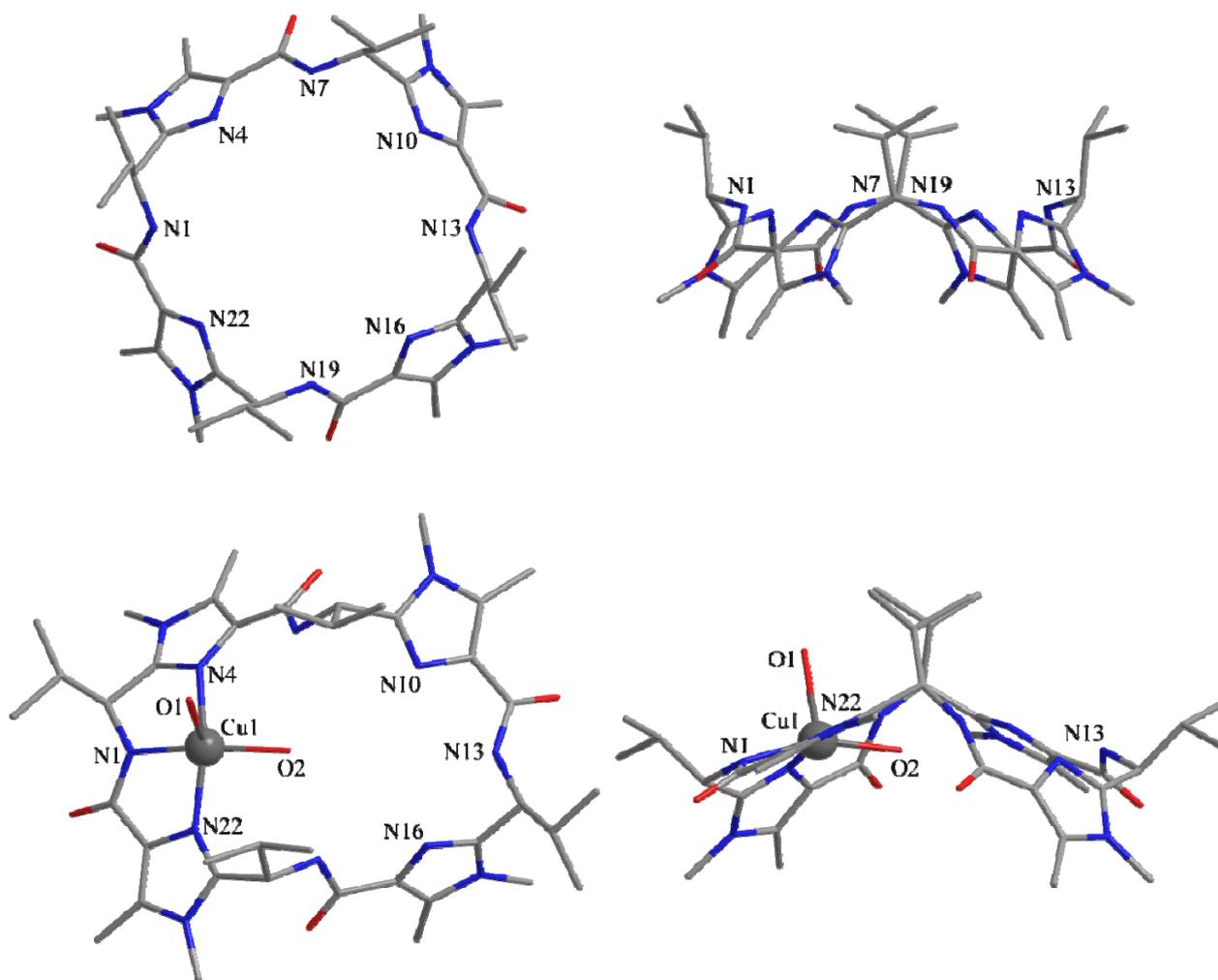


Abbildung 3.17: Berechnete Strukturen des freien Makrozyklus H_4L^4 (oben), des einkernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}(H_3L^4)(H_2O)_2]^+$ (unten).

In Abbildung 3.17 sind die berechneten Strukturen des freien Makrozyklus H_4L^4 und des einkernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}(H_3L^4)(H_2O)_2]^+$ dargestellt. Der freie Makrozyklus H_4L^4 besitzt in der Gasphase, wie bereits in Kapitel 2.1 beschrieben, eine C_4 -symmetrische Struktur, in der die Imidazole konisch angeordnet sind (Abb. 3.17, oben). Für die Optimierung der Struktur des einkernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}(H_3L^4)]^+$ wurde die Koordinationssphäre des Kupfer(II)-Ions Cu1 mit den Sauerstoffen (O1, O2) zweier Wasser-Liganden vervollständigt (Abb. 3.17, unten). Das Kupfer(II)-Zentrum in $[Cu^{II}(H_3L^4)(H_2O)_2]^+$ besitzt eine verzerrt quadratisch-pyramidale Koordinationsgeometrie, wobei die Stickstoffe N4, N1 und N22 eines IAI-Bindungsmotivs von H_4L^4 und der Sauerstoff O2 eines Wasser-Liganden in der quadratischen Ebene liegen. Dies stimmt mit den Werten der optimierten Hamilton-Parameter bei der Simulation des ESR-Spektrums von $[Cu^{II}(H_3L^4)(H_2O)_2]^+$ überein. Der Sauerstoff O1 des zweiten Wasser-Liganden befindet sich mit einer signifikant längeren Bindung von 2.39 Å zum Kupfer(II)-Zentrum Cu1 in der apikalen Position. Ausgewählte Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 3.3 angegeben. Die C_4 -Symmetrie des Makrozyklus wird durch die Koordination eines Kupfer(II)-Ions offensichtlich erniedrigt. Dabei wird der Makrozyklus in einer annähernd C_2 -symmetrischen Konformation fixiert. Das dem Kupfer(II)-Zentrum Cu1 gegenüberliegende IAI-Bindungsmotiv (N10, N13, N16) wird dabei für die Koordination eines weiteren Kupfer(II)-Ions präorganisiert.

In Abbildung 3.18 ist ein Overlay-Plot der optimierten Strukturen des ein- und zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}(H_3L^4)]^+$ bzw. $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$ ohne Koliganden dargestellt. Hierfür wurden die Abstände der Stickstoffe N4, N1 und N22 minimiert.

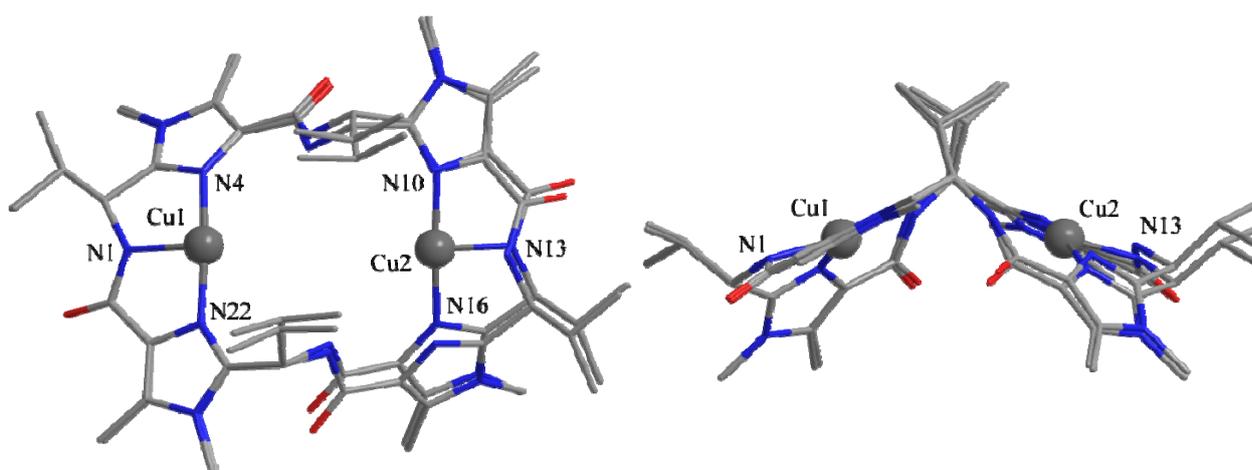


Abbildung 3.18: Overlay-Plot der berechneten Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}(H_3L^4)]^+$ und $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$ ohne Koliganden.

Durch die Koordination des zweiten Kupfer(II)-Ions verändert sich die Struktur des Makrozyklus nur geringfügig. Die erhöhte Rigidität des Makrozyklus im einkernigen Kupfer(II)-Komplex $[Cu^{II}(H_3L^4)(H_2O)_2]^+$ führt zu einer zusätzlichen entropischen Stabilisierung des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$. Diese gegenseitige Stabilisierung der komplexierten Kupfer(II)-Zentren stellt einen kooperativen Effekt dar, der mit der Interpretation der ESI-MS-, CD-, UV-Vis- und ESR-Experimente übereinstimmt. Zudem besitzt der zweikernige Kupfer(II)-Komplex $[Cu^{II}_2(H_2L^4)]^{2+}$ in Übereinstimmung mit der Interpretation der CD-Spektren eine C_2 -symmetrische Struktur, in der beide Kupfer(II)-Zentren Cu1 und Cu2 eine identische Koordinationssphäre besitzen (siehe Kapitel 3.2.2).

Zusätzlich wurden die Strukturen von zweikernigen Kupfer(II)-Komplexen mit zwei Wasser- bzw. Methanol-Koliganden optimiert (Abb. 3.18).

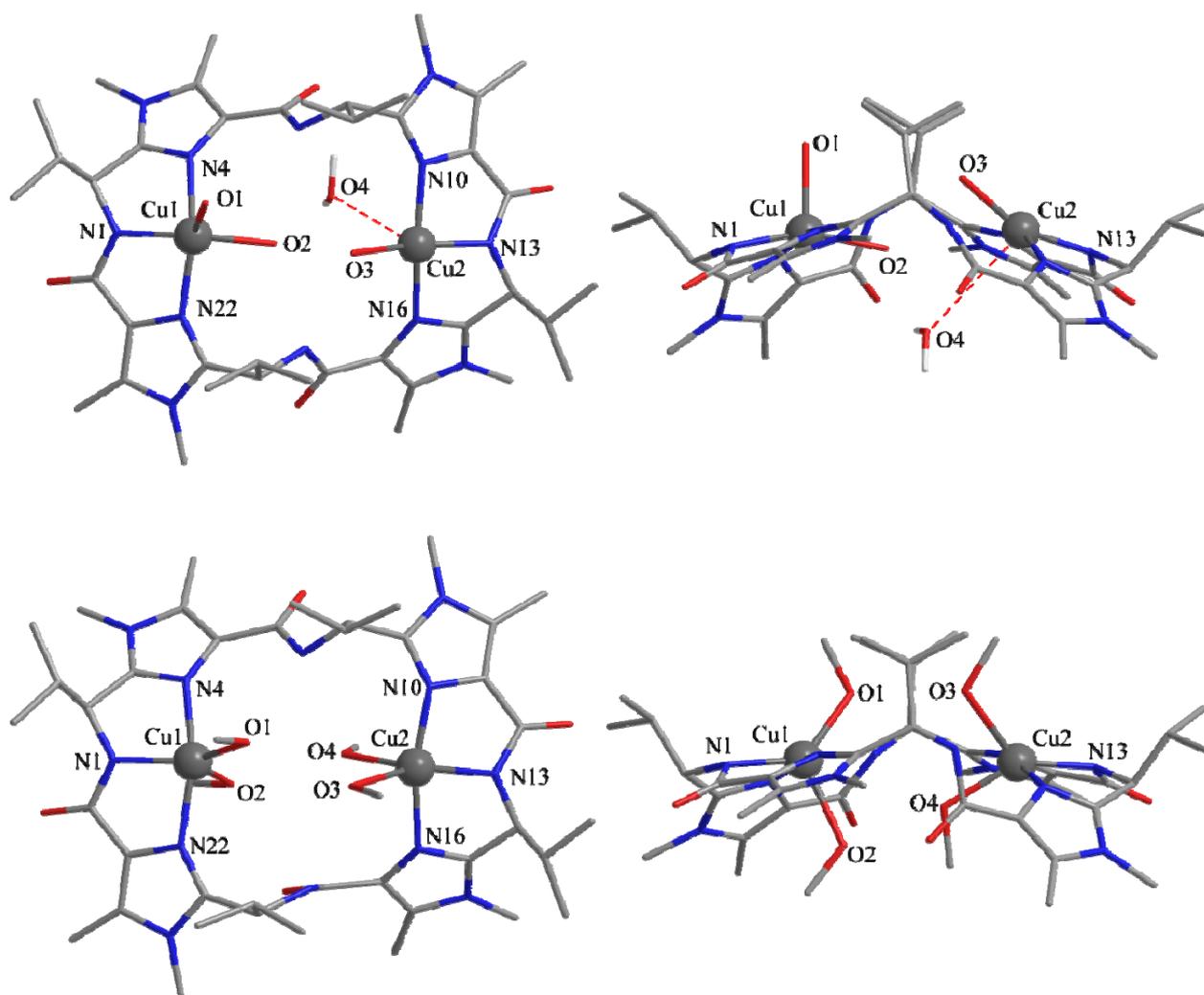


Abbildung 3.19: Berechnete Strukturen der zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(H_2O)_4]^{2+}$ (oben) und $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(MeOH)_4]^{2+}$ (unten).

Die Koordinationssphäre der beiden Kupfer(II)-Zentren wurde zunächst mit jeweils zwei Sauerstoffen (O1-O4) von insgesamt vier Wasser-Liganden vervollständigt. Die Optimierung führte allerdings nicht zu einer für beide Kupfer(II)-Zentren identischen Koordinationsgeometrie und folglich zu einer unsymmetrischen Gesamtstruktur des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ (Abb. 3.19, oben). Während das eine Kupfer(II)-Zentrum Cu1 analog zum einkernigen Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_3\text{L}^4)(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ eine verzerrt quadratisch-pyramidale Koordinationsgeometrie besitzt, ist die Koordinationsgeometrie des zweiten Kupfer(II)-Zentrums Cu2 tetraedrisch verzerrt. Dabei zeigt der Sauerstoff O4 mit einem Bindungsabstand von 3.43 Å nur eine schwache Wechselwirkung mit dem zweiten Kupfer(II)-zentrum (Cu2). Die analoge Optimierung mit vier Methanol-Liganden (O1-O4) führte ebenfalls zu einer unsymmetrischen Struktur des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\text{MeOH})_4]^{2+}$ (3.19, unten). In diesem Fall besitzen beide Kupfer(II)-Zentren Cu1 und Cu2 eine unterschiedlich stark verzerrte quadratisch-pyramidale Koordinationsgeometrie. Die Ursachen, die zur Verzerrung der Koordinationssphäre der Koliganden führen, sind zum einen sterische Wechselwirkungen der Koliganden und zum anderen die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen der Amidprotonen mit den Sauerstoffen O1-O4. Für die Kupfer(II)-Komplexe in Lösung ist dennoch anzunehmen, dass die Bewegung und der Austausch von Koliganden im Mittel ebenfalls zu einer C₂-symmetrischen Struktur führen.

Die optimierten Strukturen der Hydroxo- und Oxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2]$ mit jeweils zwei Wasser-Liganden (O1, O3) in der apikalen Position der verzerrt quadratisch pyramidalen Koordinationsgeometrie sind in Abbildung 3.20 dargestellt. Beide Kupfer(II)-Komplexe besitzen eine fast perfekt C₂-symmetrische Struktur, was auch an den jeweils identischen Bindungslängen und -winkeln der Kupfer(II)-Zentren (Cu1, Cu2) deutlich wird (Tabelle 3.3). Die Koordination eines Hydroxid-Liganden führt zu einem Hydroxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$, in dem das Hydroxidproton eine apikale Position in Richtung der Valin-Reste einnimmt (Abb. 3.20 oben). Der Abstand der Kupfer(II)-Zentren wird dabei von ~5.5 auf 3.97 Å verringert, was gleichzeitig zu einer deutlichen Konformationsänderung des Makrozyklus führt. Der Abstand der Stickstoffe N1 und N13 verringert sich von ~9.1 auf 6.99 Å. Die verbrückende Koordination des Hydroxids deutet sich bereits in der Struktur von $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ an (Abb. 3.19, oben). Darin befindet sich der Sauerstoff O2 eines Wasser-Liganden in einer Position zwischen den beiden Kupfer(II)-Zentren. Die selektive Koordination von Hydroxid (siehe Kapitel 3.2.1) zwischen den Kupfer(II)-Zentren (Cu1, Cu2) kann mit den geringeren sterischen Ansprüchen im Vergleich zu Methanolat erklärt werden.

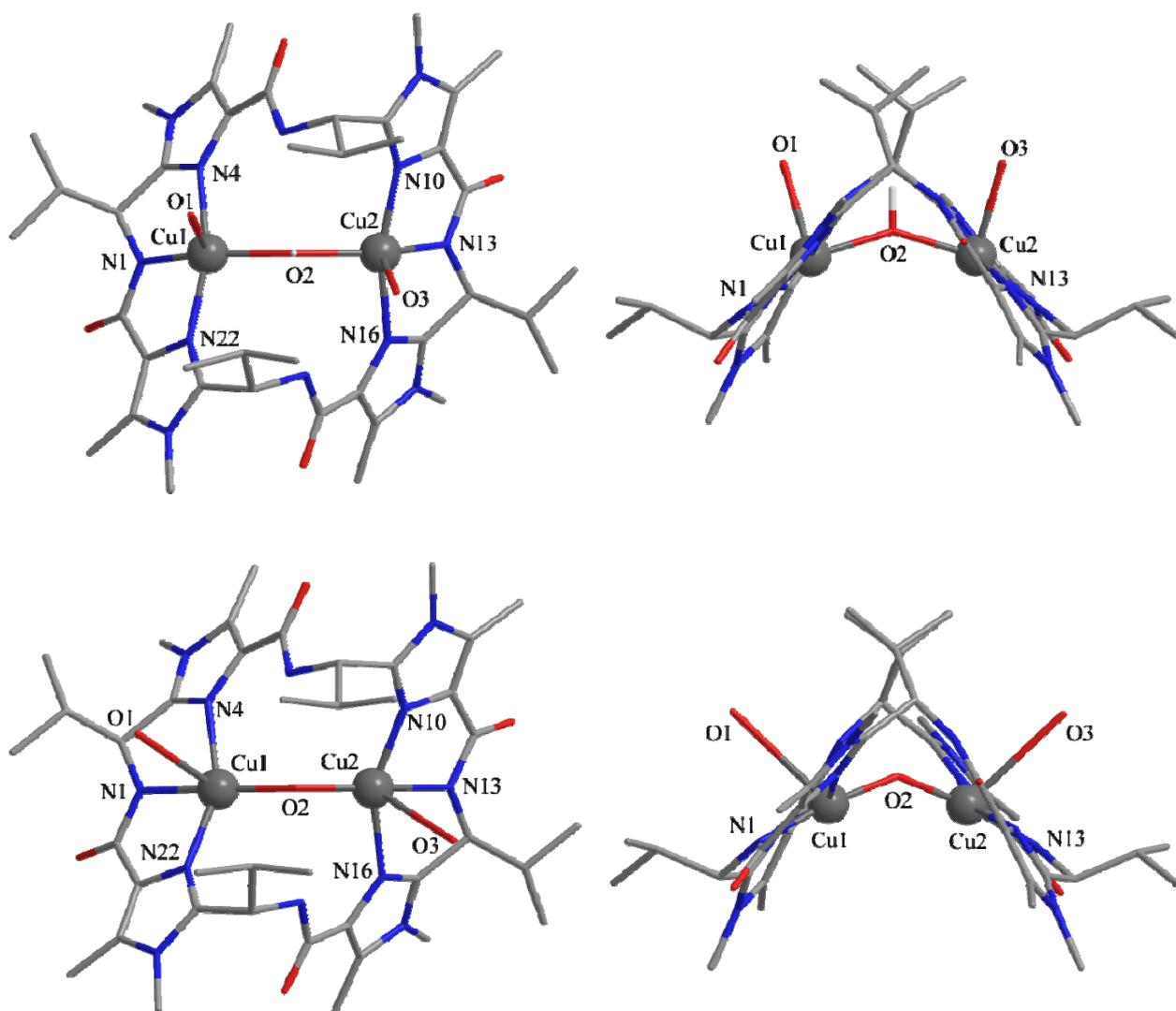


Abbildung 3.20: Berechnete Strukturen der Hydroxo- und Oxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-OH)(H_2O)_2]^+$ (oben) und $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-O)(H_2O)_2]$ (unten).

Im Oxo-verbrückten Kupfer(II)-Komplex $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-O)(H_2O)_2]$ verringert sich der Abstand der Kupfer(II)-Zentren (Cu1, Cu2) weiter auf 3.53 Å (Abb. 3.20 unten). Die Verringerung des Cu1-Cu2 Abstands hat hier hauptsächlich eine weitere Verzerrung der quadratisch pyramidalen Koordinationsgeometrie zur Folge.

Die optimierten Strukturen der Hydrogencarbonato- und Carbonato-verbrückten Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-CO_3H)(H_2O)_2]^+$ und $[Cu^{II}_2(H_2L^4)(\mu-CO_3)(H_2O)_2]$ sind in Abbildung 3.21 dargestellt. Die Koordination von Hydrogencarbonat führt erneut zu einer deutlichen Konformationsänderung des Makrozyklus. Beide Kupfer(II)-Zentren besitzen im $\mu-\eta^1:\eta^1$ -Hydrogencarbonato-Komplex eine verzerrt quadratisch-pyramidale Koordinationsgeometrie,

wobei die Sauerstoffe O2 und O4 der Hydrogencarbonat-Brücke in der quadratischen Ebene liegen. In der apikalen Position befindet sich jeweils ein Wasser-Ligand (O1, O3).

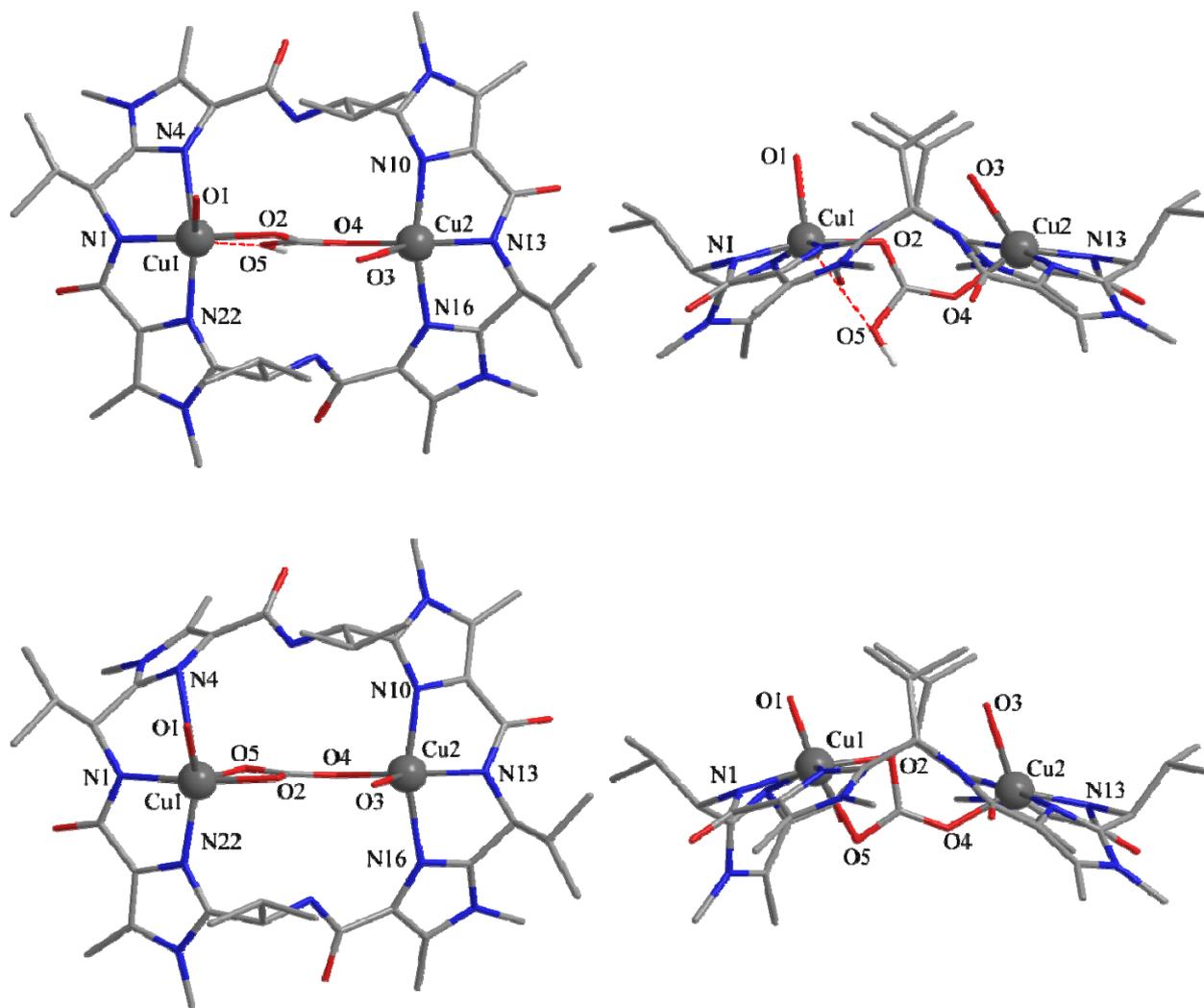


Abbildung 3.21: Berechnete Strukturen der Hydrogencarbonato- und Carbonato-verbrückten Kupfer(II)-Komplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-}\eta^1:\eta^1\text{-CO}_3\text{H})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ (oben), $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-}\eta^1:\eta^2\text{-CO}_3)(\text{H}_2\text{O})_2]$ (unten).

Der dritte Hydrogencarbonat-Sauerstoff O5 zeigt mit einem Abstand von 2.72 Å eine schwache Wechselwirkung mit dem Kupfer(II)-Zentrum Cu1. Die Koordination von Carbonat führt dagegen zu einem $\mu\text{-}\eta^1:\eta^2$ -Carbonato-verbrückten Kupfer(II)-Komplex (Abb. 3.20, unten). Die Kupfer(II)-Zentren werden nun von allen drei Carbonat-Sauerstoffen O2, O4 und O5 koordiniert. Während das Kupfer(II)-Zentrum Cu2 eine verzerrt quadratisch-pyramidale Koordinationsgeometrie besitzt, hat das Kupfer(II)-Zentrum Cu1 eine verzerrt oktaedrische Koordinationsgeometrie mit den Sauerstoffen O1 und O5 auf den Positionen entlang der elongierten Jahn-Teller-Achse (O1-Cu1-O5).

Tabelle 3.3: Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°] der Kupfer(II)-Komplexe

	Abstände [Å]											
	Cu1-N4	Cu1-N1	Cu1-N22	Cu1-O1	Cu1-O2	Cu2-N10	Cu2-N13	Cu2-N16	Cu2-O3	Cu2-O4	Cu1-O5	Cu1-Cu2
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_3\text{L}^4)(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	2.07	1.91	2.03	2.39	1.98							
$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$	2.02	1.90	2.05	2.40	2.03	2.08	1.86	2.04	2.01	3.43		5.51
$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\text{MeOH})_4]^{2+}$	1.99	1.91	2.04	2.35	2.07	2.09	1.90	2.07	2.29	2.11		5.35
$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	2.07	1.92	2.13	2.35	2.06	2.07	1.92	2.13	2.35	2.06		3.97
$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2]$	2.05	1.97	2.12	3.04	1.88	2.05	1.97	2.12	3.04	1.88		3.53
$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-CO}_3\text{H})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	2.03	1.89	2.24	2.33	1.96	2.06	1.91	2.07	2.27	2.04	2.72	5.40
$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-CO}_3)(\text{H}_2\text{O})_2]$	2.05	1.94	2.84	2.14	1.97	2.10	1.91	2.22	2.25	1.92	2.15	5.11

	Winkel [°]										
	N22-Cu1 -N1	N1-Cu1 -N4	N4-Cu -O2	O2-Cu -N22	N1-Cu1 -O1	N10-Cu2 -N13	N13-Cu2 -N16	N16-Cu -O4	O3-Cu2 -N10	N1-Cu2 -O3	Cu1-O2 -Cu2
$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_3\text{L}^4)(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	83.4	82.1	96.2	94.0	103.2						
$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$	84.4	83.0	95.0	91.6	106.3	85.4	84.3	89.1	98.1	156.8	
$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\text{MeOH})_4]^{2+}$	84.7	83.1	92.4	91.4	131.0	83.7	83.1	90.4	84.3	131.8	
$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-OH})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	81.5	80.1	99.5	98.5	118.0	81.5	80.1	99.5	98.5	118.1	147.9
$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2]$	79.9	78.3	100.5	102.9	77.8	79.9	78.3	100.5	102.9	77.8	140.0
$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-CO}_3\text{H})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	84.1	81.1	94.4	96.6	104.1	82.9	82.7	89.8	95.6	132.5	
$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{H}_2\text{L}^4)(\mu\text{-CO}_3)(\text{H}_2\text{O})_2]$	84.1	74.1	98.9	101.1	94.7	82.1	81.2	92.0	98.2	121.3	

3.3 Ausblick

Der Makrozyklus H_4L^4 wird durch die Koordination eines Kupfer(II)-Ions für die stabile Bindung des zweiten Kupfer(II)-Ions präorganisiert. Dieser kooperative Effekt, der schon zuvor für Patellamide postuliert wurde, konnte erstmals im Detail untersucht werden. Das IAI-Bindungsmotiv ist analog zu Patellamiden auch in H_4L^4 das bevorzugte Bindungsmotiv für Kupfer(II). Die Rigidität des Makrozyklus, die durch die Komplexierung eines einzelnen Kupfer(II)-Ions verstärkt wird, führt zu einer zusätzlichen entropischen Stabilisierung der zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe. Auch die Komplementarität des IAI-Bindungsmotivs zu Kupfer(II) leistet hier einen Beitrag zur Stabilität. Einige Fragen konnten im Rahmen dieser Arbeit noch nicht geklärt werden. Bei hohen pH-Werten entsteht eine violette Kupfer(II)-Spezies, deren Zusammensetzung bisher nicht endgültig geklärt werden konnte. Vermutlich handelt es sich hierbei um einen einkernigen Kupfer(II)-Komplex, dessen positive Ladung durch die Koordination eines weiteren negativ geladenen Koliganden (OH^- , MeO^-) neutralisiert wird. Die Fixierung von CO_2 an einen Hydroxid bzw. Oxid-Liganden führt zu einer Konformationsänderung des Makrozyklus. Es stellt sich hier die Frage, ob diese Reaktion durch einen synergetischen Beitrag des Makrozyklus unterstützt wird. Das Carbonat wird durch eine verbrückende Koordination an beide Kupfer(II)-Zentren gebunden. Hier stellt sich weiterhin die Frage nach der Stabilität des Carbonato-Komplexes und der Reversibilität der CO_2 -Fixierung. Die berechneten Strukturen der zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe konnten bisher nicht durch die Simulation der ESR-Spektren bestätigt werden. Diese zu klärenden Punkte sind weiterhin Gegenstand der Forschung.

Desweiteren sollen die oben gefunden Ergebnisse mit der Kupfer(II)-Koordinationschemie des Ascidiacyclamid-Analogons H_4L^{ascA} verglichen werden, um eine Aussage über den Wert von H_4L^4 als Modellverbindung für Patellamide treffen zu können. Erste Ergebnisse von CD-Studien in Kombination mit ESR-spektroskopischen Untersuchungen belegen die Bildung von ein- und zweikernigen Kupfer(II)-Komplexen analog zu Patellamiden und H_4L^4 .^[110] Anhand von ESI-MS-Titrationsen konnte zudem die Existenz von ein- und zweikernigen Kupfer(II)-Komplexen mit Hydroxid-, Methoxid- und Hydrogencarbonat-Addukten in Lösung bestätigt werden.^[106] Dies deutet auch für H_4L^{ascA} auf die Fixierung von CO_2 durch einen entsprechenden Hydroxid-Komplex hin.

4. Kupfer(II)-Komplexe der Makrozyklen H_3L^{1-3} und von Westiellamid $\text{H}_3\text{L}^{\text{wa}}$ ^[111]

4.1 Übersicht

Die Makrozyklen aus *Lissoclinum-bistratum* sind in Bezug auf ihre Koordinationschemie weitaus weniger gut untersucht als Ascidiacyclamid und die Patellamide. 1994 veröffentlichten Wipf *et al.* die Kristallstruktur eines Clusters aus vier Silber(I)-Ionen, die in einer trigonal-planaren Anordnung zwischen zwei Westiellamid-Makrozyklen $\text{H}_3\text{L}^{\text{wa}}$ liegen (Abb. 4.1).^[112]

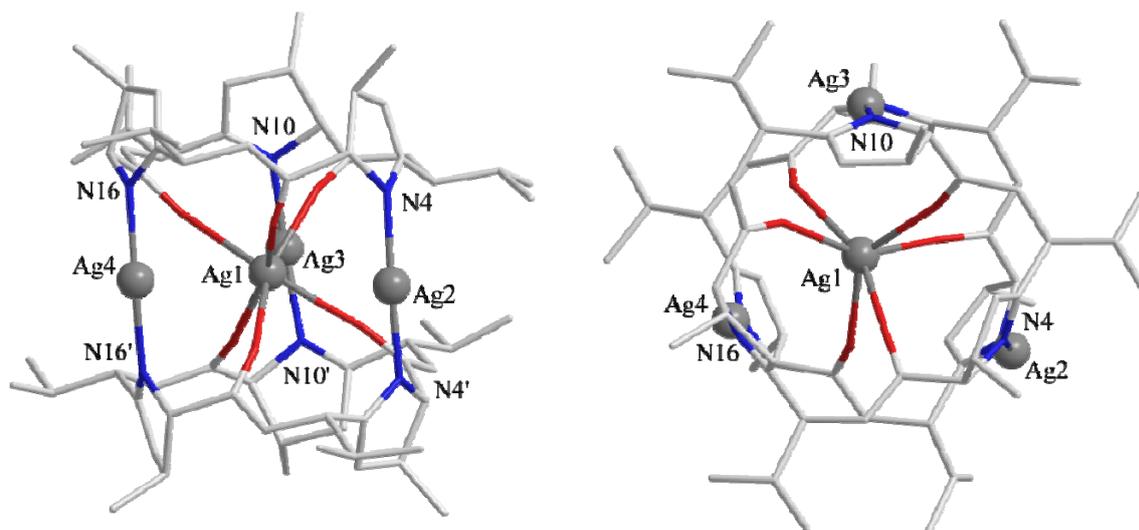


Abbildung 4.1: Kristallstruktur des Ag_4^I -Clusters mit Westiellamid.

Das zentrale Silber(I)-Ion Ag1 wird von jeweils drei Amid-Sauerstoffen eines Makrozyklus $\text{H}_3\text{L}^{\text{wa}}$ koordiniert und besitzt eine verzerrte trigonal-prismatische Koordinationsgeometrie. Die Silber(I)-Ionen Ag2 - Ag4 werden linear von jeweils einem Oxazolin-Stickstoff-Paar ($\text{N16}, \text{N16}'$; $\text{N10}, \text{N10}'$; $\text{N4}, \text{N4}'$) koordiniert. Über eine Reihe weiterer Übergangsmetallionen, inklusive Kupfer(II), wurde berichtet, dass sie nur eine schwache Wechselwirkung mit Westiellamid $\text{H}_3\text{L}^{\text{wa}}$ zeigen. Im Gegensatz dazu fand van den Brenk 1994 in einer Übersichtsstudie anhand von CD- und FAB-MS-Spektren Hinweise für die Koordination von Kupfer(II)-Ionen mit Westiellamid $\text{H}_3\text{L}^{\text{wa}}$.^[113]

Das C_3 -symmetrische Westiellamid $\text{H}_3\text{L}^{\text{wa}}$ besitzt drei identische OAO-Bindungsmotive (Abb. 4.2), die eine Komplexierung von Kupfer(II)-Ionen analog zu Patellamid-Kupfer(II)-Komplexen erwarten lassen (siehe Kapitel 3). Das Gleiche gilt für die $\text{N}_{\text{Azol}}-\text{N}_{\text{Amid}}-\text{N}_{\text{Azol}}$ -Bindungsmotive (HetAHet, Abb. 4.2) der Makrozyklen H_3L^{1-3} , die sich aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit bezüglich Konstitution und Größe des Makrozyklus als

Modellverbindungen für das natürliche Westiellamid H_3L^{wa} eignen (siehe Kapitel 2). Hierbei ist neben den bereits beschriebenen strukturellen Unterschieden (siehe Kapitel 2.1) auch die stark unterschiedliche Nucleophilität der heterozyklischen Stickstoff-Donoren ($pK_s(\text{N-Methylimidazol}) = 7.0$, $pK_s(\text{Oxazol}) = 0.8$, $pK_s(\text{Thiazol}) = 2.5$, $pK_s(\text{Oxazolin}) = 4.8$) zu beachten. Für die entsprechenden Kupfer(II)-Komplexe sind folglich unterschiedliche Stabilitäten zu erwarten.

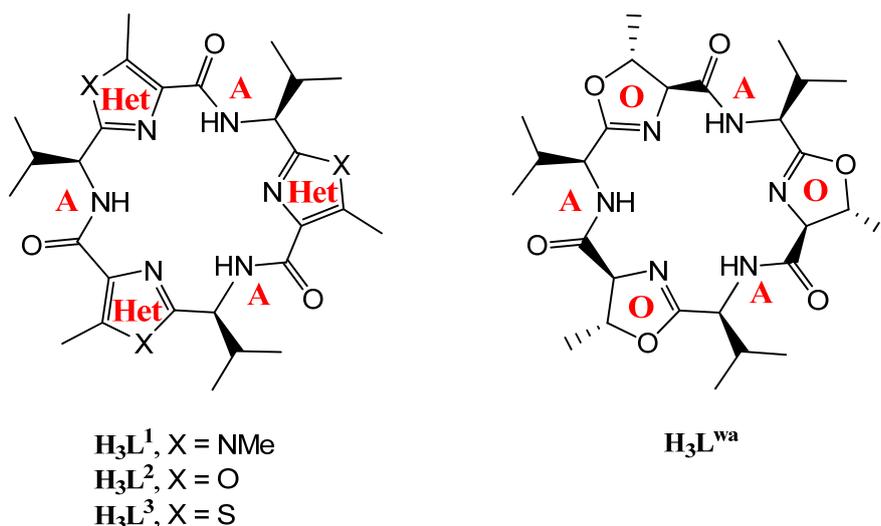


Abbildung 4.2: Bindungsmotive in den Makrozyklen H_3L^{1-3} (links) und Westiellamid H_3L^{wa} (rechts); A = Amid, Het = Imidazol, Oxazol, Thiazol, O = Oxazolin.

4.2 Ergebnisse und Diskussion

Die Kupfer(II)-Koordinationschemie des Makrozyklus H_3L^1 in Lösung wurde mittels ESI-Massenspektrometrie, UV-Vis-, CD-, IR- und ESR-Spektroskopie im Detail untersucht. Parallel dazu wurden Experimente mit den Makrozyklen H_3L^2 , H_3L^3 und H_3L^{wa} durchgeführt. Für H_3L^2 , H_3L^3 und H_3L^{wa} standen nur geringe Mengen Substanz zur Verfügung. Die Untersuchung dieser Makrozyklen wurde deshalb auf ESI-MS- und ESR-Experimente beschränkt. Die Strukturen der Kupfer(II)-Komplexe H_3L^{1-3} und H_3L^{wa} wurden auf Basis der experimentellen Ergebnisse mit DFT-Rechnungen optimiert und analysiert. Von den Kupfer(II)-Komplexen konnten bisher keine geeigneten Kristalle für eine Kristallstrukturanalyse erhalten werden. Zudem konnten die Kupfer(II)-Komplexe mit Ausnahme des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})(\text{CF}_3\text{SO}_3)]$ nicht isoliert werden. Die Bezeichnung der Kupfer(II)-Komplexe erfolgt analog zu der in Kapitel 3.2 verwendeten Nomenklatur. Für das kombinierte Protolyse-Komplexierungs-Gleichgewicht konnten keine Bedingungen gefunden werden, unter denen eine

Bestimmung oder Abschätzung der Stabilitätskonstanten aus den Messdaten sinnvoll erschien. Schwierigkeiten bereiteten unter anderem die relativ hohe Protolysekonstante ($pK_s \approx 15$ in Wasser) der Amid-Gruppe, die Hydrolyse-Empfindlichkeit der Oxazoline und die Bildung von Kupfer(II)-Salz-Niederschlägen bei hohen pH-Werten. Zudem waren die Messungen aufgrund der relativ aufwändigen und teuren Synthese der Makrozyklen auf wenige Versuche begrenzt.

4.2.1 ESI-massenspektrometrische Untersuchungen

Für die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden Lösungen in Methanol und Acetonitril mit verschiedenen Verhältnissen an Makrozyklus H_3L^{1-3} und H_3L^{wa} ($c = 1$ mM), Kupfer(II)-triflat und Base (NEt_3 oder $(nBu_4)(OMe)$) angesetzt. Die Lösungen wurden vor der Messung um den Faktor 10 bis 100 ($c(H_3L) = 10^{-4}$ - 10^{-5} M) mit trockenem Methanol bzw. Acetonitril (99.9 %) verdünnt. Die hochaufgelösten ESI-Massenspektren zeigen ein übersichtliches Bild von nur wenigen Signalen, die mit Hilfe der berechneten Massen und Isotopenmuster einfach positiv geladenen Spezies zugeordnet werden konnten (Tab. 4.1).

Tabelle 4.1: Experimentelle und berechnete Massen mit den jeweils zugeordneten Spezies.

Spezies	Summenformel	experimentell	berechnet
$[H_4L^1]^+$	$C_{30}H_{46}N_9O_3^+$	580.37228	580.37238
$[Cu^{II}(H_2L^1)]^+$	$C_{30}H_{44}CuN_9O_3^+$	641.28501	641.28576
$[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OH)]^+$	$C_{30}H_{44}Cu_2N_9O_4^+$	720.21021	720.21085
$[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)]^+$	$C_{31}H_{46}Cu_2N_9O_4^+$	734.22580	734.22593
$[H_4L^2]^+$	$C_{27}H_{37}N_6O_6^+$	541.27690	541.27691
$[Cu^{II}(H_2L^2)]^+$	$C_{27}H_{35}CuN_6O_6^+$	602.19096	602.19086
$[Cu^{II}_2(HL^2)(\mu-OMe)]^+$	$C_{28}H_{37}Cu_2N_6O_7^+$	695.13147	695.13102
$[H_4L^3]^+$	$C_{27}H_{37}N_6O_3S_3^+$	589.20864	589.20838
$[Cu^{II}(H_2L^3)]^+$	$C_{27}H_{35}CuN_6O_3S_3^+$	650.12242	650.12233
$[Cu^{II}_2(HL^3)(\mu-OH)]^+$	$C_{27}H_{35}Cu_2N_6O_4S_3^+$	729.04735	729.04684
$[Cu^{II}_2(HL^3)(\mu-OMe)]^+$	$C_{28}H_{37}Cu_2N_6O_4S_3^+$	743.06257	743.06249
$[H_4L^{wa}]^+$	$C_{27}H_{43}N_6O_6^+$	547.32431	547.32386
$[Cu^{II}(H_2L^{wa})]^+$	$C_{27}H_{41}CuN_6O_6^+$	608.23793	608.23781
$[Cu^{II}_2(HL^{wa})(\mu-OMe)]^+$	$C_{28}H_{43}Cu_2N_6O_7^+$	701.17825	701.17798

Negativ geladene und Addukte neutraler Kupfer(II)-Spezies wurden bei keinem Mischungsverhältnis detektiert. Die Interpretation der Hydroxid- und Methanolat-Addukte als verbrückte Komplexe erfolgte auf Basis der nachfolgenden spektroskopischen Ergebnisse und optimierten Strukturen.

Die Spektren von Makrozyklus/Kupfer(II)-Lösungen im Verhältnis 1:1 in Methanol und Acetonitril zeigen einheitlich Signale für einkernige Kupfer(II)-Spezies bei m/z 608.2 für $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^{\text{wa}})]^+$, 641.3 für $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^1)]^+$, 602.2 für $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^2)]^+$ und 650.1 für $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^3)]^+$. Die den detektierten Massen zugeordneten Kupfer(II)-Komplexe bestätigen die Erwartung, dass die Makrozyklen $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{1-3}$ und $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{\text{wa}}$ bei der Komplexbildung von Kupfer(II) an einem Amid-Stickstoff deprotoniert werden. Die einfache Deprotonierung der Makrozyklen $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{1-3}$ und $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{\text{wa}}$ deutet, analog zu Makrozyklus $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^4$ (siehe Kapitel 3), auf die Komplexbildung von Kupfer(II) in einem $\text{N}_{\text{Azol}}\text{-N}_{\text{Amid}}\text{-N}_{\text{Azol}}$ -Bindungsmotiv (HetAHet, OAO in Abb. 4.2) hin. Ein Teil der metallfreien Makrozyklen wirkt dabei offensichtlich als Base, was an den relativ intensiven Signalen bei m/z 547.3 für $[\text{H}_4\text{L}^{\text{wa}}]^+$, 580.4 für $[\text{H}_4\text{L}^1]^+$, 541.3 für $[\text{H}_4\text{L}^2]^+$ und 589.2 für $[\text{H}_4\text{L}^3]^+$ für die einfach protonierten Makrozyklen deutlich wird. In Spektren von Methanol-Lösungen findet man zudem Signale von zweikernigen Kupfer(II)-Spezies bei m/z 701.2 für $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^{\text{wa}})(\mu\text{-OMe})]^+$, 734.2 für $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})]^+$, 695.1 für $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^2)(\mu\text{-OMe})]^+$ und 743.1 für $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^3)(\mu\text{-OMe})]^+$. Diese Massen zeigen eine insgesamt dreifache Deprotonierung der Liganden (Makrozyklus und Methanol) an. Die relativen Signalintensitäten der ein- und zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe sind dabei stark von der Konzentration an Base (NEt_3 oder $(n\text{Bu}_4)(\text{OMe})$) abhängig. Bei Lösungen mit einem $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^1$ /Kupfer(II) Verhältnis von 1:2 verringern sich die Signalintensitäten von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^1)]^+$ und $[\text{H}_4\text{L}^1]^+$ durch Zugabe von Base zugunsten des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})]^+$. Bei drei Äquivalenten Base verschwinden die Signale für $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^1)]^+$ vollständig. Im Unterschied dazu reagiert der einkernige Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^3)]^+$ mit einem Äquivalenten Kupfer(II) und zwei Äquivalenten Base nicht vollständig zu $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^3)(\mu\text{-OMe})]^+$. Letztlich sind im Fall von $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^2$ und $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{\text{wa}}$ bei analogen Mischungen von Makrozyklus, Kupfer(II) und Base nur sehr intensitätsschwache Signale der zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^2)(\mu\text{-OMe})]^+$ bzw. $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^{\text{wa}})(\mu\text{-OMe})]^+$ detektierbar. Dies bestätigt die Erwartung, dass die Kupfer(II)-Komplexe aufgrund ihrer unterschiedlichen Struktureigenschaften und Nukleophilität unterschiedliche Stabilitäten besitzen.

Signale für die analogen zweikernigen Hydroxo-Komplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL})(\mu\text{-OH})]^+$ konnten in den Spektren von Methanol-Lösungen nicht beobachtet werden. Dagegen zeigen Spektren von Acetonitril-Lösungen neben den Signalen der einkernigen Kupfer(II)-Komplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L})]^+$

relativ schwache Signale bei m/z 720.2 für $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OH)]^+$ und 729.1 für $[Cu^{II}_2(HL^3)(\mu-OH)]^+$. Die Signale für die entsprechenden Kupfer(II)-Komplexe der Makrozyklen H_3L^2 und H_3L^{wa} konnten nicht detektiert werden, was erneut auf eine geringere Stabilität hindeutet. Das koordinierte Hydroxid stammt vermutlich von Wasser aus den schwierig zu trocknenden zyklischen Peptiden, der Base und in Spuren aus dem Lösungsmittel.

Für die Bildung zweikerniger Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}_2(HL)(\mu-OR)]^+$ ($R = H, Me$) ist offensichtlich Methanolat oder Hydroxid als bidentater Brückenligand nötig. Die bevorzugte Bildung des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)]^+$ deutet auf die Präorganisation einer weiteren Bindungsseite im Makrozyklus von $[Cu^{II}(H_2L^1)]^+$ hin. Diese Kooperativität wird vermutlich durch einen koordinierten Methanol- oder Wasser-Liganden, der als Anker für das zweite Kupfer(II)-Ion fungiert, unterstützt. In Abbildung 4.3 sind exemplarisch die berechneten und experimentellen Isotopenmuster der Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}(H_2L^1)]^+$, $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)]^+$ und $[Cu^{II}(H_2L^{wa})]^+$ dargestellt, die eine sehr gute Übereinstimmung zeigen.

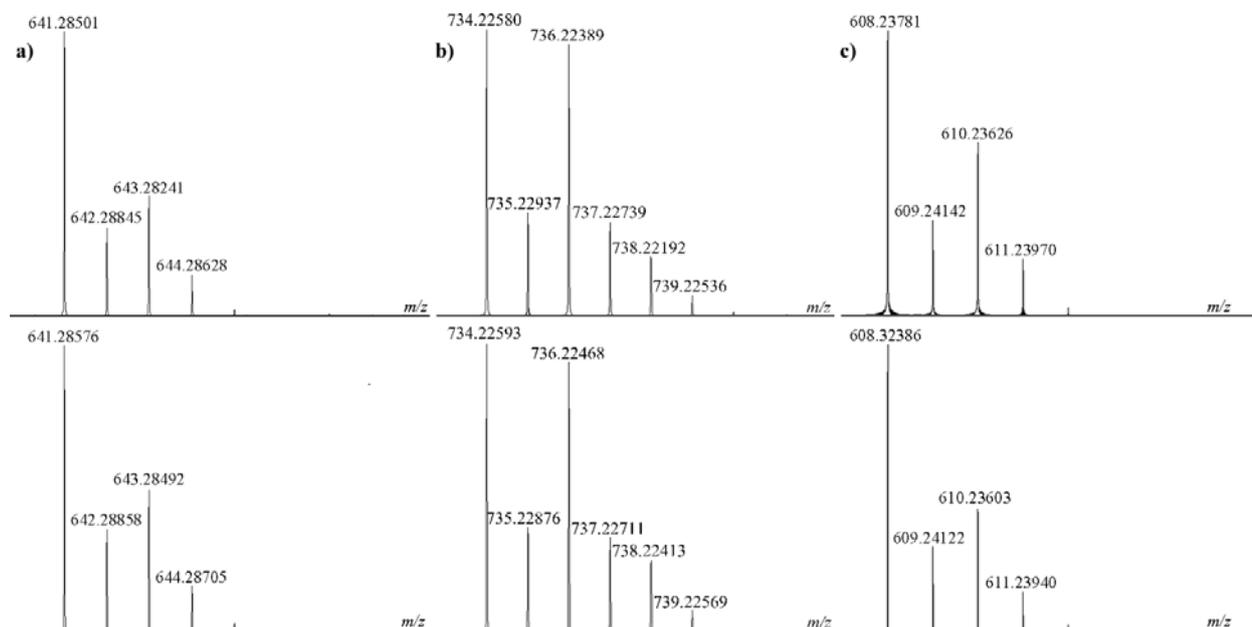


Abbildung 4.3: Hochaufgelöste experimentelle (oben) und simulierte (unten) ESI-Massenspektren von a) $[Cu^{II}(H_2L^1)]^+$, b) $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)]^+$, c) $[Cu^{II}(H_2L^{wa})]^+$.

4.2.2 UV-Vis- und CD-spektroskopische Untersuchungen

Die UV-Vis-Titrationen von H_3L^1 /Kupfer(II)-Lösungen mit Base (NEt_3 oder $(nBu_4)(OMe)$) wurden in Methanol und Acetonitril ($\mu = 0.1$ M $(nBu_4N)(ClO_4)$) bei 25° C durchgeführt. Die

Lösungen wurden nach jedem Titrationschritt (0.05 Äq.) 45 min gerührt. Anschließend wurde mit einem Diode-Array-Spektrophotometer ein UV-Vis-Spektrum gemessen.

Die Spektren der UV-Vis-Titration einer Lösung von H_3L^1 ($c = 2$ mM) und Kupfer(II)-triflat im Verhältnis 1:1 mit NEt_3 in Acetonitril sind in Abbildung 4.4 (oben) dargestellt. Im Verlauf der Titration erkennt man einen Anstieg der Absorptionen über den gesamten Messbereich, der nach Zugabe von ca. einem Äquivalent NEt_3 einen Wendepunkt erreicht.

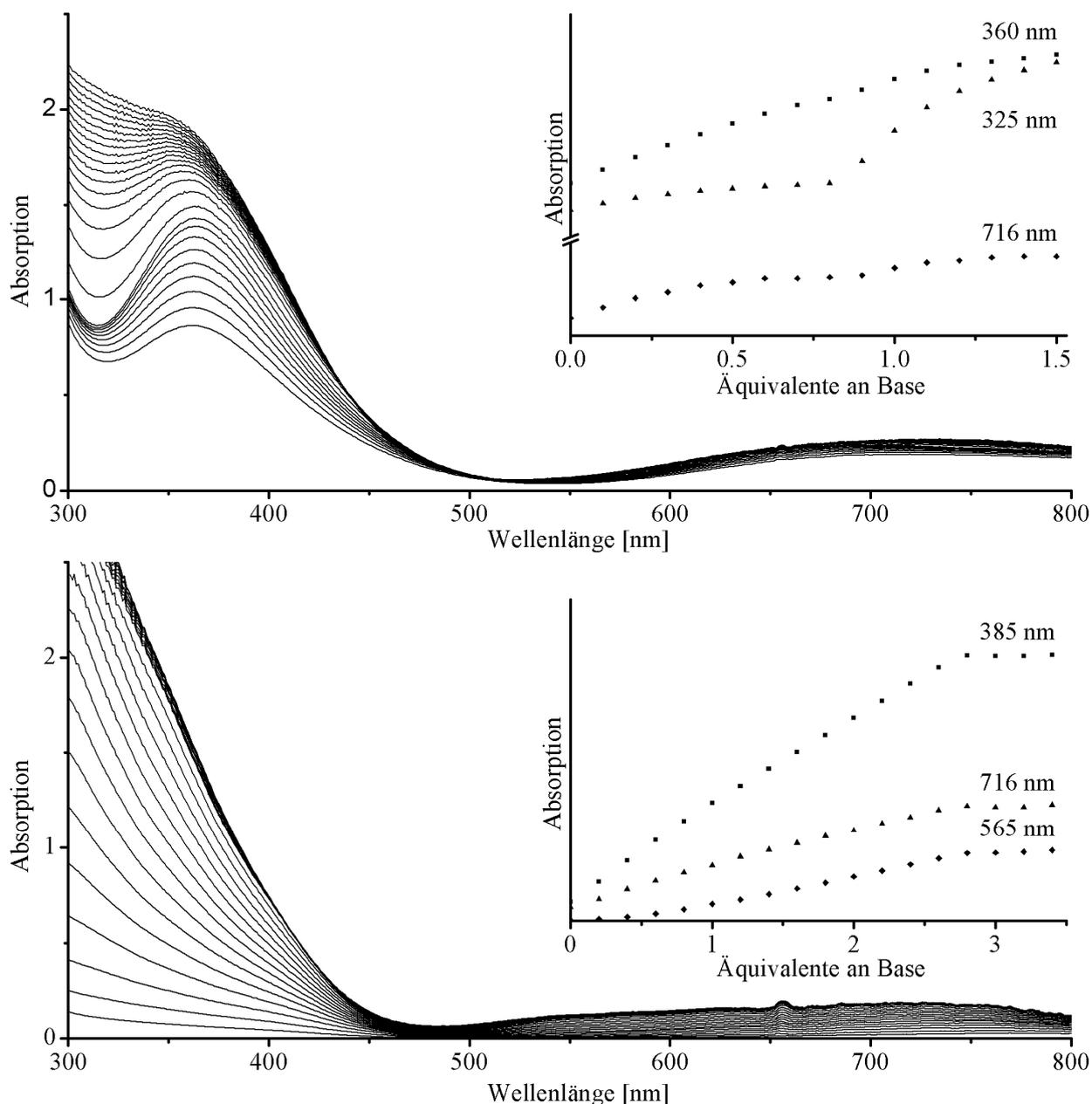


Abbildung 4.4: Titration von H_3L^1 /Kupfer(II) (1:1) mit NEt_3 in Acetonitril ($c(H_3L^1) = 2$ mM) (oben); Titration von H_3L^1 /Kupfer(II) (1:2) mit $(nBu_4)(OMe)$ in Methanol ($c(H_3L^1) = 2$ mM) (unten).

In Übereinstimmung mit der analogen ESI-MS-Titration deutet dies auf die Deprotonierung eines Amid-Stickstoffs von H_3L^1 bei der Koordination von Kupfer(II) in einem IAI-Bindungsmotiv hin. Der dd-Übergang bei 716 nm ($\epsilon = 110 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) und der CT-Übergang bei 360 nm ($\epsilon = 600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) können dem Kupfer(II)-Chromophor $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^1)]^+$ zugeordnet werden. Durch die weitere Zugabe von Base (>1 Äq.) steigen die Absorptionen über den gesamten Messbereich weiter an. Dabei ist in den ESI-MS-Spektren mit zunehmender Konzentration an NEt_3 die zunehmende Signalintensität für den zweikernigen Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OH})]^+$ zu beobachten.

Die UV-Vis-Titration einer Lösung von H_3L^1 ($c = 2 \text{ mM}$) und Kupfer(II) im Verhältnis 1:2 in Methanol mit $(n\text{Bu}_4)(\text{OMe})$ ist in Abbildung 4.4 (unten) dargestellt. Zu Beginn der Titration ist ein Farbwechsel von Gelb nach Blau zu beobachten. Die Absorptionen steigen über den gesamten Messbereich linear an und erreichen nach Zugabe von ca. drei Äquivalenten $(n\text{Bu}_4)(\text{OMe})$ ein Maximum, was in Übereinstimmung mit der ESI-MS-Titration auf die dreifache Deprotonierung der Liganden (H_3L^1 und Methanol) bei der Koordination von Kupfer(II) hindeutet. Die ansteigende Intensität der dd-Bande bei 716 nm ($\epsilon = 600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) und einer Schulter bei 565 nm ($\epsilon = 55 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) kann der Bildung des zweikernigen Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})]^+$ zugeordnet werden. Die UV-Vis-Spektren zeigen zudem die zunehmende Intensität starker LMCT-Übergänge im UV-Bereich. Bei einem Überschuss an Base (> 3 Äq.) bildet sich allmählich ein Niederschlag, bei dem es sich vermutlich um Kupfer(II)-Methanolat und -Hydroxid handelt. Ein Vergleich der Titrations in Methanol und Acetonitril unterstützt die Vermutung, dass ein Koligand (Methanol oder Wasser) für die Bildung zweikerniger Kupfer(II)-Komplexe der Art $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OR})]^+$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{H}$) nötig ist.

Zusätzlich wurde die Titration einer H_3L^1 /Kupfer(II)-Lösung (1:2) mit NEt_3 in Methanol CD-spektroskopisch verfolgt (Abb. 4.5). Der zirkulare Dichroismus wird analog zu den Komplexen von Makrozyklus H_4L^4 (siehe Kapitel 3.2.2) im Kupfer(II)-Zentrum induziert. Man erkennt zunächst die Ausprägung eines positiven Cotton-Effekts bei 385 nm und eines negativen Cotton-Effekts bei 640 nm. Nach Zugabe von ca. einem Äquivalent NEt_3 wird ein Plateau bei 620 nm erreicht, was mit der Bildung des einkernigen Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^1)]^+$ übereinstimmt. Die weitere Zugabe von NEt_3 führt zur Ausprägung von zwei negativen Cotton-Effekten bei 716 und 565 nm. Zudem erkennt man die weitere Intensivierung der Bande bei 385 nm. Die unregelmäßige Entwicklung der CD-Spektren deutet auf unterschiedliche Koordinationssphären der beiden Kupfer(II)-Zentren in $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})]^+$ hin. Nach Zugabe von drei Äquivalenten NEt_3 erreichen die Cotton-Effekte ein Maximum, was mit der oben

beschriebenen Bildung des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})]^+$ übereinstimmt.

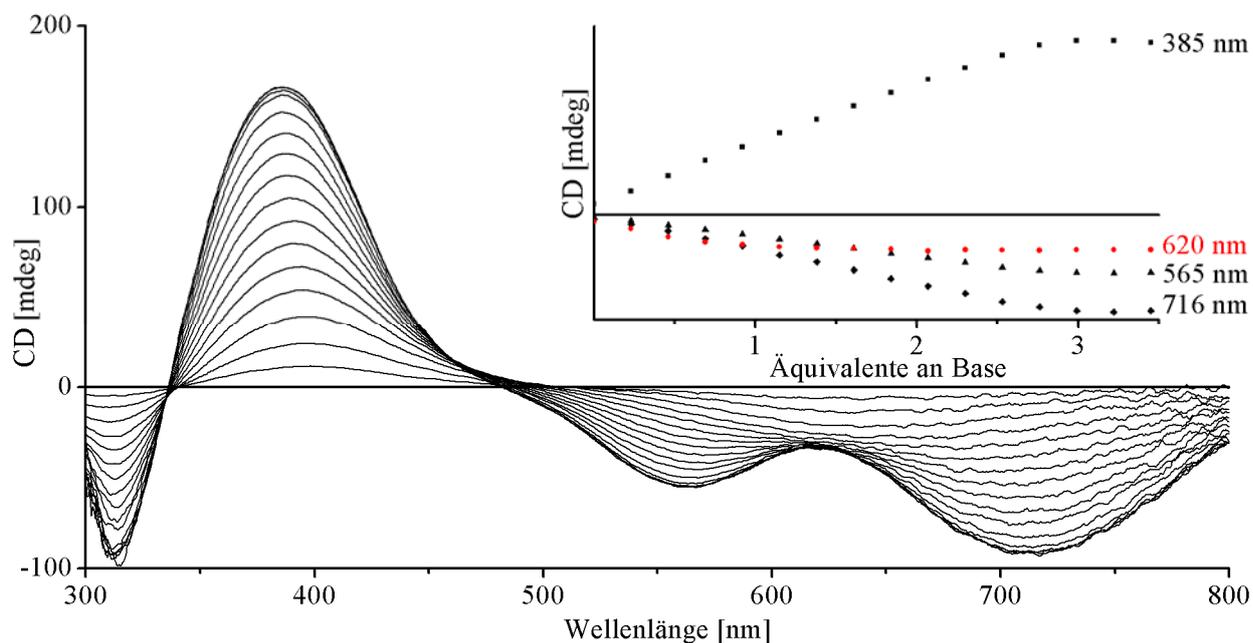


Abbildung 4.5: CD-Titration von H_3L^1 /Kupfer(II) (1:2) mit NEt_3 in Methanol ($c(\text{H}_3\text{L}^1) = 2 \text{ mM}$).

4.2.3 ESR-spektroskopische Untersuchungen

Zur weiteren Unterstützung der Interpretationen der ESI-MS- und UV-Vis/CD-Experimente wurden X-Band ESR-Spektren von Lösungen mit H_3L^1 ($c = 1.0 \text{ mM}$), Kupfer(II)-triflat und $(n\text{Bu}_4\text{N})(\text{OMe})$ in verschiedenen Verhältnissen bei 130 K gemessen. Die Lösungen in Methanol ($\mu = 0.1 \text{ M } (n\text{Bu}_4\text{N})(\text{ClO}_4)$) wurden ca. 1 h nach dem Mischen bei 77 K in flüssigem Stickstoff eingefroren. Die ESR-Spektren in Abbildung 4.6 zeigen Signale für einkernige Kupfer(II)-Spezies mit axial symmetrischer Koordinationsgeometrie. Spektrum a zeigt die Signale von „freiem“ Kupfer(II) in Methanol. Bei einem H_3L^1 /Kupfer(II)-triflat-Verhältnis von 1:1 ist neben dem dominierenden Signal von „freiem“ Kupfer(II) bereits ein schwaches Signal für $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^1)]^+$ zu erkennen (Spektrum b). Die Intensität des ESR-Signals von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^1)]^+$ ist, wie bereits bei den vorherigen Experimenten (ESI-MS, CD-, UV-Vis) beobachtet, stark abhängig von der Konzentration an Base. Die Zugabe von einem Äquivalent $(n\text{Bu}_4\text{N})(\text{OMe})$ führt zu Spektrum c, in dem fast ausschließlich das Signal des einkernigen Kupfer(II)-

Komplexes $[Cu^{II}(H_2L^1)]^+$ vorhanden ist. Die Spektren d und e wurden von Lösungen mit zwei Äquivalenten Kupfer(II) und einem bzw. zwei Äquivalenten $(nBu_4N)(OMe)$ gemessen.

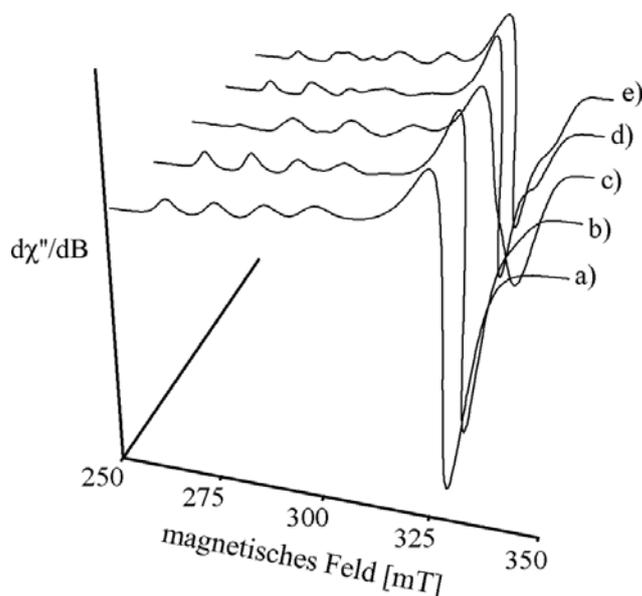


Abbildung 4.6: X-Band ESR-Spektren (130 K) von H_3L^1 /Kupfer(II)-triflat/ $(nBu_4N)(OMe)$ -Lösungen in Methanol im Verhältnis: a) 0:1:0, $\nu=9.4434$ GHz b) 1:1:0, $\nu=9.4434$ GHz c) 1:1:1, $\nu=9.4434$ GHz d) 1:2:1, $\nu=9.4287$ GHz e) 1:2:2, $\nu=9.4238$ GHz.

Bei mehr als drei Äquivalenten Base verschwinden alle Signale für Kupfer(II). Das ESR-Spektrum des Feststoffs $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)](CF_3SO_3)$, gemessen bei Raumtemperatur, zeigt ebenfalls keine Kupfer(II)-Signale. Das Fehlen von Kupfer(II)-Resonanzen deutet auf eine antiferromagnetische Kopplung der beiden Kupfer(II)-Zentren in $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)]^+$ hin. Diese Annahme wird auch durch das äußerst geringe magnetische Moment von $\mu_{eff} = 0.22$ BM bei Raumtemperatur für eine Feststoffprobe von $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)](CF_3SO_3)$ unterstützt.

Auf Basis dieser Ergebnisse wurden Lösungen der Makrozyklen H_3L^{1-3} und H_3L^{wa} , Kupfer(II)-triflat und $(nBu_4N)(OMe)$ im Verhältnis 1:1:1 bei 50 K in Methanol ($\mu = 0.1$ M $(nBu_4N)(ClO_4)$) gemessen, um die ESR-Spektren der entsprechenden einkernigen Kupfer(II)-Komplexe zu erhalten (Abb. 4.7 und 4.8). In allen ESR-Spektren der einkernigen Kupfer(II)-Komplexe ist die Superhyperfeinkopplung $A(^{14}N)$ der koordinierten Amid- und Azol-Stickstoffe relativ gut aufgelöst. Durch Differenzierung und Fourier Filterung konnte die Stickstoff-Superhyperfeinkopplung $A(^{14}N)$ im senkrechten Bereich der ESR-Spektren zweiter Ableitung ebenfalls gut aufgelöst werden. Im Fall des Westiellamid-Komplexes $[Cu^{II}(H_2L^{wa})]^+$ ist die Stickstoff-Superhyperfeinkopplung $A(^{14}N)$ sogar im parallelen Bereich des Kupfer(II)-Signals

aufgelöst (Abb. 4.8d). Die jeweils erste und zweite Ableitung der ESR-Spektren wurde mit dem Programm X-Sophe der Firma Bruker auf Basis des Spin-Hamilton-Operators in Gleichung 3.1 (Kapitel 3) simuliert.^[107] Die Simulation erfolgte unter der Annahme von zwei magnetisch äquivalenten Azol-Stickstoffen und eines Amid-Stickstoffs für die Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}(H_2L^{1-3})]^+$.

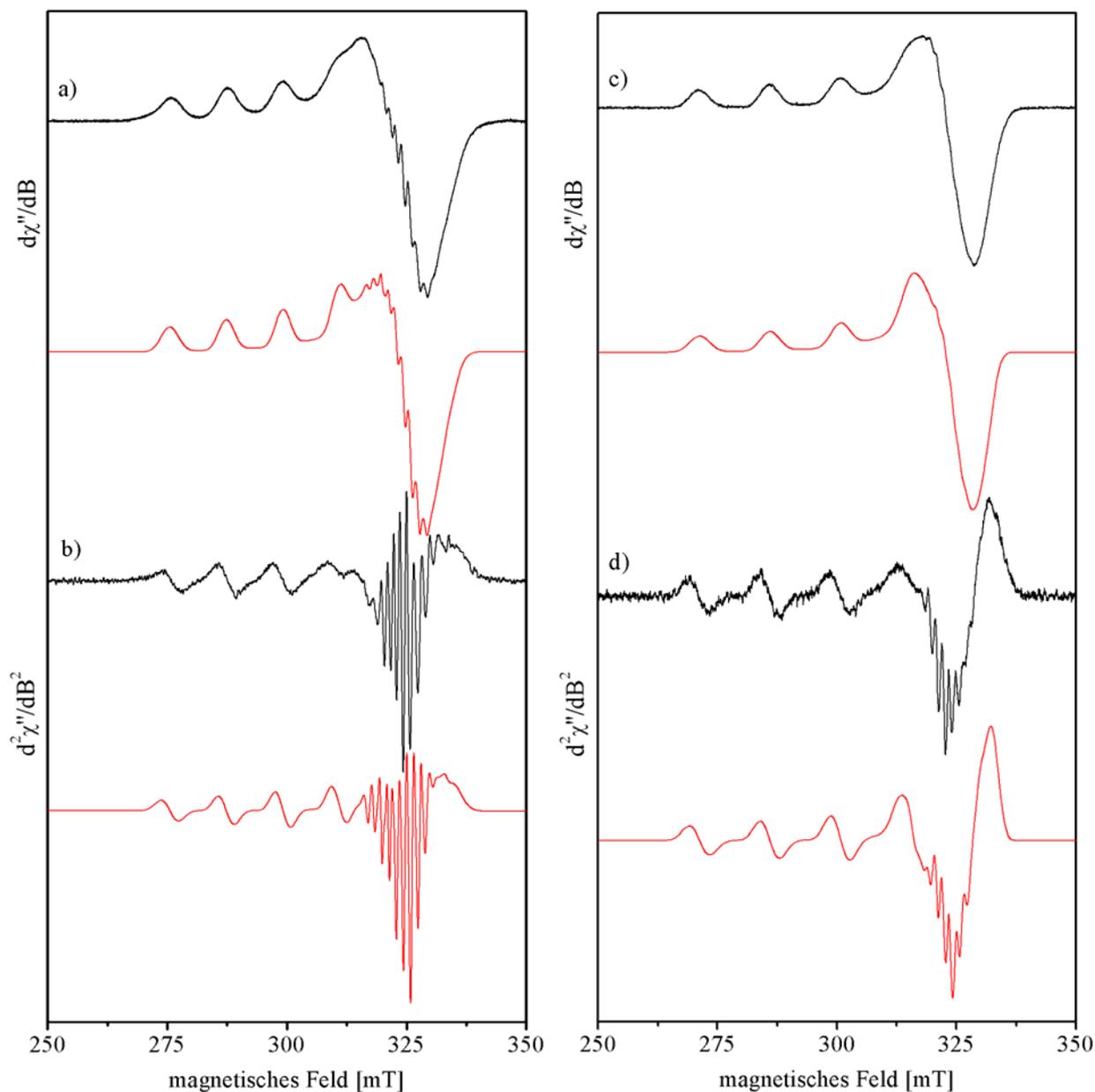


Abbildung 4.7: Experimentelle (schwarz) und simulierte (rot) X-Band ESR-Spektren in Methanol bei 50 K: a) 1. Ableitung des Spektrums von $[Cu^{II}(H_2L^1)]^+$, $\nu = 9.3571$ GHz; b) 2. Ableitung des Spektrums von $[Cu^{II}(H_2L^1)]^+$; c) 1. Ableitung des Spektrums von $[Cu^{II}(H_2L^2)]^+$, $\nu = 9.3597$ GHz; d) 2. Ableitung des Spektrums von $[Cu^{II}(H_2L^2)]^+$.

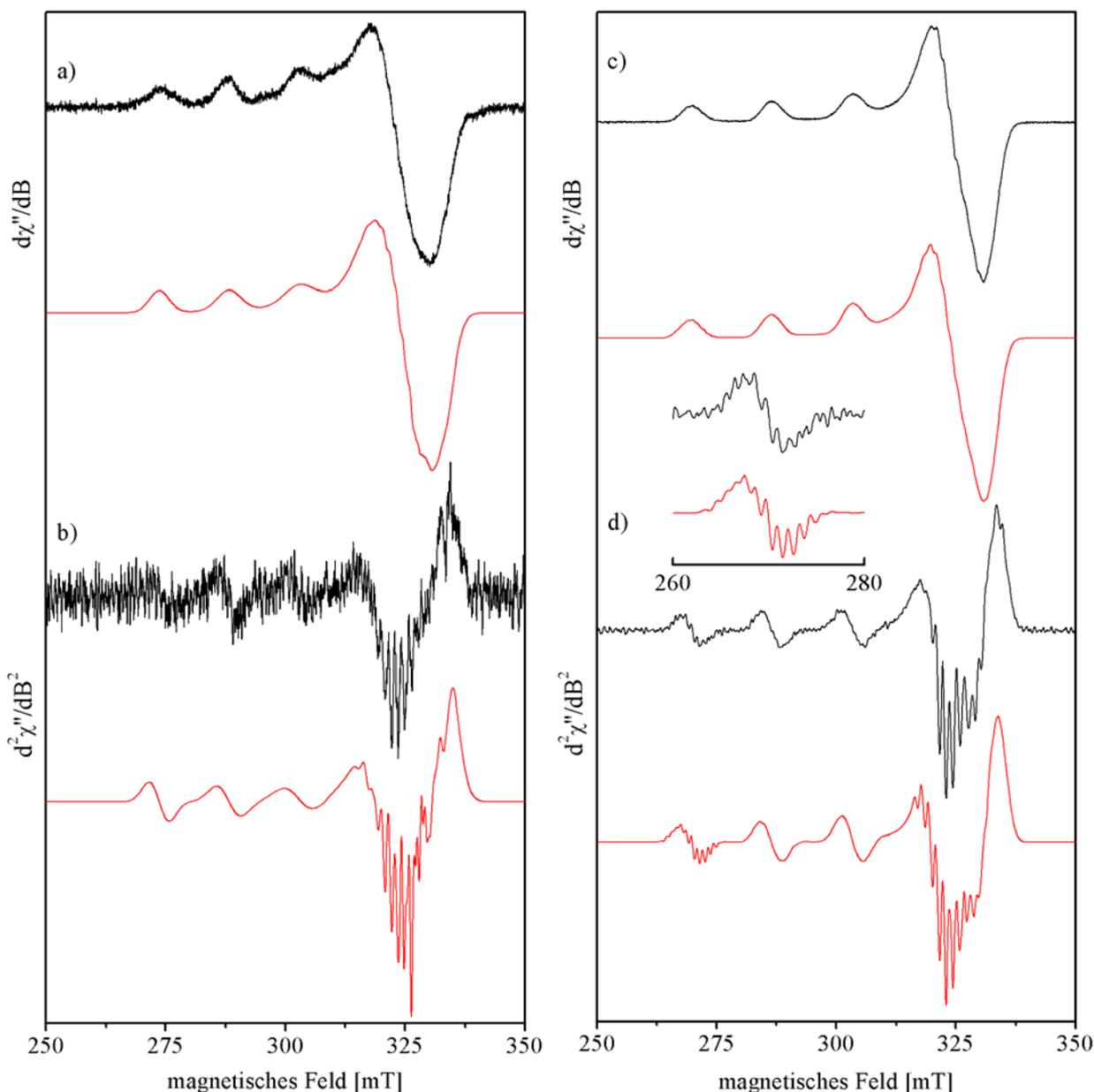


Abbildung 4.8: Experimentelle (schwarz) und simulierte (rot) X-Band ESR-Spektren in Methanol bei 50 K: a) 1. Ableitung des Spektrums von $[Cu^{II}(H_2L^3)]^+$, $\nu = 9.3590$ GHz; b) 2. Ableitung des Spektrums von $[Cu^{II}(H_2L^3)]^+$; c) 1. Ableitung des Spektrums von $[Cu^{II}(H_2L^{wa})]^+$, $\nu = 9.3588$ GHz; d) 2. Ableitung der Spektrums von $[Cu^{II}(H_2L^{wa})]^+$.

Dagegen wurde für die erfolgreiche Simulation des Spektrums von $[Cu^{II}(H_2L^{wa})]^+$ zwei Sätze von je zwei magnetisch äquivalenten Stickstoffen verwendet. Offensichtlich unterscheidet sich in diesem Fall die Koordinationssphäre von den anderen einkernigen Kupfer(II)-Komplexen $[Cu^{II}(H_2L^{1-3})]^+$. Die Spin-Hamilton-Parameter der simulierten Spektren sind in Tabelle 4.2 aufgelistet (siehe Anhang B für Linienbreiten-Parameter). Die Parameter wurden mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate den experimentellen ESR-Spektren angepasst und zeigen

mit einem Fehlerparameter (RMS) zwischen 0.03 und 0.04 eine hervorragende Übereinstimmung. Die optimierten Spin-Hamilton-Parameter deuten auf eine verzerrt quadratisch pyramidale Koordinationsgeometrie der Kupfer(II)-Zentren hin. Während die g-Matrizen für alle einkernigen Kupfer(II)-Komplexe relativ ähnliche Werte beinhalten, unterscheidet sich der Wert für die Kupfer(II)-Hyperfeinkopplung A_z des Westiellamid-Komplexes $[Cu^{II}(H_2L^{wa})]^+$ deutlich von den Werten der anderen Kupfer(II)-Komplexe (174×10^{-4} vs. $\sim 152 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$). Dies deutet auf die Koordination eines vierten Stickstoffs anstelle eines Methanol-Sauerstoffs in $[Cu^{II}(H_2L^{wa})]^+$ hin.^[114]

Tabelle 4.2: Anisotrope Spin-Hamilton-Parameter der mononuklearen Kupfer(II) Spezies $[Cu^{II}(H_2L^1)]^+$, $[Cu^{II}(H_2L^2)]^+$, $[Cu^{II}(H_2L^3)]^+$, $[Cu^{II}(H_2L^{wa})]^{+*}$.

	$[Cu^{II}(H_2L^1)]^+$	$[Cu^{II}(H_2L^2)]^+$	$[Cu^{II}(H_2L^3)]^+$	$[Cu^{II}(H_2L^{wa})]^{+*}$
g_x	2.088	2.083	2.082	2.083
g_y	2.051	2.034	2.037	2.051
g_z	2.278	2.279	2.263	2.267
$A_x (^{63}\text{Cu})$	17.0	17.3	15.7	14.0
$A_y (^{63}\text{Cu})$	15.4	17.2	19.9	16.2
$A_z (^{63}\text{Cu})$	153.4	153.0	150.0	175
$A_x (^{14}\text{N}) - N_{\text{Azol}}$	14.5	15.7	14.3	12.4
$A_y (^{14}\text{N}) - N_{\text{Azol}}$	7.1	7.1	7.0	6.2
$A_z (^{14}\text{N}) - N_{\text{Azol}}$	9.0	9.0	9.0	10.4
$A_x (^{14}\text{N}) - N_{\text{Amid}}$ (+ N_{Azol}^*)	13.2	13.4	11.5	16.5
$A_y (^{14}\text{N}) - N_{\text{Amid}}$ (+ N_{Azol}^*)	15.2	14.1	15.7	12.7
$A_z (^{14}\text{N}) - N_{\text{Amid}}$ (+ N_{Azol}^*)	9.5	9.5	9.5	13.4

Wie bereits erwähnt konnte aufgrund der antiferromagnetisch gekoppelten Kupfer(II)-Zentren kein ESR-Spektrum des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu\text{-OMe})]^+$ gemessen werden. Das Fehlen von Signalen für die zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}_2(HL^2)(\mu\text{-OMe})]^+$ und $[Cu^{II}_2(HL^{wa})(\mu\text{-OMe})]^+$ kann in Übereinstimmung mit den ESI-MS Experimenten mit der geringen Konzentration in Lösung erklärt werden. Außerdem kann auch in diesen Fällen eine antiferromagnetische Kopplung der Kupfer(II)-Zentren nicht ausgeschlossen werden. Das ESR-Spektrum der H_3L^3 /Kupfer(II)/($n\text{Bu}_4\text{N}$)(OMe)-Lösung im Verhältnis 1:1:1

zeigt dagegen Resonanzen der ein- und zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}(H_2L^3)]^+$ und $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)]^+$ (Abb. 4.9a).

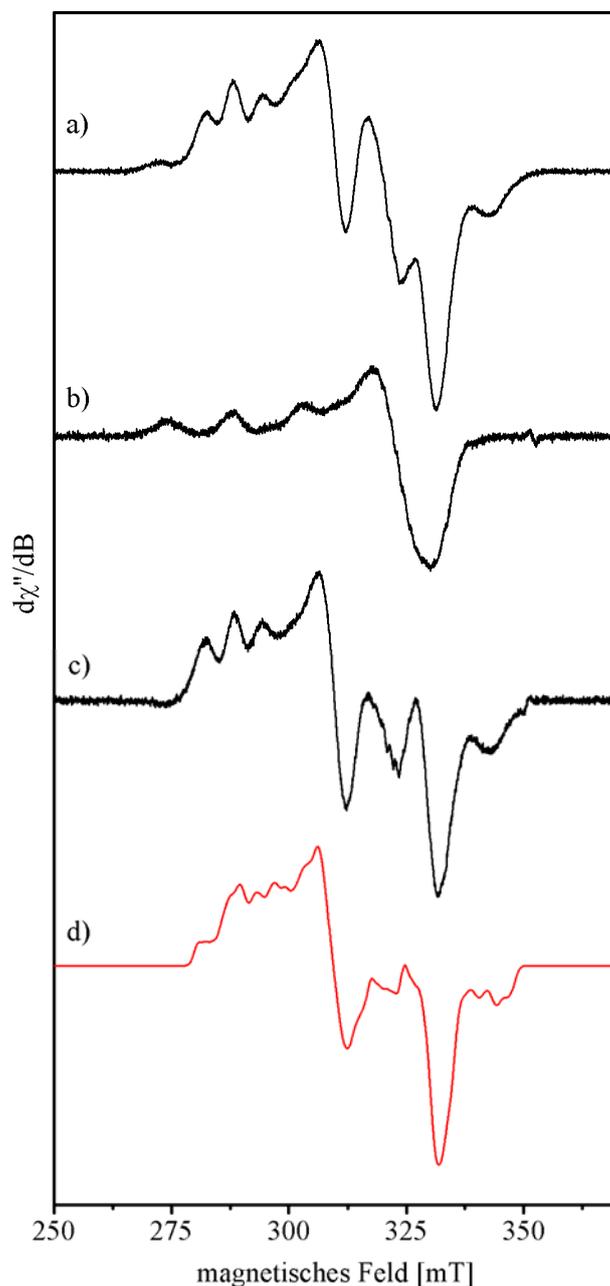


Abbildung 4.9: X-Band ESR-Spektren der Kupfer(II)-Komplexe mit H_3L^3 in Methanol bei 50 K: a) experimentelles Spektrum einer H_3L^3 /Kupfer(II)/(nBu_4N)(OMe)-Lösung im Verhältnis 1:1:1, $\nu = 9.3590$ GHz; b) 1. Ableitung des Spektrums von $[Cu^{II}(H_2L^3)]^+$ aus der Subtraktion experimenteller Spektren von verschiedenen Mischungen; c) 1. Ableitung des Spektrums von $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)]^+$ aus der Subtraktion der Spektren a und b; d) Simulation von c.

Durch Subtraktion der Spektren von Lösungen mit verschiedenen Konzentrationen an Base konnte das reine Spektrum für den einkernigen Kupfer(II)-Komplex $[Cu^{II}(H_2L^3)]^+$ erhalten werden (Abb. 4.8a,b und 4.9b). Das Spektrum des zweikernigen Kupfer(II)-Komplex

$[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^3)(\mu\text{-OMe})]^+$ erhält man auf gleichem Weg (Subtraktion der Spektren 4.9a und b). Die Simulation des so erhaltenen Spektrums von $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^3)(\mu\text{-OMe})]^+$ (Abb. 4.9c) wurde mit dem Programm Molecular Sophe auf Basis von Gleichung 4.1 durchgeführt.^[115]

$$H = \sum_{i,j=1;i \neq j}^2 H_i + J_{ij}^{\text{iso}} S_i \cdot S_j + S_i \cdot J_{ij} \cdot S_j \quad \text{Gleichung 4.1}$$

Gleichung 4.1 beinhaltet neben Gleichung 3.1 (Kapitel 3) für die individuellen Spin-Hamilton-Operatoren der beiden Kupfer(II)-Ionen zwei zusätzliche Terme für den isotropen und anisotropen Spin-Austausch. Die Simulation von Spektrum c ist in Abbildung 4.9d in Rot dargestellt. Aufgrund der Qualität des experimentellen Spektrums konnten durch die Simulation nicht alle Hamilton-Parameter genau bestimmt werden. Dabei unterscheiden sich die Spin-Hamilton-Parameter für das erste Kupfer(II)-Zentrum ($g_{\parallel} = 2.209$, $g_{\perp} = 2.090$, $A_{\parallel} = 152.8$, $A_{\perp} = 5.2 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$, $\beta = -66.2^\circ$) und das zweite Kupfer(II)-Zentrum ($g_{\parallel} = 2.209$, $g_{\perp} = 2.090$, $A_{\parallel} = 35.1$, $A_{\perp} = 21.4 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$, $\beta = -66.2^\circ$). Der Winkel β beschreibt darin die Orientierung g_z -Achse relativ zum $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-Cu}^{\text{II}}$ -Vektor. Der bei der Simulation verwendete Abstand der Kupfer(II)-Zentren beträgt 5 \AA , was für den relativ kleinen 18-gliedrigen Makrozyklus $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^3$ vermutlich zu viel ist. Es ist jedoch bekannt, dass ein weiterer anisotroper Term ($\sim(\Delta g/g)^2 J$) zur Nullfeld-Aufspaltung beitragen kann, wenn die Kopplungskonstante für den isotropen Austausch groß ist ($J > 30 \text{ cm}^{-1}$).^[116] Vermutlich wird die Distanz der Kupfer(II)-Zentren bei der Simulation des Spektrums dadurch überschätzt. Die vergleichsweise niedrigen A_{\parallel} -Werte für das zweite Kupfer(II)-Zentrum deuten auf eine schwächere Bindung bzw. eine niedrigere Koordinationszahl als beim ersten Kupfer(II)-Zentrum hin.^[114]

4.2.4 IR-spektroskopische Untersuchungen

Um weitere Informationen über die Bindungsverhältnisse in den zweikernigen Kupfer(II)-Komplexen zu erhalten, wurde der Makrozyklus $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^1$ und der zweikernige Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ IR-spektroskopisch untersucht. Die IR-Spektren wurden von Pulverproben in Form von KBr-Tabletten gemessen. Ein Vergleich der IR-Spektren des freien Makrozyklus $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^1$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ in Abbildung 4.10 zeigt eine Verschiebung der Carbonyl-Schwingungsbande von 1656 cm^{-1} hin zu 1617 cm^{-1} .

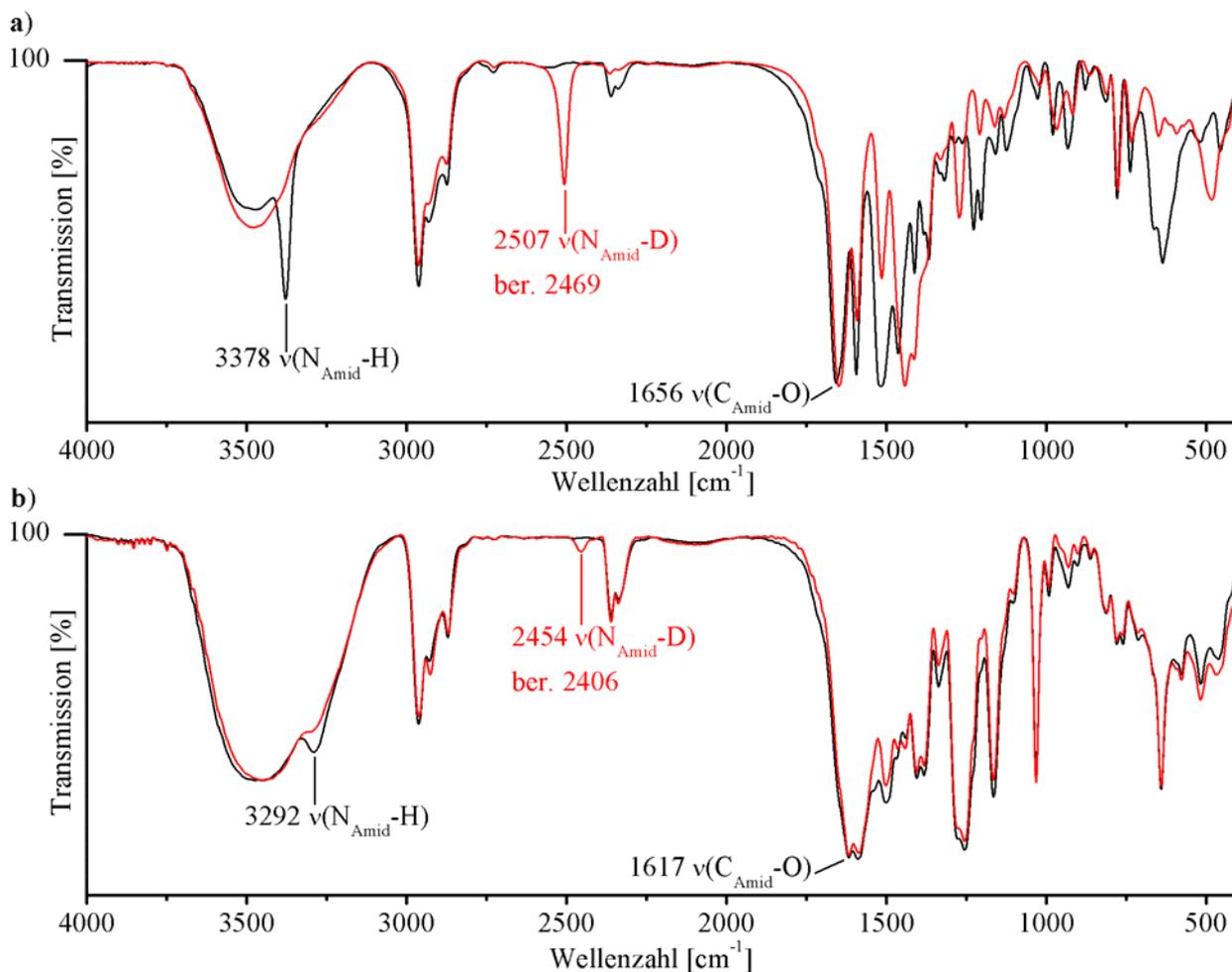


Abbildung 4.10: IR-Spektren (KBr) von a) H_3L^1 und D_3L^1 (rot); b) $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)](CF_3SO_3)$ und $[Cu^{II}_2(DL^1)(\mu-OMe)](CF_3SO_3)$ (rot).

Eine solche Verschiebung ist bei der Substitution eines Amidprotons durch ein Kupfer(II)-Ion zu erwarten. Die Schwingungsbande der $N_{\text{Amid}}-H$ -Bindung in H_3L^1 führt zu einem scharfen Signal bei 3378 cm^{-1} . Die wesentlich schwächere und breitere Schwingungsbande bei 3292 cm^{-1} im Spektrum von $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)](CF_3SO_3)$ deutet auf eine einzelne $N_{\text{Amid}}-H$ -Bindung hin (Abb. 4.10b). Dies stimmt mit der Interpretation der bisherigen Ergebnisse überein, dass der Makrozyklus in $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)]^+$ zweifach deprotoniert ist. Der in den UV-Vis-Titrationen beobachtete Verbrauch von drei Äquivalenten Base kann dementsprechend mit der Deprotonierung eines Koliganden (MeOH, H_2O) interpretiert werden. Diese Zuordnung der Signale wird durch einen Vergleich der IR-Spektren (in Abb. 4.10 rot dargestellt) des deuterierten Makrozyklus D_3L^1 mit dem zweikernigen Kupfer(II)-Komplex $[Cu^{II}_2(DL^1)(\mu-OMe)](CF_3SO_3)$ bestätigt. Die Schwingungsbanden der $N_{\text{Amid}}-D$ -Bindungen liegen bei 2507 bzw. 2452 cm^{-1} , was mit den berechneten Wellenzahlen von 2469 bzw. 2406 cm^{-1}

¹ gut übereinstimmt. Eine weitere aufschlussreiche Beobachtung ist der wesentlich langsamere Protonen-Austausch in $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})]^+$ im Vergleich zum freien Makrozyklus H_3L^1 . Während die Amidprotonen in H_3L^1 bereits nach ca. 24 h durch Rühren in MeOD ausgetauscht werden, benötigt der vollständige Protonen-Austausch im zweikernigen Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})]^+$ ca. eine Woche. Diese Abweichung wird vermutlich durch eine stärkere Bindung des Protons in $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})]^+$ durch die Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung zum Koliganden ($\mu\text{-O}\cdots\text{H-N}_{\text{Amid}}$) verursacht.

4.2.5 Zeitabhängige spektroskopische Untersuchungen

Von einer H_3L^1 /Kupfer(II)-triflat/ $(n\text{Bu}_4\text{N})(\text{OMe})$ -Lösung im Verhältnis 1:2:3 in Methanol wurden über einen Zeitraum von 1 h ESI-Massenspektren in Intervallen von jeweils 5 min gemessen. Die zunächst schnell ansteigende Signalintensität für den einkernigen Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^1)]^+$ nimmt mit der Zeit zugunsten der Signalintensität für den zweikernigen Kupfer(II)-Komplex $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})]^+$ wieder ab. Desweiteren wurde die Komplexierungsreaktion von H_3L^1 und Kupfer(II) mittels zeitabhängiger UV-Vis- und ESR-Spektren beobachtet. In Abbildung 4.11 sind die zeitabhängigen UV-Vis-Spektren von H_3L^1 /Kupfer(II)-triflat/ $(n\text{Bu}_4\text{N})(\text{OMe})$ -Lösungen in Methanol ($\mu = 0.1 \text{ M } (n\text{Bu}_4\text{N})(\text{ClO}_4)$) im Verhältnis 1:1:1 und 1:2:3 dargestellt. Die Spektren der erstgenannten Lösung (Abb. 4.11 oben) zeigen einen Anstieg der Absorptionen über den gesamten Wellenlängenbereich zwischen 300 und 900 nm. Nach ca. 30 min sind zwei isosbestische Punkte bei 409 und 605 nm zu erkennen. In Lösungen mit einem H_3L^1 /Kupfer(II)-triflat/ $(n\text{Bu}_4\text{N})(\text{OMe})$ -Verhältnis von 1:2:3 sind zwei weitere isosbestische Punkte bei 354 und 395 nm zu erkennen (Abb. 4.11 unten). Die Existenz der isosbestischen Punkte deutet erneut auf das Gleichgewicht zwischen den zwei Kupfer(II)-Komplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^1)]^+$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})]^+$ hin. Der Anstieg der Absorptionen unter 354 nm, zwischen 395 und 490 nm und über 605 nm kann der Bildung des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)(\mu\text{-OMe})]^+$ zugeordnet werden.

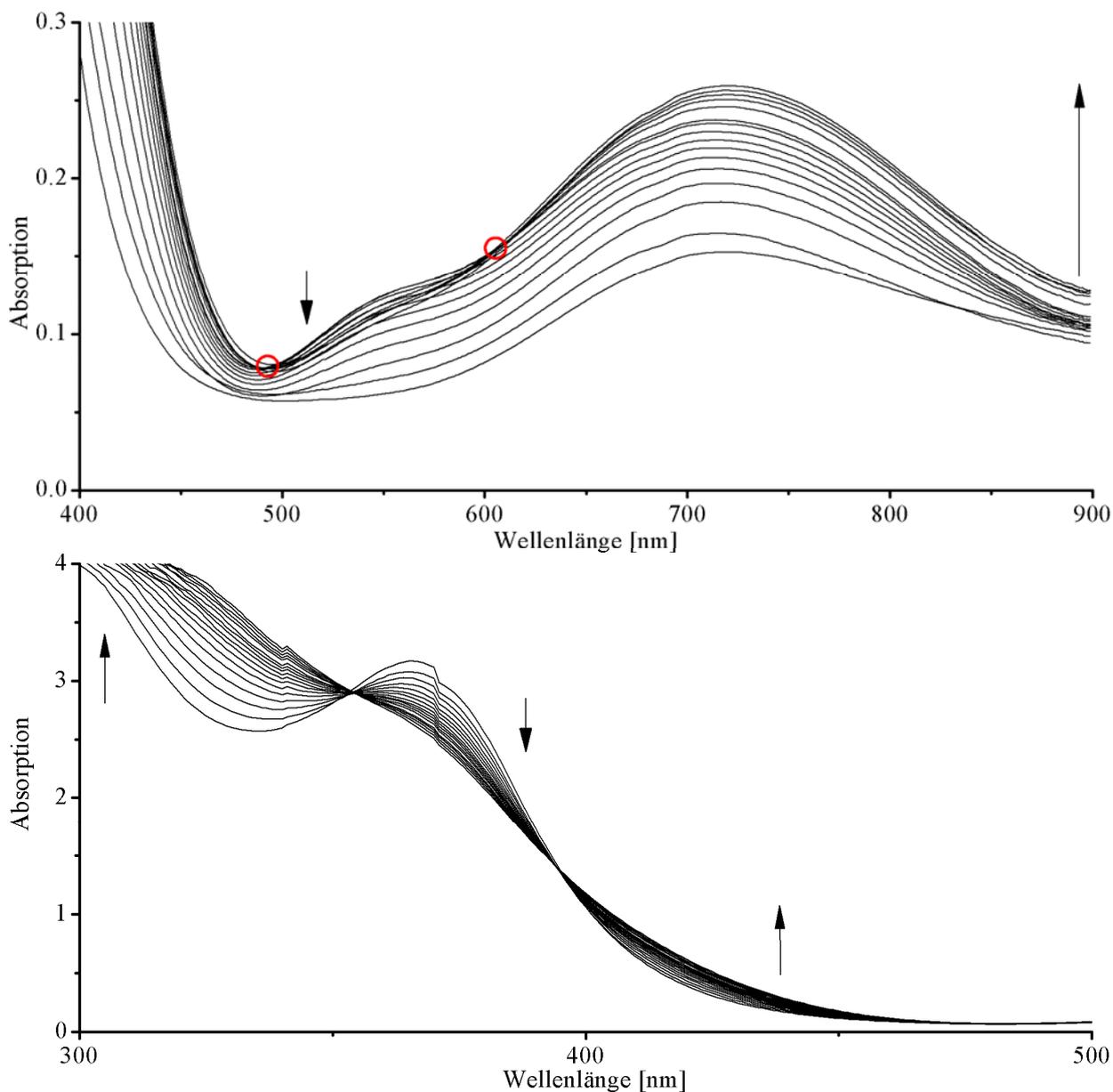


Abbildung 4.11: Zeitabhängige UV-Vis-Spektren von Lösungen mit H_3L^1 , Kupfer(II)-triflat und $(nBu_4N)(OMe)$ im Verhältnis 1:1:1 (oben) und 1:2:3 (unten) in Methanol ($\mu = 0.1 \text{ M } (nBu_4N)(ClO_4)$).

Der Rückgang der Absorptionen zwischen 354 und 395 nm und zwischen 409 und 605 nm zeigt die abnehmende Konzentration des einkernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}(H_2L^1)]^+$ an. Nach ca. 24 h ist keine weitere Veränderung der Spektren zu beobachten. Offensichtlich ist die Bildungsreaktion des einkernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}(H_2L^1)]^+$ wesentlich schneller als die des zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)]^+$.

Die zeitabhängigen X-Band ESR-Spektren einer H_3L^1 /Kupfer(II)-triflat/ $(nBu_4N)(OMe)$ -Lösung im Verhältnis 1:1:1 in Methanol bei 130 K sind in Abbildung 4.12 dargestellt.

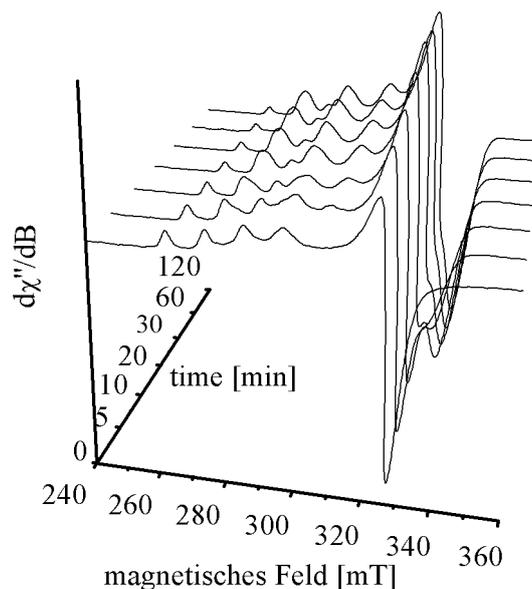


Abbildung 4.12: Zeitabhängige X-Band ESR-Spektren bei 130 K von Lösungen mit H_3L^1 , Kupfer(II)-triflat und $(nBu_4N)(OMe)$ im Verhältnis 1:1:1 in Methanol ($\mu = 0.1$ M $(nBu_4N)(ClO_4)$); $\nu_0 = 9.4483$ GHz, $\nu_5 = 9.4483$ GHz; $\nu_{10} = 9.4483$ GHz, $\nu_{20} = 9.4483$ GHz, $\nu_{30} = 9.4485$ GHz, $\nu_{60} = 9.4434$ GHz, $\nu_{120} = 9.4434$ GHz.

Dazu wurden Proben dieser Lösung nach 0, 5, 10, 20, 30, 60 und 120 min bei 77 K eingefroren. Die ESR-Spektren zeigen die Bildung des einkernigen Kupfer(II)-Komplexes $[Cu^{II}(H_2L^1)]^+$, während die Konzentration an „freiem“ Kupfer(II) mit der Zeit abnimmt. Die Bildung von $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu-OMe)]^+$ konnte wie bereits erwähnt aufgrund der antiferromagnetisch gekoppelten Kupfer(II)-Zentren nicht anhand der ESR-Spektren beobachtet werden. Die Existenz weiterer Kupfer(II)-Komplexe mit H_3L^1 kann aufgrund der zeitabhängigen ESI-MS, UV-Vis und ESR-Experimente ausgeschlossen werden.

4.2.6 DFT-Rechnungen

Die Strukturen der Kupfer(II)-Komplexe wurden unter Berücksichtigung der experimentellen Ergebnisse mittels DFT-Rechnungen in der Gasphase optimiert. Für die Rechnungen wurde das Programmpaket Gaussian03 auf dem Rechencluster der Chemischen Institute in Heidelberg verwendet.^[108] Die Optimierung der Strukturen wurde mit dem Hybrid-Funktional B3LYP und dem 6-31g*-Basissatz durchgeführt. Im Anschluss wurden Frequenzrechnungen von den optimierten Strukturen durchgeführt, um die Lage im Minimum der Potentialhyperfläche (PES)

zu überprüfen und Korrekturen der Nullpunktenergie zu erhalten. Diese Methode wurde zuvor bereits erfolgreich für die Optimierung von Kupfer(II)-Komplexen verwendet.^[109]

Die optimierten Strukturen der einkernigen Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}(H_2L^{1-3})(MeOH)_2]^+$ und $[Cu^{II}(H_2L^{wa})(MeOH)]^+$ zeigen alle in Übereinstimmung mit der Interpretation der ESR-Spektren eine verzerrt quadratisch pyramidale Koordinationsgeometrie (Abb. 4.13).

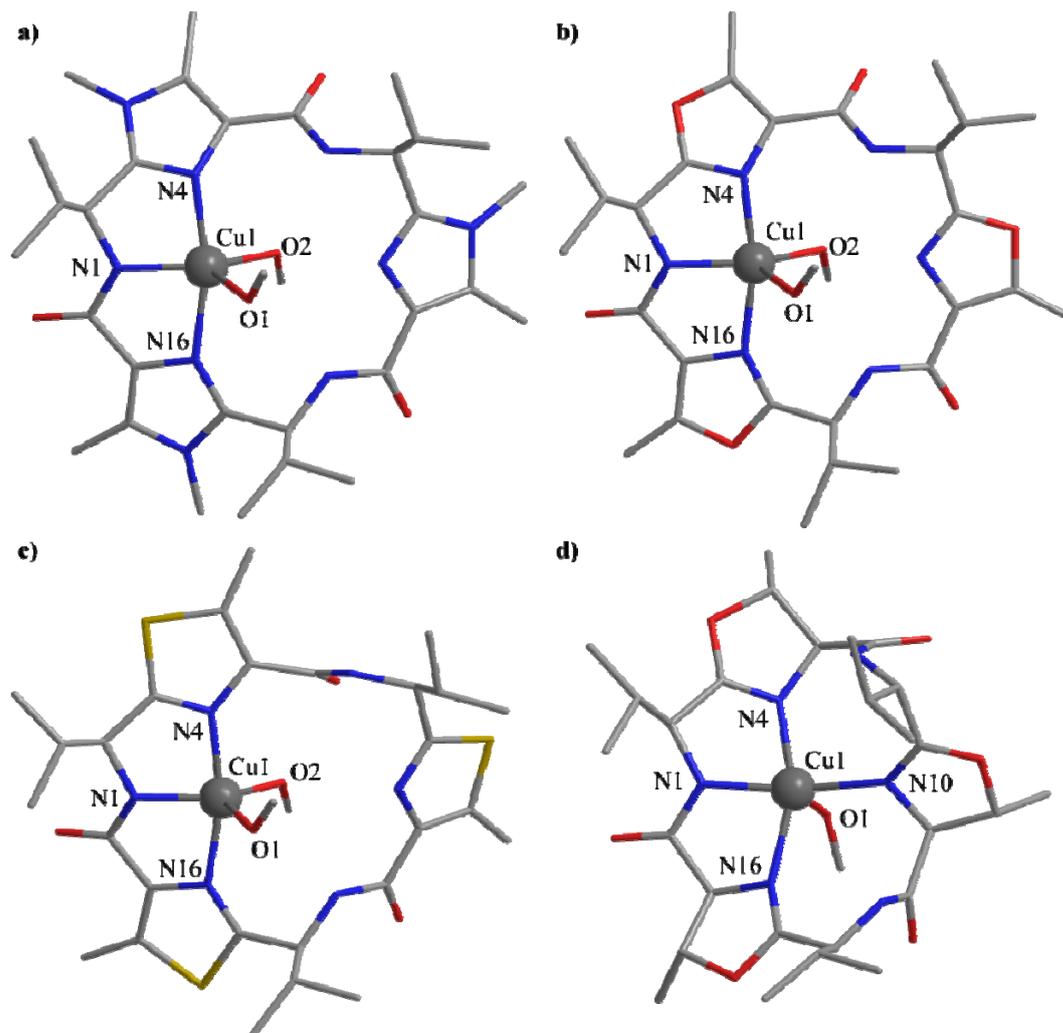


Abbildung 4.13: Berechnete Strukturen der einkernigen Kupfer(II)-Komplexe a) $[Cu^{II}(H_2L^1)(MeOH)_2]^+$ b) $[Cu^{II}(H_2L^2)(MeOH)_2]^+$ c) $[Cu^{II}(H_2L^3)(MeOH)_2]^+$ d) $[Cu^{II}(H_2L^{wa})(MeOH)]^+$.

Im Fall der Makrozyklen H_3L^{1-3} werden die Kupfer(II)-Zentren (Cu1) von den Stickstoffen (N1, N4, N16) eines $N_{Azol}-N_{Amid}-N_{Azol}$ -Bindungsmotivs und einem Methanol-Sauerstoffs (O2) in der quadratischen Ebene koordiniert. In der apikalen Position befindet sich ein weiterer Methanol-Sauerstoff (O1) mit einer deutlich längeren Bindung zum Kupfer(II)-Zentrum Cu1. Im Gegensatz dazu koordiniert im Fall des Westiellamid-Komplexes $[Cu^{II}(H_2L^{wa})(MeOH)]^+$ auch der dritte N_{Azol} -Stickstoff (N10) anstatt eines Methanol-Sauerstoffs in der quadratischen Ebene

an das Kupfer(II)-Zentrum (Cu1). Die unterschiedlichen Koordinationssphären von $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^{1-3})(\text{MeOH})_2]^+$ gegenüber $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^{\text{wa}})(\text{MeOH})]^+$ stimmen mit der Interpretation der ESR-Spektren überein. Ausgewählte Abstände und Winkel sind Tabelle 4.3 aufgelistet. Zudem führten die Optimierungen ausgehend von verschiedenen Startstrukturen in keinem Fall zu einer Struktur, in der das Kupfer(II)-Zentrum (Cu1) in einem alternativen $\text{N}_{\text{Amid}}\text{-N}_{\text{Azol}}\text{-N}_{\text{Amid}}$ -Bindungsmotiv koordiniert ist.

In Abbildung 4.14 sind die Overlay-Plots des freien Makrozyklus H_3L^1 mit $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^1)(\text{MeOH})_2]^+$ und von Westiellamid $\text{H}_3\text{L}^{\text{wa}}$ mit $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^{\text{wa}})(\text{MeOH})]^+$ dargestellt. In diesen Darstellungen wurden die Abstände der Stickstoffe N16, N1 und N4 minimiert.

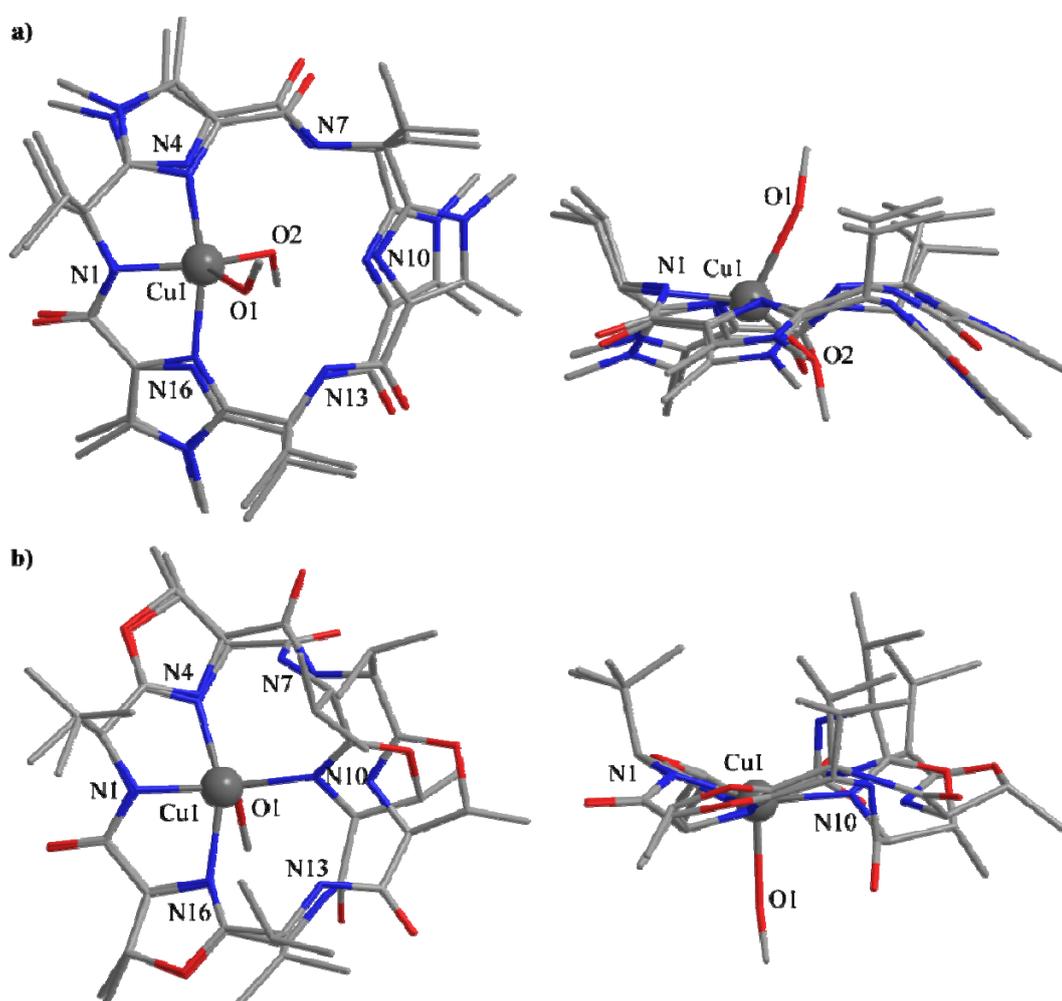


Abbildung 4.14: Overlay-Plots der optimierten Strukturen von a) H_3L^1 und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^1)(\text{MeOH})_2]^+$, b) $\text{H}_3\text{L}^{\text{wa}}$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^{\text{wa}})(\text{MeOH})]^+$.

In beiden Fällen ändert sich die Struktur des IAI-Bindungsmotivs der Stickstoffe N16, N1 und N4 bei der Koordination eines Kupfer(II)-Ions nur sehr wenig. Die Präorganisation dieser

Bindungsseite stimmt auch mit der qualitativ beobachteten Stabilität der einkernigen Kupfer(II)-Komplexe überein. Auf der anderen Seite des Makrozyklus wird die Lage des Imidazols mit dem N_{Azol} -Stickstoff N10 reorganisiert. Dies führt bei H_3L^1 zu einem „Abknicken“ des Imidazols aus der Ebene des Makrozyklus. Im Fall von Westiellamid H_3L^{wa} verschiebt sich das Oxazolin in der Makrozyklus-Ebene, was auf die höhere Flexibilität des makrozyklischen Rückgrats zurückzuführen ist (siehe Kapitel 2). Diese subtilen Änderungen im Makrozyklus sind vermutlich auch für die unterschiedlichen Stabilitäten der entsprechenden zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe verantwortlich.

Die optimierten Strukturen der zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}_2(HL^1)(\mu\text{-OMe})(MeOH)_2]^+$ und $[Cu^{II}_2(HL^3)(\mu\text{-OMe})(MeOH)_2]^+$ sind in Abbildung 4.15 dargestellt.

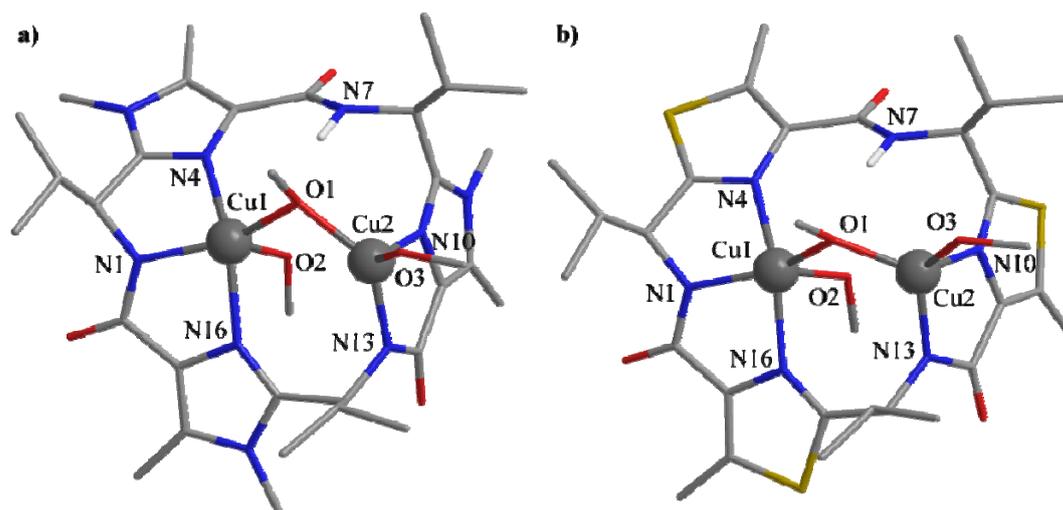


Abbildung 4.15: Berechnete Strukturen der zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe a) $[Cu^{II}(HL^1)(\mu\text{-OMe})(MeOH)_2]^+$ b) $[Cu^{II}(HL^3)(\mu\text{-OMe})(MeOH)_2]^+$.

Das zweite Kupfer(II)-Zentrum (Cu2) wird dabei von einem N_{Azol} und einem N_{Amid} -Stickstoff (N10, N13) koordiniert und die beiden Kupfer(II)-zentren (Cu1, Cu2) über einen Methanolat-Sauerstoff (O1) verbrückt. Während das erste Kupfer(II)-Zentrum (Cu1) mit einem weiteren Methanol-Sauerstoff (O2) verzerrt quadratisch pyramidal koordiniert ist, besitzt das zweite Kupfer(II)-Zentrum (Cu2) eine verzerrt tetraedrische Koordinationsgeometrie. Die Koordinationssphäre des Kupfer(II)-Zentrums (Cu2) wird ebenfalls durch einen Methanol-Sauerstoff (O3) vervollständigt. Die Stärke der antiferromagnetischen Kopplung der Kupfer(II)-Zentren (Cu1, Cu2) hängt im Besonderen vom Winkel der Cu1-O2-Cu2-Bindungen ab.^[117-119] Die Winkel und Cu1-Cu2-Abstände in den optimierten Strukturen der beiden zweikernigen

Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}(HL)(\mu-OMe)(MeOH)_2]^+$ ($L = L^1, L^3$) unterscheiden sich deutlich (Tab. 4.3). Dies führt offensichtlich im Fall des H_3L^1 -Komplexes zu einer antiferromagnetischen Kopplung der Kupfer(II)-Zentren (Cu1, Cu2), während für den H_3L^3 -Komplex ein Dipol-Dipol gekoppeltes ESR-Spektrum zu beobachten ist. In Übereinstimmung mit der Interpretation der IR-Experimente zeigt das Amidproton (N7-H) eine Wechselwirkung mit dem Methanolat-Sauerstoff (O1).

Zum Vergleich der relativen Stabilität der isomeren Kupfer(II)-Komplexe $[Cu^{II}(L^1)(\mu-OHMe)]^+$ und $[Cu^{II}(HL^3)(\mu-OMe)]^+$ wurden die Strukturen ohne Koliganden optimiert (Abb 4.15). Ein Vergleich der Energien zeigt, dass die Struktur von $[Cu^{II}(HL^3)(\mu-OMe)]^+$ um 129 kJmol^{-1} stabiler ist als die tautomere Struktur $[Cu^{II}(L^1)(\mu-OHMe)]^+$, in der das zweite Kupfer(II)-Ion in einem $N_{Amid}-N_{Azol}-N_{Amid}$ -Bindungsmotiv koordiniert ist. Dies ist in Übereinstimmung mit der Interpretation der spektroskopischen Ergebnisse ein weiterer Beleg für die Koordination eines Methanolat-Sauerstoffs als Brückenligand.

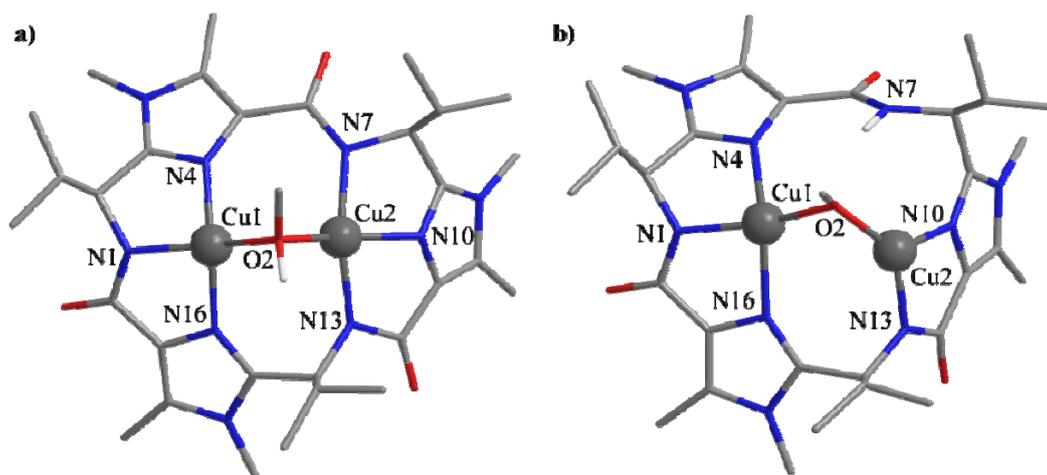


Abbildung 4.16: Berechnete Strukturen der tautomeren zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe a) $[Cu^{II}(L^1)(\mu-OHMe)]^+$ b) $[Cu^{II}(HL^3)(\mu-OMe)]^+$.

Tabelle 4.3: Ausgewählte Abstände [Å] und Winkel [°] der ein- und zweikernigen Kupfer(II)-Komplexe.

	Abstand [Å]						
	Cu1-N1	Cu1-N4,N16,N10	Cu1-O2,O1	Cu2-N10	Cu2-N13	Cu2-O1,O3	Cu1...Cu2
[Cu ^{II} (H ₂ L ¹)(MeOH) ₂] ⁺	1.91	2.03, 2.05, ----	2.07, 2.39	----	----	----	----
[Cu ^{II} (H ₂ L ²)(MeOH) ₂] ⁺	1.92	2.02, 2.03, ----	2.00, 2.43	----	----	----	----
[Cu ^{II} (H ₂ L ³)(MeOH) ₂] ⁺	1.92	2.01, 2.01, ----	2.04, 2.37	----	----	----	----
[Cu ^{II} (H ₂ L ^{wa})(MeOH) ₂] ⁺	1.94	2.05, 2.10, 2.11	2.11, 2.36	----	----	----	----
[Cu ^{II} (HL ¹)(μ-Ome)(MeOH) ₂] ⁺	1.90	2.06, 2.10, ----	2.65, 2.00	1.95	1.89	1.90, 2.12	3.08
[Cu ^{II} (HL ³)(μ-Ome)(MeOH) ₂] ⁺	1.88	2.12, 2.07, ----	2.48, 1.99	1.93	1.88	1.89, 2.17	3.20
	Winkel [°]						
	N1-Cu1-N4,N16	N1-Cu1-O2,O1	O2-Cu1-O1	N10-Cu2-N13	N10-Cu2-O1	N10-Cu2-O3	Cu1-O1-Cu2
[Cu ^{II} (H ₂ L ¹)(MeOH) ₂] ⁺	83.3, 83.1	143.8, 108.2	107.8	----	----	----	----
[Cu ^{II} (H ₂ L ²)(MeOH) ₂] ⁺	83.6, 83.8,	144.8, 106.8	108.3	----	----	----	----
[Cu ^{II} (H ₂ L ³)(MeOH) ₂] ⁺	82.4, 82.9,	135.1, 104.2	120.6	----	----	----	----
[Cu ^{II} (H ₂ L ^{wa})(MeOH) ₂] ⁺	79.3, 80.1	158.1, 109.8	92.0	----	----	----	----
[Cu ^{II} (HL ¹)(μ-Ome)(MeOH) ₂] ⁺	82.8, 83.7	147.0, 106.9	104.9	86.0	105.9	126.1	104.7
[Cu ^{II} (HL ³)(μ-Ome)(MeOH) ₂] ⁺	82.1, 83.1	143.1, 111.3	105.1	85.7	125.9	107.2	111.6

4.3 Ausblick

Westiellamid $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{\text{wa}}$ und die drei Analoga $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{1-3}$ sind hoch präorganisiert für die Komplexierung von Metallionen und komplementär für Kupfer(II). Wie bereits zuvor für den [24]Azakrone-8-Makrozyklus $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^4$ beobachtet (Kapitel 3), ist das $\text{N}_{\text{Azol}}\text{-N}_{\text{Amid}}\text{-N}_{\text{Azol}}$ -Bindungsmotiv offensichtlich die bevorzugte Bindungsseite für Kupfer(II). Die Makrozyklen $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^1$ und $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^3$ bilden zudem zweikernige Kupfer(II)-Komplexe, was insbesondere im Fall von $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^1$ durch einen kooperativen Effekt unterstützt wird. Dabei wird der Makrozyklus $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^1$ bei der Bildung des einkernigen Kupfer(II)-Komplexes für die Koordination eines zweiten Kupfer(II)-Ions präorganisiert. Ein koordinierter Methanol-Sauerstoff fungiert hier vermutlich als Anker und stabilisiert als Brückenligand den zweikernigen Kupfer(II)-Komplex zusätzlich. Dieser Effekt ist jedoch weniger stark ausgeprägt als im Fall der Kupfer(II)-Komplexe von $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^4$. Westiellamid $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{\text{wa}}$ komplexiert Kupfer(II)-Ionen mit den Stickstoffen eines $\text{N}_{\text{Azol}}\text{-N}_{\text{Amid}}\text{-N}_{\text{Azol}}$ -Bindungsmotivs und einem zusätzlichen N_{Azol} -Stickstoff. Der einkernige Kupfer(II)-Komplex wird dadurch vermutlich stabilisiert und die Bildung eines zweikernigen Kupfer(II)-Komplexes weniger begünstigt.

Es stellt sich weiterhin die Frage nach der Funktion von Westiellamid $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{\text{wa}}$ im Organismus der Meerestiere. Für die Fixierung von CO_2 , wie im Fall der Patellamide (siehe Kapitel 3) beobachtet, konnten in diesem Fall keine Hinweise gefunden werden. Die hier vorliegenden Ergebnisse liefern jedoch die Basis für die weitere Untersuchung von Übergangsmetallionen-Komplexen mit 18-gliedrigen Makrozyklen aus *Lissoclinum-Bistratum*.

5. Experimente

5.1 Instrumente und Chemikalien

Materialien

Alle kommerziell erhältlichen Chemikalien (Aldrich, Fluka) wurden ohne zusätzliche Aufarbeitung verwendet. Technische Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert, absolute Lösungsmittel wurden kommerziell bezogen (Aldrich, Fluka). Die Makrozyklen $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^2$ und $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^3$ wurden in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. G. Haberhauer (Institut für Organische Chemie der Universität Duisburg-Essen) synthetisiert und ohne zusätzliche Aufarbeitung verwendet.

Elementaranalysen

Quantitative Analysen wurden im mikroanalytischen Labor der Chemischen Institute der Universität Heidelberg durchgeführt. Für die Bestimmung des Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffgehaltes wurde eine Vario EL Elementar Analysenapparatur der Firma Elementar verwendet. Die Berichtsnummern der Analysen sind nachstehend in Klammern angegeben.

$^1\mathbf{H}$ -und $^{13}\mathbf{C}$ -NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden auf einem Bruker DRX 200, Avance II 400 oder Avance 500 Instrument bei Raumtemperatur aufgenommen. Als interner Standard zur Fixierung des Nullpunktes der chemischen Verschiebung δ in ppm diente das jeweils verwendete Lösungsmittel. Bei allen aufgeführten Kopplungskonstanten nJ handelt es sich um $^1\mathbf{H}$ - $^1\mathbf{H}$ -Kopplungen. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, t = Triplett, dq = Dublett eines Quartetts, m = Multiplett.

Massenspektrometrie

Die EI-Massenspektren (EI-MS) wurden mit einem ZAB-2F Massenspektrometer der Firma *Vakkum Generators*, einem Finnigan MAT TSQ 700 oder einem JEOL JMS-700 aufgenommen. Die Ionisation erfolgte durch Elektronenstoß (70 eV). Die FAB-Massen wurden mit einem JEOL JMS-700 Massenspektrometer bestimmt, mit dem auch die zugehörigen hochaufgelösten Massen (HRMS) gemessen wurden. Für die Messungen hochaufgelöster Electrospray (ESI) Massenspektren wurde ein 9.4 T Bruker ApexQe Qh-ICR Hybrid Gerät der Firma Bruker mit einer Apollo II MTP Ionenquelle verwendet. Die Auswertung der hochaufgelösten ESI-Spektren erfolgte mit der Software DataAnalysis 3.4 der Firma Bruker.

Schmelzpunkte

Die Bestimmung der Schmelzpunkte wurde mit einer MPA.3A Schmelzpunkt-Apparatur der Firma Gallenkamp durchgeführt.

CD- und UV-Vis -Spektroskopie

UV-Vis-Spektren wurden bei 25 °C mit einem JASCO V-570 Spektrophotometer in Verbindung mit einem JASCO ETC-505T Temperaturregler gemessen. Bei den Messungen wurden Quarzküvetten mit einer Weglänge von 1 cm verwendet. Spektrophotometrische Titrationsen wurden mit einer automatischen 665 Dosimat Bürette der Firma Metrohm durchgeführt und die UV-Vis Spektren mit einem TIDAS II (J&M) Spektrophotometer in Verbindung mit einer externen Eintauchsonde 661.202UVS der Firma Hellma (Weglänge = 1 cm) aufgenommen. CD-Spektren wurden mit einem JASCO J-710 Spektrophotometer in Quarzzellen (ca. 2.5 cm³ Volumen) mit einer Weglänge von 1 cm gemessen. Die UV-Vis- und CD-Spektren wurden mit dem Programm SpectraAnalysis 1.53.04 der Firma JASCO Corp. ausgewertet. Die Spektren der UV-Vis-Titrationsen wurden mit den entsprechenden Verdünnungsfaktoren korrigiert. Im Fall der CD-Titrationsen wurden die Konzentrations-Effekte aufgrund der geringen Volumina an zugegebener Lösung vernachlässigt.

IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden mit einem Perkin Elmer 16C FT-IR Gerät gemessen.

Kristallstrukturanalyse

Intensitätsmessungen wurden mit einem Stoe IPDS image plate mit MoK_α-Strahlung und bei tiefen Temperaturen von Prof. Dr. G. Linti durchgeführt. Die Lösung und Verfeinerung der Strukturen erfolgte mit der Software SHELXTL 5.10.^[120]

ESR Spektroskopie

X-band ESR Spektren (ca. 9 GHz) wurden mit einem Bruker Biospin Elexsys E500 oder E580 ESR Spektrometer, die mit einer *Super High Q* Cavity ausgestattet sind, gemessen. Die Temperaturkontrolle zwischen 127 und 133 K erfolgte mit einem Durchflusskryostat für flüssigen Stickstoff in Verbindung mit einem Eurotherm (B-VT-2000) Temperaturregler. Für niedrigere Temperaturen (48-52 K) wurde ein Oxford Instruments ESR 900 Durchflusskryostat für flüssiges Helium in Verbindung mit einem ITC4 oder ITC5 Temperaturregler verwendet. Zur Visualisierung der Spektren wurde die Software Xep (Version 2.4b.12) der Firma Bruker

verwendet. Die Simulation der ESR Spektren erfolgte mit dem XSophe-Sophe-XperView (Version 1.1.4) und Molecular Sophe (Version 2.0.91) Software Packet.

Chromatographie

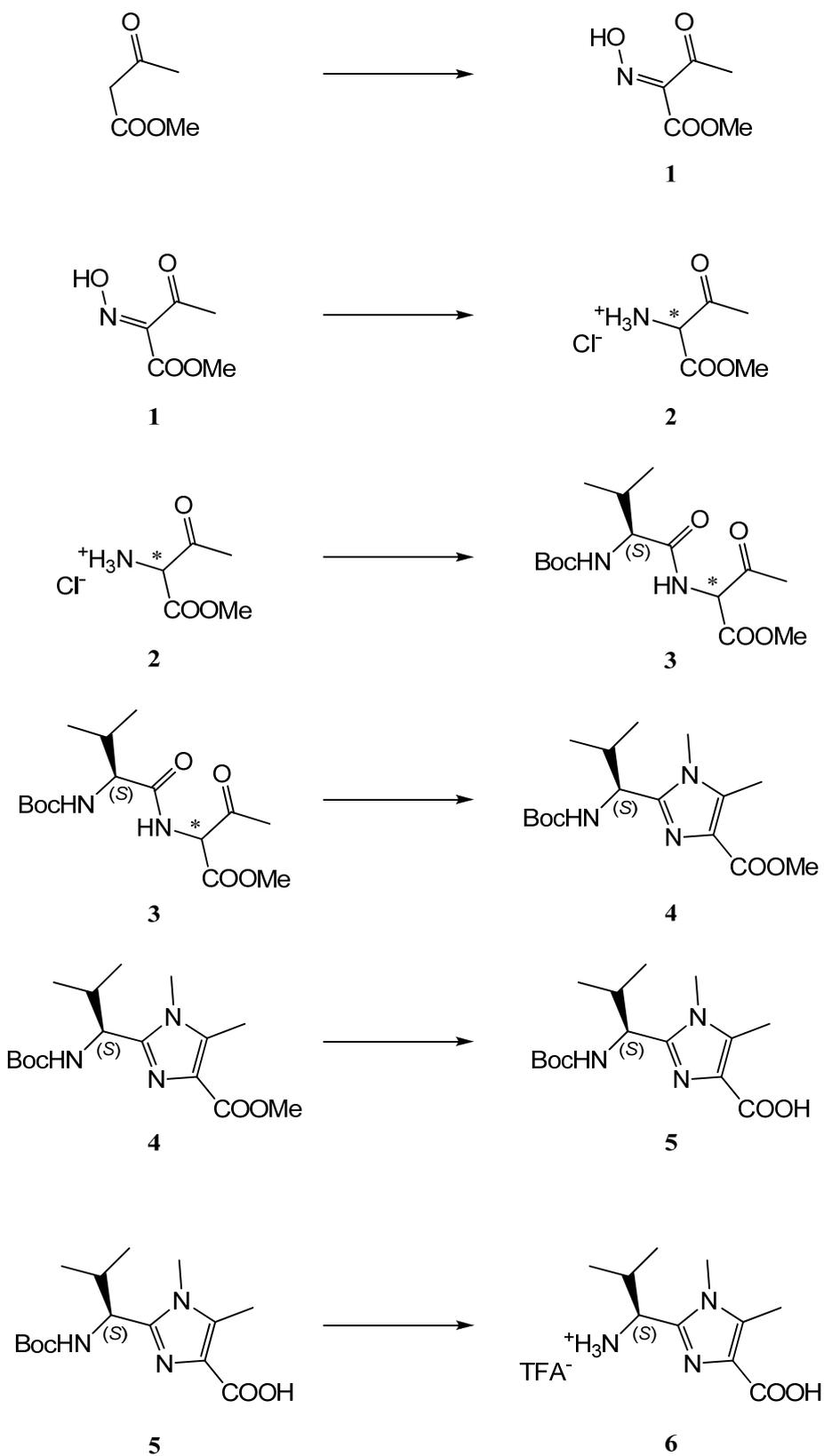
Die DC-Kontrolle von Reaktionsverläufen erfolgte mit kieselgelbeschichteten Folien (Schichtdicke 0.2 mm) der Marke POLYGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄ (40 x 80 mm) von der Firma Macherey-Nagel. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht bei $\lambda = 254$ nm (UV). Bei der säulenchromatographischen Reinigung wurde Kieselgel (0.04–0.06 mm) der Firma Macherey-Nagel verwendet.

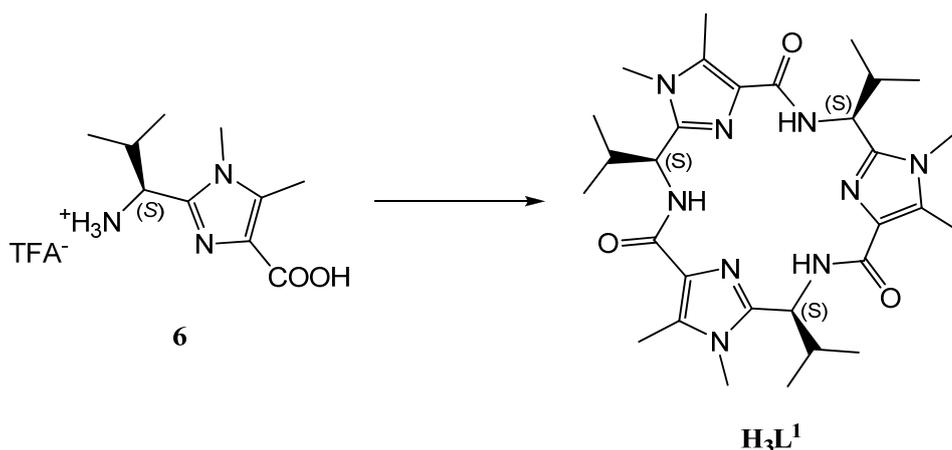
Allgemeines Verfahren zum Entschützen der Methylester-Gruppe

Die Methylester-geschützte Verbindung wird in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol/Dioxan (10:7, 0.08 M) gelöst. Bei 0°C wird langsam 2 M NaOH Lösung (10 Äquivalente) zugetropft. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen Umsetzung (DC Kontrolle) gerührt. Zur Lösung werden gesättigte NaCl Lösung, 1 M HCl Lösung und Dichlormethan gegeben und die wässrige Phase mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säure wird ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Schritt verwendet.

Allgemeines Verfahren zum Entschützen der Boc-Gruppe

Die Boc-geschützte Verbindung (1 Äquivalent) wird in Dichlormethan (20 ml/mmol) gelöst. Bei 0°C wird TFA (1.5 ml pro 10 ml Dichlormethan) langsam zugetropft. Nach 30 min wird die Lösung weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und überschüssige TFA wird mehrfach mit Essigester herausgeschleppt. Nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man das Ammoniumtrifluoracetat, das ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Schritt verwendet wird.

5.2 Synthese des Makrozyklus H₃L¹



Schema 5.1: Übersicht zur schrittweisen Synthese des Makrozyklus $\mathbf{H_3L^1}$.

β -Oxobutansäuremethylester- α -oxim (1): Zu einer Lösung von 100.0 g (0.86 mol) Acetessigsäuremethylester in 140 ml Eisessig wird langsam eine Lösung von 148.5 g (2.15 mol) Natriumnitrit in 200 ml Wasser bei unter Kühlung zugetropft, wobei die Temperatur -5°C nicht übersteigen soll. Die Reaktionslösung wird 3 h bei -5°C und weitere 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung auf 800 g Eis geschüttet und dreimal mit je 400 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 101.1 g (81 %) **1** in Form eines hellgelben Öls.

$\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_4$ (145.11): ber. (%): C 41.38, H 4.86, N 9.65; gef. (%): C 41.20, H 4.82, N 9.60 (24248). - $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.41$ (s, 3H, COCH_3); 3.90 (s, 3H, CO_2CH_3). - $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.4$ (CH_3CO); 52.9 (CO_2CH_3); 150.9 (CNOH); 162.1 (CO_2CH_3); 193.9 (COCH_3). - **EI-HR MS:** m/z ber. für $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_4^+$ 145.0375, gef. 145.0364.

β -Oxobutansäuremethylester- α -ammoniumchlorid (2): In einer Lösung von 20.0 g (0.14 mol) **1** in 300 ml Ethanol werden 10.0 g Palladium auf Aktivkohle (10 %) suspendiert und langsam 330 ml (0.42 mol) 1.25 M HCl in Ethanol zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 48 h unter H_2 -Atmosphäre gerührt. Die Aktivkohle wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigester überschichtet. Bei -18°C kristallisiert das Produkt (innerhalb von 12 h) aus und wird abfiltriert. Nach Waschen mit Dichlormethan erhält man 20.1 g (86 %) **2** in Form eines farblosen Pulvers.

C₅H₁₀ClNO₃ (167.59): ber. (%): C 35.83, H 6.01, N 8.36; gef. (%): C 35.82, H 6.04, N 8.34 (21394). - **¹H-NMR** (200 MHz, DMSO-D₆): δ = 2.38 (s, 3H, COCH₃); 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.27 (s, 1H, CHNH₃), 9.08 (s, 3H, NH₃). - **¹³C-NMR** (50 MHz, DMSO-D₆) δ = 28.2 (CH₃CO); 53.6 (CH₃CO); 61.2 (CNH₃); 164.2 (CO₂CH₃); 196.7 (COCH₃). - **FAB-HR MS**: *m/z* ber. für C₅H₁₀NO₃⁺ 132.0655, gef. 132.0657. - **Smp.**: 146 °C.

Methyl-2-(2-isopropyl-(S)-2-tert-butoxycarbonylamino-ethylamido)-3-oxobutanat (3): Die Synthese erfolgt nach Literaturangaben aus 25.0 g (115.1 mmol) (S)-Boc-Val-OH und 19.3 g (115.1 mmol) Aminoketon **2** mit je 11.6 g (115.1 mmol) NMM und 15.7 g (115.1 mmol) Chlorameisensäureisobutylester.^[72] Nach Umkristallisation aus Essigester erhält man 27.4 g (72 %) **3** in Form von farblosen Kristallen.

C₁₅H₂₆N₂O₆ (330.38): ber. (%): C 54.53, H 7.93, N 8.48; gef. (%): C 54.38, H 7.74, N 8.78 (22390). - **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃); 0.91 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃); 0.96 (d, ³J = 6.8 Hz, 6H, CHCH₃); 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.10-2.28 (m, 2H, CH(CH₃)₂); 2.36 (s, 6H, COCH₃); 3.79 (s, 6H, CO₂CH₃); 4.06 (m, 2H, NHCHCO); 5.04 (m, 2H, NHCO₂); 5.23 (d, ³J = 6.3 Hz, 2H, CHCO₂); 7.12 (d, ³J = 6.3 Hz, 1H, NH); 7.16 (d, ³J = 6.3 Hz, 1H, NH). - **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ = 17.2, 17.4 (CH(CH₃)₂); 19.1, 19.2 (CH(CH₃)₂); 27.9; 28.0; 28.2; 30.7; 30.9; 53.2; 53.3; 59.4; 62.8; 62.9; 80.1; 155.7; 166.2; 166.3; 171.5; 198.0; 198.1. - **FAB-HR MS**: *m/z* ber. für C₁₅H₂₇N₂O₆⁺ 331.1869, gef. 331.1837. - **Smp.**: 109-112 °C.

Methyl-2-((S)-1-tert-butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)-1,5-dimethyl-imidazol-4-carboxylat (4): Die Synthese erfolgt nach Literaturangaben aus 25.0 g (75.7 mmol) **3** und 28.0 ml (227.0 mmol) bzw. 10.8 ml (87.6 mmol) 8 M MeNH₂ in Methanol.^[72] Nach säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (Petrolether/Essigester, 1:1) und anschließender Umkristallisation aus Essigester erhält man 15.0 g (61 %) **4** in Form von farblosen Kristallen.

C₁₆H₂₇N₃O₄ (325.40): ber. (%): C 59.06, H 8.36, N 12.91; gef. (%): C 58.93, H 8.34, N 12.82 (19612). - **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃); 1.00 (d, ³J =

6.7 Hz, 3H, CHCH₃); 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.10-2.35 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.52 (s, 3H, C_{Het}CH₃); 3.55 (s, 3H, NCH₃); 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃); 4.52 (m, 1H, CHC_{Het}); 5.31 (d, ³J = 9.4 Hz, 1H, NHCO₂). - ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 10.2 (C_{Het}CH₃); 18.6, 19.6 (CH(CH₃)₂); 28.3 (C(CH₃)₃); 30.3 (CH(CH₃)₂); 33.2 (NCH₃); 51.5 (CO₂CH₃); 52.2 (CHC_{Het}); 79.5 (C(CH₃)₃); 127.5, 136.0, 148.5 (C_{Het}); 155.6 (CO₂NH); 164.3 (CO₂CH₃). - **FAB-HR MS**: *m/z* ber. für C₁₆H₂₈N₃O₄⁺ 326.2074, gef. 326.2061. - **Smp.**: 130 °C.

2-((S)-1-tert-Butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)-1,5-dimethylimidazol-4-carbonsäure

(5): Verbindung **4** (2.00 g, 6.15 mmol) wird nach dem allgemeinen Verfahren zum Entschützen der Methylester-Gruppe mit 31 ml 2 M NaOH Lösung umgesetzt. Man erhält 1.86 g (97 %) **5** in Form eines farblosen Feststoffs.

C₁₅H₂₅N₃O₄ (311.38): ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.76 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃); 1.12 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, CHCH₃); 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.48-2.62 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.59 (s, 3H, C_{Het}CH₃); 3.70 (s, 3H, NCH₃); 4.54 (m, 1H, CHC_{Het}); 7.40 (s, 1H, NHCO₂); 10.67 (s, 1H, CO₂H). - ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 9.7 (C_{Het}CH₃); 19.4, 19.6 (CH(CH₃)₂); 28.2 (C(CH₃)₃); 31.8 (CH(CH₃)₂); 32.3 (NCH₃); 52.6 (CHC_{Het}); 79.9 (C(CH₃)₃); 123.4, 135.1, 149.0 (C_{Het}); 156.2 (CO₂NH); 161.3 (CO₂H). - **ESI-HR MS** (CH₃OH): *m/z* ber. für C₁₅H₂₆N₃O₄⁺ 312.19178, gef. 312.19200. - **Smp.**: 99 -102 °C.

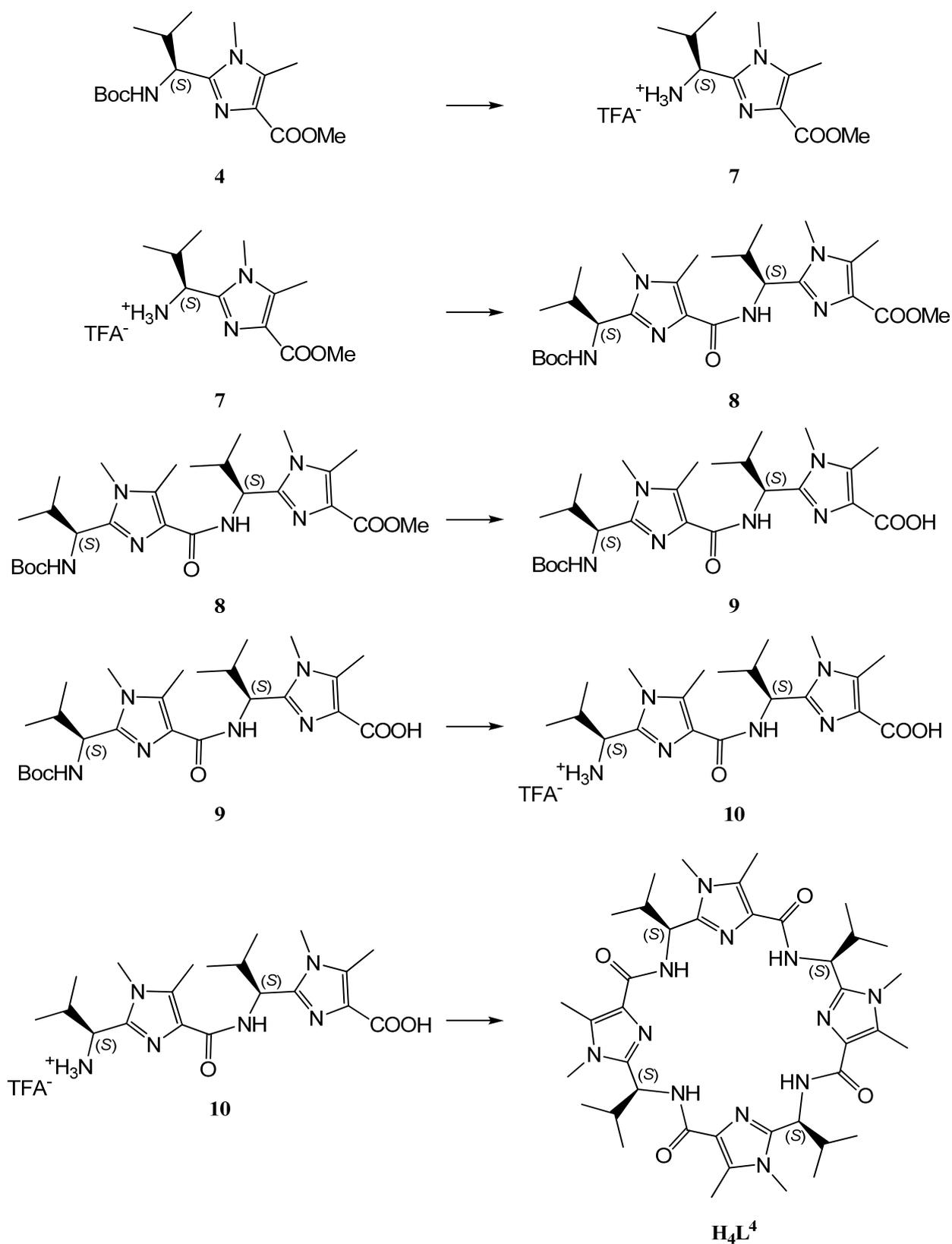
1-(4-Carboxy-1,5-dimethylimidazol-2-yl)-(S)-1-isopropylmethylammoniumtrifluoracetat

(6): Verbindung **5** (1.86 g, 5.97 mmol) wird nach dem allgemeinen Verfahren zum Entschützen der Boc-Gruppe mit 18.5 ml TFA umgesetzt. Man erhält die freie Aminosäure **6** (quantitativ) in Form eines gelben Feststoffs.

C₁₂H₁₈F₃N₃O₄ (325.13): ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-D₆): δ = 0.83 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃); 0.98 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃); 2.15-2.32 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.47 (s, 3H, C_{Het}CH₃); 3.57 (s, 3H, NCH₃); 4.42 (m, 1H, CHC_{Het}); 8.49 (s, 1H, CNH₃); 10.67 (s, 1H, CO₂H). - ¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-D₆) δ = 9.9 (C_{Het}CH₃); 18.2, 18.2 (CH(CH₃)₂); 30.7 (CH(CH₃)₂); 31.8 (NCH₃); 51.0 (CHC_{Het}); 124.4, 136.9, 143.6 (C_{Het}); 164.3 (CO₂H). - **ESI-HR MS** (CH₃OH): *m/z* ber. für C₁₀H₁₉N₃O₂⁺ 212.13935, gef. 212.13988.

Makrozyklus H_3L^1 : Die Synthese erfolgt nach Literaturangaben aus 1.94 g (5.97 mmol) **6** mit 2.32 g (17.9 mmol) EDIPA und 4.59 g (11.9 mmol) FDPP.^[72] Nach säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (Dichlormethan/Essigester/Methanol, 75:25:6) erhält man 235 mg (35 %) des Makrozyklus H_3L^1 .

$\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_9\text{O}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_{3/2}$ (579.77): ber. (%): C 59.39, H 7.98, N 20.77; gef. (%): C 59.53, H 7.89, N 20.66 (22321). - $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (d, 3J = 6.5 Hz, 3H, CHCH_3); 1.04 (d, 3J = 6.4 Hz, 3H, CHCH_3); 2.06-2.15 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.51 (s, 3H, $\text{C}_{\text{Het}}\text{CH}_3$); 3.47 (s, 3H, NCH_3); 5.09 (dd, 3J = 9.2, 6.12 Hz, 1H, CHC_{Het}); 8.39 (d, 3J = 9.2 Hz, 1H, NHCO_2). - $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 9.6 ($\text{C}_{\text{Het}}\text{CH}_3$); 18.0, 19.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 30.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 34.8 (NCH_3); 49.6 (CHC_{Het}); 129.5, 132.0, 146.9 (C_{Het}); 163.4 (CONH). - **IR** (KBr): ν [cm^{-1}] = 3378, 2962, 2873, 1656, 1593, 1519. - **FAB-HR MS**: m/z ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_9\text{O}_3^+$ 580.3718, gef. 580.3723. - **Smp.**: > 250 °C.

5.3 Synthese des Makrozyklus H_4L^4 Schema 5.2: Übersicht zur schrittweisen Synthese des Makrozyklus H_4L^4 .

(S)-1-(4-Methoxycarbonyl-1,5-dimethylimidazol-2-yl)-1-isopropylmethylammonium-

trifluoracetat (7): Verbindung **4** (5.00 g, 15.4 mmol) wird nach dem allgemeinen Verfahren zum Entschützen der Boc-Gruppe mit 46.1 ml TFA umgesetzt. Man erhält das Ammoniumtrifluoracetat **7** (quantitativ) in Form eines gelben Feststoffs.

C₁₃H₂₀F₃N₃O₄ (339.31): **¹H-NMR** (200 MHz, DMSO-D₆): δ = 0.83 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃); 0.96 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃); 2.09-2.33 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.48 (s, 3H, C_{Het}CH₃); 3.57 (s, 3H, NCH₃); 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃); 4.42 (m, 1H, CHC_{Het}); 8.44 (m, 1H, CNH₃). - **¹³C-NMR** (50 MHz, DMSO-D₆) δ = 9.9 (C_{Het}CH₃); 18.1, 18.2 (CH(CH₃)₂); 30.7 (CH(CH₃)₂); 31.8 (NCH₃); 51.0 (CO₂CH₃); 127.5, 136.7, 143.6 (C_{Het}); 164.3 (CO₂CH₃). - **ESI-HR MS** (CH₃OH): *m/z* ber. für C₁₁H₂₁N₃O₂⁺ 226.15500, gef. 226.15514.

Methyl-2-((S)-1-(2-((S)-tert-butoxycarbonylaminoisopropylmethyl)-1,5-dimethyl-imidazol-

4-carboxylamino)-1-isopropylmethyl)-1,5-dimethylimidazol-4-carboxylat (8): Die Synthese erfolgt nach Literaturangaben aus 5.26 g (16.9 mmol) **5** und 5.23 g (15.4 mmol) **7** mit 6.77 g (52.4 mmol) EDIPA und 5.62 g (23.1 mmol) DPPA.^[72] Nach säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (Dichlormethan/Essigester/Methanol, 75:25:2) erhält man 5.59 g (70 %) **8** in Form eines farblosen Feststoffs.

C₂₆H₄₂N₆O₅·(H₂O)_{1/2} (518.65): ber. (%): C 59.18, H 8.21, N 15.93; gef. (%): C 59.23, H 8.17, N 15.83 (24375). - **¹H-NMR** (200 MHz, Aceton-D₆): δ = 0.88 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃); 0.90 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃); 1.01 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃); 1.03 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃); 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.13-2.49 (m, 2H, CH(CH₃)₂); 2.51 (s, 3H, C_{Het}CH₃); 2.52 (s, 3H, C_{Het}CH₃); 3.59 (s, 3 H, NCH₃); 3.66 (s, 3H, NCH₃); 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃); 4.54 (m, 1H, CHC_{Het}); 5.02 (m, 1H, CHC_{Het}); 6.33 (d, ³J = 9.1 Hz, 1H, NHCO₂); 7.50 (d, ³J = 9.4 Hz, 1 H, CONH). - **¹³C-NMR** (50 MHz, Aceton-D₆) δ = 10.7, 11.2 (C_{Het}CH₃); 19.9, 20.2, 21.1, 21.1 (CH(CH₃)₂); 29.5 (C(CH₃)₃); 31.4, 31.6 (CH(CH₃)₂); 34.0, 34.2 (NCH₃); 51.1 (CO₂CH₃); 51.9, 54.0 (CHC_{Het}); 79.9 (C(CH₃)₃); 129.1, 130.8, 134.1, 137.9, 148.7, 149.9 (C_{Het}); 157.5 (CONH); 164.8 (CO₂NH); 165.9 (CO₂CH₃). - **FAB-HR MS:** *m/z* ber. für C₂₆H₄₃N₆O₅⁺ 519.3295, gef. 519.3284. - **Smp.:** 84 °C.

2-((S)-1-(2-((S)-tert-Butoxycarbonylaminoisopropylmethyl)-1,5-dimethylimidazol-4-carboxylamino)-1-isopropylmethyl)-1,5-dimethylimidazol-4-carbonsäure (9): Verbindung **8** (1.00 g, 1.96 mmol) wird nach dem allgemeinen Verfahren zum Entschützen der Methylester-Gruppe mit 20 ml 2 M NaOH Lösung umgesetzt. Man erhält 960 mg (97%) **9** in Form eines farblosen Feststoffs.

C₂₅H₄₀N₆O₅ (504.62): **¹H-NMR** (200 MHz, Aceton-D6): δ = 0.90 (d, 3J = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃); 0.95 (d, 3J = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃); 1.09 (d, 3J = 6.4 Hz, 3H, CHCH₃); 1.21 (d, 3J = 6.4 Hz, 3H, CHCH₃); 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.45-2.81 (m, 2H, CH(CH₃)₂); 2.62 (s, 3H, C_{Het}CH₃); 2.65 (s, 3H, C_{Het}CH₃); 3.94 (s, 3H, NCH₃); 3.99 (s, 3H, NCH₃); 4.87 (m, 1H, CHC_{Het}); 5.30 (m, 1H, CHC_{Het}). - **¹³C-NMR** (50 MHz, Aceton-D6): δ = 10.9 (C_{Het}CH₃); 20.2, 20.5, 20.6, 21.1 (CH(CH₃)₂); 29.4 (C(CH₃)₃); 32.7, 33.5 (CH(CH₃)₂); 33.7; 33.9 (NCH₃); 53.9, 54.4 (CHC_{Het}); 90.0 (C(CH₃)₃); 123.8, 124.3, 138.1, 138.7, 148.8, 149.5 (C_{Het}); 157.4 (CONH); 160.9, 162.1 (CO₂NH, CO₂H). - **FAB-HR MS**: m/z ber. für C₂₅H₄₁N₆O₅⁺ 505.3138, gef. 505.3111. - **Smp.**: 204 °C.

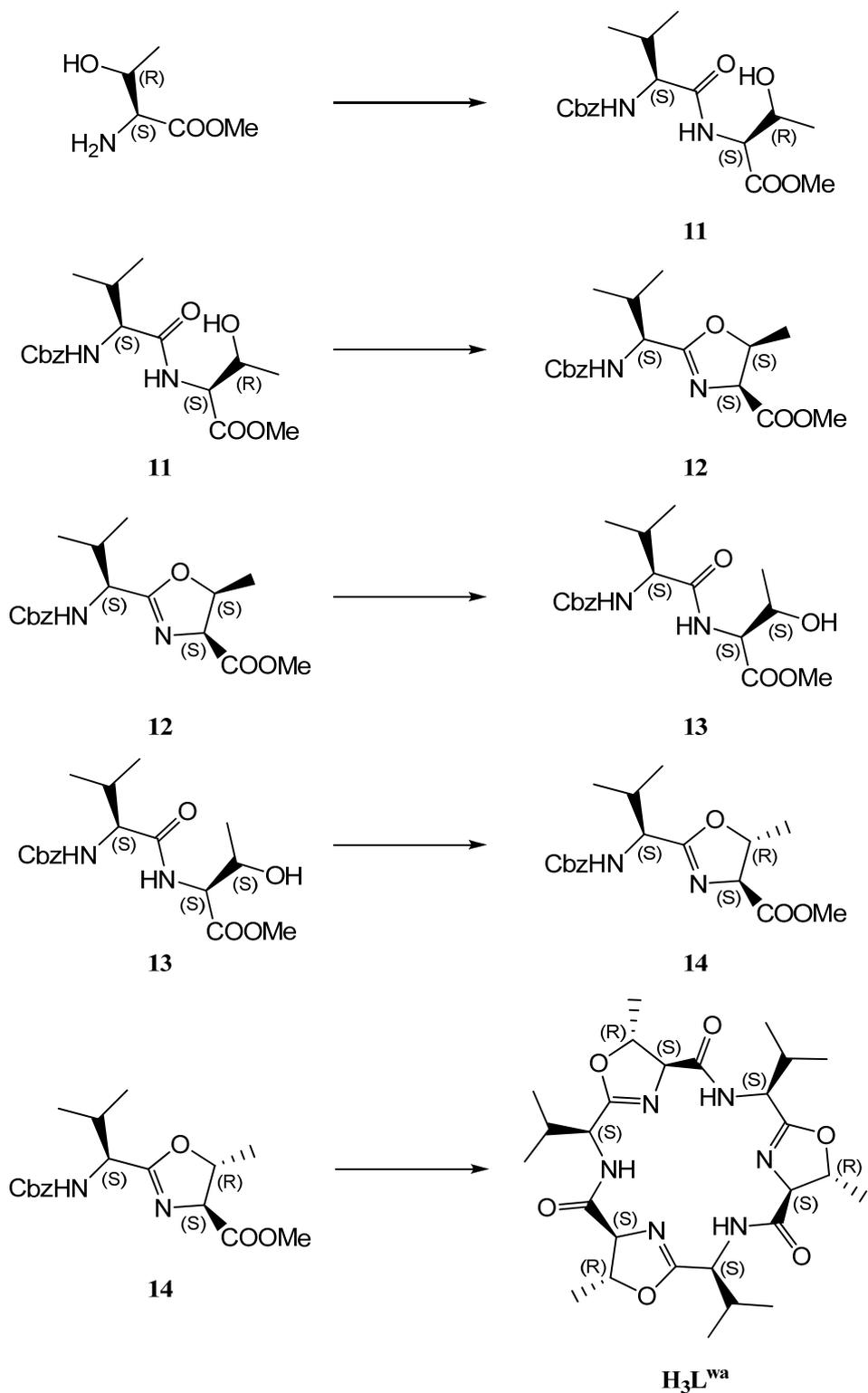
(S)-1-(4-((S)-1-(4-Carboxy-1,5-dimethyl-imidazol-2-yl)-2-methylpropylcarbamoyl)-1,5-dimethyl-imidazol-2-yl)-2-methylpropan-1-ammoniumtrifluoracetat (10): Verbindung **9** (960 mg, 1.90 mmol) wird nach dem allgemeinen Verfahren zum Entschützen der Boc-Gruppe mit 5.7 ml TFA umgesetzt. Man erhält die freie Aminosäure (quantitativ) **10** in Form eines gelben Feststoffs.

C₂₂H₃₃F₃N₆O₅ (518.53): **¹H-NMR** (200 MHz, DMSO-D6): δ = 0.79 (m, 6 H, CHCH₃); 0.95 (m, 3H, CHCH₃); 2.14-2.46 (m, 2H, CH(CH₃)₂); 2.38 (s, 3H, C_{het}CH₃); 2.46 (s, 3H, C_{het}CH₃); 3.49 (s, 3H, NCH₃); 3.75 (s, 3H, NCH₃); 4.38 (m, 1H, CHC_{het}); 5.03 (m, 1H, CHC_{het}); 8.17 (d, 3J = 7.2 Hz, 1H, CONH); 8.51 (m, 1H, CNH₃). - **¹³C-NMR** (50 MHz, DMSO-D6): δ = 9.3, 9.5 (C_{Het}CH₃); 17.9, 18.1, 18.8, 19.2 (CH(CH₃)₂); 30.4, 31.3, 31.4, 31.7 (CH(CH₃)₂, NCH₃); 49.8, 51.0 (CHC_{Het}); 112.9, 118.7, 121.6, 128.4, 134.0, 136.7 (C_{Het}); 142.5; 147.9; 160.9; 162.9. - **ESI-HR MS**: m/z ber. für C₂₀H₃₃N₆O₃⁺ 405.26087, gef. 405.26165.

Makrozyklus H₄L⁴: Die Synthese erfolgt nach Literaturangaben aus 985 mg (1.90 mmol) **10** mit 0.98 g (7.60 mmol) EDIPA und 1.15 g (3.00 mmol) FDPP.^[72] Nach

säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (Dichlormethan/Essigester/Methanol, 75:25:7) erhält man 308 mg (42 %) des Makrozyklus **H₄L⁴**.

C₄₀H₆₀N₁₂O₄·(H₂O)_{3/2} (772.98): ber. (%): C 60.05, H 7.94, N 21.01; gef. (%): C 60.33, H 7.72, N 21.19 (24546). - **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃); 1.10 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃); 2.39-2.51 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.47 (s, 3H, C_{Het}CH₃); 3.61 (s, 3H, NCH₃); 4.89 (dd, ³J = 9.5, 9.5 Hz, 1H, CHC_{Het}); 7.52 (d, ³J = 9.4 Hz, 1H, NHCO₂). - **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 9.8 (C_{Het}CH₃); 19.2, 19.8 (CH(CH₃)₂); 30.1 (CH(CH₃)₂); 32.6 (NCH₃); 49.7 (CHC_{Het}); 129.3, 131.9, 147.1 (C_{Het}); 163.7 (CONH). - **FAB-HR MS**: *m/z* ber. für C₄₀H₆₁N₁₂O₄⁺ 773.4939, gef. 773.4880. - **Smp.**: 150-152 °C.

5.4 Synthese von Westiellamid (H_3L^{wa})Schema 5.3: Übersicht zur schrittweisen Synthese von Westiellamid (H_3L^{wa}).

(2*S*,3*R*)-Methyl-2-((*S*)-2-(benzyloxycarbonylamino)-3-methylbutanamido)-3-hydroxy-

butanat (11): Die Synthese erfolgt nach Literaturangaben aus 5.00 g (19.9 mmol) (*S*)-Cbz-Val-OH und 2.65 g (19.9 mmol) Threoninmethylester mit 3.02 g (29.9 mmol) NMM, 2.65 g (19.9 mmol) Chlorameisensäureisobutylester und 2.01 g (19.9 mmol) Et₃N.^[74] Nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Hexan erhält man 4.96 g (68 %) **11** in Form eines farblosen Feststoffs.

C₁₈H₂₆N₂O₆ (366.41): ber. (%): C 59.00, H 7.15, N 7.65; gef. (%): C 58.96, H 7.15, N 7.68 (22212). - **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 0.98 (d, ³J = 7.0 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 1.16 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, C_(R)HCH₃); 2.02-2.18 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 3.74 (s, 3H, CO₂CH₃); 4.10 (dd, ³J = 6.8, 8.8 Hz, 1H, COCHNH); 4.34 (dq, ³J = 6.2, 2.4 Hz, 1H, C_(R)HCH₃); 4.61 (dd, 1H, ³J = 2.5, 9.0 Hz, CHCO₂); 5.09 (s, 2H, C_{Aryl}CH₂), 5.62 (d, 1H, ³J = 7.8 Hz, NHCBz); 7.01 (d, 1H, ³J = 8.9 Hz, NHCO); 7.28-7.42 (m, 5H, CH_{Aryl}). - **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ = 18.4, 19.5 (CH(CH₃)₂); 20.3 (C_(R)HCH₃); 31.5 (CH(CH₃)₂); 53.0 (CO₂CH₃); 57.7 (CHCO₂); 60.9 (COCHNH); 67.5 (C_{Aryl}CH₂); 68.5 (C_(R)HCH₃); 128.4, 128.6, 128.9, 136.6 (C_{Aryl}); 156.7 (CO₂NH); 171.3; 172.4 (CHC_{Oxa}, CONH). - **FAB-HR MS:** *m/z* ber. für C₁₈H₂₇N₂O₆⁺ 367.1864, gef. 367.1848. - **Smp.:** 135-137 °C.

Methyl-(4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-benzyloxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methyl-4,5-

dihydrooxazol-4-carboxylat (12): Die Synthese erfolgt nach Literaturangaben aus 2.00 g (5.46 mmol) **11** mit 1.43 g (6.00 mmol) Burgess Reagenz.^[74] Nach säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (Essigester/Hexan, 1:1) erhält man 1.52 g (80 %) **12** in Form eines farblosen Öls.

C₁₈H₂₄N₂O₅ (348.39): ber. (%): C 62.05, H 6.94, N 8.04; gef. (%): C 61.76, H 7.01, N 8.00 (22320). - **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 1.01 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 1.28 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, C_{Oxa}HCH₃); 2.10-2.26 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃); 4.39 (dd, ³J = 9.2, 4.3 Hz, 1H, CHC_{Oxa}); 4.76 (d, ³J = 10.1 Hz, 1H, C_{Oxa}HCO₂); 4.85-4.99 (m, 1H, C_{Oxa}HCH₃); 5.05, 5.16 (AB, ²J = 12.2 Hz, 2H, C_{Aryl}CH₂); 5.54 (d, ³J = 9.2 Hz, 1H, NHCBz); 7.27-7.36 (m, 5H, CH_{Aryl}). - **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (C_{Oxa}HCH₃); 17.0, 18.7 (CH(CH₃)₂); 31.3 (CH(CH₃)₂); 51.9 (CO₂CH₃); 54.2 (CHC_{Oxa}); 66.8 (C_{Aryl}CH₂); 70.7 (C_{Oxa}HCO₂); 78.4 (C_{Oxa}HCH₃); 128.0, 128.4, 136.3 (C_{Aryl}); 156.2 (CO₂NH); 169.6; 170.0 (CHC_{Oxa}, CO₂CH₃). - **FAB-HR MS:** *m/z* ber. für C₁₈H₂₅N₂O₅⁺ 349.1758, gef. 349.1745.

(2S,3S)-Methyl-2-((S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-3-methylbutanamido)-3-hydroxybutanat (13): Die Synthese erfolgt nach Literaturangaben aus 1.80 g (5.17 mmol) **12** mit 39 ml 1 M HCl Lösung.^[74] Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 1.42 g (75 %) **13** in Form eines farblosen Feststoffs.

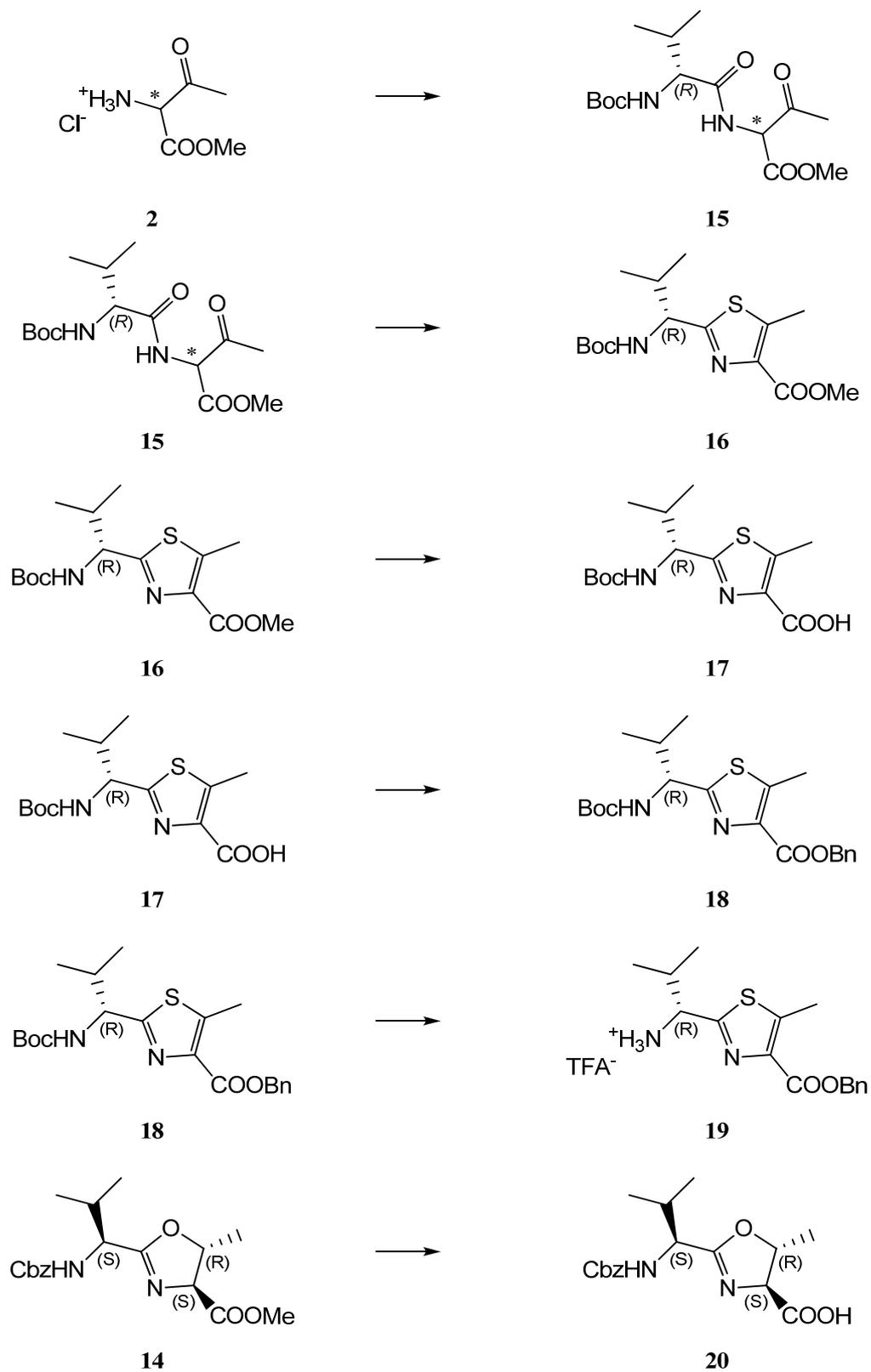
C₁₈H₂₆N₂O₆ (366.41): ber. (%): C 59.00, H 7.15, N 7.65; gef. (%): C 58.81, H 7.19, N 7.57 (22319). - **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 0.96 (d, ³J = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 1.19 (d, ³J = 6.5 Hz, 3H, C_(S)HCH₃); 2.00-2.16 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃); 4.10-4.18 (m, 2H, COCHNH, C_(S)HCH₃); 4.66 (dd, ³J = 3.2, 7.7 Hz, 1H, CHCO₂); 5.12, 5.07 (AB, ²J = 12.2 Hz, 2H, C_{Aryl}CH₂); 5.70 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, NHCbz); 7.25 (m, 1H, NHCO); 7.28-7.42 (m, 5H, CH_{Aryl}). - **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ = 18.4 (CH(CH₃)₂); 19.3 (C_(S)HCH₃); 19.5 (CH(CH₃)₂); 31.6 (CH(CH₃)₂); 52.9(CO₂CH₃); 58.5 (CHCO₂); 60.8 (COCHNH); 67.5 (C_{Aryl}CH₂); 69.0 (C_(R)HCH₃); 128.4, 128.6, 128.9, 136.6 (C_{Aryl}); 157.1 (CO₂NH); 170.9; 172.5 (CHC_{Oxa}, CONH). - **FAB-HR MS:** *m/z* ber. für C₁₈H₂₇N₂O₆⁺ 367.1864, gef. 367.1860. - **Smp.:** 122-125 °C.

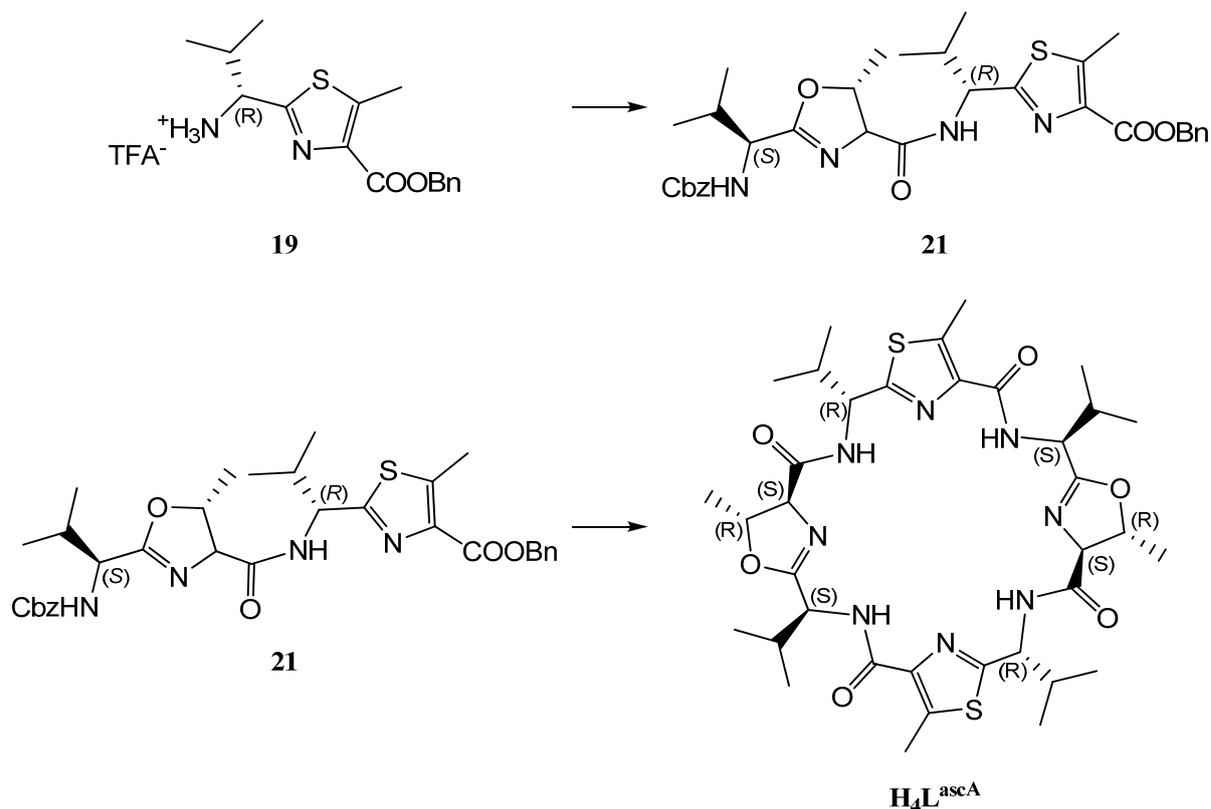
Methyl-((4S,5R)-2-((S)-1-benzyloxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methyl-4,5-dihydrooxazol-4-carboxylat (14): Die Synthese erfolgt analog zum cis-Isomer **12** aus 1.50 g (4.09 mmol) **13** mit 1.05 g (4.40 mmol) Burgess Reagenz.. Nach säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (Essigester/Hexan, 1:1) erhält man 1.14 g, (80%) **14** in Form eines farblosen Öls.

C₁₈H₂₄N₂O₅ (348.39): ber. (%): C 62.05, H 6.94, N 8.04; gef. (%): C 61.84, H 6.99, N 8.03 (22389). - **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 0.96 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 1.39 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, C_{Oxa}HCH₃); 2.05-2.21 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 3.74 (s, 3H, CO₂CH₃); 4.25 (d, ³J = 7.0 Hz, 1H, CHC_{Oxa}); 4.40 (dd, ³J = 9.1, 4.6 Hz, 1H, C_{Oxa}HCO₂); 4.75-4.88 (m, 1H, C_{Oxa}HCH₃); 5.05, 5.12 (AB, ²J = 12.3 Hz, 2H, C_{Aryl}CH₂); 5.51 (d, 1H, ³J = 9.2 Hz, NHCbz); 7.23-7.35 (m, 5H, CH_{Aryl}). - **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ = 17.1, 18.7 (CH(CH₃)₂); 20.8 (C_{Oxa}HCH₃); 31.6 (CH(CH₃)₂); 52.5 (CO₂CH₃); 54.3 (CHC_{Oxa}); 66.8 (C_{Aryl}CH₂); 74.0 (C_{Oxa}HCO₂); 79.6 (C_{Oxa}HCH₃); 128.0, 128.4, 136.3 (C_{Aryl}); 156.1 (CO₂NH); 168.7; 171.2 (CHC_{Oxa}, CO₂CH₃). - **FAB-HR MS:** *m/z* ber. für C₁₈H₂₅N₂O₅⁺ 349.1758, gef. 349.1748.

Westiellamid ($\text{H}_3\text{L}^{\text{wa}}$): Die Synthese erfolgt nach Literaturangaben aus 1.00 g (2.87 mmol) **14** mit 1.05 g (4.31 mmol) DPPA.^[74] Nach säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (Essigester/Hexan, 1:1) erhält man 105 mg (20%) $\text{H}_3\text{L}^{\text{wa}}$ in Form eines farblosen Feststoffs.

$\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_6$ (546.66): $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.81$ (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 0.88 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 1.58 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3H, $\text{C}_{\text{Oxa}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 2.24-2.23 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 4.21 (dd, $^3J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{Oxa}}\underline{\text{H}}\text{CO}$); 4.62-4.65 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\text{C}_{\text{Oxa}}$); 4.78-4.83 (m, 1H, $\text{C}_{\text{Oxa}}\underline{\text{H}}\text{CH}_3$); 7.76 (d, 1H, $^3J = 7.8$ Hz, $\underline{\text{N}}\text{H}$). - $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.8, 18.6$ ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 21.9 ($\text{C}_{\text{Oxa}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 31.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 52.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}\text{C}_{\text{Oxa}}$); 73.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{Oxa}}\text{HCO}$); 82.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{Oxa}}\text{HCH}_3$); 168.5, 170.5 ($\text{CH}\underline{\text{C}}_{\text{Oxa}}$, $\underline{\text{C}}\text{ONH}$). - **FAB-HR MS:** m/z ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_6^+$ 547.3239, gef. 547.3238. - **Smp.:** 168 °C.

5.5 Synthese des Ascidiacyclamid Analogons H_4L^{ascA} 



Schema 5.4: Übersicht zur schrittweisen Synthese des Makrozyklus $\text{H}_4\text{L}^{\text{ascA}}$.

Methyl-2-(2-isopropyl-(2*R*)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethylamido)-3-oxobutanat (15):

Die Synthese erfolgt analog zu Verbindung **3** aus 9.78 g (45.0 mmol) (*R*)-Boc-Val-OH und 7.54 g (45.0 mmol) Aminoketon **2** mit 4.55 g (45.0 mmol) NMM und 6.15 g (45.0 mmol) Chlorameisensäureisobutylester. Nach Umkristallisation aus Essigester erhält man 11.8 g (79 %) **15** in Form eines farblosen Feststoffs.

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ (330.38): ber. (%): C 54.53, H 7.93, N 8.48; gef. (%): C 54.68, H 7.92, N 8.50 (24376). - $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (d, 3J = 6.9 Hz, 3H, CHCH_3); 0.95 (d, 3J = 6.8 Hz, 3H, CHCH_3); 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.10-2.26 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.35 (s, 3H, COCH_3); 3.78 (s, 3H, CO_2CH_3); 4.06 (m, 1H, CHCONH); 5.09 (d, 3J = 8.1 Hz, 1H, NHCO_2); 5.23 (d, 3J = 6.3 Hz, 1H, CHCO_2); 7.12 (d, 3J = 6.3 Hz, 1H, NH); 7.21 (d, 3J = 5.9 Hz, 1H, NH). - $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 17.2, 17.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19.1; 19.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 27.9; 28.0; 28.2; 30.7; 30.9; 53.2; 53.3; 59.4; 62.8; 62.9; 80.1; 155.7; 166.2; 166.3; 171.5; 198.0; 198.1. - **FAB-HR MS**: m/z ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6^+$ 331.1869, gef. 331.1853. - **Smp.**: 109-112 °C.

Methyl-2-((R)-1-tert-butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methyl-thiazol-4-carboxylat (16): Zu einer Lösung von 3.87 g (11.7 mmol) **15** in 120 ml THF werden bei Raumtemperatur 7.08 g (17.5 mmol) Lawessons Reagenz gegeben. Die Lösung wird 8 h unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser, 1 M HCl Lösung, gesättigter NaHCO₃ Lösung und gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Essigester, 3:1) und anschließender Umkristallisation aus Essigester erhält man 2.75 g (72 %) **16** in Form eines farblosen Feststoffs.

C₁₅H₂₄N₂O₄S (328.43): ber. (%): C 54.86, H 7.37, N 8.53; gef. (%): C 54.62, H 7.28, N 8.51 (24317). - **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 0.92 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.24-2.45 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.68 (s, 3H, C_{Thia}CH₃); 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃); 4.75 (dd, ³J = 5.6, 8.5 Hz, 1H, CHC_{Thia}); 5.21 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, NHCO₂). - **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ = 13.0 (C_{Thia}CH₃); 17.1, 19.3 (CH(CH₃)₂); 28.2 (C(CH₃)₃); 33.0 (CH(CH₃)₂); 52.0 (CO₂CH₃); 57.7 (CHC_{Thia}); 79.9 (C(CH₃)₃); 140.9, 144.3 (C_{Thia}CH₃, C_{Thia}CO₂); 155.3 (CO₂NH); 162.8, 168.3 (CHC_{Thia}, CO₂CH₃). - **FAB-HR MS**: m/z ber. für C₁₅H₂₅N₂O₄S⁺ 329.1457, gef. 329.1514. - **Smp.**: 111 °C.

2-((R)-1-tert-Butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methyl-thiazol-4-carbonsäure (17): Verbindung **16** (1.00 g, 3.05 mmol) wird nach dem allgemeinen Verfahren zum Entschützen der Methylester-Gruppe mit 15 ml 2 M NaOH Lösung umgesetzt. Man erhält 930 mg (97 %) **17** in Form eines farblosen Feststoffs.

C₁₄H₂₂N₂O₄S (314.40): ber. (%): C 53.48, H 7.05, N 8.91; gef. (%): C 53.37, H 6.88, N 8.84 (24473). - **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃); 0.96 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃); 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.25-2.41 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.74 (s, 3H, C_{Thia}CH₃); 4.77 (dd, ³J = 6.0, 7.9 Hz, 1H, CHC_{Thia}); 5.31 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, NHCO₂). - **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ = 13.0 (C_{Thia}CH₃); 17.4, 19.3 (CH(CH₃)₂); 28.2 (C(CH₃)₃); 33.0 (CH(CH₃)₂); 57.7 (CHC_{Thia}); 80.2 (C(CH₃)₃); 140.4, 145.3 (C_{Thia}CH₃, C_{Thia}CO₂); 155.4 (CO₂NH); 163.8, 168.4 (CHC_{Thia}, CO₂CH₃). - **FAB-HR MS**: m/z ber. für C₁₄H₂₃N₂O₄S⁺ 315.1373, gef. 315.1343. - **Smp.**: 146 °C.

Benzyl-2-((R)-1-tert-Butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methyl-thiazol-4-carboxylat (18): Zu einer Lösung von 930 mg (2.96 mmol) **16** in 50 ml Acetonitril werden bei

Raumtemperatur 0.45 g (2.96 mmol) DBU und 0.68 g (3.95 mmol) Benzylbromid gegeben. Die Lösung wird 24 h gerührt (DC Kontrolle). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Essigester aufgenommen und mit Wasser und gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Essigester, 2:1) erhält man 720 mg (60 %) **18** in Form eines farblosen Feststoffs.

C₂₁H₂₈N₂O₄S (404.52): ber. (%): C 62.35, H 6.98, N 6.93; gef. (%): C 62.12, H 6.90, N 6.85 (24474). - **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃); 0.95 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃); 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.28-2.44 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.66 (s, 3H, C_{Thia}CH₃); 4.77 (dd, ³J = 8.7, 5.4 Hz, 1H, CHC_{Thia}); 5.22 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, NHCO₂); 5.33, 5.40 (AB, ²J = 12.6 Hz, 2H, CH₂C_{Aryl}); 7.25-7.46 (m, 5H, CH_{Aryl}). - **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ = 13.0 (C_{Thia}CH₃); 17.2, 19.4 (CH(CH₃)₂); 28.3 (C(CH₃)₃); 33.1 (CH(CH₃)₂); 57.7 (CHC_{Thia}); 66.6 (C_{Aryl}CH₂); 79.9 (C(CH₃)₃); 128.2, 128.3, 128.5, 136.0 (C_{Aryl}); 141.1, 144.3 (C_{Thia}CH₃, C_{Thia}CO₂); 155.4 (CO₂NH); 162.2, 168.0 (CHC_{Thia}, CO₂Bn). - **FAB-HR MS**: *m/z* ber. für C₂₁H₂₉N₂O₄S⁺ 405.1843, gef. 405.1831. - **Smp.**: 74 °C.

(R)-1-(4-(Benzyloxycarbonyl)-5-methylthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-ammonium-trifluoracetat (19): Verbindung **18** (703 mg, 1.73 mmol) wird nach dem allgemeinen Verfahren zum Entschützen der Boc-Gruppe mit 5.3 ml TFA umgesetzt. Man erhält (quantitativ) **19** in Form eines gelben Feststoffs.

C₁₈H₂₁F₃N₂O₂S (418.43): ber. (%): C 63.13, H 6.62, N 9.20; gef. (%): C 62.90, H 6.78, N 6.85 (24319). - **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃); 0.95 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, CHCH₃); 1.76 (s, 2H, NH₂); 2.07-2.23 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.68 (s, 3H, C_{het}CH₃); 4.05 (d, ³J = 5.3 Hz, 1H, CHC_{het}); 5.33, 5.40 (AB, ²J = 12.4 Hz, 2H, CH₂C_{Aryl}); 7.24-7.46 (m, 5H, CH_{Aryl}). - **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ = 13.2 (C_{Thia}CH₃); 16.8, 19.3 (CH(CH₃)₂); 34.1 (CH(CH₃)₂); 59.2 (CHC_{Thia}); 66.3 (C_{Aryl}CH₂); 128.0, 128.2, 128.3, 135.9 (C_{Aryl}); 140.4, 144.4 (C_{Thia}CH₃, C_{Thia}CO₂); 162.3, 172.8 (CHC_{Thia}, CO₂Bn). - **FAB-HR MS**: *m/z* ber. für C₁₆H₂₁N₂O₂S⁺ 305.1324, gef. 305.1489.

(4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-Benzylloxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methyl-4,5-dihydrooxazol-4-carbonsäure (20): Verbindung **14** (665 mg, 1.88 mmol) wird nach dem allgemeinen Verfahren zum Entschützen der Methylester-Gruppe mit 9.6 ml 2 M NaOH Lösung umgesetzt. Man erhält 585 mg (93 %) **5** in Form eines farblosen Feststoffs.

C₁₇H₂₂N₂O₅ (334.37): **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (d, 3H, ³J = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂); 0.95 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)); 1.34 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H, CHCH₃); 2.02-2.18 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 4.17 (d, ³J = 6.9 Hz, 1H, CHC_{het}); 4.46 (dd, ³J = 9.5, 5.0 Hz, 1H, CHCH₃); 4.87-5.00 (m, 1H, CHCO₂); 5.05, 5.14 (AB, ²J = 12.6 Hz, 2H, C_{Aryl}CH₂); 6.85 (d, ³J = 10.0 Hz, 1H, NHCbz); 7.28-7.36 (m, 5H, CH_{Aryl}). - **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): δ = 17.3, 18.8 (CH(CH₃)₂); 20.2 (C_{Oxa}HCH₃); 31.4 (CH(CH₃)₂); 54.3 (CHCO_{Oxa}); 66.7 (C_{Aryl}CH₂); 72.4 (C_{Oxa}HCO₂); 80.6 (C_{Oxa}HCH₃); 127.7, 128.0, 128.5, 136.5 (C_{Aryl}); 156.6 (CO₂NH); 171.9, 172.7 (CHC_{Oxa}, CO₂H). - **FAB-HR MS:** *m/z* ber. für C₁₇H₂₃N₂O₅⁺ 335.1602, gef. 335.1647.

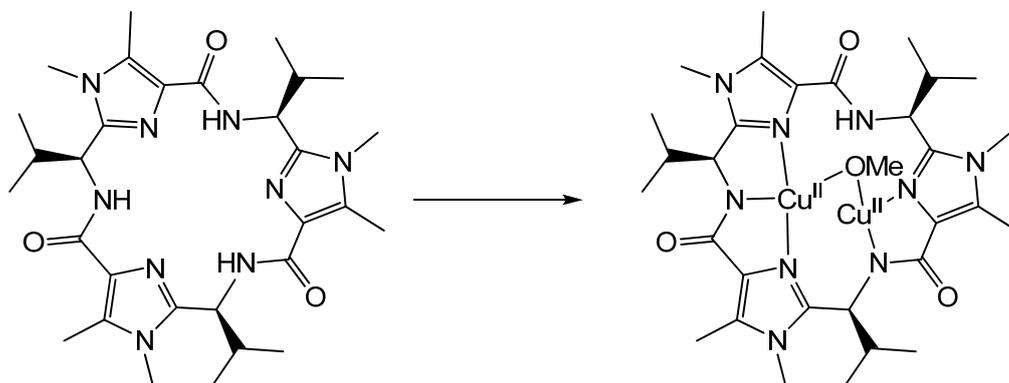
Benzyl-2-((*R*)-1-((*S*)-2-((*S*)-1-(benzyloxycarbonylamino)-2-methylpropyl)-5-methyl-4,5-dihydrooxazol-4-carboxamido)-2-methylpropyl)-5-methylthiazol-4-carboxylat (21): Zu einer Lösung aus 800 mg (1.91 mmol) **19** und 585 mg (1.75 mmol) **20** in 20 ml Acetonitril werden bei Raumtemperatur 0.84 g (6.50 mmol) EDIPA und 0.79 g (2.87 mmol) DPPA gegeben. Die Lösung wird 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester gelöst und dann mit Wasser und gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (Dichlormethan/Essigester/Methanol, 75:25:2) erhält man 608 mg (56 %) **21** in Form eines farblosen Feststoffs.

C₃₃H₄₀N₄O₆S (620.76): **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (d, ³J = 6.9 Hz, 3H, C_{Val}HCHCH₃); 0.95 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C_{Val}HCHCH₃); 1.01 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C_{Val}HCHCH₃); 1.02 (d, ³J = 6.8 Hz, 3H, C_{Val}HCHCH₃); 1.52 (d, ³J = 6.2 Hz, 3H, C_{Oxa}HCH₃); 2.08-2.16 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.43-2.51 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.69 (s, 3H, C_{Thia}CH₃); 4.26 (d, ³J = 7.3 Hz, 1H, C_{Oxa}HCO); 4.43 (dd, ³J = 8.8, 4.8 Hz, 1H, CHC_{Oxa}); 4.78-4.84 (m, 1H, C_{Oxa}HCH₃); 5.10 (dd, ³J = 9.2, 2.8 Hz, 1H, CHC_{Thia}); 5.16-5.20 (m, 2H, CH₂C_{Aryl}), 5.36-5.43 (m, 2H, CH₂C_{Aryl}), 5.51 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, NHCO₂); 7.29-7.49 (m, 11H, NHCO₂, C_{Aryl}H). - **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.2 (C_{Thia}CH₃); 17.4, 17.8, 18.8, 19.5 (CH(CH₃)₂); 21.8 (C_{Oxa}HCH₃); 31.3, 32.9 (CH(CH₃)₂); 54.8 (CHC_{Oxa}); 56.2 (CHC_{Thia}); 66.6, 67.0 (C_{Aryl}CH₂); 74.3 (C_{Oxa}HCO); 80.7

($\underline{C}_{\text{Oxa}}\text{HCH}_3$); 128.1, 128.2, 128.2, 128.4, 128.5, 135.9, 136.2 ($\underline{C}_{\text{Aryl}}$); 141.2 ($\underline{C}_{\text{Thia}}\text{CH}_3$); 144.3 ($\underline{C}_{\text{Thia}}\text{CO}$); 156.1 ($\underline{C}_{\text{O}_2}\text{NH}$); 162.1 ($\text{CH}\underline{C}_{\text{Oxa}}$); 164.5 ($\text{CH}\underline{C}_{\text{Thia}}$); 169.0 ($\text{C}_{\text{Thia}}\underline{C}_{\text{O}_2}$); 171.2 ($\text{C}_{\text{Oxa}}\text{H}\underline{C}_{\text{ONH}}$). - **EI-HR MS**: m/z ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6^+$ 620.2669, gef. 620.2689. - **Smp.**: 56 °C.

Makrozyklus $\text{H}_4\text{L}^{\text{ascA}}$: In einer Lösung von 361 mg (0.58 mmol) **21** in Methanol werden 620 mg Pd/C (10%) suspendiert. Die Suspension wird 1 h unter H_2 Atmosphäre gerührt, anschließend filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 30 ml Acetonitril gelöst. Zu der Lösung werden bei Raumtemperatur 313 mg (2.42 mmol) EDIPA und 396 mg (1.03 mmol) FDPP gegeben. Die Lösung wird 24 h gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit Wasser und gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (Dichlormethan/Essigester/Methanol, 75:25:2) erhält man 32 mg (15 %) Makrozyklus $\text{H}_4\text{L}^{\text{ascA}}$ in Form eines farblosen Feststoffs.

$\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2$ (756.98): **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, Benzol- D_6): δ = 0.76 (d, 3J = 6.9 Hz, 6H, $\text{C}_{(\text{S})\text{Val}}\text{HCHCH}_3$); 0.92 (d, 3J = 6.7 Hz, 6H, $\text{C}_{(\text{R})\text{Val}}\text{HCHCH}_3$); 0.93 (d, 3J = 6.8 Hz, 6H, $\text{C}_{(\text{S})\text{Val}}\text{HCHCH}_3$); 1.01 (d, 3J = 6.3 Hz, 6H, $\text{C}_{\text{Oxa}}\text{HCH}_3$); 1.04 (d, 3J = 6.8 Hz, 6H, $\text{C}_{(\text{R})\text{Val}}\text{HCHCH}_3$); 1.78-1.91 (m, 4H, $\text{C}_{(\text{S})\text{Val}}\text{HCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_{(\text{R})\text{Val}}\text{HCH}(\text{CH}_3)_2$); 2.57 (s, 6H, $\text{C}_{\text{Thia}}\text{CH}_3$); 4.00 (d, 3J = 6.7 Hz, 2H, $\text{C}_{\text{Oxa}}\text{HCO}$); 4.75-4.82 (m, 2H, $\text{C}_{\text{Oxa}}\text{HCH}_3$); 5.01 (m, 2H, $\text{CH}\underline{C}_{\text{Oxa}}$); 5.56 (dd, 3J = 9.9, 7.6 Hz, 2H, $\text{CH}\underline{C}_{\text{Thia}}$); 5.51 (d, 3J = 10.0 Hz, 2H, $\text{C}_{(\text{R})\text{Val}}\text{HNH}$); 8.50 (d, 3J = 7.8 Hz, 2H, $\text{C}_{(\text{S})\text{Val}}\text{NH}$). - **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, Benzol- D_6) δ = 12.4 ($\text{C}_{\text{Thia}}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 17.8, 18.9, 19.0, 19.1 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 21.6 ($\text{C}_{\text{Oxa}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 32.5, 34.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 52.8 ($\underline{\text{C}}_{(\text{R})\text{Val}}\text{HNH}$); 54.4 ($\underline{\text{C}}_{(\text{S})\text{Val}}\text{HNH}$); 73.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{Oxa}}\text{HCO}$); 81.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{Oxa}}\text{HCH}_3$); 140.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{Thia}}\text{CH}_3$); 143.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{Thia}}\text{CO}$); 162.1 ($\text{CH}\underline{\text{C}}_{\text{Oxa}}$); 163.8 ($\text{CH}\underline{\text{C}}_{\text{Thia}}$); 169.2 ($\text{C}_{\text{Thia}}\underline{\text{C}}_{\text{ONH}}$); 170.3 ($\text{C}_{\text{Oxa}}\text{H}\underline{\text{C}}_{\text{ONH}}$). - **ESI-HR MS**: m/z ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2^+$ 757.35240, gef. 757.35367.

5.6 Synthese des dinuklearen Kupfer(II) Komplexes mit H_3L^1 

Schema 5.5: Synthese von $[(\mu\text{-OCH}_3)\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)](\text{CF}_3\text{SO}_3)$.

$[(\mu\text{-OCH}_3)\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)](\text{CF}_3\text{SO}_3)$: Zu einer Lösung von 15.36 mg (0.0265 mmol) H_3L^1 wurden bei Raumtemperatur 4.99 mg (0.0397 mmol) Kupfer(II)methanolat und 4.79 mg (0.0133 mmol) Kupfer(II)-triflat gegeben. Die Suspension wird bis zur vollständigen Auflösung des Kupfer(II)methanolats gerührt (24 h) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 25.1 mg $[(\mu\text{-OCH}_3)\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{HL}^1)](\text{CF}_3\text{SO}_3)$ in Form eines dunkelgrünen Pulvers.

$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{Cu}_2\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_7\text{S} \cdot 3.5 \text{H}_2\text{O}$ (947.97): ber. (%): C 40.54, H 5.64, N 13.30; gef. (%): C 40.39, H 5.47, N 13.63 (21609). - IR (KBr): $\nu = 3292, 2961, 2982, 2871, 1617, 1594, 1508$. - ESI-HR MS: m/z ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{Cu}_2\text{N}_9\text{O}_4^+$ 734.22593, gef. 734.22459.

6. Literaturverzeichnis

- [1] J. P. Michael, G. Pattenden, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, 32, 1-23.
- [2] L. H. O'Hanlon, *Journal of the National Cancer Institute* **2006**, 98, 662-663.
- [3] G. R. Pettit, J. F. Day, J. L. Hartwell, H. B. Wood, *Nature* **1970**, 227, 962-963.
- [4] M. M. Sigel, *Food Drugs from the Sea Proceedings* **1970**, 281.
- [5] B. S. Davidson, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1771-1791.
- [6] D. J. Faulkner, D. J. Newman, G. M. Cragg, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 50-76.
- [7] P. Wipf, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2115-2134.
- [8] K. Kustin, G. C. McLeod, T. R. Gilbert, B. R. L. Briggs, *Vanadium and other metal ions in the physiological ecology of marine organisms*, Springer, Berlin/Heidelberg, **1983**, 139-160.
- [9] J. P. Riley, R. Chester, *Introduction to Marine Chemistry*, Academic Press, London, **1971**.
- [10] C. J. R. Fookes, S. W. Jeffrey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1827-1828.
- [11] K. L. Rinehart, V. Kishore, K. C. Bible, R. Sakai, D. W. Sullins, K. M. Li, *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 1-21.
- [12] K. Kustin, G. C. McLeod, *Top. Curr. Chem.* **1977**, 69, 1-37.
- [13] L. A. Morris, M. Jaspars, *Spec. Publ. Roy. Soc. Chem.* **2000**, 257, 140-166.
- [14] L. A. Morris, M. Jaspars, J. J. Kettenes-van den Bosch, K. Versluis, A. J. R. Heck, S. M. Kelly, N. C. Price, *Tetrahedron* **2001**, 57, 3185-3197.
- [15] D. J. Watters, A. L. Van Den Brenk, *Toxicon* **1993**, 31, 1349-1372.
- [16] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 323-364.
- [17] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1991**, 8, 97-147.
- [18] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1990**, 7, 269-309.
- [19] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1988**, 5, 613-663.
- [20] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1987**, 4, 539-576.
- [21] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 3, 1-33.
- [22] D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1984**, 1, 551-598.
- [23] J. R. Lewis, *Nat. Prod. Rep.* **1989**, 6, 503-513.
- [24] M. K. Rosen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, 31, 384-400.
- [25] N. Fusetani, T. Sugawara, S. Matsunaga, H. Hirota, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7811-7812.

- [26] G. Abbenante, D. P. Fairlie, L. R. Gahan, G. R. Hanson, G. K. Pierens, A. L. v. d. Brenk, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10384-10388.
- [27] H. C. Krebs, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1986**, *49*, 151-363.
- [28] D. A. Evans, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1063-1072.
- [29] D. P. Fairlie, G. Abbenante, D. R. March, *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 654-686.
- [30] H. L. Sham, C. A. Rempel, H. Stein, J. Cohen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 666-667.
- [31] C. Ireland, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5688-5691.
- [32] B. M. Degnan, C. J. Hawkins, M. F. Lavin, E. J. McCaffrey, D. L. Parry, A. L. van den Brenk, D. J. Watters, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1349-1354.
- [33] X. Fu, T. Do, F. J. Schmitz, V. Andrusевич, M. H. Engel, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1547-1551.
- [34] D. E. Williams, R. E. Moore, V. J. Paul, *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 732-739.
- [35] C. M. Ireland, A. R. Durso, Jr., R. A. Newman, M. P. Hacker, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1807-1811.
- [36] F. J. Schmitz, M. B. Ksebati, J. S. Chang, J. L. Wang, M. B. Hossain, D. Van der Helm, M. H. Engel, A. Serban, J. A. Silfer, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3463-3472.
- [37] Y. Hamamoto, M. Endo, M. Nakagawa, T. Nakanishi, K. Mizukawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 323-324.
- [38] J. M. Wasylyk, J. E. Biskupiak, C. E. Costello, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4445-4449.
- [39] C. E. Salomon, D. J. Faulkner, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 689-692.
- [40] E. W. Schmidt, J. T. Nelson, D. A. Rasko, S. Sudek, J. A. Eisen, M. G. Haygood, J. Ravel, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 7315-7320.
- [41] N. Ziemert, K. Ishida, P. Quillardet, C. Bouchier, C. Hertweck, N. Tandeau de Marsac, E. Dittmann, *Appl. Environ. Microbiol.* **2008**, *74*, 1791-1797.
- [42] R. G. Linington, J. Gonzalez, L.-D. Urena, L. I. Romero, E. Ortega-Barria, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 397-401.
- [43] S. Sudek, M. G. Haygood, D. T. A. Youssef, E. W. Schmidt, *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, *72*, 4382-4387.
- [44] B. F. Milne, P. F. Long, A. Starcevic, D. Hranueli, M. Jaspars, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 631-638.
- [45] M. S. Donia, B. J. Hathaway, S. Sudek, M. G. Haygood, M. J. Rosovitz, J. Ravel, E. W. Schmidt, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 729-735.

- [46] P. F. Long, W. C. Dunlap, C. N. Battershill, M. Jaspars, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1760-1765.
- [47] T. W. Hambley, C. J. Hawkins, M. F. Lavin, A. van den Brenk, D. J. Watters, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 341-348.
- [48] M. R. Prinsep, R. E. Moore, I. A. Levine, G. M. L. Patterson, *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 140-142.
- [49] Y. Hamada, M. Shibata, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6501-6504.
- [50] Y. Hamada, S. Kato, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3223-3226.
- [51] N. Sokolenko, G. Abbenante, M. J. Scanlon, A. Jones, L. R. Gahan, G. R. Hanson, D. P. Fairlie, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2603-2604.
- [52] Y. Hamada, M. Shibata, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5159-5162.
- [53] Y. Hamada, M. Shibata, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5155-5158.
- [54] P. V. Bernhardt, P. Comba, D. P. Fairlie, L. R. Gahan, G. R. Hanson, L. Lotzbeyer, *Chem.--Eur. J.* **2002**, *8*, 1527-1536.
- [55] R. M. Cusack, L. Grondahl, G. Abbenante, D. P. Fairlie, L. R. Gahan, G. R. Hanson, T. W. Hambley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 323-331.
- [56] P. Comba, R. Cusack, D. P. Fairlie, L. R. Gahan, G. R. Hanson, U. Kazmaier, A. Ramlow, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 6721-6727.
- [57] A. Asano, M. Doi, K. Kobayashi, M. Arimoto, T. Ishida, Y. Katsuya, Y. Mezaki, H. Hasegawa, M. Nakai, M. Sasaki, T. Taniguchi, A. Terashima, *Biopolymers* **2001**, *58*, 295-304.
- [58] A. Asano, K. Minoura, T. Yamada, A. Numata, T. Ishida, Y. Katsuya, Y. Mezaki, M. Sasaki, T. Taniguchi, M. Nakai, H. Hasegawa, A. Terashima, M. Doi, *J. Pept. Res.* **2002**, *60*, 10-22.
- [59] A. Asano, T. Yamada, Y. Katsuya, T. Taniguchi, M. Sasaki, M. Doi, *J. Peptide Res.* **2005**, *66*, 90-98.
- [60] A. Asano, T. Yamada, A. Numata, Y. Katsuya, M. Sasaki, T. Taniguchi, M. Doi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, *297*, 143-147.
- [61] M. Doi, F. Shinozaki, Y. In, T. Ishida, D. Yamamoto, M. Kamigauchi, M. Sugiura, Y. Hamada, K. Kohda, T. Shioiri, *Biopolymers* **1999**, *49*, 459-469.
- [62] A. Asano, T. Yamada, A. Numata, M. Doi, *Acta Crystallogr., Sec. C: Cryst. Struct. Comm.* **2003**, *C59*, 488-490.
- [63] A. Asano, T. Taniguchi, M. Sasaki, H. Hasegawa, Y. Katsuya, M. Doi, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep.* **2001**, *E57*, 834-838.

- [64] G. Haberhauer, *Synlett* **2004**, 1003-1006.
- [65] G. Haberhauer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2421-2424.
- [66] G. Haberhauer, E. Drosdow, T. Oeser, F. Rominger, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1853-1859.
- [67] G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2004**, 2044-2045.
- [68] G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem.--Eur. J.* **2005**, *11*, 6718-6726.
- [69] G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2005**, 2799-2801.
- [70] G. Haberhauer, A. Pinter, T. Oeser, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1779-1792.
- [71] G. Haberhauer, F. Rominger, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6335-6338.
- [72] G. Haberhauer, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3209-3218.
- [73] P. Wipf, C. P. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10975-10977.
- [74] P. Wipf, C. P. Miller, C. M. Grant, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9143-9150.
- [75] V. F. Bystrov, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1976**, *10*, 41-81.
- [76] T. Ishida, M. Inoue, Y. Hamada, S. Kato, T. Shioiri, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 370-371.
- [77] Y. In, M. Doi, M. Inoue, T. Ishida, Y. Hamada, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1686-1690.
- [78] B. F. Milne, L. A. Morris, M. Jaspars, G. S. Thompson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1076-1080.
- [79] T. Ishida, M. Tanaka, M. Nabae, M. Inoue, S. Kato, Y. Hamada, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 107-112.
- [80] C. J. Hawkins, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1267-1270.
- [81] A. L. van den Brenk, K. A. Byriel, D. P. Fairlie, L. R. Gahan, G. R. Hanson, C. J. Hawkins, A. Jones, C. H. L. Kennard, B. Moubaraki, K. S. Murray, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3549-3557.
- [82] A. L. van den Brenk, D. P. Fairlie, G. R. Hanson, L. R. Gahan, C. J. Hawkins, A. Jones, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 2280-2289.
- [83] X. Yin, J. R. Moss, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *181*, 27-59.
- [84] E. A. Parson, D. W. Keith, *Science* **1998**, *282*, 1053-1054.
- [85] B. Kersting, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3987-3990.
- [86] D. A. Palmer, R. Van Eldik, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 651-731.
- [87] A. Escuer, F. A. Mautner, E. Penalba, R. Vicente, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4190-4196.
- [88] Z.-W. Mao, F. W. Heinemann, G. Liehr, R. van Eldik, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 3652-3662.
- [89] J.-M. Chen, W. Wei, X.-L. Feng, T.-B. Lu, *Chem.--Asian J.* **2007**, *2*, 710-719.

- [90] E. Garcia-Espana, P. Gavina, J. Latorre, C. Soriano, B. Verdejo, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5082-5083.
- [91] Y. Dussart, C. Harding, P. Dalgaard, C. McKenzie, R. Kadirvelraj, V. McKee, J. Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1704-1713.
- [92] E. Kimura, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 171-179.
- [93] G. Parkin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 699-767.
- [94] M. Hartmann, T. Clark, R. van Eldik, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7843-7850.
- [95] M. Sola, A. Lledos, M. Duran, J. Bertran, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 869-877.
- [96] W. Leitner, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *153*, 257-284.
- [97] C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bencini, A. Bianchi, F. Corana, V. Fusi, C. Giorgi, P. Paoli, P. Paoletti, et al., *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5540-5548.
- [98] N. Kitajima, S. Hikichi, M. Tanaka, Y. Morooka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5496-5508.
- [99] A. Company, J.-E. Jee, X. Ribas, M. Lopez-Valbuena Josep, L. Gomez, M. Corbella, A. Llobet, J. Mahia, J. Benet-Buchholz, M. Costas, R. van Eldik, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 9098-9110.
- [100] L. Grondahl, N. Sokolenko, G. Abbenante, D. P. Fairlie, G. R. Hanson, L. R. Gahan, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1227-1234.
- [101] D. J. Freeman, G. Pattenden, A. F. Drake, G. Siligardi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 129-136.
- [102] A. L. van den Brenk, D. P. Fairlie, L. R. Gahan, G. R. Hanson, T. W. Hambley, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1095-1100.
- [103] L. A. Morris, B. F. Milne, G. S. Thompson, M. Jaspars, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1072-1075.
- [104] A. L. van den Brenk, J. D. A. Tyndall, R. M. Cusack, A. Jones, D. P. Fairlie, L. R. Gahan, G. R. Hanson, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1857-1866.
- [105] H. Sigel, R. B. Martin, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 385-426.
- [106] N. Dovalil; Dissertation in Vorbereitung, Universität Heidelberg.
- [107] G. R. Hanson, K. E. Gates, C. J. Noble, M. Griffin, A. Mitchell, S. Benson, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 903-916.
- [108] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. V. Jr., K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T.

Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople *Gaussian 03, Revision C.01, Vol. Gaussian Inc., Wallingford CT, 2004.*

- [109] M. Atanasov, P. Comba, B. Martin, V. Mueller, G. Rajaraman, H. Rohwer, S. Wunderlich, *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1263-1277.
- [110] P. Comba, S. Studenroth; unveröffentlichte Ergebnisse,
- [111] P. Comba, L. R. Gahan, G. Haberhauer, G. R. Hanson, C. J. Noble, B. Seibold, A. L. van den Brenk, *Chem.--Eur. J.* **2008**, *14*, 4393-4403.
- [112] P. Wipf, S. Venkatraman, C. P. Miller, S. J. Geib, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 1516-1518.
- [113] A. L. v. d. Brenk; Ph.D. Thesis, The University of Queensland (AU), **1994**.
- [114] J. Peisach, W. E. Blumberg, *Arch. Biochem. Biophys.* **1974**, *165*, 691-708.
- [115] G. R. Hanson, C. J. Noble, S. Benson, *Biol. Magn. Res.* **2008**, *28*, 105-173.
- [116] T. D. Smith, J. R. Pilbrow, *Coord. Chem. Rev.* **1974**, *13*, 173-278.
- [117] M. Atanasov, C. Daul, *Chimia* **2005**, *59*, 504-510.
- [118] M. Atanasov, C. A. Daul, *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *379*, 209-215.
- [119] D. J. Hodgson, *Prog. Inorg. Chem.* **1975**, *19*, 173-241.
- [120] G. M. Sheldrick; SHELXTL User's Manual, Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc., **1994**.

Anhang A – Kristallographische Daten

Identification code	bs6
Empirical formula	C ₅₂ H ₈₂ N ₁₂ O ₁₀
Formula weight	1035.30
Temperature	200(2) K
Wavelength	71.073 pm
Crystal system	Tetragonal
Space group	P 43 21 2
Unit cell dimensions	a = 1014.40(14) pm $\alpha = 90^\circ$ b = 1014.40(14) pm $\beta = 90^\circ$ c = 5725.7(12) pm $\gamma = 90^\circ$
Volume	5.8918(17) nm ³
Z	4
Density (calculated)	1.167 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.082 mm ⁻¹
F(000)	2232
Crystal size	.40 x .37 x .29 mm ³
Theta range for data collection	2.04 to 22.62°.
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -10 ≤ k ≤ 10, -61 ≤ l ≤ 61
Reflections collected	12473
Independent reflections	3453 [R(int) = 0.0454]
Completeness to theta = 22.62°	91.3 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3453 / 14 / 362
Goodness-of-fit on F ²	0.889
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0480, wR2 = 0.1171
R indices (all data)	R1 = 0.0772, wR2 = 0.1302
Absolute structure parameter	0(3)
Extinction coefficient	0.0020(6)
Largest diff. peak and hole	0.167 and -0.136 e.Å ⁻³

Anhang B – ESR Linienbreiten-Parameter

Tabelle B1: g- and A-strain Linienbreiten-Parameter (10^{-4}cm^{-1}) der einkernigen Kupfer(II)-Komplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_3\text{L}^4)]^+$ und $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_n\text{L}^4)(\text{OH}_m)]^+$ (n,m = 3,1 oder 2,2) (X-Band ESR-Spektroskopie).

	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_3\text{L}^4)]^+$	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_n\text{L}^4)(\text{OH}_m)]^+$
σR_x	3.9191	12.5849
σR_y	3.2912	4.5734
σR_z	3.4980	5.9876
<i>g-strain</i>		
$\sigma g_x/g_x$	-0.0013	-0.0116
$\sigma g_y/g_y$	-0.0018	-0.0019
$\sigma g_z/g_z$	-0.0014	0.0024
<i>A-strain</i>		
σA_x	-0.6175	-5.7623
σA_y	-7.8416	-6.2356
σA_z	0.5302	-0.4822

Tabelle B2: g- and A-strain Linienbreiten-Parameter (10^{-4}cm^{-1}) der einkernigen Kupfer(II)-Komplexe $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L})]^+$, (L=L¹, L², L³, L^{wa}) (X-Band ESR-Spektroskopie).

	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^1)]^+$	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^2)]^+$	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^3)]^+$	$[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{L}^{\text{wa}})]^+$
σR_x	3.0325	0.5742	$4.9 \cdot 10^{-10}$	0.0000
σR_y	5.0000	0.0042	3.9405	$-1.9 \cdot 10^{-7}$
σR_z	4.4273	6.4125	6.4125	2.69475
<i>g-strain</i>				
$\sigma g_x/g_x$	-2.9177	-2.9176	-2.4628	-9.1871
$\sigma g_y/g_y$	-3.8385	-12.8605	-3.0866	-3.2541
$\sigma g_z/g_z$	0.0064	-1.9937	9.1704	2.2819
<i>A-strain</i>				
σA_x	-0.0034	-0.0024	-0.0027	-0.0058
σA_y	0.0016	0.0004	-0.0005	0.0026
σA_z	-0.0059	-0.0029	-0.0099	-0.0025

Anhang C – CD-Spektroskopie

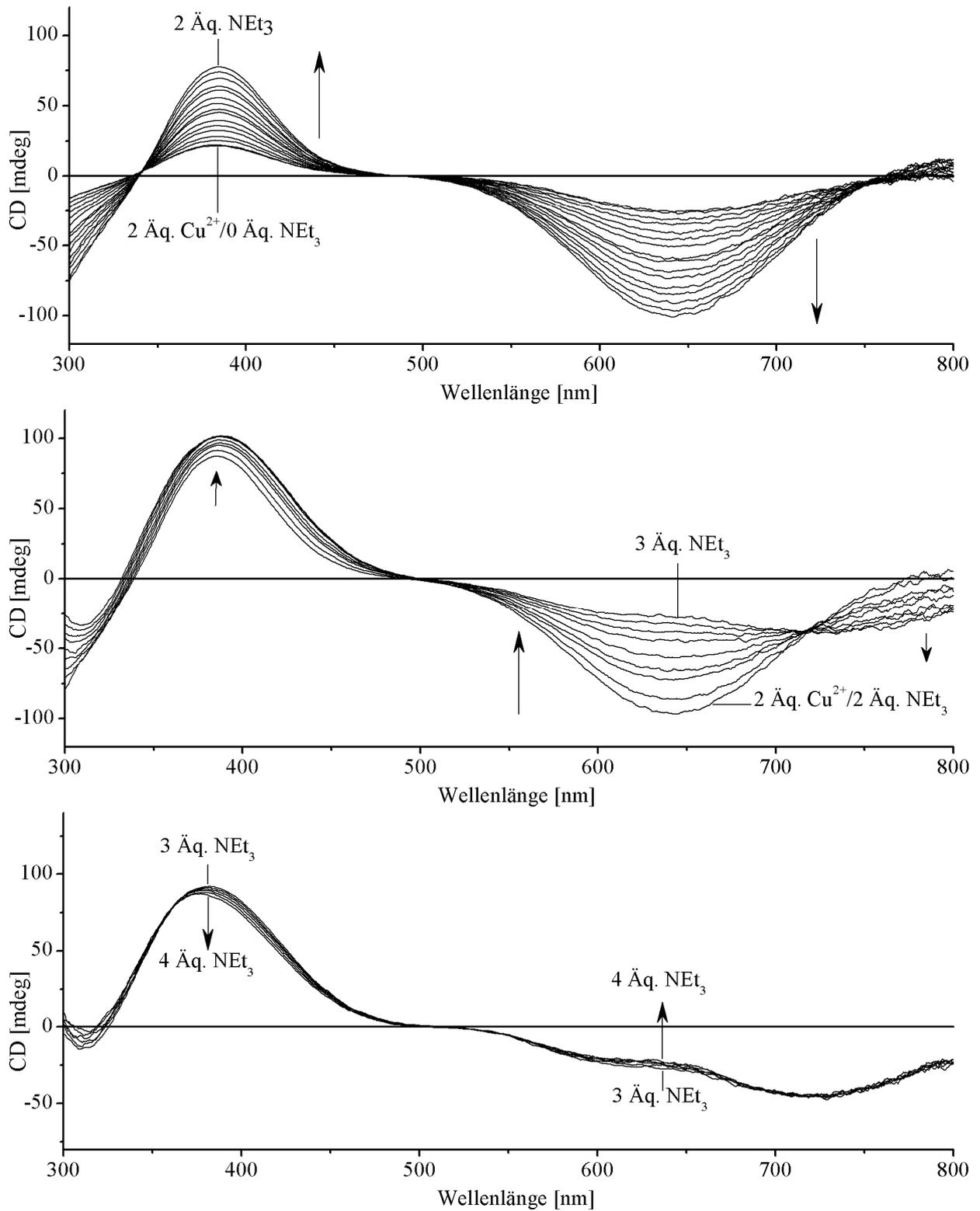


Abbildung C1: CD-Titration von H_4L^4 /Kupfer(II)-triflat (1:2), oben: 0–2 Äq. NEt_3 ; Mitte: 2–3 Äq. NEt_3 und unten: 3–4 Äq. NEt_3 .

Anhang D –Abkürzungen

Äq.	Äquivalent(e)
ber.	berechnet
Boc	Tertbutylcarboxycarbonyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Cbz	Carboxybenzyl
CD	Circular Dichroism (zirkularer Dichroismus)
CT	Charge Transfer
d	Tag(e)
DPPA	Diphenylphosphorylazid
EDIPA	Ethyldisopropylamin
EI	Electron Ionisation
ESI	Electrospray Ionisation
FAB	Fast Atom Bombardment
FDPP	Pentafluorophenyldiphenylphosphinat
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
HR	High Resolution
IR	Infrared
K	Kelvin
LMCT	Ligand-Metall-Charge-Transfer
Me	Methyl
MS	Mass Spectrometry (Massenspektrometrie)
MHz	Megahertz
NMM	N-Methylmorpholin
TFA	Trifluoressigsäure
Val	Valin
vs.	versus
v/v	Volumenprozent
w/w	Gewichtsprozent
μ	Ionenstärke

Erklärungen gemäß § 8 (3) b) und c) der Prüfungsordnung:

a) Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst und mich dabei keiner anderen als der von mir bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

b) Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich an keiner anderen Stelle ein Prüfungsverfahren beantragt bzw. diese Dissertation in dieser oder anderer Form bereits anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Heidelberg, 4. Juli 2008

(Björn Seibold)