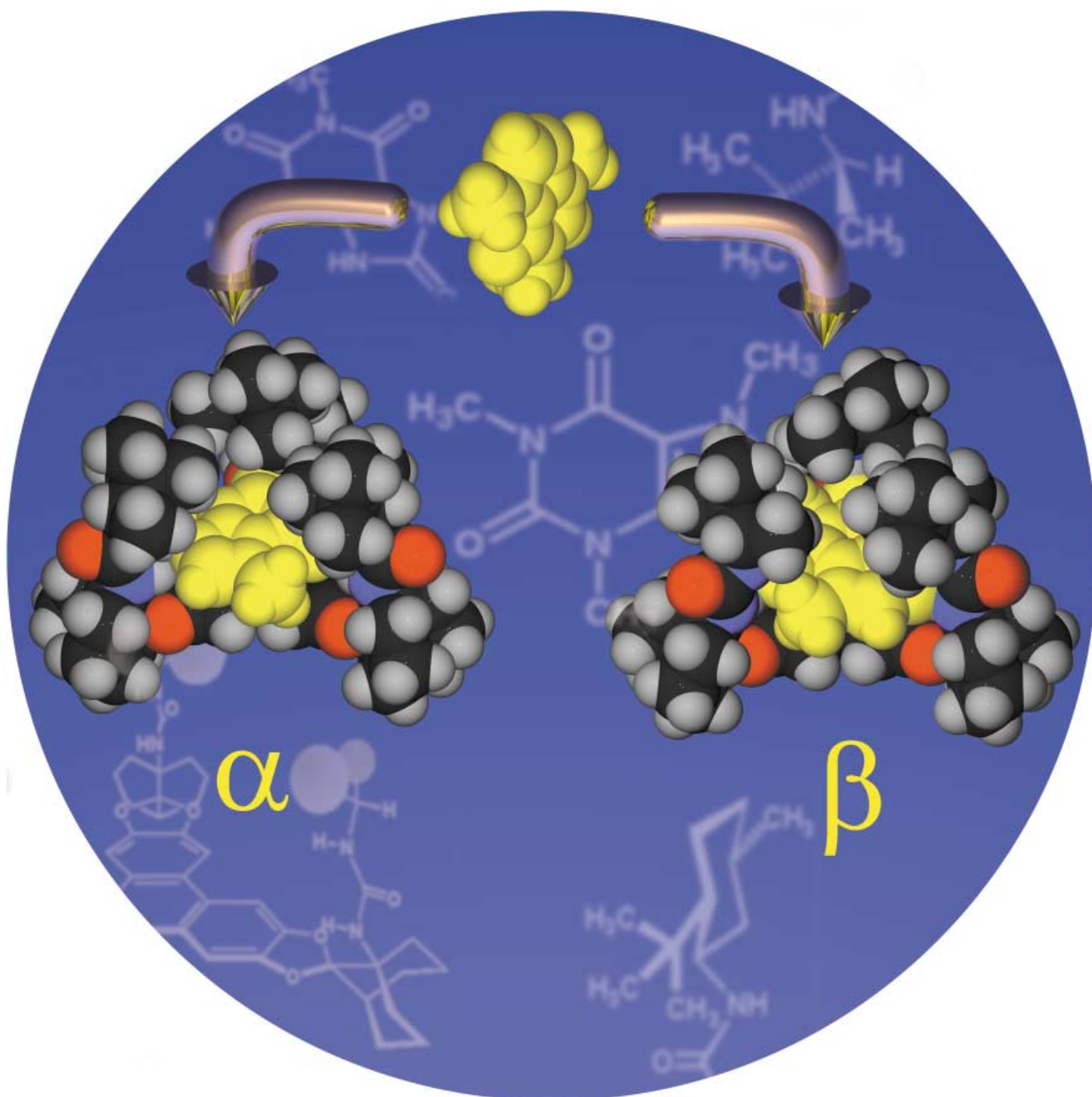


# Zuschriften



Chiral modifizierte supramolekulare Wirte auf Triphenylenketal-Basis bewirken die enantiofaciale Differenzierung einzelner Coffein-Gastmoleküle. Die Differenzierung ist eine Folge abstoßender Wechselwirkungen und kann durch sterische Modifizierung des Wirtes perfektioniert werden. Weitere Informationen finden Sie in der Zuschrift von S. R. Waldvogel et al. auf den folgenden Seiten.

## Stereoselektive Komplexbildung

## Reversible enantiofaciale Differenzierung eines einzelnen heterocyclischen Substrates durch supramolekulare Rezeptoren\*\*

Matthias C. Schopohl, Carsten Siering, Olga Kataeva und Siegfried R. Waldvogel\*

Professor Manfred T. Reetz  
zum 60. Geburtstag gewidmet

Um erfolgreiche chirale Induktion in enantioselektiven Reaktionen zu erreichen, ist ein vorgelagertes Gleichgewicht für Substratkoordination sowie Erkennung von entscheidender Bedeutung. Werden als Substrate prochirale Moleküle eingesetzt, so muss zwischen den beiden enantiotopen Seiten differenziert werden. Eine reversible Wechselwirkung ist dabei die Grundlage für einen katalytischen Einsatz der chiralen Information. Dieses Prinzip ist für die Koordination einzelner Carbonylgruppen durch Lewis-Säuren gut ausgearbeitet.<sup>[1]</sup> Darüber hinaus konnte es in der Metallkatalyse erfolgreich auf Allyl- und andere Doppelbindungssysteme angewandt werden,<sup>[2]</sup> wohingegen sich eine Übertragung auf größere, aromatische Systeme als schwierig erweist. Mithilfe von Chromtricarbonyl- oder Cyclopentadienyleisen-Fragmenten können die beiden enantiotopen Seiten der  $\pi$ -Systeme komplexiert und die Enantiomere getrennt werden, dies erfordert jedoch stöchiometrischen Einsatz der achiralen Übergangsmetallderivate sowie eine nachfolgende Racematspaltung.<sup>[3]</sup> Als Alternative bietet sich eine reversible enantiofaciale Differenzierung auf der Basis supramolekularer Wechselwirkungen an. Selbstaggregierende Systeme mit chiral modifizierten Komponenten können supramolekulare Aggregate mit enantiofacialer Differenzierung aufbauen.<sup>[4]</sup> Diese Methode ist jedoch nicht auf die selektive Komplexbildung eines einzelnen Moleküls anwendbar.

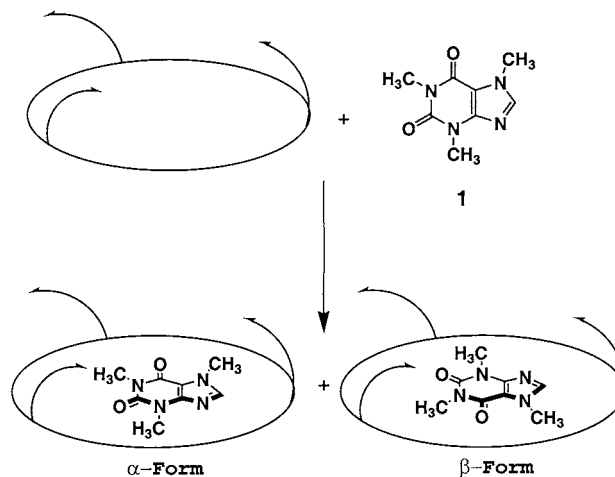
[\*] Dr. S. R. Waldvogel, M. C. Schopohl, C. Siering  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Organisch-Chemisches Institut  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)  
Fax: (+49) 251-83-39772  
E-mail: waldvog@uni-muenster.de

Dr. O. Kataeva  
A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry  
Russian Academy of Sciences  
Arbuzov-St. 8, Kazan 420088 (Russland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Land Nordrhein-Westfalen und dem Sonderforschungsbereich 424 unterstützt. Die BASF AG förderte die Arbeit durch eine Spende chiraler Amine. Frau Birgit Wibbeling sei für die Messung zahlreicher Kristallproben herzlich gedankt. Wir danken besonders Prof. Dr. Dieter Hoppe für die fruchtbaren Diskussionen und Unterstützung bei diesem Projekt.

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

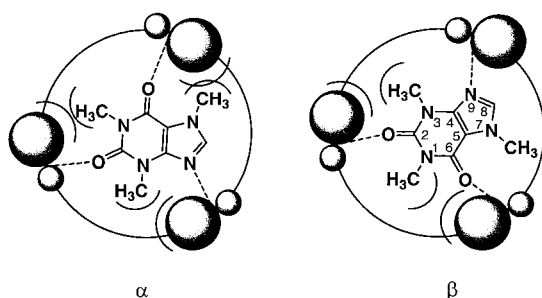
Hier stellen wir ein neues Konzept zur enantiofacialen Differenzierung einzelner Substratmoleküle durch supramolekulare Wechselwirkungen vor. Dabei verwenden wir Rezeptorstrukturen auf Triphenylenketal-Basis, die bereits in den ersten künstlichen Coffeinrezeptoren Anwendung fanden (Schema 1).<sup>[5]</sup> Das große, elektronenreiche aromati-



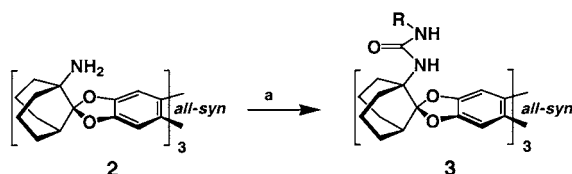
Schema 1. Konzept zur enantiofacialen Differenzierung einzelner heterocyclischer Substrate am Beispiel von Coffein.

sche Triphenylensystem, kombiniert mit drei zur Wasserstoffbrückenbindung befähigten Seitenarmen, ermöglicht die molekulare Erkennung von  $C_3$ - und pseudo- $C_3$ -symmetrischen elektronenarmen Gastmolekülen wie Coffein (**1**) (Schema 1). Bei der Einlagerung in den Rezeptor wird der prochirale Gast der Triphenylenebene eine seiner beiden enantiotopen Seiten zuwenden. Es kommt zur Bildung von planarer Chiralität, welche die beiden  $\pi$ -Systeme wechselseitig beeinflusst. Eine Überführung der beiden chiralen Isomere, die als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form bezeichnet werden,<sup>[6]</sup> ineinander ist nur durch Dissoziation des supramolekularen Komplexes möglich. Die Bevorzugung eines der beiden planar-chiralen Aggregate erfordert eine chirale Modifikation des Rezeptors.<sup>[7]</sup> Die diastereomeren Komplexe mit prochiralen Gästen sollten leicht durch spektroskopische Methoden nachweisbar sein.

Für unsere Untersuchungen wählten wir Coffein als Gastmolekül. Der räumliche Anspruch der Methylgruppen am Hypoxanthingerüst sollte durch abstoßende Wechselwirkungen mit unterschiedlich großen Resten an den Rezeptorseitenarmen zu einer bevorzugten Orientierung des Substrates im Rezeptorinneren führen (Schema 2). Für die enantiofaciale Orientierung kann die gleiche stereogene Information in der Nähe der Wasserstoffbrücken-Donoren positioniert werden, da für die Bindung zum Sauerstoffatom der C-6-Carbonylfunktion und zum N-9-Stickstoffatom ähnliche sterische Voraussetzungen erforderlich sind. Die Synthese der enantiomerenreinen Rezeptoren gelang durch Umsetzung von  $\alpha$ -chiralen Isocyanaten<sup>[8]</sup> mit dem Triamin **2**<sup>[5]</sup> (Schema 3). Durch Säulenchromatographie wurden die Rezeptoren **3** analysenrein erhalten (Tabelle 1).<sup>[9]</sup>



**Schema 2.** Schematische Darstellung der Wechselwirkung zwischen Coffein und chiralem modifiziertem Rezeptor.



**Schema 3.** a) RNCO, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C.

**Tabelle 1:** Synthese der Rezeptoren.

| Verbindung | R– | Ausbeute [%] |
|------------|----|--------------|
| 3a         |    | 49           |
| 3b         |    | 66           |
| 3c         |    | 63           |
| 3d         |    | 47           |

In der Vorzugskonformation der  $\alpha$ -chiralen Reste an den Harnstoffgruppen liegen die verschiedenen großen Reste auf unterschiedlichen Seiten der Harnstoff-Funktion. Die Auswahl geeigneter chiraler Reste erfolgte mithilfe von Molecular-Modeling-Studien.<sup>[10]</sup> Das leicht zugängliche (*S*)-Phenethylsystem erwies sich als ungünstig, da die Phenylsubstituenten nach der Komplexierung des Gastes durch eine Drehung ausweichen. Der Anisotropie-Effekt der Phenylsubstituenten bedingt auch die deutlichen Unterschiede der chemischen Verschiebungen für die Coffein-Methylgruppen der diastereomeren Komplexe in Tieftemperatur-NMR-Experimenten; die Signale für die Methylsubstituenten an N-7 unterscheiden sich um 0,25 ppm. Eine Bevorzugung einer der beiden Formen konnte nicht festgestellt werden (Tabelle 2). Im Rezeptor **3b** ersetzt ein *tert*-Butylrest den Phenylsubstituenten von **3a**. Im NMR-Experiment wird bei tiefer Temperatur eine ausgeprägte enantiofaciale Differenzierung von **1** in **3b** beobachtet, Modeling-Studien legen eine

**Tabelle 2:** Enantiofaciale Differenzierung in Lösung.<sup>[a]</sup>

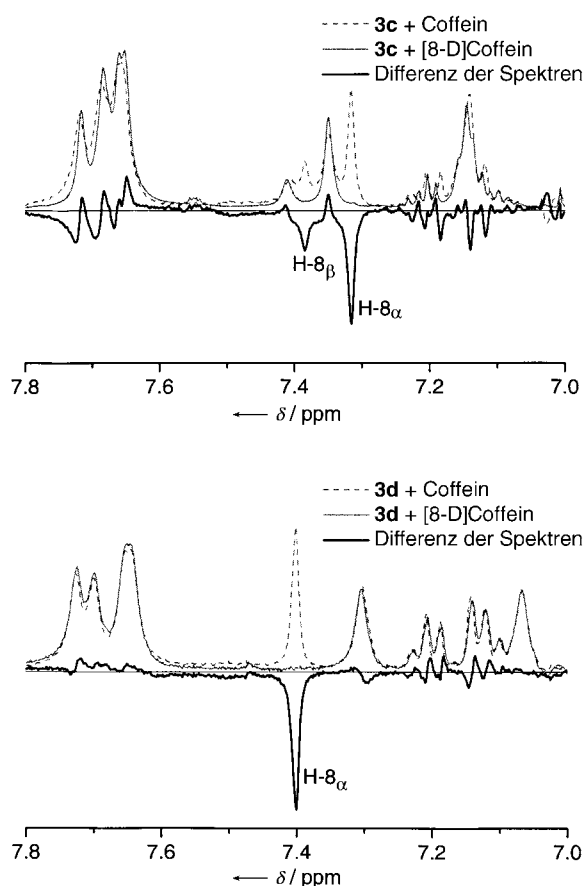
| Wirt-Gast-Komplex | Diastereomeren-Verhältnis  | Präferenz <sup>[b]</sup> |
|-------------------|----------------------------|--------------------------|
| 3a+1              | 1:1 <sup>[c]</sup>         | –                        |
| 3b+1              | 3 ± 0,5:1 <sup>[c]</sup>   | $\beta$                  |
| 3c+1              | 3,4 ± 0,6:1 <sup>[d]</sup> | $\alpha$                 |
| 3d+1              | ≥ 9:1 <sup>[d]</sup>       | $\alpha$                 |

[a] Tieftemperatur-<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie: Konzentrationen von **3** und **1** jeweils 10 mM in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 360 MHz, 193 K. [b] Molecular-Modeling-Studien. [c] Signalintensitäten der NH<sub>distal</sub> des Rezeptors und H-8 von **1** liefern konsistente Ergebnisse. [d] Differenzspektren mit [8-D]Coffein.

klare Präferenz für die  $\beta$ -Form nahe. Diese wird überwiegend durch eine abstoßende Wechselwirkung der N-7-Methylgruppe des Coffeins mit den *tert*-Butylfragmenten in den Seitenarmen verursacht. Der  $\beta$ -Komplex erlaubt eine günstigere Orientierung dieser Methylgruppe des Gastes zum kleineren Methylrest der  $\alpha$ -chiralen Untereinheit.

Zur Steigerung der enantiofacialen Differenzierung wurden  $\alpha$ -chirale Reste eingeführt, die ausladend in den Koordinationsraum des Rezeptors hineinreichen. Der vom (–)-Menthol abgeleitete Rest in **3c** verfügt über zwei Methylgruppen, die diese Bedingung erfüllen. Zusätzlich bietet der Cyclohexanring eine höhere konformative Stabilität. Aufgrund der invertierten stereogenen Information des  $\alpha$ -chiralen Restes wird die  $\alpha$ -Form des Komplexes bevorzugt. Eine signifikante Erhöhung der enantiofacialen Differenzierung tritt nicht ein, da die Isopropylgruppe der Menthyleinheit sich so orientiert, dass nur eine C-H-Funktion in den Koordinationsraum ragt, somit wird eine Differenzierung in der gleichen Größenordnung wie bei **3b** erreicht. Die bei Tieftemperatur-NMR-Experimenten auftretende ungünstige Überlagerung der Signale des Coffeins mit den komplexen Multiplettensignalen von **3c** konnte durch Verwendung von [8-D]Coffein als Gast umgangen werden.<sup>[11]</sup> Durch Vergleich der NMR-Spektren der beiden Komplexe gelingt die Zuordnung eines Signals für das Imidazol-Proton von Coffein. Das Differenzspektrum ermöglicht die Quantifizierung des Effekts (Abbildung 1). Mit der Einführung des 8-Methylmenthylrestes wurde die verbleibende C-H-Funktion in **3d** durch eine Methylgruppe ersetzt. Durch den stark eingeschränkten chiralen Koordinationsraum für den heterocyclischen Gast kommt es nun zu einer deutlichen enantiofacialen Differenzierung. Wegen der begrenzten Auflösung des NMR-Spektrums kann das Diastereomeren-Verhältnis nur schätzungsweise ermittelt werden (Tabelle 2).

Von den Coffeinkomplexen der Rezeptoren **3b–3d** wurden zur Röntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle erhalten.<sup>[12]</sup> In allen Systemen führten die Untersuchungen sowohl in Lösung als auch im Festkörper zu einem konsistenten Bild enantiofacialer Differenzierung. So bildet der Komplex von **3b** mit **1** im Kristall ausschließlich die  $\beta$ -Form (Abbildung 2). Im Menthyl-substituierten Rezeptor **3c** verhält sich das Coffein wie in einem Käfig. Im Kristall findet man beide diastereomeren Formen als unabhängige Komplexe in einer Elementarzelle. Um die nun ungünstigere  $\beta$ -Form einzunehmen, muss sich ein Arm des Rezeptors um ca. 40° zur Seite drehen. Das Coffein und der Seitenarm des Rezeptors zeigen in diesem Komplex eine Fehlordnung, die

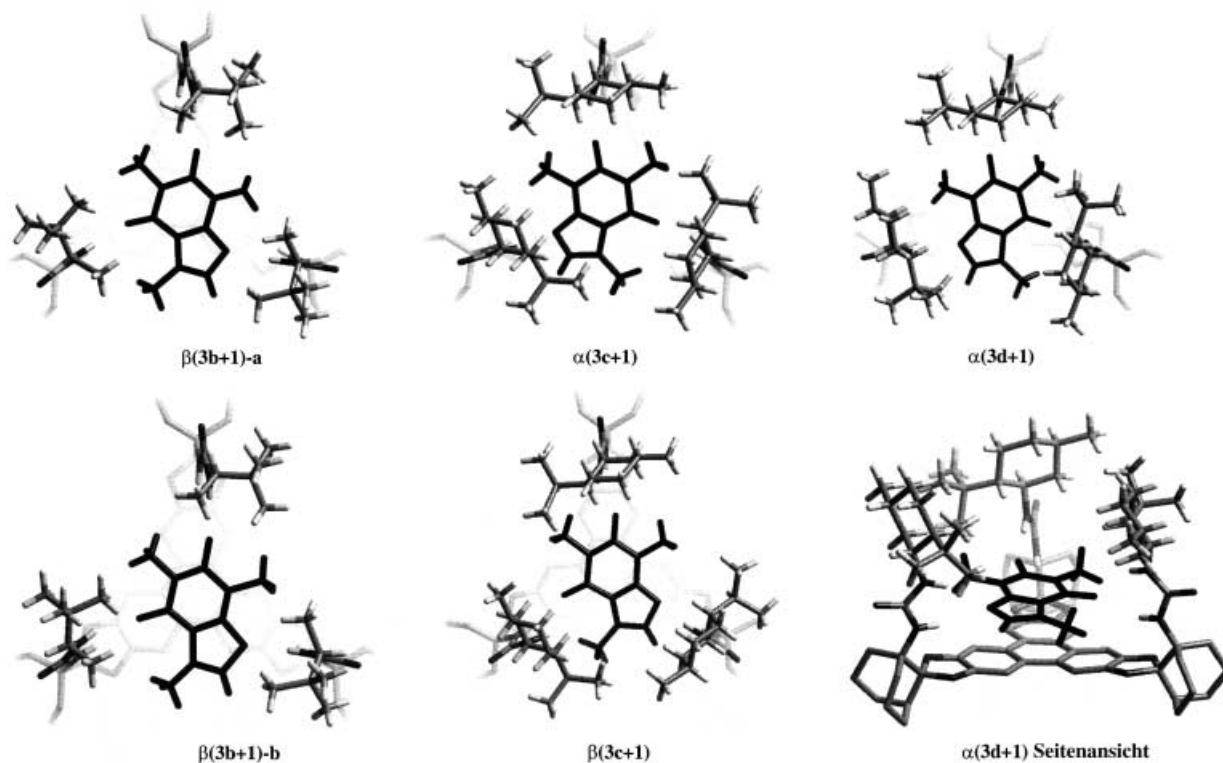


**Abbildung 1.** Differenz-NMR-Spektren der Coffein- und [8-D]Coffein-Komplexe von **3c** (oben) und **3d** (unten).

auf der partiellen Bildung des  $\alpha$ -Komplexes an dieser Stelle beruht. Geht man von einem strukturellen Zusammenhang beider Fehlordnungen aus, so ergibt sich eine  $\alpha$ : $\beta$ -Verteilung von mindestens 60:40,<sup>[13]</sup> welche auf enantiofaciale Differenzierung zurückzuführen ist. Der Wirt-Gast-Komplex aus **3d** und **1** zeigt als Folge der weiteren Methylgruppe am Menthylrest selbst im Festkörper eine ausgeprägte enantiofaciale Bevorzugung. Im Kristall wird ausschließlich die  $\alpha$ -Form als ein unabhängiger Komplex gefunden. Durch sterische Wechselwirkung mit eingelagertem Methanol wird das Coffein geringfügig aus der zentralen Lage im Rezeptor verschoben, und die beiden  $\pi$ -Systeme von Gast und Rezeptor sind um  $5.3^\circ$  zur coplanaren Anordnung gekippt. Ein Rezeptorseitenarm erfährt ebenfalls diese Neigung, was zur Fernordnung im Festkörper beiträgt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass chirale modifizierte Rezeptoren auf Triphenylenketal-Basis in der Lage sind, ein einzelnes Gastmolekül wie Coffein reversibel enantiofacial zu binden. Durch sterische Modifikation kann eine exzellente Unterscheidung des Koordinationsraumes erzielt werden, welche ausschließlich auf abstoßenden Wechselwirkungen beruht. Sowohl spektroskopische Studien in Lösung als auch Untersuchungen der Coffeinkomplexe im Festkörper ergeben ein konsistentes Bild enantiofacialer Differenzierung. In nächster Zukunft soll die chirale Information in das bicyclische Rückgrat eingebracht werden, um die Zugänglichkeit des enantiofacial ausgerichteten Substrates zu erhöhen und diesen neuartigen Effekt in einer Katalyse zu nutzen.

Eingegangen am 4. Februar 2003 [Z51102]



**Abbildung 2.** Festkörperstrukturen der Coffeinkomplexe.

**Stichwörter:** Chiralität · Coffein · pi-Wechselwirkungen · Rezeptoren · Supramolekulare Chemie

- [1] S. Saito, H. Yamamoto in *Modern Carbonyl Chemistry* (Hrsg.: J. Otera), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 33–67.
- [2] B. M. Trost, M. J. Krische, R. Radinov, G. Zanoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6297–6298; W.-H. Fung, W.-Y. Yu, C.-M. Che, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7715–7726, zit. Lit.
- [3] F. Rose-Munch, E. Rose in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 368–399; D. Astruc in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 400–434.
- [4] L. J. Prins, R. Hulst, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2288–2301; L. J. Prins, J. Huskens, F. De Jong, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Nature* **1999**, *398*, 498–502; A. L. Marlow, E. Mezzina, G. P. Spada, S. Masiero, J. T. Davis, G. Gottarelli, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5116–5123.
- [5] S. R. Waldvogel, R. Fröhlich, C. A. Schalley, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2580–2583; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2472–2475.
- [6] I. A. Rose, K. R. Hanson, K. D. Wilkinson, M. J. Wimmer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, *77*, 2439–2441.
- [7] Die Festkörperstruktur des achiralen Rezeptors mit Coffein besteht aus einem Konglomerat der beiden racemischen Komplexformen (siehe Lit. [5]).
- [8] Optisch reine Isocyanat analog synthetisiert zu: R. Reck, J. C. Jochims, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 860–870. (S)-Phenethylamin und (2S)-2-Amino-3,3-dimethylbutan wurden als Spende von der BASF AG, Ludwigshafen, erhalten. (1R,2S,5R)-5-Methyl-2-(methylethyl)cyclohexylamin und (1R,2S,5R)-2-(1,1-Dimethylethyl)-5-methylcyclohexylamin wurden durch Reduktion der Oxime hergestellt: H. Feltkamp, F. Koch, T. N. Thanh, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *707*, 78–86.
- [9] **3**: Umsetzung erfolgte gemäß Lit. [5]. Die anschließende Reinigung gelang durch Chromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan- oder Ethylacetat/Toluol-Gemischen als Eluent. Die Solvat-Moleküle bei **3a**, **3b** und **3d** wurden durch NMR-Spektroskopie nachgewiesen. **3a**: Schmp. 245°C (Zers.); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, TMS): δ = 1.09 (d, 9H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz), 1.65–1.68 (m, 12H, Bicyclus), 2.02–2.24 (m, 21H, Bicyclus), 2.83–2.93 (m, 6H, Bicyclus), 4.37 (s (br), 3H, NCH), 4.64–4.68 (m, 6H, NH), 6.93–7.09 (m, 15H, Phenyl), 7.64 (s, 3H, Triphenylen), 7.75 ppm (s, 3H, Triphenylen); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, TMS): δ = 20.96, 21.01, 23.50, 28.26, 34.10, 34.37, 38.03, 50.59, 57.68, 101.47, 102.08, 121.83, 124.55, 124.66, 125.57, 127.00, 128.54, 143.79, 147.26, 147.53, 157.00 ppm; Elementaranalyse (%): ber. für C<sub>72</sub>H<sub>78</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>·1.5H<sub>2</sub>O (1198.42): C 72.16, H 6.81, N 7.01; gef.: C 72.04, H 6.60, N 7.14; MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* = 1193.7 [M+Na]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +20.2° (c = 0.48, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **3b**: Schmp. 230°C (Zers.); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, TMS): δ = 0.73 (s, 27H, *t*Bu), 0.84 (d, 9H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz), 1.69–1.71 (m, 12H, Bicyclus), 2.04–2.31 (m, 21H, Bicyclus), 2.76–2.86 (m, 6H, Bicyclus), 3.32 (s (br), 3H, NCH), 4.13 (d, 3H, NH<sub>distal</sub>, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz), 4.38 (s, 3H, NH<sub>proximal</sub>), 7.79 (s, 3H, Triphenylen), 7.80 ppm (s, 3H, Triphenylen); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, TMS): δ = 16.54, 21.01, 21.06, 26.17, 28.30, 28.33, 34.28, 34.35, 34.77, 34.80, 38.26, 53.99, 57.71, 101.68, 122.17, 124.56, 124.71, 147.38, 147.58, 157.14 ppm; Elementaranalyse (%): ber. für C<sub>66</sub>H<sub>90</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>·0.5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1196.46): C 69.22, H 7.95, N 7.28; gef.: C 69.00, H 7.81, N 7.10; MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* = 1112.0 [M+H]<sup>+</sup>; 1133.9 [M+Na]<sup>+</sup>; 1149.9 [M+K]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +26.1° (c = 0.55, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **3c**: Schmp. 185°C (Zers.); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, TMS): δ = 0.49–0.92 (m, 39H, Menthyl; darin: 0.53 (q, Menthyl, <sup>3</sup>J = 12 Hz), 0.69, 0.70 (d, 9a'-H, 9b'-H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 6.0 Hz), 0.75 (d, 7'-H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz), 1.19–1.22 (m, 3H, Menthyl), 1.49 (d (br), 6H, Menthyl, <sup>3</sup>J = 10 Hz), 1.63–1.87 (m, 6H, Menthyl; 12H, Bicyclus), 2.01–2.34 (m, 21H, Bicyclus), 2.80–2.90 (m, 6H, Bicyclus), 3.21 (s (br), 3H, 1'-H), 3.84 (d, 3H, NH<sub>distal</sub>, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 4.34 (s (br), 3H, NH<sub>proximal</sub>), 7.80 (s, 3H, Triphenylen), 7.81 ppm (s, 3H, Triphenylen); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, TMS): δ = 16.04, 21.02, 21.07, 21.19, 22.09, 23.75, 26.40, 28.35, 28.36, 31.83, 34.28, 34.50, 38.46, 43.90, 48.55, 50.85, 56.16, 58.06, 101.53, 122.16, 124.56, 124.70, 147.47, 147.63, 156.91 ppm; Elementaranalyse (%): ber. für C<sub>78</sub>H<sub>108</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub> (1273.73): C 73.55, H 8.55, N 6.60; gef.: C 73.27, H 8.54, N 6.28; MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* = 1274.1 [M+H]<sup>+</sup>; 1296.1 [M+Na]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –26.9° (c = 0.51, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **3d**: Schmp. 205°C (Zers.); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, TMS): δ = 0.54–0.98 (m, 48H, Menthyl; darin: 0.69 (d, 7'-H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz), 0.79 (s, 9'-H)), 1.19–1.23 (m, 3H, Menthyl), 1.43–1.48 (m, 3H, Menthyl), 1.64–1.75 (m, 18H, Menthyl und Bicyclus), 2.01–2.33 (m, 21H, Bicyclus), 2.79–3.05 (m, 6H, Bicyclus), 3.34 (s (br), 3H, 1'-H), 3.68–3.95 (m, 3H, NH<sub>distal</sub>), 4.34 (s (br), 3H, NH<sub>proximal</sub>), 7.76 (s, 3H, Triphenylen), 7.82 ppm (s, 3H, Triphenylen); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, TMS): δ = 21.04, 21.14, 21.87, 27.32, 28.33, 28.38, 29.30, 31.75, 33.04, 34.89, 38.29, 45.36, 51.17, 51.21, 58.00, 101.53, 101.61, 122.07, 124.57, 124.68, 147.58, 147.62, 155.98 ppm; Elementaranalyse (%): ber. für C<sub>81</sub>H<sub>114</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (1496.05): C 73.86, H 8.76, N 5.62; gef.: C 73.53, H 8.53, N 5.87; MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* = 1338.9 [M+Na]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –29.8° (c = 0.49, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- [10] Molecular-Modeling-Studien wurden mit MacroModel 7.3 durchgeführt. Minimierung erfolgte durch AMBER\*-Kraftfeld. Moleküldynamik-Simulationen wurde bis zur Energie-Konvergenz durchgeführt (300 K, > 5 ns, Solvens CHCl<sub>3</sub>).
- [11] [8-D]Coffein: Durch Umsetzung von 8-Bromcoffein mit LiBD<sub>4</sub> analog zu: G. Chauviere, C. Viode, J. Perie, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 119–126.
- [12] Die Komplexe **3b–3d** mit **1** konnten röntgenstrukturanalytisch untersucht werden. Informationen hierzu sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden. CCDC-202934 für **3b+1**, CCDC-202932 für **3c+1** und CCDC-202933 für **3d+1** enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)).
- [13] Die beiden möglichen Positionen des Rezeptorseitenarms wurden für alle Kohlenstoffatome über die Differenz-Fourier-Elektronendichte erhalten. Die Verfeinerung erfolgte isotrop mit als gleich angenommenen C-C-Abständen in den Cyclohexylresten. Das Coffeinmolekül ist fehlgeordnet, wobei zwei signifikante Orientierungen vorherrschen. Mehrere kleinere Maxima in der Elektronendichte deuten auf geringe Anteile anderer Orientierungen des Coffeins oder einer Bewegung in der Ebene hin. Zur Abschätzung des α:β-Verhältnisses wurde die Coffeingemetrie aus **3d+1** übernommen. Aufgrund dieser Ungenauigkeit kann nur ein Mindestverhältnis angegeben werden; wahrscheinlich ist der Anteil an α-Komplex wesentlich höher.