

Synthese chiraler Alignmentmedien zur Enantiomeren-
unterscheidung via anisotroper NMR-Parameter
&
Bestimmung der absoluten Konfiguration von
(-)-*erythro*-Mefloquin HCl

Dissertation

zur Erlangung des mathematisch-naturwissenschaftlichen Doktorgrades

„Doctor rerum naturalium“

der Georg-August-Universität Göttingen

im Promotionsprogramm Chemie

der Georg-August University School of Science (GAUSS)

vorgelegt von

Manuel Schmidt

aus Cottbus

Göttingen 2013

Betreuungsausschuss

Prof. Dr. Christian Griesinger, NMR-basierte Strukturbiologie, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen

Prof. Dr. Philipp Vana, Makromolekulare Chemie, Institut für Physikalische Chemie, Georg-August Universität Göttingen

Mitglieder der Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. Christian Griesinger, NMR-basierte Strukturbiologie, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen

Korreferent: Prof. Dr. Philipp Vana, Makromolekulare Chemie, Institut für Physikalische Chemie, Georg-August-Universität Göttingen

Weitere Mitglieder der Prüfungskommission:

Prof. Dr. Ulf Diederichsen, Institut für Organische und Biomolekulare Chemie, Georg-August-Universität Göttingen

Dr. Martin Kollmar, Systembiologie der Motor-Proteine, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen

Dr. Lars T. Kuhn, NMR-Spektroskopie, European Neuroscience Institute Göttingen

Dr. Michael John, Institut für Anorganische Chemie, Georg-August-Universität Göttingen

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Oktober 2013

Meinen Eltern

*The pessimist complains about the wind;
The optimist expects it to change;
The realist adjusts the sails.*

– William A. Ward –

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	V
Publikationsliste	VII
A. Einleitung.....	1
1 Chiralität.....	2
2 Räumliche Struktur und Funktion.....	7
3 Strukturaufklärung	9
3.1 Bedeutung der NMR-Spektroskopie in der Strukturaufklärung.....	11
4 Zielstellung.....	13
B. RDC-basierte Enantiomerenunterscheidung mittels chiraler Alignmentmedien	15
1 Einleitung	16
1.1 Orientierungsmedien.....	16
1.2 Dipolare Kopplung	26
1.3 Zielstellung und Planung	35
2 Ergebnisse und Diskussion	38
2.1 Synthese	38
2.2 Enantiomerenunterscheidung.....	62
2.3 Unterscheidung weiterer chiraler Moleküle	105
3 Zusammenfassung und Ausblick	114
C. Bestimmung der absoluten Konfiguration von (-)-erythro-Mefloquin Hydrochlorid	117

1	Einleitung	118
2	Ergebnisse und Diskussion	121
2.1	Zuordnung und Strukturmodelle von <i>erythro</i> -Mefloquin HCl	121
2.2	Konfigurationsbestimmung via chiroptischer Methoden	129
2.3	Konfigurationsbestimmung via Kristallstrukturanalyse	132
3	Zusammenfassung und Ausblick	133
D.	Experimenteller Teil	135
1	Material und Methoden	136
1.1	Chemikalien	136
1.2	Säulenchromatographie	136
1.3	Dünnschichtchromatographie	137
1.4	Massenspektrometrie	137
1.5	Spektroskopische Methoden	137
1.6	Dichte-Funktionaltheorie- (DFT-) Rechnungen	141
2	Synthesevorschriften	144
2.1	Synthese des (<i>S</i>)-APS-Monomers	144
2.2	Synthese des (<i>S</i>)-A ^t BuES-Monomers	146
2.3	Synthese des (<i>S</i>)-A ^h ES-Monomers	148
2.4	Synthese des (<i>R</i>)-A ^h ES-Monomers	154
2.5	Synthese der chiralen Polymergele	155
E.	Anhang	163
1	Literatur	164
2	NMR-Assignment der untersuchten Moleküle	174
2.1	Mefloquin HCl (isotrop in DMSO- <i>d</i> ₆)	174
2.2	Strychnin HCl (isotrop in DMSO- <i>d</i> ₆)	175
2.3	Menthylamine HCl (isotrop in DMSO- <i>d</i> ₆)	176
2.4	Menthol (isotrop in DMSO- <i>d</i> ₆)	177
3	Individuell bestimmte RDC-Fehler [Hz]	178
4	RDC-Tensordaten	182
4.1	Menthol (in DMSO- <i>d</i> ₆)	182
4.2	Mefloquin HCl	186
4.3	(-)-Strychnin HCl	230

5	Kartesische Koordinaten der optimierten Strukturmodelle	232
5.1	(11 <i>R</i> ,12 <i>S</i>)-Mefloquin HCl in DMSO.....	232
5.2	(11 <i>R</i> ,12 <i>S</i>)-Mefloquin HCl in Methanol.....	234
5.3	(-)-Strychnin HCl in DMSO.....	236
6	Pulsprogramme	239
7	Danksagung.....	242
8	Lebenslauf	246

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Äq	Äquivalente
AMPS	2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure
APS	2-Acrylamidopropansulfonsäure
APhES	2-Acrylamido-2-phenylethansulfonsäure
AS	Aminosäure
A ^t BuES	2-Acrylamido-2- <i>tert</i> -butylethansulfonsäure
ax	axial
ber	berechnet
BIS	N,N'-Methylenbisacrylamid
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl-
Boc ₂ O	<i>Di-tert</i> -Butyldicarbonat
CLIP-HSQC	CLean InPhase Heteronuclear Single-Quantum Coherence
CD	Circular dichroism
CDCl ₃	Chloroform
CS	Chemical Shift
CSA	Chemical Shift Anisotropy (Verschiebungsanisotropie)
COSY	CORrelation SpectroscopY
DC	Dünnschichtchromatographie
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMAA	N,N-Dimethylacrylamid
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>d</i> -PS	deutერიertes Polystyrol
ECD	elektronischer Zirkulardichroismus
eq	äquatorial
ESI-MS	Electrospray-Ionisation Mass Spectrometry
ESI-HRMS	Electrospray-Ionisation High Resolution Mass Spectrometry
exp	experimentell
FID	Free Induction Decay

HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
MD	Molecular Dynamics
MeOH /MeOD	Methanol /Methanol (volldeuteriert)
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl-
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
ppm	part per million
ORD	Optical Rotation Dispersion
p.a.	pro analysis
PAN	Polyacrylnitril
PBDG	Poly- γ -benzyl-D-glutamat
PBLG	Poly- γ -benzyl-L-glutamat
PCBLL	Poly- ϵ -carboxybenzyl-L-lysin
PDB	Protein Data Bank
PEAA	N-(1-Phenylethyl)acrylamid
PELG	Poly- γ -ethyl-L-glutamat
PDMS	Polydimethylsiloxan
PH-(Gel)	Peter-Haberz-(Gel)
PMMA	Polymethylmethacrylat
PS	Polystyrol
PVAc	Polyviynlacetat
RDC	Residual Dipolar Coupling
RCSA	Residual Chemical Shift Anisotropy
ROE	Rotating frame Overhauser Effect
ROESY	Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy
RT	Raumtemperatur
SAG	Strain Induced Alignment in a Gel
SVD	Singular Value Decomposition (Singulärwertzerlegung)
VASS	Variable Angle Sample Spinning
VCD	Vibrational Circular Dichroism
vgl.	Vergleiche

PUBLIKATIONSLISTE

Im Laufe der Promotionszeit sind die folgenden Publikationen entstanden,

Schmidt, M., Haberz, P., Leonov, A. und Griesinger, C. (2009). *Towards a Complete Set of Alignment Media for Organic Solvents: APS and PPH Gel. Future Directions of NMR*. C. L. Khetrapal, A. Kumar and K. V. Ramanathan, Springer: 87-93.

Hallwass, F., Schmidt, M., Sun, H., Mazur, A., Kummerlöwe, G., Luy, B., Navarro-Vázquez, A., Griesinger, C. und Reinscheid, U. M. (2011). *"Residual chemical shift anisotropy (RCSA): a tool for the analysis of the configuration of small molecules."* *Angew Chem Int Ed Engl* **50**(40): 9487-9490.

Schmidt, M., Sun, H., Rogne, P., Scriba, G. K., Griesinger, C., Kuhn, L. T. und Reinscheid, U. M. (2012). *"Determining the absolute configuration of (+)-mefloquine HCl, the side-effect-reducing enantiomer of the antimalaria drug Lariam."* *J Am Chem Soc* **134**(6): 3080-3083.

Schmidt, M., Sun, H., Leonov, A., Griesinger, C. und Reinscheid, U. M. (2012). *"Chiral discrimination of amines by anisotropic NMR parameters using chiral polyacrylamide-based gels."* *Magn Reson Chem* **50**(1): 38-44.

Müller, M., Orben, C. M., Schützenmeister, N., Schmidt, M., Leonov, A., Reinscheid, U. M., Dittrich, B. und Griesinger, C. (2013). *"The Absolute Configuration of (+)- and (-)-erythro-Mefloquine."* *Angew Chem Int Ed Engl* **50**(23): 6047-6049.

Schmidt, M., Reinscheid, F., Sun, H., Abromeit, H., Scriba, G. K. E., Sönnichsen, F. D., John, M.* und Reinscheid, U. M.* (2014). *"Hidden flexibility of Strychnine."* *Eur J Org Chem* DOI: 10.1002/ejoc.201301760.

...wobei die hier vorliegende Arbeit im Wesentlichen auf den beiden folgenden Publikationen basiert.

Schmidt, M., Sun, H., Leonov, A., Griesinger, C. und Reinscheid, U. M. (2012). *"Chiral discrimination of amines by anisotropic NMR parameters using chiral polyacrylamide-based gels."* *Magn Reson Chem* **50** (1): 38-44. (Kapitel B)

Schmidt, M., Sun, H., Rogne, P., Scriba, G. K., Griesinger, C., Kuhn, L. T. und Reinscheid, U. M. (2012). *"Determining the absolute configuration of (+)-mefloquine HCl, the side-effect-reducing enantiomer of the antimalaria drug Lariam."* *J Am Chem Soc* **134**(6): 3080-3083. (Kapitel C)

A. EINLEITUNG

1 Chiralität

Chiralität (Händigkeit, griech. cheir (χειρ) = Hand) ist in unserem täglichen Leben allgegenwärtig. Neben den biologisch bedeutenden chiralen Bausteinen unseres Lebens, den Aminosäuren und Kohlehydraten, stellen unsere Hände das einfachste Beispiel dafür dar. Linke und rechte Hand verhalten sich zueinander wie Bild und Spiegelbild, wodurch sie sich nicht zur Deckung bringen lassen. Diese Eigenschaft der Chiralität trifft auch auf molekularer Ebene zu, d. h., jedes Molekül, das mit seinem Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden kann ist chiral. Auf der Ebene von Symmetrieelementen ist das dann der Fall, wenn ein Molekül durch die Symmetrieelemente (Spiegelung oder Drehspiegelung; (beides Symmetrieelemente 2. Art) nicht zu dessen Selbstabbildung führen. Symmetrieachsen (Symmetrieelement 1. Art) dagegen können durchaus vorhanden sein, was bedeutet, dass ein chirales Molekül nicht zwangsläufig asymmetrisch sein muss.

Bei organischen Verbindungen zeichnet sich Chiralität in der Regel durch das Vorhandensein eines sogenannten stereogenen Zentrums (auch Stereozentrum oder asymmetrisches Atom), ein Zentralatom, meist Kohlenstoff, welches an vier verschiedenen Substituenten (Atome oder Atomgruppen) gebunden ist, aus. Wegen der gleichen Konstitution aber, bedingt durch das stereogene Zentrum, unterschiedlichen räumlichen Anordnung der Substituenten (Konfiguration) werden sie als Stereoisomere bezeichnet. Enthält ein Molekül mehr als ein solches Stereozentrum unterscheidet man zusätzlich zwischen Diastereomeren und Enantiomeren (oder Spiegelbildisomeren), wobei Enantiomere jene Stereoisomere sind, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten. Das heißt, im Gegensatz zu Diastereomeren haben Enantiomere in jedem ihrer Stereozentren die entgegengesetzte Konfiguration. Die Zahl der möglichen Stereoisomere wächst dabei exponentiell mit der Zahl der vorhandenen stereogenen Zentren im Molekül ohne konstitutionelle Symmetrie mit 2^n , wodurch genau 2^{n-1} diastereomere Enantiomerenpaare existieren. Bei konstitutioneller Symmetrie findet man in der Regel weniger Stereoisomere als 2^n . Zur eindeutigen Bestimmung der geometrischen Anordnung der Substituenten an einem Stereozentrum, also deren absolute Konfiguration, wurde die nach ihren

Erfindern benannte Cahn-Ingold-Prelog-Konvention (kurz: CIP-Konvention oder (*RS*)-System) eingeführt [Cahn *et al.*, 1966]. Konventionsgemäß wird zunächst die Priorität der Substituenten eines Stereozentrums bestimmt und danach das Molekül so gedreht, dass der Substituent niedrigster Priorität nach hinten zeigt. Ob ein Stereozentrum nun (*R*) oder (*S*) konfiguriert ist, hängt davon ab, ob die Priorität der übrigen drei, nach vorn zeigenden Substituenten im Uhrzeigersinn ((*R*) von lat. *rectus* rechts) oder gegen den Uhrzeigersinn ((*S*) von lat. *sinister* links) abnimmt. Neben der moderneren *RS*-Nomenklatur wird speziell in der Biochemie bei einigen Substanzklassen (wie Zucker und Aminosäuren) noch die ältere von Emil Fischer eingeführte D,L-Nomenklatur zur Kennzeichnung der Konfiguration verwendet. Allerdings beziehen sich hier die Stereodeskriptoren D (lat. *dexter*, rechts) oder L (lat. *laevus*, links) darauf, ob in der Fischer-Projektion der Substituent höherer Priorität, bezüglich a) der vertikal verlaufenden Kohlenstoff-Hauptkette und b) des am weitesten, vom höchstoxidiertesten Kohlenstoff entferntesten Stereozentrums, sich rechts oder links befindet. Nachteil dieses Systems: Während die absolute Konfiguration durch D oder L definiert ist, muss dagegen, im Falle mehrerer Stereozentren, die relative Konfiguration der diastereomeren Enantiomerenpaare durch 2^{n-1} verschiedene (Substanz-) Namen angegeben werden. Da aber bereits Mitte des 20. Jahrhunderts so komplexe Strukturen mit komplizierter Konstitution isoliert bzw. synthetisiert worden waren, die sich mit den Konventionen des D,L-Systems nicht oder nur noch eingeschränkt vereinbaren ließen, wird heute, mit Ausnahme von Aminosäuren und Zuckern, nur noch die universell anwendbare (*RS*)-Nomenklatur verwendet. Besonders bei Verbindungen mit mehreren Stereozentren lässt sich die (*RS*)-Konvention sukzessive auf jedes einzelne Stereozentrum anwenden, wodurch neben der absoluten auch gleichzeitig die relative Konfiguration bestimmt ist und somit ein (Konstitutions-) Name genügt. So lassen sich die stereoisomeren Formen jedes Moleküls eindeutig unterscheiden und als Diastereomer oder Enantiomer klassifizieren, zumindest auf dem Papier.

Diese Unterscheidung zwischen den Stereoisomeren, besonders zwischen den Enantiomeren ist in der Praxis nicht ganz so trivial. Diastereomere besitzen in der Regel deutlich unterschiedliche physikochemische Eigenschaften, wodurch sie meist relativ einfach spektroskopisch unterschieden und auch chromatographisch, thermisch

(Destillation) oder durch Kristallisation getrennt werden können. Enantiomere dagegen haben gleiche physikalische und chemische Eigenschaften unter achiralen Bedingungen (d. h. in achiraler Umgebung bzw. mit achiralen Reaktionspartnern) und lassen sich somit weder unterscheiden noch trennen. In chiralem Milieu, d. h. gegenüber chiralen Reagenzien oder gegenüber chiralen physikalischen Einflüssen wie polarisiertem Licht, verhalten sich aber auch Enantiomere unterschiedlich. Die unterschiedliche Wechselwirkung von Enantiomeren mit polarisiertem Licht ist eine weitere Eigenschaft chiraler Verbindungen - die optische Aktivität. Bei der optischen Rotationsdispersion (ORD) und beim Circular dichroismus (CD), zwei verwandten Spektroskopieformen, macht man sich genau diese Eigenschaft zunutze, um chirale Verbindungen, insbesondere Enantiomere, untersuchen und vor allem unterscheiden zu können.

Wie bereits angedeutet, reduziert konstitutionelle Symmetrie die Zahl der Stereoisomere. Die konstitutionell symmetrische Weinsäure hat zwei stereogene Zentren, aber nur drei Stereoisomere, eine D, eine L und eine meso Verbindung, Abbildung A.1.

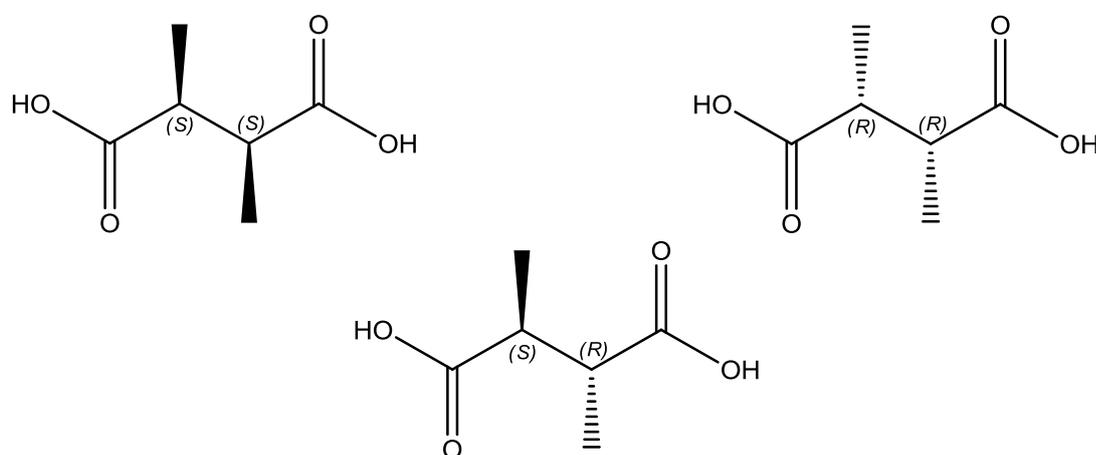


Abbildung A.1 Isomere der Weinsäure: (S,S)-Weinsäure (links oben), (R,R)-Weinsäure (rechts oben) und die achirale *meso*-Weinsäure (unten)

Durch die intramolekular verlaufende Drehspiegelachse zwischen C2 und C3 verhält sich die *meso*-Weinsäure makroskopisch wie eine achirale Verbindung.

Genauso kann aber auch eine Verbindung ohne stereogenes Zentrum chiral sein. Diese Form von Chiralität, die nicht, wie die bisher beschriebene zentrale Chiralität, durch asymmetrische Atome definiert ist, nennt man axiale Chiralität und zeichnet sich durch eine Chiralitätsachse aus. Chiralität wird dann beobachtet, wenn die vier Substituenten paarweise um eine Achse angeordnet sind, diese nicht in einer Ebene liegen und sofern die Paare aus unterschiedlichen Substituenten bestehen. Neben den Allen- und Kumulen-Verbindungen (mit gerader Anzahl an Doppelbindungen) ist der, zu den Biphenylderivaten zählende, BINAP (2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) Ligand wohl eines der prominentesten Beispiele für axiale Chiralität, Abbildung A.2. Dieser erstmals von Noyori *et al.* (1980) enantiomerenrein vorgestellte BINAP-Ligand [Noyori *et al.*, 1980], der bis heute seinen Einsatz in zahlreichen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen, speziell in der asymmetrischen Hydrierung, findet, brachte ihm zusammen mit W. S. Knowles und K. B. Sharpless 2001 den Nobelpreis für Chemie.

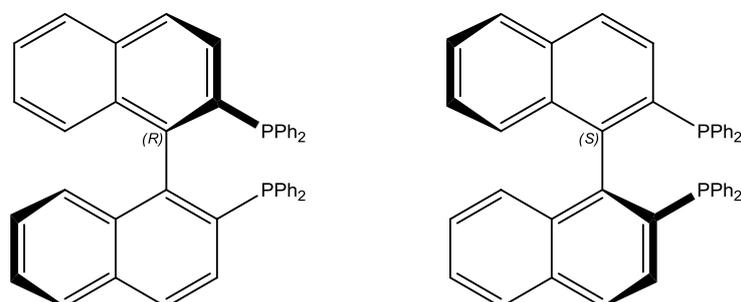


Abbildung A.2 (R)-BINAP (links) und (S)-BINAP (rechts)

Auch helikale Strukturen besitzen eine solche Chiralitätsachse, wodurch sich deren enantiomere Formen jeweils im Drehsinn der Helix (links- oder rechtsgängig) unterscheiden. Im Alltag erscheinen uns helikal-chirale Objekte z.B. in Form von Wendeltreppen, Abbildung A.3A. In der Natur organisieren sich ebenfalls viele Biomoleküle zu helikalen Strukturen, wie zahlreiche Proteine (z.B. Kollagen) oder auch die Doppelhelix der DNA, Abbildung A.3B.

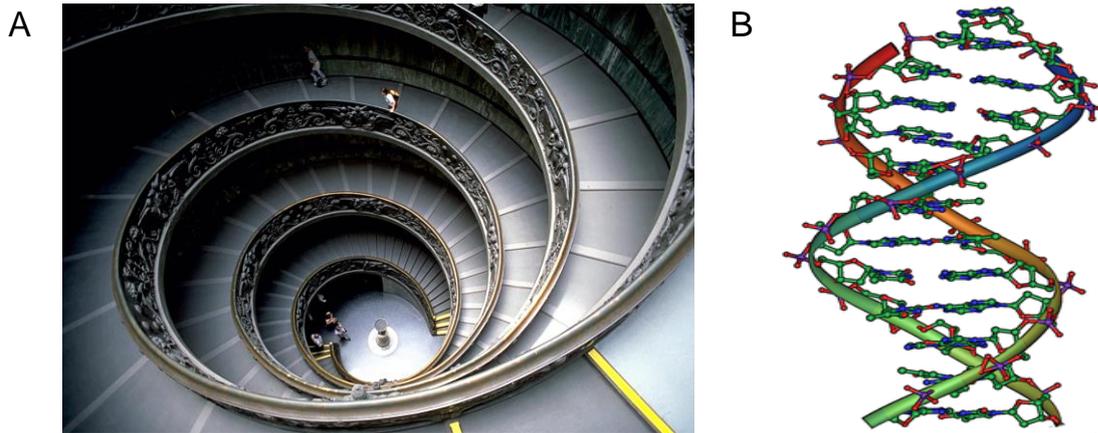


Abbildung A.3 A) Helizität einer Wendeltreppe in einem der Vatikanischen Museen (Bildquelle: Wikipedia [<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:VaticanMuseumStaircase.jpg>]); B) Doppelhelix der DNA (Bildquelle: Wikipedia [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_Overview2_shorter.png]).

Der Vollständigkeit halber soll nur erwähnt sein, dass es noch eine dritte Form der Chiralität gibt, die sogenannte planare Chiralität [Hauptmann und Mann, 1996], auf die hier aber nicht weiter eingegangen werden soll.

2 Räumliche Struktur und Funktion

Die räumliche Struktur organischer und biologischer Moleküle geht häufig mit deren Reaktivität und Funktion einher. Dadurch können sich Moleküle, trotz gleicher Konstitution, auf Grund unterschiedlicher Konformation und / oder Konfiguration deutlich in ihren physikochemischen und biologischen Eigenschaften unterscheiden. Eine „falsche“ Konformation bzw. Konfiguration kann somit, vor Allem auf biologischer Ebene, zu drastischen Fehlfunktionen führen. Insbesondere Konformationsänderungen biologischer Verbindungen stehen in einem ursächlichen Zusammenhang mit schwerwiegenden Krankheiten und wurden daher in den letzten Jahren zu einem wichtigen Forschungsgebiet. So sind unlösliche β -Faltblattstrukturen vormals löslicher Proteine das charakteristische Kennzeichen degenerativer Erkrankungen, wie beispielsweise der Alzheimer-Krankheit [Sommer, 2002, Hammarström *et al.*, 2003]. Auch die physiologische PrP^c-Form des Prionenproteins wandelt sich durch einen Übergang von einer α -Helix zu einem β -Faltblatt in die pathologische PrP^{sc}-Form um [Taylor *et al.*, 2002, Soto, 2003] und resultiert in der, für den Menschen, tödlich verlaufenden Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

Ebenso kann eine „falsche“ Konfiguration einer bioaktiven Verbindung zu schwerwiegenden Fehlfunktionen führen. Eines der prominentesten Beispiele für Konfigurations-bedingte Fehlfunktionen, zeigte sich in den frühen 60er Jahren, in Form von schweren Missbildungen an Neugeborenen, verursacht durch das Schwangeren verabreichte Schlaf- und Beruhigungsmittel Contergan[®]. Wirkstoff des Contergans[®] war das racemisch eingesetzte Thalidomid, wobei die fruchtschädigende Wirkung dem (-)-(S)-Enantiomer zugeschrieben wird. Die erwünschte sedierende Wirkung des (R)-konfigurierten Enantiomers blieb in der Praxis jedoch bedeutungslos, da Thalidomid im Körper durch Keto-Enol-Tautomerie rasch racemisiert. Ein weiteres aktuelles Beispiel, bei dem die Konfiguration eine unterschiedliche biologische Aktivität ausmacht, ist das Anti-Malaria-Medikament Lariam[®] (siehe Kapitel C), dessen Wirkstoff *erythro*-Mefloquin Hydrochlorid ebenfalls racemisch eingesetzt wird. Während das (+)-Enantiomer Anti-Malaria-Aktivität zeigt, steht das (-)-Enantiomer unter Verdacht schwere Psychosen auszulösen [Gullahorn *et al.*, 1993,

Croft und World, 1996]. Diese und viele weitere Beispiele verdeutlichen wie wichtig eine exakte Kenntnis der räumlichen Struktur eines Moleküls im Zusammenhang mit dessen erwünschter Funktion ist.

3 Strukturaufklärung

Die Strukturaufklärung von Molekülen stellt nach deren Isolierung oder Synthese eine der wichtigsten Aufgaben der organischen Chemie und Strukturbiologie dar. Ist die Summenformel, z.B. durch Elementaranalyse oder Massenspektrometrie bekannt, schließt sich daran die Frage an, wie die einzelnen Atome und Atomgruppen miteinander verknüpft sind (Konstitution). Während bei Syntheseprodukten die Konstitution durch den Syntheseweg in den meisten Fällen geklärt ist, muss dagegen bei neu isolierten Naturstoffen die Konstitution meist von Grund auf bestimmt werden. Dank diverser eindimensionaler und zweidimensionaler NMR-Experimente, basierend auf den klassischen NMR-Parametern, wie chemische Verschiebung, *J*-Kopplung und Nuklear Overhauser Effekt (NOE), kann in der Regel die Konstitution eines Moleküls eindeutig bestimmt werden.

Um nun aber bestimmte biologische oder chemische Prozesse zu verstehen, reicht oft die alleinige Kenntnis der Konstitution nicht aus, sodass darüber hinaus auch die exakte räumliche Struktur bestimmt werden muss. Diese steht häufig in einem direkten Zusammenhang mit der Funktion / Wirkung eines Moleküls. Sie wird bestimmt durch ihre charakteristische Konformation bzw. dem konformationellen Ensemble. Beide sind wiederum von der Konstitution und der Konfiguration stereogener Elemente (im Falle einer chiralen Verbindung) abhängig.

Voraussetzung jeder stereochemischen Analyse ist daher zunächst die Bestimmung der Konstitution, an die sich dann die Konformations- und gegebenenfalls die Konfigurationsbestimmung anschließt. Dabei müssen Konformation und die relative Konfiguration stets simultan bestimmt werden. Experimentell geschieht dies in der Regel anhand von Röntgenbeugungsexperimenten an Kristallen bzw. NMR-Spektroskopie an gelösten Substanzen. An starren Molekülen konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass sich mittels NMR-Spektroskopie, via skalarer Kopplungen, NOE und neuerdings auch in Kombination mit dipolaren Restkopplungen (RDCs), die Konformation und in vielen Fällen auch die relative Konfiguration eindeutig bestimmen lässt. Deutlich schwieriger gestaltet sich die NMR-spektroskopische Konformations- und Konfigurationsbestimmung flexibler

Moleküle. Diese liegen oft in deutlich unterschiedlichen Konformationen vor, sodass die NMR-Daten nur gemittelte Werte über einen ganzen Konformationsraum widerspiegeln und somit einzelne Konformere nicht ohne weiteres abgeleitet werden können. In der Praxis werden daher meist computerchemische Rechnungen (z.B. MD-Simulationen) herangezogen, um ein realistisches Ensemble aus möglichst vielen Konformeren zu generieren. Da NMR-Parameter bei den Rechnungen als Einschränkungen (Restraints) dienen, ist schließlich für die Qualität eines Ensembles entscheidend, dass möglichst viele NMR-Parameter möglichst exakt bestimmt werden. Im letzten Schritt der stereochemischen Analyse gilt es schließlich auch die absolute Konfiguration von Molekülen zu bestimmen, was nach wie vor eine große Herausforderung darstellt und nicht in jedem Fall zweifelsfrei gelingt. Die erste und einzige direkte experimentelle Methode zur Bestimmung von Absolutkonfigurationen stammt von Bijvoet *et al.*, welche, infolge der anomalen Streuung von Röntgenstrahlung, Enantiomere unterscheiden kann [Bijvoet *et al.*, 1951]. Voraussetzung dieser Methode ist jedoch, dass die untersuchte Substanz kristallisierbar ist und weiterhin mindestens ein Schweratom enthält. Alle anderen Methoden zur Aufklärung der absoluten Konfiguration basieren auf einer synthetischen Zurückführung auf bereits beschriebene Moleküle bekannter Absolutkonfiguration, einer Überführung in Diastereomere, oder einer Vorausberechnung von diastereomorpher Wechselwirkungen in einer chiralen Umgebung bzw. chiroptischer Daten für die jeweiligen enantiomeren Moleküle und dem anschließenden Vergleich mit den experimentellen Daten.

3.1 Bedeutung der NMR-Spektroskopie in der Strukturaufklärung

Die NMR-Spektroskopie stellt, neben der Röntgenstrukturanalyse, die wichtigste Methode in der Strukturaufklärung dar. Ob es nun um die Konstitution eines Reaktionsproduktes oder neu isolierten Naturstoffes, die Konfiguration chiraler Zentren, oder die Konformation einer biologisch aktiven Verbindung geht, die hochaufgelöste NMR-Spektroskopie bietet in fast allen Fällen eine Möglichkeit die betreffende Fragestellung zu klären. Zudem ist sie derzeit die einzige Methode Moleküle in Lösung mit atomarer Auflösung strukturell zu untersuchen. Somit können im Gegensatz zur Röntgenstrukturanalyse, speziell Biomoleküle in ihrer nativen Umgebung untersucht werden, wodurch sich auch dynamische Prozesse verfolgen lassen. Auch im Falle flexibler Moleküle, welche oft schlecht bzw. überhaupt nicht mehr kristallisieren und sich folglich einer Röntgenstrukturuntersuchung entziehen, ist die NMR-Spektroskopie das Mittel der Wahl. So ermöglichte die NMR-Spektroskopie die Strukturaufklärung bereits unzähliger Biomakromoleküle, sowie Naturstoff- und synthetischer Moleküle.

Dennoch hat auch sie gewisse Einschränkungen. Da es sich bei den klassischen NMR-Parametern um kurzreichweitige (lokale) Wechselwirkungen handelt, sind beispielsweise die über die Karplus-Beziehung zugänglichen Winkelinformationen der *J*-Kopplung auf drei kovalente Bindungen beschränkt. Auch Distanzinformationen über den NOE setzen voraus, dass die betreffenden Kerne nicht mehr als 5 Å voneinander entfernt sind. Sobald nun diese Kette der kurzreichweitigen Informationen unterbrochen ist, z.B. durch NMR-inaktive Kerne, besonders flexible Moleküleinheiten oder Signalüberlappungen, können entfernte Molekülteile nicht mehr miteinander korreliert werden (kommunizieren), was eine NMR-spektroskopische Strukturaufklärung unter diesen Umständen stark erschwert oder sogar unmöglich macht.

Mit der Einführung der anisotropen NMR-Parameter, vor allem der dipolaren Restkopplungen (RDCs), konnte das „Kommunikationsproblem“ weit entfernter Moleküleinheiten, die sich mit den klassischen lokalen NMR-Parametern nicht korrelieren lassen, in vielen Fällen gelöst werden, sodass die strukturelle Aussagekraft der NMR-Spektroskopie nochmals entscheidend erweitert werden konnte. Anisotrope

NMR-Parameter liefern Winkelinformationen relativ zu einem externen Bezugssystem, dem statischen äußeren Magnetfeld B_0 , wodurch nun auch unabhängige Molekülteile in Beziehung zueinander gesetzt werden können, selbst wenn diese weit voneinander entfernt sind.

Einzigste Schwachstelle der NMR-Spektroskopie stellt bislang noch immer die Bestimmung der absoluten Konfiguration dar, wobei RDCs ein großes Potential besitzen diese entscheidende Lücke zu schließen.

In letzter Zeit wurden die achiralen NMR-Parameter mit chiroptischen Daten, z.B. optische Rotationsdispersion (ORD) und elektronischen Circular dichroismus (ECD) und computerchemischen Rechnungen kombiniert, um die absolute Konfiguration von sowohl starren, als auch flexiblen Molekülen zu bestimmen [Petrovic *et al.*, 2010, Reinscheid *et al.*, 2010, Sun *et al.*, 2011,a].

4 Zielstellung

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Moleküle ist nach wie vor eine große Herausforderung. Obwohl die NMR-Spektroskopie derzeit noch nicht in der Lage ist Absolutkonfigurationen von Molekülen zu bestimmen, besitzen anisotrope NMR-Parameter, wie RDCs, ein großes Potential diese entscheidende Lücke zukünftig zu schließen.

Mit der RDC-basierten Enantiomerenunterscheidung und den daraus resultierenden enantiospezifischen Daten, sollte im Rahmen dieser Arbeit die Grundlage dafür geschaffen werden. Da sich Enantiomere in einem achiralen Orientierungsmedium jedoch nicht unterscheiden lassen und somit auch keine unterschiedlichen RDCs für die Konfigurationsbestimmung liefern, bestand zu Beginn dieser Arbeit ein großer Bedarf an neuen chiralen Orientierungsmedien. Die bis dahin existenten chiralen Orientierungsmedien waren entweder wasserbasiert (Gelatine), d.h. für die meisten organischen Moleküle gänzlich ungeeignet, oder im Falle der Homopolypeptide (wie Poly-Benzyl-L-Glutamat (PBLG)) vorwiegend auf apolare Lösungsmittel, wie Chloroform, beschränkt. Neben der Lösungsmittelabhängigkeit, waren flüssigkristalline Orientierungsmedien auch dafür bekannt die Probe oft schon zu stark zu orientieren. Auf Grund der, zur Ausbildung der flüssigkristallinen Phase, benötigten minimalen kritischen Konzentration, kann die Orientierungsstärke, ganz im Gegenteil zu Polymergel-basierten Orientierungsmedien, nicht beliebig herunter skaliert werden. Die eben genannten Nachteile flüssigkristalliner Orientierungsmedien, sowie das generelle Defizit an chiralen Polymergel-basierten Orientierungsmedien, veranlasste uns dazu, letztgenannte in den Fokus dieses Projektes zu stellen. Somit lag im ersten Teil dieser Arbeit der Schwerpunkt auf der Entwicklung neuer chiraler Polymergel-basierter Orientierungsmedien. Dabei sollte die chirale Information durch chirale Monomere auf das Polymergel übertragen werden. Chirale Acrylamid-Derivate sind einerseits kommerziell erhältlich, andererseits aber auch relativ einfach durch Funktionalisierung von Acrylsäurechlorid mit chiralen Aminen zugänglich. Nach radikalischer Polymerisation mit einem geeigneten Quervernetzer können so sehr einfach chirale Acrylamid-basierte Polymergele erhalten werden.

Im zweiten Teil der Arbeit sollten nun die neuen chiralen Acrylamid-basierten Polymergele hinsichtlich ihrer Lösungsmittel-, Orientierungs- und schließlich enantiodiskriminierenden Eigenschaften an möglichst vielen chiralen Testsubstanzen untersucht werden. Ziel war es somit enantiomere Moleküle erfolgreich anhand von RDCs zu unterscheiden (Kapitel B).

In einem unabhängigen Nebenprojekt sollte durch die kombinierte Anwendung der spektroskopischen Verfahren NMR, ORD und CD mit quantenmechanischen DFT-Rechnungen nun endgültig die absolute Konfiguration von erythro-Mefloquin, dem Wirkstoff des Anti-Malaria-Medikamentes Lariam, aufgeklärt werden (Kapitel C).

**B. RDC-BASIERTE
ENANTIOMERENUNTERSCHIEDUNG
MITTELS CHIRALER ALIGNMENTMEDIEN**

1 Einleitung

In isotroper Lösung sind von den vier NMR-spektroskopischen Wechselwirkungen, sprich chemische Verschiebung (CS), skalare Kopplung (J), dipolare Kopplung (D) und quadrupolare Kopplung (Q), nur die isotropen Anteile der ersten beiden Wechselwirkungen zu beobachten. Die dipolare und quadrupolare Kopplung, sowie die orientierungsabhängigen (anisotropen) Anteile der beiden erstgenannten Wechselwirkungen mitteln sich, auf Grund der schnellen freien Rotation der Moleküle in isotroper Lösung, zu Null und können nur in Form von Relaxationseffekten wahrgenommen werden. Solche Relaxationseffekte zeichnen sich unter anderem durch Signalverbreiterungen aus und liefern im Falle der dipolaren Relaxation, beispielsweise strukturelevante Distanzinformationen durch den Nuklear Overhauser Effekt (NOE). Infolge der Ausmittlung der anisotropen NMR-Parameter werden zwar hochaufgelöste Spektren erhalten, jedoch gehen die wertvollen Strukturinformationen dieser Parameter dadurch verloren.

1.1 Orientierungsmedien

Wie bereits Anfang der 60iger Jahre von Saupe und Englert gezeigt wurde, können diese anisotropen NMR-Parameter durch eine partielle Orientierung der Probe im Magnetfeld zurückzugewonnen werden [Saupe und Englert, 1963]. In sogenannten Orientierungs- oder Alignmentmedien wird die freie Rotation der Moleküle in der Lösung eingeschränkt, sodass nun nicht mehr alle Orientierungen gleichwahrscheinlich sind und folglich ein von Null verschiedener Anteil der anisotropen Wechselwirkungen verbleibt. Bedingt durch den per se hohen Orientierungsgrad der frühen Orientierungsmedien (nematische flüssigkristalline Phasen), bestand das damalige Interesse zunächst darin, die Probe möglichst stark zu orientieren, um somit möglichst viele Informationen aus den orientierten Spektren zu gewinnen. Auf Grund des hohen Informationsgehalts dieser Spektren, war die

Anwendbarkeit allerdings lediglich auf kleine, hochsymmetrische Moleküle beschränkt.

1.1.1 Schwache Orientierungsmedien

Um die wertvollen anisotropen NMR-Parameter auch zur Strukturaufklärung komplexerer Moleküle nutzen zu können, bestand nun der Anspruch an die heutigen Orientierungsmedien eine möglichst schwache Orientierung des Analyten in der Probe zu induzieren. Durch diese schwache Orientierung der Probe konnten die starken anisotropen Wechselwirkungen um ein Vielfaches herunterskaliert werden, sodass weiterhin hochaufgelöste Spektren erhalten wurden, die nun die zusätzliche Information der anisotropen Parameter leicht zugänglich enthielten.

Die erforderliche schwache Orientierung kann heute durch drei konzeptionell unterschiedliche Methoden erreicht werden.

- Orientierung durch lyotrope flüssigkristalline Phasen
- Orientierung durch gestreckte oder gestauchte Polymergele
- Orientierung durch paramagnetische Ionen

Während paramagnetische Markierungen häufig in der biomolekularen NMR-Spektroskopie zur Orientierung genutzt werden, ist ihre Anwendung in der Strukturaufklärung kleiner organischer Moleküle ziemlich beschränkt. Die kovalent gebundenen paramagnetischen Ionen verursachen eine starke Signalverbreiterung bis hin zur kompletten Signalauslöschung benachbarter Kerne, was im Falle kleiner Moleküle meist das gesamte Molekül betrifft. Da nun im Rahmen dieser Arbeit das Interesse der Strukturaufklärung kleiner Moleküle galt, soll im Folgenden nur auf die beiden erstgenannten Orientierungsmethoden etwas ausführlicher eingegangen werden.

1.1.1.1 Flüssigkristalline Orientierungsmedien

Flüssigkristalline Phasen können als intermediärer Zustand zwischen den klassischen Aggregatzuständen „flüssig“ und „fest“ gesehen werden, die unter bestimmten Voraussetzungen, wie Konzentration und / oder Temperatur auftreten. Wegen ihrer intermediären Stellung zwischen den beiden Aggregatzuständen werden Flüssigkristalle auch Mesophasen genannt. Die Fundamenteinheiten, welche die Mesophase bilden werden als Mesogene bezeichnet. Die Ausrichtung der Mesogene in einem starken homogenen Magnetfeld B_0 wird infolge ihrer inhärenten Anisotropie der magnetischen Suszeptibilität hervorgerufen. Diese partielle Orientierung der Mesogene wird dann durch sterische und/oder elektrostatische Wechselwirkung auf den Analyten übertragen. Grundsätzlich wird zwischen thermotropen und lyotropen flüssigkristallinen Phasen unterschieden. Thermotrope Flüssigkristalle bestehen aus niedermolekularen Mesogenen, die im geschmolzenen Zustand unterhalb einer bestimmten Temperatur (Klärpunkt) eine nematische flüssigkristalline Phase bilden. Diese thermotropen Mesophasen machten zwar erstmals anisotrope NMR-Parameter zugänglich, führten aber auch gleichzeitig zu einer sehr starken Orientierung des Analyten, sodass, wie bereits erwähnt, nur kleine, hochsymmetrische Moleküle untersucht werden konnten. Ein deutlich geringerer Orientierungsgrad kann dagegen in lyotropen Mesophasen erhalten werden. Im Gegensatz zu thermotropen Flüssigkristallen benötigen lyotrope Flüssigkristalle noch ein geeignetes nicht-mesogenes Co-Solvens, in dem das Mesogen dann oberhalb einer sogenannten kritischen (Mesogen-) Konzentration die flüssigkristalline Phase ausbildet. Diese kritische Konzentration hat zur Folge, dass eine minimale Orientierung der Analytmoleküle und damit auch eine minimale Größe der anisotropen NMR-Parameter nicht unterschritten werden kann. Die minimal nötige Mesogenkonzentration zur Ausbildung der flüssigkristallinen Phase kann anhand der Quadrupolaufspaltung des jeweiligen deuterierten Lösungsmittelsignals bestimmt werden, wobei sich eine vollständig anisotrope Probe durch die Abwesenheit des isotropen Lösungsmittelrestsignals auszeichnet.

Einer der längst bekannten und meist genutzten lyotropen Flüssigkristalle ist Poly- γ -benzyl-L-glutamat (PBLG) [Elliott und Ambrose, 1950]. Der Nachteil von PBLG und

vielen weiteren auf organischen Lösungsmitteln basierenden flüssigkristallinen Phasen ist deren hohe kritische Mesogenkonzentration, wodurch immer noch eine zu starke Orientierung der Probe induziert und damit die Auswertung der Spektren erschwert wird. Aufbauend auf den grundlegenden Arbeiten von Czarniecka und Samulski [Czarniecka und Samulski, 1981], nutzten Courtieu *et al.* das homochirale PBLG zunächst vorwiegend zur Enantiomerenunterscheidung und Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen [Bayle *et al.*, 1992, Canet *et al.*, 1995]. Durch die Verwendung selektiv monodeuterierter Verbindungen konnten sie, trotz der starken Orientierung, einfach zu interpretierende Spektren erhalten und schließlich anhand der unterschiedlichen Quadrupolaufspaltungen die enantiomeren Moleküle differenzieren. Später gelang es derselben Gruppe dieses Konzept der Enantiomereanalytik auch auf natürliche ^2H -Häufigkeit zu erweitern [Lesot *et al.*, 1998, Lesot *et al.*, 2003], was einerseits eine allgemein größere Anwendung ermöglichte, andererseits aber auch zu deutlich komplexeren Spektren führte. Neben der quadrupolaren Kopplung, als enantiomerdifferenzierenden Parameter, zeigten sie weiterhin, dass auch eine Enantiomerenunterscheidung basierend auf dipolaren Kopplungen, sowie der ^{13}C -chemischen Verschiebungsanisotropie (CSA) möglich ist [Lesot *et al.*, 1995, Meddour *et al.*, 1997].

Während die anisotropen NMR-Parameter bereits erfolgreich in der Enantiomerenanalytik genutzt wurden, blieb deren Einsatz in der Strukturaufklärung vorerst sehr einfachen kleinen Molekülen vorbehalten. Das änderte sich jedoch Ende der 90iger Jahre mit der Entdeckung neuer schwach orientierender flüssigkristalliner Medien, wie phospholipidischer Bizellen [Tjandra und Bax, 1997, Prestegard, 1998], filamentöser Phagen [Hansen *et al.*, 1998] oder den sogenannten Otting Phasen [Rückert und Otting, 2000], wobei besonders die dipolaren Kopplungen eine enorme Bedeutung in der Strukturaufklärung erlangten. Durch den geringen Orientierungsgrad dieser wasserbasierten Orientierungsmedien konnten die, bislang die Spektren dominierenden, dipolaren Kopplungen von vielen Kilohertz auf wenige Hertz herunterskaliert werden und wurden folglich als dipolare Restkopplungen (RDCs, von „residual dipolar couplings“) bezeichnet. Für wasserlösliche Moleküle, wie Peptide, Proteine oder Nukleinsäuren konnten nun erstmals RDCs in einer angemessenen Größenordnung gemessen werden und sind seitdem im Strukturbestimmungsprozess

biologischer Makromoleküle nicht mehr wegzudenken. Während die Zahl an wasserbasierten schwachen Orientierungsmedien in den folgenden Jahren immer weiter anstieg, fehlte es noch immer an vergleichbar schwachen Medien für organische Lösungsmittel.

Trotz der starken Orientierungsinduktion durch PBLG, bekamen RDCs ab 2003 auch erstmals Bedeutung in der Strukturaufklärung komplexer organischer Moleküle. Anhand von RDCs gelang Griesinger *et al.* die Zuordnung diastereotoper Gruppen des Menthols [Verdier *et al.*, 2003], Thiele und Berger die eindeutige Zuordnung diastereotoper Protonen in Strychnin [Thiele und Berger, 2003] und Courtieu *et al.* die Bestimmung der relativen Konfiguration eines Dihydropyridon-Derivates [Aroulanda *et al.*, 2003]. Das Problem der starken Orientierung des Analyten lösten Thiele *et al.* zunächst durch schnelle Rotation der Probe nahe des magischen Winkels (Variable Angle Sample Spinning, VASS), wodurch eine Skalierung der Orientierungsstärke und damit auch der RDCs über einen weiten Bereich möglich war [Thiele, 2005]. Da die VASS-Methode aber spezielles Equipment erfordert, zeigten Marx und Thiele eine weitere einfache Möglichkeit die Orientierungsstärke von PBLG herabzusenken. Wie bereits erwähnt, besitzt das bisher verwendete, kommerziell erhältliche niedermolekulare PBLG eine hohe kritische Mesogenkonzentration, welche letztendlich für die starke Orientierung des Analyten verantwortlich ist. Durch die Synthese der entsprechenden hochmolekularen PBLG-Mesogene konnte die kritische Mesogenkonzentration deutlich verringert werden und führte somit auch zu einer signifikant schwächeren Orientierung des Analyten [Marx und Thiele, 2009]. Neben den verbesserten Orientierungseigenschaften, ist ein weiterer Vorteil des hochmolekularen PBLGs, dass es, im Gegensatz zur niedermolekularen Spezies, DMSO bis zu einem bestimmten Mischungsverhältnis ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ 2 : 1) toleriert und somit auch die Untersuchung polarer Analytmoleküle ermöglicht. Weiterhin zeigte dieselbe Gruppe, dass durch unpolare Additive, wie Tetrachlorkohlenstoff, die kritische Konzentration sogar noch weiter abgesenkt werden kann, wodurch die Orientierungseigenschaften, sowie die Qualität der Spektren nochmals entscheidend verbessert werden konnten [Marx *et al.*, 2010].

Mit Poly- γ -ethyl-L-glutamat (PELG) und Poly- ϵ -carboxybenzyl-L-lysin (PCBLL) stehen, neben PBLG, zwei weitere homochirale Polypeptide zur Verfügung, die

sowohl zur Enantiodiskriminierung [Aroulanda *et al.*, 2001], als auch in der Strukturaufklärung organischer Moleküle [Thiele, 2004] erfolgreich eingesetzt wurden. Kürzlich stellten Reggelin *et al.*, als erste nicht-peptidische Polymere, ein Polyguanidin- [Arnold *et al.*, 2010], sowie ein Polyacetylderivat vor [Meyer *et al.*, 2012], die ebenfalls homochirale, lyotrope flüssigkristalline Phasen ausbilden und sich weiterhin durch hervorragende Orientierungs- und enantiodiskriminierende Eigenschaften auszeichnen.

1.1.1.2 *Polymergel-basierte Orientierungsmedien*

Anfang der 80iger Jahre zeigten Deloche und Samulski, dass sich auch anisotrop verformte Polymergele (SAG, Akronym für „strain induced alignment in a gel“) als schwache Orientierungsmedien eignen [Deloche und Samulski, 1981]. Sie verwendeten in organischen Lösungsmitteln gequollenes Polyisopren (Gummi), welches nach anisotroper Streckung eine Quadrupolaufspaltung der eingesetzten deuterierten Lösungsmittel zeigte. Während die Anwendung dieser Gele eher im Bereich der Polymerforschung lag, führten die Arbeitsgruppen um Stephan Grzesiek und Robert Tycko, nahezu zeitgleich, erstmals gestreckte oder gestauchte Polyacrylamidgele zur Orientierung von Biomakromolekülen ein und nutzten die erhaltenen RDCs zu deren Strukturbestimmung [Sass *et al.*, 2000, Tycko *et al.*, 2000]. Mit quervernetztem Polystyrol (PS) präsentierten Luy *et al.* im Jahr 2004 das erste Polymergel-basierte Orientierungsmedium für organische Lösungsmittel, mit dessen Hilfe die Struktur kleiner organischer Moleküle, wie Menthol und Strychnin bestimmt werden konnte [Luy *et al.*, 2004]. Motiviert durch die einfache Handhabung und hervorragenden Orientierungseigenschaften, gab es in den folgenden Jahren im Bereich der Polymergel-basierten Alignmentmedien eine rasante Entwicklung. So stellten Luy *et al.* noch im selben Jahr mit Polydimethylsiloxan (PDMS) ein weiteres Polymergel für apolare organische Lösungsmittel vor, welches sich durch nur ein Polymerrestsignal nahe 0 ppm (Protonen) auszeichnet und somit in der Regel keine Signalüberlagerungen mit dem Analyten verursacht [Freudenberger *et al.*, 2004]. Später präsentierte dieselbe Gruppe ein komplett deuteriertes Polystyrolgel (*d*-PS), das durch die Abwesenheit störender Polymerrestsignale sehr saubere und damit einfach zu interpretierende Spektren liefert [Kummerlöwe *et al.*, 2008]. Mit der Einführung von Polyvinylacetat (PVAc) [Freudenberger *et al.*, 2005], Poly-2-Acrylamido-2-methylpropan sulfonsäure / Polydimethylacrylamid (AMPS / DMAA-Copolymer; PH-Gel) [Haberz *et al.*, 2005] und Polyacrylnitril (PAN) [Kummerlöwe *et al.*, 2007] standen ab 2005 schließlich auch erstmals Polymergele für polare organische Lösungsmittel zur Verfügung. Im Gegensatz zu den flüssigkristallinen Orientierungsmedien, sind SAGs somit für praktisch alle gängigen organischen Lösungsmittel bekannt.

Die Orientierung der Analytmoleküle in SAGs basiert auf der anisotropen Verformung (Streckung oder Stauchung) des Polymergels im NMR-Röhrchen. Im Falle gestreckter SAGs wird ein getrockneter Gelstick des jeweiligen Polymers zusammen mit dem entsprechenden Lösungsmittel und der zu untersuchenden Substanz in ein NMR-Röhrchen gegeben, woraufhin das getrocknete Polymer wieder zu einem Gel aufquillt. Erreicht das zunächst noch isotrop quellende Gel die NMR-Röhrchenwand, erfolgt die weitere Quellung des Polymers automatisch anisotrop in Längsrichtung des NMR-Röhrchens (longitudinal) und erzeugt somit auch anisotrope Hohlräume in dem Polymernetzwerk, in denen nun die gelösten Analytmoleküle zu einer gewissen Vorzugsorientierung gezwungen werden, Abbildung B.1. Im Gegensatz zu Flüssigkristallen, ist die Orientierungsstärke von SAGs weder magnetfeldabhängig, noch wird sie durch eine minimale kritische Konzentration bestimmt und kann somit, je nach Stärke der Streckung bzw. Grad der Quervernetzung, über einen weiten Bereich beliebig skaliert werden.

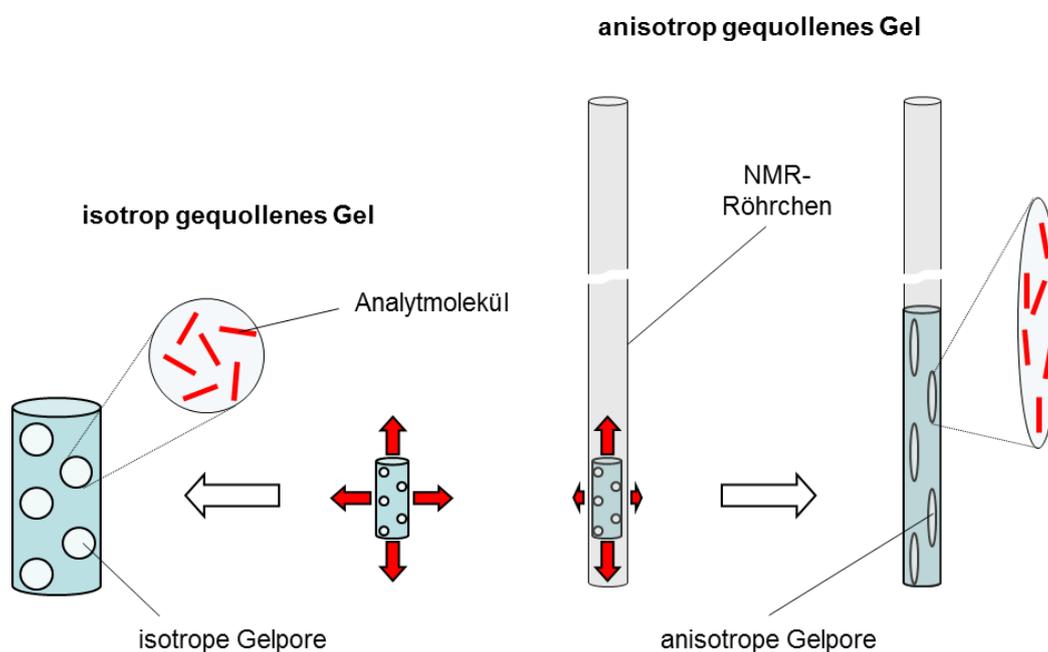


Abbildung B.1 Darstellung eines unter isotropen (links) und anisotropen Bedingungen (rechts) gequollenes Polymergel. Die Kreise und Ellipsen in den Gelen symbolisieren die isotrop bzw. anisotrop verformten Hohlräume (Poren) in der Gelmatrix, wobei die roten Balken in der Vergrößerung die nicht-orientierten (links) bzw. orientierten Analytmoleküle (rechts) darstellen.

Ein Nachteil der SAG-Methode sind die langen Quellzeiten der Gele (Tage bis Monate), sodass die Messung orientierter Proben oft mit einem hohen Zeitaufwand verbunden ist. Kuchel *et al.* entwickelten daraufhin einen Stretching-Apparat, mit dem es nun möglich war die Äquilibrierungszeit der Gele um ein Vielfaches zu verkürzen [Kuchel *et al.*, 2006]. Sie verwendeten handelsübliche Gelatine als Orientierungsmedium und platzierten diese in einem, im NMR-Röhrchen verankerten, Silikonschlauch. Während das Gel bei konventioneller Nutzung aus „eigener Kraft“ anisotrop quellen muss, kann es dagegen im Stretching-Apparat, durch mechanischen Zug des Silikonschlauches, schnell und reproduzierbar anisotrop gestreckt werden. Neben der Zeitersparnis bei der Probenpräparation, hat diese Methode zusätzlich den Vorteil, dass die Orientierungsstärke der Analytmoleküle auch nachträglich, je nach Streckungsgrad, reversibel skaliert werden kann. Wegen der geringen Materialbeständigkeit gegenüber apolaren organischen Lösungsmitteln, konnte diese elegante Orientierungsmethode aber zunächst nur für wässrige Systeme und polare organische Lösungsmittel angewandt werden [Naumann *et al.*, 2007, Kummerlöwe *et al.*, 2008]. Infolgedessen entwickelten Luy *et al.* den Stretching-Apparat mit einem äußerst Lösungsmittel-resistenten perfluorierten Elastomer-Schlauch (Kalrez 8002UP) weiter, sodass die Methode nun für alle möglichen Gel/Solvens-Kombinationen zugänglich ist [Kummerlöwe *et al.*, 2010].

Gil *et al.* stellten mit ihrer Kompressions-/Stretchingmethode eine weitere Möglichkeit vor, die Orientierungsstärke schnell und reversibel einzustellen [Gayathri *et al.*, 2010]. Mit Hilfe eines Shigemi-Stempels wird die longitudinale Expansion des Gels (hier: Polymethylmethacrylat, PMMA) unterdrückt, wodurch dieses nur noch in radialer Richtung (d.h. senkrecht zur Rotationsachse des NMR-Röhrchens) quellen kann. Dadurch erfolgt auch die Orientierung der Analytmoleküle senkrecht zum externen Magnetfeld B_0 . Während das Gel nach vollständiger Äquilibrierung (24 – 48 h) die maximale Orientierungsstärke besitzt, kann durch definiertes Entspannen des Shigemi-Stempels die Orientierungsstärke stufenlos reduziert werden, bis letztendlich der isotrope Zustand erreicht ist. Durch erneutes Komprimieren lässt exakt wieder der Ausgangszustand, d.h., die maximale Stärke der Orientierung erreichen.

Während die meisten synthetischen SAGs achiral sind und sich somit einer enantiodiskriminierenden Anwendung entziehen, führten Luy *et al.* handelsübliche Gelatine als erstes chirales Polymergel-basiertes Orientierungsmedium ein und konnten so erfolgreich enantiomere Aminosäuren unterscheiden [Kobzar *et al.*, 2005].

Später gelang es derselben Gruppe Gelatine, durch Elektronenbeschuss quervernetzen (e-Gelatine), wodurch nun auch der Einsatz bei höheren Temperaturen und vor allem in organischen Lösungsmitteln möglich war [Kummerlöwe *et al.*, 2009].

1.2 Dipolare Kopplung

Die dipolare (oder auch direkte Dipol-Dipol-) Kopplung zählt, wie die quadrupolare Kopplung, die chemische Verschiebungsanisotropie (CSA) und die J -Kopplungsanisotropie zu den richtungsabhängigen (anisotropen) Wechselwirkungen der NMR-Spektroskopie. Infolge der Ausmittelung in isotroper Lösung, können sie jedoch nur in einer anisotropen Umgebung beobachtet werden. Verglichen mit der dipolaren und quadrupolaren Kopplung sind die chemische Verschiebungsanisotropie und die J -Kopplungsanisotropie klein, sodass letztgenannte, zumindest für Spin $\frac{1}{2}$ -Kerne, vernachlässigt werden kann. Wegen ihrer inhärenten Abstands- und Winkelinformation, gewann die dipolare Kopplung seit Mitte der 90iger Jahre große Bedeutung in der NMR-spektroskopischen Strukturaufklärung sowohl großer Biomoleküle, als auch kleiner organischer Moleküle. Während bei der skalaren (indirekten Dipol-Dipol-) Kopplung benachbarte Kernspins indirekt über deren Bindungselektronen miteinander wechselwirken, beschreibt die dipolare Kopplung die direkte magnetische Wechselwirkung zweier Kernspins durch den Raum.

Über den Hamilton-Operator lässt sich diese magnetische Wechselwirkung zwischen zwei isolierten Kernspins \hat{I}_I und \hat{I}_S wie folgt ausdrücken (Gleichung 1) [Levitt, 2008]:

$$\hat{H}_{IS}^{DD} = b_{IS}(3(\hat{I}_I \cdot e_{IS})(\hat{I}_S \cdot e_{IS}) - \hat{I}_I \cdot \hat{I}_S) \quad (1)$$

$$b_{IS} = -\frac{\hbar\mu_0}{4\pi}\gamma_I\gamma_S\frac{1}{r_{IS}^3} \quad (2)$$

Dabei stellt der Vektor e_{IS} einen internuklearen Einheitsvektor zwischen den betrachteten Kernspins \hat{I}_I und \hat{I}_S dar. Die Dipol-Dipol-Kopplungskonstante b_{IS} , gegeben durch Gleichung 2, entspricht der maximalen dipolaren Wechselwirkung, die wiederum von den gyromagnetischen Verhältnissen γ und dem Abstand r_{IS} der betrachteten Kerne abhängig ist. In einem starken, homogenen Magnetfeld B_0 (Orientierung in z-Richtung) ist der Hamilton-Operator, unter Annahme der Säkular-

Approximation, für den homonuklearen Fall nach Gleichung 3 und für den heteronuklearen Fall nach Gleichung 4 beschrieben.

$$\hat{H}_{IS}^{DD} = D_{IS}(3\hat{I}_I^z \cdot \hat{I}_S^z - \hat{I}_I \cdot \hat{I}_S) \quad (3)$$

$$\hat{H}_{IS}^{DD} = D_{IS}(2\hat{I}_I^z \cdot \hat{I}_S^z) \quad (4)$$

D_{IS} entspricht nun der säkularen Dipol-Dipol-Kopplung (oder dipolaren Kopplung), die letztendlich im NMR-Experiment beobachtet wird (Gleichung 5).

$$D_{IS} = \frac{b_{IS}}{2\pi} \frac{3\cos^2\theta - 1}{2} = -\frac{\hbar\mu_0}{8\pi^2} \gamma_I \gamma_S \frac{1}{r_{IS}^3} \frac{3\cos^2\theta - 1}{2} \quad (5)$$

θ ist dabei der Winkel zwischen dem äußeren Magnetfeld B_0 und dem Interspinvektor der beiden koppelnden Kerne I und S (Abbildung B.2).

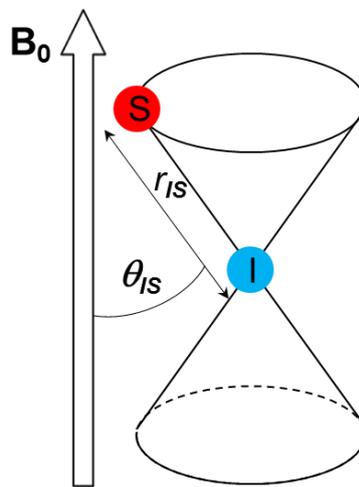


Abbildung B.2 Darstellung eines dipolar gekoppelten Kernspinpaares, dessen dipolare Kopplung vom Abstand des Interspinvektors r_{IS} und dessen Winkel θ zum äußeren Magnetfeld B_0 abhängig ist. Die beiden Kegel symbolisieren dabei alle möglichen Orientierungen des Interspinvektors, die für diesen Winkel und gegebenen Kernabstand, der gemessenen dipolaren Kopplung entsprechen.

Im Gegensatz zur Dipol-Dipol-Kopplungskonstante b_{IS} , ist die Dipol-Dipol-Kopplung D_{IS} orientierungsabhängig und unterscheidet sich somit nicht nur in ihrer Größe, sondern auch im Vorzeichen, je nachdem ob der Interspinvektor in Richtung des äußeren Magnetfeldes B_0 oder senkrecht dazu orientiert ist. Im Falle einer Orientierung des Interspinvektors im sogenannten magischen Winkel ($\theta_{magic} \approx 54.74^\circ$) wird für dieses Spinpaar der winkelabhängige Term der dipolaren Kopplung (Gleichung 5) zu Null, wodurch die dipolare Kopplung verschwindet.

Im Unterschied zum Festkörper werden in isotroper Lösung, durch die uneingeschränkte Translation sowie Rotation der Moleküle, alle inter- und intramolekularen dipolaren Wechselwirkungen ausgemittelt. Während die translationsbedingte Mittelung der intermolekularen dipolaren Wechselwirkung sogar erwünscht ist, da so nur noch dipolare Kopplungen innerhalb eines Moleküls auftreten, sollte dagegen die intramolekulare dipolare Wechselwirkung möglichst nicht vollständig ausgemittelt werden, sodass die dipolare Kopplung zwar skaliert, jedoch weiterhin zu messen ist. Eine solche Einschränkung der freien Rotation der Moleküle kann in sogenannten Orientierungsmedien (Kapitel B.1.1) erreicht werden. Durch diese Rotationseinschränkung verbleibt nun ein von Null verschiedener Anteil der dipolaren Kopplung zurück, deren Größe direkt von der Stärke der Rotationseinschränkung abhängig ist. Da dipolare Kopplungen in der Größenordnung von mehreren Kilohertz liegen können, versucht man mit Hilfe des Orientierungsmediums eine möglichst geringe Einschränkung der freien Rotation der Moleküle zu erreichen. Bereits durch diese geringe Rotationseinschränkung sind nun nicht mehr alle Molekülorientierungen gleichwahrscheinlich, was zu einer minimalen Vorzugsorientierung der Moleküle führt. Infolge dieser schwachen Orientierung wird die dipolare Kopplung in den Bereich der skalaren Kopplung herunterskaliert und folglich als dipolare Restkopplung (RDC) bezeichnet. Unter der Voraussetzung, dass die induzierte Orientierung der Probe ausreichend gering ist, d.h. die gemessenen RDCs in der Größenordnung der skalaren Kopplung oder kleiner liegen, dann können diese indirekt aus der Linienaufspaltung der gekoppelten Spektren erhalten werden. Da die dipolare (Rest-) Kopplung D nur als zusätzlicher Beitrag zu skalaren Kopplung entsprechend Gleichung 6 auftritt, kann sie nicht direkt gemessen werden, lässt sich

jedoch recht einfach aus der Differenz der anisotropen Gesamtkopplungskonstanten T und der zugehörigen isotropen Kopplungskonstanten J bestimmen (Abbildung B.4).

$$T = J + D \quad (6)$$

In der Literatur findet man die Gesamtkopplungskonstante auch häufig in der Form $T = J + 2D$, dies hat jedoch keine Auswirkungen für die RDC-basierte Strukturaufklärung, da es sich lediglich um einen Skalierungsfaktor handelt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die dipolare Kopplung nach Gleichung 6 bestimmt.

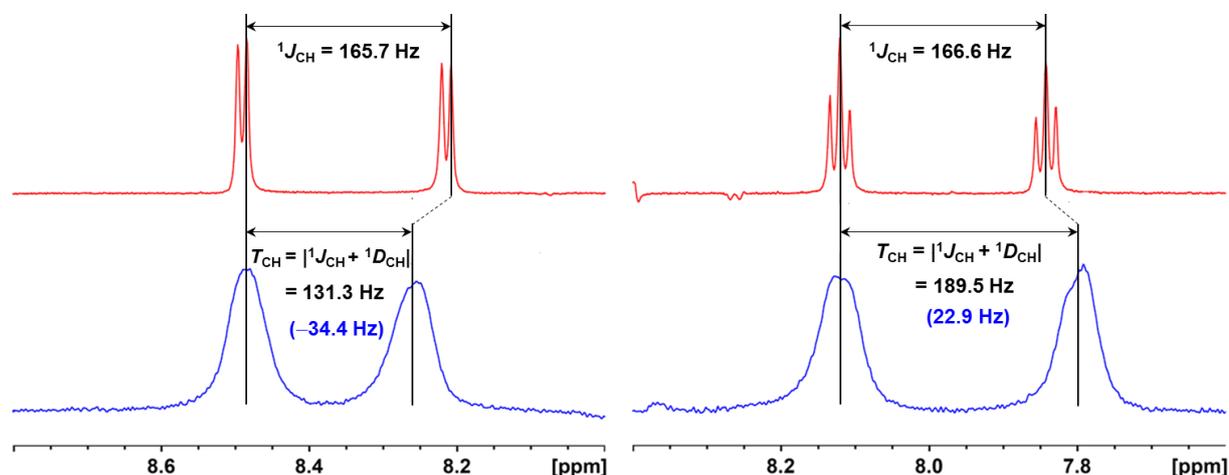


Abbildung B.4 Zugänglichkeit dipolarer Restkopplungen aus der Differenz der jeweiligen isotropen (rotes Spektrum) und anisotropen (blaues Spektrum) CH-Resonanzspuren entnommen aus den zugehörigen t2-gekoppelten HSQC-Spektren. Ist die anisotrope Gesamtkopplungskonstante T kleiner als die zugehörige isotrope Kopplungskonstante J ($T < J$), so hat die resultierende RDC einen negativen Wert (linke Resonanz); im umgekehrten Fall ($T > J$) hat die resultierende RDC einen positiven Wert (rechte Resonanz).

Im Gegensatz zum Festkörper (statischer Fall) wird durch das Orientierungsmedium die freie Rotation der Moleküle nur geringfügig eingeschränkt, sodass diese zwar eine leichte Vorzugsorientierung bezüglich des äußeren Magnetfeldes B_0 aufweisen, sich aber weiterhin, wenn auch eingeschränkt, rotationsbedingt reorientieren können. Da Molekülrotationen auf der NMR-Zeitskala schnell sind, kann für das betrachtete Kernspinpaar nur eine gemittelte Orientierung beobachtet werden, sodass diese in

Gleichung 5 mitberücksichtigt werden muss. Somit lässt sich die dipolare (Rest-) Kopplung nun durch Gleichung 7 beschreiben, wobei die eckigen Klammern des winkelabhängigen Terms für die zeitliche Mittelung über alle Orientierungen des Interspinvektors stehen.

$$D_{IS} = -\frac{\hbar\mu_0}{8\pi^2}\gamma_I\gamma_S\frac{1}{r_{IS}^3}\frac{\langle 3\cos^2\theta - 1 \rangle}{2} \quad (7)$$

Wie aus Gleichung 6 ersichtlich, ist die dipolare Kopplung, sowohl vom Abstand der wechselwirkenden Kernspins, als auch vom Winkel θ des Kernspinpaars zum äußeren Magnetfeld B_0 abhängig. Ist dagegen der Abstand der wechselwirkenden Kerne bekannt, z. B. durch die Bindungslänge einer C-H-Bindung, ist die dipolare Kopplung folglich nur noch vom Winkel abhängig. So ist es in einigen Fällen bereits möglich, direkt aus den gemessenen RDCs Strukturinformationen zu erhalten. Shapiro *et al.* gelang es beispielsweise allein anhand der Größe der gemessenen RDCs ($^1D_{CH}$) axiale von äquatorialen Protonen in sesselförmigen Sechsringen zu unterscheiden [Yan *et al.*, 2003]. Da in Sechsringen alle axialen Protonen parallel sind, d.h. in dieselbe Richtung zeigen, besitzen sie auch alle, unabhängig von der Gesamtmolekülorientierung, denselben Winkel zum äußeren Magnetfeld und damit auch gleich große RDCs. Somit war es einfach die gleich großen axialen von den verschieden großen äquatorialen Protonen zu unterscheiden.

In der Regel können aber die Strukturinformationen nicht so ohne weiteres direkt aus den gemessenen RDCs entnommen werden, sodass Gleichung 7 ausgewertet werden muss. Diese Auswertung gestaltet sich in sofern etwas schwierig, da zunächst nichts über die gemittelte Orientierung bekannt ist und zusätzlich eine Separation der Abstands- und Winkelbeiträge zur dipolaren Kopplung meist nicht so einfach möglich ist. Mit der Einführung des sogenannten Saupe Tensors S lieferten Saupe *et al.* bereits in den frühen 60iger Jahren eine Möglichkeit, die gemittelte Orientierung zu beschreiben [Saupe, 1964]. Neben dem Saupe Tensor wird in der Literatur auch oft der Alignmenttensor A genannt, welcher dem Saupe Tensor proportional ist. Kramer *et al.* haben sich diesem Schlüsselkonzept zur Interpretation von RDCs noch einmal

angenommen und beschreiben den Alignmentstensor auf intuitive Weise wie folgt [Kramer *et al.*, 2004]. Mit dem Wechsel vom Laborkoordinatensystem in ein beliebiges molekülfestes Koordinatensystem betrachtet man nun nicht länger die Rotation des Moleküls in der Lösung $\theta(t)$ in einem statischen Magnetfeld, sondern verankert das Molekül fest im Koordinatenursprung und betrachtet stattdessen die Änderung des Magnetfeldes $B_0(t)$ um das Molekül herum, Abbildung B.5.

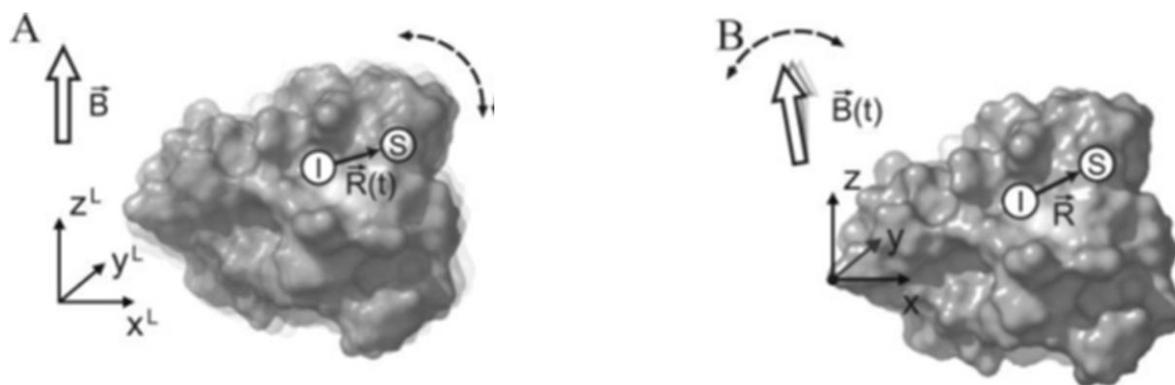


Abbildung B.5 Effekt der molekularen Rotationsbewegung eines starren Moleküls betrachtet aus Sicht des (A) Laborkoordinatensystems (mit den Achsenindizes x^L, y^L, z^L) und (B) des molekülfesten Koordinatensystems (mit den Achsen x, y, z). Im Laborkoordinatensystem (A), ist das Magnetfeld B_0 , bzw. dessen Magnetfeldvektor (\vec{B}_0) konstant und zeigt konventionsgemäß in Richtung der z -Achse (z^L), während der Internspinvektor $\vec{R}(t)$ zeitabhängig seine Richtung (Orientierung) ändert. Im molekülfesten Koordinatensystem (B), dagegen ist der jeweilige betrachtete Internspinvektor \vec{R} konstant, wohingegen das Magnetfeld $\vec{B}_0(t)$ zeitabhängig seine Orientierung ändert. (Abbildung der Literatur entnommen [Kramer *et al.*, 2004] Copyright © 2004 Wiley Periodicals, Inc.)

Innerhalb dieses molekülfesten Koordinatensystems lässt sich nun ein Wahrscheinlichkeitstensor \mathbf{P} bestimmen, der die Häufigkeit angibt, den Magnetfeldvektor in einer bestimmten Orientierung zu finden. Durch Rotation lässt sich das molekülfeste Koordinatensystem in das Hauptachsensystem von \mathbf{P} überführen und ist dadurch mit der gemittelten Orientierung der wechselwirkenden Kernspinpaare zum äußeren Magnetfeld B_0 entsprechend Gleichung 8 verknüpft.

$$\langle \cos^2 \theta \rangle = P_{xx} r_x^2 + P_{yy} r_y^2 + P_{zz} r_z^2 \quad (8)$$

P_{xx} , P_{yy} und P_{zz} sind die Eigenwerte des Wahrscheinlichkeits-Tensors, welche die Wahrscheinlichkeit angeben, das Magnetfeld B_0 entlang der Hauptachsen des Tensors zu finden. r_x , r_y und r_z sind die kartesischen Koordinaten des Kernspinvektors IS im Hauptachsensystem des Wahrscheinlichkeits-Tensors.

Während der Wahrscheinlichkeitstensor P eine Spur von eins hat, ist der Alignmenttensor A die spurlose Form des Wahrscheinlichkeitstensors P und steht mit ihm in folgender Beziehung, (Gleichung 9):

$$A = P - \frac{1}{3}E \quad (9)$$

E ist dabei ein Einheitstensor. Im Hauptachsensystem des Alignment-Tensors A lässt sich die mittlere Orientierung der wechselwirkenden Kernspinpaare zum äußeren Magnetfeld entsprechend Gleichung 10 beschreiben.

$$\left\langle \cos^2\theta - \frac{1}{3} \right\rangle = A_{xx}r_x^2 + A_{yy}r_y^2 + A_{zz}r_z^2 \quad (10)$$

A_{xx} , A_{yy} und A_{zz} sind die Eigenwerte des Alignment-Tensors und r_x , r_y und r_z die kartesischen Koordinaten des Kernspinvektors im Hauptachsensystem des Alignmenttensors. Mittels des Alignmenttensors kann nun Gleichung 7 auch folgendermaßen ausgedrückt werden, sodass für die beobachtete dipolare Kopplung gilt (Gleichung 11).

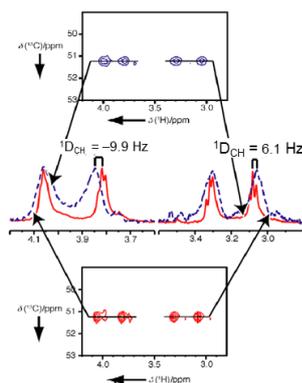
$$D_{IS} = \frac{3}{2}b_{IS}(A_{xx}r_x^2 + A_{yy}r_y^2 + A_{zz}r_z^2) \quad (11)$$

Somit kann aus den gemessenen dipolaren Kopplungen der Alignmenttensor bestimmt werden, der wiederum die gemittelte Orientierung berücksichtigt und daher auch die gewünschten Strukturinformationen enthält.

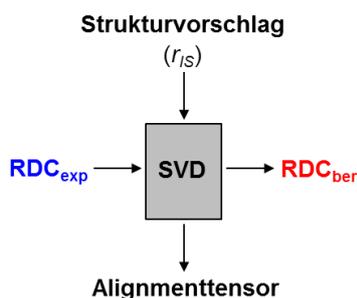
Unter Ausnutzung der Eigenschaften des Alignmenttensors, können schließlich die experimentellen RDCs in Strukturinformationen übersetzt werden. Als reelle, spurlose,

symmetrische (3x3)-Matrix ist der Alignmenttensor exakt durch fünf unabhängige Elemente definiert, was bedeutet, dass mindestens fünf linear unabhängige RDCs experimentell bestimmt werden müssen. Der ebenfalls benötigte Abstand der jeweiligen wechselwirkenden Kernspins, wird durch einen Strukturvorschlag (in Form einer PDB-Struktur oder eines NMR-basierten Strukturmodells) gegeben, wobei im Falle direkt gebundener Kerne (z.B. eine CH-Kopplung) der Abstand exakt deren Bindungslänge entspricht. Über ein Gleichungssystem lässt sich schließlich der Alignmenttensor aus den gemessenen RDCs (mindestens fünf) und den zugehörigen Kernspinabständen bestimmen. Obwohl zur Bestimmung des Alignmenttensors fünf linear unabhängige RDCs genügen, stehen aber meist mehr als fünf RDCs zur Verfügung, sodass es sich um ein überbestimmtes Gleichungssystem handelt, welches durch eine Singulärwertzerlegung (singular value decomposition, SVD) gelöst werden kann [Losonczi *et al.*, 1999]. Als Ergebnis der SVD werden die fünf Elemente des Alignmenttensors (d.h. dessen Eigenwerte und Eulerwinkel), sowie Gütekriterien erhalten, die die Verlässlichkeit der Lösung des Gleichungssystems beurteilen. Zusätzlich werden im Zuge der SVD auch die theoretischen RDCs berechnet, die für das Gleichungssystem die beste Lösung liefern. Werden diese berechneten RDCs (RDC_{ber}) gegen die experimentell bestimmten RDCs (RDC_{exp}) aufgetragen, so lässt sich direkt aus dem Korrelationsdiagramm die Qualität des Strukturvorschlags erkennen (Abbildung B.6).

1. RDC-Bestimmung



2. Tensor-Bestimmung



3. RDC-Korrelation

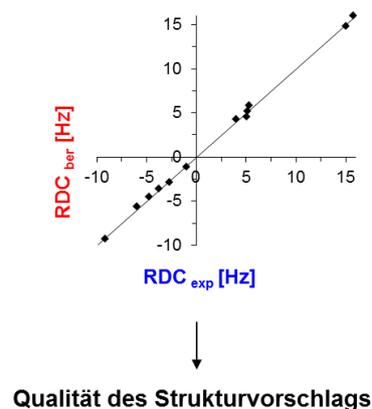


Abbildung B.6 Schematische Darstellung einer RDC-basierten Strukturanalyse mittels Singulärwertzerlegung (SVD). Im ersten Schritt müssen mindestens sechs linear unabhängige RDCs (RDC_{exp}) experimentell bestimmt werden, aus denen dann im zweiten Schritt, zusammen mit dem Strukturvorschlag, der Alignmenttensor berechnet werden kann. Ebenfalls werden die theoretischen RDCs (RDC_{ber}) berechnet, die wiederum im dritten Schritt mit den experimentellen RDCs korreliert werden. Je nachdem wie gut diese Korrelation ist, lässt sich die Qualität des Strukturvorschlags beurteilen.

Wie bereits erwähnt kann der Alignmenttensor zwar aus fünf RDCs eindeutig bestimmt werden, jedoch ist dieser unabhängig vom angebotenen Strukturvorschlag, sodass im Falle verschiedener Strukturvorschläge immer eine exzellente Korrelation zwischen den experimentellen und berechneten RDCs erhalten wird. Dadurch ist es nicht möglich aus den unterschiedlichen Strukturvorschlägen denjenigen zu bestimmen, der den Satz der dipolaren Kopplungen am besten repräsentiert. Erst durch die Verwendung von sechs und mehr (linear unabhängigen) RDCs werden in Abhängigkeit vom Strukturvorschlag verschieden gut definierte Alignmenttensoren und damit auch Korrelationsdiagramme unterschiedlicher Qualität erhalten, die wiederum eine Aussage über die Qualität des Strukturvorschlags ermöglichen. Die optimale Struktur liefert schließlich derjenige Strukturvorschlag, der die beste Korrelation der experimentellen und berechneten RDCs zeigt. Je mehr RDCs zur Bestimmung des Alignmenttensors verwendet werden, desto besser ist dieser definiert, wodurch auch die Vertrauenswürdigkeit des Strukturvorschlags steigt.

1.3 Zielstellung und Planung

Ein Ziel dieses Promotionsprojektes war die Entwicklung neuer chiraler Orientierungsmedien zur NMR-spektroskopischen Enantiomerenunterscheidung via dipolarer Restkopplungen (RDCs). Dass das Konzept der Enantiomerenunterscheidung basierend auf anisotropen NMR-Parametern funktioniert, konnte bereits in mehreren Beispielen erfolgreich gezeigt werden [Sackmann *et al.*, 1968, Czarniecka und Samulski, 1981, Canet *et al.*, 1995, Sarfati *et al.*, 2000, Aroulanda *et al.*, 2001, Kobzar *et al.*, 2005, Marx *et al.*, 2009].

Die zu Beginn dieses Projektes existenten chiralen Orientierungsmedien waren entweder wasserbasiert (Gelatine), d.h. für viele organische Moleküle gänzlich ungeeignet, oder im Falle der flüssigkristallinen chiralen Medien meist nur auf apolare Lösungsmittel, wie Chloroform, beschränkt. Neben der Lösungsmittelabhängigkeit, waren flüssigkristalline Orientierungsmedien auch dafür bekannt die Probe oft schon zu stark zu orientieren. Auf Grund der zur Ausbildung der flüssigkristallinen Phase benötigten kritischen Konzentration, kann die Orientierungsstärke, ganz im Gegenteil zu Polymergel-basierten Orientierungsmedien, nicht beliebig herunter skaliert werden. Die eben genannten Nachteile flüssigkristalliner Orientierungsmedien, sowie das generelle Defizit an chiralen Polymergel-basierten Orientierungsmedien, veranlasste uns dazu, letztgenannte in den Fokus dieses Projektes zu stellen.

Im Rahmen dieses Projektes sollten nun gezielt chirale Polymergele entwickelt werden, die einen geringen bzw. skalierbaren Orientierungsgrad in der Probe induzieren und weiterhin polare organische Lösungsmittel, speziell DMSO, tolerieren. Die chirale Information sollte dabei durch chirale Monomere auf das Polymergel übertragen werden. Chirale Acrylamid-Derivate sind einerseits kommerziell erhältlich, andererseits aber auch relativ einfach durch Funktionalisierung von Acrylsäurechlorid mit chiralen Aminen zugänglich. Nach radikalischer Polymerisation mit einem geeigneten Quervernetzer können so sehr einfach chirale Acrylamid-basierte Polymergele erhalten werden.

Entsprechend diesem Konzept präsentierte die frühere Diplomandin Anne Schütz in ihrer Diplomarbeit ein erstes DMSO-kompatibles chirales Polyacrylamid-Gel,

bestehend aus dem kommerziell erhältlichen (*R*)-*N*-(1-Phenylethyl)acrylamid ((*R*)-PEAA) Monomer, Abbildung B.7.

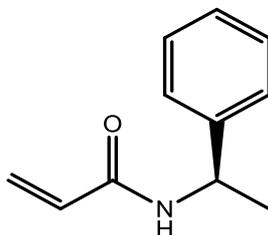


Abbildung B.7 Struktur des kommerziell erhältlichen chiralen (*R*)-*N*-(1-Phenylethyl)acrylamid ((*R*)-PEAA) Monomers.

Weiterhin zeigte sie, dass auch durch Funktionalisierung von Acrylsäurechlorid mit Aminosäuren sehr leicht chirale Monomere erhalten werden können, Abbildung B.8. Da Aminosäuren sowohl in der L- als auch in der D-Form erhältlich sind, können die resultierenden Monomere in beiden enantiomeren Formen synthetisiert werden. In Abhängigkeit von der Seitenkettenfunktionalität, sowie des Ladungszustandes der verwendeten Aminosäure, sollten somit viele Variationsmöglichkeiten bezüglich der Quell- und Orientierungseigenschaften der resultierenden Aminosäure-basierten Polymergele bestehen.

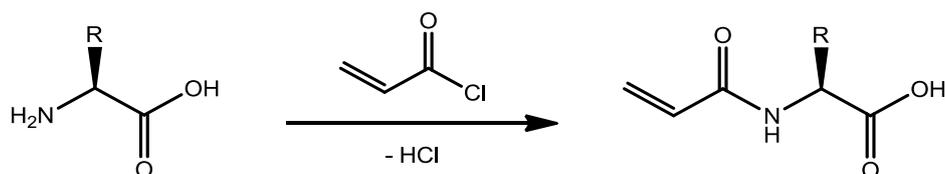


Abbildung B.8 Zugang zu chiralen Monomeren durch Funktionalisierung von Acrylsäurechlorid mit Aminosäuren.

Aufbauend auf den Ergebnissen von Anne Schütz wurde zunächst das chirale (*R*)-PEAA-Gel und später auch diverse Aminosäure-basierte Gele auf deren Orientierungs- und enantiodiskriminierende Eigenschaften getestet. Erwartungsgemäß zeigten die AS- (Aminosäure-) basierten Gele ein, in Abhängigkeit von ihrer Polarität, deutlich

unterschiedliches Quellverhalten in DMSO. Dennoch konnten sowohl im (*R*)-PEAA-Gel, als auch in den bestquellenden AS-basierten Gelen nur geringe Orientierungsstärken erreicht werden, sodass folglich die für (\pm)-Menthol (Testmolekül) gemessenen RDCs nur in einer Größenordnung von maximal 3 Hz lagen. Eine RDC-basierte Unterscheidung der beiden Menthol-Enantiomere war damit nicht möglich.

Da auch nach zahlreichen Optimierungsversuchen keine Steigerung der Orientierungsstärke erreicht werden konnte, wurde, wie im Folgenden Kapitel ausführlich beschrieben, eine neue Strategie zur Entwicklung chiraler Polymergele verfolgt. Die Idee hinter dieser neuen Strategie basiert darauf, sich an bereits gut funktionierenden achiralen Gelen zu orientieren und daraufhin deren achirales Monomer gegen ein möglichst ähnliches chirales Derivat auszutauschen. Das PH-Gel ist ein solches hervorragend funktionierendes Polymergel, dessen achirales Monomer, durch die formale Entfernung einer der beiden Methylgruppen in das entsprechende chirale Gegenstück überführt werden kann. Durch diese geringe Modifizierung in der Seitenkette sollten die Eigenschaften des achiralen Vorbildes auch in dem neuen chiralen Polymergel weiterhin bestehen bleiben.

2 Ergebnisse und Diskussion

2.1 Synthese

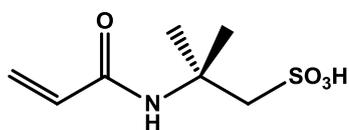
Wie bereits beschrieben, sind chirale Monomere der Schlüssel bei der Entwicklung chiraler Polymergele. Sie sind sowohl kommerziell erhältlich, als auch über eine gezielte Synthese zugänglich. Entsprechend folgender Vorgehensweise werden zunächst in einer einfachen Stufensynthese chirale Monomere hergestellt, aus denen schließlich die neuen chiralen Polymergele resultieren.

2.1.1 chirale Monomere durch Derivatisierung achiraler Monomere

2.1.1.1 APS-Monomer-Synthese

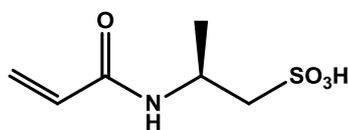
Es wurde zuerst nach einem bereits existenten gut funktionierenden System gesucht, welches als Vorbild bei der Entwicklung des chiralen Gegenstücks dienen sollte. Das PH-Gel, ebenfalls in unserer Abteilung von dem früheren Doktoranden Peter Haberz entwickelt, stellt ein solches hervorragendes Polymergel dar, welches schon zur Strukturanalyse diverser Moleküle beigetragen hat [Haberz *et al.*, 2005, Schuetz *et al.*, 2007, Sun *et al.*, 2011,a, Sun *et al.*, 2011,b]. Es ist eines der wenigen DMSO-kompatiblen Gele und zeichnet sich weiterhin durch sehr gute Alignmentseigenschaften aus. Das PH-Gel ist ein Copolymergel bestehend aus den beiden Monomeren *N,N*-Dimethylacrylamid (DMAA) und 2-Acrylamido-2-methylpropan-1-sulfonsäure (AMPS), quervernetzt durch *N,N'*-Methylenbisacrylamid (BIS). Da DMAA auch Bestandteil vieler vorher getesteter Gele war, sollte das AMPS-Monomer für die exzellenten Quell- und damit auch Alignmentseigenschaften verantwortlich sein. Abbildung B.9 zeigt die Struktur des achiralen AMPS-Monomers und veranschaulicht wie einfach sich daraus, nur durch die formale Entfernung einer der beiden

Methylgruppen, das chirale Derivat, (*S*)-2-Acrylamidopropan-1-sulfonsäure ((*S*)-APS) erhalten lässt.



2-Acrylamido-2-methylpropan-1-sulfonsäure

AMPS
(achirales Monomer)



(*S*)-2-Acrylamido-propan-1-sulfonsäure

(*S*)-APS
(chirales Monomer)

Abbildung B.9 achirales AMPS-Monomer (links) und neues chirales APS-Monomer (rechts)

Während das AMPS-Monomer kommerziell erhältlich ist, musste das chirale Derivat erst synthetisiert werden. Da beide Monomere sich nur durch eine kleine Modifikation in der Seitenkette unterscheiden, konnte davon ausgegangen werden, dass auch das resultierende neue chirale Polymergel ähnlich gute Eigenschaften besitzen sollte. In Abbildung B.10 ist die fünfstufige Synthese des chiralen (*S*)-konfigurierten APS-Monomers dargestellt. Ausgehend vom (*R*)-konfigurierten β -Aminoalkohol lässt sich analog auch das enantiomere (*R*)-APS-Monomer erhalten.

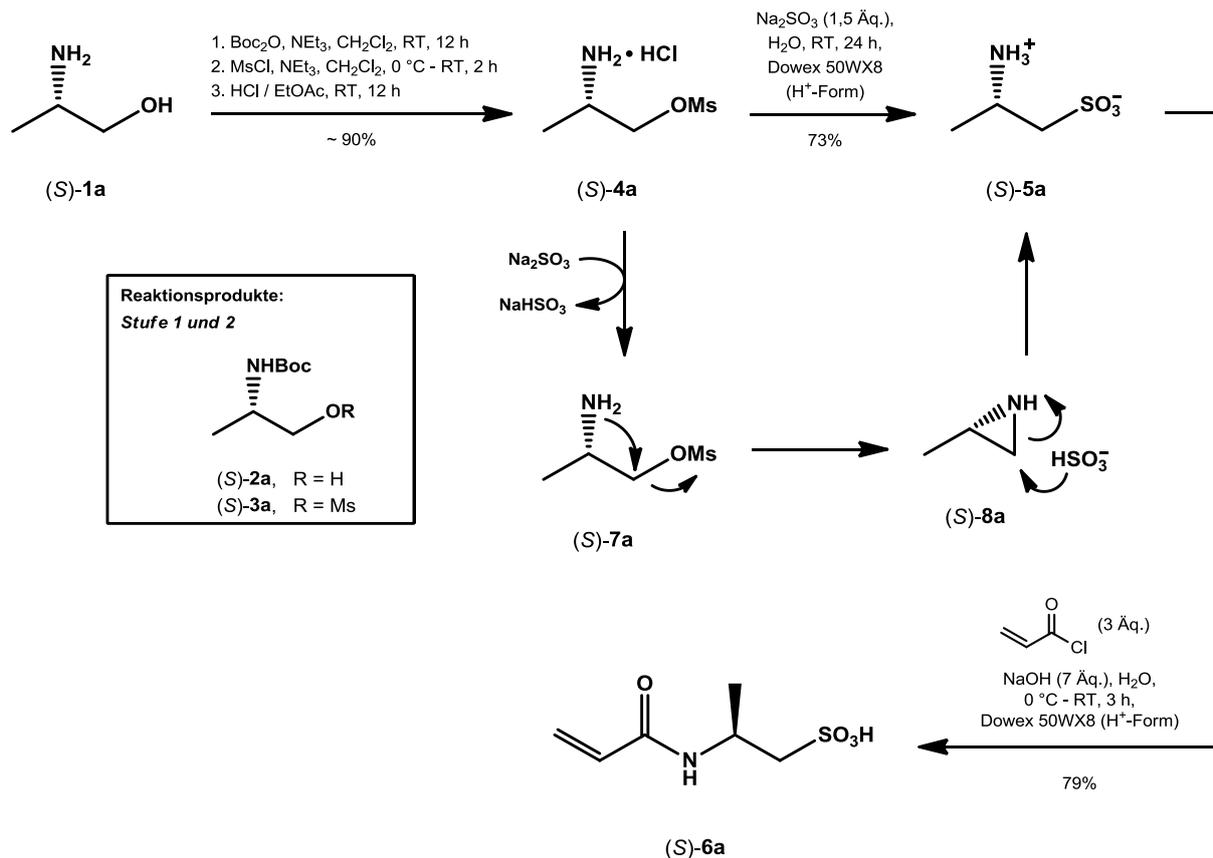


Abbildung B.10 Syntheschema des chiralen (S)-APS-Monomers.

Da (S)-2-Aminopropanol (S)-**1a** kommerziell erhältlich und auch nur unwesentlich teurer als die entsprechende Aminosäure, L-Alanin ist, konnte die Reduktion besagter Aminosäure eingespart und somit die Synthese um eine zusätzliche Stufe verkürzt werden. Erstes Ziel dieser Syntheseroute war die Überführung der Alkoholfunktion von (S)-**1a** in die β -Aminosulfonsäure (S)-**5a**. Dafür war es zunächst nötig die freie Aminofunktion in (S)-**1a** durch Umsetzung mit Boc-Anhydrid zu schützen. Da die Reaktion quantitativ verlief, konnte der N-Boc-geschützte Aminoalkohol (S)-**2a** ohne weitere Aufreinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden. Um die Abgangsgruppentauglichkeit der Alkoholfunktion für die bevorstehende nukleophile Substitution zu verbessern, wurde diese zunächst mit Mesylchlorid zum entsprechenden Mesylat (S)-**3a** umgesetzt. Auf Grund der literaturbekannten Zersetzung des semistabilen Reaktionsproduktes [Braghiroli *et al.*, 1996] und der nahezu vollständigen Umsetzung (94%), wurde das Rohprodukt direkt im Anschluss, mittels HCl-Gas in Ethylacetat, Boc-entschützt. Das entstehende Hydrochlorid fiel

dabei quantitativ aus der Reaktionslösung aus, konnte so leicht abfiltriert werden und lieferte schließlich (*S*)-2-Aminopropylmesylat-Hydrochlorid (*S*)-**4a** als farblosen kristallinen Feststoff. Im folgenden Schritt wurde dann die mesylierte Alkoholfunktion in (*S*)-**4a** nukleophil substituiert. Es wird allerdings vermutet, dass die Substitution nicht direkt durch Natriumsulfit erfolgt, sondern indirekt über ein 2-Methyl-Aziridin-Intermediat (*S*)-**8a** verläuft [Xu, 2002]. Durch Natriumsulfit wird zunächst das Hydrochlorid (*S*)-**4a** neutralisiert, wodurch dann das freie β -ständige Amin intramolekular am Mesyl-Kohlenstoff angreift und somit den Ringschluss zu (*S*)-**8a** initiiert. Infolge des anfänglich eingesetzten primären Alkohols (*S*)-**1a**, verläuft die Cyclisierungsreaktion unter Konfigurationserhalt, wohingegen im Falle des korrespondierenden sekundären Alkohols eine Inversion der Konfiguration stattfinden würde [Xu, 2002]. Das während der Neutralisierung von (*S*)-**4a** ebenfalls gebildete Natriumbisulfit greift nun wiederum nukleophil am sterisch weniger gehinderten Kohlenstoff-Atom des Aziridin-Ringes an und öffnet diesen ebenfalls unter Retention der Konfiguration. Nach Elution über einen Kationentauscher (Dowex 50WX8-200 (H^+ -Form)) und anschließender Umkristallisation aus Wasser/Ethanol wurde die β -Aminosulfonsäure (*S*)-**5a** mit einer Ausbeute von 73% erhalten. Die finale Acylierung von (*S*)-**5a** mittels Acrylsäurechlorid lieferte schließlich die stark hygroskopisch, kristalline (*S*)-2-Acrylamidopropan-1-sulfonsäure (*S*)-**6a** mit einer Ausbeute von 79%. Nach ersten positiven Polymerisationstests des APS-Monomers wurde die komplette Synthese im großen Maßstab (10 g Ansatz) wiederholt, wobei nahezu identisch gute Ausbeuten erzielt werden konnten.

2.1.1.2 (*S*)-APS-Polymer-Gel als neues chirales Alignmentmedium

Auf Grund der großen strukturellen Ähnlichkeit von AMPS- und (*S*)-APS-Monomer, war davon auszugehen, dass bei gleicher Herstellung das resultierende neue APS-Gel auch ähnlich gute Quell- und Alignmenteigenschaften, wie sein achirales Vorbild besitzen sollte. Die ersten (*S*)-APS-Testgele wurden analog dem PH-Gel-Syntheseprotokoll hergestellt und lieferten in der Tat optisch einwandfreie Gele, deren Quellvermögen dem PH-Gel in nichts nachstand. Zwar waren sie im voll gequollenen Zustand äußerst fragil, dennoch war die Handhabung der Gele, auch wegen der geringeren Klebrigkeit, verglichen mit den im Vorfeld synthetisierten chiralen Gelen, relativ unkompliziert. Neben Wasser quellen die Gele auch hervorragend in den deuterierten Lösungsmitteln Methanol- d_4 und DMSO- d_6 . Zur Untersuchung der Orientierungs- und enantiodiskriminierenden Eigenschaften des neuen (*S*)-APS-Gels wurde (\pm)-Menthol als Testmolekül gewählt, Abbildung B.11.

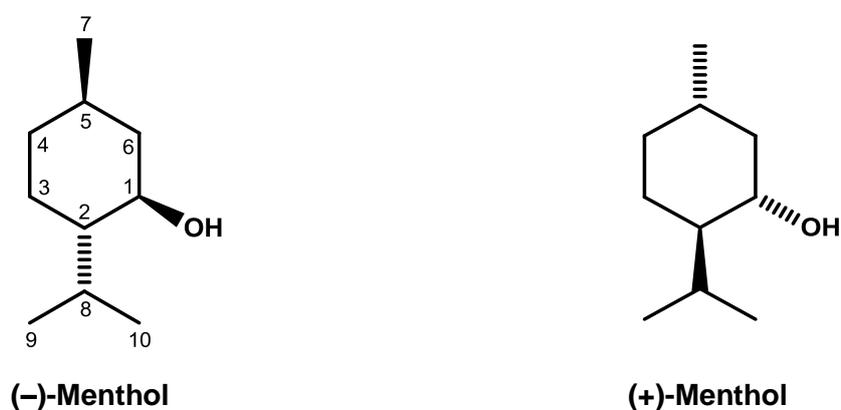


Abbildung B.11 Struktur der als Testmolekül verwendeten Menthol-Enantiomere.

Die getrockneten Gel-Sticks wurden dann zusammen mit einer Lösung von rac-Menthol in DMSO- d_6 (20 mg/0.5 mL) in einem 5 mm NMR-Röhrchen quellen gelassen. Nach einer Woche Äquilibrierungszeit waren die Gele vollständig gequollen, sodass eine erste Messung der anisotropen Proben möglich war. Dabei zeigten drei der vier Proben eine Quadrupolaufspaltung des deuterierten Lösungsmittelsignals von 3-5 Hz. Nach weiteren zwei Wochen Äquilibrierung war die Signalform der Dubletts zwar

sehr viel symmetrischer, jedoch blieb die Quadrupolaufspaltung nahezu konstant. In Abbildung B.12 ist sowohl das isotrope als auch das zugehörige (*S*)-APS-Gel orientierte Protonenspektrum von (\pm)-Menthol dargestellt. Zwar geht die Feinstruktur im orientierten Spektrum (blau), infolge der rückeingeführten dipolaren Kopplung verloren, jedoch sind die Signale sowohl von der Intensität, als auch von der Linienbreite mit dem isotropen Spektrum (rot) vergleichbar.

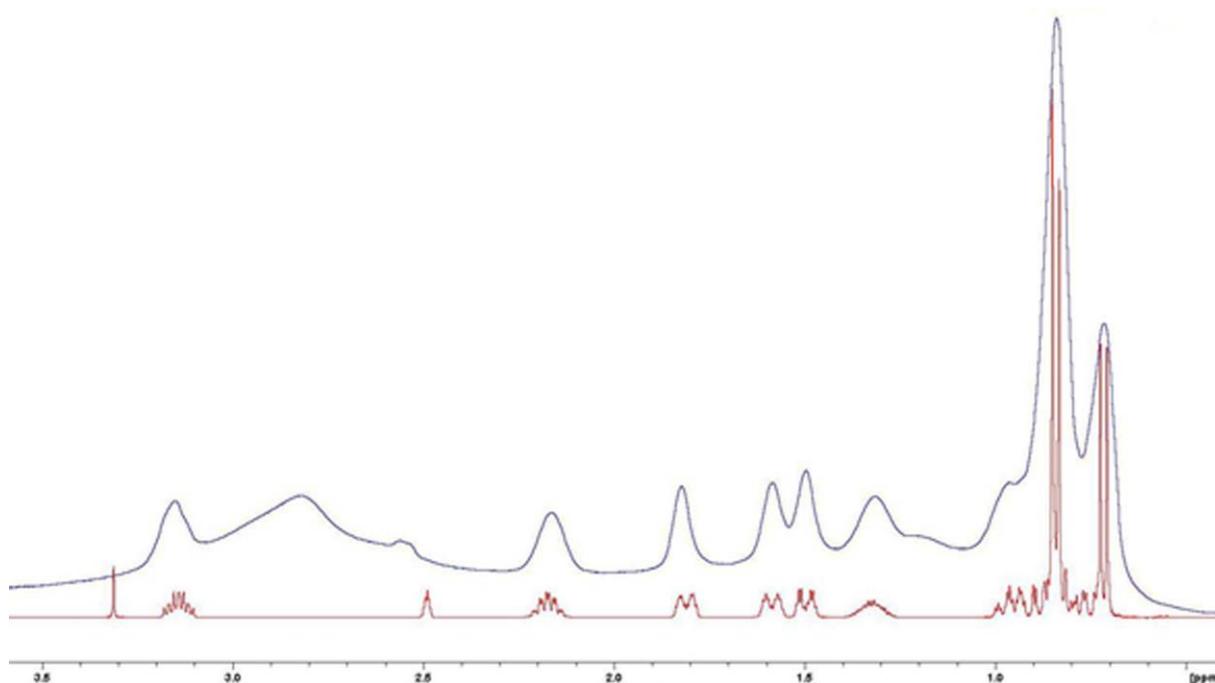


Abbildung B.12 ^1H -NMR-Spektren von (\pm)-Menthol in DMSO- d_6 (isotrop, rotes Spektrum) und orientiert im (*S*)-APS-Gel (anisotrop, blaues Spektrum).

Da die Quadrupolaufspaltung als Indikator für die Orientierungsstärke angesehen werden kann, wurde zur Messung der RDCs und der darüber erhofften Enantiomerenunterscheidung die stärkst orientierte Probe verwendet. Die gewünschte RDC-basierte Unterscheidung der Menthol-Enantiomere konnte jedoch nicht beobachtet werden, was unter anderem an einer generell zu schwachen Orientierung der Probe liegen kann. In Anbetracht der Tatsache, dass die größten gemessenen RDCs nur 4 Hz betragen, kann davon ausgegangen werden, dass auch die RDC-Unterschiede zwischen beiden Enantiomeren sehr klein sind und somit (durch die Signalverbreiterung) nicht aufgelöst werden können. So bestand nun das Ziel darin das neue bereits gut funktionierende (*S*)-APS-Gel hinsichtlich der Orientierungsstärke zu

optimieren. Die ersten Gele wurden in einem Gelzylinder mit einem Durchmesser von 5.4 mm polymerisiert. Die resultierenden getrockneten Gel-Sticks waren schließlich in ihrem Durchmesser deutlich kleiner als der Innendurchmesser des NMR-Röhrchens, was dazu führte, dass das Gel nicht nur longitudinal (in Längsrichtung des NMR-Röhrchens), sondern auch ein wenig radial quellen konnte und somit nicht die maximal mögliche Anisotropie erreicht. Aus diesem Grunde wurden nun mehrere Gelzylinder unterschiedlichen Durchmessers getestet, wobei die 7 mm Gelzylinder Gel-Sticks lieferten, die genau ins NMR-Röhrchen hinein passten. Obwohl sich an der sonstigen Gelzusammensetzung nichts änderte, konnte allein dadurch die Quadrupolaufspaltung des Deuteriumsignals von 5 Hz auf 8 Hz gesteigert werden. Das stärkere Alignment drückte sich auch in den gemessenen RDCs aus, die nun mehr als 6 Hz betragen. Im t_2 -gekoppelten HSQC-Spektrum der nun stärker orientierten Menthol-Probe konnte jedoch weiterhin keine Signalverdopplung, auf Grund der erwartungsgemäß unterschiedlichen RDCs von (+)- und (-)-Menthol, beobachtet werden.

Variation weiterer Parameter zur Optimierung der Alignmentstärke

Unter den vielen Variablen während des Polymerisationsprozesses, wurden die folgenden Parameter näher untersucht:

- Monomerkonzentration zwischen 0.75 M und 1.8 M
- Linkerkonzentration zwischen 1% und 10%
- Monomerenverhältnis von APS : DMAA

Monomerkonzentration

Das bisher verwendete (*S*)-APS-Gel wurde zu gleichen Teilen aus (*S*)-APS und DMAA (1:1) polymerisiert und hatte eine Monomerkonzentration von 0.75 M mit einem Linkeranteil von 3% (mol% bezogen auf die Gesamtmonomerkonzentration). Im Folgenden wurden (*S*)-APS-Gele mit den Monomerkonzentrationen 1.2 M, 1.5 M und 1.8 M hergestellt, wobei alle weiteren Parameter unverändert blieben. Ein erster Effekt konnte schon beim Wasch- und damit verbundenen Quellprozess beobachtet werden. Mit zunehmender Monomerkonzentration nahm das Quellpotential der (*S*)-APS-Gele immer weiter ab, wobei es aber weiterhin ausreichend gut war, sodass die Gele im NMR-Röhrchen immer noch anisotrop quollen. Dieser Trend lässt sich dadurch erklären, dass durch die höhere Monomerkonzentration mehr Polymerketten in Lösung gebildet werden, die dann wiederum durch den Linker zu einem stärker verflochtenen Polymernetzwerk verknüpft werden können.

Der Einfluss der Monomerkonzentration auf die Alignmentstärke kann sowohl an der Quadrupolaufspaltung des deuterierten Lösungsmittelsignals, als auch an den gemessenen RDCs von Menthol gesehen werden. Wie in Abbildung B.13 und B.14 dargestellt, zeigen Quadrupolaufspaltung und RDCs bis zu einer Monomerkonzentration von 1.5 M eine Alignmentsteigerung. Bei einer weiteren Konzentrationserhöhung wird wieder ein schwächeres Alignment beobachtet.

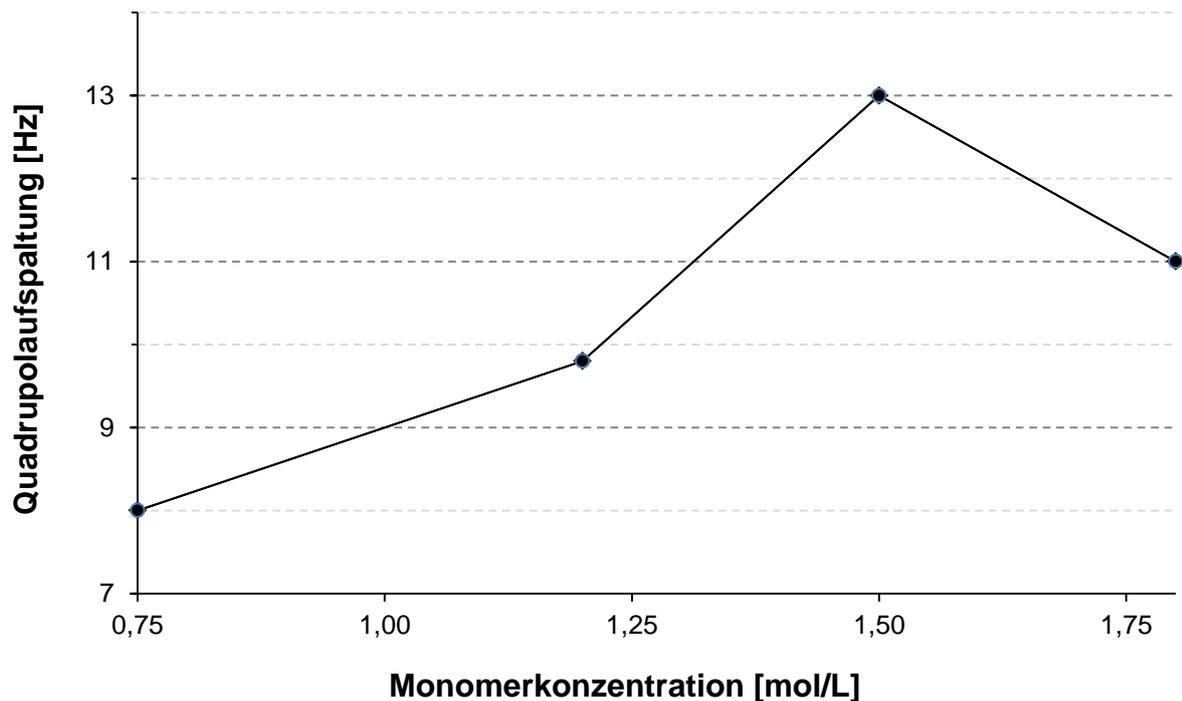


Abbildung B.13 Abhängigkeit der Alignmentstärke von der Monomerkonzentration des verwendeten APS-Gels, dargestellt anhand der Quadrupolaufspaltung des Lösungsmittelsignals.

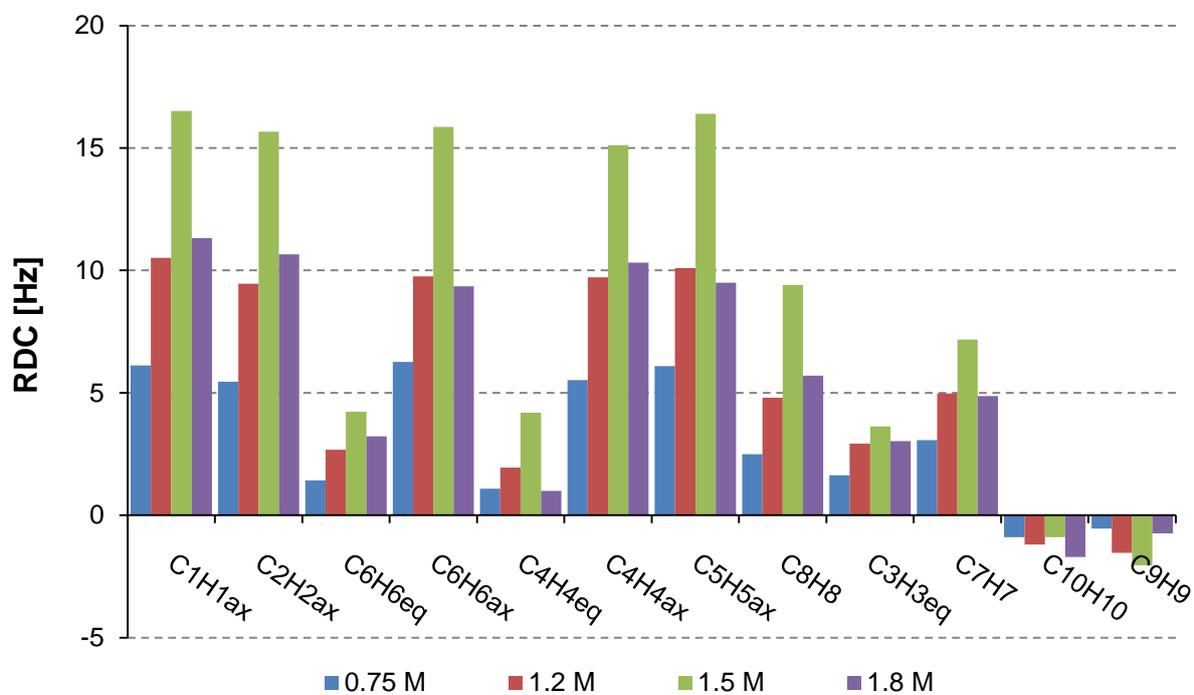


Abbildung B.14 Abhängigkeit der Alignmentstärke von der Monomerkonzentration des verwendeten APS-Gels, dargestellt anhand der gemessenen RDCs für (±)-Menthol.

Tabelle B.1 zeigt noch einmal übersichtlich alle gemessenen RDCs für (\pm)-Menthol bezüglich der untersuchten Monomerkonzentrationsabhängigkeit des (*S*)-APS-Gels.

Tabelle B.1 RDCs für (\pm)-Menthol gemessen in Abhängigkeit von der Monomerkonzentration des verwendeten APS-Gels. Alle Werte sind in Hertz angegeben. Die RDC-Werte in Klammern sind die, für die Alignmenttensorberechnung, umgerechneten D_{CC} -Kopplungen, entsprechend der Literatur [Verdier *et al.*, 2003].

	Monomerkonzentration			
	0.75 M	1.2 M	1.5 M	1.8 M
Δv_Q	8.0	9.8	13.1	10.9
$C_n H_n$	D_{CH} [Hz]			
C1H1ax	6.12	10.52	16.52	12.82
C2H2ax	5.46	9.46	15.66	7.76
C6H6eq	1.43	2.68	4.23	3.23
C6H6ax	6.26	9.76	15.86	10.36
C4H4eq	1.09	1.94	4.12	2.99
C4H4ax	5.52	9.72	15.12	4.62
C5H5ax	6.10	10.10	16.40	10.40
C8H8	2.50	4.80	9.40	4.40
C3H3eq	1.63	2.93	3.63	3.63
C3H3ax	-	-	-	-
C7H7	3.07 (-0.80)	4.97 (-1.29)	7.17 (-1.87)	2.87 (-1.27)
C10H10	-0.90 (0.23)	-1.20 (0.31)	-0.90 (0.23)	-1.70 (0.44)
C9H9	-0.54 (0.14)	-1.54 (0.40)	-2.04 (0.53)	-0.74 (0.19)

Wie aus den RDC-Daten auch ersichtlich wird, gab es selbst bei der stärkst orientierten Mentholprobe noch kein Anzeichen eines zweiten RDC-Signalsatzes. Da davon auszugehen ist, dass der RDC-Unterschied zwischen den beiden Enantiomeren relativ

klein sein dürfte und da auch das zunehmende Alignment mit einer bekannten Linien-/Signalverbreiterung einhergeht, ist möglicherweise auch das Auflösungsproblem Grund für das Ausbleiben des zweiten Signalsatzes. In weiteren Versuchen wurde statt einer racemischen Mentholprobe eine 1:2 oder 1:3 Mischung der Enantiomere untersucht, in der Hoffnung eine Art Schulter (durch das minderpopulierte Enantiomer) in den Peaks zu finden, aber auch das führte nicht zum Erfolg. Neueste Ergebnisse von Sibelle Cunha aus der Arbeitsgruppe von Prof. Griesinger zeigen, dass die Aufnahme von HSQC Spektren mit Kopplung in der Kohlenstoffdimension eine Auflösung ermöglichen könnte. Entsprechende Versuche waren jedoch nicht mehr Teil der vorliegenden Dissertation.

Ein besonderer Vorteil des Orientierungsmediums wurde deutlich: Allein durch die Variation der Monomerkonzentration, kann das APS-Gel-Alignment sehr einfach und über einen weiten Bereich je nach Anforderung skaliert werden. Diese Skalierung wurde an den für Menthol gemessenen RDCs beobachtet (Abbildung B.14). Bei einer Verdopplung der Monomerkonzentration auf 1.5 M wurden beinahe alle RDCs um einen Faktor drei größer. Abweichungen von diesem Trend weisen meist die kleineren RDCs auf, was auf den sich stärker auswirkenden Ablesefehler zurück zu führen ist.

Um nun die gemessenen RDC-Daten hinsichtlich ihrer Qualität beurteilen zu können, wurde mittels des Programms M-Spin [Navarro-Vázquez, 2012] und der Menthol-Kristallstruktur der Alignmenttensor bestimmt und über diesen dann die theoretischen RDCs zurückgerechnet. Da durch die schnelle Rotation der Methylgruppen nur eine gemittelte Ausrichtung der Methylprotonen gemessen werden konnte, war es nötig diese gemittelten $^1D_{CH}$ -Kopplungen in die orientierungsabhängigen $^1D_{CC}$ -Kopplungen umzurechnen. Die Umrechnung erfolgte dabei nach der von Ottiger und Bax eingeführten [Ottiger und Bax, 1999] und später von Griesinger *et al.* in leicht abgewandelter Form publizierten Gleichung (12) [Verdier *et al.*, 2003]:

$$^1D_{CC} = -^1D_{CH} \frac{3\gamma_C r_{CH}^3}{\gamma_H r_{CC}^3} \quad 12$$

Wie gut der Alignmenttensor bestimmt war, zeigt sich schließlich daran wie gut die experimentellen und berechneten RDCs übereinstimmen, was wiederum über den Q-

Faktor ausgedrückt wird [Cornilescu *et al.*, 1998]. Abbildung B.15 zeigt die RDC-Korrelationsdiagramme für die verschiedenen (*S*)-APS-Gelkonzentrationen. Wie in allen vier Diagrammen zu sehen ist, ist die Korrelation zwischen den experimentellen und zurückgerechneten RDCs sehr gut, was sich auch in den sehr niedrigen Q-Werten ausdrückt. Dennoch sollten die hervorragenden Q-Werte nicht zu stark überinterpretiert werden, da zwar viele RDCs zur Verfügung standen, von denen letztendlich aber nur 7 RDCs linear unabhängig waren. Das bedeutet im Umkehrschluss aber auch, dass alle abhängigen, d.h. alle parallelen CH-Vektoren ähnlich große RDCs zeigen sollten. Dies wird in Abbildung B.14 beobachtet, wo z.B. alle axialen CH-Vektoren nahezu gleich große RDCs zeigen. Somit lässt sich zumindest bis hierhin festhalten, dass die gemessenen RDCs gut mit der Menthol-Kristallstruktur zusammenpassen.

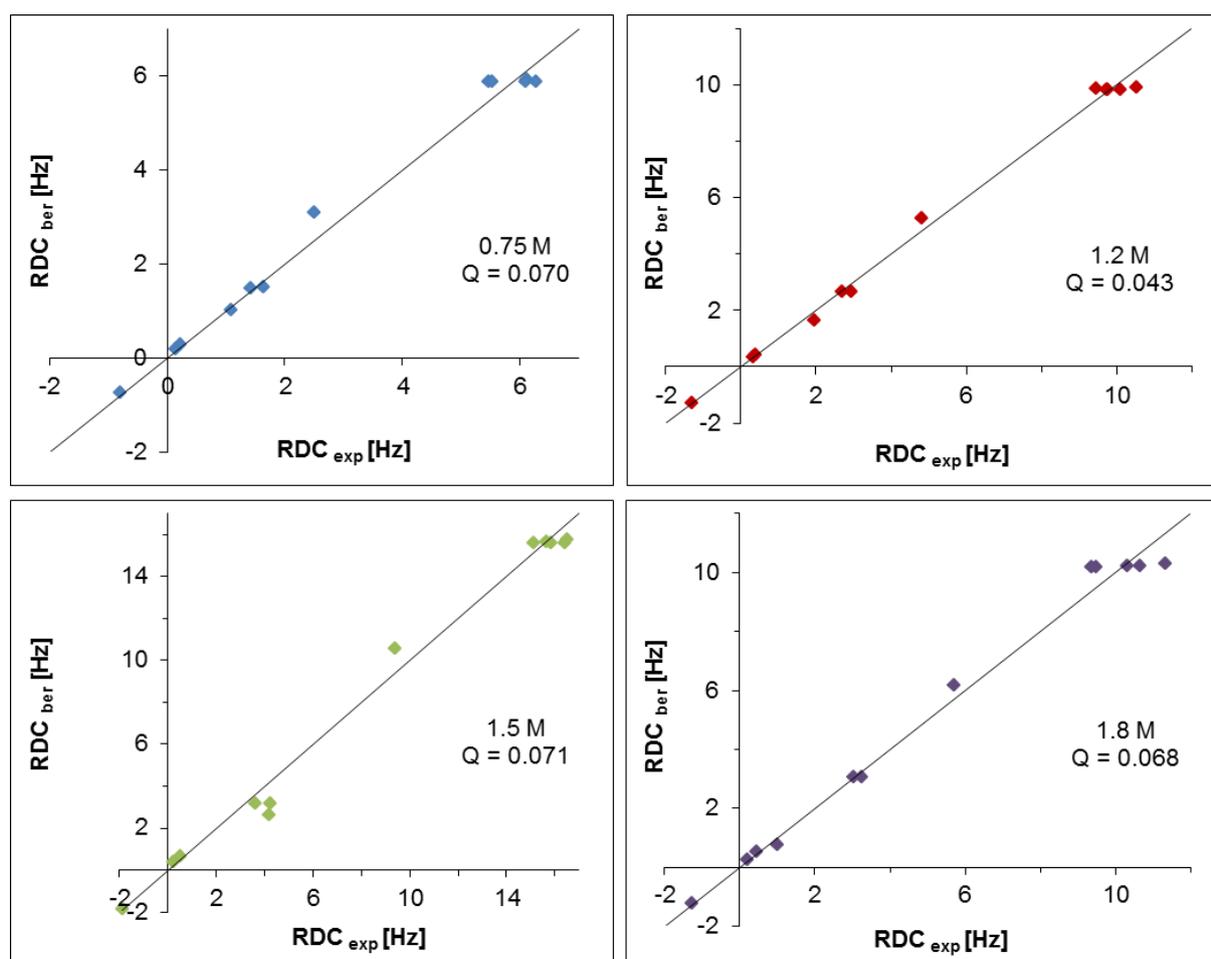


Abbildung B.15 Korrelationsdiagramme der RDCs von Menthol in Abhängigkeit von der verwendeten APS-Gelkonzentration.

Linkerkonzentration

Wie die Monomerkonzentration spielt auch die Linkerkonzentration bezüglich Gel- und Alignmenteseigenschaften eine wichtige Rolle. Je höher die Linkerkonzentration, desto stärker wird das entstehende Polymer quervernetzt. Das bedeutet die einzelnen Polymerketten sind an viel mehr Stellen miteinander verknüpft, wodurch einerseits die Hohlräume im Gel (d.h. die Porengröße) kleiner werden und somit das in diesen Hohlräumen befindliche Molekül, im Falle einer anisotropen Streckung des Gels, stärker orientiert wird. Die stärkere Quervernetzung bedeutet für das resultierende Gel aber auch, dass es deutlich weniger quellen kann und damit sich auch immer weniger anisotrop verformen lässt. Es galt nun die Linkerkonzentration zu finden, bei der Porengröße und Quellverhalten des Gels ein optimales Verhältnis haben, um eine möglichst starke Orientierung der Probe zu garantieren.

Neben der bisher verwendeten Linkerkonzentration von 3% wurden nun auch 1%, 2%, 4%, 5% und 10% getestet. Die 1%-Gele waren völlig unbrauchbar. Sie besaßen keinerlei Formstabilität, quollen beim Waschprozess ins Unermessliche, platzten dabei teilweise auf und fielen anschließend beim Trocknen komplett in sich zusammen. Dagegen wiesen die 10%-Gele äußerste Formstabilität auf und sahen optisch einwandfrei aus, nur zeigte sich schon beim Waschen in H₂O, dass sie nur noch wenig quollen. Als Problem zeigte sich, dass sie beim Trocknen nur gering an Volumen verloren und somit die getrockneten Gelsticks nicht mehr ins NMR-Röhrchen passten. In Anbetracht der Tatsache, dass die Gele in DMSO erfahrungsgemäß schlechter quollen als in H₂O, war bei dem 10%-Gel nicht damit zu rechnen, dass es in DMSO gut und vor allem anisotrop gequollen wäre.

Mit 2%, 4% und 5% Linkerkonzentration konnten sehr schöne und formstabile Gele erhalten werden, bei denen auch der Grad der Quervernetzung deutlich am Quellverhalten zu sehen war. Während die 2%-Gele das Quellpotential der bisherigen 3%-Gele bei weitem übertrafen, konnte in Richtung 5%-Gel, wie auch erwartet nur noch ein moderates Quellen beobachtet werden. Die getrockneten Gelsticks der verschiedenen Linkerkonzentrationen wurden dann wieder zusammen mit Menthol in DMSO-*d*₆ zum Quellen gebracht, wobei das 2%-Gel bereits nach einer Woche Äquilibrierung eine Quadrupolaufspaltung des Deuteriumsignals von 2.9 Hz zeigte.

Dieses erwartete schwächere Alignment drückte sich auch in den für Menthol gemessenen RDC aus. Während das 3%-Gel (Monomerkonzentration = 1.2 M) RDCs in der Größenordnung von 10 Hz lieferte, konnten mit dem 2%-Gel gleicher Monomerkonzentration nur noch RDCs von maximal 5 Hz gemessen werden. Demnach sollten nun die Proben mit höherer Linkerkonzentration auch ein stärkeres Alignment produzieren. Bei dem 4%-Gel zeigte sich der höhere Vernetzungsgrad schon allein an der Äquilibrierungszeit von etwa 4 Wochen, wobei nach dieser Zeit immer noch kein symmetrisches Deuteriumsplitting erhalten wurde. Ein weiteres Problem war auch die schlechte Reproduzierbarkeit des Alignments. Zwei der vier 4%-Gele lieferten gar keine Aufspaltung des Deuteriumsignals, während für die anderen beiden Proben eine Quadrupolaufspaltung von 11.5 Hz und 12.9 Hz gemessen wurde. Die erhaltenen RDCs bewegten sich nun in der Größenordnung von 15 – 16 Hz. Auf Grund der Inhomogenität in den Gelproben waren auch die entsprechenden gekoppelten HSQC-Spektren qualitativ schlecht, wodurch auch die extrahierten RDCs stärker fehlerbehaftet sind.

Im Falle der 5%-Gele konnte selbst nach einem Jahr bei allen vier Proben keine Quadrupolaufspaltung des DMSO-*d*₆-Signals gemessen werden. Das dennoch aufgenommene, gekoppelte HSQC-Spektrum zeigte die gleichen CH-Kopplungskonstanten wie auch das isotrope Spektrum und lässt, wie auch die Quadrupolaufspaltung, vermuten, dass keine Orientierung bei dieser Linkerkonzentration mehr stattfindet.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die bisher verwendete Linkerkonzentration des (*S*)-APS-Gels von 3% optimal gewählt ist. Entscheidend sind dabei die deutlich kürzere Äquilibrierungszeit und weiterhin auch die wesentlich bessere Spektrenqualität im Hinblick auf eine relativ genaue Bestimmung der RDCs. Das etwas höhere Alignment kann auch, wie im vorherigen Abschnitt (Monomerkonzentration) gezeigt, durch eine höhere Monomerkonzentration erreicht werden.

Monomerenverhältnis

Die Untersuchungen zum Monomerenverhältnis zeigten, dass sowohl das DMAA-Monomer als auch das neue chirale (*S*)-APS-Monomer für die exzellenten Eigenschaften des Gels verantwortlich sind. Ob in dem Copolymergel wirklich ein 1:1 Verhältnis beider Monomere vorliegt, lässt sich nicht sicher voraussagen. Wahrscheinlich wird das kleinere DMAA-Monomer, wegen seines geringeren sterischen Anspruchs, öfter ins Polymer eingebaut. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass auch das (*S*)-APS-Monomer und somit auch die chirale Information in das Gel eingebaut wird. Dies zeigt sich allein daran, dass ein reines DMAA-Gel zwar schöne Gele liefert, jedoch ungünstige Quelleigenschaften aufweist. Das APS/DMAA-Gel hingegen quillt ausgezeichnet in den untersuchten Lösungsmitteln wie H₂O, DMSO und MeOH, was auf die Sulfonsäuregruppe im resultierenden Polymergel zurückzuführen ist. Auf der anderen Seite wurde auch versucht ein reines (*S*)-APS-Gel herzustellen, um einerseits sicher zu stellen, dass (*S*)-APS auch wirklich polymerisiert und andererseits die Dichte an chiraler Information im Gel zu maximieren. Nach zahlreichen Versuchen, auch wieder verbunden mit sämtlichen Parametervariationen, wurde ein Polymergel erhalten, jedoch erwies sich dieses als äußerst forminstabil. Auch längere Polymerisationszeiten änderten daran nichts. Beim anschließenden Waschprozess in H₂O quoll es unkontrolliert stark, bis es irgendwann komplett aufgelöst war. Reduzierte man den Waschprozess stattdessen nur auf wenige Minuten und ließ es dann sofort trocknen, fiel das Gel in sich zusammen und klebte als Polymerfilm am Boden. Aus diesem Verhalten lässt sich festhalten, dass zumindest für das (*S*)-APS-Gel ein Co-Monomer wie DMAA nötig ist, um eine gewisse Formstabilität zu gewähren. Aber auch das DMAA-Gel profitiert stark davon mit dem (*S*)-APS-Monomer copolymerisiert zu werden. So lässt sich festhalten; Im (*S*)-APS/DMAA-Gel sorgt DMAA für die Stabilität, während (*S*)-APS für die exzellenten Quelleigenschaften und die chirale Information verantwortlich ist. Nachdem nun festgestellt worden war, dass beide Monomere nötig sind, wurde weiterhin der Einfluss einer unterschiedlichen Zusammensetzung auf die Geleigenschaften untersucht. Neben dem bisher verwendeten 1:1 Verhältnis von (*S*)-APS:DMAA wurde das Monomerenverhältnis folgendermaßen variiert:

Monomerenverhältniss	
<i>(S)</i> -APS	<i>DMAA</i>
3	1
2	1
1	2

Erwartungsgemäß sollten mit zunehmendem (*S*)-APS-Monomerüberschuss die resultierenden Gele stärker quellen und eventuell etwas von ihrer Formstabilität verlieren. Dieses Verhalten konnte jedoch nicht beobachtet werden. Alle erhaltenen Gele sahen optisch einwandfrei aus und unterschieden sich kaum in ihrem Quellverhalten. Bezüglich der Alignmentseigenschaften war ebenfalls kein Effekt erkennbar. Es wurden Quadrupolaufspaltungen zwischen 8 und 10 Hz gemessen, die jedoch nicht in Korrelation mit dem Monomerenverhältnis standen. Diese Variation der Quadrupolaufspaltung trat genauso zwischen Gelen gleicher Zusammensetzung auf.

Die Hoffnung, dass durch den Überschuss des chiralen (*S*)-APS-Monomers eine stärkere und damit möglicherweise unterschiedliche Interaktion mit den beiden Menthol-Enantiomeren auftritt, bestätigte sich nicht.

Da sich durch den (*S*)-APS-Monomerüberschuss kein Vorteil zeigte und da die Synthese des (*S*)-APS-Monomer mit zusätzlichem Arbeits- und Zeitaufwand verbunden ist, wurde für die weitere Gelsynthese das bisherige 1:1 Verhältnis weiter verwendet. Im Falle von Mefloquin (Kapitel 2.2) führte ein 2:1 (*S*)-APS-Überschuss sogar zu einer derart starken Wechselwirkung des Analyten mit dem (*S*)-APS-Gel, dass die resultierenden Spektren nicht mehr auswertbar waren.

2.1.1.3 Synthese weiterer chiraler Monomere

Mit dem neuen APS-Gel steht ein weiteres Polymergel-basiertes Alignmentmedium zur Verfügung, das trotz der großen Ähnlichkeit zum PH-Gel eine unterschiedliche Orientierung verursacht und somit als linear unabhängiges Medium gesehen werden kann [Schmidt *et al.*, 2009]. Das eigentliche Ziel, ein chirales Polymergel zur Enantiomerenunterscheidung herzustellen, konnte jedoch trotz eines recht hohen Alignments noch nicht erreicht werden. Als nächstes stellte sich nun die Frage, ob nicht das Alignment, sondern eher die chirale Erkennungseinheit das Problem ist. Um nun eine stärkere diskriminierende Interaktion zwischen dem chiralen Polymer und dem Soluten zu erreichen, sollte im Folgenden die relativ kleine Methylgruppe im (S)-APS-Monomer durch die wesentlich größere *tert*-Butyl- bzw. Phenylgruppe substituiert werden, Abbildung B.16.

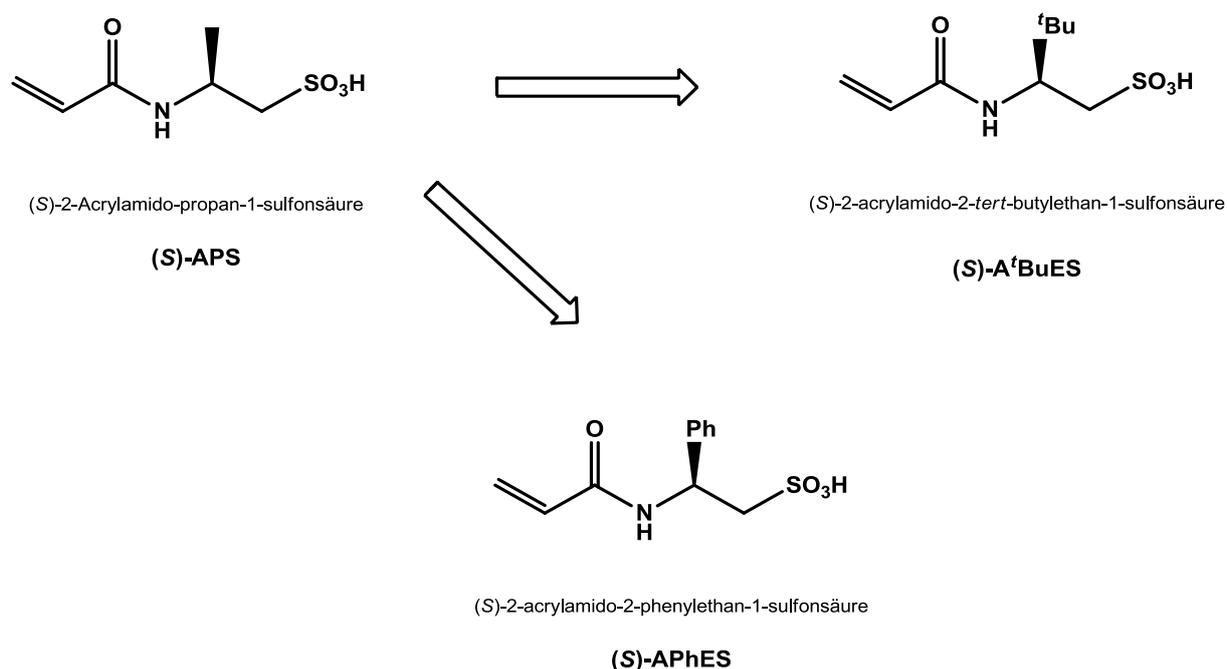


Abbildung B.16 Durch die formale Substitution der Methylgruppe im APS-Monomer konnten zwei weitere chirale Monomere hergestellt werden.

Da die hervorragenden Quelleigenschaften des Polymergels auf die Sulfonsäuregruppe zurückzuführen sind und da sich die Modifikation des Monomers auch nur auf die

Seitenkette beschränkt, konnte auch bei den resultierenden neuen Gelen von ähnlich guten Eigenschaften ausgegangen werden. Wie in Abbildung B.17 dargestellt, sind die beiden Monomere (*S*)-**6b** und (*S*)-**6c** über die gleiche Syntheseroute, wie auch für das (*S*)-APS-Monomer, zugänglich und konnten ebenfalls in guten Ausbeuten isoliert werden. Schlüsselschritt ist auch hier wieder die Überführung des Mesylates (*S*)-**4b/c** in die β -Aminosulfonsäure (*S*)-**5b/c**. Da in beiden Fällen von den jeweiligen primären Aminoalkoholen (*S*)-**1b/c** ausgegangen wird, findet die intermediäre Cyclisierung zum Aziridin (*S*)-**8b/c** unter Konfigurationserhalt statt. Der folgende ringöffnende nukleophile Angriff des Bisulfit-Ions erfolgt nun wieder am sterisch weniger gehinderten Kohlenstoffatom des Aziridinringes und verläuft somit ebenfalls unter Retention der Konfiguration [Xu, 2002].

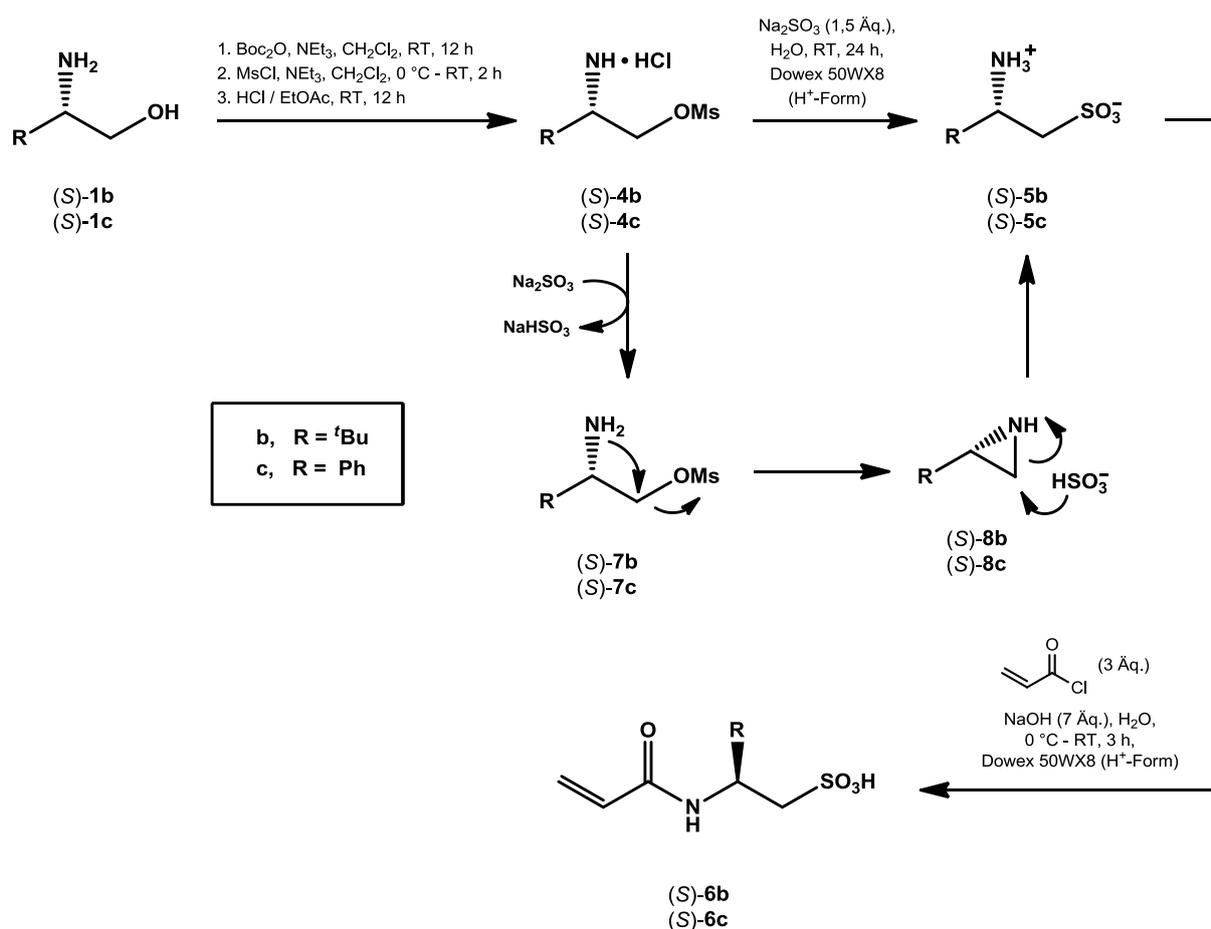


Abbildung B.17 Syntheschema zu den beiden chiralen Monomeren (*S*)- $A^t\text{BuES}$ (*S*)-**6b** und (*S*)- APhES (*S*)-**6c**

Wie in Kapitel 2.2 noch ausführlich diskutiert, erwies sich das neue chirale (*S*)-APhES-Gel, bezüglich der Enantiomerenunterscheidung, als äußerst vielversprechend. Aus diesem Grunde wurde analog des in Abbildung B17 dargestellten Syntheschemas, zusätzlich auch das enantiomere (*R*)-APhES-Monomer (*R*)-**6c**, ausgehend vom korrespondierenden (*R*)-konfigurierten β -Aminoalkohol (*R*)-**1c**, synthetisiert, Abbildung B18.

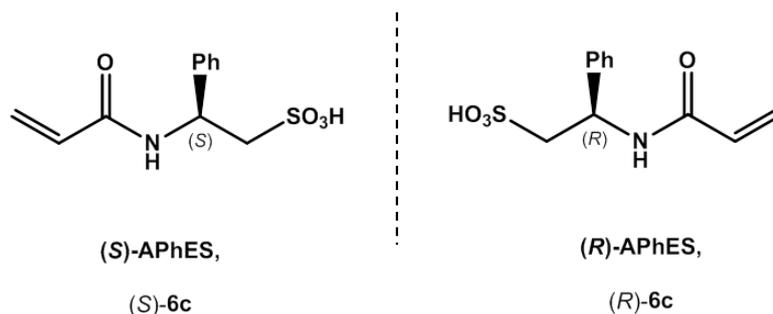


Abbildung B18 Enantiomere Formen des APhES-Monomers

Der zur Enantiomerencharakterisierung gemessene Drehwert $[\alpha]_D^{25}$ von $+44.8$ ($c = 1.1$; MeOH) für das (*S*)-APhES-Monomer, konnte mit $[\alpha]_D^{25} = -37.6$ ($c = 1.1$; MeOH) recht gut für das spiegelbildliche (*R*)-APhES-Monomer reproduziert werden [Schmidt *et al.*, 2012]. Die leichte Abweichung zwischen den Drehwerten resultiert möglicherweise aus einer fehlerbelasteten Einwaage des stark hygroskopischen Monomers und somit einer verfälschten Konzentration. Viel wichtiger ist jedoch der Aspekt, dass die beiden Enantiomere sich im Vorzeichen ihrer Drehwerte unterscheiden.

2.1.1.4 *(S)*-A^tBuES- und *(S)*-A^{Ph}ES-Polymergele

Ausgehend von den vielen Erfahrungen mit dem *(S)*-APS-Gel, wurden die neuen *(S)*-A^tBuES- und *(S)*-A^{Ph}ES-Gele vorerst analog, d.h., ebenfalls mit DMAA als Comonomer (Monomerenverhältnis 1:1), einer Monomerkonzentration von 1.2 M und einer Linkerkonzentration von 3% polymerisiert. Die erhaltenen *(S)*-A^{Ph}ES-Gele waren optisch einwandfrei, sehr formstabil und quollen zwar etwas weniger stark, als die *(S)*-APS-Gele, aber dennoch ausgezeichnet in H₂O. Dagegen waren die *(S)*-A^tBuES-Gele unter denselben Reaktionsbedingungen schon zu stark polymerisiert, was sich darin äußerte, dass alle Gele schon beim herauspräparieren aus den Polymerisationszylindern spröde und trocken waren und folglich auseinanderbrachen. Das gleiche Ergebnis wurde auch bei mehrfach verkürzter Polymerisationszeit erhalten. Dieses Problem konnte aber recht schnell gelöst werden, indem die Monomerkonzentration von 1.2 M auf 1.0 M reduziert wurde. Alle so hergestellten *(S)*-A^tBuES-Gele waren qualitativ einwandfrei und quollen ähnlich stark wie die ebenfalls neuen *(S)*-A^{Ph}ES-Gele.

Da nun auch weiterhin davon auszugehen war, dass der RDC-Unterschied zwischen den beiden Menthol-Enantiomeren klein sein sollte und somit der Erfolg immer unter dem Auflösungsproblem verborgen bleibt, wurde bei den folgenden Gelproben nicht mehr eine Menthol-Mischung, sondern stattdessen die einzelnen Enantiomere gemessen. So sollten auch RDC-Unterschiede von wenigen Hz erkannt werden und nicht in der Signalverbreiterung verschwinden. Das Problem bestand nun aber darin möglichst vergleichbar orientierte Proben herzustellen. Trotz identischer Herstellung zeigten selbst Gele aus dem gleichen Polymerisationsansatz unterschiedliche Alignmentstärken. Um das Problem in den Griff zu bekommen, wurden stets mehrere Gelproben pro Enantiomer hergestellt, in der Hoffnung wenigstens zwei vergleichbare Proben zu erhalten.

***(S)*-A^tBuES-Gel**

Im Falle des (*S*)-A^tBuES-Geles wurden von jedem Menthol-Enantiomer jeweils vier Gelproben hergestellt. Nach insgesamt drei Wochen Äquilibration zeigten von den acht (*S*)-A^tBuES-Gelen nur fünf eine quadrupolare Aufspaltung des DMSO-*d*₆-Signals, Tabelle B.2.

Tabelle B.2 Gemessene Quadrupolaufspaltung des DMSO-*d*₆-Signals der einzelnen Menthol-Gelproben.

(S)-A^tBuES-Gel	$\Delta\nu_Q$ [Hz]
(+)-Menthol 01	3.4
(+)-Menthol 04	4.5
(-)-Menthol 05	3.9
(-)-Menthol 07	5.9
(-)-Menthol 08	6.6

Wie aus Tabelle B.2 ersichtlich, konnten keine absolut gleich orientierten Proben erhalten werden, jedoch waren die ersten drei Proben recht ähnlich bezüglich der Alignmentstärke und sollten somit hinsichtlich einer RDC-basierten Enantiomerenunterscheidung untersucht werden. Abbildung B.19 zeigt alle RDCs die für die beiden Menthol-Enantiomere gemessen wurden. Auf den ersten Blick sieht es danach aus, dass wirklich kleine RDC-Unterschiede zwischen den Enantiomeren auftreten. Jedoch in Anbetracht der Tatsache, dass diese RDC-Unterschiede exakt mit den ebenfalls unterschiedlichen Quadrupolaufspaltungen korrelieren, handelt es sich hierbei nicht um die erhoffte Enantiodiskriminierung, sondern lediglich um eine Skalierung der RDCs auf Grund der unterschiedlichen Alignmentstärke. Auch wenn die Skalierung der RDCs nicht so deutlich gewesen wäre, sollte mit derart geringen RDC-Differenzen von 1 Hz und weniger, vorsichtig umgegangen werden, da der Ablesefehler bereits in der Größenordnung bis zu 1 Hz liegen kann.

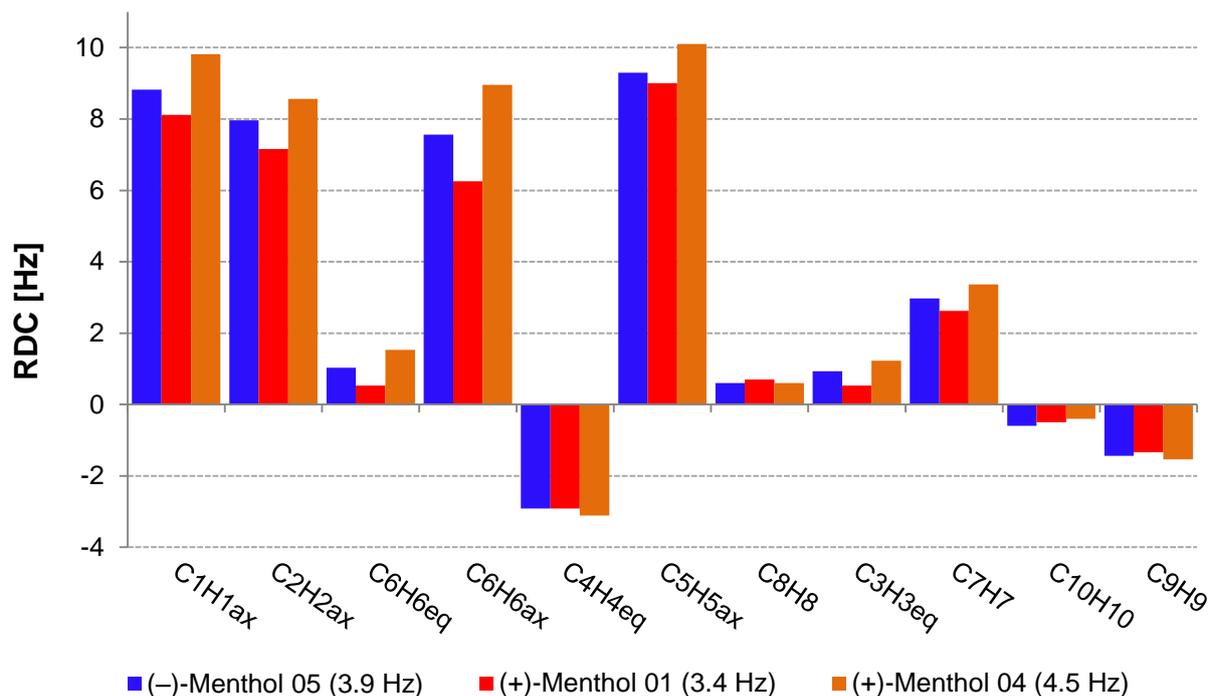


Abbildung B.19 RDCs für (-)-Mefloquin HCl (blau) und (+)-Mefloquin HCl (rot und orange) gemessen im (*S*)-A^tBuES-Gel. Der in der Legende in Klammern angegebene Wert, ist die Quadrupolaufspaltung zum Zeitpunkt der RDC-Messung.

Abschließend kann festgehalten werden: zwar war das neue (*S*)-A^tBuES-Gel auch nicht in der Lage, die Menthol-Enantiomere zu unterscheiden, weist aber dennoch sehr gute Alignmenteigenschaften auf. Vergleicht man die erhaltenen Quadrupolaufspaltungen von (*S*)-APS-Gel (~ 10 Hz) und (*S*)-A^tBuES-Gel (~ 4 Hz) als Indikator der Alignmentstärke, sollte Menthol im (*S*)-APS-Gel deutlich stärker orientiert werden. Die gemessenen RDCs zeigen jedoch genau das Gegenteil. Trotz der deutlich kleineren Quadrupolaufspaltung von etwa 4 Hz im (*S*)-A^tBuES-Gel, konnten RDCs in derselben Größenordnung des (*S*)-APS-Gel-Alignments erreicht werden. Im Falle der am stärksten orientierten (*S*)-A^tBuES-Gelprobe (Tabelle B.2 (-)-Menthol 08 $\Delta\nu_Q = 6.6$ Hz) konnten sogar RDCs bis zu 17 Hz gemessen werden.

***(S)*-A*PhES*-Gel**

Das Problem der schlechten Orientierungsquote, sowie Reproduzierbarkeit setzte sich auch bei den (*S*)-A*PhES*-Gelen fort. Von den insgesamt sechs Menthol-Proben zeigten wieder nur vier Proben überhaupt eine Orientierung, die zudem noch stark variierte, Tabelle B.3. Dennoch zeigten zwei Proben der beiden Menthol-Enantiomere recht gut vergleichbare Orientierungsstärken ((+)-Menthol 03 und (-)-Menthol 04), die nun hinsichtlich einer Enantiomerenunterscheidung untersucht werden sollten.

Tabelle B.2 Gemessene Quadrupolaufspaltung des DMSO-*d*₆-Signals der einzelnen Menthol-Gelproben

(S)-A<i>PhES</i>-Gel	$\Delta\nu_Q$ [Hz]
(+)-Menthol 01	7.4
(+)-Menthol 03	11.2
(-)-Menthol 04	10.8
(-)-Menthol 05	3.6

In Abbildung B.20 sind wieder alle RDCs, die für die beiden Menthol-Enantiomere gemessen wurden, graphisch dargestellt. Im Gegensatz zu den im (*S*)-A'*BuES*-Gel erhaltenen skalierungsbedingten kleinen RDC-Unterschieden, sieht man hier nun eindeutig, dass sich im Falle gleicher Orientierungsstärken die RDCs der beiden Enantiomere nicht mehr unterscheiden. Somit konnte auch durch das dritte neue Polymergel noch keine Enantiomerenunterscheidung gezeigt werden.

Obwohl eine Unterscheidung der Menthol-Enantiomere bisher nicht gelang, soll das nicht zwangsläufig bedeuten, dass eine Unterscheidung durch die hier vorgestellten chiralen Polymergele generell nicht möglich ist. Das Problem ist vermutlich eine zu geringe Orientierung des Analyten. Da momentan die maximale Orientierungsstärke dieser Polymergele erreicht ist, konnte aber bislang noch nicht geklärt werden, ob eine stärkere Orientierung tatsächlich zu der angestrebten Enantiomerenunterscheidung führen würde. Gemessen an der Quadrupolaufspaltung des verwendeten

Lösungsmittels, zeigen aber alle bisher erfolgreichen enantiodiskriminierenden Orientierungsmedien (Gelatine, PBLG/PBDG und die kürzlich vorgestellten Polyacetylene) deutlich höhere Orientierungsstärken [Kobzar *et al.*, 2005, Marx *et al.*, 2009, Meyer *et al.*, 2012].

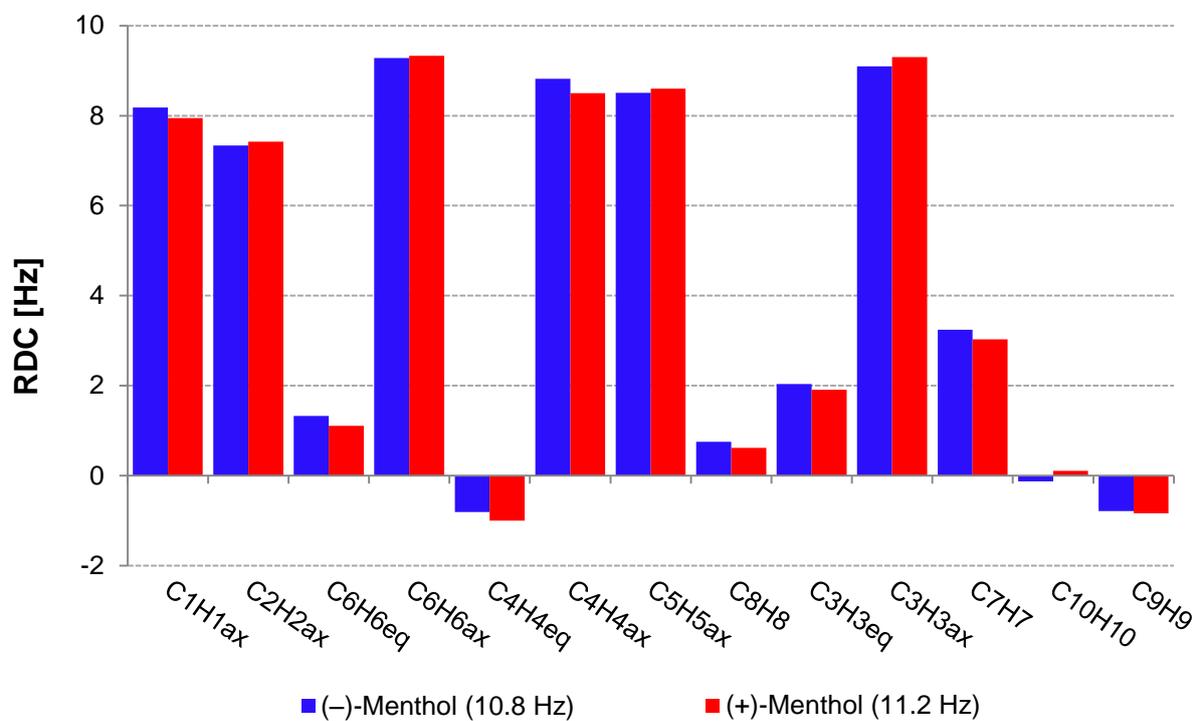


Abbildung B.20 RDCs für (-)-Mefloquin HCl (blau) und (+)-Mefloquin HCl (rot) gemessen im (*S*)-APhES-Gel. Der in der Legende in Klammern angegebene Wert, ist die Quadrupolaufspaltung zum Zeitpunkt der RDC-Messung.

2.2 Enantiomerenunterscheidung

Im vorhergehenden Kapitel 2.1 wurden drei neue chirale Alignmentmedien vorgestellt, die sich durch exzellente Quell- und Alignmentseigenschaften auszeichnen. Wenn auch die angestrebte Enantiomerenunterscheidung an Menthol noch nicht gelang, bedeutet das nicht, dass Menthol von den hier vorgestellten chiralen Gelen generell nicht zu unterscheiden ist. Offenbar reicht aber das bisher maximal erreichte Alignment dafür nicht aus.

Wegen seiner starren Struktur, guten Löslichkeit und Enantiomerenverfügbarkeit, schien Menthol das perfekte Testmolekül zu sein, jedoch hat es auch einige entscheidende Nachteile, wie eben seine geringe Molekülanisotropie. Auch die nur geringe Zahl an linear unabhängigen RDCs kann für eine möglichst exakte Bestimmung des Alignmenttensors bereits problematisch sein. Somit galt es ein alternatives besseres Testmolekül als Menthol zu finden. Folgende Anforderungen wurden dabei an das neue Testmolekül gestellt:

- wenig Flexibilität
- Verfügbarkeit beider Enantiomere
- Löslichkeit in DMSO-*d*₆
- anisotrope Molekülform

Nach intensiver Literaturrecherche wurde mit *erythro*-Mefloquin Hydrochlorid, wie sich im Folgenden noch zeigen wird, ein optimales und zu dem noch pharmazeutisch höchst interessantes, neues Testmolekül gefunden.

2.2.1 *erythro*-Mefloquin Hydrochlorid

Mefloquin ist ein vom US-Militär entwickelter und durch den Schweizer Pharmakonzern, F.Hoffmann-La Roche AG (kurz, Roche) unter dem Handelsnamen Lariam[®], vertriebener Wirkstoff, der sowohl zur Malaria-Prophylaxe als auch zu deren Behandlung eingesetzt wird. Von seinen möglichen vier stereoisomeren Formen, enthält das Medikament aber nur die beiden enantiomeren *erythro*-Stereoisomere, Abbildung B.21.

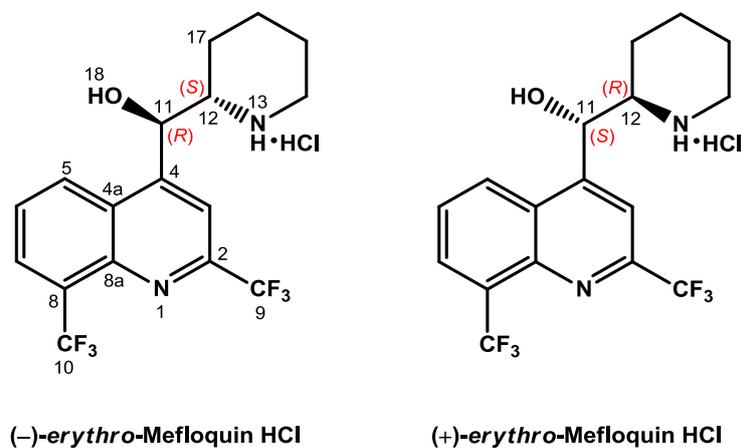


Abbildung B.21 Struktur von (-)- und (+)-*erythro*-Mefloquin HCl mit entsprechender Nummerierung.

Obwohl das (-)-Enantiomer unter Verdacht steht neuropsychiatrische Effekte, wie Depressionen, Angstzustände oder Panikattacken auszulösen [Gullahorn *et al.*, 1993, Croft und World, 1996], wird das Medikament dennoch als Racemat verabreicht.

2.2.1.1 Unterscheidung im (S)-APS-Gel

Wie auch bei Menthol wurden für die beiden Mefloquin-Enantiomere jeweils mehrere (S)-APS-Gelproben hergestellt. Nach zweiwöchiger Äquilibrierungszeit der Gele konnten folgende Quadrupolaufspaltungen des DMSO-*d*₆-Signals gemessen werden, Tabelle B.3.

Tabelle B.3 Gemessene Quadrupolaufspaltung des DMSO-*d*₆-Signals der einzelnen Mefloquin HCl-Gelproben.

(S)-APS-Gel	$\Delta\nu_Q$ [Hz]
(+)-Mefloquin HCl 01	0.0
(+)-Mefloquin HCl 02	16.2
(+)-Mefloquin HCl 03	11.4
(-)-Mefloquin HCl 01	11.1
(-)-Mefloquin HCl 02	0.0

Erwartungsgemäß zeigten auch hier wieder zwei der fünf Gele keine Quadrupolaufspaltung und somit auch keine Orientierung von Mefloquin Hydrochlorid. Dafür gab es aber auch zwei Proben ((+)-Mefloquin HCl 03 und (-)-Mefloquin HCl 01), der beiden Mefloquin-Enantiomere mit nahezu gleicher Orientierungsstärke. In Abbildung B.22A sind das isotrope (-)-Mefloquin HCl Spektrum (in rot) und das zugehörige orientierte (S)-APS-Gel-Spektrum (in blau) dargestellt. Obwohl die Mefloquin HCl-Konzentration (20 mg / 0.5 mL) in etwa auch der vorher verwendeten Menthol-Konzentration entsprach, war das Signal-Rausch-Verhältnis deutlich schlechter. Dennoch konnten alle Analyten-Signale, teilweise etwas verschoben, aber gut separiert von den Polymerrestsignalen, wiedergefunden werden. Grund für das schlechtere Signal-Rausch-Verhältnis ist wahrscheinlich die starke ionische Wechselwirkung zwischen der protonierten Amino-Gruppe im Mefloquin HCl und der Sulfonsäure-Gruppe des (S)-APS-Polymergels.

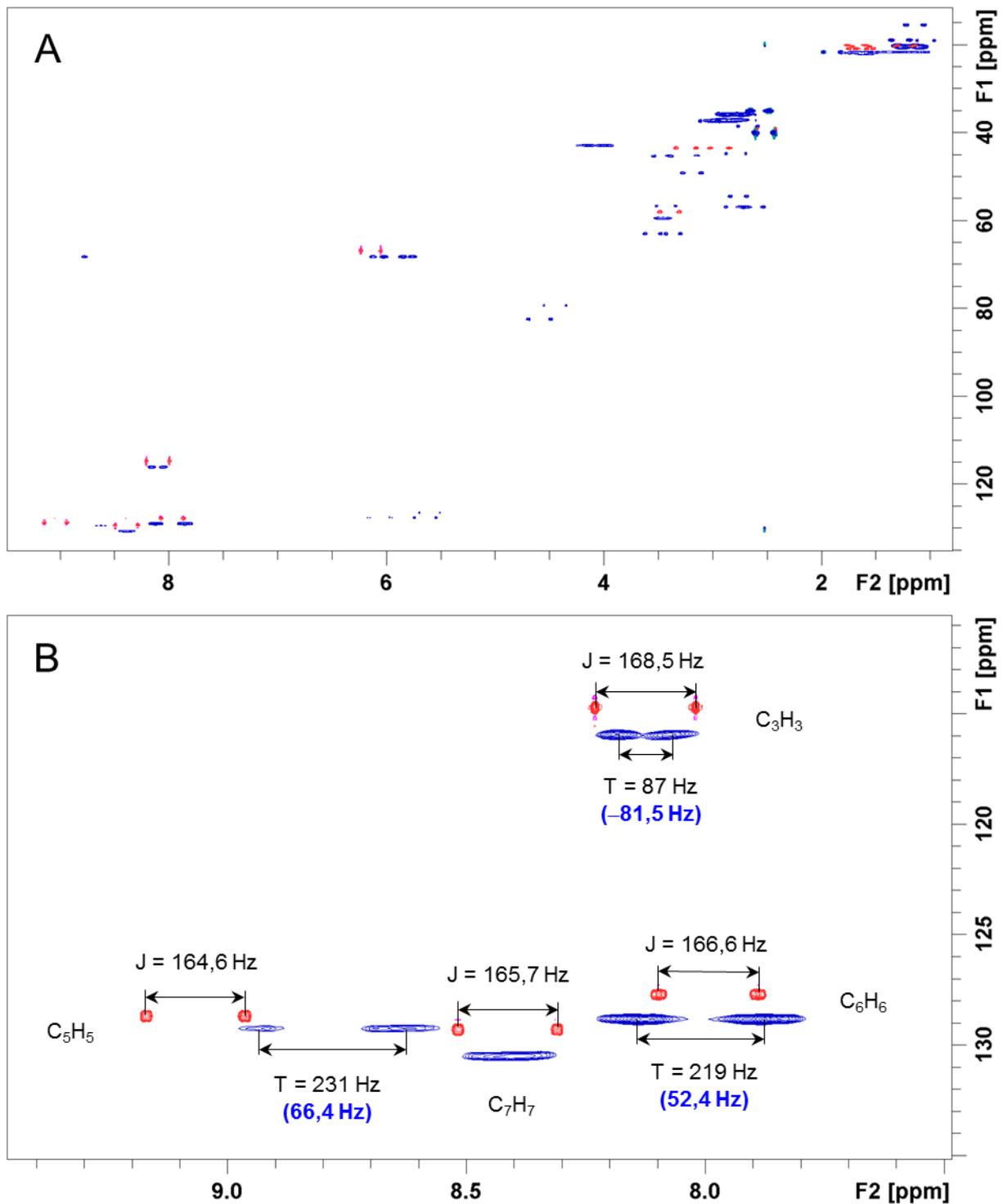


Abbildung B.22 A: CLIP-HSQC-Spektren von (-)-Mefloquin HCl isotrop in DMSO-*d*₆ (rotes Spektrum) und der zugehörigen orientierten Probe im (*S*)-APS-Gel (blaues Spektrum). Alle zusätzlichen, teilweise sehr breiten Signale sind auf Monomer- bzw. Polymerrestsignal zurückzuführen. B: Ausschnitt des aromatischen Bereichs derselben beiden Spektren zur besseren Darstellung der gemessenen dipolaren Restkopplungen.

Durch diese starke Bindung ans Polymer, verhält sich das gebundene Mefloquin als Teil des Makromoleküls und weist damit auch die für Makromoleküle schnellen Relaxationszeiten auf. Da Menthol diese ionische Wechselwirkung mit dem Polymer nicht eingehen kann, steht auch während der Orientierung jedes Menthol-Molekül der Messung zu Verfügung. Die starke ionische Wechselwirkung führt gleichzeitig aber auch zu einer wesentlich stärkeren Orientierung des Analyten, was eindeutig an den für Mefloquin HCl gemessenen sehr großen RDCs gesehen werden kann. Wie aus dem Spektrenausschnitt ersichtlich, konnten RDCs zwischen -89 Hz und $+66$ Hz gemessen werden, Abbildung B.22B. Dass die Orientierung der Probe bereits viel zu stark ist, zeigt sich besonders an den großen negativen RDC-Werten, wie z.B. Resonanz C7H7, da dort die anisotrope Resonanz keine Aufspaltung mehr zeigt und somit auch keine Kopplung mehr abgelesen werden kann. So war für die noch stärker orientierte (+)-Mefloquin HCl-Probe ($\Delta\nu_Q = 16.2$ Hz) keine RDC-Auswertung mehr möglich. Im Falle der nicht orientierten Mefloquin HCl-Proben ((+)-Mefloquin HCl 01 und (-)-Mefloquin HCl 02) konnten zwar alle CH-Kopplungen abgelesen werden, allerdings entsprachen diese, wie schon durch die fehlende Quadrupolaufspaltung vermutet, exakt den zugehörigen isotropen CH-Kopplungen. Warum nun einzelne identisch präparierte Gele kein Alignment zeigten, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. Diese nicht orientierten Proben beweisen aber, dass die RDCs wirklich orientierungsabhängig sind und nicht nur aus der ionischen Interaktion mit dem Polymer resultieren. Im Vergleich zu Menthol wird Mefloquin HCl zwar stärker durch die ionische Wechselwirkung orientiert, jedoch werden im Falle keines Alignments auch keine RDCs gemessen.

Trotz der starken Orientierung der beiden vergleichbaren (+)- und (-)-Mefloquin HCl-Proben ((+)-Mefloquin HCl 03 und (-)-Mefloquin HCl 01), wurden diese nun hinsichtlich Enantiomerenunterscheidung untersucht. Da, wie schon erwähnt, viele RDCs auf Grund von Auflösungsproblemen nicht mehr zugänglich waren, soll nur ein Spektrenausschnitt aus den gekoppelten HSQC-Spektren der beiden Enantiomere gezeigt werden, Abbildung B.23. Drei der vier hier dargestellten aromatischen CH-Resonanzen weisen eindeutige Unterschiede in der gemessenen Gesamtkopplungskonstanten T auf. Dass es sich dabei tatsächlich um Enantiomerenunterscheidung handelt, kann an den ebenfalls in Abbildung B.23 in

Klammern dargestellten RDC-Werten gesehen werden. Diese unterscheiden sich nicht nur für die beiden Enantiomere, sondern zeigen CH-Resonanz-abhängig größere RDC-Werte sowohl für das (+)-Enantiomer (Resonanz C₃H₃) als auch für das (-)-Enantiomer (Resonanz C₅H₅ und C₆H₆). Wie an Resonanz C₇H₇ gut zu erkennen ist, gibt es, auf Grund der zu starken Orientierung, keine Aufspaltung des Signals mehr.

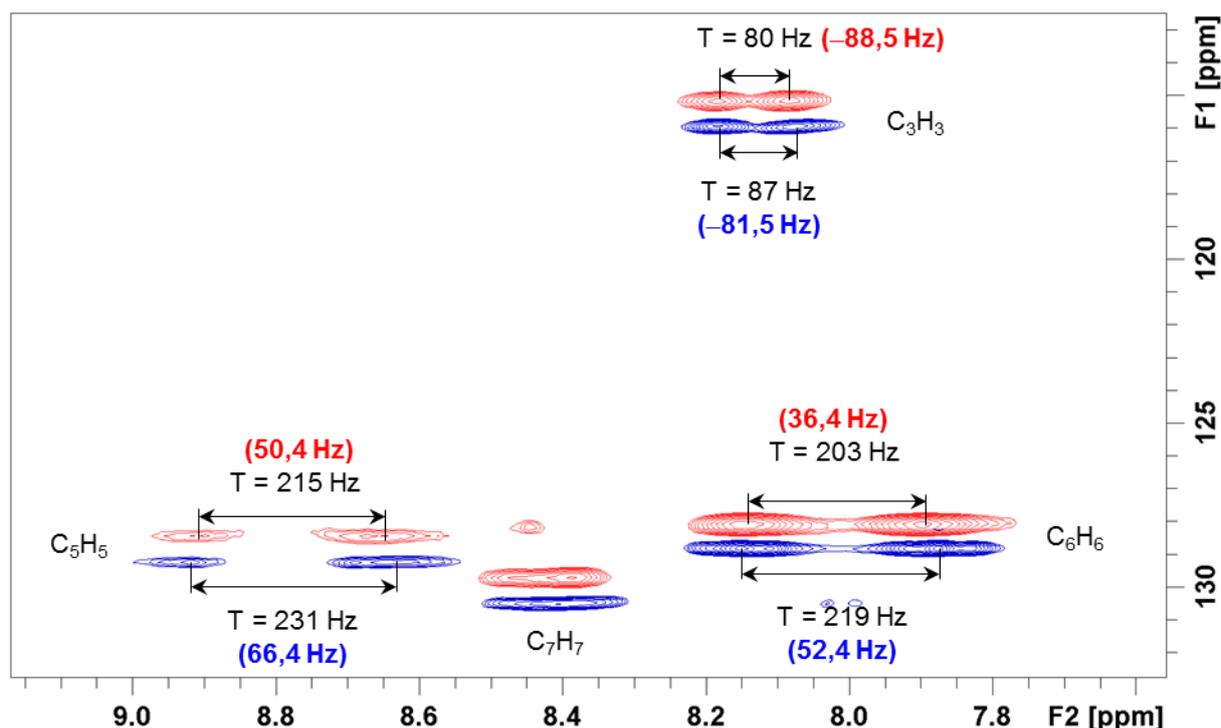


Abbildung B.23 Ausschnitt des aromatischen Bereichs aus den überlagerten (*S*)-APS-Gel-orientierten HSQC-Spektren von (+)-Mefloquin HCl (rotes Spektrum) und (-)-Mefloquin HCl (blaues Spektrum). Zur besseren Darstellung der gemessenen RDC-Unterschiede wurde das Spektrum von (+)-Mefloquin HCl in der F1-Dimension leicht verschoben. Gezeigt ist jeweils die Gesamtkopplungskonstante T und in Klammern die resultierende dipolare Restkopplung D.

Der Vergleich der Signalbreiten von Resonanz C₇H₇ lässt aber vermuten, dass das (+)-Enantiomer eine kleinere Gesamtkopplungskonstante T aufweist und damit einen größeren negativen RDC hätte. Da es sich bei C₇H₇ und C₃H₃ um parallele CH-Vektoren handelt, korreliert diese vorsichtige Abschätzung gut mit dem für C₃H₃ ebenso gemessenen größeren negativen RDC-Wert für das (+)-Enantiomer. Trotz der wenigen RDCs die zur Auswertung herangezogen werden konnten, kann damit auf

eine Enantiodiskriminierung geschlossen werden. Die sowohl für (+)- als auch für (-)-Mefloquin HCl resonanzabhängig gemessenen größeren RDCs, schließen einen skalierungsbedingten RDC-Unterschied aus.

2.2.1.2 Unterscheidung im APhES-Gel

Nach dem ersten enantiodiskriminierenden Erfolg mit dem (*S*)-APS-Gel, sollte nun auch das APhES-Gel zur Unterscheidung der Mefloquin-Enantiomere getestet werden. Im Gegensatz zu den aliphatischen (*S*)-APS- und (*S*)-A^tBuES-Gelen bietet das aromatische APhES-Gel, im Falle von Mefloquin und anderen chiralen aromatischen Verbindungen, eine weitere potentielle Interaktion zwischen Polymer und dem Analyten über deren π -Systeme. Ob diese mögliche π - π -Wechselwirkung auch zu einer stärkeren Enantiodiskriminierung führt, wurde im Folgenden untersucht.

(*S*)-APhES-Gel

Wie aus Tabelle B.4 zu entnehmen ist, wurden wieder jeweils drei (*S*)-APhES-Gele pro Mefloquin HCl-Enantiomer hergestellt. Obwohl bei dieser Testreihe fünf von sechs Proben Orientierung zeigten, bestand weiterhin das Problem der schlechten Reproduzierbarkeit der Orientierungsstärke, was an den stark variierenden Quadrupolaufspaltungen $\Delta\nu_Q$ zu sehen ist.

Tabelle B.4 Gemessene Quadrupolaufspaltung des DMSO-*d*₆-Signals der einzelnen Mefloquin HCl-Gelproben.

(<i>S</i>)-APhES-Gel	$\Delta\nu_Q$ [Hz]
(-)-Mefloquin HCl 01	2.5
(-)-Mefloquin HCl 02	5.4
(-)-Mefloquin HCl 03	5.8
(+)-Mefloquin HCl 04	3.4
(+)-Mefloquin HCl 05	10.2
(+)-Mefloquin HCl 06	0.0

Da pro Enantiomer jeweils die ersten beiden (*S*)-APhES-Gele, mit $\Delta\nu_Q = 3.4$ Hz und 2.5 Hz, die ähnlichsten Alignmentstärken zeigten, wurden zunächst diese beiden Proben analysiert. Wie aber zu erwarten war, wurden für die stärker orientierte (+)-Mefloquin HCl-Probe auch die größeren RDCs gemessen, Tabelle B.5.

Tabelle B.5 RDCs für (+)- und (-)-Mefloquin HCl in DMSO-*d*6 gemessen im (*S*)-APhES-Gel. Alle Werte sind in Hertz angegeben.

$\Delta\nu_Q$	Mefloquin HCl	
	(-) 01	(+) 04
	2.5	3.4
C_nH_n	D_{CH} [Hz]	
C_7H_7	-16.5	-34.4
C_5H_5	15.8	19.9
C_6H_6	17.9	22.9
C_3H_3	-16.6	-32.2
$C_{11}H_{11}$	5.6	12.8
$C_{12}H_{12ax}$	-7.3	-19.7

Dagegen wurde beim Vergleich derselben (+)-Mefloquin HCl-Probe mit den stärker orientierten (-)-Mefloquin HCl-Proben ($\Delta\nu_Q = 5.4$ Hz und 5.8 Hz) ein überraschendes Ergebnis erhalten. Abbildung B.24 zeigt die beiden orientierten HSQC-Spektren von (+)- und (-)-Mefloquin HCl, wobei exemplarisch drei relevante RDC-Unterschiede noch einmal vergrößert dargestellt sind. Im Falle der aromatischen Resonanz C_6H_6 wird erwartungsgemäß ein deutlich größerer positiver RDC-Wert für das auch stärker orientierte (-)-Enantiomer erhalten. Dagegen findet man, trotz des schwächeren Alignments, für die ebenfalls aromatische Resonanz C_3H_3 , einen nahezu gleich großen RDC und im Falle der aliphatischen Resonanz $C_{12}H_{12}$ sogar einen deutlich größeren RDC-Wert für das (+)-Enantiomer.

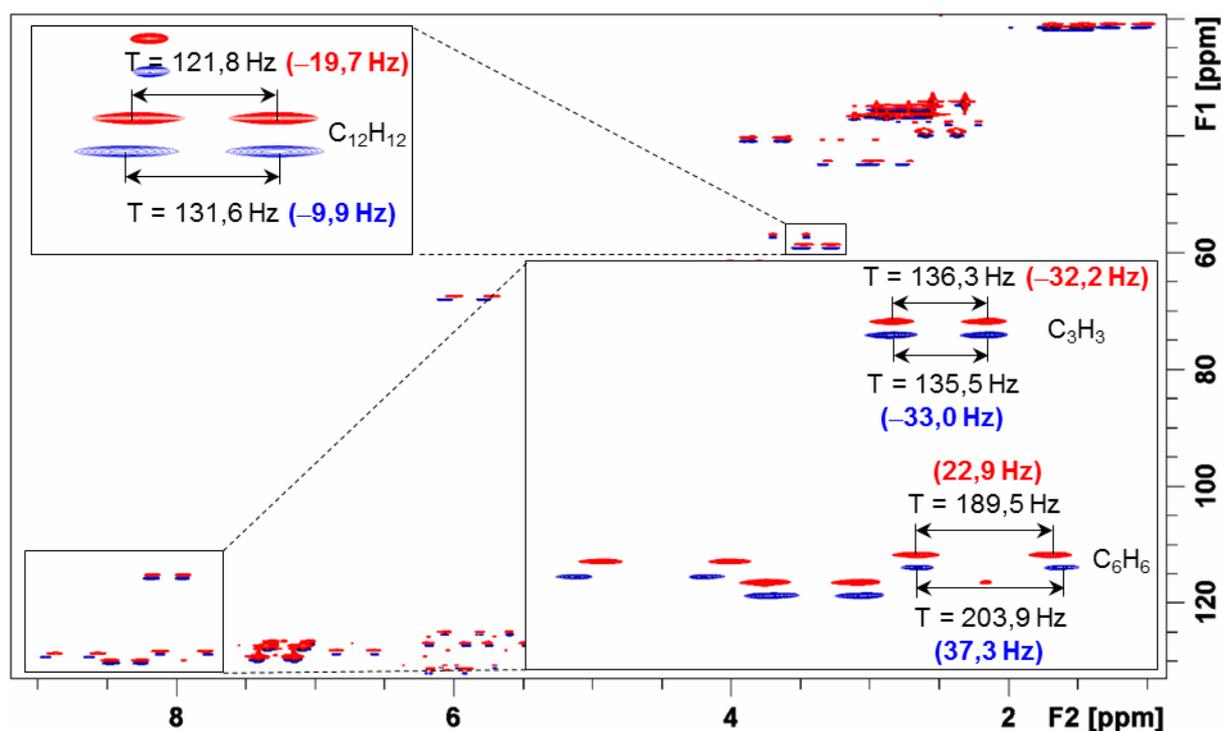


Abbildung B.24 CLIP-HSQC-Spektren von (+)-Mefloquin HCl (rotes Spektrum) und (-)-Mefloquin HCl (blaues Spektrum) orientiert im (*S*)-APhES-Gel. In den Spektrenauschnitten sind drei relevante RDC-Unterschiede dargestellt, die wieder zeigen, dass sowohl das (+)- als auch das (-)-Enantiomer resonanzabhängig einen größeren RDC-Wert hat.

Abbildung B.25 zeigt noch einmal graphisch alle gemessenen RDC-Unterschiede der drei miteinander verglichenen Mefloquin HCl-Proben. Wie aus dem Diagramm ersichtlich wird, sind alle negativen RDCs gleich bzw. größer für das (+)-Enantiomer, während das (-)-Enantiomer gleiche bzw. größere positive RDCs liefert. Da die Größe der RDC-Werte abhängig von den betrachteten CH-Resonanzen zwischen dem (+)- und (-)-Enantiomer wechselt, handelt es sich definitiv nicht um einen Skalierungseffekt, sondern zweifelsfrei um Enantiodiskriminierung.

Ob nun im Falle gleicher Alignmentstärken immer noch das (-)-Enantiomer die größeren positiven RDCs hätte, konnte an dieser Stelle nicht geklärt werden, hätte aber auf das enantiodiskriminierende Ergebnis keinen Einfluss. Es würde auch nur zeigen, dass das (+)-Enantiomer mit dem (*S*)-APhES-Gel stärker interagiert als das (-)-Enantiomer und dadurch stärker orientiert wird, woraus letztendlich die größeren RDCs für das (+)-Enantiomer resultieren.

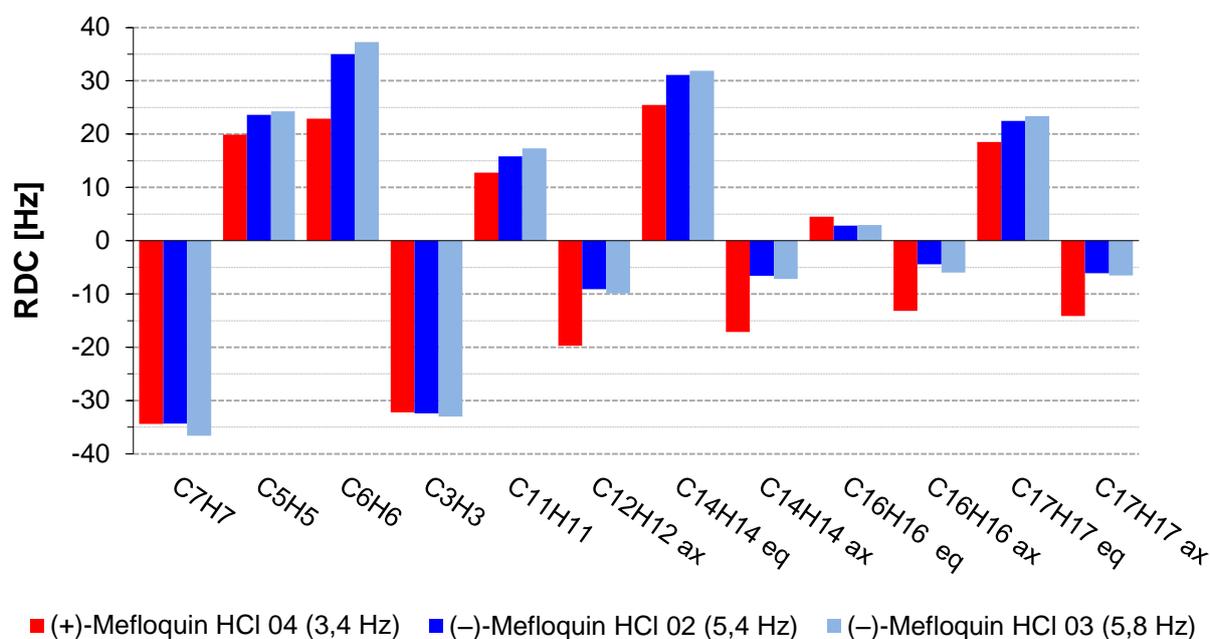


Abbildung B.25 RDC-Unterschiede zwischen (+)-Mefloquin HCl (rot) und (-)-Mefloquin HCl (dunkelblau und hellblau), jeweils gemessen (*S*)-APhES-Gel. Der in der Legende in Klammern angegebene Wert, ist die Quadrupolaufspaltung zum Zeitpunkt der RDC-Messung.

Wie in Abbildung B.25 zu sehen ist, ist die Reproduzierbarkeit der RDC-Daten, im Falle vergleichbar orientierter Proben ((-)-Mefloquin HCl 02/03), sehr gut. Die kleinen RDC-Unterschiede zwischen den beiden (-)-Enantiomeren korrelieren dabei mit dem etwas stärkeren Alignment der (-)-Mefloquin HCl 03-Probe.

Ebenso erkennt man, dass alle parallelen CH-Vektoren (C3H3 und C7H7 sowie alle axialen CH-Vektoren) ähnlich große RDCs zeigen, was für die Konsistenz der RDC-Daten spricht. Tabelle B.6 zeigt noch einmal übersichtlich alle gemessenen RDCs.

Da RDCs aus der Differenz der anisotropen Gesamtkopplungskonstanten T und der isotropen Kopplungskonstanten J gemäß Gleichung 6 (S. 29) hervorgehen, ist der RDC-Fehler folglich davon abhängig, wie exakt diese beiden Größen bestimmt werden können. Die isotrope Kopplungskonstante J lässt sich in der Regel auf ± 0.2 Hz exakt bestimmen. Dagegen lässt sich, wie in Abbildung B.26 dargestellt, die anisotrope Gesamtkopplungskonstante T , auf Grund von Signalverbreiterung und einer häufig damit einhergehenden asymmetrischen Signalform, oft sehr viel ungenauer bestimmen, sodass der RDC-Fehler maßgeblich von dieser anisotropen Gesamtkopplungskonstanten T abhängt. Infolge der asymmetrischen Signalform fallen Peakzentrum und Peakmaximum oft nicht mehr zusammen, weswegen auch die

Kopplungskonstante nicht mehr von Peakmaximum zu Peakmaximum gemessen werden kann. In diesen Fällen wurde T schließlich über den Abstand der Peakzentren auf halber Höhe bestimmt, Abbildung B.26.

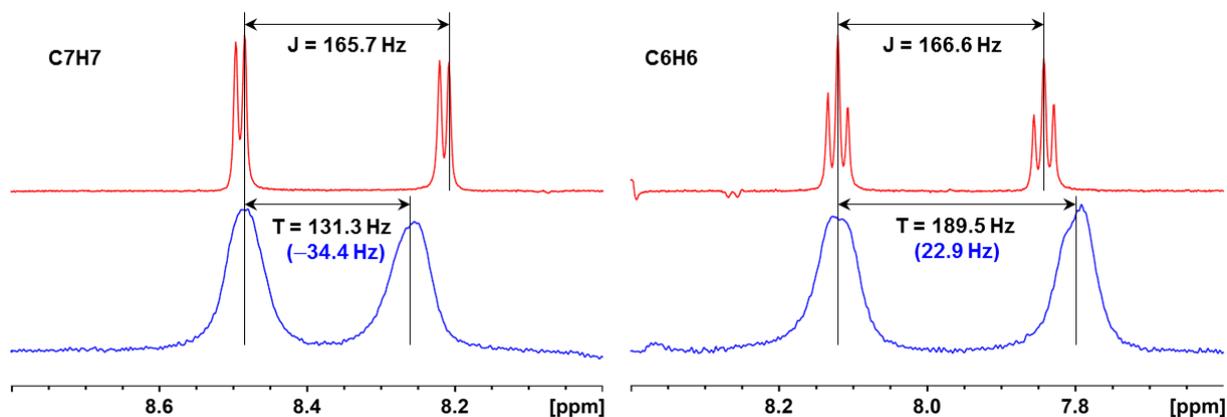


Abbildung B.26 Bestimmung der isotropen Kopplungskonstanten J (rotes Spektrum) und der zugehörigen anisotropen Gesamtkopplungskonstanten T (blaues Spektrum) in Abhängigkeit des Ablesefehlers. Während J meist bis auf ± 0.2 Hz exakt bestimmt werden kann, ist der Fehler bei der Bestimmung von T , infolge asymmetrischer Signalformen, deutlich größer. Für den Fall, dass Peakzentrum und Peakmaximum nicht identisch sind, wurde T über den Abstand der Peakzentren auf halber Höhe bestimmt.

Zur Bestimmung des RDC-Fehlers wurde im Folgenden exemplarisch an einem RDC-Datensatz ((+)-Mefloquin HCl 04) der individuelle Fehler für jede einzelne RDC bestimmt. Da der maximale Fehler der isotropen Kopplungskonstanten mit ± 0.2 Hz vernachlässigbar klein ist, wurde nur für die anisotrope Gesamtkopplungskonstante der individuelle Fehler berechnet. Dafür wurde jeder CH-Resonanz zugehörigen Spur des anisotropen HSQC-Spektrums sukzessive sechsmal elektronisches statistisches Rauschen addiert, wobei nach jeder Rausch-Addition T erneut bestimmt wurde. Das jeweils addierte Rauschen wurde aus dem Teil derselben Spektren-Spur entnommen, welche keinerlei Signale oder Signalanteile enthielt, der dann um diesen ppm-Wert verschoben dem Signal addiert wurde, Abbildung B.27. Aus den so erhaltenen sechs Werten für die Gesamtkopplungskonstante wurde dann für jede CH-Resonanz-Spur, die Standardabweichung σ berechnet, welche letztendlich die individuellen Fehler für die einzelnen RDCs beschreibt. Mit Ausnahme von zwei individuell bestimmten RDC-Fehlern (1.2 Hz und 2.7 Hz), bewegte sich der individuelle Fehler der RDCs in einem

relativ engen Bereich von 1.5 – 2.1 Hz (Kapitel E.3.1). Wegen der nur geringen Variation des RDC-Fehlers und einer generell einfacheren Handhabung eines allgemeinen RDC-Fehlers, gegenüber einem individuellen RDC-Fehler, wurde schließlich über den Mittelwert der individuell bestimmten Standardabweichungen σ der allgemeine RDC-Fehler $\bar{\sigma}$ berechnet. Der somit bestimmte Fehler der RDCs beträgt $\bar{\sigma} = \pm 1.7$ Hz und wurde auf Grund von ähnlicher Signalintensität und Signal-zu-Rausch (S/N) Verhältnissen auch für die beiden enantiomeren RDC-Datensätze ((-)-Mefloquin HCl 02/03) angenommen.

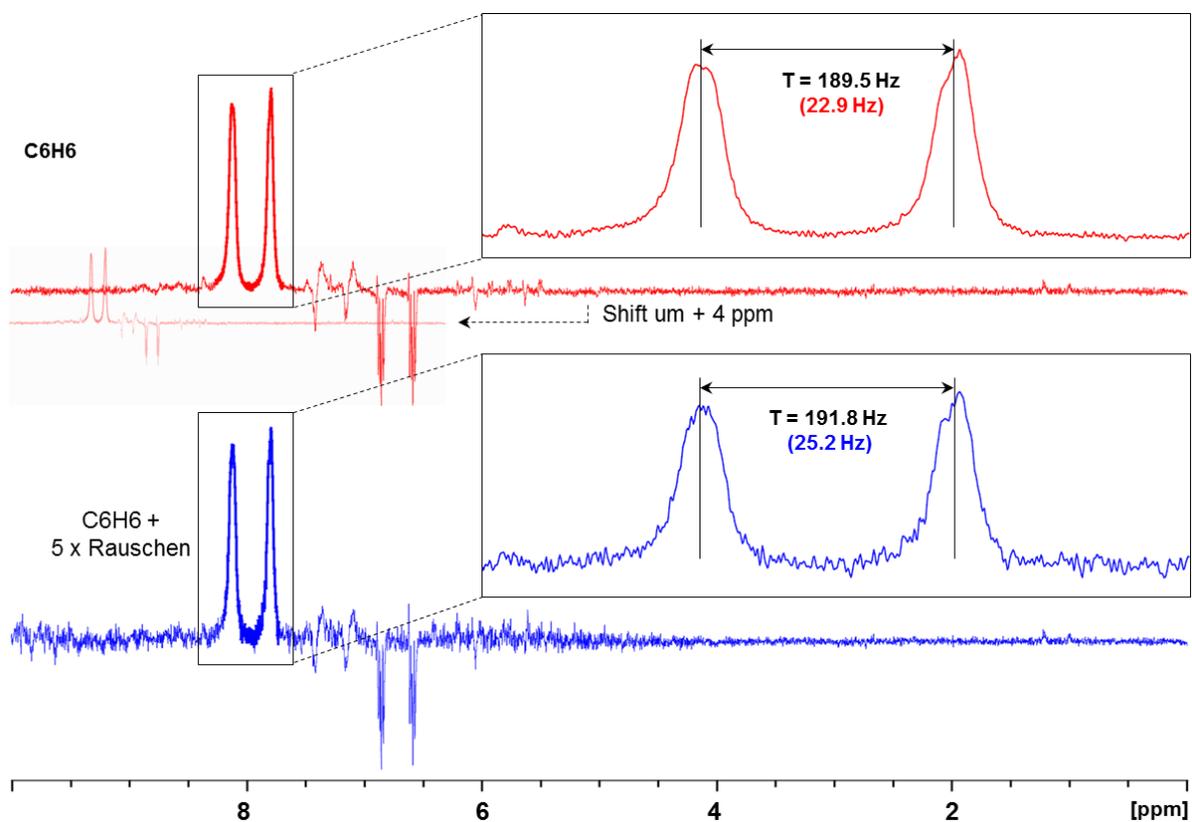


Abbildung B.27 Bestimmung des Fehlers der anisotropen Gesamtkopplungskonstanten T , durch Addieren von statistischem Rauschen aus einem Signal-freien Bereich desselben Spektrums. Insgesamt wurde sechsmal Rauschen addiert, wobei nach jeder Rausch-Addition T erneut bestimmt wurde. Aus den so erhaltenen sechs fehlerbehafteten Gesamtkopplungskonstanten wurde dann für jede CH-Resonanz-Spur, die Standardabweichung σ berechnet, welche letztendlich die individuellen Fehler für die einzelnen RDCs beschreibt.

Tabelle B.6 RDCs für (+)- und (-)-Mefloquin HCl in DMSO-*d*6 gemessen im (*S*)-APhES-Gel. Alle Werte sind in Hertz angegeben. Der in Form der Standardabweichung bestimmte allgemeine Fehler der RDCs beträgt $\bar{\sigma} = \pm 1.7$ Hz.

$\Delta\nu_Q$	Mefloquin HCl		
	(-) 02	(-) 03	(+) 04
C_nH_n	D_{CH} [Hz]		
C_7H_7	-34.3	-36.6	-34.4
C_5H_5	23.6	24.3	19.9
C_6H_6	35.0	37.3	22.9
C_3H_3	-32.4	-33.0	-32.2
$C_{11}H_{11}$	15.8	17.3	12.8
$C_{12}H_{12ax}$	-9.1	-9.9	-19.7
$C_{14}H_{14eq}$	31.1	31.9	25.5
$C_{14}H_{14ax}$	-6.6	-7.2	-17.1
$C_{15}H_{15eq}$	-	-	-
$C_{15}H_{15ax}$	-	-	-
$C_{16}H_{16eq}$	2.8	2.9	4.5
$C_{16}H_{16ax}$	-4.4	-6.0	-13.2
$C_{17}H_{17eq}$	22.5	23.4	18.5
$C_{17}H_{17ax}$	-6.1	-6.5	-14.1

Mit dem Programm MSpin [Navarro-Vázquez, 2012] wurde dann für jeden der drei RDC-Datensätze zunächst der Alignmenttensor bestimmt, über den schließlich die theoretischen RDCs zurückgerechnet werden konnten. Die 12 experimentellen RDCs wurden auf ein Ensemble der beiden, in Abbildung B.28 dargestellten Mefloquin HCl-Strukturmodelle gefittet. Basierend auf NMR-Daten wurde zunächst ein

Strukturmodell entworfen, welches nach DFT-Optimierung die beiden Konformere (BRIDGE_ax und BRIDGE_eq) lieferte (für eine detaillierte Beschreibung siehe Kapitel C.2.1). Auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit wurde für beide Konformere derselbe Alignmentstensor angenommen und als Basis die gemittelte Struktur verwendet.

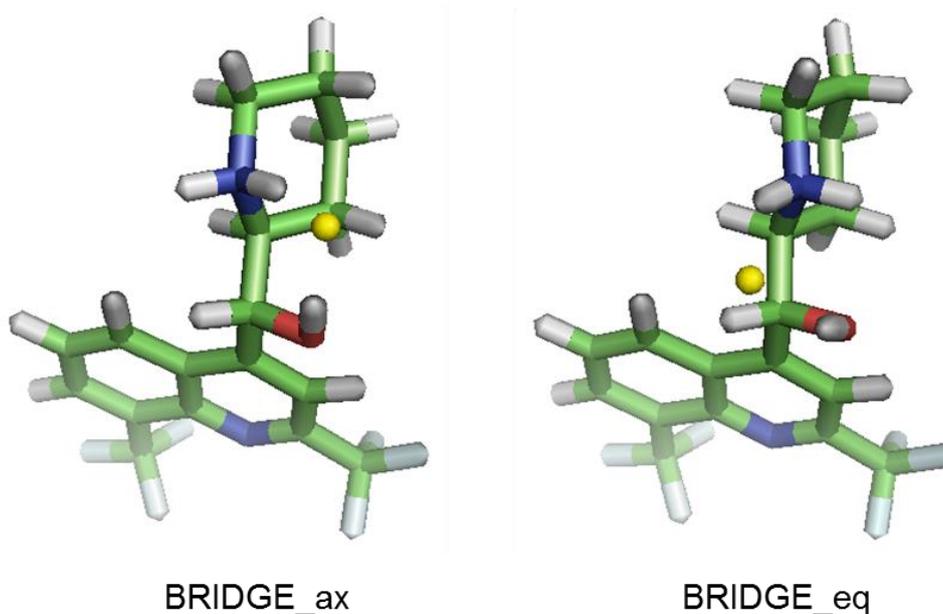


Abbildung B.28 Optimierte Strukturmodelle von (11*R*,12*S*)-Mefloquin HCl (BRIDGE_ax und BRIDGE_eq). Das Chloridion ist in der Struktur als gelbe Kugel dargestellt.

Wie anhand der Korrelationsdiagramme, sowie der niedrigen Q-Faktoren zu sehen ist, stimmen die experimentellen und die über den Alignmentstensor zurückgerechneten RDCs sehr gut überein, Abbildung B.29. Das ebenso im Korrelationsdiagramm in Klammern dargestellte Populationsverhältnis der beiden verwendeten Mefloquin HCl-Konformere (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq), zeigt in allen drei Fällen eine gute Übereinstimmung mit dem in isotroper Lösung gefundenen Populationsverhältnis (siehe Kapitel C 2.2). Dadurch kann davon ausgegangen werden, dass das Konformerengleichgewicht, trotz der starken Interaktion mit dem Polymergel, nicht oder nur minimal beeinflusst wird.

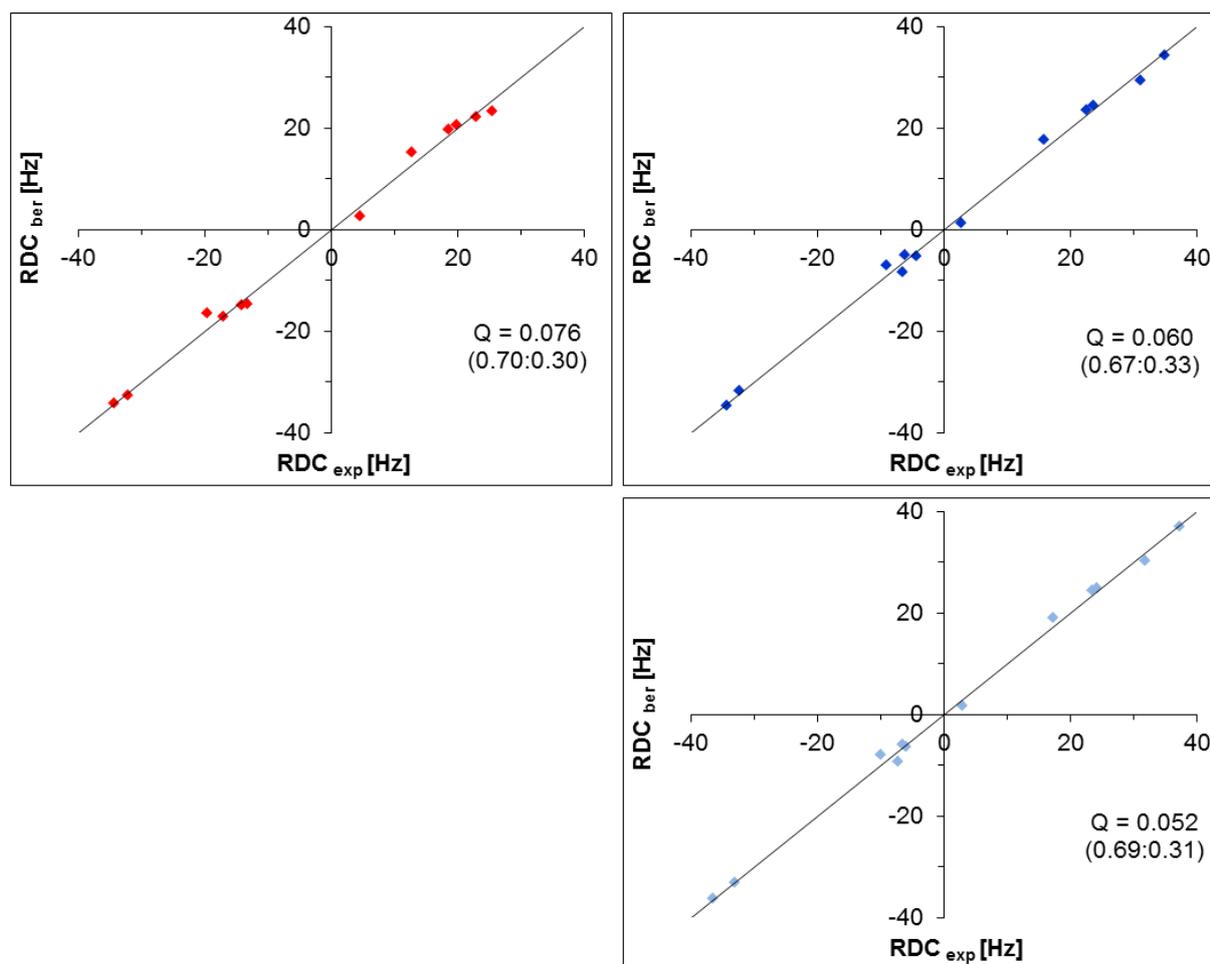


Abbildung B.29 Korrelationsdiagramme der experimentellen und zurückgerechneten RDCs für (+)-Mefloquin HCl 04 (rot), (-)-Mefloquin HCl 02 (dunkelblau) und (-)-Mefloquin HCl 03 (hellblau). In Klammern unter dem Q-Faktor angegeben, ist jeweils die Population der Mefloquin HCl-Konformere (BBRIDGE_{ax} : BRIDGE_{eq}).

Durch Vergleich der drei Alignmentstensoren sollte nun unabhängig von den stark variierenden Orientierungsstärken gezeigt werden, wie unterschiedlich die Orientierung der beiden Mefloquin HCl-Enantiomere in den (*S*)-APhES-Gelen ist. In Abbildung B.30 sind die drei Tensoren graphisch dargestellt, wobei man sehr gut sieht, dass sich der erste Tensor ((+)-Mefloquin HCl 04, links) deutlich von den beiden anderen ((-)-Mefloquin HCl 02/03, Mitte und rechts) unterscheidet. Sowohl die deutlich unterschiedlichen Tensoren für die beiden Enantiomere, als auch die nahezu identischen Tensoren für das (-)-Enantiomer, zeigen eindeutig, dass das neue chirale (*S*)-APhES-Gel enantiodiskriminierend ist.

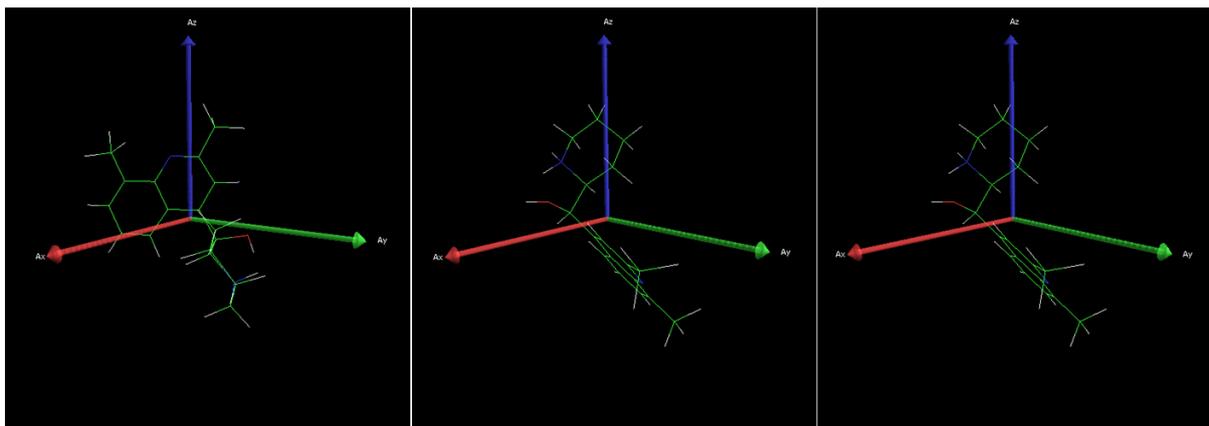


Abbildung B.30 Graphische Darstellung der berechneten Alignmenttensoren für die drei orientierten Mefloquin HCl Proben im (S)-APhES-Gel. (+)-Mefloquin HCl 04 (links) sowie (-)-Mefloquin HCl 02/03 (Mitte und rechts)

Neben der graphischen Darstellung der Tensoren, lässt sich auch der Winkel zwischen den jeweiligen Alignmenttensoren bestimmen. Dies geschieht über den Cosinus des sogenannten *generalized angle* β , der sich nach folgender Gleichung (13) berechnet [Kramer *et al.*, 2004].

$$\cos \beta = \frac{\langle A^{(1)} | A^{(2)} \rangle}{|A^{(1)}| |A^{(2)}|} \quad (13)$$

Der $\cos \beta$ kann somit auch als Maß für die Enantiodiskriminierung angesehen werden, wobei ein Wert von 1 bedeuten würde, dass beide Tensoren bis auf einen Skalierungsfaktor identisch wären. Dagegen spräche ein Wert von 0 für eine maximal unterschiedliche Orientierung und somit eindeutig für Enantiodiskriminierung. Tabelle B.7 zeigt die berechneten Intertensorwinkel zwischen den drei Alignmenttensoren. Wie auch schon an den graphischen Tensoren beobachtet wurde, unterscheiden sich die Tensoren der (+)- und (-)-Enantiomere deutlich in dem berechneten Intertensorwinkel, während die beiden (-)-Enantiomere fast identisch orientiert sind, wie man an dem Winkel nahe 0° sieht.

Tabelle B.7 Berechneter Winkel zwischen den Alignmenttensoren der drei Mefloquin HCl (*S*)-APhES-Gelproben.

cos β / Winkel [°]		Mefloquin HCl		
		(+) 04	(-) 02	(-) 03
Mefloquin HCl	(+) 04	-	0.9671 / 14.7	0.9692 / 14.3
	(-) 02	0.9671 / 14.7	-	0.9995 / 1.8
	(-) 03	0.9692 / 14.3	0.9995 / 1.8	-

Da der Alignmenttensor und folglich auch die darüber berechneten Intertensorwinkel stark von den verwendeten RDCs abhängen, wurden im Folgenden sowohl die Alignmenttensoren als auch die Intertensorwinkel unter Berücksichtigung des zuvor bestimmten RDC-Fehlers (Mittelwert der Standardabweichung, $\bar{\sigma}$) erneut berechnet. Dafür wurden von den (Original-) RDC-Datensätzen des (-)-Enantiomers ((-)-Mefloquin HCl 02) und des (+)-Enantiomers ((+)-Mefloquin HCl 04) jeweils 250 neue RDC-Datensätze generiert, die einen zufälligen Fehler im Bereich bis zu der dreifachen Standardabweichung ($3\bar{\sigma} = \pm 5.1$ Hz; Maximalfehler) enthalten konnten. Aus diesen 250 fehlerbehafteten RDC-Datensätzen eines Enantiomers wurden nun zufällig 15 herausgegriffen, aus denen dann der Alignmenttensor erneut bestimmt wurde. Lieferte einer der 15 zufällig gewählten RDC-Datensätze einen zu hohen Q-Faktor ($Q > 0.12$), wurde dieser durch einen neuen ersetzt. Mit diesen 15, den RDC-Fehler beinhaltenden Alignmenttensoren für das (-)-Enantiomer ((-)-Mefloquin HCl 02_{error}), wie auch für das (+)-Enantiomer ((+)-Mefloquin HCl 04_{error}), konnten nun jeweils 15 Intertensorwinkel zwischen den Enantiomer-Kombinationen (-) 02_{error} / (-) 03 und (+) 04_{error} / (-) 03 berechnet werden, Tabelle B.8. Wie erhofft, wurde trotz des relativ großen RDC-Fehlers, auch weiterhin zwischen den Alignmenttensoren des gleichen Enantiomers ((-) 02_{error} / (-) 03) ein kleiner Intertensorwinkel bestimmt. Mit einer Standardabweichung von $\sigma = \pm 1.1^\circ$ streuen die insgesamt 15 fehlerbehafteten Intertensorwinkel nur gering um ihren Mittelwert, der mit 3.0° für die erwartet gleiche bzw. sehr ähnliche Orientierung der beiden (-)-Enantiomere spricht. Dagegen ergab

die Neuberechnung der Intertensorwinkel zwischen den Alignmenttensoren des (+)- und (-)-Enantiomers ((+) 04_{error} / (-) 03) wie erhofft einen deutlich größeren Winkel, der wiederum für die unterschiedliche Orientierung der Enantiomeren, infolge einer unterschiedlichen Wechselwirkung mit dem chiralen Orientierungsmedium, spricht. So konnte auch unter Einbeziehung des RDC-Fehlers der zuvor bestimmte Intertensorwinkel von etwa 15° ((-) 02 / (+) 04 und ((-) 03 / (+) 04; Tabelle B.7) in allen 15 Fällen gut reproduziert werden, Tabelle B.8. Durch die nur geringfügig größere Standardabweichung von $\sigma = \pm 1.6^\circ$ streuen auch hier die fehlerbehafteten Intertensorwinkel nur wenig um ihren Mittelwert (15.7°). Daher kann auf einem Sicherheitsniveau von 99.7 % behauptet werden, dass die beiden, in Abhängigkeit des RDC-Fehlers bestimmten, Intertensorwinkel (3.0° und 15.7°) hochsignifikant unterschiedlich sind. Folglich lässt sich dieser zwar relativ kleine, aber dafür immer wieder zu reproduzierende Orientierungsunterschied zwischen dem (+)- und (-)-Enantiomer, eindeutig auf Enantiodiskriminierung durch das chirale (*S*)-APhES-Gel zurückführen.

Tabelle B.8 Einfluss des RDC-Fehlers bei der Berechnung der Intertensorwinkel zwischen den Alignmenttensoren der Mefloquin HCl-Enantiomere im longitudinal gequollenen (S)-APhES-Gel.

	Mefloquin HCl	
	(-) 02_{error} / (-) 03	(+) 04_{error} / (-) 03
	cos β / Winkel [°]	
1	0.9986 / 3.0	0.9761 / 12.6
2	0.9989 / 3.0	0.9644 / 15.3
3	0.9992 / 2.3	0.9529 / 17.7
4	0.9998 / 1.1	0.9602 / 16.2
5	0.9979 / 3.7	0.9702 / 14.0
6	0.9997 / 1.4	0.9519 / 17.8
7	0.9988 / 2.8	0.9652 / 15.2
8	0.9973 / 4.2	0.9576 / 16.7
9	0.9986 / 3.0	0.9552 / 17.2
10	0.9970 / 4.4	0.9640 / 15.4
11	0.9982 / 3.4	0.9601 / 16.2
12	0.9966 / 4.7	0.9518 / 17.9
13	0.9996 / 1.6	0.9666 / 14.9
14	0.9985 / 3.1	0.9726 / 13.4
15	0.9976 / 4.0	0.9673 / 14.7
Mittelwert des Winkels	3.0	15.7
Standardabweichung des Winkels	±1.1	±1.6

***(R)*-A*PhES*-Gel**

Nachdem sich das (*S*)-A*PhES*-Gel bezüglich der Enantiomerenunterscheidung als äußerst tauglich erwiesen hat, sollte nun auch das enantiomere (*R*)-A*PhES*-Gel diesbezüglich untersucht werden. Neben den bereits bekannten Problemen (Alignmentquote und Reproduzierbarkeit der Alignmentstärke), kam noch ein drittes Problem, in Form von zu starker Orientierung, hinzu. Wie auch schon im (*S*)-A*PhES*-Gel, waren dadurch vor allem große negative RDCs nicht mehr zugänglich. Das Problem konnte aber recht elegant gelöst werden, in dem das zu hohe Alignment-verursachende Quellpotential der Gele durch eine Begrenzung, mittels eines fixierten Shigemi-Stempels, eingeschränkt wurde, Abbildung B.31. Durch das kontrollierte Quellen bis zu einer definierten Höhe, konnte nicht nur die Alignmentstärke herunter skaliert werden, sondern auch, wie im Folgenden gezeigt, besser reproduziert werden.

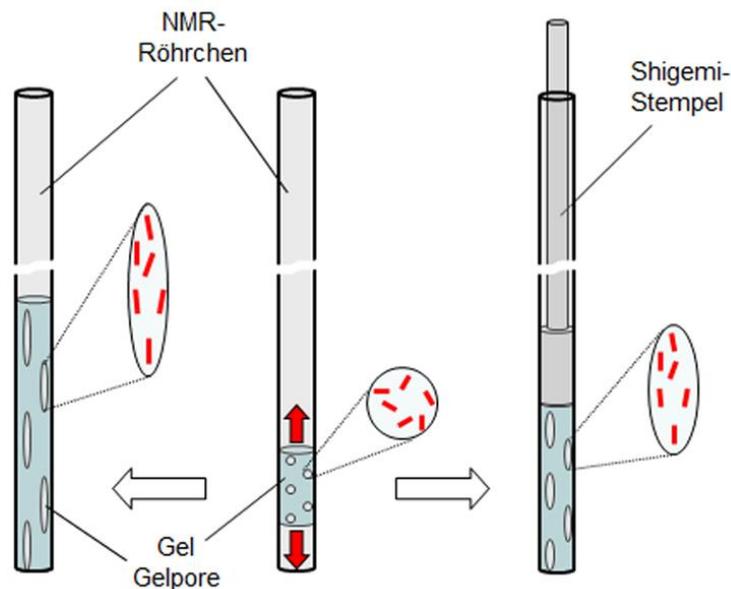


Abbildung B.31 Schematische Darstellung des anisotropen Quellens eines Polymergels entlang der Längsrichtung des NMR-Röhrchens. Links kann das Gel maximal quellen, während es rechts durch einen Shigemi-Stempel eingeschränkt wird, wodurch auch die Alignmentstärke reduziert wird.

Wie in Tabelle B.9 zu erkennen, gibt es auch trotz der neuen Methode immer noch Proben, die aus bisher ungeklärten Gründen kein Alignment zeigen, jedoch sind nun

die orientierten Proben sehr viel vergleichbarer, wie an den ähnlichen Quadrupolaufspaltungen zu sehen ist.

Tabelle B.9 Gemessene Quadrupolaufspaltung des DMSO-*d*₆-Signals der einzelnen Mefloquin HCl-Gelproben.

(R)-APhES-Gel	$\Delta\nu_Q$ [Hz]
(-)-Mefloquin HCl 13	0.0
(-)-Mefloquin HCl 14	8.0
(+)-Mefloquin HCl 15	7.9
(+)-Mefloquin HCl 16	9.1

Abbildung B.32 zeigt die überlagerten HSQC-Spektren von (+)-Mefloquin HCl (rot; $\Delta\nu_Q = 7.9$ Hz) und (-)-Mefloquin HCl (blau; $\Delta\nu_Q = 8.0$ Hz) orientiert im (R)-APhES-Gel. Wie in den vergrößerten Spektrenausschnitten zu sehen ist, gibt es wieder resonanzabhängig größere RDCs sowohl für das (+)- als auch für das (-)-Enantiomer, jedoch sind diese resonanzabhängigen RDC-Unterschiede, wie erhofft, genau umgekehrt zum enantiomeren (S)-APhES-Gel. Während im (S)-APhES-Gel das (+)-Enantiomer die größeren negativen RDCs lieferte, misst man im (R)-APhES-Gel nun größere negative RDCs für das (-)-Enantiomer.

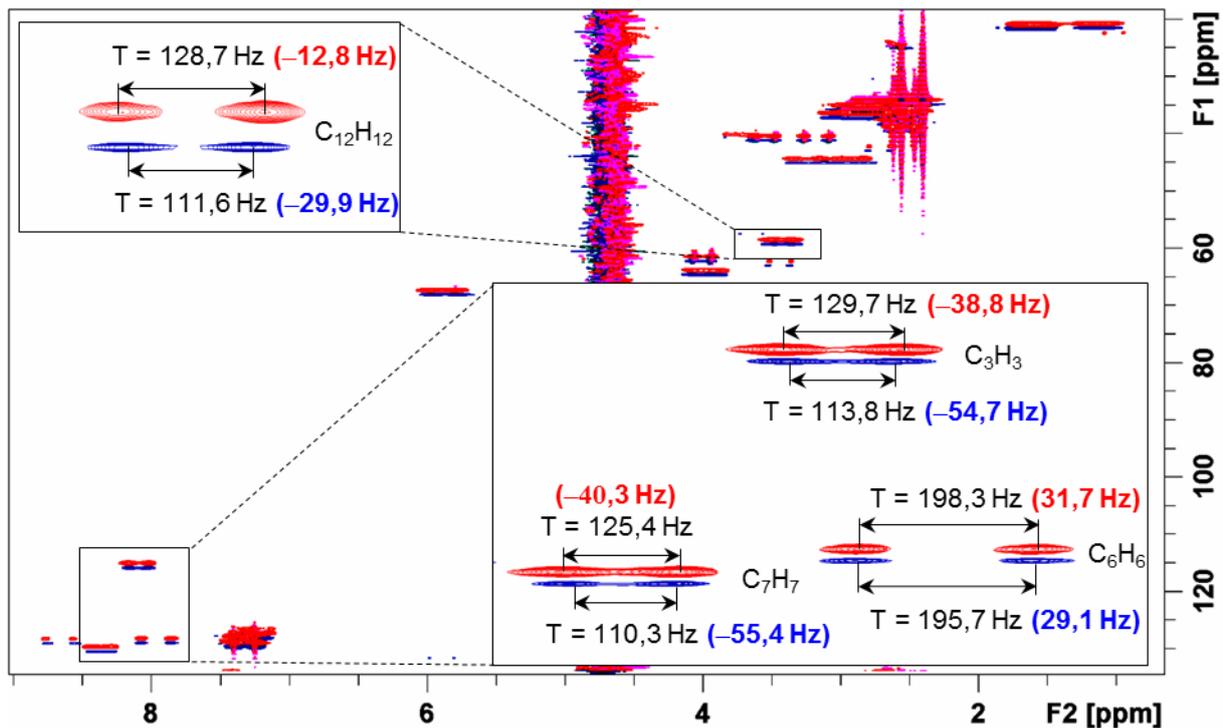


Abbildung B.32 CLIP-HSQC-Spektren von (+)-Mefloquin HCl (rotes Spektrum) und (-)-Mefloquin HCl (blaues Spektrum) orientiert im (R)-APhES-Gel. In den Spektrenauschnitten sind vier relevante RDC-Unterschiede dargestellt, die wieder zeigen, dass sowohl das (+)- als auch das (-)-Enantiomer resonanzabhängig einen größeren RDC-Wert hat, jedoch genau umgekehrt zum (S)-APhES-Gel.

Da im (R)-APhES-Gel nun sehr vergleichbare Proben zur Verfügung standen, lassen sich die erhaltenen RDC-Unterschiede eindeutig auf Enantiodiskriminierung zurückführen. In Abbildung B.33 sind noch einmal alle gemessenen RDC-Unterschiede graphisch dargestellt. Wie auch schon im (S)-APhES-Gel gesehen, sind es vorrangig die negativen RDCs, die deutliche Unterschiede zwischen den Enantiomeren aufweisen. Die positiven RDCs sind meist ähnlich für beide Enantiomere.

So lässt sich festhalten: Das (+)-Enantiomer wird stärker im (S)-APhES-Gel orientiert, während das (-)-Enantiomer eine stärkere Orientierung durch das (R)-APhES-Gel erfährt. Dieses Ergebnis konnte auch durch die zweite (+)-Mefloquin HCl-Probe (16; $\Delta\nu_Q = 9.1$ Hz) bestätigt werden. Erwartungsgemäß zeigt diese eine schwächere Orientierung im (R)-APhES-Gel. Tabelle B.10 zeigt noch einmal übersichtlich alle gemessenen RDCs der drei Proben.

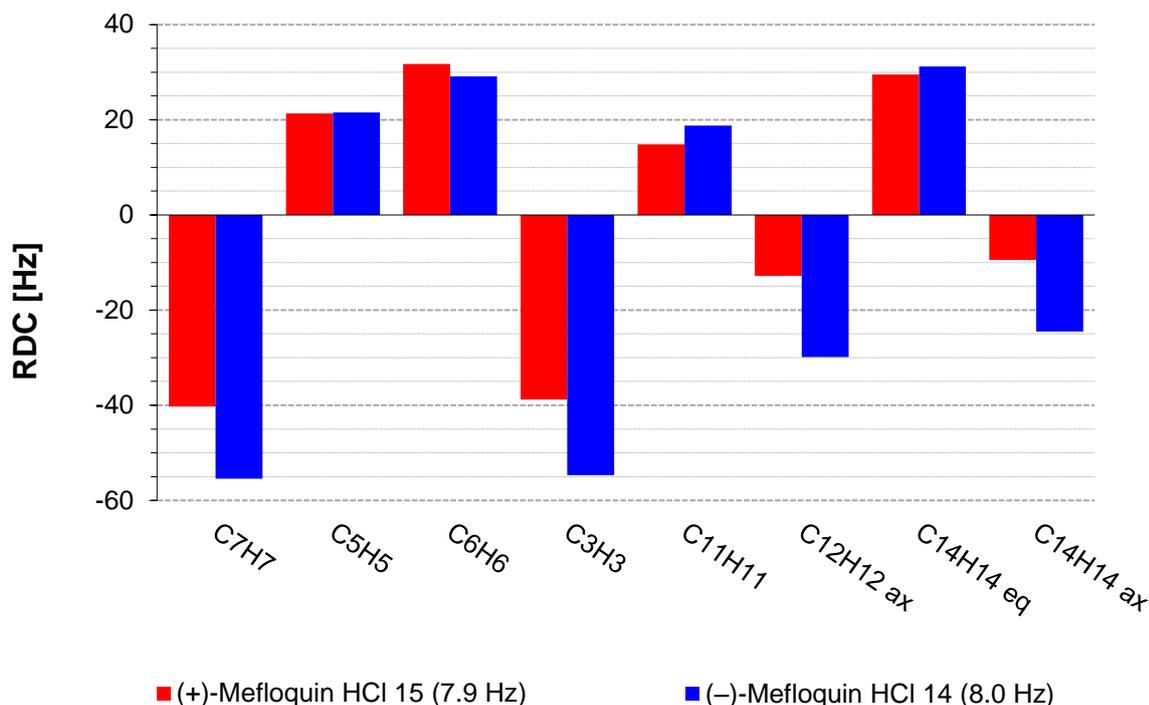


Abbildung B.33 RDC-Unterschiede zwischen (+)-Mefloquin HCl (rot) und (-)-Mefloquin HCl (blau), jeweils gemessen (*R*)-APhES-Gel. Der in der Legende in Klammern angegebene Wert, ist die Quadrupolaufspaltung zum Zeitpunkt der RDC-Messung.

Auf Grund der im (*R*)-APhES-Gel generell erreichten, stärkeren Orientierung ($\Delta\nu_Q \approx 8.0$ Hz) wurde analog zum (*S*)-APhES-Gel (Abbildung B.27) wieder ausführlich an einem RDC-Datensatz ((-)-Mefloquin HCl 14), stellvertretend für alle weiteren RDC-Datensätze gleicher Orientierungsstärke, der RDC-Fehler bestimmt. Dafür wurde jeder CH-Resonanz zugehörigen Spur des anisotropen HSQC-Spektrums sukzessive sechsmal elektronisches statistisches Rauschen addiert, wobei nach jeder Rausch-Addition T erneut bestimmt wurde. Aus den so erhaltenen sechs Werten für die Gesamtkopplungskonstante wurde dann für jede CH-Resonanz-Spur die Standardabweichung σ berechnet, welche letztendlich die individuellen Fehler für die einzelnen RDCs beschreibt. Ähnlich wie im (*S*)-APhES-Gel bewegten sich die individuell bestimmten RDC-Fehler in einem Bereich von 1.2 Hz bis 2.7 Hz (Kapitel E.3.2). Für den allgemein anzunehmenden RDC-Fehler wurde schließlich der Mittelwert aus den Standardabweichungen $\bar{\sigma}$ gebildet. Auf diese Weise wurde für das (*R*)-APhES-Gel ein allgemeiner RDC-Fehler von $\bar{\sigma} = \pm 1.9$ Hz erhalten. Dieser ist zwar verglichen mit dem zuvor im (*S*)-APhES-Gel bestimmten Fehler ($\bar{\sigma} = \pm 1.7$) etwas

größer, da aber auch die im (*R*)-APhES-Gel gemessenen RDCs, infolge der stärkeren Orientierung, größer als im (*S*)-APhES-Gel sind, bleibt der prozentuale RDC-Fehler in etwa gleich.

Tabelle B.10 RDCs für (+)- und (-)-Mefloquin HCl in DMSO-*d*6 gemessen im (*R*)-APhES-Gel. Alle Werte sind in Hertz angegeben. Der in Form der Standardabweichung bestimmte allgemeine Fehler der RDCs beträgt $\bar{\sigma} = \pm 1.9$ Hz.

	Mefloquin HCl		
	(-) 14	(+) 15	(+) 16
$\Delta\nu_Q$	8.0	7.9	9.1
C_nH_n	D_{CH} [Hz]		
C_7H_7	-55.4	-40.3	-42.6
C_5H_5	21.5	21.3	21.7
C_6H_6	29.1	31.7	32.4
C_3H_3	-54.7	-39.4	-41.5
$C_{11}H_{11}$	18.8	14.8	14.8
$C_{12}H_{12ax}$	-29.9	-12.8	-13.9
$C_{14}H_{14eq}$	31.2	29.5	-
$C_{14}H_{14ax}$	-24.5	-9.5	-

2.2.1.3 Unterscheidung durch radial-uellende APhES-Gele

Wie in den vorhergehenden Kapiteln erfolgreich demonstriert, konnten die beiden *erythro*-Mefloquin Hydrochlorid-Enantiomere, sowohl im (*S*)- als auch im (*R*)-APhES-Gel deutlich unterschieden werden. Jedoch bestand weiterhin das Problem, dass Proben entweder gar kein Alignment zeigten, oder andererseits schon zu stark orientiert wurden. So konnten zwar sehr große RDC-Unterschiede gemessen werden, allerdings auf Kosten der Spektrenqualität verbunden mit sehr langen Messzeiten. Da es bislang noch nicht gelang, eine Mischung beider Enantiomere in einer Probe zu unterscheiden, ist es besonders wichtig Proben mit möglichst identischen Alignmentstärken zu produzieren und auch immer wieder reproduzieren zu können.

Im Folgenden soll nun eine Methode vorgestellt werden, mit der zu 100 % orientierte Proben mit annähernd identischen Alignmentstärken hergestellt werden können.

Wie in Abbildung B.34A dargestellt wird die Orientierung bisher durch anisotropes Quellen der Gele in Längsrichtung des NMR-Röhrchens (longitudinal) erreicht. Das enorme Quellpotential der Gele verursacht, neben dem oft schon zu starken Alignment, auch sehr viel Reibung entlang der Glaswandung des NMR-Röhrchens, was zu einer Inhomogenität der Probe führen kann. Bei dem bräunlich-farbigem APhES-Gel sieht man diese Inhomogenität auch sehr deutlich daran, dass das Gel einen Farbgradienten aufweist. Je nach Messposition des Gels im Magneten konnte ein schwacher Gradient auch bei der Quadrupolaufspaltung festgestellt werden. Während die Quadrupolaufspaltung im unteren Teil des Gels etwa 12 Hz betrug, war sie im oberen Teil des Gels 0.5 - 1 Hz größer. Dieses Problem konnte auch durch die Behandlung der inneren Glasoberfläche des NMR-Röhrchens mit Dimethylchlorsilan nicht gelöst werden.

Abbildung B.34B zeigt, dass auch durch radiales Quellen der Gele im NMR-Röhrchen eine Vorzugsorientierung der Solut-Moleküle erreicht werden kann, wodurch sich die eben angesprochenen Überorientierungs- und Reibungsprobleme sehr elegant lösen lassen. Bereits im Jahr 2000 publizierten die Arbeitsgruppen um Robert Tycko [Tycko *et al.*, 2000] und Stephan Grzesiek [Sass *et al.*, 2000] nahezu zeitgleich eine solche Orientierung orthogonal zum äußeren Magnetfeld B_0 , jedoch mit dem Unterschied, dass die Orientierung erst durch eine longitudinale Kompression des Gels erfolgt.

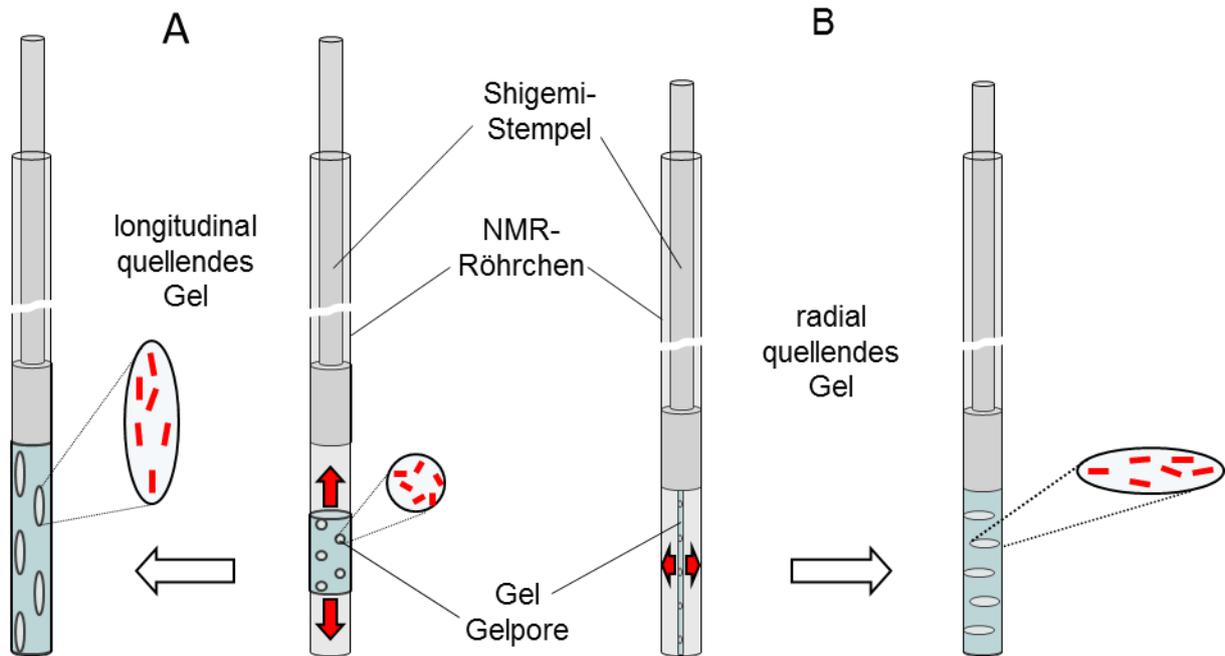


Abbildung B.34 Schematische Darstellung des anisotropen Quellens eines Polymergels A) in Längsrichtung des NMR-Röhrchens (longitudinale Quellmethode) und B) in radialer Richtung (radiale Quellmethode). Während der Shigemi-Stempel bei der longitudinalen Quellmethode zur Skalierung der Alignmentstärke dient, verhindert er bei der radialen Quellmethode das Quellen in longitudinaler Richtung, sodass eine maximale Anisotropie orthogonal zum äußeren Magnetfeld B_0 erreicht wird.

Bei der hier vorgestellten Methode wird das Gel weder komprimiert, noch kann es, wie in der von Roberto Gil 2010 vorgestellten Methode [Gayathri *et al.*, 2010], reversibel wieder entspannt werden. Die Orientierung wird dadurch erreicht, dass der verwendete Gelstück einen geringeren Durchmesser als das NMR-Röhrchen aufweist und somit in radialer Richtung anisotrop quellen kann, da das longitudinale Quellen durch den Shigemi-Stempel verhindert wird. Durch das nahezu reibungsfreie Quellen in radialer Richtung, ist die Probe sehr viel homogener, und auch die Alignmentstärke ist nun unabhängig von Magnetfeldposition. Tabelle B.11 stellt die beiden Methoden direkt gegenüber und zeigt deren Vor- und Nachteile. Der einzig erkennbare Nachteil auf Seiten der radial quellenden Gele scheint das niedrige Alignment zu sein. Für Moleküle wie Menthol, die mit dem Polymer keine zusätzliche ionische Wechselwirkung haben, war die Orientierung zur Messung von RDCs auch zu schwach. Im Falle von Mefloquin HCl hingegen, konnten trotz der relativ schwachen

Tabelle B.11 Vergleich der longitudinalen und radialen Quellmethode.

	Quellrichtung	
	longitudinal	radial
Äquilibrierungszeit	2 - 4 Wochen	1 - 2 Tage
Alignmentquote	60 - 75 %	100 %
Alignmentstärke ($\Delta\nu_Q$ DMSO- <i>d</i> 6)	stark – sehr stark (bis zu 16 Hz)	schwach (2.5 Hz)
Reproduzierbarkeit der Alignmentstärke	große Variationen	nahezu konstant

Orientierung ($\Delta\nu_Q = 2.5$ Hz) noch immer RDCs in der Größenordnung von 20 Hz gemessen werden. Auch die (HSQC-) Spektren konnten, durch die schwächere Orientierung der Probe, mit deutlich weniger Scans, d.h. in viel kürzerer Zeit gemessen werden, bei gleichzeitig besserer Auflösung der einzelnen Signale. In allen anderen Punkten ist die neue Methode klar im Vorteil. Nicht nur, dass die Alignmentquote 100 % beträgt - zugleich zeigen auch alle orientierten Proben eine fast identische Quadrupolaufspaltung. Selbst Gele aus unterschiedlichen Polymerisationsansätzen, können nun zu vergleichbaren Messungen genutzt werden. So kann, besonders im Falle kleiner RDC-Unterschiede, die Verlässlichkeit der Enantiodiskriminierung in unterschiedlichen Proben durch Reproduzieren des Ergebnisses enorm verstärkt werden. Ebenfalls von Vorteil ist die kurze Äquilibrierungszeit der Proben. Während die longitudinal quellenden Gele mehrere Wochen zur Äquilibrierung benötigen, können die radial quellenden Gele bereits einen Tag nach der Probenherstellung gemessen werden. Es empfiehlt sich dennoch, trotz der schon symmetrischen und konstanten Quadrupolaufspaltung des Deuteriumsignals, ein bis zwei Tage zusätzlich zu warten.

Im Folgenden wurde schließlich getestet, ob die neue Methode auch zur Enantiomerenunterscheidung tauglich ist.

***(R)*-A*PhES*-Gel**

Zur Herstellung der radial quellenden (*R*)-A*PhES*-Gele wurden nun statt der 7 mm 3 mm Gelzylinder verwendet, wodurch sich auch der Durchmesser der getrockneten Gelsticks von etwa 4 mm auf 2 mm reduzierte. Die ersten radial gequollenen (*R*)-A*PhES*-Testgele zeigten mit einer Quadrupolaufspaltung von etwa 2.1 Hz zwar ein relativ schwaches Alignment, jedoch konnte dieses nahezu identisch über alle Proben reproduziert werden, Tabelle B.12.

Tabelle B.12 Gemessene Quadrupolaufspaltung des DMSO-*d*₆-Signals der einzelnen Mefloquin HCl-Gelproben nach zwei Tagen Äquilibrierungszeit und, in Klammern gesetzt, nach zwei Monaten Äquilibrierungszeit.

(<i>R</i>)-A<i>PhES</i>-Gel	$\Delta\nu_Q$ [Hz]
(–)-Mefloquin HCl 22	2.08 (1.81)
(–)-Mefloquin HCl 23	2.12 (1.84)
(+)-Mefloquin HCl 24	2.12 (1.82)
(+)-Mefloquin HCl 25	2.10 (1.82)
(±)-Mefloquin HCl 26	2.10

Wie sich im Laufe der Arbeit aber herausstellte, ließ die Alignmentstärke mit der Zeit etwas nach. Dies liegt darin begründet, dass der mit Parafilm fixierte Shigemi-Stempel mit der Zeit dem enormen Quellpotential des Gels nachgibt, wodurch sich das radiale Alignment in longitudinaler Richtung etwas entspannt. So betrug nach zwei Monaten die Quadrupolaufspaltung zwar nur noch 1.8 Hz, jedoch blieb sie danach konstant. Bezüglich Vergleichbarkeit der Proben war das kein Problem, da jede Probe den gleichen Alignmentverlust verzeichnete. Durch die schwächere Orientierung der Proben konnten die HSQC-Spektren nun nicht nur schneller gemessen werden, sondern auch die Bestimmung der Gesamtkopplungskonstanten T_{CH} war, wegen der

schmalere und symmetrischere Signalform, sehr viel genauer möglich, Abbildung B.35.

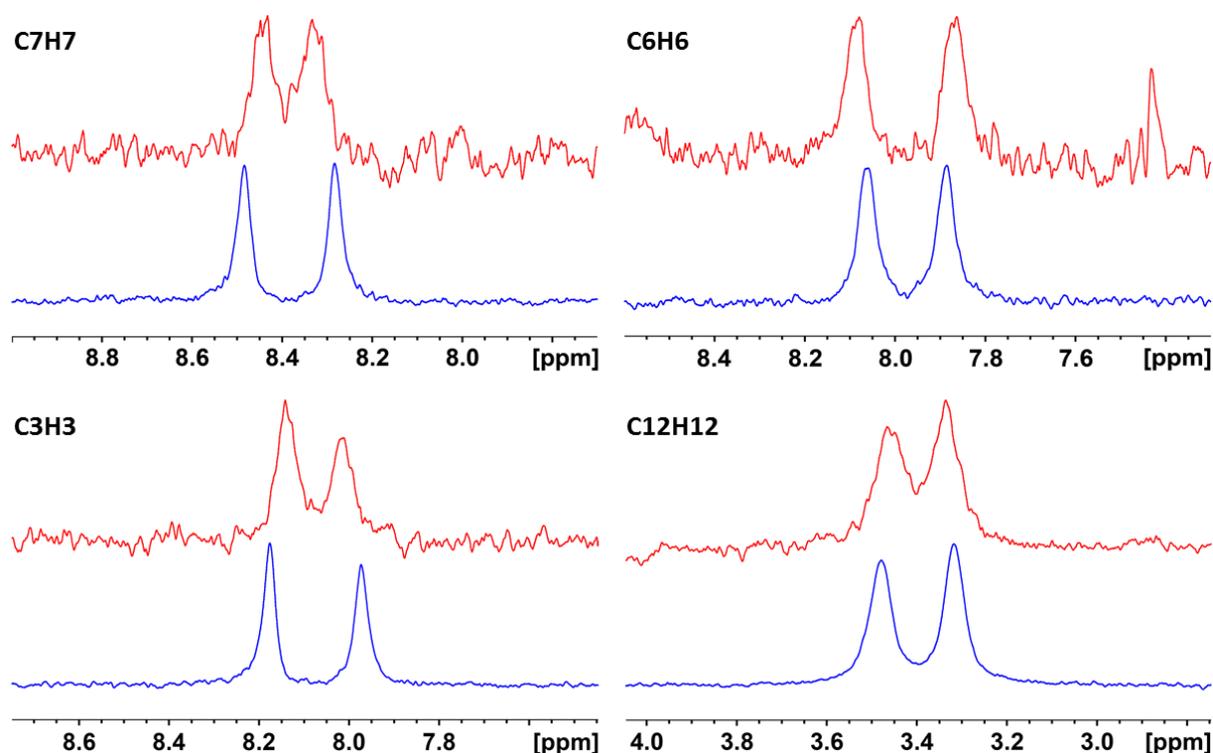


Abbildung B.35 Ausgewählte Spuren aus den CH-gekoppelten CLIP-HSQC-Spektren von (–)-Mefloquin HCl im longitudinal gequollenen (*R*)-APhES-Gel (rotes Spektrum; (–)-14) und radial gequollenen (*R*)-APhES-Gel (blaues Spektrum; (–)-22).

Da die radial gequollene APhES-Gele alle sehr ähnliche Orientierungsstärken besaßen ($\Delta\nu_Q \approx 2.0$ Hz), konnte der RDC-Fehler auch hier wieder ausführlich an einem RDC-Datensatz ((–)-Mefloquin HCl 22), stellvertretend für alle weiteren RDC-Datensätze der radialen Quellmethode, bestimmt werden. Wie auch schon bei den longitudinal gequollene (*R*)- und (*S*)-APhES-Gelen, wurde auch für die radial gequollene APhES-Gele der RDC-Fehler durch die „Rausch-Additions-Methode“ bestimmt (siehe Kapitel B.2.2.1.2). Die darüber erhaltenen individuellen RDC-Fehler (Kapitel E.3.3) variierten nur in einem sehr engen Bereich (0.4 – 0.7 Hz), sodass auch an dieser Stelle, der Einfachheit halber und auch stellvertretend für alle weiteren RDC-Datensätze, ein allgemeiner RDC-Fehler zu rechtfertigen war. So wurde aus dem Mittelwert der individuell bestimmten Standardabweichungen ein allgemeiner RDC-Fehler von $\bar{\sigma} = \pm 0.5$ Hz erhalten. Damit ist zwar der RDC-Fehler bei der radialen Quellmethode um

einen Faktor von 3-4 kleiner, als bei der longitudinalen Quellmethode, da aber auch die RDCs insgesamt in den radial gequollenen APhES-Gelen deutlich kleiner sind (infolge der schwächeren Orientierung), bleibt der prozentuale RDC-Fehler in etwa gleich. Auch wenn der RDC-Fehler letztendlich nicht kleiner geworden ist, können dennoch, wie bereits erwähnt und in Abbildung B.35 eindeutig zu sehen, die den RDC-Fehler bestimmenden anisotropen Gesamtkopplungskonstanten sehr viel exakter gemessen werden. Durch die symmetrischen Signalformen (Peakzentrum = Peakmaximum) kann die Gesamtkopplungskonstante, ganz im Gegensatz zur longitudinalen Quellmethode, wieder exakt von Peakmaximum zu Peakmaximum gemessen werden, was deren Bestimmung deutlich vereinfacht.

Außerdem waren durch die schwächere Orientierung auch RDCs zugänglich, die zuvor auflösungsbedingt nicht mehr zugänglich waren. Beispielsweise wandern die Piperidyl-Kohlenstoffsignale C16 und C17 von Mefloquin HCl mit zunehmenden Alignment aufeinander zu, sodass sie im Falle der stärker orientierten longitudinal gequollenen (*R*)-APhES-Gele nur noch ein Signal ergaben und somit deren RDCs nicht mehr messbar waren. Der größte Erfolg stellt die eindeutige Enantiodiskriminierung dar – dass sich trotz des schwächeren Alignments die Mefloquin HCl-Enantiomere weiterhin unterscheiden lassen. Die RDC-Unterschiede sind zwar, verglichen mit den longitudinal quellenden Gelen, sehr viel kleiner, können dafür aber exakt reproduziert werden. Abbildung B.36 zeigt die Unterscheidung der beiden Enantiomere exemplarisch an einer Spur (Resonanz C12H12) aus den F2-gekoppelten CLIP-HSQC-Spektren der vier verglichenen Proben ((-)-Mefloquin HCl 22/23 und (+)-Mefloquin HCl 24/25).

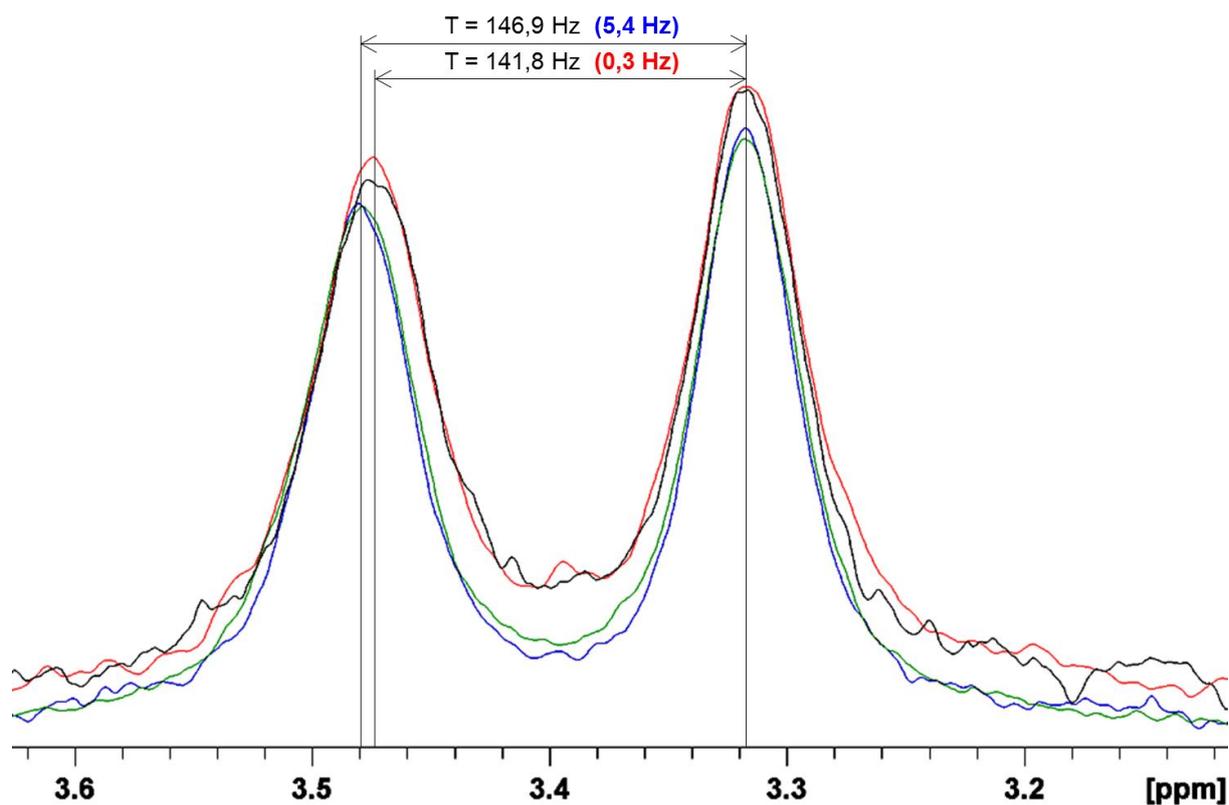


Abbildung B.36 Vergleich der CLIP-HSQC-Spuren des Signals $\text{C}_{12}\text{H}_{12}$ von (+)-Mefloquin HCl (rot und schwarz) und (-)-Mefloquin HCl (blau und grün).

Alle weiteren gemessenen RDCs bzw. RDC-Unterschiede sind in Tabelle B.13 aufgeführt.

Tabelle B.13 RDCs für (-)- und (+)-Mefloquin HCl in DMSO-*d*6 gemessen im radial gequollenen (*R*)-APhES-Gel. Alle Werte sind in Hertz angegeben. Der in Form der Standardabweichung bestimmte allgemeine Fehler der RDCs beträgt $\bar{\sigma} = \pm 0.5$ Hz.

	Mefloquin HCl			
	(-) 22	(-) 23	(+) 24	(+) 25
$\Delta\nu_Q$	1.81	1.84	1.82	1.82
C_nH_n	D_{CH} [Hz]			
C_7H_7	15.8	15.5	12.5	12.3
C_5H_5	-3.7	-4.1	-3.5	-3.3
C_6H_6	-9.1	-9.2	-10.6	-10.4
C_3H_3	15.1	15.2	11.9	11.8
$C_{11}H_{11}$	-5.9	-5.8	-5.6	-5.5
$C_{12}H_{12ax}$	5.2	5.4	0.3	0.2
$C_{14}H_{14eq}$	-4.7	-4.5	-4.1	-4.3
$C_{14}H_{14ax}$	5.4	5.6	1.2	1.1
$C_{16}H_{16eq}$	-0.9	-1.2	-1.4	-1.2
$C_{16}H_{16ax}$	5.1	5.2	-0.1	-0.5
$C_{17}H_{17eq}$	-2.6	-2.8	-2.1	-1.9
$C_{17}H_{17ax}$	4.1	4.5	-0.4	-0.8

Zur besseren Übersichtlichkeit sind die RDC-Unterschiede der Enantiomere in Abbildung B.37 noch einmal graphisch dargestellt. Wie auch schon bei den longitudinal quellenden Gelen gesehen, wird das (-)-Enantiomer im (*R*)-APhES-Gel stärker orientiert, jedoch sind durch die orthogonale Quellrichtung nun alle RDCs bezüglich des Vorzeichens invertiert (vgl. Abbildung B.25 und B.33). So zeigt das (-)-Enantiomer im radial gequollenen (*R*)-APhES-Gel immer noch die größeren, allerdings jetzt positiven RDCs.

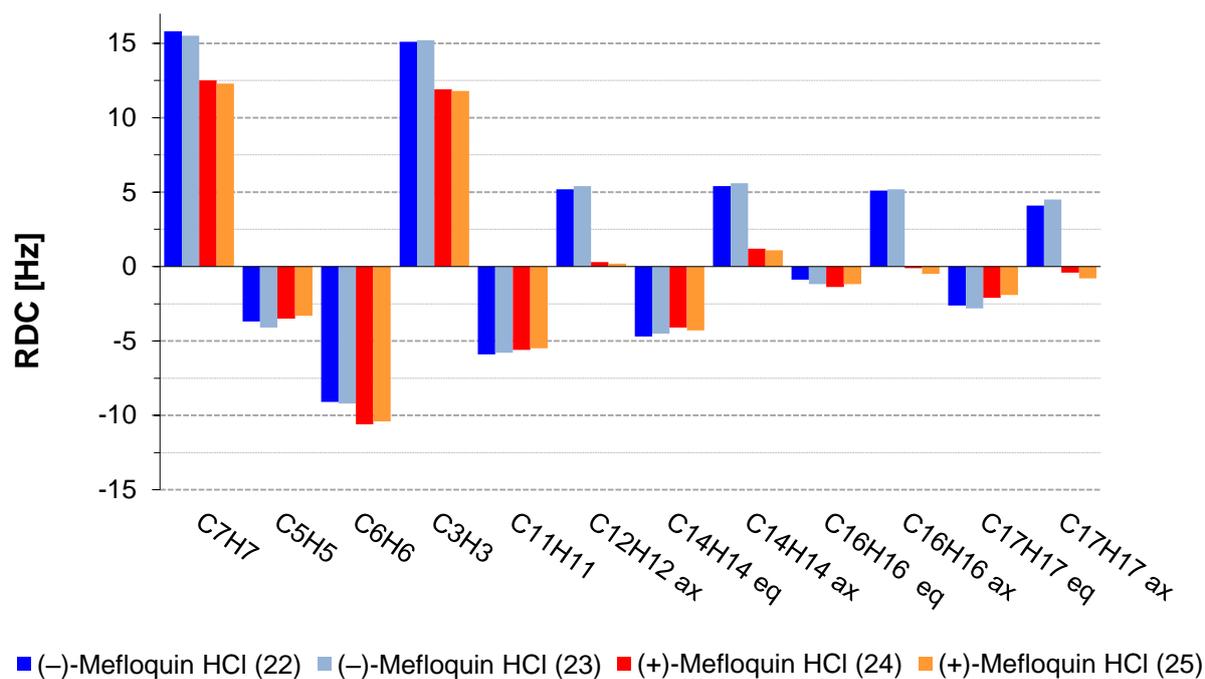


Abbildung B.37 RDC-Unterschiede zwischen (-)-Mefloquin HCl (dunkelblau und hellblau) und (+)-Mefloquin HCl (rot und orange), jeweils gemessen in dem 1.2 M (*R*)-APhES-Gel.

Trotz der vorwiegend größeren RDCs für das (-)-Enantiomer, findet sich aber auch wieder ein größerer RDC-Wert beim (+)-Enantiomer (Resonanz C6H6), der somit einen simplen skalierungsbedingten RDC-Unterschied ausschließt. Wegen des allgemein schwächeren radialen Alignments, sind nun auch die RDC-Unterschiede zwischen (-)- und (+)-Mefloquin HCl, mit maximal 5 Hz, nicht mehr so groß, jedoch verglichen mit der minimalen RDC-Variation zwischen den Proben des gleichen Enantiomers sind sie eindeutig unterschiedlich. Wie in Abbildung B.37 auch sehr gut zu sehen ist, sind die RDCs paralleler CH-Vektoren und somit auch die enantiobasierten RDC-Unterschiede annähernd gleich, was sowohl für die Konsistenz der Daten, als auch wieder für Enantiomerenunterscheidung spricht.

Mittels des Programmes MSpin und des Mefloquin HCl Struktur-Ensembles wurde schließlich für jeden der vier RDC-Datensätze der Alignmenttensor bestimmt, mit dessen Hilfe dann die jeweiligen theoretischen RDCs zurückgerechnet werden konnten. Sowohl anhand der Korrelationsdiagramme, als auch an den sehr niedrigen Q-Faktoren sieht man, dass die experimentellen und über den Alignmenttensor zurückgerechneten RDCs sehr gut übereinstimmen, Abbildung B.38.

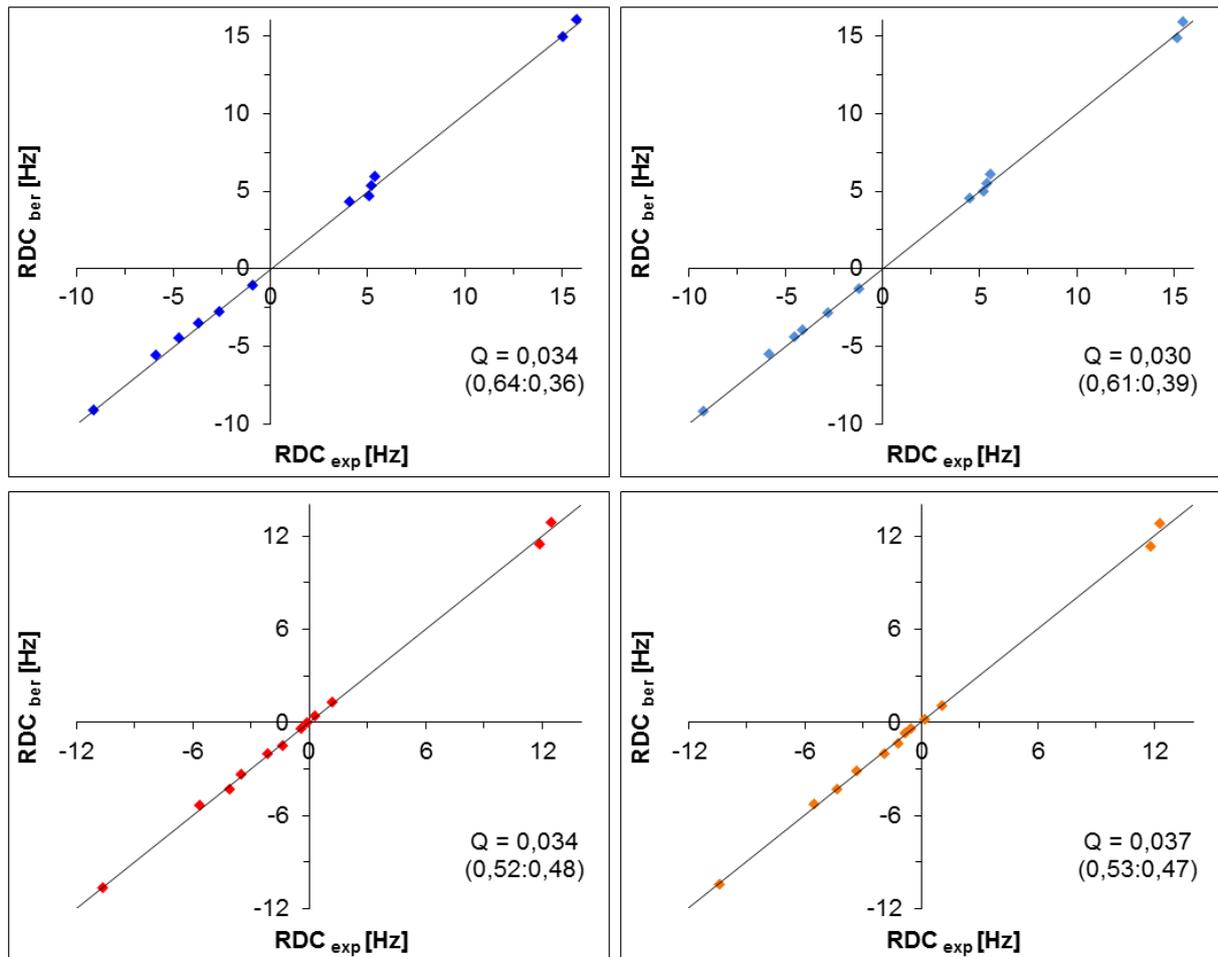


Abbildung B.38 Korrelationsdiagramme der experimentellen und zurückgerechneten RDCs für (-)-Mefloquin HCl 22 (dunkelblau), (-)-Mefloquin HCl 23 (hellblau), (+)-Mefloquin HCl 24 (rot) und (+)-Mefloquin HCl 25 (orange). In Klammern unter dem Q-Faktor angegeben, ist jeweils die Population der Mefloquin HCl-Konformere (BRIDGE_{ax} : BRIDGE_{eq}).

Das im Korrelationsdiagramm in Klammern dargestellte Populationsverhältnis der beiden verwendeten Mefloquin HCl-Konformere (BRIDGE_{ax} : BRIDGE_{eq}), stimmt mit dem in isotroper Lösung gefundenen Populationsverhältnis recht gut überein (vgl. Kapitel C.2.1), deutet aber vorerst ein unterschiedliches Konformerengleichgewicht für die beiden Enantiomere an. In einer detaillierten Fehleranalyse wurden daher, ausgehend von den experimentellen RDCs der beiden Enantiomere, jeweils 250 zufällige Datensätze mit einer Standardabweichung von 0.5 Hz generiert. Für jeden dieser Datensätze wurde dann erneut mit dem Programm MSpin das Populationsverhältnis bestimmt. Wie die Populationsverteilung zeigt, sind die enantiospezifischen Populationsunterschiede auf einem Sicherheitsniveau von 95

% nicht mehr signifikant, Abbildung B.39. Somit weisen, entgegen des ersten Eindrucks, die beiden Mefloquin HCl-Enantiomere kein signifikant unterschiedliches Konformerenverhältnis auf [Schmidt *et al.*, 2012].

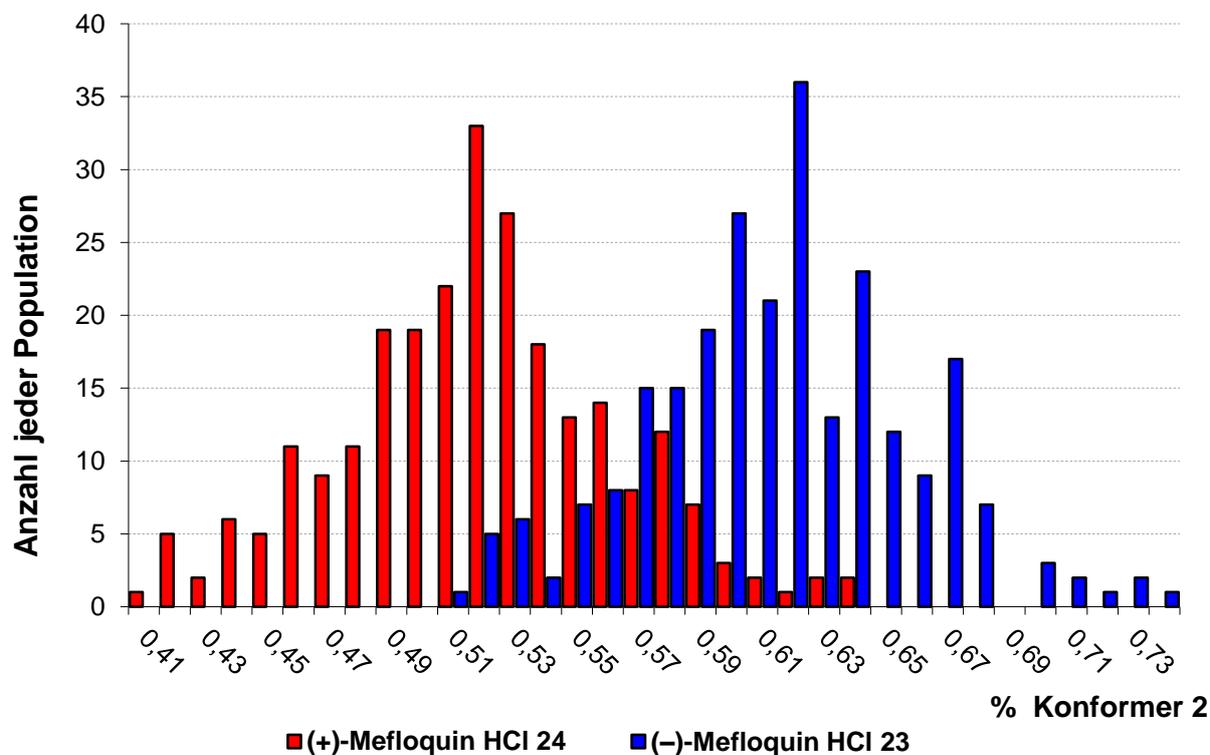


Abbildung B.39 Populationsverteilung von (+)- und (-)-Mefloquin HCl im (R)-APhES-Gel

Unabhängig davon, ob nun ein Enantiomer stärker oder schwächer durch das Alignmentmedium orientiert wird, soll auch an dieser Stelle, der Orientierungsunterschied anhand der Alignmenttensoren berechnet werden. Wie auch schon für die longitudinal gequollenen (S)-APhES-Gele gezeigt, beschreibt der $\cos \beta$ den Winkel zwischen zwei zu vergleichenden Alignmenttensoren und gibt somit Auskunft darüber, wie unterschiedlich die beiden Enantiomere orientiert sind. Nachdem zwischen den Alignmenttensoren des (+) und (-)-Enantiomers im longitudinal gequollenen (S)-APhES-Gel ein Intertensorwinkel von etwa 15° bestimmt wurde, stellte sich nun die Frage, wie unterschiedlich die beiden Mefloquin HCl-Enantiomere in dem per se schwächer orientierenden radial quellenden APhES-Gel orientiert werden. Tabelle B.14 stellt die berechneten Winkel der vier zu

vergleichenden Mefloquin HCl-Proben gegenüber. Trotz der schwächeren Orientierung, wurde auch in den radial gequollenen APhES-Gelen ein klarer Unterschied zwischen den Intertensorwinkeln der gleichen bzw. verschiedenen Enantiomere beobachtet, der zudem recht gut reproduziert werden konnte. So zeigen die beiden Kombinationen des gleichen Enantiomers einen Winkel um etwa 2° , während hingegen die vier möglichen Kombinationen der (+)- und (-)-Enantiomere einen Winkel von 15.6° und größer aufweisen. Auch bei allen folgenden Tensorvergleichen der (+)- und (-)-Enantiomere, wurde immer wieder ein ähnlich großer Winkel gefunden. Obwohl nun der Orientierungsunterschied zwischen dem (+)- und (-)-Enantiomer mit etwa 16° nicht besonders groß ist, kann dennoch zweifelsfrei von Enantiomerenunterscheidung ausgegangen werden, da der berechnete Intertensorwinkel der Referenz, d.h. der Winkel zwischen den beiden gleichen Enantiomeren, in allen bisherigen und auch allen folgenden Fällen mit etwa 2° deutlich kleiner ist. Folglich eignet sich auch die radiale Quellmethode, besonders wegen ihrer hohen Reproduzierbarkeit, hervorragend zur Enantiomerenunterscheidung.

Tabelle B.14 Berechneter Winkel zwischen den Alignmenttensoren der vier Mefloquin HCl-Proben im radial gequollenen (R)-APhES-Gel.

cos β / Winkel [°]		Mefloquin HCl			
		(-) 22	(-) 23	(+) 24	(+) 25
Mefloquin HCl	(-) 22	-	0.9995 / 2.0	0.9631 / 15.6	0.9588 / 16.5
	(-) 23	0.9994 / 2.0	-	0.9578 / 16.7	0.9527 / 17.7
	(+) 24	0.9631 / 15.6	0.9578 / 16.7	-	0.9997 / 1.4
	(+) 25	0.9588 / 16.5	0.9527 / 17.7	0.9997 / 1.4	-

Mit der Bestellung von noch kleineren Gelzylindern ($\varnothing = 1 \text{ mm}$ & 2 mm) sollte schließlich der Durchmesser der Gelsticks weiter reduziert werden, um so mehr Alignment zu erreichen und dadurch auch größere RDC-Unterschiede zu messen. Dieser vielversprechende Versuch scheiterte jedoch daran, dass die zunächst noch radial quellenden Gelsticks, beim Übergang zum Gel, sich helikal aufzuwinden begannen, um so dem longitudinalen Druck nachzugeben. Somit stand fest, dass über den Geldurchmesser, zumindest für dieses Polymer, keine Alignmentsteigerung möglich war.

Stattdessen konnte aber eine Alignmentsteigerung durch die Erhöhung der Monomerkonzentration ($1.2 \text{ M} \rightarrow 1.5 \text{ M}$) erreicht werden. Wie auch schon in Kapitel 2.1.1.2 für das (*S*)-APS-Gel gezeigt, war aber über eine Monomerkonzentration von 1.5 M hinaus, wieder ein schwächeres Alignment zu verzeichnen. Das Ergebnis der konzentrationsbedingten Alignmentsteigerung kann sowohl anhand der Quadrupolaufspaltungen, Tabelle B.15, als auch an den resultierenden RDCs gesehen werden, Abbildung B.40.

Tabelle B.15 Im 1.5 M (*R*)-APhES-Gel gemessene Quadrupolaufspaltung des DMSO-*d*₆-Signals der drei Mefloquin HCl-Gelproben nach zwei Tagen Äquilibrationszeit und, in Klammern gesetzt, nach zwei Monaten Äquilibrationszeit.

(<i>R</i>)-APhES-Gel	$\Delta\nu_Q$ [Hz]
(–)-Mefloquin HCl 27	2.52 (2.15)
(+)-Mefloquin HCl 28	2.55 (2.17)

So konnten nicht nur die RDCs allgemein gesteigert werden, sondern auch der maximale RDC-Unterschied zwischen den beiden Enantiomeren wuchs auf etwa 7 Hz an. Neben dem RDC-Unterschied, war aber von entscheidender Bedeutung, dass es wieder das (–)-Enantiomer war, welches im (*R*)-APhES-Gel die vorwiegend größeren RDCs zeigte. Dieser Trend, der stärkeren Orientierung des (–)-Enantiomers im (*R*)-Gel wurde immer wieder beobachtet und spricht daher eindeutig für die

enantiodiskriminierenden Eigenschaften des Gels. Alle RDCs sind noch einmal übersichtlich in Tabelle B.18 aufgeführt.

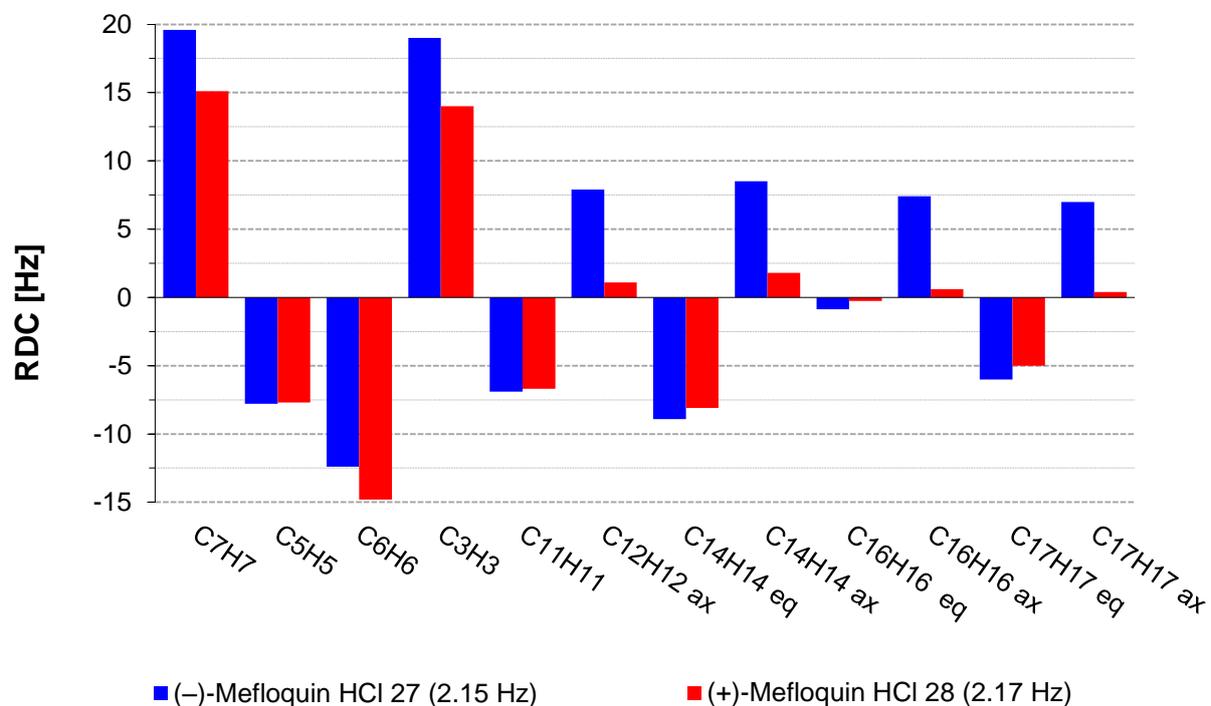


Abbildung B.40 RDC-Unterschiede zwischen (-)-Mefloquin HCl (blau) und (+)-Mefloquin HCl (rot), jeweils gemessen in dem 1.5 M (*R*)-APhES-Gel. Der in der Legende in Klammern angegebene Wert, ist die Quadrupolaufspaltung zum Zeitpunkt der RDC-Messung.

(S)-APhES-Gel vs. *(R)*-APhES-Gel

Dass das (+)-Enantiomer folglich stärker im korrespondierenden (*S*)-Gel orientiert wird, deutete sich zwar im Falle des longitudinal gequollenen (*S*)-APhES-Gels bereits an, konnte aber noch nicht eindeutig bestätigt werden. Um auch eine Vergleichbarkeit mit dem (*R*)-APhES-Gel zu garantieren, wurde das (*S*)-APhES-Gel in allen Polymerisationsparametern identisch hergestellt. Wie Tabelle B.16 zeigt, konnte dadurch die Quadrupolaufspaltung nicht nur innerhalb der (*S*)-APhES-Gele wieder sehr gut reproduziert werden, sondern auch, wie erwartet, gegenüber den enantiomeren (*R*)-APhES-Gelen (siehe Tabelle B.15).

Tabelle B.16 Im 1.5 M (*S*)-APhES-Gel gemessene Quadrupolaufspaltung des DMSO-*d*6-Signals der beiden Mefloquin HCl-Gelproben nach zwei Tagen Äquilibrationszeit.

(S)-APhES-Gel	$\Delta\nu_Q$ [Hz]
(+)-Mefloquin HCl 10	2.46
(-)-Mefloquin HCl 11	2.44

Tabelle B.17 zeigt nun alle im (*S*)- und (*R*)-APhES-Gel gemessenen RDCs im direkten Vergleich. Während im (*R*)-APhES-Gel das (–)-Enantiomer stärker orientiert wird, bestätigen die gemessenen RDCs nun die stärkere Orientierung des (+)-Enantiomers im (*S*)-APhES-Gel. Dass die gemessenen RDCs im (*S*)-APhES-Gel insgesamt etwas größer sind, liegt daran, dass die Aufnahme der erforderlichen Spektren nur wenige Tage nach der Probenherstellung erfolgte. Dadurch wiesen die (*S*)-Gel-Proben noch die maximale Alignmentstärke auf, während die deutlich später gemessenen (*R*)-Gel-Proben schon den alterungsbedingten Alignmentverlust zeigten. Um nun die (*R*)- und (*S*)-Gel-Proben, trotz des alterungsbedingten Alignmentunterschiedes, miteinander vergleichen zu können, wurden alle im (*S*)-Gel gemessenen RDCs auf die (*R*)-Gel-Alignmentstärke von $\Delta\nu_Q = 2.15$ Hz normalisiert. Diese Methode wurde bereits von Marx *et al.* zum Vergleich unterschiedlich stark orientierter PBLG/PBDG-Proben angewendet [Marx *et al.*, 2009]. Die normalisierten RDCs sind in Tabelle B.17 in Klammern angegeben. Der besseren Übersichtlichkeit wegen, sind in Abbildung B.41 noch einmal alle RDCs graphisch dargestellt. So sieht man auch hier wieder einen deutlichen RDC-Unterschied zwischen den diastereomorphen Analyt/Gel-Kombinationen, während die enantiomorphen Analyt/Gel-Kombinationen ((+)-*S* / (–)-*R* und (–)-*S* / (+)-*R*), wie erwartet nahezu gleich große RDCs zeigen. Dieses Ergebnis bestärkt einerseits wieder die Enantiomerenunterscheidung durch die neuen chiralen APhES-Gele und zeigt zugleich aber auch, dass sich beide Gele wirklich enantiomorph zueinander verhalten.

Anhand des $\cos \beta$ soll auch hier wieder, unabhängig von den alterungsbedingten Alignmentunterschieden, gezeigt werden, in wie weit sich die jeweiligen Tensoren der verschiedenen Analyt/Gel-Kombinationen unterscheiden.

Tabelle B.17 RDCs für (-)- und (+)-Mefloquin HCl in DMSO-*d*6 gemessen in den radial gequollenen (*S*)- und (*R*)-APhES-Gelen (Monomerkonzentration jeweils 1.5 M). a) Die in Klammern angegebenen RDC-Werte sind normalisiert auf eine Quadrupolaufspaltung von $\Delta\nu_Q = 2.15$ Hz ($D_{\text{normalisiert}} = (D_{\text{gemessen}} / \Delta\nu_Q) \cdot 2.15$). Alle Werte sind in Hertz angegeben. Der in Form der Standardabweichung bestimmte allgemeine Fehler der RDCs beträgt $\bar{\sigma} = \pm 0.5$ Hz.

	(S)-APhES-Gel				(R)-APhES-Gel	
	Mefloquin HCl					
	(+) 10		(-) 11		(-) 27	(+) 28
$\Delta\nu_Q$	2.46	(2.15)^a	2.44	(2.15)^a	2.15	2.17
C_nH_n	D_{CH} [Hz]					
C_7H_7	22.7	(19.8)	17.7	(15.6)	19.6	15.1
C_5H_5	-9.4	(-8.2)	-9.4	(-8.3)	-7.8	-7.7
C_6H_6	-14.7	(-12.8)	-16.9	(-14.9)	-12.4	-14.8
C_3H_3	22.1	(19.3)	16.8	(14.8)	19.0	14.0
$C_{11}H_{11}$	-8.2	(-7.2)	-7.6	(-6.7)	-6.9	-6.7
$C_{12}H_{12ax}$	9.2	(8.0)	1.0	(0.9)	7.9	1.1
$C_{14}H_{14eq}$	-11.2	(-9.8)	-10.1	(-8.9)	-8.9	-8.1
$C_{14}H_{14ax}$	9.4	(8.2)	2.5	(2.2)	8.5	1.8
$C_{16}H_{16eq}$	-1.1	(-0.9)	-0.1	(-0.1)	-0.9	-0.3
$C_{16}H_{16ax}$	7.7	(6.7)	0.8	(0.7)	7.4	0.6
$C_{17}H_{17eq}$	-7.5	(-6.6)	-6.7	(-5.9)	-6.0	-5.0
$C_{17}H_{17ax}$	7.6	(6.6)	0.5	(0.4)	7.0	0.4

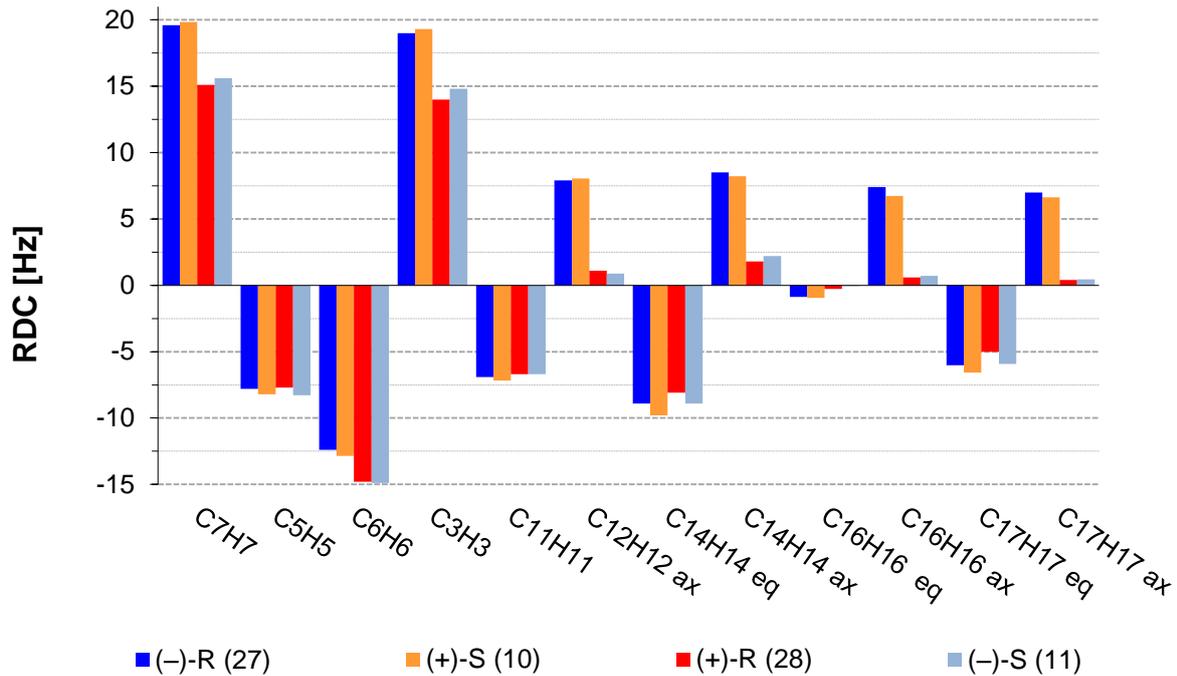


Abbildung B.41 RDC-Unterschiede zwischen den verschiedenen Mefloquin HCl/APhES-Gel-Kombinationen. Folgende Abkürzungen wurden dabei verwendet: (-)-R (27) (für die Analyt/Gel-Kombination (-)-Mefloquin HCl/(R)-APhES) blau; (+)-S (10) orange; (+)-R (28) rot; (-)-S (11) hellblau.

Wie in Tabelle B.18 dargestellt, zeigen die beiden enantiomorphen Analyt/Gel-Kombinationen ((+)-S / (-)-R und (-)-S / (+)-R) einen Intertensorwinkel um etwa 2° , während die vier diastereomorphen Kombinationen wieder einen Intertensorwinkel um die 10° aufweisen. Der Winkel zwischen den diastereomorphen Tensoren ist zwar wiederum nicht groß, unterscheidet sich aber dennoch eindeutig von den enantiomorphen Kombinationen und konnte zudem über alle diastereomorphen Kombinationen gut reproduziert werden. Viel wichtiger ist aber der kleine berechnete Intertensorwinkel zwischen den beiden enantiomorphen Analyt/Gel-Kombinationen, da dieser anzeigt, dass die Tensoren sehr ähnlich sind. Somit kann nun nicht nur bestätigt werden, dass die beiden Enantiomeren durch das (R)- oder (S)-APhES-Gel unterschiedlich orientiert werden, sondern auch, dass im Falle der enantiomorphen Kombination eine gleiche Orientierung der beiden Enantiomeren stattfindet.

Tabelle B.18 Berechnete Winkel zwischen den Alignmenttensoren der vier Mefloquin HCl-Proben in den radial gequollenen (*R*)- und (*S*)-APhES-Gelen.

cos β / Winkel [°]		Mefloquin HCl			
		(-)-R 27	(+)-S 10	(+)-R 28	(-)-S 11
Mefloquin HCl	(-)-R 27	-	0.9988 / 2.8	0.9555 / 17.2	0.9515 / 17.9
	(+)-S 10	0.9988 / 2.8	-	0.9660 / 15.0	0.9649 / 15.2
	(+)-R 28	0.9555 / 17.2	0.9660 / 15.0	-	0.9997 / 1.4
	(-)-S 11	0.9515 / 17.9	0.9649 / 15.2	0.9997 / 1.4	-

2.3 Unterscheidung weiterer chiraler Moleküle

Nachdem nun die Mefloquin HCl-Enantiomere durch das APhES-Gel erfolgreich unterschieden werden konnten, soll im Folgenden das enantiodiskriminierende Potential dieses neuen chiralen Orientierungsmediums an zwei weiteren Beispielen demonstriert werden.

2.3.1 Strychnin HCl

Obwohl Strychnin, wie viele Naturstoffe, nur in einer enantiomeren Form auftritt und sich somit einer direkten Enantiomerenunterscheidung entzieht, stellt es dennoch ein geeignetes Testmolekül dar, um zu zeigen, dass die beiden enantiomeren APhES-Gele den Analyten wirklich unterschiedlich orientieren. Wegen der geringen Löslichkeit in DMSO und einer möglichen Protonierung der freien Base durch das saure APhES-Gel, wurde Strychnin zunächst in das Hydrochlorid überführt. Die Struktur von Strychnin Hydrochlorid ist in Abbildung B.42 dargestellt.

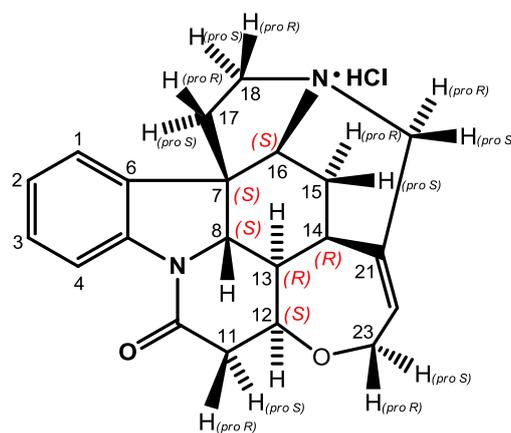


Abbildung B.42 Struktur von (-)-Strychnin HCl mit entsprechender Nummerierung.

Da sich die radiale Quellmethode durch kurze Äquilibrierungszeiten der Gele und vor allem durch die sehr gute Reproduzierbarkeit der Orientierungsstärke bewährt hat, wurden auch die orientierten Strychnin HCl-Proben nach dieser Methode hergestellt.

Wie Tabelle B.19 zeigt, konnten so zwei Proben mit nahezu identischer Orientierungsstärke erhalten werden.

Tabelle B.19 Gemessene Quadrupolaufspaltung des DMSO-*d*₆-Signals der beiden enantiomeren APhES-Gele.

(-)-Strychnin HCl	$\Delta\nu_Q$ [Hz]
(<i>R</i>)-APhES-Gel	2.49
(<i>S</i>)-APhES-Gel	2.47

Abbildung B.43 und Tabelle B.20 zeigen sowohl graphisch, als auch tabellarisch alle gemessenen RDCs für Strychnin HCl im (*R*)- bzw. (*S*)-APhES-Gel. RDC-Unterschiede von bis zu 7 Hz zeigen eindeutig, dass Strychnin HCl in den beiden enantiomeren APhES-Gelen unterschiedlich orientiert wird und bestätigt somit erneut die enantiodiskriminierende Fähigkeit dieses neuen Orientierungsmediums. Da resonanzabhängig sowohl größere RDCs im (*R*)-APhES-Gel, als auch im (*S*)-APhES-Gel gemessen werden, basiert die Unterscheidung nicht auf einer einfach stärkeren Orientierung Strychnins in einem der beiden Gele, sondern zeigt, dass es tatsächlich unterschiedlich durch die enantiomeren Gele orientiert wird. Für die Konsistenz der Daten sprechen die gleich großen RDCs paralleler CH-Vektoren (Resonanz C1H1 und C4H4).

Mittels des Programmes MSpin und einem NMR-basierten Strychnin HCl Strukturmodell (DFT-optimiert) wurde jeweils für die beiden RDC-Datensätze der Alignmenttensor bestimmt, über den dann die jeweiligen theoretischen RDCs zurückgerechnet werden konnten. Sowohl anhand der Korrelationsdiagramme, als auch an den niedrigen Q-Faktoren sieht man, dass die experimentellen und zurückgerechneten RDCs sehr gut übereinstimmen, Abbildung B.44. Obwohl allein an den deutlichen RDC-Unterschieden schon eine unterschiedliche Orientierung Strychnins in den beiden enantiomeren APhES-Gelen zu erkennen war, konnte

zusätzlich, über den $\cos \beta$ ein Intertensorwinkel von 24.8° für die beiden Strychnin/APhES-Gelkombinationen bestimmt werden.

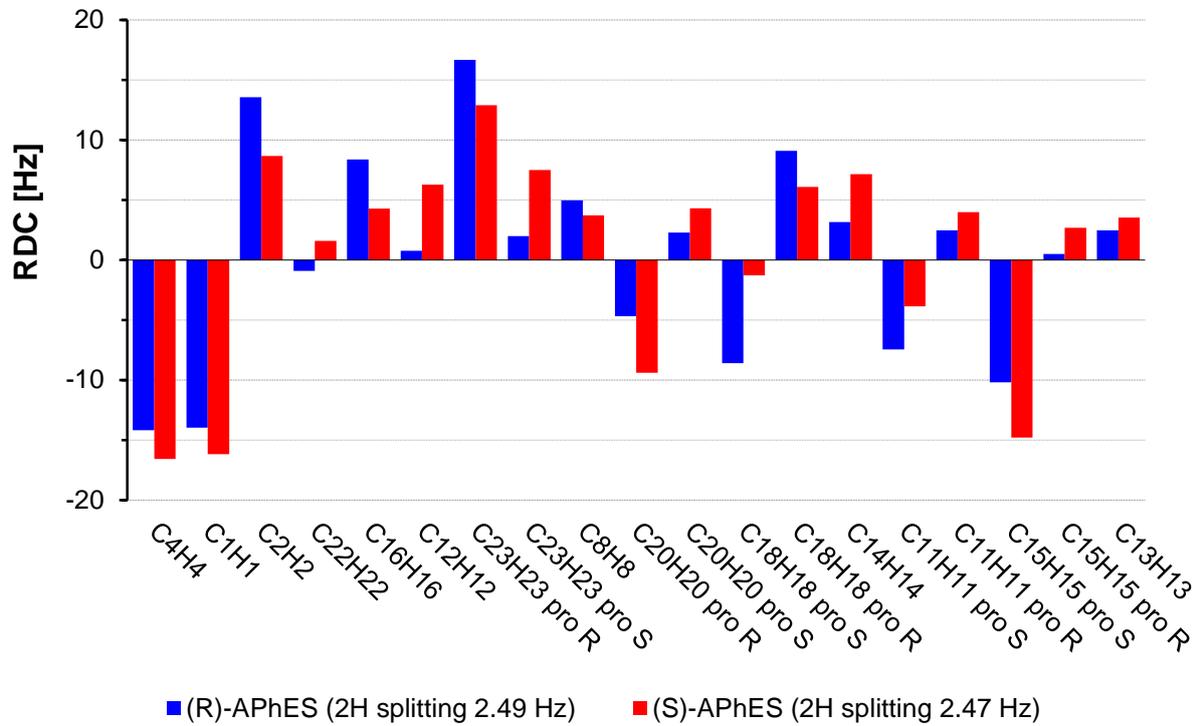


Abbildung B.43 RDC-Unterschiede zwischen (–)-Strychnin HCl im (R)-APhES-Gel (blau) und (–)-Strychnin HCl im (S)-APhES-Gel (rot). Der in der Legende in Klammern angegebene Wert, ist die Quadrupolaufspaltung zum Zeitpunkt der RDC-Messung.

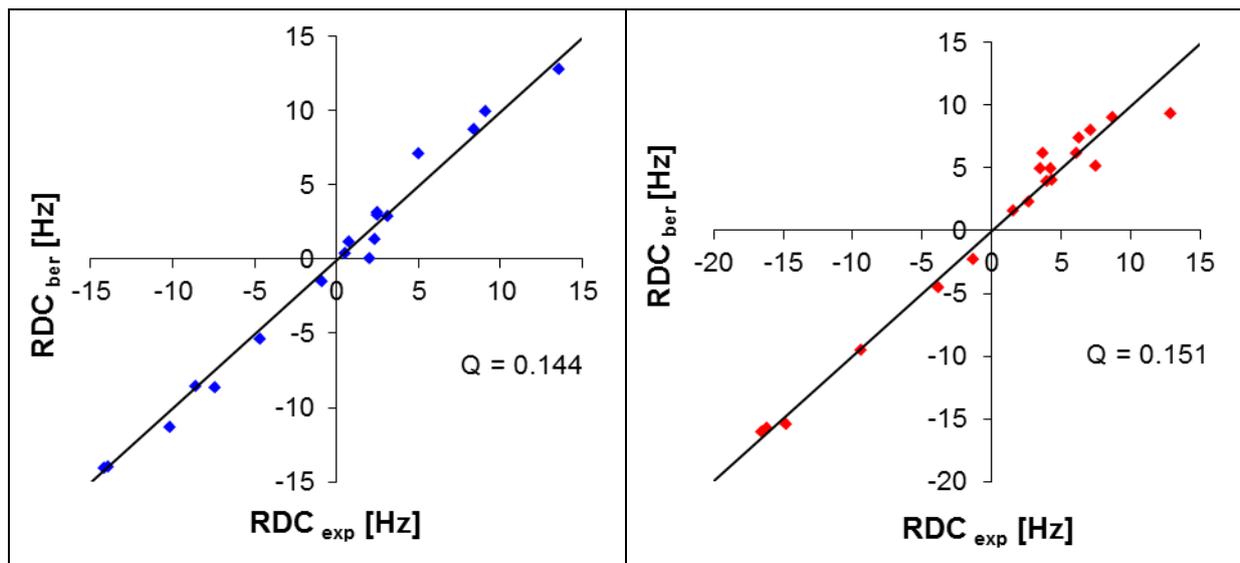


Abbildung B.44 Korrelationsdiagramme der experimentellen und zurückgerechneten RDCs für (–)-Strychnin HCl orientiert im (R)-APhES-Gel (blau) und (S)-APhES-Gel (rot).

Tabelle B.20 RDCs für (-)-Strychnin HCl in DMSO-*d*6 gemessen im radial gequollenen (*R*)- bzw. (*S*)-APhES-Gel. Alle Werte sind in Hertz angegeben. Der in Form der Standardabweichung bestimmte allgemeine Fehler der RDCs beträgt $\bar{\sigma} = \pm 0.5$ Hz.

(-)-Strychnin HCl		
	(<i>R</i>)-APhES-Gel	(<i>S</i>)-APhES-Gel
$\Delta\nu_Q$	2.49	2.47
C_nH_n	D_{CH} [Hz]	
C4H4	-14.18	-16.58
C1H1	-13.97	-16.17
C2H2	13.56	8.68
C22H22	-0.9	1.6
C16H16	8.38	4.28
C12H12	0.78	6.28
C23H23 pro R	16.69	12.9
C23H23 pro S	2.0	7.5
C8H8	4.98	3.73
C20H20 pro R	-4.69	-9.39
C20H20 pro S	2.3	4.3
C18H18 pro S	-8.59	-1.29
C18H18 pro R	9.1	6.1
C14H14	3.16	7.16
C11H11 pro S	-7.45	-3.85
C11H11 pro R	2.48	3.98
C15H15 pro S	-10.19	-14.79
C15H15 pro R	0.5	2.7
C13H13	2.48	3.55

2.3.2 Menthylamin HCl

Nachdem nun die enantiodiskriminierende Eigenschaft des APhES-Gels an einem weiteren Beispiel erfolgreich demonstriert werden konnte, bestand weiterhin die Frage, warum sich die Menthol-Enantiomere bisher nicht unterscheiden ließen. Im folgenden Kapitel sollte diese Frage abschließend geklärt werden.

Die Orientierung von Menthol in den hier vorgestellten chiralen Gelen basiert auf einer rein sterischen Wechselwirkung in dem anisotrop verformten Polymergel. Bei Mefloquin HCl und Strychnin HCl dagegen kommt zu dieser sterischen Wechselwirkung noch eine zusätzliche elektrostatische Wechselwirkung zwischen der Aminogruppe des Analyten und der Sulfonsäuregruppe des Polymers hinzu. Durch diese zusätzliche elektrostatische Wechselwirkung wird der Analyt nicht nur sehr viel stärker, sondern auch unterschiedlich orientiert, was sich an den, verglichen mit Menthol, deutlich größeren und vor allem unterschiedlichen RDCs zeigt. Das lässt zunächst vermuten, dass die Enantiomerenunterscheidung auf der stärkeren Orientierung des Analyten (bedingt durch dessen ionische Interaktion mit dem Polymer) basiert. Da aber auch in den schwächer orientierenden radial quellenden Gelen, in denen die RDCs in derselben Größenordnung wie für Menthol lagen, Enantiodiskriminierung auftrat, scheinen die enantiobedingten RDC-Unterschiede allein durch die elektrostatische Wechselwirkung verursacht zu werden.

So lässt sich für die hier vorgestellten neuen Orientierungsmedien festhalten: Die generelle Orientierung wird durch sterische und elektrostatische Interaktion hervorgerufen, während die Enantiodiskriminierung vermutlich allein auf der elektrostatischen Interaktion des jeweiligen Enantiomers mit dem chiralen Polymer basiert. Das erklärt auch, dass eine Unterscheidung der Menthol-Enantiomere bisher nicht möglich war. Anhand von Menthylamin, dem Amino-Derivat des Menthols, sollte nun abschließend gezeigt werden, dass die bislang nicht gelungene Enantiomerenunterscheidung von Menthol auf die fehlende elektrostatische Wechselwirkung zurückzuführen ist.

Da (+)-Menthylamin kommerziell nicht erhältlich ist, wurde es ausgehend von (+)-Menthol in einer dreistufigen Synthese hergestellt. Um auch hier eine mögliche

partielle Protonierung durch das saure Polymergel auszuschließen, wurde (+)-Menthylamin wieder in Form seines Hydrochlorids eingesetzt, Abbildung B.45.

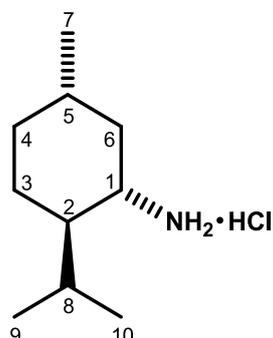


Abbildung B.45 Struktur von (+)-Menthylamin HCl mit entsprechender Nummerierung.

Die Orientierung von (+)-Menthylamin HCl im (*R*)- und (*S*)-APhES-Gel erfolgte wieder nach der radialen Quellmethode, wodurch erneut zwei ähnlich stark orientierte Proben erhalten wurden, Tabelle B.21.

Tabelle B.21 Gemessene Quadrupolaufspaltung des DMSO-*d*₆-Signals der beiden enantiomeren APhES-Gele.

(+)-Menthylamin HCl	$\Delta\nu_Q$ [Hz]
(<i>R</i>)-APhES-Gel	2.45
(<i>S</i>)-APhES-Gel	2.30

Verglichen mit Mefloquin HCl und Strychnin HCl waren die für (+)-Menthylamin HCl gemessenen RDCs zwar insgesamt deutlich kleiner, jedoch konnten dennoch klare RDC-Unterschiede zwischen den beiden enantiomeren APhES-Gel-Proben beobachtet werden, Abbildung B.46 und Tabelle B.22. Für die Resonanzen C₄H₄eq und C₈H₈ konnten sogar relativ große RDC-Unterschiede gemessen werden. Obwohl die RDCs klein und somit stärker fehlerbehaftet waren, zeigen auch hier wieder alle axialen CH-Vektoren sehr ähnliche RDCs, was wiederum für die Konsistenz der Daten spricht.

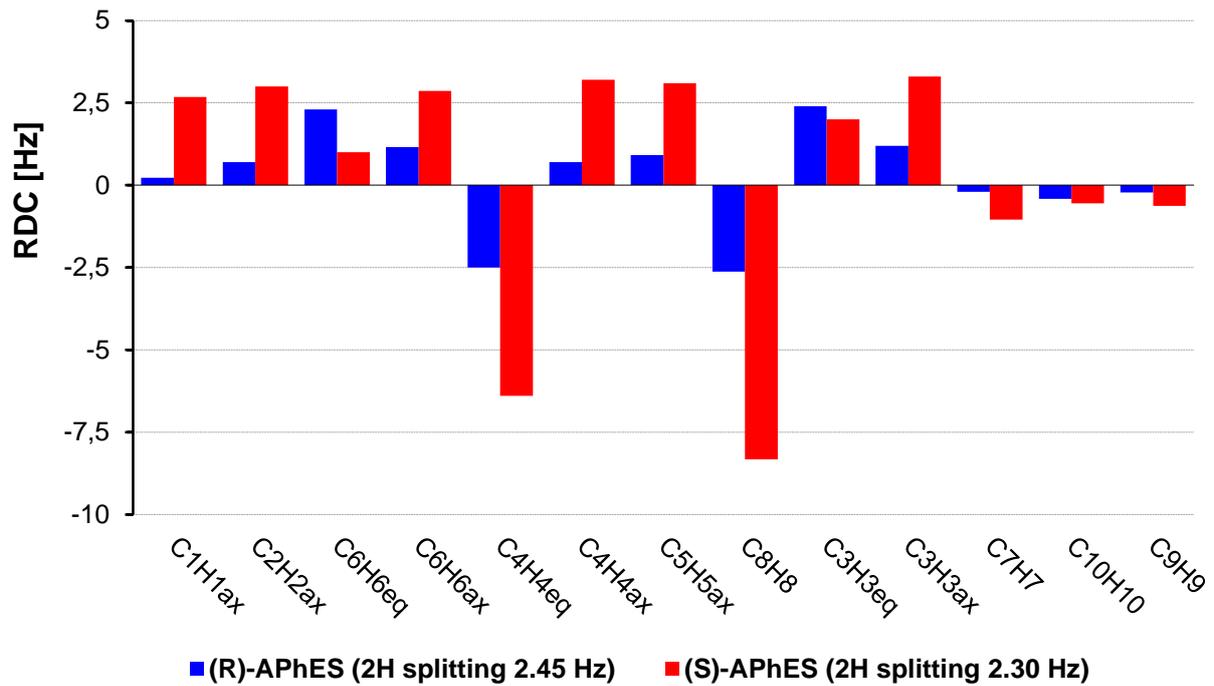


Abbildung B.46 RDC-Unterschiede für (+)-Menthylamin HCl gemessen im radial gequollenen (R)-APhES-Gel (blau) und (S)-APhES-Gel (rot). Der in der Legende in Klammern angegebene Wert, ist die Quadrupolaufspaltung zum Zeitpunkt der RDC-Messung.

Da nun trotz der kleinen RDCs auch Menthylamin erfolgreich durch das APhES-Gel unterschieden werden konnte, bestätigt das die Vermutung, dass die Enantiodiskriminierung durch elektrostatische Wechselwirkung mit dem chiralen Polymer hervorgerufen wird. Zum Vergleich zeigt Abbildung B.47 noch einmal, dass sich (+)-Menthol durch die enantiomeren (R)- und (S)-APhES-Gele nicht unterscheiden lässt. Auch wenn eine Enantiomerenunterscheidung für Menthol durch die neuen chiralen Orientierungsmedien bisher nicht gelang, soll die Möglichkeit nicht generell ausgeschlossen werden. Da Menthol die Alignment-verstärkende elektrostatische Wechselwirkung nicht eingehen kann, müsste eine stärkere sterische Orientierung erzwungen werden. Jedoch konnten diese erforderlichen Orientierungsstärken auch durch uneingeschränktes maximales Quellenlassen der Gele in longitudinaler Richtung nicht erreicht werden. Mit dem von Kuchel *et al.*, entwickelten [Kuchel *et al.*, 2006] und von Kummerlöwe *et al.*, weiterentwickelten Stretching-Apparat [Kummerlöwe *et al.*, 2008, Kummerlöwe *et al.*, 2010], könnten möglicherweise diese nötigen Orientierungsstärken erhalten werden, sodass auch eine

Unterscheidung der Menthol-Enantiomere stattfinden würde. Erste Versuche diesbezüglich, führten jedoch bisher noch nicht zum erhofften Ergebnis.

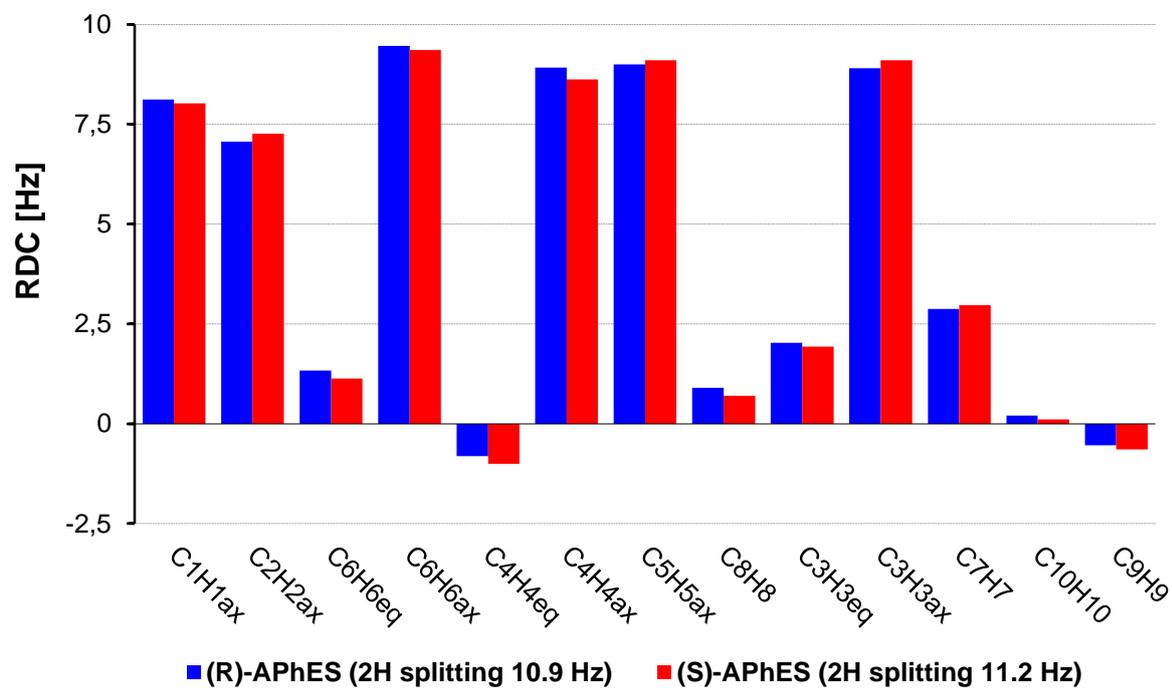


Abbildung B.47 RDCs gemessen für (+)-Menthol im longitudinal gequollenen (R)-APhES-Gel (blau) und (S)-APhES-Gel (rot). Der in der Legende in Klammern angegebene Wert, ist die Quadrupolaufspaltung zum Zeitpunkt der RDC-Messung.

Tabelle B.22 RDCs für (+)-Menthylamin HCl in DMSO-*d*6 gemessen im radial gequollenen (*R*)- bzw. (*S*)-APhES-Gel. Alle Werte sind in Hertz angegeben. Der in Form der Standardabweichung bestimmte allgemeine Fehler der RDCs beträgt $\bar{\sigma} = \pm 0.5$ Hz.

(+)-Menthylamin HCl		
	(<i>R</i>)-APhES-Gel	(<i>S</i>)-APhES-Gel
$\Delta\nu_Q$	2.45	2.30
C_nH_n	D_{CH} [Hz]	
C1H1ax	0.2	2.7
C2H2ax	0.7	3.0
C6H6eq	2.3	1.1
C6H6ax	1.2	3.2
C4H4eq	-2.5	-6.4
C4H4ax	0.7	2.9
C5H5ax	0.9	3.1
C8H8	-2.6	-8.3
C5H3eq	2.4	2.0
C3H3ax	1.2	3.3
C7H7	-0.2	-1.0
C10H10	-0.4	-0.6
C9H9	-0.2	-0.6

3 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieses Promotionsprojektes wurden mit dem (*S*)-APS-, (*S*)-A^tBuES- und (*S*)/(*R*)-APhES-Gel drei neue, chirale Orientierungsmedien zur Enantiomerenunterscheidung chiraler Amine vorgestellt. Da die benötigten chiralen Monomere kommerziell nicht erhältlich waren, mussten diese zunächst in einer fünfstufigen Synthese hergestellt werden. Ausgehend von den jeweiligen (*R*)- oder (*S*)-konfigurierten β -Aminoalkoholen waren die chiralen Monomere und somit auch die resultierenden Polymergele in beiden enantiomeren Formen zugänglich. Während die bisherigen chiralen Orientierungsmedien auf wässrige Lösungen bzw. apolare organische Lösungsmittel beschränkt waren, zeichnen sich die drei neuen Polymergele durch exzellente Quell- und Orientierungseigenschaften in polaren Lösungsmitteln, wie DMSO, DMF, MeOH und Wasser aus. Im Gegensatz zu den flüssigkristallinen Orientierungsmedien gibt es auch keine minimale kritische Konzentration, sodass die Orientierungsstärke, je nach Bedarf, über einen weiten Bereich skaliert werden kann.

Neben den allgemein guten Orientierungseigenschaften, zeichnen sich diese chiralen Polymergele aber hauptsächlich durch ihre enantiodiskriminierende Fähigkeit aus. So konnten die beiden Enantiomere des *erythro*-Mefloquin Hydrochlorids auf Grund unterschiedlicher RDCs erfolgreich unterschieden werden. Durch die elektrostatische Wechselwirkung zwischen der Aminogruppe Mefloquins und der Sulfonsäuregruppe des Polymergels werden die beiden Enantiomere zwar unterschiedlich, aber gleichzeitig auch sehr stark orientiert, was dazu führte, dass auflösungsbedingt nicht mehr alle RDCs für die Enantiomerenunterscheidung zugänglich waren. Da aber resonanzabhängig sowohl für das (+)- als auch für das (–)-Enantiomer größere RDCs gemessen wurden, sind diese RDC-Unterschiede zweifelsfrei auf Enantiodiskriminierung zurückzuführen.

Das Problem der zu starken Orientierung Mefloquins konnte schließlich gelöst werden, in dem die Gele, statt in longitudinaler Richtung nun radial im NMR-Röhrchen gequollen wurden (radiale Quellmethode). Dadurch konnte nicht nur die Orientierungsstärke deutlich herunterskaliert werden, sondern wurden so auch nahezu

identische Orientierungsstärken erreicht, sodass die Enantiomeren-Proben sehr gut vergleichbar waren. Obwohl Mefloquin HCl in den radial gequollenen APhES-Gelen sehr viel schwächer orientiert wurde, konnten auch weiterhin RDC-Unterschiede von bis zu 7 Hz zwischen den beiden Enantiomeren gemessen werden. Verglichen mit der longitudinalen Quellmethode, waren die RDC-Unterschiede zwar sehr viel kleiner, jedoch konnten diese immer wieder exakt reproduziert werden.

Da die Enantiodiskriminierung auf einer diastereomorphen Interaktion des jeweiligen Enantiomers mit dem chiralen Polymergel basiert, konnte durch die enantiomeren (*S*)- und (*R*)-APhES-Gele gezeigt werden, dass RDC-Unterschiede nur zwischen den diastereomorphen Mefloquin / APhES-Kombinationen (d.h. (+)-*S* / (-)-*S*, (+)-*R* / (-)-*R*, (+)-*S* / (+)-*R* und (-)-*S* / (-)-*R*) auftreten, während die enantiomorphen Mefloquin / APhES-Kombinationen ((+)-*S* / (-)-*R* und (-)-*S* / (+)-*R*) gleiche RDCs liefern. Dieses Ergebnis bestätigt einerseits wieder die enantiodiskriminierende Fähigkeit der chiralen APhES-Gele und zeigt zugleich aber auch, dass sich die beiden (*S*)- und (*R*)-Gele wirklich enantiomorph zueinander verhalten.

Durch Strychnin HCl und Menthylamin HCl konnte das enantiodiskriminierende Potential der APhES-Gele an zwei weiteren Beispielen erfolgreich demonstriert werden. Da selbst das relativ kleine Menthylamin HCl deutliche RDC-Unterschiede in den beiden enantiomeren APhES-Gelen lieferte, während sich Menthol, trotz der stärker orientierenden longitudinalen Quellmethode nicht unterscheiden ließ, konnte abschließend gezeigt werden, dass die Enantiodiskriminierung dieser Gele auf der elektrostatischen Wechselwirkung zwischen der Aminogruppe des Analyten und der Sulfonsäuregruppe des Polymergels basiert. Das erklärt einerseits die bisher erfolglosen Enantiodiskriminierungsversuche Menthols und andererseits die Enantiodiskriminierungserfolge im Bereich der Amine.

Um neben Aminen auch weitere Substanzklassen unterscheiden zu können, werden im Arbeitskreis bereits neue chirale Monomere entwickelt, bei denen die Sulfonsäuregruppe durch eine Aminogruppe substituiert ist. Die resultierenden Polymergele sollten dann in der Lage sein chirale organische Säuren und möglicherweise auch Alkohole (wie Menthol) zu unterscheiden.

Zukünftig sollen diese enantiospezifischen RDC-Daten in Kombination mit Computersimulationsmethoden verwendet werden, um darüber die absolute Konfiguration zu bestimmen.

C. BESTIMMUNG DER ABSOLUTEN
KONFIGURATION VON (–)-*ERYTHRO*-
MEFLOQUIN HYDROCHLORID

1 Einleitung

Mefloquin ist ein vom US-Militär entwickelter und durch den Schweizer Pharmakonzern, F.Hoffmann-La Roche AG (kurz, Roche) unter dem Handelsnamen Lariam[®], vertriebener Wirkstoff, der sowohl zur Malaria-Prophylaxe als auch zu deren Behandlung eingesetzt wird. Von den vier existierenden Stereoisomeren sind jedoch



nur die beiden *erythro*-Enantiomere (d.h., (*R,S*) bzw. (*S,R*)) pharmakologisch relevant, die auch in dem verschreibungspflichtigen Medikament nicht in Form der freien Base, sondern als deren HCl-Salze vorliegen. Obwohl *erythro*-Mefloquin HCl als Lariam schon seit Jahrzehnten auf dem Markt ist und seitdem auch zu den wichtigsten Anti-Malaria Medikamenten zählt, ist die absolute Konfiguration der beiden Enantiomere noch nicht eindeutig geklärt. So wird, trotz unterschiedlicher pharmakologischer Daten der beiden Enantiomere [Karle *et al.*, 1993] und eines daraufhin angemeldeten Patentes für das weniger Nebenwirkungen verursachende (+)-Enantiomer [Fletcher, 1998], im Arzneimittel noch immer das Racemat eingesetzt. Das (+)-Enantiomer bindet schwächer an den Adenosin-Rezeptor im Gehirn. Die Bindung an diesen Rezeptor vermutet man, ist der Grund für das Auftreten von Nebenwirkungen, wie Depressionen und Psychosen, während der Malariabehandlung [Gullahorn *et al.*, 1993, Croft und World, 1996].

Historisch gesehen, wurde erstmals 1974 durch Carroll die absolute Konfiguration von (+)-*erythro*-Mefloquin HCl, basierend auf dem Zirkulardichroismus (CD) und empirischen Regeln, als (11*R*,12*S*) bestimmt [Carroll und Blackwell, 1974]. Die erste asymmetrische Synthese von Mefloquin wurde von F.Hoffmann-La Roche, mittels einer Rh-katalysierten Hydrierung des entsprechenden Ketones und anschließender Hydrierung des Pyridinringes, beschrieben. In Übereinstimmung mit Carroll wurde die absolute Konfiguration von (+)-*erythro*-Mefloquin HCl als (11*R*,12*S*) bestimmt [Broger *et al.*, 1993, Schmid *et al.*, 1996]. Diese erste Zuordnung wurde jedoch 2002

von Karle durch anomale Röntgenbeugung widerrufen und umgekehrt [Karle und Karle, 2002]. Im Jahr 2008 bestätigte wiederum die enantioselektive Totalsynthese von (+)-*erythro*-Mefloquin HCl, unter Verwendung einer Prolin-katalysierten asymmetrischen direkten Aldolreaktion (kürzlich erneut publiziert wegen ihrer Anwendungsbreite [Trost und Brindle, 2010]) und einer Beckmann-Umlagerung, gefolgt von einer Mosher-Analyse [Hoye *et al.*, 2007], die ursprüngliche original Zuordnung [Xie *et al.*, 2008]. Dieses Ergebnis wurde 2011 ebenfalls von Coltart *et al.* durch eine weitere Totalsynthese, unter Verwendung einer neuartigen asymmetrischen Darzens Reaktion, bestätigt [Knight *et al.*, 2011]. Darüber hinaus wurde 2012 eine weitere asymmetrische Synthese publiziert, die mit den bisherigen Synthesen übereinstimmend zur gleichen Zuordnung der absoluten Konfiguration gelangte [Hems *et al.*, 2012].

Da die beiden etablierten Methoden zur Bestimmung der absoluten Konfiguration (d.h., anomale Röntgenbeugung und stereoselektive Synthese) zu gegensätzlichen Ergebnissen führten, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine alternative, interdisziplinäre Strategie zur Aufklärung des Konfigurationsproblems verfolgt. Diese basiert auf der Kombination von NMR-Spektroskopie unterstützt durch dipolare Restkopplungen (RDCs), optischer Rotationsdispersions- (ORD) und CD-Spektroskopie zusammen mit der rechenbasierten Dichte-Funktional-Theorie (DFT). Wie und an welcher Stelle die einzelnen Methoden zur Strukturfindung beitragen, ist in Abbildung C.1 vereinfacht dargestellt. Der Erfolg dieser Methode beruht in erster Linie auf der Konstruktion möglichst exakter, DFT-optimierter Strukturmodelle, bzw. eines Strukturensambles. Für die Konstruktion dieser Strukturmodelle liefern die NMR-spektroskopischen Daten wertvolle Informationen. Durch die zusätzliche Verwendung von RDCs in Verbindung mit den konventionellen NMR-Parametern, wie dem Nuklear-Overhauser-Effekt (NOE), der chemischen Verschiebung und den *J*-Kopplungen, können heute Ensembles von flexiblen Molekülen in Lösung mit höchstmöglicher Genauigkeit bestimmt werden [Thiele *et al.*, 2006, Schuetz *et al.*, 2007, Gabel *et al.*, 2008, Lange *et al.*, 2008, Frank *et al.*, 2009, Gargiulo *et al.*, 2010]. Die Präzision des Ensembles ist von entscheidender Bedeutung, da basierend auf dessen Strukturmodellen die DFT-Rechnungen der chiroptischen Eigenschaften erfolgen. Zur Aufklärung der absoluten Konfiguration werden diese dann mit den experimentellen chiroptischen Eigenschaften

verglichen. Obwohl die eigentliche Konfigurationsbestimmung auf dem Vergleich der berechneten und experimentellen chiroptischen Daten beruht, spielt, wie bereits erwähnt, die RDC-erweiterte NMR-Spektroskopie für den Erfolg dieser Methode eine entscheidende Rolle. Im Falle des Michael-Additions-Produktes mit bekannter absoluter Konfiguration, konnte die korrekte Bestimmung der Enantiomeren mittels chiroptischer Methoden nur erfolgen, nachdem das konformationelle Ensemble dieses flexiblen Moleküls durch NMR-Analyse bestimmt wurde [Sun *et al.*, 2011,a].

Dieser Ansatz wurde nun im Folgenden zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von (–)-*erythro*-Mefloquin HCl, bzw. dessen pharmazeutisch effizienteren Enantiomers, genutzt. Da es sich bei dem flexiblen Molekül zusätzlich um ein Salz handelt, war eine weitere Forderung an das konformationelle Ensemble, dass dieses auch exakt die Positionen des Ions beschreibt. Alle folgenden DFT-Rechnungen wurden dabei an dem Strukturmodell mit der Konfiguration (1*R*,12*S*) durchgeführt.

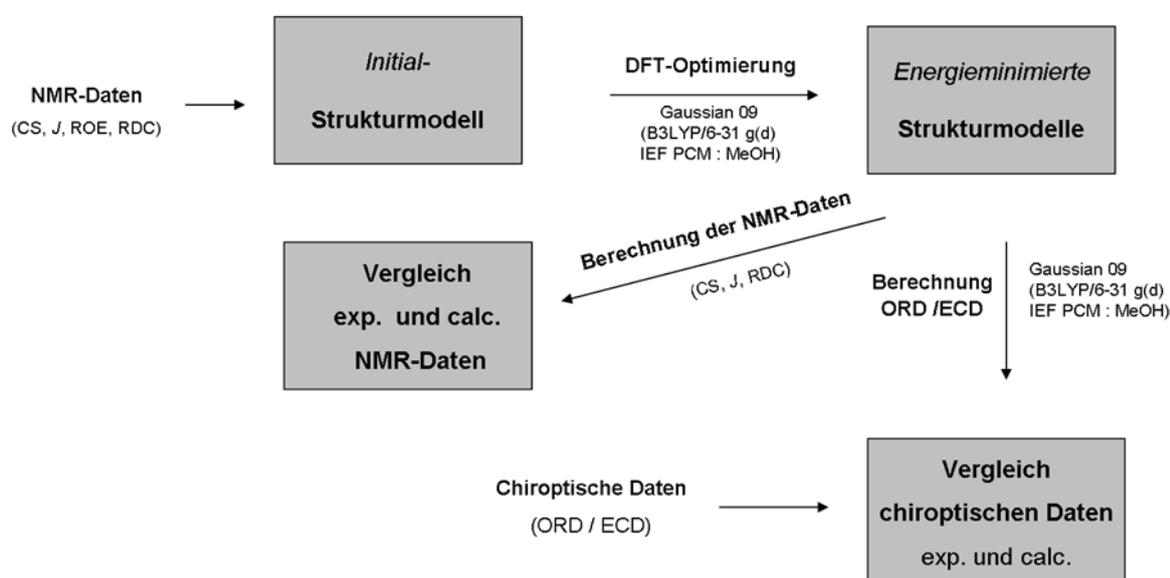


Abbildung C.1 Schematische Darstellung zur Bestimmung der absoluten Konfiguration durch die kombinierte Anwendung der spektroskopischen Verfahren NMR, ORD und CD mit quantenmechanischen DFT-Rechnungen.

2 Ergebnisse und Diskussion

2.1 Zuordnung und Strukturmodelle von *erythro*-Mefloquin HCl

Entgegen der ersten Erwartungen handelt es sich bei *erythro*-Mefloquin Hydrochlorid um eine konformationell recht eingeschränkte, halbstarre Verbindung, Abbildung C.2. Das planare / ebene Chinolin-Fragment und der Piperidinring, in Sesselkonformation mit einem äquatorialen Alkylsubstituenten an C12, sind dabei völlig starr [Karle und Karle, 2002]. Die Rigidität des Piperidinringes konnte über die unterschiedlichen ³J-Kopplungen der axialen (ax) und äquatorialen (eq) Ringprotonen bestätigt werden, Tabelle C.1. Die konformationelle Freiheit von Mefloquin HCl beschränkt sich daher auf nur drei rotierbare Bindungen τ_1 , τ_2 und τ_3 , sowie der Position des Chlorid-Ions, Abbildung 1.

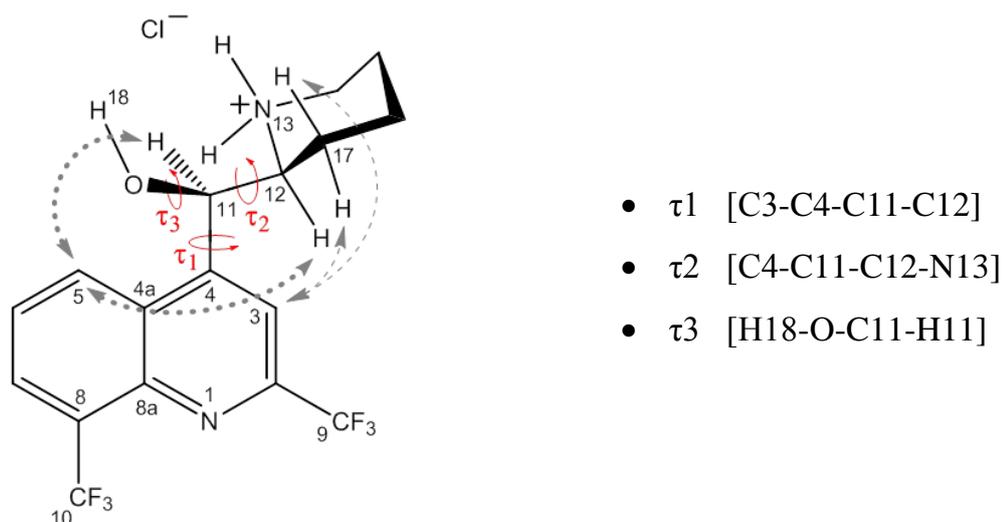


Abbildung C.2 Hier dargestellt ist das 11*R*,12*S* Enantiomer, da dieses als Ergebnis in der Analyse für (–)-*erythro*-Mefloquin HCl gefunden wurde. ROESY-Kontakte: dicke Pfeile bedeuten ein starkes ROE-Signal, normale Pfeile bedeuten ein schwaches bis mittelstarkes ROE-Signal. Die relative Konfiguration wurde bestätigt durch Vergleich mit Literaturdaten [Tonnesen und Grislingaas, 1990, Go *et al.*, 1993].

Dass die drei Torsionswinkel τ_1 , τ_2 und τ_3 aber nicht völlig frei sind, konnte anhand von *J*-Kopplungen und ROE (Rotational Overhauser Effekt) gezeigt werden. Zwei etwa gleich intensive ROESY-Kreuzsignale zwischen H5 und H11 bzw. zwischen H5 und H12ax zeigen, dass die beiden Ringsysteme (aus sterischen Gründen) sich

Tabelle C.1 Zuordnung von *erythro*-Mefloquin HCl in Methanol-*d*3 (isotrop).

	¹ H [ppm]	^{2/3} J _{HH} [Hz]	¹³ C [ppm]	¹ J _{CH} [Hz]	¹⁵ N [ppm]
1	-	-	-	-	301
2	-	-	147.72	-	-
3	8.19	-	115.22	168.83	-
4	-	-	149.76	-	-
4a	-	-	126.23	-	-
5	8.66	8.66	127.69	163.61	-
6	7.97	7.44; 8.55	128.02	166.75	-
7	8.33	7.42	129.20	165.44	-
8	-	-	128.88	-	-
8a	-	-	143.46	-	-
9	-	-	121.20	-	-
10	-	-	123.60	-	-
11	6.01	2.73	67.97	144.71	-
12 ax	3.63	2 x 2.74; 12.15	59.53	142.38	-
13 ax / eq (NH ₂)	8.80 ^a / 9.30 ^a	- / -	-	-	47
14 ax / eq	3.17 / 3.47	3.21; 2 x 13.12 / 2.06; 4.02; 12.74	45.02	142.48 / 144.51	-
15 ax / eq	1.72 / 1.85	2 x 3.96; 3 x 13.40 / -; 13.62 (² J)	21.74	127.90 / 131.45	-
16 ax / eq	1.35 / 1.81	2 x 3.66; 3 x 13.27 / -; 14.03 (² J)	21.32	126.90 / 133.75	-
17 ax / eq	1.81 / 1.23	3.68; 3 x 13.40 / -; 1 x 14.05 (² J)	21.17	128.90 / 131.00	-
18 (OH)	6.97	4.19 ^a	-	-	-

^a gemessen bei 258 K

orthogonal zueinander anordnen, wodurch τ_1 einen Winkel von etwa 90° annimmt. Die fehlenden ROESY-Kreuzsignale zwischen H3 und den Protonen H11 bzw. H12ax sprechen weiterhin dafür, dass sich der Piperidinring nur einseitig bezüglich des Chinolin-Fragmentes orientiert. Sowohl für die orthogonale als auch einseitige Orientierung des Piperidinringes, sprechen ebenso die schwachen bis mittelstarken ROESY-Kreuzsignale zwischen H3 und H17ax bzw. 17eq und das intensive HMBC-Signal zwischen H11 und C3 (${}^3J_{\text{H11C3}}$). Auch τ_2 kann auf Grund der *gauche*-Stellung der Protonen H11 und H12 (${}^3J_{\text{H11H12}} = 2.7$ Hz) und des intensiven HMBC-Signals zwischen H11 und C17 (${}^3J_{\text{H11C17}}$) recht gut auf einen Winkel von etwa 180° eingeschränkt werden. Basierend auf diesen Informationen wurde ein erstes, an N13-protoniertes Strukturmodell von (11*R*,12*S*)-Mefloquin mit $\tau_1 = 90^\circ$ und $\tau_2 = 180^\circ$ konstruiert, das die eben erwähnten *J*-Kopplungs- und ROE-Constraints bestmöglich erfüllt. DFT-Rechnungen, basierend auf dem B3LYP/6-311+g(2d,p)-Theorieniveau mit dem IEFPCM-Lösungsmittelmodell [Mennucci und Tomasi, 1997, Frisch *et al.*, 2004, Frisch *et al.*, 2009] lieferten schließlich ein energieminiertes protoniertes Strukturmodell mit folgenden Parametern $\tau_1 = +99.6^\circ$, $\tau_2 = +176.6^\circ$ und $\tau_3 = +42.1^\circ$, sowie die zugehörigen spektroskopischen Daten, Tabelle C.2. Um auch mögliche minderpopulierte Konformere mit zu berücksichtigen, wurden die Torsionswinkel τ_1 und τ_2 , ungeachtet der experimentellen Vorgaben, jeweils nacheinander in 30° -Schritten variiert und die resultierenden Konformere erneut DFT-optimiert. Die so erhaltenen Konformere hatten aber alle eine deutlich höhere Energie (mindestens 4 kcal/mol) verglichen mit der optimierten Startstruktur. Zudem wies das energetisch zweitgünstigste Konformer eine anti-Stellung der Protonen H11 und H12ax auf, was sich mit den experimentellen Vorgaben (${}^3J_{\text{H11H12}} = 2.7$ Hz; *gauche*-Stellung) nicht, bzw. nur durch eine vernachlässigbar geringe Population dieses Konformers erklären lässt. Obwohl nun keine weiteren relevanten Konformere gefunden wurden, zeigten die bereits berechneten spektroskopischen Daten eine gewisse Unstimmigkeit zu den experimentellen Daten. Während die berechneten *J*-Kopplungen recht gut mit den experimentellen *J*-Kopplungen übereinstimmen, verletzt jedoch die berechnete ${}^{15}\text{N}$ chemische Verschiebungsdifferenz zwischen N1 und N13 ($\Delta\delta({}^{15}\text{N}_{1-13})$) klar die experimentelle Vorgabe ($\Delta\delta_{\text{exp}}({}^{15}\text{N}_{1-13}) = 254$ ppm; $\Delta\delta_{\text{ber}}({}^{15}\text{N}_{1-13}) = 285$ ppm; Tabelle C2). Dagegen stimmt die ebenfalls berechnete $\Delta\delta({}^{15}\text{N}_{1-13})$ des unprotonierten

Strukturmodells (254 ppm) sehr gut mit dem experimentellen Wert überein und zeigt somit, dass die positive Ladung durch ein Gegenion kompensiert werden muss.

Tabelle C.2 Berechnete und experimentelle NMR-Daten: $\Delta\delta$ ^{15}N chemische Verschiebung, Torsionswinkel und 3J -Kopplungen.

	$\Delta\delta$ ($^{15}\text{N}_{1-13}$) (ppm)	$\tau 1$ ($^\circ$)	$\tau 2$ ($^\circ$)	$\tau 3$ ($^\circ$)	$^3J_{\text{H}11\text{H}12}$ (Hz)	$^3J_{\text{H}11\text{H}18}$ (Hz)
protoniertes Modell	285	99.6	176.6	42.1	2.7	3.6
BRIDGE_ax	249	99.7	163.5	-55.1	1.0	2.2
BRIDGE_eq	248	103.7	-170.5	-18.3	4.9	8.0
0.6 (BRIDGE_ax) + 0.4(BRIDGE_eq)	249	-	-	-	2.6	4.5
experimentell	254	-	-	-	2.7 ^a	4.2 ^a

^a gemessen bei 258 K.

Nach dem Positionieren eines Chlorid-Anions nahe der axialen ($\text{N}_{13\text{ax}}$) und äquatorialen Ammoniumprotonen ($\text{N}_{13\text{eq}}$) und anschließender DFT-Optimierung, wurden zwei neue Konformationen erhalten, die je nach Position des Chloridions als BRIDGE_ax und BRIDGE_eq bezeichnet wurden, Abbildung C.3. Wie Tabelle C.2 zeigt stimmen nun auch die berechneten $\Delta\delta$ ($^{15}\text{N}_{1-13}$) gut mit dem experimentellen Wert überein. In beiden Ionenpaaren bildet das Chloridion eine Brücke sowohl mit dem OH-Proton als auch mit einem der beiden Ammoniumprotonen (mit dem axialen NH-Proton in BRIDGE_ax und dem äquatorialen NH-Proton in BRIDGE_eq). Durch die Nähe zum Chloridion erklären sich auch die Tieffeldverschiebungen der OH- und NH-Protonen. Da beide NH-Protonen von dieser Tieffeldverschiebungen betroffen sind ($\text{NH}_{\text{ax}} = 8.8$ ppm; $\text{NH}_{\text{eq}} = 9.3$ ppm), die Rechnung aber nur dasjenige NH-Proton in direkter Nähe zum Chloridion tieffeldverschoben lieferte, ist ein Ensemble aus beiden Strukturen zur Erfüllung dieser und weiterer experimenteller Daten nötig.

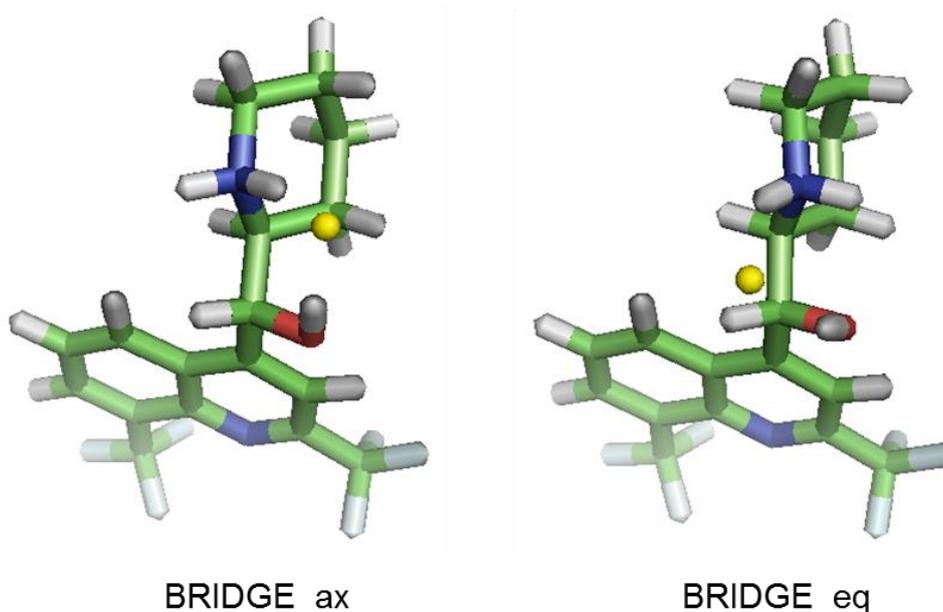


Abbildung C.3 Optimierte Strukturmodelle von (11*R*,12*S*)-Mefloquin HCl (BRIDGE_ax und BRIDGE_eq). Das Chloridion ist in der Struktur als gelbe Kugel dargestellt.

Die Gewichtung der Konformere wurde schließlich durch Abstimmung mit der 3J -Kopplung ($^3J_{\text{H11H12}}$ und $^3J_{\text{H11H18}}$) gefunden. Dafür wurde das Populationsverhältnis der beiden Ionenpaare von 0% bis 100% in jeweils 10% Schritten variiert. Die beste Übereinstimmung mit den experimentellen Kopplungskonstanten wurde dabei für eine Population von 60% BRIDGE_ax und 40% BRIDGE_eq gefunden, Tabelle C.2.

Unabhängig davon ergab auch die RDC-basierte Populationsanalyse, mittels des Programms MSpin [Navarro-Vázquez, 2012], ein nahezu identisches Populationsverhältnis von 57% BRIDGE_ax : 43% BRIDGE_eq ($Q = 0.035$), Abbildung C.4. Der niedrige Q-Faktor spricht sowohl für die Qualität der beiden Strukturmodelle an sich, als auch für das verwendete Ensemble, wie die hervorragende Übereinstimmung von experimentellen und zurückgerechneten RDCs zeigt. Wurde stattdessen bei der RDC-Analyse nur ein Strukturmodell (BRIDGE_ax oder BRIDGE_eq) verwendet, waren die erhaltenen Q-Faktoren deutlich schlechter, Abbildung C.5.

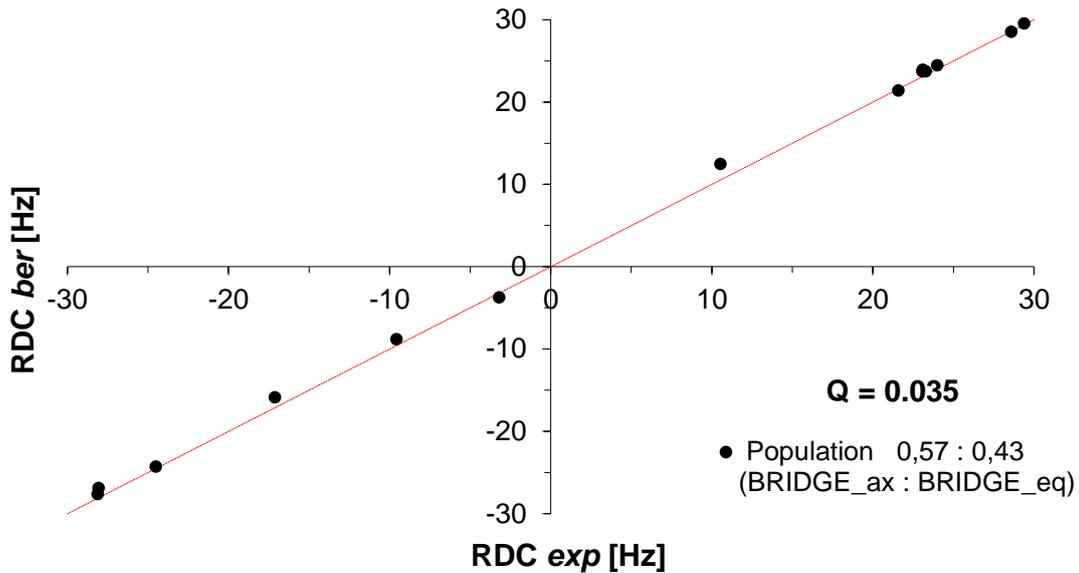


Abbildung C.4 Korrelationsdiagramm der experimentellen und zurückgerechneten RDCs für (+)-Mefloquin HCl in Methanol-d₄ orientiert im (S)-APhES-Gel. Die Single-Tensor-Analyse wurde unter Verwendung der beiden übereinander gelagerten Strukturmodelle BRIDGE_ax und BRIDGE_eq und des Programms MSpin durchgeführt. Q-Faktor und das Populationsverhältnis sind ebenfalls im Diagramm dargestellt.

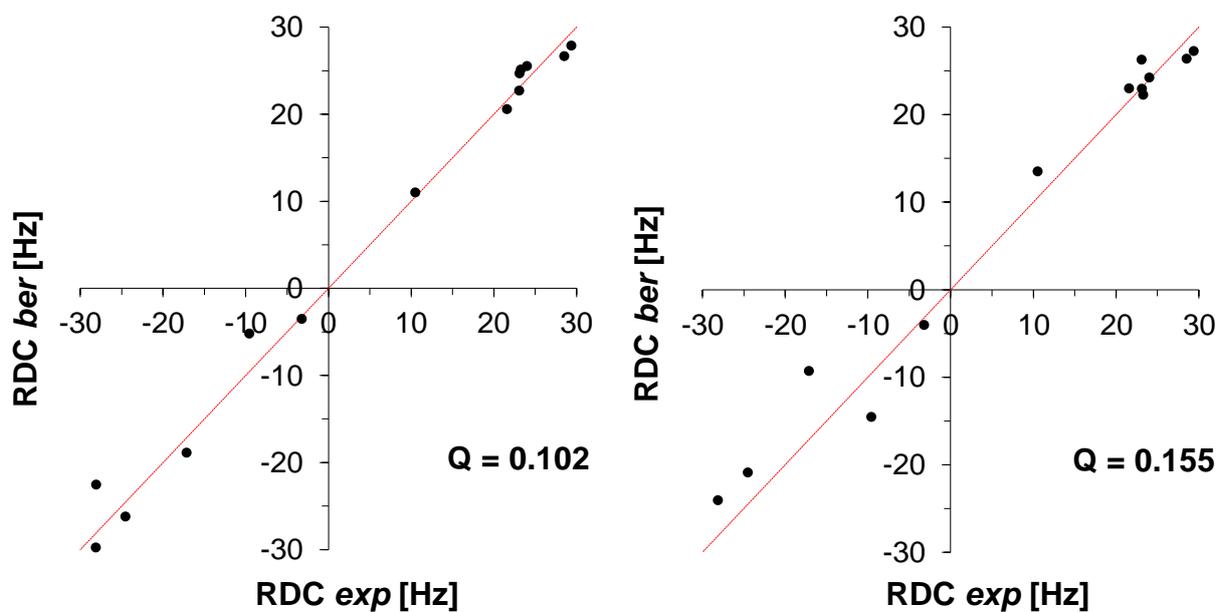


Abbildung C.5 Korrelationsdiagramme der experimentellen und zurückgerechneten RDCs für (+)-Mefloquin HCl in Methanol-d₄ orientiert im (S)-APhES-Gel. Die Bestimmung des Tensors erfolgte hier unter der Verwendung nur eines Konformers. Links BRIDGE_ax und rechts BRIDGE_eq.

Um die Vertrauenswürdigkeit der RDC-basierten Population abschätzen zu können, wurde nacheinander jeweils ein RDC bei der erneuten Populationsbestimmung ausgeschlossen. Die daraus resultierenden (RDC-basierten) Populationen sowie die zugehörigen Q-Faktoren zeigten wie erwartet eine gute Übereinstimmung sowohl untereinander als auch verglichen mit dem Populationsergebnis unter Verwendung aller RDCs, Abbildung C.6 und Tabelle C.3.

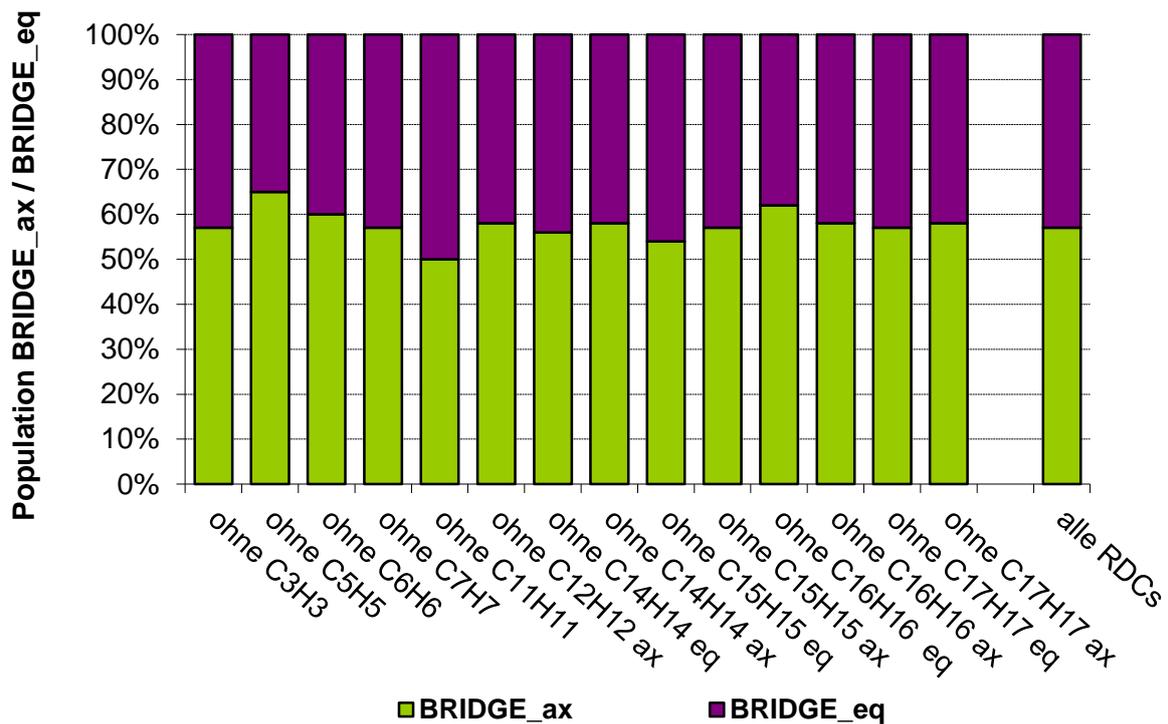


Abbildung C.6 Fehlerabschätzung der RDC-basierten Populationsanalyse. Dafür wurde nacheinander jeweils ein RDC-Wert bei der Single-Tensor-Analyse mittels des Programms MSpin ausgeschlossen. Die resultierenden Populationen zeigen eine gute Übereinstimmung sowohl untereinander als auch verglichen mit dem Populationsergebnis unter Verwendung aller RDCs.

An dieser Stelle soll noch einmal betont werden, dass die beiden Ionenpaare nur stellvertretend sind für mögliche weitere bzw. die „wahren“ Strukturen in Lösung. Beispielsweise zeigen die vier Konformere, die während der Röntgenstrukturanalyse von Mefloquin HCl-Kristallen (aus einer Ethanol/Wasser-Lösung) gefunden wurden [Karle und Karle, 2002], dass für das Chlorid-Ion noch einige weitere leicht unterschiedliche Positionen möglich sind.

Tabelle C.3 Population in Abhängigkeit der verwendeten RDCs. Sukzessive wurde ein RDC der Tensorbestimmung vorenthalten und daraufhin erneut die Population bestimmt.

ohne	Q	Population	
		BRIDGE_ax	BRIDGE_eq
C3H3	0.038	0.57	0.43
C5H5	0.03	0.65	0.35
C6H6	0.025	0.6	0.4
C7H7	0.037	0.57	0.43
C11H11	0.026	0.5	0.5
C12H12 ax	0.035	0.58	0.42
C14H14 eq	0.037	0.56	0.44
C14H14 ax	0.036	0.58	0.42
C15H15 eq	0.016	0.54	0.46
C15H15 ax	0.036	0.57	0.43
C16H16 eq	0.033	0.62	0.38
C16H16 ax	0.036	0.58	0.42
C17H17 eq	0.037	0.57	0.43
C17H17 ax	0.036	0.58	0.42
alle RDCs	0.035	0.57	0.43

Da aber, durch die beiden Ionenpaare, die experimentellen spektroskopischen Daten hervorragend rechnerisch reproduziert werden können und da auch deren Population über zwei unabhängige Methoden nahezu gleich bestimmt wurde, wird Mefloquin HCl in Lösung recht gut durch dieses Ensemble beschrieben. Die chemische Verschiebung reagiert empfindlich auf die Position des Chloridions, sodass die chemischen Verschiebungsunterschiede in anisotroper Lösung zunächst auf eine Konformationsänderung der beiden Ionenpaare deuten. Jedoch wurde dieser Unterschied der chemischen Verschiebung zwischen isotroper und anisotroper Lösung

auch schon vorher für das konformationell starre Molekül Estron beobachtet [Hallwass *et al.*, 2011]. Daher gibt es keinen Grund zur Annahme, dass sich die Ionenpaare in isotroper oder anisotroper Lösung unterscheiden.

2.2 Konfigurationsbestimmung via chiroptischer Methoden

Wie in Kapitel C.2.1, anhand der Konsistenz von experimentellen und berechneten NMR-Daten, gezeigt, repräsentiert das Ensemble, bestehend aus den beiden Ionenpaaren, die Struktur von Mefloquin HCl in Lösung gut. Daher wurde das Ensemble nun auch zur Berechnung der chiroptischen Daten verwendet. Für eine verlässliche Bestimmung der absoluten Konfiguration, sollten aber mindestens zwei chiroptische Methoden genutzt werden [Polavarapu, 2008, Petrovic *et al.*, 2010].

2.2.1 ORD-Spektroskopie

Als erstes wurden für die beiden Ionenpaare die ORD-Spektren berechnet (B3LYP/6-31+g(d); IEFPCM-Lösungsmittelmodell) [Mennucci und Tomasi, 1997, Frisch *et al.*, 2004, Frisch *et al.*, 2009]. Der Vergleich mit den experimentellen ORD-Spektren zeigte schließlich, dass die Konfiguration (11*R*,12*S*) dem (–)-Enantiomer von Mefloquin HCl entspricht, Abbildung C.7. Vorzeichen und Kurvenverlauf sprechen eindeutig für das (–)-Enantiomer; dennoch weichen die individuell berechneten ORD-Werte mehr als Faktor 2 von den experimentellen Werten ab. Das zeigt noch einmal, wie wichtig es ist, die Strukturmodelle bzw. das Ensemble möglichst exakt zu bestimmen. Durch dieses Ergebnis besteht auch weiterhin kein Zweifel an der Qualität der beiden Strukturmodelle (BRIDGE_ax und BRIDGE_eq). Wie bereits erwähnt stehen die beiden Strukturmodelle nur repräsentativ für mögliche weitere Strukturen, sodass das Ensemble möglicherweise aus weiteren Konformeren besteht.

Wie auch zu sehen ist, sind die beiden experimentellen Kurven der beiden Enantiomere nicht perfekt gespiegelt. Das liegt höchstwahrscheinlich an einer höheren optischen Reinheit des (+)-Enantiomers verglichen mit dem (–)-Enantiomer, dass

durch Bildung eines diastereomeren Salzes vom Racemat getrennt wurde [Carroll und Blackwell, 1974].

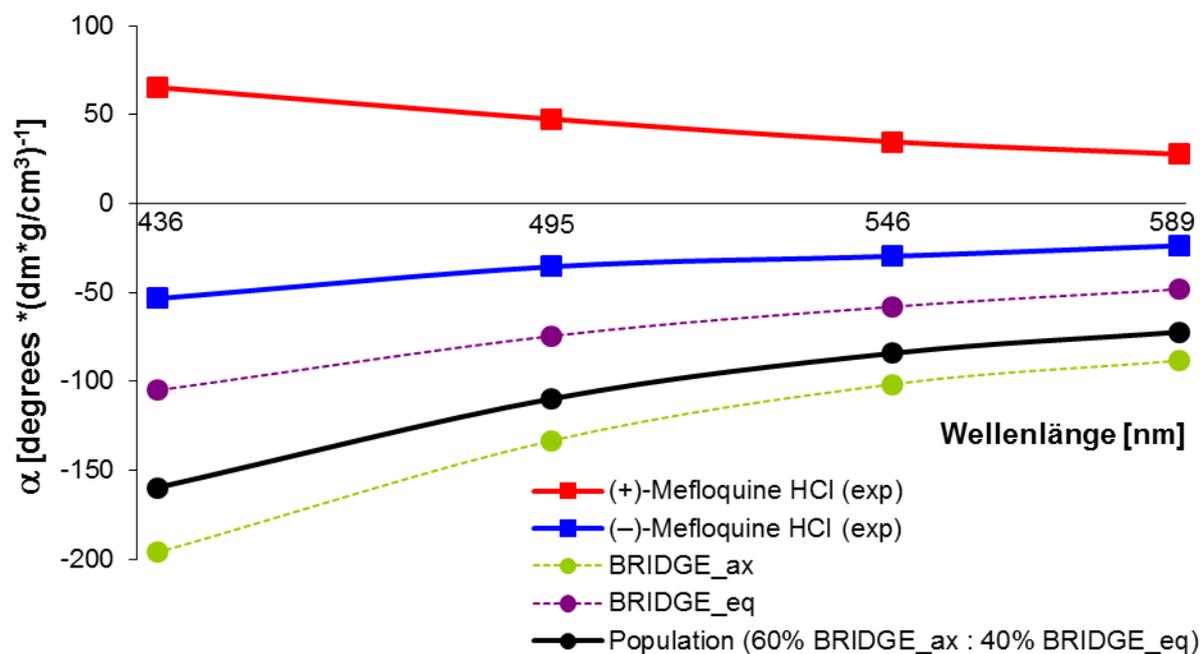


Abbildung C.7 Experimentelle ORD-Spektren von (+)-Mefloquin HCl (rot) und (–)-Mefloquin HCl (blau) in Methanol und die berechneten ORD-Spektren für (11R,12S)-Mefloquin HCl bei vier Wellenlängen (BRIDGE_eq (violett); BRIDGE_ax (grün); Population 60% BRIDGE_ax : 40% BRIDGE_eq (schwarz)).

2.2.2 CD-Spektroskopie

Als zweite chiroptische Methode wurde die CD-Spektroskopie genutzt [Autschbach, 2009, Bringmann *et al.*, 2009]. Die individuell berechneten CD-Spektren (B3LYP/6-311+g(2d,p); IEFPCM-Lösungsmittelmodell) [Mennucci und Tomasi, 1997, Frisch *et al.*, 2004, Frisch *et al.*, 2009] der beiden Ionenpaare wurden dann, unter der im Vorfeld bestimmten Population (60% BRIDGE_ax : 40% BRIDGE_eq; schwarze Kurve), wieder mit den experimentellen Spektren verglichen, Abbildung C8. Auch hier war das Ensemble der beiden Strukturmodelle wieder konsistent mit dem (–)-Enantiomer in Bezug auf Vorzeichen und Position der drei experimentell gefundenen Banden.

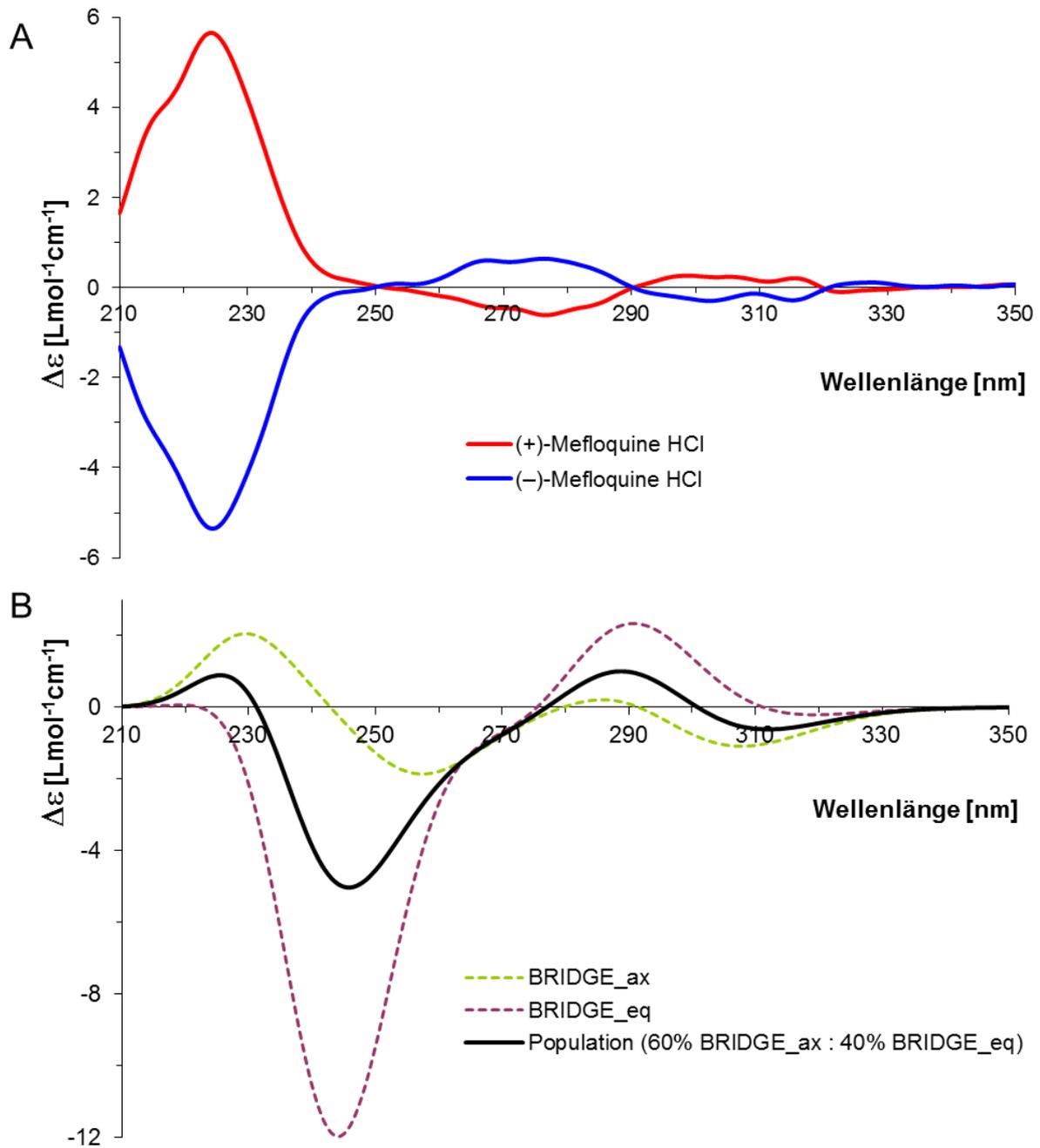


Abbildung C8. (A) Experimentelle CD-Spektren von (+)-Mefloquin HCl (rot) und (-)-Mefloquin HCl (blau) in Methanol. (B) Berechnete (nicht verschobene) CD-Spektren für (11R,12S)-Mefloquin HCl (BRIDGE_eq (violett); BRIDGE_ax (grün); Population 60% BRIDGE_ax : 40% BRIDGE_eq (schwarz)).

Wird das berechnete CD-Spektrum um etwa 15 nm in Richtung kürzerer Wellenlängen verschoben, stimmt es nahezu perfekt mit dem experimentellen Spektrum überein. Somit bestätigte auch die zweite chiroptische Methode, dass (-)-erythro-Mefloquin HCl die Konfiguration (11R,12S) besitzt. Das bedeutet, dass die

2008 bzw. 2011 publizierten Konfigurationsanalysen via enantioselektiver Synthese, sowie der alte, auf CD und empirischen Regeln beruhende, Strukturvorschlag falsch sind, während die anomale Röntgenbeugung das richtige Ergebnis lieferte.

2.3 Konfigurationsbestimmung via Kristallstrukturanalyse

Obwohl die beiden chiroptischen Methoden (ORD- und CD-Spektroskopie) dasselbe Ergebnis lieferten und somit bereits die absolute Konfiguration von (–)-*erythro*-Mefloquin HCl eindeutig als 11*R*,12*S* bestimmten, wurde dieses Ergebnis zusätzlich mittels Röntgenstrukturanalyse bestätigt [Müller *et al.*, 2013]. Dafür wurden in der Arbeitsgruppe Griesinger sowohl (+)-als auch (–)-*erythro*-Mefloquin HCl jeweils mit den enantiomeren Moshersäurechloriden derivatisiert. Da nun durch das jeweils eingesetzte (*R*)- bzw. (*S*)-Moshersäurechlorid ein Stereozentrum bekannt war, konnte schließlich via Röntgenstrukturanalyse die absolute Konfiguration des (+)-Mefloquin-Derivates als 11*S*,12*R* und dessen enantiomeren (–)-Mefloquin-Derivates als 11*R*,12*S* bestimmt werden. Somit bestätigte auch die Kristallstrukturanalyse, als dritte unabhängige Methode, die in dieser Dissertation bestimmte absolute Konfiguration von (–)-*erythro*-Mefloquin HCl als 11*R*,12*S*.

3 Zusammenfassung und Ausblick

So lässt sich festhalten, dass (–)-*erythro*-Mefloquin HCl die absolute Konfiguration 11*R*,12*S* besitzt. Das bedeutet, dass die 2008 bzw. 2011 publizierten Konfigurationsanalysen via enantioselektiver Synthese, sowie der alte, auf CD und empirischen Regeln beruhende, Strukturvorschlag falsch ist, während die anomale Röntgenbeugung das richtige Ergebnis lieferte.

Offenbar war der konformationelle Raum, durch das Auftreten des Chlorid-Ionenpaares, etwas eingeschränkt, wie der Vergleich mit anderen Untersuchungen an den verwandten Cinchonidinen als freie Base zeigt [Bürgi und Baiker, 1998, Urakawa *et al.*, 2008].

Mit der hier dargestellten korrekten Konfigurationsbestimmung kann nun (+)-(11*S*,12*R*)-Mefloquin HCl synthetisiert werden und damit eine vielversprechende Malariabehandlung mit weniger Nebenwirkungen begonnen werden.

Ähnlich bedeutend ist auch die korrekte Konfigurationsangabe in der wachsenden Literatur von medizinischen Anwendungen von Mefloquin HCl [Jayaprakash *et al.*, 2006, Keiser *et al.*, 2009].

Während dieser Dissertation wurde in der Arbeitsgruppe Griesinger eine Synthese der Mosher-Derivate und anschließende Kristallstrukturanalyse durchgeführt [Müller *et al.*, 2013]. In dieser letzten Publikation konnte die oben stehende Analyse bestätigt werden, und die bisherigen asymmetrischen Totalsynthesen widerlegt werden. Des Weiteren wurde ebenfalls in der Griesinger-Arbeitsgruppe eine neue, einfache aber sehr elegante Totalsynthese entwickelt, die alle vier Stereoisomere von Mefloquin lieferte [Schützenmeister *et al.*, eingereicht]. Im Gegensatz zu den früheren Totalsynthesen, bestätigte diese neue Totalsynthese ebenfalls, die in dieser Dissertation bestimmte absolute Konfiguration von (–)-*erythro*-Mefloquin HCl als (11*R*,12*S*).

D. EXPERIMENTELLER TEIL

1 Material und Methoden

1.1 Chemikalien

Lösungsmittel wurden bei den Firmen Fluka oder Merck in p.a. Qualität gekauft. Für Reaktionen unter Inertgas wurden absolute und über Molekularsieb gelagerte Lösungsmittel verwendet. Alle zur Synthese verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Merck, Fluka, Sigma-Aldrich, Acros und ABCR erworben.

Erythro-Mefloquin HCl (Racemat und das (+)-Enantiomer) wurde bei den Firmen SynphaBase AG und BioBlocks Inc. gekauft. (–)-*Erythro*-Mefloquin HCl wurde gemäß der Literatur, durch Überführung in ein diastereomeres Salz, welches eher auskristallisierte, aus dem Racemat isoliert [Carroll und Blackwell, 1974]. (–)-Strychnin HCl wurde durch Lösen der freien Base in HCl (Gas) in Essigester (1.3 M) erhalten. Das Salz fiel dabei sofort quantitativ aus, woraufhin das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. (+)-Menthylamin wurde, gemäß der Literatur, ausgehend von (+)-Menthol durch eine stereoselektive Azidierung [Lepore *et al.*, 2008] und anschließende Hydrierung [Welschoff und Waldvogel, 2010] synthetisiert. Lösen der freien Base in HCl (Gas) in Essigester (1.3 M) lieferte schließlich (+)-Menthylamin HCl.

1.2 Säulenchromatographie

Die Säulen wurden mit Kieselgel der Firma Merck gefüllt. Bei der Aufreinigung per Flash-Säulenchromatographie wurde eine Korngröße von 15–40 µm verwendet und bei einem Druck von 0.5–1.5 bar eluiert. Im Falle von Schwerkraftsäulen wurde Kieselgel der Korngröße 63–100 µm benutzt. Die Säulen wurden nass mit einem 50–100fachen Überschuss an Kieselgel befüllt und das Substanzgemisch als konzentrierte Lösung im Eluenten aufgetragen.

1.3 Dünnschichtchromatographie

Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie. Es wurden vorbeschichtete DC-Platten der Firma Machery-Nagel verwendet (0.25 mm Polygram SIL G/UV₂₅₄). Die Spots wurden durch Eintauchen in ethanolische Phosphormolybdänsäurelösung (10 wt%) und anschließendes Erhitzen auf 200 °C oder durch UV-Bestrahlung ($\lambda = 254$ nm) visualisiert.

1.4 Massenspektrometrie

ESI-MS-Spektren wurden an einem Micromass ZQ 4000-Massenspektrometer mit Quadrupol-Detektor der Firma Waters aufgenommen. Angegeben sind die Quotienten aus Masse zu Ladung m/z sowie in Klammern die relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak (%). Die Proben wurden in Methanol, Acetonitril oder Wasser gemessen.

Die Messung der ESI-HRMS-Spektren erfolgte an einem 7-Tesla-Fourier-Transform-Ion-Cyclotron-Resonance (FTICR)-Massenspektrometer APEX IV der Firma Bruker und an einem microTOF-Gerät.

1.5 Spektroskopische Methoden

1.5.1 NMR-Spektroskopie

Alle NMR-Spektren zur Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen wurden an einem Bruker Avance 400 MHz NMR-Spektrometer (400.13 MHz für ¹H; ausgestattet mit einem 5 mm TXI-Probenkopf) bei einer Temperatur von 298 K aufgenommen. Chemische Verschiebungen δ wurden in ppm (parts per million), Kopplungskonstanten J in Hertz angegeben. Als interner Standard wurde auf die verbliebenen ¹H-Resonanzsignale der deuterierten Lösungsmittel referenziert: CDCl₃: 7.26 ppm (¹H-NMR) und 77.0 ppm (¹³C-NMR), MeOH-d₃ oder MeOH-d₄: 3.31 ppm

(^1H -NMR) und 49.0 ppm (^{13}C -NMR), DMSO- d_6 : 2.49 ppm (^1H -NMR) und 39.7 ppm (^{13}C -NMR). Die Signale wurden wie folgt angegeben: chemische Verschiebung δ in ppm, Multiplizität (s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dubletts, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, Index b für ein breites Signal), skalare Kopplungskonstante J in Hertz, Integral und Kern. Die Signale wurden meist durch ^1H - und ^{13}C -Spektren, gegebenenfalls auch durch 2D-Experimente wie, $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC, $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC und H,H-COSY zugeordnet.

Alle NMR-Experimente zur Resonanzzuordnung von *erythro*-Mefloquin HCl, Strychnin HCl und Menthylamin HCl in DMSO- d_6 oder MeOH- d_3 erfolgten an einem Bruker Avance 400 MHz (400.13 MHz für ^1H ; ausgestattet mit einem 5 mm TXI-Probenkopf), an einem Bruker Avance III 600 MHz (600.25 MHz für ^1H ; ausgestattet mit einem 5 mm QXI-Probenkopf) und an einem Bruker Avance III 800 MHz NMR-Spektrometer (799.85 MHz für ^1H ; ausgestattet mit einem 5 mm Cryo-TXI-Probenkopf) bei einer Temperatur von 298 K. Zur Identifizierung der austauschenden Protonen von *erythro*-Mefloquin HCl in MeOH- d_3 , wurden die ^1H -Spektren bei 259 K aufgenommen. Die eindeutige Zuordnung der Signale gelang über homonukleare Korrelationsexperimente, wie H,H-COSY, NOESY und ROESY, sowie heteronukleare Korrelationsexperimente, wie $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC, $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC und $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -HMBC. Über die erhaltenen Distanz- sowie Winkelinformationen aus NOE bzw. J -Kopplungen wurde ein NMR-basiertes Strukturmodell für *erythro*-Mefloquin HCl erstellt, welches nach DFT-Optimierung, das für die Rechnungen verwendete Struktur-Ensemble lieferte.

Die zur RDC-Bestimmung benötigten t_2 -gekoppelten $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektren der anisotropen und zugehörigen isotropen Proben, wurden an einem Bruker Avance III 800 MHz- bzw. an einem Bruker Avance 900 MHz NMR-Spektrometer (900.00 MHz für ^1H ; ausgestattet mit einem 5 mm Cryo-TXI-Probenkopf) bei 298 K aufgenommen. Die RDCs wurden dann aus der Differenz der anisotropen und isotropen CH-Kopplungskonstanten berechnet. Die Quadrupolaufspaltung des jeweiligen deuterierten Lösungsmittelsignals (als Indikator der Orientierungsstärke) wurde jeweils sowohl vor als auch nach Aufnahme der anisotropen HSQC-Spektren an demselben Spektrometer gemessen.

Wenn nicht explizit erwähnt, wurden Standard-Bruker-Pulssequenzen und die folgenden Akquisitions- und Prozessierungs-Parameter verwendet: Time Domain (TD) = 8K-Punkte in der direkten Dimension (F2) und 512-Punkte in der indirekten Dimension (F1); Anzahl der Scans pro FID (NS) = 8 (Dummy Scans (DS) = 16); Relaxationszeit zwischen den Scans (D1) = 2 s; Zero-Filling zur Verdopplung der aufgenommenen Datenpunkte; Prozessierung mit einer Exponential-Window-Funktion und einem Line Broadening (LB) von 0.3 Hz in beiden Dimensionen; Messtemperatur 298 K.

^1H 1D (zg): TD = 32 K; NS = 16.

^2H 1D (zg2h): NS = 1.

^{13}C 1D (zgif): TD = 64 K; NS = 8K; prozessiert mit einer Exponential-Window-Funktion und einem Line Broadening von 1 Hz.

^{13}C 1D (jmod): TD = 32K; NS = 8K; prozessiert mit einer Exponential-Window-Funktion und einem Line Broadening von 1 Hz.

$^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC t_2 -gekoppelt (hsqetgpcsp2.2): TD (F1) = 1K; NS = 8 / 16 / 24 / 32 in Abhängigkeit von der Alignmentstärke der orientierten Proben; prozessiert mit einer Exponential-Window-Funktion und einem Line Broadening von 3-9 Hz in beiden Dimensionen für anisotrope NMR-Proben.

$^1\text{H}^{13}\text{C}$ -CLIP-HSQC t_2 -gekoppelt ([Enthart *et al.*, 2008]): TD (F1) = 1K; prozessiert mit einer Exponential-Window-Funktion und einem Line Broadening von 1-3 Hz in beiden Dimensionen für anisotrope NMR-Proben.

$^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HMBC (inv4gplrndqf): TD (F2) = 4K; NS = 16; Long Range Coupling Delay (d6) = 0.06 s; prozessiert mit einer quadrierten Sinus-Window-Funktion und einem Sine Bell Shift (SSB) = 2-3 in beiden Dimensionen.

$^1\text{H}^{15}\text{N}$ -HMBC (hmbcgpndqf): TD (F2) = 4k; TD (F1) = 64; NS = 128; Long Range Coupling Delay (d6) = 0.125 s; prozessiert mit einer quadrierten Sinus-Window-Funktion und einem Sine Bell Shift (SSB) = 2-3 in beiden Dimensionen.

$^1\text{H}^1\text{H}$ -COSY (COSYDFGPPH19): TD (F2) = 4K; TD (F1) = 256; prozessiert mit einer quadrierten Sinus-Window-Funktion und einem Sine Bell Shift (SSB) = 2-3 in beiden Dimensionen.

$^1\text{H}^1\text{H}$ -P.E.COSY ([Mueller, 1987]): TD (F2) = 4K; TD (F1) = 1K; NS = 16; prozessiert mit einer quadrierten Sinus-Window-Funktion und einem Sine Bell Shift (SSB) = 2-3 in beiden Dimensionen.

$^1\text{H}^1\text{H}$ -ROESY (roesyetgp): TD (F1) = 1K; Mixing Time (t_m) = 200 ms; prozessiert mit einer quadrierten Sinus-Window-Funktion und einem Sine Bell Shift (SSB) = 2-3 in beiden Dimensionen.

Präparation der anisotropen NMR-Proben

Der trockene Gelstick ($\varnothing = 4$ mm, $l = 7$ mm für longitudinale Quellung; $\varnothing = 2$ mm, $l = 25$ mm für radiale Quellung) wurde am Boden eines konventionellen 5 mm NMR-Röhrchens platziert. Anschließend wurde die zu untersuchende Substanz, gelöst in 400-600 μL (bei longitudinaler Quellung) bzw. 300 μL (bei radialer Quellung) des entsprechenden Lösungsmittels (DMSO- d_6 , MeOD- d_4) zugegeben. Im Falle der radialen Quellung wurde direkt nach Zugabe der Lösung ein Shigemi-Stempel am oberen Ende des Gelsticks positioniert, sodass das Gel ausschließlich in radialer Richtung quellen konnte. Wegen des großen Quellpotentials des Gels war es nötig den Shigemi-Stempel in dieser Position mit Parafilm[®] zu fixieren. Im Falle der longitudinalen Quell-Methode quillt das Gel per se anisotrop. Der Shigemi-Stempel verhindert hierbei das Austrocknen des Gels, wenn dieses über das gegebene Lösungsvolumen weiterhinaus quellen würde. Durch das Positionieren des Shigemi-Stempels an einer bestimmten Stelle in der Lösung, kann eine definierte Orientierungsstärke des Gels eingestellt und somit auch immer wieder reproduziert werden. Während die radial gequollenen Gele bereits nach 1-2 Tagen äquilibriert und damit messbar sind, benötigen die longitudinal gequollenen Gele 2-4 Wochen zur Äquilibrierung. Dies kann anhand der Quadrupolaufspaltung des deuterierten Lösungsmittelsignals verfolgt werden.

1.5.2 Drehwerte und ORD-Spektroskopie

Die einfachen, zur Charakterisierung der Substanzen erforderlichen, Drehwerte wurden an einem Polarimeter der Firma Perkin-Elmer (Modell 241) sowie P-2000 der Firma Jasco gemessen. Die Messung erfolgte bei einer Temperatur von 20 °C und einer Wellenlänge von 589 nm in einer 10 cm Zelle.

Die ORD-Spektren von (+)- und (-)-*erythro*-Mefloquin HCl wurden an einem Mehrwellenlängen-Polarimeter (Polartronic-E) der Firma Schmidt+Haensch GmbH & Co bei den Wellenlängen 589, 546, 495 und 436 nm aufgenommen. Die Messung erfolgte bei einer Temperatur von 20 °C und einer Konzentration von 20.2 mg/mL in MeOH in einer 5 cm Zelle.

1.5.3 ECD-Spektroskopie

ECD-Spektren von (+)- und (-)-*erythro*-Mefloquin HCl wurden an einem Jasco J-810 CD-Spektrometer bei einer Temperatur von 25 °C und einer Konzentration von 0.125 mg/mL in MeOH aufgenommen.

1.6 Dichte-Funktionaltheorie- (DFT-) Rechnungen

Alle DFT-basierten Rechnungen wurden mit Gaussian03 [Frisch *et al.*, 2004] oder Gaussian09 [Frisch *et al.*, 2009] unter Verwendung des B3LYP-Hybrid-Funktionals durchgeführt. Mittels des 6-311+g(2d,p) Basissatzes wurden sowohl die chemischen Verschiebungen als auch Rotationsstärken für die ECD-Spektren berechnet. Derselbe Basissatz wurde auch zur Strukturoptimierung verwendet. Zur Verifizierung eines Grundzustandes nach der Optimierung wurden IR-Schwingungen berechnet, wobei für einen Grundzustand keine imaginären IR-Frequenzen auftreten durften. Die Berechnung der ORD-Werte erfolgte mit dem kleineren 6-31+g(d) Basissatz. *J*-Kopplungen wurden mit einem ähnlichen Basissatz (6-31g(d)) berechnet. NMR-Parameter, wie chemische Verschiebung und *J*-Kopplung wurden unter Verwendung

der Gauge-Independent Atomic Orbital (GIAO) Methode berechnet [Cheeseman *et al.*, 1996]. Der J -Kopplung wurde noch der Zusatz SpinSpin angehängt.

Zur Berücksichtigung des Lösungsmittels (DMSO, Methanol), wurde in allen Rechnungen (mit Ausnahme der chemischen Verschiebung und J -Kopplung) ein Kontinuummodell (PCM: polarizable continuum model) unter Verwendung des Integral-Equation-Formalismus (IEFPCM) als Lösungsmittelmodell verwendet [Mennucci und Tomasi, 1997].

Gaussian Eingabe-Abschnitte (Keywords). Daran anschließend: Geometriedaten

Input Abschnitt für die Geometrieoptimierung

```
# opt b3lyp/6-311+g(2d,p) scrf=(iefpcm,solvent=methanol) geom=connectivity
```

Die kartesischen Koordinaten der optimierten Strukturmodelle sind im Anhang zu finden (Kapitel E.5).

Input Abschnitt für die Berechnung der IR-Frequenzen (Verifizierung eines Schwingungsgrundzustands, sowie Thermochemie)

```
# freq b3lyp/6-311+g(2d,p) scrf=(iefpcm,solvent=methanol) geom=connectivity
```

Input Abschnitt für die Berechnung der Abschirmungskonstanten

```
# nmr=(giao) b3lyp/6-311+g(2d,p) scrf=(iefpcm,solvent=methanol)
```

```
geom=connectivity
```

Input Abschnitt für die Berechnung der J -Kopplungskonstanten

```
# nmr=(giao,spinspin) b3lyp/6-31g(d) scrf=(iefpcm,solvent=methanol)
```

```
geom=connectivity
```

Input Abschnitt für die Berechnung des spezifischen Drehwerts (mit der zusätzlichen Angabe für die Berechnung bei 589 nm)

```
# b3lyp/6-31+g(d) scrf=(iefpcm,solvent=methanol) geom=connectivity polar=optrot  
cphf=rdfreq
```

Input Abschnitt für die Berechnung der Dipolstärken und Rotationsstärken zur Simulation von UV/Vis und ECD Spektren

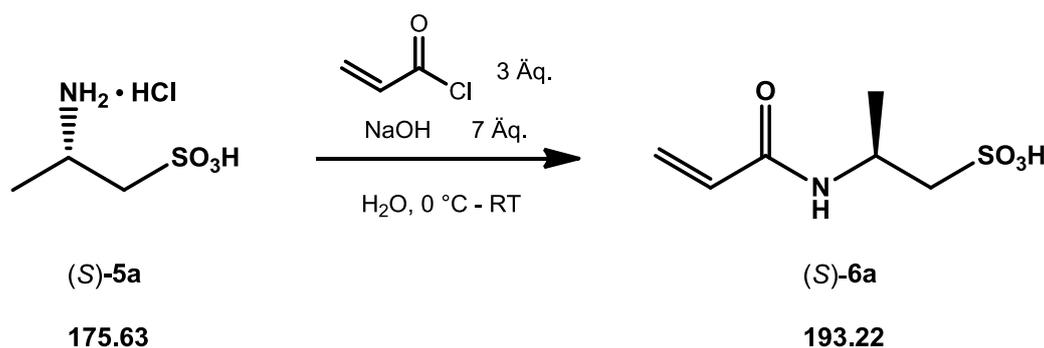
```
# td b3lyp/6-311+g(2d,p) scrf=(iefpcm,solvent=methanol) geom=connectivity
```

2 Synthesevorschriften

2.1 Synthese des (S)-APS-Monomers

(S)-2-Aminopropansulfonsäure-hydrochlorid (**S**)-**5a** (Vorstufe des APS-Monomers) wurde ausgehend von (S)-2-Aminopropanol (**S**)-**1a**, durch Boc-Schützung [Benalil *et al.*, 1991], gefolgt von einer Mesylierung, Boc-Entschützung und Sulfonierung entsprechend der literaturbekannten Syntheseroute hergestellt [Braghiroli *et al.*, 1996].

2.1.1 (S)-2-Acrylamidopropansulfonsäure (S)-**6a**



Zu einer Lösung von (S)-2-Aminopropansulfonsäure-hydrochlorid (**S**)-**5a** (4.39 g, 25.0 mmol, 1 Äq.) und Natriumhydroxid (7.00 g, 175.0 mmol, 7 Äq.) in Wasser (50 mL) wurde, über einen Zeitraum von 1 Stunde, vorsichtig Acrylsäurechlorid (6.1 mL, 75.0 mmol, 3 Äq.) zugetropft, während die Temperatur konstant bei 0 °C gehalten wurde. Nach vollständiger Zugabe wurde noch eine weitere Stunde bei 0 °C und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser über eine Ionenaustauschsäule (Dowex 50WX8 (H⁺-Form)) eluiert und danach unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wurde unter leichtem Erwärmen (40 °C) in Ethanol aufgenommen und vom unlöslichen Rückstand (Edukt) abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde die

Zielverbindung (**S**)-**6a** (3.83 g, 19.8 mmol, 79%) in Form eines weißen kristallinen Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.18 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3H; CH₃), 2.58 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 13.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, 1H; CH-CH₂), 2.75 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 13.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$ Hz, 1H; CH-CH₂), 4.10 (m, 1H; CH-CH₂), 5.52 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz, 1H; CH₂=CH), 6.01 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 17.1$ Hz, 1H; CH₂=CH), 6.13 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 17.1$ Hz, 1H; CH₂=CH), 8.01 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 1H; NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 20.2 (CH₃), 42.3 (CH-CH₂), 56.5 (CH-CH₂), 125.4 (CH₂=CH), 131.9 (CH₂=CH), 164.0 (C=O) ppm.

ESI-MS: m/z (%) 192.0 (100%) [M-H]⁻.

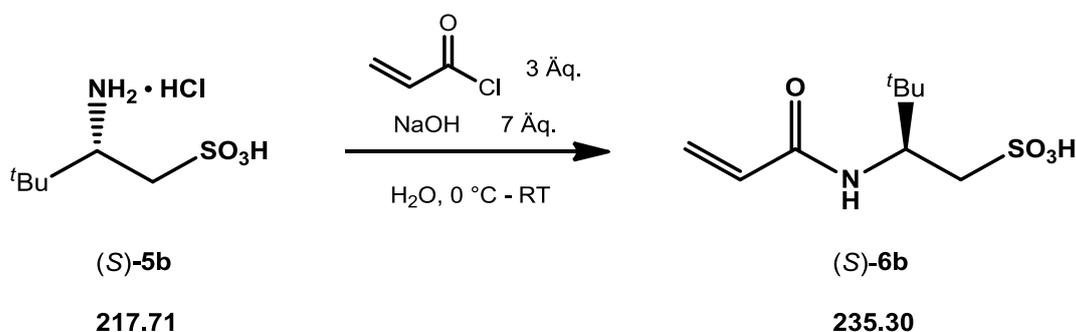
ESI-HRMS: m/z ber. für C₆H₁₁NO₄S [M-H]⁻: 192.03360; gef.: 192.03360 [M-H]⁻.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6.0$ ($c = 1.0$, MeOH).

2.2 Synthese des (S)-A^tBuES-Monomers

(S)-2-Amino-2-*tert*-butylethansulfonsäure-hydrochlorid (**S**)-**5b** (Vorstufe des A^tBuES-Monomers) wurde ausgehend von (S)-N-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-amino-3,3-dimethylbutanol (**S**)-**2b**, durch Mesylierung, Boc-Entschützung und Sulfonierung, entsprechend der literaturbekannten Syntheseroute hergestellt [Braghiroli und DiBella, 1996].

2.2.1 (S)-2-Acrylamido-2-*tert*-butylethansulfonsäure (**S**)-**6b**



Zu einer Lösung von (S)-2-Amino-2-*tert*-butylethansulfonsäure-hydrochlorid (**S**)-**5b** (3.45 g, 15.8 mmol, 1 Äq.) und Natriumhydroxid (4.42 g, 110.6 mmol, 7 Äq.) in Wasser (50 mL) wurde, über einen Zeitraum von 1 Stunde, vorsichtig Acrylsäurechlorid (3.8 mL, 47.4 mmol, 3 Äq.) zugetropft, während die Temperatur konstant bei 0 °C gehalten wurde. Nach vollständiger Zugabe wurde noch eine weitere Stunde bei 0 °C und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser über eine Ionenaustauschsäule (Dowex 50WX8 (H⁺-Form)) eluiert und danach unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wurde unter leichtem Erwärmen (40 °C) in Ethanol aufgenommen und vom unlöslichen Rückstand (Edukt) abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde die Zielverbindung (**S**)-**6b** (3.11 g, 13.2 mmol, 84%) in Form eines gelben Öls erhalten, welches mit der Zeit kristallisierte.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 0.79 (s, 9H; C(CH₃)₃), 2.69 (dd, ²*J*_{H,H} = 14.4 Hz, ³*J*_{H,H} = 10.1 Hz, 1H; CH-CH₂), 2.85 (d, ²*J*_{H,H} = 14.4 Hz, 1H; CH-CH₂), 4.10 (dd, ³*J*_{H,H} = 9.3 Hz, ³*J*_{H,H} = 10.1 Hz, 1H; CH-CH₂), 5.53 (dd, ²*J*_{H,H} = 2.0 Hz, ³*J*_{H,H} = 10.1 Hz, 1H; CH₂=CH), 6.02 (dd, ²*J*_{H,H} = 2.0 Hz, ³*J*_{H,H} = 17.0 Hz, 1H; CH₂=CH), 6.24 (dd, ³*J*_{H,H} = 10.1 Hz, ³*J*_{H,H} = 17.0 Hz, 1H; CH₂=CH), 7.86 (d, ³*J*_{H,H} = 9.3 Hz, 1H; NH) ppm.

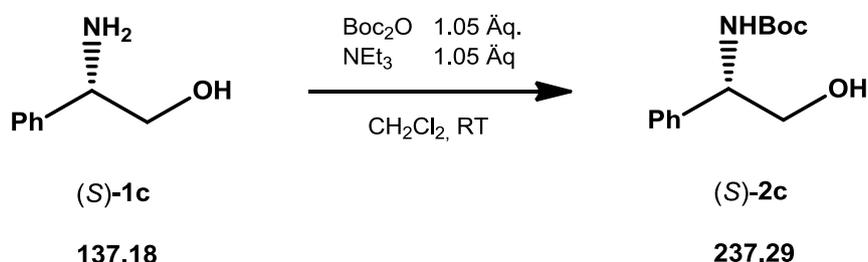
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 26.4 (C(CH₃)₃), 35.6 (C(CH₃)₃), 51.8 (CH-CH₂), 53.6 (CH-CH₂), 124.7 (CH₂=CH), 132.6 (CH₂=CH), 164.5 (C=O) ppm.

ESI-MS: *m/z* (%) 235.96 (100%) [M+H]⁺.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +15.7$ (*c* = 1.0, DMSO).

2.3 Synthese des (S)-APhES-Monomers

2.3.1 *tert*-Butyl[(1*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]carbamat (S)-2c



Eine Lösung von (S)-2-Phenylglycinol (S)-1c (5.77 g, 42.1 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (50 mL) wurde mit Triethylamin (6.2 mL, 4.47 g, 44.2 mmol, 1.05 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Über einen Tropftrichter wurde vorsichtig Di-*tert*-butyldicarbonat (9.65 g, 44.2 mmol, 1.05 Äq.), gelöst in Dichlormethan (15 mL), zugegeben, sodass die Temperatur 0 °C nicht überstieg. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 3 Stunden gerührt. Nach vollständigem Reaktionsumsatz (DC: n-Hexan/EtOAc 1:1) wurde die Reaktionslösung mit Wasser (50 mL) versetzt, die Phasen getrennt, die organische Phase nochmals mit Wasser (30 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ohne weitere Reinigung wurde der *N*-Boc-geschützte Aminoalkohol (S)-2c (10.0 g, 42.1 mmol, quant.) in Form eines weißen kristallinen Feststoffs erhalten.

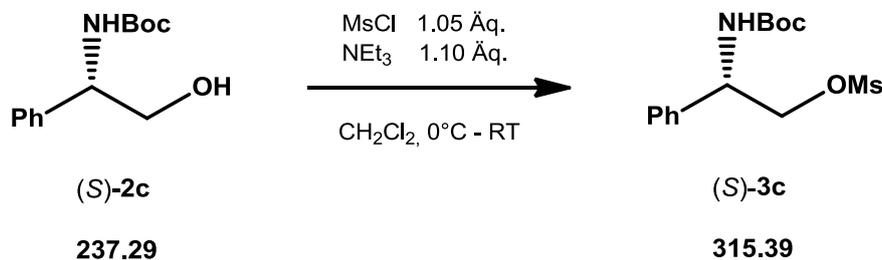
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ 25 °C): δ = 1.37 (s, 9 H; C(CH₃)₃), 3.49 (dd, ³*J*_{H,H} = 5.9 Hz, ³*J*_{H,H} = 6.8 Hz, 2 H; CH-CH₂), 4.52 (m, 1 H; 1 H; CH-CH₂), 4.78 (dd, ³*J*_{H,H} = 5.8 Hz, ³*J*_{H,H} = 5.8 Hz, 1H; OH), 7.19-7.34 (m, 6 H; Ph-H + NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 28.7 (C(CH₃)₃), 57.3 (CH-CH₂), 65.3 (CH-CH₂), 78.2 (C(CH₃)₃), 127.1 (Ph-C), 127.2 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 142.3 (Ph-C), 155.7 (C=O) ppm.

ESI-MS: *m/z* (%) 238.03 (100) [M+H]⁺.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +53.2$ (*c* = 0.5, DMSO).

2.3.2 (2*S*)-2[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-phenylethyl Methansulfonat (*S*)-3c



Eine Lösung des *N*-Boc-geschützten (*S*)-2-Phenylglycinols (*S*)-2c (9.55 g, 40.2 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (50 mL) wurde mit Triethylamin (6.2 mL, 4.48 g, 44.3 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Über einen Tropftrichter wurde vorsichtig eine Lösung von Methansulfonylchlorid (4.84 g, 42.3 mmol, 1.05 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) zugetropft, sodass die Temperatur 0 °C nicht überstieg. Anschließend wurde die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Nach vollständigem Reaktionsumsatz (DC: n-Hexan/EtOAc 1:1) wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Essigester (100 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser (100 mL), 5% NaHCO₃-Lösung (3 x 40 mL) und ges. NaCl-Lösung (3 x 40 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Zielverbindung (*S*)-3c (12.1 g, 38.3 mmol, 95%) wurde in Form eines weißen Feststoffs isoliert.

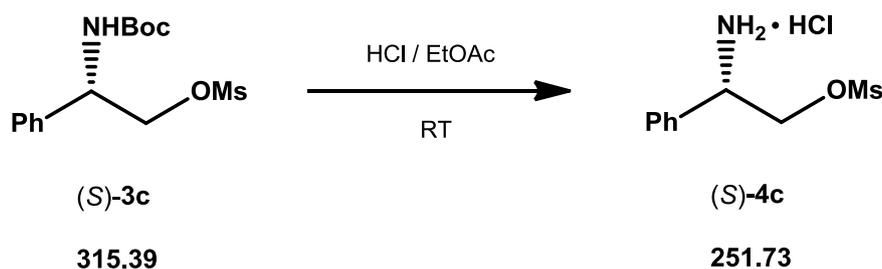
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 1.38 (s, 9 H; C(CH₃)₃), 3.16 (s, 3 H; S-CH₃), 4.24 (dd, ²J_{H,H} = 9.9 Hz, ³J_{H,H} = 8.6 Hz, 1 H; CH-CH₂), 4.28 (dd, ²J_{H,H} = 9.9 Hz, ³J_{H,H} = 5.5 Hz, 1 H; CH-CH₂), 4.89 (m, 1 H; CH-CH₂), 7.27-7.42 (m, 5 H; Ph-H), 7.67 (d, ³J_{H,H} = 8.87 Hz, 1 H; NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 28.6 (C(CH₃)₃), 37.2 (S-CH₃), 53.8 (CH-CH₂), 71.8 (CH-CH₂), 78.8 (C(CH₃)₃), 127.4 (Ph-C), 128.1 (Ph-C), 128.9 (Ph-C), 139.4 (Ph-C), 155.5 (C=O) ppm.

ESI-MS: m/z (%) 216.07 (100) $[M+H]^+$.

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = +25.2$ ($c = 0.46$, DMSO).

2.3.3 (2S)-2-Amino-2-phenylethyl Methansulfonat Hydrochlorid (S)-4c



(2S)-2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-phenylethyl Methansulfonat (**S**)-**3c** (11.93 g, 37.8 mmol) wurde in einer 1.3 M HCl/Essigester-Lösung (200 mL) gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei nach etwa 20 Minuten das Hydrochlorid als weißer Niederschlag ausfiel. Nach vollständigem Reaktionsumsatz (DC: n-Hexan/EtOAc 1:1) wurde der Niederschlag abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet. Das Boc-entschütztes Hydrochlorid (**S**)-**4c** (8.9 g, 35.4 mmol, 94%) wurde in Form eines weißen kristallinen Feststoffs erhalten.

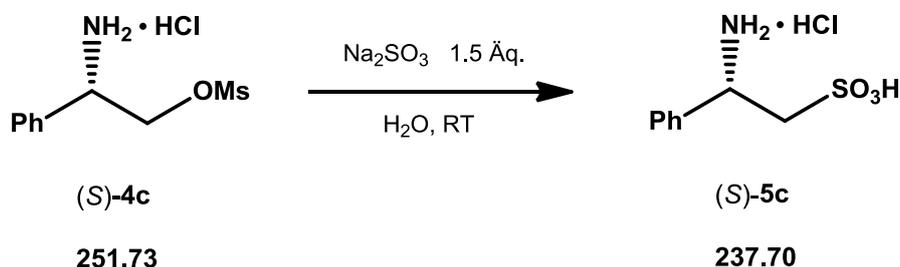
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): $\delta = 3.28$ (s, 3 H; S-CH₃), 4.52 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.5$ Hz, 1 H; CH-CH₂), 4.63 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 1 H; CH-CH₂), 4.71 (m, 1 H; CH-CH₂), 7.40-7.49 (m, 3 H; Ph-H), 7.61-7.67 (m, 2 H; Ph-H), 9.14 (s_b, 3 H; NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): $\delta = 37.1$ (S-CH₃), 52.7 (CH-CH₂), 69.7 (CH-CH₂), 127.9 (Ph-C), 128.7 (Ph-C), 129.1 (Ph-C), 133.8 (Ph-C).

ESI-MS: m/z (%) 215.87 (100) $[M-\text{Cl}]^+$.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +13.6$ ($c = 1.0$, DMSO).

2.3.4 (S)-2-Amino-2-phenylethansulfonsäure Hydrochlorid (S)-5c



Eine wässrige Lösung von (2*S*)-2-Amino-2-phenylethyl Methansulfonat Hydrochlorid (S)-4c (8.60 g, 34.2 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumsulfit (6.47 g, 51.3 mmol, 1.5 Äq.) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser über eine Ionenaustauschsäule (Dowex 50WX8-200 (H⁺-Form)) eluiert und danach unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Nach Umkristallisation aus Ethanol wurde die Sulfonsäure (S)-5c (5.70 g, 24.0 mmol, 70%) in Form eines leicht bräunlichen Feststoffs erhalten.

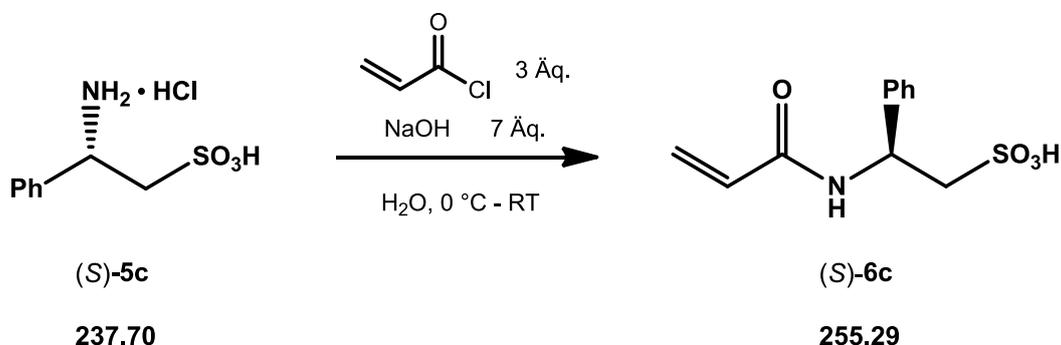
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 3.12 (m, 1 H; CH-CH₂), 3.50 (m, 1 H; CH-CH₂), 3.87 (dd, ³J_{H,H} = 4.3 Hz, ³J_{H,H} = 9.9 Hz, 1 H; CH-CH₂), 7.24-7.35 (m, 5 H; Ph-H), 7.83 (s_b, 3 H; NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 41.4 (CH-CH₂), 62.0 (CH-CH₂), 127.7 (Ph-C), 128.4 (Ph-C), 129.5 (Ph-C), 136.6 (Ph-C).

ESI-MS: *m/z* (%) 201.83 (100) [M-Cl]⁺.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -10.4$ (*c* = 1.0, DMSO).

2.3.5 (S)-2-Acrylamido-2-phenylethansulfonsäure (S)-6c ((S)-APhES Monomer)



Einer Lösung von (S)-2-Amino-2-phenylethansulfonsäure Hydrochlorid (S)-5c (5.52 g, 23.2 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumhydroxid (6.52 g, 162.6 mmol, 7 Äq.) in Wasser (50 mL) wurde, über einen Zeitraum von 1 Stunde, vorsichtig Acrylsäurechlorid (5.7 mL, 69.7 mmol, 3 Äq.) zugetropft, während die Temperatur konstant bei 0 °C gehalten wurde. Nach vollständiger Zugabe wurde noch eine weitere Stunde bei 0 °C und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser über eine Ionenaustauschsäule (Dowex 50WX8 (H⁺-Form)) eluiert und danach unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wurde unter leichtem Erwärmen (40 °C) in Ethanol aufgenommen und vom unlöslichen Rückstand (Edukt) abfiltriert. Das ethanolische Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt und lieferte schließlich nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CHCl₃: MeOH = 3.5 : 1) die Zielverbindung (S)-6c (4.21 g, 16.5 mmol, 71%) in Form eines stark hygroskopischen, leicht gelblichen Feststoffs.

Das reisolierte Edukt (1.49 g, 6.7 mmol) wurde in Form hellbrauner Kristalle erhalten und konnte erneut zum gewünschten Produkt umgesetzt werden.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 3.68–3.78 (m, 2H; CH-CH₂), 3.82 (dd, ³J_{H,H} = 5.4 Hz, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, 1H; CH-CH₂), 5.49 (dd, ²J_{H,H} = 2.4 Hz, ³J_{H,H} = 10.1 Hz, 1H; CH₂=CH), 5.97 (dd, ²J_{H,H} = 2.4 Hz, ³J_{H,H} = 17.0 Hz, 1H; CH₂=CH), 6.09

(dd, $^3J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, 1H; $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.16-7.27 (m, 3H; Ph-H), 7.27-7.34 (m, 2H; Ph-H), 7.89 (s_b, 1H; NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): $\delta = 41.3$ (CH- CH_2), 64.7 (CH- CH_2), 125.2 (CH₂=CH), 126.9 (Ph-C), 127.8 (Ph-C), 129.8 (Ph-C), 132.3 (CH₂=CH), 138.1 (Ph-C), 164.8 (C=O) ppm.

ESI-MS: m/z (%) 256.09 (100) [M+H]⁺.

ESI-HRMS: m/z ber. für C₁₁H₁₃NO₄S [M-H]⁻: 254.0487, gef.: 254.0493 [M-H]⁻.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +44.8$ ($c = 1.1$, MeOH).

2.4 Synthese des (*R*)-APhES-Monomers

(*R*)-2-Acrylamido-2-phenylethansulfonsäure (**R**)-**6c** (das (*R*)-Enantiomer des APhES-Monomers) wurde, ausgehend von dem (*R*)-konfigurierten 2-Phenylglycinol (**R**)-**1c**, analog der unter 2.3 beschriebenen Synthesesequenz für das (*S*)-APhES-Monomer hergestellt.

2.4.1 (*R*)-2-Acrylamido-2-phenylethansulfonsäure (**R**)-**6c**

Die enantiomere Zielverbindung (**R**)-**6c** wurde mit einer Ausbeute von 66% (bezogen auf die finale Stufe) ebenfalls in Form eines stark hygroskopischen, leicht bräunlichen Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 3.70–3.76 (m, 2H; CH-CH₂), 3.79 (dd, ³*J*_{H,H} = 5.3 Hz, ³*J*_{H,H} = 9.0 Hz, 1H; CH-CH₂), 5.49 (dd, ²*J*_{H,H} = 2.4 Hz, ³*J*_{H,H} = 10.0 Hz, 1H; CH₂=CH), 5.97 (dd, ²*J*_{H,H} = 2.4 Hz, ³*J*_{H,H} = 17.1 Hz, 1H; CH₂=CH), 6.09 (dd, ³*J*_{H,H} = 10.0 Hz, ³*J*_{H,H} = 17.1 Hz, 1H; CH₂=CH), 7.16–7.26 (m, 3H; Ph-H), 7.27–7.33 (m, 2H; Ph-H), 7.88 (s_b, 1H; NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C): δ = 41.2 (CH-CH₂), 64.8 (CH-CH₂), 125.5 (CH₂=CH), 127.1 (Ph-C), 128.0 (Ph-C), 129.9 (Ph-C), 132.3 (CH₂=CH), 137.8 (Ph-C), 164.9 (C=O) ppm.

ESI-MS: *m/z* (%) 256.00 (100) [M+H]⁺.

ESI-HRMS: *m/z* ber. für C₁₁H₁₃NO₄S [M–H][–]: 254.0487, gef.: 254.0496 [M–H][–].

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37.6$ (*c* = 1.1, MeOH).

2.5 Synthese der chiralen Polymergele

2.5.1 Allgemeine Polymerisationsbedingungen

Alle im Folgenden dargestellten chiralen Polymergele wurden in wässriger Lösung, radikalisch, mit Ammoniumpersulfat als Radikalstarter, bei 70 °C polymerisiert. Zur Quervernetzung wurde *N,N'*-Methylenbisacrylamid (BIS) verwendet. Neben dem chiralen Monomer, sorgte *N,N*-Dimethylacrylamid (DMAA) als Comonomer (Monomereverhältnis 1:1) für die erforderliche Formstabilität der Gele.

Da Sauerstoff während der Polymerisation inhibierend wirkt, musste dieser zuvor aus der Gel-Lösung möglichst vollständig entfernt werden. Dafür wurde die Lösung jeweils dreimal abwechselnd für 10 Minuten evakuiert und anschließend 1 Minute mit Argon belüftet.

Die Polymerisation erfolgte in speziell, von der Feinmechanik des Instituts, angefertigten Gelzylindern unterschiedlichen Durchmessers, Abbildung D.1. Die Polymerisation in 7 mm Gelzylindern lieferte Gelsticks mit einem Durchmesser von etwa 4 mm, die somit nur in Längsrichtung des NMR-Röhrchens quellen konnten (longitudinal quellende Gele). Dagegen lieferte die Polymerisation in den 3 mm Gelzylindern Gelsticks von etwa 2 mm Durchmesser, die dann für die radiale Quellung im NMR-Röhrchen verwendet wurden (radial quellende Gele).



Abbildung D.1 Gelzylinder zur Präparation der chiralen Polymergele unterschiedlichen Durchmessers. (A) 7 mm Gelzylinder zur Herstellung longitudinal quellender Gele (1), Stempel inklusive Gummidichtung (2), Schraubdeckel zur oberen Abdichtung des Gelzylinders (3), Schraubeinheit zum Herausdrücken des Polymers (4), zusammengesetzter (1 + 2 + 4) 7 mm Gelzylinder (5), resultierender getrockneter 4 mm Gelstick – gebrauchsfertig für die longitudinale Quellmethode (6); (B) 3 mm Gelzylinder zur Herstellung radial quellender Gele (1), Stempel inklusive Gummidichtung (2), Schraubdeckel zur oberen Abdichtung des Gelzylinders (3), Schraubeinheit zum Herausdrücken des Polymers (4), zusammengesetzter (1 + 2 + 4) 3 mm Gelzylinder (5), resultierender getrockneter 2 mm Gelstick – gebrauchsfertig für die radiale Quellmethode (6); (C) getrocknete Gelsticks und die resultierenden im NMR-Röhrchen longitudinal (linkes NMR-Röhrchen) und radial (rechtes NMR-Röhrchen) gequollenen Gele.

2.5.2 (S)-APS-Gel

Zusammensetzung und die exakten Einwaagen der Komponenten für das (S)-APS-Gel sind in Tabelle D.1 gegeben. Dieser Ansatz liefert in Abhängigkeit von der Gel-Konzentration 2 – 5 Gele.

Tabelle D.1 Komponenten und deren exakte Einwaagen für das (S)-APS-Gel.

(S)-2-Acrylamidopropansulfonsäure (S)- 6a ((S)-APS)	290 mg / 1.5 mmol
<i>N,N</i> -Dimethylacrylamid (DMAA)	155 μ L / 1.5 mmol
<i>N,N'</i> -Methylenbisacrylamid (BIS)	13.9 mg / 0.09 mmol *
Ammoniumpersulfat (APS)	5.5 mg / 0.024 mmol **

* entspricht 3 mol% der Gesamtmonomerkonzentration;

** entspricht 0.8 mol% der Gesamtmonomerkonzentration

Je nach gewünschter Konzentration des resultierenden (S)-APS-Gels wurden die tabellierten Komponenten in 4.1 mL (0.75 M), 2.6 mL (1.2 M) oder 2.0 mL (1.5 M) deionisiertem Wasser gelöst und anschließend nach der, unter 2.5.1 beschriebenen Methode, 30 Minuten entgast. Die Gel-Lösung wurde danach vorsichtig mit einer Eppendorf-Pipette in 7 mm Gelzylinder eingefüllt (ca. 0.8 mL pro Zylinder). Eventuell, beim Einfüllen, entstandene Luftblasen in der Lösung, konnten durch leichtes Klopfen der Gelzylinder entfernt werden. Die Gelzylinder wurden daraufhin mit den Schraubdeckeln festverschlossen und in ein, auf 70 °C geheiztes Wasserbad getaucht. Nach einer Polymerisationszeit von 12 Minuten wurden die Gelzylinder aus dem Wasserbad herausgenommen, der Deckel abgeschraubt und das Gel vorsichtig aus dem Gelzylinder herausgedrückt. Da das Herauspräparieren der Gele bis zu 2 Minuten in Anspruch nehmen kann, empfiehlt es sich die Gelzylinder um diese Zeitspanne versetzt ins Wasserbad zu geben. Dies garantiert für alle Gele gleiche Polymerisationszeiten und folglich auch gleiche Geleigenschaften. Die erhaltenen Gele wurden auf Fehler, wie Risse oder Luftblasen untersucht, wobei nur optisch

einwandfreie Gele weiterverwendet wurden. Bestanden lediglich Mängel an den Enden des Gels, wurden diese mit einem Skalpell abgetrennt, wodurch das sonst einwandfreie Gel ebenfalls weiterverwendet werden konnte. Die für positiv befundenen Gele wurden dann einmal in wässriger Salzsäure (0.02 M) und dreimal in deionisiertem Wasser, jeweils für eine Stunde gewaschen. Dabei quellen die Gele (konzentrationsabhängig) noch einmal auf ein Vielfaches ihres, direkt nach der Polymerisation vorhandenen Volumens. Nach dem Waschprozess wurden die Gele bei Raumtemperatur getrocknet, was bis zu einigen Tagen dauern kann. Ein kritischer Moment tritt noch einmal am Ende des Trocknungsprozesses auf, da die „noch“ Gele kurz vor dem Übergang zum völlig trockenen Gelstück besonders klebrig sind. Häufig bleiben diese dann am Untergrund haften und trocken / schrumpfen nicht mehr isotrop. Durch Lösen der Enden des haftenden Gels mit einem Skalpell, zieht sich dieses dann aber wieder rasch zusammen und trocknet dann ordnungsgemäß bis zum Schluss. Die resultierenden Gelstücke (Abbildung D.1) können dann auf unbestimmte Zeit gelagert werden.

2.5.3 (S)-A^tBuES-Gel

Zusammensetzung und die exakten Einwaagen der Komponenten für das (S)-A^tBuES-Gel sind in Tabelle D.2 gegeben. Bei einer 1 molaren Gel-Konzentration liefert dieser Ansatz 3 – 4 Gele.

Tabelle D.2 Komponenten und deren exakte Einwaagen für das (S)-A^tBuES-Gel.

(S)-2-Acrylamido-2- <i>tert</i> -butylethansulfonsäure (S)- 6b ((S)-A ^t BuES)	353 mg / 1.5 mmol
<i>N,N</i> -Dimethylacrylamid (DMAA)	155 µL / 1.5 mmol
<i>N,N'</i> -Methylenbisacrylamid (BIS)	13.9 mg / 0.09 mmol *
Ammoniumpersulfat (APS)	5.5 mg / 0.024 mmol **

* entspricht 3 mol% der Gesamtmonomerkonzentration;

** entspricht 0.8 mol% der Gesamtmonomerkonzentration

Das (S)-A^tBuES-Gels wurde analog dem Polymerisationsprotokoll für das (S)-APS-Gel hergestellt (vgl. Kapitel 2.5.2). Im Unterschied zum (S)-APS-Gel, lag jedoch die maximal mögliche Gel-Konzentration bei 1 mol/L. Somit wurden die in Tabelle X aufgeführten Komponenten in 3 mL (1 M) deionisiertem Wasser gelöst und anschließend 30 Minuten entgast. Die (S)-A^tBuES-Gel-Lösung wurde danach vorsichtig mit einer Eppendorf-Pipette in 7 mm Gelzylinder eingefüllt (ca. 0.8 mL pro Zylinder), mit dem Schraubdeckel festverschlossen und daraufhin im Wasserbad 13 Minuten bei 70 °C polymerisiert. Die fertigen Gele wurden zunächst einmal in wässriger Salzsäure (0.02 M) und danach dreimal in deionisiertem Wasser, jeweils für eine Stunde gewaschen. Nach dem Waschprozess wurden die Gele bei Raumtemperatur getrocknet und konnten in diesem Zustand auf unbestimmte Zeit gelagert werden.

2.5.4 (S)-APhES-Gel

Zusammensetzung und die exakten Einwaagen der Komponenten für das (S)-APhES-Gel sind in Tabelle D.3 gegeben. Dieser Ansatz liefert in Abhängigkeit von der Gelkonzentration 3 – 4 longitudinal bzw. 5 – 6 radial quellende Gele.

Tabelle D.3 Komponenten und deren exakte Einwaagen für das (S)-APhES-Gel.

(S)-2-Acrylamido-2-phenylethansulfonsäure (S)-6c (S)-APhES)	383 mg / 1.5 mmol
N,N-Dimethylacrylamid (DMAA)	155 µL / 1.5 mmol
N,N'-Methylenbisacrylamid (BIS)	13.9 mg / 0.09 mmol *
Ammoniumpersulfat (APS)	5.5 mg / 0.024 mmol **

* entspricht 3 mol% der Gesamtmonomerkonzentration;

** entspricht 0.8 mol% der Gesamtmonomerkonzentration

Das (S)-APhES-Gels wurde analog dem Polymerisationsprotokoll für das (S)-APS-Gel hergestellt (vgl. Kapitel 2.5.2). Je nach benötigter Konzentration des resultierenden (S)-APhES-Gels wurden die in Tabelle X aufgeführten Komponenten in 2.6 mL (1.2 M), oder 2.0 mL (1.5 M) deionisiertem Wasser gelöst und anschließend nach der, unter 2.5.1 beschriebenen Methode, 30 Minuten entgast. Die (S)-APhES-Gel-Lösung wurde danach vorsichtig mit einer Eppendorf-Pipette in 7 mm Gelzylinder (longitudinal quellende Gele; ca. 0.7 mL/Zylinder) oder in 3 mm Gelzylinder (radial quellende Gele; ca. 0.4 mL/Zylinder) eingefüllt. Beim Befüllen der 3 mm Gelzylinder musste besonders darauf geachtet werden, dass die Lösung keine Luftblasen enthält. Die mit dem Schraubdeckel festverschlossen Gelzylinder wurden dann im Wasserbad 12 Minuten (longitudinal quellende Gele) bzw. 10 Minuten (radial quellende Gele) bei 70 °C polymerisiert. Die fertigen Gele wurden einmal in wässriger Salzsäure (0.02 M) und danach dreimal in deionisiertem Wasser, jeweils für eine Stunde gewaschen. Nach dem Waschprozess wurden die Gele bei Raumtemperatur getrocknet und konnten in diesem Zustand auf unbestimmte Zeit gelagert werden.

2.5.5 (*R*)-A_{Ph}ES-Gel

Das (*R*)-konfigurierte A_{Ph}ES-Gel wurde, ausgehend von (*R*)-2-Acrylamido-2-phenylethansulfonsäure (**R**)-**6c** ((*R*)-A_{Ph}ES), analog dem enantiomeren (*S*)-A_{Ph}ES-Gel hergestellt (vgl. Kapitel 2.5.4)

.

E. ANHANG

1 Literatur

Arnold, L., Marx, A., Thiele, C. M. und Reggelin, M. (2010). "Polyguanidines as Chiral Orienting Media for Organic Compounds." *Chemistry-a European Journal* **16**(34): 10342-10346.

Aroulanda, C., Boucard, V., Guibe, F., Courtieu, J. und Merlet, D. (2003). "Weakly oriented liquid-crystal NMR solvents as a general tool to determine relative configurations." *Chemistry* **9**(18): 4536-4539.

Aroulanda, C., Sarfati, M., Courtieu, J. und Lesot, P. (2001). "Investigation of the enantioselectivity of three polypeptide liquid-crystalline solvents using NMR spectroscopy." *Enantiomer* **6**(5): 281-287.

Autschbach, J. (2009). "Computing Chiroptical Properties with First-Principles Theoretical Methods: Background and Illustrative Examples." *Chirality* **21**(1E): E116-E152.

Bayle, J. P., Courtieu, J., Gabetty, E., Loewenstein, A. und Pechine, J. M. (1992). "Enantiomeric Analysis in a Polypeptide Lyotropic Liquid-Crystal through Proton Decoupled Deuterium Nmr." *New Journal of Chemistry* **16**(8-9): 837-838.

Benalil, A., Carboni, B. und Vaultier, M. (1991). "Synthesis of 1,2-Aminoazides - Conversion to Unsymmetrical Vicinal Diamines by Catalytic-Hydrogenation or Reductive Alkylation with Dichloroboranes." *Tetrahedron* **47**(38): 8177-8194.

Bijvoet, J. M., Peerdeman, A. F. und van Bommel, A. J. (1951). "Determination of the Absolute Configuration of Optically Active Compounds by Means of X-Rays." *Nature* **168**(4268): 271-272.

Braghiroli, D. und DiBella, M. (1996). "Asymmetric syntheses of (R)- and (S)-2-aminobutanesulfonic acid and their 3,3-dimethyl derivatives." *Tetrahedron-Asymmetry* **7**(7): 2145-2150.

Braghiroli, D., Mussati, E., DiBella, M. und Saladini, M. (1996). "Asymmetric synthesis of 2-methyltaurine." *Tetrahedron-Asymmetry* **7**(3): 831-836.

Bringmann, G., Bruhn, T., Maksimenka, K. und Hemberger, Y. (2009). "The Assignment of Absolute Stereostructures through Quantum Chemical Circular Dichroism Calculations." *European Journal of Organic Chemistry*(17): 2717-2727.

Broger, E. A., Hofheinz, W. und Meili, A. Asymmetrische Hydrierung. **EP 0 553 778 B1**.

Bürgi, T. und Baiker, A. (1998). "Conformational behavior of cinchonidine in different solvents: A combined NMR and ab initio investigation." *Journal of the American Chemical Society* **120**(49): 12920-12926.

Cahn, R. S., Ingold, C. und Prelog, V. (1966). "Specification of Molecular Chirality." *Angewandte Chemie-International Edition* **5**(4): 385-&.

Canet, I., Courtieu, J., Loewenstein, A., Meddour, A. und Pechine, J. M. (1995). "Enantiomeric Analysis in a Polypeptide Lyotropic Liquid-Crystal by Deuterium Nmr." *Journal of the American Chemical Society* **117**(24): 6520-6526.

Carroll, F. I. und Blackwell, J. T. (1974). "Optical Isomers of Aryl-2-Piperidylmethanol Antimalarial Agents - Preparation, Optical Purity, and Absolute Stereochemistry." *Journal of Medicinal Chemistry* **17**(2): 210-219.

Cheeseman, J. R., Trucks, G. W., Keith, T. A. und Frisch, M. J. (1996). "A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors." *Journal of Chemical Physics* **104**(14): 5497-5509.

Cornilescu, G., Marquardt, J. L., Ottiger, M. und Bax, A. (1998). "Validation of protein structure from anisotropic carbonyl chemical shifts in a dilute liquid crystalline phase." *Journal of the American Chemical Society* **120**(27): 6836-6837.

Croft, A. M. und World, M. J. (1996). "Neuropsychiatric reactions with mefloquine chemoprophylaxis." *Lancet* **347**(8997): 326.

Czarniecka, K. und Samulski, E. T. (1981). "Polypeptide Liquid-Crystals - a Deuterium Nmr-Study." *Molecular Crystals and Liquid Crystals* **63**(1-4): 205-214.

Deloche, B. und Samulski, E. T. (1981). "Short-Range Nematic-Like Orientational Order in Strained Elastomers - a Deuterium Magnetic-Resonance Study." *Macromolecules* **14**(3): 575-581.

Elliott, A. und Ambrose, E. J. (1950). "Evidence of Chain Folding in Polypeptides and Proteins." *Discussions of the Faraday Society*(9): 246-&.

Enthart, A., Freudenberger, J. C., Furrer, J., Kessler, H. und Luy, B. (2008). "The CLIP/CLAP-HSQC: Pure absorptive spectra for the measurement of one-bond couplings." *Journal of Magnetic Resonance* **192**(2): 314-322.

Fletcher, A., Shepherd, Robin. Use of (+)-mefloquine for the treatment of malaria with reduced side-effects, *Cerebrus Limited, UK; Shepherd, Joy Miriam; Fletcher, Allan* . 34 pp.

Frank, A. T., Stelzer, A. C., Al-Hashimi, H. M. und Andricioaei, I. (2009). "Constructing RNA dynamical ensembles by combining MD and motionally

decoupled NMR RDCs: new insights into RNA dynamics and adaptive ligand recognition." *Nucleic Acids Research* **37**(11): 3670-3679.

Freudenberger, J. C., Knör, S., Kobzar, K., Heckmann, D., Paululat, T., Kessler, H. und Luy, B. (2005). "Stretched poly(vinyl acetate) gels as NMR alignment media for the measurement of residual dipolar couplings in polar organic solvents." *Angew Chem Int Ed Engl* **44**(3): 423-426.

Freudenberger, J. C., Spitteller, P., Bauer, R., Kessler, H. und Luy, B. (2004). "Stretched poly(dimethylsiloxane) gels as NMR alignment media for apolar and weakly polar organic solvents: an ideal tool for measuring RDCs at low molecular concentrations." *J Am Chem Soc* **126**(45): 14690-14691.

Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery, J., J. A., Vreven, T., Kudin, K. N., Burant, J. C., Millam, J. M., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J. E., Hratchian, H. P., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Ayala, P. Y., Morokuma, K., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Zakrzewski, V. G., Dapprich, S., Daniels, A. D., Strain, M. C., Farkas, O., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cui, Q., Baboul, A. G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Gonzalez, C. und Pople, J. A. Gaussian 03, Revision C.02. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.

Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., N., H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., B., J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., V., T., Montgomery, Jr., J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Kobayashi, R., Normand, J., R., K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J. M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., A., C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., C., R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, . . . , Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., and Fox, und J., D. Gaussian 09 Revision A.1. Gaussian Inc. Wallingford CT 2009.

Gabel, F., Simon, B., Nilges, M., Petoukhov, M., Svergun, D. und Sattler, M. (2008). "A structure refinement protocol combining NMR residual dipolar couplings and small angle scattering restraints." *Journal of Biomolecular Nmr* **41**(4): 199-208.

- Gargiulo, V., Morando, M. A., Silipo, A., Nurisso, A., Perez, S., Imberty, A., Canada, F. J., Parrilli, M., Jimenez-Barbero, J. und De Castro, C. (2010). "Insights on the conformational properties of hyaluronic acid by using NMR residual dipolar couplings and MD simulations." *Glycobiology* **20**(10): 1208-1216.
- Gayathri, C., Tsarevsky, N. V. und Gil, R. R. (2010). "Residual Dipolar Couplings (RDCs) Analysis of Small Molecules Made Easy: Fast and Tuneable Alignment by Reversible Compression/Relaxation of Reusable PMMA Gels." *Chemistry-a European Journal* **16**(12): 3622-3626.
- Go, M. L., Lee, H. S. und Ngiam, T. L. (1993). "Pharmacological Activity and Structure-Activity Relationship of (+/-)-Erythro-Mefloquine and Related-Compounds on the Isolated Mouse Phrenic-Nerve Diaphragm Preparation." *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **16**(7): 668-674.
- Gullahorn, G. M., Bohman, H. R. und Wallace, M. R. (1993). "Anaesthesia emergence delirium after mefloquine prophylaxis." *Lancet* **341**(8845): 632.
- Haberz, P., Farjon, J. und Griesinger, C. (2005). "A DMSO-compatible orienting medium: Towards the investigation of the stereochemistry of natural products." *Angewandte Chemie-International Edition* **44**(3): 427-429.
- Hallwass, F., Schmidt, M., Sun, H., Mazur, A., Kummerlöwe, G., Luy, B., Navarro-Vázquez, A., Griesinger, C. und Reinscheid, U. M. (2011). "Residual chemical shift anisotropy (RCSA): a tool for the analysis of the configuration of small molecules." *Angew Chem Int Ed Engl* **50**(40): 9487-9490.
- Hammarström, P., Wiseman, R. L., Powers, E. T. und Kelly, J. W. (2003). "Prevention of transthyretin amyloid disease by changing protein misfolding energetics." *Science* **299**(5607): 713-716.
- Hansen, M. R., Mueller, L. und Pardi, A. (1998). "Tunable alignment of macromolecules by filamentous phage yields dipolar coupling interactions." *Nat Struct Biol* **5**(12): 1065-1074.
- Hauptmann, S. und Mann, G. (1996). Stereochemie, Spektrum Akademischer Verlag.
- Hems, W. P., Jackson, W. P., Nightingale, P. und Bryant, R. (2012). "Practical Asymmetric Synthesis of (+)-erythro Mefloquine Hydrochloride." *Organic Process Research & Development* **16**(3): 461-463.
- Hoye, T. R., Jeffrey, C. S. und Shao, F. (2007). "Mosher ester analysis for the determination of absolute configuration of stereogenic (chiral) carbinol carbons." *Nature Protocols* **2**(10): 2451-2458.

- Jayaprakash, S., Iso, Y., Wan, B., Franzblau, S. G. und Kozikowski, A. P. (2006). "Design, synthesis, and SAR studies of mefloquine-based ligands as potential antituberculosis agents." *Chemmedchem* **1**(6): 593-+.
- Karle, J. M. und Karle, I. L. (2002). "Crystal structure of (-)-mefloquine hydrochloride reveals consistency of configuration with biological activity." *Antimicrob Agents Chemother* **46**(5): 1529-1534.
- Karle, J. M., Olmeda, R., Gerena, L. und Milhous, W. K. (1993). "Plasmodium falciparum: role of absolute stereochemistry in the antimalarial activity of synthetic amino alcohol antimalarial agents." *Exp Parasitol* **76**(4): 345-351.
- Keiser, J., Chollet, J., Xiao, S. H., Mei, J. Y., Jiao, P. Y., Utzinger, J. und Tanner, M. (2009). "Mefloquine-An Aminoalcohol with Promising Antischistosomal Properties in Mice." *Plos Neglected Tropical Diseases* **3**(1).
- Knight, J. D., Sauer, S. J. und Coltart, D. M. (2011). "Asymmetric Total Synthesis of the Antimalarial Drug (+)-Mefloquine Hydrochloride via Chiral N-Amino Cyclic Carbamate Hydrazones." *Organic Letters* **13**(12): 3118-3121.
- Kobzar, K., Kessler, H. und Luy, B. (2005). "Stretched gelatin gels as chiral alignment media for the discrimination of enantiomers by NMR spectroscopy " *Angewandte Chemie-International Edition* **44**(20): 3145-3147.
- Kramer, F., Deshmukh, M. V., Kessler, H. und Glaser, S. J. (2004). "Residual dipolar coupling constants: An elementary derivation of key equations." *Concepts in Magnetic Resonance Part A* **21A**(1): 10-21.
- Kuchel, P. W., Chapman, B. E., Muller, N., Bubb, W. A., Philp, D. J. und Torres, A. M. (2006). "Apparatus for rapid adjustment of the degree of alignment of NMR samples in aqueous media: verification with residual quadrupolar splittings in (^{23}Na) and (^{133}Cs) spectra." *J Magn Reson* **180**(2): 256-265.
- Kummerlöwe, G., Auernheimer, J., Lendlein, A. und Luy, B. (2007). "Stretched poly(acrylonitrile) as a scalable alignment medium for DMSO." *J Am Chem Soc* **129**(19): 6080-6081.
- Kummerlöwe, G., Halbach, F., Laufer, B. und Luy, B. (2008). "Precise measurement of RDCs in water and DMSO based gels using a silicone rubber tube for tunable stretching." *The Open Spectrosc. J.* **2**: 29-33.
- Kummerlöwe, G., Kiran, M. U. und Luy, B. (2009). "Covalently cross-linked gelatin allows chiral distinction at elevated temperatures and in DMSO." *Chemistry* **15**(45): 12192-12195.

Kummerlöwe, G., Knör, S., Frank, A. O., Paululat, T., Kessler, H. und Luy, B. (2008). "Deuterated polymer gels for measuring anisotropic NMR parameters with strongly reduced artefacts." *Chem Commun (Camb)*(44): 5722-5724.

Kummerlöwe, G., McCord, E. F., Cheatham, S. F., Niss, S., Schnell, R. W. und Luy, B. (2010). "Tunable alignment for all polymer gel/solvent combinations for the measurement of anisotropic NMR parameters." *Chemistry* **16**(24): 7087-7089.

Lange, O. F., Lakomek, N. A., Fares, C., Schroder, G. F., Walter, K. F. A., Becker, S., Meiler, J., Grubmuller, H., Griesinger, C. und de Groot, B. L. (2008). "Recognition dynamics up to microseconds revealed from an RDC-derived ubiquitin ensemble in solution." *Science* **320**(5882): 1471-1475.

Lepore, S. D., Mondal, D., Li, S. Y. und Bhunia, A. K. (2008). "Stereoiretentive halogenations and azidations with titanium(IV) enabled by chelating leaving groups." *Angewandte Chemie-International Edition* **47**(39): 7511-7514.

Lesot, P., Merlet, D., Loewenstein, A. und Courtieu, J. (1998). "Enantiomeric visualization using proton-decoupled natural abundance deuterium NMR in poly(gamma-benzyl-L-glutamate) liquid crystalline solutions." *Tetrahedron-Asymmetry* **9**(11): 1871-1881.

Lesot, P., Merlet, D., Meddour, A., Courtieu, J. und Loewenstein, A. (1995). "Visualization of Enantiomers in a Polypeptide Liquid-Crystal Solvent through C-13 Nmr-Spectroscopy." *Journal of the Chemical Society-Faraday Transactions* **91**(9): 1371-1375.

Lesot, P., Sarfati, M. und Courtieu, J. (2003). "Natural abundance deuterium NMR spectroscopy in polypeptide liquid crystals as a new and incisive means for the enantiodifferentiation of chiral hydrocarbons." *Chemistry-a European Journal* **9**(8): 1724-1745.

Levitt, M. H. (2008). Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance, 2nd Edition

Losonczi, J. A., Andrec, M., Fischer, M. W. F. und Prestegard, J. H. (1999). "Order matrix analysis of residual dipolar couplings using singular value decomposition." *Journal of Magnetic Resonance* **138**(2): 334-342.

Luy, B., Kobzar, K. und Kessler, H. (2004). "An Easy and Scalable Method for the Partial Alignment of Organic Molecules for Measuring Residual Dipolar Couplings." *Angewandte Chemie International Edition* **43**(9): 1092-1094.

Marx, A., Böttcher, B. und Thiele, C. M. (2010). "Enhancing the Orienting Properties of Poly(gamma-benzyl-L-glutamate) by means of Additives." *Chemistry-a European Journal* **16**(5): 1656-1663.

Marx, A., Schmidts, V. und Thiele, C. M. (2009). "How different are diastereomorphous orientations of enantiomers in the liquid crystalline phases of PBLG and PBDG: a case study." *Magnetic Resonance in Chemistry* **47**(9): 734-740.

Marx, A. und Thiele, C. (2009). "Orientational Properties of Poly-gamma-benzyl-L-glutamate: Influence of Molecular Weight and Solvent on Order Parameters of the Solute." *Chemistry-a European Journal* **15**(1): 254-260.

Meddour, A., Berdague, P., Hedli, A., Courtieu, J. und Lesot, P. (1997). "Proton-decoupled carbon-13 NMR spectroscopy in a lyotropic chiral nematic solvent as an analytical tool for the measurement of the enantiomeric excess." *Journal of the American Chemical Society* **119**(19): 4502-4508.

Mennucci, B. und Tomasi, J. (1997). "Continuum solvation models: A new approach to the problem of solute's charge distribution and cavity boundaries." *Journal of Chemical Physics* **106**(12): 5151-5158.

Meyer, N.-C., Krupp, A., Schmidts, V., Thiele, C. M. und Reggelin, M. (2012). "Polyacetylenes as Enantiodifferentiating Alignment Media." *Angewandte Chemie International Edition* **51**(33): 8334-8338.

Mueller, L. (1987). "Pe-Cosy, a Simple Alternative to E-Cosy." *Journal of Magnetic Resonance* **72**(1): 191-196.

Müller, M., Orben, C. M., Schützenmeister, N., Schmidt, M., Leonov, A., Reinscheid, U. M., Dittrich, B. und Griesinger, C. (2013). "The Absolute Configuration of (+)- and (-)-erythro-Mefloquine." *Angew Chem Int Ed Engl* DOI: [10.1002/anie.201300258](https://doi.org/10.1002/anie.201300258).

Naumann, C., Bubb, W. A., Chapman, B. E. und Kuchel, P. W. (2007). "Tunable-alignment chiral system based on gelatin for NMR spectroscopy." *J Am Chem Soc* **129**(17): 5340-5341.

Navarro-Vázquez, A. (2012). "MSpin-RDC. A program for the use of residual dipolar couplings for structure elucidation of small molecules." *Magnetic Resonance in Chemistry* **50**: S73-S79.

Noyori, R., Miyashita, A., Yasuda, A., Takaya, H., Toriumi, K., Ito, T. und Souchi, T. (1980). "Synthesis of 2,2'-Bis(Diphenylphosphino)-1,1'-Binaphthyl (Binap), an Atropisomeric Chiral Bis(Triaryl)Phosphine, and Its Use in the Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Alpha-(Acylamino)Acrylic Acids." *Journal of the American Chemical Society* **102**(27): 7932-7934.

Ottiger, M. und Bax, A. (1999). "How tetrahedral are methyl groups in proteins? A liquid crystal NMR study." *Journal of the American Chemical Society* **121**(19): 4690-4695.

- Petrovic, A. G., Navarro-Vázquez, A. und Alonso-Gomez, J. L. (2010). "From Relative to Absolute Configuration of Complex Natural Products: Interplay Between NMR, ECD, VCD, and ORD Assisted by ab initio Calculations." *Current Organic Chemistry* **14**(15): 1612-1628.
- Polavarapu, P. L. (2008). "Why is it important to simultaneously use more than one chiroptical spectroscopic method for determining the structures of chiral molecules?" *Chirality* **20**(5): 664-672.
- Prestegard, J. H. (1998). "New techniques in structural NMR--anisotropic interactions." *Nat Struct Biol* **5 Suppl**: 517-522.
- Reinscheid, U. M., Köck, M., Cychon, C., Schmidts, V., Thiele, C. M. und Griesinger, C. (2010). "The Absolute Configuration of Dibromopalau'amine." *European Journal of Organic Chemistry*(36): 6900-6903.
- Rückert, M. und Otting, G. (2000). "Alignment of Biological Macromolecules in Novel Nonionic Liquid Crystalline Media for NMR Experiments." *Journal of the American Chemical Society* **122**(32): 7793-7797.
- Sackmann, E., Meiboom, S. und Snyder, L. C. (1968). "Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Enantiomers in Optically Active Liquid Crystals." *Journal of the American Chemical Society* **90**(8): 2183-&.
- Sarfati, M., Lesot, P., Merlet, D. und Courtieu, J. (2000). "Theoretical and experimental aspects of enantiomeric differentiation using natural abundance multinuclear nmr spectroscopy in chiral polypeptide liquid crystals." *Chemical Communications*(21): 2069-2081.
- Sass, H. J., Musco, G., Stahl, S. J., Wingfield, P. T. und Grzesiek, S. (2000). "Solution NMR of proteins within polyacrylamide gels: Diffusional properties and residual alignment by mechanical stress or embedding of oriented purple membranes." *Journal of Biomolecular Nmr* **18**(4): 303-309.
- Saupe, A. (1964). "Kernresonanzen in Kristallinen Flüssigkeiten + in Kristallinflüssigen Lösungen .I." *Zeitschrift Fur Naturforschung Part a-Astrophysik Physik Und Physikalische Chemie A* **19**(2): 161-+.
- Saupe, A. und Englert, G. (1963). "High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Orientated Molecules." *Physical Review Letters* **11**(10): 462-&.
- Schmid, R., Broger, E. A., Cereghetti, M., Crameri, Y., Foricher, J., Lalonde, M., Muller, R. K., Scalone, M., Schoettel, G. und Zutter, U. (1996). "New developments in enantioselective hydrogenation." *Pure and Applied Chemistry* **68**(1): 131-138.

Schmidt, M., Haberk, P., Leonov, A. und Griesinger, C. (2009). Towards a Complete Set of Alignment Media for Organic Solvents: APS and PPH Gel. Future Directions of NMR. C. L. Khetrapal, A. Kumar and K. V. Ramanathan, Springer: 87-93.

Schmidt, M., Sun, H., Leonov, A., Griesinger, C. und Reinscheid, U. M. (2012). "Chiral discrimination of amines by anisotropic NMR parameters using chiral polyacrylamide-based gels." *Magn Reson Chem* **50** (1): 38-44.

Schuetz, A., Junker, J., Leonov, A., Lange, O. F., Molinski, T. F. und Griesinger, C. (2007). "Stereochemistry of sagittamide a from residual dipolar coupling enhanced NMR." *Journal of the American Chemical Society* **129**(49): 15114-+.

Schuetz, A., Junker, J., Leonov, A., Lange, O. F., Molinski, T. F. und Griesinger, C. (2007). "Stereochemistry of sagittamide a from residual dipolar coupling enhanced NMR." *Journal of the American Chemical Society* **129**(49): 15114-15115.

Sommer, B. (2002). "Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis: ten years on." *Curr Opin Pharmacol* **2**(1): 87-92.

Soto, C. (2003). "Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases." *Nat Rev Neurosci* **4**(1): 49-60.

Sun, H., d'Auvergne, E. J., Reinscheid, U. M., Dias, L. C., Andrade, C. K. Z., Rocha, R. O. und Griesinger, C. (2011,a). "Bijvoet in Solution Reveals Unexpected Stereoselectivity in a Michael Addition." *Chemistry-a European Journal* **17**(6): 1811-1817.

Sun, H., Reinscheid, U. M., Whitson, E. L., d'Auyergne, E. J., Ireland, C. M., Navarro-Vazquez, A. und Griesinger, C. (2011,b). "Challenge of Large-Scale Motion for Residual Dipolar Coupling Based Analysis of Configuration: The Case of Fibrosterol Sulfate A." *Journal of the American Chemical Society* **133**(37): 14629-14636.

Taylor, J. P., Hardy, J. und Fischbeck, K. H. (2002). "Toxic proteins in neurodegenerative disease." *Science* **296**(5575): 1991-1995.

Thiele, C. M. (2004). "Simultaneous assignment of all diastereotopic protons in strychnine using RDCs: PELG as alignment medium for organic molecules." *J Org Chem* **69**(22): 7403-7413.

Thiele, C. M. (2005). "Scaling the alignment of small organic molecules in substituted polyglutamates by variable-angle sample spinning." *Angew Chem Int Ed Engl* **44**(18): 2787-2790.

Thiele, C. M. und Berger, S. (2003). "Probing the diastereotopicity of methylene protons in strychnine using residual dipolar couplings." *Org Lett* **5**(5): 705-708.

- Thiele, C. M., Marx, A., Berger, R., Fischer, J., Biel, M. und Giannis, A. (2006). "Determination of the relative configuration of a five-membered lactone from residual dipolar couplings." *Angewandte Chemie-International Edition* **45**(27): 4455-4460.
- Tjandra, N. und Bax, A. (1997). "Direct measurement of distances and angles in biomolecules by NMR in a dilute liquid crystalline medium." *Science* **278**(5340): 1111-1114.
- Tonnesen, H. H. und Grislingaas, A. L. (1990). "Photochemical Stability of Biologically-Active Compounds .2. Photochemical Decomposition of Mefloquine in Water." *International Journal of Pharmaceutics* **60**(2): 157-162.
- Trost, B. M. und Brindle, C. S. (2010). "The direct catalytic asymmetric aldol reaction." *Chem Soc Rev* **39**(5): 1600-1632.
- Tycko, R., Blanco, F. J. und Ishii, Y. (2000). "Alignment of biopolymers in strained gels: A new way to create detectable dipole-dipole couplings in high-resolution biomolecular NMR." *Journal of the American Chemical Society* **122**(38): 9340-9341.
- Urakawa, A., Meier, D. M., Rugger, H. und Baiker, A. (2008). "Conformational behavior of cinchonidine revisited: A combined theoretical and experimental study." *Journal of Physical Chemistry A* **112**(31): 7250-7255.
- Verdier, L., Sakhaii, P., Zweckstetter, M. und Griesinger, C. (2003). "Measurement of long range H,C couplings in natural products in orienting media: a tool for structure elucidation of natural products." *J Magn Reson* **163**(2): 353-359.
- Welschoff, N. und Waldvogel, S. R. (2010). "Practical Synthesis of Optically Pure Menthylamines Starting from Racemic Neomenthol." *Synthesis-Stuttgart*(21): 3596-3601.
- Xie, Z. X., Zhang, L. Z., Ren, X. J., Tang, S. Y. und Li, Y. (2008). "Asymmetric synthesis of (+)-(11R,12S)-mefloquine hydrochloride." *Chinese Journal of Chemistry* **26**(7): 1272-1276.
- Xu, J. X. (2002). "A new and expeditious asymmetric synthesis of (R)- and (S)-2-aminoalkanesulfonic acids from chiral amino alcohols." *Tetrahedron-Asymmetry* **13**(11): 1129-1134.
- Yan, J., Kline, A. D., Mo, H., Shapiro, M. J. und Zartler, E. R. (2003). "A novel method for the determination of stereochemistry in six-membered chairlike rings using residual dipolar couplings." *J Org Chem* **68**(5): 1786-1795.

2 NMR-Assignment der untersuchten Moleküle

2.1 Mefloquin HCl (isotrop in DMSO-*d*₆)

	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]	¹ J _{CH} [Hz]	¹⁵ N [ppm]	¹ J _{NH} [Hz]	¹⁹ F [ppm]	¹ J _{CF} [Hz]	² J _{CF} [Hz]
1	-	-	-	298.3	-	-	-	-
2	-	146.6	-	-	-	-	-	34.4
3	8.10	115.3	168.5	-	-	-	-	-
4	-	151.2	-	-	-	-	-	-
4a	-	126.3	-	-	-	-	-	-
5	9.04	129.2	164.6	-	-	-	-	-
6	7.96	128.3	166.6	-	-	-	-	-
7	8.39	129.8	165.7	-	-	-	-	-
8	-	127.0	-	-	-	-	-	29.8
8a	-	142.7	-	-	-	-	-	-
9	-	121.1	-	-	-	-58.8	275.5	-
10	-	123.6	-	-	-	-66.7	273.2	-
11	6.14	67.5	146.1	-	-	-	-	-
12 ax	3.40	58.5	141.8	-	-	-	-	-
13 ax / eq (NH ₂)	8.50 / 10.40	-	-	48.3	74.8 / 72.0	-	-	-
14 ax / eq	2.93 / 3.24	44.1	140.8 / 145.0	-	-	-	-	-
15 ax / eq	1.60 / 1.66	21.5	127.5 / 131.5	-	-	-	-	-
16 ax / eq	1.25 / 1.64	21.0	127.1 / 132.9	-	-	-	-	-
17 ax / eq	1.68 / 1.23	20.7	129.2 / 129.5	-	-	-	-	-
18 (OH)	6.84	-	-	-	-	-	-	-

2.2 Strychnin HCl (isotrop in DMSO-*d*6)

	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]	¹ J _{CH} [Hz]	¹⁵ N [ppm]	¹ J _{NH} [Hz]
1	7.39	123.3	158.97		
2	7.16	124.7	161.44		
3	7.31	129.7	160.01		
4	7.94	115.8	167.78		
5	-	142.3	-		
6	-	130.1	-		
7	-	51.8	-		
8	4.08	59	146.72		
9 (N)	-	-	-	63	
10	-	169.5	-		
11 <i>pro S</i>	2.96	41.7	135.45		
11 <i>pro R</i>	2.65	41.7	125.52		
12	4.36	76.5	152.02		
13	1.45	46.6	127.45		
14	3.32	30.1	135.94		
15 <i>pro S</i>	2.48	24.8	133.79		
15 <i>pro R</i>	1.59	24.8	132.50		
16	4.41	61.3	150.22		
17 <i>pro R</i>	2.18	40.9	138.73		
17 <i>pro S</i>	1.85	40.9	132.87		
18 <i>pro S</i>	3.71	50.7	149.59		
18 <i>pro R</i>	3.13	50.7	143.40		
19 (NH)	12.01	-	-	150	72
20 <i>pro R</i>	4.08	51.4	144.69		
20 <i>pro S</i>	3.5	51.4	147.70		
21	-	133.6	-		
22	6.33	135	160.50		
23 <i>pro R</i>	4.18	63.6	146.11		
23 <i>pro S</i>	4.13	63.6	139.01		

2.3 Menthylamine HCl (isotrop in DMSO-*d*6)

	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]	¹ J _{CH} [Hz]
1 ax	2.86	51.3	140.27
2 ax	1.35	45.8	125.30
3 ax	0.97	22.7	123.50
3 eq	1.62	22.7	128.30
4 ax	0.80	34.0	123.30
4 eq	1.66	34.0	128.20
5 ax	1.41	31.2	124.10
6 ax	0.99	40.1	124.24
6 eq	2.04	40.1	129.50
7	0.88	22.3	124.64
8	2.00	25.3	125.52
9	0.74 / 0.89	15.8 / 21.3	124.85
10	0.89 / 0.74	21.3 / 15.8	124.85

2.4 Menthol (isotrop in DMSO-*d*₆)

	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]	¹ J _{CH} [Hz]
1 ax	3.39	69.9	136.48
2 ax	1.08	50.0	125.24
3 ax	0.95	23.2	123.60
3 eq	1.60	23.2	128.07
4 ax	0.80	34.8	121.48
4 eq	1.65	34.8	127.11
5 ax	1.40	31.6	123.80
6 ax	0.93	45.2	123.44
6 eq	1.96	45.2	127.97
7	0.90	22.7	124.23
8	2.17	25.5	127.20
9	0.91	16.5	124.04
10	0.79	21.4	124.00

3 Individuell bestimmte RDC-Fehler [Hz]

3.1 Im longitudinal gequollenen (S)-APhES-Gel (bestimmt an der Probe (+)-Mefloquin HCl 04)

	C7H7	C5H5	C6H6	C3H3	C11H11	C12H12ax	C14H14eq	C14H14ax	C16H16eq	C16H16ax	C17H17eq	C17H17ax
1. Rauschaddition	132.7	185.5	190.3	136.1	159.5	121.7	171.9	124.8	136.8	114.2	146.6	113.8
2. Rauschaddition	133.6	187.3	189.1	137.4	160.4	120.7	170.8	126.3	138.6	113	149.3	112.8
3. Rauschaddition	131.1	188.6	188.1	136.6	161.3	120.3	169.7	126.9	139.2	117.3	146.7	115.9
4. Rauschaddition	130.6	190.4	190.1	135.2	162.5	119.8	172.1	125.4	136.5	114.1	147.6	111.7
5. Rauschaddition	131.5	191.2	191.8	136.7	163	119.3	173.3	123.5	135.4	113.1	149.5	117.9
6. Rauschaddition	133.4	189.6	187.5	138.6	161.7	118.3	175.7	123.2	140.9	111.8	151.2	118.0
Mittelwert	132.15	188.77	189.48	136.77	161.40	120.02	172.25	125.02	137.90	113.92	148.48	115.02
Standardabweichung σ (individueller Fehler)	1.26	2.10	1.58	1.16	1.30	1.17	2.09	1.48	2.03	1.87	1.87	2.66
Standardabweichung $\bar{\sigma}$ (allgemeiner Fehler)	1.710											

3.2 Im longitudinal gequollenen (R)-APhES-Gel (bestimmt an der Probe (-)-Mefloquin HCl 14)

	C7H7	C5H5	C6H6	C3H3	C11H11	C12H12ax	C14H14eq	C14H14ax
1. Rauschaddition	109.7	184.4	196.8	112.9	162.8	110.6	176.7	123.4
2. Rauschaddition	107.4	184.4	199.1	111.7	165.9	111.5	173.5	126.9
3. Rauschaddition	109.5	185.9	198.6	112.9	163.9	110.6	172.5	128
4. Rauschaddition	112.1	179.9	200	114.2	164.9	109.8	170.2	127.6
5. Rauschaddition	114.5	181.4	202.1	115.4	162.7	108.9	169.3	125.1
6. Rauschaddition	113.3	182.9	198.6	112.9	161.7	108.1	171	125.9
Mittelwert	111.08	183.15	199.20	113.33	163.65	109.92	172.20	126.15
Standardabweichung σ (individueller Fehler)	2.67	2.21	1.76	1.28	1.56	1.25	2.68	1.72
Mittelwert der Standardabweichung $\bar{\sigma}$ (allgemeiner Fehler)	1.891							

3.3 Im radial gequollenen (R)-APhES-Gel (bestimmt an der Probe (-)-Mefloquin HCl 22)

	C7H7	182.4	162.3	156.8	184.2	140.6	147.4	147.5	140.5	131.4	133.4	131.9	128.4
1. Rauschaddition		182.7	161.5	157.7	183.6	139.9	147.4	148.2	141.3	131.8	132.8	132.1	128.9
2. Rauschaddition		181.5	161.4	157.7	184.6	140.2	146.7	148.3	141.6	132.5	133.4	131.4	127.8
3. Rauschaddition		182.3	162.4	156.9	184.9	140.2	146.1	147.7	140.9	132.5	134.8	131.2	127.2
4. Rauschaddition		181.8	162.9	156.8	184.2	141.5	146.3	147.2	142.1	131.9	134	132.1	128.4
5. Rauschaddition		182.3	163.1	156.6	183.9	141.1	147.4	147.2	140.5	131.6	134.1	131.8	127.7
6. Rauschaddition		182.17	162.27	157.08	184.23	140.58	146.88	147.68	141.15	131.95	133.75	131.75	128.07
Mittelwert													
Standardabweichung σ (individueller Fehler)		0.44	0.70	0.49	0.47	0.61	0.60	0.48	0.64	0.46	0.70	0.37	0.61
Mittelwert der Standardabweichung $\bar{\sigma}$ (allgemeiner Fehler)		0.547											

4 RDC-Tensordaten

4.1 Menthol (in DMSO-*d*₆)

(±)-Menthol im (*S*)-APS-Gel (0.75 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.070
C1H1 ax	6.12	5.91	Conformer 1
C2H2 ax	5.46	5.87	Alignment tensor Axx=2.11486e-05 Ayy=0.000174551 Azz=-0.0001957
C3H3 eq	1.63	1.49	Saupe tensor Sxx=3.17229e-05 Syy=0.000261827 Szz=-0.00029355
C4H4 ax	5.52	5.87	(0.468942,0.39192,0.791512,)
C4H4 eq	1.09	1.02	(0.504793,-0.854297,0.123937,) (0.72476,0.34143,-0.598455,)
C5H5 ax	6.1	5.87	SVD condition number is 11.3757
C6H6 ax	6.26	5.87	Axial component Aa=-0.00029355 rhombic component Ar=-0.000153403 rhombicity R=0.522578
C6H6 eq	1.43	1.48	Asimmetry parameter etha=0.783867 GDO=0.000387549
C8H8	2.5	3.08	Euler Angles
C7H7	-0.8	-0.75	Set 1 (150.294,-46.4489,47.1085)
C9H9	0.23	0.28	Set 2 (-29.7056,226.449,-132.891)
C10H10	0.14	0.19	

(±)-Menthol im (S)-APS-Gel (1.2 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.043
C1H1 ax	10.52	9.91	Conformer 1
C2H2 ax	9.46	9.85	Alignment tensor Axx=4.23024e-05 Ayy=0.000301601 Azz=-0.000343903
C3H3 eq	2.93	2.67	Saupe tensor Sxx=6.34537e-05 Syy=0.000452401 Szz=-0.000515855
C4H4 ax	9.72	9.84	(0.445481,0.421934,0.789632,)
C4H4 eq	1.94	1.64	(0.523308,-0.838344,0.152732,) (0.726426,0.345182,-0.594268,)
C5H5 ax	10.1	9.84	SVD condition number is 11.3757
C6H6 ax	9.76	9.84	Axial component Aa=-0.000515855 rhombic component Ar=-0.000259298 rhombicity R=0.502658
C6H6 eq	2.68	2.65	Asimmetry parameter etha=0.753986 GDO=0.000675027
C8H8	4.8	5.28	Euler Angles
C7H7	-1.29	-1.27	Set 1 (149.85,-46.5876,49.593)
C9H9	0.4	0.44	Set 2 (-30.1502,226.588,-130.407)
C10H10	0.31	0.35	

(±)-Menthol im (S)-APS-Gel (1.5 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.071
C1H1 ax	16.52	15.72	Conformer 1
C2H2 ax	15.66	15.58	Alignment tensor Axx=0.000124052 Ayy=0.000520566 Azz=-0.000644619
C3H3 eq	3.63	3.13	Saupe tensor Sxx=0.000186079 Syy=0.00078085 Szz=-0.000966928
C4H4 ax	15.12	15.56	(0.478491,0.276606,0.833388,)
C4H4 eq	4.2	2.58	(0.493099,-0.869955,0.00562994,) (0.726567,0.408249,-0.55266,)
C5H5 ax	16.4	15.55	SVD condition number is 11.3757
C6H6 ax	15.86	15.55	Axial component Aa=-0.000966928 rhombic component Ar=-0.000396514 rhombicity R=0.410076
C6H6 eq	4.23	3.1	Asimmetry parameter etha=0.615114 GDO=0.00121755
C8H8	9.4	10.53	Euler Angles
C7H7	-1.87	-1.91	Set 1 (143.547,-46.5994,45.8614)
C9H9	0.53	0.63	Set 2 (-36.4532,226.599,-134.139)
C10H10	0.23	0.33	

(±)-Menthol im (S)-APS-Gel (1.8 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.068
C1H1 ax	11.32	10.27	Conformer 1
C2H2 ax	10.66	10.19	Alignment tensor Axx=6.39829e-05 Ayy=0.000336342 Azz=-0.000400325
C3H3 eq	3.03	3.02	Saupe tensor Sxx=9.59744e-05 Syy=0.000504513 Szz=-0.000600488
C4H4 ax	10.32	10.17	(0.566749,0.098721,0.817955,)
C4H4 eq	0.99	0.74	(-0.38045,0.911967,0.15354,) (0.73079,0.398209,-0.554414,)
C5H5 ax	9.5	10.16	SVD condition number is 11.3757
C6H6 ax	9.36	10.16	Axial component Aa=-0.000600488 rhombic component Ar=-0.000272359 rhombicity R=0.453563
C6H6 eq	3.23	3.01	Asimmetry parameter etha=0.680345 GDO=0.000769448
C8H8	5.7	6.13	Euler Angles
C7H7	-1.27	-1.25	Set 1 (144.312,-46.9527,-33.8728)
C9H9	0.44	0.48	Set 2 (-35.6879,226.953,146.127)
C10H10	0.19	0.23	

4.2 Mefloquin HCl

RDC-Tensoren nach longitudinaler Quellmethode (in DMSO-*d*6)

(-)-Mefloquin HCl (02) im (*S*)-APhES-Gel (1.2 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.060 Population 0.67:0.33 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-32.4	-31.8	Conformationally averaged solution
C5H5	23.6	24.3	Alignment tensor Axx=-8.31021e-05 Ayy=-0.00077011
C6H6	35.0	34.4	Azz=0.000853212 Saupe tensor
C7H7	-34.3	-34.8	Sxx=-0.000124653 Syy=-0.00115517 Szz=0.00127982
C11H11	15.8	17.7	(0.254586,0.565833,-0.784231,) (-0.532455,0.758977,0.374761,) (0.807266,0.322159,0.494505,)
C12H12 ax	-9.1	-7.1	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000332302,0.00052114,0.000510862,) (0.00052114,-0.000381674,-4.62457e-05,)
C14H14 ax	-6.6	-8.5	(0.000510862,-4.62457e-05,4.93724e-05,) SVD condition number is 4.99898
C14H14 eq	31.1	29.3	Axial component Aa=0.00127982 rhombic component Ar=0.000687008 rhombicity R=0.536801
C16H16 ax	-4.4	-5.3	Asymmetry parameter etha=0.805202 GDO=0.00170055
C16H16 eq	2.8	1.3	Euler Angles Set 1 (33.0833,-53.8297,-64.4459)
C17H17 ax	-6.1	-5.1	Set 2 (-146.917,233.83,115.554)
C17H17 eq	22.5	23.6	Grid points: 64

(-)-Mefloquin HCl (03) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.052 Population 0.69:0.31 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-33.0	-33.1	Conformationall averaged solution
C5H5	24.3	24.9	Alignment tensor Axx=-7.34304e-05 Ayy=-0.000799927 Azz=0.000873358
C6H6	37.3	36.9	Saupe tensor Sxx=-0.000110146 Syy=-0.00119989 Szz=0.00131004
C7H7	-36.6	-36.3	(0.266576,0.540238,-0.798173,) (-0.522353,0.776951,0.351417,) (0.80999,0.323249,0.489312,)
C11H11	17.3	19.0	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000349515,0.00054274,0.000508607,) (0.00054274,-0.000413053,-4.86053e-05,) (0.000508607,-4.86053e-05,6.35375e-05,)
C12H12 ax	-9.9	-8.0	SVD condition number is 4.97223
C14H14 ax	-7.2	-9.3	Axial component Aa=0.00131004 rhombic component Ar=0.000726497 rhombicity R=0.554562
C14H14 eq	31.9	30.2	Asimmetry parameteretha=0.831844 GDO=0.00175498
C16H16 ax	-6.0	-6.3	Euler Angles Set 1 (33.4495,-54.095,-62.9631)
C16H16 eq	2.9	1.6	Set 2 (-146.55,234.095,117.037)
C17H17 ax	-6.5	-5.9	Grid points: 64
C17H17 eq	23.4	24.5	

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.076 Population 0.70:0.30 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-32.2	-32.7	Conformationall averaged solution
C5H5	19.9	20.6	Alignment tensor Axx=1.05109e-05 Ayy=0.000587066 Azz=-0.000597577
C6H6	22.9	22.2	Saupe tensor Sxx=1.57664e-05 Syy=0.000880599 Szz=-0.000896366
C7H7	-34.4	-34.2	
C11H11	12.8	15.2	(-0.0666954,-0.484862,0.872044,) (0.837838,0.447396,0.312834,) (-0.54183,0.751496,0.376396,)
C12H12 ax	-19.7	-16.5	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000236714,0.000463722,0.000275133,) (0.000463722,-0.000217499,-9.13087e-05,) (0.000275133,-9.13087e-05,-1.92147e-05,)
C14H14 ax	-17.1	-17.3	SVD condition number is 4.94884
C14H14 eq	25.5	23.4	Axial component Aa=-0.000896366 rhombic component Ar=-0.000576555 rhombicity R=0.643214
C16H16 ax	-13.2	-14.8	Asimmetry parameter etha=0.964822 GDO=0.00125296
C16H16 eq	4.5	2.5	Euler Angles Set 1 (63.3954,32.8083,94.5514)
C17H17 ax	-14.1	-14.9	Set 2 (-116.605,147.192,-85.4486)
C17H17 eq	18.5	19.8	Grid points: 64

Fehlerbehaftete RDC-Tensoren nach longitudinaler Quellmethode (in DMSO-*d*6)

Die RDCs wurden dabei zufällig mit einem Maximalfehler bis zur dreifachen Standardabweichung ($3\bar{\sigma} = \pm 5.1$ Hz) behaftet.

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)₁

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.056 Population 0.70:0.30 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-33.4	-31.3	Conformationally averaged solution
C5H5	24.6	25.4	Alignment tensor Axx=-6.55926e-05 Ayy=-0.000777781
C6H6	34.0	33.5	Azz=0.000843373 Saupe tensor
C7H7	-32.3	-34.2	Sxx=-9.83889e-05 Syy=-0.00116667 Szz=0.00126506
C11H11	16.8	18.1	(0.250977,0.587894,-0.76902,) (-0.540587,0.744143,0.392451,) (0.80298,0.317226,0.50457,)
C12H12 ax	-7.1	-7.5	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000312362,0.000518032,0.00051937,) (0.000518032,-0.000368495,-6.24956e-05,) (0.00051937,-6.24956e-05,5.61323e-05,)
C14H14 ax	-7.6	-8.8	SVD condition number is 4.95143
C14H14 eq	33.1	31.4	Axial component Aa=0.00126506 rhombic component Ar=0.000712188 rhombicity R=0.562968
C16H16 ax	-5.4	-5.3	Asymmetry parameter etha=0.844452 GDO=0.00170137
C16H16 eq	1.8	1.0	Euler Angles Set 1 (32.1578,-53.4156,-65.0961)
C17H17 ax	-7.1	-5.6	Set 2 (-147.842,233.416,114.904)
C17H17 eq	24.5	25.6	Grid points: 64

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_2

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.076 Population 0.72:0.28 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-32.9	-32.8	Conformationall averaged solution
C5H5	20.2	21.0	Alignment tensor Axx=-9.79094e-05 Ayy=-0.000773683 Azz=0.000871593
C6H6	36.7	36.0	Saupe tensor
C7H7	-36.1	-36.2	Sxx=-0.000146864 Syy=-0.00116053 Szz=0.00130739
C11H11	18.1	20.6	(0.243363,0.560105,-0.791869,) (-0.508391,0.768941,0.387645,) (0.826023,0.308241,0.471884,)
C12H12 ax	-11.4	-7.5	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000388933,0.000511024,0.000511077,) (0.000511024,-0.00040536,-6.04143e-05,) (0.000511077,-6.04143e-05,1.64261e-05,)
C14H14 ax	-7.6	-8.7	SVD condition number is 4.92471
C14H14 eq	29.7	28.1	Axial component Aa=0.00130739 rhombic component Ar=0.000675774 rhombicity R=0.516888
C16H16 ax	-3.8	-5.5	Asimmetry parameter etha=0.775332 GDO=0.00172164
C16H16 eq	5.1	2.9	Euler Angles Set 1 (33.1531,-55.6923,-64.4199)
C17H17 ax	-4.5	-5.3	Set 2 (-146.847,235.692,115.58)
C17H17 eq	21.3	22.0	Grid points: 64

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_3

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.105 Population 0.65:0.35 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-31.4	-30.8	Conformationall averaged solution
C5H5	24.6	25.9	Alignment tensor Axx=-5.57944e-05 Ayy=-0.000776832 Azz=0.000832627
C6H6	36.0	34.8	Saupe tensor
C7H7	-33.3	-33.7	Sxx=-8.36915e-05 Syy=-0.00116525 Szz=0.00124894
C11H11	13.8	17.5	(0.27629,0.558121,-0.78241,) (-0.535473,0.765427,0.356917,) (0.79808,0.320347,0.510339,)
C12H12 ax	-11.1	-7.2	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000303325,0.000522665,0.00049965,) (0.000522665,-0.000387063,-5.17389e-05,) (0.00049965,-5.17389e-05,8.37382e-05,)
C14H14 ax	-5.6	-8.5	SVD condition number is 5.03782
C14H14 eq	32.1	29.8	Axial component Aa=0.00124894 rhombic component Ar=0.000721038 rhombicity R=0.57732
C16H16 ax	-3.4	-5.8	Asimmetry parameter etha=0.86598 GDO=0.00169105
C16H16 eq	4.8	1.7	Euler Angles Set 1 (32.1171,-52.9472,-62.7075)
C17H17 ax	-7.1	-5.3	Set 2 (-147.883,232.947,117.293)
C17H17 eq	23.5	24.4	Grid points: 64

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_4

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.075 Population 0.71:0.29 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-35.4	-32.3	Conformationall averaged solution
C5H5	22.6	23.0	Alignment tensor Axx=-8.66015e-05 Ayy=-0.000762584 Azz=0.000849185
C6H6	35.5	35.2	Saupe tensor
C7H7	-32.3	-35.5	Sxx=-0.000129902 Syy=-0.00114388 Szz=0.00127378
C11H11	17.8	18.2	(0.256011,0.54303,-0.799735,) (-0.521125,0.774326,0.358955,) (0.814179,0.324866,0.481222,)
C12H12 ax	-7.1	-7.7	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000350143,0.000520287,0.000493092,) (0.000520287,-0.000393146,-4.1594e-05,) (0.000493092,-4.1594e-05,4.30039e-05,)
C14H14 ax	-9.0	-8.9	SVD condition number is 4.93552
C14H14 eq	31.5	29.0	Axial component Aa=0.00127378 rhombic component Ar=0.000675982 rhombicity R=0.530691
C16H16 ax	-6.9	-5.8	Asimmetry parameter etha=0.796036 GDO=0.00168783
C16H16 eq	0.8	0.9	Euler Angles Set 1 (34.0227,-54.5063,-63.8367)
C17H17 ax	-5.1	-5.5	Set 2 (-145.977,234.506,116.163)
C17H17 eq	21.1	23.4	Grid points: 64

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_5

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.062 Population 0.60:0.40 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-31.4	-32.1	Conformationall averaged solution
C5H5	25.6	25.6	Alignment tensor Axx=-7.80772e-05 Ayy=-0.000771944 Azz=0.000850021
C6H6	36.0	35.5	Saupe tensor
C7H7	-35.3	-35.2	Sxx=-0.000117116 Syy=-0.00115792 Szz=0.00127503
C11H11	14.8	15.8	(0.279102,0.519565,-0.807561,) (-0.531526,0.783986,0.320697,) (0.799739,0.339732,0.494974,)
C12H12 ax	-10.1	-6.9	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000319488,0.000541302,0.000485663,) (0.000541302,-0.000397432,-1.83854e-05,) (0.000485663,-1.83854e-05,7.79445e-05,)
C14H14 ax	-8.6	-8.5	SVD condition number is 5.14225
C14H14 eq	29.1	27.3	Axial component Aa=0.00127503 rhombic component Ar=0.000693867 rhombicity R=0.544196
C16H16 ax	-5.4	-6.1	Asimmetry parameter etha=0.816293 GDO=0.00169994
C16H16 eq	1.8	1.2	Euler Angles Set 1 (34.4643,-53.1052,-62.2962)
C17H17 ax	-3.1	-4.9	Set 2 (-145.536,233.105,117.704)
C17H17 eq	20.5	22.3	Grid points: 64

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_6

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.076 Population 0.73:0.27 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-30.7	-31.3	Conformationall averaged solution
C5H5	20.6	21.9	Alignment tensor Axx=-8.60511e-05 Ayy=-0.000744813 Azz=0.000830864
C6H6	35.7	35.3	Saupe tensor
C7H7	-36.0	-34.5	Sxx=-0.000129077 Syy=-0.00111722 Szz=0.0012463
C11H11	15.4	18.1	(0.267515,0.529265,-0.80518,) (-0.513485,0.785399,0.34566,) (0.815333,0.320978,0.481876,)
C12H12 ax	-8.1	-7.4	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000349791,0.000505634,0.000477171,) (0.000505634,-0.000397943,-3.70207e-05,) (0.000477171,-3.70207e-05,4.81512e-05,)
C14H14 ax	-5.7	-8.4	SVD condition number is 4.90721
C14H14 eq	28.8	28.4	Axial component Aa=0.0012463 rhombic component Ar=0.000658762 rhombicity R=0.528576
C16H16 ax	-4.7	-5.5	Asimmetry parameter etha=0.792864 GDO=0.00164984
C16H16 eq	3.3	0.7	Euler Angles Set 1 (33.6677,-54.6203,-62.4814)
C17H17 ax	-7.4	-5.2	Set 2 (-146.332,234.62,117.519)
C17H17 eq	24.2	22.9	Grid points: 64

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_7

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.061 Population 0.65:0.35 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-33.0	-31.8	Conformationall averaged solution
C5H5	24.1	24.8	Alignment tensor Axx=-0.000113036 Ayy=-0.000798266 Azz=0.000911301
C6H6	34.1	33.2	Saupe tensor
C7H7	-33.9	-35.0	Sxx=-0.000169554 Syy=-0.0011974 Szz=0.00136695
C11H11	16.4	18.0	(0.228167,0.628807,-0.743331,) (-0.547776,0.714082,0.435923,) (0.804911,0.307715,0.507375,)
C12H12 ax	-6.4	-5.5	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000345005,0.000521744,0.000581956,) (0.000521744,-0.00036545,-5.33746e-05,) (0.000581956,-5.33746e-05,2.04458e-05,)
C14H14 ax	-7.3	-7.1	SVD condition number is 5.04782
C14H14 eq	29.7	30.3	Axial component Aa=0.00136695 rhombic component Ar=0.00068523 rhombicity R=0.501283
C16H16 ax	-0.4	-3.2	Asimmetry parameter etha=0.751925 GDO=0.00178766
C16H16 eq	3.2	1.7	Euler Angles Set 1 (31.2362,-53.6016,-67.3866)
C17H17 ax	-5.2	-3.5	Set 2 (-148.764,233.602,112.613)
C17H17 eq	25.1	23.9	Grid points: 64

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_8

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.076 Population 0.60:0.40 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-33.4	-31.9	Conformationall averaged solution
C5H5	24.2	25.3	Alignment tensor Axx=-8.5589e-05 Ayy=-0.000769592 Azz=0.000855181
C6H6	33.1	31.8	Saupe tensor Sxx=-0.000128383 Syy=-0.00115439 Szz=0.00128277
C7H7	-32.9	-34.7	(0.226088,0.602049,-0.765782,) (-0.549973,0.727747,0.409773,) (0.803998,0.328515,0.495646,)
C11H11	14.4	16.7	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000315646,0.000522247,0.000529045,) (0.000522247,-0.000346318,-5.07945e-05,) (0.000529045,-5.07945e-05,3.06716e-05,)
C12H12 ax	-7.4	-7.0	SVD condition number is 5.13977
C14H14 ax	-9.3	-8.7	Axial component Aa=0.00128277 rhombic component Ar=0.000684003 rhombicity R=0.533223
C14H14 eq	30.7	28.4	Asimmetry parameter etha=0.799834 GDO=0.0017017
C16H16 ax	-3.4	-5.4	Euler Angles Set 1 (33.5365,-53.5136,-67.6529)
C16H16 eq	3.9	2.3	Set 2 (-146.464,233.514,112.347)
C17H17 ax	-7.2	-5.2	Grid points: 64
C17H17 eq	21.1	22.6	

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_9

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.103 Population 0.70:0.30 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-31.8	-31.7	Conformationall averaged solution
C5H5	23.1	23.8	Alignment tensor Axx=-4.96962e-05 Ayy=-0.000749728 Azz=0.000799424
C6H6	35.9	35.5	Saupe tensor Sxx=-7.45443e-05 Syy=-0.00112459 Szz=0.00119914
C7H7	-34.8	-34.7	(0.276963,0.49839,-0.821522,) (-0.516904,0.797998,0.309853,) (0.810001,0.33883,0.478636,)
C11H11	14.9	17.3	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000320372,0.000521798,0.000441321,) (0.000521798,-0.000397993,-3.53844e-05,) (0.000441321,-3.53844e-05,7.76217e-05,)
C12H12 ax	-11.8	-8.8	SVD condition number is 4.95727
C14H14 ax	-5.9	-9.8	Axial component Aa=0.00119914 rhombic component Ar=0.000700032 rhombicity R=0.58378
C14H14 eq	32.5	28.2	Asimmetry parameter etha=0.87567 GDO=0.00162859
C16H16 ax	-8.4	-7.5	Euler Angles Set 1 (35.2949,-54.096,-61.817)
C16H16 eq	2.4	0.9	Set 2 (-144.705,234.096,118.183)
C17H17 ax	-7.0	-6.7	Grid points: 64
C17H17 eq	19.9	23.3	

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_10

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.095 Population 0.63:0.37 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-35.0	-34.6	Conformationall averaged solution
C5H5	22.7	24.0	Alignment tensor Axx=-0.000134188 Ayy=-0.000794066 Azz=0.000928255
C6H6	35.4	34.7	Saupe tensor Sxx=-0.000201283 Syy=-0.0011911 Szz=0.00139238
C7H7	-38.3	-38.0	(0.224105,0.580555,-0.782773,) (-0.536953,0.743848,0.397958,) (0.813301,0.331128,0.478431,)
C11H11	14.4	17.4	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000378318,0.000549686,0.000554411,) (0.000549686,-0.000382813,-2.70232e-05,) (0.000554411,-2.70232e-05,4.49542e-06,)
C12H12 ax	-9.8	-6.7	SVD condition number is 5.07134
C14H14 ax	-3.9	-8.5	Axial component Aa=0.00139238 rhombic component Ar=0.000659878 rhombicity R=0.47392
C14H14 eq	30.2	28.4	Asimmetry parameter etha=0.71088 GDO=0.00179948
C16H16 ax	-3.9	-4.7	Euler Angles Set 1 (34.6876,-54.4197,-67.3461)
C16H16 eq	3.7	1.2	Set 2 (-145.312,234.42,112.654)
C17H17 ax	-6.6	-4.5	Grid points: 64
C17H17 eq	21.9	22.2	

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_11

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.095 Population 0.53:0.47 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-33.7	-33.3	Conformationall averaged solution
C5H5	24.7	25.8	Alignment tensor Axx=-7.15576e-05 Ayy=-0.000755317 Azz=0.000826874
C6H6	33.4	32.1	Saupe tensor
C7H7	-35.3	-36.0	Sxx=-0.000107336 Syy=-0.00113297 Szz=0.00124031
C11H11	12.4	15.3	(0.232099,0.54553,-0.805312,) (-0.546092,0.758209,0.356233,) (0.80493,0.357093,0.47389,)
C12H12 ax	-10.8	-8.5	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.00030664,0.000541353,0.000475721,) (0.000541353,-0.000350074,-3.26476e-05,) (0.000475721,-3.26476e-05,4.34343e-05,)
C14H14 ax	-7.9	-10.3	SVD condition number is 5.29207
C14H14 eq	29.2	25.6	Axial component Aa=0.00124031 rhombic component Ar=0.000683759 rhombicity R=0.55128
C16H16 ax	-6.8	-7.8	Asimmetry parameter etha=0.82692 GDO=0.00165905
C16H16 eq	4.7	2.8	Euler Angles Set 1 (36.9993,-53.6035,-66.9736)
C17H17 ax	-8.6	-6.6	Set 2 (-143.001,233.604,113.026)
C17H17 eq	17.9	20.6	Grid points: 64

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_12

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.104 Population 0.56:0.44 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-31.7	-30.9	Conformationall averaged solution
C5H5	26.7	26.9	Alignment tensor Axx=-5.81753e-05 Ayy=-0.000733495 Azz=0.00079167
C6H6	31.4	30.5	Saupe tensor
C7H7	-32.3	-33.3	Sxx=-8.72629e-05 Syy=-0.00110024 Szz=0.00118751
C11H11	11.7	13.5	(0.248188,0.557173,-0.79244,) (-0.560217,0.74992,0.351819,) (0.790291,0.356622,0.498259,)
C12H12 ax	-12.2	-7.8	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000260659,0.00052323,0.000467745,) (0.00052323,-0.000329879,-2.71649e-05,) (0.000467745,-2.71649e-05,6.922e-05,)
C14H14 ax	-5.9	-9.5	SVD condition number is 5.22054
C14H14 eq	30.3	27.5	Axial component Aa=0.00118751 rhombic component Ar=0.00067532 rhombicity R=0.568688
C16H16 ax	-5.3	-6.8	Asimmetry parameter etha=0.853031 GDO=0.00160135
C16H16 eq	1.7	0.6	Euler Angles Set 1 (35.5926,-52.2127,-66.1057)
C17H17 ax	-7.4	-6.1	Set 2 (-144.407,232.213,113.894)
C17H17 eq	19.9	22.7	Grid points: 64

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_13

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.089 Population 0.80:0.20 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-34.8	-31.3	Conformationall averaged solution
C5H5	22.7	23.7	Alignment tensor Axx=-5.97253e-05 Ayy=-0.000783316 Azz=0.000843041
C6H6	37.9	37.4	Saupe tensor
C7H7	-31.3	-34.6	Sxx=-8.9588e-05 Syy=-0.00117497 Szz=0.00126456
C11H11	17.7	19.8	(0.28574,0.533502,-0.796071,) (-0.512409,0.787037,0.343524,) (0.809808,0.309755,0.498259,)
C12H12 ax	-10.6	-8.3	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000342311,0.000518266,0.000491631,) (0.000518266,-0.000421318,-5.6303e-05,) (0.000491631,-5.6303e-05,7.90072e-05,)
C14H14 ax	-8.2	-9.0	SVD condition number is 4.82473
C14H14 eq	35.3	32.4	Axial component Aa=0.00126456 rhombic component Ar=0.000723591 rhombicity R=0.572207
C16H16 ax	-6.1	-5.9	Asimmetry parameter etha=0.85831 GDO=0.00170808
C16H16 eq	1.9	0.2	Euler Angles Set 1 (31.8682,-54.0772,-60.8542)
C17H17 ax	-4.4	-6.0	Set 2 (-148.132,234.077,119.146)
C17H17 eq	24.9	26.7	Grid points: 64

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_14

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.109 Population 0.61:0.39 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-34.1	-33.1	Conformationall averaged solution
C5H5	21.4	24.5	Alignment tensor Axx=-0.000119525 Ayy=-0.00079403 Azz=0.000913555
C6H6	35.9	35.5	Saupe tensor
C7H7	-36.8	-36.4	Sxx=-0.000179287 Syy=-0.00119105 Szz=0.00137033
C11H11	13.1	17.5	(0.248669,0.571374,-0.782109,) (-0.534269,0.754437,0.381289,) (0.807911,0.323042,0.492873,)
C12H12 ax	-6.5	-5.9	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000362254,0.000541497,0.000548774,) (0.000541497,-0.000395628,-2.95414e-05,) (0.000548774,-2.95414e-05,3.33745e-05,)
C14H14 ax	-4.2	-7.7	SVD condition number is 5.11813
C14H14 eq	30.3	28.0	Axial component Aa=0.00137033 rhombic component Ar=0.000674505 rhombicity R=0.49222
C16H16 ax	-7.1	-4.4	Asimmetry parameter etha=0.73833 GDO=0.00178499
C16H16 eq	5.9	2.0	Euler Angles Set 1 (33.2419,-53.8923,-65.0409)
C17H17 ax	-3.4	-3.8	Set 2 (-146.758,233.892,114.959)
C17H17 eq	23.5	22.0	Grid points: 64

(-)-Mefloquin HCl (02) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_15

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.084 Population 0.59:0.41 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-33.7	-31.9	Conformationall averaged solution
C5H5	24.8	25.8	Alignment tensor Axx=-8.61887e-05 Ayy=-0.000773998 Azz=0.000860187
C6H6	33.6	32.2	Saupe tensor
C7H7	-32.4	-34.7	Sxx=-0.000129283 Syy=-0.001161 Szz=0.00129028
C11H11	14.1	16.4	(0.233855,0.596843,-0.767522,) (-0.551017,0.731756,0.401141,) (0.801057,0.329109,0.499995,)
C12H12 ax	-7.9	-6.8	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000312261,0.000526829,0.000531077,) (0.000526829,-0.000351983,-4.61689e-05,) (0.000531077,-4.61689e-05,3.97226e-05,)
C14H14 ax	-8.7	-8.6	SVD condition number is 5.15399
C14H14 eq	31.4	28.6	Axial component Aa=0.00129028 rhombic component Ar=0.00068781 rhombicity R=0.53307
C16H16 ax	-3.3	-5.3	Asimmetry parameter etha=0.799605 GDO=0.00171155
C16H16 eq	3.6	2.1	Euler Angles Set 1 (33.3539,-53.2311,-67.0033)
C17H17 ax	-6.8	-5.0	Set 2 (-146.646,233.231,112.997)
C17H17 eq	20.7	22.9	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_1

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.044 Population 0.68:0.32 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-32.78	-33.35	Conformationall averaged solution
C5H5	19.39	19.84	Alignment tensor Axx=-2.55854e-05 Ayy=-0.000603145 Azz=0.00062873
C6H6	25.17	24.60	Saupe tensor
C7H7	-35.76	-35.25	Sxx=-3.83781e-05 Syy=-0.000904717 Szz=0.000943095
C11H11	12.65	14.23	(0.114918,0.453057,-0.884044,) (-0.534171,0.778504,0.329533,) (0.837529,0.434361,0.331474,)
C12H12 ax	-15.99	-14.96	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000268587,0.000478215,0.000283317,) (0.000478215,-0.000252177,-5.39606e-05,) (0.000283317,-5.39606e-05,-1.64107e-05,)
C14H14 ax	-16.09	-15.94	SVD condition number is 4.99046
C14H14 eq	22.33	21.86	Axial component Aa=0.000943095 rhombic component Ar=0.000577559 rhombicity R=0.612408
C16H16 ax	-11.99	-13.63	Asimmetry parameter etha=0.918612 GDO=0.00129856
C16H16 eq	2.99	1.59	Euler Angles Set 1 (52.6517,-56.8801,-77.8588)
C17H17 ax	-13.97	-13.19	Set 2 (-127.348,236.88,102.141)
C17H17 eq	18.39	18.32	Grid points: 64

(+) - Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_2

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.093 Population 0.70:0.30 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-32.56	-33.02	Conformationll averaged solution
C5H5	19.34	20.16	Alignment tensor Axx=1.2514e-05 Ayy=0.000585658 Azz=-0.000598172
C6H6	21.51	20.66	Saupe tensor Sxx=1.8771e-05 Syy=0.000878487 Szz=-0.000897258
C7H7	-34.25	-34.43	
C11H11	13.37	15.96	(-0.0320523,-0.516729,0.855549, 0.840778,0.4489,0.302623, -0.54043,0.729026,0.420066,)
C12H12 ax	-19.66	-16.93	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000239314,0.000456922,0.000284466, 0.000456922,-0.000196558,-0.000109156, 0.000284466,-0.000109156,-4.27561e-05,)
C14H14 ax	-18.22	-17.79	SVD condition number is 4.94921
C14H14 eq	27.32	23.36	Axial component Aa=-0.000897258 rhombic component Ar=-0.000573144 rhombicity R=0.638773
C16H16 ax	-14.16	-14.98	Asimmetry parameter etha=0.958159 GDO=0.00125147
C16H16 eq	5.18	3.37	Euler Angles Set 1 (60.0494,32.7129,92.1832)
C17H17 ax	-14.25	-15.44	Set 2 (-119.951,147.287,-87.8168)
C17H17 eq	16.45	19.54	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_3

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.056 Population 0.80:0.20 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-34.45	-34.24	Conformationall averaged solution
C5H5	18.22	18.71	Alignment tensor Axx=-1.13306e-05 Ayy=-0.000573797 Azz=0.000585127
C6H6	23.59	23.00	Saupe tensor
C7H7	-35.69	-35.89	Sxx=-1.69958e-05 Syy=-0.000860695 Szz=0.000877691
C11H11	12.63	14.64	(0.0499965,0.403148,-0.913768,) (-0.530572,0.785856,0.317684,) (0.846164,0.468937,0.253189,)
C12H12 ax	-20.76	-18.56	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000257391,0.000471195,0.000222591,) (0.000471195,-0.000227531,-6.96046e-05,) (0.000222591,-6.96046e-05,-2.98606e-05,)
C14H14 ax	-19.17	-19.16	SVD condition number is 4.82282
C14H14 eq	24.44	23.29	Axial component Aa=0.000877691 rhombic component Ar=0.000562466 rhombicity R=0.640848
C16H16 ax	-14.56	-16.49	Asimmetry parameter etha=0.961271 GDO=0.00122543
C16H16 eq	2.23	0.40	Euler Angles Set 1 (61.6344,-57.7969,-84.6168)
C17H17 ax	-16.70	-16.73	Set 2 (-118.366,237.797,95.3832)
C17H17 eq	19.60	20.08	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_4

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.093 Population 0.78:0.22 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-29.44	-31.87	Conformationall averaged solution
C5H5	17.21	17.35	Alignment tensor Axx=-9.51312e-07 Ayy=-0.000555021 Azz=0.000555972
C6H6	22.62	22.03	Saupe tensor
C7H7	-34.98	-33.48	Sxx=-1.42697e-06 Syy=-0.000832531 Szz=0.000833958
C11H11	13.87	15.53	(0.0470098,0.448678,-0.892456,) (-0.521481,0.773051,0.361178,) (0.851967,0.44842,0.270318,)
C12H12 ax	-17.25	-16.90	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000252615,0.000436129,0.000232618,) (0.000436129,-0.000220081,-8.71932e-05,) (0.000232618,-8.71932e-05,-3.25341e-05,)
C14H14 ax	-21.86	-17.49	SVD condition number is 4.85258
C14H14 eq	23.36	21.62	Axial component Aa=0.000833958 rhombic component Ar=0.000554069 rhombicity R=0.664385
C16H16 ax	-13.24	-15.07	Asimmetry parameter etha=0.996578 GDO=0.00117805
C16H16 eq	3.71	2.37	Euler Angles Set 1 (58.9175,-58.4262,-84.8489)
C17H17 ax	-13.51	-15.24	Set 2 (-121.083,238.426,95.1511)
C17H17 eq	16.78	18.25	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_5

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.056 Population 0.75:0.25 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-34.80	-34.48	Conformationall averaged solution
C5H5	18.96	18.46	Alignment tensor Axx=-4.74288e-05 Ayy=-0.00059195 Azz=0.000639379
C6H6	22.12	22.11	Saupe tensor
C7H7	-35.98	-36.33	Sxx=-7.11432e-05 Syy=-0.000887925 Szz=0.000959068
C11H11	14.92	14.81	(0.0562191,0.506082,-0.860651,) (-0.535241,0.742956,0.401912,) (0.842827,0.43806,0.312644,)
C12H12 ax	-18.90	-15.95	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000284454,0.00047011,0.000298115,) (0.00047011,-0.000216199,-6.85327e-05,) (0.000298115,-6.85327e-05,-6.82543e-05,)
C14H14 ax	-14.39	-16.87	SVD condition number is 4.88475
C14H14 eq	23.53	23.05	Axial component Aa=0.000959068 rhombic component Ar=0.000544521 rhombicity R=0.567761
C16H16 ax	-13.17	-13.50	Asimmetry parameter etha=0.851641 GDO=0.00129274
C16H16 eq	0.48	0.74	Euler Angles Set 1 (54.4845,-57.4398,-84.0039)
C17H17 ax	-13.92	-14.07	Set 2 (-125.516,237.44,95.9961)
C17H17 eq	18.02	19.03	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_6

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.093 Population 0.84:0.16 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-31.36	-33.73	Conformationall averaged solution
C5H5	17.77	17.37	Alignment tensor Axx=-1.78241e-05 Ayy=-0.00055659 Azz=0.000574414
C6H6	21.68	21.61	Saupe tensor
C7H7	-36.82	-35.34	Sxx=-2.67361e-05 Syy=-0.000834885 Szz=0.000861621
C11H11	14.45	15.21	(0.0218526,0.435649,-0.899851,) (-0.525358,0.770783,0.360405,) (0.850601,0.464868,0.245715,)
C12H12 ax	-21.11	-18.56	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000261973,0.000452348,0.000225792,) (0.000452348,-0.000209925,-8.20174e-05,) (0.000225792,-8.20174e-05,-5.20483e-05,)
C14H14 ax	-19.44	-19.10	SVD condition number is 4.78465
C14H14 eq	26.94	23.30	Axial component Aa=0.000861621 rhombic component Ar=0.000538766 rhombicity R=0.625293
C16H16 ax	-16.44	-16.02	Asimmetry parameter etha=0.93794 GDO=0.00119384
C16H16 eq	0.64	0.51	Euler Angles Set 1 (62.1404,-58.2771,-87.6181)
C17H17 ax	-14.51	-16.74	Set 2 (-117.86,238.277,92.3819)
C17H17 eq	15.94	19.86	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_7

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.074 Population 0.57:0.43 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-32.81	-32.49	Conformationall averaged solution
C5H5	22.58	23.51	Alignment tensor Axx=2.76912e-05 Ayy=0.00058046 Azz=-0.000608151
C6H6	22.40	21.95	Saupe tensor Sxx=4.15368e-05 Syy=0.00087069 Szz=-0.000912227
C7H7	-33.56	-33.76	
C11H11	11.18	13.13	(-0.0902536,-0.458674,0.884009,) (0.821448,0.467586,0.326477,) (-0.563097,0.755633,0.334575,)
C12H12 ax	-17.51	-16.07	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000199074,0.000482865,0.000268035,) (0.000482865,-0.000214507,-7.63677e-05,) (0.000268035,-7.63677e-05,1.54325e-05,)
C14H14 ax	-14.68	-17.16	SVD condition number is 5.19484
C14H14 eq	25.25	22.23	Axial component Aa=-0.000912227 rhombic component Ar=-0.000552769 rhombicity R=0.605955
C16H16 ax	-16.49	-15.44	Asimmetry parameter etha=0.908933 GDO=0.00125215
C16H16 eq	4.24	2.98	Euler Angles Set 1 (66.1174,34.2703,96.27)
C17H17 ax	-15.03	-14.71	Set 2 (-113.883,145.73,-83.73)
C17H17 eq	17.14	19.17	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_8

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.082 Population 0.82:0.18 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-32.91	-32.36	Conformationall averaged solution
C5H5	15.24	15.85	Alignment tensor Axx=-2.70321e-05 Ayy=-0.000545459 Azz=0.000572492
C6H6	24.57	23.93	Saupe tensor
C7H7	-33.68	-34.29	Sxx=-4.05482e-05 Syy=-0.000818189 Szz=0.000858737
C11H11	12.03	14.65	(0.0805609,0.389428,-0.917527,) (-0.51085,0.80656,0.297477,) (0.855887,0.444754,0.263917,)
C12H12 ax	-19.08	-17.55	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000276851,0.000441823,0.000214206,) (0.000441823,-0.0002457,-5.40168e-05,) (0.000214206,-5.40168e-05,-3.11509e-05,)
C14H14 ax	-18.52	-17.86	SVD condition number is 4.73482
C14H14 eq	26.75	23.40	Axial component Aa=0.000858737 rhombic component Ar=0.000518427 rhombicity R=0.603709
C16H16 ax	-13.36	-14.94	Asimmetry parameter etha=0.905563 GDO=0.00117745
C16H16 eq	1.09	-1.04	Euler Angles Set 1 (59.3151,-58.8578,-81.0383)
C17H17 ax	-15.34	-15.50	Set 2 (-120.685,238.858,98.9617)
C17H17 eq	17.58	20.11	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_9

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.091 Population 0.61:0.39 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-30.22	-30.68	Conformationall averaged solution
C5H5	23.26	23.25	Alignment tensor Axx=7.09014e-05 Ayy=0.000524541 Azz=-0.000595443
C6H6	22.64	21.67	Saupe tensor Sxx=0.000106352 Syy=0.000786812 Szz=-0.000893164
C7H7	-31.27	-31.74	
C11H11	12.68	14.46	(-0.0742078,-0.448025,0.890936,) (0.827042,0.471548,0.306013,) (-0.55722,0.75955,0.335543,)
C12H12 ax	-20.90	-16.76	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000174294,0.000458936,0.000239397,) (0.000458936,-0.000212653,-0.000104365,) (0.000239397,-0.000104365,3.8359e-05,)
C14H14 ax	-18.32	-17.52	SVD condition number is 5.11144
C14H14 eq	25.15	22.75	Axial component Aa=-0.000893164 rhombic component Ar=-0.00045364 rhombicity R=0.507902
C16H16 ax	-14.04	-16.20	Asimmetry parameter etha=0.761853 GDO=0.00117147
C16H16 eq	5.29	4.06	Euler Angles Set 1 (66.1658,33.8638,95.1272)
C17H17 ax	-14.04	-15.57	Set 2 (-113.834,146.136,-84.8728)
C17H17 eq	17.36	19.91	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_10

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.078 Population 0.78:0.22 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-34.90	-33.74	Conformationall averaged solution
C5H5	19.96	20.99	Alignment tensor Axx=-8.16382e-06 Ayy=-0.000592021 Azz=0.000600185
C6H6	23.66	23.14	Saupe tensor
C7H7	-34.65	-35.35	Sxx=-1.22457e-05 Syy=-0.000888031 Szz=0.000900277
C11H11	10.60	13.20	(0.0897068,0.424985,-0.900744,) (-0.547928,0.776287,0.311695,) (0.831702,0.465582,0.3025,)
C12H12 ax	-20.51	-17.18	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000237359,0.000483911,0.000252769,) (0.000483911,-0.000228139,-5.55942e-05,) (0.000252769,-5.55942e-05,-9.2203e-06,)
C14H14 ax	-15.87	-17.92	SVD condition number is 4.85109
C14H14 eq	26.44	24.92	Axial component Aa=0.000900277 rhombic component Ar=0.000583857 rhombicity R=0.64853
C16H16 ax	-13.96	-15.09	Asimmetry parameter etha=0.972796 GDO=0.00126174
C16H16 eq	1.36	-1.06	Euler Angles Set 1 (56.9873,-56.2739,-80.702)
C17H17 ax	-15.13	-15.41	Set 2 (-123.013,236.274,99.298)
C17H17 eq	21.52	21.67	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_11

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.062 Population 0.75:0.25 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-32.29	-32.30	Conformationall averaged solution
C5H5	19.95	20.33	Alignment tensor Axx=2.94825e-05 Ayy=0.000556408 Azz=-0.00058589
C6H6	22.91	22.43	Saupe tensor
C7H7	-33.70	-33.72	Sxx=4.42237e-05 Syy=0.000834612 Szz=-0.000878836
C11H11	13.73	15.48	(-0.0551558,-0.445847,0.893408,) (0.841679,0.460601,0.281821,) (-0.537153,0.767507,0.349855,)
C12H12 ax	-20.52	-17.62	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000225213,0.000457977,0.000240633,) (0.000457977,-0.000221225,-9.68393e-05,) (0.000240633,-9.68393e-05,-3.98847e-06,)
C14H14 ax	-16.90	-18.26	SVD condition number is 4.88505
C14H14 eq	25.34	23.71	Axial component Aa=-0.000878836 rhombic component Ar=-0.000526926 rhombicity R=0.599572
C16H16 ax	-14.80	-15.97	Asimmetry parameter etha=0.899358 GDO=0.00120261
C16H16 eq	3.79	2.36	Euler Angles Set 1 (65.4949,32.4901,93.7493)
C17H17 ax	-16.03	-16.11	Set 2 (-114.505,147.51,-86.2507)
C17H17 eq	19.33	20.43	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_12

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.068 Population 0.64:0.36 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-32.32	-34.44	Conformationall averaged solution
C5H5	21.30	20.76	Alignment tensor Axx=-1.66088e-05 Ayy=-0.000572714 Azz=0.000589323
C6H6	20.79	20.77	Saupe tensor
C7H7	-37.74	-35.81	Sxx=-2.49132e-05 Syy=-0.000859072 Szz=0.000883985
C11H11	12.32	12.50	(0.0453905,0.418993,-0.906854,) (-0.555044,0.765349,0.325832,) (0.830581,0.488555,0.267299,)
C12H12 ax	-21.01	-17.56	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000230081,0.000482113,0.000235097,) (0.000482113,-0.000197726,-5.95501e-05,) (0.000235097,-5.95501e-05,-3.23554e-05,)
C14H14 ax	-17.17	-18.60	SVD condition number is 5.06193
C14H14 eq	20.17	20.86	Axial component Aa=0.000883985 rhombic component Ar=0.000556106 rhombicity R=0.62909
C16H16 ax	-14.85	-16.36	Asimmetry parameter etha=0.943634 GDO=0.0012271
C16H16 eq	1.70	1.50	Euler Angles Set 1 (61.3159,-56.1585,-85.3249)
C17H17 ax	-15.57	-15.96	Set 2 (-118.684,236.159,94.6751)
C17H17 eq	18.16	17.90	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_13

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.088 Population 0.63:0.37 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-32.19	-32.75	Conformationall averaged solution
C5H5	21.95	22.40	Alignment tensor Axx=2.32254e-05 Ayy=0.000590251
C6H6	21.07	20.15	Azz=-0.000613476 Saupe tensor
C7H7	-34.35	-34.01	Sxx=3.48381e-05 Syy=0.000885377 Szz=-0.000920215
C11H11	12.76	14.88	(-0.0472017,-0.526713,0.848732,) (0.828683,0.453767,0.32769,) (-0.557725,0.718797,0.415059,)
C12H12 ax	-21.07	-16.43	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.00021456,0.000468466,0.000301366,) (0.000468466,-0.000188985,-0.000105642,) (0.000301366,-0.000105642,-2.55744e-05,)
C14H14 ax	-16.54	-17.47	SVD condition number is 5.08143
C14H14 eq	23.81	23.62	Axial component Aa=-0.000920215 rhombic component Ar=-0.000567026 rhombicity R=0.616188
C16H16 ax	-11.72	-14.88	Asimmetry parameter etha=0.924283 GDO=0.00126938
C16H16 eq	5.58	3.68	Euler Angles Set 1 (59.9963,33.8986,93.26)
C17H17 ax	-15.05	-15.07	Set 2 (-120.004,146.101,-86.74)
C17H17 eq	20.22	19.90	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_14

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.068 Population 0.70:0.30 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-32.06	-33.43	Conformationall averaged solution
C5H5	19.75	20.54	Alignment tensor Axx=1.38653e-06 Ayy=0.000612959 Azz=-0.000614345
C6H6	23.23	22.70	Saupe tensor
C7H7	-36.52	-35.07	Sxx=2.0798e-06 Syy=0.000919438 Szz=-0.000921518
C11H11	13.95	15.89	(-0.0689562,-0.504821,0.860466,) (0.839648,0.43641,0.323322,) (-0.538736,0.744783,0.393778,)
C12H12 ax	-17.60	-16.26	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000253843,0.000471156,0.000296651,) (0.000471156,-0.000223685,-9.42881e-05,) (0.000296651,-9.42881e-05,-3.01576e-05,)
C14H14 ax	-18.07	-17.16	SVD condition number is 4.9564
C14H14 eq	22.73	23.63	Axial component Aa=-0.000921518 rhombic component Ar=-0.000611572 rhombicity R=0.663657
C16H16 ax	-12.19	-14.46	Asimmetry parameter etha=0.995486 GDO=0.00130126
C16H16 eq	4.94	2.89	Euler Angles Set 1 (62.1339,32.5976,94.6949)
C17H17 ax	-14.79	-14.65	Set 2 (-117.866,147.402,-85.3051)
C17H17 eq	21.72	19.76	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (04) im (S)-APhES-Gel (1.2 M)_15

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.088 Population 0.74:0.26 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	-31.06	-32.28	Conformationall averaged solution
C5H5	18.30	18.91	Alignment tensor Axx=1.12579e-05 Ayy=0.000578952 Azz=-0.00059021
C6H6	22.31	21.62	Saupe tensor Sxx=1.68868e-05 Syy=0.000868428 Szz=-0.000885315
C7H7	-35.16	-33.84	
C11H11	14.16	16.62	(-0.0458696,-0.511704,0.857936,) (0.8474,0.434847,0.304665,) (-0.52897,0.74099,0.413672,)
C12H12 ax	-20.22	-16.52	Alignment tensor in laboratory coordinates: (0.000250616,0.000444942,0.000278177,) (0.000444942,-0.000211642,-0.000109156,) (0.000278177,-0.000109156,-3.89742e-05,)
C14H14 ax	-15.74	-17.26	SVD condition number is 4.89374
C14H14 eq	23.59	23.15	Axial component Aa=-0.000885315 rhombic component Ar=-0.000567694 rhombicity R=0.641234
C16H16 ax	-11.62	-14.51	Asimmetry parameter etha=0.961851 GDO=0.00123631
C16H16 eq	5.69	3.39	Euler Angles Set 1 (60.8267,31.9359,93.0984)
C17H17 ax	-15.92	-14.97	Set 2 (-119.173,148.064,-86.9016)
C17H17 eq	19.70	19.28	Grid points: 64

RDC-Tensoren nach radialer Quellmethode (in DMSO-*d*6)

(-)-Mefloquin HCl (22) im (R)-APhES-Gel (1.2 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.034 Population 0.64:0.36 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	15.1	14.85	Conformationally averaged solution
C5H5	-3.7	-3.6	Alignment tensor Axx=8.00546e-05 Ayy=0.000210067
C6H6	-9.1	-9.23	Azz=-0.000290121 Saupe tensor
C7H7	15.8	15.99	Sxx=0.000120082 Syy=0.0003151 Szz=-0.000435182
C11H11	-5.9	-5.65	(0.0453015,0.489116,-0.871042,) (-0.487424,0.771923,0.408108,) (0.871989,0.406079,0.273376,)
C12H12 ax	5.2	5.24	Alignment tensor in laboratory coordinates: (-0.000170526,-0.000179995,-0.000114105,) (-0.000179995,9.64823e-05,-1.3661e-07,)
C14H14 ax	5.4	5.82	(-0.000114105,-1.3661e-07,7.40434e-05,) SVD condition number is 5.05938
C14H14 eq	-4.7	-4.55	Axial component Aa=-0.000435182 rhombic component Ar=-0.000130012 rhombicity R=0.298753
C16H16 ax	5.1	4.58	Asymmetry parameter etha=0.44813 GDO=0.000527129
C16H16 eq	-0.87	-1.15	Euler Angles Set 1 (56.0512,-60.6906,-84.6902)
C17H17 ax	4.1	4.25	Set 2 (-123.949,240.691,95.3098)
C17H17 eq	-2.61	-2.86	Grid points: 64

(-)-Mefloquin HCl (23) im (R)-APhES-Gel (1.2 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.030 Population 0.61:0.39 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	15.2	14.77	Conformationall averaged solution
C5H5	-4.1	-4.02	Alignment tensor Axx=7.19541e-05 Ayy=0.000211006 Azz=-0.00028296
C6H6	-9.2	-9.28	Saupe tensor Sxx=0.000107931 Syy=0.000316508 Szz=-0.000424439
C7H7	15.5	15.85	(0.0545652,0.457638,-0.887463,) (-0.490409,0.786487,0.375416,) (0.869783,0.414735,0.267345,)
C11H11	-5.8	-5.6	Alignment tensor in laboratory coordinates: (-0.000163104,-0.00018166,-0.000108129,) (-0.00018166,9.69191e-05,1.70449e-06,) (-0.000108129,1.70449e-06,6.61848e-05,)
C12H12 ax	5.4	5.42	SVD condition number is 5.11561
C14H14 ax	5.6	6.01	Axial component Aa=-0.000424439 rhombic component Ar=-0.000139051 rhombicity R=0.327612
C14H14 eq	-4.5	-4.49	Asimmetry parameter etha=0.491418 GDO=0.000518846
C16H16 ax	5.2	4.92	Euler Angles Set 1 (57.1935,-60.4334,-83.6511)
C16H16 eq	-1.17	-1.39	Set 2 (-122.806,240.433,96.3489)
C17H17 ax	4.5	4.48	Grid points: 64
C17H17 eq	-2.81	-2.91	

(+) -Mefloquin HCl (24) im (R)-APhES-Gel (1.2 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.034 Population 0.52:0.48 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	11.9	11.44	Conformationall averaged solution
C5H5	-3.5	-3.36	Alignment tensor Axx=0.000103529 Ayy=0.00022341 Azz=-0.000326938
C6H6	-10.6	-10.67	Saupe tensor Sxx=0.000155293 Syy=0.000335114 Szz=-0.000490407
C7H7	12.5	12.89	
C11H11	-5.6	-5.38	(0.146338,0.637286,-0.756605,) (-0.503681,0.706275,0.497475,) (0.851405,0.308288,0.424344,)
C12H12 ax	0.3	0.4	Alignment tensor in laboratory coordinates: (-0.0001781,-0.000155634,-0.000185561,) (-0.000155634,0.000122416,-1.41931e-05,) (-0.000185561,-1.41931e-05,5.56836e-05,)
C14H14 ax	1.2	1.3	SVD condition number is 5.33424
C14H14 eq	-4.1	-4.31	Axial component Aa=-0.000490407 rhombic component Ar=-0.000119881 rhombicity R=0.244452
C16H16 ax	-0.1	-0.09	Asimmetry parameter etha=0.366678 GDO=0.000584998
C16H16 eq	-1.37	-1.57	Euler Angles Set 1 (35.9986,-58.3648,-73.7994)
C17H17 ax	-0.4	-0.46	Set 2 (-144.001,238.365,106.201)
C17H17 eq	-2.11	-2.05	Grid points: 64

(+) -Mefloquin HCl (25) im (R)-APhES-Gel (1.2 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.037 Population 0.53:0.47 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	11.8	11.31	Conformationall averaged solution
C5H5	-3.3	-3.14	Alignment tensor Axx=0.000108035 Ayy=0.00022283 Azz=-0.000330865
C6H6	-10.4	-10.43	Saupe tensor Sxx=0.000162053 Syy=0.000334245 Szz=-0.000496298
C7H7	12.3	12.79	(0.125242,0.674268,-0.72779,) (-0.509368,0.673204,0.536042,) (0.851387,0.303578,0.427763,)
C11H11	-5.5	-5.29	Alignment tensor in laboratory coordinates: (-0.000180322,-0.000152803,-.000191188,) (-0.000152803,0.000119612,-1.557e-05,) (-0.000191188,-1.557e-05,6.07099e-05,)
C12H12 ax	0.2	0.16	SVD condition number is 5.30291
C14H14 ax	1.1	1.07	Axial component Aa=-0.000496298 rhombic component Ar=-0.000114794 rhombicity R=0.231302
C14H14 eq	-4.3	-4.37	Asimmetry parameter etha=0.346952 GDO=0.00059007
C16H16 ax	-0.5	-0.45	Euler Angles Set 1 (35.3628,-58.3628,-76.1863)
C16H16 eq	-1.17	-1.39	Set 2 (-144.637,238.363,103.814)
C17H17 ax	-0.8	-0.71	Grid points: 64
C17H17 eq	-1.91	-2.04	

(-)-Mefloquin HCl (27) im (R)-APhES-Gel (1.5 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.024 Population 0.65:0.35 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	19	18.75	Conformationall averaged solution
C5H5	-7.8	-7.78	Alignment tensor Axx=5.53115e-05 Ayy=0.000289439 Azz=-0.00034475
C6H6	-12.4	-12.33	Saupe tensor Sxx=8.29672e-05 Syy=0.000434158 Szz=-0.000517126
C7H7	19.6	19.92	(0.0800913,0.407409,-0.909727,) (-0.513598,0.79905,0.312628,) (0.854285,0.442195,0.273241,)
C11H11	-6.9	-6.96	Alignment tensor in laboratory coordinates: (-0.000174896,-0.000247211,-.000130978,) (-0.000247211,0.000126571,1.01483e-05,) (-0.000130978,1.01483e-05,4.83252e-05,)
C12H12 ax	7.9	7.95	SVD condition number is 5.04255
C14H14 ax	8.5	8.57	Axial component Aa=-0.000517126 rhombic component Ar=-0.000234128 rhombicity R=0.452748
C14H14 eq	-8.9	-8.39	Asimmetry parameter etha=0.679122 GDO=0.000662406
C16H16 ax	7.4	7.31	Euler Angles Set 1 (58.2872,-58.6808,-81.1366)
C16H16 eq	-0.87	-0.95	Set 2 (-121.713,238.681,98.8634)
C17H17 ax	7	6.85	Grid points: 64
C17H17 eq	-6.01	-6.59	

(+) -Mefloquin HCl (28) im (R)-APhES-Gel (1.5 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.038 Population 0.54:0.46 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	14	13.77	Conformationall averaged solution
C5H5	-7.7	-7.34	Alignment tensor Axx=9.09408e-05 Ayy=0.000298551 Azz=-0.000389492
C6H6	-14.8	-14.86	Saupe tensor Sxx=0.000136411 Syy=0.000447826 Szz=-0.000584237
C7H7	15.1	15.41	(0.255411,0.5111199,-0.820634,) (-0.504079,0.794703,0.338159,) (0.825027,0.327295,0.460661,)
C11H11	-6.7	-6.26	Alignment tensor in laboratory coordinates: (-0.000183322,-0.000212897,-.000217981,) (-0.000212897,0.000170593,-1.66434e-05,) (-0.000217981,-1.66434e-05,1.27296e-05,)
C12H12 ax	1.1	1.07	SVD condition number is 5.26558
C14H14 ax	1.8	2.01	Axial component Aa=-0.000584237 rhombic component Ar=-0.00020761 rhombicity R=0.355352
C14H14 eq	-8.1	-7.99	Asimmetry parameter etha=0.533028 GDO=0.000720947
C16H16 ax	0.6	0.73	Euler Angles Set 1 (35.3934,-55.5913,-63.1292)
C16H16 eq	-0.3	-0.8	Set 2 (-144.607,235.591,116.871)
C17H17 ax	0.4	0.08	Grid points: 64
C17H17 eq	-5.01	-5.57	

(+) -Mefloquin HCl (10) im (S)-APhES-Gel (1.5 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.028 Population 0.66:0.34 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	19.3	18.98	Conformationall averaged solution
C5H5	-8.2	-8.17	Alignment tensor Axx=5.84245e-05 Ayy=0.000303182 Azz=-0.000361606
C6H6	-12.8	-12.68	Saupe tensor Sxx=8.76367e-05 Syy=0.000454772 Szz=-0.000542409
C7H7	19.8	20.21	(0.0832137,0.455212,-0.886486,) (-0.516954,0.780235,0.352125,) (0.851959,0.428971,0.30025,)
C11H11	-7.2	-7.35	Alignment tensor in laboratory coordinates: (-0.000181039,-0.000252229,-.000151998,) (-0.000252229,0.000130132,1.31453e-05,) (-0.000151998,1.31453e-05,5.09067e-05,)
C12H12 ax	8	7.67	SVD condition number is 5.02312
C14H14 ax	8.2	8.32	Axial component Aa=-0.000542409 rhombic component Ar=-0.000244757 rhombicity R=0.451241
C14H14 eq	-9.8	-9.27	Asimmetry parameter etha=0.676861 GDO=0.00069436
C16H16 ax	6.7	6.84	Euler Angles Set 1 (55.0107,-58.4254,-80.8556)
C16H16 eq	-0.9	-0.9	Set 2 (-124.989,238.425,99.1444)
C17H17 ax	6.6	6.53	Grid points: 64
C17H17 eq	-6.6	-7.22	

(-)-Mefloquin HCl (11) im (S)-APhES-Gel (1.5 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.035 Population 0.55:0.45 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	14.8	14.39	Conformationall averaged solution
C5H5	-8.3	-8.03	Alignment tensor Axx=9.65569e-05 Ayy=0.000311923 Azz=-0.00040848
C6H6	-14.9	-14.97	Saupe tensor Sxx=0.000144835 Syy=0.000467885 Szz=-0.00061272
C7H7	15.6	16.05	(0.23856,0.542113,-0.805731,) (-0.518283,0.772721,0.36645,) (0.821263,0.330176,0.465308,)
C11H11	-6.7	-6.28	Alignment tensor in laboratory coordinates: (-0.000186226,-0.000223198,-.000233898,) (-0.000223198,0.000170094,-1.66067e-05,) (-0.000233898,-1.66067e-05,1.6131e-05,)
C12H12 ax	0.9	1.19	SVD condition number is 5.25703
C14H14 ax	2.2	2.19	Axial component Aa=-0.00061272 rhombic component Ar=-0.000215366 rhombicity R=0.351492
C14H14 eq	-8.9	-8.87	Asimmetry parameter etha=0.527238 GDO=0.000755078
C16H16 ax	0.7	0.68	Euler Angles Set 1 (35.3589,-55.2114,-65.2838)
C16H16 eq	-0.1	-0.56	Set 2 (-144.641,235.211,114.716)
C17H17 ax	0.4	0.17	Grid points: 64
C17H17 eq	-5.9	-6.28	

RDC-Tensoren nach radialer Quellmethode (in Methanol-*d*4)

(+)-Mefloquin HCl im (*S*)-APhES-Gel (1.2 M) (Strukturensemble)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.035 Population 0.57:0.43 (BRIDGE_ax : BRIDGE_eq)
C3H3	29.4	29.52	Conformationall averaged solution Alignment tensor Axx=-0.000180219 Ayy=-0.000427879 Azz=0.000608099 Saupe tensor Sxx=-0.000270329 Syy=-0.000641819 Szz=0.000912148 (0.420105,-0.360738,0.832694,) (0.689924,0.723043,-0.0348408,) (-0.589505,0.589133,0.552636,) SVD condition number is 5.1918 Axial component Aa=0.000912148 rhombic component Ar=0.00024766 rhombicity R=0.271513 Asimmetry parameter etha=0.40727 GDO=0.00109606 Euler Angles Set 1 (46.8308,36.1219,58.6621) Set 2 (-133.169,143.878,-121.338) Grid points: 64
C5H5	-28.04	-26.92	
C6H6	-3.18	-3.78	
C7H7	28.6	28.5	
C11H11	-17.11	-15.89	
C12H12 ax	23.12	23.9	
C14H14 ax	24.02	24.44	
C14H14 eq	-28.1	-27.65	
C15H15 ax	23.10	23.7	
C15H15 eq	10.55	12.43	
C16H16 ax	21.6	21.37	
C16H16 eq	-9.55	-8.84	
C17H17 ax	23.3	23.7	
C17H17 eq	-24.5	-24.31	

(+) -Mefloquin HCl im (S)-APhES-Gel (1.2 M) (Single-Konformer, BRIDGE_ax)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.102 BRIDGE_ax
C3H3	29.40	27.87	Conformer 2 Alignment tensor Axx=-0.000133658 Ayy=-0.000413525 Azz=0.000547183 Saupe tensor Sxx=-0.000200488 Syy=-0.000620287 Szz=0.000820775 (0.643506,-0.154656,0.749654,) (0.548647,0.77612,-0.310844,) (-0.533748,0.611326,0.584289,) SVD condition number is 4.8296 Axial component Aa=0.000820775 rhombic component Ar=0.000279866 rhombicity R=0.340978 Asimmetry parameter etha=0.511467 GDO=0.00100783 Euler Angles Set 1 (46.2954,32.259,40.4506) Set 2 (-133.705,147.741,-139.549)
C5H5	-28.04	-22.54	
C6H6	-3.18	-3.54	
C7H7	28.56	26.66	
C11H11	-17.11	-18.88	
C12H12 ax	23.12	24.69	
C14H14 ax	24.02	25.50	
C14H14 eq	-28.10	-29.79	
C15H15 ax	23.10	22.70	
C15H15 eq	10.55	10.99	
C16H16 ax	21.60	20.57	
C16H16 eq	-9.55	-5.22	
C17H17 ax	23.30	25.13	
C17H17 eq	-24.50	-26.23	

(+) -Mefloquin HCl im (S)-APhES-Gel (1.2 M) (Single-Konformer, BRIDGE_eq)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.155 BRIDGE_eq
C3H3	29.40	27.26	Conformer 1 Alignment tensor Axx=-0.000175386 Ayy=-0.000484864 Azz=0.00066025 Saupe tensor Sxx=-0.000263078 Syy=-0.000727297 Szz=0.000990375 (0.109004,-0.594869,0.796397,) (0.746244,0.578243,0.32978,) (-0.656688,0.558359,0.506948,) SVD condition number is 7.04176 Axial component Aa=0.000990375 rhombic component Ar=0.000309479 rhombicity R=0.312487 Asimmetry parameter etha=0.46873 GDO=0.00120476 Euler Angles Set 1 (47.7629,41.0477,81.6896) Set 2 (-132.237,138.952,-98.3104)
C5H5	-28.04	-32.61	
C6H6	-3.18	-4.04	
C7H7	28.56	26.37	
C11H11	-17.11	-9.32	
C12H12 ax	23.12	22.94	
C14H14 ax	24.02	24.21	
C14H14 eq	-28.10	-24.08	
C15H15 ax	23.10	26.26	
C15H15 eq	10.55	13.51	
C16H16 ax	21.60	23.00	
C16H16 eq	-9.55	-14.55	
C17H17 ax	23.30	22.24	
C17H17 eq	-24.50	-20.92	

4.3 (-)-Strychnin HCl

RDC-Tensoren nach radialer Quellmethode (in DMSO-*d*6)

(-)-Strychnin HCl im (*R*)-APhES-Gel (1.5 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.144
C4H4	-14.18	-14.12	Conformer 2
C1H1	-13.97	-13.98	Alignment tensor
C2H2	13.56	12.81	Axx=-2.12357e-06
C22H22	-0.9	-1.5	Ayy=-0.000222019
C16H16	8.38	8.75	Azz=0.000224142
C12H12	0.78	1.16	Saupe tensor
C23H23 pro R	16.69	13.19	Sxx=-3.18536e-06
C23H23 pro S	2.0	0.06	Syy=-0.000333028
C8H8	4.98	7.09	Szz=0.000336213
C20H20 pro R	-4.69	-5.41	(-0.180408,0.594713,0.783434,)
C20H20 pro S	2.3	1.3	(0.973418,0.22222,0.0554675,)
C18H18 pro S	-8.59	-8.54	(-0.141107,0.772616,-0.618994,)
C18H18 pro R	9.1	9.95	Alignment tensor in laboratory coordinates:
C14H14	3.16	2.88	(-0.000205978,-7.22339e-05,7.89028e-06,)
C11H11 pro S	-7.45	-8.63	(-7.22339e-05,0.000122084,-0.000110921,)
C11H11 pro R	2.48	3.13	(7.89028e-06,-0.000110921,8.38944e-05,)
C15H15 pro S	-10.19	-11.3	SVD condition number is 2.41834
C15H15 pro R	0.5	0.39	Axial component Aa=0.000336213
C13H13	2.48	3.0	rhombic component Ar=0.000219895
			rhombicity R=0.654034
			Asimmetry parameter etha=0.981052
			GDO=0.000472493
			Euler Angles
			Set 1
			(128.701,8.11192,100.5)
			Set 2
			(-51.2994,171.888,-79.5003)

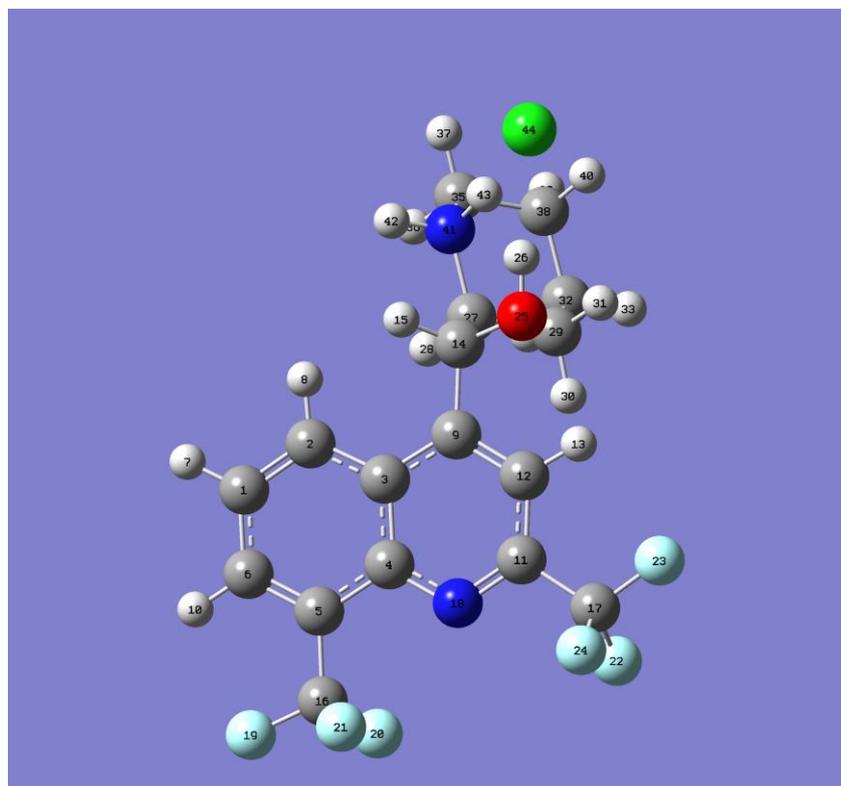
(-)-Strychnin HCl im (S)-APhES-Gel (1.5 M)

	experimentell [Hz]	zurückgerechnet [Hz]	Q = 0.151
C4H4	-16.58	-16.03	Conformer 2
C1H1	-16.17	-15.75	Alignment tensor
C2H2	8.68	9.06	Axx=-7.03697e-05
C22H22	1.6	1.58	Ayy=-0.000191219
C16H16	4.28	4.97	Azz=0.000261589
C12H12	6.28	7.35	Saupe tensor
C23H23 pro R	12.9	9.35	Sxx=-0.000105555
C23H23 pro S	7.5	5.12	Syy=-0.000286829
C8H8	3.73	6.15	Szz=0.000392384
C20H20 pro R	-9.39	-9.55	(-0.45619,0.680953,0.572882,)
C20H20 pro S	4.3	4.00	(0.888715,0.381587,0.254119,)
C18H18 pro S	-1.29	-2.33	(-0.0455609,0.625055,-0.77925,)
C18H18 pro R	6.1	6.12	Alignment tensor in laboratory coordinates:
C14H14	7.16	8.04	(-0.00016513,-5.04364e-05,-1.5507e-05,)
C11H11 pro S	-3.85	-4.56	(-5.04364e-05,4.17279e-05,-0.000173407,)
C11H11 pro R	3.98	3.89	(-1.5507e-05,-0.000173407,0.000123402,)
C15H15 pro S	-14.79	-15.50	SVD condition number is 2.41834
C15H15 pro R	2.7	2.31	Axial component Aa=0.000392384
C13H13	3.55	4.97	rhombic component Ar=0.00012085
			rhombicity R=0.307989
			Asimmetry parameter etha=0.461983
			GDO=0.000476648
			Euler Angles
			Set 1
			(141.266,2.61135,117.172)
			Set 2
			(-38.734,177.389,-62.8279)

5 Kartesische Koordinaten der optimierten Strukturmodelle

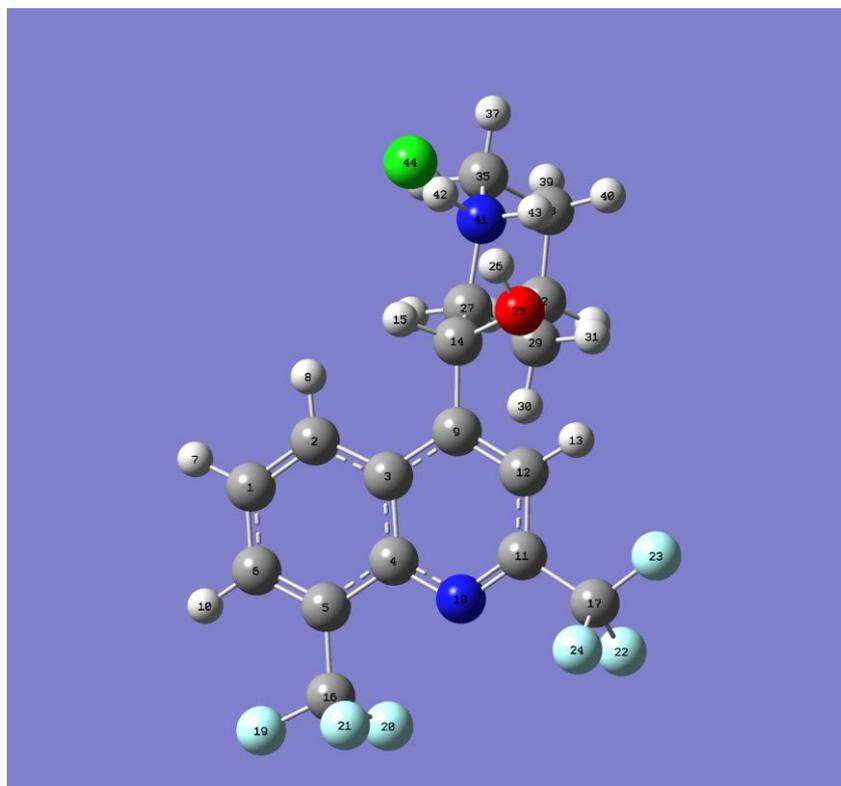
5.1 (11*R*,12*S*)-Mefloquin HCl in DMSO

5.1.1 BRIDGE_ax



C1	-1.2411	-3.2827	-0.7384	F23	-0.9628	3.9294	0.1393
C2	-0.2736	-2.3168	-0.7956	F24	-2.8669	3.3677	-0.7361
C3	-0.5851	-0.9555	-0.5436	O25	2.3985	1.0421	-1.3882
C4	-1.9409	-0.6107	-0.2404	H26	3.3221	0.8916	-1.6889
C5	-2.9244	-1.6438	-0.1851	C27	2.5660	-0.6373	0.4187
C6	-2.5741	-2.9465	-0.4273	H28	1.9882	-1.4545	0.8539
H7	-0.9888	-4.3159	-0.9379	C29	2.7923	0.4530	1.4631
H8	0.7358	-2.6060	-1.0494	H30	1.8170	0.8265	1.7776
C9	0.3703	0.0999	-0.5908	H31	3.3191	1.2905	1.0003
H10	-3.3225	-3.7251	-0.3874	C32	3.5800	-0.0602	2.6730
C11	-1.4189	1.6043	-0.0814	H33	3.7583	0.7638	3.3661
C12	-0.0638	1.3862	-0.3708	H34	2.9887	-0.8077	3.2118
H13	0.6277	2.2120	-0.4236	C35	4.6931	-1.7758	1.2096
C14	1.8445	-0.1497	-0.8728	H36	4.1294	-2.6097	1.6289
H15	1.9206	-0.9467	-1.6221	H37	5.6289	-2.1564	0.8034
C16	-4.3561	-1.2991	0.1340	C38	4.9102	-0.6754	2.2350
C17	-1.9420	3.0057	0.1783	H39	5.4403	-1.1085	3.0853
N18	-2.3279	0.6651	-0.0092	H40	5.5617	0.0956	1.8125
F19	-5.1441	-2.3984	0.1467	N41	3.8969	-1.2578	0.0372
F20	-4.4958	-0.7218	1.3486	H42	3.7333	-2.0342	-0.6056
F21	-4.9033	-0.4538	-0.7681	H43	4.4797	-0.5781	-0.5145
F22	-2.5309	3.1003	1.3883	C144	5.4238	0.5583	-1.9918

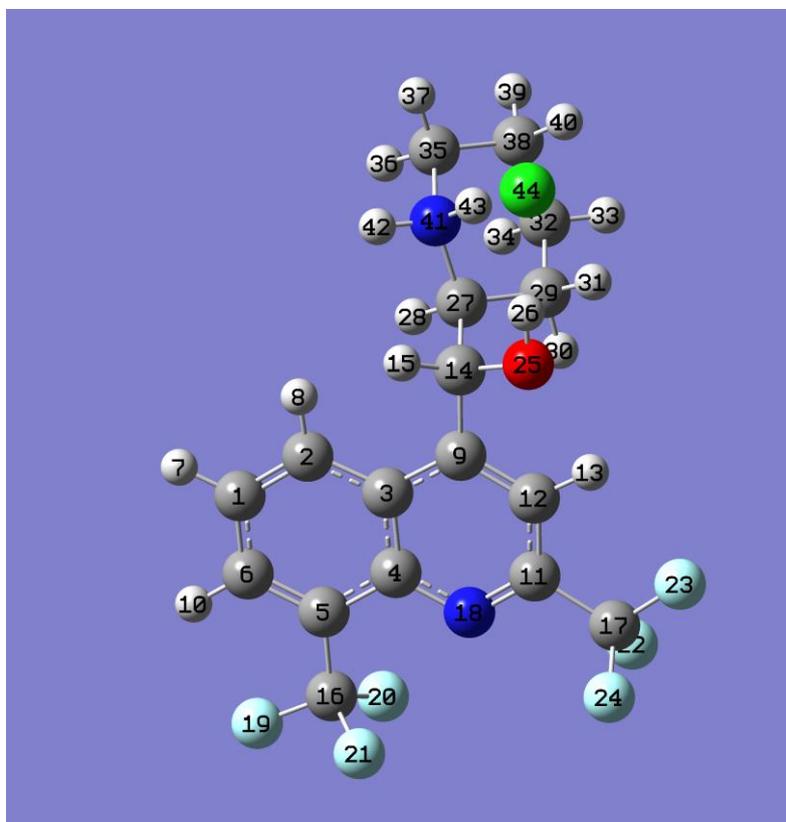
5.1.2 BRIDGE_eq



C1	-0.8759	-3.2963	-0.3521	F23	-1.1724	3.9683	-0.2646
C2	0.0174	-2.2683	-0.4848	F24	-3.0187	3.1591	-1.0662
C3	-0.4064	-0.9179	-0.3817	O25	2.5267	1.2063	-1.2721
C4	-1.7930	-0.6501	-0.1524	H26	3.1437	0.9175	-1.9771
C5	-2.6968	-1.7462	-0.0147	C27	2.7090	-0.3758	0.5689
C6	-2.2400	-3.0352	-0.1106	H28	2.5103	-1.4253	0.7888
H7	-0.5408	-4.3216	-0.4373	C29	2.4305	0.4705	1.8084
H8	1.0547	-2.4998	-0.6835	H30	1.3740	0.3821	2.0625
C9	0.4692	0.1974	-0.5118	H31	2.6172	1.5247	1.5795
H10	-2.9279	-3.8625	-0.0082	C32	3.2934	0.0186	2.9952
C11	-1.4406	1.6040	-0.2144	H33	3.1150	0.6766	3.8474
C12	-0.0631	1.4627	-0.4401	H34	2.9861	-0.9865	3.3013
H13	0.5681	2.3291	-0.5603	C35	5.0618	-0.7873	1.3803
C14	1.9589	0.0206	-0.7348	H36	4.8365	-1.8461	1.5062
H15	2.1118	-0.7880	-1.4535	H37	6.0924	-0.6882	1.0438
C16	-4.1601	-1.4847	0.2304	C38	4.7848	0.0140	2.6447
C17	-2.0752	2.9797	-0.1180	H39	5.3725	-0.4154	3.4579
N18	-2.2803	0.6098	-0.0680	H40	5.1410	1.0397	2.5054
F19	-4.8623	-2.6354	0.3406	N41	4.1863	-0.2896	0.2638
F20	-4.3832	-0.7966	1.3728	H42	4.4056	-0.7542	-0.6423
F21	-4.7398	-0.7837	-0.7699	H43	4.3947	0.6963	0.0798
F22	-2.6790	3.1661	1.0745	C144	4.5909	-0.5767	-2.8508

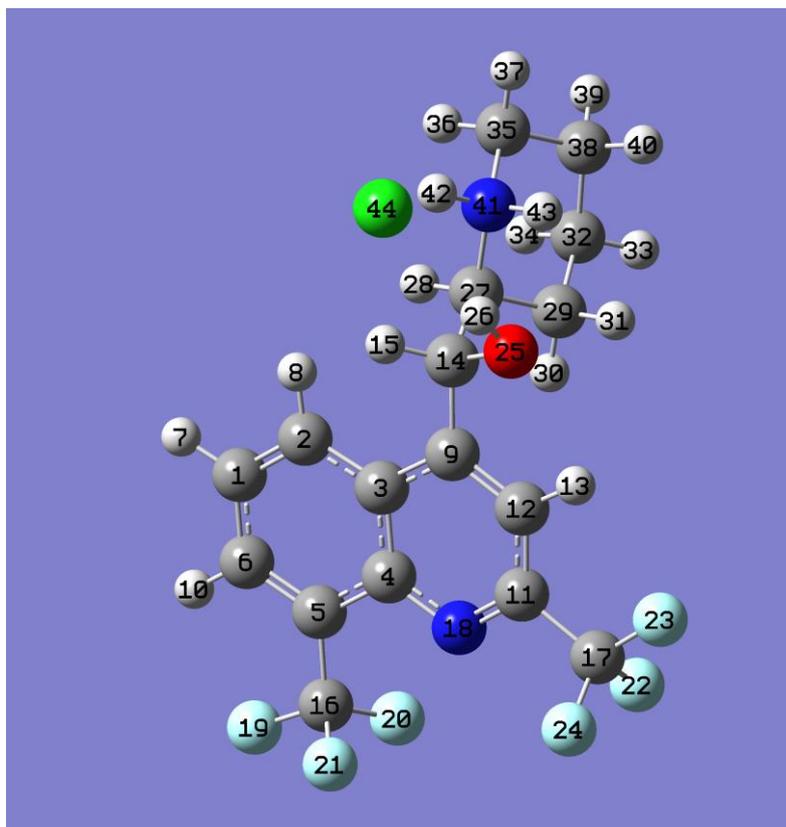
5.2 (11*R*,12*S*)-Mefloquin HCl in Methanol

5.2.1 BRIDGE_ax



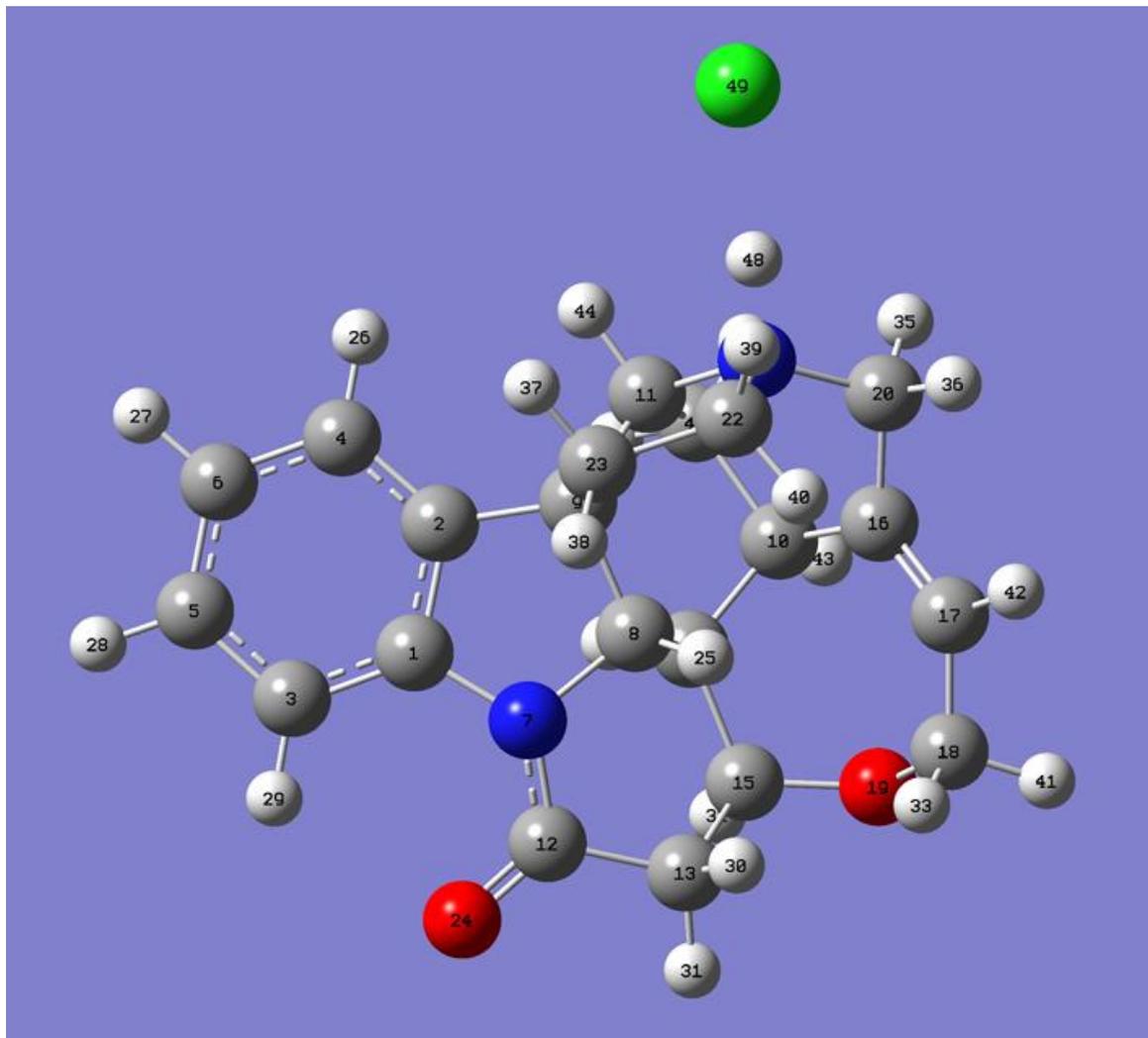
C1	-1.23986	-3.28315	-0.73646	F23	-0.9641	3.92952	0.13616
C2	-0.27271	-2.31686	-0.79405	F24	-2.86835	3.36673	-0.73812
C3	-0.58461	-0.95553	-0.5429	O25	2.39821	1.04259	-1.3886
C4	-1.94054	-0.61115	-0.23981	H26	3.32168	0.89178	-1.6902
C5	-2.92368	-1.64451	-0.18381	C27	2.56624	-0.63534	0.41939
C6	-2.57294	-2.94726	-0.42539	H28	1.98806	-1.45164	0.85597
H7	-0.98732	-4.31636	-0.93559	C29	2.79316	0.45646	1.46214
H8	0.73679	-2.60581	-1.04792	H30	1.81799	0.83038	1.77676
C9	0.37023	0.10031	-0.59094	H31	3.31939	1.29328	0.99752
H10	-3.32118	-3.72605	-0.38516	C32	3.58192	-0.0546	2.67229
C11	-1.41964	1.60426	-0.08264	H33	3.76061	0.77058	3.36382
C12	-0.06446	1.38651	-0.37213	H34	2.99123	-0.80129	3.21292
H13	0.62659	2.21263	-0.42613	C35	4.69383	-1.77251	1.21093
C14	1.84469	-0.14877	-0.8727	H36	4.13075	-2.60573	1.63251
H15	1.92103	-0.94645	-1.62136	H37	5.6294	-2.15371	0.80465
C16	-4.35553	-1.30012	0.1354	C38	4.91182	-0.6702	2.23406
C17	-1.94322	3.00573	0.17618	H39	5.44291	-1.10162	3.08462
N18	-2.3282	0.66466	-0.0095	H40	5.56267	0.10009	1.80955
F19	-5.14301	-2.3999	0.14862	N41	3.89665	-1.25675	0.03833
F20	-4.49491	-0.72273	1.34983	H42	3.73253	-2.03417	-0.60314
F21	-4.90307	-0.45555	-0.76696	H43	4.47937	-0.57795	-0.51569
F22	-2.53147	3.1009	1.38639	C144	5.4211	0.55151	-1.99217

5.2.2 BRIDGE_eq



C1	-0.8741	-3.29601	-0.35173	F23	-1.17438	3.96825	-0.26949
C2	0.01861	-2.26762	-0.4855	F24	-3.02117	3.15749	-1.0684
C3	-0.40587	-0.91738	-0.38272	O25	2.52623	1.20777	-1.27431
C4	-1.79249	-0.65026	-0.15262	H26	3.14303	0.91903	-1.97938
C5	-2.69555	-1.74674	-0.01359	C27	2.70898	-0.3738	0.5671
C6	-2.23811	-3.03557	-0.10914	H28	2.51292	-1.42409	0.78563
H7	-0.53847	-4.3212	-0.43696	C29	2.42717	0.47024	1.80736
H8	1.05581	-2.49859	-0.68536	H30	1.3708	0.3787	2.06082
C9	0.46905	0.1983	-0.51404	H31	2.61095	1.52521	1.57971
H10	-2.92555	-3.86316	-0.00592	C32	3.29082	0.01977	2.99414
C11	-1.44155	1.60395	-0.21673	H33	3.10997	0.67618	3.84703
C12	-0.0641	1.46337	-0.44322	H34	2.98643	-0.98664	3.29894
H13	0.56657	2.32998	-0.56492	C35	5.06222	-0.77949	1.3795
C14	1.95871	0.02203	-0.73699	H36	4.8398	-1.83912	1.5046
H15	2.11225	-0.78666	-1.45536	H37	6.09277	-0.67749	1.04363
C16	-4.15885	-1.4859	0.23269	C38	4.78237	0.02002	2.6444
C17	-2.07691	2.97953	-0.12108	H39	5.37119	-0.4078	3.45768
N18	-2.28041	0.6094	-0.06881	H40	5.13533	1.04698	2.50567
F19	-4.86019	-2.6371	0.34372	N41	4.18611	-0.28322	0.26317
F20	-4.38108	-0.79797	1.37527	H42	4.40726	-0.74591	-0.64442
F21	-4.73962	-0.78546	-0.76707	H43	4.39178	0.70347	0.08029
F22	-2.67923	3.16673	1.07189	C144	4.59329	-0.58639	-2.84224

5.3 (-)-Strychnin HCl in DMSO



REMARK 1 File created by GaussView 5.0.8

HETATM	1	C	0	-2.065	1.546	0.219	C
HETATM	2	C	0	-0.757	1.988	-0.032	C
HETATM	3	C	0	-3.161	2.393	0.067	C
HETATM	4	C	0	-0.532	3.292	-0.453	C
HETATM	5	C	0	-2.917	3.700	-0.362	C
HETATM	6	C	0	-1.623	4.149	-0.625	C
HETATM	7	N	0	-2.048	0.191	0.593	N
HETATM	8	C	0	-0.697	-0.346	0.385	C
HETATM	9	C	0	0.226	0.899	0.334	C
HETATM	10	C	0	0.657	-1.469	-1.420	C
HETATM	11	C	0	1.464	0.709	-0.570	C
HETATM	12	C	0	-3.107	-0.687	0.522	C
HETATM	13	C	0	-2.670	-2.137	0.434	C
HETATM	14	C	0	-0.748	-1.164	-0.906	C
HETATM	15	C	0	-1.686	-2.376	-0.734	C
HETATM	16	C	0	1.516	-2.104	-0.334	C
HETATM	17	C	0	1.141	-3.134	0.435	C
HETATM	18	C	0	-0.147	-3.895	0.395	C
HETATM	19	O	0	-1.019	-3.625	-0.679	O

HETATM	20	C	0	2.799	-1.377	-0.061	C
HETATM	21	N	0	2.497	0.041	0.327	N
HETATM	22	C	0	2.039	0.180	1.747	C
HETATM	23	C	0	0.891	1.170	1.699	C
HETATM	24	O	0	-4.274	-0.327	0.522	O
HETATM	25	H	0	-0.425	-0.985	1.234	H
HETATM	26	H	0	0.480	3.651	-0.646	H
HETATM	27	H	0	-1.459	5.174	-0.959	H
HETATM	28	H	0	-3.761	4.379	-0.494	H
HETATM	29	H	0	-4.165	2.031	0.268	H
HETATM	30	H	0	-2.188	-2.399	1.388	H
HETATM	31	H	0	-3.565	-2.759	0.335	H
HETATM	32	H	0	-2.277	-2.470	-1.654	H
HETATM	33	H	0	-0.651	-3.773	1.374	H
HETATM	34	H	0	-1.227	-0.512	-1.655	H
HETATM	35	H	0	3.452	-1.328	-0.942	H
HETATM	36	H	0	3.373	-1.825	0.757	H
HETATM	37	H	0	1.266	2.203	1.718	H
HETATM	38	H	0	0.198	1.045	2.540	H
HETATM	39	H	0	2.890	0.506	2.355	H
HETATM	40	H	0	1.711	-0.807	2.096	H
HETATM	41	H	0	0.078	-4.971	0.320	H
HETATM	42	H	0	1.824	-3.476	1.219	H
HETATM	43	H	0	0.598	-2.132	-2.294	H
HETATM	44	H	0	1.890	1.692	-0.810	H
HETATM	45	C	0	1.259	-0.120	-1.823	C
HETATM	46	H	0	2.208	-0.227	-2.363	H
HETATM	47	H	0	0.579	0.416	-2.498	H
HETATM	48	H	0	3.412	0.609	0.214	H
HETATM	49	Cl	0	4.922	1.685	-0.012	Cl

END

CONECT	1	2	3	7	
CONECT	2	1	4	9	
CONECT	3	1	5	29	
CONECT	4	2	6	26	
CONECT	5	3	6	28	
CONECT	6	5	4	27	
CONECT	7	1	8	12	
CONECT	8	7	9	14	25
CONECT	9	2	8	11	23
CONECT	10	14	16	43	45
CONECT	11	9	21	44	45
CONECT	12	7	13	24	
CONECT	13	12	15	30	31
CONECT	14	8	10	15	34
CONECT	15	13	14	19	32
CONECT	16	10	17	20	
CONECT	17	16	18	42	
CONECT	18	17	19	33	41
CONECT	19	15	18		
CONECT	20	16	21	35	36
CONECT	21	11	20	22	
CONECT	22	21	23	39	40
CONECT	23	9	22	37	38
CONECT	24	12			
CONECT	25	8			
CONECT	26	4			
CONECT	27	6			
CONECT	28	5			
CONECT	29	3			
CONECT	30	13			

CONECT	31	13		
CONECT	32	15		
CONECT	33	18		
CONECT	34	14		
CONECT	35	20		
CONECT	36	20		
CONECT	37	23		
CONECT	38	23		
CONECT	39	22		
CONECT	40	22		
CONECT	41	18		
CONECT	42	17		
CONECT	43	10		
CONECT	44	11		
CONECT	45	10	11	46 47
CONECT	46	45		
CONECT	47	45		

6 Pulsprogramme

Im Folgenden ist die ins Bruker-Format implementierte Pulssequenz des CLIP-HSQC-Experimentes basierend auf der von Burkhard Luy publizierte Sequenz dargestellt [Enthart *et al.*, 2008].

```
;hsqcetgpsp.2
;avance-version (07/04/04)
;HSQC
;2D H-1/X correlation via double inept transfer
;phase sensitive using Echo/Antiecho-TPPI gradient selection
;with decoupling during acquisition
;using trim pulses in inept transfer
;using shaped pulses for inversion and refocussing on f2 - channel
;
;$CLASS=HighRes
;$DIM=2D
;$TYPE=
;$SUBTYPE=
;$COMMENT=

#include <Avance.incl>
#include <Grad.incl>
#include <Delay.incl>

"p2=p1*2"
"d4=1s/(cnst2*4)"
"d11=30m"

# ifdef LABEL_CN
"p22=p21*2"
# else
# endif /*LABEL_CN*/

"d0=3u"

"in0=inf1/2"

"DELTA1=d4-p16-larger(p2,p14)/2-8u-p3"
"DELTA2=d4-larger(p2,p14)/2"

# ifdef LABEL_CN
"DELTA=p16+d16+larger(p2,p22)+d0*2"
# else
"DELTA=p16+d16+p2+d0*2"
# endif /*LABEL_CN*/

1 ze
d11 pl12:f2
```

```

2 d1 do:f2
3 (p1 ph1)
  DELTA2 pl0:f2
  4u
  (center (p2 ph1) (p14:sp3 ph6):f2 )
  4u
  DELTA2 pl2:f2 UNBLKGRAD
  p28 ph1
  4u
  (p1 ph2) (p3 ph3):f2
  d0

# ifdef LABEL_CN
  (center (p2 ph5) (p22 ph1):f3 )
# else
  (p2 ph5)
# endif /*LABEL_CN*/

d0
p16:gp1*EA
d16 pl0:f2
4u
(p24:sp7 ph4):f2
4u
DELTA pl2:f2
(ralign (p1 ph1) (p3 ph4):f2 )
DELTA2 pl0:f2
(center (p2 ph1) (p14:sp3 ph1):f2 )
4u
p16:gp2
DELTA1 pl2:f2
4u BLKGRAD
(p3 ph7):f2
go=2 ph31 ;cpd2:f2
d1 do:f2 mc #0 to 2
  F1EA(igrad EA, id0 & ip3*2 & ip6*2 & ip31*2)
exit

ph1=0
ph2=1
ph3=0 2
ph4=0 0 2 2
ph5=0 0 0 0 2 2 2 2
ph6=0
ph7=0 2
ph31=2 0 0 2

;p10 : 120dB
;p11 : f1 channel - power level for pulse (default)
;p12 : f2 channel - power level for pulse (default)
;p13 : f3 channel - power level for pulse (default)
;p112: f2 channel - power level for CPD/BB decoupling
;sp3: f2 channel - shaped pulse 180 degree for inversion

```

```
;sp7: f2 channel - shaped pulse 180 degree for refocussing
;p1 : f1 channel - 90 degree high power pulse
;p2 : f1 channel - 180 degree high power pulse
;p3 : f2 channel - 90 degree high power pulse
;p14: f2 channel - 180 degree shaped pulse for inversion
;p16: homospoil/gradient pulse
;p22: f3 channel - 180 degree high power pulse
;p24: f2 channel - 180 degree shaped pulse for refocussing
;p28: f1 channel - trim pulse
;d0 : incremented delay (2D)           [3 usec]
;d1 : relaxation delay; 1-5 * T1
;d4 : 1/(4J)XH
;d11: delay for disk I/O               [30 msec]
;d16: delay for homospoil/gradient recovery
;cnst2: = J(XH)
;inf1: 1/SW(X) = 2 * DW(X)
;in0: 1/(2 * SW(X)) = DW(X)
;nd0: 2
;NS: 1 * n
;DS: >= 16
;td1: number of experiments
;FnMODE: echo-antiecho
;cpd2: decoupling according to sequence defined by cpdprg2
;pcpd2: f2 channel - 90 degree pulse for decoupling sequence

;use gradient ratio:      gp 1 : gp 2
;                          80 : 20.1   for C-13
;                          80 : 8.1    for N-15

;for z-only gradients:
;gpz1: 80%
;gpz2: 20.1% for C-13, 8.1% for N-15

;use gradient files:
;gpnam1: SINE.100
;gpnam2: SINE.100

;preprocessor-flags-start
;LABEL_CN: for C-13 and N-15 labeled samples start experiment with
;option -DLABEL_CN (eda: ZGOPTNS)
;preprocessor-flags-end

;$Id: hsqcetgsp.2,v 1.5 2007/04/11 13:34:30 ber Exp $
```

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei einer ganzen Reihe von Menschen bedanken, die mich in jeglicher Form unterstützt haben und somit auf ihre Art und Weise zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen voran danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Christian Griesinger, für die interessante Themenstellung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen am Institut und die angenehme Form der Betreuung - für seine stete Diskussionsbereitschaft, gleichzeitig aber auch für all die Freiheiten, die mir ein eigenständiges Arbeiten ermöglichten. Desweiteren danke ich ihm für die Anschluss- Finanzierung nach dem Auslaufen meines Graduiertenkolleg-Stipendiums.

Herrn Prof. Dr. Philipp Vana möchte ich für die exzellente Betreuung dieser externen Doktorarbeit von Seiten der Universität Göttingen danken. Als wahrer Polymerchemiker war er in diesem Promotionsprojekt ein idealer Ansprechpartner, der durch seine bereitwillige und freundliche Unterstützung einen wesentlichen Teil zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat.

Den Herren Prof. Dr. Ulf Diederichsen, Dr. Martin Kollmar, Dr. Lars Kuhn und Dr. Michael John danke ich für ihre spontane Bereitschaft Teil meiner Prüfungskommission zu sein.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Uwe Reinscheid, dem temporären Gruppenleiter der „small molecules group“, für seine hervorragende Betreuung (selbst von extern), für sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit, für viele interessante und vor allem erfolgreiche Nebenprojekte, für das ausgesprochen sorgfältige Korrekturlesen oder auch –streichen ;-), aber besonders für die sehr angenehme Atmosphäre während der gesamten Zeit. Ebenso möchte ich meinen derzeitigen und ehemaligen Kollegen der „small molecules“ Gruppe, Sibelle Cunha, Dr. Nilamoni Nath, Dr. Han Sun und Prof. Dr. Fernando Hallwass für die tolle Atmosphäre und erfolgreiche Zusammenarbeit in der Gruppe danken. Besonderen Dank möchte ich dabei nochmals meiner Kollegin Han aussprechen, die mir in vielen wissenschaftlichen, aber auch privaten Themen als sehr gute Freundin immer zur Seite stand. Vielen Dank Dir auch noch einmal für das gewissenhafte Korrekturlesen dieser Arbeit.

Für die hervorragende Unterstützung beim synthetischen Teil dieser Arbeit bin ich Herrn Dr. Andrei Leonov zu Dank verpflichtet. Ihm und meinem weiteren Laborkollegen Sergey Ryazanov danke ich auch für die sehr angenehme Zeit im Labor in all den Jahren. Frau Kerstin Overkamp und Herrn Gerhard Wolf danke ich für die Aufnahme der Massenspektren und HPLC-Chromatogramme, sowie die Einarbeitungen in das Massenspektrometer.

Ein großes Dankeschön auch an Herrn Dr. Dirk Bockelmann für die ausgezeichnete Hilfe bei Computer-Problemen aller Art, u. a. auch bei diversen Problemen am 400ter (dem bis vor kurzen stabilsten Spektrometer der NMR II).

Der gesamten Abteilung danke ich für die freundliche, angenehme Arbeitsatmosphäre und die allgemeine Hilfsbereitschaft.

Außerhalb der Abteilung danke ich Herrn Prof. Dr. Martin Suhm für die Aufnahme in die Physical and Chemical Graduate School Göttingen (PCGG; GRK782) und der damit verbundenen finanziellen und wissenschaftlichen Förderung.

Den Herren Dr. Per Rogne und Dr. Lars Kuhn danke ich für die Messung der ECD-Spektren; Herrn Prof. Dr. Gerhard Scriba und Herrn Apotheker Hans Abromeit danke ich für die Betreuung bei den ORD-Messungen; und Herrn Prof. Dr. Frank Sönnichsen und Herrn Dr. Michael John danke ich für die NMR-spektroskopischen Tieftemperaturmessungen.

Desweiteren danke ich all denen, die mir während meiner Zeit in Göttingen über den Weg gelaufen sind, zu sehr guten Freunden wurden und mir somit die letzten Jahre zu einer unvergesslichen Zeit machten. Um nur ein paar Namen zu nennen, möchte ich mich besonders bei Venita und Fabian (meiner „Herde“), Robert und Steffi, Hannes, Birgit, Saskia, Stefan, Benni, Philip, Florian, Sebastian und Ruth für die tolle Zeit, die schönen Erinnerungen und all den Spaß den wir miteinander hatten, bedanken.

Für das Ablenken, Aufheitern und einfach Dasein in den letzten neun Monaten, danke ich zu tiefst Stefanie und Kinga Liebram. Die Eine eroberte mein Herz, u. a. durch ihre tollen Kochkünste, die Andere, mit ihrer feuchten und schlabbernden Zunge... (Ihr wisst, wem was gilt ;-)) Wir sind schon ein tolles Trio, oder? Auf das diese tolle Freundschaft über Göttingen hinaus besteht!

Zu guter Letzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern, meinem Bruder (-herz) und meiner lieben Oma bedanken. Dafür, dass ihr mich immer unterstützt, mir Mut gemacht und stets an mich geglaubt habt. Vielen, vielen Dank!!!

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Manuel Schmidt
Anschrift	Zimmermannstraße 13 37075 Göttingen
E-Mail	masc@nmr.mpibpc.mpg.de
Telefon	0177-4729083
Geburtsdatum und -ort	10.08.1981 in Cottbus
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig, keine Kinder

Schulbildung

09/1988 – 08/1994	Polytechnische Oberschule „Hans Beimler“ (spätere Grundschule Burg (Spreewald))
09/1994 – 06/2001	Theodor-Fontane-Gesamtschule Burg (Spreewald) – mit gymnasialer Oberstufe
30.06.2001	Allgemeine Hochschulreife

Grundwehrdienst

09/2001 – 05/2002	5. Pionierbataillon 801 Storkow, Kampfmittelräumzug, Dienstgrad Obergefreiter
-------------------	---

Hochschulausbildung

10/2002–09/2005	Chemiestudium an der Universität Leipzig Abschluß: Bachelor of Science mit „gut“ Thema der Bachelorarbeit: <i>„Untersuchungen zur Stabilität von Bindern und Schichten für die Gußformherstellung“</i>
10/2005–11/2007	Chemiestudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Abschluß: Master of Science mit „sehr gut“ (1,1) Thema der Masterarbeit: <i>„Phosphoramidat-Aminophosphonat-Umlagerung zur Synthese aromatischer Aminophosphonsäuren“</i>
02/2008–04/2008	Forschungsaufenthalt an der Uppsala University, Dept. of Physical and Analytical Chemistry, Uppsala / Schweden Forschungsprojekt in der Clinical Proteomics Group bei Prof.

Jonas Bergquist mit dem Thema: „*Evaluation of different quantitative proteomic approaches involving isobaric tag labeling strategies*“ (quantitative Proteinbestimmung mittels Massenspektrometrie)

06/2008–

Dissertation in der Abteilung NMR-basierte Strukturbiologie am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. Christian Griesinger

Thema der Dissertation: „*Synthese chiraler Alignmentmedien zur Enantiomerenunterscheidung via anisotroper NMR-Parameter & Bestimmung der absoluten Konfiguration von (-)-erythro-Mefloquin HCl.*“