



Design, Synthese und Evaluation von allosterischen Rezeptorsystemen

Von der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften
der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
angenommene Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Chemiker Oliver Haß

geboren am 27. März 1976 in Oldenburg

Oldenburg, Januar 2006

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2002 bis Januar 2006 unter der Anleitung von Herrn PD Dr. Arne Lützen und Herrn Prof. Dr. Peter Köll am Institut für Reine und Angewandte Chemie, vormals Fachbereich Chemie, der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg angefertigt

Erstreferent: PD Dr. Arne Lützen

Koreferent: Prof. Dr. Peter Köll

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. Arne Lützen und Herrn Prof. Dr. Peter Köll für die interessante Themenstellung und die Bereitstellung einer hervorragenden Betreuung. Besonders für ihre stete Diskussionsbereitschaft, die Gewährung des kreativen Freiraums und ihre wissenschaftliche Anleitung bin ich sehr dankbar.

Für die gewissenhafte Vermessung unzähliger Proben danke ich Herrn Dieter Neemeyer und Frau Marlies Rundshagen für die NMR-spektroskopischen Untersuchungen, bei Herrn Dipl. Ing. Francesco Fabbretti und Herrn Dipl.-Ing. Karl-Heinz Plate für die massenspektrometrischen Analysen sowie bei Herrn Burghard Stigge für die elementaranalytischen Untersuchungen.

Herrn apl. Prof. Dr. Jürgen Metzger danke ich für die Möglichkeit zur Durchführung von ESI-massenspektrometrischen Untersuchungen. Für ihre unglaublichen Leistungen in ihren unnachgiebigen Bemühungen, „Elefanten zum Fliegen zu bringen“, danke ich insbesondere Herrn Dr. Sven Fürmeier, Herrn Dipl.-Chem. Torsten Bruhn und Herrn Dr. Cesar Marquez.

Herrn Prof. Dr. Uli Lüning, Universität Kiel, und Herrn Dr. Frank Fahrenkrug sowie Frau Dipl.-Chem. Friederike Eggers danke ich für eine anregende Kooperation und die Möglichkeit zur NMR-spektroskopischen Analyse der „Hybridkomplexe“ mit Phenanthrolin- und Rezeptorliganden. Bei Herrn Prof. Dr. Frank Glorius, Universität Marburg, bedanke ich mich für die freundliche Bereitstellung einer Probe des von ihm entwickelten Katalysatorsystems.

Herrn Dr. Rainer Koch und abermals Herrn Dipl.-Chem. Torsten Bruhn bin ich für die geduldige Zusammenarbeit in Fragen der computergestützten Berechnung von Molekülgeometrien sehr dankbar.

Mein besonders herzlicher Dank gilt meinen ehemaligen und aktuellen Kollegen im Arbeitskreis Lützen sowohl für ihre immerwährende Diskussionsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit als auch für das bereichernde Arbeitsklima im Labor und, nicht zu vergessen, auf Tagungen:

Herrn Dr. Marko Hapke und Herrn Dr. Frank Thiemann ferner für ihr wachendes Auge während meiner Diplomarbeit und ihre Hilfs- und Diskussionsbereitschaft auch aus fernen

Ländern; Herrn Holger Staats ebenso für die gemeinsame Überwindung verwandter Synthesprobleme und die nachfeierabendliche Bewältigung geteilten Resorcinarenfrustes; Herrn Dipl.-Chem. Ulf Kiehne desgleichen für seine offene Art und die stets angenehme Gestaltung der Laborakkustik; Herrn Dipl.-Chem. Jens Bunzen und Herrn Dipl.-Chem. Torsten Piehler nebenher für die stets interessante Diskussion tagespolitischer Themen, wenn auch aus verschiedenen Quellen bezogen, beim gemeinsamen morgendlichen Kaffee; Herrn Dipl.-Chem. Alexander Schierholt, Herrn Dipl.-Chem. Markus Jordan und Herrn Dipl.-Chem. Lars Brandt ferner für ihren belebenden Kurzauftritt zur Diplomarbeit und ihr beherztes Mitwirken an der Titelverteidigung beim Fußballturnier; Frau Dipl.-Chem. Susanne Heinze auch für ihren Einsatz in der Organisation arbeitsbegleitender Maßnahmen und den schönsten Doppeldeuter der letzten vier Jahre; Frau Dipl.-Chem. Manuela Schiek ferner für Gesellschaft auch vor acht Uhr morgens und die gegebene Einsicht in die Abgründe der Physikalischen Chemie.

Meinen Kollegen aus benachbarten Arbeitsgruppen danke ich für die gute Zusammenarbeit und die stete Diskussionsbereitschaft, insbesondere Herrn Dipl.-Chem. Hergen Köhne, Herrn Dipl.-Chem. Eike Harlos, Frau Dipl.-Chem. Eva Berssen, Herrn Dr. Axel Scherer und Frau Dipl.-Chem. Mira Diekmann.

Für ihr unterstützendes Engagement im Labor danke ich Frau Dagmar Töpken, Herrn Matthias Macke und Frau Christin Boldt.

Dem Land Niedersachsen danke ich für die Gewährung eines Graduiertenstipendiums sowie der Heinz-Neumüller-Stiftung für die Gewährung eines Doktorandenstipendiums. Der GDCh danke ich für gewährte Reisekostenunterstützungen.

Bedanken möchte ich mich ganz besonders bei Neele Oetken, meiner Familie und meinen Freunden für ihre einzigartige Unterstützung ohne die dies nicht möglich gewesen wäre.

Aus dieser Arbeit publizierte Ergebnisse:

Veröffentlichungen in Fachzeitschriften

- 1) Lützen, O. Haß, T. Bruhn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1807-1811, „*Synthesis and recognition behavior of an allosteric hemicarcerand*“
- 2) O. Haß, A. Schierholt, M. Jordan, A. Lützen, *Synthesis* **2006**, 519-527 „*Improved Synthesis of Monohalogenated Cavitands and their Use in the Synthesis of further Functionalized Cavitands*“

Vorträge

- 1) O. Haß, Arbeitsgruppentreffen der AGs Albrecht (Aachen), Lützen (Oldenburg), Schalley (Bonn), Oldenburg 04.02.2003, „*Ethinylierung von Resorcinarenen als Schlüsselschritt in der Synthese allosterischer Rezeptoren*“
- 2) O. Haß, Arbeitsgruppentreffen im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms 1118, Aachen 04.-06.08.2003, „*Bildung von schaltbaren molekularen Kapseln mit möglicher katalytischer Aktivität*“
- 3) O. Haß, Kooperationstreffen AK Lüning, Kiel 25.06.2004, „*Allosterische Hemicarceranden - schaltbare artifizielle Rezeptoren*“
- 4) O. Haß, 13. Nachwuchswissenschaftlertreffen Bioorganische Chemie, Hamburg, 13.-15.09.2004, „*Artifizielle allosterische Systeme*“

Poster

- 1) O. Haß, A. Lützen, „*Tag der Chemie – GDCh-Ortsverband Oldenburg*“, Oldenburg, 8. 11. 2001, Poster 15 „*Allosterische Hemicarceranden*“
- 2) O. Haß, A. Lützen, Symposium „*Molekulare Erkennung*“ des SFB 452, Universität Essen, 7. - 9.3. 2002, Abstract P30 „*Allosterische Hemicarceranden*“
- 3) O. Haß, A. Lützen, „*Euregionale 2002*“, 5. Frühjahrssymposium des Jungchemikerforums der GDCh, RWTH Aachen, 13. - 15.3. 2002, Abstract P03 „*Allosterische Hemicarceranden*“
- 4) O. Haß, A. Lützen, „*ORCHEM 2002*“, Bad Nauheim, 12. - 14.9. 2002, Abstract A-019 „*Allosterische Hemicarceranden*“
- 5) O. Haß, A. Lützen, „*Tag der Chemie 2003 - GDCh-Ortsverband Oldenburg*“, Oldenburg, 6. 2. 2003, Poster 4 „*Allosterische Hemicarceranden*“
- 6) O. Haß, A. Lützen, „*Euregionale 2003*“, Dresden, 27.2. - 1.3. 2003, Abstract LS 48 „*Synthesis and recognition behavior of an allosteric hemicarcerand*“

- 7) O. Haß, A. Lützen, „GDCh-Jahrestagung Chemie 2003“, München, 06. - 11.10. 2003, Abstract ORG-ALL-096 „Auf dem Weg zu artifiziellen Enzymen – allosterische Rezeptoren“
- 8) O. Haß, A. Lützen, „Tag der Chemie 2004 - GDCh-Ortsverband Oldenburg“, Oldenburg, 29.01.2004, Poster 16 „Auf dem Weg zu artifiziellen Enzymen – allosterische Rezeptoren“
- 9) O. Haß, A. Lützen, „Euregionale 2004“, Heidelberg, 31.03 - 03.04. 2004, Abstract P-3 „Between switchable receptors and artificial enzymes“
- 10) O. Haß, H. Staats, A. Lützen, „ICSS & T 2004“, Prag, 05.09 – 09.09.2004, Abstract 077-A1P-29, „Synthesis and Recognition Behavior of Allosteric Hemicarcerands“
- 11) O. Haß, M. Jordan, A. Lützen, „ORCHEM 2004“, Bad Nauheim, 09. - 11.9. 2004, Abstract P-042, „Kreuzkupplungsreaktionen an Resorcin[4]arenen“
- 12) O. Haß, H. Staats, A. Lützen, GDCh-JCF Frühjahrssymposium, Berlin, 07.04. - 09.04.2005, Abstract P-10, „Synthesis and Recognition Behavior of Allosteric Hemicarcerands“
- 13) H. Staats, O. Haß, A. Lützen, GDCh-Jahrestagung, Düsseldorf, 11.09.04. - 14.09.2005, Abstract OC-028, „Synthese und Erkennungsverhalten von allosterischen Hemicarceranden“

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung / Summary	1
1.1	Zusammenfassung	1
1.2	Summary	4
2	Einleitung	7
3	Aufgabenstellung	17
4	Design	19
4.1	Molecular Modelling	22
4.2	Rezeptorstruktur 8	23
4.3	Rezeptorstruktur 9	25
4.4	Rezeptorstruktur 10	27
5	Synthese	30
5.1	Modulare Synthesestrategie	30
5.2	Darstellung der Cavitandeeinheiten	33
5.2.1	Retrosynthetische Analyse von 11	33
5.2.2	Synthese der Monohalogencavitanden	34
5.2.3	Kreuzkupplungsreaktionen an monohalogenierten Cavitanden	38
5.2.3.1	Sonogashira Kreuzkupplungen	38
5.2.3.2	Negishi Kreuzkupplungen	42
5.2.3.3	Suzuki Kreuzkupplungen	42
5.3	Synthese der allosterischen Zentren	49
5.3.1	6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin und 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin	50
5.3.2	4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin	51
5.4	Synthese der zweiten Erkennungsstelle (18)	55
5.5	Synthese der Rezeptoren	57
5.5.1	Rezeptor 8	57
5.5.2	Rezeptor 9	58
5.5.3	Rezeptor 10	59
6	Metallkomplexe der Liganden 8, 9 und 10	62
6.1	Kupfer(I)- und Silber(I)komplexe	62
6.2	Strategien zur Erlangung von Metallkomplexen mit einer Bindungstasche	68
6.2.1	Hybridkomplexe mit anderen Liganden unter gleichzeitiger Modifikation des Löslichkeitsverhaltens	69

6.2.1.1	Design des Ligandensystems	69
6.2.1.2	Bindungsstudien des unmodifizierten Phenanthrolinliganden.....	70
6.2.1.3	Retrosynthese des modifizierten Phenanthrolinliganden	73
6.2.1.4	Darstellung des Phenanthrolinliganden 48	75
6.2.2	Rheniumkomplexe von 8 und 10	76
7	Gasterkennungsexperimente	81
7.1	Gasterkennungsexperimente mit Rezeptor 8	81
7.2	Erkennungsverhalten von 9	89
7.3	Erkennungsverhalten von 10	92
8	Ergebnisanalyse	103
8.1	Struktureller Einfluss der verbrückenden Einheit	103
8.2	Erkennungsverhalten des Rheniumkomplexes von 10	109
9	Fazit und Ausblick	112
10	Experimenteller Teil	120
10.1	Allgemeine Angaben.....	120
10.1.1	¹ H- und ¹³ C-Spektroskopie.....	120
10.1.2	Massenspektrometrie.....	120
10.1.3	Schmelzpunkte	120
10.1.4	Elementaranalysen	121
10.1.5	Chromatographie.....	121
10.2	Lösungsmittel und Reagenzien	121
10.2.1	Aufbereitung von Lösungsmitteln und Reagenzien.....	121
10.2.2	Arbeiten unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss.....	122
10.2.3	Verwendete Reagenzien.....	122
10.2.4	Nach literaturbekannten Verfahren hergestellte Verbindungen.....	122
10.3	Beschreibung der in dieser Arbeit vorgestellten Synthesen.....	124
11	Literaturverzeichnis	171

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Übersicht über die entwickelten Rezeptorstrukturen.....	1
Abbildung 1-2: Chemical structures of 8 , 9 and 10	4
Abbildung 2-1: Makrozyklus von Curtis (1961, 1), allg. Strukturformel von Crams <i>p</i> -Cyclophanen (1959, 2) und Dibenzo[18]-Krone-6 von Pedersen (1967, 3)	8
Abbildung 2-2: α -Cyclodextrin	9
Abbildung 2-3: Strukturformeln von Spheranden (5) und Cavitanden (6)	10
Abbildung 2-4: Tetraacetalverknüpfter Carcerand mit eingeschlossenem Argonatomb von Cram et al.	10
Abbildung 2-5: Stabilisierung von Butadien innerhalb eines Hemicarceranden	11
Abbildung 2-6: Links: Ausschnitt aus der Röntgenstruktur der ATCase in der katalytisch aktiven R-Form. Jeweils ein Bisubstratanalogon ist an den katalytischen Untereinheiten gebunden; rechts: Ausschnitt aus der Röntgenstruktur der ATCase in der katalytisch inaktiven T-Form. An den regulatorischen Untereinheiten ist je ein CTP gebunden.....	13
Abbildung 2-7: Allosterischer Kronenether von Rebek et al.	14
Abbildung 2-8: Allosterischer Rezeptor von Fukazawa et al.	15
Abbildung 2-9: Allosterischer Rezeptor von Mancini et al.	16
Abbildung 3-1: Allosterischer Rezeptor von Fukazawa et al.	17
Abbildung 3-2: Allosterischer Rezeptor von Shinkai et al.	18
Abbildung 4-1: Erkennungsverhalten des dicarboxybipyridylverbrückten Hemicarceranden 7	19
Abbildung 4-2: Resorcin[4]aren (links) und Calix[4]aren (rechts) in schematischer Ansicht und in ihrer Kronenkonformation	20
Abbildung 4-3: Rezeptor 8	24
Abbildung 4-4: Vergleich der Abstände der Substituenten eines Bisphenylesters und eines Bisphenylethindiyls.....	24
Abbildung 4-5: Seitenansicht einer MMFF-optimierten Struktur eines 1:1:1 Komplexes aus Kupfer(I), 2,2'-Bipyridin und 8	25
Abbildung 4-6: Rezeptor 9 und seine Schaltung durch Komplexierung von Metallionen	26
Abbildung 4-7: Katalytisches Zentrum der Carboxypeptidase A.	27
Abbildung 4-8: MMFF-optimierte Struktur von Cu 9 , Seitenansicht.....	27

Abbildung 4-9: Rezeptor 10 und seine Schaltung durch Komplexierung von Metallionen.....	28
Abbildung 4-10: Seitenansicht einer MMFF-optimierten Struktur eines Metallkomplexanalogons des heterotopen Rezeptors 10	29
Abbildung 5-1: Erste retrosynthetische Analyse von 8 und 9	31
Abbildung 5-2: Zweite retrosynthetische Analyse von 8 und 9	32
Abbildung 5-3: Erste retrosynthetische Analyse von 10	33
Abbildung 5-4: Retrosynthetische Analyse des Monoethinylcavitanden 11	34
Abbildung 5-5: Darstellung des Monobromcavitanden 14 nach Sherburn et al.	35
Abbildung 5-6: Finkelsteinreaktion am Monobromcavitanden nach Diederich et al.	36
Abbildung 5-7: Monobromierung nach Schierholt	37
Abbildung 5-8: Neuer Syntheseweg zu monohalogenierten Cavitanden.....	38
Abbildung 5-9: Mechanismus der Sonogashirareaktion	39
Abbildung 5-10: Versuch der Darstellung des geschützten Monoethinylcavitanden mittels einer Sonogashira Kreuzkupplung	39
Abbildung 5-11: Versuch der Darstellung des geschützten Monoethinylcavitanden mittels einer Negishi Kreuzkupplung.....	42
Abbildung 5-12: Mechanismus der Suzuki Kreuzkupplung	43
Abbildung 5-13: Suzukireaktionen an tetrahalogenierten Cavitanden nach Rebek und Diederich	44
Abbildung 5-14: Darstellung von 23 durch Suzuki Kreuzkupplung.....	45
Abbildung 5-15: Synthese von 11	45
Abbildung 5-16: Substrate zur Optimierung von Kreuzkupplungsreaktionen an halogenierte Cavitanden.....	46
Abbildung 5-17: Ergebnisse der ersten Kupplungsversuche an 14	46
Abbildung 5-18: Kupplungsversuch mit dem Carbenliganden von Glorius et al.	47
Abbildung 5-19: Kupplungsversuche mit dem monoiodierten Cavitanden 14 , Zahlen in Klammern geben die Ausbeute an defunktionalisiertem Cavitanden 21 an.	48
Abbildung 5-20: Darstellung von 23 mit dem Monoiodcavitanden 15	49
Abbildung 5-21: 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin (12) und 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin (13)	49
Abbildung 5-22: Synthese von 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin	50
Abbildung 5-23: Darstellung von 6,6'-Diethinyl-2,2'-bipyridin	51
Abbildung 5-24: Erste retrosynthetische Analyse von 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin.....	52
Abbildung 5-25: Erster Ansatz zur Synthese von 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin	52
Abbildung 5-26: Zweiter Ansatz zur Synthese von 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin	53

Abbildung 5-27: Synthese von 4,4-Dihalogen-2,2'-bipyridinen	54
Abbildung 5-28: Synthese von 4,4'-Diethinyl-2,2'-bipyridin	54
Abbildung 5-29: Retrosynthetische Analyse von 18	55
Abbildung 5-30: Synthese von 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl)-pyridin (41).....	56
Abbildung 5-31: Synthese von 2-(2,5-Dimethyl-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl)-6-trimethylsilylethynyl- pyridin (40) und anvisierte weitere Umsetzung	56
Abbildung 5-32: Zweiter retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von 18	56
Abbildung 5-33: Synthesesequenz zur Darstellung von 18	57
Abbildung 5-34: Darstellung von 8 über eine zweifache Sonogashirareaktion.....	58
Abbildung 5-35: Darstellung von 9 über eine zweifache Sonogashirareaktion.....	59
Abbildung 5-36: Retrosynthetische Analyse von 10 unter Beachtung der Reihenfolge der Verknüpfung der drei Synthone 11 , 13 und 18	60
Abbildung 5-37: Synthese von 45	61
Abbildung 5-38: Synthese von 10	61
Abbildung 6-1: Vergleich der ¹ H-NMR-Spektren von 8 (oben), [Ag(8) ₂] ⁺ (Mitte) und [Cu(8) ₂] ⁺ (unten). Aufgenommen jeweils ins Benzol- <i>d</i> ₆ /Acetonitril- <i>d</i> ₃ 25:1 (500.1 MHz)	63
Abbildung 6-2: ESI-Massenspektrum des Pentylanalogons von 7	63
Abbildung 6-3: Vergleich der ¹ H-NMR-Spektren von 9 (oben), [Cu(9) ⁺ (Mitte) und [Ag(9) ⁺ (unten). Aufgenommen jeweils ins Benzol- <i>d</i> ₆ /Acetonitril- <i>d</i> ₃ 25:1 (500.1 MHz)	64
Abbildung 6-4: ESI-MS Spektrum einer 1:1 Mischung aus 9 und [Ag(CH ₃ CN) ₂]BF ₄	65
Abbildung 6-5: ESI-MS Spektrum einer 1:1 Mischung aus 9 und [Cu(CH ₃ CN) ₄]BF ₄	66
Abbildung 6-6: ESI-MS Spektren einer 1:1 Mischung aus 9 und [Ag(CH ₃ CN) ₂]BF ₄ (links) und einer 1:1 Mischung aus 9 und [Cu(CH ₃ CN) ₄]BF ₄	66
Abbildung 6-7: ¹ H-NMR-Spektren von [Cu(10) ₂] ⁺ (oben) und [Ag(10) ₂] ⁺ (unten). Aufgenommen jeweils ins Benzol- <i>d</i> ₆ /Acetonitril- <i>d</i> ₃ 25:1 (500.1 MHz).....	67
Abbildung 6-8: ESI-Massenspektrum von [Cu(10) ₂] ⁺ : oben) berechnetes Isotopenmuster; unten) erhaltenes Spektrum	68
Abbildung 6-9: ESI-Massenspektrum von [Ag(10) ₂] ⁺ : oben) berechnetes Isotopenmuster; unten) erhaltenes Spektrum	68
Abbildung 6-10: Methoxysubstituierter Phenanthrolinligand von Lüning et al.	70
Abbildung 6-11: NMR-Titration eines 1:1 Komplexes aus Kupfer(I) und 47 mit dem esterverbrückten Hemicarceranden 7 . Oben: 47 + 1 Äquiv. 7 , Mitte: 47 + 0.5 Äquiv. 7 , Unten: 47 (alle Messungen 10 mM 47 in Benzol- <i>d</i> ₆ /Acetonitril- <i>d</i> ₃ 1:1)	71

Abbildung 6-12: Vergrößerung des Signals des 1:1:1 Komplexes aus Cu(I), 47 und 7 (oben), errechnetes Isotopenmuster (unten).....	72
Abbildung 6-13: Oben: 1:1:1 Komplex aus 7 , 47 und Cu ⁺ (links: Seitenansicht, rechts: Aufsicht), unten: [Cu(7) ₂] ⁺	73
Abbildung 6-14: Retrosynthetische Analyse von 48	74
Abbildung 6-15: Synthese von 54	75
Abbildung 6-16: Synthese von 53	75
Abbildung 6-17: Synthese von 52	75
Abbildung 6-18: Synthese von 49	76
Abbildung 6-19: Vergleich der ¹ H-NMR-Spektren von 8 (oben) und [Re(CO) ₃ Cl(8)] (unten). Aufgenommen jeweils ins Chloroform- <i>d</i> ₁ (500.1 MHz).....	77
Abbildung 6-20: Vergrößerung des Molekülpeaks im ESI-Massenspektrum (negativer Modus) von [Re(CO) ₃ Cl(8)]	78
Abbildung 6-21: ¹ H-NMR-Spektren von 10 (oben) und [Re(CO) ₃ Cl(10)] (unten) in Chloroform- <i>d</i> ₁ (500.1 MHz)	79
Abbildung 6-22: Vergrößerung des Molekülsignals im ESI-MS-Spektrum des Na ⁺ - adduktes von [Re(CO) ₃ Cl(10)] (oben: gemessen, unten: berechnet).....	80
Abbildung 7-1: Übersicht über die potentiellen Gäste von Rezeptor 8	81
Abbildung 7-2: ¹ H-NMR-Spektren (15 mM in Chloroform- <i>d</i> ₁ , 500.1 MHz) von oben: G7 , Mitte: 8 mit 5 Äquiv. G7 und unten: 8	82
Abbildung 7-3: Erkennungsverhalten des unkomplexierten Rezeptors 8	83
Abbildung 7-4: Vergleich der ¹ H-NMR-Spektren (2 mM in Chloroform- <i>d</i> ₁ , 500.1 MHz) von oben: G3 , Mitte: [Re(CO) ₃ Cl(8)] + 5 Äquiv. G3 , unten: [Re(CO) ₃ Cl(8)].....	84
Abbildung 7-5: ¹ H-NMR-Spektren (2 mM in Chloroform- <i>d</i> ₁ , 500.1 MHz) von [Re(CO) ₃ Cl(8)] mit je 5 Äquivalenten G1 bis G8 (von oben nach unten)	85
Abbildung 7-6: Ausschnitt aus den ¹ H-NMR-Spektren (2 mM in Chloroform- <i>d</i> ₁ , 500.1 MHz) von oben: G4 und unten: [Re(CO) ₃ Cl(8)] mit 5 Äquivalenten G4	86
Abbildung 7-7: ¹ H-NMR-Titration: 6 mM [Re(CO) ₃ Cl(8)] (in Chloroform- <i>d</i> ₁ , 500.1 MHz) gegen (von oben nach unten) 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 und 1 Äquivalente G4	87
Abbildung 7-8: ¹ H-NMR-Spektren (2 mM in Chloroform- <i>d</i> ₁ , 500.1 MHz) von oben: G4 mit 5 Äquiv. Trifluoressigsäure und unten: [Re(CO) ₃ Cl(8)] mit je 5 Äquivalenten G4 und Trifluoressigsäure.....	88
Abbildung 7-9: ¹ H-NMR-Spektren (500.1 MHz in Chloroform- <i>d</i> ₁) von G4 ; oben: 1.2 mM, Mitte: 2.4 mM, unten: 6 mM	89

Abbildung 7-10: ^1H -NMR-Spektren (1 mM in Benzol- d_6 /Acetonitril- d_3 25:1, 500.1 MHz) von a) 9 , b) 9 mit 10 Äquiv. Adamantylcarbonsäureadamantylester, c) 9 mit 1 Äquiv. $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ und d) 9 mit 1 Äquiv. $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ und 10 Äquiv. Adamantylcarbonsäureadamantylester.....	91
Abbildung 7-11: ^1H -NMR-Spektren (1 mM in Chloroform- d_1 , 500.1 MHz) von einer 1:1 Mischung von $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ und 9 (oben) und einer 1:1 Mischung $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ und 9 mit 10 Äquivalenten 4,4'-Dimethylbiphenyl.....	92
Abbildung 7-12: Bindungsmotiv für Carbonsäuren an Ligand 10 im unkomplexierten Zustand.....	93
Abbildung 7-13: Übersicht über die untersuchten Carbonsäuren	93
Abbildung 7-14: Beobachtete Wasserstoffatome bei der Analyse des Erkennungsverhaltens des unkomplexierten Rezeptors.....	94
Abbildung 7-15: ^1H -NMR-Spektren (10 mM in Chloroform- d_1 , 500.1 MHz) von Essigsäure (CS1 , oben), 10 (Mitte) und einer Mischung von 10 mit 5 Äquivalenten Essigsäure (CS1 , unten)	95
Abbildung 7-16: Schematische Darstellung der unerwünschten konformellen Umlagerung der Rezeptoreinheit 10 bei Zugabe von Carbonsäuren	96
Abbildung 7-17: ^1H -NMR-Spektren (500.1 MHz in Chloroform- d_1) von <i>p</i> -Phenylbenzoesäure (CS10 , oben), 10 (Mitte) und einer Mischung von 10 mit 5 Äquivalenten <i>p</i> -Phenylbenzoesäure (CS10 , unten)	97
Abbildung 7-18: Beobachtete Wasserstoffatome bei der Analyse des Erkennungsverhaltens des komplexierten Rezeptors 10	99
Abbildung 7-19: ^1H -NMR-Spektren (500.1 MHz in Chloroform- d_1) von Essigsäure (CS1 , oben), einer Mischung von $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{10})]$ mit 5 Äquivalenten Essigsäure (CS1 , Mitte) und $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{10})]$ (unten).....	100
Abbildung 7-20: Temperaturabhängige Messung einer 50 mM Lösung von $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{10})]$ mit 5 Äquivalenten Benzoesäure (500.1 MHz, in Chloroform- d_1)....	102
Abbildung 8-1: Seitenansicht einer MMFF-optimierten Struktur eines 1:1:1 Komplexes aus Kupfer(I), 2,2'-Bipyridin und 8	104
Abbildung 8-2: Seitenansicht einer PM3-optimierten Struktur eines 1:1:1 Komplexes aus Kupfer(I), 2,2'-Bipyridin und 8	104
Abbildung 8-3: oben: Aufsicht auf die Startkonformation der auf B3LYP/3-21G* Niveau gerechneten Struktur des Kupfer(I)-Bipyridin- 10 -Komplexes, unten links: Sicht in der Ebene der ethinylverbrückten Phenyleinheiten bzw. unten rechts:	

seitliche Ansicht der auf B3LYP/3-21G* Niveau errechneten günstigsten Konformation	106
Abbildung 8-4: PM3-optimierte Struktur eines Metallkomplexes von 8 mit einer coplanaren Anordnung aller acetylenverbrückter Phenyleinheiten	107
Abbildung 8-5: Darstellung von 9 in einer PM3-optimierten coplanaren Anordnung aller acetylenverbrückter Phenyleinheiten	107
Abbildung 8-6: Frontalansicht auf die Schale der auf B3LYP/3-21* errechneten günstigsten Konformation des Kupfer(I)-Bipyridin- 10 -Komplexes.....	109
Abbildung 8-7: PM3-optimierte Struktur eines 1:1 Adduktes vom Kupfer(I)-Bipyridin- 10 -Komplex und Phenylpropionsäure.....	110
Abbildung 9-1: Die Rezeptoren 8 , 9 und 10	112
Abbildung 9-2: Neuer Syntheseweg zu monohalogenierten Cavitanen.....	113
Abbildung 9-3: Kreuzkupplungsreaktionen an 14	114
Abbildung 9-4: Zusammenfassung des Erkennungsverhaltens von 8	115
Abbildung 9-5: Zusammenfassung des Erkennungsverhaltens von 9	116
Abbildung 9-6: Zusammenfassung des Erkennungsverhaltens von 10	117

1 Zusammenfassung / Summary

1.1 Zusammenfassung

Ziel der hier vorgestellten Arbeiten war die Synthese von Rezeptorstrukturen, die unter positiv allosterischer Kontrolle in der Lage sein sollten, ausgewählte Gastmoleküle zu erkennen. Dabei sollten zum einen homotope Rezeptoren zur Erkennung von ungeladenen organischen Molekülen mit unpolaren terminalen Gruppen entwickelt werden, zum anderen sollte ein heterotoper Rezeptor entwickelt werden, der in der Lage ist, Carbonsäuren mit unpolaren Resten zu erkennen. Zu diesem Zweck wurden, aufbauend auf den Ergebnissen der Diplomarbeit, die in Abbildung 1-1 gezeigten Rezeptorstrukturen mittels *molecular modelling* Methoden entworfen.

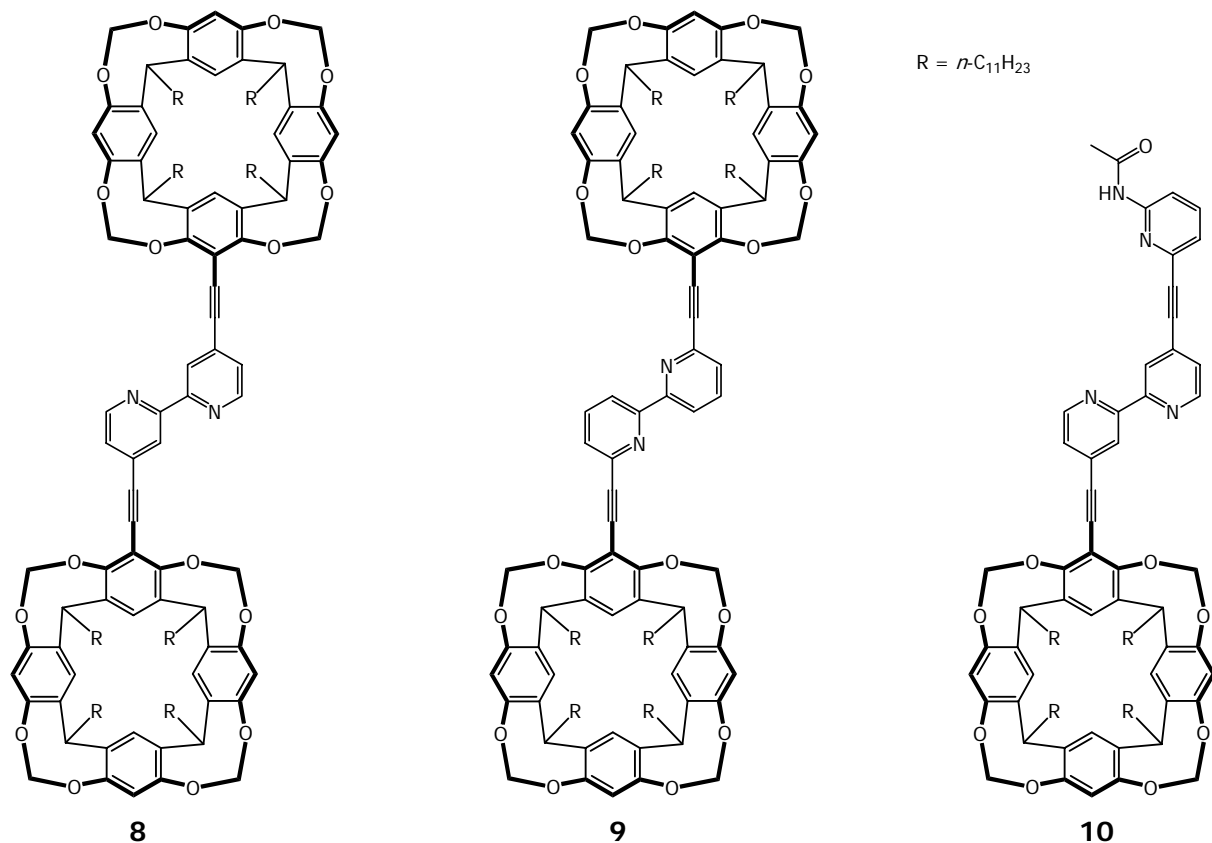


Abbildung 1-1: Übersicht über die entwickelten Rezeptorstrukturen

Alle drei Rezeptorstrukturen konnten einer modularen Synthesestrategie folgend, die die Anzahl der konvergenten Syntheseschritte auf ein Minimum reduzierte und zudem für alle Rezeptoren benötigte Bausteine zur Verfügung stellte, in guten bis hervorragenden Ausbeuten dargestellt und vollständig charakterisiert werden. Im Zuge dieser Arbeiten konnte eine

modifizierte Synthesesequenz zu monohalogenierten Resorcin[4]arenen entwickelt werden, die dem literaturbekannten Weg in Ausbeute, Kosteneffizienz und vor allem Länge der Synthesesequenz deutlich überlegen ist. Des Weiteren wurden unter Verwendung der so gewonnenen Monohalogenderivate Kreuzkupplungsreaktionen sowohl mit *para*-substituierten Phenylenen als auch Trimethylsilylacetylen erprobt. Dabei konnte ein Protokoll zur Darstellung der Kreuzkupplungsprodukte unter Suzukibedingungen erarbeitet werden, die eine Reihe monosubstituierter Cavitanen erstmalig zugänglich macht, wenngleich jeweils eine individuelle Feinabstimmung der Bedingungen in Abhängigkeit vom eingesetzten Substrat nötig ist.

Es wurde zudem ein wasserlösliches Phenanthrolin **48** als Löslichkeitsvermittelnder Ligand entwickelt, dessen Erprobung in Erkennungsexperimenten noch aussteht.

Nach erfolgreicher Synthese der Verbindungen **8**, **9** und **10** wurde das Metallkomplexierungsverhalten der Verbindungen untersucht. Zu diesem Zweck wurden kationische Komplexe mit Kupfer(I)- und Silber(I)-Ionen hergestellt und charakterisiert. Von Rezeptor **8** und **10** wurden zudem elektroneutrale Rhenium(I)komplexe dargestellt und charakterisiert. Dabei konnte in allen Fällen eine erfolgreiche, meist quantitative Metallkomplexbildung beobachtet werden, die mit der gewünschten konformellen Umlagerung des 2,2'-Bipyridinfragments einherging.

Zur Untersuchung des allosterischen Verhaltens wurde dann eine Reihe potentieller Gäste auf eine Wirt-Gast-Komplexbildung mit den nicht-komplexierten Rezeptoren **8**, **9** und **10** erprobt. Erfreulicherweise zeigten die Rezeptoren **8** und **9** keine Rezeptoreigenschaften im nicht aktivierten Zustand: keiner der potentiellen Gäste wurde gebunden. Im Falle des Carbonsäurerezeptors **10** konnten erwartungsgemäß Addukte mit den als Substraten eingesetzten Carbonsäuren beobachtet werden, diese sind jedoch thermodynamisch wie kinetisch nicht sonderlich stabil. Damit erfüllen alle Rezeptoren insoweit die Bedingung für ein allosterisches Verhalten, als sie potentielle Gäste ohne vorherige Bindung eines Effektors gar nicht oder nur schwach binden können und eine Bindung des Gastes allein nicht genügend Energie liefert, um die Konformation des Bipyridinfragments zu ändern.

Leider ergaben die NMR-Untersuchungen der Mischungen der Gäste mit den Übergangsmetallkomplexierten Rezeptoren, also den effektorgebundenen Spezies, keinerlei Unterschiede im Erkennungsverhalten zu den nichtkomplexierten Liganden **8**, **9** und **10**: Die Komplexbildung von geeigneten Übergangsmetallionen führt zwar zu konformellen Umlagerungen aber nicht zu einer verstärkten Gastbindung. Im Falle von **8** und **9** wird nach wie vor kein Gastmolekül eingelagert, im Falle von **10** kann im NMR-Spektrum weder eine Verlangsamung des Gastaustausches beobachtet werden, noch eine Wechselwirkung des Substrates mit dem Inneren der Resorcinareneinheit. Damit ist dieser Rezeptor zwar in der

Lage, Carbonsäuren zu erkennen, es ist jedoch nicht möglich, die Erkennungseigenschaften im Sinne eines allosterischen Verhaltens zu verbessern bzw. zu verändern. Die Einnahme einer coplanaren Konformation der acetylenverbrückten Phenyleinheiten, die auch von theoretischen Berechnungen auf höherem Niveau als Vorzugsgeometrie ausgewiesen wurde, ist ursächlich für dieses Verhalten, da sie zu einer Anordnung der Cavitandschalen führt, die ein kooperatives Zusammenwirken der Schalen verhindert. Die zur Einnahme der benötigten Konformation notwendige Energie kann dabei offensichtlich nicht durch eine Gastbindung aufgebracht werden, was noch einmal eindrucksvoll die Schwierigkeit unterstreicht, ungeladene organische Moleküle mit unpolaren Gruppen in organischen Lösungsmitteln zu binden. Damit konnte gezeigt werden, dass zur Erkennung von nur schwach bindenden Gästen eine Präorganisation der Bindungstasche absolut notwendig ist. Dafür ist der Acetylenspacer offensichtlich ungeeignet und **8**, **9** und **10** konnten so den Nachweis eines positiv allosterischen Verhaltens nicht reproduzieren, welches für das esterverbrückte Analogon **7** eindeutig nachgewiesen werden konnte.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse sind für die Entwicklung von allosterischen Rezeptoren bzw. schaltbaren molekularen Kammern dennoch wichtig und wegbereitend, da die hier durchgeführten Untersuchungen einen tieferen Einblick in die Struktur und Struktur-Wirkungsbeziehung von substituierten Cavitanden liefern und damit unverzichtbare Leitlinien für das Design zukünftiger Rezeptoren darstellen.

1.2 Summary

Aim of this work was the synthesis of receptor molecules which are not only able to bind selected guest molecules but whose function can also be regulated in a positive allosteric fashion. Therefore, two homotopic receptors **8** and **9** for the recognition of uncharged organic molecules with apolar terminal groups and a heterotopic receptor **10** for the recognition of carboxylic acids with apolar rests were designed by molecular modelling techniques (scheme 1-2).

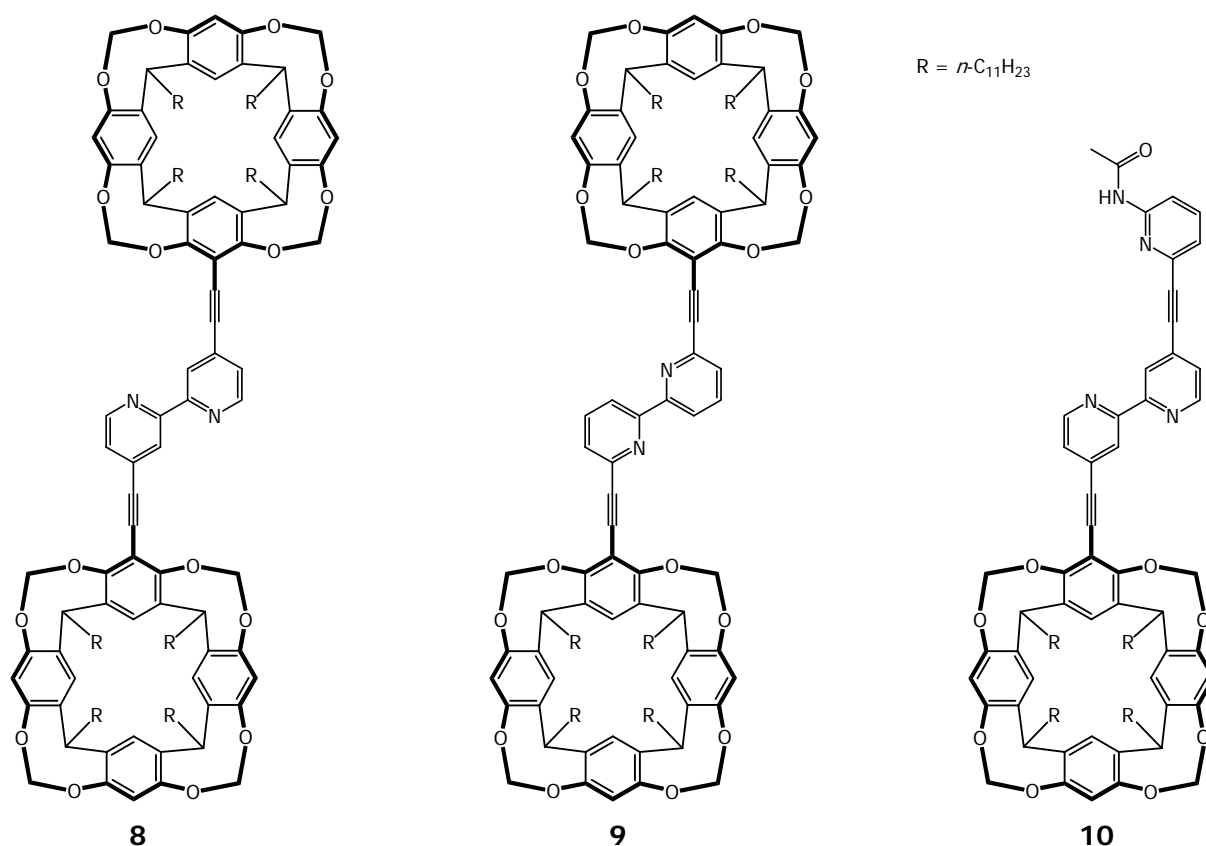


Abbildung 1-2: Chemical structures of **8**, **9** and **10**

All three compounds could be obtained in good to excellent yields and were completely characterised. The synthesis followed a modular synthetic approach which reduced the number of synthons to a minimum. Along this way a new and elegant synthetic approach to monohalogenated resorcin[4]arenes was developed which is superior to the known literature protocol with respect to yield and the number of synthetic steps as well as with regard to the costs. These monohalogenated cavitands were then used in cross-coupling reactions with *para*-substituted phenylenes and trimethylsilylacetylene under Suzuki conditions and a number of functionalised cavitands were synthesized for the first time. However, the evaluation of these reactions showed that each substrate needs an individual fine tuning of the reaction conditions to proceed in satisfying yields.

Besides structures **8** to **10** also a water soluble phenanthroline could be developed whose influence on the recognition behaviour of the allosteric hemicarcerands due to the change of the solvent environment is still under investigation.

After successful synthesis of **8**, **9** and **10** the coordination of metal ions or metal complex fragments by these compounds was analysed since these metals were thought to act as effectors in the allosteric recognition events. Therefore, cationic species were prepared using copper(I)- and silver(I) salts and, in case of **8** and **10**, an electroneutral rhenium(I) complex was also made. In almost all cases a quantitative yield could be obtained and all metal complexes showed the expected conformational change of the 2,2'-bipyridyl fragment.

After evaluation of the metal complexation behaviour a number of likely guest molecules was selected and their potential to form host-guest adducts with non-complexed **8**, **9** and **10** was tested. As hoped none of the guests was able to bind at **8** and **9** in the non-activated state. In case of **10**, however, a binding of all kinds of carboxylic acids was observed as anticipated. These host-guest complexes are thermodynamically as well as kinetically labile. Therefore, all receptors fulfill one condition of allosteric behaviour, as addition of the guest alone does not result in the vast conformational change of the 2,2'-bipyridyl unit which was thought to be crucial for the binding sites to act in a cooperative manner.

Unfortunately, NMR-spectroscopic analysis of mixtures of guests with the metal complexed and hence activated receptors also did not show any enhancement of the recognition ability of **8**, **9** and **10** with regard to strength and selectivity. Since we were able to establish an allosteric receptor showing positive cooperativity with a very similar ester-bridged structure (**7**) in former studies this result was somehow unexpected. The only explanation for this is that the spatial rearrangement of the two binding sites seems to prevent them from acting cooperatively in the binding of guest molecules. Thus, we again applied molecular modelling studies to gain further insight into the conformational behaviour of **8-10**, this time, however, on a very high level of theory with regard to the size of the molecules using density functional calculations. These time-consuming calculations revealed a coplanar conformation of the acetylene bridged phenylene units to be the preferred geometry which was also found experimentally for other compounds which include this structural element. This special arrangement, however, orientates the substrate binding sites not in the necessary face to face manner but in a different way that prevents cooperative binding. Although the energetic differences between this preferred conformation and the one necessary for successful binding is only in the region of a few kcal/mol this amount is obviously still higher than the energy that can be obtained upon binding of the apolar guests in apolar solvents which thus cannot compensate the energy necessary for this conformational change.

This result nicely demonstrates the difficulties related to the binding uncharged organic molecules with apolar rests in a non-polar environment like an organic solvent. To bind guest molecules by using only very weak interactions, preorganisation of the conformation of the binding pocket becomes the key factor. Therefore, this work marks an important step on the way to allosteric receptors and molecular vessels whose function can be controlled conformationally. The results shown in this work led to a deeper understanding of the conformational behaviour and structure-effect relationship of bipyridine-linked cavities and present very useful guidelines for the design of new receptor structures.

2 Einleitung

Die Hauptinteressen der organischen Chemie liegen seit ihren Anfängen in der Struktur- aufklärung, Synthese und Modifikation von kovalenten Verbindungen. Ein weiteres und für die chemische Evolution vielleicht viel wichtigeres Augenmerk gilt jedoch den nicht-kovalenten Wechselwirkungen in und zwischen organischen Molekülen, welche unter dem Sammelbegriff der Supramolekularen Chemie seit vielen Jahren erforscht werden.^[1] Besonders im Bereich der Biochemie ist eine Betrachtung kovalenter Verbindungen ohne gleichzeitige Betrachtung ihrer supramolekularen Aggregate nahezu unmöglich. So wurde die wohl populärste Strukturaufklärung des letzten Jahrhunderts, die Postulierung der Struktur der DNA durch J. D. Watson und F. H. C. Crick im Jahr 1953,^[2] erst durch das Verständnis der nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen den Nukleobasen (Adenin und Thymin bzw. Guanin und Cytosin), möglich.

Das Auftreten von nichtkovalenten Wechselwirkungen beobachtet man jedoch nicht nur in strukturgebenden Prozessen. Nahezu alle biologischen Prozesse verlaufen über nichtkovalente Aggregate von verschiedenen Molekülen, sei es bei der Substratbindung in der Biosynthese, der Kommunikation der Zellen über die Glycocalix, der Signaltransduktion am synaptischen Spalt oder der DNA-Replikation während der Zellteilung.^[3]

Gerade die Prozesse der molekularen Erkennung durch nichtkovalente Wechselwirkungen sind für organische Chemiker von allerhöchstem Interesse, da durch ihr Verständnis zum einen wichtige Erkenntnisse für die Wirkstoffforschung gewonnen werden können, zum anderen aber auch durch das gezielte Einsetzen solcher Wechselwirkungen effektive artifizielle (enantioselektive) Katalysatoren bzw. Sensoren oder Sonden entwickelt werden können. Zu Beginn des letzten Jahrhunderts dominierte mit Sicherheit der erste Aspekt, die Wirkstoffforschung. Auch wenn die genaue Rezeptor-Substrat Wechselwirkung meist nicht bekannt war, konnte durch Variation von (zufällig gefundenen) Leitstrukturen eine Vielzahl von effektiven Medikamenten entwickelt werden, von denen hier als Beispiel nur die Familie der β -Lactam-Antibiotika genannt werden soll. In den letzten Jahren wurde durch die Aufklärung von Enzymstrukturen und immer besseren computergestützten Simulationen das Wirkstoffdesign eingeführt, das die Fortschritte in der Wirkstoffsuche weg von einer auf Zufall basierenden Entwicklung hin zur gezielten Kombination von funktionellen Gruppen für eine optimale Wechselwirkung mit der Bindungstasche führte.^[4]

Die umgekehrte Herangehensweise, also die gezielte Entwicklung von spezifischen Rezeptoren, wurde erst wesentlich später, in den späten 1960er bis frühen 1970er Jahren, beschritten. Die wohl ersten Arbeiten zu diesem Thema waren die Arbeiten von D. J. Cram zur Verbindungsklasse der Cyclophane^[5] und die Arbeiten von N. F. Curtis zu Makrozyklen

von Schiff'schen Basen^[6] (siehe Abbildung 2-1). Diese Arbeiten lösten eine rasante Entwicklung von unterschiedlichsten artifiziellen Rezeptoren aus, die von C. J. Pedersens Kronenethern^[7] über die Kryptanden von J.-M. Lehn^[8] bis hin zu den Dendrimeren von F. Vögtle^[1c,9] reichen. Für ihre Pionierarbeiten auf diesem Gebiet wurden Cram, Lehn und Pedersen 1987 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.

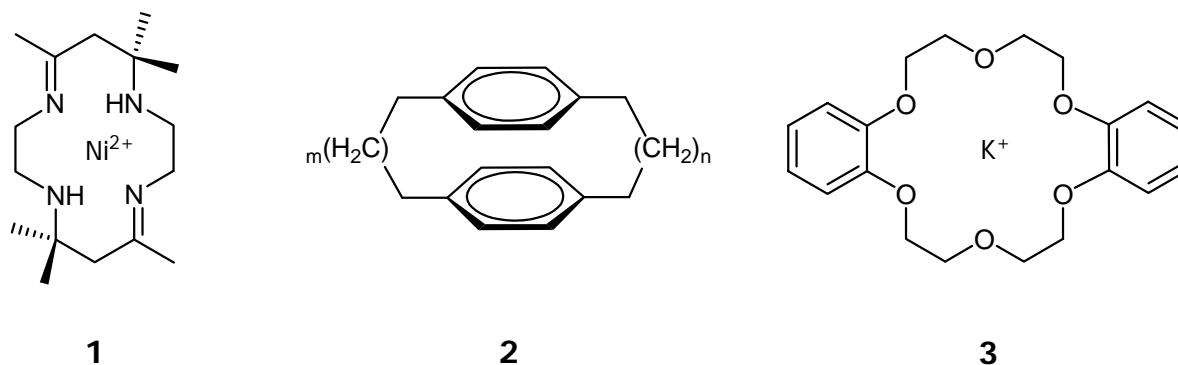
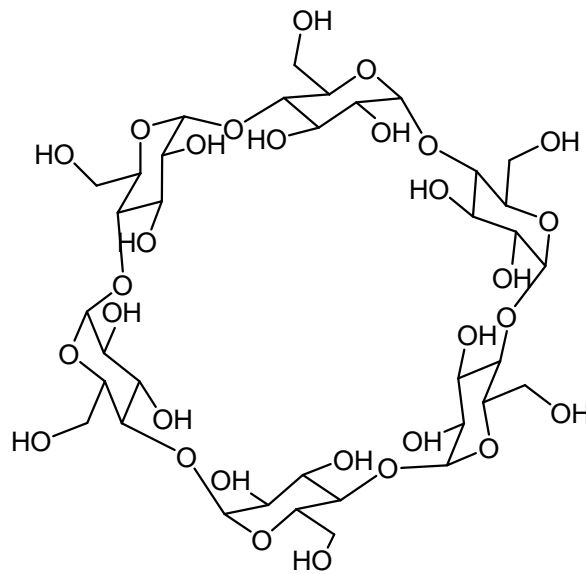


Abbildung 2-1: Makrozyklus von Curtis (1961, **1**), allg. Strukturformel von Crams *p*-Cyclophanen (1959, **2**) und Dibenzo[18]-Krone-6 von Pedersen (1967, **3**)

Mit Ausnahme der Cyclophane beschränkten sich die ersten Rezeptoren auf die Erkennung und Bindung von (anorganischen) Kationen, welche durch sehr starke elektrostatische Kräfte (Ion-Ion-, Ion-Dipol- und Kation- π -Wechselwirkungen) relativ leicht zu realisieren war. Erst im Laufe der nächsten Jahre wurden dann zunächst Rezeptoren für Anionen^[10] und noch später Rezeptoren für ungeladene Moleküle entwickelt. Diese geschichtliche Entwicklung spiegelt die Schwierigkeit wider, attraktive Andockstellen für nicht geladene Moleküle zur Verfügung zu stellen, da hier auf die stärksten nichtkovalenten Wechselwirkungen nicht zurückgegriffen werden kann. Es bleiben Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, π - π - und CH- π -Wechselwirkungen, van-der-Waals-Kräfte sowie das Ausnutzen von solvophoben Effekten, wobei den Wasserstoffbrückenbindungen die wohl größte Aufmerksamkeit gilt. Prominente Vertreter der Rezeptoren für ungeladene Moleküle sind die Cyclodextrine (siehe Abbildung 2-2).



4

Abbildung 2-2: α -Cyclodextrin

Neben den Cyclodextrinen gibt es nur sehr wenige Beispiele von Rezeptoren, die in der Lage sind, ungeladene organische Moleküle mit einer unpolaren Oberfläche zu binden. In diesen Fällen sind die verbleibenden nutzbaren Kräfte lediglich die äußerst schwachen π - π und CH- π -Wechselwirkungen sowie solvophobe Effekte und die relativ unspezifischen van-der-Waals-Kräfte.^[11]

Ein sehr erfolgreicher Ansatz wurde von D. J. Cram bereits in seinem Nobelvortrag im Dezember 1987 vorgestellt.^[12] Ausgehend von den von ihm entwickelten Spheranden (**5**),^[13] schlug er den Einsatz von Cavitanden (**6**),^[14] also schalenförmigen Makrozyklen, bzw. Carceranden (Cavitand-Dimere), bei denen zwei Schalen 4-fach zu einem Container verbrückt werden, vor (bei unvollständiger Verbrückung, also z. B. nur dreifacher Verbrückung spricht man auch von Hemicarceranden). Mit diesen Strukturmotiven prägte Cram den Begriff der Einkapselung und er konnte mit den von ihm dargestellten Containern sogar Argonatome dauerhaft einschließen, wie es in Abbildung 2-4 dargestellt ist.^[15]

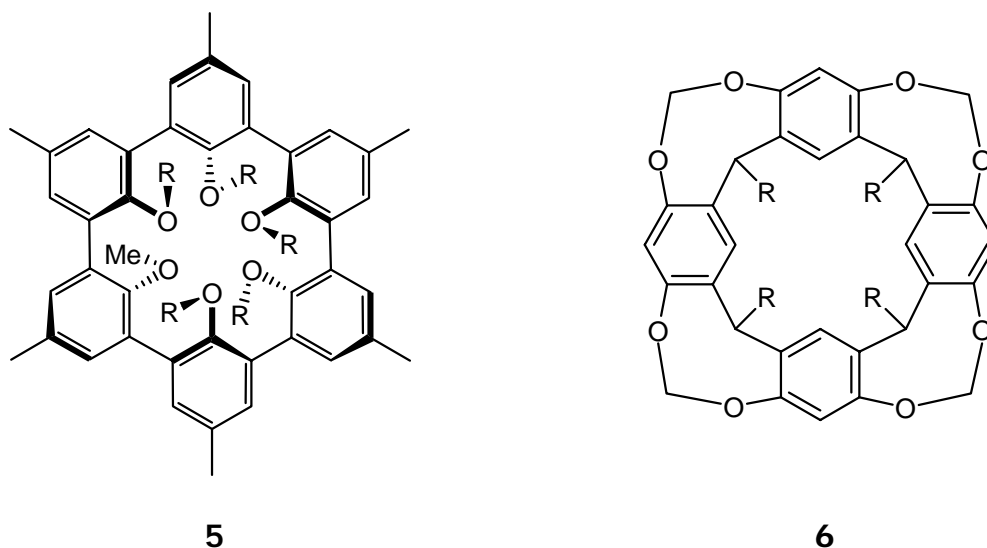


Abbildung 2-3: Strukturformeln von Spheranden (5) und Cavitanden (6)

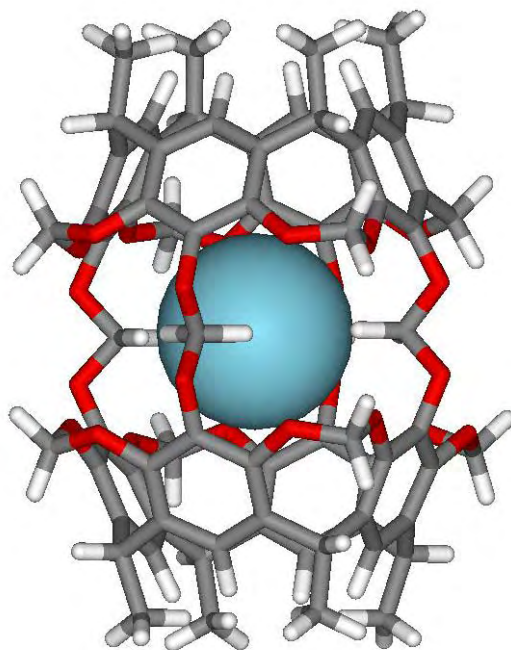


Abbildung 2-4: Tetraacetalverknüpfter Carcerand mit eingeschlossenem Argonatom von Cram et al.

Eine weitere höchst interessante Eigenschaft der Carceranden ist, dass sie in der Lage sind, in ihren Cavitäten thermodynamisch höchst instabile Spezies zu stabilisieren.^[16] Das wohl eindrucksvollste Beispiel in dieser Hinsicht ist die Stabilisierung von Cyclobutadien in Lösung bei Raumtemperatur durch Einkapselung in einem Hemicarceranden. Dabei wurde das Cyclobutadien quasi *in cavitati* durch Decarboxylierung von α -Pyrone erzeugt. Das Cyclobutadien wurde lange genug stabilisiert, um eine spektroskopische Charakterisierung der Einschlussverbindung zuzulassen. Diese langsame Zersetzung ist durch den allmählichen Gastaustausch von Cyclobutadien durch das Lösungsmittel Tetrahydrofuran zu erklären, nach welchem das Cyclobutadien, ohne die Stabilisierung durch die Cavität, spontan dimerisiert.^[17]

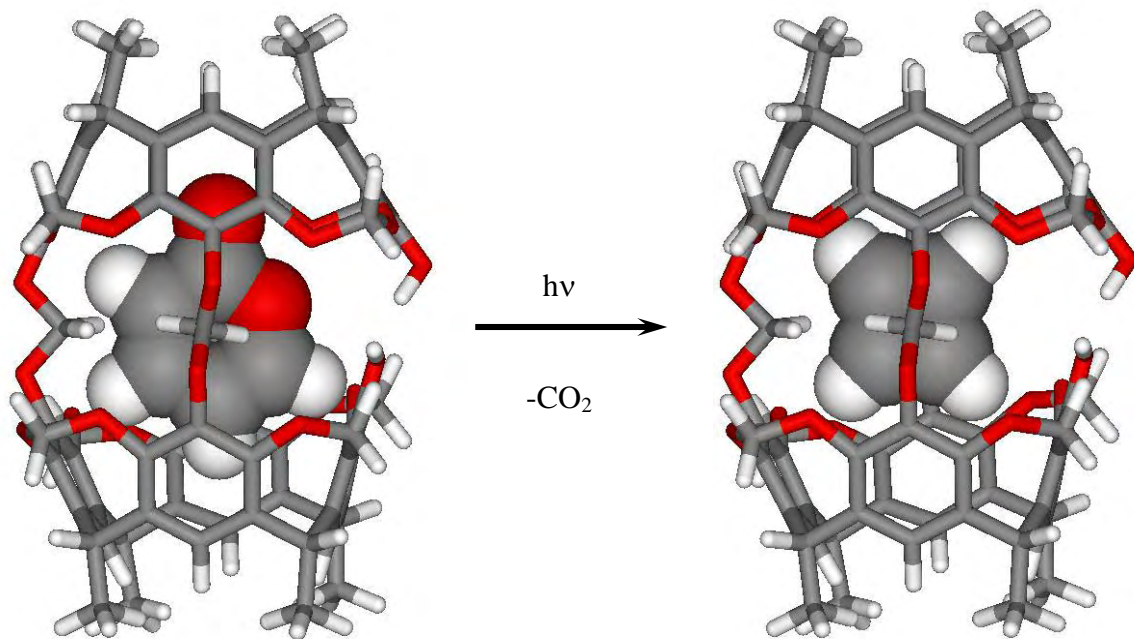


Abbildung 2-5: Stabilisierung von Butadien innerhalb eines Hemicarceranden

Dieses Ergebnis verdeutlicht sehr klar den biomimetischen Ansatz Crams, auf den er in seinem Nobelvortrag hinwies: Die Erzeugung von molekularen Hohlräumen, wie sie in Enzymen und Transportproteinen vorhanden sind. Auch in solchen Proteinen werden Substratmoleküle an konkave Flächen gebunden, an denen sie mit Hilfe von komplementären funktionellen Gruppen festgehalten und zu neuen Verbindungen umgesetzt werden.^[12]

Die Biomimese ist, was die Stabilisierung einer reaktiven Zwischenstufe betrifft, sehr gut gelungen, übersieht jedoch einen weiteren sehr wichtigen Aspekt der Biokatalyse – die Möglichkeit zur Regulierung von Enzymaktivitäten. Ähnlich wie in der Wirtschaft ist es auch in den Zellen von besonderem ökonomischen Interesse, nicht nur ein effektives Verfahren in der Produktion einzusetzen, sondern auch mengenmäßig dem Bedarf „am Markt“ entsprechend zu produzieren. Während Überproduktion für eine Zelle meist „nur“ eine Energie- und Rohstoffverschwendung darstellt, kann es bei Unterversorgung zu schweren Mangelerscheinungen und Zellschäden bis hin zum Zelltod kommen. So überrascht es nicht, dass sich im Laufe der Evolution vor allem solche Enzyme durchgesetzt haben, die in ihrer Aktivität steuerbar sind. Dabei hat die Natur viele verschiedene Strategien zur Aktivitätskontrolle entwickelt: Die Stimulierung oder Hemmung durch Regulatorproteine, die reversible kovalente Modifikation, die proteolytische Aktivierung und die allosterische Kontrolle.^[3,18]

Die dabei am häufigsten vertretene Strategie ist die letztere, die allosterische Kontrolle. Das Wort allosterisch entstammt dem Griechischen und setzt sich zusammen aus den Wörtern *allo*

„der andere“ und *stereos* „der Raum“ oder „die Stelle“. Bei dieser Art der Kontrolle befinden sich am Enzym verschiedene Bindungsstellen, nämlich neben der/n katalytisch aktiven Substratbindungsstelle(n) auch eine oder mehrere Bindungsstelle(n), von deren Besetzung die Aktivität des Enzyms abhängt.

Ein sehr schönes und ausgiebig untersuchtes Beispiel für die allosterische Kontrolle stellt die Aspartat-Transcarbamoylase (ATCase) dar. Die Aufgabe dieses Enzyms ist die Umsetzung von Carbamoylphosphat mit Aspartat und bildet den ersten Schritt in der Pyrimidinbiosynthese. Dieses Enzym wird von zwei verschiedenen Modulatoren kontrolliert: Cytidintriphosphat (CTP) und Adenosintriphosphat (ATP). CTP ist das Endprodukt der Synthesesequenz und sorgt bei Bindung an die ATCase für eine bis zu 90%ige Hemmung der Aktivität. Diese besondere Form der Hemmung des Initiationsschrittes durch das Endprodukt wird auch *feedback-Hemmung* genannt und unterstreicht den ökonomischen Vorteil dieser Regulationsstrategie durch Verhinderung von Überkapazitäten. Durch die Bindung des Botenstoffes ATP wird die Substrataffinität hingegen erhöht. Auch dies hat eine entscheidende Bedeutung, denn auf diesem Wege ist sichergestellt, dass nur dann mit der Synthese von Pyrimidinen, welche nachfolgend zur DNA-Replikation benötigt werden, begonnen wird, wenn auch genug ATP (also Energie) für die weiteren Umsetzungen in der Zelle vorhanden ist. So bietet die ATCase zugleich ein Beispiel für die negative allosterische Kontrolle (Hemmung über CTP) und die positive allosterische Kontrolle (Aktivierung über ATP).

Wie kann nun aber die Bindung eines Effektors eine Änderung in der Affinität zum Substrat bewirken, welches oft mehrere 100 Nanometer von der regulatorischen Bindungsstelle entfernt an das Enzym gebunden wird? Die Antwort auf diese Frage sind weitreichende konformelle Umlagerungen in der Tertiär- und Quartärstruktur des Enzyms, die durch die Bindung eines Effektormoleküls induziert werden. Dies ist in einem Ausschnitt aus der Struktur von ATCase in Abbildung 2-6 verdeutlicht.^[19] Links ist die katalytisch aktive R-Form des Enzyms gezeigt, in der an den beiden katalytisch aktiven Untereinheiten je ein Bisubstratanalogon gebunden ist. Daneben ist die katalytisch inaktive T-Form des Enzyms gezeigt, bei der an beiden regulatorischen Untereinheiten je ein CTP gebunden ist. Die Bindung des CTPs sorgt für enorme konformelle Veränderungen in der Struktur, aus denen eine stark verminderte Substrataffinität resultiert.

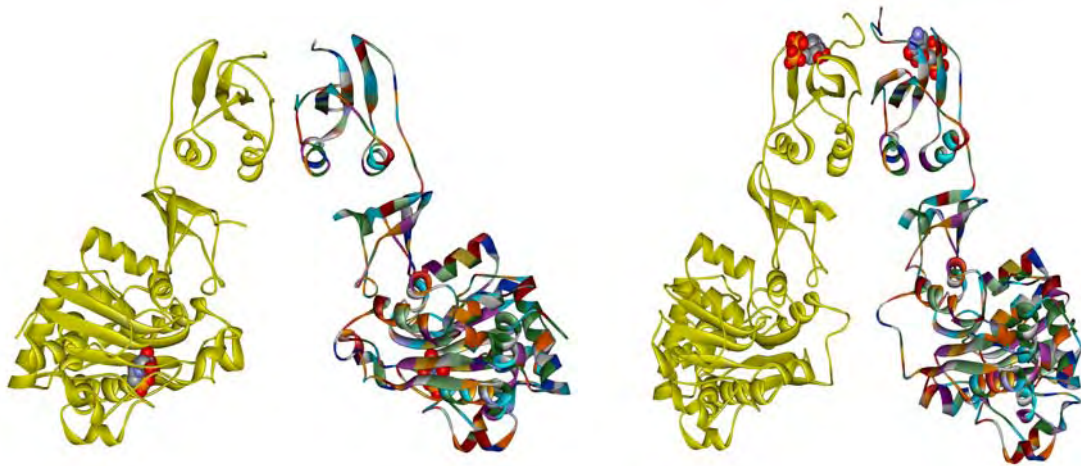


Abbildung 2-6: Links: Ausschnitt aus der Röntgenstruktur der ATCase in der katalytisch aktiven R-Form. Jeweils ein Bissubstratanalogon ist an den katalytischen Untereinheiten gebunden; rechts: Ausschnitt aus der Röntgenstruktur der ATCase in der katalytisch inaktiven T-Form. An den regulatorischen Untereinheiten ist je ein CTP gebunden^[19]

Ein weiteres prominentes Beispiel für die allosterische Kontrolle von Substrataffinitäten ist das Hämoglobin, was gleichzeitig verdeutlicht, dass diese Form der Kontrolle nicht auf Enzyme beschränkt ist, denn beim Hämoglobin handelt es sich um ein allosterisches Protein. Für die Effektivität des Hämoglobins als Transportprotein ist die allosterische Regulierbarkeit von immenser Bedeutung, denn nur durch diese Eigenschaft unterscheidet es sich vom Myoglobin, das als Speicherprotein für Sauerstoff im Muskelgewebe eine völlig unterschiedliche Substrataffinität zeigt. Wie sehen diese Unterschiede nun im Detail aus? Zum einen wird die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins durch die Bindung von 2,3-Bisphosphoglycerat herabgesetzt, was einer negativen allosterischen Kontrolle entspricht. Dies steht auch sehr gut mit dessen Funktion in Einklang, denn nach erfolgtem Transport soll der Sauerstoff abgegeben werden und eine zu starke Bindung wäre dabei von Nachteil. Einen viel wichtigeren Einfluss auf die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins hat jedoch der pH-Wert und die Sauerstoff- bzw. Kohlendioxidkonzentration. Hohe H^+ - und hohe Kohlendioxidkonzentrationen vermindern die Sauerstoffaffinität drastisch und sorgen für eine (komplette) Freisetzung des gebundenen Sauerstoffs. Da diese Bedingungen genau diejenigen sind, die in dem Gewebe mit intensivem Stoffwechsel, z.B. Muskelgewebe, vorliegen, wird auf diesem Weg der Kontrolle der Sauerstoff genau dort freigesetzt, wo er am nötigsten gebraucht wird. Beim Myoglobin entfällt diese Kontrolle und damit ist das Myoglobin auch in Muskelgewebe in der Lage, Sauerstoff zu speichern und erst bei akuter Unterversorgung freizugeben. Dieser Effekt wird nach seinem Entdecker auch Bohr-Effekt genannt (Christian Bohr, 1904). Neben dieser weiteren negativen allosterischen Kontrolle unterliegt das Hämoglobin zusätzlich einer positiven allosterischen Kontrolle durch Sauerstoff selbst. Bei hohen Sauerstoffkonzentrationen wird die Sauerstoffaffinität erhöht, zudem führt die Bindung eines Sauerstoffmoleküls an einer der vier vorhandenen Bindungsstellen zur Affinitätserhöhung an

den verbleibenden Bindungsstellen. Diese Bedingungen liegen in den alveolären Kapillaren der Lunge vor und sorgen für eine vollständige Beladung der Sauerstofftransporter.^[3a]

Diese Formen der Regulierbarkeit von Substrataffinitäten sind natürlich seit längerem Vorbild für artifizielle Rezeptorsysteme. Viele Arbeitsgruppen haben auf vielfältigste Weise versucht, durch den Einbau von molekularen Schaltern die Stärke der Wirt-Gast Bindung zu beeinflussen.^[20] Eines der ersten Beispiele für einen, zugegebenermaßen äußerst primitiven, allosterischen Rezeptor stellte J. Rebek Jr. bereits im Jahre 1979 vor.^[21] Dabei erzeugte er durch den Einbau von 3,3'-disubstituierten 2,2'-Bipyridinen in Kronenether ein Molekül mit zwei unterschiedlichen Bindungsstellen, welches in Abbildung 2-7 gezeigt ist.

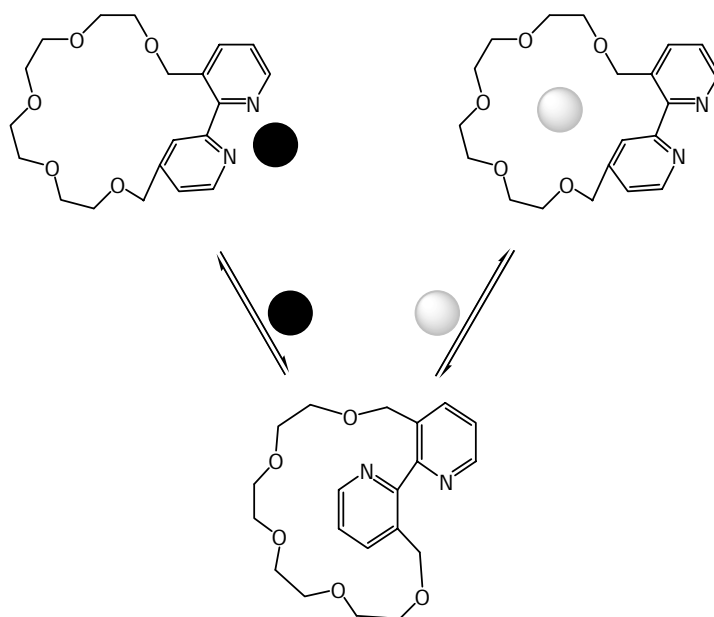


Abbildung 2-7: Allosterischer Kronenether von Rebek et al. (schwarze Kugel: Übergangsmetall in niedrigen Oxidationsstufen, z. B. Ru²⁺; helle Kugel: Alkalimetallion, z. B. Na⁺)

Durch Zugabe von geeigneten Modulatoren (in diesem Fall Metallionen) ändert sich die Konformation des Moleküls im resultierenden Metallkomplex erheblich. Bei Zugabe von Übergangsmetallionen in niedrigen Oxidationsstufen (z.B. Ru²⁺) koordinieren diese die Stickstoffatome des 2,2'-Bipyridins und bewirken damit eine Rotation an der Pyridin-Pyridin Bindungsachse. Diese Konformationsänderung des Bipyridins geht mit einer gleichzeitigen konformellen Umlagerung des Kronenetherfragments einher, welche die Anlagerung von Alkalimetallionen deutlich erleichtert. Die Reihenfolge der Komplexbildung spielt für die Simulation des positiven allosterischen Effektes keine Rolle, da beide Metallatome entweder als Effektor oder als Gast betrachtet werden können.

Ein weiterentwickelter Rezeptor wurde 1998 von Y. Fukazawa veröffentlicht.^[22] Das Grundgerüst seines Rezeptors ist ein Monodeoxycalix[4]aren, welches am unteren Rand über

Ethylenspacer mit zwei Benzoessäurederivaten und am oberen Rand mit einem Kronenetherfragment versehen wurde. Die beiden Carbonsäurefunktionen sollten in der Lage sein, kooperativ über Wasserstoffbrückenbindungen ein Harnstoffderivat zu binden. Dieses ist allerdings nur dann möglich, wenn zuvor durch Komplexierung eines geeigneten Metallions am Kronenetherfragment eine Kontraktion des oberen Randes und damit eine Aufweitung des unteren Randes eingeleitet wird. Nur dann ist der Abstand zwischen den Carboxygruppen hinreichend groß, um einem Harnstoffderivat Platz zu bieten (siehe Abbildung 2-8).

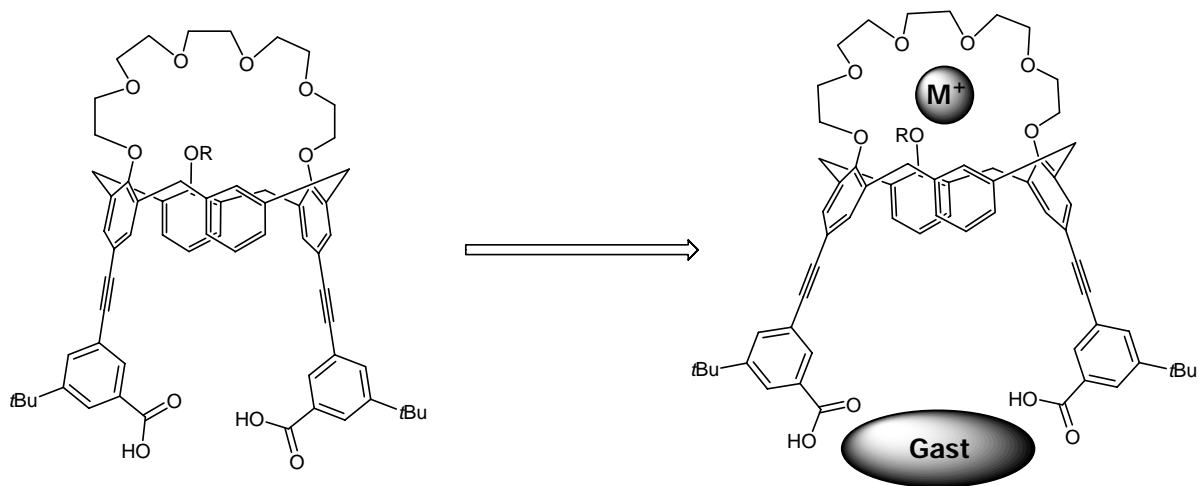


Abbildung 2-8: Allosterischer Rezeptor von Fukazawa et al.

Ein anderer Ansatz ist die Kombination eines Kronenetherfragments zur Komplexierung von Alkalimetallionen mit Porphyrinen, welche auch in der Natur häufig die Funktion von Substratbindungsstellen übernehmen (s. Hämoglobin). Die Synthese eines entsprechenden Rezeptors gelang G. Mancini Anfang 2001 (siehe Abbildung 2-9).^[23] Hier erfolgt die geometrische Fixierung zur möglichen kooperativen Wechselwirkung der Porphyrine über die Zugabe von Natriumionen, die an der Kronenether-Bindungsstelle koordinieren und damit die entscheidende Konformationsänderung bewirken. Dieser Rezeptor ist zur Erkennung von polaren Verbindungen ausgelegt, die wie das 4,4'-Bipyridin über ihre elektronenreichen Molekülfragmente (hier die freien Elektronenpaare an den Stickstoffatomen) an die beiden Metallionen im Porphyrinsystem koordinieren, ebenso wie im Hämoglobin die Sauerstoffmoleküle über ihre freien Elektronenpaare koordiniert werden.

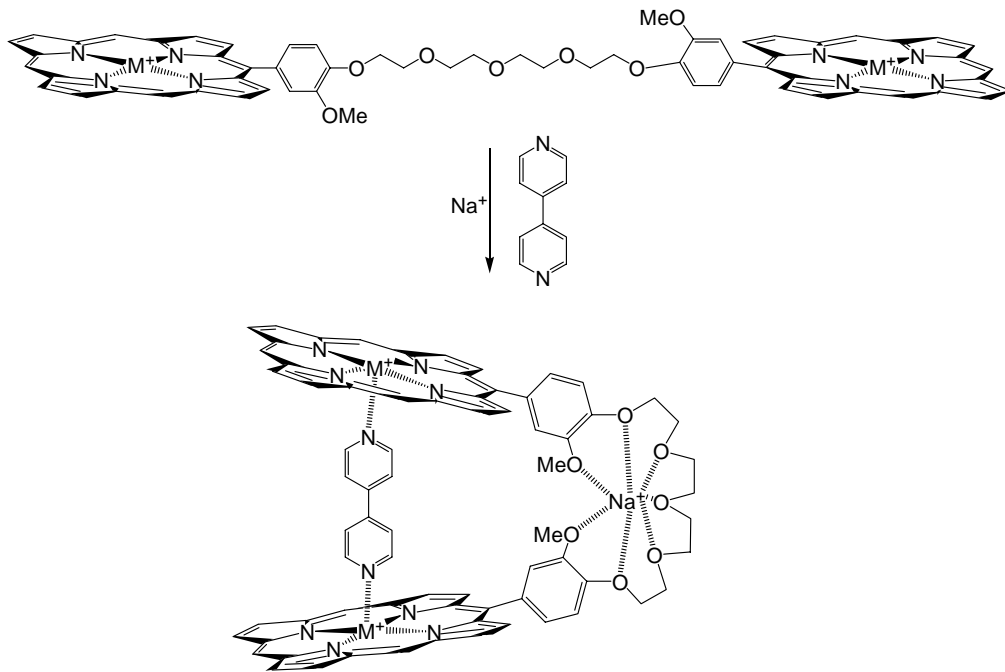


Abbildung 2-9: Allosterischer Rezeptor von Mancini et al.

Die Übertragung von allosterischen Prinzipien auf artifizielle Rezeptoren erschöpft sich nicht mit den oben vorgestellten Rezeptoren, gerade in den letzten Jahren wurden viele weitere Beispiele für allosterische Rezeptoren in der Literatur vorgestellt, was vom stetig steigenden Interesse an diesem Regulationsprinzip zeugt.^[24]

3 Aufgabenstellung

In der Literatur gibt es einige Beispiele für artifizielle Rezeptoren, die in der Lage sind, ungeladene organische Moleküle mit einer unpolaren Oberfläche zu binden, ebenso wie es zahlreiche Beispiele für allosterische, also schaltbare, artifizielle Rezeptoren gibt. Nahezu unbekannt dagegen sind Rezeptoren, die diese beiden Eigenschaften vereinen.

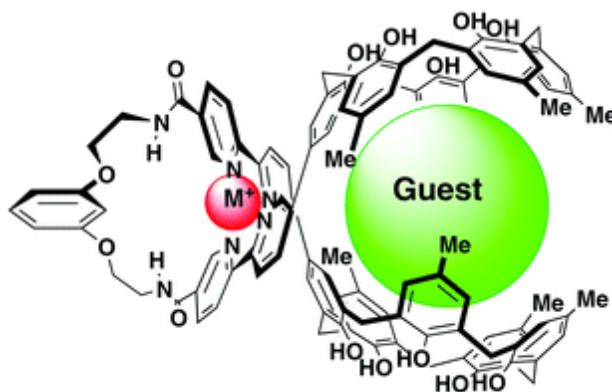


Abbildung 3-1: Allosterischer Rezeptor von Fukazawa et al. (Graphik aus *Chem. Commun.*^[25])

In Abbildung 3-1 ist eines der wenigen Beispiele für einen allosterisch regulierbaren Rezeptor zur Erkennung ungeladener organischer Moleküle mit unpolarer Oberfläche gezeigt, der von Fukazawa et al. entwickelt wurde.^[25] Erst nach Zugabe von Übergangsmetallionen und die damit einhergehende tetraedrische Koordination durch die beiden Bipyridinfragmente der Rezeptorstruktur werden die beiden Calixarenschalen so angeordnet, dass sie zu einer kooperativen Erkennung und Bindung eines Gastes (hier Fulleren C₆₀) befähigt sind.

Ein weiteres Beispiel ist das palladiumgeschaltete Homooxacalix[3]arendimer von S. Shinkai aus dem Jahr 2000 (siehe Abbildung 3-2).^[26] Shinkai synthetisierte Homooxacalix[3]arene, die am unteren Kranz *p*-Pyridylreste tragen. Über die freien Elektronenpaare des Ringstickstoffes können Palladiumspezies unter struktureller Kontrolle gebunden werden und so in einem *self-assembly*, also Selbstorganisationsprozess, dimere Kapseln gebildet werden. In der gebildeten Kapsel konnte erfolgreich das Buckminsterfulleren (C₆₀) eingelagert werden. Die allosterische Regulation dieses Rezeptors erfolgt über Komplexierung von Alkalimetallionen am oberen und unteren Rand des Rezeptors. Dabei bewirkt die Komplexierung von Lithiumionen eine erleichterte Einlagerung von Fullerenen durch eine Aufweitung der Cavität. Bei Zugabe von Natriumionen jedoch erfährt der obere Kranz eine Aufweitung und die Cavität wird schmaler, so dass nicht mehr genügend Platz für Fullerengäste vorhanden ist. Somit übernimmt Lithium die Rolle eines positiven allosterischen Effektors, während Natrium als negativ allosterischer Effektor zu betrachten ist.

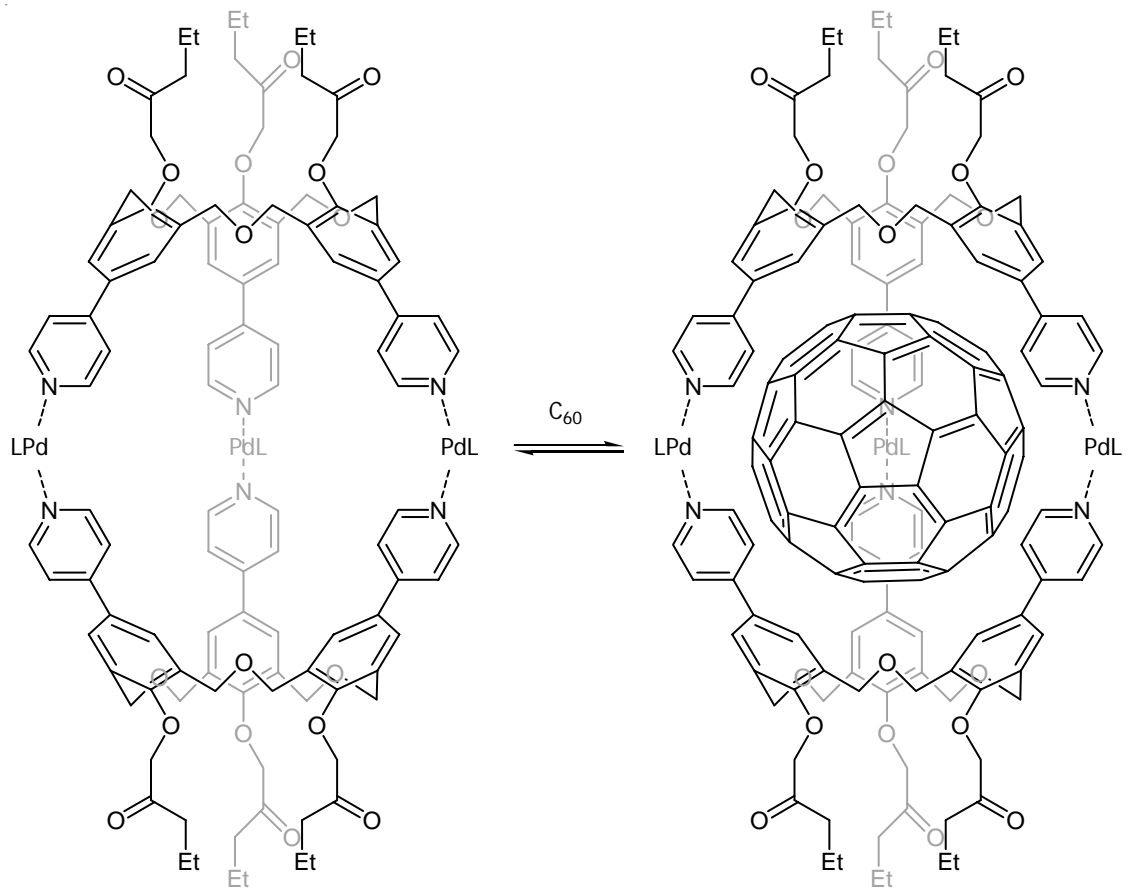


Abbildung 3-2: Allosterischer Rezeptor von Shinkai et al.

Ziel dieser Dissertation war es, weitere allosterische Rezeptoren zu entwerfen, die ebenfalls in der Lage sind, unter allosterischer Kontrolle ungeladene organische Moleküle mit unpolarer Oberfläche zu erkennen und zu binden.

4 Design

Wie in der Aufgabenstellung dargelegt, war es Ziel dieser Arbeit, allosterisch kontrollierbare organische Rezeptoren zur Erkennung von ungeladenen organischen Molekülen mit unpolaren Oberflächen zu entwickeln. Ein solcher Rezeptor wurde bereits während der Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe Lützen entwickelt.^[27,28]

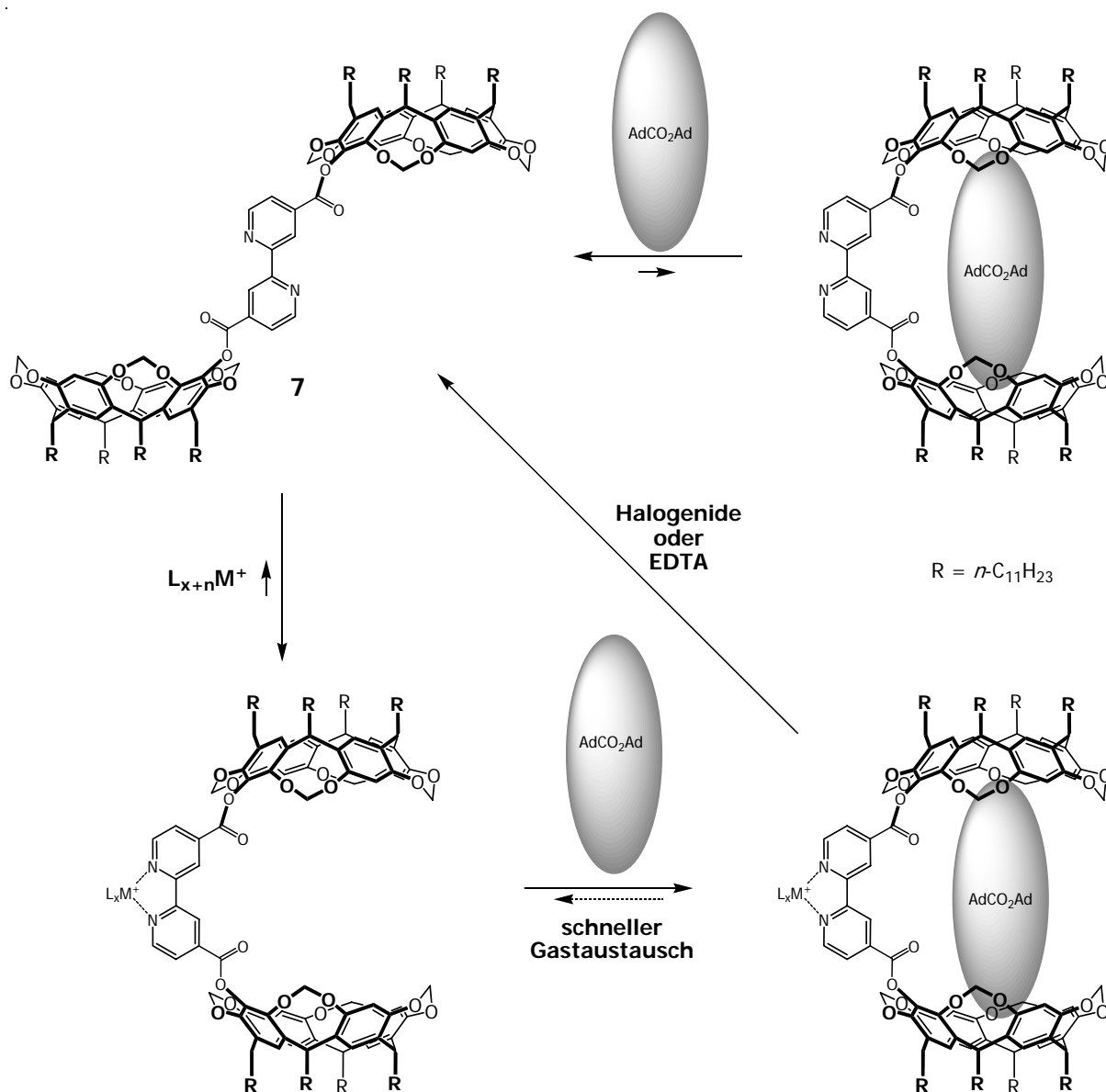


Abbildung 4-1: Erkennungsverhalten des dicarboxybipyridylverbrückten Hemicarceranden 7

Bei diesem Rezeptor handelt es sich um ein bipyridylverbrücktes Bisresorcin[4]aren. In freier Form sind die Substituenten am 2,2'-Bipyridin *anti* zueinander angeordnet. Gibt man zu dieser Verbindung einen Bisadamantylester, so findet keinerlei Gasterkennung statt, weder

am Monomer, noch durch Bildung von polymeren Strukturen, in denen die Rezeptoreinheiten über die Gäste verbrückt werden. Erst nach Zugabe von geeigneten Metallionen, wie z.B. Silber(I)ionen, kommt es zu einer Drehung von 180° um die Pyridin-Pyridin-Bindungsachse und die Resorcinarenschalen werden übereinander angeordnet. In dieser Konformation sind die beiden Schalen sehr wohl in der Lage, kooperativ an einer Gastbindung teilzunehmen. Dabei ist die Gastbindung zwar sehr schwach und es wurde ein schneller Gastaustausch beobachtet, eine Erkennung und Bindung von Adamantancarbonsäureadamantylester konnte aber zweifelsfrei nachgewiesen werden. Ein vollständiges Modell des Erkennungsverhaltens dieses Rezeptors ist in Abbildung 4-1 wiedergegeben.

Auf die Wahl der einzelnen Bausteine dieses Rezeptors soll im Folgenden kurz eingegangen werden:

Es gibt eine gewisse Anzahl an chemischen Verbindungsklassen, deren Vertreter in der Lage sind, ungeladene aliphatische oder aromatische organische Moleküle zu binden. Neben den in der Einleitung bereits erwähnten Cyclodextrinen **4** und Spheranden **5**, sind dies vor allem Calixarene und Resorcinarene (siehe Abbildung 4-2).^[29,30,31]

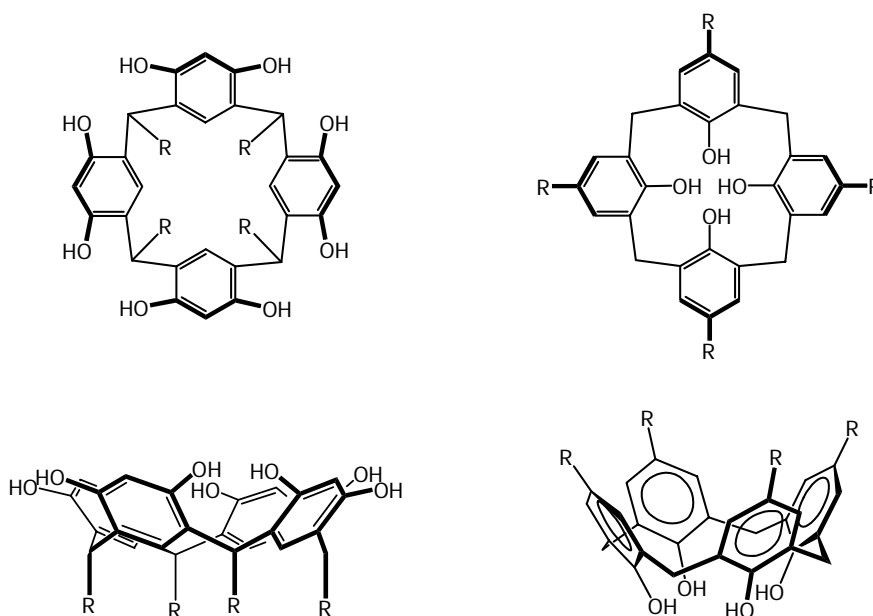


Abbildung 4-2: Resorcin[4]aren (links) und Calix[4]aren (rechts) in schematischer Ansicht und in ihrer Kronenkonformation

Calixarene sind für die Bindung von Gastmolekülen mit einigen Nachteilen behaftet. Einerseits ist der von Calixarenen aufgespannte Hohlraum im Inneren der Schale um einiges kleiner als bei den entsprechenden viergliedrigen Resorcinarenen, andererseits, und dies wiegt deutlich gravierender, lassen sich Calixarene nicht ohne weiteres in der favorisierten Konformation stabilisieren. Beide Makrozyklen können fünf verschiedene Konformationen

einnehmen: die Kronenkonformation (C_{4v} , siehe Abbildung 4-2), die Sesselkonformation (C_{2h}), die Wannenkongformation (C_{2v}), die Diamantkonformation (C_3) und die Sattelkonformation (D_{2d}), von denen allerdings nur die Kronenkonformation die gewünschten Erkennungseigenschaften zeigt. Im Gegensatz zu den Calixarenen lässt sich diese Konformation im Falle der Resorcinarene durch Acetalisierung der freien Hydroxygruppen leicht erzwingen, so wie es Cram in seinen in der Einleitung bereits diskutierten Carceranden durchgeführt hat. Zudem wird durch die Acetalisierung der Hohlraum noch interessanter für unpolare Moleküle. Aus diesen Gründen wurde ein auf Resorcin[4]aren beruhender Cavitand als Gasterkennungsstelle gewählt.

Erstmals synthetisiert wurde Resorcin[4]aren 1872 von Baeyer, als er Pyrogallussäure zusammen mit einem Aldehyd in Gegenwart von Salz- oder Schwefelsäure erhitzte.^[32] Da ihm zu diesem Zeitpunkt die modernen Methoden der Analytik nicht zur Verfügung standen, dauerte es knapp hundert Jahre, bis sich das Ergebnis dieser neuen Reaktion aufklärte und Högberg die Struktur der entstandenen Verbindung, des Resorcin[4]arens, über eine Röntgenstrukturanalyse aufklären konnte.^[33] Die Zahl in Klammern gibt dabei die Anzahl der Resorcinglieder im Ringsystem wieder.

Bei der Wahl des allosterischen Zentrums mussten mehrere Gesichtspunkte beachtet werden:

- Die Bindung des Modulators muss ausreichend Energie für die konformelle Umlagerung bereitstellen.
- Das allosterische Zentrum sollte zwei verschiedene Konformationen einnehmen können, die durch eine deutliche Energiebarriere voneinander getrennt sind.
- Die beiden verschiedenen Konformationen sollten für sich ausreichend stabil sein (keine Verdrillung der Hemicarceplexe).

Die Wahl fiel auf ein 4,4'-difunktionalisiertes 2,2'-Bipyridin, welches allen oben genannten Kriterien genügt. Zudem sind difunktionalisierte Bipyridine wegen ihrer vielfältigen Einsatzmöglichkeiten ausgiebig untersucht.^[34] Die Komplexierung von Übergangsmetallionen in niedrigen Oxidationsstufen an die Pyridinstickstoffatome sollte ausreichend Energie für den Konformationswechsel bereitstellen, eben diese Komplexierung bewirkt die Rotation um 180° und Konformationen zwischen *syn*- und *anti*-Konformation der Bipyridine sind eher unwahrscheinlich.

Als verbrückende Einheit wurde in der Diplomarbeit ein Ester verwendet. Dies wurde vor allem bedingt durch die Tatsache, dass sowohl die Synthese von 4,4'-Dicarboxy-2,2'-bipyridin als auch die Synthese des Monohydroxycavitanden literaturbekannt war und somit nur der letzte Syntheseschritt neu ausgearbeitet werden musste.

4.1 Molecular Modelling

Ein wertvolles Werkzeug beim Design von Rezeptorstrukturen ist das *molecular modelling*. Bei diesem Verfahren werden durch computergestützte Rechenverfahren wahrscheinliche Molekülgeometrien vorhergesagt. Die aus diesen Rechnungen erhaltenen Strukturen spiegeln jedoch nicht zwangsläufig die Realität wieder; so muss zum einen bedacht werden, dass die Rechnungen für einzelne Moleküle in der Gasphase durchgeführt werden, wodurch die Ergebnisse nicht auf die Situation in Lösung übertragbar sind, zum anderen können die errechneten Geometrien lediglich ein lokales Energieminimum darstellen und die Geometrie des globalen Minimums kann eine ganz andere sein. Entscheidend für die Qualität der Vorhersage ist die verwendete Rechenmethode. Bei der Wahl der Rechenmethode gilt es, zwei Faktoren gegeneinander abzuwägen: die Qualität der Vorhersage und die Rechenzeit, die exponentiell mit der Größe des Systems steigt. Die einfachsten Rechenverfahren sind Kraftfeldmethoden, bei denen Atombindungen wie durch Federn verbundene starre Kugeln behandelt werden. Der Rechenaufwand dieses Verfahrens ist vergleichsweise gering und man kann in sehr kurzer Rechenzeit Ergebnisse erhalten. Allerdings ist die Qualität der Vorhersage mäßig, da Bindungen zwischen Atomen sich eben nicht wie Federn verhalten. In dieser Arbeit wurde bei Kraftfeldrechnungen das MMFF-Niveau verwendet.^[35] Demgegenüber kann in *ab initio* Rechnungen eine sehr gute Vorhersage der Bindungsgeometrien geliefert werden. Hier ist der limitierende Faktor der mit dieser Genauigkeit verbundene erhöhte Rechenaufwand. Bei den hier vorgestellten Rezeptorstrukturen handelt es sich um Moleküle mit weit mehr als hundert Atomen. Eine Vorhersage auf *ab initio* Niveau würde für diese großen Strukturen selbst mit modernen Rechnern mehrere Wochen dauern und ist damit nicht zweckmäßig.

Auch wenn die so erhaltenen Rechenergebnisse stets mit Vorsicht zu genießen sind, so geben sie doch Hinweise, ob die aufwendige Synthese eines geplanten Rezeptors zum gewünschten Ziel führen kann. Nur wenn die erhoffte Geometrie der Verbindung in den Rechnungen ein Energieminimum (ob lokal oder global) darstellt, ist die Erarbeitung der Synthese lohnenswert. Dass diese Präorganisation der Konformation des Rezeptors so außerordentlich wichtig ist, liegt in der Tatsache begründet, dass bei der Bindung von ungeladenen, unpolaren organischen Molekülen in organischen Lösungsmitteln nur sehr wenig Energie freigesetzt wird. Damit darf das Erreichen der zur Gastbindung erforderlichen Konformation nicht zu viel Energie kosten – wenn der Konformationswechsel mehr Energie kostet als durch Gastbindung gewonnen werden kann, wird es nicht zur Bildung eines Wirt-Gast Komplexes kommen.

Der bereits vorgestellte Rezeptor **7** (bzw. ein Metallkomplex von **7**) wurde zu Beginn der Diplomarbeit ebenfalls mit computerchemischen Methoden untersucht. Nach dem Design des Rezeptors wurden Kraftfeldrechnungen durchgeführt, die die gewünschte Konformation des Rezeptors als Energieminimum ergaben. Später wurden für **7** zusätzlich Rechnungen auf

semiempirischem Niveau (AM1 und PM3) durchgeführt. Die AM1- bzw. PM3-Methoden sind ein Kompromiss aus Rechenzeit und Qualität. Bei diesen Verfahren werden nur die Atomorbitale der Valenzschale in die Rechnung mit einbezogen und einige Wechselwirkungen wie Mehrzentrenbindungen oder hohe Polarisierbarkeiten vernachlässigt. Die Ergebnisse sind im Allgemeinen sehr gut (bei Rezeptor **7** wurden die Rechenergebnisse im Experiment bestätigt) und der Rechenaufwand liegt je nach Voroptimierung der Struktur bei einigen Stunden bis Tagen, sofern in den Rechnungen die langen Alkylketten an den Cavitanen durch Methylgruppen ersetzt werden. Für alle Rechnungen wurde das Programm *Spartan*TM verwendet.^[36] Die Ergebnisse dieser semiempirischen Rechnungen deckten sich im Falle von **7** mit denen der Kraftfeldrechnungen, so dass festgehalten werden kann, dass bereits diese schnell durchzuführenden Rechnungen gute Ergebnisse geliefert haben. Vor diesem Hintergrund und der Tatsache, dass der Zeitaufwand der Rechnungen in der Planungs- bzw. Designphase der zu minimierende Faktor ist, wurden in dieser Arbeit während des Designs ausschließlich Kraftfeldrechnungen durchgeführt.

Neben den oben aufgeführten Verfahren können auch dichtefunktionaltheoretische Methoden angewandt werden.^[37] Diese Verfahren bestechen durch eine (meist) sehr genaue Abbildung der realen Verhältnisse doch besitzen sie einen entscheidenden Nachteil: Die Rechenzeit beträgt für Systeme mit weit über hundert Atomen auch unter Nutzung von Hochleistungsrechnern mehrere Wochen bis Monate. Damit ist dieses Werkzeug für das Design von Rezeptorstrukturen völlig ungeeignet.

4.2 Rezeptorstruktur 8

Die erste Überlegung war, den Einfluss der verbrückenden Einheit (bzw. des *spacers*) zu evaluieren.

Estergruppen sind in ihren Bindungswinkeln und Bindungslängen relativ flexibel. Damit ist es theoretisch denkbar, dass sich die beiden Bindungstaschen durch diese Flexibilität im Sinne eines *induced-fit* an potentielle Gastmoleküle anpassen können. Die Theorie des *induced-fit* ist die Beschreibung eines in der Biochemie weit verbreiteten Phänomens, das von Daniel Koshland Jr. bereits 1958 erkannt und beschrieben wurde.^[38] Viele Enzyme und andere Rezeptoren haben in der Bindungstasche eine relativ variable Konformation. Dies verleiht den Enzymen mehrere interessante Eigenschaften. So können durch diese Flexibilität in ihrer Struktur ähnliche Substrate von ein und demselben Enzym umgesetzt werden. Dies ist für die Zelle natürlich höchst wirtschaftlich, wenn es zuweilen auch Gefahren bergen kann (z.B. Methanolvergiftungen). Ein weiterer Vorteil von in ihrer Struktur flexiblen Bindungstaschen ist die Möglichkeit „offener“ Bindungstaschen, die sich erst bei Anlagerung von geeigneten Substraten schließen. Dadurch kann die Austauschrate der Substrate durch den erleichterten

Zugang wesentlich erhöht werden. Ein Beispiel für dieses Phänomen ist die Carboxypeptidase A. Bei Anlagerung von Substraten wird durch Rotation um eine Kohlenstoff-Kohlenstoff Bindung eine phenolische Hydroxylgruppe um die Distanz von 1.2 nm von der Oberfläche ins Innere des Enzyms geklappt. Durch diese Umlagerung wird die katalytische Tasche verschlossen und das Substrat kann hydrolysiert werden.^[3]

Um zu untersuchen, inwieweit auch bei dem von mir in der Diplomarbeit dargestellten Rezeptor die strukturelle Flexibilität zur vereinfachten Gastbindung beiträgt, wurde als erste Zielstruktur ein ethylenverbrücktes Analogon gewählt (siehe Abbildung 4-3).

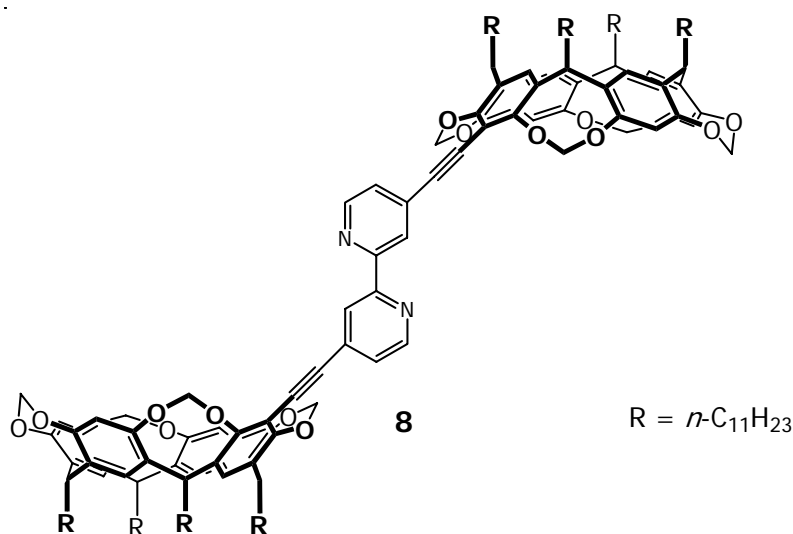


Abbildung 4-3: Rezeptor 8

Dichtefunktionaltheoretische Rechnungen (B3LYP) ergeben für Estergruppen einen Abstand von 3.71 Å, bezogen auf den Abstand der beiden Reste. Beim Ethinyl liegen die beiden Reste ca. 4.07 Å auseinander, so dass die Funktion des Platzhalters von beiden Gruppen in etwa gleich ausgefüllt werden kann. Entscheidender Unterschied ist jedoch die außerordentliche Rigidität der C-C Dreifachbindung verglichen mit dem flexiblen Ester. In diesem Rezeptor sollte die bei Komplexierung von Metallionen vorgeformte Bindungstasche sehr starr sein.

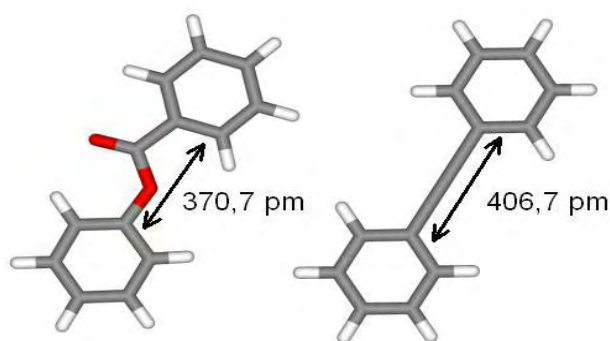


Abbildung 4-4: Vergleich der Abstände der Substituenten eines Bisphenylesters und eines Bisphenylethindiyls

Wie oben angesprochen wurde ein Metallkomplex von **8** einer computerchemischen Untersuchung unterzogen. Um die Rechnung so weit wie möglich zu vereinfachen, wurden die Undecylketten durch Methylgruppen ersetzt und der zweite Ligand auf das 2,2'-Bipyridinfragment reduziert. Das Ergebnis dieser computergestützten Untersuchung ist in Abbildung 4-5 gezeigt.

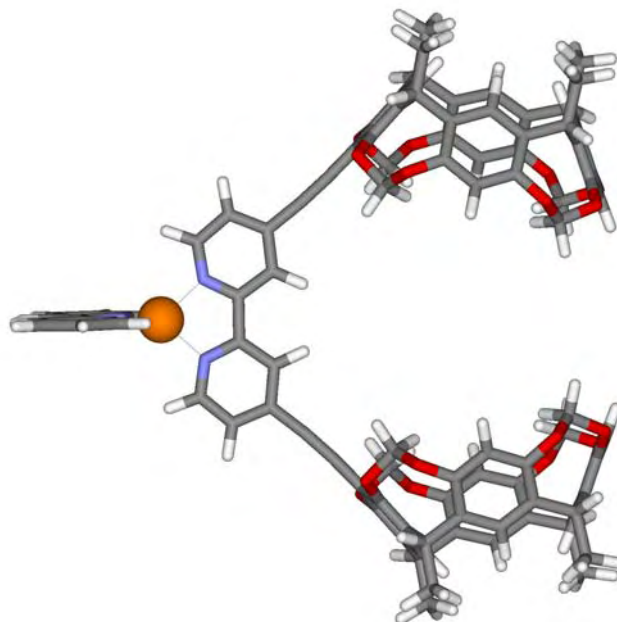


Abbildung 4-5: Seitenansicht einer MMFF-optimierten Struktur eines 1:1:1 Komplexes aus Kupfer(I), 2,2'-Bipyridin und **8**

Die Rechnung weist die erwünschte Geometrie des Metallkomplexes als Energieminimum aus. Die Synthese dieser Zielverbindung erscheint damit lohnenswert.

4.3 Rezeptorstruktur 9

Eine andere Variation der beiden oben vorgestellten Rezeptoren ist die Verlagerung der Effektorbindungsstelle in die entstehende Cavität hinein. Dies kann einfach dadurch erreicht werden, dass 6,6'-disubstituierte Bipyridine als zentrale Einheit verwendet werden. Ein Modell dieses Rezeptors inklusive des resultierenden Metallkomplexes ist in Abbildung 4-6 gezeigt.

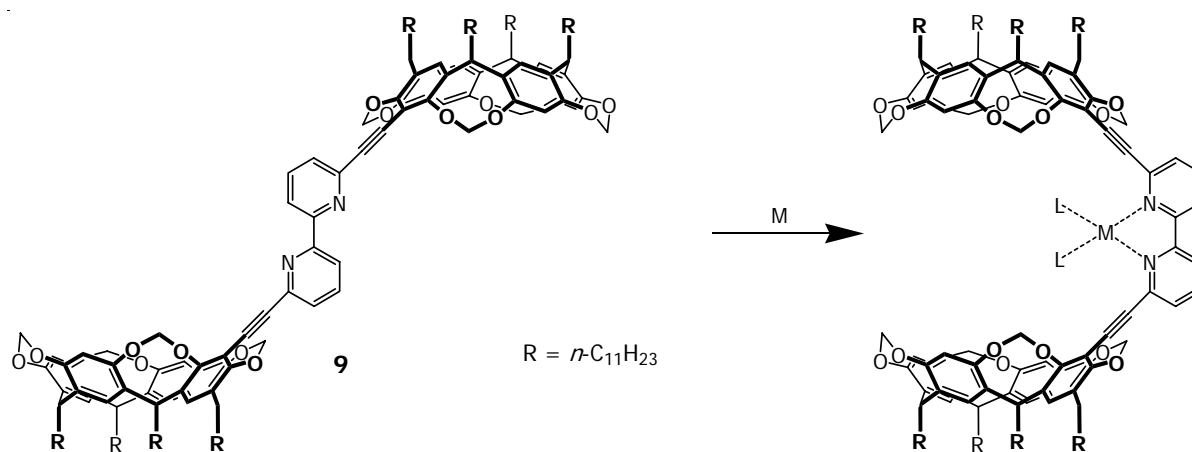


Abbildung 4-6: Rezeptor **9** und seine Schaltung durch Komplexierung von Metallionen

Zusätzlich zur Induktion der konformellen Umlagerung könnten die Modulatoren, also Metallionen, möglicherweise an einer Gastbindung teilnehmen. Für den in der Diplomarbeit verwendeten Gast Adamantancarbonsäureadamantylester wäre eine Wechselwirkung zwischen dem Metallion und den freien Elektronenpaaren der Sauerstoffatome im Ester denkbar. Um intramolekulare Wechselwirkungen dieser Art auszuschließen, wurde auch hier auf die Verwendung einer Ethynyleneinheit als verbrückende Einheit zurückgegriffen. Wechselwirkungen mit den freien Elektronenpaaren der Esterfunktion zu starken Verzerrungen der Cavität führen könnten.

Eine weitere interessante denkbare Eigenschaft dieses Rezeptortyps liegt in der sterischen Abschirmung des Metallions begründet. Sollte die Koordinationssphäre des Metallions durch die Abschirmung der Resorcinarenschalen derart eingeschränkt sein, dass neben dem zentralen Bipyridinfragment nur Lösungsmittelmoleküle als schwach gebundene Liganden zur Verfügung stehen, könnte das so koordinativ ungesättigte Metallion eventuell sogar eine gewisse Reaktivität aufweisen.^[39] Auch hierfür gibt es in der Natur viele Analogien, denn auch einige Enzyme bergen in ihrem Inneren koordinativ ungesättigte Metallionen. Dies soll hier kurz am Beispiel der Carboxypeptidase A dargestellt werden. Die Carboxypeptidase A ist ein Verdauungsenzym, das C-terminale Peptidbindungen hydrolysiert.^[3a] In seinem katalytischen Zentrum sitzt ein Zinkion, welches das beteiligte Wassermolekül derart aktiviert, dass ein Proton auf einen Glutamatrest übertragen werden kann und das dann formale Hydroxidion an das Carboxylkohlenstoffatom angelagert wird (siehe Abbildung 4-7). In diesem Sinne könnte das Metallion bei Rezeptor **9** nicht nur die Rolle des Aktivators übernehmen, sondern ebenfalls als Reaktivität vermittelnde Gruppe auftreten.

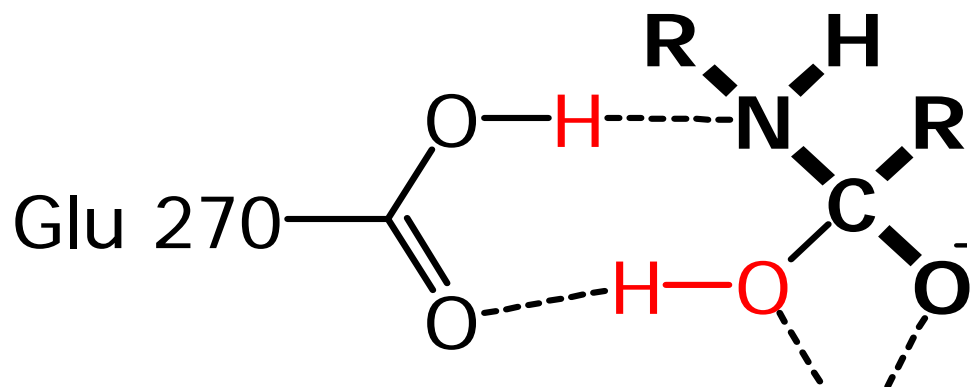


Abbildung 4-7: Katalytisches Zentrum der Carboxypeptidase A. Links: Schematische Darstellung des Übergangszustandes; rechts: Ausschnitt aus der Röntgenstruktur von Rindercarboxypeptidase A (gelb: Zinkion, grün: aktiviertes Wasser)

Eine MMFF-optimierte Struktur des 1:1 Komplexes ist in Abbildung 4-8 gezeigt. Zur Absättigung der Koordinationssphäre des Kupferions wurde in dieser Rechnung mit einem Bisacetonitrilkomplex gearbeitet. Auch in dieser Rechnung wird die erwünschte Konformation des Metallkomplexes als Energieminimum identifiziert.

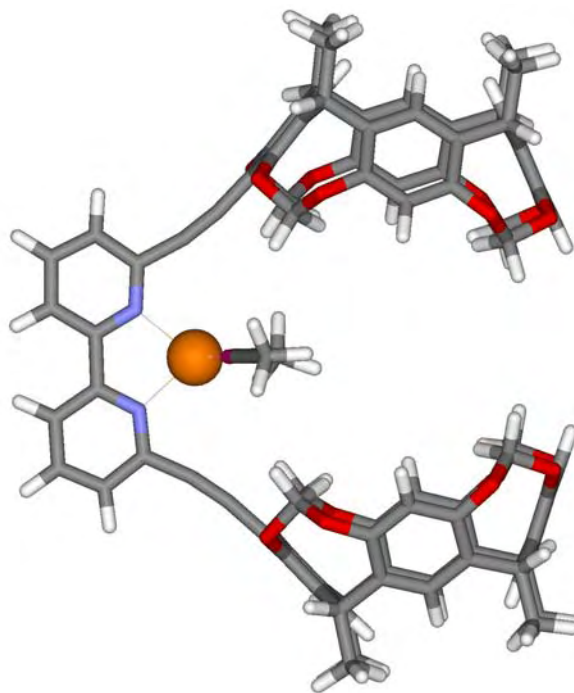


Abbildung 4-8: MMFF-optimierte Struktur von Cu9, Seitenansicht

4.4 Rezeptorstruktur 10

Neben den beiden oben beschriebenen Rezeptoren wurde zusätzlich ein Rezeptor entworfen, der sich in mehreren Gesichtspunkten grundlegend von den obigen unterscheidet. Dabei

handelt es sich um einen heterotopen Rezeptor, also einen Rezeptor, der neben der allosterischen Bindungsstelle am Bipyridin über zwei voneinander verschiedene Gasterkennungsstellen für die Bindung des eigentlichen Substrates verfügt.^[40] Dies ist Grundvoraussetzung dafür, dass die Bindung eines unsymmetrischen Gastes in einer definierten Orientierung erfolgen kann. Der Rezeptor wurde so konzipiert, dass er zur Erkennung von Carbonsäuren mit unpolaren Resten befähigt sein sollte (siehe Abbildung 4-9).

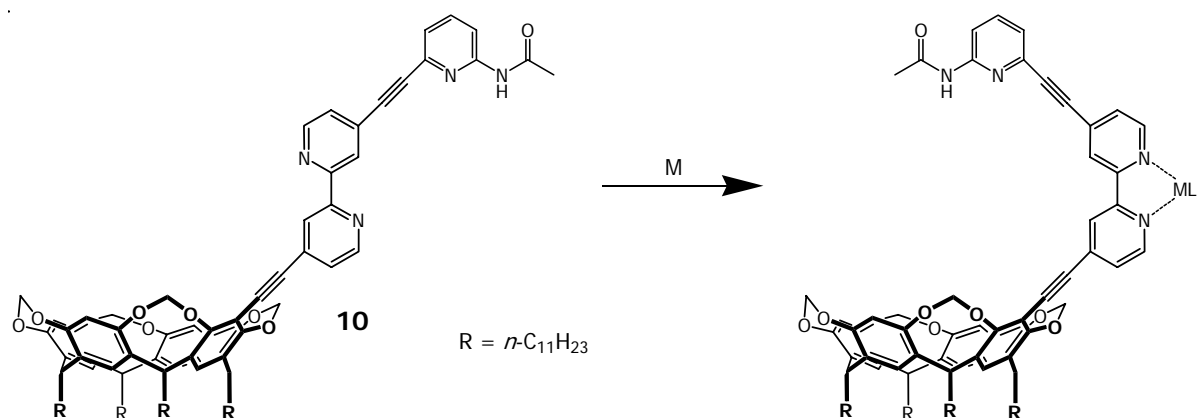


Abbildung 4-9: Rezeptor **10** und seine Schaltung durch Komplexierung von Metallionen

Im komplexierten Zustand stehen auf der einen Seite am Pyridylacetamidfragment Wasserstoffdonor und -akzeptorstellen zur Verfügung, während auf der anderen Seite eine unpolare Tasche aufgespannt wird.

Das Ergebnis der Kraftfeldrechnung mit diesem Rezeptor ist in Abbildung 4-10 gezeigt. Die Rechnung weist die gewünschte Geometrie des Wirt-Gast-Komplexes tatsächlich als Minimum aus und damit sollte der Rezeptor zu der erhofften Zweipunkterkennung befähigt sein, in der die Gäste sowohl über die Carboxylgruppe als auch über den apolaren Rest gebunden werden. Dies sollte allerdings nur für Carbonsäuren mit einem hinreichend kleinen Rest möglich sein, so dass dieser Rezeptor eventuell in der Lage ist, zwischen Carbonsäuren unterschiedlicher Größe zu selektieren. Eine Biphenylcarbonsäure sollte einen derart großen sterischen Anspruch besitzen, dass solch raumerfüllende Carbonsäuren nur außen am Rezeptor gebunden werden können und damit sollten solche Gäste einem schnelleren Austausch als in der Cavität gebundene Gäste unterliegen.

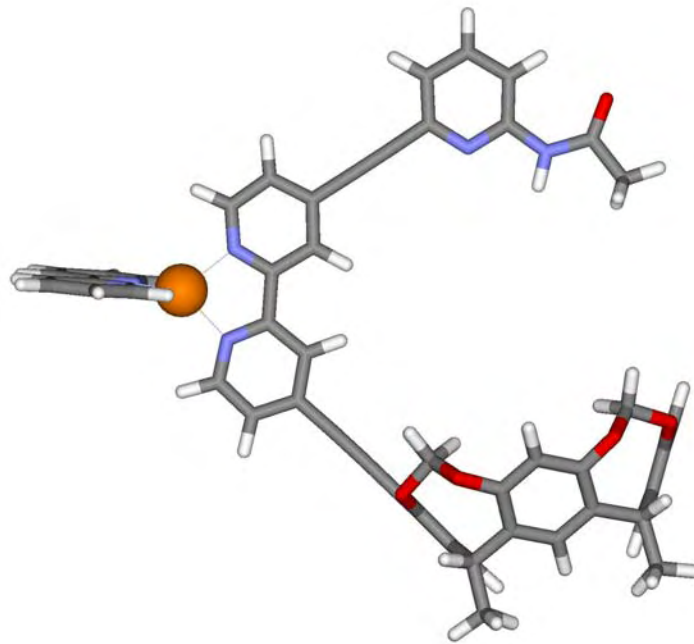


Abbildung 4-10: Seitenansicht einer MMFF-optimierten Struktur eines Metallkomplexanalogons des heterotopen Rezeptors **10**

Durch die Einbindung von Wasserstoffbrückenbindungen in die Gasterkennung sollte dieser Rezeptor im Vergleich zu den oben dargestellten zudem über generell größere Assoziationskonstanten verfügen, da diese intermolekulare Wechselwirkung wesentlich stärker ist, als es CH- π -Wechselwirkungen oder hydro- und solvophobe Effekte sind, welche bei der Anlagerung von ungeladenen apolaren Resten in die Cavität eine Rolle spielen.

5 Synthese

5.1 Modulare Synthesestrategie

Die im Designkapitel vorgestellten Rezeptoren sind hochkomplexe Moleküle mit einem Molgewicht von bis zu 2500 g/mol. Um die Darstellung der Zielmoleküle in einer möglichst geringen Zahl konvergenter Syntheseschritte zu bewerkstelligen, empfiehlt es sich daher, die Rezeptorstrukturen in eine möglichst geringe Zahl gleicher Bausteine zu zerlegen. Dieser Ansatz wird auch als modulare Synthesestrategie bezeichnet. Bei einer direkten Gegenüberüberstellung der drei Zielstrukturen fällt einem die ähnliche Grundstruktur der Systeme sofort ins Auge. Alle Strukturen können in ein disubstituiertes Bipyridinzentralfragment und seine jeweiligen Arme zerlegt werden. Dabei sind die Cavitandeinheiten in allen Fällen identisch, wie aus den ersten retrosynthetischen Analysen in den Abbildung 5-1 und Abbildung 2-1 ersichtlich ist. Damit erhöht sich der Syntheseaufwand von einem zum anderen Rezeptor lediglich auf die Synthese des unterschiedlich halogenierten 2,2'-Bipyridins.

Die Zerlegung am Ethinylfragment lässt auch noch eine alternative Retrosynthese zu, die in Abbildung 5-2 dargestellt ist. Diese Variante bietet den Vorteil, dass sich die Einzelkomponenten in weniger aufeinander aufbauenden Schritten synthetisieren ließen - die Bipyridinbausteine lassen sich in einer kürzeren Sequenz aufbauen als die Cavitandeinheiten. Von daher ist es vorteilhaft, die aufwendige Cavitandsynthese um einen Schritt zu verkürzen.

Mit dieser modularen Strategie lässt sich auch der heterotope Rezeptor **10** mit nur einem geringen Mehraufwand an Syntheseschritten darstellen. Der erste Schritt der retrosynthetischen Analyse ist in Abbildung 5-3 dargestellt. Sowohl die Synthese der Cavitandeinheit als auch die Synthese des Bipyridinfragments sind bereits für die Synthese der oben beschriebenen Rezeptoren notwendig, so dass auch hier auf die auszuarbeitenden Synthesen der monosubstituierten Cavitanden und der disubstituierten Bipyridine zurückgegriffen werden kann. Neben der Bereitstellung etwas größerer Mengen dieser beiden Fragmente bleibt dann nur noch die Synthese des zweiten Bindungsarmes, der Carboxylerkennungsstelle.

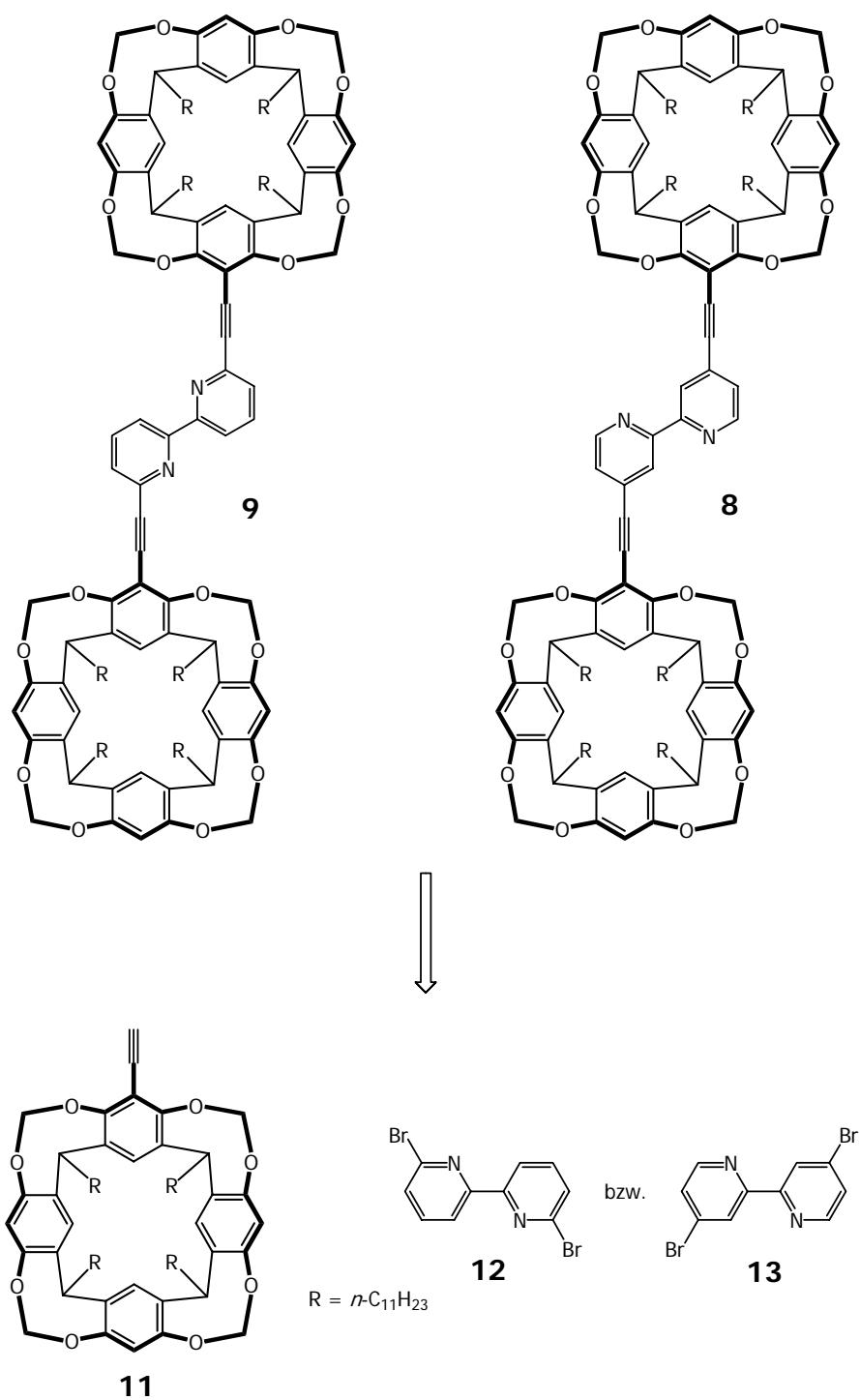
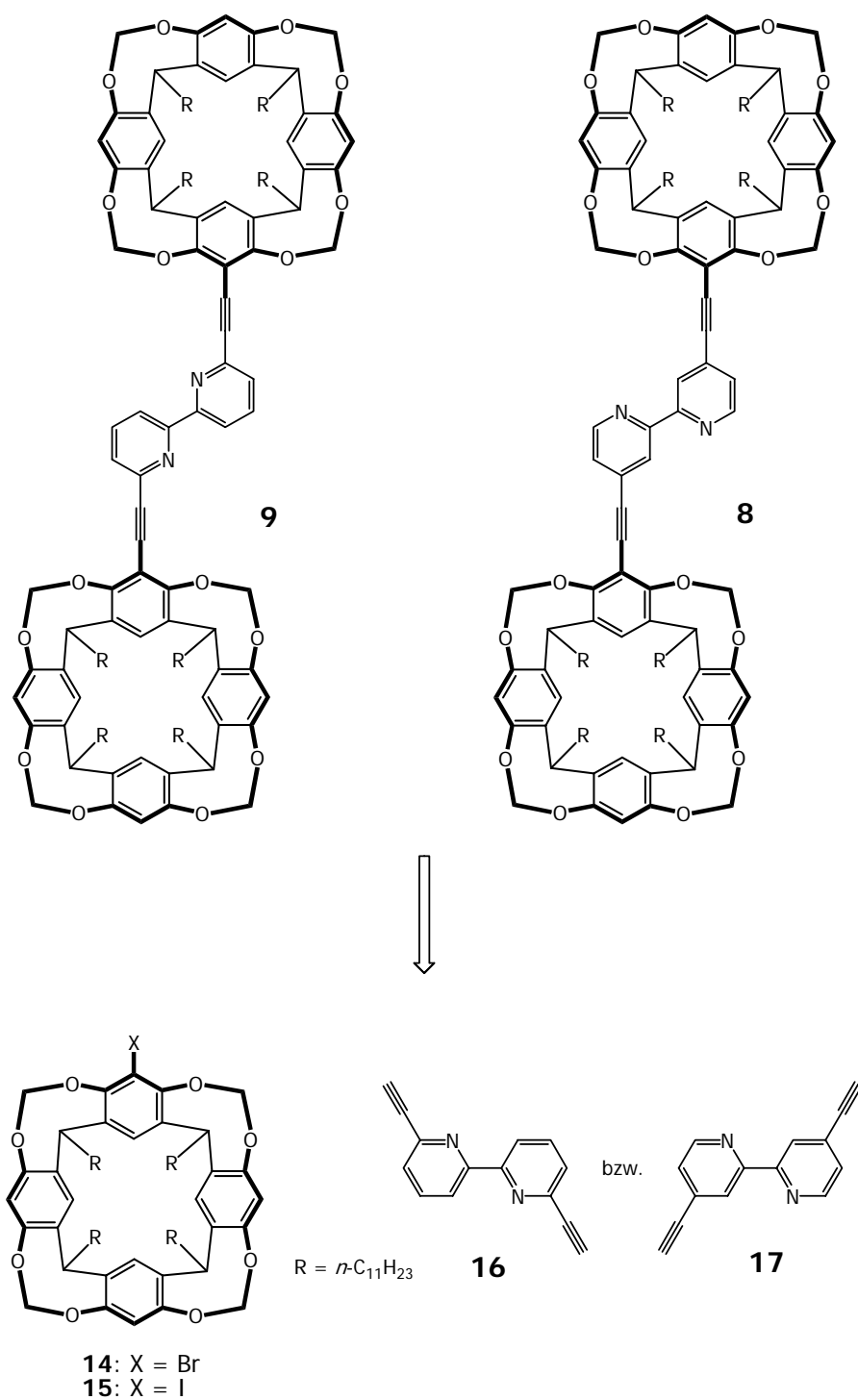


Abbildung 5-1: Erste retrosynthetische Analyse von 8 und 9

Abbildung 5-2: Zweite retrosynthetische Analyse von **8** und **9**

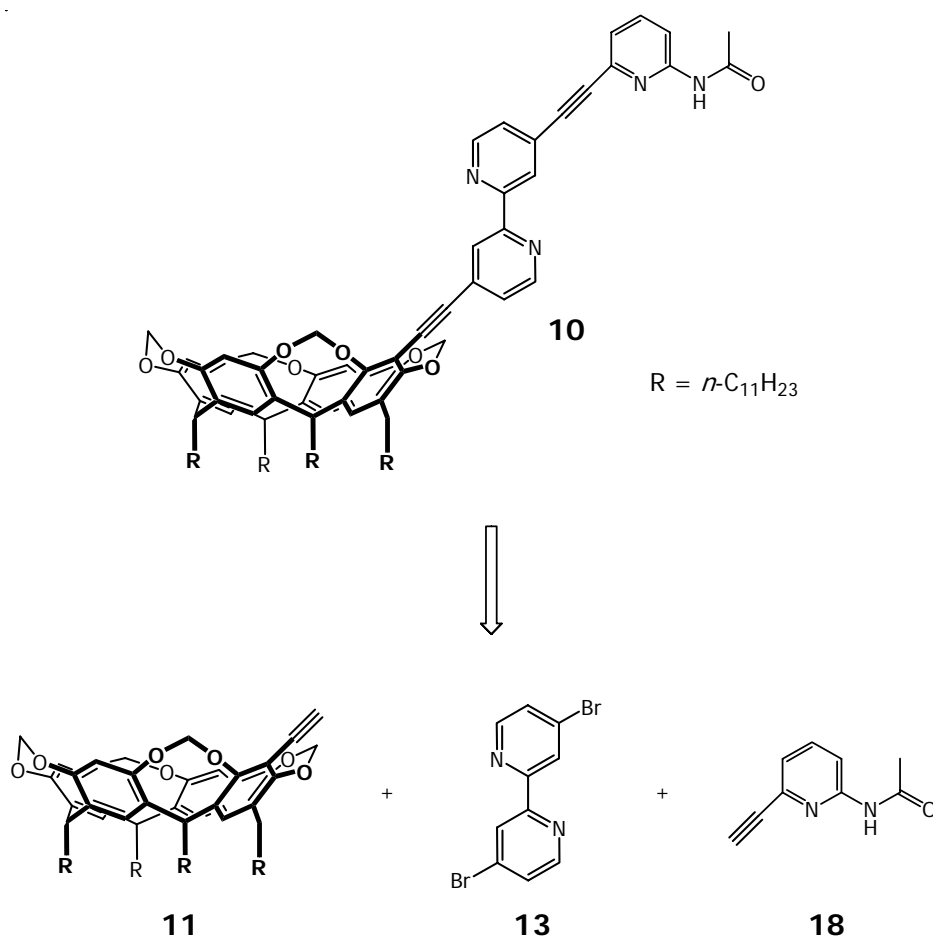


Abbildung 5-3: Erste retrosynthetische Analyse von **10**

5.2 Darstellung der Cavitandeinheiten

5.2.1 Retrosynthetische Analyse von **11**

Der zentrale Cavitandbaustein der Rezeptorstrukturen **8**, **9** und **10** ist der Monoethinylcavitand **11**. Dieser sollte in einer palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktion ausgehend von einem entsprechenden monohalogenierten Cavitanden dargestellt werden. Alle funktionalisierten Cavitanden gehen auf das seit 1872 bekannte Resorcin[4]aren zurück. Aus diesem kann durch Acetalisierung der freien Hydroxygruppen und Halogenierung in *ortho*-Position zu den Sauerstoffsubstituenten der gewünschte Halogencavitand synthetisiert werden. Die Reihenfolge der beiden Schritte wird später näher diskutiert. Baeyer seinerseits gewann Resorcin[4]arene aus Resorcin und Aldehyden.^[32]

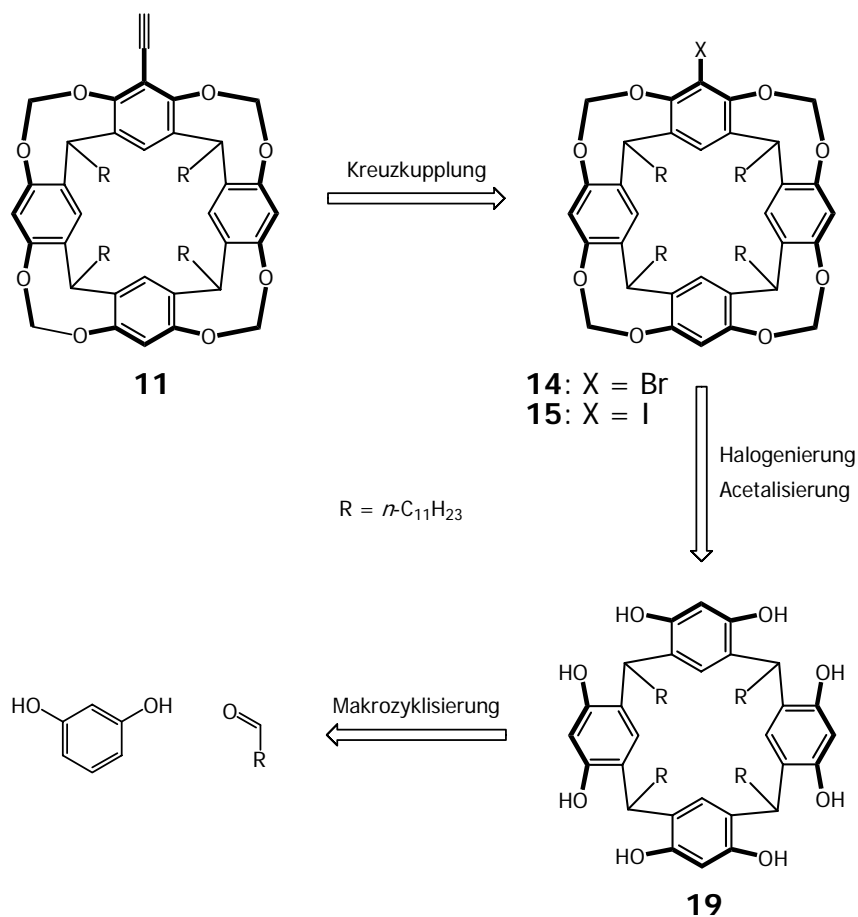


Abbildung 5-4: Retrosynthetische Analyse des Monoethynylcavitanden **11**

In dieser Arbeit wurde ausschließlich Laurinaldehyd (Dodecanal) verwendet, da die langen Alkylketten sich äußerst positiv auf das Löslichkeitsverhalten in organischen Lösungsmitteln auswirken. Die bisherigen Erfahrungen mit dem Erkennungsverhalten des esterverbrückten Rezeptors legen zudem nahe, dass die Ketten keinen Einfluss auf die Bindung von Gästen im Inneren der Schale nehmen. Eine graphische Darstellung der retrosynthetischen Analyse ist in Abbildung 5-4 gegeben.

5.2.2 Synthese der Monohalogencavitanden

Die Synthese des Monobromcavitanden gelang erstmals Irvin und Sherburn im Jahre 2000 (siehe Abbildung 5-5).^[41] Der Ansatz ihrer Synthese ist die dreifache Debromierung des Tetrabromcavitanden **21**. Ausgehend von Resorcin[4]aren, dargestellt nach Baeyer bzw. Aoyama aus Resorcin und Laurinaldehyd,^[32,42] wird zunächst Tetrabromresorcin[4]aren durch Bromierung mit 4.8 Äquivalenten *N*-Bromsuccinimid (NBS) nach einer Vorschrift von D. J. Cram et al. dargestellt.^[43] Damit wird in diesem Reaktionsweg die Bromierung vor der Acetalisierung durchgeführt. Die Acetalisierung gelingt durch Umsetzung mit Bromchlormethan in basischer Lösung nach einem Verfahren von D. J. Cram, das leicht

modifiziert wurde.^[44] Im Schlüsselschritt der Reaktion wird ein dreifacher Brom-Lithium Austausch durchgeführt, was nach Umsetzung mit *tert.*-Butanol zum Monobromcavitanden führt.

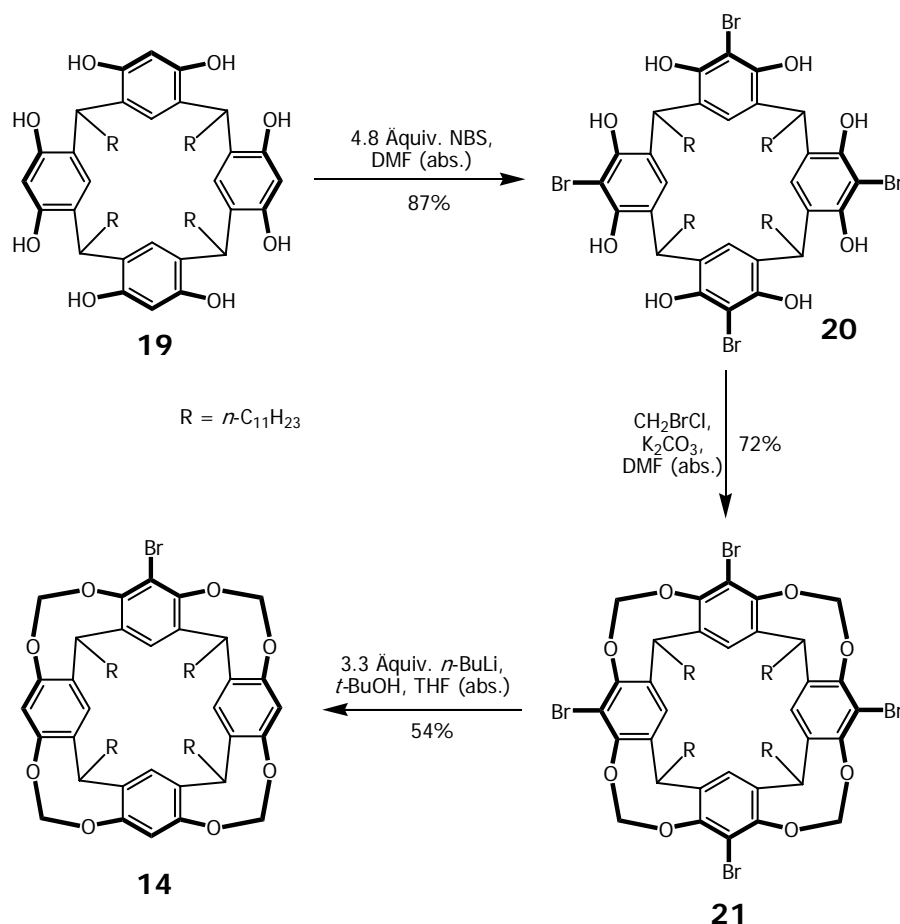


Abbildung 5-5: Darstellung des Monobromcavitanden **14** nach Sherburn et al.

Dieser Weg ist jedoch mit einigen Komplikationen verbunden. Für eine hinreichend hohe Ausbeute in der Debromierung ist es absolut notwendig, die Stöchiometrie der Reaktion genau zu beachten. Sherburn et al. konnten die Debromierung zum Monobromcavitanden in 54% Ausbeute durchführen (siehe Abbildung 5-5).

Über alle Syntheseschritte betrachtet liegt die Gesamtausbeute in dieser Reaktionssequenz bei 34%. Wie oben erwähnt birgt die Monofunktionalisierung einige Schwierigkeiten. Die Edukte müssen aufwendig gereinigt bzw. titriert werden und Faktoren wie Temperatur, Zutropfgeschwindigkeit und Verdünnung können auch bei minimaler Variation enorme Auswirkungen auf die Produktverteilung haben. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte die Ausbeute dieser Reaktion auf bis zu 64% gesteigert werden. Diese Reaktion ist jedoch sehr sensibel und so können minimale Abweichungen von der Versuchsvorschrift zu dramatischen Ausbeuteverlusten führen.

Da im nächsten Schritt der Synthesesequenz zu den Rezeptoren **8**, **9** und **10** die Bildung des Monoethinylcavitanden **11** über palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen vorgesehen war, erschien die Synthese eines Iodanalogons als interessant, da mit Iodorganen in Kreuzkupplungen meist höhere Ausbeuten erzielt werden können.^[45] Da Sherman in seinen Publikationen lediglich den Monobromcavitanden **14** beschrieb, wurde zunächst versucht, den Monoiodcavitanden unter Verwendung von NIS analog der bromierten Verbindung darzustellen. Diese Variante scheiterte bereits im Schritt der Halogenierung. Das gewünschte Produkt Tetraiodresorcin[4]aren konnte zwar NMR-spektroskopisch im Rohprodukt nachgewiesen werden, eine erfolgreiche Trennung von den teilweise halogenierten Nebenprodukten durch Kristallisation oder Chromatographie gelang jedoch nicht. Daher erschien es wünschenswert, einen alternativen Weg zur Monoiodverbindung zu finden. 2005 gelang es A. Schierholt in seiner Diplomarbeit, dies zu verwirklichen.^[46] Dazu führte er eine Finkelsteinreaktion am Monobromcavitanden durch, was zum Monoiodcavitanden **15** in 77% Ausbeute führte (Abbildung 5-6).^[47]

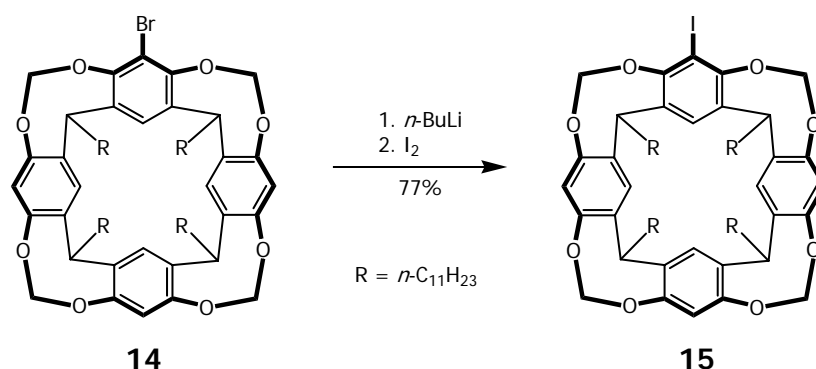


Abbildung 5-6: Finkelsteinreaktion am Monobromcavitanden nach Diederich et al.

Sein interessanterer Ansatzpunkt war jedoch eine Umkehr von Shermans Strategie. Anstatt dreifach zu debromieren, wurde eine selektive Monobromierung an einem unsubstituierten Cavitanden durchgeführt. Der unsubstituierte Cavitand **22** wurde erstmals 1995 von Paek et al. synthetisiert.^[48] Es gelang Schierholt durch *ortho*-Lithiierung mit 10 Äquivalenten *n*-Butyllithium gefolgt von Zugabe von 10 Äquivalenten elementarem Brom, den Monobromcavitanden **14** in 49% Ausbeute zu gewinnen. Erfreulicherweise war dieser Ansatz auf die Synthese der Monoiodverbindung übertragbar und so konnte von ihm erstmals **15** in 66% Ausbeute synthetisiert werden (Abbildung 5-7).

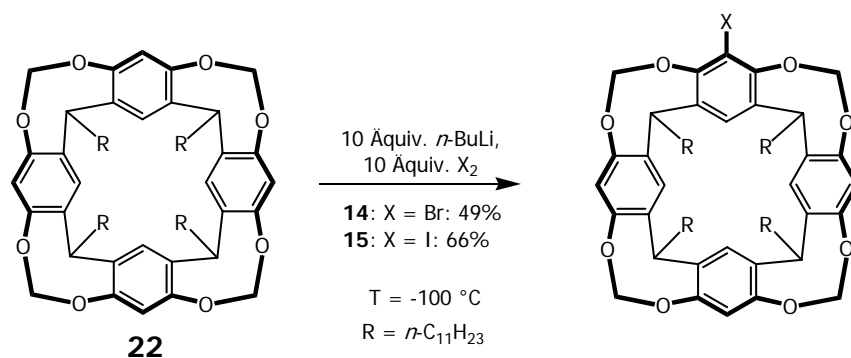


Abbildung 5-7: Monobromierung nach Schierholt

Im Falle des Monobromcavitanden stellt dieser alternative Weg im Hinblick auf die gesamte Reaktionssequenz ausgehend von Laurinaldehyd und Resorcin zwar eine Verkürzung um einen Reaktionsschritt dar, allerdings bewegt sich die Gesamtausbeute immer noch im selben Bereich. Zudem ist diese Variante aus atomökonomischer Sicht durch die verwendeten hohen Überschüsse von *n*-Butyllithium und Brom kaum zu favorisieren.

Da sich das Grundprinzip allerdings als zielführend erwies, wurden während dieser Arbeit weitere Versuche zur Monofunktionalisierung über *ortho*-Lithiierung unternommen. Eine Erhöhung der Temperatur auf -78 °C führte zu einem deutlich besseren Ergebnis. Im Falle der Bromierung konnte unter Verwendung von 1.1 Äquivalenten *n*-Butyllithium und Brom eine Ausbeute von 53% erzielt werden. Beim etwas unreaktiveren Iod erwies sich die Verwendung von 1.5 Äquivalenten Lithiumorganyl und Iod als bestes Verhältnis und führte zum Monoiodcavitanden in 54% Ausbeute. Zudem konnte bei der Synthese des defunktionalisierten Cavitanden die Ausbeute auf 50% erhöht werden, was einer leichten Steigerung gegenüber Paek et al. entspricht.^[48] Unter diesen Voraussetzungen wird die Monobromierung, verglichen mit Sherburns Weg, zur attraktiveren Variante. Die Gesamtausbeute der Sequenz ausgehend von Resorcin[4]aren beträgt 27%, was der von Sherburns Sequenz (26%) in etwa entspricht. Die Einsparung eines Reaktionsschrittes und die nun deutlich bessere Atomökonomie durch Vermeidung der vorläufigen „Überhalogenierung“ machen die neue Variante allerdings zum überlegenen Weg.^[49] Zusammenfassend ist die Darstellung der Monohalogenverbindungen in Abbildung 5-8 gezeigt.

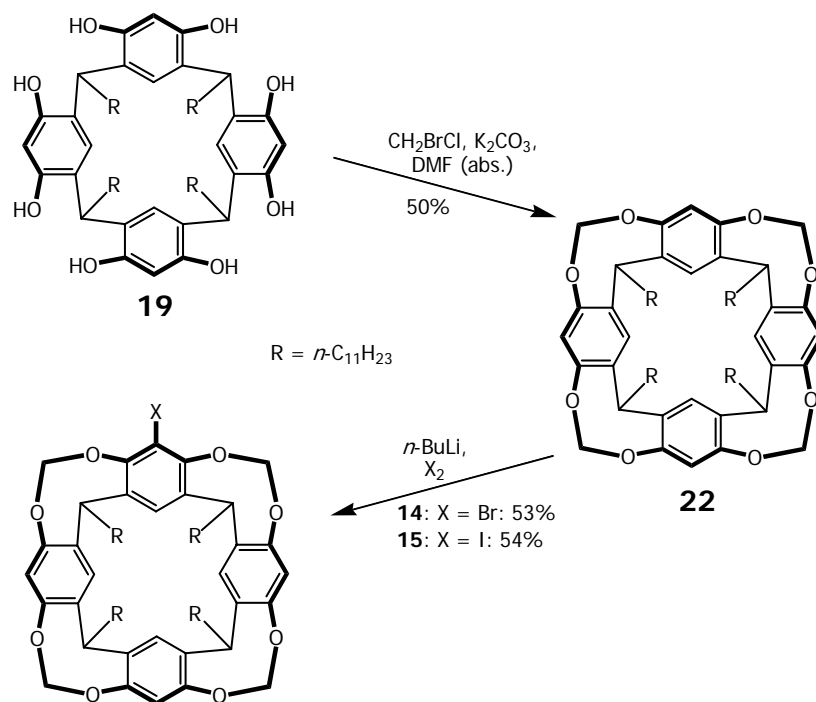


Abbildung 5-8: Neuer Syntheseweg zu monohalogenierten Cavitanden

5.2.3 Kreuzkupplungsreaktionen an monohalogenierten Cavitanden

5.2.3.1 Sonogashira Kreuzkupplungen

Die Einführung der Spacereinheit, einem Ethinylbaustein, sollte durch eine Sonogashira-reaktion bewerkstelligt werden. Sonogashirareaktionen sind seit vielen Jahren das Mittel der Wahl zur Knüpfung von σ -Bindungen zwischen sp - und sp^2 -hybridisierten C-Atomen. Sie ist eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion, die für gewöhnlich auch bei niedrigem Molanteil an Palladiumkatalysator in sehr hohen Ausbeuten verläuft. Da sie auch in späteren Synthesen häufig von Bedeutung ist, ist in Abbildung 5-9 kurz der mechanistische Verlauf der Reaktion wiedergegeben.^[45, 50]

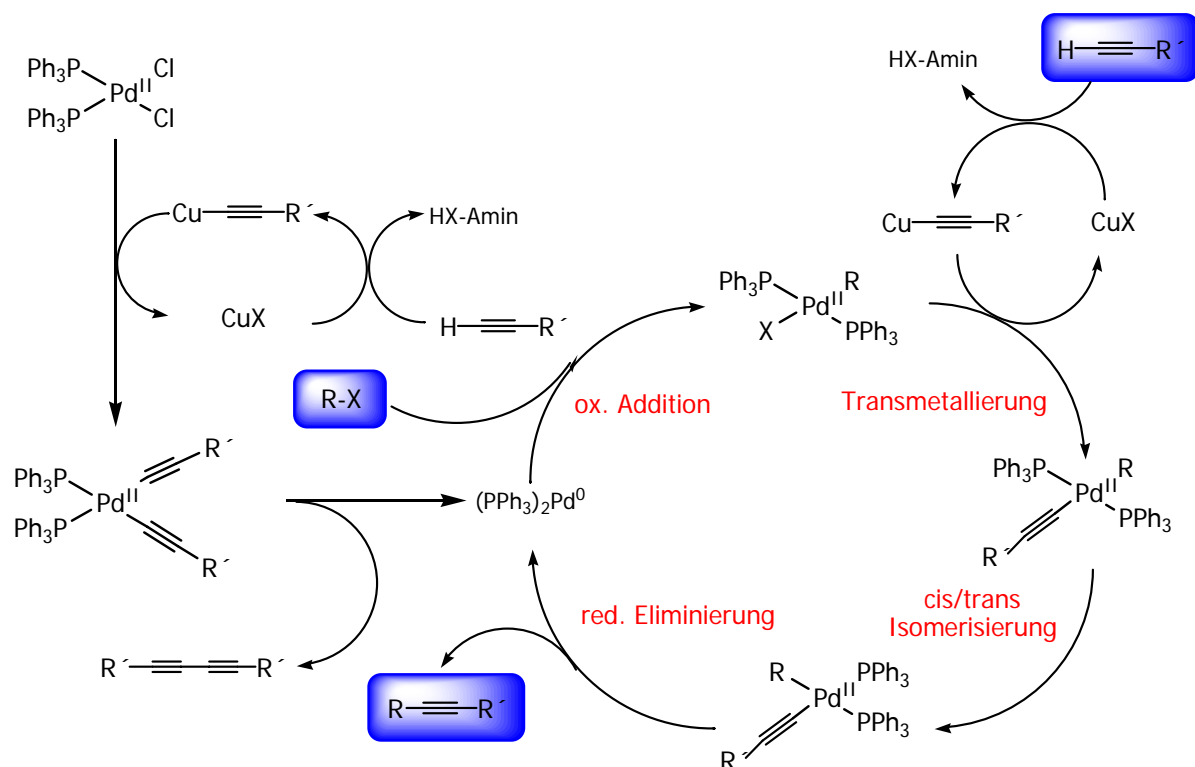


Abbildung 5-9: Mechanismus der Sonogashirareaktion

Nach einer vorgelagerten Reaktion zur Generierung der aktiven Palladium(0)spezies wird an diese ein Halogenorganyl addiert. Hierbei wird das Palladium(0) zu Palladium(II) oxidiert. Anschließend kommt es zur Transmetallierung, bei der in der Reaktion mit einem Kupferorganyl der Halogenidligand durch einen Ethynylliganden ausgetauscht wird. Im abschließenden Schritt wird unter Regeneration des Palladium(0)katalysators das gewünschte Produkt reaktiv eliminiert.

Die Reaktionsgleichung der anvisierten Darstellung des Monoethynylcavitanden ist in Abbildung 5-10 dargestellt:

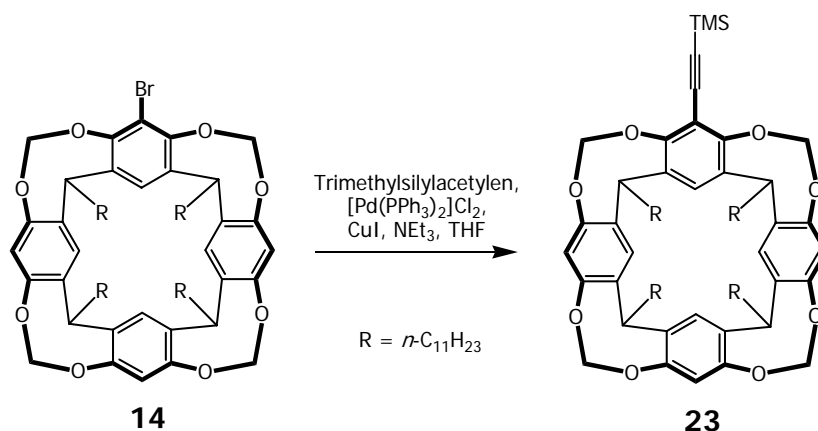


Abbildung 5-10: Versuch der Darstellung des geschützten Monoethynylcavitanden mittels einer Sonogashira Kreuzkupplung

Zunächst wurde die Reaktion unter Standardbedingungen durchgeführt, so wie sie auch in der Graphik dargestellt sind. Als Katalysatorsystem dienten 5 mol% Bis-triphenylphosphin-palladiumdichlorid und Kupfer(I)iodid, Triethylamin als Base sowie Tetrahydrofuran als Lösungsmittel. Eine dünnschichtchromatographische Analyse der Reaktionslösung nach 48 Stunden Erhitzen auf 40 °C zeigte leider keinerlei Umsatz zum gewünschten Produkt und nach Aufarbeitung konnte lediglich das nicht umgesetzte Edukt zurückgewonnen werden.

Als erstes wurde daraufhin versucht, durch Erhöhung der Katalysatormenge eine Umsetzung zum Ethinylderivat zu erlangen. Ein Ansatz unter Verwendung von 20 mol% Bis-triphenylphosphin-palladiumdichlorid führte jedoch lediglich zur Bildung von größeren Anteilen Di-trimethylsilyl-butadiin, die bei Betrachtung der vorgelagerten Reaktion der Katalysatorvorstufe (siehe Abbildung 5-9) leicht erklärt werden kann. Da diese Variation zu keiner Verbesserung führte und die Palladiumsalze neben den eingesetzten Phosphanen der kostenbestimmende Faktor in Kreuzkupplungsreaktionen sind, wurden in allen folgenden Experimenten 5 mol% Katalysator eingesetzt.

Da die Erhöhung der Katalysatormenge allein nicht erfolgreich war, wurde im Folgenden eine Variation der Ligandensysteme am Palladium durchgeführt. Zum einen wurde Bis-tri-*tert.*-butylphosphin-palladium eingesetzt, ein Komplex, der von Fu et al. eingeführt wurde.^[51] Die sterisch sehr anspruchsvollen *tert.*-Butylgruppen führen dazu, dass zum einen die Katalysatorvorstufe leicht einen Liganden verliert und damit in seine aktive Form $[Pd(PtBu_3)]$ übergeht (die Oxidationsstufe des Palladiums ist im Komplex bereits 0). Zum anderen sorgt die sterische Abschirmung des Palladiums dafür, dass lediglich zwei weitere Liganden am Palladium Platz finden und damit *cis/trans* Isomerisierungsschritte entfallen, da sie immer *cis*-angeordnet sein müssen. Durch den starken σ -Donoreffekt des Alkyl-Liganden wird zudem die abschließende reduktive Eliminierung begünstigt, wenngleich die oxidative Addition etwas erschwert ist. Dieses Ligandensystem zeigte sich in den Kupplungsversuchen aber ebenso ungeeignet wie das Triphenylphosphin. Abschließend wurde dann noch das ferrocenbasierte dppf (*bis*-Diphenylphosphinoferrocen) getestet. Dieser Ferrocenyl-Ligand besitzt nicht so drastische elektronische Eigenschaften wie das Tri-*tert.*-butylphosphin, sorgt aber durch seine Chelatbildung ebenso wie der *tert.*-Butyl-Ligand dafür, dass sich weitere Liganden lediglich *cis* zueinander anordnen können. Doch auch mit diesem Ligandensystem konnte keine Umsetzung beobachtet werden.

Alle Versuche mit den drei Ligandensystemen wurden auch bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt: 40, 78 und 110 °C. Die Erhöhung der Temperatur führte jedoch leider nicht zum erfolgreichen Verlauf der Reaktion. Ebenso brachte der Einsatz einer anderen Base, Di-*iso*-propylamin, sowie einer alternativen Kupferquelle, Kupfer(I)chlorid bzw. -bromid statt Kupfer(I)iodid, keine Verbesserung.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse der Kupplungsversuche nach Sonogashirabedingungen

	Katalysatorsystem	Temperatur [°C]	Ausbeute (nach 48h)
1)	[Pd(PPh ₃) ₂]Cl ₂ , CuI, NEt ₃ , Tetrahydrofuran	40/78	0
2)	[Pd(Pt-Bu ₃) ₂], CuI, NEt ₃ , Tetrahydrofuran	40/78	0
3)	[Pd ₂ dba ₃ *CHCl ₃], dppf, CuI, NEt ₃ , Tetrahydrofuran	40/78	0
4)	[Pd(PPh ₃) ₂]Cl ₂ , CuI, NEt ₃ , Toluol	110	0
5)	[Pd(Pt-Bu ₃) ₂], CuI, NEt ₃ , Toluol	110	0
6)	[Pd ₂ dba ₃ *CHCl ₃], dppf, CuI, NEt ₃ , Toluol	110	0
7)	[Pd(PPh ₃) ₂]Cl ₂ , CuCl, NEt ₃ , Tetrahydrofuran	40	0
8)	[Pd(PPh ₃) ₂]Cl ₂ , CuBr, NEt ₃ , Tetrahydrofuran	40	0
9)	[Pd(PPh ₃) ₂]Cl ₂ , CuI, Di-iso-propylamin, Tetrahydrofuran	40	0

Da in den meisten Fällen der nicht umgesetzte Monobromcavitand nahezu quantitativ zurückgewonnen werden konnte, ist anzunehmen, dass der Katalysezyklus entweder bei der oxidativen Addition oder spätestens im Schritt der Transmetallierung ins Stocken gerät. Wäre die oxidative Addition quantitativ verlaufen, sollte auch bei nicht erfolgter Transmetallierung nach wässriger Aufarbeitung ein gewisser Teil Edukt defunktionalisiert werden. Der defunktionalisierte Cavitand **22** konnte zwar nicht isoliert werden, allerdings konnte das Edukt auch nur fast quantitativ zurückgewonnen werden, so dass es durchaus zur oxidativen Addition gekommen sein kann. Die oxidative Addition ist eine Gleichgewichtsreaktion und damit wäre für einen erfolgreichen Katalysezyklus die Bildung von Spuren des Palladiumkomplexes völlig ausreichend. Um weiter zu prüfen, in welchem Schritt der Zyklus zum Stehen kommt, wurden als nächstes Reaktionen herangezogen, die sich hauptsächlich im Transmetallierungsschritt von der Sonogashirareaktion unterscheiden.

5.2.3.2 Negishi Kreuzkupplungen

Als erste Alternative wurde eine Kreuzkupplungsreaktion unter Negishibedingungen durchgeführt.^[52] Der Katalysezyklus dieser Reaktion ist dem der Sonogashirareaktion stark verwandt.^[50b-e] Im Transmetallierungsschritt werden hier jedoch Zink- statt der oben verwendeten Kupferorganyle eingesetzt. Daher wurde vor der eigentlichen Kreuzkupplungsreaktion aus Trimethylsilylacetylen, unter vorübergehender Lithiierung mit *n*-Butyllithium, und Zink(II)chlorid das entsprechende Zinkorganyl dargestellt, das dann ohne weitere Aufarbeitung in der Negishireaktion eingesetzt wurde (Abbildung 5-11). Als Ligandensystem wurde Tri-*tert.*-butylphosphin ausgewählt, da es sich bei bisherigen Arbeiten der Arbeitsgruppe als äußerst effektiv erwiesen hat.^[53]

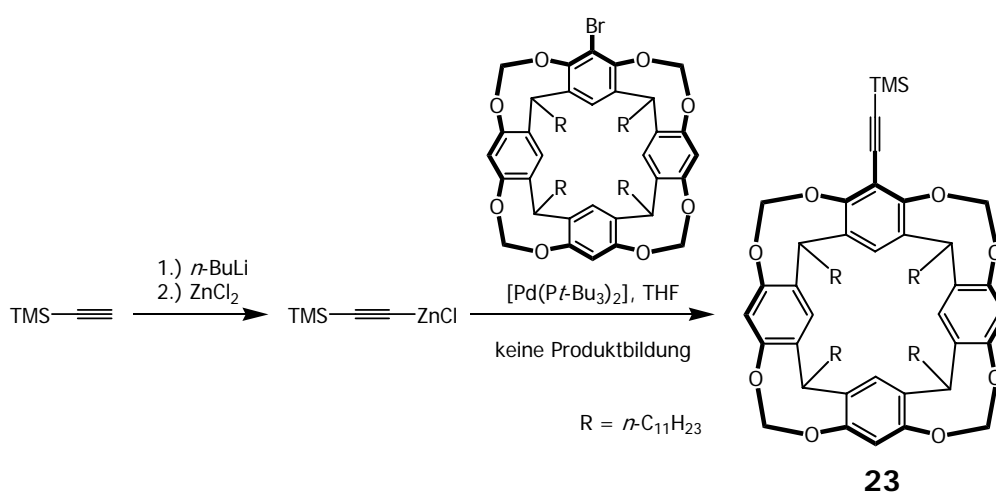


Abbildung 5-11: Versuch der Darstellung des geschützten Monoethynylcavitanden mittels einer Negishi Kreuzkupplung

Aus der Reaktionslösung konnte jedoch nur der defunktionalisierte Cavitand **22** in 73% Ausbeute isoliert werden. Hier kommt es also offensichtlich zu einer oxidativen Addition, der weitere Verlauf dieser Reaktion konnte jedoch nicht geklärt werden.

5.2.3.3 Suzuki Kreuzkupplungen

Da auch die Negishi Kreuzkupplungsvariante nicht zum gewünschten Produkt führte, wurde als nächstes eine Suzuki Kreuzkupplung anvisiert. Dieser Reaktionstyp unterscheidet sich von den oben beschriebenen Kreuzkupplungen ebenso zum größten Teil im Transmetallierungsschritt. Anstatt der Kupfer- oder Zinkorganyle kommen hier Aryl- oder Alkylboronsäuren oder deren -boronate zum Einsatz. Im weiteren Verlauf wird die Suzukireaktion mechanistisch immer wieder in den Blickpunkt geraten. Darum soll hier kurz auf ihre wichtigsten Schritte eingegangen werden (Abbildung 5-12).

Der erste Schritt der Reaktion ist eine oxidative Addition des Halogenorganyls an den Palladium(0)komplex unter Bildung einer Palladium(II)spezies. Diese kann dann über zwei alternative Wege zu einem Diorganylpalladium(II)komplex transmetallieren. Dies kann entweder durch eine *in situ* gebildete Hydroxyboronsäure geschehen (Pfad A), oder aber nach zwischenzeitlichem Ligandenaustausch mit z. B. Triflatanionen in einer [2+2] Cycloadditions-Cycloreversionsreaktion mit der ungeladenen Boronsäure (Pfad B). Es sind auch noch weitere mögliche Reaktionsverläufe bekannt, dies sind jedoch vor allem extreme Sonderfälle und Kuriositäten, die für die hier behandelten Probleme nicht zum weiteren Verständnis beitragen und daher nicht behandelt werden.^[54] Wichtig ist die deutlich von den bisher vorgestellten Reaktionen unterschiedliche Transmetallierung.

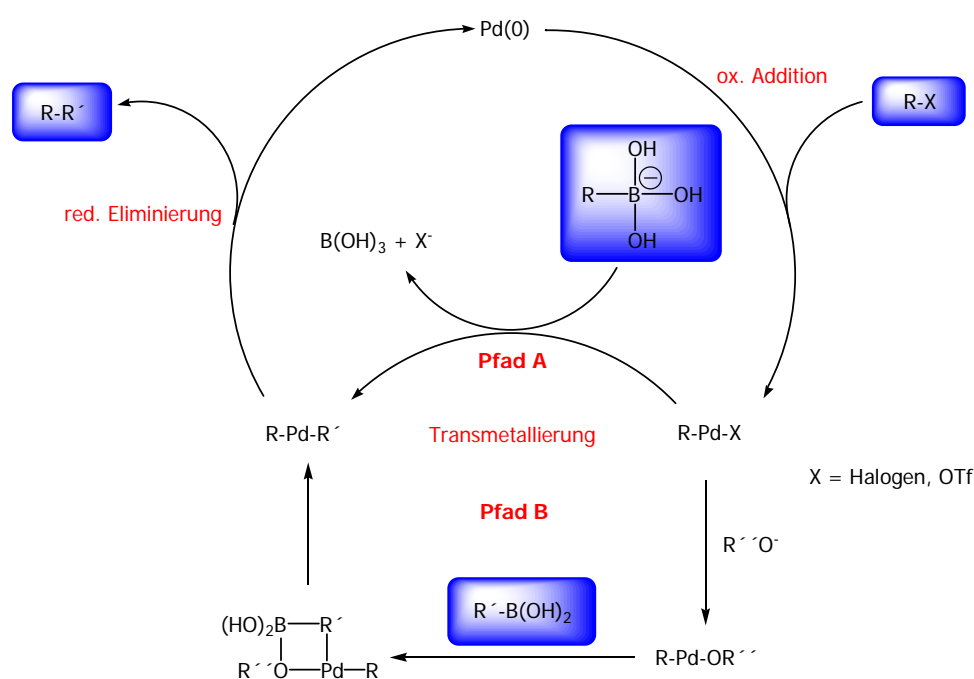


Abbildung 5-12: Mechanismus der Suzuki Kreuzkupplung (aus *Cross-Coupling Reactions – A Practical Guide*^[50b])

Nach erneuter Literaturrecherche wurden zwei Vorschriften zur vierfachen Kupplung von Arylboronsäuren an Tetrabromcavitanden gefunden (Reaktionsgleichungen siehe Abbildung 5-13). Die erste Suzukireaktion an Cavitanden stammt von J. Rebek Jr., der einen Tetra-*p*-nitrophenylencavitanden synthetisierte.^[55] Er verwendete dazu mehr oder weniger Suzuki Standardbedingungen: Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) als Katalysator, wässrige Natriumcarbonatlösung als Base und 6 Äquivalente *p*-Nitrophenylboronsäure (1.5 Äquivalente pro Bromatom). Die Wahl der Reaktionstemperatur und die damit einhergehende Lösungsmittelwahl verdeutlicht die Reaktionsträgheit der Resorcinsubstrate. Rebek et al. erhitzen eine Toluolemulsion für fünf Tage unter Rückfluss und gewannen nach Aufarbeitung das vierfache Kupplungsprodukt in 71% Ausbeute. Kurze Zeit später

veröffentlichten Diederich et al. die Synthese eines Tetra-*m*-cyanophenyl-cavitanden.^[47] in 80% Ausbeute. Dabei verwendeten sie neben Triphenylphosphin auch Triphenylarsin als Liganden. Zudem erhöhten sie den Überschuss an Phenylboronsäure und benutzten Cäsiumcarbonat als Base.

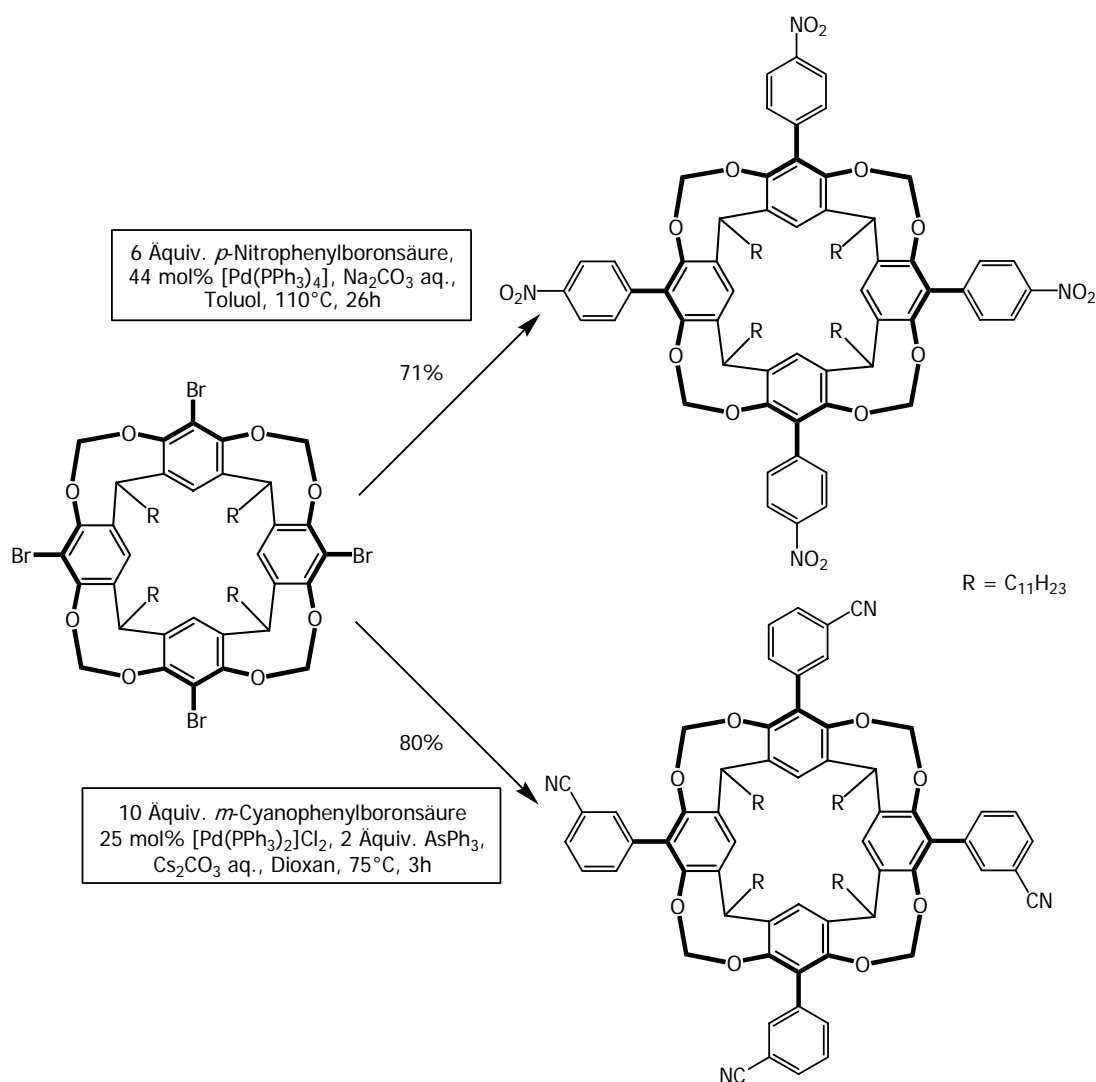


Abbildung 5-13: Suzukireaktionen an tetrahalogenierten Cavitanden nach Rebek und Diederich

Vor kurzem wurde eine weitere Variante von Haino et al. vorgestellt.^[56] Da er jedoch vom Tetraiodcavitanden ausgeht und äußerst hohe Katalysatorbeladungen verwendet, stellt seine Methode keine Verbesserung der bereits erwähnten Verfahren dar.

Ermuntert durch die oben beschriebene Literatur wurden die Protokolle auf die Synthese des Monoethinylcavitanden angewandt (Abbildung 5-14). Dabei wurden 10 mol% Palladiumkatalysator und die Boronsäure im vierfachen Überschuss eingesetzt, wobei zwei Äquivalente erst nach zwei Tagen Reaktionszeit dem Ansatz zugeführt wurden.

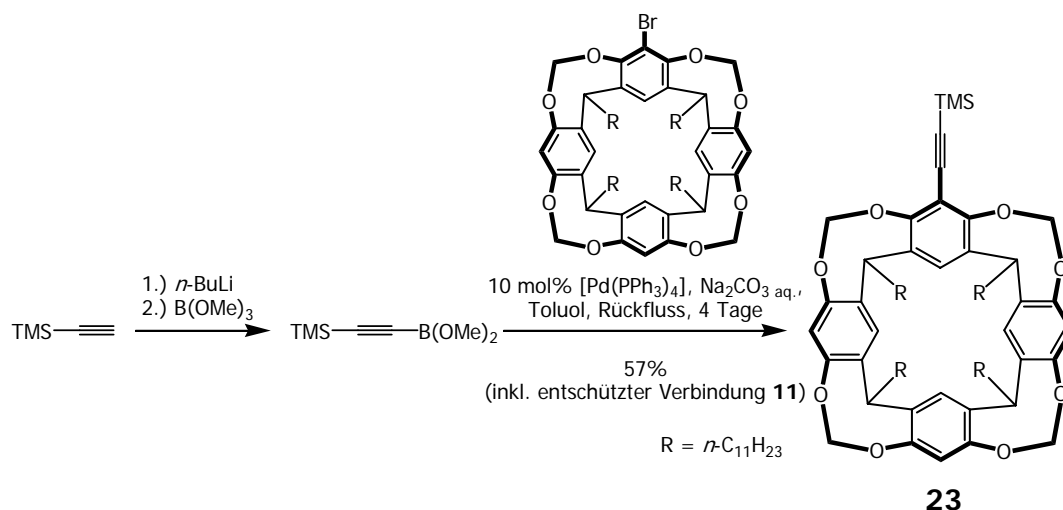


Abbildung 5-14: Darstellung von **23** durch Suzuki Kreuzkupplung

Erfreulicherweise konnten die Monoethinylcavitanden **23** und **11** in zusammen 57% Ausbeute gewonnen werden. Die Katalysatormenge ist mit erwähnten 10% etwas niedriger als bei Rebek et al., jedoch über der von Diederich et al., wobei im von mir durchgeführten Ansatz auf die Zugabe von Triphenylarsin verzichtet wurde sowie Natriumcarbonat statt Cäsiumcarbonat verwendet wurde. Allein die Tatsache des Verzichts auf Triphenylarsin, das im Gegensatz zu Triphenylphosphin toxisch und umweltgefährdend ist, spricht hier für eine Anlehnung an Rebeks Protokoll. Auch wenn die Ausbeute für die fortgeschrittene Phase in der Synthesesequenz zwar nur mäßig zufrieden stellend ist, so scheint diese Reaktion derzeit ohne gangbare Alternative zu sein. Die Entschützung der Verbindung konnte unter Verwendung von Kaliumfluorid in einem Tetrahydrofuran-Methanol Gemisch quantitativ durchgeführt werden (Abbildung 5-15). Es ist möglich, die Entschützungsreaktion ohne Ausbeuteverlust mit dem Rohprodukt der Kreuzkupplungsreaktion durchzuführen und damit auf eine zeitaufwändige säulenchromatographische Reinigung der geschützten Verbindung zu verzichten.

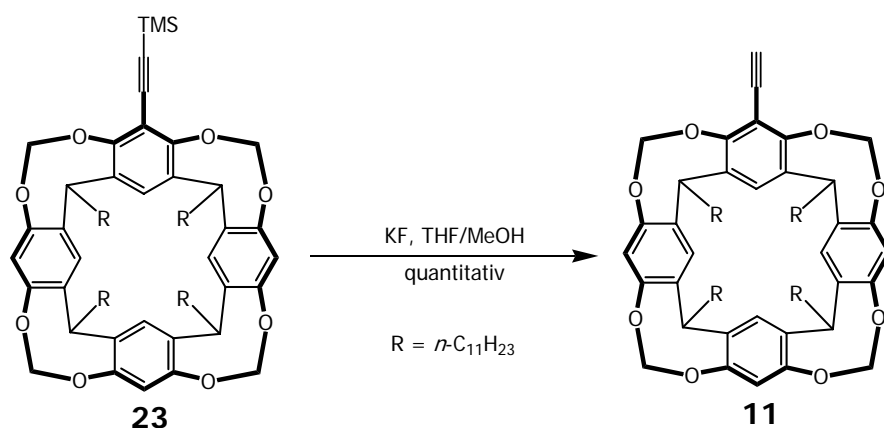


Abbildung 5-15: Synthese von **11**

Die Suzuki Kreuzkupplung scheint damit für die Umsetzung von am oberen Rand halogenierten Cavitanden die Kreuzkupplungsmethode der Wahl zu sein. Um einen tieferen Einblick in die Funktionalisierungsmöglichkeiten mithilfe dieses Reaktionstyps zu erlangen, wurden weitere Versuche zur Arylierung von Monohalogenocavitanden durchgeführt.

Da in der Supramolekularen Chemie der Cavitanden zumeist zwischen dem Cavitanden und weiteren Funktionalitäten am oberen Rand oft Abstandshalter (*spacer*) eingebaut werden (um z. B. die Größe der Schale zu erweitern), wurden *para*-substituierte Arylboronsäuren und -boronate als Substrate für die weitere Evaluierung der Möglichkeiten und Grenzen dieser Arylierungsreaktion ausgewählt. Eine Übersicht über die Auswahl gibt Abbildung 5-16.

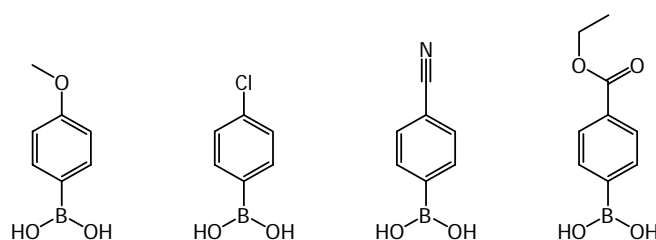


Abbildung 5-16: Substrate zur Optimierung von Kreuzkupplungsreaktionen an halogenierte Cavitanden

Die Reaktionsgleichung und die in den einzelnen Synthesen erzielten Ausbeuten sind in Abbildung 5-17 dargestellt. Die Reaktionsbedingungen wurden analog der Ethinylierung gewählt, wobei in diesem Fall die Boronsäure in zwei Chargen dem Ansatz zugeführt wurde.

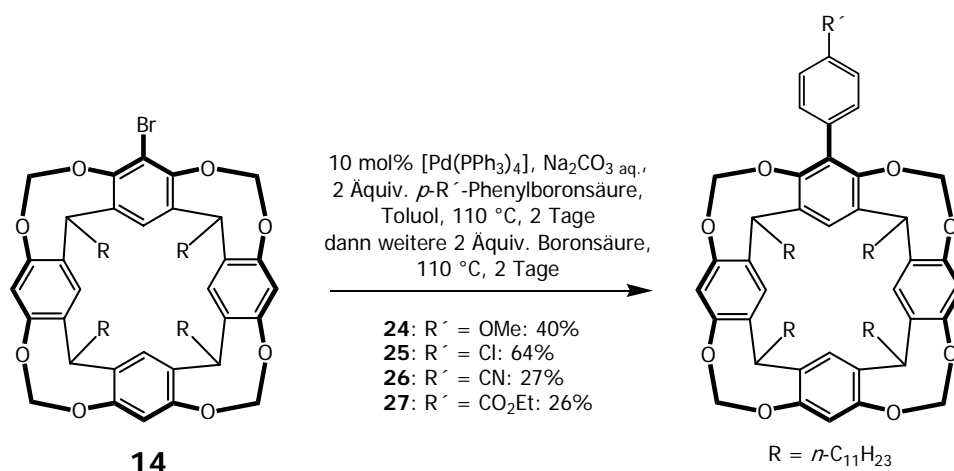


Abbildung 5-17: Ergebnisse der ersten Kupplungsversuche an **14**

Das beste Ergebnis wurde in der Synthese mit *p*-Chlorphenylboronsäure erhalten. Hier konnten 64% Ausbeute erzielt werden. Mit einer noch tragbaren Ausbeute von 40% konnte *p*-Methoxyphenylboronsäure gekuppelt werden. In den Versuchen mit dem Cyano- bzw. dem Estersubstituenten an der Boronsäure konnten lediglich 27% bzw. 26% Ausbeute erreicht

werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Verlauf der Reaktion nicht zwangsläufig durch die elektronische Situation an der Boronsäure bestimmt wird. So sollte der Estersubstituent einen ähnlichen Effekt wie der Nitrosubstituent in Rebeks Synthese haben. Bei Rebek ist die Ausbeute bezogen auf eine einzelne Kupplung 92%, bei Verwendung der veresterten Carboxyphenylboronsäure jedoch nur 26%.

Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern eine eventuelle sterische Hinderung Ursache der relativ niedrigen Ausbeuten sein kann. Zu diesem Zweck wurde ein Katalysatorsystem verwendet, das von F. Glorius et al. speziell für die Kupplung von sterisch gehinderten Substraten entworfen wurde (Ibiox, Abbildung 5-18).^[57] Freundlicherweise wurde uns dieser Katalysator mit Imidazoliumcarbenliganden von der Arbeitsgruppe Glorius zur Verfügung gestellt.

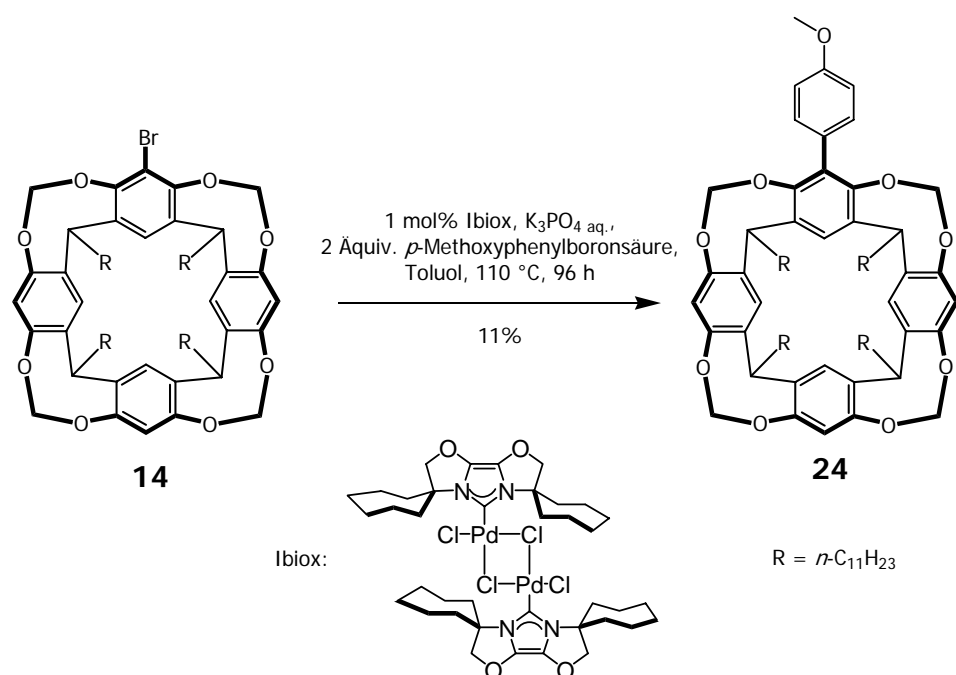


Abbildung 5-18: Kupplungsversuch mit dem Carbenliganden von Glorius et al.

In einem Modellversuch mit 2 Äquivalenten *p*-Methoxyphenylboronsäure, unter Verwendung von einem Molprozent Palladiumkatalysator und Kaliumphosphat als Base konnten nach einer Reaktionszeit von 96 Stunden lediglich 11% des Kupplungsprodukts isoliert werden. Zugegebenermaßen wurde in diesem Versuch eine recht geringe Palladiummenge eingesetzt; diese niedrigen Beladungen führten in den Synthesen von Glorius et al. jedoch stets zu sehr hohen Ausbeuten. Desweiteren wurden lediglich 2.5 statt 4 Äquivalente Boronsäure eingesetzt, doch auch dies kann den dramatischen Ausbeuteeinbruch von immerhin 40% unter den oben beschriebenen Bedingungen auf 11% in diesem Experiment nicht erklären. Da die präparative Arbeit mit diesem Katalysatorsystem durch die hohe Oxidationsempfindlichkeit des verwendeten Katalysators in Handschuhboxen durchgeführt werden musste, und sich damit im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Versuchen, die unter Standard-Schlenk

Techniken durchgeführt werden konnten, als äußerst aufwendig gestaltete, wurde auf weitere Versuche mit diesem System verzichtet. Festzuhalten bleibt jedoch, dass auch sterische Abstoßung nicht die Hauptursache der Schwierigkeiten bei der Umsetzung von Monobromcavitanden darstellen kann.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden in der Arbeitsgruppe weitere Versuche zur näheren Betrachtung der Suzuki Reaktion an Monohalogencavitanden durchgeführt, die in der Diplomarbeit von A. Schierholt zusammengefasst sind.^[46] Zum einen wendete Schierholt weitere Katalysatorsysteme an, namentlich der Einsatz von *bis*-Tri-*tert*.-butylposphanpalladium, Diphenylphosphinoferrrocenpalladium und ein von Buchwald et al. speziell für Suzukikupplungen entwickelten Biphenylliganden,^[58] zum anderen setzte er den Iodcavitanden um. Bei den Versuchen mit unterschiedlichen Ligandensystemen erhielt er indifferente Ergebnisse; manche Ligandensysteme erbrachten bei einzelnen Substraten sehr hohe Ausbeuten (>80%), bei leicht variiertem Substrat jedoch wieder nur marginale Ausbeuten. Ein gemeinsamer Trend war nicht festzustellen. Beim Einsatz der Iodide in den Kreuzkupplungsreaktionen wurde erstaunlicherweise meist der defunktionalisierte Cavitand als Hauptprodukt gebildet (Abbildung 5-19). Dies unterstreicht die erleichterte oxidative Addition von Iodverbindungen gegenüber Bromverbindungen und beweist außerdem, dass der Schritt der Transmetallierung der entscheidende ist. Durch die geringere Elektronegativität von Iod gegenüber Brom ist dieser Schritt gehemmt. Daher scheinen hier Nebenreaktionen favorisiert zu werden, die zur Bildung des unsubstituierten Cavitanden führen.

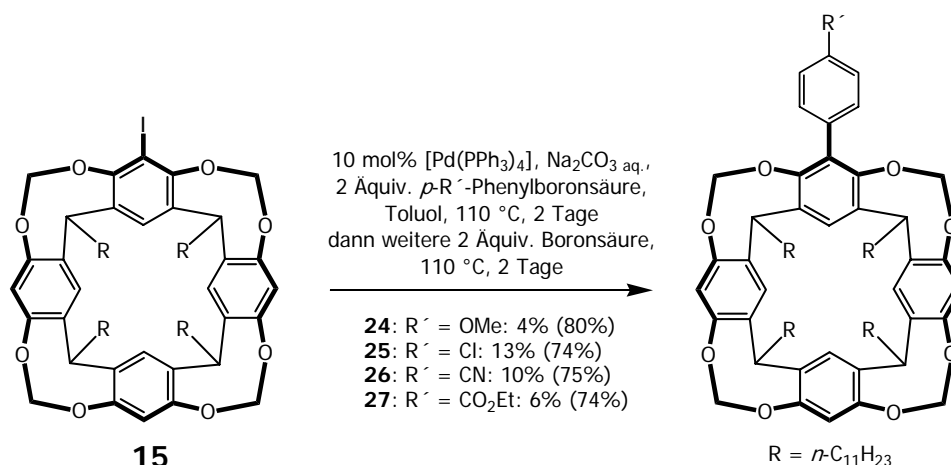


Abbildung 5-19: Kupplungsversuche mit dem monoiodierten Cavitanden **14**, Zahlen in Klammern geben die Ausbeute an defunktionalisiertem Cavitanden **21** an.

Ein nahezu identisches Bild lieferten Versuche zur Ethinylierung von Monoiodcavitanden analog der Gleichung aus Abbildung 5-14. Hier konnten lediglich 10% des gewünschten Produkts **22** isoliert werden, verglichen mit 73% an defunktionalisiertem Cavitanden **21**.

Damit bewirkt die Einführung von Iod einen für diesen Reaktionstyp sehr ungewöhnlichen Effekt, denn, wie bereits eben kurz erwähnt, stellen die Iodorganyle in den allermeisten Fällen bessere Substrate als die entsprechenden Bromide und Chloride dar.

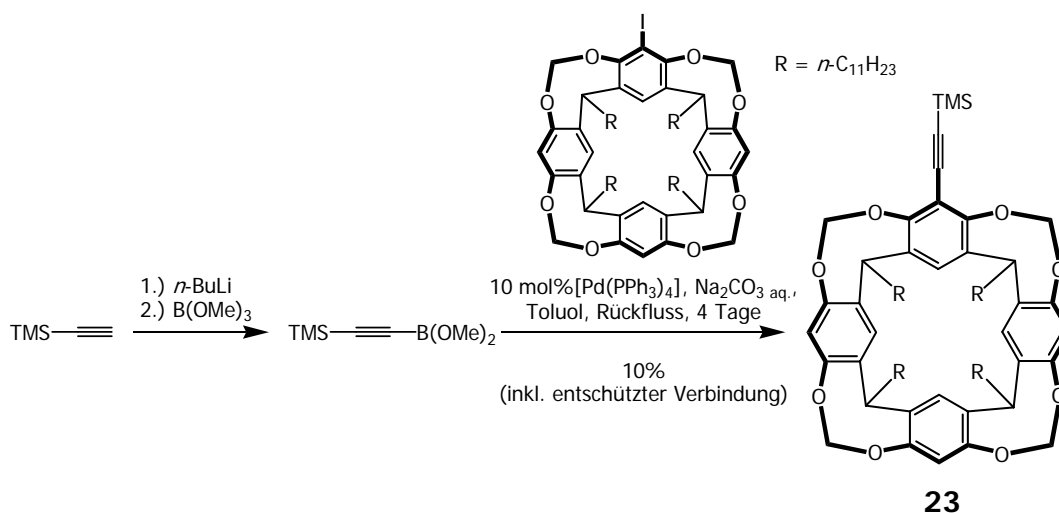


Abbildung 5-20: Darstellung von **23** mit dem Monoiodcavitanden **15**

Durch die oben beschriebenen Experimente konnte gezeigt werden, dass die Suzuki Reaktion einen universellen Zugang zu am oberen Rand substituierten Cavitanden darstellt, wenngleich Monohalogencavitanden äußerst anspruchsvolle Substrate für diesen Reaktionstyp darstellen. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen können zum Teil sehr gute Ausbeuten erreicht werden, die Ergebnisse aus diesen Optimierungsversuchen sind jedoch nicht ohne weiteres auf andere Substrate übertragbar. Jedes Substrat bedarf einer individuellen Optimierung der Bedingungen.

5.3 Synthese der allosterischen Zentren

Wie in Kapitel 3 erläutert, sollten als zentrale Schaltelemente disubstituierte 2,2'-Bipyridine Verwendung finden. Im Einzelnen sind dies 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin und 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin (Abbildung 5-21).

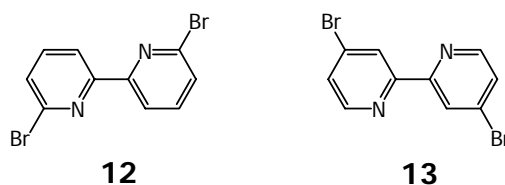


Abbildung 5-21: 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin (**12**) und 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin (**13**)

5.3.1 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin und 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin

Die Zentraleinheit für innen geschalteten Rezeptoren ist das 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin, das aus einer literaturbekannten Synthese in einer Eintopfreaktion aus 2,6-Dibrompyridin dargestellt wurde (Abbildung 5-22).

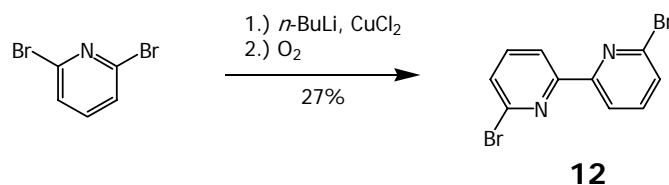


Abbildung 5-22: Synthese von 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin

Erstmalig wurde die Synthese von **12** über eine kupfervermittelte Kupplung von Holm et al. 1973 durchgeführt.^[59] Dabei wurde zunächst versucht, eine möglichst selektive Monolithierung am 2,6-Dibrompyridin durchzuführen, woraufhin das gewünschte Produkt nach Umsetzung mit Kupfer(II)chlorid und Entstehung des entsprechenden Kupferorganyls in einer ullmannartigen Kreuzkupplung entstand. Später wurde das Grundprinzip der Reaktion von anderen Arbeitsgruppen aufgegriffen und verfeinert. In dieser Arbeit wurde eine Vorschrift von Butler und Soucy-Breau verwendet. Die Ausbeute ist mit 27% zwar gering, lässt sich bei Betrachtung der riesigen Anzahl an möglichen Nebenprodukten allerdings nachvollziehen (Monomere, Trimere, Tetramere, ...). Die geringe Ausbeute wurde auch im Originalartikel mit 38% nur geringfügig übertroffen.^[59b] Da die Edukte dieser Reaktion relativ billig sind, wurde auf die Ausarbeitung alternativer Synthesewege verzichtet.

Um in möglichst wenigen konvergenten Syntheseschritten der einzelnen Fragmente zu Rezeptor **9** zu gelangen, empfahl sich eine weitere Umsetzung zum 6,6'-Diethinyl-2,2'-bipyridin. Dies wurde durch eine Sonogashira Reaktion analog Tilley und Zawoiski in einer Ausbeute von 60% über beide Schritte erreicht (Abbildung 5-23).^[60] Die Abspaltung der Schutzgruppen wurde dabei durch Umsetzung mit Kaliumfluorid erreicht.

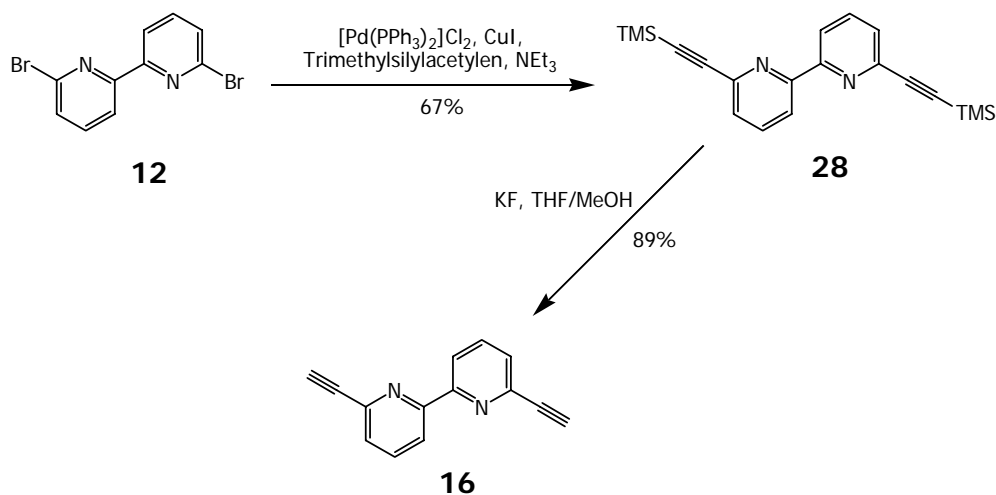


Abbildung 5-23: Darstellung von 6,6'-Diethynyl-2,2'-bipyridin

5.3.2 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin

Das für außen geschalteten Rezeptoren benötigte 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin (**13**) lässt sich nicht analog der 6,6'-disubstituierten Komponente aufbauen, da die Verwendung von 2,4-Dibrompyridin in einer solchen Reaktionsdurchführung zu einer noch sehr viel größeren Anzahl an möglichen Nebenprodukten führen würde.

Neben Verfahren, die auf ullmannartigen, kupfervermittelten Kreuzkupplungen beruhen, sind gerade in den letzten Jahren viele alternative Synthesewege zur Darstellung disubstituierter Bipyridine entwickelt worden.^[61] Meist wird in diesen Verfahren auf übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktionen zurückgegriffen. Gerade nickelkatalysierte Homokupplungen bieten gegenüber der oben dargestellten ullmannartigen Kupferkatalyse wesentlich bessere Ausbeuten und sind durch die Verwendung von Nickel sehr viel billiger als palladiumkatalysierte Varianten. In der Literatur befinden sich inzwischen zahlreiche Beispiele für nickelvermittelte Homokupplungen, die auch bei geringer Katalysatorbelastung zu hervorragenden Ausbeuten führen.^[62]

Die Kreuz- und Homokupplungsreaktionen benötigen als Edukte halogenierte Pyridine, so dass die Verwendung eines 2,4-dihalogenierten Pyridins auch über eine Kreuzkupplungsreaktion zu vielen möglichen Nebenprodukten führen kann. Daher muss das Halogen in 4-Position erst nach der Kupplung zum Bipyridin eingeführt werden. Hierfür bietet sich die Sandmeyerreaktion an, in der das entsprechende Halogenid aus einer Aminoverbindung dargestellt wird. Da freie Aminofunktionen in Kreuzkupplungsreaktionen aber sehr häufig die Ausbeuten deutlich negativ beeinträchtigen, sollten freie Aminofunktionen vor Kreuzkupplungsreaktionen geschützt werden. Hier wurde ein Schützen als Dimethylpyrrol vorgesehen, da mit dieser Schutzgruppe bereits gute Ergebnisse in unserer Arbeitsgruppe gemacht werden konnten.^[53]

Die erste retrosynthetische Analyse des 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridins ist in Abbildung 5-24 dargestellt. Das gewünschte Molekül ließe sich nach dieser Sequenz in vier Stufen aus 4-Amino-2-chlorpyridin darstellen.

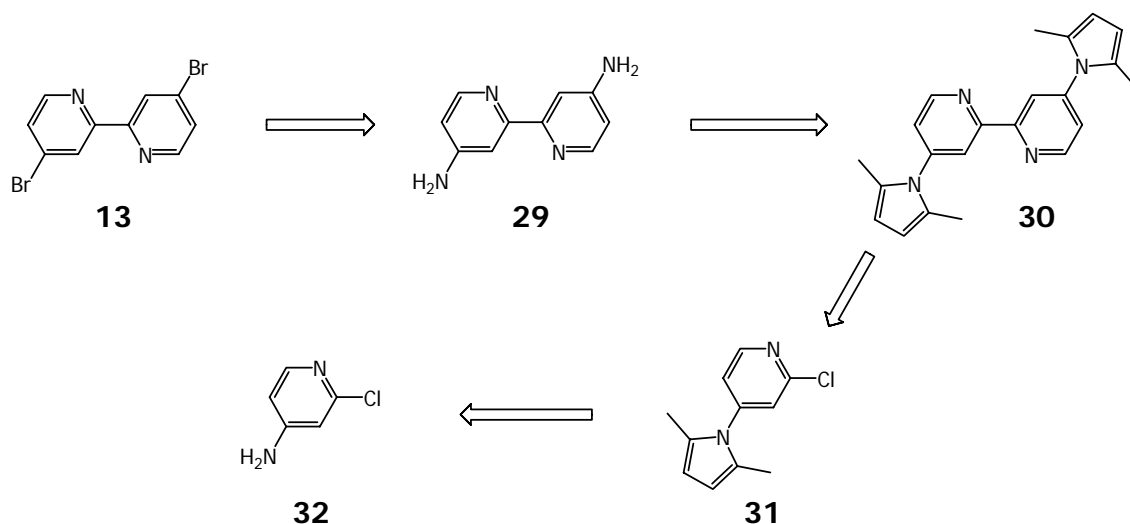


Abbildung 5-24: Erste retrosynthetische Analyse von 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin

Diese Synthesesequenz folgt den Arbeiten von M. Hapke zur Synthese von difunktionalisierten Bipyridinen, die er in seiner Doktorarbeit beschrieb.^[63] Dabei gelang es Hapke, eine ganze Reihe von symmetrisch disubstituierten Bipyridinen darzustellen, wobei er jedoch keine an 4-Position aminosubstituierten Bipyridine beschrieb. Damit würde die Darstellung des 4,4'-Diamino-2,2'-bipyridins eine schöne Ergänzung zu seinen Arbeiten darstellen. Bisher wurde dieses Zwischenprodukt lediglich aus 4,4'-Dichlor-2,2'-bipyridin^[64] bzw. durch Reduktion der entsprechenden Dinitroverbindung mittels Hydrazinhydrat^[65] dargestellt. Die Darstellung über eine Homokupplung in drei Schritten würde einen deutlich verbesserten Zugang zu diesem Baustein darstellen. Die Ergebnisse dieser Reaktionssequenz sind in Abbildung 5-25 dargestellt.

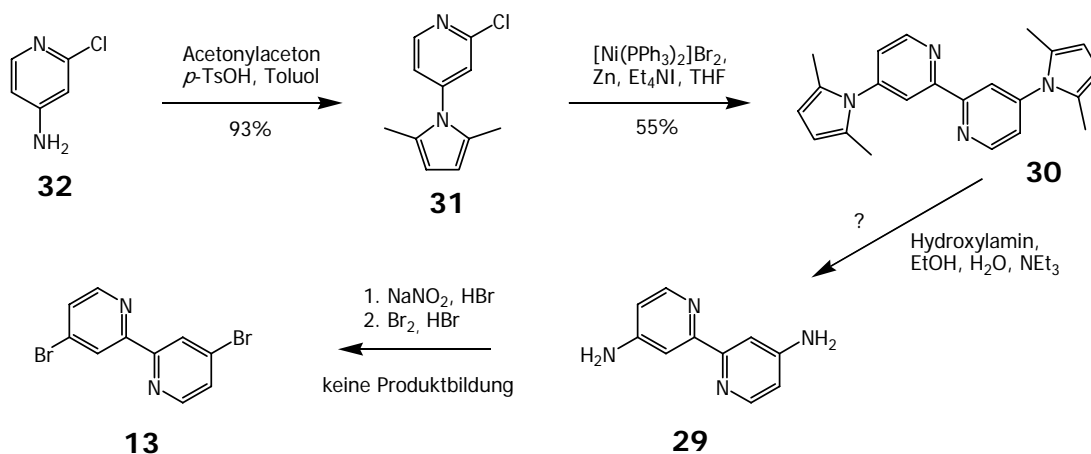


Abbildung 5-25: Erster Ansatz zur Synthese von 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin

Das Schützen der freien Aminogruppe mit Acetylaceton konnte in einer für Schutzgruppenoperationen sehr annehmbaren Ausbeute von 93% durchgeführt werden. Die anschließende Homokupplung nach oben beschriebenen Methoden lieferte die geschützte Bipyridinkomponente **30** in 55% Ausbeute. Bei der anschließenden Entschützung mittels Hydroxylamin konnte das gewünschte Produkt **29** jedoch nicht isoliert werden. Trotz NMR-spektroskopischem Nachweis der Bildung der Zielverbindung führten säulenchromatographische Techniken und Kristallisationsversuche nicht zur Isolierung der reinen Verbindung. Versuche, die Sandmeyerreaktion mit dem in der Vorreaktion angefallenen Rohprodukt durchzuführen, führten leider nicht zum Erfolg.

Eine Literaturrecherche^[66] nach alternativen Methoden brachte dann einen anderen und letztendlich auch zielführenderen Ansatz. Sheldon et al. beschrieben 2003 eine modifizierte Synthese von 4,4'-Dichlor-2,2'-bipyridin ausgehend von 2,2'-Bipyridin in vier Syntheseschritten mit einer Gesamtausbeute von 30%.^[67] Eine Darstellung ihrer Synthesesequenz ist in Abbildung 5-26 wiedergegeben. Nach Bildung des Di-*N*-oxids **34** wurden zunächst durch zweifache Nitrierung in 4- bzw. 4'-Position Nitrogruppen am Aromaten eingeführt. Diese wurden dann einer Substitutionsreaktion mit Acetylchlorid unterzogen, so dass 4,4'-Dichlor-2,2'-bipyridin-di-*N*-oxid (**36**) gebildet wurde. Abschließend wurde durch Umsetzung mit Phosphortrichlorid die Zielverbindung **37** gebildet.

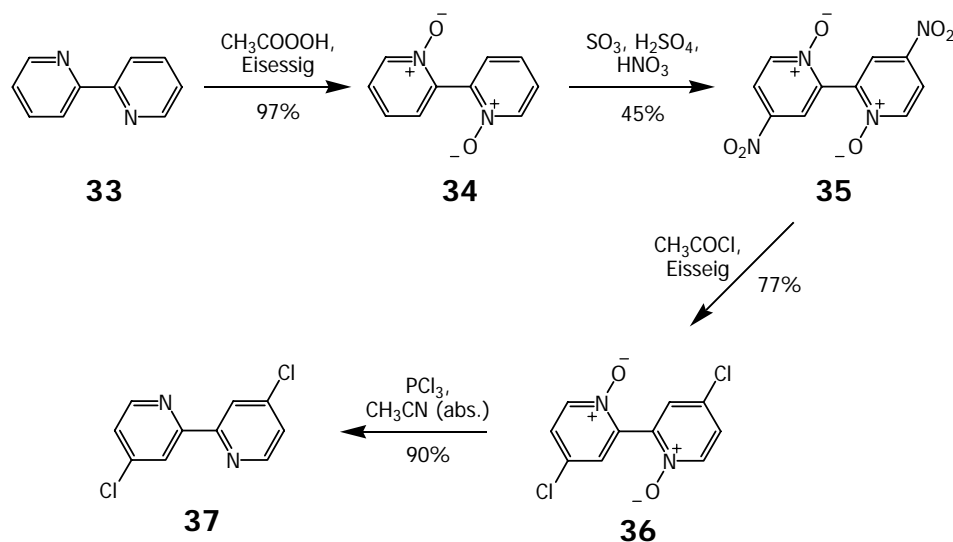


Abbildung 5-26: Zweiter Ansatz zur Synthese von 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin

Dieser Ansatz sollte auf die Synthese des Dibromanalogons übertragen werden, wobei im entscheidenden Schritt Acetylbromid anstelle von Acetylchlorid verwendet werden sollte. Dies gelang auch in einer ansprechenden Ausbeute von 70%. Überraschenderweise wurden bei der abschließenden Entfernung der *N*-Oxide mit Phosphortrichlorid die beiden

Bromatome durch Chloratome substituiert. Eine Verwendung von Phosphortribromid führte dann in 76% Ausbeute zur gewünschten Zielverbindung.

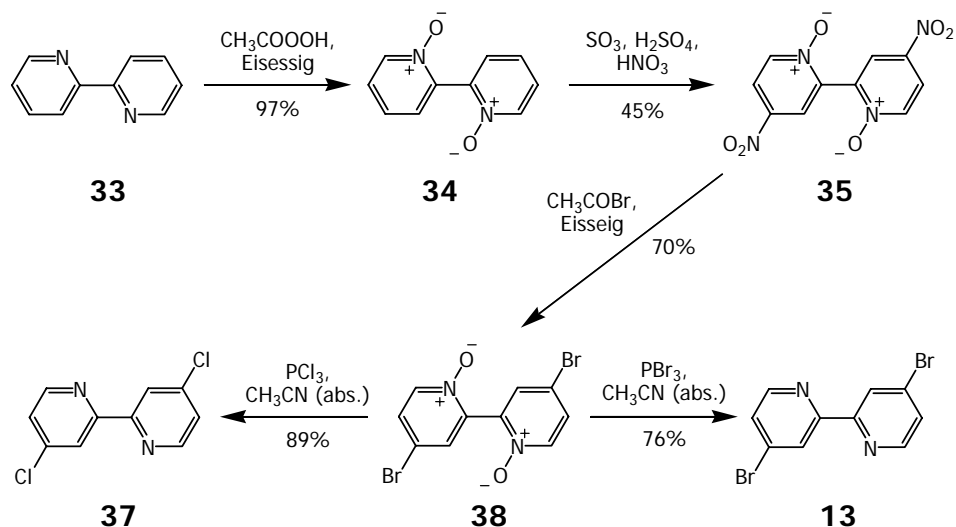


Abbildung 5-27: Synthese von 4,4-Dihalo-2,2'-bipyridinen

Wie beim 6,6'-Analogon wurde daraufhin wiederum eine doppelte Sonogashirareaktion mit anschließender Abspaltung der Silylschutzgruppen zum Diethinylbipyridin durchgeführt, was in einer Ausbeute von 61% über beide Schritte gelang.

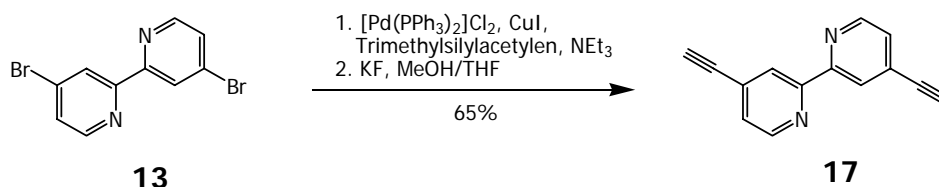


Abbildung 5-28: Synthese von 4,4'-Diethinyl-2,2'-bipyridin

Weitere Kupplungsversuche mit dem Monobromcavitanden **14** wurden aufgrund der negativen Erfahrungen mit dem 6,6'-Analogon nicht durchgeführt. Eine Übertragung des Protokolls nach Suzukibedingungen erscheint nicht erfolgversprechend, da die initiierende Lithiierung der Acetylene nicht in dem Sinne als quantitativ angenommen werden kann, wie dies beim Trimethylsilylacetylen der Fall war. Als Konkurrenzreaktionen sind hier Lithierungen des aromatischen Ringes denkbar. Ein derartiger Ansatz bedürfte demnach einer aufwändigen Modifikation der Versuchsdurchführung, weswegen darauf verzichtet wurde.

5.4 Synthese der zweiten Erkennungsstelle (18)

Nach der retrosynthetischen Analyse von Rezeptor **10** wird zu dessen Darstellung ein *N*-acetyliertes 2-Amino-6-ethinylpyridin benötigt. Die erste retrosynthetische Analyse dieses Synthons ist in Abbildung 5-29 dargestellt.

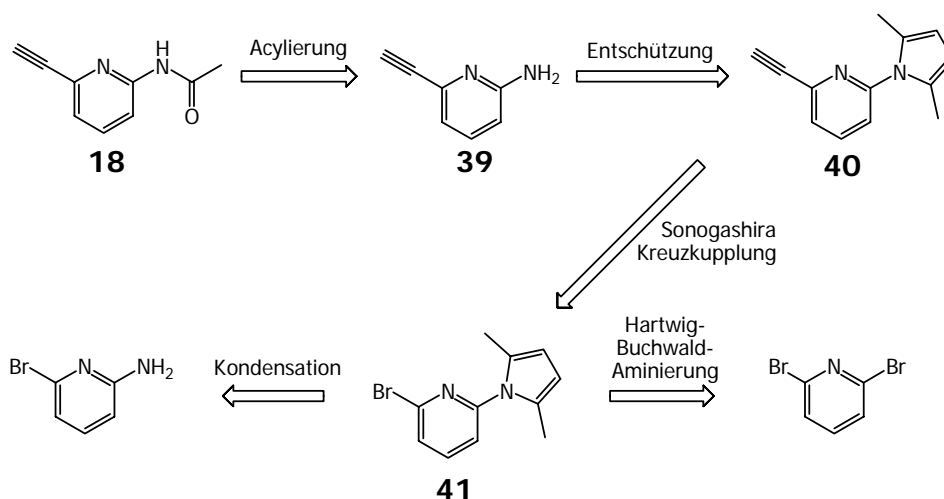


Abbildung 5-29: Retrosynthetische Analyse von **18**

Die Zielverbindung **18** kann durch *N*-Acylierung aus dem freien Amin **39** erhalten werden. Dieses kann nach Entschützung aus 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-pyridin (**41**) mittels einer Sonogashirareaktion gewonnen werden. **41** kann auf zwei denkbare Weisen dargestellt werden. Zum einen durch eine Kondensationsreaktion von 2-Amino-6-bromopyridin und Acetylaceton, zum anderen durch eine selektive Hartwig-Buchwald Aminierung von 2,6-Dibromopyridin mit 2,5-Dimethylpyrrol.

Nachdem drei Versuche zur Aminierung von 2,6-Dibromopyridin unter Hartwig-Buchwaldbedingungen gescheitert waren (Als Katalysatorsysteme wurden [Pd(0)(P(2-biph)(cy)₂)₂] und [Pd(0)P(*t*Bu)₃] und [Pd(0)P(dppf)]), wurde das geschützte Amin **41** durch Umsetzung mit Acetylaceton unter saurer Katalyse in 96% Ausbeute gewonnen (Abbildung 5-30). Die kostenintensiven palladiumkatalysierten Verfahren wurden erprobt, da der Einstufenzugang zu geschützten Aminen ausgehend von Halogenverbindungen von generellem Interesse wäre. Hartwig und Buchwald selbst haben in keiner ihrer Arbeiten eine Aminierungsreaktion mit Dimethylpyrrol beschrieben. Im vorliegenden Falle ist die kostengünstige Kondensationsreaktion den teuren übergangsmetallkatalysierten Verfahren aber ohnehin vorzuziehen.

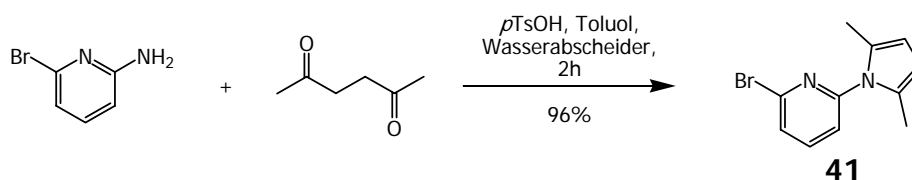


Abbildung 5-30: Synthese von 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-pyridin (**41**)

Die so gewonnene Verbindung wurde unter Standardbedingungen einer Sonogashirareaktion (5 mol% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$ und CuI) gefolgt von Entschützung mittels Kaliumfluorid in 43% Gesamtausbeute zur Verbindung **40** umgesetzt.

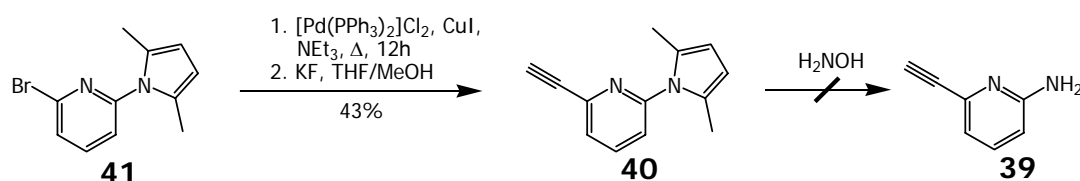


Abbildung 5-31: Synthese von 2-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-trimethylsilylethynyl-pyridin (**40**) und anvisierte weitere Umsetzung

Versuche, das Pyrrolderivat **40** durch Erhitzen in Ethanol/Triethylamin (10:1) mit Hydroxylamin zu hydrolisieren, scheiterten jedoch. Ein marginaler Umsatz konnte zwar beobachtet werden, eine Isolierung der entschützten Komponente **39** gelang leider nicht. Daher wurde ein neuer Weg zur Synthese von **18** eingeschlagen (Abbildung 5-32).

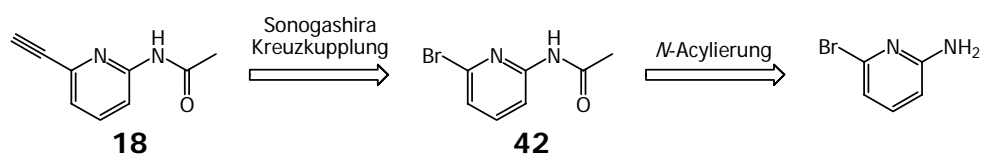


Abbildung 5-32: Zweiter retrosynthetischer Ansatz zur Synthese von **18**

Hier sollte das *N*-acylierte Aminoethynylpyridin **18** aus einer Kreuzkupplung nach Sonogashirabedingungen dargestellt werden. Das dafür erforderliche Bromderivat **42** kann aus 2-Amino-6-brompyridin synthetisiert werden.

Die einleitende Acylierung wurde nach einem Standardverfahren mit Acetylchlorid in Pyridin durchgeführt. Erfreulicherweise konnte ein nahezu quantitativer Umsatz zu **42** erlangt werden. Diese Verbindung wurde unter Palladiumkatalyse mit Trimethylsilylacetylen umgesetzt, was in 87% Ausbeute zur trimethylsilylgeschützten Verbindung **43** führte. Eine abschließende Entschützung mit Kaliumfluorid ergab in wiederum quantitativer Ausbeute das gewünschte Produkt **18** (Abbildung 5-33).

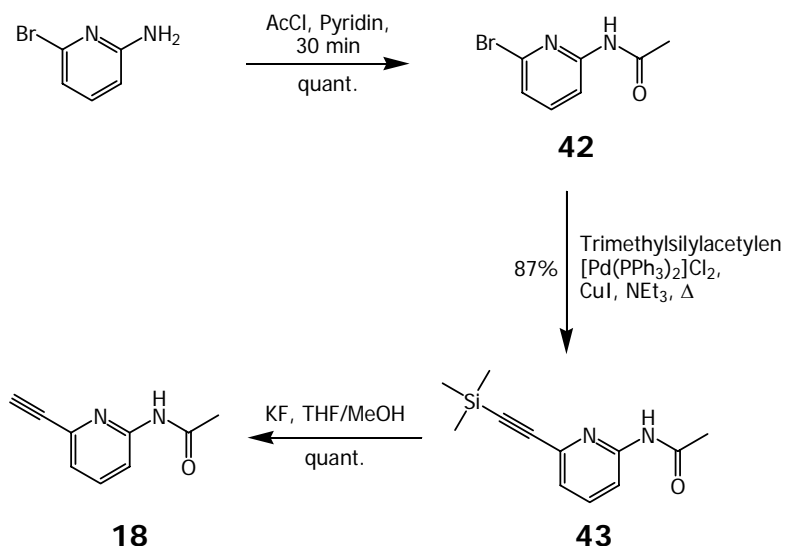


Abbildung 5-33: Synthesesequenz zur Darstellung von **18**

5.5 Synthese der Rezeptoren

5.5.1 Rezeptor **8**

Für die Synthese des Rezeptors **8** ergaben sich im ersten Schritt der retrosynthetischen Analyse zwei Möglichkeiten, die in Abbildung 5-1 und Abbildung 5-2 bereits vorgestellt wurden. Im Sinne der modularen Synthesestrategie wäre eine zweifache Kupplung von **14**, dem monobromierten Cavitaniden, mit dem Diethinylpyridinbaustein **17**. Allerdings verliefen die Kupplungsversuche unter Sonogashirabedingungen genauso wenig erfolgreich, wie die in Kapitel 5.2.3.1 beschriebenen Versuche zur Kupplung mit Trimethylsilylacetylen. Aus diesem Grund wurde eine doppelte Sonogashirareaktion des Dibrombipyridins **13** mit dem Monoethinylcavitaniden **11** durchgeführt. Die Reaktionsbedingungen sind in Abbildung 5-34 dargestellt.

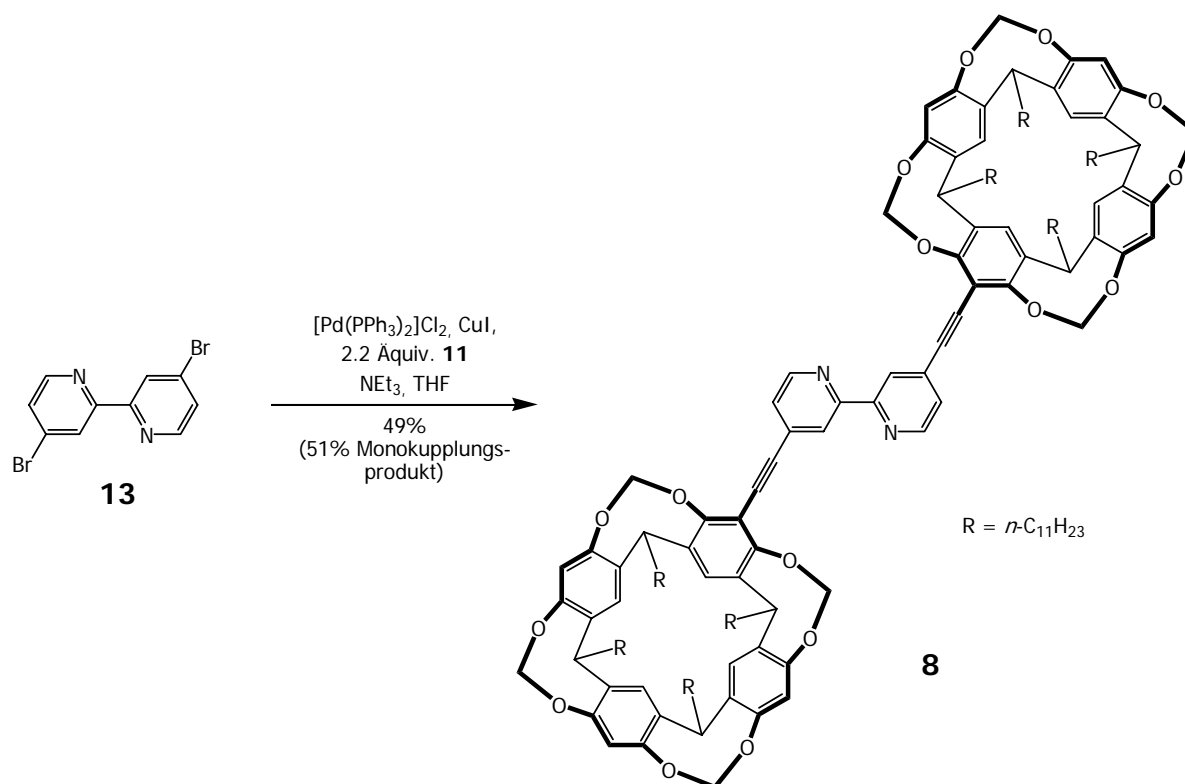


Abbildung 5-34: Darstellung von **8** über eine zweifache Sonogashirareaktion

Die Synthese ergab **8** in einer Ausbeute von 49%. Daneben konnte in 51% das Monokupplungsprodukt (**45**) isoliert werden, das seinerseits ein interessanter Baustein ist, da es durch eine erneute Sonogashirareaktion mit weiterem Monoethinylcavitanden **11** zum Liganden **8**, oder aber durch Sonogashirakupplung mit **18** zum heterotopen Rezeptor **10** umgesetzt werden kann.

5.5.2 Rezeptor **9**

Bedingt durch die unerfreulichen Ergebnisse beim Versuch der Synthese von Rezeptor **8** über die Bausteine **14** und **17** wurde hier lediglich die Kupplung nach der ersten retrosynthetischen Analyse aus Abbildung 5-1 durchgeführt. Die Kupplung des Dibrombipyridins **12** mit 2.2 Äquivalenten Monoethinylcavitand **11** unter Standardsonogashirabedingungen ergab **9** in 75% Ausbeute (siehe Abbildung 5-35). Auch hier betrug die Katalysatorbeladung 10 mol% bezogen auf das Bipyridin **12**, bzw. 5 mol% pro Kupplung.

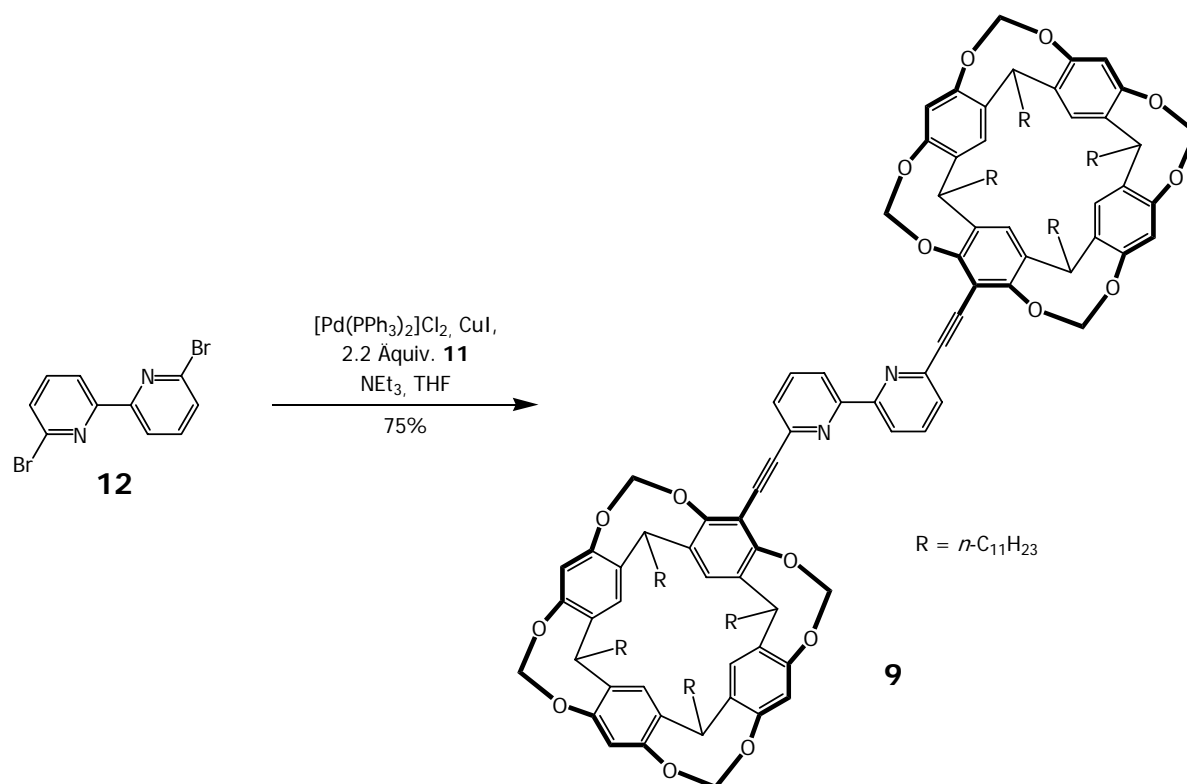


Abbildung 5-35: Darstellung von **9** über eine zweifache Sonogashirareaktion

5.5.3 Rezeptor **10**

Für die Darstellung von Rezeptor **10** galt es, die drei Synthesebausteine **11**, **13** und **18** zu verknüpfen. Dabei kann die Synthesesequenz in der Reihenfolge der Anknüpfungen der Gasterkennungsstellen am zentralen Bipyridin variiert werden, wie es in der retrosynthetischen Analyse in Abbildung 5-36 dargestellt ist. Der Rezeptor **10** kann zum einen in einer Sonogashirareaktion durch Kupplung von **13** mit **44** gewonnen werden, zum anderen ist es möglich, in einer äquivalenten Reaktion **18** mit **45** zu verknüpfen. **44** und **45** ihrerseits können ebenfalls unter Sonogashirabedingungen durch eine Monokupplung des Bipyridins **13** mit **11** respektive **18** erhalten werden.

Es wurden unter Verwendung von 10 mol% Palladiumkatalysator und Kupfer(I)iodid zwei orientierende Ansätze vorbereitet, in denen zum einen das Dibrombipyridin **13** mit dem Acetamid **18**, zum anderen das Dibrombipyridin **13** mit dem Monoethinylcavitanden **11** umgesetzt wurde. Dabei wurden stark unterschiedliche Ergebnisse erzielt. Im Falle der Reaktion von **13** mit **18** konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden, wohingegen bei der Kupplung von **13** mit **11** nach säulenchromatographischer Reinigung 44% des gewünschten Monokupplungsproduktes erhalten wurden. Daneben konnten im letzten Ansatz auch geringe Mengen des zweifachen Kupplungsproduktes, also des Rezeptors **8** isoliert

werden. Die Ausbeute am gewünschten Produkt **45** ist bei dieser Versuchsführung geringer als die Ausbeute dieses Produktes in der oben beschriebenen Synthese von **8** (s. Abbildung 5-34), allerdings wird hier als Nebenprodukt der nicht umgesetzte Cavitand zurückgewonnen. Dieser kann dann einer erneuten Kupplungsreaktion unterzogen werden und somit empfiehlt sich diese Durchführung bei der gezielten Synthese von **10**. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der in Abbildung 5-36 links dargestellte Synthesweg verworfen und Rezeptor **10** ausschließlich nach der Sequenz auf der rechten Seite dargestellt.

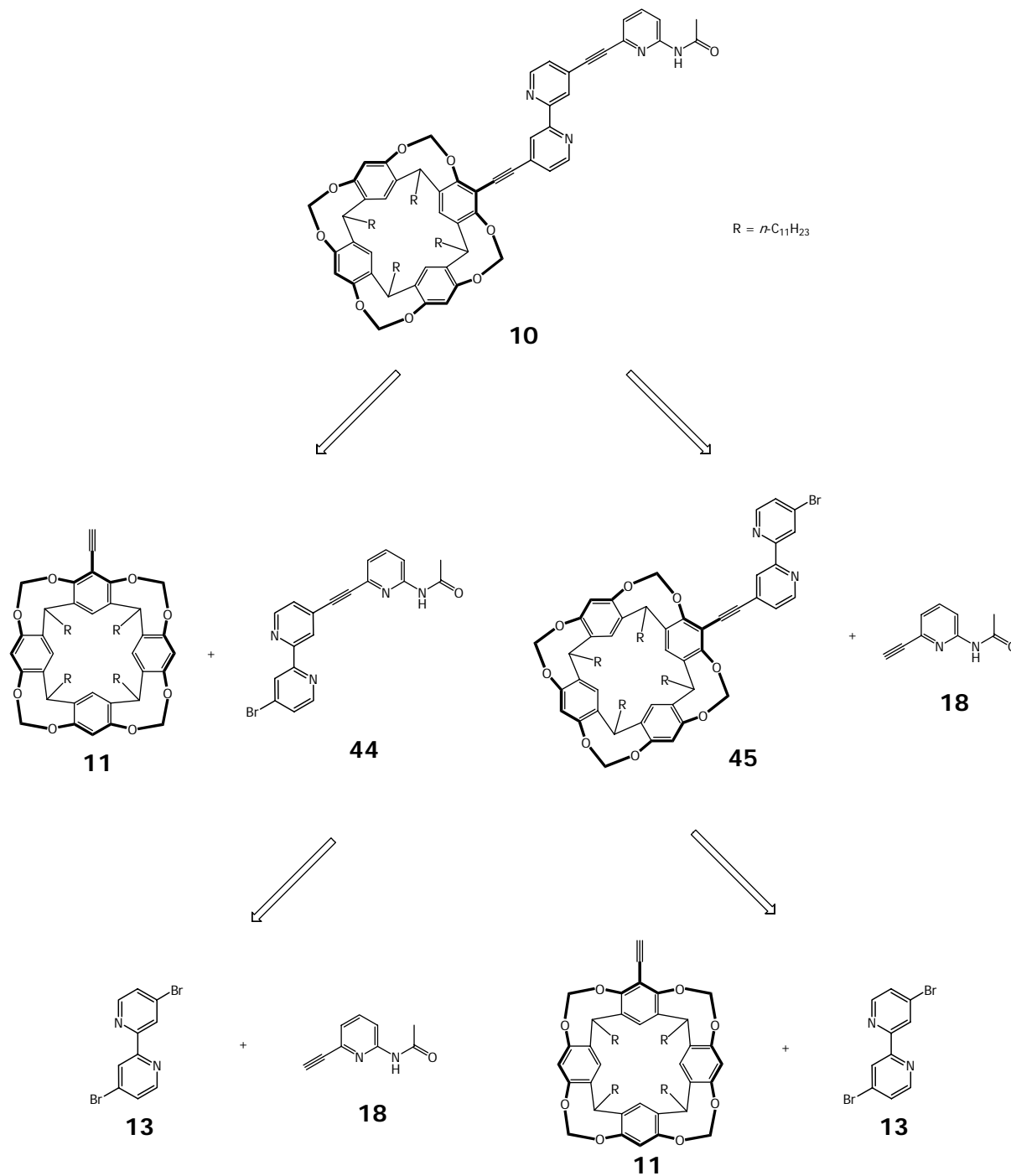


Abbildung 5-36: Retrosynthetische Analyse von **10** unter Beachtung der Reihenfolge der Verknüpfung der drei Synthone **11**, **13** und **18**

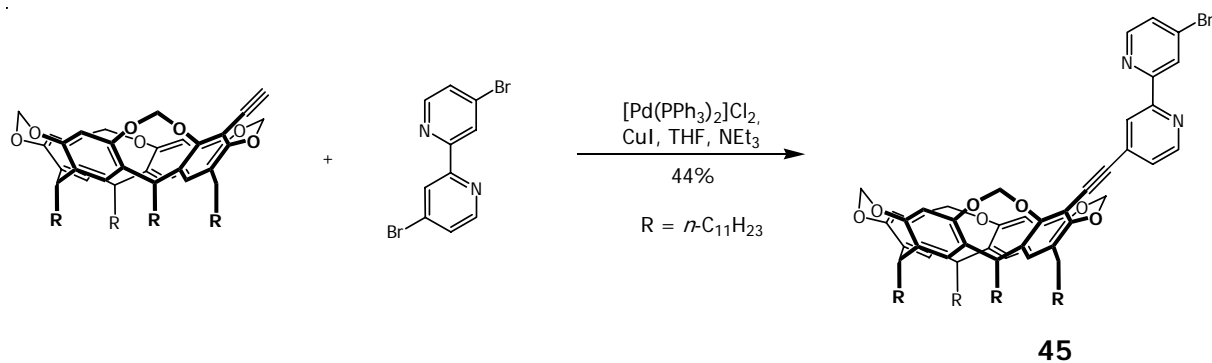


Abbildung 5-37: Synthese von **45**

Die so gewonnene Vorstufe **45** wurde in einer zweiten Sonogashirareaktion unter Standardbedingungen mit dem Acetamid **18** in 69% Ausbeute zur Zielverbindung **10** umgesetzt (s. Abbildung 5-38). Damit konnten alle im Rahmen der Arbeiten konzipierten Rezeptoren erfolgreich synthetisiert und charakterisiert werden.

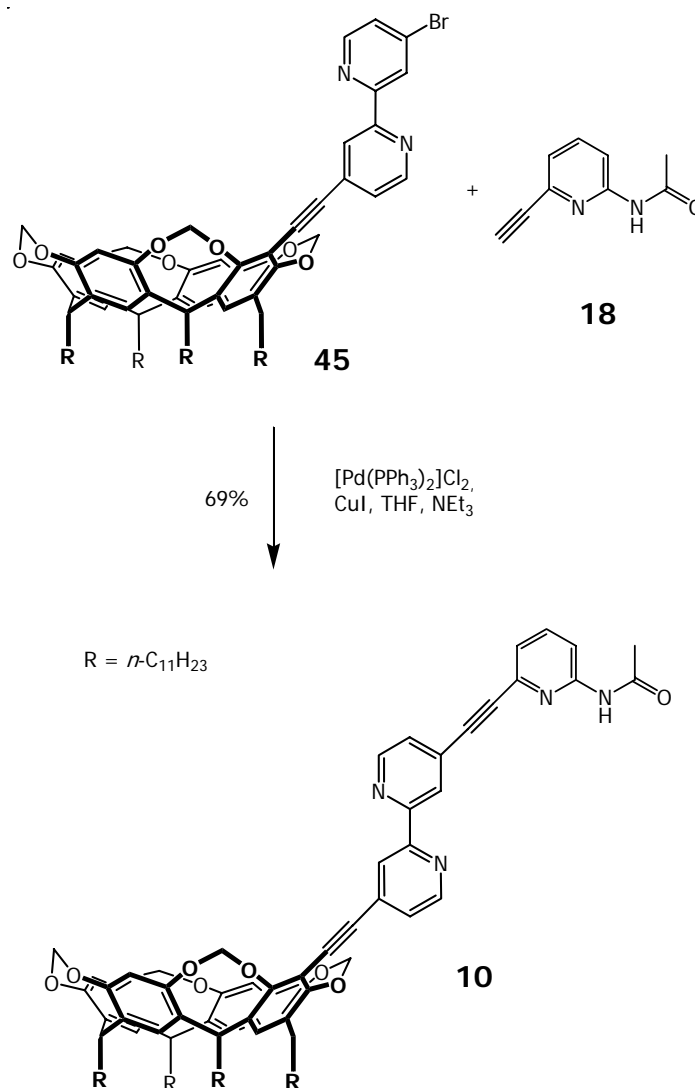


Abbildung 5-38: Synthese von **10**

6 Metallkomplexe der Liganden 8, 9 und 10

Nach erfolgreicher Synthese der Rezeptoren **8**, **9** und **10** wurde überprüft, inwieweit die dargestellten Liganden tatsächlich durch Zugabe von geeigneten Metallionen einer konformellen Umlagerung unterworfen werden können. Hierzu wurden mehrere Metallkomplexe der Verbindungen hergestellt und charakterisiert.

6.1 Kupfer(I)- und Silber(I)komplexe

Zunächst wurden die Liganden auf ihr Komplexierungsverhalten gegenüber einfach geladenen Kupfer(I)- und Silber(I)ionen untersucht. Dazu wurde zu Lösungen der Liganden **8**, **9** und **10** jeweils ein halbes Äquivalent Bis-acetonitrilsilber(I)tetrafluoroborat bzw. Tetrakis-acetonitrilkupfer(I)-tetrafluoroborat zugegeben. Ein erstes Indiz für die erfolgreiche anvisierte Schaltung der Liganden ist die Farbigkeit der Lösungen. Bei Zugabe von Silber(I)ionen erhält die resultierende Lösung eine blassgelbe Verfärbung, wie sie für Silber(I)komplexe typisch ist. Die Zugabe von Kupfer(I) führt zu einer charakteristischen, tiefroten Verfärbung der Lösung.

Daraufhin wurden zur Charakterisierung unter anderem $^1\text{H-NMR}$ Spektren der resultierenden Lösungen aufgenommen, die in den folgenden Abbildungen wiedergegeben sind.

Im in Abbildung 6-1 gezeigten Fall von Rezeptor **8** zeigen beide Spektren deutlich, dass bei Zugabe von Metallionen deutliche Verschiebungen sowohl der Bipyridinsignale als auch der Signale der Cavitandeneinheiten eintreten, was auf eine erhebliche Änderung der Konformation hindeutet. Dabei zeigen Silber(I)- und Kupfer(I)ionen starke Unterschiede in der Kinetik der Komplexbildung. Während nach der Zugabe von Silber(I) ein Spektrum mit scharfen Signalen erhalten wurde, wurden bei Zugabe von Kupfer(I) deutlich labilere Komplexe gebildet, was sich in der extremen Signalverbreiterung bemerkbar macht. Hervorzuheben ist weiterhin, dass sich zumindest beim Silberkomplex nur ein Signalsatz ausbildet. Dies lässt darauf schließen, dass in diesem Falle nahezu ausschließlich 2:1 Komplexstöchiometrien vorliegen. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse von massenspektrometrischen Untersuchungen zumindest insofern gestützt, als dass bei der Vermessung der Proben kein Signal für den 1:1 Komplex $[\text{Ag}(\mathbf{8})]^+$ bzw. $[\text{Cu}(\mathbf{8})]^+$ beobachtet werden kann. Die Detektion der intakten 2:1 Komplexe war mit den zur Verfügung stehenden Massenspektrometern leider nicht möglich, da beide Komplexe ein Molgewicht von über 4000 aufweisen und damit nicht im Messbereich der vorhandenen Geräte liegen.

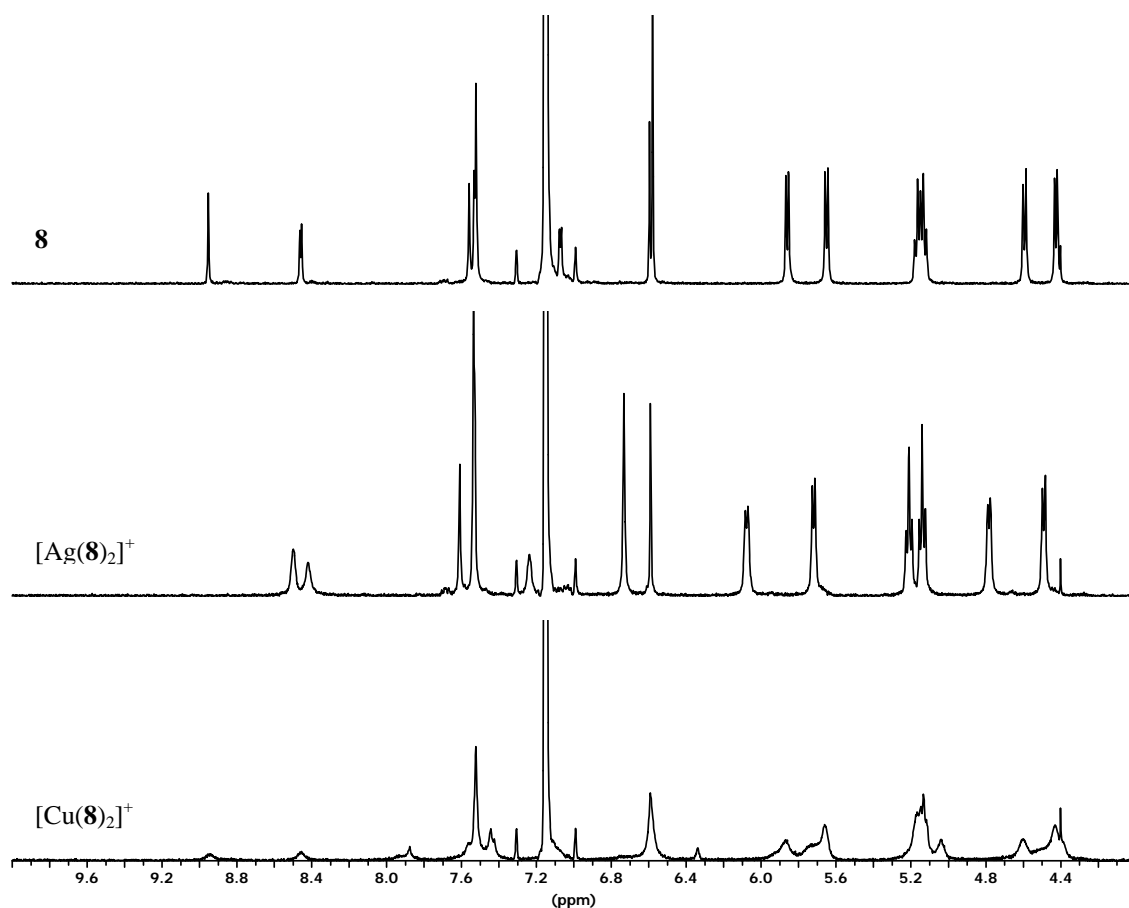


Abbildung 6-1: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **8** (oben), $[\text{Ag}(\mathbf{8})_2]^+$ (Mitte) und $[\text{Cu}(\mathbf{8})_2]^+$ (unten). Aufgenommen jeweils ins Benzol- d_6 /Acetonitril- d_3 25:1 (500.1 MHz)

Dies entspricht dem Verhalten eines Derivates von **7**. Der esterverbrückte Ligand **7** wurde durch Verwendung von Hexanal anstelle von Dodecanal als Pentylanalogon dargestellt. Mit diesen deutlich kürzeren Alkylketten fiel das Gesamtgewicht der resultierenden 2:1 Komplexe mit Kupfer und Silber unter 4000. In den dort erhaltenen Massenspektren wurde nahezu ausschließlich die Bildung des 2:1 Komplexes beobachtet (s. Abbildung 6-2).

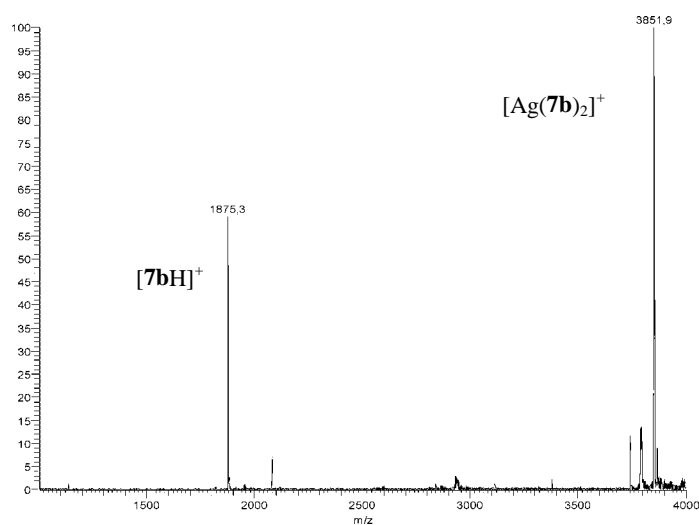


Abbildung 6-2: ESI-Massenspektrum des Pentylanalogons von **7**

Das Komplexierungsverhalten von Ligand **9** unterscheidet sich deutlich von dem der beiden außen geschalteten Rezeptoren **8** und **10**. Die Verlagerung der Effektorbindungsstelle hat einen erheblichen Einfluss auf die Stöchiometrie der resultierenden Komplexe. Beim Design des Liganden **9** wurde darauf spekuliert, dass die räumliche Abschirmung des Metallions im primär gebildeten 1:1 Komplex die Anlagerung eines weiteren Liganden verhindert. Nur so wäre in der Bindungstasche überhaupt noch genügend Platz zur Einlagerung von Gastmolekülen. In Erwartung der Bildung von 1:1 Komplexen wurde bei der Synthese der Metallkomplexe jeweils ein ganzes Äquivalent Bis-acetonitrilsilber(I)tetrafluoroborat bzw. Tetrakis-acetonitrilkupfer(I)tetrafluoroborat zugegeben. Kurz nach der Zugabe zeigten beide Lösungen die typischen Färbungen (gelb für den Silberkomplex und tiefrot im Falle des Kupfers). Von beiden Metallkomplexen wurde ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen. Ein Vergleich dieser Spektren mit dem Spektrum des unkomplexierten Liganden ist in Abbildung 6-3 gezeigt.

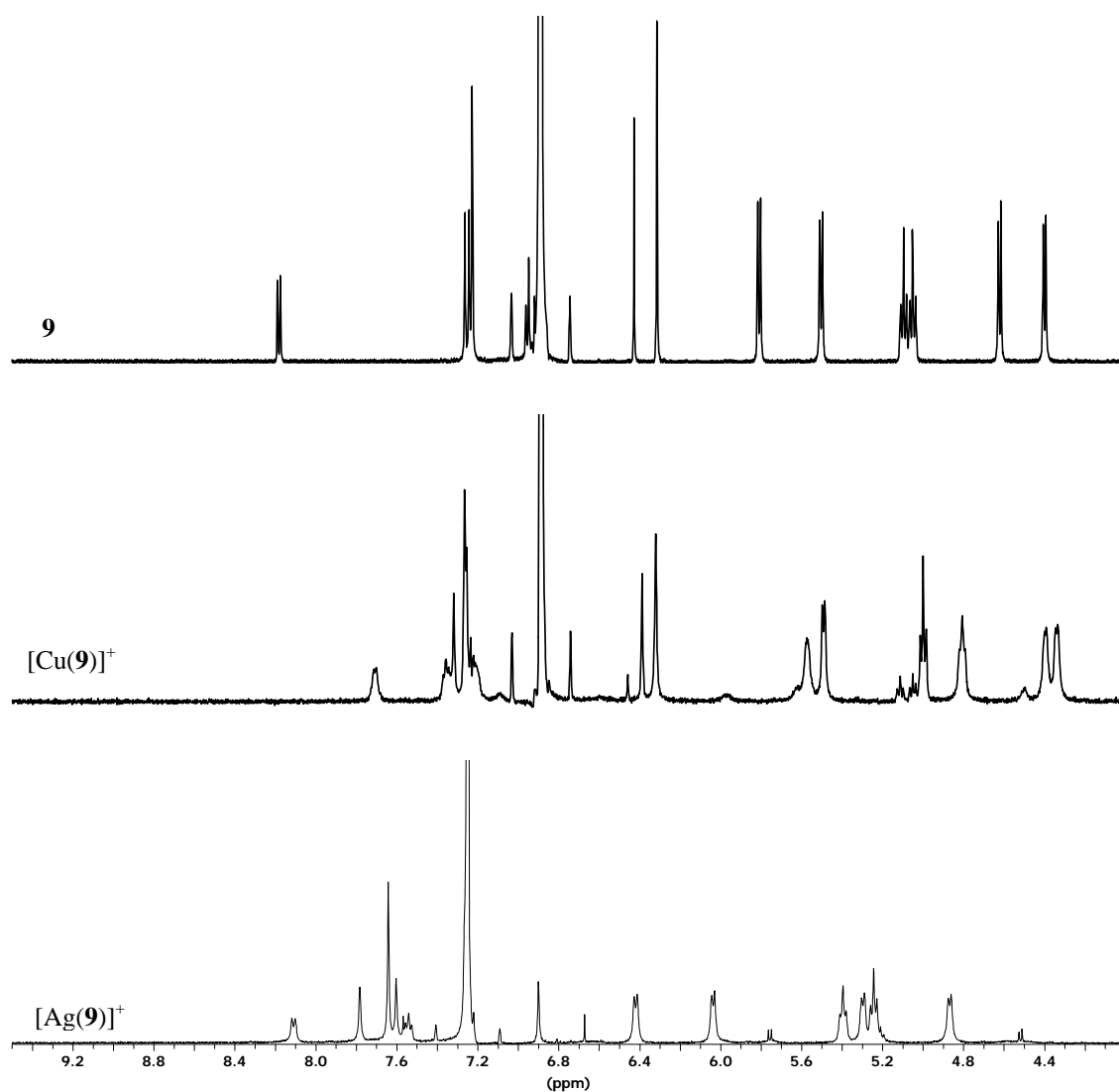


Abbildung 6-3: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von **9** (oben), $[\text{Cu}(\mathbf{9})]^+$ (Mitte) und $[\text{Ag}(\mathbf{9})]^+$ (unten). Aufgenommen jeweils ins Benzol- d_6 /Acetonitril- d_3 25:1 (500.1 MHz)

In beiden Fällen wurde dabei das Auftreten von mehr als einem Signalsatz beobachtet, wobei die Signale nicht nicht auf den unkomplexierten Liganden **9** zurückgeführt werden können. Allerdings liegt ein Signalsatz klar im Überschuss vor und kann auf den gewünschten Metallkomplex zurückgeführt werden. Das Auftreten eines eigenen Signalsatzes des 1:1 Komplexes mit unterschiedlichen Lösungsmitteladdukten wurde ausgeschlossen, da diese Ligandenaustauschprozesse auf der NMR-Zeitskala sehr schnell verlaufen und daher nicht aufgelöst sein sollten. Eine Verbreiterung der einzelnen Signale deutet auf eine solche dynamische Situation hin und unterstützt damit die These, dass verschiedene Lösungsmitteladdukte ein gemitteltes Signal ergeben. In jedem Fall kann postuliert werden, dass es auch hier zu einer deutlichen konformellen Umlagerung der Verbindung kommt.

Eine Antwort auf die Frage, welche Stöchiometrie des Metallkomplexes in Lösung die dominierende ist (die Integrale der Signalsätze zeigten einen starken Überschuss der einen Spezies an), ergaben die massenspektrometrischen Untersuchungen. In Abbildung 6-4 und Abbildung 6-5 sind ESI-MS-Spektren gezeigt, die von den NMR-Lösungen der Metallkomplexe aufgenommen wurden. Diese Messungen wurden von Dr. Regine Fuchs von der Firma *Micromass* auf einem Quadrupol-Hybrid-Flugzeit-Massenspektrometer durchgeführt und erlauben daher einen Blick auf den Massenbereich jenseits von $m/z = 4000$ amu, der mit den in Oldenburg zur Verfügung stehenden Geräten zu dieser Zeit nicht möglich war.

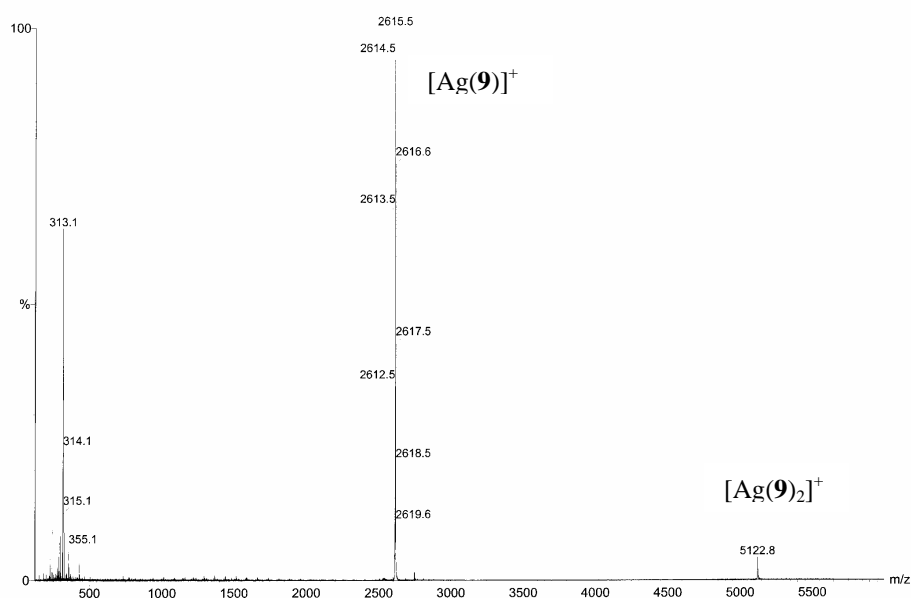


Abbildung 6-4: ESI-MS Spektrum einer 1:1 Mischung aus **9** und $[\text{Ag}(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$

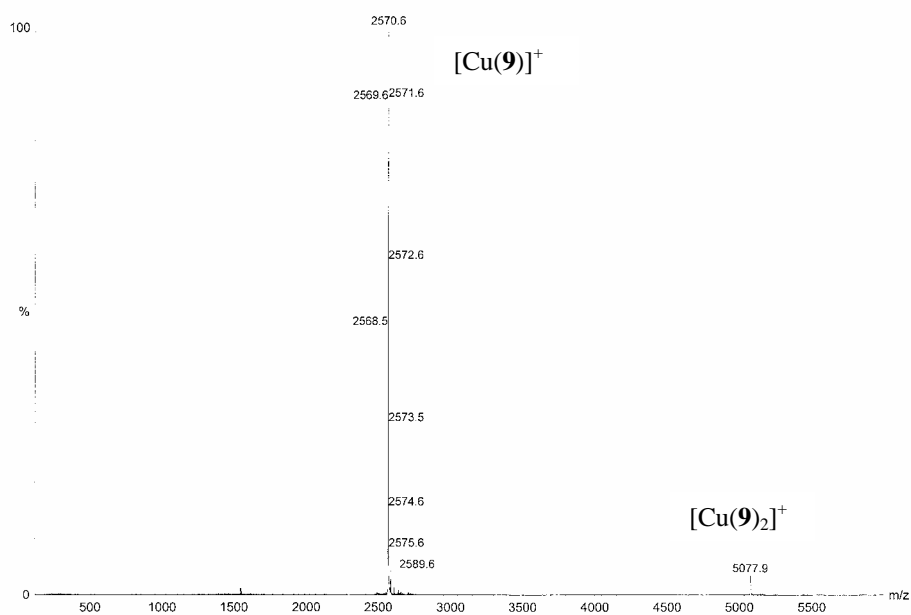


Abbildung 6-5: ESI-MS Spektrum einer 1:1 Mischung aus **9** und $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$

In beiden Spektren zeigt sich anhand der Signalintensitäten eine deutliche Bevorzugung der 1:1 Stöchiometrie. Wengleich die Signalintensität nicht ohne weiteres quantifiziert werden kann, so ist durchaus möglich anhand der Intensitäten diese qualitative Aussage zu treffen. Ein Signal für den 2:1 Komplex kann zwar beobachtet werden, allerdings ist die Intensität des Signals wesentlich geringer als die des 1:1 Komplexes. Interessant ist eine Vergrößerung des Massenspektrums im Bereich der Masse des 1:1 Komplexes.

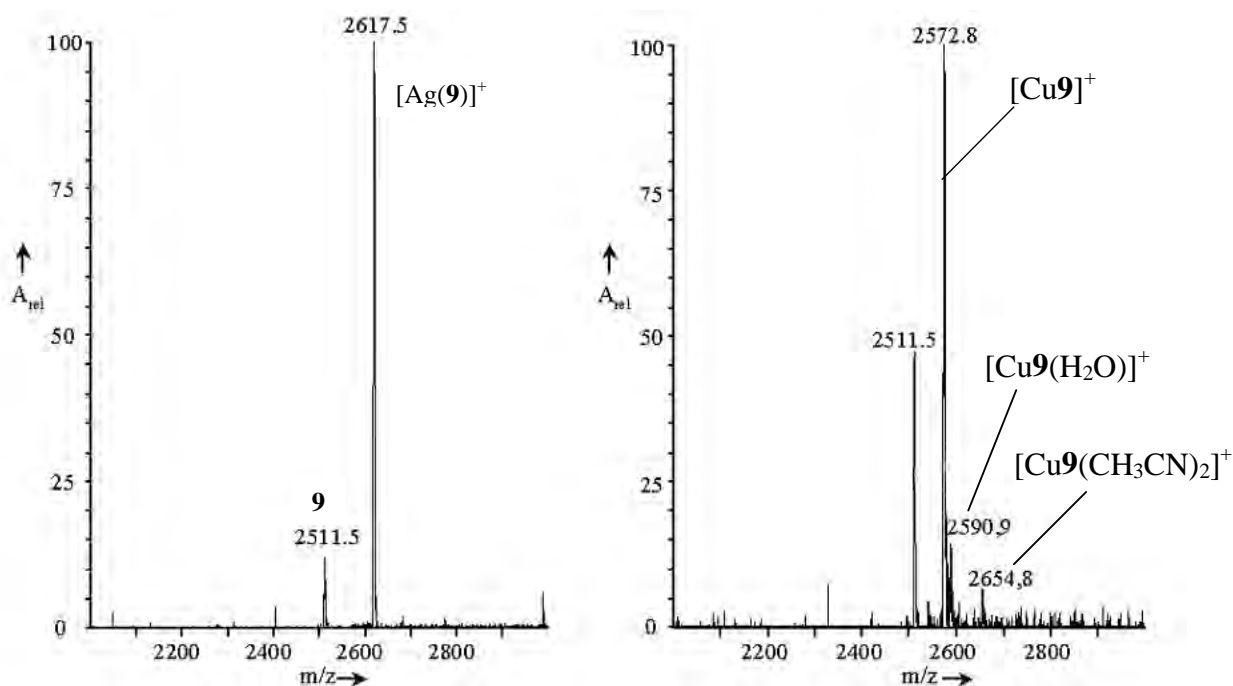


Abbildung 6-6: ESI-MS Spektren einer 1:1 Mischung aus **9** und $[\text{Ag}(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$ (links) und einer 1:1 Mischung aus **9** und $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$

Am rechten Spektrum in Abbildung 6-6 kann sehr schön abgelesen werden, dass die 1:1 Stöchiometrie, die ein koordinativ ungesättigtes Metallion bedingen würde, durchaus durch Komplexierung von Lösungsmittelmolekülen stabilisiert werden kann. Diese Beobachtung unterstützt damit die postulierte Erklärung der Signalverarbeitung im NMR-Spektrum.

Beim außen geschalteten Liganden **10** wurde zur Darstellung des Kupfer- bzw. Silberkomplexes wiederum je ein halbes Äquivalent des entsprechenden Metallsalzes zugesetzt. Auch hier zeigten sich nach kurzer Erwärmung die bereits oben beschriebenen charakteristischen Verfärbungen der Lösungen.

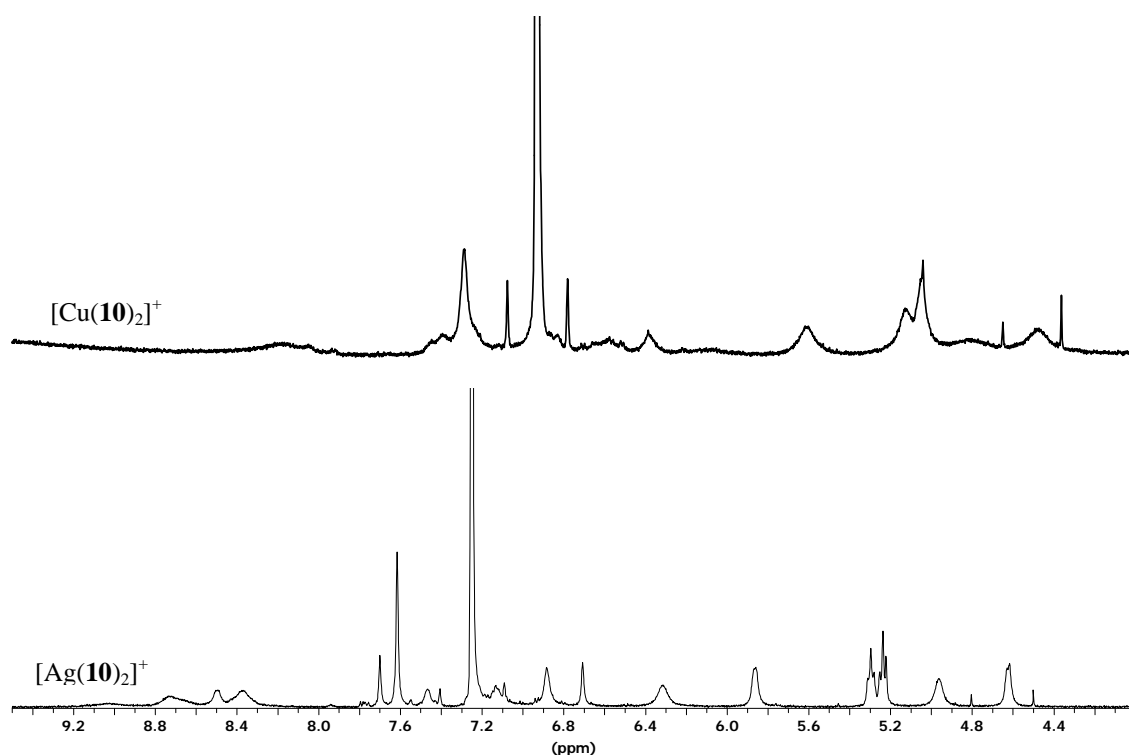


Abbildung 6-7: ¹H-NMR-Spektren von [Cu(10)₂]⁺ (oben) und [Ag(10)₂]⁺ (unten). Aufgenommen jeweils ins Benzol-*d*₆/Acetonitril-*d*₃ 25:1 (500.1 MHz)

Beide Spektren zeigen deutliche Verbreiterungen der Signale, was auf das Vorhandensein von dynamischen Metallkomplexen schließen lässt. Beim Kupferkomplex ist diese Dynamik so stark, dass eine Zuordnung von Signalen unmöglich wird. Beim Silber(I)komplex ist die Linienverbreiterung bei weitem nicht so drastisch wie beim Kupfer, jedoch ist auch hier eine Zuordnung im Aromatenbereich kaum mehr möglich.

Die Bildung der 2:1 Komplexe konnte jedoch massenspektrometrisch zweifelsfrei nachgewiesen werden. Die entsprechenden Massenspektren inklusive der berechneten Isotopenverteilungen sind in Abbildung 6-8 und Abbildung 6-9 wiedergegeben.

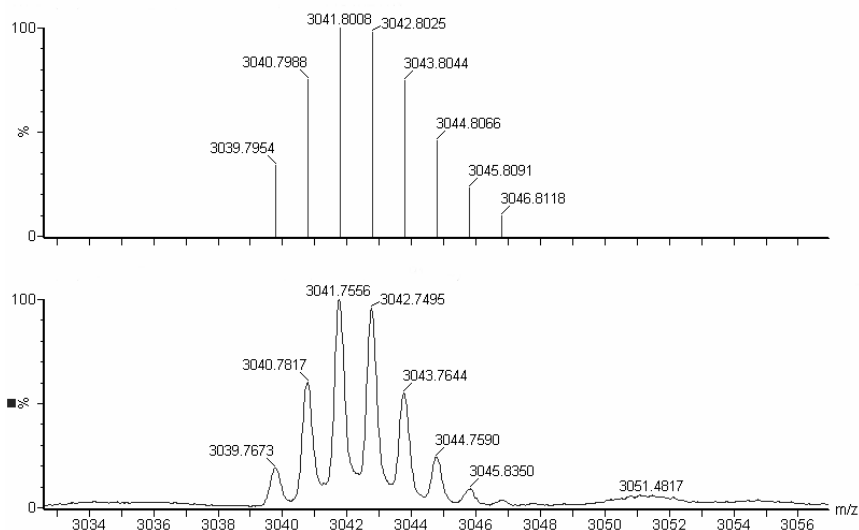


Abbildung 6-8: ESI-Massenspektrum von $[\text{Cu}(\mathbf{10})_2]^+$: oben) berechnetes Isotopenmuster; unten) erhaltenes Spektrum

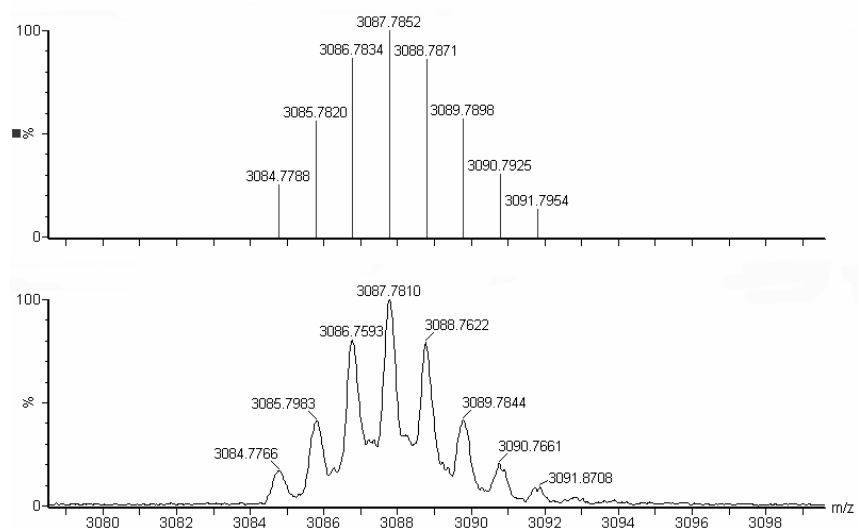


Abbildung 6-9: ESI-Massenspektrum von $[\text{Ag}(\mathbf{10})_2]^+$: oben) berechnetes Isotopenmuster; unten) erhaltenes Spektrum

6.2 Strategien zur Erlangung von Metallkomplexen mit einer Bindungstasche

In den oben beschriebenen Metallkomplexen der außen geschalteten Rezeptoren **8** und **10** wurden bei der Komplexbildung mit Kupfer(I) bzw. Silber(I) durch tetraedrische Koordination von zwei Bipyridinfragmenten am Metallion stets eine 2:1 Komplexstöchiometrie erreicht. Eine solche Stöchiometrie erschwert die Analyse der Bindungseigenschaften der Rezeptoren erheblich, da sich hier zwei verschiedene Wirt-Gastaddukte ergeben können, je nachdem, ob eine oder beide Bindungstaschen mit einem Gastmolekül besetzt sind. Dies führt zu hochkomplexen mathematischen Formeln für die Bestimmung von Bindungskonstanten und

anderen Daten, so dass aus diesem Grund das Erzwingen einer 1:1 Stöchiometrie von Metallion und Ligand erstrebenswert ist. Dies kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden.

6.2.1 Hybridkomplexe mit anderen Liganden unter gleichzeitiger Modifikation des Löslichkeitsverhaltens

Die langen Alkylketten sowie die großen unpolaren Flächen machen die bislang entwickelten Liganden zwar in vielen eher unpolaren Lösungsmitteln sehr gut löslich, in polarerer Lösungsmitteln wie Acetonitril, Methanol oder gar Wasser sind die Liganden jedoch leider völlig unlöslich. Dies ändert sich auch durch die Komplexbildung nicht wesentlich, da die positive Ladung des Metallions von den Bipyridinen recht gut kompensiert wird und nicht zu einer Verschiebung der Löslichkeit in polare Lösungsmittel beitragen kann.

Da die Erkennung und Bindung von Gastmolekülen in den allosterischen Hemicarceranden hauptsächlich über die Nutzung von solvophoben Effekten stattfindet, wäre eine Manipulation des Löslichkeitsverhaltens hin zu einer Löslichkeit in polarerer Lösungsmitteln äußerst wünschenswert, da jede Erhöhung der Polarität des Lösungsmittels sich direkt in einer Erhöhung der Bindungskonstante widerspiegeln sollte. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein Ligandensystem entwickelt, das genau diese Löslichkeitsänderung hervorrufen sollte.

6.2.1.1 Design des Ligandensystems

Seit einiger Zeit wird in der Arbeitsgruppe Lünig an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel das Komplexbildungsverhalten sterisch überladener Phenanthrolinliganden untersucht.^[68] Es gelang Lünig et al. zu zeigen, dass sterisch überfrachtete Phenanthroline z.B. Kupfer(I)ionen binden, dabei aber die Metallionen durch sterische Abschirmung dazu zwingen, koordinativ ungesättigt zu bleiben (sofern nur weitere Phenanthroline als mögliche Koordinationseinheiten zur Verfügung stehen). Ein typischer Vertreter dieser Ligandenklasse ist in Abbildung 6-10 links dargestellt.

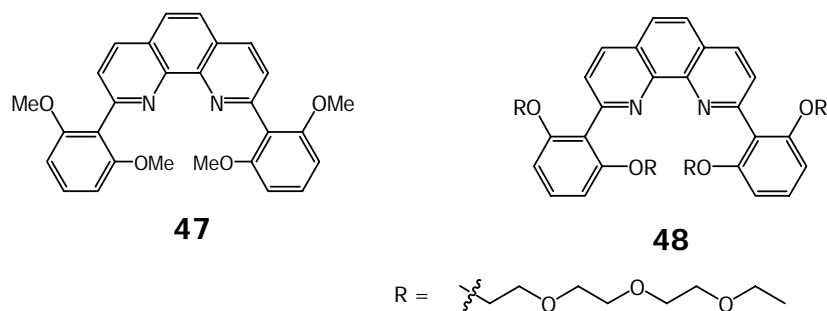


Abbildung 6-10: Methoxysubstituierter Phenanthrolinligand von Lünig et al.

Die Gestalt und das Komplexierungsverhalten des Phenanthrolinliganden **47** sind auch für die hier vorgestellten Arbeiten hochgradig interessant. Zum einen können durch die vorgelagerte Komplexierung eines solchen Liganden Silber- und Kupferkomplexe der Rezeptorliganden dargestellt werden, die dann nur noch eine Bindungstasche tragen und somit deutlich leichter in ihrem Bindungsverhalten zu analysieren sind, zum anderen könnte über eine entsprechende weitere Funktionalisierung dieses Liganden eine Veränderung des Löslichkeitsverhaltens erreicht werden. Zu diesem Zweck müssten lediglich die Methoxygruppen in Lünings Phenanthrolin durch beispielsweise Polyethylenglycolgruppen substituiert werden, wie es in der obigen Abbildung auf der rechten Seite gezeigt ist.

6.2.1.2 Bindungsstudien des unmodifizierten Phenanthrolinliganden

Zunächst wurde untersucht, ob die nach Lünig präparierten 1:1 Kupfer(I)-Phenanthrolin-Komplexe überhaupt in der Lage sind, die sterisch ebenfalls recht anspruchsvollen allosterischen Hemicarceranden zusätzlich zu komplexieren. Zu diesem Zweck wurde ein entsprechender Komplex einer NMR-Titration mit einer Lösung des esterverbrückten Hemicarceranden **7** unterzogen.

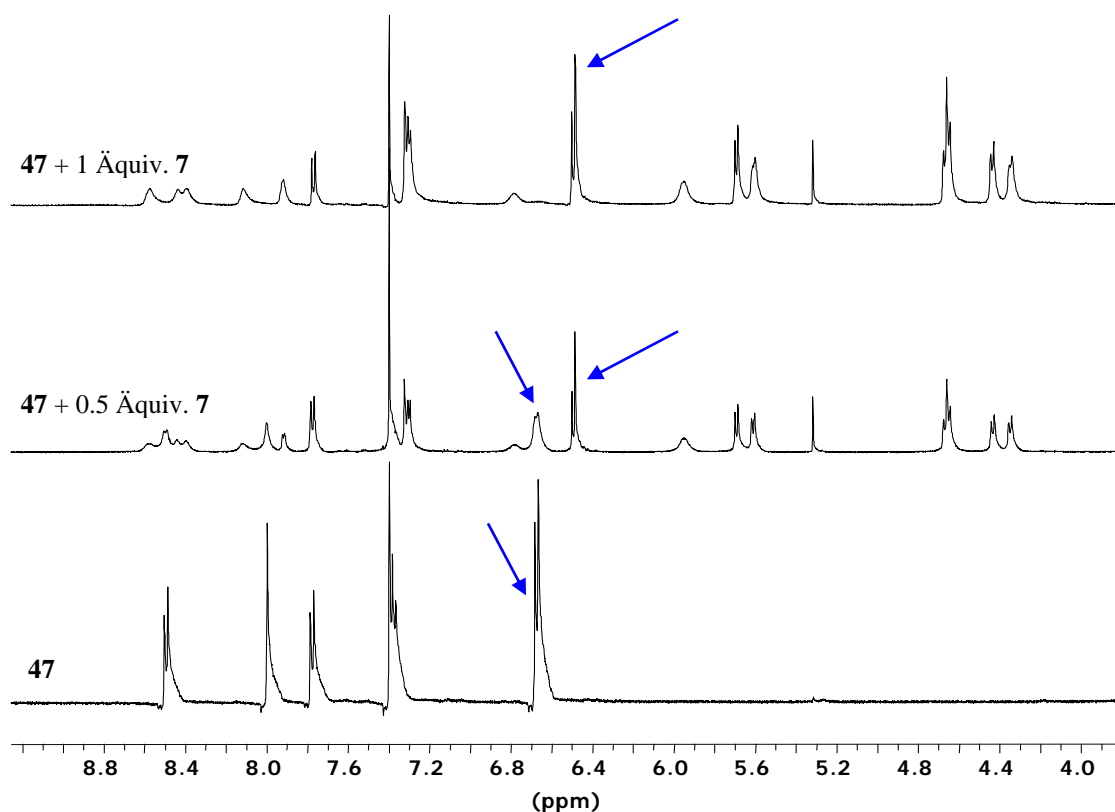


Abbildung 6-11: NMR-Titration eines 1:1 Komplexes aus Kupfer(I) und **47** mit dem esterverbrückten Hemicarceranden **7**. Oben: **47** + 1 Äquiv. **7**, Mitte: **47** + 0.5 Äquiv. **7**, Unten: **47** (alle Messungen 10 mM **47** in Benzol- d_6 /Acetonitril- d_3 1:1)

Aus den drei abgebildeten Spektren lassen sich mehrere Dinge schließen. Im unteren Spektrum, dem 1:1 Komplex zwischen Kupfer(I)-Ionen und dem Phenanthrolin **47**, lässt sich erkennen, dass auf der NMR-Zeitskala stabile Komplexe gebildet werden, die alle dieselbe Stöchiometrie aufweisen (es ist nur ein Signalsatz zu beobachten). Im mittleren Spektrum befindet sich genau ein halbes Äquivalent des Esterliganden **7** in der Lösung. An den beiden Signalen zwischen 6.4 und 6.7 ppm lässt sich eindeutig ablesen, dass genau zwei verschiedene Spezies in der Probe vorliegen: ein 1:1 Komplex aus Kupfer(I) und Phenanthrolin **47** sowie ein 1:1:1 Komplex aus Kupfer(I), Phenanthrolin **47** und Ligand **7**. Die Integrale der beiden Signale sind in diesem Spektrum gleich groß, so dass darauf geschlossen werden kann, dass der Esterligand **7** bei Zugabe quantitativ vom vorgebildeten Kupferkomplex gebunden wird. Bestätigt wird diese Aussage durch das obere Spektrum in Abbildung 6-11. Bei diesem Spektrum befinden sich äquimolare Mengen Kupfer-Phenanthrolinkomplex und Esterligand im NMR-Röhrchen. Ein vollständiges Verschwinden des Signals bei 6.7 ppm indiziert eine vollständige Komplexierung des Liganden **47**.

Zudem konnte ein ESI-MS-Spektrum des 1:1:1 Komplexes aufgenommen werden, das die Realisierung der gewünschten Stöchiometrie bestätigte (s.).

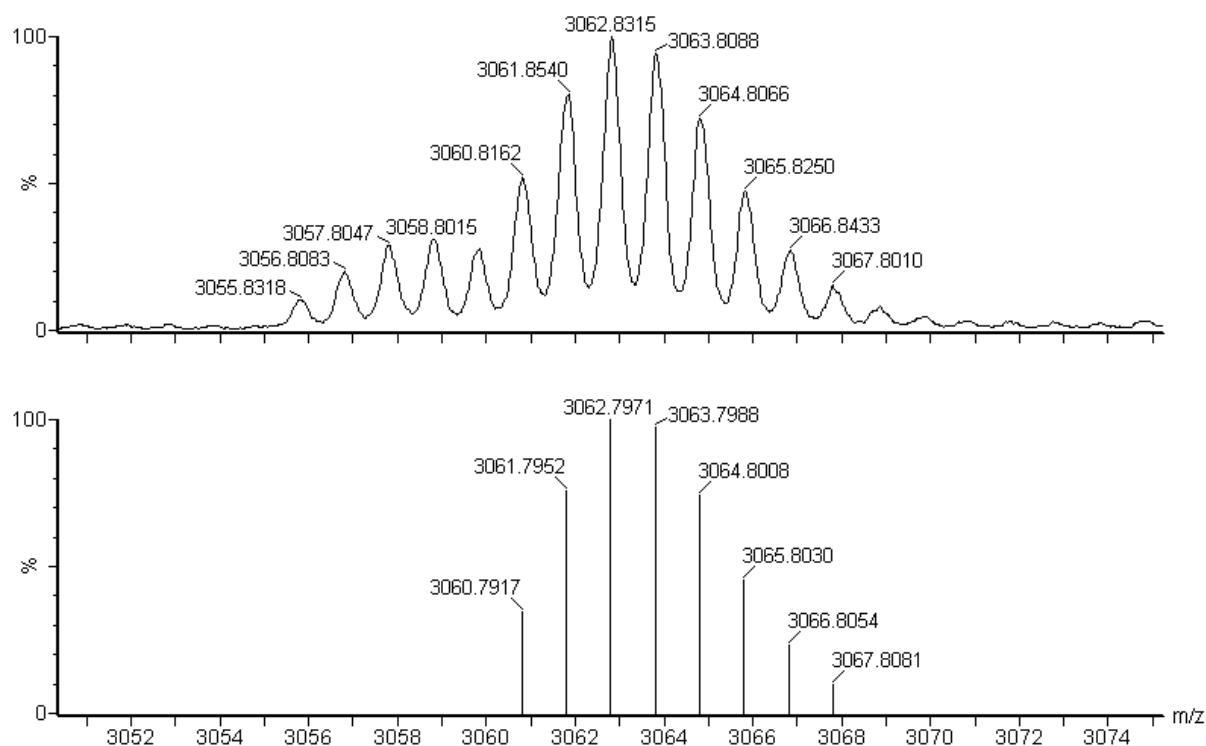


Abbildung 6-12: Vergrößerung des Signals des 1:1:1 Komplexes aus Cu(I), **47** und **7** (oben), errechnetes Isotopenmuster (unten)

Damit konnte zunächst zweifelsfrei nachgewiesen werden, dass die Phenanthrolinliganden der Arbeitsgruppe Lüning prinzipiell in der Lage sind, auch größere Ligandensysteme zu komplexieren und dass auf diesem Weg ein Zugang zu schaltbaren Hemicarceranden geschaffen wurde, bei dem die resultierenden Rezeptoren nur über eine Bindungstasche verfügen. Im Gegensatz zur Zugabe eines halben Äquivalent Kupfersalzes, bei dem Rezeptoren mit zwei Bindungstaschen durch tetraedrische Koordination von zwei Bipyridinliganden am Metallion gebildet werden (Abbildung 6-13). Die Anordnung mit nur einer Bindungstasche ist für die NMR-spektroskopische Untersuchung äußerst wünschenswert, da die Gleichungssysteme zur Bestimmung von Bindungskonstanten bei nur einer Bindungstasche wesentlich einfacher zu bearbeiten und zu lösen sind.

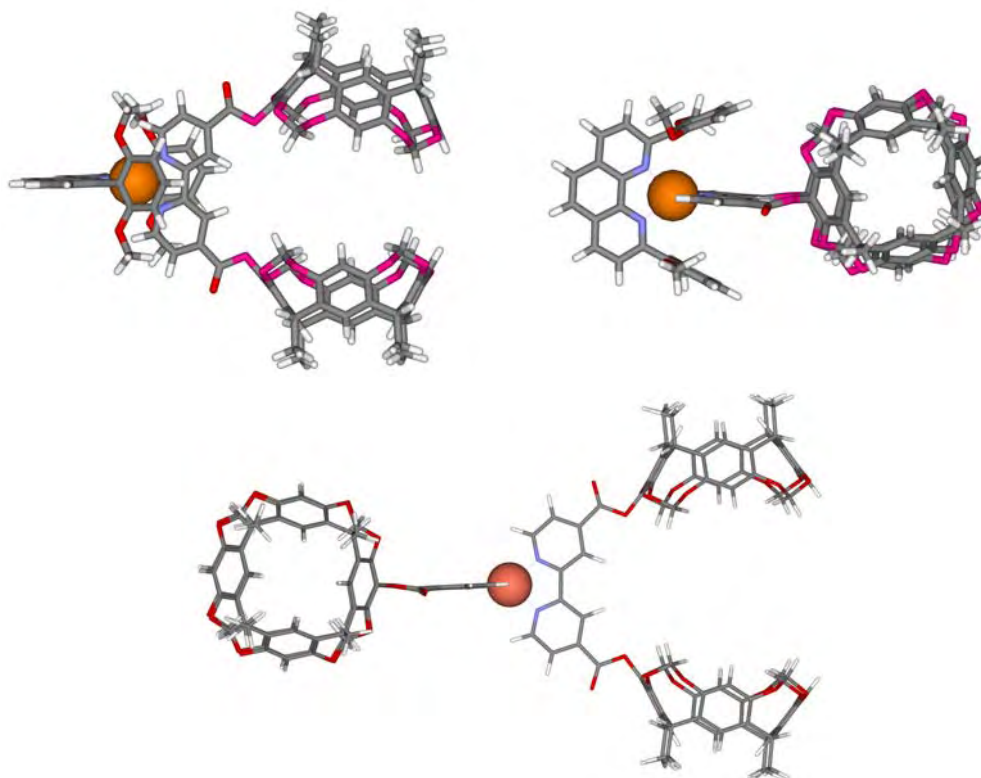


Abbildung 6-13: Oben: 1:1:1 Komplex aus **7**, **47** und Cu^+ (links: Seitenansicht, rechts: Aufsicht), unten: $[\text{Cu}(\mathbf{7})_2]^+$

6.2.1.3 Retrosynthese des modifizierten Phenanthrolinliganden

Die Bestätigung des angestrebten Komplexierungsverhaltens ließ das Design eines löslichkeitsvermittelnden Phenanthrolinliganden folgen. Die Zielstruktur **48** und ihre retrosynthetische Analyse sind in Abbildung 6-14 wiedergegeben. Dabei wurde als löslichkeitsvermittelnde Gruppe eine Tetraethylglycolkette gewählt.

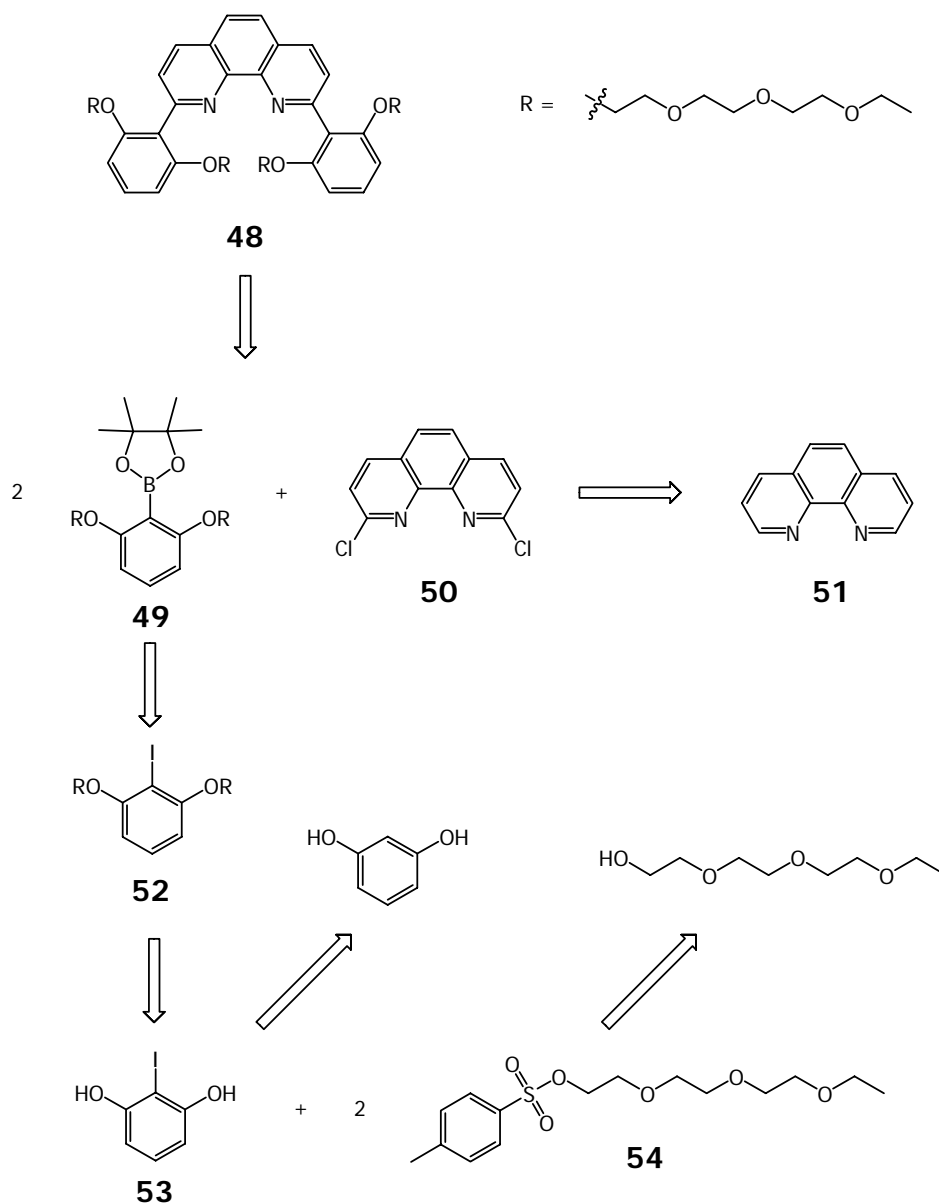


Abbildung 6-14: Retrosynthetische Analyse von **48**

Der angestrebte Phenanthrolinligand sollte sich in einer zweifachen Suzuki Kreuzkupplung aus 1,10-Dichlorphenanthrolin und dem Boronsäurederivat des Resorcins darstellen lassen. Die Kupplung des Dimethoxyaryls wurde von Lünig et al. ebenfalls durch eine Suzukikupplung realisiert. Das 1,10-Dichlorphenanthrolin wurde von der AG Lünig gestellt, die es nach einem von ihnen entwickelten Verfahren darstellten.^[69] Die Boronsäure sollte aus dem entsprechenden Iodid gewonnen werden, welches seinerseits aus Iodresorcin und Tetraethylenglycoltosylat dargestellt werden sollte. Iodresorcin sollte über *ortho*-Lithierung aus Resorcin sowie das Tosylat aus Tetraethylenglycol und *para*-Toluolsulfonsäure synthetisiert werden.

6.2.1.4 Darstellung des Phenanthrolinliganden 48

Nach obiger Retrosynthese wurde zunächst nach einem Standardverfahren^[70] Diethylenglycolmonoethylether mit Tosylchlorid in Pyridin in nahezu quantitativer Ausbeute zum entsprechenden Tosylat **54** umgesetzt (Abbildung 6-15).

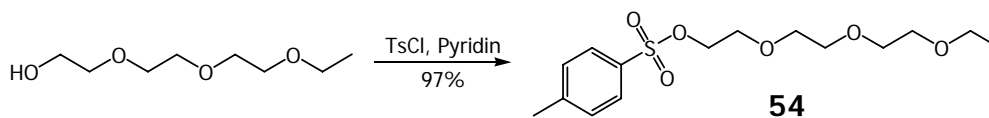


Abbildung 6-15: Synthese von **54**

Daraufhin wurde Resorcin ebenfalls nach einem Standardverfahren unter basischen Bedingungen in *ortho*-Position der Hydroxylfunktionen in 72% Ausbeute iodiert (Abbildung 6-16).

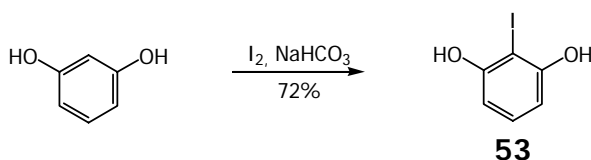


Abbildung 6-16: Synthese von **53**

Eine zweifache Williamson Ethersynthese ergab die Vorstufe der Boronsäure **49** (**53**) in nur mäßigen 34% Ausbeute (Abbildung 6-17). Dies begründet sich vor allem in der Tatsache, dass die Aufarbeitung der Reaktionsmischung schwierig ist. Bei einer wässrigen Aufarbeitung zur Entfernung der Base lagern sich die Moleküle durch ihren amphoteren Charakter an der Phasengrenzfläche an, wobei die Glycolketten zur Wasserphase ausgerichtet sind während der aromatische Teil zur organischen Phase hin ausgerichtet ist. Die einfache Durchführung der Synthesen sowie der günstige Preis der Edukte lassen diese Ausbeute aber hinnehmbar erscheinen.

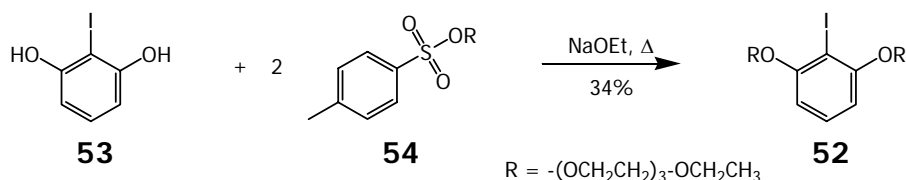


Abbildung 6-17: Synthese von **52**

Als nächstes wurde der Boronsäureester **49** in einer Eintopfreaktion aus dem Iodid **52** dargestellt (Abbildung 6-18). Im ersten Schritt der Dreistufenreaktion wurde durch Zugabe von *n*-Butyllithium ein Metall-Halogen austausch durchgeführt, wonach das Lithiumorganyl

mittels Zugabe von Trimethylborat zum Boronat umgesetzt wurde. Der Boronsäuredimethylester wurde dann *in situ* zum Pinakolat umgesetzt. Die Gesamtausbeute dieser Reaktionssequenz beträgt 74%. Die abschließende Umesterung des Bororganyls ist von daher sinnvoll, als dass Pinakolester während der säulenchromatographischen Aufarbeitung deutlich stabiler als die Dimethylester sind.

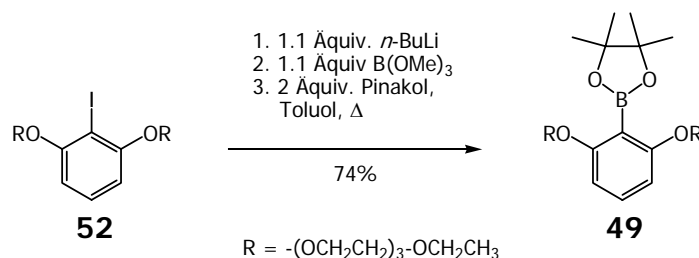


Abbildung 6-18: Synthese von **49**

Kürzlich gelang es F. Eggert von der Universität Kiel, die von mir dargestellte Boronsäure **49** mit dem Dichlorphenanthrolin **50** in einer zweifachen Suzukikreuzkupplung zum Liganden **48** zu verknüpfen. Die Erprobung des Komplexierungsverhaltens des neuen Phenanthrolinliganden sowie der Löslichkeitseigenschaften der zu bildenden 1:1:1 Komplexe von Kupfer(I), **48** und **8** oder **9** stehen jedoch noch aus.

6.2.2 Rheniumkomplexe von **8** und **10**

Neben den oben gezeigten Silber und Kupferkomplexen wurden Rheniumkomplexe der Liganden **8** und **10** dargestellt. Die Umsetzung von **8** und **10** mit Pentacarbonylrheniumchlorid führt ausschließlich zu Komplexen mit der Stöchiometrie Re(CO)₃Cl(**8**) bzw. Re(CO)₃Cl(**10**). Damit verfügen die Metallkomplexe im Gegensatz zu den oben diskutierten Silber- und Kupferkomplexen lediglich über eine Bindungstasche. Zudem bringt die Verwendung von Rhenium(I)komplexen eine Reihe weiterer Vorteile mit sich: Die Komplexe sind wasser- und luftstabil, das Metallion ist nicht oxidationsempfindlich und der Komplex ist, einmal gebildet, kinetisch inert. Die außerordentliche Stabilität spiegelt sich z. B. in der Möglichkeit zur säulenchromatographischen Reinigung der Komplexe wieder.

Ein weiterer Unterschied ist die Elektroneutralität, bzw. die nicht vorhandene positive Ladung am Metall, des Metallkomplexes. Diese war ausdrücklich angestrebt, um bei den folgenden Erkennungsexperimenten elektrostatische Wechselwirkungen zwischen Gast und zentralem Metallion von vornherein auszuschließen.

Die Komplexbildung erfolgte nach mehrstündiger Erwärmung der Lösung quantitativ und es bildete sich eine intensiv orange Lösung. Ein Vergleich der erhaltenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **8** und $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{8})]$ ist in Abbildung 6-19 gezeigt.

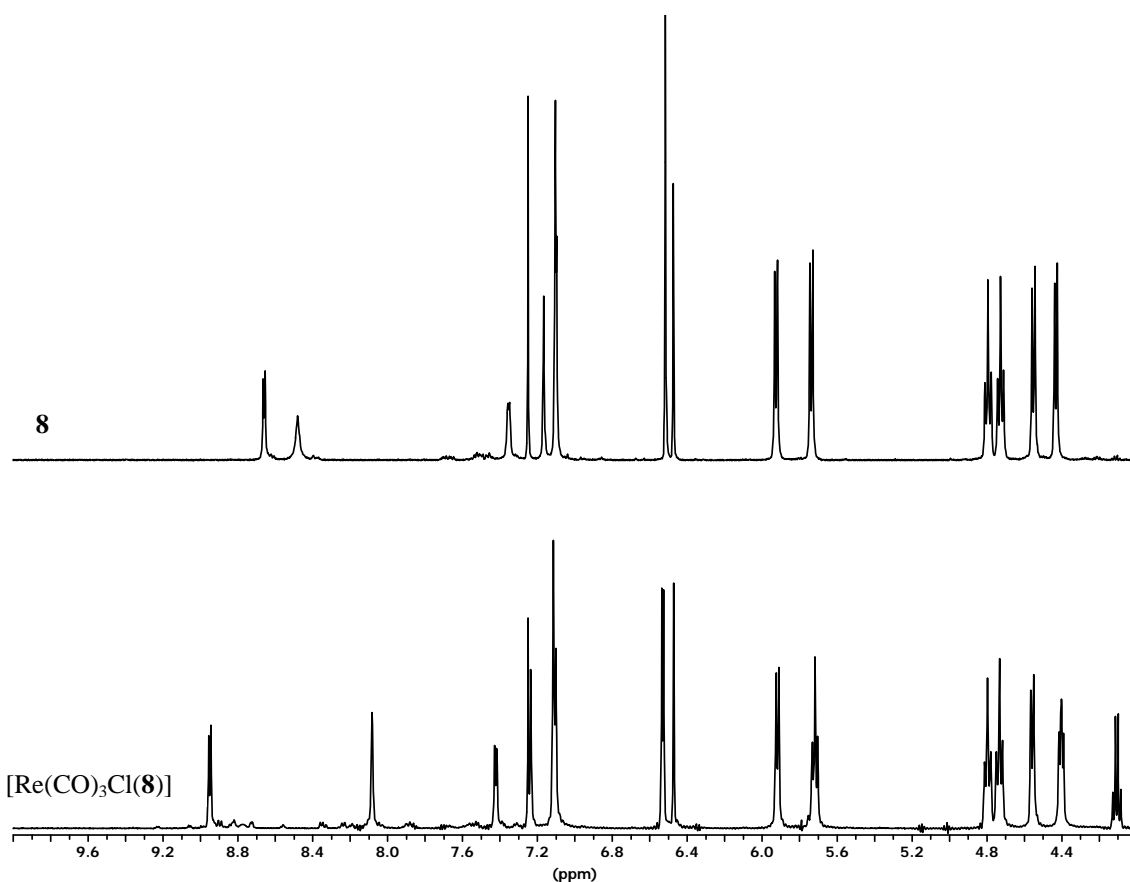


Abbildung 6-19: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **8** (oben) und $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{8})]$ (unten). Aufgenommen jeweils ins Chloroform- d_1 (500.1 MHz)

Die oben erwähnte Elektroneutralität des Rheniumkomplexes war für die massenspektrometrischen Untersuchungen natürlich eher ungünstig. Während Silber(I)- und Kupfer(I)-komplexe bereits eine positive Ladung über das Metallion innehaben, bedarf der Rheniumkomplex einer Ionisierung, um massenspektrometrisch detektierbar zu sein. Dementsprechend konnte bei einer der anderen Komplexe analogen Versuchsdurchführung keinerlei Ion beobachtet werden, das dem Rheniumkomplex zuzuordnen wäre. Erst ein Wechsel in den negativen Modus erbrachte ein Signal, das dem Methanolataddukt des Rheniumkomplexes zugeordnet werden konnte. Dabei scheinen sich ebenfalls Dimere des Adduktes zu bilden, denn im vergrößerten Spektrum (Abbildung 6-20) zeigen sich nicht nur Signale bei ganzzahligen Massen sondern auch bei halben Massen, was auf mehrfach geladene Spezies hinweist.

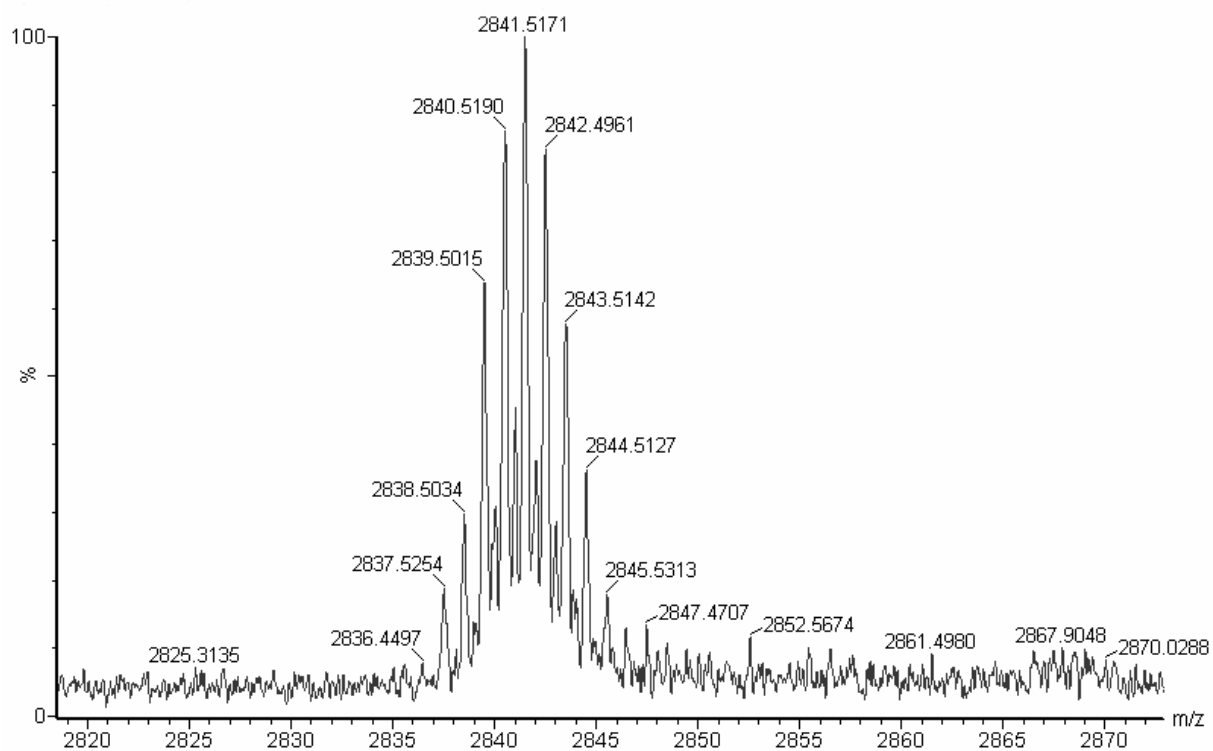


Abbildung 6-20: Vergrößerung des Molekülpeaks im ESI-Massenspektrum (negativer Modus) von [Re(CO)₃Cl(8)]

Auch Ligand **10** wurde mit einem Äquivalent Pentacarbonylrheniumchlorid umgesetzt. Im Gegensatz zur Umsetzung mit **8** konnte hier leider kein quantitativer Umsatz beobachtet werden, der gewünschte Komplex [Re(CO)₃Cl(**10**)] konnte in 34% Ausbeute gewonnen werden. Ein Vergleich des ¹H-NMR-Spektrums des Komplexes mit dem freien Liganden **10** ist in Abbildung 6-21 dargestellt

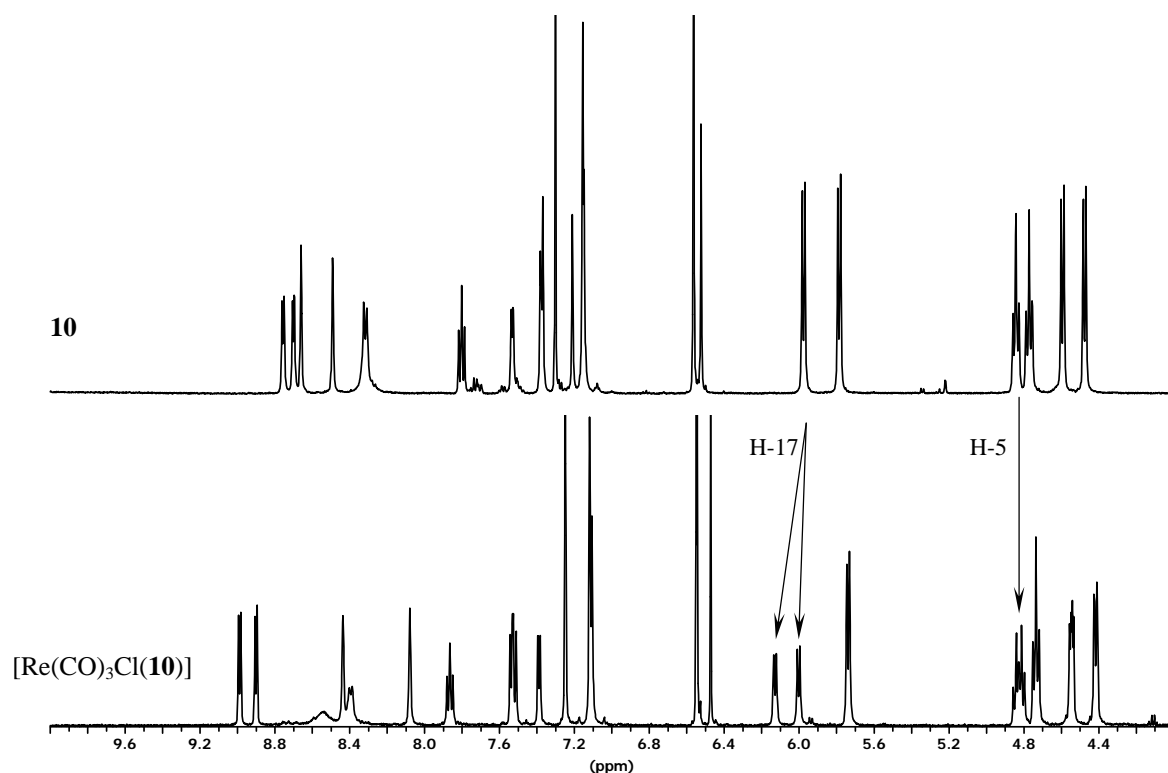


Abbildung 6-21: ¹H-NMR-Spektren von **10** (oben) und $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{10})]$ (unten) in Chloroform-*d*₁ (500.1 MHz)

Wie schon beim Liganden **8** bewirkt der Wechsel zum Rheniumkomplex die Bildung eines kinetisch deutlich stabileren Komplexes, was an den sehr scharfen Signalen im NMR abgelesen werden kann. Interessanterweise findet bei der Bildung des Rheniumkomplexes ein Symmetrieverlust für das Signal von H-17 und in geringerem Maße auch für das Signal von H-5 statt. Auf die möglichen Ursachen für diese Desymmetrierung wird später genauer eingegangen, festzuhalten bleibt, dass die Bildung des Metallkomplexes wie vorgesehen zu einer Konformationsänderung am Bipyridin führt.

Auch von diesem Komplex wurde ein ESI-Massenspektrum angefertigt, in dem sich der Molekülpeak mit einer Isotopenverteilung, die der errechneten entspricht, finden ließ. Im Gegensatz zum Analogon mit Rezeptor **8**, bei dem nur im negativen Modus ein Spektrum erhalten werden konnte, wurde hier im positiven Modus ein Natriumaddukt detektiert. Der entsprechende Ausschnitt aus dem Spektrum ist in Abbildung 6-22 gezeigt.

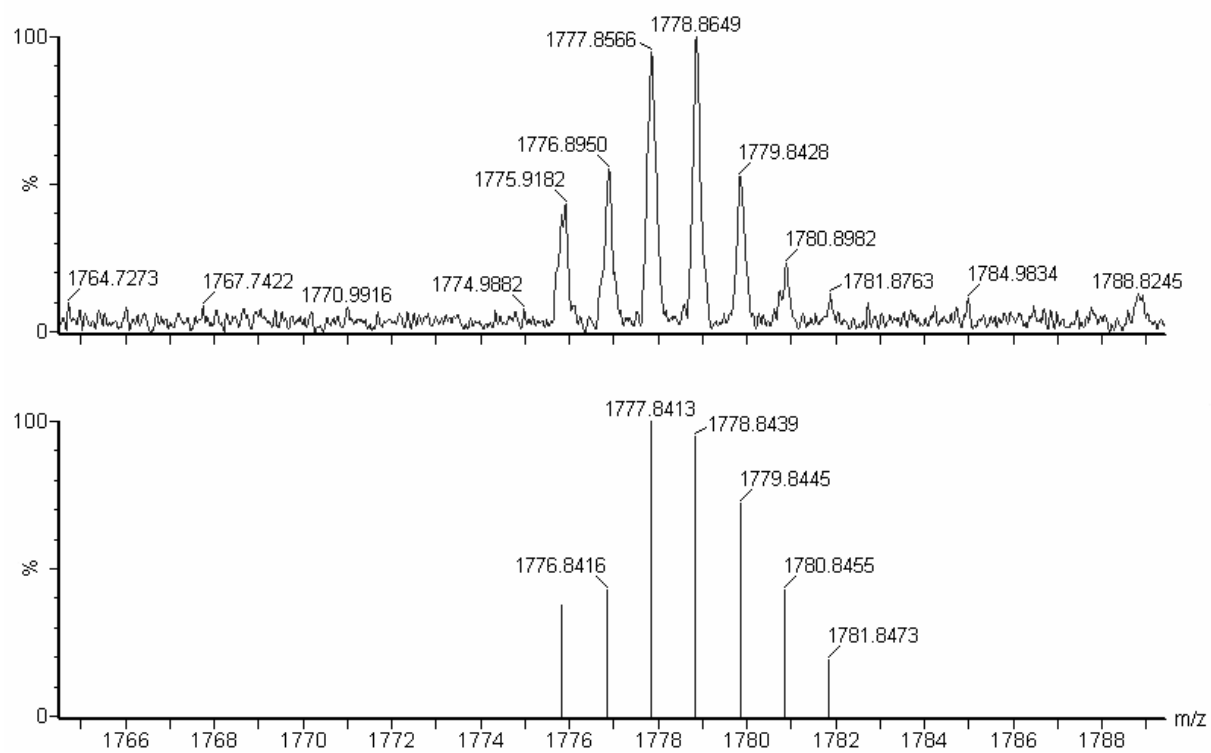


Abbildung 6-22: Vergrößerung des Molekülsignals im ESI-MS-Spektrum des Na⁺-adduktes von [Re(CO)₃Cl(10)] (oben: gemessen, unten: berechnet)

7 Gasterkennungsexperimente

Nachdem bei allen Rezeptoren nach der Bildung von Metallkomplexen konformelle Änderungen beobachtet werden konnten, sollte in den hier aufgeführten Experimenten die Fähigkeit zur Gastbindung bei den einzelnen Rezeptoren untersucht werden. Dabei galt es in allen Fällen zunächst auszuschließen, dass die Zugabe von potentiellen Gastmolekülen allein genügt, die Konformationsänderung des Bipyridins zu induzieren. Dafür wurden Lösungen der verschiedenen Rezeptoren mit einem Überschuss an verschiedenen potentiellen Gastmolekülen versetzt und die Signallage der Rezeptorsignale im $^1\text{H-NMR}$ wurde beobachtet, da sich bei dieser Konzeption der Experimente eine charakteristische Verschiebung der Wirtsignale als Indiz für eine erfolgreiche Gastbindung werten lässt.

7.1 Gasterkennungsexperimente mit Rezeptor **8**

Für die Erkennungsexperimente mit **8** wurden acht potentiell geeignete Gastmoleküle ausgewählt, die in Abbildung 7-1 dargestellt sind.

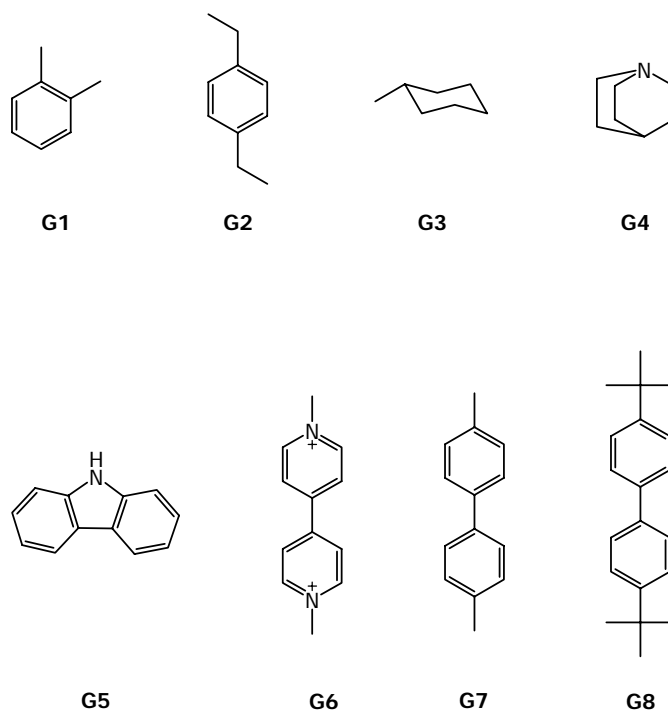


Abbildung 7-1: Übersicht über die potentiellen Gäste von Rezeptor **8**

Es handelt sich um *o*-Xylol (**G1**), *p*-Diethylbenzol (**G2**), Methylcyclohexan (**G3**), Quinuclidin (**G4**), Carbazol (**G5**), Methylviologen (**G6**), 4,4'-Dimethylbiphenyl (**G7**) und 4,4'-Di-*tert*-butylbiphenyl (**G8**). Die ersten drei sowie die letzten beiden dieser Reihe sollten durch ihre

unpolare Oberfläche attraktive Gäste für die unpolare Tasche des Rezeptors darstellen, während beim Methylviologen Kation- π -Wechselwirkungen zu einem Einschluss führen sollten. Beim Quinuclidin und beim Carbazol ist die Eignung als Gast durch beide Formen der Wechselwirkungen denkbar. Zum einen sind beide Moleküle relativ unpolar, zum anderen besteht die Möglichkeit, sie am Stickstoff zu protonieren, womit wiederum Kation- π -Wechselwirkungen zum Tragen kommen könnten.

Zunächst wurde das Erkennungsverhalten des unkomplexierten Rezeptors **8** untersucht. Dazu wurden 15 mM Rezeptorlösungen in Chloroform- d_1 mit jeweils 5 Äquivalenten der Gastmoleküle versetzt und die Mischungen wurden NMR-spektroskopisch untersucht. Die erhaltenen Spektren wurden mit den ^1H -NMR-Spektren der reinen Verbindungen verglichen, wie es in Abbildung 7-2 beispielhaft dargestellt ist.

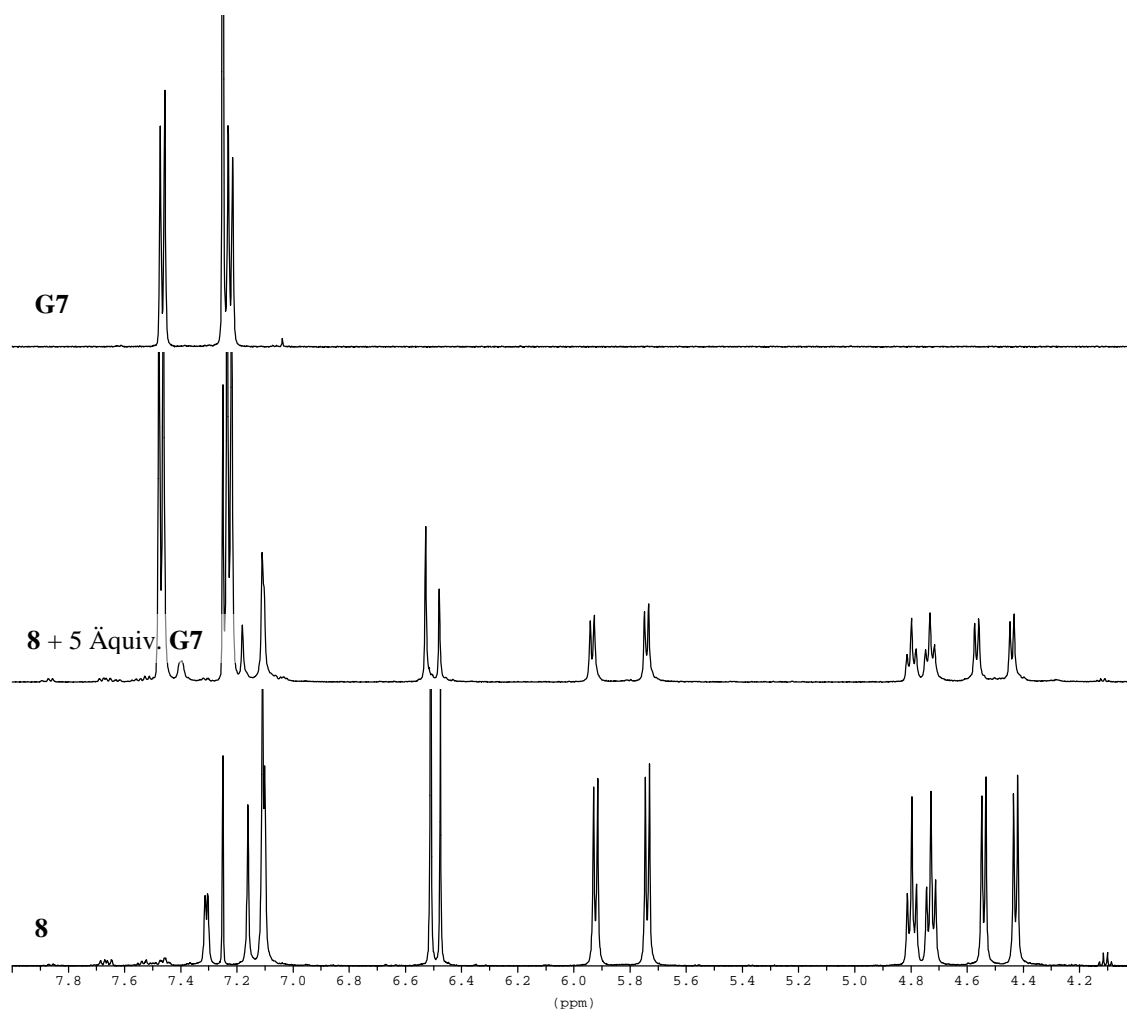


Abbildung 7-2: ^1H -NMR-Spektren (15 mM in Chloroform- d_1 , 500.1 MHz) von oben: **G7**, Mitte: **8** mit 5 Äquiv. **G7** und unten: **8**

Bei keiner der acht Wirt-Gastmischungen konnte eine Verschiebung der Signale gegenüber den Spektren der reinen Verbindungen festgestellt werden. Damit verhalten sich die Rezeptoren so weit im gewünschten Sinne, dass der Energiegewinn durch die Bindung eines

Substrates nicht groß genug ist, den Energieaufwand für die Änderung der Konformation des Bipyridins zu kompensieren. Ebenso wenig kommt es zur Ausbildung polymerer Strukturen unter Beteiligung mehrerer Rezeptormoleküle. In der nachfolgenden Abbildung ist das Erkennungsverhalten von **8** zusammenfassend dargestellt.

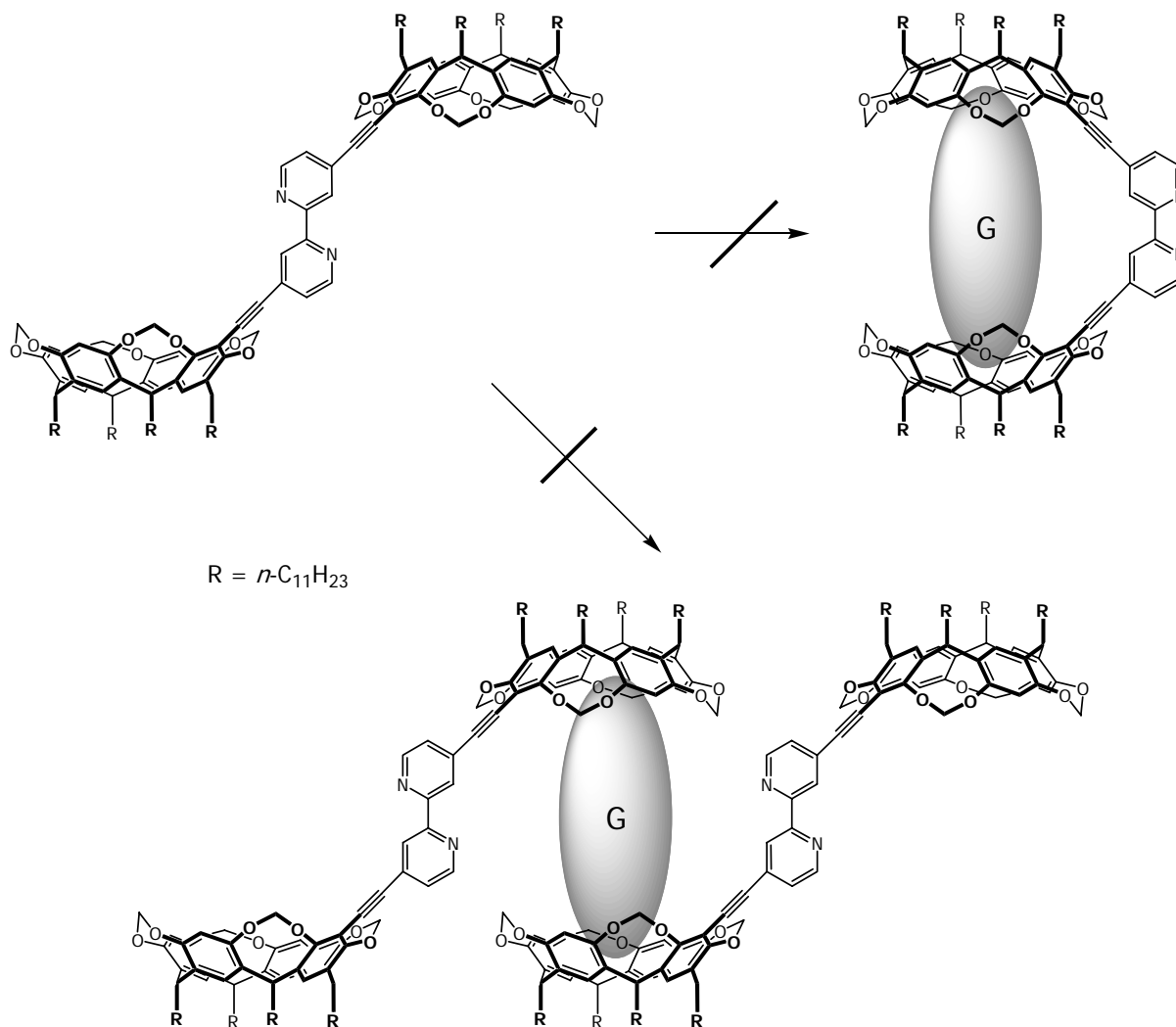


Abbildung 7-3: Erkennungsverhalten des unkomplexierten Rezeptors **8**

Daraufhin wurde eine analoge Versuchsreihe unter Verwendung des Rheniumkomplexes $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{8})]$, also des „eingeschalteten“ Rezeptors angefertigt. Wiederum wurden ^1H -NMR-Spektren der Mischungen angefertigt, die mit den Spektren der reinen Verbindungen verglichen wurden. In Abbildung 7-4 ist dies für **G3** beispielhaft vorgestellt.

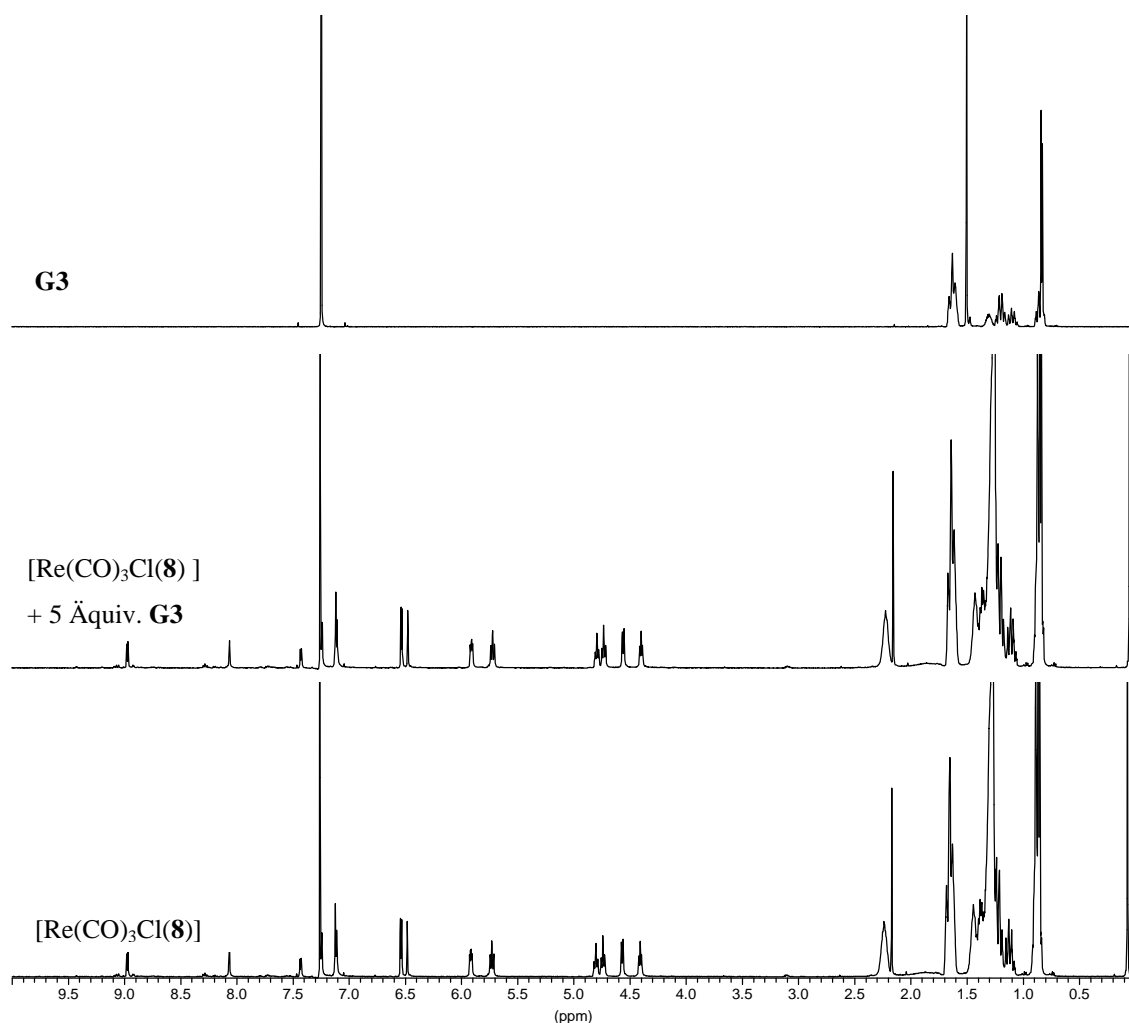


Abbildung 7-4: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (2 mM in Chloroform- d_1 , 500.1 MHz) von oben: **G3**, Mitte: $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{8})] + 5 \text{ \AA} \text{quiv. G3}$, unten: $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{8})]$

Leider ergab sich hier dasselbe Bild wie im Falle des unkomplexierten Rezeptors **8**. Die Mischung des Komplexes mit den potentiellen Gästen führte zu keinerlei Veränderungen der Signallagen der Rezeptor- oder Gastsignale. Dieses war bei allen acht der erprobten Gastmolekülen der Fall, wie der Vergleich der erhaltenen Spektren der Mischungen in Abbildung 7-5 verdeutlicht. Die Lage der entscheidenden Rezeptorsignale zwischen 4 und 6 ppm ist stets unverändert. Offensichtlich ist also auch $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{8})]$ nicht in der Lage, Gastmoleküle zu binden.

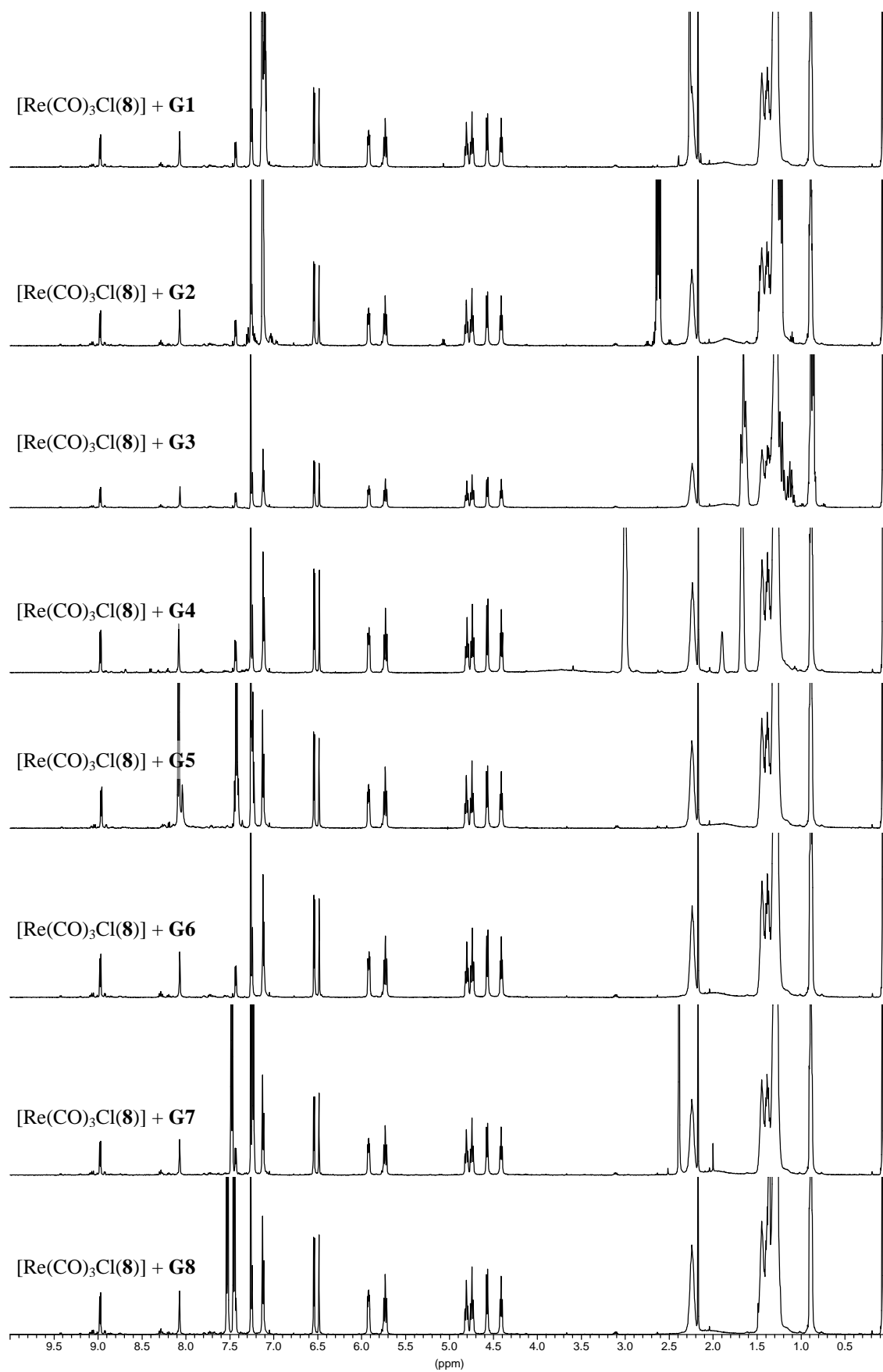


Abbildung 7-5: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (2 mM in Chloroform- d_1 , 500.1 MHz) von $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{8})]$ mit je 5 Äquivalenten **G1** bis **G8** (von oben nach unten)

Bei genauerer Betrachtung konnte bei der Auswertung der Mischung mit Quinuclidin (**G4**) eine Verschiebung der Gastsignale beobachtet werden.

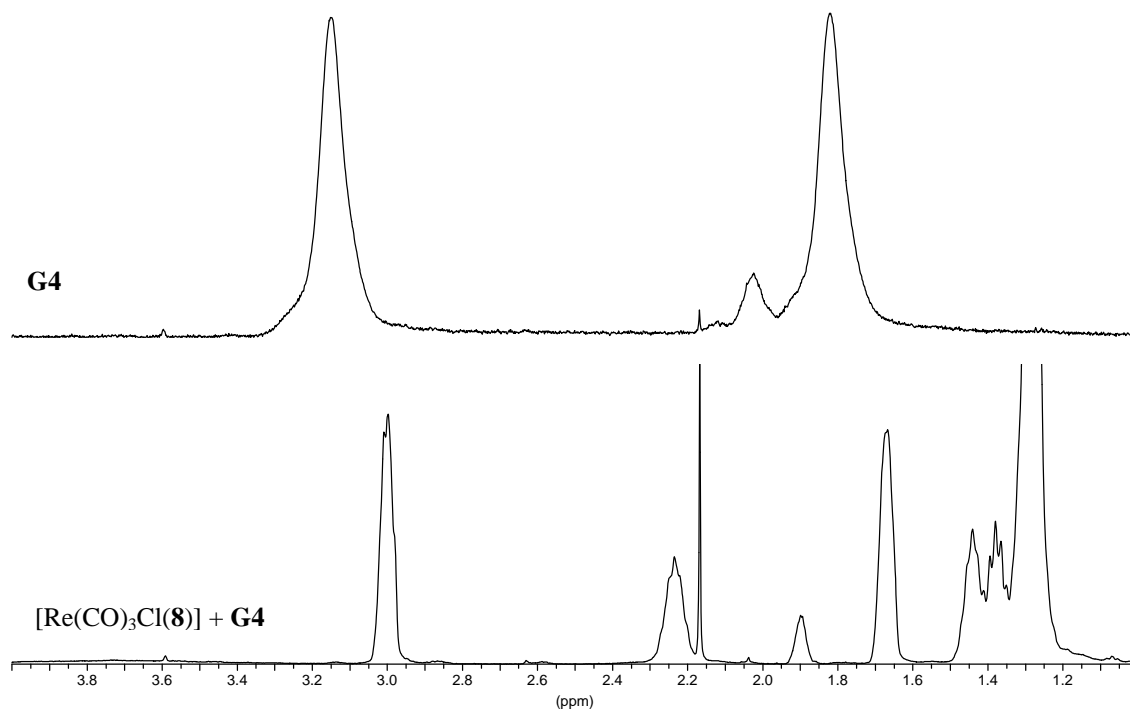


Abbildung 7-6: Ausschnitt aus den ¹H-NMR-Spektren (2 mM in Chloroform-*d*₁, 500.1 MHz) von oben: **G4** und unten: $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{8})]$ mit 5 Äquivalenten **G4**

Wie in Abbildung 7-6 deutlich zu erkennen ist, werden alle drei Gastsignale um ca. 0.2 ppm hochfeldverschoben. Um diese Verschiebung näher zu untersuchen, wurde daraufhin eine Titration des Rezeptors mit dem Gast Quinuclidin (**G5**) durchgeführt, wobei die Rezeptorkonzentration konstant gehalten wurde und die Gastkonzentration in 0.1-Äquivalentschritten erhöht wurde. Das Ergebnis dieser Titration ist auszugsweise in der nachfolgenden Abbildung (Abbildung 7-7) dargestellt (der Übersichtlichkeit halber nur jede 2. Messung).

Der Verlauf der Signalverschiebung verhält sich so, wie es bei Wirt-Gast-Komplexen üblich ist: aufgetragen gegen die Startverschiebung ergibt sich eine Sättigungskurve. Ungewöhnlich ist dabei jedoch, dass es zu keinerlei Verschiebung der Wirtsignale kommt, wie es oben auch für **G4** bereits gezeigt wurde.

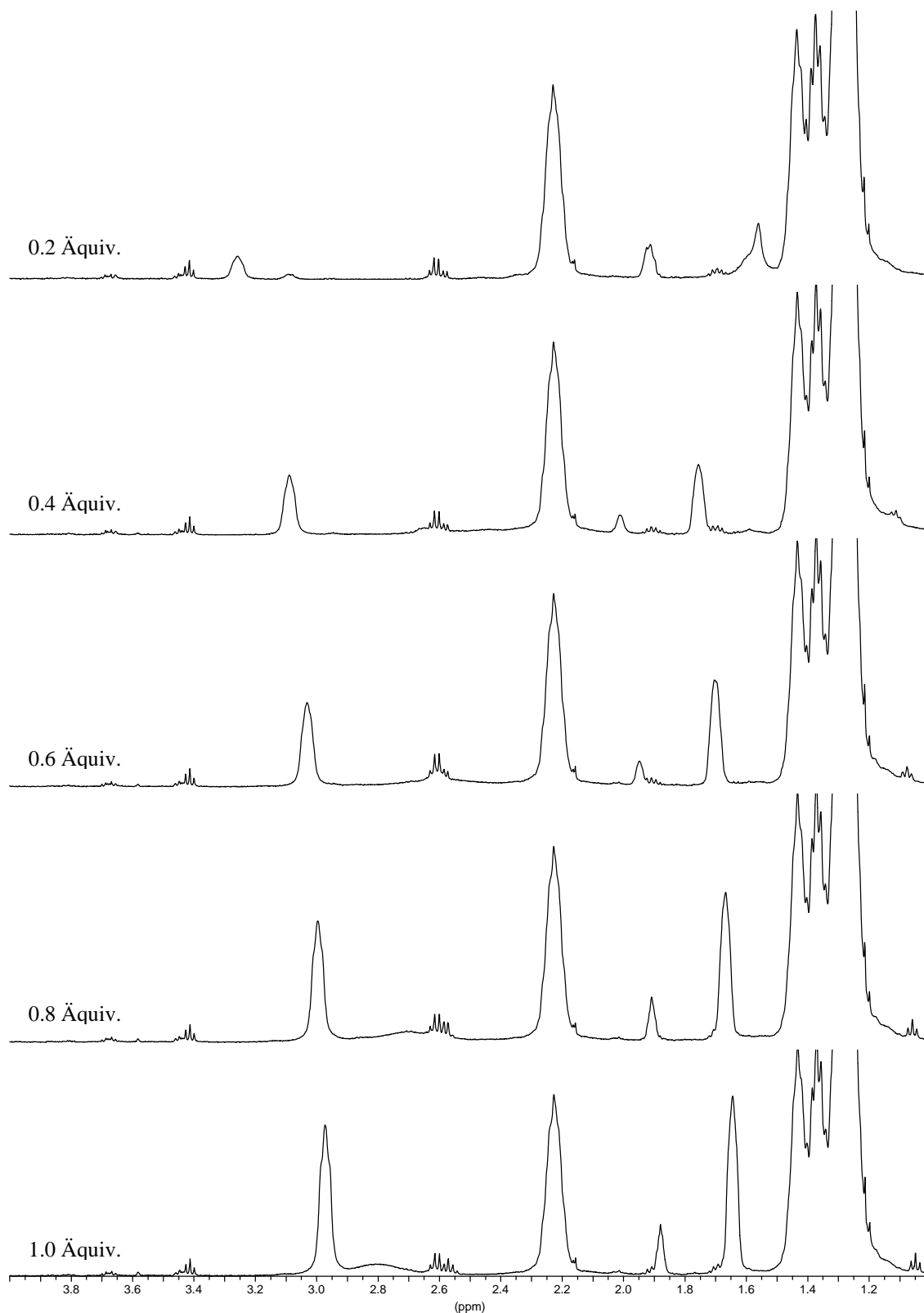


Abbildung 7-7: ^1H -NMR-Titration: 6 mM $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{8})]$ (in Chloroform- d_1 , 500.1 MHz) gegen (von oben nach unten) 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 und 1 Äquivalente **G4**

In einem weiteren Experiment wurden der reinen Gastlösung und der Mischung aus **G4** und dem Rheniumkomplex von **8** jeweils 5 Äquivalente Trifluoressigsäure zugefügt. Die Überlegung dahinter war, dass am Stickstoff protoniertes Quinuclidin durch attraktive Kation-

π -Wechselwirkungen zu einer verstärkten Gastbindung führen würde. Die beiden so erhaltenen Spektren sind in Abbildung 7-8 in einem Ausschnitt in gezeigt.

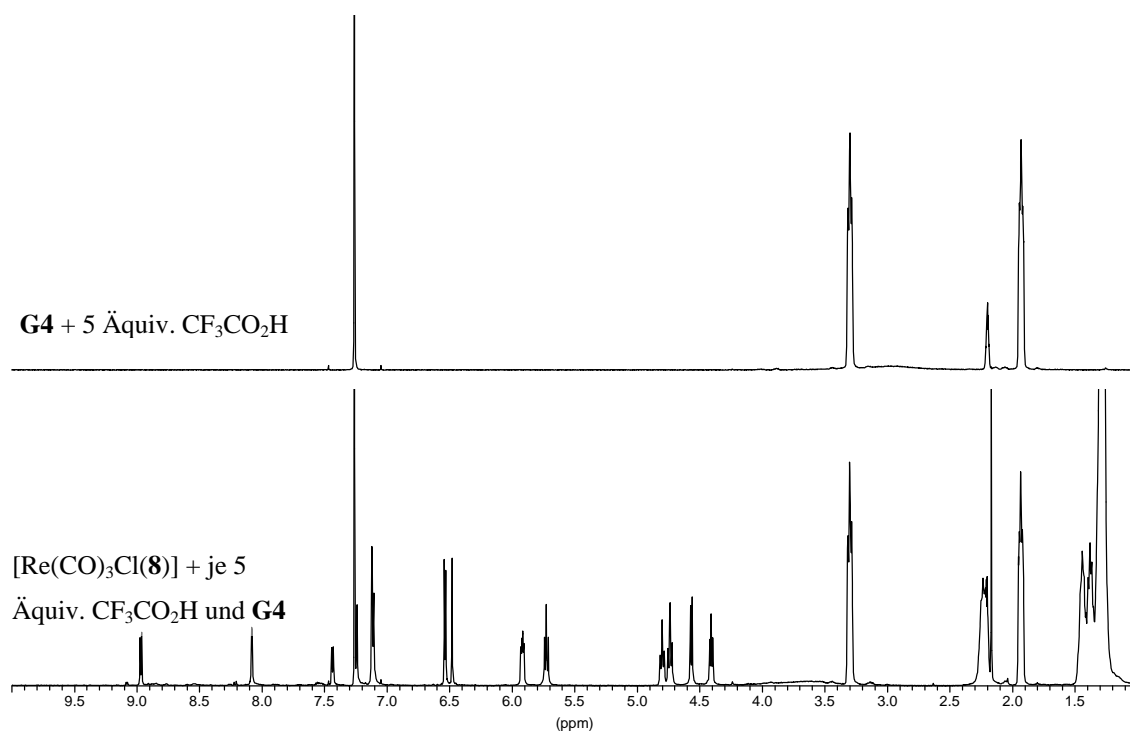


Abbildung 7-8: ¹H-NMR-Spektren (2 mM in Chloroform-*d*₁, 500.1 MHz) von oben: **G4** mit 5 Äquiv. Trifluoressigsäure und unten: [Re(CO)₃Cl(**8**)] mit je 5 Äquivalenten **G4** und Trifluoressigsäure

Wie sehr schön zu sehen ist, führte die Zugabe von Säure zur Auslöschung jeglicher Signalverschiebung. Es kommt also nicht zu der erhofften verstärkten Gasterkennung, sondern zum Erliegen des vorher beobachteten Effektes. Die Vermutung lag damit nahe, dass es sich bei der beobachteten Verschiebung der **G4**-Signale um einen pH-Effekt handelt. Schon bedingt durch das hohe Molekulargewicht des Rezeptors wurde in allen Fällen in hochverdünnten Lösungen gearbeitet. Das verwendete Lösungsmittel, Chloroform-*d*₁, ist leicht sauer und in der Lage, das Quinuclidin am Stickstoffatom zu protonieren. Dies führt dann natürlich zu einer Verschiebung der Signale. Die Annahme eines höheren Protonierungsgrades bei kleineren Konzentrationen erklärt die Tieffeldverschiebung bei kleiner werdenden Konzentrationen. Um die Erklärung der Verschiebung über diesen Konzentrationseffekt weiter zu unterstreichen, wurden ¹H-NMR-Spektren des reinen Gastes in den auch in den Mischungen verwendeten Konzentrationen angefertigt, von denen drei nachfolgend gezeigt sind:

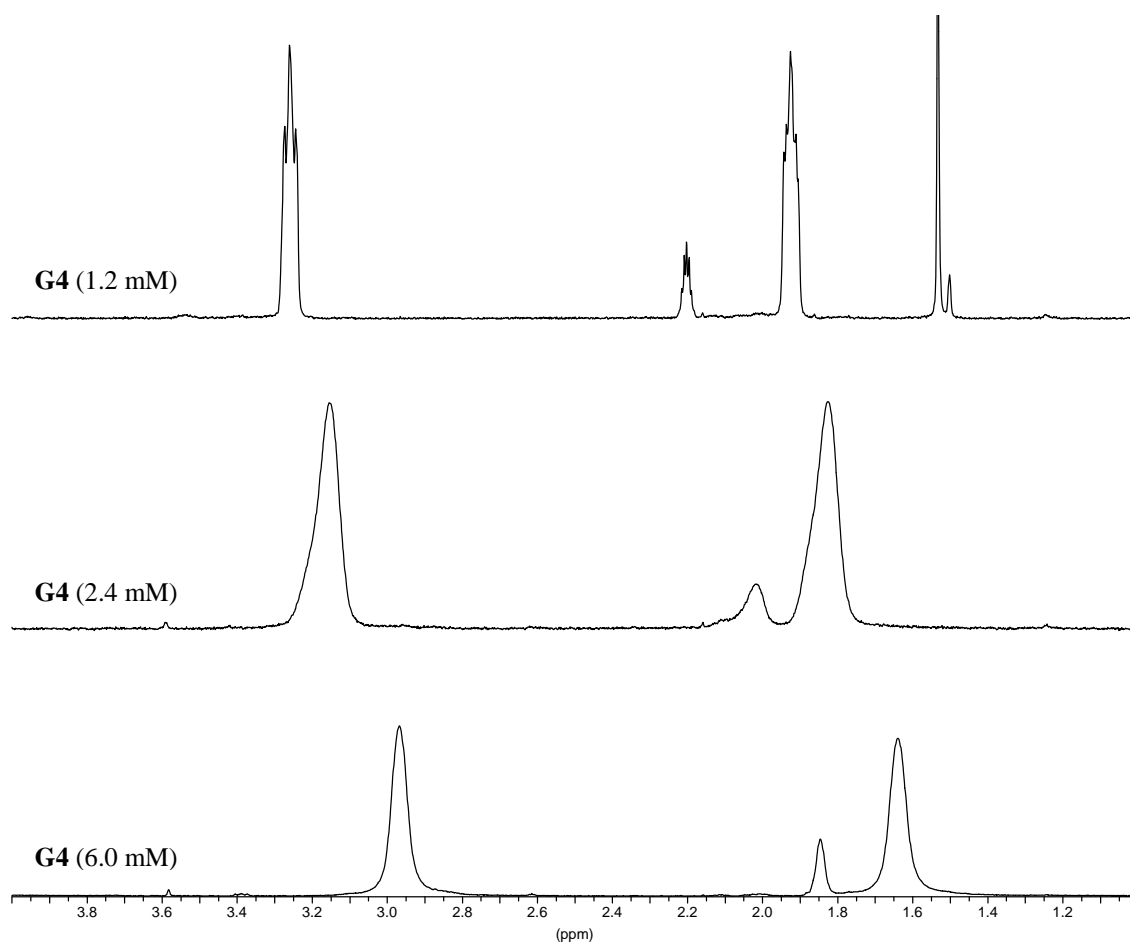


Abbildung 7-9: ^1H -NMR-Spektren (500.1 MHz in Chloroform- d_1) von **G4**; oben: 1.2 mM, Mitte: 2.4 mM, unten: 6 mM

Die Verschiebung der Signale auch ohne den Rezeptor erhärtet die Annahme des Konzentrationseffektes als Ursache für die Signalverschiebung und damit muss angenommen werden, dass Rezeptor **8** nicht in der Lage ist, eines der im Rahmen dieser Arbeit erprobten Gastmoleküle einzulagern.

7.2 Erkennungsverhalten von **9**

Nachdem die im vorigen Kapitel beschriebenen Komplexierungsstudien die erfolgreiche anvisierte Schaltbarkeit des Rezeptors **9** bestätigt hatten, sollte untersucht werden, inwieweit die gebildeten Metallkomplexe in der Lage sind, ausgewählte Gastmoleküle einzulagern. Dazu wurde abermals auf NMR-spektroskopische Verfahren zurückgegriffen.

Zunächst wurde der durch Rezeptor **7** erfolgreich gebundene Bisadamantylester erprobt. Bei diesem Gastmolekül ist neben den beiden terminalen unpolaren Gruppen, die mit den Resorcinareschalen wechselwirken können, auch die zentrale Estereinheit von Bedeutung. Die freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome könnten eventuell in Wechselwirkung mit dem im Inneren der Kapsel befindlichen Metallion treten und so zu einer Gastbindung beitragen. Als erstes wurde der Kupfer(I)komplex von **9** untersucht, da es im Vergleich zu

Silber(I) einen kleineren Atomradius besitzt und daher mehr Platz in der Kapsel zur Einlagerung von Gastmolekülen zur Verfügung stellt. Zudem zeigten die ESI-massenspektrometrischen Untersuchungen des Kupferkomplexes mit den Signalen für die Lösungsmitteladdukte des 1:1 Komplexes deutlichere Hinweise auf eine 1:1 Komplexierung im anvisierten Sinne, als es beim Silber(I) der Fall war, wenngleich die Übertragung der Ergebnisse von Gasphasenuntersuchungen auf Experimente in Lösung nicht immer möglich ist.

Abbildung 7-10 zeigt die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des a) Liganden **9**, b) des Liganden **9** mit 10 Äquivalenten des Bisadamantylesters, c) einer 1:1 Mischung von $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ und **9** und d) einer 1:1 Mischung von $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ und **9** mit 10 Äquivalenten des Bisadamantylesters. Zunächst ist festzustellen, dass bei der Mischung des unkomplexierten Rezeptors **9** mit dem Ester keinerlei Verschiebung von Signalen festzustellen war, weder für die Signale des Rezeptors, noch für die Signale des Gastmoleküls. Dementsprechend verhält sich Rezeptor **9** zunächst wie erwartet: im ausgeschalteten, also unkomplexierten Zustand, ist er nicht in der Lage, den Bisadamantylester zu binden. Die Bindung könnte auch hier sowohl intramolekular, also durch eigenständige Rotation der Pyridin-Pyridin-Bindungsachse um 180° , als auch intermolekular durch Bildung von polymeren Strukturen, in denen der Bisadamantylester jeweils zwischen den Schalen zweier unterschiedlicher Rezeptormoleküle eingelagert wird. Zu beidem kommt es offensichtlich nicht.

Unerfreulicherweise wurde dieses Verhalten auch beim Kupfer(I)komplex von **9** beobachtet. Der Signalsatz des 1:1-Komplexes $[\text{Cu}\mathbf{9}]^+$, der bei Zugabe von Kupfer(I) entsteht, unterliegt keinerlei Verschiebungen bei Zugabe des Bisadamantylesters. Ebenso bleibt die Signallage des Gastes unverändert gegenüber einer Messung der reinen Substanz. Dabei spielt es auch keine Rolle, in welcher Reihenfolge die Zugabe der drei Komponenten durchgeführt wird. Die Mischung vom vorgebildeten Komplex mit dem Gast und die Zugabe des Kupfer(I)salzes zu einer Mischung aus **9** und Ester ergaben identische Spektren.

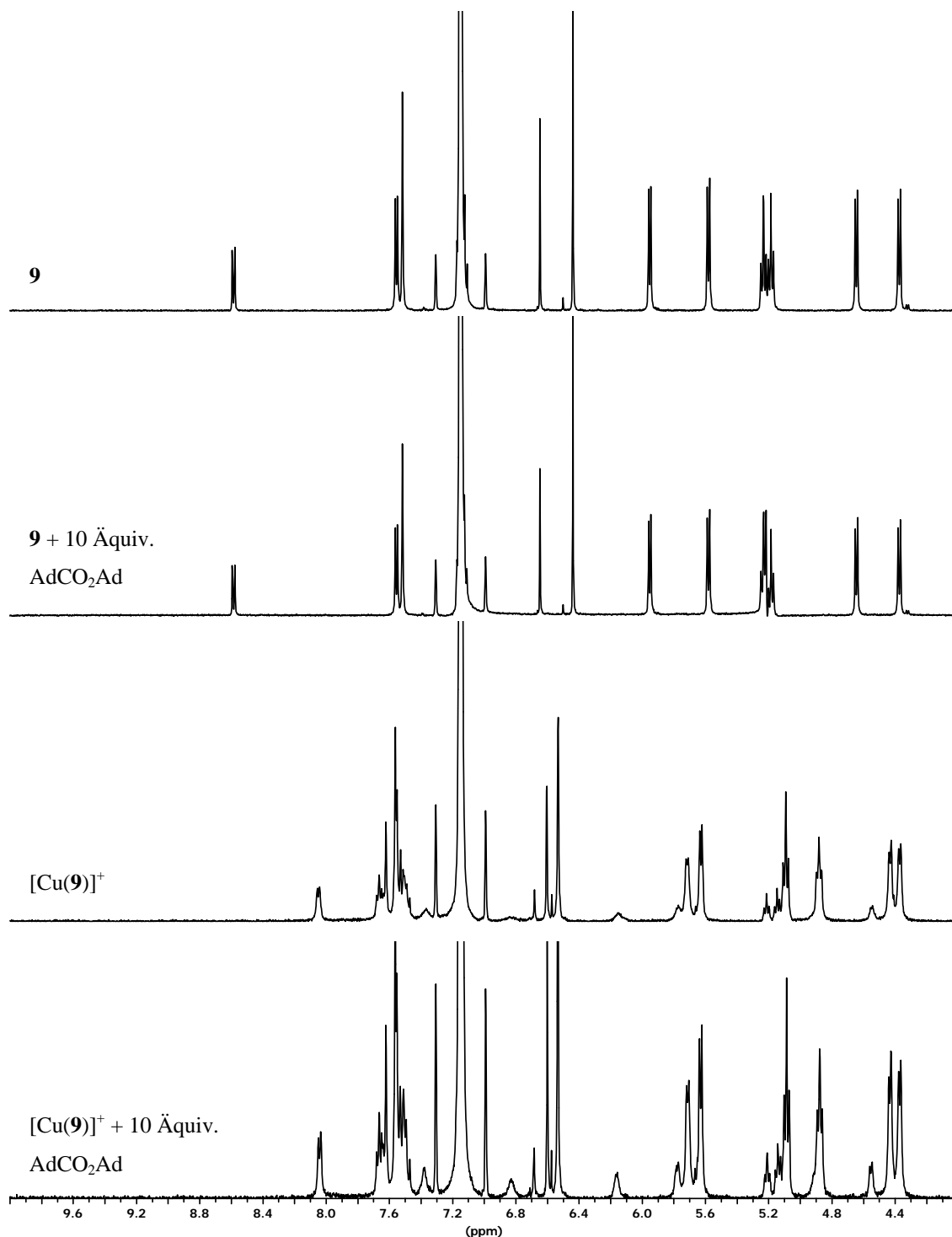


Abbildung 7-10: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (1 mM in Benzol- d_6 /Acetonitril- d_3 25:1, 500.1 MHz) von a) **9**, b) **9** mit 10 Äquiv. Adamantylcarbonsäureadamantylester, c) **9** mit 1 Äquiv. $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ und d) **9** mit 1 Äquiv. $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ und 10 Äquiv. Adamantylcarbonsäureadamantylester

Neben dem Adamantylester wurden zudem 4,4'-Dimethylbiphenyl, Biphenyl, Bisadamantylamid und Viologen auf ihre Eignung als Gastmolekül untersucht.

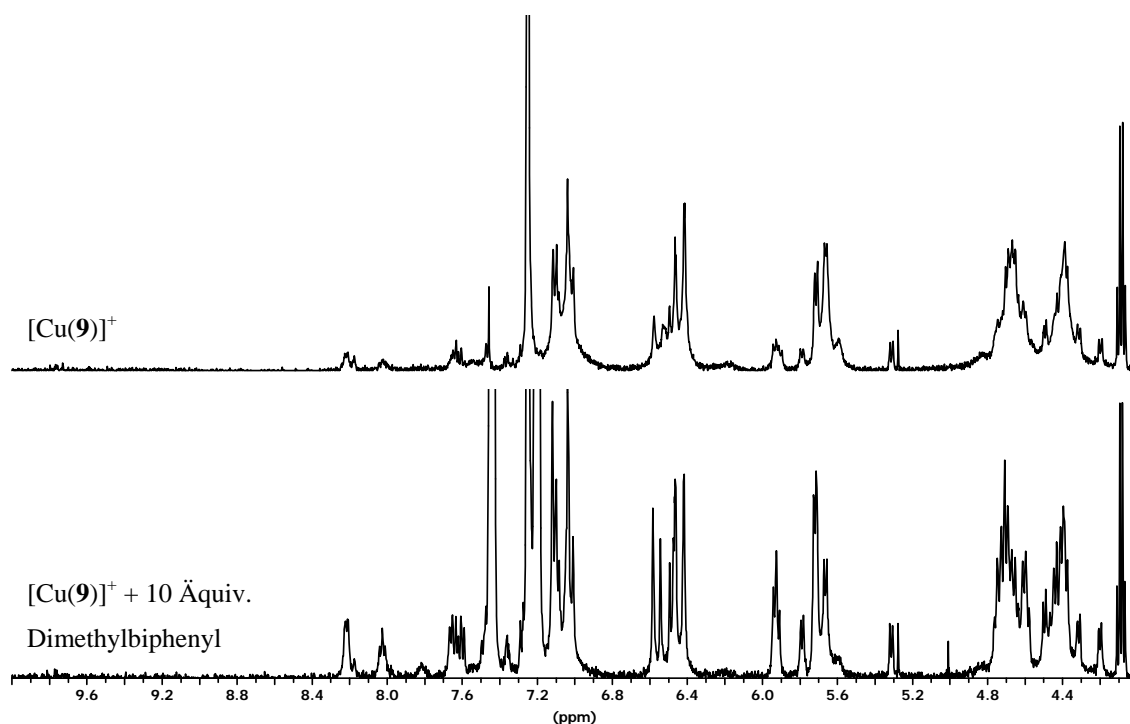


Abbildung 7-11: ^1H -NMR-Spektren (1 mM in Chloroform- d_1 , 500.1 MHz) von einer 1:1 Mischung von $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ und **9** (oben) und einer 1:1 Mischung $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ und **9** mit 10 Äquivalenten 4,4'-Dimethylbiphenyl

Beispielhaft sind in Abbildung 7-11 die Spektren des Kupferkomplexes und der Mischung des Kupferkomplexes mit 10 Äquivalenten 4,4'-Dimethylbiphenyl dargestellt. Zunächst bedingte der Wechsel auf Chloroform- d_1 , der einen höheren solvophoben Effekt als bei der Verwendung von Benzol- d_6 versprach, das Auftreten eines deutlich dynamischeren Metallkomplexes. Die Anwesenheit des Biphenyls bewirkte allerdings keine gravierenden Änderungen in der Lage der Signale des Komplexes und auch die Gastsignale sind identisch mit den bei einer Messung der reinen Substanz auftretenden Signalen. Die Beobachtungen bei den Untersuchungen der anderen Gäste decken sich mit den hier vorgestellten.

Damit muss festgehalten werden, dass auch Rezeptor **9** zwar die Konformationsänderung im gewünschten Sinne vollzieht, im komplexierten Zustand jedoch nicht über ein verbessertes Gastbindungspotential verfügt.

7.3 Erkennungsverhalten von **10**

Der Rezeptor **10** sollte über das Aminopyridinacetamidfragment generell in der Lage sein, Carbonsäuren zu erkennen. Im unkomplexierten Zustand sollte die Erkennung und Bindung von Carbonsäuren unabhängig ihrer Größe und Form möglich sein. Ein Modell des Wirt-Gast Komplexes ist in Abbildung 7-12 wiedergegeben.

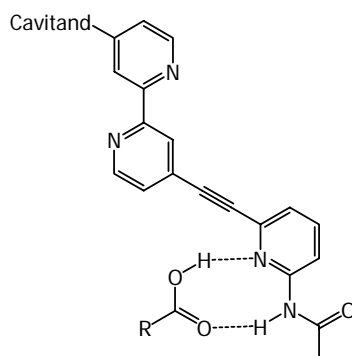


Abbildung 7-12: Bindungsmotiv für Carbonsäuren an Ligand **10** im unkomplexierten Zustand

Dabei stehen der Carbonsäure zwei attraktive Stellen zur Wechselwirkung zur Verfügung. Zum einen eine Wasserstoffbrückendonorstelle durch das Amid-Wasserstoffatom, zum anderen eine Wasserstoffbrückenakzeptorstelle am Stickstoffatom des Pyridinringes. Die Ausrichtung der Carbonsäure kann so erfolgen, dass keinerlei Wechselwirkungen mit der Cavitandeneinheit auftreten. Somit sollte die Bindungsstärke nicht von der Größe und Form des Restes beeinflusst werden. Eine weitere Möglichkeit zur Wechselwirkung besteht zudem an den Ringstickstoffen des Bipyridinfragments, doch sollten diese Wechselwirkungen wesentlich schwächer sein als die kooperative Bindung am Pyridylacetamidfragment.

In Abbildung 7-13 ist eine Übersicht über die Carbonsäuren gegeben, die in den Erkennungsexperimenten eingesetzt wurden. Essigsäure stellt mit einer Länge von 2.5 Å den Vertreter mit dem geringsten Raumbedarf dar. Die Länge der Gäste wächst in der gezeigten Reihe sukzessiv von den aliphatischen Carbonsäuren zu den aromatischen Carbonsäuren bis hin zur *para*-Phenylbenzoesäure, die in dieser Zusammenstellung mit einer Länge von ca. 10.4 Å die Carbonsäure mit der größten Längenausdehnung darstellt.

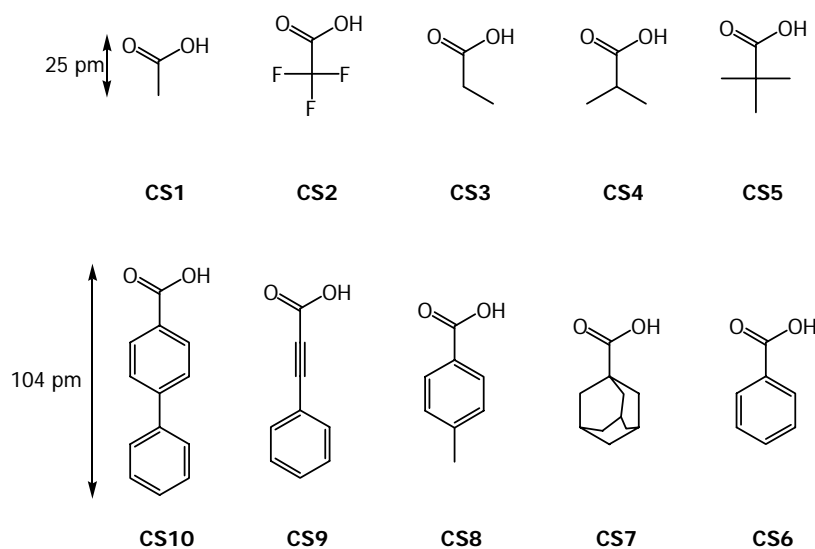


Abbildung 7-13: Übersicht über die untersuchten Carbonsäuren

Um zunächst die These zu untermauern, dass im unkomplexierten Zustand per se alle Carbonsäuren erkannt werden können, wurden Mischungen vom Liganden **10** mit je 5 Äquivalenten der Carbonsäuren NMR-spektroskopisch untersucht.

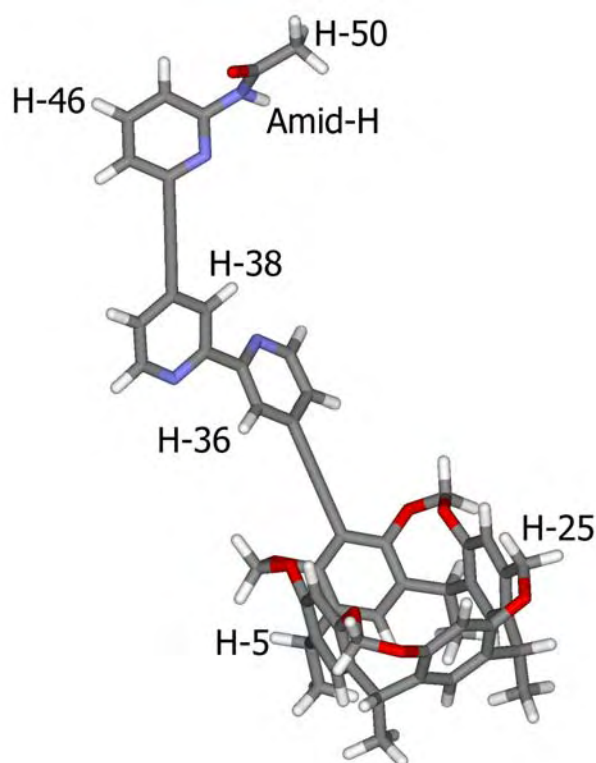


Abbildung 7-14: Beobachtete Wasserstoffatome bei der Analyse des Erkennungsverhaltens des unkomplexierten Rezeptors

Bei den erhaltenen Spektren wurde die Verschiebung von mehreren Signalen genauer betrachtet, deren zugehörige Wasserstoffkerne in Abbildung 7-13 gezeigt sind. Dabei sollte bei einem erwartungsgemäßen Verhalten eine starke Verschiebung des Amid-Hs beobachtet werden, da dieses Atom in jedem Fall direkt an der Wasserstoffbrückenbindung beteiligt ist. Da die Lage des Signals im NMR-Spektrum variabel ist, weil ohne Carbonsäurebindung auch eine Dimerenbildung mit weiterem freien Liganden stattfinden kann, wurden ebenfalls die Signale von H-46 und H-50 beobachtet. Diese stehen in engem räumlichen Kontakt mit der Carbonsäureerkennungsstelle und sollten ebenfalls charakteristischen Signalverschiebungen unterliegen. Im zentralen allosterischen Bipyridylfragment wurden die Signale von H-38 und H-36 beobachtet. Diese beiden Signale sollten ebenfalls durch Wechselwirkungen mit dem Gastmolekül verschoben werden, wobei hier die Wechselwirkung mit dem Carbonsäurerest stattfindet. Zu guter Letzt wurden von der Cavitanereinheit die Signale des in die Schale gerichteten Wasserstoffkerns H-25 und die des am unteren Rand der Schale befindlichen Protons H-5 beobachtet. Die Signallage dieser Protonen sollte Aufschluss darüber geben, ob die Zugabe der Carbonsäure allein ausreichend ist, die anvisierte Schaltung des Rezeptors zu bewerkstelligen, oder anders formuliert, ob die Bindung der Carbonsäure zwischen

Carbonsäureerkennungsstelle und hydrophober Tasche genügend Energie für die Rotation um die 2,2'-Bipyridinbindungsachse bereitstellt.

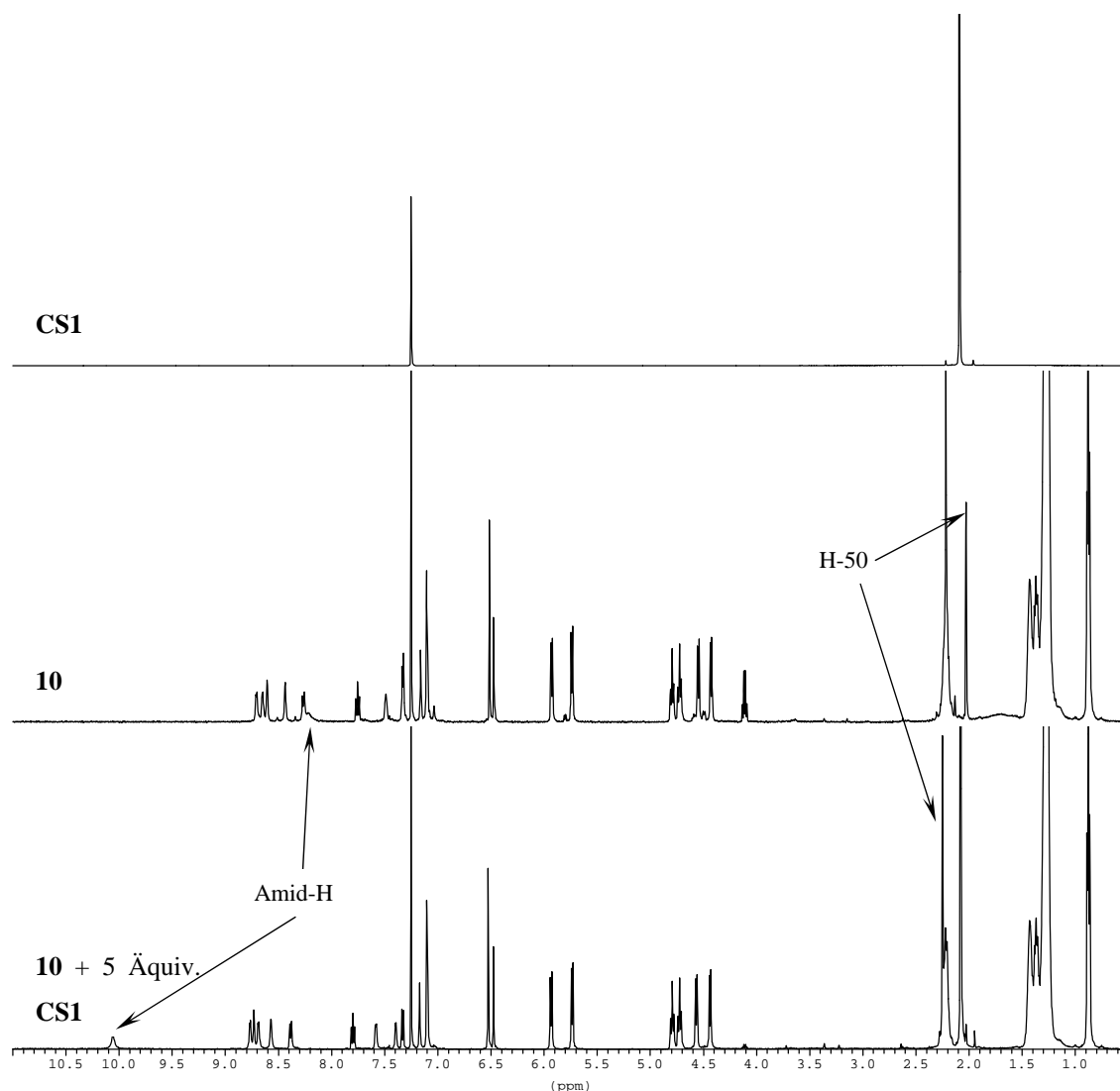


Abbildung 7-15: ^1H -NMR-Spektren (10 mM in Chloroform- d_1 , 500.1 MHz) von Essigsäure (**CS1**, oben), **10** (Mitte) und einer Mischung von **10** mit 5 Äquivalenten Essigsäure (**CS1**, unten)

Schon auf den ersten Blick erkennt man in diesem Spektrum eine deutliche Verschiebung der Signale im Aromatenbereich sowie die Verschiebung des H-50 Signals, das im freien Zustand hochfeldverschoben gegenüber dem Signal der Methylgruppe bei 2.25 ppm ist, in der Mischung jedoch tieffeldverschoben ist. Der stärksten Verschiebung unterliegt erwartungsgemäß das Signal des Amid-Protons, das direkt an der Bindung der Carbonsäure beteiligt ist. Dieses Signal liegt im freien Zustand unter dem Signal von H-4 bei ca. 8.3 ppm, bei Zugabe der Carbonsäure wird dieses Signal auf über 10 ppm verschoben und indiziert damit eindeutig eine Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung.

Interessant ist weiterhin die Lage des Signals von H-5 in der Mischung. Dieses Signal unterliegt einer Hochfeldverschiebung von gerade 0.002 ppm, womit eine Einlagerung des organischen Restes der Carbonsäure(n) in die Cavität ausgeschlossen werden kann. Die

Signale der Wasserstoffe an den Acetalbrücken am oberen Rand der Cavitandereinheit werden zwar alle leicht verschoben (ca. 0.1 ppm), diese Signalverschiebung liegt aber weit unter einer Verschiebung, wie sie durch die dramatische konformelle Umlagerung erwartet werden würde. Damit verhält sich der Rezeptor im unkomplexierten Zustand im gewünschten Sinne, so wie es in Abbildung 7-16 zusammengefasst ist.

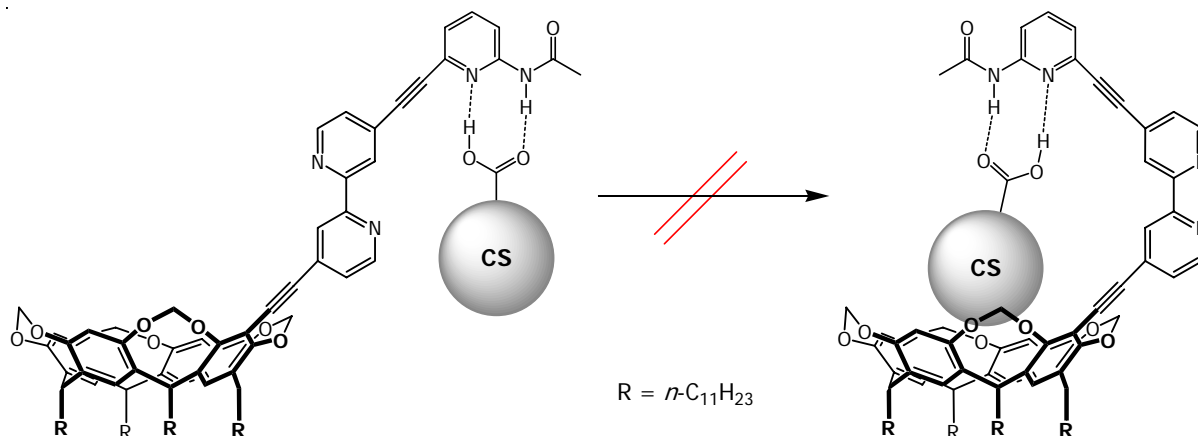


Abbildung 7-16: Schematische Darstellung der unerwünschten konformellen Umlagerung der Rezeptoreinheit **10** bei Zugabe von Carbonsäuren

Nachfolgend ist die Zusammenstellung der analog erhaltenen Spektren unter Verwendung von *para*-Phenylbenzoesäure (**CS10**), also der Carbonsäure mit der größten Längsausdehnung, gezeigt. Die Verschiebungen der Signale sind nahezu identisch mit den Verschiebungen, die bei Zugabe von Essigsäure beobachtet werden.

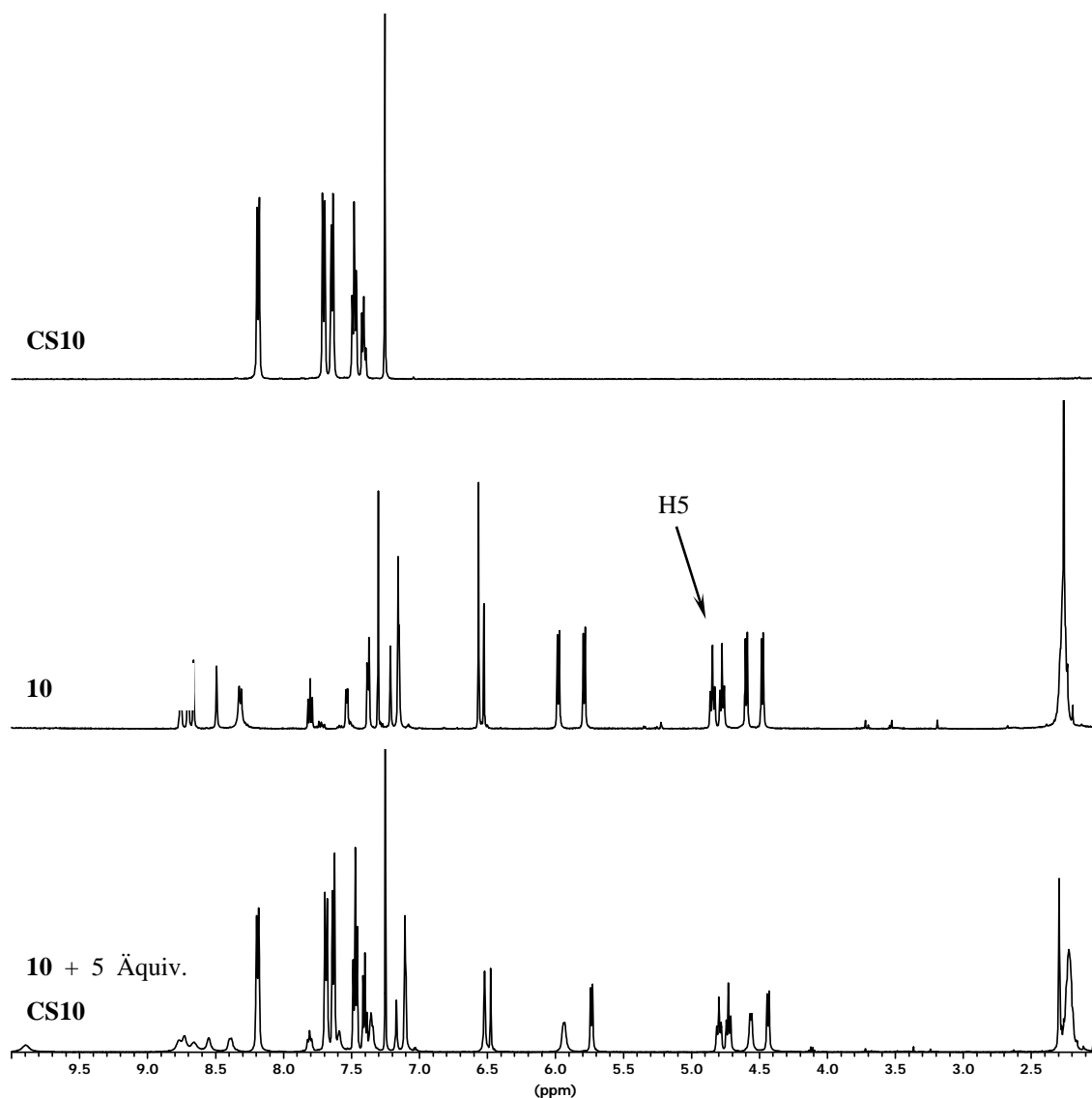


Abbildung 7-17: ^1H -NMR-Spektren (500.1 MHz in Chloroform- d_1) von *p*-Phenylbenzoesäure (CS10, oben), **10** (Mitte) und einer Mischung von **10** mit 5 Äquivalenten *p*-Phenylbenzoesäure (CS10, unten)

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Messungen mit allen verwendeten Carbonsäuren ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Die Tabelle zeigt, dass die Verschiebungen der Signale unabhängig von der Raumerfüllung der Carbonsäure sind; alle Carbonsäuren bewirken in etwa dieselben Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum der Mischungen. Hervorgehoben soll hier nochmals die nicht bzw. kaum erfolgte Verschiebung der Signale von H-5 (s. auch Abbildung 7-17). Aus ihr lässt sich schließen, dass in keinem Falle Wechselwirkungen der Carbonsäure mit dem Inneren der Schale stattfinden. Nur die Zugabe von geeigneten Metallionen führt zur Rotation der Pyridin-Pyridin-Bindungsachse um 180° , was zur Bildung einer echten Bindungstasche führen könnte. Die Präsenz einer Carbonsäure allein genügt nicht, diese konformelle Umlagerung einzuleiten. Desweiteren kann aus den Daten zusammenfassend abgelesen

werden, dass die Carbonsäuren größenunabhängig erkannt und gebunden werden. Der leicht unterschiedliche Grad der Verschiebung lässt sich eher auf unterschiedliche pK_S -Werte als auf die unterschiedliche Größe und Form zurückführen. Gerade mit Blick auf den pK_S -Wert lässt sich das leicht abweichende Verhalten der Trifluoressigsäure, der stärksten hier verwendeten Säure, erklären.

Tabelle 2: Übersicht über die Signalverschiebungen ausgewählter Wasserstoffkerne bei Zugabe diverser Carbonsäuren zum unkomplexierten Rezeptor **10**

	H-36	Amid-H	H-38	H-46	H-5	H-25	H-50
10	8.606	8.308	8.437	7.750	4.794	4.546	2.214
zugesezte Carbonsäure	$\Delta\delta$ in ppm						
Essigsäure	0.123	1.747	0.132	0.049	-0.002	-0.110	0.040
Trifluoressigsäure	0.044	3.077	0.030	0.278	-0.003	-0.124	0.115
Propionsäure	0.106	1.779	0.121	0.043	-0.002	-0.109	0.040
<i>iso</i> -Buttersäure	0.111	1.815	0.138	0.045	-0.001	-0.106	0.041
Pivalinsäure	0.109	1.892	0.149	0.047	-0.001	-0.109	0.043
Benzoessäure	0.160	2.097	0.162	0.069	0.004	-0.103	0.099
1-Adamantancarbonsäure	0.084	1.815	0.133	0.040	-0.001	-0.106	0.037
<i>p</i> -Toluolcarbonsäure	0.117	1.898	0.117	0.052	0.004	-0.107	0.083
Phenylpropionsäure	0.072	2.143	0.063	0.069	-0.004	-0.116	0.072
<i>p</i> -Phenylbenzoessäure	0.122	1.587	0.112	0.056	0.003	-0.112	0.080

Im nächsten Schritt der qualitativen Bindungsanalyse wurde dann der vorgebildete Rheniumkomplex $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{10})]$ mit jeweils 5 Äquivalenten der jeweiligen Carbonsäure versetzt und es wurden wiederum die Verschiebungen der Signale im ^1H -NMR-Spektrum beobachtet. Um hier noch genauere Aufschlüsse über die Gastbindung zu erhalten, wurden einige zusätzliche Signale beobachtet. Die Lage der beobachteten Wasserstoffkerne im Molekül ist in Abbildung 7-18 gezeigt. Zum einen wurden wiederum Methylgruppe und Amid-H des Acetamids sowie der Ringstickstoff des Pyridins beobachtet. Am zentralen Bipyridin wurde zum einen das nach außen gerichtete H-41, zum anderen das in die Cavität zeigende Proton von H-36 beobachtet. Dabei sollte besonders die Lage des Signals von H-36 Aufschluss über die Situation im Innenraum der aufgespannten Kapsel geben. Bei den Signalen der Cavitäteinheit wurde besonderes Augenmerk auf die Acetalprotonen von H-17^{out} (durch die konformelle Fixierung der Acetalwasserstoffe und das Vorliegen eines Anisotropiekegels können die beiden Signale unterschieden werden) und den beiden H-25 Protonen gelegt, die alle am oberen Rand der Schale lokalisiert sind. Außerdem wurde zur

genauerer Betrachtung der Situation tief in der Schale die Verschiebung des Signals von H-24 beobachtet.

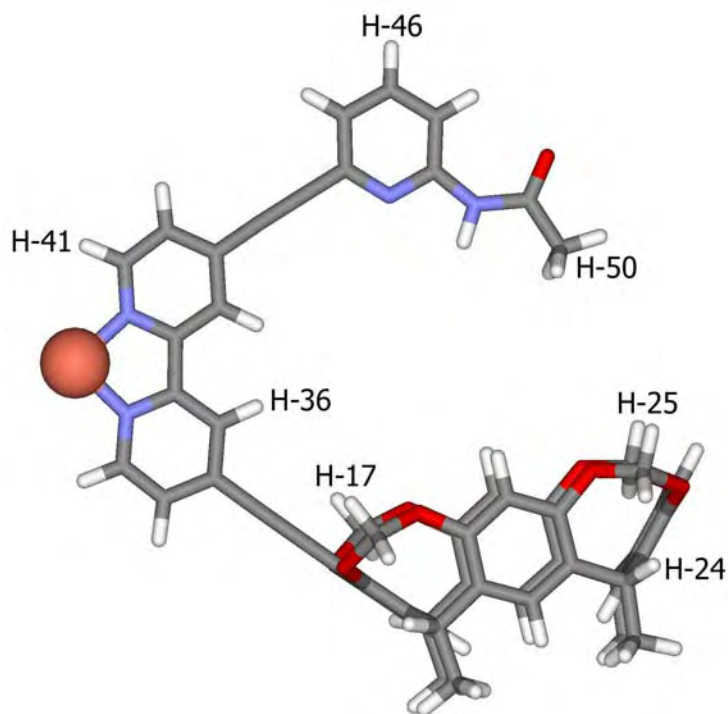


Abbildung 7-18: Beobachtete Wasserstoffatome bei der Analyse des Erkennungsverhaltens des komplexierten Rezeptors **10**. Carbonylliganden und Chlorligand am Rhenium wurden der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt

In Abbildung 7-19 sind beispielhaft die so erhaltenen Spektren wiedergegeben, die in diesem Fall bei der Verwendung von Essigsäure (**CS1**) erhalten wurden. Bereits auf den ersten Blick können aus diesen Spektren einige Ergebnisse abgelesen werden. Wie erwartet kommt es bei Zugabe der Carbonsäure wiederum zu einer starken Verschiebung der Signale des Amid-Protons und des Signals der Methylgruppe des Acetamids, was auf die Bindung der Carbonsäure am Pyridylacetamidfragment zurückzuführen ist. Leider kommt es aber auch beim komplexierten Rezeptor **10** nicht zu einer Wechselwirkung mit dem Inneren der Cavität. Eine solche Wechselwirkung hätte Signalverschiebungen von H-5 und H-24 sowie H-25 hervorgerufen, welche aber in allen Fällen nicht beobachtet werden konnten. Ebensovienig wurden Signale im negativen ppm-Bereich beobachtet, welche erwartet werden würden, wenn der apolare Rest der Carbonsäure innerhalb der Cavität gebunden wäre. Ein weiteres Phänomen ist das Zusammenschieben der Signale für H-17, wobei allerdings nach wie vor zwei Signale beobachtet werden können. Der Symmetrieverlust scheint also nicht aufgehoben worden zu sein. Die Ergebnisse der Messungen mit den anderen Carbonsäuren sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

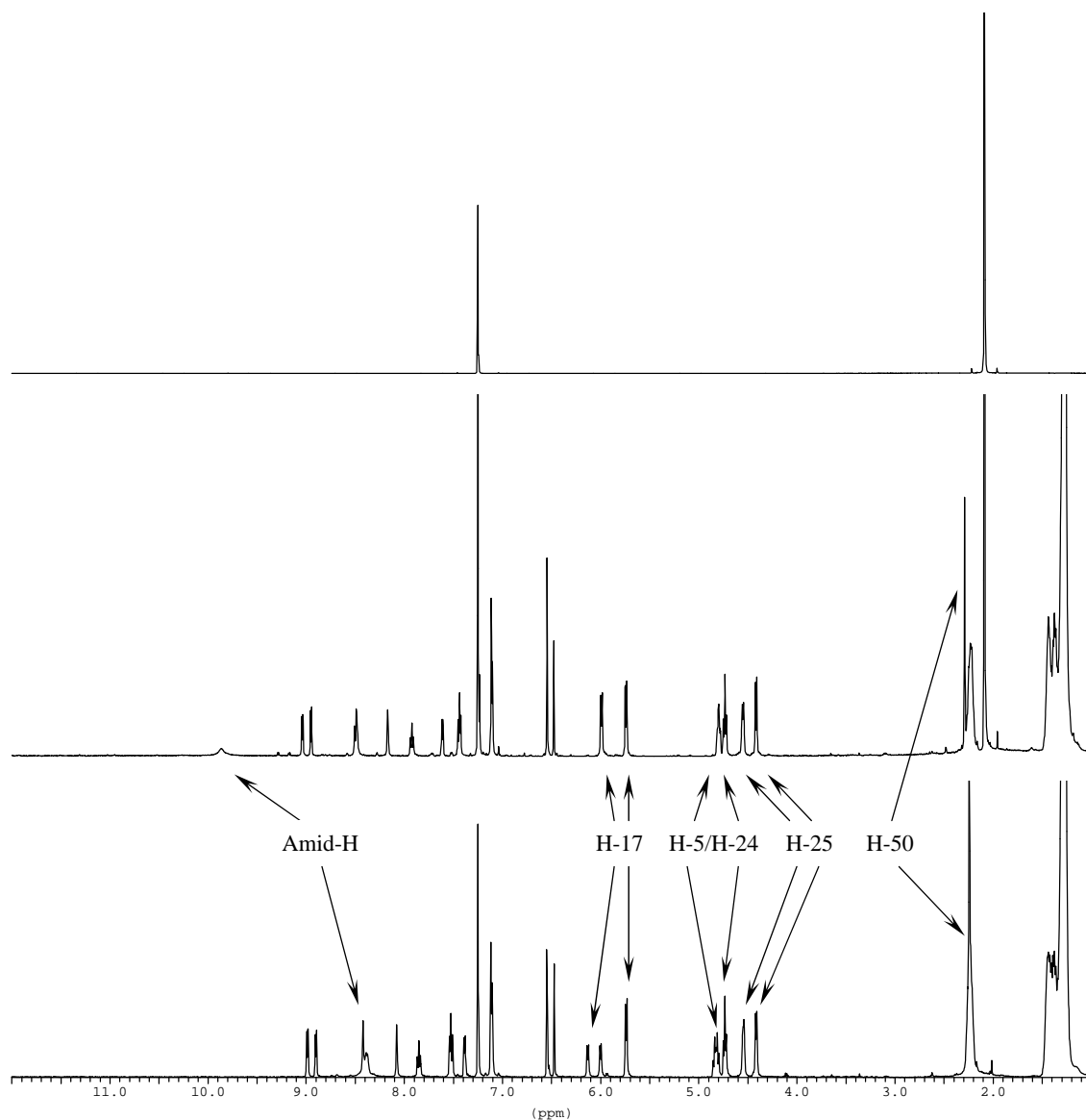


Abbildung 7-19: ^1H -NMR-Spektren (500.1 MHz in Chloroform- d_1) von Essigsäure (CS1, oben), einer Mischung von $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{10})]$ mit 5 Äquivalenten Essigsäure (CS1, Mitte) und $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{10})]$ (unten)

Anhand der Daten, die in dieser Tabelle zusammengefasst sind, muss leider konstatiert werden, dass es nicht zu einer Größenselektivität bei der Erkennung der Carbonsäuren kommt. Die Verschiebungen der Signale sind zum einen kaum verschieden von den Verschiebungen gegenüber dem freien Liganden, zum anderen kann auch hier keine Korrelation von Verschiebung zu Molekülgröße festgestellt werden. Auch im komplexierten Zustand hängt die Stärke der Gastbindung eher von der Säurestärke denn von Größe und Form der Carbonsäuren ab. Einzige Ausnahme in diesem Zusammenhang ist die deutlich größere Verschiebung von H-17 bei Phenylpropionsäure und in geringerem Maße bei Benzoesäure und *p*-Phenylbenzoesäure.

Tabelle 3: Übersicht über die Signalverschiebungen ausgewählter Wasserstoffkerne bei Zugabe ausgewählter Carbonsäuren zum Rheniumkomplex von Rezeptor **10**

	H-41	Amid-H	H-36	H-46	H-17	H-25 ^{out}	H-24	H-25 ⁱⁿ	H-50
[Re(CO) ₃ Cl(10)]	8.987	8.536	8.079	7.865	6.002	5.738	4.735	4.415	2.248
zugesetzte Carbonsäure	$\Delta\delta$ in ppm								
Essigsäure	0.051	1.327	0.089	0.057	-0.013	0.001	-0.004	-0.005	0.041
Trifluoressigsäure	0.089	3.117	0.071	0.285	-0.045	0.008	-0.004	0.005	0.141
Propionsäure	0.048	1.273	0.077	0.045	-0.012	0.003	-0.004	-0.001	0.041
<i>iso</i> -Buttersäure	0.049	1.330	0.076	0.048	-0.013	0.003	-0.003	0.001	0.042
Pivalinsäure	0.049	1.556	0.081	0.049	-0.018	0.004	-0.003	0.000	0.046
Benzoessäure	0.052	1.238	0.061	0.053	-0.025	0.001	-0.003	-0.003	0.062
1-Adamantan-carbonsäure	0.044	1.043	0.071	0.043	0.000	0.003	-0.003	0.000	0.037
<i>p</i> -Toluol-carbonsäure	0.049	1.239	0.062	0.053	-0.012	0.001	-0.003	-0.003	0.059
Phenyl-propionsäure	0.059	1.639	0.098	0.070	-0.267	-0.003	-0.005	-0.005	0.062
<i>p</i> -Phenyl-benzoessäure	0.059	1.170	n.a.	0.043	-0.033	-0.001	-0.004	-0.005	0.063

Daraufhin wurde die Probe des Rheniumkomplexes mit 5 Äquivalenten Benzoessäure einer temperaturabhängigen NMR-Untersuchung unterzogen. Dabei wurde die Probe schrittweise bis zum Gefrieren der Lösung abgekühlt und in 10° bzw. 5° Schritten wurden ¹H-NMR-Spektren aufgenommen. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Abbildung 7-20 zusammengefasst.

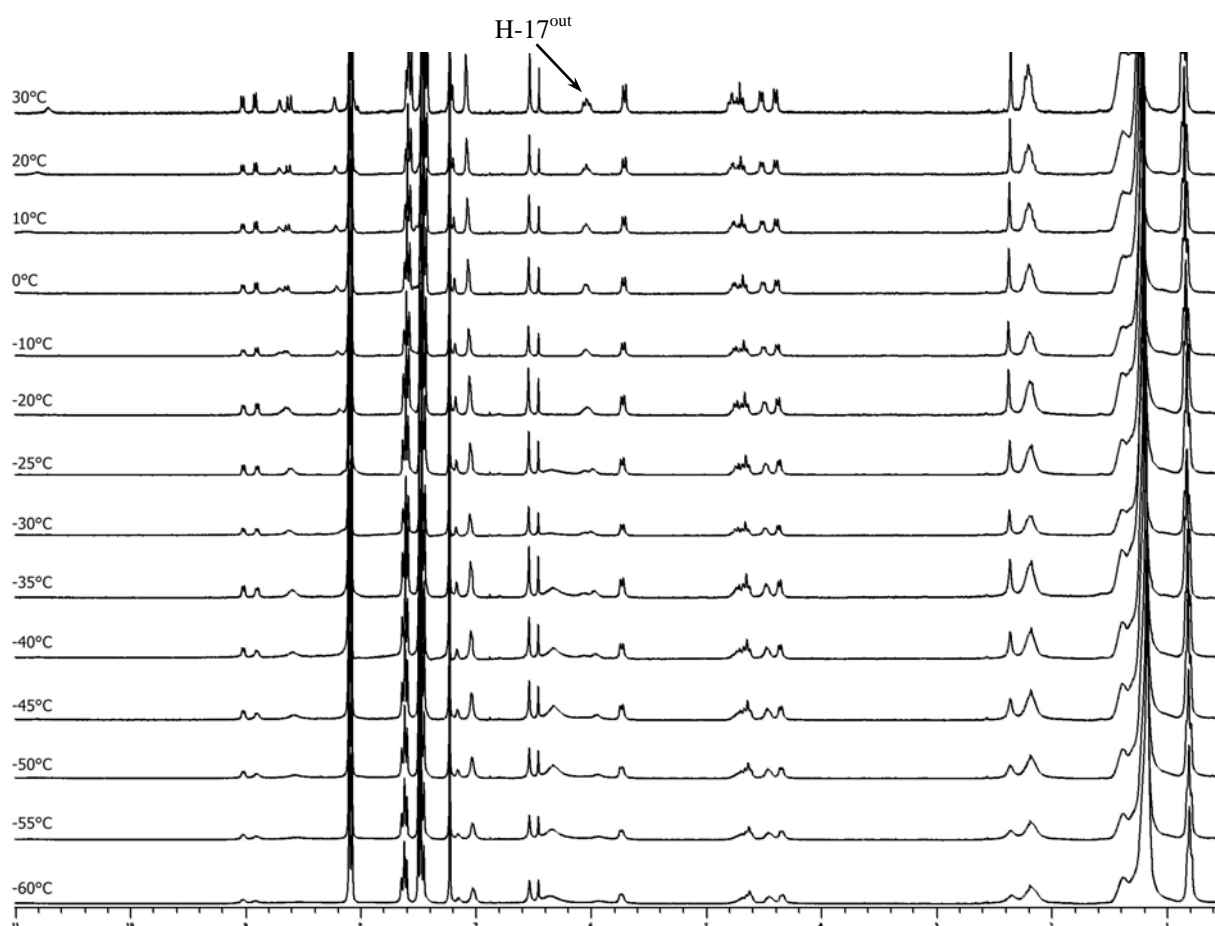


Abbildung 7-20: Temperaturabhängige Messung einer 50 mM Lösung von $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{10})]$ mit 5 Äquivalenten Benzoesäure (500.1 MHz, in Chloroform- d_1)

Durch die Abkühlung wurde die Stabilisierung eines eventuell doch auftretenden Wirt-Gast-Komplexes erhofft, zum einen durch Verlangsamung von Austauschprozessen und zum anderen zur Begünstigung der thermodynamisch attraktiven Wechselwirkung des hydrophoben Phenylrestes der Säure mit der Resorcinarenschale. In der gezeigten Messreihe kann neben der allmählichen Verbreiterung der Signale durch Gefrieren der Lösung lediglich eine leichte Veränderung im Bereich von 6 ppm beobachtet werden. Hierbei handelt es sich um das Signal von H-17, einem der „vorderen“ Acetalwasserstoffe, das allerdings nach aussen gerichtet ist. Die Aufspaltung dieses Signals deutet also nicht auf eine erfolgreiche Einkapselung hin, sondern eher auf das Einfrieren zweier verschiedener Konformationen des Rezeptors.

8 Ergebnisanalyse

Leider zeigte keine der drei Verbindungen **8**, **9** und **10** das erhoffte positiv allosterische Verhalten. Zwar waren **8** und **9** im unkomplexierten Zustand wie gewünscht nicht in der Lage, Gastmoleküle zu erkennen und die Bindung eines Metallions bzw. eines Metallkomplexfragments bewirkte die angestrebte Änderung der Konformation des als allosterisches Zentrum dienenden 2,2'-Bipyridinfragments. Trotzdem lieferte die erfolgreiche Schaltung keinerlei Verbesserung der Erkennungseigenschaften. Gleiches gilt auch für **10**, dass zwar in beiden Konformationen (komplexiert und unkomplexiert) Carbonsäuren zu binden vermag, jedoch induziert der Konformationswechsel des Bipyridinfragments keinerlei Änderung der Selektivität.

8.1 Struktureller Einfluss der verbrückenden Einheit

Trotz der großen strukturellen Analogie von Rezeptor **7**, dessen positiv allosterisches Verhalten während der Diplomarbeit eindeutig nachgewiesen werden konnte, und Rezeptor **8**, der sich lediglich in der Art der Verknüpfung der Erkennungselemente von **7** unterscheidet, zeigte der neu synthetisierte Rezeptor nicht die gewünschten Erkennungseigenschaften.

Der Wechsel von der Esterfunktion zum Ethinylfragment muss also gravierende Auswirkungen auf die Struktur der Verbindungen bzw. ihrer Metallkomplexe haben. Die im Kapitel Design vorgestellte, mittels einfacher *molecular modelling* Methoden erhaltene Struktur, die in Abbildung 8-2 nochmals dargestellt ist, scheint also im vorliegenden Fall kein Abbild der Realität zu sein, denn in dieser Konformation hätten zumindest die Gäste mit wenig Raumbedarf eingelagert werden müssen.

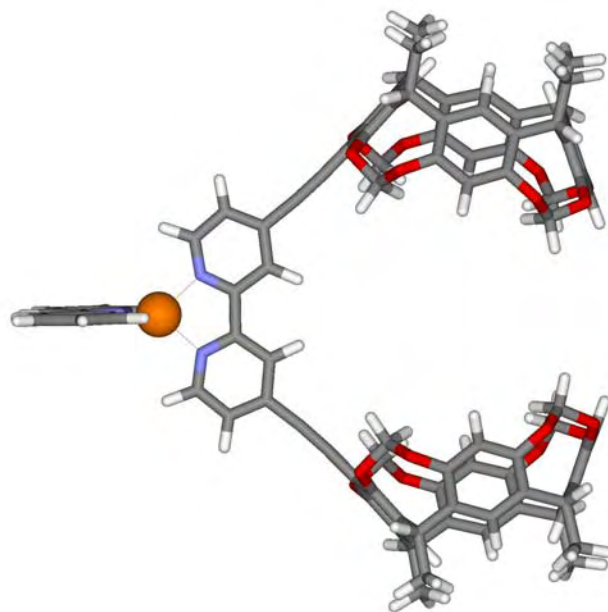


Abbildung 8-1: Seitenansicht einer MMFF-optimierten Struktur eines 1:1:1 Komplexes aus Kupfer(I), 2,2'-Bipyridin und **8**

Um einen besseren Einblick in die Konformation der komplexierten Liganden zu bekommen, wurden wiederum computerunterstützte *molecular modelling* Methoden herangezogen. Da die MMFF-Kraftfeld-Rechnungen Strukturen ergaben, die zur Erklärung der beobachteten Phänomene ungeeignet sind, wurde auf das semiempirische PM3-Niveau zurückgegriffen. Um die Rechenzeit bei dieser Variante gering zu halten, wurde als Startgeometrie das Ergebnis der MMFF-Rechnung verwendet.

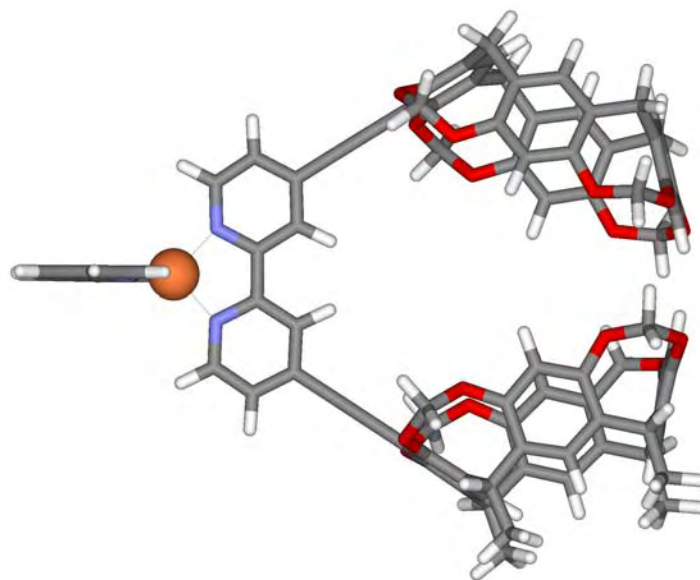


Abbildung 8-2: Seitenansicht einer PM3-optimierten Struktur eines 1:1:1 Komplexes aus Kupfer(I), 2,2'-Bipyridin und **8**

Das Ergebnis der Rechnung ist in Abbildung 8-2 gezeigt. Die Rechnung ergab eine Geometrie, bei der der Bisswinkel der beiden Cavitandschalen deutlich kleiner gegenüber der

MMFF-optimierten Struktur ist. Diese Veränderung allein kann allerdings immer noch nicht das Erkennungsverhalten der Metallkomplexe von **8** erklären, da auch mit dieser kleineren Bindungstasche die Einlagerung zumindest der kleineren Gäste hätte gelingen müssen. Anscheinend bildet also auch diese Rechnung nicht die Realität ab und so wurde auf das dichtefunktionaltheoretische B3LYP-Niveau zurückgegriffen, das bessere Ergebnisse als Kraftfeld- und semiempirische Rechnungen zu liefern vermag. Da diese Rechnungen im Gegenzug äußerst aufwendig und zeitintensiv sind, wurden sie lediglich an Rezeptor **10** durchgeführt, da er das geringste Molekulargewicht besitzt und somit die Rechenzeit im tragbaren Rahmen gehalten wurde. Trotz der Nutzung eines modernen Hochleistungsrechners betrug die Optimierungszeit auf diesem Niveau immer noch zwei Monate. Als Startgeometrie wurde wiederum die MMFF-optimierte Struktur verwendet und die Rechnung wurde auf dem wesentlich höheren B3LYP/3-21G*-Niveau^[71] wiederholt.

Das Ergebnis dieser Rechnung ist äußerst aufschlussreich, denn es zeigt, dass eine planare Anordnung der ethinylverbrückten Phenyleinheiten bevorzugt wird (Abbildung 8-3, unten). In dieser Konformation sind die beiden Erkennungsstellen nicht mehr übereinander angeordnet, so dass sie nicht mehr in der Lage sind, kooperativ an einer Gastbindung teilzunehmen. Auch kann durch diese Struktur der Symmetrieverlust der vorderen Acetalbrückenwasserstoffe bei der ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchung von [Re(CO)₃Cl(**10**)] erklärt werden.

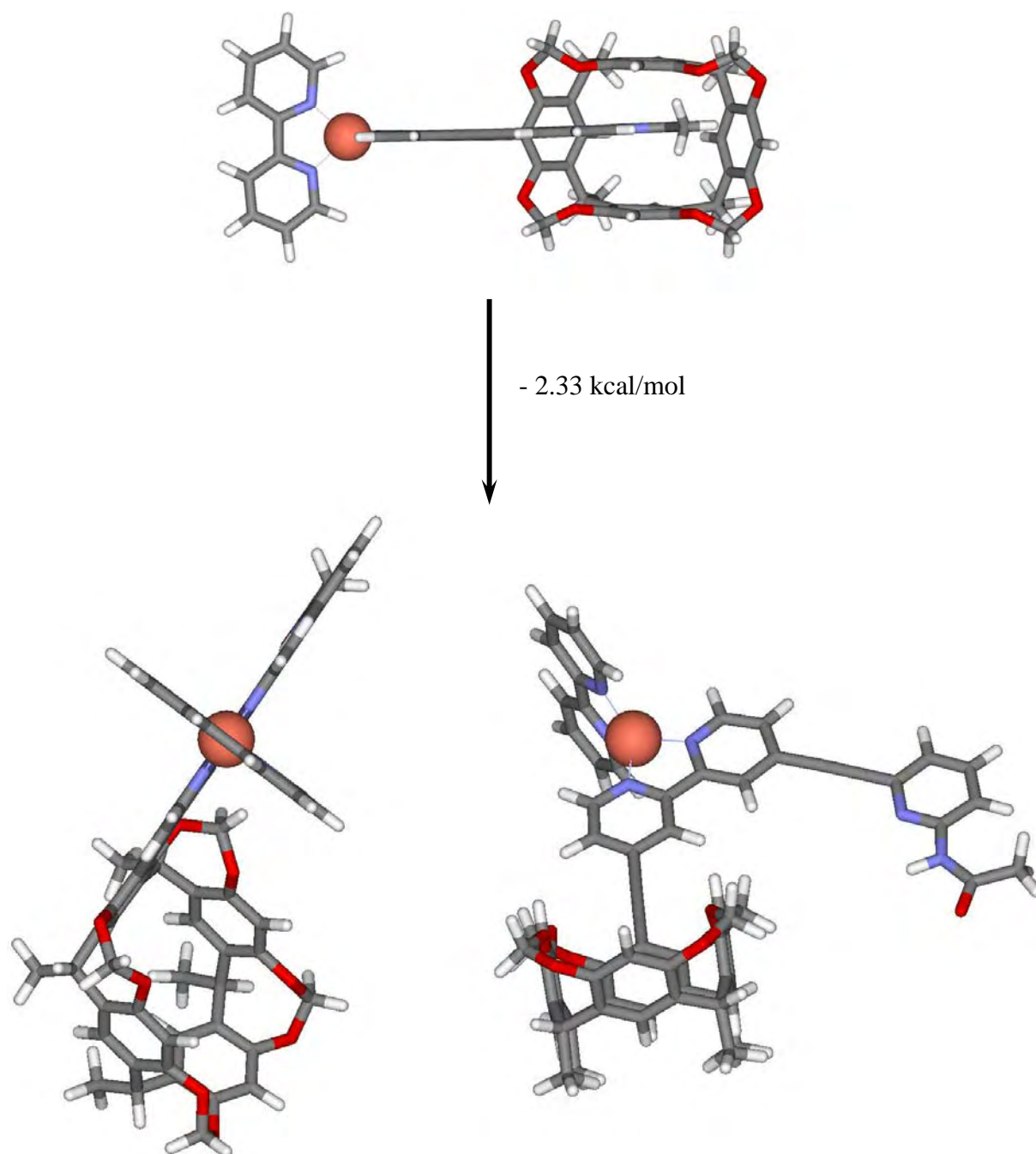


Abbildung 8-3: oben: Aufsicht auf die Startkonformation der auf B3LYP/3-21G* Niveau gerechneten Struktur des Kupfer(I)-Bipyridin-10-Komplexes, unten links: Sicht in der Ebene der ethinylverbrückten Phenyleinheiten bzw. unten rechts: seitliche Ansicht der auf B3LYP/3-21G* Niveau errechneten günstigsten Konformation

Daraufhin wurde eine weitere Rechnung durchgeführt, bei der der Diederwinkel zwischen Bipyridin und Cavitan bei 90° fixiert wurde. Auch diese Rechnung führte zu einem Energieminimum, die Gesamtenergie des Systems unterscheidet sich jedoch von der Gesamtenergie der ersten Konformation. Der Vergleich der Gesamtenergien der beiden Konformationen ergab eine Bevorzugung der coplanaren Anordnung mit einem Energieunterschied von 2.33 kcal/mol (in der Gasphase und ohne Gegenion). Nach diesen Ergebnissen wurden die Strukturen der Metallkomplexe von **8** und **9** ebenfalls neu berechnet.

Dabei wurde nun wieder das im Gegensatz zu B3LYP deutlich weniger aufwendige PM3-Niveau verwendet, dessen Rechenzeiten im Bereich von Stunden bis Tagen liegen. Als Startgeometrie der Rechnung wurde dieses Mal jedoch nicht die MMFF-optimierte Struktur eingesetzt, sondern es wurde eine coplanare Anordnung der ethinylverbrückten Phenylringe vorgegeben. Die Ergebnisse dieser beiden Rechnungen sind in den folgenden Abbildungen gezeigt. Beide Rechnungen ergaben nun auch auf PM3-Niveau die coplanare Anordnung der Phenyleinheiten. Damit wurde in den ersten MMFF-Rechnungen zwar lokale Energieminima bestimmt, offensichtlich handelte es sich aber nicht um die energieärmsten Strukturen.

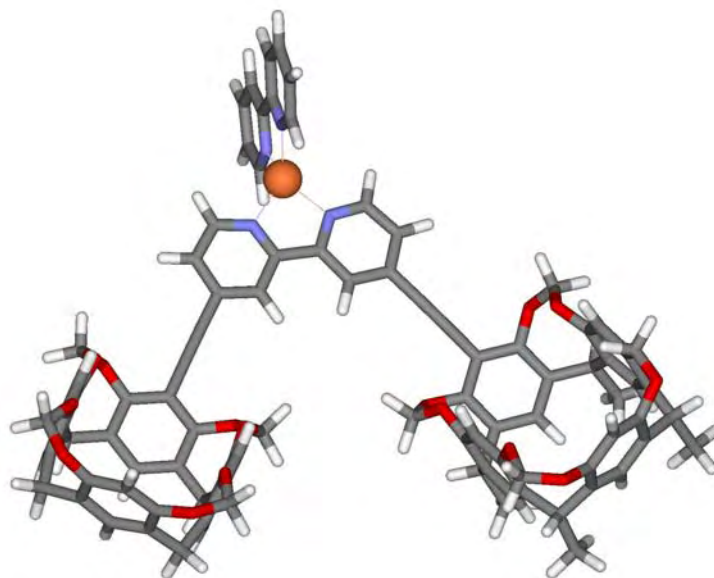


Abbildung 8-4: PM3-optimierte Struktur eines Metallkomplexes von **8** mit einer coplanaren Anordnung aller acetylenverbrückter Phenyleinheiten

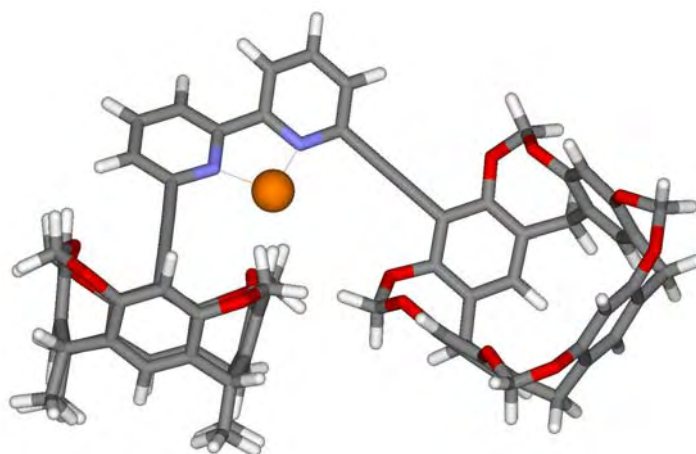


Abbildung 8-5: Darstellung von **9** in einer PM3-optimierten coplanaren Anordnung aller acetylenverbrückter Phenyleinheiten

Im Falle von Rezeptor **9** sollte die coplanare Anordnung zudem dadurch begünstigt sein, dass das Metallion in dieser Konformation wesentlich leichter durch Lösungsmittelmoleküle komplexiert werden kann, da die sterische Abschirmung in dieser Konformation bei weitem nicht so groß ist, wie es in einer geschlossenen Konformation der Fall wäre.

Dieser Energieunterschied ist ein generell zu beobachtendes Phänomen bei ethylenverbrückten Arylen. Diphenylacetylene sind an den C-C Einfachbindungen zwar drehbar, die coplanare Anordnung wird durch die Möglichkeit einer größeren Elektronendelokalisation aber anscheinend generell um 2-3 kcal/mol bevorzugt. Dazu kommen Rotationsbarrieren; beim unsubstituierten Diphenylacetylen liegt sie bei 0.7 kcal/mol.^[72]

Unter Annahme der coplanaren Konformation der Rezeptoren muss nun die Gastbindung mindestens so viel Energie bereitstellen, dass die konformelle Umlagerung zu einer geschlossenen Cavität gewährleistet werden kann. Dabei muss zum einen der Energieunterschied der beiden Konformation ausgeglichen werden, zum anderen müssen die Rotationsbarrieren überwunden werden.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse muss angenommen werden, dass die Gastbindung diesen Energiebetrag nicht bereitstellen kann. Dabei muss natürlich bedacht werden, dass die auszunutzenden zwischenmolekularen Wechselwirkungen der hier vorgestellten Rezeptoren sehr geringe Energiebeträge liefern. Zur Anheftung an die Schale stehen lediglich CH- π -, π - π - und van der Waals- oder Dispersionswechselwirkungen zur Verfügung, deren energetischer Gewinn sich im Bereich von wenigen kcal/mol bewegt. Bei dem errechneten Energieunterschied der betrachteten Konformationen von **10** von 2.33 kcal/mol und der bei dem hohen Substitutionsgrad sicher über 0.7 kcal/mol liegenden Rotationsbarriere ist dieser Energiegewinn offensichtlich zu gering. Hinzu kommt, dass die entropischen Beiträge durch Verdrängung von Lösungsmittelmolekülen aus den Schalen bzw. durch Abstreifen der Solvathülle des Gastmoleküls ebenfalls nur sehr geringe positive Beiträge zur Gastbindung liefern können, was durch die sehr kleinen solvophoben Effekte in Chloroform bzw. Benzol bedingt wird. Dabei gilt zu beachten, dass sich der entropische Beitrag durch den Verlust von Freiheitsgraden des eingeschlossenen Gastmoleküls sogar noch verringert.

Entscheidend für die erfolgreiche Einlagerung von Gastmolekülen in diese Art von Rezeptoren ist also offensichtlich die richtige Präorganisation der Schalen, da die durch Gastbindung erzielbaren Energiegewinne in den verwendeten Lösungsmitteln sehr gering sind. Dabei konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass Acetyleneinheiten als verbrückende Einheit in den hier gezeigten Hemicarceranden für eine erfolgreiche Erkennung organischer Substrate in unpolaren Lösungsmitteln ungeeignet sind.

8.2 Erkennungsverhalten des Rheniumkomplexes von 10

Das Erkennungsverhalten von **10** ist offenbar noch komplexer, da hier über die Wasserstoffbrückenbindungen zwar stets Wirt-Gast-Komplexe gebildet werden, die Selektivität in der Erkennung von Carbonsäuren aber auch nach der Komplexierung ausbleibt. Wie in Abbildung 8-6 nochmals dargestellt ist, können die beiden Erkennungsstellen in der errechneten energetisch günstigsten Konformation nicht kooperativ an einer Substratbindung teilnehmen. Diese nicht erfolgte kooperative Bindung konnte durch das Fehlen der Beobachtung von Wechselwirkungen mit dem Inneren der Schale in den NMR-spektroskopischen Analysen klar gezeigt werden. Dort wurde keinerlei Veränderung der Signallagen von Wasserstoffkernen beobachtet, die sich im Inneren der Schale befinden.

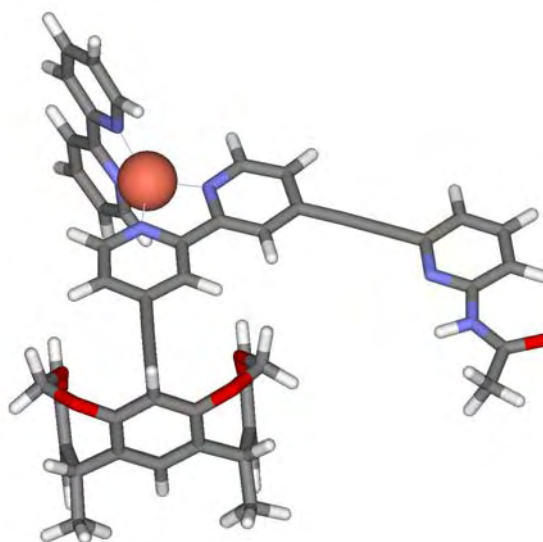


Abbildung 8-6: Frontalansicht auf die Schale der auf B3LYP/3-21* errechneten günstigsten Konformation des Kupfer(I)-Bipyridin-10-Komplexes

Die Aufspaltung Signale der im freien Zustand äquivalenten, nach aussen gerichteten, vorderen Acetalbrückenwasserstoffe im ^1H -NMR-Spektrum wird in dieser Ansicht verständlich. Dass die Signale nach der Zugabe von Carbonsäuren mehr oder weniger wieder aufeinanderfallen kann dabei nicht durch eine Aufhebung der Desymmetrierung begründet werden. Eher ist anzunehmen, dass der apolare Rest der Carbonsäure, die am Acetamidfragment gebunden wird, in räumlichen Kontakt zu der Acetalbrücke tritt, die in Richtung des zweiten Erkennungsarmes zeigt. Die erhaltenen Signale sind dann eher zufällig isochron. Da diese Beobachtung bei allen verwendeten Carbonsäuren gemacht wurde, liegt die Vermutung nahe, dass alle Carbonsäuren in ähnlicher Weise an den Metallkomplex von **10** gebunden werden. Die generelle Hochfeldverschiebung eines der beiden H-17-Signale deutet auf CH- π -Wechselwirkungen oder Dispersionswechselwirkungen zwischen dem nach aussen gerichteten Acetalwasserstoff H-17 und den apolaren Resten der Carbonsäuren hin.

Gerade die NMR-Messung des Gemisches aus $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Cl}(\mathbf{10})]$ und Benzoesäure in Abhängigkeit der Temperatur verstärkt diese Theorie. Dort ist sogar ein Verschwinden des ursprünglichen Signals zu beobachten. Darüberhinaus zeigen die Spektren ab $-35\text{ }^\circ\text{C}$ eine Verbreiterung des Signales des Wasserstoffatoms H-5, das am vorderen unten-verbrückenden Kohlenstoff sitzt. Auch dies käme bei einer seitlichen Anlagerung der Benzoesäure in Kontakt mit dem Phenylring und damit kann auch dieser Effekt erklärt werden. In Abbildung 8-7 ist eine PM3-optimierte Struktur einer seitlichen Gastbindung von Phenylpropionsäure (**CS9**) gezeigt. Die Rechnung bestätigt die Vermutung, dass die apolaren Reste der über Wasserstoffbrückenbindungen gebunden Carbonsäuren seitlich an der Schale angeordnet vorliegen. Allerdings konnten in diesen Rechnungen keine energetischen Fragestellungen betrachtet werden, für hinreichend genaue Berechnungen der Energien der verschiedenen Geometrien hätten hier Lösungsmittelmoleküle in die Rechnung mit einbezogen werden müssen.

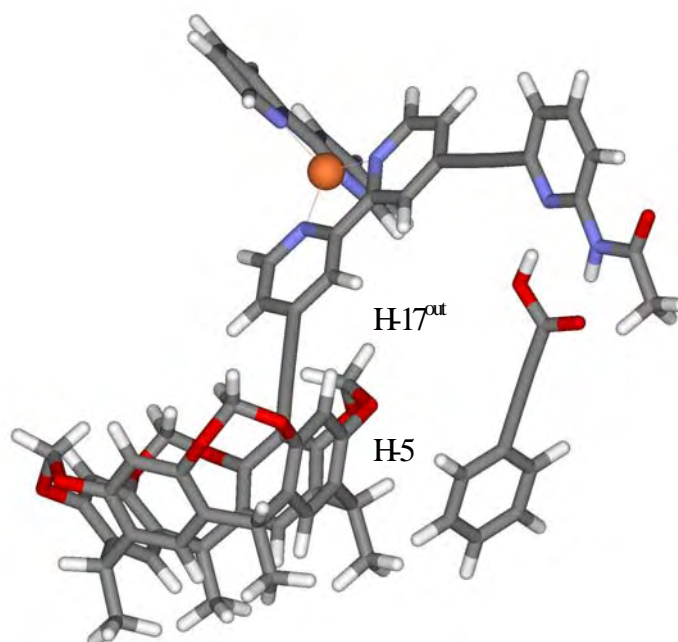


Abbildung 8-7: PM3-optimierte Struktur eines 1:1 Adduktes vom Kupfer(I)-Bipyridin-**10**-Komplex und Phenylpropionsäure

Auch hier kann offensichtlich eine Einlagerung des apolaren Restes einer gebundenen Carbonsäure in die Cavität nicht genügend Energie zur konformellen Umlagerung an der Ethinylachse bereitstellen. Dabei gelten die gleichen energetischen Betrachtungen wie in den oben vorgestellten Rezeptoren. Hier kommt allerdings noch hinzu, dass der apolare Rest der Carbonsäuren mit der Außenseite der Schale eine wenn auch nur leidlich aber doch attraktive Alternative zur Ausbildung der schwachen Wechselwirkungen zur Verfügung hat. So müssten in diesem Fall allein die zusätzlich ausgebildeten Wechselwirkungen die Energiedifferenz überwinden.

Leider ist die zusätzliche Wechselwirkung des apolaren Restes mit der Außenseite der Cavitandschale nicht stark genug, um eine deutliche Verlangsamung von Gastaustauschprozessen zu bewirken. So unterliegen die über Wasserstoffbrücken gebundenen Gäste weiterhin schnellen Austauschprozessen. Damit zeigt auch dieser Rezeptor kein allosterisches Verhalten, da die Komplexbildung von Metallionen nicht zu einer Verbesserung der Gastbindungseigenschaften bzw. zur Steigerung der Selektivität der Erkennung führt.

9 Fazit und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war das Design, die Synthese und die Evaluation der Erkennungseigenschaften von Rezeptorsystemen, die allosterisches Bindungsverhalten zeigen sollten. Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Rezeptoren war der in der Diplomarbeit dargestellte Rezeptor **7**, bei dem positiv allosterisches Verhalten nachgewiesen werden konnte. Ausgehend von der Struktur von **7** wurden drei Rezeptoren mittels *molecular modelling* Methoden auf Kraftfeldniveau entworfen, die ebenfalls allosterisches Verhalten zeigen sollten und die in Abbildung 9-1 dargestellt sind.

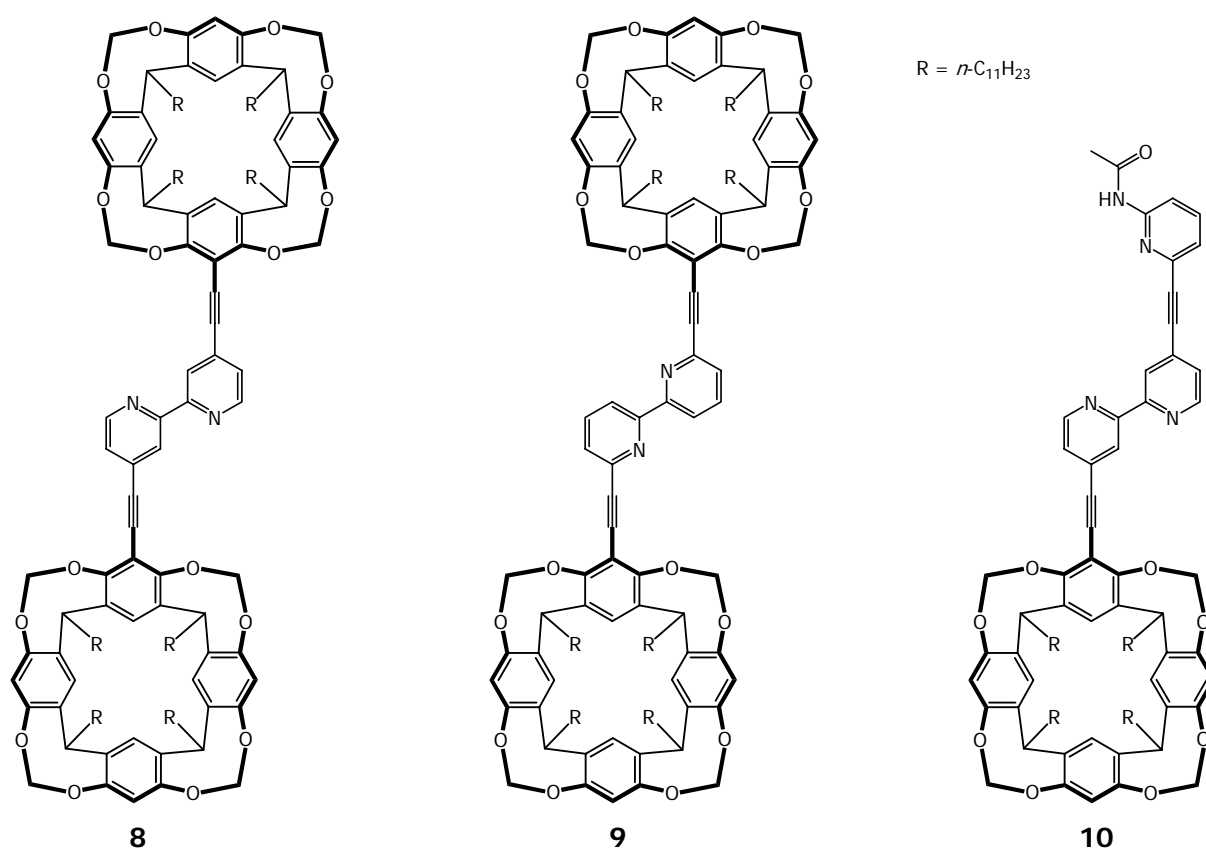


Abbildung 9-1: Die Rezeptoren **8**, **9** und **10**

Im Sinne einer modularen Synthesestrategie wurden diese Strukturen in eine kleinstmögliche Anzahl gemeinsamer Synthese zerlegt. Während die Bipyridine **12** und **13** und das Acetamidfragment **18** nach bzw. in Anlehnung an Literaturverfahren zugänglich waren, musste für die Synthese des Monoethinylcavitanden **11** ein völlig neues Verfahren entwickelt werden. Ausgangsstoff für den Monoethinylcavitanden sind das entsprechende Monobromderivat, das literaturbekannt ist. Im Zuge der vorgestellten Arbeiten konnte die Synthese des Monobromcavitanden **14** verglichen mit der Literatursynthese um einen Schritt

verkürzt werden, wobei das Protokoll nun auch zur Herstellung der Iodderivate geeignet ist (Abbildung 9-2).

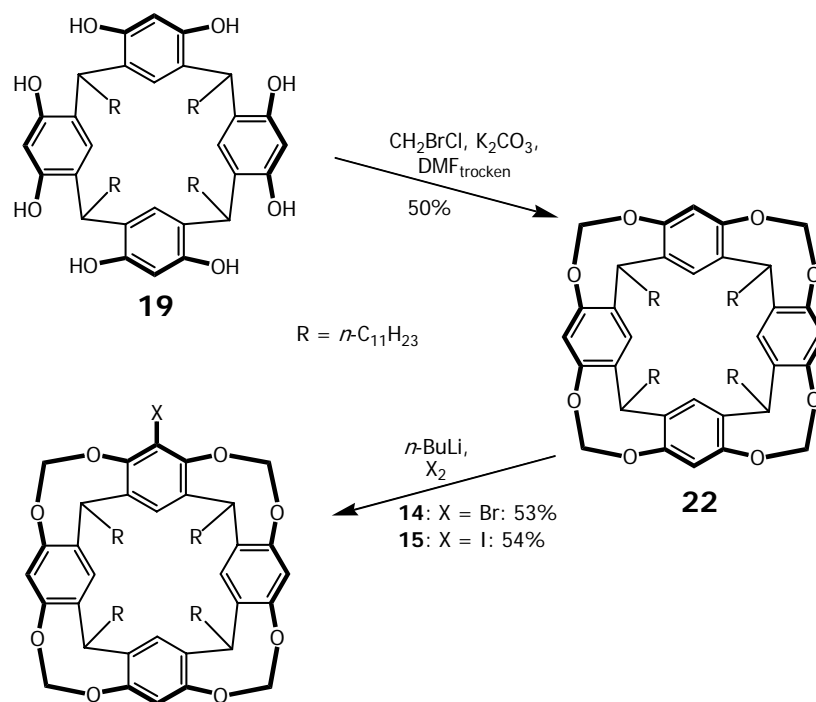


Abbildung 9-2: Neuer Syntheseweg zu monohalogenierten Cavitanden

Mit dem so gewonnenen Halogenorganyl wurden dann Kreuzkupplungsexperimente durchgeführt. Dabei wurde festgestellt, dass das Monoethinylderivat nicht über eine sonst zur Einführung übliche Sonogashirakreuzkupplung zugänglich ist. Auch Versuche, dass gewünschte Derivat über Negishibedingungen darzustellen, schlugen fehl. Erst die Kupplungsversuche mit einer Ethinylboronsäure nach Suzukibedingungen führten zum Erfolg. Somit konnte erstmals das Monoethinylderivat synthetisiert und charakterisiert werden. Dabei konnte in weitergehenden Versuchen gezeigt werden, dass die Suzuki-kreuzkupplungsreaktion einen generellen Zugang auch zu monoarylierten Cavitanden darstellt. In diesen Kreuzkupplungsversuchen liefern ungewöhnlicherweise die bromierten Verbindungen bessere Ergebnisse als die iodierten Analoga. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse der Kreuzkupplungsreaktion mit dem Monobromcavitanden **14** ist in Abbildung 9-3 dargestellt. Die so gewonnenen arylierten Cavitanden sind eine Verbindungsklasse, die durch den breiten Einsatz von Resorcin[4]arenen in der Supramolekularen Chemie auch für andere Arbeitsgruppen von gesteigertem Interesse sind.

Ein weiterer in dieser Arbeit erzielte Fortschritt ist die modulare Synthesestrategie der einzelnen Rezeptoren. Mit Hilfe dieser Strategie ist es nun möglich, auch andere Bindungsstellen unter nur geringer Variation der Reaktionssequenz einzuführen und somit kann durch einen geringen Mehraufwand an Syntheseleistung eine breite Palette neuer Rezeptoren entwickelt werden.

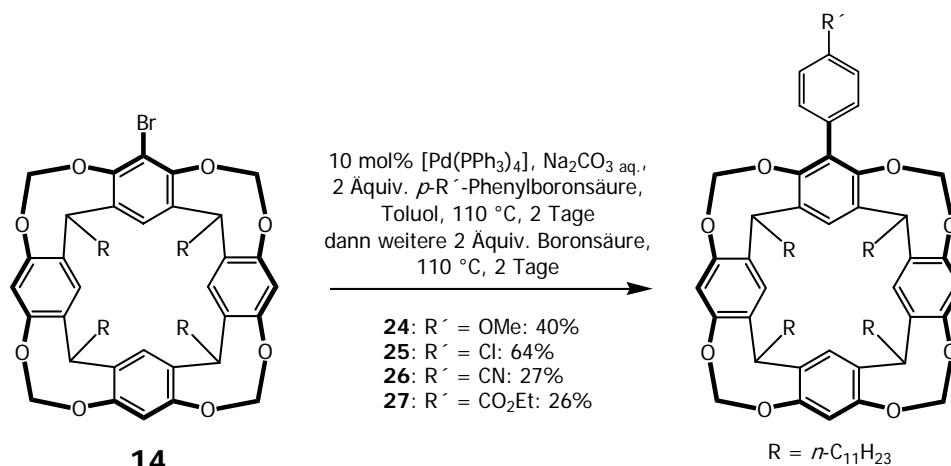


Abbildung 9-3: Kreuzkupplungsreaktionen an **14**

Nach erfolgreicher Darstellung der Synthese konnten im Folgenden alle drei Rezeptorsysteme in guten Ausbeuten dargestellt und vollständig charakterisiert werden, woraufhin sie auf ihre Eigenschaften als Rezeptor untersucht wurden.

Dabei wurde zunächst erprobt, inwieweit die Moleküle **8**, **9** und **10** allein in der Lage sind, Gastmoleküle zu erkennen und anzulagern. In einer Reihe NMR-Experimente konnte gezeigt werden, dass die Rezeptoren **8** und **9** im unkomplexierten, also nicht aktivierten, Zustand nicht in der Lage sind, die erprobten Gastmoleküle zu binden. Der Rezeptor **10** hingegen ist durch die Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen auch unkomplexiert in der Lage, Carbonsäuren jeglicher Art anzulagern, wobei der Gastaustausch schnell auf der NMR-Zeitskala ist. Dieses Bindungsverhalten wurde so erwartet, hier sollte vor allem die Selektivität des Rezeptors beeinflusst werden. Nach der Schaltung sollte es zur Verlangsamung von Gastaustauschprozessen bei den Carbonsäuren kommen, deren apolare Reste in die dann aufgespannte Tasche hineinpassen.

Daneben wurden Übergangsmetallkomplexe von **8**, **9** und **10** dargestellt und charakterisiert. Hierbei fanden vor allem Kupfer(I) und Silber(I) Verwendung. Von Rezeptor **8** und **10** wurden außerdem elektroneutrale Rhenium(I)komplexe synthetisiert, die durch die Anlagerung von nur einem Liganden und durch ihre kinetische Inertheit sehr angenehme Eigenschaften zur NMR-spektroskopischen Untersuchung bieten. In allen Fällen führte die Zugabe der Effektoren zu einer nahezu quantitativen Komplexbildung (Ausnahme ist der Rheniumkomplex von **10** mit 34% Ausbeute) unter Änderung der 2,2'-Bipyridinkonformation von der *syn*- in die *anti*-Form, wie sie für das allosterische Verhalten anvisiert war.

In den folgenden Gasterkennungsexperimenten mit den komplexierten, also aktivierten, Rezeptoren kam es jedoch nicht zur erhofften Verbesserung der Erkennungseigenschaften,

verglichen mit den unkomplexierten Strukturen. Die Rezeptoren **8** und **9** zeigten sich auch im komplexierten Zustand als nicht geeignet, eine Reihe potentieller Gastmoleküle einzulagern.

Zusammenfassend ist das Erkennungsverhalten der drei Rezeptoren in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt:

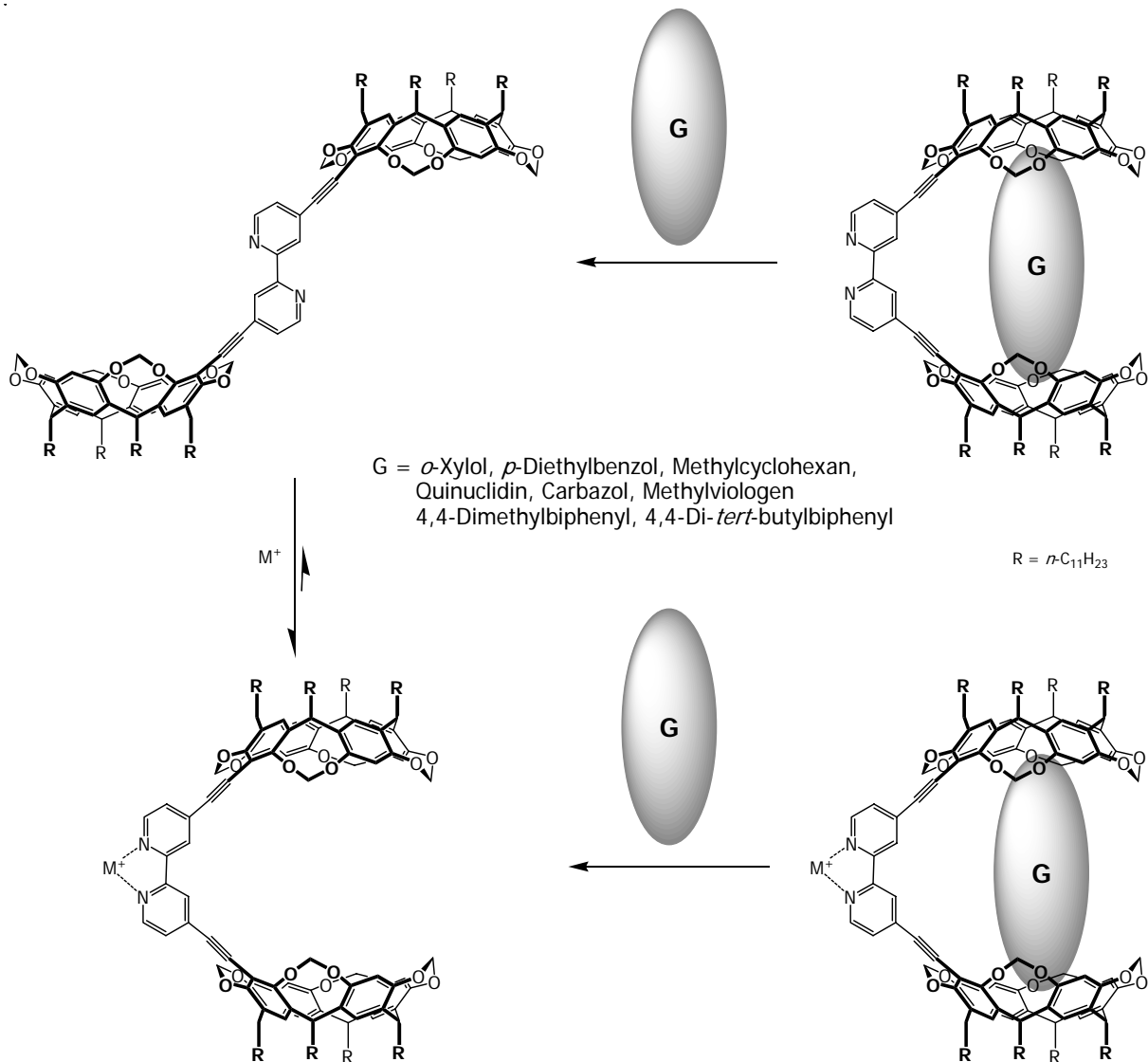


Abbildung 9-4: Zusammenfassung des Erkennungsverhaltens von **8**

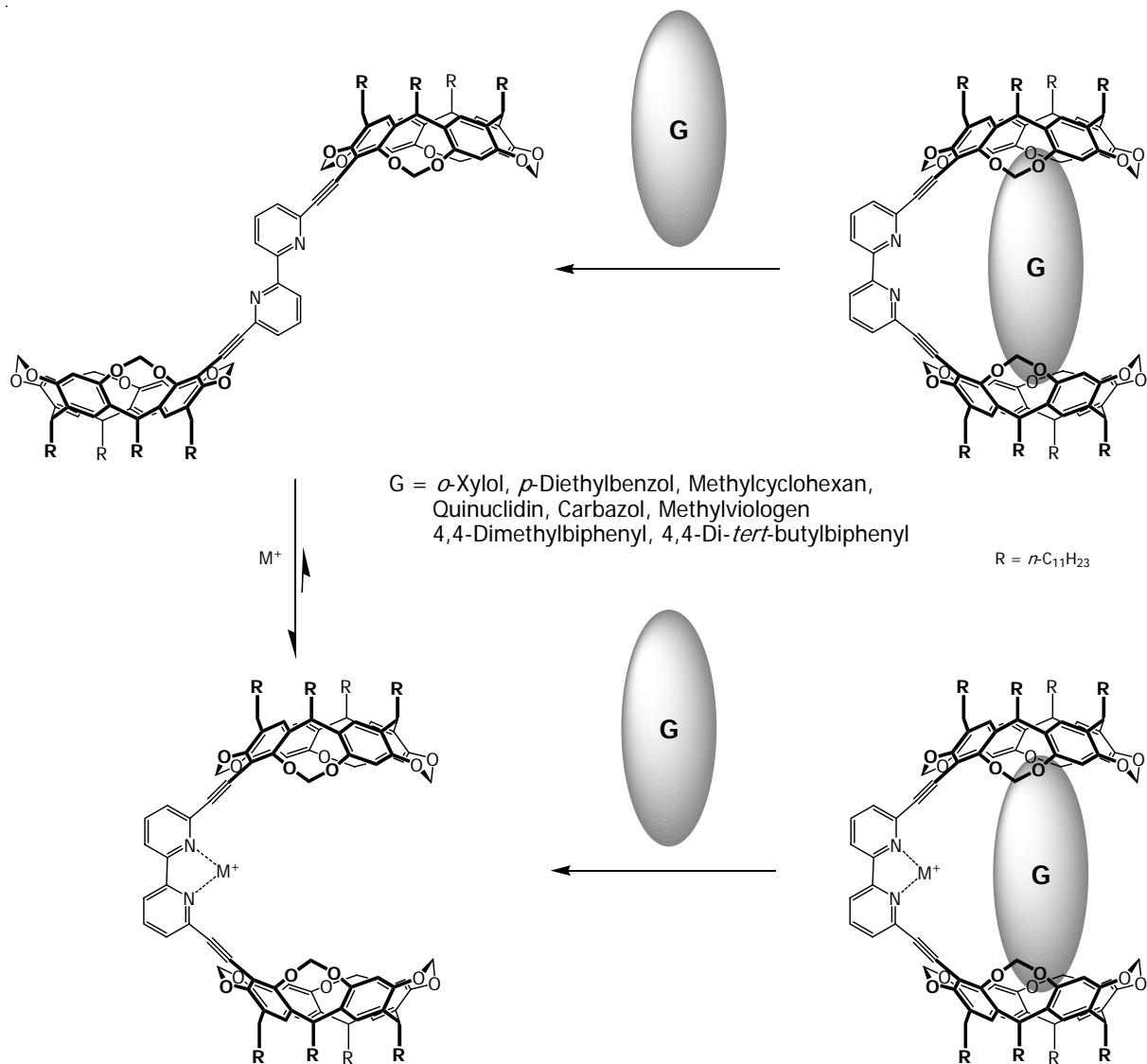


Abbildung 9-5: Zusammenfassung des Erkennungsverhaltens von **9**

Im Fall des heterotopen Rezeptors **10** stellt sich das Bild durch die Möglichkeit der Gastbindung in beiden Fällen etwas anders dar. Hier wird der Gast sowohl im freien, als auch im metallkomplexierten Zustand gebunden, wobei die apolaren Reste der Carbonsäuren allerdings auch bei den Metallkomplexen nicht in die Cavität eingelagert werden. Es konnte lediglich eine seitliche Anlagerung von Gastmolekülen an die Schale beobachtet werden.

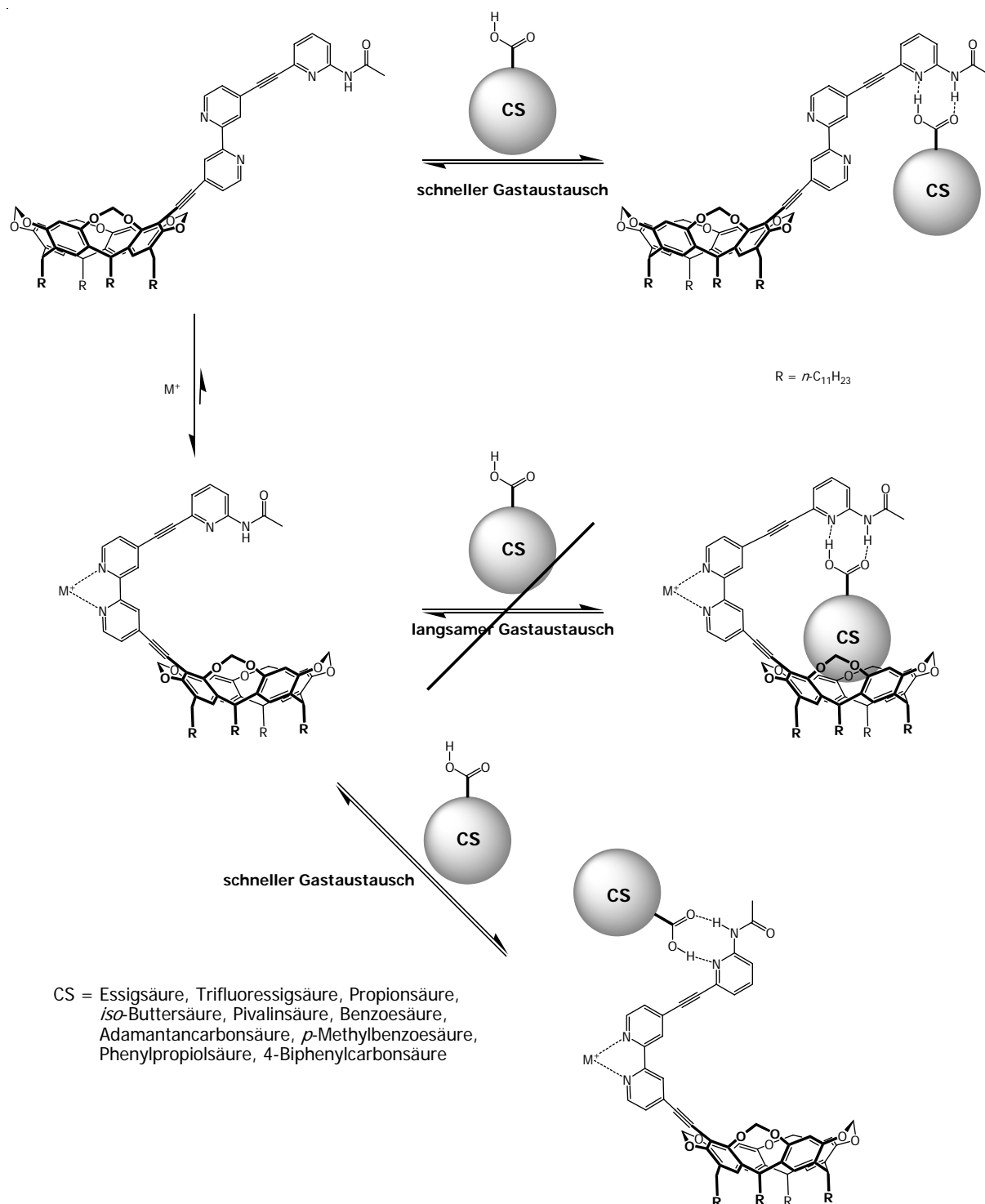


Abbildung 9-6: Zusammenfassung des Erkennungsverhaltens von **10**

Als Ursache dieses unerfreulichen und unerwartetem Verhaltens wurde mittels aufwendigster Rechenverfahren festgestellt, dass sich die Konformation der Resorcinareneinheiten relativ zum Bipyridinfragment nicht in der Weise gestaltet, wie dies im Vorfeld erhofft wurde. Das Bestreben der acetylenverbrückten Phenyleinheiten, eine coplanare Anordnung einzunehmen, führt dazu, dass die beiden Erkennungseinheiten nicht mehr übereinander angeordnet sind und damit auch nicht mehr kooperativ an einer Gastbindung teilnehmen können. Um diese für die

Gastbindung notwendige Konformation zu erreichen, muss demnach Energie aufgewandt werden. Dabei sind die Energieunterschiede zwischen gewünschter und stabilster Konformation mit wenigen Kilokalorien pro Mol zwar sehr gering, doch die Nutzung von äußerst schwachen zwischenmolekularen Wechselwirkungen zur Gastbindung führt dazu, dass der Energieunterschied durch eine Gastbindung nicht kompensiert werden kann. Hier zeigt sich nochmals die Schwierigkeit, ungeladene organische Moleküle mit unpolaren terminalen Gruppen zu binden. Im vorliegenden Falle ist demnach die Präorganisation der Rezeptorschalen die essentielle Aufgabe, wobei die Ethinyleneinheit als verbrückende Einheit offensichtlich ungeeignet ist. Hier sollte in zukünftigen Arbeiten daher auf jeden Fall wieder auf die Estergruppe zurückgegriffen werden.

Alternativ zur besseren Präorganisation der Cavität kann eine bessere Gastbindung auch dadurch erreicht werden, dass die bei Gastbindung freigesetzte Energie erhöht wird. Dies kann dadurch erreicht werden, dass die Erkennungsexperimente in polarerer Lösungsmitteln durchgeführt werden. Dies würde zu einer deutlichen Verstärkung solvophober Effekte führen, die in den hier vorgestellten Experimenten sehr gering waren, da Chloroform und Benzol auch für die Gastmoleküle attraktive Lösungsmittel darstellen. Ebenfalls nicht zu vernachlässigen ist dabei die Eignung der Lösungsmittelmoleküle als Gast. Dies setzt allerdings voraus, dass der Rezeptor in einem solchen polarerer Lösungsmittel löslich ist. Hier kommt der im Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Lünig entwickelte Phenanthrolinligand **48** ins Spiel. Die 1:1:1 Komplexe aus Übergangsmetallion, Rezeptor und Phenanthrolin sollten auch in polarerer Lösungsmitteln löslich sein und damit besser geeignet sein, ungeladene organische Moleküle mit apolaren terminalen Gruppen einzulagern. Hierzu bedarf es in zukünftigen allerdings auch noch einer Modifikation des Liganden, denn die langen Undecylketten sind für diesen Ansatz ungeeignet.

Auch wenn in der hier vorgestellten Arbeit Schwierigkeiten auftraten, ist die Realisierung von schaltbaren molekularen Kapseln nach wie vor äußerst interessant. Die Möglichkeit zur Stabilisierung von reaktiven Zwischenstufen in solchen molekularen Kapseln ist für Anwendungen als Additiv bis hin zum Katalysator in organischen Reaktion äußerst attraktiv. Ebenfalls denkbar sind Phasentransferprozesse, bei denen eingelagerte organische Moleküle mit Hilfe von wasserlöslichen Rezeptoren selektiv gebunden und durch eine wässrige Phase transportiert werden können. Ein solcher Schritt bedarf natürlich noch einer erheblichen Modifikation des Löslichkeitsverhalten der Liganden; auch hier stellt die Synthese des Phenanthrolinliganden **48** aber bereits einen Schritt in diese Richtung dar. Eine erfolgreiche Realisierung eines gröbenselektiven, heterotopen Rezeptors ist ebenfalls nach wie vor interessant, man denke hier nur an einen gröbenselektiven Transport von Carbonsäuren. In diesem Fall kann solch ein Rezeptor als molekulare Sortiermaschine betrachtet werden.

In diesem Zusammenhang bleiben auch innen geschaltete Rezeptoren interessant. Sollte eine Konformation realisiert werden können, in der sich tatsächlich eine molekulare Kammer aufspannt, in der sich dann ein koordinativ ungesättigtes Metallion befindet, sind viele Anwendungen von solchen molekularen Reaktionskammern denkbar. Koordinativ ungesättigte Metallionen sind z. B. in der Lage, Reaktionen durch Stabilisierung von reaktiven Zwischenstufen zu katalysieren. So wäre u. a. eine Esterspaltung innerhalb einer Cavität denkbar. Die strukturelle Veränderung des Gastmoleküls, bzw. in diesem Fall das Entstehen von zwei Gastmolekülen, führt natürlich zu einer Änderung der Eignung dieser Verbindung(en) als Gastmolekül. Idealerweise muss es sich bei den Substraten um gute Gäste, bei den Produkten um schlechte Gäste handeln, so dass es zu keinerlei Produktinhibierungen kommen kann. Neben der Esterspaltung seien hier noch Oxidationen und Reduktionen von Mehrfachbindungssystemen als Optionen erwähnt. Durch Veränderung der Bindungsordnung kommt es in solchen Substraten natürlich zu gravierenden Änderungen der Geometrie, die dann auch die Eigenschaft des entstehenden Produktes als Gastmolekül dramatisch verändern. Unter Berücksichtigung einer Teilnahme des Metallions an der Substratbindung kommt es im Fall von heterotopen, innen geschalteten Rezeptoren sogar zu einer Dreipunkterkennung von Gastmolekülen. Damit wäre dann die Voraussetzung für stereoselektive Ansätze gegeben.

10 Experimenteller Teil

10.1 Allgemeine Angaben

10.1.1 ^1H - und ^{13}C -Spektroskopie

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem *Avance 300* ($^1\text{H} = 300.1$ MHz, $^{13}\text{C} = 75.5$ MHz) bzw. mit einem *Avance 500* Spektrometer der Firma *Bruker* (^1H : 500.1 MHz, ^{13}C : 125.8 MHz) aufgenommen. Die Messfrequenzen und die verwendeten deuterierten Lösungsmittel sind jeweils angegeben. Die chemische Verschiebung δ wurde über die relative Lage zu den Lösungsmittelsignalen des nicht deuterierten Lösungsmittels als internem Standard bestimmt. Die Aufspaltungen der Signale werden im Folgenden mit s = Singulett, d = Duplett, dd = Duplett vom Duplett, t = Triplet und m = Multiplet abgekürzt. Die Zuordnung der Signale wurde mit Hilfe von zweidimensionalen Techniken (^1H - ^1H -korrelierte Spektren (H-H-COSY, *Correlated Spectroscopy*) sowie ^1H - ^{13}C -korrelierte Spektren (HMBC, *Heteronuclear Multiple-Bond Connectivities*; HMQC, *Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation*)) vorgenommen.

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Softwarepaket *1D Win NMR* sowie *2D Win NMR* der Firma *Bruker* bzw. dem Programm *MestRe-C 2.3a* der *Universidade de Santiago de Compostela*.^[73]

10.1.2 Massenspektrometrie

Die CI-Massenspektren wurden auf einem *Finnigan MAT 212* mit Datensystem *MMS* und Verarbeitungssystem *ICIS* oder einem *Finnigan MAT 95* mit Datenstation *DEC-Station 5000* aufgenommen. Die Massenspektren der Metallkomplexe wurden über ESI-MS auf einem *Thermoquest Finnigan LCQ* mit dem Softwarepaket *Excalibur* der Firma *Thermoquest Finnigan* bzw. einem *Q-ToF Ultima* der Firma *Micromass* mit dem Softwarepaket *MassLynx 4.0* aufgenommen. Die Massenfeinbestimmungen wurden am *Finnigan MAT 95* oder am *Q-ToF Ultima*, jeweils mit einem internen Standard (Fehlertoleranz < 5 ppm), durchgeführt.

10.1.3 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktbestimmungsgerät *MEL-TEMP* der Firma *Laboratory Devices* oder einem Mikroskopheiztisch *SM-Lux* der Firma *Leitz* bestimmt und wurden nicht korrigiert.

10.1.4 Elementaranalysen

Die Verbrennungsanalysen wurden mit einem Analysegerät *EA 1108* der Firma *Fisons Instruments* durchgeführt.

Von den erstmals synthetisierten Resorcinarenderivaten wurden keine Elementaranalysen angefertigt. Die langen Alkylketten am unteren Rand besitzen die Eigenschaft, Lösungsmittelmoleküle dauerhaft einzulagern. Da diese Lösungsmittel in ihrer Anzahl variieren und zudem Lösungsmittel über mehrere Reaktionsschritte eingelagert sind, führen Elementaranalysen von diesen Verbindungen nicht zu auswertbaren Ergebnissen. Dieses Phänomen ist allgemein bekannt und in der Literatur finden sich nur sehr wenige elementaranalytisch untersuchte Resorcinarene, welche dann meist Methylreste am unteren Rand tragen.

10.1.5 Chromatographie

Die säulenchromatographische Trennung der Produktgemische erfolgte unter Verwendung von Kieselgel 60 (0.063-0.2 mm oder 0.04-0.063 mm) verschiedener Anbieter und unter Verwendung der unten aufgeführten Lösungsmittelmischungen.

Der Verlauf von säulenchromatographischen Trennungen wurde unter Verwendung von DC-Folien der Firma *Merck* überprüft. Die Detektion erfolgte unter Verwendung von UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$ und $\lambda = 366 \text{ nm}$).

Alle Lösungsmittel für die Säulenchromatographie wurden in der Reinheit p.A. eingesetzt oder vor der Verwendung destilliert.

10.2 Lösungsmittel und Reagenzien

10.2.1 Aufbereitung von Lösungsmitteln und Reagenzien

Lösungsmittel, die in Reaktionen unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss verwendet wurden, wurden nach bekannten Methoden getrocknet und bei 4 °C unter Lichtausschluss unter Argon gelagert.^[70,74] Die Konzentration der *n*-Butyllithiumlösungen wurde vor Versuchsdurchführung über Titration gegen *N*-Pivaloyl-*o*-toluidin bestimmt.^[75] Acetylchlorid wurde mit Phosphorpentoxid erhitzt und nach Zugabe von *N,N*-Dimethylanilin kurz vor Gebrauch frisch destilliert. Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Metallsalze und andere empfindliche Substanzen wurden unter trockenem Argon wie folgt gelagert:

Bis-acetonitrilsilber(I)tetrafluoroborat, Tetrakis-acetonitrilkupfer(I)tetrafluoroborat, Kupfer(II)chlorid, Na₂CO₃ (trocken), Pinakol: Exsikkator; Pentacarbonylrheniumchlorid, Tetrakis-triphenylphosphanpalladium(0), alle Phenylboronsäuren, Bis-triphenylphosphanpalladiumdichlorid, Kupfer(I)iodid und Bis-triphenylphosphannickeldibromid: 4 °C.

10.2.2 Arbeiten unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss

Alle im Folgenden unter Schutzgas verlaufend beschriebenen Reaktionen wurden unter trockenem Argon in zuvor gründlich ausgeheizten oder zuvor 24 h bei 100 °C im Trockenschrank gelagerten Glasgeräten unter Verwendung von Schlenktechniken durchgeführt.

10.2.3 Verwendete Reagenzien

Folgende Reagenzien wurden kommerziell von *Sigma-Aldrich*, *Alfa Aesar*, *Merck*, *ABCR*, *Lancaster* oder *Strem* bezogen und wie erhalten eingesetzt:

Kupfer(I)iodid, Pentacarbonylrheniumchlorid, *n*-Butyllithiumlösungen, 2,6-Dibrompyridin, Kupfer(II)chlorid, Phosphortribromid, *iso*-Butanol, Brom, Iod, Kaliumfluorid, Resorcin, *N*-Bromsuccinimid, Bromchlormethan, Tetrakis-triphenylphosphanpalladium(0), *p*-Methoxyphenylboronsäure, *p*-Chlorphenylboronsäure, *p*-Cyanophenylboronsäure, *p*-Ethoxycarbonylphenylboronsäure, Bis-triphenylphosphannickeldibromid, Zinkpulver, Tetraethylammoniumiodid, 4-Amino-2-chlorpyridin, Acetylaceton, 2,2'-Bipyridin, Dimethylsulfid, Phosphortrichlorid, Acetylbromid, *p*-Toluolsulfonsäure-hydrat, 2-Amino-6-brompyridin, *p*-Toluolsulfonsäurechlorid, Triethylenglycolmonoethylether.

Trimethylsilylacetylen wurde als Spende von der *Wacker-Chemie-GmbH* erhalten.

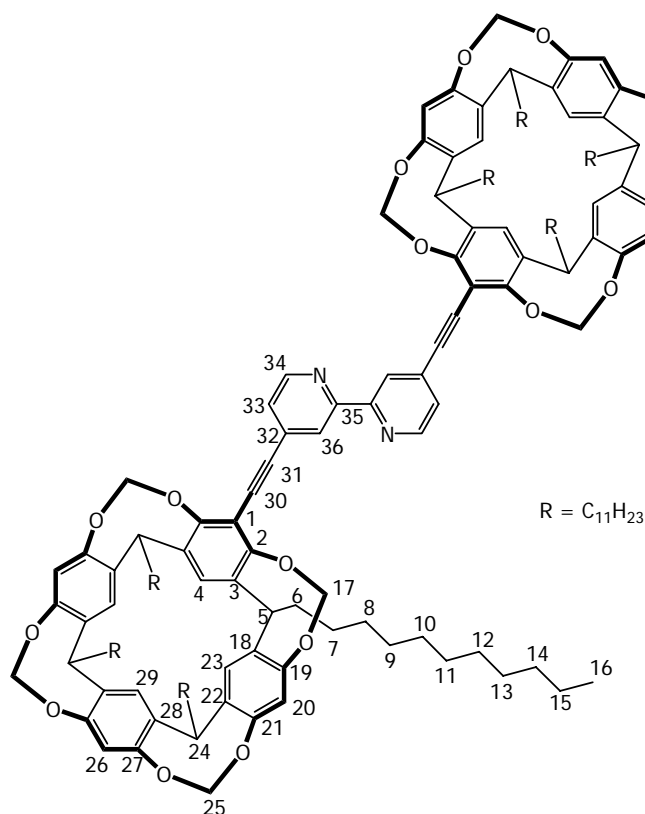
10.2.4 Nach literaturbekannten Verfahren hergestellte Verbindungen

Bis-acetonitrilsilber(I)tetrafluoroborat, Tetrakis-acetonitrilkupfer(I)tetrafluoroborat und Bis-triphenylphosphanpalladiumdichlorid wurden nach von M. Hapke modifizierten literaturbekannten Verfahren hergestellt.^[76] Des Weiteren sind die für 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin (**12**), 7 - Brom - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1*H*, 21*H*, 23*H*, 25*H* - bis[1,3]dioxocino[5, 4 - *i*:5', 4' - *i'*]benzo[1, 2 - *d*:5, 4 - *d'*]bis[1, 3]benzo - dioxocin (**14**, Variante a), 4,4'-Diethinyl-2,2'-bipyridin (**17**), 2, 8, 14, 20 - Tetraundecylpentacyclo [19.3.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}] - octacosa - 1(25), 3, 5, 7(28), 9, 11, 13(27), 15, 17, 19(26), 21,23 - dodecan - 4 - 6 - 10 - 12 - 16 - 18 - 22 - 24 - octol (**19**), 5, 11, 17, 23 -

Tetrabrom - 2, 8, 14, 20 - tetraundecylpenta-cyclo [19.3.13,7.19,13.115,19] - octacosia - 1(25), 3, 5, 7(28), 9, 11, 13(27), 15, 17, 19(26), 21,23 - dodecan - 4 - 6 - 10 - 12 - 16 - 18 - 22 - 24 - octol (**20**), 7, 11, 15, 28 – Tetrabrom - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1*H*, 21*H*, 23*H*, 25*H* – bis[1,3]dioxocino[5, 4 - *i*:5', 4' - *i*'] benzo[1, 2 - *d*:5, 4 - *d*']bis[1, 3]benzodioxocin (**21**), 2-Chlor-4-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (**31**), 2,2'-Bipyridin-*N,N'*-dioxid (**34**), 4,4'-Dinitro-2,2'-bipyridin-*N,N'*-dioxid (**35**), 2-Iodresorcin (**53**) und Tetraethylenglycol-toluolsulfonat (**54**) vorgestellten Synthesen in ihrer Form literaturbekannt. Die Vorschriften für 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin (**13**), 6,6'-Diethinyl-2,2'-bipyridin (**16**), 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1*H*, 21*H*, 23*H*, 25*H* – bis[1,3]dioxocino[5, 4 - *i*:5', 4' - *i*']benzo[1, 2 - *d*:5, 4 - *d*']bis[1, 3]benzodioxocin (**22**), 6,6'-Ditrimethylsilylethinyl-2,2'-bipyridin (**28**), 4,4'-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**30**), 4,4'-Dichlor-2,2'-bipyridin (**37**), 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin-*N,N'*-dioxid (**38**), 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-pyridin (**41**), *N*-(6-Brompyridin-2-yl)-acetamid (**42**) sind an die Literatur angelehnt.

10.3 Beschreibung der in dieser Arbeit vorgestellten Synthesen

4, 4' - Di - (7 - ethynyl - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1H, 21H, 23H, 25H - bis [1,3] dioxocino [5, 4 - i:5', 4' - i'] benzo [1, 2 - d:5, 4 - d'] bis[1, 3] benzo - dioxocin) - 2, 2' - bipyridin (8)



57 mg **12** (0.18 mmol), 430 mg **13** (0.36 mmol, 2 Äquiv.), 3.4 mg Kupfer(I)iodid und 13.6 mg Bis-triphenylphosphan-palladiumdichlorid (je 5 mol% pro Bromatom) wurden in einen Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum gegeben und für zehn Minuten evakuiert. Nach Belüften mit Argon wurden 15 ml trockenes Triethylamin und 10 ml trockenes Tetrahydrofuran zugespritzt. Daraufhin wurde der Ansatz für 24 h auf 40 °C erhitzt. Der Ansatz wurde dann mit 20 ml Diethylether verdünnt, viermal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin) ergab 222 mg **8** als amorphen Feststoff.

Ausbeute: 222 mg (49%)

C₁₆₆H₂₂₈ N₂O₁₆, M = 2507.59 g/mol

Zudem wurden 130 mg (51%) Monokupplungsprodukt **45** ($C_{88}H_{117}BrN_2O_8$, $M = 1410.78$ g/mol) gewonnen.

Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.22 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin)

Massenspektrum (ESI-MS, positiver Modus):

m/z (%) 2508.7 ($[MH]^+$, 100)

Feinmassenbestimmung (ESI-Spektrum)

berechnet (für $[C_{166}H_{229}N_2O_{16}]^+$): $m/z = 2508.7234$

gefunden: $m/z = 2508.7310$

1H -NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$):

8.64 (d, 2H, H-35, $^3J_{34,35} = 4.9$ Hz); 8.39 (s, 2H, H-33); 7.31 (d, 2H, H-36, $^3J_{35,36} = 4.9$ Hz); 7.16 (s, 2H, H-4); 7.11 (s, 4H, H-23); 7.10 (s, 2H, H-29); 6.51 (s, 4H, H-20); 6.48 (s, 2H, H-26); 5.92 (d, 4H, H-17^{outside}, $^2J_{17outside,17inside} = -7.1$ Hz); 5.74 (d, 4H, H-25^{outside}, $^2J_{25outside,25inside} = -7.1$ Hz); 4.80 (t, 4H, H-5, $^3J_{5,6} = 8.0$ Hz); 4.73 (t, 4H, H-24, $^3J_{24,6'} = 8.0$ Hz); 4.54 (d, 4H, H-17^{inside}); 4.43 (d, 4H, H-25^{inside}); 2.30-2.15 (m, 16H, H-6); 1.50-1.19 (m, 144H, H-7 – H-15); 0.88 (t, 24H, H-16, $^3J_{15,16} = 6.5$ Hz)

^{13}C -NMR (δ [ppm], 125.8 MHz, $CDCl_3$):

14.1 (C-16); 22.7 (C-15); 27.8, 27.9, 29.4, 29.7, 29.8, 29.9, 31.9 (C-6 - C-14); 36.3 (C-24); 36.4 (C-5); 86.4 (C-30, C-31); 94.6 (C-1); 99.1 (C-17); 99.5 (C-25); 111.9 (C-29); 116.5 (C-20, C-26); 120.7 (C-23); 121.3 (C-4); 122.9 (C-31); 125.6 (C-36); 132.2 (C-32); 138.2, 138.3, 138.6, 138.7 (C-3, C-18, C-22, C-28) 149.1 (C-35); 154.7, 154.8, 155.0, 155.6 (C-2, C-19, C-21, C-27, C-34)

Rheniumkomplex von 8:

251 mg **8** (0.1 mmol) wurden mit 36.2 mg (0.1 mmol, 1 Äquiv.) Pentacarbonylrheniumchlorid in 5 ml Chloroform- d_1 gelöst und für 1 h auf 50 °C erhitzt. Eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel 60 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1 + 0.5% Triethylamin) ergab 280 mg reinen Rheniumkomplex.

Ausbeute: 280 mg (quantitativ)

$C_{169}H_{228}ClN_2O_{19}Re$, $M = 1794.85$ g/mol

Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.95 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1 + 0.5% Triethylamin)

Massenspektrum (ESI-MS, negativer Modus):

m/z (%) 2541.5 ($[(M+CH_3O)_2]^{2-}$, 100)

1H -NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$):

8.95 (d, 2H, H-34, $^3J_{33,34} = 6.1$ Hz); 8.08 (s, 2H, H-36); 7.42 (d, 2H, H-33); 7.24 (s, 2H, H-4); 7.11 (s, 4H, H-23); 7.10 (s, 2H, H-29); 6.54 (s, 2H, H-20); 6.53 (s, 2H, H-20'); 6.47 (s, 2H, H-26); 5.92 (d, 4H, H-17^{outside}, $^2J_{17outside,17inside} = -7.2$ Hz); 5.72 (d, 2H, H-25^{outside}, $^2J_{25outside,25inside} = -7.2$ Hz); 5.71 (d, 2H, H-25^{'outside}, $^2J_{25'outside,25'inside} = -7.2$ Hz); 4.80 (t, 4H, H-5, $^3J_{5,6} = 8.2$ Hz); 4.73 (t, 4H, H-24, $^3J_{24,6'} = 8.2$ Hz); 4.54 (d, 4H, H-17^{inside}); 4.41 (d, 2H, H-25^{inside}); 4.40 (d, 2H, H-25^{'inside}); 2.30-2.17 (m, 16H, H-6); 1.49-1.19 (m, 144H, H-7 – H-15); 0.87 (m, 24H, H-16)

^{13}C -NMR (δ [ppm], 125.8 MHz, $CDCl_3$):

14.1 (C-16); 22.7 (C-15); 27.9, 29.4, 29.7, 29.8, 29.9, 31.9 (C-6 - C-14); 36.3, 36.4 (C-5, C-24); 92.4 (C-30, C-31); 99.1 (C-17); 99.5 (C-25); 110.9 (C-1); 116.6 (C-20, C25); 120.5, 120.6 (C-23, C-29); 122.8 (C-4); 124.9 (C-36); 128.8 (C-33); 134.6 (C-32); 137.9, 138.3, 138.9, 139.0 (C-3, C-18, C-22, C-28) 152.9 (C-34); 154.6, 154.9, 155.2, 155.3, 155.9 (C-2, C-19, C-21, C-27, C-35); 189.0, 196.8 (CO)

Kupferkomplex von 8:

25 mg **8** (0.01 mmol) wurden in 1 ml Chloroform- d_1 gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1.4 mg (0.005 mmol, 0.5 Äquiv.) Tetrakis-acetonitrilkupfer(I)tetrafluoroborat in 40 μ l Acetonitril- d_3

zugegeben und die resultierende Lösung wurde im Wasserbad kurz auf 40 °C erwärmt. Die Lösung verfärbte sich nach tiefrot.

Ausbeute: quantitativ

$C_{332}H_{456}N_4O_{32}Cu$, $M = 5078.73$ g/mol

Charakterisierung:

Die Masse des 2:1 Komplexes liegt außerhalb des messbaren Bereiches der zur Verfügung stehenden Geräte.

1H -NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, C_6D_6/CD_3CN 25:1):

9.04 (bs, 2H, H-36); 8.55 (bs, 2H, H-34); 7.98 (bs, 2H, H-33); 7.70-7.50 (m, 8H, H-4, H-23, H-29); 6.69 (bs, 4H, H-20); 6.44 (bs, 2H, H-26); 5.97 (m, 4H, H-17^{outside}); 5.76 (m, 4H, H-25^{outside}); 5.31-5.10 (m, 8H, H-5 + H-24); 4.70 (m, 4H, H-17^{inside}); 4.53 (m, 4H, H-25^{inside}); 2.54-2.33 (m, 16H, H-6); 1.58-1.27 (m, 144H, H-7 – H-15); 1.02 (m, 24H, H-16)

Silberkomplex von 8:

25 mg **8** (0.01 mmol) wurden in 1 ml Chloroform- d_1 gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1.4 mg (0.005 mmol, 0.5 Äquiv.) Bis-acetonitrilsilber(I)tetrafluoroborat in 40 μ l Acetonitril- d_3 zugegeben und die resultierende Lösung wurde im Wasserbad kurz auf 40 °C erwärmt. Die Lösung verfärbte sich nach blassgelb.

Ausbeute: quantitativ

$C_{332}H_{456}N_4O_{32}Ag$, $M = 5123.05$ g/mol

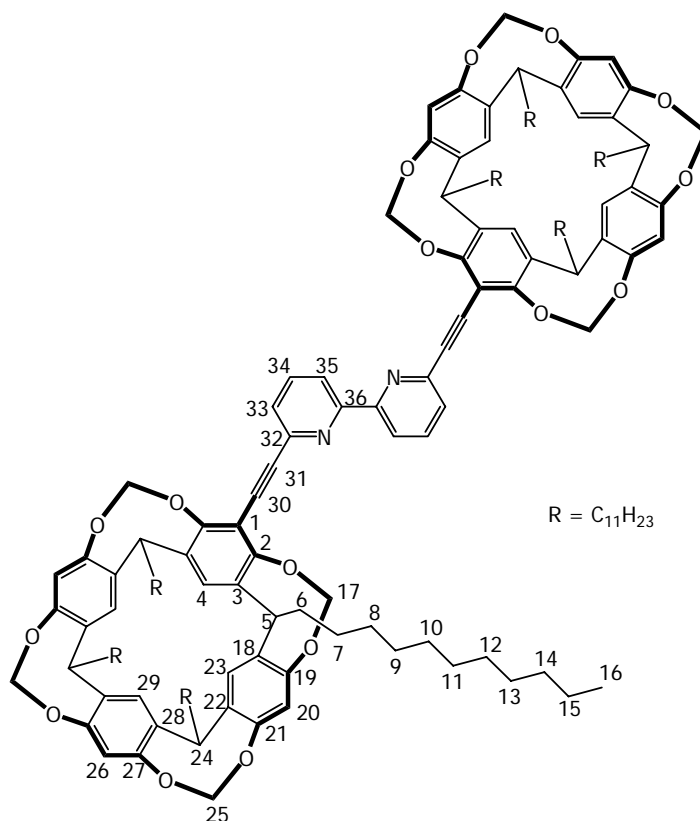
Charakterisierung:

Die Masse des 2:1 Komplexes liegt außerhalb des messbaren Bereiches der zur Verfügung stehenden Geräte.

1H -NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, C_6D_6/CD_3CN 25:1):

8.49 (bs, 2H, H-36); 8.42 (bs, 2H, H-34); 7.61 (s, 2H, H-4); 7.54 (s, 6H, H-23, H-29); 7.24 (bs, 2H, H-33); 6.73 (s, 4H, H-20); 6.59 (s, 2H, H-26); 6.08 (d, 4H, H-17^{outside}, $^2J_{17outside,17inside} = -7.1$ Hz); 5.72 (d, 4H, H-25^{outside}, $^2J_{25outside,25inside} = -7.1$ Hz); 5.21 (t, 4H, H-5, $^3J_{5,6} = 7.7$ Hz); 5.14 (t, 4H, H-24, $^3J_{24,6'} = 7.7$ Hz); 4.78 (d, 4H, H-17^{inside}); 4.49 (d, 4H, H-25^{inside}); 2.45-2.28 (m, 16H, H-6); 1.50-1.13 (m, 144H, H-7 – H-15); 0.92 (t, 24H, H-16, $^3J_{15,16} = 6.6$ Hz)

6, 6' - Di - (7 - ethynyl - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1H, 21H, 23H, 25H - bis[1, 3]dioxocino[5, 4 - i:5', 4' - i'] benzo[1, 2 - d:5, 4 - d'] bis[1, 3]benzo - dioxocin) - 2, 2' - bipyridin (9)



25 mg **12** (0.08 mmol), 190 mg **11** (0.16 mmol, 2 Äquiv.), 1.5 mg Kupfer(I)iodid und 6 mg Bis-triphenylphosphan-palladiumdichlorid (je 5 mol% pro Bromatom) wurden in einen Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum gegeben und für zehn Minuten evakuiert. Nach Belüften mit Argon wurden 15 ml trockenes Triethylamin und 10 ml trockenes Tetrahydrofuran zugespritzt. Daraufhin wurde der Ansatz für 24 h auf 40 °C erhitzt. Der Ansatz wurde dann mit 20 ml Diethylether verdünnt, viermal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin) ergab 150 mg **9** als amorphen Feststoff.

Ausbeute: 150 mg (75%)

C₁₆₆H₂₂₈ N₂O₁₆, M = 2507.59 g/mol

Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.10 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin)

Massenspektrum (ESI-MS, positiver Modus):

m/z (%) 2508.7 ([MH]⁺, 100)

Feinmassenbestimmung (ESI-Spektrum)

berechnet (für [C₁₆₆H₂₂₉N₂O₁₆]⁺): m/z = 2508.7234

gefunden: m/z = 2508.7327

¹H-NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

8.43 (d, 2H, H-35, ³J_{34,35} = 8.2 Hz); 7.79 (dd, 2H, H-34, ³J_{33,34} = 7.7 Hz); 7.46 (d, 1H, H-33); 7.16 (s, 2H, H-4); 7.11 (s, 4H, H-23); 7.10 (s, 2H, H-29); 6.51 (s, 4H, H-20); 6.48 (s, 2H, H-26); 5.93 (d, 4H, H-17^{outside}, ²J_{17outside,17inside} = -7.1 Hz); 5.73 (d, 4H, H-25^{outside}, ²J_{25outside,25inside} = -7.1 Hz); 4.81 (t, 4H, H-5, ³J_{5,6} = 8.2 Hz); 4.73 (t, 4H, H-24, ³J_{24,6'} = 8.2 Hz); 4.58 (d, 4H, H-17^{inside}); 4.44 (d, 4H, H-25^{inside}); 2.28-2.17 (m, 16H, H-6); 1.48-1.21 (m, 144H, H-7 – H-15); 0.88 (t, 24H, H-16, ³J_{15,16} = 7.2 Hz)

¹³C-NMR (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl₃):

14.1 (C-16); 22.7 (C-15); 27.8, 27.9, 29.4, 29.7, 29.8, 29.9, 31.9 (C-6 - C-14); 36.3 (C-24); 36.4 (C-5); 91.6, 94.4 (C-30, C-31); 99.1 (C-17); 99.5 (C-25); 112.0 (C-1); 116.6 (C-20, C-26); 120.5 (C-35); 120.7 (C-23, C-29); 121.0 (C-4); 127.5 (C-33); 137.2 (C-34); 138.2, 138.3, 138.4, 138.6 (C-3, C-18, C-22, C-28) 142.3 (C-32); 154.7, 154.8, 155.0 (C-2, C-19, C-21, C-27); 155.7 (C-34)

Kupferkomplex von 9:

25 mg **9** (0.01 mmol) wurden in 1 ml Chloroform-*d*₁ gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1.4 mg (0.005 mmol, 0.5 Äquiv.) Tetrakis-acetonitrilkupfer(I)tetrafluoroborat in 40 µl Acetonitril-*d*₃ zugegeben und die resultierende Lösung wurde im Wasserbad kurz auf 40 °C erwärmt. Die Lösung verfärbte sich nach tiefrot.

Charakterisierung:

Massenspektrum (ESI-MS, positiver Modus):

m/z (%) 2572.8 ([Cu(**9**)]⁺, 100)

$^1\text{H-NMR}$ (δ [ppm], 500.1 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{CD}_3\text{CN}$ 25:1):

8.02 (bs, 2H, H-35); 7.72-7.42 (m, 12H, H-4, H-23, H-29, H-33, H-34); 6.60 (bs, 2H, H-26); 6.53 (bs, 4H, H-20); 5.71 (m, 4H, H-17^{outside}); 5.56 (m, 4H, H-25^{outside}); 5.08 (m, 4H, H-5); 4.87 (m, 4H, H-24); 4.43 (m, 4H, H-17^{inside}); 4.36 (m, 4H, H-25^{inside}); 2.63-2.26 (m, 16H, H-6); 1.67-1.11 (m, 144H, H-7 – H-15); 0.92 (t, 24H, H-16, $^3\text{J}_{15,16} = 7.2$ Hz)

Silberkomplex von **9**:

25 mg **9** (0.01 mmol) wurden in 1 ml Chloroform- d_1 gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1.4 mg (0.005 mmol, 0.5 Äquiv.) Bis-acetonitrilsilber(I)tetrafluoroborat in 40 μl Acetonitril- d_3 zugegeben und die resultierende Lösung wurde im Wasserbad kurz auf 40 °C erwärmt. Die Lösung verfärbte sich nach blassgelb.

Charakterisierung:

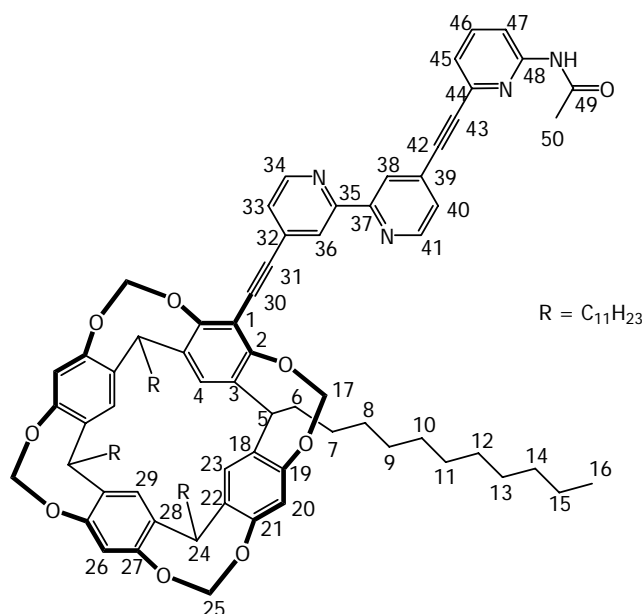
Massenspektrum (ESI-MS, positiver Modus):

m/z (%) 2617.5 ($[\text{Ag}(\mathbf{9})]^+$, 100)

$^1\text{H-NMR}$ (δ [ppm], 500.1 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{CD}_3\text{CN}$ 25:1):

8.04 (d, 2H, H-35, $^2\text{J}_{34,35} = 5.5$ Hz); 7.67 (bs, 2H, H-33); 7.55-7.42 (m, 10H, H-4, H-23, H-29, H-34); 6.79 (bs, 6H, H-20, H-26); 6.30 (d, 4H, H-17^{outside}, $^2\text{J}_{17\text{outside},17\text{inside}} = -5.4$ Hz); 5.92 (d, 4H, H-25^{outside}, $^2\text{J}_{25\text{outside},25\text{inside}} = -5.4$ Hz); 5.29 (bs, 4H, H-5); 5.21-5.08 (m, 8H, H-17^{inside}, H-24); 4.75 (d, 4H, H-25^{inside}); 2.55-2.25 (m, 16H, H-6); 1.68-1.10 (m, 144H, H-7 – H-15); 0.92 (t, 24H, H-16, $^3\text{J}_{15,16} = 6.6$ Hz)

4 - (2 - Acetamido - 6 - ethynylenpyridyl) - 4' - (7 - ethynylen - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1H, 21H, 23H, 25H - bis[1, 3]dioxocino[5, 4 - i:5', 4' - i']benzo[1, 2 - d:5, 4 - d']bis[1, 3]benzo-dioxocin) - 2, 2' - bipyridin (10)



70 mg **43** (0.05 mmol) und 16 mg **18** (0.1 mmol, 2 Äquiv.) wurden zusammen mit 3.5 mg Bis-triphenylphosphan-palladiumdichlorid und 1.0 mg Kupfer(I)iodid (je 10 mol%) in einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum evakuiert und mit Argon gespült. Nach Lösen in 10 ml trockenem Triethylamin wurde der Ansatz für 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde in 20 ml Essigsäureethylester aufgenommen, mehrmals mit Wasser und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eine abschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1 + 0.5% Triethylamin) ergab 138 mg **10** in Form eines farblosen amorphen Feststoffes.

Ausbeute: 138 mg (69%)

C₉₇H₁₂₄N₄O₉, M = 1490.04 g/mol

Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.21 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 2:1 + 0.5% Triethylamin)

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 1489.7 ([MH]⁺, 100)

Feinmassenbestimmung (ESI-Spektrum)

berechnet (für $[\text{C}_{97}\text{H}_{125}\text{N}_4\text{O}_9]^+$): $m/z = 1490.9480$ gefunden: $m/z = 1490.9402$ $^1\text{H-NMR}$ (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

8.70 (d, 1H, H-34, $^3J_{33,34} = 5.2$ Hz); 8.65 (d, 1H, H-41, $^3J_{40,41} = 4.9$ Hz); 8.61 (s, 1H, H-36); 8.44 (s, 1H, H-38); 8.30-8.20 (bs, 1H, Amid-H); 8.26 (d, 1H, H-47, $^3J_{46,47} = 7.9$ Hz); 7.75 (dd, 1H, H-46, $^3J_{46,47} = 7.9$ Hz); 7.48 (d, 1H, H-33); 7.32 (m, 2H, H-45, H-40); 7.16 (1H, H-4); 7.11 (s, 2H, H-23); 7.10 (s, 1H, H-29); 6.51 (s, 2H, H-20); 6.47 (s, 1H, H-26); 5.93 (d, 2H, H-17^{outside}, $^2J_{17\text{outside},17\text{inside}} = -7.3$ Hz); 5.75 (d, 2H, H-25^{outside}, $^2J_{25\text{outside},25\text{inside}} = -7.3$ Hz); 4.79 (t, 2H, H-5, $^3J_{5,6} = 8.0$ Hz); 4.72 (t, 2H, H-24, $^3J_{24,6'} = 8.0$ Hz); 4.55 (d, 2H, H-17^{inside}); 4.43 (d, 2H, H-25^{inside}); 2.26-2.18 (m, 8H, H-6); 2.21 (s, 3H, H-50); 1.46-1.20 (m, 72H, H-7 – H-15); 0.88 (t, 12H, H-16, $^3J_{15,16} = 6.7$ Hz)

 $^{13}\text{C-NMR}$ (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

14.1 (C-16); 22.9 (C-15); 24.7 (C-50); 27.8, 27.9, 29.4, 29.7, 29.8, 29.9, 31.9 (C-6 - C-14); 36.3 (C-24); 36.4 (C-5); 86.6, 86.7 (C-30, C-31, C-42, C-43); 94.5 (C-1); 99.1 (C-17); 99.5 (C-25); 111.9 (C-29); 114.4 (C-47), 116.6 (C-20, C-26); 120.7 (C-23); 121.4 (C-4); 123.0 (C-45); 123.8 (C-38); 125.8, 125.9 (C-33, C-40); 131.5 (C-39); 132.5 (C-32); 138.2, 138.3, 138.6, 138.7 (C-3, C-18, C-22, C-28) 139.1 (C-46); 139.7 (C-44); 149.0 (C-34); 149.2 (C-41); 151.4 (C-48); 154.7, 154.8, 155.0, 155.7 (C-2, C-19, C-21, C-27, C-35, C-37); 168.8 (C-49)

Rheniumkomplex von 10:

150 mg **10** (0.1 mmol) wurden mit 36.2 mg (0.1 mmol, 1 Äquiv.) Pentacarbonylrheniumchlorid in 5 ml Chloroform gelöst und für 1 h auf 50 °C erhitzt. Eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel 60 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1 + 0.5% Triethylamin) ergab 62 mg reinen Rheniumkomplex.

Ausbeute: 62 mg (34%)

 $\text{C}_{100}\text{H}_{124}\text{ClN}_4\text{O}_{12}\text{Re}$, $M = 1794.85$ g/molCharakterisierung: R_f -Wert: 0.5 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1 + 0.5% Triethylamin)

Massenspektrum (ESI-MS, positiver Modus):

m/z (%) 1778.8 ([Re(CO)₃Cl(**10**)+Na]⁺, 100)

¹H-NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

8.99 (d, 1H, H-41, ³J_{40,41} = 5.5 Hz); 8.90 (d, 1H, H-34, ³J_{33,34} = 5.5 Hz); 8.54 (bs, 1H, Amid-H); 8.44 (s, 1H, H-38); 8.39 (d, 1H, H-47, ³J_{46,47} = 7.7 Hz), 8.08 (s, 1H, H-36); 7.86 (dd, 1H, H-46, ³J_{45,46} = 8.0 Hz); 7.53 (d, 1H, H-40); 7.52 (d, 1H, H-45); 7.39 (d, 1H, H-33); 7.25 (s, 1H, H-4); 7.12 (s, 2H, H-23); 7.11 (s, 1H, H-29); 6.55 (s, 1H, H-20); 6.54 (s, 1H, H-20'); 6.47 (s, 1H, H-26); 6.12 (d, 1H, H-17^{outside}, ²J_{17outside,17inside} = -7.1 Hz); 6.00 (d, 1H, H-17^{outside}); 5.74 (d, 2H, H-25^{outside}, ²J_{25outside,25inside} = -7.1 Hz); 4.84 (t, 1H, H-5, ³J_{5,6} = 8.2 Hz); 4.81 (t, 1H, H-5', ³J_{5',6} = 8.2 Hz); 4.73 (t, 2H, H-24, ³J_{24,6'} = 8.2 Hz); 4.57-4.51 (m, 2H, H-17^{inside}); 4.41 (d, 2H, H-25^{inside}); 2.29-2.18 (m, 8H, H-6); 2.25 (s, 3H, H-50); 1.49-1.20 (m, 72H, H-7 – H-15); 0.88 (t, 12H, H-16, ³J_{15,16} = 7.2 Hz)

¹³C-NMR (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl₃):

14.1 (C-16); 22.7 (C-15); 24.7 (C-50); 27.9, 29.4, 29.7, 29.8, 29.9, 31.9 (C-6 - C-14); 36.3, 36.4 (C-5, C-24); 86.5 (C-42); 92.5 (C-30, C-31); 95.0 (C-43); 99.3 (C-17); 99.5 (C-25); 110.9 (C-1); 116.6 (C-47); 120.5, 120.6 (C-23, C-29); 122.9 (C-4); 124.5 (C-45); 124.8 (C-38); 126.0 (C-36); 128.8 (C-40); 129.1 (C-33); 133.2 (C-39); 134.5 (C-32); 137.9, 138.3, 138.4, 138.8 (C-3, C-18, C-22, C-28) 139.0 (C-46); 151.6 (C-44); 152.8 (C-34); 153.0 (C-41); 154.7, 154.8, 155.1, 155.2, 155.3, 156.0, 156.1 (C-2, C-19, C-21, C-27, C-35, C-37, C-48); 168.9 (C-49), 188.9, 196.8 (CO)

Silberkomplex von **10**:

15 mg **10** (0.01 mmol) wurden in 1 ml Chloroform-*d*₁ gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1.4 mg (0.005 mmol, 0.5 Äquiv.) Bis-acetonitrilsilber(I)tetrafluoroborat in 40 µl Acetonitril-*d*₃ zugegeben und die resultierende Lösung wurde im Wasserbad kurz auf 40 °C erwärmt. Die Lösung verfärbte sich nach blassgelb.

Charakterisierung:

Massenspektrum (ESI-MS, positiver Modus):

m/z (%) 3087.8 ([Ag(**10**)₂]⁺, 100)

Feinmassenbestimmung (ESI-Spektrum)

berechnet (für $[\text{C}_{194}\text{H}_{247}\text{N}_8\text{O}_{18}\text{Ag}]^+$): $m/z = 3087.7852$
gefunden: $m/z = 3087.7810$

$^1\text{H-NMR}$ (δ [ppm], 500.1 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{CD}_3\text{CN}$ 25:1):

9.03-8.84, 8.71-8.51, 8.397, 8.272, 7.60, 7.52, 7.36 (bs, 10H, Amid-H, H-33, H-34, H-36, H-38, H-40, H-41, H-45, H-46, H-47); 7.03 (bs, 3H, H-23, H-29); 6.78 (bs, 2H, H-20); 6.61 (bs, 1H, H-26); 6.21 (bs, 2H, H-17^{outside}); 5.76 (bs, 2H, H-25^{outside}); 5.20 (m, 2H, H-5); 5.14 (m, 2H, H-24); 4.89 (bs, 2H, H-17^{inside}); 4.52 (bs, 2H, H-25^{inside}); 2.46-2.28 (bs, 3H, H-50); 2.01-1.86 (m, 8H, H-6); 1.50-1.00 (m, 72H, H-7 – H-15); 0.95-0.88 (bs, 12H, H-16)

Kupferkomplex von **10**:

15 mg **10** (0.01 mmol) wurden in 1 ml Chloroform- d_1 gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1.4 mg (0.005 mmol, 0.5 Äquiv.) Bis-acetonitrilsilber(I)tetrafluoroborat in 40 μl Acetonitril- d_3 zugegeben und die resultierende Lösung wurde im Wasserbad kurz auf 40 °C erwärmt. Die Lösung verfärbte sich nach tiefrot.

Charakterisierung:

Massenspektrum (ESI-MS, positiver Modus):

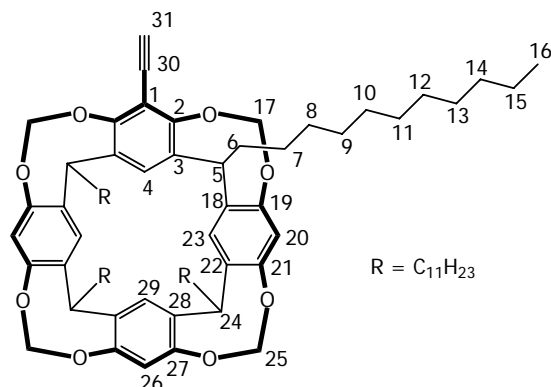
m/z (%) 3041.8 ($[\text{Cu}(\mathbf{10})_2]^+$, 100)

Feinmassenbestimmung (ESI-Spektrum)

berechnet (für $[\text{C}_{194}\text{H}_{247}\text{N}_8\text{O}_{18}\text{Cu}]^+$): $m/z = 3041.8008$
gefunden: $m/z = 3041.7556$

Die Auflösung der NMR-Spektren ließ keinerlei Zuordnung von Signalen zu.

7 - Ethinyl - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno -1H, 21H, 23H, 25H - bis[1, 3]dioxocino[5, 4 - *i*:5', 4' - *i*']benzo[1, 2 - *d*:5, 4 - *d'*]bis[1, 3]benzo - dioxocin (11)



Die trimethylsilylgeschützte Verbindung **23** wurde in einem 1:1 Gemisch aus Methanol und Tetrahydrofuran gelöst und mit 1.1 Äquivalenten Kaliumfluorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte vollständigen Umsatz an). Daraufhin wurden die Lösungsmittel entfernt und das entschützte Produkt **10** wurde durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel C60 (Laufmittel: *n*-Hexan/ Essigsäure-ethylester 3:1 + 0.5% Triethylamin) als amorpher Feststoff gewonnen.

Ausbeute: quantitativ

C₇₈H₁₁₂O₈, M = 1177.71 g/mol

Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.56 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1 + 0.5% Triethylamin)

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 1177.5 ([MH]⁺, 100)

Feinmassenbestimmung (ESI-Spektrum)

berechnet (für [C₇₈H₁₁₃O₈]⁺): m/z = 1177.8435

gefunden: m/z = 1177.8441

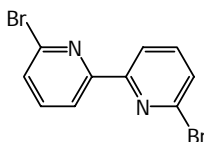
$^1\text{H-NMR}$ (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

7.11 (s, 1H, H-4); 7.09 (s, 3H, H-23, H-29); 6.50 (s, 2H, H-20); 6.49 (s, 1H, H-26); 5.84 (d, 2H, H-17^{outside}, $^2J_{17\text{inside},17\text{outside}} = -7.4$ Hz); 5.74 (d, 2H, H-25^{outside}, $^2J_{25\text{inside},25\text{outside}} = -7.4$ Hz); 4.76 (t, 2H, H-5, $^3J_{5,6} = 8.0$ Hz); 4.72 (t, 2H, H-24, $^3J_{24,6'} = 8.0$ Hz); 4.46 (d, 2H, H-17^{inside}); 4.44 (d, 2H, H-25^{inside}); 3.30 (s, 1H, H-31); 2.25-2.17 (m, 8H, H-6); 1.45-1.24 (m, 72H, H-7 – H-15); 0.89 (t, 12H, H-16, $^3J_{15,16} = 7.0$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

14.1 (C-16); 22.7, 27.8, 27.9, 29.4, 29.7, 29.8, 29.9, 31.9 (C-6 – C-15); 36.3 (C-5, C-24); 75.7 (c-31); 85.0 (C-30); 99.0 (C-17); 99.5 (C-25); 111.6 (C-1); 116.6 (C-20, C-26); 120.5, 120.7 (C-4, C-23, C-29); 138.2, 138.3, 138.5, 138.7 (C-3, C-18, C-22, C-28); 154.7, 154.8, 154.9, 156.1 (C-2, C-19, C-21, C-27)

6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin (12)^[59b]



2.37 g (0.01 mol) 2,6-Dibrompyridin wurden unter Argonatmosphäre in 20 ml trockenem Diethylether gelöst und auf -78 °C gekühlt. Dann wurden 6.21 ml (0.01 mol) *n*-Butyllithium (15%ige Lösung in *n*-Hexan [1.61 M], 1 Äquiv.) zugegeben und der Ansatz wurde für 15 Minuten bei -78 °C gerührt. Anschließend wurden 0.65 g (5 mmol) wasserfreies Kupfer(II)chlorid zugegeben und es wurde für weitere 45 Minuten gerührt, wobei die Temperatur stets unter -50 °C gehalten wurde. Danach wurde für 2 Stunden Luft in die Reaktionslösung eingeleitet. Die Suspension wurde mit 10 ml 6N Salzsäure hydrolisiert und bei Raumtemperatur filtriert. Die etherische Phase wurde bis zur Trockne eingedampft und der resultierende Feststoff wurde mit dem abfiltrierten Feststoff vereinigt. Anschließend wurde das Rohprodukt durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel C60 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1) gereinigt. Eine abschließende Umkristallisation aus Toluol ergab das Produkt als farblose Kristalle.

Ausbeute: 848 mg (27%, Lit.:^[59b] 38%)

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2$, $M = 313.98$ g/mol

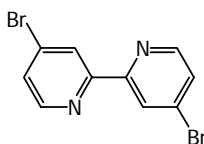
Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.83 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1)

Schmelzpunkt: 221 °C (Lit.:^[77] 220-221 °C)

Die massenspektrometrischen^[59b] und NMR-spektroskopischen Daten^[59b-d,78] stimmen mit denen der Literatur überein.

4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin (**13**)^[67a]



Eine Suspension von 767 mg (2.22 mmol) 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin-*N,N'*-dioxid (**38**) in 5 ml Phosphortribromid und 100 ml wasserfreiem Acetonitril wurde für 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung auf Eis gegossen und durch Zugabe von 6N Natriumhydroxidlösung wurde ein pH-Wert von 11 eingestellt. Anschließend wurde erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumcarbonat getrocknet und die Lösungsmittel wurden entfernt. Abschließend wurde aus Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert, was 530 mg **13** als farblosen feinkristallinen Feststoff ergab.

Ausbeute: 530 mg (76%)

C₁₀H₆Br₂N₂, M = 313.98 g/mol

Charakterisierung:

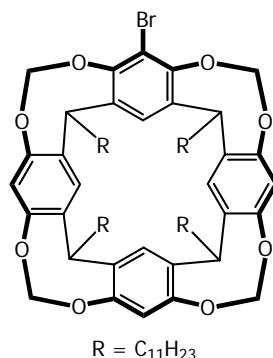
Schmelzpunkt: 140 °C (Lit.:^[79] 141-142 °C)

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 315.0 ([MH]⁺, 100)

Die NMR-spektroskopischen Daten^[67b] stimmen mit denen der Literatur überein.

7 - Brom - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1H, 21H, 23H, 25H - bis[1,3]dioxocino[5, 4 - *i*:5', 4' - *i*']benzo[1, 2 - *d*:5, 4 - *d*']bis[1, 3]benzo - dioxocin (14)^[41]



a) nach Sherburn et al.

1.3 g (0.89 mmol) **21** wurden in einem Zweihalskolben mit Schutzgaszuleitung und Septum in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Anschließend wurde bei 80 °C für eine weitere Stunde evakuiert. Dieser Vorgang wurde einmal wiederholt.

1.3 g (0.89 mmol) **21** wurden in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und 0.6 ml *n*-Butyllithium (15%ige Lösung in *n*-Hexan [1.61 M], 1.1 Äquiv.) wurden schnell zugegeben. Nach einer Viertelstunde wurden 91.1 µl (0.97 mmol, 1.1 Äquiv.) *iso*-Butanol zugegeben und es wurde weitere 5 min bei -78 °C gerührt. Danach wurden in kurzen Abständen hintereinander 0.61 ml der oben beschriebenen *n*-Butyllithiumlösung, 91.1 µl *iso*-Butanol und nochmals 0.61 ml der *n*-Butyllithiumlösung zugegeben. Anschließend wurde 1 ml Methanol zugegeben und der Ansatz wurde durch Entfernen des Ölbadetes auf Raumtemperatur gebracht. Die Lösungsmittel wurden entfernt und der Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das isolierte Produkt **14** wurde durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Dichlormethan 1:1 → 1:2 → 1:5) als amorpher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 703 mg (64%, Lit.:^[41] 54%)

C₇₆H₁₁₁BrO₈, M = 1232.59 g/mol

b) neue Variante aus dem defunktionalisierten Cavitanden **22**

500 mg (0.433 mmol) **22** wurden in einem Zweihalskolben mit Schutzgaszuleitung und Septum in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Anschließend wurde bei 80 °C für eine weitere Stunde evakuiert. Dieser Vorgang wurde einmal wiederholt. Daraufhin wurde mit Argon belüftet und es wurden

20 ml trockenes Tetrahydrofuran zugegeben. Nach Kühlen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 0.3 ml *n*-Butyllithiumlösung (15%ige Lösung in *n*-Hexan [1.61 M], 1.1 Äquiv.) zugespritzt und es wurde für 15 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wurde das Kühlbad entfernt und es wurden 0.02 ml (0.477 mmol, 1.1 Äquiv.) elementares Brom zugespritzt. Dann wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 ml gesättigter Natriumthiosulfatlösung abgebrochen und nach Phasentrennung wurde die organische Phase zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Dichlormethan 1:1 → 1:2 → 1:5) ergab 284 mg **14** als amorphen Feststoff.

Ausbeute: 284 mg (53%)

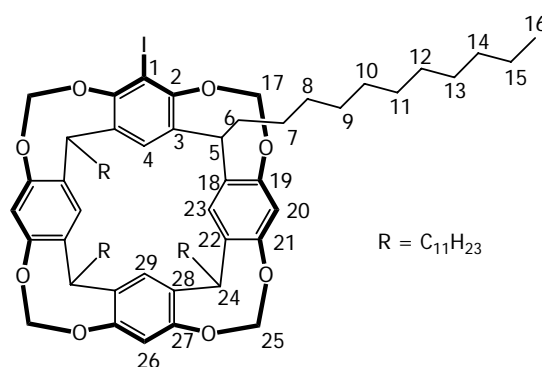
$\text{C}_{76}\text{H}_{111}\text{BrO}_8$, $M = 1232.59\text{ g/mol}$

Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.45 **14** (Laufmittel: *n*-Hexan/Dichlormethan 1:2)

Die massenspektrometrischen^[27] und NMR-spektroskopischen Daten^[41] stimmen mit denen der Literatur überein.

7 - Iod - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1H, 21H, 23H, 25H - bis[1,3]dioxocino[5, 4 - *i*:5', 4' - *i*']benzo[1, 2 - *d*:5, 4 - *d*']bis[1, 3]benzo - dioxocin (15)



200 mg (0.173 mmol) **22** wurden in einem Zweihalskolben mit Schutzgaszuleitung und Septum in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Anschließend wurde bei $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ für eine weitere Stunde evakuiert. Dieser Vorgang wurde einmal wiederholt. Daraufhin wurde mit Argon belüftet und es wurden 20 ml trockenes Tetrahydrofuran zugegeben. Nach Kühlen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 0.16 ml *n*-Butyllithiumlösung (15%ige Lösung in *n*-Hexan [1.61 M], 1.1 Äquiv.) zugespritzt und es wurde für 15 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wurde das Kühlbad entfernt und es wurden

65.9 mg (0.260 mmol, 1.5 Äquiv.) elementares Iod zugegeben. Dann wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 ml gesättigter Natriumthiosulfatlösung abgebrochen und nach Phasentrennung wurde die organische Phase zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Dichlormethan 1:1 → 1:2 → 1:5) ergab 120 mg **15** als amorphen Feststoff.

Ausbeute: 120 mg (54%)

$C_{76}H_{111}IO_8$, $M = 1279.59$ g/mol

Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.46 (Laufmittel: *n*-Hexan/Dichlormethan 1:2)

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 1280.6 ($[M]^+$, 100)

Feinmassenbestimmung (ESI-Spektrum)

berechnet (für $[C_{76}H_{112}IO_8]^+$): $m/z = 1279.7457$

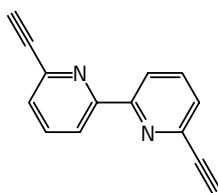
gefunden: $m/z = 1279.7402$

1H -NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$):

7.08 (s, 4H, H-4, H-23, H-29); 6.49 (s, 3H, H-20, H-26); 5.85 (d, 2H, H-17^{outside}, $^2J_{17inside,17outside} = -7.0$ Hz); 5.73 (d, 2H, H-25^{outside}, $^2J_{25inside,25outside} = -7.0$ Hz); 4.78 (t, 2H, H-5, $^3J_{5,6} = 7.8$ Hz); 4.71 (t, 2H, H-24, $^3J_{24,6'} = 7.8$ Hz); 4.44 (d, 2H, H-17^{inside}); 4.35 (d, 2H, H-25^{inside}); 2.24-2.10 (m, 8H, H-6); 1.44-1.21 (m, 72H, H-7 – H-15); 0.88 (t, 12H, H-16, $^3J_{15,16} = 7.0$ Hz)

^{13}C -NMR (δ [ppm], 125.8 MHz, $CDCl_3$):

14.1 (C-16); 22.7, 27.8, 27.9, 29.4, 29.7, 29.8, 29.9, 30.0 (C-6 – C-15); 36.3, 37.1 (C-5, C-24); 92.5 (C-1); 99.1 (C-17); 99.5 (C-25); 116.5, 116.6 (C-20, C-26); 120.5 (C-4); 120.7, 120.8 (C-23, C-29); 138.1, 138.3, 138.7, 138.9, 154.7, 154.8, 154.9 (C-2, C-3, C-18, C-19, C-21, C-22, C-27, C-28)

6,6'-Diethinyl-2,2'-bipyridin (16)^[60a]

Zu einer Lösung von 650 mg (1.9 mmol) 6,6'-Ditrimethylsilylethynyl-2,2'-bipyridin (**28**) in einem 1:1 Mischung aus Methanol/Tetrahydrofuran wurden 0.4 g (6.9 mmol) Kaliumfluorid zugegeben. Nun wurde für 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden entfernt und das Rohprodukt wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan). Das Produkt zeigte nach der Chromatographie Verunreinigungen und wurde daher abschließend aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.34 g (89%)

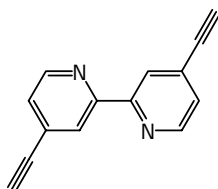
$C_{14}H_8N_2$, $M = 204.23$ g/mol

Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.45 (Laufmittel: Dichlormethan)

Schmelzpunkt: 168 °C (Lit.:^[60c] 170 °C)

Die massenspektrometrischen^[59b, 60d] und NMR-spektroskopischen Daten^[60a,d] stimmen mit denen der Literatur überein.

4,4'-Diethinyl-2,2'-bipyridin (17)^[60a]

157 mg (0.5 mmol) 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin (**13**) wurden zusammen mit 17.5 mg Bis-triphenylphosphan-palladiumdichlorid und 4.8 mg Kupfer(I)iodid (je 5 mol%) in einem 100 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum evakuiert und mit Argon belüftet. Dann wurden 10 ml trockenes Triethylamin zugegeben und anschließend 4.25 ml (6.25 mmol, 6 Äquiv.) Trimethylsilylacetylen zugespritzt und der Ansatz wurde für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde über wenig Kieselgel filtriert, der Filtrerrückstand wurde mit Toluol gewaschen und die Lösungsmittel wurden entfernt. Der Rückstand wurde in einer 1:1

Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol aufgenommen und mit 100 mg Kaliumfluorid versetzt. Nach 1 h Rühren wurden die Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Essigsäurethylester aufgenommen und die resultierende Lösung wurde zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde abschließend durch eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäurethylester 3:1 + 0.5% Triethylamin) gereinigt.

Ausbeute: 66 mg (65%, Lit.^[60c] 69% über beide Stufen)

C₁₄H₈N₂, M = 204.23 g/mol

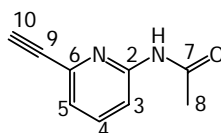
Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.42 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäurethylester 3:1 + 0.5% Triethylamin)

Schmelzpunkt: 191 °C (Lit.^[60c] 192-193 °C)

Die massenspektrometrischen^[60c] und NMR-spektroskopischen Daten^[60c] stimmen mit denen der Literatur überein.

***N*-(6-Ethynylpyridin-2-yl)-acetamid (18)**



70 mg (0.30 mmol) **43** wurden zusammen mit 50 mg (~ 3 Äquiv.) Kaliumfluorid in 10 ml eines 1:1 Gemisches aus Tetrahydrofuran und Methanol gelöst und für mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle eine vollständige Umsetzung der geschützten Komponente anzeigte, wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen. Die Lösung wurde dann zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Eine anschließende säulenchromatographische Trennung an Kieselgel C60 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäurethylester 1:1 + 0.5% Triethylamin) ergab 51 mg eines bräunlichen Feststoffes. Dieser wurde durch Flashchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäurethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin) gereinigt und es verblieben 48 mg reines **18** in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 48 mg (quantitativ)

$C_9H_8N_2O$, $M = 160.17$ g/mol

Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.52 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1 + 0.5% Triethylamin)

0.14 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin)

Schmelzpunkt: 119 °C

Massenspektrum (EI-MS, 70 eV, positiver Modus):

m/z (%)	160.2	($[C_9H_8N_2O]^{\bullet+}$, bzw. $[M]^{\bullet+}$, 23)
	118.2	($[C_7H_6N_2]^{\bullet+}$, bzw. $[M\text{-Acetyl}]^{\bullet+}$, 100)
	102.2	($[C_7H_4N]^{\bullet+}$, bzw. $[M\text{-}N\text{-Acetyl}]^{\bullet+}$, 3)
	91.2	($[C_5H_3N_2]^{\bullet+}$, 25)

Feinmassenbestimmung (ESI-Spektrum)

berechnet (für $[C_9H_8N_2O]^{\bullet+}$): $m/z = 160.0637$

gefunden: $m/z = 160.0637$

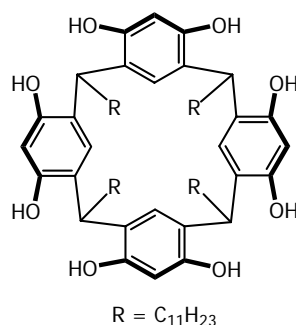
1H -NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$):

8.20 (d, 1H, H-3, $^3J_{3,4} = 8.2$ Hz); 8.14 (bs, 1H, Amid-H); 7.68 (dd, 1H, H-4, $^3J_{4,5} = 6.6$ Hz);
7.22 (d, 1H, H-5); 3.13 (s, 1H, H-10); 2.18 (s, 3H, H-8)

^{13}C -NMR (δ [ppm], 125.8 MHz, $CDCl_3$):

168.8 (C-7); 151.4 (C-2); 139.9 (C-6); 138.7 (C-4); 123.4 (C-5); 114.2 (C-3); 82.1 (C-10);
77.3 (C-9); 24.7 (C-8)

2, 8, 14, 20 - Tetraundecylpentacyclo [19.3.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}] - octacosan - 1(25), 3, 5, 7(28), 9, 11, 13(27), 15, 17, 19(26), 21,23 - dodecan - 4 - 6 - 10 - 12 - 16 - 18 - 22 - 24 - octol (19)^[32]



Eine Lösung von 19.8 g (0.18 mol) Resorcin in 75 ml Ethanol und 25 ml konzentrierter Salzsäure wurde auf 2 °C gekühlt und über einen Zeitraum von zwei Stunden wurde ein Gemisch aus 39.8 ml (0.18 mol) Dodecanal und 50 ml Ethanol zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde anschließend für 60 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der noch warme Ansatz wurde in ein Becherglas überführt und der sich abscheidende Feststoff wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur abgetrennt und mit kaltem Methanol gewaschen, bis der Feststoff nur noch eine leichte Gelbfärbung hatte. Das so erhaltene Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert.

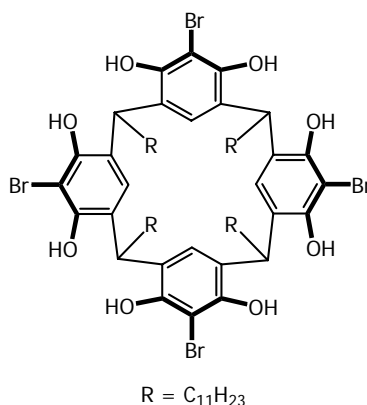
Ausbeute: 44.50 g (90%, Lit.:^[43] 69%)

C₇₂H₁₁₂O₈, M = 1104.84 g/mol

Schmelzpunkt: 277 °C (Lit.:^[43] 270-271 °C)

Die massenspektrometrischen^[27] und NMR-spektroskopischen Daten^[43] stimmen mit denen der Literatur überein.

5, 11, 17, 23 - Tetrabrom - 2, 8, 14, 20 - tetraundecylpenta-cyclo [19.3.13,7.19,13.115,19] - octacosa - 1(25), 3, 5, 7(28), 9, 11, 13(27), 15, 17, 19(26), 21,23 - dodecan - 4 - 6 - 10 - 12 - 16 - 18 - 22 - 24 - octol (20) ^[44]



16.58 g (15 mmol) **19** wurden unter Argonatmosphäre in 150 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und anschließend wurden 13.35 g (75 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben, wobei sich die Lösung von gelb nach tiefrot verfärbte. Die Reaktionslösung wurde unter Lichtausschluss 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde in gesättigte Natriumchloridlösung gegeben, der dabei entstandene Niederschlag abgetrennt, gründlich mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Abschließend wurde mehrfach aus Aceton umkristallisiert und das gewünschte Produkt konnte mit einer Ausbeute von 44% isoliert werden.

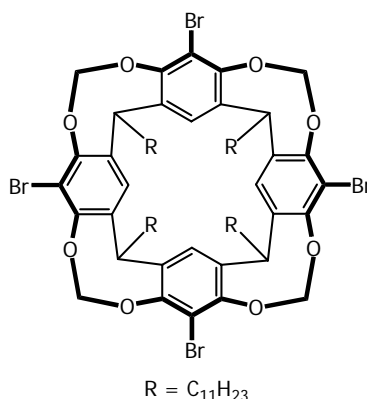
Ausbeute: 9.4 g (44%, Lit.:^[44] 73%)

C₇₂H₁₁₂O₈Br₄, M = 1421.24 g/mol

Schmelzpunkt: 251 °C (Lit.:^[47] 295-296 °C)

Die massenspektrometrischen^[27] und NMR-spektroskopischen Daten^[44] stimmen mit denen der Literatur überein.

7, 11, 15, 28 – Tetrabrom - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno – 1H, 21H, 23H, 25H – bis[1,3]dioxocino[5, 4 - i:5', 4' - i'] benzo[1, 2 - d:5, 4 - d'] bis [1, 3]benzodioxocin (21) ^[44]



4.0 g (2.8 mmol) **20** wurden unter Argonatmosphäre in trockenem Dimethylformamid gelöst und 1.97 g (14.3 mmol, 5.1 Äquiv.) wasserfreies Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Danach wurden 1.88 ml (28 mmol, 10 Äquiv.) Bromchlormethan zugegeben und die Reaktionslösung wurde für drei Tage auf 70 °C erhitzt. Jeden Morgen wurden weiter 10 Äquivalente Bromchlormethan zugegeben. Anschließend wurde das Dimethylformamid entfernt und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan als Laufmittel ergab 3.5 g des gewünschten Produktes.

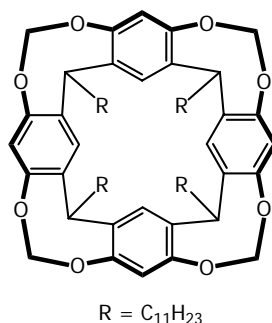
Ausbeute: 3.5 g (84%, Lit.:^[44] 53%)

C₇₆H₁₁₂O₈Br₄, M = 1469.28 g/mol

R_f-Wert: 0.87 (Laufmittel: Dichlormethan)

Die massenspektrometrischen^[27] und NMR-spektroskopischen Daten^[41] stimmen mit denen der Literatur überein.

1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1H, 21H, 23H, 25H - bis[1,3]dioxocino[5, 4 - *i*:5', 4' - *i*']benzo[1, 2 - *d*:5, 4 - *d*'] bis [1, 3]benzodioxocin (22) ^[48]



5.53 g (5 mmol) **19** wurden zusammen mit 11.1 g (80 mmol) Kaliumcarbonat in einem 250 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum gegeben und für 1 h evakuiert. Nach Belüften mit Argon wurde die Mischung in 100 ml trockenem Dimethylformamid gelöst bzw. suspendiert. Dann wurden 3.25 ml Bromchlormethan (50 mmol, 10 Äquiv.) zugespritzt und der Ansatz wurde auf 70 °C erwärmt. Nach jeweils 24 h wurden weitere 3.25 ml Bromchlormethan zugespritzt. Nach 96 Stunden wurde die Heizquelle entfernt und die Reaktionslösung wurde bis zur Trockne eingengt. Nach Aufnehmen in Dichlormethan wurden nicht gelöste anorganische Salze abfiltriert und die Lösung anschließend mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Rohprodukt in 50 ml Dichlormethan gegeben und in dieser Verdünnung über ca. 50 g Kieselgel 60 säulenchromatographisch getrennt/filtriert („Laufmittel“: Dichlormethan). Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 2.90 g **22** gewonnen.

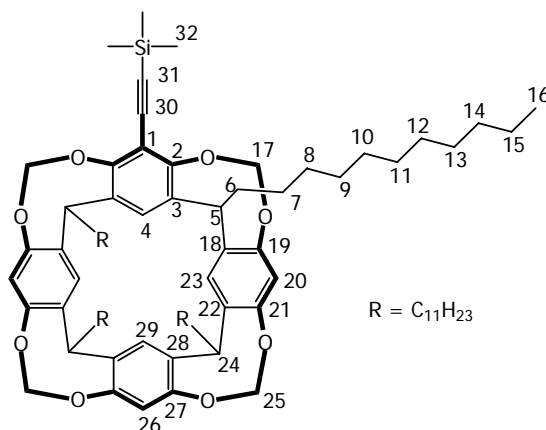
Ausbeute: 2.9 g (50%, Lit.:^[48] 43%)

C₇₆H₁₁₂O₈, M = 1152.84 g/mol

R_f-Wert: 0.55 (Laufmittel: Dichlormethan)

Die massenspektrometrischen^[27] und NMR-spektroskopischen Daten^[41] stimmen mit denen der Literatur überein.

7 - Trimethylsilylethynyl - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno – 1H, 21H, 23H, 25H – bis[1,3]dioxocino[5, 4 - *i*:5', 4' - *i*']benzo[1, 2 - *d*:5, 4 - *d*'] bis [1, 3]benzodioxocin (23)



Bildung des Bororganyls

0.32 ml (2.3 mmol) Trimethylsilylacetylen wurden zu 4.7 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben und die Mischung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. In einem weiteren Kolben wurden 1.44 ml *n*-Butyllithiumlösung (15%ige Lösung in *n*-Hexan [1.61 M], 1 Äquiv.) mit 3.5 ml trockenem Tetrahydrofuran verdünnt. Die Butyllithiumlösung wurde dann tropfenweise zu der gekühlten Trimethylsilylacetylenlösung gegeben. Nach beendeter Zugabe wurden 0.26 ml (2.3 mmol, 1 Äquiv.) wasserfreies Trimethylborat in 4.75 ml trockenem Tetrahydrofuran zugegeben, woraufhin das Kühlbad entfernt und bei Raumtemperatur noch weitere 15 min gerührt wurde.

Kupplung mit dem Bromid

190 mg (0.15 mmol) **14** wurden zusammen mit 8.7 mg (5 mol%) Tetrakis-triphenylphosphanpalladium(0) in 10 ml trockenem Toluol gelöst. Zu dieser Lösung wurden dann bei Raumtemperatur 1.5 ml der nach obiger Vorschrift hergestellten Lösung zugespritzt. Der Ansatz wurde mit 0.5 ml 2M wässriger Natriumcarbonatlösung versetzt und für 5 Tage auf $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Nach Ablauf von zwei Tagen wurden weitere 2 Äquivalente Trimethylsilylacetylenboronat zugegeben. Die Reaktionslösung wurde nach Beendigung der Reaktionszeit zweimal mit Wasser, danach mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumcarbonat getrocknet. Abschließend erfolgte eine säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1 + 0.5% Triethylamin).

Ausbeute: 57% inkl. bereits in der Reaktionslösung entschützter Verbindung **11**

C₈₁H₁₂₀O₈Si, M = 1249.90 g/mol

Charakterisierung:

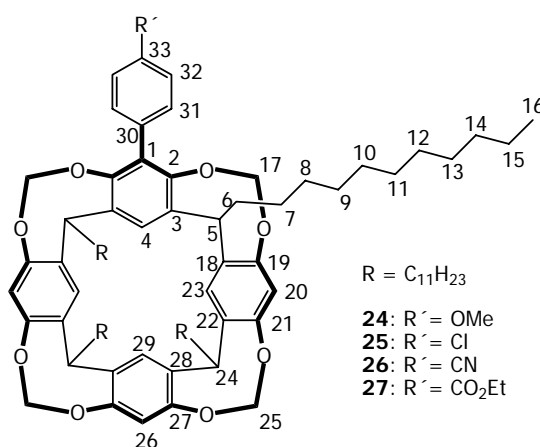
R_f-Wert: 0.88 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1 + 0.5% Triethylamin);
0.56 **11**, 0.39 **14** (quantitative Rückgewinnung nicht umgesetzten Eduktes)

¹H-NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

7.07 (s, 4H, H-4, H-23, H-29); 6.49 (s, 3H, H-20, H-26); 5.80 (d, 2H, H-17^{outside}, ²J_{17inside,17outside} = -7.2 Hz); 5.73 (d, 2H, H-25^{outside}, ²J_{25inside,25outside} = -7.2 Hz); 4.75 (t, 2H, H-5, ³J_{5,6} = 8.0 Hz); 4.71 (t, 2H, H-24, ³J_{24,6'} = 8.0 Hz); 4.45 (d, 2H, H-17^{inside}); 4.43 (d, 2H, H-25^{inside}); 2.24-2.14 (m, 8H, H-6); 1.45-1.20 (m, 72H, H-7 – H-15); 0.88 (t, 12H, H-16, ³J_{15,16} = 7.1 Hz), 0.18 (s, 9H, H-32)

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Darstellung der *para*-substituierten Monophenylcavitanden **24** - **27**

1 Äquivalent (40-100 μmol) **14** wurde zusammen mit 10 mol% Tetrakis-triphenylphosphanpalladium(0) und 1.5 Äquivalenten der entsprechenden *para*-substituierten Phenylboronsäure unter Argonatmosphäre in 10 ml absolutem Toluol gelöst. Dann wurden 120 μl entgaste 2N wässrige Natriumcarbonatlösung zugegeben und die Reaktionslösung wurde für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden zusätzliche 1.5 Äquivalente der entsprechenden Boronsäure zugegeben und für weitere 48 h erhitzt. Nachdem die Lösung abgekühlt war, wurde über Celite abfiltriert und die Lösungsmittel wurden entfernt. Abschließend wurden die Produkte säulenchromatographisch an Kieselgel isoliert.

Charakterisierung:

7 - *p* - Methoxyphenyl - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1H, 21H, 23H, 25H - bis[1, 3]dioxocino[5, 4 - *i*:5', 4' - *i*']benzo[1, 2 - *d*:5, 4 - *d*']bis[1, 3] benzo - dioxocin (24)

50 mg (40.5 μmol) ergaben nach obiger AAV 20 mg (40%) **24**.

R_f-Wert: 0.47 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1 + 0.5% Triethylamin)

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 1261.0 ([MH]⁺, 100)

Feinmassenbestimmung (ESI-Spektrum)

berechnet (für [C₈₃H₁₁₉O₉Na]⁺): m/z = 1281.8673

gefunden: m/z = 1281.8666

¹H-NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

7.10 (s, 1H, H-4); 7.08 (s, 2H, H-23); 7.05 (s, 1H, H-29); 6.89 (d, 2H, H-32, ³J_{31,32} = 8.3 Hz); 6.80 (d, 2H, H-31); 6.41 (s, 1H, H-26); 6.37 (s, 2H, H-20); 5.69 (d, 2H, H-17^{outside}, ²J_{17inside,17outside} = -7.1 Hz); 5.34 (d, 2H, H-25^{outside}, ²J_{25inside,25outside} = -7.1 Hz); 4.69 (t, 2H, H-5, ³J_{5,6} = 7.8 Hz); 4.67 (t, 2H, H-24, ³J_{24,6'} = 7.8 Hz); 4.35 (d, 2H, H-17^{inside}); 4.28 (d, 2H, H-25^{inside}); 3.71 (s, 3H, OCH₃); 2.22-2.12 (m, 8H, H-6); 1.27-1.17 (m, 72H, H-7 – H-15); 0.81 (t, 12H, H-16, ³J_{15,16} = 6.8 Hz)

¹³C-NMR (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl₃):

14.1 (C-16); 22.6, 27.9, 29.3, 29.7, 29.8, 30.1, 31.9 (C-6 – C-15); 36.3, 36.6 (C-5, C-24); 55.1 (OCH₃); 99.6 (C-17, C-25); 113.4 (C-1); 116.0, 116.5 (C-20, C-26); 119.1, 120.7, 120.9 (C-4, C-23, C-29); 126.5, 129.6, 130.6 (C-30, C-31, C-32); 138.2, 138.4, 138.6, 152.7, 154.7, 154.9 (C-2, C-3, C-18, C-19, C-21, C-22, C-27, C-28); 158.6 (C-33)

7 - *p* - Chlorphenyl - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1H, 21H, 23H, 25H - bis[1, 3]dioxocino[5, 4 - *i*:5', 4' - *i*']benzo[1, 2 - *d*:5, 4 - *d*']bis[1, 3] benzo - dioxocin (25)

92 mg (74.6 μmol) ergaben nach obiger AAV 60 mg (64%) **25**.

R_f-Wert: 0.45 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin)

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 1263.8 ([C₈₂H₁₁₆³⁵ClO₈]⁺, 100), 1265.8 ([C₈₂H₁₁₆³⁷ClO₈]⁺, 30)

Feinmassenbestimmung (ESI-Spektrum)

berechnet (für [C₈₂H₁₁₅O₈Na]⁺): m/z = 1285.8177

gefunden: m/z = 1285.8179

¹H-NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

7.32 (d, 2H, H-32, ³J_{31,32} = 8.0 Hz); 7.16 (s, 1H, H-4); 7.14 (s, 3H, H-23, H-29); 6.98 (d, 2H, H-31); 6.49 (s, 1H, H-26); 6.44 (s, 2H, H-20); 5.76 (d, 2H, H-17^{outside}, ²J_{17inside,17outside} = -7.1 Hz); 5.39 (d, 2H, H-25^{outside}, ²J_{25inside,25outside} = -7.1 Hz); 4.74 (t, 4H, H-5, H-24, ³J_{5,6} = 7.1 Hz, ³J_{24,6'} = 7.1 Hz); 4.40 (d, 2H, H-17^{inside}); 4.34 (d, 2H, H-25^{inside}); 2.25-2.14 (m, 8H, H-6); 1.44-1.26 (m, 72H, H-7 – H-15); 0.88 (t, 12H, H-16, ³J_{15,16} = 6.8 Hz)

¹³C-NMR (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl₃):

14.1 (C-16); 22.7, 27.8, 29.4, 29.7, 29.8, 29.9, 30.1, 31.9 (C-6 – C-15); 36.3, 36.6 (C-5, C-24); 99.5, 99.7 (C-17, C-25); 116.0, 116.5 (C-20, C-26); 119.7, 120.7, 120.9 (C-4, C-23, C-29); 128.2, 128.8, 130.9, 133.0, 133.2 (C-1, C-30, C-31, C-32, C-33); 138.3, 138.4, 138.7, 152.4, 154.8, 154.9 (C-2, C-3, C-18, C-19, C-21, C-22, C-27, C-28)

7 - *p* - Cyanophenyl - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1H, 21H, 23H, 25H - bis[1, 3]dioxocino[5, 4 - *i*:5', 4' - *i*']benzo[1, 2 - *d*:5, 4 - *d'*]bis[1, 3] benzo - dioxocin (26)

90 mg (73.0 μmol) ergaben nach obiger AAV 25 mg (27%) **26**.

R_f-Wert: 0.48 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1 + 0.5% Triethylamin)

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 1255.9 ([MH]⁺, 100)

Feinmassenbestimmung (ESI-Spektrum)

berechnet (für $[\text{C}_{83}\text{H}_{115}\text{NO}_8\text{K}]^+$): $m/z = 1278.8229$ gefunden: $m/z = 1278.8237$ $^1\text{H-NMR}$ (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

7.65 (d, 2H, H-32, $^3J_{31,32} = 8.6$ Hz); 7.20-7.12 (m, 6H, H-4, H-23, H-29, H-31); 6.48 (s, 1H, H-26); 6.44 (s, 2H, H-20); 5.77 (d, 2H, H-17^{outside}, $^2J_{17\text{inside},17\text{outside}} = -7.1$ Hz); 5.37 (d, 2H, H-25^{outside}, $^2J_{25\text{inside},25\text{outside}} = -7.1$ Hz); 4.74 (t, 2H, H-5, $^3J_{5,6} = 7.9$ Hz); 4.73 (t, 2H, H-24, $^3J_{24,6'} = 7.9$ Hz); 4.38 (d, 2H, H-17^{inside}); 4.34 (d, 2H, H-25^{inside}); 2.25-2.14 (m, 8H, H-6); 1.44-1.27 (m, 72H, H-7 – H-15); 0.88 (t, 12H, H-16, $^3J_{15,16} = 6.8$ Hz)

 $^{13}\text{C-NMR}$ (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

14.0 (C-16); 22.6, 27.8, 29.3, 29.7, 29.8, 30.0, 31.9 (C-6 – C-15); 36.3, 36.5 (C-5, C-24); 99.5, 99.7 (C-17, C-25); 111.2 (C-33); 115.9, 116.5 (C-20, C-26); 118.6 (CN); 120.5, 120.6, 120.9 (C-4, C-23, C-29); 128.2, 130.6, 131.7 (C-1, C-31, C-32); 138.1, 138.6, 138.7, 139.8, 152.0, 154.7, 154.8, 154.9 (C-2, C-3, C-18, C-19, C-21, C-22, C-27, C-28, C-30)

7 - *p* - Ethoxycarbonylphenyl - 1, 21, 23, 25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1H, 21H, 23H, 25H - bis[1, 3]dioxocino[5, 4 - *i*:5', 4' - *i*']benzo[1, 2 - *d*:5, 4 - *d*']bis[1, 3]benzo - dioxocin (27)

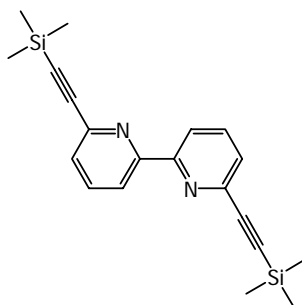
106 mg (86.0 μmol) ergaben nach obiger AAV 29 mg (26%) **27**. R_f -Wert: 0.29 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin)Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus): m/z (%) 1302.7 ($[\text{MH}]^+$, 100) $^1\text{H-NMR}$ (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

8.02 (d, 2H, H-32, $^3J_{31,32} = 8.1$ Hz); 7.18-7.07 (m, 6H, H-4, H-23, H-29, H-31); 6.49 (s, 1H, H-26); 6.44 (s, 2H, H-20); 5.76 (d, 2H, H-17^{outside}, $^2J_{17\text{inside},17\text{outside}} = -7.1$ Hz); 5.35 (d, 2H, H-25^{outside}, $^2J_{25\text{inside},25\text{outside}} = -7.1$ Hz); 4.74 (t, 2H, H-5, $^3J_{5,6} = 8.3$ Hz); 4.72 (t, 2H, H-24, $^3J_{24,6'} = 7.1$ Hz); 4.40 (d, 2H, H-25^{inside}); 4.38 (q, 2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3} = 7.2$ Hz); 4.35 (d, 2H, H-17^{inside}); 2.25-2.14 (m, 8H, H-6); 1.44-1.28 (m, 75H, H-7 – H-15, OCH_2CH_3); 0.88 (t, 12H, H-16, $^3J_{15,16} = 7.1$ Hz)

^{13}C -NMR (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

14.1 (C-16); 16.4 (OCH_2CH_3); 22.7, 27.9, 29.4, 29.7, 29.8, 29.9, 30.1, 31.9 (C-6 – C-15); 36.4, 36.6 (C-5, C-24); 61.0 (OCH_2CH_3); 99.6, 99.7 (C-17, C-25); 116.0, 116.6 (C-20, C-26); 120.0, 120.7, 121.0 (C-4, C-23, C-29); 129.2, 129.4, 129.7 (C-1, C-31, C-32, C-33); 138.3, 138.4, 138.5, 138.7, 139.5, 152.3, 154.8, 154.9 (C-2, C-3, C-18, C-19, C-21, C-22, C-27, C-28, C-30); 166.4 (COO)

6,6'-Ditrimethylsilylethynyl-2,2'-bipyridin (28) ^[60a]



700 mg (2.23 mmol) 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin (**12**), 437 mg (4.4 mmol) Trimethylsilylacetylen und 9.5 mg (0.04 μmol) Kupfer(I)chlorid wurden unter Argonatmosphäre in 10 ml trockenem Triethylamin gelöst. Dann wurden 35 mg Bis-triphenylphosphinyl-palladiumdichlorid zugegeben und der Ansatz wurde zunächst für eine Stunde unter Eiskühlung und anschließend zwei weitere Stunden bei 40 °C gerührt. Danach wurde die Lösung mit 20 ml Diethylether verdünnt, viermal mit Wasser und dann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Dann wurde über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und bis zu einer öligen Flüssigkeit eingengt. Das Rohprodukt wurde durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (C60) gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester 9:1) und abschließend aus *n*-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 520 mg (67%)

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Si}_2$, $M = 348.59$ g/mol

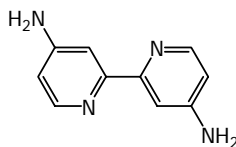
Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.88 (Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester 9:1)

Schmelzpunkt: 220 °C (Lit.:^[60c] 227-228 °C)

Die massenspektrometrischen^[60d] und NMR-spektroskopischen Daten^[60d] stimmen mit denen der Literatur überein.

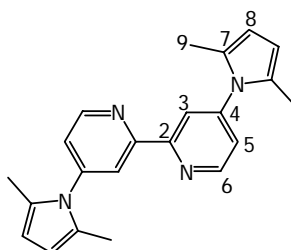
4,4'-Diamino-2,2'-bipyridin (29)



360 mg (1.05 mmol) **31**, 1.46 g (21.0 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid, 0.9 ml Triethylamin, 20 ml Ethanol und 10 ml Wasser wurden für 6 Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden langsam 80 ml 1N Salzsäure zugegeben. Nach Waschen mit Di-*iso*-propylether wurde die Lösung durch Zugabe von 6N Natriumhydroxid-lösung auf pH 9-10 gebracht. Dann wurde mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Trotz des Nachweises der Bildung von Spuren des gewünschten Produktes konnte dieses weder in Fällungsversuchen bzw. Kristallisationsexperimenten noch durch säulenchromatographische Methoden isoliert werden.

4,4'-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (30)



Zu einer Suspension von 0.71 g (0.96 mmol) Bis-triphenylphosphan-nickeldibromid, 0.52 g (8.2 mmol) Zinkpulver und 1.21 g (4.8 mmol) Tetraethylammoniumiodid in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde langsam eine Lösung von 1 g (4.8 mmol) 2-Chlor-4-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (**31**) in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend für mehrere Stunden auf 60 °C erhitzt. Nach 12 h wurden 20 ml konz. Ammoniaklösung (25%), 15 ml Wasser und 60 ml Dichlormethan zugegeben und 15 min gerührt. Die festen Rückstände wurden abfiltriert und die org. Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat

getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 + 5% Triethylamin).

Ausbeute: 544 mg (66%)

$C_{22}H_{22}N_4$, $M = 342.44$ g/mol

Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.64 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 + 5% Triethylamin)

Schmelzpunkt: 243-245 °C

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 342.8 ($[MH]^+$, 100), 398.9 ($[MH+iso\text{-Butan}]^+$, 20)

Feinmassenbestimmung (EI, 75 eV)

berechnet (für $[C_{22}H_{23}N_4]^+$): $m/z = 343.1923$

gefunden: $m/z = 343.1923$

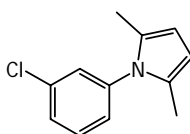
1H -NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$):

8.75 (d, 2H, H-6, $^3J_{5,6} = 4.9$ Hz); 8.41 (d, 2H, H-3, $^3J_{3,5} = 1.6$ Hz); 7.20 (dd, 2H, H-5); 5.97 (s, 4H, H-8); 2.15 (s, 12H, H-9)

^{13}C -NMR (δ [ppm], 125.8 MHz, $CDCl_3$):

13.2 (C-9); 107.4 (C-8); 120.3 (C-3); 123.0 (C-5); 128.4 (C-7); 147.7 (C-4); 150.3 (C-6); 156.9 (C-2)

2-Chlor-4-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (31) ^[53b]



5.0 g (38.9 mmol) 4-Amino-2-chlorpyridin, 5.2 ml (46.7 mmol, 1.2 Äquiv.) Acetonylaceton, 67 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 30 ml Toluol wurden am Wasserabscheider 2 h erhitzt. Nach

Abkühlen wurde die Lösung einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, fünfmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde abschließend eine säulen-chromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1 + 0.5% Triethylamin) durchgeführt.

Ausbeute: 7.48 mg (93%)

$C_{11}H_{11}ClN_2$, $M = 206.67$ g/mol

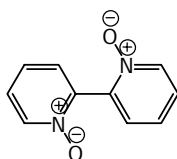
Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.76 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1 + 0.5% Triethylamin)

Schmelzpunkt: 107 °C (Lit.:^[53b] 107 °C)

Die massenspektrometrischen^[53b] und NMR-spektroskopischen Daten^[53b] stimmen mit denen der Literatur überein.

2,2'-Bipyridin-*N,N'*-dioxid (34)^[67a]



8.56 g (54.8 mmol) 2,2'-Bipyridin wurden in 10 ml Eisessig gelöst und dann wurden 21.25 ml (200 mmol, ~ 4 Äquiv.) einer 32%igen Wasserstoffperoxidlösung so zugegeben, dass die Temperatur zwischen 70 und 80 °C gehalten wurde. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz für 66 Stunden bei 35 °C gerührt. Überschüssige Peroxide wurden durch Zugabe von etwas Dimethylsulfid zerstört, woraufhin die Lösungsmittel abgezogen wurden. Danach wurde der Rückstand in 200 ml Aceton aufgenommen und für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde der ausgefallenen farblose Feststoff abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 10.0 g (97%)

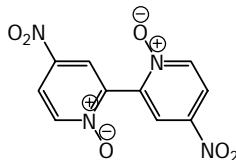
$C_{10}H_8N_2O_2$, $M = 188,183$ g/mol

Charakterisierung:

Schmelzpunkt: > 300 °C (Literatur: 307-309 °C)

Die NMR-spektroskopischen Daten^[67a] stimmen mit denen der Literatur überein.

4,4'-Dinitro-2,2'-bipyridin-*N,N'*-dioxid (35)^[67a]



2.25 g (12 mmol) 2,2'-Bipyridin-*N,N'*-dioxid wurden in einer Mischung aus 1 ml Oleum (63% SO₃) und 7 ml Schwefelsäure gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 5 ml rauchende Salpetersäure zugegeben und der Ansatz wurde für 4 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung vorsichtig auf Eis gegossen. Der dabei ausfallende gelbliche Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 1.50 g (45%)

C₁₀H₆N₄O₆, M = 278.18 g/mol

Charakterisierung:

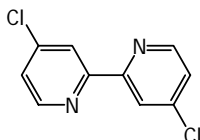
Schmelzpunkt: 271 °C (Literatur: 272-275 °C)

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 278.8 ([MH]⁺, 100), 233.8 ([M-NO₂]⁺, 17)

Die NMR-spektroskopischen Daten^[67a] stimmen mit denen der Literatur überein.

4,4'-Dichlor-2,2'-bipyridin (37)^[67a]



Eine Suspension von 767 mg (2.2 mmol) 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin-*N,N'*-dioxid und 5 ml Phosphortrichlorid in 100 ml wasserfreiem Acetonitril wurde für 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung auf Eis gegossen und durch Zugabe von konz. Natriumhydroxidlösung wurde ein pH-Wert von 11 eingestellt.

Anschließend wurde erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumcarbonat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde abschließend aus einer 1:1 Mischung von Wasser und Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute 440 mg (89%)

$C_{10}H_6Cl_2N_2$, $M = 225.07$ g/mol

Charakterisierung:

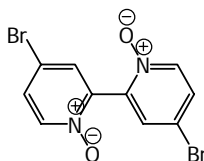
Schmelzpunkt: 129 °C (Lit.:^[80] 128.5 °C)

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 224.9 ($[MH]^+$, 100)

Die NMR-spektroskopischen Daten^[67a] stimmen mit denen der Literatur überein.

4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin-*N,N'*-dioxid (38)^[67a]



Eine Suspension von 3.8 g (13.6 mmol) 4,4'-Dinitro-2,2'-bipyridin-di-*N*-oxid in 60 ml Eisessig wurde mit 40 ml Acetylbromid versetzt und 2 Stunden bei 100 °C gerührt. Die resultierende gelblich-braune Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, auf 125 g Eis gegossen und durch Zugabe von konzentrierter Natriumhydroxidlösung neutralisiert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute 3.30 g (70%)

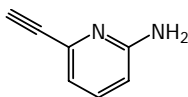
$C_{10}H_6Br_2N_2O_2$, $M = 345.97$ g/mol

Schmelzpunkt: >260 °C Zersetzung (Lit.:^[67b] 260 °C)

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 346.9 ($[MH]^+$, 100)

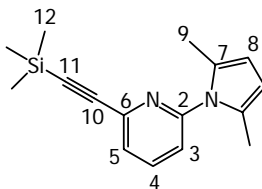
Die NMR-spektroskopischen Daten^[67b] stimmen mit denen der Literatur überein.

2-Amino-6-ethinylpyridin (39)

240 mg (1.22 mmol) **40** wurden zusammen mit 850 mg (12.2 mmol, 10 Äquiv.) Hydroxylaminhydrochlorid in einem Gemisch aus 0.65 ml Triethylamin, 5 ml Ethanol und 2.2 ml Wasser 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Lösung in 10 ml eiskalte 1N Salzsäurelösung gegeben. Die Lösung wurde mit Di-*iso*-propylether gewaschen und der pH-Wert durch Zugabe von 6N Natriumhydroxidlösung auf 9-10 eingestellt. Diese Lösung wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde entfernt. Aus dem so erhaltenen Rohprodukt konnte weder durch Kristallisationsversuche noch durch säulenchromatographischen Methoden das gewünschte Produkt isoliert werden.

2-Ethinyl-6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-pyridin (40)

a) 2-Trimethylsilylethinyl-6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-pyridin



600 mg (2.4 mmol) 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-pyridin wurden zusammen mit 83.9 mg Bis-triphenylphosphan-palladiumdichlorid und 22.8 mg Kupfer(I)iodid (je 5 mol%) in 10 ml trockenem Triethylamin gelöst. Dann wurden 0.36 ml (2.6 mmol) Trimethylsilylacetylen zugespritzt und der Ansatz wurde für mehrere Stunden auf 40 °C erhitzt. Das Produkt wurde zu einem gewissen Teil schon in der Reaktionslösung entschützt, weshalb die Entschützungsreaktion ohne weitere Reinigung durchgeführt wurde. Wahlweise kann das Zwischenprodukt auch säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin) isoliert werden.

Ausbeute: 277 mg (43%)

C₁₆H₂₀N₂Si, M = 268.43 g/mol

Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.64 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin)

Schmelzpunkt: 82-84 °C

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 269.1 ([MH]⁺, 100)

Feinmassenbestimmung (CI, *iso*-Butan)

berechnet (für [C₁₆H₂₁N₂Si]⁺): m/z = 269.1474

gefunden: m/z = 269.1473

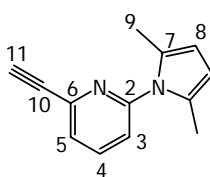
¹H-NMR-Spektrum (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃)

7.76 (dd, 1H, H-4, ³J_{3,4} = 7.7 Hz, ³J_{4,5} = 7.7 Hz); 7.46 (dd, 1H, H-3, ⁴J_{3,5} = 1.1 Hz); 7.15 (d, 1H, H-5); 5.87 (s, 2H, H-8); 2.12 (s, 6H, H-9); -0.27 (s, 9H, H-12)

¹³C-NMR-Spektrum (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl₃)

-0.33 (C-12); 13.1 (C-9); 95.6 (C-11); 103.0 (C-10); 107.0 (C-8); 121.6 (C-3); 125.9 (C-5); 128.6 (C-7); 138.0 (C-4); 142.7 (C-6); 152.1 (C-2)

b) Entschützung der Vorläuferverbindung



Das (Roh-)Produkt der oben beschriebenen Sonogashirareaktion wurde zur Trockne eingengt und der Rückstand wurde in einem 1:1 Gemisch aus Tetrahydrofuran und Methanol aufgenommen (ca. 20 ml). Daraufhin wurden 0.15 g (2.6 mmol, 1.1 Äquiv.) Kaliumfluorid zugegeben und der Ansatz wurde fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden die Lösungsmittel entfernt, der Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin) das Produkt isoliert

Ausbeute: quantitativ

$C_{13}H_{12}N_2$, $M = 196.25$ g/mol

Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.48 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 5:1 + 0.5% Triethylamin)

Schmelzpunkt: 140-142 °C

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 197.1 ($[MH]^+$, 100)

Feinmassenbestimmung (CI, *iso*-Butan)

berechnet (für $[C_{13}H_{13}N_2]^+$): $m/z = 197.1079$

gefunden: $m/z = 197.1085$

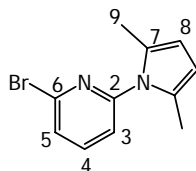
1H -NMR-Spektrum (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$)

7.79 (dd, 1H, H-4, $^3J_{3,4} = 7.7$ Hz, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz); 7.47 (dd, 1H, H-3, $^4J_{3,5} = 1.1$ Hz); 7.20 (d, 1H, H-5); 5.87 (s, 2H, H-8); 3.16 (s, 1H, H-11); 2.13 (s, 6H, H-9)

^{13}C -NMR-Spektrum (δ [ppm], 125.8 MHz, $CDCl_3$)

13.2 (C-9); 77.7 (C-11); 82.1 (C-10); 107.2 (C-8); 121.9 (C-5); 125.9 (C-3); 128.6 (C-7); 138.2 (C-4); 141.9 (C-2); 152.2 (C-6)

2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-pyridin (41)



500 mg (2.89 mmol) 2-Amino-6-brompyridin, 0.4 ml (3.47 mmol, 1.2 Äquiv.) Acetylaceton und 5.5 mg (1 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure-hydrat wurden in 10 ml Toluol gelöst und am Wasserabscheider für 2 Stunden erhitzt, wobei sich die Farbe der Lösung über orange nach braun änderte. Die Reaktionslösung wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur (Farbumschlag nach dunkelgrün) mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, fünfmal

mit Wasser und dann mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 696 mg (96%)

$C_{11}H_{11}N_2Br$, $M = 251.12$ g/mol

Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.50 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester: 5/1 + 0.5% Triethylamin)

Schmelzpunkt: 104 °C

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 251.1 ($[MH]^+$, 100, Br^{79} -Isotop), 257.1 ($[MH]^+$, 96, Br^{79} -Isotop), 173.1 ($[MH - Br]^+$, 15)

Elementaranalyse

berechnet (%): C: 52.61, H: 4.42, N: 11.16

gefunden (%): C: 52.65, H: 4.45, N: 11.05

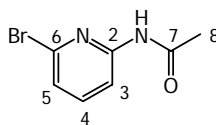
1H -NMR-Spektrum (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$)

7.67 (dd, 1H, H-4, $^3J_{3,4} = 7.7$ Hz, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz); 7.48 (d, 1H, H-5); 7.18 (d, 1H, H-3); 5.90 (s, 2H, H-8); 2.16 (s, 6H, H-9)

^{13}C -NMR-Spektrum (δ [ppm], 125.8 MHz, $CDCl_3$)

151.8 (C-2); 140.6 (C-6); 139.8 (C-4); 128.7 (C-7); 126.4 (C-5); 120.2 (C-3); 107.6 (C-8); 13.3 (C-9)

***N*-(6-Brompyridin-2-yl)-acetamid (42)** ^[70]



In einen Zweihalskolben mit Schutzgaszuleitung, Septum und Magnetrührkern wurden 1.038 g (6 mmol) 2-Amino-6-brompyridin gegeben. Daraufhin wurde evakuiert und anschließend mit Argon belüftet. Nach Lösen in 20 ml trockenem Pyridin wurden 0.47 ml (6.6 mmol, 1.1 Äquiv.) frisch destilliertes Acetylchlorid zugespritzt. Bei Rühren bei Raumtemperatur wurde alle 10 Minuten eine dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle durchgeführt (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:1 + 0.5% Triethylamin). Nach 30 Minuten war in der dünnschichtchromatographischen Kontrolle kein Edukt mehr nachzuweisen und es wurden Septum und Schutzgaszuleitung entfernt sowie 20 ml Wasser zugegeben. Der pH-Wert wurde auf 7 eingestellt und der Kolben zur Kristallisation auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Die entstandene Fällung wurde abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen und abschließend im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 910 mg (71%)

$\text{C}_7\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$, $M = 215.05\text{ g/mol}$

Charakterisierung:

Schmelzpunkt: $153\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Lit.:^[81] $154\text{-}156\text{ }^{\circ}\text{C}$)

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 217.1 ($[\text{MH}]^+$, 100, Br^{81} -Isotop), 215.1 ($[\text{MH}]^+$, 96, Br^{79} -Isotop), 137.2 ($[\text{MH} - \text{Br}]^+$, 37)

Feinmassenbestimmung (EI, 75 eV)

berechnet (für $[\text{C}_7\text{H}_7^{79}\text{BrN}_2\text{O}^+]$): $m/z = 213.9742$

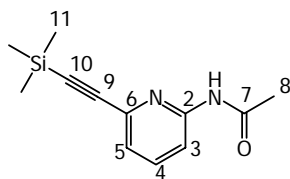
gefunden: $m/z = 213.9743$

$^1\text{H-NMR}$ (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

8.14 (d, 1H, H-3, $^3J_{3,4} = 8.2\text{ Hz}$); 7.98 (bs, 1H, Amid-H); 7.54 (dd, 1H, H-4, $^3J_{4,5} = 7.7\text{ Hz}$); 7.19 (d, 1H, H-5); 2.182 (s, 3H, H-8)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

168.4 (C-7), 151.2 (C-2), 140.7 (C-4), 139.2 (C-6), 123.5 (C-5), 112.2 (C-3), 24.6 (C-8)

***N*-(6-Trimethylsilylethynyl-pyridin-2-yl)-acetamid (43)**

430.0 mg (2 mmol) *N*-(6-Brompyridin-2-yl)-acetamid wurden zusammen mit 70 mg Bis-triphenylphosphin-palladiumdichlorid und 34 mg Kupfer(I)iodid (je 10 mol%) in einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum gegeben und evakuiert. Nach Spülen mit Argon wurden die Feststoffe in 20 ml trockenem Triethylamin gelöst und es wurden 0.74 ml (2.2 mmol, 1.1 Äquiv.) Trimethylsilylacetylen zugegeben. Es wurde für 18 h auf 50 °C erhitzt. Danach wurden der Reaktionslösung je 20 ml Wasser und Essigsäureethylester zugesetzt und die organische Phase wurde abgetrennt. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser und mit gesättigter Natriumchloridlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Abschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1 + 0.5% Triethylamin) isoliert.

Ausbeute: 405 mg (87%)

$C_{12}H_{16}N_2OSi$, $M = 232.35$ g/mol

Charakterisierung:

R_f -Wert: 0.48 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 3:1 + 0.5% Triethylamin)

Schmelzpunkt: 191 °C

Massenspektrum (EI-MS, 70 eV, positiver Modus):

m/z (%) 232.0 ($[M]^+$, 74), 189.9 ($[M - CH_3]^+$, 94), 174.9 ($[M - \text{Acetamid}]^+$, 100)

Feinmassenbestimmung (CI, *iso*-Butan)

berechnet für $[C_{12}H_{17}N_2OSi]^+$: $m/z = 233.1110$

gefunden: $m/z = 233.1107$

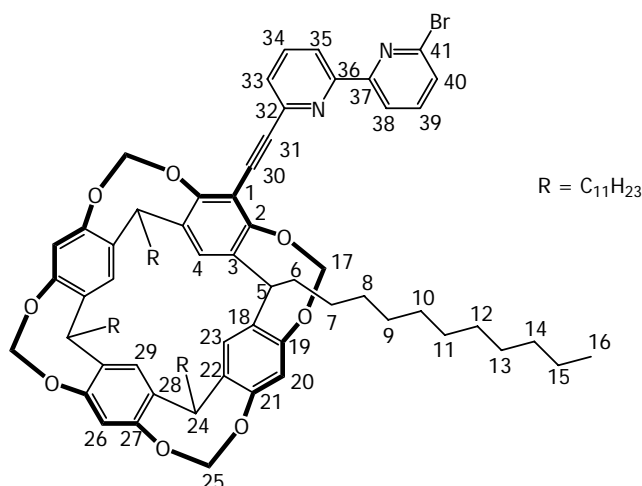
$^1\text{H-NMR}$ (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

8.31 (bs, 1H, Amid-H); 8.15 (d, 1H, H-3, $^3J_{3,4} = 8.2$ Hz); 7.64 (dd, 1H, H-4, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz); 7.19 (d, 1H, H-5); 2.16 (s, 3H, H-8); 0.25 (s, 9H, H-11)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

168.7 (C-7), 151.2 (C-2), 140.7 (C-6), 138.6 (C-4), 123.4 (C-5), 113.8 (C-3); 102.9 (C-10), 95.1 (C-9), 24.6 (C-8), -0.3 (C-11)

4 - Brom - 4' - (7 - ethylen - 1,21,23,25 - tetraundecyl - 2, 20:3, 19 - di - metheno - 1H, 21H, 23H, 25H - bis[1, 3]dioxocino[5, 4 - *i*:5', 4' - *i*'] benzo[1, 2 - *d*:5, 4 - *d'*]bis [1, 3] benzo-dioxocin) - 2, 2' - bipyridin (45)



38.4 mg (0.122 mmol) 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin wurden zusammen mit 120 mg (0.102 mmol) **11**, 8.6 mg Bis-triphenylphosphin-palladiumdichlorid und 2.3 mg Kupfer(I)-iodid (je 10 mol%) in einen Schlenkkolben gegeben und für eine halbe Stunde evakuiert. Nach Belüften mit Argon wurden 5 ml trockenes Tetrahydrofuran sowie 5 ml trockenes Triethylamin zugegeben und der Ansatz wurde auf 78 °C erwärmt. Danach wurde die Lösung mit 20 ml Diethylether verdünnt, viermal mit Wasser und danach mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Dann wurde über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und bis zu einer öligen Flüssigkeit eingengt. Das Rohprodukt wurde durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Laufmittel: Tetrahydrofuran/*n*-Hexan 2:3) gereinigt

Ausbeute: 63 mg (44%)

C₈₈H₁₁₇BrN₂O₈, M = 1410.78 g/mol

Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.48 (Laufmittel: Tetrahydrofuran/*n*-Hexan 2:3)

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 1411.8 ([MH]⁺, 100)

Feinmassenbestimmung (ESI-MS)

berechnet für [C₈₈H₁₁₈BrN₂O₈]⁺: m/z = 1411.8081

gefunden: m/z = 1411.8170

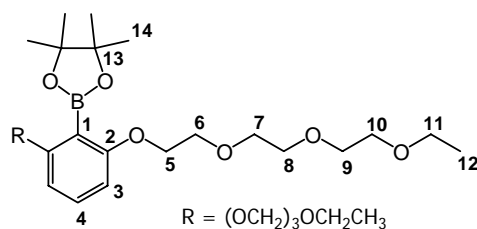
¹H-NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

8.66 (1H, H-41, ³J_{40,41} = 4.4 Hz); 8.62 (s, 1H, H-38); 8.48 (bs, 2H, H-34, H-36); 7.50 (d, 1H, H-40); 7.31 (d, 1H, H-33, ³J_{33,34} = 4.4 Hz); 7.16 (1H, H-4); 7.11 (s, 2H, H-23); 7.10 (s, 1H, H-29); 6.52 (s, 2H, H-20); 6.47 (s, 1H, H-26); 5.92 (d, 2H, H-17^{outside}, ²J_{17outside,17inside} = -7.2 Hz); 5.74 (d, 2H, H-25^{outside}, ²J_{25outside,25inside} = -7.2 Hz); 4.79 (t, 2H, H-5, ³J_{5,6} = 7.7 Hz); 4.73 (t, 2H, H-24, ³J_{24,6'} = 7.7 Hz); 4.54 (d, 2H, H-17^{inside}); 4.43 (d, 2H, H-25^{inside}); 2.29-2.13 (m, 8H, H-6); 1.49-1.17 (m, 72H, H-7 – H-15); 0.88 (t, 12H, H-16, ³J_{15,16} = 7.2 Hz)

¹³C-NMR (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl₃):

14.1 (C-16); 22.7 (C-15); 27.8, 27.9, 29.4, 29.7, 29.8, 29.9, 31.9 (C-6 - C-14); 36.3 (C-24); 36.4 (C-5); 86.6 (C-30, C-31); 94.5 (C-1); 99.1 (C-17); 99.5 (C-25); 111.9 (C-29); 116.4, 116.5 (C-20, C-26); 120.7 (C-23); 121.4 (C-4); 123.1 (C-36); 124.8 (C-38); 125.9 (C-33); 127.3 (C-40); 132.4 (C-32); 134.1 (C-39); 138.2, 138.3, 138.4, 138.6, 138.7 (C-3, C-18, C-22, C-28) 149.2 (C-41); 149.8 (C-34); 154.7, 154.8, 155.0, 155.7 (C-2, C-19, C-21, C-27); 156.5 (C-35, C-37)

1, 3 - Di - tetraethoxy - 2 - [(4, 4', 5, 5' - tetramethyl) - 1, 3 - dioxaborolan - 2 - yl] - resorcin (49)



556 mg (1 mmol) 1,3-Di-tetraethoxy-resorcin wurden in einem Zweihalskolben mit Septum und Schutzgaszufuhr gegeben und unter Argon gesetzt. Nach Zugabe von 5 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es wurden 0.69 ml *n*-Butyllithiumlösung (15%ige Lösung in *n*-Hexan [1.61 M], 1.1 Äquiv.) zugespritzt. Nach einer halben Stunde Rühren wurden 0.12 ml (1.1 mmol) Trimethylborat zugegeben, das Kühlbad entfernt und der Ansatz zwei Stunden gerührt. Danach wurde der Ansatz bis zur Trockne eingengt, in 20 ml Toluol aufgenommen und mit 236 mg trockenem Pinakol versetzt. Die Lösung wurde 12 h unter Rückfluss erhitzt, wiederum bis zur Trockne eingengt und in Essigsäureethylester aufgenommen. Eine Filtration über Kieselgel ergab nach Einengung und Trocknung im Vakuum reines **49** als amorphen Feststoff.

Ausbeute: 410 mg (74%)

$\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{BO}_{18}$, $M = 556.49\text{ g/mol}$

Charakterisierung:

Massenspektrum (CI-MS, Ammoniak, positiver Modus):

m/z (%) 574.3 ($[\text{MH}]^+$, 35), 448.3 ($[\text{M-Borat}]\text{NH}_4^+$, 100)

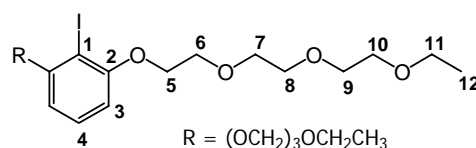
$^1\text{H-NMR}$ (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

7.11 (dd, H, H-4, $^3J_{3,4} = 8.2\text{ Hz}$); 6.48 (d, 2H, H-3) 4.07 (t, 2H, H-5, $^3J_{6,7} = 4.7\text{ Hz}$); 3.82 (t, 2H, H-6); 3.71-3.55 (m, 8H, H-7 – H-10); 3.50 (q, 2H, H-11, $^3J_{12,13} = 7.1\text{ Hz}$); 1.21 (s, 12H, H-14); 1.18 (t, 3H, H-12)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

159.9 (C-2); 129.7 (C-4); 107.0 (C-3); 101.8 (C-1); 74.9 (C-13); 70.8, 70.7, 70.6, 70.5, 69.8, 67.4, 66.6 (C-Glycol); 24.8 (C-14); 15.1 (C-12)

2-Iod-1,3-di-tetraethoxy-resorcin (52)



In einem 50 ml Einhalskolben wurden 0.29 g Natrium in 15 ml abs. Ethanol gegeben. Nach Abklingen der Reaktion wurden 1.18 g (5 mmol) 2-Iodresorcin (**53**) zugegeben. Nach vollständigem Lösen wurden dann 3.32 g (10 mmol, 2 Äquiv.) **54** dazugegeben und der

Ansatz wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 10 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel C60 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:2) gereinigt.

Das erhaltene Produkt zeigte noch starke Verunreinigungen durch Glycol und Toluolsulfonsäure und wurde daher in Methanol gegeben und nach Zugabe von 3 ml 2N Natriumhydroxidlösung 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Daraufhin wurde eine zweite säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel C60 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester/Triethylamin 1:2:1) durchgeführt.

Ausbeute: 946 mg (34%)

$C_{22}H_{37}IO_8$, M = 556.43 g/mol

Hauptnebenprodukt ist monoverethertes 2-Iodresorcin, das isoliert und weiter umgesetzt werden konnte.

Charakterisierung:

R_f-Wert: 0.69 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester 1:2)
0.29 (Laufmittel: *n*-Hexan/Essigsäureethylester/Triethylamin 2:1:1)

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 557.2 ([MH]⁺, 20), 397.1 ([M-Tetraethylenglycol]⁺, 100)

Feinmassenbestimmung (CI, *iso*-Butan)

berechnet (für $[C_{22}H_{38}IO_8]^+$): m/z = 557.1611

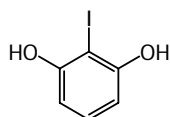
gefunden: m/z = 557.1609

¹H-NMR (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

7.17 (dd, H, H-5, ³J_{4,5} = 8.2 Hz); 6.46 (d, 2H, H-4); 4.14 (t, 2H, H-6, ³J_{6,7} = 4.9 Hz); 3.90 (t, 2H, H-7); 3.80-3.53 (m, 8H, H-8 – H-11); 3.50 (q, 2H, H-12, ³J_{12,13} = 7.1 Hz); 1.18 (t, 3H, H-12)

¹³C-NMR (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl₃):

159.0 (C-2), 129.6 (C-4), 105.6 (C-3), 72.4 (C-1), 71.2, 70.7, 70.6, 70.5, 70.3, 69.8, 69.5, 69.3 (C-Glycol), 61.7 (C-11), 15.1 (C-12)

2-Iodresorcin (53) ^[82]

In einen 250 ml Dreihalskolben wurden 10.14 g (92.11 mmol) Resorcin, 80 ml Tetrahydrofuran und 80 ml Wasser gegeben. 25.72 g (101.32 mmol) Iod wurden danach in einem Mörser mit 8.67 g Natriumhydrogencarbonat verrieben und portionsweise der Lösung im Kolben zugeführt. Nach beendeter Zugabe wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5%iger Natriumthiosulfatlösung gequench und die Reaktionslösung wurde viermal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und der Ether am Rotationsverdampfer entfernt. Das dabei ausfallende 2-Iodresorcin wurde durch Umkristallisieren aus Toluol gereinigt.

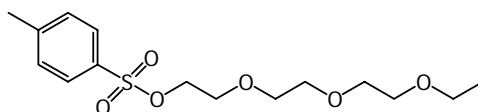
Ausbeute: 8.40 g (39%, Lit.:^[82] 46%)

$C_6H_5IO_2$, $M = 236.01$ g/mol

Charakterisierung:

Schmelzpunkt: 87 °C (Lit.:^[82] 91.2-92.5 °C)

Die massenspektrometrischen^[83] und NMR-spektroskopischen Daten^[82] stimmen mit denen der Literatur überein.

Tetraethylglycol-toluolsulfonat (54) ^[84]

In einem Rundkolben mit Tropftrichter wurden 2.10 g (11 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 6 ml Pyridin vorgelegt und der Ansatz wurde auf 0 °C gekühlt. Dann wurde über den Tropftrichter eine Mischung von 1.92 ml (11 mmol) Triethylglycolmonoethylether und 2 ml Pyridin zugegeben. Daraufhin wurde das Ölbad entfernt und die Lösung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Kühlen im Eisbad wurde nach Zugabe von etwas Wasser bis pH 1 konz. Schwefelsäure zugegeben. Das Produkt wurde dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, das Lösungsmittel entfernt und das leicht gelbliche Öl wurde mehrere Stunden am Rotationsverdampfer getrocknet.

Das so erhaltene Tosylat zeigte nur noch minimale Verunreinigungen und wurde ohne weitere Aufarbeitung in den Synthesen eingesetzt.

Ausbeute: 3.55 g (97%, Lit.:^[84] 97%)

$C_{15}H_{24}O_6S$, $M = 332.41$ g/mol

Charakterisierung:

Massenspektrum (CI-MS, *iso*-Butan, positiver Modus):

m/z (%) 333.2 ($[MH]^+$, 100)

Feinmassenbestimmung (CI, *iso*-Butan)

berechnet (für $[C_{15}H_{25}O_6S]^+$): m/z = 333.1372

gefunden: m/z = 333.1367

Die NMR-spektroskopischen Daten^[84] stimmen mit denen der Literatur überein.

11 Literaturverzeichnis

- 1 a) H.-J. Schneider, A. K. Yatsimirsky „*Principles and methods in supramolecular chemistry*“, 1. Ed., John Wiley & sons, Chichester **2000**; b) Jonathan W. Steed, Jerry L. Atwood „*Supramolecular chemistry*“, 1. Ed., John Wiley & Sons, Chichester **2000**; c) F. Vögtle „*Supramolekulare Chemie*“, 2. Auflage, Teubner Verlag, Stuttgart **1992**.
- 2 a) J. D. Watson and F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737; b) J. D. Watson and F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 964.
- 3 a) Lubert Stryer „*Biochemie*“, 4. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1999**; b) Albert L. Lehninger „*Prinzipien der Biochemie*“, 2. Auflage, de Gruyter, Berlin **1987**.
- 4 H.J.-Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi „*Wirkstoffdesign*“, 1. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1996**.
- 5 a) D. J. Cram, H. Steinberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5691-5704; b) D. J. Cram, R. H. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5971-5977.
- 6 a) D. A. House, N. F. Curtis, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3248-3250; b) M. M. Blight, N. F. Curtis, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1204-1207; c) M. M. Blight, N. F. Curtis, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3016-3020.
- 7 a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495-2496; b) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.
- 8 J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91-116.
- 9 C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 542-563.
- 10 P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 502-532.
- 11 a) C. A. Hunter, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5424-5439; b) E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1244-1287.
- 12 D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1041-1052.
- 13 D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1041-1060.
- 14 a) D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575-2576; b) D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2576-2577.
- 15 a) D. J. Cram, J. M. Cram „*Container Molecules and Their Guests*“, 1. Auflage, Royal Society of Chemistry, Cambridge **1994**; b) A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 931-967; c) P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron*

- 1996, 52, 2663-2704; d) J. C. Sherman, *Tetrahedron* **1995**, 51, 3395-3422; e) R. G. Chapman, J. C. Sherman, *Tetrahedron* **1997**, 53, 15911-15945; f) R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 95-105.
- 16 F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek Jr., *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1556-1578.
- 17 D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem* **1991**, 103, 1048-1051.
- 18 B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J. D. Watson „*Molekularbiologie der Zelle*“, 3. Aufl., VCH, Weinheim **1995**.
- 19 a) H. M. Ke, W. N. Lipscomb, Y. J. Cho, R. B. Honzatko, *J. Mol. Biol.* **1988**, 204, 725-747; b) R. P. Kosman, J. E. Gouaux, W. N. Lipscomb, *Proteins* **1993**, 15, 147-176.
- 20 L. Kovbasyuk, R. Krämer, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3161-3187.
- 21 a) J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 258 – 264. b) J. Rebek Jr., R. V. Wattlely, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4853-4854. c) J. Rebek Jr., J. E. Trend, R. V. Wattlely, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4333-4337.
- 22 T. Haino, Y. Katsutani, H. Akii, Y. Fukazawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8133-8136.
- 23 D. Monti, L. La Monica, A. Scipioni, G. Mancini, *New J. Chem.*, **2001**, 25, 780-782.
- 24 a) M. H. Al-Sayah, R. Mc Donald, N. R. Branda, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 173-182; b) S.-Y. Chang, H.-Y. Jang, K.-S. Jeong, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4358-4366; c) G. Deng, T. D. James, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4567-4572; d) L. Kovbasyuk, H. Pritzkow, R. Krämer, I. O. Fritsky, *Chem. Commun.* **2004**, 880-881; e) S. Shinkai, M. Takeuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 40-51.
- 25 T. Haino, Y. Yamanaka, H. Araki, Y. Fukazawa, *Chem. Commun.* **2002**, 402-403.
- 26 A. Ikeda, H. Udzu, M. Yoshimura, S. Shinkai, *Tetrahedron* **2000**, 56, 1825-1832.
- 27 Diplomarbeit Oliver Hass, Oldenburg, November **2001**.
- 28 A. Lützen, O. Hass, T. Bruhn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1807-1811.
- 29 A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 931-967.
- 30 P. Timmermann, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1996**, 52, 2663-2704.
- 31 J. C. Sherman, *Tetrahedron* **1995**, 51, 3395-3422.
- 32 A. Baeyer, *Ber.* **1872**, 5, 25-26.
- 33 H. Erdtman, S. Högberg, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 14, 1679-1682.
- 34 C. Kaes, A. Katz, M. W. Hosseini, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3553-3590.

- 35 a) N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127-8134; b) J. P. Bowen, N. L. Allinger „*Molecular Mechanics: The Art and Science of Parametrisation*“ in *Reviews in Computational Chemistry* Vol. 2, New York 1991.
- 36 AM1: M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902. PM3: a) J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209; b) J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221. c) *PC Spartan Pro*, V 1.03, Wavefunction **1999**.
- 37 W. Koch, M. C. Holthausen „*A Chemist's Guide to Density Functional Theory*“, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim **2001**.
- 38 a) D. E. Koshland Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1958**, *44*, 98-104; b) D. E. Koshland Jr., *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2468-2472.
- 39 T. R. Ward, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3798-3804.
- 40 a) A. Mulder, J. Huskens, D. N. Reinhoudt, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3409-3424; b) J. D. Badjic, A. Nelson, S. J. Cantrill, W. B. Turnbull, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 723-732.
- 41 a) J. L. Irvin, M. S. Sherburn, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 602-605; b) J. L. Irvin, M. S. Sherburn, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5846-5848; c) J. L. Irvin, M. S. Sherburn, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 225-227.
- 42 Y. Aoyama, Y. Tanaka, S. Sugahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5397-5404.
- 43 a) L. M. Tunstad, J. A. Tucker, E. Dalcanale, J. Weiser, J. A. Bryant, J. C. Sherman, R. C. Helgeson, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1305-1312; b) D. J. Cram, S. Karbach, H.-E. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2229-2237.
- 44 J. A. Bryant, M. T. Blanda, M. Vincenti, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2167-2172.
- 45 J. Tsuji „*Palladium Reagents and Catalysts*“ John Wiley & Sons Ltd., Chichester **1995**.
- 46 Diplomarbeit A. Schierholt, Universität Oldenburg **2005**.
- 47 L. Sebo, F. Diederich, V. Gramlich, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 93-113.
- 48 K. Paek, K. Joo, M. Kim, Y. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, *16*, 477-478.
- 49 O. Hass, A. Schierholt, M. Jordan, A. Lützen, *Synthesis* **2006**, 519-527.
- 50 a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467; für generelle Literatur zu Kreuzkupplungsreaktionen: b) N. Miyaura „*Cross-Coupling Reactions - a*

- Practical Guide*“ Topics in Current Chemistry 219, Springer, Heidelberg **2002**; c) *Journal of organometallic chemistry* „30 Years of the Cross-coupling Reaction“ Vol. 365, Elsevier **2002**; d) A. de Meijere, F. Diederich „*Metal-catalyzed Cross-coupling Reaction*“ 2nd ed., Wiley-VCH, New York **2004**; e) R. F. Heck „*Palladium Reagents in Organic Synthesis*“ Academic Press, London **1985**.
- 51 Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719–2724.
- 52 A. O. King, E. Negishi, F. J. Villani, A. Silveira Jr., *J. Org. Chem.* **1973**, *43*, 358-360.
- 53 a) A. Lützen, M. Hapke, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2292-2297; b) A. Lützen, M. Hapke, H. Staats, J. Bunzen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3948-3957; c) U. Kiehne, A. Lützen, *Synthesis* **2004**, 1687-1695.
- 54 a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; b) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470; c) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.
- 55 S. Ma, D. M. Rudkevich, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4977-4981.
- 56 T. Haino, M. Kobayashi, M. Chikaraishi, Y. Fukazawa, *Chem. Commun.* **2005**, 2321-2323.
- 57 a) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3818-3828; b) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15195-15201.
- 58 S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *116*, 1907-1912.
- 59 a) J. E. Parks, B. E. Wagner, R. H. Holm, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *56*, 53-66; b) I. R. Butler, C. Soucy-Breau, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1117-1123; c) J. P. Schneider, R. S. Topgi, J. W. Kelly, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1033-1037; d) V. Levacher, C. Moberg, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1755-1762.
- 60 a) J. W. Tilley, S. Zawoiski, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 386-390; b) J. Suffert, R. Ziesel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 757-760; c) R. Ziesel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6535-6546; d) M. S. Kahn, M. R. A. Al-Mandhary, M. K. Al-Suti, A. K. Hisahm, P. R. Raithby, B. Ahrens, M. F. Mahon, L. Male, E. A. Marseglia, E. Tedesco, R. H. Friend, A. Köhler, N. Feeder, S. J. Teat, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1358-1368.
- 61 J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.

- 62 a) M. Riecco, L. Testaferri, M. Tingoli, D. Chianelli, M. Montanucci, *Synthesis* **1984**, 736-738; b) K. Takagi, N. Hayama, K. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1887-1890; c) I. Colon, D. R. Kelsey, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2627-2637; d) M. Iyoda, H. Otsuka, K. Sato, N. Nisato, M. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 80-87; e) Y. Fort, S. Becker, P. Caubère, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11893-11902; f) C. Janiak, S. Deblon, H.-P. Wu, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3341-3352; g) C. Janiak, S. Deblon, H.-P. Wu, M. J. Kolm, P. Klüfers, H. Piotrowski, P. Mayer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1507-1521; h) N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4243-4246.
- 63 Dissertation M. Hapke, Universität Oldenburg **2002**.
- 64 K. Araki, T. Mutai, Y. Shigemitsu, M. Yamada, T. Nakajima, S. Kuroda, I. Shima, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, *4*, 613-617.
- 65 a) O. Maury, J.-P. Guégan, T. Renouard, A. Hilton, P. Dupau, N. Sandon, L. Toupet, H. Le Bozec, *New J. Chem.* **2001**, *12*, 1553-1566; b) P. Kavanagh, D. Leech, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 121-123.
- 66 a) *Beilstein CrossFire* Online Datenbank, MDL Information Systems; b) *SciFinder Scholar 2004*, American Chemical Society **2003**.
- 67 a) G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, M. Hoogenrad, G. Verspui, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 497-505; b) D. Wenkert, R. B. Woodward, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 283-289; c) S. Anderson, E. C. Constable, K. R. Seddon, J. E. Turp, J. E. Baggott, M. J. Pilling, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 2247-2261; d) J. Haginiwa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1955**, *75*, 731; e) I. Murase, *Nippon Kagaku Zasshi* **1956**, *77*, 682.
- 68 a) U. Lüning, M. Abbass, F. Fahrenkrug, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3294 – 3303; b) R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, F. Fahrenkrug, U. Lüning, L. Mandolini, *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 350 – 355; c) U. Lüning, F. Fahrenkrug, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3119 - 3127.
- 69 a) U. Lüning, M. Müller, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 643-645; b) U. Lüning, M. Müller, M. Gelbert, K. Peters, H. G. v. Schnering, M. Keller, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2297-2306; c) M. Müller, *Dissertation*, Universität Freiburg, **1991**.
- 70 Autorenkollektiv Organikum „Organikum“, Johann Ambrosius Barth Verlag, 20. Auflage, Leipzig **1996**.
- 71 B3LYP: a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B: Condens. Matter* **1988**, *37*, 785; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. 3-21G: a) C, H, O: J. S. Binkley, J. A.

- Pople, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 939-47; b) Cu: K. D. Dobbs, W. J. Hehre, *J. Comput. Chem.* **1987**, *8*, 861-79.
- 72 H. G. Viehe „*Chemistry of Acetylenes*“, Marcel Dekker Verlag, New York **1969**.
- 73 <http://www.mestrec.com>
- 74 D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin „*Purification of Laboratory Chemicals*“, 2. Auflage, Pergamon Press, Oxford **1980**.
- 75 J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509-510.
- 76 a) W. A. Herrmann (Vol.-Ed.) „*Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry*“, Volume 7-9, Thieme Verlag, Stuttgart **1997**; b) G. J. Kubas, *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 90-92; c) H. L. Yeager, B. Kratochvil, *J. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 1963-1968.
- 77 G. R. Newkome, H. C. R. Taylor, *J. Org. Chem.* **1978**, *44*, 1362-1363.
- 78 a) T. Garber, D. P. Rillema, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1233-1239; b) X.-L. Bai, X.-D. Liu, M. Wang, C.-Q. Kang, L.-X. Gao, *Synthesis* **2005**, 458-464;.
- 79 G. Maerker, F. H. Case, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2745-2748.
- 80 E. J. Creighton, S. D. Ganeshie, R. S. Downing, H. van Bekkum, *J. Mol. Catal. A* **1997**, *115*, 457-472.
- 81 P. L. Ferrarini, G. Biagi, O. Livi, G. Primofiore, M. Carpena, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 1007-1010.
- 82 T. Hamura, T. Hosoya, H. Yamaguchi, Y. Kuriyama, M. Tanabe, M. Miyamoto, Y. Yasui, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3589-3604.
- 83 C. W. Holzapfel, D. B. G. Williams, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8555-8564.
- 84 F. Bellouard, F. Chuburu, J.-J. Yaouanc, H. Handel, Y. Le Mest, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3257-3261.

Lebenslauf

Oliver Haß

Geboren: 27.03.1976 in Oldenburg (Oldb.)

Familienstand: ledig

Schulischer und beruflicher Werdegang

08/1982-07/1986	kath. Grundschule Eversten
08/1986-07/1988	Orientierungsstufe Paulusschule
08/1988-06/1995	Liebfrauenschule Oldenburg
07/1995	Abitur
10/1996-11-2001	Chemiestudium an der Carl-von-Ossietzky Universität Oldenburg
05/2001-11/2001	Diplomarbeit im Arbeitskreis Prof. Dr. P. Köll in der Arbeitsgruppe PD Dr. A. Lützen (Supramolekulare Chemie) mit dem Thema: <i>Synthese von allosterischen Rezeptoren</i> (Note 1.0)
07/2002	Beginn der Promotion mit dem Thema: <i>Design, Synthese und Evaluation von allosterischen Rezeptorsystemen</i>

Zivildienst

07/1995-10/1996	Zivildienstleistender beim Deutschen Paritätischen Wohlfahrtsverband (DPWV) Oldenburg, Abteilung Fahrdienste
-----------------	--

Tätigkeiten neben Studium und Schule

02/2002-03/2006	Wiss. Hilfskraft (Forschung und Lehre) im Arbeitskreis von Prof. Dr. P. Köll im Fachbereich Chemie der Carl-von-Ossietzky Universität Oldenburg (seit 2005: Institut für Reine und Angewandte Chemie)
09/2004-02/2006	Lehrbeauftragter für das Fach Chemie an der Fachhochschule Oldenburg/Ostfriesland/Wilhelmshaven, Fachbereich Seefahrt in Elsfleth

Auszeichnungen

07/2002-09/2004	Stipendiat des Landes Niedersachsen nach GradFöG
01/2005-12/2005	Stipendiat der Heinz-Neumüller-Stiftung

Hiermit versichere ich, dass ich diese
Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen
Als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe

Oldenburg 31.01.2006