



Bayerische
Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
Fakultät für Chemie und Pharmazie

Neue zwitterionische Halbschalen als Bausteine für supramolekulare Kapseln

Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Nicholas Sebastian Walden
aus Freising

Würzburg 2009

Dissertation eingereicht am:

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: Prof. Dr. Carsten Schmuck

2. Gutachter: Prof. Dr. Anke Krüger

der Dissertation

1. Prüfer: Prof. Dr. Carsten Schmuck

2. Prüfer: Prof. Dr. Anke Krüger

3. Prüfer: Prof. Dr. Tanja Schirmeister

des Öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des Öffentlichen Promotionskolloquiums:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

„King for a Day....Fool for a Lifetime“

(Faith no More, 1995)

Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Zeit von November 2003 bis Januar 2009 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Carsten Schmuck am Institut für Organische Chemie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg angefertigt.

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. Carsten Schmuck dafür danken, das er es mir ermöglicht hat, auf dem interessanten Gebiet der supramolekularen Kapseln zu arbeiten. Seine hervorragende Betreuung, seine Hilfe bei der Lösung schwieriger Fragestellungen und seine Zuversicht in das bearbeitete Thema haben maßgeblich für das Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Für die Durchführung der analytischen Messungen möchte ich mich bei Herrn Dr. M. Grüne, Frau E. Ruckdeschel, Herrn Dr. M. Büchner und Herrn F. Dadrach bedanken. Weiterhin möchte ich mich der Werkstatt des Instituts, besonders bei Herrn M. Braun und Herrn B. Brunner für die Hilfe bei diversen Problemen bedanken.

Meinen Laborkollegen Dr. Volker Bickert, Dr. Daniel Rupprecht, Jürgen Dudaczek, Carolin Rether, Hannes Kuchelmeister und Ute Michels danke ich für die stets entspannte Arbeitsatmosphäre und dem gesamten Arbeitskreis Schmuck für die gute Zusammenarbeit.

Für das Korrekturlesen meiner Arbeit möchte ich mich bei Dr. Thomas Rehm, Tassilo Fenske und Michael Merschky bedanken. Speziell Dr. Thomas Rehm danke ich für die Durchführungen der theoretischen Berechnungen.

Ich danke Stefan Dümmler, Volker Bickert, Martin „Kalle“ König, Tassilo Fenske, Sebastian Bischof, Yasmin Hemberger, Hannes Kuchelmeister und Christian Albert und allen alten Wohnheimsfreunden für die schöne Zeit, die wir außerhalb der Uni zusammen verbracht haben und dass sie auch in schwierigen Zeiten für mich da waren. Nicht zu vergessen natürlich unsere OC-Wg/Kicker/Wakeboard-Crew.

Vor allem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne deren Unterstützung, Geduld und Zuversicht dies alles nicht möglich gewesen wäre. Ganz besonders danke ich meiner Schwester Sarah Walden: Bleib so wie du bist!

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Stand der Forschung	8
2.1	Wasserstoffverbrückte supramolekulare Kapseln	8
2.2	Cyclophaneinheiten als molekulare Kapseln	10
2.3	Metallverbrückte supramolekulare Kapseln	15
2.4	Zusammenfassung der Grundlagen	21
2.5	Methoden zur Untersuchung von Wirts-Gast-Austauschprozessen	22
2.5.1	NMR Spektroskopie	22
2.5.2	Massenspektrometrie	24
2.5.3	UV-VIS und Fluoreszenzspektroskopie	25
2.5.4	Kalorimetrie	25
2.6	Mechanismen der Wirts-Gast-Austauschprozesse	26
2.6.1	Wasserstoffverbrückte Gastkomplexe	26
2.6.2	Metall-Ligand Gastkomplexe	28
2.7	Mögliche Anwendungen supramolekularer Einschlusskomplexe	29
2.7.1	Supramolekulare Kapseln als Katalysatoren	30
2.7.2	Stabilisierung von Konformationen und reaktiven Molekülspezies	34
3	Aufgabenstellung	37
3.1	Das Guanidiniocarbonylpyrrol-Carboxylat-Zwitterion 1	37
3.2	Mögliche Syntheserouten	40
3.3	Ringschlussreaktionen	43
4	Durchführung und Diskussion	47
4.1	Synthese des Dibromomethylpyrroldiester 4	47
4.2	Synthese der Linkermoleküle	50
4.3	Methodenentwicklung	56
4.3.1	Zyklisierungsversuche mit dem Dibromomethylpyrroldiester 4	56
4.3.2	Umfunktionalisierung des Dibromomethylpyrroldiesters 4	64

4.3.3	Zyklisierungsversuche mit dem Dihydroxymethylpyrrol 5	66
4.3.4	Zyklisierungsversuche mit dem Diaminomethylpyrrol 6	68
4.3.5	Boc-Schützung des Dibromomethylpyrrols 4	79
4.4	Erfolgreiche Zyklisierungsreaktionen unter Verwendung des Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrols 82 .	81
4.4.1	Zyklisierung von 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzol 14 mit Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol 82	82
4.4.2	Analytik des Zwitterions <i>cis/trans</i> - 89	89
4.4.3	Diphenylglucoluril 32 als Linkermolekül	94
4.4.4	Octylfunktionalisiertes Diphenylglucoluril 109	102
4.4.5	Triethylenglycolfunktionalisiertes Diphenylglucoluril 116	113
4.4.6	Morpholinfunktionalisiertes Diphenylglucoluril 134	119
4.4.7	Neutrales Knock-out-Analogon 148 und 149	123
4.5	Problematik der Löslichkeit	129
5	Zusammenfassung	131
6	Summery	137
7	Ausblick	143
8	Experimenteller Teil	146
8.1	Allgemeine Experimentelle Bedingungen	146
8.1.1	Lösemittel	146
8.1.2	Schutzgas	146
8.1.3	Dünnschichtchromatographie (DC)	146
8.1.4	Säulenchromatographie	146
8.2	Generelle analytische Methoden	146
8.2.1	Schmelzpunkte	146
8.2.2	Kernresonanzspektroskopie	147
8.3	Experimenteller Teil	147
8.3.1	Darstellung von Diethyloximinomalonat 9	147
8.3.2	Darstellung von 3-Methyl-2,4-pentandion 8	148
8.3.3	Darstellung von 3,4,5-Trimethyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-carbonsäureethylester 11	149

8.3.4	Darstellung von 3,4-Dimethyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2,5-dicarbonsäuremono-ethylester 12	150
8.3.5	Darstellung von 3,4-Dimethyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2,5-dicarbonsäure-2- <i>tert</i> -butylester-5-ethylester 13	151
8.3.6	Darstellung von 2- <i>tert</i> -Butyl-5-ethyl-3,4-di(bromomethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-2,5-dicarboxylat 4	153
8.3.7	Darstellung von 1,2-Di- <i>tert</i> -butyl-5-ethyl-3,4-dimethyl-1 <i>H</i> -Pyrrol-1,2,5-tricarboxylat 81	154
8.3.8	Darstellung von 1,2-Di- <i>tert</i> -butyl-5-ethyl-3,4-di(bromomethyl)-1 <i>H</i> -Pyrrol-1,2,5-tricarboxylat 82	155
8.3.9	Darstellung von 2- <i>tert</i> -Butyl-5-ethyl-3,4-bis(hydroxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-2,5-dicarboxylat 5	156
8.3.10	Darstellung von 2- <i>tert</i> -Butyl-5-ethyl-3,4-bis(azidomethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-2,5-dicarboxylat 53	157
8.3.11	Darstellung von 2- <i>tert</i> -Butyl-5-ethyl-3,4-bis(aminomethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-2,5-dicarboxylat 6	158
8.3.12	Darstellung von 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzol 14	159
8.3.13	Darstellung von <i>cis/trans</i> - 83	160
8.3.14	Darstellung von <i>cis/trans</i> - 84	161
8.3.15	Darstellung von <i>cis/trans</i> - 87	163
8.3.16	Darstellung von <i>cis/trans</i> - 88	164
8.3.17	Darstellung des Zwitterions <i>cis/trans</i> - 89	165
8.3.18	Darstellung von 4,4'-Diphenylglucoluril 32	166
8.3.19	Darstellung von <i>trans</i> -Isomer 91a und <i>cis</i> -Isomer 91b .	167
8.3.20	Darstellung von <i>trans</i> - 92a und <i>cis</i> - 92b .	170
8.3.21	Darstellung von <i>trans</i> - 93a und <i>cis</i> - 93b	172
8.3.22	TFA-Entschützung zu <i>trans</i> - 95a und <i>cis</i> - 95b .	174
8.3.23	Darstellung von 4,4'-Dihydroxybenzil 108	175
8.3.24	Darstellung von 4,4'-Dioctyloxybenzil 104	176
8.3.25	Darstellung von 4,4'-Dioctyloxyphenylglucoluril 109	178
8.3.26	Darstellung von <i>trans</i> - 110a und <i>cis</i> - 110a	180
8.3.27	Darstellung von <i>trans</i> - 111a und <i>cis</i> - 111b	183
8.3.28	Darstellung von <i>trans</i> - 112a und <i>cis</i> - 112b	185

8.3.29	Darstellung von <i>trans</i> - 113a <i>cis</i> - 113a ; Zwitterionen <i>trans</i> - 114a bzw. <i>cis</i> - 114b .	187
8.3.30	Darstellung von Triethylglykolmonotosylat 117	189
8.3.31	Darstellung von 1- <i>tert</i> -Butyl-dimethylsilyl-8-tosyloxy-3-dioxaoctan 118	190
8.3.32	4,4'-(1- <i>tert</i> -Butyl-dimethylsilyl-triethylglycol)diphenylbenzil 119	191
8.3.33	Darstellung von 4,4'-(TBDMS-triethylglycol)diphenylglucoluril 120	193
8.3.34	Darstellung von Triethylglykolmonobenzylether 123	194
8.3.35	Darstellung von Triethylglykolmonobenzylether-mono-Tosylester 124	195
8.3.36	4,4'-Di(triethylglykolmonobenzylether)oxyphenylbenzil 125	197
8.3.37	Di-(Triethylglykolmonobenzylether)phenylglucoluril 126	198
8.3.38	Darstellung von <i>trans</i> - 127a und <i>cis</i> - 127b	200
8.3.39	Darstellung von <i>trans</i> - 128a und <i>cis</i> - 128b	202
8.3.40	Darstellung von <i>trans</i> - 129a und <i>cis</i> - 129b	204
8.3.41	Darstellung von <i>trans</i> - 130a und <i>cis</i> - 130b	206
8.3.42	Darstellung von 1,2-Di(4-(bromomethyl)phenyl)benzil 141	208
8.3.43	Darstellung von 1,2-Di(4-(morpholinomethyl)phenyl)benzil 143	209
8.3.44	Darstellung von 4,4'-Dimethylphenylglucoluril 135	210
8.3.45	Darstellung von <i>trans</i> - 138a und <i>cis</i> - 138b	211
8.3.46	Darstellung von 145	213
8.3.47	Darstellung von <i>trans</i> - 150a und <i>cis</i> - 150b	215
9	Literatur	218
10	Anhang	224
	Abkürzungsverzeichnis	224

1 Einleitung

Supramolekulare Chemie

Die supramolekulare Chemie stellt ein Teilgebiet der Chemie dar, das von dem Nobelpreisträger Jean-Marie Lehn beschrieben wurde als die „Chemie jenseits der kovalenten Bindung“, oder die Chemie „über das Molekül hinaus“.^[1] Dabei bestimmen nichtkovalente Wechselwirkungen die intramolekularen Eigenschaften und das Verhalten sowohl einzelner Moleküle, als auch die intermolekulare Wechselwirkung größerer Molekülverbände.^[2, 3] Wichtige nichtkovalente Bindungen sind zum Beispiel Wasserstoffbrückenbindungen, Ionenbindungen, π - π -Wechselwirkungen und Metall-Ligand Bindungen. Diese sind in der Lage, Aggregate aus zwei oder mehreren Monomeren auszubilden, deren Struktur und Eigenschaften sich deutlich von der des Einzelmoleküls unterscheidet. Beispiele aus der Natur hierfür sind die Substratbindung in enzymatischen Prozessen, die Faltung von Proteinen, Antigen-Antikörper-Reaktionen des Immunsystems, Regulation der Genexpression durch DNA-bindende Proteine, zelluläre Erkennung, Sauerstofftransport durch das Hämoglobin und vieles mehr. Ein anschauliches Beispiel für supramolekulare Chemie in der Natur stellt der Aufbau der DNA dar (Abb. 1.1).

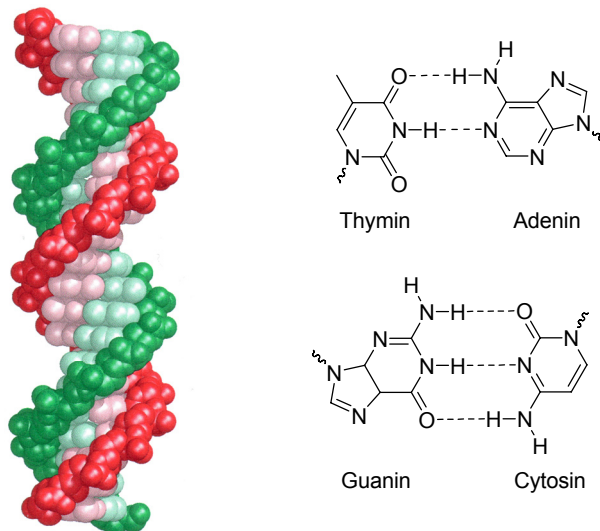


Abb. 1.1 Doppelhelix der DNA und Basenpaarung von Thymin mit Adenin und Guanin mit Cytosin.

Die zwei Stränge, bestehend aus Desoxyribose- und Phosphorsäure-Untereinheiten werden über Paarung der Nucleinbasen Guanin mit Cytosin bzw. Adenin mit Thymin über Wasserstoffbrückenbindungen miteinander verbunden. Die Bildung der schraubenförmigen Doppelhelix stellt ebenfalls einen supramolekularen Prozess dar, da diese durch die π - π -

Wechselwirkungen der Basen stabilisiert wird. In der Chemie bezeichnet man diese Vorgänge als molekulare Erkennung, die ihre synthetischen Anfänge in Einschlusskomplexen von Ionen in makrozyklischen Kronenethern hatte.^[4-8] In den letzten zwei Jahrzehnten wurde jedoch eine Vielzahl an synthetischen Rezeptoren entwickelt, die in der Lage waren, geladene oder neutrale Gäste zu binden. Ein Großteil dieser Rezeptoren weisen konkave Oberflächen in Form von Ankern,^[9] Pinzetten^[10, 11] oder Schalen^[12] auf und besitzen eine hohe Selektivität gegenüber ihrer Substrate.

Anhand dieser Ergebnisse lag der Gedanke nahe, Rezeptoren zu entwickeln, die in der Lage sind, Substrate vollständig zu umschließen. Diese bestehen aus zwei zueinander komplementären, konkaven Halbschalen und sind so in der Lage, Kapseln zu bilden, welche einen Hohlraum aufweisen. Diese ersten „Molekül-im-Molekül“-Verbindungen waren die kovalenten Hemicarceranden von *Cram*^[13] und *Collet*.^[14] Hierbei handelt es sich jedoch um kovalentverknüpfte Halbschalen, die einen Hohlraum bilden und daher irreversible Systeme darstellten.

Rebek hingegen verfolgte den Ansatz der reversiblen Verkapselung durch die Verwendung schwacher, intermolekularer Kräfte und dem Prinzip der Selbstorganisation.^[15] Diese Selbstorganisation beruht auf Kapselbausteinen, welche zueinander komplementäre funktionelle Gruppen aufweisen, die reversibel Wechselwirkungen eingehen können. Diese Wechselwirkungen sind in erster Linie Wasserstoffbrückenbindungen und Metal-Ligand-Wechselwirkungen.^[16, 17] Die Lebensdauer solcher Moleküle kann zwischen Mikrosekunden und mehreren Stunden betragen. Wichtig für den Einschluss von Gastmolekülen ist es, dass deren Größe und Struktur komplementär zum Hohlraum des Wirtsmoleküls ist. Dazu entwickelte *Rebek* identische, kleine Moleküle, die durch Selbsterkennung Kapseln bildeten, die wiederum in der Lage waren, Gast-Moleküle zu umschließen. Die Wände der Kapseln bilden eine mechanische Barriere, wodurch eingeschlossene Moleküle zeitweise von der Umgebung isoliert werden und signifikant andersartige Eigenschaften aufweisen können (Abb. 1.2).

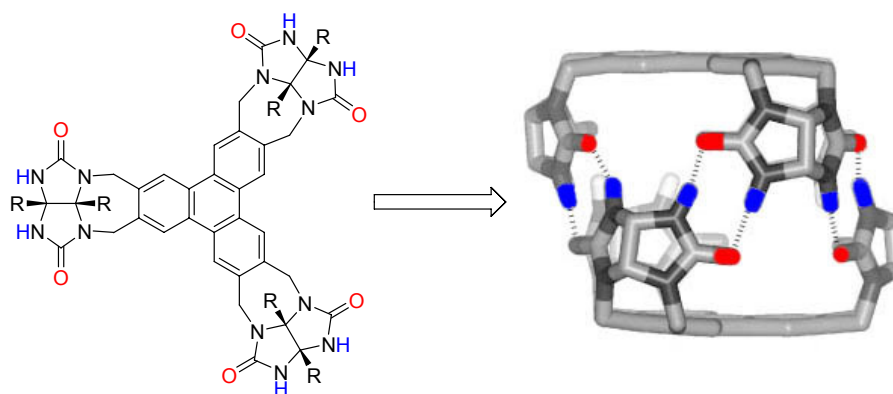


Abb. 1.2 „Jelly Donut“ von Rebek: Monomer (links) und dimere, wasserstoffverbrückte Kapsel (rechts); Abbildung in adaptierter Form verwendet aus: Fraser Hof, Stephen L. Craig, Colin Nuckolls und Julius Rebek, Jr., Molekulare Verkapselung, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556 – 1578; Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Solche molekularen Kapseln können auf Grund dieser Eigenschaften genutzt werden, um bestimmte Gäste selektiv zu binden^[18] oder diese in Konformationen zu zwingen, die normalerweise nicht vorliegen.^[19] Es können auch reaktive Intermediate stabilisiert werden^[20] und chemische Reaktionen ablaufen, die ohne Verkapselung entweder gar nicht oder in einer anderen Art ablaufen würden.^[21, 22]

Ziel dieser Arbeit ist es, supramolekulare Kapseln zu entwickeln, die auf dem von *Schmuck* entwickelten Bindungsmotiv beruhen. Dies sollte über verschiedene Moleküle verbrückt werden und so durch die Kombination aus Wasserstoffbrücken- und Ionenbindungen in Lösung kapselförmige Aggregate bilden und im Hohlraum Gastmoleküle aufnehmen können. Vorteil der Kombination zweier verschiedener Wechselwirkungen stellt hierbei die stark erhöhte Stabilität der gebildeten Kapseln dar. In Vergleich zu den von *Rebek* entwickelten Systemen, deren Wasserstoffbrücken in polaren Lösemitteln aufgebrochen werden, sollten die hier entwickelten Kapseln auch in Lösemitteln wie DMSO oder sogar Wasser stabil sein.

2 Stand der Forschung

Auf dem Gebiet der der supramolekularen Chemie, speziell auf dem Gebiet der supramolekularen Kapseln wurden in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt. Im folgenden Abschnitt sollen einige Beispiele aufgezeigt und deren Eigenschaften und mögliche Anwendungen angesprochen werden.

2.1 Wasserstoffverbrückte supramolekulare Kapseln

Pionier auf dem Gebiet der supramolekularen Kapseln ist *Julius Rebek Jr.* Die erste reversible von ihm entwickelte molekulare Kapsel war der so genannte „Tennisball“ (Abb. 2.1), bestehend aus zwei Glucolurileneinheiten, welche über einen aromatischen Spacer, einer Duroleinheit, verbrückt waren.^[23] Die Verwendung der Glucolurile führte zu einer Krümmung des Gerüsts und somit zu einer Präorganisaion, die sich positiv auf die Dimerisierung zur Kapsel auswirkte. Diese wurde über acht Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten und wies einen Hohlraum von ca. 50 Å³ auf. Die Kavität war groß genug, um Gastmoleküle wie Methan, Ethan, Ethylen und Edelgase aufzunehmen. Zur Charakterisierung dieser Einschlusskomplexe wurde die NMR-Spektroskopie verwendet. Auf Grund der Anisotropie der aromatischen Untereinheiten erschien das Signal des Ethans stark hochfeldverschoben ($\delta = -1$ ppm).^[24, 25] Die Charakterisierung mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie wurde in unpolaren Lösemitteln wie Benzol und Chloroform durchgeführt. Polare Lösemittel würden hier zu einer Destabilisierung der Wasserstoffbrückenbindungen und damit zu einer Dissoziation der Kapseln führen.^[25]

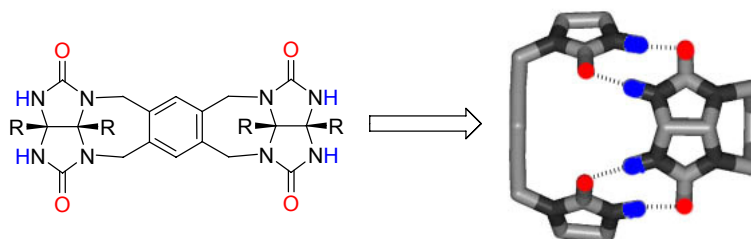


Abb. 2.1 Molekularer „Tennisball“ von Rebek; Monomer (links) und dimere Kapsel (rechts); Abbildung in adaptierter Form verwendet aus: Fraser Hof, Stephen L. Craig, Colin Nuckolls und Julius Rebek, Jr., Molekulare Verkapselung, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556 – 1578; Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Die mittlere Lebensdauer für den Austausch eingelagerter Gastmoleküle von etwa einer Sekunde und die starke Hochfeldverschiebung sind charakteristisch für solche Systeme.

Um größere Kapseln herzustellen, die ebenfalls auf Glucolurilen als Bindungsmotive beruhen, wurde durch Variation des Spacers ein weiteres Beispiel, der so genannte „Softball“ von Rebek entwickelt (Abb. 2.2).

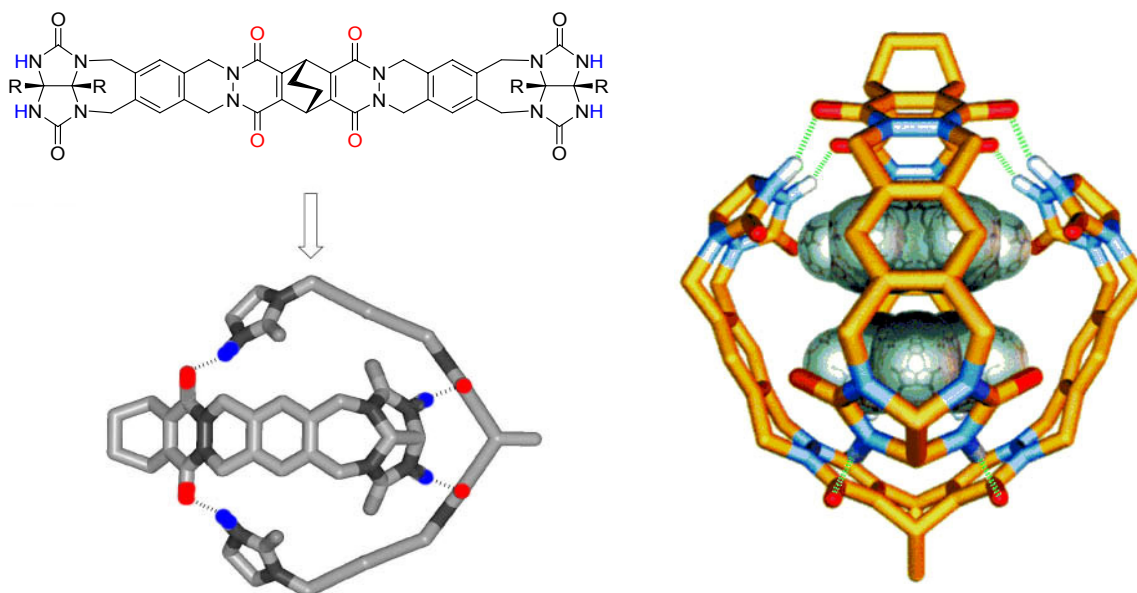


Abb. 2.2 „Softball“ von Rebek; Monomer und dimere Kapsel (links); Kapsel mit zwei Benzol-Molekülen als Gäste; Abbildung in adaptierter Form verwendet aus: Fraser Hof, Stephen L. Craig, Colin Nuckolls und Julius Rebek, Jr., Molekulare Verkapselung, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556 – 1578; Julius Rebek, Jr. Simultane Verkapselung: Moleküle unter sich, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2104 – 2115; Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Auf Grund der acht zusätzlichen phenolischen OH-Gruppen verfügt diese molekulare Kapsel über insgesamt 16 Wasserstoffbrückenbindungen entlang des Äquators. Die Geometrie dieser Kapsel ist zum vorherigen „Tennisball“ sehr ähnlich, das Volumen jedoch beträgt hier 240-320 Å³. Als Folge daraus können größere oder mehrere Moleküle wie zum Beispiel zwei Benzol-Moleküle in die Kavität eingelagert werden. Die Substitution der Gastmoleküle erfolgt sehr langsam und beträgt etwa eine Stunde. Auf Grund der Eigenschaft, gleichzeitig zwei Moleküle umschließen zu können, ist es möglich, Reaktionen im Inneren der Kapsel ablaufen zu lassen, wie zum Beispiel die Diels-Alder-Cycloaddition von Benzophenon und Cyclohexadien.

Von *Rebek* wurde noch eine Vielzahl anderer supramolekularer Kapseln entwickelt, auf die jedoch hier nicht im Speziellen eingegangen werden soll.^[15, 26-31]

2.2 Cyclophaneinheiten als molekulare Kapseln

Seit einigen Jahren hat sich gezeigt, dass die Verwendung von Calix[4]arenen und Resorcin[4]arenen zu sehr interessanten supramolekularen Kapseln führt. Ein Vorteil dieser Systeme stellt die einfache synthetische Zugänglichkeit dar. Durch die Kondensation diverser Phenol- bzw. Resorcin-Derivate mit Formaldehyd oder anderer Aldehyde unter Säurekatalyse sind viele verschiedene Calix- oder Resorcinarene herstellbar.^[32] Einfache Vertreter dieser Molekülklassen sind in Abb. 2.3 dargestellt.

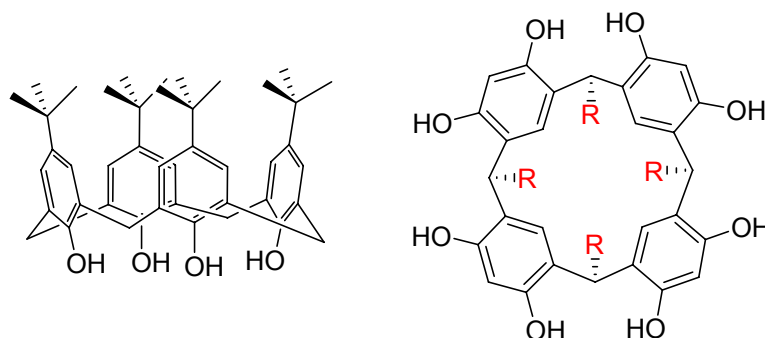


Abb. 2.3 Calix[4]aren in einer schalenförmigen Konformation (links); Resorcin[4]aren (rechts).

Durch die Einführung großer, sterisch anspruchsvoller Reste wie z.B. *tert*-Butylgruppen können diese Moleküle in einer schalenförmigen Konformation fixiert werden. Die daraus resultierende konkave Gestalt bildet eine Hälfte der Kapsel. *Rebek* entwickelte eine Kapsel bestehen aus zwei Calix[4]aren-Einheiten, die am oberen, weiteren Rand mit vier Harnstoffgruppen funktionalisiert wurden (Abb. 2.4). Bei Anwesenheit eines passenden Gast-Moleküls kommt es zu einer Dimerisierung zweier Monomere, die über 16 Wasserstoffbrückenbindungen entlang des Äquators zusammengehalten werden. Diese Kapseln bilden einen verdrehten, bipyramidalen Hohlraum von etwa 180 \AA^3 , in welchen verschiedenste aromatische, aliphatische und kationische Moleküle eingelagert werden können. Durch Variation der funktionellen Gruppen an den Harnstoffresten ist es möglich, das Verhalten bei der Selbstorganisation der Calix[4]aren-Monomere zu steuern. So führt eine Mischung aus Aryl- und Sulfonyl-Harnstoffgruppen ($R = a, b$) ausschließlich zu Heterodimeren, also eine Kapsel bestehend aus je einer aryl- und einer sulfonylsubstituierten Halbschale. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die erhöhte Acidität des Sulfonylharnstoff-NHs, das die relativ hohe Basizität des Aryl-Harnstoffs ergänzt. Bedeutender allerdings ist der Kontakt zwischen den Arylgruppen beider Harnstoffe im Heterodimer, da diese Aryl-Aryl-Wechselwirkung sich stabilisierend auf den Komplex auszuwirken scheint.^[33]

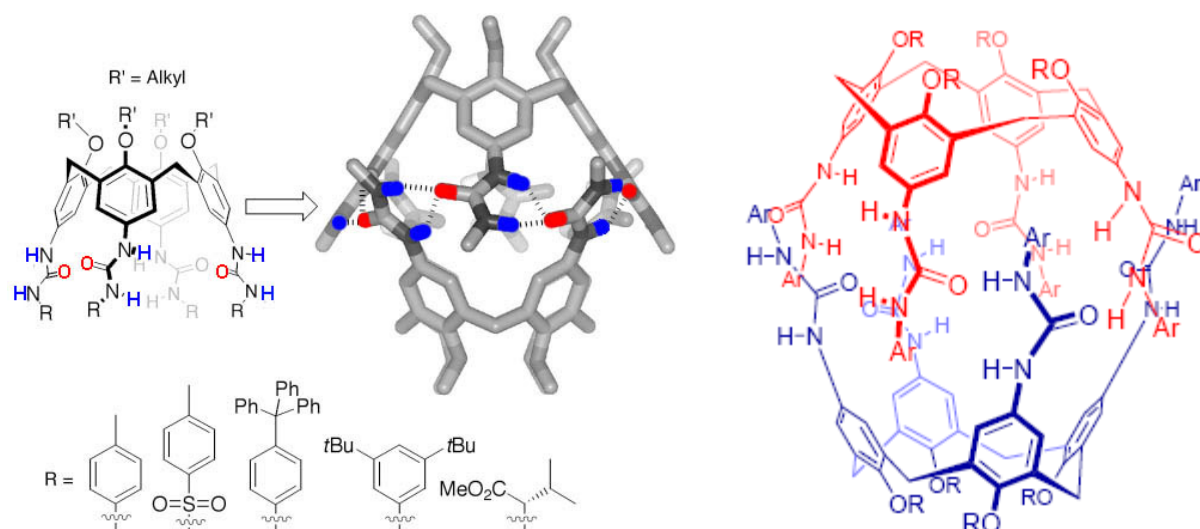


Abb. 2.4 Selbstorganisation eines harnstoffderivatisiertem Calix[4]arens von Rebek; Abbildung in adaptierter Form verwendet aus: Fraser Hof, Stephen L. Craig, Colin Nuckolls und Julius Rebek, Jr., Molekulare Verkapselung, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556 – 1578; Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Ein weiteres Beispiel für cyclophanbasierte Kapseln ist der vasenförmige Cavitand von *Rebek*.^[26] Dieser verfügt über vier Imidfunktionen, die an der größeren Öffnung der Halbschale angeordnet sind. Die Monomere werden über gabelförmige Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten und das Dimer hat die Form eines länglichen Zylinders. *Rebek* bezeichnet diese Struktur, im Vergleich zur Größe und Form seines „Tennisballs“ und „Softballs“ als „Kanister voller Tennisbälle“ (Abb. 2.5).

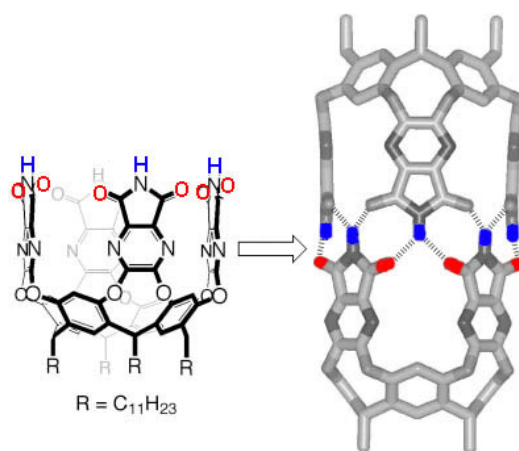


Abb. 2.5 Imidsubstituierter Cavitand: „Kanister voller Tennisbälle“; Abbildung in adaptierter Form verwendet aus: Fraser Hof, Stephen L. Craig, Colin Nuckolls und Julius Rebek, Jr., Molekulare Verkapselung, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556 – 1578; Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Auf Grund der Form ist dieser Kanister in der Lage, längliche Moleküle und selektiv einfache Arene wie Benzol, p-Xylol und Toluol aufzunehmen. Dabei zeigt sich eine erstaunliche Selektivität. Benzol und Toluol können paarweise verkapselt werden, p-Xylol hingegen nicht, was ein Hinweis darauf ist, dass die Selektivität stark von der Form und Größe der angebotenen Gastmoleküle abhängt. Bei gleichzeitiger Anwesenheit aller drei Gäste als Konkurrenten in Lösung zueinander zeigte sich, dass 90 % der Kapseln mit Benzol/p-Xylol gefüllt waren und nur 10 % mit zwei Toluol-Molekülen.

Die bisher gezeigten Beispiele haben alle gemein, dass sich die Monomere über Wasserstoffbrückenbindungen zu größeren Einheiten aggregieren. Auf Grund der Tatsache, dass Wasserstoffbrückenbindungen jedoch durch stark polare Lösemittel wie Wasser oder DMSO destabilisiert und aufgebrochen werden, sind diese molekularen Kapseln nur in unpolaren Lösemitteln oder in Festkörpern stabil. *Atwood* entwickelte jedoch ein System, das selbst in polaren Medien stabil ist. Die hexamere Struktur der supramolekularen Kapsel von Atwood ist in Abb. 2.6 dargestellt.^[34]

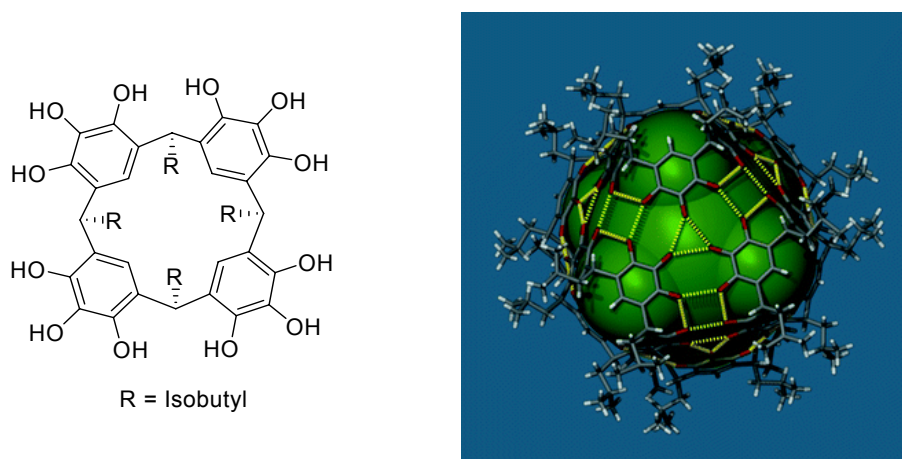


Abb. 2.6 Hexamere Kapsel von Atwood: Monomer (links); supramolekulare Kapsel (rechts) mit Wasserstoffbrücken (gelb) und Hohlraum (grün); Jerry L. Atwood, Leonard J. Barbour and Agoston Jerga: Hydrogen-bonded molecular capsules are stable in polar media, *Chem. Commun.*, **2001**, 2376 – 2377, Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry.

Dieses hexamere Aggregat besteht aus sechs molekularen Bausteinen, die über insgesamt 48 Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden. Auf Grund dieser hohen Anzahl erweist sich diese Kapsel als äußerst stabil selbst in einem 50:50 Aceton/Wasser-Gemisch. Der Hohlraum weist eine Größe von etwa 1510 \AA^3 auf und kann in Lösung ca. 18 Methanol-Moleküle umschließen.^[35]

Ein anderer Ansatz, selbst in polaren Medien stabile Kapseln zu erzeugen, liegt darin, ionische Wechselwirkungen mit einzubeziehen, da diese nichtkovalenten Bindungskräfte

stark genug sind, die Kapseln zu stabilisieren. Ein Beispiel hierfür stellt die selbstorganisierte Kapsel von *Chapman* und *Sherman* dar.^[36] Diese besteht aus zwei partiell deprotonierten hydroxysubstituierten Resorcinarenen und kann über ionische Wasserstoffbrücken aggregieren. NMR-Untersuchungen bei einer Konzentration der Halbschalen von 2.63 mM zeigten, dass durch die Zugabe von 0.5 äq. DBU als Base und bei einer Temperatur von 263 K die Resorcinarene als dimere Kapseln vorliegen. Durch die Erhöhung der Temperatur auf 323 K und gleichzeitiger Verringerung der Konzentration auf 0.047 mM lagen die Kapselbausteine wieder als Monomere vor. Diese Kapseln sind im Stande, Gastmoleküle einzulagern. Dies konnte durch NMR-Experimente in einem $\text{CHCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ Gemisch anhand des nach 4.6 ppm verschobenen Signals von Chloroform nachgewiesen werden. Die Hochfeldverschiebung des Signals um 2.66 ppm ist durch die Abschirmung im Inneren der Kapsel zu erklären. Auch wurden die Stabilitäten des Komplexes mit verschiedenen Gastmolekülen bestimmt. Diese ergab in Nitrobenzol- d_5 bei 298 K eine Stabilitätskonstante von 1100 M^{-1} für mit N-Methylpyrrolidinon als Gast und 1.1×10^9 für Pyrazin als Gast (Abb. 2.7).

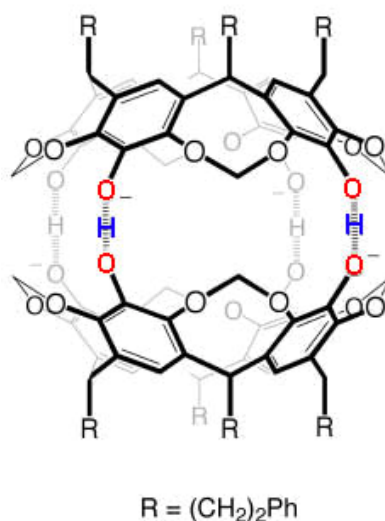


Abb. 2.7 Selbstorganisierte Kapseln von Chapman und Sherman. Abbildung in adaptierter Form verwendet aus: Fraser Hof, Stephen L. Craig, Colin Nuckolls und Julius Rebek, Jr., Molekulare Verkapselung, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556 – 1578; Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Schrader entwarf eine heterodimere Kapsel, die sich aus komplementären Calix[4]aren-Monomeren mit entgegengesetzt geladenen funktionellen Gruppen zusammensetzte.^[37] Als ionische Funktionalitäten enthalten diese Monomere jeweils vier Ammonium- bzw. Phosphonat-Einheiten. In stark polaren Lösemitteln wie Methanol wurden für den 1:1-

Komplex Bindungskonstanten von bis zu $7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ bestimmt. Diese Kapseln bilden einen Hohlraum aus, der groß genug sein sollte, um kationische Gäste einzulagern zu können. Dazu wurde unter anderem Tetramethylammonium-Ionen, *N*-Methylpyraziniodid oder *N*-Methylnikotinamid getestet. Bei der Zugabe der kationischen Gäste zur anionischen Tetraphosphathalbschale zeigte sich an hand starker Hochfeldverschiebungen im NMR-Spektrum, dass diese in die Halbschale eingelagert werden. Bei der Zugabe des kationischen, aniliniumsubstituierten Gegenstücks jedoch ging die Hochfeldverschiebung der Gastmoleküle sofort wieder auf den Wert der freien Moleküle zurück. Schlussfolgerung daraus war, dass der zuvor eingelagerte Gast von der zweiten, der kationischen Halbschale verdrängt wurde. Zwar konnte kein Kapsel-Gast-Komplex nachgewiesen werden, jedoch war diese Substitution ein klarer Hinweis dafür, dass sich tatsächlich eine Kapsel bildete. Die kationische Halbschale nimmt den gleichen Raum wie die Gastmoleküle ein, bildet jedoch einen stabileren Komplex mit der anionischen Halbschale aus.^[37]

Reinhoudt entwickelten eine heterodimere Kapsel, welche aus vierfach funktionalisierten Calixarenen besteht.^[38] Die Kombination aus Tetraamidiniumcalix[4]aren und Tetrasulfonatocalix[4]aren zeigt Bindungskonstanten in der Größenordnung von 10^6 M^{-1} in Methanol/Wasser (60/40). Diese Kapsel ist in der Lage, sowohl Tetraammoniumionen als auch Acetylcholin als Gastmoleküle einzuschießen.

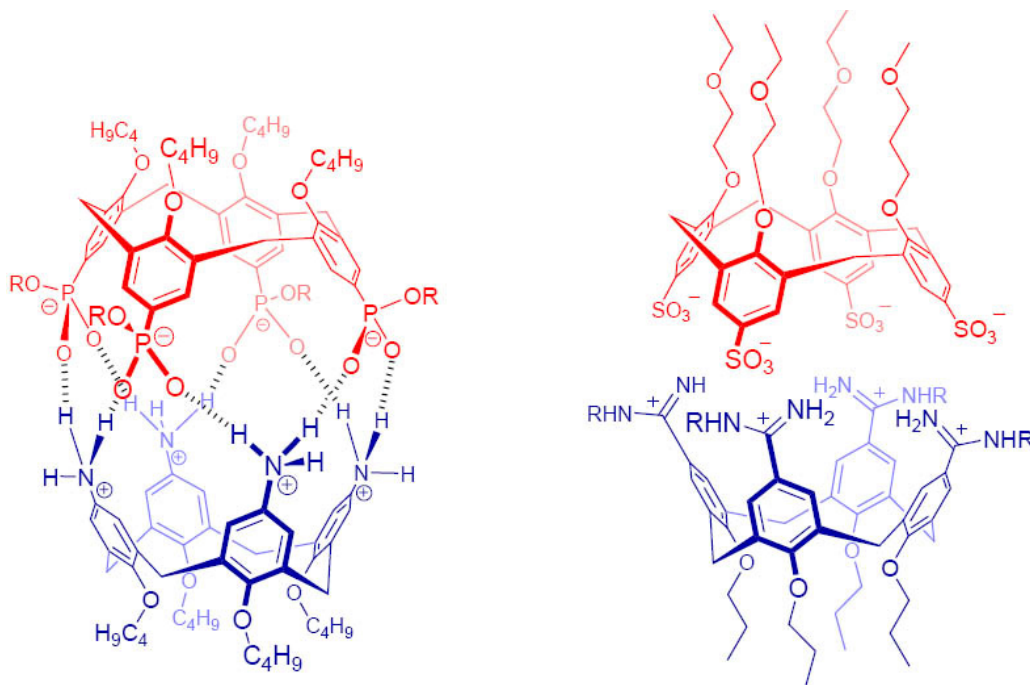


Abb. 2.8 Calix[4]aren-Kapseln von *Schrader* (links) und *Reinhoudt* (rechts). Abbildung mit Genehmigung verwendet aus Lit.^[39]

2.3 Metallverbrückte supramolekulare Kapseln

Neben den bereits erwähnten Wasserstoffbrückenbindungen und den Ionenbindungen bei der Betrachtung supramolekularer Kapseln spielen auch Metall-Ligand-Systeme eine wichtige Rolle. Ein Vorteil dieser Wechselwirkung ist, dass sich die Geometrie der Strukturen von den bisher gezeigten Beispielen unterscheidet. Bei Wasserstoffbrückenbindungen ist eine geradlinige Anordnung, nur möglich, wenn das Molekül an anderer Stelle eine Krümmung aufweist. Bei Verwendung von Metall-Ligand-Zentren ist dies nicht nötig, da diese wie Scharniere fungieren und die Liganden eine flache, platte Form behalten können. Einige Beispiele wurden von *Decanale* entwickelt, der dazu verschiedene Nitril-funktionalisierte Resorcinarene^[40] herstellte, die über quadratisch planare Palladium- oder Platinkomplexe verbrückt wurden. Der supramolekulare Komplex in Abb. 2.9 besteht aus zwei solcher Tetracyanocavitanden, die über vier Pd^{II} bzw. Pt^{II}-Liganden verknüpft werden. Dabei spielt die räumliche Präorganisation der Donoratome eine essentielle Rolle und wurde daher in ein starres methylenverbrücktes Gerüst eingebaut. Durch Mischen der Metallkomplexe und der Resorcinarene in einem 2:1 - Verhältnis konnten so die Käfige in Lösemitteln wie Dichlormethan, Chloroform oder Aceton hergestellt werden. Diese Komplexe weisen eine hohe Stabilität, sowohl im Festkörper als auch in Lösung auf. So findet selbst nach 24 h bei 100 °C in Tetrachlorethan keine Zersetzung statt. Anhand von ESI-Messungen und ¹H-Spektren konnte nachgewiesen werden, dass keine Lösemittelmoleküle eingeschlossen werden, sondern eines der acht Triflat-Gegenionen. Eine weitere interessante Eigenschaft dieses Systems ist, dass durch Zugabe von konkurrierenden Liganden die Selbstorganisation gesteuert werden kann. So zerfällt der Komplex bei Zugabe von acht Äquivalenten Triethylamin vollständig zum Monomer. Bei Zugabe von acht Äquivalenten Trifluormethansulfonsäure wird wieder der ursprüngliche Platinkomplex erhalten und es bildet sich sofort und quantitativ die supramolekulare Kapsel (Abb. 2.7).

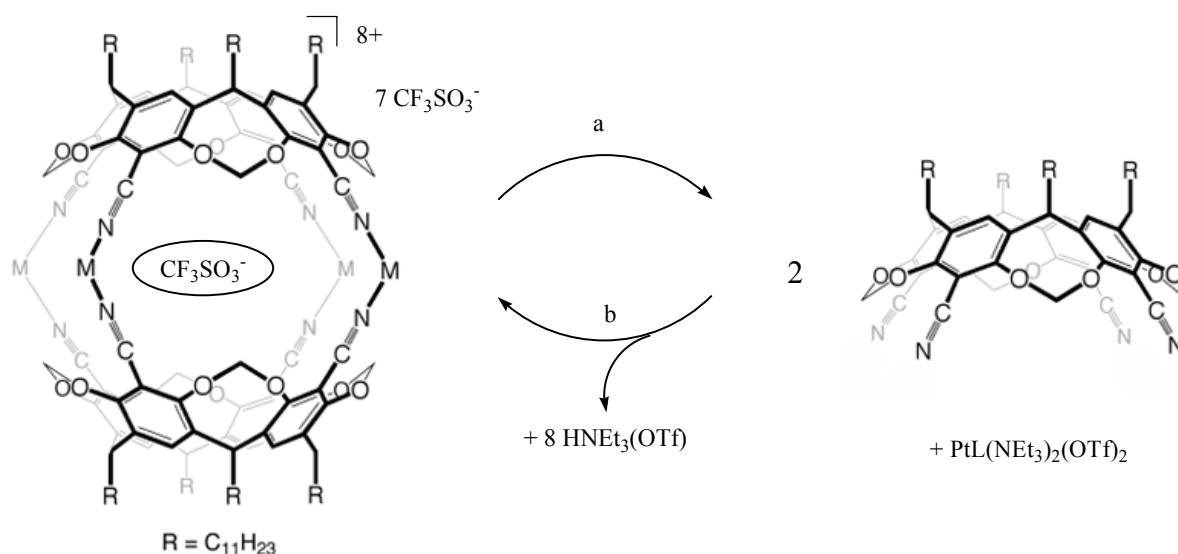


Abb. 2.9 Steuerung des Selbstorganisationsprozesses: a) 8 Äquiv. NEt_3 b) 8 Äquiv. CF_3SO_3H . Abbildung in adaptierter Form verwendet aus: Fraser Hof, Stephen L. Craig, Colin Nuckolls und Julius Rebek, Jr., Molekulare Verkapselung, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556 – 1578; Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Ähnliche Systeme wurden von *Shinkai* entwickelt. Im Gegensatz zu *Decanale* verwendete er anstatt der Nitrilsubstituenten Pyridine als Donoren an einem Calix[4]arengerüst.^[41] Dabei ordnen sich zwei dieser mit jeweils vier Pyridinsubstituenten funktionalisierten Calixarenmonomere über vier Metall-Liganden zu einer supramolekularen Kapsel, analog zu Abb. 2.9 zusammen. Manche dieser Käfige weisen einen Hohlraum auf, der groß genug ist, um C_{60} -Fullerenen zu verkapseln.^[42]

Harrison führte Iminodiacetatgruppen in Resorcinarene ein. Da diese als dreizählige Chelatliganden fungieren, weisen sie eine hohe Affinität zu Co^{II} - Cu^{II} - und Fe^{II} -Salzen auf.^[43] Bei der Zusammenlagerung zu supramolekularen Kapseln bilden sich durch die Chelatisierung dieser Metallsalze pseudooktaedrische Metallkomplexe, welche im Stande sind, die Calix[4]arenmonomere zusammenzuhalten. (Abb. 2.10).

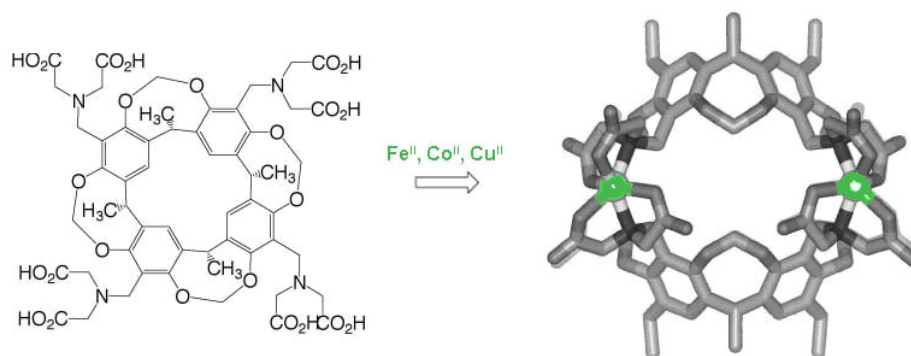


Abb. 2.10 Dimerisierung des Cyclophans von *Harrison* durch vier pseudooktaedrische Metallzentren. Abbildung in adaptierter Form verwendet aus: Fraser Hof, Stephen L. Craig, Colin Nuckolls und Julius Rebek, Jr., Molekulare Verkapselung, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556 – 1578; Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Diese Kapseln sind in Wasser stabil und bilden einen Hohlraum von ca. 215 \AA^3 , in welchen viele kleine Moleküle wie z.B. Aceton, Benzol, Dioxan oder Dichlormethan eingelagert werden können. Eine interessante Eigenschaft an diesem Komplex ist, dass die Selbstorganisation über den pH-Wert gesteuert werden kann. Bei Verwendung von Kobalt als Metall-Ligand bildet sich die Kapsel bei einem pH von 6, wohingegen bei pH 1 die Kapsel zerfällt und als monomere Bausteine vorliegt.^[43]

Ein vom Cyclophankonzept abweichender Ansatz wurde von *Fujita* entwickelt.^[44, 45] Dieser verfolgte das Ziel, 90° -Winkel in organische Netzwerke einzufügen, was jedoch auf Grund der Hybridisierung der s- und p-Orbitale nur unter starker Verzerrung des Moleküls möglich ist. Daher entwickelte er einen quadratischen Komplex, der aus vier planaren, cis-geschützten Übergangsmetalkomplexen $[\text{enPdX}_2]$ und vier linearen Liganden (4,4'-Bipyridin) bestand. Um dieses Konzept auf supramolekulare Kapseln auszuweiten, verwendete er anstatt der linearen Liganden einfache, dreieckige heterozyklische Liganden und die in Abb. 2.9 *cis*-geschützten Pt- und Pd-Komplexe (Abb. 2.11).

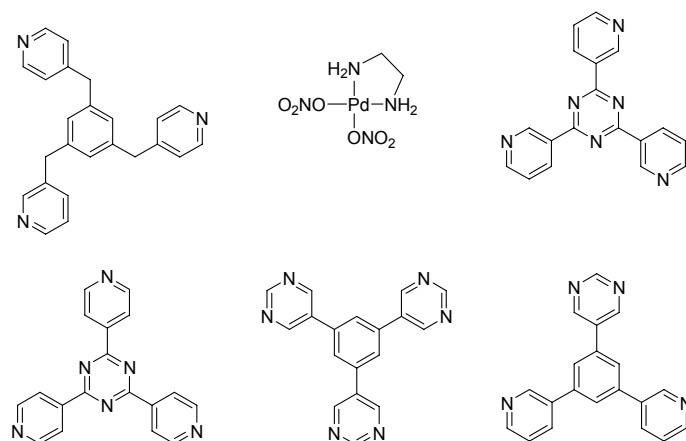


Abb. 2.11 Dreieckige Pyridin- und Pyrimidin-Liganden und *cis*-geschützter Pd-Komplex.

Mithilfe dieser Bausteine gelang es, hochsymmetrische supramolekulare Kapseln aufzubauen, welche wegen der positiven Ladungen an den Metallzentren wasserlöslich sind, wohingegen der hydrophobe Hohlraum in der Lage ist, eine Vielzahl organischer Gastmoleküle einzulagern. Die einfachste dreidimensionale Struktur stellt der Komplex aus Tris(pyridinylmethyl)benzol und den Pd-Liganden dar, welcher sich jedoch nur in Anwesenheit eines passenden Gastmoleküls bildet. Ohne passenden Gast aggregieren die Untereinheiten zu undefinierten Oligomeren.^[46] Ein Beispiel für einen oktaedrischen Komplex ist in Abb. 2.12 dargestellt. Dieser besteht aus dem dreizähligen, dreieckigen Liganden 2,4,6-Tri(pyridinyl)-1,3,5-triazin und dem bereits bekannten Pd-Komplex. Die Metallzentren stellen dabei die Ecken und die Liganden die Seiten des Oktaeders dar.

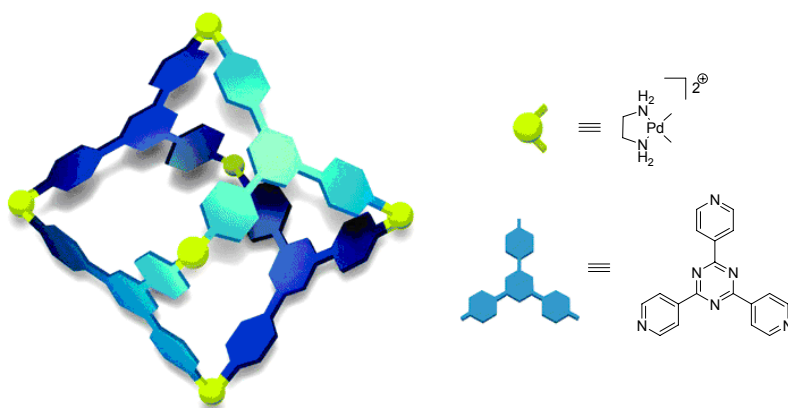


Abb. 2.12 Oktaeder aus 2,4,6-tri(pyridinyl)-1,3,5-Triazin und *cis*-geschütztem Pd-Komplex. Reprinted with permission from Makoto Fujita, Masahide Tominaga, Akiko Hori, Bruno Therrien: Coordination Assemblies from a Pd(II)-Cornered Square Complex, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, 38, 371-380. Copyright 2005 American Chemical Society.

Röntgenstrukturanalysen der Kristalle ergaben einen diagonalen Abstand zwischen den Pd-Ecken von 22 Å. In diesen sehr großen, hydrophoben Hohlraum können vier Adamantan-Moleküle eingelagert werden, wobei die Kapsel wegen der positiven Metall-Zentren wasserlöslich ist. Analytisch können die Gastmoleküle mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden, da es zu einer Hochfeldverschiebung auf Grund der aromatischen Abschirmung kommt und sich die Signale der eingeschlossenen Gäste daher von den freien Molekülen unterscheiden. Durch Variation der verwendeten dreizähligen Liganden können Strukturen höherer Ordnung synthetisiert werden. So kann sich bei der Verwendung dreizähliger Liganden, wie in (Abb. 2.13) dargestellt, keine geschlossene Struktur ausbilden, sondern Halbschalen, die aus vier Liganden und sechs Metallkomplexen bestehen. In wässriger Lösung aggregieren diese Monomere bei der Zugabe passender großer aromatischer Gastmoleküle zu dimeren Strukturen. Durch Röntgenstrukturanalyse konnte so ermittelt werden, dass diese in der Lage sind, vier m-Terphenyl- oder sechs trans-Stilben-Moleküle zu verkapseln.^[47] Die Dimerisierung der Halbschalen ist alleine auf die hydrophoben Wechselwirkungen und Dispersionskräfte der Gastmoleküle zurückzuführen, da keine direkte Metal-Ligand-Verbindung zwischen den Halbschalen besteht (Abb. 2.13).

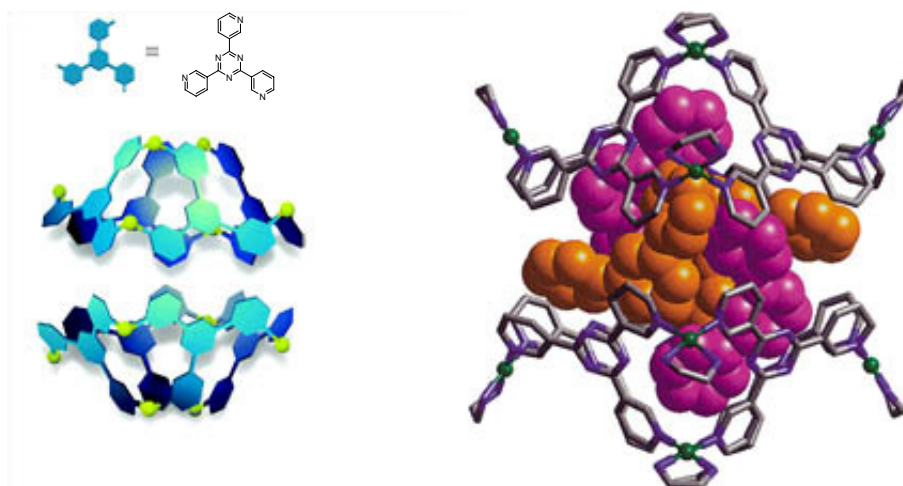


Abb. 2.13 Schalenförmige Monomere (links); durch hydrophobe Wechselwirkung verbrücktes Dimer (rechts). Reprinted with permission from Makoto Fujita, Masahide Tominaga, Akiko Hori, Bruno Therrien: Coordination Assemblies from a Pd(II)-Cornered Square Complex, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, 38, 371-380. Copyright 2005 American Chemical Society.

Bei der Verwendung von mehrzähligen Liganden, die keine C_3 -Symmetrie aufweisen, kann die Kapselbildung mithilfe der eingeschlossenen Gäste kontrolliert werden.^[48] So wurde ein dreieckiger, C_2 -symmetrischer Ligand verwendet, der eine zusätzliche Bindungsstelle an

einem Ring aufweist (Abb. 2.14). Somit kann der Ligand auf zwei verschiedene Arten komplexieren: parallel und antiparallel. Bei der Verwendung von großen Gastmolekülen wie Benzil lagern sich die Liganden in einer parallelen Anordnung zusammen und es bildet sich eine offene, tetragonal pyramidale Struktur aus. Die offene Struktur wurde anhand von NMR- und ESI-Messungen nachgewiesen. Das NMR-Signal für das Benzil ist stark hochfeldverschoben, was ein deutlicher Hinweis ist, dass sich dieses tatsächlich innerhalb der Pyramide befindet. Die gleichen Resultate wurden mit anderen großen Molekülen wie 1,2-Diphenyl-1,2-ethandiol und 1,1'-Ferrocendicarbonsäure erhalten.

Um die antiparallele Anordnung der Liganden und somit eine tetraedrische supramolekulare Kapsel zu erzeugen, wurden kleine Gastmoleküle wie CBr_4 verwendet. Dass CBr_4 tatsächlich im Tetraeder eingeschlossen ist, konnte anhand der starken Verschiebung des ^{13}C -Signals bei -26.9 ppm nachgewiesen werden. Die antiparallele Anordnung wurde anhand von NOE-Experimenten bestätigt. Ebenfalls eingelagert werden CHCl_3 sowie CBrCl_3 . Der eindeutige Nachweis gelang anhand von Röntgenstrukturen der Kristalle, wobei zu sehen war, dass der gesamte Tetraeder leicht verzerrt vorliegt, um die Ligand-Gast-Wechselwirkung und die aromatische Wechselwirkung zwischen den Liganden zu verbessern (Abb. 2.14).

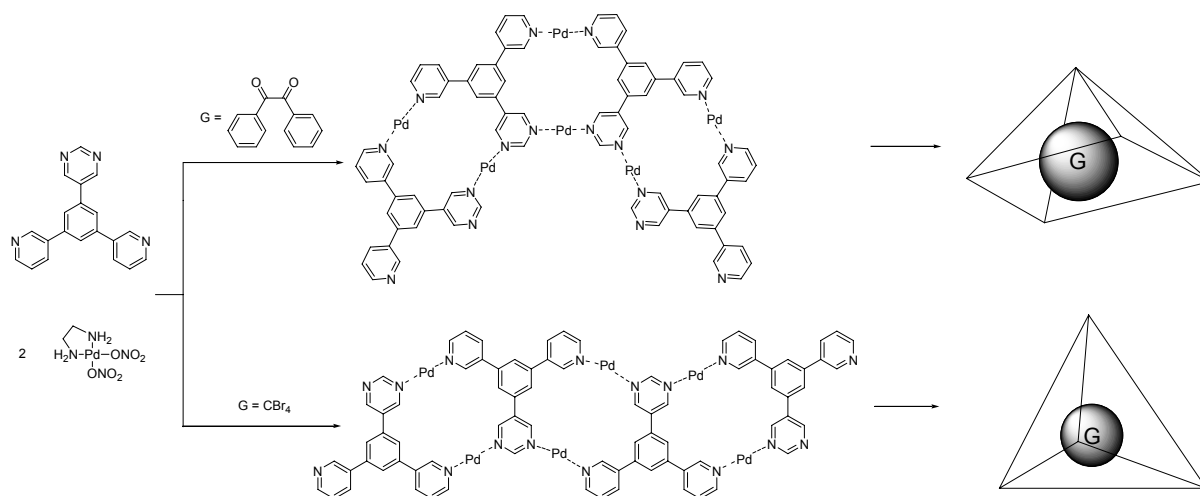


Abb. 2.14 Dreieckiger, C_3 -symmetrischer Ligand; parallele und antiparallele Anordnung; trigonal pyramidale und tetraedrische Strukturen.

2.4 Zusammenfassung der Grundlagen

Im vorherigen Abschnitt wurden zahlreiche Beispiele für supramolekulare Kapseln dargestellt. Pionier auf diesem Gebiet ist *Julius Rebek Jr.* Dieser entwickelte im Laufe der Jahre zahlreiche Kapseln verschiedenster Formen und Größen.^[18, 24-27, 29-31, 49] Viele dieser Kapseln basieren auf Glucolurilbausteinen, welche über verschiedene Spacer zu Halbschalen verbrückt wurden und diese über Wasserstoffbrückenbindungen zu den Kapseln aggregieren können. Alle diese Kapseln sind in der Lage, Gastmoleküle in den entstandenen Hohlraum einzulagern, was durch die Hochfeldverschiebung der NMR-Signale der Gastmoleküle nachgewiesen werden konnte.

Cyclophaneinheiten haben sich ebenfalls als sehr interessante Bausteine für die Entwicklung von Kapseln erwiesen. Vorteil dieser Verbindungen stellt die einfache synthetische Zugänglichkeit dar. So wurde in den letzten Jahren von z.B. *Atwood*^[34], *Rebek*^[26, 33] und *Reinhout*^[38] eine große Anzahl an cyclophanbasierter supramolekularer Kapseln entwickelt, welche sowohl als neutral geladene Halbschalen über Wasserstoffbrückenbindungen als auch als geladene Halbschalen über Ionenbindungen Kapseln mit einem Hohlraum von bis zu 1510 Å³ ausbildeten. Auch diese Kapseln sind in der Lage, Gäste einzulagern, mit zum Teil erstaunlicher Selektivität.

Ein weiteres, großes Gebiet stellen die metallverbrückten Kapseln dar. So entwickelten *Decanale*^[40] und *Shinkai*^[41] nitril- bzw. pyridinfunktionalisierte Resorcinare und Calixarene, welche über Palladium- oder Platinkomplexe zu Kapseln aggregieren. *Fujita*^[44-48] hingegen verfolgte den Ansatz, nicht lineare, sondern einfache, dreieckige Pyridin- bzw. Pyrimidin-Liganden zu verwenden, welche ebenfalls über Palladium- oder Platinkomplexe oktaedrische Kapseln bildeten. Dies geschah jedoch in manchen Fällen erst beim Zusatz geeigneter Gäste. Durch Variation der dreizähligen Liganden konnten auch Strukturen höherer Ordnung synthetisiert werden, welche aus Halbschalen bestanden und wiederum durch die Zugabe geeigneter Gäste zu Kapseln aggregierten. Auch hier wurden die eingelagerten Gäste anhand der hochfeldverschobenen NMR-Signale nachgewiesen.

2.5 Methoden zur Untersuchung von Wirts-Gast-Austauschprozessen

2.5.1 NMR Spektroskopie

Die NMR-Spektroskopie erweist sich in den meisten Fällen als die nützlichste Methode zur Untersuchung von Wirts-Gast-Systemen. Supramolekulare Kapseln weisen auf Grund der oft sehr hohen Symmetrie relativ einfache NMR-Spektren auf, was den Nachweis von eingeschlossenen Molekülen stark vereinfacht. Anhand der NMR-Spektroskopie können alle thermodynamischen Größen wie ΔG° , ΔH° , ΔS° und K_{eq} , neuerdings auch ΔV° anhand von Hochdruck-Experimenten bestimmt werden.^[50]

Eine spezielle Art der Messung hat sich als sehr hilfreich erwiesen, um supramolekulare Einschlusskomplexe nachzuweisen, die „Diffusionsgerichtete NMR-Spektroskopie“ oder „Diffusion Ordered Spectroscopy“ (DOSY).^[51-56] Anhand dieser Spektroskopie werden die Diffusionskoeffizienten sowohl der Gastmoleküle, als auch der Kapseln bestimmt. Im Falle einer Verkapselung der Gäste ergibt sich ein identischer Diffusionskoeffizient für sowohl Gast als auch Kapsel, was ein Hinweis auf einen stabilen Wirts-Gast Komplex darstellt. Die translatorische Bewegung von Molekülen in Lösung (*Braunsche Molekularbewegung*) ist abhängig von Größe und Form, der Viskosität des Lösemittels und der Temperatur der Probe. Die *Stokes-Einstein-Beziehung* beschreibt die Beziehung zwischen dem Diffusionskoeffizient D und der Größe eines sphärischen Moleküls in Abhängigkeit von dessen Radius:

$$D = \frac{k_B \cdot T}{f_0} = \frac{k_B \cdot T}{6\pi \cdot \eta \cdot r_{sph}} \quad (\text{Gleichung 2.1})$$

Dabei stellt k_B die Boltzmannkonstante ($k_B = 1,3806504 \cdot 10^{-23}$ J/K), T die absolute Temperatur, f_0 den Reibungskoeffizient eines sphärischen Objekts, η die Viskosität des Lösemittels und r_{sph} den hydrodynamischen Radius des Moleküls dar. Um zwei DOSY-Messungen miteinander vergleichen zu können, ist es wichtig, Temperatur und Viskosität der Proben konstant zu halten, da Änderungen der Temperatur einerseits Konvektionsströme auslösen können und andererseits sich auch die Viskosität bei Temperaturvariation ändern kann.

Eine geeignete Methode, Diffusionsprozesse in Lösungen zu betrachten, basiert auf dem „Pulsed Gradient Spin Echo-Experiment“ (PGSE). Dabei werden die Moleküle durch einen 90°-Puls ausgerichtet. Die Probe befindet sich dabei in einem Magnetfeld, das einen

Gradienten entlang der z-Achse aufweist. Durch die Diffusion bewegen sich die Moleküle in der Lösung und wegen des Gradienten des Magnetfeldes ändert sich auch die magnetische Umgebung während der Diffusionsbewegung entlang der z-Achse. Ein erneuter, entgegengesetzter Puls dient dazu, die zuvor aufgebaute Orientierung des Spins zu neutralisieren. Da sich jedoch die Stärke des Magnetfeldes verändert hat, reicht die eingestrahlte Energie nicht aus, um die vollständige Neutralisation zu erreichen. Daher ist die dadurch erhaltene Spin-Echo-Signalintensität I verschieden von der Intensität I_0 zu Beginn der Messung, abhängig von der Diffusionszeit Δ und den Parametern des Gradientenfeldes (g = Gradientenstärke, δ = Gradientenlänge):

$$I = I_0 \cdot e^{-D \cdot \gamma^2 \cdot g^2 \cdot \delta^2 \cdot \left(\frac{\Delta - \delta}{3}\right)} = I_0 \cdot e^{-D \cdot g^2 \cdot \text{const}} \quad (\text{Gleichung 2.2})$$

Bei der Durchführung einer DOSY-Messung bleiben alle Parameter bis auf die Gradientenstärke konstant. Dabei werden die gemessenen Signalintensitäten I gegen die variierende Gradientenstärke g aufgetragen und man erhält so eine Gauss-Kurve. Durch Anpassung an diese Kurve erhält man so den Diffusionskoeffizienten D . Eine typische DOSY-Messung ist in Abb. 2.15 gezeigt:

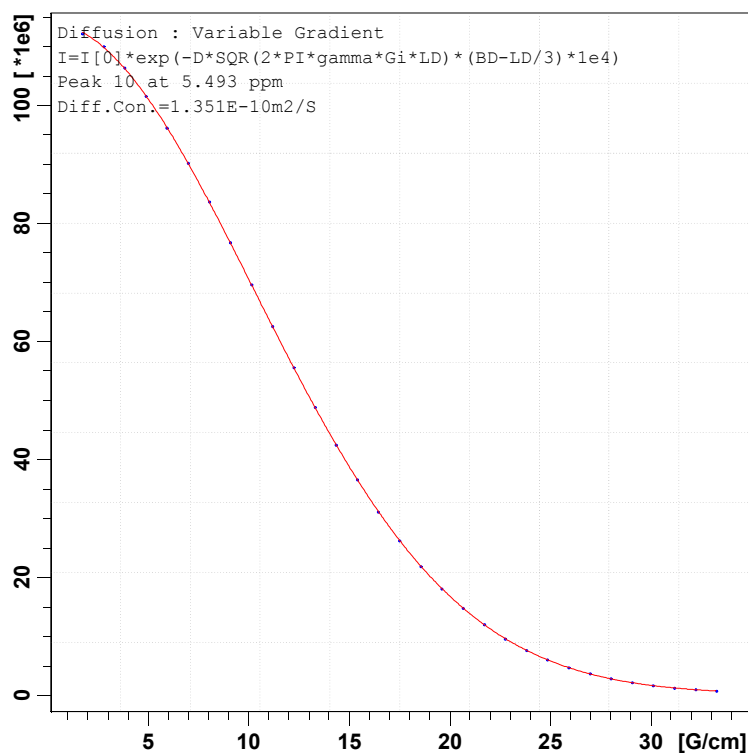


Abb. 2.15 DOSY-Spektrum bei 5.493 ppm mit einem Diffusionskoeffizienten von $1.351 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$.

Die vorher gezeigte *Stokes-Einstein-Beziehung* bezieht sich nur auf sphärische Moleküle. Will man aber nichtsphärische Moleküle wie ellipsoide Kapseln vermessen, muss eine leicht abgewandelte Formel verwendet werden. Dazu wird der Formfaktor P in den Reibungskoeffizienten f eingeführt. Dadurch kann auch bei nichtsphärischen Molekülen der hydrodynamische Radius bestimmt werden. Der Formfaktor P ist dabei definiert als das Verhältnis aus der großen und der kleinen Halbachse des Ellipsoids, wobei P immer größer eins ist. Für den angepassten Reibungskoeffizienten ergibt sich dann folgende Formel:

$$f = f_0 \left(\frac{P^{-\frac{1}{3}} \cdot (P^2 - 1)^{\frac{1}{2}}}{\ln \left[P + (P^2 - 1)^{\frac{1}{2}} \right]} \right) \quad (\text{Gleichung 2.3})$$

Zur Ermittlung der Parameter von P müssen allerdings Methoden wie Röntgenstrukturanalyse oder Molecular Modeling angewandt werden. Sind diese Parameter jedoch bekannt, kann mit der gleichen Technik auch der hydrodynamische Radius nichtsphärischer Komplexe bestimmt werden.

Eine weitere spektroskopische Methode, supramolekulare Moleküle zu untersuchen, stellt die „Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy“ (NOESY) dar. Dabei handelt es sich um eine zweidimensionale Methode, bei der nicht die Kern-Kern-Wechselwirkungen entlang der Bindungen beobachtet werden, sondern die Wechselwirkungen der Kerne innerhalb eines Moleküls oder zwischen verschiedenen Molekülen, die räumlich voneinander getrennt vorliegen und nicht skalar miteinander koppeln. Anhand von NOESY kann z.B. der räumliche Abstand der Gastmoleküle zu verschiedenen Teilen der Kapseln nachgewiesen werden.^[50]

2.5.2 Massenspektrometrie

Um die exakte Stöchiometrie supramolekularer Einschlusskomplexe zu bestimmen, erweist sich die Massenspektroskopie als sehr hilfreich. Ein großer Vorteil besteht darin, dass vom Übergang von der flüssigen Phase zur Gasphase während der Ionisation die nichtkovalenten Wechselwirkungen gestärkt werden. So stehen Wasserstoffbrückenbindungen in Lösung immer in Konkurrenz zu Wasserstoffbrücken-Donoren oder Akzeptoren wie protische Lösemittel oder eingelagerten Gastmolekülen, welche die Wechselwirkungen beeinflussen können und so die Komplexe wieder zerfallen lassen.^[50] In der Gasphase jedoch werden Wasserstoffbrückenbindungen gestärkt, da keine konkurrierenden Donoren oder Akzeptoren

vorhanden sind, ebenso wie ionische Wechselwirkungen, die in keiner Konkurrenz mehr zu solvatisierenden Lösemittelmolekülen stehen.

Kinetische Stabilität spielt bei der Untersuchung supramolekularer Komplexe eine wichtige Rolle, da im Vakuum der Austritt des Gastes aus der Kapsel, nicht wie in Lösung einen reversiblen Prozess darstellt. In Lösung ist die Freisetzung der Gastmoleküle entropisch ungünstig, da somit Freiheitsgrade durch Solvatisierung der Lösemittelmoleküle verloren gehen. Das Gegenteil herrscht im Vakuum. Hier ist der Austritt entropisch begünstigt. Daher ist festzuhalten, dass mit Untersuchungen in Lösung die thermodynamische Stabilität bestimmt werden kann, in der Gasphase die kinetische Stabilität.

2.5.3 UV-VIS und Fluoreszenzspektroskopie

Die UV-Vis-Spektroskopie kann ebenfalls zur Untersuchung von supramolekularen Komplexen verwendet werden. Allerdings setzt dies voraus, dass entweder das Gastmolekül oder der Wirt ein entsprechendes Absorptionsspektrum aufweist. Andernfalls kann man einen kompetitiven Gast hinzugeben, der ein geeignetes Chromophor aufweist. Somit hat man die Möglichkeit, den Austauschprozess zu detektieren. Analoges trifft auf die Fluoreszenzspektroskopie zu. Generell kann festgehalten werden, dass bei Anwesenheit aromatischer Ringe oder Metal-Ligand-Wechselwirkungen die UV-VIS-Spektroskopie eine geeignete Methode zum Nachweis supramolekularer Einschlusskomplexe darstellt. Der Vorteil daran ist, dass der experimentelle Aufwand gering ist und selbst sehr verdünnte Proben gemessen werden können.^[50, 51]

2.5.4 Kalorimetrie

Bei der Einlagerung von Gastmolekülen in Kapseln wird entweder Energie frei oder Energie absorbiert. Um diese Temperaturänderungen messen zu können, eignet sich die „Isothermal Titration Calorimetry“ (ITC). Anhand von Titrationsexperimenten ist es möglich ΔG° , ΔH° , ΔS° direkt aus den Messungen zu bestimmen. Ein Vorteil der ITC liegt unter anderem darin, dass mit dieser Methode die Enthalpie direkt bestimmt werden kann.^[50]

2.6 Mechanismen der Wirts-Gast-Austauschprozesse

Vereinfacht gesagt kann man den Wirts-Gast-Austauschprozess supramolekularer Systeme als einen Prozess ansehen, bei dem ein Gastmolekül aus dem Inneren einer Kapsel durch ein anderes, besser passendes Molekül verdrängt wird. Auf chemische Reaktionen übertragen kann dieser Prozess mit einer Substitutionsreaktion verglichen werden. Sie können entweder bimolekular analog zu einer S_N2 -Reaktion ablaufen, das heißt, die Gastmoleküle treten miteinander in Wechselwirkung, oder monomolekular nach einer S_N1 -Reaktion, wobei zuerst das eingeschlossene Gastmolekül verdrängt und der neue Gast anschließend eingelagert wird. Um eine Substitution eines Gastes zu erreichen, ist es daher nötig, die Kapsel zu öffnen. Einerseits besteht die Möglichkeit, dass die Kapsel dissoziiert und anschließend mit neuem Gast wieder aggregiert oder dass der Gast durch vorhandene Poren diffundiert.^[50]

2.6.1 Wasserstoffverbrückte Gastkomplexe

Da die supramolekularen Systeme von *Rebek* sehr gut in der Lage sind, viele verschiedene Moleküle aufzunehmen, eignen sich diese besonders gut, um Austauschprozesse zu untersuchen. Besonders geeignet ist hierbei die schon vorher erwähnte zylindrische Kapsel (Abb. 2.5) Diese ist in der Lage, eine Reihe von aromatischen Lösemitteln wie Benzol, p-Xylen und Toluol zu komplexieren. Da diese Kapsel keine Poren ausweist, durch die Gastmoleküle ein- oder ausgeschleust werden können, muss die Kapsel sich auf die eine oder andere Art öffnen und Wasserstoffbrücken gebrochen werden. Dazu wurde die Austauschrate von Benzol in einer Kapsel mit einem Xylol und ein Benzolmolekül mittels ^1H -Magnetisierungs-Transfer-Spektroskopie untersucht. Dabei wurde der Austauschprozess als Abnahme der Intensität der Resonanz verkapselter Benzolmoleküle in Abhängigkeit von der Mischungszeit beobachtet. So konnten zwei verschiedene Prozesse nachgewiesen werden: ein Austauschprozess erster Ordnung, welcher Hinweise auf die Konzentrationsabhängigkeit der Austauschrate gibt und ein Prozess zweiter Ordnung, welcher unabhängig von der externen Benzolkonzentration abläuft. Anhand von Spin-Sättigungs-Experimenten zeigte sich, dass kein Magnetisierungstransfer zwischen den beiden Hälften der Kapsel abläuft, und diese somit nicht vollständig dissoziieren.^[57] Es wird angenommen, dass sich zwei entweder gegenüberliegende oder zwei benachbarte Klappen öffnen und somit die Substitution eines Benzolmoleküls durch ein anderes ermöglicht wird. (Abb. 2.16).

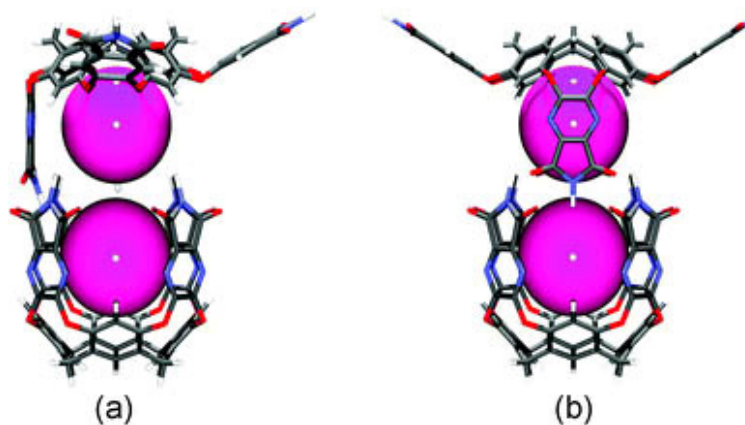


Abb. 2.16 a) benachbarte Klappen öffnen sich; b) gegenüberliegende Klappen öffnen sich; Reprinted with permission from Michael D. Pluth, Kenneth N. Raymond: Reversible guest exchange mechanisms in supramolecular host-guest assemblies, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 161-171. Copyright 2007 The Royal Society of Chemistry.

Für den Austauschprozess erster Ordnung wird angenommen, dass dieser über Zwischenstufen abläuft. So wird ein Gastmolekül (G_1) zuerst von einem Lösemittelmolekül (S) verdrängt und dieses anschließend entweder vom gleichen Gast oder von einem neuen Benzolmolekül (G_2) ersetzt (Abb. 2.17).^[50]

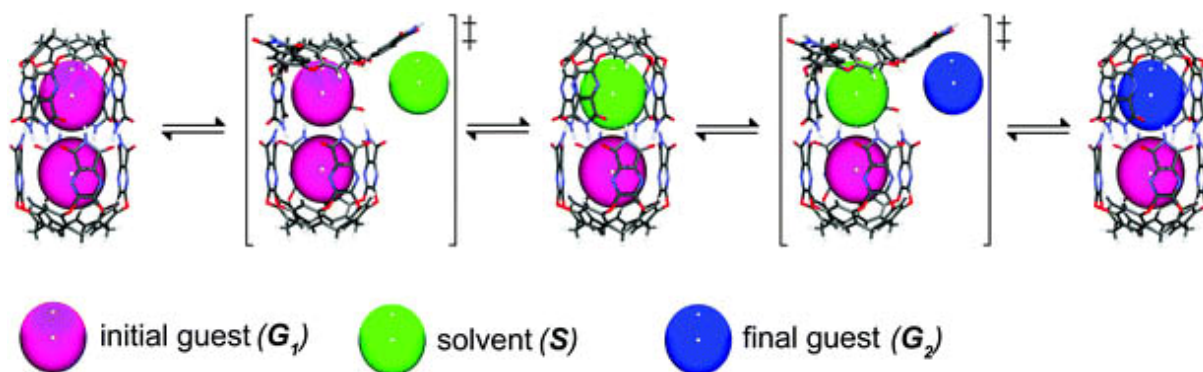


Abb. 2.17 Gastaustausch erster Ordnung; Reprinted with permission from Michael D. Pluth, Kenneth N. Raymond: Reversible guest exchange mechanisms in supramolecular host-guest assemblies, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 161-171. Copyright 2007 The Royal Society of Chemistry.

2.6.2 Metall-Ligand Gastkomplexe

Ein anschauliches Beispiel für die Beobachtung von Austauschprozessen sind auch Metall-Ligand Komplexe wie die tetraedrische $[M_4L_6]$ -Verbindungen von *Raymond*.^[58] Diese weisen eine kompakte Struktur mit einer Gesamtladung von -12 auf. Als Ligand dient hier eine bis-zweizählige Catecholamid-Verbindung und als verbrückende Metalle können Al^{III} , Ga^{III} , In^{III} , Ti^{IV} , Ge^{IV} oder Fe^{III} verwendet werden (Abb. 2.18). Dieser Komplex ist auf Grund seiner zwölfmal negativen Ladungen in der Lage, kleine, kationische Gäste aufzunehmen, ungeladene Gäste werden auf Grund ungenügender elektrostatischer Triebkraft nicht gebunden. Ebenso wenig werden höhergeladene Spezies komplexiert, da diese zu stark solvatisiert vorliegen. Der Komplex ist in einer Reihe von polaren Lösemitteln wie Methanol, Wasser oder DMSO löslich und stabil, weist aber trotzdem auf Grund der Phenylringe einen hydrophoben Innenraum auf.

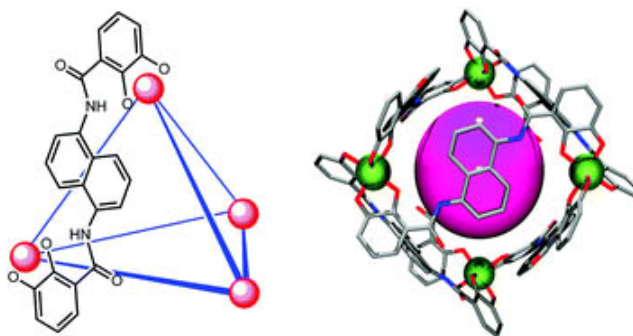


Abb. 2.18 Tetraedrischer Komplex mit bis-zweizählige Catechol-amid-Ligand; Reprinted with permission from Michael D. Pluth, Kenneth N. Raymond: Reversible guest exchange mechanisms in supramolecular host-guest assemblies, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 161-171. Copyright 2007 The Royal Society of Chemistry.

Wegen der kompakten Struktur des Komplexes ist es für Gäste nicht möglich, durch die vorhandenen Poren einzudringen. Daher wurden zwei verschiedene Möglichkeiten für die Verkapselung von Gastmolekülen vorgeschlagen.^[59] Der erste Mechanismus geht davon aus, dass durch Dehnung der Bindungen eine Öffnung entsteht, durch welche die Gäste aufgenommen werden. Die zweite Möglichkeit ist der Bruch einer Metall-Ligand-Bindung, wodurch eine Lücke für den Aufnahmeprozess entsteht (Abb. 2.19).

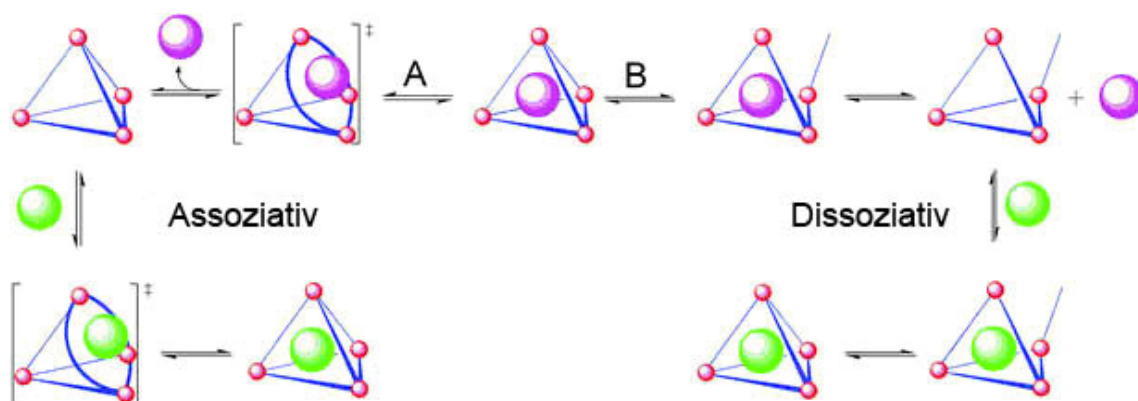


Abb. 2.19 Dehnung der Metall-Ligand Bindung (links); Bruch der Metall-Ligand Bindung (links); Reprinted with permission from Michael D. Pluth, Kenneth N. Raymond: Reversible guest exchange mechanisms in supramolecular host-guest assemblies, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 161-171. Copyright 2007 The Royal Society of Chemistry.

Nach zahlreichen Untersuchungen mit verschiedenen kleinen, kationischen Gästen (PEt_4^+ , NEt_4^+) zeigte sich jedoch, dass die Austauschrate für alle verwendeten Gäste nahezu gleich war. Bei der Verwendung von deutlich größeren Molekülen nahm die Austauschrate signifikant ab. Es wurde auch untersucht, inwieweit die Stärke der Metall-Ligand Bindung eine Rolle spielt. Dazu wurden die Metallzentren variiert und das am besten untersuchte Ga^{III} gegen Ti^{IV} und Ge^{IV} ersetzt. Diese weisen von Ga^{III} stark abweichende Bindungsstärken auf und auch hier waren die Austauschraten nahezu identisch. Dies ist ein starker Hinweis dafür, dass der Austauschprozess nicht von der Metall-Ligand-Bindungsstärke abhängt und es somit zu einer sehr großen Wahrscheinlichkeit nicht zum Bindungsbruch kommt.

2.7 Mögliche Anwendungen supramolekularer Einschlusskomplexe

In der Entwicklung auf dem Gebiet der supramolekularen Kapseln und der Gastkomplexierung hat es in den letzten Jahren große Fortschritte gegeben. Es wurden nicht nur zahlreiche verschiedene molekulare Kapseln entwickelt, die über Wasserstoffbrückenbindungen, Ionenbindungen, Metall-Ligand Bindungen oder hydrophobe Wechselwirkungen zusammengehalten werden, sondern es hat sich auch gezeigt, dass solche supramolekularen Einschlusskomplexe auch in der Praxis interessante Anwendungsgebiete haben. So finden sie etwa als Katalysatoren Verwendung, um chemische Reaktionen zu steuern.^[21, 22, 31, 60, 61] Sie sind in der Lage, Moleküle in eine ungewöhnliche Konformation zu zwingen^[19], oder sie stabilisieren reaktive Zwischenstufen, die ohne Komplexierung nicht beständig wären.^[20]

2.7.1 Supramolekulare Kapseln als Katalysatoren

Es bestehen zwei verschiedene Ansätze, supramolekulare Kapseln als Katalysatoren zu verwenden. Einerseits können sie als Reaktionsgefäße verwendet werden, wobei zwei Reaktionspartner im Inneren der Kapsel gebunden werden, andererseits können sie auch als Phasentransferkatalysatoren dienen, die Reaktionspartner binden und von einer Phase in die andere transportieren. Der bereits erwähnte „Softball“ (Abb. 2.2) eignet sich gut dafür, Katalyseprozesse zu beobachten, da dieser in der Lage ist, zwei Gastmoleküle gleichzeitig zu verkapseln. Die katalytische Wirksamkeit wurde anhand der Diels-Alder Cycloaddition von Benzochinon und Cyclohexadien untersucht^[18] (Abb. 2.20).

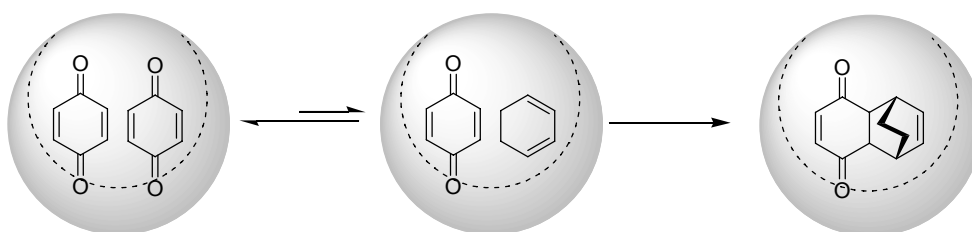


Abb. 2.20 Diels-Alder Cycloaddition von Benzochinon und Cyclohexadien; irreversible Bindung des Produkts.

Hier konnte tatsächlich eine Beschleunigung der Reaktion um das 200fache beobachtet werden. Interessanterweise kann nur die Verkapselung von zwei Benzochinonmolekülen mittels ¹H-NMR nachgewiesen werden, nicht aber die Verkapselung von Benzochinon/Cyclohexadien oder zwei Cyclohexadienmolekülen. Es wird angenommen, dass es sich bei der reaktiven Zwischenstufe, bestehend aus Benzochinon und Cyclohexadien in der Kapsel, um das Gegenstück zum Michaelis-Komplex handelt. Hierbei stellt dieses Beispiel nicht einen echten Katalysezyklus dar, weil das Produkt irreversibel im Inneren der Kapsel gebunden ist und diese somit für eine weitere Cycloaddition nicht mehr zur Verfügung steht.

Ein Beispiel für einen echten Katalysezyklus liefert die Cycloaddition von Benzochinon mit 2,5-Dimethylthiophendioxid (Abb. 2.21).

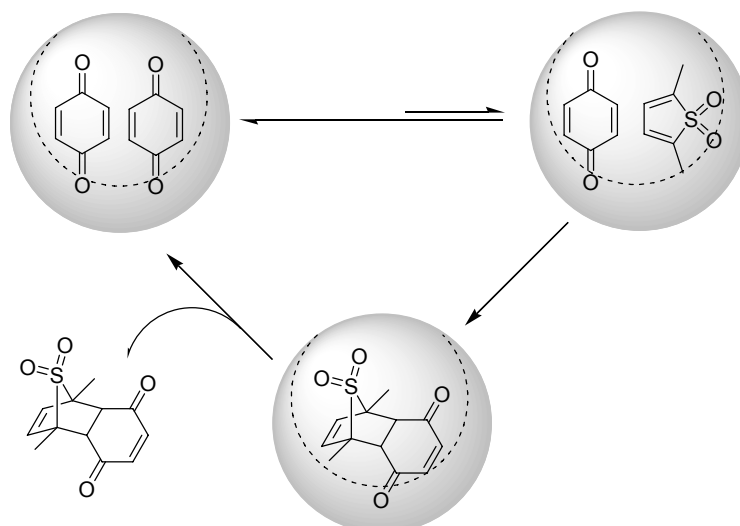


Abb. 2.21 Katalysezyklus von Benzochinon und 2,5-Dimethylthiophendioxid.

Hier ist das gebildete Produkt weniger gut in der Kapsel gebunden als die Edukte und wird somit verdrängt, worauf die Kapsel wieder als Katalysator zur Verfügung steht.^[60]

Der zweite Ansatz, supramolekulare Kapseln als Katalysator einzusetzen, besteht in der Verwendung als Phasentransferkatalysator. Die Wirkungsweise besteht darin, organische Substrate zu verkapseln und in die wässrige Phase zu schleppen, wo sie mit wasserlöslichen Substraten reagieren können. Ein Beispiel für einen solchen Katalysator stellt der bereits vorgestellte octaedrische Komplex von *Fujita* dar (Abb. 2.12).^[21] Dieser verfügt über eine ausgezeichnete Wasserlöslichkeit, ist aber trotzdem in der Lage, große neutrale organische Moleküle zu verkapseln. Die katalytische Wirksamkeit wurde anhand der Wacker-Oxidation von Styrol zu Acetophenon untersucht. Es zeigte sich, dass ohne die Kapsel wegen der schlechten Wasserlöslichkeit des Edukts nur eine Umsetzung von 4 % beobachtet werden konnte, nach Zugaben einer katalytischen Menge der Kapsel jedoch die Umsetzung auf 82 % anstieg. Interessanterweise ist das in der Kapsel enthaltene Pd^{II} nicht in der Lage, die Reaktion zu katalysieren und ein Zusatz von [Pd(NO₃)₂(en)] ist notwendig. Es handelt sich hierbei um ein seltenes Beispiel einer Doppelkatalyse, wobei der Komplex als Phasentransferkatalysator wirkt und das Pd^{II} als Katalysator für die Oxidation. Der Katalysezyklus lässt sich auf folgende Weise beschreiben: Styrol wird in der Kapsel gebunden und in die wässrige Phase geschleppt. Dort findet die Oxidation durch das Pd^{II} zum Acetophenon statt. Anschließend wird das weniger hydrophobe Acetophenon durch das hydrophobere Styrol verdrängt und der Zyklus läuft von neuem ab. Das dabei zum Pd⁰

reduzierte Pd^{II} wird durch Oxidation mit im Lösemittel vorhandenem Sauerstoff wieder regeneriert (Abb. 2.22).

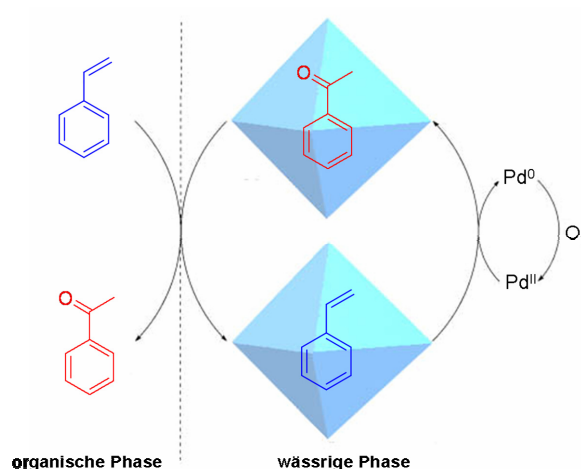


Abb. 2.22 Phasentransferkatalysierte Wackeroxidation von Styrol zu Acetophenon; Abbildung in adaptierter Form verwendet aus: Fraser Hof, Stephen L. Craig, Colin Nuckolls und Julius Rebek, Jr., Molekulare Verkapselung, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556 – 1578; Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Dieser oktaedrische Komplex kann auch als Katalysator für [2+2]-Photocycloadditionen unter strikter Kontrolle der Stereo- und Regiochemie verwendet werden. Hiefür wurde die stereoselektive Photodimerisierung von Acenaphthylenen und Naphthoquinonen untersucht. Wie sich herausstellte, ergab die Reaktion in Wasser, in Anwesenheit des Katalysators in beiden Fällen ausschließlich das syn-Produkt. (Abb. 2.23)

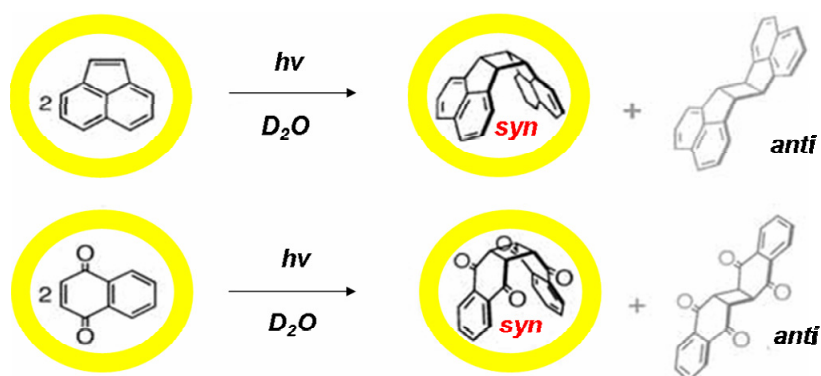


Abb. 2.23 [2+2]-Photocycloaddition von Acenaphthylen und Naphthoquinon ergibt in der Kapsel ausschließlich syn-Produkte. Abbildung in adaptierter Form verwendet aus Michito Yoshizawa, Yoshihisa Takeyama, Takahiro Kusakawa, Makoto Fujita: Cavity-Directed, Highly Stereoselective [2+2] Photodimerization of Olefins within Self-Assembled Coordination Cages, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 8, 1403-1405.

Als Kontrolle wurde die gleiche Reaktion ohne Katalysator durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass bei hoher Verdünnung gar kein Produkt und in konzentrierter Lösung ein Gemisch aus syn- und anti-Produkt bei einer schlechten Ausbeute erhalten wurde.

Die Regioselektivität wurde anhand der [2+2]-Photocycloadditionen des asymmetrisch substituierten 1-Methylacenaphthylens überprüft und auch hier erwies sich der Katalysator als erstaunlich selektiv. So wurde ausschließlich das Kopf-Schwanz-syn-Produkt in einer Ausbeute von >98 % erhalten. Ohne Katalysator fand keine Reaktion selbst bei hoher Konzentration statt (Abb. 2.24).^[22]

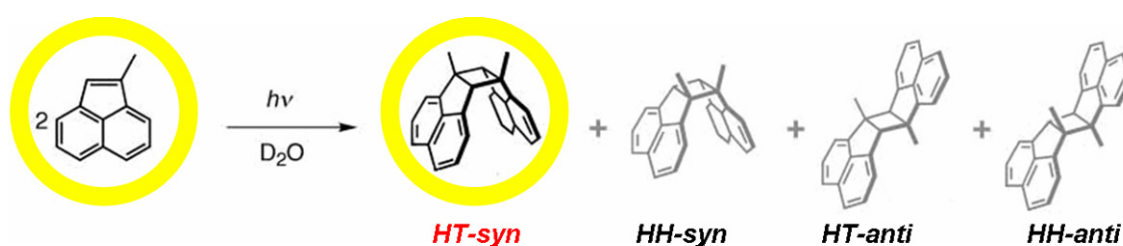


Abb. 2.24 [2+2]-Photocycloaddition von 1-Methylacenaphthylene ergibt ausschließlich Kopf-Schwanz-syn-Produkte; Abbildung in adaptierter Form verwendet aus Michito Yoshizawa, Yoshihisa Takeyama, Takahiro Kusakawa, Makoto Fujita: Cavity-Directed, Highly Stereoselective [2+2] Photodimerization of Olefins within Self-Assembled Coordination Cages, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 8, 1403-1405.

Synthetische Katalysatoren sind oft sehr spezifisch und das Substrat muss bestimmte Eigenschaften aufweisen, damit ein katalytischer Prozess ablaufen kann. Enzyme hingegen sind oft in der Lage, einfache Eigenschaften der Substrate, wie zum Beispiel den pKa-Wert anzupassen, um die Reaktivität zu erhöhen.^[61] Um dies zu erreichen, werden die Substrate über ein Netzwerk aus genau angepassten Wasserstoffbrückenbindungen oder über elektrostatische Wechselwirkungen an die Proteine gebunden. So kann sich der pKa-Wert des Substrats durch die genaue Anordnung am reaktiven Zentrum des Enzyms um bis zu acht Einheiten ändern.^[62]

Rein elektrostatische Wechselwirkungen bevorzugen dagegen geladene Zustände und sind in der Lage, den pKa-Wert um etwa fünf Einheiten zu verändern.^[63] Auch der [M₄L₆]-Komplex von *Raymond* ist in der Lage, den pKa-Wert von im Inneren gebundenen Substraten zu verändern, sodass eine Säurekatalyse selbst im basischen Milieu möglich ist. Dazu wurde die säurekatalysierte Hydrolyse verschiedener Orthoformate HC(OR)₃ (R = C1-C5-Alkylketten) untersucht. Diese sind äußerst stabil unter neutralen oder basischen Bedingungen, jedoch nicht im Sauren.^[64] Wird nun ein Orthoformiat in die Kapsel eingeschlossen, wird dieses im

Inneren so basisch, dass es selbst bei einem pH von 11 noch protoniert werden kann (Abb. 2.25).

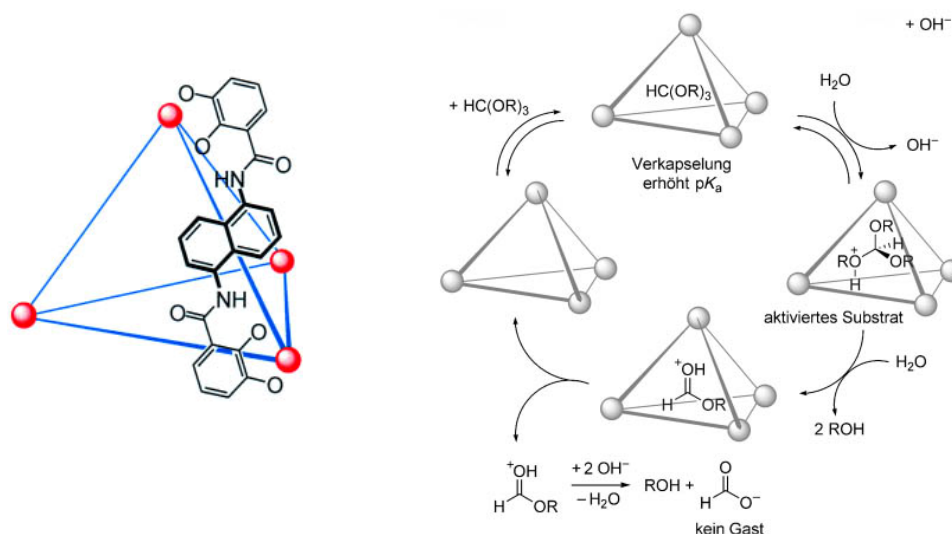


Abb. 2.25 Säurekatalysierte Hydrolyse von Orthoformaten unter basischen Bedingungen; Abbildung in adaptierter Form verwendet aus: Carsten Schmuck, Gastkomplexierung in selbstorganisierten molekularen Kapseln, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5932 – 5935; Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.

Im ersten Schritt nimmt die leere Kapsel das Orthoformiat auf, welches dann wahrscheinlich durch die Deprotonierung von Wasser im Inneren protoniert wird. Anschließend erfolgen zwei Hydrolyseschritte, wobei zwei Äquivalente des korrespondierenden Alkohols freierwerden. Der entstandene protonierter Ester in der Kapsel wird in die basische Umgebung freigesetzt und zum Carboxylat hydrolysiert. Dieses wird wegen der negativen Ladung nicht mehr in die Kapsel aufgenommen, woraufhin diese somit wieder frei wird für den nächsten Katalysezyklus. Auf diese Weise wird durch den supramolekularen Katalysator die Orthoesterhydrolyse um den Faktor 890 gegenüber der nicht katalysierten Reaktion beschleunigt.

2.7.2 Stabilisierung von Konformationen und reaktiven Molekülspezies

Die zylinderförmige Kapsel von *Rebek* (Abb. 2.5) erweist sich als äußerst vielseitig zur Untersuchung von Verkapselungsprozessen. Diese ist nicht nur in der Lage, verschiedene kleine organische Moleküle einzuschließen, sondern kann auch lange Moleküle wie n-Decan verkapseln, welches in der energetisch günstigen gestreckten Form vorliegt und den Raum ideal ausfüllt. Tetradecan hingegen ist zu lang, um verkapselt zu werden. Trotzdem wird auch

dieses Molekül eingeschlossen, was einerseits daran liegt, dass die nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen den Halbschalen, in diesem Fall die Wasserstoffbrückenbindungen, relativ stark sind. Andererseits kann das Tetradecan in eine zwar energetisch ungünstigere, dafür aber räumlich kompaktere Konformation gezwungen werden. Diese weist in der Kapsel eine helicale Konformation mit mindestens acht gauche-Wechselwirkungen auf. Durch die ungünstige Konformation übt das verdrehte Tetradecan einen Druck auf die Kapsel aus und befindet sich somit in einem mechanisch gespannten Zustand, vergleichbar mit einer gespannten Sprungfeder (Abb. 2.26).

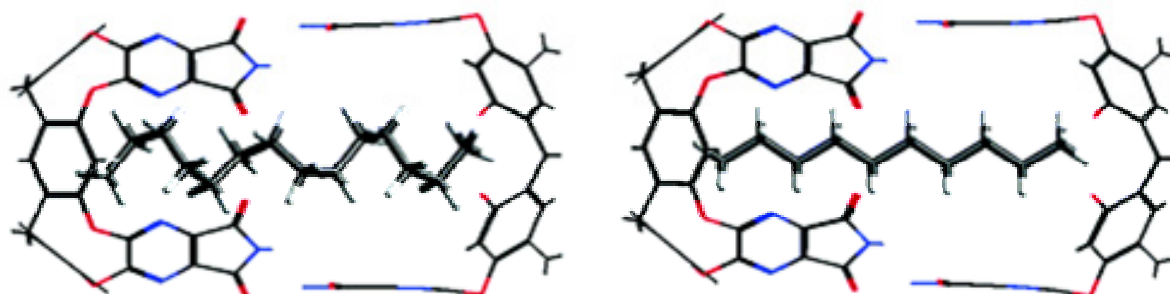


Abb. 2.26 Helicales Tetradecan (links); gestrecktes n-Decan (rechts). Reprinted in parts with permission from Dariush Ajami, Julius Rebek, Jr.: Coiled Molecules in Spring Loaded Devices, *J. Am Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15038-15039. Copyright 2006 American Chemical Society.

Um das Tetradecan in die gestreckte, energetisch günstigere Form zu überführen, muss das Volumen der Kapsel verlängert werden. Dies erreicht man dadurch, dass in die Naht der beiden Halbschalen Abstandshalter, in diesem Fall Glucolurile eingefügt werden. Die Glucolurile können anschließend wieder durch die Zugabe von Salzsäure ausgefällt werden und das Tetradecan wird wieder in die helicale, energetisch gespannte Konformation gezwungen. Gibt man nun Base hinzu, lagern sich die Glucolurile erneut ein. Dieser Zyklus kann einige Male wiederholt werden und somit stellt dieses System eine Art molekulare Maschine dar.^[19]

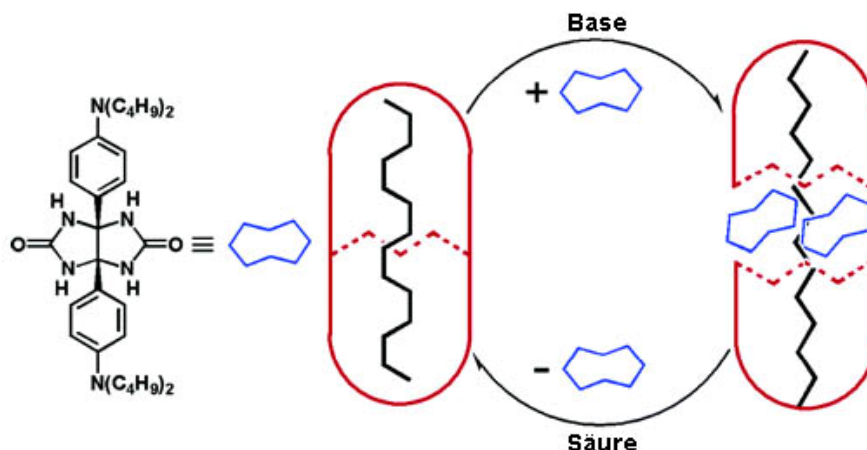


Abb. 2.27 Molekulare Maschine mit „Sprungfedermechanismus“. Reprinted in parts with permission from Dariush Ajami, Julius Rebek, Jr.: Coiled Molecules in Spring Loaded Devices, *J. Am Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15038-15039. Copyright 2006 American Chemical Society.

Auch für die Stabilisierung reaktiver Zwischenstufen sind supramolekulare Kapseln gut geeignet, wie der bereits vorgestellte tetraedrische $[M_4L_6]$ -Komplex von *Raymond*, welcher auf Grund der negativen Ladungen bevorzugt kationische Gäste aufnimmt (Abb. 2.25). Als Beispiel dienten hier Iminiumionen, welche bei der Reaktion von Carbonylverbindungen und sekundären Aminen entstehen. Unter neutralen oder basischen Bedingungen liegt das Reaktionsgleichgewicht fast vollständig auf der Seite der Edukte und Iminiumionen sind nicht nachweisbar. Gibt man der Reaktionslösung jedoch den Katalysator zu, wird das Iminiumion stabilisiert (Abb. 2.28). Dazu wurde eine ganze Reihe von Ketonen mit Pyrrolidin kondensiert und es zeigte sich, dass mit zunehmender Kettenlänge die Stabilität der Einschlusskomplexe zunahm und bei 2-Propanon ein Maximum erreichte. Dies ist wohl auf die zunehmende Hydrophobie und die dadurch verbesserte Wechselwirkung mit den ebenfalls hydrophoben Liganden zurückzuführen. Mit noch längeren Ketten nimmt die Stabilität wieder ab, da diese zu groß werden, um gut in den Kapselhohlraum zu passen. Das Iminiumion aus 2-Undecan und Pyrrolidin wird nicht mehr eingelagert.^[20]

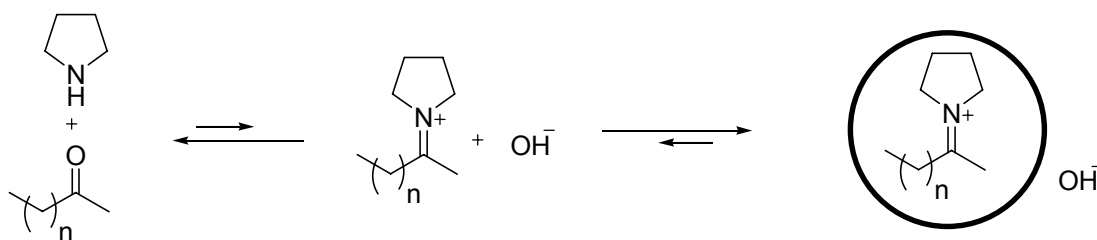


Abb. 2.28 Gleichgewicht der Reaktion von Ketonen mit Pyrrolidin ohne Katalysator vollständig auf Seite der Edukte, mit Katalysator auf Seite der Iminiumionen.

3 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung von Halbschalenmolekülen, basierend auf dem Guanidiniocarbonylpyrrol-Zwitterion **1**, welche sich zu supramolekularen Kapseln organisieren können. Wie an den bisher vorgestellten Beispielen zu erkennen ist, existiert bereits eine große Anzahl an supramolekularen Kapseln, jedoch gibt es bisher kaum Vertreter, die hierfür Wasserstoffbrückenbindungen und Ionenbindungen kombinieren. Auf Grund der außerordentlichen Stabilität der Dimere des Bindungsmotives von *Schmuck* selbst in polaren Lösemitteln und den dazugehörigen in der Arbeitsgruppe durchgeführten Studien ist zu erwarten, dass das Bindungsmotiv auch dazu verwendet werden kann, sphärische Aggregate zu synthetisieren und diese ebenfalls sehr hohe Stabilitäten aufweisen.

3.1 Das Guanidiniocarbonylpyrrol-Carboxylat-Zwitterion **1**

Wie in den vorhergehenden Kapiteln gezeigt, existieren einige Systeme, die auf Grund ihrer Bindungsmotive über schwache Wechselwirkungen in der Lage sind, in Lösung äußerst stabile Dimere zu bilden. Diese Assoziate sind jedoch zum Großteil nur in unpolaren Lösemitteln wie Chloroform oder Acetonitril stabil und zerfallen bei der Zugabe von polaren Lösemitteln wie Wasser, DMSO oder Methanol fast vollständig. Für biomimetische oder biologisch relevante Anwendungen ist es jedoch wichtig, dass Systeme entwickelt werden, die auch in Wasser stabil sind. Dies kann dadurch erreicht werden, indem mehrere verschiedene nichtkovalente Wechselwirkungen miteinander kombiniert werden. So sollten Wasserstoffbrückenbindungen in Kombination mit z.B. Metallkoordination,^[65] Salzbrücken,^[66, 67] hydrophobe^[68] und π - π Wechselwirkungen^[69] eine stärkere Bindung ergeben. Ein Beispiel hierfür ist das von *Schmuck* entwickelte Guanidiniocarbonylpyrrolcarboxylat-Zwitterion **1**, das selbst in polaren Lösemitteln bis hin zu Wasser starke Wechselwirkung aufweist.^[70, 71] Wie in Abb. 3.1 gezeigt wird, besteht zwischen den Zwitterionen im Dimer **2** ein komplementäres Netzwerk aus Salz- und Wasserstoffbrücken.

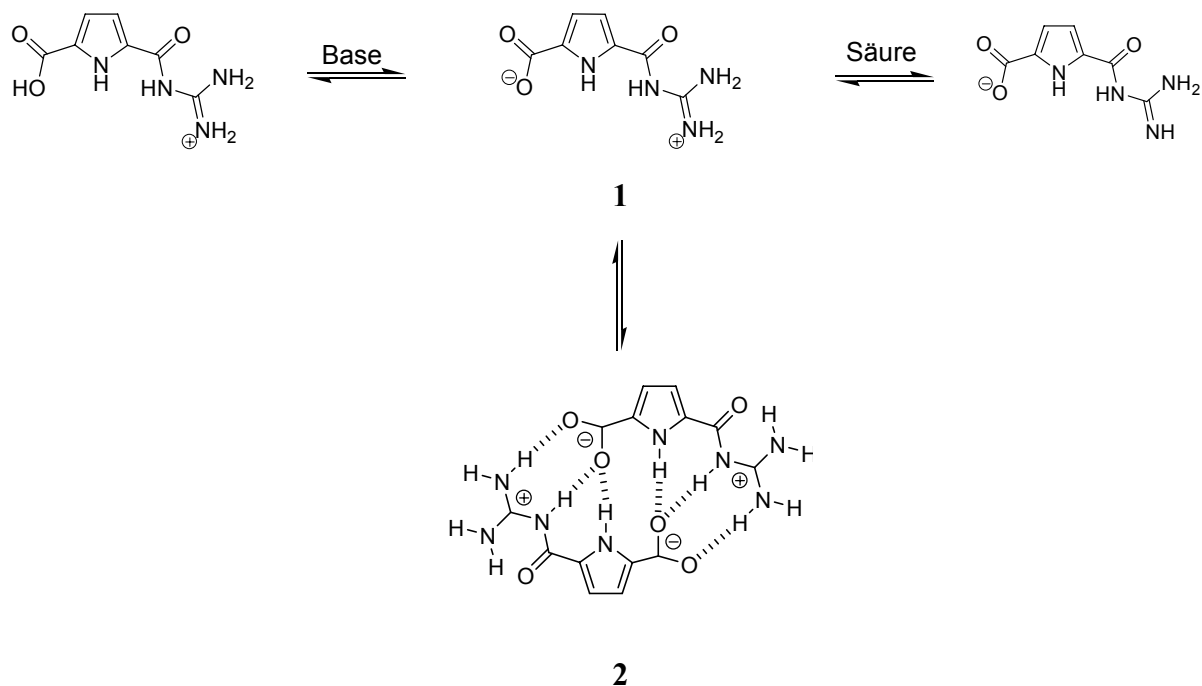


Abb. 3.1 Selbstkomplementäres Guanidiniocarbonylpyrrol-Carboxylat-Zwitterion **1** und das Dimer **2** nach *Schmuck*.^[71]

Für die besondere Bindungsstärke des Bindungsmotives **1** gibt es mehrere Gründe. Zum einen weisen die Guanidiniocarbonylpyrrole eine planare Struktur auf und sind daher ideal für die Ausbildung der Ionenbindungen. Zum anderen werden diese Bindungen zusätzlich durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Carboxylatfunktion und den Pyrrol-, Amid-NH und Guanidinium-NH verstärkt. Außerdem weisen die Acylguanidiniumprotonen eine erhöhte Acidität gegenüber einfachen Guanidinium-Kationen auf, was ebenfalls zur Bindungsstärke beiträgt.^[72]

Im ¹H-NMR-Spektrum der protonierten Form von **1** (Pikratsalz in DMSO-*d*₆) zeigt sich nur das Signal für das monomere Acylguanidinium-Kation. Im ¹H-NMR-Spektrum des Zwitterions ist eine deutliche Tieffeldverschiebung einzelner Signale zu erkennen, was eine intermolekulare Komplexierung des Carboxylates durch das Guanidiniocarbonylpyrrol-Kation belegt. Diese Dimere sind selbst in Dimethylsulfoxid so stabil, dass weder bei Verdünnung noch bei Temperaturerhöhung ein Aufbrechen der Aggregate im NMR-Spektrum (Abb. 3.2) zu beobachten ist.

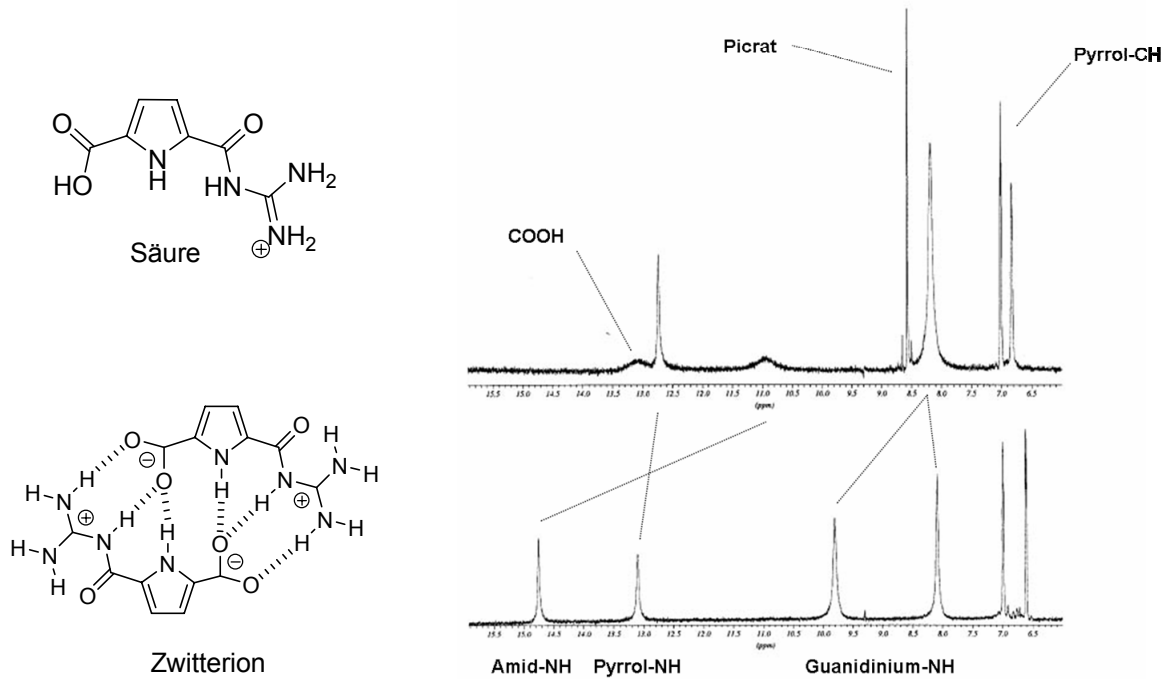


Abb. 3.2 ¹H-NMR-Spektren der protonierten Form **1** von und des zwitterionischen Dimers.^[70]

Das Zwitterion besitzt dabei jeweils drei H-Brücken-Donoren und zwei Akzeptoren, die räumlich zueinander ideal liegen um Wechselwirkungen einzugehen. Auf Grund der schlechten Löslichkeit in DMSO, wo die maximale Konzentration 5 mmol/l beträgt und der völligen Unlöslichkeit in allen anderen gängigen Lösemitteln konnten aber keine genauen Bindungsstudien durchgeführt werden. Um doch etwas über die Bindungskonstanten zu erfahren, wurden NMR-Titrations an Modellsystemen und theoretische Berechnungen durchgeführt. Die dabei ermittelte Bindungskonstante lag im Bereich von $K \approx 10^{10}$ - 10^{12} M^{-1} . Um herauszufinden, inwieweit die ionische Wechselwirkung zur Dimerisierung beiträgt, wurde zusätzlich ein neutrales Knock-out-Analogon **3** synthetisiert, das zwar eine analoge Anordnung der Atome aufwies, dem jedoch der ionische Anteil der Carbonsäure und des Guanidinium-Kations fehlt.

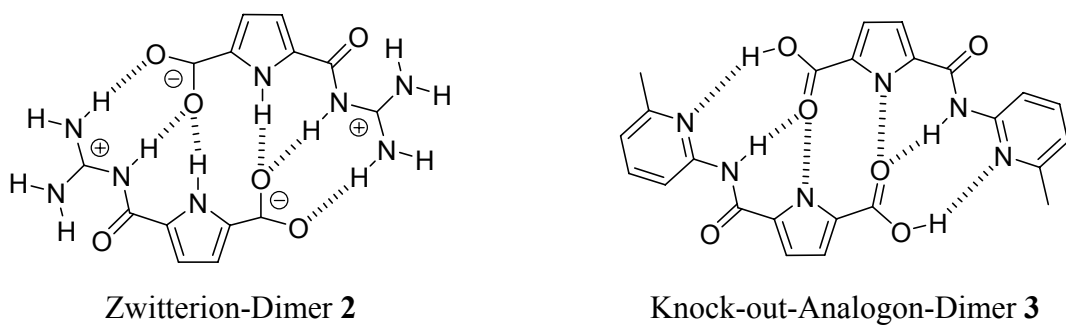


Abb. 3.3 Zwitterion-Dimer **2** und neutrales Knock-out-Analogon **3**.

Das neutrale Knock-out-Analogon **3** zeigt ebenso wie das Zwitterion eine Dimerisierung, ist jedoch nur in unpolaren Lösemitteln wie Chloroform stabil. Selbst die Zugabe geringer Mengen an DMSO führt zum vollständigen Aufbrechen der Assoziate. Dieses Verhalten zeigt, wie wichtig die Beiträge der ionischen Wechselwirkungen für die Bindung sind.^[73]

3.2 Mögliche Syntheserouten

Um die Halbschalenmolekülen zu erhalten, ist es nötig, zwei Bindungsmotive miteinander zu verbrücken. Als Linkermoleküle kommen sowohl aromatische (**14**, **18**, **20**, **29**, **28**) als auch nichtaromatische (**32**, **116**, **109**) Ringsysteme in Frage. Vorteil bei der Verwendung dieser Linker ist, dass sie von Natur aus eine Rigidität aufweisen. Dies ist wichtig sowohl für die Stabilität der Aggregate als auch für die Präorganisation zur Dimerisierung. Ein Vorteil bei der Verwendung aromatischer gegenüber nichtaromatischer Linker ist, dass im Falle einer erfolgreichen Kapselbildung die π - π -Wechselwirkungen den Einschluss aromatischer Gäste stabilisieren sollten. Ausgangspunkt der Synthese stellt dabei der Dibromomethylpyrroldiester **4** dar. Der entscheidende Schritt der Synthese ist die Kupplung von **4** mit den entsprechenden Linkern. Anschließend erfolgt die Hydrolyse des Ethylesters und die Kupplung an das einfach geschützte Guanidin. Nach dem Abspalten der Schutzgruppen und Einstellen des pH-Wertes, sodass das Molekül als Zwitterion vorliegt, sollte im Idealfall eine Dimerisierung zu supramolekularen Kapseln stattfinden. (Abb. 3.4)

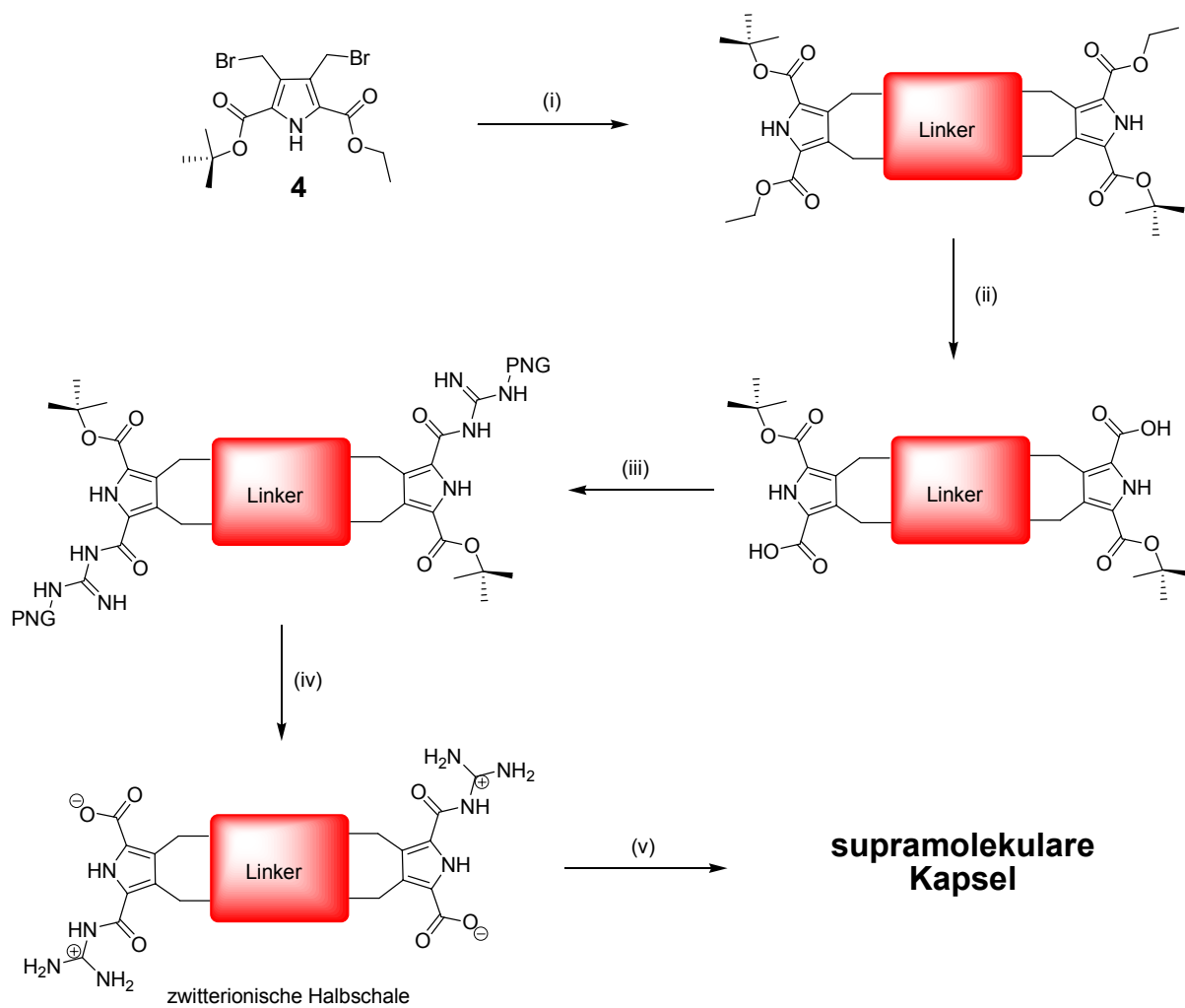


Abb. 3.4 Strategie zur Synthese der Halbschalen: (i) Kupplung zweier Pyrrolbausteine über einen Spacer; (ii) Entschützung zur Carbonsäure; (iii) Kupplung an das geschützte Guanidin; (iv) Entschützung zum Zwitterion; (v) Bildung der supramolekularen Kapsel.

Als Brückeneinheiten kommen sowohl tetrafunktionalisierte aromatische Systeme als auch verschiedene Glucurile in Frage (Abb. 3.5).

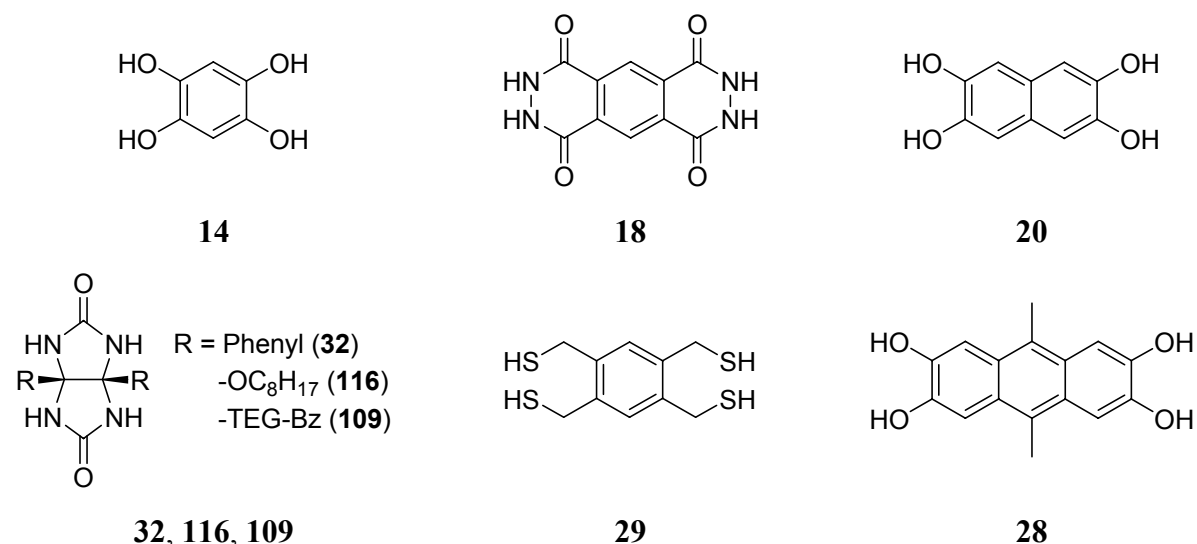


Abb. 3.5 Mögliche Linkermoleküle zur Synthese der Kapselhalbschalen.

Eine alternative Syntheseroute wäre die Möglichkeit, den Pyrrolbaustein **4** umzufunktionalisieren, damit er nicht als Elektrophil (Abb. 3.4) sondern als Nucleophil im Schritt (i) fungiert. Hiefür könnten die Bromidfunktionen durch mit Hydroxyl- (**5**) oder Aminofunktionen (**6**) ersetzt werden (Abb. 3.6).

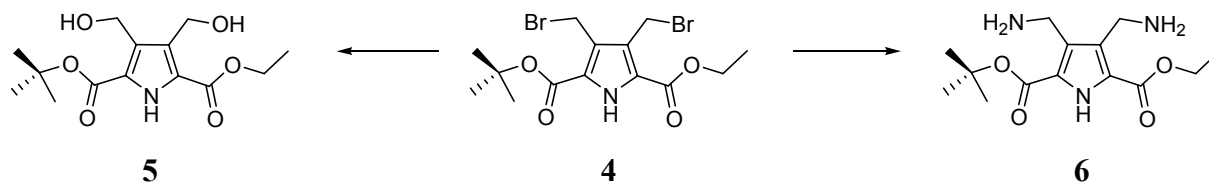


Abb. 3.6 Umfunktionalisierung von **4** zum Dihydroxymethylpyrrol **5** und dem Diaminomethylpyrrol **6**.

Durch diese Umfunktionalisierung erweitert sich das Spektrum der möglichen Linkermoleküle und deren funktioneller Gruppen. So könnte die Knüpfung von Amidbindungen mit einer Tetracarbonsäure (**57**) ebenso Erfolg versprechend sein wie die reduktive Aminierung mit einem Aldehyd (**65**). Auch wäre die Umsetzung mit einem Carbonsäurechlorid (**19**) bzw. -anhydrid (**70**) denkbar. (Abb. 3.7)

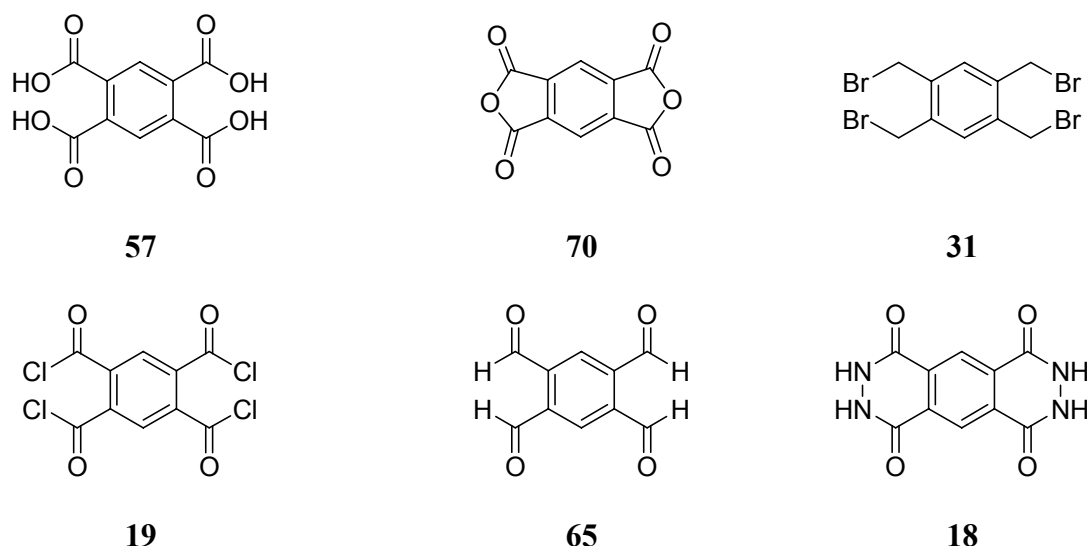


Abb. 3.7 Verschiedene elektrophile aromatischen Linker.

3.3 Ringschlussreaktionen

Die Vorgabe für die Synthese der Kapselhalbschalen setzt die Verwendung des Pyrrolbausteins **4**, welcher an den Methylengruppen in Position 3 und 4 Bromsubstituenten trägt, voraus. Als Linkermoleküle werden starre, tetrafunktionalisierte Aromaten oder Nichtaromaten benötigt. Diese Vorgabe hat zur Folge, dass es sich bei den Strukturen um zyklische Moleküle handelt, bei denen die zu erwartenden Ringgrößen 6-, 7-, 8- und 10-gliedrige Ringsysteme sind. Ob nun eine Ringschlussreaktion bevorzugt abläuft oder eher benachteiligt ist im Vergleich zu linearen Kupplungen wie der Oligomerisierung, hängt ganz entscheidend von der Größe der Ringe ab.

Normale Ringe (5–7 Ringatome) sind relativ leicht zugänglich, da sie praktisch keine Ringspannung aufweisen. Jedoch sind auch kleine Ringe (3-4 Ringatome) trotz Ringspannung auf Grund der günstigen Ringbildungswahrscheinlichkeit oft ebenfalls relativ leicht herzustellen.^[74]

Die synthetisch am schlechtesten zugänglichen Ringsysteme stellen wegen der ungünstigen Kombination unterschiedlicher Spannungsarten die mittleren Ringe (8-12 Ringatome) dar. Die drei dafür verantwortlichen Spannungsarten stellen die Baeyer-Spannung (Abweichung vom idealen Tetraederwinkel von 109.2 °), die Pitzer-Spannung (Torsionsspannung durch die ungenügende Staffelung der Substituenten) und die transannulare Spannung (sterische Wechselwirkungen zwischen Substituenten an nicht benachbarten Ringatomen) dar.^[74]

Große Ringe hingegen weisen keine Ringspannung auf und sind wieder einfacher herzustellen.^[74] Um die Ausbeute von Ringschlussreaktionen zu erhöhen, werden

verschiedene Methoden und Effekte ausgenutzt. Eine sehr erfolgreiche Methode stellt das Ziegler-Verdünnungsprinzip dar. Dieses besagt, dass lineare α,ω -substituierte Verbindungen bevorzugt intramolekular unter Ringschluss reagieren, wenn die Reaktion in hoch verdünnten Lösungen durchgeführt wird. Dies basiert darauf, dass die Wahrscheinlichkeit, dass die Enden des gleichen Moleküls aufeinander treffen, unabhängig von der Konzentration der Moleküle ist, während die Wahrscheinlichkeit, dass zwei Moleküle zueinander finden, mit zunehmender Verdünnung abnimmt. In praktischer Anwendung wird diese hohe Verdünnung meist nicht durch die Vergrößerung des Reaktionsvolumens erreicht, sondern durch langsames Zutropfen der Reaktanden.^[75, 76] In diesem Fall spricht man vom *Pseudo*-Verdünnungsprinzip. Typische Reaktionen für solche Zyklisierungen stellen die Thorpe-Ziegler-Reaktion oder die Dieckmann-Kondensation dar. Bekannte Ringschlussreaktionen für 3-, 5- und 6-gliedrige Ringe sind z.B. Epoxidierung, Knorr-Pyrrol-Synthese, Hantzsch-Pyridin-Synthese sowie als Sonderfall die Diels-Alder-Cycloaddition.^[74] Für größere Ringe eignen sich im Prinzip alle gängigen Substitutionsreaktionen und Kupplungsmethoden, die auch bei linearen Reaktionen eingesetzt werden (Amin-, Amid-, Ester-, Ether-, Thioetherbindungen, Metathesereaktionen, Kondensationsreaktionen). Gute Ausbeuten werden auch durch Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen wie der Heck-Reaktion erzielt.^[74]

Ein weiterer Effekt, der genutzt wird, um die Ausbeute bei der Synthese großer Ringsysteme zu verbessern, stellt der Templateffekt dar. Dabei unterscheidet man zwischen den kinetischen und thermodynamischen Templateffekt. Der kinetische Effekt beruht darauf, dass die Edukte durch die Komplexbildung kleiner Moleküle oder Metallionen in eine für die Reaktion günstige Konformation gebracht werden. So findet dieser Effekt Anwendung bei der Synthese von makrozyklischen Verbindungen wie der Kronenether.^[77] Durch den thermodynamischen Templateffekt werden komplementäre Liganden aus einer Lösung stabilisiert, welche verschiedene Liganden enthält.^[74, 78]

Ein weiterer Effekt, der ebenfalls zur Ausbeutesteigerung beiträgt, ist der sog. Cäsiumeffekt.^[79] Dieser beschreibt die Beobachtung, dass in vielen Zyklisierungsreaktionen, welche unter basischen Bedingungen ablaufen bei der Verwendung von Cäsiumsalzen, wie z.B. Cäsiumcarbonat oder -fluorid verglichen mit anderen Alkalimetallsalzen wie Kalium- oder Lithiumcarbonat, die Ausbeute deutlich verbessert werden kann. So wurden in der Literatur zahlreiche Synthesen makrozyklischer Ringe mit 12-28 Atomen beschrieben, deren Ausbeuten bei 40-95 % lagen und in den meisten Fällen deutlich besser waren als die gleichen Reaktionen mit Kaliumcarbonat oder anderen Alkalimetallsalzen. Das Spektrum reicht von *N*-Tosyldiazacycloalkanen,^[80] Kronenethern,^[81] Heteroaryl-Lactonen,^[82-84] Aren-

Lactonen^[85] bis hin zu einer ganzen Reihe verschiedenster Thiokronenether,^[81, 86-89] Thiocyclophanen^[90, 91] und mehrfach verbrückte Thiocyclophane.^[92, 93]

Im Laufe der Jahre wurden mehrere Versuche unternommen, diesen Effekt zu erklären. Erste Ansätze gingen von der Annahme aus, dass Cäsiumcarboxylate auf Grund der großen ionischen Radien und der leichten Polarisierbarkeit als schwach solvatisierte Ionenpaare vorliegen.^[82] Anionen, welche als Ionenpaare vorliegen, weisen eine geringere Reaktivität als freie Anionen auf. Diese steigt jedoch mit Zunahme der Größe des gebundenen Kations. Daher sollte die Anionen-Reaktivität der Cäsiumsalze zwischen der freier Anionen und Ionenpaaren liegen. Außerdem ist Cäsium in der Lage, dreifach Ionen, $X^-Cs^+X^-$ zu bilden.^[94] Dies wurde als ein Hinweis interpretiert, dass es zu einer Präorganisation auf der Oberfläche der Cäsium-Kationen im Verlauf der Reaktion kommen kann und somit die intramolekulare Reaktion gegenüber der intermolekularen bevorzugt abläuft (Abb. 3.8).

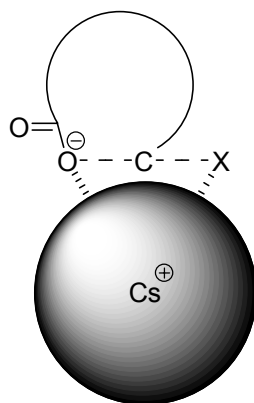


Abb. 3.8 Präorganisation des Substrates auf der Oberfläche des Cäsiumkations.

Neuere ¹³³Cs-NMR-Untersuchungen jedoch legen den Schluss nahe, dass es sich nicht, wie zuvor angenommen um Ionenpaare handelt, sondern in dipolaren, aprotischen Lösemitteln diese als fast vollständig dissoziierte, freie Ionen vorliegen. Dies trifft besonders auf DMSO und DMF zu, da beide Lösemittel Kationen wesentlich besser solvatisieren als Anionen. Die bevorzugte intramolekulare Reaktion wurde daher den solvatisierten und getrennt voneinander vorliegenden Ionenpaaren und der dadurch verursachten hohen Reaktivität der freien Anionen zugeschrieben. Außerdem weisen organische Cäsiumsalze eine gute Löslichkeit auf, welche ebenfalls zur hohen Reaktivität beitragen sollte.^[95]

Die Vorteile bei der Verwendung von Cäsium in makrozyklischen Reaktionen lassen sich auch durch die sog. effektive Molarität (EM) erklären. Diese ist definiert als das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten $k_{\text{intra}}/k_{\text{inter}}$ und stellt unter idealen Bedingungen die Konzentration dar, bei der Zyklisierung (k_{intra}) und Polymerisation (k_{inter}) mit der gleichen Geschwindigkeit ablaufen. Der Erfolg einer Eintopf-Zyklisierungsreaktion hängt nun davon

ab, ob die Startkonzentration größer oder kleiner der EM ist. Im ersten Fall überwiegt die Polymerisation und im zweiten Fall die Zyklisierung.^[96] Dieses Verhältnis kann durch das schon erwähnte Verdünnungsprinzip durch langsames Zutropfen zugunsten der Zyklisierung verschoben werden, wobei die Zutropfgeschwindigkeit eine entscheidende Rolle spielt. Relativ kleine Änderungen auf die EM haben einen großen Einfluss auf das Ergebnis synthetischer Reaktionen. So führt die Erhöhung der EM von 10^{-2} auf 1.5×10^{-2} M zu einer Erhöhung der Zyklisierungsgeschwindigkeit um 1.5 bei einer Konzentration von 10^{-2} M, was wiederum eine Ausbeutesteigerung von 50 auf 60 % zur Folge hätte.^[95]

4 Durchführung und Diskussion

Die Synthesestrategie zur Herstellung zweier identischer Halbschalen bestand darin, zwei Pyrroleinheiten über einen Linker zu verknüpfen. Dazu war nötig, den bereits literaturbekannten Dibromomethylpyrroldiester **4**^[97] und die in Frage kommenden aromatischen und nichtaromatischen Linker zu synthetisieren. Anschließend sollten diese Edukte weiter in verschiedenen Ringschlussreaktionen zu den gewünschten Halbschalen und zu den Zwitterionen umgesetzt werden, welche dann in Lösung die gewünschten Kapseln bilden sollten.

4.1 Synthese des Dibromomethylpyrroldiester **4**

Wie bereits in Kapitel 3 dargestellt, stellt der Dibromomethylpyrroldiester **4** den zentralen Baustein für die Synthese dar.^[73] Da es sich in diesem Fall jedoch um eine leicht modifizierte Synthese handelt, soll diese hier noch einmal dargestellt werden. Die Modifizierungen wurden dabei hauptsächlich zur Kostensenkung eingeführt und bestanden darin, die ersten beiden Edukte selbst herzustellen und daraus resultierte auch eine leicht abgewandelte Pyrrolsynthese.

Der erste Schritt bestand in der Methylierung von Acetylaceton **7** unter Verwendung von Natriumethanolat als Base und Methyljodid als Methylierungsreagenz nach einer bereits bekannten Vorschrift. Man erhielt so das 3-Methyl-2,4-pentandion **8** in einer Ausbeute von 51 % (Lit. 69 %) (Abb. 4.1).^[98]

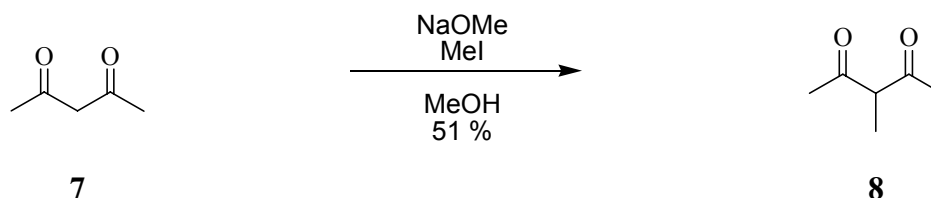


Abb. 4.1 Methylierung von Acetylaceton **7** zum 3-Methyl-2,4-pentandion **8**.

Eine andere Möglichkeit zur Herstellung von 3-Methyl-2,4-pentandion **8** ist, Kaliumcarbonat und Toluol als Lösemittel zu verwenden.^[99] Die Aufarbeitung erwies sich jedoch als äußerst schwierig, da sich aus dem Kaliumcarbonat einen zähen Bodensatz bildete und eine

vollständige Umsetzung des Methyljodids nicht gewährleistet war. Daher wurde dieser Weg wieder verworfen.

Als nächsten Schritt wurde das Diethyloximinomalonat **9** hergestellt, im Unterschied zu *Wienand*,^[73] der nach einer bekannten Synthese nach *Dolphin* für die Pyrrolsynthese Diethylaminomalonsäure verwendete.^[100] Dazu wurde Malonsäurediethylester **10** mit Natriumnitrit umgesetzt und so konnte Diethyloximinomalonat **9** in einer Ausbeute von 85 % (Lit. 89 %) isoliert werden (Abb. 4.2).^[100]

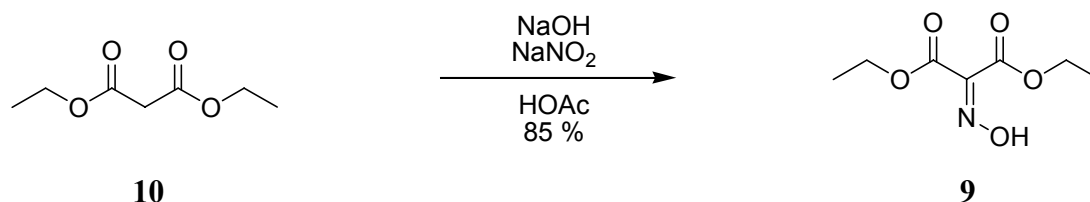


Abb. 4.2 Herstellung des Diethyloximinomalonats **9** aus Malonsäurediethylester **10**.

Die anschließende Pyrrolsynthese, die nach einer etwas abgewandelten Paal-Knorr-Synthese abläuft, wurde analog zu einer bekannten Synthese eines anders substituierten Pyrrols durchgeführt (Abb. 4.3).^[101]

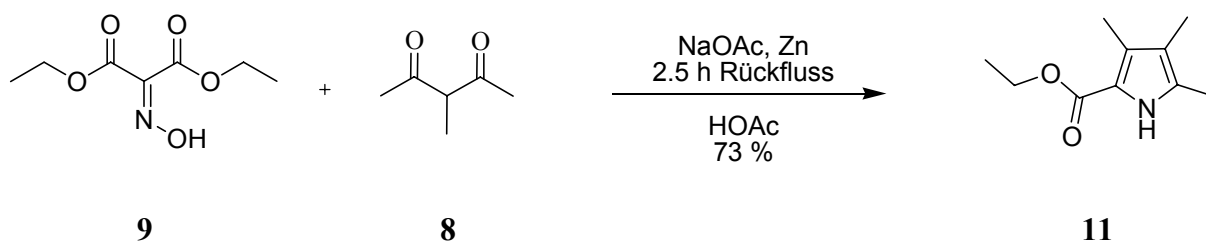


Abb. 4.3 Synthese des 3,4,5-Trimethyl-1H-pyrrol-2-carbonsäureethylesters **11**.

Dabei wird das Oxim *in situ* durch das Zink zum Amin reduziert, welches dann die Zyklisierung zum Pyrrol eingehen kann. Wichtig bei dieser stark exothermen Reaktion ist, dass die Temperatur möglichst nicht über 110 °C ansteigen sollte, da es hierbei zu erheblichen Ausbeuteverlusten kommen kann. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation erhält man so den gewünschten Pyrrolcarbonsäureethylester **11** in einer Ausbeute von 73 % als hellgelben, kristallinen Feststoff. Durch die Verwendung günstiger Edukte und der guten Ausbeuten stellt dieser Weg eine sinnvolle Alternative zu der von *Dolphin* verwendeten Synthese dar.

Die nächsten Schritte entsprechen wieder dem von *Wienand*^[73] beschriebenen Weg. Zunächst werden über eine literaturbekannte Methode^[102-105] alle α -Methyl-Protonen des Pyrrolcarbonsäureethylesters **11** durch eine elektrophile Substitution^[106, 107] zum 5-Trichlormethylpyrrolcarbonsäureester durch Sulfurylchlorid oxidiert und anschließend zur freien

Pyrrrolcarbonsäure **12** hydrolysiert, wobei die Ausbeute 75 % (Lit. 75 %) betrug (Abb. 4.4). Es ist jedoch darauf zu achten, dass frisch destilliertes Sulfurylchlorid verwendet und dass die Reaktion unter Schutzgas durchgeführt wird, da es auch hier zu Ausbeuteverlusten durch Zersetzung des Produktes kommen kann.

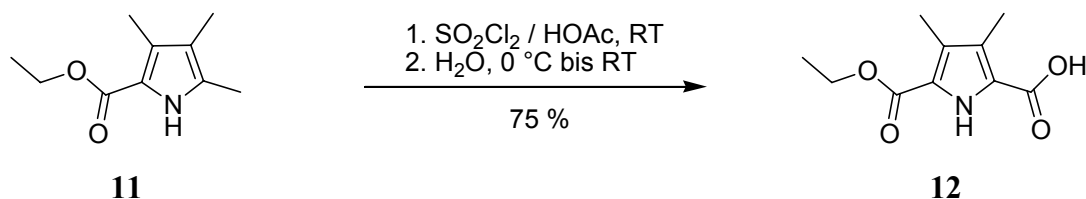


Abb. 4.4 Selektive Oxidation von **11** zur freien Säure **12**.

Anschließend wurde die freie Pyrrolcarbonsäure **12** zuerst mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen Dimethylformamid in das Säurechlorid überführt. Dieses wurde dann ohne Aufarbeitung in *tert*-Butanol mit einem Überschuss Kalium-*tert*-butylat umgesetzt. Nach zweistündigem Rühren und Aufarbeitung konnte nach säulenchromatographischer Reinigung der Pyrrol-*tert*-Butylester **13** in reiner Form in Ausbeuten von 76 % (Lit. 74 %) (Abb. 4.5) isoliert werden.

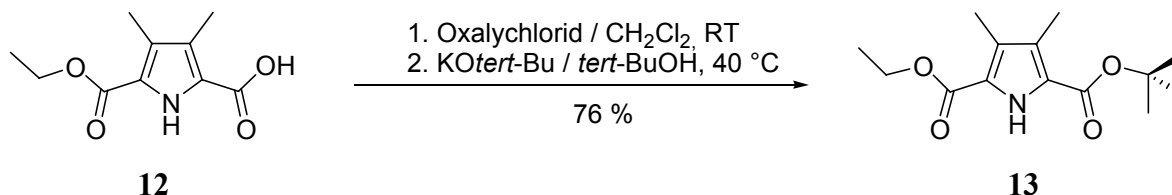


Abb. 4.5 Veresterung von **12** über das Säurechlorid zum geschützten Baustein **13**.

Der gemischte Dimethylpyrroldicarbonsäurediester **13** konnte anschließend in den Dibromomethylpyrroldiester **4** überführt werden. Dazu wurde **13** in Tetrachlorkohlenstoff mit NBS und AIBN an den zwei Methylgruppen radikalisch bromiert. Man erhielt **4** in reiner Form in einer Ausbeute von 99 % (Lit. 99 %) (Abb. 4.6).

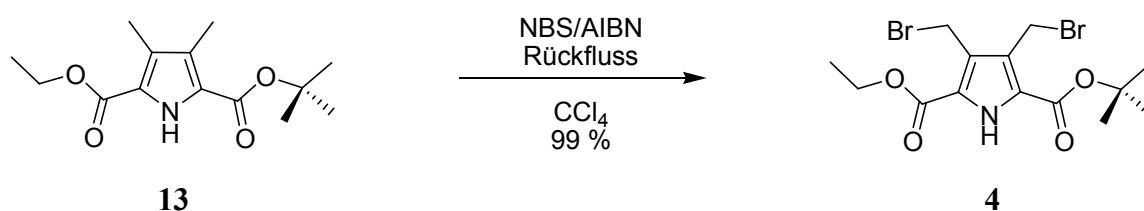


Abb. 4.6 Radikalische Bromierung des gemischten Pyrrolesters **13** zum Dibromomethylpyrroldiester **4**.

Mit dem so erhaltenen Dibromomethylpyrroldiester **4** hatte man nun ein Molekül, das wie in Kapitel 3.1 beschrieben in einer Vielzahl von Folgereaktionen eingesetzt werden kann. Über die benzyllischen Bromide ist die Reaktion mit verschiedenen Linkermolekülen möglich. Außerdem können die Estergruppen orthogonal selektiv hydrolysiert und daher unabhängig voneinander weiter umgesetzt werden.

4.2 Synthese der Linkermoleküle

Die in Frage kommenden Linkermoleküle müssen einige Eigenschaften aufweisen, um sie für die Synthese der Kapselhalbschalen verwenden zu können. Zum einen müssen die Linker tetrafunctionalisiert sein, um je zwei Substitutionsreaktionen pro Pyrrol einzugehen. Andererseits sollen sie eine gewisse Rigidität aufweisen, damit die intermolekulare Selbstorganisation zur Kapsel schon durch die starre Geometrie der Halbschale begünstigt wird. Geeignete Moleküle, welche diese Eigenschaften aufweisen, sind z.B. tetrafunctionalisierte Benzolderivate. Ein weiterer Vorteil bei der Verwendung dieser Moleküle ist, dass die Einlagerung aromatischer Gastmoleküle durch eine π - π -Wechselwirkung begünstigt sein sollte. Auf die Verwendung linearer Linker wurde in dieser Arbeit verzichtet, da bereits vorher durchgeführte Experimente zu keinem Ergebnis geführt hatten.^[108]

Ein geeignetes Linkermolekül stellt 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzol **14**, welches nach einer bekannten Methode hergestellt wurde.^[109]

Für die Synthese von **14** wurde frisch sublimiertes 2,5-Dihydroxybenzochinon **15** mit Zink in konzentrierter Salzsäure umgesetzt. Nach Aufarbeitung und zweimalige Umkristallisation aus THF erhielt man so das Produkt in einer Ausbeute von 52 % (Lit. 49 %) (Abb. 4.7).

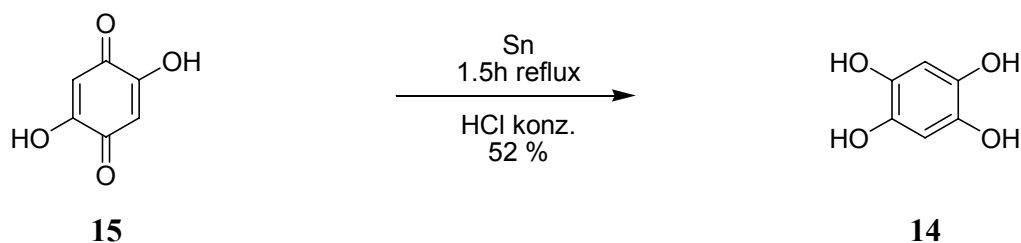


Abb. 4.7 Synthese von 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzol **14**.

Die vorhergehende Sublimation ist dabei unumgänglich, da die Verwendung des unsublimierten 2,5-Dihydroxybenzochinons **15** nicht zum Produkt führt. Die Umkristallisation und Lagerung im Exsikkator oder unter Stickstoff erweist sich ebenfalls als

enorm wichtig, da 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzol **14** die Tendenz aufweist, sich an Luft langsam zu zersetzen, besonders wenn noch Spuren an Säure enthalten sind.

Ebenfalls wurde das 1,2,4,5-Tetrakis(hydroxymethyl)benzol **16** (Pyromellitalkohol) nach der Vorschrift von *Schiller* synthetisiert.^[39] Dazu wurde das Pyromellitsäureanhydrid **17** mit Lithiumaluminiumhydrid in einer Soxhlet-Extraktionsapparatur für 3 Tage umgesetzt und konnte nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 40 % isoliert werden (Abb. 4.8).

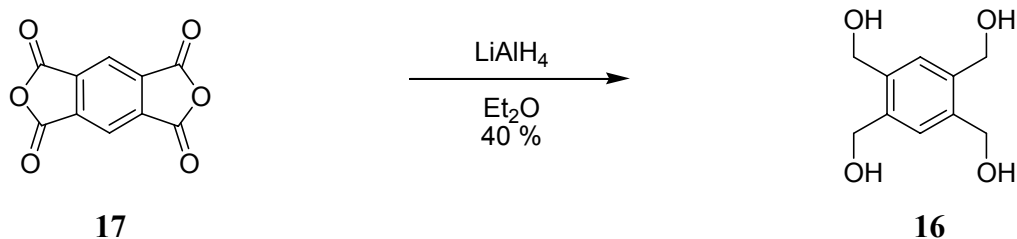


Abb. 4.8 Synthese des Pyromellittetraalkohols **17** aus dem Pyromellitsäureanhydrid **16**.

Die relativ geringe Ausbeute lässt sich mit der schlechten Löslichkeit des Pyromellitanhydrids **17** in Diethylether begründen.

Zur Reaktivität von **14** und **16** ist anzumerken, dass zwar der Pyromellitalkohol **16** mit den benzyliischen Hydroxygruppen das bessere Nucleophil darstellt als das Tetrahydroxybenzol **14** mit den phenolischen Hydroxygruppen, jedoch ergibt sich im ersten Fall bei einer Zyklisierung mit dem Dibromomethylpyrrol **4** ein 10-Ring, im zweiten Fall ein 8-Ring. Es ist daher anzunehmen, dass der Zyklisierungsschritt beim 8-Ring bevorzugt abläuft, im Falle des 10-Rings Nebenreaktionen wie die lineare intermolekulare Kupplung zu Ausbeuteverlusten führen kann.

Um diese Probleme zu umgehen, wurde das Dihydrazid **18** hergestellt.^[110] Dieses wurde bereits von *Rebek* bei der Synthese seiner „Softballs“^[30] erfolgreich eingesetzt. Es ist bekannt, dass im Falle von 5 und 6-Ringen die intramolekulare Kupplung gegenüber der intermolekularen bevorzugt abläuft. Im Verlauf der Kupplung mit **4** sollten sich zwei neue 6-Ringe ausbilden.

Die Darstellung des Dihydrazids **18** ist durch die Umsetzung des Pyromellitdianhydrids **17** mit Hydrazin möglich. Nach Reinigung des Edukts mit Essigsäureanhydrid und anschließender Reaktion mit Hydrazinmonohydrat erhält man so das Dihydrazid **18** in einer Ausbeute von 55 % (Lit. 71 %) (Abb. 4.9).

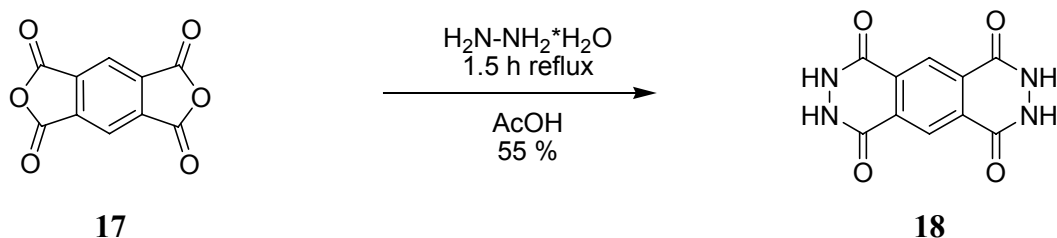


Abb. 4.9 Synthese des Dihydrazids **18** aus dem Pyromellitsäuredianhydrid **17**.

Ein weiterer Linker, der für die Synthese geeignet erschien, war das Pyromellitsäurechlorid **19**, welches für die Bildung von Amid-, oder Esterbindungen verwendet werden könnte. Nach einigen erfolglosen Versuchen, das Säurechlorid aus der Pyromellitsäure mit Hilfe von Thionylchlorid oder Oxalylchlorid herzustellen, gelang die Umsetzung des Pyromellitdianhydrids **17** mit Phosphorpentachlorid.^[111] Dazu wurden die beiden Feststoffe zusammen erhitzt und das Produkt, ein kristalliner Feststoff, in einer Ausbeute von 80 % abdestilliert (Lit. 83 %) (Abb. 4.10).

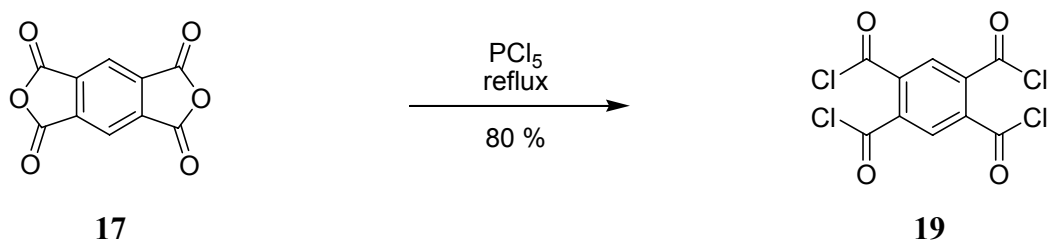


Abb. 4.10 Darstellung des Pyromellitsäurechlorids **19** aus dem Pyromellitsäuredianhydrid **17**.

Nach der erfolgreichen Synthese des 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzols **14** lag es nahe, auch höher annulierte tetrafunctionalisierte Ringsysteme herzustellen. In Frage kamen dabei ein Naphthalin- und ein Anthracenderivat, welche ebenfalls vier Hydroxyfunktionen aufweisen. Bei der Synthese des 2,3,6,7-Tetrahydroxynaphthalins **20** wurde zuerst das 2,7-Dihydroxynaphthalin **21** analog zu einer bekannten Vorschrift^[112] in Essigsäure mit Brom unter Zugabe elementarem Zinns bromiert. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation erhielt man 3,6-Dibromo-2,7-Dihydroxynaphthalin **22** in einer Ausbeute von 63 % (Lit. 59 %). Anschließend wurden die Hydroxyfunktionen in den Methylether mit Hilfe von Methyljodid und Kaliumcarbonat in Aceton überführt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung erhielt man das 3,6-Dibromo-2,7-Dimethoxynaphthalin **23** als kristallinen Feststoff in einer Ausbeute von 67 % (Lit. 51 %). Als nächsten Schritt wurden die beiden Bromatome durch Methoxygruppen substituiert.^[113] Dazu wurde **23** mit NaOMe in Methanol mit Cu(I)I gelöst in DMF umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation erhielt man 2,3,6,7-Tetramethoxynaphthalin **24** in einer Ausbeute von 61 % (Lit. 64 %). Den letzten Schritt stellte

die Entschützung der Hydroxyfunktionen dar. Dazu wurde **24** in konzentrierter Bromwasserstoffsäure und $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösemittels und Trocknung im Vakuum wurde das Produkt in einer Ausbeute von 96 % (Lit. 85 %) isoliert (Abb. 4.11).

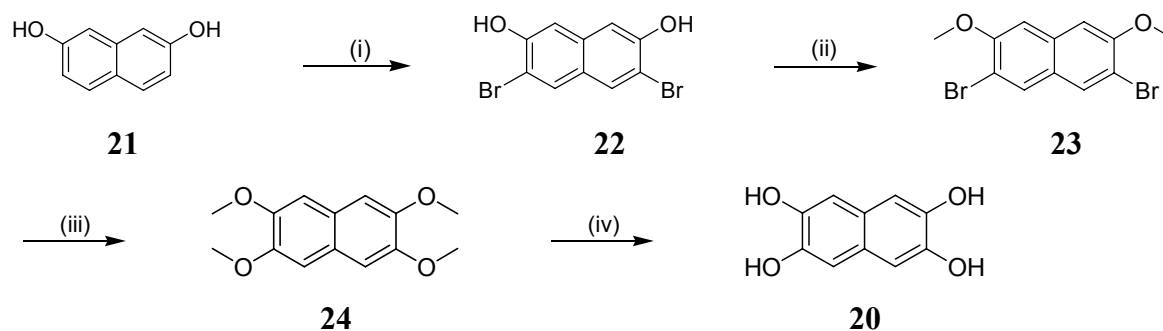


Abb. 4.11 Reagenzien und Bedingungen: (i) Br_2 , $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$, Sn , reflux 63 % (ii) MeI , K_2CO_3 , Aceton 67 % (iii) NaOMe , Cu(I)I , DMF , 61 % (iv) konz. HBr , $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$, reflux 96 %.

Das Anthracenderivat 9,10-Dimethyl-1,2,3,6,7-tetrahydroxyanthracen **25** wurde in einer zweistufigen Synthese dargestellt.^[114] Dazu wurde Veratrol **26** mit Acetaldehyd unter Säurekatalyse zum 9,10-Dimethyl-1,2,3,6,7-tetramethoxyanthracen **27** kondensiert. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Chloroform wurde das Produkt in einer Ausbeute von 20 % (Lit. 22 %) erhalten. Im zweiten Schritt wurden die Methylether gespalten. Dies erfolgte in absolutiertem Dichlormethan mit Bortribromid. Nach Umkristallisation aus Eisessig und Trocknung erhielt man das 9,10-Dimethyl-1,2,3,6,7-tetrahydroxyanthracen **25** in einer Ausbeute von 79 % (Lit. 84 %) als grüne Kristalle (Abb. 4.12).

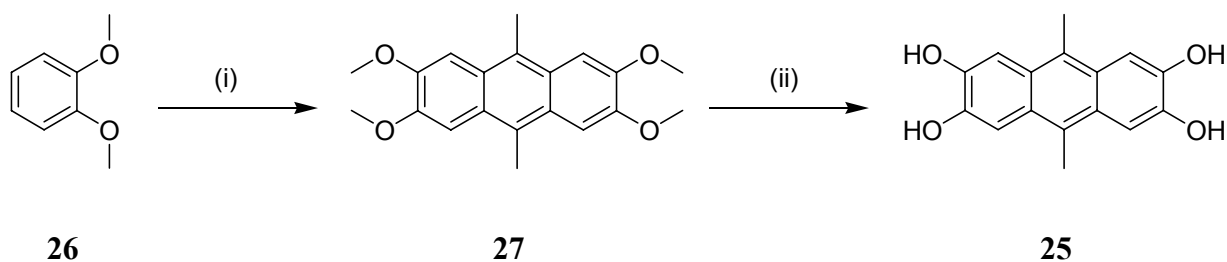


Abb. 4.12 Reagenzien und Bedingungen: (i) Acetaldehyd, HOAc , konz. H_2SO_4 20 % (ii) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 79 %.

Es bestand auch die Möglichkeit, das 2,3,6,7-Tetrahydroxyanthracen **28** nach einer weiteren ebenfalls bekannten Synthese herzustellen. Jedoch wäre diese erheblich aufwändiger gewesen. Außerdem tragen die Methylgruppen von **25** möglicherweise positiv zur Zyklisierung bei, da diese auf Grund der elektronenschiebenden Wirkung die

Elektronendichte im Ringsystem und somit auch die Nucleophilie der Hydroxygruppen erhöhen. Daher wurde auf **28** als Linker verzichtet.

Hydroxygruppen weisen eine recht gute Nucleophilie auf, jedoch wird diese von Thiolen wegen der höheren Acidität und der leichteren Polarisierbarkeit übertroffen. Daher wurde auch ein Vertreter dieser Substanzklasse synthetisiert, das Tetrakis(mercaptomethyl)-benzol **29**. Bei der zweistufigen Synthese handelt es sich im ersten Schritt um die Bromierung des 1,2,4,5-Tetramethylbenzols **30** (Durol), was zum Tetrakis(bromomethyl)-Benzol **31** als Zwischenprodukt führt. Dieses wurde dann anschließend durch eine literaturbekannte Methode^[115] in das analoge Tetrakis(mercaptomethyl)benzol **29** überführt.

Für die Bromierung im ersten Syntheseschritt gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten, die beide durchgeführt wurden: zum einen die Bromierung durch NBS mit Hilfe eines Radikalstarters, zum anderen die photochemische Bromierung mit elementarem Brom.

Für die erste Reaktionsvariante wurde **30** mit NBS und AIBN in Tetrachlorkohlenstoff unter Rückfluss erhitzt, was nach Aufarbeitung das Tetrakis(bromomethyl)benzol **31** in einer Ausbeute von 16 % lieferte. Da die Ausbeuten bei dieser Darstellungsmöglichkeit nicht zufrieden stellend waren, wurde anschließend **31** durch eine photochemische radikalische Bromierung hergestellt. Zur Reaktion wurde **30** in Tetrachlorkohlenstoff vorgelegt und unter Rückfluss erhitzt. Durch Zutropfen einer Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff und 24-stündiges Bestrahlen mit einer Tageslichtlampe erhielt man Verbindung **31** nach Umkristallisation aus Chloroform in einer Ausbeute von 14 %. Die schlechten Ausbeuten in beiden Fällen sind teilweise auch damit zu begründen, dass es durch die Verwendung von Chloroform, wie in der Originalvorschrift angegeben, zu Ausbeuteverlusten gekommen ist. Offensichtlich war das Produkt zu gut löslich und dadurch kam es zu keiner vollständigen Kristallisation. Durch Variation des Lösemittels sollten jedoch die Verluste bei der Umkristallisation verringert werden.

Der zweite Schritt der Synthese des Tetrakis(mercaptomethyl)benzols **29** umfasst die Substitution der vier Bromfunktionen durch Thiolgruppen. Hierzu wurde eine Lösung der Verbindung **31** und Thioharnstoff in Ethanol unter Rückfluss erhitzt und mit einer Lösung von Natriumhydroxid in Wasser versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten und anschließender Aufarbeitung wurde Verbindung **29** als farbloser kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 91 % erhalten^[116] (Abb. 4.13).

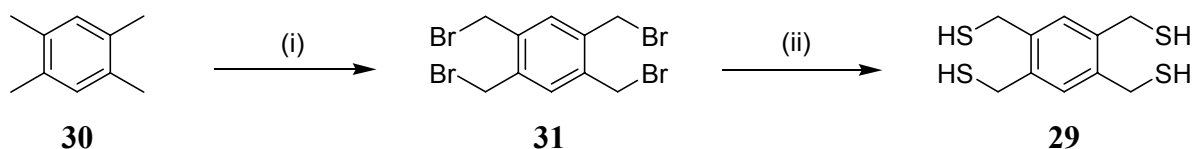


Abb. 4.13 Reagenzien und Bedingungen: (i) NBS, AIBN, CCl₄, reflux; (ii) Thioharnstoff, Ethanol, KOH.

Einen Vertreter der nichtaromatischen Linker stellt das Glucoluril dar. Dies wurde bereits von *Rebek* erfolgreich bei der Synthese seiner „Tennisbälle“ (Abb. 2.1), „Softballs“ (Abb. 2.2) und einiger anderer Systeme eingesetzt. Glucolurile sind präperativ leicht zugängliche Bausteine, die von Natur aus schon durch die vier Aminfunktionen tetrafunctionalisiert vorliegen. Außerdem weisen diese eine leicht gewölbte und rigide Struktur auf, was zu einer Präorganisation führt und daher für die spätere Kapselbildung von Vorteil sein sollte. Die Glucolurilsynthese wurde nach einer bekannten Vorschrift durchgeführt.^[117] Zunächst wurde das Diphenylglucoluril **32** synthetisiert. Dazu wurden Benzil **33** und Harnstoff **35** zusammen mit Trifluoressigsäure als Katalysator in Benzol im Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Der ausgefallene, weiße Feststoff musste anschließend nur noch gewaschen und getrocknet werden. Die Ausbeute lag bei 93 % (Lit. 95 %) (Abb. 4.14).

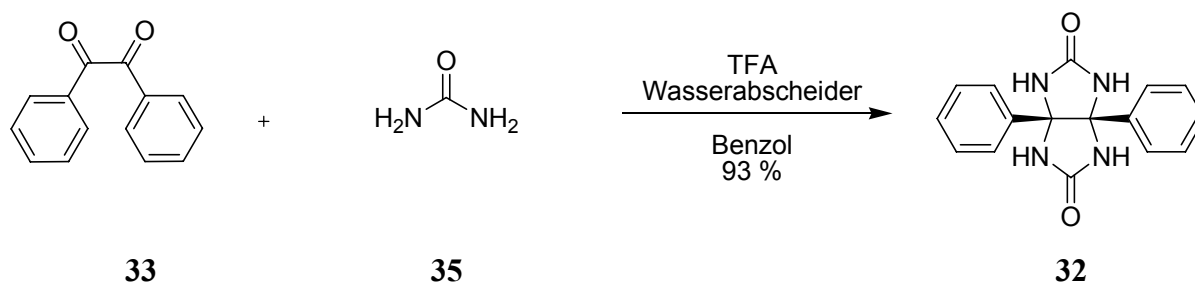


Abb. 4.14 Diphenylglucolurilsynthese nach *Rebek*.^[117]

Im Verlauf dieser Arbeit wurden noch weitere anders funktionalisierte, zum Teil neue Glucolurilderivate (Kap. 4.4.4 Abb. 4.75; Kap. 4.4.5 Abb. 4.80; Kap. 4.4.6 Abb. 4.81) synthetisiert, auf die jedoch erst später eingegangen werden soll.

4.3 Methodenentwicklung

Nach erfolgreicher Synthese des Dibromomethylpyrroldiesters **4** und der tetra-funktionalisierten Linker wurden zahlreiche Versuche unternommen, diese zu zyklisieren und Kapselhalbschalen herzustellen.

4.3.1 Zyklisierungsversuche mit dem Dibromomethylpyrroldiester **4**

Eine Möglichkeit, zwei der Pyrrolbausteine zu verbrücken, ist die Verwendung des Tetrakis(mercaptomethyl)benzols **29** als aromatischen Linker. Auf Grund der relativ hohen Acidität der Thiol-Protonen sollte es gelingen, diese unter basischen Bedingungen zu deprotonieren, sodass das Thiolat als Nucleophil am Pyrrol angreifen kann. Dazu wurde der Dibromomethylpyrroldiester **4** mit Tetrakis(mercaptomethyl)benzol **29** unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt. Zuerst wurde **29** mittels NaH in DMF deprotoniert und anschließend **4** auf einmal zugegeben. Die Reaktion erfolgte mit abuliertem und entgastem DMSO unter Stickstoffatmosphäre, da das Vorhandensein von Sauerstoff in der Lösung die Thiofunktionen oxidieren kann. Dies führt zur Ausbildung von Disulfidbrücken, wodurch die Linkermoleküle unbrauchbar werden. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur konnten mittels DC-Kontrolle keine Edukte mehr nachgewiesen werden, woraufhin die Reaktion mit Wasser abgebrochen wurde. Aus dem extrahierten Rohprodukt wurde versucht, säulenchromatographisch Einzelsubstanzen zu isolieren, jedoch scheiterte dies am schlechten Laufverhalten des Gemisches sowohl auf Silicagel als auch auf Alox und unter Verwendung verschiedener Lösemittelgemische. Eventuell vorhandenes Produkt **34** sollte säulenchromatographisch zu trennen sein, da dieses relativ unpolar vorliegt und auch keine funktionellen Gruppen aufweist, die einer solchen Aufreinigung widersprechen würden. Möglicherweise ist die Verwendung von Natriumhydrid als Base ungünstig, da es als sehr starke Base zur Zersetzung der Reaktionspartner führen kann. Daher wurde die gleiche Reaktion mit Kaliumcarbonat als Base wiederholt. Allerdings wurde das Pyrrol stark verdünnt und langsam zugetropft, um durch die hohe Verdünnung die intramolekulare Zyklisierung zu begünstigen. Mögliche Nebenreaktionen wie intermolekulare Reaktionen (Oligomerisierung) sollten dadurch unterdrückt werden. Nach 24 h bei Raumtemperatur waren hier ebenfalls keine Edukte mehr nachweisbar und daher wurde die Reaktion abgebrochen. Doch auch hier war eine säulenchromatographische Isolierung einzelner Substanzen aus den schon vorher beschriebenen Gründen nicht möglich (Abb. 4.15).

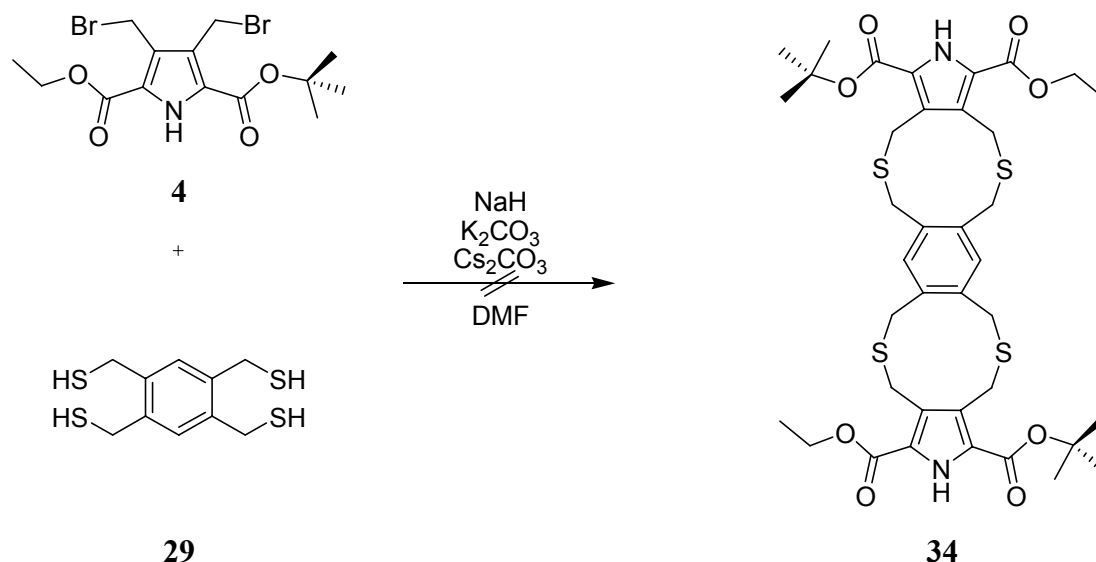


Abb. 4.15 Umsetzung des Dibromomethylpyrrols **4** mit Tetrakis(mercaptomethyl)benzol **29**.

Ein generelles Problem solcher Zyklisierungen stellt wie unter Abschnitt 4.1 beschrieben die Ringgröße dar. Während bei Fünf- und Sechsringen eine hohe Bildungstriebkraft vorherrscht, nimmt diese bei Acht- bis Zwölfringen stark ab und der Ringschluss ist gegenüber der linearen Polymerisation nicht mehr von Vorteil. Um trotzdem der Ringschlussreaktion einen Vorteil zu verschaffen, erscheint hier die Verwendung von Cäsiumsalzen wegen des unter Kap. 3.3 beschriebenen Cäsium-Effekts als sinnvoll.

Da die bisher durchgeführten Versuche nicht die gewünschten Produkte ergaben, wurden einige Testreaktionen durchgeführt, um prinzipiell nachzuweisen, ob Dibromomethylpyrrolidester **4** mit Thiolen zu einem Thioether reagiert. Zunächst wurde ein einfaches Thiol, das Benzylmercaptan **36** als Nucleophil eingesetzt. Da hier keine Zyklisierung auftritt, sollte sich das Produkt ohne störende Nebenreaktionen (Polymerisationen) bilden und isolieren lassen. Dazu wurde **36** in absolutiertem DMF gelöst und für etwa 30 min bei Raumtemperatur zusammen mit **4** äq. Cäsiumcarbonat gerührt. Anschließend wurde 1 äq. von **4**, gelöst in DMF langsam zutropft und für 3 d gerührt. DC-Kontrollen ergaben, dass nach dieser Zeit keine Edukte mehr vorhanden waren, dafür jedoch etwa neun neue Produkte entstanden, von denen mittels Säulenchromatographie sieben isoliert wurden. Lediglich das letzte Produkt mit dem langsamsten R_F-Wert konnte als das monosubstituierte Produkt mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert werden. Daher wurde die Reaktion wiederholt, jedoch wurde nach der Zugabe des Pyrrols die Reaktionslösung auf 50 °C erwärmt und für 4 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung auf Silicagel mit Hexan/Essigester 7/1 wurden vier Produkte isoliert, wobei wiederum das monosubstituierte Produkt in Spuren, aber diesmal

auch das zweifach substituierte Produkt in einer Ausbeute von 38 % als farbloser Feststoff **37** isoliert werden konnte (Abb. 4.16). Bei den beiden anderen Substanzen handelte es sich um nicht näher charakterisierbare Nebenprodukte.

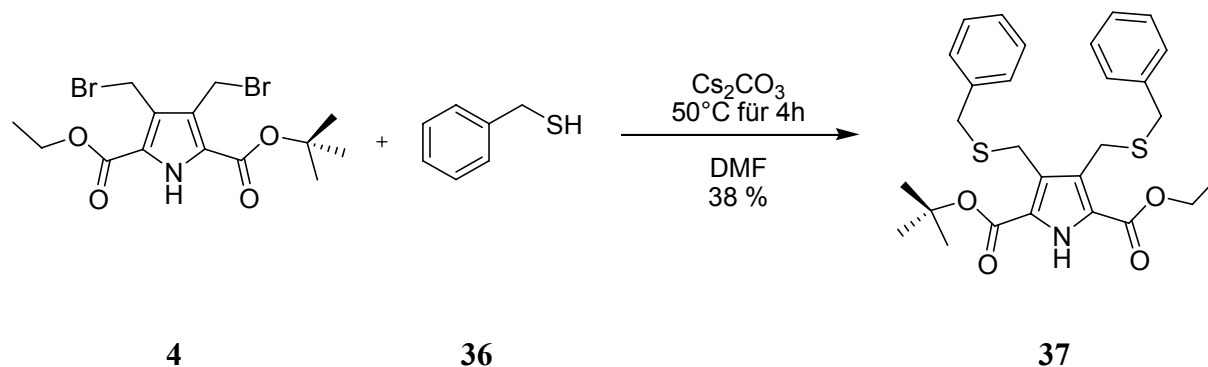


Abb. 4.16 Testreaktion von Dibromomethylpyrrol **4** mit Benzylmercaptan **36**.

Nach der erfolgreichen Synthese des Dibenzylthiomethyletherpyrrols **37** wurde eine weitere Testreaktion mit 1,2-Di(mercaptomethyl)benzol **38** durchgeführt, die zusätzlich eine mögliche Zyklisierung nachweisen sollte. Dazu wurde zunächst aus *o*-Xylol **39** in einer radikalischen Bromierung mit NBS und AIBN in Tetrachlorkohlenstoff das 1,2-Di(bromomethyl)benzol **40** hergestellt. Nach 4 h unter Rückfluss kristallisierte das Produkt als farbloser Feststoff sauber aus der gekühlten Lösung aus. Die Ausbeute betrug 42 %. (Abb. 4.17)

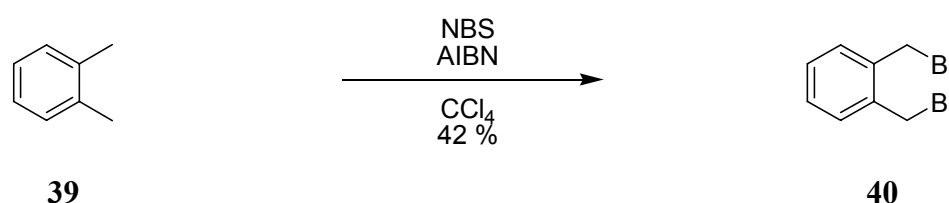


Abb. 4.17 Bromierung von *o*-Xylol **39** mit NBS und AIBN zum 1,2-Di(bromomethyl)benzol **40**.

Anschließend wurde **40** in einer bekannten Reaktion mit Thioharnstoff **41** und Natriumhydroxid in Ethanol zu 1,2-Di(mercaptomethyl)benzol **38** umgesetzt (Abb. 4.18), wobei dieses als hellgelber Feststoff in einer Ausbeute von 95 % erhalten wurde.^[118]

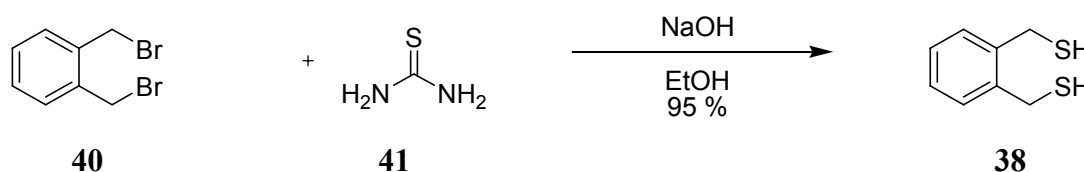


Abb. 4.18 Herstellung des 1,2-Di(mercaptomethyl)benzols **38**.

Mit der erfolgreichen Synthese des 1,2-Di(mercaptomethyl)benzols **38** konnte nun die Fähigkeit des Systems zur Zyklisierung getestet werden. Dazu wurde zunächst **38** in entgastem DMF unter Stickstoffatmosphäre zusammen mit Cäsiumcarbonat bei Raumtemperatur für 15 min gerührt und anschließend das Pyrrol gelöst in DMF bei 50 °C zugetropft und für 5 h gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte das Produkt **42** in einer Ausbeute von 4 % säulenchromatographisch über Silicagel mit Hexan/Essigester als farbloser Feststoff isoliert werden (Abb. 4.19).

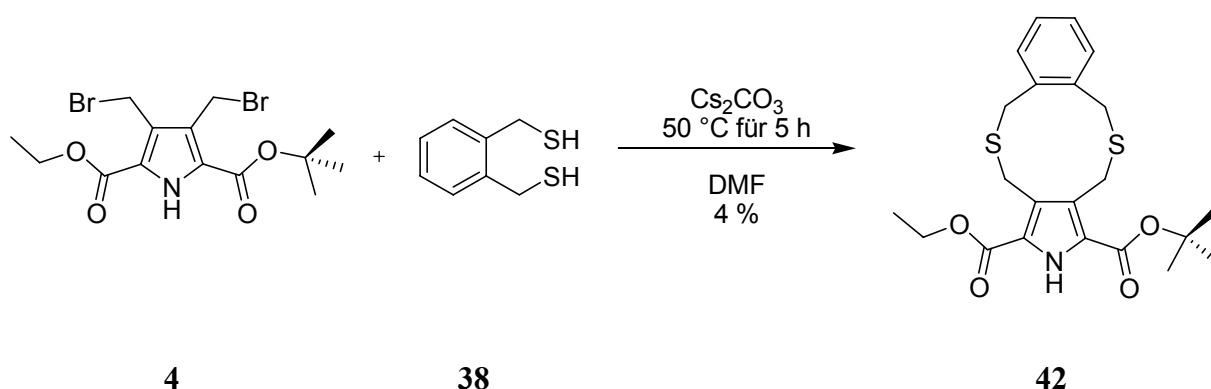


Abb. 4.19 Erfolgreiche Zyklisierung zu **42** von Dibromomethylpyrrol **4** und Di(mercaptomethyl)benzol **38**.

Die erfolgreiche Synthese des zyklischen Thioethers **42** zeigte, dass diese Reaktion prinzipiell möglich ist, jedoch in sehr schlechter Ausbeute. Ursache hierfür waren möglicherweise Nebenreaktionen, die zu nichtzyklischen polymeren Aggregaten führten und nicht isolierbar waren oder die Zersetzung des Dithiols **38** im Verlauf der Reaktion.

Da nun erwiesenermaßen die Zyklisierung funktionierte, wurde erneut das Tetrakis(mercaptomethyl)benzol **29** verwendet. Zur Vermeidung von Polymerisationsreaktionen wurde das Pyrrol in noch stärkerer Verdünnung langsam zum deprotonierten Thiol zugetropft. Jedoch konnte auch in den Wiederholungsversuchen in keinem Fall das erwünschte Produkt isoliert oder nachgewiesen werden. Daher wurden die Versuche, Thiole als Brückeneinheiten zu verwenden, eingestellt.

Mehrwertige Alkohole können ebenfalls als Nucleophile verwendet werden. Daher wurden diese anstatt der Thiole für die weiteren Reaktionen verwendet. Ein geeignetes Brückenglied stellt das 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzol **14** dar, welches synthetisch leicht zugänglich ist. Da die bisher durchgeführten Versuche meist zu keinem brauchbaren Ergebnis führten, wurden auch dieses Mal in Vorversuchen passende Reaktionsbedingungen untersucht. Geeignet hierfür erschien Catechol **43**, da es kommerziell erhältlich ist und stabil unter basischen Bedingungen

vorliegt. So wurde **43** in Aceton gelöst und zusammen mit Cäsiumcarbonat für 30 min unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde Dibromomethylpyrrol **4**, gelöst in Aceton, zugetropft und der Reaktionsansatz für weitere 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung über Silicagel mit Hexan/Isopropanol 5/0.2 konnte das Produkt, der zyklische Diether **44** in einer Ausbeute von 13 % als farbloser Feststoff isoliert werden. Die Ausbeute konnte auf 26 % gesteigert werden, indem das Zutropfen über 8 h erfolgte und die Reaktion anschließend für 12 h unter Rückfluss erhitzt wurde. (Abb. 4.20)

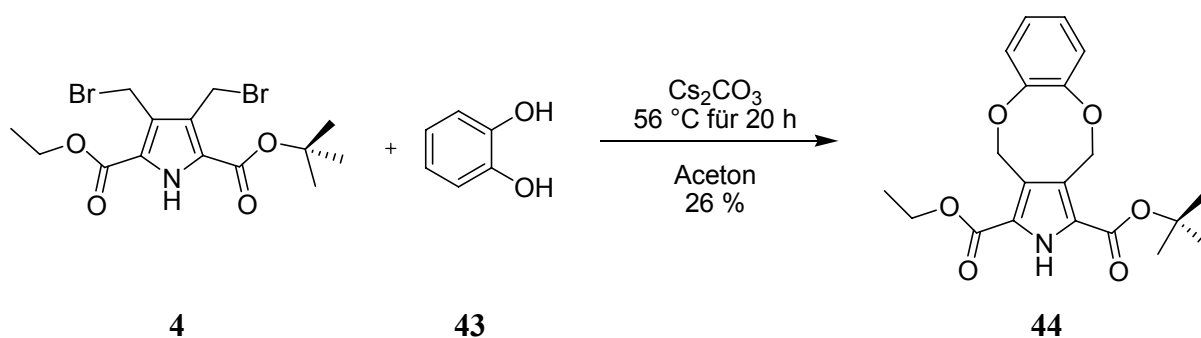


Abb. 4.20 Zyklisierung des Dibromomethylpyrrols **4** mit Catechol **43**.

Die Ausbeute von 26 % erscheint zwar gering, doch verglichen mit der des vorher synthetisierten zyklischen Thioethers **42** mit 4 % Ausbeute ist eine deutliche Verbesserung zu erkennen. Zurückzuführen ist dies darauf, dass Catechol **43** in basischer Lösung stabiler ist als das 1,2-Di(mercaptomethyl)benzol **38**. Andererseits wurde hier ein 10-Ring gebildet und nicht ein 12-Ring wie im vorherigen Fall. Daher war wohl die Ringschlussreaktion etwas mehr begünstigt im Vergleich zur undefinierten Polymerisation. Die Verwendung von Kaliumcarbonat als Base erbrachte bei Wiederholungsversuchen lediglich Ausbeuten von maximal 18 %, was den Cäsiumeffekt in diesem Fall zu bestätigen scheint.

Da diese Reaktion erfolgreich war, wurde nun das 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzol **14** als Linkermolekül eingesetzt. Dazu wurde analog zur Testreaktion **14** in Aceton zusammen mit Cäsiumcarbonat für 30 min unter Rückfluss erhitzt, wobei ein roter Niederschlag ausfiel. Die Lösung erwies sich dabei als nicht mehr UV-aktiv, was ein deutlicher Hinweis dafür war, dass es sich bei dem ausgefallenen Feststoff um das deprotonierte **14** handelte. Da sichergestellt werden sollte, dass das vierfach deprotonierte **14** wieder in Lösung ging, wurde die Reaktionslösung nach der Zugabe des Cäsiumcarbonats mit soviel trockenem DMF versetzt, bis der rote Niederschlag vollständig gelöst war. Anschließend wurde **4** in Aceton innerhalb von 1 h zugetropft und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösemittels

wurden säulenchromatographisch vier Fraktionen isoliert, welche sich mittels NMR-Untersuchung als Dihydroxymethylpyrrol **5** und Zersetzungsprodukte herausstellten. Daher wurde die Reaktion wiederholt, jedoch wurde nicht erhitzt, sondern bei Raumtemperatur gerührt. Aber auch dies führte nicht zum gewünschten Ergebnis, sondern wieder nur zu Zersetzungsprodukten. Auch die Durchführung in reinem DMF ergab nicht das Zielmolekül **45** (Abb. 4.21).

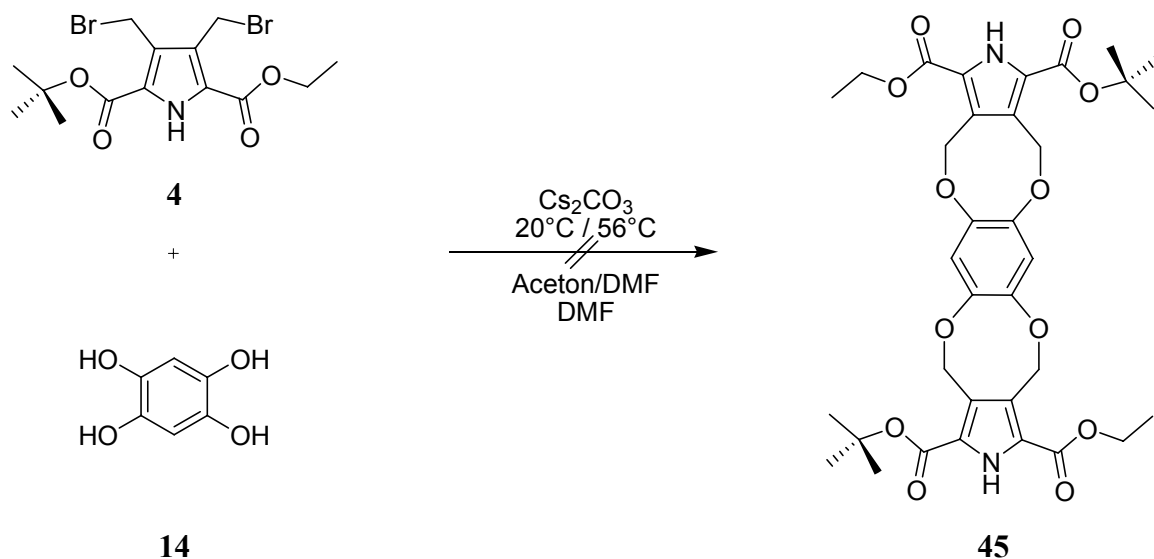


Abb. 4.21 Umsetzung von Dibromomethylpyrrol **4** mit Tetrahydroxybenzol **14**.

Wegen dieser nichterfolgreichen Umsetzung mit Tetrahydroxybenzol wurden die Versuche mit dem nichtaromatischen Linker, dem Glucoluril durchgeführt. Dazu wurde zunächst das Dimethylglucoluril **46** analog zur Synthese von Diphenylglucoluril **32** hergestellt.^[117]

Die Umsetzung erfolgte, indem das Glucoluril **46** in absolutiertem, entgastem DMSO vorgelegt wurde und zusammen mit Natriumhydrid bei Raumtemperatur unter Stickstoff für 12 h gerührt wurde. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus, der sich jedoch nach dem langsamen Zutropfen des Dibromomethylpyrrols **4** langsam auflöste und die Lösung gelb färbte. Nach dem Abreagieren der Edukte wurde der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegossen, mit Dichlormethan extrahiert und über Silicagel säulenchromatographisch aufgearbeitet. Es wurden zwar vier Substanzen isoliert, welche sich jedoch nach NMR-spektroskopischer Untersuchung nicht als die erwünschten Produkte herausstellten. Daher wurde die Reaktion wiederholt, dieses Mal jedoch bei einer Temperatur von 50°C . Die Aufarbeitung erfolgte wie zuvor, doch auch diese Veränderung führte nicht zum Produkt **47** (Abb. 4.22).

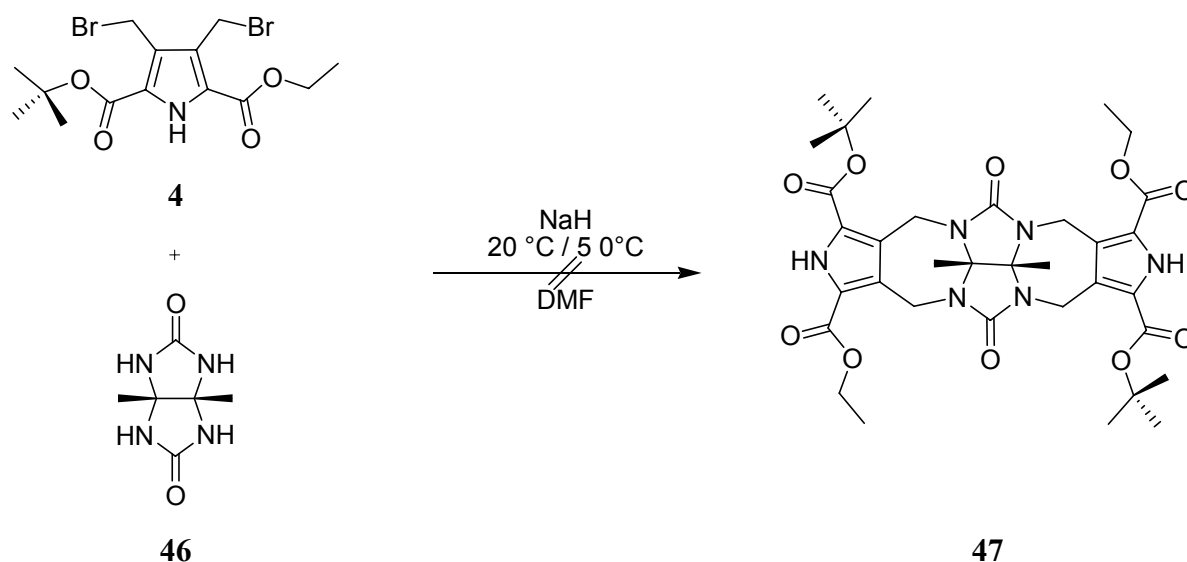


Abb. 4.22 Umsetzung von Dibromomethylpyrrol **4** mit Dimethylglucuril **46**.

Da die Reaktionen mit Dimethylglucuril **46** nicht erfolgreich waren, wurde nun das Diphenylglucuril **32** eingesetzt. Einerseits kann durch die zusätzlichen Phenylgruppen, die im Gegensatz zu den Methylgruppen in **46** von keinen anderen Signalen im NMR-Spektrum überdeckt werden, das erwünschte Produkt eindeutiger nachgewiesen werden. Andererseits wurde **32** ebenfalls bereits bei *Rebek* erfolgreich bei seinen molekularen Kapsel in ähnlichen Reaktionen eingesetzt.^[117] Dabei wurden zwei Äquivalente **32** unter basischen Bedingungen mit einem Äquivalent Tetrakis(bromomethyl)benzol **31** umgesetzt und man erhielt so direkt die Kapselhabschalen des „Tennisballs“. Um jedoch herauszufinden, ob die hier angewandten Reaktionsbedingungen zur Zyklisierung führten, wurde erneut eine Testreaktion angesetzt. Dazu diente das Diphenylglucuril **32** als Linker und Dibromo-*o*-xylol **48** als Pyrrolersatz. Eine ähnliche Reaktion war bereits bekannt, jedoch nur mit einem Äquivalent **48**.^[119] In diesem Fall wurde **32** in absolutiertem DMSO zusammen mit Natriumhydrid für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Dibromo-*o*-xylol **48** auf einmal zugegeben. Nach weiteren 3 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion wässrig aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Isolierung über Silicagel das Produkt **49** in einer Ausbeute von 12 % als farbloser Feststoff erhalten (Abb. 4.23).

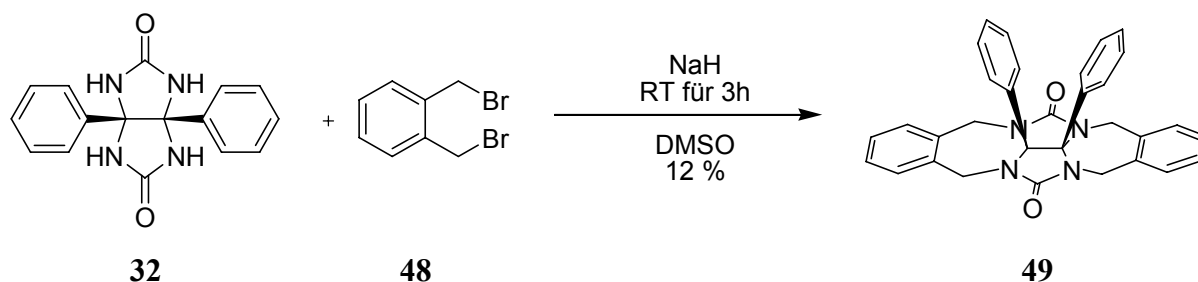


Abb. 4.23 Testreaktion von Diphenylglucoluril **32** mit Dibromo-o-xylol **48** zum Bicyclus **49**.

Nachdem nachgewiesen worden war, dass diese Reaktionsbedingungen hier prinzipiell geeignet waren für Zyklisierungsreaktionen mit Glucolurilen, wurde die eigentliche Reaktion mit **4** unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. Das Glucoluril wurde wieder in absolutiertem, entgastem DMSO vorgelegt und mit Natriumhydrid für 30 min deprotoniert. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus, der sich jedoch wieder nach der tropfenweisen Zugabe des Pyrrols vollständig auflöste. Nach dem Abreagieren der Edukte wurde der jetzt gelbe Reaktionsansatz auf Eiswasser gegossen, mit Dichlormethan extrahiert und säulenchromatographisch über Silicagel aufgereinigt. Das Produkt konnte jedoch nicht unter den so isolierten Stoffen nachgewiesen werden. Die Wiederholung der Reaktion bei 50°C führte ebenfalls nicht zum Produkt **50** (Abb. 4.24).

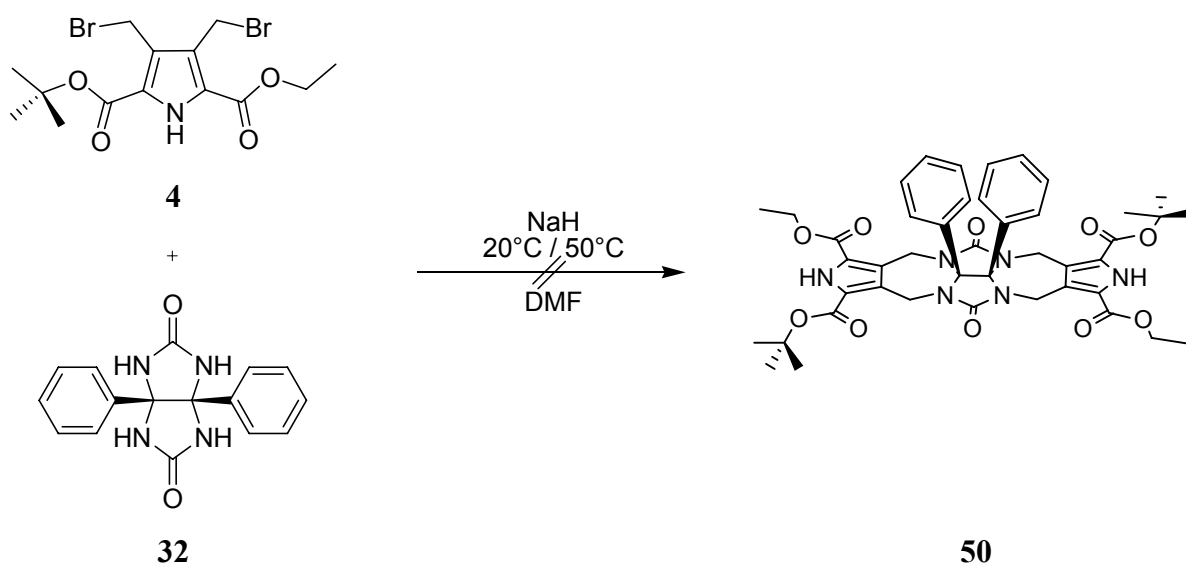


Abb. 4.24 Reaktion von Dibromomethylpyrrol **4** mit Diphenylglucoluril **32**.

Da im Gegensatz zur Reaktion von *Rebek* nicht das Tetrakis(bromomethyl)benzol **31**, sondern das komplexer aufgebaute **4** verwendet wurde, ist anzunehmen, dass es unter diesen Reaktionsbedingungen zu Nebenreaktionen und Zersetzungsprozessen am Pyrrolbaustein gekommen ist. So wäre die Deprotonierung des Pyrrol-NHs denkbar, da starke Basen wie

Natriumhydrid oder Kalium-*tert*-Butylat zur Deprotonierung der vier Glucoluril-NHs verwendet werden und diese ebenfalls mit dem Pyrrol reagieren können.

4.3.2 Umfunktionalisierung des Dibromomethylpyrroldiesters **4**

Im vorhergehenden Kapitel fungierte der Pyrrolbaustein **4** als das Elektrophil und die Linker als Nucleophile. Es ist jedoch auch die umgekehrte Reaktionsführung denkbar, was ein breiteres Spektrum der Synthesemöglichkeiten erschließen würde. Dazu ist es allerdings nötig, den Dibromomethylpyrroldiester **4** zu derivatisieren, das heißt, die Bromfunktionen in Hydroxy- oder Aminofunktionen zu überführen.

Zuerst wurde versucht, den Dibromomethylpyrroldiester **4** in den Dihydroxymethylpyrroldiester **5** zu überführen. Dabei war die Erkenntnis hilfreich, dass **5** bereits als Nebenprodukt (Abb. 4.21) hergestellt und charakterisiert wurde. Daher wurde versucht, das Diol unter ähnlichen Bedingungen als Hauptprodukt herzustellen. Dazu wurde der Dibromomethylpyrroldiester **4** in einem DMSO/Aceton-Gemisch mit Kaliumcarbonat als Base für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Ausfällung aus Wasser und anschließender säulenchromatographischer Aufarbeitung wurde so das Diol **5** erhalten, jedoch erschien die Ausbeute mit 40 % als relativ gering. Deshalb wurden weitere Versuche unternommen, und es zeigte sich, dass die Umsetzung mit Kaliumcarbonat in wässrigem Aceton bei Raumtemperatur für 12 h und anschließender Extraktion mit Chloroform das saubere Diol **5** als viskoses Öl in einer fast quantitativen Ausbeute von 97 % ergab (Abb. 4.25).

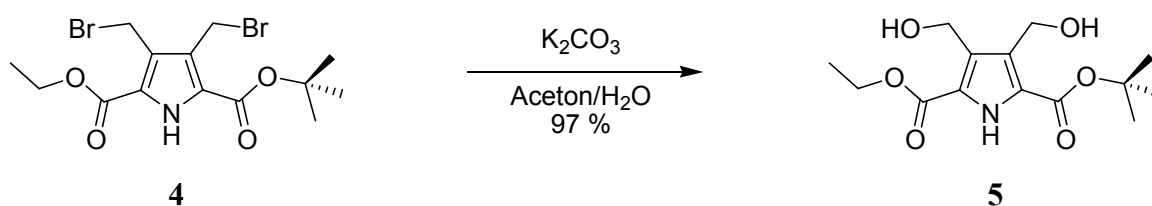


Abb. 4.25 Überführung des Dibromomethylpyrroldiesters **4** in das Diol **5**.

Die Zugabe von Wasser spielt bei dieser Reaktion eine entscheidende Rolle, da dadurch sowohl das Dibromomethylpyrrol **4**, als auch das Kaliumcarbonat gleichzeitig in Lösung gebracht werden konnten. Zu beachten ist jedoch, dass sich ein Zweiphasensystem ausbilden kann, wenn die Salzkonzentration zu hoch ist. Dieses verschwand allerdings wieder nach der Zugabe von zusätzlichem Wasser.

Zur Überführung des Dibromomethylpyrroldiesters **4** in das Diaminomethylpyrrol **6** wurde ebenfalls schon Vorarbeit geleistet.^[39, 108] Mit Hilfe der klassischen Gabrielynsynthese wurde

zuerst das Bromid mit dem Kaliumsalz des Phthalimids **51** zu **52** umgesetzt, um anschließend mit wässrigem Hydrazin das primäre Dimethylaminopyrrol **6** freizusetzen.

Der Dibromomethylpyrroldiester **4** wurde hier mit **51** in DMF bei 90 °C umgesetzt und es konnte nach Aufarbeitung das Diphthalimid **52** als gelbes Harz in einer Ausbeute von 65 % isoliert werden (Abb. 4.26).

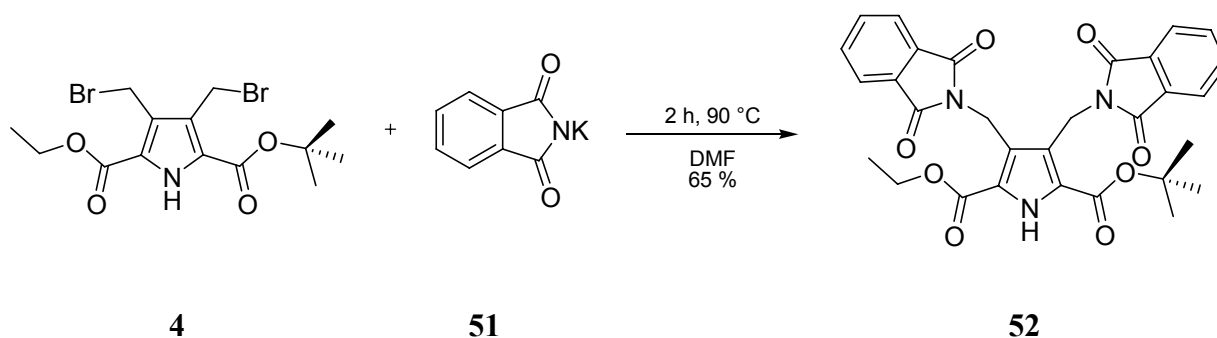


Abb. 4.26 Umsetzung von Dibromomethylpyrrol **4** zum Diphthalimid **52**.

Anschließend wurde **52** in Ethanol mit wässrigem Hydrazin versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Normalerweise wird dabei das primäre Amin freigesetzt. In diesem Fall jedoch entstand ein Produktgemisch, aus welchem das Diaminomethylpyrrol **6** nicht isoliert werden konnte. Eine wahrscheinlich erfolgreiche Isolierung wäre eine Aufarbeitung mittels RP18-MPLC gewesen, jedoch stand diese zum damaligen Zeitpunkt nicht zur Verfügung. Daher wurden zahlreiche Reaktionsbedingungen getestet, um die Bromidfunktion durch eine Azidfunktion zu substituieren. Eine Übersicht ist in Tab. 4.1 aufgeführt.

Tab. 4.1 Reaktionsbedingungen der Azid-Substitution.

Reaktionsbedingungen	Ergebnis
NaN ₃ , Aceton, NaI, RT, 1 d	teilweise Zersetzung, kein Produkt
NaN ₃ , DMSO, 80 °C	Edukt, keine Reaktion
NaN ₃ , EtOH, CH ₂ Cl ₂ , RT, 3 d	Edukt, keine Reaktion
NaN ₃ , DMF, 50 °C, 5 h	Edukt, keine Reaktion
NaN ₃ , DMF, 120 °C, 5 h	Edukt, teilweise Zersetzung
NaN ₃ , MeCN, 18-Krone-6, RT, 4 d	Edukt, keine Reaktion
NH ₃ (25 %), MeCN, RT, 3 h	Zersetzung

Die Synthese von **53** gelang schließlich unter ähnlichen Bedingungen wie bei der Synthese des Dihydroxypyrrroldiester **5**. So konnte **4** in wässrigem Aceton mit einem 10fachen

Überschuss an Natriumazid in das Diazidomethylpyrrol **53** überführt werden. Dieses wurde durch Extraktion aus der wässrigen Phase in reiner Form und in einer Ausbeute von 91 % als gelbliches Öl isoliert. Die Zugabe von Wasser war auch bei dieser Reaktion wieder essentiell, da dadurch ebenfalls beide Edukte gleichzeitig in Lösung gebracht werden konnten (Abb. 4.27).

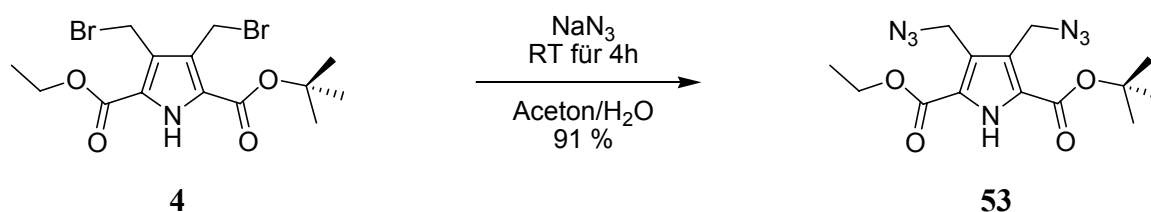


Abb. 4.27 Überführung des Dibromomethylpyrrols **4** in das Diazidomethylpyrrol **53**.

Anschließend wurde **53** durch Hydrogenolyse zum Diaminomethylpyrrol **6** reduziert. Dazu wurde **53** unter Stickstoff in Methanol gelöst und bei Normaldruck über Palladiumaktivkohle hydriert. Nach Abfiltrieren der Aktivkohle über Celite und Entfernen des Lösemittels erhielt man so **6** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 93 % (Abb. 4.28).

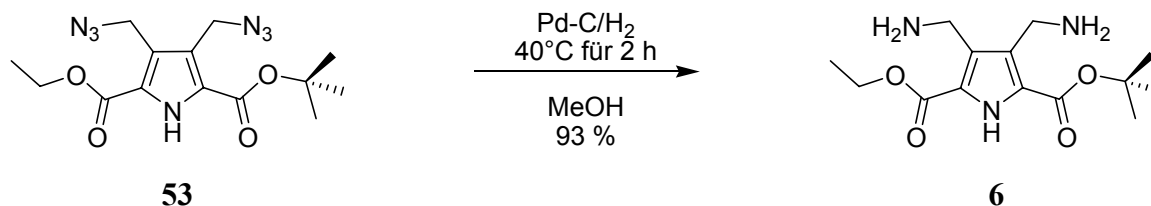


Abb. 4.28 Überführung des Diazids **53** in das Diaminomethylpyrrol **6**.

Nach erfolgreicher Synthese der zwei bislang unbekanntenen Pyrrolerivate konnte damit begonnen werden, diese mit den elektrophilen Linkern umzusetzen.

4.3.3 Zyklisierungsversuche mit dem Dihydroxymethylpyrrol **5**

Eine mögliche Syntheseroute wäre die Kupplung des Pyrrolbausteins **5** an das Dihydrazid **18**, welches bereits erfolgreich bei der Synthese von Cucurbit[n]urilen verwendet wurde.^[120] Die Reaktion wurde nicht selbst durchgeführt, wird jedoch in Abb. 4.29 zur Verdeutlichung aufgezeigt. Dabei wurde **18** in Methansulfonsäure mit dem Glucoluril **54** umgesetzt, das zwei zyklische Etherfunktionen aufweist. Unter Kondensation bildeten sich dann die zyklischen Cucurbit[n]urile **55**.

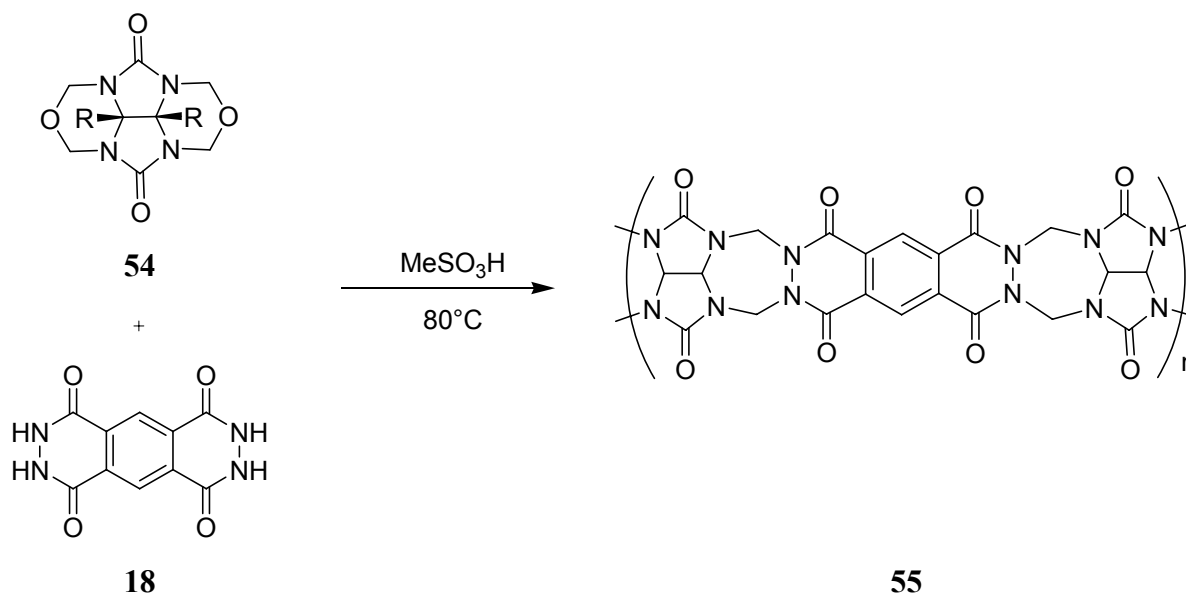


Abb. 4.29 Synthese von Cucurbit[n]uril **55** aus dem Dihydrazid **18** und Glucoluril **54**.^[120]

Erste Kupplungsversuche wurden bereits von *Schiller*^[39] durchgeführt. Diese verliefen jedoch nicht erfolgreich. Dabei wurde versucht, das Dibromomethylpyrrol **4** mit dem Dihydrazid **18** in Methansulfonsäure umzusetzen, ähnlich der oben dargestellten Synthese.^[120] Obwohl die Zielmoleküle nicht synthetisiert werden konnten, wiesen die Ergebnisse darauf hin, dass die Edukte zwar miteinander reagierten, die Produkte sich jedoch unter diesen Bedingungen zersetzten. Daher wurden diese Syntheserouten unter leicht veränderten Reaktionsbedingungen wiederholt. Da in der Originalvorschrift eine zyklische Etherfunktion vom Dihydrazid angegriffen wird, lag es nahe, das Dibromomethylpyrrol **4** durch das Dihydroxymethylpyrrol **5** zu ersetzen. Unter zweifacher Kondensation sollte so die dihydrazidverbrückte Zwischenstufe **56** erhalten werden. Die Reaktionen wurden alle in Methansulfonsäure ohne zusätzliche Lösemittel durchgeführt. Der Vorteil bei der Verwendung von Methansulfonsäure liegt darin, dass das Dihydrazid **18** der Säure gut löslich ist. Die Umsetzung erfolgte, indem das Diol **5** und **18** in MeSO₃H gelöst wurden und jeweils bei 20 °C, 50 °C und 80 °C für 3-10 h gerührt wurden. Bei allen Ansätzen verfärbte sich die Lösung erst bräunlich dann schwarz und das Verschwinden des Diols konnte durch DC-Kontrollen beobachtet werden. Die Reaktionsansätze wurden anschließend in Wasser gegossen, wobei ein schwarzer Feststoff ausfiel. Dieser wurde gewaschen und anhand von NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie versucht zu charakterisieren. Jedoch konnte das erwünschte Produkt nicht nachgewiesen werden. Säulenchromatographische Reinigung der restlichen Lösung ergab Spuren des Dihydroxymethylpyrrols ohne *tert*-Butylester, jedoch ebenfalls kein Produkt.

Da α -Pyrrolcarbonsäuren in saurem Medium, vor allem bei hohen Temperaturen eine Tendenz zur Decarboxylierung^[121-123] aufweisen, liegt der Schluss nahe, dass dies hier zu einer Zersetzung von **5** oder des Produkts geführt haben kann (Abb. 4.30).

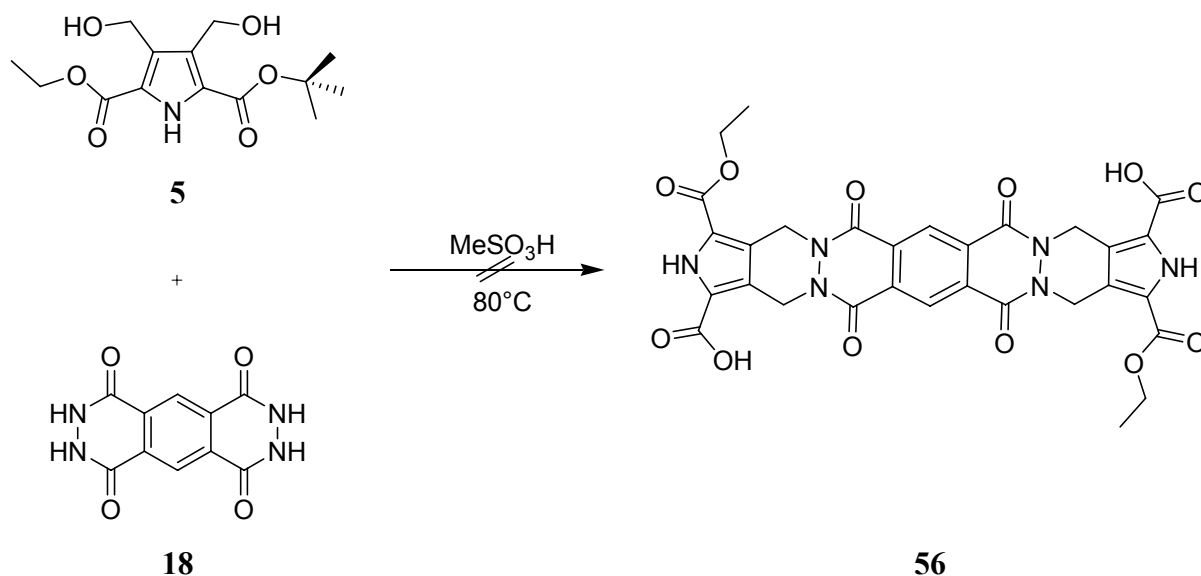


Abb. 4.30 Reaktion des Dihydroxymethylpyrrols **5** mit dem Dihydrazid **18** in Methansulfonsäure.

4.3.4 Zyklisierungsversuche mit dem Diaminomethylpyrrol **6**

Als mögliche Brückeneinheit stellt Pyromellitsäure **57** eine gute Wahl dar, da diese kommerziell erhältlich ist und alle Eigenschaften ausweist, die für eine erfolgreiche Zyklisierung notwendig sind. Durch die Ausbildung von Amidbindungen sollte es möglich sein, das Diaminomethylpyrrol **6** über die Pyromellitsäure zu verbrücken und so die erwünschten Kapselhalbschalenvorläufer zu synthetisieren. Zur Ausbildung von Amidbindungen steht eine Vielzahl an Kupplungsreagenzien zur Verfügung, die je nach Reaktionstyp zu guten Ergebnissen führen, zum Beispiel Peptidsynthesen. Dazu zählen PyBOP, HCTU oder DCC. Zunächst wurden einige Testreaktionen durchgeführt, um die Reaktivität des Diaminomethylpyrrols **6** mit Carbonsäuren zu überprüfen. Dazu wurde **6** mit Benzoesäure **58** und verschiedenen Kupplungsreagenzien in DMF mit *n*-Methylmorpholin (NMM) oder Dimethylaminopyridin (DMAP) umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung auf Silicagel mit Hexan/Essigester konnte das Dibenzoesäureamidmethylpyrrol **59** in unterschiedlich guten Ausbeuten isoliert werden. (Abb. 4.31)

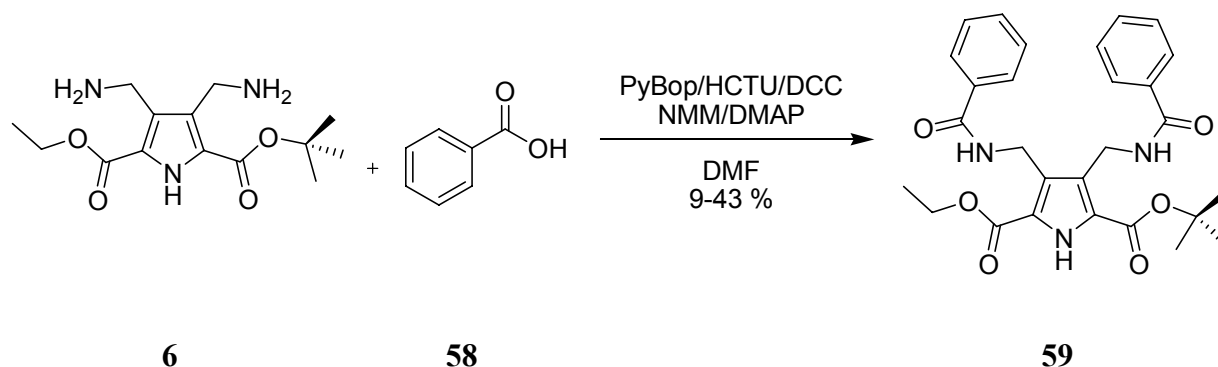


Abb. 4.31 Testreaktion von Diaminomethylpyrrol **6** mit Benzoesäure **58**.

In der folgenden Tabelle sind alle durchgeführten Kupplungsreaktionen aufgeführt und daraus lässt sich erkennen, dass durch die Verwendung von PyBOP als Kupplungsreagenz und NMM als Base die besten Ausbeuten erzielt werden konnten. (Tab. 4.2)

Tab. 4.2 Reaktionsbedingungen der Kupplungsversuche von **6** mit Benzoesäure **58**.

Reagenzien	Ausbeute
PyBOP, NMM, DMF,	43 %
HCTU, NMM, DMF	33 %
DCC, HOBT, NMM, DMF	30 %
PyBOP, DMAP, DMF	35 %
DCC, DMAP, DMF	9 %

Als nächste Testreaktion wurde nun Phthalsäure **60** als Reaktionspartner eingesetzt. Einerseits ergibt diese zwar nur den Monocyclus **61** als Produkt, was jedoch Nebenreaktionen wie Polymerisationen und unkontrollierbare intermolekulare Reaktionen reduziert, andererseits muss **60** nicht synthetisiert werden, da es kommerziell erhältlich ist. Die Versuchsbedingungen waren hier identisch wie im Falle der Benzoesäurevorversuche mit PyBOP. Dazu wurde nun die Phthalsäure in DMF zusammen mit PyBOP und NMM gelöst und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Diaminomethylpyrrol **6**, gelöst in DMF, langsam zugetropft, um eine möglichst hohe Verdünnung zu erreichen. Der Reaktionsansatz wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es konnte durch DC-Kontrolle ein Abreagieren der Edukte und die Bildung neuer Produkte beobachtet werden. Nach wässriger Aufarbeitung wurden durch säulenchromatographische Reinigung vier Substanzen isoliert, die sich jedoch selbst durch NMR- und Massenspektren nicht eindeutig charakterisieren ließen. Diese Reaktion wurde mit HCTU und DCC/HOBT wiederholt, jedoch

wurde auch hier wieder ein Produktgemisch mit bis zu sieben neuen Substanzen erhalten, die sich allerdings alle nicht als das gewünschte Produkt **61** erwiesen (Abb. 4.32).

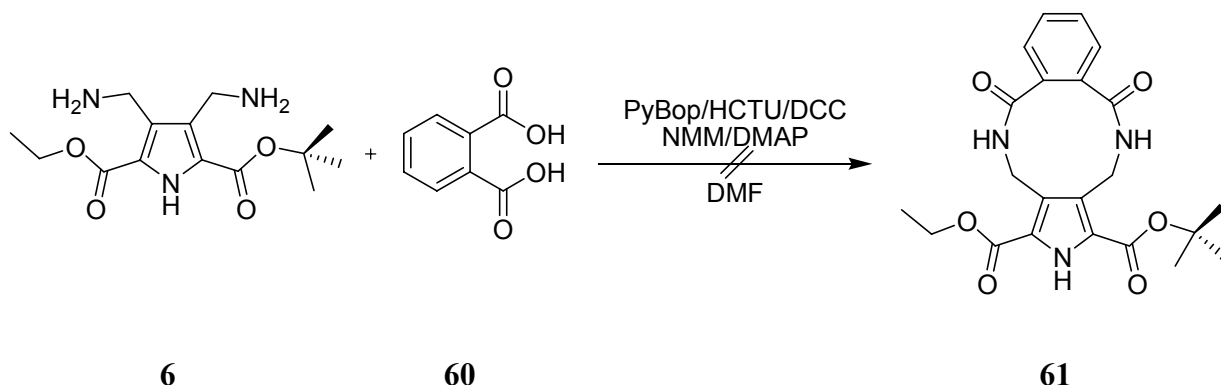


Abb. 4.32 Kupplungsversuch mit Diaminomethylpyrrol **6** mit Phthalsäure **60**.

Eine mögliche Erklärung, warum diese Reaktion nicht zum Produkt geführt hat, könnte sein, dass das Amin unter basischen Bedingungen nicht stabil ist und es zu einer Zersetzung kommt oder dass der Ringschluss zum 10-Ring nicht begünstigt ist und sich ein Gemisch aus polymeren Ketten bildete, das nicht charakterisiert werden konnte. Es wurden zwar noch Reaktionsversuche mit der Pyromellitsäure **57** durchgeführt, jedoch führte dies nicht zu **62** (Abb. 4.33).

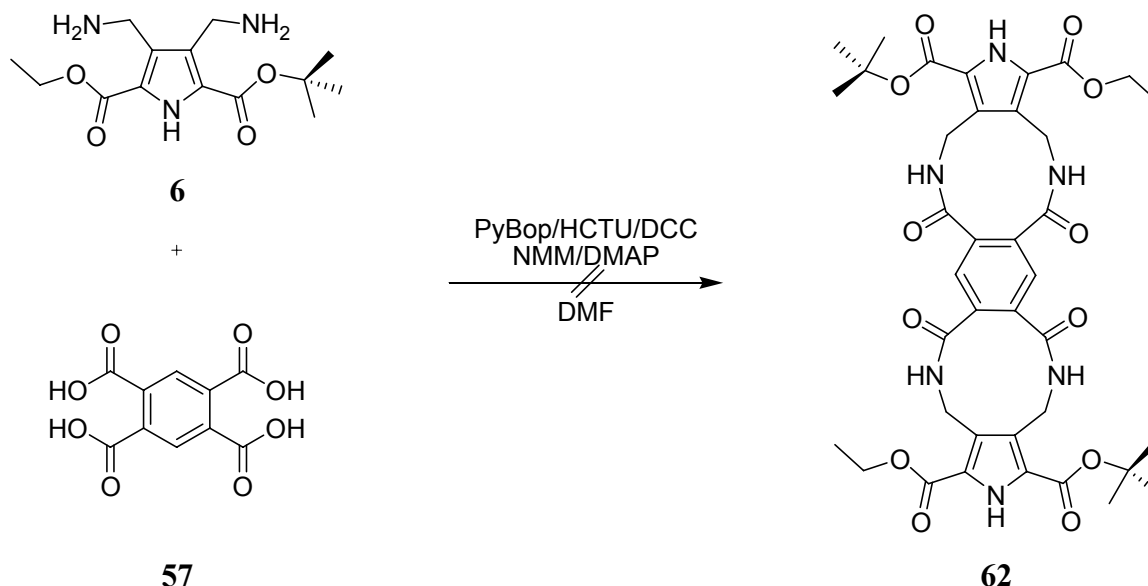


Abb. 4.33 Kupplungsversuch der Pyromellitsäure **57** dem Diaminomethylpyrrol **6**.

Eine weitere Möglichkeit, Amidbindungen zu knüpfen, ist die Reaktion von Säurechloriden mit Aminen in Anwesenheit von Basen zum Abfangen der dabei entstehenden Salzsäure. Oft werden diese Reaktionen in Pyridin als Lösemittel durchgeführt, können aber auch in einem

organischen Lösemittel wie Dichlormethan mit einem Zusatz von Triethylamin umgesetzt werden. Der Vorteil dieses Reaktionstyps ist, dass keine weiteren Kupplungsreagenzien benötigt werden und Säurechloride leicht zugänglich und relativ günstig sind, ganz im Gegensatz zu PyBOP, HCTU usw. Einen geeigneten Baustein stellt hier das Pyromellitsäuretetrachlorid **19** dar, da es leicht aus dem Pyromellitsäureanhydrid **17** hergestellt werden kann. Dazu wurde zuerst das Diaminomethylpyrrol **6** in Pyridin gelöst und anschließend **19**, ebenfalls gelöst in Pyridin über einen Zeitraum von etwa 3 h bei Raumtemperatur zugetropft und anschließend für weitere 8 h gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der verbleibende Feststoff erst wässrig, dann säulenchromatographisch über Silicagel gereinigt. Dadurch wurden mehrere Fraktionen erhalten, die jedoch weder Edukte noch die erwünschten Produkte darstellten. Auch der verbleibende Rückstand auf der Säule wurde isoliert (Chloroform/Methanol), jedoch auch hier ohne Ergebnis. Die Reaktion wurde bei höheren Temperaturen wiederholt. Dazu wurde wieder das Amin in Pyridin vorgelegt, bei 60 °C das Säurechlorid zugetropft und für 2 h bei 60 °C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog zu den vorherigen, jedoch erbrachten auch die Versuche bei höherer Temperatur keinen Erfolg (Abb. 4.34).

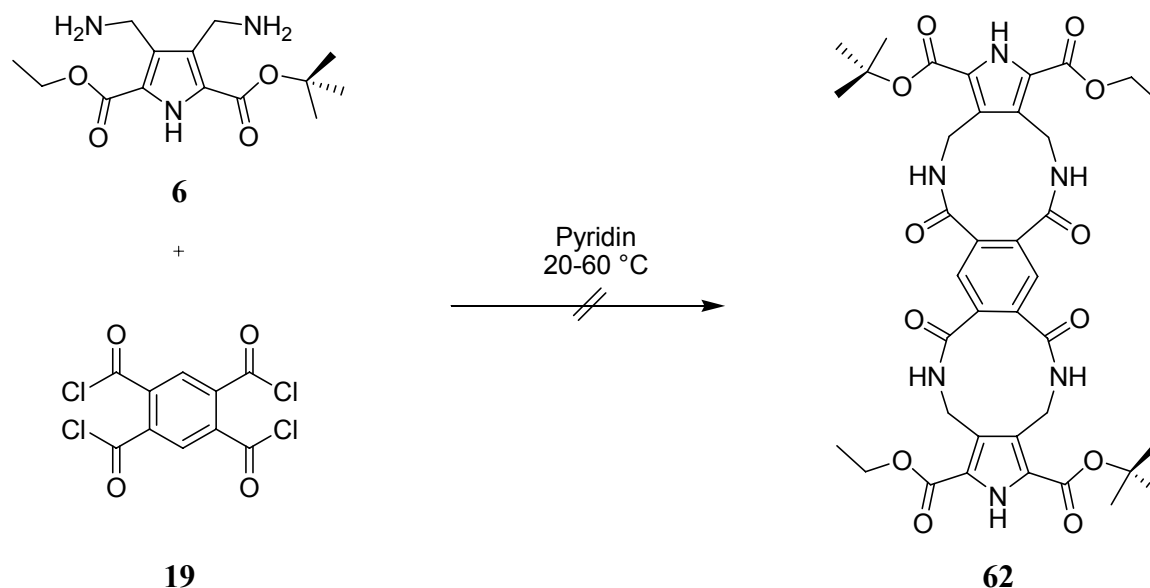


Abb. 4.34 Umsetzung des Diaminomethylpyrrol diester **6** mit Pyromellitsäuredichlorid **19**.

Daher wurden wieder Testreaktionen angesetzt, um geeignete Bedingungen für diese Reaktion herauszufinden. Dazu wurde zunächst Phthalsäuredichlorid **63** verwendet. Es wurden verschiedene Bedingungen und Lösemittel getestet (Tab. 4.3). Zur Aufarbeitung wurde wieder das Lösemittel im Vakuum und im Falle von DMF durch wässrige Aufarbeitung und Extraktion entfernt (Abb. 4.35).

Tab. 4.3 Reaktionsbedingungen für die Zyklisierungsversuche mit Phthalsäuredichlorid **63** und Diaminomethylpyrrol **6**.

Bedingungen	Ergebnis
Pyridin, RT, 12 h	Kein Produkt, möglicherweise Zersetzung
Pyridin, 50 °C, 5 h	w.o.
Dichlormethan/Pyridin 5/1, RT, 12 h	w.o.
DMF/NEt ₃ 25/1, 0 °C für 1 h, RT für 12 h	w.o.
DMF/NEt ₃ 25/1, 50 °C, 5 h	w.o.

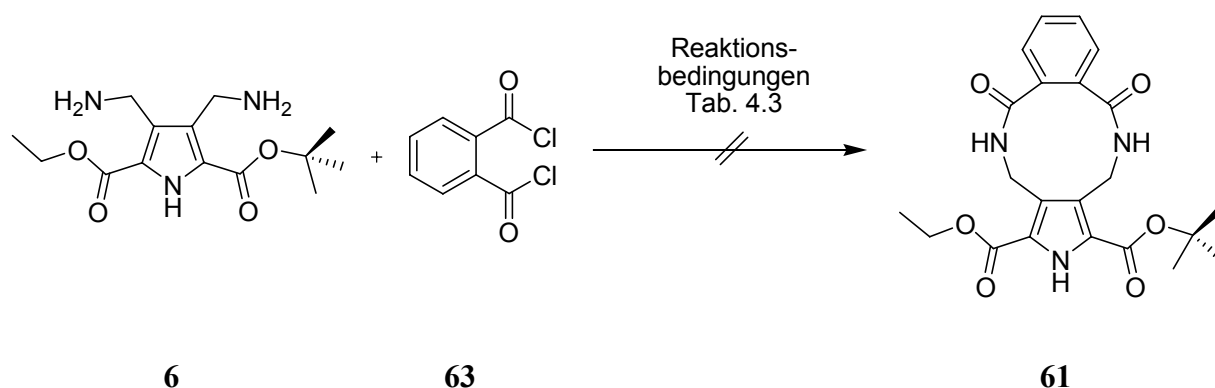


Abb. 4.35 Umsetzung des Diaminomethylpyrrols **6** mit Phthalsäuredichlorid **63**.

Da auch diese Reaktionen keine brauchbaren Ergebnisse lieferten, wurde noch Benzoylchlorid **64** als Reaktionspartner getestet. Dabei wurden die Bedingungen der vorhergegangenen Reaktionen leicht variiert (Temperatur/Reaktionsdauer/Lösemittel-Base-Verhältnis). Zusätzlich wurde noch eine Reaktion mit DMF und Kaliumcarbonat als Base durchgeführt. Da das zu erwartende Produkt **59** bereits erfolgreich mit Kupplungsreagenzien synthetisiert worden war (Abb. 4.31), zeigte sich hier jedoch sehr schnell anhand von DC-Kontrollen, dass die Reaktionen nicht erfolgreich waren. Das Verschwinden des Diaminomethylpyrrols **6** deutete darauf hin, dass Nebenreaktionen zu nicht charakterisierbaren Produkten ablaufen. Wahrscheinlicher war jedoch, dass das Amin nicht stabil war unter diesen Bedingungen und sich deshalb zersetzte.

Ein weiter möglicher Baustein in der Kapselsynthese stellt das 1,2,4,5-Tetraformylbenzol **65** dar. Dieses könnte über eine reduktive Aminierung an das Diaminomethylpyrrol **6** geknüpft werden. Eine mögliche Synthese für den Tetraaldehyd wurde bereits beschrieben.^[124] Bevor jedoch der Aufwand betrieben werden sollte, diesen herzustellen, wurden wieder Testreaktionen durchgeführt, um die Reaktivität desamins gegenüber Aldehyden zu überprüfen. Daher wurden zunächst Benzaldehyd **66** und o-Phthaldialdehyd **67** für die Reaktionen verwendet. Vorteil dabei war, dass beide kommerziell erhältlich sind. Zu allererst

wurde Benzaldehyd **66** mit Diaminomethylpyrrol **6** in Anlehnung an eine bereits bestehende reduktive Aminierung eines aromatischen Aldehyds mit einem Aminoindolderivat umgesetzt.^[125] Dazu wurde Diaminomethylpyrrol **6** zusammen mit **66** in absolutiertem Methanol bei Raumtemperatur für 1 h gerührt, wobei zusätzlich einige Tropfen Essigsäure hinzugefügt wurden. Diese dient als Katalysator für die Verschiebung des Gleichgewichts vom Enamin zum Iminiumion. Es hat sich gezeigt, dass bei einem pH-Wert von 5-6 die Reduktion der Iminiumfunktion mit Natriumcyanoborhydrid sehr rasch abläuft, Aldehyde und Ketone jedoch unter diesen Bedingungen nicht angegriffen werden.^[126] Anschließend wurde in den meisten Fällen NaBH₃CN bei 0 °C zugegeben und weiter bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde allerdings auch versucht, das sich eventuell gebildete Imin zu isolieren oder die Reduktion mit Palladiumaktivkohle und Wasserstoff anstelle von Natriumcyanoborhydrid durchzuführen, um mildere Reaktionsbedingungen zu erreichen. Die verschiedenen Reaktionsbedingungen sind in Tab. 4.4 aufgeführt.

Tab. 4.4 Reaktionsbedingungen der reduktiven Aminierung von **6** mit Benzaldehyd **66**.

Reaktionsbedingungen	Ergebnis
MeOH, HOAc, 25 °C, NaBH ₃ CN, 0 °C, 12 h	nichtcharakterisierbares Produktgemisch
MeOH, DIEA, 0 °C-25 °C, 12 h	w.o., möglicherweise Zersetzung
MeOH, 25 °C, 48 h	keine Iminbildung
MeOH, HOAc, 25 °C, NaBH ₃ , 0 °C, 12 h	Zersetzung
MeOH, HOAc, 25 °C, 40 °C, Pd-C/H ₂	Produktgemisch, möglicherweise Zersetzung

Es konnte in allen Fällen ein Verschwinden der Edukte und zum Teil bis zu sieben neue Produkte durch DC-Kontrolle beobachtet werden. Zur Isolierung wurden die Ansätze wässrig aufgearbeitet und versucht, das Produktgemisch säulenchromatographisch über Silicagel oder Alox mit verschiedenen Lösemittelgemischen aufzutrennen. In den meisten Fällen misslang dies jedoch und die wenigen isolierten Stoffe erwiesen sich nach NMR- und Massenanalyse als nicht charakterisierbar, waren aber eindeutig nicht das erwünschten Produkt **68** (Abb. 4.36).

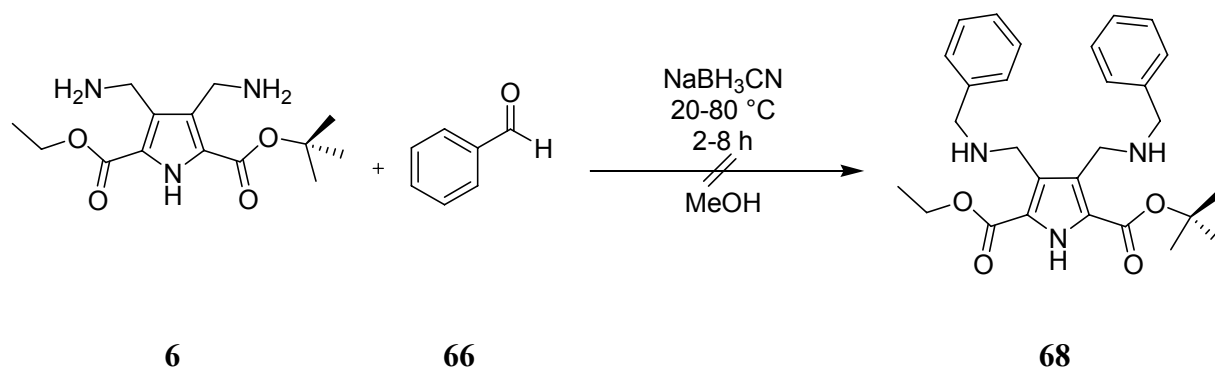


Abb. 4.36 Reduktive Aminierung von Diaminomethylpyrrol **6** mit Benzaldehyd **66**.

Trotz der nicht erfolgreichen Reaktionen mit Benzaldehyd **66** wurden die Testreaktionen mit *o*-Phthaldialdehyd **67** durchgeführt (Abb. 4.37). Dazu wurde wieder das Amin mit dem Aldehyd in Methanol mit einigen Tropfen Essigsäure unter Stickstoff gelöst und bei unterschiedlichen Temperaturen gerührt. Es zeigte sich bei Raumtemperatur ein schneller Farbumschlag von gelb zu dunkelbraun innerhalb von 5 min und ein Verschwinden des Amins. Nach Zugabe von NaBH₃CN wurde für weitere 12 h gerührt und anschließend wässrig aufgearbeitet. Die säulenchromatographische Trennung des Reaktionsgemisches ergab jedoch nicht charakterisierbare Neben- oder Zersetzungsprodukte. Da der Farbumschlag sofort nach Zugabe der Edukte einsetzte, dies jedoch nicht zum Produkt führte, wurden die folgenden Reaktionen bei Temperaturen von -20 bis -75 °C durchgeführt, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu verlangsamen und so der möglichen Zersetzung entgegenzuwirken. Bei tiefen Temperaturen war lediglich eine Gelbfärbung zu beobachten. Das Natriumcyanoborhydrid wurde in der Kälte zugegeben, der Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur aufgetaut und für 2-12 h gerührt. Dabei war allerdings wieder der Farbumschlag nach dunkelbraun bis schwarz zu beobachten. DC-Kontrollen ergaben zum Teil bis zu neun neue Produkte, die sich wiederum nicht als zyklisches Produkt **69** erwiesen. Selbst das vorzeitige Abbrechen der Reaktion lieferte keine brauchbaren Ergebnisse. Auch der Wechsel des Lösemittels (Acetonitril, THF), der Einsatz von Natriumborhydrid oder die katalytische Hydrierung des Reaktionsansatzes mit Pd-C/H₂ änderte nichts am Reaktionsverlauf. In allen Fällen erhielt man ein dunkelbraunes bis schwarzes Produktgemisch, das nichtcharakterisierbare Nebenprodukte enthielt. Auf Grund der negativen Ergebnisse wurde daher darauf verzichtet, das 1,2,4,5-Tetraformylbenzol **65** zu synthetisieren und die Arbeiten auf dem Gebiet der reduktiven Aminierung wurden eingestellt.

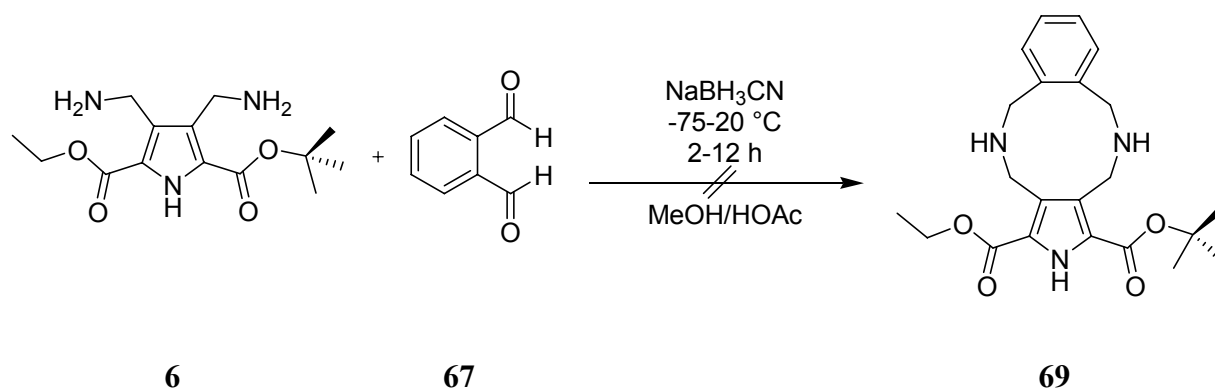


Abb. 4.37 Reduktive Aminierung von Diaminomethylpyrrol **6** mit *o*-Phthaldialdehyd **67**.

Der letzte Reaktionstyp, der mit Diaminomethylpyrrol **6** durchgeführt wurde, war die Umsetzung mit einem Säureanhydrid, in diesem Fall dem Phthalsäureanhydrid **70**. Die Überlegung dabei war, dass das Amin mit dem Anhydrid reagiert und es durch die freiwerdende Carbonsäurefunktion der Phthalsäure zu einer Art Desaktivierung des Systems kommt. Die möglichen Nebenreaktionen könnten so vermindert werden. Nach Abreagieren des Anhydrids könnte Kupplungsreagenz (PyBOP, HCTU, DCC) und Base zugegeben werden, um so bei hoher Verdünnung den Ringschluss zu erzielen. Dazu wurde das Amin in diversen Lösemitteln (Methanol, DMF, Essigsäure) zusammen mit verschiedenen Basen (NEt₃, DMAP, NaOH) vorgelegt und das gelöste Phthalsäureanhydrid **70** bei Raumtemperatur in starker Verdünnung zugetropft und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Kupplungsreagenz (PyBOP) zugegeben und für weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung konnten einzelne Substanzen isoliert werden, jedoch handelte es sich dabei meist um das Diaminomethylpyrrol **6**, das entweder eine, oder sogar beide Estergruppen verloren hatte. Auch das Zwischenprodukt **71** konnte nicht isoliert werden, da zu diesem Zeitpunkt noch keine RP18-MPLC zur Verfügung stand. Die gleichzeitige Zugabe des Anhydrids und der Kupplungsreagenzien lieferten die gleichen Ergebnisse. Daher wurden auch die Reaktionen mit Säureanhydriden eingestellt (Abb. 4.38).

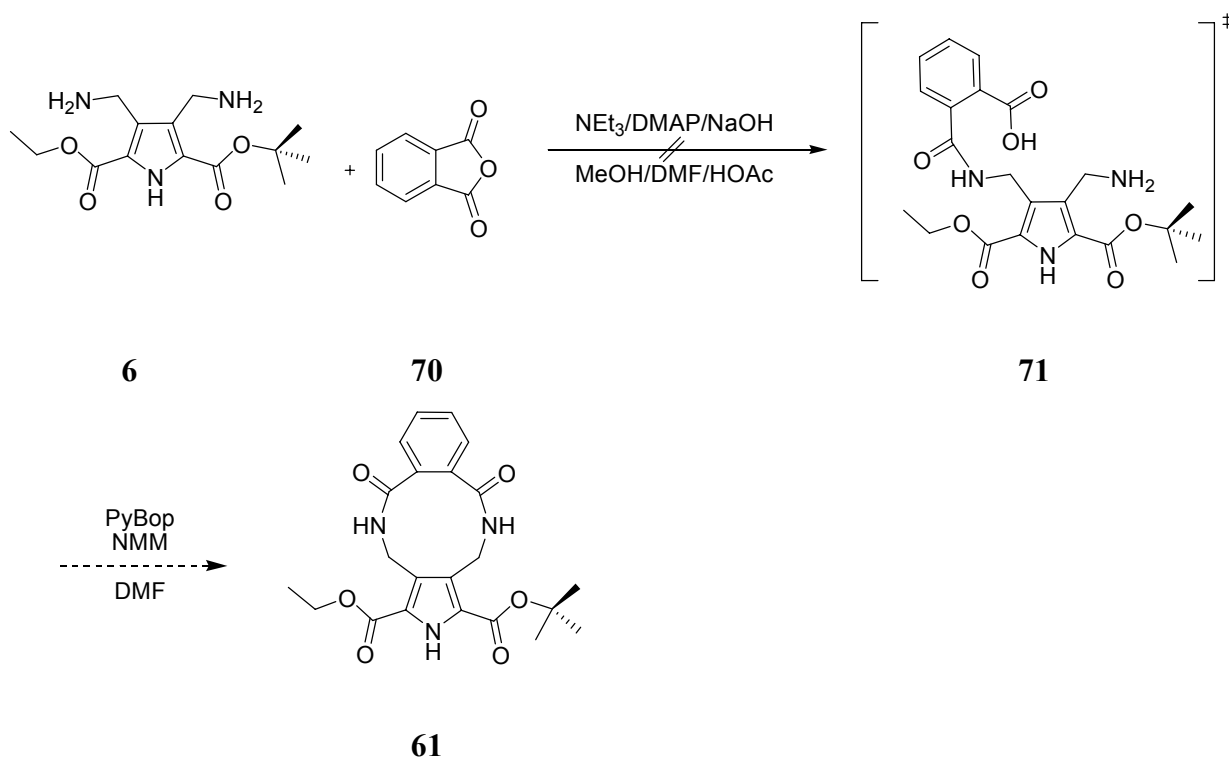


Abb. 4.38 Reaktion von Diaminomethylpyrrol **6** mit Phthalsäureanhydrid **70** über die Zwischenstufe **71**.

Da die bisher durchgeführten Versuche, das Diaminomethylpyrrol **6** mit den Linkern zu zyklisieren, fehlgeschlagen waren, wurde versucht, das Dibromomethylpyrrol **4** auf derartige Weise zu funktionalisieren, dass wieder ein Hydrazid vorliegt, diesmal jedoch nicht am zentralen Linker, sondern am Pyrrolbaustein. Die Überlegung dabei war, dass das Pyrrolhydrazid **72** verglichen mit dem bisher verwendeten Dihydrazid **18** vermutlich eine wesentlich bessere Löslichkeit aufweist und somit auch eine höhere Reaktivität. Die retrosynthetische Zerlegung des Zielmoleküls ist in Abb. 4.39 dargestellt.

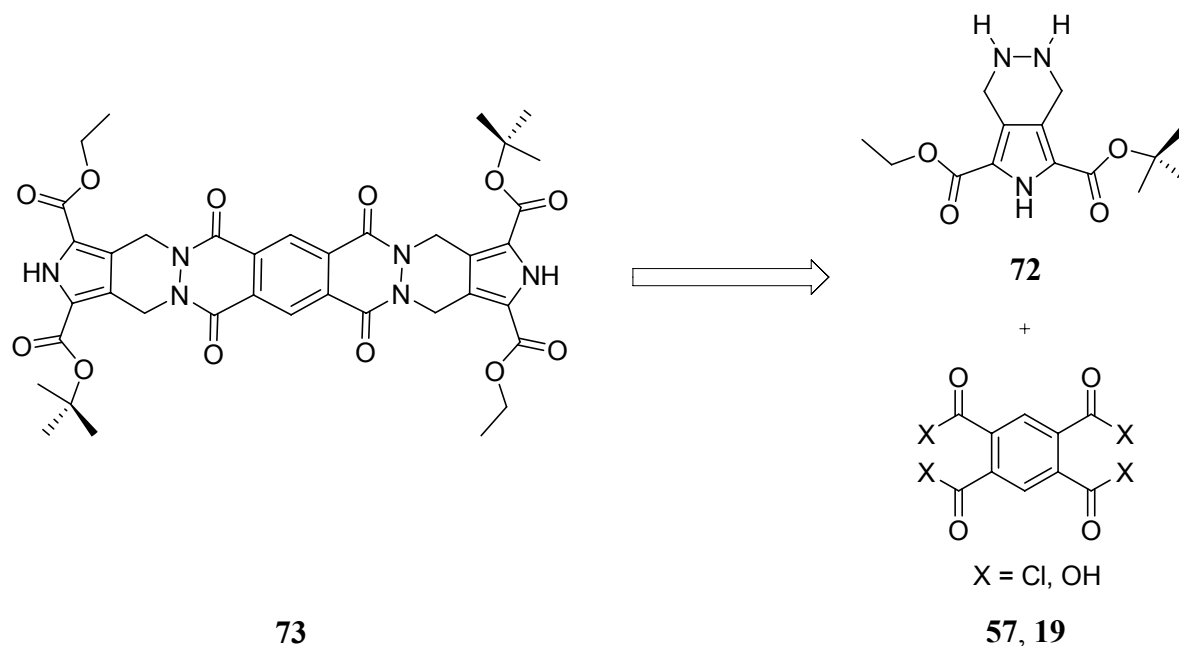


Abb. 4.39 Retrosynthese zum Pyrrolhydrazid **72** und der Pyromellitsäure **57** bzw. säurechlorid **19**.

Reaktionen, die zum Ziel führen könnten, wären die Kupplung des Pyrrolhydrazids **72** mit dem Pyromellitsäurechlorid **19** in Pyridin oder Triethylamin als Lösemittel. Mit der Pyromellitsäure **57** könnte die Zyklisierung zu **73** mit Hilfe diverser Kupplungsreagenzien wie zum Beispiel PyBOP, HCTU oder HATU erfolgen.

Dazu musste jedoch erst das Dibromomethylpyrrol **4** in das Hydrazid **74** überführt werden. Retrosynthetisch gelangt man bei der Zerlegung zum Hydrazin **75**, das zwei Schutzgruppen (Cbz oder Boc) aufweist und durch Deprotonierung in einer Substitutionsreaktion unter Verwendung einer starken Base wie NaH in das Pyrrol eingeführt werden könnte (Abb. 4.40).

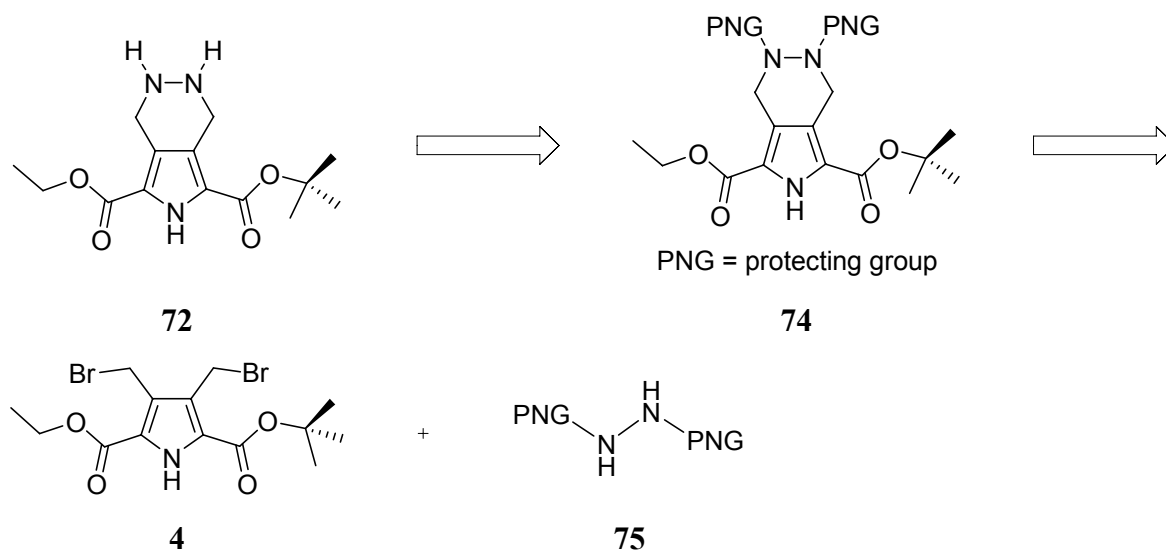


Abb. 4.40 Retrosynthese des Pyrrolhydrazids **72** zum Dibromomethylpyrrol **4** und dem zweifachgeschütztem Hydrazin **75**.

Um diese Synthese durchzuführen, war es nötig, zuerst das geschützte Hydrazin herzustellen. Sowohl das Boc- als auch das Cbz-geschützte Hydrazin sind bereits bekannt und konnten ohne Schwierigkeiten synthetisiert werden.

Das Di-Cbz-Hydrazin **76** wurde hergestellt, indem Benzylchloroformiat **77** zu Hydrazinhydrat **78** in Methanol zugetropft wurde. Nach Neutralisation, wässriger Aufarbeitung und Umkristallisation aus Toluol erhielt man so **76** in einer Ausbeute von 65 % (Lit. 71 %) als farblosen, kristallinen Feststoff^[127](Abb. 4.41).

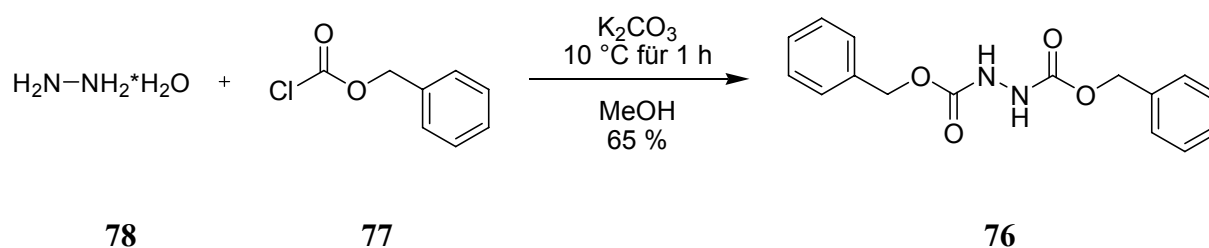


Abb. 4.41 Cbz-Schätzung des Hydrazinhydrats zum Di-Cbz-Hydrazin **76**.

Für die Synthese des Di-Boc-Hydrazins **79** wurde Hydrazinhydrat **78** in Methanol mit 2.5 äq Di-*tert*-butyl-bicarbonat (Boc₂O) **80** bei Raumtemperatur für 5 h gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels und Umkristallisation aus Toluol erhielt man so das Di-Boc-Hydrazin **79** in einer Ausbeute von 93 % (Lit. 96 %) als farblosen feinkristallinen Feststoff^[128](Abb. 4.42).

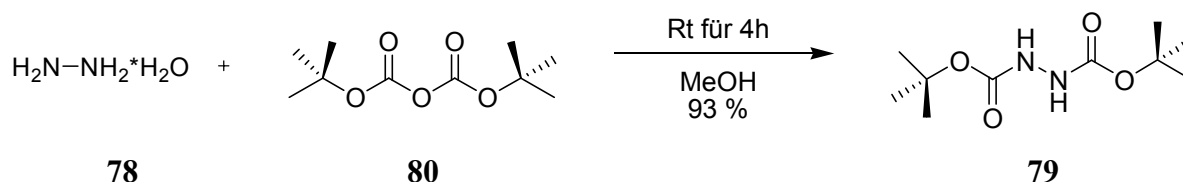


Abb. 4.42 Boc-Schätzung des Hydrazinhydrats zum Di-Boc-Hydrazin **79**.

Nach der erfolgreichen Synthese der geschützten Hydrazine **76** und **79** wurden verschiedene Bedingungen für die Reaktion mit dem Dibromomethylpyrrol **4** getestet. Von der Syntheseplanung her betrachtet ist zwar das Di-Cbz-Hydrazin **76** die sinnvollere Wahl, da hier das Hydrazid im folgenden Schritt selektiv entschützt werden kann und die beiden Pyrrolester bestehen bleiben. Auf Grund der möglicherweise unterschiedlichen Reaktivität der Hydrazine wurden jedoch beide verwendet, auch aus dem Grund, um prinzipiell zu testen, ob diese Reaktion überhaupt abläuft.

Dazu wurde **4** sowohl mit Di-Cbz-Hydrazin **76** als auch mit Di-Boc-Hydrazin **79** in verschiedenen Lösemitteln, Basen und Temperaturen umgesetzt. Eine Übersicht über die verschiedenen Reaktionsbedingungen ist in Tab. 4.5 aufgeführt.

Tab. 4.5 Reaktionsbedingungen für die Cbz-Hydrazin/Pyrrrol-Kupplung bzw. Boc-Hydrazin/Pyrrrol-Kupplung.

Reaktionsbedingungen	Ergebnis
DMF, NaH, RT, 3 h	Produktgemisch, möglicherweise Zersetzung
DMSO, NaH, RT, 2.5 h	w.o.
CH ₂ Cl ₂ , NaH, RT, 2 h	w.o.
DMF, NaH, 50°C, 3 h	Zersetzung
DMF, KO- <i>t</i> Bu, RT, 24 h	Produktgemisch, möglicherweise Zersetzung

Die Synthesen wurden so durchgeführt, dass zuerst das geschützte Hydrazin gelöst und mit Natriumhydrid oder Kalium-*tert*-butylat für etwa 15-30 min deprotoniert wurde. Dabei kam es in allen Fällen zu einer Gasentwicklung, was an hand der starken Schaumbildung und Trübung zu erkennen war. Anschließend wurde **4** sowohl über einen längeren Zeitraum als verdünnte Lösung zugetropft als auch als Feststoff auf einmal zugegeben. In allen Fällen färbte sich die Lösung daraufhin gelb und an hand von DC-Kontrollen konnte beobachtet werden, dass am Ende der Reaktion kein Dibromomethylpyrrol **4** mehr vorhanden war. Die Reaktionsansätze wurden wässrig aufgearbeitet und es wurde versucht, das entstandene Produktgemisch säulenchromatographisch über Silicagel und meist Hexan/Ethylacetat zu trennen. Es konnten jedoch keine einzelnen Substanzen isoliert werden. Anhand von NMR- und Massenuntersuchungen zeigte sich aber, dass die gewünschten Hydrazidpyrrole Di-Boc-**74** und Di-Cbz-**74** auch nicht im Produktgemisch enthalten waren. Daher wurde diese Syntheseroute ebenfalls nicht weiter verfolgt.

4.3.5 Boc-Schätzung des Dibromomethylpyrrols **4**

Im Verlauf der bisher durchgeführten Zyklisierungsversuche zeigte sich, dass in allen Fällen der Pyrrolbaustein sowohl das Dibromomethylpyrrol **4**, das Diaminomethylpyrrol **6** als auch das Dihydroxymethylpyrrol **5** vollständig abreagierte, in den meisten Reaktionen jedoch kein Produkt isoliert werden konnte. Es bildete sich fast immer ein Produktgemisch mit einer Vielzahl neuer Substanzen, die sich in den meisten Fällen nicht charakterisieren ließen. In

wenigen Fällen konnten nichtrelevante Nebenprodukte isoliert werden. Daher war eine Überlegung, dass es entweder zu Nebenreaktionen kam, welche schneller abliefen als der eigentliche Zyklisierungsschritt, andererseits aber auch die Möglichkeit bestand, dass der Pyrrolbaustein unter den bisherigen Reaktionsbedingungen nicht stabil war und es unter den meist basischen Bedingungen zu einer Zersetzung entweder des Bausteins oder der sich eventuell gebildeten Produkte kam. Bei der Betrachtung des Dibromomethylpyrrols **4** fällt auf, dass nur eine Stelle im Molekül zu Problemen mit Nebenreaktionen führen kann, nämlich der NH-Funktion des Pyrrols. Diese kann als Protonendonator unter basischen Bedingungen fungieren und möglicherweise selbst in deprotonierter Form an Substitutionsreaktionen beteiligt sein. Daher wurde begonnen, geeignete Bedingungen für die Einführung einer Schutzgruppe zu finden. Als sinnvoll dafür erschien die Boc-Schutzgruppe, da diese bereits in verschiedenen Pyrrol- und Indolderivaten eingeführt wurde.^[129] Auch auf Grund der Tatsache, dass der verwendete Pyrrolbaustein bereits einen *tert*-Butylester enthält, welcher unter den gleichen Bedingungen abgespalten werden kann, erschien die Wahl als sinnvoll.

Zur Boc-Schätzung wurde daher das Dibromomethylpyrrol **4** in absolutiertem Acetonitril zusammen mit Di-*tert*-butyl-bicarbonat (Boc₂O) **80** und einer katalytischen Menge Dimethylaminopyridin (DMAP) für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die zuvor hellgelbe Lösung verfärbte sich im Laufe der Reaktion dunkelgelb. Nach dem vollständigen Abreagieren der Edukte wurde die Reaktion wässrig aufgearbeitet und es wurde versucht, das Produkt säulenchromatographisch zu isolieren. Es konnten jedoch nur Zersetzungsprodukte isoliert werden. Auch die Verwendung von Dichlormethan als Lösemittel, Natriumhydrid oder Triethylamin als Base erbrachte keinen Erfolg. Mit großer Wahrscheinlichkeit waren bei dieser Reaktion die beiden Bromfunktionen störend, da diese wieder zu unerwünschten Nebenreaktionen mit DMAP führen können. Daher wurde der Pyrrolester **13** vor der Bromierung unter den gleichen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Es wurde erneut Acetonitril als Lösemittel eingesetzt und DMAP als katalytische Base. Nach 12 h bei Raumtemperatur und der üblichen Aufarbeitung konnte das Produkt, der Boc-geschützte Pyrroldiester **81** in einer Ausbeute von 95 % als leicht gelblicher Feststoff isoliert werden. In späteren, größeren Ansätzen wurde auf die Säulenchromatographie verzichtet, da sich **81** sauber bei -30 °C aus Hexan umkristallisieren lässt. (Abb. 4.43)

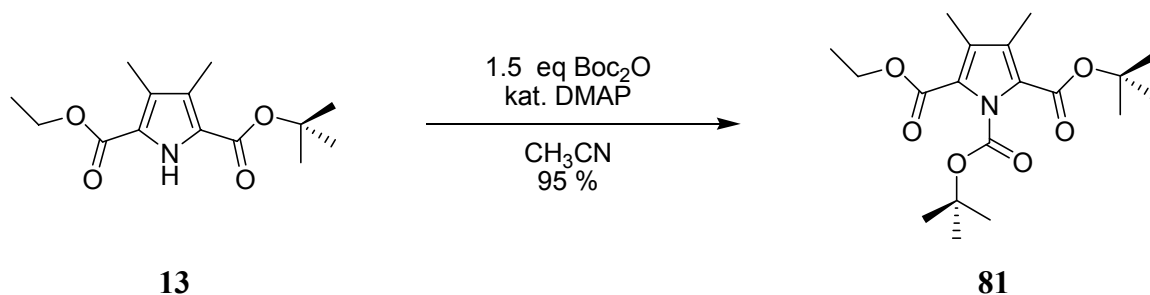


Abb. 4.43 Boc-Schützung des Pyrroldiesters **13** zum Boc-Pyrroldiester **81**.

Anschließend erfolgte die radikalische Bromierung des Boc-Pyrroldiesters **81** auf die bereits bekannte Weise. Dazu wurde **81** in Tetrachlorkohlenstoff mit NBS und einer katalytischen Menge AIBN für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren des Succinimids, Entfernen des Lösemittels und Umkristallisation bei -30 °C aus Hexan erhielt man so das Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82** in einer Ausbeute von 97 % als leicht gelblichen Feststoff (Abb. 4.44).

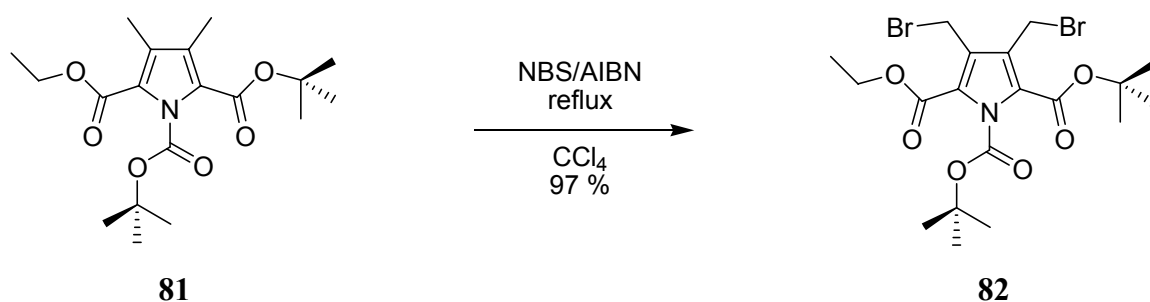


Abb. 4.44 Radikalische Bromierung des Boc-Pyrroldiesters **81** zum Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82**.

Mit dem nun neuen geschützten Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82** wurden viele der bereits durchgeführten Synthesen wiederholt.

4.4 Erfolgreiche Zyklisierungsreaktionen unter Verwendung des Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrols **82**.

Wie bereits im vorherigen Abschnitt angesprochen, war es verwunderlich, dass zwar das verwendete, ungeschützte Pyrrol in allen Fällen vollständig abreagierte, es jedoch nur in einigen Ausnahmefällen zu den erwünschten Produkten führte. Bei den erfolgreichen Reaktionen handelte es sich jedoch ausschließlich um Testreaktionen, die durchgeführt wurden, um geeignete Reaktionsbedingungen für die eigentlichen Zyklisierungen zu finden. Reaktionen mit den eigentlichen tetrafunktionalisierten Linkermolekülen ergaben keinerlei

verwendbare Produkte. Um mögliche Nebenreaktionen zu minimieren, wurde daher der Stickstoff im Pyrrol mit einer Schutzgruppe versehen und viele der bereits durchgeführten Synthesen wiederholt.

4.4.1 Zyklisierung von 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzol **14** mit Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82**

Aus den vielen bisher durchgeführten Reaktionen galt es nun die herauszusuchen, die am Erfolg versprechendsten waren. Da die Testreaktion von Dibromomethylpyrrol **4** und Catechol **43** mit einer Ausbeute von 26 % relativ erfolgreich war, wurde erneut das 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzol **14** als Linkermolekül ausgewählt. Da sich jedoch in den Testreaktionen gezeigt hatte, dass das deprotonierte **14** in Aceton als roter Niederschlag ausfiel, wurde nun DMSO als Lösemittel verwendet. Als Base diente wiederum das Cäsiumcarbonat, da dies bessere Ausbeuten als Kaliumcarbonat versprach. Auch wurde sehr sorgfältig darauf geachtet, dass das Lösemittel wasserfrei und entgast vorlag. Spuren von Sauerstoff während der Reaktion könnten die Oxidation des relativ elektronenreichen Tetrahydroxybenzols begünstigen.

Die Umsetzung erfolgte, indem **14** in DMSO unter Stickstoff gelöst und zusammen mit Cäsiumcarbonat für 20 min bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Lösung färbte sich dabei zunächst rot, nach kurzer Zeit leicht gelblich. Anschließend wurde das Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82**, gelöst in leicht erwärmtem DMSO langsam zugetropft. Im Laufe der Reaktion verfärbte sich die Lösung von gelb nach tief rot. Nachdem an Hand von DC-Kontrollen keine Edukte mehr zu sehen waren, wurde die Reaktion auf eine Eis-Kochsalz-Mischung gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum blieb eine tiefrote Lösung übrig, aus der über Nacht ein farbloser Feststoff auskristallisierte. Die Lösung wurde mit Methanol versetzt, die Kristalle abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen. NMR- und massenspektrometrische Untersuchungen ergaben, dass es sich bei den Kristallen um den erwünschten Bicyclus handelte. Ohne weitere Aufarbeitung erhielt man so das Produkt, den THB-Bicyclus **83** in einer Ausbeute von 38 % und hoher Reinheit als farblose Kristalle. Dabei handelte es sich jedoch um das Isomerengemisch, also *cis*- und *trans*-Isomere, welche sich säulenchromatographisch nicht trennen ließen (Abb. 4.45).

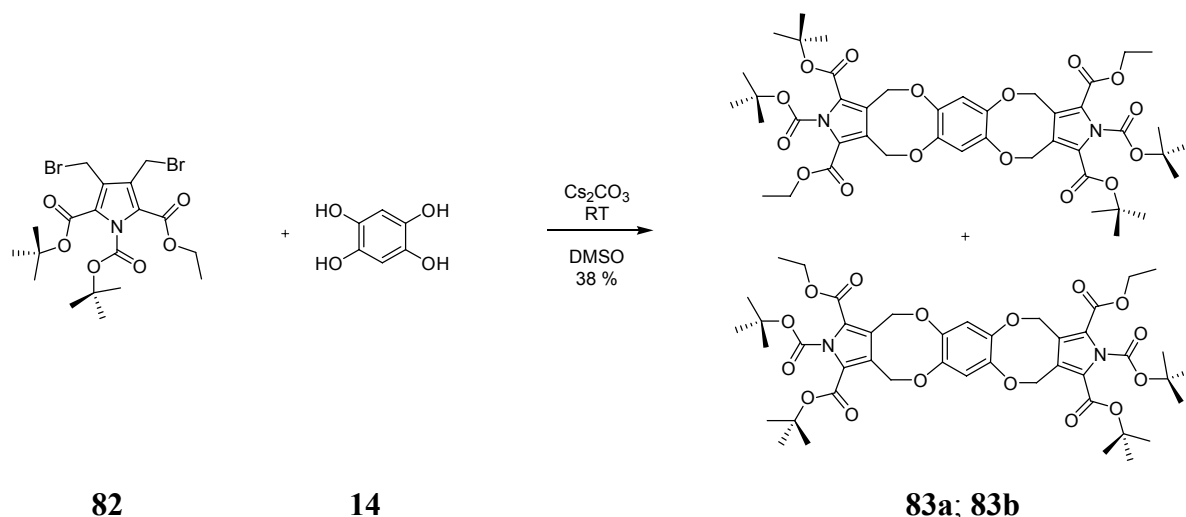


Abb. 4.45 Zyklisierung von Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82** mit 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzol **14** zu dem Isomerengemisch des THB-Bicyclus *trans*-**83a** und *cis*-**83b**.

Versuche, die Ausbeute zu erhöhen, indem die Reaktionszeit auf etwa 12 h verlängert oder die Reaktion bei 60 °C durchgeführt wurde, führten zu massiven Ausbeuteverlusten, teilweise war gar kein Produkt mehr isolierbar. Offensichtlich war das Produkt nicht sonderlich stabil gegenüber basischen Bedingungen und zersetzte sich leicht unter diesen. Diese Reaktion wurde parallel auch mit K_2CO_3 als Base durchgeführt. Die Ausbeuten lagen jedoch bei maximal 25 % was erneut für einen Cäsium-Effekt bei diesem Reaktionstyp spricht.

Um sicherzustellen, dass es sich tatsächlich um den erwarteten THB-Bicyclus handelte, wurden Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse gezüchtet. Dazu wurde *cis/trans*-**83** in einem kleinen Gefäß mit wenig Dichlormethan gelöst und dieses in ein größeres Gefäß mit Diethylether gestellt. Innerhalb des geschlossenen Systems bildeten sich nach der Diffusion des Ethers in die Dichlormethanphase nach mehreren Versuchen Kristalle, die für eine Röntgenstruktur-analyse geeignet waren. Es zeigte sich, dass es hierbei um das erwünschte Produkt handelte. Interessanterweise konnte nur das *trans*-Isomer unter den Kristallen nachgewiesen werden. Statistisch gesehen sollte das *cis*-Isomer im gleichen Anteil vorhanden sein. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass das *trans*-Isomer leichter kristallisierte und das *cis*-Isomer in Lösung blieb. Der Versuch, auch Kristalle des *cis*-Isomers zu erhalten, waren nicht erfolgreich (Abb. 4.46).

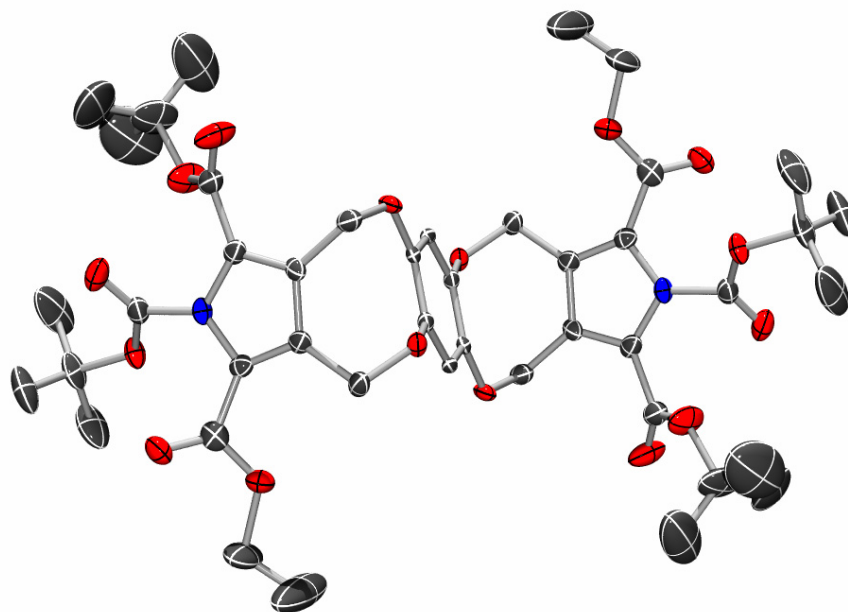


Abb. 4.46 Röntgenstruktur des *trans*-Tetrahydroxybenzopyrrolbicyclus **83**.

Nach der erfolgreichen Synthese des ersten verbrückten Pyrrolesters *cis/trans*-**83** wurde der nächste Schritt hin zur fertigen, zwitterionischen Halbschale untersucht, die Verseifung des Ethylesters. Ethylester sowie z.B. Methylester sind relativ stabil gegenüber Säuren, lassen sich in der Regel jedoch leicht mit anorganischen Basen wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid abspalten. Daher wurde *cis/trans*-**83** in einer 5/1 Mischung aus THF/Wasser suspendiert und mit 10 äq Lithiumhydroxid für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es zeigte sich jedoch keinerlei Umsatz nach dieser Zeit. Daher wurde der Reaktionsansatz zuerst auf 50 °C für 10 h erhitzt. Doch auch hier war immer noch ein großer Anteil an Edukt zu erkennen. So wurde der Ansatz für weitere 4 h unter Rückfluss erhitzt. Im Verlauf der Reaktion verfärbte sich die zunächst farblose Suspension tief rot. Nach Ansäuern auf pH 4 und Entfernen des Lösemittels erhielt man zwar die erwünschte Dicarbonsäure *cis/trans*-**84**, jedoch in stark verunreinigter Form und in sehr schlechten Ausbeuten. Diese lagen zwischen 0-30 %, je nachdem wie lange die Reaktion unter Rückfluss erhitzt wurde. Ganz offensichtlich zersetzte sich das Produkt unter diesen Bedingungen. Vorzeitiges Abbrechen verringerte zwar die Zersetzung, erschwerte jedoch auch die Aufarbeitung, da immer noch viel Edukt enthalten war. Der Grund für die schlechte Umsetzung bei dieser eigentlich einfachen Esterspaltung war wohl die Tatsache, dass wegen der vielen Schutzgruppen das Molekül völlig unpolar vorliegt und daher auch fast unlöslich in polaren Lösemitteln wie Wasser/THF/Methanol usw. ist. Da die hohen Ausbeuteverluste nicht zufrieden stellend waren, wurde versucht, den Ethylester in einem 2-Phasensystem, bestehend aus

Toluol/Wasser mit Lithiumhydroxid unter Zuhilfenahme von Phasentransferkatalysatoren (PTK) wie 18-Krone-6, Adogen 464 oder Tetra-*n*-butylammoniumbromid zu hydrolysieren. Jedoch zeigte sich hier kein Umsatz und auch Erhitzen der Reaktionsansätze erbrachte keinen Erfolg. Es wurde auch versucht, die Reaktivität zu erhöhen, indem Wasserstoffperoxid zugegeben wurde, da das HOO^- Ion ein sehr starkes Nucleophil darstellt und Ester damit sehr schnell gespalten werden.^[130] Doch auch dieser Zusatz führte zu keinem Umsatz.

Ein sehr selektives Reagenz stellt Trimethylzinnhydroxid (Me_3SnOH) dar, welches sehr erfolgreich in der selektiven Methylesterhydrolyse eingesetzt wurde.^[131, 132] Dieses Reagenz beschränkt sich jedoch ausschließlich auf Methylester. Ein sehr ähnliches Reagenz zur selektiven Methyl- und Ethylesterhydrolyse in Gegenwart von zum Beispiel *tert*-Butylestern stellt das Di(tributylzinn)oxid (Bu_3Sn)₂O dar.^[133] Der Vorteil dabei ist, dass die Esterhydrolyse hier in aprotischen Lösemitteln wie Toluol oder Benzol und unter neutralen Bedingungen durchgeführt wird und somit sehr schonend ist für andere säure- oder baseempfindliche Schutzgruppen innerhalb des Moleküls. Ein Nachteil jedoch ist auch, dass die Ausbeuten abnehmen, je größer die umgebenden Reste sind und somit den Angriff behindern. Mechanistisch gesehen wird vermutet, dass der Sauerstoff im (Bu_3Sn)₂O als hartes Nucleophil am harten Carbonylkohlenstoff des Esters angreift und gleichzeitig der Sauerstoff des Esters am Zinn. Die daraus entstehenden Tri(butylzinn)carboxylate zerfallen anschließend in wässriger Säure oder schon auf Silicagel in die entsprechende Säure.^[134]

Für die Ethylesterspaltung wurde daher wie in der Literatur beschrieben *cis/trans*-**83** zu einer Lösung aus (Bu_3Sn)₂O in Toluol gegeben und für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dieser Zeit konnte nur Edukt anhand von DC-Kontrollen beobachtet werden, jedoch keinerlei Umsetzung. Daher wurde die Reaktion für weitere 72 h erhitzt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion abgebrochen, das Lösemittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch aufgearbeitet. Es konnte jedoch lediglich ein Großteil des Edukts reisoliert werden und ein nicht weiter charakterisierbares Nebenprodukt. Vermutlich handelte es sich hierbei jedoch um ein Zersetzungsprodukt, das auf Grund der langen Rückflusszeit entstanden war. Sterische Hinderung kann zu schlechten Ausbeuten führen oder die Reaktion ganz verhindern. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist in diesem Fall das Molekül sterisch zu anspruchsvoll und damit der Grund dafür, dass die Reaktion nicht erfolgreich war.

Eine weitere Möglichkeit, selektiv Ethyl- und Methylester zu spalten, ist die Verwendung von Aluminiumhalogenid-Dialkylsulfid-Systemen. Diese wurden bereits bei einer Vielzahl von Esterspaltungen eingesetzt, zum Teil mit sehr guten Ausbeuten, selbst bei sterisch relativ gehinderten Systemen. Zu den verwendeten Sulfiden zählen Tetrahydrothiophen (THT),

Dimethylsulfid (Me_2S) und Diethansulfid (Et_2S) mit fallender Reaktivität.^[135] Auch hier basiert der Mechanismus wieder auf dem Prinzip der harten und weichen Säuren und Basen (HSAB-Prinzip). Als harte Säure greift das Aluminium den Carbonylsauerstoff, die harte Base an, wohingegen der Schwefel als weiche Base den Kohlenstoff des Esters angreift. Nach Aufarbeitung zerfällt der Carbonsäure-Aluminiumhalogenid-Komplex zur freien Säure.

Problematisch bei der Originalvorschrift ist allerdings, dass das Aluminiumhalogenid im Sulfid gelöst und anschließend der Ester hinzugefügt wurde. Aluminiumhalogenide hydrolysieren allerdings sehr leicht in Verbindung mit Feuchtigkeitsspuren und setzen die korrespondierende Säure z.B. HCl oder HBr frei. Säurespuren in der Lösung können jedoch zur Abspaltung des tert-Butylesters führen und somit das Molekül für die weitere Umsetzung unbrauchbar machen. Daher wurde abweichend von der Vorschrift der Reaktion noch Kaliumcarbonat hinzugefügt, um die entstandene Säure zu neutralisieren. Zusammen mit Aluminiumbromid, Kaliumcarbonat und *cis/trans*-**83** in Tetrahydrothiophen wurde der Ansatz für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung konnten jedoch auch hier nur Edukt und Zersetzungsprodukt isoliert werden, nicht aber die erwünschte Dicarbonsäure **84**. Eine Verkürzung der Reaktionszeit führte ebenfalls nicht zu einem brauchbaren Ergebnis. Aufgrund der negativen Ergebnisse und des unangenehmen Geruchs der Sulfide wurden die Arbeiten an diesem Reaktionstyp eingestellt).

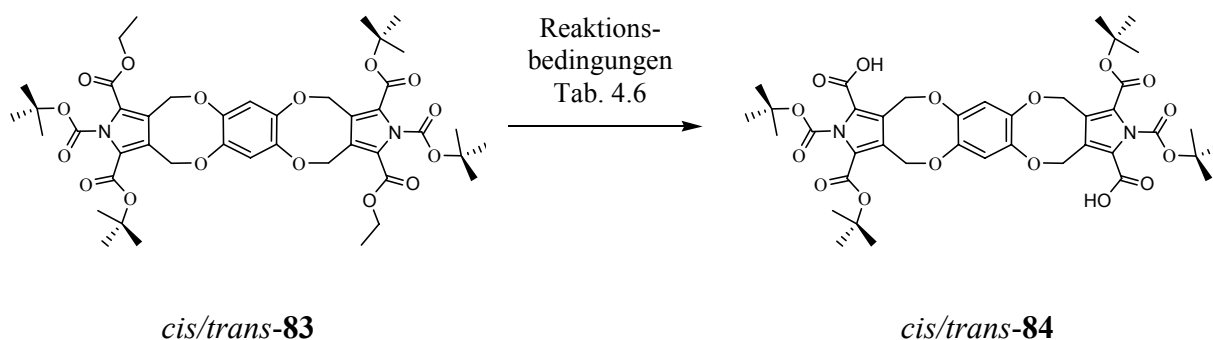


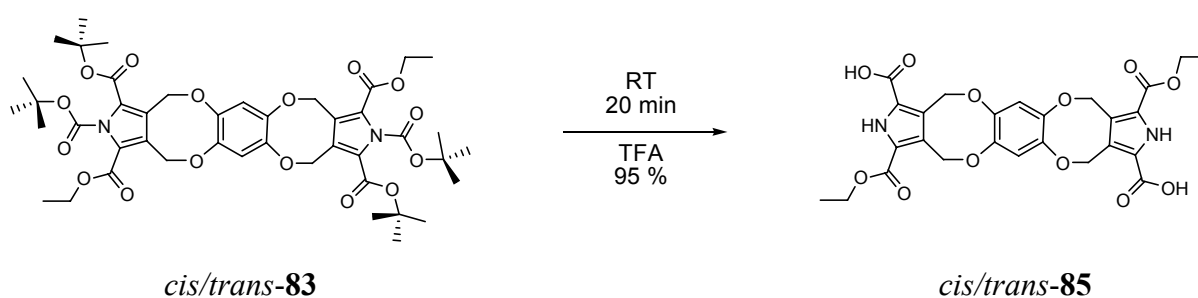
Abb. 4.47 Ethylesterhydrolyse von *cis/trans*-**83**.

Die durchgeführten Reaktionen sind in Tab. 4.6 zusammengefasst.

Tab. 4.6 Reaktionsbedingungen für die Ethylesterhydrolyse von *cis/trans*-**83**.

Reaktionsbedingungen	Ergebnis
THF/H ₂ O, LiOH·H ₂ O, Rückfluss 4 h	0-30 % Produkt, Zersetzung des Produktes
Toluol, LiOH·H ₂ O, PTK, RT, 24 h	Keine Reaktion
Toluol, LiOH·H ₂ O, PTK, 80 °C, 12 h	Keine Reaktion
Toluol, LiOH·H ₂ O, H ₂ O ₂ , PTK, RT, 24 h	Keine Reaktion
Toluol, (Bu ₃ Sn) ₂ O, Rückfluss, 12 h	Edukt, teilweise Zersetzung
Tetrahydrothiophen, AlBr ₃ , K ₂ CO ₃	Edukt, teilweise Zersetzung

Nachdem die Ethylesterhydrolyse unerwartete Probleme bereitete, wurde der alternative Weg eingeschlagen, nämlich die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe bzw. des *tert*-Butylesters. Dies stellt zwar einen weniger eleganten Weg dar und beinhaltet einen zusätzlichen Reaktionsschritt, lässt sich jedoch offensichtlich nicht umgehen. Dazu wurde nun *cis/trans*-**83** bei 0 °C in Trifluoressigsäure gelöst und für 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Säure im Vakuum entfernt und der bräunliche Rückstand zuerst im Hochvakuum und anschließend über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhielt so die Dicarbonsäure *cis/trans*-**85** in einer Ausbeute von 98 % als hellbraunen Feststoff (Abb. 4.48). NMR-Untersuchungen zeigten, dass das Produkt sehr sauber vorlag, sodass auf eine weitere Reinigung verzichtet werden konnte.

**Abb. 4.48** TFA-Entschützung von *cis/trans*-**83** zur Dicarbonsäure *cis/trans*-**85**.

Anschließend wurde *cis/trans*-**85** mit Boc-Guanidin **86** gekuppelt. Dazu wurde *cis/trans*-**85** in Dimethylformamid, zusammen mit HCTU und DMAP für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Boc-Guanidin **86** und weiteren 12 h bei Raumtemperatur konnte nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie *cis/trans*-**87** in einer Ausbeute von 31 % als farblosen Feststoff isoliert werden (Abb. 4.49).

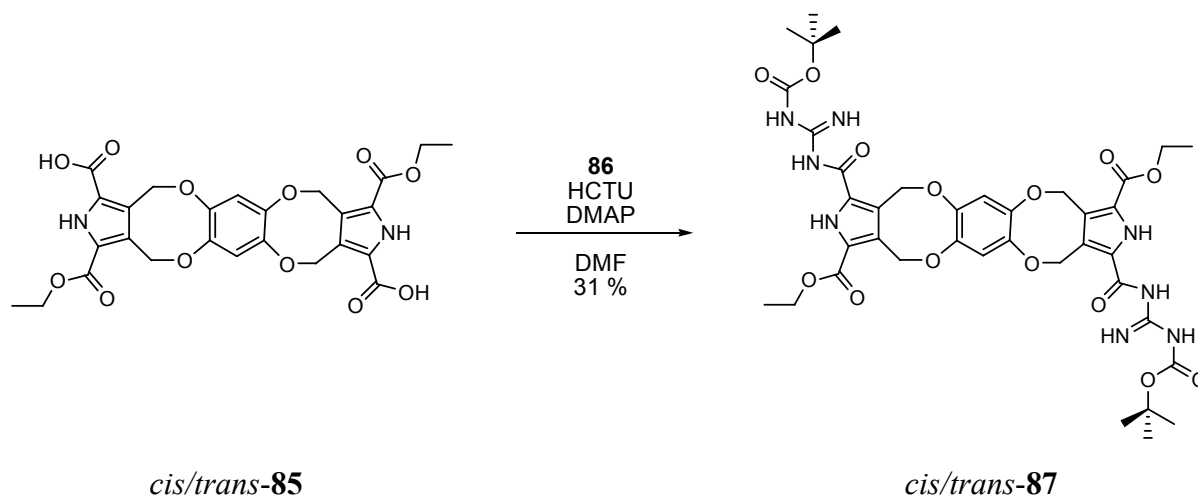


Abb. 4.49 Kupplung von Boc-Guanidin **86** an die Dicarbonsäure *cis/trans*-**85**.

Es wurden auch PyBOP und DCC als Kupplungsreagenzien verwendet, jedoch konnte die Ausbeute dadurch nicht gesteigert werden. Die besten Ergebnisse wurden immer mit HCTU erzielt werden. Erneute Zugabe von Kupplungsreagenz nach 12 h bewirkte ebenfalls keine Verbesserung. Die Ausbeuten bei derartigen Kupplungsreaktionen variieren stark in Abhängigkeit von der Reaktivität der Edukte. Es hat sich gezeigt, dass unterschiedliche Pyrrolcarbonsäuren unter identischen Bedingungen sehr unterschiedliche Ergebnisse liefern können. Meist lagen diese zwischen 60-90 %. Gründe für die schlechte Ausbeute in diesem Fall könnte sein, dass *cis/trans*-**85** relativ unreaktiv ist und hier zusätzlich eine doppelte Kupplung vorliegt, im Gegensatz zu den bereits erprobten Monokupplungen, was die Ausbeute zusätzlich verschlechtern würde. Außerdem verfärbte sich die Reaktionslösung bei der Zugabe von der Base (DMAP oder NMM) tiefbraun. Da es sich um ein farbloses Produkt handelte und die Verfärbung bestehen blieb, ist zu vermuten, dass die basischen Bedingungen erneut zur Zersetzung geführt haben. Säulenchromatographisch ließ sich nur das Produkt isolieren, jedoch keine Nebenprodukte. Der dunkelbraune Rückstand verblieb auf der Säule. Der nächste Schritt beinhaltete die Hydrolyse des Ethylesters. Erfahrungen haben allerdings gezeigt, dass Boc-Guanidin **86** leicht von anorganischen Basen wie Lithiumhydroxid wieder abgespalten wird, das ungeschützte Guanidin jedoch unter diesen Bedingungen stabil ist. Daher wurde vor der Ethylesterhydrolyse die Boc-Schutzgruppe des Guanidins hydrolysiert. Dazu wurde *cis/trans*-**87** bei 0 °C in TFA gelöst und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen der Säure und Trocknung erhielt man das TFA-Salz *cis/trans*-**88** quantitativ als hellbraunen Feststoff. Dieser konnte ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt werden. Ein erfreulicher Nebeneffekt an diesem zusätzlichen Schritt war, dass die Löslichkeit dadurch stark verbessert wurde und die Ethylesterverseifung in einem THF/Wasser-Gemisch mit

Lithiumhydroxid als Base ohne Probleme bei Raumtemperatur durchgeführt werden konnte. Nach beendeter Reaktion wurde das THF im Vakuum entfernt und die Lösung vorsichtig auf pH 5-6 gebracht, da bei diesem Wert das Molekül als Zwitterion vorliegt. Der dabei ausgefallene, bräunliche Feststoff wurde abzentrifugiert und mit Wasser gewaschen. Man erhielt so *cis/trans*-**89** in einer Ausbeute von 95% (Abb. 4.50).

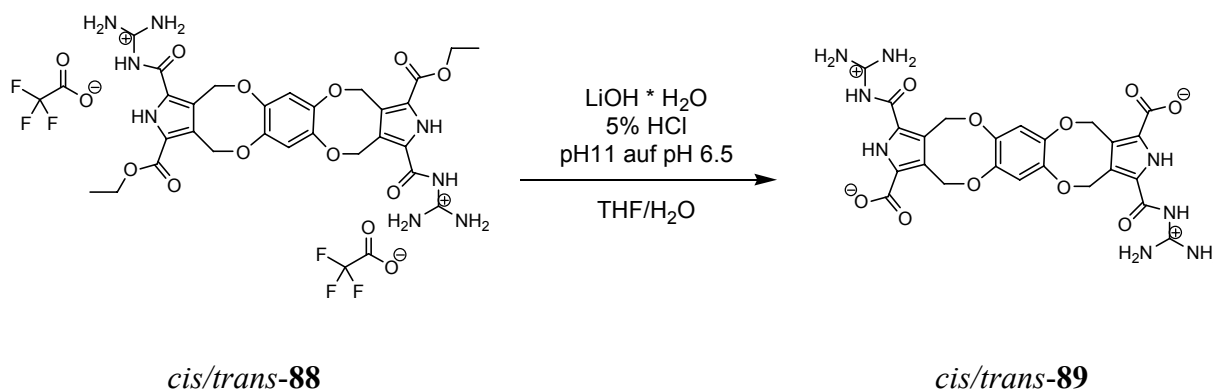


Abb. 4.50 Ethylesterverseifung von *cis/trans*-**88** und Überführung in das Zwitterion *cis/trans*-**89**.

Somit konnte erstmals das von *Schmuck* entwickelte Bindungsmotiv, das Guanidiniocarbonylpyrrol-Zwitterion **1** über einen starren aromatischen Linker zu einer zwitterionischen Halbschale verbrückt werden. Diese sollte auf grund der Kombination aus Wasserstoffbrücken und Ionenbindungen in der Lage sein, zu supramolekularen Kapseln zu dimerisieren und selbst in polaren Lösemitteln wie DMSO oder Wasser stabil sein. Auch sollte diese Kapsel dazu im Stande sein, aromatische oder elektronenarme Gastmoleküle in die Kavität einzulagern.

4.4.2 Analytik des Zwitterions *cis/trans*-**89**

Da nun erstmals in dieser Arbeit erfolgreich eine zwitterionische Halbschale synthetisiert werden konnte, wurde nun damit begonnen, diese auf ihre Fähigkeit zur Dimerisierung bzw. Kapselbildung hin zu untersuchen. Dazu wurde die Kapselbildung mit mehreren Methoden untersucht. So wurden theoretische Berechnungen, NMR-Untersuchungen mit einem Gastmolekül, Massenspektroskopie und DOSY-Messungen durchgeführt.

Zur Überprüfung, ob prinzipiell eine Kapselbildung mit dem Zwitterion *cis/trans*-**89** möglich war, wurden Kraftfeldrechnungen durchgeführt (Schrödinger Macromodel 9.6207, Kraftfeld: Amber*, Wasser als Umgebung. Die Monte Carlo Konformerensuche wurde solange durchgeführt, bis die Struktur des globalen Energieminimums mehr als zehnmals gefunden wurde). Dabei zeigte sich, dass *cis/trans*-**89** durchaus in der Lage sein sollte, Kapseln zu

bilden. Die Form der Kapsel stellt eine Art Quader mit einem Volumen des Hohlraums im Inneren der Kapsel von etwa 520 \AA^3 dar. Daher sollte dieser groß genug sein, um mindestens ein Gastmolekül aufnehmen zu können. In diesem Fall wurde 1,4-Dicyanobenzol **90** ausgewählt, da es sich hierbei um einen elektronenarmen Aromaten handelte, der sich gut in eine eventuelle Kapsel wegen der π - π -Wechselwirkungen einlagern sollte. Grund hierfür sind die elektronenreichen Benzolringe des Linkers, welche durch die vier Ethergruppen besonders stark aktiviert werden, im Gegensatz zum elektronenarmen 1,4-Dicyanobenzol **90** (Abb. 4.51).

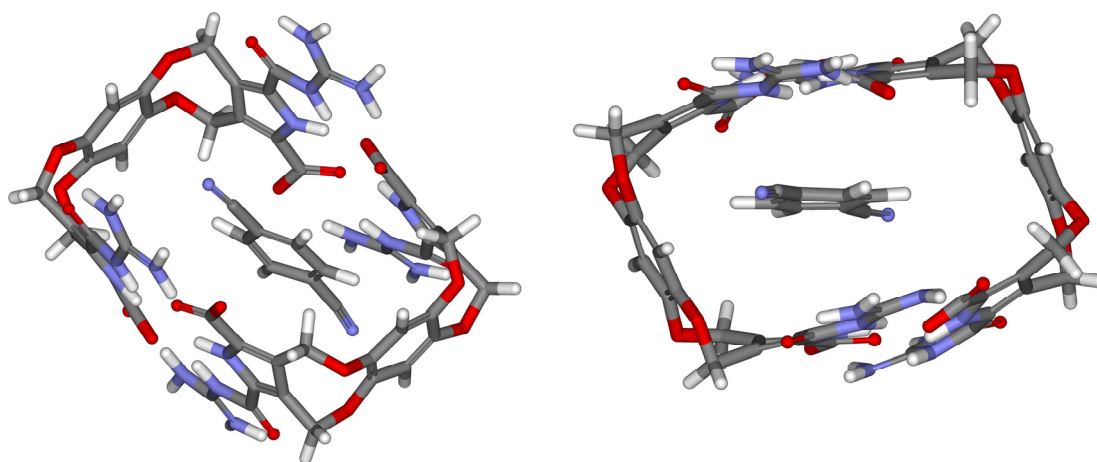


Abb. 4.51 Berechnete Struktur der zwitterionischen Kapsel aus *trans*-**89** mit 1,4-Dicyanobenzol **90** als eingeschlossenes Gastmolekül.

Wie in den Kraftfeldrechnungen zu erkennen ist, sitzt das Gastmolekül relativ zentral im Hohlraum eingebettet und weist wie erwartet eine edge-to-face-Anordnung zu den Benzolringen auf. Auch wenn es sich hierbei um eine relativ offene Struktur handelt, sollte das Gastmolekül auf Grund der Wechselwirkungen lange genug eingeschlossen bleiben, um spektroskopisch detektiert zu werden.

Um diese Annahme zu überprüfen, wurde die NMR-Probe mit 1,4-Dicyanobenzol **89** versetzt und erneut vermessen. Bei einem Einschlusskomplex sollte es einen zweiten Signalsatz für **89** geben, welcher wegen der Abschirmung im Inneren der Kapsel hochfeldverschoben sein müsste. Problematisch war allerdings die Vorbereitung der NMR-Probe, da sich das Zwitterion in DMSO als äußerst schlecht und allen anderen Lösemitteln als völlig unlöslich erwies. Es konnte nur durch längere Zeit im Ultraschallbad bei $60 \text{ }^\circ\text{C}$ eine kleine Menge an Substanz in Lösung gebracht werden. Die genaue Konzentration konnte jedoch nicht bestimmt werden. Leider war im erhaltenen ^1H -NMR-Spektrum nur das Signal für das freie

1,4-Dicyanobenzol **89** zu sehen, was daran liegen könnte, dass sich einerseits das Gastmolekül nicht wie erwartet in den Hohlraum einlagert oder andererseits keine Kapselbildung stattfindet.

Um weitere Hinweise dafür zu finden, wurde die Lösung der zwitterionischen Halbschalen auch massenspektrometrisch untersucht. Idealerweise sollte hier sowohl das Monomer als auch das Dimer bei der doppelten Massenzahl detektierbar sein. Bei gleichzeitiger Anwesenheit eines Gastes und stabiler Kapselbildung sollte auch der Einschlusskomplex nachzuweisen sein. Daher wurden sowohl ESI- als auch MALDI-Messungen durchgeführt, wobei jedoch nur das Monomer detektiert werden konnte. Auf Grund des zwitterionischen Charakters der Halbschalen könnte die Messmethode selbst dafür verantwortlich sein, dass es zu einer Dissoziation der Kapseln kommt, da sowohl bei positiver als auch bei negativer Messmethode eine zusätzliche Ladung in die Moleküle eingebracht und somit die starke Ionenbindung aufgehoben wird. Da keine Kapseln mittels Massenspektrometrie nachgewiesen werden konnten, wurde überprüft, ob tatsächlich die Kapselhalbschalen vorhanden waren. Daher wurden die Zwitterionen durch die Protonierung mit TFA wieder in Lösung gebracht und es konnte so eindeutig das Monomer detektiert werden.

Um etwas über die Größe der Moleküle in Lösung zu erfahren, eignet sich die DOSY-Spektroskopie. Über die Diffusionsgeschwindigkeiten kann ermittelt werden, welchen hydrodynamischen Radius die Moleküle aufweisen und ob es sich um Monomere, Dimere oder Oligomere handelt. Dazu wurde zunächst ein DOSY-Spektrum von *cis/trans*-**88** aufgenommen, um den hydrodynamischen Radius der Monomere zu bestimmen. Die ermittelten Werte sind in Abb. 4.52 dargestellt.

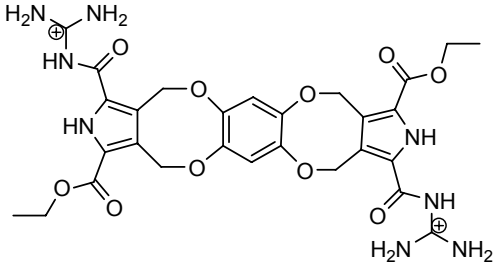
TFA Salz <i>cis/trans</i> - 88 in DMSO		
	δ [ppm]	D [exp-10 m ² /s]
	12,588	1,509
	8,594	1,373
	6,616	1,357
	6,594	1,417
	5,493	1,351
	5,441	1,375
	4,338	1,335
	4,263	1,403
	2,500	6,442
	1,493	1,337
	1,315	1,373

Abb. 4.52 TFA-Salz *cis/trans*-**88** und ermittelte Diffusionskoeffizienten.

Dazu wurden die Diffusionskoeffizienten D aus den Signalen der nichtaustauschenden Protonen ermittelt. Der daraus berechnete Mittelwert wurde in die Stokes-Einstein-Gleichung eingesetzt. Somit konnte ein hydrodynamischer Radius von 0.81 nm bestimmt werden.

Für die Messung des Zwitterions *cis/trans*-**89** wurden die gleichen Messbedingungen gewählt. Wie bereits zuvor erwähnt, war es nicht möglich, eine definierte Lösung von *cis/trans*-**89** in DMSO wegen der schlechten Löslichkeit anzusetzen. Daher wurde die überstehende Lösung vom ungelösten Rückstand abgetrennt und für die Messung verwendet. Die ermittelten Daten sind in Abb. 4.53 angegeben.

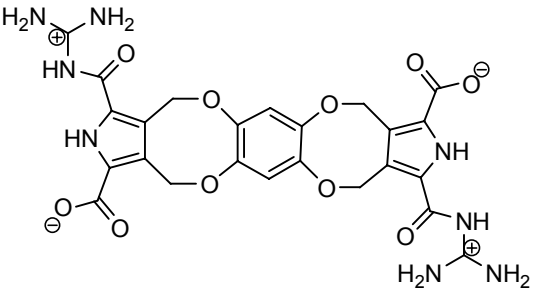
Zwitterion <i>cis/trans</i> - 89 in DMSO			
	δ [ppm]	D [exp-10 m ² /s]	
		14,337	1,395
		12,782	1,369
		7,766	1,832
		6,730	1,247
		6,566	1,437
		6,554	1,392
		5,691	1,309
		5,496	1,307

Abb. 4.53 Zwitterion *cis/trans*-**89** und ermittelte Diffusionskoeffizienten.

Aus den gemessenen Werten konnte ein hydrodynamischer Radius für das Zwitterion *cis/trans*-**89** von 0.84 nm errechnet werden. Betrachtet man nun die beiden Werte, so fällt auf, dass sich diese im Rahmen der Messgenauigkeit fast gleichen. Dieses Ergebnis lässt nun zwei Schlüsse zu. Einerseits ist es möglich, dass die zwitterionischen Monomere keinerlei Aggregation eingehen und es zu keiner Wechselwirkung kommt. Diese Annahme erscheint jedoch als relativ unwahrscheinlich, da bisherige Arbeiten gezeigt hatten, dass das Guanidiniocarbonylpyrrol-Bindungsmotiv **1** sehr wohl äußerst stabile Dimere selbst in Wasser ausbilden kann und die Verbrückung über einen Linker dies prinzipiell nicht beeinflussen sollte. Die zweite Begründung für dieses Ergebnis ist, dass es sich bei den gemessenen Molekülen nicht um die Zwitterionen gehandelt hat, sondern um entweder die protonierte oder deprotonierte Form, welche möglicherweise noch in Spuren enthalten waren und dass es sich bei dem unlöslichen Feststoff um das eigentliche Zwitterion handelte. Für diese Annahme spricht die Tatsache, dass sich das Zwitterion *cis/trans*-**89** durch Protonierung mit Trifluoressigsäure wieder in eine in DMSO lösliche Form überführen lässt. Daher wurden erneut Kraftfeldrechnungen durchgeführt (Schrödinger Macromodel 9.6207, Kraftfeld: Amber*, Wasser als Umgebung. Die Monte Carlo Konformerensuche wurde solange durchgeführt, bis die Struktur des globalen Energieminimums mehr als zehnmal gefunden wurde), dieses Mal jedoch nur mit der monomeren Form der Zwitterionen und es zeigte sich, dass die *trans*-Konfiguration von **89** in der Lage ist, intramolekular in Wechselwirkung zu treten. Die Abstände der Wasserstoffbrücken zwischen dem Guanidiniokation und der Carbonylgruppe beträgt 1.715-1.743 Å und der Abstand des Pyrrol-NH zur Carbonylfunktion

2.168 Å. Daher erscheint es als wahrscheinlich, dass durch eine solche intramolekulare Wechselwirkung die Monomere für eine Dimerisierung mit einem weiteren Monomer nicht mehr zur Verfügung stehen. Möglicherweise handelt es sich bei dem aus der Lösung ausgefallenen Feststoff um die intramolekular verbrückten Monomere oder undefinierter Oligomere (Abb. 4.54).

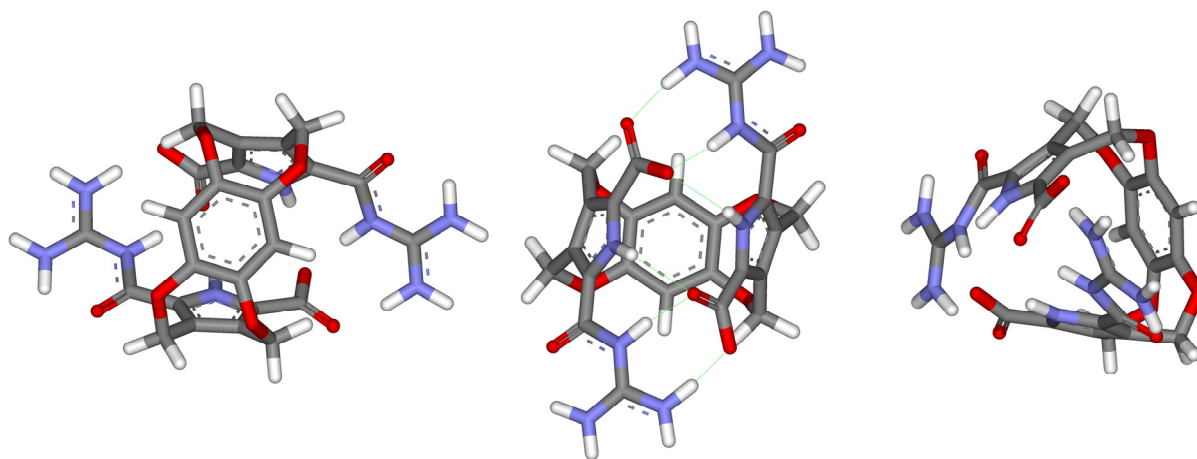


Abb. 4.54 Kraftfeldrechnung der monomeren Form des Zwitterions *trans*-89.

4.4.3 Diphenylglucuril **32** als Linkermolekül

Als zweiter Erfolg versprechender Linker wurde das Diphenylglucuril **32** ausgewählt, da dieses in der Testreaktion mit *o*-Dibromxylool **48** ebenfalls zu guten Ergebnissen geführt hat. Außerdem wurde es bereits von *Rebek* erfolgreich in zahlreichen Synthesen für molekulare Kapseln verwendet.

Für die Zyklisierung wurde daher Diphenylglucuril **32** in absolutiertem, entgastem DMSO gelöst und bei Raumtemperatur für 30 min mit Natriumhydrid unter Stickstoff deprotoniert. Dabei fiel aus der vorher klaren Lösung ein farbloser Feststoff aus. Anschließend wurde Dibromomethyl-*N*-Boc-Pyrrol **82** gelöst in erwärmtem DMSO langsam zugetropft. Die Reaktionslösung verfärbte sich dabei von farblos zu gelb und der Niederschlag löste sich wieder auf. DC-Kontrollen zeigten das Ende der Reaktion nach etwa 2 h. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung auf Silicagel konnten beide Isomere, zuerst das *trans*-Isomer **91a** und dann das *cis*-Isomer **91b** getrennt voneinander isoliert werden (Abb. 4.55). Erstaunlicherweise unterschieden sich die R_f -Werte stark genug für eine normale säulenchromatographische Trennung. Die Ausbeute lag dabei bei insgesamt 35 %, wobei beide Isomere im gleichen Verhältnis vorlagen.

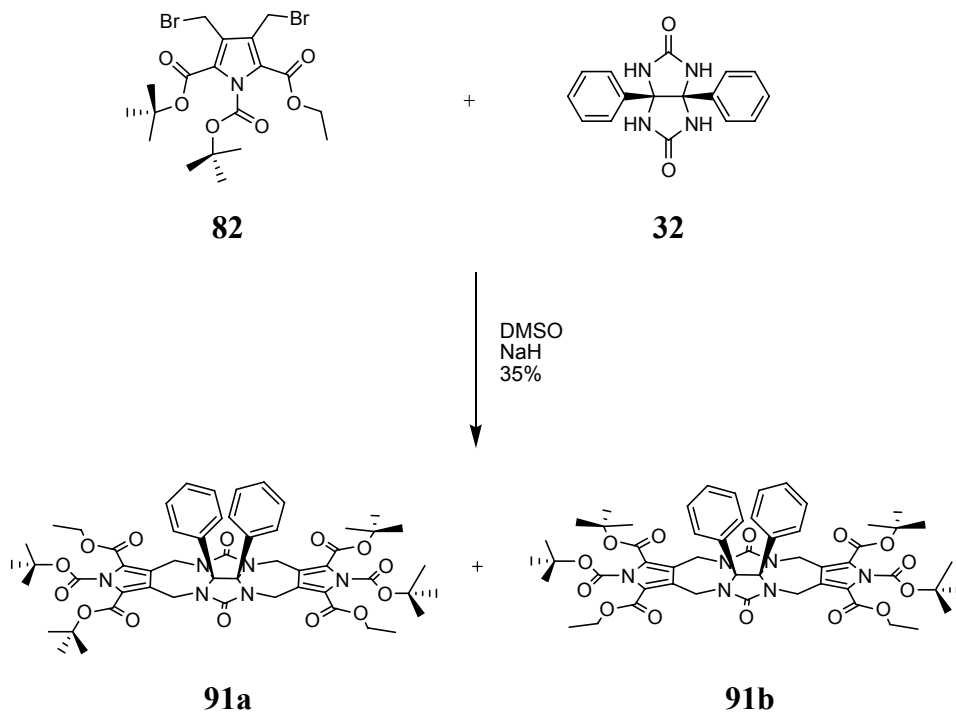


Abb. 4.55 Zyklisierung von Dibromomethylpyrrol **82** und Diphenylglucouril **32** zu *trans*-**91a** und *cis*-**91b**.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden Verbindungen sind in Abb. 4.56 und Abb. 4.57 dargestellt.

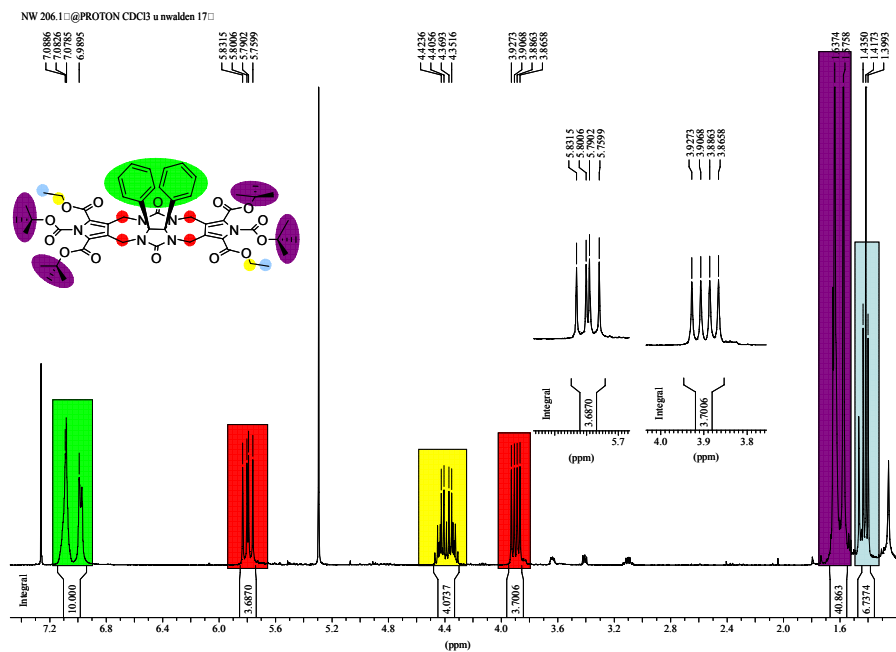


Abb. 4.56 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von *trans*-**91a**.

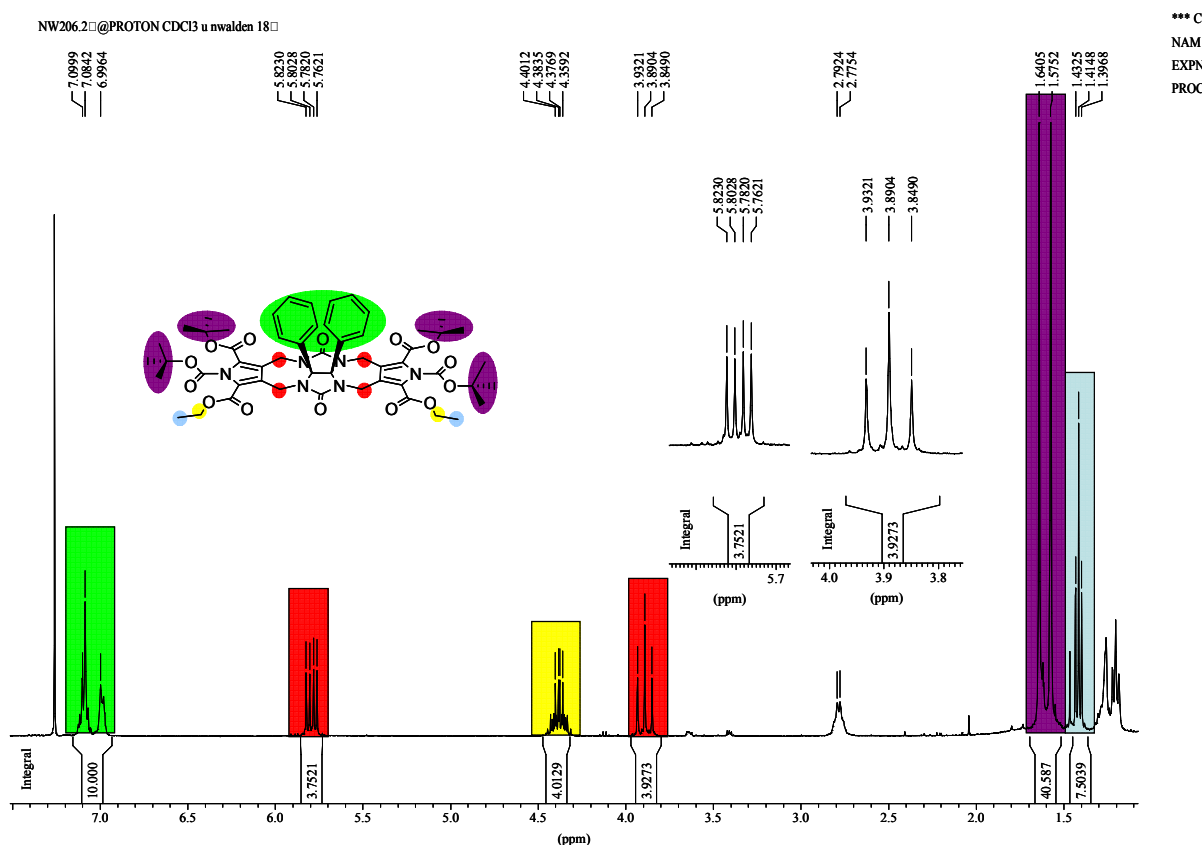


Abb. 4.57 ¹H-NMR-Spektrum von *cis*-**91b**.

Interessant dabei ist die Aufspaltung der Protonen an den Ethenbrücken. Diese wurden in den Spektren rot markiert. Für **91a** ist ein dd bei 8.87-3.93 ppm für vier Protonen und ein weiteres bei 5.76-5.83 ppm, ebenfalls für vier Protonen zu erkennen. Für **91b** ist eine sehr ähnliche Aufspaltung zu sehen. Da hier jedoch im ersten Fall die Kopplungskonstante geringer ist, erscheint das erste dd wie ein Triplet bei 3.85-3.93 ppm und das zweite wieder als dd bei 5.76-5.82 ppm. Die stark abweichenden Verschiebungen der Protonen sind damit zu erklären, dass **91a** und **91b** als gewinkelte Moleküle vorliegen, wie in Abb. 4.58 und Abb. 4.59 zu erkennen ist. Daher befindet sich jeweils ein Proton der Ethengruppen in der Nähe des Carbonylsauerstoffes des Glucolurils und es kann sich daher eine schwache Wechselwirkung mit dem Abstand von ca. 2.59 Å ausbilden, was die höhere Verschiebung erklärt. Die anderen Protonen zeigen relativ ungehindert in Richtung der Phenylringe und weisen eine Verschiebung auf, die so zu erwarten war.

Die absolute Konfiguration der beiden Isomere konnte anhand der NMR-Daten wegen der Ähnlichkeit der Spektren nicht bestimmt werden. Sicherheit in dieser Frage konnte allerdings wieder eine Röntgenstrukturanalyse der beiden Produkte erbringen. Dazu wurde **91a** und **91b** in sehr wenig Dichlormethan gelöst und in ein größeres Gefäß mit Diethylether gestellt. Nach

mehreren Versuchen gelang es, von beiden Isomeren für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle zu erhalten. Die Strukturen bestätigten eindeutig, dass es sich um die erwarteten Strukturen handelte und außerdem, dass es sich beim ersten Produkt um das *trans*-Isomer **91a** (Abb. 4.58) handelte und beim zweiten Produkt um das *cis*-Isomer **91b** (Abb. 4.59).

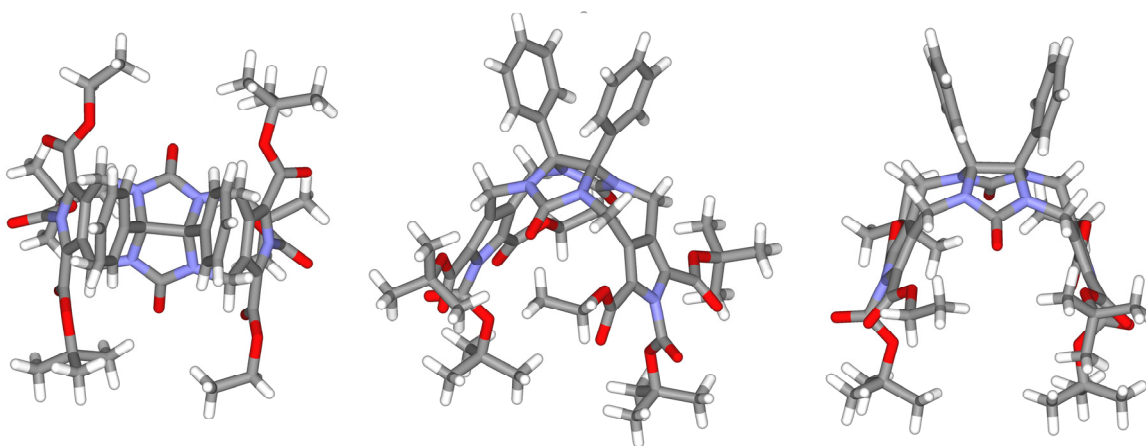


Abb. 4.58 Röntgenstruktur vom *trans*-Isomer **91a**.

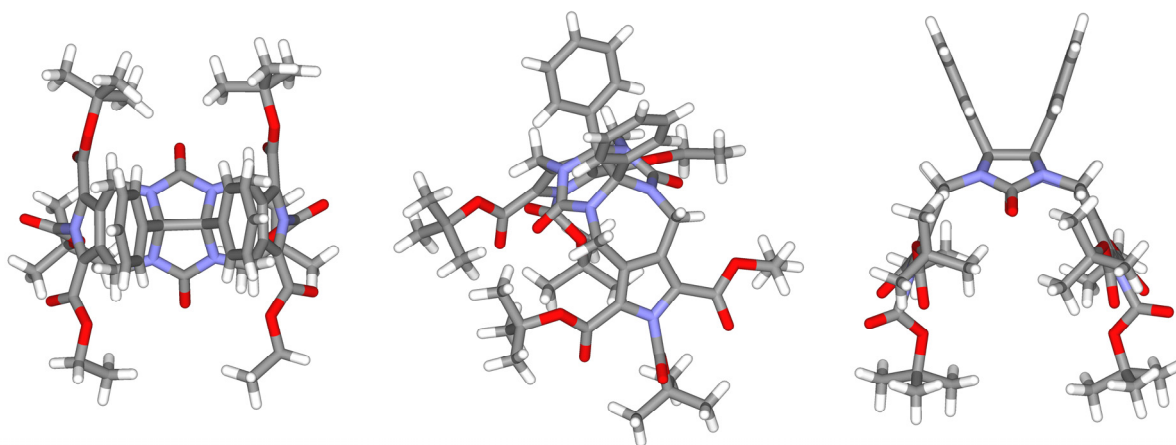


Abb. 4.59 Röntgenstruktur vom *cis*-Isomer **91b**.

Interessant dabei war, dass im Hohlraum der Verbindungen ein Ethermolekül eingelagert war. Dies bereitete einige Schwierigkeiten, da die Kristalle an der Luft zu einem amorphen Pulver zerfielen und somit die Messung erschwert wurde. Anhand der Strukturen lässt sich erkennen, dass durch die bereits vorhandene Krümmung des Glucourils eine Präorganisation des Moleküls vorliegt, was sich auf die spätere erhoffte Kapselbildung positiv auswirken sollte. In den folgenden Abbildungen wird der Übersichtlichkeit halber immer nur das *trans*-Isomer dargestellt. Die Umsetzung des *cis*-Isomers erfolgte analog.

Im nächsten Schritt wurde der Ethylester hydrolysiert. Glücklicherweise bereiteten diese Moleküle ganz im Gegensatz zum Tetrahydroxybenzol-Bicyclus **83** keine Löslichkeitsprobleme. Daher wurden diese in einem THF/Wasser-Gemisch mit Lithiumhydroxid entschützt und mittels RP18-MPLC isoliert. Man erhielt so die Pyrrolcarbonsäuren *trans*-**92a** und *cis*-**92b** als hellgelbe Feststoffe in Ausbeuten von 70-74% (Abb. 4.60).

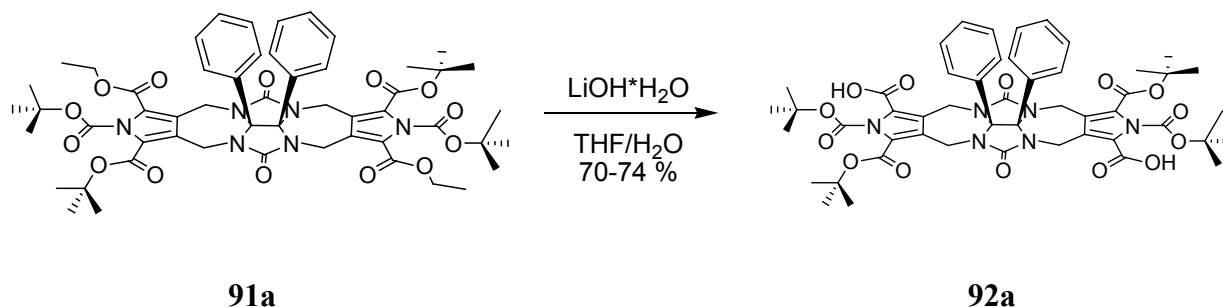


Abb. 4.60 Basische Ethylesterspaltung von *trans*-Phenylglucurildimers **92a**.

Interessant bei diesem Syntheseschritt war, dass teilweise die Boc-Schutzgruppe des Pyrrols ebenfalls abgespalten wurde. Dies erscheint ungewöhnlich, da diese ja gerade unter basischen Bedingungen stabil sein sollte. Eine mögliche Fehlerquelle hierfür könnte allerdings sein, dass während der Aufarbeitung die Ansäuerung nicht vorsichtig genug erfolgte und es dabei zur Entschützung kam. Dies hat jedoch für die weitere Umsetzung keinerlei Bedeutung, da diese Schutzgruppe nur für den ersten Reaktionsschritt erforderlich war und für die anschließende Kupplung an das Boc-Guanidin **86** der ungeschützte Pyrrolstickstoff keinen Einfluss nehmen sollte.

Für die anschließende Kupplung wurden verschiedene Kupplungsreagenzien getestet, und PyBOP erwies sich dabei als das Mittel der Wahl, da hier die besten Ausbeuten erzielt wurden.

Für die Kupplung wurden die Pyrrolcarbonsäuren **92a** und **92b** in DMF gelöst und mit PyBOP, NMM und Boc-Guanidin **86** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung konnten so die Phenylglucurildimer-Boc-Guanidine **93a** und **93b** in Ausbeuten von 50-53 % isoliert werden (Abb. 4.61). Die Ausbeute erscheint zwar etwas gering, in Anbetracht der Tatsache, dass es sich hierbei jedoch um eine doppelte Kupplung handelt, stellt diese jedoch ein sehr gutes Ergebnis dar.

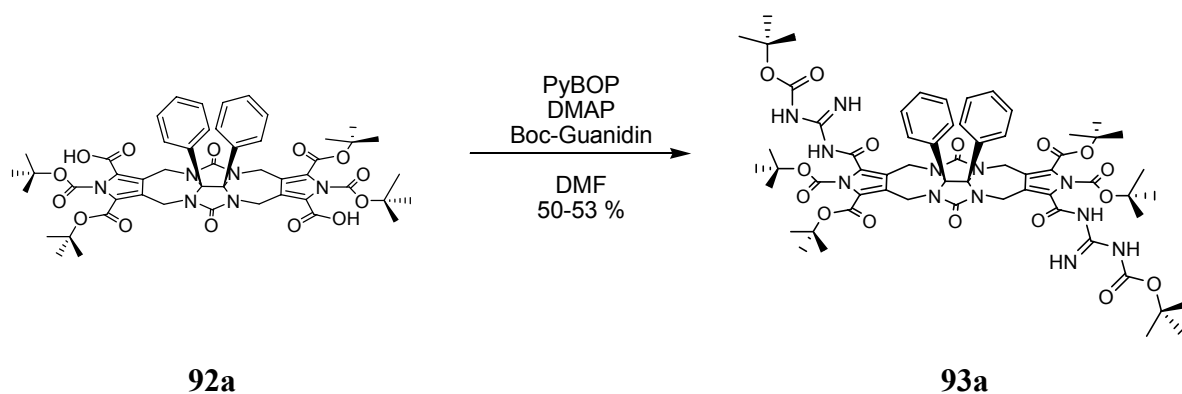


Abb. 4.61 PyBOP-Kupplung der *trans*-Pyrrolcarbonsäure **92a** mit Boc-Guanidin **86** zum Phenylglucurildimer-Boc-Guanidin **93a**.

Als abschließenden Schritt wurden die restlichen Schutzgruppen abgespalten. Dazu wurden die Phenylglucurildimer-Boc-Guanidine **93a** und **93b** in Dichlormethan/TFA bei 0 °C und dann bei Raumtemperatur entschützt. Nach Entfernen des Lösemittels wurde der zurückbleibende Feststoff in Wasser suspendiert und soviel Natriumhydroxid-Lösung zugegeben, bis alles gelöst war. Anschließend wurde die Lösung vorsichtig auf etwa pH 5-6 eingestellt. Der dabei ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert, mehrmals mit Wasser gewaschen und anschließend in einem Dioxan/Wassergemisch ausgekocht, um letzte Salzreste zu entfernen. Mit den nun vorliegenden Zwitterionen **94a** und **94b** sollten die eigentlichen Bindungsstudien begonnen werden. Es zeigte sich jedoch, dass die auf diese Weise erhaltenen Kapselhalbschalen völlig unlöslich waren in allen gängigen Lösemitteln (DMSO, Methanol, DMF, Chloroform, Acetonitril, Dioxan) und es konnten keine brauchbaren ¹H-NMR-Spektren erhalten werden. Auch Messungen bei 60 °C waren nicht von Nutzen. Um die Löslichkeit zu erhöhen, wurden auch Hexafluorisopropanol, Trifluorethanol und sogar HMPT ohne Erfolg zugesetzt. Die Löslichkeit wurde nicht erhöht und es waren nur die Lösemittelsignale im Spektrum zu sehen. Ein Problem mit Zusätzen von derartigen Lösemitteln ist, dass zwar oft die Löslichkeit erhöht werden kann, jedoch durch den stark polaren Charakter auch eine eventuelle Dimerisierung der Halbschalen zur supramolekularen Kapsel wieder aufgebrochen wird. Auf Grund der Unlöslichkeit war leider auch eine Charakterisierung der Zwitterionen nicht möglich (Abb. 4.62).

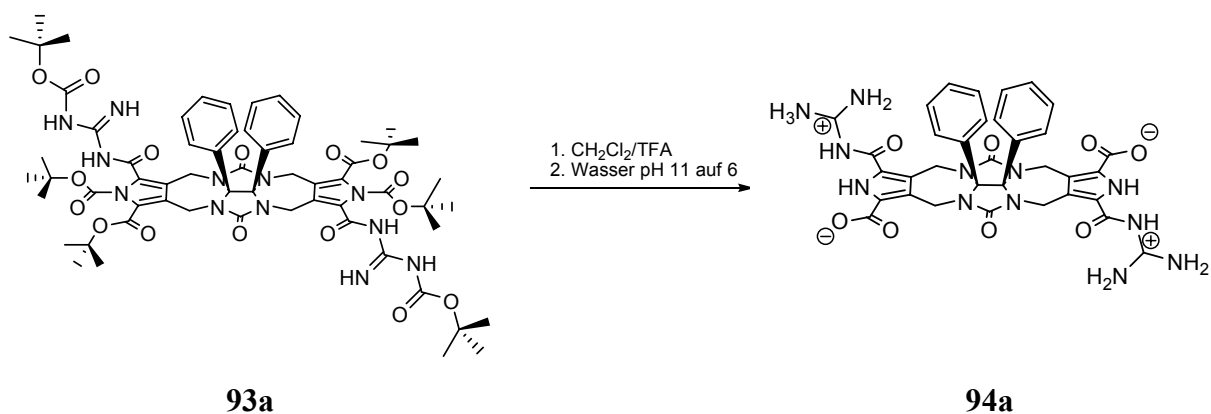


Abb. 4.62 Entschützung von **93a** und Überführung in das Zwitterion **94a**.

Zur Charakterisierung wurden die Zwitterionen **94a** und **94b** in TFA suspendiert und somit in die protonierte Form überführt. Dadurch wurde die Löslichkeit in einem DMSO/TFA-Gemisch weit genug erhöht, sodass die protonierten *trans*-**95a** und *cis*-**95b** sowohl mittels $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR als auch massenspektrometrisch nachgewiesen werden konnten.

Auch zu diesem System wurden Kraftfeldrechnungen durchgeführt (Schrödinger Macromodel 9.6207, Kraftfeld: Amber*, Wasser als Umgebung. Die Monte Carlo Konformerensuche wurde solange durchgeführt, bis die Struktur des globalen Energieminimums mehr als zehnmal gefunden wurde). Diese ergaben, dass eine Dimerisierung zweier monomerer Zwitterionen **94a** möglich ist und es zu einer Kapselbildung kommen sollte. Das Volumen innerhalb der berechneten Kapsel beträgt etwa 330 \AA^3 (Abb. 4.63).

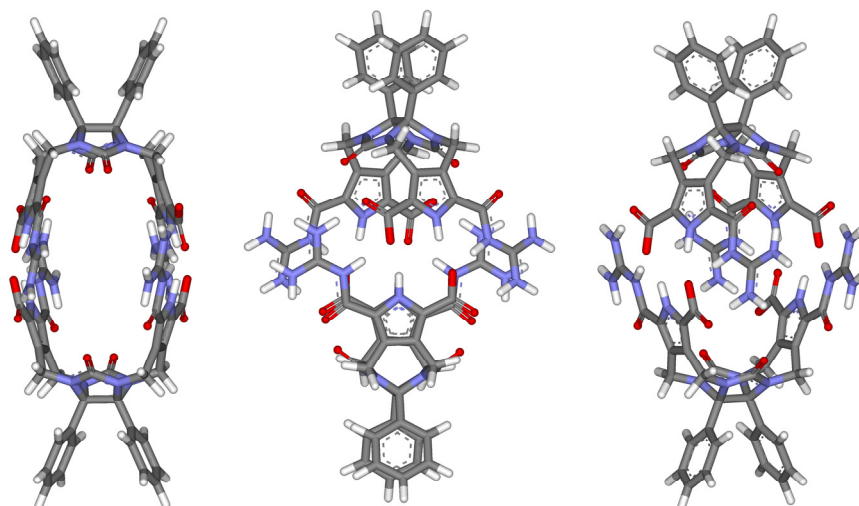


Abb. 4.63 Kraftfeldrechnung des dimeren Zwitterions **94a**.

Auch hier zeigte sich, dass diese Kapsel in der Lage sein sollte, Gastmoleküle einzulagern. Dabei handelte es sich in den Modellrechnungen erneut um das 1,4-Dicyanobenzol **90**. Es ist

zu erkennen, dass dieses relativ zentral in dem Hohlraum der Kapsel eingebettet ist und dabei die Stickstoffe der Cyanogruppen wegen des stark elektronenziehenden Charakters eine partiell negative Ladung aufweisen. Somit kann **90** eine Art Dipol-Dipol-Wechselwirkung mit den positiv geladenen Guanidiniogruppen eingehen. (Abb. 4.64).

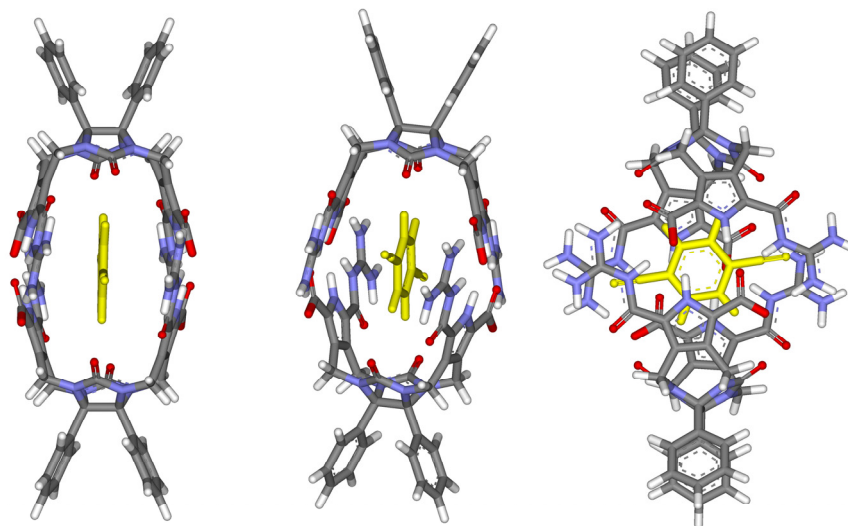


Abb. 4.64 Dimeres Zwitterion **94a** mit 1,4-Dicyanobenzol **90** (gelb) als Gastmolekül.

Andererseits zeigen Kraftfeldrechnungen der *trans*-Monomere, dass auch hier eine intramolekulare Wechselwirkung auftreten kann und die Monomere in sich eine Art Kapsel bilden, wie es schon bei **89** (Abb. 4.65) berechnet wurde. Die Längen der Wasserstoffbrücken zwischen der Guanidinogruppen und der Carboxylgruppen betragen hierbei 1.79 und 1.88 Å.

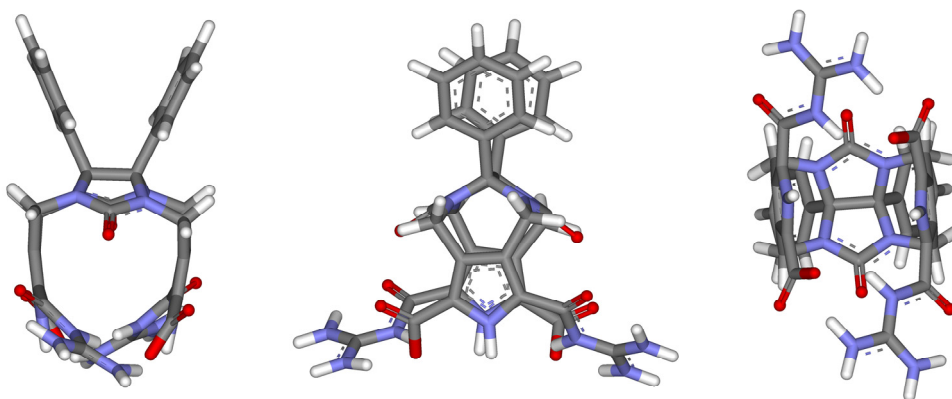


Abb. 4.65 Kraftfeldrechnung des monomeren Zwitterions **94a**.

4.4.4 Octylfunktionalisiertes Diphenylglucoluril **109**

Da sich in den vorhergehenden Synthesen zeigte, dass die Zwitterionen **94a** und **94b** eine äußerst schlechte Löslichkeit aufwiesen, lag es nahe, funktionelle Gruppen einzuführen, welche die Löslichkeit sowohl in organischen Lösemitteln als auch in Wasser erhöhten. Dabei stellte sich die Frage, an welcher Stelle des Moleküls diese Gruppen eingeführt werden können. Das Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82** scheidet bei diesen Überlegungen aus, da alle möglichen Stellen bereits besetzt sind. Daher kommt für eine mögliche Funktionalisierung nur das Diphenylglucoluril **32** in Frage (Abb. 4.66).

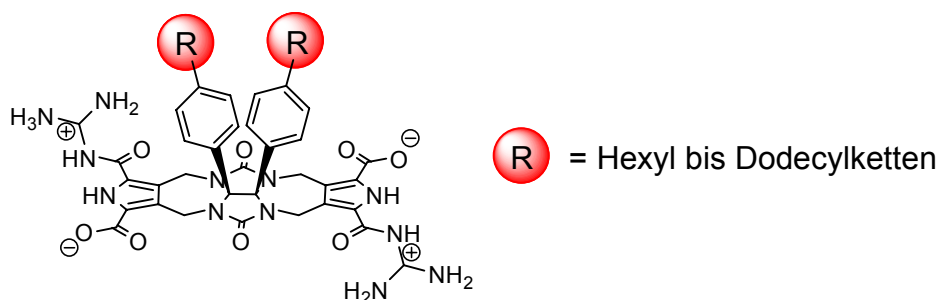


Abb. 4.66 Zwitterion **94a**, funktionalisiert mit Alkylketten in *para*-Position der Phenylringe.

Als mögliche löslichkeitsvermittelnde Gruppen haben sich Alkylketten von 6-12 Kohlenstoffen bewährt. *Rebek* verwendete bereits Phenylglucolurile mit Hexylketten in *para*-Position der Phenylringe. Da jedoch dazu keine Synthesevorschriften gefunden werden konnten, musste ein eigener Weg ermittelt werden. Eine erste Überlegung war, ein Phenylglucolurilderivat zu synthetisieren, das in *para*-Position der Phenylringe bereits mit Brom funktionalisiert vorliegt und durch eine weitere Substitutionsreaktion in das alkylierte Derivat überführt werden könnte. Die Synthese sollte keine Schwierigkeiten bereiten, da die Edukte kommerziell erhältlich sind und die Reaktion analog zur bereits bekannten Glucolurilsynthese durchgeführt werden kann. Dazu wurde 4,4'-Dibromobenzil **96** mit Harnstoff **35** und Trifluoressigsäure in Benzol unter Wasserabscheidung umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man so das 4,4'-Dibromophenylglucoluril **97** in einer Ausbeute von 63 % als farblosen Feststoff (Abb. 4.67).

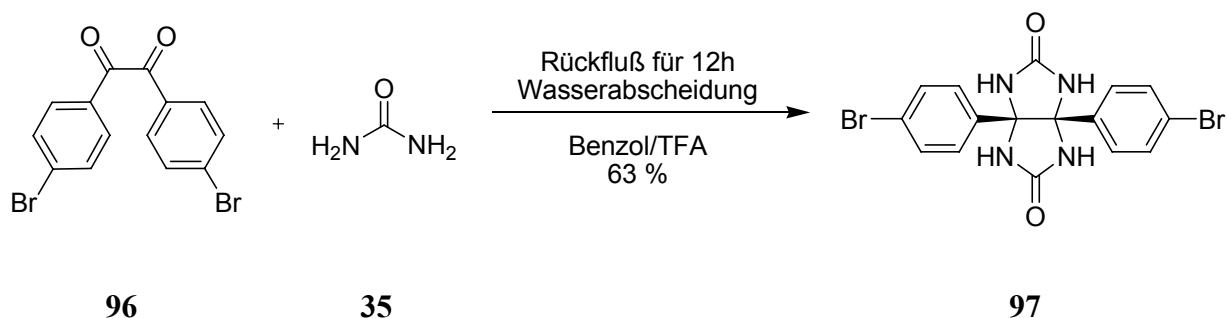


Abb. 4.67 Synthese des 4,4'-Dibromophenylglucurils **97** aus 4,4'-Dibromobenzil **96** und Harnstoff **35**.

Nach der erfolgreichen Synthese von **97** sollten nun die Hexylketten als Alkoholate in einer nucleophilen aromatischen Substitution eingeführt werden. Dazu wurden 2 Äquivalente Natrium in absolutiertem Hexanol gelöst und zusammen mit **97** bei 80 °C für 5 h gerührt. Es zeigte sich jedoch keinerlei Umsetzung zu **99** nach dieser Zeit. Grund hierfür war womöglich die schlechte Löslichkeit des Glucurils in Hexanol gewesen. Daher wurde die Reaktion wiederholt, jedoch in einem Gemisch aus Hexanol/DMSO im Verhältnis 1/10. In diesem Fall war das Glucuril vollständig gelöst und es wurde erneut für 5 h auf 80 °C erhitzt. Jedoch war auch hier keinerlei Umsetzung zu beobachten. Möglicherweise ist Natriumhexanolat **98** ein zu schlechtes Nucleophil für solch eine Substitutionsreaktion. Hinzu kommt, dass die Phenylringe nicht elektronenarm genug vorliegen und daher relativ unreaktiv gegenüber nucleophilen aromatischen Substitutionsreaktionen sind. Auf Grund dieser Ergebnisse und Überlegungen wurde diese Syntheseroute wieder verworfen und ein anderer Weg eingeschlagen (Abb. 4.68).

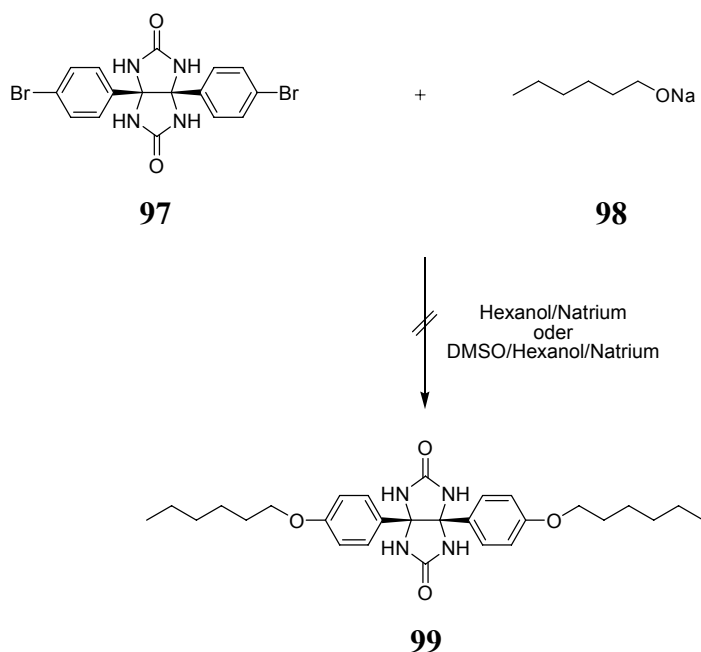


Abb. 4.68 Versuch der Substitution an 4,4'-Dibromophenylglucuril **97** mit Natriumhexanolat **98**.

Ein alternativer Ansatz war, ein octylfunktionalisiertes Benzil herzustellen, welches dann wieder mit Harnstoff zum Glucoluril umgesetzt werden könnte. Eine Reaktion von Natriumoctanolat mit 4,4'-Dibrombenzil erscheint jedoch ungünstig und wenig Erfolg versprechend, da vermutlich einerseits die gleichen Probleme der schlechten Reaktivität an den Phenylringen, andererseits unerwünschte Nebenreaktionen an den Carbonylkohlenstoffatomen auftreten würden.

Daher wurde versucht, das gewünschte funktionalisierte Benzil über eine Friedel-Crafts-Acylierung herzustellen. Dazu wurde zunächst 1-(Octyloxy)benzol **100** aus Phenol **101** und Bromoctan **102** in wässriger Lösung mit Natriumhydroxid und einer katalytischen Menge tetra-*n*-Butylammoniumiodid hergestellt (Abb. 4.69).^[136] Nach Destillation erhielt man so **100** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 84 %.

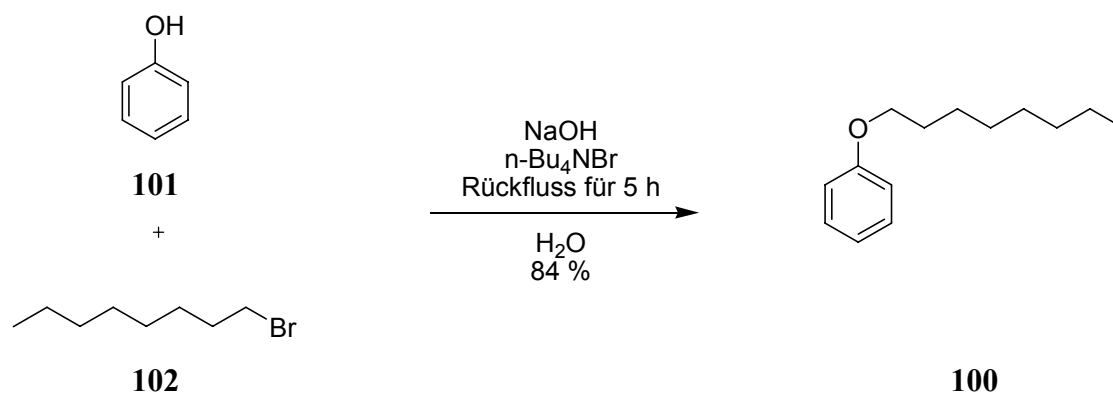


Abb. 4.69 Synthese von 1-(Octyloxy)benzol **100** aus Phenol **101** und Bromoctan **102**.

Vorteil einer Friedel-Crafts-Acylierung ist, dass diese stark regioselektiv abläuft und ausschließlich zum *para*-Produkt führen sollte. Außerdem kommt es zusätzlich zu einer Desaktivierung des Aromaten, wodurch Mehrfachsubstitutionen unwahrscheinlich sind. Als Carbonsäurechlorid wurde Oxalylchlorid **103** eingesetzt. Da es bei dieser Reaktion um eine zweifache Substitution handelte, sollten die Ausbeuten geringer sein als bei einfachen Substitutionen, jedoch wäre dies in diesem Fall aufgrund der leichten und günstigen Zugänglichkeit der Edukte zu vernachlässigen. In der bereits publizierten Synthesevorschrift wurde Kohlenstoffdisulfid CS₂ als Lösemittel verwendet. Wegen der Giftigkeit und leichten Entzündbarkeit wurde jedoch auf den Einsatz verzichtet.^[137] Für die Umsetzung wurde 1-(Octyloxy)benzol **100** und Aluminiumchlorid in absolutem Dichlormethan bei 0 °C gerührt und langsam Oxalylchlorid **103** zugetropft. Nach 3 h wurde die Reaktion abgebrochen und nach Aufarbeitung konnte ein neues Produkt isoliert werden. Im ¹H-NMR-Spektrum waren jedoch zu viele Aromatensignale zu sehen, was ein deutlicher Hinweis dafür war, dass

es sich hierbei nicht um das erwünschte Produkt **104** handelte. Die Reaktion wurde wiederholt, dieses Mal jedoch mit Titantetrachlorid als Lewisäure.^[138] Hierbei zeigte sich jedoch keine Umsetzung bei Raumtemperatur. Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80 °C erbrachte ebenfalls keinen Erfolg und es konnte nur Edukt isoliert werden (Abb. 4.70). Daher wurden die Experimente zur Friedel-Crafts-Acylierung ebenfalls eingestellt.

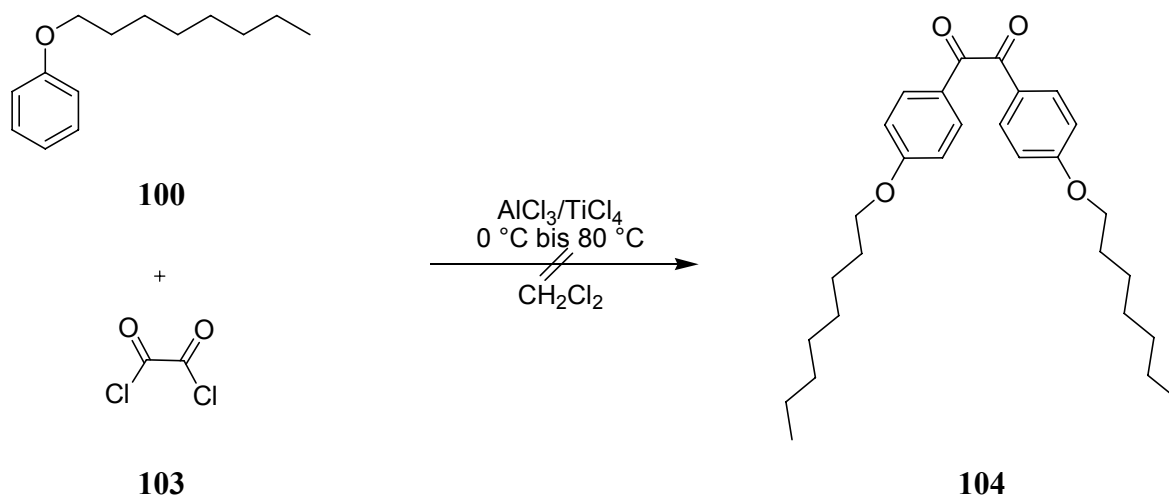


Abb. 4.70 Friedel-Crafts-Acylierung von 1-(Octyloxy)benzol **100** mit Oxalylchlorid **103** zum octyl-funktionalisiertem Benzil **104**.

Eine weitere Möglichkeit, zum Benzil **104** zu gelangen war, eine Cuprat-Grignard-Reaktion einzusetzen. Diese Reaktion wurde schon bei einer Reihe anderer Phenolderivate mit Oxalylchlorid durchgeführt, zum Teil mit sehr guten Ausbeuten.^[139]

Dazu wurde zunächst das 1-Bromo-4-(octyloxy)benzol **105** aus 4-Bromphenol **106**, Bromoctan **102** und Kaliumcarbonat in Aceton nach einer bekannten Vorschrift umgesetzt.^[140] Man erhielt **105** nach Destillation als farbloses Öl in einer Ausbeute von 82 % (Abb. 4.71).

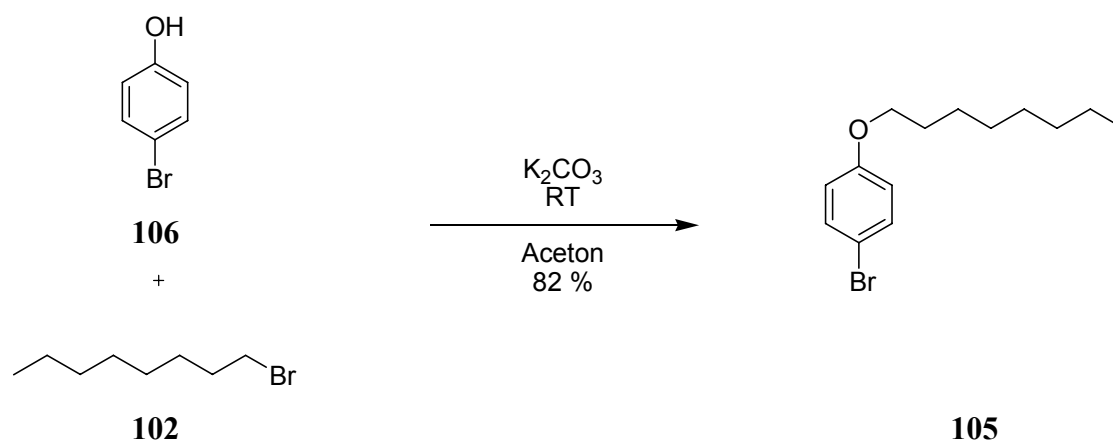


Abb. 4.71 Synthese von 1-Bromo-4-(octyloxy)benzol **105** aus 4-Bromphenol **106** und Bromoctan **102**.

Für die Grignard-Reaktion wurde eine frisch hergestellte (Octyloxy)benzol-Magnesiumbromid-Lösung in THF zu einer eisgekühlten Suspension aus Lithiumbromid und Kupferbromid in THF zugetropft. Anschließend wurde eine Lösung von Oxalylchlorid **103** in THF zugegeben und nach Aufarbeitung^[139] erhielt man so das 4,4'-Dioctyloxybenzil **104** in einer Ausbeute von 36 % als ein gelbes, viskoses Öl (Abb. 4.72). Verglichen mit den Ausbeuten, die mit anderen aromatischen Systemen erreicht wurden, welche bei dieser Reaktion alle zwischen 75-98 % lagen, erscheint diese relativ schlecht. Durch die Optimierung der Reaktion sollte sich jedoch die Ausbeute noch steigern lassen, da nach der Aufarbeitung immer ein Teil des Edukts reisoliert werden konnte. Da aber parallel zu dieser Synthese ein weiterer Weg getestet wurde, der sich als präperativ einfacher erwies und wesentlich bessere Ausbeuten lieferte, wurde darauf verzichtet, die Grignard-Reaktion zu optimieren.

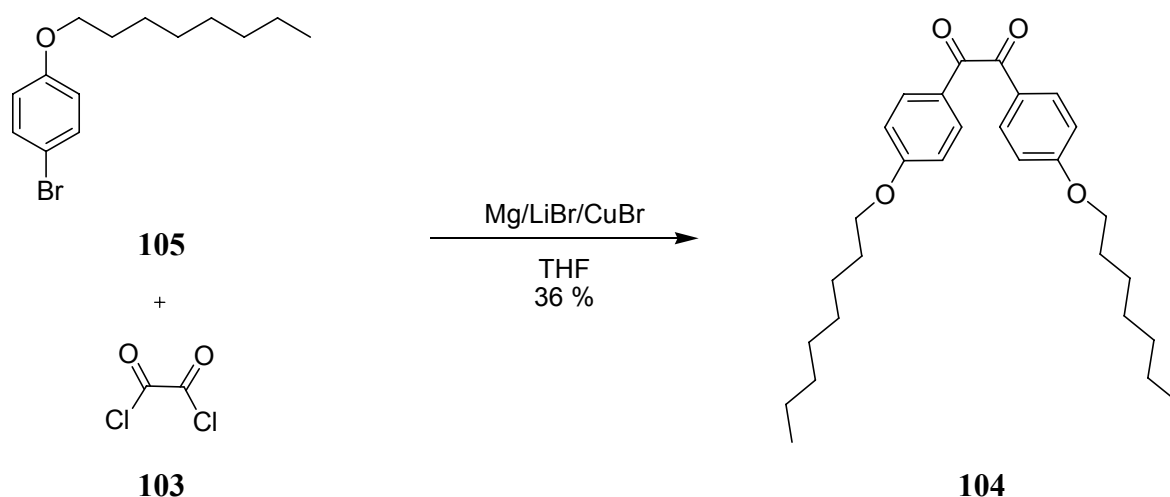


Abb. 4.72 Cuprat-Grignard-Synthese von 4,4'-Octyloxybenzil **104** aus 1-Bromo-4-(octyloxy)benzol **105** und Oxalylchlorid **103**.

Für die erfolgreichere alternative Syntheseroute wurde zunächst kommerziell erhältliches 4,4'-Dimethoxybenzil **107** in Bromwasserstoff (33 % in Essigsäure) unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Wasser erhielt man so ohne Umkristallisation durch die Hydrolyse der Methylethergruppen das 4,4'-Dihydroxybenzil **108** in einer Ausbeute von 93 % als einen watteartigen, kristallinen Feststoff (Abb. 4.73).^[141]

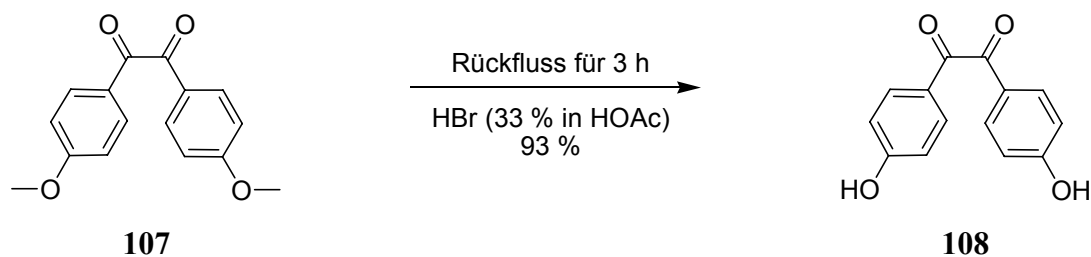


Abb. 4.73 Methyletherentschützung von 4,4'-Dimethoxybenzil **107** zum 4,4'-Dihydroxybenzil **108**.

Die weitere Umsetzung erfolgte nach einer ebenfalls bekannten Vorschrift, wobei anstatt N,N-Dimethylacetamid als Lösemittel DMF verwendet wurde.^[142] Für die Synthese wurde 4,4'-Dihydroxybenzil **108** mit Bromoctan **102** mit Kaliumcarbonat in DMF über Nacht erhitzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung erhielt man so das 4,4'-Dioctyloxybenzil **104** in einer Ausbeute von 70 % als gelben Feststoff (Abb. 4.74).

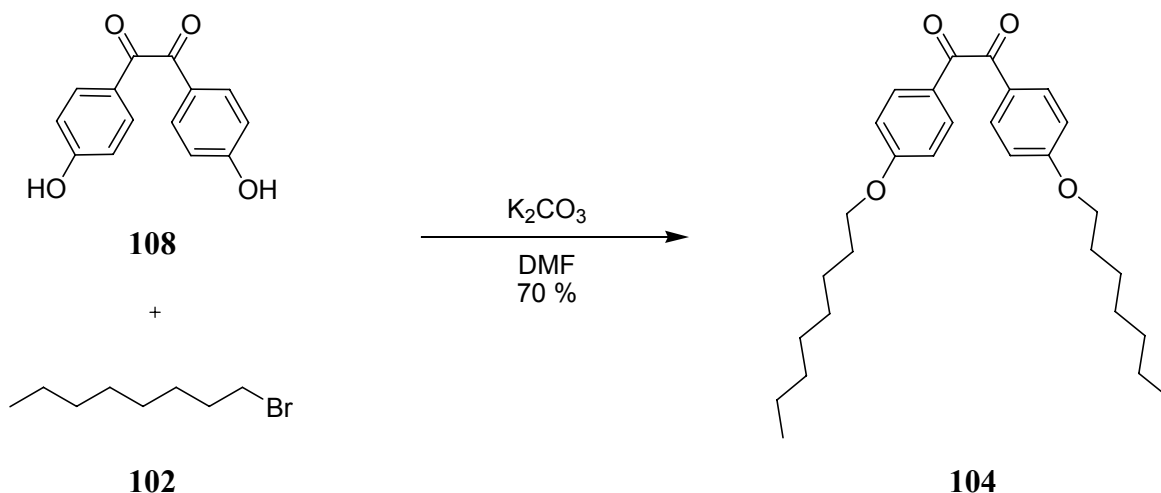


Abb. 4.74 Synthese von Dioctyloxybenzil **104** aus 4,4'-Dihydroxybenzil **108** und Bromoctan **102**.

Nach der erfolgreichen Synthese des 4,4'-Dioctyloxybenzils **104** konnte nun die Glucurilysynthese durchgeführt werden. Diese verlief analog zur Synthese von **32** in Benzol und TFA als Katalysator unter Wasserabscheidung. Jedoch unterschied sich die Aufarbeitung, da nicht wie im ersten Fall ein farbloser, kristalliner Feststoff ausfiel, sondern eine braune Suspension vorlag. Da jedoch Glucurile in den meisten Lösemitteln eine sehr schlechte Löslichkeit aufweisen, wurde der abfiltrierte Feststoff zunächst mit Aceton gewaschen, um die leicht löslichen Bestandteile (Edukt, Lösemittel, Nebenprodukte) zu entfernen. Anschließend wurde der zurückbleibende, farblose Feststoff mit Wasser gewaschen, um eventuelle Harnstoffreste zu entfernen. Nach Trocknung mit Phosphorpentoxid erhielt man so das 4,4'-(Dioctyloxy)phenylglucuril **109** in einer Ausbeute von 53 % als farblosen Feststoff (Abb. 4.75).

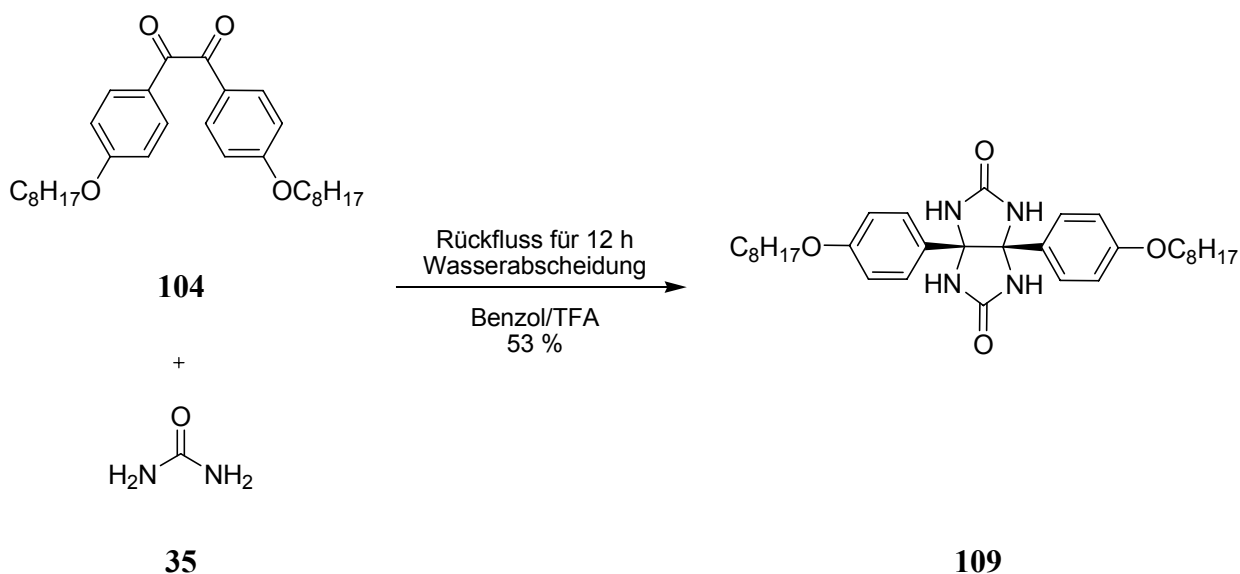


Abb. 4.75 Synthese von 4,4'-(Dioctyloxy)phenylglucoluril **109** aus 4,4'-(Dioctyloxy)benzil **104** und Harnstoff **35**.

Mit dem so erhaltenen Linkerbaustein **109**, der durch die Einführung der Octylketten eine bessere Löslichkeit der Zwitterionen in organischen Lösemitteln ergeben sollte, wurden erneut die Syntheseschritte zum Zwitterion durchgeführt.

Dazu wurde das 4,4'-(Dioctyloxy)phenylglucoluril **109** in absolutiertem DMSO gelöst, mit Natriumhydrid deprotoniert und unter Stickstoff das Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82** zugetropft, analog zur bereits bestehenden Synthese. Nach Aufarbeitung konnte jedoch kein charakterisierbares Produkt isoliert werden. Beobachtungen während des Reaktionsverlaufs zeigten jedoch, dass das 4,4'-(Dioctyloxy)phenylglucoluril **109** weniger gut in DMSO löslich war als das ursprüngliche Diphenylglucoluril **32**. Daher wurde die Reaktion bei 60 °C wiederholt. Es wurde darauf geachtet, dass das Glucoluril vollständig gelöst war, bevor das Natriumhydrid zugegeben wurde. Nach der Zugabe bildete sich ein farbloser Niederschlag, der sich langsam als dichter Schaum auf der Oberfläche des Lösemittels absetzte. Nach etwa 30 min wurde der Pyrrolbaustein möglichst langsam zugetropft, um eine hohe Verdünnung an der Eintropfstelle zu erhalten. Die trübe, farblose Lösung begann sich gleich nach den ersten Tropfen gelb zu färben. Nach vollständiger Zugabe lag eine tief gelbe Lösung vor. Das Ende der Reaktion wurde mittels DC-Kontrolle bestimmt, wobei zwei voneinander unterschiedliche neue Produkte zu erkennen waren. Der Reaktionsansatz wurde anschließend analog zur vorherigen Reaktion aufgearbeitet. Nach säulenchromatographischer Isolierung der beiden neuen Produkte konnte mittels NMR- und Massenspektrometrie festgestellt werden, dass es sich auch dieses Mal wieder um die beiden Isomere handelte, die sich säulenchromatographisch auf Kieselgel trennen ließen. Die Produkte wurden in einer

Gesamtausbeute von 40 % als gelber Feststoff isoliert, wobei die beiden Isomere wieder in gleichem Verhältnis vorlagen. Im Hinblick auf die Reaktion und auf die möglichen Nebenreaktionen, die ein ganzes Spektrum an verschiedenen polymeren Produkten ergeben kann, erscheint diese Ausbeute als äußerst erfreulich. Problematisch war allerdings die Kristallisation. Es sollte auch in diesem Fall die Konfiguration der beiden Diastereomere eindeutig bestimmt werden. Jedoch gelang es selbst nach mehrfacher Wiederholung nicht, geeignete Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse zu erhalten, da die Produkte immer als amorpher Feststoff aus den Lösungen ausfielen. Es war jedoch anzunehmen, dass es sich auch hier bei dem ersten Produkt um das *trans*-Isomer **110a** und beim zweiten Produkt um das *cis*-Isomer **110b** handelte (Abb. 4.76).

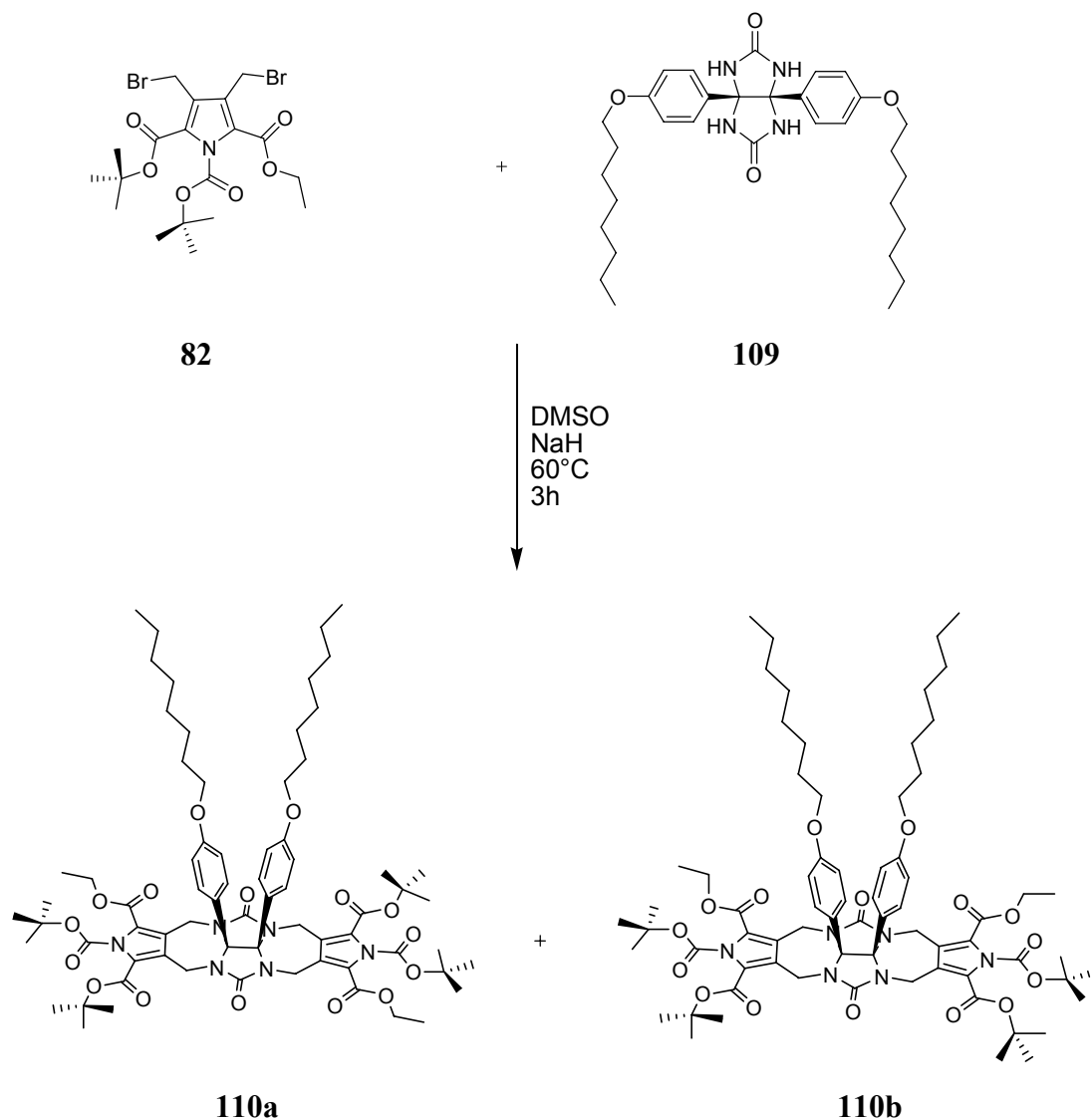


Abb. 4.76 Zyklisierung von Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82** mit 4,4'-(Dioclyoxy)phenylglucuril **109** zum *trans*-Isomer **110a** und *cis*-Isomer **110b**.

Nach der erfolgreichen Synthese der octylfunktionalisierten, zyklischen Produkte wurden diese weiter zu den Zwitterionen umgesetzt. Dazu wurde wieder zunächst der Ethylester basisch hydrolysiert. **110a** und **110b** wurden in einem THF/Wassergemisch mit Lithiumhydroxid bei Raumtemperatur gerührt. Da diese Hydrolyse relativ langsam ablief, war die Reaktion erst nach etwa 3 Tagen beendet. Versuche, die Esterspaltung durch Erhöhung der Temperatur zu beschleunigen, erwiesen sich als nicht sinnvoll, da dadurch die Ausbeute stark verringert wurde. NMR-Untersuchungen zeigten jedoch, dass die Reaktion nicht sehr sauber ablief und Spuren an Nebenprodukten enthalten waren. Daher wurden die Carbonsäuren anschließend über RP-18 MPLC mit Wasser/Methanol/ NEt_3 gereinigt. Nach Ansäuern auf pH 4 und Lyophilisation wurden so die Carbonsäuren **111a** und **111b** als leicht gelbe Feststoffe in einer Ausbeute von jeweils 65 % erhalten. Auch hier zeigte sich, dass teilweise ebenfalls am Pyrrolstickstoff die Boc-Schutzgruppe abgespalten wurde. Jedoch konnte auch hier nicht genau bestimmt werden, ob dies während der basischen Entschützung geschah oder erst bei der anschließenden Ansäuerung.

Aus Übersichtlichkeitsgründen wird in den folgenden Abbildungen immer nur das *trans*-Isomer gezeigt. Die Durchführung für das *cis*-Isomer erfolgte jedoch immer analog. Auch werden die Octylketten mit $-\text{OC}_8\text{H}_{17}$ abgekürzt. (Abb. 4.77).

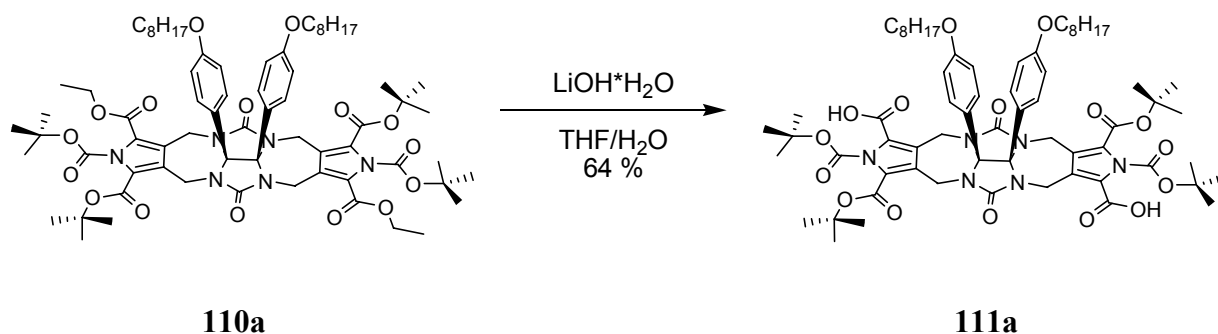


Abb. 4.77 Ethylesterentschützung von **110a** zu der *trans*-Carbonsäure **111a**.

Ein gutes Zeichen für die spätere Löslichkeit der fertigen Zwitterionen war die Tatsache, dass sich diese Carbonsäuren sehr gut in Dichlormethan lösten, ganz im Gegensatz zu den Carbonsäuren **92a** und **92b**, welche nur die Phenylringe ohne Substituenten aufwiesen und in unpolaren Lösemitteln unlöslich waren.

Der nächste Schritt der Synthese stellte wieder die Kupplung an das Boc-Guanidin **86** dar. Dazu wurden wieder Kupplungsreagenzien eingesetzt. Bei den bisherigen Kupplungen mit PyBOP oder HCTU wurde fast immer Dimethylformamid (DMF) verwendet, was aber hauptsächlich aus dem Grund geschah, da die Edukte (Carbonsäuren, Aminosäuren usw.)

schlecht bzw. unlöslich in unpolaren Lösemitteln wie Dichlormethan waren. Bei der Verwendung von Kupplungsreagenzien bildet sich jedoch ein Aktivester, der umso stabiler gegenüber Zerfall ohne Angriff des Reaktionspartners ist, je unpolarer das verwendete Lösemittel ist. Daher ist DMF eigentlich nicht das Lösemittel der Wahl. Da sich in diesem Fall die Carbonsäuren gut in Dichlormethan lösen, wurde ganz auf DMF verzichtet. Dabei schied jedoch HCTU auf Grund der Unlöslichkeit in Dichlormethan als Kupplungsreagenz aus. Somit wurden die Kupplungen mit PyBOP durchgeführt. Die Synthesen erfolgten wieder nach dem bewährten Prinzip. Es wurden zunächst die Carbonsäuren **111a** und **111b** in Dichlormethan zusammen mit PyBOP und *n*-Methylmorpholin (NMM) gerührt und nach 30 min das Boc-Guanidin **86** zugegeben. Bei späteren Ansätzen wurden alle Edukte auf einmal zugegeben, was keine Auswirkungen auf die Ausbeute hatte. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man so die Boc-Guanidin-Ester **112a** und **112b** in Ausbeuten von 34 % bzw. 32 % als farblose Feststoffe (Abb. 4.78).

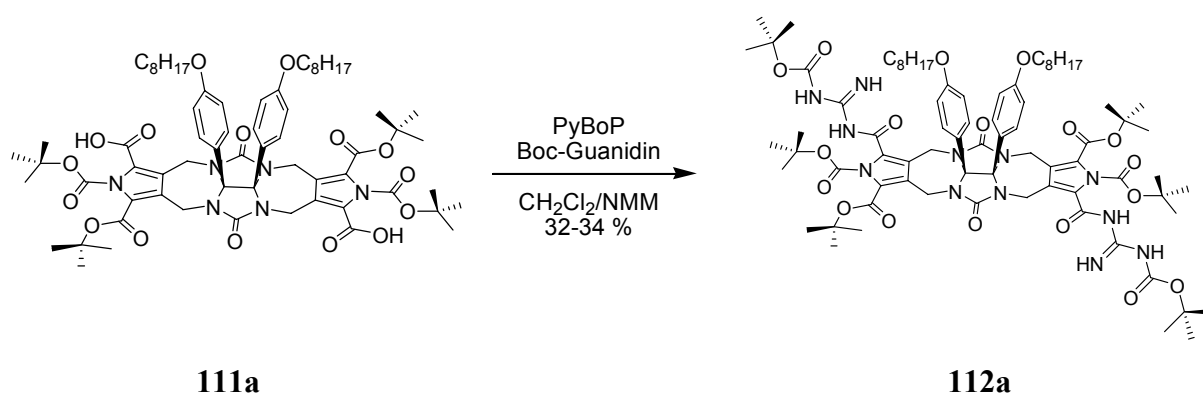


Abb. 4.78 PyBOP-Kupplung von Boc-Guanidin **86** an die Carbonsäuren **111a**.

Der letzte Schritt auf dem Weg zum Zwitterion stellte die Entschützung und Einstellung des pH-Wertes dar. Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppen und der *tert*-Butylester wurden **112a** und **112b** in einer Mischung aus Dichlormethan/TFA 1/9 entschützt. Anschließend wurde versucht, die Zwitterionen **114a** und **114b** auszufällen. Dazu wurde das Dichlormethan/TFA-Gemisch entfernt und der zurückbleibende Feststoff in einer Mischung aus Wasser/THF suspendiert. Nach der Einstellung des pH-Wertes durch Zugabe von Natriumhydroxid auf 11 sollten **114a** und **114b** als deprotonierte Natriumsalze vorliegen. Da Zwitterionen generell eine schlechtere Löslichkeit aufweisen als die korrespondierenden Salze, sollte auch hier das Salz in Lösung gehen, was jedoch nicht der Fall war. Auch durch die Erhöhung des THF-Anteils brachte keinen Erfolg. Nach Variation der Lösemittel, es wurden Kombinationen aus Wasser, THF, Methanol, Ethanol und Dioxan getestet, wurde als letztes DMSO zu einer

Wasser/THF-Mischung zugegeben und es zeigte sich eine leichte Verbesserung der Löslichkeit. Nach 2 h im Ultraschallbad bei 60 °C wurde der ungelöste Feststoff abfiltriert und die Lösung mit verdünnter Salzsäure neutralisiert. Der pH-Wert der Lösung betrug dabei etwa 6. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus, welcher abzentrifugiert, mit viel Wasser gewaschen und lyophilisiert wurde. Anschließend sollten erneut Bindungsstudien mit den so ausgefällten Zwitterionen **114** durchgeführt werden. Jedoch zeigte sich, dass die bereits schlechte Löslichkeit der Salze durch die Überführung in die Zwitterionen noch mehr herabgesetzt wurde und **114a** und **114b** unlöslich waren in DMSO. Im ^1H -NMR-Spektrum waren keine verwertbaren Signale zu erkennen. Zur Kontrolle wurden noch Spektren in Chloroform und d_4 -Methanol aufgenommen. Jedoch war auch in diesen Fällen nichts zu erkennen und selbst Aufnahmen von ^1H -Spektren bei 60 °C und 600MHz brachten keinen Erfolg (Abb. 4.79).

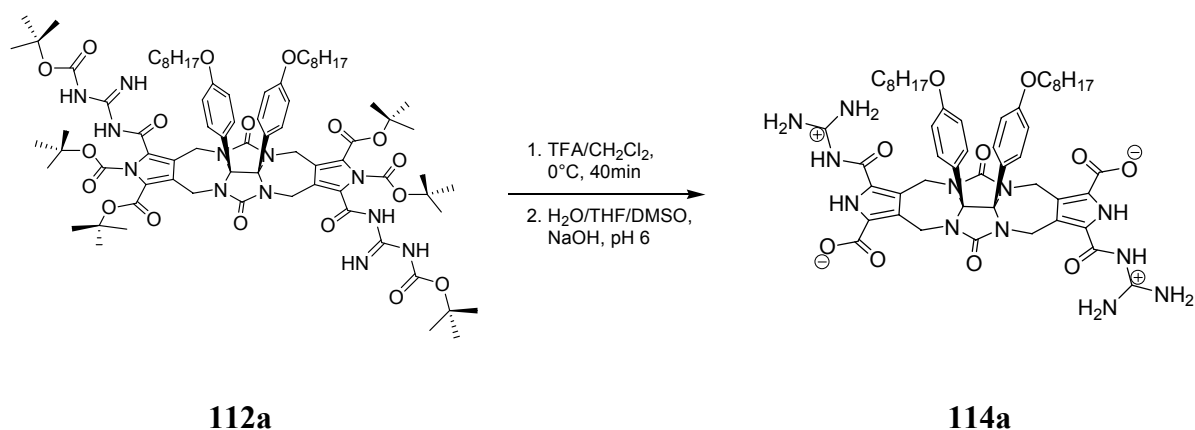


Abb. 4.79 Entschützung von **112a** und Überführung in das Zwitterion **114a**.

Zur Charakterisierung der Endverbindungen wurden diese wieder in die protonierte Form durch Lösen in TFA überführt. Allerdings erwiesen sich diese als ebenfalls unlöslich in DMSO oder Chloroform. Erst in einer Mischung aus DMSO und TFA konnten die Zwitterionen wieder in Lösung gebracht und mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert werden.

Wegen dieser unerwarteten Probleme wurden die Arbeiten zu den octylfunktionalisierten Zwitterionen eingestellt.

4.4.5 Triethylglycolfunktionalisiertes Diphenylglucoluril **116**

Die ursprüngliche Idee dieser Arbeit war, supramolekulare Kapseln herzustellen, die in wässriger Lösung Aggregate bilden können. Die bisher erfolgreich synthetisierten Zwitterionen waren jedoch alle unlöslich in sowohl wässrigen Lösungen als auch in allen anderen gängigen organischen Lösemitteln. Ein Ansatz, wasserlösliche Halbschalen zu erhalten, bestand darin, Polyethylglykolketten z.B. Triethylglykol **115** einzuführen. Dies hatte sich bereits bei anderen zwitterionischen Systemen gut bewährt. Dabei wurden Moleküle, welche ebenfalls das Guanidiniocarbonylpyrrol-Bindungsmotiv enthielten und vorher eine sehr schlechte Löslichkeit in wässrigem Medium aufwiesen in eine gut lösliche Form überführt.^[73, 97, 132] Da bereits eine Syntheseroute für das octylsubstituierte Diphenylglucoluril **109** entwickelt wurde, sollte sich das triethylglykolsubstituierte Diphenylglucoluril auf einem identischen Weg herstellen lassen. Bei Triethylglykol handelt es sich um ein Diol und daher muss eine der Hydroxyfunktionen geschützt vorliegen, um unerwünschte Nebenreaktionen auszuschließen. Dabei stellt sich die Frage, welche Schutzgruppen dafür in Frage kommen, weil im Laufe der Synthese sowohl basische als auch saure Bedingungen vorliegen. Anfangs wurde *tert*-Butyldimethylsilylether (TBDMS) als Schutzgruppe in Betracht gezogen. Diese ist unter basischen Bedingungen sehr stabil, lässt sich jedoch leicht mit tetra-*n*-Butylammoniumfluorid (TBAF) oder unter sauren Bedingungen abspalten. Die saure Entschützung war insofern interessant, da im letzten Schritt sowohl die Boc-Schutzgruppen als auch die TBDMS-Gruppe in einem Schritt abgespalten werden können. Außerdem ließ sich TBDMS leicht über das TBDMS-Chlorid als Hydroxyschutzgruppe einführen. Ein Problem stellt bei dieser Route jedoch die Synthese des Glucolurils dar, da dieser Schritt unter Säurekatalyse abläuft. Es wurde jedoch eine Synthese veröffentlicht, welche basenkatalysiert wird.^[143] Nachteil dieser Reaktion ist allerdings, dass es unter basischen Bedingungen zu einer 1,2-Pinacol-Umlagerung kommen kann und als Produkt nicht das erwünschte substituierte Glucoluril erhalten wird, sondern als Nebenprodukt ein Hydantoinderivat, das für die weitere Synthese unbrauchbar ist. Auf Grund der vorher erwähnten Vorteile der TBDMS-Gruppe wurde die Synthese jedoch trotzdem durchgeführt. Zunächst wurde das Triethylglykol nach einer bekannten Vorschrift zu **117** monotosyliert.^[144] Anschließend wurde unter den gleichen Bedingungen TBDMS-Cl eingeführt und nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man so **118** in einer Ausbeute von 90 % als hellgelbes Öl, welches analog zur Octylbenzilsynthese mit 4,4'-Dihydroxybenzil **108** zum Benzil **119** umgesetzt wurde. Anschließend erfolgte die

Glucolurilsynthese in Ethanol unter Katalyse mit Natriumhydroxid. Es zeigte sich, dass tatsächlich in einem kleinen Testansatz das 4,4'-(Di-*tert*-Butyldimethylsilyl)-triethylenglykoldiphenylglucoluril **120** in einer Ausbeute von 45 % erhalten wurde. Die Reaktion wurde in größerem Maßstab wiederholt, jedoch konnte die relativ gute Ausbeute nicht reproduziert werden und man erhielt als Hauptprodukt tatsächlich das substituierte Hydantoin **121** und als Nebenprodukt das Glucoluril **120** in Ausbeuten von nur 5-10 % (Abb. 4.80).

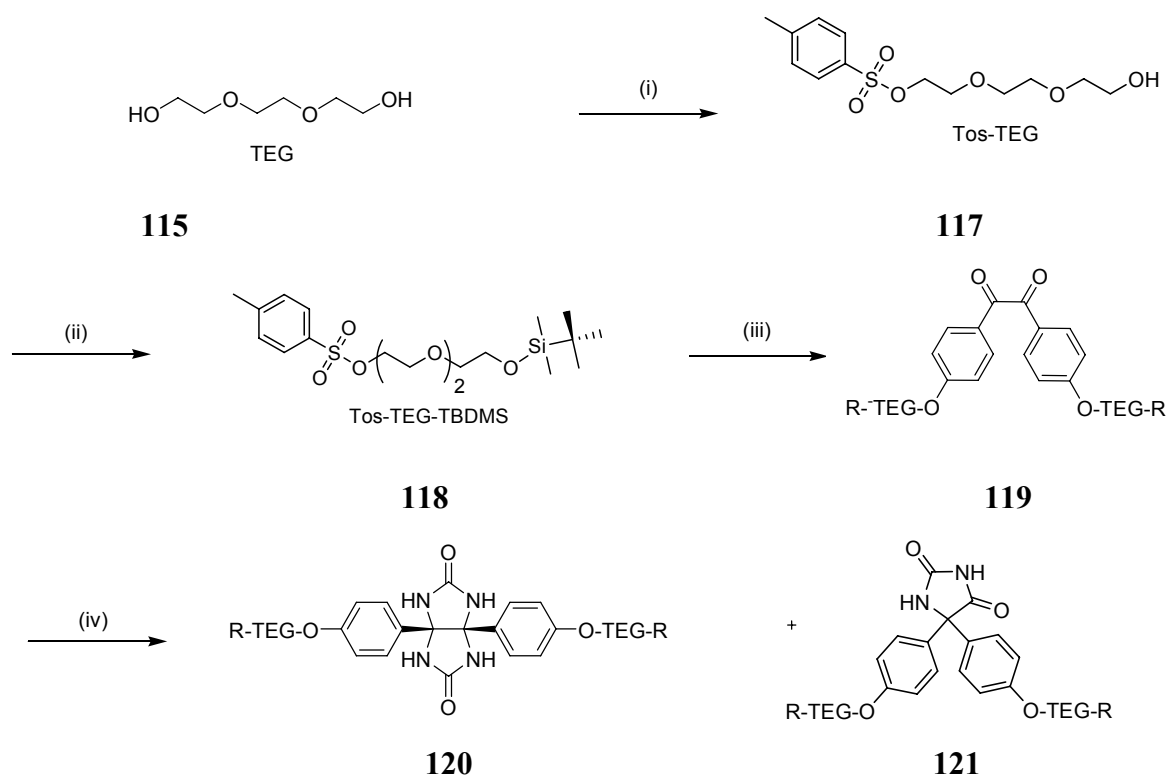


Abb. 4.80 Synthese des TBDMS-geschützten 4,4'-(Triethylenglycol)glucolurils **120**: (i) Tosylchlorid, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 74 %; (ii) TBDMS-Cl, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 90 %; (iii) 4,4'-Dihydroxybenzil, K₂CO₃, DMF abs., 4 h, 70 °C, 84 %; (iv) Ethanol, NaOH, Harnstoff, Rückfluss, 6 h, 45 %.

Das so erhaltene TBDMS-TEG-Glucoluril **120** wurde mit Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82** in der bekannten Synthese umgesetzt und man erhielt auch hier das entsprechende *trans*- und das *cis*-Isomer in einer Gesamtausbeute von 25 %. Da jedoch die Glucolurilsynthese sehr schlechte Ausbeuten lieferte und ein Großteil des Edukts dabei verloren ging, wurde nach einer besseren Schutzgruppe gesucht, die sowohl im Sauren als auch im Basischen stabil ist, sich aber sich trotzdem relativ einfach wieder abspalten lässt. All diese Eigenschaften kann der Benzylether als Schutzgruppe aufweisen. Dieser ist einfach einzubringen, sehr preiswert, stabil gegenüber Säuren und Basen und lässt sich problemlos durch Hydrogenolyse wieder abspalten.^[145]

Daher wurde erneut eine Glucolurilsynthese durchgeführt, ähnlich zu der bereits bestehenden TBDMS-TEG-Glucolurilsynthese. Jedoch wurde in diesem Fall zuerst die Benzylgruppe vor der Tosylgruppe eingeführt, da zur Herstellung des Benzylethers Natriumhydroxid verwendet wurde und dies die Tosylgruppe wieder abgespalten hätte.

Zunächst wurde daher Triethylenglykol **115** mit Natriumhydroxid und Benzylchlorid **122** in Wasser umgesetzt und man erhielt so das mono-Benzyltriethylenglykol **123** als eine farblose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 45 %. Anschließend wurde **123** in Dichlormethan mit Triethylamin und Tosylchlorid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung erhielt man so Bn-TEG-Tos **124** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 81 %. Die nächsten Schritte entsprechen wieder den zuvor beschriebenen Reaktionen. Das Bn-TEG-Tos **124** wurde in DMF mit Kaliumcarbonat mit 4,4'-Dihydroxybenzil **108** umgesetzt und man erhielt dadurch das 4,4'-Dibenzyl(triethylenglycol)diphenylbenzil **125** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 99 %. Die Glucolurilsynthese erfolgte wieder in Benzol mit Harnstoff und Trifluoressigsäure unter Wasserabscheidung. Glucolurile sind in der Regel sehr schlecht löslich. Glücklicherweise war es aber in diesem Fall möglich, den ausgefallenen, braunen Feststoff in siedendem Ethanol in Lösung zu bringen. Beim Abkühlen bildeten sich zwar keine Kristalle, der ausgefallene Feststoff erwies sich jedoch trotzdem als das sehr saubere 4,4'-Dibenzyl-(triethylenglycol)diphenylglucoluril **126** in einer Ausbeute von 42 % (Abb. 4.81).

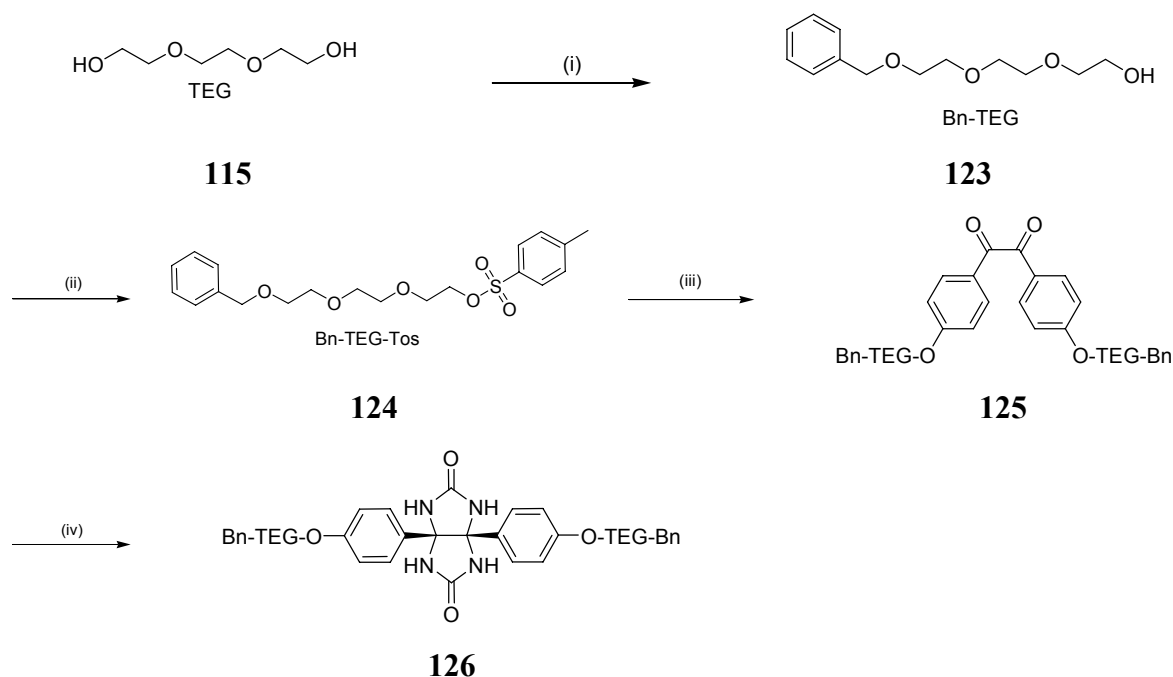


Abb. 4.81 Synthese des Benzylether-geschützten 4,4'-(Triethylglycol)glucolurils **126**: (i) Benzylchlorid, NaOH, H₂O, Rückfluss 12 h, 45 %; (ii) Tosylchlorid, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 24 h, 81 %; (iii) 4,4'-Dihydroxybenzyl, K₂CO₃, DMF abs., 4 h, 70 °C, 99 %; (iv) Benzol, TFA, Harnstoff, 24 h, Rückfluss unter Wasserabscheidung, 42 %.

Anschließend konnte das Glucoluril **126** mit Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82** auf die bereits bekannte Weise umgesetzt werden. Dazu wurde das Glucoluril **126** bei 40 °C in DMSO gelöst und für 30 min mit Natriumhydrid deprotoniert. Es bildete sich auch in diesem Fall wieder ein farbloser Niederschlag, der sich teilweise als Schaum auf der Lösemitteloberfläche absetzte. Anschließend wurde **82**, gelöst in erwärmtem DMSO langsam zugetropft und nach beendeter Reaktion und Aufarbeitung konnten wieder zuerst das *trans*-**127a** und danach das *cis*-**127b** säulenchromatographisch in einer Gesamtausbeute von 51 % isoliert werden (Abb. 4.82). Diese Reaktion wurde oft wiederholt und es zeigten sich zum Teil recht beachtliche Ausbeuteunterschiede. Dies lag vermutlich daran, dass die Triethylglykolgruppen recht hygroskopisch waren, und daher durch das Stehen an Luft Wasser binden und somit die Reaktion stören. Nach sorgfältiger Trocknung über Phosphorpentoxid und Lagerung unter Stickstoff konnten die guten Ausbeuten wieder reproduziert werden.

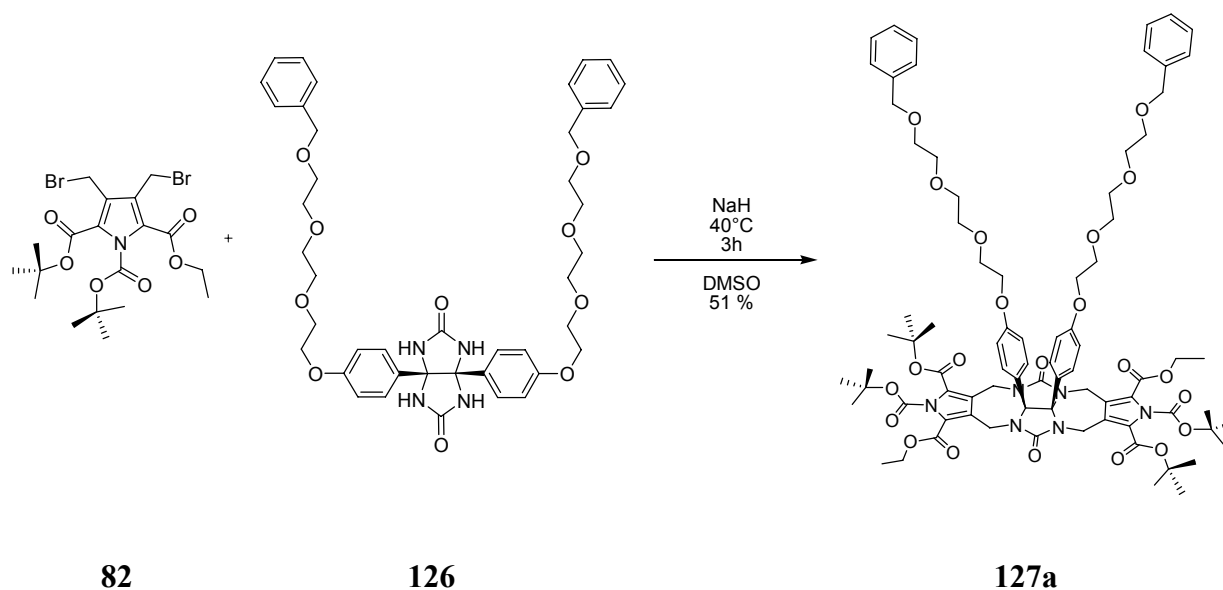


Abb. 4.82 Zyklisierung von Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82** mit 4,4'-(Dibenzyltriethylglycol)-phenylglucuril **126** zum *trans*-**127a**.

Als nächstes wurde wieder der Ethylester von **127a** und **127b** in einem THF/Wassergemisch mit Lithiumhydroxid bei Raumtemperatur hydrolysiert. Nach Reinigung über RP18-MPLC konnten so die Carbonsäuren **128a** und **128b** in Ausbeuten von 34 % für das *trans*-Isomer bzw. 28 % für das *cis*-Isomer isoliert werden (Abb. 4.83). Die leicht voneinander abweichenden Ausbeuten sagen jedoch nichts über eine unterschiedliche Reaktivität aus. Grund hierfür sind sehr wahrscheinlich Ausbeuteverluste bei der Aufarbeitung.

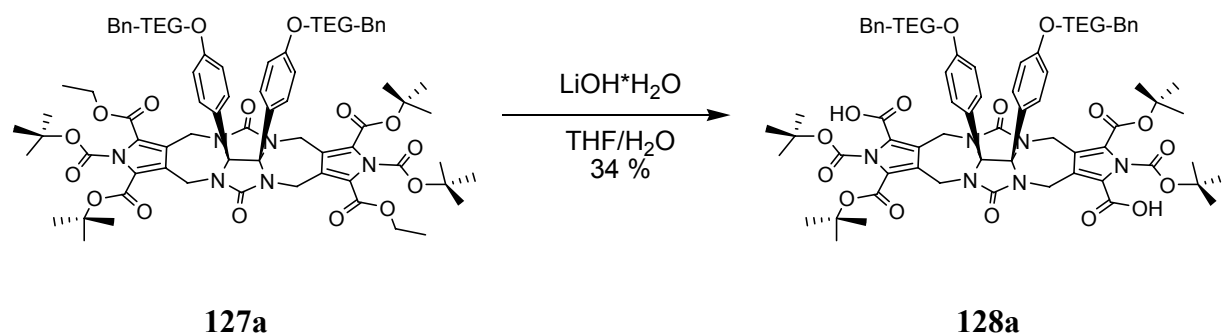


Abb. 4.83 Ethylesterentschützung von **127a** zu der *trans*-Carbonsäure **128a**.

Die anschließende Kupplung an das Boc-Guanidin **86** wurde in DMF und PyBOP als Kupplungsreagenz durchgeführt. Als Base wurde NMM verwendet. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man so *trans*-Boc-Guanidin-**129a** und *cis*-Boc-Guanidin-**129b** in Ausbeuten von 64 % und 50 % als farblose Feststoffe (Abb. 4.84).

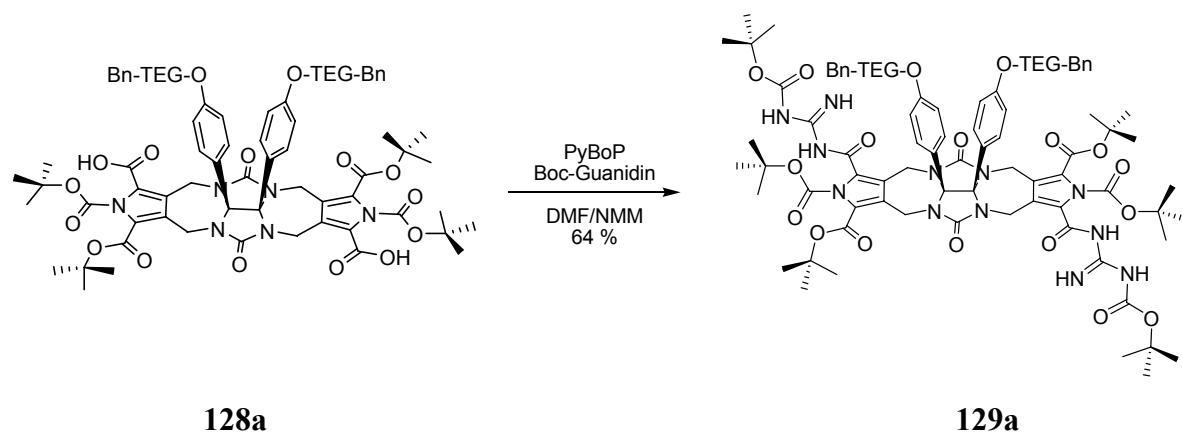


Abb. 4.84 Kupplung von Boc-Guanidin **86** an die *trans*-Carbonsäure **128a** zum **129a**.

Die so erhaltenen geschützten triethylenglykolfunktionalisierten Halbschalen sollten im nächsten Schritt entschützt werden, um zu den zwitterionischen Halbschalen zu gelangen. Dazu wurde zunächst der Benzylether hydrolysiert. Dies gelang ohne größere Schwierigkeiten durch eine Hydrierung mit Palladium-Aktivkohle und Wasserstoff in Methanol bei 40 °C. Die Entscheidung, zuerst den Benzylether zu entfernen, hat alleine den praktischen Grund, dass der Fortschritt der Hydrierung gut an Hand von DC-Kontrollen beobachtet werden kann, im Gegensatz zur Boc-Entschützung der Amin- und Säurefunktionen. Nach vollständiger Hydrolyse wurde der zurückbleibende Feststoff in einem Dichlormethan/TFA-Gemisch gelöst. Nach etwa 45 min wurde das Lösemittel entfernt. Anhand der ¹H-NMR-Spektren konnte nachgewiesen werden, dass die Schutzgruppen vollständig abgespalten worden waren. Zur Überführung der vorliegenden TFA-Salze **130a** und **130b** in die Zwitterionen wurden diese in einem Gemisch aus DMSO/Methanol/Wasser suspendiert. Anschließend wurde der pH-Wert auf 11 mit 1 M Natriumhydroxid-Lösung eingestellt und ungelöster Feststoff abfiltriert. Durch die vorsichtige Zugabe von 5 %iger Salzsäure wurde die Lösung auf etwa pH 5-6 angesäuert, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Nach Entfernen des Lösemittels zuerst im Vakuum, anschließend durch Lyophilisation wurde der zurückbleibende Feststoff in Wasser suspendiert und abzentrifugiert. Die so erhaltenen Zwitterionen **131a** und **131b** sollten nun auf ihre Kapselbildung hin charakterisiert werden. Die Feststoffe waren allerdings erneut unlöslich in allen verwendeten Lösemitteln. Interessant war, dass sich in DMSO nach längerer Zeit im Ultraschallbad bei 60 °C eine Art Gel bildete. Dies lag jedoch nicht homogen vor, da größere Bestandteile der ungelösten/suspendierten Zwitterionen sichtbar waren. Eine Theorie zu diesem Gel ist, dass sich Lösemittelmoleküle an die Triethylenglykolketten anlagern und es möglicherweise zu einer Quervernetzung kommt. Durch die Gelbildung wird die freie Beweglichkeit der Moleküle eingeschränkt und das

könnte möglicherweise der Grund dafür sein, warum die NMR-Untersuchungen keine verwendbaren Ergebnisse lieferten. Auch in Spektren, die bei 60 °C bei 600 MHz gemessen wurden, waren keinerlei verwendbare Signale zu erkennen.

4.4.6 Morpholinfunktionalisiertes Diphenylglucoluril **134**

Auf grund der Tatsache, dass die Einführung der Triethylenglykolketten an den Phenylringen des Glucolurils keine Verbesserung der Löslichkeit sowohl im wässrigen Medium als auch in organischen Lösemitteln wie DMSO oder CDCl_3 brachten, wurde in Erwägung gezogen, Gruppen einzuführen, die selbst eine Ladung tragen und somit speziell in wässrigen Lösungen eine löslichkeitsvermittelnde Hydrathülle ausbilden sollten. Arbeiten auf diesem Gebiet wurden bereits von *Rehm*^[146] durchgeführt. Dieser verwendete Morpholin als Substituent und konnte so eine ausgezeichnete Wasserlöslichkeit erreichen. Durch die Boc-Entschützung mit Trifluoressigsäure und die vorsichtige Einstellung des pH-Wertes sollte es möglich sein, die Zwitterionen **132a** und **132b** zu generieren, zusätzlich aber noch, durch die Protonierung des Morpholin-Stickstoffs zwei positive Ladungen in das Molekül zu integrieren. (Abb. Abb. 4.85)

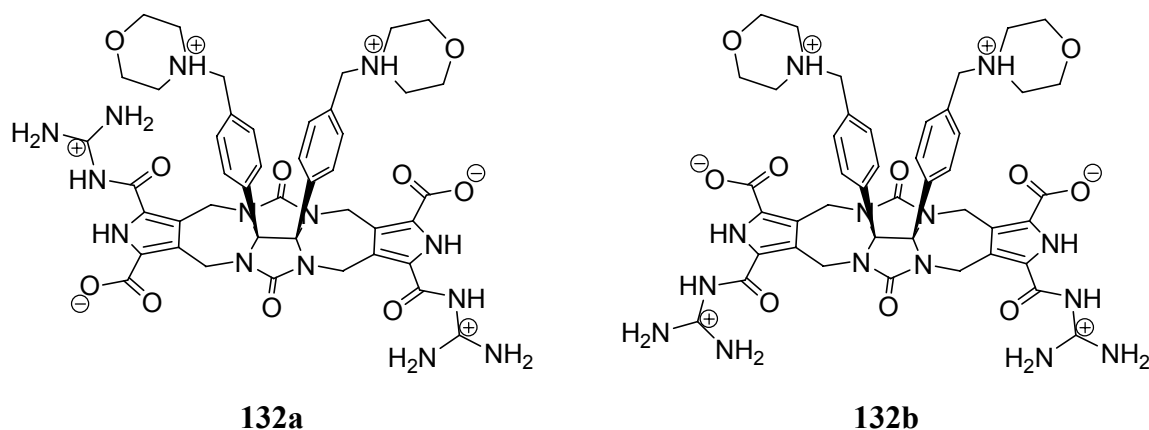


Abb. 4.85 Morpholinfunktionalisierte Zwitterionen *trans*-**132a** und *cis*-**132a**.

Die Frage, die sich stellte war, in welchem Schritt es sinnvoll ist, das Morpholin in dieses System einzuführen. Eine mögliche Syntheseroute wäre die Einführung des Morpholins vor der Zyklisierungsreaktion, das heißt, ein neues substituiertes Glucolurilderivat **134** zu synthetisieren und dieses dann weiter mit dem Pyrrol umzusetzen. (Abb. 4.86)

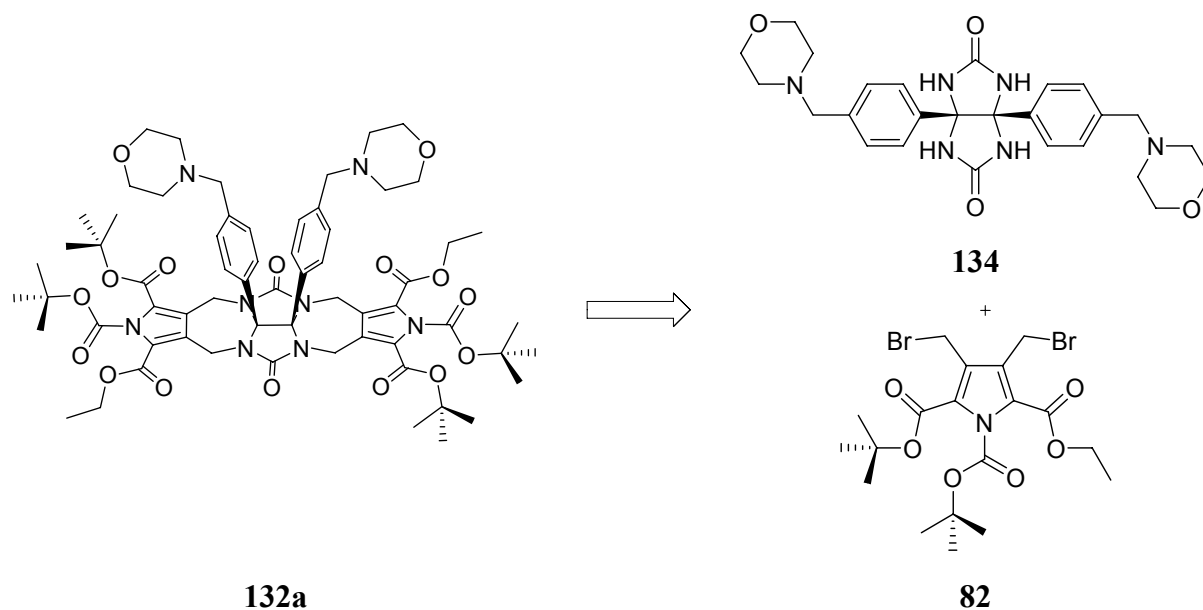


Abb. 4.86 Retrosynthese zum 4,4'-(Dimorpholinomethyl)phenylglucuril **134** und Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82**.

Der zweite Ansatz wäre 4,4'-Dimethylphenylglucuril **135** als Linker zu verwenden und durch z.B. radikalische Bromierung der Methylgruppen das Morpholin in einer Substitutionsreaktion nach der Zyklisierung einzuführen. (Abb. 4.87).

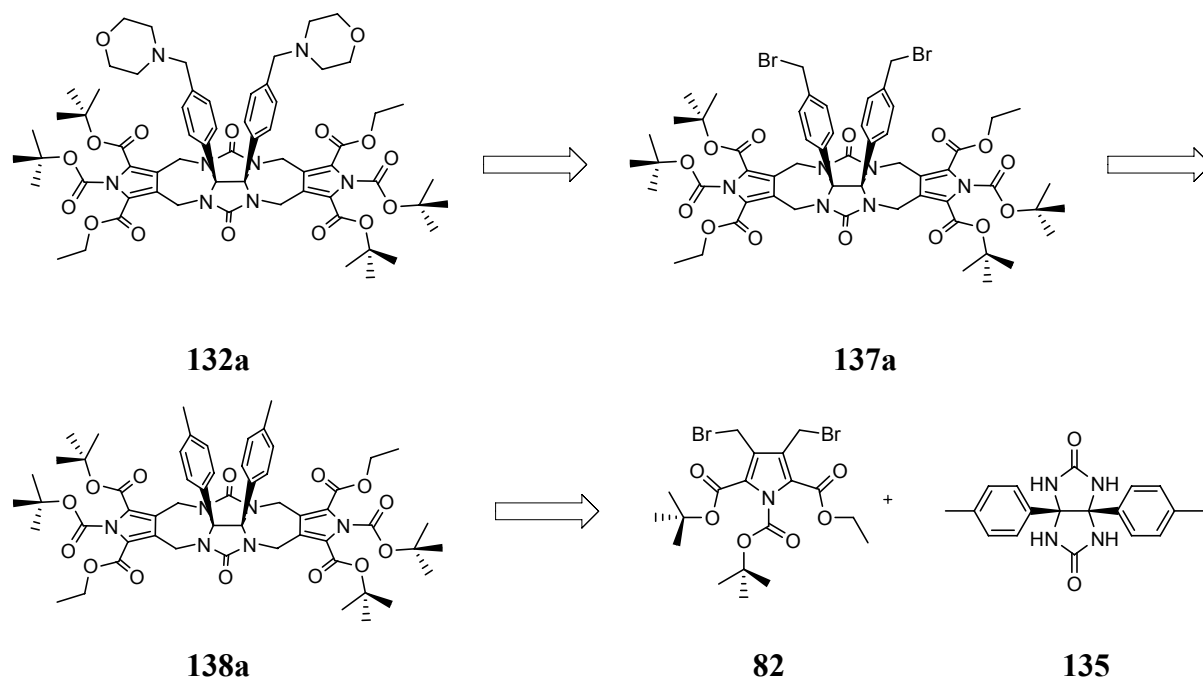


Abb. 4.87 Retrosynthese vom morpholinsubstituierten **132a** zum Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82** und dem 4,4'-Dimethylphenylglucuril **135**.

Da das 4,4'-Dimethylbenzil **136** kommerziell erhältlich ist und die Glucolurilsynthese bereits mehrfach an unterschiedlich substituierten Benzil-Derivaten erprobt war, wurde zunächst die zweite vorgestellte Syntheseroute eingeschlagen. Dazu wurde **136** mit Harnstoff **35** und Trifluoressigsäure in Benzol unter Wasserabscheidung zum 4,4'-Dimethyl-phenylglucoluril **135** umgesetzt. Man erhielt so das Produkt als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 80 % (Abb. 4.88).

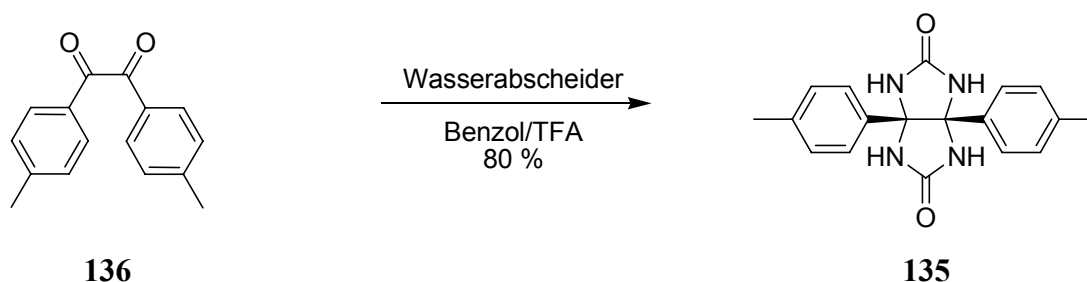


Abb. 4.88 Synthese von 4,4'-Dimethylphenylglucoluril **135** aus 4,4'-Dimethylbenzil **136**.

Der weitere Schritt wurde ebenfalls identisch zu den Synthesen von **109** und **116** durchgeführt. Die Umsetzung von 4,4'-Dimethylphenylglucoluril **135** und Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82** in abs. DMSO und Natriumhydrid ergab zwei neue Produkte, die wie zuvor ebenfalls säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Die Gesamtausbeute der beiden Produkte betrug 37 %. Obwohl keine Röntgenstrukturen vorlagen, ist davon auszugehen, dass es sich beim ersten isolierten Produkt um das *trans*-Isomer **138a** und beim zweiten um das *cis*-Isomer **138b** handelte (Abb. 4.89).

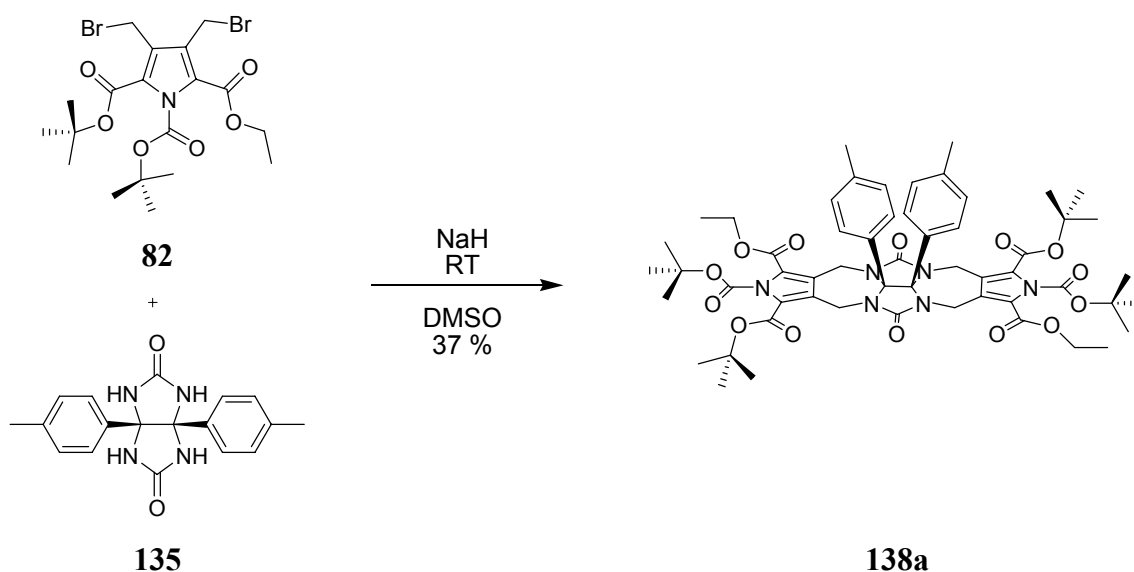


Abb. 4.89 Zyklisierung von Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82** und 4,4'-Dimethylphenylglucoluril **135** zu *trans*-**138a**.

Der entscheidende Schritt für die weiteren Umsetzungen stellte nun die Funktionalisierung der Methylgruppen dar. Die einfachste Möglichkeit, ein nucleophiles Zentrum für die Substitution mit Morpholin zu erzeugen, stellte die radikalische Bromierung dar. Diese wurde in Tetrachlorkohlenstoff mit AIBN und NBS durchgeführt. Doch schon bei der Zugabe des NBS zur Lösung von **138a** in CCl_4 bei Raumtemperatur kam es zu einer leichten Gelbfärbung. Bei vorsichtigem Erhitzen wurde im Verlauf der Reaktion Brom freigesetzt und es kam zu einer vollständigen Zersetzung des zu bromierenden Edukts. Dies war vor allem daran zu erkennen, dass laut DC-Kontrolle eine Vielzahl an Nebenprodukten entstanden und keines als Hauptprodukt zu erkennen war. Daher ist anzunehmen, dass es zu unerwünschten Nebenreaktionen an den benzylichen CH_2 -Gruppen der Pyrrole gekommen sein muss, die so zur Zerstörung der Moleküle geführt hat. Bromierungsversuche an z.B. Cbz-geschützten Pyrrolcarbonsäureester **139** führte ebenfalls zu einer Zersetzung, obwohl dieses ein wesentlich einfacheres Molekül darstellte (Abb. 4.90).

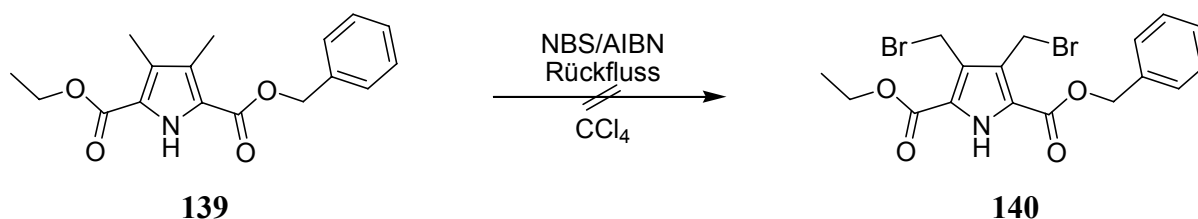


Abb. 4.90 Bromierungsversuch von Cbz-Pyrrolester **139**.

Da dieser Weg offensichtlich nicht zum Ziel führte, wurde die zweite vorgeschlagene Syntheseroute eingeschlagen.

Dazu wurde zunächst das 4,4'-Dimethylbenzil **136** in Tetrachlorkohlenstoff mit AIBN und NBS radikalisch bromiert. Die Ausbeute von **141** lag dabei bei 99 % und es war keine zusätzliche Aufarbeitung nötig. (Abb. 4.91).

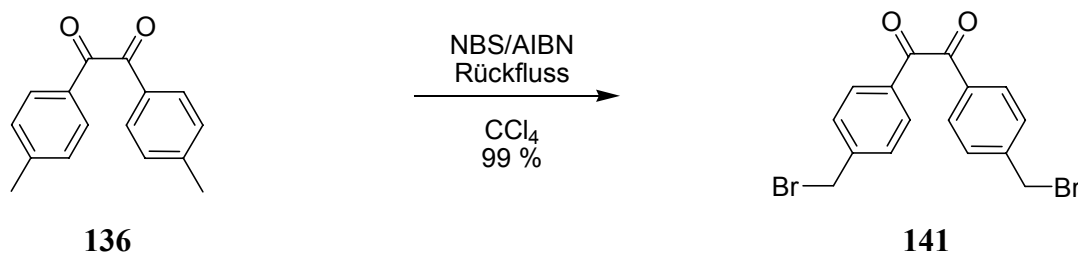


Abb. 4.91 Radikalische Bromierung von 4,4'-Dimethylbenzil **136** zum 1,2-Di(4-(bromomethyl)phenyl)benzil **141**.

Zur Substitution des Bromids wurde anschließend das 1,2-Di(4-(bromomethyl)phenyl)-benzil **141** zusammen mit einem dreifachen Überschuss an Morpholin in DMSO bei Raumtemperatur gerührt. Wässrige Aufarbeitung ergab ohne weitere Reinigungsschritte das Produkt quantitativ als dunkelrotes bis braunes Öl. (Abb. 4.92)

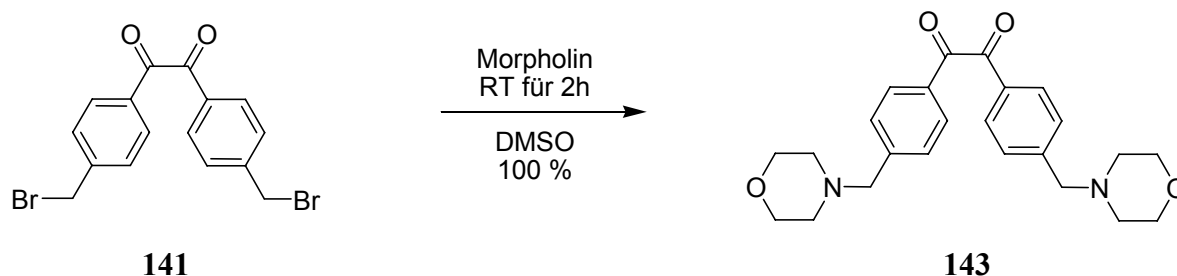


Abb. 4.92 Substitutionsreaktion vom 1,2-Di(4-(bromomethyl)phenyl)benzil **141** zum 1,2-Di(4-(morpholinomethyl)phenyl)benzil **143**.

Die Glucolurilsynthese mit dem morpholinsubstituierten Benzil **143** wurde wieder in Benzol mit Trifluoressigsäure und Harnstoff unter Wasserabscheidung durchgeführt. Es zeigte sich jedoch, dass bei Säurezugabe sofort das Benzil, sehr wahrscheinlich durch die Protonierung der Stickstoffe aus der Lösung ausfiel. Selbst nach mehreren Stunden unter Rückfluss konnte kein Produkt isoliert werden. Versuche, diese Reaktion in Acetonitril oder reiner Ameisensäure durchzuführen, hatten ebenfalls keinen Erfolg. Es konnte auch hier nur das Edukt nachgewiesen werden.

Da diese beiden Wege nicht zum Ziel führten, wurden die Arbeiten auf dem Gebiet der morpholinsubstituierten Zwitterionen leider ebenfalls eingestellt.

4.4.7 Neutrales Knock-out-Analogon **148** und **149**

Im Verlauf der Arbeit auf dem Gebiet zur Synthese von monomeren Bausteinen, die das Gunidiniocarbonylpyrrolzwitterion-Bindungsmotiv enthielten, wurden erfolgreich eine Vielzahl neuer Moleküle entwickelt, welche den Kraftfeldrechnungen zufolge prinzipiell in der Lage sein sollten, in verschiedenen organischen und wässrigen Lösemitteln supramolekulare Kapseln zu bilden. Auf grund der äußerst schlechten Löslichkeit der erhaltenen Zwitterionen war es jedoch nicht möglich, Kapselbildung auch im Experiment zu beobachten. Eine letzte Möglichkeit, auch präperativ nachzuweisen, dass mit diesen Molekülen Kapselbildung möglich ist und diese bisher nur an der Unlöslichkeit der Zwitterionen scheiterten, stellen die neutralen „knock-out“-Analoga der Zwitterionen dar

(Abb. 4.93). Diese wurden schon während der Arbeiten zum Bindungsmotiv von *Schmuck*^[73] entwickelt und dienten dazu, die unterschiedlichen Energiebeträge der einzelnen Wechselwirkungen unabhängig voneinander abschätzen zu können. In dem hexylsubstituierten, neutralen Knock-out-Analogon **142** fallen die ionischen Beiträge zur Wechselwirkung weg und nur die verbleibenden Wasserstoffbrückenbindungen sind für die Aggregation in Lösung verantwortlich. Einerseits bedeutet der Wegfall der ionischen Ladungen den Vorteil, dass dadurch die Löslichkeit stark verbessert werden sollte. Andererseits hat dies den Nachteil, dass die wechselwirkenden Kräfte nur noch relativ schwach ausgebildet sind und die Aggregate nur in unpolaren Lösemitteln wie Chloroform beständig sind. Schon die Zugabe von 5 % DMSO führt zu einer Dissoziation der Aggregate, da dieses wegen seiner guten Wasserstoffbrücken-Akzeptoreigenschaften die Amidopyridingruppe von der Carboxylgruppe verdrängen kann und somit die Wechselwirkung unterbunden wird.^[73]

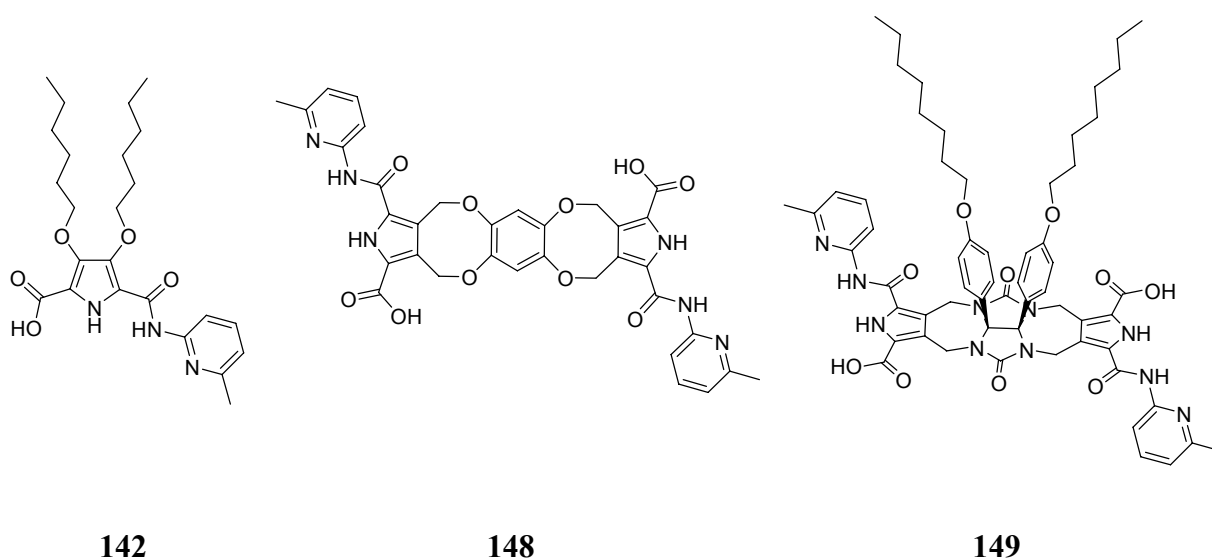


Abb. 4.93 Übersicht des bekannten Knock-out-Analogons und den Halbschalenderivaten.

Ausgehend von der Carbonsäure **84** (Gemisch cis/trans) wurden nun Versuche zur Kupplung an das 2-Amino-6-methylpyridin **144** unternommen. Der bereits bekannte Syntheseweg führte über das Säurechlorid zur erwünschten Amidbindung. Daher wurde zunächst versucht, **144** mittels Oxalylchlorid **103** und einer katalytischen Menge DMF in das Säurechlorid zu überführen und anschließend mit **144** unter basischen Bedingungen umzusetzen. Dabei wurde Diisopropylethylamin (DIEA) verwendet, das sich bereits in ähnlichen Reaktionen bewährt hatte.^[73] Es wurden verschiedene Ansätze durchgeführt, jedoch konnte in keinem Fall das erwünschte Produkt isoliert werden. Der erste Schritt beinhaltete das Erhitzen der

Reaktionsmischung unter Rückfluss. Möglicherweise kam es dadurch zu unerwünschten Nebenreaktionen oder Zersetzungsprozessen. Diese Reaktion wurde auch bei Raumtemperatur durchgeführt, um solche Nebenreaktionen zu minimieren, jedoch war auch hier kein Produkt isolierbar. Vom synthetischen Standpunkt her wäre der Weg über das Säurechlorid der einfachste und kostengünstigste Weg gewesen. Im Bezug auf die Reaktivität hätte diese Reaktion auch den Vorteil, dass das Säurechlorid die reaktivste Zwischenstufe im Vergleich zu den Aktivestern der anderen gängigen Kupplungsreagenzien wie PyBOP, HCTU, HATU oder DCC darstellt. Dies ist besonders bei dieser Reaktion von Bedeutung, da substituierte Pyridine relativ elektronenarme aromatische Amine sind und daher bei Kupplungsreaktionen eher schlechte Reaktionspartner darstellen.

Es wurden noch weitere Versuche unternommen, um trotzdem zum erwünschten Produkt zu gelangen. Daher wurde die Reaktion mit HATU als Kupplungsreagenz wiederholt. Die Wahl fiel auf dieses Reagenz, da dies in der Reihe der Kupplungsreagenzien den reaktivsten Aktivester bildet. Die Durchführung entsprach der Umsetzung mit PyBOP. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung erhielt man so das Produkt **145** in einer Ausbeute von 10 % (Abb. 4.94).

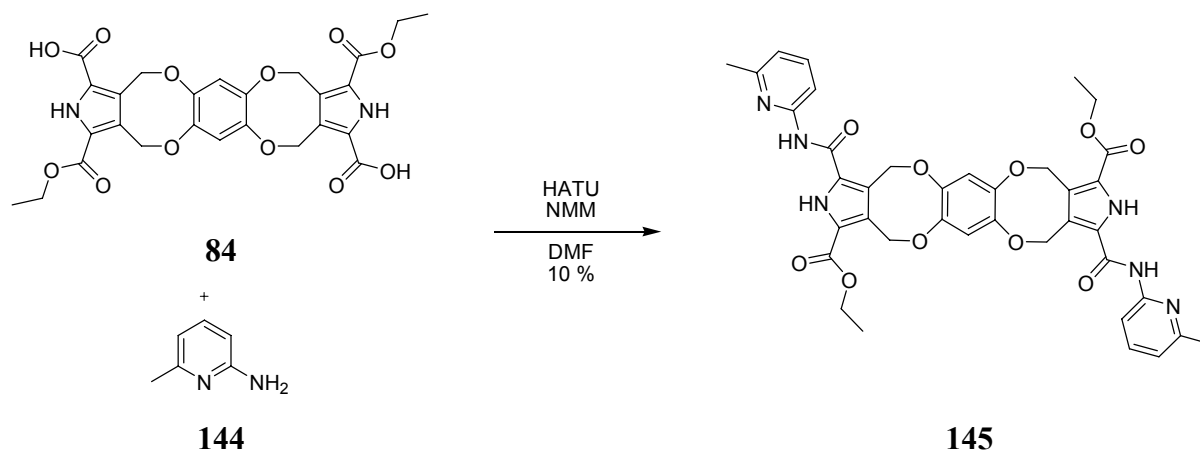


Abb. 4.94 Kupplung der Dicarbonsäure **84** mit 2-Amino-6-methylpyridin **144**.

Die Ausbeute von 10 % war unerwartet schlecht, obwohl sich in vergleichbaren Reaktionen HATU als gutes Kupplungsreagenz für aromatische Amine erwiesen hat. Jedoch neigen HATU sowie zahlreiche andere Kupplungsreagenzien dazu, nicht nur mit der Carbonsäurefunktion einen Aktivester zu bilden, sondern auch mit der Aminogruppe zu reagieren (Abb. 4.95). So besteht die Möglichkeit, dass die Aminofunktion des 2-Amino-6-methylpyridins **144** am positiv geladenen Kohlenstoffatom der Uronium-Gruppe angreifen kann und als Nebenprodukt das unreaktive Guanidin-Derivat **147** entsteht.^[147]

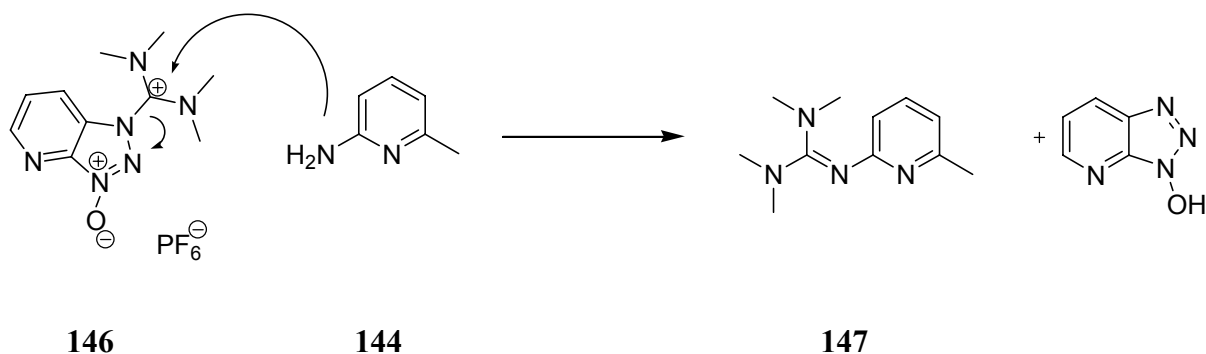


Abb. 4.95 Nebenreaktion von HATU **146** mit 2-Amini-6-methylpyridin **144**.

Somit ist der Erfolg der Reaktion abhängig von der Geschwindigkeit, in der sich der Aktivester bildet im Vergleich zur Geschwindigkeit der Nebenreaktion. Obwohl hier der Aktivierung etwa 30 min Zeit gegeben wurde, war dies wohl nicht lange genug und ein Großteil des 2-Amino-6-methylpyridins **144** wurde der Reaktion entzogen. Auch wurde HATU im Überschuss zugegeben, was die Ausbeute weiter verschlechtert haben könnte. Ein möglicher Ansatz, die Ausbeute zu steigern wäre, mehr Zeit zwischen der HATU-Zugabe und der anschließenden Zugabe des Amins zu geben. Außerdem sollte HATU in einem leichten Unterschuss und das Amin im Überschuss zugegeben werden, um die eben beschriebene Nebenreaktion zu unterdrücken. Dies konnte jedoch aus Zeitgründen nicht mehr durchgeführt werden.

Zur Verseifung des Ethylesters wurde **145** in einer Mischung aus THF/Wasser gelöst und mit Lithiumhydroxid bei Raumtemperatur gerührt. Es zeigte sich jedoch, dass die Verseifung äußerst langsam und unvollständig ablief. So war nach 4 Tagen immer noch ein Großteil des Edukts vorhanden. Daher wurde die Reaktionsmischung vorsichtig schrittweise unter Reaktionskontrolle mittels DC auf etwa 80 °C erhöht, um eine vollständige Umsetzung zu erreichen. Nach etwa 4 h wurde die Reaktion abgebrochen und durch RP18-MPLC aufgearbeitet. Unglücklicherweise erwies sich **148** unter den Reaktionsbedingungen als nicht stabil und so wurden sechs Fraktionen isoliert, welche sich alle nur als Fragmente des Edukts/Produktes erwiesen (Abb. 4.96). Aus Zeitgründen und mangels weiteren Edukts wurde daher die Synthese zum neutralen Knock-out-Analogons des Tetrahydroxybenzoldimers eingestellt.

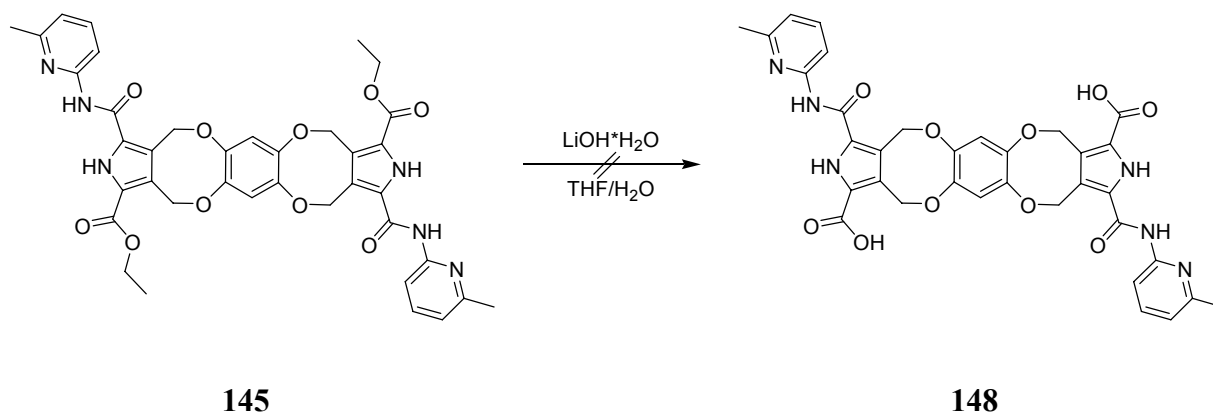


Abb. 4.96 Entschützung des Kupplungsproduktes **145** zur Dicarbonsäure **148**.

Die Synthesen zum octylfunktionalisierten neutralen Knock-out-Analogon **149** wurden parallel zu den oben beschriebenen Synthesen durchgeführt. Daher wurde auch in diesem Fall zunächst versucht, das 2-Amino-6-methylpyridin **144** über das Säurechlorid an die Carbonsäuren **111a** und **111b** zu koppeln. Jedoch waren die Ergebnisse hier die gleichen wie im vorherigen Fall und es konnte kein Produkt isoliert werden. Daher wurde auch hier HATU als Kupplungsreagenz verwendet. Die Bedingungen entsprachen ebenfalls denen der vorherigen Synthese. So konnten das *trans*-Isomer **150a** mit 11 % und *cis*-Isomer **150b** mit 15 % Ausbeute isoliert werden (Abb. 4.97).

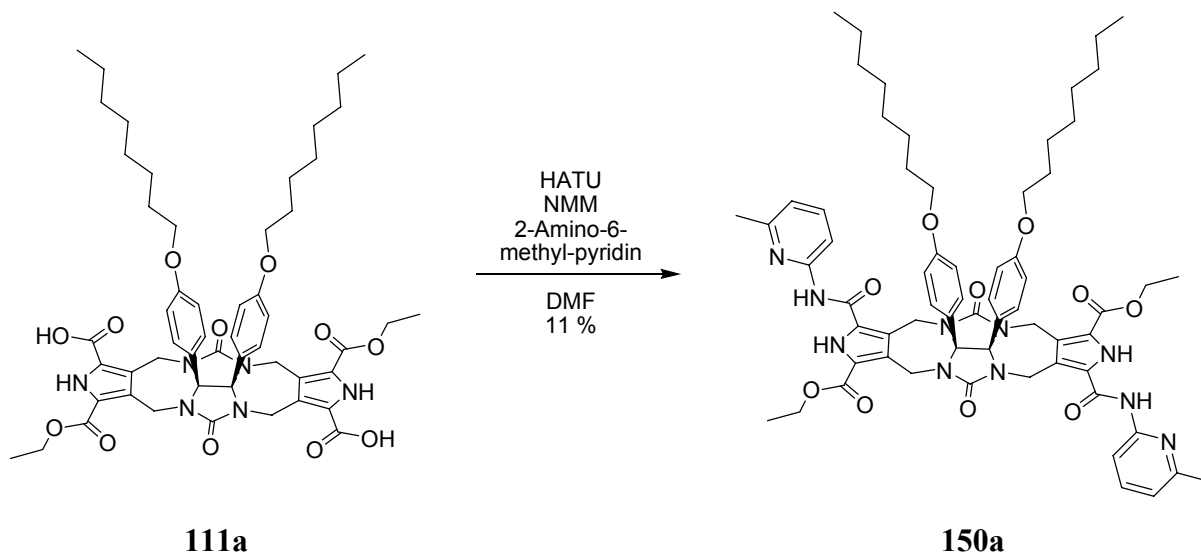


Abb. 4.97 Kupplung der Dicarbonsäure **111a** mit 2-Amino-6-methylpyridin **144** zu **150a**.

Die schlechten Ausbeuten sind wohl auch in diesem Fall damit zu begründen, dass einerseits HATU im Überschuss zugegeben wurde und andererseits die Zeitspanne zwischen der Zugabe von HATU und dem 2-Amino-6-methylpyridin **144** nicht lange genug war. Da leider auch in diesem Fall keine weiteren Edukte vorhanden waren, konnten die Kupplungsreaktionen aus Zeitgründen nicht wiederholt werden.

Die Ethylesterspaltung wurde analog zu den bereits erprobten Reaktionen durchgeführt. Es zeigte sich jedoch auch hier, dass die Verseifung bei Raumtemperatur sehr langsam ablief und nach 3 Tagen immer noch ein Großteil des Edukts vorhanden war. Daher wurde auch in diesem Fall die Reaktionsmischung vorsichtig unter DC-Kontrolle auf ca. 70 °C erhitzt. Nach etwa 4 h war kein Edukt mehr nachzuweisen und daher wurde die Reaktion abgebrochen. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels RP-18 MPLC aufgereinigt. Es konnten vier Fraktionen isoliert werden, jedoch konnte durch NMR- und massenspektrometrischer Analytik kein Produkt nachgewiesen werden. Bei den isolierten Substanzen handelte es sich auch in diesem Fall erneut nur um Fragmente des Edukts/Produkts (Abb. 4.98). Es ist anzunehmen, dass erneut die Reaktionsbedingungen zu einer Zersetzung geführt haben. Aus Mangel an weiteren Edukten sowie Zeit wurden auch hier die Arbeiten zum octylfunktionalisierten neutralen Knock-out-Analogons eingestellt.

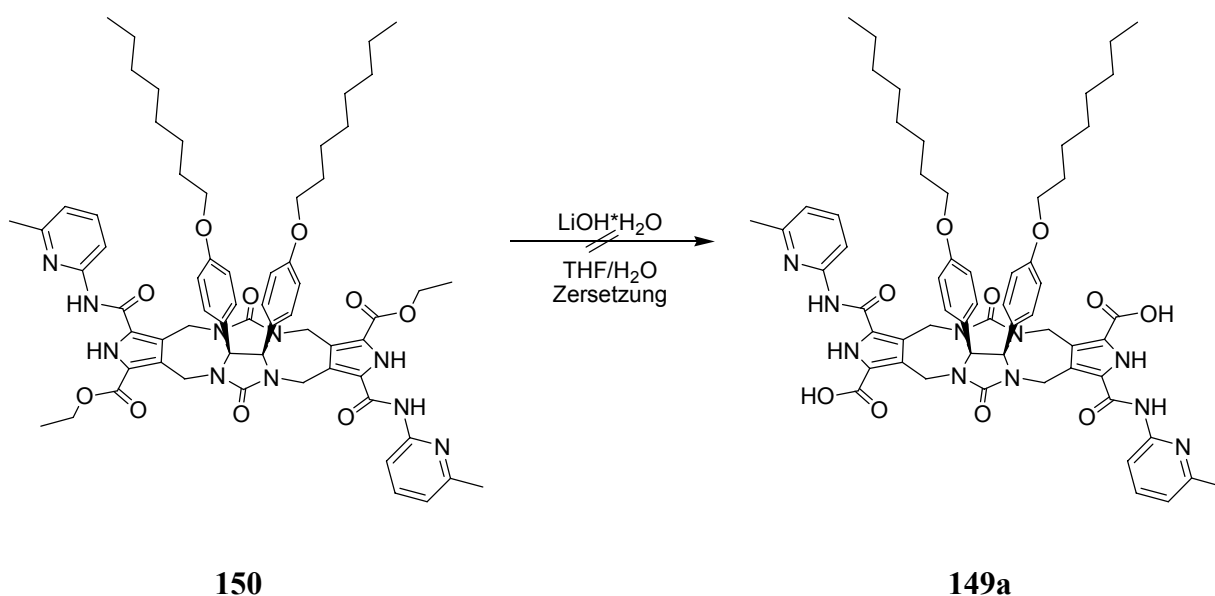


Abb. 4.98 Entschützung des Ethylester-geschützten **150** zur Carbonsäure **149a**.

4.5 Problematik der Löslichkeit

Im Verlauf der Arbeit wurden zahlreiche, neuartige Zwitterionen synthetisiert. Jedoch zeigte sich, dass diese sich als äußerst schlecht löslich erwiesen und somit eine Charakterisierung der Kapseln nicht möglich war. Dabei scheint die schlechte Löslichkeit ein generelles Problem von Zwitterionen zu sein. Die bekanntesten zwitterionischen Verbindungen stellen Aminosäuren dar. Da diese sowohl über eine Amino- als auch über eine Säurefunktion verfügen, liegen diese je nach pH-Wert als Anionen, Kationen oder bei einem charakteristischen pH-Wert, dem isoelektrischen Punkt als Zwitterionen vor. Dabei zeigt sich, dass die Löslichkeit der zwitterionischen Form in wässrigen Lösungen ein Minimum erreicht. Dies hängt unter anderem damit zusammen, dass Zwitterionen, die auch „innere Salze“ genannt werden, zwar Ladungen tragen, diese sich jedoch nach außen hin aufheben. Daher liegen diese praktisch als neutrale Moleküle vor und können somit von den polaren Wassermolekülen schlecht hydratisiert werden. Sehr ähnlich dazu verhält es sich mit dem Guanidiniocarbonylpyrrol-Bindungsmotiv **1**. Liegt dieses als Zwitterion vor, ist es praktisch in allen organischen Lösemitteln und Wasser unlöslich. Lediglich in DMSO kann eine Konzentration von 5 mM erreicht werden. Als Pikrat- oder Hydrochloridsalz jedoch ist es gut löslich in Methanol und DMSO, als Anion löslich in Wasser oder Methanol.^[70] Erst die Einführung löslichkeitsvermittelnder Gruppen wie Hexyl- und Tritethylenglykolketten erhöhte die Löslichkeit stark genug, um Bindungsstudien sowohl in polaren als auch unpolaren Lösemitteln durchzuführen.^[73]

Die Frage stellt sich, warum diese Zwitterionen eine derart schlechte Löslichkeit aufweisen. Eine Vermutung ist, dass zwar die Ladungen formal ausgeglichen sind, durch die Ladungstrennung innerhalb der Moleküle diese aber trotzdem einen dipolaren Charakter aufweisen. Daher befinden sich im Molekül gleichzeitig polare und unpolare Bereiche, was das Molekül zu polar für organische aber zu unpolar für wässrige Lösemittel machen könnte. DMSO nimmt unter den polaren, aprotischen Lösemitteln eine Sonderstellung ein, da es eine sehr hohe Dielektrizitätskonstante von $\epsilon_r = 46.45$ aufweist und es sich hierbei um einen sehr guten Wasserstoffbrücken-Akzeptor handelt.^[148, 149] Außerdem ist DMSO ein amphiphiles Lösemittel, das sowohl hydrophile als auch lipophile Eigenschaften hat. All diese Eigenschaften geben Hinweise darauf, warum dieses unsubstituierte Zwitterion, wenn auch relativ schlecht, nur in DMSO löslich ist.

Im Falle der in dieser Arbeit hergestellten Halbschalen befinden sich zwei zwitterionische Zentren innerhalb eines Moleküls in relativ kurzem Abstand zueinander. Da jedoch schon die einfachen zwitterionischen Bindungsmotive **1** relativ schlecht löslich waren, ist es nicht

verwunderlich, dass diese Zwitterionen eine sogar noch schlechtere Löslichkeit aufweisen. Erstaunlich dabei ist jedoch, dass selbst die Einführung von Octyl- bzw. Triethylglykolketten zu keiner merklichen Verbesserung brachte. Gründe dafür könnten sein, dass es zu einer Art undefinierten Oligomerisierung aufgrund der guten Wechselwirkung der Monomere kommt und so große, selbst für DMSO unlösliche Aggregate gebildet werden, die als Feststoffe ausfallen. Ein anderer Grund könnte sein, dass die eingeführten Ketten relativ weit weg von den Zwitterionen sind und womöglich die schlechten Solvatationseigenschaften nicht ausreichend ausgleichen können.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, supramolekulare Kapseln herzustellen, welche auf dem von *Schmuck* entwickelten Guanidiniocarbonylpyrrolcarboxylat-Bindungsmotiv **1** basieren. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde bereits von anderen Arbeitsgruppen eine große Anzahl von supramolekularen Kapseln synthetisiert, zum Teil mit erstaunlichen Eigenschaften, was die Größe, den Aufbau der Strukturen und die Fähigkeit, Gastmoleküle in den gebildeten Hohlraum einzulagern, anbelangt. Eine Gemeinsamkeit dieser Kapseln ist, dass sie z.B. über Wasserstoffbrückenbindungen, Ionenbindungen, Metall-Ligand-Wechselwirkungen oder hydrophobe Wechselwirkungen zusammengehalten werden, jedoch sehr selten aus einer Kombination aus zwei oder mehreren dieser Wechselwirkungen gemeinsam. Die Verwendung des Guanidiniocarbonylpyrrolcarboxylat-Bindungsmotivs **1** (Abb. 3.1) hat den Vorteil, dass ein Netzwerk aus sechs Wasserstoffbrücken ausgebildet wird. Diese wären jedoch alleine zu schwach, um auch in polaren Lösemitteln wie Wasser oder DMSO Dimere zu bilden. Die Kombination aus Wasserstoffbrücken und Ionenbrücken jedoch erwies sich als äußerst effizient und es konnten so stabile Dimere in polaren Lösemitteln nachgewiesen werden. Die Aufgabe bestand nun darin, zwei dieser Bindungsmotive über einen starren Spacer zu verbrücken, um so zwei zueinander komplementäre Halbschalen zu erhalten. Diese sollten in der Lage sein, miteinander in Wechselwirkung zu treten und supramolekulare Kapseln auszubilden, deren Hohlraum groß genug ist, um Gastmoleküle aufnehmen zu können. Im Verlauf der Arbeit wurden zahlreiche aromatische und nichtaromatische Linkermoleküle hergestellt. Diese wurden in verschiedensten Zyklisierungsreaktionen mit dem Dibromomethylpyrrolidester **4** umgesetzt. Zu den Reaktionen zählten Estersynthesen und Amidbindungen über Säurechloride oder der Verwendung diverser Kupplungsreagenzien (PyBOP, HATU, HCTU), Substitutionsreaktionen zu Ether- und Thioetherbindungen und reduktive Aminierungen. Problematisch war allerdings, dass bei der Verwendung von **4** in den meisten Fällen ein vollständiges Abreagieren der Edukte zu beobachten war. Lediglich in stark vereinfachten Testreaktionen konnte in manchen Fällen Produkt isoliert werden. Die Vermutung lag nahe, dass es einerseits zur Zersetzung der Edukte unter den durchgeführten Reaktionsbedingungen kam, andererseits eine undefinierte Oligomerisierung und keine Zyklisierungen stattfanden. Bei der Betrachtung der Reaktanden fiel auf, dass die einzige Stelle in den Molekülen, die zu unerwünschten Nebenreaktionen führen könnte, das ungeschützte Pyrrol-NH von **4** darstellte. Daher wurde das Boc-geschützte Derivat **82**

hergestellt und zahlreiche, bereits mit **4** durchgeführte Reaktionen wurden wiederholt. Dabei stellte sich heraus, dass es sich beim Schützen des Pyrrolstickstoffs tatsächlich um den Schlüsselschritt gehandelt hatte, da nun zum ersten Mal die erwünschten Produkte erhalten werden konnten. Die erste erfolgreiche Synthese stellt die Synthese der zwitterionischen Halbschale **89** dar (Abb. 5.1). Diese wurde durch die Kupplung zweier Boc-geschützter Pyrrolbausteine **82** mit dem tetrafunktionalisierten Benzolderivat **14** hergestellt. Es war zwar nicht möglich, das Gemisch aus *cis/trans*-**83** zu trennen, jedoch gelang es, Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu gewinnen, welche eindeutig belegten, dass es sich um das gewünschte Produkt handelte.

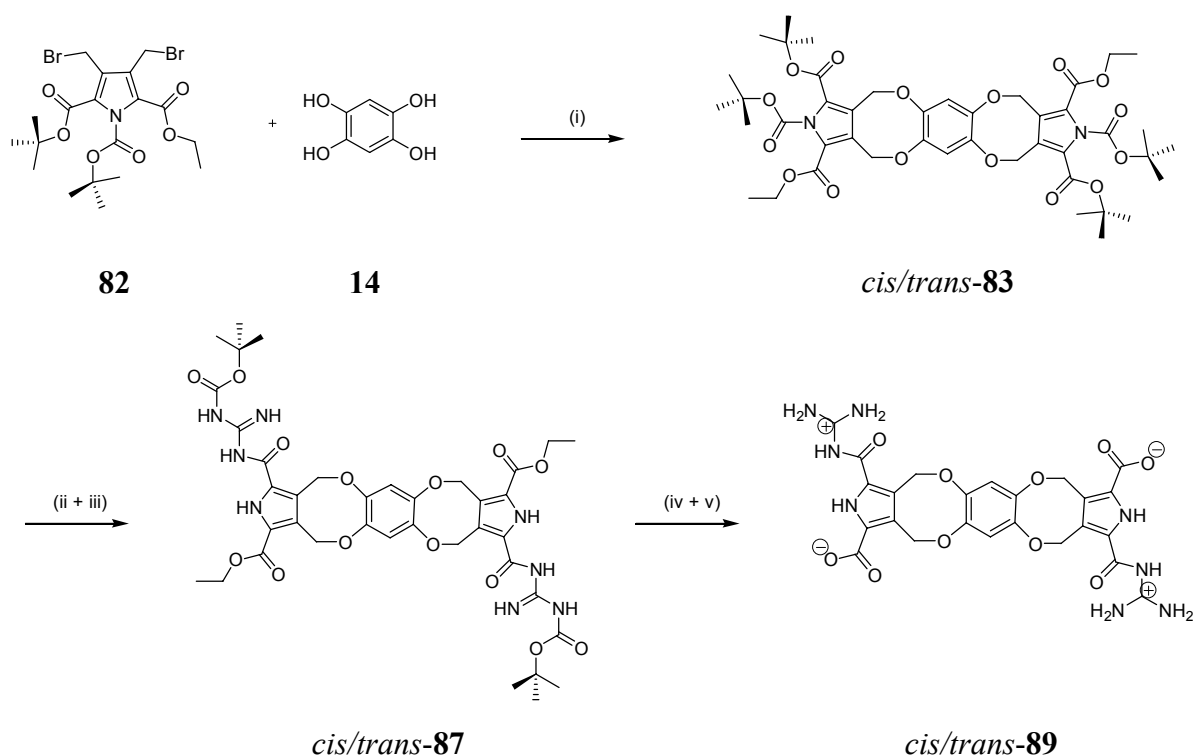


Abb. 5.1 Syntheschema der ersten zwitterionischen Halbschale *cis/trans*-**89**: (i) DMSO, CsCO₃, RT, 2 h, 38 %; (ii) TFA/CH₂Cl₂ 9/1, 0 °C → 20 °C, 45 min, 99 %; (iii) HCTU, DMF, DMAP, Boc-Guanidin, RT, 12 h, 31 %; (iv) TFA, RT, 30 min, 99 %; (v) THF/H₂O, LiOH·H₂O, HCl 5 %, 95 %.

Es wurden auch Kraftfeldrechnungen durchgeführt, die belegten, dass *cis/trans*-**89** in der Lage sein sollte, dimere Kapseln zu bilden, in welche 1,4-Dicyanobenzol **90** als Gast eingeschlossen werden kann. Es zeigte sich jedoch anhand der Rechnungen, dass auch eine intramolekulare Wechselwirkung eines monomeren *trans*-**89** in Betracht gezogen werden sollte (Abb. 5.2).

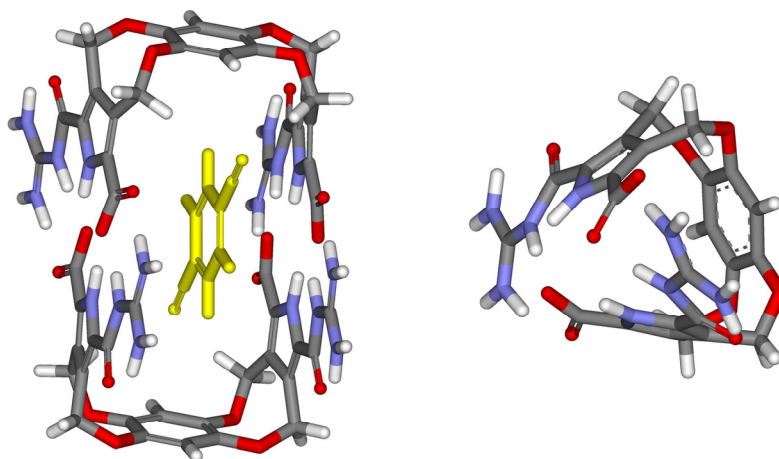


Abb. 5.2 Kraftfeldrechnung des zwitterionischen Dimers von *cis/trans*-**89** mit 1,4-Dicyanobenzol **90** (gelb) (links) und des zwitterionischen Monomers (rechts).

Problematisch stellte sich jedoch der experimentelle Nachweis heraus, da sich *cis/trans*-**89** als äußerst schlecht löslich in fast allen gängigen Lösemitteln erwies und nur Spuren in DMSO in Lösung gebracht werden konnten. So wurde weder über die Zugabe von 1,4-Dicyanobenzol und NMR-Untersuchungen (^1H , DOSY) noch durch Massenspektrometrie (MALDI / ESI) eine Dimerisierung nachgewiesen.

Eine weitere Synthese, welche erfolgreich eine neuartige zwitterionische Halbschale lieferte, ist in Abb. 5.3 dargestellt. Dabei wurde Diphenylglucoluril **32** als nichtaromatischer Linker verwendet. Dieser fand bereits bei zahlreichen supramolekularen Kapseln von *Rebek* Verwendung und stellte dabei das zentrale Bindungsmotiv dar. Der erste Kupplungsschritt lieferte ein Gemisch aus *cis/trans*-**91**, welche über Säulenchromatographie trennbar waren. Auch in diesem Fall gelang es, von beiden Isomeren geeignete Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse zu erhalten und es konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass es sich bei dem ersten Produkt um *trans*-Isomer **91a** und beim zweiten Produkt um das *cis*-Isomer **91b** handelte.

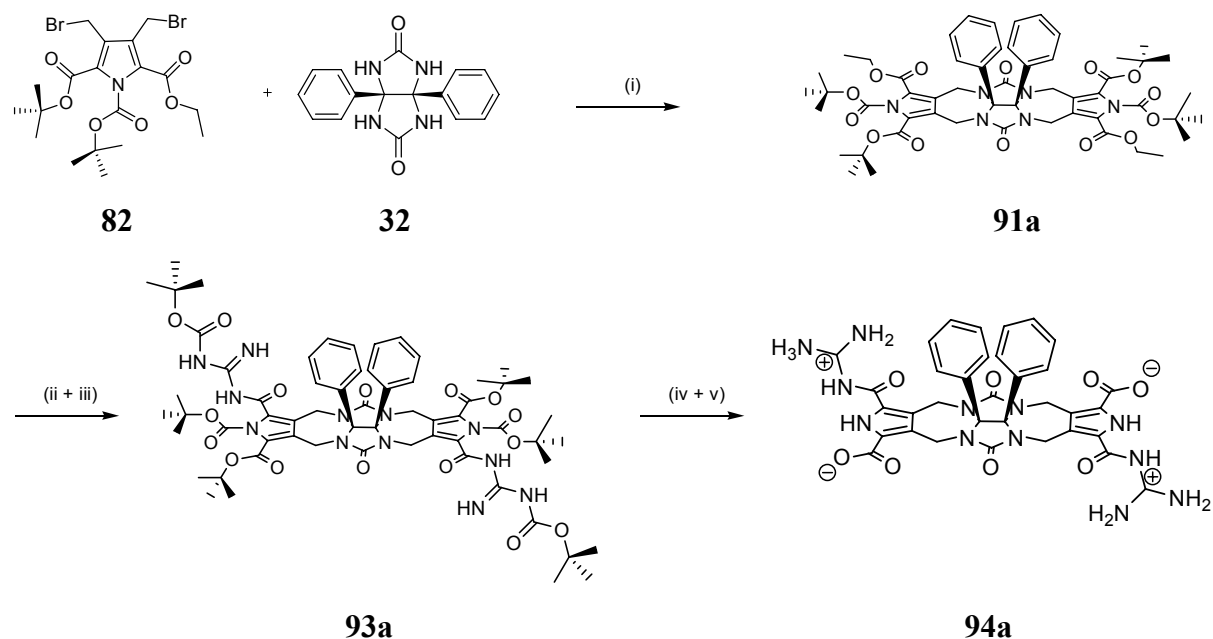


Abb. 5.3 Syntheschema der zwitterionischen Halbschale **94a**: (i) DMSO, NaH, RT, 2 h, 17 %; (ii) THF/H₂O, LiOH·H₂O, 74 %; (iii) HCTU, DMF, DMAP, Boc-Guanidin, RT, 12 h, 53 %; (iv) TFA, RT, 30 min, 99 %; (v), NaOH 1 M, HCl 5 %, 95 %.

Die weitere Umsetzung lieferte die zwitterionischen Halbschalen **94a** und **94b**. Zu diesen Molekülen wurden ebenfalls Kraftfeldrechnungen durchgeführt und auch hier war sowohl eine Dimerisierung zu supramolekularen Kapseln mit der Einlagerung eines Gastmoleküls als auch eine intramolekulare Wechselwirkung der *trans*-Monomere denkbar (Abb. 5.4).

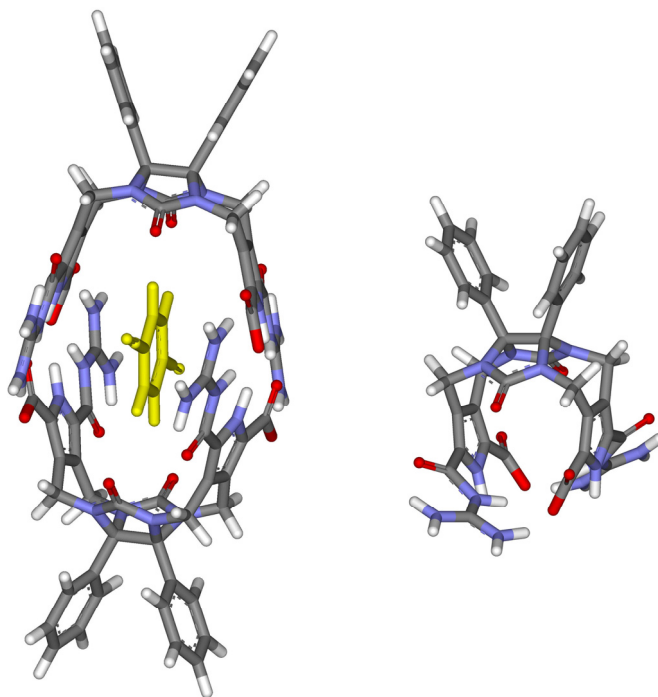


Abb. 5.4 Kraftfeldrechnung des zwitterionischen Dimers von **94a** mit 1,4-Dicyanobenzol **90** (gelb) (links) und des zwitterionischen Monomers (rechts).

Problematisch war auch hier der experimentelle Nachweis der berechneten Ergebnisse, da es sich bei den Zwitterionen **94a** und **94b** um völlig unlösliche Feststoffe in allen verwendeten Lösemitteln handelte. Nur durch die Protonierung und Zugabe von Trifluoressigsäure zum DMSO der NMR-Probe war es überhaupt möglich, eine Charakterisierung über NMR- und Massenspektroskopie durchzuführen.

Da die zuvor vorgestellten Zwitterionen weder in Wasser noch in organischen Lösemitteln ausreichende Löslichkeiten aufwiesen, wurden in den weiteren Arbeiten löslichkeitsvermittelnde Gruppen eingeführt. Dazu wurden octyl- und triethylglykol-substituierte Glucolurile hergestellt, welche analog zum Diphenylglucoluril **32** mit **82** umgesetzt wurden. Zum einen erhielt man so die octylsubstituierten zwitterionischen Halbschalen *trans*-**114a** und *cis*-**114b**, welche in organischen Lösemitteln Kapseln bilden sollten und zum anderen die triethylglykolsubstituierten zwitterionischen Halbschalen *trans*-**131b** und *cis*-**131b**, die in wässrigen Lösungen Kapseln ausbilden sollten (Abb. 5.5). In beiden Fällen war es erneut möglich, beide Isomere getrennt voneinander säulenchromatographisch zu trennen.

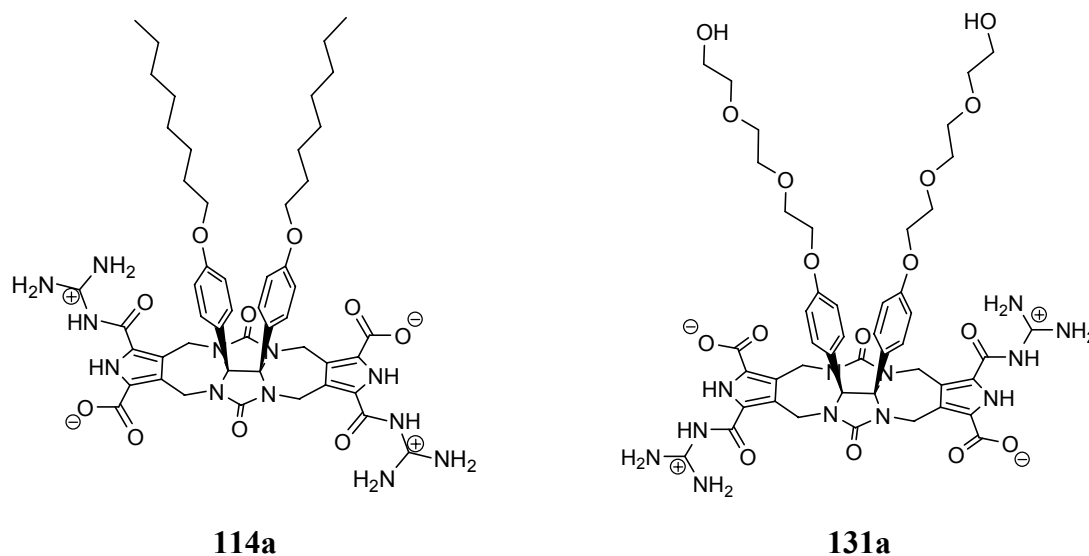


Abb. 5.5 Octylfunktionalisiertes Zwitterion **114a** und triethylglykolsubstituiertes Zwitterion **131a**.

Doch wie auch in den Fällen zuvor erwiesen sich alle Zwitterionen überraschenderweise trotz der Einführung löslichkeitsvermittelnder Gruppen als unlöslich sowohl in Wasser als auch in allen anderen verwendeten Lösemitteln. Nur durch die Zugabe von Trifluoressigsäure konnten die Feststoffe in DMSO in Lösung gebracht charakterisiert werden.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurden einige neuartige zwitterionische Verbindungen hergestellt, welche den dazu durchgeführten Kraftfeldrechnungen zufolge in der Lage sein sollten, in

Lösung zu dimerisieren und dabei Kapseln zu bilden. Der experimentelle Nachweis der Kapselbildung konnte jedoch auf Grund der schlechten Löslichkeit nicht erbracht werden und daher wurde der Versuch unternommen, Halbschalen herzustellen, die im Prinzip analog zu den bereits erwähnten zwitterionischen Halbschalen **89**, **94a** und **94b** aufgebaut waren, jedoch als ungeladene Moleküle vorlagen. Anstatt der Guanidinio-Gruppe sollte dazu das neutrale 6-Methyl-2-aminopyridin eingeführt werden, das ebenfalls in der Lage ist, Wasserstoffbrückenbindungen mit einem komplementären Molekül auszubilden. Dieses Konzept wurde ebenfalls schon von *Schmuck* bei der Synthese des Bindungsmotivs **1** angewandt, um durch den Vergleich des zwitterionischen Bindungsmotives **1** mit dem ungeladenen Bindungsmotiv den ionischen Anteil an der Bindungsstärke zu bestimmen. Da vermutlich der zwitterionische Zustand für die schlechte Löslichkeit verantwortlich war, sollten die neutralen Kapselhalbschalen eine deutlich bessere Löslichkeit aufweisen als ihre zwitterionischen Verwandten. Durch den Wegfall der ionischen Bindungen wären die Kapseln zwar instabil in polaren Lösemitteln, als „proof of principle“ wäre das jedoch unerheblich.

Daher wurden sowohl der benzolverbrückte Bicyclus **145** als auch die octylfunktionalisierten Bicyclen **150a** bzw. **150b** synthetisiert. Die basische Ethylesterentschützung führte jedoch in allen drei Fällen zur Zersetzung der Moleküle und daher konnten die neutralen Knock-out-Analoga nicht mehr synthetisiert werden.

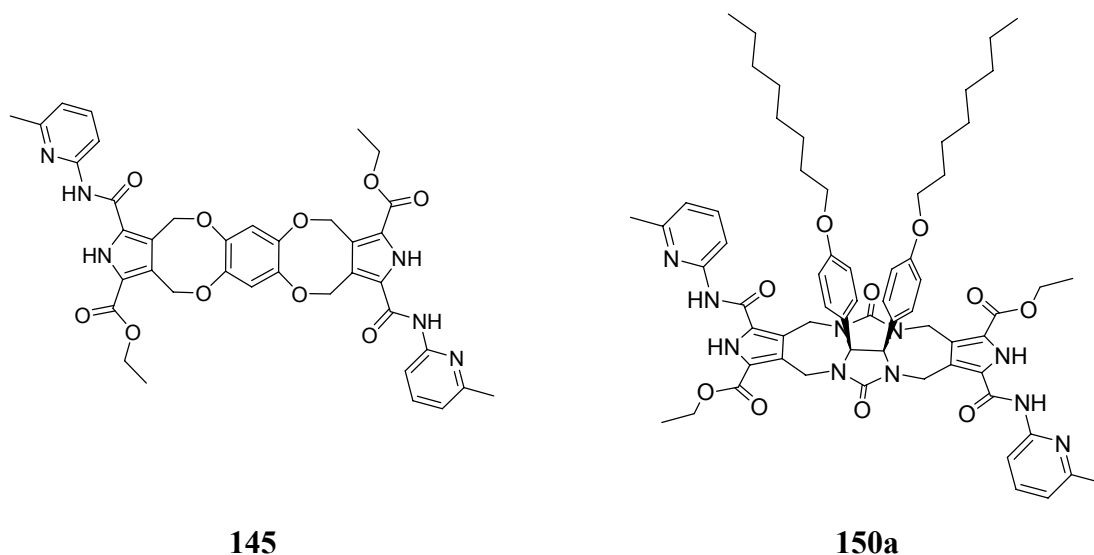


Abb. 5.6 Vorstufen **145** und **150a** zu den neutralen Knock-out-Analoga.

6 Summery

The main goal of this work was to create supramolecular capsules based on the Guanidiniocarbonylpyrrolcarboxylate binding motif **1** developed by Schmuck. Currently a large number of supramolecular capsules have been synthesised by other groups, often with astounding properties concerning size, the form of their construction and their capability of encapsulating guest molecules inside cavities. A common feature of these capsules is the aggregation via hydrogen bonds, ion bonds, metal-ligand-interaction or hydrophobic interaction but rarely by the combination of two or more of these interactions simultaneously. The use of the Guanidiniocarbonylpyrrolcarboxylate binding motif **1** has the advantage that a network of six hydrogen bonds is created. On their own, these would not be stable enough to support the formation of dimers in polar solvents such as DMSO or water. However, the combination of hydrogen bonds and ion bonds turned out to be very efficient and stable dimers were detected in polar solvents. The challenge was now to combine two of these binding motifs by a rigid spacer to obtain two self-complementary subunits. These should be able to dimerize to supramolecular capsules with a cavity large enough to encapsulate guest molecules. In the course of the work a large number of aromatic and non aromatic linkers were synthesised and were reacted with the pyrrolediester **82** via ester formation, amide bonds via acid chlorides or by the use of coupling reagents (PyBOP, HATU, HCTU). The first successful synthesis was of the zwitterionic subunit **89**. (Fig. 6.1) This was achieved by the coupling of two boc-protected pyrrol building blocks **82** by the tetra-functionalised benzene derivate **14**. Unfortunately it was not possible separate the mixture of *cis/trans*-**83**, but it was possible to obtain crystals for X-ray crystal structure analysis which proved the existence of the desired product.

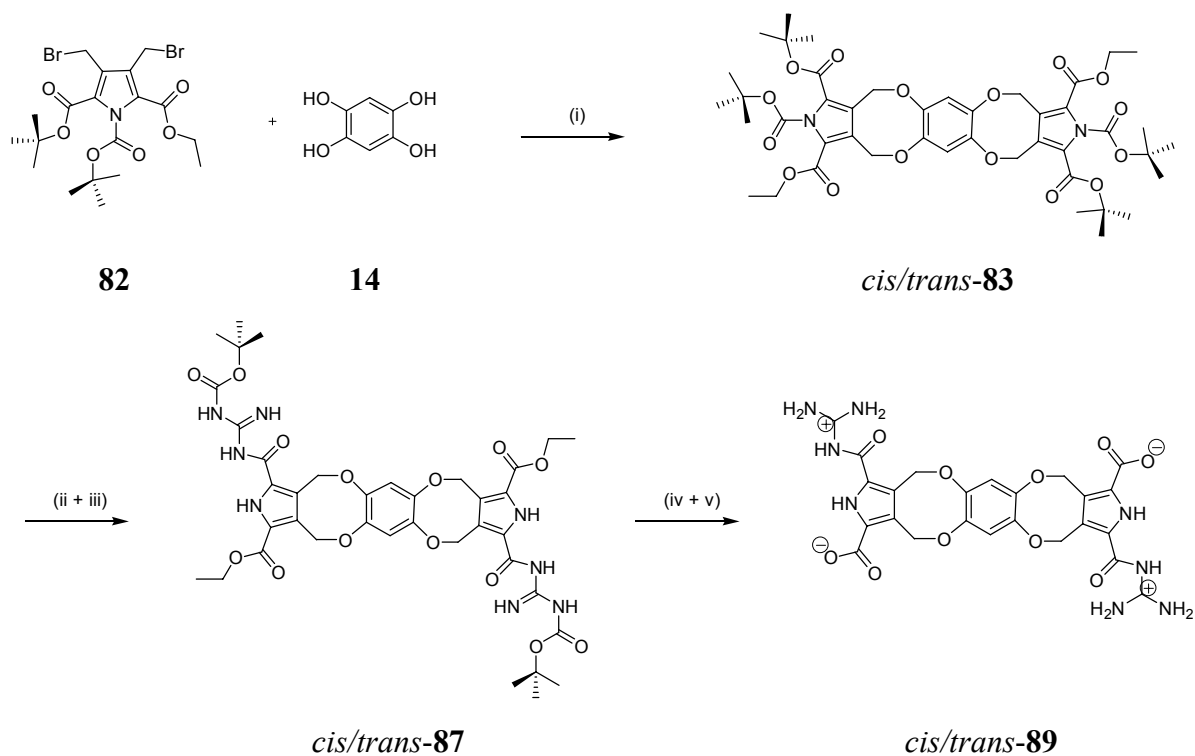


Fig. 6.1 Synthesis of the first zwitterionic subunit *cis/trans*-**89**: DMSO, CsCO₃, RT, 2 h, 38 %; (ii) TFA/CH₂Cl₂ 9/1, 0 °C → 20 °C, 45 min, 99 %; (iii) HCTU, DMF, DMAP, Boc-guanidine, RT, 12 h, 31 %; (iv) TFA, RT, 30 min, 99 %; (v) THF/H₂O, LiOH·H₂O, HCl 5 %, 95 %.

To prove the ability of the zwitterion *cis/trans*-**89** to form capsules by dimerisation, force field calculations were performed. These showed that in principle capsule formation should be possible in which 1,4-dicyanobenzene **90** can be encapsulated as a guest. It must however be considered that the intramolecular interaction of the monomeric *trans*-**89** is also possible.

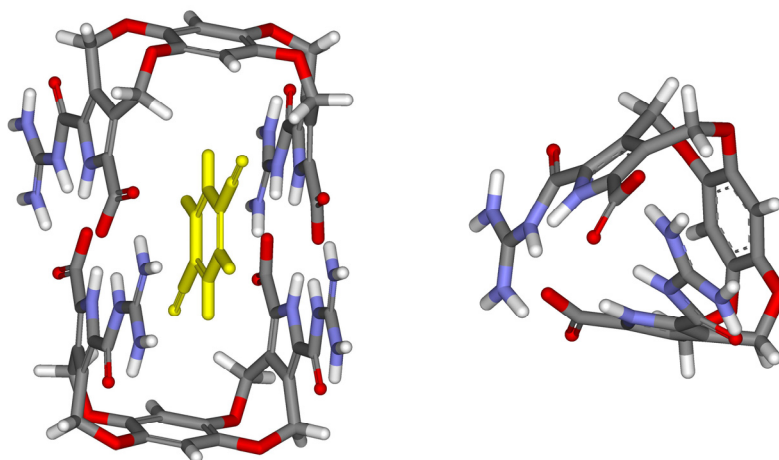


Abb. 6.2 Force field calculation of the dimeric zwitterion *cis/trans*-**89** with 1,4-dicyanobenzene **90** (yellow) (left) and the zwitterionic *trans*-monomere (right).

The experimental proof for the existence of capsules however turned out to be very problematic since *cis/trans*-**89** appeared to be absolutely insoluble in all commonly used solvents and only soluble in traces in DMSO. Therefore the capsule could not be detected either by the addition of 1,4-dicyanobezene or by NMR-examination (^1H , DOSY) or mass spectroscopic analysis (MALDI / ESI).

A further synthesis that led to new zwitterionic subunits is shown in Fig. 6.3. In this case diphenylglucoluril **32** was used as a non aromatic linker. This was also used by *Rebek* in several of his supramolecular capsules where it constituted the central binding motif. The first coupling reaction afforded a mixture of *cis/trans*-**91** which could be separated by column chromatography. Suitable crystals were obtained for X-ray crystal structure analysis and this confirmed that the first product was the *trans*-isomer **91a**, and the second product the *cis*-isomer **91b**.

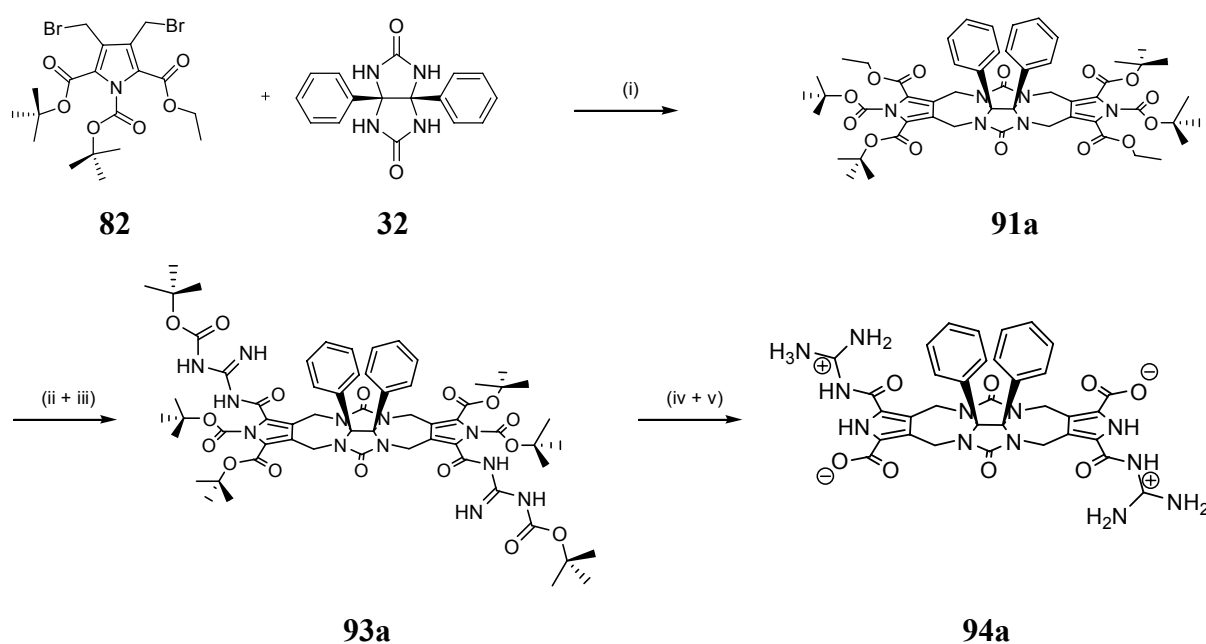


Fig. 6.3 Synthesis of the zwitterionic subunit **94a**: (i) DMSO, NaH, RT, 2 h, 17 %; (ii) THF/H₂O, LiOH·H₂O, 74 %; (iii) HCTU, DMF, DMAP, Boc-guanidine, RT, 12 h, 53 %; (iv) TFA, RT, 30 min, 99 %; (v), NaOH 1 M, HCl 5 %, 95 %.

Subsequent reactions produced the zwitterionic subunits **94a** und **94b**. Force field calculations confirmed that a dimerisation to supramolecular capsules with a guest molecule in the cavity and the intramolecular interaction of the *trans*-monomere are plausible.

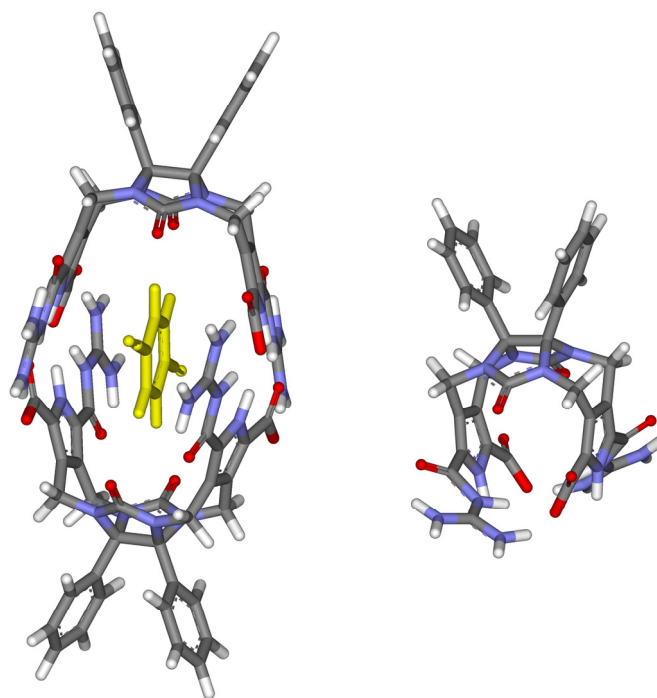


Fig. 6.4 Force field calculations of the zwitterionic dimer **94a** with 1,4-dicyanobenzene **90** (yellow)(left) and of the zwitterionic monomers (right).

The experimental proof of the calculated results was however again problematic since the zwitterions **94a** and **94b** were insoluble in all commonly used solvents. Characterisation by NMR- and mass spektroskopy was only possible by protonation of the zwitterions and the addition of TFA to the NMR-sample.

Since the zwitterions described above were insoluble in all used solvents and water, functional groups were introduced in order to enhance the solubility. To achieve this, octyl- and triethyleneglycole substituted glucolurils were synthesised and these were again reacted with **82**. On this way, the octyl subituted zwitterionic subunits *trans*-**114a** and *cis*-**114b** for capsules in organic solvents and triethyleneglycole substituted zwitterionic subunits *trans*-**131b** und *cis*-**131b** for capsules in aqueous solutions were obtained. In both cases the *cis/trans*-isomeres were separated by column chromatography.

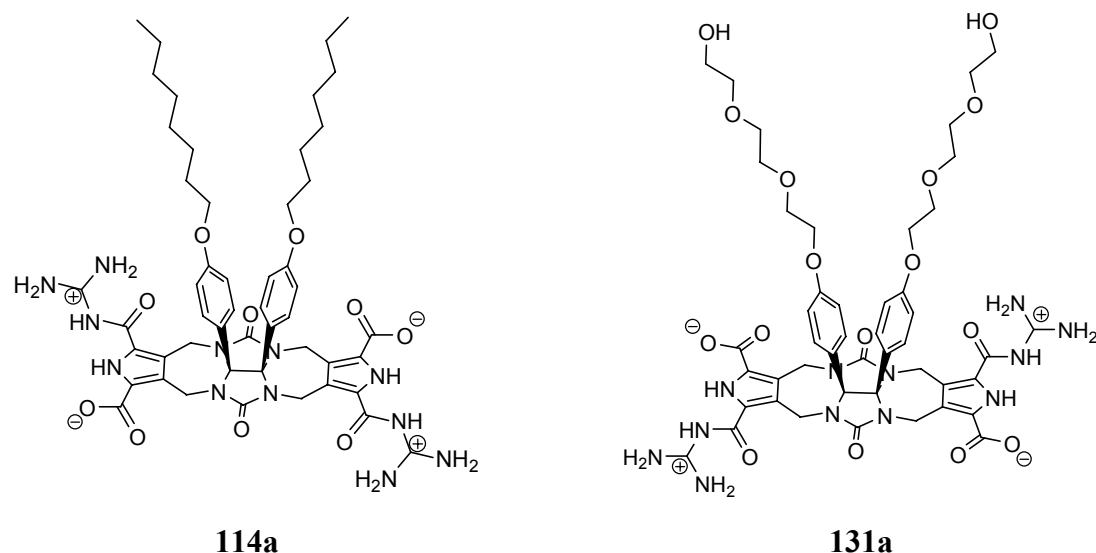


Fig. 6.5 Octyl functionalised zwitterion **114a** and triethyleneglycole functionalised zwitterion **131a**.

Even with the introduction of the functional groups to enhance solubility, these zwitterions remained insoluble in both organic and aqueous solutions. The solids became soluble for characterisation only by the addition of TFA.

To date, several new zwitterionic compounds were developed which according to force field calculations should be able to dimerize in solution to form capsules. Due however to poor solubility, an experimental proof could not be provided.

The attempt was then undertaken to synthesise the uncharged analogue forms of **89**, **94a** and **94b**. Instead of the guanidinio-group, the neutral 6-methyl-2-aminopyrrolidine was considered, which is also capable of establishing hydrogen bonds to a complementary molecule. This concept was first developed by *Schmuck* during the synthesis of the binding motif **1** in order to determine the ionic binding strength. Since the zwitterionic state of the subunits is the reason for the poor solubility, the neutral subunits should exhibit a considerably better solubility. These capsules would be unstable in polar solvents, but as a „proof of principle“ this point is irrelevant.

Following this reasoning, the benzene linked **145** and the octyl functionalised **150a** and **150b** were synthesised. In a following step however, the alkaline deprotection of the ethyl esters led in all three cases to a decomposition of the compounds and therefore the neutral knockout analogues could not be successfully synthesised.

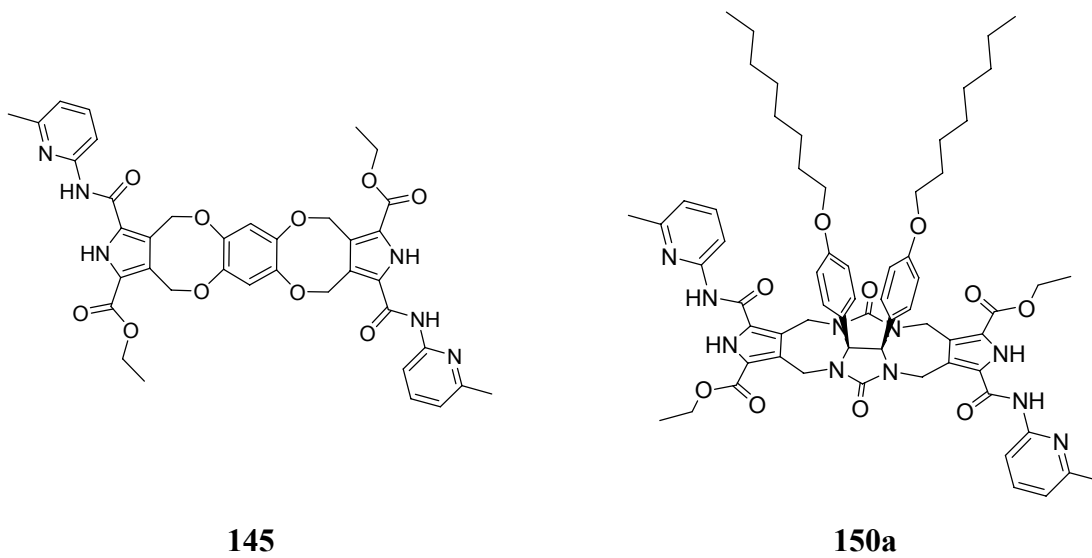


Fig. 6.6 Precursor **145** and **150a** of the neutral knockout analogues.

7 Ausblick

Wie leicht zu erkennen ist, stellte die Unlöslichkeit aller hier neu synthetisierter Zwitterionen das grundlegende Problem dar und verhinderte so den experimentellen Nachweis supramolekularer Kapseln basierend auf dem Guanidiniocarbonylpyrrol-carboxylat **1** von *Schmuck*. Ein möglicher Ansatz, die Löslichkeit dieser doppelten Zwitterionen weiter zu verbessern stellt die Einführung mehrerer Alkyl- bzw. Tri- oder Polyethylenglykolketten dar. Für das Prinzip, mehrere Dodecylketten zur Verbesserung der Löslichkeit einzuführen gibt es bereits zahlreiche Beispiele.^[150, 151] Allerdings wurden dabei keine Zwitterionen verwendet, sondern nur einfach negativ geladene oder neutrale Pyrrolderivate. Der neue Ansatz geht davon aus, Glucolurile zu synthetisieren, die insgesamt sechs Ketten besitzen und somit wesentlich stärker zur Löslichkeit beitragen sollten als die bisherigen nur mit zwei Ketten versehenen Zwitterionen. Die Synthese des dazu nötigen hexasubstituierten Benzils **153** könnte vom bereits literaturbekannten 5-Bromo-1,2,3-trihexadecyloxybenzol **154** ausgehen, das weiter in einer Cuprat-Grignard-Reaktion^[139] mit Oxalylchlorid zum Benzil analog zu **104** umgesetzt wird. Dieses wäre wiederum das Edukt für die Glucolurilsynthese von **155**, welche analog zur Synthese von **109** verlaufen sollte. Der gleiche Reaktionsverlauf sollte auch bei der Verwendung der geschützten Triethylen- bzw. Polyethylenglykolketten erfolgreich verlaufen.

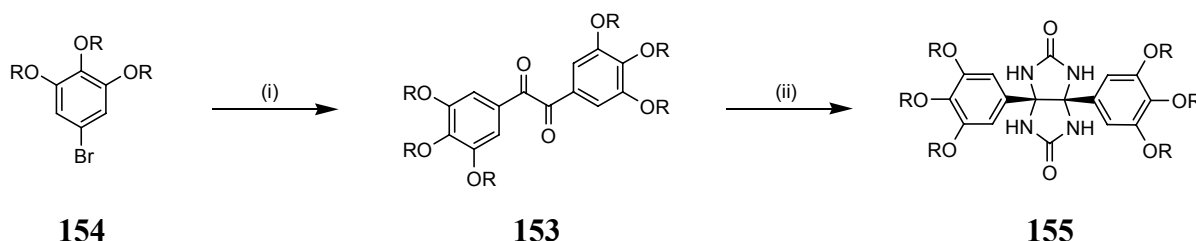


Abb. 7.1 Syntheschema für hexasubstituierte Benzile: (i) Cuprat-Grignard-Reaktion, Oxalylchlorid; (ii) Benzol, TFA, Harnstoff

Im Idealfall sollten so die hexadecylsubstituierten Zwitterionen *trans*-**151a** und *cis*-**151b** bzw. die hexatriethylenglykolsubstituierten Zwitterionen *trans*-**152a** und *cis*-**152b** erhalten werden, die im ersten Fall in organischen und im zweiten Fall in wässrigen Medien in Lösung gehen sollten und so für eine supramolekulare Verkapselung kleinerer Moleküle zur Verfügung stehen könnten.

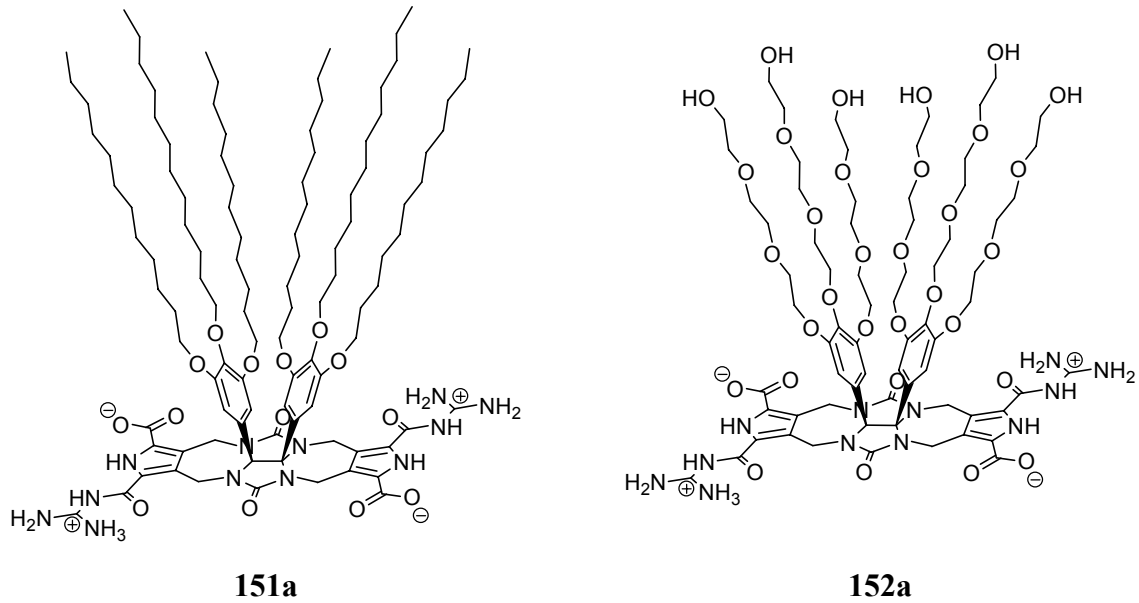


Abb. 7.2 Hexadecylsubstituiertes Zwitterion **151a** und hexatriethylglykolsubstituiertes Zwitterion **152a**.

Eine synthetisch etwas leichter zugängliche Kapselhalbschale stellt Zwitterion **156** dar. Um die Löslichkeit in wässrigen Medien zu erhöhen könnte hier die Kombination aus den Triethylglykolketten und den positivgeladenen Morpholinsubstituenten am Ende der Ketten zum Erfolg führen. Ausgehend vom bereits synthetisierten **129a** werden die Benzyletherschutzgruppen durch katalytische Hydrierung abgespalten, die Hydroxygruppen unter basischen Bedingungen tosyliert und in einer einfachen Substitutionsreaktion das Morpholin eingeführt.

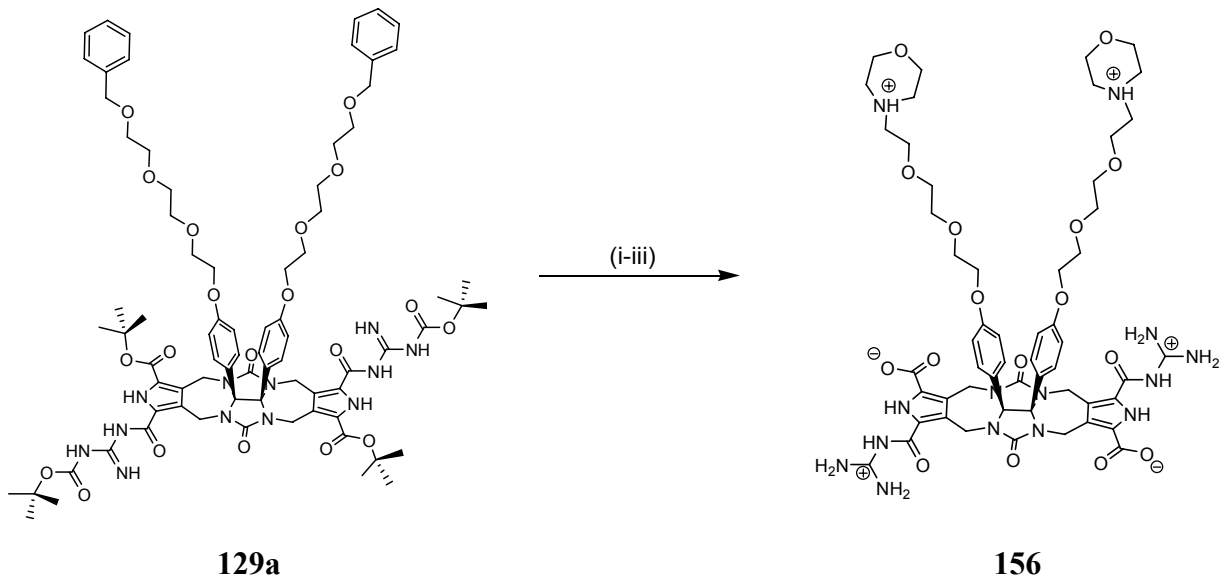


Abb. 7.3 Synthese des Morpholin-Triethylglykol-substituierten Zwitterions **156**: (i) Entschützung der Benzylethergruppen von **129**; (ii) Tosylierung und Einführung von Morpholin; (iii) Entschützung und Generierung des Zwitterions.

Ein zweiter Ansatz, lösliche zwitterionische Halbschalen zu synthetisieren beruht darauf, den Abstand zwischen den zwitterionischen Zentren, also den funktionalisieren Pyrrolen am Ende der Linkermoleküle zu vergrößern. Frühere Arbeiten^[146, 152] legen den Schluss nahe, dass die Löslichkeit der Guanidiniocarbonylpyrrolzwitterionen steigt, je länger die Ketten oder Linker zwischen diesen werden. So wäre die Verwendung tetrafunktionalisierter Naphthalin und Anthracenderivate denkbar. Außerdem könnte so die intramolekulare Wechselwirkung der monomeren *trans*-Zwitterionen **157** und **158** ausgeschlossen werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde bereits je ein Vertreter dieser Linkerklassen hergestellt (**20**, **28**), jedoch konnte aus Zeitgründen die Umsetzung zu den Zwitterionen nicht mehr verwirklicht werden.

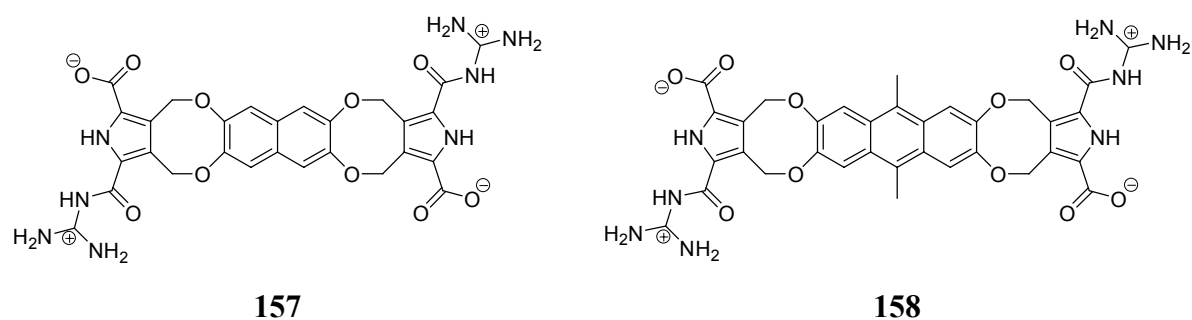


Abb. 7.4 Naphthalinverbrücktes Zwitterion **157** und anthracenverbrücktes Zwitterion **158**.

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Experimentelle Bedingungen

8.1.1 Lösemittel:

Alle verwendeten Lösemittel wurden destilliert. Wasserfreie Lösemittel wurden wie folgt erhalten: Dichlormethan, Triethylamin und Benzol durch Refluxieren über Calciumhydrid und anschließendes abdestillieren; Methanol und Ethanol durch Refluxieren über Magnesiumspänen und anschließendes abdestillieren; Diethylether durch Refluxieren über Natrium mit Benzophenon als Indikator und anschließender Destillation; DMSO durch Rühren bei Raumtemperatur über Calciumhydrid und anschließender Destillation. Das DMSO wurde zusätzlich unter Einleitung von Stickstoff im Ultraschallbad entgast.

8.1.2 Schutzgas:

Als Schutzgas wurde Stickstoff 99.996 % der Firma *Linde*, getrocknet über Blaugel verwendet.

8.1.3 Dünnschichtchromatographie (DC):

Es wurden Kieselgel-Fertigfolien des Typs POLYGRAM Sil G/UV mit einer Schichtdicke von 0.2 mm und Fluoreszenz-Indikator der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Die Detektion erfolgt mittels UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm), durch Besprühen mit einer Ninhydrin-Lösung oder Eckarts Reagenz.

8.1.4 Säulenchromatographie:

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel des Typs ICN Silica, 0.032 – 0.063 mm der Firma *ICN Biomedicals GmbH* verwendet. Lösemittelgemische sind in Volumenanteilen (v/v) angegeben.

8.2 Generelle analytische Methoden

8.2.1 Schmelzpunkte:

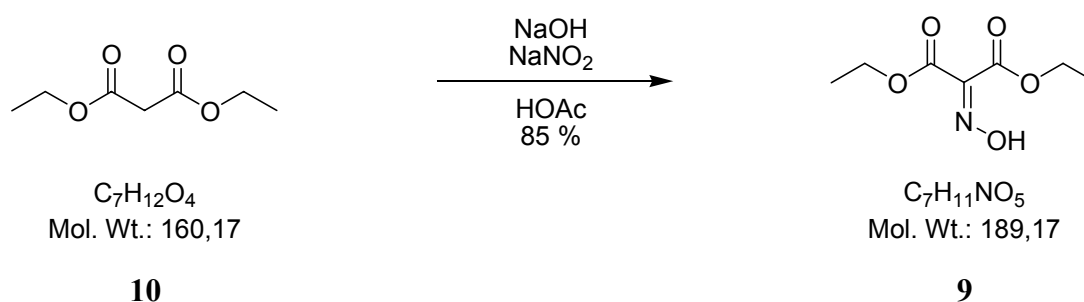
Die Messung der Schmelzpunkte erfolgte in offenen Glaskapillaren mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli der Firma *Büchi*. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden nicht an einem kalibrierten Thermometer durchgeführt, sind also unkorrigiert.

8.2.2 Kernresonanzspektroskopie:

Die Kernresonanzspektren wurden, wenn nicht anders angegeben, an einem Avance 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) der Firma Bruker bei 27 °C aufgenommen. Die Angaben der chemischen Verschiebung beziehen sich auf das Lösemittel als internen Standard und sind in δ -Werten angegeben, Kopplungen werden in Hz angeführt. Für die Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, dd = Dublett vom Dublett und m = Multipllett. Alle Spektren wurden nach erster Ordnung interpretiert, die Zuordnung der ^1H - und der ^{13}C -Signale erfolgte mittels Literatur.^[153, 154]

8.3 Experimenteller Teil

8.3.1 Darstellung von Diethyloximinomalonat 9



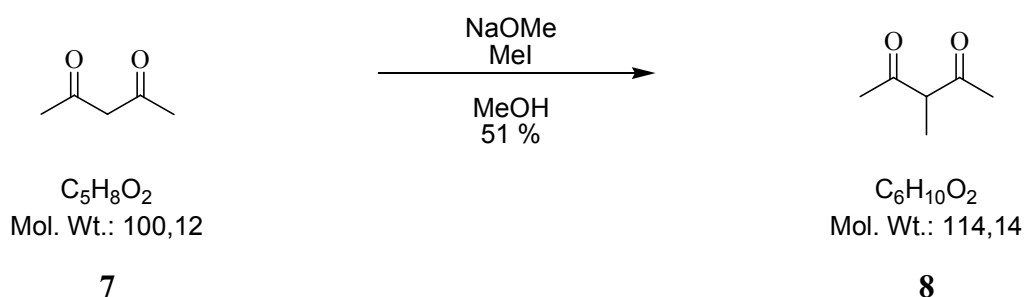
In einem 2 l-Dreihalskolben mit Tropftrichter und Blasenähler werden 270 ml Eisessig mit Natriumhydroxid (33.0 g, 0.83 mol) versetzt. Nach vollständiger Auflösung wurde Malonsäurediethylester **10** (200.0 g, 1.25 mol) zur heißen Lösung zugegeben und sofort mit dem Zutropfen von Natriumnitrit (183.0 g, 2.66 mol) in 250 ml Wasser begonnen. Nach beendeter Zugabe (3 - 5 h) wurde die gelbe Lösung noch über Nacht bei RT gerührt. Zur Ausfällung des Produkts wurde eine eiskalte Lösung aus Natriumhydroxid (83.0 g, 2.0 mol) in 250 ml Wasser zugegeben. Das kalte Reaktionsgemisch wurde mit 1 l Diethylether extrahiert und die organische Phase mit 1 l Wasser versetzt. Zur Neutralisation wurde soviel NaHCO_3 zugegeben, bis eine gesättigte Lösung vorlag. Die wässrige Phase wurde verworfen, die organische Phase dreimal mit 500 ml Wasser gewaschen und anschließend mit MgSO_4 getrocknet. Man erhielt so Diethyloximinomalonat **9** (201.0 g, 1.06 mol, 85 %) als klare, leicht viskose Flüssigkeit.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.3$ (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz, Ethylester- CH_3), 1.32 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz, Ethylester- CH_3), 4.15 (q, 2 H, $J = 7.5$ Hz, Ethylester- CH_2), 4.36 (q, 2 H, $J = 7.5$ Hz, Ethylester- CH_2), 10.59 (N-OH).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , 27 °C): $\delta = 14.0$ (Ethylester- CH_3), 62.5, 62.9 (Ethylester- CH_2), 144.3 ($\text{C}=\text{N}$), 160.5, 161.2 ($\text{C}=\text{O}$).

Die spektroskopische Daten entsprechen den Literaturangaben.

8.3.2 Darstellung von 3-Methyl-2,4-pentandion **8**



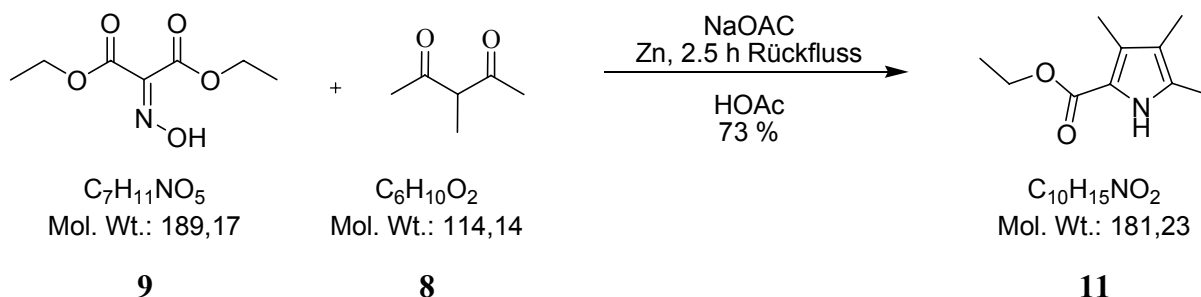
In 300 ml wasserfreiem Methanol wurde Natrium (16.0 g, 0.7 mol) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Acetylaceton **7** (78.2 g, 0.78 mol) gegeben und auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wurde innerhalb von 1 h Methyljodid (40 ml, 91.2 g, 0.64 mol) zugetropft und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Darauf wurde das Methanol im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand im Membranpumpenvakuum fraktionierend destilliert (Sdp. 95 °C). Man erhielt so 3-Methyl-2,4-pentandion **8** als ein leicht gelbliches Öl (45 g, 0.39 mmol, 51 %).

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.32$ (d, 3 H), 2.20 (s, 6 H), 3.68 (q, 1 H).

Die spektroskopische Daten entsprechen den Literaturangaben.

8.3.3 Darstellung von 3,4,5-Trimethyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester

11



Eine Lösung aus wasserfreiem Natriumacetat (50.0 g, 0.61 mol), Diethyloximinomalonat **9** (41.5 g, 0.22 mol) und 3-Methyl-2,4-pentandion **8** (22.8 g, 0.20 mmol) in 200 ml Eisessig wurde auf 90 °C erwärmt. Anschließend wurde Zinkstaub (44.0 g, 0.69 mol) in kleinen Portionen zugegeben, so dass die Temperatur nicht über 110 °C stieg. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Fällung des Rohprodukts wurde die noch heiße Lösung anschließend auf 200 ml Eiswasser gegossen. Das kristalline, gelbe Produkt wurde abfiltriert, in heißem Ethanol gelöst, vom überschüssigen Zink abdekantiert und zur Kristallisation auf 0 °C gekühlt. Das Produkt wurde anschließend abfiltriert und im Vakuum mit Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhielt den 3,4,5-Trimethyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester **11** (26.5 g, 0.15 mol, 73 %) als leicht gelben, kristallinen Feststoff.

R_f 0.74 (SiO₂, Dichlormethan/Essigsäureethylester = 10/1).

Smp 121-122 °C.

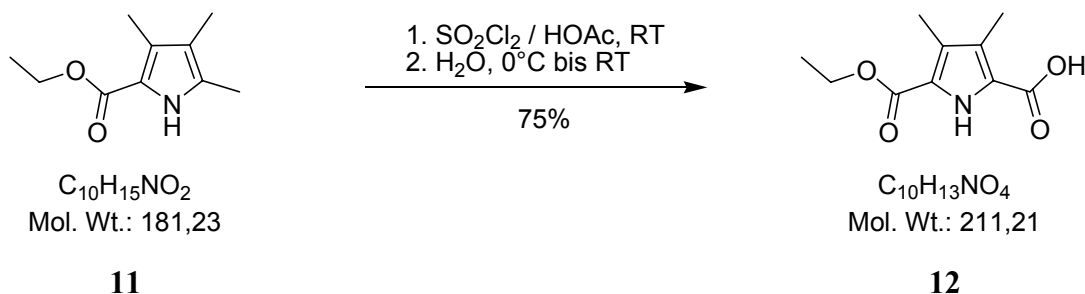
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.34 (t, J = 7.0 Hz, Ethylester-CH₃), 1.9 (s, 3 H, Pyrrol-CH₃), 2.18 (s, 3 H, Pyrrol-CH₃), 2.25 (s, 3 H, Pyrrol-CH₃), 4.29 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, Ethylester-CH₂), 8.48 (s, 1H, Pyrrol-NH).

¹³C-NMR (90 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.8, 10.8, 11.1 (Pyrrol-CH₃), 14.7 (Ethylester-CH₃), 58.8 (Ethylester-CH₂), 115.8, 115.9, 126.2, 130.3 (Aryl-C), 161.0 (CO₂-Ethyl).

IR (KBr) $\nu = 3297$ (s), 2924 (w), 1680 (s), 1665 (s), 1503 (m), 1478 (m), 1443 (m), 1376 (m), 1281 (s), 1225 (m), 1177 (m), 1123 (m), 1113 (m), 1026 (m), 774 (m) cm^{-1} .

Schmelzpunkt und spektroskopische Daten entsprechen den Literaturangaben.

8.3.4 Darstellung von 3,4-Dimethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäuremonoethylester **12**



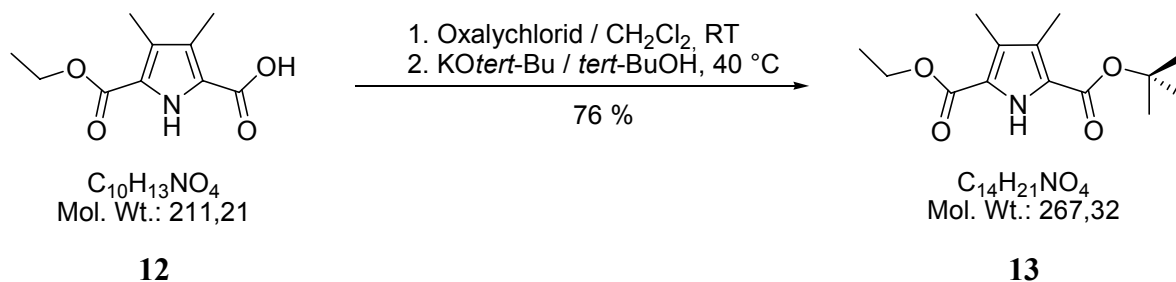
Zu einer Lösung des 3,4,5-Trimethyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylesters **11** (19.0 g, 0.1 mol) in Eisessig (110 ml) wurde innerhalb von 2 h unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung aus frisch destilliertem Sulfurylchlorid (25.3 ml, 0.31 mol) in Eisessig (12 ml) zugetropft. Die Reaktionstemperatur wurde dabei durch ein Wasserbad zwischen 15 und 20 °C gehalten. Anschließend wurde weitere 3 h bei RT gerührt, dann mit Wasser (65 ml) unter Eisbadkühlung vorsichtig hydrolysiert und 30 min bei RT gerührt. Zur Fällung des Rohproduktes wurde Eiswasser (110 ml) zugegeben, der entstehende Niederschlag abfiltriert und mit Wasser (3 x 100ml) gewaschen. Das getrocknete, braune Rohprodukt wurde in einer eiskalten Lösung von Natriumhydroxid (2.5 g, 62.5 mmol) in Wasser (1000 ml) suspendiert und dann mit Dichlormethan (6 x 500 ml) extrahiert. Ansäuern der wässrigen Phase mit konz. Salzsäure bis pH 2 unter Eisbadkühlung, Abfiltrieren des farblosen Niederschlags, Nachwaschen mit Wasser (3 x 200 ml) und Trocknung mit Phosphorpentoxid lieferte 3,4-Dimethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäuremonoethylester **12** (9.33 g, 44.2 mmol, 75 %) als leicht rosafarbenen Feststoff.

R_f 0.64 (SiO₂, Dichlormethan/Methanol = 15/1 + 1 mL Eisessig pro 100 mL).

Smp	245 °C.
¹H-NMR	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.29 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, Ethylester-CH ₃), 2.17 (s, 6 H, 2 Pyrrol-CH ₃), 4.23 (q, 2 H, J = 7.1 Hz, Ethylester-CH ₂), 11.33 (s, 1 H, Pyrrol-NH), 12.74 (s, 1 H, -CO ₂ H).
¹³C-NMR	(100 MHz, DMSO-d ₆): δ = 10.0, 10.1 (Pyrrol-CH ₃), 14.4 (Ethylester-CH ₃), 60.0 (Ethylester-CH ₂), 121.5, 122.7, 125.7, 126.1 (Pyrrol-C), 160.7, 162.2 (-CO ₂ -Ethylester, -CO ₂ H).
IR (KBr)	ν = 3311 (s), 3304 (s), 3298 (s), 2987 (w), 1701 (s), 1697 (s), 1694 (s), 1665 (s), 1657 (s), 1651 (s), 1475 (m), 1291 (s), 1283 (s), 1277 (s), 1275 (s), 273 (s), 1243 (m), 1210 (m), 1152 (s), 1019 (m), 786 (w) cm ⁻¹ .

Schmelzpunkt und spektroskopische Daten entsprechen den Literaturangaben.

8.3.5 Darstellung von 3,4-Dimethyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-5-ethylester **13**



Zu einer Suspension aus dem 3,4,5-Trimethyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylesters **12** (4.30 g, 20.4 mmol) und wenigen Tropfen trockenem Dimethylformamid in trockenem Dichlormethan (40 ml) wurden langsam eine Lösung aus Oxalylchlorid (5.72 ml, 67.6 mmol) in trockenem Dichlormethan (10 ml) zugetropft und anschließend für 1 h bei RT gerührt. Die entstehende tiefrote Lösung wurde im Vakuum bis zur Trockne eingengt und der Feststoff in trockenem *tert*-Butanol (75 ml) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde auf 40 °C erwärmt, portionsweise mit Kalium-*tert*-butylat (4.13 g, 36.8 mmol) versetzt und weitere 2 h bei 40 °C

gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der bräunliche Feststoff in Dichlormethan (100 ml) gelöst und mit 1 M NaHSO₄-Lösung (1 x 50ml), ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 50 ml) and Wasser (1 x 50 ml) gewaschen. Die Lösung wurde mit MgSO₄ getrocknet, bis zur Trockne eingeengt und der feste Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Essigester = 9:1). Man erhielt so **13** als farbloses Öl (4.15 g, 15.5 mmol, 76 %).

R_f 0.83 (Alox N, Dichlormethan).

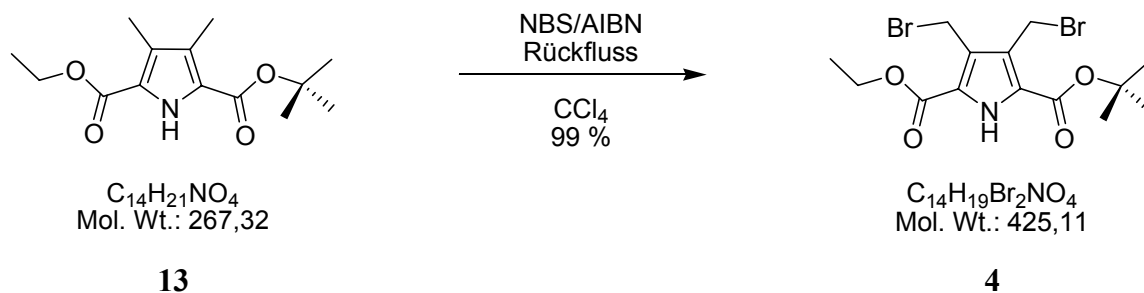
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 1.58 (s, 9 H, -C(CH₃)₃), 2.23 (s, 3 H, Pyrrol-CH₃), 2.25 (s, 3 H, Pyrrol-CH₃), 4.33 (q, 2 H, J = 7.1 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 9.23 (s, 1 H, Pyrrol-NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 10.0 (2 Pyrrol-CH₃), 14.4 (-CO₂CH₂CH₃), 28.3 (-C(CH₃)₃), 60.4 (-CO₂CH₂CH₃), 81.5 (-C(CH₃)₃), 121.0, 122.9, 126.2, 127.0 (Pyrrol-C), 160.5, 161.1 (-CO₂CH₂CH₃, -CO₂tert-Butyl).

IR (KBr) ν = 3469 (m), 2979 (m), 2931 (m), 1715 (s), 1698 (s), 1693 (s), 1682(s), 1471 (m), 1392 (m), 1367 (m), 1281 (s, br), 1234 (s, br), 1168 (s), 1138 (s), 1093 (m), 783 (m) cm⁻¹.

Die spektroskopische Daten entsprechen den Literaturangaben.

8.3.6 Darstellung von 2-*tert*-Butyl-5-ethyl-3,4-di(bromomethyl)-1*H*-pyrrol-2,5-dicarboxylat **4**



Eine Mischung aus **13** (7.0 g, 26.2 mmol), *N*-Bromsuccinimid (9.34 g, 52.5 mmol) und einer Spatelspitze AIBN in trockenem Tetrachlorkohlenstoff (200 ml) wurden für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf 0 °C abgekühlt und der auf der Oberfläche schwimmende Feststoff abfiltriert, mit wenig Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen und das vereinigte Filtrat bis zur Trockene eingengt. Man erhielt **4** als schwach gelbes Öl (11.02 g, 25.9 mmol, 99 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (t, 3 H, ³J = 7.1 Hz, -CH₂CH₃), 1.62 (s, 9 H, -C(CH₃)₃), 4.41 (q, 2 H, J = 7.1 Hz, -CH₂CH₃), 4.80 (s, 3 H, Pyrrol-CH₂-Br), 4.84 (s, 3 H, Pyrrol-CH₂-Br), 9.64 (s, 1H, Pyrrol-NH).

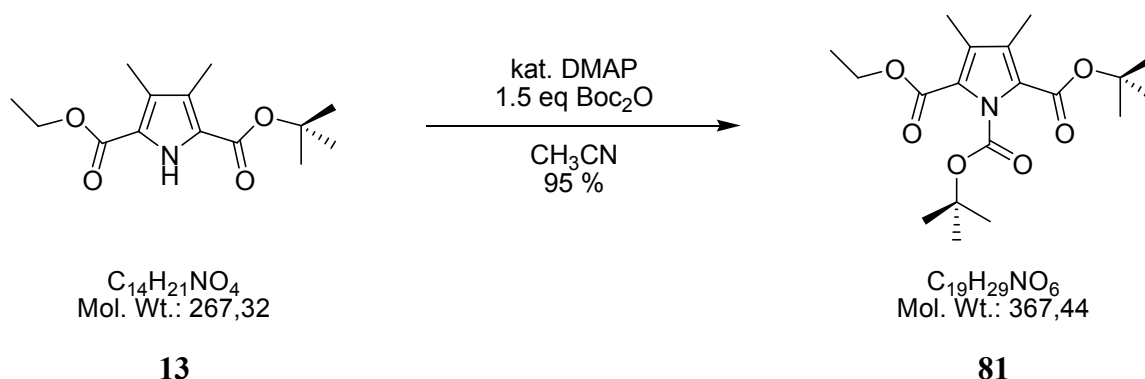
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (-CH₂CH₃), 21.6, 21.7 (2 Pyrrol-CH₂-Br), 28.2 (-C(CH₃)₃), 61.5 (-CH₂CH₃), 83.4 (-C(CH₃)₃), 122.1, 124.2, 125.6, 126.5 (Pyrrol-C), 159.0, 159.7 (CO₂CH₂CH₃, -CO₂-*tert*-Butyl).

MS-EI: m/z = 427, 425, 423 [M]⁺ (5), 346, 344 [M-Br]⁺ (20), 290, 288 [M-Br-C₄H₈]⁺ (100), 272, 270 [M-Br-C₄H₈-H₂O]⁺ (10), 244, 242 [M-Br-C₄H₈-H₂O-CO]⁺ (20), 209 (15), 191 (10), 163 (10), 146 (5), 57 (20).

HR-MS (EI) 422.967 (berechnet für C₁₄H₁₉Br₂NO₄: 422.968).

IR (KBr) ν = 3273 (m, br), 2980 (m), 1717 (s), 1699 (s), 1695 (s), 1683 (s), 1569 (m), 1559 (m), 1472 (m), 1456 (m), 1394 (m), 1369 (m), 1296 (m), 1229 (m), 1162 (m), 786 (m) cm⁻¹.

8.3.7 Darstellung von 1,2-Di-*tert*-butyl-5-ethyl-3,4-dimethyl-1*H*-Pyrrol-1,2,5-tricarboxylat **81**



Eine Lösung aus **13** (25.0 g, 93.5 mmol), Boc_2O (30.6 g, 0.14 mol) und einer Spatelspitze DMAP in 300 ml wasserfreiem Acetonitril wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt, das zurückbleibende Öl in 200 ml Dichlormethan gelöst, 1 mal mit 1 M NaHSO_4 -Lösung, 3 mal mit gesättigter NaHCO_3 - und einmal mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknung mit MgSO_4 wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt, das zurückbleibende Öl in Hexan gelöst und zur Kristallisation über Nacht bei -30°C gelagert. Man erhielt so **81** (32.7 g, 88.9 mmol, 95 %) als kristallinen, farblosen Feststoff.

R_f 0.63 (Silica, Hexan/Essigester 4/1).

Smp 72°C (Hexan)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (t, 3 H, J = 7.08 Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.56, 1.59 (s, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.15, 2.18 (s, 3 H, Pyrrol- CH_3), 4.32 (q, 2 H, J = 7.08 Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

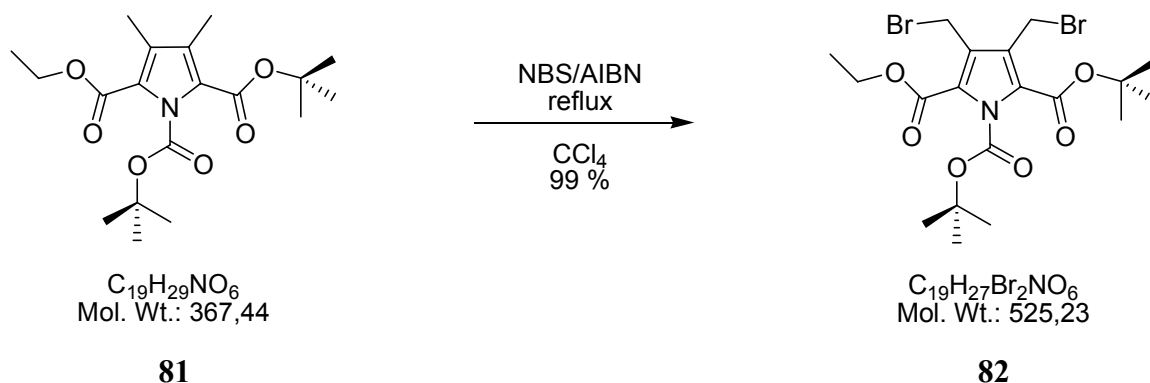
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 10.5 (Pyrrol- CH_3), 14.5 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.6, 28.5 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 60.9 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 82.0, 85.02 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 122.9, 125.1, 125.5, 127.2 (Pyrrol- C), 149.4, 160.3, 161.0 ($-\text{CO}_2\text{R}$).

MS (pos. ESI) m/z (%): 390 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HR-MS ber. für $C_{19}H_{29}NNaO_6^+$ $[M+Na]^+$: 390.18926; gefunden: 390.18871.

FT-IR $\nu = 3469$ (m), 2983 (m), 2927 (m), 1714 (s), 1698 (s), 1694 (s), 1682(s), 1471 (m), 1390(m), 1367 (m), 1281 (s), 1234 (s, br), 1168 (s), 1140 (s), 1093 (m) cm^{-1} .

8.3.8 Darstellung von 1,2-Di-*tert*-butyl-5-ethyl-3,4-di(bromomethyl)-1*H*-Pyrrol-1,2,5-tricarboxylat **82**



Eine Mischung aus **81** (13.5 g, 36.7 mmol), *N*-Bromsuccinimid (13.7 g, 77.1 mmol) und eine Spatelspitze AIBN in trockenem Tetrachlorkohlenstoff (200 ml) wurden für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend auf 0 °C abgekühlt und der auf der Oberfläche schwimmende Feststoff abfiltriert, mit wenig Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen und das vereinigte Filtrat bis zur Trockene eingengt. Man erhielt **82** als schwach gelbes Öl, das aus Hexan bei -30 °C über Nacht als farbloser Feststoff auskristallisierte. (18.7 g, 35.6 mmol, 97 %).

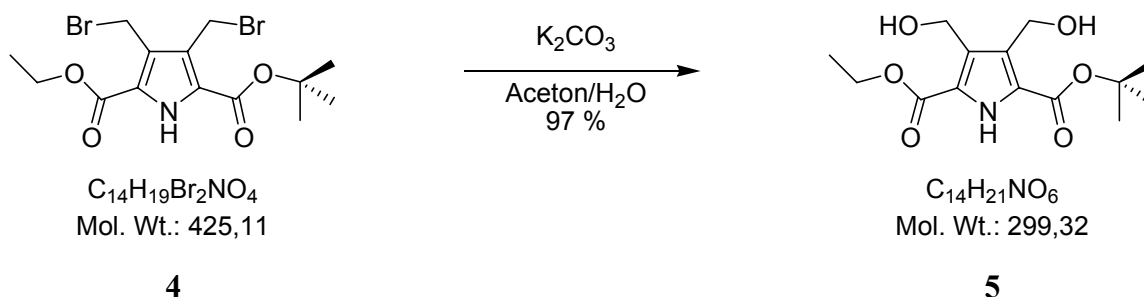
R_f 0.58 (Silica, Hexan/Essigester 4/1).

Smp 104°C (Hexan).

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.41$ (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, $-CO_2CH_2CH_3$), 1.62 (s, 18 H, $-C(CH_3)_2$), 4.40 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz, $-CO_2CH_2CH_3$), 4.72, 4.76 (s, 2 H, Pyrrol- CH_2 -Br).

^{13}C-NMR	(100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.4$ ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.7, 21.8 (Pyrrol- $\text{CH}_2\text{-Br}$), 27.5, 28.4 ($-\text{C}(\text{CH}_3)$), 61.8 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 83.8, 86.8 ($-\text{C}(\text{CH}_3)$), 123.5, 124.8, 125.8, 125.9 (Pyrrol- C), 148.0, 158.5, 159.4 ($-\text{CO}_2\text{R}$).
MS	(pos. ESI) m/z (%): 548 (100) $[\text{M}+\text{Na}+2\text{H}]^+$, 546 (50) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
HR-MS	ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{NNaO}_6^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 546.01028; gefunden: 546.00974.
FT-IR	$\delta = 3275$ (m), 2980 (m), 1717 (s), 1700 (s), 1695 (s), 1685 (s), 1565 (m), 1559 (m), 1474 (m), 1456 (m), 1394 (m), 1370 (m), 1296 (m), 1229 (m), 1162 (m) cm^{-1} .

8.3.9 Darstellung von 2-*tert*-Butyl-5-ethyl-3,4-bis(hydroxymethyl)-1*H*-pyrrol-2,5-dicarboxylat **5**



Zu einer Lösung aus **4** (1.44 g, 3.4 mmol) in einem Gemisch aus Aceton/Wasser (10 ml/4 ml) wurde Kaliumcarbonat (3.04 g, 22.0 mmol) gegeben und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Aceton im Vakuum entfernt und die wässrige Lösung dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit ges. NaCl-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen und anschließend mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels erhielt man so ohne weitere Aufarbeitung **5** in einer Ausbeute von 97 % (1.27 g, 4.24 mmol) als hellgelbes Öl.

R_f 0.43 (Silica, Hexan/Essigester 1/4).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.59 (s, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.11 (s, 2 H, $-\text{OH}$), 4.37 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.80, 4.82 (s, 4 H, Pyrrol- $\text{CH}_2\text{-OH}$), 9.53 (s, 1 H, Pyrrol- NH).

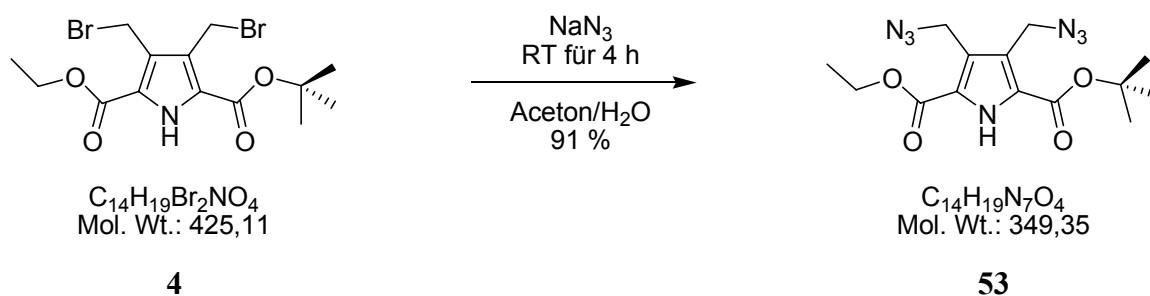
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.4$ ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.4 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.2, 55.22 (Pyrrol- $\text{CH}_2\text{-OH}$), 61.5 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 83.3 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.6, 123.6, 129.9, 130.5 (Pyrrol- C), 160.1, 160.7 ($-\text{CO}_2\text{R}$).

MS (pos. ESI) m/z (%): 322 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HR-MS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NNaO}_6^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 322.12556; gefunden: 322.12320.

FT-IR $\nu = 3430$ (s), 3264 (m, br), 2987 (m), 1719 (s), 1697 (s), 1693 (s), 1687 (s), 1569 (m), 1559 (m), 1472 (m), 1456 (m), 1394 (m), 1373 (m), 1295 (m), 1230 (m), 1162 (m) cm^{-1} .

8.3.10 Darstellung von 2-*tert*-Butyl-5-ethyl-3,4-bis(azidomethyl)-1*H*-pyrrol-2,5-dicarboxylat **53**



Eine L\u00f6sung aus **4** (1.15 g, 2.71 mmol) und Natriumazid (1.76 g, 27.1 mmol) in einem Aceton/Wasser-Gemisch (3/1) wurde f\u00fcr 4 h bei Raumtemperatur ger\u00fchrt. Anschließend wurde das Aceton im Vakuum entfernt und die w\u00e4ssrige L\u00f6sung dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit ges. NaCl-L\u00f6sung und einmal mit Wasser gewaschen und anschlie\u00dfend mit MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des

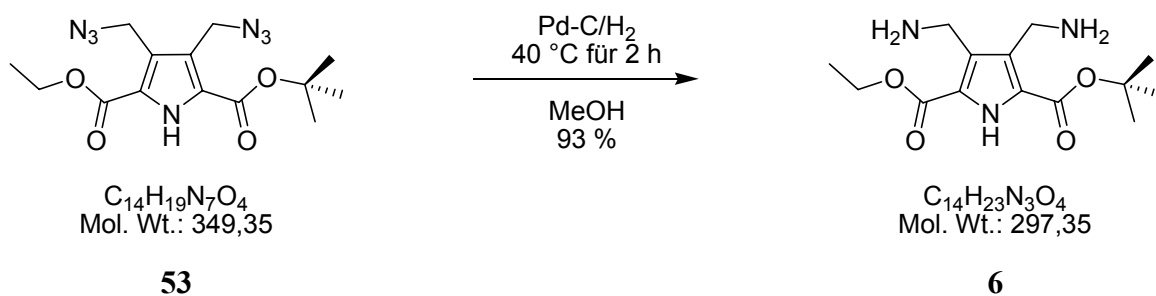
Lösemittels erhielt man so ohne weitere Aufarbeitung **53** in einer Ausbeute von 91 % (862 mg, 2.47 mmol) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (t, 3 H, J = 7.08 Hz, -CH₂CH₃), 1.59 (s, 9 H, -C(CH₃)₃), 4.39 (q, 2 H, -CH₂CH₃), 4.51, 4.55 (s, 2 H, Pyrrol-CH₂-N₃), 9.87 (s, 1 H, Pyrrol-NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (-CH₃), 28.3 (-C(CH₃)₃), 43.5, 43.6 (Pyrrol-CH₂-N₃), 61.6 (-CH₂CH₃), 83.5 (-C(CH₃)₃), 122.9, 123.1, 123.9, 125.0 (Pyrrol-C), 159.2, 159.9 (-COOR).

FT-IR (KBr) δ = 2950 (s), 2923 (s), 2850 (s), 2050 (m), 1710 (m), 1450 (m), 1380 (s), 1283 (s), 1177 (m), 1150 (m), 720 (m) cm⁻¹.

8.3.11 Darstellung von 2-tert-Butyl-5-ethyl-3,4-bis(aminomethyl)-1H-pyrrol-2,5-dicarboxylat **6**

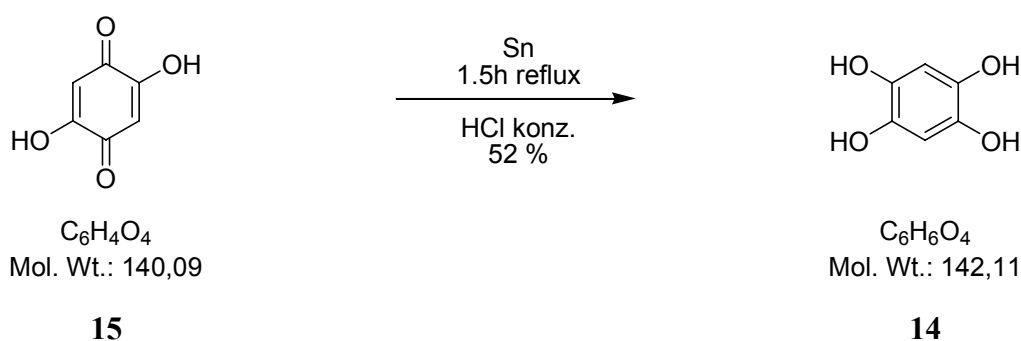


Durch eine Lösung aus **53** (570 mg, 1.63 mmol) in 10 ml Methanol und Palladium-Aktivkohle (60 mg) wurde Wasserstoff bei 40 °C für 4 h geleitet. Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhielt so **6** in einer Ausbeute von 93 % (452 mg, 1.52 mmol) als gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.30 (t, 3 H, J = 7.08 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 1.53 (s, 9 H, -C(CH₃)₃), 3.76-3.78 (dd, 4 H, 2 x -NH₂), 3.79 (s, 4 H, Pyrrol-CH₂-NH₂), 4.27 (q, 2 H, J = 7.04 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 9.55 (s, 1 H, Pyrrol-NH).

^{13}C-NMR	(100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 14.1$ ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.9 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.0 (Pyrrol- $\text{CH}_2\text{-NH}_2$), 60.1 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 81.0 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.3 , 123.3 , 129.7 , 130.3 (Pyrrol- C), 159.9 , 160.5 ($-\text{CO}_2\text{R}$).
MS	(pos. ESI) m/z (%): 298 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.
HR-MS	ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298.17613 ; gefunden: 298.17566 .

8.3.12 Darstellung von 1,2,4,5-Tetrahydroxybenzol **14**



Frisch sublimiertes Dihydroxychinon **15** (2.00 g, 14.3 mmol) wurde in 45 ml konz. Salzsäure unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Nach der Zugabe von gekörntem Zinn (2.03 g, 17.1 mmol) wurde die Reaktionslösung langsam zum Sieden erhitzt. Während der sofort einsetzenden Gasentwicklung verfärbte sich die orange Lösung zunächst schwarz und kurz darauf entstand eine farblose Lösung. Nach 1.5 h Rückfluss wurde im Eisbad auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt, wobei das Produkt als farbloser Feststoff auskristallisierte. Dieser wurde abfiltriert und zweimal aus THF unkristallisiert. Nach Trocknung im Hochvakuum erhielt man so **14** in einer Ausbeute von 52 % (1.06 g, 7.5 mmol).

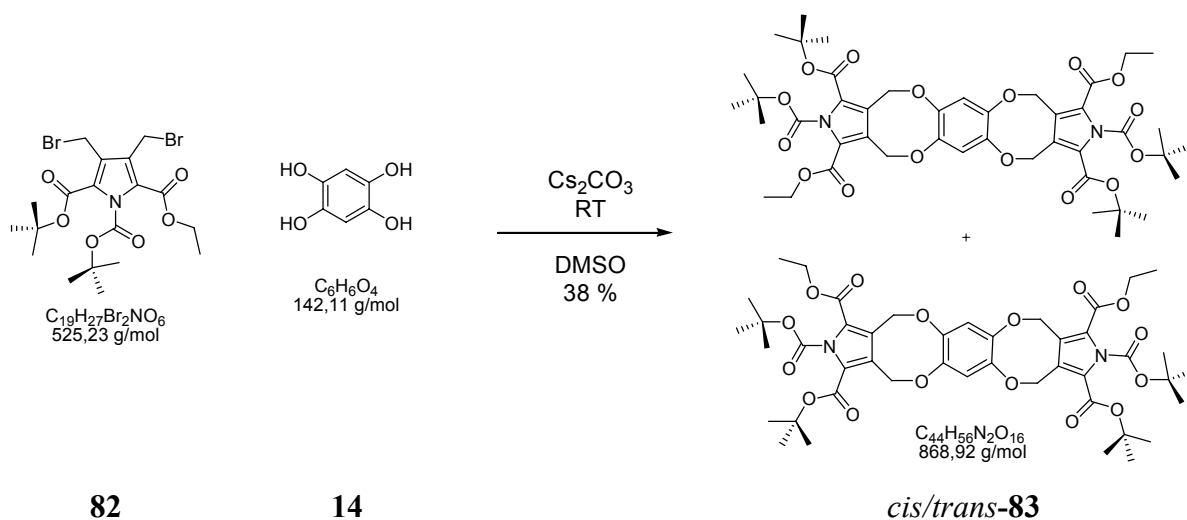
Smp $215\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 6.54\text{-}6.57$ (dd, 2 H, $J = 8.72$ Hz, 2.76 Hz) 6.71 (d, 2 H, $J = 2.8$ Hz), 6.77 (d, 2 H, $J = 8.72$ Hz).

FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹) = 3350-3150 (vs) 1611 (m), 1455 (vs), 1367 (m), 1231 (s), 1201 (vs) 1050 (m), 909 (m), 857 (m), 809 (m) 779 (s).

Die spektroskopische Daten entsprechen den Literaturangaben.

8.3.13 Darstellung von *cis/trans*-**83**



In 250 ml wasserfreien, entgastem DMSO wurde **14** (0.2 g, 1.41 mmol, 1 äq) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und mit trockenem Cs_2CO_3 (1.86 g, 5.71 mmol, 4 äq) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde **82** (1.5 g, 2.86 mmol, 2 äq), gelöst in 50 ml erwärmtem DMSO innerhalb von 15 min zugetropft und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene, rote Lösung wurde auf 400 ml einer 1:1-Mischung Eis/NaCl-Lösung gegossen und dreimal mit 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende, rote Öl wurde mit 300 ml Methanol versetzt, der farblose Niederschlag abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen und getrocknet. Man erhielt so das *cis/trans*-Isomerengemisch von **83** als farblosen, feinkristallinen Feststoff (472 mg, 0.54 mmol, 38 %).

R_f Silica: Hexan/Essigester 0.5.

Smp. 187°C .

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.36$ (t, 6 H, $J = 7.08$ Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.57 (s, 18 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.59 (s, 18 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.34 (q, 4 H, $J = 7.04$ Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.43 (dd, 8 H, $J = 11.4$ Hz, $J = 3.28$ Hz, Pyrrol- $\text{CH}_2\text{-O-}$), 6.63 (dd, 2 H, $J = 9.24$ Hz, $J = 0.35$ Hz, Aryl- H).

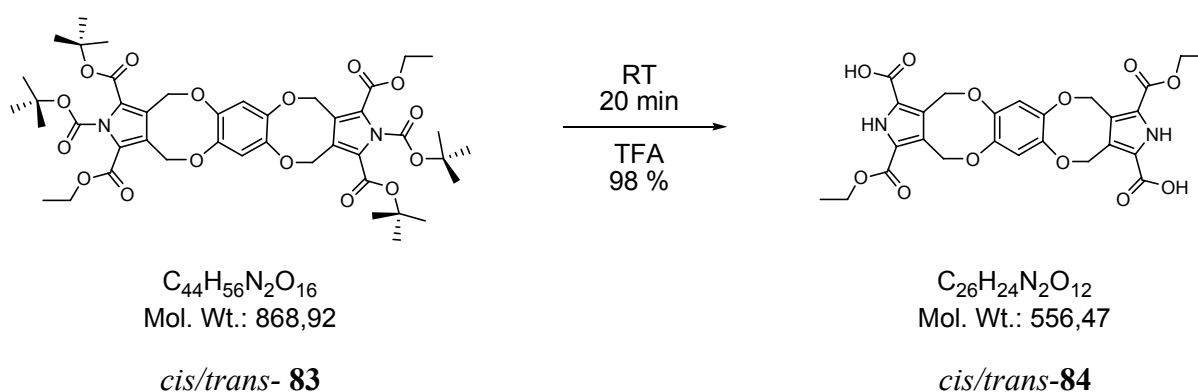
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.5$ ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.5, 28.4 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.5 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 67.6, 67.7, 67.9, 68.1 (Pyrrol- $\text{CH}_2\text{-O-}$), 83.2, 86.1 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 114.8, 115.0 (Aryl- C), 122.4, 124.8, 125.3, 125.4, 127.1, 127.2 (Pyrrol- C), 144.7, 144.8, 144.9, 145.0 (Aryl- C-O), 148.4 (Pyrrol- $\text{N-CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)$), 159.0, 159.8 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

MS: (pos. ESI): m/z (%): 891 (100). $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HR-MS ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{NaO}_{16}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 891.35275; gefunden: 891.35297.

FT-IR $\tilde{\nu} = 2020$ (w), 1722 (m), 1495 (m), 1367 (m), 1223 (m), 1143 (s), 1006 (m), 840 (m), 639 (m) cm^{-1} .

8.3.14 Darstellung von *cis/trans*-84



Zur Entschützung wurde *cis/trans*-**83** (300 mg, 0.35 mmol) in 2 ml 0 °C kalter Trifluoressigsäure suspendiert und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde die Trifluoressigsäure im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt und der zurückbleibende, hellbraune Feststoff im Hochvakuum für 2 h getrocknet. Man erhielt so das

Produkt *cis/trans*-**84** ohne weitere Aufarbeitung in einer Ausbeute von 98 % (191 mg, 0.34 mmol).

Smp <230°C (Zersetzung).

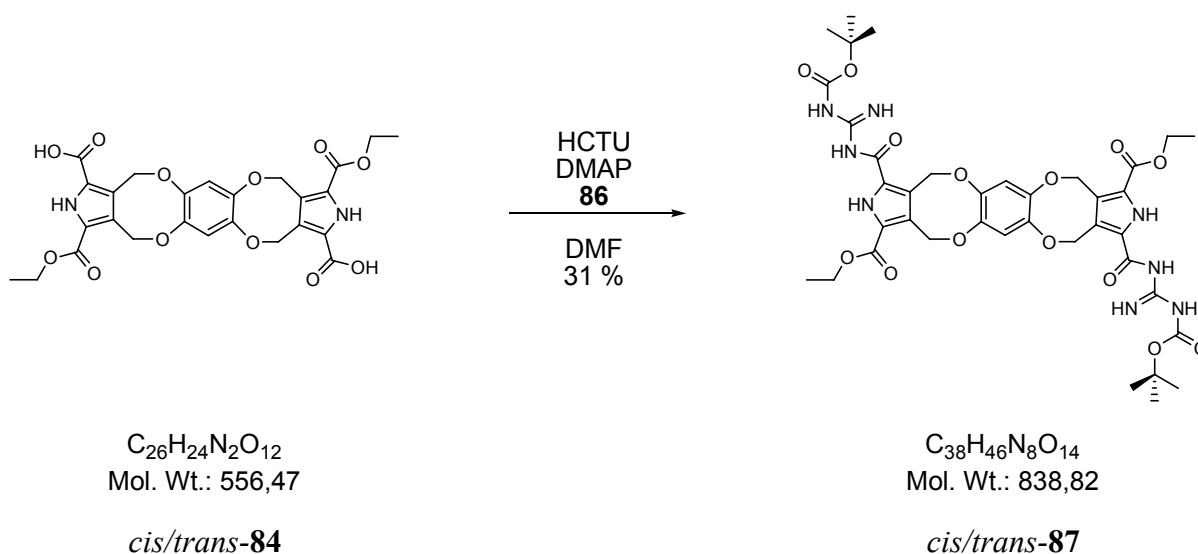
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (t, 6 H, J = 14.12, -CO₂CH₂CH₃), 4.24 (q, 4 H, J = 7.1 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 5.45 (dd, 8 H, J = 7.56, Pyrrol-CH₂-O), 6.58 (s, 2 H, Aryl-H), 12.28 (s, 2 H, Pyrrol-NH).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (-CO₂CH₂CH₃), 60.4 (-CO₂CH₂CH₃), 66.7, 66.8, 67.0, 67.1 (Pyrrol-CH₂-O-), 114.7 (Aryl-CH), 121.4, 121.42, 122.9, 122.92 (Pyrrol-C), 143.6, 143.8, 143.82, 143.9 (Aryl-CO), 159.7 (-CO₂CH₂CH₃), 161.3 (-CO₂H).

MS: (neg. ESI) m/z (%): 555 (100).[M-H]⁻.

HR-MS ber. für C₂₆H₂₃N₂O₁₂⁻ [M-H]⁻: 555.12565; . gefunden: 555.12602.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 2159 (w), 1668 (m), 1559 (w), 1497 (m), 1370 (m), 1260 (s), 1158 (s), 1006 (s), 860 (w), 776 (m), 616 (m) cm⁻¹.

8.3.15 Darstellung von *cis/trans*-87

Eine Lösung aus *cis/trans*-84 (1.10 g, 1.98 mmol, 1 äq), Boc-Guanidin 86 (519 mg, 3.26 mmol, 2.1 äq), HCTU (1.35 g, 3.26 mmol, 2.1 äq) und DMAP (1.14 g, 9.33 mmol, 6 äq) in 10 ml wasserfreiem DMF wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 40 ml Wasser versetzt und der entstandene farblose Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die säulenchromatographische Aufarbeitung auf Silicagel mit einem Laufmittelgemisch aus Dichlormethan/Methanol im Verhältnis 5/0.3 lieferte *cis/trans*-87 als farblosen Feststoff. (400 mg, 4.77 mmol, 31 %).

R_f 0.8 (CH₂Cl₂/MeOH 5/0.1).

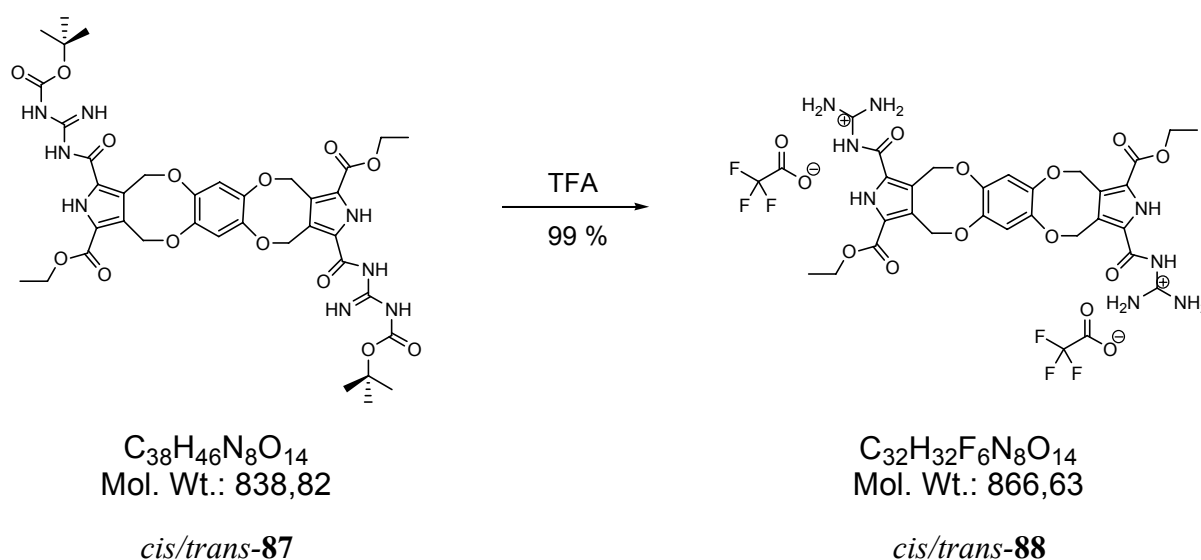
Smp 225°C (Zersetzung).

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (t, 6 H, J = 7.08 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 1.49 (s, 18 H, -C(CH₃)₃), 4.27 (q, 4 H, J = 6.96 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 5.45, 5.58 (s, 8 H, Pyrrol-CH₂-O), 6.56 (m, 2 H, Aryl-H); 8.56 (s, 2 H, -NH), 9.45 (s, 2 H, -NH), 10.57 (s, 2 H, -NH), 10.94 (s, 2 H, -NH).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (-CO₂CH₂CH₃), 27.8 (-C(CH₃)₃), 61.0 (Pyrrol-CH₂-O), 114.9 (Aryl-C), 127.7, 127.72, 127.8 (Pyrrol-C); 143.5, 144.1, 144.2, 144.7, 153.2, 160.7 (-CO₂-).

MS	(pos. ESI): m/z % 861 (100) (M+Na) ⁺ .
HR-MS	ber. für C ₃₈ H ₄₆ N ₈ NaO ₁₄ ⁺ (M+Na) ⁺ : 861.30312, gefunden 861.30256.
FT-IR	$\tilde{\nu}$ = 2158 (m), 2016 (m), 1717 (m), 1637 (m), 1502 (m), 1455 (m), 1365 (w), 1295 (m), 1206 (w), 1145 (s), 1012 (s), 851 (w), 610 (w) cm ⁻¹ .

8.3.16 Darstellung von *cis/trans*-88



Zur Entschützung wurde *cis/trans*-87 (350 mg, 0.42 mmol) in 5 ml 0 °C kalter Trifluoressigsäure suspendiert, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 20 min gerührt. Anschließend wurde die Trifluoressigsäure im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt und der zurückbleibende, hellbraune Feststoff im Hochvakuum für 2 h getrocknet. Man erhielt so das TFA-Salz *cis/trans*-88 in einer Ausbeute von 99 % (360 mg, 0.42 mmol).

Smp <230°C.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO): δ = 1.30 (t, 6 H, J = 7.04 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 4.33 (q, 4 H, J = 7.08 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 5.44, 5.50 (s, 4 H, Pyrrol-CH₂-O),

6.62 (t, 2 H, , J = 4.32 Hz), 8.53 (s, 8 H, Guanidin-NH₂), 11.5 (s, 2 H, Pyrrol-NH), 12.45 (s, 2 H, Guanidin-NH).

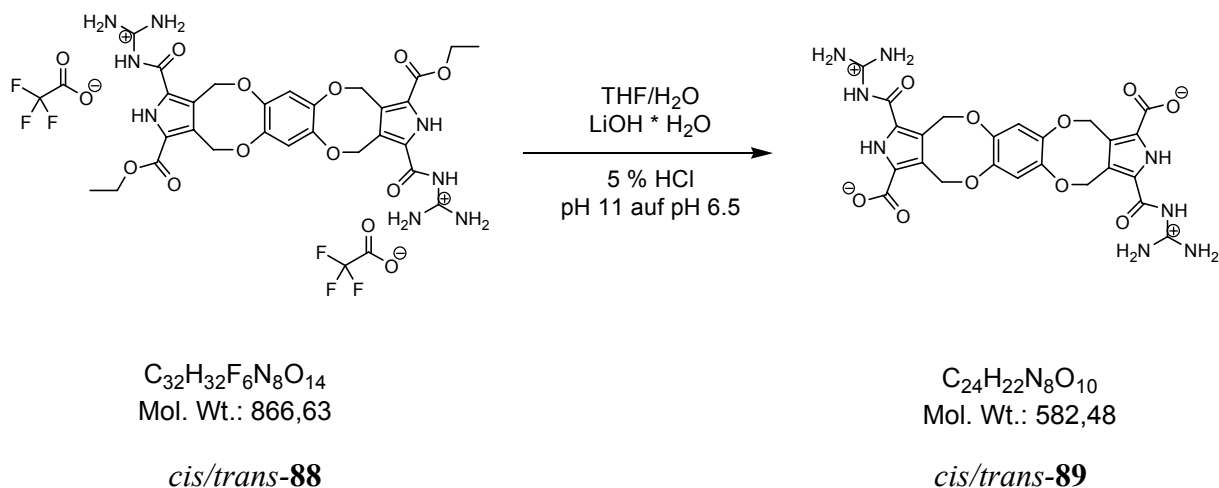
¹³C-NMR: (100 MHz, DMSO): δ = 14.1 (-CO₂CH₂CH₃), 61.0 (-CO₂CH₂CH₃), 65.9, 66.1, 67.3, 67.5 (Pyrrol-CH₂-O-), 114.7 (Aryl-C), 122.2, 122.8, 126.4, 129.0 (Pyrrol-C), 143.4, 143.6, 143.7, 143.9 (Aryl-C), 154.7 (-CO₂-R, -CONR, NH-C-(NH₂)₂).

MS (pos. ESI) m/z (%): 661 (100) [M+Na-2H]⁺.

HR-MS ber. für C₂₈H₃₀N₈NaO₁₀⁺ [M+Na-2H]⁺: 661.19716; gefunden: 661.19776.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 2522 (w), 2162 (s), 2024 (s), 1665 (s), 1503 (m), 1279 (s), 1140 (s), 1016 (s) cm⁻¹.

8.3.17 Darstellung des Zwitterions *cis/trans*-89



Eine Lösung *cis/trans*-88 (50 mg, 5.77*10⁻⁵ mol, 1 äq) und LiOH*H₂O (24 mg, 5.77*10⁻⁴ mol, 10 äq) in 6 ml THF/H₂O 5/1 wurde für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das THF im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt und die wässrige Lösung vorsichtig mit 5 % HCl auf pH 6.5 gebracht. Der ausgefallene, bräunliche Feststoff wurde abzentrifugiert und kurz in einer Mischung aus Wasser/Dioxan 10/1 ausgekocht, abzentrifugiert, zweimal mit Wasser

gewaschen und lyophilisiert. Man erhielt so das THB-Zwitterion *cis/trans*-**89** als hellbraunen Feststoff (32 mg, $5.49 \cdot 10^{-5}$ mol, 95 %). Auf Grund der Unlöslichkeit in allen verwendeten Lösemitteln wurde der Feststoff zur Charakterisierung in TFA suspendiert, das TFA im Vakuum entfernt und erneut in einer Mischung aus DMSO- d_6 und 10 % TFA gelöst.

Smp < 250 °C.

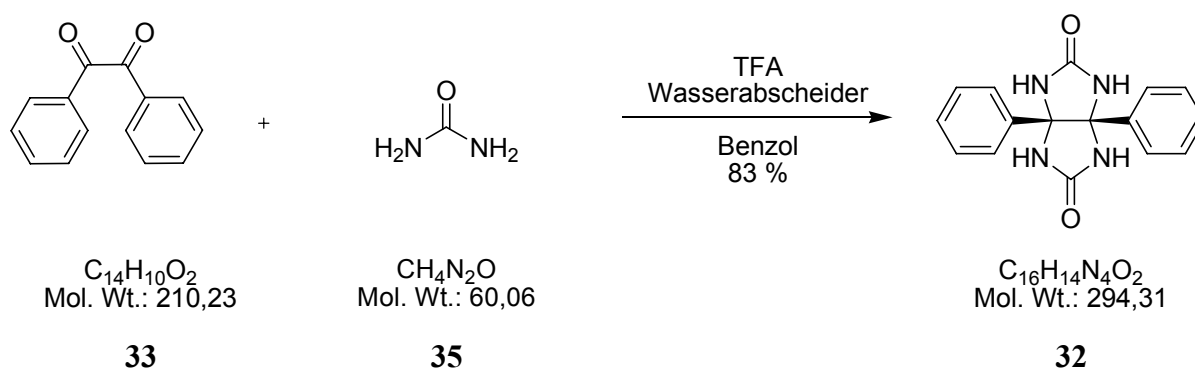
$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, DMSO + 10 % TFA): δ = 5.44-5.50 (m, 8 H, Pyrrol- $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.56-6.68 (m, 2 H, Aryl- H), 8.10-8.25 (m, 4 H, Guanidin- NH), 9.80-10.12 (m, 4 H, Guanidin- NH_2), 12.71-12.85 (m, 2 H, Pyrrol- NH), 14.29-14.44 (m, 2 H, Guanidin- NH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (150 MHz, DMSO + 10 % TFA): δ = 65.6, 67.7 (Pyrrol- $\text{CH}_2\text{-O}$), 114.9 (Aryl- CH), 122.0, 123.5, 124.9, 125.7, 129.4, 139.2, 143.1, 143.6, 143.8, 144.3 (Pyrrol- C , Aryl- C), 159.5, 161.2 (-COOR).

MS (pos. ESI) m/z (%): 611 (100) $[\text{M}+\text{Na}+\text{H}]^+$.

HR-MS ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{NaO}_{10}^{2+}$ $[\text{M}+\text{Na}+\text{H}]^+$: 610.17369; gefunden: 610.94952.

8.3.18 Darstellung von 4,4'-Diphenylglucoluril **32**



Eine Lösung aus Harnstoff **35** (18.0 g, 0.30 mol) und Benzil **33** (31.5 g, 0.15 mol) in 600 ml Benzol wurde zusammen mit 30 ml Trifluoressigsäure unter Verwendung eines

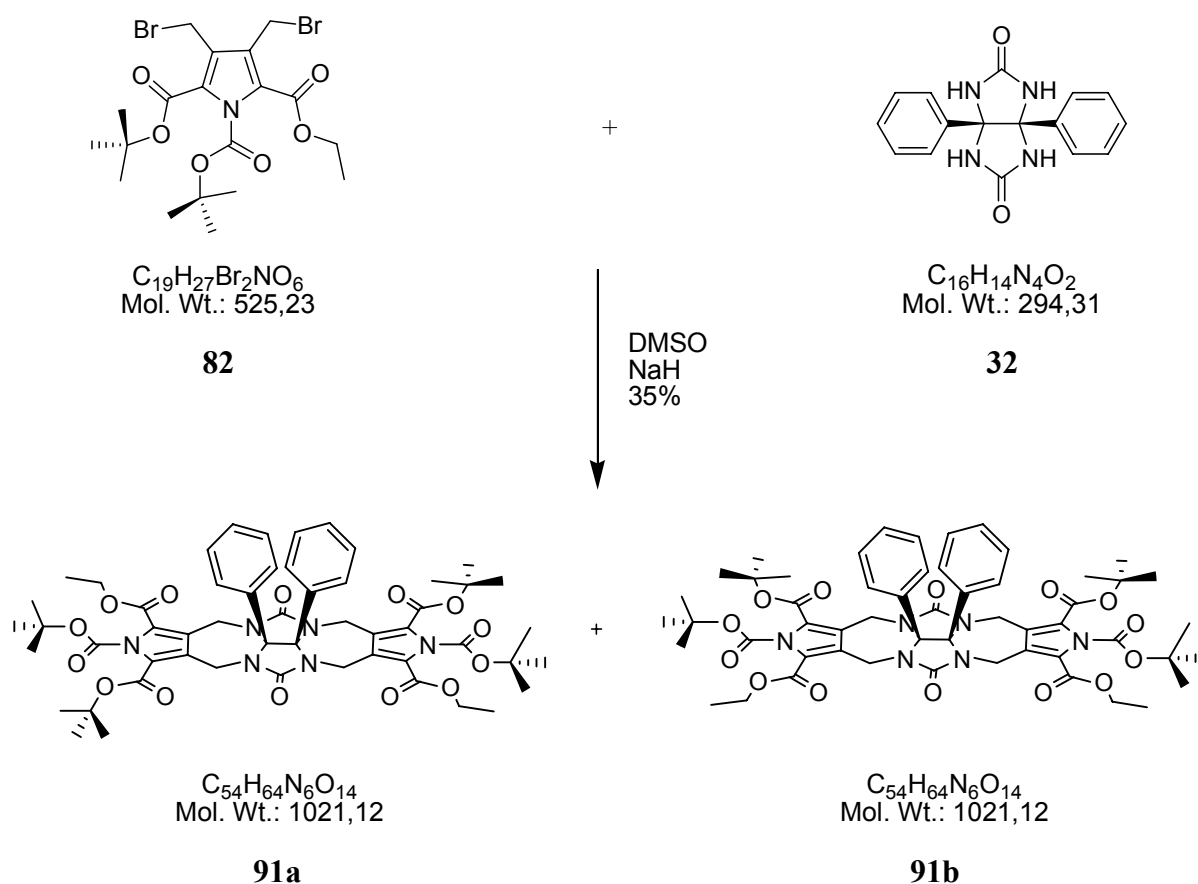
Wasserabscheiders für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Der farblose Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhielt so 4,4'-Diphenylglucoluril **32** in einer Ausbeute von 83 % (36.5 g, 0.12 mol).

Smp < 250 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 7.05 (m, 10 H, Phenyl-H), 7.71 (s, 4 H, -NHH).

¹³C-NMR: (100 MHz, DMSO): δ = 81.7 (Glucoluril-C), 127.0, 127.3, 127.7, 138.3 (Phenyl-C), 160.7 (Glucoluril-CO).

8.3.19 Darstellung von *trans*-Isomer **91a** und *cis*-Isomer **91b**.



Zu einer Lösung aus 4,4'-Diphenylglucoluril **32** (280 mg, 0.95 mmol, 1 äq) in 200 ml wasserfreiem und entgastem DMSO wurde unter Stickstoffatmosphäre NaH (Paraffinsuspension 60 %) (228 mg, 5.7 mmol, 6 äq) gegeben und für 15 min bei

Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde **82** (1.00 g, 1.9 mmol, 2 äq) gelöst in 30 ml erwärmtem DMSO innerhalb von 30 min zugetropft. Die gelbe Reaktionslösung wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 400 ml einer 1:1-Mischung Eis/NaCl-Lösung gegossen. Der dabei ausgefallene, gelbe Feststoff wurde über eine P4-Fritte abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch säulenchromatographische Reinigung über Silicagel und Hexan/Essigester im Verhältnis 4/1 wurden beide Isomere getrennt voneinander isoliert. Man erhielt so zuerst das *trans*-Isomer **91a** (163 mg, 0.16 mmol, 17 %) und anschließend das *cis*-Isomer **91b** (175 mg, 0.17 mmol, 18 %).

trans-Isomer **91a**:

R_f 0.65 (SiO₂, Hexan/Essigester 3/2).

Smp 186°C.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (t, 3 H, J = 7.04 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 1.57 (s, 18 H, -C(CH₃)₃), 1.63 (s, 18 H, -C(CH₃)₃), 3.89 (dd, 4 H, J = 8.2 Hz, J = 8.08 Hz, -N-CH₂-Pyrrol), 4.32-4.45 (m, 4 H, -CO₂CH₂CH₃), 5.79 (dd, 4 H, -N-CH₂-Pyrrol, J = 4.15 Hz, J = 12.12 Hz), 6.97-7.09 (m, 10 H, Phenyl-H).

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.4 (-CO₂CH₂CH₃), 27.5, 28.3, 28.39, 28.44 (-C(CH₃)₃), 36.7, 36.8 (-N-CH₂-Pyrrol), 61.4 (-CO₂CH₂CH₃), 83.2 (Glucoluril-C), 85.7, 86.1 (-C(CH₃)₃), 122.4, 124.5, 125.9, 127.5, 128.4, 128.5, 128.8, 128.8 (Pyrrol-C, Phenyl-CH), 132.8 (Phenyl-C), 148.7 (Pyrrol-N-CO₂-C(CH₃)₃), 157.6, 159.4, 160.2 (Pyrrol-CO₂CH₂CH₃).

MS (pos. ESI): m/z (%): 1043 (100). [M+Na]⁺.

HR-MS ber. für C₅₄H₆₅N₆NaO₁₄⁺ [M+Na]⁺: 1043.43782; gefunden: 1043.43798.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 2162 (m), 2024 (m), 1778 (m), 1714 (s), 1448 (m), 1369 (m), 1251 (s), 1162 (s), 1133 (s), 897 (s), 848 (s), 694 (s), 618 (m) cm⁻¹.

cis-Isomer **91b**:

R_f 0.53 (SiO₂, Hexan/Essigester 3/2).

Smp 195 °C.

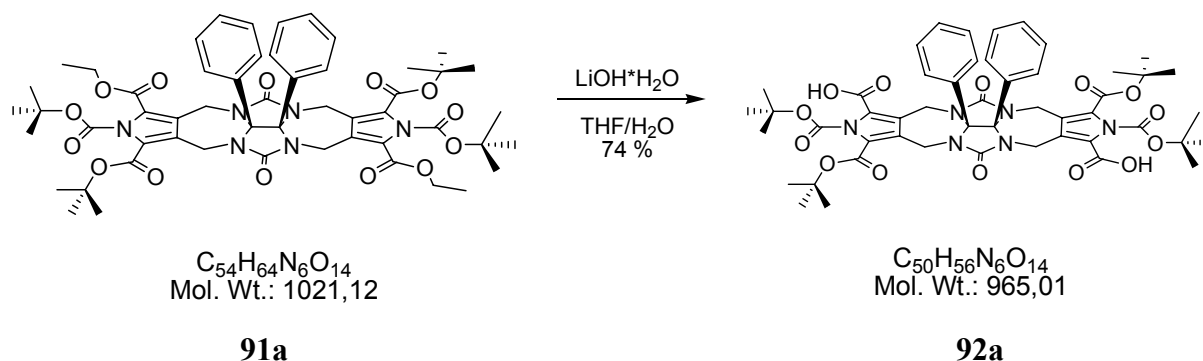
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (t, 3 H, J = 7.04 Hz, -CO₂CH₂CH₃), 1.57 (s, 18 H, -C(CH₃)₃), 1.64 (s, 18 H, -C(CH₃)₃), 3.88 (dd, 4 H, J = 16.59 Hz, -N-CH₂-Pyrrol), 4.33-4.43 (m, 4 H, -CO₂CH₂CH₃), 5.79 (dd, 4 H, CH₂-Pyrrol, J = 8.38 Hz, J = 7.96 Hz), 6.97-7.10 (m, 10 H, Phenyl-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.4 (-CO₂CH₂CH₃), 27.5, 28.4 (-C(CH₃)₃), 36.7, 36.8 (-N-CH₂-Pyrrol) 61.5 (-CO₂CH₂CH₃), 83.2 (Glucoluril-C), 85.7, 86.1 (-C(CH₃)₃), 122.3, 124.6, 125.9, 127.6, 128.5, 128.8, 128.85, 128.86 (Pyrrol-C, Phenyl-CH), 132.8 (Phenyl-C), 148.7 (Pyrrol-N-CO₂-C(CH₃)₃), 157.6, 159.4, 160.2 (Pyrrol-CO₂CH₂CH₃).

MS (pos. ESI) m/z (%): 1043 (100) [M+Na]⁺.

HR-MS ber. für C₅₄H₆₄N₆NaO₁₄⁺ [M+Na]⁺: 1043.43782; gefunden: 1043.43745.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 2159 (s), 2031 (s), 1779 (m), 1714 (s), 1449 (s), 1369 (s), 1246 (s), 1134 (s), 1018 (w), 868 (m), 846 (m), 695 (m), 615 (w) cm⁻¹.

8.3.20 Darstellung von *trans*-**92a** und *cis*-**92b**.

Eine Lösung aus **91a** (100.0 mg, 0.098 mmol, 1 äq) und LiOH·H₂O (12.3 mg, 0.29 mmol, 3 äq) in 3ml THF/Wasser 5/1 wurde für 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung vorsichtig mit 5 % HCl neutralisiert, das THF bei Raumtemperatur im Vakuum entfernt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der zurückbleibende Feststoff wurde mittels RP18-MPLC (Gradient Wasser/NEt₃ (0.1 %) → Methanol/NEt₃ (0.1 %)) gereinigt. Anschließend wurde die Lösung mit 5 %-HCl auf pH 5 eingestellt, das THF im Vakuum entfernt und der ausgefallene Feststoff abzentrifugiert. Nach Trocknung im Vakuum erhielt man *trans*-**92a** (70.0 mg, 0.073 mmol, 74 %) und *cis*-**92b** (69.0 mg, 0.072 mmol, 74 %) als hellgelbe Feststoffe.

trans-**92a**:

Smp <230°C.

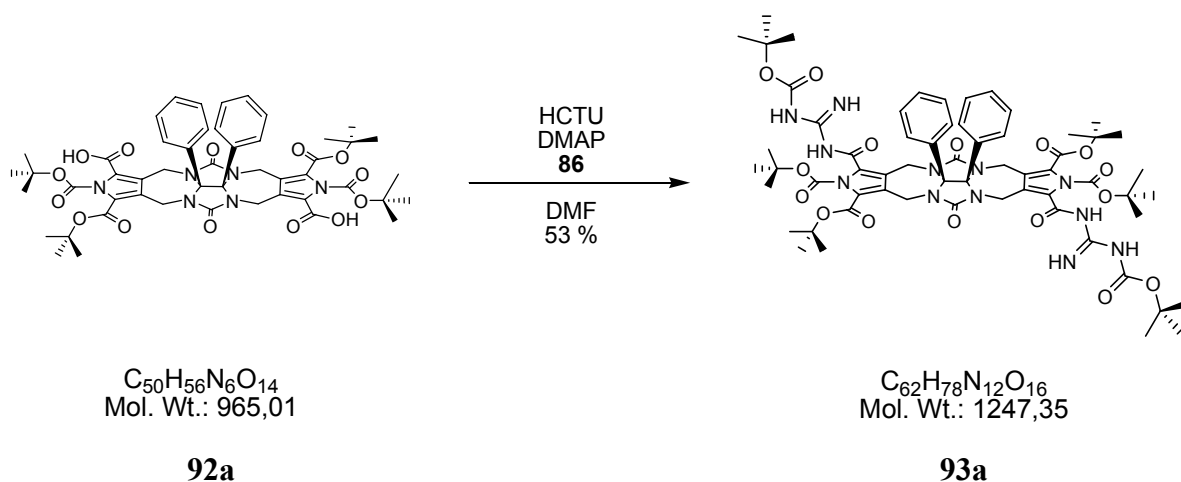
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.49, 1.52, 1.57 (s, 36 H, -C(CH₃)₃), 3.87 (m, 4 H, -N-CH₂-Pyrrol), 5.53-5.63 (m, 4 H, -N-CH₂-Pyrrol), 6.95, 7.15 (s, 10 H, Phenyl-H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 27.3 (-C(CH₃)₃), 36.7, 36.8 (-N-CH₂-Pyrrol), 81.4 (Glucoluril-C), 85.7 (-C(CH₃)₃), 121.8, 126.5, 126.8, 128.1, 128.7, 131.8 (Phenyl-C, Pyrrol-C), 156.9, 159.3, 161.6 (CO₂R, CO₂H, Glucoluril-CO).

MS (pos. ESI) m/z (%): 709 (70) [M-2 x Boc - tBu + H]⁺, 787 (100) [M-2 x Boc + Na]⁺, 887 (50) [M- Boc + Na]⁺.

HR-MS	berechnet für $C_{40}H_{40}N_6NaO_{10}$ $[M - 2 \times \text{Boc} + \text{Na}]^+$: 787.26981; gefunden: 787.26980.
FT-IR	$\tilde{\nu} = 2159$ (m), 2018 (m), 1599 (s), 1459 (s), 1369 (s), 1248 (s), 1158 (s), 845 (w), 696 (w) cm^{-1} .
<i>cis-92a</i> :	
Smp	<230°C.
$^1\text{H-NMR}$	(400 MHz, DMSO): $\delta = 1.54$, (s, 19 H, -C(<u>CH</u> ₃) ₃), 3.68-3.78 (m, 4 H, -N- <u>CH</u> ₂ -Pyrrol), 5.70-6.02 (m, 4 H, -N- <u>CH</u> ₂ -Pyrrol), 6.91-7.17 (m, 10 H, Phenyl- <u>H</u>).
$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, DMSO): $\delta = 27.9$ (-C(<u>C</u> H ₃) ₃), 36.2, (-N- <u>C</u> H ₂ -Pyrrol), 80.7 (Glucoluril- <u>C</u>), 85.7 (- <u>C</u> (CH ₃) ₃), 118.6, 123.7, 126.4, 128.0, 128.5, 132.2 (Phenyl- <u>C</u> , Pyrrol- <u>C</u>), 156.8, 157.0, 159.8, 163.0 (<u>C</u> O ₂ R, <u>C</u> O ₂ H, Glucoluril- <u>C</u> O).
MS	(pos. ESI) m/z (%): 787 (100) $[M - 2 \times \text{Boc} + \text{Na}]^+$, 887 (80) $[M - \text{Boc} + \text{Na}]^+$.
HR-MS	ber. für $C_{40}H_{40}N_6NaO_{10}^+$ $[M - 2 \times \text{Boc} + \text{Na}]^+$: 787.26981; gefunden: 787.26981.
FT-IR	$\tilde{\nu} = 2501$ (w), 2158 (m), 1975 (m), 1695 (s), 1585 (m), 1450 (s), 1367 (w), 1333 (m), 1244 (m), 1159 (s), 1056 (w), 875 (m), 764 (m) 696 (m), 614 (m) cm^{-1} .

8.3.21 Darstellung von *trans*-93a und *cis*-93b



Eine Lösung aus *trans*-**92a** (140 mg, 0.15 mmol), HCTU (126 mg, 0.30 mmol), Boc-Guanidin **86** (49 mg, 0.31 mmol), und DMAP (106 mg, 0.87 mmol) in 5 ml DMF wurde bei Raumtemperatur für 2 d gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf 90 ml Wasser gegossen und der farblose Niederschlag abzentrifugiert und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach der Trocknung des Feststoffes wurde dieser säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/Essigester 3/2). Man erhielt so *trans*-**93a** als hellgelben Feststoff in einer Ausbeute von 53 % (99 mg, 0.08 mmol) und für das *cis*-**93b** eine Ausbeute von 50 % (94 mg, 0.075 mmol)

trans-93a

R_f 0.15 (SiO₂, Hexan/Essigester 3/2).

Smp 142 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.48, 1.57 (s, 36 H, (-C(CH₃)₃), 3.96 (d, 4 H, J = 16.4 Hz, Pyrrol-CH₂-NR), 5.86-5.90, 6.33-6.37 (m, 4 H, Pyrrol-CH₂-NR), 6.97-7.13 (m, 10 H, Phenyl-CH), 8.50 (s, 2 H, Pyrrol-NH), 8.89, 9.56 (s, 4 H, -NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.1, 29.8 (-C(CH₃)₃), 36.8, 37.1 (Pyrrol-CH₂-NR), 82.1 (Glucoluril-C), 83.5, 86.6 (-C(CH₃)₃), 121.1, 126.2, 127.6,

128.6, 128.8, 132.9, (Phenyl-C, Pyrrol-C), 153.5, 158.1, 158.9, 160.1 (-CO₂R, Guanidin-C).

MS (pos. ESI) m/z (%): 1270 (100) [M + Na]⁺.

HR-MS ber. für C₆₂H₇₈N₁₂NaO₁₆⁺ [M + Na]⁺: 1269.5551; gefunden: 1269.55671.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 2972 (w), 1692 (s), 1644 (m), 1531 (m), 1460 (m), 1368 (m), 1308 (m), 1240 (m), 1145 (s), 845 (m), 760 (m) cm⁻¹.

cis-93b

R_f 0.1 (SiO₂, Hexan/Essigester 3/2).

Smp 145 °C.

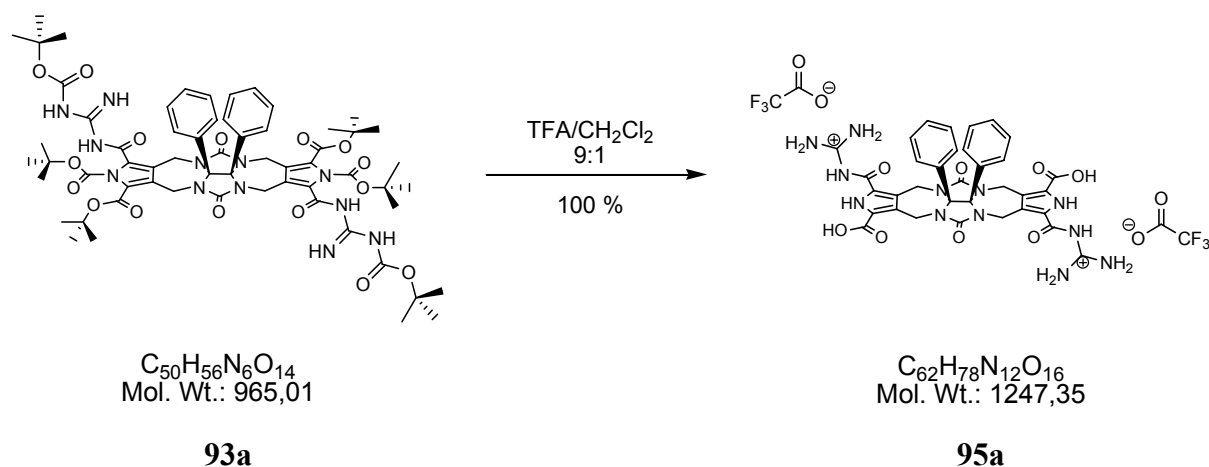
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45, 1.59 (s, 36 H, (-C(CH₃)₃)), 3.93 (q, 4 H, J = 9.00 Hz, J = 7.44 Hz, Pyrrol-CH₂-NR), 5.85-5.89, 6.21-6.23 (m, 4 H, Pyrrol-CH₂-NR), 7.00-7.09 (m, 10 H, Phenyl-CH), 8.48 (s, 2 H, Pyrrol-NH), 8.83, 9.46 (s, 4 H, -NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.1, 28.3 (-C(CH₃)₃), 36.8, 37. (Pyrrol-CH₂-NR), 82.3 (Glucoluril-C), 83.4, 86.6 (-C(CH₃)₃), 121.3, 126.3, 127.5, 128.1, 128.7, 133.0 (Phenyl-C, Pyrrol-C), 157.8, 158.5, 158.7, 160.2 (-CO₂R, Guanidin-C).

MS (pos. ESI) m/z (%): 1270 (100) [M + Na]⁺.

HR-MS ber. für C₆₂H₇₈N₁₂NaO₁₆⁺ [M + Na]⁺: 1269.5551; gefunden: 1269.55781.

8.3.22 TFA-Entschützung zu *trans*-**95a** und *cis*-**95b**.



Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppen bzw. *tert*-Butylester wurden *trans*-**95a** (159 mg, 0.16 mmol) und *cis*-**95a** (145 mg, 0.15 mmol) in einer Mischung aus TFA/CH₂Cl₂ 9:1 bei 0 °C für 15 min gerührt und anschließend für 45 min bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Lösemittels und Trocknung des Feststoffes im Hochvakuum erhielt man so die TFA-Salze *trans*-**95a** (205 mg, 0.16 mmol, 100 %) und *cis*-**95b** (187 mg, 0.15 mmol, 100 %).

trans-**95a**:

Smp < 250 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO + 3 % d-TFA): δ = 3.87 (dd, 4 H, J = 4.16 Hz, J = 6.92 Hz, Pyrrol-CH₂), 5.64-5.77 (m, 4 H, Pyrrol-CH₂), 6.95-6.96, 7.16-7.19 (m, 10 H, Phenyl-H), 8.29-8.52 (m, 8 H, Guanidin-NH₂), 11.3 (s, 2 H, Pyrrol-NH), 12.15 (s, 2 H, Guanidin-NH).

¹³C-NMR: (100 MHz, DMSO + 3 % d-TFA): δ = 35.8 (Pyrrol-CH₂-R), 85.9 (Glucoluril-C), 112.6, 114.6, 116.5, 118.4 (TFA), 121.7, 121.9, 122.7, 122.9, 124.3 (Pyrrol-C), 127.4, 128.1, 128.9, 129.0, 129.8, 131.7, (Phenyl-C), 157.0, 161.4, 161.42 (C=O).

MS (pos. ESI) m/z (%): 735 (100) [M-H]⁺.

HR-MS ber. für $C_{34}H_{31}N_{12}O_8^+$ $[M-H]^+$: 735.23823; gefunden: 735.23823.

cis-95b:

Smp < 250 °C (Zersetzung).

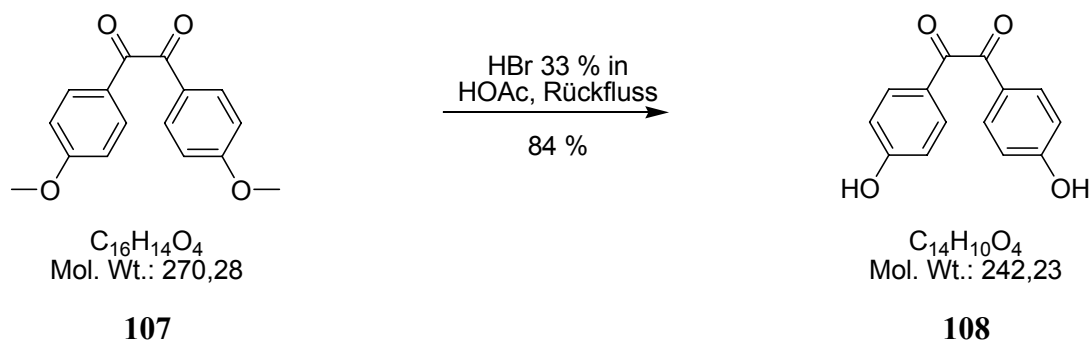
1H -NMR (400 MHz, DMSO + 3 % d-TFA): δ = 3.87 (t, 4 H, J = 10.64 Hz, -CH₂), 5.64-5.77 (m, 4 H, CH₂), 6.95-6.96, 7.15-7.19 (m, 10 H, Phenyl-H), 8.72 (m, 8 H, Guanidin-NH₂), 11.3 (s, 2 H, Pyrrol-NH), 12.14 (s, 2 H, Guanidin-NH).

^{13}C -NMR: (100 MHz, DMSO + 3 % d-TFA): δ = 35.8 (Pyrrol-CH₂-R), 85.9 (Glucoluril-C), 112.7, 114.7, 116.6, 118.6 (TFA), 121.7, 122.9, 127.4, 127.9, 128.0, 128.8, 128.9, 128.9, 129.6, 131.5 (Pyrrol-C, Aryl-C), 157.0, 161.4, 161.42 (C=O).

MS (pos. ESI) m/z (%): 735 (100) $[M-H]^+$.

HR-MS ber. für $C_{34}H_{31}N_{12}O_8^+$ $[M-H]^+$: 735.23823; gefunden: 735.23824.

8.3.23 Darstellung von 4,4'-Dihydroxybenzil 108



Zur Hydrolyse wurde 4,4'-Dimethoxybenzil **107** (10.0 g, 37.0 mmol) in 100 ml HBr (33 % in Essigsäure) für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die noch heiße

Reaktionslösung auf 300 ml Eiswasser gegossen, der entstandene watteartige Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über P_4O_{10} getrocknet. Man erhielt so das Produkt **108** als fasrig-kristallinen Feststoff (7.5 g, 31.0 mmol, 84 %).

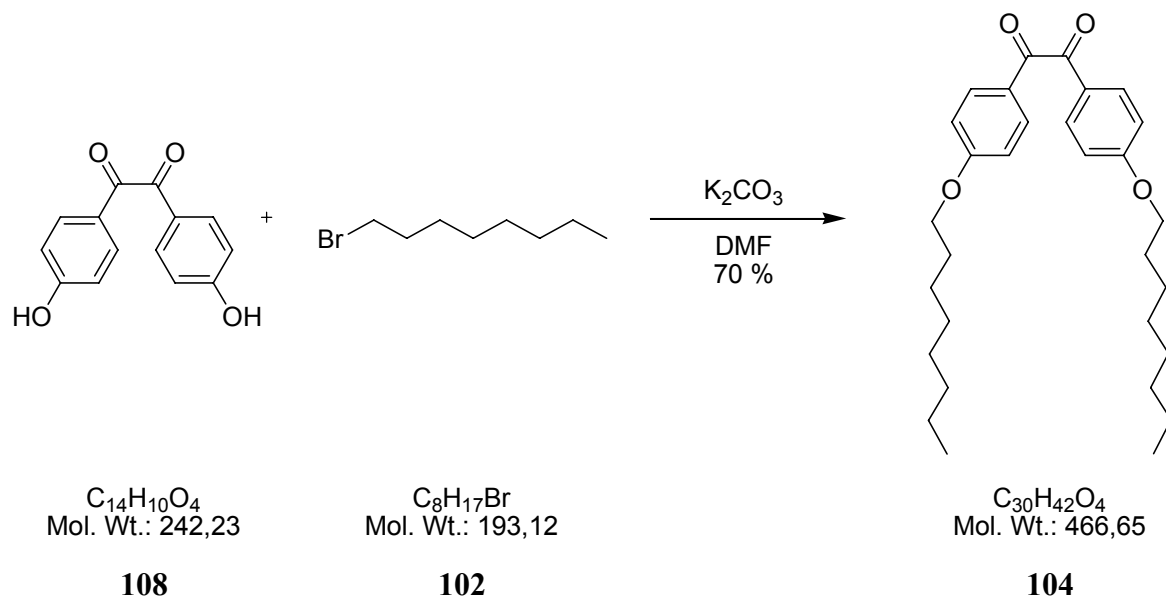
R_f 0.6 ($CH_2Cl_2/MeOH$ 5/0.5).

Smp 245 °C (Wasser).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 6.9 (d, 4 H, J = 8.72 Hz, Phenyl-H), 7.74 (d, 4 H, J = 8.84, O, Phenyl-H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 116.1, 124.2, 132.2, 163.9 (Phenyl-C), 193.7 (Benzil-CO).

8.3.24 Darstellung von 4,4'-Dioctyloxybenzil **104**

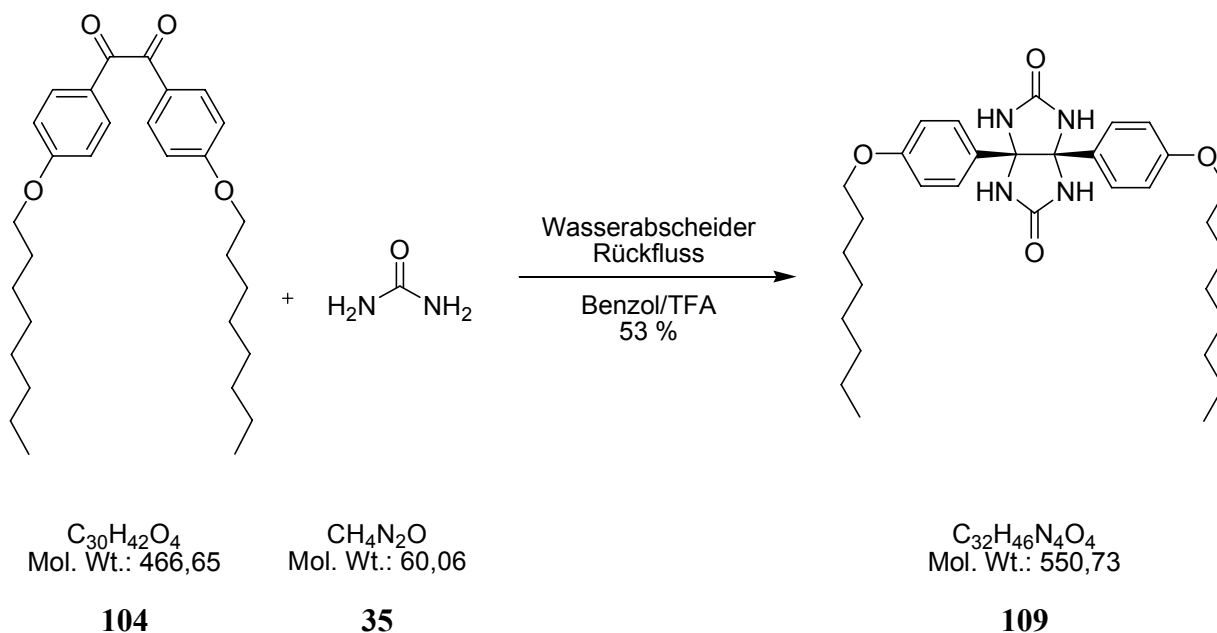


Eine Lösung aus 4,4'-Dihydroxybenzil **108** (8.0 g, 33.0 mmol), 1-Bromooctan **102** (12.8 g, 66.0 mmol) und Kaliumcarbonat (9.12 g, 66.0 mmol) in 200 ml DMF wurde bei 70 °C für 24 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegossen, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum wurde das

Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Essigester 4/1) gereinigt. Man erhielt so **104** als gelben Feststoff (10.8 g, 23.1 mmol, 70 %).

R_f	0.68 (Hexan/Essigester 4/1).
Smp	63 °C.
¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.85 (t, 6 H; J = 6.96 Hz, Octyl-CH ₃), 1.27-1.39 (m, 20 H, Octyl-CH ₂), 1.72 (m, 4 H, Octyl-CH ₂ -CH ₃), 4.08 (t, 4 H, J = 6.32 Hz, -O-CH ₂ -CH ₂ -R), 7.10 (d, 4 H, J = 8.84 Hz, Phenyl-H), 7.83 (d, 4 H, J = 8.84 Hz, Phenyl-H).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃): δ = 14.2, (-CH ₃), 22.8, 26.1, 29.2, 29.3, 29.4, 31.9 (-CH ₂ -), 68.6 (-O-CH ₂ -CH ₂ -R), 114.9, 126.2, 132.5, 164.7 (Phenyl-C), 193.7 (Phenyl-CO-).
FT-IR	$\tilde{\nu}$ = 2920 (w), 2848 (w), 2360 (m), 2341 (m), 1665 (s), 1598 (s), 1574 (s), 1464 (m), 1421 (m), 1253 (m), 1202 (m), 1164 (m), 840 (m), 723 (m), 648 (s) cm ⁻¹ .

8.3.25 Darstellung von 4,4'-Dioctyloxyphenylglucoluril



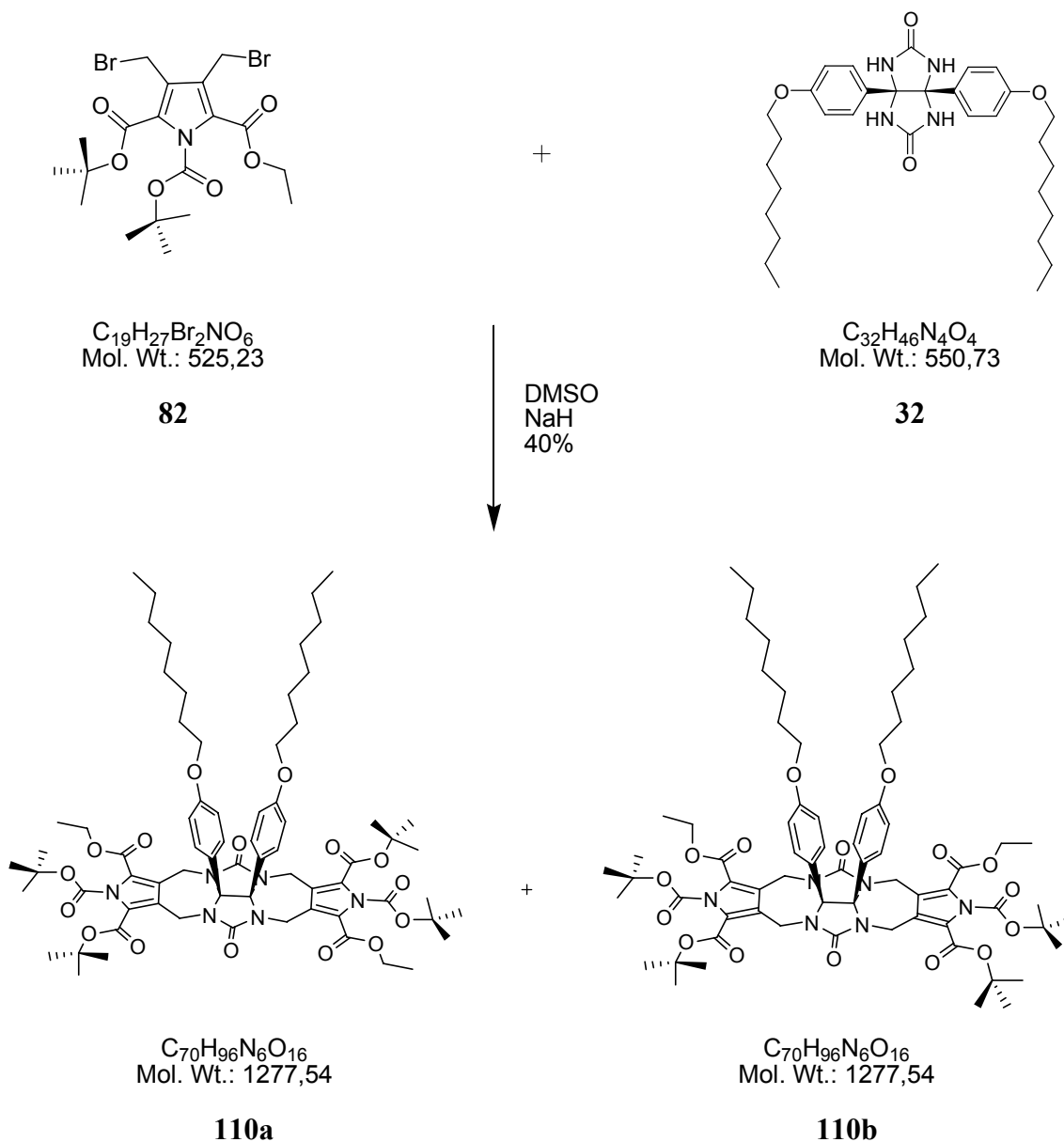
Eine Lösung aus 4,4'-Dioctyloxybenzil **104** (2.0 g, 4.3 mmol), Harnstoff **35** (0.64 g, 10.7 mmol) und 1 ml Trifluoressigsäure in 25 ml Benzol wurde unter Verwendung eines Wasserabscheiders für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit Aceton und anschließend mit Wasser gewaschen und im Vakuum über P_4O_{10} getrocknet. Man erhielt so 4,4'-Dioctyloxyphenylglucoluril **109** als farblosen Feststoff (1.25 g, 2.27 mmol, 53 %).

Smp <250°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 0.85$ (t, 6 H, $J = 7.08$ Hz, Octyl- CH_3), 1.24-1.32 (m, 20 H, Octyl- CH_2), 1.57-1.59 (m, Octyl- CH_2 - CH_3), 3.80 (t, 4 H, $J = 6.32$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$), 6.62 (d, 4 H, $J = 8.84$ Hz, Phenyl- H), 6.93 (d, 4 H, $J = 8.84$ Hz, Phenyl- H), 7.59 (s, 4 H, $-\text{NH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 13.9$ (Octyl- CH_3), 22.0, 25.4, 28.5, 28.6, 28.7, 31.2, (Octyl- CH_2), 67.3 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$), 81.6 (Glucoluril- C); 113.3, 128.2 (Phenyl- CH), 130.3 (Phenyl- C), 158.1 (Phenyl- $\text{C}-\text{O}-\text{R}$), 160.6 (Glucoluril- CO).

MS	(neg. ESI) m/z (%): 549 (100) [M-H] ⁻ , 550 (35) [M].
HR-MS	ber. für C ₃₂ H ₄₅ N ₄ O ₄ ⁻ [M-H] ⁻ : 549,34463; gefunden: 549.34421.
FT-IR	$\tilde{\nu}$ = 3217 (w), 2922 (w), 2853 (w), 2505 (w), 2158 (w), 2021 (w), 1670 (s), 1469 (m), 1234 (m), 1177 (m), 953 (m), 831 (m), 775 (m), 633 (m) cm ⁻¹ .

8.3.26 Darstellung von *trans*-110a und *cis*-110a

In 200 ml wasserfreiem DMSO wurde 4,4'-Dioctyloxyphenylglucoluril **32** (262 mg, 0.47 mmol) bei 60 °C unter Schutzgas gelöst, NaH (60 %) (160 mg, 2.88 mmol) zugegeben und für 30 min gerührt. Anschließend wurde zu der Reaktionsmischung **82** (0.5 g, 0.95 mmol), gelöst in 50 ml DMSO innerhalb von 30 min zugetropft und weitere 4 h bei 60 °C gerührt. Die Lösung wurde auf 250 ml einer 1/1-Mischung aus Eis/NaCl-Lösung gegossen und der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung wurde das gelbe Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Essigester 4/1) gereinigt. Man konnte so beide Isomere getrennt voneinander isolieren, zuerst *trans*-**110a** (122 mg, 9.55·10⁻⁵ mol, 20 %) dann das *cis*-**110b** (120 mg, 9.39·10⁻⁵ mol, 20 %).

trans-110a:**R_f** 0.45 (SiO₂, Hexan/Essigester 3/2).**Smp** 65°C.**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88, (m, 6 H, Octyl-CH₃), 1.26-1.27 (m, Octyl-CH₂), 1.41 (m, 6 H, Ethylester-CH₃), 1.57, 1.63 (s, 36 H, -C(CH₃)₃), 1.66-1.72 (m, Octyl-CH₂), 3.8-3.85 (m, Octyl-CH₂-O), 3.87-3.91 (m, 4 H, Pyrrol-CH₂-N), 4.32-4.44 (m, 4 H, Ethylester-CH₂), 5.72-5.79 (m, 4 H, Pyrrol-CH₂-N), 6.61-6.63, 6.84-6.87 (m, 8 H, Phenyl-CH).**¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 14.4 (Ethylester-CH₃), 22.8, 26.1, 27.5, 28.4, 29.2, 29.4, 29.5, 29.8, 31.9 (Octyl-C, -C(CH₃)₃), 36.6, 36.8 (Pyrrol-CH₂-N), 61.4 (Ethylester-CH₃), 68.2 (Octyl-CH₂-O), 83.2 (Glucoluril-C), 85.6, 86.0 (-C(CH₃)₃), 114.8, 122.4, 124.4, 124.4, 126.1, 127.7, 129.6 (Phenyl-C, Pyrrol-C), 148.8, 157.6, 159.4, 160.2 (CO₂R).**MS** (pos. ESI) m/z (%): 1299 (100) [M+Na]⁺.**HR-MS** ber. für C₇₀H₉₆N₆NaO₁₆⁺ [M+Na]⁺: 1299,67805; gefunden: 1299.67486.**FT-IR** $\tilde{\nu}$ = 2927 (w), 2162 (w), 1776 (m), 1713 (s), 1610 (w), 1446 (m), 1369 (m), 1248 (s), 1159 (s), 1133 (s), 895 (w), 846 (w), 617 (w) cm⁻¹.**cis-110b:****Smp** 97°C.**R_f** 0.30 (SiO₂, Hexan/Essigester 3/2).**¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89, (m, 6 H, Octyl-CH₃), 1.26-1.29 (m, Octyl-CH₂), 1.39-1.42 (m, 6 H, Ethylester-CH₃), 1.57, 1.63 (s, 36 H, -C(CH₃)₃), 1.66-1.72 (m, Octyl-CH₂), 3.80-3.83 (m, 4 H, Octyl-CH₂-O),

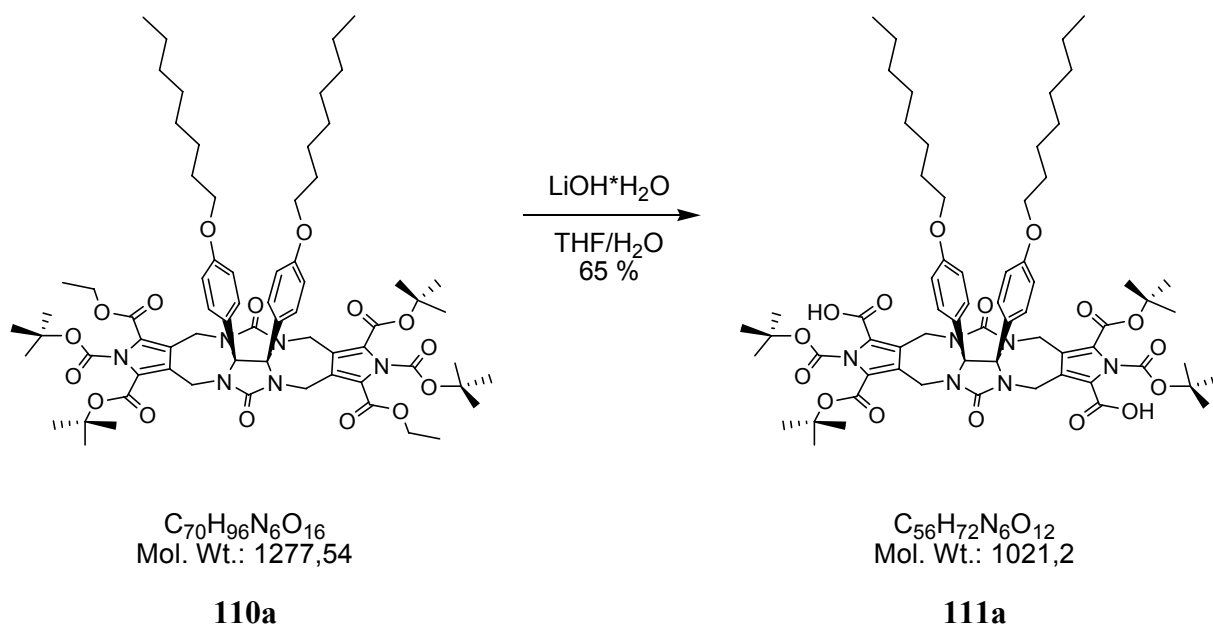
3.87-3.91 (m, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-N}$), 4.35-4.39 (m, 4 H, Ethylester- $\underline{\text{CH}}_2$), 5.72-5.78 (m, 4 H, Pyrrol- $\underline{\text{CH}}_2\text{-N}$), 6.61-6.63, 6.85-6.87 (m, 8 H, Phenyl- $\underline{\text{CH}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2, 14.4$ (Ethylester- $\underline{\text{CH}}_3$), 22.8, 26.1, 27.5, 28.4, 29.2, 29.4, 29.5, 29.8, 31.9 (Octyl- $\underline{\text{C}}$, $-\underline{\text{C}}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 36.6, 36.7 ($-\underline{\text{CH}}_2\text{-N}$), 61.4 (Ethylester- $\underline{\text{CH}}_2$), 68.2 (Octyl- $\underline{\text{CH}}_2\text{-O}$), 83.1 (Glucoluril- $\underline{\text{C}}$), 85.6, 86.0 ($-\underline{\text{C}}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 114.8, 122.3, 124.4, 124.6, 126.1, 127.7, 129.6 (Phenyl- $\underline{\text{C}}$, Pyrrol- $\underline{\text{C}}$), 148.8, 157.6, 159.4, 160.2 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{R}$).

MS (pos. ESI) m/z (%): 1294 (50) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 1299 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HR-MS ber. für $\text{C}_{70}\text{H}_{96}\text{N}_6\text{NaO}_{16}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 1299.67805; gefunden: 1299.67486.

FT-IR $\tilde{\nu} = 2925$ (w), 2508 (w), 2157 (m), 2028 (m), 1778 (s), 1709 (s), 1609 (w), 1509 (w), 1447 (m), 1369 (m), 1233 (s), 1157 (s), 1133 (s), 1018 (w), 844 (m), 616 (m) cm^{-1} .

8.3.27 Darstellung von *trans*-111a und *cis*-111b

Eine Lösung aus **110a** (179 mg, 0.14 mmol) und $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (60 mg, 1.4 mmol) in einer Mischung aus THF/ H_2O 5/1 wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 5 % HCl auf pH 6 eingestellt, das THF im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und anschließend durch MPLC gereinigt (RP18, Gradient Wasser/0.1 % $\text{NEt}_3 \rightarrow$ Methanol). Die Lösung wurde anschließend mit 5 % HCl auf pH 6 eingestellt, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand lyophilisiert. Man erhielt so *trans*-**111a** (93 mg, 0.091 mmol, 65 %) und *cis*-**111b** (90 mg, 0.089 mmol, 64 %) als farblose Feststoffe.

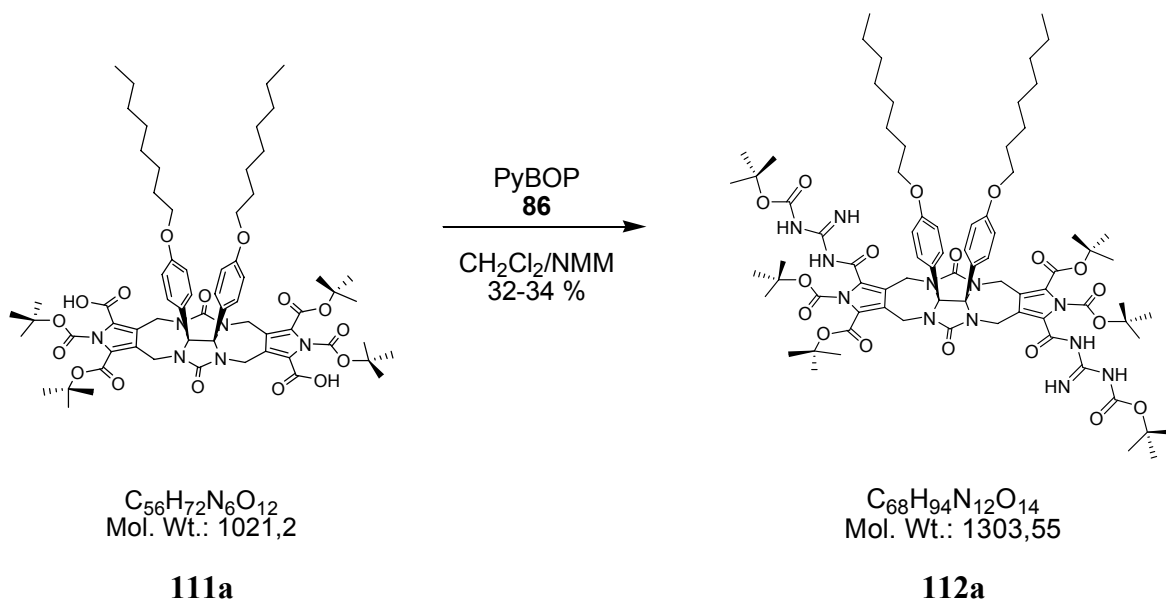
trans-**111a**:

Smp 176°C.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO): δ = 0.88 (t, 6 H, $J = 7.04$ Hz, Octyl- CH_3), 1.25-1.71 (m, 42 H; Octyl- CH_2 , $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.80-3.99 (m, 8 H, Octyl- CH_2 -O, Pyrrol- CH_2 -N), 5.62-5.85 (m, 4 H, Pyrrol- CH_2 -N), 6.63-6.93 (m, 8 H, Phenyl- CH), 9.33 (s, 2 H, Pyrrol-NH), 13.12 (s, 2 H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO): δ = 14.3 (Octyl- CH_3), 22.8, 26.1, 27.5, 27.6, 28.4, 28.5, 29.2, 29.5, 29.6, 29.8, 31.9 (Octyl- CH_2), 36.5 (Pyrrol- CH_2 -N), 68.2 (Octyl- CH_2 -O), 83.5 (Glucoluril-C), 86.2 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 113.95,

	114.8, 115.6 121.7, 124.2, 124.9, 126.6, 129.2 (Pyrrol- <u>C</u> , Phenyl- <u>C</u>), 149.2.7 (Phenyl- <u>CO</u>), 159.4 (<u>COOR</u>).
MS	(pos. ESI) m/z (%): 1243 (100) [M + Na] ⁺ .
HR-MS	ber. für C ₆₆ H ₈₈ N ₆ NaO ₁₆ ⁺ [M + Na] ⁺ : 1243.61435; gefunden: 1243.60149.
FT-IR	$\tilde{\nu}$ = 2924 (w), 2504 (w), 2158 (s), 2027 (s), 1696 (s), 1509 (w), 1454 (s), 1246 (s), 1158 (s), 883 (m), 759 (m), 610 (w) cm ⁻¹ .
<i>cis</i> - 111b :	
Smp	164°C.
¹H-NMR	(600 MHz, DMSO): δ = 0.85 (t, 6 H, J = 7.04 Hz, Octyl- <u>CH</u> ₃), 1.25-1.63 (m, 42 H; Octyl- <u>CH</u> ₂ , -C(<u>CH</u> ₃) ₃), 3.76-3.85 (m, 8 H, Octyl- <u>CH</u> ₂ -O, Pyrrol- <u>CH</u> ₂ -N), 5.66-5.72 (m, 4 H, Pyrrol- <u>CH</u> ₂ -N), 6.71-6.81 (dd, 8 H, J = 23.72 Hz, J = 8.84 Hz, Phenyl- <u>CH</u>), 11.52 (s, 2 H, Pyrrol- <u>NH</u>), 13.12 (s, 2 H, <u>COOH</u>).
¹³C-NMR	(150 MHz, DMSO): δ = 13.9 (Octyl- <u>CH</u> ₃), 22.1, 25.4, 26.9, 27.7, 27.8, 27.9, 28.4, 28.7, 31.3 (Octyl- <u>CH</u> ₂), 35.8, 35.9 (Pyrrol- <u>CH</u> ₂ -N), 67.4 (Octyl- <u>CH</u> ₂ -O), 81.3 (Glucoluril- <u>C</u>), 85.3, 85.6 (- <u>C</u> (<u>CH</u> ₃) ₃), 114.7, 116.4, 118.4, 123.5, 124.2, 124.9, 126.6, 129.3 (Pyrrol- <u>C</u> , Phenyl- <u>C</u>), 156.7 (Phenyl- <u>CO</u>), 158.6, 159.5, 161.6 (<u>COOR</u>).
MS	(neg. ESI) m/z (%): 1019 (100). [M - H] ⁻ .
HR-MS	ber. für C ₅₆ H ₇₁ N ₆ O ₁₂ ⁻ [M - H] ⁻ : 1019.51355; gefunden: 1019.51351.
FT-IR	$\tilde{\nu}$ = 2925 (w), 2524 (w), 2158 (s), 2031 (s), 1685 (s), 1465 (m), 1369 (w), 1248 (s), 1134 (s), 881 (m), 881 (w), 722 (w), 603 (w) cm ⁻¹ .

8.3.28 Darstellung von *trans*-**112a** und *cis*-**112b**

Eine Lösung aus *trans*-**111a** (92 mg, 0.08 mmol), Boc-Guanidin **86** (32 mg, 0.20 mmol), PyBOP (103 mg, 0.20 mmol) und NMM (55 mg, 60 μl , 0.54 mmol) in 5 ml Dichlormethan wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether gelöst, mit 1 M NaHSO_4^- , gesättigter NaHCO_3^- - und NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Gradient Hexan/Essigester 4/1 \rightarrow 3/2). Man erhielt so *trans*-**112a** als farblosen Feststoff (40 mg, 0.031 mmol, 34 %).

Die Durchführung für *cis*-**112b** war identisch (37 mg, 0.028 mmol, 32 %).

trans-**112a**:

R_f 0.55 (SiO_2 Hexan/Essigester).

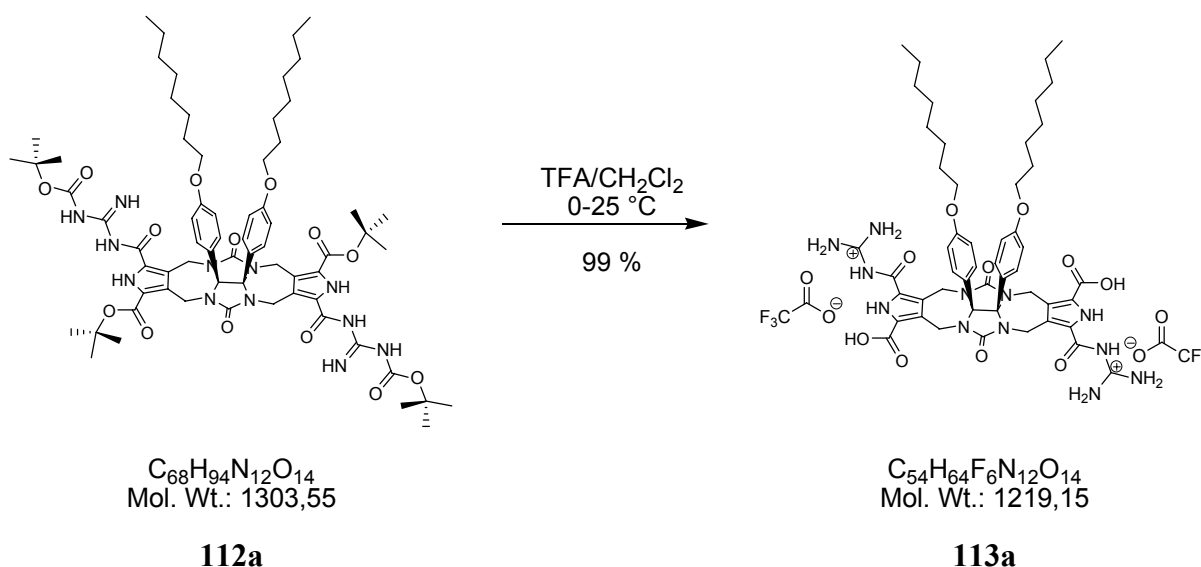
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (t, 6 H, Octyl- CH_3), 1.23-1.26 (m, 24 H, Octyl- CH_2), 1.52, 1.55, 1.61 (s, 36 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.83-3.97 (m, 8 H, Octyl- CH_2 -O, Pyrrol- CH_2 -N), 5.63-5.9 (m, 4 H, Pyrrol- CH_2 -N), 6.52, 6.88 (d, 8 H, J = 8.36 Hz, Phenyl- CH), 8.54, 9.05, 9.52 (s, 8 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2, 14.3$ (Octyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.2, 22.8, 26.1, 27.4, 27.8, 28.6, 29.2, 29.4, 29.5, 31.9 (Octyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 36.5, 36.6, 36.9, 37.0 (Pyrrol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 68.1 (Octyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 81.8, 83.1, 85.4, 86.5, 86.5, 86.8 (Glucoluril- $\underline{\text{C}}$, $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 114.7, 114.8, 120.4, 124.3, 126.9, 127.2, 127.3, 127.7, 129.7, 149.6 (Pyrrol- $\underline{\text{C}}$, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 157.3 (Phenyl- $\underline{\text{C}}\text{-O}$), 157.9, 158.3, 159.2, 159.3, 159.4, 159.9, 160.1 171.3 (Glucoluril- $\underline{\text{C}}\text{O}$, $-\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{R}$).
MS	(pos. ESI) m/z (%): 1304 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.
MS-HR	ber. für $\text{C}_{68}\text{H}_{95}\text{N}_{12}\text{O}_{14}^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 1303.70852; gefunden: 1303.70671.
FT-IR	$\tilde{\nu} = 2925$ (w), 2537 (w), 2159 (m), 2030 (m), 1718 (s), 1626 (m), 1509 (w), 1452 (m), 1367 (m), 1236 (s), 1140 (s), 838 (m), 753 (m), 613 (m) cm^{-1} .
<i>cis</i>-112b:	
R_f	0.43 (SiO_2 Hexan/Essigester).
$^1\text{H-NMR}$	(400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, 6 H, Octyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.23-1.26 (m, 24 H, Octyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 1.50, 1.59 (s, 36 H, $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 3.80-3.97(m, 8 H, Octyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$, Pyrrol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 5.81-6.16 (m, 4 H, Pyrrol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 6.52, 6.88 (d, 8 H, $J = 8.36$ Hz, Phenyl- $\underline{\text{C}}\text{H}$), 8.47, 8.75, 9.43 (s, 8 H, $\underline{\text{N}}\text{H}$).
$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.3, 14.33$ (Octyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.2, 22.8, 26.1, 28.2, 28.5, 29.2, 29.4, 29.5, 29.8, 31.9 (Octyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 36.7, 37.0 (Pyrrol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 68.1 (Octyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 81.9, 82.3, 85.3, 86.34, 86.6, 86.9 (Glucoluril- $\underline{\text{C}}$, $-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 114.7, 115.0, 121.4, 121.9, 124.4, 125.1, 125.8, 126.1, 127.6, 128.9, 129.1, 129.7, 130.3 (Pyrrol- $\underline{\text{C}}$, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 157.8 (Phenyl- $\underline{\text{C}}\text{-O}$), 158.8, 159.3, 159.3, 159.5, 160.2, 171.3 (Glucoluril- $\underline{\text{C}}\text{O}$, $-\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{R}$).
MS	(pos. ESI) m/z (%): 1303 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HR-MS ber. für $C_{68}H_{95}N_{12}O_{14}^+$ $[M + H]^+$: 1303.70852; gefunden: 1303.70546.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 2925 (w), 2159 (m), 2030 (m), 1717 (m), 1626 (m), 1509 (w), 1452 (w), 1367 (m), 1236 (s), 1140 (s), 882 (w), 753 (w), 613 (w) cm^{-1} .

8.3.29 Darstellung von *trans*-113a *cis*-113a; Zwitterionen *trans*-114a bzw. *cis*-114b.



Eine Lösung aus Trifluoressigsäure/Dichlormethan 9/1 und *trans*-**112a** (150 mg, 0.115 mmol) wurde zunächst bei 0 °C für 20 min gerührt und dann weitere 40 min bei Raumtemperatur. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt und der zurückbleibende Feststoff über Natriumhydroxid getrocknet. Man erhielt so quantitativ TFA-Salz *trans*-**113a** als hellgelben Feststoff (140 mg, 0.115 mmol). Die Durchführung und Ausbeute für *cis*-**113a** war identisch.

Zur Überführung in die Zwitterionen *trans*-**114a** bzw. *cis*-**114b** wurde der Feststoff in einer Mischung aus Wasser/THF/DMSO suspendiert, mit 1 M-NaOH-Lösung der pH 11 eingestellt und für 2 h bei 60 °C in ein Ultraschallbad gestellt. Die ungelösten Rückstände wurden anschließend abfiltriert und die zurückbleibende Lösung mit 5 % HCl auf pH 6 eingestellt. Der dabei ausgefallene, farblose Feststoff wurde abzentrifugiert, 5 mal mit Wasser gewaschen und lyophilisiert.

TFA-Salz *trans*-**113a**:

Smp	236 °C (Zers.).
¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ + 3 % d-TFA): δ = 0.77 (m, 6 H, Octyl- <u>CH</u> ₃), 1.17-1.33 (m, 24 H, Octyl- <u>CH</u> ₂), 1.53-1.60 (m, 4 H, Octyl- <u>CH</u> ₂), 3.77-3.88 (m, 8 H, Pyrrol- <u>CH</u> ₂ , Octyl- <u>CH</u> ₂), 5.59-5.5.63 (d, 2 H, J = 16.52 Hz, Pyrrol- <u>CH</u> ₂), 5.71-5.74 (d, 2 H, J = 16.4 Hz, Pyrrol- <u>CH</u> ₂), 6.71-6.80 (m, 8 H, Phenyl- <u>H</u>), 12.00d (s, 2 H, Pyrrol- <u>NH</u>).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ + 3 % d-TFA): δ = 14.4 (Octyl- <u>CH</u> ₃), 23.1, 26.4, 29.5, 29.7, 30.1, 32.3 (Octyl- <u>CH</u> ₂), 36.4 (Pyrrol- <u>CH</u> ₂), 68.5 (Octyl- <u>CH</u> ₂ -O), 87.2 (Glucoluril- <u>C</u>), 115.7, 122.7, 123.9, 124.4, 128.8, 130.4, 131.2, 146.9, 155.8, 158.3 (Pyrrol- <u>C</u> , Aryl- <u>C</u>), 160.9, 162.5, 174.6 (<u>C</u> =O).
MS	(pos. ESI) m/z (%): 991 (100) [M - H] ⁺ .
HR-MS	ber. für C ₅₀ H ₆₃ N ₁₂ O ₁₀ ⁺ [M - H] ⁺ : 991.47846; gefunden: 991.49757.
FT-IR	$\tilde{\nu}$ = 2924 (w), 2855 (m), 2360 (m), 1681 (s), 1610 (m), 1581 (m), 1472 (m), 1432 (m), 1251 (m), 1135 (s), 1058 (s), 956 (w), 922 (m), 794 (m), 661 (m) cm ⁻¹ .

TFA-Salz *cis*-**113a**:

Smp	238 °C (Zers.).
¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃ + 3 % d-TFA): δ = 0.77 (m, 6 H, Octyl- <u>CH</u> ₃), 1.16-1.32 (m, 24 H, Octyl- <u>CH</u> ₂), 1.57-1.62 (m, 4 H, Octyl- <u>CH</u> ₂), 3.80-3.87 (m, 8 H, Pyrrol- <u>CH</u> ₂ , Octyl- <u>CH</u> ₂), 5.61-5.65 (d, 2 H, J = 16.52 Hz, Pyrrol- <u>CH</u> ₂), 5.71-5.75 (d, 2 H, J = 16.4 Hz, Pyrrol- <u>CH</u> ₂), 6.69-6.81 (m, 8 H, Phenyl- <u>H</u>), 12.12 (s, 2 H, Pyrrol- <u>NH</u>).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃ + 3 % d-TFA): δ = 14.0 (Octyl- <u>CH</u> ₃), 21.1, 22.3, 25.8, 28.8, 28.9, 29.0, 31.6 (Octyl- <u>CH</u> ₂), 36.1 (Pyrrol- <u>CH</u> ₂), 67.8

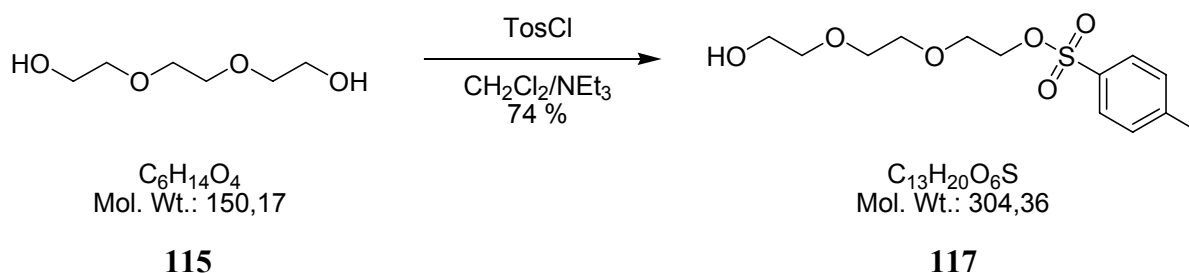
(Octyl-CH₂-O), 86.3 (Glucoluril-C), 115.1, 121.9, 123.1, 123.5, 127.9, 129.7, 130.1, 146.0, 154.9, 157.6 (Pyrrol-C, Phenyl-C), 160.1, 161.7, 172.3 (C=O).

MS (pos. ESI) m/z (%): 991 (100) [M - H]⁺.

HR-MS ber. für C₅₀H₆₃N₁₂O₁₀⁺ [M - H]⁺.]: 991.47846; gefunden: 991.47846.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 2917 (m), 1681 (s), 1609 (s), 1509 (m), 1456 (s), 1334 (s), 1267 (s), 1172 (s), 923 (s), 874 (m), 820 (m), 764 (m), 744 (m), 654 (s) cm⁻¹.

8.3.30 Darstellung von Triethylglykolmonotosylat **117**

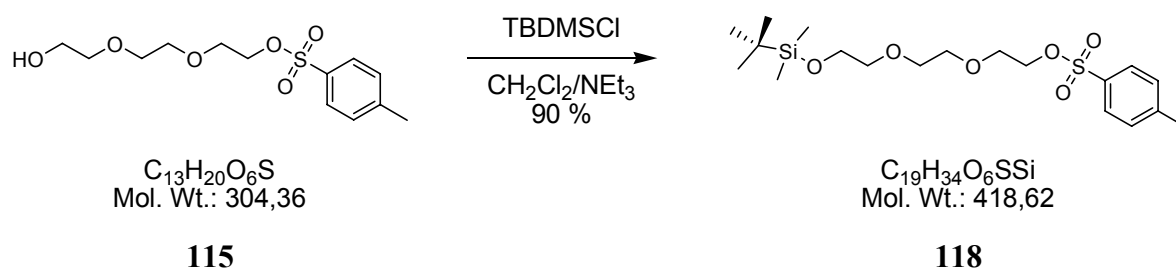


Zu einer Lösung aus Triethylglykol **115** (10 g, 66.6 mmol) in 100 ml Dichlormethan wurden Triethylamin (3.37 g, 4.7 ml, 33.3 mmol) und Toluolsulfonsäurechlorid (3.17 g, 16.7 mmol) gegeben und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene, hellbraune Feststoff wurde abfiltriert, die Lösung einmal mit 1 M NaHSO₄-, dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das zurückbleibende Öl säulenchromatographisch aufgearbeitet (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9.5/0.5). Man erhielt so das Triethylglykolmonotosylat **117** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 74 % (3.58 g, 11.8 mmol).

R_f 0.65 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9.5/0.2).

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 2.43 (s, 3 H, -CH ₃), 3.55-3.59 (m, 6 H, -CH ₂ -), 3.67-3.70 (m, 4 H, R-CH ₂ -O-), 4.15-4.17 (m, 2 H, R-CH ₂ -OH); 7.33 (d, 2 H, Aryl-H); 7.78 (d, 2 H, Aryl-H).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃): δ = 21.5 (CH ₃), 61.4, 69.5, 69.3, 70.5, 70.8, 72.6 (OCH ₂), 127.9, 129.6, 132.5, 144.8 (Aryl-C).
FT-IR	$\tilde{\nu}$ = 2875 (w), 1720 (w), 1597 (w), 1453 (w), 1350 (m), 1173 (s), 1094 (s), 1006 (m), 915 (m), 815 (m), 772 (w), 681 (w), 622 (s), 621 (w) cm ⁻¹ .

8.3.31 Darstellung von 1-*tert*-Butyl-dimethylsilyl-8-tosyloxy-3-dioxaoctan **118**



Zu einer Lösung aus **115** (3.58 g, 11.8 mmol) in 50 ml absolutiertem Dichlormethan wurde Triethylamin (1.78 g, 2.47 ml, 17.6 mmol) und TBDMS-Cl (2.66 g, 17.6 mmol) gegeben und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde anschließend einmal mit 1 M NaHSO₄- und dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Ohne weitere Aufarbeitung erhielt man so das 1-*tert*-Butyl-dimethylsilyl-8-tosyloxy-3-dioxaoctan **118** in einer Ausbeute von 90 % (4.37 g, 10.4 mmol) als farbloses Öl.

R_f 0.5 (CH₂Cl₂/MeOH 5/0.2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 6 H, -Si-CH₃), 0.88 (s, 9 H, -Si-C(CH₃)₃), 2.44 (s, 3 H, -CH₃), 3.52-3.74 (m, 10 H, -CH₂-), 4.14-4.17 (m, 2 H, -CH₂-O-Si-), 7.33 (d, 2 H, Phenyl-H); 7.78 (d, 2 H, Phenyl-H).

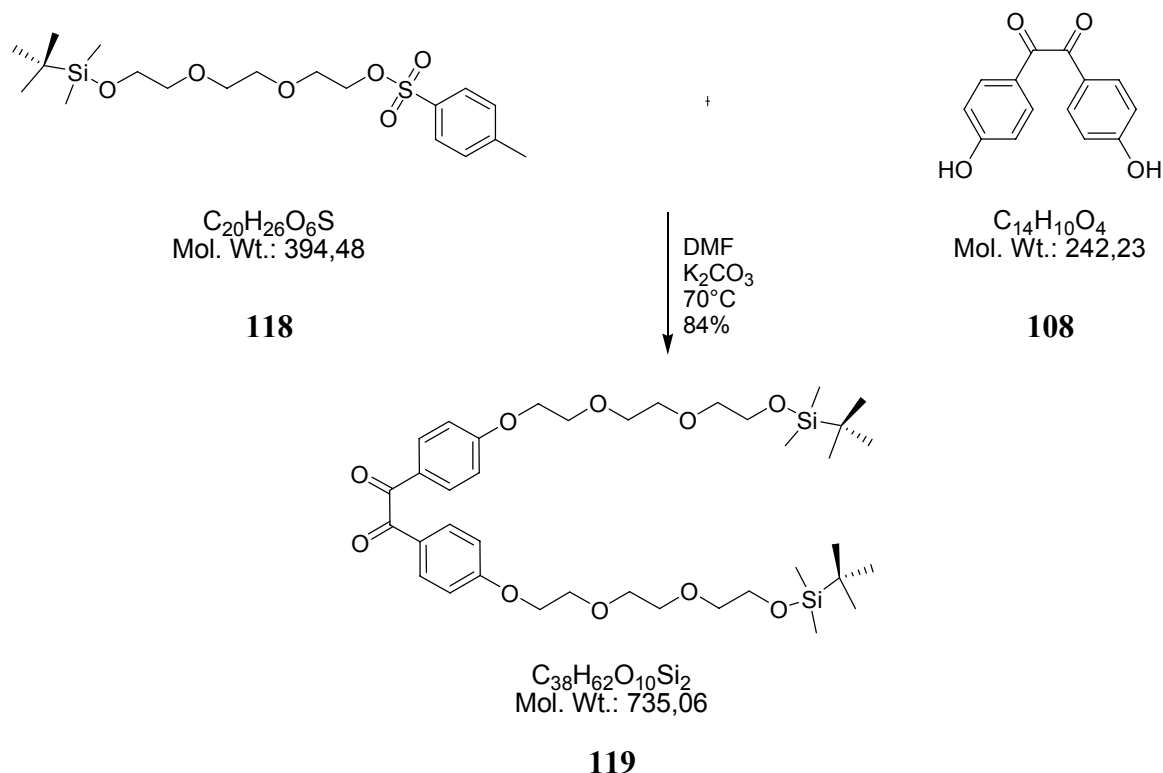
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.7$ ($\text{Si}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20.8 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 21.0 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), Tos- CH_3), 60.1, 67.9, 69.6, 69.7, 69.9, 72.3 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 125.5, 127.6, 128.1, 130.1, 132.4, 137.7, 144.9 (Phenyl- $\underline{\text{C}}$).

MS (pos. ESI) m/z (%): 459 (100) $[\text{M}+\text{K}+2 \times \text{H}]^{3+}$.

HR-MS ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{KO}_6\text{Si}^{3+}$ $[\text{M}+\text{K}+2 \times \text{H}]^{3+}$ 459.16225; gefunden: 459.16461.

FT-IR $\tilde{\nu} = 2876$ (w), 2359 (w), 1719 (w), 1597 (w), 1453 (w), 1350 (m), 173 (s), 1094 (s), 1006 (s), 915 (s), 814 (s), 773 (m), 682 (m), 661 (s) cm^{-1} .

8.3.32 4,4'-(1-*tert*-Butyl-dimethylsilyl-triethylenglycol)diphenylbenzil **119**



Eine Lösung aus 4,4'-Hydroxybenzil **108** (1.68 g, 6.95 mmol), **118** (5.8 g, 13.9 mmol) und K_2CO_3 (3.8 g, 27.8 mmol) in 50 ml DMF wurden für 12 h bei 70°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf eine 1:1-Mischung Eis/ NaCl -Lösung gegossen, mit

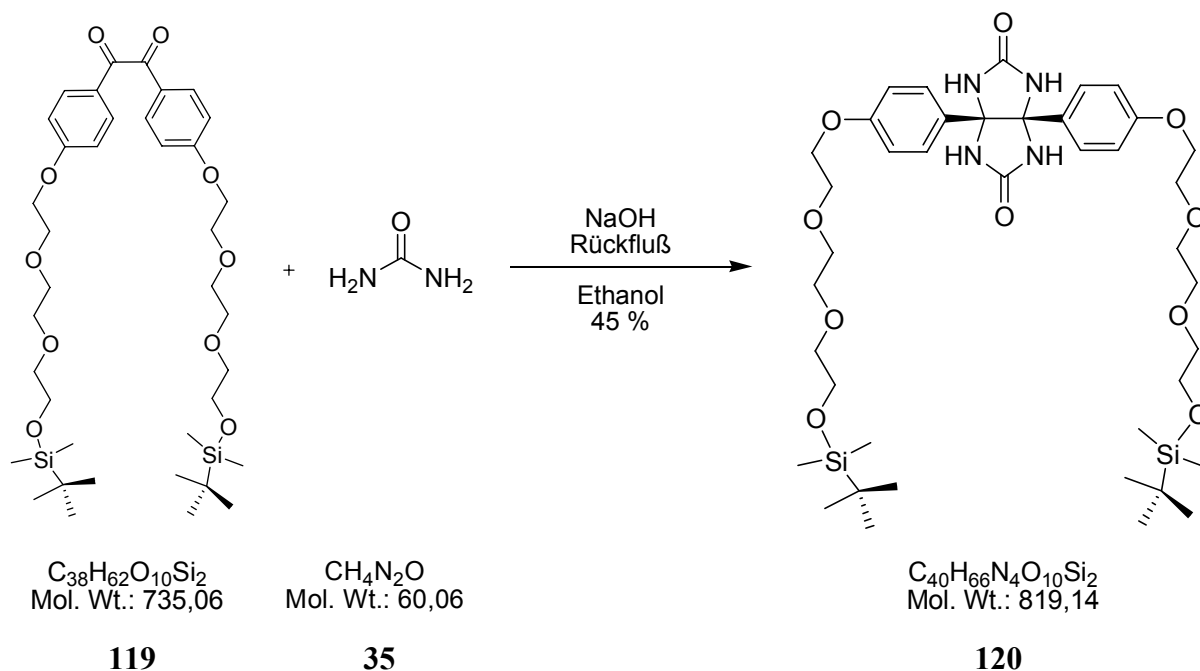
Diethylether extrahiert und mehrmals mit ges. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wurde das zurückbleibende Öl säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Essigester 1/1) gereinigt. Man erhielt so **119** in einer Ausbeute von 84 % (4.3 g, 5.85 mmol) als gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.05 (s, 12 H, -Si-CH₃), 0.88 (s, 18 H, -Si-C(CH₃)₃), 2.44 (s, 3 H, -CH₃), 3.55-4.19 (m, 24 H, -CH₂), 6.97 (d, 2 H, Phenyl-H); 7.92 (d, 2 H, Phenyl-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = -5.7 (Si-CH₃), 20.8 (-C(CH₃)₃), 21.8 (-C(CH₃)₃), 61.1, 67.8, 68.9, 69.3, 69.6, 69.7, 70.4, 70.43, 70.8, 70.9, 71.0, 72.5 (OCH₂), 114.3, 114.4, 115.0 (Aryl-H), 128.1, 129.3, 131.8, 132.4 (Phenyl-C), 164.1 (Aryl-CO-), 193.6 (-C=O).

MS (pos. ESI) m/z (%): (100)

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 2873 (w), 1712 (m), 1666 (m), 1595 (s), 1509 (s), 1423 (m), 1351 (m), 1254 (s), 1222 (m), 1161 (s), 1099 (s), 920 (s), 816 (m), 769 (m), 615 (s) cm⁻¹.

8.3.33 Darstellung von 4,4'-(TBDMS-triethylenglycol)diphenylglucoluril **120**

Eine Lösung aus **119** (1.0 g, 1.36 mmol), Harnstoff **35** (170 mg, 2.72 mmol), Natriumhydroxid (109 mg, 2.72 mmol) in 20 ml Ethanol wurde für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde anschließend auf Wasser gegossen und der ausgefallene, farblose Feststoff abzentrifugiert, mehrmals mit Wasser gewaschen und zur Trocknung lyophilisiert. Man erhielt so **120** in einer Ausbeute von 45 % (0.5 g, 0.61 mmol) als farblosen Feststoff.

Smp.: <250 °C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.03 (s, 12 H, -Si-CH₃), 0.86 (s, 18 H, -Si-C(CH₃)₃), 3.44 – 3.93 (m, 24 H, -CH₂), 6.64 (d, 2 H, Phenyl-H); 6.95 (d, 2 H, Phenyl-H), 7.59 (s, 4 H, -NH).

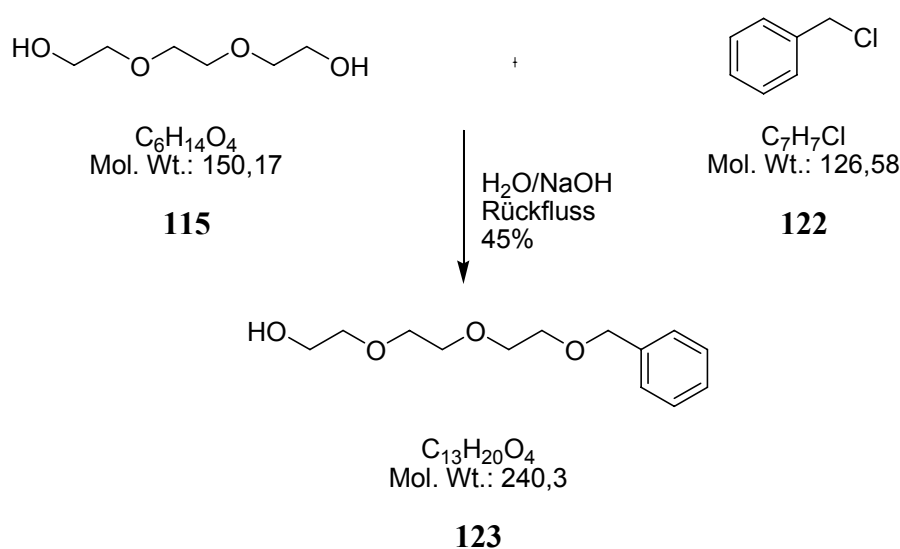
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = -5.3 (Si-CH₃), 17.9 (-C(CH₃)₃), 25.8 (-C(CH₃)₃), 60.2, 62.3, 67.0, 68.8, 69.7, 69.9, 69.92, 71.9, 72.3 (OCH₂), 81.6 (Glucoluril-C) 113.3 (Phenyl-C), 128.3, 130.5 (Phenyl-C), 157.9 (Aryl-C=O-), 160.6 (-C=O).

MS (pos. ESI) m/z (%): 841 (100) [M+Na]⁺.

HR-MS ber. für $C_{40}H_{66}N_4NaO_{10}Si_2^+$ $[M+Na]^+$ 841.42097; gefunden: 841.41846.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 3218 (w), 2927 (w), 2856 (w), 2158 (w), 1975 (w), 1713 (m), 1669 (s), 1488 (m), 1298 (m), 1248 (m), 1105 (s), 951 (m), 832 (s), 722 (s), 628 (w) cm^{-1} .

8.3.34 Darstellung von Triethylenglykolmonobenzylether **123**

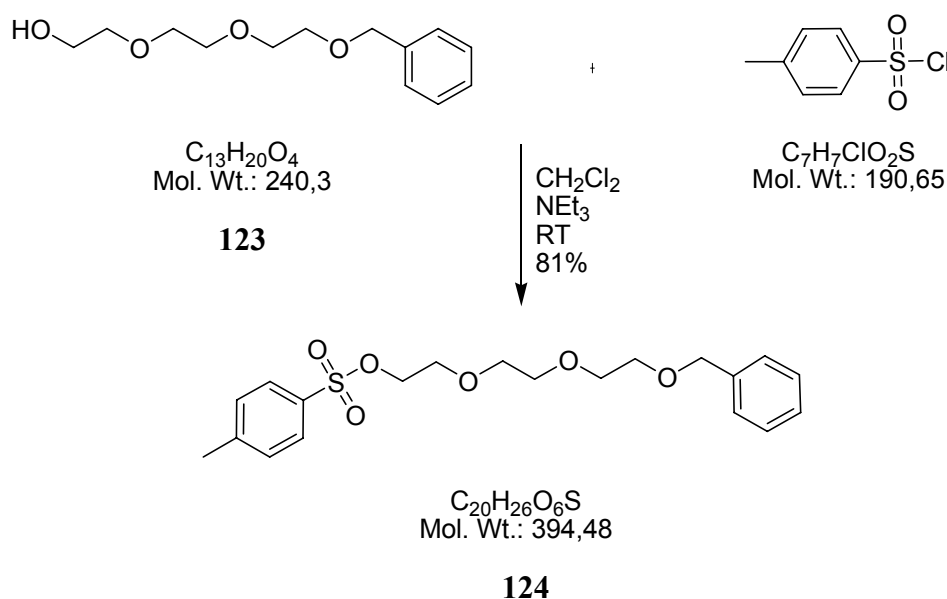


Eine Lösung aus Triethylenglykol **115** (100 g, 0.66 mol), Natriumhydroxid (17.6 g, 0.44 mol) und Benzylchlorid **122** (28.1 g, 0.22 mol) in 300 ml Wasser wurde 12 h unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden jeweils mit einer 1 M-NaHSO₄- und einer gesättigten NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Anschließend wurde der Rückstand unter vermindertem Druck fraktionierend destilliert (Sdp.: 130-133 °C, $p = 2.5 \cdot 10^{-2}$ bar). Man erhielt so **123** als eine farblose, leicht viskose Flüssigkeit (23.5 g, 0.1 mol, 45 %).

R_f 0.53 (SiO₂, Hexan/Essigester 3/2).

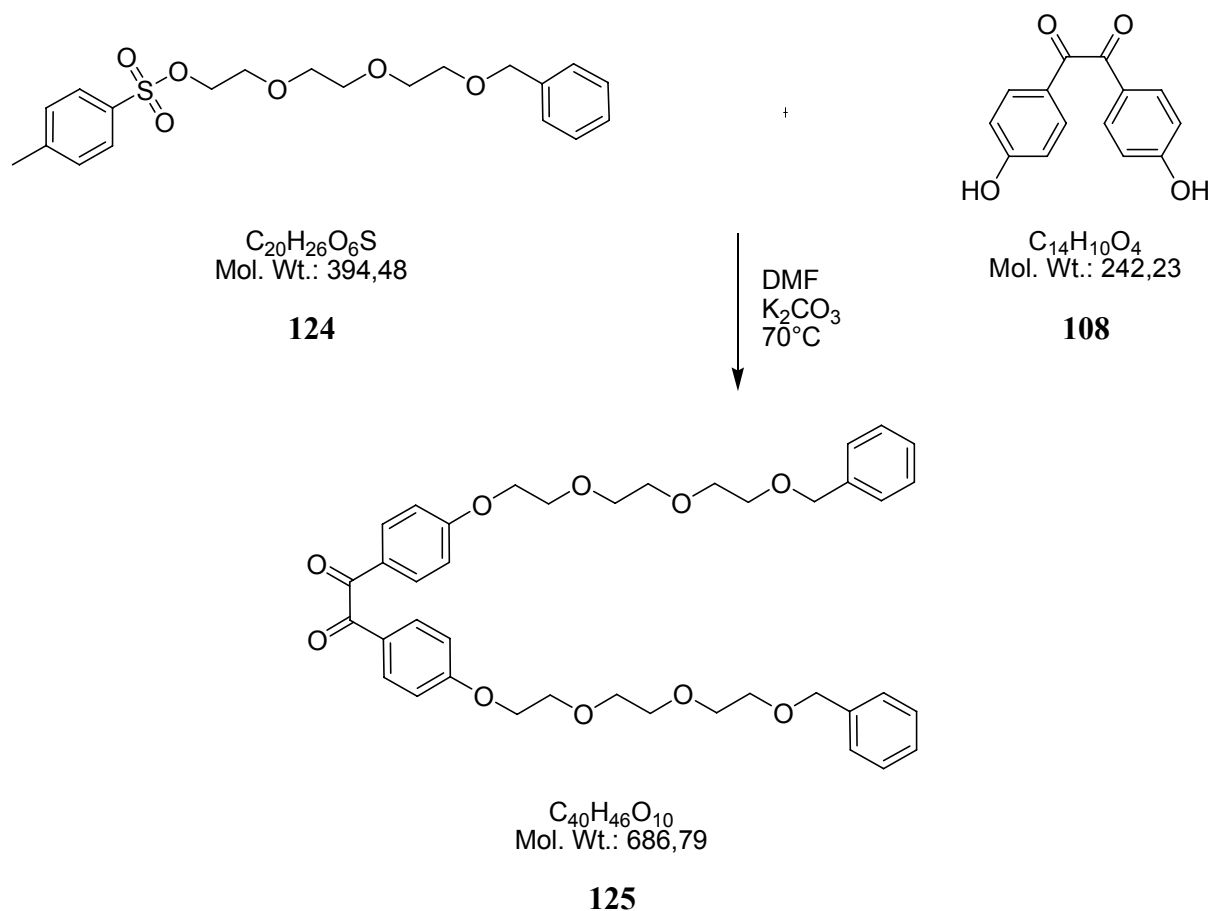
$^1\text{H-NMR}$	(400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.39$ (s, 1 H, $-\text{OH}$), 3.52-3.66 (m, 12 H, $-\text{CH}_2-$), 4.49 (s, 2 H, Benzyl- CH_2), 7.19-7.21 (m, 5 H, Phenyl- H).
$^{13}\text{C-NMR}$	(400 MHz, CDCl_3): $\delta = 61.7, 69.4, 70.4, 70.7, 72.9, 73.3$ (CH_2), 127.8, 128.4, 138.2 (Benzyl- C).
FT-IR	$\tilde{\nu} = 3409$ (s), 2869 (s), 1716 (m), 1452 (m), 1773 (s), 1096 (s), 1067 (s), 933 (m), 884 (m), 714 (s), 616 (w) cm^{-1} .

8.3.35 Darstellung von Triethylenglykolmonobenzylether-mono-Tosylester **124**.



Eine Lösung aus Benzyltriethylenglykol **123** (23.55 g, 0.1 mol), Triethylamin (20.7 ml, 0.15 mol) und Tosylchlorid (28.0 g, 0.15 mol) wurden in 250 ml Dichlormethan für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der ausgefallene, kristalline Feststoff abfiltriert, die organische Phase mit einer 1 M- NaHSO_4 -, dreimal mit gesättigter NaHCO_3 - und einmal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknung mit MgSO_4 wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Hexan/Essigester 3/2) erhielt man **124** als leicht bräunliche Flüssigkeit (32.0 g, 0.08 mol, 81 %).

R_f	0.2 (SiO ₂ , Hexan/Essigester 3/2).
¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 2.38 (s, 3 H, Aryl-CH ₃), 3.54-3.65 (m, 10 H, -CH ₂ -), 4.09-4.11 (m, 2 H, -CH ₂ -), 4.5 (s, 2 H, Benzyl-CH ₂), 7.19-7.21(m, 7 H, Aryl-H, Tosyl-CH), 7.73-7-75 (m, 2 H, Tosyl-CH).
¹³C-NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 21.7 (Tosyl-CH ₃), 68.8, 69.3, 69.5, 70.7, 70.4, 70.8, 73.3 (CH ₂), 127.7, 127.8, 128.0, 128.4, 129.9, 133.1, 138.3, 144.8 (Tosyl-CH, Aryl-CH).
FT-IR	$\tilde{\nu}$ = 2863 (s), 1733 (s), 1597 (s), 1453 (s), 1352 (s), 1174 (s) 1095 (s), 1015 (s), 916 (s), 814 (s), 773 (s), 740 (m), 661 (s) cm ⁻¹ .

8.3.36 4,4'-Di(triethylglykolmonobenzylether)oxyphenylbenzil **125**

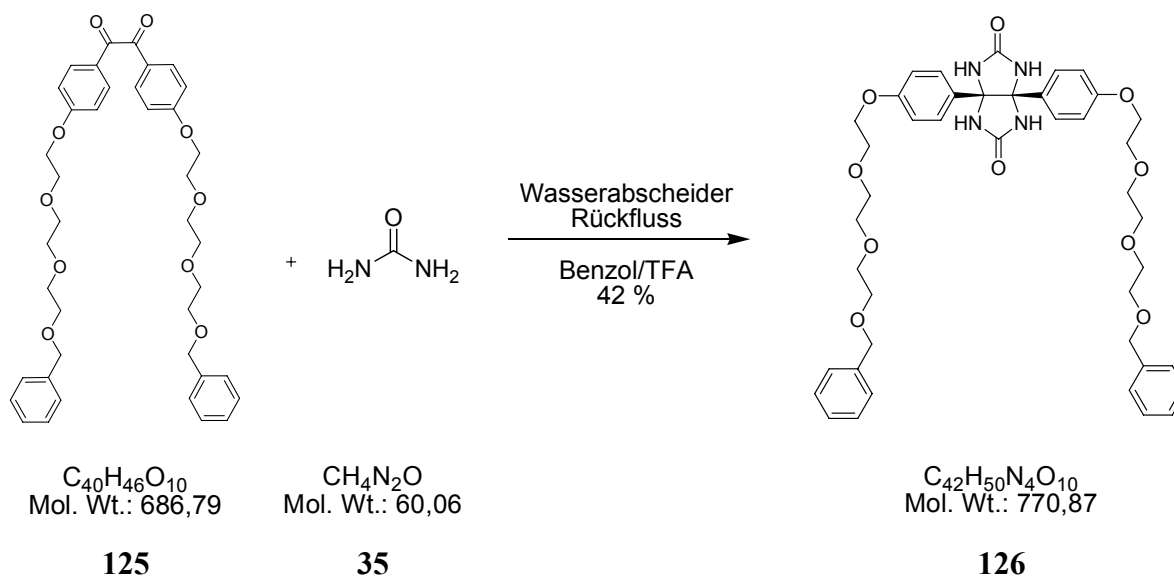
Eine Lösung aus 4,4'-Dihydroxybenzil **108** (5.05 g, 20.8 mol), **124** (16.4 g, 41.6 mmol) und Kaliumcarbonat (8.7 g, 60 mmol) in 150 ml DMF wurde bei 70 °C für 24 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert, mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Dichlormethan/Methanol 5/0.1). Man erhielt so **125** als gelbe, viskose Flüssigkeit (14.8 g, 20 mmol, 99 %).

R_f 0.49 (SiO_2 , Dichlormethan/Methanol 5/0.2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.62 (m, 16 H, $-\text{CH}_2-$), 3.88, 4.18 (m, 8 H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$), 4.55 (s, 4 H, Benzyl- CH_2), 6.95 (d, 4 H, $J = 9.08$ Hz, Benzil- CH), 7.32-7.33 (m, 10 H, Benzyl- CH), 7.91 (d, 4 H, $J = 9.08$ Hz, Benzil- CH).

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3): $\delta = 67.9, 69.6, 70.82, 70.82, 71.1, 73.4$ ($\underline{\text{CH}_2}$), 114.9, 126.5, 127.8, 132.4, 138.4, 164.2 (Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 193.6 (Benzil- $\underline{\text{CO}}$).
MS	(pos. ESI) m/z (%): 737 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
HR-MS	ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{NaO}_{10}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 737.33017; gefunden: 737.32964.
FT-IR	$\tilde{\nu} = 2866$ (w), 1714 (w), 1665 (m), 1594 (s), 1509 (s), 1453 (m), 1309 (m), 1260 (s), 1220 (s), 1159 (s), 1097 (s), 883 (m), 741 (s), 616 (s) cm^{-1} .

8.3.37 Di-(Triethylglykolmonobenzylether)phenylglucoluril **126**



Eine Lösung aus **125** (12.0 g, 17.4 mmol), Harnstoff **35** (2.1 g, 35.0 mmol) und 3 ml Trifluoressigsäure in 250 ml Benzol wurde unter Verwendung eines Wasserabscheiders für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt, der entstandene Feststoff in ca. 750 ml siedendem Ethanol gelöst, im Eisbad abgekühlt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Nach Trocknung im Vakuum über P_4O_{10} erhielt man so 4,4'-

Di(triethylglykolmonobenzylether)diphenylglucoluril **126** als braunen Feststoff (6.50 g, 8.4 mmol, 42 %).

Smp <230°C.

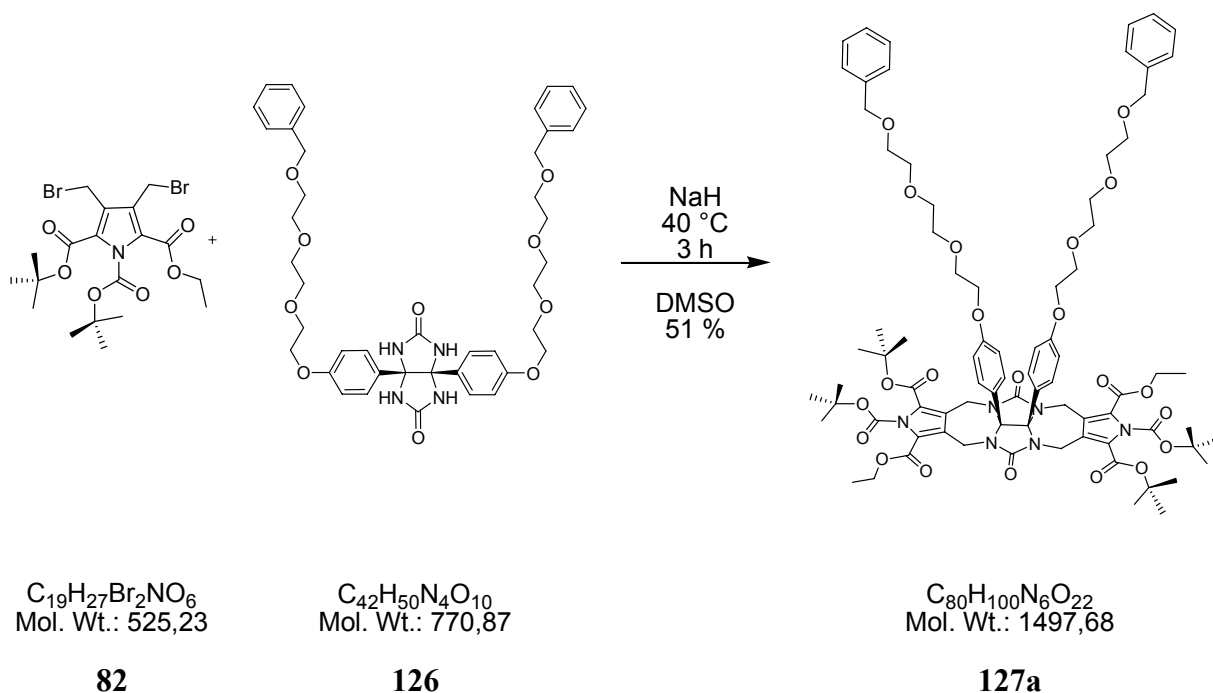
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 3.35-3.92 (m, 24 H, -O-CH₂-), 4.47 (s, 4 H, Benzyl-CH₂), 6.63 (d, 4 H, J = 8.72 Hz, Benzil-CH), 6.95 (d, 4 H, J = 8.72 Hz, Benzil-CH), 7.32-7.33 (m, 10 H, Benzyl-CH), 7.60 (s, 4 H, Glucoluril-NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 66.9, 68.8, 69.1, 69.7, 69.8, 69.9, 72.0 (CH), 81.5 (Glucoluril-C), 113.3, 127.3, 127.4, 128.2, 128.3, 130.5, 138.5 (Benzyl-C, Phenyl-C), 157.8 (Phenyl-CO-), 160.5 (Glucoluril-CO).

MS (neg. ESI) m/z(%): 793 (100) (M+Na)⁺.

HR-MS ber. für C₄₂H₅₀N₄NaO₁₀⁺ [M+Na]⁺: 793.34246; gefunden: 793.34191.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 3226 (w), 2862 (w), 1717 (m), 1666 (s), 1491 (m), 1454 (m), 1300 (m), 1232 (m), 1105 (s), 951 (m), 834 (m), 735 (s), 697 (s) cm⁻¹.

8.3.38 Darstellung von *trans*-127a und *cis*-127b

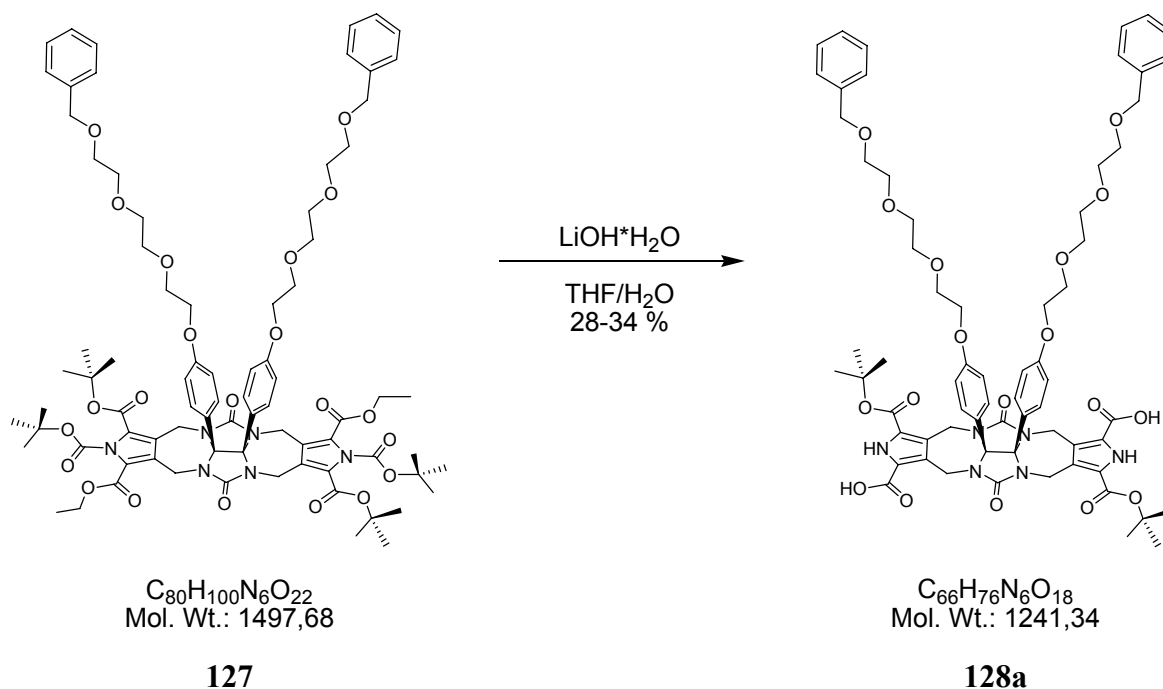
Zu einer Lösung aus **126** (366 mg, 0.47 mmol) in 200 ml wasserfreiem DMSO bei 40 °C unter Stickstoffatmosphäre wurde NaH (60 % in Paraffin) (68 mg, 2.82 mmol) gegeben und für 30 min gerührt. Anschließend wurde **82** (500 mg, 0.95 mmol), gelöst in 50 ml erwärmtem DMSO innerhalb von 15 min zugegeben. Diese Lösung wurde für weitere 3 h bei 40 °C gerührt und anschließend auf eine Mischung aus Eis/Kochsalz 1/1 gegossen. Der gelbe Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 5/0.1). Man erhielt so das Gemisch der beiden Isomere (*cis/trans*) **127** als gelbes Öl (360 mg, 0.24 mmol, 51 %).

R_f trans-Isomer: 0.53 (SiO₂, Hexan/Essigester 3/2).

cis-Isomer: 0.63 (SiO₂, Hexan/Essigester 3/2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.39-1.40 (m, 6 H, Ethylester-CH₃), 1.56, 1.60, 1.61, 1.62 (s, 36 H, (-C(CH₃)₃)), 3.62-3.99 (m, 28 H, Triethylenglycol-CH₂, Pyrrol-CH₂-N-), 4.32-4.36 (m, 4 H, Ethylester-CH₂), 4.55 (s, 4 H, Benzyl-CH₂), 5.70-5.83 (Pyrrol-CH₂-N-), 6.63-6.65, 6.86-6.89 (m, 4 H, Glucoluril-Phenyl-CH), 7.23-7.30 (Benzyl-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$	(100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9, 14.4, 14.4$ (Ethylester- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 27.4, 27.43, 28.31, 28.35, 28.39 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 36.4, 36.5 (Pyrrol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N-}$), 61.0, 61.3, 61.4, 61.8, (Ethylester- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 67.5, 69.5, 69.6, 70.1, 70.4, 70.7, 70.71, 70.73, 70.9, 71.3, 72.6, 73.3 (Triethylenglycol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, Ethylester- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 82.57, 82.6, 82.7, 83.06, 83.1, 83.14 (Glucoluril- $\underline{\text{C}}$, Benzyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 85.5, 85.7, 85.8, 86.1 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 114.9, 120.8, 122.3, 122.7, 124.3, 124.5, 124.7, 124.7, 125.9, 126.0, 126.2, 127.0, 127.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.4, 129.6, 129.7, 138.3, 148.6, 148.8 (Pyrrol- $\underline{\text{C}}$, Benzyl- $\underline{\text{C}}$, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 157.4, 157.5, 159.0, 159.3, 159.9, 160.07, 160.1, 160.13, 160.5 ($-\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{R}$).
MS	(pos.ESI) m/z (%): 1520 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.
HS-MS	ber. für $\text{C}_{80}\text{H}_{100}\text{N}_6\text{O}_{22}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1519.67829; gefunden: 1519.67865.

8.3.39 Darstellung von *trans*-128a und *cis*-128b

Ein *cis/trans*-Isomerengemisch von **127** (1.18 g, 0.79 mmol) wurde in THF/H₂O 3/1 mit LiOH·H₂O (157 mg, 3.74 mmol) für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 5 % HCl vorsichtig neutralisiert und das THF im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde lyophilisiert und mittels MPLC gereinigt (RP 18, Rampe Wasser/0.1 % NEt₃ auf MeOH). Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 5 % HCl neutralisiert und lyophilisiert. Beide Isomeren konnten dadurch getrennt voneinander isoliert werden, zuerst *trans*-**128a** (333 mg, 0.27 mmol, 34 %) dann *cis*-**128b** (268 mg, 0.22 mmol, 28 %).

trans-**128a**:

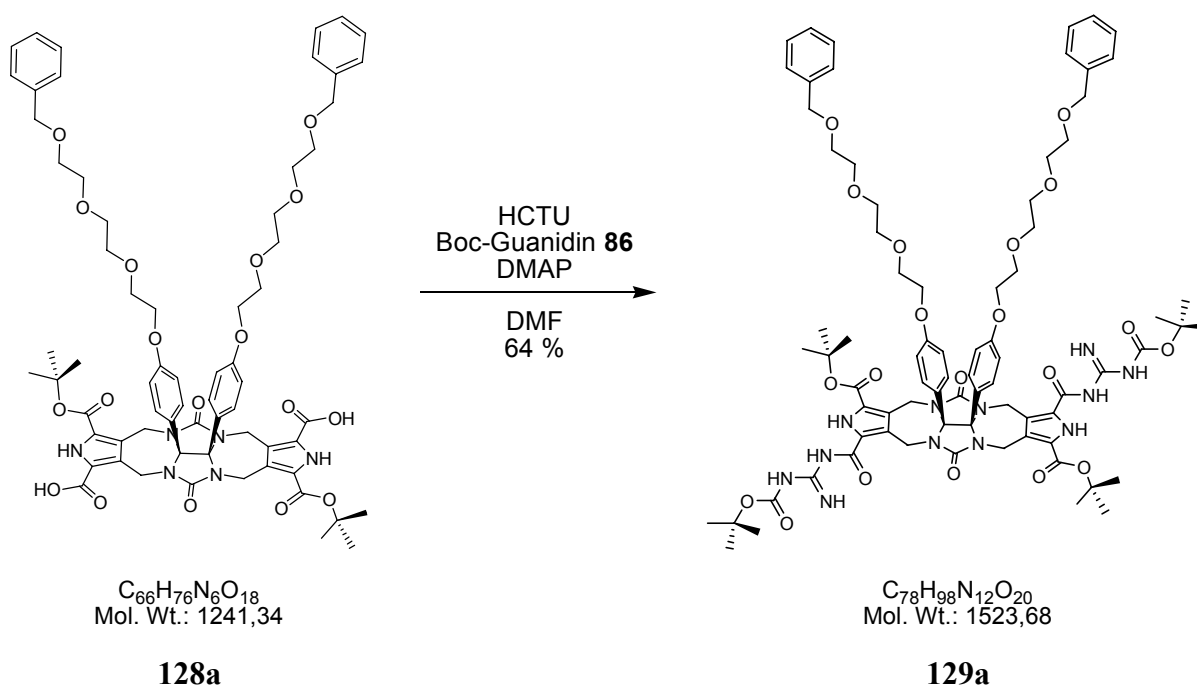
Smp <250 °C.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO): δ = 1.53 (s, 16 H, -C(CH₃)₃), 3.52-3.96 (m, 28 H, Triethylglycol-CH₂, Pyrrol-CH₂-N), 4.46 (s, 4 H, Benzyl-CH₂), 5.67-5.71, 5.99-6.01 (m, 4 H, Pyrrol-CH₂-N), 6.73-6.77 (m, 8 H, Phenyl-CH), 7.23-7.24 (m, 10 H, Benzyl-CH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$	(150 MHz, DMSO): $\delta = 28.1$ ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 36.1, 36.2 (Pyrrol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 67.1, 68.7, 69.1, 69.8, 69.81, 69.9, 72.0 (Triethylenglycol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 80.6, 85.6 (Glucoluril- $\underline{\text{C}}$, $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 114.7, 124.1, 126.3, 127.3, 127.4, 127.47, 127.5, 128.2, 128.23, 129.2, 129.2, 129.4, 138.5 (Pyrrol- $\underline{\text{C}}$, Benzyl- $\underline{\text{C}}$, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 157.0 (Phenyl- $\underline{\text{C}}\text{-O}$), 158.3, 160.0, 162.6 ($-\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{R}$).
MS	(pos. ESI) m/z (%): 1265 (100) $[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^{2+}$.
MS-HR	ber. für $\text{C}_{66}\text{H}_{77}\text{N}_6\text{NaO}_{18}^{2+}$ $[\text{M} + \text{H} + \text{Na}]^{2+}$: 1264.51811; gefunden: 1264.51841.
FT-IR	$\tilde{\nu} = 3295$ (m), 2861 (m), 1691 (s), 1605 (s), 1456 (s), 1341 (s), 1290 (w), 1249 (s), 1131 (s), 924 (m), 882 (m), 6353 (m), 620(s) cm^{-1} .
<i>cis-128b</i> :	
Smp	<250 °C.
$^1\text{H-NMR}$	(600 MHz, DMSO): $\delta = 1.54$ (s, 16 H, $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 3.50-3.96 (m, 28 H, Triethylenglycol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, Pyrrol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 4.46 (s, 4 H, Benzyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 5.67-5.69, 5.98-6.01 (m, 4 H, Pyrrol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 6.73-6.79 (m, 8 H, Phenyl- $\underline{\text{C}}\text{H}$), 7.23-7.25 (m, 10 H, Benzyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$).
$^{13}\text{C-NMR}$	(150 MHz, DMSO): $\delta = 28.0$ ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 36.1, 36.2 (Pyrrol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$), 67.1, 68.7, 69.1, 69.8, 69.81, 69.9, 72.0 (Triethylenglycol- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 80.6, 85.6 (Glucoluril- $\underline{\text{C}}$, $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 114.7, 124.2, 126.5, 127.3, 127.4, 127.47, 127.5, 128.2, 128.23, 129.2, 129.2, 129.4, 138.5 (Pyrrol- $\underline{\text{C}}$, Benzyl- $\underline{\text{C}}$, Phenyl- $\underline{\text{C}}$), 157.0 (Phenyl- $\underline{\text{C}}\text{-O}$), 158.3, 160.0, 162.6 ($-\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{R}$).
MS	(neg. ESI) m/z (%): 1239 (100) $[\text{M} - \text{H}]^-$.
MS-HR	ber. für $\text{C}_{66}\text{H}_{75}\text{N}_6\text{O}_{18}^-$ $[\text{M} - \text{H}]^-$: 1239.51433; gefunden: 1239.51274.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 3238 (m), 2861 (m), 1692 (s), 1608 (s), 1455 (s), 1341 (s), 1290 (w), 1249 (s), 1131 (s), 924 (m), 882 (m), 6353 (m), 621(s) cm^{-1} .

8.3.40 Darstellung von *trans*-129a und *cis*-129b



Eine Lösung aus *trans*-**128a** (313 mg, 0.25 mmol), PyBOP (328 mg, 0.63 mmol), Boc-Guanidin **86** (100 mg, 0.63 mmol) und NMM (102 mg, 110 μl , 1.6 mmol) in 5 ml trockenem DMF wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf 50 ml Wasser gegossen, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5/0.2) erhielt man so *trans*-**129a** als leicht gelblichen Feststoff (245 mg, 0.16 mmol, 64 %). Die Durchführung für das *cis*-**129b** war identisch (151 mg, 0.1 mmol, 50 %).

trans-**129a**:

R_f 0.31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5/0.2).

Smp 164 °C.

¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.42, 1.51 (s, 35 H, -C(CH ₃) ₃), 3.55-3.93 (m, 28 H, Triethylenglykol-CH ₂ , Pyrrol-CH ₂ -N), 4.48 (s, 4 H, Benzyl-CH ₂), 5.73-5.77, 6.23 (m, 4 H, Pyrrol-CH ₂ -N), 6.56-6.59, 6.77-6.88 (m 8 H, Phenyl-CH), 7.17-8.34 (m, 10 H, Benzyl-CH), 8.37 (s, 2 H, Pyrrol-NH), 8.66, 9.37 (Guanidin-NH).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃): δ = 27.4, 28.1, 28.2, 28.5, 28.53 (-C(CH ₃) ₃), 36.7, 36.9 (Pyrrol-CH ₂ -N), 67.5, 69.6, 70.8, 71.0, 73.4 (Triethylenglykol-CH ₂), 82.1, 82.3, 83.3, 83.5, 86.4 (Glucoluril-C, -C(CH ₃) ₃), 114.8, 121.3, 125.0, 126.3, 127.3, 127.6, 129.8, 138.5 (Pyrrol-C, Benzyl-C, Phenyl-C), 157.8 (Phenyl-C-O), 158.1, 158.7, 159.0, 160.2, 160.3, 171.3 (-CO ₂ R, Guanidin-C).
MS	(pos. ESI) m/z (%): 1524 (100) [M + H] ⁺ .
MS-HR	ber. für C ₇₈ H ₉₉ N ₁₂ O ₂₀ ⁺ [M + H] ⁺ : 1523.70931; gefunden: 1523.70802.
FT-IR	$\tilde{\nu}$ = 2487 (w), 2157 (m), 1691 (m), 1452 (s), 1239 (m), 1140 (s), 883 (m), 837 (m), 749 (m), 616 (m), 604 (s) cm ⁻¹ .
<i>cis</i>-129b:	
R_f	0.27 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH 5/0.2).
Smp	161 °C.
¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.42, 1.52 (s, 35 H, -C(CH ₃) ₃), 3.55-3.87 (m, 28 H, Triethylenglykol-CH ₂ , Pyrrol-CH ₂ -N), 4.48 (s, 4 H, Benzyl-CH ₂), 5.74-5.78, 6.25 (m, 4 H, Pyrrol-CH ₂ -N), 6.57-6.59, 6.83 (m 8 H, Phenyl-CH), 7.16-8.37 (m, 10 H, Benzyl-CH), 8.37 (s, 2 H, Pyrrol-NH), 8.66, 9.37 (Guanidin-NH).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃): δ = 28.1, 28.2, 28.3, 28.4, 28.46, 28.48, 29.8 (-C(CH ₃) ₃), 36.6, 36.9 (Pyrrol-CH ₂ -N), 67.5, 69.6, 70.7, 70.76, 70.8, 70.9, 73.3 (Triethylenglykol-CH ₂), 82.2, 82.5, 82.6, 82.7, 86.3, 86.4

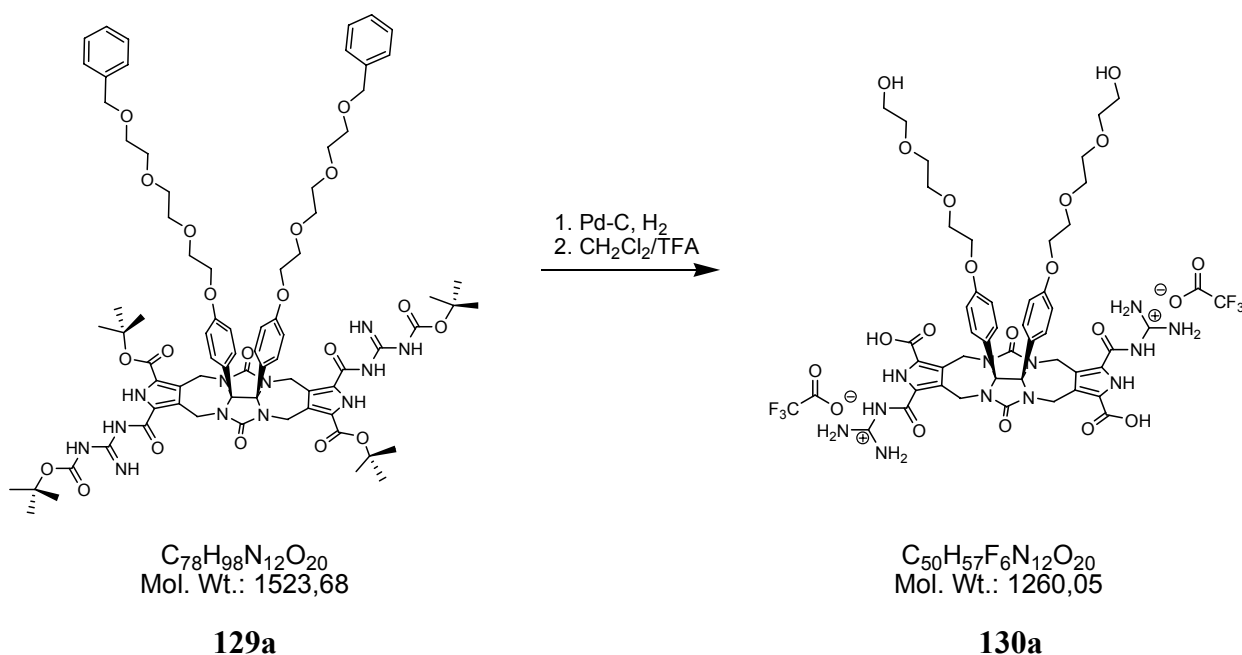
(Glucoluril-C, -C(CH₃)₃), 114.8, 120.6, 121.1, 122.0, 122.03, 122.6, 124.8, 125.0, 125.1, 127.8, 128.5, 129.8, 138.4 (Pyrrol-C, Benzyl-C, Phenyl-C), 157.7 (Phenyl-C-O), 157.9, 157.9, 158.0, 158.5, 158.9 (-CO₂R, Guanidin-C).

MS (pos. ESI) m/z (%): 1547 (100) [M + Na]⁺, 1524 (80) [M + H]⁺.

MS-HR ber. für C₇₈H₉₉N₁₂O₂₀⁺ [M + H]⁺: 1523.70931; gefunden: 1523.70742.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 2487 (w), 2157 (m), 1691 (m), 1452 (s), 1239 (m), 1140 (s), 883 (m), 837 (m), 749 (m), 616 (m), 604 (s) cm⁻¹.

8.3.41 Darstellung von *trans*-130a und *cis*-130b



Zur Hydrolyse des Benzylethers wurde in eine Lösung aus *trans*-**129a** (100 mg, 0.066 mmol) und 50 mg Palladium-Aktivkohle in 10 ml Methanol für 4 h bei 40 °C Wasserstoff geleitet. Nach beendeter Hydrolyse (DC-Kontrolle CH₂Cl₂/MeOH 5/0.2) wurde die Palladium-Aktivkohle mittels Spritzenfilter abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingengt. Der verbleibende Rückstand wurde in 1 ml Dichlormethan gelöst, in einem Eisbad auf 0 °C

gekühlt und mit 9 ml Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 30 min gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel im Hochvakuum bei Raumtemperatur entfernt. Man erhält so das entschützte TFA-Salz von trans-**130a** als leicht gelben Feststoff (79 mg, 0.063 mmol, 95 %). Die Durchführung für cis-**130b** war identisch (77 mg, 0.061 mmol, 93 %).

Zur Überführung in die Zwitterionen wurden die TFA-Salze von **130a** und **130b** in einem Gemisch aus DMSO/Methanol/Wasser suspendiert. Anschließend wurde mit 1 M-Natriumhydroxid-Lösung der pH-Wert auf 11 eingestellt und ungelöster Feststoff abfiltriert. Mit 5 %iger Salzsäure wurde die Lösung auf etwa pH 5-6 angesäuert, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Nach Entfernen des Lösemittels zuerst im Vakuum, anschließend durch Lyophilisation wurde der zurückbleibende Feststoff in Wasser suspendiert, abzentrifugiert und erneut lyophilisiert. Auf Grund der Unlöslichkeit konnte lediglich das Zwitterion **130a** im ESI-Spektrum als Monomer nachgewiesen werden.

trans-130a:

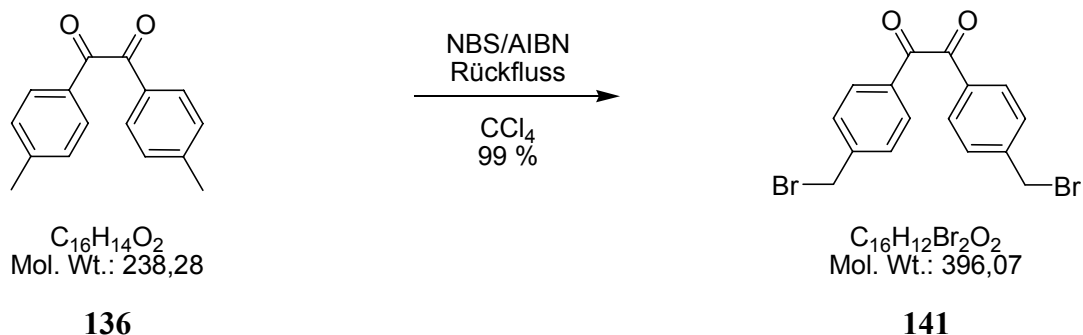
¹H-NMR (600 MHz, DMSO + 10 % TFA): δ = 3.39-3.97 (m, 28 H, Triethylenglykol-CH₂, Pyrrol-CH₂-N-), 5.62-5.74 (dd, 4 H, Pyrrol-CH₂-N-), 6.76-6.85 (m, 8 H, Phenyl-CH), 8.24-8.51 (m, 1 H, Guanidin-NH₂), 11.24 (s, 2 H, Pyrrol-NH), 12.14 (s, 2 H, Pyrrol-NH).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO + 10 % TFA): δ = 36.0, 36.1 (Pyrrol-CH₂-N), 60.5, 63.1, 67.6, 69.1, 70.1, 70.4, 72.6, 72.7 (Triethylenglykol-CH₂), 86.3 (Glucoluril-C), 115.2, 115.9, 121.9, 123.1, 127.4, 127.9, 128.0, 129.6, 129.8, 130.2 (Pyrrol-C, Phenyl-C), 157.1, 157.6, 161.7 (COOR).

MS (pos. ESI) m/z (%): 1031 (50) [M - 2 H]⁺.

MS-HR ber. für C₄₆H₅₅N₁₂O₁₆ [M + H]: 1031.3859; gefunden: 1031.38543.

8.3.42 Darstellung von 1,2-Di(4-(bromomethyl)phenyl)benzil **141**



Eine Lösung aus 4,4'-Dimethylbenzil **136** (10 g, 42.0 mmol), n-Bromsuccinimid (15.7 g, 88.2 mmol) und einer katalytischen Menge AIBN in 200 ml Tetrachlormethan für 60 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf 0 °C wurde der ausgefallene, farblose Feststoff abfiltriert und das Lösemittel des Rückstandes im Vakuum entfernt. Umkristallisation aus Hexan bei -30 °C ergab das 4,4'-Dibromomethylbenzil **141** als farblosen, kristallinen Feststoff (9.0 g, 22.7 mmol, 54 %).

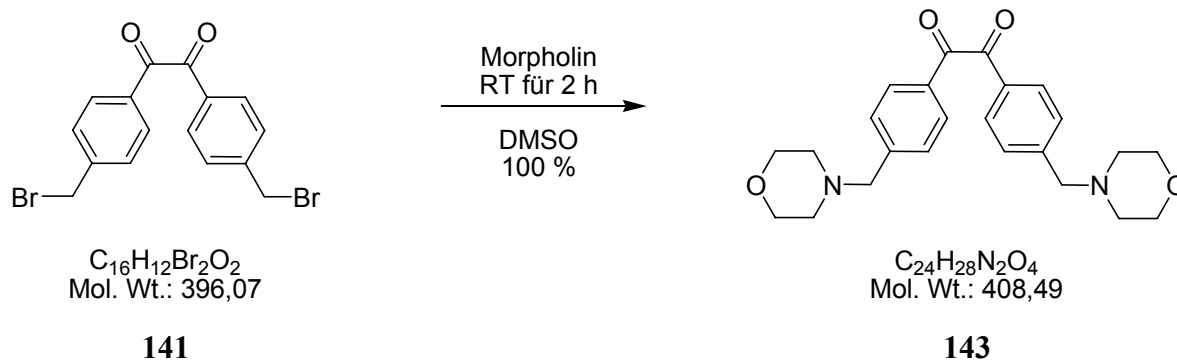
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): $\delta = 4.79$ (s, 4 H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 7.68 (d, 4 H, $J = 8.32$ Hz, Phenyl- $\underline{\text{H}}$), 7.92 (d, 4 H, $J = 8.32$ Hz, Phenyl- $\underline{\text{H}}$).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): $\delta = 31.8$ ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 129.8, 130.6, 132.9 144.9 (Benzyl- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 193.5 (C=O).

MS (pos. ESI) m/z (%): 416 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

MR-HR ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{NaO}_2^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$: 416.90963; gefunden: 416.90963.

FT-IR $\tilde{\nu} = 2158$ (m), 2025 (m), 1671 (s), 1602 (s), 1412 (m), 1319 (m), 1213 (m), 1195 (s), 1169 (m), 892 (m), 852 (m), 762 (m), 699 (s) cm^{-1} .

8.3.43 Darstellung von 1,2-Di(4-(morpholinomethyl)phenyl)benzil **143**

Eine Lösung aus 4,4'-Dibromomethylbenzil **141** (1.0 g, 2.52 mmol) und Morpholin (1.3 g, 15.2 mmol) in 10 ml DMSO wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung aus Wasser gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, dreimal mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhielt man so das 4,4'-Di(morpholinomethyl)benzil **143** als gelbes Öl (1.03 g, 2.52 mmol, 99 %).

R_f 0.28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 3/2).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.47 (m, 8 H, -N-CH₂-), 3.58 (s, 4 H, Aryl-CH₂), 3.72 (m, 8 H, -O-CH₂-), 7.50 (d, 4 H, J = 7.36 Hz, Phenyl-H), 7.92 (d, 4 H, J = 7.36 Hz, Phenyl-H).

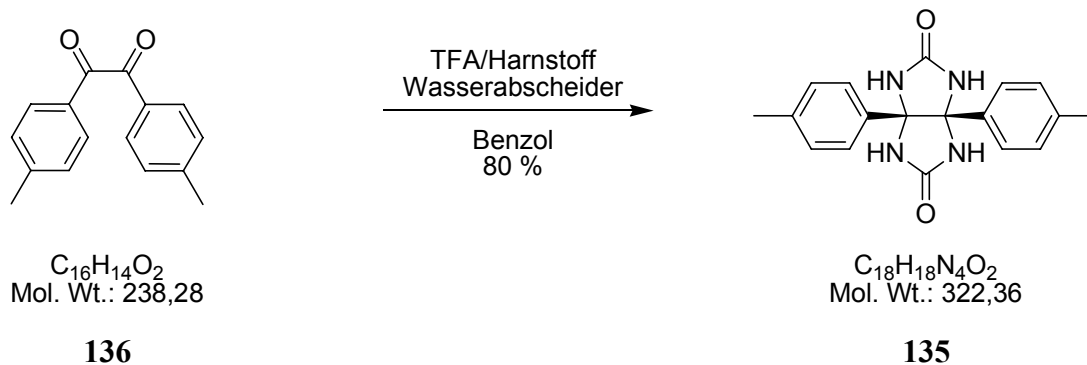
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 53.8 (Morpholin-CH₂), 63.1 (Benzyl-CH₂), 67.1 (Morpholin-CH₂), 129.6, 130.1 132.2 146.0 (Aryl-C), 194.3 (C=O).

MS (pos. ESI) m/z (%): 409 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HR-MS ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4^+ [\text{M} + \text{H}]^+$: 409.21218; gefunden: 409.21219.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 2804 (w), 1666 (s), 1603 (s), 1454 (w), 1415 (w), 1211 (s), 1112 (s), 1006 (s), 913 (w), 887 (w), 864 (s), 741 (m) 621 (s) cm^{-1} .

8.3.44 Darstellung von 4,4'-Dimethylphenylglucoluril **135**



Die Durchführung entspricht der des 4,4'-Diphenylglucolurils (7.3.17).

Ansatzgröße: 4,4'-Dimethylbenzil **136** (5.0 g, 21.0 mmol), Harnstoff **35** (2.65 g, 44.1 mmol), TFA (1.5 ml), Benzol (200 ml).

Ausbeute von **135**: 80 % (5.4 g, 16.8 mmol)

Smp < 250 °C.

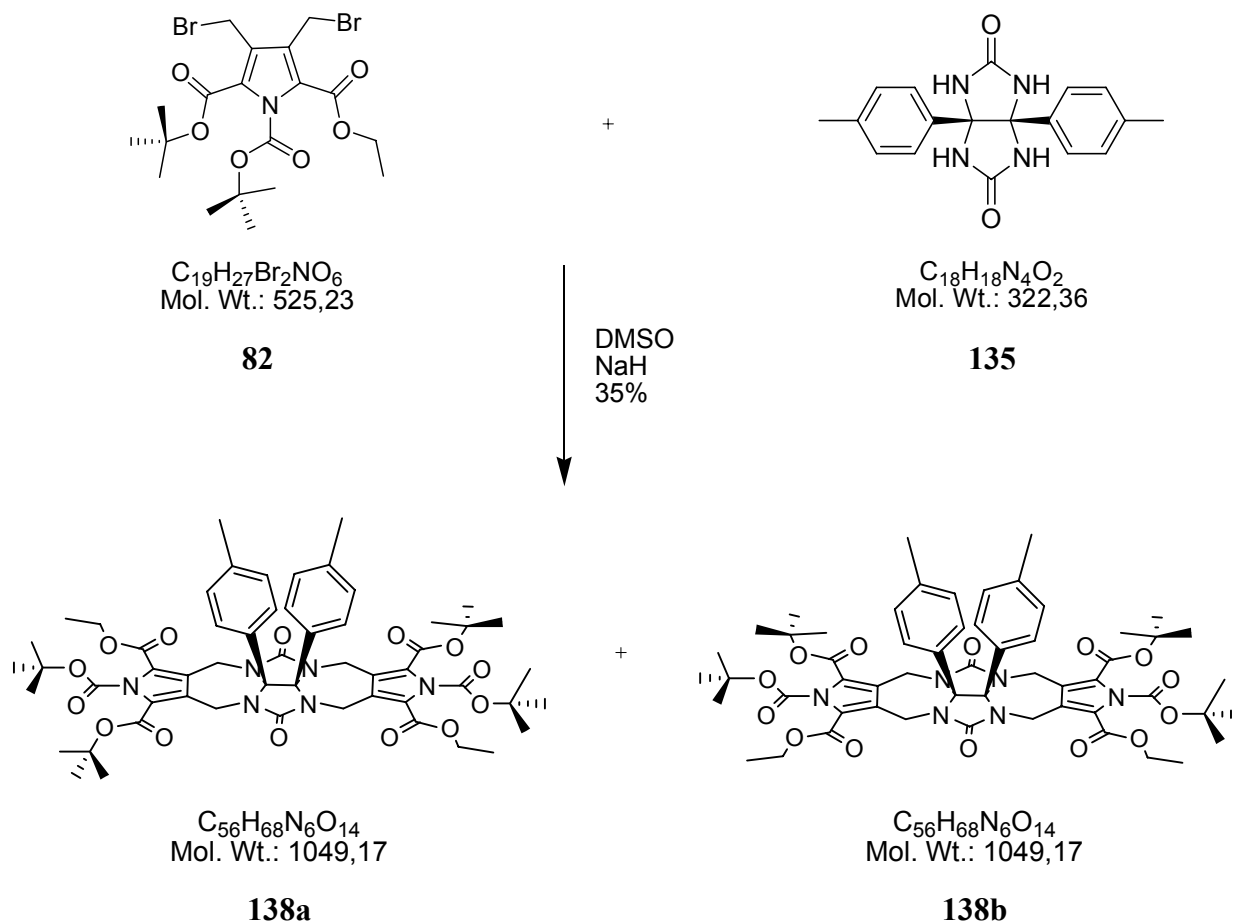
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): $\delta = 2.12$ (s, 6 H, -CH₃), 6.88 (d, 4 H, Phenyl-H), 6.96 (d, 4 H, Phenyl-H), 7.63 (s, 4 H, -NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): $\delta = 20.5$ (-CH₃), 81.6 (Glucoluril-C), 126.9, 127.9, 128.3 (Phenyl-C), 135.5, 136.7 (Phenyl-C), 160.6 (C=O).

MS (pos. ESI) m/z (%): 323 (100) [M + H]⁺.

HR-MS ber. für C₁₈H₁₉N₄O₂⁺ [M + H]⁺: 323.15025; gefunden: 323.15023.

FT-IR $\tilde{\nu} = 2157$ (s), 1665 (s), 1497 (s), 1107 (s), 954 (m), 822 (m), 772 (s), 721 (s), 664 (s), 605 (s) cm⁻¹.

8.3.45 Darstellung von *trans*-138a und *cis*-138b

Die Durchführung und Aufarbeitung entsprach der Synthese von 7.3.18.

Ansatzgröße: Dibromomethyl-N-Boc-Pyrrol **82** (1.0 g, 1.9 mmol), 4,4'-Dimethylphenyl-glucoluril **135** (0.31 g, 0.96 mmol), NaH (60 %) (228 mg, 5.7 mmol).

Ausbeute: *trans*-**138a** (172 mg, 0.16 mmol, 17 %);
cis-**138b** (199 mg, 0.19 mmol, 20 %).

trans-**138a**:

R_f 0.6 (Hexan/Essigester 3/2).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (t, 6 H, J = 7.08 Hz, $-CH_2CH_3$), 1.57, 1.63 (s, 36 H, $-C(CH_3)_3$), 2.18 (s, 6 H, $-CH_3$), 3.88 (q, 4 H, J = 9.2 Hz, $-CH_2$),

4.35-4.42 (m, 4 H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$), 5.73-5.80 (m, 4 H, $-\underline{\text{CH}}_2$), 6.83-6.90, Phenyl-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.3, 14.4$ ($-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.1 (Phenyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 27.5, 28.5, 28.7, 29.8 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 36.8 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 61.4 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 83.2 (Glucoluril- $\underline{\text{C}}$), 85.7 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 122.4, 124.4, 126.1, 127.6, 128.4, 129.4, 129.7, 138.7 (Pyrrol- $\underline{\text{C}}$, Aryl- $\underline{\text{C}}$), 157.7, 159.4, 160.2 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$).

MS (pos. ESI) m/z (%): 1071 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS ber. für $\text{C}_{56}\text{H}_{68}\text{N}_6\text{NaO}_{14}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 1071.46857; gefunden: 1071.46538.

FT-IR $\tilde{\nu} = 2921$ (m), 2158 (m), 1775 (m), 1713 (s), 1448 (s), 1369 (s), 1247 (s), 1158 (s), 1134 (s), 1018 (w), 896 (m), 846 (m) cm^{-1} .

cis-**138b**:

R_f 0.44 (Hexan/Essigester 3/2).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (t, 6 H, $J = 7.08$ Hz, $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.58, 1.64 (s, 36 H, $-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 2.18 (s, 6 H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.87 (dd, 4 H, $J = 16.76$ Hz, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 4.36-4.40 (m, 4 H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 5.73-5.80 (m, 4 H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 6.87-6.90, Phenyl-H).

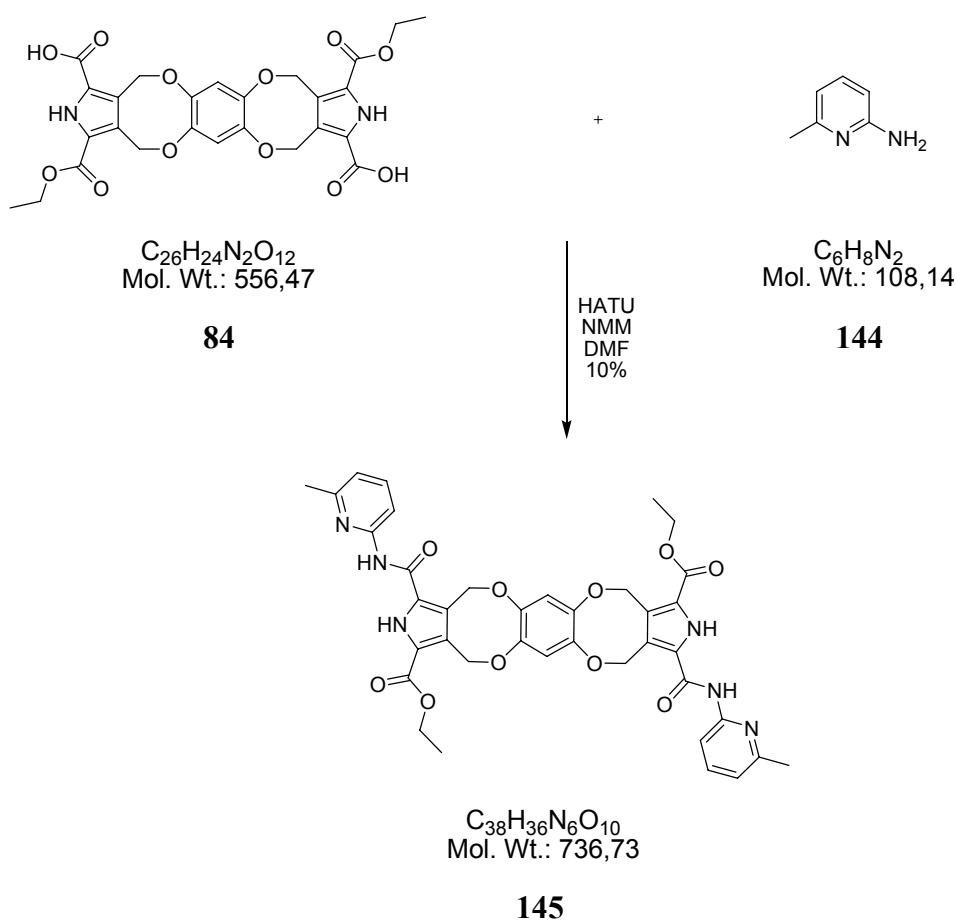
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.5$, ($-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.1 (Phenyl- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 27.5, 28.38, 28.4, 28.43, 28.5 ($-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 36.6, 36.8 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 61.5 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 83.1 (Glucoluril- $\underline{\text{C}}$), 85.6, 86.0 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 122.3, 124.6, 126.1, 127.7, 128.4, 129.4, 129.8, 138.7 (Pyrrol- $\underline{\text{C}}$, Aryl- $\underline{\text{C}}$), 157.6, 159.5, 160.2 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$).

MS (pos. ESI) m/z (%): 1071 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS ber. für $C_{56}H_{68}N_6NaO_{14}^+$ $[M + Na]^+$: 1071.46857; gefunden: 1071.46815.

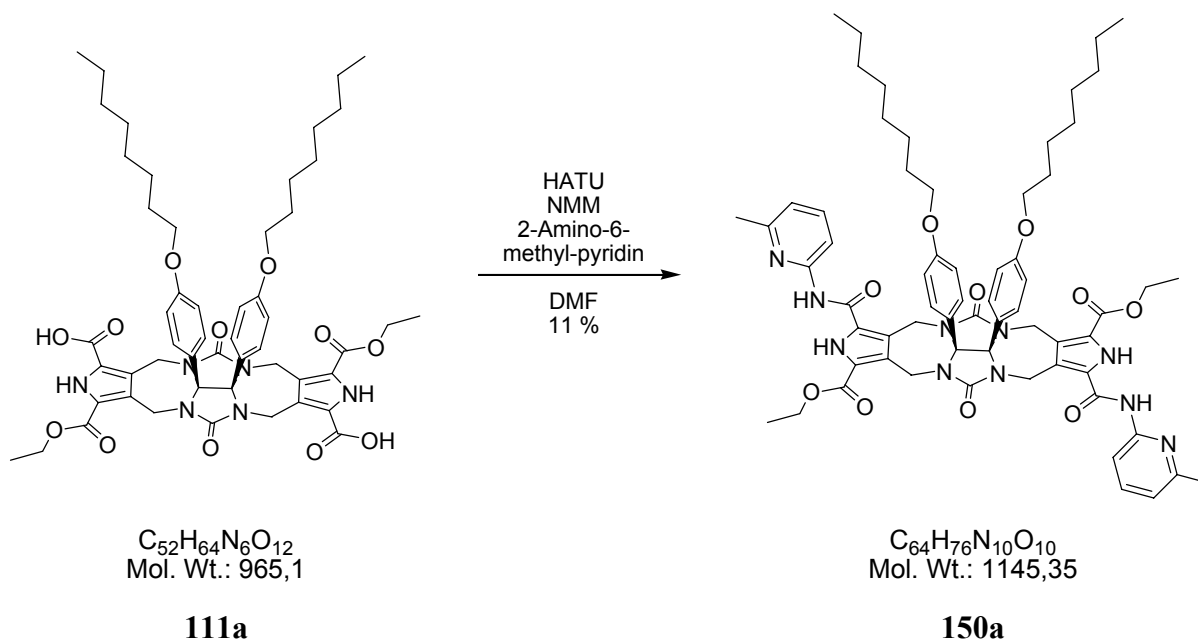
FT-IR $\tilde{\nu}$ = 2923 (m), 2360 (w), 2158 (w), 1775 (m), 1713 (s), 1448 (s), 1368 (s), 1247 (s), 1158 (s), 1134 (s), 1018 (w), 896 (m), 846 (m) cm^{-1} .

8.3.46 Darstellung von 145



Eine Lösung aus dem cis/trans-Gemisch von **84** (264 mg, $4.74 \cdot 10^{-4}$ mol), HATU (1.08 g, $2.84 \cdot 10^{-3}$ mol) und NMM (288 mg, 313 μ l, $2.85 \cdot 10^{-3}$ mol) in 2 ml DMF wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 2-Amino-6-methylpyridin **144** (107 mg, $9.95 \cdot 10^{-4}$ mol) zugegeben und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegossen, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung des Rohproduktes über $CaCl_2$ konnte **145** säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/Essigester 1:1) als farbloser Feststoff isoliert werden (36 mg, $4.89 \cdot 10^{-5}$ mol, 10 %).

R_f	0.35 (Hexan/Essigester 2/3).
Smp	123 °C.
¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.30 (m, 6 H, -CH ₂ CH ₃), 2.47 (s, 6 H, Pyridin-CH ₃), 4.29 (m, 4 H, -CH ₂ CH ₃), 5.52, 5.62 (s, 8 H, Pyrrol-CH ₂), 6.72 (s, 2 H, Benzyl-H), 6.92 (d, 2 H, J = 7.48 Hz, Pyridin-H), 7.60 (t, 2 H, J = 7.72 Hz, Pyridin-H), 8.00 (d, 2 H, J = 7.56 Hz, Pyridin-H), 8.77 (s, 2 H, Pyrrol-NH), 10.35 (s, 2 H, Amid-NH).
¹³C-NMR	(100 MHz, CDCl ₃): δ = 14.3, 14.4 (-CH ₂ CH ₃), 24.0 (Pyridin-CH ₃), 61.3 (-CH ₂ CH ₃), 69.4 (Pyrrol-CH ₂ -O), 111.6 (Pyridin-C), 115.5 (Benzyl-C), 119.9 (Pyridin-C), 121.0, 123.2, 126.7 128.3 (Pyrrol-C), 138.9 (Pyridin-C), 144.2 (Benzyl-C-O), 157.4, 158.7 (Pyridin-C), 160.3 (C=O).
MS	(pos. ESI) m/z (%): 759 (100) [M + Na] ⁺ .
HR-MS	ber. für C ₃₈ H ₃₆ N ₆ NaO ₁₀ ⁺ [M + Na] ⁺ : 759.23851; gefunden: 759.29832.
FT-IR	$\tilde{\nu}$ = 2925 (w), 2525 (m), 2158 (s), 2029 (m), 1975 (s), 1709 (m), 1667 (m), 1495 (m), 1451 (s), 1343 (w), 1270 (s), 1158 (m), 1008 (s), 788 (m), 729 (w), 604 (w) cm ⁻¹ .

8.3.47 Darstellung von *trans*-150a und *cis*-150b

Eine Lösung aus *trans*-**111a** (75 mg, $7.77 \cdot 10^{-5}$ mol), HATU (177 mg, $4.66 \cdot 10^{-4}$ mol) und NMM (47 mg, 52 μl , $4.66 \cdot 10^{-4}$ mol) wurde in 2 ml DMF für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 2-Amino-6-methylpyridin **144** (33 mg, $3.11 \cdot 10^{-4}$ mol) zugegeben und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser gegossen, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit viel Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/Essigester 1:1) und man erhielt so das *trans*-**150a** in einer Ausbeute von 11% (10 mg, $8.73 \cdot 10^{-6}$ mol).

Die Durchführung für *cis*-**150b** war identisch.

Ansatzgröße: *cis*-**111a** (225 mg, $2.33 \cdot 10^{-3}$ mol), HATU (532 mg, $1.4 \cdot 10^{-3}$ mol), 2-Amino-6-methylpyridin **144** (100 mg, $9.32 \cdot 10^{-4}$ mol), NMM (142 mg, 154 μl , $1.4 \cdot 10^{-3}$ mol), DMF (2 ml); Ausbeute von *cis*-**150b**: 15 % (40 mg, $3.49 \cdot 10^{-5}$ mol).

trans-**150a**:

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (m, 6 H, Octyl- CH_3), 1.25-1.41 (m, 26 H, - CH_2CH_3 , Octyl- CH_2 -), 1.70-1.72 (m, 4 H, - $\text{O-CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}$), 2.56 (s, 6 H, Pyridin- CH_3), 3.83-4.48 (m, 12 H, - CH_2CH_3 , - $\text{O-CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}$, Pyrrol- CH_2), 4.99-5.04, 5.96-6.00 (2 d, 4 H, Pyrrol- CH_2), 6.51-

6.55, 6.93-6.94, 7.18-7.21, 7.59-7.63, 7.95-7.97 (m, 14 H, Phenyl-H, Pyridin-H), 9.52 (s, 2 H, Pyrrol-NH), 10.92 (s, 2 H, Amid-NH).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 13.9, 14.0 (-CH₂CH₃, Octyl-CH₃), 22.6, 24.1, 25.9, 29.0, 29.2, 29.3, 31.7 (Pyridin-CH₃, Octyl-CH₂), 36.3, 36.9 (Pyrrol-CH₂), 60.9 (-CH₂CH₃), 67.9 (-O-CH₃-CH₂-CH₂-R), 86.9 (Glucoluril-C), 111.9, 114.5, 114.7, 119.1, 120.7, 124.2, 127.1, 129.5, 138.0 (Pyrrol-C, Phenyl-C, Pyridin-C), 151.1 (Aryl-C), 157.1, 158.5, 159.3, 173.5 (C=O).

MS (pos. ESI) m/z (%): 1145 (100) [M + H]⁺.

HR-MS ber. für C₆₄H₇₇N₁₀O₁₀⁺ [M + H]⁺: 1145.58187; gefunden: 1145.57975.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 2512 (w), 2158 (s), 2026 (s), 1975 (s), 1708 (w), 1662 (w), 1449 (m), 1274 (m), 1246 (m), 1168 (m), 882 (m) 765 (m), 626 (w) cm⁻¹.

cis-**150b**:

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (m, 6 H, Octyl-CH₃), 1.28-1.41 (m, 26 H, -CH₂CH₃, Octyl-CH₂-), 1.70-1.74 (m, 4 H, -O-CH₃-CH₂-CH₂-R), 2.44 (s, 6 H, Pyridin-CH₃), 3.84-4.08 (m, 12 H, -CH₂CH₃, -O-CH₃-CH₂-CH₂-R, Pyrrol-CH₂), 5.51-5.85 (m, 4 H, Pyrrol-CH₂), 6.66-6.69, 6.86-6.88, 6.99-7.03, 7.50-7.54, 7.84-7.86 (m, 14 H, Phenyl-H, Pyridin-H), 9.87 (s, 2 H, Pyrrol-NH), 10.26 (s, 2 H, Amid-NH).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 14.2 (-CH₂CH₃, Octyl-CH₃), 22.8, 24.4, 26.1, 29.2, 29.4, 29.5, 31.9 (Pyridin-CH₃, Octyl-CH₂), 36.6, 37.1 (Pyrrol-CH₂), 61.1 (-CH₂CH₃), 68.2 (-O-CH₃-CH₂-CH₂-R), 87.1 (Glucoluril-C), 112.2, 114.7, 114.9, 119.3, 121.0, 124.4, 127.3, 129.8, 138.2 (Pyrrol-C, Phenyl-C, Pyridin-C), 151.3 (Aryl-C), 157.3, 159.6, 159.9, 173.5 (C=O).

MS (pos. ESI) m/z (%): 1167 (100) [M + Na]⁺, 1145 (80) [M + H]⁺.

HR-MS ber. für $C_{64}H_{77}N_{10}O_{10}^+$ $[M + H]^+$: 1145.58187; gefunden: 1145.58091.

FT-IR $\tilde{\nu}$ = 2512 (w), 2158 (s), 2026 (s), 1975 (s), 1708 (w), 1662 (w), 1449 (m), 1274 (m), 1246 (m), 1168 (m), 882 (m) 765 (m), 626 (w) cm^{-1} .

9 Literatur

- [1] J. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry* **2000**, Wiley.
- [2] J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [3] F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie*, Teubner, Stuttgart, **1992**.
- [4] D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1041 – 1052.
- [5] D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009 – 1020.
- [6] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91 – 116.
- [7] J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 90 – 112.
- [8] C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1053 – 1059.
- [9] J. J. C. Adrian, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8055.
- [10] S. Zimmerman, W. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8054.
- [11] S. P. Brown, T. Schaller, U. P. Seelbach, F. Koziol, C. Ochsenfeld, F.-G. Klärner, H. W. Spiess, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 740.
- [12] P. G. E. Sanderson, J. D. Kilburn, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8314.
- [13] D. J. Cram, H.-J. Choi, J. A. Bryant, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7765 – 7773.
- [14] A. Collet, *Tetrahedron* **1997**, *43*, 5725 – 5759.
- [15] J. J. Rebek, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 278.
- [16] M. Fujita, D. Oguro, M. Miyazawa, H. Oka, K. Yamaguchi, K. Ogura, *Nature* **1995**, *378*, 469.
- [17] M. O. Fujita, D.; Miyazawa, M.; Oka, H.; Yamaguchi, K.; Ogura, K. , *Nature* **1995**, *378*, 469.
- [18] J. Kang, J. J. Rebek, *Nature* **1997**, *385*, 50.
- [19] D. Ajami, J. J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15038.
- [20] V. M. Dong, D. Fiedler, B. Carl, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14464.
- [21] H. Ito, T. Kusukawa, M. Fujita, *Chem. Lett.* **2000**, 598.
- [22] M. Yoshizawa, Y. Takeyama, T. Kusukawa, M. Fujita, *Angew. Chem* **2002**, *114*, 1403.
- [23] R. Wyler, J. d. Mendoza, J. J. Rebek, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1820.
- [24] N. Branda, R. Wyler, J. J. Rebek, *Science* **1995**, *270*, 1485.

- [25] R. Wyler, J. d. Mendoza, J. Julius Rebek, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1820.
- [26] T. Heinz, D. M. Rudkevich, J. J. Rebek, *Nature* **1998**, *394*, 764.
- [27] A. Shivanyuk, J. J. Rebek, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 7662.
- [28] J. Kang, J. J. Rebek, *Nature* **1997**, *385*, 50.
- [29] R. M. Grotzfeld, N. Branda, J. J. Rebek, *Science* **1996**, *271*, 487.
- [30] J. M. Rivera, T. Martin, J. J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 819.
- [31] J. Kang, J. Rebek, *Nature* **1997**, *385*, 50.
- [32] G. W. C. J. Antesberger, M.C. Ferrarelli, M.W.Heaven, C.L. Raston, J.L. Atwood *Chem. Comm* **2005**, 892.
- [33] R. K. Castellano, J. J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *122*, 3657.
- [34] J. Antesberger, G. W. Cave, M. C. Ferrarelli, M.W.Heaven, C. L. Raston, J. L. Atwood, *Chem. Comm* **2005**, *7*, 892.
- [35] L. J. B. Jerry L. Atwood, Agoston Jerrga, *Chem. Commun.* **2001**, 2376.
- [36] R. G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9818.
- [37] R. Zadnani, M. Junkers, T. Schrader, T. Grawe, A. Kraft, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6511.
- [38] F. Corbellini, R. Fiammengo, P. Timmerman, M. Crego-Calama, K. Versluis, A. J. R. Heck, I. Luyten, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6569.
- [39] M. Schiller, *Diplomarbeit* **2003**.
- [40] P. Jacopozzi, E. Dalcanale, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 665.
- [41] Z. Zhong, A. Ikeda, M. Ayabe, S. Shinkai, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1002.
- [42] A. Ikeda, M. Yoshimura, H. Udzu, C. Fukuhara, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *122*, 4296.
- [43] N. K. D. D. Fox, R. G. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 7111.
- [44] M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Acc.Chem. Rev.* **2005**, *38*, 371.
- [45] M. Fujita, K. Umemoto, M. Yoshizawa, N. Fujita, T. Kusukawa, K. Biradha, *Chem. Commun.* **2001**, 509.
- [46] S. N. Makoto Fujita, Katsuyuki Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 1649.
- [47] S.-Y. Yu, T. Kusukawa, K. Biradha, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2665.
- [48] K. Umemoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7150.
- [49] F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Julius Rebek, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556.
- [50] M. D. Pluth, K. N. Raymond, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 161.

- [51] C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [52] G. Morris, *Encyclopedia of Nucl. Magn. Reson.* **2002**, 9, 35.
- [53] E. Cabrita, S. Berger, *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, S142.
- [54] C. J. Jr., *Progr. Nuc. Magn. Reson. Spect.* **1999**, 34, 203.
- [55] Y. Cohen, L. Avram, L. Frish, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 520.
- [56] L. Allouche, A. Marquis, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7520.
- [57] S. L. Craig, S. Lin, J. Chen, J. Julius Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8780.
- [58] A. J. Terpin, M. Ziegler, D. W. Johnson, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 161.
- [59] A. V. Davis, D. L. Caulder, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8003.
- [60] J. Kang, J. Santamaria, G. Hilmersson, J. J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7389.
- [61] M. D. Pluth, R. G. Bergmann, K. N. Raymond, *Science* **2007**, 316, 85.
- [62] W. W. Cleland, P. A. Frey, J. A. Gerlt, *J. Biol. Chem.* **1998**, 25529.
- [63] F. H. Westheimer, *Tetrahedron* **1995**, 51, 3.
- [64] E. H. Cordes, H. G. Bull, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 581.
- [65] L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 4071.
- [66] W. L. Jorgenson, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2008.
- [67] J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 113, 2810.
- [68] F. H. Beijer, H. Kooijman, A. L. Spek, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Angew. Chem* **1998**, 110, 79.
- [69] A. R. Katritzky, I. Ghiviraga, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1651.
- [70] C. Schmuck, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2397.
- [71] C. Schmuck, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 709.
- [72] Y.-J. Zheng, R. L. Ornstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11237.
- [73] C. Schmuck, W. Wienand, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 452.
- [74] <http://www.roempp.com/prod/index1.html>.
- [75] F. VÖGTLE, R. G. LICHTENTHALER, *Synthesis* **1972**, 480.
- [76] K. Ziegler, *Vol. IV/2*, G. Thieme, Stuttgart, **1955**.
- [77] D. B. AMABILINO, P. R. ASHTON, J. F. STODDART, *Supramolecular Chemistry* **1995**, 5, 5.

- [78] S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 938.
- [79] A. Ostrowicki, E. Koepp, F. Vögtle, *Macrocycles Vol. 161*, Springer, Berlin/Heidelberg **1992**.
- [80] B. K. Vriesema, J. Butler, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 110.
- [81] B. J. v. Keulen, R. M. Kellogg, O. Piepers, *Chem. Commun.* **1979**, 285.
- [82] W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5183.
- [83] O. Piepers, R. M. Kellogg, *Chem. Comm* **1978**, 383.
- [84] A. G. Talma, P. Jouin, J. G. D. Vries, C. B. Troostwijk, G. H. W. Buning, J. K. Waninge, J. Visscher, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3981.
- [85] H.-G. Löhr, F. Vögtle, W. Schuh, H. Puff, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2839.
- [86] P. J. Blower, S. R. Cooper, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2009.
- [87] J. R. Hartmann, S. R. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *108*, 1202.
- [88] J. Buter, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4481.
- [89] J. Buter, R. M. Kellogg, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 150.
- [90] F. Vögtle, B. Klieser, *Synthesis* **1982**, 294.
- [91] K. Meurer, F. Luppertz, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4433.
- [92] F. Vögtle, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *735*, 193.
- [93] N. Sendhoff, W. Kießener, F. Vögtle, S. Franken, H. Puff, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 2179.
- [94] D. N. Bhattacharyya, C. J. Lee, J. Schmid, M. Swarc, *J. Phys. Chem.* **1965**, *99*, 1097.
- [95] G. Dijkstra, W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4230.
- [96] C. Galli, L. Mandolini, *Chem. Commun.* **1982**, 251.
- [97] W. Wienand, *Dissertation* **2002**.
- [98] D. Chambers, W. A. Denny, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4736.
- [99] A. Choudhary, A. L. Baumstark, *Synthesis* **1989**, *9*, 688.
- [100] J. B. P. III, D. Dolphin, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5598.
- [101] M. Xie, D. A. Lightner, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2185.
- [102] M. Scarsella, G. Sleiter, *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, *118*, 757.
- [103] J. B. P. III, D. Dolphin, *J. Org. Chem.* **1988**, 2787.
- [104] U. Eisner, A. Lichtarowicz, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1957**, 733.
- [105] S. Siedel, *Liebigs Ann. Chem.* **1943**, 144.
- [106] M. Scarsella, G. Sleiter, *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, *118*, 757.
- [107] S. R. Hartshorn, *Chem. Soc. Rev.* **1974**, *2*, 167.

- [108] N. Walden, *Diplomarbeit* **2003**.
- [109] P. R. Weider, L. S. Hegedus, H. Asada, S. V. D'Andreq, *J. Org. Chem.* **1985**, 4276.
- [110] H. D. K. Drew, F. H. Pearman, *J. Chem. Soc.* **1937**, 586.
- [111] J. Paul E. Ellis, J. E. Linard, T. Szymanski, R. D. Jones, J. R. Budge, F. Basolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1889.
- [112] R. G. Cooke, B. L. Johnson, W. R. Owen, *Aust. J. Chem* **1960**, 13, 256.
- [113] J. Hellberg, E. Dahlstedt, M. E. Pelcman, *Tetrahedron* **2004**, 60, 8899.
- [114] Y. Chung, B. F. Duerr, T. A. McKelvey, P. Nanjappan, A. W. Czarnik, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1018.
- [115] T. Otsubo, Y. Aso, F. Ogura, S. Misumi, A. Kawamoto, J. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 164.
- [116] C. Rether, *F-Bericht* **2004**.
- [117] J. Kang, R. S. Meissner, R. Wyler, J. d. Mendoza, J. Julius Rebek, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, 21, 221.
- [118] D. R. Boyd, N. D. Sharma, A. W. T. King, S. D. Shepherd, C. C. R. Allen, R. A. Holt, H. R. Luckarift, H. Dalton, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, 2, 554.
- [119] J. Kang, J.-h. Jo, S. In, *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 5225.
- [120] J. Lagona, J. C. Fettingner, L. Isaacs, **2003**, 5, 3745.
- [121] K. M. Smith, G. W. Craig, F. Eivazi, Z. Martynenko, *Synthesis* **1980**, 493.
- [122] R. L. Mackman, J. Micklefield, M. H. Block, F. J. Leeper, A. R. Battersby, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2111.
- [123] A. H. Corwin, J. L. Straughn, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1416.
- [124] T. Schrievers, U. H. Brinker, *Synthesis* **1988**, 4, 330.
- [125] S. W. Remiszewski, L. C. Sambucetti, K. W. Bair, J. Bontempo, D. Cesarz, N. Chandramouli, R. Chen, M. Cheung, S. Cornell-Kennon, K. Dean, G. Diamantidis, D. France, M. A. Green, K. L. Howell, R. Kashi, P. Kwon, P. Lassota, M. S. Martin, Y. Mou, L. B. Perez, S. Sharma, T. Smith, E. Sorensen, F. Taplin, N. Trogani, R. Versace, H. Walker, S. Weltchek-Engler, A. Wood, A. Wu, P. Atadja, *J. Med. Chem* **2003**, 46, 4609.
- [126] R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897
- [127] J. M. Mellor, R. N. Pathirana, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 4, 753.
- [128] L. Ling, L. J. Urichuk, B. D. Sloley, R. T. Coutts, G. B. Baker, J. J. Shan, P. K. T. Pang, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, 11, 2715.

- [129] D. J. Bentley, J. Fairhurst, P. T. Gallagher, A. K. Manteuffel, C. J. Moody, J. L. Pinder, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, *2*, 701.
- [130] D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 6141.
- [131] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. Safina, *Angew. Chem* **2005**, *117*, 1402.
- [132] D. Rupprecht, *Dissertation* **2006**.
- [133] C. J. Salomon, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7259.
- [134] T. Sato, J. Otera, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2166.
- [135] M. Node, K. Nishide, M. Sai, K. Fuji, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1991.
- [136] J. J. E. Vanden, I. Maillieux, *Synthetic Communications* **2001**, *31*, 1.
- [137] B. Mohr, V. Enkelmann, G. Wegner, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 635.
- [138] V. Rozenberg, T. y. Danilova, E. Sergeeva, E. Vorontsov, Z. Starikova, A. Korlyukov, H. Hopf, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 468.
- [139] F. Babudri, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 7305.
- [140] G. W. Gray, M. Hird, D. Lacey, K. J. Toyne, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 2041.
- [141] N. J. Leonard, R. T. Rapala, H. L. Herzog, E. R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2997.
- [142] H. Horie, A. Takagi, H. Hasebe, T. Ozawa, K. Ohta, *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 1063.
- [143] W. R. Dunnivant, F. L. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2740.
- [144] J. v. Ameijde, R. M. J. Liskamp, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2003**, *1*, 2661.
- [145] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis 3* **1999**, Wiley-Interscience 76.
- [146] T. Rehm, *Dissertation* **2008**.
- [147] S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447–2467.
- [148] C. A. Hunter, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5424.
- [149] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, Vol. 3*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [150] C. Urban, *Dissertation* **2008**.
- [151] H. Maeda, Y. Haketa, T. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13661.
- [152] T. Fenske, *Diplomarbeit* **2007**.
- [153] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 2. Auflage ed., VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1992**.

- [154] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1997.

10 Anhang

Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström
Äquiv.	Äquivalente
Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
AIBA	Azaisobutyronitril
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
°C	Grad Celsius
Cbz	Benzyloxycarbonyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexyldicarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N, N'</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigester
eq	Äquivalent(e)
Et	Ethyl
FT-IR	Fourier-Transformation-Infrarotspektroskopie
g	Gramm
ges.	gesättigt
Gua	Guanidin(ium)
HCTU	5-Chloro-1-[bis(dimethylamino)methylene]-1 <i>H</i> -benzotriazolium-3-oxid-hexafluorophosphat
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
ITC	Isothermale Titrationskalorimetrie
J	Joule
K	Kelvin
L	Liter
Lsm	Lösemittel
M	molar
mbar	Millibar

Me	Methyl
mol	Mol
MPLC	medium performance liquid chromatography
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse pro Ladung
m	Meter
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Ph	Phenyl
pK _s	Säurekonstante
ppm	parts per million
PyBOP	Benzotriazol-(1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
quant.	quantitativ
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor
RP	reversed phase
RT	Raumtemperatur
s	Sekunde
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
Tab.	Tabelle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TEG	Triethylenglykol
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett-Spektroskopie
verd.	verdünnt