

**Mehrfachwasserstoffbrücken
zur Selbstorganisation
dendritischer Strukturen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von

Stefan Brammer

Kiel

2001

Referent: Prof. Dr. Ulrich Lüning

Korreferentin: PD Dr. Uta Wille

Tag der mündlichen Prüfung: 25.7.2001

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 25.7.2001

gez. Prof. Dr. Th. Bauer, Dekan

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von April 1998 bis Juni 2001 auf Anregung und unter Leitung von Prof. Dr. Ulrich Lüning am Institut für Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

Teile dieser Arbeit wurden durch ein „Stipendium des Landes Schleswig-Holstein zur Förderung des künstlerischen und wissenschaftlichen Nachwuchses“ unterstützt.

In Matt Ruffs "The Fool on the Hill"¹ heißt es:

*"Natürlich muss es immer ein paar Wissenschaftler geben,
die verrückt werden, damit die Tradition gewahrt bleibt."*

Dazu, dass ich diese Tradition nicht fortsetze, hat eine ganze Reihe von Leuten beigetragen.

Im Institut:

Der Boss, der mir allen Freiraum gewährt hat und immer bereit war, sich den Kopf über das zu zerbrechen, was dabei mitunter herauskam.

Die aktiven Mitstreiter, besonders Ole Storm, Andreas Uphoff (Renegat), Oliver Krüger, Philip Schultz, Uta Wille und Isolab-Mitbewohner Frank Löffler, sowie die Doktoros Petersen, Hagen, Meynhardt, Lietzau und Kühl, die immer ein offenes Ohr für praktische, theoretische und alltägliche Fragen hatten.

Der LÜ-WI-Doppelarbeitskreis als ganzes, wo man sich - auch nach Dienst - mal über so wichtige Dinge wie Kino, Fußball, Grillwetter, Whisky, Murmeltiere, Squash u. ä. unterhalten konnte.

Die Mitarbeiter des Hauses, vor allem Dirk Meyer und Holger Franzen (endlose Stunden am NMR), Celina Ahrens (der gute Geist der Bibliothek) sowie "Hansdampf auf allen Fluren" Sigi Lucht.

Außerhalb:

Die Freunde, die mich, obgleich zu Teilen selbst Betroffene, immer wieder daran erinnern, dass es noch etwas anderes im Leben gibt als Chemie, allen voran (in order of appearance) Matthias, Monique, Lars, Nils, Ines, Kaja und Sandra.

Gleichermaßen die "Villa Besel" und "Tøm Tankene", wo es immer gute Gespräche, ein Sofa und eine warme Mahlzeit gibt/gab.

Meine Eltern, die mir das Studium ermöglicht und die immer an mich geglaubt haben.

Euch allen vielen Dank!

VERZEICHNIS VERWENDETER ABKÜRZUNGEN

Ar	Aryl
Bn	Benzyl
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
Et	Ethyl
Me	Methyl
Ph	Phenyl
<i>i</i> Pr	Isopropyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>sym</i> -Collidin	2,4,6-Trimethylpyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Lutidin	2,6-Dimethylpyridin
THF	Tetrahydrofuran
GC	Gaschromatographie
HMBC-NMR	heteronuclear multiple bond correlation nuclear magnetic resonance
HPLC	high performance liquid chromatography
ESI-MS	electrospray ionization mass spectrometry
MALDI-TOF-MS	matrix assisted laser desorption time of flight mass spectrometry

Zur Kennzeichnung von Wasserstoffbrücken-Donoren und -Akzeptoren werden die Buchstaben D (Donor) und A (Akzeptor) verwendet. Bindungsdomänen werden durch eine entsprechende D-A-Sequenz gekennzeichnet. Für Moleküle, in denen mehrere Erkennungssequenzen verbunden sind, wird eine verkürzende Nomenklatur verwendet, die in Anlehnung an die stöchiometrische Formelschreibweise die Verknüpfung der Domänen beschreibt.

Zur leichteren Orientierung beachte man die Ausklapptafel am Ende des Textes.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
1.1 SUPRAMOLEKULARE CHEMIE.....	1
1.2 WASSERSTOFFBRÜCKENBINDUNGEN	5
1.2.1 Eigenschaften von Wasserstoffbrückenbindungen	5
1.2.2 Assoziation über Wasserstoffbrücken - Stabilität und Selektivität.....	6
1.2.3 Assoziation über Wasserstoffbrücken - Synthetische Systeme	7
1.3 DENDRIMERE	12
1.3.1 Aufbauprinzipien	15
1.3.2 Dendrimere und supramolekulare Chemie.....	16
2 AUFGABENSTELLUNG.....	21
3 SYNTHESEN	23
3.1 FUNKTIONALISIERUNG DER DAAD- UND ADDA-EINHEITEN	23
3.1.1 Versuche zur zweifachen Funktionalisierung der ADDA-Einheit.....	23
3.1.2 Einfache Funktionalisierung der ADDA-Einheit.....	26
3.1.3 Versuche zur Darstellung einer dreifachen DAAD-Einheit	28
3.1.4 Versuche zur Darstellung einer zweifachen DAAD-Einheit.....	33
3.1.5 Versuch zur Darstellung einer einfach funktionalisierten DAAD-Einheit	36
3.2 DARSTELLUNG VON AADA- UND DDAD-EINHEITEN.....	38
3.2.1 Darstellung einer monomeren AADA-Einheit	39
3.2.2 Darstellung einer analogen AADA-Einheit.....	46
3.2.3 Versuch zur Darstellung einer funktionalisierten AADA-Einheit	48
3.2.4 Darstellung von einfachen DDAD-Einheiten.....	50
3.2.4.1 Darstellung einer Harnstoff-DDAD-Einheit	50
3.2.4.2 Darstellung einer Thioharnstoff-DDAD-Einheit	51

3.2.5 Darstellung Wasserstoffbrücken-fixierter DDAD-Einheiten	51
3.2.5.1 Harnstoffsynthesen mit einfachem Pyrimidinon	51
3.2.5.2 Harnstoffsynthese mit substituiertem Pyrimidinon	55
3.3 DARSTELLUNG GEWINKELTER ADA^ADA- UND DAD^DAD-EINHEITEN	56
3.3.1 Darstellung einer DAD^DAD-Einheit	57
3.3.2 Darstellung einer ADA^ADA-Einheit	59
3.4 DARSTELLUNG EINER ZWEIFACHEN ADA^ADA-EINHEIT	61
3.4.1 Versuche zur Darstellung einer zweifachen ADA^ADA-Einheit mit Ethersubstituenten.....	61
3.4.2 Darstellung einer zweifachen ADA^ADA-Einheit mit Alkylsubstituenten.....	64
3.5 VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG EINER VERZWEIGUNGSEINHEIT (ADDA)₂(DAD^DAD).....	66
3.5.1 Darstellung einer Verzweigungsstelle (ADDA) ₂	66
3.5.2 Versuche zur Darstellung der (ADDA) ₂ (DAD^DAD)-Einheit.....	68
4 EINFLÜSSE AUF DIE STABILITÄT UND SELEKTIVITÄT VON WASSERSTOFF- BRÜCKEN.....	73
4.1 ANZAHL UND ANORDNUNG DER BINDUNGSSTELLEN	73
4.2 ELEKTRONISCHE UND STERISCHE EINFLÜSSE	75
4.3 PRÄORGANISATION	76
4.3.1 Gerüstbeweglichkeit	76
4.3.2 Intramolekulare Wasserstoffbrücken.....	78
4.4 TAUTOMERIE.....	79
4.5 VORHERSAGEN.....	81
5 ANALYSEN	83
5.1 ¹H-NMR-UNTERSUCHUNGEN	84
5.1.1 Grundlagen	84

5.1.2 Durchführung.....	86
5.1.3 Ergebnisse.....	87
5.1.3.1 Das Paar AADA DDAD	87
5.1.3.2 Das Paar ADA^ADA DAD^DAD.....	93
5.1.4 Zu Assoziaten höherer Stöchiometrie	94
5.2 GELPERMEATIONSCHROMATOGRAPHIE	95
5.2.1 Grundlagen	95
5.2.2 Durchführung und Ergebnisse.....	97
5.3 OSMOMETRIE.....	102
5.3.1 Grundlagen	102
5.3.2 Durchführung und Ergebnisse.....	104
5.3.2.1 1:1-Komplexe	104
5.3.2.2 2:1-Komplexe	106
5.4 MASSENSPEKTROMETRIE.....	109
5.4.1 Grundlagen	109
5.4.2 Durchführung und Ergebnisse.....	111
6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	113
6.1 SYNTHESSEN	113
6.1.1 Das Paar AADA DDAD	113
6.1.2 Das Paar DAD^DAD ADA^ADA	115
6.1.3 Kern- und Verzweigungseinheiten	115
6.2 ANALYSEN.....	117
6.3 QUO VADIS?.....	118
7 VERWENDETE GERÄTE UND CHEMIKALIEN.....	123
7.1 GERÄTE.....	123
7.2 COMPUTERPROGRAMME.....	125

7.3 LÖSUNGSMITTEL	125
7.4 CHEMIKALIEN	126
7.5 ADSORBENTIEN	128
8 SYNTHESSEN	129
8.1 DAS PAAR DAAD ADDA	129
8.1.1 2-Ethoxycarbonylamino-4-methylpyridin (10).....	129
8.1.2 <i>N,N'</i> -Bis(4-methyl-2-pyridyl)-harnstoff (11).....	130
8.1.3 <i>N</i> -(4-Carboxy-2-pyridyl)- <i>N'</i> -(4-methyl-2-pyridyl)-harnstoff (13).....	131
8.1.4 2-Aminoisonicotinsäure (18)	132
8.1.5 2-Aminoisonicotinsäuremethylester (19).....	133
8.1.6 <i>N</i> -(4-Methoxycarbonyl-2-pyridyl)- <i>N'</i> -(2-pyridyl)-harnstoff (25).....	133
8.1.7 2,6-Bis(pivaloylamino)-pyridin (34).....	134
8.1.8 2,6-Diaminopyridin-3-carbaldehyd (26)	135
8.1.9 Tris[2-(cyanomethylcarbonylamino)-ethyl]-amin (32)	136
8.1.10 Versuch zur Darstellung von Tris{2-[(2,7-diamino-1,8-naphthyridin-3-yl)- carbonylamino]-ethyl}-amin (36).....	137
8.1.11 2-Amino-6-valeroylamino-3-pyridin-carbaldehyd (37a).....	138
8.1.12 2-Amino-6-heptanoylamino-3-pyridin-carbaldehyd (37b)	138
8.1.13 1,4-Bis(cyanomethylcarbonylamino)-butan (39).....	139
8.1.14 1,4-Bis[(2-amino-7-heptanoylamino-1,8-naphthyridin-3-yl)-carbonylamino]- butan (40)	140
8.1.15 3,12-Dioxotetradecandisäuredinitril (42).....	141
8.1.16 1,8-Bis(7-amino-3-cyano-1,8-naphthyridin-2-yl)-octan (44).....	141
8.1.17 (5-Hydroxy-1-oxopentyl)-2,6-bis(pivaloylamino)-pyridin (46)	142
8.1.18 2,6-Diamino-3-(5-hydroxy-1-oxopentyl)-pyridin (47)	143

8.2 DAS PAAR AADA DDAD	144
8.2.1 2-Aminopyridin-3-carbaldehyd (53).....	144
8.2.2 3,3-Dimethylbutyramid (70)	145
8.2.3 1-Amino-3,3-dimethylbutan (71)	145
8.2.4 <i>N</i> -(3,3-Dimethylbutyl)-cyanacetamid (72).....	146
8.2.5 <i>N</i> -Dodecylcyanacetamid (63).....	147
8.2.6 2-Amino-3-(<i>N</i> -dodecylaminocarbonyl)-1,8-naphthyridin (64).....	147
8.2.7 2-Amino-3-[<i>N</i> -(3,3-dimethylbutyl)-aminocarbonyl]-1,8-naphthyridin (73).....	148
8.2.8 3-(<i>N</i> -Dodecylaminocarbonyl)-2-ethoxycarbonylamino-1,8-naphthyridin (67)	149
8.2.9 2-Ethoxycarbonylamino-3-[<i>N</i> -(3,3-dimethylbutyl)-aminocarbonyl]-1,8-naphthyridin (74)	150
8.2.10 3- <i>N</i> -Dodecyl-1 <i>H</i> -1,3,8,9-tetraazaanthracen-2,4-dion (68).....	151
8.2.11 3- <i>N</i> -(3,3-Dimethylbutyl)-1 <i>H</i> -1,3,8,9-tetraazaanthracen-2,4-dion (75)	152
8.2.12 <i>N</i> -(6-Amino-2-pyridyl)- <i>N'</i> - <i>n</i> -butylharnstoff (79a)	154
8.2.13 <i>N</i> -(6-Amino-2-pyridyl)- <i>N'</i> - <i>n</i> -butylthioharnstoff (79b)	154
8.2.14 1-Dodecylisocyanat (81).....	155
8.2.15 6-Amino-2-[(<i>N</i> -butylaminocarbonyl)-amino]-pyrimidin-4-on (82a)	156
8.2.16 6-Amino-2-[(<i>N</i> -dodecylaminocarbonyl)-amino]-pyrimidin-4-on (82b).....	157
8.2.17 2-Cyanotetradecansäureethylester (85)	158
8.2.18 2,6-Diamino-5-dodecylpyrimidin-4-on (88).....	159
8.3 DAS PAAR DAD^DAD ADA^ADA.....	159
8.3.1 5-Iodisophthalsäure (95).....	159
8.3.2 5-Iodisophthalsäuredichlorid (93b).....	160
8.3.3 <i>N,N'</i> -Bis(6-amino-2-pyridyl)-5-iodisophthalsäurediamid (97).....	161
8.3.4 5-Iod- <i>N,N'</i> -bis(6-valeroylamino-2-pyridyl)-isophthalsäurediamid (98).....	162
8.3.5 (2-Methoxyethoxy)-ethylmalonsäurediethylester (102)	163

8.3.6	5-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethyl]-barbitursäure (104)	163
8.4	DER ZWEIFACHE KERN (ADA[^]ADA)₂	164
8.4.1	2,9-Bis(ethoxycarbonyl)-decandisäurediethylester (114)	164
8.4.2	13,13,20,20-Tetrakis(ethoxycarbonyl)-dotriacontan (116a)	165
8.4.3	1,6-Bis(5-dodecyl-1,3-diazacyclohexa-2,4,6-trion-5-yl)-hexan (117a).....	166
8.4.4	5,5,12,12-Tetrakis(ethoxycarbonyl)-2,15-dimethylhexadecan (116b)	167
8.4.5	1,6-Bis[5-(3-methylbutyl)-1,3-diazacyclohexa-2,4,6-trion-5-yl]-hexan (117b)....	168
8.5	DIE VERZWEIGUNGSEINHEIT (ADDA)₂(DAD[^]DAD)	169
8.5.1	<i>N</i> -[4-(4-Aminobutyl)-aminocarbonyl-2-pyridyl]- <i>N'</i> -(2-pyridyl)-harnstoff (118) ...	169
8.5.2	5-Iod- <i>N,N'</i> -bis{4-([2-(pyridin-2-ylaminocarbonylamino)-pyridin-4-yl]-carbonyl- amino)-butyl}-isophthalsäurediamid (119).....	170
8.5.3	5-Ethynyl- <i>N,N'</i> -bis(6-valeroylamino-2-pyridyl)-isophthalsäurediamid (123) und Dimeres (120)	171
9	ANALYSEN	174
9.1	¹H-NMR-TITRATIONEN	174
9.1.1	Durchführung der ¹ H-NMR-Titrationen.....	174
9.1.2	Messwerte und Ergebnisse der ¹ H-NMR-Titrationen	175
9.2	GELPERMEATIONSCHROMATOGRAPHIE	189
9.3	OSMOMETRIE	190
10	LITERATURVERZEICHNIS	192

ANHANG: AUSKLAPPTAFEL

*What's he building in there?
What the hell is he building in there?
He has subscriptions to those magazines...
he never waves when he goes by.
He's hiding something from the rest of us,
he's all to himself... I think I know why...
He has no dog and he has no friends,
and what about all those packages he sends?
What's he building in there?
He has a router, and a table saw...
and you wouldn't believe what Mr. Sticha saw.
There's poison underneath the sink of course...
There's also enough formaldehyde to choke a horse.
What's he building in there?
He has no friends, but he gets a lot of mail,
I'll bet he spent a little time in jail...
I heard he was up on the roof last night,
signalling with a flashlight.
And what's that tune he's always whisteling...
What's he building in there?
What's he building in there?

We have a right to know...*

Tom Waits²

In diesem Sinne...

THEORETISCHER TEIL

1 EINLEITUNG

1.1 SUPRAMOLEKULARE CHEMIE

Vor nunmehr bald 50 Jahren machten Fraenkel-Conrat und Williams eine erstaunliche Beobachtung³: Sie konnten den Tabak-Mosaik-Virus^{4a, 5} - einen RNA-Strang aus 6400 Nucleotiden, der von einer Hülle aus 2130 identischen Proteinmolekülen umgeben ist - in seine Komponenten zerlegen und die isolierten Bestandteile *in vitro* durch simples Mischen wieder zum *intakten* Virus zusammensetzen. Dies ist ein frühes - und bei einer Länge des Virus von 3000 Å und einem Durchmesser von 180 Å auch recht eindrucksvolles - Beispiel für einen selbstorganisierenden Prozess⁶; das heißt, dass bei diesem nicht von Enzymen oder sonstigen Hilfsstoffen betriebenen Aufbau des Virus sämtliche Informationen, die zum korrekten Zusammentreten der Bestandteile benötigt werden, in den beteiligten Molekülen selbst enthalten sind. Die Komponenten erkennen sich selbstständig und orientieren sich aneinander, um letztlich das fertige Aggregat, den Virus, zu bilden.

Wesentlich ist in diesem Zusammenhang, dass die Selbstaggregation ein reversibler Vorgang ist, der unter Ausnutzung nicht-kovalenter Wechselwirkungen zu einem thermodynamisch stabilen Produkt führt^{7, 8}: Die aus den beteiligten Wechselwirkungen (van-der-Waals-Kräfte, π - π -Stapelung, Wasserstoffbrückenbindungen...) resultierende Reversibilität sorgt, besonders in der Aufbauphase, dafür, dass Zwischen- und Endprodukte als Teil eines dynamischen Gleichgewichtes vorliegen. Dadurch können fehlerhafte oder falsch eingebaute Bestandteile eliminiert werden, da sie anderenfalls zu energetisch höher liegenden Produkten führten. Bei der richtigen Balance zwischen Stabilität und Labilität kann ein Selbstorganisationsprozess also selbstkorrigierend sein⁷. Ein anderes natürliches Beispiel für Selbstorganisation sind die Membranen lebender Zellen^{4b}, in denen die beteiligten Lipidmoleküle durch hydrophobe Wechselwirkungen zu ausgedehnten zweidimensionalen Aggregaten zusammentreten. Diese sind durch den dynamischen Charakter der Assoziation zur ständigen Umorganisation und sogar zur Selbstheilung von Störungen fähig.

Neben dieser rein nicht-kovalenten Selbstorganisation nutzt die Natur die molekulare Erkennung auch im Verbund mit kovalenten Bindungen⁹. Vorzügliches Beispiel sind hier die Enzyme^{4c}, bei denen die Reaktionspartner durch nicht-kovalente Wechselwirkungen im aktiven Zentrum gebunden und in die für die gewünschte Reaktion nötige Orientierung zueinander gebracht werden, um dann eine kovalente Bindung einzugehen. Die Stärke dieses Verfahrens

liegt darin, dass durch evolutionäre Adaption Komponenten beinahe beliebiger Größe und Größenverhältnisse zusammengebracht werden können (z. B. Aminosäuren und t-RNA^{4d}, Desoxyribonucleotide und DNA^{4e}), wobei durch die Reversibilität des Assoziationsprozesses wiederum ein hohes Maß an Selbstkontrolle und Selbstkorrektur gegeben ist⁷.

Bereits im späten 19. Jahrhundert wurde erkannt, dass enzymatischen Reaktionen eine Selektion vorausgeht, da nur bestimmte Substrate umgesetzt werden. Wenn auch die molekulare Gestalt der Enzyme bei weitem noch nicht klar war, wurde hier mit Fischers Schlüssel-Schloss-Prinzip¹⁰ erstmals ein Vorgang molekularer Erkennung postuliert. Immerhin aufs Jahr 1937 datiert der Begriff "Übermoleküle"¹¹, den Wolf im Rahmen von Untersuchungen über das Wesen des flüssigen Zustands¹² einführte, da klar wurde, "daß dem chemischen Symbol der Strichvalenz [bei weitem nicht] die physikalische Bedeutung der vollständigen Absättigung aller Bindungskräfte"^{11a} zukommt. Folglich bezeichnet "Übermoleküle" organisierte Einheiten valenzgesättigter Verbindungen, die sich durch mehr oder weniger spezifische Wechselwirkungen bilden.

Spätestens aber, seitdem Pedersen¹³ im Jahre 1967 stöchiometrische Komplexe von Metall- und Ammoniumsalzen mit Kronenethern beschrieb (sh. **Abb. 1**), befasst sich auch die "synthetische" Chemie¹⁴ gezielt mit den Phänomenen der molekularen Erkennung und Selbstorganisation. Wie die Natur nutzt man dabei Coulomb-Kräfte zwischen Ionen und/oder Dipolen, Wasserstoffbrückenbindungen, π - π - und van-der-Waals-Wechselwirkungen, aber auch die Bildung von Metallkomplexen sowie Kombinationen dieser Prozesse, um kleine molekulare Einheiten auf nicht-kovalente Weise zu definierten größeren zusammenzufügen⁸. Je nach Größe der beteiligten Komponenten mag man solche Prozesse als Komplexbildung gleichberechtigter Partner oder als die Assoziation von Wirts- und Gastmolekülen betrachten¹⁵. Man bezeichnet diesen Forschungszweig als "Supramolekulare"¹⁶ Chemie^{17, 18}.

Sie befasst sich einerseits mit der prinzipiellen Untersuchung der verwendeten Assoziationsprozesse, was naturgemäß eher an kleineren, isolierten Systemen aus wenigen Molekülen geschieht, und andererseits mit dem Aufbau großer, abgeschlossener oder auch "unendlicher" Aggregate aus einer Vielzahl von Komponenten¹⁹ unter Ausnutzung der genannten Kräfte.

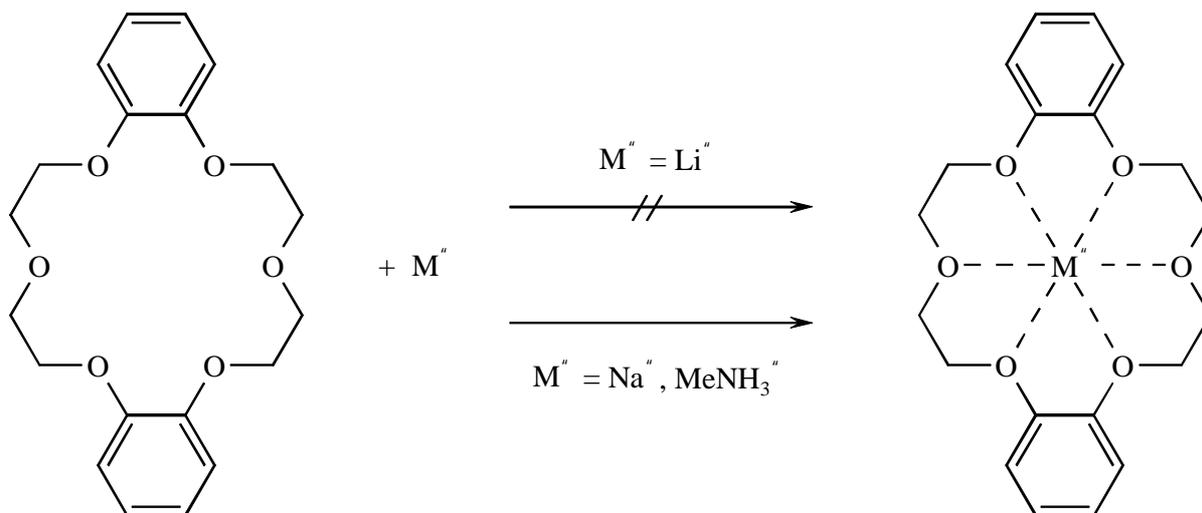


Abb. 1. Kronenether mit sechs Sauerstoffatomen bilden Komplexe mit Natrium- und Ammonium-, nicht aber mit Lithiumionen.¹³

Im kleinen gewinnt man dabei sowohl Erkenntnisse über das Wesen der Komplexbildungen als auch über die Untersuchungsmethoden selbst, im großen findet man darüber hinaus oft neue Materialeigenschaften, die den Ausgangsverbindungen nicht innewohnen. Somit untersucht sie mehr oder weniger modellhaft die Prozesse, die auch die "reale" Materie auf molekularer Ebene zusammenhalten und organisieren.

Da die Selbstaggregation vorgefertigter Bausteine schneller zu definierten Teilchen von erheblicher Größe²⁰ führen kann als kovalenter Aufbau²¹ (sh. **Abb. 2**), besteht hier eine Überschneidung mit der Nanochemie^{8, 22}, die sich mit der Synthese und den Eigenschaften von Materialien befasst, die in Nanometerdimensionen strukturiert sind. Im Grenzgebiet zur bioorganischen Chemie und zur Biochemie hingegen stehen biomimetische²³ Verbindungen, mit denen elementare Lebensprozesse modellhaft nachempfunden werden²⁴. Auch Flüssigkristalle werden unter supramolekularen Gesichtspunkten untersucht^{18a, 25}; charakteristisch ist in diesem Zusammenhang die frühe Beobachtung, dass manche Stoffe allein kein flüssigkristallines Verhalten zeigen, wohl aber gemeinsam mit anderen²⁶. In manchen Fällen²⁷ wird, wie oben für Enzyme geschildert, an die Selbstorganisation mehrerer Teilchen eine kovalente Bindungsbildung angeschlossen (sh. **Abb. 3**). Hier wird supramolekulare Chemie ebenso zum Werkzeug, wie wenn es darum geht, molekulare Erkennung zur Stofftrennung oder zur selektiven Gestaltung von Transport²⁸- und Katalysevorgängen zu nutzen²⁹. Darüber hinaus werden supramolekulare Systeme in der Sensorik³⁰ und in der elektrischen Leitungstechnik erprobt^{18b, 31}.

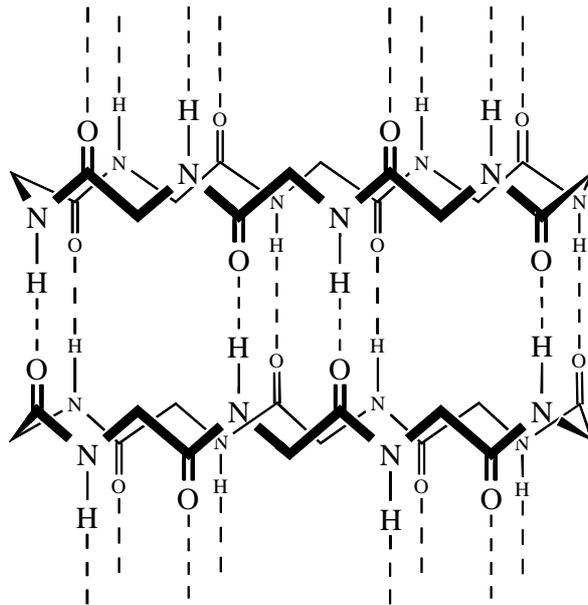


Abb. 2. Ringe aus Aminosäuren aggregieren zu nanometerlangen Röhren. (Die alternierend D- und L-ständigen Reste sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.)^{20a}

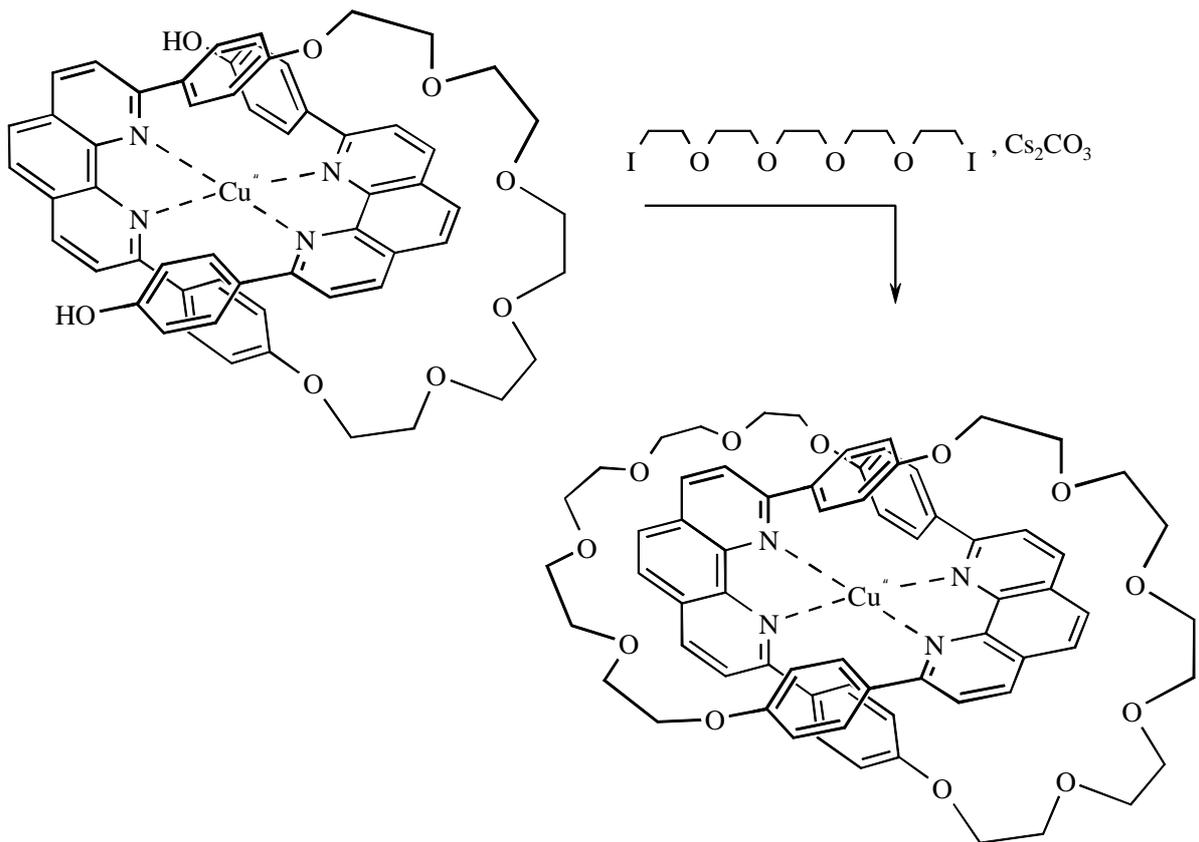


Abb. 3. Nichtkovalente Erkennung mit anschließender kovalenter Bindungsbildung.^{27a}

Im Ganzen ist die supramolekulare Chemie ein stark expandierendes, interdisziplinäres Feld, auf dem der klassische Synthesechemiker mit Biochemikern, Physikern, Messtechnikern,

Festkörperforschern, Modellierungsexperten und anderen zusammentrifft, und so geht denn auch die Darstellung neuer Substanzen oft mit der Entwicklung von Methoden zu ihrer Anwendung oder Analyse Hand in Hand.

1.2 WASSERSTOFFBRÜCKENBINDUNGEN

1.2.1 Eigenschaften von Wasserstoffbrückenbindungen

Zwischen Verbindungen, die acide Wasserstoffatome tragen (z.B. Amide, Amine, Säuren, Alkohole), und solchen, die freie Elektronenpaare an elektronegativen Elementen besitzen (generell Stickstoff oder Sauerstoff, besonders z. B. Carbonylsauerstoff- oder Pyridinstickstoffatome), können Wasserstoffbrücken³² ausgebildet werden (sh. **Abb. 4**).

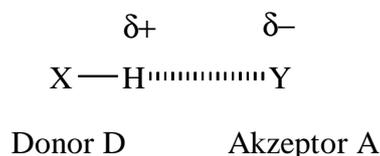


Abb. 4. Prototypische Wasserstoffbrückenbindung.

Im Sinne der Molekülorbitaltheorie kann eine Wasserstoffbrückenbindung als 3-Zentren-4-Elektronenbindung aus dem σ -bindenden Orbital der X-H-Bindung und dem doppelt besetzten nichtbindenden Orbital des Akzeptors Y verstanden werden. Als Indiz für das Vorliegen einer Wasserstoffbrücke gilt es^{32b}, wenn der Abstand Y-H kleiner als die Summe der van-der-Waals-Radien ist, der Abstand X-H hingegen größer als im freien Molekül. Damit einher geht eine Verringerung der Elektronendichte am Wasserstoffatom und eine Schwächung der X-H-Bindung. Die Gruppierung mit dem aciden Wasserstoffatom (der Donor D), das Wasserstoffatom selbst und der Träger des freien Elektronenpaares (der Akzeptor A) liegen vorzugsweise in einer Linie.

Da sie eine effektive Überlagerung von Molekülorbitalen voraussetzt, besteht eine Wasserstoffbrücke im Gegensatz zur elektrostatischen Wechselwirkung quasi nur bei Kontakt von Donor und Akzeptor³³, sie ist fast immer, je nach den beteiligten Partnern, zwischen 2.8 und 3 Å lang. Dementsprechend wird ihr neben elektrostatischen Kräften auch ein gewisser kovalenter Charakter zugesprochen³⁴. In ihrer Stärke steht sie mit 8 - 40 kJ/mol^{32b} zwischen kovalenten Bindungen (meist ~ 400 kJ/mol) und ionischer Anziehung (~ 250 kJ/mol) einerseits und van-der-Waals-Kräften (~ 2 kJ/mol) andererseits. Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken

in Lösung ist ein reversibler Vorgang, der durch eine temperatur- und konzentrationsabhängige Gleichgewichtskonstante K_{ass} charakterisiert wird. Dabei besteht allerdings eine starke Abhängigkeit vom Lösungsmittel³⁵, da polare und ganz besonders natürlich protische Solvensmoleküle mit den eigentlichen Bindungspartnern um die Wasserstoffbrücken konkurrieren³⁶. Obgleich schon lange bekannt^{11a, 32}, ist die Wasserstoffbrückenbindung nach wie vor Gegenstand auch grundlegender Forschung, z. B. hinsichtlich spektroskopischer³⁷ und thermodynamischer³⁸ Eigenschaften, des Bindungscharakters von Eis^{34b}, molecular modelling³⁹, oder bezüglich ihrer Rolle bei der Assoziation von Enzym und Substrat, wo höchst widersprüchliche Meinungen vertreten werden⁴⁰.

1.2.2 Assoziation über Wasserstoffbrücken - Stabilität und Selektivität

Unter den oben genannten nicht-kovalenten Wechselwirkungen, die in der supramolekularen Chemie genutzt werden, erweist sich die Wasserstoffbrückenbindung oft als vorteilhaft und (daher) auch populär^{19, 20, 41, 42}, und das vorrangig aus zwei Gründen: Zum einen ist die Wasserstoffbrückenbindung nach den Coulomb-Kräften zwischen geladenen Teilchen die stärkste der nicht-kovalenten Wechselwirkungen, zum anderen erhält sie durch die Elektronendichteverteilung entlang ihrer Achse über ihre *lineare* Orientierung hinaus eine *eindeutige* Richtung. Die Wasserstoffbrücke vereint also eine gewisse Stärke (Stabilität) mit einem hohen Informationsgehalt (Selektivität) und ist dadurch zum Aufbau definierter Aggregate hervorragend geeignet.

Auch hier gibt die Natur das beste Beispiel: Der genetische Code⁴³ allen Lebens ist durch die Abfolge der vier Nucleobasen entlang des sonst gleichförmigen DNA-Stranges gegeben^{4f}. Zur Genexpression oder bei der Zellteilung werden dort Nucleotide mit komplementären Basen angelagert und verknüpft. Die Basenpaare erkennen sich letztlich allein aufgrund von Wasserstoffbrücken. Zum einen paart sich je eine Purin- mit einer Pyrimidinbase, da nur so bei gleichbleibender Distanz der Stränge stets der optimale Abstand zur Bildung von Wasserstoffbrücken eingenommen wird. Zum anderen besitzen die Basen mehrere parallel ausgerichtete Wasserstoffbrückenbindungsstellen. Dadurch wird die in ihnen enthaltene gerichtete Information um eine Dimension erweitert: Jede Base kann, zumindest innerhalb des Nucleinsäuregerüsts, nur mit *einem* der vier möglichen Partner optimal binden, da dieser das komplementäre Bindungsmuster besitzt (sh. **Abb. 5**). Die genetische Information wird somit

durch Wasserstoffbrückensequenzen gespeichert und bei der Zellteilung und der Ablesung der Gene durch diese weitervermittelt.

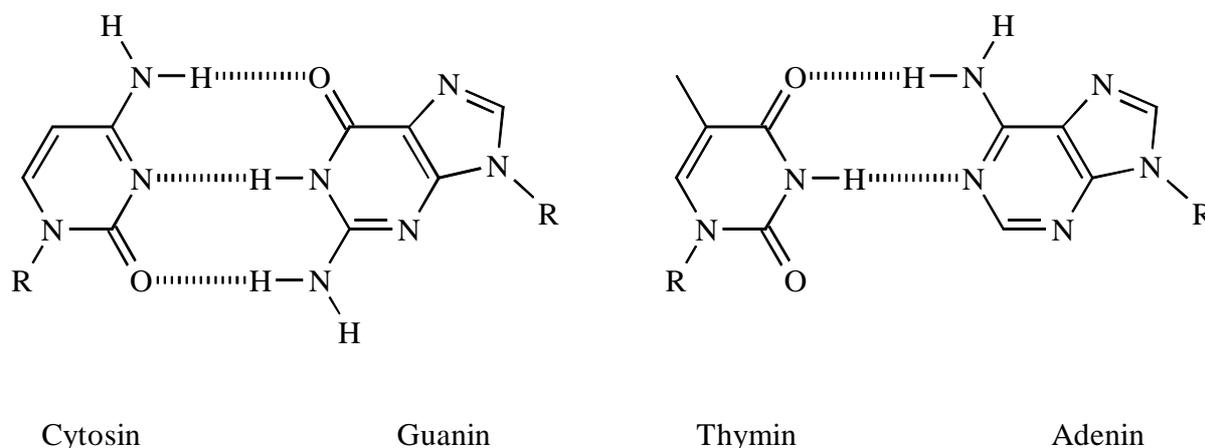


Abb. 5. Die vier Nucleobasen. *R* ist in der DNA das Zucker-Phosphat-Rückgrat.

Zur Regulation von Lebensprozessen⁴⁵ darf DNA nur bei Bedarf abgelesen werden, daher liegt sie normalerweise als Doppelstrang vor, der von Enzymen "mutwillig" geöffnet werden muss, um die Erbinformation zu erhalten. Neben dem Bestreben der Nucleobasen, dem Wasser auszuweichen und ihrer Fähigkeit, über π - π -Wechselwirkungen Stapel zu bilden, ist die bevorzugte Existenz dieses Doppelstranges auch durch Wasserstoffbrücken bedingt, denn jedes Basenpaar bindet über zwei oder drei Brücken und, noch wichtiger, die Vielzahl der regelmäßig angeordneten Bindungsstellen macht das geschlossene Assoziat zum thermodynamisch stabilsten Zustand.

Indem sie, sicher auch von Gedanken über komplementäre Wasserstoffbrückenbindungsmuster getrieben, die DNA-Struktur aufklärten, haben Watson und Crick⁴⁴ also eine supramolekulare Aufgabe gelöst. Auch in späteren Jahren waren Nucleobasen⁴⁵, ihre Fehlpaarungen⁴⁶ oder ihre Stabilität⁴⁷ Forschungsthema, und bald wurden auch künstliche Verbindungen⁴⁸ untersucht.

1.2.3 Assoziation über Wasserstoffbrücken - Synthetische Systeme

Bei den künstlichen Rezeptoren handelt es sich, inspiriert von den natürlichen Vorbildern, meist um heteroaromatische Verbindungen, die an einer Seite des Moleküls mehrere Heteroatome zur Bindung anbieten. Diese werden oft noch von weiteren polaren Gruppen (z.B. Carbonyl-, Amin- oder Amidgruppen) flankiert. Dadurch erhalten die Moleküle Erkennungsdomänen, die durch ihre Abfolge von Donor- und Akzeptorgruppen spezifische

Bindungsinformation enthalten und die Moleküle damit zu mehr oder weniger guten Wirten für Nucleobasen machen^{46, 48}.

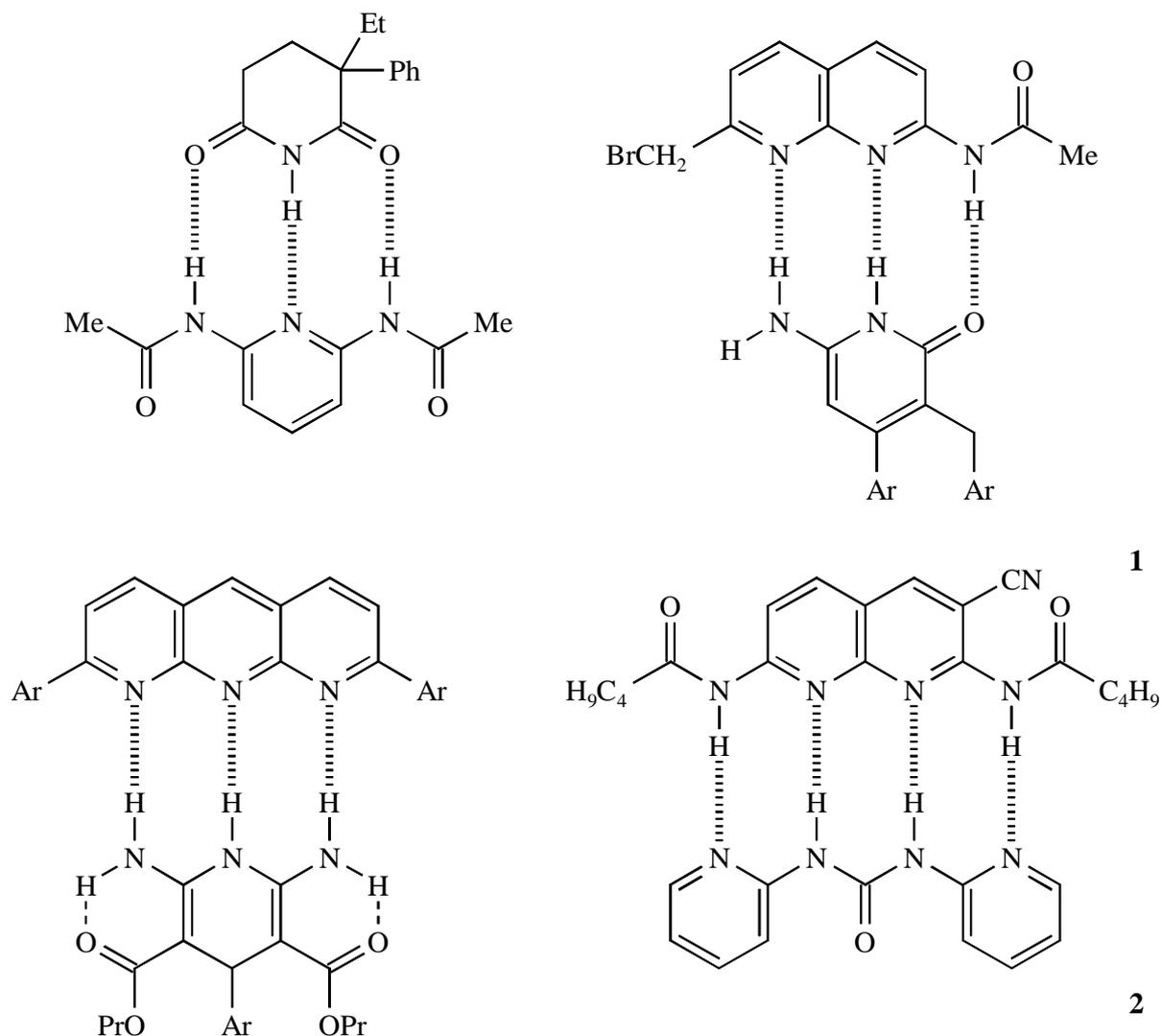
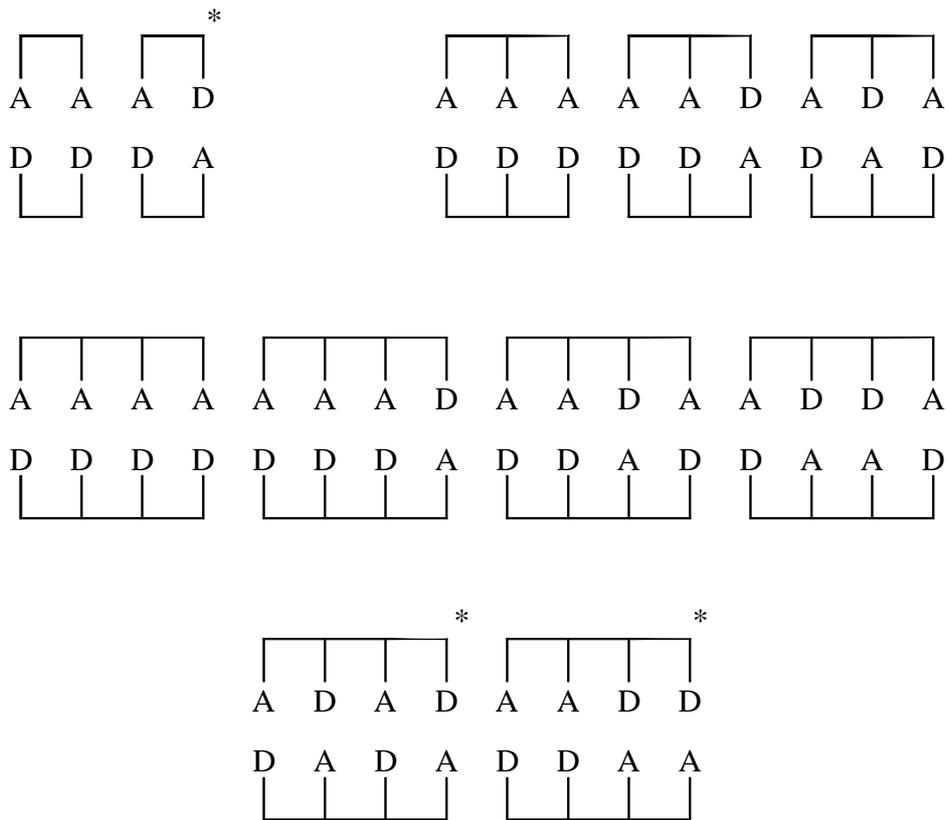


Abb. 6. Künstliche Wirt-Gast-Systeme, die über Wasserstoffbrücken assoziieren.

Die Untersuchungen wurden auf andere⁴⁹ und auf rein künstliche Paarungen ausgeweitet^{29, 47, 48, 50, 51}, dabei wurden die Abfolge und die Zahl der Bindungsstellen umfassend variiert. **Abb. 6** gibt einige Beispiele für derartige Wirt-Gast-Komplexe, darunter auch das erste nicht-selbstkomplementäre Paar mit vier direkt benachbarten parallelen und antiparallelen Wasserstoffbrücken **1** **2**^{51, 52}. Auch Verbindungen mit mehr⁴¹ und mit weiter voneinander entfernten⁵³ Bindungsstellen wurden realisiert, darüber hinaus solche, in denen eine nichtlineare Anordnung der Erkennungsdomäne besteht⁵⁴. **Abb. 7** zeigt allein für Verbindungen mit direkt benachbarten, parallel und antiparallel gerichteten Wasserstoffbrückenbindungsstellen die möglichen Anordnungen von Donor und Akzeptor, wenn zwei (wie beim Paar Adenin - Thymin), drei (wie beim Paar Cytosin - Guanin) oder vier Bindungsstellen verwendet werden.



* selbstkomplementäre Sequenzen

Abb. 7. *Mögliche Donor-Akzeptor-Sequenzen bei zwei, drei und vier parallelen und antiparallelen Wasserstoffbrückenbindungen.*

Dabei wird deutlich, dass der Informationsgehalt der Verbindungen mit der Zahl der Wasserstoffbrücken steigt: Aus einem immer größeren Repertoire möglicher Gastmoleküle passt jeweils nur eines optimal zum Wirt, nämlich das mit der komplementären Sequenz. Auch die Stabilität des gebildeten Komplexes sollte in gleicher Richtung ansteigen. Beispielsweise ist das Basenpaar Adenin - Thymin weniger stabil als das Paar Cytosin - Guanin⁴⁷, da letztere über drei, ersteres nur über zwei Wasserstoffbrücken bindet. (Tatsächlich sind A-T-reiche DNA-Sequenzen leichter in Einzelstränge zu spalten als C-G-reiche^{4f}.) Der experimentelle Befund zeigt allerdings, dass die Anzahl der Wasserstoffbrücken nicht zwingend mit Stabilität und Selektivität korreliert^{51, 55}. Dafür können, je nach System, verschiedenste Effekte verantwortlich sein (sh. Kap. 4).

Nichtsdestotrotz erlangt man aus den Untersuchungen von isolierten Systemen, durch Erfahrungswerte und etwas Empirie genug Kenntnisse, um Wasserstoffbrückenbindungen auch zum Aufbau größerer Anordnungen einzusetzen, sei es in Lösung oder bei der "programmierten" Kristallisation⁵⁶: Betrachtet man Verbindungen mit selbstkomplementären

Erkennungsdomänen (sh. **Abb. 7**), so können diese selbstverständlich mit sich selbst assoziieren; bei Verwendung analoger Strukturen, die die gleiche Sequenz in einem Molekül mehrmals anbieten, erhält man Aggregate, deren Gestalt von Zahl und Richtung der Erkennungsdomänen, aber auch von weiteren Substituenten abhängt.

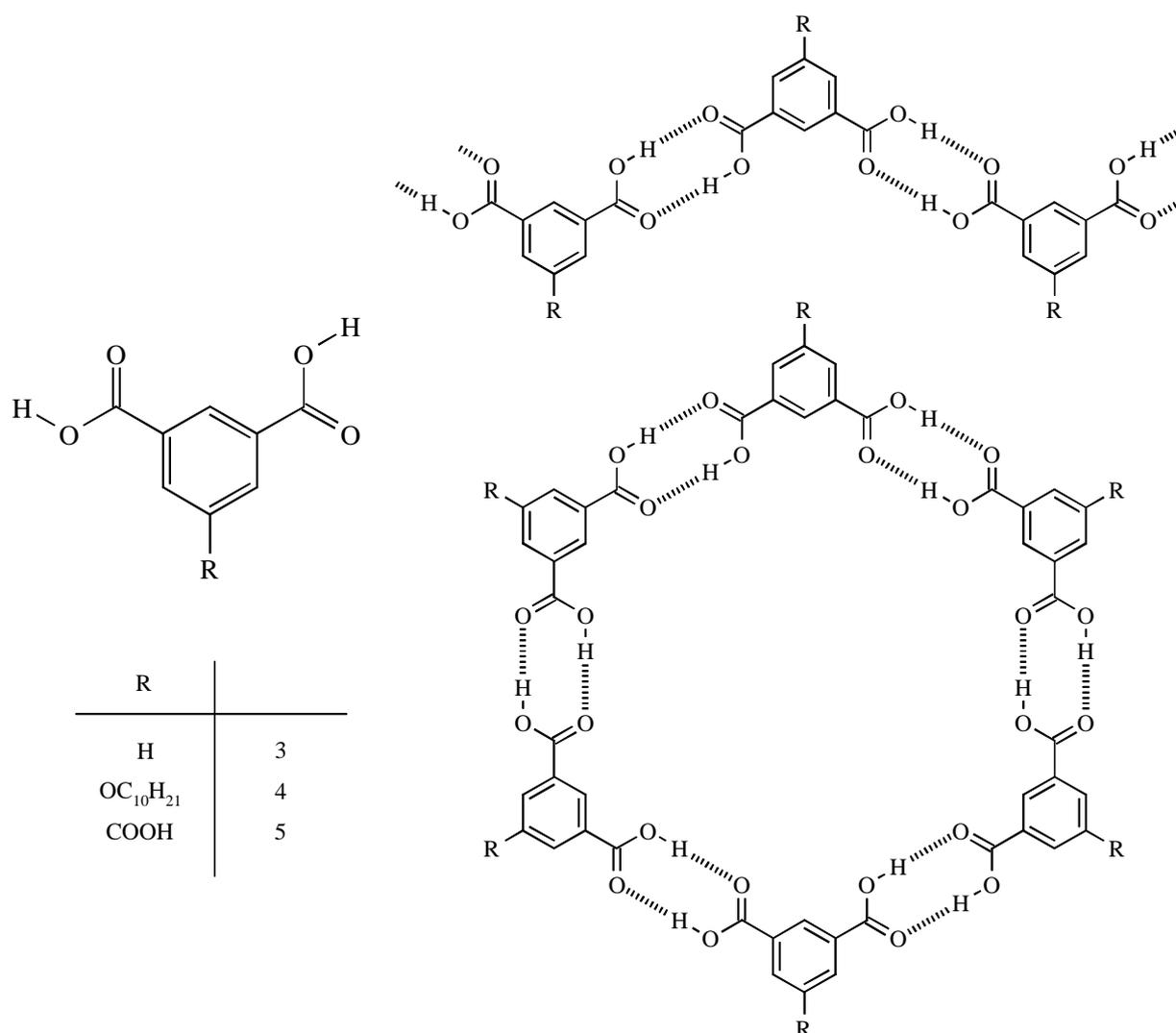


Abb. 8. Assoziation substituierter Isophthalsäuren zu Bändern oder Ringen.

So kristallisiert Isophthalsäure (**3**), die zwei AD-Sequenzen besitzt, in Form von Zick-Zack-Bändern⁵⁷, ihr Alkoxyanalogon **4** hingegen bildet Ringe⁵⁸ (sh. **Abb. 8**), die auch in Lösung erhalten bleiben. Trimesinsäure (**5**) wiederum hat eine dritte Bindungsstelle und kristallisiert in ausgedehnten Flächen⁵⁹, in denen die entsprechenden Ringe quasi kondensiert sind.

Verbindet man Erkennungseinheiten, die sehr stark selbstassoziiieren, mit einem flexiblen Spacer, so erhält man reversible Polymere⁶⁰, die durch Verdünnen dissoziieren oder photodepolymerisierbar⁶¹ sind. Kürzlich wurde gar ein Aggregat vorgestellt⁶², das die Bindungsverhältnisse der DNA (kovalente Bindung – Strangbildung und Wasserstoffbrücke

Strangpaarung) umkehrt: 2,2'-Biimidazole assoziieren über Wasserstoffbrücken zu helical verwundenen Strängen (sh. **Abb. 9**).

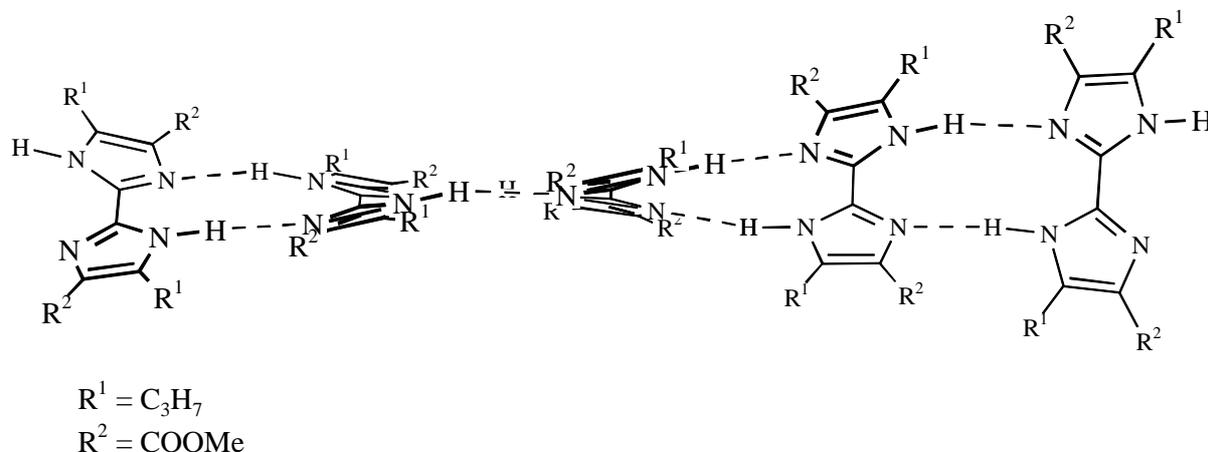


Abb. 9. Über Wasserstoffbrücken selbstorganisierender helicaler Strang.⁶²

Interessant sind auch nicht-selbstkomplementäre Systeme wie in der DNA, da man hier erst durch Mischen *verschiedener* Komponenten zu Supermolekülen kommt und nicht intrinsische Eigenschaften *einer* Molekülart nutzt. Umfangreiche Untersuchungen gibt es beispielsweise zu Systemen substituierter Melamine (**6**) und Cyanursäuren (**7**), die gewinkelte DAD³DAD- bzw. ADA³ADA-Einheiten darstellen. Diese können (sh. **Abb. 10**) ebenfalls zu Bändern oder Ringen (häufig als Rosetten bezeichnet) assoziieren^{38, 63, 64, 65}.

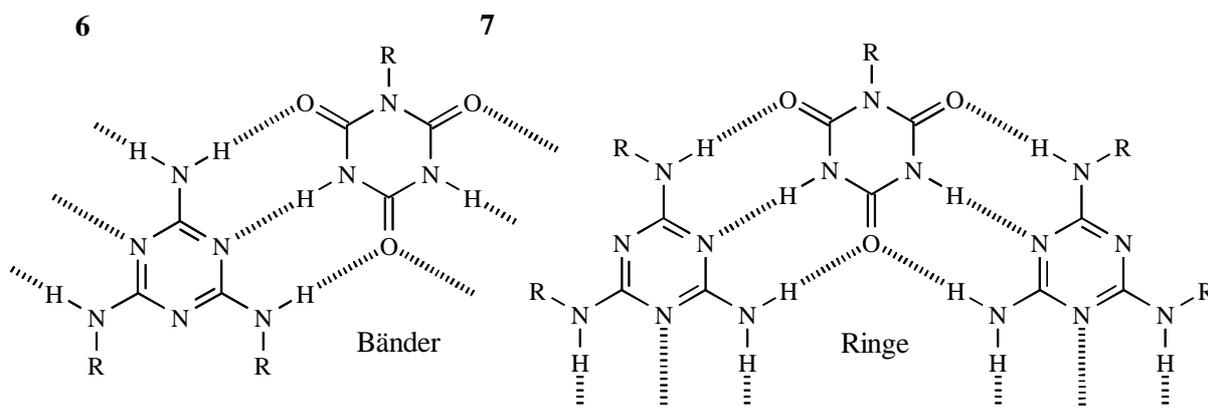


Abb. 10. Assoziation von Cyanursäuren und Melaminen zu Bändern und Ringen.

Einen Schritt weiter geht das Aggregat, das in **Abb. 11** gezeigt wird⁶⁶: Durch die Asymmetrie der Erkennungssequenz ist hier keine Bandbildung, sondern nur das cyclische Motiv möglich. Insgesamt bieten supramolekulare Rosetten⁶⁷, wie auch andere Bindungsmuster und Assoziate^{20, 68}, ein weites Betätigungsfeld.

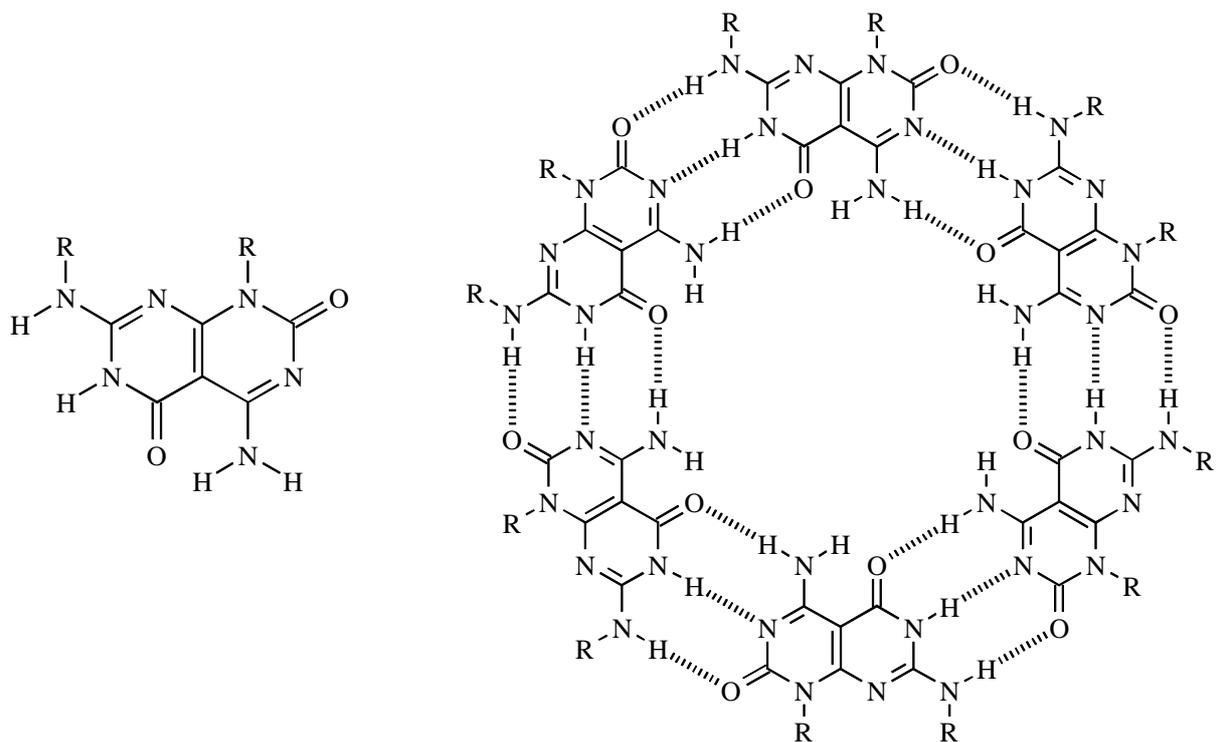


Abb. 11. Durch die Donor-Akzeptor-Sequenz bestimmte ringförmige Aggregation.⁶⁶

Unter dem Aspekt der vorliegenden Arbeit besonders interessant ist ein System, das Zimmerman 1996 vorstellte⁶⁹. Er greift die oben beschriebene Assoziation der Isophthalsäure auf (sh. **Abb. 8**), nur liegen in der hier verwendeten Verbindung (sh. **Abb. 12**) je zwei verbrückte Isophthaleinheiten vor. Die Brücke aber trägt regelmäßig hochverzweigte Substituenten R, die mit zunehmender Größe das Gleichgewicht zwischen cyclischer und linearer Aggregation zum ringförmigen Hexamer verschieben. Durch die Art dieser Substituenten gehört die Verbindung zu den *dendritischen* Strukturen.

1.3 DENDRIMERE

Im Jahre 1978 stellte Vögtle erstmals ein Syntheschema vor, das zu einem einheitlichen, hochverzweigten Produkt führte⁷⁰ (sh. **Abb. 13**): Der erste Schritt erzeugt durch eine doppelte Michael-Addition eine Verzweigung an einer reaktiven Stelle, die anschließende Reduktion generiert an den Enden der Zweige neue reaktive Stellen, die den ursprünglichen entsprechen. Durch beständige Wiederholung dieser Reaktionsschritte kommt es zu einem exponentiellen Anwachsen und einer immer ausgeprägteren Kugelform der Moleküle.

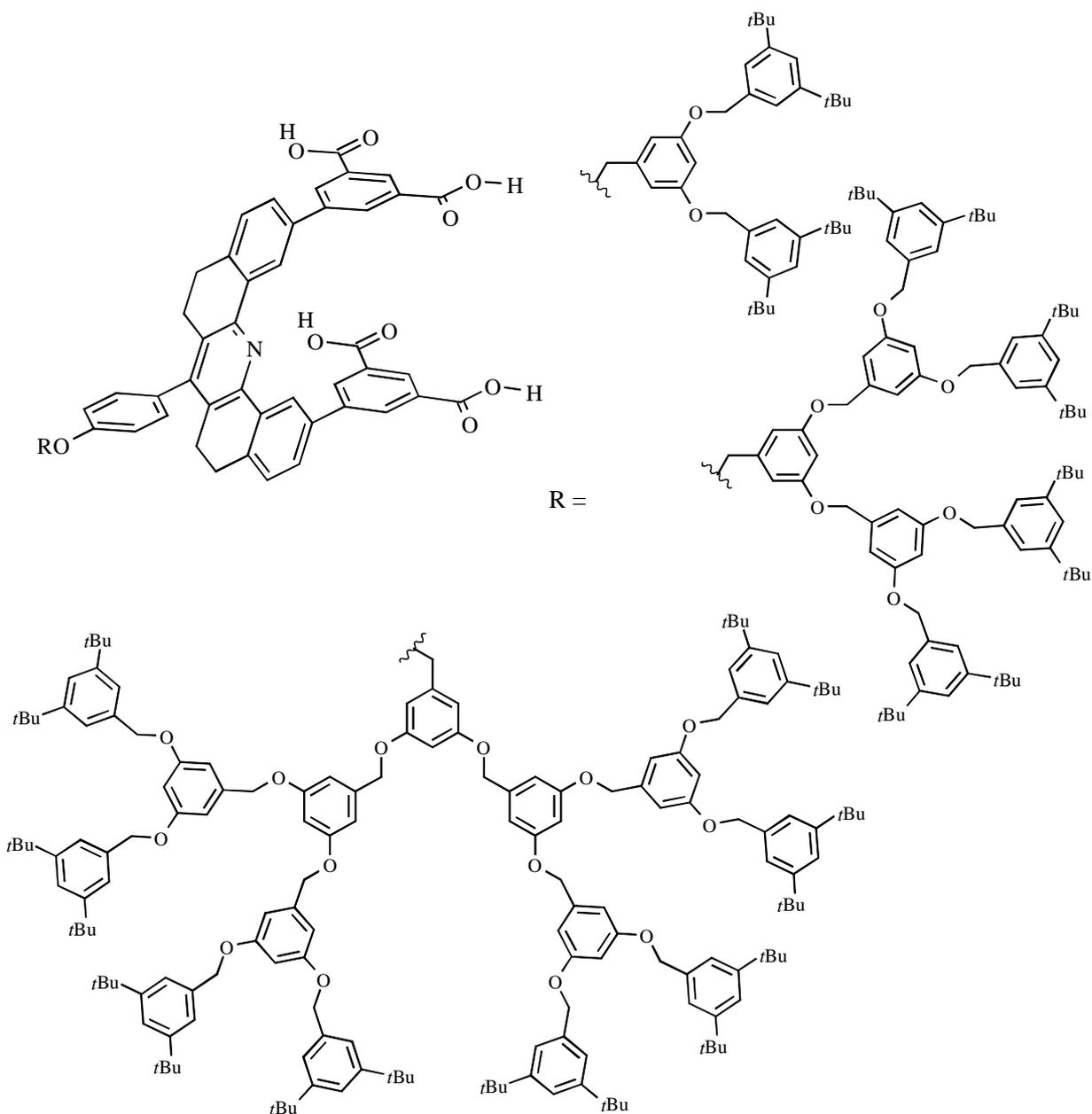


Abb. 12. Diisophthalsäurederivat mit dendritischen Substituenten.⁶⁹

Die ursprünglich als "Kaskadenmolekül"⁷⁰ bezeichnete Verbindung blieb lange Zeit ein Exot, ehe seit den 1990er Jahren das Interesse an derartigen Strukturen deutlich zunahm, unter anderem sicher, weil moderne Analysemethoden eine vollständigere Charakterisierung der riesigen Moleküle erlaubten. Seitdem wächst die Zahl der entsprechenden Veröffentlichungen ebenfalls fast exponentiell⁷¹. In Anlehnung an ihre verästelte Gestalt werden die Verbindungen inzwischen als "Arborole" (arbor, lat., *der Baum*) oder, häufiger, als Dendrimere⁷² (δενδρον, gr., *der Baum* und μεροσ, gr., *der Körper*) bezeichnet.

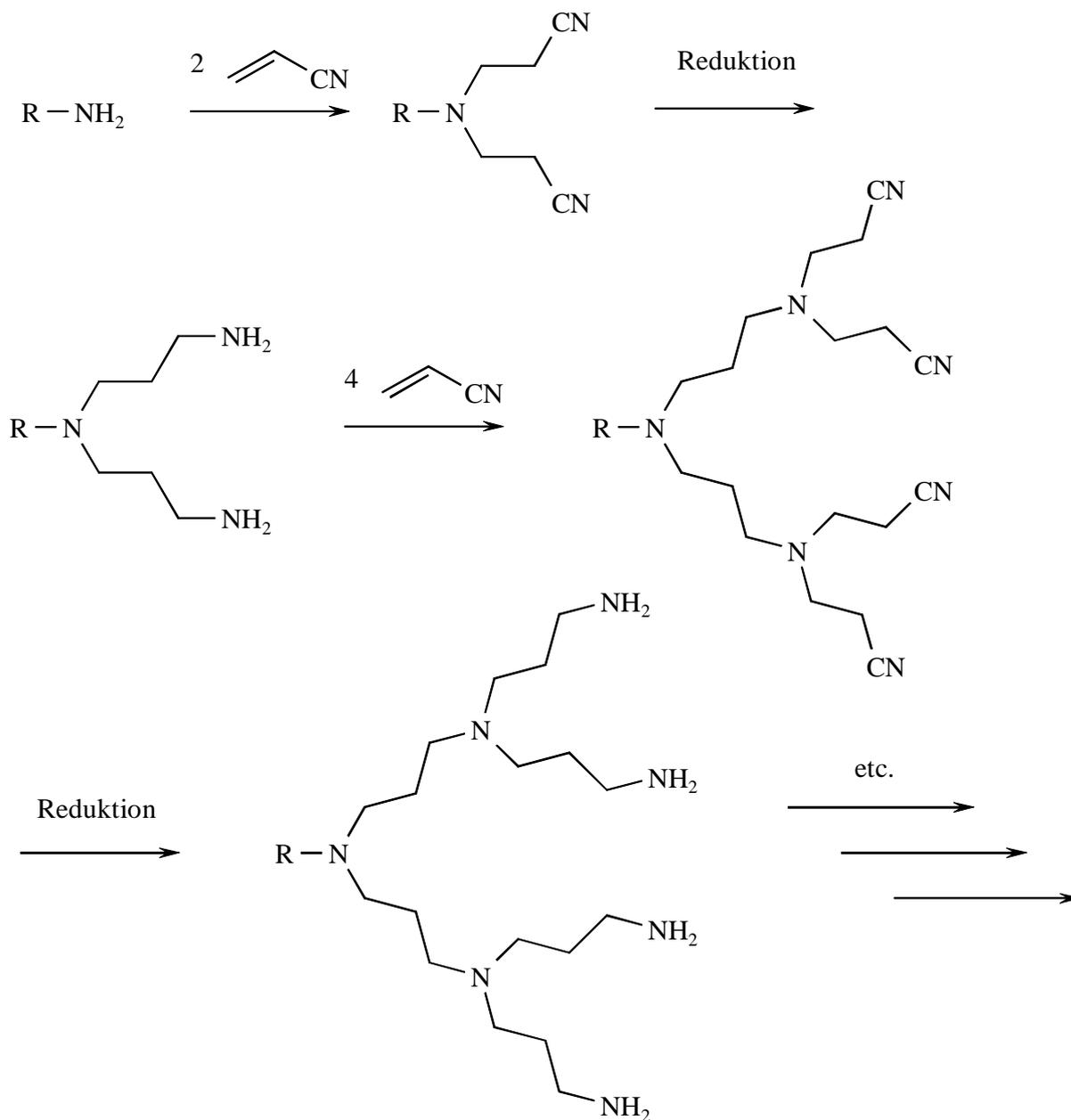


Abb. 13. Erste Kaskadensynthese nach Vögtle.⁷⁰

Diese Gestalt und ihr Aufbauprinzip begründen denn auch das wachsende Interesse an ihnen, da sie Eigenschaften von Polymeren mit denen von "normalen" Molekülen verbinden: Die hohe Molmasse, die verzweigten Ketten und die dichte, verknäulte Packung der Arme erinnern an Polymere, dabei führt die iterative Synthese aber zu einer einheitlichen, regelmäßigen Molekülgestalt und -größe, was man durch einfache Polymerisationsreaktionen nicht erreicht. Man kann Dendrimere daher auch als monodisperse Polymere bezeichnen. Neben der geschilderten Kaskadenreaktion gibt es inzwischen eine Fülle weiterer Dendrimersynthesen⁷³,

die unterschiedlichste funktionelle Gruppen nutzen. Ihnen allen gemein ist der ständige Wechsel zwischen einem Verknüpfungs- und einem Aktivierungsschritt.

1.3.1 Aufbauprinzipien

Prinzipiell gibt es zwei Wege zum Aufbau von Dendrimeren, den divergenten und den konvergenten. Ersterer ist in Vögtles Synthese verwirklicht (sh. **Abb. 13**): Ausgehend von einem Initiator-kern werden immer neue Verzweigungsstellen angefügt, so dass es von innen nach außen zu einem generationsweisen Anwachsen des Moleküls kommt. Da die Oberfläche der wachsenden Kugel dabei quadratisch zunimmt, die Zahl neuer Bindungsstellen aber exponentiell, wird die Dichte funktioneller Gruppen ab einem gewissen kritischen Verzweigungsgrad so hoch, dass sich keine weitere Generation mehr aufbauen lässt. Das Molekül hat seine maximale Größe erreicht, oder es wächst, wenn sich einige Zweige ins weniger dichte Innere zurückfalten, unregelmäßig weiter⁷⁴.

Wird das Dendrimer hingegen von außen nach innen aufgebaut, so spricht man von einer konvergenten Synthese: Die Konstituenten der äußersten Generation werden auf Verzweigungsstücke gebunden, die wieder auf Verzweigungsstücke gebunden werden usw. Die so hergestellten Dendronen werden im letzten Schritt mit einem Kernmolekül zum fertigen Dendrimer verknüpft. Die erste derartige Synthese⁷⁵ ist in **Abb. 14** gezeigt.

Auch hier gibt es eine maximal erreichbare Generationenzahl, da sich die Dendronen mit zunehmender Größe gegenseitig bei der Kopplung mit dem Kern behindern und zudem ihre eigene Verknüpfungsstelle immer mehr abschirmen.

Diese Strategie bietet aber den Vorteil, dass sich Nebenprodukte leichter abtrennen lassen: Unvollständiger Umsatz der reaktiven Stellen führt bei divergenter Synthese zu minimalen Differenzen in Molekülbau und -masse, während bei konvergenter Synthese gleich ein ganzes Dendron fehlt und Haupt- und Nebenprodukt sich deutlicher unterscheiden.

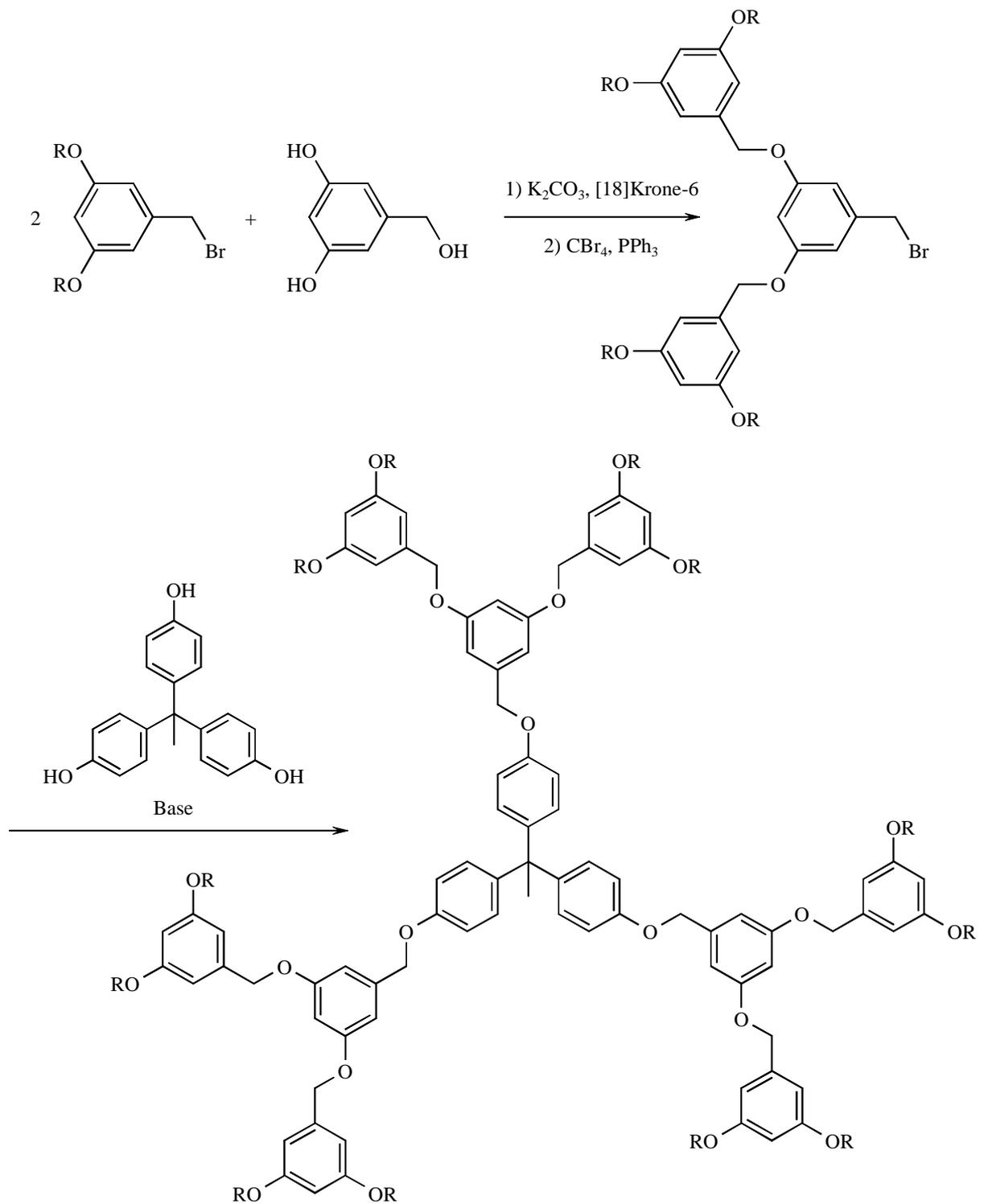


Abb. 14. Konvergente Dendrimersynthese nach Fréchet.⁷⁵

1.3.2 Dendrimere und supramolekulare Chemie

Auf den ersten Blick haben Dendrimere als kovalent aufgebaute Moleküle sicher nichts mit supramolekularer Chemie zu tun. Allein aufgrund ihrer Größe aber entwickeln sie Eigen-

schaften, die zu supramolekularen Effekten führen können; auch werden die beiden Felder zuweilen "mutwillig" kombiniert^{76, 77}.

Wie schon erwähnt nimmt die Dichte der Dendrimere theoretisch nach außen hin zu. Im Umkehrschluss heißt das, dass im Inneren (bei ausreichender Länge der Spacer zwischen den Verknüpfungsstellen) Hohlräume entstehen sollten, wenn sich nicht von außen einzelne Zweige zurückfalten. In diese Hohlräumen sollten Dendrimere Gastmoleküle einschließen können⁷⁸. Tatsächlich wurde z. B. die Einlagerung von Aspirin in Polyamidoamin-Dendrimere gezeigt⁷⁹. Auch gelang es, Pyren mit Hilfe eines wasserlöslichen Dendrimers in die wäßrige Phase zu bringen⁸⁰. Meijer gelang es gar, den ansonsten dynamischen Prozess "schaltbar" zu machen⁸¹:

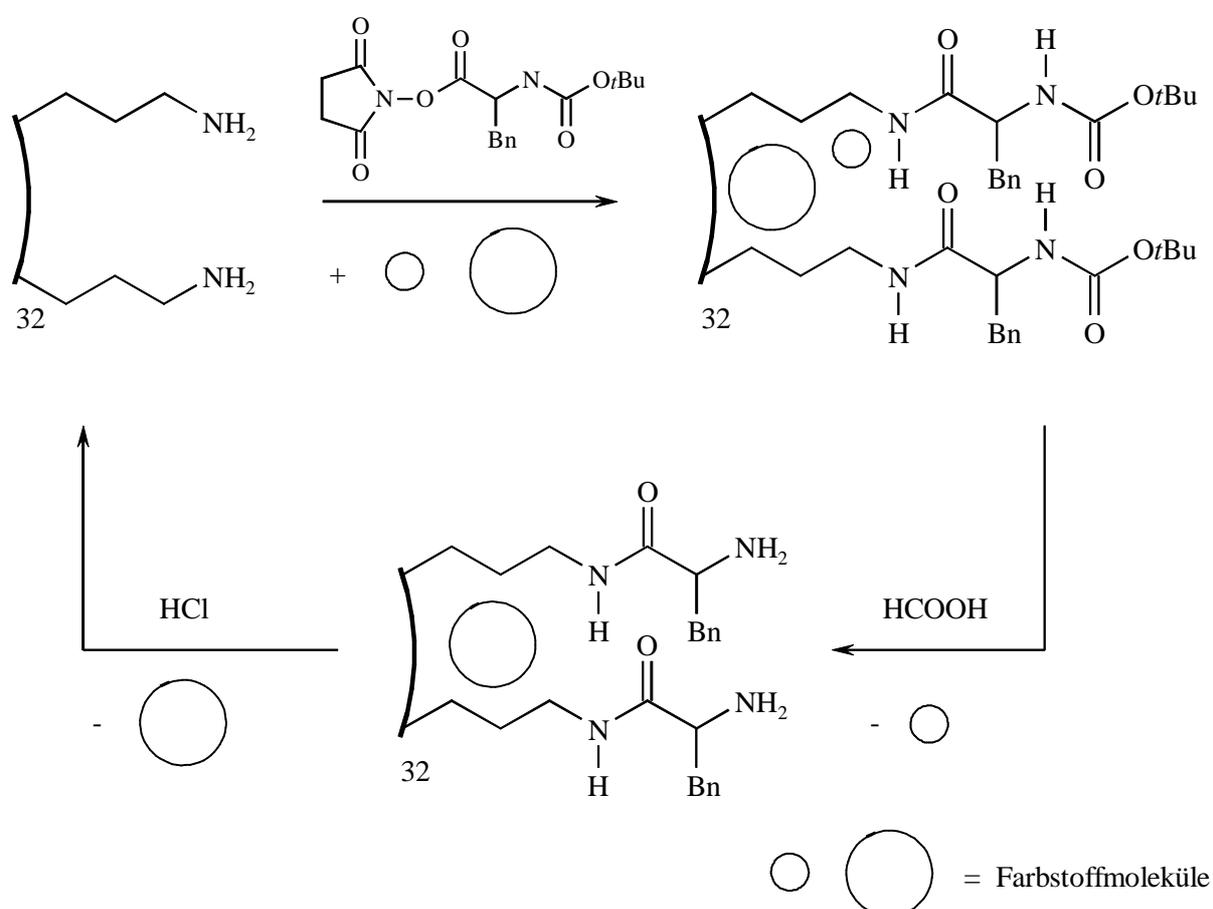


Abb. 15. *Einschluss und selektive Freisetzung verschiedener Farbstoffe aus einem dendritischen Käfig.*⁸¹ Der große Kreisbogen symbolisiert das Gesamtdendrimer.

Indem er ein relativ flexibles Polyamin-Dendrimer (sh. **Abb. 13**) in Gegenwart verschiedener Farbstoffe mit voluminösen Endgruppen versah, wurden die Farbstoffmoleküle eingeschlossen. Sukzessives Entfernen der Endgruppen führte zur Freisetzung der Farbstoffe in der Reihenfolge zunehmender Größe (sh. **Abb. 15**). Auch supramolekulare Gelbildung⁸² und Tenseideigenschaften⁸³ dendritischer Strukturen wurden diskutiert, und sogar die wasser-

stoffbrückenvermittelte enantioselektive Erkennung von Zuckern durch chirale Dendrimere (sh. **Abb. 16**) ist bekannt⁸⁴.

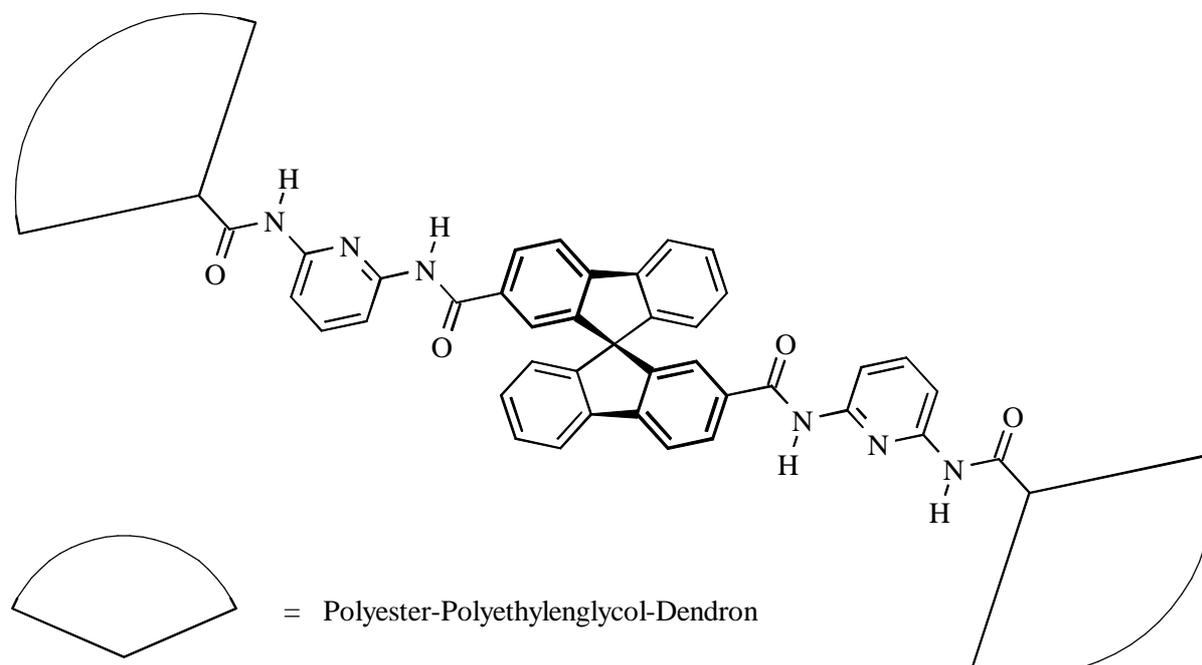


Abb. 16. Dendrimer mit chiraalem Kern zur Erkennung von Zuckerderivaten.⁸⁴

Während diese Untersuchungen die intrinsischen Eigenschaften der Dendrimere betrachten, wird das gesamte Repertoire der supramolekularen Wechselwirkungen auch genutzt, um dendritische Einheiten zu verknüpfen⁸⁵. Beispielsweise wurden kovalente Dendrimere in Kernnähe mit Wasserstoffbrückenbindungsstellen versehen, über die sie Gäste binden konnten, die an einem langen Spacer die komplementäre Wasserstoffbrückensequenz trugen⁸⁶. Auch dendritische Rotaxane⁸⁷ wurden beschrieben. Im Zusammenhang dieser Arbeit besonders interessant ist die Verknüpfung von Dendronen zu fertigen Dendrimeren durch nichtkovalente Wechselwirkungen. So gibt es viele Beispiele⁸⁸ für Metallkomplexierung durch dendronsubstituierte Liganden. Dabei können einzelne Metallzentren im Kern^{88c} des Dendrimers vorliegen (sh. **Abb. 17a**); genauso können sie aber die Anknüpfung einer ganzen Generation des Dendrimers bewerkstelligen^{88e}. Hier wird das normale Wechselspiel von Verknüpfen und Aktivieren durchbrochen: Die Komplexbildung erfolgt simultan in *einer* Sphäre des Moleküls (sh. **Abb. 17b**), während der Rest kovalent aufgebaut wird. Noch weiter gehen Balzani⁸⁹ und Reinhoudt⁹⁰, die durch Einsatz kinetisch inerter Komplexe wieder iterativ vorgehen können und alle Generationen durch Komplexbildung verbinden (sh. **Abb. 17c**).

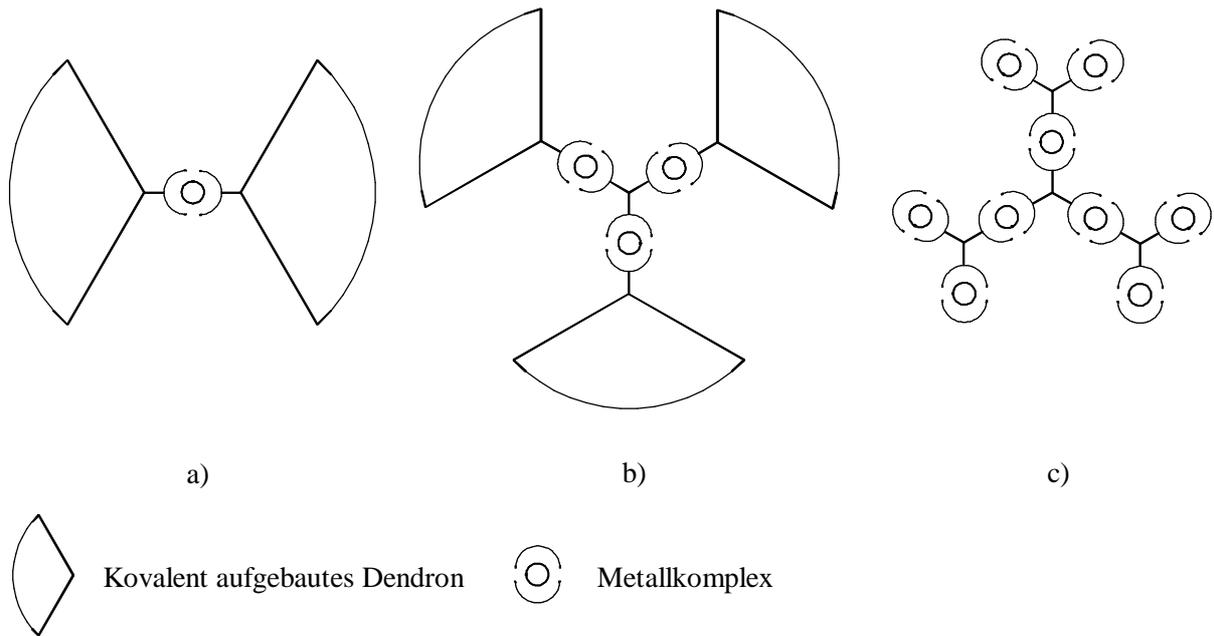


Abb. 17. *Verschiedene Einsatzorte für Metallkomplexe beim Aufbau von Dendrimeren.*

Auch Zimmermans über Wasserstoffbrücken selbstassoziierende Rosette mit dendritischen Substituenten (sh. **Abb. 12**) gehört hierher⁶⁹. Dabei werden allerdings wieder kovalente Dendronen nichtkovalent verbunden.

Bekommt ein Kind zum ersten Mal Bleistift und Papier, so ist die Situation für das Kind nicht eben viel versprechend. Das beste, was es tun kann, ist, mit dem Stift auf dem Blatt herumzuklopfen. Das aber beschert ihm eine überraschende Entdeckung: Beim Klopfen entsteht nicht nur ein Geräusch, sondern auch etwas Sichtbares! Irgendetwas am Ende des Stiftes hinterlässt ein Zeichen auf dem Papier. Und schon wird ein Strich gezogen.

Desmond Morris⁹¹

2 AUFGABENSTELLUNG

In dieser Arbeit sollten die oben beschriebenen Prinzipien der spontanen, nicht-selbstkomplementären Assoziation einerseits und der nichtkovalenten Verknüpfung in *jeder* Sphäre andererseits kombiniert und zum Aufbau eines Dendrimers verwendet werden.

Dabei sollte jede Generation des Dendrimers eine Erkennungsdomäne enthalten, die nicht mit sich selbst assoziiert und einen für ihre Generation charakteristische Partner binden kann. Jede dieser Erkennungssequenzen sollte kovalenter Bestandteil eines Verzweigungsstücks, das eine Sequenz einer Sorte und mindestens zwei einer anderen Art trägt, oder des Kernstücks sein, das mehrere identische Sequenzen besitzt. Bei ausreichender Stabilität und Selektivität der Bindestellen sollten sich die kovalenten Komponenten beim Vermischen gegenseitig in der richtigen Abfolge binden und generationsweise ein Dendrimer bilden (sh. **Abb. 18**). Dieses Verfahren würde neben die bekannten konvergenten und divergenten ein weiteres, simultanes Aufbauprinzip stellen.

Als Erkennungsdomänen sollten Wasserstoffbrückenbildner verwendet werden, da sie erkleckliche Stabilität mit hohem Informationsgehalt verbinden und damit für die generationsweise Selbstorganisation besonders geeignet erschienen. Um eine deutliche Bindungsstärke zu erhalten, war es wünschenswert, mehrere benachbarte Wasserstoffbrücken in jeder Bindungsdomäne zu verwenden. Hier stand mit dem nicht-selbstkomplementären Paar **1 2** ein recht stabiles Assoziat zur Verfügung. Darüber hinaus ist die potentielle Größe des nichtkovalenten Dendrimers durch die Spezifität der Erkennungsstellen begrenzt. Auch unter diesem Aspekt war eine große Zahl benachbarter Wasserstoffbrücken geboten.

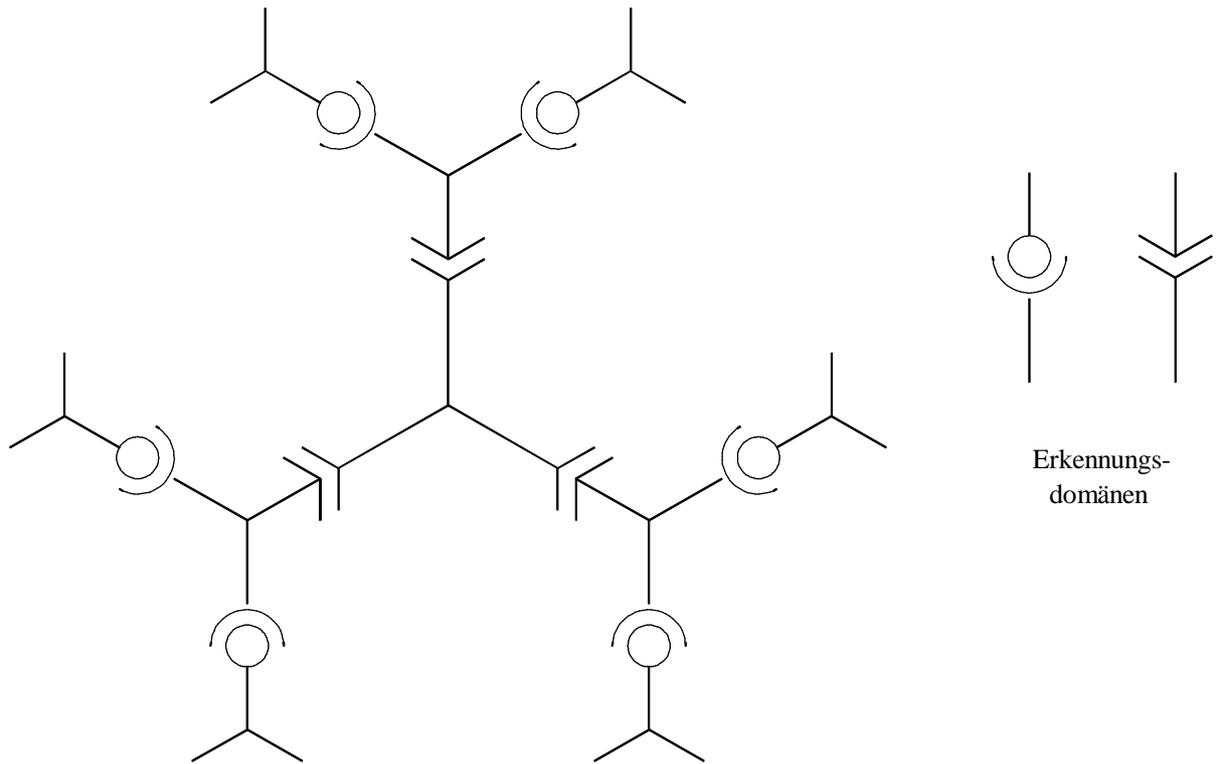


Abb. 18. *Sich generationsweise selbst organisierendes Dendrimer mit verschiedenen Erkennungsdomänen.*

Aufgabe war es somit zum einen, neben dem bekannten Paar weitere Komplexe zu entwickeln, und zum anderen, diese zu Verzweigungsstellen und einem Kern zu verknüpfen. Nach Synthese einzelner Paarungen mussten diese auf ihre Bindungsstärke und auf ihre Selektivität innerhalb des geplanten Repertoires an Erkennungsdomänen geprüft werden. Für Assoziate mit mehr als zwei Komponenten sollten Wege gefunden werden, deren Größe zu bestimmen und mit dem theoretischen Wert zu vergleichen.

*Remarkable solubility (words little known to workers
in this field of heterocyclic chemistry)*

*Edward C. Taylor*⁹²

3 SYNTHESSEN

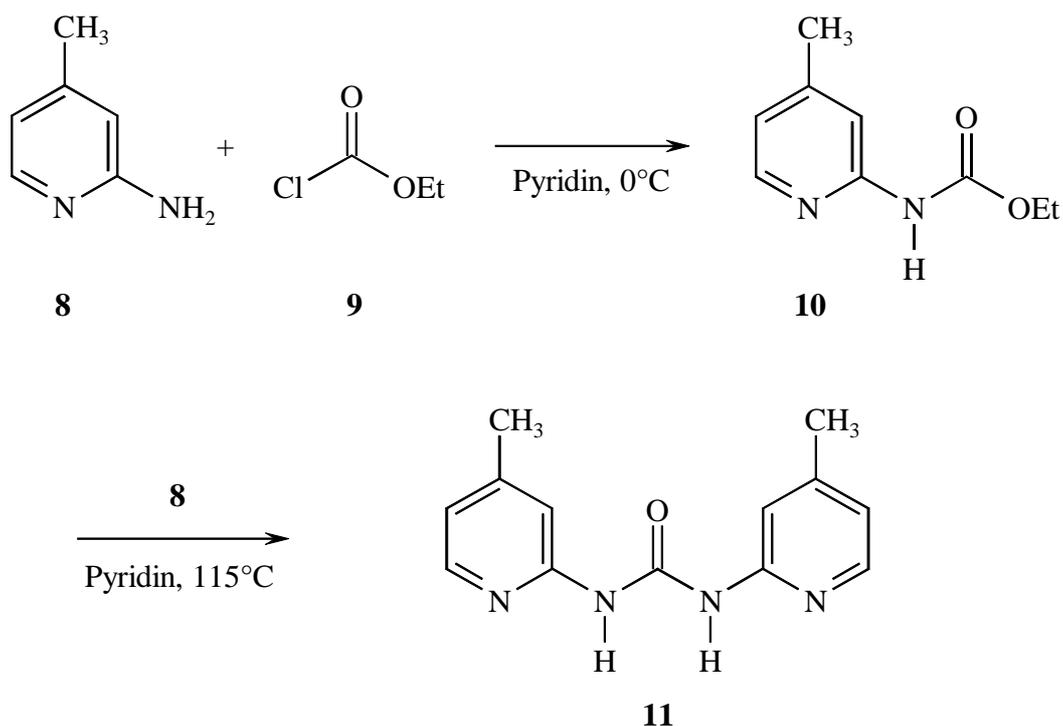
3.1 FUNKTIONALISIERUNG DER DAAD- UND ADDA-EINHEITEN

Zum Einsatz der bekannten Erkennungsdomänen DAAD (**1**) und ADDA (**2**) (sh. Ausklapptafel) als Kern- oder Verzweigungsstelle war es nötig, die Moleküle auf ihren den Wasserstoffbrücken abgewandten Seiten zu modifizieren.

3.1.1 Versuche zur zweifachen Funktionalisierung der ADDA-Einheit

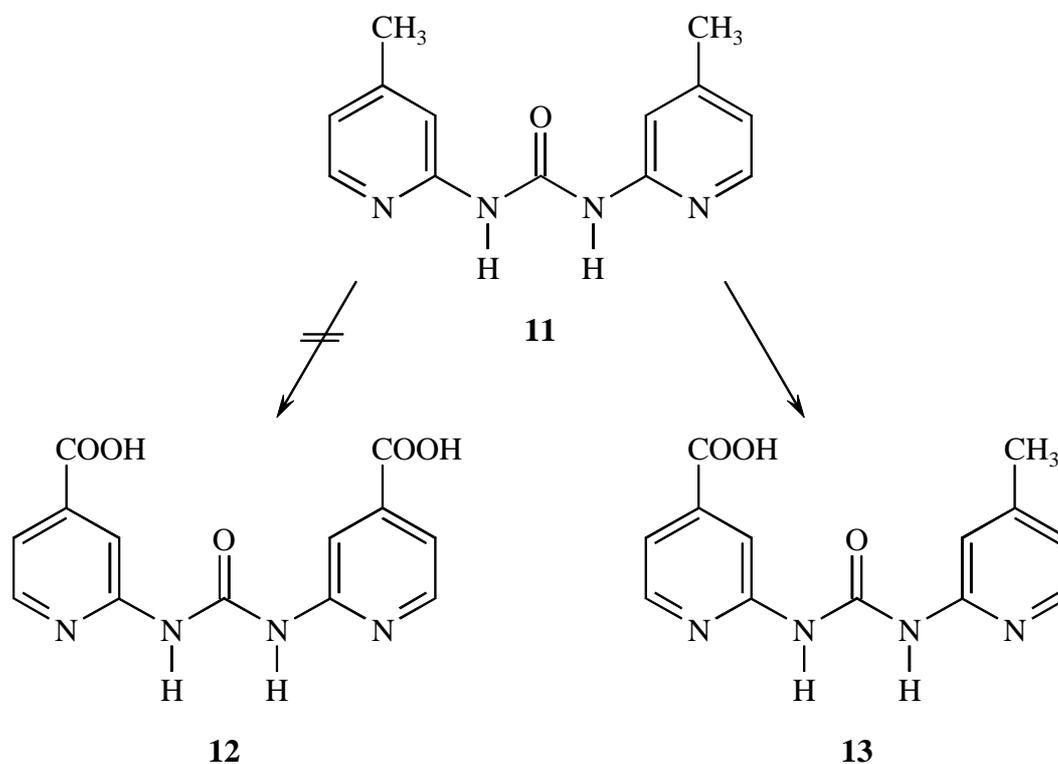
Bei Analogen des Harnstoffs **2** bot es sich an, die für dessen Aufbau benutzten Reaktionen^{51, 93} mit modifizierten Pyridineinheiten durchzuführen, um an beiden Ringsystemen funktionalisierte Verbindungen zu erhalten. Tatsächlich ist an gleicher Stelle⁹³ auch die Darstellung des 4,4'-dimethylsubstituierten Bispyridylharnstoffes **11** beschrieben. Dessen Methylgruppen sollten, z. B. durch Oxidation, einer weiteren Verknüpfung zugänglich gemacht werden können.

Demnach sollte das käufliche 2-Amino-4-methylpyridin (**8**) zur Harnstoffsynthese eingesetzt werden. Um das Arbeiten mit Phosgen zu vermeiden, wurde, wie in der Literatur beschrieben⁹³, eine Pyridineinheit mit Chlorameisensäureethylester (**9**) zum Urethan **10** umgesetzt, das anschließend mit einem weiteren Äquivalent **8** zum Harnstoff **11** kondensiert wurde. Bei der Urethandarstellung fiel dabei bereits eine erhebliche Menge des Harnstoffs an, obgleich diese unter Eiskühlung, die Harnstoffsynthese aber unter mehrtägigem Kochen durchgeführt wurde. Da das bei der Urethandarstellung anfangs erhaltene Produkt nach Umkristallisieren den Literaturschmelzpunkt zeigte und auch bei Wiederholung der Prozedur mit unverändertem Schmelzpunkt kristallisierte, fiel das Vorliegen eines Gemisches nur auf, da das ¹H-NMR-Spektrum für die 5- und 6-H-Signale etwa doppelt so hohe Intensität zeigte wie für das 3-H-Signal.



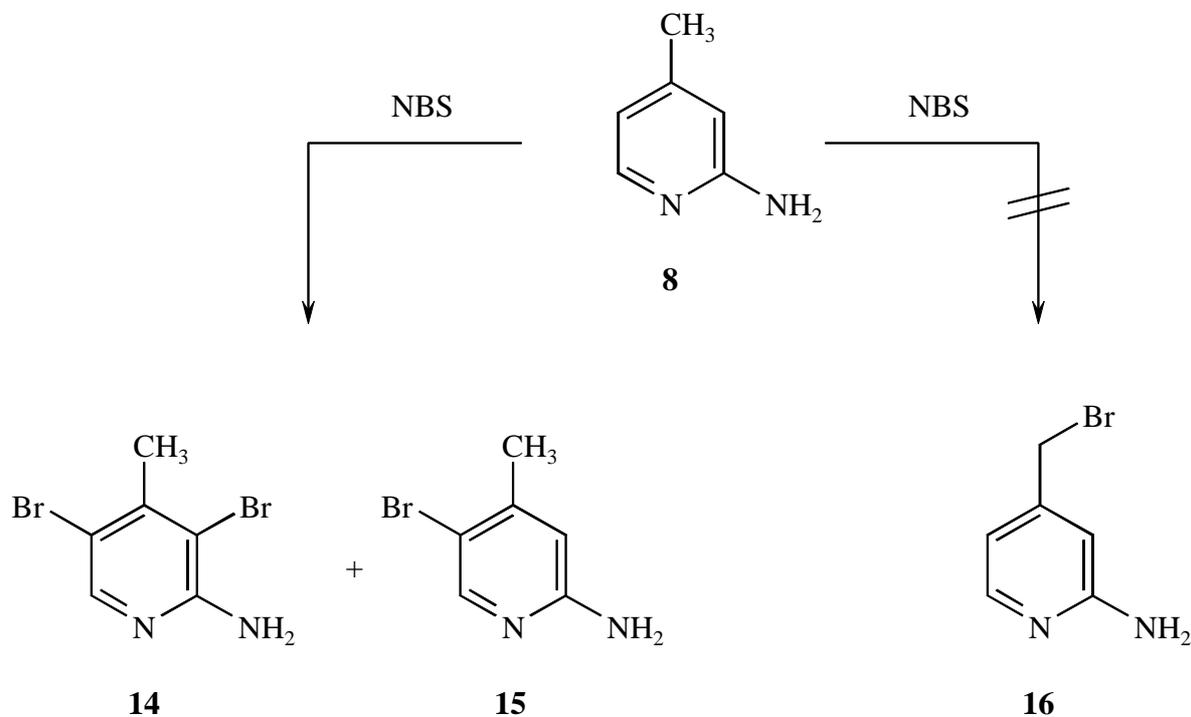
Das ist dem Umstand zu verdanken, dass die 5- und 6-H-Signale beider Verbindungen (**10** und **11**) die gleiche chemische Verschiebung aufweisen, dass aber bei den hier vorliegenden Pyridylharnstoffen bekanntermaßen⁵¹ das 3-H-Signal bis zur Unkenntlichkeit verbreitert ist, während es beim Urethan **10** das erwartete scharfe Singulett aufweist. Tatsächlich zeigte ein Dünnschichtchromatogramm denn auch eine zweite Substanz an, die im Nachhinein als der Harnstoff **11** identifiziert wurde. Aus den Signalintensitäten im ¹H-NMR-Spektrum konnte auf einen Harnstoffanteil von etwa 24 mol-% geschlossen werden. (Die Ergebnisse waren - mitarbeiterunabhängig⁹⁴ - bis hin zum Schmelzpunkt und den Signalintensitäten im ¹H-NMR-Spektrum der Mischung exakt reproduzierbar.) Die beiden Stoffe wurden durch eine in der Literatur⁹³ nicht beschriebene Chromatographie getrennt, wobei das Urethan in 41proz. Ausbeute rein erhalten wurde. Es wurde durch seinen Schmelzpunkt, ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren charakterisiert. Der Harnstoff allerdings war nach der Chromatographie noch merklich mit **10** verunreinigt und konnte auch durch weiteres Umkristallisieren nicht zur Zufriedenheit gereinigt werden, so dass nur die Kondensation des reinen Urethans mit weiterem Aminopyridin **8** mit 38 % Ausbeute einheitlich zum Zielprodukt führte. Auch dieses wurde durch seinen Schmelzpunkt sowie sein ¹H-NMR-, IR- und Massenspektrum charakterisiert.

Nun sollten die Methylgruppen von **11** zu Säurefunktionen oxidiert werden, die dann, z. B. durch Ester- oder Amidbildung, zur Verknüpfung der ADDA-Einheit mit zwei Molekülen einer anderen Erkennungssequenz verwendet werden sollten. Die bekannte Reaktion von Methylpyridinen^{95,96} mit Kaliumpermanganat in wässriger Lösung scheiterte an der Schwerlöslichkeit des Harnstoffs in Wasser; in einer 1:1-Mischung aus Pyridin und Wasser allerdings konnten homogene Reaktionsbedingungen erreicht werden. Die äußerst schwer lösliche Substanz, die dabei in 11 % Ausbeute isoliert werden konnte, war allerdings nicht die gewünschte Disäure **12**, sondern das Monooxidationsprodukt **13**, das durch Schmelzpunkt, ¹H-NMR-, IR- und Massenspektrum charakterisiert wurde. Durch Extraktion konnten 30 % des Eduktes **11** zurückgewonnen werden, der Rest der Substanz hatte sich offenbar zersetzt.



Als Alternative sollte daher versucht werden, das Aminomethylpyridin **8** mit *N*-Bromsuccinimid zur Brommethylverbindung **16** umzusetzen. Nach Heißfiltration des Ansatzes konnten dünn-schichtchromatographisch zwei neue Substanzen nachgewiesen werden, der Ausgangsstoff **8** war nicht mehr zu erkennen. Säulenchromatographie erbrachte zwei sauber getrennte Fraktionen, die sich allerdings nach ihren ¹H-NMR- und Massenspektren

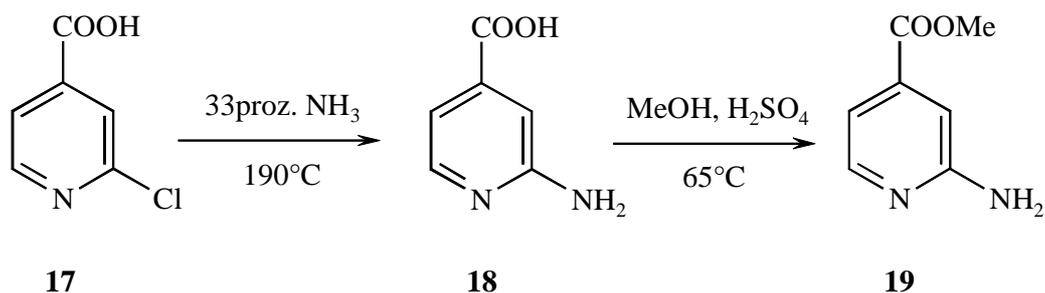
eindeutig als die ein- und zweifach kernbromierten Produkte **15** und **14** erwiesen, und das nur mit 11 respektive 4 % Ausbeute.



Es blieb ungeklärt, ob sich der Rest des Ausgangsstoffes zersetzt hatte oder bei der Aufarbeitung verlorengegangen war. Die beiden Produkte wurden durch ihren Schmelzpunkt und ihr IR-Spektrum weiter charakterisiert.

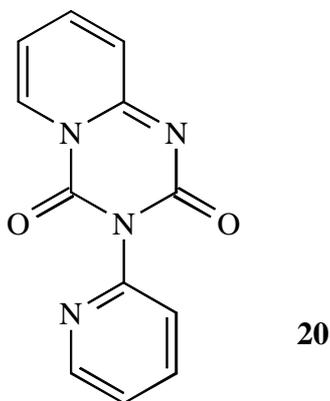
3.1.2 Einfache Funktionalisierung der ADDA-Einheit

In der Zwischenzeit war von Uphoff in einer thematisch verwandten Diplomarbeit⁹⁴ ein Weg zu einer einfach funktionalisierten ADDA-Einheit aufgezeigt worden. Dort wurde der aus



2-Chlorisonicotinsäure (**17**) durch Aminierung und Veresterung zugängliche 2-Aminoisonicotinsäuremethylester (**19**) mit dem Urethan **21** in der Schmelze umgesetzt, was in 33 % Ausbeute zum substituierten ADDA-Harnstoff **25** (sh. S. 28) führte.

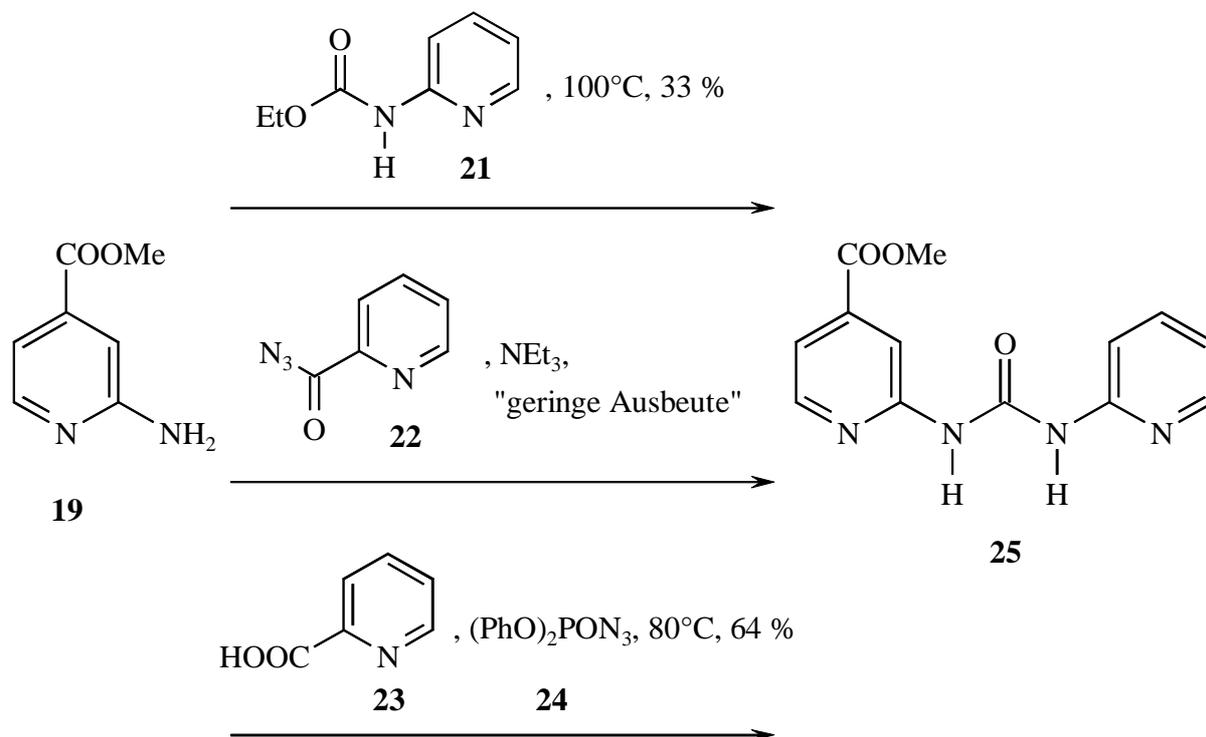
Der auf den ersten Blick nahe liegende Weg, das Amin **19** mit 2-Pyridylisocyanat zum Harnstoff umzusetzen, verbot sich, da das Isocyanat bei seiner Darstellung [Curtiusumlagerung aus Picolinsäureazid (**22**)] durch [2+4]-Cycloaddition zur Bildung eines Dimeren **20** neigt, das nicht mehr reaktiv genug ist⁹⁷.



Tatsächlich werden entsprechende Reaktionen denn auch mit *in situ* aus dem Azid gebildetem Isocyanat durchgeführt, das durch eine Aminkomponente abgefangen wird⁹⁸. Im vorliegenden Fall allerdings⁹⁴ führte auch dieses Vorgehen nur zu sehr geringen Ausbeuten.

Hier konnte die Reaktionssequenz an mehreren Stellen deutlich verbessert werden: Bei der anfänglichen Darstellung der Aminoisonicotinsäure **18** aus dem Chlorderivat **17** konnten, vermutlich durch Verwendung von 33proz. statt 25proz. Ammoniakwasser, die Ausbeuten reproduzierbar von bekannten 40 - 50 %^{94, 99} auf über 80 % gesteigert werden. Dieses Produkt wurde, wie der anschließend in 61 % Ausbeute dargestellte Methylester **19**, über seinen Schmelzpunkt und seine ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren charakterisiert. Für die Harnstoffkopplung wurde in dem (offenbar eher aus der Peptidchemie bekannten¹⁰⁰) Diphenylphosphorylazid **24**¹⁰¹ ein geeignetes Reagenz gefunden, um unter relativ milden Bedingungen aus 2-Picolinsäure (**23**) ihr Azid **22** herzustellen, das sogleich zum Isocyanat umlagert. Während diese Reaktion meist in Gegenwart eines Alkohols durchgeführt wird, der das Isocyanat abfängt, um zu Urethanen zu gelangen^{100, 101}, wurde hier der Aminoisonicotinsäurester **19** als Aminkomponente zugesetzt, was in 64proz. Ausbeute zum gewünschten

Harnstoff **25** führte. Dessen Schmelzpunkt und seine Spektren entsprachen den Literaturwerten⁹⁴.



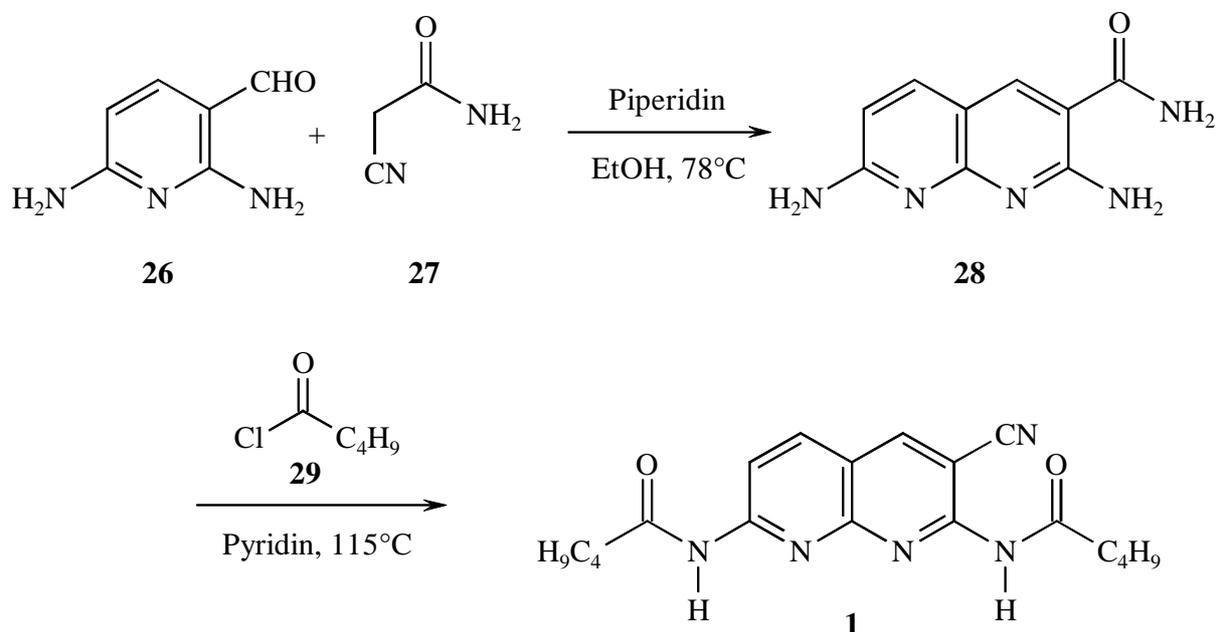
Somit konnte die Gesamtausbeute an **25**, ausgehend von der Chlorisonicotinsäure **17**, von 11 auf 33 % gesteigert werden. Dabei ist noch nicht einmal berücksichtigt, dass man bezüglich der anderen Pyridyleinheit direkt von der günstig käuflichen Picolinsäure ausgehen kann, man muss nicht über ihren Ethylester und ihr Hydrazid das explosionsfreudige Azid isolieren, und auch die alternative Darstellung des Urethans **21** aus 2-Aminopyridin **8** entfällt.

Mit dem Harnstoff **25** stand also eine funktionalisierte ADDA-Einheit zur Verfügung, die sich über Aminolyse oder Umesterung, gegebenenfalls aber auch durch Reduktion und Umsatz der entstehenden Alkoholfunktion, mit Kern- oder Verzweigungseinheiten verbinden lassen sollte.

3.1.3 Versuche zur Darstellung einer dreifachen DAAD-Einheit

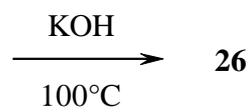
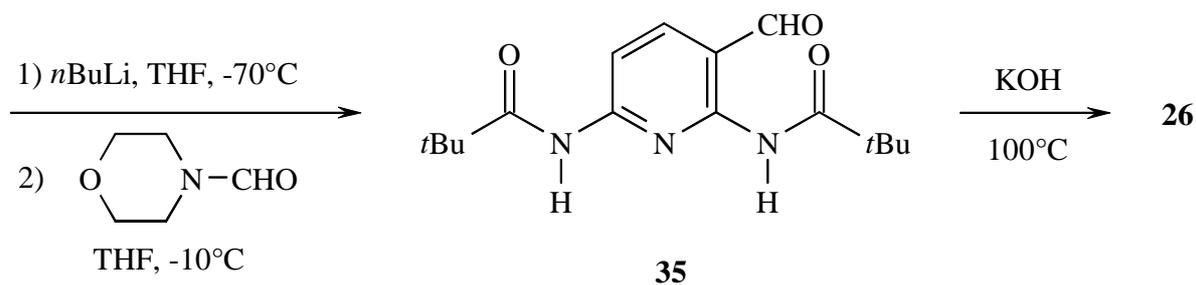
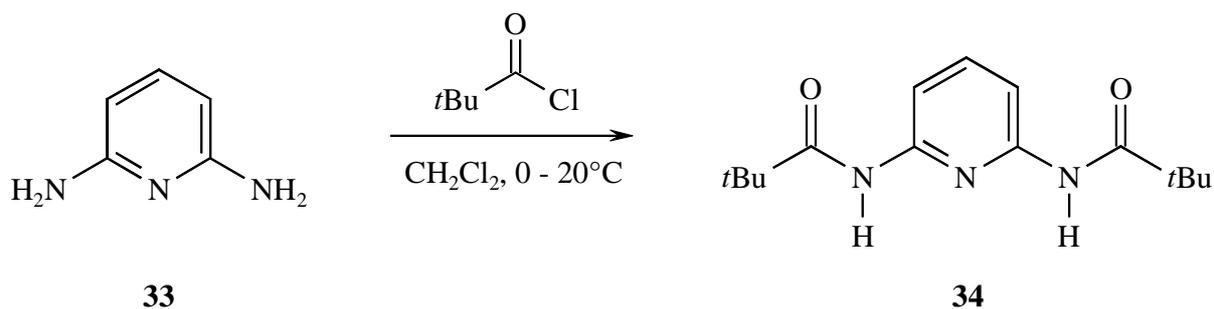
Zur Darstellung einer DAAD-Einheit sollte auf das Naphthyridin **1** zurückgegriffen werden. Dieses wird durch eine Friedländerkondensation¹⁰² aus Cyanacetamid (**27**) und 2,6-Diaminopyridin-3-carbaldehyd (**26**) mit anschließender Acylierung der Aminofunktionen durch Valeroylchlorid (**29**) aufgebaut⁵², wobei die Cyanogruppe des Produktes **1** unter den

Acylierungsbedingungen quasi als intramolekulare Nebenreaktion aus der Amidfunktion gebildet wird.

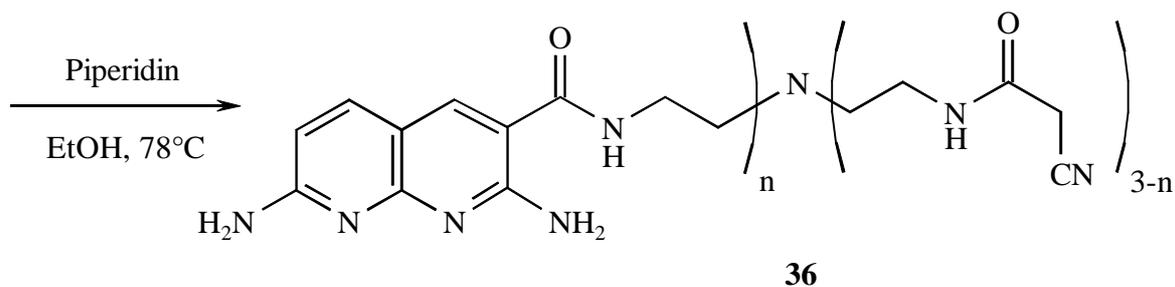
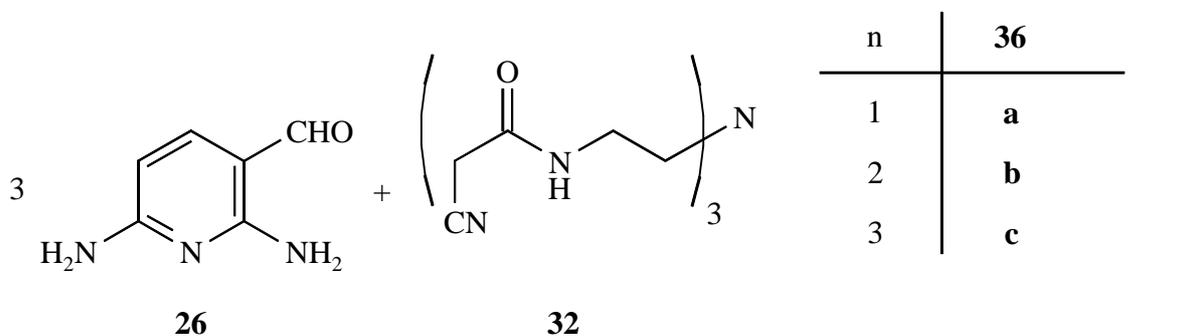


Hier schien es ein lohnender Ansatz zu sein, den Amidstickstoff des Cyanacetamids als Anknüpfungspunkt zu nutzen: *N*-substituierte Cyanacetamide sind leicht durch Aminolyse von Cyanessigsäureestern zugänglich¹⁰³. Würde man dabei ein verzweigtes Molekül mit mehreren terminalen Aminogruppen einsetzen, so sollte man ein mehrfaches Cyanacetamidanalogen erhalten, das sich, möglichst vollständigen Umsatz vorausgesetzt, mit dem Pyridincarbaldehyd **26** zu einem mehrfachen Analogon des Naphthyridins **28** verbinden lassen sollte. Wie annelierte Heterocyclen allgemein⁹², so neigen auch Naphthyridine des vorliegenden Typs zu Schwerlöslichkeit⁵¹, was Assoziationsstudien in inerten Lösungsmitteln, die nicht um Wasserstoffbrücken konkurrieren, naturgemäß erschwert (sh. Kap. 5, Analysen). Im Falle von **28** wurde dieses Problem durch Acylierung der Aminofunktionen behoben⁵¹ - eine Option, die sich sicher auch bei den geplanten mehrfachen DAAD-Einheiten anbot.

So wurde aus dem käuflichen Tris(2-aminoethyl)-amin (**31**) und Cyanessigsäureethylester (**30**) in 69proz. Ausbeute zwanglos das dreifache Cyanacetamid **32** erhalten, das durch seinen Schmelzpunkt, seine ¹H-NMR-, IR-, und Massenspektren und eine Elementaranalyse charakterisiert wurde.



Bei der anschließenden Friedländerreaktion zwischen **26** und dem dreifachen Cyanacetamid **32** fiel bereits beim Kochen der Reaktionslösung ein Feststoff aus, der sich als nur in Säuren löslich erwies.



Da dementsprechend ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur in Deuteroessigsäure aufgenommen werden konnte, verarmte selbiges stark an Signalen: Der Aromatenbereich zeigte mit zwei Dubletts und einem Singulett das erwartete Muster der geplanten Naphthyridineinheit, daneben war nur noch das schon von **32** bekannte unstrukturierte, nicht grundliniengetrennte Multipllett von Methylengruppen mit Maxima bei 3.81, 3.88 und 3.95 ppm vorhanden.

Neben der Anwesenheit von *drei* Maxima zeigte auch eine Nitrilbande im IR-Spektrum unvollständigen Umsatz an. Offenbar hatte sich das Produkt durch seine Schwerlöslichkeit einer weiteren Reaktion entzogen. Das Massenspektrum ergab leider keinen aussagekräftigen Massenpeak, die sichtbaren Fragmente bestätigten lediglich das Vorliegen der *N*-ethylenamidsubstituierten Naphthyridineinheit, so dass nicht endgültig geklärt werden konnte, ob ein ein- oder zweifaches Naphthyridin vorlag. Aus dem Verhältnis der Integrale von Aromaten- zu Methylensignalen (1:2.2) im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnte ein Umsatz an zwei der Cyanacetamideinheiten zu **36b** abgeschätzt werden, da der theoretische Wert hier 1:2.33 beträgt, doch ist die Aussagekraft dieses Verhältnisses durch die geringe Qualität der Integrale von dermaßen breiten Signalen begrenzt.

Tabelle 1. Versuche zur Acylierung von **36**.

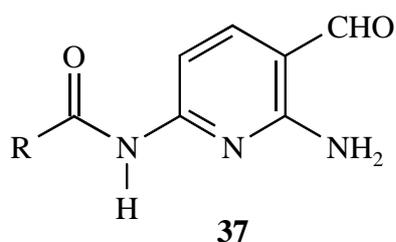
Nr.	Acylquelle ($\text{H}_6\text{C}_4\text{CO-}$)	Katalysator	"Lösungs"mittel ^{a)}	Bedingungen
1	-Cl	NEt_3	Pyridin	2 h, 115°C
2	-Cl	NEt_3	CHCl_3	3 d, 61°C
3	-Cl	$\text{DMAP}^{\text{b)}$, NEt_3	Pyridin	3 d, 90°C
4	-Cl	/	NEt_3	24 h, Raumtemperatur
5	-Cl	/	NEt_3	2 d, 40°C, Ultraschall
6	-Cl	NEt_3	<i>sym</i> -Collidin	6 h, 170°C (Zersetzung)
7	-OEt	NaCN	MeOH	9 d, 65°C
8	-OEt	NaCN	<i>n</i> BuOH	12 d, 118°C
9	-OCOC ₄ H ₉	/	/	2 d, 150°C (Zersetzung)

^{a)} In den seltensten Fällen wurden homogene Reaktionsbedingungen erreicht.

^{b)} 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin

Da die Verbindung **36**, wie gesagt, schwer löslich war⁹², wurde versucht, sie analog **28** mit Valeroylgruppen zu acylieren¹⁰⁵, um eine genauere Analytik betreiben zu können und um für Assoziationsversuche geeignete Substanz zu erhalten. Eventuell wäre auf dieser Stufe auch

eine Friedländerreaktion an der/den verbliebenen Cyanacetamideinheiten möglich. Leider versagten die versuchten Acylierungsreaktionen ausnahmslos, Tabelle 1 gibt einen kleinen Überblick. Meist zeigte sich im Aliphatenbereich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Rohprodukte geringe Signale einer Butylgruppe, doch können dies auch Reste des Acylierungsmittels gewesen sein, zudem hätten sich zwei Signalsätze zeigen müssen, da die Naphthyridineinheit asymmetrisch ist. Im günstigsten Fall (Tabelle 1, Eintrag Nr. 7) wies ein zweiter, noch kleinerer Signalsatz im Aliphatenbereich auf etwa fünfprozentigen Umsatz hin. Auf die Literaturempfehlung¹⁰⁴ hin, zur besseren Löslichkeit der Produkte schon vor der Friedländerkondensation die 6-Aminogruppe von **26** zu acylieren, wurden die beiden Pyridincarbaldehyde **37** aus **26** und den entsprechenden Säureanhydriden hergestellt und über Schmelzpunkte und $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und Massenspektren charakterisiert. Leider fanden sich bei Einsatz dieser Pyridinkomponenten in der Friedländerreaktion mit **32** nur umfangreiche Produktgemische.

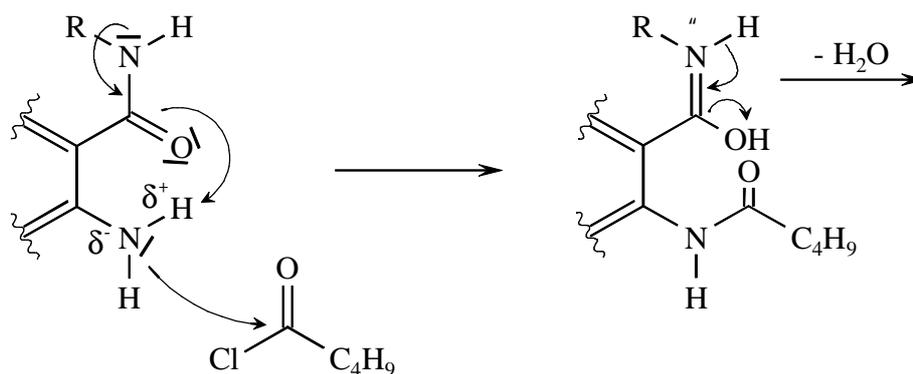


R	37
H_9C_4	a
H_{13}C_6	b

3.1.4 Versuche zur Darstellung einer zweifachen DAAD-Einheit

Aufgrund der bis hierher gesammelten Kenntnisse sollte nun versucht werden, durch Verwendung der monoacylierten Pyridine **37** und eines nur zweifachen Cyanacetamids zu einem löslichen Dendrimerkern mit zwei DAAD-Einheiten zu gelangen.

Durch Umsatz von 1,4-Diaminobutan (**38**) mit Cyanessigsäureethylester (**30**) erhielt man in 83proz. Ausbeute das Bisamid **39**¹⁰⁶, dessen Identität durch seinen Schmelzpunkt, seine $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und Massenspektren abgesichert wurde. Diese Verbindung konnte tatsächlich in 88 % Ausbeute mit dem Pyridincarbaldehyd **37b** zum Bisnaphthyridin **40** kondensiert werden. Der Stoff, der durch seinen Schmelzpunkt, seine $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Spektren sowie ein MALDI-TOF-Massenspektrum charakterisiert wurde, benötigte zwar keine Säure wie **36**, doch auch er löste sich nur in DMSO oder in Chloroform-Alkohol-Mischungen⁹² und war somit für Assoziationsmessungen kaum geeignet (sh. Kap. 5).



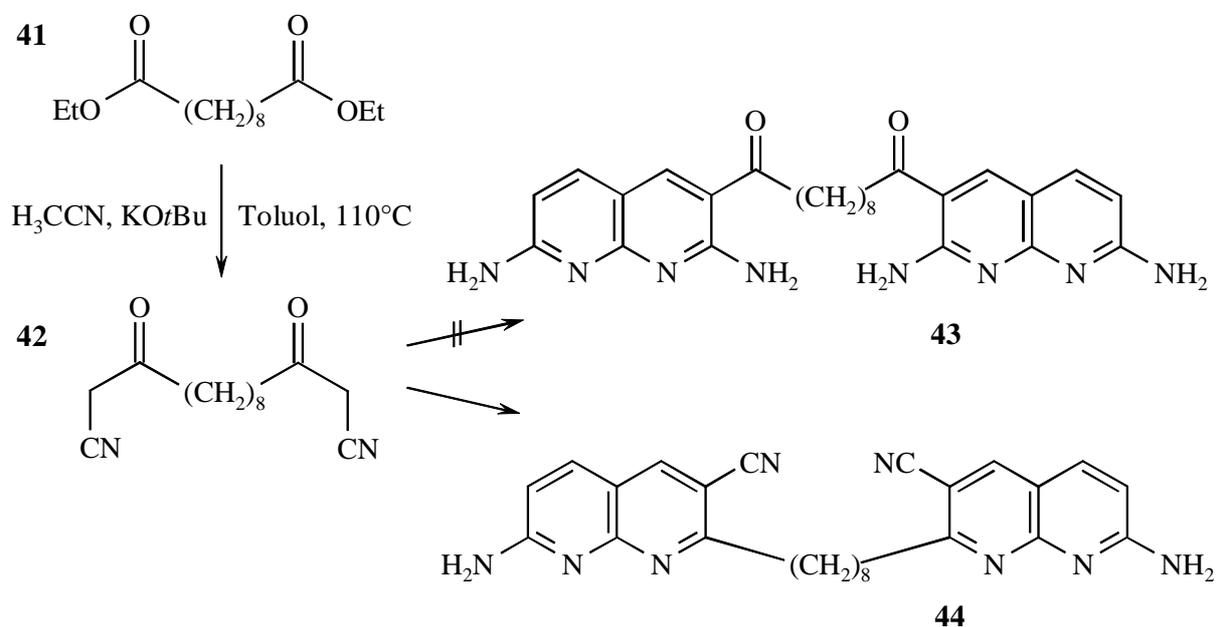
R = H, Alkyl

Abb. 19. *Möglicher Teilmechanismus bei der Acylierung von (2-Aminonaphthyridin-3-yl)-amiden.*

Da neben den geschilderten Problemen auch damit zu rechnen war, dass die 3-Amidgruppe selbst nicht eben löslichkeitsfördernd ist (charakteristisch hier die Beobachtung, dass fast alle bislang und später eingesetzten Amine recht gut, die aus ihnen dargestellten Cyanacetamide aber verhältnismäßig schwer löslich waren), sollte versucht werden, eine Friedländerkondensation mit einer anderen 1,3-Dicarbonylkomponente durchzuführen. Um gegebenenfalls gleich zu einem zweifachen Kern zu gelangen, wurde aus Acetonitril und Sebacinsäurediethylester (**41**) in 46proz. Ausbeute 3,12-Dioxotetradecandisäuredinitril (**42**) hergestellt. Die Substanz wurde anhand ihres Schmelzpunktes und ihrer $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und Massenspektren charakterisiert. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurden dabei für die zwischen Carbonyl- und Nitrilfunktion liegenden Methylengruppen nur drei Protonen detektiert, doch lässt sich, auch aufgrund einer O-H-Streckschwingung im IR-Spektrum, vermuten, dass ein merklicher Anteil der Verbindung in der Enolform vorliegt, deren Hydroxylgruppen erfahrungsgemäß extrem verbreiterte NMR-Signale ergeben.

Bei dieser Sorte Dicarbonylverbindung besteht nun gegenüber den Cyanacetamiden eine erhöhte Reaktivität der 3-Carbonylfunktion, so dass hier bei der Friedländerkondensation nach der Reaktion der α -Methylenposition mit dem Aldehyd möglicherweise das Amin nicht mit der Nitrilfunktion, sondern mit der Carbonylgruppe kondensiert. Tatsächlich¹⁰⁷ trat bei der nun durchgeführten Reaktion mit dem Pyridincarbaldehyd **26** diese Möglichkeit ein, so dass man in 52 % Rohausbeute nicht das Bis(2,7-diaminonaphthyridin) **43**, sondern das Bis(7-amino-3-

cyanonaphthyridin) **44** erhielt, was durch die $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und Massenspektren bestätigt wurde.



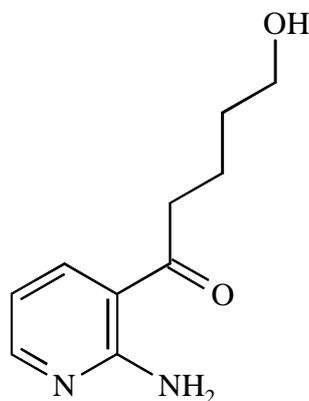
Zudem wurde die Verbindung über ihren Schmelzpunkt charakterisiert. Mit ihr stünde prinzipiell ein zweifacher DAA-Kern zur Verfügung, doch ist auch diese Verbindung nur in sehr polaren Medien löslich⁹².

3.1.5 Versuch zur Darstellung einer einfach funktionalisierten DAAD-Einheit

Ein gänzlich anderer denkbarer Weg zum Einbau einer DAAD-Einheit in Kern- oder Verzweigungsmoleküle war es, die Naphthyridineinheit mit einer zusätzlichen Funktionalität aufzubauen, die ihre Anknüpfung an ein anderweitig dargestelltes Gerüst erlaubt. Literaturbekannt¹⁰⁸ ist hier die Darstellung der hydroxybutylsubstituierten Verbindung **45**, die sich z. B. durch Veresterung mit einer Di- oder Trisäure zu einem Kernmolekül verbinden lassen sollte.

In Anlehnung an die dort beschriebene Synthese (Umsatz der pivaloylgeschützten Aminoverbindung mit *n*-Butyllithium und mit δ -Valerolacton als Hydroxybutylcarbonylquelle sowie anschließende Entfernung der Schutzgruppe) wurde die entsprechende Diaminoverbindung **34** in 3-Position funktionalisiert, was - bei einmaliger Durchführung - mit

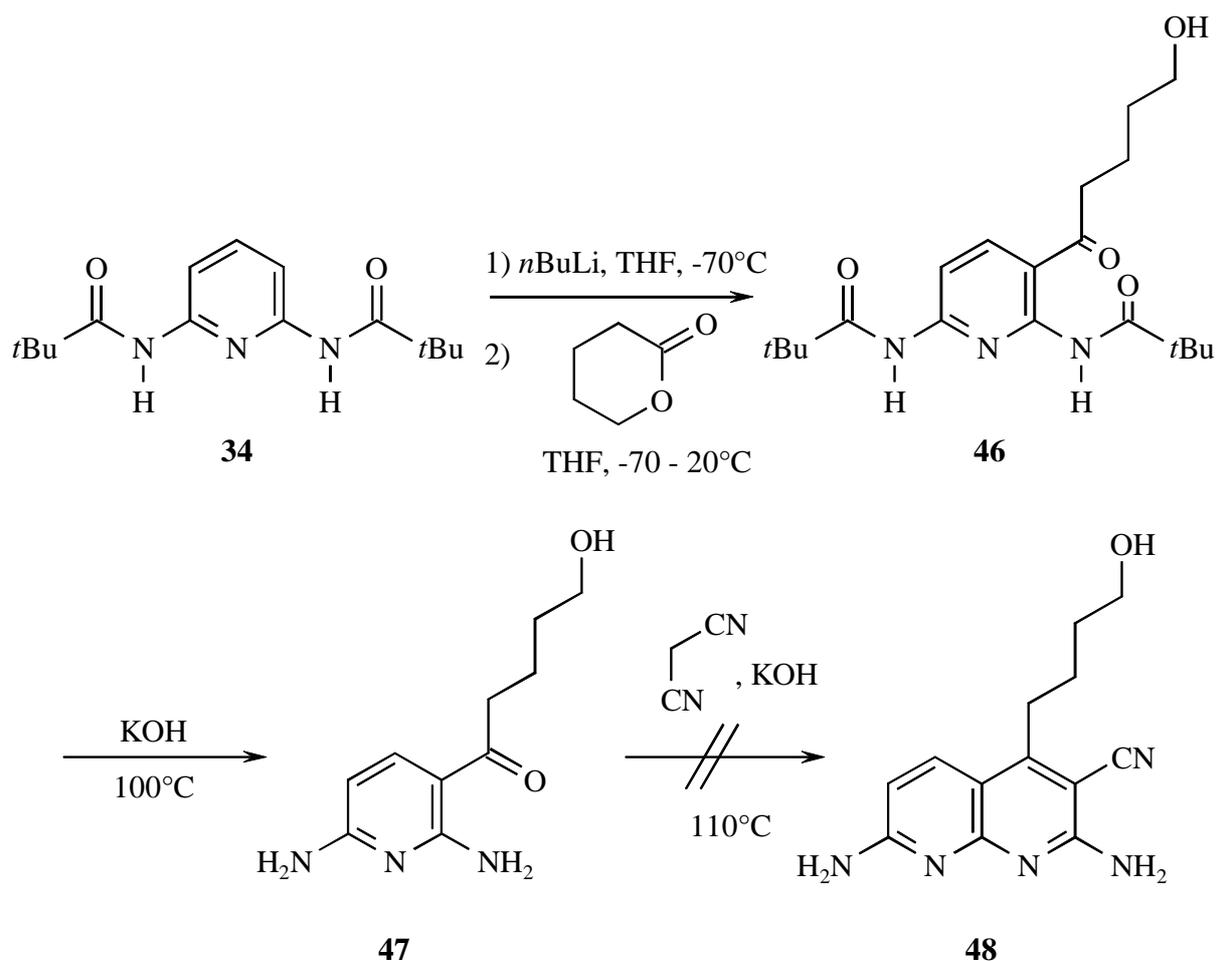
mäßigen 24 % Ausbeute gelang. Dafür war die Entfernung der Schutzgruppen aus **46** durch Kochen in Kalilauge mit 82 % Ausbeute sehr zufriedenstellend, zumal das Produkt **47** beim Erkalten sauber aus der Reaktionslösung ausfiel.



45

Bei beiden Schritten musste, wie bei der Darstellung des Formylanalogons **26**, auf strengen Luft- und (beim ersten Schritt) Feuchtigkeitsausschluss geachtet werden. Die Produkte wurden anhand ihrer Schmelzpunkte, ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren sowie von Elementaranalysen identifiziert.

Im nächsten Schritt sollte nun die Friedländerkondensation von **47** mit Malonitril erfolgen. Bei der üblichen Durchführung der Reaktion in Ethanol mit Piperidin als Base konnte keinerlei Umsatz erreicht werden. Wurden, wie für die Monoaminoverbindung **45** beschrieben¹⁰⁸, Kaliumhydroxid als Base und das Malonitril im großen Überschuss als Lösungsmittel verwendet, so setzte sich das Pyridin **47** zwar komplett um, doch konnten nach Chromatographie keine Substanzen isoliert werden, deren ¹H-NMR-Spektrum in irgendeiner Form mit dem gewünschten Produkt **48** vereinbar war, genaugenommen zeigten sich nicht einmal Signale im Aromatenbereich. Vermutlich ist hier die Anwesenheit der zweiten Aminogruppe entscheidend für das Misslingen der Reaktion: Wie schon die drastischen Bedingungen der veröffentlichten Synthese¹⁰⁸ zeigen, sind die Ketone **45** und **47** reaktionsträger als die entsprechende Formylverbindung **26**. Die zusätzliche Aminofunktion von **47** wird die positive Teilladung des Carbonylkohlenstoffatoms durch mesomere Effekte sicher weiter verringern, so dass dieses Keton im Gegensatz zu **45** keine Friedländerkondensation mehr eingeht.



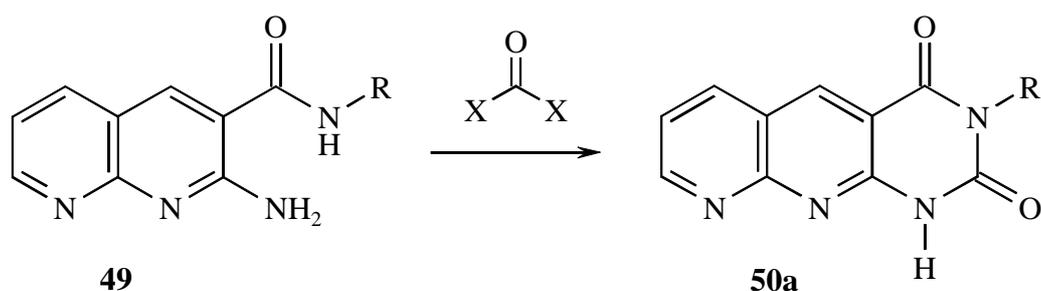
Der Plan, eine DAAD-Einheit als Teil einer Verzweigung oder eines Kernes zu verwenden, wurde daher an dieser Stelle aufgegeben; die Möglichkeit, sie in Form von **1** als freien Teil der im Dendrimer außen liegenden Erkennungsdomäne einzusetzen, blieb davon natürlich unberührt.

3.2 DARSTELLUNG VON AADA- UND DDAD-EINHEITEN

Neben der bekannten DAAD-ADDA-Erkennungseinheit mussten zum Aufbau eines sich selbst organisierenden Dendrimers weitere Paarungen von Wirts- und Gastmolekülen entwickelt werden, die möglichst vier oder mehr Wasserstoffbrücken ausbilden, um hohe Selektivität und Stabilität der gebildeten Komplexe zu erreichen.

3.2.1 Darstellung einer monomeren AADA-Einheit

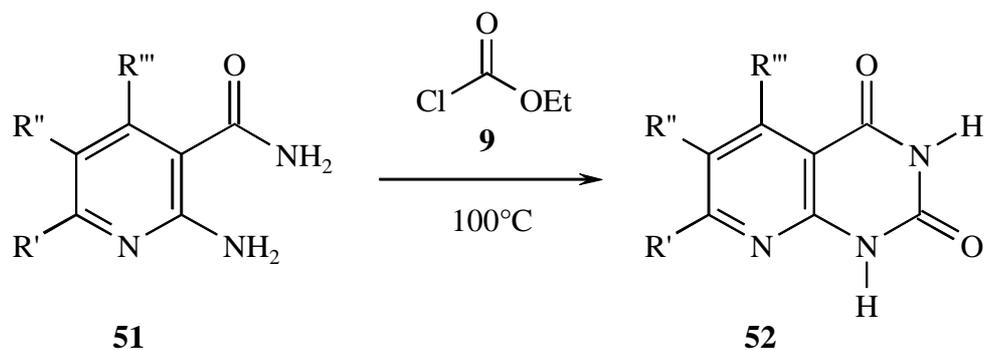
Entfernt man (planerisch) die 7-Aminogruppe der DAAD-Einheit **28**, so erhält man eine AAD-Struktur **49**, deren beide Stickstofffunktionen sich mit einem Kohlenäureanalogon überbrücken lassen sollten. Die entstehende Struktur **50a** wäre eine AADA-Einheit.



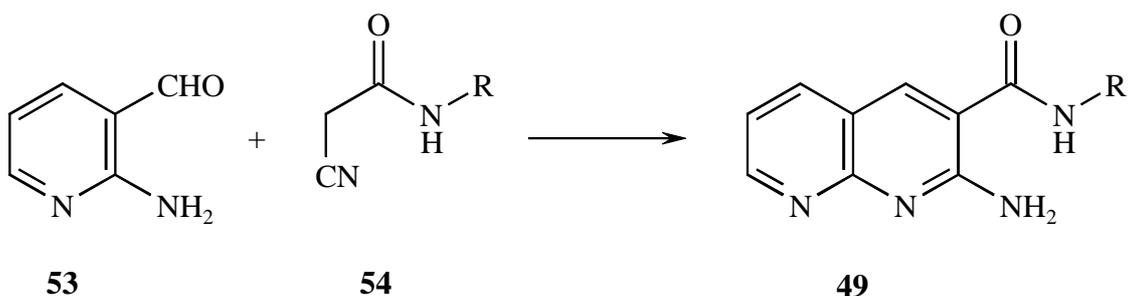
R = Alkyl

X = Abgangsgruppe

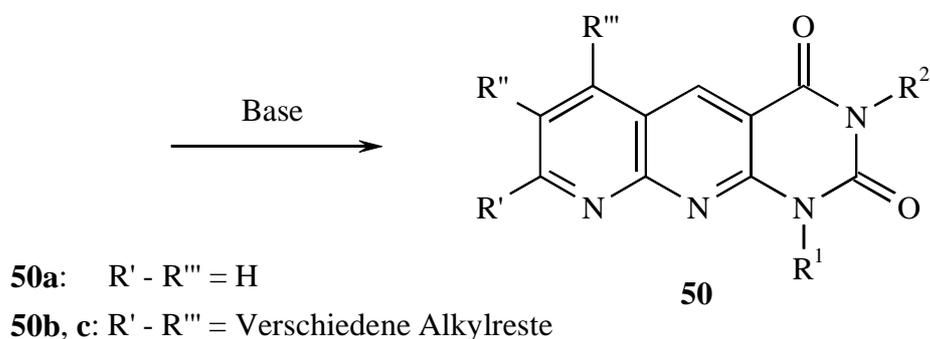
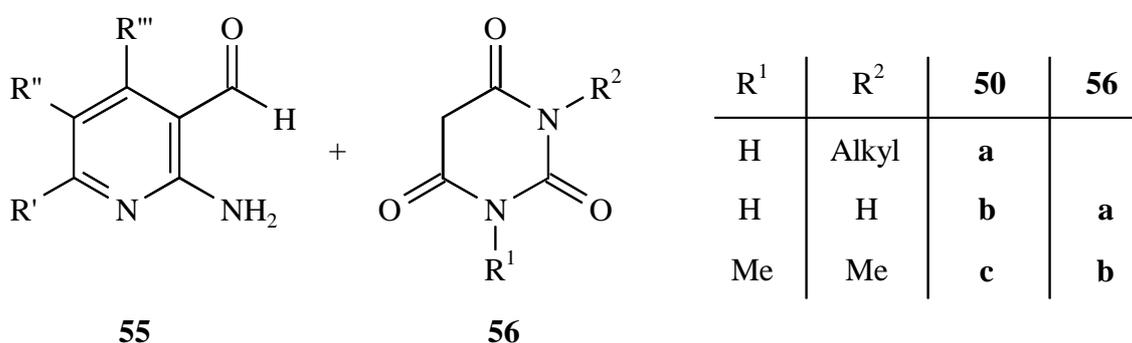
Tatsächlich ist schon lange die Cyclisierung von 2-Aminonicotinamiden (**51**) mit Chlorameisensäureethylester **9** zu Pyridopyrimidindionen (**52**) bekannt¹⁰⁹.



Da auch die Darstellung eines Naphthyridinvorläufers **49** möglich schien, wurde dieser Weg gewählt. Dabei sollte durch *N*-Substitution der Amidfunktion von **49** ein Alkylrest eingeführt werden: Zum einen wegen der zu befürchtenden Schwerlöslichkeit der Verbindung⁹², da aliphatische Gruppen erfahrungsgemäß für unpolare Lösungsmittel leichter solvatisierbar sind.

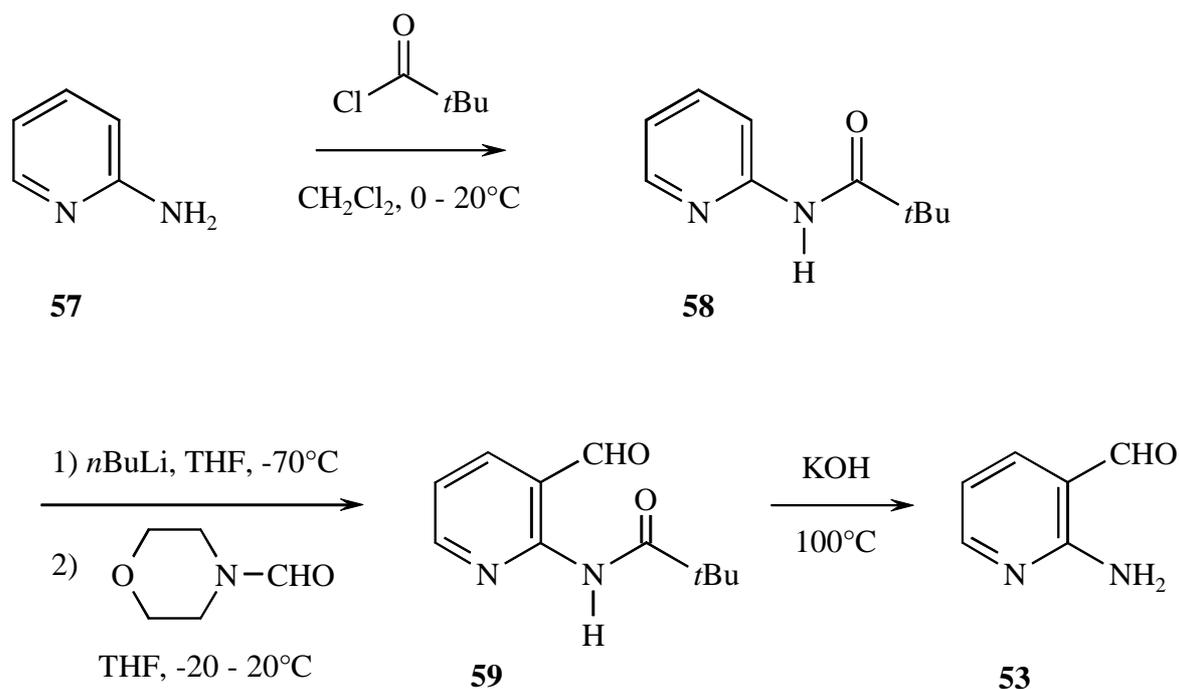


Zum anderen wird durch einen Substituenten in 3-Position des entstehenden Tetraazaanthracens **50a** die ADA-Erkennungseinheit unterbrochen, die bei der unsubstituierten Verbindung zwischen den beiden Carbonylsauerstoffatomen vorläge und die einen unnötigen Konkurrenten in Assoziationsversuchen darstellte. Der einzige andere bekannte Syntheseweg zu einem derartigen Heterocyclus¹¹⁰ verwendet eine Friedländerkondensation zwischen substituierten 2-Aminopyridin-3-carbaldehyden (**55**) und freier oder doppelt *N*-substituierter Barbitursäure (**56**), dies ist also kein Zugang zur gewünschten, selektiv 3-*N*-substituierten Verbindung.

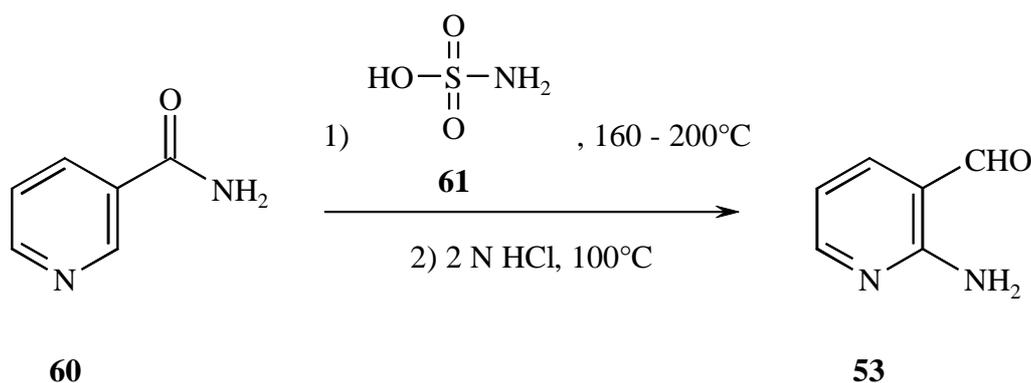


Zum Aufbau des Naphthyridingerüsts sollte wieder auf die Friedländerkondensation zurückgegriffen werden, da hier durch Einsatz eines *N*-substituierten Cyanacetamids **54** der geplante Alkylrest leicht einzuführen sein sollte. Die Synthese des benötigten 2-Aminopyridin-3-carbaldehyds (**53**) wurde auf zwei Wegen versucht: Eine Synthese war bekannt¹¹¹, die

Ausbeuten schienen aber nicht sehr hoch zu sein. (Beide Stellen geben in Gramm und Prozent ähnliche, zweifelhaft berechnete Ausbeuten an. Die angeführten etwa 9 g entsprechen rund 24 und nicht den behaupteten 55 %, was den Verdacht nahe legte, dass die spätere Literatur^{111b} wegen magerer Ergebnisse die frühere^{111a} unkritisch zitiert hat.) Daher wurde in Anlehnung an die erprobte Synthese der entsprechenden Diaminoverbindung **26** versucht, durch Schützen, Formylieren und Entschützen von 2-Aminopyridin (**57**) zum Carbaldehyd **53** zu gelangen. Die pivaloylgeschützte Verbindung **58** wurde gemäß Literatur¹¹² in 74 % Ausbeute hergestellt, ihr Schmelzpunkt und ihre spektroskopischen Daten entsprachen den dort angegebenen Werten. Die Formylierung zu **59** und die anschließende Entfernung der Schutzgruppe wurden wie bei **26** ohne Isolierung der ersten Stufe durchgeführt. Dabei erhielt man in nur 12 % Ausbeute das gewünschte Produkt, das zudem trotz zweifacher Chromatographie noch deutlich verunreinigt war. In Anbetracht der knapp 9 % Gesamtausbeute und des erheblichen Aufwands an Zeit und Chemikalien gewann der literaturbekannte Weg¹¹¹ wieder an Attraktivität, zumal er in nur



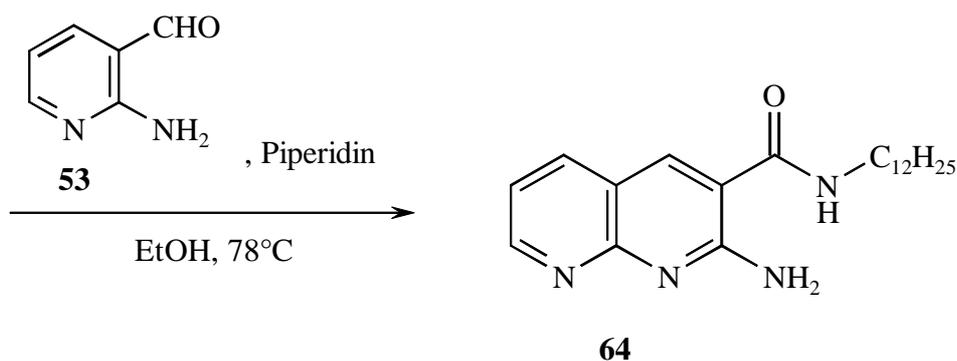
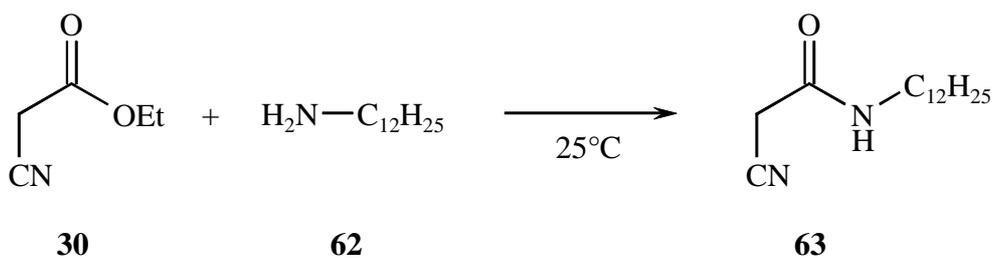
einer Stufe aus günstig käuflichen Materialien zum Ziel führt: Durch Zusammenschmelzen von Nicotinamid (**60**) mit Ammoniumsulfamat (**61**) und Behandeln des dabei gewonnenen Rohproduktes mit Säure erhielt man das gewünschte Pyridin **53** nach extraktiver Aufarbeitung in ausreichender Reinheit, sein Schmelzpunkt und die spektroskopischen Daten bestätigten dies, lediglich die Ausbeute war mit 3 %, ausgehend von 6 g Nicotinamid, nicht gerade hoch.



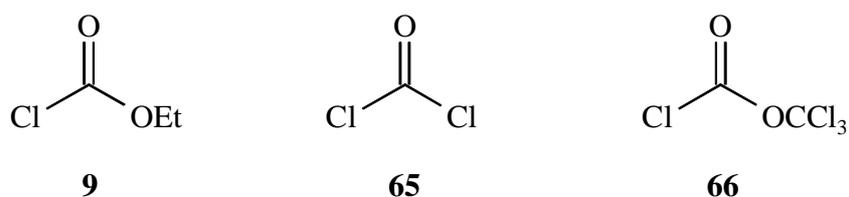
Eine sukzessive Vergrößerung der Ansätze brachte bessere Ausbeuten, doch auch bei der publizierten Größe von 36 g Nicotinamid wurden nur 11 % Produkt gewonnen. Immerhin lag man damit aber bei deutlich geringerem Aufwand über den Ergebnissen der dreistufigen Synthese.

Die andere zur Friedländerkondensation benötigte Komponente sollte ein *N*-alkyliertes Cyanacetamid sein. Die Wahl fiel zunächst auf die Dodecylgruppe, das entsprechende Amid **63** wurde in gewohnter Manier durch Mischen von Cyanessigsäureethylester (**30**) und *n*-Dodecylamin (**62**) mit 69 % Ausbeute dargestellt. Auf die in der Literatur¹¹³ beschriebene Reaktionsführung bei 170°C mit kontinuierlichem Abdestillieren des gebildeten Ethanol im Stickstoffstrom wurde verzichtet, wengleich so wohl 95 % des Produktes gewonnen werden könnten. Der Schmelzpunkt lag gut 7°C unter dem dort publizierten, stimmte aber mit dem überein, der offenbar industriellen Ansprüchen genügt¹¹⁴, auch wies eine gaschromatographische Analyse den Stoff als über 99proz. rein aus.

Die anschließende Kondensation von **53** und **63** gelang auf dem üblichen Wege durch Kochen in Ethanol mit Piperidin als Base. 83 % der Theorie des Naphthyridins **64** fielen in ausreichender Reinheit aus der erkalteten Reaktionsmischung aus, die ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren bestätigten die Struktur, die zudem durch ihren Schmelzpunkt charakterisiert wurde.



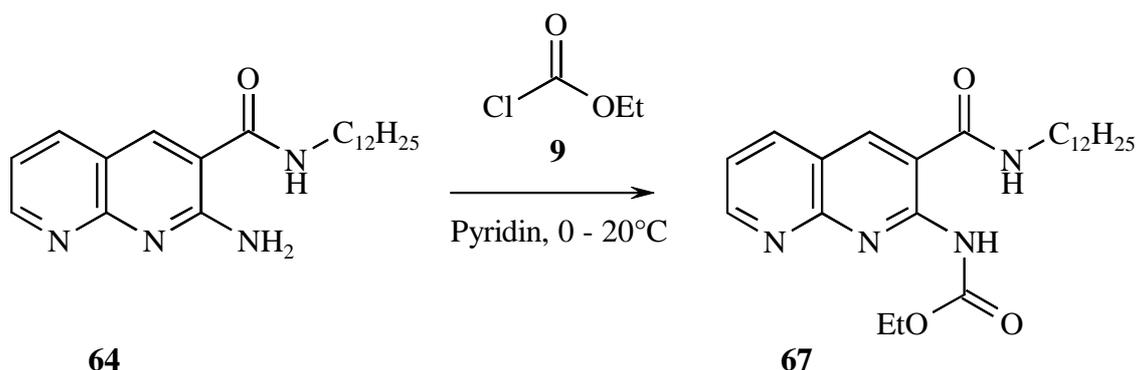
Die beiden Stickstofffunktionen des so erhaltenen Naphthyridins sollten nun mit einer Carbonyleinheit verbrückt werden. In Anlehnung an die ursprünglich aufgefundene Literatur¹⁰⁹ sollte dies durch Kochen mit Chlorameisensäureethylester (**9**) geschehen, nach der Reaktion allerdings wurden dünn-schichtchromatographisch noch große Mengen Edukt detektiert. Nach Chromatographie konnte eine kleine Menge einer verschmutzten Substanz gewonnen werden, deren ¹H-NMR-Spektrum zwar ermutigend aussah, deren Ausbeute und Reinheit aber nach einer besseren Synthese verlangten. Als reaktivere Carbonylquelle hätte sich hier Phosgen (**65**) angeboten, um aber das Arbeiten mit dieser gasförmigen hochgiftigen Substanz zu vermeiden, wurde der ebenfalls kommerziell erhältliche Chlorameisensäuretrichlormethylester ("Diphosgen") (**66**) als Analogon gewählt.



Die für acyclische 2-Aminoalkohole beschriebene Überbrückung¹¹⁵ mit Diphosgen und Natriumhydroxid als Base in Dichlormethan bei 0°C jedoch zeigte nur geringen Umsatz, das einzig signifikante Produkt im Dünnschichtchromatogramm war, wie durch zweidimensionale

Dünnschichtchromatographie gezeigt werden konnte, eine schon auf Kieselgel zersetzliche Substanz. Auch mit Triethylamin als Base wurden keine besseren Ergebnisse erzielt. Unter drastischeren Bedingungen (Kochen von Amin und Säurechlorid in Pyridin mit Triethylamin als Base) hingegen wurde Zersetzung zu einer Vielzahl von Produkten beobachtet.

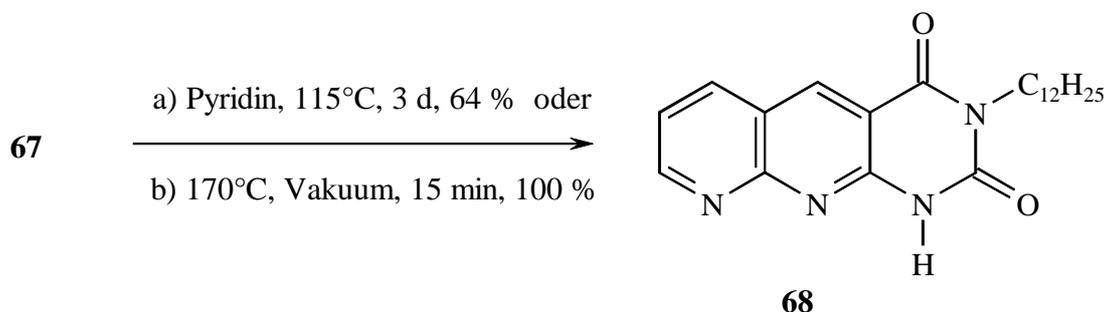
In die richtige Richtung wies schließlich der Versuch, das Amin **64** und Chlorameisensäureethylester (**9**) unter Basenkatalyse in Substanz miteinander umzusetzen: Auf Zusatz von **9** zur Mischung von Triethylamin und **64** kam es zu einer heftigen Reaktion. Daraufhin wurden das Naphthyridin **64** und der Ameisensäureester **9** unter Eiskühlung mit verdünntem Triethylamin versetzt und nur gelinde erwärmt. Aus diesem Ansatz konnte chromatographisch eine einheitliche Substanz gewonnen werden, die sich allerdings nicht als das gewünschte Cyclisierungsprodukt erwies. Vielmehr handelte es sich um das Urethan **67**, das durch Umsatz der Aminogruppe mit der Säurechloridfunktion entstanden war. Die zunächst in 30 % Ausbeute erhaltene Substanz wurde durch ihren Schmelzpunkt und ihre ¹H-NMR-, IR- und



Massenspektren charakterisiert. Auf Erfahrungen hin, die bei der Synthese einer Analogverbindung gemacht wurde (sh. Kap. 3.2.2), konnten die Ausbeuten später auf 61 % gesteigert werden: Das Naphthyridin wurde in Pyridin, das gleichzeitig als Base diente, gelöst, unter Eiskühlung mit dem Säurechlorid versetzt und bei Raumtemperatur weitergerührt.

Was in einem Reaktionsschritt nicht gelungen war, nämlich der Angriff des Amidstickstoffatoms an die Carbonylfunktion, wurde nun, nach Isolierung der Urethanzwischenstufe **67**, erneut versucht: Durch mehrtägiges Kochen in Pyridin und anschließende Chromatographie wurden tatsächlich 64 % des geplanten Tetraazaanthracens **68** erhalten. Dieses wurde durch

seinen Schmelzpunkt charakterisiert, die $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und Massenspektren sowie eine Elementaranalyse bestätigten die Struktur.



Eine zufällige Beobachtung konnte später zur weiteren Verbesserung der Synthese beitragen: Bei einer Schmelzpunktbestimmung von **67** befand sich eine weitere, höherschmelzende Verbindung im Messgerät, und so zeigte sich, dass die Probe von **67** nach Schmelzen bei 106°C bei etwa 160°C wieder fest wurde, um bei 246°C erneut zu schmelzen, was genau dem Schmelzpunkt des Cyclisierungsproduktes **68** entspricht. Der Vorgang wurde im präparativen Maßstab nachvollzogen: Erhitzen von **67** auf 160°C unter Wasserstrahlvakuum zur Entfernung des entstehenden Ethanol führten in kürzester Zeit¹¹⁶ zu quantitativem Umsatz! Der Schmelzpunkt des so erhaltenen Rohproduktes lag nur 2°C unter dem der wie oben dargestellten und umkristallisierten Verbindung **68**, die Spektren waren identisch. Dieses Verhalten erklärt im Übrigen auch, dass das Massenspektrum des Urethans **67** bis auf die Intensitätsverhältnisse dem des Folgeproduktes **68** entspricht: Im Massenspektrometer kommt es schon beim Verdampfen zur thermischen Umwandlung der beiden Stoffe.

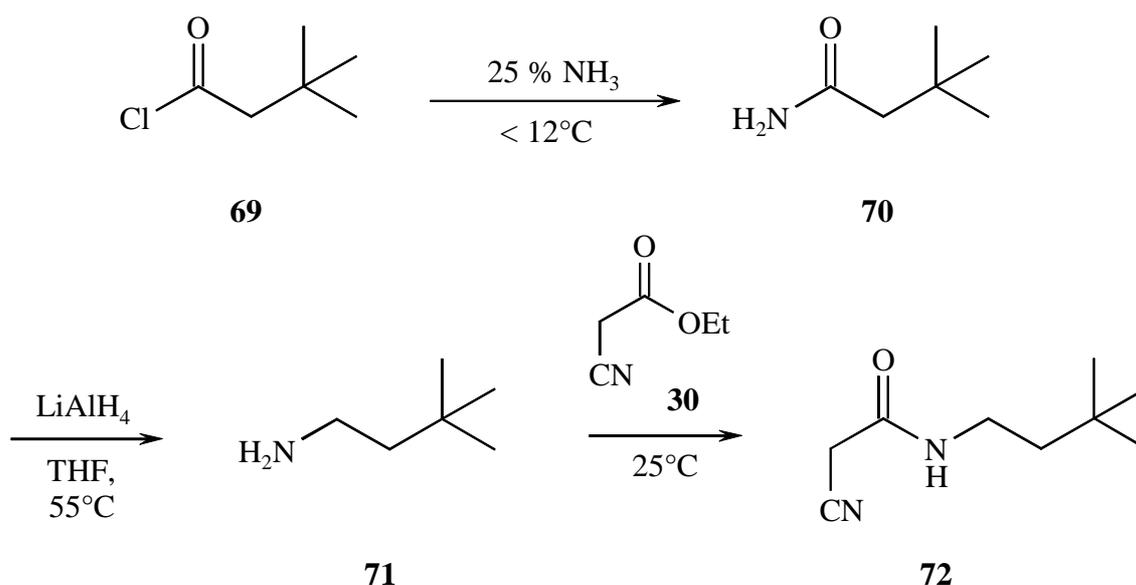
Nun folgte die "Nagelprobe"⁹²: Die Substanz war in Chloroform - löslich. Zwar nur mäßig, doch unter leichtem Erwärmen erhielt man sogar eine 60 mM Lösung für eine $^1\text{H-NMR}$ -Messung. Aus dieser fiel zwar schon nach Minuten wieder Feststoff aus, gab man nun aber einen komplementären Wasserstoffbrückenbildner zu (sh. Kap. 3.2.4.1) und brachte die Mischung durch Erwärmen wieder in Lösung, so blieb dieser Zustand über bald zwei Wochen stabil. Offenbar behinderte die Ausbildung von Wasserstoffbrückenkomplexen die geregelte Anordnung der Moleküle von **68**, so dass keine Kristallbildung einsetzen konnte. Auch der deutliche Tieffeldshift des NH-Protonensignals von **68** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Mischung sprach für das Vorliegen eines Wasserstoffbrückenassoziats (sh. Kap. 5).

3.2.2 Darstellung einer analogen AADA-Einheit

Da das Tetraazaanthracen **68** nicht allzu gut löslich war, sollte versucht werden, diese Eigenschaft durch einen anderen Alkylrest zu verbessern. Gegenüber einfachen, gestreckten Alkylketten haben verzweigte, unregelmäßige oft den Vorteil, eine dichte, hochsymmetrische Kristallpackung zu behindern und dadurch die Solvataion gegenüber den Gitterkräften zu begünstigen. So bot es sich an, aus dem käuflichen *tert*-Butylacetylchlorid **69** durch Bildung des Amids **70** und Reduktion desselben das Amin **71** herzustellen, aus dem sich sicher wieder ein Cyanacetamid darstellen lassen sollte. Damit erhalte man wieder eine Kopplungs-komponente für eine Freidländerkondensation, um in die oben geschilderte Synthesesequenz einzutreten.

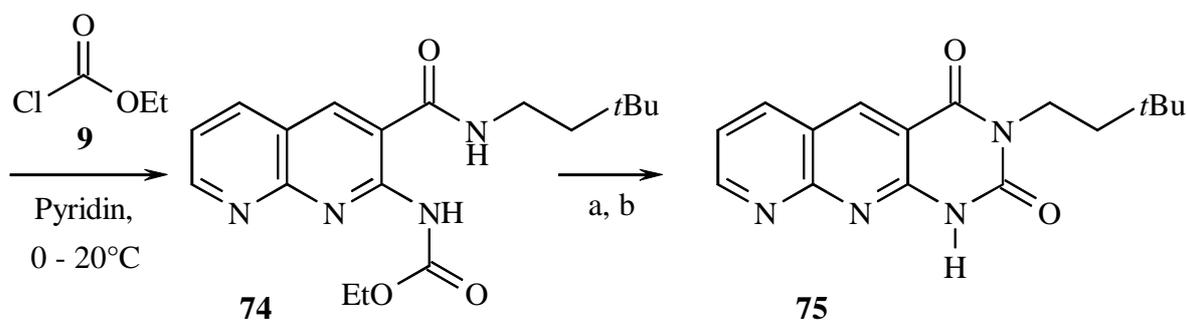
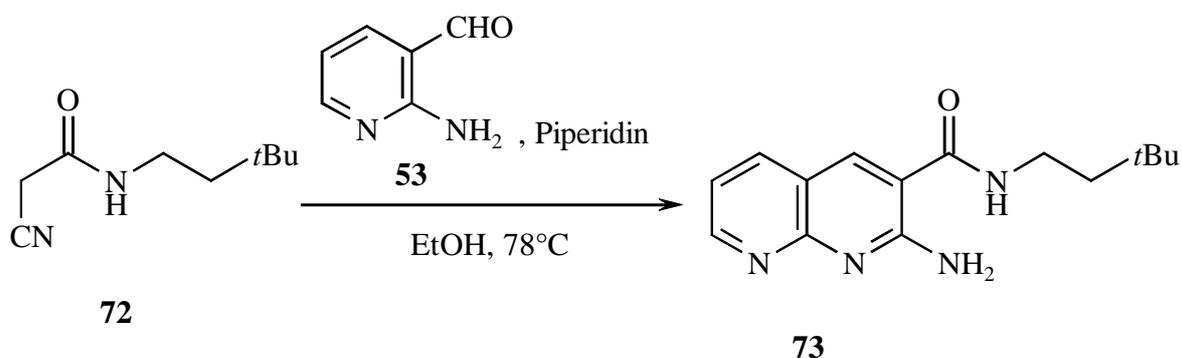
Also wurde das Säurechlorid **69** nach einer allgemeinen Vorschrift¹¹⁷ mit Ammoniakwasser umgesetzt, was in 70 % Ausbeute zum Amid **70** führte, das anhand seiner ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren identifiziert wurde. Sein Schmelzpunkt entsprach dem bekannten Wert¹¹⁸, die Ausbeute blieb, wohl auch wegen der nicht optimierten Bedingungen, etwas hinter den möglichen 82 % zurück.

Die Reduktion des Amids mit Lithiumaluminiumhydrid in THF¹¹⁹ zum literaturbekanntem¹²⁰ Amin **71** gelang mit 51 % Ausbeute nach Destillation. Sein Siedepunkt entsprach dem bekannten Wert, zudem wurde die Verbindung über ihre ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren identifiziert.



Der Umsatz desamins **71** mit Cyanessigsäureethylester (**30**) führte in schon gewohnter Weise zum Cyanacetamid **72**. Allerdings wurde hier auf ein Umkristallisieren verzichtet, da die Substanz in allen gängigen Solventien extrem leicht löslich war, gaschromatographische Analyse zeigte aber auch so eine hohe Reinheit der Verbindung an. Der Schmelzpunkt und die ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren dienten zu ihrer Identifizierung, die Ausbeute betrug 64 % und lag damit etwas unter den sonst beobachteten Werten. Vermutlich war die Substanz auch im Reaktionsansatz trotz vorsichtigen Einengens zu gut löslich, um in größerer Menge auszufallen.

Die nun durchgeführte Friedländerkondensation von **72** mit dem oben beschriebenen Amino-pyridincarbaldehyd **53** führte zwanglos zu 72 % des geplanten Naphthyridins **73**, das anhand seines Schmelzpunktes und seiner ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren charakterisiert wurde.



- a) Pyridin, 115°C, 3 d, 39 % oder
 b) 170°C, Vakuum, 15 min, 60 %

Zur anschließenden Cyclisierung wurde auf die Erfahrungen bei der Darstellung des analogen Tetraazaanthracens **68** zurückgegriffen. So wurde von vornherein die Darstellung des Urethans **74** aus dem Amin **73** und Chlorameisensäureethylester (**9**) als erster Teilschritt geplant. Die Methode, die bei der Analogverbindung zu 30 % Ausbeute geführt hatte (sh. Kap. 3.2.1),

erbrachte hier 18 % der gewünschten Verbindung **74**. Ein Wechsel der Base von Triethylamin zu Pyridin, das gleichzeitig als besseres Lösungsmittel erstmals homogene Reaktionsbedingungen ermöglichte, führte zu einer Steigerung des Ergebnisses auf 84 %. Das Produkt wurde anhand seines Schmelzpunktes und seiner ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren charakterisiert, letzteres zeigte dabei neben Signalen für das Urethan **74** auch solche, die sich im Nachhinein dem Folgeprodukt **75** zuordnen ließen.

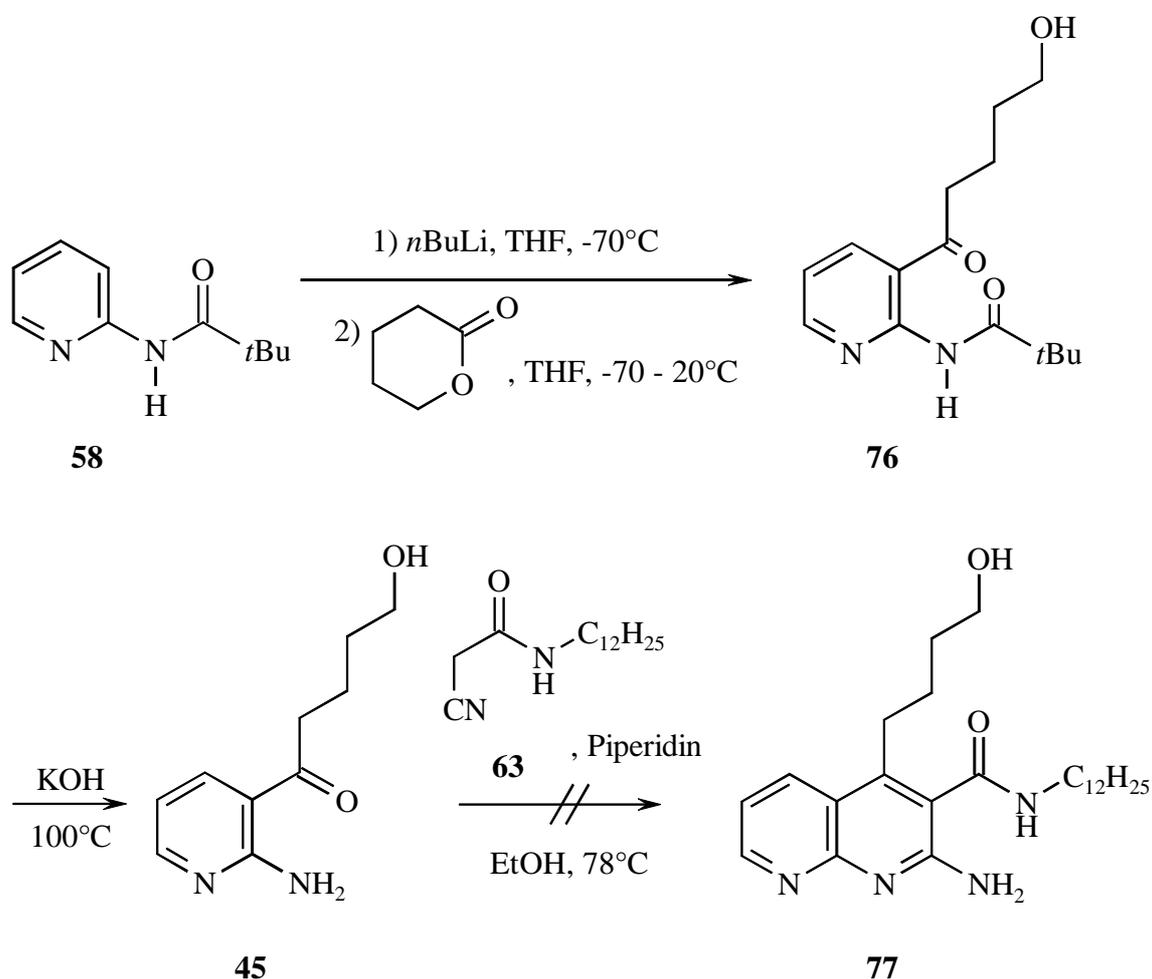
Zur Bildung des Tetraazaanthracens **75** wurde wie bei der obigen Synthese das Urethan **74** drei Tage in Pyridin gekocht. Nach Chromatographie und Umkristallisieren erhielt man das gewünschte Produkt in 39 % Ausbeute, hier war möglicherweise Material bei der Reinigung verloren gegangen. Die ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren sowie eine Elementaranalyse bestätigten die Struktur. Die später für **67** festgestellte quantitative Cyclisierbarkeit zu **68** konnte hier nicht in dem Maße nachvollzogen werden: Das Urethan **74** schmilzt nicht vor Erreichen der Umwandlungstemperatur, man erkennt lediglich am Zusammensacken und einer Dunkelfärbung der Probe, dass etwas geschieht. Die nicht ganz so bereitwillige Umwandlung war auch am Verhalten im Massenspektrometer zu erkennen: Während **67** quasi das Massenspektrum des Folgeproduktes **68** ergibt, liegen hier Signale von **74** und **75** nebeneinander vor. Das erhaltene Rohprodukt schmolz etwa bei der vorher beobachteten Temperatur, was aber bei einer Zersetzung zwischen 335°C und 345°C sicher nicht allzu viel aussagt; dem Aussehen nach konnte das dunkelbraun-violette Material jedenfalls nicht die Qualität des zuerst erhaltenen, blassgelben haben. Ein Umkristallisieren führte zwar wieder zu Verlusten, doch immerhin konnte die Ausbeute so auf 60 % gesteigert werden. Auch diese Verbindung zeigte, wie ihr Analogon **68**, das Phänomen der komplementunterstützten Verbesserung ihrer Löslichkeit in Chloroform, allein hingegen war sie nicht besser löslich als ihr Dodecylanalogon **68**.

3.2.3 Versuch zur Darstellung einer funktionalisierten AADA-Einheit

Bei den so dargestellten AADA-Einheiten wurde eine Idee wieder aufgegriffen, die bereits bei den DAAD-Einheiten versucht worden war: Durch Einführung eines Substituenten mit zusätzlicher Funktionalität sollte die Möglichkeit geschaffen werden, die AADA-Einheit mit Kern- oder Verzweigungseinheiten zu verbinden. Setzte man statt des eben verwendeten 2-Aminopyridin-3-carbaldehyds (**53**) das schon erwähnte Hydroxybutylketon **45** in die

Friedländerkondensation mit einem *N*-alkylsubstituierten Cyanacetamid ein, so sollte sich ein Naphthyridin mit Verknüpfungsfunktion und löslichkeitsförderndem Rest erhalten lassen.

Dementsprechend wurde das schon beschriebene pivaloylgeschützte Aminopyridin **58**¹¹² mit *n*-Butyllithium und anschließend mit δ -Valerolacton zum literaturbekannten¹⁰⁸ Keton **76** umgesetzt, das ohne weitere Aufarbeitung durch Kochen in Kalilauge entschützt wurde. Die Ausbeute an Zielprodukt **45**, dessen ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren mit der Literatur¹⁰⁸ übereinstimmten, blieb mit 14 % wegen Problemen in der chromatographischen Aufarbeitung und beim Umkristallisieren zwar deutlich hinter den möglichen 87 % zurück, was aber wegen des Versagens der nächsten Synthesestufe nicht ins Gewicht fiel:



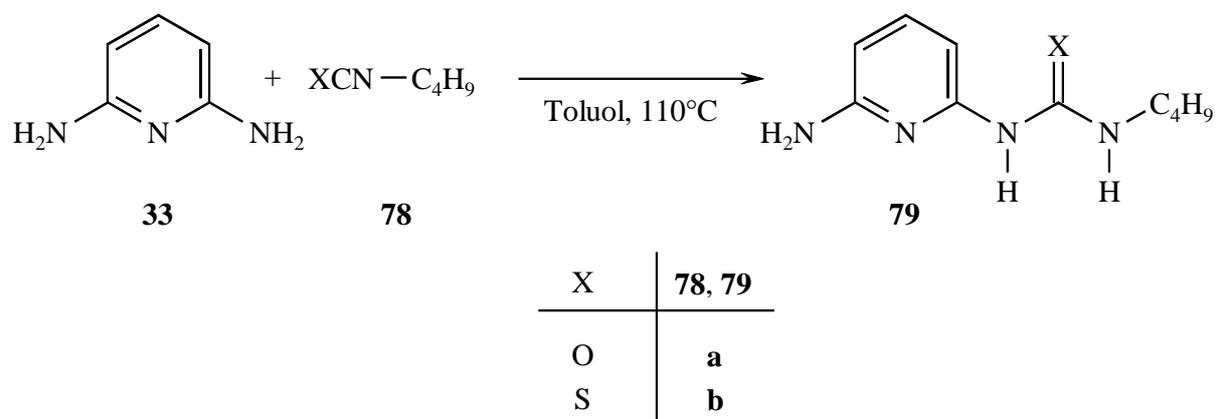
45 sollte mit dem Cyanacetamid **63** unter Katalyse durch Piperidin kondensiert werden. Die für die Reaktion des relativ trägen Ketons mit Malonitril beschriebene¹⁰⁸ Verwendung von Kaliumhydroxid als stärkere Base schien hier nicht Erfolg versprechend, da unter diesen Bedingungen die Amidfunktionen von **63** und Produkt **77** gefährdet gewesen wären. So jedoch

war quasi kein Umsatz zu erzielen, die Edukte wurden nahezu vollständig wiedergewonnen, weshalb dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt wurde.

3.2.4 Darstellung von einfachen DDAD-Einheiten

3.2.4.1 Darstellung einer Harnstoff-DDAD-Einheit

Zur Darstellung einer DDAD-Einheit empfahl sich die Verwendung von Harnstoff als DD-Teil der Erkennungsdomäne. Sollte weiter ein Pyridinstickstoff als Akzeptor eingesetzt werden, so lag es nahe, eine Aminogruppe von 2,6-Diaminopyridin (**33**) in eine Harnstoffsynthese einzubringen. Bei Einsatz stöchiometrischer Mengen sollte es möglich sein, die andere Aminogruppe frei zu lassen und so als einzelnen Donor der DDAD-Sequenz zu erhalten. Für die Harnstoffsynthese wurde auf die hinlänglich bekannte Addition von Aminen an Isocyanate¹²¹ zurückgegriffen, die sich auch früher schon⁵¹ als der günstigste, weil gangbare Weg zu einem Aminopyridylharnstoff **79a** erwiesen hatte. Durch Umsatz von **33** mit äquimolaren Mengen *n*-Butylisocyanat (**78a**) in siedendem Toluol wurde das Produkt **79a** mit 29 % Ausbeute (nach Chromatographie) erhalten, was eine deutliche, wenn auch noch immer nicht zufriedenstellende Steigerung der bisher bekannten 17 % ist. Der Schmelzpunkt und die ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren stimmten mit den Literaturangaben⁵¹ überein.



3.2.4.2 Darstellung einer Thioharnstoff-DDAD-Einheit

Da die Harnstoff-DDAD-Einheit in Assoziationsversuchen keine all zu starke Affinität zu den AADA-Substraten **68** und **75** zeigte (sh. Kap. 5), sollte untersucht werden, ob die mögliche Selbstassoziation eines Konformeren von **79a** mit DADA-Sequenz (sh. **Abb. 20**) die Bildung von Heterodimeren erschwert. Daher sollte ein entsprechender Thioharnstoff **79b** synthetisiert werden, dessen DADA-Konformation vermutlich geringere Selbstassoziation zeigt (sh. Kap. 4).

Ganz analog der Darstellung von **79a** wurde 2,6-Diaminopyridin (**33**) in Toluol mit einem Äquivalent *n*-Butylisothiocyanat (**78b**) umgesetzt, um nach Chromatographie in 22proz. Ausbeute das gewünschte Produkt **79b** zu erbringen, das anhand von Schmelzpunkt und ¹H-NMR-, IR- sowie Massenspektrum charakterisiert wurde; eine Elementaranalyse erbrachte wegen apparativer Schwierigkeiten (statische Aufladung der Probe, schlechte Applizierbarkeit ins Messgerät) schlecht reproduzierbare und somit nicht allzu verlässliche Ergebnisse, wies aber in die richtige Richtung.

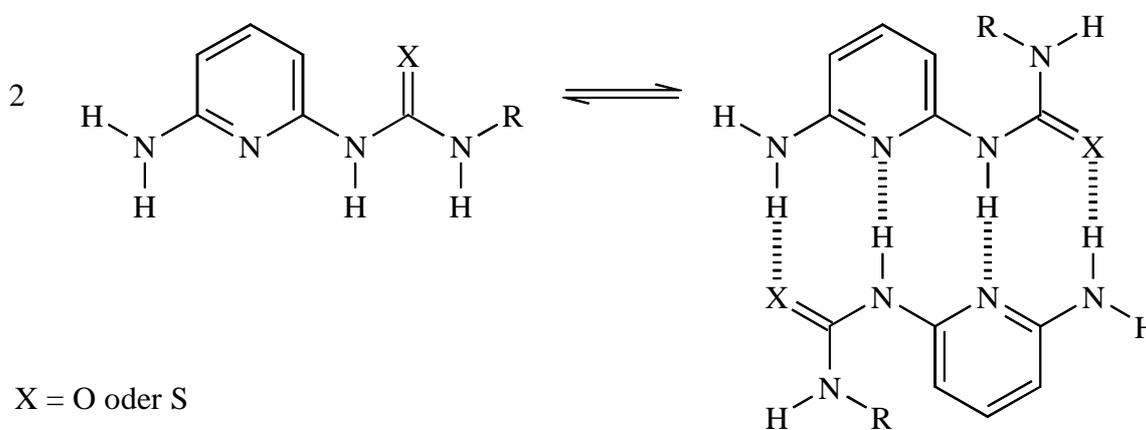


Abb. 20. Mögliche Selbstassoziation der DADD-Harnstoffe **79**.

3.2.5 Darstellung Wasserstoffbrücken-fixierter DDAD-Einheiten

3.2.5.1 Harnstoffsynthesen mit einfachem Pyrimidinon

Die geringe Affinität von **79** zu den AADA-Einheiten **68** und **75** lag potentiell in der schlechten Präorganisation des Harnstoffs begründet (sh. Kap. 4), da dieser eine cyclische Form^{51, 122, 123}

einnehmen kann (sh. **Abb. 21**), die einer Heterodimerenbildung über die DDAD-Sequenz im Wege steht.

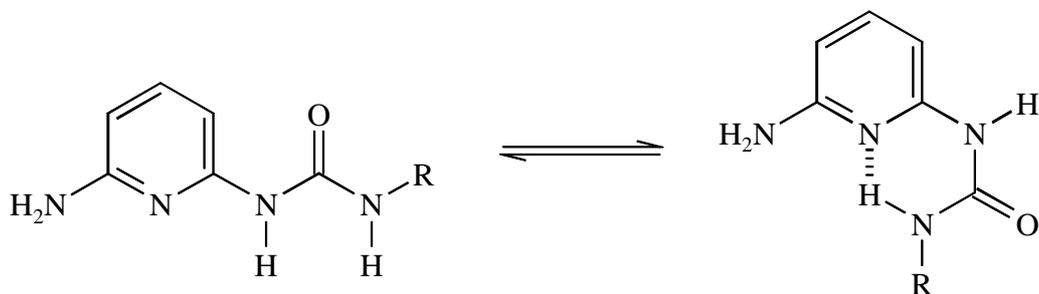


Abb. 21. Mögliche intramolekulare Wasserstoffbrücke bei DADD-Harnstoffen.

Um dieses Problem zu umgehen, hat Meijer vor einiger Zeit die Verwendung intramolekularer Wasserstoffbrücken vorgeschlagen^{60, 61}, die ein eigentlich flexibles Molekül bis zu einem gewissen Maße in der gewünschten Konformation fixieren (sh. **Abb. 22**). Da dort wie hier eine Harnstoffverbindung vorliegt, sollte analog versucht werden, die Pyridin- durch eine Pyrimidinoneinheit zu ersetzen, die die geplante Wasserstoffbrücke ausbilden könnte.

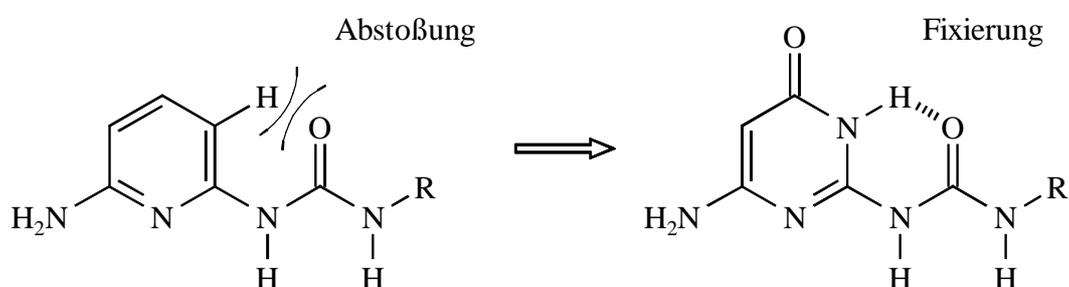
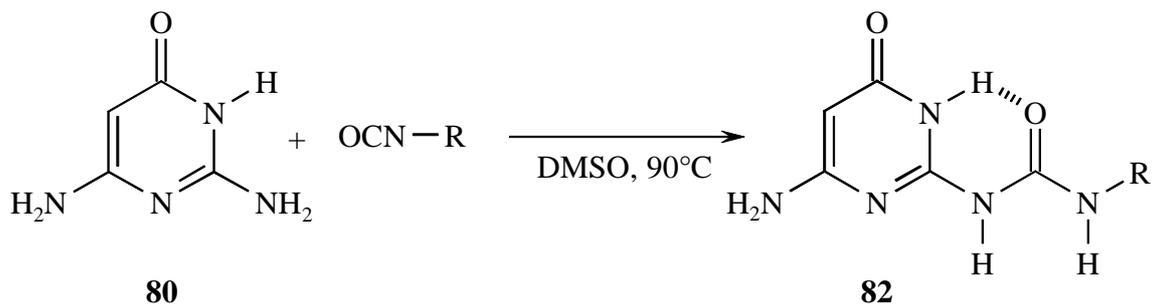


Abb. 22. Fixierung der gewünschten Konformation eines DADD-Harnstoffes.

Tatsächlich ist das dem Diaminopyridin **33** entsprechende Diaminopyrimidinon **80** eine relativ günstige kommerzielle Chemikalie. Da sie asymmetrisch ist, wurde hier die Frage relevant, welche Aminoposition bevorzugt angegriffen würde. Es schien allerdings plausibel, dass der Übergangszustand eines Angriffs an der 2-Position durch Ausbildung der auch später geplanten Wasserstoffbrücke zwischen Amidproton und Carbonylsauerstoff stabilisiert würde.

Aminopyrimidinon **80** analog Aminopyridin **33** in Toluol mit *n*-Butylisocyanat (**78a**) umzusetzen scheiterte allerdings an der Unlöslichkeit⁹² von **80** in diesem Lösungsmittel. Der

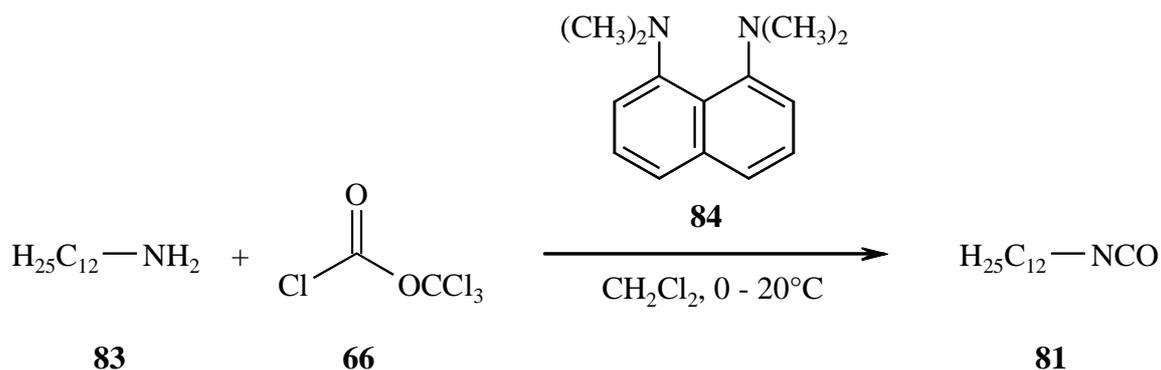
Hinweis¹²⁴ auf weitere inerte Solventien für Harnstoffsynthesen zeigte hier den Weg zur Lösung des Problems:



R	OCN-R	R	82
C_4H_9	78a	C_4H_9	a
$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	81	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	b

Gleiche Mengen der beiden Reaktanden wurden in DMSO unter homogenen Bedingungen erwärmt. Dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte recht bald ein neues Produkt an. Als dessen Menge dem Augenschein nach nicht mehr zunahm, wurde die Reaktion abgebrochen. Dass bei der Aufarbeitung bereits große Mengen einer in wässriger *und* organischer Phase unlöslichen Substanz anfielen, ließ Böses ahnen⁹², und wirklich handelte es sich bei dem Feststoff um den geplanten Harnstoff **82a** in 40proz. Ausbeute, was die ¹H-NMR, IR- und Massenspektren bestätigten. Die Frage, ob das Isocyanat die 2- oder die 6-Aminofunktion des Pyrimidinons **80** angegriffen hatte, wurde durch Aufnahme eines HMBC-NMR-Spektrums geklärt: Das ¹H-Signal der Aminogruppe und das ¹³C-Signal des Pyrimidinon-5-Kohlenstoffes waren eindeutig identifizierbar und zeigten im HMBC-Spektrum eine ³J-Korrelation, womit die Aminogruppe zwingend an 6-Position steht. Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes fiel auf, dass die Probe sich knapp 10°C oberhalb des Schmelzpunktes wieder verfestigte und bis 350°C nicht wieder flüssig wurde. (Ein entsprechender Ansatz, der genug Material für ein ¹H-NMR-Spektrum lieferte, sprach dafür, dass hier durch Harnstoffthermolyse ein Gemisch von Harnstoff **82a** und Diaminopyrimidinon **80** entstand.) Extraktive Aufarbeitung erbrachte in der organischen Phase noch weiteres Material, das allerdings als Öl anfiel und laut ¹H-NMR-Spektrum noch erhebliche Mengen an DMSO enthielt. Wegen der Schwerlöslichkeit des Produktes wurde auf eine Reinigung verzichtet, die Gesamtausbeute lag schätzungsweise bei 80-90 %.

Um die Löslichkeit des geplanten Harnstoffes zu erhöhen, schien es ratsam, eine längere Alkylkette anzubringen. Die dafür benötigten Isocyanate höherer Alkane sind allerdings nicht käuflich. Klassisch sind sie natürlich durch Reaktion von Aminen mit Phosgen zugänglich¹²⁵, doch bietet sich auch hier inzwischen eine Alternative¹²⁶ durch Verwendung von "Diphosgen" **66**, das als Flüssigkeit vom Siedepunkt 80°C leichter zu handhaben ist:

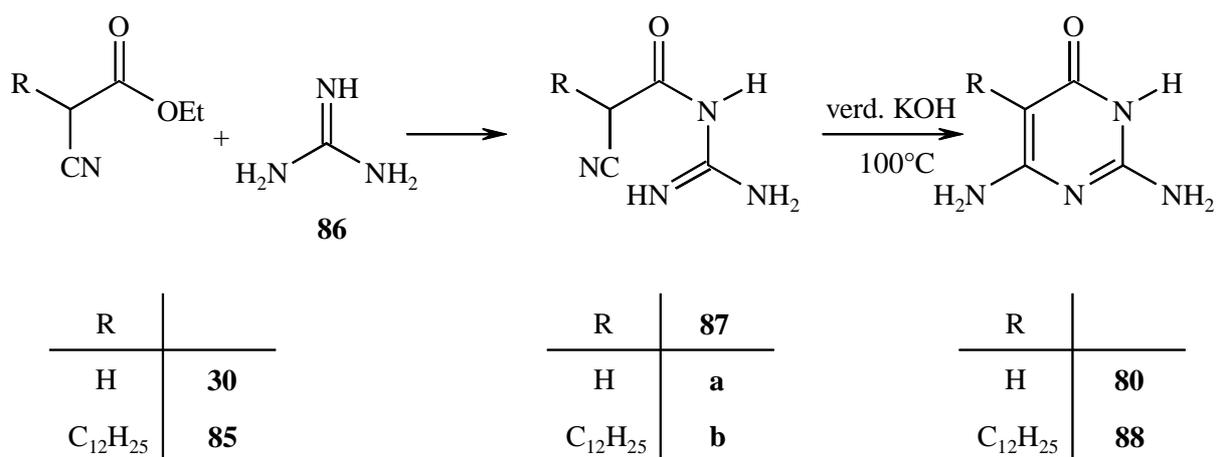


Unter Verwendung von 1,8-Bis(*N,N*-dimethylamino)-naphthalin (**84**) ("Protonenschwamm") als Base wurde *n*-Dodecylamin (**83**) mit **66** umgesetzt. Nach Chromatographie erhielt man mit 68 % Ausbeute das gewünschte *n*-Dodecylisocyanat (**81**). Die Verwendung des nicht so reaktiven Diphosgens und Verluste bei der Chromatographie sind vermutlich die Gründe, dass die veröffentlichten¹²⁷ 94 % nicht erreicht wurden. Die Verbindung wurde anhand ihrer ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren charakterisiert. Sie fiel als Öl an, das über *Monate* durchkristallisierte, laut Gaschromatogramm handelte es sich dabei nicht um eine Zersetzung. Der gefundene Schmelzpunkt konnte nicht mit der Literatur verglichen werden, da dort destillativ aufgearbeitet und die Kristallisation offenbar nicht beobachtet wurde.

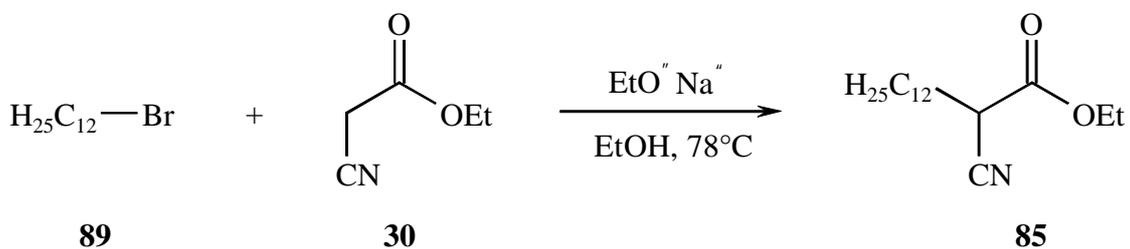
Wie bei der Darstellung des Butylanalogen **82a** wurden Pyrimidinon **80** und Isocyanat **81** unter dünnschichtchromatographischer Kontrolle in DMSO miteinander umgesetzt, um den Harnstoff **82b** zu erhalten. Auch hier wurde nach einigen Stunden Stagnation beobachtet. Bei der Aufarbeitung fand sich wieder ein in beiden Phasen unlöslicher Feststoff. Dabei handelte es sich, wie schon befürchtet⁹², um das Zielprodukt, was ¹H-NMR, IR- und Massenspektrum bestätigten; auch das Wiedererstarren kurz oberhalb des Schmelzpunktes wurde hier beobachtet. Die Ausbeute lag - ohne Extraktion - bei 68 %.

3.2.5.2 Harnstoffsynthese mit substituiertem Pyrimidinon

Der einzige noch freie Anknüpfungspunkt für weitere eventuell löslichkeitsfördernde Alkylreste war die 5-Position des Diaminopyrimidinons. Genauere Betrachtung dieses Heterocyclus zeigt, dass er aus Guanidin (**86**) und substituierten Cyanessigsäureethylestern **85** darstellbar sein sollte, und wirklich ist die entsprechende Reaktion zum unsubstituierten Grundkörper **80** schon seit dem vorletzten Jahrhundert bekannt¹²⁸.



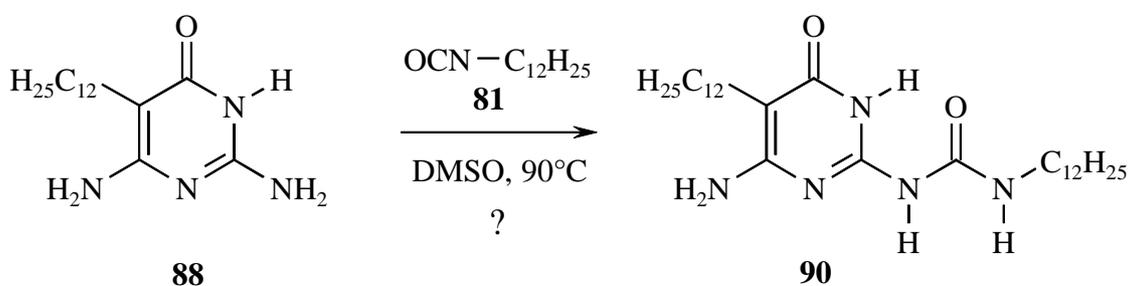
Dort werden Guanidin und Cyanessigsäureethylester (**30**) zunächst zum acylierten Guanidin **87a** umgesetzt, das dann durch Kochen in Alkali cyclisiert wird. Auch nach dem Acylierungsschritt wurde dabei schon ein Teil Cyclisierungsprodukt gefunden. Die Reaktion mit entsprechend substituiertem Cyanessigester sollte also ein alkyliertes Pyrimidinon erbringen.



Somit wurde Cyanessigsäureethylester (**30**) in Anlehnung an die hinlänglich bekannte Malonestersynthese¹²⁹ mit *n*-Dodecylbromid (**89**) umgesetzt, was in 36 % Ausbeute zum alkylierten Ester **85** führte. Sein Siedepunkt entsprach den Literaturangaben¹³⁰, und auch die ¹H-NMR, IR- und Massenspektren bestätigten die Struktur.

Nach mehrtägigem Rühren dieser Verbindung mit Guanidin (**86**) in ethanolischer Lösung war aus der Mischung ein Feststoff ausgefallen, der sich nach seinen ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren als das Cyclisierungsprodukt **88** erwies; für das Acylierungs-Zwischenprodukt **87b** fanden sich keine Anzeichen. Dem scharfen Schmelzpunkt und den Spektren zufolge war die Verbindung weitgehend rein. Da die erhaltenen 53 % Ausbeute für die weiteren Untersuchungen ausreichten, wurde die Reaktionslösung nicht weiter aufgearbeitet.

Das so gewonnene Pyrimidinon **88** sollte nun in DMSO mit *n*-Dodecylisocyanat (**81**) zum zweifach alkylierten Harnstoff **90** umgesetzt werden. Während sich die unalkylierten Pyrimidinone **82** klaglos in diesem Solvens gelöst hatten und auch die gesamten Reaktionen homogen verlaufen waren, wurde hier erst bei 70°C vollständige Lösung erreicht, und bereits nach wenigen Stunden begann sich ein Feststoff abzuscheiden. Bei der Aufarbeitung fiel in schon gewohnter Weise ein Feststoff an, der diesmal aber nicht in DMSO oder anderen Solventien, ja nicht einmal in Mineralsäuren oder Laugen löslich war. Die Verbindung zeigte einen nach den bisherigen Erfahrungen mit schwerlöslichen Substanzen erstaunlich niedrigen Schmelzpunkt von 225°C, da das einzige erhältliche Spektrum aber ein sehr unscharfes IR-Spektrum war, blieb unklar, ob es sich um den geplanten Harnstoff **90** handelte und wenn ja, warum er sich allen Lösungsversuchen widersetzte.



Das Vorhaben, eine durch intramolekulare Wasserstoffbrücken stabilisierte DDAD-Einheit darzustellen, die sich für Assoziationsversuche eignet, wurde an dieser Stelle aufgegeben.

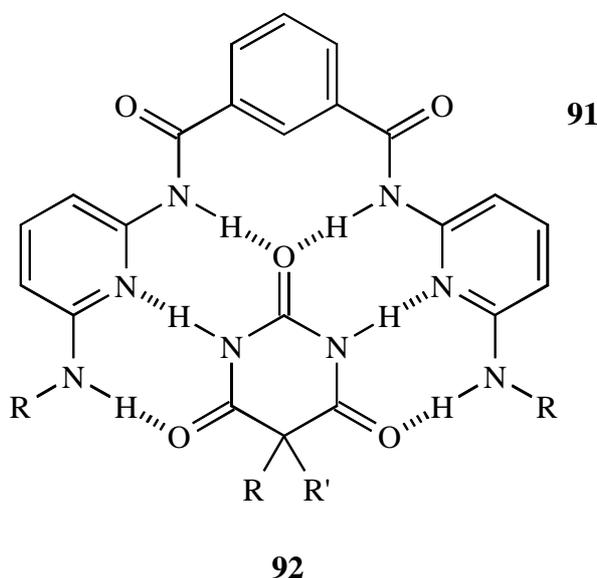
3.3 DARSTELLUNG GEWINKELTER ADA[^]ADA- UND DAD[^]DAD-EINHEITEN

Da sich bei den Untersuchungen des neuen AADA DDAD-Paares gezeigt hatte, dass dieses nicht allzu stabil bindet (sh. Kap. 5), wurde die Darstellung eines anderen, stabileren Paares wünschenswert. Weil zudem, noch gravierender, eine starke Kreuzselektivität zwischen der

AADA- und der ADDA-Einheit festgestellt wurde (sh. ebenfalls Kap. 5), war klar, dass die beiden bisher dargestellten Paare nicht innerhalb eines Dendrimers zur sphärenweisen Selbstorganisation eingesetzt werden konnten. So wurde es unumgänglich, eine andere Erkennungsdomäne zu erproben. Um die Gefahr einer erneuten Kreuzselektivität zu verringern, sollte dabei eine Einheit verwendet werden, die sich nicht nur in der Donor-Akzeptor-Sequenz, sondern auch in ihrer räumlichen Anordnung von den bisherigen unterscheidet.

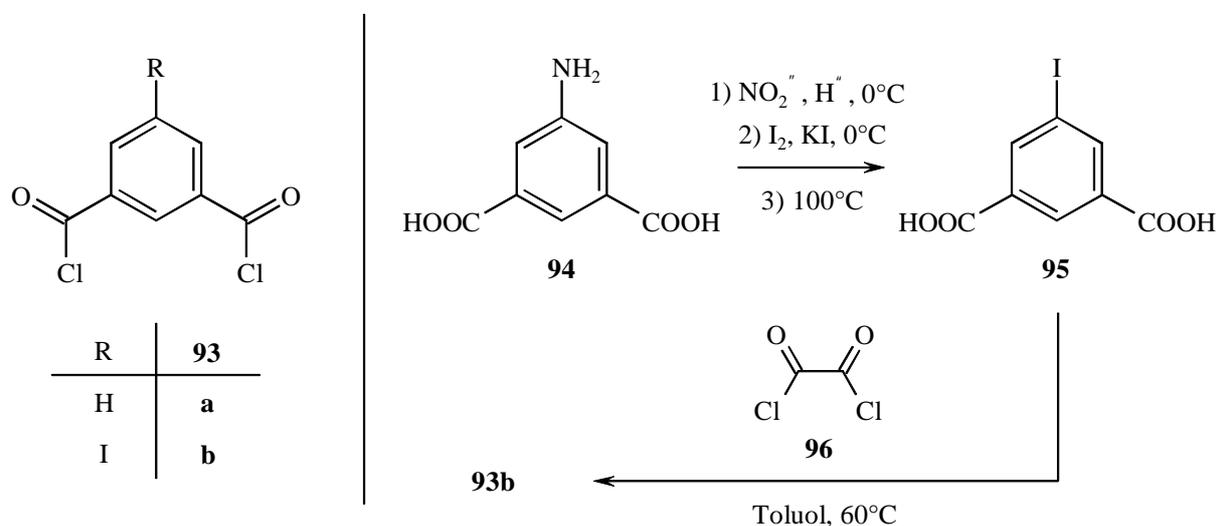
3.3.1 Darstellung einer DAD^DAD-Einheit

Schon längere Zeit bekannt^{131a} ist die Verbindung zweier 2,6-Diaminopyridine über eine Isophthalsäurebrücke, dabei werden die beiden DAD-Einheiten der Pyridine zu einer um 120° gewinkelten DAD^DAD-Einheit **91** vereint. Diese Struktur dient als Rezeptor für Barbitursäurederivate **92**¹³¹ und unterscheidet sich deutlich von den bisher dargestellten Paaren mit direkt benachbarten, parallelen Wasserstoffbrücken.



In dieser Synthesesequenz sollte von Anfang an die Möglichkeit geschaffen werden, die Erkennungsdomäne mit Kern- oder Verzweigungsmolekülen zu verbinden: Die Isophthalsäureeinheit in Verbindungen vom Typ **91** lassen sich (offensichtlich) über Isophthalsäuredichlorid **93a** einbringen^{131b}. Hier bot sich demnach die Verwendung des literatur-

bekanntem¹³² Iodanalogon **93b** an, dessen Iodfunktion sich, z. B. über Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen¹³³, für solche Verbindungen nutzen lassen sollte.

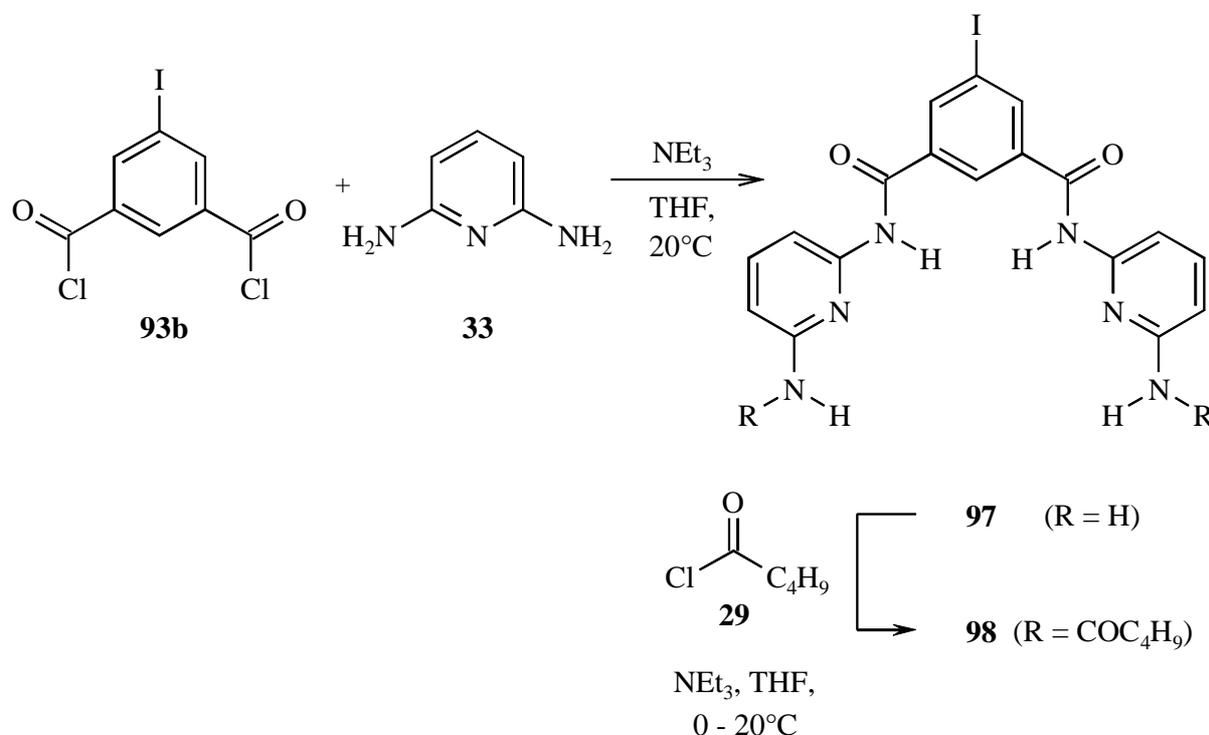


In diesem Sinne wurde die käufliche 5-Aminoisophthalsäure (**94**) einer Sandmeyer-Reaktion unterworfen¹³², um in 73proz. Ausbeute Iodisophthalsäure **95** zu erhalten. Das Material war offenbar auch ohne Umkristallisieren von hoher Reinheit: Seine ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren wiesen es als die gesuchte Substanz aus (charakteristisch hier das Zusammenfallen aller aromatischen ¹H-NMR-Signale zu einem Singulett), der Schmelzpunkt jedoch lag um bis zu 9°C über den bisher berichteten^{132, 134}.

Nach der gleichen Literatur¹³² wurde die Disäure anschließend mit einem Überschuss Oxalylchlorid (**96**) ins Dichlorid **93b** überführt. Die verhältnismäßig stabile Substanz wurde nach Kugelrohrdestillation in 83proz. Ausbeute erhalten und ließ sich durch ihren Schmelzpunkt sowie ihre ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren identifizieren.

Bei der nachfolgenden Reaktion des Dichlorids **93b** mit 2,6-Diaminopyridin (**33**) wurden die fürs uniodierte Analogon beschriebenen Bedingungen nachvollzogen^{131b}. Um nur je eine der beiden Aminogruppe von **33** umzusetzen, wurde dieses im großen Überschuss und in großer Verdünnung vorgelegt und langsam mit einer verdünnten Lösung von **93b** versetzt. Nach Chromatographie und Umkristallisieren erhielt man das gewünschte Diamid **97** mit 80 % Ausbeute. Die Verbindung wurde anhand ihrer ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren sowie ihres

Schmelzpunktes charakterisiert, sie war erwartungsgemäß⁹² nur in sehr polaren Solventien löslich.

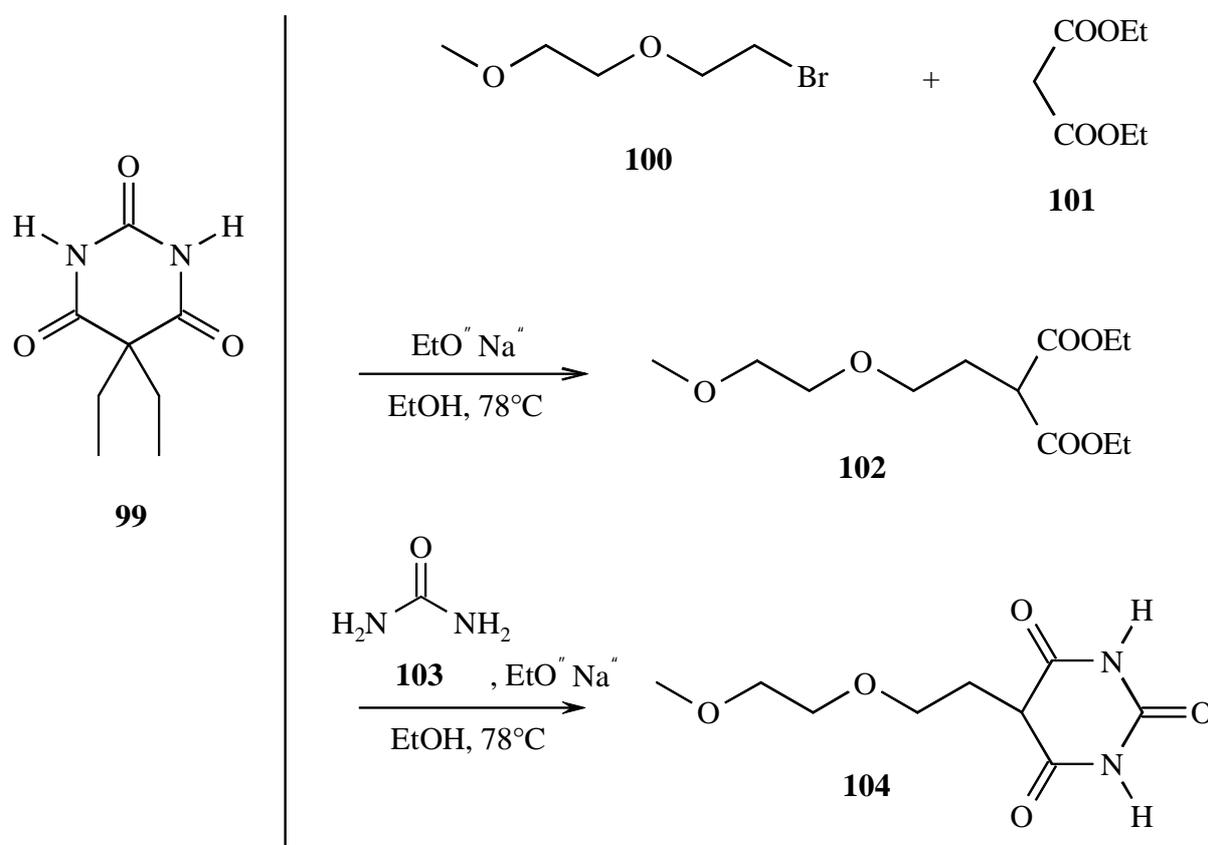


In diesem Falle ließ sich allerdings die Acylierung mit Valeroylresten durchführen, die bei der DAAD-Einheit **1** zur Chloroformlöslichkeit geführt hatte⁵¹ und die bei dessen Di- oder Trimerem **36** gescheitert war. Umsatz von Diamin **97** mit zwei Äquivalenten Valeroylchlorid (**29**) in THF mit Triethylamin als Base führte nach Extraktion und Umkristallisieren zu 88 % der gewünschten, chloroformlöslichen DAD[^]DAD-Einheit **98**, die nur noch olfaktorisch detektierbare Reste an Säurechlorid enthielt, erneutes Umkristallisieren erbrachte keine Änderung des Schmelzpunktes. Die ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren sowie eine Elementaranalyse bestätigten die Struktur.

3.3.2 Darstellung einer ADA[^]ADA-Einheit

Der nun vorliegende DAD[^]DAD-Rezeptor **98** war für Barbitursäurederivate **92** maßgeschneidert, das Assoziationsverhalten von analogen, nur im Alkylrest R variierenden Verbindungen mit verschiedenen pharmakologisch relevanten Barbituraten wurde bereits untersucht^{131a, b}. Damit trat aber sogleich ein neues Problem auf: Die sich als einfache

Modellsubstanz für Assoziationsversuche anbietende 5,5-Diethylbarbitursäure (**99**) ist zwar laut Katalog günstig käuflich, aus betäubungsmittelrechtlichen Gründen aber für ein Institut für organische Chemie nicht unmittelbar erhältlich. Alternativ wäre sie natürlich relativ leicht zu synthetisieren. Da aber, auch im Hinblick auf eventuelle Bi- oder Tribarbitursäuren (mögliche Kernmoleküle) und ihre erwartete Schwerlöslichkeit⁹² zugleich das Potential von Polyetherketten als löslichkeitsvermittelnde Gruppen¹³⁵ getestet werden sollte, wurde eine andere Synthesesequenz versucht:



Der kommerziell erhältliche Bromalkylether **100** wurde in der üblichen Alkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen¹²⁹ mit Malonsäurediethylester (**101**) verbunden. Das nach Destillation mit 48 % Ausbeute gewonnene Alkoxyethylmalonat **102** wurde anhand seines Siedepunktes und seiner $^1\text{H-NMR}$ -, IR- und Massenspektren charakterisiert, seine Reinheit wurde gaschromatographisch überprüft.

Die Kondensation von Malonsäurediestern mit Harnstoff (**103**) zu Barbitursäuren ist hinlänglich bekannt¹³⁶. Aus einer Fülle angebotener Mischungsverhältnisse der Ausgangsstoffe

wurde eines ausgewählt, das bereits bei Malonsäureestern mit Ethersubstituenten eingesetzt worden war^{136b}. Die entsprechende Reaktion von **102** mit 1.5 Äquivalenten Harnstoff (**103**) und 3 Äquivalenten Natriumethanolat in ethanolischer Lösung erbrachte nach Extraktion und Umkristallisieren 38 % des Barbiturats **104**, das mittels seines Schmelzpunktes, seines ¹H-NMR-, IR- und Massenspektrums sowie einer Elementaranalyse charakterisiert wurde. Die Substanz war leidlich, eine analytische Probe nach erneutem Umkristallisieren immer noch mäßig in Chloroform löslich.

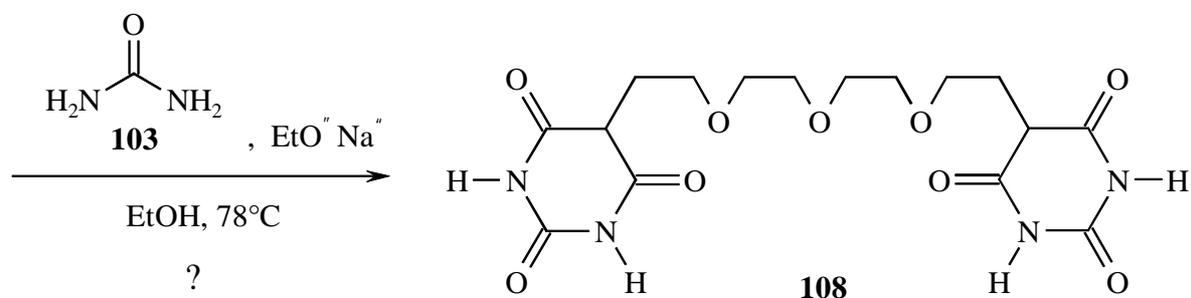
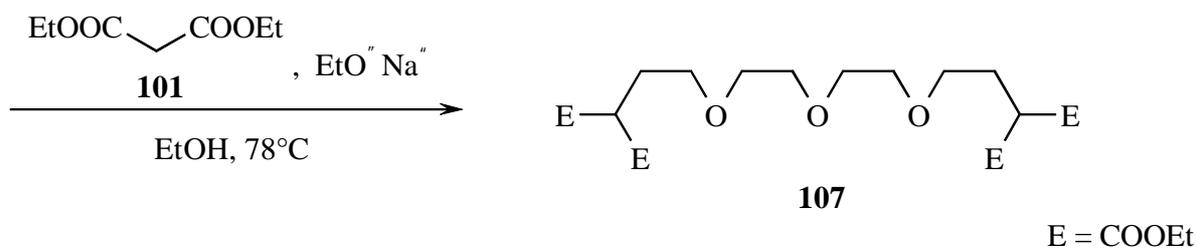
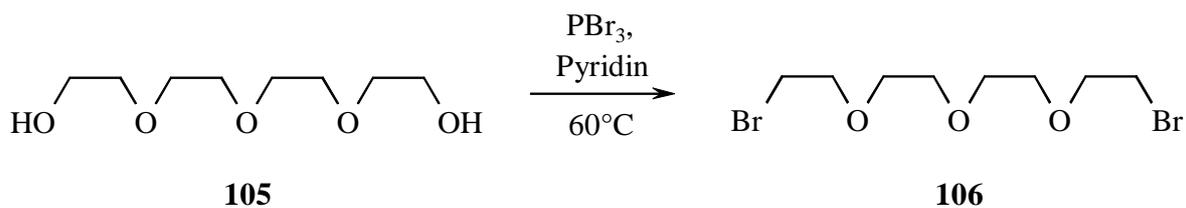
3.4 DARSTELLUNG EINER ZWEIFACHEN ADA^ADA-EINHEIT

3.4.1 Versuche zur Darstellung einer zweifachen ADA^ADA-Einheit mit Ethersubstituenten

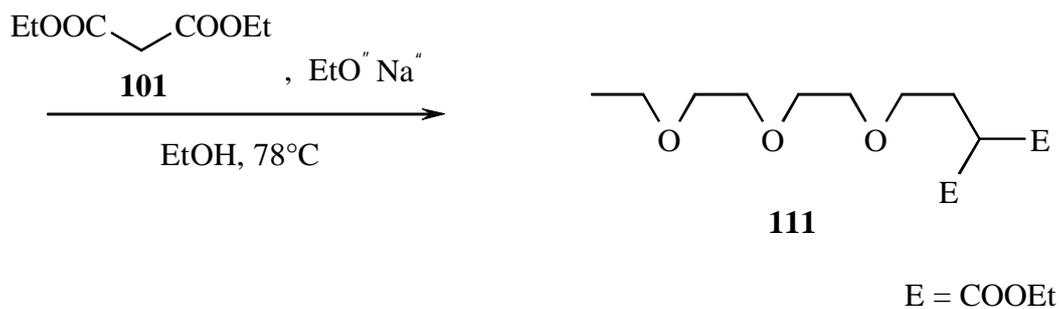
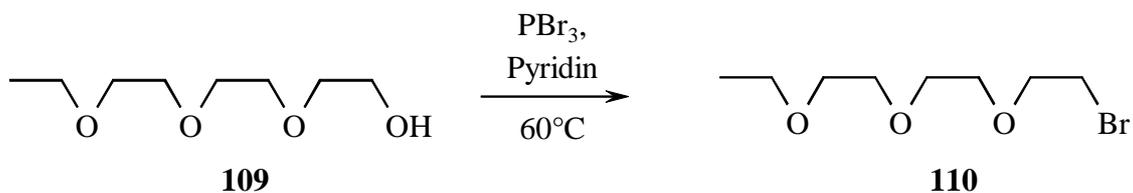
Da die bisherigen Versuche gezeigt hatten, dass eine Polyetherkette tatsächlich eine gewisse Löslichkeit bedingt, sollte die Synthese von **104** auf einen zweifachen Kern übertragen werden, in dem zwei Barbitursäureeinheiten durch eine Polyethylenglycolkette verbunden werden.

Es gelang denn auch recht leicht, Tetraethylenglycol (**105**) in Anlehnung an die Literatur¹³⁷(dort Triethylenglycol) mit Phosphortribromid und Pyridin in 63proz. Ausbeute ins entsprechende literaturbekannte¹³⁸ Dibromid **106** zu überführen, und auch dessen beidseitiger Umsatz mit Diethylmalonat (**101**)¹²⁹ zum Tetraester **107** verlief mit 55 % Ausbeute zufriedenstellend. Beide Produkte wurden durch ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren identifiziert.

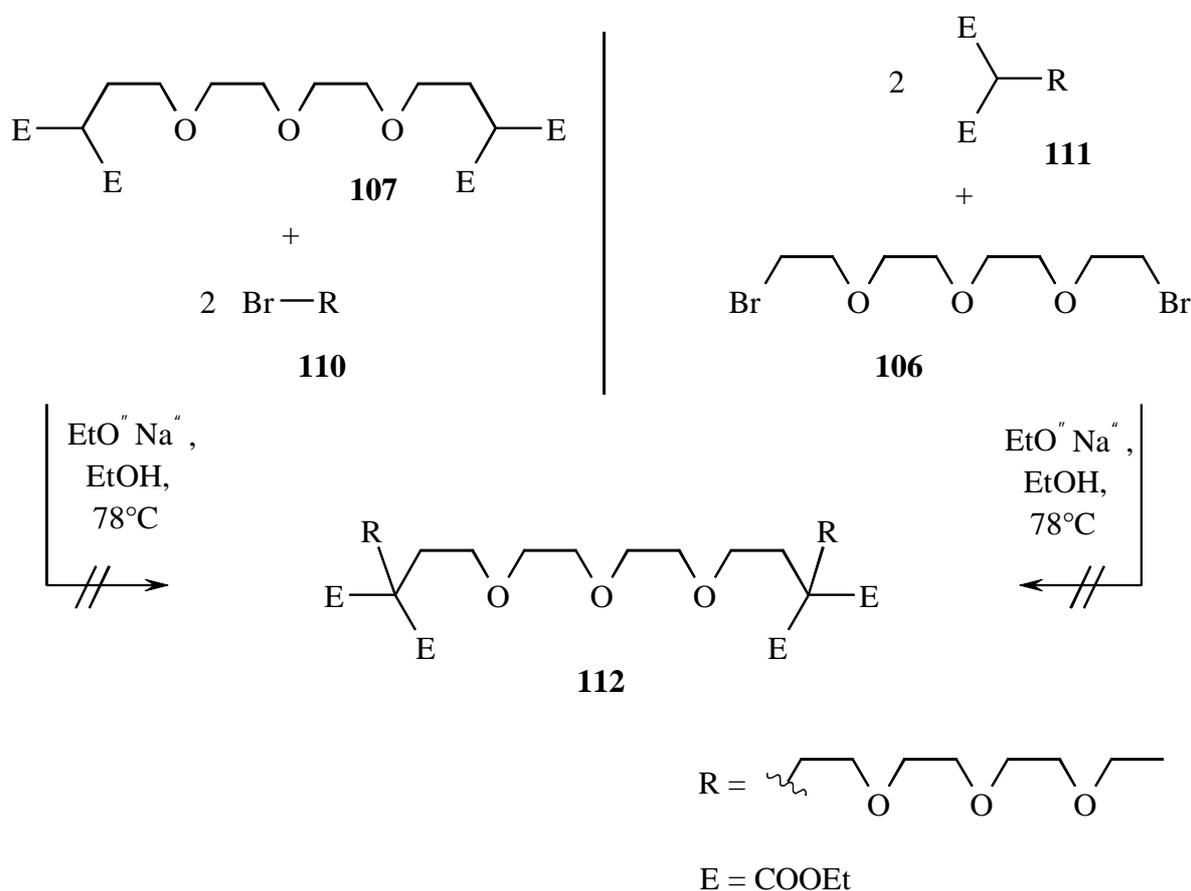
Bei der folgenden Reaktion mit Harnstoff und Natriumethanolat^{136b} konnte allerdings kein eindeutig charakterisierbares Produkt erhalten werden. Sowohl in der wässrigen als auch in der organischen Phase fanden sich Substanzen, deren ¹H-NMR-Spektrum zwar auf die Anwesenheit einer Barbitursäureeinheit hinwies (breites Singulett zwischen 9 und 11 ppm, das beim D₂O-Austausch verschwindet), doch ließen sich die Signalintensitäten nicht sinnvoll dem Zielprodukt **108** zuordnen. Massenspektren brachten ebenfalls keinen Aufschluss, da nur Fragmente beobachtet wurden, und auch MALDI-MS-Spektren waren nicht zu erhalten. Da das Hauptprodukt zudem nur in DMSO oder Wasser löslich war, sollte zur Löslichkeitssteigerung die Einführung eines zweiten Etherrestes in die Malonestereinheit versucht werden.



Die dazu benötigte literaturbekannte Bromverbindung **110**¹³⁹ war in Analogie zur Darstellung von **106** in 31proz. Ausbeute aus Triethylenglycolmonoethylether (**109**) zugänglich und wurde anhand der üblichen Spektren identifiziert.



Die Reaktion von Monobromid **110** mit der zweifachen Maloneinheit **107** führte jedoch genauso wenig zur Verbindung **112** wie der umgekehrte Versuch, die durch Reaktion von **110** mit Diethylmalonat (**101**) in 45 % Ausbeute erhaltene Monomaloneinheit **111** mit dem Dibromid **106** zu **112** zu verbrücken. In allen Fällen wurden umfangreiche Substanzgemische erhalten. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der chromatographierten Produkte zeigten Ester-Ethoxygruppen, Ether-Ethoxygruppen und Polyethylenglycolketten an, die Signale letzterer waren aber generell viel zu intensiv. Massenspektroskopisch konnte mehrfach noch die Anwesenheit von Brom gezeigt werden, in einem Fall wiesen die MALDI-Spektren sogar auf ein Dibromid hin, das nur durch Austausch terminaler Ethylenoxideinheiten zwischen Seitenketten entstanden sein konnte.



Wie schon die Ausbeuten bei den Erstsstitutionen zu **102**, **107** und **111** zeigten (alle ca. 50 %), verläuft die Reaktion von Polyethyleneinheiten mit Malonestern offenbar nicht allzu gut. Die ohnehin langsamere Zweitsubstitution scheint mit unerwünschten Nebenreaktionen

gar nicht mehr konkurrieren zu können, so dass das geplante Produkt, wenn überhaupt, nur in Spuren entstanden ist.

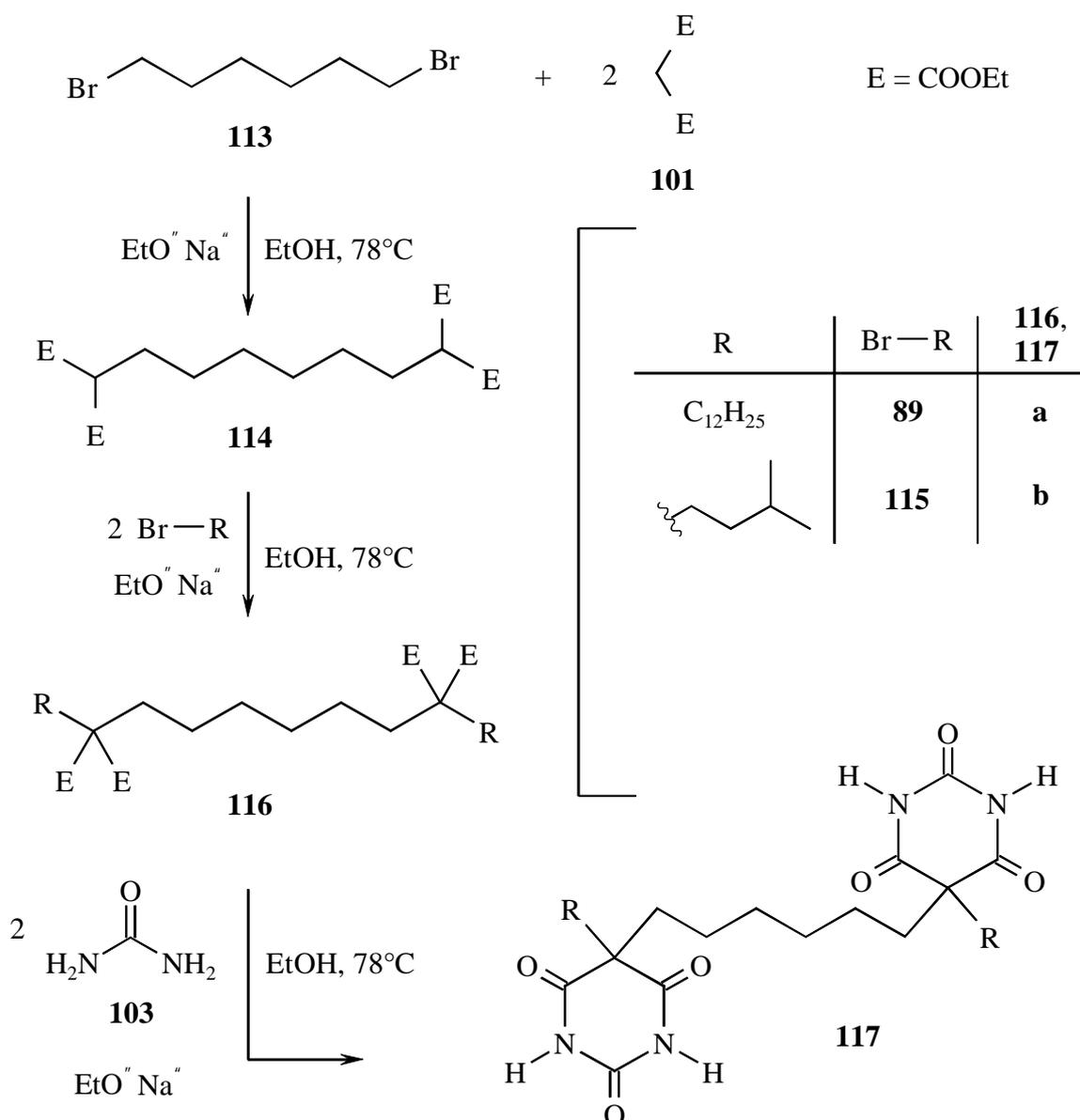
3.4.2 Darstellung einer zweifachen ADA^ADA-Einheit mit Alkylsubstituenten

Inzwischen aber stand auch Barbital (**99**) zu Verfügung, und es zeigte sich, dass dieses mindestens so gut in Chloroform löslich ist wie das ethersubstituierte Barbiturat **104**. Somit kam auch für einen zweifachen Barbitursäurekern wieder die Alkylsubstitution als Mittel zur Löslichkeitssteigerung in Betracht.

Es gelang denn auch zwanglos, 1,6-Dibromhexan (**113**) mit Diethylmalonat (**101**) zum Tetraester **114** umzusetzen. Das mit 64 % Ausbeute erhaltene Produkt wurde anhand seiner ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren sowie seines Siedepunktes identifiziert¹⁴⁰. Da auch hier, wie bei den AADA-Einheiten, geprüft werden sollte, ob ein kürzerer, aber verzweigter Alkylrest zu leichter löslichen Produkten führte, wurde **114** nicht nur mit 1-Bromdodecan (**89**) zur bekannten¹⁴⁰ zweifachen Maloneinheit **116a** umgesetzt, sondern auch mit 1-Brom-3-methylbutan (**115**) zu dessen neuem Analogon **116b**.

Bei der inversen Durchführung der Reaktionen¹²⁹ wurde die verwendete Natriumethanolatlösung aus einem beheizten Tropftrichter zu dem erwärmten Gemisch der Kupplungskomponenten gegeben. Die in der Literatur¹⁴⁰ für ähnliche Fälle empfohlene hohe Konzentration an Ethanolat konnte dabei wegen ständigen Salzniederschlags im Tropftrichter nicht nachvollzogen werden, Arbeiten in größerer Verdünnung und die dabei erzielten etwa 48 % Ausbeute zeigten aber, dass die Konzentrationen in diesem Fall offenbar nicht so essentiell sind, wie dort angegeben. Beide Produkte (**116a** und **b**) wurden nach Chromatographie anhand ihrer Schmelzpunkte und ihrer ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren charakterisiert.

Die Reaktion der zweifachen Maloneinheiten **116a** und **b** mit Harnstoff und Natriumethanolat als Base erbrachte nach Chromatographie mit 13 respektive 11 % Ausbeute die gewünschten zweifachen Barbiturate **117a** und **b**. Die Ausbeuten konnten auch durch höhere Konzentrationen an Harnstoff und Ethanolat oder durch längere Reaktionszeit nicht gesteigert werden, verglichen mit den üblichen 30 - 50 % bei der entsprechenden Reaktion zu einfachen Barbitursäuren¹⁴¹ liegen sie aber durchaus im Rahmen ($0.12^{1/2} = 0.35$).



Die Verbindungen wurden durch ihre Schmelzpunkte, ihre ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren charakterisiert, die ¹H-NMR-Spektren ließen dabei jeweils noch Ethanol erkennen, dessen Gehalt aber nicht quantifiziert werden konnte, da beide Ethylsignale von anderen sehr intensiven, breiten Banden überlagert werden. Die erhaltenen Elementaranalysen waren in akzeptabler Übereinstimmung mit einem Gehalt von je 0.5 Äquivalenten des Alkohols. Beide Substanzen waren in Chloroform auch in der Wärme unlöslich⁹², zeigten aber komplementvermittelte Löslichkeit bei Zugabe des Barbitursäurerezeptors **98**; entgegen den ursprünglichen Überlegungen erwies sich die Dodecylverbindung **117a** dabei als weniger störrisch.

3.5 VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG EINER VERZWEIGUNGSEINHEIT (ADDA)₂(DAD[^]DAD)

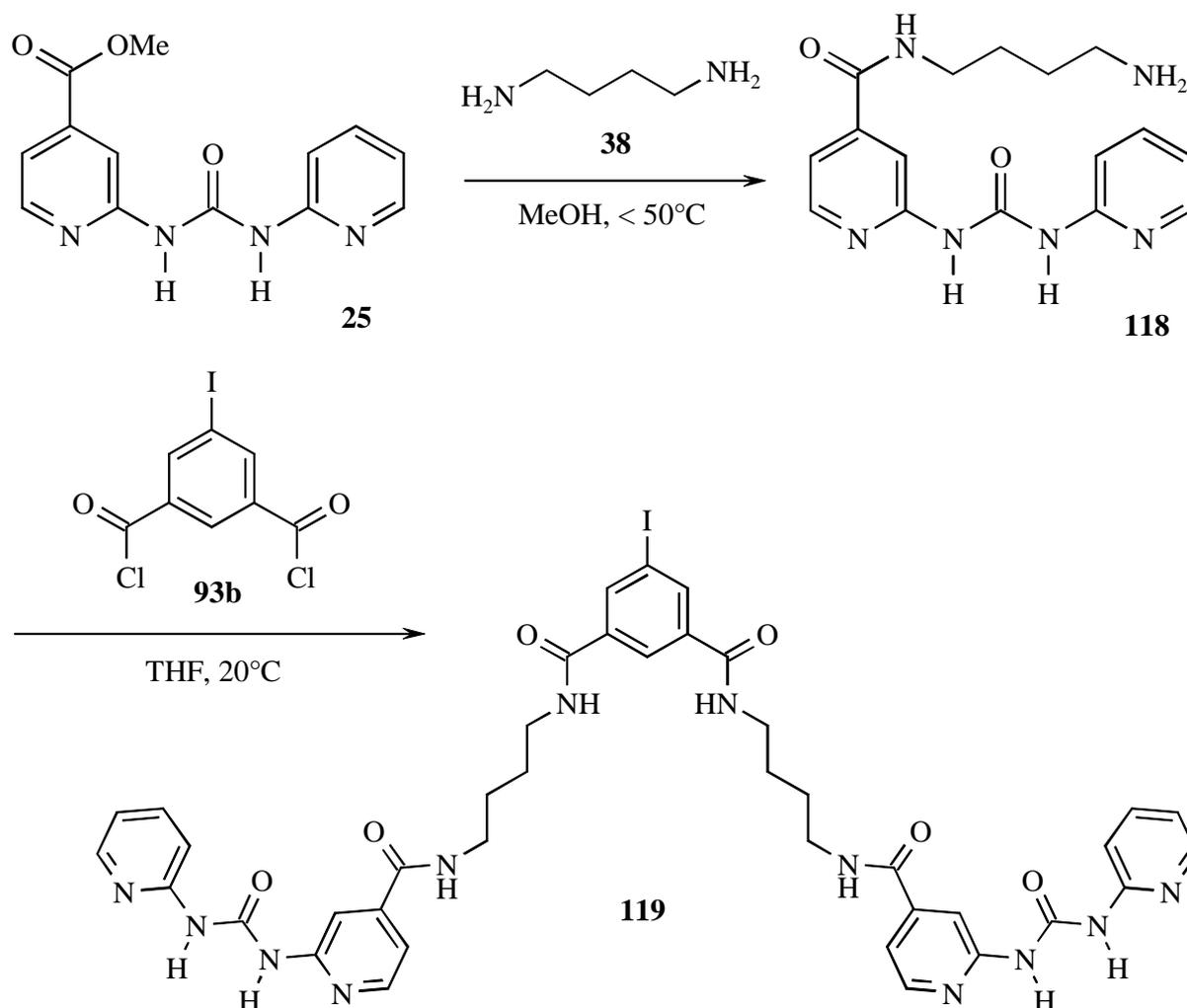
3.5.1 Darstellung einer Verzweigungsstelle (ADDA)₂

Nunmehr standen also ein zweifacher Kern (ADA[^]ADA)₂ (**117**) und eine funktionalisierte ADDA-Einheit (**25**) zur Verfügung. Folglich sollte nun der Barbitursäurerezeptor **98** mit zwei Molekülen des Harnstoffes **25** verknüpft werden, um eine verzweigte Verbindung zwischen der ADA[^]ADA DAD[^]DAD-Sphäre und der DAAD ADDA-Sphäre zu schaffen.

Zu diesem Zwecke sollte zunächst der Harnstoff **25** mit einem bifunktionalen Spacer versehen werden, um beiden ADDA-Einheiten eine gewisse Beweglichkeit und Zugänglichkeit zu gewähren, wenn sie über eine Verzweigungsstelle mit dem Barbiturrezeptor verbunden wären. Die Wahl fiel auf 1,4-Diaminobutan (**38**), welches, im großen Überschuss eingesetzt, mit einer Aminofunktion den Methylester von **25** aminolysieren sollte, während das andere Stickstoffatom, z. B. durch Reaktion mit einem Dicarbonsäuredichlorid, zur Verzweigung genutzt werden könnte. Mehrere nach älteren Literaturvorschlägen¹⁴² durchgeführte Versuche, Ester **25** und Amin **38** in Substanz bei Temperaturen von 100 - 200°C zu **118** umzusetzen, waren nur begrenzt erfolgreich. Dünnschichtchromatographisch wurden das Verschwinden des Ausgangsstoffes **25** sowie eine Vielzahl neuer Produkte beobachtet. Da die - mutmaßlich aminhaltigen - Substanzen dabei auch auf neutralem Aluminiumoxid mit triethylaminhaltigem Laufmittel kaum mobil waren und keine brauchbare Auftrennung zeigten, wurde auf eine chromatographische Aufarbeitung verzichtet. Um das Produktspektrum einzuengen, wurde die Reaktion unter Rückfluss in ethanolischer Lösung versucht¹⁴³. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte hier binnen eines Tages das Verschwinden von **25**, doch nach wie vor waren mehrere untrennbare Substanzen entstanden. Obgleich auch in der Referenzliteratur Moleküle mit zwei elektrophilen Stellen selektiv mit einer ihrer Aminfunktionen zur Reaktion gebracht wurden, schienen hier Nebenreaktionen relevant zu werden.

Die Lösung des Problems ergab sich aus der Chemie der kovalenten Dendrimere¹⁴⁴: Dort sollten endständige Estergruppen eines Dendrimers mit einem Diamin unter Erhalt der zweiten Aminfunktion zu Amiden verknüpft werden. Ganz analog ergab die Aminolyse der Esterfunktion von **25** durch einen zwanzigfachen Überschuss von **38** in methanolischer Lösung bei Temperaturen unter 50°C quantitativ die kupplungsfähige ADDA-Einheit **118**. Dabei war darauf zu achten, dass diese Temperatur auch bei der destillativen Abtrennung des Lösemittels

und des überschüssigen Amins nicht überschritten wurde. Strenge Trocknung erbrachte schon als Rohprodukt fast analysenreines Material, das durch seinen Schmelzpunkt und seine ¹H-NMR-, IR- und Massenspektren weiter charakterisiert wurde.



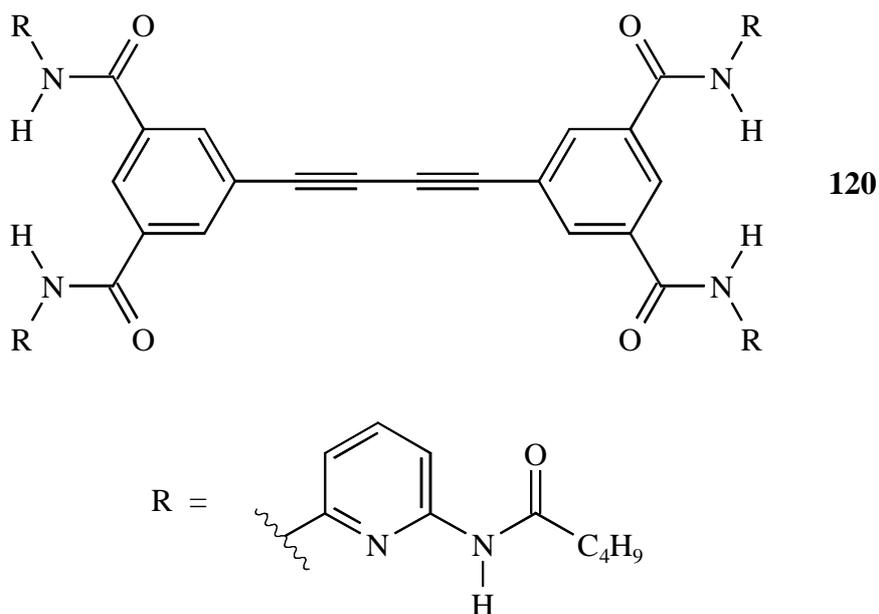
Zur Verknüpfung zweier Amine **118** bot sich das schon bekannte Iodisophthalsäuredichlorid **93b** an, da dieses, wie die DAD²DAD-Einheit **98**, die kupplungsfähige Iodfunktion in 5-Position besitzt. **118** war zwar weder in halogenierten Lösungsmitteln noch in THF bemerkenswert löslich, doch eine mit Ultraschall hergestellte feine Suspension in THF konnte in Gegenwart von Triethylamin offenbar gut genug mit dem Dichlorid **93b** reagieren, um in 67proz. Ausbeute das gewünschte Isophthalsäurederivat **119** zu geben. Die bei der wässrigen Aufarbeitung als milchige Emulsion anfallende Substanz wurde durch Zugabe von Chloroform

zu einem filtrierbaren Feststoff zusammengeballt, der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch rein und schwer löslich⁹² war. Sein Schmelzverhalten sowie seine IR- und Massenspektren dienten der weiteren Charakterisierung.

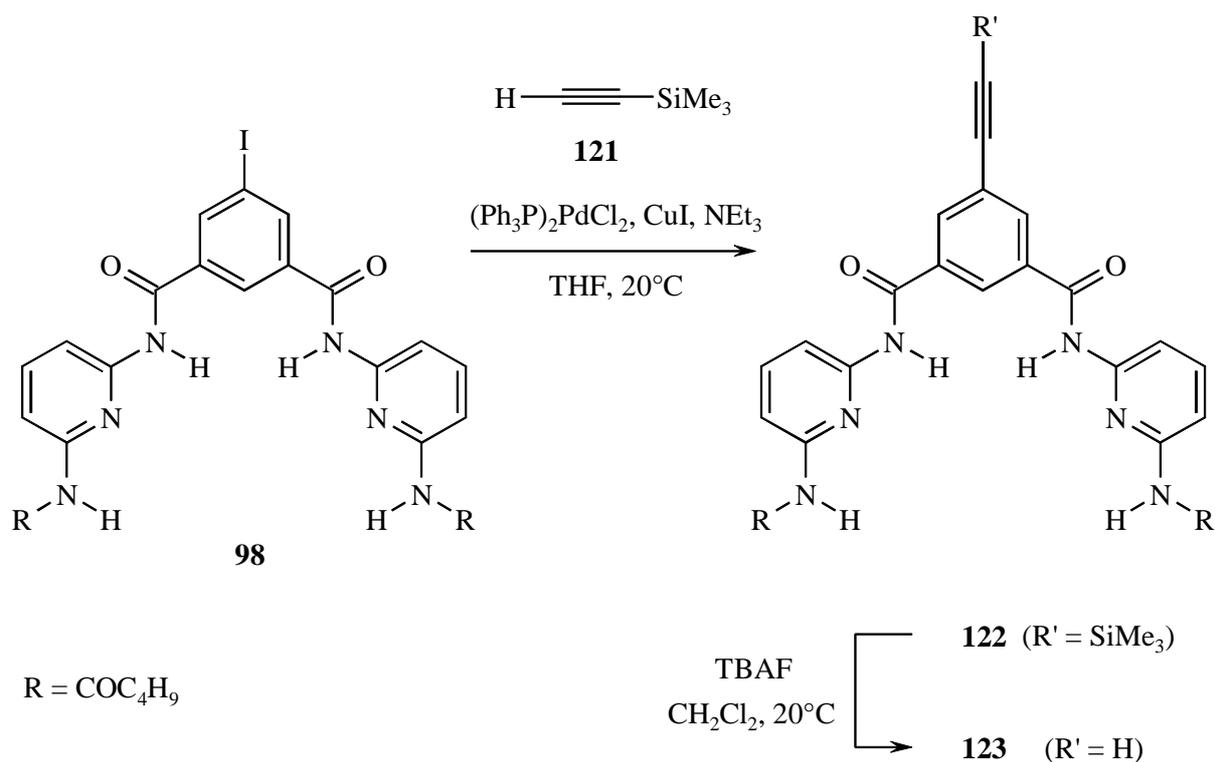
3.5.2 Versuche zur Darstellung der (ADDA)₂(DAD[^]DAD)-Einheit

Somit standen zwei iodfunktionalisierte Moleküle (**98** und **119**) zur Verfügung, die nun durch eine Sonogashira-Reaktion¹⁴⁵ über eine Acetylenbrücke verbunden werden sollten. Sonogashira-Kupplungen von Iodaromaten mit gasförmigem Acetylen führen gemeinhin zu symmetrischen Produkten^{145a, 146}. Will man asymmetrisch koppeln, so wird das Acetylen zunächst einseitig mit einer Trimethylsilyl-Schutzgruppe versehen eingesetzt, nach Entfernung der Schutzgruppe mit Base kann dann eine andere Iodkomponente an der Ethinyleinheit gebunden werden^{145b}. Da von **98** mehr Material vorhanden war, sollte dieses zunächst mit der Alkineinheit versehen werden.

Bei der Reaktion von **98** mit Trimethylsilylacetylen (**121**) unter Katalyse durch Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und Kupfer(I)-iodid nach einer Standard-Vorschrift¹⁴⁷ wurde denn auch dünnschichtchromatographisch sauberer Umsatz zu *einem* Produkt nachgewiesen, dessen Massenspektrum mit der gewünschten Struktur **122** übereinstimmte.



Die nicht isolierte Substanz wurde nach der gleichen Vorschrift in methanolischer Lösung/Suspension mit Kaliumcarbonat behandelt, wobei im Dünnschichtchromatogramm wiederum einheitlicher Umsatz zu einem neuen Stoff beobachtet wurde. Das durch Filtration gewonnene Rohprodukt hatte allerdings zwei Nachteile: Zum einen war es schwer löslich⁹², zum anderen handelte es sich nicht um die entschützte Acetylverbindung **123**, sondern um deren Dimeres **120**, wie ein MALDI-TOF-Massenspektrum und vor allem das ¹³C-NMR-Spektrum zeigten: Letzteres wies zwei verschiedene acetylenische Kohlenstoffatome auf, die aber beide als Singulett auftraten. Im IR-Spektrum war keine Dreifachbindung zu erkennen, was ebenfalls auf eine Verbindung mit sehr ähnlichen Substituenten hindeutet. Die Bildung von **120** vollzog sich offenbar unter den Entschützungsbedingungen. Dass die Base Kaliumcarbonat neu gebildete freie Ethinylgruppen deprotoniert, die dann an noch silylierten Alkinen angreifen, war offenbar nicht das Problem, da der Einsatz des neutralen Tetrabutylammoniumfluorids zur Entfernung der Silylgruppe zum gleichen Ergebnis (**120**) führte.



Es handelte sich offenbar vielmehr um eine Reaktion im Sinne einer oxidativen Glaser-Kupplung der entschützten Acetylgruppen unter Kupfereinwirkung, denn wenn die Katalysatorsalze vor Entfernung der Schutzgruppe durch Filtration über Kieselgel abgetrennt

wurden, konnte mit Tetrabutylammoniumfluorid (das Arbeiten in homogener Lösung ermöglichte) das gewünschte Alkin **123** erhalten werden. Die Ausbeute lag bei 87 % über beide Stufen, das Produkt wurde durch den Schmelzpunkt, das ¹H-NMR, ¹³C-NMR-, IR- und MALDI-TOF-Massenspektrum charakterisiert. Bemerkenswert ist, dass auch hier die C≡C-Dreifachbindung im IR-Spektrum fast völlig inaktiv ist. Warum die Verbindung **123** unter den milden Bedingungen so anfällig für die Kupplungsreaktion ist, blieb unklar, auffällig war allerdings, dass eine Datenbankrecherche (Beilstein Crossfire) in einer unüberschaubaren Menge von Sonogashira-Reaktionen kaum solche mit *meta*-amidsubstituierten Aromaten erbrachte.

Als letzter Schritt sollten nun die (ADDA)₂-Einheit **119** als Iodkomponente und die DAD[^]DAD-Einheit **123** als Ethinylkomponente in einer weiteren Sonogashira-Reaktion miteinander verbunden werden. Wegen der Schwerlöslichkeit⁹² von **119** wurde dabei Pyridin als Lösungsmittel¹⁴⁸ mit Triethylamin als Base verwendet. Nach Kenntnis der Probleme beim Entschützen von **123** bestand natürlich auch hier die Gefahr der Dimerenbildung zu **120**, da bei der Reaktion erneut Kupfer(I)-Salz zugegeben wäre. Tatsächlich¹⁰⁷ zeigte ein Dünnschichtchromatogramm schon nach einer Stunde Umsatz von Monomer **123** zu Dimer **120** an, während das Iodid **119** unverändert vorlag. ¹H-NMR- und Massenspektren bestätigten nach Chromatographie diese Deutung.

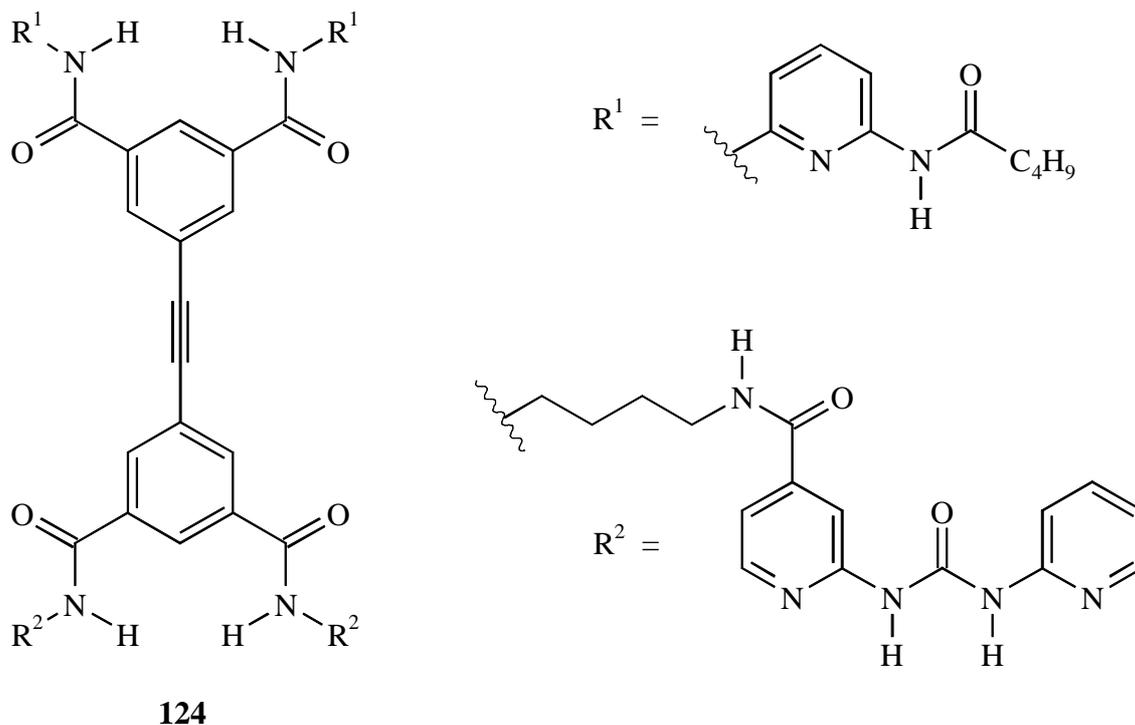
Es sind nun durchaus Sonogashira-Reaktionen ohne Kupfer-Salze beschrieben (wenn auch meistens in Acetonitril-Wasser-Gemischen, die die vorliegenden Verbindungen nicht lösen)¹⁴⁹, auch war es denkbar, dass Triethylamin eine zu starke Base sei und dass das Lösungsmittel Pyridin in diesem Falle ausreichend wäre. Demnach wurden Mischungen der beiden Kopplungspartner mit Palladiumkatalysator in Pyridin gerührt und im Abstand von je 24 Stunden Kupfer(I)-triflat und Triethylamin in dieser oder umgekehrter Reihenfolge zugegeben. Die Ansätze wurden fortlaufend dünnschichtchromatographisch kontrolliert. In beiden Fällen trat erst nach Zusammenfügen *aller* Komponenten Reaktion ein, die rasch wieder zum Dimeren **120** führte.

Da die oxidative Kupplung des Acetylens **123** mit sich selbst offenbar schneller ist als die gewünschte asymmetrische Sonogashira-Kupplung mit der Iodverbindung **119**, wurde versucht, die Reaktion bei ständigem großen Überschuss von **119** gegenüber **123** zu führen: Die Acetyleneinheit **123** wurde mittels Spritzenpumpe verdünnt und langsamst (über 18 h) zu einer Mischung der Iodkomponente **119** und der Katalysatorsalze gegeben, doch selbst unter

diesen Bedingungen waren unumgesetztes **119** und das schon bekannte Dimer **120** nach Chromatographie die einzigen signifikanten Produkte.

Der Versuch hingegen, die noch trimethylsilylgeschützte Acetyleneinheit **122** in Gegenwart der Iodverbindung **119** und des Katalysators langsam zum kupplungsfähigen **123** zu entschützen (Zugabe des Entschützungsreagenzes Tetrabutylammoniumfluorid mittels Spritzenpumpe) und dadurch noch geringere Konzentrationen an freier Acetylenverbindung zu erreichen, erbrachte unverändertes **119** und die entschützte Acetyleneinheit **123**. Hier hatte vermutlich das Tetrabutylammoniumfluorid das Katalysatorsystem sowohl für die Sonogashira- als auch für die Glaser-Kupplung unwirksam gemacht.

Auf diese Weise war eine Verzweigungseinheit **124** also nicht erhältlich.



4 EINFLÜSSE AUF DIE STABILITÄT UND SELEKTIVITÄT VON WASSERSTOFFBRÜCKEN

Die Wasserstoffbrücke ist zwar, wie eingangs dargelegt, eine nichtkovalente Wechselwirkung, die relativ große Bindungsstärke mit hohem Informationsgehalt verbindet, sie unterliegt jedoch einer Fülle von Einflüssen, wie etwa der Sequenz der Wasserstoffbrücken, sterischen, konformativen und elektronischen Gegebenheiten in den Molekülen sowie Tautomerengleichgewichten. Diese Faktoren erschweren eine zuverlässige Vorhersage über die Selektivität und Stabilität eines gegebenen Bindungsmusters.

4.1 ANZAHL UND ANORDNUNG DER BINDUNGSSTELLEN

Die naheliegende Vermutung, eine größere Zahl von Wasserstoffbrücken in einem Wirt-Gast-Komplex erhöhe dessen Stabilität, erweist sich als tendenziell richtig, zum Beispiel sind Systeme mit drei benachbarten Bindungsstellen *im Mittel* schwächer gebunden als solche mit vieren (sh. **Abb. 23**)⁴¹. Auch bindet eine gegebene Sequenz ihre Komplementärverbindung stabiler als solche, die nur einen Ausschnitt der komplementären Sequenz tragen^{51, 52}. Tatsächlich aber ist die Variationsbreite enorm und die Bereiche der gefundenen Assoziationskonstanten überschneiden sich beträchtlich. Die Zahl der Bindungen allein ist also nicht entscheidend.

Ein Faktor ist hier die Sequenz der Bindestellen. Durch die Polarität (Richtung) der Bindung und ihren elektrostatischen Anteil kommt es zu sekundären Wechselwirkungen¹⁵⁰: Sind zwei parallele Wasserstoffbrücken gleich gerichtet, so übt der Akzeptor der einen Brücke auch eine Anziehung auf den diagonal benachbarten Donor der anderen aus, bei entgegengesetzter Richtung tritt hier eine Abstoßung auf (sh. **Abb. 24**). Die sekundäre Wechselwirkung ist wegen der nichtlinearen Orientierung und des größeren Abstandes von Donor und Akzeptor schwächer als die primäre, kann aber [vergl. **Abb. 23** a) und b)] immense Auswirkungen haben.

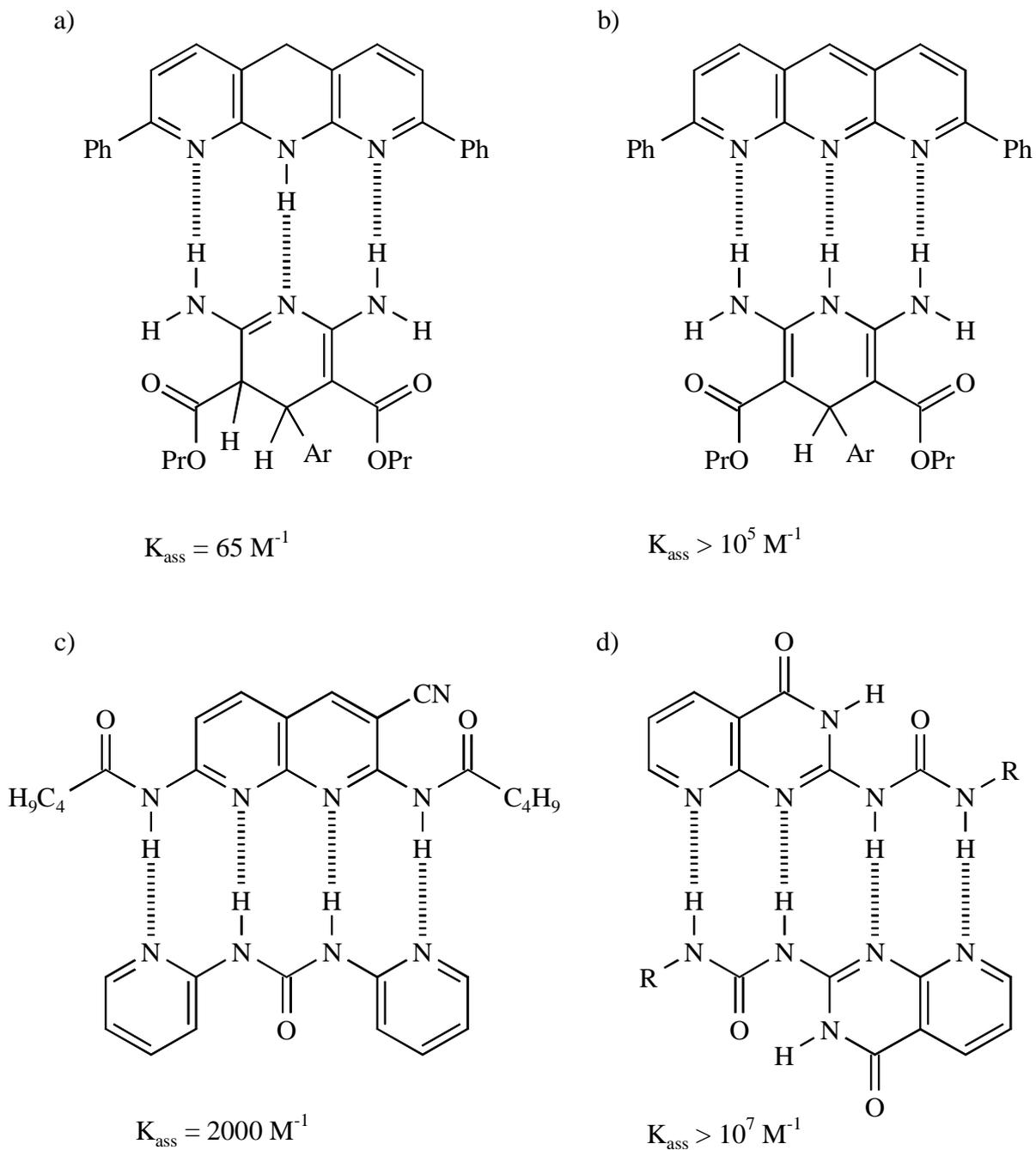


Abb. 23. Die Stabilität von Wasserstoffbrückensystemen kann sehr unterschiedlich sein.

Schneider entwickelte aus systematischen Untersuchungen eine Inkrementmethode zur Abschätzung der Stabilität von Mehrfachwasserstoffbrückenkomplexen¹⁵¹; er gibt eine freie Enthalpie von $\Delta G_p = -7.9 \text{ kJ/mol}$ für jede primäre und eine von $\Delta G_s = \pm 2.9 \text{ kJ/mol}$ für jede anziehende bzw. abstoßende sekundäre Wechselwirkung an.

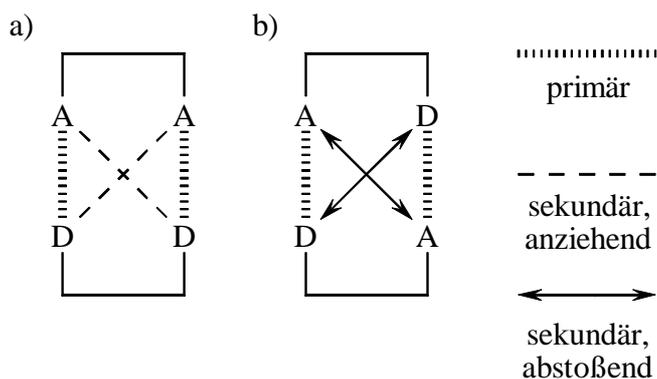


Abb. 24. Primäre sowie anziehende (a) oder abstoßende (b) sekundäre Wechselwirkungen in einem System mit zwei Wasserstoffbrücken.

4.2 ELEKTRONISCHE UND STERISCHE EINFLÜSSE

Neben den sequenzabhängigen sekundären Wechselwirkungen, die ja elektronischer Natur sind, spielt natürlich auch die unterschiedliche Elektronendichte an den Donor- und Akzeptorstellen, die bei Schneider¹⁵¹ nicht berücksichtigt wird, eine Rolle für die Stabilität der entstehenden Komplexe. So bilden Carbonylverbindungen im allgemeinen stärkere Wasserstoffbrücken aus als ihre Thioanaloga, da Sauerstoff als elektronegativeres Element ein besserer Akzeptor ist als Schwefel^{32b}.

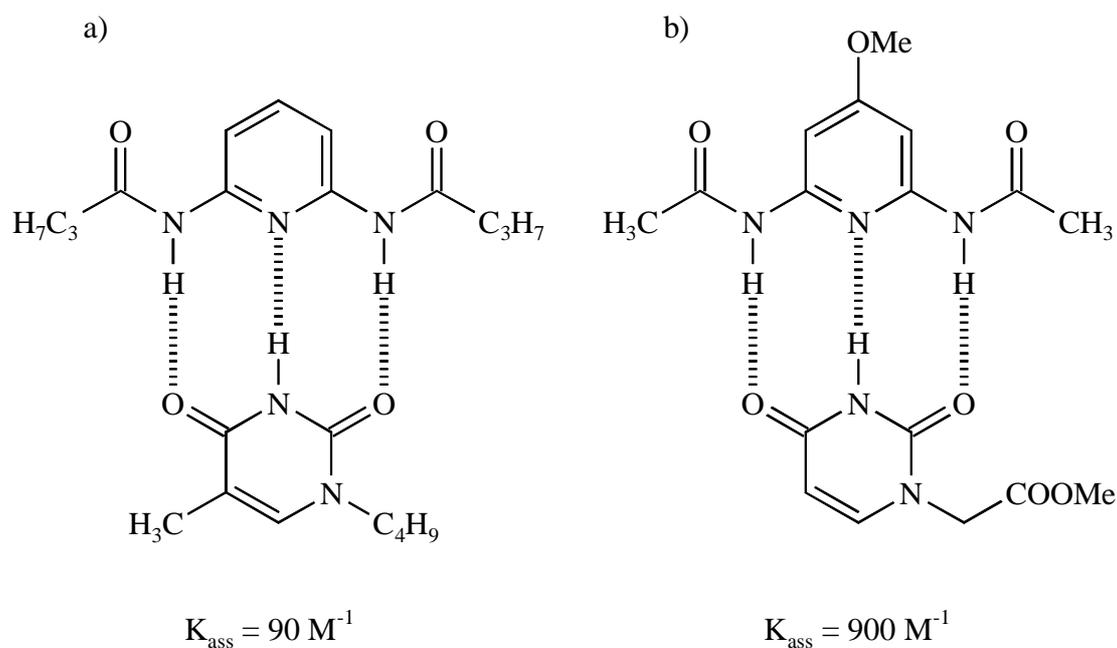


Abb. 25. Einfluss von elektronenschiebenden Substituenten auf die Komplexstabilität.

Neben diesen Atomeigenschaften spielen aber auch Substitutionsmuster, also Moleküleigenschaften, eine Rolle. So erhöhen elektronenschiebende Substituenten die Elektronendichte in Pyridinsystemen und damit die Basizität des Pyridinstickstoffatoms. Dieses bildet dann stabilere Wasserstoffbrücken aus [sh. **Abb. 25 b**]¹⁵².

Unter sterischen Gesichtspunkten ist zum einen natürlich die Zugänglichkeit einer Wasserstoffbrückendomäne interessant. Kühl variierte z. B. die Substituenten in direkter Nachbarschaft zur Erkennungssequenz ihres ADDA DAAD-Paares und fand die erwartete Abnahme der Assoziationskonstante mit wachsender sterischer Befrachtung der Umgebung (sh. **Abb. 26**)^{51, 52}.

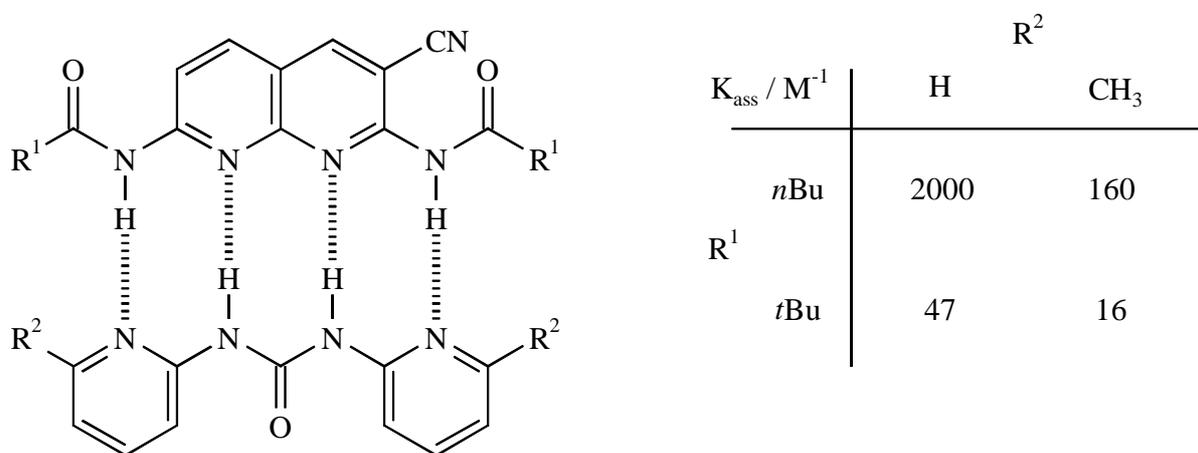


Abb. 26. Einfluss der sterischen Abschirmung der Erkennungsdomäne auf die Komplexstabilität.

(Unter diesem Gesichtspunkt wäre nun zu diskutieren, ob nicht die größeren Propylsubstituenten beim in **Abb. 25 a**) gezeigten Paar für dessen geringere Assoziationskonstante mitverantwortlich sind.) Zum anderen spielt die Konformation der Bindungspartner eine gewichtige Rolle, sie wird im folgenden behandelt.

4.3 PRÄORGANISATION

4.3.1 Gerüstbeweglichkeit

Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken ist nicht mit allzu großem Energiegewinn verbunden. Darum muss sie, gerade bei bimolekularen Assoziationen und ausgedehnten Erkennungsdomänen, mit den Konformationsenergien der beteiligten Moleküle konkurrieren.

Ist die bevorzugte Konformation eines Moleküls diejenige, aus der heraus die maximale Zahl von Wasserstoffbrücken gebildet werden kann, so spricht man von einer guten Präorganisation¹⁵³ des Moleküls für die Bindung. Müssen dagegen Bindungen erst aus ihrer günstigsten Stellung herausgedreht oder muss ihre freie Rotation "eingefroren" werden, so wird dafür Energie aufgewandt, was zu Lasten der Komplexstabilität geht. Untersuchungen von Schneider¹⁵⁴ zeigen beispielsweise bei gegebenem Gastmolekül eine Einbuße an freier Bindungsenthalpie von 1.3 kJ/mol für jede Methylengruppe einer Kette, die die Bindungsstellen des Wirtes trennt.

In diesem Sinne sind natürlich cyclische Strukturen besser zur Bildung stabiler Komplexe geeignet als offenkettige, doch auch hier gilt es zu unterscheiden: Planare Moleküle ermöglichen benachbarten Bindungsstellen eine parallele Anordnung, so dass sie alle die optimale Orientierung zur Mehrfachwasserstoffbrückenbindung einnehmen [sh. **Abb. 27 a)**], gesättigte Ringsysteme dagegen sind verdrillt, die Wasserstoffbrücken sind folglich gewinkelt oder aber der Ring muss eine gespannte Form einnehmen, die Assoziation wird schwächer [sh. **Abb. 27 b)**]⁴⁷.

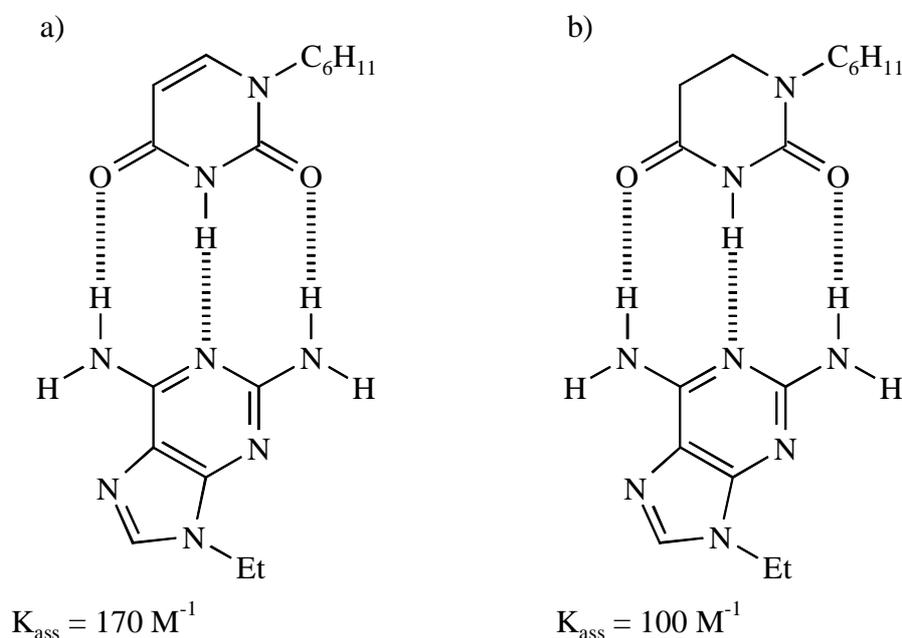


Abb. 27. Ein planares System (a) ist besser vororientiert und bindet stabiler.

Auch die häufige Verwendung von Amin- oder Amidfunktionen, als Substituenten an Aromaten zudem, in Erkennungsdomänen ist unter dem Gesichtspunkt der Präorganisation sinnvoll: Die Bindungen des Stickstoffatoms zu den Ringsystemen und den Carbonylgruppen

haben partiellen Doppelbindungscharakter. Ihre freie Drehbarkeit ist also von vornherein eingeschränkt, weiterhin sind diese Moleküleinheiten planar, und somit sind sie für die Erkennung über benachbarte, parallele Wasserstoffbrücken optimal orientiert.

4.3.2 Intramolekulare Wasserstoffbrücken

Ein Spezialfall von konstruktiver oder destruktiver Präorganisation ist das Auftreten von intramolekularen Wasserstoffbrücken. Diese bilden sich, wenn in einem Molekül Donor- und Akzeptoreinheiten im richtigen Abstand zueinander vorliegen, die sich durch Rotation um eine oder mehrere Bindungen erreichen und binden können ("intramolekulare Präorganisation"). Die entsprechende Konformation wird stabilisiert, und das zu einem beträchtlichen Maße, da diese Wasserstoffbrücke in einer unimolekularen Reaktion gebildet wird. Muss die intramolekulare Bindung gebrochen werden, um das Molekül in die für eine gewünschte Assoziation nötige Form zu bringen, so geschieht das auf Kosten der Komplexstabilität. Umgekehrt sorgt eine intramolekulare Wasserstoffbrücke, die eine zur Erkennung optimale Konformation stabilisiert, für eine stärkere Assoziation.

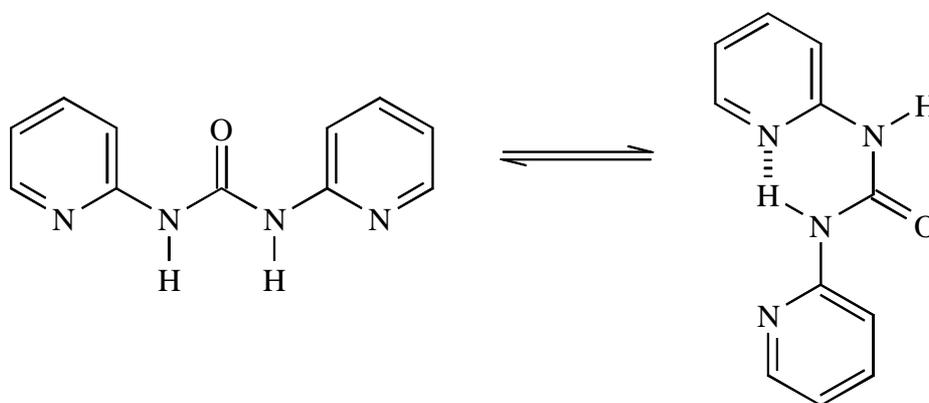


Abb. 28. *Pyridylharnstoffe können in einer offenen und einer cyclischen Form vorliegen.*

So fand Kühl ¹H-NMR-spektroskopisch und röntgenstrukturanalytisch das Vorliegen einer internen Wasserstoffbrücke bei der von ihr dargestellten ADDA-Einheit (sh. **Abb. 28**)^{51, 122}: Der symmetrisch substituierte Harnstoff nimmt dadurch, wie schon für sein Thioanalogon gefunden¹⁵⁵, bevorzugt eine *Z,E*- oder *E,Z*-Konformation ein. (Theoretische Studien¹²³ kamen zeitgleich zum selben Ergebnis, Zimmerman¹⁵⁶ publizierte später die gleichen experimentellen Beobachtungen.) Soll die ADDA-Einheit von einem DAAD-System erkannt werden, so muss

diese Konformation aufgegeben und die Wasserstoffbrücke gebrochen werden. Durch den entsprechenden Energieaufwand sinkt die Assoziationskonstante auf 2000 M^{-1} . Andere Systeme^{60, 61, 157, 158} erreichen dagegen Werte von bis zu $10^5 - 10^7 \text{ M}^{-1}$, hier kommt meist der umgekehrte Effekt zum Tragen: Durch die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke wird die Konformation mit vier benachbarten Wasserstoffbrücken stabilisiert, die (in diesen Fällen Homo-) Dimere sind bestens präorganisiert (sh. **Abb. 29**).

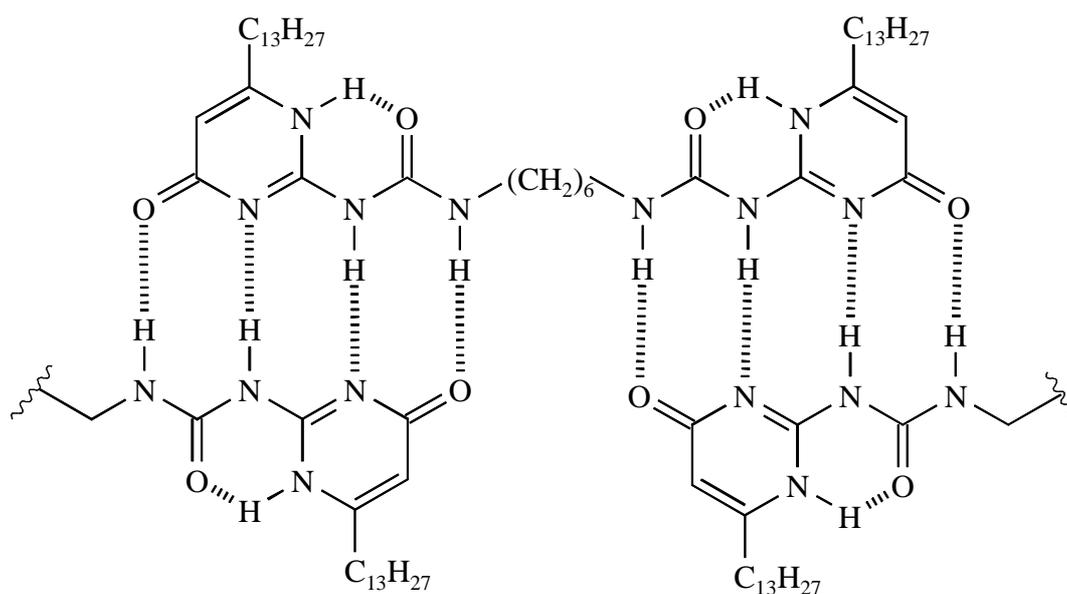


Abb. 29. Verbrückte, durch intramolekulare Wasserstoffbrücken planar vororientierte selbstkomplementäre Sequenzen ergeben stabile Polymere.⁶¹

4.4 TAUTOMERIE

Bei allen hier diskutierten Verbindungen tritt ein Problem auf: Das Vorliegen über konjugierte π -Elektronensysteme verbundener Erkennungsstellen. Daher können die Moleküle in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen. Von diesen stellt jede eine andere Erkennungssequenz dar, denn jede Wanderung eines Protons vertauscht eine Akzeptor- und eine Donorstelle. Offensichtlich geht durch Tautomerisierung Informationsgehalt verloren. In diesem Sinne werden Tautomerien z. B. für das Auftreten von Mutationen verantwortlich gemacht, indem Unterschuss-Tautomere der Nucleobasen bei der DNA-Replikation für den Einbau eines falschen Nucleotids im Gegenstrang sorgen¹⁵⁹. Es ist zwar möglich, in einem Gastmolekül durch die Erkennungssequenz eines angebotenen Wirts die dazu komplementäre

Anordnung von Donoren und Akzeptoren zu erzwingen, doch ist dies wiederum mit Energieaufwand verbunden, der auf Kosten der Komplexstabilität geht.

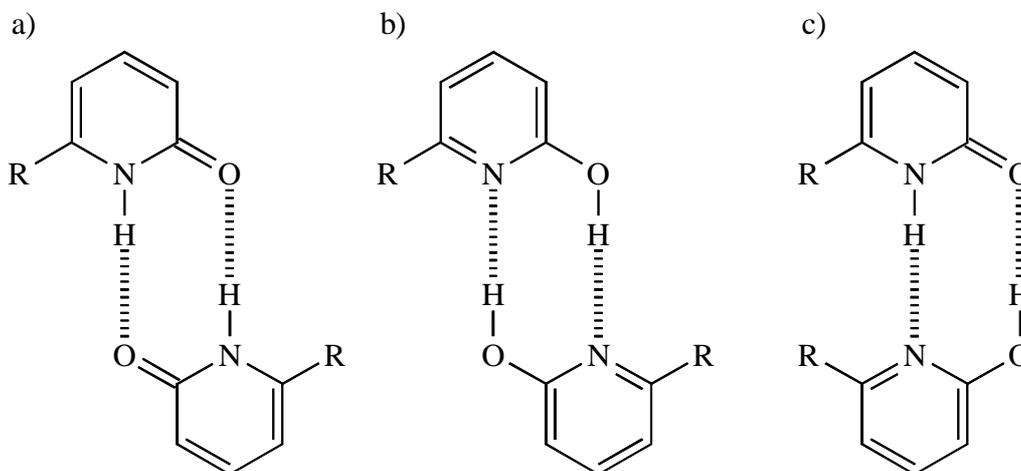


Abb. 30. Mögliche Selbstassoziation von tautomeren Pyridonen.

Eingehend untersucht wurden dazu die Pyridone¹⁶⁰. Diese können in ihrer Lactam- und in ihrer Lactimform Homodimere bilden [sh. **Abb. 30** a) und b)]^{160b-d}, weiterhin ist aber auch ein Heterodimer aus beiden Formen möglich [sh. **Abb. 30** c)]^{160a}.

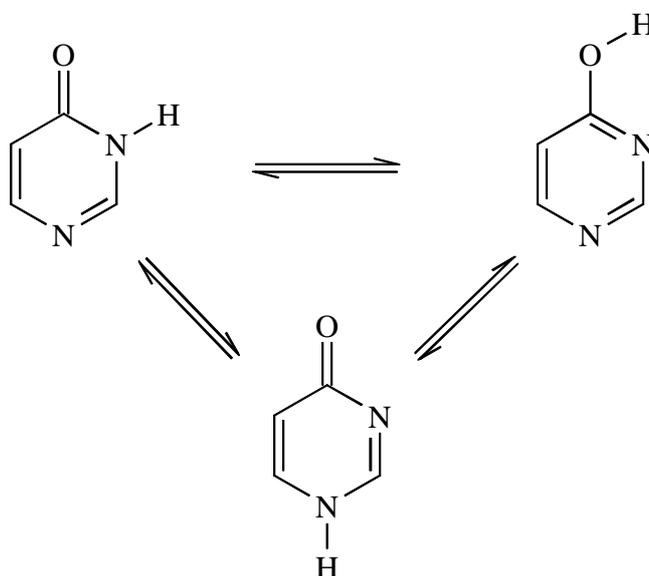


Abb. 31. Mögliche Tautomere des 4-Pyrimidinons.

Komplexer sind die Pyrimidinone¹⁶¹, da hier drei Tautomere auftreten können (sh. **Abb. 31**). Auch das in dieser Arbeit häufig auftretende Motiv 2-amidsubstituierter *N*-Heterocyclen kann in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen (sh. **Abb. 32**), hier ist allerdings die Amidform stark bevorzugt¹⁶².

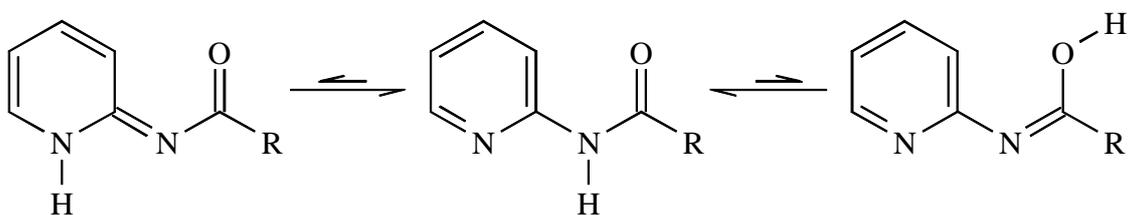


Abb. 32. Mögliche Tautomere bei 2-amidsubstituierten *N*-Heterocyclen.

4.5 VORHERSAGEN

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich Prognosen, welche Gestalt ein Wirts- oder Gastmolekül haben wird, gerade bei größeren Erkennungsdomänen nur schwer treffen lassen. Selbst, wenn sie zusammenhängend aufgebaut und durch Konjugation und Ringbildung relativ starr sind, können sie noch eine erhebliche Variation erfahren. Ein Blick auf ein von Zimmerman vorgestelltes Molekül (sh. **Abb. 33**)¹⁵⁷ verdeutlicht, wie schon relativ einfache Erkennungseinheiten in einer Vielzahl von Strukturvarianten vorliegen können: Auf Grund der Tautomerie sind mehrere Rotamere durch Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken begünstigt, in jeder dieser Formen können sich wieder verschiedene Tautomere bilden. Alle Spezies können miteinander über unterschiedliche (selbst)komplementäre Erkennungssequenzen wechselwirken. Die Stärke einzelner Effekte im Vorwege abzuschätzen und gegeneinander abzuwägen dürfte kaum möglich sein, selbst deren Analyse durch spektroskopische Methoden ist sehr aufwendig, erfordert viel Erfahrung und die Zusammenschau einer Fülle von Experimenten^{157, 158}.

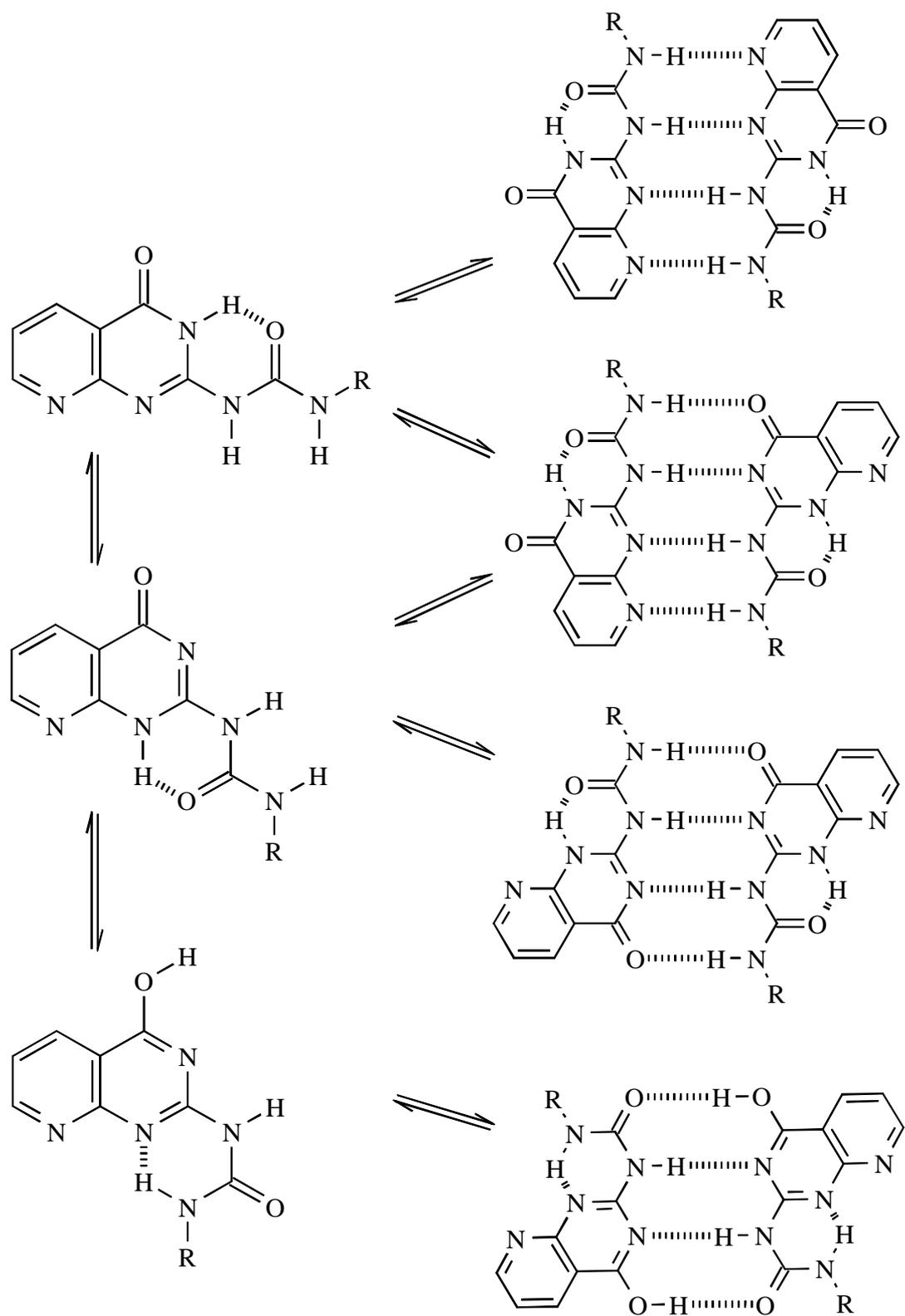


Abb. 33. Kleine Auswahl von Tautomeren, Konformeren und Selbstassoziaten eines Vierfachwasserstoffbrückensystems.¹⁵⁷

Kein Mangel an Erklärungen für die Geheimnisse des Lebens. Erklärungen sind heutzutage billig zu haben. Die Wahrheit dagegen ist weit schwerer zu finden.

Salman Rushdie¹⁶³

5 ANALYSEN

In der supramolekularen Chemie untersucht man nichtkovalente Prozesse, daher sind die klassischen Methoden der Strukturaufklärung nur bedingt von Nutzen.

Wenn man wohldefinierte Bausteine zur Assoziation bringt, kann man natürlich durch Methoden der Molekulargewichtsbestimmung zu Aussagen über die Größe und damit über das Vorliegen eines bestimmten Komplexes kommen; dies setzt allerdings voraus, dass die Aggregate unter den Messbedingungen nicht zerfallen.

Möchte man quantitative Informationen über einen Aggregationsprozess erhalten, so muss man eine Eigenschaft eines Wirtsmoleküls betrachten, die sich bei Zugabe einer Gastsubstanz verändert; der Grad der Änderung in Abhängigkeit von der zugesetzten Gastmenge ist ein Maß für die Komplexbildung. Verschiedene beobachtbare Werte sind dabei für eine gegebene Assoziationsform mehr oder weniger spezifisch, prinzipiell eignet sich aber jede messbare Größe: Die Eigenschaft E eines Wirtes H ("host") wird bei der Messung einer Mischung von Wirt und Gast G ("guest") meist einen Wert E_{obs} annehmen, der ein gewichtetes Mittel der entsprechenden Messwerte für den freien (E_{frei}) und den vollständig komplexierten Wirt (E_{max}) darstellt:

$$E_{\text{obs}} = \frac{[\text{H}]}{[\text{H}]_0} E_{\text{frei}} + \frac{[\text{H G}]}{[\text{H}]_0} E_{\text{max}} \quad (1)$$

Dabei bedeutet $[\text{H}]_0$ die Gesamtkonzentration, $[\text{H}]$ die Konzentration des freien und $[\text{H G}]$ die des komplexierten Wirts und es gilt Gleichung (2):

$$[\text{H}]_0 = [\text{H}] + [\text{H G}] \quad (2)$$

Ist die Komplexbildung gegenüber der Messmethode sehr langsam, so können auch die Messwerte E_{frei} und E_{max} nebeneinander beobachtet werden, in solchen Fällen kann man durch Integration der getrennten Signale direkt das Verhältnis von freiem und gebundenem Wirt ermitteln. E können z. B. solche Größen wie spektroskopische Absorption, Retentionsfaktor in der Chromatographie, elektrische Leitfähigkeit oder elektrochemisches Potential sein.

5.1 ¹H-NMR-UNTERSUCHUNGEN

5.1.1 Grundlagen

Für die Wasserstoffbrückensysteme der vorliegenden Arbeit drängt sich die ¹H-NMR-Spektroskopie als Untersuchungsmethode quasi auf: Da sich bei der Ausbildung einer Wasserstoffbrücke die Elektronendichte am beteiligten Wasserstoffatom deutlich ändert, kommt es zu einer Verschiebung des entsprechenden Signals im ¹H-NMR-Spektrum, darüber hinaus können auch andere Signale neue Lagen einnehmen.

Wenn die Signallage der mutmaßlich an der Wasserstoffbrückenbildung direkt beteiligten Protonen stärker verschoben wird als die anderer, so ist dies ein gutes Indiz für das Vorliegen einer Wasserstoffbrücke; normalerweise erwartet man bei Ausbildung einer Wasserstoffbrücke eine Verringerung der Elektronendichte am Proton und damit eine Tieffeldverschiebung. Aus Maß und Richtung von Verschiebungen kann man zudem Rückschlüsse auf Elektronendichte-Umverteilungen oder Konformationsänderungen im Gesamtmolekül ziehen. ¹H-NMR-Spektroskopie liefert also über die quantitative Analyse eines Assoziationsprozesses hinaus noch Informationen über strukturelle Änderungen, die die beteiligten Moleküle währenddessen erfahren.

Die beobachtete Größe E_{obs} ist in diesem Fall die chemische Verschiebung δ_{obs} , Gleichung (1) nimmt daher die Form (3) an:

$$\delta_{\text{obs}} = \frac{[\text{H}]}{[\text{H}]_0} \delta_{\text{frei}} + \frac{[\text{H G}]}{[\text{H}]_0} \delta_{\text{max}} \quad (3)$$

Mit Gleichung (2) und den Definitionen (4) und (5)

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{frei}} \quad (4)$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} = \delta_{\text{max}} - \delta_{\text{frei}} \quad (5)$$

folgt Gleichung (6):

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \frac{[\text{H G}]}{[\text{H}]_0} \Delta\delta_{\text{max}} \quad \text{oder} \quad [\text{H G}] = [\text{H}]_0 \frac{\Delta\delta_{\text{obs}}}{\Delta\delta_{\text{max}}} \quad (6)$$

Dabei bedeutet $\Delta\delta_{\text{obs}}$ die beobachtete Änderung der chemischen Verschiebung eines Signals, $\Delta\delta_{\text{max}}$ deren maximale Änderung bei vollständiger Komplexbildung.

Die dem Assoziationsprozess



zugehörige Assoziationskonstante K_{ass} lässt sich mit Gleichung (2) wie folgt schreiben:

$$\begin{aligned} K_{\text{ass}} &= \frac{[\text{H G}]}{[\text{H}] [\text{G}]} \\ &= \frac{[\text{H G}]}{([\text{H}]_0 - [\text{H G}]) ([\text{G}]_0 - [\text{H G}])} \end{aligned} \quad (8)$$

Darin kann nun die unbekannte Komplexkonzentration $[\text{H G}]$ mit Gleichung (6) durch die beobachtete Änderung der chemischen Verschiebung ersetzt werden, man erhält dann in Gleichung (9) einen Zusammenhang zwischen den Konzentrationen von Wirt und Gast, der Assoziationskonstante und der Änderung der ^1H -NMR-Signallagen:

$$K_{\text{ass}} = \frac{\Delta\delta_{\text{obs}} / \Delta\delta_{\text{max}}}{\{1 - (\Delta\delta_{\text{obs}} / \Delta\delta_{\text{max}})\} \{[\text{G}]_0 - [\text{H}]_0 - (\Delta\delta_{\text{obs}} / \Delta\delta_{\text{max}})\}} \quad (9)$$

Will man die Bestimmung durch Beobachtung der chemischen Verschiebung in Abhängigkeit von der Gastkonzentration vornehmen, so erhält man¹⁶⁴ durch Auflösen von Gleichung (9) nach $\Delta\delta_{\text{obs}}$ die Gleichung (10) der Titrationskurve $\Delta\delta_{\text{obs}} = f([\text{G}]_0)$ mit den beiden unbekanntem Parametern $\Delta\delta_{\text{max}}$ und K_{ass} :

$$\begin{aligned} \Delta\delta_{\text{obs}} &= (\Delta\delta_{\text{max}} / 2 [\text{H}]_0) \left[\{[\text{G}]_0 + [\text{H}]_0 + K_{\text{ass}}^{-1}\} \right. \\ &\quad \left. - \{([\text{G}]_0 - [\text{H}]_0)^2 + (2 [\text{H}]_0 / K_{\text{ass}}) + (2 [\text{G}]_0 / K_{\text{ass}}) + K_{\text{ass}}^{-2}\}^{1/2} \right] \end{aligned} \quad (10)$$

Durch Optimierung der Parameter $\Delta\delta_{\text{max}}$ und K_{ass} lässt sich Gleichung (10) an die experimentellen Daten einer entsprechenden Titration (s. u.) anpassen, so erhält man die Assoziationskonstante für die untersuchte Komplexbildung¹⁶⁵.

5.1.2 Durchführung

Die verschiedenen monomeren Erkennungseinheiten, die im Laufe dieser Arbeit dargestellt wurden, wurden paarweise in ^1H -NMR-Titrationsen untersucht. Zum einen galt es, die Assoziationskonstante für komplementäre Paarungen zu ermitteln, um deren Stabilität zu beurteilen. Zum anderen mussten alle Partner unterschiedlicher Paare, die in verschiedenen Sphären des geplanten Dendrimers eingesetzt werden sollten, in allen möglichen Fehlpaarungen miteinander titriert werden, um eventuelle Kreuzselektivitäten zu erkennen, die zu einem ungeordneten Dendrimeraufbau führen würden.

Standard-Lösungsmittel für diese Untersuchungen war Deuteriochloroform, da es als relativ apolare, aprotische¹⁶⁶ Substanz kaum mit den Erkennungsdomänen um die Wasserstoffbrückenbindung konkurriert und da Vergleichswerte in der Literatur meist ebenfalls in diesem in der NMR-Spektroskopie ohnehin gängigen Solvens erhalten wurden.

Für eine Titration wurde eine möglichst genau abgewogene Menge der Wirtssubstanz (etwa 1 mg) in Deuteriochloroform gelöst und im 500 MHz-NMR-Spektrometer vermessen. Das Lösungsmittel war zuvor gründlich getrocknet und von Säurespuren befreit worden, da beide Verunreinigungen unnötige Konkurrenten um Wasserstoffbrücken darstellen. Der Messlösung wurden dann in sieben bis zwölf Gaben kleine Mengen der Gastsubstanz als Feststoff zugesetzt; so wurde ein Volumenfehler durch die Zugabe quasi ausgeschlossen. Nach jeder Gabe wurde ein weiteres ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen. Durch Vergleich einzelner Integrale von Wirts- und Gastsignalen wurde das Verhältnis beider Substanzen bestimmt, um die Größe der nächsten Gabe abzuschätzen. Man versuchte dabei, um den Äquivalenzpunkt herum eine höhere Dichte von Messpunkten zu erhalten, da die Titrationskurve hier eine extreme Krümmung aufweist, deren Schärfe entscheidend von der gesuchten Größe K_{ass} abhängt. Bei der späteren Auswertung wird diese Region durch die höhere Messwertdichte stärker gewichtet, so dass die Optimierung des Parameters K_{ass} in Gleichung (10) ein besseres Ergebnis liefert. Die Messungen wurden über den Äquivalenzpunkt hinaus bis zum etwa zwanzigfachen Überschuss des Gastes fortgesetzt, um einen Sättigungswert zu erhalten, der für die Bestimmung von $\Delta\delta_{\text{max}}$ benötigt wird.

Aus den gewonnenen Spektren wurde für verschiedene Wirtssignale die Änderung der chemischen Verschiebung $\Delta\delta_{\text{obs}}$ bestimmt, zudem wurden möglichst mehrere Integrale verschiedener ^1H -NMR-Signale für beide Substanzen getrennt gemittelt und die Mittelwerte

ins Verhältnis gesetzt. Aus der bekannten Konzentration $[H]_0$ des vorgelegten Wirtes wurde so die Gastkonzentration $[G]_0$ bestimmt.

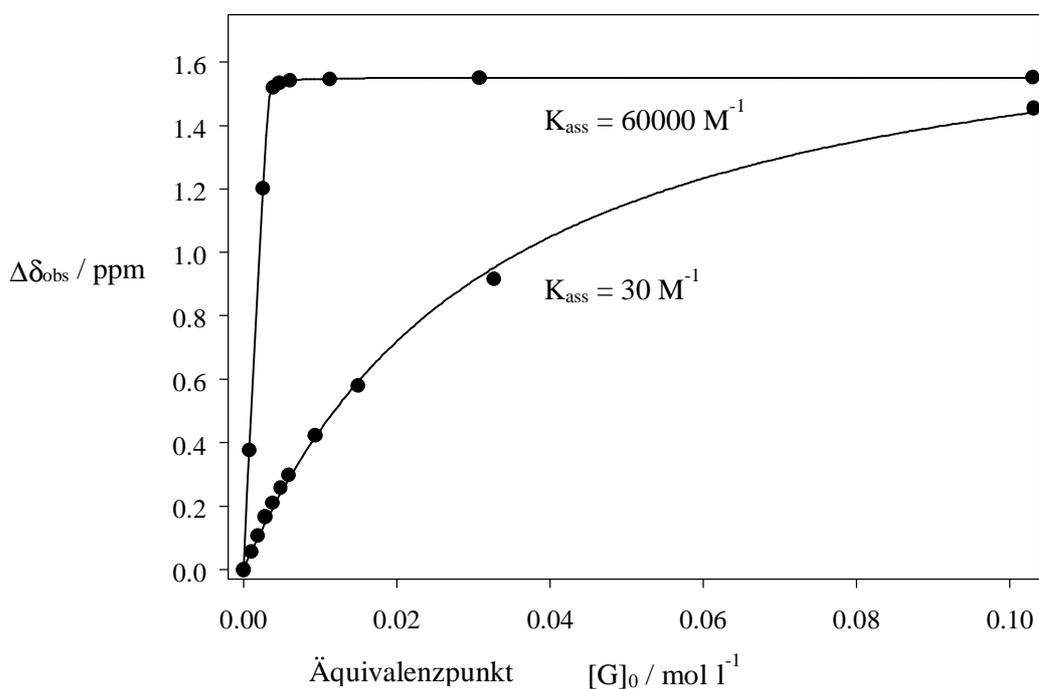


Abb. 34. Form der ^1H -NMR-Titrationskurven für starke und schwache Assoziation.

Durch Auftragen von $\Delta\delta_{\text{obs}}$ gegen $[G]_0$ erhielt man die Titrationskurve, an die dann Gleichung (10) durch nichtlineare Regression und Optimierung von $\Delta\delta_{\text{max}}$ und K_{ass} angepasst wurde. **Abb. 34** zeigt exemplarisch Messpunkte und Regressionskurven für starke und schwache Aggregationen; man erkennt deutlich den Zusammenhang zwischen der Schärfe der Krümmung am Äquivalenzpunkt und der Größe der Assoziationskonstante.

5.1.3 Ergebnisse

5.1.3.1 Das Paar AADA DDAD

Stabilität

Das erste in dieser Arbeit neu dargestellte Paar waren die AADA-Erkennungseinheiten **68** bzw. **75** und die DDAD-Domäne **79a** (sh. **Abb. 35**). Die Paare wurden mittels ^1H -NMR-Titration mit den annelierten Systemen als Wirt untersucht, dabei fand sich eine Tieffeldverschiebung des

breiten Amidsignals von 4.5 ppm, und auch das Signal des Protons in 8-Position zeigte eine deutliche Lageänderung von -0.1 ppm.

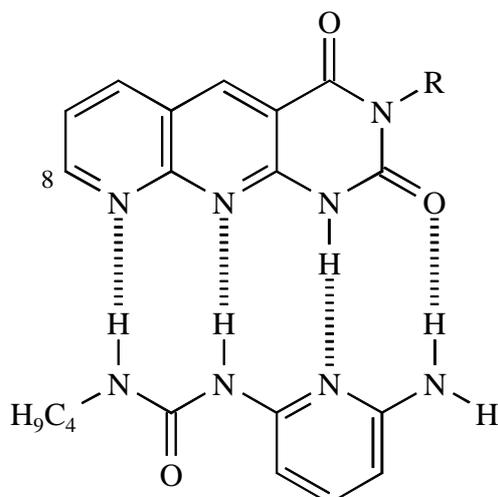


Abb. 35. Das neu dargestellte Paar AADA (**68** bzw. **75**) - DDAD (**79a**).

Die gefundenen Assoziationskonstanten von $K_{\text{ass}} = 115 \text{ M}^{-1}$ und 100 M^{-1} für die Paarung von **79a** mit **68** respektive **75** fielen allerdings unerwartet bescheiden aus. Dafür können (sh. Kap. 4) verschiedene Effekte verantwortlich sein:

Zum einen könnte die Pyrimidineinheit des AADA-Systems in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen (sh. **Abb. 36**), die AAAA- oder AAAD-Sequenzen darstellen und so die Stabilität der Bindung beeinträchtigen. In diesem Fall müssten in den 2- und 4-Positionen carbonyl- und hydroxylständige Kohlenstoffatome nebeneinander vorliegen.

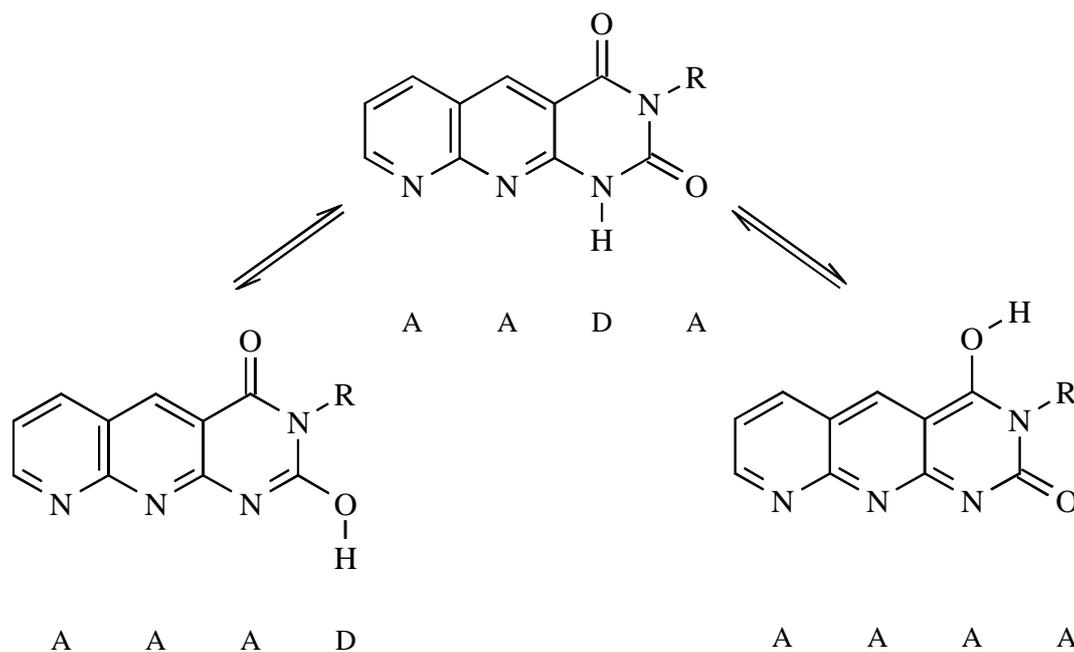


Abb. 36. Mögliche Tautomere der Tetrazaanthracene **68** und **75**.

Ein ^{13}C -NMR-Spektrum sollte hier Aufschluss bringen. Da allerdings mit Chloroform das Lösungsmittel der fraglichen Assoziationsmessung gewählt wurde, in welchem die Verbindung nur mäßig löslich ist, konnten trotz langer Messzeit nur schwache Signale erhalten werden, die sauerstoffständigen Kohlenstoffatome wurden gar nicht detektiert. Aus der Einheitlichkeit des übrigen Signalsatzes konnte man aber schließen, dass die Substanz nur als ein Tautomer vorliegt. Die ^1H -NMR-Signallage des Heteroprotons war mit 8 - 9 ppm nicht charakteristisch für die Unterscheidung zwischen Hydroxyl- oder Amidproton. Lediglich das Auftreten mehrerer intensiver Carbonylbanden im IR-Spektrum mag hier als Indiz gelten, dass die Verbindung in der doppelt carbonylischen AADA-Form vorliegt.

Der wahrscheinlichste Grund für die schwache Assoziation ist die intramolekulare Wasserstoffbrücke, die der Harnstoff **79a** ausbilden kann (sh. **Abb. 37**). Ihr Vorliegen konnte durch ein Verdünnungsexperiment gezeigt werden: Das ^1H -NMR-Signal der butylständigen NH-Gruppe lässt sich durch seinen triplettoiden Charakter (die Seitenpeaks sind, als Schultern zwar, aber doch sichtbar) von dem der pyridylständigen unterscheiden. Ersteres ändert bei zwanzigfacher Verdünnung der NMR-Probe seine deutliche Tieffeldlage von 9 ppm kaum, letzteres erfährt einen Hochfeldshift von 8.1 auf 6.5 ppm.

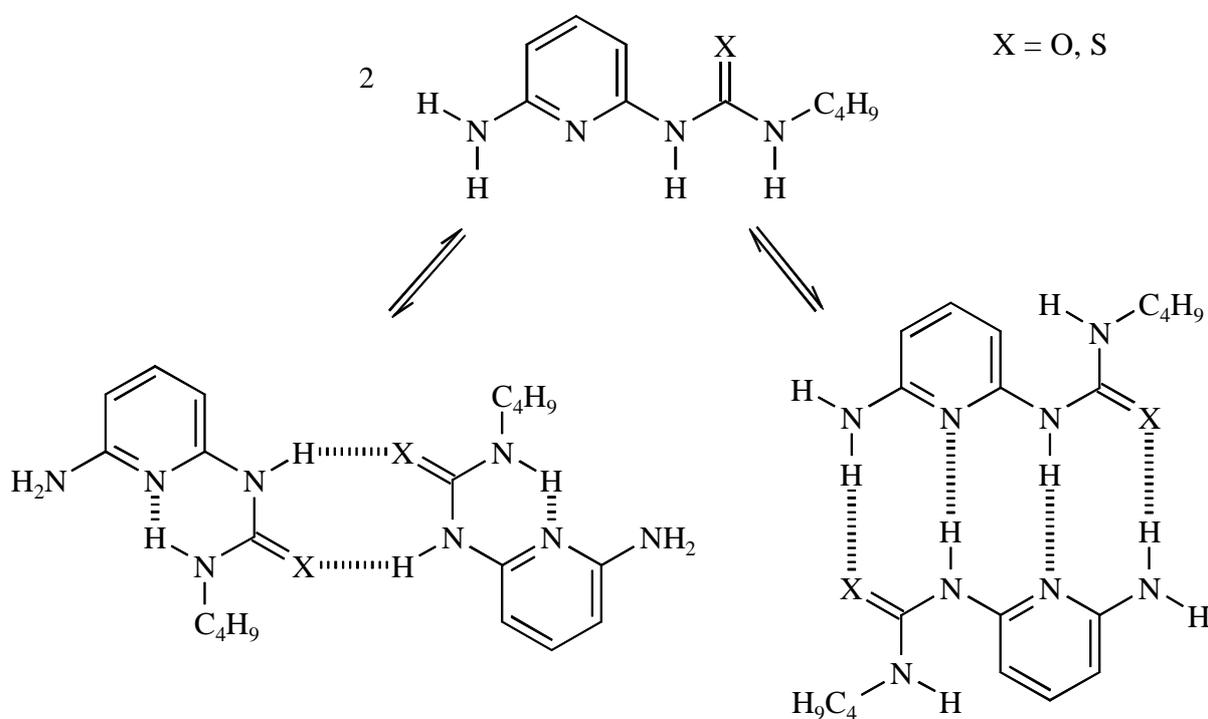


Abb. 37. Mögliche Rotamere und Homoassoziate der Harnstoffe **79**.

Das legt den Schluss nahe, dass das butylständige Harnstoffproton in der gezeigten intramolekularen Wasserstoffbrücke gebunden ist, die in einem *unimolekularen*, also konzentrationsunabhängigen Prozess gebildet wird, während sein pyridylständiges Pendant an der *bimolekularen* selbstkomplementären AD-Erkennung beteiligt ist. Daher wandert dessen Signal mit sinkender Konzentration und daher geringerer Assoziation zu höherem Feld. Dieser Befund stimmt mit den röntgenographischen Ergebnissen anderer 2-Pyridylharnstoffe überein^{51, 122}, wo die intramolekulare Wasserstoffbrücke im Kristall gefunden wurde.

In die gleiche Richtung weist die merkliche Änderung, die das Pyridin-3-H-Signal von **79a** bei der Titration von **68** bzw. **75** mit diesem Harnstoff erfährt: Während das Signal anfangs, da **79a** als Gast im Unterschuss vorliegt, stark verbreitert bei 6.4 ppm liegt, wandert es im Laufe der Messung zu höherem Feld, um schließlich, bei großem Überschuss von **79a**, als scharfes Dublett bei 6.1 ppm die Lage einzunehmen, die es auch im ¹H-NMR-Spektrum von **79a** allein hat. Das Molekül liegt scheinbar fast ausschließlich in der intramolekular verbrückten Form vor, was die scharfe Signalform erklärt. Nur bei einem großen Überschuss an Komplexierungspartner **68** oder **75** wird **79a** teilweise in der gestreckten Form stabilisiert, dann springt das Molekül (auf der NMR-Zeitskala schnell) zwischen beiden Formen hin und her, was zur Signalverbreiterung führt, da sich die Entfernung zur Carbonylgruppe ständig ändert.

Weiterhin könnte **79a** eine Konformation annehmen, die eine selbstkomplementäre ADAD-Sequenz darstellt (sh. **Abb. 37**). Wenn dieses Homodimer vorliegt, müsste es zur Bildung eines Heterodimeren unter Energieaufwand gebrochen werden. Da das Homodimer des entsprechenden Thioharnstoffs schwächer gebunden sein sollte, müsste dieser ein stabileres Heterodimer bilden. Demnach wurde die Schwefelverbindung **79b** dargestellt und mit der AADA-Einheit **75** titriert. Dabei fand sich allerdings nur eine Assoziationskonstante von 59 M⁻¹, und tatsächlich zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von **79b** eine gegenüber **79a** noch weiter zu tiefem Feld verschobene Lage des butylständigen Harnstoffprotons, das zudem mit D₂O nur langsam austauscht. Demnach ist die intramolekulare Wasserstoffbrücke hier noch stärker ausgeprägt, die zur Heterodimerenbildung nötige gestreckte Form scheint hingegen, vermutlich wegen der größeren sterischen Behinderung des Schwefels durch das Pyridin-3-Proton, kaum vorzuliegen. Das erklärt die noch schwächere Assoziation mit **75**.

Die Versuche, eine durch intramolekulare Wasserstoffbrücken konstruktiv präorganisierte DDAD-Einheit zu verwenden, scheiterten an der Schwerlöslichkeit der entsprechenden Verbindungen **82** (sh. Kap. 3).

Selektivität

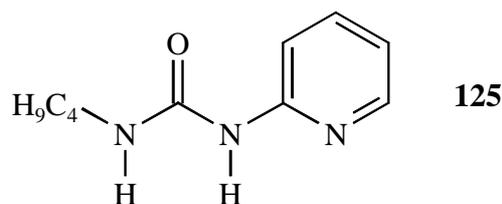
Das Paar AADA DDAD hat zwar eine relativ niedrige Assoziationskonstante, letztlich bedeutet $K_{\text{ass}} = 100 \text{ M}^{-1}$ aber doch, dass z. B. bei einer 10^{-1} M Lösung der beiden Partner über 70 % als Assoziat vorliegen. Somit war der Einsatz dieses Paares in einem selbstorganisierenden Dendrimer nicht völlig ausgeschlossen. Daher wurden die beiden Erkennungsdomänen DDAD (**79a**) und AADA (**75**) mit den Partnern des anderen bis dahin vorliegenden Paares DAAD ADDA (**1** und **2**) in $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsuntersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt. (Wegen des Zeitaufwandes für die Messungen¹⁶⁷ wurde bei den Fehlpaarungen nur **75** als AADA-Domäne untersucht.)

Tabelle 2. Assoziationskonstanten K_{ass} aller Paarungen der Erkennungseinheiten AADA (**75**), DDAD (**79a**), DAAD (**1**) und ADDA (**2**).

$[K_{\text{ass}} / \text{M}^{-1}]$	DDAD (79a)	DAAD (1)	ADDA (2)
AADA (75)	100	800 ^{a)}	2500
DDAD (79a)	/	30	25
DAAD (1)		/	2000

^{a)} Da auch die Gastverbindung **1** als besser lösliche Komponente schon früh wieder aus der Messlösung ausfiel, konnte die Titration nicht bis zum nötigen Überschuss des Gastes fortgeführt werden, auch kann eine teilweise Fällung von Wirt **75** nicht ausgeschlossen werden, der Wert ist unsicher.

Es zeigte sich, dass die AADA-Einheit **75** nicht eben spezifisch für ihre geplante Komplementärverbindung **79a** ist, vielmehr bildet sie mit den beiden "falschen" Partnern DAAD und ADDA sogar stabilere Komplexe, besonders auffällig ist die starke Assoziation mit **2**. Zur Untersuchung dieses Phänomens wurde **75** mit der DDA-Einheit **125** titriert, die ihrem Wesen nach zwischen der ADDA-Einheit **2** und der DDAD-Einheit **79a** steht (sh. **Abb. 38**).



Das NH-Signal von **75** zeigte dabei einen Tieffeldshift von fast 6 ppm, die Assoziationskonstante lag mit etwa 500 M^{-1} tatsächlich zwischen den beiden Vergleichswerten.

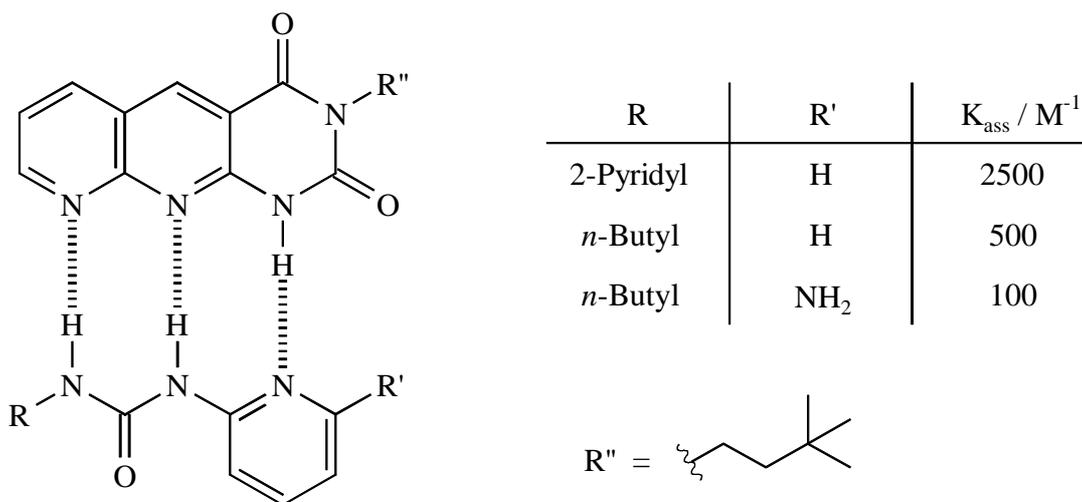


Abb. 38. Assoziation der AADA-Einheit (**75**) mit verschieden substituierten DDA-(Teil-)Sequenzen.

Auch hier könnte eine intramolekulare Wasserstoffbrücke die Erklärung sein: Betrachtet man die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren symmetrischer Bispyridylharnstoffe (wie **2**)^{51, 94}, so fällt die extreme Verbreiterung der Pyridin-3-H-Signale auf: Die beiden Protonen in 3- und 3'-Position nehmen zwei unterschiedliche Umgebungen wahr, da das Molekül bei Ausbildung der intramolekularen Wasserstoffbrücke asymmetrisch wird und beide Protonen unterschiedliche Abstände zur Carbonylgruppe einnehmen. Dass keine zwei Signalsätze registriert werden, sondern nur ein breites Signal als deren Mittelwert, spricht für einen ständigen Austausch zwischen beiden energiegleichen Minima, die die beiden zueinander symmetrischen intramolekular verbrückten Formen darstellen. Während dessen liegt das Molekül immer wieder in seiner gestreckten Form vor und kann als ADDA-System durch die AAD-Teilsequenz von **75** "abgefangen" werden. Die beiden hier untersuchten asymmetrischen Harnstoffe **125** und **79a** zeigen dagegen zunehmend schärfere Pyridin-3-H-Signale (s. o.), bei ihnen ist die intramolekulare Wasserstoffbrücke ein einzelnes Energieminimum, in dem sich das Molekül überwiegend (**125**)

oder fast ausschließlich (**79a**) befindet. Im letzten Fall scheint auch die Möglichkeit zur Ausbildung einer vierten Wasserstoffbrücke keine ausreichende Kompensation für das Aufbrechen der internen Brücke zu bieten. Das würde die immer geringere Assoziation mit dem AADA-System **75** erklären.

Aufgrund dieser deutlichen Kreuzselektivitäten verbot es sich also, die Paare DAAD ADDA und AADA DDAD nebeneinander innerhalb eines sich selbst organisierenden Systems einzusetzen.

5.1.3.2 Das Paar ADA[^]ADA DAD[^]DAD

Stabilität

Als Alternative zum untauglichen Paar AADA DDAD waren Barbitursäurederivate als gewinkelte ADA[^]ADA-Einheit und ein entsprechender Rezeptor als DAD[^]DAD-Einheit ausgewählt und dargestellt worden. Analoga des Rezeptors **98** wurden bereits mit verschiedenen Barbituraten in Assoziationsversuchen eingesetzt¹³¹ und hatten Assoziationskonstanten der Größenordnung $10^4 - 10^5 \text{ M}^{-1}$ ergeben.

Der hier dargestellte Rezeptor **98** wurde zuerst mit dem alkoxysubstituierten Barbiturat **104** titriert, hier ergab sich eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 4100 \text{ M}^{-1}$. Nachdem auch das Barbital (**99**) zur Verfügung stand, konnte für dieses mit **98** eine Konstante von $K_{\text{ass}} = 60000 \text{ M}^{-1}$ ermittelt werden.

Der deutliche Unterschied der beiden Werte dürfte auf die Länge der Substituenten an den Barbituraten zurückgehen: Die berechnete Struktur zeigt den Alkoxyrest von **104** beinahe senkrecht aus der Ringebene der Barbitursäure herausstehend; nimmt man weiter eine leichte Drehbarkeit der Kette um die Sauerstoffatome herum an, so kann die endständige Methoxygruppe in den Bereich der Wasserstoffbrückendomäne geraten und den Erkennungsprozess behindern. Tatsächlich zeigt das ¹H-NMR-Signal der Methylgruppe bei der Titration eine unerwartet starke Änderung seiner chemischen Verschiebung von $\Delta\delta_{\text{obs}} = -0.4 \text{ ppm}$. (Etwa $\pm 0.1 \text{ ppm}$ wäre ein "normaler" Wert.) Das weist auf eine direkte Beteiligung der Methylgruppe am Assoziationsprozess in dem Sinne hin, dass sie sich aus dem Bereich der Wasserstoffbrückenbildung entfernen muss, der ihr sonst als Aufenthaltsraum mit zur Verfügung steht. Die Ethylreste des Barbitals (**99**) hingegen sind nicht lang genug, um eine Aggregation zu behindern, das Assoziat ist stabiler. Weiterhin kann bei **104** die asymmetrische

Substitution zu einer Verzerrung des Barbitursäurerings und damit zu einer schlechteren Präorganisation führen.

Selektivität

Auch für das gewinkelte Paar ADA[^]ADA DAD[^]DAD mussten Kreuztitrationen mit potentiellen Fehlpaarungen durchgeführt werden, um die Selektivität der Erkennungsdomänen zu beurteilen. Dabei war vor allem das Paar DAAD ADDA (**1** und **2**) interessant, das als stabiles Assoziat bekannt war. Das Paar AADA DDAD (**75** und **79a**) hingegen, das sich als weniger stabil *und* bezüglich der ADDA-Einheit als unselektiv erwiesen hatte, wurde hier nicht mituntersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3. Assoziationskonstanten K_{ass} der Paarungen gewinkelter Erkennungseinheiten ADA[^]ADA (**99**, **104**) und DAD[^]DAD (**98**) untereinander und mit DAAD (**1**) und ADDA (**2**).

[K_{ass} / M^{-1}]	DAD [^] DAD (98)	ADA [^] ADA (104)	ADA [^] ADA (99)
ADA [^] ADA (104)	4100	/	/
ADA [^] ADA (99)	60000	/	/
DAAD (1)	72	40	98
ADDA (2)	320	40	54

Die Ergebnisse der Titrations zeigen, dass die verschiedenen Erkennungseinheiten innerhalb der hier untersuchten Verbindungen je für ihren geplanten Partner selektiv sind, die beiden Paare ADA[^]ADA DAD[^]DAD und DAAD ADDA sollten sich somit zum Aufbau eines selbstorganisierten Dendrimers eignen.

5.1.4 Zu Assoziaten höherer Stöchiometrie

Schon die Herleitung von Gleichung (10) für die Behandlung eines simplen 1:1-Komplexes beinhaltet eine quadratische Gleichung, und die entsprechende Messung liefert erst durch Anpassung zweier Parameter ($\Delta\delta_{max}$ und K_{ass}) an die Messwerte die gesuchte Assoziationskonstante. Ungleich komplizierter werden die Verhältnisse bei höheren Stöchiometrien, schon

bei einem 2:1-Komplex (G_2H) muss man zwei Bildungsgleichgewichte berücksichtigen: Eines zum intermediären 1:1-Komplex ($G + H \rightleftharpoons GH$) und ein weiteres zum 2:1-Komplex ($G + GH \rightleftharpoons G_2H$).

Beide Schritte sind mit einer eigenen Assoziationskonstante ($K_{\text{ass}, 1:1}$, $K_{\text{ass}, 2:1}$) und maximalen Änderung der chemischen Verschiebung ($\Delta\delta_{\text{max}, 1:1}$, $\Delta\delta_{\text{max}, 2:1}$) verbunden. Schon in diesem recht simplen Fall hätte man also vier unbekannte Größen zu ermitteln, die zudem stark voneinander abhängig sind; so dürfte sich z. B. $\Delta\delta_{\text{max}, 1:1}$ kaum als Plateauwert zu erkennen geben, da sich beide Bildungsgleichgewichte überlagern. Die mathematische Analyse entsprechender Titrationsergebnisse würde eine Vielparameteroptimierung erfordern, die, wenn überhaupt, nur mit einer hohen Dichte sehr präziser Messpunkte verlässlich durchgeführt werden könnte. Bei den in dieser Arbeit vorgestellten zweifachen Barbitursäurekernen **117a** und **b** kommt erschwerend hinzu, dass sie schwerlöslich sind und nur komplementvermittelt mit Hilfe des Barbitursäurerezeptors **98** in Chloroform in Lösung gehen. Bei einer Titration fehlte einem also die chemische Verschiebung des freien Wirtes und somit der Bezugspunkt zur Bestimmung von $\Delta\delta_{\text{obs}}$. Auf eine Titration von **117** mit **98** wurde daher verzichtet.

5.2 GELPERMEATIONSCHROMATOGRAPHIE

5.2.1 Grundlagen

Eine weit verbreitete Methode zur Bestimmung von Teilchengrößen und Molekulargewichten ist die Gelpermeations- oder Größenausschluss-Chromatographie¹⁶⁸ (GPC oder SEC). Dabei fließt eine Lösung der Analysensubstanz in einem chromatographischen Aufbau über ein poröses Gel. Die Körnung des Füllmaterials und die Größenverteilung der Poren sind wohldefiniert und einheitlich. Je kleiner nun ein Molekül ist, um so tiefer kann es in die Poren hinein diffundieren und um so mehr Volumen steht ihm im Gel zur Verfügung, die Substanz wird in der Füllung zurückgehalten. Zunehmend größeren Molekülen dagegen ist der Zutritt zu den Poren immer weniger möglich, oberhalb einer dem Gel eigenen Ausschlussgrenze kann die Probensubstanz überhaupt nicht mehr ins Gel eindringen und strömt mit dem Elutionsmittel ungebremst durch die Säule. So kommt man zu einer Auftrennung von Gemischen nach der Größe der Bestandteile; stehen geeignete Größenstandards zur Verfügung, so kann man unbekannte Molekülmassen ermitteln.

Die GPC findet vor allem in der Polymeranalytik ihre Anwendung, wo es um die Bestimmung mittlerer Molmassen und Molmassenverteilungen von Makromolekülen geht. Bei der Untersuchung kleiner Moleküle (Molekulargewicht unter 1000 g mol^{-1}) ist die Trennung nach Größe nicht mehr sicher gegeben, es kann dann, sei es auf Grund der Polarität oder auf Grund der Molekülform, auch mit dem relativ inerten Säulenmaterial (hier: quervernetztes Polystyrol) zu spezifischen Wechselwirkungen kommen, die sich dann neben der rein größenbestimmten Auftrennung bemerkbar machen^{168b, d}.

Neben den Aussagen über Teilchengrößen lassen sich aus chromatographischen Untersuchungen auch Assoziationskonstanten gewinnen¹⁶⁹, wenn die Elutionsvolumina einer Substanz im freien und im assoziierten Zustand sich unterscheiden. Für solch eine Experiment löst man im Laufmittel verschiedene Konzentrationen einer Wirtssubstanz H und lässt je eine Probe der Gastschubstanz G die Säule passieren. Die gefundenen Elutionsvolumina V_{obs} werden dann ein gewichtetes Mittel der Volumina V_{frei} von freiem und V_{K} von vollständig komplexiertem Gast sein:

$$V_{\text{obs}} = V_{\text{frei}} X_{\text{frei}} + V_{\text{K}} X_{\text{K}} \quad (11)$$

X_{frei} und X_{K} sind dabei die Molenbrüche von freiem und komplexiertem Gast.

Für das Gleichgewicht



lässt sich Gleichung (11) dann mit den folgenden Definitionen (12) - (14) zu Gleichung (15) umformen:

$$X_{\text{frei}} = \frac{[\text{G}]}{[\text{G}] + [\text{H G}]} \quad (12)$$

$$X_{\text{K}} = \frac{[\text{H G}]}{[\text{G}] + [\text{H G}]} \quad (13)$$

$$K_{\text{ass}} = \frac{[\text{H G}]}{[\text{H}] [\text{G}]} \quad (14)$$

$$V_{\text{obs}} = \frac{V_{\text{frei}} + V_{\text{K}} K_{\text{ass}} [\text{H}]}{1 + K_{\text{ass}} [\text{H}]} \quad (15)$$

Durch Bestimmung von V_{obs} in Abhängigkeit von $[H]$ kann dann die Assoziationskonstante ermittelt werden.

Diese Methode erfordert allerdings ein Versetzen des Laufmittels mit einer der Komplexkomponenten bis hin zur Sättigung. Da von keiner der in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen die benötigten Materialmengen zur Verfügung standen, musste auf diese Untersuchung verzichtet werden.

Nichtsdestotrotz sollte versucht werden, Aussagen über die Größe der geplanten Assoziante zu gewinnen, die besonders bei den Komplexen höherer Stöchiometrie von Interesse waren, da diese in $^1\text{H-NMR}$ -Titrations nur noch mit erheblichem Aufwand quantitativ untersucht werden können. Da sich die Assoziante aus mehreren Erkennungseinheiten in ihrer Größe deutlich von den Komponenten unterscheiden sollten, schien eine Trennung der Teilchen durch Gelpermeationschromatographie möglich. Tatsächlich ist die Beobachtung von Enzymdimeren und/oder ihren Monomeren in Abhängigkeit von der Konzentration des die Assoziation vermittelnden Zinks per GPC beschrieben¹⁷⁰, ebenso die Untersuchung von Enzym-Inhibitor-Komplexen¹⁷¹ und synthetischen Assoziaten¹⁷².

5.2.2 Durchführung und Ergebnisse

Zur Untersuchung der dargestellten Wirt-Gast-Paare wurden äquimolare Lösungen zweier Partner eines Paares erst einzeln und dann als Gemisch untersucht. Vor den Einzelmessungen wurden die Proben der Stammlösungen 1:1 mit Lösungsmittel verdünnt, um die gleiche Konzentration wie bei der Gemischmessung zu erhalten. (Würden dann ein Komplex und seine Bestandteile nebeneinander nachgewiesen, so sollte man aus der Signalabnahme eines Komponentensignals von der Einzel- zur Gemischmessung auf den Assoziationsgrad schließen können.) An das verwendete HPLC-GPC-System war ein Zweiwellenlängen-UV-Detektor angeschlossen, um nach Möglichkeit beide Komponenten je bei einem nur ihnen eigenen Absorptionsmaximum getrennt zu beobachten.

Eine erste Versuchsreihe wurde in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel durchgeführt. Hier ließ sich in keinem Fall Assoziation nachweisen. Bei der Messung der Gemische konnten lediglich die aus den Einzelmessungen bekannten Signale nebeneinander beobachtet werden, auch deren Intensität war unverändert. THF, das mit seinem Sauerstoffatom als Wasserstoffbrückenakzeptor fungieren kann, ist offenbar ein zu starker Konkurrent für den geplanten

Assoziationsvorgang. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von Zimmerman⁶⁹, der bei der Untersuchung seines über eine Isophthalsäure-Rosette assoziierenden Dendrimers (sh. **Abb. 12**) per GPC in THF nur das Monomer fand, in Dichlormethan hingegen das Hexamer.

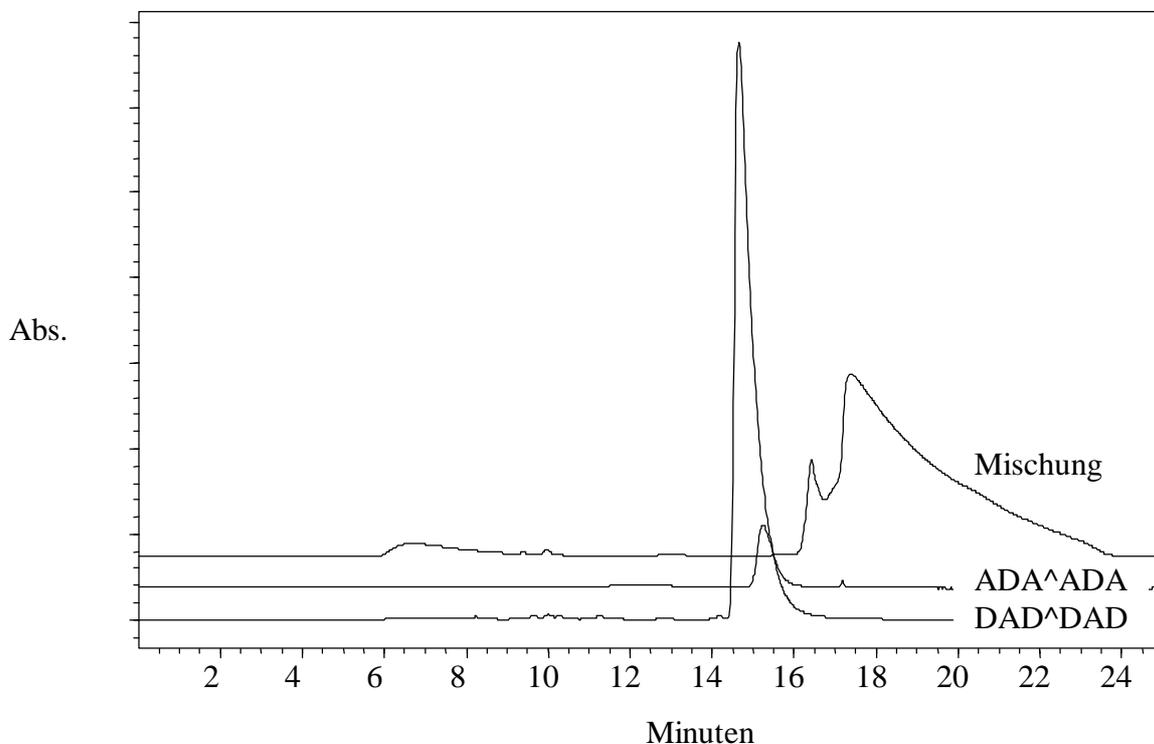


Abb. 39. Gelpermeationschromatogramme der Verbindungen **98** (DAD[^]DAD) und **99** (ADA[^]ADA) allein und als 1:1-Mischung. (Laufmittel: Chloroform. **99** weist nur schwache Absorption im UV auf. Die Chromatogramme sind übereinander gestaffelt dargestellt, die Grundlinien liegen je bei Absorption = 0.)

Nachdem dann eine GPC-Säule für das Laufmittel Chloroform zur Verfügung stand, wurden die Messungen erneut durchgeführt. Hier konnte für die Mischungen tatsächlich eine Änderung gegenüber den Einzelkomponenten gezeigt werden. Die Signale letzterer nahmen stark ab oder waren nicht mehr sichtbar, statt dessen fand sich meist ein signifikanter neuer Peak, **Abb. 39** zeigt exemplarisch die Ergebnisse der DAD[^]DAD-Einheit **98** und der ADA[^]ADA-Einheit **99**. Bei Vermessung des doppelten Barbitursäurekerns **117a** mit dem Rezeptor **98** beobachtete man gar zwei deutlich verschiedene neue Peaks, was auf einen 1:1- und einen 2:1-Komplex hinwies. Die gefundenen Retentionszeiten sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4. Retentionszeiten t_R verschiedener Paarungen bei Einzel- und Gemischmessungen per GPC in Chloroform, Konzentration aller Komponenten ^{a)}: 0.01 M.

	t_R (a) / min	t_R (b) / min	t_R (a + b) / min
a) DAAD (1)	14.03	14.89	14.87 / 15.62 ^{b)}
b) ADDA (2)			
a) AADA (68)	11.24	16.81	17.71
b) DDAD (79a)			
a) DAD^DAD (98)	14.65	15.25	17.39 ^{c)}
b) ADA^ADA (99)			
a) DAD^DAD (98)	14.65	15.59	14.65 ^{c)}
b) ADA^ADA (104)			
a) DAD^DAD (98)	14.65	^{d)}	15.97 / 17.77
b) (ADA^ADA) ₂ (117a) ^{a)}			
a) DAD^DAD (98)	14.65	^{d)}	15.32 ^{c)}
b) (ADA^ADA) ₂ (117b) ^{a)}			

^{a)} Die zweifachen Kerne wurden mit halber Konzentration eingesetzt.

^{b)} Verwendung des Zweiwellenlängen-Detektors zeigte den Peak bei 14.88 min im Gemisch auch bei der Absorptionswellenlänge der a-Komponente, den Peak bei 15.62 min nur bei dieser Wellenlänge.

^{c)} Diese Peaks zeigten extremes Tailing, so dass die Anwesenheit weiterer Signale mit größerer t_R nicht auszuschließen ist.

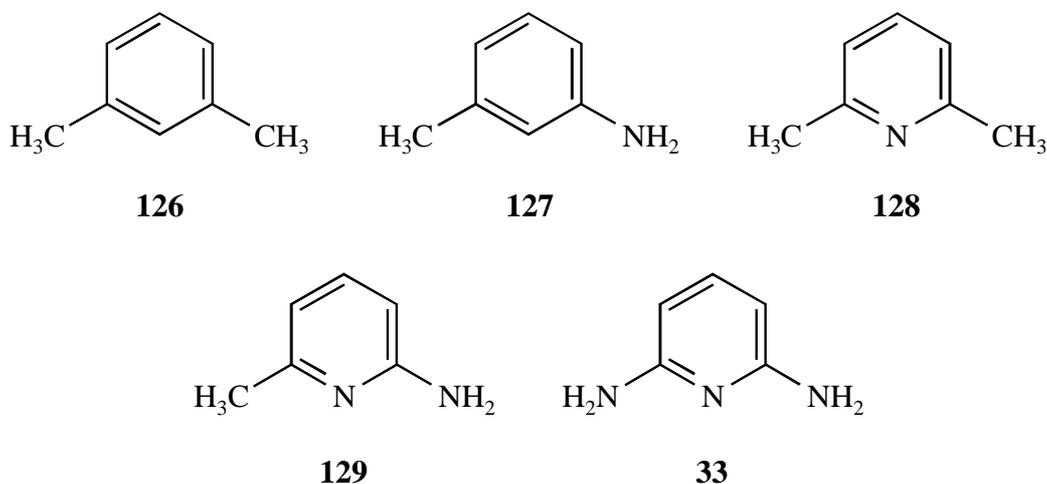
^{d)} **117a** und **117b** waren nur gemeinsam mit **98** beständig in Chloroform löslich und somit für Einzelmessungen ungeeignet, da eine Kristallisation auf der Säule nicht in Kauf¹⁷³ genommen werden konnte.

Das Auftreten der neuen Peaks spricht für das Vorliegen von Assoziaten, allerdings sind die Messergebnisse erstaunlich und nicht immer eindeutig: Zu allererst verwundert die Lage der neuen Signale. Sie liegen sämtlich bei *höheren* Retentionszeiten, obwohl die Assoziante als größere Teilchen eigentlich *früher* zu erwarten wären. Zudem zeigen alle neuen Signale ein starkes Tailing, das die Peaks nach scharfem Beginn zum Teil auf bis zu zehn Minuten Breite anwachsen lässt. In jedem Falle aber sind die Signale deutlich breiter als die der Einzelkomponenten. Leichte Schultern in den fallenden Flanken solch breiter Peaks deuten in einigen Fällen auf die Anwesenheit weiterer Spezies hin.

Schon das unerwartet späte Auftreten der Assoziatsignale zeigt, dass eine Größenzuordnung über die Retentionszeiten fragwürdig wäre. Trägt man die (mutmaßlichen) Teilchenmassen gegen die Retentionszeiten auf (die übliche Kalibrationskurve zur Größenbestimmung in der GPC), so zeigt sich, dass alle Assoziatsignale einerseits und alle Einzelsignale andererseits in getrennten Zonen des Plots liegen, und auch innerhalb der beiden Gruppen zeigt sich nicht der erwartete kontinuierliche Zusammenhang der beiden Parameter. Offenbar gewinnen bei den untersuchten Verbindungen die oben erwähnten spezifischen Wechselwirkungen mit dem Säulenmaterial an Gewicht, die bei diesen kleinen Teilchen mit der reinen Trennung nach Größe konkurrieren^{168a}.

Starkes Tailing wurde auch anderenorts bei der GPC-Untersuchung von wasserstoffbrücken- gebundenen Assoziaten gefunden^{63d, 172a}. Dort wird dieses Verhalten mit einem teilweisen Zerfall der Komplexe während der Chromatographie erklärt; die dabei freiwerdenden Bausteine eluieren dann als kleinere Teilchen später. Allerdings wird der entsprechende Gesamtkomplex mit einer Masse von fast 3000 g mol^{-1} auch bei einer der Kalibration entsprechenden frühen Zeit nachgewiesen, so dass hier ein *Zurückfallen* kleiner Moleküle plausibel ist. Im Fall der hier untersuchten Aggregate sollte man dann aber eher ein "Fronting" der Peaks erwarten, da die Komponenten ja offenbar schneller laufen als der Komplex.

Dass bei den Einzelmessungen Homoassoziate erfasst wurden, die zu größeren Teilchen und damit zu früheren Peaks führten, ist Verdünnungsexperimenten zufolge nicht zu erwarten: Alle Verbindungen (und auch die Mischungen) wurden bei Konzentrationen von $10^{-2} \text{ mol l}^{-1}$ bis $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$ je zu gleichen Zeiten eluiert. Durch die Aufnahme von UV-Spektren der 1:1-Mischungen wurde bestätigt, dass das Verschwinden der Peaks der Einzelverbindungen bei



Mischungsmessungen nicht darauf zurückzuführen ist, dass die Assoziate bei der beobachteten Wellenlänge nicht absorbierten, sie zeigen vielmehr nur die Überlagerung der UV-Spektren der Komponenten mit unwesentlichen Intensitätsänderungen.

Zur näheren Untersuchung des Phänomens der "späten Peaks" wurden *m*-Xylol (**126**), *m*-Toluidin (**127**), Lutidin (**128**), 2-Amino-6-methylpyridin (**129**) und 2,6-Diaminopyridin (**33**) unter den bekannten GPC-Bedingungen einzeln vermessen. Da diese Verbindungen in ihrer Größe quasi identisch sind, sollten Laufzeitunterschiede auf Polaritätsdifferenzen zurückgehen; zudem können die Aminopyridine **129** und **33** über eine AD-Sequenz mit sich selbst Wasserstoffbrücken ausbilden.

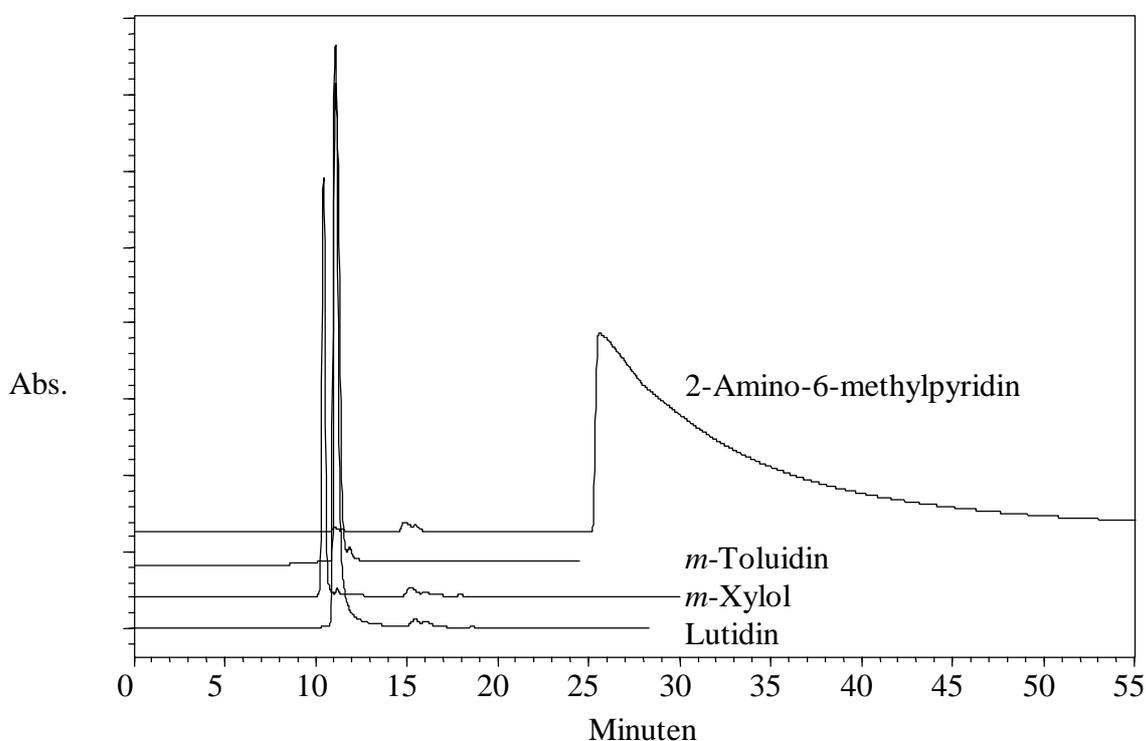


Abb. 40. Gelpermeationschromatogramme der unterschiedlich polaren, größengleichen Aromaten *m*-Xylol (**126**), *m*-Toluidin (**127**), Lutidin (**128**) und 2-Amino-6-methylpyridin (**129**); 2,6-Diaminopyridin (**33**) wurde nicht detektiert. (Die Chromatogramme sind übereinander gestaffelt dargestellt, die Grundlinien liegen je bei Absorption = 0.)

Tatsächlich zeigte *m*-Xylol mit 10.5 min die kleinste Retentionszeit, die beiden Monostickstoffverbindungen **127** und **128** wurden als scheinbar gleichermaßen polarere Verbindungen nach 11.07 min eluiert, 2-Amino-6-methylpyridin zeigte nach 25.6 min ein Signal mit extremem Tailing (über 30 min), und 2,6-Diaminopyridin wurde überhaupt nicht nachgewiesen

(sh. **Abb. 40**). Damit ist ein Einfluss der Polarität auf die Retentionszeiten gezeigt, auch scheinen die spätere Elution und das starke Tailing von Molekülen, die Wasserstoffbrücken bilden können, in der Größenordnung der untersuchten Verbindungen systematisch zu sein.

Denkbar wäre in diesem Zusammenhang, dass kleine, aggregationsfähige Moleküle im dissoziierten Zustand tief in die Poren des Trenngels eindringen können, dort aber zurückgehalten werden, wenn sie *in* der Pore assoziieren und als dann größeres Teilchen den Hohlraum solange nicht verlassen können, bis sie wieder dissoziieren. Das würde die späte Elution sowohl der Heteroassoziate (sh. Tabelle 4) als auch die des Homoassoziat-Bildners 2-Amino-6-Methylpyridin (**129**) erklären.

Zusammenfassend musste also festgestellt werden, dass quantitative Aussagen über den Aggregationsprozess weder bezüglich der Teilchengröße noch bezüglich des Assoziationsgrades möglich sind. Dennoch konnte qualitativ gezeigt werden, *dass* die untersuchten Verbindungen miteinander neue Spezies bilden, die gefundenen Retentionszeiten und Peakformen schienen zudem charakteristisch für das Vorliegen von nicht-kovalenten Wechselwirkungen zwischen kleinen Teilchen zu sein.

5.3 OSMOMETRIE

5.3.1 Grundlagen

Eine lange etablierte Methode zur Bestimmung von Molekulargewichten ist die Ebullioskopie¹⁷⁴. Sie beruht darauf, dass die Dampfdruckerniedrigung einer Lösung im Vergleich zum reinen Lösungsmittel eine kolligative Eigenschaft ist, also nur von der gelösten Stoffmenge, nicht aber von der Stoffmasse abhängt. Bei Kenntnis der ebullioskopischen Konstante des Lösemittels kann man dann aus der Siedepunktserhöhung einer Lösung auf die gelöste Stoffmenge und daraus mit der Einwaage des fraglichen Stoffes auf dessen Molmasse schließen.

In der Durchführung einfacher und im Substanzbedarf sparsamer ist die Dampfdruckosmometrie¹⁷⁵, sie verwendet das Prinzip der isothermen Destillation¹⁷⁶: In einen lösungsmitteldampfgesättigten, wohltemperierten Probenraum ragen zwei Thermistorenköpfe, an denen Flüssigkeitstropfen aufgehängt werden können. Die Thermistoren sind Teil einer Wheatstone-Brückenschaltung, die man vor der Messung mit reinem Lösemittel an beiden Messköpfen auf Null abgleicht. Wird nun Analysenlösung an einen der Messköpfe gebracht, so

wird daran wegen deren geringerem Dampfdruck Lösungsmittel kondensieren und es kommt zu einer Temperaturdifferenz zwischen den Thermistoren. Der Grad, in dem die Wheatstone-Brücke dadurch aus dem Gleichgewicht gerät, ist ein Maß für diese Temperaturdifferenz. Mit einer Verdünnungsreihe einer Substanz bekannter Molmasse (und damit Konzentration) kann man nun durch Bestimmung der Temperaturdifferenz ΔT (in willkürlichen Einheiten) bei verschiedenen Konzentrationen K eine Eichkurve aufnehmen. Für K gilt dabei

$$K = \frac{E_{St}}{M_{St}} \quad (16)$$

mit E_{St} : Einwaage_{Standard} [g l⁻¹] und M_{St} : Molmasse_{Standard} [g mol⁻¹]. Mit der Eichkurve $K = f(\Delta T)$ kann man nun bei unbekanntem Lösungen gemessenen ΔT -Werten Konzentrationen K zuordnen und erhält aus Gleichung (17) mit der bekannten Einwaage E_i an Probensubstanz deren Molekulargewicht M_i .

$$M_i = \frac{E_i}{K} \quad (17)$$

Auch wenn (oder gerade weil) "Assoziation für den konstitutionsforschenden Chemiker keine interessante Erscheinung, sondern eine unliebsame Störung ist, die man zu beseitigen suchen wird"^{174a}, sollte sich die Dampfdruckosmometrie zur Untersuchung der hier betrachteten Wasserstoffbrückenassoziate eignen, weil sich assoziierte Teilchen thermodynamisch wie eines verhalten: In der pharmazeutischen Forschung findet die Methode ihre Anwendung¹⁷⁷ zum Studium von Molekülaggregaten, und auch supramolekulare Arbeiten nutzen sie zur Charakterisierung von künstlichen Komplexen¹⁷⁸. Tatsächlich weist der selbe Autor, der 1955 Assoziation um jeden Preis ausschließen wollte, schon 1921 auf Experimente hin, bei denen er durch isotherme Destillation für Benzylalkohol in Pentan das vierfache und in Benzol das 1.6-fache der eigentlichen Molekülmasse fand¹⁷⁹ und schlägt die Methode ausdrücklich zur Untersuchung von Assoziationsvorgängen vor. Seine Schlussfolgerung allerdings, dass nur hydroxylgruppenhaltige Verbindungen solche Assoziationseffekte zeigen^{174a}, darf man sicher als voreilig betrachten.

Da also die Osmometrie stets nur den Mittelwert der in der Probe auftretenden Molmassen "sieht", wird sie bei den hier untersuchten sich dynamisch auf- und abbauenden Aggregaten nicht deren wirkliche Masse zeigen. Die beiden Extreme, zwischen denen das Messergebnis liegen sollte, sind einerseits die Masse des Komplexes M_{ass} (Summe der Komponentenmassen)

bei vollständiger Assoziation und andererseits der nach den Einwaageverhältnissen gewichtete Mittelwert M_{\emptyset} der Komponentenmassen bei vollständiger Dissoziation.

Für einen 1:1-Komplex lässt sich mit der gefundenen Molmasse M_{obs} zwanglos der Assoziationsgrad α bestimmen:

$$\alpha = \frac{M_{\text{obs}} - M_{\emptyset}}{M_{\text{ass}} - M_{\emptyset}} \quad (18)$$

Dieser Wert lässt sich mit den Ergebnissen der $^1\text{H-NMR}$ -Titrations vergleichen: Für die dort gefundenen Assoziationskonstanten K_{ass} und den hier nützlichen *Dissoziationsgrad* δ gilt¹⁸⁰

$$\frac{1}{K_{\text{ass}}} = K_{\text{diss}} = \frac{\delta^2 c_0}{1 - \delta} \quad (19)$$

dabei ist c_0 die Ausgangskonzentration an Komplex, die bei 1:1-Komplexbildung gleichbedeutend mit den eingesetzten Konzentrationen der Komponenten ist. Auflösen von Gleichung (19) nach δ liefert die Beziehung (20)

$$\delta = -\frac{1}{2 K_{\text{ass}} c_0} \pm \left[\left\{ -\frac{1}{2 K_{\text{ass}} c_0} \right\}^2 + \frac{1}{K_{\text{ass}} c_0} \right]^{1/2} \quad (20)$$

Mit der Beziehung (21)

$$\alpha = 1 - \delta \quad (21)$$

erhält man den Assoziationsgrad α . So kann man für die bei der Osmometrie eingesetzten Konzentrationen c_0 mit den aus den $^1\text{H-NMR}$ -Titrations bekannten Assoziationskonstanten K_{ass} Assoziationsgrade α_{NMR} berechnen und diese mit den nach Gleichung (18) erhaltenen α_{osmo} vergleichen.

5.3.2 Durchführung und Ergebnisse

5.3.2.1 1:1-Komplexe

Nach Aufnahme einer Eichkurve von Benzil wurden zunächst die 1:1-Paarungen **1 2**, **68 79a**, **98 99** und **98 104** vermessen (sh. Tabelle 5).

Tabelle 5. *Theoretische und experimentelle mittlere Molmassen der 1:1-Assoziate.*

Paarung	theor. $M_{\text{ass}} / \text{g mol}^{-1}$	exp. $M_{\text{obs}} / \text{g mol}^{-1}$
DAAD (1) ADDA (2)	567.7	448
AADA (68) DDAD (79a)	590.8	392
DAD [^] DAD (98) ADA [^] ADA (99)	826.7	753
DAD [^] DAD (98) ADA [^] ADA (104)	872.8	894

Um die Vergleichbarkeit der Messwerte mit denen aus den $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsen zu prüfen, wurden mit Gleichung (18) bzw. (20) und (21) die Assoziationsgrade α_{osmo} respektive α_{NMR} berechnet.

Tabelle 6. *Vergleich der osmometrisch nach Gleichung (18) ermittelten Assoziationsgrade a_{osmo} (36.5°C) und der mit Gleichung (20) und (21) berechneten Werte a_{NMR} (25°C oder 36.5°C) der 1:1-Assoziate. Die in Gleichung (20) verwendeten Assoziationskonstanten K_{ass} (nach den Ergebnissen der $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsen) und die in der Osmometrie eingesetzten Komplexkonzentrationen c_0 sind mit aufgeführt.*

Paarung	$K_{\text{ass}} / \text{M}^{-1}$ (25°C)	$c_0 / 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$	δ_{NMR} (25°C)	α_{NMR} (25°C)	α_{NMR} (36.5°C)	α_{osmo} (36.5°C)
DAAD (1) ADDA (2)	2000*	19.6	0.15	0.85	0.74	0.58
AADA (68) DDAD (79a)	100	20.9	0.49	0.51	/	0.33
DAD [^] DAD (98) ADA [^] ADA (99)	60000	21.6	0.03	0.97	/	0.82
DAD [^] DAD (98) ADA [^] ADA (104)	4100	21.6	0.10	0.90	/	(1.00)

* Bei 36.5°C beträgt die Assoziationskonstante nach $^1\text{H-NMR}$ -Titration 580 M^{-1} .

Bei den in Tabelle 6 zusammengestellten Ergebnissen muss man berücksichtigen, dass alle ^1H -NMR-Titrations bei 25°C durchgeführt wurden, die Osmometrien aber bei 36.5°C (ein wohlthermostatisierter, aber nicht verstellbarer Geräteparameter). Wegen des erheblichen Zeitaufwandes¹⁶⁷ musste auf eine vollständige Wiederholung der ^1H -NMR-Messungen bei dieser Temperatur verzichtet werden, stichprobenartig wurde sie für das Paar **1 2** durchgeführt. In Anbetracht der höheren Temperatur bei den osmometrischen Messungen sind die niedrigeren Assoziationsgrade verständlich, da höhere thermische Energien der nichtkovalenten Aggregation sicher nicht zuträglich sind. Ansonsten sind die Ergebnisse konsistent. So nimmt mit fallendem K_{ass} die relative Abnahme der α -Werte bei steigender Temperatur zu.

Die ^1H -NMR-Titration von **1** mit **2** bei der Temperatur der osmometrischen Messungen spricht dafür, dass die Abnahme der Assoziationsgrade im gefundenen Maße wärmebedingt sein kann: Nimmt man für das osmometrisch bestimmte M_{obs} einen Fehler von etwa 10 % an (pessimistische Schätzungen gehen, zum Teil in Abhängigkeit vom verwendeten Standard^{172a}, von bis zu 20 % aus^{63d, 181}) und berücksichtigt, dass die ^1H -NMR-Titrations einen ähnlichen Fehler aufweisen^{51, 94, 165}, so liegt der α_{NMR} -Wert (0.74) durchaus im Fehlerbereich des aus M_{obs} mit Gleichung (18) ermittelten Assoziationsgrades α_{osmo} (0.58). Demnach ist die Osmometrie zur Bestimmung mittlerer Teilchengrößen der hier betrachteten dynamischen Systeme geeignet.

5.3.2.2 2:1-Komplexe

Wie schon bei den ^1H -NMR-Titrations dargelegt, verkomplizieren sich die Verhältnisse bei der Untersuchung von Komplexen mit anderer als 1:1-Stöchiometrie erheblich, da sich bei ihrer Bildung mehrere Gleichgewichte überlagern.

Schon bei der in dieser Arbeit betrachteten Assoziation des DAD²DAD-Rezeptors **98** (G) mit dem zweifachen ADA²ADA-Kern **117** (H) zu einem 2:1-Aggregat G_2H setzt sich die mittlere Teilchenmasse M_{obs} gemäß Gleichung (22) aus den Massen M_i aller auftretenden Spezies und deren Konzentrationen $[i]$ sowie der theoretisch maximal möglichen Komplexkonzentration $[G_2H]_0$ (die sich unter Annahme vollständiger Assoziation aus der Einwaage ergibt) zusammen:

$$M_{\text{obs}} = \frac{[G]}{[G_2H]_0} M_G + \frac{[H]}{[G_2H]_0} M_H + \frac{[GH]}{[G_2H]_0} M_{GH} + \frac{[G_2H]}{[G_2H]_0} M_{G_2H} \quad (22)$$

Darin sind alle Gleichgewichtskonzentrationen $[i]$ unbekannt. Für die beiden durch Gleichung (23) und (24) repräsentierten Dissoziationsgleichgewichte des G_2H -Komplexes zu $(GH + G)$ und weiter zu $(G + H)$ lassen sich zwar Dissoziationsgrade δ und τ einführen, die die Gleichgewichtskonzentrationen gemäß den Ausdrücken (25) bis (28) miteinander verknüpfen:

$$K_{\text{diss}, 1} = \frac{[GH] [G]}{[G_2H]} \quad (\delta) \quad (23)$$

$$K_{\text{diss}, 2} = \frac{[G] [H]}{[GH]} \quad (\tau) \quad (24)$$

$$[G_2H] = (1 - \delta) [G_2H]_0 \quad (25)$$

$$[GH] = (1 - \tau) \delta [G_2H]_0 \quad (26)$$

$$[G] = (\delta + \delta \tau) [G_2H]_0 \quad (27)$$

$$[H] = \delta \tau [G_2H]_0 \quad (28)$$

Durch die Relationen (25) bis (28) wird die Zahl der Unbekannten um zwei reduziert, doch setzt man sie in die Gleichungen (22) bis (24) ein, so verbleiben immer noch drei Gleichungen mit vier Unbekannten ($K_{\text{diss}, 1}$, $K_{\text{diss}, 2}$, δ und τ). Allein die mathematische Behandlung dieses Problems ist nicht trivial; wollte man dann durch Messung von M_{obs} in Abhängigkeit von $[G_2H]_0$ eine weitere Relation einführen und den erhaltenen analytischen Ausdruck durch Optimierung der Parameter $K_{\text{diss}, 1}$, $K_{\text{diss}, 2}$, δ und τ an die Messwerte anpassen, so wäre wie bei den $^1\text{H-NMR}$ -Titrationsen ein umfangreicher, präziser Datensatz zu erheben, um verlässliche Aussagen zu gewinnen, auch hier käme erschwerend hinzu, dass die $(\text{ADA}^{\text{ADA}})_2$ -Einheiten **117** nur komplementvermittelt in Lösung gehen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher nur eine erste Abschätzung bezüglich der Assoziationsgrade getroffen werden: Nimmt man für die Assoziation (oder Dissoziation) des G_2H -Komplexes **(98)**₂ **117** Grenzfälle unterschiedlicher Effektivität der beiden Bildungsschritte an, so kommt man zu unterschiedlichen Skalen, auf denen man die experimentellen Werte M_{obs} analog Gleichung (18) einordnen kann (sh. **Abb. 41**):

- a) Ist die erste Dissoziation des Assoziates G_2H zu GH und G merklich, während das gebildete GH nicht weiter dissoziiert, so erwartet man die mittlere Masse M_\emptyset (GH, G) als unteren Grenzwert für M_{obs} . M_{ass} (G_2H) stellt die obere Grenze dar [Abb. 41, Fall a)].
- b) Sind beide Dissoziationsschritte gleichermaßen am Zerfall beteiligt, so müsste sich ein M_{obs} zwischen M_\emptyset ($2 G, H$) und M_{ass} (G_2H) finden [Abb. 41, Fall b)].
- c) Wenn nur die erste Assoziation effektiv ist und GH mit G kaum zu G_2H weiterreagiert, ergäbe sich eine Skala von M_\emptyset ($2 G, H$) bis M_\emptyset (GH, G) [Abb. 41, Fall c)].

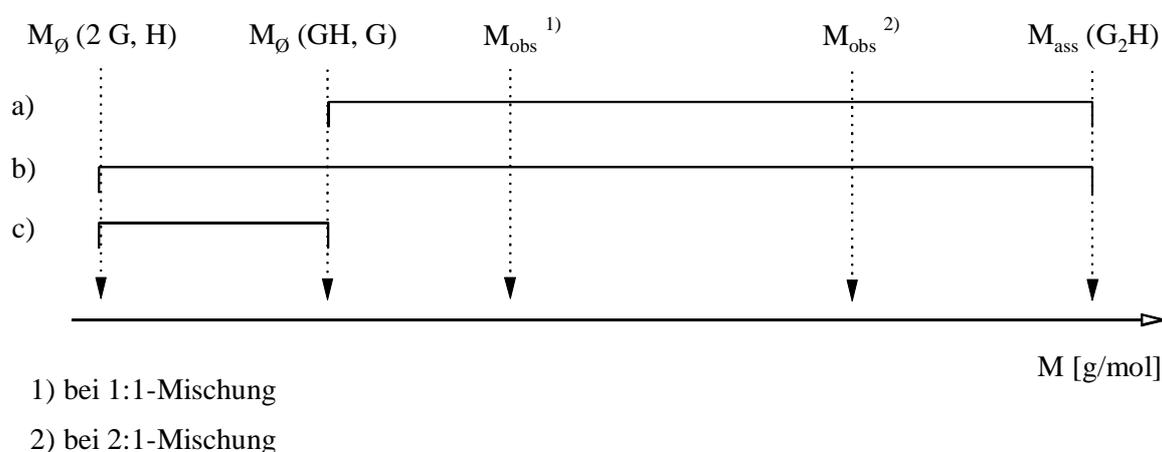


Abb. 41. Mittlere Teilchenmassen der Assoziante von $DAD^{\wedge}DAD$ (**98**, G) mit $(ADA^{\wedge}ADA)_2$ (**117a** und **b**, H) bei verschiedenen Konzentrationsverhältnissen. Die Skalen a), b) und c) repräsentieren Grenzfälle unterschiedlich effektiver einzelner Assoziationsschritte (sh. Text).

Bei der Messung entsprechender 2:1-Mischungen von **98** (20 mM) und **117** (10 mM) fanden sich Werte im mittleren bis oberen Bereich der Skalen a) und b), Skala c) wurde deutlich überschritten. Die für die einzelnen Skalen nach Gleichung (18) bestimmten Gesamtassoziationsgrade γ sind in Tabelle 7 zusammengestellt. Würden äquimolare Lösungen beider Komponenten (je 20 mM) verwendet, so sollte die höhere Konzentration von H (**117**) das Bildungsgleichgewicht zu G_2H verschieben, gleichzeitig müsste dann aber unkomplexiertes **117** zurückbleiben, was zu einem Mittelwert M_\emptyset ($G_2H + H$) als weiterem Orientierungspunkt auf der Massenskala führt. Entsprechende Messungen erreichten diesen Wert recht genau (**117a**) oder überschritten ihn um etwa 20 % (**117b**).

Vergleicht man die gefundenen Gesamtassoziationsgrade γ mit dem aus der Einzelbestimmung von Barbitursäurerezeptor **98** und Barbitol **99** bekannten Assoziationsgrad α von 0.82, so stimmen die Ergebnisse, besonders für **117a**, gut überein ($0.82^2 = 0.67$), wenn man für beide

Assoziationsreaktionen die gleiche Konstante annimmt. Dieser Umstand spricht auch für das realistische Bindungsmodell, das Skala b) zu Grunde liegt, in dem beide Assoziationskonstanten wegen der chemischen Äquivalenz der Bindungsdomänen von vergleichbarer Größe sind.

Tabelle 7. Skalengrenzwerte M_E nach **Abb. 41**, experimentelle Komplexmassen M_{obs} und daraus bestimmte Gesamtassoziationsgrade g für die G_2H -Komplexe von DAD^ADAD (**98**, G) mit $(ADA^ADA)_2$ (**117**, H)

	98 (G) mit:	117a (H)	117b (H)
$M_\emptyset (2 G, H) / g \text{ mol}^{-1}$		653	588
$M_\emptyset (GH, G) / g \text{ mol}^{-1}$		980	882
$M_{ass} (G_2H) / g \text{ mol}^{-1}$		1960	1764
$M_{obs} (G:H = 2:1)^a) / g \text{ mol}^{-1}$		1596	1326
γ auf Skala a)		0.63	0.50
γ auf Skala b)		0.72	0.63
γ auf Skala c)		> 1	> 1
$M_{obs} (G:H = 1:1)^b) / g \text{ mol}^{-1}$		1258	1345
$M_\emptyset (G_2H + H) / g \text{ mol}^{-1}$		1318	1121

a) $[G]_0 = 20 \text{ mM}$; $[H]_0 = 10 \text{ mM}$.

b) $[G]_0 = [H]_0 = 20 \text{ mM}$.

5.4 MASSENSPEKTROMETRIE

5.4.1 Grundlagen

Klassische Massenspektrometrie ist zur Untersuchung supramolekularer Aggregate kaum geeignet, da besonders größere nicht-kovalente Assoziate unter den harschen Ionisierungsbedingungen, die sogar kovalente Bindungen brechen, verständlicherweise nur dissoziiert zur Messung kommen^{63d}. Gerade die supramolekulare Chemie und die Analytik von Makromolekülen (z. B. Enzymen) profitieren hier jedoch von neuen Methoden zur schonenden Ionisierung¹⁸², deren Entwicklung sie umgekehrt natürlich auch begünstigen. Zu nennen sind

hier zum einen die matrixunterstützte Laserdesorptions-Flugzeitmassenspektrometrie (MALDI-TOF-MS) und zum anderen die Elektrospray-Massenspektrometrie (ESI-MS).

Beim MALDI-Verfahren¹⁸³ wird die Probe mit einem UV-aktiven Matrixmaterial (meist Zimt- oder Benzoessäurederivate) in Lösung gemischt, auf dem Probenträger eingedunstet und dann im Massenspektrometer mit einem Laser solcher Wellenlänge beschossen, die vom Matrixmaterial absorbiert wird. Die Matrix verdampft schlagartig und reißt Probenmaterial mit in die Gasphase, dabei kommt es zur Ionisierung des Analyten, sei es durch Protonierung oder durch Elektronenverlust. Auch die Anlagerung in der Probe vorhandener Kationen ist möglich. Da bei der Verdampfung die Energie hauptsächlich von der Matrix aufgenommen wird, gelingt es, auch sehr große Moleküle unzerstört in den Analysator zu bringen. Als einer der ersten beschreibt Reinhoudt MALDI-MS als Mittel zur Analyse wasserstoffbrückengebundener Aggregate¹⁸¹, er verwendet dabei Silberionen zur Ladungsübertragung auf die Probemoleküle und nutzt dabei die Affinität von π -Donorsystemen oder Stickstoffgruppierungen zu diesem Metall. Die Ergebnisse zeigen aber auch, dass die Anwesenheit solcher Gruppen oft notwendig, aber nicht immer hinreichend für eine erfolgreiche Ionisierung ist.

Der ESI-Prozess¹⁸⁴ beginnt mit dem Austritt der Analytlösung aus einer feinen Kapillare, die einen Pol eines starken elektrischen Feldes darstellt. Die Gegenelektrode ist ringförmig um die Kapillare gelegt, so dass die Lösung - eine gewisse Leitfähigkeit vorausgesetzt - beim Austritt zerstäubt wird. Je nach Polung tragen die Tröpfchen positive oder negative Ladung. Verdunstung lässt sie schrumpfen, bis die steigende Oberflächenladung die Oberflächenspannung überwindet und die Tropfen weiter zerrissen werden. Durch Wiederholung des Vorgangs gelangt man zu geladenen Mikrotröpfchen, von denen jedes (statistisch) weniger als ein Analytmolekül enthält; weitere Verdunstung entfernt das Lösungsmittel, und durch eine Blende in der Außenelektrode gelangt ein Teil der vernebelten Probe in den Analysator. ESI-Massenspektrometrie findet, gerade, weil sie ursprünglich auf wässrige, elektrolythaltige Systeme begrenzt war, vorrangig in der Analyse biologischer Spezies ihre Anwendung, unter supramolekularen Gesichtspunkten sind hier z. B. Enzym-Substrat-Komplexe oder Oligonucleotid-Duplices interessant^{182c, d, 185}.

Für beide Methoden gilt, dass gerade bei kleineren Molekülen der Nachweis oder Nichtnachweis von Assoziaten im Massenspektrum nicht zwingend auf die Verhältnisse in Lösung übertragen werden kann^{182c}, umgekehrt beeinflussen gerade beim ESI-Verfahren die Verhältnisse in Lösung (Lösemittelpolarität, pH-Wert, Elektrolytgehalt...) die Ergebnisse der

Massenspektrometrie^{182a}: Während große Aggregate (z. B. Enzym-Substrat-Komplexe) über eine Vielzahl von Wechselwirkungen verbunden sind und/oder im Verhältnis zu ihrem Volumen eine recht große Kontaktfläche haben, können in Lösung existente kleine, relativ schwach gebundene Komplexe unter MS-Bedingungen dissoziieren, umgekehrt können aber auch Cluster beobachtet werden, die in Lösung wahrscheinlich nicht vorliegen. Auch die Spezifität solcher Clusterbildung steht in Frage. Gerade bei Vielteilchen-Assoziaten aber gewönne ein massenspektroskopischer Nachweis wieder an Aussagekraft, denn es wäre doch recht unwahrscheinlich, dass z. B. ein 4:2:1-Komplex, dessen Anwesenheit in Lösung vermutet wird, sich *zufällig* auch unter Hochvakuum in der Gasphase bilden würde.

5.4.2 Durchführung und Ergebnisse

MALDI-TOF-MS

Äquimolare Lösungen der Assoziationspartner wurden gemischt, auf den Probenräger gebracht und vermessen. Um eventuelle Störungen einer Assoziation durch Protonierung (Matrix: Dihydroxybenzoesäure) auszuschließen, wurden Messungen mit und ohne Matrix durchgeföhrt. (Die Moleküle sind selbst UV-aktiv, so dass sie die Laserstrahlung aufnehmen können.) Dabei besteht natürlich umgekehrt wieder die Gefahr, dass die Verdampfung nicht mehr schonend genug für eventuelle Assoziate ist. So oder so wurden jedenfalls stets nur die Komponenten detektiert, wenn überhaupt Komplexe nachgewiesen wurden, so waren dies Homoassoziate.

ESI-MS

Auch hier wurden äquimolare Lösungen zweier Komplexbildner gemischt und ins Massenspektrometer gegeben. Da die Bindungsverhältnisse vor der Verdampfung mitunter auf die Messergebnisse einwirken^{182c}, wurde eine erste Messreihe mit Lösungen in Dichlormethan durchgeföhrt, dabei konnten jedoch schon für die Einzelkomponenten keine Signale detektiert werden. Offenbar sind die mangelnde Leitfähigkeit sowohl von Probe wie von Lösungsmittel dafür verantwortlich. Messungen in Methanol brachten nur wenig bessere Ergebnisse, und erst nach Zusatz von Ammoniumacetat zu den methanolischen Lösungen ergaben sich brauchbare Massenspektren. Diese zeigten jedoch auch bei den Mischungen nur die Komponenten nebeneinander, von der DAD[^]DAD-Einheit **98** wurde zudem stets ein Dimer gefunden.

Messungen in Dichlormethan mit einem darin löslichen Elektrolyten zur Leitfähigkeitssteigerung standen bei Einreichung dieser Arbeit noch aus.

Massenspektrometrie schied damit als Mittel zur Analyse der hier untersuchten Komplexe aus.



Bill Watterson¹⁸⁶

Nicht ganz in diesem Sinne...

6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen dieser Arbeit galt es, neben dem bekannten Aggregat **1 2** mit den Donor- und Akzeptorsequenzen DAAD ADDA neue Bindungsdomänen zu schaffen, die über komplementäre Wasserstoffbrückensequenzen paarweise stabile Komplexe bilden können. Dabei sollten vier oder mehr benachbarte Wasserstoffbrücken verwandt werden, um den Assoziaten merkliche Stabilität und Selektivität zu verleihen. Nach Studium dieser Parameter sollten die Systeme zu Kern- oder Verzweigungseinheiten verknüpft werden, um Bausteine zum selbstorganisierten simultanen Aufbau dendritischer Strukturen zu erhalten, die dann weiter zu charakterisieren wären.

6.1 SYNTHESSEN

6.1.1 Das Paar AADA DDAD

Mit den Tetraazaanthracenen **68** und **75** wurden zwei AADA-Einheiten als Komplementärverbindungen zum bekannten DDAD-System **79a** dargestellt. Die Synthesesequenz lässt eine breite Variation des Restes an der 3-N-Position zu und ermöglicht erstmals die Nutzung der vierfachen Wasserstoffbrückendomäne dieses Heterocyclus', während die ADA-Sequenz zwischen den Carbonylgruppen unterbrochen ist.

Die Assoziationskonstante dieses Paares lag, vermutlich wegen der dominanten intramolekularen Wasserstoffbrücke des Harnstoffes **79a**, nur bei 100 M^{-1} . Die Synthese zweier durch eine weitere interne Wasserstoffbrücke konstruktiv präorganisierter Harnstoffe **82** gelang zwar, die Verbindungen waren aber trotz Alkylsubstitution schwerlöslich und daher für Assoziationsversuche ungeeignet; auch unter Vermittlung ihrer Komplementärverbindung **68** bzw. **75** lösten sie sich nicht in Chloroform.

Bei der Untersuchung der Fehlpaarungen von **1**, **2**, **79a** und **75** stellte sich heraus, dass zwischen der ADDA-Einheit **2** und dem AADA-Rezeptor **75** eine starke Kreuzselektivität besteht, die anhand von $^1\text{H-NMR}$ -Daten auf die Beweglichkeit des symmetrischen Harnstoffes **2** zurückgeführt wurde, wodurch dessen in der offenkettigen Form präsentierte DDA-Teilsequenz mit dem komplementären AAD-Abschnitt von **75** binden kann.

Das neue System AADA DDAD war demnach nicht mit dem bekannten Paar DAAD ADDA kombinierbar; wegen seiner schwachen Assoziation wurde ein Einsatz im geplanten Dendrimer nicht ernstlich weiter erwogen.

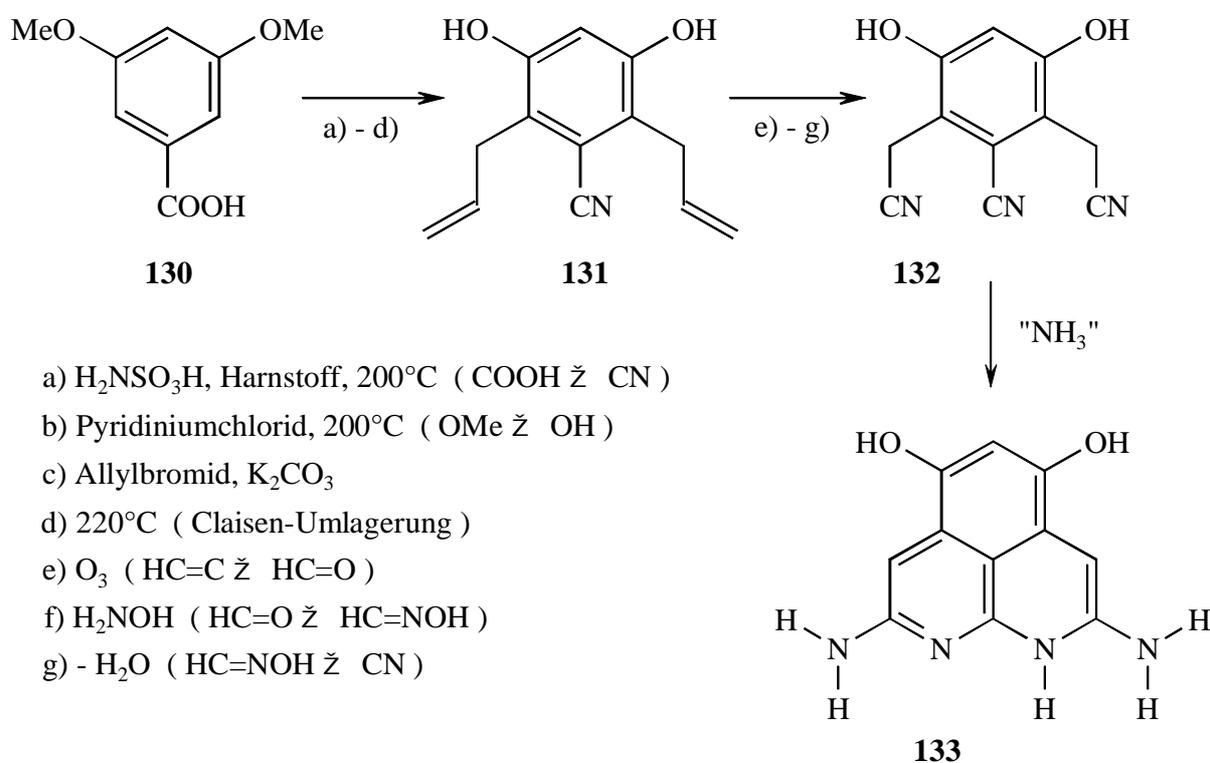


Abb. 42. Denkbarer Syntheseweg zu einer kovalent planar-fixierten DDAD-Einheit.

Um das Paar AADA DDAD, natürlich in Kombination mit anderen Erkennungssequenzen, doch in einem komplexen Aggregat einsetzen zu können, wäre eine Stabilisierung der Bindung wünschenswert. Denkbar ist hier der Aufbau einer *kovalent* in der planaren, gestreckten Form fixierten DDAD-Einheit **133**, die sich gemäß **Abb. 42** aus Dimethoxybenzoesäure **130** darstellen lassen könnte. Erste Versuche in dieser Richtung haben bereits zur Allylverbindung **131** geführt, durch Veretherung der phenolischen Hydroxylgruppen bestünden hier Anknüpfungspunkte zur weiteren Verzweigung.

6.1.2 Das Paar DAD[^]DAD ADA[^]ADA

Als alternatives zweites Paar neben der DAAD ADDA-Sequenz wurde der Literatur die DAD[^]DAD ADA[^]ADA-Einheit entlehnt. Ein selbst dargestelltes und ein käufliches Barbitursäurederivat (**104** respektive **99**) wurden zusammen mit dem modifizierten Barbitursäurerezeptor **98** untersucht. Die Paare zeigten hohe Assoziationskonstanten von 4100 M^{-1} (**104**) bzw. 60000 M^{-1} (**99**), der höhere Wert wurde auf den planarereren Molekülbau und die geringere sterische Hinderung der Assoziation durch Alkylsubstituenten bei **99** zurückgeführt. Bei der Untersuchung von Fehlpaarungen fanden sich keine unerwünschten Kreuzselektivitäten zwischen den Verbindungen **1**, **2**, **98** und **99** bzw. **104**, die Domänen waren demnach zum Einsatz im geplanten Dendrimer geeignet.

Die DAD[^]DAD-Einheit **98** war durch Einführung einer Iodfunktion an ihrer "Außenseite" zur weiteren Verknüpfung mit Kern- oder Verzweigungseinheiten vorbereitet.

6.1.3 Kern- und Verzweigungseinheiten

Der Versuch, die aus der Darstellung der DAAD-Einheit **1** bekannte Synthesesequenz (Friedländerkondensation von Cyanacetamid (**27**) mit Diaminopyridincarbaldehyd **26** und anschließende Acylierung zur Steigerung der Löslichkeit) zur Bildung eines Kernmoleküls anzuwenden, gelang nicht: Die Kondensation eines dreifachen Cyanacetamides **32** mit **26** führte zu einem nicht vollständig charakterisierbaren Produkt (**36**), das vermutlich nur zwei Naphthyridineinheiten ausgebildet hatte. Acylierungsversuchen, die eine bessere Löslichkeit des Produktes erbringen sollten, war kein Erfolg beschieden, hier könnte die Amid-N-

Substitution durch Alkylreste hinderlich sein. Auch die Darstellung eines verknüpfungsfähig substituierten monomeren DAAD-Systems **48** gelang nicht. Wollte man das DAAD-System dennoch im geplanten Dendrimer verwenden, so fiel ihm damit die Rolle der nicht weiter verzweigten "Endkappe" in der äußersten Sphäre zu.

Statt dessen war es aber möglich, je zwei Barbitursäuren als ADA[^]ADA-Einheiten zu zweifachen Kernen **117a** und **b** zu verknüpfen. Die Substanzen allein waren in Chloroform praktisch unlöslich, ließen sich aber unter Zuhilfenahme der komplementären Verbindung **98** solvatisieren und sollten sich somit zum Aufbau größerer Aggregate eignen.

Da die DAAD-Einheit nur als Monomeres verwendet werden konnte, musste die komplementäre ADDA-Einheit nur einfach funktionalisiert sein, um ins Innere des Dendrimers hinein auf eine Verzweigungsstelle gebunden zu werden. Damit war es unerheblich, dass eine zweifache Modifikation des symmetrischen Harnstoffes **2** nicht gelungen war (was ihn selbst zur Verzweigungsstelle gemacht hätte). Der prinzipiell beschriebene Aufbau eines Analogens mit einer Estergruppe an einem der beiden Pyridinringe, die als nun nötige einfache Funktionalisierung diente, konnte im Rahmen dieser Arbeit entscheidend verbessert werden, die Verbindung **25** wurde mit höherer Gesamtausbeute und geringerer Stufenzahl zugänglich.

Durch Reaktion mit Diaminobutan konnte **25** mit einem Spacer versehen werden, auch gelang es, zwei der erhaltenen ADDA-Einheiten **118** über eine Isophthalsäureeinheit zur Verzweigungseinheit **119** zu verbinden. Die inzwischen durch eine Sonogashira-Reaktion mit einer Acetylengruppe versehene DAD[^]DAD-Einheit **123** allerdings konnte auch unter Verdünnungsbedingungen nicht in einer weiteren palladiumvermittelten Kupplung mit der Iodverbindung **119** zu einer "echten" Verzweigung (ADDA)₂(DAD[^]DAD) umgesetzt werden, die zu einem selbstorganisierenden Dendrimer führen würde: Die Acetylenfunktion dimerisierte unter den Kupplungsbedingungen unvorhersehbarerweise oxidativ und bildete eine symmetrische (DAD[^]DAD)₂-Einheit **120**. Als zweifacher Kern war diese jedoch nicht tauglich, da sie wie so viele andere der hier dargestellten Verbindungen auch unter Komplementvermittlung in Chloroform unlöslich war.

Eine alternative Strategie könnte hier sein, die ADDA-Einheiten **118** über ein anderes Molekül zu verknüpfen, das bereits eine terminale Dreifachbindung trägt, und dieses mit der iodfunktionalisierten DAD[^]DAD-Einheit **98** zu koppeln. Als Verknüpfungsstelle böte sich

z. B. eine mit einem Propargylrest versehene Malonsäureeinheit an, die sich über das Säuredichlorid **134** (sh. **Abb. 43**) mit dem Amin **118** verbinden lassen sollte.

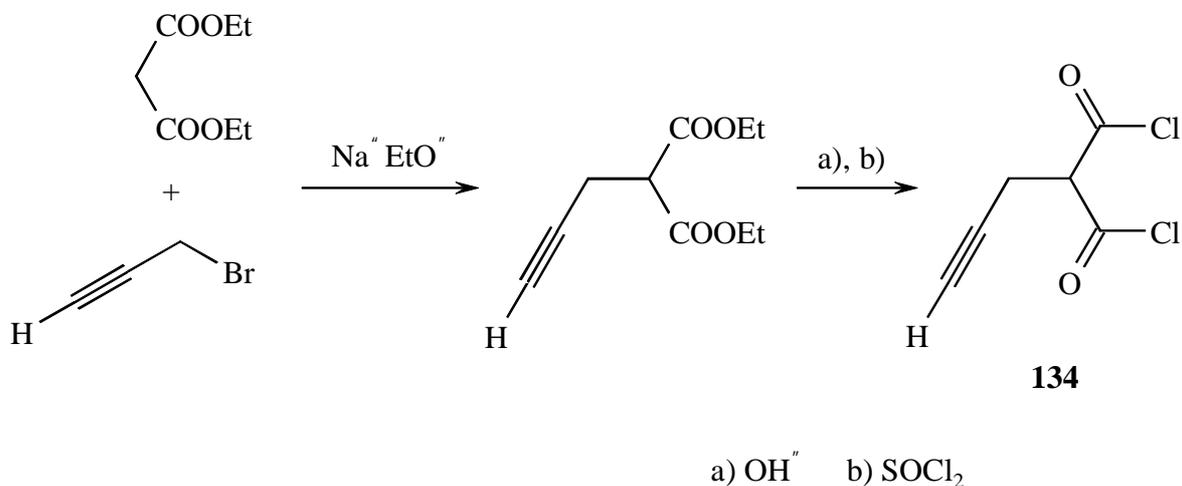


Abb. 43. Denkbare Syntheseweg zu einer Verzweigungsstelle für zwei ADDA-Moleküle **118**, die sich zur Anbindung an die DAD²DAD-Einheit **98** eignet.

6.2 ANALYSEN

Zur Charakterisierung der in dieser Arbeit untersuchten 1:1-Komplexe wurden in erster Linie die etablierten ¹H-NMR-Titrations verwandt. Aus der starken Änderung der Signale mutmaßlich an der Wasserstoffbrückenbildung beteiligter Protonen war ersichtlich, dass die Assoziation tatsächlich über die geplanten Erkennungsdomänen verlief. Die aus den Titrations erhältlichen Assoziationskonstanten K_{ass} für geplante und Fehlpaarungen gestatteten Aussagen über den Grad und die Selektivität der Komplexbildung, auch während dessen ablaufende Konformationsänderungen waren mitunter zu verfolgen.

Massenspektrometrie war leider auch bei Anwendung schonender Ionisierungsverfahren wie MALDI oder ESI nicht geeignet, um die geplanten Assoziate direkt nachzuweisen, es waren jeweils nur die eingesetzten Komponenten zu beobachten.

Mittels Gelpermeationschromatographie gelang es, die Anwesenheit neuer Spezies bei Mischung zweier komplementärer Komplexbildner qualitativ zu zeigen. Aufgrund der nach GPC-Maßstäben geringen Größe der untersuchten Teilchen ist eine quantitative Aussage über

die Ausmaße der Aggregate nicht möglich. Zusätzliche Experimente mit größengleichen, zur Bildung von Wasserstoffbrücken verschieden befähigten Molekülen zeigten aber, dass die gefundenen späten Lagen der Peaks und deren starkes Tailing für die Ausbildung kleiner, nichtkovalent gebundener Spezies charakteristisch sind.

Als hilfreich zur auch quantitativen Untersuchung der dargestellten Paare erwies sich die Dampfdruckosmometrie. Die gefundenen mittleren Molmassen der Assoziate ließen die Bestimmung von Assoziationsgraden zu, die bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Messtemperaturen mit den Ergebnissen der $^1\text{H-NMR}$ -Titrations vergleichbar waren. Auch für die 2:1-Komplexe $(\text{ADA}^{\wedge}\text{ADA})_2$ $2 \text{DAD}^{\wedge}\text{DAD}$ fanden sich mittlere Molmassen, die nach einer ersten Abschätzung mit den aus Einzelmessungen bekannten Assoziationsgraden für 1:1-Komplexe $\text{ADA}^{\wedge}\text{ADA}$ $\text{DAD}^{\wedge}\text{DAD}$ korrelierten.

In dieser Arbeit wurden also mehrere Messmethoden gefunden, die zeigen, dass zwischen den dargestellten Spezies Assoziation besteht und die prinzipiell geeignet sind, diesen Prozess mittels Assoziationsgraden und -konstanten auch quantitativ zu beschreiben. Für die 1:1-Komplexe war dies direkt möglich; bei sorgfältiger Erhebung eines präzisen, großen Datensatzes sollte es möglich sein, auch Aggregate höherer Stöchiometrie entsprechend zu behandeln; die größere Datendichte ist notwendig, weil in der mathematischen Analyse mehrere Parameter (für die beiden Bildungsgleichgewichte eines 2:1-Komplexes z. B. die Assoziationskonstanten $K_{\text{ass}, 1}$, $K_{\text{ass}, 2}$ und die Assoziationsgrade α und β) angepasst werden müssten.

6.3 QUO VADIS?

Eines der größten Probleme dieser Arbeit war die notorische Schwerlöslichkeit vieler heterocyclischer Systeme. So konnten Synthesewege mitunter nicht bis zum Ende beschritten werden, weil sich Zwischenprodukte durch Unlöslichkeit den versuchten Reaktionen entzogen; andere Wege führten zwar zum geplanten Produkt, doch war dies für Assoziationsversuche in Chloroform untauglich, weil es sich darin nicht löste. In manchen Fällen war eine nachträgliche Acylierung mit längerkettigen Säurederivaten möglich, oder die Substanzen wurden von vornherein mit langen Alkylsubstituenten in die Synthese eingesetzt. Ob die eingebrachten Substituenten allerdings tatsächlich eine bessere Löslichkeit bedingten, war nicht vorherzusehen, so führten die verzweigteren Alkylketten bei **75** oder **117b**, die eigentlich eine

instabilere Kristallpackung und damit einer leichtere Löslichkeit bedingen sollten, zu Produkten, die tendenziell *schwerer* löslich waren als ihre Analoga **68** bzw. **117a**. Vorhersagen sind nach den bisherigen Erfahrungen kaum möglich.

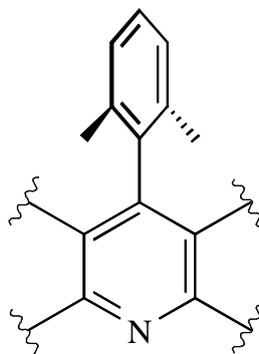


Abb. 44. *Denkbare Substitution zur Löslichkeitssteigerung heterocyclischer Systeme.*

Prüfungswert wäre es sicher, Substituenten *direkt* an die Heterocyclen zu knüpfen (sh. **Abb. 44**), die nicht coplanar zu diesen werden können und so eine dichte Stapelung der Moleküle im Kristall erschweren könnten. Eine andere Verbindungsklasse allerdings, die notorisch schlecht kristallisiert, sondern meist als amorpher Feststoff anfällt, sind - Dendrimere. Ein Weg aus der Schwerlöslichkeitsfalle wäre demnach vielleicht eine Kombination kovalent aufgebauter Dendronen mit sich selbst organisierenden verzweigten Strukturen.

Fernziel des Projektes "Dendritische Supermoleküle" ist die Selbstorganisation mesoskopischer Systeme, die entsprechende Eigenschaften wie Lichtstreuung, Gelbildung oder Filtrierbarkeit mit Ultrafiltrationsmembranen zeigen; Eigenschaften, die sich bei solchen dynamischen Assoziaten durch eine Vielzahl von Parametern wie Temperatur, Scherkräfte, Mischungsverhältnisse der Komponenten, Zusatz von Monomeren oder Lösungsmittelzusammensetzung steuern lassen sollten. Die Untersuchungen der dargestellten Paare (besonders AADA DDAD) haben aber bestätigt, dass man bezüglich der Stabilität und Selektivität von Wasserstoffbrückenassoziaten immer mit Überraschungen rechnen muss. Zum Aufbau von Aggregaten, die sich über mehrere Organisationssphären erstrecken und tatsächlich die Dimensionen kovalenter Dendrimere annehmen, bedarf es also eines erweiterten Repertoires von nicht-kovalenten Bindungsdomänen mit hohem Informationsgehalt, um stabile, nicht kreuzselektive Paare zu erhalten. Entsprechende Versuche zur Darstellung neuer Wasserstoffbrückensequenzen¹⁸⁷ sind ebenso im Gange wie solche zur Anwendung alternativer nicht-kovalenter Wechselwirkungen, nämlich die Komplexbildung von Metalloporphyrinen mit

Pyridinen¹⁸⁸. Zu Verzweigungseinheiten verbunden, sollte man damit tatsächlich zu mesoskopischen Systemen kommen. Die (ADA[^]ADA)₂-Einheit **117** und die (ADDA)₂-Einheit **119** sind ein erster Schritt.

EXPERIMENTELLER TEIL

7 VERWENDETE GERÄTE UND CHEMIKALIEN

7.1 GERÄTE

Schmelzpunktbestimmungen:

- Schmelzpunktbestimmungsgerät nach Dr. Tottoli, Fa. Büchi (bis 250°C).
- Electrothermal Melting Point Apparatus, Fa. Electrothermal Engineering Ltd. (bis 350°C).

Osmometrie:

- Vapour Pressure Osmometer 301A, Fa. Mechrolab Inc., Mountain View, USA¹⁸⁹.

Elementaranalysen:

- Elemental Analyzer 240, Fa. Perkin-Elmer, Überlingen.
- VarioEL, Fa. Elementaranalysensysteme GmbH, Hanau.

Gaschromatogramme:

- a) - Gaschromatograph GC 3400 mit FID, Fa. Varian, Palo Alto, USA.
 - Kapillarsäule OPTIMA 1, 25 m, Innendurchmesser 0.32 mm, Filmdicke 25 µm, Fa. Macherey-Nagel, Düren.
 - Trägergas Stickstoff, Flussrate 2 ml min⁻¹, Splitverhältnis 10:1.
- b) - Gaschromatograph GC 3300 mit FID, Fa. Varian, Palo Alto, USA.
 - Kapillarsäule OV 1701, 25 m, Innendurchmesser 0.32 mm, Filmdicke 25 µm, Fa. Macherey-Nagel, Düren.
 - Trägergas Stickstoff, Flussrate 2 ml min⁻¹, Splitverhältnis 10:1.
- Integrator 4290, Fa. Varian, Palo Alto, USA.

Die Notierung der Temperaturprogramme gaschromatographischer Untersuchungen wird in der Reihenfolge:

Starttemperatur/°C Haltezeit/min - Aufheizrate/°C min⁻¹ - Endtemperatur/°C Haltezeit/min

vorgenommen.

Gelpermeationschromatogramme:

- THF: - Trennsäule 600×20 mm, MZ-Gel SD plus, Porenweite 500 Å, Teilchengröße 10 µm, Fa. MZ Analysentechnik, Mainz.
 - 2×HPLC-Pumpe Waters 510, Fa. Waters Corp., Milford, USA.
 - Flussrate 8 ml min⁻¹.
- CHCl₃: - Trennsäule 300×8 mm, MZ-Gel SD plus, Porenweite 500 Å, Teilchengröße 5 µm, Fa. MZ Analysentechnik, Mainz.
 - HPLC-Pumpe Waters 600, Fa. Waters Corp., Milford, USA.
 - Flussrate 1 ml min⁻¹.
- Detektor: Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector, Fa. Waters Corp., Milford, USA.

Massenspektren:

- Massenspektrometer MAT 8230, Fa. Finnigan, Bremen (Elektronenstoß und chemische Ionisation)
- Massenspektrometer MAT 8200, Fa. Finnigan, Bremen (Elektronenstoß und chemische Ionisation)
- MALDI-TOF-Massenspektrometer, Eigenbau der Arbeitsgruppe Prof. Grottemeyer, Inst. f. Physikalische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.
- MALDI-TOF-Massenspektrometer Biflex III, Fa. Bruker-Daltonics, Karlsruhe.
- ESI-Massenspektrometer Esquire-LC 76, Fa. Bruker-Daltonics, Karlsruhe.

¹H-NMR-Spektren:

- 200-MHz-Spektren: NMR-Spektrometer AC 200, Fa. Bruker, Karlsruhe.
- 300-MHz-Spektren: NMR-Spektrometer AM 300, Fa. Bruker, Karlsruhe.
- 500-MHz-Spektren, zweidimensionale Spektren: NMR-Spektrometer DRX 500, Fa. Bruker, Karlsruhe.

Als interner Standard wurde bei Messungen in

- Deuteriochloroform Tetramethylsilan und bei
- [D₆]DMSO und [D₄]Essigsäure je das CD₂H-Restsignal verwendet.

Die Zuordnung von NH- und OH-Signalen wurde jeweils durch D₂O-Austausch abgesichert.

¹³C-NMR-Spektren:

- 75.5 MHz-Spektren: NMR-Spektrometer AM 300, Fa. Bruker, Karlsruhe.

- 125 MHz-Spektren: NMR-Spektrometer AM 500, Fa. Bruker, Karlsruhe.

IR-Spektren:

- FT-IR-Spektrometer Paragon 1000, Fa. Perkin-Elmer, Überlingen.

UV-Spektren:

- UV/Vis-Spektrometer Lambda 14, Fa. Perkin-Elmer, Überlingen.

7.2 COMPUTERPROGRAMME

- Beilstein Commander, Fa. Beilstein Informations-System GmbH.

- C-Design 3.0e, Fa. FoBasoft GmbH.

- MestRe-C 1.5, Departamento de Química Orgánica, Universidad de Santiago de Compostela.

- Millennium 32 Chromatography Manager, Fa. Waters Corp., Milford, USA.

- Sigma Plot 4.01, Fa. Microsoft, Seattle, USA.

- UV-WinLab 2.0, Fa. Perkin-Elmer, Überlingen.

- Word 6.0, Fa. Microsoft, Seattle, USA.

7.3 LÖSUNGSMITTEL

Die verwendeten Lösungsmittel waren mit Ausnahme von DMF und DMSO von technischer Qualität und wurden bei Bedarf wie folgt getrocknet:

Chloroform wurde über Kaliumcarbonat und Calciumchlorid unter Rückfluß gekocht und abdestilliert, wobei die ersten 10 % des Destillats verworfen wurden.

Deuteriochloroform für ¹H-NMR-Titrationsen wurde destilliert, wobei die ersten 10 % des Destillats verworfen wurden. Danach wurde es noch einmal über Kaliumcarbonat und Calciumchlorid unter Rückfluß gekocht und abdestilliert, wobei die ersten 10 % erneut verworfen wurden. Das Material wurde über Molsieb 4 Å im Kühlschrank gelagert.

Dichlormethan wurde über Kaliumcarbonat und Calciumchlorid unter Rückfluß gekocht und abdestilliert, wobei die ersten 10 % des Destillats verworfen wurden.

DMF wurde wasserfrei von der Fa. Fluka bezogen und über Molsieb 4 Å gelagert.

DMSO wurde wasserfrei von der Fa. Merck bezogen und über Molsieb 4 Å gelagert.
Ethanol wurde mit Natrium unter Rückfluß gekocht und abdestilliert.
Methanol wurde mit Natrium unter Rückfluß gekocht und abdestilliert.
Pyridin wurde über Kaliumhydroxid unter Rückfluß gekocht, abdestilliert und über Molsieb 4 Å gelagert.
THF wurde nach Destillation von Kaliumhydroxid und Triphenylphosphin über Lithiumaluminiumhydrid in Gegenwart von Triphenylmethan bis zur Rotfärbung unter Rückfluß gekocht und abdestilliert.
Toluol wurde destilliert, wobei die ersten 10 % des Destillats verworfen wurden.
Diethylether wurde vor Gebrauch generell von Kaliumhydroxid und Triphenylphosphin destilliert.
Anderenfalls wurden alle Lösungsmittel ohne weitere Aufbereitung verwendet.

7.4 CHEMIKALIEN

Acetonitril wurde von Phosphorpentoxid destilliert.
5-Aminoisophthalsäure, pract., > 97 %, Fa. Fluka.
2-Amino-4-methylpyridin, purum, > 99 %, Fa. Fluka.
Ammoniak, 25 % oder 33 %, Fa. Riedel-de Haën.
Ammoniumsulfamat, puriss., > 99 %, Fa. Riedel-de Haën.
Benzil, z. Synthese, > 99 %, Fa. Merck-Schuchardt.
1,8-Bis(N,N-dimethylamino)-naphthalin, purum, > 99 %, Fa. Fluka.
Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-dichlorid, 98 %, Fa. Aldrich.
Bromdodecan, purum. ~ 97 %, Fa. Fluka.
1-Brom-2-(2-methoxyethoxy)-ethan, 90 %, Fa. Aldrich.
1-Brom-3-methylbutan, pract., ~ 95 %, Fa. Fluka.
tert-Butylacetylchlorid, puriss., > 99 %, Fa. Fluka.
n-Butylisocyanat, 98 %, Fa. Aldrich.
n-Butylisothiocyanat, z. Synthese, > 99 %, Fa. Merck-Schuchardt.
n-Butyllithium, 2.5 M Lösung in Hexanfraktion, Fa. Aldrich.
Chlorameisensäureethylester, Fa. Bayer.
Chlorameisensäuretrichlormethylester, 97 %, Fa. Aldrich.

Cyanessigsäureethylester, purum, ~ 99 %, Fa. Fluka.
1,4-Diaminobutan, purum, > 98 %, Fa. Fluka.
2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidin, purum, > 99 %, Fa. Fluka.
2,6-Diaminopyridin, 98 %, Fa. Aldrich.
1,6-Dibromhexan, pract., ~ 97 %, Fa. Fluka.
Diphenylphosphorylazid, ~ 95 %, Fa. Fluka.
n-Dodecylamin, purum, > 98 %, Fa. Fluka.
N-Formylmorpholin, purum, > 98 %, Fa. Fluka.
Guanidiniumhydrochlorid, > 99 %, Fa. Merck-Schuchardt.
Kalium-tert-butylat, pract., > 97 %, Fa. Fluka.
Nicotinamid, > 99.5 %, Fa. Fluka.
Önanthsäureanhydrid, purum, ~ 97 %, Fa. Fluka.
Oxalylchlorid, purum, dest., ~ 98 %, Fa. Fluka.
Pivaloylchlorid, purum, > 98 %, Fa. Fluka.
Pyridin-2-carbonsäure, z. Synthese, > 98 %, Fa. Merck-Schuchardt.
a-Pyridon, 97 %, Fa. Aldrich.
Sebacinsäurediethylester, z. Synthese, > 95 %, Fa. Merck-Schuchardt.
Tetrabutylammoniumfluorid, purum, > 97 %, Fa. Fluka.
Triethylamin wurde von Kaliumhydroxid destilliert.
Trimethylsilylacetylen, 98 %, Fa. Aldrich.
Tris(2-aminoethyl)-amin, pract., ~ 95 %, Fa. Fluka.
Valeriansäureanhydrid, purum, > 98 %, Fa. Fluka.
dValerolacton, pract., Fa. Fluka.
Valeroylchlorid, > 98 %, Fa. Aldrich.
N-n-Butyl-N'-2-pyridylharnstoff,
3-Cyano-2,7-bis(valeroylamino)-1,8-naphthyridin und
N,N'-Bis(2-pyridyl)-harnstoff wurden freundlicherweise von Dr. C. Kühl in ausreichender
Menge hinterlassen⁵¹, das gleiche galt für
2-Chlorisonicotinsäure von Dipl.-Chem. A. Uphoff^{94, 190}.

Alle anderen Chemikalien waren von technischer Qualität und wurden ohne weitere Aufbereitung eingesetzt.

7.5 ADSORBENTIEN

- Aluminiumoxid N, Fa. Macherey-Nagel.
- Kieselgel, 0.04-0.063 mm, Fa. Macherey-Nagel.
- DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Fa. Merck-Schuchardt.
- DC-Fertigfolien POLYGRAM[®] ALOX N/UV₂₅₄, Fa. Macherey-Nagel.

Even things that are true can be proved.

*Oscar Wilde*¹⁹¹

8 SYNTHESSEN

Anmerkungen:

Bei extraktiven Aufarbeitungen wurde das Extraktionsmittel in Portionen von je etwa 25 bis 30 % des Volumens der extrahierten Phase verwandt, bei Kleinstansätzen (~10 ml) bis 50 %.

Wenn nicht anders angegeben, versteht sich unter der Lösungsmittelbezeichnung "Ether" Diethylether, "Hexan" steht für das technische Produkt "Hexan-Isomerengemisch".

Bei den ¹H-NMR-Spektren vieler (besonders amidischer) Verbindungen sind die NH-Signale extrem breit und daher nicht zuverlässig zu integrieren, die Integrale fallen dann kleiner aus, als die Strukturformel verlangt.

8.1 DAS PAAR DAAD ADDA

8.1.1 2-Ethoxycarbonylamino-4-methylpyridin (**10**)

Eine Lösung von 8.51 g (78.7 mmol) 2-Amino-4-methylpyridin in 40 ml trockenem Pyridin wurde unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung mit 7.50 ml (78.7 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt und 15 h in den Kühlschrank gestellt. Die fast vollständig durchkristallisierte Mischung wurde in 10 ml Wasser suspendiert und auf 120 ml Wasser gegeben. Nach 10 min wurde der farblose Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisation aus Ethanol gewann man 8.82 g farblose Nadeln vom Schmp. 124 - 126°C, die dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 20:1) durch Vergleich mit authentischen Proben als Gemisch des gewünschten Urethans **10** ($R_f = 0.65$) und des Folgeproduktes, des Harnstoffs **11**, ($R_f = 0.41$) identifiziert wurden. Aus dem Verhältnis des 3-H-Signals zu den 5- und 6-H-Signalen im ¹H-NMR-Spektrum konnte auf einen Harnstoffanteil von etwa 24 Mol-% geschlossen werden, da das 3-H-Signal des Harnstoffs nicht als scharfer Peak auftritt (sh. ¹H-NMR-Daten von **11**). Da **11** in Dichlormethan alleine chromatographisch immobil war, wurde die Mischung mit diesem

Lösungsmittel über Kieselgel chromatographiert, bis das Produkt die Säule fast passiert hatte (Fluoreszenz bei 366 nm). Darauf wurden dem Laufmittel 5 % Methanol zugesetzt und die Chromatographie wurde zu Ende geführt. So erhielt man einen farblosen Feststoff. Es gelang nicht, den noch merklich mit **10** verunreinigte Harnstoff **11**, wie in der Lit.⁹³, beschrieben durch Umkristallisation zu reinigen.

Ausbeute: 5.80 g (41 %), (Lit.⁹³: 66 %).

Schmp.: 125 - 127°C, (Lit.⁹³: 124 - 126.5°C).

Anmerkung: Die vor der in der Lit.⁹³ nicht beschriebenen Chromatographie erhaltenen 8.82 g entsprechen „62 %“. Da dort zum gleichen Folgeprodukt verarbeitet wird und weder ¹H-NMR- noch Massenspektren angefertigt wurden, ist verständlich, daß der Fehler dort nicht bemerkt wurde, zumal die Schmp. der Mischung und des Zielproduktes zufällig übereinstimmen und die Mischung mit unverändertem Schmp. rekristallisiert. Auch kommen die theoretischen Werte einer Elementaranalyse der vorgefundenen Mischung denen fürs Zielproduktes recht nahe. Die Ergebnisse sind - mitarbeiterunabhängig⁹⁴ - exakt reproduzierbar.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3179 cm⁻¹ (N-H), 2985 (aliph. C-H), 1731 (C=O), 1220 (C-O).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.36 (s, 3 H, CH₃), 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 6.61 (d, J = 5.2 Hz, Ar-5-*H*), 7.88 (s, 1 H, Ar-3-*H*), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1 H, Ar-6-*H*), 9.79 (br. s, 1 H, NH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (80) [M]⁺, 135 (23) [M - OC₂H₅]⁺, 108 (100) [M - OC₂H₅ - HCN]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 181 (100) [M + 1]⁺.

8.1.2 *N,N'*-Bis(4-methyl-2-pyridyl)-harnstoff (**11**)

1.00 g (5.55 mmol) **10** und 1.20 g (11.1 mmol) 2-Amino-4-methylpyridin wurden unter Stickstoffatmosphäre mit 0.23 g (5.6 mmol) α -Pyridon in 35 ml trockenem Pyridin 4 d zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wurde i. Vak. eingedunstet und nach Trocknung an der Ölpumpe in Dichlormethan aufgenommen. Durch viermalige Extraktion mit genau auf pH 4 gestellter Salzsäure wurde das überschüssige Aminopyridin entfernt. Der nach Trocknung der org. Phase über Magnesiumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene Rückstand wurde

aus Cyclohexan, dem in der Wärme bis zur Klärung Ethanol zugesetzt wurde, umkristallisiert. So erhielt man farblose Kristalle.

Ausbeute: 0.51 g (38 %), (Lit.⁹³: 69 %).

Schmp.: 208 - 211°C (Cyclohexan/Ethanol), [Lit.⁹³: 222 - 224°C (Ethanol)].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3252 cm⁻¹ (N-H), 3054 (arom. C-H), 1692 (C=O), 1569, 1515, 1475 (arom.).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.37 (s, 6 H, CH₃), 6.81 (d, J = 5.2 Hz, 2 H, Ar-5-*H*), 7.0 - 7.9 (br. s, 2 H, Ar-3-*H*), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 2 H, Ar-6-*H*); die NH-Signale sind bis zur Unkenntlichkeit verbreitert.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 242 (11) [M]⁺, 135 (34) [M - PyrNH]⁺, 108 (100) [M - PyrNH - HCN]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 243 (100) [M + 1]⁺, 109 (51) [M - PyrNH - CN]⁺.

8.1.3 *N*-(4-Carboxy-2-pyridyl)-*N'*-(4-methyl-2-pyridyl)-harnstoff (13)

In 5 ml einer 1:1-Mischung von Wasser und Pyridin wurden 100 mg (413 μ mol) **11** und 280 mg (1.77 mmol) Kaliumpermanganat 2 h bei 90°C und danach 15 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Zerstörung des überschüssigen Permanganats wurde die Mischung mit 0.2 ml (2.6 mmol) Isopropanol versetzt, 90 min auf 80°C erhitzt und heiß filtriert. Das Filter wurde mit 10 ml heißem Wasser nachgewaschen. Im Filtrat fielen beim Abkühlen 30 mg farblosen Feststoffes aus, der als Edukt **11** identifiziert wurde. Das Filtrat wurde mit 2 N Salzsäure auf pH 4 gestellt und mit dem gleichen Volumen Dichlormethan heftig gerührt. Der dabei ungelöst zurückbleibende Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, durch Zentrifugation abgetrennt und i. Vak. getrocknet. Es handelte sich um einen grauen, feinen Feststoff.

Ausbeute: 12 mg (11 %).

Schmp.: 250 - 255°C (Zers., Gasentw.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3435 cm⁻¹ (COOH), 3000 (arom. C-H), 1707 (COOH), 1578 (CONH).

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 2.31 (s, 3 H, CH₃), 6.90 (ddd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 1.5 Hz, J_3 = 0.7 Hz, 1 H, Ar-5'-*H*), 7.46 (dd, J_1 = 5.1 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1 H, Ar-6'-*H*), 7.48 (br. s, 1 H, NH), 8.16 (dd, J_1 = 5.1 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1 H, Ar-5-*H*), 8.34 (br. s, 1 H, NH), 8.43 (dd, J_1 =

5.1 Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1 H, Ar-6-*H*), 10.3 (br. s, 0.7 H, COOH). Ar-3-*H* und Ar-3'-*H* wurden nicht detektiert.

MS: Die Substanz zeigte schon vor dem Verdampfen im Massenspektrometer starke Gasentwicklung.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 272 (< 1) $[M]^+$, 134 (56) $[H_3CPyrNCO]^+$, 108 (100) $[H_3CPyrNH_2]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 151 (8) $[M - PyrCOOH + 1]^+$, 135 (35) $[H_3CPyrNCO + 1]^+$, 109 (100) $[H_3CPyrNH_2 + 1]^+$.

8.1.4 2-Aminoisonicotinsäure (18)

Eine Lösung von 3.00 g (19.0 mmol) 2-Chlorisonicotinsäure in 55 ml 33proz. Ammoniak wurde in einen Stahlautoklaven mit Glaseinsatz gegeben. Der Behälter wurde verschlossen und 24 h auf 190°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde im offenen Kolben 1 h bei 80°C gerührt, um den Ammoniak zu vertreiben, anschließend wurde das Wasser i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde 30 min in 25 ml 2 N Salzsäure gerührt, der verbleibende Feststoff wurde abzentrifugiert, noch einmal mit 25 ml 2 N Salzsäure gewaschen und erneut zentrifugiert. Das so zurückgewonnene Edukt wog 0.79 g. Die vereinigten Überstände wurden mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, der dabei abgeschiedene Feststoff wurde abzentrifugiert, noch einmal mit Wasser gewaschen und erneut zentrifugiert. Nach Trocknung i. Vak. über Blaugel erhielt man einen blassrosafarbenen, 1H -NMR-spektroskopisch einheitlichen Feststoff.

Ausbeute: 2.23 g (85 %), (Lit.⁹⁹: 50 %).

Schmp.: 340 - 360°C (Zers.), [Lit.⁹⁹: 300 - 350°C (Zers.)].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3279$ cm⁻¹ (N-H), 1696 (C=O), 1640 (N-H), 1594, 1445 (arom.).

1H -NMR (200 MHz, D₂O, NaOD): $\delta = 6.85$ (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H, Ar-3-*H*), 6.91 (dt, $J_d = 5.5$ Hz, $J_t = 0.7$ Hz, Ar-5-*H*), 7.88 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, Ar-6-*H*).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 138 (100) $[M]^+$, 121 (4) $[M - NH_3]^+$, 111 (18) $[M - HCN]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 139 (100) $[M + 1]^+$.

8.1.5 2-Aminoisonicotinsäuremethylester (19)

3.00 g (21.7 mmol) **18** wurden in 30 ml trockenem Methanol suspendiert, mit 1.18 ml (2.16 g; 22.2 mmol) konz. Schwefelsäure versetzt und 12 h zum Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde nach mehreren Stunden homogen. Der Ansatz wurde i. Vak. auf etwa 1/3 eingengt, mit festem Natriumhydrogencarbonat entsäuert, mit 30 ml Wasser versetzt und viermal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedunstet. Die erhaltenen hellbraunen Blättchen waren ¹H-NMR-spektroskopisch rein.

Ausbeute: 2.02 g (61 %), (Lit.⁹⁴: 67 %).

Schmp.: 139 - 140°C, (Lit.⁹⁶: 148°C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3440, 3298 cm⁻¹ (N-H), 3175 (arom. C-H), 1725 (C=O), 1627 (N-H), 1552, 1492, 1450 (arom.).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.92 (s, 3 H, CH₃), 4.68 (br. s, 2 H, NH₂), 7.07 (d, J = 1.3 Hz, 1 H, Ar-3-*H*), 7.17 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 1.3 Hz, 1 H, Ar-5-*H*), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1 H, Ar-6-*H*).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 152 (100) [M]⁺, 121 (26) [M - OCH₃]⁺, 94 (29) [M - COOCH₃ + 1]⁺, 93 (28) [M - COOCH₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 153 (100) [M + 1]⁺.

8.1.6 N-(4-Methoxycarbonyl-2-pyridyl)-N'-(2-pyridyl)-harnstoff (25)

Eine Suspension/Lösung von 2.00 g (13.2 mmol) **19**, 1.58 g (12.8 mmol) Pyridin-2-carbonsäure, 1.8 ml (12.8 mmol) Triethylamin und 2.8 ml (12.8 mmol) Diphenylphosphorylazid in 56 ml trockenem Benzol wurde 12 h zum Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde in der Wärme bald homogen, nach etwa 5 h schied sich ein erster Niederschlag ab. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Benzol nachgewaschen. Bei dem gelben Feststoff handelte es sich um dünn-schichtchromatographisch und ¹H-NMR-spektroskopisch reines Produkt.

Ausbeute: 2.23 g (64 %), (Lit.⁹⁴: 33 % nach einer anderen Methode).

Schmp.: 205 - 208°C, (Lit.⁹⁴: 210 - 212°C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3500, 3300 - 3021 cm^{-1} (N-H, arom. C-H), 1734, 1707 (C=O), 1576, 1560, 1522 (arom.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.97 (s, 3 H, CH_3), 7.01 (ddd, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, $J_3 = 1.1$ Hz, 1 H, Ar-5'-H), 7.55 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 1 H, Ar-5-H), 7.70 (ddd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz, $J_3 = 1.9$ Hz, 1 H, Ar-4'-H), 8.37 (ddd, $J_1 = 5.0$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, 1 H, Ar-6'-H), 8.49 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1 H, Ar-6-H). Die Ar-3,3'-H- und NH-Signale wurden nicht detektiert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 3.91 (s, 3 H, CH_3), 7.07 (ddd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, $J_3 = 1.1$ Hz, 1 H, Ar-5'-H), 7.49 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1 H, Ar-5-H), 7.64 (br. d*, $J \approx 6$ Hz, 1 H, Ar-3'-H), 7.79 (ddd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, $J_3 = 1.9$ Hz, 1 H, Ar-4'-H), 8.31 (ddd, $J_1 = 5.0$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, 1 H, Ar-6'-H), 8.38 (br. s, 1 H, Ar-3-H), 8.49 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1 H, Ar-6-H), 10.24 (br. s, 0.8 H, N'H), 10.98 (br. s, 0.6 H, NH).

* Das Signal enthält natürlich theoretisch mehrere Aufspaltungen, durch die breiten Banden konnte jedoch nur eine Kopplungskonstante abgeschätzt werden.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 272 (11) $[\text{M}]^+$, 241 (7) $[\text{M} - \text{OCH}_3]^+$, 179 (28) $[\text{M} - \text{HN}^+\text{Pyr}]^+$, 152 (85) $[\text{M} - \text{OCNPyr}]^+$, 121 (57) $[\text{M} - \text{OCNPyr} - \text{OCH}_3]^+$, 94 (100) $[\text{M} - \text{OCNPyr} - \text{OCH}_3 - \text{HCN}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 273 (100) $[\text{M} + 1]^+$, 179 (62) $[\text{M} - \text{HN}^+\text{Pyr}]^+$, 153 (80) $[\text{M} - \text{OCNPyr}]^+$, 121 (73) $[\text{M} - \text{OCNPyr} - \text{OCH}_3]^+$, 95 (54) $[\text{M} - \text{OCNPyr} - \text{OCH}_3 - \text{HCN}]^+$.

8.1.7 2,6-Bis(pivaloylamino)-pyridin (34)

Zu einer Suspension von 19.8 g (181 mmol) 2,6-Diaminopyridin und 60 ml (433 mmol) Triethylamin in 200 ml trockenem Dichlormethan gab man unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung tropfenweise eine Lösung von 49 ml (400 mmol) Pivaloylchlorid in 60 ml trockenem Dichlormethan. Die Mischung wurde noch 21 h gerührt, wobei sie sich auf Raumtemp. erwärmte. Nach Zugabe von 35 ml Wasser wurde die org. Phase abgetrennt, einmal mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erbrachte einen festen Rückstand, der aus Cyclohexan umkristallisiert wurde. Man erhielt einen blassgrauen Feststoff.

Ausbeute: 43.2 g (84 %), (Lit.¹⁰⁴: 94 %).

Schmp.: 109°C, (Lit.¹⁰⁴: 110°C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3476, 3423, 3303 cm⁻¹ (N-H), 2963, 2868 (aliph. C-H), 1684 (C=O), 1585, 1506 (arom.).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (s, 18 H, CH₃), 7.69 (m_c, 1 H, 4-H), 7.73 (br. s, 2 H, NH), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, 3-H, 5-H).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 277 (44) [M]⁺, 220 (12) [M - C(CH₃)₃]⁺, 193 (100) [M - C(CH₂)₃ - HCN]⁺, 136 (28) [M - 2 C(CH₃)₃ - HCN]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 278 (100) [M + 1]⁺.

8.1.8 2,6-Diaminopyridin-3-carbaldehyd (26)

Eine Lösung von 4.00 g (14.4 mmol) **34** in 55 ml trockenem THF wurde unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung binnen 15 min mit 20 ml (50 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M Lösung in Hexan) versetzt. Die Mischung wurde 17 h unter Stickstoff im Kühlschrank verwahrt, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel, der im Stickstoffgegenstrom aufgerührt werden musste, um bei der dann unter Eiskühlung erfolgenden Zugabe von 3.6 ml (26 mmol) *N*-Formylmorpholin in 15 ml trockenem THF eine Rührbarkeit des Ansatzes zu erreichen. Nach vierstdg. Rühren, währenddessen sich die Mischung auf Raumtemp. erwärmte, wurde diese auf 100 ml Wasser gegeben und viermal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die org. Phasen wurden einmal mit konz. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedunstet. Der braune, harzige Rückstand (4.73 g) wurde unter Stickstoffatmosphäre 4.5 h in 100 ml 2 N Kalilauge, die zuvor 1 h im Ultraschallbad entgast worden war, zum Rückfluss erhitzt. Nach rascher Abkühlung im Eisbad wurde die Mischung siebenmal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedunstet. Umkristallisieren des Rückstandes aus Hexan/Ethylacetat erbrachte 584 mg gelblichen Feststoffes, durch Eindunsten und erneutes Umkristallisieren der Mutterlauge erhielt man weitere 331 mg Produkt.

Ausbeute: 915 mg (46 %), (Lit.¹⁰⁴: 71 %).

Schmp.: 156 - 158°C, (Lit.¹⁰⁴: 158.5 - 159.5°C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3457, 3352, 3220, 3163 cm^{-1} (N-H), 2751 (OC-H), 1601 (C=O), 1542, 1498, 1411 (arom.).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 4.85 (s, 2 H, 6-NH₂), 5.90 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, 5-H), 8.00 (br. s, 2 H, 2-NH₂), 9.52 (s, 1 H, CHO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 137 (100) [M]⁺, 109 (47) [M - CO]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 138 (100) [M + 1]⁺.

8.1.9 Tris[2-(cyanomethylcarbonylamino)-ethyl]-amin (32)

5.0 ml (33 mmol) Tris(2-aminoethyl)amin wurden unter Eiskühlung zu 10.7 ml (100 mmol) Cyanessigsäureethylester gegeben, wobei sich bald ein nadeliger Niederschlag bildete. Die Mischung wurde 16 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Die fast vollständig durchkristallisierte Masse wurde in der restlichen Flüssigkeit zerdrückt, abgesaugt und mit Ethanol und wenig Ether gewaschen. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol und wenig Wasser umkristallisiert. Man erhielt hellbraune Kristalle. Wiederholtes Umkristallisieren erbrachte farblose Kristalle, eine Erhöhung des Schmp. war jedoch nicht mehr zu beobachten.

Ausbeute: 7.9 g (69 %).

Schmp.: 145 - 147°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3288, 3261 cm^{-1} (N-H), 2958, 2928, 2833 (aliph. C-H), 2261 (C \equiv N), 1651, 1568 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ a) (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = ~2.5 (vom [D₅]DMSO-Signal überdeckt) (N(CH₂)₃), 3.13 (br. q (vermutlich dt mit ähnlichen $J_{1,2}$), J = 5.9 Hz, 6 H, CONHCH₂), 3.64 (s, 6 H, CNCH₂), 8.12 (t, J = 5.1 Hz, 3 H, NH); **b) (200 MHz, [D₆]DMSO und ein Tropfen D₂SO₄):** δ = 3.1 - 3.4 (m, 6 H, CONDCH₂), 3.4 - 3.6 (m, 6 H, DN⁺(CH₂)₃), 3.76 (s, 6 H, CNCH₂); **c) (200 MHz, [D₄]Essigsäure):** δ = 3.4 - 3.9 [unstrukturiertes, nicht grundliniengetrentes Multipllett mit Maxima bei 3.57, 3.66 und 3.74 ppm, Zuordnung wie b)].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 250 (78) [M - CNCH₂CONHCH₂]⁺, 111 (100) [CNCH₂CONH(CH₂)₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 348 (68) [M + 1]⁺, 281 (100) [M - CNCH₂CO + 1]⁺.

Analyse: C₁₅H₂₁N₇O₃ ber.: C 51.87 H 6.03 N 28.22,
gef.: C 51.85 H 6.05 N 28.12.

8.1.10 Versuch zur Darstellung von Tris{2-[(2,7-diamino-1,8-naphthyridin-3-yl)-carbonylamino]-ethyl}-amin (**36**)

100 mg (729 μ mol) **26**, 84.4 mg (243 μ mol) **32** und 0.3 ml (3 mmol) Piperidin in 40 ml trockenem Ethanol wurden unter Stickstoffatmosphäre 4 d zum Rückfluss erhitzt. Nach 2.5 d hatte sich dabei bereits ein gelbbrauner Niederschlag gebildet. Die Mischung wurde abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und 2 d i. Vak. getrocknet. Der erhaltene gelbbraune Feststoff war nur in Säuren löslich, eine Umkristallisation misslang.

¹H-NMR- und massenspektroskopisch konnte die Anwesenheit von Naphthyridingruppen festgestellt werden, andererseits zeigte das IR-Spektrum noch Nitrilgruppen an. Aus dem Integrationsverhältnis der Aromaten- und der Alkylsignale (1:2.2) im ¹H-NMR-Spektrum konnte ein (durchschnittlicher ?) Umsatz an zwei der drei reaktionsfähigen Stellen von **32** abgeschätzt werden (Theoretisches Verhältnis für die Bisnaphthyridinverbindung: 1:2.33). Ein aussagekräftiger Massenpeak konnte nicht beobachtet werden.

Ausbeute: 88 mg.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3325, 3120 cm⁻¹ (N-H), 2940, 2821 (aliph. C-H), 2186 (C \equiv N), 1620, 1580 (C=O).

¹H-NMR (200 MHz, [D₄]Essigsäure): δ = 3.3 - 4.3 (unstrukturiertes, nicht grundliniengetrenntes Multiplett mit Maxima bei 3.81, 3.88 und 3.95 ppm, 13.2 H, CNCH₂, CONDCH₂ und DN⁺(CH₂)₃) (vergl. ¹H-NMR c) von **32**), 6.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H, Ar-6-*H*), 7.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H, Ar-5-*H*), 8.38 (s, 2 H, Ar-4-*H*).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 229 (100) [(NH₂)₂NaphthyridinCONH(CH₂)₂ - H]⁺, 203 (49) [(NH₂)₂NaphthyridinCONH(CH₂)₂ - HCN]⁺, 187 (65) [(NH₂)₂NaphthyridinCO]⁺, 160 (75) [(NH₂)₂NaphthyridinCO - HCN]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 230 (100) [(NH₂)₂NaphthyridinCONH(CH₂)₂]⁺, 204 (43) [(NH₂)₂NaphthyridinCONH(CH₂)₂ - HCN + 1]⁺, 161 (48) [(NH₂)₂NaphthyridinCO - HCN + 1]⁺.

8.1.11 2-Amino-6-valeroylaminopyridin-3-carbaldehyd (37a)

Eine Mischung von 97.2 mg (709 μmol) **26** und 138 mg (700 μmol) Valeriansäureanhydrid in 9 ml trockenem Toluol wurde unter Stickstoffatmosphäre 24 h zum Rückfluss erhitzt. Ein Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 20:1) zeigte neben Edukt ($R_f < 0.1$) eine neue Substanz ($R_f = 0.43$). Der Ansatz wurde i. Vak. eingedunstet und 2 h bei 100°C, danach 16 h bei Raumtemp. im Ölpumpenvak. getrocknet. Der glasartige Rückstand wurde in Dichlormethan/Methanol, 20:1, aufgenommen und mit dem selben Laufmittel über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt eine gelbe, $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch saubere, kristalline Substanz, die für analytische Zwecke aus Hexan und wenig Ethanol umkristallisiert werden konnte.

Ausbeute: 72.6 mg (46 %).

Schmp.: 116 - 117°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3392, 3325, 3165 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 2955, 2929 (aliph. C-H), 2866 (OC-H), 1671, 1517 (C=O), 1510, 1451 (arom.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 1.40 (tq, $J_{1,2} = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2CH_3), 1.70 (tt, $J_1 = 7.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.39 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H, COCH_2), 7.65 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H, Ar-5-H), 7.80 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$ und br.s., 2 H, Ar-4-H und NH; nach D_2O -Austausch: d, 1 H, Ar-4-H), 9.73 (s, 1 H, CHO). Die NH_2 -Gruppe wurde nicht detektiert, vergl. $^1\text{H-NMR}$ von **37b**.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 221 (40) $[\text{M}]^+$, 192 (7) $[\text{M} - \text{CHO}]^+$, 137 (100) $[\text{M} - \text{H}_9\text{C}_4\text{CO} + \text{H}]^+$, 109 (90) $[\text{M} - \text{H}_9\text{C}_4\text{CO} - \text{CO}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 222 (100) $[\text{M} + 1]^+$.

HRMS: ber.: 221.11642, gef.: 221.11630 ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$),

ber.: 222.11978, gef.: 222.11970 ($\text{C}_{10}^{13}\text{CH}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$).

8.1.12 2-Amino-6-heptanoylaminopyridin-3-carbaldehyd (37b)

608 mg (4.43 mmol) **26** und 1.20 ml (4.52 mmol) Önanthsäureanhydrid in 30 ml trockenem Toluol wurden unter Stickstoffatmosphäre 20 h zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wurde i. Vak. eingedunstet und 16 h im Ölpumpenvak. getrocknet. Der braune, harzige Rückstand

wurde in Dichlormethan/Methanol, 20:1, aufgenommen und mit dem selben Laufmittel über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt einen gelben, kristallinen Feststoff ($R_f = 0.55$), der aus wenig Cyclohexan, dem in der Wärme bis zur Klärung einige Tropfen Ethanol zugesetzt wurden, umkristallisiert wurde. Er wog 388 mg. Eindunsten der Mutterlauge, erneute Chromatographie und Umkristallisation erbrachten weitere 38 mg Produkt.

Ausbeute: 426 mg (39 %).

Schmp.: 114 - 116°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3389, 3329 (N-H), 2931 (aliph. C-H), 1673, 1591, 1517 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CH_3), 1.2 - 1.5 (m, 6 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.6 - 1.8 (m, 2 H, COCH_2CH_2), 2.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H, COCH_2), 5.6 - 7.3 (br. s, 0.7 H, NH_2), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, Ar-5-*H*), 7.80 und 7.81 (br. s und d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, *NH* und Ar-4-*H*; nach D_2O -Austausch: d, 1 H, Ar-4-*H* bei 7.81 ppm), 9.73 (s, 1 H, *CHO*).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 249 (33) $[\text{M}]^+$, 206 (3) $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7]^+$, 192 (9) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9]^+$, 137 (100) $[\text{M} - \text{H}_{13}\text{C}_6\text{CO} + \text{H}]^+$, 109 (55) $[\text{M} - \text{H}_{13}\text{C}_6\text{CO} - \text{CO}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 250 ($[\text{M} + 1]^+$, 100).

HRMS: ber.: 249.14772, gef.: 249.14770 ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$),

ber.: 250.15108, gef.: 250.15020 ($\text{C}_{12}^{13}\text{CH}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$).

Die erfolgreiche Umsetzung zum Folgeprodukt **40** mag hier als weiterer Strukturbeweis dienen.

8.1.13 1,4-Bis(cyanomethylcarbonylamino)-butan (39)

2.76 g (31.3 mmol) 1,4-Diaminobutan wurden bei Raumtemp. mit 15 ml (140 mmol) Cyanessigsäureethylester versetzt, wobei das Amin rasch in Lösung ging. Nach 5 min begann der Ansatz sich zu erwärmen und es schied sich ein farbloser Niederschlag ab. Die Mischung wurde mit Eis gekühlt und erstarrte währenddessen komplett. Sie wurde 18 h stehen gelassen, wobei sie sich auf Raumtemp. erwärmte. Der Feststoff wurde durch Zerdrücken in der restlichen Flüssigkeit suspendiert, abfiltriert und mit Ethanol und Ether gewaschen. Durch Umkristallisieren des Rückstands aus Ethanol/Wasser, 5:1, erhielt man grobe, farblose Kristalle, die für die weiteren Umsetzungen rein genug waren.

Ausbeute: 5.75 g (83 %), (Lit.¹⁰⁶: keine Angabe).

Schmp.: 150 - 151°C, (Lit.¹⁰⁶: 158 - 160°C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3347 cm⁻¹ (N-H), 2956, 2944, 2928 (C-H), 2256 (C≡N), 1657, 1553 (C=O).

¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1.3 - 1.5 (m, 4 H, CH₂(CH₂)₂CH₂), 3.07 (br. q, Seitenpeaks nur als Schultern erkennbar, vermutlich dt, J_1 = 5.6 Hz, J_2 nicht bestimmbar, 4 H, NHCH₂), 3.60 (s, 4 H, CNCH₂), 8.23 (br. t, J = 5.7 Hz, 2 H, NH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 (15) [M]⁺, 182 (7) [M - CNCH₂]⁺, 154 (100) [CNCH₂CONHCH₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 223 (100) [M + 1]⁺.

8.1.14 1,4-Bis[(2-amino-7-heptanoylamino-1,8-naphthyridin-3-yl)-carbonylamino]-butan (40)

Eine Mischung von 213 mg (855 μ mol) **37b**, 97.1 mg (437 μ mol) **39** und 0.5 ml (5.1 mmol) Piperidin in 12 ml trockenem Ethanol wurde unter Stickstoffatmosphäre 21 h lang zum Rückfluss erhitzt. Dabei schied sich ein blassgelber Niederschlag ab, der nach dem Abkühlen abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und an der Ölpumpe getrocknet wurde. Das Produkt war ¹H-NMR-spektroskopisch einheitlich.

Ausbeute: 256 mg (88 %).

Schmp.: 290 - 295°C (Zers.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3328 cm⁻¹ (N-H), 2927, 2854 (aliph. C-H), 1646, 1566, 1518 (C=O).

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 6 H, CH₃), 1.2 - 1.4 (m, 12 H, (CH₂)₃CH₃), 1.4 - 1.7 (m, 8 H, COCH₂CH₂, NHCH₂CH₂), 2.43 (t, J = 7.5 Hz, 4 H, COCH₂), 3.31 (br. s, nach D₂O-Austausch sichtbar, vorher vom H₂O-Signal überdeckt, 4 H, NHCH₂), 7.38 (br. s, 4 H, NH₂), 8.04 (stark koppelndes System, Vier-Linien-Signal, 4 H, Ar-5,6-H), 8.35 (s, 2 H, Ar-4-H), 8.73 (t, J = 5.6 Hz, 2 H, ArCONH), 10.71 (br. s, 2 H, ArNHCO).

MS: Die Aufnahme eines Standard-Massenspektrums war nicht möglich, da sich die Substanz im Spektrometer zersetzte und keine signifikanten Signale ergab.

MALDI-TOF-MS: C₃₆H₄₈N₁₀O₄ ber.: 684, gef.: 683.81.

8.1.15 3,12-Dioxotetradecandisäuredinitril (42)

Unter Argonatmosphäre wurden 10 g (89 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 150 ml trockenem Toluol suspendiert und mit einer Lösung von 4.7 ml (90 mmol) Acetonitril in 40 ml trockenem Toluol versetzt, wobei sich bald ein gallertartiger Niederschlag bildete, der im Argongegenstrom mit einem Glasstab gerührt wurde, während 11.9 ml (44.3 mmol) Sebacinsäurediethylester in 40 ml trockenem Toluol zugegeben wurden. Der Ansatz wurde 15 h zum Rückfluss erhitzt, wobei er wieder flüssig wurde. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wurden die Phasen getrennt. Die wäß. Phase wurde dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert und anschließend mit 2 N Salzsäure auf pH 1 gestellt. Der dabei ausfallende Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Ether gewaschen und aus viel Ethanol umkristallisiert. Man erhielt feine, beigefarbene Blättchen.

Ausbeute: 5.08 g (46 %).

Schmp.: 117 - 118°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3420 cm⁻¹ (Enol-O-H), 2928, 2849 (aliph. C-H), 2256 (C≡N), 1718 (C=O).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.1 - 1.3 (m, 8 H, CO(CH₂)₂(CH₂)₄), 1.3 - 1.6 (m, 4 H, COCH₂CH₂), 2.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 4 H, COCH₂CH₂), 4.01 (s, 3 H, CNCH₂CO; das fehlende Proton liegt wahrscheinlich im Gleichgewicht als Enol-OH vor und wurde nicht detektiert).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 248 (2) [M]⁺, 208 (100) [M - CNCH₂]⁺, 180 (7) [M - CNCH₂CO]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 249 (100) [M + 1]⁺.

Die erfolgreiche Umsetzung zum Folgeprodukt **44** mag hier als weiterer Strukturbeweis gelten.

8.1.16 1,8-Bis(7-amino-3-cyano-1,8-naphthyridin-2-yl)-octan (44)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 72.5 mg (292 μ mol) **42** und 80.0 mg (583 μ mol) **26** mit 230 μ l (2.3 mmol) Piperidin in 10 ml trockenem Ethanol für 3 d zum Rückfluss erhitzt. Nach 1 d im Kühlschrank war ein blättriger Niederschlag ausgefallen, der abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet wurde. Auf eine weitere Aufarbeitung des ohnehin schon recht reinen Stoffes wurde verzichtet, da er als unerwünschtes Produkt identifiziert wurde.

Ausbeute: 76 mg (52 %), Rohausbeute.

Schmp.: 260 - 280°C (Zers.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3333, 3186 cm⁻¹ (N-H), 2925, 2851 (aliph. C-H), 2218 (C≡N), 1631, 1598 (C=N), 1498, 1424 (N-H).

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1.2 - 1.6 (m, 8 H, Ar(CH₂)₂(CH₂)₄), 1.7 - 1.8 (m, 4 H, ArCH₂CH₂), 2.94 (m_c, 4 H, ArCH₂), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, Ar-6-*H*), 7.35 (br. s, 4 H, NH₂), 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H, Ar-5-*H*), 8.52 (s, 2 H, Ar-4-*H*).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 450 (6) [M]⁺, 267 (30) [M - (CN, NH₂)NaphthyridinCH₂]⁺, 197 (32) [(CN, NH₂)Naphthyridin(CH₂)₂]⁺, 184 (100) [(CN, NH₂)NaphthyridinCH₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 451 (11) [M + 1]⁺, 282 (70) [M - (CN, NH₂)Naphthyridin + 1]⁺.

8.1.17 (5-Hydroxy-1-oxopentyl)-2,6-bis(pivaloylamino)-pyridin (46)

Eine Lösung von 4.00 g (14.4 mmol) **34** in 50 ml trockenem THF wurde unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung binnen 15 min mit 20 ml (50 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M Lösung in Hexan) versetzt. Der Reaktionskolben wurde 17 h unter Stickstoff im Kühlschrank verwahrt, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel, der im Stickstoffgegenstrom aufgerührt wurde, um eine Rührbarkeit des Ansatzes zu erreichen. Unter Kühlung mit Aceton/Trockeneis wurde der Ansatz mit 2.0 ml (22 mmol) frisch destilliertem α -Valerolacton, gelöst in 12 ml trockenem THF, versetzt, 45 min im Kühlbad und danach 1 h bei Raumtemp. gerührt. Dabei trat zwischenzeitlich Klärung der Mischung und bald darauf erneute Abscheidung eines Niederschlags auf. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 40 ml Wasser beendet. Die Mischung wurde sechsmal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert, die org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedunstet. Der ockerfarbene Rückstand wurde aus Toluol umkristallisiert und mit Hexan gewaschen, wobei man 1.06 g feines, farbloses Pulver erhielt. Die Mutterlauge wurde eingedunstet und in wenig Aceton aufgenommen. Der dabei ungelöst zurückbleibende feine, farblose Feststoff wurde abfiltriert und mit Toluol und Hexan gewaschen. Er wog 270 mg.

Ausbeute: 1.33 g (24 %).

Schmp.: 196 - 198°C (beide Fraktionen).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3370 cm^{-1} (N-H), 2958 (aliph. C-H), 1702, 1612, 1598 (C=O), 1390 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1195 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.32, 1.34 (2 s, 18 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.6 - 1.9 (2 m, 4 H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.01 (t, J = 7.4 Hz, 2 H, COCH_2), 3.55 (br. s, 1 H, OH), 3.77 (br.t, Seitenpeaks nur als Schultern sichtbar; nach D_2O -Austausch: t, J = 5.9 Hz, 2 H, CH_2OH), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, Ar-5-H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1 H, Ar-4-H), 9.69 (br. s, 1 H, Ar-6-NH), 12.2 (br. s, 1 H, Ar-2-NH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 377 (18) $[\text{M}]^+$, 320 (74) $[\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$, 304 (100) $[\text{M} - (\text{CH}_2)_4\text{OH}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 378 (100) $[\text{M} + 1]^+$.

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ ber.: C 63.54 H 8.28 N 11.13,
gef.: C 62.82 H 8.18 N 10.45.

Die erfolgreiche Umsetzung zum Folgeprodukt **47** mag hier als weiterer Strukturbeweis gelten.

8.1.18 2,6-Diamino-3-(5-hydroxy-1-oxopentyl)-pyridin (**47**)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.00 g (2.65 mmol) **46** in 30 ml 2 N Kalilauge, die zuvor 45 min im Ultraschallbad entgast worden war, für 5 h zum Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen fielen aus dieser Lösung binnen 3 h große farblose Nadeln aus, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und 1 d an der Ölpumpe über Blaugel getrocknet wurden. Die Substanz war dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 5:1, R_f = 0.45) einheitlich und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch rein. Umkristallisieren einer analytischen Probe aus Wasser brachte keine weitere Erhöhung des Schmp.

Ausbeute: 452 mg (82 %) vor Umkristallisation.

Schmp.: 166 - 167°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390, 3345, 3230 cm^{-1} (N-H, O-H), 2946 (aliph. C-H), 1605 (C=O), 1528, 1498, 1455 (arom.).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 1.4 - 1.5 (m, 2 H, COCH_2CH_2), 1.5 - 1.6 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.68 (t, J = 7.3 Hz, 2 H, COCH_2), 3.40 (t, J = 6.3 Hz, 2 H, CH_2OH), 4.37 (s,

1 H, OH), 5.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, Ar-5-H), 6.51 (s, 2 H, Ar-6-NH₂), 6.2 - 6.9 (br. s, 1 H, Ar-2-NH_a), 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, Ar-4-H), 7.9 - 9.0 (br. s, 1 H, Ar-2-NH_b).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 209 (27) [M]⁺, 191 (10) [M - H₂O]⁺, 164 (8) [M - H₂O - HCN]⁺, 136 (100) [M - (CH₂)₄OH]⁺, 109 (8) [M - (CH₂)₄OH - HCN]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 210 (100) [M + 1]⁺, 192 (58) [M - OH]⁺.

HRMS: ber.: 209.11642, gef.: 209.11620 (C₁₀H₁₅N₃O₂),

ber.: 210.11978, gef.: 210.11970 (C₉¹³CH₁₅N₃O₂).

Analyse: C₁₀H₁₆N₃O₂ 0.1 H₂O ber.: C 56.90 H 7.16 N 19.91,

gef.: C 56.84 H 7.20 N 20.04.

8.2 DAS PAAR AADA DDAD

8.2.1 2-Aminopyridin-3-carbaldehyd (53)

Ein Gemenge von 52.0 g (450 mmol) Ammoniumsulfamat und 36.5 g (300 mmol) Nicotinamid wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 150°C geschmolzen, während 8 h langsam auf 200°C erhitzt und noch 1 h bei dieser Temp. belassen. Nach dem Abkühlen wurde die erstarrte Masse in 80 ml Wasser suspendiert, mit konz. Ammoniak basisch gestellt und noch 1 h gerührt. Der verbleibende Niederschlag wurde abgesaugt und mit viel Ether gewaschen. Dieser Feststoff wurde in 2 N Salzsäure gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, wobei ein Feststoff ausfiel. Diese Suspension wurde achtmal mit Ether extrahiert. Die org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt einen gelben Feststoff, der für die folgenden Umsetzungen rein genug war.

Ausbeute: 4.0 g (11 %), (Lit.^{11b}: Die Angabe lautet: "9.4 g (58 %)"; 9.4 g entsprechen im dortigen Ansatz allerdings 25 %.)

Schmp.: 94 - 96°C, (Lit.^{11b}: 99°C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3413, 3132 cm⁻¹ (N-H), 2747 (CHO), 1644 (C=O), 1553, 1450 (arom.).

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 6.74 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1 H, 5-*H*), 7.55 (br. s, 2 H, NH₂), 8.00 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1 H, 4-*H*), 8.24 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1 H, 6-*H*), 9.85 (s, 1 H, CHO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 122 (100) [M]⁺, 94 (70) [M - CO]⁺, 67 (22) [M - CO - HCN]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 123 (100) [M + 1]⁺.

8.2.2 3,3-Dimethylbutyramid (70)

In einem Dreihalskolben mit Innenthermometer und KPG-Rührer wurden unter Eis-Kochsalzkühlung 25.0 ml (179 mmol) *tert*-Butylacetylchlorid zu 250 ml 25proz. Ammoniak getropft, wobei die Temp. unter 12°C gehalten wurde. Die Mischung wurde noch 1.5 h gerührt. Der dabei abgeschiedene Feststoff, der 4.71 g wog, wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde i. Vak. zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wurde dreimal für 10 min mit je 150 ml Ethylacetat ausgekocht und heiß filtriert. Nach 3 d bei -18°C waren im Filtrat 6.11 g farblose Blättchen ausgefallen, die abfiltriert wurden. Dieses Filtrat wiederum wurde i. Vak. bis fast zur Trockne eingengt, wobei weitere 2.99 g farblosen Feststoffs ausfielen.

Ausbeute: 13.8 g (70 %), (Lit.¹¹⁸: 82 %).

Schmp.: 126 - 129°C (alle Fraktionen), (Lit.¹¹⁸: 132°C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3396, 3197 cm⁻¹ (N-H), 2955, 2869 (aliph. C-H), 1661, 1628 (C=O).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.09 (s, 2 H, CH₂), 5.50 (br. s, 1 H, *cis*-NH), 5.95 (br. s, 1 H, *trans*-NH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 115 (40) [M]⁺, 100 (100) [M - NH]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 116 (100) [M + 1]⁺.

8.2.3 1-Amino-3,3-dimethylbutan (71)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 13.8 g (120 mmol) **70**, gelöst in 300 ml trockenem THF, binnen 2 h zu einer Suspension von 5.46 g (144 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 80 ml trockenem THF getropft. Die Mischung wurde für 17 h auf 55°C (Ölbadtemp.) erhitzt und unter Eiskühlung mit Wasser versetzt, bis die Gasentwicklung nachließ. Der Hydroxid-

niederschlag wurde durch Zugabe von 2 N Schwefelsäure in Lösung gebracht. Die org. Phase wurde abgetrennt, i. Vak. stark eingeeengt und zwischen Ether und Wasser verteilt. Die wäß. Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten wäß. Phasen wurden mit festem Natriumhydroxid stark basisch gemacht und fünfmal mit Ether extrahiert. Die org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und fraktionierend destilliert. Man erhielt eine farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 6.2 g (51 %).

Sdp.: 115°C, (Lit.¹²⁰: 112.8 - 112.9°C / 745 Torr).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3283 cm⁻¹ (N-H), 2954, 2867 (aliph. C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.28 (s, 2 H, NH₂), 1.37 (m_c, 2 H, NH₂CH₂CH₂), 2.69 (m_c, 2 H, NH₂CH₂).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 101 (18) [M]⁺, 71 (100).

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 102 (100) [M + 1]⁺.

8.2.4 N-(3,3-Dimethylbutyl)-cyanacetamid (72)

Unter Kühlung mit Eis/Kochsalz wurden 6.20 g (61 mmol) **71** zu 10 ml (94 mmol) Cyanessigsäureethylester gegeben. Die Mischung wurde 17 h bei Raumtemp. gerührt, wobei sich 4.13 g eines Feststoffes abschieden, die abgesaugt wurden. Wegen seiner leichten Löslichkeit in allen gängigen Lösungsmitteln wurde auf ein Nachwaschen verzichtet. Bei offenem Stehenlassen des Filtrats schieden sich über mehrere Tage weitere 2.44 g Produkt ab. Die Niederschläge wurden je 5 d i. Vak. über Blaugel getrocknet.

Ausbeute: 6.57 g (64 %).

Schmp.: 92 - 93°C (beide Fraktionen).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3290, 3109 cm⁻¹ (N-H), 2960, 2865 (aliph. C-H), 2255 (C≡N), 1659, 1571 (C=O).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.46 (m_c, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.32 (m_c, 2 H, NHCH₂), 3.37 (s, 2 H, CNCH₂), 6.17 (br. s, 1 H, NH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 168 (9) $[M]^+$, 153 (12) $[M - CH_3]^+$, 128 (14) $[M - CNCH_2]^+$, 97 (30) $[M - CH_2C(CH_3)_3]^+$, 69 (100) $[CNCH_2CHO]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 169 (100) $[M + 1]^+$.

HRMS: ber.: 168.12627, gef.: 168.12610 ($C_9H_{16}N_2O$),
ber.: 169.12962, gef.: 169.12950 ($C_8^{13}CH_{16}N_2O$).

GC (OPTIMA 1, 25 m, 60₅ - 10 - 250₁₅): t_R = 13.95 min, 96 %.

8.2.5 *N*-Dodecylcyanacetamid (63)

6.13 g (33.1 mmol) 1-Dodecylamin wurden unter leichtem Erwärmen in 23.0 ml (216 mmol) Cyanessigsäureethylester gelöst. Die Mischung wurde bei Raumtemp. gerührt. Nach etwa 1 h schied sich ein Niederschlag ab. Nach 17 h wurde der Feststoff abgesaugt, mit Ethanol und Ether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 4.40 g farblosen Feststoffs. Einengen der Mutterlauge und erneutes Kristallisieren erbrachten weitere 1.41 g Produkt.

Ausbeute: 5.81 g (69 %), (Lit.¹¹³: 95 % nach einer aufwändigeren Methode).

Schmp.: 82 - 83°C (Ethanol), (Lit.: 90.5°C (1. *n*-Hexan, 2. Ethanol)¹¹³, 82-84°C^{114a}).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3298 cm^{-1} (N-H), 2916, 2849 (aliph. C-H), 2261 ($C\equiv N$), 1652, 1560 ($C=O$).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, CH_3), 1.2 - 1.4 (m, 18 H, $(CH_2)_9CH_3$), 1.54 (m_c, 2 H, $NHCH_2CH_2$), 3.30 (dt, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 5.7 Hz, 2 H, $NHCH_2$), 3.37 (s, 2 H, $CNCH_2$), 6.15 (br. s, 1 H, NH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 252 (5) $[M]^+$, 212 (100) $[M - CNCH_2]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 253 (100) $[M + 1]^+$.

8.2.6 2-Amino-3-(*N*-dodecylaminocarbonyl)-1,8-naphthyridin (64)

1.00 g (8.19 mmol) **53**, 2.08 g (8.24 mmol) **63** und 3.2 ml (33 mmol) Piperidin wurden in 50 ml trockenem Ethanol unter Stickstoffatmosphäre für 2 d zum Rückfluss erhitzt. Nach 1 d im Kühlschrank war ein gelber Feststoff ausgefallen, der abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet wurde. Das Produkt war ¹H-NMR-spektroskopisch rein.

Ausbeute: 2.43 g (83 %).

Schmp.: 141 - 143°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3393 cm⁻¹ (N-H), 3094 (arom. C-H), 2920, 2847 (aliph. C-H), 1642, 1557, 1517 (C=O).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.2 - 1.4 (m, 18 H, (CH₂)₉CH₃), 1.6 - 1.7 (m, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.46 (dt, J_1 = 7.3 Hz, J_2 = 5.9 Hz, 2 H, NHCH₂), 6.56 (br. s, 1 H, NH), 6.65 (br. s, 2 H, NH₂), 7.14 (dd, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1 H, Ar-6-H), 7.89 (dd, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H, Ar-5-H), 8.08 (s, 1 H, Ar-4-H), 8.84 (dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H, Ar-7-H).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 356 (27) [M]⁺, 172 (100) [M - NHC₁₂H₂₅]⁺, 145 (93) [M - NHC₁₂H₂₅ - HCN]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 357 (100) [M + 1]⁺.

HRMS: ber.: 356.25760, gef.: 356.25740 (C₂₁H₃₂N₄O),

ber.: 357.26096, gef.: 357.26100 (C₂₀¹³CH₃₂N₄O).

Die erfolgreiche Umsetzung zum Folgeprodukt **67** mag hier als weiterer Strukturbeweis gelten.

8.2.7 2-Amino-3-[N-(3,3-dimethylbutyl)-aminocarbonyl]-1,8-naphthyridin (73)

3.50 g (28.7 mmol) **53**, 4.78 g (28.4 mmol) **72** und 10.0 ml (101 mmol) Piperidin wurden in 80 ml trockenem Ethanol unter Stickstoffatmosphäre für 55 h zum Rückfluss erhitzt. Nach 3 d im Kühlschrank war ein gelber Feststoff ausgefallen, der abgesaugt, mit wenig Ethanol gewaschen und getrocknet wurde. Das Produkt war spektroskopisch rein.

Ausbeute: 5.60 g (72 %).

Schmp.: 202 - 205°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3364 cm⁻¹ (N-H), 3054 (arom. C-H), 2959, 2849 (aliph. C-H), 1648, 1557, 1528 (C=O).

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 0.94 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.48 (m_c, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.33 (m_c, 2 H, NHCH₂), 7.22 (dd, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 4.4 Hz, 1 H, Ar-6-H), 7.47 (br. s, 2 H,

NH₂), 8.12 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1 H, Ar-5-H), 8.40 (s, 1 H, Ar-4-H), 8.73 und 8.75 (2 br. s, insges. 1 H, *cis/trans*-NH), 8.78 (dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1 H, Ar-7-H).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 272 (34) [M]⁺, 215 (19) [M - C(CH₃)₃]⁺, 172 (100) [M - NH(CH₂)₂C(CH₃)₃]⁺, 145 (36) [M - NH(CH₂)₂C(CH₃)₃ - HCN]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 273 (100) [M + 1]⁺.

HRMS: ber.: 272.16370, gef.: 272.16280 (C₁₅H₂₀N₄O),

ber.: 273.16705, gef.: 273.16670 (C₁₄¹³CH₂₀N₄O).

Die erfolgreiche Umsetzung zum Folgeprodukt **74** mag hier als weiterer Strukturbeweis gelten.

8.2.8 3-(*N*-Dodecylaminocarbonyl)-2-ethoxycarbonylamino-1,8-naphthyridin (**67**)

Unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre wurden 900 µl (9.49 mmol) Chlorameisensäure-ethylester mit einer Spritze vorsichtig zu einer Lösung von 158 mg (443 µmol) **64** in 13 ml trockenem Pyridin gegeben. Die Mischung wurde noch 17 h gerührt, wobei sie sich auf Raumtemp. erwärmte. Der Ansatz wurde i. Vak. zur Trockne eingedunstet. Der feste Rückstand wurde in Chloroform gelöst und mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wäß. Phase dreimal mit Chloroform extrahiert, die org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Chromatographie (Dichlormethan/Methanol, 6:1, $R_f = 0.64$) über Kieselgel erbrachte einen blassgelben Feststoff, der aus Hexan und wenig Methanol umkristallisiert wurde, wobei man fast farbloses, feines Pulver erhielt. Das Produkt war spektroskopisch rein.

Ausbeute: 115 mg (61 %).

Schmp.: 104 - 106°C (ab etwa 160°C wieder Erstarren, bei 244 - 246°C erneutes Schmelzen unter Zers. Reaktion zum Folgeprodukt **68**, dem der 2. Schmp. entspricht.)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3454$ cm⁻¹ (N-H), 2915, 2850 (aliph. C-H), 1675, 1629, 1594, 1540 (C=O), 1272 (C-O).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, (CH₂)₁₁CH₃), 1.2 - 1.5 (m, 18 H, (CH₂)₉CH₃), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.67 (m_c, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.50 (dt, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, 2 H, NHCH₂), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H, OCH₂), 7.38 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1 H, Ar-6-H), 8.12 (ddd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, $J_3 = 0.7$ Hz, 1 H, Ar-5-H),

8.73 (dd, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1 H, Ar-7-*H*), 9.12 (s, 1 H, Ar-4-*H*), 11.03 (br. t, $J = 5.5$ Hz, 1 H, NHCH₂), 14.21 (br. s, 1 H, ArNH).

MS: Beim Verdampfungsprozess im Massenspektrometer tritt offenbar Umwandlung zum Folgeprodukt **68** auf, es findet sich einheitlich dessen Masse. Vergl. auch Schmelzverhalten. Die Aufnahme eines hochaufgelösten MS war folglich nicht möglich.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 382 (92) [M (**68**)]⁺, 215 (100) [M (**68**) - C₁₂H₂₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 383 (100) [M (**68**) + 1]⁺.

Die erfolgreiche Umsetzung zum Folgeprodukt **68** mag hier als weiterer Strukturbeweis gelten.

8.2.9 2-Ethoxycarbonylamino-3-[*N*-(3,3-dimethylbutyl)-aminocarbonyl]-1,8-naphthyridin (**74**)

Mit einer Spritze wurden unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre 900 μ l (9.49 mmol) Chlorameisensäureethylester vorsichtig zu einer Lösung von 159 mg (587 μ mol) **73** in 13 ml trockenem Pyridin und 4 ml trockenem Toluol gegeben. Die Mischung wurde noch 15 h gerührt, wobei sie sich auf Raumtemp. erwärmte. Der Ansatz wurde i. Vak. zur Trockne eingedunstet. Der verbleibende Feststoff wurde in Chloroform gelöst und mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäß. Phase wurde dreimal mit Chloroform extrahiert, die org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Chromatographie (Dichlormethan/Methanol, 6:1, $R_f = 0.57$) über Kieselgel erbrachte einen gelben Feststoff, der aus Hexan und wenig Methanol umkristallisiert wurde, wobei man gelbe Kristalle erhielt. Das Produkt war spektroskopisch rein.

Ausbeute: 169 mg (84 %).

Schmp.: Ab etwa 160°C Zusammensacken und Bräunlichfärbung der Probe, vermutlich Umwandlung zum Folgeprodukt **75**, von 325 - 334°C Schmelzen unter Zers., vergl. auch den Schmp. von **75** und das Schmelzverhalten von **67**.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3498, 3354$ cm⁻¹ (N-H), 3067 (arom. C-H), 2956, 2866 (aliph. C-H), 1743, 1654, 1611, 1515 (C=O), 1247, 1206 (C-O).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.00$ (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.61 (m_c, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.51 (m_c, 2 H, NHCH₂), 4.28 (q, $J = 7.4$ Hz, 2 H,

OCH₂), 7.37 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 4.7$ Hz, 1 H, Ar-6-*H*), 8.12 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, 1 H, Ar-5-*H*), 8.72 (dd, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, 1 H, Ar-7-*H*), 9.11 (s, 1 H, Ar-4-*H*), 10.90 (br. t, $J = 4.8$ Hz, 1 H, NHCH₂), 14.16 (br. s, 1 H, ArNH).

MS: Analog **67** tritt beim Verdampfungsprozess im Massenspektrometer auch hier vermutlich, zumindest teilweise, Reaktion zum Folgeprodukt **75** ein. Es finden sich Peaks, die für beide Substanzen nebeneinander sprechen.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 344 (12) [M]⁺, 329 (10) [M - CH₃]⁺, 298 (39) [M (**75**)]⁺, 287 (18) [M - C(CH₃)₃]⁺, 273 (33) [M - CH₂C(CH₃)₃]⁺, 215 (100) [M (**75**) - C(CH₃)₃ - CN]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 345 (49) [M + 1]⁺, 299 (100) [M (**75**) + 1]⁺.

HRMS: ber.: 344.18484, gef.: 344.18300 (C₁₈H₂₄N₄O₃),

ber.: 345.18820, gef.: 345.18730 (C₁₇¹³CH₂₄N₄O₃).

Die erfolgreiche Umsetzung zum Folgeprodukt **75** mag hier als weiterer Strukturbeweis gelten.

8.2.10 3-*N*-Dodecyl-1*H*-1,3,8,9-tetraazaanthracen-2,4-dion (**68**)

Weg A

Eine Lösung von 235 mg (548 μmol) **67** in 10 ml trockenem Pyridin wurde unter Argonatmosphäre 2 d zum Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde i. Vak. zur Trockne eingedunstet und der Rückstand in Wasser/Chloroform (1:1) aufgenommen. Die wäß. Phase wurde dreimal mit Chloroform extrahiert. Die org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Durch Chromatographie (Dichlormethan/Methanol, 6:1, $R_f = 0.74$) des Rückstandes über Kieselgel erhielt man einen gelben Feststoff von ¹H-NMR-spektroskopischer Reinheit. Für analytische Zwecke erfolgte Umkristallisation aus Hexan und wenig Methanol.

Ausbeute: 134 mg (64 %) vor Umkristallisation.

Schmp.: 243 - 246°C (Zers.).

Weg B

58.9 mg (137 μ mol) **67** wurden im Wasserstrahlvak. auf 170°C erhitzt, 5 min bei dieser Temp. belassen und i. Vak. abgekühlt. Das erhaltene gelbe Produkt war mit dem nach Weg A dargestellten Material identisch.

Ausbeute: 52.6 mg (100 %).

Schmp.: 241 - 244°C (Zers.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2919, 2849 cm^{-1} (aliph. C-H), 1729, 1665, 1634 (C=O).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, CH₃), 1.2 - 1.4 (m, 18 H, (CH₂)₉CH₃), 1.7 - 1.75 (m, 2 H, NCH₂CH₂), 4.09 (m_c, 2 H, NCH₂), 7.53 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 4.3 Hz, 1 H, Ar-6-H), 8.34 (dd, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H, Ar-5-H), 9.05 (s, 1 H, Ar-10-H), 9.18 (br. s, 0.6 H, NH), 9.21 (dd, J_1 = 4.3 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H, Ar-7-H).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 382 (12) [M]⁺, 215 (29) [M - C₁₂H₂₃]⁺, 110 (100).

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 383 (100) [M + 1]⁺.

HRMS: ber.: 382.23688, gef.: 382.23660 (C₂₂H₃₀N₄O₂),

ber.: 383.24023, gef.: 383.24010 (C₂₁¹³CH₃₀N₄O₂).

Analyse: C₂₂H₃₀N₄O₂ ber.: C 69.08 H 7.81 N 14.65,

gef.: C 69.02 H 7.70 N 14.44.

8.2.11 3-N-(3,3-Dimethylbutyl)-1H-1,3,8,9-tetraazaanthracen-2,4-dion (75)

Weg A

243 mg (706 μ mol) **74**, gelöst in 8 ml trockenem Pyridin, wurden unter Argonatmosphäre 3 d zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in Wasser/Chloroform (1:1) aufgenommen. Die wäß. Phase wurde dreimal mit Chloroform extrahiert. Die org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedunstet. Durch Chromatographie (Dichlormethan/Methanol, 6:1, R_f = 0.66) des Rückstandes über Kieselgel erhielt man 99 mg eines braun-gelben Feststoffes, der aus Hexan und wenig Methanol umkristallisiert wurde. Man erhielt spektroskopisch reine gelbe Kristalle.

Ausbeute: 81.7 mg (39 %).

Schmp.: 335 - 343°C (Zers.).

Weg B

77.6 mg (225 μ mol) **74** wurden im Wasserstrahlvak. auf 170°C erhitzt, 5 min bei dieser Temp. belassen und i. Vak. abgekühlt. Die braun-violette Masse wurde aus Hexan/Methanol/Chloroform (etwa 1:6:6) umkristallisiert. Das erhaltene altrosafarbene Produkt war mit dem nach Weg A dargestellten Material identisch.

Ausbeute: 64.5 mg (60 %)

Schmp.: 340 -345°C (Zers.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3434 cm^{-1} (N-H), 2956, 2853 (aliph. C-H), 1728, 1662, 1628 (C=O), 1244 (*tert*-Butyl).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.61 (m_c, 2 H, NCH₂CH₂), 4.12 (m_c, 2 H, NCH₂), 7.53 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 4.2 Hz, 1 H, Ar-6-*H*), 8.34 (dd, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H, Ar-5-*H*), 8.90 (br. s, 0.6 H, NH), 9.03 (s, 1 H, Ar-10-*H*), 9.21 (dd, J_1 = 4.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1 H, Ar-7-*H*).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 29.2 (q, C(CH₃)₃), 29.7 (s, C(CH₃)₃), 38.5 (t, NCH₂CH₂), 40.9 (t, NCH₂), 111.5 (s, Ar-10a-C), 119.9 (s, Ar-4a-C), 121.7 (d, Ar-6-C), 138.7 (d, Ar-5-C), 141.8 (d, Ar-10-C), 149.8 (s, Ar-8a-C), 157.2 (d, Ar-7-C), 160.8 (s, Ar-9a-C), Ar-2-C und Ar-4-C wurden nicht detektiert.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 298 (42) [M]⁺, 241 (34) [M - C(CH₃)₃]⁺, 215 (100) [M - C(CH₃)₃ - CN]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 299 (100) [M + 1]⁺.

HRMS: ber.: 298.14297, gef.: 298.14338 (C₁₆H₁₈N₄O₂),

ber.: 299.14633, gef.: 299.14685 (C₁₅¹³CH₁₈N₄O₂).

Analyse: C₁₆H₁₈N₄O₂ ber.: C 64.41 H 6.08 N 18.78,
gef.: C 64.24 H 6.08 N 18.54.

8.2.12 *N*-(6-Amino-2-pyridyl)-*N'*-*n*-butylharnstoff (79a)

Eine Suspension von 1.00 g (9.16 mmol) 2,6-Diaminopyridin in 50 ml trockenem Toluol wurde unter Stickstoff 1 h bei 50°C gerührt und dann mit 1.02 ml (9.16 mmol) *n*-Butylisocyanat versetzt. Die Mischung wurde 2 h zum Rückfluss erhitzt, wobei vollständige Lösung eintrat, und anschließend i. Vak. eingedunstet. Der Rückstand wurde in Dichlormethan/Methanol, 9:1, aufgenommen und nach Einengen mit dem gleichen Laufmittel chromatographiert. Man erhielt neben Pyridin-Edukt ($R_f = 0.15$) eine Fraktion ($R_f = 0.5$) von 1.55 g, die aus Cyclohexan/Ethanol, 2:1, umkristallisiert wurde. Beim Absaugen der blassgelben Kristalle fiel in der Mutterlauge weiteres Produkt, das ebenfalls abgesaugt wurde.

Ausbeute: 559 mg (29 %), (Lit.⁵¹: 17 %).

Schmp.: 129 - 131°C (Cyclohexan/Ethanol), [Lit.⁵¹: 132 - 135°C (Toluol)].

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3484, 3328, 3205 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 2956, 2863 (aliph. C-H), 1678, 1624, 1597, 1564 (C=O).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.96$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH₃), 1.35 - 1.5 (m, 2 H, CH₂CH₃), 1.5 - 1.65 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 3.37 (dt, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 2 H, NHCH₂), 4.33 (br. s, 2 H, NH₂), 6.06 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 0.7$ Hz, 1 H, Ar-3-*H*), 6.15 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 0.7$ Hz, 1 H, Ar-5-*H*), 7.32 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H, Ar-4-*H*), 8.13 (br. s, 1 H, Ar-NH), 9.13 (br. t, Seitenpeaks nur als Schultern sichtbar, 1 H, NHCH₂).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 208 (14) [M]⁺, 109 (100) [M - H₂C₁₂NCO]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 209 (58) [M + 1]⁺, 173 (100).

HRMS: ber.: 208.13242, gef.: 208.13230 (C₁₀H₁₆N₄O),
ber.: 209.13577, gef.: 209.13570 (C₉¹³CH₁₆N₄O).

8.2.13 *N*-(6-Amino-2-pyridyl)-*N'*-*n*-butylthioharnstoff (79b)

1.00 g (9.16 mmol) 2,6-Diaminopyridin und 1.06 g (9.16 mmol) *n*-Butylisothiocyanat wurden in 50 ml trockenem Toluol 15 min bei 50°C und dann 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Toluol wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in Chloroform und Wasser aufgenommen. Nach Trocknung der org. Phase über Natriumsulfat wurde diese eingengt und über Kieselgel

chromatographiert (Dichlormethan/Methanol, 10:1, $R_f = 0.5$). Das Rohprodukt wurde aus Hexan/Ethanol/Methanol umkristallisiert, wobei man grobe, farblose Nadeln erhielt.

Ausbeute: 451 mg (22 %).

Schmp.: 151 - 153°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3458, 3331, 3207 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 2959, 2860 (aliph. C-H), 1618, 1587, 1562, 1534 (C=S), 1447 (CSNH).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH_3), 1.4 - 1.55 (m, 2 H, CH_2CH_3), 1.65 - 1.75 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.73 (dt, $J_t = 7.1$ Hz, $J_d = 5.3$ Hz, 2 H, NHCH_2), 6.06 (dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 0.7$ Hz, 1 H, Ar-3-H), 6.15 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 0.7$ Hz, 1 H, Ar-5-H), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, Ar-4-H), 8.32 (br. s, 1 H, ArNH), 11.39 (br. t, Seitenpeaks nur als Schultern sichtbar, 1 H, NHCH_2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 224 (60) $[\text{M}]^+$, 152 (35) $[\text{M} - \text{H}_9\text{C}_4\text{NH}]^+$, 109 (100) $[\text{M} - \text{H}_9\text{C}_4\text{NCS}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 225 (100) $[\text{M} + 1]^+$.

HRMS: ber.: 224.10957, gef.: 224.11293 ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$),

ber.: 225.11293, gef.: 225.11340 ($\text{C}_9^{13}\text{CH}_{16}\text{N}_4\text{S}$).

Analyse:	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$	ber.: C 53.54	H 7.19	N 24.97	S 14.29,
		gef.: C 54.15	H 8.01	N 24.39	S 13.31.

8.2.14 1-Dodecylisocyanat (81)

1.0 g (5.4 mmol) 1-Dodecylamin und 2.35 g (10.9 mmol) 1,8-Bis(dimethylamino)-naphthalin wurden in 15 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Diese rote Mischung wurde unter Eiskühlung, Lichtausschluss und Stickstoffatmosphäre binnen 15 min zu einer Lösung von 0.67 ml (5.6 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester in 15 ml trockenem Dichlormethan gegeben. Nach 30-min. Rühren bei Raumtemp. wurde der Ansatz i. Vak. bis zu einer Badtemp. von 90°C eingengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, viermal mit 1 N Salzsäure und einmal mit 1 N Natronlauge gewaschen. Die org. Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedunstet und über Kieselgel chromatographiert

(Hexan/Ethylacetat, 1:2, $R_f = 0.68$). Man erhielt ein farbloses Öl, das über Monate durchkristallisierte.

Ausbeute: 774 mg (68 %), (Lit.¹²⁷: 94 % nach einer aufwendigeren Methode).

Schmp.: 96 - 100°C, [Lit.¹²⁷: Keine Angaben, da dort destillativ aufgearbeitet (Sdp.: 135 - 140°C / 10 Torr)].

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2924, 2854 \text{ cm}^{-1}$ (aliph. C-H), 2273 (N=C=O), 1446 (C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH₃), 1.2 - 1.4 (m, 18 H, (CH₂)₉CH₃), 1.55 - 1.7 (m, 2 H, OCNCH₂CH₂), 3.29 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H, OCNCH₂).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 212 (100) [M]⁺, 197 (9) [M - CH₃]⁺, 183 (5) [M - C₂H₅]⁺, 169 (13) [M - C₃H₇]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 213 (100) [M + 1]⁺.

GC (OPTIMA 1, 25 m, 150₅ - 10 - 250₁₀): $t_R = 4.70$ min, 99.9 %.

8.2.15 6-Amino-2-[(N-butylaminocarbonyl)-amino]-pyrimidin-4-on (82a)

Eine Lösung von 500 mg (3.96 mmol) 2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidin und 0.44 ml (3.9 mmol) *n*-Butylisocyanat in 25 ml trockenem DMSO wurde unter Stickstoffatmosphäre auf 90°C Badtemp. erhitzt. Nach 1 h war dünnschichtchromatographisch (Kieselgel, Ethanol) neben dem Pyrimidin-Edukt ($R_f = 0.47$) eine neue Substanz ($R_f = 0.63$) zu beobachten, deren Menge nach 4 h nicht mehr zunahm. Der Ansatz wurde nach dem Abkühlen mit dem gleichen Volumen Dichlormethan und noch einmal mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei ein in beiden Phasen unlöslicher Rückstand verblieb, der abgesaugt, mit Wasser und Dichlormethan gewaschen und getrocknet wurde. Das farblose, feine Pulver wog 360 mg und war ¹H-NMR-spektroskopisch rein. Die wäß. Phase des Filtrats wurde dreimal mit Chloroform extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedunstet. Die verbleibenden 552 mg farblosen Öls waren dünnschichtchromatographisch mit dem Niederschlag identisch, enthielten aber noch Reste von DMSO. Wegen der Schwerlöslichkeit des festen Produktes bestand kein Anlass, das Öl weiter aufzuarbeiten.

Ausbeute: 360 mg (40 %) sauberes Produkt, gesamt etwa 850 mg (> 90 %).

Schmp.: 229 - 230°C, ab 240°C wieder Erstarren, danach bis 350°C kein erneutes Schmelzen.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3394, 3185 cm^{-1} (N-H), 2959, 2867 (aliph. C-H), 1638, 1581, 1502 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 1.2 - 1.35 (m, 2 H, CH_2CH_3), 1.35 - 1.5 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.13 (dt, J_t = 6.9 Hz, J_d = 5.6 Hz, 2 H, NHCH_2), 4.79 (s, 1 H, Pyr-5-H), 6.52 (br. s, 2 H, NH_2), 7.89 (br. s, 1 H, PyrNHCO), 9.33 (br. s, 1 H, NHCH_2), 10.60 (br. s, 1 H, Pyr-3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 13.6 (CH_3), 19.5 (CH_2CH_3), 31.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 38.8 (NHCH_2), 79.2 (Pyr-5-C), 151.9 (Pyr-2-C), 154.6 ($(\text{NH})_2\text{CO}$), 162.6 (Pyr-6-C), 164.3 (Pyr-4-C).

HMBC-NMR (F_1 : ^{13}C , 125.8 MHz, F_2 : ^1H , 500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): 3J -Korrelationssignal zwischen δ = 6.52 ppm (^1H) (NH_2) und δ = 79.2 ppm (^{13}C) (Pyr-5-C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 225 (49) $[\text{M}]^+$, 196 (12) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+$, 182 (62) $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7]^+$, 153 (81) $[\text{M} - \text{H}_9\text{C}_4\text{NH}]^+$, 126 (100) $[\text{M} - \text{H}_9\text{C}_4\text{NCO}]^+$, 98 (31) $[\text{M} - \text{H}_9\text{C}_4\text{NCO} - \text{CO}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 226 (100) $[\text{M} + 1]^+$.

HRMS: ber.: 225.12257, gef.: 225.12240 ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$),
ber.: 226.12593, gef.: 226.12580 ($\text{C}_8^{13}\text{CH}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$).

8.2.16 6-Amino-2-[(N-dodecylaminocarbonyl)-amino]-pyrimidin-4-on (82b)

Analog zur Darstellung der Butylverbindung **82a** wurden 457 mg (3.62 mg) 2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidin in 25 ml trockenem DMSO mit 760 mg (3.62 mmol) **81** umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug 6 h (DC: Kieselgel, Ethanol, R_f , Edukt = 0.39, R_f , Produkt = 0.63). Man erhielt einen farblosen, feinen Feststoff, der weder in org. noch in wäß. Phase löslich war. Auf eine extraktive Aufarbeitung wurde wegen der Schwerlöslichkeit des Produktes verzichtet.

Ausbeute: 836 mg (68 %).

Schmp.: 197 - 199°C, ab 205°C wieder Erstarren und bis 350°C kein erneutes Schmelzen.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3472, 3342 cm^{-1} (N-H), 2921, 2848 (aliph. C-H), 1711, 1673, 1647, 1617, 1560 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3), 1.2 - 1.3 (m, 18 H, $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1.4 - 1.5 (m, 2 H, NHCH_2CH_2), 3.11 (dt, J_t = 7.0 Hz, J_d = 6.2 Hz, 2 H, NHCH_2),

4.71 (s, 1 H, Pyr-5-*H*), 6.44 (br. s, 2 H, NH_2), 7.96 (br. s, 0.7 H, Pyr NHCO), 9.14 (br. s, 0.7 H, NHCH_2), 10.56 (br. s, 0.6 H, Pyr-3-*H*).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 337 (16) $[\text{M}]^+$, 182 (50) $[\text{M} - \text{C}_{11}\text{H}_{23}]^+$, 169 (30) $[\text{C}_{12}\text{H}_{25}]^+$, 153 (78) $[\text{M} - \text{H}_{25}\text{C}_{12}\text{NH}]^+$, 126 (100) $[\text{M} - \text{H}_{25}\text{C}_{12}\text{NCO}]^+$, 99 (31) $[\text{M} - \text{H}_{25}\text{C}_{12}\text{NCO} - \text{HCN}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 338 (7) $[\text{M} + 1]^+$, 186 (100) $[\text{H}_{25}\text{C}_{12}\text{NH} + 1]^+$.

HRMS: ber.: 337.24777, gef.: 337.24760 ($\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$),

ber.: 338.25113, gef.: 338.25110 ($\text{C}_{17}^{13}\text{CH}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$).

8.2.17 2-Cyanotetradecansäureethylester (85)

Eine Lösung von 4.31 g (188 mmol) Natrium in 100 ml trockenem Ethanol wurde rasch mit 20.0 ml (188 mmol) Cyanessigsäureethylester versetzt, wobei sich ein Niederschlag abschied. Nach Zugabe von 45.0 ml (188 mmol) 1-Bromdodecan wurde die Mischung 14 h zum Rückfluss erhitzt. Das Ethanol wurde i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, die Phasen wurden getrennt. Die wäß. Phase wurde dreimal mit Ether extrahiert. Nach Trocknung der org. Phasen über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde durch fraktionierende Destillation ein farbloses, klares Öl erhalten.

Ausbeute: 18.9 g (36 %), (Lit.¹⁹²: 75 %).

Sdp.: 146 - 156°C / 0.03 mbar, (Lit.¹³⁰: 142 - 145°C / 0.05 - 0.1 Torr).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2924, 2854 cm^{-1} (aliph. C-H), 2249, 2209 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1747 ($\text{C}=\text{O}$), 1255 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3 H, $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$), 1.1 - 1.4 (m, 18 H, $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, OCH_2CH_3), 1.4 - 1.6 (m, 2 H, CHCH_2CH_2), 1.94 (dt, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 7.0 Hz, 2 H, CHCH_2), 3.48 (t, J = 7.0 Hz, 1 H, CH), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2 H, OCH_2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 281 (2) $[\text{M}]^+$, 266 (3) $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, 252 (14) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+$, 238 (14) $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7]^+$, 224 (14) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9]^+$, 210 (18) $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_{11}]^+$, 196 (26) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}]^+$, 169 (100) $[\text{C}_{12}\text{H}_{25}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 282 (100) $[\text{M} + 1]^+$.

8.2.18 2,6-Diamino-5-dodecylpyrimidin-4-on (88)

445 mg (4.66 mmol) Guanidiniumhydrochlorid wurden in 3 ml trockenem Ethanol gelöst und mit einer Lösung von 107 mg (4.65 mmol) Natrium in 4 ml trockenem Ethanol versetzt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete, der abgesaugt und mit wenig Ethanol gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit 1.01 g (3.59 mmol) **85** versetzt und 5 d bei Raumtemp. gerührt. Der dabei abgeschiedene farblose Niederschlag wurde abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Es handelte sich um ¹H-NMR-spektroskopisch reines Produkt.

Ausbeute: 555 mg (53 %).

Schmp.: 164 - 165°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3501, 3341 cm⁻¹ (N-H), 2918, 2847 (aliph. C-H), 1690, 1630, 1600 (C=O, C=N).

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH₃), 1.2 - 1.3 (m, 20 H, (CH₂)₁₀CH₃), 2.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, PyrCH₂), 5.60 (br. s, 2 H, Pyr-6-NH₂), 5.91 (br. s, 2 H, Pyr-2-NH₂), 9.77 (br. s, 1 H, Pyr-3-H).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 294 (9) [M]⁺, 139 (100) [M - C₁₁H₂₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 295 (100) [M + 1]⁺.

HRMS: ber.: 294.24197, gef.: 294.24190 (C₁₆H₃₀N₄O),
ber.: 295.24533, gef.: 295.24510 (C₁₅¹³CH₃₀N₄O).

8.3 DAS PAAR DAD^DAD ADA^ADA

8.3.1 5-Iodisophthalsäure (95)

In einem Dreihalskolben mit Innenthermometer und KPG-Rührer wurde eine Lösung von 20.0 g (110 mmol) 5-Aminoisophthalsäure in 180 ml Wasser und 40 ml konz. Salzsäure auf unter 5°C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 7.62 g (110 mmol) Natriumnitrit in 70 ml Wasser versetzt, wobei die Temp. 6°C nicht überstieg. Die blassgelbe Suspension wurde noch 30 min bei 0 - 5°C gerührt und dann binnen 25 min tropfenweise mit einer eiskalten Lösung von 18.3 g (110 mmol) Kaliumiodid und 1.5 g (5.9 mmol) Iod in 100 ml Wasser

versetzt. Die Kühlung wurde entfernt und der Ansatz noch 90 min gerührt, dann erhitze man ihn für 1.25 h zum Rückfluss, wobei es zu starker Schaumbildung kam. Nach dem Abkühlen wurde das überschüssige Iod mit konz. Natriumhydrogensulfidlösung zerstört. Der blausviolette, sehr feine Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und 3 d i. Vak. über Blaugel getrocknet.

Ausbeute: 23.6 g (73 %), (Lit.¹³²: 82 %).

Schmp.: 292 - 298°C, (Lit.¹³²: 285 - 289°C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3539, 3444 cm⁻¹ (O-H), 3082 (arom. C-H), 1715 (C=O), 1296 (C-O).

¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 8.41 (s, 3 H, Ar-H), 12.2 - 14.5 (br. s, 0.7 H, COOH) (entspricht Lit.¹³²).

MS: Die Substanz zersetzte sich im Massenspektrometer. Der einzige signifikante Peak mit sinnvoller Zuordnung war:

(EI, 70 eV): m/z = 166 (35) [M - I]⁺.

8.3.2 5-Iodisophthalsäuredichlorid (93b)

5.00 g (17.1 mmol) **95**, das 16 h i. Vak. über Blaugel frisch getrocknet worden war, wurden in 35 ml trockenem Toluol suspendiert und mit drei Tropfen trockenem DMF versetzt. Zu dieser Mischung gab man 5.8 ml (69 mmol) Oxalylchlorid und erhitze dann langsam, so dass die Schaumbildung nicht zu stark wurde, auf 60°C. Nach 90 min war die Gasentwicklung beendet. Die Flüssigkeit wurde abdekantiert und i. Vak. eingedunstet. Das verbleibende rotbraune Öl wurde durch Kugelrohrdestillation i. Vak. gereinigt. Das dabei erhaltene farblose Öl erstarrte recht bald zu einem hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 4.65 g (83 %), (Lit.¹³²: 83 %).

Sdp.: ~160°C (0.35 mbar).

Schmp.: 39 - 41°C, (Lit.¹³²: 43 - 44°C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3067 cm⁻¹ (arom. C-H), 1762 (C=O), 1579, 1561 (arom.), 1012 (C-I), 686 (C-Cl).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.70 (d, J = 1.6 Hz, 2 H, Ar-4-*H*, Ar-6-*H*), 8.79 (d, J = 1.6 Hz, 1 H, Ar-2-*H*).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 332, 330, 328 (2.5, 16, 23) [M]⁺, 295, 293 (32, 100) [M - Cl]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 333, 331, 329 (2, 10, 16) [M + 1]⁺, 295, 293 (32, 100) [M - Cl]⁺.

8.3.3 *N,N'*-Bis(6-amino-2-pyridyl)-5-iodisophthalsäurediamid (97)

Eine Lösung von 14.26 g (130.7 mmol) 2,6-Diaminopyridin und 3.60 ml (26.1 mmol) Triethylamin in 600 ml trockenem THF wurde bei Raumtemp. unter Stickstoffatmosphäre binnen 2 h mit einer Lösung von 4.29 g (13.1 mmol) **93b** in 100 ml trockenem THF versetzt und noch weiter 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der harzige, dunkelgrüne Rückstand wurde mit Wasser versetzt, bis sich die dunklen Bestandteile gelöst hatten. Der verbleibende graugrüne Feststoff wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen, bis dieses farblos ablief. Der getrocknete Rückstand wurde über neutrales Aluminiumoxid chromatographiert (THF/Dichlormethan, 3:1, R_f = 0.51) und aus Hexan/THF/Methanol umkristallisiert, wodurch man ein blassgelbes, ¹H-NMR-spektroskopisch sauberes Pulver erhielt.

Ausbeute: 4.95 g (80 %).

Schmp.: 248 - 252°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3368 cm⁻¹ (N-H), 1676, 1618, 1576 (C=O), 1534 (arom.).

¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 5.84 (br. s, 4 H, NH₂), 6.28 (dd, J_1 = 7.7 Hz, J_2 = 0.9 Hz, 2 H, Pyr-5-*H*), 7.36 (dd, J_1 = 7.7 Hz, J_2 = 0.9 Hz, 2 H, Pyr-3-*H*), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 2 H, Pyr-4-*H*), 8.38 (d, J = 1.3 Hz, 2 H, Ar-4-*H*, Ar-6-*H*), 8.49 (s, 1 H, Ar-2-*H*), 10.35 (s, 2 H, NH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 474 (90) [M]⁺, 366 (37) [M - H₂NPyrNH]⁺, 339 (35) [M - H₂NPyrNH - HCN]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 475 (100) [M + 1]⁺, 349 (22) [M - I + 1]⁺.

HRMS: ber.: 474.03012, gef.: 474.02408 (C₁₈H₁₅IN₆O₂),

ber.: 475.03348, gef.: 475.02854 (C₁₇¹³CH₁₅IN₆O₂).

Die erfolgreiche Umsetzung zum Folgeprodukt **98** mag hier als weiterer Strukturbeweis gelten.

8.3.4 5-Iod-*N,N'*-bis(6-valeroylamino-2-pyridyl)-isophthalsäurediamid (**98**)

Unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 4.94 g (10.4 mmol) **97** und 3.0 ml (22 mmol) Triethylamin in 80 ml trockenem THF mit einer Lösung von 2.7 ml (22 mmol) Valeroylchlorid in 10 ml THF versetzt. Die Mischung wurde 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindunsten i. Vak. wurde der Rückstand in je 80 ml Chloroform und Wasser aufgenommen. Die wäß. Phase wurde viermal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Die org. Phasen wurden mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der nach Eindunsten i. Vak. erhaltene Rückstand wurde aus Hexan und THF umkristallisiert, wobei sich die Substanz nach dem Auflösen als untere Phase abschied, die rasch zu einem leicht gelblichen Feststoff erstarrte. Eine analytische Probe wurde aus Cyclohexan und Ethylacetat sowie einigen Tropfen Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 5.90 g (88 %).

Schmp.: 170 - 173°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3428, 3302 cm⁻¹ (N-H), 2958, 2930, 2871 (aliph. C-H), 1688, 1586, 1514 (C=O), 1295.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 6 H, CH₃), 1.3 - 1.5 (m, 4 H, CH₂CH₃), 1.6 - 1.8 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 2.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 4 H, COCH₂), 7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, Pyr-4-*H*), 7.91 und 7.93 (2 d, *J* = 7.8 Hz, 4 H, Pyr-3-*H*, Pyr-5-*H*), 8.07 (br. s, 2 H, H₉C₄CONH), 8.31 (s, 3 H, Ar-*H*), 8.61 (br. s, 2 H, ArCONH).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 642 (24) [M]⁺, 600 (100) [M - C₃H₆]⁺, 585 (90) [M - C₄H₉]⁺, 516 (35) [M - I]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 643 (26) [M + 1]⁺, 517 (18) [M - I + 1]⁺, 194 (100) [H₉C₄CONHPyrNH + 1]⁺.

HRMS: ber.: 642.14514, gef.: 642.14180 (C₂₈H₃₁IN₆O₄),

ber.: 643.14850, gef.: 643.14570 (C₂₇¹³CH₃₁IN₆O₄).

Analyse: C₂₈H₃₁IN₆O₄ ber.: C 52.34 H 4.86 N 13.08,
gef.: C 51.95 H 4.69 N 13.14.

8.3.5 (2-Methoxyethoxy)-ethylmalonsäurediethylester (102)

Zu einer Lösung von 628 mg (27.3 mmol) Natrium in 20 ml trockenem Ethanol gab man bei 60°C 4.15 ml (27.3 mmol) Malonsäurediethylester und 3.71 ml (27.3 mmol) 1-Brom-2-(2-methoxyethoxy)-ethan und erhitzte die Mischung für 15 h zum Rückfluss. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit der zur Lösung des Salzes notwendigen Menge Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wäß. Phase dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert. Die org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Durch Vakuumdestillation erhielt man ein farbloses Öl.

Ausbeute: 3.44 g (48 %).

Sdp.: 108 - 111°C / 0.25 mbar.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2981, 2875 cm^{-1} (aliph. C-H), 1749, 1732 (C=O), 1258, 1154, 1106 (C-O).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 6 H, OCH₂CH₃), 2.19 (dt, J_1 = 7.4 Hz, J_2 = 6.2 Hz, 2 H, CHCH₂), 3.38 (s, 3 H, OCH₃), 3.45 - 3.6 (m, 7 H, CH, H₃CO(CH₂)₂OCH₂), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 4 H, OCH₂CH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (< 1) [M]⁺, 187 (27) [M - H₃CO(CH₂)₂O]⁺, 160 (100) [H₅C₂OOCCH₂COOC₂H₅]⁺, 131 (48) [H₅C₂OOCCH₂COO]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 263 (100) [M + 1]⁺, 187 (48) [M - H₃CO(CH₂)₂O]⁺.

HRMS: Die Aufnahme eines HRMS war wegen des zu intensitätsschwachen Massenpeaks im EI nicht möglich.

GC (OV 1701, 25 m, 100₅ - 10 - 250₂₀): t_R = 14.8 min, 96 %.

Die erfolgreiche Umsetzung zum Folgeprodukt **104** mag hier als weiterer Strukturbeweis gelten.

8.3.6 5-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethyl]-barbitursäure (104)

3.40 g (12.9 mmol) **102** und 1.17 g (19.5 mmol) Harnstoff wurden in einer Lösung von 900 mg (39.2 mmol) Natrium in 50 ml trockenem Ethanol 16 h zum Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde i. Vak. eingedunstet, in Wasser aufgenommen und mit 2 N Salzsäure angesäuert. Viermalige Extraktion mit je 30 ml Chloroform, Trocknung der Extrakte über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erbrachten einen farblosen Feststoff. Dieser

wurde aus Ethanol, dem in der Wärme bis zur Klärung Dichlormethan zugesetzt wurde, umkristallisiert. Eine analytische Probe wurde aus wenig Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.12 g (38 %).

Schmp.: 116 - 119°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421, 3208, 3102 cm^{-1} (N-H), 2898 (aliph. C-H), 1716 (C=O), 1241, 1219, 1136, 1122, 1072 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.54 (dt, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 4.8 Hz, 2 H, CHCH₂), 3.32 (s, 3 H, OCH₃), 3.35 - 3.4 (m, 2 H, CHCH₂CH₂), 3.48 (m_c, 4 H, O(CH₂)₂O), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, CH), 8.71 (br. s, 2 H, NH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 230 (1) [M]⁺, 185 (2) [M - H₃COCH₂]⁺, 171 (3) [M - H₃CO(CH₂)₂]⁺, 155 (100) [M - H₃CO(CH₂)₂O]⁺, 128 (8) [M - H₃CO(CH₂)₂O(CH₂)₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 231 (100) [M + 1]⁺.

HRMS: Die Aufnahme eines HRMS war wegen des zu intensitätsschwachen Massenpeaks im EI nicht möglich.

Analyse:	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$	ber.: C 46.96	H 6.13	N 12.17,
		gef.: C 46.92	H 6.34	N 11.95.

8.4 DER ZWEIFACHE KERN (ADA[^]ADA)₂

8.4.1 2,9-Bis(ethoxycarbonyl)-decandisäurediethylester (114)

Zu einer Lösung von 4.00 g (174 mmol) Natrium in 100 ml trockenem Ethanol gab man 26.4 ml (174 mmol) Malonsäurediethylester und 13.0 ml (85.1 mmol) 1,6-Dibromhexan. Die Mischung wurde 16 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit der zur Lösung des ausgeschiedenen Salzes gerade nötigen Menge Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wäß. Phase viermal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach Destillation im Ölpumpenvak. erhielt man ein farbloses Öl von $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Reinheit.

Ausbeute: 21.7 g (64 %), (Lit.¹⁴⁰: 56 %).

Sdp.: 170 - 175°C / 0.01 mbar, (Lit.¹⁴⁰: 158°C / 0.01 Torr).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2982, 2935, 2859 cm⁻¹ (aliph. C-H), 1732 (C=O), 1154 (C-O).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 12 H, OCH₂CH₃), 1.2 - 1.4 (m, 8 H, (CH₂)₄CH₂CH), 1.87 (br. q, J = 7.1 Hz, 4 H, CH₂CH), 3.30 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, CH), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 8 H, OCH₂CH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 402 (1) [M]⁺, 357 (28) [M - OC₂H₅]⁺, 311 (20) [M - 2 OC₂H₅ - H]⁺, 243 (100) [M - HC(COOC₂H₅)₂ + H]⁺, 160 (56) [H₂C(COOC₂H₅)₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 403 (100) [M + 1]⁺.

8.4.2 13,13,20,20-Tetrakis(ethoxycarbonyl)-dotriacontan (116a)

580 mg (25.2 mmol) Natrium wurden in 20 ml trockenem Ethanol gelöst und in einen mit einem Heizband auf etwa 50°C erwärmten Tropftrichter gegeben. Daraus ließ man die Lösung binnen 100 min zu einer 80°C warmen Mischung von 5.00 g (12.4 mmol) **114** und 6.25 ml (26.1 mmol) *n*-Bromdodecan tropfen. Anschließend wurde noch 13 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit der zur Lösung des ausgeschiedenen Salzes nötigen Menge Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wäß. Phase viermal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Durch Chromatographie über Kieselgel (Ether/*n*-Pentan, 1:3, R_f = 0.55) wurde das Produkt von den noch vorhandenen Ausgangsstoffen abgetrennt. Man erhielt ein farbloses Öl, das binnen eines Tages kristallisierte. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte eine einheitliche Substanz.

Ausbeute: 4.52 g (49 %).

Schmp.: 31 - 33°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2924, 2853 cm⁻¹ (aliph. C-H), 1732 (C=O), 1175 (C-O).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 6 H, (CH₂)₁₁CH₃), 1.0 - 1.4; 1.23 (m, C(CH₂(CH₂)_n)₂; t, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃; zusammen 60 H), 1.8 - 1.9 (m, 8 H, C(CH₂)₂), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 8 H, OCH₂CH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 739 (< 1) $[M]^+$, 411 (39) $[M - H_{25}C_{12}C(COOEt)_2 - H]^+$, 328 (100) $[H_{25}C_{12}CH(COOEt)_2]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 740 (100) $[M + 1]^+$.

HRMS: Die Aufnahme eines hochaufgelösten MS war wegen des zu intensitätsschwachen Molekülpeaks nicht möglich.

GC: Die Substanz war nicht GC-gängig, so dass eine Reinheitsprüfung auf diesem Wege nicht möglich war.

Die erfolgreiche Umsetzung zum Folgeprodukt **117a** mag hier als weiterer Strukturbeweis gelten.

8.4.3 1,6-Bis(5-dodecyl-1,3-diazacyclohexa-2,4,6-trion-5-yl)-hexan (**117a**)

Eine Lösung von 156 mg (6.79 mmol) Natrium in 15 ml trockenem Ethanol wurde mit 244 mg (4.06 mmol) Harnstoff und 1.00 g (1.35 mmol) **116a** versetzt und 20 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in je 10 ml Wasser und Dichlormethan aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wäß. noch viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die wäß. Phase wurde mit 2 N Salzsäure auf pH 1 gestellt und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. (Dabei kam es zu einer Trübung der Flüssigkeit, die sich durch Erwärmen kurzfristig, nach Zugabe der Komplementärverbindung **98** zu einer kleinen Probe auch länger wieder aufheben ließ.) Das Filtrat wurde bis zur Klärung mit Methanol versetzt, eingengt und über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/ Methanol, 30:1, R_f = 0.18). Die frühen Produktfraktionen waren mit einer schneller laufenden Substanz (R_f = 0.38) verunreinigt. Die sauberen Fraktionen, in denen bald ein farbloser Feststoff ausfiel, wurden eingedunstet und aus wenig Ethanol umkristallisiert. Man erhielt farblose Kristalle.

Ausbeute: 121 mg (13 %).

Schmp.: 95 - 98°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3210, 3102 cm^{-1} (N-H), 2920, 2847 (aliph. C-H), 1698 (C=O), 1427 (aliph. C-H).

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 6 H, CH₃), 0.9 - 1.3 (m, 48 H, C(CH₂(CH₂)_n)₂), 1.7 - 1.8 (m, 8 H, C(CH₂)₂), 11.59 (br. s, 2 H, NH).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 675 (6) [M]⁺, 506 (70) [M - C₁₂H₂₅]⁺, 379 (54) [H₂₅C₁₂(Barbitur)C₆H₁₁]⁺, 296 (100) [H₂₅C₁₂(Barbitur)H]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 676 (98) [M + 1]⁺, 635 (42), 381 (28) [H₂₅C₁₂(Barbitur)C₆H₁₂ + 1]⁺, 297 (100) [H₂₅C₁₂(Barbitur)H + 1]⁺.

HRMS: Die Aufnahme eines hochaufgelösten MS war wegen des instabilen Molekülpeaks nicht möglich.

Analyse: C₃₈H₆₆N₄O₆ 0.5 H₃C₂OH ber.: C 67.11 H 9.96 N 8.03,
 gef.: C 67.61 H 10.27 N 7.74.

8.4.4 5,5,12,12-Tetrakis(ethoxycarbonyl)-2,15-dimethylhexadecan (116b)

500 mg (21.5 mmol) Natrium wurden in 20 ml trockenem Ethanol gelöst und in einen mittels eines Heizbandes auf etwa 50°C erwärmten Tropftrichter gegeben. Daraus ließ man die Lösung binnen 90 min zu einer 80°C warmen Mischung von 4.00 g (9.90 mmol) **114** und 2.6 ml (21 mmol) 1-Brom-3-methylbutan tropfen. Danach wurde noch 19 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit der zur Lösung des ausgeschiedenen Salzes nötigen Menge Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wurde die wäß. Phase viermal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Durch Chromatographie über Kieselgel (Ether/*n*-Pentan, 1:4, *R_f* = 0.54) erhielt man ein ¹H-NMR-spektroskopisch reines, farbloses Öl, das binnen eines Tages kristallisierte.

Ausbeute: 2.51 g (47 %).

Schmp.: 34 - 35°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2870 cm⁻¹ (aliph. C-H), 1732 (C=O), 1199, 1174 (C-O).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 12 H, CH(CH₃)₂), 0.9 - 1.4; 1.24 (m, C(CH₂(CH₂)_n)₂; t, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃; zusammen 24 H), 1.51 (sept, *J* = 6.6 Hz, 2 H, CH), 1.82; 1.88 (t, *J* = 4.3 Hz, CHCH₂; t, *J* = 4.5 Hz, CHCH₂; zusammen 8 H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 8 H, OCH₂CH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 542 (< 1) $[M]^+$, 497 (5) $[M - OEt]^+$, 313 (33) $[M - (CH_3)_2CH(CH_2)_2-C(COOEt)_2 - H]^+$, 230 (100) $[(CH_3)_2CH(CH_2)_2CH(COOEt)_2]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 543 (100) $[M + 1]^+$.

HRMS: Die Aufnahme eines hochaufgelösten MS war wegen des zu intensitätsschwachen Molekülpeaks nicht möglich.

GC (OPTIMA 1, 25 m, 200₅ - 7 - 250₂₅): t_R = 19.6 min, 97 %.

Die erfolgreiche Umsetzung zum Folgeprodukt **117b** mag hier als weiterer Strukturbeweis gelten.

8.4.5 1,6-Bis[5-(3-methylbutyl)-1,3-diazacyclohexa-2,4,6-trion-5-yl]-hexan (**117b**)

Eine Lösung von 250 mg (11.1 mmol) Natrium in 15 ml trockenem Ethanol wurde mit 440 mg (7.37 mmol) Harnstoff und 1.00 g (1.84 mmol) **116b** versetzt und 56 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in je 10 ml Wasser und Dichlormethan aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wäß. noch viermal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Ansäuern der wäß. Phase mit 2 N Salzsäure (pH 1) wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert, wobei sich das Filtrat leicht trübte. Es wurde bis zur Klärung mit Methanol versetzt, eingengt und über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol, 6:1, R_f = 0.21). Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingedunstet und aus wenig Ethanol umkristallisiert. Man erhielt farblose Kristalle.

Ausbeute: 92 mg (11 %).

Schmp.: ab 245°C Zers.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3234, 3124 cm^{-1} (N-H), 2956, 2869 (aliph. C-H), 1762, 1731, 1706 (C=O), 1430 (aliph. C-H).

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 12 H, CH_3), 0.9 - 1.2 (m, 12 H, $C(CH_2(CH_2)_n)_2$), 1.41 (sept, J = 6.6 Hz, 2 H, CH), 1.7 - 1.8 (m, 8 H, $C(CH_2)_2$), 11.55 (br. s, 2 H, NH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 478 (5) $[M]^+$, 408 (56) $[M - (CH_3)_2CH(CH_2)_2]^+$, 281 (62) $[(CH_3)_2CH(CH_2)_2(Barbitur)C_6H_{11}]^+$, 199 (100) $[(CH_3)_2CH(CH_2)_2(Barbitur)H + H]^+$, 197 (73) $[(CH_3)_2CH(CH_2)_2(Barbitur)]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 479 (100) $[M + 1]^+$, 439 (79), 199 (47) $[(CH_3)_2CH(CH_2)_2(Barbitur)H + 1]^+$.

HRMS: ber.: 478.27914, gef.: 478.27910 ($C_{24}H_{38}N_4O_6$),
ber.: 479.28250, gef.: 479.28260 ($C_{23}^{13}CH_{38}N_4O_6$).

Analyse: $C_{24}H_{38}N_4O_6$ 0.5 H_5C_2OH ber.: C 59.86 H 8.24 N 11.17,
gef.: C 60.19 H 8.27 N 10.18.

8.5 DIE VERZWEIGUNGSEINHEIT (ADDA)₂(DAD[^]DAD)

8.5.1 *N*-[4-(4-Aminobutyl)-aminocarbonyl-2-pyridyl]-*N'*-(2-pyridyl)-harnstoff (118)

Eine Mischung von 1.00 g (3.67 mmol) **25** und 6.50 g (73.4 mmol) 1,4-Diaminobutan in 110 ml trockenem Methanol wurde unter Stickstoffatmosphäre möglichst rasch und kurz zum Rückfluss erhitzt, bis sie homogen war. Danach wurde die Lösung 16 h bei 50°C (Ölbadtemp.) gerührt. Dünnschichtchromatographisch (neutrales Aluminiumoxid, Dichlormethan/Methanol/Triethylamin, 50:10:1) wurden das Verschwinden von **25** ($R_f = 0.8$) und das Auftreten einer neuen Substanz (halbmondförmige Zone, $R_f \approx 0.15$) überprüft. Der Ansatz wurde bei abnehmendem Druck¹⁹³ (anfangs Rotationsverdampfer, später Ölpumpenvak. bis 0.03 mbar) streng bis zur Trockne eingedunstet, wobei die Badtemp. immer unter 50°C gehalten wurde. Anschließend wurde noch 3 d i. Ölpumpenvak. bei Raumtemp. getrocknet. Der verbleibende blassgelbe Feststoff war reines Produkt.

Ausbeute: 1.21 g (100 %).

Schmp.: 184 - 186°C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3450, 3315, 3320 cm^{-1} (N-H), 3064 (arom. C-H), 2951 (aliph. C-H), 1700, 1643 (C=O), 1557, 1477 (arom.).

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1.3 - 1.45 (m, 2 H, CH₂CH₂NH), 1.5 - 1.6 (m, 2 H, CH₂CH₂NH₂), 2.55 (t, J = 6.8 Hz, 2 H, CH₂NH₂), 3.24 (von H₂O-Signal überdeckt, nach D₂O-Austausch sichtbar: t, J = 7.4 Hz, 2 H, CH₂NH), 7.06 (ddd, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 5.0 Hz, J_3 = 1.1 Hz, 1 H, Ar-5'-H), 7.38 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1 H, Ar-5-H), 7.67 (br. d*, J \approx 8 Hz, 1 H, Ar-3'-H), 7.79 (ddd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 7.2 Hz, J_3 = 1.9 Hz, 1 H, Ar-4'-H), 8.15 (br. s, 1 H, Ar-3-H), 8.30 (ddd, J_1 = 5.0 Hz, J_2 = 1.9 Hz, J_3 = 0.9 Hz, 1 H, Ar-6'-H), 8.40 (dd, J_1 = 5.2 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1 H, Ar-6-H), 8.86 (t, J = 7.3 Hz, 1 H, CH₂NHCO), 10.40 (br. s, 0.7 H, NHCON'H), 10.85 (br. s, 0.6 H, NHCON'H); das NH₂-Signal ist vermutlich vom [D₅]DMSO- oder vom H₂O-Signal überdeckt.

* Das Signal enthält natürlich theoretisch mehrere Aufspaltungen, durch die breiten Banden konnte jedoch nur eine Kopplungskonstante abgeschätzt werden.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 242 (25) [M - H₂N(CH₂)₄NH + H]⁺, 214 (24) [M - H₂N(CH₂)₄NHCO + H]⁺, 176 (41) [M - PyrNHCONH - NH₂]⁺, 121 (53) [PyrNHCO]⁺, 94 (100) [PyrNH₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 329 (5) [M + 1]⁺, 177 (19) [M - PyrNHCONH - NH₂ + 1]⁺, 121 (38) [PyrNCO + 1]⁺, 95 (100) [PyrNH₂ + 1]⁺.

HRMS: Die Aufnahme eines HRMS war wegen des zu schwachen Molekülpeaks nicht möglich.

Analyse: C₁₆H₂₀N₆O₂ ber.: C 58.52 H 6.14 N 25.59,
gef.: C 57.74 H 6.37 N 25.53.

Die erfolgreiche Umsetzung zum Folgeprodukt **119** mag hier als weiterer Strukturbeweis gelten.

8.5.2 5-Iod-*N,N'*-bis{4-[2-(pyridin-2-ylaminocarbonylamino)-pyridin-4-yl]-carbonyl-amino-*n*-butyl}-isophthalsäurediamid (**119**)

Eine Suspension von 500 mg (1.52 mmol) **118** in 200 ml trockenem THF wurde unter Argonatmosphäre 10 min mit Ultraschall behandelt, mit 230 μ l (1.62 mmol) Triethylamin versetzt und 45 min bei Raumtemp. gerührt. Dann gab man binnen 10 min eine Lösung von 255 mg (776 μ mol) **93b** in 25 ml trockenem THF hinzu und ließ noch 21 h bei Raumtemp.

rühren. Die Mischung wurde i. Vak. auf etwa 40 ml eingengt und mit 100 ml Wasser versetzt, dabei verblieb ein milchiger Niederschlag. Nach Zugabe von 100 ml Chloroform wurde kräftig geschüttelt, wobei sich der Niederschlag zusammenballte. Er wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Trocknung i. Vak. über Blaugel erbrachte einen $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch reinen, blass grau-grünen Feststoff.

Ausbeute: 470 mg (67 %).

Schmp.: ab 176°C Zers. unter Gasentw.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3402, 3376, 3282 cm^{-1} (N-H), 3021 (arom. C-H), 2910, 2832 (aliph. C-H), 1696, 1646 (C=O), 1540, 1475 (arom.).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 1.55 - 1.6 (m, 4 H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.25 - 3.35 (m, von H_2O -Signal überlagert, nach D_2O -Austausch frei, 4 H, CH_2NH), 7.06 (ddd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, $J_3 = 1.0$ Hz, 2 H, Pyr-5'-H), 7.38 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 2 H, Pyr-5-H), 7.66 (br. d*, $J \approx 8.2$ Hz, 2 H, Pyr-3'-H), 7.78 (ddd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz, $J_3 = 2.3$ Hz, 2 H, Pyr-4'-H), 8.15 (br. s, 2 H, Pyr-3-H), 8.30; 8.32 (ddd, $J_1 = 4.9$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, $J_3 = 0.8$ Hz, Pyr-6'-H; s, Ar-H; zusammen 5 H), 8.40 (br. d, $J = 5.2$ Hz, 2 H, Pyr-6-H), 8.70; 8.75 (br. t, $J = 5.8$ Hz, ArCONH; br. t, $J = 5.6$ Hz, PyrCONH; zusammen 4 H), 10.39 (br. s, 1.3 H, NHCON'H), 10.83 (br. s, 1.2 H, NHCON'H).

* Das Signal enthält natürlich theoretisch mehrere Aufspaltungen, durch die breiten Banden konnte jedoch nur eine Kopplungskonstante abgeschätzt werden.

MS: Ein Standard-Massenspektrum war weder mit chemischer noch mit Elektronenstoß-Ionisierung erhältlich.

MALDI-TOF-MS: $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_{12}\text{O}_6$ ber.: 912, gef.: 913 ($[\text{M} + \text{H}]^+$), 935 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$), 951 ($[\text{M} + \text{K}]^+$).

8.5.3 5-Ethynyl-*N,N'*-bis(6-valeroylamino-2-pyridyl)-isophthalsäurediamid (123) und Dimeres (120)

Bei dieser Synthese wurden alle Schritte (auch das Entfernen von Lösungsmitteln i. Vak.) bei Raumtemp. ausgeführt.

Durch eine Suspension/Lösung von 1.00 g (1.56 mmol) **98**, 30 mg (43 μ mol) Bis(triphenylphosphin)-palladiumdichlorid und 19 mg (98 μ mol) Kupfer(I)-iodid in 12 ml trockenem THF und 7 ml trockenem Triethylamin wurde 15 min Argon geleitet, bevor sie 5 min mit Ultraschall behandelt wurde. Zu dieser Mischung gab man 230 μ l (1.62 mmol) Trimethylsilylacetylen und ließ 2.5 h rühren. Ein Massenspektrum bestätigte das Vorliegen der trimethylsilylgeschützten Zwischenstufe **122**.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 612 (51) $[M]^+$, 570 (100) $[M - H_3CCHCH_2]^+$, 555 (98) $[M - C_4H_9]^+$, 527 (28) $[M - COC_4H_9]^+$, 471 (75) $[M - COC_4H_9 - H_5C_2CHCH_2]^+$, 336 (72) $[M - PyrNHCOC_4H_9 - NHCOC_4H_9 + H]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 613 (13) $[M + 1]^+$.

Die Mischung wurde i. Vak. zur Trockne eingedunstet, in Dichlormethan/Methanol (20:1) aufgenommen und mit diesem Lösungsmittelgemisch über eine kurze Kieselgelsäule filtriert*. Die produkthaltigen Fraktionen ($R_f = 0.62$) wurden i. Vak. auf etwa 30 ml eingengt (ein beginnender Niederschlag wurde mit etwas Methanol wieder gelöst), mit 417 mg (1.60 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid versetzt und gerührt. Dünnschichtchromatographische Kontrolle (Bedingungen wie vor) zeigte nach 2 h vollständigen Umsatz an ($R_{f, \text{Produkt}} = 0.48$). Die Mischung wurde i. Vak. eingengt und mit dem bekannten Lösemittelgemisch über Kieselgel chromatographiert. Eindunsten der produkthaltigen Fraktionen erbrachte einen braunen, blasig erstarrenden Feststoff von $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Reinheit.

Ausbeute: 732 mg (87 %).

Schmp.: 117 - 128°C (honigartiges Erweichen und Zerfließen).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3428, 3302, 3289 \text{ cm}^{-1}$ (N-H), 2957, 2930, 2870 (aliph. C-H), 2120 (sehr schwaches Signal, C \equiv C), 1678, 1584, 1514 (C=O), 1295, 1241.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (t, $J = 7.3$ Hz, 6 H, CH_3), 1.38 (qt, $J_{1,2} = 7.5$ Hz, 4 H, CH_2CH_3), 1.69 (tt, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 4 H, COCH_2), 3.19 (s, 0.9 H, CCH), 7.65 (t, $J = 8.1$ Hz, 2 H, Pyr-4-H), 7.89; 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, Pyr-5-H; br. d, $J \approx 8$ Hz, Pyr-3-H; zusammen 4 H), 8.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 2 H, Ar-4-H, Ar-6-H), 8.16 (br. s, 1.6 H, $\text{H}_9\text{C}_4\text{CONH}$), 8.30 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H, Ar-2-H), 8.67 (br. s, 1.6 H, ArCONH).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (q, CH₃), 22.3 (t, CH₂CH₃), 27.4 (t, CH₂CH₂CH₃), 37.4 (t, COCH₂), 77.2 (d, CCH), 81.2 (s, CCH), 109.8 (d, Pyr-5-C), 110.4 (Pyr-3-C), 123.9 (s, Ar-5-C), 125.9 (d, Ar-2-C), 134.2 (d, Ar-4-C, Ar-6-C), 134.9 (s, Ar-1-C, Ar-3-C), 140.9 (d, Pyr-4-C), 149.0 (s, Pyr-6-C), 149.9 (Pyr-2-C), 163.8 (s, H₉C₄CO), 172.1 (s, ArCO).

MS: Ein Standard-Massenspektrum war weder mit chemischer noch mit Elektronenstoß-Ionisierung erhältlich.

MALDI-TOF-MS: C₃₀H₃₂N₆O₄ ber.: 540, gef.: 541 ([M + H]⁺), 563 ([M + Na]⁺), 579 ([M + K]⁺).

* Wurde die Mischung nicht über Kieselgel filtriert, sondern nach dem Eindunsten in Methanol aufgenommen und mit einem Äquivalent Kaliumcarbonat behandelt, so begann sich nach wenigen Minuten ein brauner Feststoff abzuscheiden, der nach 15 h filtriert wurde und nach Trocknung als das ¹H-NMR-spektroskopisch reine Dimere **120** identifiziert wurde. Das Filtrat, das laut Dünnschichtchromatogramm noch Substanz enthielt, wurde nicht weiter aufgearbeitet.

Rohausbeute: 48 %.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421, 3310, cm⁻¹ (N-H), 2958, 2930, 2871 (aliph. C-H), 1676, 1582, 1522 (C=O), 1299, 1242.

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 6 H, CH₃), 1.32 (qt, $J_{1,2}$ = 7.4 Hz, 4 H, CH₂CH₃), 1.57 (tt, $J_{1,2}$ = 7.4 Hz, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 2.42 (t, J = 7.3 Hz, 4 H, COCH₂), 7.75 - 7.85 (m, 6 H, Pyr-H), 8.22; 8.39 (d, J = 2.6 Hz, 0.6 H; d, J = 1.6 Hz, 1.3 H, Ar-4-H, Ar-6-H, *cis*- und *trans*-Amidform), 8.50; 8.56 (t, J = 1.6 Hz, 0.3 H; t, J = 1.6 Hz, 0.7 H, Ar-2-H, *cis*- und *trans*-Amidform), 10.14 (s, 2 H, H₉C₄CONH), 10.67; 10.72 (2 br. s, zusammen 2 H, *cis*- und *trans*-ArCONH).

¹³C-NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ = 13.8 (q, CH₃), 21.8 (t, CHCH₃), 27.2 (t, CH₂CH₂CH₃), 35.9 (t, COCH₂), 74.4 (s, ArCC), 81.0 (s, ArCC), 110.2 (d, Pyr-5-C), 110.5 (Pyr-3-C), 120.8 (s, Ar-5-C), 129.1 (d, Ar-2-C), 134.8 (d, Ar-4-C, Ar-6-C), 135.1 (s, Ar-1-C, Ar-3-C), 140.1 (d, Pyr-4-C), 150.0 (s, Pyr-6-C), 150.7 (Pyr-2-C), 164.4 (s, H₉C₄CO), 172.3 (s, ArCO).

MALDI-TOF-MS: C₆₀H₆₂N₁₂O₈ ber.: 1079, gef.: 1080 ([M + H]⁺), 1102 ([M + Na]⁺), 1118 ([M + K]⁺).

9 ANALYSEN

9.1 ¹H-NMR-TITRATIONEN

9.1.1 Durchführung der ¹H-NMR-Titrationen

Die Probesubstanzen wurden im Exsikkator über Blaugel gelagert. Für eine Messung wurde auf einer Feinwaage je etwa 1 mg der Wirtssubstanz mit einer Genauigkeit von ± 0.05 mg eingewogen, dabei wurde das Messröhrchen je fünfmal leer und fünfmal voll gewogen. Es wurde immer das gleiche Messröhrchen verwendet¹⁹⁴. Das Deuteriochloroform, in dem die Messungen durchgeführt wurden, wurde zweimal azeotrop getrocknet, das zweite Mal wurde es dabei von Kaliumcarbonat und Calciumchlorid destilliert. Es wurde über Molsieb 4 Å im Kühltank gelagert.

Der Wirt wurde in $600 \mu\text{l} \pm 6 \mu\text{l}$ Deuteriochloroform (mit einer Eppendorfpipette zugegeben) gelöst, dann wurde ein 500 MHz-¹H-NMR-Spektrum der Lösung aufgenommen. Anschließend wurde in 7 - 12 Portionen die Gastsubstanz als Feststoff zugegeben und nach jeder Zugabe ein weiteres Spektrum aufgenommen. Durch Vergleich der Integrale freistehender Signale von Wirt und Gast wurde nach jeder Zugabe grob bestimmt, welches Mischungsverhältnis vorlag. Dabei wurden möglichst mehrere Messungen in der Nähe des Äquivalenzpunktes durchgeführt. Die Titration wurde bis etwa zum 20-fachen Überschuss der Gastsubstanz fortgeführt, so nicht vorher deren Löslichkeitsgrenze überschritten wurde.

Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit dem Programm MestRe-C fouriertransformiert, phasenkorrigiert und kalibriert. Zur Auswertung wurden für jede Messung die Lagen möglichst vieler Wirtssignale auf ± 0.001 ppm vermessen, bei den breiteren NH-Signale auf etwa ± 0.005 ppm. Aus den Lagedifferenzen einzelner Signale zwischen erster und jeder weiteren Messungen wurde die beobachtete Änderung der chemischen Verschiebung $\Delta\delta_{\text{obs}}$ berechnet. Es wurden möglichst viele Signale vermessen, zur weiteren Auswertung wurden aber nach Möglichkeit nur solche mit einer Änderung der chemischen Verschiebung von mehr als ± 0.1 ppm herangezogen. Weiterhin wurden die Integrale möglichst vieler freistehender Peaks von Wirt und Gast bestimmt, für beide Verbindung separat auf ein Proton normiert und gemittelt. Aus dem Verhältnis dieser Mittelwerte und der bekannten Wirtskonzentration $[\text{H}]_0$ wurde die Gastkonzentration $[\text{G}]_0$ berechnet. Die Tabellenwerte $\Delta\delta_{\text{obs}}$ und $[\text{G}]_0$ wurden in das Programm Sigma-Plot eingegeben und graphisch ausgewertet. In einer nichtlinearen Regression wurde

Gleichung (10) durch Optimierung der Parameter K_{ass} und $\Delta\delta_{\text{max}}$ an die Messpunkte angepasst. Die so erhaltenen Assoziationskonstanten und maximalen Änderungen der chemischen Verschiebung sind in den folgenden Tabellen zusammen mit den jeweiligen Messwerten aufgeführt.

9.1.2 Messwerte und Ergebnisse der ^1H -NMR-Titrationen

Der zuerst genannte Partner ist jeweils der vorgelegten Wirt H, der zweite der Gast G.

Soweit nicht anders angegeben, betrug die Messtemperatur 25°C.

*Bei der Auswertung einiger C-H-Signale, die generell eine geringere maximale Änderung der chemischen Verschiebung \mathbf{Dd}_{max} erfahren als N-H-Signale, fand sich bei höherer Konzentration der zugesetzten Gastverbindung ein rückläufiger Trend der beobachteten Änderung der chemischen Verschiebung \mathbf{Dd}_{bs} . Hier mögen sekundäre Effekte (z. B. **pp**-Wechselwirkungen) verantwortlich sein, oder es kommt langsam zur Ausbildung von 2:1-Komplexen. Diese Bereiche rückläufiger Änderung wurden bei der Auswertung nicht mit berücksichtigt.*

Tabelle 8. ^1H -NMR-Titration von **68** mit **79a**

Einwaage (**68**) = 1.25 mg, $[\mathbf{68}]_0 = 5.45 \cdot 10^{-3}$ mol/l

Messung Nr.	$[\mathbf{79a}]_0 / 10^{-3}$ mol/l	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (1-NH) / ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (7-CH) / ppm
1	0	0	0
2	1.16	0.353	-0.009
3	2.39	0.710	-0.018
4	4.40	1.214	-0.028
5	7.19	1.706	-0.040
6	9.98	2.115	-0.049
7	15.42	2.654	-0.060
8	29.32	3.358	-0.074
9	128.10	4.240	-0.100
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	4.514 ppm	-0.105 ppm
	K_{ass} :	118 M^{-1}	111 M^{-1}
	R :	0.99984	0.99662

Tabelle 9. $^1\text{H-NMR}$ -Titration von **75** mit **79a**Einwaage (**75**) = 0.76 mg, $[\mathbf{75}]_0 = 4.25 \cdot 10^{-3}$ mol/l

Messung Nr.	$[\mathbf{79a}]_0 / 10^{-3}$ mol/l	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (1-NH) / ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (7-CH) / ppm
1	0	0	0
2	0.52	0.143	-0.003
3	1.01	0.317	-0.006
4	2.13	0.652	-0.013
5	4.14	1.130	-0.023
6	7.10	1.672	-0.034
7	8.79	1.924	-0.039
8	11.01	2.217	-0.046
9	14.50	2.573	-0.052
10	21.06	2.989	-0.059
11	33.04	3.464	-0.069
12	61.85	3.935	-0.079
13	127.07	4.266	-0.090
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	4.590 ppm	-0.095 ppm
	K_{ass} :	104 M ⁻¹	97 M ⁻¹
	R :	0.99993	0.99782

Tabelle 10. $^1\text{H-NMR-Titration von 75 mit 79b}$ Einwaage (75) = 0.94 mg, $[\mathbf{75}]_0 = 5.25 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Messung Nr.	$[\mathbf{79b}]_0 / 10^{-3} \text{ mol/l}$	$\Delta\delta_{\text{obs}} (1\text{-NH}) / \text{ppm}$
1	0	0
2	1.05	0.124
3	4.35	0.216
4	5.23	0.266
5	7.52	0.306
6	10.01	0.336
7	14.04	0.386
8	25.63	0.471
9	105.76	0.896

$\Delta\delta_{\text{max}} :$	1.003 ppm
$K_{\text{ass}} :$	59 M^{-1}
$R :$	0.94738

Tabelle 11. $^1\text{H-NMR-Titration von 75 mit 2}$ Einwaage (75) = 1.02 mg, $[\mathbf{75}]_0 = 5.70 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Messung Nr.	$[\mathbf{2}]_0 / 10^{-3} \text{ mol/l}$	$\Delta\delta_{\text{obs}} (1\text{-NH}) / \text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}} (7\text{-CH}) / \text{ppm}$
1	0	0	0
2	0.67	0.740	0.058
3	5.52	4.386	0.406
4	15.86	5.626	0.520
5	21.87	5.696	0.523
6	31.62	5.756	0.526
7	53.02	5.786	0.519*
8	98.69	5.806	0.499*
	$\Delta\delta_{\text{max}} :$	5.839 ppm	0.536 ppm
	$K_{\text{ass}} :$	2482 M^{-1}	2654 M^{-1}
	R :	0.99973	0.99995

* Diese Werte wurden bei der Auswertung nicht mit berücksichtigt, da hier offenbar ein sekundärer Effekt zum Tragen kommt.

Tabelle 12. $^1\text{H-NMR-Titration}$ von **75** mit **1**Einwaage (**75**) = 0.95 mg, $[\mathbf{75}]_0 = 5.31 \cdot 10^{-3}$ mol/l

Messung Nr.	$[\mathbf{1}]_0 / 10^{-3}$ mol/l	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (1-NH) / ppm
1	0	0
2	0.21	0.21
3	1.11	0.61
4	3.49	1.30
5	5.75	1.82
6	9.02	2.74
7	14.64	2.46
8	25.22	2.66
9	48.48	2.78

$\Delta\delta_{\text{max}}$:	2.845 ppm
K_{ass} :	805 M^{-1}
R :	0.99518

Tabelle 13. $^1\text{H-NMR-Titration von } \mathbf{1} \text{ mit } \mathbf{79a}$ Einwaage (**1**) = 0.88 mg, $[\mathbf{1}]_0 = 4.15 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Messung Nr.	$[\mathbf{79a}]_0 / 10^{-3} \text{ mol/l}$	$\Delta\delta_{\text{obs}} (2\text{-NH}) / \text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}} (7\text{-NH}) / \text{ppm}$
1	0	0	0
2	1.03	0.056	0.037
3	1.85	0.108	0.070
4	2.82	0.167	0.108
5	3.77	0.211	*
6	4.83	0.258	0.168
7	5.86	0.298	0.195
8	9.35	0.423	0.281
9	14.93	0.580	0.391
10	32.66	0.916	0.636
11	103.12	1.455	1.080
	$\Delta\delta_{\text{max}} :$	1.863 ppm	1.480 ppm
	$K_{\text{ass}} :$	34 M^{-1}	26 M^{-1}
	R :	0.99833	0.99854

* Das Signal liegt bei dieser Messung genau unter dem 5-CH-Signal, das Maximum des breiten Peaks ist somit nicht auszumachen.

Tabelle 14. $^1\text{H-NMR-Titration von } \mathbf{2} \text{ mit } \mathbf{79a}$ Einwaage (**2**) = 0.89 mg, $[\mathbf{2}]_0 = 6.92 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Messung Nr.	$[\mathbf{79a}]_0 / 10^{-3} \text{ mol/l}$	$\Delta\delta_{\text{obs}} (5\text{-CH})^* / \text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}} (6\text{-CH})^* / \text{ppm}$
1	0	0	0
2	0.52	-0.001	-0.001
3	1.15	-0.002	-0.003
4	3.47	-0.004	-0.005
5	5.50	-0.007	-0.006
6	7.86	-0.008	-0.008
7	12.38	-0.012	-0.012
8	35.86	-0.022	-0.021
9	135.42	-0.037	-0.038
	$\Delta\delta_{\text{max}} :$	-0.047 ppm	-0.050 ppm
	$K_{\text{ass}} :$	26 M^{-1}	23 M^{-1}
	$R :$	0.98653	0.98083

* Das NH-Signal, das signifikantere Shifts erwarten ließ, konnte nicht ausgewertet werden, da es aufgrund der hohen Beweglichkeit des Moleküls bis zur Unkenntlichkeit verbreitert ist (vergl. **11**).

Tabelle 15. $^1\text{H-NMR-Titration von 75 mit 125}$ Einwaage (75) = 1.03 mg, $[\mathbf{75}]_0 = 5.75 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Messung Nr.	$[\mathbf{125}]_0 / 10^{-3} \text{ mol/l}$	$\Delta\delta_{\text{obs}} (1\text{-NH}) / \text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}} (7\text{-CH}) / \text{ppm}$
1	0	0	0
2	4.20	2.57	-0.058
3	6.44	3.67	-0.073
4	7.18	3.83	-0.072
5	8.49	4.12	-0.076
6	12.72	4.75	-0.092
7	22.36	5.28	-0.107
8	40.47	5.57	-0.117
9	143.96	5.93	-0.142
	$\Delta\delta_{\text{max}} :$	5.927 ppm	-0.137 ppm
	$K_{\text{ass}} :$	521 M^{-1}	226 M^{-1}
	$R :$	0.99916	0.97656

Tabelle 16. $^1\text{H-NMR-Titration von } \mathbf{104} \text{ mit } \mathbf{98}$ Einwaage (**104**) = 0.80 mg, $[\mathbf{104}]_0 = 5.79 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Messung Nr.	$[\mathbf{98}]_0 / 10^{-3} \text{ mol/l}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{NH}) / \text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(1'\text{-CH}_2) / \text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(7'\text{-CH}_3) / \text{ppm}$	
1	0	0	0	0	
2	1.57	0.995	0.031	-0.084	
3	5.48	3.789	0.116	-0.303	
4	5.76	3.986	0.123	-0.318	
5	5.82	4.197	0.128	-0.334	
6	8.05	4.770	0.147	-0.380	
7	12.19	4.789	0.148	-0.385	
8	30.13	4.764*	0.148	-0.394	
9	131.60	4.701*	0.146*	-0.405	
		$\Delta\delta_{\text{max}} :$	4.998 ppm	0.151 ppm	-0.403 ppm
		$K_{\text{ass}} :$	4027 M^{-1}	4724 M^{-1}	3653 M^{-1}
		$R :$	0.99280	0.99333	0.99539

* Diese Werte wurden bei der Auswertung nicht mit berücksichtigt, da hier offenbar ein sekundärer Effekt zum Tragen kommt.

Tabelle 17. $^1\text{H-NMR-Titration von } \mathbf{1} \text{ mit } \mathbf{98}$ Einwaage (**1**) = 0.80 mg, $[\mathbf{1}]_0 = 3.75 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Messung Nr.	$[\mathbf{98}]_0 / 10^{-3} \text{ mol/l}$	$\Delta\delta_{\text{obs}} (2\text{-NH}) / \text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}} (7\text{-NH}) / \text{ppm}$
1	0	0	0
2	0.79	0.059	0.057
3	2.18	0.209	*
4	3.20	0.379	0.497
5	3.96	0.429	0.547
6	4.78	0.519	0.657
7	7.21	0.789	1.017
8	12.95	1.279	1.547
9	27.64	1.729	2.177
10	59.97	2.065	2.559
	$\Delta\delta_{\text{max}} :$	2.642 ppm	3.234 ppm
	$K_{\text{ass}} :$	70 M^{-1}	74 M^{-1}
	$R :$	0.99262	0.99487

* Das 7-NH-Signal ist bei dieser Messung von mehreren Wirts- und Gastsignalen überlagert, das Maximum des breiten Peaks ist somit nicht auszumachen.

Tabelle 18. $^1\text{H-NMR-Titration von } \mathbf{98} \text{ mit } \mathbf{2}$ Einwaage (**98**) = 1.07 mg, $[\mathbf{98}]_0 = 2.78 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Messung Nr.	$[\mathbf{2}]_0$ / 10^{-3} mol/l	$\Delta\delta_{\text{obs}}(2'\text{-NH})$ /ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}(6'\text{-NH})$ /ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}(3'\text{-CH})$ /ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}(4'\text{-CH})$ /ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}(5'\text{-CH})$ /ppm
1	0	0	0	0	0	0
2	0.89	0.110	0.258	-0.014	-0.029	-0.013
3	2.25	0.211	0.503	-0.030	-0.059	-0.026
4	4.01	0.293	0.683	-0.042	-0.081	-0.036
5	5.22	0.347	0.793	-0.047	-0.093	-0.040
6	7.42	0.404	0.888	-0.053	-0.105	-0.047
7	11.09	0.475	1.003	-0.060	-0.120	-0.055
8	18.60	0.563	1.093	-0.068	-0.130	-0.066
9	71.06	0.839	1.093*	-0.099	-0.159	-0.075
$\Delta\delta_{\text{max}}$:		0.891	1.194	-0.099	-0.158	-0.078
K_{ass} :		137	595	205	389	295
R :		0.98181	0.99727	0.96962	0.99222	0.99446

* Dieser Wert wurde bei der Auswertung nicht mit berücksichtigt, da hier offenbar ein sekundärer Effekt zum Tragen kommt.

Tabelle 19. $^1\text{H-NMR-Titration von } \mathbf{104} \text{ mit } \mathbf{2}$ Einwaage (**104**) = 0.63 mg, [**104**]₀ = 4.54 · 10⁻³ mol/l

Messung Nr.	[2] ₀ /10 ⁻³ mol/l	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{NH})/\text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(7'\text{-CH}_3)/\text{ppm}$
1	0	0	0
2	0.56	0.086	-0.001
3	2.63	0.287	-0.007
4	5.93	0.471	-0.012
5	5.93	0.543	-0.014
6	10.18	0.764	-0.020
7	16.72	1.020	-0.028
8	37.10	1.515	-0.042
9	121.07	2.263	-0.064
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	2.678 ppm	-0.078 ppm
	K_{ass} :	42 M ⁻¹	37 M ⁻¹
	R :	0.99622	0.99801

Tabelle 20. $^1\text{H-NMR-Titration von } \mathbf{104} \text{ mit } \mathbf{1}$ Einwaage (**104**) = 0.91 mg, [**104**]₀ = 6.61 · 10⁻³ mol/l

Messung Nr.	[1] ₀ /10 ⁻³ mol/l	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{NH})/\text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(7'\text{-CH}_3)/\text{ppm}$
1	0	0	0
2	0.45	0.047	-0.002
3	1.67	0.121	-0.008
4	6.51	0.329	-0.028
5	7.84	0.380	-0.032
6	10.39	0.467	-0.039
7	30.12	0.758	-0.065
8	308.45	1.507	-0.132
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	1.606 ppm	-0.142 ppm
	K_{ass} :	42 M ⁻¹	38 M ⁻¹
	R :	0.99140	0.99333

Tabelle 21. $^1\text{H-NMR-Titration von } \mathbf{98} \text{ mit } \mathbf{99}$ Einwaage (**98**) = 1.24 mg, $[\mathbf{98}]_0 = 3.21 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Messung Nr.	$[\mathbf{99}]_0 / 10^{-3} \text{ mol/l}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(2'\text{-NH}) / \text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(6'\text{-NH}) / \text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(3'\text{-CH}) / \text{ppm}$
1	0	0	0	0
2	0.77	0.376	0.443	0.032
3	2.52	1.202	1.419	0.109
4	3.89	1.519	1.811	0.138
5	4.64	1.534	1.830	0.139
6	6.02	1.541	1.839	0.140
7	11.26	1.546	1.848	0.141
8	30.78	1.549	1.854	0.144
$\Delta\delta_{\text{max}} :$		1.549 ppm	1.853 ppm	0.142 ppm
$K_{\text{ass}} :$		80420 M^{-1}	54100 M^{-1}	39860 M^{-1}
$R :$		0.99997	0.99999	0.99955

Tabelle 22. $^1\text{H-NMR-Titration von } \mathbf{2} \text{ mit } \mathbf{99}$ Einwaage (**2**) = 1.14 mg, $[\mathbf{2}]_0 = 5.30 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Messung Nr.	$[\mathbf{99}]_0 / 10^{-3} \text{ mol/l}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(5\text{-CH})^* / \text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(4\text{-CH})^* / \text{ppm}$
1	0	0	0
2	0.37	0.0005	0.0005
3	1.24	0.0015	0.0005
4	3.89	0.0020	0.0020
5	5.23	0.0030	0.0025
6	6.22	0.0040	0.0045
7	9.36	0.0050	0.0055
8	20.11	0.0075	0.0100
$\Delta\delta_{\text{max}} :$		0.013 ppm	0.041 ppm
$K_{\text{ass}} :$		90 M^{-1}	17 M^{-1}
$R :$		0.98072	0.98256

* Das NH-Signal, das signifikantere Shifts erwarten ließ, konnte nicht ausgewertet werden, da es aufgrund der hohen Beweglichkeit des Moleküls bis zur Unkenntlichkeit verbreitert ist (vergl. **11**).

Tabelle 23. $^1\text{H-NMR}$ -Titration von **99** mit **1**Einwaage (**99**) = 0.70 mg, $[\mathbf{99}]_0 = 6.37 \cdot 10^{-3}$ mol/l

Messung Nr.	$[\mathbf{1}]_0 / 10^{-3}$ mol/l	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{NH}) / \text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{CH}_2) / \text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{CH}_3) / \text{ppm}$
1	0	0	0	0
2	0.26	0.040	0	0
3	0.91	0.114	0.002	0.002
4	2.83	0.322	0.008	0.007
5	7.25	0.676	0.018	0.017
6	8.52	0.766	0.021	0.021
7	8.78	0.807	0.021	0.020
8	12.44	0.963	0.027	0.027
9	23.04	1.295	0.035	0.035
10	55.32	1.700	0.046	*
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	2.031 ppm	0.055 ppm	0.057 ppm
	K_{ass} :	98 M^{-1}	97 M^{-1}	85 M^{-1}
	R :	0.99932	0.99877	0.99532

* Das Signal wurde hier vom Methylsignal des Gastes völlig überdeckt.

Tabelle 24. $^1\text{H-NMR-Titration von } \mathbf{1} \text{ mit } \mathbf{2} \text{ (36.5}^\circ\text{C)}$ Einwaage (**1**) = 0.87 mg, $[\mathbf{1}]_0 = 4.11 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

Messung Nr.	$[\mathbf{2}]_0 / 10^{-3} \text{ mol/l}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{2-NH}) / \text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{7-NH}) / \text{ppm}$
1	0	0	0
2	1.10	0.657	0.764
3	2.48	1.370	1.370
4	5.97	2.473	2.786
5	7.31	2.635	3.167
6	9.58	2.921	3.529
7	17.68	3.245	3.940
8	51.11	3.491	4.251
	$\Delta\delta_{\text{max}} :$	3.598 ppm	4.488 ppm
	$K_{\text{ass}} :$	670 M^{-1}	499 M^{-1}
	$R :$	0.99982	0.99692

9.2 GELPERMEATIONSCHROMATOGRAPHIE

Die verwendeten Substanzen wurden im Exsikkator über Blaugel gelagert. Das verwendete THF wurde von Kaliumhydroxid und Triphenylphosphin destilliert. Chloroform wurde von Kaliumcarbonat und Calciumchlorid destilliert, dabei wurden die ersten 10 % Destillat verworfen. Zu Säulentypen und Flussraten sh. "Verwendete Geräte". Injektionsvolumen waren je 10 μl . Die beobachteten Absorptionswellenlängen der einzelnen Verbindungen im UV-Bereich sind in der folgenden Aufstellung kursiv gesetzt.

Zur Untersuchung der 1:1-Komplexe wurden $2 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ Lösungen der Komponenten (**1**, **2**, **68**, **79a**, **98**, **99** und **104**) angesetzt. Bei der Messung von Einzelsubstanzen wurde eine Probe der Stammlösung mit dem gleichen Volumen Lösungsmittel versetzt und injiziert, zur Messung von Mischungen wurden gleiche Volumina zweier Stammlösungen gemischt und injiziert.

Zur Untersuchung der 2:1 Komplexe von **117a** und **b** mit **98** wurde durch Erwärmen einer 2:1-Mischung der beiden Komponenten eine Lösung hergestellt ($1 \cdot 10^{-2}$ M an **98**, $5 \cdot 10^{-3}$ M an **117**) und injiziert.

Tabelle 25. Wellenlängen λ_{max} der UV-Absorptionsmaxima der untersuchten Assoziatbildner. Die bei den GPC-Messungen verwandten Werte sind kursiv gesetzt.

Verbindung	λ_{max}^a / nm			
DAAD (1)	249	337	353	
ADDA (2)	248	280		
AADA (68)	238	351	360	
DDAD (79a)	249	309		
DAD^DAD (98)	229	301		
ADA^ADA (99)	226	235 ^{b)}	243 ^{b)}	260 ^{b)}
ADA^ADA (104)	229	260 ^{b)}		

^{a)} Übersichtswerte, gemessen in THF. Die in Chloroform noch sichtbaren Signale ($\lambda_{max} > 235$ nm) zeigten keine veränderte Lage.

^{b)} Diese Absorptionen der ohnehin schon nur schwach UV-aktiven Barbiturate sind eher Schultern als Maxima. Sie wurden dennoch als charakteristischste Wellenlängen gewählt, besonders, da bei Messungen in Chloroform Wellenlängen unterhalb 235 nm nicht beobachtet werden können (Eigenabsorption des Lösungsmittels).

9.3 OSMOMETRIE

Die verwendeten Substanzen wurden im Exsikkator über Blaugel gelagert. Das verwendete Chloroform wurde von Kaliumcarbonat und Calciumchlorid destilliert, dabei wurden die ersten 10 % Destillat verworfen.

Nachdem das Osmometer Betriebstemperatur (36.5°C) erreicht hatte und die Messkammer im thermischen Gleichgewicht war, wurden zur Erstellung einer Eichkurve sechs Lösungen von Benzil in Chloroform im Konzentrationsbereich von $5 \cdot 10^{-3}$ - $70 \cdot 10^{-3}$ mol l⁻¹ angesetzt und vermessen.

Da man bei diesen Messungen einen dynamischen Prozess beobachtet, bei dem erst viel und dann immer weniger Lösungsmittel am Proben tropfen kondensiert (sh. theoretischer Teil), kommt es anfangs zu einer starken Drift des Messwertes ΔT , die dann durch die Verdünnung

abnimmt und vermutlich sogar rückläufig wird, wenn die Wärmeableitung die neu hinzukommende Kondensationswärme überkompensiert. Daher nimmt man bei der ersten Messung jede Minute einen Messwert und beurteilt nach diesen Ergebnissen, wann ΔT keine deutliche Drift mehr aufweist. Alle weiteren Bestimmungen wurden dann nach dieser Zeit (hier 4 min) durchgeführt. Alle Messungen wurden doppelt durchgeführt und gemittelt.

Zur Messung der 1:1-Assoziate wurden je etwa 10^{-5} mol zweier Probesubstanzen (**1** und **2**, **68** und **79a**, **98** und **99** oder **104**) auf 0.05 mg genau eingewogen und in 500 ± 5 μ l Chloroform gelöst, die so erhaltenen Lösungen (mutmaßlich 20 mM an Komplex) wurden vermessen. Die ΔT -Werte wurden anhand der Eichkurve in Konzentrationswerte und dann mit der Summe der Einwaagen in scheinbare Molekulargewichte umgerechnet.

Zur Messung von 2:1-Assoziaten (**98** und **117a** oder **b**) wurden entsprechend Lösungen, die 20 mM an beiden Komponenten waren, und solche, die 20 mM an **98** und 10 mM an **117** waren, hergestellt und vermessen.

10 LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ M. Ruff, *Fool on the Hill*, 9. Aufl., dtv, München, **1999**, S. 310.
- ² T. Waits, *What's he building?*, Jalma Music, **1999**.
- ³ H. Fraenkel-Conrat, R. C. Williams, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1955**, *41*, 690-698.
- ⁴ L. Stryer, *Biochemistry*, 4th Ed., W. H. Freeman, New York, **1995**,
- a) p 90-91.
 - b) chpt. 11.
 - c) chpt. 8, 9.
 - d) chpt. 34.
 - e) chpt. 31.
 - f) chpt. 4, 5.
 - g) chpt. 36, 37.
- ⁵ a) G. Lebeurier, A. Nikolaieff, K. E. Richards, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1977**, *74*, 149-153.
- b) A. Klug, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 579-596; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 565-582.
- ⁶ Oder, genauer, für die Beobachtung eines solchen.
- ⁷ R. E. Gillard, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1933-1940.
- ⁸ D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242-1286; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1154-1196.
- ⁹ a) A. Kerschner, T. Mitchison, *Cell* **1986**, *45*, 329-342.
- b) C. B. Anfinsen, *Science* **1973**, *181*, 223-230.
- ¹⁰ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985-2993.
- ¹¹ a) K. L. Wolf, H. Frahm, H. Harms, *Z. Physikal. Chem.* **1937**, *36 B*, 237-287.
- b) K. L. Wolf, H. Dunken, K. Merkel, *Z. Physikal. Chem.* **1940**, *46 B*, 287-312.
- ¹² a) O. Grabowsky, W. Herold, *Z. Physikal. Chem.* **1935**, *28 B*, 290-302.
- b) G. Wiss, *Dissertation*, Universität Kiel, **1935**.
- c) O. Grabowsky, *Dissertation*, Universität Kiel, **1935**.
- d) H. Pahlke, *Dissertation*, Universität Kiel, **1935**.
- ¹³ C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.
- ¹⁴ Sowohl im Sinne von "künstlich" wie auch "synthetisierend".
- ¹⁵ a) D. J. Cram, J. M. Cram, *Science* **1974**, *183*, 803-809.
- b) D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1041-1060; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1039.
- ¹⁶ Was natürlich nichts anderes ist als das schon erwähnte Übermolekül auf "schlau".
- ¹⁷ a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**.
- b) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, J. Wiley & Sons, Ltd., Chichester, New York, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, **2000**.
- ¹⁸ F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie*, B. G. Teubner, Stuttgart, **1989**.
- a) Kap. 8.
 - b) Kap. 10, 11.
- ¹⁹ M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647-1668.
- ²⁰ a) J. D. Hartgerink, J. R. Granja, R. A. Milligan, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 43-50.
- b) D. T. Bony, T. D. Clark, J. R. Granja, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1016-1041; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 988-1011.
- ²¹ W. T. S. Huck, L. J. Prins, R. H. Fokkens, N. M. M. Nibbering, F. C. J. M. van Veggel,

-
- D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6240-6246.
- ²² a) G. A. Ozin, *Adv. Mater.* **1992**, *4*, 612-649, darinnen die Meinung vertreten wird, man könne sich nichts Eindrucksvolleres vorstellen, als mit Xenonatomen "IBM" auf eine Nickeloberfläche zu schreiben.
b) M. Nishizawa, M. Shibuya, T. Sawaguchi, T. Matsue, I. Uchida, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 9042.
c) S. Dai, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 763-768.
d) J. L. Atwood, Ed., *Inclusion Phenomena and Molecular Recognition*, Plenum, New York, **1990**.
e) D. A. Tomalia, H. D. Durst, *Top. Curr. Chem.*, *165*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1993**, p 197-313.
- ²³ a) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 170-177.
b) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 146-153.
- ²⁴ a) D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1041-1052; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009-1020.
b) A. J. Kirby, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 573-576; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 551-553.
c) R. M. Kellogg, *Top. Curr. Chem.*, *101*, Springer, Berlin Heidelberg, **1982**, p 111-146.
d) A. J. Goodman, E. C. Breinlinger, C. M. McIntosh, L. N. Grimaldi, V. M. Rotello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1531-1534.
e) sh. Lit. [17b], Kap. 9.
- ²⁵ M. Suárez, J.-M. Lehn, S. C. Zimmerman, A. Skoulios, B. Heinrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9526-9532.
- ²⁶ D. Vorländer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 1966-1969.
- ²⁷ a) C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5095-5098.
b) L. R. MacGillivray, M. M. Siebke, J. L. Reid, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1257-1260.
- ²⁸ G. R. Painter, B. C. Pressman, *Top. Curr. Chem.*, *101*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1982**, p 83-110.
- ²⁹ z. B.: T. R. Kelly, C. Zhao, G. J. Bridger, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3744-3745.
- ³⁰ a) G. A. Urban, G. Jobst, *Top. Curr. Chem.*, *194*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, **1998**, p 189-213.
b) K. Motesharei, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1347.
c) K. Motesharei, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11306-11312.
d) L.-Q. Gu, O. Braha, S. Conlan, S. Cheley, H. Bayley, *Nature* **1999**, *398*, 686-690.
- ³¹ a) F. Wudl, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 227-232.
b) G. Wegner, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 352-371, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 361.
c) P. L. Boudas, M. Gómez-Kaifer, L. Echegoyen, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 226-259, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 216-247.
d) P. Bühlmann, E. Pretsch, E. Bakker, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1593-1687.
- ³² a) L. Pauling, *Die Natur der chemischen Bindung*, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, **1968**, Kap. 12.
b) S. N. Vinogradov, R. H. Linnell, *Hydrogen Bonding*, Van Norstrand Co., New York, **1971**.
c) J. M. Rivera, T. Martin, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 819-820.
- ³³ P. W. Atkins, *Physical Chemistry*, 5th Ed., Oxford University Press, Oxford, Melbourne, Tokyo, **1995**, p 770.
- ³⁴ a) L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2680-2684.
b) J. M. Ugalde, I. Alkorta, J. Elguero, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 733-737, *Angew. Chem.*,

-
- Int. Ed.* **2000**, *39*, 717-721.
- ³⁵ R. A. Newmark, C. R. Cantor, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5010-5017.
- ³⁶ K. A. Connors, *Binding Constants*, J. Wiley & Sons, Ltd., Chichester, New York, Brisbane, **1987**, p 12-15.
- ³⁷ M. Fierman, S. Nelson, S. I. Khan, M. Barfield, D. J. O'Leary, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2077-2080.
- ³⁸ M. Mammen, E. I. Shakhnovich, J. M. Deutch, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3821-3830.
- ³⁹ J. Chen, M. A. McAllister, J. K. Lee, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4611-4619.
- ⁴⁰ a) H. Asanuma, T. Hishiya, T. Ban, S. Gotoh, M. Komiyama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 1915-1918: "H-Brücken sind wichtig."
b) A. M. Davis, S. J. Teague, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 778-792; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 736-749: "H-Brücken sind unwichtig."
c) Lit. [39]: "Kommt drauf an."
- ⁴¹ S. C. Zimmerman, P. S. Corbin, *Structure and Bonding*, *96*, Springer, Berlin, **2000**, p 63-94.
- ⁴² a) D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2229-2260.
b) D. C. Sherrington, K. A. Taskinen, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 83-93.
- ⁴³ Erst kürzlich unter großem Getöse für entschlüsselt erklärt: *Beliebige Tageszeitung*, entsprechender Verlag, entsprechende Stadt, **5. - 15. 2. 2001**.
- ⁴⁴ a) J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737-738.
b) J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 964-967, darinnen die Autoren eingestehen, dass sie sich schwer vorstellen können, wie die DNA-Replikation abläuft, ohne dass sich "alles verheddert".
- ⁴⁵ a) W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, Heidelberg, **1984**.
b) G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer, Heidelberg, **1994**.
- ⁴⁶ a) S. C. Zimmerman, P. Schmitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10769-10770.
b) A. K. Ogawa, O. K. Abou-Zied, V. Tsui, R. Jimenez, D. A. Case, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9917-9920.
- ⁴⁷ Y. Kyogoku, R. C. Lord, A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1967**, *57*, 250-257.
- ⁴⁸ a) C. Switzer, S. E. Moroney, S. A. Benner, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8322-8323.
b) J. J. Voegel, U. v. Krosigk, S. A. Benner, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7542-7547.
c) J. J. Voegel, S. A. Benner, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6929-6930.
- ⁴⁹ T. R. Kelly, M. P. Maguire, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6549-6551.
- ⁵⁰ a) T. J. Murray, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4010-4011.
b) D. A. Bell, E. Anslyn, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 512-514.
c) A. D. Burrows, C.-W. Chan, M. M. Chowdry, J. E. McGrady, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 329-339.
- ⁵¹ C. Kühn, *Dissertation*, Universität Kiel, **1998**.
- ⁵² U. Lüning, C. Kühn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5735-5738.
- ⁵³ H. Zeng, R. S. Miller, R. A. Flowers, II, B. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2635-2644.
- ⁵⁴ a) T. W. Bell, J. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3673-3674.
b) M. Crego, J. J. Marugán, C. Raposo, M^a J. Sanz, V. Alcázar, M^a C. Caballero, J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4185-4188.
- ⁵⁵ a) W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008-2010.
b) S. C. Zimmerman, Z. Zeng, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4789-4791.
c) C. H. Hung, T. Höpfner, R. P. Thummel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12601-12602.
- ⁵⁶ a) M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120-126.

-
- b) C. B. Aakeröy, K. R. Seddon, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 397-407.
- c) J. C. MacDonald, G. M. Whitesides, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2383-2420.
- ⁵⁷ R. Alcalá, R. E. Marsh, *Acta Cryst.* **1972**, 28 B, 1671-1677.
- ⁵⁸ J. Yang, J.-L. Marendaz, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3665-3668.
- ⁵⁹ D. J. Duchamp, R. E. Marsh, *Acta Cryst.* **1969**, 25 B, 5-19.
- ⁶⁰ R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. (Diese Holländer!) Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science* **1997**, 278, 1601-1604.
- ⁶¹ B. J. B. Folmer, E. Cavini, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **1998**, 1847-1848.
- ⁶² W. E. Allen, C. J. Fowler, V. M. Lynch, J. L. Sessler, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 721-729.
- ⁶³ a) J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9025-9026.
b) J. A. Zerkowski, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5473-5475.
c) C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1330-1340.
d) G. M. Whitesides, E. E. Simanek, J. P. Mathias, C. T. Seto, D. C. Chin, M. Mammen, D. M. Gordon, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 37-44.
- ⁶⁴ N. Kimizuka, T. Kawasaki, K. Hirata, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4094-4104.
- ⁶⁵ a) K. C. Russel, E. Leize, A. v. Dorsselaer, J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 244-248; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 209-213.
b) R. H. Vreekamp, J. P. M. v. Duynhoven, M. Hubert, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1306-1309; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1213-1215.
- ⁶⁶ A. Marsh, M. Silvestri, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **1996**, 1527-1528.
- ⁶⁷ a) M. C. Calama, R. Hulst, R. Fokkens, N. M. M. Nibbering, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Chem. Commun.* **1998**, 1021-1022.
b) S. V. Kolotuchin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9092-9093.
c) N. Kimizuka, T. Kawasaki, K. Hirata, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6360-6361.
d) S. C. Zimmerman, B. F. Duerr, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2215-2217.
- ⁶⁸ a) C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6409-6411.
b) S. Ma, D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4977-4981.
c) J. v. Esch, F. Schoonbeek, M. de Loos, H. Kooijman, A. L. Spek, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 937-950.
d) C. M. Drain, X. Shi, T. Milic, F. Nifiatis, *Chem. Commun.* **2001**, 287-288.
- ⁶⁹ S. C. Zimmerman, F. Zeng, D. E. C. Reichert, S. V. Kolotuchin, *Science* **1996**, 271, 1095-1098.
- ⁷⁰ E. Buhleiner, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 155-158.
- ⁷¹ M. Fischer, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 934-955; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 884-904.
- ⁷² a) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendritic Molecules - Concepts, Syntheses, Perspectives*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1996**.
b) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendrimers and Dendrons - Concepts, Syntheses, Applications*, 1st Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- ⁷³ a) G. R. Newkome, Z.-Q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2003-2004.
b) E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1370-1372; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1308.
c) D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard, III, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 119-157;

-
- Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 113.
- d) H. Uchida, Y. Kabe, K. Yoshino, A. Kawamata, T. Tsumuraya, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7077-7079.
- e) T. M. Miller, T. X. Neenan, *Chem. Mater.* **1990**, *2*, 346-349.
- f) J. S. Moore, Z. Xu, *Macromolecules* **1991**, *24*, 5893-5894.
- g) M. A. Casado, S. R. Stobart, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1549-1552.
- h) H. Frey, C. Lach, K. Lorenz, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 279-293.
- i) sh. auch Lit. [72], Kap. 4, 5.
- ⁷⁴ J. M. J. Fréchet, *Science* **1994**, *263*, 1710-1715.
- ⁷⁵ C. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1010-1013.
- ⁷⁶ F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1681-1712.
- ⁷⁷ M. W. P. L. Baers, E. W. Meijer in *Top. Curr. Chem.*, *210*, Springer, Heidelberg, Berlin, **2000**, S. 131-182.
- ⁷⁸ a) M. Maciejewski, *J. Macromol. Sci. Chem.* **1990**, *17A*, 689-703.
b) C. B. Gorman, J. C. Smith, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 60-71.
- ⁷⁹ A. M. Naylor, W. A. Goddard, III, G. E. Kiefer, D. A. Tomalia, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2339-2341.
- ⁸⁰ C. J. Hawker, K. L. Wooley, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1287-1297.
- ⁸¹ J. F. G. A. Jansen, E. W. Meijer, E. M. M. de Brabander-van den Berg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4417-4418.
- ⁸² G. R. Newkome, G. R. Baker, S. Arai, M. J. Saunders, P. S. Russo, K. J. Theriot, C. N. Moorefield, L. E. Rogers, J. E. Miller, T. R. Lieux, M. E. Murray, B. Phillips und, last but not least, L. Pascal, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8458-8465.
- ⁸³ G. H. Escamilla, G. R. Newkome, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2013-2016; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1937.
- ⁸⁴ D. K. Smith, A. Zingg, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1225-1241.
- ⁸⁵ D. K. Smith, F. Diederich in *Top. Curr. Chem.*, *210*, Springer, Heidelberg, Berlin, **2000**, p 183-228.
- ⁸⁶ G. R. Newkome, C. N. Moorefield, R. Güther, G. R. Baker, *Polym. Preprints* **1995**, *36*, 609-610.
- ⁸⁷ a) D. B. Amabilino, P. R. Ashton, V. Balzani, C. L. Brown, A. Credi, J. M. J. Fréchet, J. W. Leon, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Venturi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12012-12020.
b) N. Yamaguchi, L. M. Hamilton, H. W. Gibson, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3463-3466; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3275-3279.
- ⁸⁸ a) D. Tzalis, Y. Tor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8293-8296.
b) G. R. Newkome, R. Güther, C. N. Moorefield, F. Cardullo, L. Echegoyen, E. Pérez-Cordero, H. Luftmann, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2159-2162; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2023-2026.
c) H. F. Chow, I. Y. K. Chan, D. T. W. Chan, R. W. M. Kwok, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1085-1091.
d) C. Gorman, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 295-309.
e) G. R. Newkome, F. Cardullo, E. C. Constable, C. N. Moorefield, A. M. W. C. Thompson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 925-927.
- ⁸⁹ S. Serroni, G. Denti, S. Campagna, A. Juris, M. Ciano, V. Balzani, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1540-1541; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1493-1495.
- ⁹⁰ W. T. S. Huck, F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1304-1306; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1213-1215.

- ⁹¹ D. Morris, *Der Nackte Affe*, Knauer, München, **1970**, Kap. 4: "Neugier", S. 120.
- ⁹² Eine Einsicht zur Schwerlöslichkeit heterocyclischer Systeme, der man sich notgedrungen bald anschließt: E. C. Taylor, *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1-12.
- ⁹³ A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc.* **1956**, 2063-2066.
- ⁹⁴ A. Uphoff, *Diplomarbeit*, Universität Kiel, **1998**.
- ⁹⁵ a) F. B. Ahrens, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 2996-2999.
b) S. Altar, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1887**, *237*, 191-201.
- ⁹⁶ G. Ferrari, E. Marcon, *Farmaco Ed. Sci.* **1958**, *13*, 485-489.
- ⁹⁷ J. Chambers, C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2783-2786.
- ⁹⁸ z.B. M. Sato, H. Osagawa, T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2602-2608.
- ⁹⁹ J. Baeumler, E. Sorkin, H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 496-500.
- ¹⁰⁰ a) Y. Yokoyama, T. Shioiri, S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2423-2429.
b) Y. Hamada, S. Kato, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3223-3226.
- ¹⁰¹ K. Ninomiya, T. Shioiri, S. Yamada, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151-2157.
- ¹⁰² sh. z.B. R. P. Thummel, *Synlett* **1992**, 1-12.
- ¹⁰³ H. G. O. Becker, G. Domschke, E. Fanghänel, M. Fischer, K. Gewalt, R. Mayer, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schwetlick, W. Berger, J. Faust, F. Gentz, R. Gluch, K. Müller, K. Schollberg, E. Seiler..., G. Zeppenfeld, *Organikum*, 18. Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1990**, S. 409-410.
- ¹⁰⁴ E. E. Fenlon, T. J. Murray, M. H. Baloga, S. C. Zimmerman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6625-6628.
- ¹⁰⁵ Die drei vermutlich frucht- und freudlosesten Monate dieser Arbeit.
- ¹⁰⁶ C. Alexandre, G. Melikian, F. Rouessac, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1919-1926.
- ¹⁰⁷ "Versuch macht kluch!"
- ¹⁰⁸ T. J. Murray, S. C. Zimmerman, S. V. Kolutuchin, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 635-648.
- ¹⁰⁹ A. Dornow, O. Hahmann, *Arch. Pharm.* **1957**, *290*, 61-66.
- ¹¹⁰ 2 Verbindungen: J. M. Quintela, R. M. Acras, C. Veiga, C. Peinador, V. Vilas, V. Ojea, *Heterocycles* **1996**, *43*, 53-62.
- ¹¹¹ a) T. G. Majewicz, P. Caluwe, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 720-721.
b) I. Cardinaud, A. Gueiffier, J.-C. Debonzy, J.-C. Milhavet, J.-P. Chapat, *Heterocycles* **1993**, *36*, 2513-2522.
- ¹¹² J. A. Turner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3401-3408.
- ¹¹³ H. Migeon, A. Fradet, P.-J. Madec, E. Maréchal, *Bull. Soc. Chim. France* **1995**, *132*, 967-974.
- ¹¹⁴ a) Patent, Farbenfabriken Bayer AG, DE 2,030,507, **1970** lt. *Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 128826.
b) Patent, Bayer AG, DE 2,065,552 **1974** lt. *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 87700.
- ¹¹⁵ L. N. Pridgen, J. Prol, Jr., B. Alexander, L. Gillyard, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3231-3233.
- ¹¹⁶ Eine Stunde inklusive Analyse und Kaffeetrinken.
- ¹¹⁷ E. C. Horning (Ed.), *Org. Synth., Coll. Vol. 3*, Wiley & Sons, New York, **1955**, p 490-492.
- ¹¹⁸ F. C. Whitmore, A. H. Homeyer, V. H. Wallingford, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4209-4214.
- ¹¹⁹ Lit.[103], S. 492-495.
- ¹²⁰ A. P. Howe, H. B. Hass, *Ind. Eng. Chem.* **1946**, *38*, 251-253 lt. *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, 4. Aufl., 3. Ergänzungswerk, Band IV, Springer-Verlag, München, S. 368.
- ¹²¹ a) F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, *12*, 253-256.
b) S. Petersen, *Houben-Weyl*, Bd. 8, Thieme, Stuttgart, **1952**, S. 119-137.
c) E. Breinlinger, A. Niemz, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5379-5380.

-
- ¹²² M. Bolte, C. Kühl, U. Lüning, *Acta Cryst.* **2001**, 57E, 502-504.
- ¹²³ N. C. Singha, D. N. Sathyanarayana, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 157-162.
- ¹²⁴ K. Findeisen, *Houben-Weyl*, Bd. E4, Thieme, Stuttgart, **1983**, S. 738-834.
- ¹²⁵ Wo mitunter so hilfreiche Vorschläge gemacht werden, wie das Amin mit benzolischer Phosgenlösung im Scheidetrichter zu schütteln, bis der Geruch nach Phosgen verschwunden sei...
- ¹²⁶ S. T. Sigurdsson, B. Seeger, U. Kutzke, F. Eckstein, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3883-3884.
- ¹²⁷ W. Siefken, *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, 75-136.
- ¹²⁸ W. Traube, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, 33, 1371-1383.
- ¹²⁹ Lit.[103], S. 516-518.
- ¹³⁰ Patent, Hoffmann-LaRoche, Fr. 1,377,736, **1962** lt. *Chem. Abstr.* **1965**, 62, 7643.
- ¹³¹ a) S.-K. Chang, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1318-1319.
b) S.-K. Chang, D. Van Engen, E. Fan, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7640-7645.
c) K. Motesharei, D. C. Myles, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7328-7336.
d) S.-Q. Zhang, K. Fukase, M. Izumi, Y. Fukase, S. Kusumoto, *Synlett* **2001**, 590-596.
- ¹³² A. Kraft, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 7, 1463-1471.
- ¹³³ "P'lläijidium kann alles!", B. Meynhardt, pers. Mitteilung, **1997-1999**.
- ¹³⁴ A. Grahl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 84-90.
- ¹³⁵ A. Behrendt, pers. Mitteilung.
- ¹³⁶ a) A. W. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 46, 1707-1711.
b) A. W. Hill, D. T. Keach, *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, 48, 257-262.
c) D. Twomey, *Pr. Irish Acad.* **1954**, 57B, 39-45.
d) T. Hasegawa, Y. Hatada, J. Nishijo, J. Umemura, Q. Huo, M. Leblanc, *J. Phys. Chem.* **1999**, 103B, 7505-7513.
- ¹³⁷ J. F. Keana, Y. Wu, G. Wu, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2571-2576.
- ¹³⁸ G. Illuminati, L. Mandolini, B. Masci, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4142-4145.
- ¹³⁹ C. D. Perchonock, I. Uzinkas, M. E. McCarthy, K. F. Erhard, J. G. Gleason, M. A. Wasserman, R. M. Muccitelli, S. S. Tucker, L. M. Vickery, T. Kirchner, B. M. Weichman, S. Mong, M. O. Scott, G. Chi-Rosso, H.-L. Wu, S. T. Crooke, J. F. Newton, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1442-1452.
- ¹⁴⁰ A. Krause, H. Lackner, *Z. Naturforsch.* **1998**, 53B, 1043-1050.
- ¹⁴¹ a) A. M. Treston, A. Philippides, N. W. Jacobsen, M. J. Eadie, W. D. Hooper, *J. Pharm. Sci.* **1987**, 76, 496-501.
b) P. C. Srivastava, C. E. Guyer, F. F. Knapp, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1081-1084.
c) P. C. Srivastava, A. P. Callahan, E. B. Cunningham, F. F. Knapp, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 742-746.
d) K. Hideg, J. Csekeo, H. O. Hankovszky, P. Sohar, *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 1482-1490.
- ¹⁴² a) E. T. Roe, J. T. Scanlan, D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2215-2218.
b) H. L. Yale, J. Bernstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5101-5102.
- ¹⁴³ C. Gansser, P. Rumpf, *Helv. Chim. Acta* **1956**, 36, 1423-1432.
- ¹⁴⁴ a) D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, 17, 117-132.
b) D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Macromolecules* **1986**, 19, 2466-2468.
- ¹⁴⁵ a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.
b) Y. Tohda, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1977**, 777-778.
c) S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627-630.
- ¹⁴⁶ M. Pal, N. G. Kundu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 449-452.

-
- ¹⁴⁷ O. Storm, geplante Dissertation, Universität Kiel, **2001/2002**.
- ¹⁴⁸ O. Mongin, C. Papamicaël, N. Hoyler, A. Gossauer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5568-5580.
- ¹⁴⁹ a) H. Dibowski, F. P. Schmidtchen, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2325-2330.
b) C. Amatore, E. Blart, J. P. Genêt, A. Jutand, S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6829-6839.
c) C. Montalbetti, M. Savignac, F. Bonnefif, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5891-5894.
d) J. P. Genêt, E. Blart, M. Savignac, *Synlett* **1992**, 715-717.
- ¹⁵⁰ a) W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008-2010.
b) J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2810-2819.
- ¹⁵¹ J. Sartorius, H.-J. Schneider, *Chem Eur. J.* **1996**, *2*, 1446-1451.
- ¹⁵² aus Lit. [41] (Review), dort allerdings ohne Verweis auf die Originalliteratur.
- ¹⁵³ D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1041-1060; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1039-1055.
- ¹⁵⁴ F. Eblinger, H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 821-824; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 826-829.
- ¹⁵⁵ L. V. Sudha, D. N. Sathyanarayana, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1647-1650.
- ¹⁵⁶ P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3779-3780.
- ¹⁵⁷ P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9710-9711.
- ¹⁵⁸ F. H. Beijer, R. P. Sijbesma, H. Kooijman, A. L. Spek, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6761-6769.
- ¹⁵⁹ a) P. Strazewski, C. Tamm, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 37-59; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 36-57.
b) sh. Lit.[46b].
- ¹⁶⁰ a) J. Almlöf, A. Kvik, I. Olovsson, *Acta Cryst.* **1971**, *27B*, 1201-1208.
b) P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 186-192.
c) P. Beak, J. B. Covington, S. G. Smith, J. M. White, J. M. Ziegler, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1354-1362.
d) M. Gallant, M. T. Viet, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 721-723.
- ¹⁶¹ a) E. Boucher, M. Simard, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1408-1412.
b) L. Villaincourt, M. Simard, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9746-9752.
- ¹⁶² A. R. Katritzky, I. Ghiriniga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 1651-1653.
- ¹⁶³ S. Rushdie, *Der Boden unter ihren Füßen*, Kindler, München, **1999**, S. 99.
- ¹⁶⁴ "...after some straightforward algebra..."
- ¹⁶⁵ H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, J. Wiley & Sons, Ltd., Chichester, New York, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, **2000**, chpt. D3.
- ¹⁶⁶ In diesem Falle selbstverständlich, schließlich ist CDCl₃ "deuterisch"...
- ¹⁶⁷ Etwa ein Tag pro Assoziationskonstante; Kaffeetrinken ist möglich.
- ¹⁶⁸ a) S. Mori, H. G. Barth, *Size Exclusion Chromatography*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1999**.
b) *ibid.*, p 194-198.
c) W. W. Yau, J. J. Kirkland, D. D. Bly, *Modern Size-Exclusion Liquid Chromatography*, J. Wiley & Sons, Ltd., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, **1979**.
d) *ibid.*, chpt. 11.1.
- ¹⁶⁹ D. W. Armstrong, *Adv. Chromatogr.* **1998**, *39*, 239-262.
- ¹⁷⁰ K. Kakiuchi, S. Kato, A. Imanishi, T. Isemura, *J. Biochem.* **1964**, *55*, 102-109.
- ¹⁷¹ H. Fritz, I. Trautschold, E. Werle, *Z. Physiol. Chem.* **1965**, *342*, 253-263.
- ¹⁷² a) C. T. Seto, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 905-916.
b) sh. Lit. [63d].

-
- c) sh. Lit. [65a].
- ¹⁷³ ...bei deren Preis wortwörtlich...
- ¹⁷⁴ a) K. Rast, *Houben-Weyl*, Bd. 3/1, Thieme, Stuttgart, **1955**, S. 327-370.
b) *ibid.*, S. 368.
- ¹⁷⁵ a) W. Batzer, W. Hoffmann, F. Lohse, S. A. Jahr in *Methodicum Chemicum*, Bd. 1/2, Thieme Verlag, Stuttgart, **1973**, S. 658-659.
b) C. Tomlinson, C. Chylewski, W. Simon, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 949-960.
c) C. Chylewski, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 515-526.
d) A. C. Meeks, I. J. Goldfarb, *Anal. Chem.* **1967**, *39*, 908-911.
- ¹⁷⁶ G. Barges, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 1754-1758.
- ¹⁷⁷ a) C. Zhu, W. H. Streng, *Int. J. Pharmaceutics* **1996**, *130*, 159-168.
b) R. E. Coffman, D. O. Kildsing, *J. Pharmaceut. Sci.* **1996**, *85*, 848-853.
- ¹⁷⁸ a) S. Titumala, J. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2769-2776.
b) sh. Lit. [65a].
c) sh. Lit. [172a].
- ¹⁷⁹ K. Rast, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 1979-1987.
- ¹⁸⁰ G. Jander, E. Blasius, *Lehrbuch der analytischen und präparativen anorganischen Chemie*, 13. Aufl., S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1989**, S. 51.
- ¹⁸¹ K. A. Jolliffe, M. C. Calama, R. Fokkens, N. M. M. Nibbering, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1294-1297; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1247-1251.
- ¹⁸² a) R. D. Smith, J. E. Bruce, Q. Wu, Q. P. Lei, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 191-202.
b) K. X. Wan, T. Shibue, M. L. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 300-307.
c) X. Cheng, Q. Gao, R. D. Smith, E. E. Simanek, M. Mammen, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2204-2206.
d) M. Jaquinod, E. Leize, N. Potier, A.-M. Albrecht, A. Shanzer, A. v. Dorselaer, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2771-2774.
e) sh. Lit. [65a].
- ¹⁸³ a) F. J. Vastola, R. O. Mumma, A. J. Pirone, *Org. Mass Spectrom.* **1970**, *3*, 101-104 (über Laserdesorption im Allgemeinen).
b) M. Karas, D. Bachmann, U. Bahr, F. Hillenkamp, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1987**, *78*, 53-68 (über die *matrixunterstützte* Laserdesorption).
b) F. Hillenkamp, M. Karas, R. C. Beavis, B. T. Chait, *Anal. Chem.* **1991**, *63*, 1193A-1203A.
- ¹⁸⁴ a) M. Dole, L. L. Mack, R. L. Hines, R. C. Mobley, L. D. Ferguson, M. B. Alice, *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 2240-2249.
b) R. D. Smith, J. A. Loo, C. G. Edmonds, C. J. Barinaga, H. R. Udseth, *Anal. Chem.* **1990**, *62*, 882-899.
- ¹⁸⁵ K. J. Light-Wahl, D. L. Springer, B. E. Winger, C. G. Edmonds, D. G. Camp, II, B. D. Thrall, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 803-804.
- ¹⁸⁶ B. Watterson, *Calvin & Hobbes*, United Press Syndicate, **1990**.
- ¹⁸⁷ S. Kierse, geplante Dissertation, Universität Kiel, ~ **2003**.
- ¹⁸⁸ C. Renner, geplante Diplomarbeit, Universität Kiel, **2001**.
- ¹⁸⁹ Laut Lit. [175c] eines der ersten kommerziell erhältlichen Osmometer, inzwischen vermutlich auch eines der letzten seiner Art (Bj. 1963).
- ¹⁹⁰ Was es mir ersparte, das "lustige Topfspiel" zu spielen: R. Gosciny, A. Uderzo, *Großer Asterix-Band IV, Der Kampf der Häuptlinge*, 1. Aufl., Ehapa-Verlag, Stuttgart, **1969**, S. 20. (Bei der Synthese einer Vorstufe der 2-Chlorisonicotinsäure ist es verbürgtermaßen zu Explosionen gekommen.)

¹⁹¹ O. Wilde, *The Picture of Dorian Gray*, Penguin Books, London, **1994**, p 5.

¹⁹² P. E. Gagnon, J. L. Boivin, J. Giguère, *Can. J. Res.* **1950**, 28B, 352-355.

¹⁹³ Denn wie sagt man sonst? Abnehmendes Vakuum? Zunehmendes Vakuum?

¹⁹⁴ Das mag natürlich Aberglaube sein, aber so war's.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Stefan Brammer
Geburtsdatum/-ort: 2. 8. 1971 in Kiel
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulbildung

1977-1981 Grundschule Kiel-Wellsee
1981-1990 Gymnasium im Schulzentrum Elmschenhagen, Kiel
23.05.1990 Allgemeine Hochschulreife

Grundwehrdienst

10/1990-09/1991 Marinefliegergeschwader 5, Kiel-Holtenau


Hochschulausbildung

10/1992-03/1993 Studium der Elektrotechnik an der Fachhochschule Kiel
04/1993-03/1998 Studium der Chemie (Diplom) an der Christian-Albrechts-Universität
13.11.1995 Vordiplom
08/1997-03/1998 Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. U. Lüning, Titel: "Funktionalisierte *m*-Terphenyle zur Polymerfixierung"
28.03.1998 Diplom
seit 04/1998 Dissertation am Institut für Organische Chemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. U. Lüning


Tätigkeiten

seit 04/2000 wiss. Assistent am Institut für Organische Chemie im Praktikum
"Organische Analytik" für Studierende der Chemie im Grundstudium
und im "Organisch-Chemischen Praktikum für Anfänger"

AUSKLAPPTAFEL




DAAD 1




AADA

R	
C ₁₂ H ₂₅	68
	75




ADDA 2




DDAD


X	
O	79a
S	79b



DAD^DAD 98




99



104

ADA^ADA



(ADA^ADA)₂

R	
C ₁₂ H ₂₅	117a
	117b