

**Konkave Phenylethynylpyridine
zur Anwendung als Sensoren**

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

vorgelegt von

Ole Storm

Kiel 2001

Referent: Prof. Dr. Ulrich Lüning

Korreferentin: Prof. Dr. Thisbe K. Lindhorst

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2001

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 19.12.2001

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

1	Einführung.....	1
1.1	<i>Sensoren.....</i>	1
1.1.1	Die Wechselwirkungen, die mit Sensoren untersucht werden können	4
1.1.2	Sensoren via kovalente Bindungsbildung	5
1.1.3	Sensoren via Komplexbildung	6
1.2	<i>Sensoren für Wasserstoffbrücken</i>	10
1.2.1	Eigenschaften von Wasserstoffbrücken	10
1.2.2	Nachweis von Wasserstoffbrücken	11
1.3	<i>Solvatochrome Sensoren.....</i>	13
1.4	<i>Konkave Reagentien</i>	15
1.5	<i>Template als Hilfsmittel der organischen Synthese.....</i>	18
1.5.1	Templatgesteuerte Synthese von Makrocyclen	19
1.5.2	Virtuelle Bibliotheken	20
2	Aufgabenstellung	23
3	Synthese	25
3.1	<i>Aufbau der substituierten Pyridin-Bimakrocyclen.....</i>	25
3.1.1	Synthese des methylsubstituierten Pyridinbimakrocyclus 8a	27
3.1.2	Synthese der halogensubstituierten Pyridinorstufen	29
3.1.3	Aufbau der halogensubstituierten Pyridinbimakrocyclen 13a-c	32
3.1.4	Konformationen der bimakrocyclischen Pyridine 13a-c	33
3.2	<i>Die Templatsynthese der cyclischen Pyridindiimine 3a-c und 2a-c</i>	35
3.2.1	Templat-Ion-Komplexbildung mit einem bereitgestellten Templat	36
3.2.2	Die Reversibilität der Diiminbildung	38
3.2.3	Diiminbildung mit konkurrierenden Diaminen und Templat-Ionen	40
3.3	<i>Aufbau des konjugierten π-Systems</i>	45
3.4	<i>Aldolkondensationen</i>	47
3.4.1	Darstellung der substituierten Aldehyde 37	48
3.4.2	Aldolkondensation mit dem Bimakrocyclus 8a	48
3.5	<i>Wittig-Reaktionen</i>	49
3.6	<i>Heck-Kupplungen</i>	50
3.6.1	Darstellung der substituierten Styrole 38	52
3.6.2	Heck-Reaktion mit Halogenpyridinen.....	53
3.7	<i>Sonogashira-Kupplungen</i>	56
3.7.1	Darstellung der terminalen Ethine 47	57
3.7.2	Darstellung der unterschiedlich substituierten Aryliodide 48	61
3.7.3	Die Sonogashira-Kupplung selbst	63
3.7.4	Konformerungsverhältnisse der Konkaven Phenylethynylpyridine 33	66
3.8	<i>Stille-Kupplungen</i>	67
3.8.1	Darstellung der Zinnalkylalkenylarene	68

3.8.2	Stille-Reaktion mit Halogenpyridinen.....	70
3.9	<i>Naphthyridine und Chinoline</i>	72
3.9.1	Aufbau des Naphthyridindicarbaldehyds 60	72
3.9.2	Synthese anderer substituierter Naphthyridine	74
3.9.3	Aufbau der Naphthyridinmakrocyclen	76
3.9.4	Überlegungen zur Synthese von Chinolindicarbaldehyden	79
4	Messungen	83
4.1	<i>UV-Spektren der Konkaven Phenylethynylpyridine 33 und der Diester 58</i>	83
4.2	<i>Basizitäten der Sensoren</i>	86
4.2.1	Theoretische Grundlagen	86
4.2.2	Allgemeines zur Basizitätsbestimmung.....	90
4.2.3	Basizitäten in Dichlormethan	90
4.2.4	Basizitäten der Konkaven Phenylethynylpyridine 33 in Methanol.....	93
4.2.5	Fehler der Basizitätsbestimmung	95
4.3	<i>Hammett-Parameter</i>	97
4.3.1	Abhängigkeit der Basizität der Konkaven Phenylethynylpyridine 33 von der Substitution	98
4.3.2	Abhängigkeit der Basizität der Phenylethynylpyridindieester 58 von der Substitution.....	101
4.3.3	Vergleich mit literaturbekannten ρ -Werte für ähnliche Systeme.....	102
4.4	<i>Solvens-Einflüsse</i>	104
4.4.1	Einfluß der Substituenten auf die Lage der Absorptionsmaxima in unterschiedlichen Lösungsmitteln	104
5	Zusammenfassung und Ausblick	110

Experimenteller Teil

6	Verwendete Geräte und Substanzen	117
6.1	<i>Verwendete Geräte</i>	117
6.2	<i>Verwendete Chemikalien</i>	118
6.2.1	Eingesetzte Substanzen	118
6.2.2	Verwendete Lösungsmittel.....	120
6.2.3	Adsorbentien	120
6.3	<i>Verwendete Software</i>	121
7	Synthesen	122
7.1	<i>Darstellung der 4-Halogenpyridin-2,6-dicarbaldehyde 24b und 24c</i>	122
7.1.1	Chelidonsäure (10) und Chelidamsäure (9).....	122
7.1.2	4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (11a).....	122
7.1.3	4-Brompyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (11b)	122
7.1.4	4-Brom-2,6-bis(hydroxymethyl)pyridin (16b)	123
7.1.5	4-Brompyridin-2,6-dicarbaldehyd (24b)	123
7.1.6	4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäure (23)	124
7.1.7	4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (11c).....	125
7.1.8	2,6-Bis(hydroxymethyl)-4-iodpyridin (16c).....	125
7.1.9	4-Iodpyridin-2,6-dicarbaldehyd (24c)	126

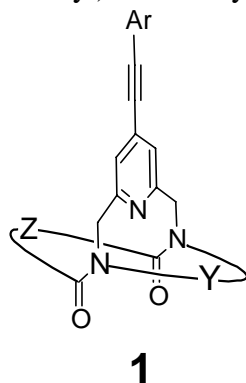
7.2	<i>Aufbau der Bimakrocyclen 13b und 13c</i>	127
7.2.1	19-Brom-3,15,21-triaza-6,9,12-trioxabicyclo[15.3.1]heneicosa-1(21),17,19-trien (26b)...	127
7.2.2	29-Brom-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo[12.11.7.1 ^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (13b)	127
7.2.3	19-Iod-3,15,21-triaza-6,9,12-trioxabicyclo[15.3.1]heneicosa-1(21),17,19-trien (26c)	129
7.2.4	29-Iod-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo[12.11.7.1 ^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (13c).....	129
7.3	<i>Synthese der unterschiedlich substituierten Iodide</i>	131
7.3.1	4-Iod- <i>N,N</i> -dimethylanilin (48b)	131
7.3.2	4-Iod- <i>N,N</i> -diethylanilin (48c).....	131
7.3.3	1-Iod-2,4,6-trimethoxybenzol (48f).....	132
7.4	<i>Darstellung iodierter annellierter Aromaten</i>	133
7.4.1	Aktives Kupfer(II)sulfat auf Aluminiumoxid.....	133
7.4.2	1-Iodnaphthalin (48g).....	133
7.4.3	Versuch zur Darstellung von 9-Iodanthracen (48h).....	134
7.5	<i>Darstellung der unterschiedlich substituierten terminalen Ethine</i>	135
7.5.1	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)ethinylbenzol (47b).....	135
7.5.2	4-(<i>N,N</i> -Diethylamino)ethinylbenzol (47c)	136
7.5.3	4-Ethinylanisol (47d).....	136
7.5.4	4,4'-Dimethoxytolan (50)	137
7.5.5	1-Ethinyl-4-nitrobenzol (47e).....	138
7.5.6	1-Ethinyl-2,4,6-trimethoxybenzol (47f)	138
7.5.7	1-Ethinylnaphthalin (47g)	139
7.5.8	9-(Trimethylsilylethinyl)anthracen (49h) und 9-Ethinylanthracen (47h)	140
7.6	<i>Sonogashira-Kupplungen der iodsubstituierten Pyridine</i>	142
7.6.1	4-(Phenylethinyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (58a).....	143
7.6.2	4-(4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)phenylethinyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (58b)	143
7.6.3	4-(4-(<i>N,N</i> -Diethylamino)phenylethinyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (58c)....	144
7.6.4	4-(4-Methoxyphenylethinyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (58d).....	145
7.6.5	4-(4-Nitrophenylethinyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (58e)	146
7.6.6	4-(2,4,6-Trimethoxyphenylethinyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (58f)	147
7.6.7	4-(1-Naphthylethinyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (58g).....	147
7.6.8	4-Phenylethinylpyridin-2,6-dicarbalddehyd (57a)	148
7.6.9	29-Phenylethinyl-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo[12.11.7.1 ^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (33a)	149
7.6.10	29-(4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-phenylethinyl)-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo[12.11.7.1 ^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (33b)	150
7.6.11	29-(4-Methoxyphenylethinyl)-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo[12.11.7.1 ^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (33d).....	151
7.6.12	29-(4-Nitrophenylethinyl)-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo[12.11.7.1 ^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (33e)	152
7.6.13	29-(2,4,6-Trimethoxyphenylethinyl)-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo[12.11.7.1 ^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (33f).....	153
7.6.14	29-(1-Naphthyl)ethinyl-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo-[12.11.7.1 ^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (33g)	154
7.7	<i>Versuch zur Stille-Kupplung</i>	156
7.7.1	<i>E</i> -Styryltributylzinn (<i>E</i> - 39a).....	156
7.7.2	4-(Phenyl- <i>E</i> -ethenyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (45a)	156

7.8	<i>Untersuchungen zur Templatsynthese der Diimine 28a-c und 27a-b</i>	158
7.8.1	Allgemeine Vorschrift	158
7.8.2	Analytik	158
7.8.3	2-[N-(11-Amino-3,6,9-trioxaundecylaminomethyl)]-6-hydroxymethyl-4-methoxy-pyridin (30)	160
7.9	<i>Synthese der Naphthyridine</i>	161
7.9.1	2,6-Dimethylpyrido[1,2- α]pyrimidin-4-on (65)	161
7.9.2	2,7-Dimethyl-1,8-naphthyridin-4(1 <i>H</i>)-on (66)	161
7.9.3	4-Chlor-2,7-dimethyl-1,8-naphthyridin (67)	162
7.9.4	2,7-Dimethyl-1,8-naphthyridin (68)	162
7.9.5	2,7-Dimethyltetrahydro(1,2,3,4)-1,8-naphthyridin (75)	163
7.9.6	2,7-Diformyl-1,8-naphthyridin (60)	163
7.9.7	4-Methoxy-2,7-dimethyl-1,8-naphthyridin (74)	164
7.9.8	4-Iod-2,7-dimethyl-1,8-naphthyridin (70)	165
7.10	<i>Kupplungsversuch mit dem Naphthyridin 70</i>	165
7.10.1	Versuch zur Synthese von 4-Phenylethynyl-2,7-dimethylnaphthyridin (72a)	165
7.11	<i>Synthese der Chinoline</i>	167
7.11.1	4-Hydroxy-2,7-dimethyl-1-chinolin (78) und 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-1-chinolin (79)	167
7.11.2	4-Chlor-2,7-dimethyl-1-chinolin (80) und 4-Chlor-2,5-dimethyl-1-chinolin (81)	167
7.11.3	2,8-Dimethylchinolin(86)	168
8	Messung der UV-Spektren	171
8.1	<i>Allgemeines</i>	171
8.2	<i>Meßdaten und daraus berechnete Werte</i>	172
8.2.1	UV-Daten für den unsubstituierten Phenylethinyldiester 58a	173
8.2.2	UV-Daten für den <i>N,N</i> -dimethylaminosubstituierten Phenylethinyldiester 58b	174
8.2.3	UV-Daten für den <i>N,N</i> -diethylaminosubstituierten Phenylethinyldiester 58c	175
8.2.4	UV-Daten für den methoxysubstituierten Phenylethinyldiester 58d	176
8.2.5	UV-Daten für den nitrosubstituierten Phenylethinyldiester 58e	178
8.2.6	UV-Daten für den trimethoxysubstituierten Phenylethynylester 58f	179
8.2.7	UV-Daten für den Naphthylethinyldiester 58g	181
8.2.8	UV Daten für das unsubstituierte Konkave Phenylethynylpyridin 33a	183
8.2.8.1	Titration mit TFA in Dichlormethan	183
8.2.8.2	Titration mit TFA in Methanol	184
8.2.9	UV Daten für das <i>N,N</i> -dimethylaminosubstituierte Konkave Phenylethynyl-pyridin 33b	186
8.2.9.1	Titration mit TFA in Dichlormethan	186
8.2.9.2	Titration mit TFA in Methanol	188
8.2.10	UV Daten für das methoxysubstituierte Konkave Phenylethynylpyridin 33d	190
8.2.10.1	Titration mit TFA in Dichlormethan	190
8.2.10.2	Titration mit TFA in Methanol	191
8.2.11	UV-Daten für das nitrosubstituierte Konkave Phenylethynylpyridin 33e	193
8.2.11.1	Titration mit TFA in Dichlormethan	193
8.2.11.2	Titration mit TFA in Methanol	194
8.2.12	UV-Daten für das trimethoxysubstituierte Konkave Phenylethynylpyridin 33f	196
8.2.12.1	Titration mit TFA in Dichlormethan	196
8.2.12.2	Titration mit TFA in Methanol	197
8.2.13	UV Daten für das Konkave Naphthylethynylpyridin 33g	199
8.2.13.1	Titration mit TFA in Dichlormethan	199
8.2.13.2	Titration mit TFA in Methanol	200

9	Literaturverzeichnis	203
----------	-----------------------------------	------------

Zusammenfassung der Arbeit

Verschiedene konvergente Syntheserouten wurden aufgezeigt, um zu einem Konkaven Pyridin vom Typ **1** zu gelangen, welches durch eine Änderung der UV/VIS-Absorptionscharakteristik eine Wechselwirkung am Pyridinstickstoff signalisiert. Die entsprechenden Bausteine der einzelnen Syntheserouten (u. a. drei neue Konkave Pyridine mit den Substituenten I, Br, Methyl) wurden synthetisiert sowie charakterisiert.



Die palladiumkatalysierte Kupplung (auch Sonogashira-Kupplung genannt) eines substituierten Arylethins mit dem iodsubstituierten Konkaven Pyridin eröffnet den Zugang zur Klasse der Konkaven Arylethynylpyridine **1** (Ausbeuten 70-80%). Eine große Zahl unterschiedlich substituierter Konkaver Arylethynylpyridine und Arylethynylpyridindiestere konnte dargestellt und charakterisiert werden. Die synthetisierten Sensoren wurden UV/VIS-spektroskopisch untersucht. Die relativen Basizitäten wurden durch Titration der Sensoren mit Trifluoressigsäure in zwei verschiedenen Lösungsmitteln (Dichlormethan und Methanol) bestimmt.

Die Basizität der Konkaven Arylethynylpyridine **1** hängt von der Substitution des konjugierten π -Systems ab. Diese Abhängigkeit ist in dem polaren Lösungsmittel Methanol stärker ausgeprägt als in Dichlormethan (p -Werte von -0.6, respektive -0.2). Die Protonierung eines Konkaven Arylethynylpyridins **1** kann spektroskopisch von einer Solvation in einem polaren Lösungsmittel unterschieden werden. In allen Fällen (protoniert und unprotoniert) kann ein kleiner solvatochromer Effekt (2 bis 6 nm, bzw. um 10 nm) beim Wechsel des Lösungsmittels von Dichlormethan auf Methanol festgestellt werden. Bei zwei der Sensoren (phenyl- und naphthylsubstituiert) konnte exemplarisch gezeigt werden, daß eine nichtlineare Abhängigkeit der Lage der Absorptionsmaxima beim Wechsel des Lösungsmittels von Dichlormethan auf Methanol vorliegt. Eventuell könnte dies als Vorliegen einer Wasserstoffbrücke interpretiert werden.

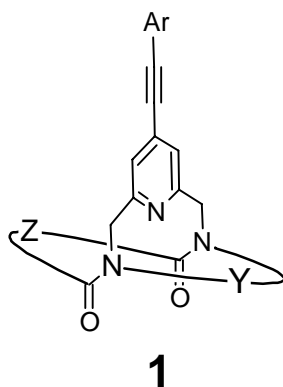
Der Weg zu Konkaven Arylethynylpyridinen wurde im Ansatz gewiesen und nutzt die in dieser Arbeit zugänglich gemachten Bausteine: Die Stille-Reaktion eines halogen-substituierten Konkaven Pyridins mit einer Zinnalkenylverbindung.

Die templatgesteuerte Synthese von Diiminmakrocyclen, eine Synthesestufe der Synthesesequenz der Konkaven Pyridine **1**, wurde genutzt, um in einer vielfältigen Mischung mit mehreren ähnlichen Bausteinen im dynamischen Gleichgewicht stehender Moleküle (Virtuelle Kombinatorische Bibliothek, VCL) durch Zugabe unterschiedlicher Template jeweils ein bestimmtes Molekül zu selektieren und anschließend zu analysieren. Damit ist es erstmals möglich, durch Zugabe unterschiedlicher Template jeweils ein anderes Molekül aus der gleichen Reaktionsmischung zu selektieren, oder durch gleichzeitige Zugabe mehrerer Template diese Moleküle parallel in einem Ansatz aufzubauen.

Ein guter Weg zur Synthese von Makrocyclen ist solch eine reversible Reaktion mit gezielter Stabilisierung des gewünschten Makrocyclus. Durch die Reversibilität der Reaktion existiert ein Reparaturmechanismus über das zugrundeliegende Gleichgewicht, so daß das gewünschte Zielmolekül in sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden kann.

Abstract

Several convergent synthetic approaches of concave pyridines of type **1** have been examined. These concave pyridines were designed to signal an interaction at the pyridine nitrogen by changing its absorbance. The building blocks of these synthetic routes including three new substituted *p*-substituted concave pyridines (iodo, bromo, methyl) have been synthesized and characterized.



The Pd(0)catalyzed coupling (so called Sonogashira reaction) of substituted ethynyl arenes to a concave iodopyridine provides access to the class of substituted concave arylethynyl pyridines **1** (yields 70 to 80%). A number of concave arylethynyl pyridines and arylethynyl pyridine diesters have been synthesized and characterized. The spectrometric examination of these sensors show absorption at longer wave lengths. The relative basicities have been determined by titration with trifluoroacetic acid in two solvents of different polarity (dichloromethane and methanol).

The basicities depend on the substituents of the conjugated π -system. This relation is stronger in the polar solvent (ρ -value of -0.6, respectively -0.2). The absorbance of the protonation of concave arylethynyl pyridines differs from the solvation in a polar solvent. In any observed case there is a small solvatochromic effect (2 to 6 nm for unprotonated and approximately 10 nm for protonated forms) when the solvent is changed from dichloromethane to methanol. For two sensors, phenyl and naphthyl substituted concave arylethynyl pyridines a nonlinear shift of the absorption maxima by the change of solvent from dichloromethane to methanol occurred. Perhaps this can be interpreted as a hydrogen bond.

A route to concave arylethenyl pyridines could be shown employing the new synthesized building blocks in a Stille coupling of halogensubstituted concave pyridines with tinalkenyl compounds.

The templated synthesis of diimine macrocycles is part of the synthesis of arylethynyl pyridines **1**. This reaction was used to select several different macrocycles from the same reaction mixture derived from several similar building blocks which are in dynamic equilibrium (VCL, virtual combinatorial library) with each other by addition of different template ions. The parallel synthesis of several discrete macrocycles is possible, too. The reversibility of this thermodynamically controlled reaction acts as a repair mechanism for the resulting molecules leading to very good yields in macrocycle synthesis.

Theoretischer Teil

*Ein Bild
sagt mehr als
tausend Worte.*

1 Einführung

Die Visualisierung von komplexen Vorgängen trägt sehr zum Verständnis ansonsten abstrakter Sachverhalte bei, und was könnte abstrakter sein als Vorgänge auf molekularer Ebene. Diese Welt entzieht sich wegen ihrer Größe (besser: Nichtgröße) völlig der menschlichen Erfahrungswelt¹. Trotzdem ist es möglich, mit makroskopischen Mitteln Einfluß auf diese Welt im Winzigen zu nehmen, sie zu manipulieren. Nun ist es aber wünschenswert, auch umgekehrt von den Ereignissen auf molekularer Ebene erfahren zu können. Hier kommen die Sensoren ins Spiel, die quasi einen Mittler zwischen beiden Welten, der der Atome und Moleküle und der der Menschen, darstellen.

1.1 Sensoren

Ereignisse auf molekularer Ebene können, von wenigen eindrucksvollen Beispielen² einmal abgesehen, vom Menschen nicht direkt beobachtet werden, da uns die Sinne für derlei winzige Objekte wie Moleküle fehlen. So ist es uns nur möglich, unter eng umrissenen Bedingungen³ mittels fortgeschrittener bildgebender Techniken, wie z. B. der Rastertunnelmikroskopie^{4,5,6} oder auch der Rasterkraftmikroskopie⁷ zu versuchen, einen Blick auf Vorgänge in solch kleinen Dimensionen zu werfen.

Sensoren jeglicher Art können ein Hilfsmittel für den Menschen sein, um diese Vorgänge im Winzigen erfassen zu können. Sie basieren alle auf demselben Funktionsprinzip: Ein Ereignis, welches von uns schwerlich beobachtet werden kann, löst ein weiteres aus, welches für uns dann beobachtbar wird. Im Idealfall wird dieses beobachtete Ereignis unter den entsprechenden Umständen nur von einem einzigen Vorgang ausgelöst. Man könnte dann von der Eineindeutigkeit (oder auch Selektivität) eines Sensors sprechen.

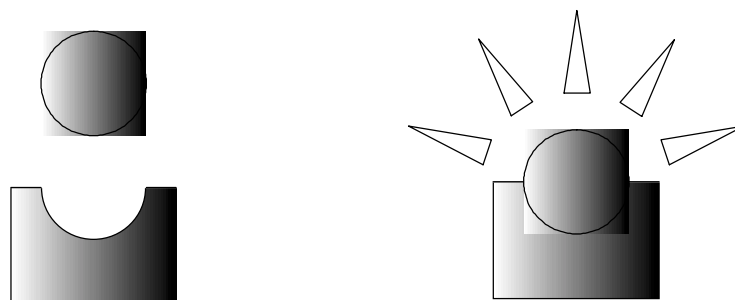


Abbildung 1: Ein Sensor erkennt ein Substrat, schematische Verdeutlichung des Schlüssel-Schloß-Prinzips. Auf die Erkennung kann ein Signal erfolgen.

In Abbildung 1 ist das Grundprinzip eines Sensors dargestellt. Das auslösende Ereignis soll eine, wie auch immer geartete Wechselwirkung eines Substrats mit einem Sensormolekül nach dem Schlüssel-Schloß-Prinzip^{8,9} sein. D.h. das Substrat wechselwirkt mit dem Sensormolekül wie ein Schlüssel, der in dieses Schloß paßt und es schließen kann.

Daß diese Art der Wechselwirkung nicht die einzig mögliche oder auch einzig brauchbare ist, zeigen neuere Entwicklungen zur Nutzbarmachung der differentiellen Sensoren¹⁰, denen die Vielfalt der Wechselwirkungen eines Substrats mit eben nicht hundertprozentig passenden, also nicht selektiven Sensoren zugrunde liegt.

Sensoren bestehen meist aus zwei verschiedenen Funktionsdomänen¹¹, so liegt auf der einen Seite die Erkennungsdomäne für ein bestimmtes Substrat und auf der anderen Seite eine Signaldomäne (siehe Abbildung 2). Wichtig ist natürlich auch, daß eine Übertragung zwischen diesen beiden Domänen sichergestellt ist und das Signal auf dem Weg nicht verlorenght¹².

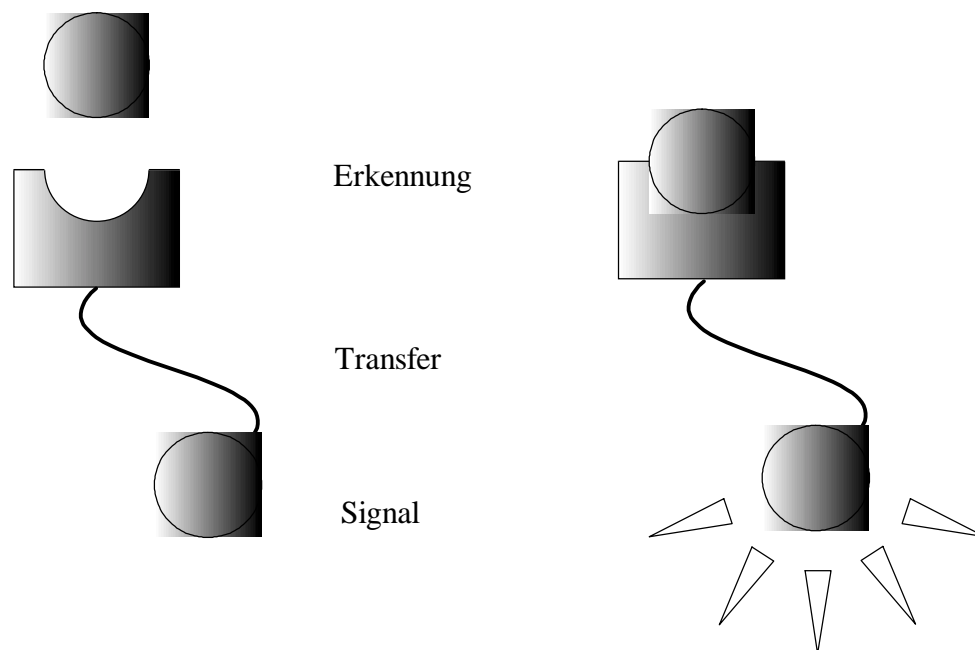


Abbildung 2: Die drei wesentlichen Bestandteile eines Sensors.

Diese sehr menschliche Sichtweise eines Sensors als ein Werkzeug ist selbstverständlich nicht neu. In der Natur werden diese Arten von Molekülen benutzt und machen das Leben, wie wir es kennen, überhaupt erst möglich. Die Ähnlichkeit mit Regulationssystemen in lebenden Organismen ist hier nicht zu übersehen, die entsprechenden Stichworte für solche Prozesse lauten: Reiz, Signaltransduktion und Reaktion¹³.

Die Vorgänge in lebenden Organismen sind unglaublich komplex und auch nicht Thema dieser Dissertation. Vielmehr interessiert der Fall der Wechselwirkung eines Substrats mit einem Sensor in einer Lösung. Dabei sind wir darauf angewiesen, ein Ereignis zu beobachten, welches tatsächlich nur von zwei Molekülen (wenn auch vielfach) ausgelöst wird und eine Eigenschaft des Sensors so ändert, daß sie für uns meßbar ist. Als Ereignisse, welche von uns

wahrgenommen werden können (manchmal ebenfalls nur mit mindergroßem apparativem Aufwand), kommt nur eine eingeschränkte Auswahl in Frage. Diese werden mit unterschiedlichen Arten von Sensoren nachgewiesen:

- Potentiometrische Sensoren:

Die durch einen Analyten induzierte Veränderung des chemischen Potentials des untersuchten Systems oder auch nur eines kleinen Teils davon wird z. B. mittels der Cyclovoltammetrie¹⁴, einer der wohl am verbreitetsten Methoden der Elektrochemie, gemessen.

- Kolorimetrische Sensoren:

Das untersuchte Material ändert mit Eintreten der Wechselwirkung sein Absorptionsverhalten in charakteristischer Weise. Dabei kann die Veränderung in einer Intensitätsänderung und/oder einer Wellenlängenverschiebung charakteristischer Banden bestehen und ist im günstigsten Falle schon mit bloßem Auge zu beobachten.

- Fluoreszenzsensoren:

Eine bestehende Fluoreszenz des Sensors wird mit Eintreten der Wechselwirkung vernichtet, eine bestehende wird verstärkt oder es tritt eine vorher nicht vorhandene auf. Die Fluoreszenz ist zwar empfindlicher als die reine Absorption, aber auch schwieriger zu beobachten. Der apparative Aufwand ist ein wenig höher als bei der Absorption, besteht aber im Prinzip aus denselben Geräten.

Im weiteren werden lediglich die optischen Arten von Sensoren näher betrachtet. Die Cyclovoltammetrie besitzt gegenüber diesen Methoden den Nachteil, oxidativ oder reduktiv in das System einzugreifen und eventuell die untersuchten Spezies in der Oxidationsstufe zu verändern oder gar zu zerstören. Damit sind potentiometrische Sensoren für die Untersuchung von Reaktionsmechanismen in situ in diesen genannten Fällen nur von eingeschränktem Wert.

An dieser Stelle soll nochmal auf ein Dilemma eingegangen werden: In der Literatur wird im Allgemeinen kein Unterschied zwischen einem Sensor und einem Label (auch tag genannt) gemacht, dabei wäre es durchaus sinnvoll, folgende Unterscheidung zu treffen:

Ein *Sensor* erfährt selbst eine Änderung einer bestimmten beobachtbaren Eigenschaft und bietet die Möglichkeit einer quantitativen Messung dieser Eigenschaft. Nun lassen sich über die beobachtete Veränderung dieser Eigenschaft Aussagen über die die Art, Stärke usw. der zugrundeliegenden Wechselwirkung treffen.

Ein *Label* hängt selbst nur an einer Erkennungsdomäne, es findet aber keine Wechselwirkung über die Erkennungsdomäne hinaus statt. Das ermöglicht nur zwei Zustände: Label ist vorhanden oder Label ist nicht vorhanden. Eine Aussage über die Wechselwirkung ist jetzt nur noch über die Betrachtung einer großen Anzahl von Sensor-Substrat-Komplexen möglich.

Diese Aussage wird nur quantitativer Art sein und keine Erkenntnisse über die Art der Wechselwirkung bringen¹⁵.

Damit soll die Bedeutung von Labeln nicht herabgewürdigt werden: Gerade in der Biochemie hat die Verwendung von Labeln für unterschiedlichste Methoden¹⁶ einen wichtigen Rang erlangt, doch der eigentliche Sensor ist eher selten anzutreffen. Im weiteren soll versucht werden, diese strenge Unterscheidung einzuhalten und nur von *Sensoren* zu berichten.

1.1.1 Die Wechselwirkungen, die mit Sensoren untersucht werden können

Zwischen zwei Molekülen tritt eine Vielzahl an Wechselwirkungen auf. Sie alle haben für die entsprechende Fragestellung ihre Bedeutung. So wären da:

- die Bildung einer kovalenten Bindung
- die Komplexierung eines Kations oder auch eines Anions, also die Coulombsche Wechselwirkung zwischen Zentren unterschiedlicher Ladung oder Dipolen
- die π - π Stapelung von delokalisierten Elektronensystemen
- die van der Waals-Wechselwirkung zwischen hydrophoben Molekülteilen
- die Bildung einer Wasserstoffbrücke

Alle diese Sensoren können dann zur qualitativen und quantitativen Untersuchung von Substraten benutzt werden. Für die Aufklärung von Reaktionsmechanismen können dann die Wechselwirkungen der Sensoren entweder mit den Substraten selbst oder mit vermuteten Zwischenstufenanaloga untersucht werden. Für die beiden grundsätzlichen Reaktionstypen kann man sich das wie folgt vorstellen:

- Im Fall einer reversiblen Reaktion wechselwirkt das Sensormolekül mit dem Substrat und bei Veränderung der Substratkonzentration wird auch die Wechselwirkung beeinflusst werden, sei es, daß der Sensor-Substrat-Komplex dissoziiert, um wieder Substrat freizusetzen, oder daß der Komplex in höherem Maße weiteres Substrat assoziiert.
- Im Fall einer irreversiblen Reaktion ist eine nachträgliche Änderung der Substratkonzentration nicht mehr zu bestimmen und es lassen sich höchstens Maximalwerte angeben. Insofern sind irreversible Wechselwirkungen für die Untersuchung mit Sensorsystemen eher ungeeignet.

Für die Erkennung von Substraten durch einen Sensor spielen die verschiedenen Wechselwirkungen unterschiedliche Rollen. Meist treten sie gar zusammen und nicht etwa isoliert auf.

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit soll auf den hydrophoben Wechselwirkungen und den Wasserstoffbrücken liegen, weshalb ihnen eine umfangreichere Einführung (Kapitel 1.2 und 1.3) gewidmet ist. Zur Illustration der Bandbreite der Verwendung von Sensoren in Lösung werden jedoch zuerst einige Beispiele aus den Bereichen der kovalenten Bindungsknüpfung und der Komplexbildung folgen.

1.1.2 Sensoren via kovalente Bindungsbildung

Die Bildung einer kovalenten Bindung zu beobachten ist dann von großem Wert, wenn es sich um eine reversible Reaktion handelt. Mit Änderung der Substratkonzentration kann das Sensormolekül wieder in den ursprünglichen Zustand überführt werden. Der bekannteste und sicher bestuntersuchte Fall ist der von pH-Indikatoren zur Säure-Base-Titration¹⁷. Dabei handelt es sich bei Indikatoren im allgemeinen selbst um schwache Säuren oder Basen, die unter Zusatz von anderen Basen oder Säuren in die jeweils andere Form überführt werden und dabei die Farbe der zweiten Form aufweisen, welche sich von der der ersten Form unterscheidet (siehe Abbildung 3 am Beispiel von Methylorange). So gelangt man zu einem einfachen Sensor für den pH-Wert einer Lösung.

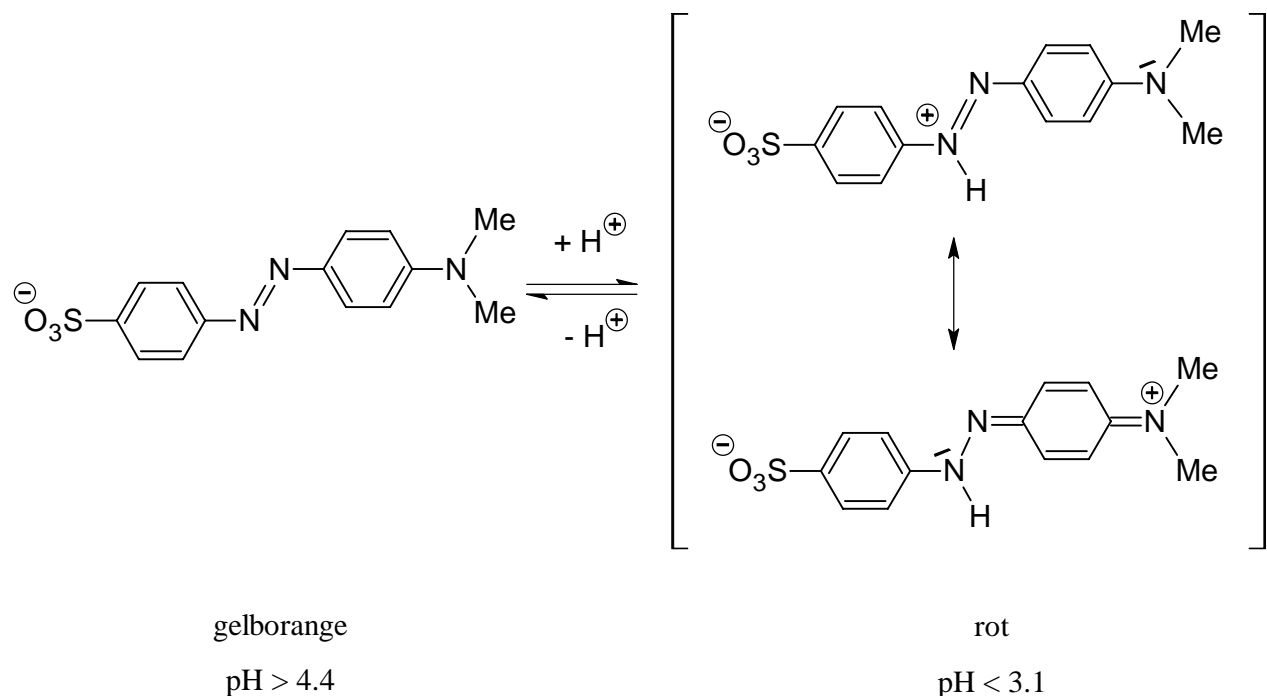


Abbildung 3: Funktionsweise eines pH-Indikators am Beispiel von Methylorange (das Natriumkation wurde weggelassen) mit Bildung einer kovalenten Bindung.

Die pH-Indikatoren sind nur die bekanntesten Vertreter dieser Sensoren. Gleichwohl ist das Geschilderte natürlich auch mit anderen Substraten möglich. So wird die Bildung von Boronsäureestern aus Boronsäuren mit Monosacchariden zu deren Detektion genutzt. Dabei kann die Bindungsbildung entweder über die Änderung der Absorptionsmaxima von aromatischen Boronsäuren¹⁸ nachgewiesen werden oder aber, wie in Abbildung 4 gezeigt, über die Änderung der Stärke der Fluoreszenz¹⁹. Voraussetzung für einen funktionierenden Sensor ist in diesem Beispiel die räumliche Nähe der polaren Monosaccharide zu dem delokalisierten π -System des Anthracens. Die Bildung der Boronsäureester an diesen Sensor hat die besondere Eigenschaft, daß unterschiedliche Monosaccharide mit großer Selektivität unterschieden werden können. In den beiden angegebenen Fällen wird jeweils die Bindung von Glucose gegenüber anderen Monosacchariden um den Faktor 1000 bevorzugt.

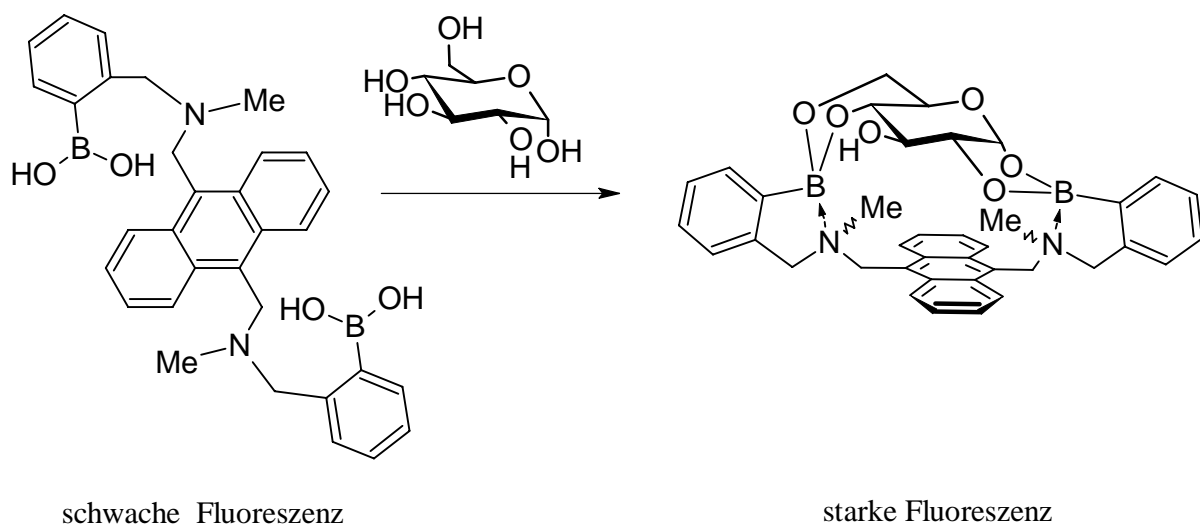


Abbildung 4: Anthracen-9,10-bisboronsäure-Sensor mit bis zu 1000facher Selektivität für Glucose im Vergleich zu anderen Monosacchariden.

Falls die erzeugte Bindung von Boronsäuren keine beobachtbare Veränderung der Absorption oder Fluoreszenz der Boronsäure liefert, kann auch die Verdrängung eines anderen farbigen Diols (z. B. eines Alizarins) quantitativ nachgewiesen werden. So ist es möglich, die Palette von nachweisbaren Diolen erheblich zu erweitern²⁰.

Im Prinzip ist es möglich, dieses Konzept auf alle denkbaren reversiblen Reaktionen anzuwenden. Man muß lediglich für die direkte Verbindung der Erkennungs- und der Reporterdomäne sorgen.

1.1.3 Sensoren via Komplexbildung

Eine weitere studienwürdige Wechselwirkung ist die Komplexbildung eines geladenen Teilchens, z. B. eines Kations. Dieses bildet zusammen mit einer geeigneten Erkennungsregion, bestehend aus räumlich günstig angeordneten Elektronenpaardonatoren,

einen Komplex. Dieser Komplex besitzt dann andere Eigenschaften als der ursprüngliche, nicht komplexierte Ligand und/oder das Ion. Besonders wünschenswert ist natürlich, daß die Eigenschaftsänderung nur bei Zugabe eines einzigen Kations passiert, die Erkennung also spezifisch ist. Bei der Komplexbildung von Metallkationen ist das leicht durch ein Ligandendesign zu erreichen, indem man möglichst viele Koordinationsstellen räumlich in bevorzugter Weise für das eine Kation anbietet, so daß die ganze Anordnung für dieses Kation paßt und für alle anderen nicht. Untersucht werden dann mittels Cyclovoltammetrie das chemische Potential des Kations oder alternativ die spektroskopischen Eigenschaften des Ions oder des Liganden.

Ein Beispiel für letzteren Fall ist die Konformationsänderung eines Bipyridyl-Polyen-Systems aufgrund einer Metallion-Komplexierung und die damit verbundene Änderung der elektronischen Bandlücke im Polyen-Bipyridinrückgrat, welche eine messbare Verschiebung der Absorption nach sich zieht (siehe Abbildung 5)^{21,22,23}.

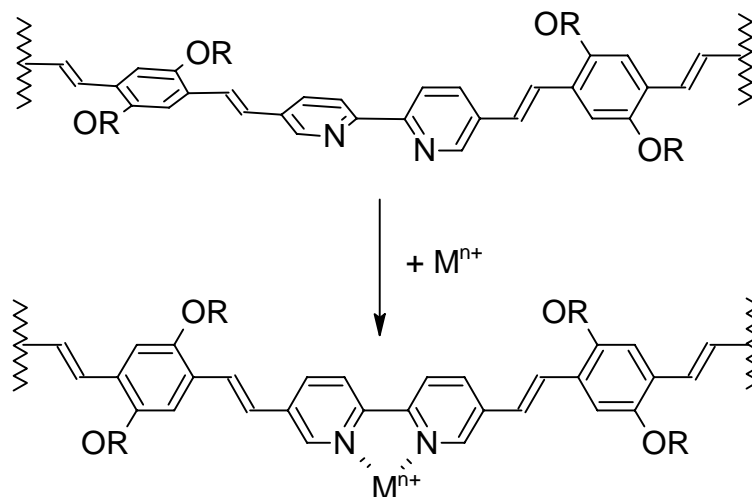


Abbildung 5: Durch Komplexbildung eines Metallkations M^{n+} ergibt sich eine Konformationsänderung des Polymerrückgrats, verbunden mit einer Verstärkung der π - π -Orbitalüberlappung und damit einer Änderung des Absorptionsverhaltens, bestehend in einer Verschiebung der Absorptionsmaxima zu höheren Wellenlängen.

Für Metallkationen gibt es unzählige Beispiele von Liganden, angefangen bei Kronenethern, die ganze Scharen von Alkali- und Lanthanoidionen auseinanderhalten können^{24,25,26,27}. Besonders hilfreich können Kronenether bei der Unterscheidung von Alkali- und Lanthanoidionen untereinander sein, da der wesentliche Unterschied bei sehr ähnlichen chemischen Eigenschaften lediglich die Ionengröße ist. Über das Ligandendesign und im Besonderen das Design von Kronenethern ist eine sehr genaue Einstellung des Hohlraums möglich. Hier sei dafür in Abbildung 6 ein Beispiel²⁸ gegeben.

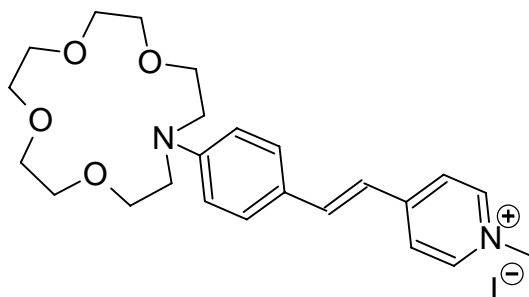


Abbildung 6: Chromoionophor als Fluoreszenzsensor für unterschiedliche Alkaliionen in Lösung.

Weit seltener finden sich Sensoren für organische Moleküle in der chemischen Literatur. Analog zu den Kronenethern für die Erkennung von Alkali- oder Lanthanoidionen kann man Kronenether auch zur Erkennung von chiralen Ammoniumionen nutzen. Im gezeigten Beispiel²⁹ (siehe Abbildung 7) ergibt eine Zugabe eines Enantiomers des 1-Naphthyl-1-ethylammoniumions eine Veränderung des Absorptionsspektrums des Acridinsystems, die gut detektierbar ist. Der Kronenether, welcher im Makrocyclus zwei chirale Zentren besitzt, vermag das *R*-Enantiomer so vom *S*-Enantiomer zu unterscheiden.

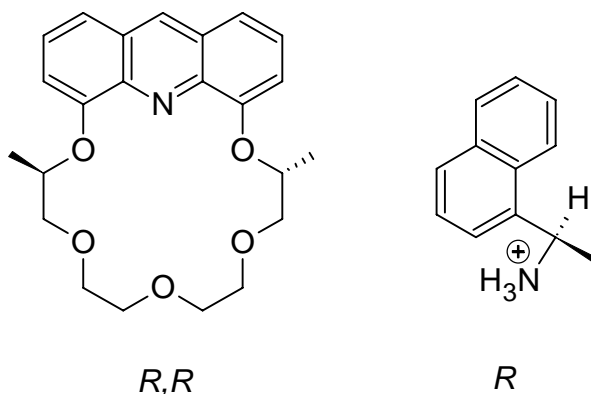
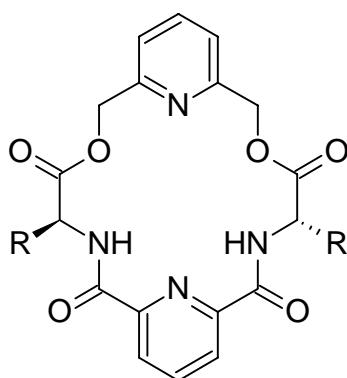


Abbildung 7: Stereoselektive Erkennung eines Enantiomers des 1-Naphthyl-1-ethylammoniumions durch einen enantiomerenreinen Dimethylacridino-18-krone-6-ether.

Für die selektive Komplexierung unterschiedlicher Enantiomere von α -Aminosäuren bieten sich ebenfalls modifizierte Kronenether an. Die Pyridinamakrocyclen in Abbildung 8 vermögen D- und L-Aminosäuremethylesterhydrochloride unterschiedlich stark zu komplexieren³⁰, die unterschiedlichen Fluoreszenzwellenlängen der gebildeten Komplexe sind dann leicht zu detektieren und sorgen für die Unterscheidung der Enantiomere.



R = Me oder *i*Pr

Abbildung 8: Makrocyclus zur Erkennung von D- und L-Aminosäuremethylesterhydrochloriden durch Verschiebung der Fluoreszenzwellenlängen.

Bei all diesen untersuchten Wechselwirkungen gilt, daß viele gleichzeitige Wechselwirkungen für eine besondere Stärke des entsprechenden Gesamtprozesses sorgen. Zu sehen ist das schon an der Tatsache, daß mehrzählige Liganden deutliche höhere Assoziationskonstanten haben als mehrere einzählige, die dieselben Koordinationsstellen besitzen. Dieser Vorteil ist im Wesentlichen auf einen geringeren Entropieverlust zurückzuführen, der bei einem Liganden auftritt gegenüber einem großen Entropieverlust bei vielen Liganden, die in eine starre Anordnung eingebaut werden. Wechselwirkungsstellen, die schon ein hohes Maß an Präorganisation besitzen, sind deshalb besonders effektiv. Für das Design von künstlichen Enzymen sei darauf hingewiesen, daß der sogenannte induced fit³¹ ebenfalls einen Einfluß auf die Stärke einer Wechselwirkung hat, d. h. das Substrat selbst verändert das Enzym erst so, daß die optimale Bindungsstärke zustandekommt. Das freie Enzym besitzt diese optimale Geometrie nicht.

Mit mehreren gleichzeitigen Erkennungsstellen wird sowohl die Selektivität des Sensors (vorausgesetzt die räumliche Anordnung der Wechselwirkungsstellen ist passend gewählt) als auch die Intensität des Wechselwirkungsprozesses verstärkt. Als Beispiel dafür dient z. B. der mit drei Erkennungsstellen ausgestattete Sensor für aromatische Aminosäuren³², ausgenutzt wird neben der Komplexbildung eine doppelte Wasserstoffbrücke mit einer Guanidiniumeinheit und eine π - π -Stapelung von zwei aromatischen Ringen.

Eine Sensorwirkung läßt sich auch durch aufeinanderfolgende Reaktionen erzielen. So wird durch Komplexbildung des Phenolphthaleindianions durch β -Cyclodextrin eine Lactonbildung induziert. Daraus resultiert die Unterbrechung eines konjugierten Systems, das Dianion ändert seine Absorption und ist nach der Komplexbildung farblos statt violett^{33,34}.

Vergleichbar damit ist es in einem porphyrinähnlichen System möglich, eine durch die Komplexbildung eines Zn^{2+} -Ions induzierte Isomerisierung (die ein konjugiertes π -System aufbricht und auch noch die Auflösung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke nach sich zieht) mit bloßem Auge zu erkennen³⁵.

Abschließend soll nochmal klargestellt werden, daß die NMR-Spektroskopie natürlich auch eine adäquate Untersuchungsmethode von Wirts-Gast-Komplexen³⁶ darstellt. Ein Nachteil

besteht jedoch im vergleichsweise hohen apparativen Aufwand und der Notwendigkeit einheitliche Spezies vorliegen zu haben, um eine Messung ohne störende Einflüsse durchführen zu können.

Die im wesentlichen ionischen Wechselwirkungen, die bei der Bildung eines Komplexes zum Tragen kommen, können heutzutage mit vielfältigen Methoden nachgewiesen werden. Die größte Schwierigkeit besteht darin, eine exakte Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen Wechselwirkungen zu treffen.

1.2 Sensoren für Wasserstoffbrücken

Die Klassifikation nach unterschiedlichen Wechselwirkungen, wie sie hier vorgenommen wird, ist nicht unumstritten. Schwierig ist die genaue Unterscheidung der einzelnen Wechselwirkungen z. B. für den Fall der ionischen Wasserstoffbrücke, die sich zwischen Phosphatanionen und Monosacchariden³⁷ bildet. Um das besser beurteilen zu können, wird an dieser Stelle auf die Wasserstoffbrücke näher eingegangen.

1.2.1 Eigenschaften von Wasserstoffbrücken

Das Vorliegen von Wasserstoffbrücken (allerdings noch nicht unter diesem Namen) zwischen Molekülen mit Hydroxygruppen wurde zum erstenmal schon von Nernst³⁸ 1892 beschrieben. Viel später zeigte sich, daß Assoziate aus Molekülen mit polaren X-H Bindungen und nichtbindenden Elektronenpaaren am Atom Y generell durch hohe Wechselwirkungsenergien gekennzeichnet sind³⁹: Durch die Wasserstoffbrücke.

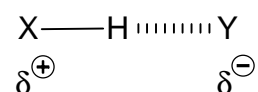


Abbildung 9: Grundlegende Gestalt einer Wasserstoffbrücke

Im Gegensatz zu den einfachen elektrostatischen Kräften, die beim Aufbau der Kronenether-Kation-Komplexe ausgenutzt werden, ist die Wasserstoffbrücke eine gerichtete Wechselwirkung, d. h. Winkel und Distanz müssen stimmen, um eine möglichst starke Wechselwirkung zu erhalten. Um Wasserstoffbrücken^{40,41} handelt es sich, wenn der Abstand zwischen X und Y deutlich kleiner als die Summe ihrer van der Waals-Radien ist. D. h. es liegt eine Überlagerung von Molekülorbitalen vor, welches dem Kontakt von Donor und Akzeptor gleichkommt.

Wasserstoffbrücken sind die stärksten nichtkovalenten Wechselwirkungen, mit Stärken von etwa 13 - 42 kJmol⁻¹ sind sie um den Faktor 10 stärker als die van der Waals-Wechsel-

wirkungen⁴². Die kovalenten Bindungen sind mit ca. 210 - 420 kJmol⁻¹ noch etwa zehnmal stärker.

Diese für nichtkovalente Wechselwirkungen sehr große Stärke macht Wasserstoffbrücken in natürlichen, lebenden Systemen wohl zur wichtigsten nichtkovalenten Wechselwirkung^{43,44,45}. Dazu kommt die vollständige Reversibilität. Wasserstoffbrücken sorgen für den Aufbau von großen Aggregaten, aber auch für den Ablauf von komplizierten Prozessen in ganzen Serien von Erkennungsvorgängen. Dabei treten sie in den meisten Fällen nicht isoliert auf, sondern spielen in einer großen Symphonie zusammen und machen so die Stoffwechselfvorgänge erst möglich. Durch dieses Zusammenspiel vieler Wasserstoffbrücken erhalten die gebildeten Systeme eine ausgeprochene Stabilität, da die Gesamtstärke der Wechselwirkung sich in erster Näherung additiv aus der Stärke der einzelnen Wasserstoffbrücken zusammensetzt.

So sorgen Wasserstoffbrücken in der DNA für die Erkennung der einzelnen Stränge^{46,47} untereinander, speichern dabei gleichzeitig Informationen und bilden die Grundlage für das Leben, wie wir es kennen.

Auch in synthetischer Hinsicht wird die Wasserstoffbrücke als Speicher für Information in Selbsterkennungsprozessen genutzt, wie z. B. in dem Vierfach-Wasserstoffbrücken-Paar aus Abbildung 10^{48,49,50} oder die Wasserstoffbrücke dient als Hilfsmittel zur Synthese⁵¹ selbst.

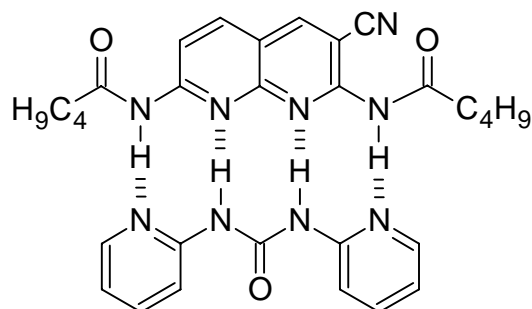


Abbildung 10: Vierfachwasserstoffbrücken zwischen einem planaren Naphthyridinsystem und einem Dipyridylharnstoff.

1.2.2 Nachweis von Wasserstoffbrücken

Eine Meßmethode muß es ermöglichen, die Änderung einer Eigenschaft zu verfolgen, die sich auf die Bildung der Wasserstoffbrücke zurückführen läßt.

Eine bevorzugte Nachweismethode für das Vorliegen von Wasserstoffbrücken ist die NMR-Spektroskopie: Mit Bildung einer H-Brücke gibt es eine kleine⁵² Verschiebung der Elektronendichte vom Protonenakzeptor zum Donor. Es wird meist die Änderung der chemischen Verschiebung des an der Wasserstoffbrücke beteiligten Protons gemessen. In einer Titration des Sensors mit einem passenden Substrat kann dann die Assoziationskonstante der Bildung der Wasserstoffbrücke bestimmt werden. Man kann auch fortgeschrittene NMR-Techniken anwenden, so z. B. Messung der Stärke einer Wasserstoffbrücke mittels ¹H-NMR-DOSY⁵³ oder der Relaxation des beteiligten H-Akzeptorkerns⁵⁴.

Eine andere Möglichkeit für den Nachweis einer H-Brücke besteht in der Messung der chemischen Verschiebung des beteiligten Stickstoffs mittels ^{15}N -NMR-Spektroskopie. In einem sterisch stark abgeschirmten Pyridin (siehe Abbildung 11) wie 2,6-Di-*tert*-butylpyridin⁵⁵ ist aus sterischen Gründen keine H-Brücke mehr zwischen den beteiligten Partnern möglich, man erhält entweder keine Wechselwirkung oder eine Protonierung. Dieses Ergebnis wurde aus ^{15}N -NMR-Messungen eines entsprechenden angereicherten Pyridins erhalten.

Doch auch in ganz normalen NMR-Messungen macht sich die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke, hier einer intramolekularen⁵⁶, durch Veränderung der chemischen Verschiebungen schon bemerkbar.

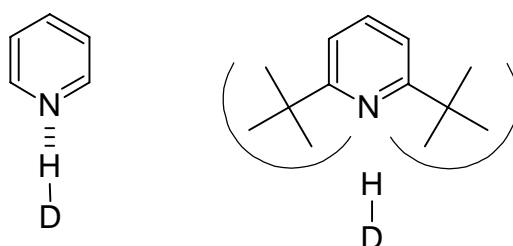


Abbildung 11: Bildung einer Wasserstoffbrücke mit Pyridin, keiner solchen jedoch mit 2,6-Di-*tert*-butylpyridin mit dem gleichen H-Brückendonor aufgrund sterischer Abschirmung durch die beiden tertiären Butylgruppen⁵⁵.

Ebenfalls gut geeignet ist die IR-Spektroskopie⁵⁷. Vor allem der Nachweis von Wasserstoffbrückenassoziaten in Kristallen über die veränderten Bandenlagen ist damit gut zu führen.

Verwendung in der Bestimmung von Wasserstoffbrücken findet auch die Fluoreszenzspektroskopie. Die Fluoreszenz eines Anthracenlabels, welches an einem zur Vierfachwasserstoffbrücke fähigen System hängt, nimmt bei Zugabe eines polaren Lösungsmittels, d. h. eines mit dem passenden komplementären Partner konkurrierenden Bindungspartners⁵⁸, deutlich ab. Das liegt einerseits an einer Konkurrenz des Lösungsmittels um die Wasserstoffbrücken, andererseits ist auch ein genereller Einfluß des polaren Lösungsmittels auf die Fluoreszenzauslöschung (wie in Kapitel 1.3 diskutiert) nicht auszuschließen.

Die Auslöschung der Fluoreszenz von konjugierten chiralen Binaphtholphenylethynylsystemen unter Zugabe von chiralen Aminoalkoholen ist ebenfalls auf die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zurückzuführen. Diese Wechselwirkung ist abhängig davon, welches Enantiomer zugesetzt wird⁵⁹.

Die Nutzbarmachung der Fluoreszenz zum Nachweis einer Wasserstoffbrücke erfreut sich, wie ein Literaturstudium zeigt, gerade in neuerer Zeit großer Beliebtheit^{60,61,62} und nahezu täglich wird die Zahl der untersuchten Systeme größer.

1.3 Solvatochrome Sensoren

Als Solvatochromie bezeichnet man die Eigenschaft von Molekülen, ihre Absorptionseigenschaften zu verändern, wenn sie Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität ausgesetzt sind⁶³. Das ist auf Wechselwirkungen zwischen dem Lösungsmittel und dem Molekül zurückzuführen. Eine hypsochrome Verschiebung (also zu kürzeren Wellenlängen) bezeichnet man als negative Solvatochromie, die entsprechende bathochrome Verschiebung (zu längeren Wellenlängen) folglich als positive Solvatochromie.

Im allgemeinen ist der solvatochrome Effekt bei dipolaren Verbindungen deutlich stärker ausgeprägt als bei nichtpolaren. Eine der größten beobachteten Solvatochromien besitzt das Phenoxid^{64,65} in Abbildung 12 mit über 350 nm beim Wechsel von Wasser zu Diphenylether.

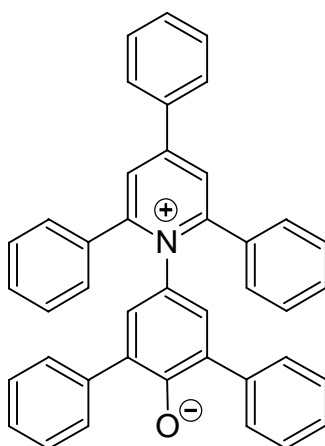


Abbildung 12: Pyridin-Betain mit einem solvatochromen Shift der intensivsten Absorptionsbande von 453 nm in Wasser zu 810 nm in Diphenylether.

Die Verschiebung kommt dadurch zustande, daß das Lösungsmittel direkt auf die beteiligten elektronischen Zustände einwirkt und deren energetische Lage unterschiedlich stark verschiebt. Die Größe dieses Einflusses hängt im wesentlichen vom verwendeten Chromophor und den beteiligten Energieübergängen (meist $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$, aber auch Charge-Transfer-Übergänge) ab.

Die Wechselwirkung zwischen dem Sensor und dem umgebenden Lösungsmittel findet nicht an einer definierten Stelle statt, sondern ist über die ganze Länge des Chromophors verteilt. Damit ist eine Spezifität nicht gegeben, es sei denn, der Chromophor wird so verpackt, daß es für das Lösungsmittel kaum eine Möglichkeit des Kontakts gibt. Dann kann von der Struktur der Kontaktstelle auf die Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel an dieser Stelle geschlossen werden^{66,67}.

Für die van der Waals-Wechselwirkungen gestaltet sich der Nachweis vergleichsweise schwierig. So ist es meist einfacher, deren Anwesenheit durch Nachweis der Abwesenheit irgendeiner anderen Wechselwirkung zu bestimmen.

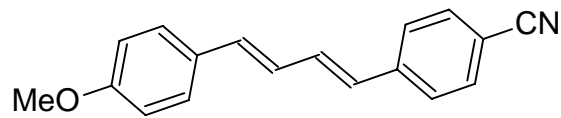


Abbildung 13: Ein Donor-Akzeptor-substituiertes Diarylbutadien als Fluoreszenzsensor zur Untersuchung von mikroheterogenen Medien.

Die ungerichteten Wechselwirkungen des umgebenden Lösungsmittels mit einem Donor-Akzeptor substituierten Diarylbutadien (siehe Abbildung 13) führen zur Auslöschung der angeregten Zustände und damit zur Möglichkeit des Nachweises dieser Wechselwirkungen mittels Fluoreszenz^{68,69}. Deren Intensität ist direkt abhängig von den Lösungsmittel-eigenschaften, vor allem der Polarität. Damit besteht auch die Möglichkeit, heterogene Medien zu untersuchen und z. B. Aussagen über Micellen und Membrandoppelschichten an Phasengrenzen treffen zu können, also dort, wo auf kleinstem Raum nebeneinander Lösungen mit unterschiedlichen Polaritäten und hydrophoben oder hydrophilen Wechselwirkungen vorliegen, mit einer molekularen Sonde Untersuchungen vornehmen zu können⁷⁰.

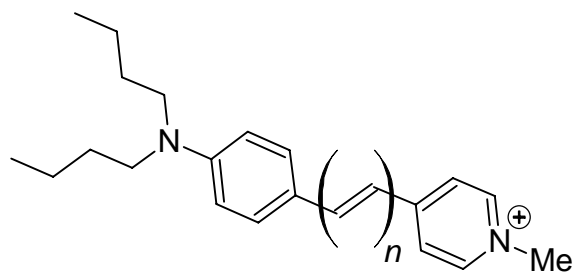


Abbildung 14: Ein sogenannter push-pull-Chromophor mit Pyridiniumeinheit an einem Ende und unterschiedlicher Länge der Polyenkette erlaubt durch Längenvariation ein Design der entsprechenden Absorptionswellenlänge.

Durch die gezielte Veränderung eines delokalisierten Elektronensystems (siehe Abbildung 14) läßt sich ein System so aufbauen, daß mit unterschiedlicher Länge des Polyen-Systems unterschiedliche Absorptionswellenlängen realisiert werden⁷¹, man also ein für das jeweilige Problem maßgeschneidertes System erhält.

Bei der Größe der solvatochromen Effekte spielen die Polarisierbarkeit und die Hyperpolarisierbarkeit des Systems eine große Rolle, weswegen versucht wird, durch unterschiedliche Molekülgeometrien diesem Umstand Rechnung zu tragen und damit diese Eigenschaften zu modifizieren. So kann mit dem Zick-Zack-Chromophor mit Ethinylbenzol-untereinheiten⁷² aus Abbildung 15 die Umgebung des Sensors (also das Lösungsmittel) untersucht werden. Verwendet wurden dazu auch Styrylpyridiniumsysteme, deren durch die Solvation von Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität verursachte Änderung der Fluoreszenzwellenlänge detektiert werden kann⁷³.

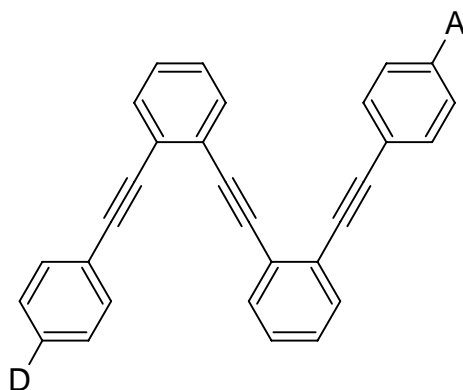


Abbildung 15: Zick-Zack-Chromophor mit Elektronendonator D und Elektronenakzeptor A.

Um große solvatochrome Effekte zu erhalten, sollte man starke Dipole oder noch besser Moleküle mit tatsächlicher Ladungstrennung als Sensoren wählen.

1.4 Konkave Reagentien

Um die Selektivität von Sensoren zu erhalten oder zu verbessern, ist es entscheidend, die Erkennungsdomäne so zu gestalten, daß nicht alle Substrate leicht das aktive Zentrum erreichen können. Wäre dies der Fall, hätte man zwar eine hohe Reaktivität bezüglich des aktiven Zentrums, aber eine niedrige Selektivität bei der Erkennung unterschiedlicher Substrate.

So gilt es, diese Erkennungsdomäne abzuschirmen oder den Weg des Substrats dahin mit sperrigen Molekülteilen zuzustellen. Auf Nummer sicher geht man, wenn sich das reaktive Zentrum, vergleichbar einer Lampe in einem Lampenschirm, in einem Hohlraum befindet. Moleküle, die solch eine Geometrie aufweisen, bezeichnet man auch als konkav. Die Natur benutzt dieses Prinzip ebenfalls in der Konstruktion verschiedener Enzyme⁷⁴.

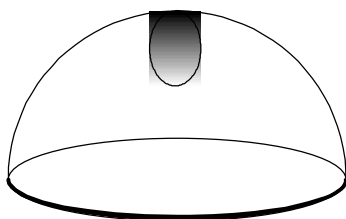


Abbildung 16: Die als Lampenschirm idealisierte Geometrie aller Konkaven Moleküle.

Mit entsprechenden Synthesen unterschiedlicher Komplexität ist es möglich, nahezu jedes vorstellbare reaktive Zentrum in einem solchen Lampenschirm unterzubringen. So wurden schon in früheren Arbeiten Konkave Pyridine^{75,76}, Konkave 1,10-Phenanthroline^{77,78},

Konkave Terphenyle mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen^{79,80,81} im Hohlraum und auch Konkave Reagentien auf Calixarenbasis^{82,83,84} synthetisiert.

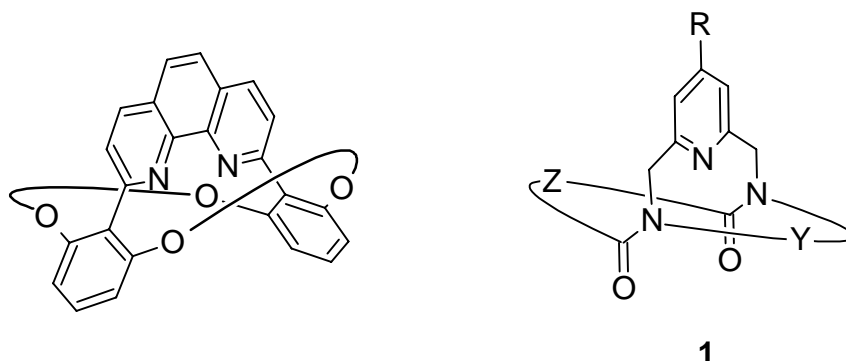
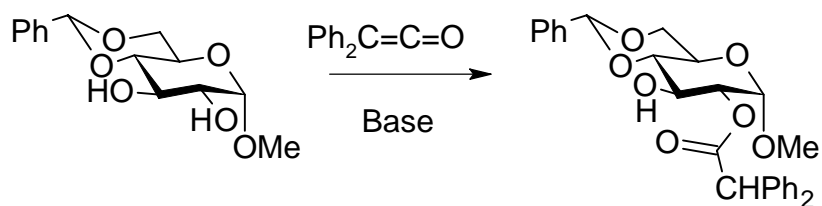


Abbildung 17: Beispiele Konkaver Reagentien, hier ein 1,10-Phenanthrolin und ein bimakrocyclisches Pyridinbislactam **1**.

Die aktiven Zentren werden dabei jeweils von „Schirmen“, die aus im Vergleich zum Reaktionszentrum nichtwechselwirkenden Alkyl- oder auch Polyetherketten bestehen, abgeschirmt. Durch eine Variation der Länge dieser Ketten ist eine weitreichende Variabilität der Hohlräume gewährleistet. Deren Gestalt konnte durch Röntgenstrukturanalysen im Kristall und NMR-Konformationsanalysen in Lösung geklärt werden.

Die Konkaven Reagentien wurden auf Selektivitäten bezüglich unterschiedlicher Reaktionen^{85,86,87} und Substrate getestet. Dabei zeigte sich unter anderem, daß die Konkaven Pyridine eine hohe Selektivität bezüglich der Addition von Alkoholen^{88,89}, oder auch Glycosiden^{90,91,92} an Diarylketene besitzen. Das Pyridin wirkt dabei katalytisch, indem es den Alkohol aktiviert. So vermögen die Konkaven Pyridine **1** die beiden sekundären Hydroxygruppen in 2-*O*- und 3-*O*-Position in Glucosiden zu unterscheiden.



ausschließlich Acylierung
in 2-*O*-Position bei 85%
Umsatz

Abbildung 18: Die Acylierung des Glucosids erfolgt unter Verwendung Konkaver Pyridine **1** stark regioselektiv.

Die Art der Wechselwirkung des Alkohols mit dem Pyridinstickstoffatom und die Auswirkung auf die Selektivität der Reaktion sind noch nicht abschließend geklärt. Vor allem, wie verschiedene Alkohole, seien es unterschiedlich acide oder auch sterisch unterschiedlich anspruchsvolle Alkohole, mit dem Pyridinstickstoff wechselwirken, bedarf noch der Klärung. Es ist entweder denkbar, daß mit dem Pyridinstickstoff der Konkaven Pyridine eine Wasserstoffbrücke zu jeder denkbaren Hydroxygruppe zustande kommt. Bei sterisch unterschiedlich anspruchsvollen Substraten erhält man dann aber für die Reaktion mit dem Keten unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten. D. h., daß an einer Hydroxygruppe mit einem sperrigen Rest gar keine oder nur eine sehr langsame Reaktion mit dem Keten möglich ist, da dieses nicht gleichzeitig in den Lampenschirm hineinpaßt. Oder es gibt Faktoren, die in einigen Fällen verhindern, daß ein Pyridin-Alkohol-Komplex überhaupt erst zustande kommt.

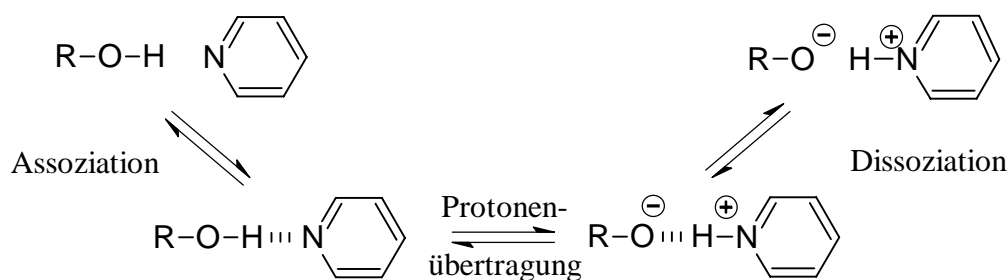


Abbildung 19: Die Wasserstoffbrücke zwischen dem Alkohol und dem Pyridinstickstoff und komplette Protonierung des Pyridinstickstoffs.

Auch die Wirkung einander benachbarter Hydroxygruppen und deren Einwirkung aufeinander führen zu Ergebnissen, für die sich kein vollständig plausibles Bild ergibt. Mit einem Sensor, mit dem es in situ möglich wäre zu sehen, ob gerade eine Wechselwirkung vorliegt und auch welcher Art diese Wechselwirkung ist, könnten diese Punkte geklärt werden.

*About the way of making iron pots:
First of all you have to find complete emptiness
then pour molten iron over it.*

from an Irish folktale

1.5 Template als Hilfsmittel der organischen Synthese

Als Template werden Moleküle oder Ionen bezeichnet, die als Schablone für das Produkt der eigentlichen Synthese dienen. D. h. sie ordnen in einer Reaktionsmischung von Molekülen die Reaktanden so an, daß eine ganz bestimmte Art der Bindungsknüpfung erfolgen kann^{93,94,95}. Sie gehen selber nicht in das Reaktionsprodukt ein und können in den meisten Fällen auch wieder zurückgewonnen werden, um weitere Reaktionen durchzuführen (siehe Abbildung 20). Wie Katalysatoren vermögen auch Template in vielen Fällen, die Aktivierungsenergie (ΔG^\ddagger) herabzusetzen und damit die Reaktion zu beschleunigen. Ihre vordringliche Eigenschaft besteht jedoch darin, eine Präorganisation der Reaktanden in einem Zustand zu ermöglichen, der normalerweise benachteiligt wäre. Damit wird einerseits gegenüber der Reaktion ohne Templat die freie Standardbildungsenthalpie (ΔG^0) des Templatkomplexes verringert und andererseits die Entropie des Übergangszustandes (ΔS^\ddagger) abgesenkt.

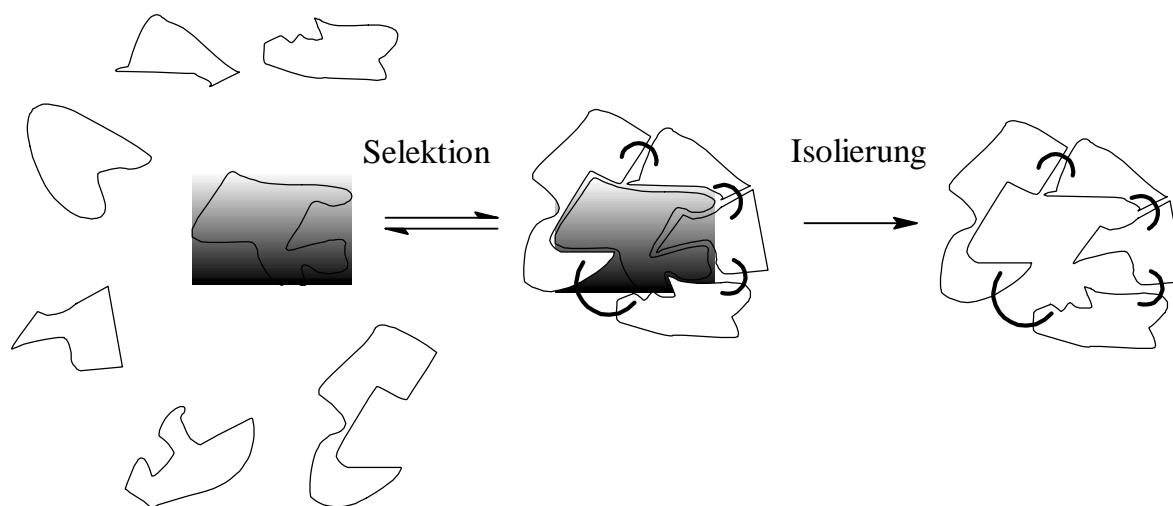


Abbildung 20: Konzept der Templatsynthese, das Templat wird bei oder nach der Isolierung wieder entfernt.

Damit sind durch die Templatsynthese Strukturen zugänglich, die ohne ihre Anwendung nicht so leicht zu erhalten wären.

1.5.1 Templatgesteuerte Synthese von Makrocyclen

Der Templateffekt kann für unterschiedliche Syntheseeziele eingesetzt werden. Es gibt lineare Template, solche für die Bildung von verwobenen Strukturen⁹⁶ (z. B. Rotaxane, Catenane, Knoten^{97, 98, 99}) oder auch Template, die eine Cyclisierung ermöglichen¹⁰⁰. Besonders häufige und vielseitige Anwendung findet die templatgesteuerte Synthese in den beiden letztgenannten Fällen.

Die Effizienz der Bildung von cyclischen organischen Molekülen hängt stark von der Ringgröße ab, die dabei realisiert werden soll. Fünf- und sechsgliedrige Ringe bilden sich sehr leicht¹⁰¹. Zur Synthese kleinerer Ringe (drei- und viergliedrig) und mittlerer Ringe (acht- bis etwa zwölfgliedrig) muß eine Ringspannung, die aufgrund der vorgegebenen Geometrie der Bindungswinkel besteht, überwunden werden. Noch größere makrocyclische Moleküle sind meist spannungsfrei, doch die Entropie macht die Synthese kompliziert, da sich die beiden Enden des Moleküls in einer von vielen möglichen Konformationen erst finden müssen, um eine Reaktion eingehen zu können. Deswegen müssen präparative Kniffe wie das Verdünnungsprinzip¹⁰² oder auch eine konsequente Reduktion der Rotationsfreiheitsgrade in den nicht makrocyclischen Vorläufermolekülen¹⁰³ angewendet werden. Wenn man die unterschiedlichen Möglichkeiten der Makrocyclensynthese miteinander vergleicht, können diese Synthesestrategien in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- thermodynamisch kontrollierte (reversible) und
- kinetisch kontrollierte (irreversible) Makrocyclisierungen.

Darüberhinaus kann jede dieser beiden Vorgehensweisen noch mit Templatmolekülen oder Templat-Ionen unterstützt werden.

Wo liegen nun die Vor- und Nachteile dieser beiden unterschiedlichen (der irreversiblen und der reversiblen) Synthesestrategien? Eine kinetisch kontrollierte Ringschlußreaktion ergibt Makrocyclen. Aufgrund dieser Art der Kontrolle und der kinetischen Stabilität eines jeden der entstandenen Makrocyclen wird dieser, sobald er erst einmal gebildet worden ist, stabil sein. Bei Verwendung des Hochverdünnungsprinzips kann dann auch die ungünstige Statistik einer intramolekularen Cyclisierung gegenüber einer intermolekularen Oligomerisation überwunden werden. Unerwünschte Produkte, wie z. B. Oligomere (cyclisch oder auch nicht) und Polymere, bleiben aber gerade wegen dieser thermodynamischen Stabilität unverändert.

Im Gegensatz dazu stehen in einer thermodynamisch kontrollierten Makrocyclisierung alle Produkte, die gewünschten Makrocyclen und auch die unerwünschten Oligo- und Polymere sowie die Ausgangsstoffe in einem ständigen dynamischen Gleichgewicht miteinander. Dieses Gleichgewicht wird durch die freien Bildungsenthalpien ΔG aller Startmaterialien und aller möglichen Produkte bestimmt.

Die Bindungsbildungsenthalpie unterscheidet sich nicht für Bindungen in ungespannten Makrocyclen und in Polymeren. Für die Entropie macht es jedoch einen gewaltigen Unterschied, ob es sich um Makrocyclen oder ein Polymer handelt. In einer Makro-

cyclisierung werden viele Makrocyclen gebildet, wohingegen die Polymerisation nur ein einziges sehr langes Molekül liefert. Durch zusätzliche Verdünnung wird die Bildung von Makrocyclen in dieser thermodynamischen Vorgehensweise weiter bevorzugt.

Um den gewünschten Makrocyclus in hoher Ausbeute zu erhalten, muß dieser das stabilste Molekül der gesamten Reaktionsmischung sein, d. h. seine freie Enthalpie ΔG muß die kleinste aller beteiligten Spezies sein. Das vorliegende Gleichgewicht wird dann dafür sorgen, daß alle Moleküle im Ansatz in das stabilste, den Makrocyclus, überführt werden. Das Gleichgewicht übernimmt die Rolle eines Reparaturmechanismus, falls in der Reaktionsmischung anfangs doch Oligo- und/oder Polymere gebildet wurden.

Ist der gewünschte Makrocyclus das stabilste Produkt des Gleichgewichts, ist daher die thermodynamisch kontrollierte Reaktionsführung die logische Wahl für die Bildung solch eines Makrocyclus. Diese Synthesestrategie wurde schon erfolgreich eingesetzt: z. B. bei der Synthese von Bis-*N,O*-acetalen¹⁰⁴, Disulfiden¹⁰⁵, Calixarenen^{106,107,108}, Alkenen via Ringschlußmetathese (ring closing metathesis = RCM)^{109,110}, cyclischen und dreidimensionalen Supermolekülen mit Metallkomplexzentren, die als Verbindungsstelle zwischen mehreren Molekülen fungieren^{111,112,113,114}. Große makrocyclische Anordnungen vieler Moleküle^{115,116} können ebenfalls durch die thermodynamische Kontrolle gebildet werden. Ein weiteres Beispiel ist die Reduktion eines Nitrobenzols mit gleichzeitiger Iminbildung zum Makrocyclus, bei der je nach Ringgröße bevorzugt ein makrocyclisches Monomer oder ein Dimer gebildet wird¹¹⁷.

Falls der gewünschte Makrocyclus nicht das stabilste Produkt ist, könnte die kinetisch kontrollierte Synthesestrategie bemüht werden. In diesem speziellen Fall stünde aber kein Reparaturmechanismus zur Verfügung, der Oligo- und Polymere in das gewünschte Produkt überführt. Deshalb ist es vorteilhaft, durch Veränderung des Reaktionssystems dafür zu sorgen, daß das gewünschte Produkt das thermodynamisch stabilste wird, um den Reparaturmechanismus einer thermodynamisch kontrollierten Reaktion für seine Zwecke der Synthese einzuspannen.

Der gewünschte Makrocyclus muß also stabilisiert werden, während die Oligo- und Polymere keine Stabilisierung erfahren dürfen. Templat-Moleküle oder Templat-Ionen erfüllen diese Aufgabe. Sie dienen als Schablone, um die herum sich der Makrocyclus ausbilden kann. Damit wird die Konformation des Moleküls, die eine Reaktion der beiden Enden miteinander zuläßt, begünstigt¹¹⁸. Dieser Templateffekt wurde schon für die Synthese vieler verschiedener Makrocyclen und andersartiger Zielmoleküle aus komplexen Reaktionsmischungen ausgenutzt^{93,119-124}.

1.5.2 Virtuelle Bibliotheken

Die Kombinatorische Chemie hat in der Wirkstoffforschung der pharmazeutischen Industrie große Verbreitung gefunden¹²⁵. Dabei gelingt es, mit Hilfe von Substanzbibliotheken viel schneller als in der herkömmlichen Synthese viele Moleküle darzustellen und auf relevante

Eigenschaften, z. B. Inhibition von bestimmten Enzymen, zu testen. Die vielversprechendsten Kandidaten werden dann anschließend einzeln synthetisiert und genauer untersucht.

Die virtuelle kombinatorische Bibliothek¹²⁶ (virtual combinatorial library = VCL) stellt eine Weiterentwicklung dieses Gedankens dar. Schließlich werden in der herkömmlichen kombinatorischen Chemie jede Menge Moleküle synthetisiert, die man überhaupt nicht gebrauchen kann, da sie keinerlei Interaktion mit dem entsprechenden Enzym eingehen. Kann man das Substrat, hier also z. B. das Enzym, nicht dazu bringen, sich seinen passenden Partner selbst zu suchen? Man kann.

Ein Gleichgewicht einer unter den gewählten Bedingungen reversiblen Reaktion mit vielen verschiedenen Reaktionspartnern auf beiden Seiten bildet eine virtuelle kombinatorische Bibliothek (VCL)^{124,127,128,129}. Alle Mitglieder solch einer Bibliothek werden beständig ineinander umgewandelt. Die Zugabe eines passenden Templats kann dann ein Molekül dieser Bibliothek stabilisieren, so daß es überwiegend gebildet wird (siehe Abbildung 21).

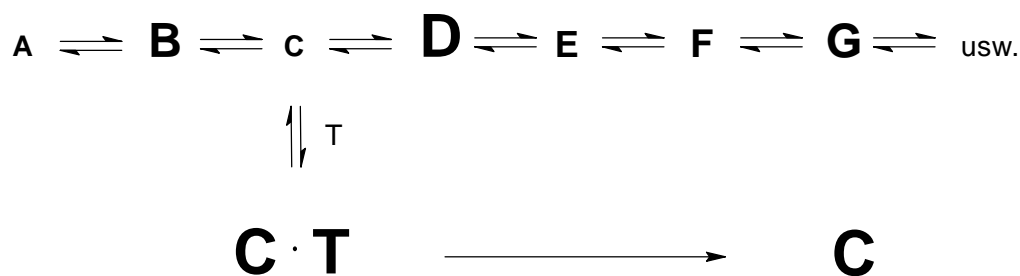


Abbildung 21: Virtuelle kombinatorische Bibliothek (VCL) für den Fall der Synthese aus einer im dynamischen Gleichgewicht stehenden komplexen Mischung A, B, C, usw. unter Zugabe eines Templats T, das dann die Bildung des normalerweise nicht bevorzugten Produkts C als einzigem Produkt voranbringt.

Die größte Schwierigkeit bei diesem Konzept ist das Auffinden eines akkurat reversiblen Reaktionssystems, welches dann auch die entsprechende Klasse an Molekülen zu bilden vermag. Die reversible Reaktion muß anschließend durch eine weitere Manipulation (z. B. pH-Wertveränderung, Temperaturänderung, Reduktion, Oxidation, Lichtausschluß und andere mehr) auch noch irreversibel gemacht werden können, damit die neu gewonnenen Stoffe auch nach Entfernung des Templats stabil bleiben und analysiert werden können. Es bieten sich dafür lediglich wenige vollständig reversible Reaktionen an:

- Acetalbildungen
- Hydrazonbildungen
- Iminbildungen
- Aldolreaktionen
- Umesterungen

- Michael- und Retro-Michaelreaktionen
- Diels-Alder- und Retro-Diels-Alder-Reaktionen
- Disulfidbildungen
- Boronsäureesterbildungen
- Komplexbildungen mit Metallionen

Der Vollständigkeit halber gehören in diese Aufzählung noch einige Isomerisierungen, die für das Konzept einer VCL allerdings nur von begrenzter Bedeutung sind, da alle Moleküle schon vorhanden sein müssen und lediglich zwischen zwei oder wenigen Zuständen ausgewählt werden kann. Doch gerade in der Auswahl aus einer großen Zahl von möglichen Verbindungen besteht die Stärke der VCL.

Für eine VCL von Molekülen, die alle mehr als eine Verknüpfungsstelle besitzen, kommt neben der Auswahl unterschiedlich strukturierter Reaktionspartner auch noch Möglichkeit der Selektion des gesamten Aggregats. D. h. man erhält unterschiedlich große Produkte, die aus einer verschieden großen Zahl an Bindungsknüpfungen pro Produktmolekül hervorgehen (siehe Abbildung 22).

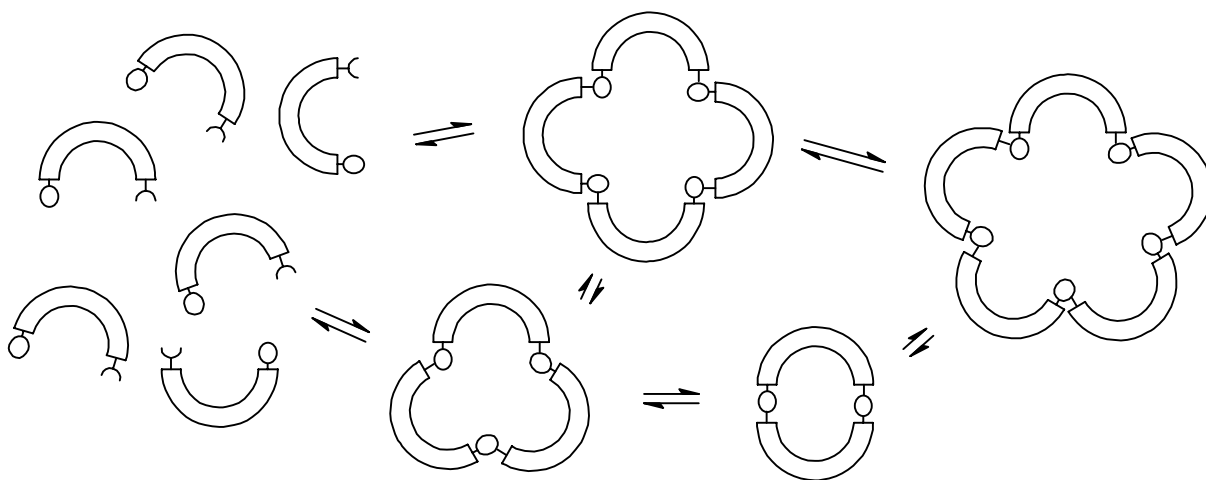
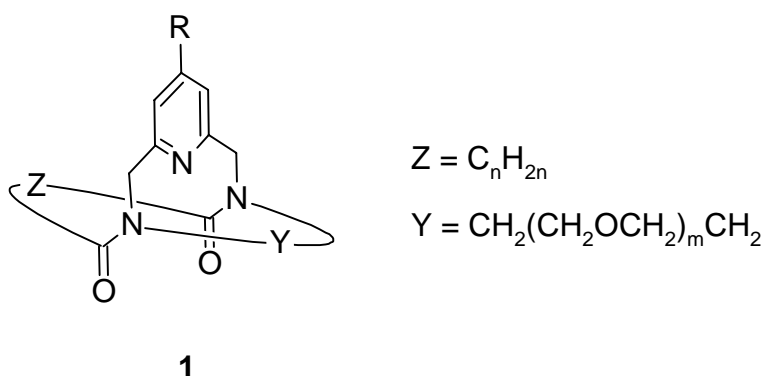


Abbildung 22: Virtuelle kombinatorische Bibliothek (VCL) aus einem Molekül mit zwei Verknüpfungsstellen. Es wird kein Templat benutzt.

Bislang gibt es dafür nur das Beispiel¹²², daß unterschiedlich große Ringe immer gleicher Bausteine (Dimere, Trimere, usw.) unterschiedlich gut stabilisiert werden, und so die gezielte Synthese eines Stoffes (z. B. des Hexamers) aus einer Mischung, die eine Vielzahl sehr ähnlicher Produkte zuläßt, möglich ist. Ist dieses Konzept übertragbar auf andere Systeme und läßt es sich erweitern, um andere Macrocyclen zu erhalten?

2 Aufgabenstellung

In dieser Arbeit soll ein Sensor zur Untersuchung von Wechselwirkungen am Stickstoffatom eines Konkaven Pyridins entwickelt werden. Damit könnten dann die in der durch Konkave Pyridine katalysierten Addition eines Alkohols an ein Keten gefundenen Ergebnisse untersucht und generell könnte ein Mittel gefunden werden, um die Zugänglichkeit von OH-Gruppen bewerten zu können.



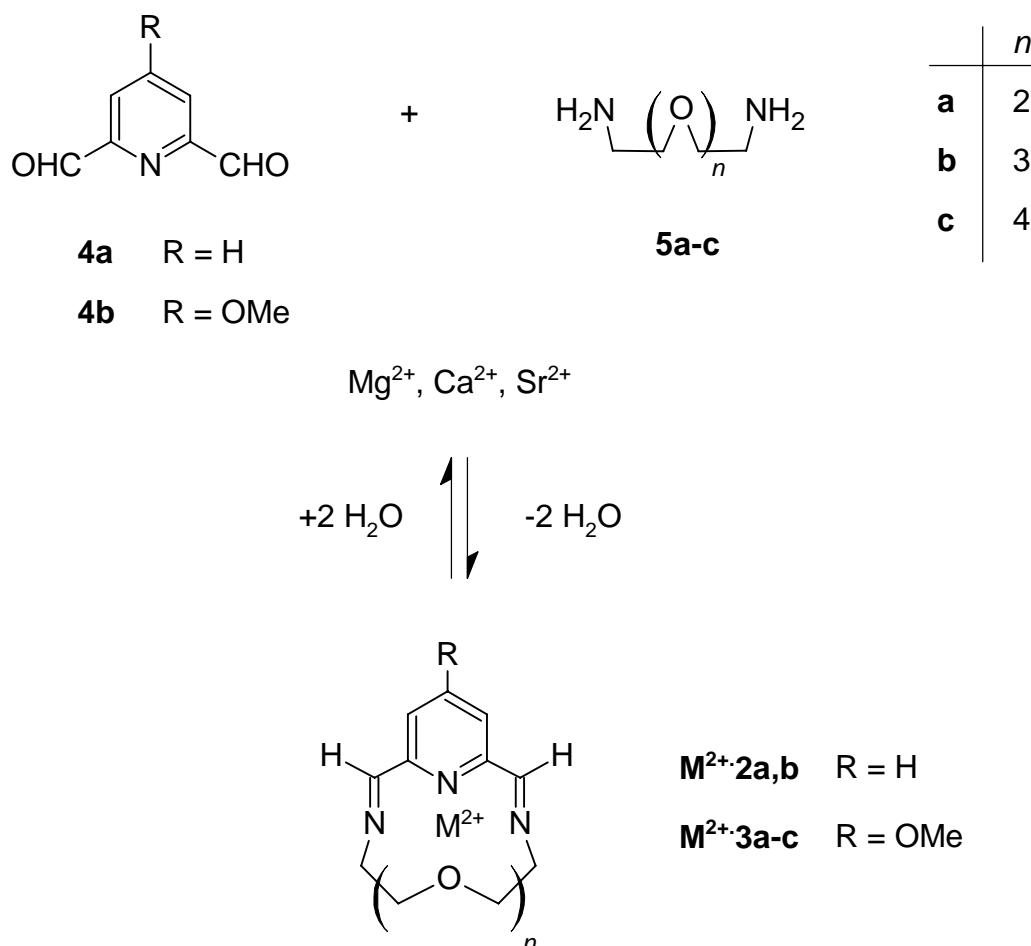
Die Aufgabe besteht also zuvorderst in der Synthese der entsprechenden Verbindungsklasse. Diese muß an einem Ende das Konkave Pyridin **1** beinhalten und direkt damit in Konjugation verbunden muß ein System sein, welches die Detektion der Wasserstoffbrücke am Pyridinstickstoffatom ermöglicht.

Die Wechselwirkung am Pyridinstickstoffatom sollte einfach und spektroskopisch, also in einem optischem Verfahren nachzuweisen sein. Entweder durch Fluoreszenz oder noch besser, nur auf der Absorption beruhend. Benötigt wird also ein ausgedehntes π -System, ausgehend vom Pyridinstickstoffatom.

Dabei sollte ein Syntheseweg gewählt werden, der es möglich macht, eine weitreichende Variation der Substituenten am π -System auf einfache Art und Weise durchzuführen oder auch das π -System selbst zu variieren. Mit einer großen Bandbreite an unterschiedlichen Substituenten am π -System kann dann deren Einfluß auf die Wechselwirkung am Pyridinstickstoff untersucht werden.

Desweiteren soll das Konzept der Konkaven Reagentien dahingehend überprüft werden, ob eine Erweiterung der Erkennungseinheit, d. h. der Pyridineinheit, auf z. B. eine Naphthyridineinheit oder eine Übertragung auf ähnliche Strukturen sinnvoll erscheint. Dazu könnte ein genaueres Verständnis der templatgesteuerten Synthese der Makrocyclen zu neuen Ansätzen für die grundsätzliche Darstellung von Makrocyclen führen und damit auch eine deutliche Vereinfachung derselben bringen.

Das Potential der templatgesteuerten Synthese ist erst an einem einfachen Modellsystem zu testen, bevor die Übertragung auf ein neues System in Angriff genommen werden kann. Als Modellsystem soll hier der schon realisierte Aufbau der Pyridinmakrocyclen **2a,b** und **3a-c** aus den Dialdehyden **4a** und **4b** und den Diaminen **5** dienen. Untersucht werden sollen dabei vor allem Reaktionssituationen, in denen eine Konkurrenz unterschiedlicher Bausteine und auch mehrerer Template besteht, um zu zeigen, wie selektiv diese Synthesestrategie ist.



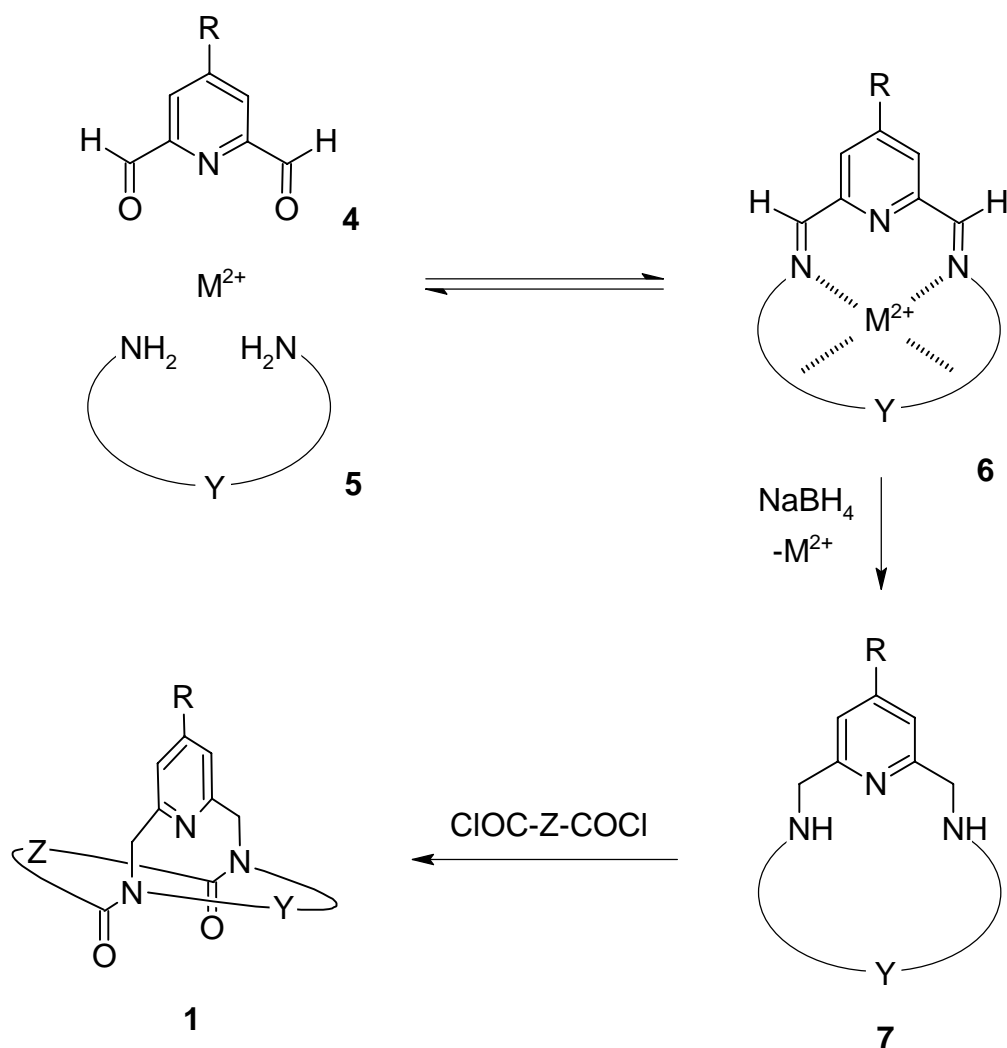
Nachdem das System dann verstanden worden ist, kann eine Erweiterung dieses Konzeptes zur Entwicklung von neuen Makrocyclen erfolgen. Neben einer Variation der Diaminkette und des Templates, wie bislang erfolgt, könnte der Dialdehyd-Teil variiert werden. Interessante Aussichten als Dialdehyde bieten ein Naphthyridinsystem mit zwei Möglichkeiten zur Wasserstoffbrücke, oder ein Chinolin, das zu einem asymmetrischen Hohlraum führen würde.

Natürlich müssen für eine entsprechende Synthese zuerst die benötigten Ausgangsstoffe für diese Verbindungsklasse zugänglich gemacht werden, d.h. die entsprechenden größeren Dialdehyde.

3 Synthese

3.1 Aufbau der substituierten Pyridin-Bimakrocyclen

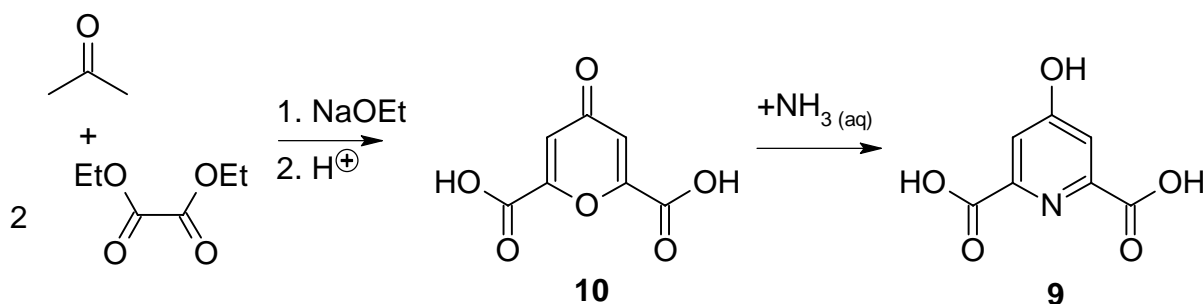
Die bimakrocyclischen Pyridine **1**, die im makrocyclischen Teil Amidstickstoffbrückenköpfe beinhalten, werden nach einer bekannten Synthesesequenz^{75,76} aufgebaut. Dazu benötigt man einen in 4-Position entsprechend substituierten Pyridin-2,6-dicarbaldehyd **4**. Dieser Dialdehyd wird mit einem Diamin **5**, welches eine Polyetherkette Y aufweist, in einer templatvermittelten Reaktion zum cyclischen Diimin **6** umgesetzt. Diese Reaktion, die im weiteren Verlauf (siehe Abschnitt 3.2) auch noch genauer untersucht werden wird, ist reversibel. Um der an sich reversiblen Iminbildung den Rückweg zu versperren, werden, nachdem eine Gleichgewichtseinstellung erfolgt ist, die Imingruppen irreversibel zu Aminogruppen reduziert und damit der Gleichgewichtsreaktion entzogen.



Das entstandene makrocyclische, sekundäre Diamin **7** kann jetzt abschließend noch mit einem Disäurechlorid mit einer Alkylkette Z unter Hochverdünnungsbedingungen zur Reaktion gebracht werden. So erhält man schließlich den Pyridin-Bimakrocyclus **1**.

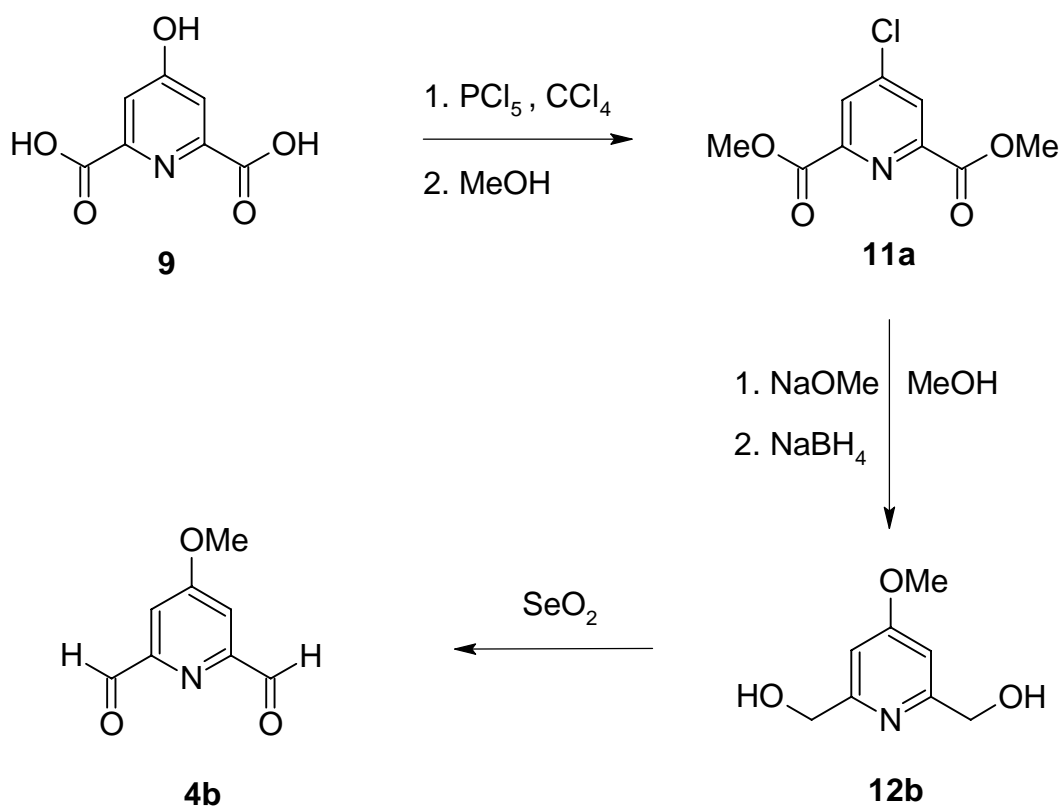
Durch Variation der Längen der Seitenketten Y und Z ist es möglich, eine große Vielfalt von unterschiedlichen Konkaven Pyridinbislactammakrocyclen **1** mit unterschiedlich weiten „Schirmen“ zu erhalten. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird nur ein Vertreter dieser Klasse mit immer gleicher Größe des Schirmes näher untersucht. Die Wahl fiel auf die Bimakrocyclen **8** mit $Y = \text{CH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_3\text{CH}_2$ und $Z = \text{C}_{10}\text{H}_{20}$. Diese Makrocyclen zeigen in Experimenten zur Basenkatalyse der Addition von Glucosiden an Ketene gute Selektivitäten bezüglich unterschiedlicher sekundärer Hydroxygruppen⁹⁰⁻⁹². Damit besteht die Möglichkeit, diese sehr ähnlichen Hydroxygruppen zu unterscheiden und in jeweils anderem Maße zur Reaktion zu bringen.

Die zur Synthese der Konkaven Pyridinbislactammakrocyclen **1** benötigten in 4-Stellung substituierten Pyridin-2,6-dicarbaldehyde **4** sind teils kommerziell erhältlich, wie der 2,6-Pyridindicarbaldehyd (**4a**), andere Vertreter müssen jedoch erst synthetisiert werden. Dazu wird Chelidamsäure (**9**) in zwei Stufen aus Aceton und Oxalsäurediethylester über die Chelidonsäure (**10**) hergestellt^{130,131,132}.



Die Chelidamsäure (**9**) wird anschließend in 4-Stellung mittels Phosphorpentachlorid chloriert. Im gleichen Schritt werden die Carboxylgruppen zu Säurechloridgruppen umgewandelt. Das entstandene doppelte Säurechlorid wird durch Alkohololyse mit einem Alkohol (hier Methanol) zum Diester **11a** umgesetzt. Durch Zugabe eines Alkoholats ist an dieser Stelle die Einführung unterschiedlicher Ether in 4-Position möglich. Eine Reduktion der Estergruppen mit Natriumborhydrid zum Bis(hydroxymethyl)pyridin **12** und eine abschließende Oxidation mit Selendioxid führen zu den gewünschten Dialdehyden **4**.

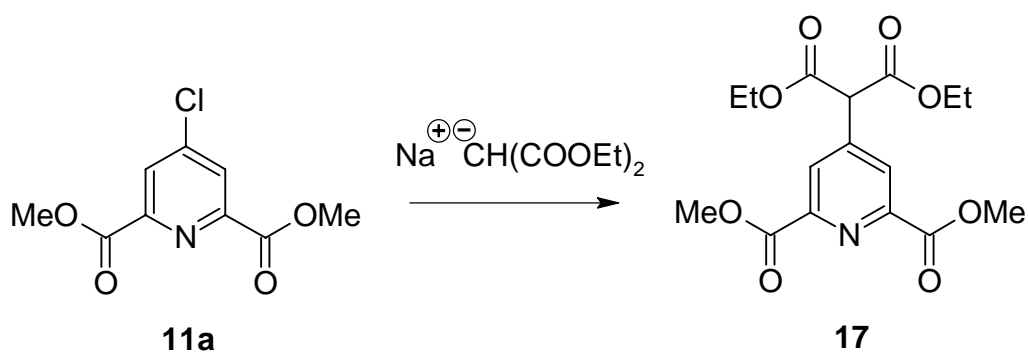
Diese Dialdehyde können dann in der schon beschriebenen Synthesesequenz zu den Bimakrocyclen **1** umgesetzt werden. Zugänglich sind auf diese Art und Weise Pyridinbimakrocyclen **1**, die in 4-Position des Pyridins ein Chloratom (**13a**), ein Wasserstoffatom (**14b**), eine Methoxygruppe (**15b**) oder andere Alkoxygruppen (z. B. Hydroxyethoxygruppe **8c** durch Reaktion der Chlorverbindung **11a** oder auch des nachfolgenden Chlorbisalkohols **16a** mit dem entsprechenden Alkoholat) als Substituenten tragen¹³³.



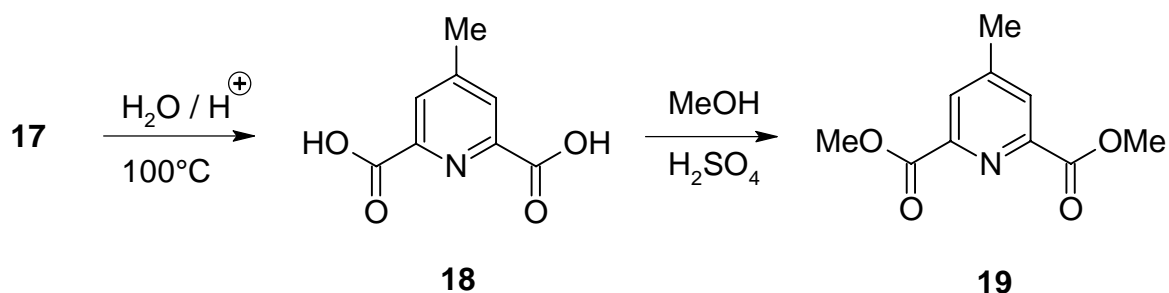
In Vorbereitung einer Kupplung an ein π -System bieten die bislang realisierten Substituenten jedoch keine besonders gute Perspektive, wenn man berücksichtigt, daß das Ziel eine C-C-Bindungsknüpfung zu einem konjugierten π -System sein soll. Erforderlich sind andere Substituenten, mit denen solch ein Bindungsaufbau möglich wird.

3.1.1 Synthese des methylsubstituierten Pyridinbimakrocyclus 8a

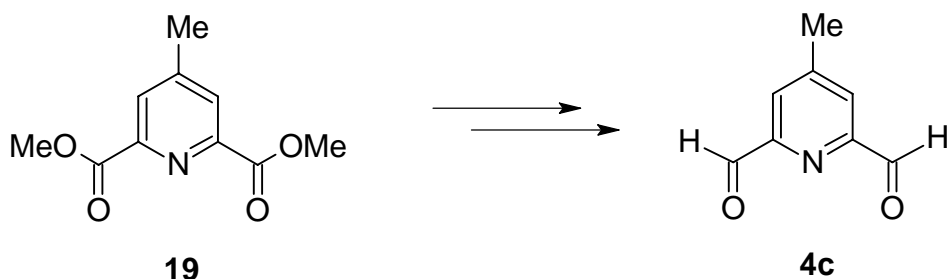
Die Methylgruppe in 4-Position läßt durch eine Malonestersynthese in das Molekül einführen. Dazu wird der Chlorpyridindiester **11a** mit Natriumethanoat und Diethylmalonat umgesetzt^{134,135}.



Der entstandene Tetraester **17** wird in der Hitze verseift und dabei gleichzeitig zweimal decarboxyliert. In einem weiteren Schritt wird die so gewonnene 4-Methylpyridin-2,6-dicarbonsäure (**18**) mit Methanol und einer katalytischen Menge Schwefelsäure verestert. Die Ausbeute für den 4-Methylpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**19**) über diese drei Stufen (ausgehend von **11a**) beträgt 37%.



Daran schließt sich die schon für andere Substituenten geschilderte Synthesesequenz (siehe auch Kapitel 3.1) mit der Reduktion durch Natriumborhydrid und der anschließenden Oxidation mit Selendioxid¹³⁶ zum Dialdehyd **4c**¹³⁷ an. Bei der Oxidation reagieren die beiden dem Pyridinstickstoff benachbarten Hydroxymethylgruppen zum Carbaldehyd, die Methylgruppe in 4-Position reagiert dabei nicht. Die Ausbeute der Reduktion zum Bisalkohol **12c** beträgt 82% und die der Oxidation zum Dialdehyd **4c** 55%.



Der abschließende Aufbau des Bimakrocyclus **8a** verläuft wie mit den anderen Substituenten auch zunächst über eine templatgesteuerte Cyclisierung mit dem Diamin **5b**, welches koordinierende Sauerstoffatome in der Kette trägt, der Reduktion des resultierenden Diimin-komplexes $\text{Ca}^{2+}\cdot\mathbf{20}$ zum cyclischen Diamin **21** und dann über dessen Reaktion mit dem doppelten Säurechlorid **22** zu dem erwünschten Bimakrocyclus **8a** in guten Ausbeuten (über alle Stufen 29%).

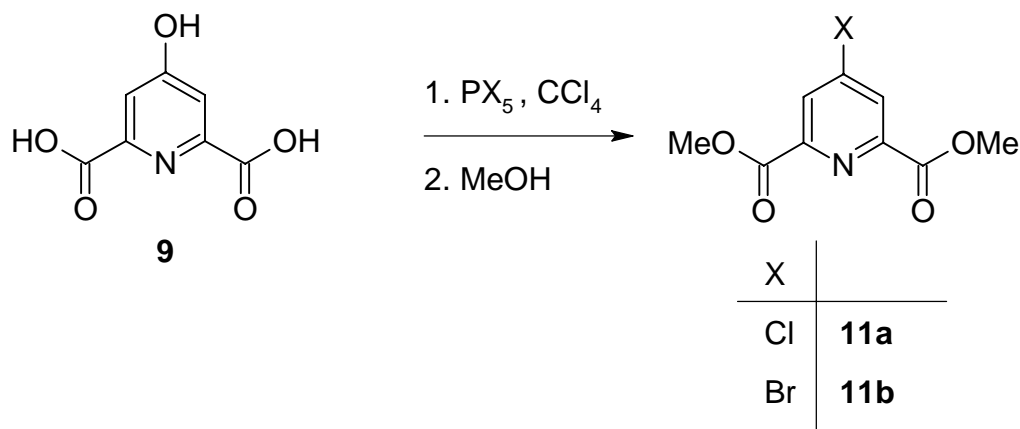
In Kapitel 3.4 wird die weitere Umsetzung des methylsubstituierten Pyridinbimakrocyclus **8a** mittels einer Aldolkondensation mit einem Benzaldehyd näher beschrieben. Es zeigt sich, daß diese Klasse von Reaktionen nicht zum angestrebten Ziel führt.

Es bieten sich jedoch noch einige andere Möglichkeiten an, eine C-C-Bindungsknüpfung durchzuführen. Benötigt wird für diesen Fall eine potentielle Abgangsgruppe in der zu

verknüpfenden Position am Ring (hier der 4-Position). Dafür kann entweder eine Chlorverbindung hergenommen werden oder im Sinne einer erhöhten Reaktivität eine entsprechende Verbindung mit einer besseren Abgangsgruppe. Wie von selbst drängen sich einem geradezu die höheren Halogene Brom und Iod auf, eine denkbare Alternative wäre aber auch z. B. ein Tosylat oder Triflat.

3.1.2 Synthese der halogensubstituierten Pyridinvorstufen

Die Darstellung des 4-Brompyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylesters (**11b**) läßt sich in analoger Weise zu der des schon charakterisierten¹³⁸ 4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylesters (**11a**) durchführen. Zur Synthese des bromsubstituierten Diesters **11b** wird anstelle von Phosphorpentachlorid das entsprechende Phosphorpentabromid¹³⁹ verwendet. Bestehende Varianten dieser Bromierungsreaktion greifen nicht auf das Phosphorpentabromid, sondern auf Phosphortribromid zur Bromierung¹⁴⁰ zurück, oder es werden Triphenylphosphin und Brom¹⁴¹ verwendet. Diese Alternative wäre besonders vorteilhaft, da bei der Halogenierung nicht alle an den Phosphor gebundenen Halogenatome ausgetauscht werden können und die bromierten Phosphorverbindungen merklich teurer sind als die analogen chlorierten Phosphorverbindungen.



Zur Darstellung des 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylesters (**11c**) läßt sich dieser einfache Weg nicht gehen, da analoge Iodierungsmittel wie z. B. Phosphorpen-taiodid so nicht erhältlich sind. Stattdessen muß eine andere Möglichkeit gefunden werden, den Pyridinring in 4-Stellung zu iodieren.

Die meisten Iodierungen an Aromaten laufen über den nukleophilen Austausch eines anderen Substituenten gegen Iodid. Eine gute Abgangsgruppe sorgt hierbei für eine glatte Reaktion. So wäre eine Aminogruppe, die mittels Diazotierung in ein Diazoniumsalz¹⁴² umgewandelt wird, die erste Wahl. Wenn bei Zersetzung des Diazoniumsalzes dann eine Iodquelle (wie z. B. Iod oder Iodwasserstoff) angeboten wird, bildet sich auch bereitwillig in einer Sandmeyer-analogen Reaktion ein Aryliodid¹⁴³. Doch für den vorliegenden Fall wäre es günstiger, in die

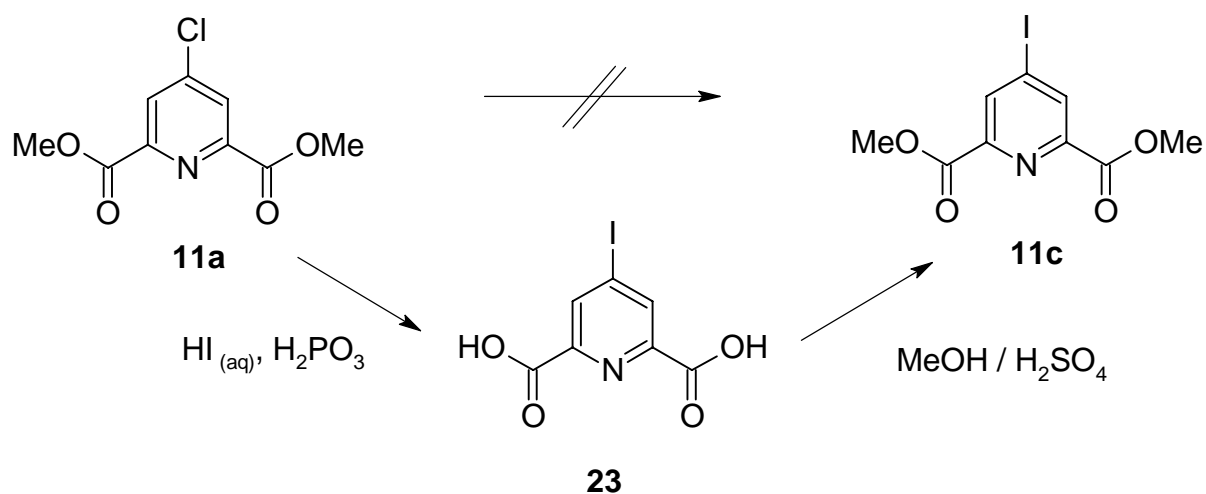
schon etablierte Syntheseroute auf möglichst später Stufe einzusteigen und nicht erst einen neuen Weg über die notwendigen Aminopyridine zu eröffnen.

Auf Stufe der Chelidamsäure (**9**) selbst liefert die Reaktion mit Iod und Kaliumhydroxid und abwechselnd sauren und alkalischen Bedingungen in der Siedehitze allerdings 3,5-Diodchelidamsäure^{144,145} und nicht das erwünschte Produkt. Für andere Iodierungsagentien bietet sich die Chelidamsäure (**9**) ebenfalls nicht an, da die Hydroxygruppe als Abgangsgruppe denkbar schlecht geeignet ist.

Als weitere Abgangsgruppe bietet sich deshalb eine Synthesestufe später das Chlorid an. In einer Vorschrift nach Corcoran¹⁴⁶ werden Acetylchlorid und trockenes Natriumiodid in trockenem Acetonitril zur Iodierung von Chlor- und Brompyridinen verwendet. Bei der Iodierung von 4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11a**) versagt dieses ansonsten potente Reaktionssystem jedoch, wie selbst unternommene Versuche zeigen. Der Mechanismus wird von Corcoran über ein *N*-acyliertes Pyridin als Zwischenstufe formuliert. Im Fall des hochsubstituierten Diesters **11a** könnte die sterische Belastung des Systems^{147,148} ebenso wie auch elektronische Gründe die Bildung dieser Zwischenstufe und damit den Umsatz zur Iodverbindung **11c** unmöglich machen.

Weiterhin sind schon chloresubstituierte Chinoline mit Natriumtrialkylstannylen zu Trialkylstannylchinolinen und diese mit Iod zu den entsprechenden iodsubstituierten Chinolinen umgesetzt worden¹⁴⁹. Eine weitere Möglichkeit zeigt die Reaktion von 3-Aminochlorpyridazin mit Iodwasserstoff, in der das Chloratom mit einer Ausbeute von 73% gegen ein Iodatomb austauscht werden kann¹⁵⁰.

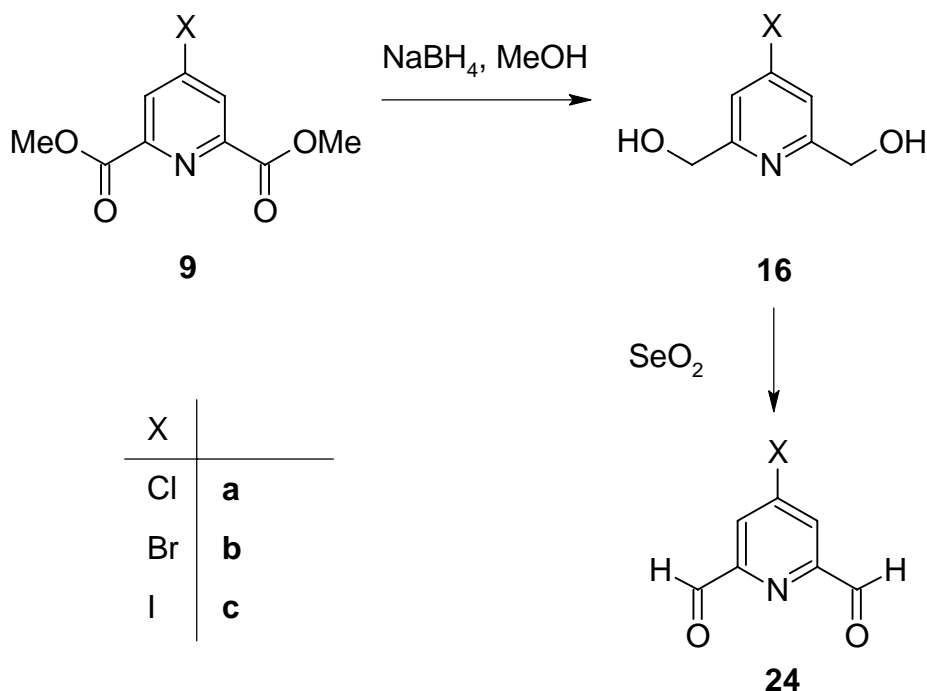
Ein Blick zurück zeigt, daß die 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäure (**23**) erstmals schon 1937 von Graf¹⁵¹ dargestellt wurde. Dazu wurde 4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäure mit Iodwasserstoff unter Zusatz von rotem Phosphor zum Rückfluß erhitzt. Eine spätere Vorschrift¹⁵² zeigt einen komfortablen Weg zur Synthese von 4-Iodpyridin-2-carbonsäure. Dabei wird 4-Chlorpyridin-2-carbonsäure mit wäßriger Iodwasserstofflösung und hypophosphoriger Säure unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die erkaltende Lösung mit Natronlauge neutralisiert, dadurch gehen zwar die beiden Estergruppen verloren, doch die Säure kristallisiert erstaunlich sauber aus der kalten Lösung aus.



Eigene Versuche haben nun gezeigt, daß diese Kombination auch für die Darstellung von 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäure (**23**) günstig ist. Der 4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11a**) wird unter ähnlichen Bedingungen umgesetzt. Als Reduktionsmittel ist in dem Fall schon die phosphorige Säure ausreichend. Beim einfachen Erkalten des Reaktionsgemenges kristallisiert die 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäure (**23**) sauber aus. Eine Veresterung mit Methanol und konzentrierter Schwefelsäure führt dann zum erwünschten Diester **11c**¹⁵¹.

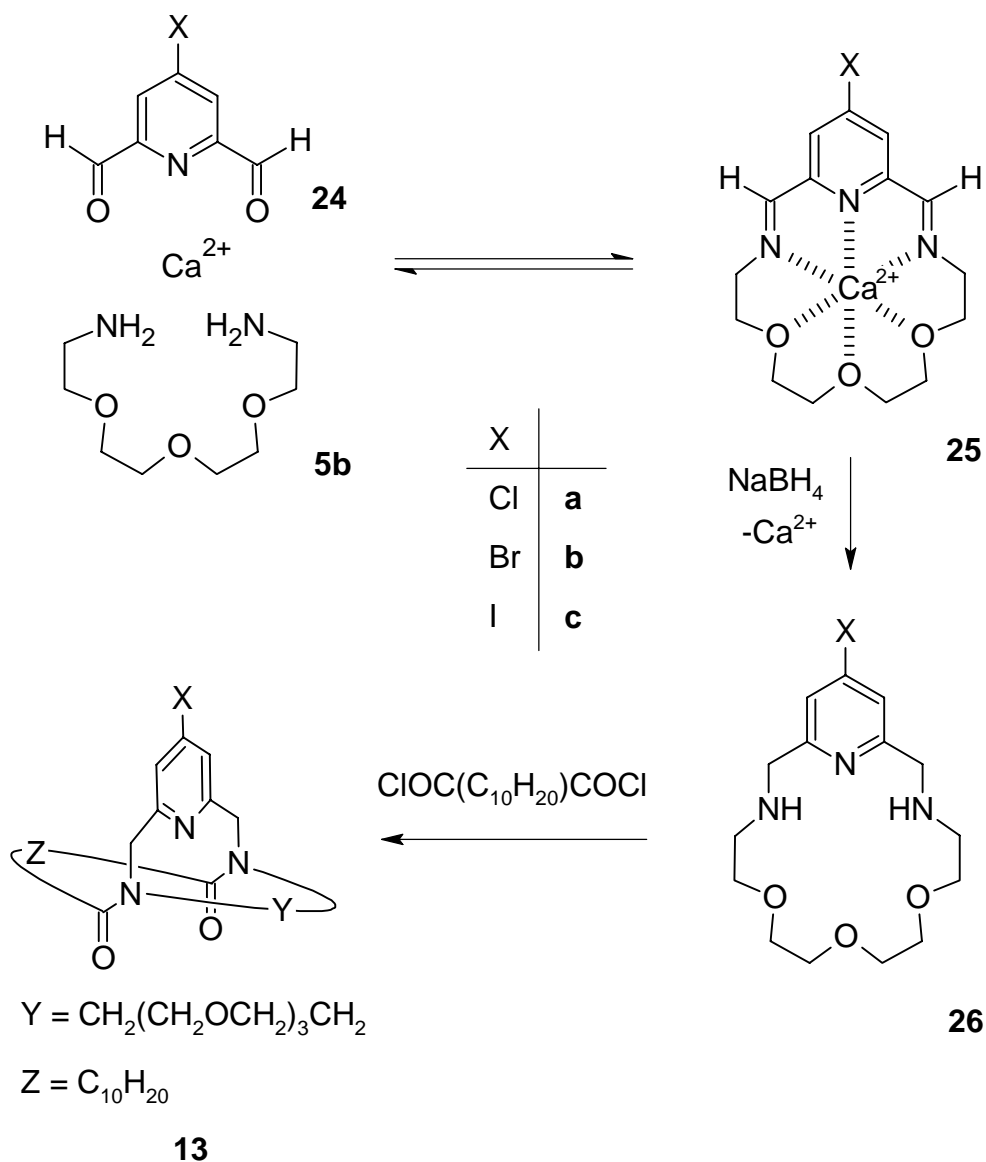
So sind also in 4-Position des Pyridindicarbonsäurediesters **11** die drei verschiedenen Substituenten Chlor, Brom und Iod zugänglich.

Um zum 4-Halogenpyridindicarbaldehyd **24** zu gelangen, bedarf es noch einer Reduktion des dazugehörigen Diesters **11**. Die Zielmoleküle können mit guten Ausbeuten nur auf dem Umweg über die 4-Halogen-2,6-bis(hydroxymethyl)pyridine **16** erhalten werden. Dazu wird für den Fall des Substituenten Brom in einem ersten Schritt **11b** mit Natriumborhydrid zum 4-Brom-2,6-bis(hydroxymethyl)pyridin (**16b**)¹⁵³ reduziert und anschließend zum Bromaldehyd **24b** oxidiert, allerdings nicht wie schon beschrieben¹⁵⁴ in einer Swern-Oxidation mit Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid, sondern in einer Oxidation mit Selendioxid in Dioxan (Ausbeute 46% über zwei Stufen). Für die Pyridine mit einem Chloratom in 4-Position sind die Reaktionen und die erhaltenen Produkte schon länger bekannt⁷⁶ und werden mit der gleichen Prozedur hergestellt. Bei Einsatz des iodsubstituierten Diesters **11c** erhält man für die Reduktion mit Natriumborhydrid eine Ausbeute von 70%, und die abschließende Oxidation mit Selendioxid liefert den Dicarbaldehyd **24c** mit 90% Ausbeute.



3.1.3 Aufbau der halogensubstituierten Pyridinbimakrocyclen 13a-c

Die letzten beiden Schritte zum Aufbau der Pyridinbimakrocyclen **13a-c** laufen mit den mit Brom und Iod substituierten Dialdehyden **24b** und **24c** analog zu den schon bekannten Umsetzungen mit anderen Substituenten (z.B. Methoxy⁷⁵, Methyl¹³⁷, usw.) in 4-Stellung. Der Dialdehyd **24** wird mit einer äquimolaren Menge eines Templatsalzes (hier Calciumchlorid) in trockenem Methanol gelöst. Dazu wird eine Lösung des passenden Diamins **5b** in trockenem Methanol getropft. Nach Bildung des Templatsalz-Diimin-Komplexes $M^{2+}\cdot\mathbf{25}$ wird das Diimin **25** mit Natriumborhydrid zu dem cyclischen Diamin **26** reduziert. Gleichzeitig verläßt das Erdalkaliion den Makrocyclus, da das Diamin **26** ein deutlich schlechterer Ligand für das Templat ist als das analoge Diimin **25**. Nach Abtrennung der überschüssigen Salze durch mehrfache Extraktion der organischen Phase mit Wasser¹⁵⁵ kann das Diamin **26** unter starker Verdünnung mit einem doppelten Säurechlorid in trockenem Dichlormethan zur Reaktion gebracht werden.



Erhalten werden die bimakrocyclischen Pyridine **13**, die ein Halogenatom in 4-Position des Pyridins tragen. Die Ausbeuten von 23% für den bromsubstituierten **13b** und 37% für den iodsubstituierten Pyridinbimakrocyclus **13c** (jeweils über beide Stufen) sind mit denen, die für die anders substituierten Bimakrocyclen erhalten werden (35 - 40% über zwei Stufen)⁷⁵, durchaus vergleichbar.

3.1.4 Konformationen der bimakrocyclischen Pyridine 13a-c

Die hier erstmals synthetisierten Konkaven Pyridine **13b-c** gehören in eine Klasse von Verbindungen, aus der schon früher^{75,76,90} etliche Vertreter hergestellt worden sind. Es konnte gezeigt werden, daß sie alle in drei Konformationen bezüglich der beiden enthaltenen Amidgruppen vorliegen.

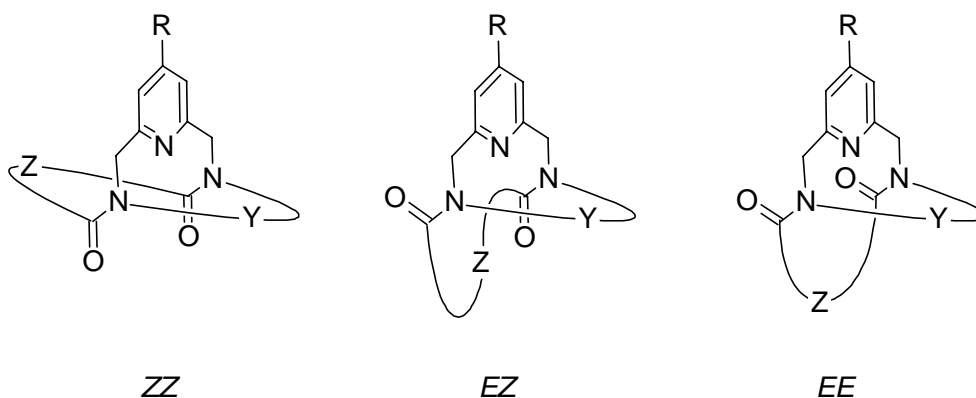


Abbildung 23: Die drei verschiedenen Konformationen der Konkaven Pyridine **8** mit $Z = (\text{CH}_2)_{10}$ und $Y = \text{CH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_3\text{CH}_2$.

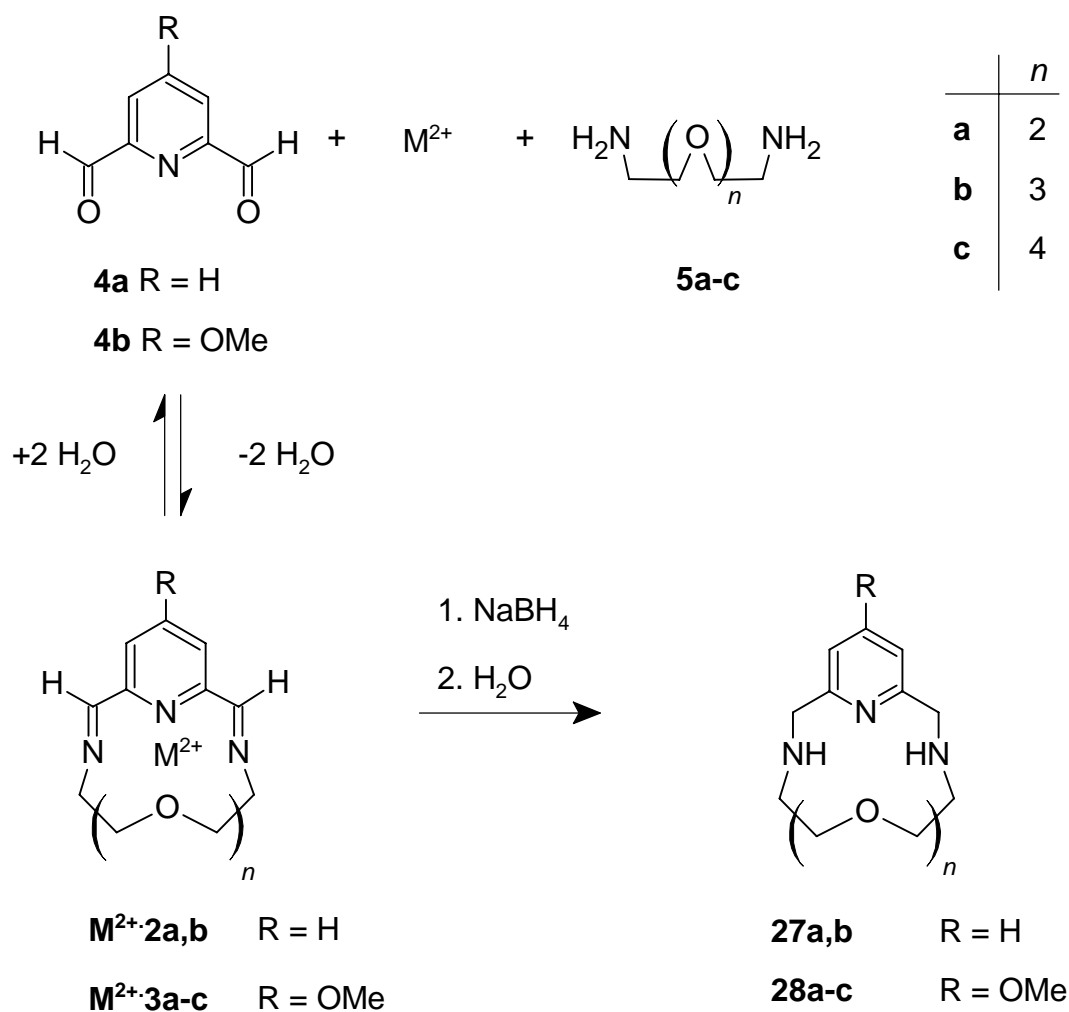
Die drei möglichen Konformationen *ZZ*, *ZE* und *EE* liegen in Lösung nebeneinander vor. Mit Röntgenstrukturuntersuchungen konnte gezeigt werden, daß sich Einkristalle nur von jeweils einer der drei Konformationen bilden^{75,76,156} (nachgewiesen wurde bislang nur die häufigste Konformation *ZZ*). Mit Betrachtung der Konformerenverhältnisse und dem Wissen, daß die Substanzen als viskose Öle anfallen, ist es auch nicht verwunderlich, daß die Vertreter dieser Substanzklasse nur unter günstigen Umständen und dann auch nur in langen Zeiträumen überhaupt Kristalle bilden. Die bei den neuen Konkaven Pyridinbisactamen **13b-c** gefundenen Konformerenverhältnisse zeigen weitgehende Übereinstimmung mit den Daten schon früher dargestellter Verbindungen (siehe Tabelle 1). Die Bestimmung erfolgte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie, indem die Integrale der Pyridinwasserstoff-Signale zueinander in Relation gesetzt wurden.

Tabelle 1: Die Konformerenverhältnisse unterschiedlicher Konkaver Pyridine mit $Z = (\text{CH}_2)_{10}$ und $Y = \text{CH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_3\text{CH}_2$ und verschiedenen Resten R, ermittelt durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

Nr.	R	<i>EE</i>	<i>EZ</i>	<i>ZZ</i>	Ref.
14b	H	9	35	56	Lit. ¹⁵⁷
8a	CH ₃	6	34	60	Lit. ¹³⁷
15b	OCH ₃	5	26	69	Lit. ¹⁵⁷
8b	OCH ₂ CH ₃	5	27	68	Lit. ⁹⁰
8c	OCH ₂ CH ₂ OH	6	28	66	Lit. ¹⁵⁸
8d	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph	6	28	66	Lit. ¹⁵⁸
8e	OCH ₂ CH ₂ I	6	27	67	Lit. ¹⁵⁸
13a	Cl	3	25	72	Lit. ¹⁵⁷
13b	Br	4	26	70	
13c	I	4	25	71	

3.2 Die Templatsynthese der cyclischen Pyridindiimine **3a-c** und **2a-c**

Um die templatgesteuerte Synthese der Pyridindiimine vom Typ **6** besser zu verstehen und die Bedingungen der Darstellung zu optimieren, wurde die templatgesteuerte Bildung der Pyridindiimine **3a-c** und **2a,b** näher untersucht. Besonderes Augenmerk wurde auf die Untersuchung der Reaktion bei Anwesenheit konkurrierender Reaktionspartner und verschiedener Templat-Ionen gelegt.



Die allgemeine Vorschrift für die Reaktion des Dialdehyds **4b** mit den Diaminen **5a-c** wurde so gewählt, daß sie mit bisherigen Vorschriften vergleichbar wird^{75,76,156}. In diesen früheren Experimenten wurde jeweils nur ein Templat-Ion verwendet, um nach der abschließenden Reduktion zum Diamin einen einzelnen Makrocyclus zu erhalten (Mg²⁺ für **27a** und **28a**, Ca²⁺ für **27b** und **28b** und Sr²⁺ für **27c** und **28c**). Die Reaktionszeiten wurden für die nun beschriebenen Untersuchungen standardisiert und waren generell etwas länger als in der Originalvorschrift. Ebenso verhielt es sich mit der Menge des Lösungsmittels, so daß alle

Komponenten in geringeren Konzentrationen als in der bisherigen Vorschrift vorliegen. Die Reduktion wurde in jedem Versuch mit dem gleichen großen Überschuß an Natriumborhydrid bewerkstelligt (13.5 mmol).

Im Unterschied zu früheren Experimenten wurden nun allerdings mehrere Erdalkalitionen zur gleichen Zeit eingesetzt. Die Ausbeuten wurden aus den nicht weiter gereinigten rohen Reaktionsmischungen, die nach der Aufarbeitung resultieren, mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. Alle Ergebnisse sind aus Tabelle 2 bis 5 zu entnehmen.

3.2.1 Templat-Ion-Komplexbildung mit einem bereitgestellten Templat

Zuerst wurden die untersuchten Reaktionssysteme möglichst einfach gewählt. Darum wird nur ein Templat-Ion angeboten, um dessen Auswirkung auf die Bildung eines Diimin-Makrocyclus zu untersuchen.

Die Reaktion des Dialdehyds **4b** mit allen drei Diaminen **5a-c** in Abwesenheit jeglicher Templat-Ionen ergab nach abschließender Reduktion nur 9% Ausbeute an **28b** und überhaupt keine Ausbeute an **28a** oder **28c** (siehe Tabelle 2, Nr. #1). Vermutlich bilden alle Reaktanden irgendwelche Iminstrukturen inklusive oligo- und polymerer Verbindungen. Keine davon ist jedoch besonders bevorzugt und so ergibt sich eine große Vielfalt an Produkten, welche nicht im Einzelnen zu analysieren sind.

Tabelle 2: Reaktion des Dialdehyds **4b** mit den Diaminen **5a-c** in Gegenwart unterschiedlicher Erdalkalitionen als Templat. Die resultierenden cyclischen Diimine **3a-c** wurden nach der Reduktion zu den cyclischen Diaminen **28a-c** als diese nachgewiesen. In einigen Fällen sind die Ausbeuten an [2+2]-Tetraaminen ebenfalls mitangeführt.

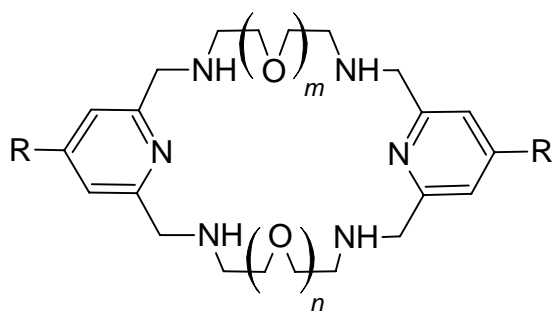
Nr.	Dialdehyd 4b mmol	5a mmol	5b mmol	5c mmol	MgCl ₂ · 6H ₂ O mmol	CaCl ₂ mmol	SrCl ₂ · 6H ₂ O mmol	28a % an max. möglicher Ausbeute ^[a]	28b %	28c %	29a [^b]	Roh- ausbeute mg
#1	3.02	1.03	1.02	1.01				-	9 ^[a]	-		1237
#2	1.00	1.00			1.00			86				270
#3	1.00	1.00				1.00		60			22	272
#4	1.01	0.99					1.00	45			34	270
#5	1.01		1.01		1.06				34			341
#6	1.00		1.00			1.01			79			305
#7	1.00		1.00				1.00		6			80
#8	1.00			1.00	1.04						61	344
#9	0.99			1.00		1.00					70	338
#10	1.01			1.03			1.00				24-74	345
#11	3.00	1.03	1.00	1.01	1.00	1.00	1.00	60-84 ^[a]	22 ^[a]	27-62 ^[a]		711-825

[a] In den meisten Fällen ist die Menge des Dialdehyds **4b** der limitierende Faktor. In den gekennzeichneten Fällen ist es jedoch die vorhandene Menge an Diaminen **5a-c**.

[b] Der limitierende Faktor ist der Dialdehyd, für jedes [2+2]-Molekül **29a** werden allerdings zwei Moleküle des Dialdehyds **4b** benötigt.

Bei Zugabe von Erdalkalitionen zunehmender Größe zu einer Mischung des Dialdehyds **4b** und dem Diamin **5a** nimmt die Ausbeute an **28a** mit größerem Ionenradius ab (#2-4). Das

kleine Mg^{2+} Ion paßt gut in den Makrocyclus **3a**, die größeren Ionen vermögen in weniger gutem Ausmaß den [1+1]-Diimin-Komplex **3a**· M^{2+} zu bilden. Aus diesem Grund wird auch bei den Versuchen mit den größeren Ionen das [2+2]-Dimer **29a** in bemerkenswerten Ausbeuten gefunden (#3-4). Die Magnesiumion-vermittelte Bildung des Diimins **3a** (und durch Reduktion daraus resultierend **28a**) liefert eine gute Ausbeute von 86% und zeigt die gleichen Ergebnisse wie auch schon frühere Experimente¹⁵⁶ (#2).



29

29a $m, n = 2$, $R = \text{OMe}$

Die maximale Ausbeute von 79% für das Diamin **28b** erhält man bei Verwendung von Ca^{2+} (#6). Das ist zwar geringfügig weniger als bei vergleichbaren früheren Versuchen (88%), diese wurden aber auch mit leicht veränderten Reaktionsbedingungen (siehe oben) durchgeführt¹⁵⁶. Die Ausbeute an **28b** in der Reaktion von Dialdehyd **4b** mit dem Diamin **5b** in Gegenwart von Strontiumionen ist mit 6% sehr gering (#7). Da aber auch die Menge der isolierten Substanz überhaupt außerordentlich niedrig ist (etwa 70% weniger als in den beiden Experimenten mit den anderen beiden Ionen, sonst aber gleichen Reaktanden), könnten Probleme bei der Aufarbeitung dafür verantwortlich sein. Auf diese Beobachtung wird später noch näher eingegangen werden (siehe auch Abschnitt 3.2.3).

Die Bildung des größten Makrocyclus **3c** dieser Reihe (nachgewiesen durch **28c**) wird in guten Ausbeuten mit jedem der hier verwendeten Ionen erreicht (#8-10), aber auch hier zeigen sich Probleme mit der Reproduzierbarkeit bei der Verwendung der Strontiumionen (#10) als Templat.

In den Experimenten #2-10 wurde der Einfluß der Templat-Ionen auf die Ausbeute für den Fall untersucht, daß eine virtuelle kombinatorische Bibliothek (virtual combinatorial library = VCL) aus nur einem Diamin **5a**, **5b** oder **5c** verwendet wurde. Sollten nun alle drei Diamine zur gleichen Zeit präsent sein, erhielte man eine noch größere VCL, die viele cyclische [1+1] und [2+2]-Produkte, cyclische und acyclische Oligomere und Polymere enthält. Überraschenderweise führt auch die gleichzeitige Verwendung aller drei Diamine **5a-c** zu guten Ausbeuten von **28a** und **28c**, liefert aber ein enttäuschendes Ergebnis von 22% für **28b** (#11). Ein Vergleich mit dem Eintrag #7 zwingt dem aufmerksamen Leser die Erkenntnis auf, daß die gleichzeitige Verwendung des mittelgroßen Diamins **5b** und des Sr^{2+} -Ions zu

Problemen führt, die auch hier für die niedrige Ausbeute an **3b** (nachgewiesen als **28b**) verantwortlich zu sein scheinen.

3.2.2 Die Reversibilität der Diiminbildung

Die Reversibilität der Diiminbildung ist zwingende Voraussetzung dafür, daß der schon angesprochene Reparaturmechanismus (siehe Kapitel 1.5) auch funktioniert. Unter den genutzten Bedingungen muß die Reversibilität gegeben sein, damit das thermodynamisch günstigste Produkt gebildet werden kann und die Reaktion nicht etwa ungewollt kinetisch kontrolliert verläuft.

Tabelle 3: Reaktionen der Dialdehyde **4b** und **4a** mit den Diaminen **5a** und **5b**. Einige Experimente, um die Reversibilität der Diiminbildung von **3a,b** und **2a,b** zu zeigen. Dazu wurden zwei bestehende Mischungen durch Kombination miteinander in eine bereits bekannte umgewandelt.

Nr.	1. Reaktionscyclus ^[a]				2. Reaktionscyclus ^[b]				28a oder 27a ^[c]	28b oder 27b ^[c]	Summe ^[c]
	Dialdehyd 4b mmol	Dialdehyd 4a mmol	5a mmol	5b mmol	MgCl ₂ · 6H ₂ O mmol	CaCl ₂ mmol	MgCl ₂ · 6H ₂ O mmol	CaCl ₂ mmol			
#12	1.01		0.99	1.03	2.01		-	-	57	5	62
#13	1.00		1.01	1.05	2.01			2.00	19	17	36
#14	1.01		0.99	0.99	1.99			2.01 ^[d]	13	25	38
#15	1.01		1.03	1.00		2.00		-	6	71	77
#16	1.01		1.05	1.04		2.01	2.01		1	35	36
#17	0.99		1.00	1.02	2.01	2.01			2	29	31
#18	1.00		1.05	1.00			2.00	2.02	Spur	29	29
#19a	1.00		1.03		1.00		^[e]				
#19b		1.02		1.02		1.00	^[e]				
#20									10/5	18/14	28/19
#21		1.01	1.02		1.00				72		
#22		1.01		1.01		1.00				95	

[a] Nach der allgemeinen Vorschrift aus Abschnitt 7.8.1, im Falle keiner weiteren Zugabe von Ionen schloß sich augenblicklich die Aufarbeitung an.

[b] Nach dem 1. Cyclus fand keine Reduktion statt, es erfolgte lediglich die Zugabe der angegebenen Ionen. Dann wurde weiter nach der allgemeinen Vorschrift aus Abschnitt 7.8.1 vorgegangen, erst danach folgten die Reduktion und die Aufarbeitung.

[c] Sind beide Aldehyde **4a** und **4b** in der Reaktionsmischung vorhanden, sind die Ergebnisse in der Form **28a/27a** und **28b/27b** notiert.

[d] Die Reaktionszeit wurde verdreifacht.

[e] Diese beiden Ansätze wurden für den zweiten Reaktionscyclus vereinigt.

Um die Reversibilität der Diiminbildung zu überprüfen, wurde eine kleinere VCL, bestehend aus dem Dialdehyd **4b**, den zwei Diaminen **5a** und **5b** und den entsprechenden Templatonen Mg²⁺ und Ca²⁺ untersucht. Nach der Bildung der Diimin-Erdalkaliion-Komplexe **3a,b**·M²⁺ in einem ersten Reaktionscyclus, bestehend aus Rühren und Erhitzen wie bislang auch (siehe Abschnitt 7.8.1), wurde noch ein zweiter Cyclus mit Rühren und Erhitzen eingefügt. Experiment **#17** zeigt die Produktverteilung für den Fall, daß sich jede einzelne Komponente

(also beide Diamine **5a** und **5b** und beide Templat-Ionen) schon von Anfang an in der Reaktionsmischung befindet: 2% von **28a** und 29% von **28b** resultieren in einer Gesamtausbeute von 31% an cyclischen Diaminen. Lediglich der erste Cyclus mit $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**#12**) führt zu einem Ergebnis von 57% von **28a** und 5% von **28b**. Die nachfolgende Zugabe von CaCl_2 (**#13**) ändert das zu 19% und 17%. Eine Ausdehnung der Reaktionszeit des zweiten Cyclus auf ein Dreifaches der ursprünglichen Zeit (**#14**) ergibt 13% von **28a** und 25% von **28b** und verschiebt damit das Produktverhältnis **28a/28b** in Richtung des erwarteten (**#17**). Die Umwandlung von $3\mathbf{a} \cdot \text{Mg}^{2+}$ zu $3\mathbf{b} \cdot \text{Ca}^{2+}$ erfordert zwingend eine Ringöffnung des Templat-stabilisierten Makrocyclus **3a** und darauf aufbauend eine Transaminierung mit freiem Diamin **5b**. Die Kinetik dieser Reaktion scheint langsamer zu sein als die Umwandlungsraten der meist acyclischen Diimine, die in den Standardreaktionen gebildet werden. Dafür könnte die geringe Konzentration von freiem Diamin, das bei dieser passenden Stöchiometrie vollständig in Templat-Diiminkomplexen eingebaut sein wird, verantwortlich sein. Zur Ringöffnung steht ein Diamin als Nukleophil damit nicht zur Verfügung. Die langsamere Kinetik könnte durchaus auch die geringeren Ausbeuten¹⁵⁹ erklären, wenn mehr als ein Reaktionscyclus durchgeführt wurde. Nichtsdestotrotz zeigt diese langsame Umwandlung die Reversibilität der Reaktion.

Wenn der Dialdehyd **4b** mit den Diaminen **5a** oder **5b** in Gegenwart von Ca^{2+} umgesetzt wird, wird **28a** in 71% Ausbeute gebildet und **28b** in 6% (**#15**). Selbst wenn die Diamine **5a** und **5b** und der Dialdehyd **4b** miteinander im Verhältnis 1:1:1 in Abwesenheit jeglichen Templatsalzes zur Reaktion gebracht werden, was zu diversen [1+2] Diimin führen sollte, resultiert eine nachträgliche Gleichgewichtseinstellung mittels zugegebenen Mg^{2+} und Ca^{2+} (**#18**) in der gleichen Produktverteilung, als wären Mg^{2+} und Ca^{2+} schon von Anfang an zugegen gewesen (**#17**). Hier kommt es wegen des Diaminüberschusses nicht zu dem Problem fehlender Nukleophile, es sind immer noch Aminogruppen frei.

Eine Umwandlung sollte ebenfalls möglich sein, wenn in einer Kombination die unterschiedlichen Aldehyde **4b** und **4a** benutzt werden. Im ersten Cyclus werden die Diimin-Templat-Ion Komplexe $3\mathbf{a} \cdot \text{Mg}^{2+}$ und $2\mathbf{b} \cdot \text{Ca}^{2+}$ getrennt voneinander in zwei verschiedenen Ansätzen gebildet (**#19a,b**). Der Reduktionsschritt würde, an dieser Stelle durchgeführt, lediglich zu den zwei Diaminen **28a** und **27b** führen. Diese Mischungen werden nun jedoch zusammengegeben und einem zweiten Reaktionscyclus unterworfen. Die anschließende Reduktion liefert nun nicht bloß zwei Diamine, sondern alle vier möglichen und zwar in folgenden Ausbeuten: 10% von **28a**, 18% von **28b**, 5% von **27a** und 14% von **27b**. Dies zeigt noch einmal sehr deutlich die ständig stattfindenden Umwandlungen zwischen den einzelnen Diimin und die Reversibilität der Iminbildung. Zum Vergleich wurden noch die Experimente **#21** und **#22** durchgeführt, um **27a** und **27b** isoliert zu erhalten und unter den hier verwendeten Bedingungen zu analysieren.

3.2.3 Diiminbildung mit konkurrierenden Diaminen und Templat-Ionen

In den Reaktionen #1-11 beträgt das Verhältnis zwischen dem Dialdehyd **4b** und den Diaminen **5a-c** in jedem einzelnen Fall 1:1. In Tabelle 4 wird nun gezeigt, wie gut die Templatstabilisierung von **3a-c** in Gegenwart überschüssiger konkurrierender Diamine ist. Dabei sollte eine gute Stabilisierung weiter für die Bildung von [1+1] Makrocyclen **3a-c** sorgen, anstatt die Bildung von acyclischen [1+2] Diiminen zuzulassen, die stöchiometrisch jedoch bevorzugt sein sollten.

Tabelle 4: Reaktion des Dialdehyds **4b** mit den Diaminen **5a-c** in Gegenwart unterschiedlicher Erdalkalitionen. Variationen der Konzentrationen aller beteiligten Reaktionspartner und Ionenkonzentrationen. Die resultierenden cyclischen Diimine **3a-c** wurden als die durch Reduktion erhaltenen cyclischen Diamine **28a-c** analysiert.

Nr.	Dialdehyd 4b mmol	5a mmol	5b mmol	5c mmol	MgCl ₂ ·6H ₂ O mmol	CaCl ₂ mmol	SrCl ₂ ·6H ₂ O mmol	28a % an max. möglicher Ausbeute ^[a]	28b	28c	Roh- ausbeute mg
#23	1.00	1.05	1.01	1.01	1.00			44	7	-	454
#24	1.01	1.01	1.06	1.03		1.00		-	73	-	471
#25	1.00	1.00	1.03	1.02			1.00	-	19	2	368
#26	3.01	2.95	3.00	3.06	3.01			13	6	-	1041
#27	3.01	3.00	3.02	3.04		3.05		-	53	-	1608
#28	3.01	3.01	2.99	3.00			3.02	-	2	-	909
#29	1.01	1.04			3.00			75			271
#30	1.00		1.02			3.02			46		280
#31	0.99			1.03			3.00			76	334
#32	1.01	1.01	1.00	0.99	3.00			73	9	-	513
#33	1.00	1.14	1.00	1.01		3.00		-	81	-	499
#34	1.00	0.99	1.03	0.97			3.00	Spur	2	6	337
#35	3.01	1.05	1.01	1.01	2.98	3.01	3.00	53-75 ^[a]	0 ^[a]	76 ^[a]	635
#36	1.00		1.00		2.98	3.02	3.00		0 ^[b]		98

[a] In den meisten Fällen ist die Menge des Dialdehyds **4b** der limitierende Faktor. In den angegebenen Fällen ist es jedoch die vorhandene Menge an Diaminen **5a-c**.

[b] Anstelle von **28b** konnte das acyclische [1+1]-Produkt **30** in 29% der maximal möglichen Ausbeute isoliert werden.

Von den drei Diiminen **3a-c** stabilisiert Ca²⁺ **3b** am besten. Das führt zu einer Ausbeute von 73% an **28b** (#23-25). Eintrag #23 zeigt, daß Mg²⁺ durchaus in der Lage ist, **28a** zu bilden, es werden jedoch auch geringe Mengen an **28b** gebildet. Und schon wieder sträubt sich Sr²⁺ gegen jede Vorhersage (#25).

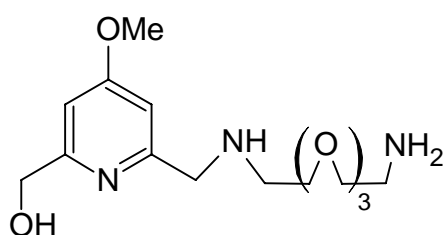
Höhere Konzentrationen aller beteiligten Reagentien sorgen für niedrigere Gesamtausbeuten (#26-28). Wahrscheinlich liegt dies an der Tatsache, daß durch die insgesamt höheren Konzentrationen intermolekulare Reaktionen bevorzugt sind. Es gibt bei dieser Ausgangssituation an Reaktanden zwei verschiedene Alternativen zur weiteren Reaktion:

- Entweder erfolgt der intramolekulare Ringschluß der verbleibenden Aldehydfunktion mit der verbleibenden Aminfunktion desselben Monoiminintermediats, um ein [1+1] makrocyclisches Diimin zu bilden,
- oder die intermolekulare Reaktion zwischen dem Intermediat, das eine Imingruppe und eine Aldehydgruppe trägt, und weiterem Diamin **5** gibt ein [1+2] acyclisches Diimin.

Die Reaktionsgeschwindigkeiten dieser beiden Reaktionen sind konzentrationsabhängig. Eine hohe Konzentration beschleunigt die intermolekulare Reaktion in höherem Maße als die intramolekulare Reaktion.

Werden die Templat-Ionen bei der Bildung der Diimine **3a**, **3b** und **3c** im Überschuss benutzt, scheint dies kaum einen Einfluß auf das Ergebnis zu haben, falls es sich dabei um das am besten passende Templatsalz handelt (#29-31). Sind alle drei Diamine **5a-c** anwesend und die Templat-Ionenkonzentration wird auf ein Verhältnis von 1:1 zur Gesamtkonzentration aller drei Diamine **5a-c** eingestellt, erhält man für die Bildung von **3a** (73%) und **3b** (81%) (#32, #33) sogar bessere Ausbeuten als in den anderen Versuchen. Wiederum geht das Strontiumion einen Sonderweg, wie in #34 zu sehen ist.

Im Parallelexperiment mit allen drei Diaminen **5a-c** und allen drei Templat-Ionen in dreifachem Überschuß (#35) erhält man für die Ausbeuten von **3a** und **3c**, annähernd das gleiche Ergebnis wie bei den Einzelerperimenten (#29, #31) mit den Diaminen **5a** und **5c**. Doch es konnte kein **3b** detektiert werden, ein Resultat, welches sogar noch schlechter ist als im Parallelexperiment #11. Eintrag #11 und #35 fordern eine nähere Untersuchung der Reaktion des Dialdehyds **4b** mit dem Diamin **5b** in Anwesenheit eines Überschusses aller drei Templat-Ionen (#36).



30

Sind Mg^{2+} , Ca^{2+} und Sr^{2+} in einem dreifachen Überschuss vorhanden, kann kein **28b** gefunden werden (#36). Isoliert werden kann jedoch das acyclische Hydroxyaminoamin **30** in einer Ausbeute von 29%. Die Verwendung eines neunfachen Überschusses von nur noch Calciumionen resultiert in einer Ausbeute von 23% von **28b**. Dies zeigt erstens die Inkompatibilität der Templatsynthese bei den hier gewählten Bedingungen für **3b** und Sr^{2+} und zweitens, daß die Templat-Ionenkonzentration nicht beliebig hoch gewählt werden kann, ohne Einflüsse auf das Reaktionssystem befürchten zu müssen. Gleichzeitig könnte das jedoch auch eine Möglichkeit darstellen, um eine mögliche günstige Reaktion zu unterbinden und die VCL dazu zu bringen, ein weiteres mögliches Ergebnis zu liefern, also die Variabilität

der Resultate nochmals zu vergrößern. In diesem Fall wäre dies ein offenkettiges Molekül, das unter diesen Bedingungen das thermodynamisch stabilste Produkt ist.

Der Gebrauch von Strontiumionen als ein Templat für **3b** und all die anderen Experimente, bei denen gleichzeitig Sr^{2+} und **3b** anwesend sind, führen zu unvorhergesehenen Komplikationen und sehr niedrigen Rohausbeuten (s.o.). Vielleicht bilden die Reaktanden Produkte, die in Wasser besser löslich sind als in Dichlormethan und so während der Aufarbeitung in die wäßrige Phase entschwinden. Oder **3b** wird noch gebildet und auch reduziert zu **28b**, welches dann aber einen gut wasserlöslichen Komplex mit Sr^{2+} bildet und sich der Detektion ebenfalls entzieht. Und tatsächlich, in einem Extraktionsexperiment mit isoliertem **28b** in $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ werden die $^1\text{H-NMR}$ -Signale von **28b** in der Chloroformphase um ein Drittel reduziert, sobald $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ zur Probe gegeben wird. Aufgrund dieser Erkenntnis wurde zur wäßrigen Phase konzentrierte basische Natriumcitratlösung gegeben, um das Sr^{2+} zu dekomplexieren. Doch die Analyse der zusätzlich erhaltenen 130 mg Material zeigt, daß kein zusätzliches **28b** vorliegt. Stattdessen deuten IR- und MS-Spektren dieser Substanz darauf hin, daß eine wie auch immer geartete Diiminstruktur vorliegt (das könnte z. B. **3b** sein). Das wiederum bedeutete, daß das Oxidationspotential von Natriumborhydrid nicht ausreichte, den Komplex **3b**- Sr^{2+} oder dessen Einzelteile zu reduzieren, was doch sehr unwahrscheinlich scheint. Diese Komplexe sind allerdings stabil und isolierbar, so wurden Diimin-Komplexe dieser angesprochenen Art von **2b**- M^{2+} mit Ca^{2+} and Sr^{2+} auch schon früher¹⁶⁰ isoliert und charakterisiert.

Tabelle 5: Reaktion des Dialdehyds **4b** mit den Diaminen **5a-c** wie auch in Tabelle 2, allerdings mit Ba^{2+} anstelle von Sr^{2+} .

Nr.	Dialdehyd 4b mmol	5a mmol	5b mmol	5c mmol	MgCl_2 $\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ mmol	CaCl_2 mmol	BaCl_2 $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ mmol	28a %	28b %	28c %	29 %	Roh- ausbeute mg
								% an max. möglicher Ausbeute				
#37	1.01	0.99					1.00	8			48	265
#38	1.01		1.00				1.01		24			230
#39	1.00			1.00			1.00			56		284
#40	0.99	1.01	1.00	1.01			1.00	-	34	18		462
#41	1.00	1.00	1.07	1.00			3.00	-	7	25		412
#42	3.00	1.04	1.02	1.00	1.01	1.01	1.00	81	74	71		892

Um das Problem, welches bei Verwendung von Strontium als Templat auftritt, zu umgehen, wurde versucht, das nächstgrößere Erdalkaliion als Ersatz für Strontium zu verwenden. Der Ionenradius von Ba^{2+} beträgt 1.34 Å und stellt damit eine größere Differenz zu dem der Ca^{2+} (0.99 Å) und Mg^{2+} -Ionen (0.66 Å) dar, als das für Sr^{2+} -Ionen mit 1.12 Å¹⁶¹ der Fall ist. Das deutlich größere Ba^{2+} -Ion sollte deshalb andere Wechselwirkungen mit den Intermediaten und den Produkten auf dem Weg zu **28b** eingehen. Nichtsdestotrotz sollte es als gutes Templat zur Bildung des Diimins **3c** taugen (**#39**). Bei Verwendung des Diamins **5a** wird die Bildung des [2+2]-Makrocyclus **29** (48%) der Bildung von **28a** (8%) vorgezogen. Das entspricht durchaus den Erwartungen des Effekts eines größeren Ionenradius gegenüber Sr^{2+} (**#37**). Im Gegensatz

zu Sr^{2+} werden in der Reaktion des Dialdehyds **4b** und des Diamins **5b** mit Ba^{2+} 24% von **28b** gebildet (#38). Die Rohausbeute liegt im plausiblen Bereich, so daß man erwarten kann, daß es keine Probleme mit der Aufarbeitung gibt. Das Wichtigste ist allerdings, daß Ba^{2+} fähig ist, als Templat-Ion bei der Konkurrenz der Bildung von verschiedenen Diiminen **3a-c** zur gleichen Zeit zu dienen und dabei **3b** und **3c** zu bevorzugen (#40). Bei höheren Konzentrationen von Bariumionen wird diese Präferenz weiter in Richtung auf **3c** verschoben (#41). Die Effizienz der Bildung solcher Makrocyclen konnte ebenfalls schon früher aufgezeigt werden^{162,163,164}.

Letztlich (#42¹⁶⁵) wird aus einer Reaktionsmischung, die die Bildung von allen drei Diiminen **3a-c** und die nachfolgenden Diamine **28a-c** zulassen sollte, auch jedes davon in guter Ausbeute zwischen 71 und 84% gebildet.

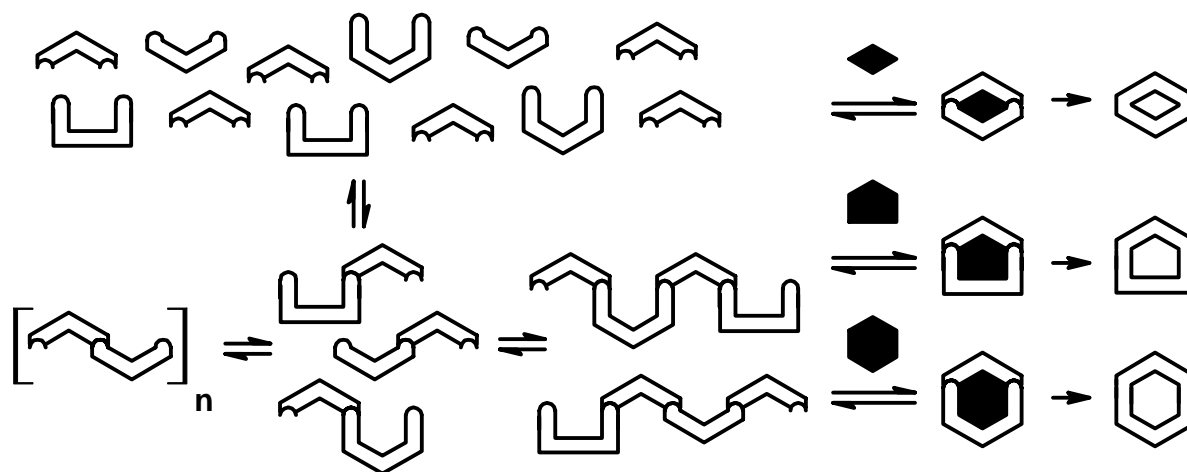


Abbildung 24: Schematische Darstellung der Synthesemöglichkeiten der hier untersuchten virtuellen kombinatorischen Bibliothek (VCL). Das Dach repräsentiert den Pyridindialdehyd **4b**, die oben offenen Formen die unterschiedlich langen Diamine **5**, die schwarzen Polygone die Erdalkali-Ionen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ein System, welches aus einer großen Vielfalt unterschiedlicher Diimine (cyclisch und acyclisch) unterschiedlicher Größen (Monomere, Oligomere und Polymere) aus unterschiedlichen Bausteinen (ein oder mehrere jeder einzelnen Art) besteht, durch gezielte Zugabe eines oder mehrerer Template in eine Mischung überführt werden kann, die nur einige wenige gut definierte Spezies enthält. In bisherigen Experimenten ist die Zugabe unterschiedlicher Template kaum ausprobiert worden und die synchrone Benutzung mehrerer Template zur gleichen Zeit unterblieb völlig. Die einzigen VCL die Ansätze in solch einer Richtung aufweisen, bestehen in Bibliotheken die aus Monomeren durch templatgesteuerte Reaktion unterschiedlich große Oligomere bilden¹²².

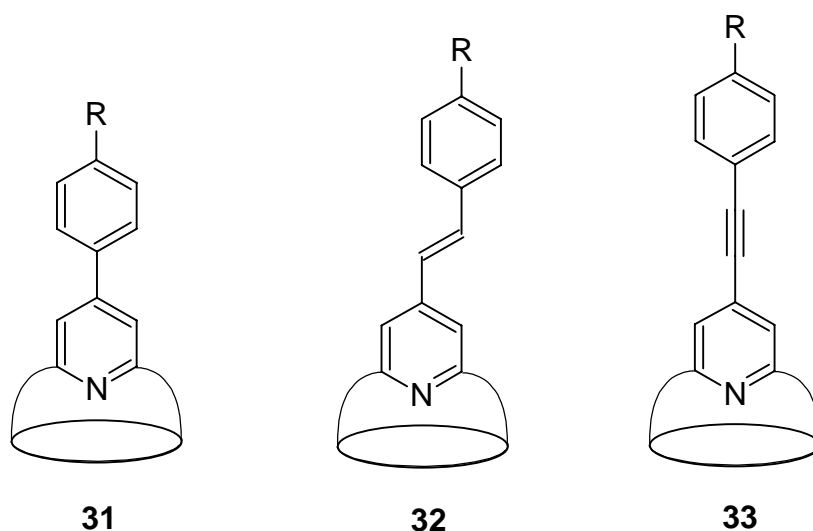
Und mit einer zuverlässigen Weise der Fixierung (hier die irreversible Reduktion zu Diaminen) kann die jetzt stark eingeeengte Bibliothek fixiert werden. So ist es möglich, aus ein

und derselben Mischung unterschiedliche Zielmoleküle oder sogar mehrere Zielmoleküle gleichzeitig in einer Parallelreaktion zu erhalten.

3.3 Aufbau des konjugierten π -Systems

Um eine möglichst große Variationsbreite und ein allgemeingültiges Schema für den Aufbau eines konjugierten π -Systems, welches von einem Konkaven Pyridin ausgeht, zu erhalten, sollte in einer letzten Stufe eine Kupplung zwischen zwei Molekülen durchgeführt werden. Jedes dieser beiden Moleküle für sich sollte gut zugänglich sein und auch eine weitreichende Variation an Substituenten zulassen, so daß eine große Vielfalt von Verbindungen mit immer derselben Kupplungsreaktion zugänglich ist. Diese Kupplung sollte zwischen zwei etwa gleich großen Molekülen erfolgen, damit unterliegt die Reaktion den Kriterien einer konvergenten Synthese^{166,167,168,169}, wie sie z. B. auch aus Naturstoff- und der Dendrimerdarstellung bekannt ist. Vorteil der konvergenten Synthese ist, daß man ein Produkt erhält, das sich relativ stark von den beiden Ausgangsstoffen unterscheidet (allein schon durch die Größe) und deshalb vergleichsweise leicht von diesen abzutrennen sein sollte. Mit diesem Werkzeug sollte es dann möglich sein, eine weitreichende Feineinstellung des Systems zu betreiben und den optimalen Sensor für die jeweilige Fragestellung ohne große neue Syntheseprobleme, sondern mit einer etablierten Synthese darzustellen.

Dazu muß zunächst Klarheit über das gewünschte Zielsystem bestehen. Denkbar ist jedes System, das eine großräumige Delokalisierung von Elektronen zuläßt. Auf der einen Seite muß sich die Pyridineinheit befinden, auf der anderen Seite, und gleichzeitig mit der Pyridineinheit über ein delokalisiertes System verbunden, ein Chromophor. Die einfachste denkbare Anordnung besteht darin, einen zweiten Aromaten direkt mit dem ersten zu verknüpfen. So erhielte man ein Arylpyridin **31**. Die beiden Ringe über eine Doppel- oder eine Dreifachbindung verbunden liefert die Klasse der Styrylpyridine **32** und der Arylethinylpyridine **33**.



Die Delokalisierung der Elektronen kann bei den Arylpyridinen aufgrund der sterischen Behinderung der in *ortho*-Position am Aromaten gebundenen Wasserstoffatome stark beeinflusst werden. Diese sterische Hinderung führt zu einer Verdrillung der beiden Ringe gegeneinander. Je nach Verdrillungswinkel ist die Überlappung der Orbitale und damit die Delokalisierung unterschiedlich erschwert. Bis zu einem Winkel von etwa 30° kann eine Überlappung noch stattfinden, bei einem größeren Verdrillungswinkel ist keine nennenswerte Überlappung der p-Orbitale mehr möglich¹⁷⁰. Bei den anderen möglichen Zielmolekülen ist dieses Problem der Verdrillung nicht gegeben. Deshalb werden die Arylpyridine **31** als Sensor nicht in die engere Wahl genommen.

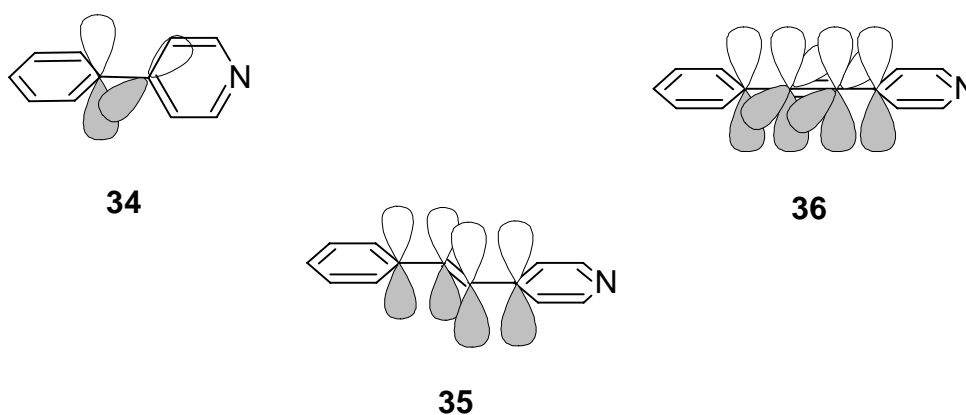


Abbildung 25: Überlappung der π -Orbitale in vollkommen unsubstituierten konjugierten Pyridylsystemen **34**, **35** und **36**, vom planaren Ring ist jeweils nur das der Verknüpfungsstelle benachbarte p-Orbital eingezeichnet.

Die beste Überlappung und damit Delokalisation liegt bei den Styrylpyridinen **32** vor, so daß sie das angestrebte Zielmolekül sein sollten. Hier kommt jedoch dem Problem, daß es zwei mögliche Isomere (*E* oder *Z*) gibt, besondere Bedeutung zu.

Bei den Arylethynylpyridinen **33** besteht zwar ebenfalls die Möglichkeit der Delokalisation, aber nicht so gut, wie bei den Styrylpyridinen **32**, da die Hybridisierung der Atome der Dreifachbindung sp ist und damit zwei mögliche Delokalisationen mit dem Ring möglich sind (eine, die über das ganze System konjugiert ist und eine zweite, in der die Delokalisation unterbrochen ist) und damit eine Schwächung der Delokalisation besteht.

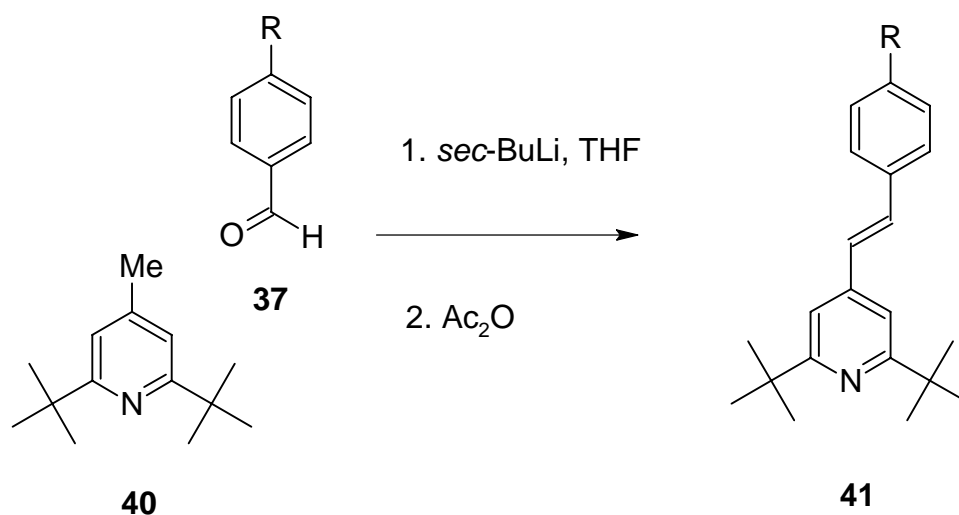
Um solch ein π -System aufzubauen, sind etliche Möglichkeiten denkbar, diejenigen mit dem größten Potential bezüglich der Variation und Anwendungsbreite sind hier aufgeführt:

- Aldolkondensationen, ausgehend von Methylaromaten und Benzaldehyden **37**, führten zu Styrylpyridinen **32**
- Wittig-Reaktionen, ausgehend Benzaldehyden **37** und Brommethylaromaten, führten zu Styrylpyridinen **32**

- Heck-Kupplungen zwischen Halogenpyridinen und substituierten Styrolen **38** ergäben substituierte Styrylpyridine **32**
- Sonogashira-Kupplungen von Halogenpyridinen mit substituierten Arylethynylverbindungen führten zu substituierten Arylethynylpyridinen **33**
- Stille-Kupplungen von substituierten Arylethenyltrialkylstannylen **39** mit Halogenpyridinen führten zu substituierten Styrylpyridinen **32**

3.4 Aldolkondensationen

Als C-C-Kupplungsreaktionen sind seit langer Zeit die Aldolkondensationen von Benzaldehyden mit Methylpyridinen etabliert. Dabei entstehen in guten bis sehr guten Ausbeuten die entsprechenden Styrylpyridine. Die klassische Methode¹⁷¹ ist das Erhitzen der entsprechenden Komponenten mit Acetanhydrid^{172,173,174}, Zinkchlorid¹⁷⁵, Bortrifluorid-etherat¹⁷⁶, Piperidiniumacetat¹⁷⁷ oder Salzsäure¹⁷⁸. Probleme (in Form schlechter Ausbeuten) ergeben alle diese Vorschriften allerdings mit mehrfach substituierten Pyridinen. In diesen Fällen greifen moderne Verfahren auf stärkere Basen zurück, um die Methylgruppe am Pyridin zu deprotonieren^{179,180}. In einem zweiten Schritt wird dann Wasser eliminiert und man gelangt zu den Styrylpyridinen **32**, diesmal auch hochsubstituierten Typs.

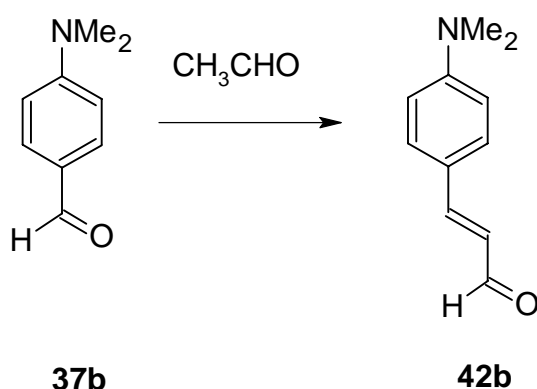


Als Beispiel sei dafür hier die Aldolkondensation von 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin (**40**) mit einem substituierten Benzaldehyd **37** angeführt. Man erhält im wesentlichen das *E*-Isomer des substituierten Styrylpyridins (**41**)^{179,180}.

3.4.1 Darstellung der substituierten Aldehyde **37**

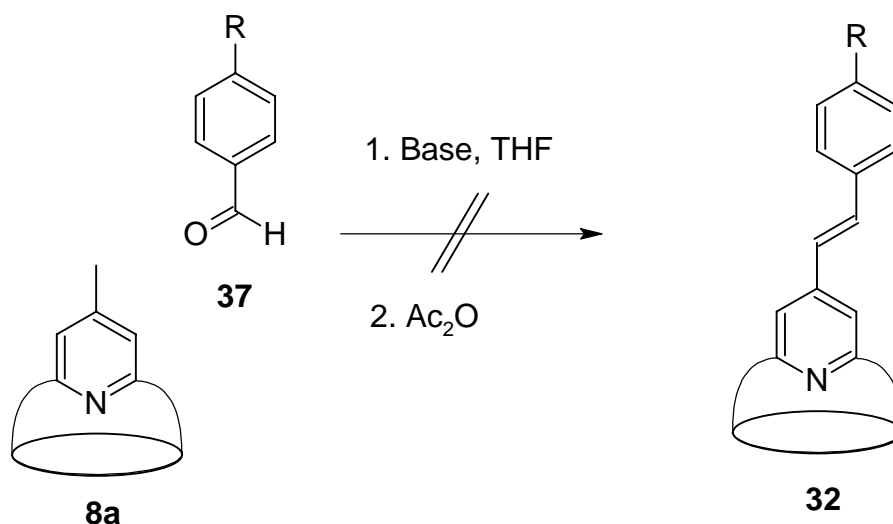
Um eine möglichst große Vielfalt an substituierten Styrylpyridinen **32** durch Aldolkondensation zu erhalten, benötigt man eine große Vielfalt an substituierten Benzaldehyden **37**. Diese sind teilweise schon kommerziell erhältlich, so z.B. 4-*N,N*-Dimethylaminobenzaldehyd (**37b**) oder auch die 4-Halogenbenzaldehyde. Für andere gewünschte Substituenten ist Zugang durch z. B. die Vilsmeierreaktion¹⁸¹ gewährleistet. Weitere Aldehyde sind durch unterschiedlichste Methoden der Einführung der Carbonylgruppe in den aromatischen Ring zu erhalten¹⁸².

Auch steht durch eine einfache Aldolkondensation eines substituierten Benzaldehyds **37** mit Acetaldehyd der Weg zu substituierten Zimtaldehyden **42** und damit zu ausgedehnteren π -Systemen offen¹⁸³. Sie lassen sich auch über die vinyloge Vilsmeier-Formylierung mit 3-(*N,N*-Dimethylamino)-acroleinen¹⁸⁴ oder die Wittig-Horner-Route^{71,185} erreichen. Unter Verwendung dieser Zimtaldehyde lassen sich die Eigenschaften des π -Systems in ausgezeichneter Weise manipulieren, um z. B. Substanzen mit gewünschten Absorptionscharakteristika zu erhalten.



3.4.2 Aldolkondensation mit dem Bimakrocyclus **8a**

Der erste Schritt zu einer erfolgreichen Aldolkondensation besteht in einer erfolgreichen Deprotonierung der eingesetzten Methylverbindung. Wie bereits in einer Diplomarbeit¹³⁷ gezeigt wurde, kann der methylsubstituierte Bimakrocyclus **8a** allerdings nicht mehr deprotoniert werden, ohne das Material zu vernichten. Versuche mit LDA und auch mit *tert*-Butyllithium führten über unspezifische Nebenreaktionen zur Zerstörung des Materials, schwächere Basen zeigten noch keine Deprotonierung.



Da es so herum nicht geht, liegt es nahe, die Carbaldehydgruppe in 4-Stellung am Pyridin anzubringen und diesen Carbaldehyd dann mit einer substituierten Methylarylverbindung umzusetzen. Die Einführung einer Carbaldehydgruppe in 4-Stellung des Pyridins ist jedoch nicht praktikabel, da dann in der Templatsynthese des Diimins keine Unterscheidung mehr zu den beiden Carbaldehydgruppen in 2- und 6-Stellung erfolgt (siehe auch Kapitel 3.2), sollte dieser Formylierungsschritt früh in der Synthesesequenz erfolgen. Die späte Einführung verbietet sich aufgrund der benötigten harschen Reaktionsbedingungen zur Carbonylgruppeneinführung in das Pyridin und der dann benötigten völlig neuen Synthesestrategie von selbst.

Die Zugänglichkeit der Kupplungsbausteine ist zwar unproblematisch und, was die Benzaldehyde **37** angeht, mit wenig Arbeit verbunden, da sie entweder kommerziell erhältlich oder in einer Stufe zugänglich sind. Aufgrund der nicht zu bewältigenden Probleme mit der Deprotonierung der Methylgruppe scheidet die Aldolkondensation für einen Aufbau des konjugierten π -Systems für die Konkaven Pyridine jedoch aus.

3.5 Wittig-Reaktionen

Die nach Wittig benannte Kupplungsreaktion eines Phosphor-Ylids mit einer Carbonylgruppe stellt eines der wichtigsten Werkzeuge des organischen Chemikers für die Knüpfung von C=C-Doppelbindungen dar¹⁸⁶. Für das hier angestrebte Ziel eines Styrylpyridins **32** werden dafür ein Aldehyd und eine Bromalkylverbindung benötigt.

Die Aldehydgruppe an den Pyridinring zu setzen, ist aus schon genannten Gründen nicht vorteilhaft (siehe Abschnitt 3.4). Somit bleibt der Weg über ein Brommethylpyridin **8f**, welches mit einem substituierten Benzaldehyd **37** verknüpft werden könnte.

Der eine Kupplungspartner, der substituierte Benzaldehyd **37**, stellt in der Synthese keinerlei größeren Probleme dar (siehe auch Abschnitt 3.4.1).

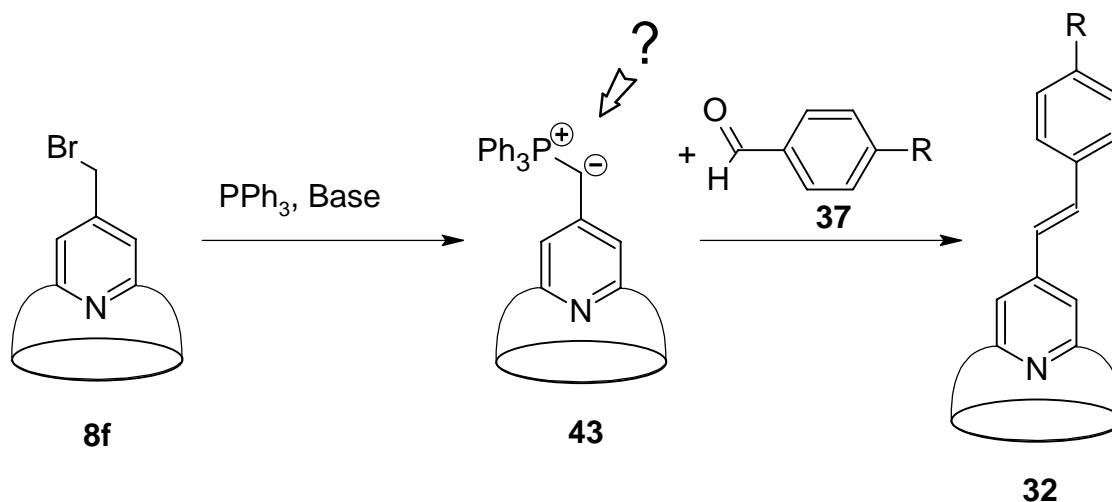


Abbildung 26: Allgemeines Schema für eine Wittig-Reaktion mit dem brommethylsubstituierten Pyridinbimakrocyclus **8f**.

Ganz anders jedoch die Brommethylpyridinverbindung **8f**. Ist die Brommethylgruppe schon vor der Templatsynthese des makrocyclischen Diimins am Pyridin vorhanden, dürfte diese Gruppe Probleme bereiten: Das Bromid könnte eingesetzte Diamine **5** irreversibel alkylieren und so zu ungewünschten Produkten führen. Das große Problem dabei ist, daß die andere zu gewünschten Produkten führende Reaktion reversibel ist und selbst erfolgreich gebildetes makrocyclisches Diimin geöffnet werden kann, welches in die Substitution eingehen kann und dann keine erfolgreiche Umsetzung zum Diimin und damit letztlich zum Bimakrocyclus mehr möglich wäre (siehe Kapitel 3.2).

Ein weiteres Problem, welches auftauchen könnte, ist die für eine Wittig-Reaktion zwingend notwendige Deprotonierung der Phosphoniumverbindung **43**. Diese Deprotonierung wird meist mit starken Basen, wie z. B. LDA durchgeführt. Diese Basen könnten, wie bei der Deprotonierung von **8a** beobachtet (Abschnitt 3.4.2), unerwünschte Nebenreaktionen mit dem makrocyclischen Teil des Moleküls eingehen und diesen vernichten.

Und ein Argument, welches bislang noch unerwähnt blieb: Die Synthese des Brommethylpyridins **8f** ist bisher noch nicht realisiert worden.

Also konnte mit vertretbarem Aufwand auch keine Wittig-Reaktion durchgeführt werden.

3.6 Heck-Kupplungen

Als Heck-Kupplung bezeichnet man die Reaktion eines Arylhalogenids mit einem terminalen Alken unter Palladiumkatalyse. Man erhält ein Arylalken (bzw. ein Styrol). Einen gewichtigen Einfluß auf die Reaktion haben neben den eingesetzten Kupplungspartnern auch die verwendete Palladiumquelle, die Liganden für das Palladium (viele Palladiumkatalysatoren sind inklusive Liganden auch schon käuflich), die Base und natürlich das Lösungsmittel bzw.

das Lösungsmittelsystem. In Abbildung 27 ist der Hauptkatalysecyclus der Heck-Kupplung nach heutigem Kenntnisstand gezeigt.

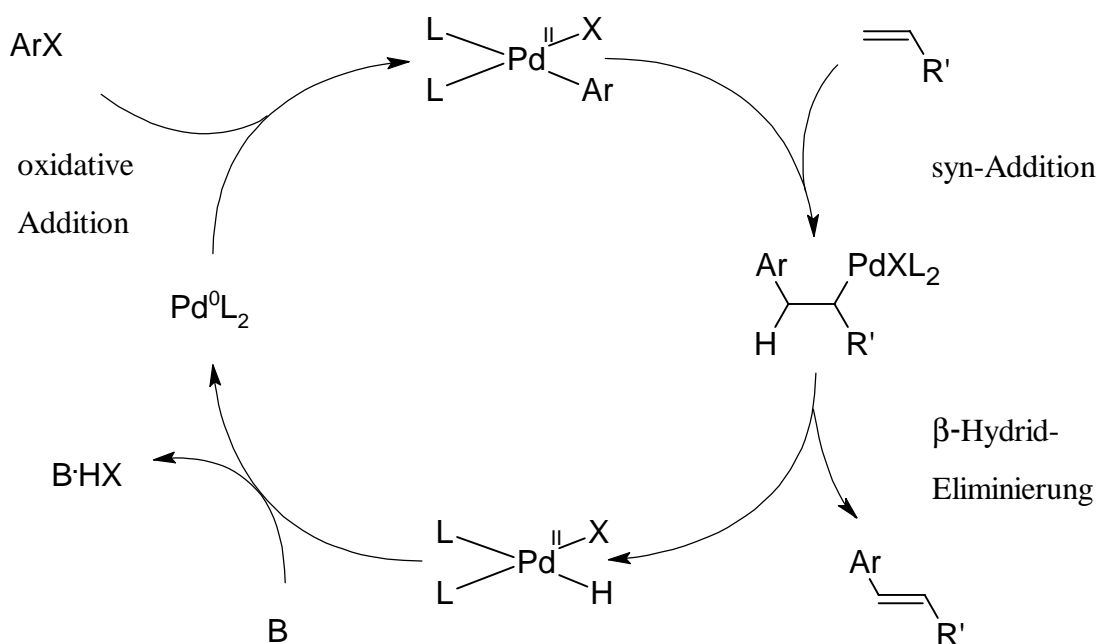


Abbildung 27: Gängiger Lehrbuchmechanismus der Heck-Reaktion.

Dabei wird zuerst das Arylhalogenid oxidativ an die Palladium(0)spezies addiert, dieser Komplex geht dann mit dem terminalen Alken eine *syn*-Addition ein. Durch β -Hydrideliminierung entsteht das erwünschte Produkt, ein Arylalken (in den meisten Fällen überwiegend in der *E*-Form). Aus dem Palladium(II)hydridokomplex wird durch eine Base der Halogenwasserstoff abgespalten und der ursprüngliche $\text{Pd}(0)$ -Komplex ist wiederhergestellt. Die Sachlage ist in den Details natürlich noch um einiges komplizierter, als hier dargestellt. Vor allem auf die unterschiedlichen Palladiumkomplexe, deren Reaktivität und Selektivität stark von den Liganden und der verwendeten Palladiumquelle abhängt, wurde nicht eingegangen^{187,188,189,190}. Neuere Untersuchungen, bei denen entweder auf die Base¹⁹¹ oder den Phosphinliganden¹⁹² verzichtet wurde oder die Energie mittels Ultraschall¹⁹³ oder Mikrowelle einer Festphasenmischung¹⁹⁴ zugeführt wurde, zeigen, daß die Heck-Reaktion noch weiteres Potential besitzt und längst nicht abschließend beforscht wurde.

Zur Synthese des Styrylpyridins **32** stehen grundsätzlich zwei Wege der Heck-Kupplung zur Verfügung: Man kann von einem Vinylpyridin auf der einen Seite und einem Arylhalogenid auf der anderen Seite ausgehen. Dieser Weg wurde jedoch wegen des hohen Syntheseaufwandes für eben jenes Vinylpyridin und dessen hoher Reaktivität (hier sei nur an die Polymerisation erinnert) vermieden. Stattdessen wurde die Alternative der Kupplung eines Halogenpyridins **44** mit einem substituierten Styrol **38** gewählt.

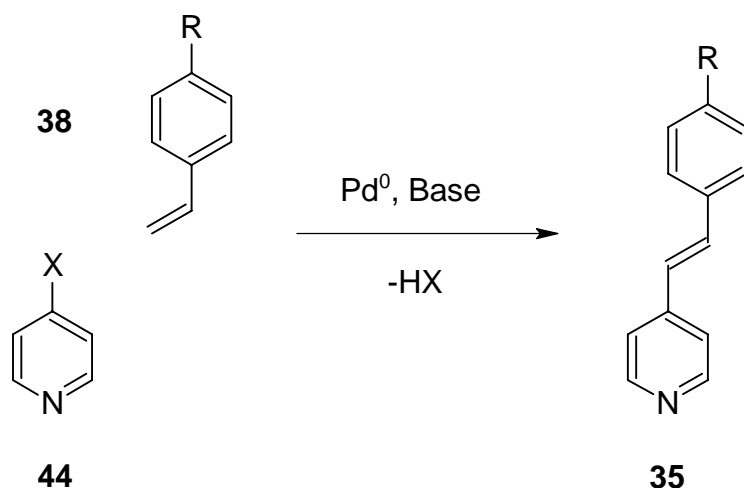
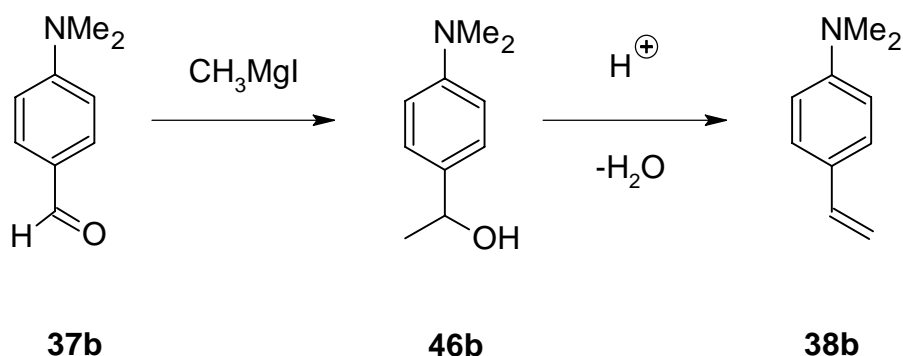


Abbildung 28: Allgemeines Syntheschema der Heck-Reaktion für die Kupplung eines Halogenpyridins **44** mit einem substituierten Styrol **38**.

3.6.1 Darstellung der substituierten Styrole **38**

Nichtsubstituiertes Styrol (**38a**) ist ein großtechnisches Produkt und im Megatonnenmaßstab erhältlich. Bei in *para*-Stellung substituierten Styrolen **38** ist die Lage schon nicht mehr so erfreulich, da die Verbindungen kommerziell nicht erhältlich sind. Sie können aber auf mehrerlei Art und Weise dargestellt werden: Eliminierungen aus Halogenverbindungen sind eine Methode¹⁹⁵, eine andere die Grignard-Reaktion eines Benzaldehyds **37** mit einer Methylmagnesiumverbindung mit anschließender Eliminierung von Wasser zur substituierten Styrol **38**^{196,197} und als eine letzte soll hier die Addition von Trialkylvinylstannanen an Halogenaryle nach Stille^{198,199} erwähnt werden. Gewählt wurde wegen der ausgezeichneten Zugänglichkeit der Edukte die Reaktion der substituierten Benzaldehyde **37** mit Methylmagnesiumiodid.



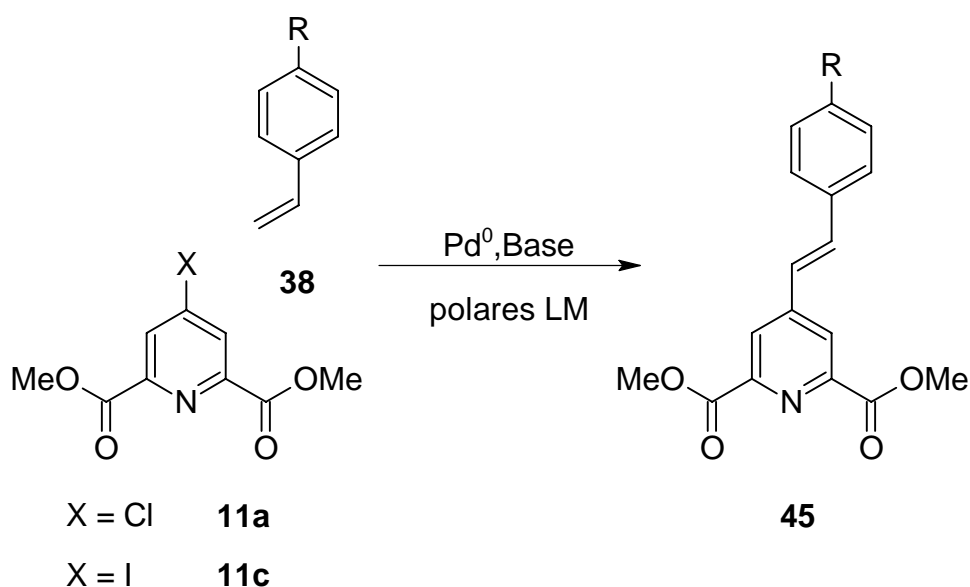
Die Grignard-Reaktion des substituierten Benzaldehyds **37b** mit Methylmagnesiumiodid ergibt den Phenylalkohol **46b**, welcher damit in guten Ausbeuten zu erhalten ist. Die Ausbildung der Doppelbindung erfolgt dann mittels einer Vakuumdestillation, bei der Wasser

abgespalten wird und so das substituierte Styrol **38b** entsteht, welches sofort aus der Destillationsblase abdestilliert wird. Manchmal kann es notwendig sein, diesen Schritt zu wiederholen, damit eine vollständige Umsetzung erfolgt. Die Ausbeuten vom Benzaldehyd ausgehend liegen bei 25% (Literatur^{196,197}: 30-45%).

Der Lagerung der Styrole sollte besondere Vorsicht zukommen, da sie stark zur Polymerisation neigen. Eine Vorsichtsmaßnahme besteht in der Zugabe eines Inhibitors, wie er auch beim kommerziell erhältlichen Styrol benutzt wird. Als brauchbare Alternative dazu hat sich die Lagerung bei -20°C unter Schutzgas erwiesen.

3.6.2 Heck-Reaktion mit Halogenpyridinen

In der Literatur ist die Heckreaktion in aller Bandbreite beschrieben, neueste Entwicklungen gehen dahin, als Arylhalogenid²⁰⁰, wann immer möglich, ein Arylchlorid^{201,202,203,204} statt der deutlich teureren Arylbromide^{205,206,207} oder gar Aryliodide²⁰⁸ zu verwenden. Jedoch ist zu bedenken, daß die Reaktivität des Chlorids deutlich hinter der des Bromids und noch weiter hinter der des Iodids zurücksteht. Für die Kupplung der Konkaven Pyridine **13** kann hier aus dem Vollen geschöpft werden, da alle halogensubstituierten Pyridine **13a-c** zur Verfügung standen. Um nicht gleich von Anfang an die aufwendig synthetisierten Konkaven Pyridine **13** unter ungetesteten Reaktionsbedingungen zu riskieren, wurden die ersten Kupplungsversuche mit dem 4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11a**) und dem 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester **11c** und Styrol **38a** durchgeführt zu dem Phenylethynylpyridin-2,6-dicarbonsäurediester **45**.



Da die Heck-Reaktion viele Variationsmöglichkeiten (bei erwünschtem definiertem Kupplungsprodukt), angefangen vom Lösungsmittel^{209,210}, den Liganden für das Palladium^{211,212}, der Palladiumquelle und letztlich der verwendeten Base, besitzt, sollten durchaus passende dabei sein. Von Anfang an wurde versucht, Bedingungen zu wählen, bei

denen von kommerziell erhältlichen Verbindungen bezüglich Liganden und Palladiumquelle ausgegangen werden kann.

Die Suche nach geeigneten Bedingungen für das vorliegende Problem zeigt jedoch schon nach kurzer Zeit als erstes Ergebnis, daß die Heck-Kupplung von Pyridinen mit Alkenen an 4-Position kein alltägliches Geschäft ist. Entweder geschieht die Kupplung an einer anderen Position, wie z. B. der 3-Position mit einem 3-Brompyridin²¹³ oder der 2-Position mit einem 2-Iodpyridin^{214,215}. Und in einem speziellen Fall einer Kupplung²¹⁶ stellt auch noch die Aryl-Aryl-Kupplung zum Bipyridin eine so fatale Konkurrenz dar, daß das Produkt der Heckreaktion nur zu 5-11% entsteht. In 4-Position ist eine Kupplung von iodsubstituierten Stickstoffheterocyclen mit Styrol **38a** möglich, bringt aber für Heck-Kupplungen enttäuschende Ausbeuten zwischen 5 und 55%²¹⁴.

Generell werden in Heck-Kupplungen offensichtlich besonders gerne elektronenarme Alkene eingesetzt. Gerade die Tatsache, daß die Kupplung von solch elektronenarmen Systemen besonders glatt verläuft (Ausbeuten meist über 90%), deutet auf Probleme in der geplanten Synthese hin. Das erwünschte Styrylpyridin **32** (mit vermutlich den besten chromophoren Eigenschaften) trägt eine Donorgruppe als Gegenpol zum elektronenarmen Pyridin. Zur Synthese wird dann ein substituiertes Styrol **38**, an sich schon ein elektronenreiches Alkensäureester, benötigt, das darüberhinaus noch mit einem elektronenschiebenden Substituenten versehen ist. Dieses sollte einen noch größeren Elektronenreichtum aufweisen.

Das passende System durch rationale Analyse vorliegender Daten an nur entfernt verwandten Kupplungspartnern zu finden, ist jedoch nicht trivial. Untersucht worden ist nämlich mit Variation sämtlicher Parameter nur die Kupplung von Arylchloriden mit Acrylsäureestern²¹⁷. Dabei zeigt sich, daß die Verwendung von DMF oder Dioxan als Lösungsmittel, *tert*-butylphosphin als Ligand, Dibenzylidenaceton-Palladium als Palladiumquelle und Cäsiumcarbonat als Base besonders vorteilhaft sein könnte²¹⁸.

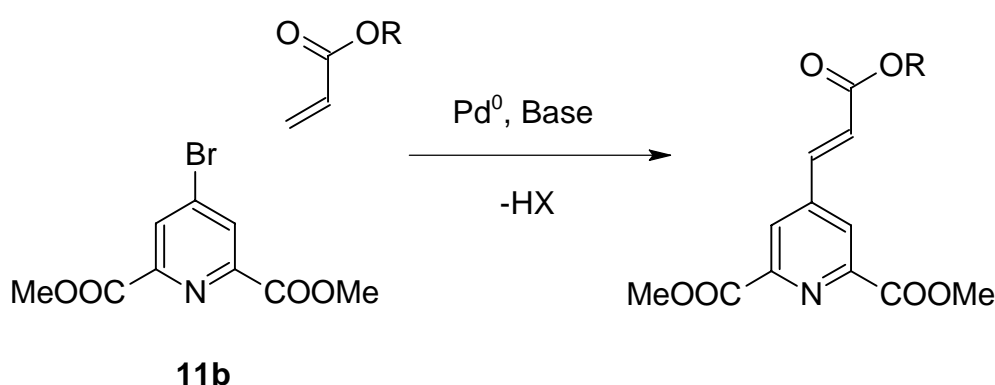


Abbildung 29: Literaturbekannte¹³⁹ Heck-Kupplung mit Pyridinen. Die Ausbeuten liegen bei 70-90%.

Auf vorliegendes Problem angewendet, zeigen sich dem Experimentator jedoch schnell die Grenzen dieses Systems: Es funktioniert schlichtweg nicht. Jedenfalls ist kein Produkt zu finden und Analysen zeigen, daß das Arylchlorid **11a** weiter vorhanden ist. Wahrscheinlich ist

die Reaktionsgeschwindigkeit der Polymerisation des Styrols signifikant höher als die der Kupplung. Selbst die Verwendung des Iodids **11c** erbringt nur die Erkenntnis, daß zwar sämtliche eingesetzte Bestandteile der Heckreaktion (inclusive der Liganden für das Palladium) in guten Ausbeuten zu isolieren sind, das angestrebte Kupplungsprodukt aber nur in ausgesprochen dürftigen (unter 10%).

Selbst die Kupplungsbedingungen, unter denen schon früher^{139,219} (siehe Abbildung 29) die Heck-Kupplung von Halogenpyridinen **44** und Acrylsäureestern in guten Ausbeuten gelang, helfen bei der Kupplung von Styrolen **38** nicht weiter.

Tabelle 6: Einige der unternommenen Versuche zur Heck-Kupplung von Styrol **38a** an Halogenpyridine **11a-c** und **13a** unter unterschiedlichen Bedingungen.

Halogenpyridin	Styrol	Pd-Quelle, Liganden	Base	Lösungsmittel	Bedingungen	Ausbeute an Produkt
11a	38a	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	NaOAc	DMF	8 h, RF	Spuren
11b	38a	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	NaOAc	DMF	8 h, RF	Spuren
11a	38a	Pd ₂ dba ₂ ·CHCl ₃ PtBu ₃	Cs ₂ CO ₃	Dioxan	13 h, RF	Spuren
11a	38a	PdOAc ₂ , PPh ₃	NaOAc	DMF	24 h, RF	11%
11c	38a	PdOAc ₂ , PPh ₃	NaOAc	DMF	24 h, RF	Spuren
13a	38a	Pd ₂ dba ₂ ·CHCl ₃ PtBu ₃	Cs ₂ CO ₃	Dioxan	13 h, RF	-

Nachdem dann auch einzelne Versuche zu Varianten mit Nickel als Cokatalysator²²⁰ ohne zählbaren Erfolg blieben, wurde die Syntheschiene mit der Heck-Reaktion eingestellt.

Das Problem²²¹ dürfte einfach daran liegen, daß die Heck-Kupplung elektronenreicher Alkene per se schwierig ist. Hinzu kommt, daß vor allem die Konkaven Pyridine **13**, die durch quasi Alkylsubstitution in 2-Position eher zu den elektronenreichen Pyridinen zu zählen sind, sich einer Kupplung widersetzen. Spekulationen könnten in Richtung einer Katalysatorvergiftung gehen, da z. B. den Pyridin-2,6-diestern **11** strukturell und elektronisch sehr ähnliche Pyridine auch als Liganden für unterschiedliche Übergangsmetalle bekannt sind²²². Über die Wechselwirkungen der Konkaven Pyridine **13** mit Übergangsmetallen ist hingegen wenig bekannt, doch auch bei ihnen bieten sich jede Menge Komplexierungsstellen an.

3.7 Sonogashira-Kupplungen

Ein wesentlicher Unterschied von terminalen Alkenen und Alkinen ist die hohe C-H-Acidität des terminalen Alkins im Vergleich zu der kaum vorhandenen bei terminalen Alkenen. Deshalb können palladiumkatalysierten Kupplungen mit Alkinen anders ablaufen als die mit terminalen Alkenen. In einem ersten Schritt (siehe Abbildung 30) bildet sich bei der Kupplung nach Sonogashira ein Kupferacetylid. Dieses geht dann in einer Transmetallierung vom Cokatalysator (hier Kupfer) auf den katalysierenden Palladiumkomplex, in dem schon das Arylhalogenid gebunden ist, über. In einer reduktiven Eliminierung wird das jetzt doppelt substituierte Alkin abgespalten. Der Metallkomplex steht erneut bereit, um in einem weiteren Cyclus ein Arylhalogenid oxidativ zu addieren.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass unter bestimmten Voraussetzungen auch vollständig auf den Palladiumkomplex verzichtet werden kann, wenn der Cokatalysator (Kupfer oder Nickel) in stöchiometrischen Mengen zugesetzt wird. Anders herum ist es ebenfalls möglich, ohne den Cokatalysator zu arbeiten. Die hier dargestellte Variante ist jedoch die ursprüngliche und besitzt die größte Anwendungsbreite.

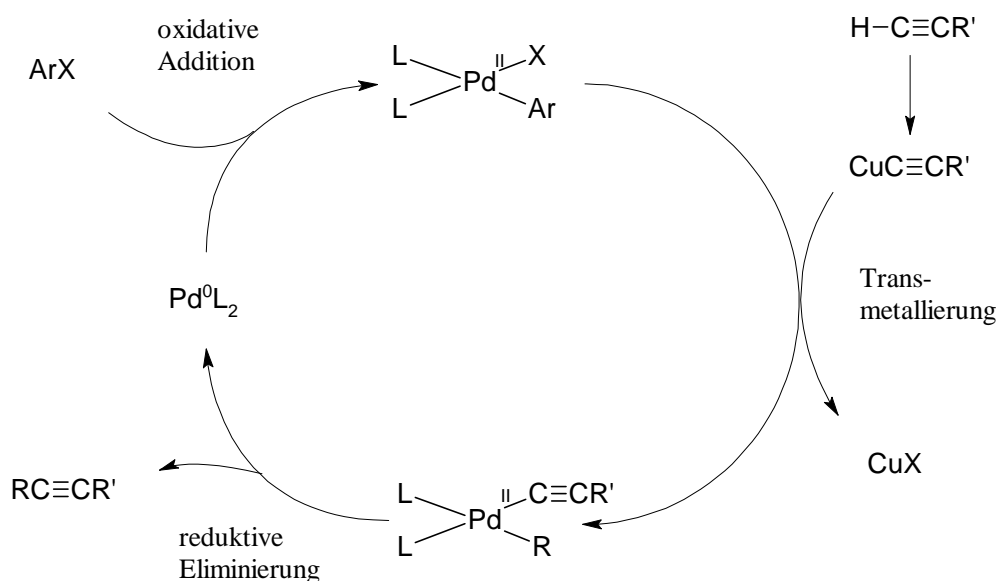


Abbildung 30: Lehrbuchmechanismus für die palladiumkatalysierte Sonogashirakupplung.

Wiederum gibt es zwei Möglichkeiten, eine Kupplung durchzuführen, eine Alternative geht von einem Arylhalogenid auf der einen Seite und einem Ethinylpyridin²²³ auf der anderen aus. Das bimakrocyclische Ethinylpyridin müßte erst noch synthetisiert werden und verlängert die Synthese des Pyridinteils um wenigstens eine weitere Stufe. Gewählt wurde deshalb die andere Kombination, bestehend aus der Kupplung eines Halogenpyridins **44** mit einem substituierten terminalen Ethin **47**.

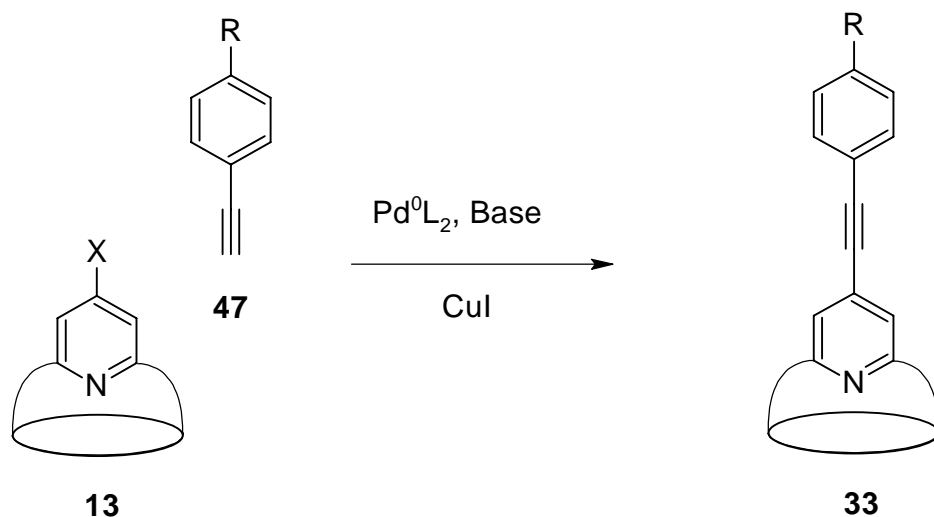


Abbildung 31: Syntheschema der gewählten Sonogashira-Kupplung für Ethynylarene **47** mit den 4-substituierten Konkaven Pyridinen **13**.

Anders als für die Heck-Kupplung gibt es für die Sonogashira-Reaktion etliche erfolgreiche Beispiele für die Reaktion eines Halogenpyridins **44** mit einem Ethynylbenzol **47**. Besonders verdient gemacht hat sich dabei Takalo²²⁴ mit einigen Anwendungen für die Pyridinchemie.

3.7.1 Darstellung der terminalen Ethine **47**

Als ein Kupplungspartner für die Sonogashira-Reaktion wird also eine Vielzahl von substituierten terminalen Ethinen **47** benötigt. Dafür liefert die Literatur verschiedene Ansätze, z. B. die ganz klassische Methode der Addition von Brom an die Doppelbindung einer Zimtsäureverbindung mit anschließender basischer Dehydrohalogenierung und Decarboxylierung²²⁵.

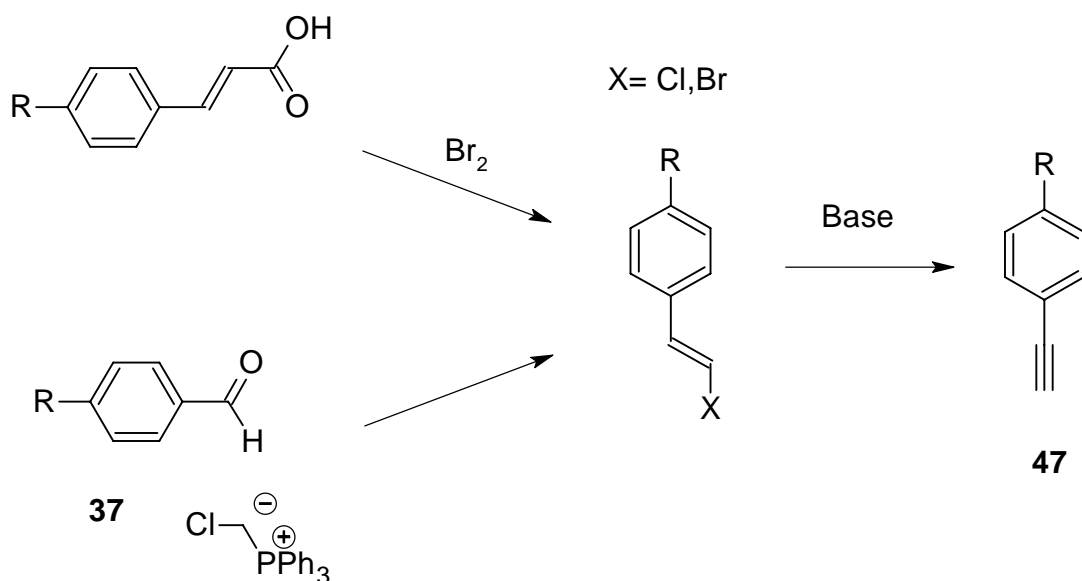


Abbildung 32: Herkömmliche Synthesewege zu substituierten Ethynylbenzolen **47**.

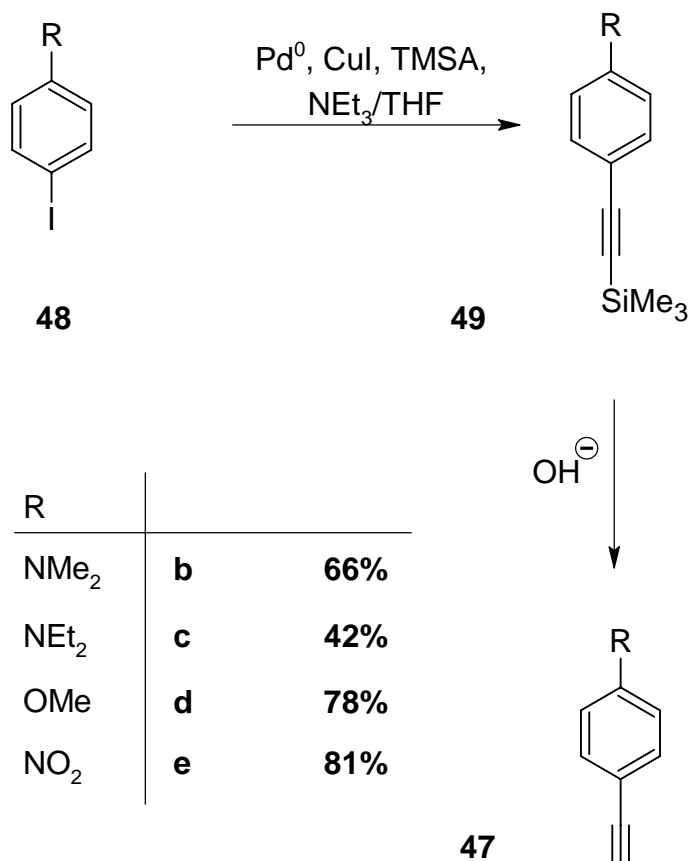
Eine Variation dieser Reaktion geht von Benzaldehyden aus, die nach Wittig-Reaktion mit Chlormethyl-triphenylphosphoniumchlorid und Butyllithium ebenfalls in einer Dehydrohalogenierung kulminiert²²⁵. Ausgehend von einem chlorierten in 4-Position substituiertem Zimtaldehyd gelangt man über eine Deformylierung²²⁶ ebenfalls zum Ziel. Möglich ist die Synthese mit einem substituierten Acetophenon, von dem man in mehreren Schritten bei brutalen Reaktionsbedingungen (erst mit Phosphorpentachlorid und anschließend mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak) ebenfalls durch eine Eliminierung²²⁷ ein Ethin erhält. Vergleichsweise milde sind dagegen die Bedingungen der Eliminierung aus Chlorstyrol²²⁵.

Diese Wege haben jedoch alle den Nachteil, daß sie teils recht harsche Reaktionsbedingungen benötigen, so daß einige Substituenten von vornherein auszuschließen wären, oder für jeden unterschiedlichen Substituenten eine andere Synthesestrategie gewählt werden müßte. Diese Vorgehensweise führte zu langen Syntheserouten und auch nicht auf kurzem und einheitlichem Wege zum Ziel.

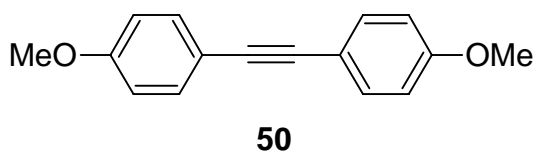
Diese Nachteile lassen sich vermeiden, wenn man schon für die Synthese der terminalen Ethine **47** auf die Sonogashira-Kupplung zurückgreift. Dazu kuppelt man ein substituiertes Arylhalogenid an ein einseitig geschütztes Acetylen und stellt in einem weiteren Schritt das terminale Alkin **47** wieder her. Mit Acetylen selbst ist diese Reaktion an Heterocyclen bisher nicht durchgeführt worden^{228,229}. Verantwortlich dafür ist neben der Tatsache, daß Acetylen als ein Gas komplizierter zu handhaben ist, die Problematik einer niedrigen Acetylenkonzentration und eines Überschusses an Arylhalogenid, so daß man symmetrische Ethine statt der terminalen erhalten könnte.

Als monosubstituierte, quasi monogeschützte Acetylene kommen 2-Methylbut-3-in-2-ol oder Trimethylsilylacetylen (TMSA) in Frage. Beide Komponenten sind kommerziell erhältlich und haben schon in etlichen Reaktionen ihren Wert unter Beweis gestellt^{223,230,231}. Sie führen zu guten bis sehr guten Ausbeuten bei milden Bedingungen. Den Ausschlag zugunsten des Trimethylsilylacetylen ergab die Tatsache, daß neben dem Entschützen mittels Basenkatalyse auch die Entschützungsreaktion mit Fluoriden⁷² möglich ist, die bei (für den Rest des Moleküls) noch milderem Bedingungen ablaufen sollte.

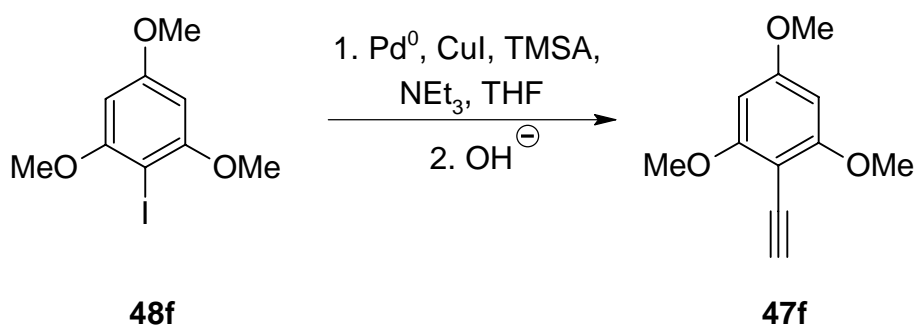
Aus Aryliodiden **48** können so in einer kurzen Sequenz die gewünschten Ethinylarylverbindungen **47** synthetisiert werden. Die Iodide **48** wurden, abhängig von der jeweiligen Reaktivität, bei unterschiedlichen Bedingungen mit Trimethylsilylacetylen umgesetzt. Die entstehenden Silylethine **49** wurden in den meisten Fällen nicht isoliert, sondern die Trimethylsilylgruppe wurde alkalisch wieder entfernt und man erhielt die terminalen Ethine **47** in guten Ausbeuten. Die Ausbeuten bei den elektronenarmen Iodiden sind dabei in der Regel besser als die von den elektronenreichen. Besondere Schwierigkeiten macht die Sonogashirareaktion mit dem Iodtrimethoxybenzol **48f**. Der Grund dafür dürfte außer in dem großen Elektronenreichtum des aromatischen Systems auch im sterisch anspruchsvollen Substitutionsmuster in *ortho*-Stellung zum Iod zu suchen sein.



Bei der Synthese des Ethynylanisols **47d** konnte als Nebenprodukt noch das symmetrische Tolan **50** isoliert werden. Vermutlich ist dies auf die unvollständige Entfernung des Katalysatorsystems während der Aufarbeitung zurückzuführen, so daß nach dem Entfernen der Silylgruppe das neu entstandene terminale Alkin mit nicht umgesetztem 4-Iodanisol (**48d**) bei Anwesenheit von Kaliumcarbonat als Base zum gefundenen Produkt **50** reagieren kann. Dieses konnte in 16% Ausbeute isoliert werden.

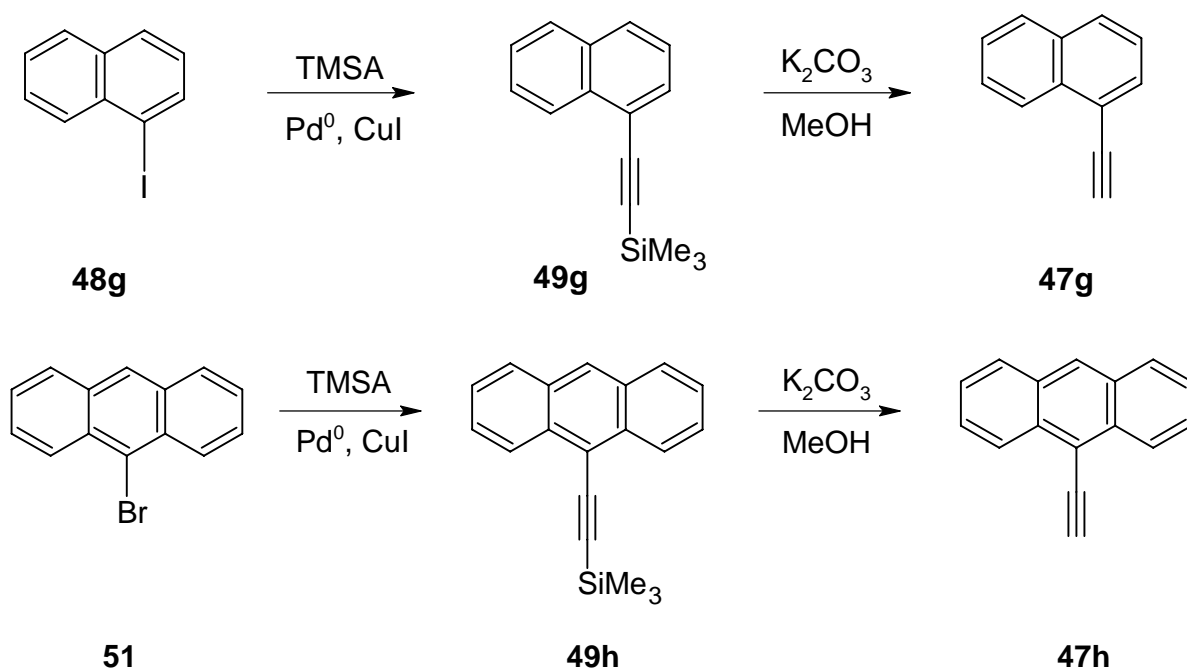


Um die Elektronendichte des Systems weiter zu steigern, ist es notwendig, mit zusätzlichen elektronenschiebenden Substituenten noch mehr Elektronendichte in das delokalisierte System hineinzuschieben. Da Dialkylaminogruppen die Gefahr einer Protonierung in sich tragen, fällt die Wahl auf ein trimethoxysubstituiertes Ethynylbenzol **47f**. Die Ausbeute der Sonogashira-Kupplung ist schlecht (23%), was auf die starke sterische Abschirmung des Iodatoms durch die beiden benachbarten Methoxygruppen zurückzuführen ist^{232,233}.



Elektronisch angeregte Zustände kondensierter aromatischer Systeme besitzen im Allgemeinen eine höhere Lebensdauer als die einfacher Aromaten²³⁴. Damit geht eine größerer Hang zur Fluoreszenz einher. Um die Möglichkeit zu besitzen, die Fluoreszenz zum Nachweis auszunutzen, bedarf es deshalb kondensierter Substituenten.

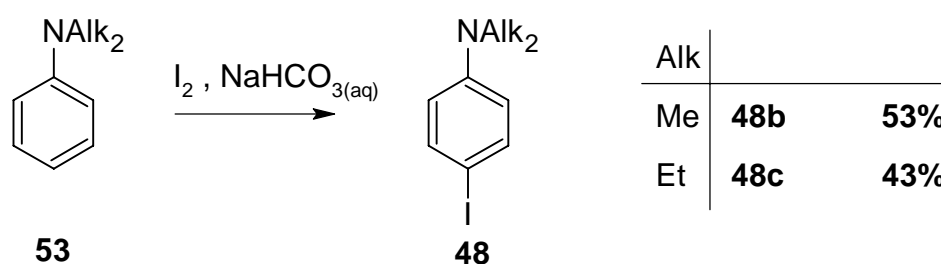
Deshalb wurde die schon angewandte Synthesesequenz der Palladium-Kupfer-katalysierten Kupplung von halogenierten kondensierten Aromaten mit Trimethylsilylacetylen zur entsprechenden Silylverbindung **49** und dann zur Ethynylarylverbindung **47** angestrengt. Die Darstellung des 1-Ethynyl-naphthalins (**47g**) bereitet keinerlei Schwierigkeiten²³⁵. Zur Synthese von 9-Ethynylanthracen (**47h**) steht jedoch das 9-Iodanthracen (**48h**) nicht zur Verfügung. Für 9-Bromanthracen (**51**) ist es notwendig die Reaktionszeit gegenüber denen der Iodverbindungen zu verlängern und die Bedingungen zu verschärfen^{236,237}. Daran schließt sich die Entfernung der Silylschutzgruppe mittels Kaliumcarbonat an. Außerdem wurde für den Fall des Bromanthracens **51** nach erfolgter Kupplung zur Silylverbindung **49h** diese chromatographisch isoliert. Verschiedene Versuche hatten gezeigt, daß die Abtrennung des unsubstituierten Anthracens (**52**) (das eingesetzte Bromanthracen **51** besaß eine Reinheit von 94%) auf dieser Stufe am einfachsten ist.



1-Ethinylnaphthalin (**47g**) und 9-Ethinylanthracen (**47h**) können nun ebenfalls in die Sonogashirakupplungen mit dem Ioddiester **11c** und dem Iodbimakrocyclus **13c** eingesetzt werden.

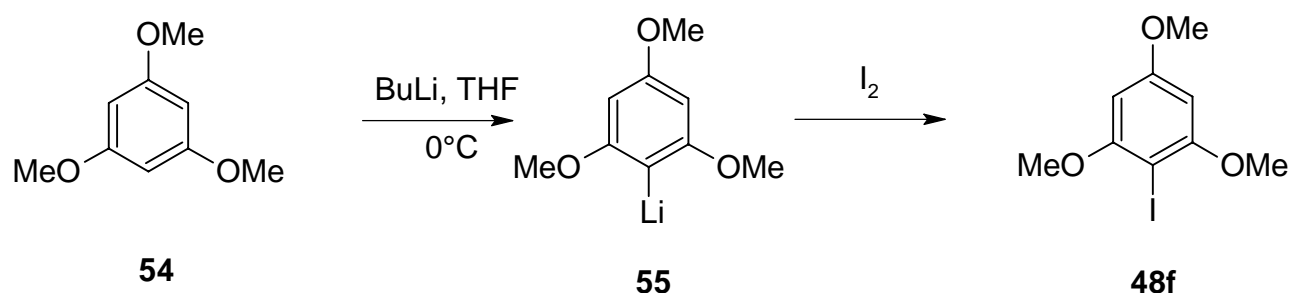
3.7.2 Darstellung der unterschiedlich substituierten Aryliodide **48**

Einige der zur Darstellung der terminalen Ethine benötigten Iodarylverbindungen sind käuflich zu erwerben, andere müssen jedoch selbst synthetisiert werden. Ausgehend von käuflich erhältlichen *N,N*-Dialkylanilinen **53b** und **53c** wurden in einer elektrophilen Substitution am Aromaten mit einer Iodquelle und einem Oxidationsmittel die iodierten *N,N*-Dialkylaniline **48b** und **48c** synthetisiert. Zum erstenmal gelang das Merz und Weith²³⁸ an *N,N*-Dimethylanilin (**53b**) mit Iodcyan. In neuerer Zeit sind gerade im Blickwinkel des großen Erfolgs und der breiten Anwendbarkeit von Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen substituierte Iodaryle sehr gefragt, da sie eine höhere Reaktivität als die Bromaryl- oder auch Chlorarylverbindungen aufweisen. So sind dann auch etliche neue Synthesen verwirklicht worden, die deutlich bessere Ausbeuten ermöglichen und auch die Giftigkeit von Iodcyan umgehen. Als Möglichkeiten bieten sich die Iodierung mit Kaliumpermanganat und Iodwasserstoff²³⁹, das Reaktionssystem Iod, Natriumperiodat und konzentrierte Schwefelsäure²⁴⁰ oder auch Iod und Tetrabutylammoniumperoxodisulfat²⁴¹ an, um nur einige der aktuellsten Beispiele zu nennen. Gewählt wurde die Iodierung mit Iod in wässriger Suspension^{242,243}, die, wie sich in der Zwischenzeit gezeigt hat, es zulässt, auch feste Aniline zu iodieren, wenn man die Temperatur bis über den Schmelzpunkt des substituierten Anilins erhöht²⁴⁴.



4-Iodanisol (**48d**) und 4-Iodnitrobenzol (**48e**) sind kommerziell erhältlich. Ein besonders elektronenreiches System ist das 1,3,5-Trimethoxybenzol (**54**). Es wurde als substituierte Phenylverbindung mit aufgenommen, um eine hohe Elektronendichte im delokalisierten π -System zu erhalten im Vergleich zu den *N,N*-dialkylaminosubstituierten Systemen aber keine Möglichkeit zu Protonierung zu bieten. Das entsprechende Iodid **48f** kann durch Reaktion des 1,3,5-Trimethoxybenzols (**54**) mit Quecksilber(I)oxid und Iod²⁴⁵ in hervorragenden Ausbeuten (über 87%) synthetisiert werden. In Umgehung der

Quecksilberchemie wurde **48f** über die lithiumorganische Verbindung **55** mit Butyllithium und Substitution durch Zugabe von Iod, wie von Suzuki²⁴⁶ berichtet, hergestellt.



Um die Wechselwirkung mit Alkoholen am Pyridinstickstoff zu studieren, erschien es weiterhin als vorteilhaft, die gegenüber der Absorption deutlich empfindlichere Fluoreszenz auszunutzen. Dazu wurde ein System mit höherer Lebensdauer des angeregten Zustandes benötigt. Dieses System mußte auch noch am besten eine terminale Dreifachbindung enthalten, um zu einem konjugierten System gekoppelt werden zu können. Um die Synthese nicht übermäßig kompliziert werden zu lassen, wurden Naphthalin (**56**) und Anthracen (**52**) gewählt.

Um an gleicher Stelle und mit gleichen Voraussetzungen in die Synthese einsteigen zu können, wurde zuerst versucht, sowohl 1-Iodnaphthalin (**48g**) und 9-Iodanthracen (**48h**) nach einer literaturbekannten Vorschrift^{247,248} darzustellen. Eine andere Möglichkeit wäre noch die Decarboxylierung einer aromatischen Carbonsäure über einen Bartonester mit anschließender Iodierung²⁴⁹ oder die Diazotierung eines Amins mit anschließender Reaktion mit Alkalimetalliodid²⁵⁰. Eine vielfältig genutzte Synthese von Aryliodiden **48** ist außerdem die Umsetzung der unsubstituierten kondensierten Aromaten mit Iodierungsquellen, die strukturell sehr an das Dess-Martin-Reagenz zur Oxidation erinnern und eine große Strukturvielfalt bezüglich der Oxidationsstufe des Iods und der Substituenten aufweisen, so z.B. Iodosobenzoldiacetat²⁵¹. Ebenfalls Erwähnung soll hier die Oxymyrcurierung von Anthracen mit Quecksilber(I)oxid und Trichloressigsäure finden²⁵².

Man findet jedoch in der Literatur²⁴⁷ auch eine Festphasenreaktion: 1-Iodnaphthalin (**48g**) läßt sich mit Kupfersulfat beschichtetem Aluminiumoxid aus Naphthalin (**56**) und Iod in passabler Ausbeute herstellen. Doch die Darstellung von 9-Iodanthracen (**48h**) gestaltete sich schwierig: So entstand als Hauptprodukt lediglich Anthrachinon und bei Wiederholung der Versuche Gemische aus Anthrachinon, Anthracen, dem gewünschten Produkt und eventuell noch mehr Iodierungsprodukten. Die Trennung dieser Substanzen stellte keine einfach zu bewältigende Aufgabe dar²⁵³. Aus diesem Grund wurde auf die Darstellung von 9-Iodanthracen (**48h**) verzichtet und für die weitere Umsetzung zum 9-Ethynlanthracen (**47h**) auf das 9-Bromanthracen (**51**), welches kommerziell erhältlich ist, zurückgegriffen.

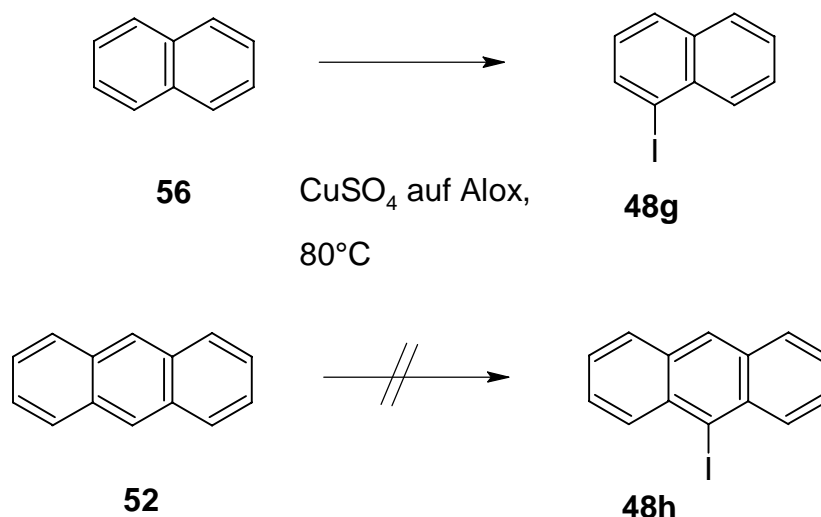


Abbildung 33: Entgegen Literaturangaben²⁴⁸ konnte die Festphasenreaktion mit Iod und Anthracen **52** nicht zum gewünschten Produkt geführt werden.

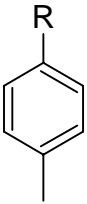
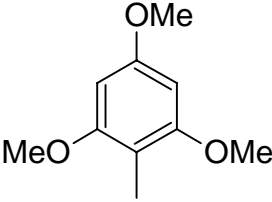
Abschließend ist zu den Aryliodiden noch zu sagen, daß sie unter Lichtabschluß gelagert werden sollten, da sie sich sonst innerhalb kürzester Zeit verfärben (meist unspezifisch dunkel, aber es konnten auch Farben wie ein intensives Blau oder Grün beobachtet werden). Diese Verfärbung ist wohl auf eine erneute Abspaltung des Iodids zurückzuführen.

3.7.3 Die Sonogashira-Kupplung selbst

Mit den nun zur Verfügung stehenden beiden Kupplungspartnern (dem terminalen Ethin **47** auf der einen und den Konkaven Halogenpyridinen **13** auf der anderen Seite) konnte die Sonogashira-Reaktion in Angriff genommen werden. Aus Gründen der Reaktivität wurden die Kupplungen allesamt mit dem Konkaven Iodpyridin **13c** durchgeführt. Zum Aufbau des konjugierten π -Systems wurde wie zuvor auch schon (siehe Heckkupplung, Abschnitt 3.6.2) die Reaktion erst mit einem einfacheren Iodid durchgeführt, und zwar hier mit dem 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11c**) und in einem Falle auch mit dem 4-Iodpyridin-2,6-dicarbaldehyd (**24c**). Diese beiden Iodide sind zwar elektronisch ganz anders aufgebaut als **13c**, die Sonogashira-Kupplung mit ihnen wurde jedoch für einige substituierte Ethinylbenzole schon beschrieben^{140,154}.

In Anlehnung daran wurde ein Lösungsmittelsystem bestehend aus Triethylamin/Tetrahydrofuran im Verhältnis 1:1 benutzt. Die Reaktionen funktionierten mit guten Ausbeuten, die Kupplung mit dem Dicarbaldehyd **24c** steht in der Ausbeute (28%) allerdings etwas hinter der der Ester **58** zurück (48-99%). Das könnte auf unerwünschte Nebenreaktionen der Aldehydgruppe zurückzuführen sein.

Um im weiteren Verlauf die Übersicht zu behalten, sei der Rest Ar charakterisiert als:

Ar	R
	H a
	NMe ₂ b
	NEt ₂ c
	OMe d
	NO ₂ e
	f
	1-Naphthyl- g
	9-Anthracyl- h

Im weiteren Verlauf wird an jeden Verbindungstyp einfach der entsprechende Buchstabe angehängt, um die entsprechend substituierte Verbindung zu identifizieren.

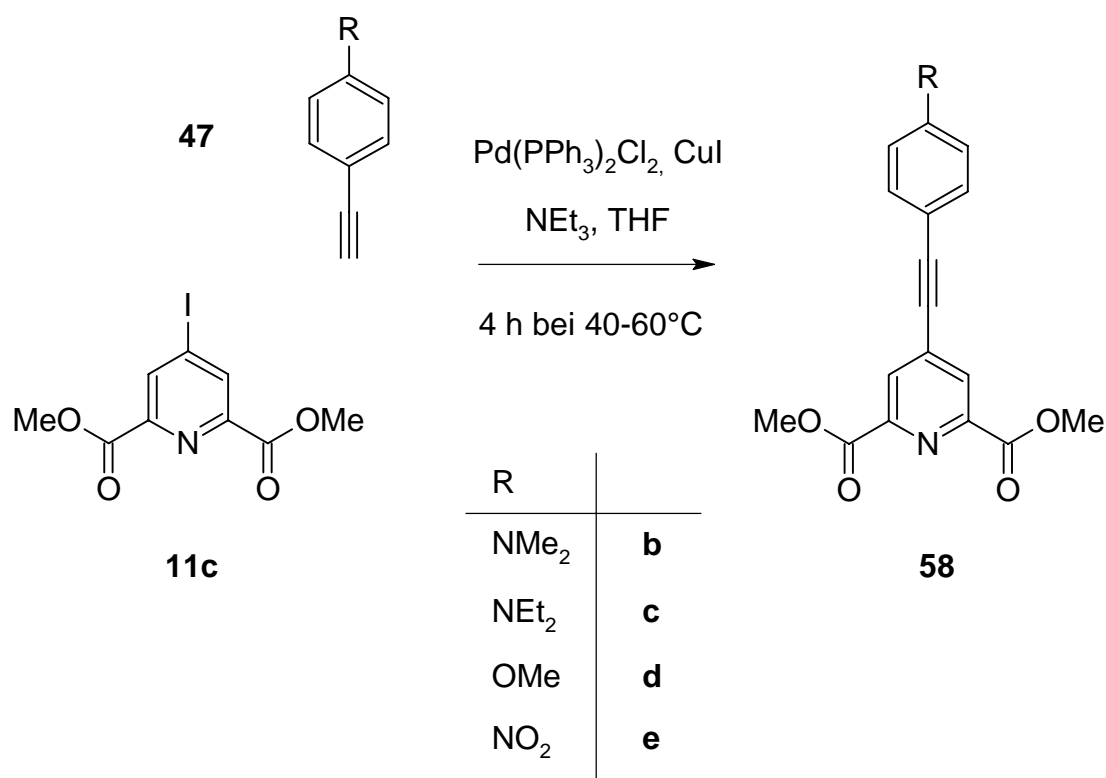
Man erhält für die Sonogashira-Kupplungen die in Tabelle 7 angeführten Ausbeuten.

Tabelle 7: Ausbeuten der Sonogashira-Kupplungen unterschiedlicher terminaler Alkine **47** mit dem Ioddiester **11c**, dem Ioddicarbaldehyd **24c** und dem iodsubstituierten Konkaven Pyridin **13c**.

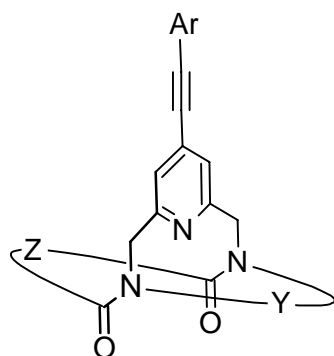
terminales Alkin 47	Kupplung mit 11c	Kupplung mit 24c	Kupplung mit 13c
a	48%	28%	77%
b	quant.	-	75%
c	62%	-	-
d	66%	-	78%
e	63%	-	81%
f	74%	-	88%
g	76%	-	69%
h	0%	-	-

Zur Vergleichbarkeit sei klargestellt, daß die Ansätze in unterschiedlichen Größen durchgeführt worden sind, daß die Reinigung per Chromatographie unterschiedlich aufwendig²⁵⁴ und damit auch die Verluste durch dieselbe nicht einheitlich sind. Mit all diesen Einschränkungen mag man jedoch beobachten, daß die Ausbeuten relativ unempfindlich gegenüber einer Variation der Substituenten an der Ethinylverbindung sind. Die meisten Ansätze wurden wegen spontanen Erfolgs auch nur einmal durchgeführt, die Reaktionsbedingungen wurden also nicht optimiert, um noch bessere Ausbeuten zu erzielen.

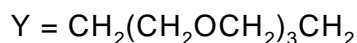
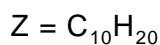
Die Ausbeuten für die Kupplung mit dem Makrocyclus **13c** liegen allgemein etwas höher als die Ausbeuten mit dem Ioddiester **11c**, und das, obwohl die Kupplungen mit **11c** als größerer Ansatz durchgeführt wurden und so ein absoluter Verlust durch die Chromatographie weniger ins Gewicht fallen sollte. Das könnte am größeren Elektronenreichtum des Iodbimakrocyclus **13c** liegen. Eine weiterer Einfluß wäre auch die denkbare hindernde Wechselwirkung zwischen der Pyridineinheit von **11c** und dem Palladiumkatalysator. D. h. das Palladium beschäftigt sich mit dem Pyridinstickstoff und kommt nicht dazu, die Reaktion zu katalysieren, beim Iodmakrocyclus **13c** ist eine Wechselwirkung zwischen Pyridin und Palladium aus sterischen Gründen ausgeschlossen.



Die Abtrennung nicht umgesetzten Iodpyridins ließ sich manchenmal nur durch mehrfache Chromatographie gewährleisten.



33



Die Konkaven Phenylethynylpyridine **47** fielen in allen Fällen als Öle an. Nach langer Trocknungsphase erstarrten sie zu „Gläsern“, welche, direkt aus dem Kühlschrank entnommen, leicht zu handhaben sind, da sie sehr spröde sind. Werden sie jedoch bei Raumtemperatur aufbewahrt, neigen sie dazu, sich über die Gefäßwand zu verteilen und sich auch nur widerwillig davon zu lösen.

3.7.4 Konformerenverhältnisse der Konkaven Phenylethynylpyridine **33**

Die Bestimmung der Konformerenverhältnisse erweist sich nicht in allen Fällen als möglich, da das kleinste Signal (*EE*) von den anderen Signalen des Arylsubstituenten im Aromatenbereich überlagert wird und deshalb nicht einzeln ausgewertet werden kann. Eine Auswertung ist nur bei den beiden Verbindungen **33e** (Signale durch die Nitrogruppe stark tieffeldverschoben) und **33f** (zusätzliche Arylsignale bestehen nur aus einem Singulett) möglich. Die Verhältnisse halten keine Überraschungen bereit, sie liegen ähnlich derer, die früher (siehe 3.1.4) schon erhalten wurden.

Tabelle 8: Konformerenverhältnisse der Konkaven Phenylethynylpyridine **33**. Zum Vergleich siehe auch Tabelle 1 mit anderen Konkaven Pyridinen.

	<i>ZZ</i>	<i>ZE</i>	<i>EE</i>
33a	<64	<36	n.b.
33b	<70	<30	n.b.
33d	<71	<29	n.b.
33e	59	37	4
33f	60	35	5
33g	<71	<29	n.b.

n.b.: nicht bestimmbar, da die Signale mit anderen Signalen zusammenfallen und nicht einzeln integriert werden können

3.8 Stille-Kupplungen

Die Stille-Kupplung gehört ebenfalls zu den Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen, man bezeichnet damit die Reaktion eines Halogenids mit einer organischen Zinnverbindung unter Palladiumkatalyse^{198,255,256}. Dabei ist im Falle von gemischten Alkylalkenylverbindungen, Alkylalkinylverbindungen oder Alkylarylverbindungen die Übertragung der Nicht-Alkylgruppe gewährleistet, während bei reinen Alkylverbindungen entsprechende Vorkehrungen zu treffen sind, damit die „richtige Alkylgruppe“ übertragen wird.

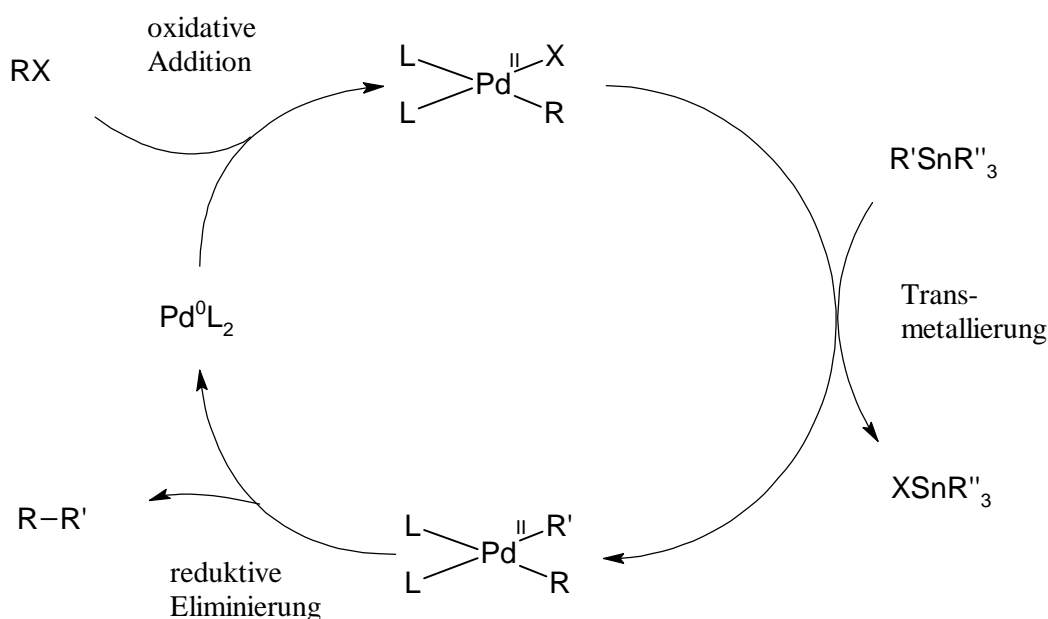
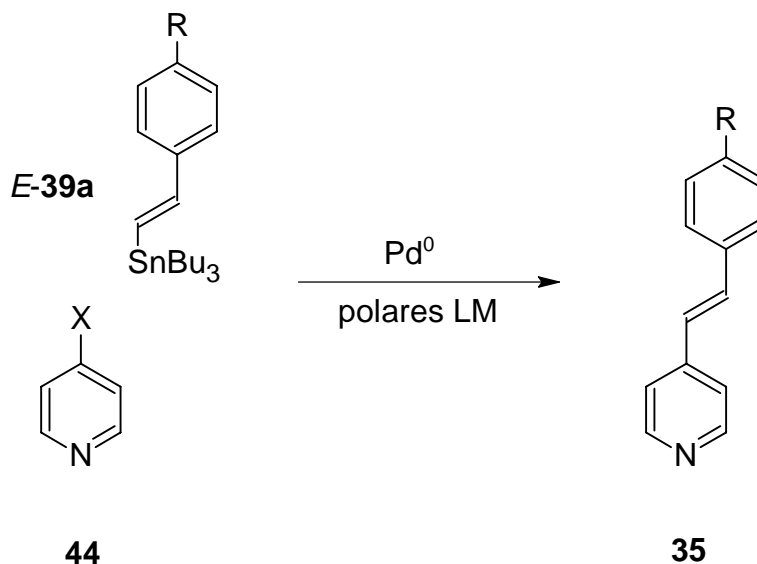


Abbildung 34: Katalysezyklus der Stille-Reaktion.

Der grundlegende Katalysezyklus entspricht der der Sonogashirareaktion, mit dem Unterschied, daß zum Abfangen des Halogenids keine Base eingesetzt werden muß, sondern das Zinn diese Aufgabe übernimmt, und die übertragene Gruppe nicht eine Alkylgruppe zu sein hat, sondern eine größere Variabilität in der Wahl der Gruppe gegeben ist. Auch wird ein Cokatalysator wie bei der Sonogashira-Reaktion nicht zwingend benötigt. Der Einsatz von Kupferionen²⁵⁷ beschleunigt die Reaktion jedoch enorm, so daß davon ausgegangen wird, daß zuerst eine Transmetallierung von R' vom Zinn auf das Kupfer erfolgt, bevor der Palladiumkomplex ins Spiel kommt²⁵⁸. So wurde in neuerer Zeit auch von Kreuzkupplungen von Zinnorganyle mit Halogeniden berichtet, bei denen unter stöchiometrischem Zusatz von Kupfersalzen ganz auf die Zugabe von Palladium verzichtet werden konnte^{259,260,261,262}.

Die Stille-Reaktion hat ihre Nützlichkeit schon in vielen Fällen^{263,264,265} unter Beweis gestellt. Im vorliegenden Kontext bedeutet das, daß die Darstellung von Vinylpyridinen meist über die Stille-Kupplung ausgehend von einem Pyridinhalogenid mit Tributylvinylstannan geschieht²⁶³.

Aus oben schon erwähnten Gründen (siehe Kapitel 3.6) wird auf die Synthese der Vinylpyridine verzichtet und die andere Alternative gewählt: Die Kupplung eines Halogenpyridins **44** mit einer Zinnalkenylverbindung **39**.



Als ein gewichtiger Vorteil gegenüber der Heck-Kupplung ist die Kontrolle der Stereochemie an der Doppelbindung, in der Stille-Reaktion kommt keine prochirale Verbindung zum Einsatz. Vorausgesetzt, man verwendet nur ein Isomer der Zinnalkenylverbindung, so erhält man unter günstigen Bedingungen¹⁹⁸ auch nur ein Produkt und kein Gemisch von *E*- und *Z*-Isomer, welches in einem nachfolgenden Schritt wieder getrennt werden müßte.

Ein Nachteil soll jedoch nicht verschwiegen werden: Die Synthese der Zinnalkenylverbindung erfordert eine weitere Synthesestufe, ausgehend vom terminalen Alkin.

3.8.1 Darstellung der Zinnalkylalkenylarene

Die benötigten Halogenpyridine **44** sind vorhanden (siehe Abschnitt 3.1), als zweiter Kupplungspartner wird für die beabsichtigte Stille-Reaktion eine substituierte Styryltrialkylzinnverbindung **39** benötigt. Dies sollte die *E*-Styrylzinnverbindung sein, damit man zum Ende der Synthese ein gestrecktes Molekül in der Hand hält und kein stark gewinkeltes, wie es durch Einsatz einer *Z*-Styrylverbindung erhalten wird. Wie an einigen Beispielen schon gezeigt werden konnte, handelt es sich in den meisten analogen Fällen²⁶⁶ bei den *E*-Isomeren der Styrylpyridine um die thermodynamisch stabileren, die auch durch Isomerisierung (z. B. auf photochemischem Wege) aus den *Z*-Isomeren erhalten werden könnten.

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten der Synthese von Styrylzinnverbindungen **39**. Eine Möglichkeit geht von Ethinylbenzolen und Alkalistannylen²⁶⁷, eine weitere von Bromstyrol und Natriumstannylen aus. Bei der ersten Methode besteht das Problem, daß die Zinnalkenylverbindung in hohem Maße als Nebenprodukt entsteht, bei der zweiten, daß man

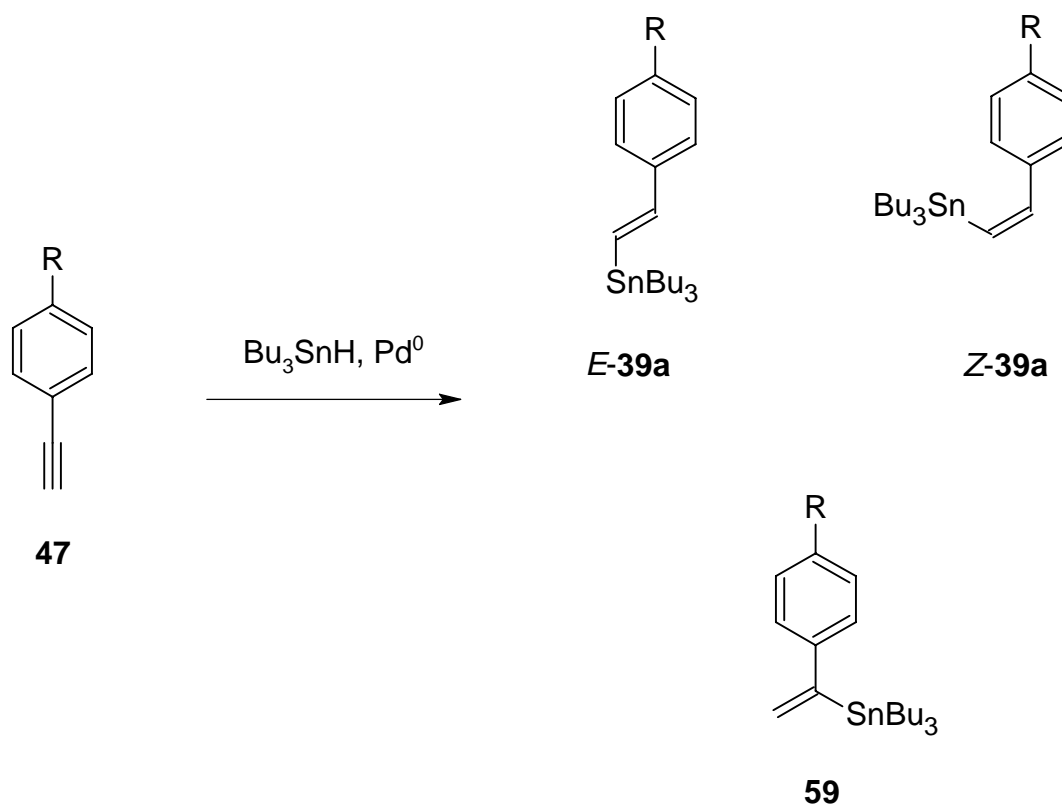
auch im Hinblick auf die Synthese in *para*-Stellung substituierter *E*-Styrylpyridine die entsprechend substituierten *E*-Bromstyrole benötigt.

Als gute Alternative dazu bietet sich jedoch die Hydrostannylierung an, mit der die Variabilität der Substitution am aromatischen System beibehalten werden kann. Als Ausgangspunkt für die weitere Synthese werden die terminalen Alkine **47**, welche diese Substituenten in *para*-Stellung zur Alkylgruppe schon beinhalten, gewählt.

Die Hydrostannylierung von terminalen Ethinen **47** mit einem Zinnhydrid läßt sich auf dreierlei Art und Weise realisieren:

- ohne jeglichen Zusatz anderer Reagentien in polaren Lösungsmitteln, es entsteht im Wesentlichen das geminal substituierte Zinnalken **59**
- der radikalische Weg mit einem Radikalstarter, das *E*-Zinnalken entsteht bevorzugt, es können abhängig von Substituenten aber auch andere Isomerenverhältnisse vorkommen
- katalysiert von Übergangsmetallkomplexen (meistens Palladium²⁶⁸), dabei hängt es sehr von der elektronischen Natur und der Größe der Substituenten an der Dreifachbindung aber auch am Zinn ab welche der drei möglichen Isomere bevorzugt anfallen

Da diese Reaktionen also generell zu drei verschiedenen Produkten führen können, ist es wichtig, Bedingungen zu wählen, bei denen das gewünschte Produkt in möglichst guter Ausbeute entsteht. Erfreulicherweise sind die Zinnverbindungen so stabil, daß eine Abtrennung der unerwünschten Produkte in den meisten Fällen durch eine Chromatographie erreicht werden kann.



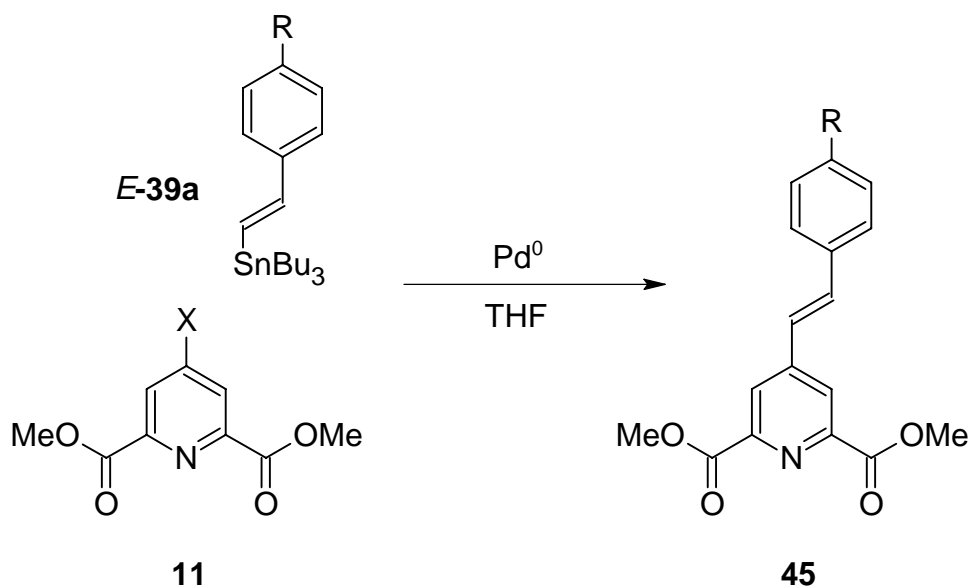
Der Weg der Katalyse wurde, angelehnt an eine Vorschrift von Kikukawa²⁶⁹, unternommen, da laut Literatur in guten Ausbeuten (<80%) nur das geminale Zinnalken **59** und das E-Isomer **39** in etwa gleichen Mengen entstehen.

In einem ersten Versuch wurde Phenylacetylen (**47a**) mit Tributylzinnhydrid unter Palladiumkatalyse umgesetzt. Die guten Ausbeuten, wie in der Literatur angegeben, konnten hierbei nicht reproduziert werden. Nach Aufarbeitung und Chromatographie war immer noch eine nicht unerhebliche Menge des nicht umgesetzten Phenylacetylens (**47a**) vorhanden. Um das generelle Potential der Stille-Reaktion als Alternative zur Heck-Reaktion für das gewünschte Synthesziel der Styrylpyridine zu bewerten, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet und das Gemisch direkt in die Stille-Reaktion eingesetzt.

3.8.2 Stille-Reaktion mit Halogenpyridinen

Die Stille-Kupplung wird meist in polaren Lösungsmitteln durchgeführt. So sind die in Literaturvorschriften bevorzugten Lösungsmittel entweder *N,N*-Dimethylformamid (DMF) oder *N*-Methylpyrrolidinon (NMP)^{198,256}.

Bekannt ist auch die Kupplung von Tributylvinylzinn an 2-Chlorpyridin^{263,270}. Daran angelehnt wurde die Synthese des Styrylpyridins **45a** als Kupplung des Ioddiesters **11c** mit dem *E*-Styryltributylstannan **E-39a** durchgeführt. Da jedoch bei den Sonogashira-Kupplungen (siehe Kapitel 3.7) gute Erfahrungen mit Tetrahydrofuran als Lösungsmittel gemacht wurden, wurde dieses Lösungsmittel gewählt.

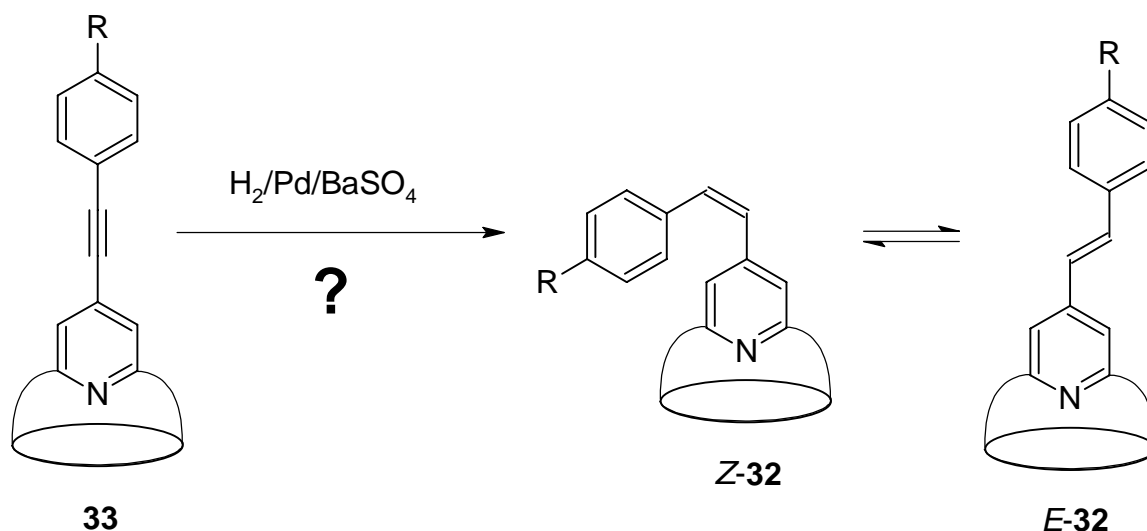


Nach Chromatographie konnte das Styrylpyridin **45a** in etwa²⁷¹ 20% isoliert werden.

Es darf angenommen, daß die Stille-Kupplung das Konkave Iodpyridin **13c** mit einem delokalisierten π -System zu verknüpfen vermag, welches über Doppel- anstatt Dreifachbindungen angekoppelt ist.

Hiermit konnte prinzipiell gezeigt werden, daß die gleichen Bausteine, die in einer Sonogashira-Reaktion die Phenylethynylpyridine bilden können auch zum Aufbau von Styrylpyridinen benutzt werden können. Dazu bedarf einer zusätzlichen Stufe, der Synthese der Zinnverbindung. Die abschließende Kupplung ist dann eine Stille-Reaktion.

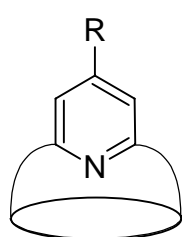
Eine weitere Möglichkeit Konkave Styrylpyridine **32** zu erhalten, bestünde in der Reduktion der synthetisierten Konkaven Phenylethynylpyridins **33** mittels Wasserstoff und Lindlar-Katalysators. Für weniger hochsubstituierte Systeme ist diese Reaktion^{272,273} und auch die Addition von Nukleophilen an die Dreifachbindung²⁷⁴ bereits beschrieben worden. Mit dieser Reaktion erhalte man allerdings nur das *Z*-Isomer, welches erst durch Isomerisierung in das thermodynamisch stabilere *E*-Isomer umgewandelt werden müßte. Außerdem ist unbekannt, wie sich die abschirmenden Ketten des Konkaven Molekülteils unter den benötigten Reaktionsbedingungen verhalten, eine Reduktion der Amidgruppen wäre nicht ausgeschlossen. Darüberhinaus weist diese Synthesestrategie noch alle Nachteile einer nicht konvergenten Synthese auf.



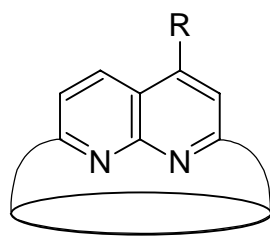
Der Stille-Kupplung ist deshalb der Vorzug bei der Synthese unterschiedlich substituierter Konkaver Styrylpyridine **32** zu geben.

3.9 Naphthyridine und Chinoline

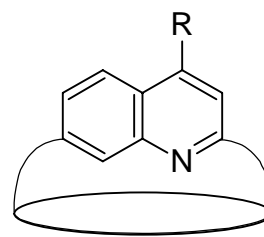
Die konsequente Weiterentwicklung des Gedankens der Konkaven Pyridine führt zur Einsicht, daß es interessant sein könnte, das Pyridinsystem um eine weitere Einheit zu erweitern, so daß der Kern aus zwei nebeneinanderliegenden Stickstoffzentren besteht, also einem 1,8-Naphthyridinsystem. Der Aufbau des 1,8-Naphthyridin-2,7-dicarbaldehyds (**60**) ist bekannt, jedoch noch nicht der Ringschluß zu einem bimakrocyclischen System **61**. Hier bietet sich nun eine Möglichkeit zu überprüfen, ob sich das in Kapitel 3.2 erarbeitete Konzept der templatgesteuerten selektiven Synthese von Makrocyclen ohne Weiteres vom Konkaven Pyridin **1** auf ein anderes System übertragen läßt.



1



61

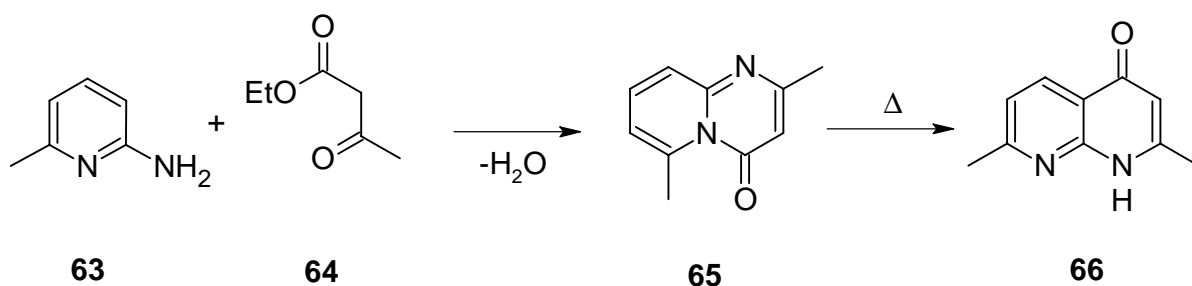


62

Der formale Ersatz eines Stickstoffatoms des Naphthyridinkerns durch ein Kohlenstoffatom führt zu einem bimakrocyclischen Chinolin **62**, dieses besitzt im Vergleich mit den Konkaven Pyridinen **1** zwar auch nur ein Stickstoffatom, aber einen Hohlraum mit einer andersartigen Geometrie.

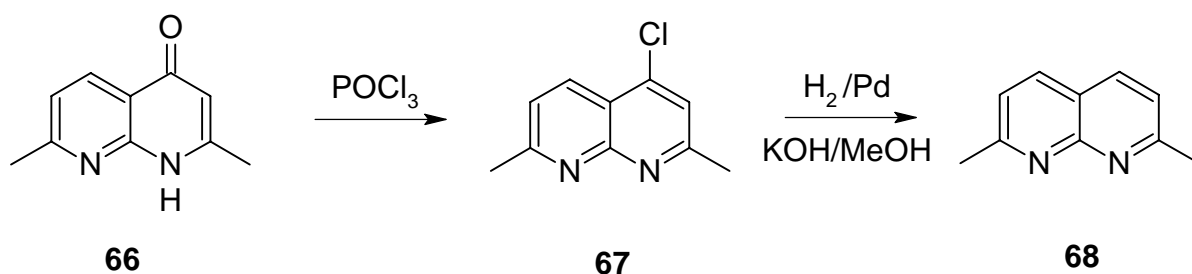
3.9.1 Aufbau des Naphthyridindicarbaldehyds **60**

Die zum Aufbau der Konkaven Pyridine **1** analoge Synthese der Naphthyridinbimakrocyclen **61** benötigt einen 1,8-Naphthyridin-2,7-dicarbaldehyd (**60**), dessen Synthese bereits beschrieben worden ist^{275,276}. Dazu wird 2-Amino-6-methylpyridin (**63**) mit Acetessigsäureethylester (**64**) umgesetzt, es bildet sich kinetisch kontrolliert mit 60% Ausbeute das Pyrimidinonsystem **65**. Um durch Umlagerung zum gewünschten Naphthyridinon **66** zu gelangen, bedarf es hoher Temperaturen. Die Literatur gibt verschiedene Möglichkeiten an: Mit Biphenyl oder Diphenylether²⁷⁷ als Lösungsmittel oder auch in hochsiedendem Paraffinöl²⁷⁵.

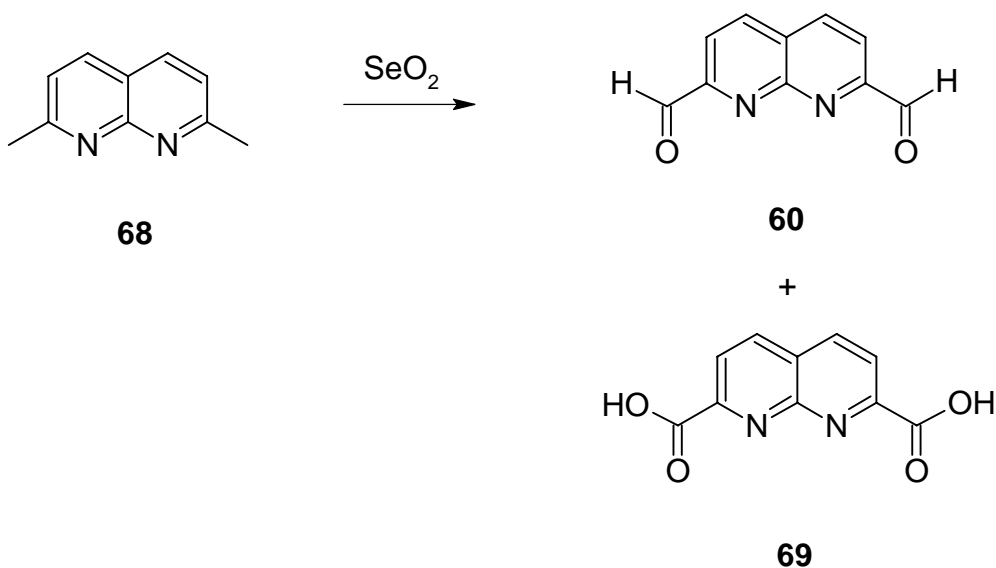


Durchgeführt wurde jede dieser drei Möglichkeiten. Dabei zeigte sich, daß die Verwendung des hochsiedenden Paraffinöls als Lösungsmittel den anderen beiden Alternativen vorzuziehen ist (Ausbeute um 60%). Die Siedetemperaturen von Biphenyl und Diphenylether liegen mit etwa 250°C nicht hoch genug, um eine gute Ausbeute zu ermöglichen (meist unter 25%). Schwerwiegender ist allerdings, daß es problematisch ist, diese Lösungsmittel, die bei Raumtemperatur fest sind, vollständig abzutrennen. Dies gelang meist nur nach der Folgestufe zum 4-Chlor-2,7-dimethylnaphthyridin (**67**) durch Chromatographie. Das Paraffinöl läßt sich dagegen vergleichsweise einfach mit *n*-Pentan auswaschen.

Als nächstes wurde das Naphthyridinon **66** mit Phosphorylchlorid umgesetzt, das 4-Chlor-2,7-dimethylnaphthyridin (**67**) wurde in guten Ausbeuten (82%) erhalten. Dieses besitzt auch eine deutlich bessere Löslichkeit als die beiden vorigen Stufen, die bei Raumtemperatur eigentlich in keinem Lösungsmittel in größerem Maße zu lösen sind. So kann das Chlornaphthyridin **67**, sollte dies notwendig sein, leicht chromatographisch gereinigt werden.



Nachfolgend wurde eine Dehydrohalogenierung durchgeführt, die Chlorverbindung **67** wurde unter Zusatz einer Base mit Wasserstoff unter Palladiumkatalyse zum 2,7-Dimethylnaphthyridin (**68**) umgesetzt (Ausbeuten um 90%). In einer Oxidation mit Selendioxid in Dioxan kann dieses nun weiter zum Dicarbaldehyd **60** umgesetzt werden^{275,276}. Die Bedingungen dieser Oxidation sind peinlich genau zu befolgen, da sich im Gegensatz zum analogen Pyridin auch die Säure **69** bilden kann, wie durch IR-Spektren und Löslichkeitsversuche gezeigt werden konnte. Selbst bei genauester Reaktionskontrolle liefert die Oxidation wenig reproduzierbare Ausbeuten, so bestanden an einem Tag keinerlei Probleme und am nächsten mit Dioxan und allen anderen Reagentien aus denselben Chargen, mit gleichem Wassergehalt und unter identischen Bedingungen wurde der Dicarbaldehyd **60** in ausgesprochen schlechten Ausbeuten erhalten.

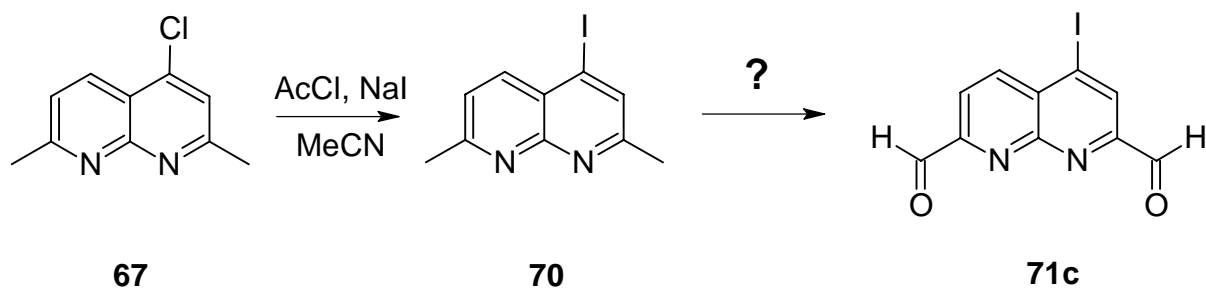


Dieser Naphthyridindicarbaldehyd **60** kann nun in Versuchen zum Aufbau der makrocyclischen Diimine eingesetzt werden.

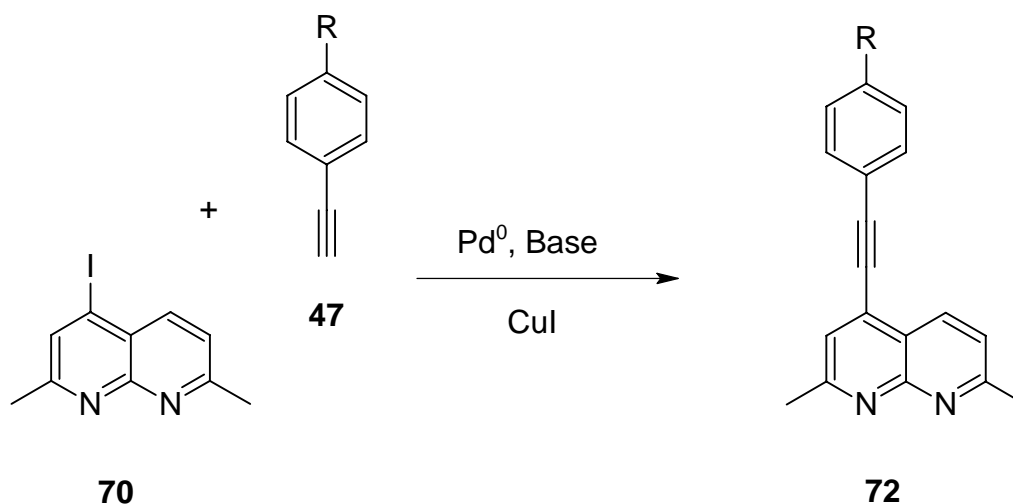
3.9.2 Synthese anderer substituierter Naphthyridine

Um als Fernziel eine palladiumkatalysierte Kupplung (z. B. die Sonogashira-Reaktion) eines Naphthyridinsystems durchführen zu können, bedarf es zusätzlich noch einer Variation der Substituenten am Naphthyridinkern. Zur Veränderung des Substitutionsmusters erscheint es am günstigsten, auf der Stufe des Chlornaphthyridins **67** einzusteigen und den Austausch zum Iodnaphthyridin **70** zu vollziehen. Analog einer Vorschrift zur Iodierung von unsubstituierten Pyridinen¹⁴⁶ gelang dies mit Acetylchlorid und Natriumiodid in Acetonitril mit einer Ausbeute von 49%.

Für den Aufbau iodsubstituierter Naphthyridinmakrocyclen müßte dann noch die Oxidation zum Dicarbaldehyd **71c** durchgeführt werden, um den entsprechend iodsubstituierten Kernbaustein zu erhalten. Wie oben bei der analogen Synthese des unsubstituierten Naphthyridindicarbaldehyds **60** schon angedeutet, könnte dieser Schritt noch Probleme ungeahnten Ausmaßes bereithalten. Erste Versuche zur Oxidation der Chlorverbindung **67** enttäuschen den Experimentator gerade im Hinblick auf die schlechte Löslichkeit dieser Verbindungsklasse nicht, darüberhinaus scheinen die halogensubstituierten Dimethylnaphthyridine noch oxidationsanfälliger als die unsubstituierten zu sein, denn in ¹H-NMR-Spektren erster Experimente lassen sich statt der scharfen Aldehydprotonensignale stark verbreiterte Signale finden, die auf die substituierte Dicarbonsäure hindeuten.

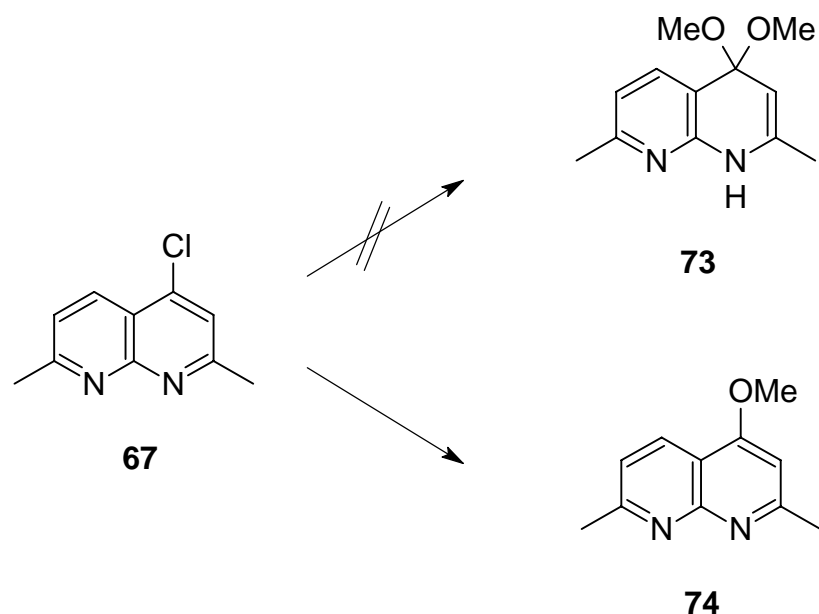


Erste Versuche der Sonogashira-Kupplung des 4-Iod-2,7-dimethylnaphthyridins (**70**) mit Phenylacetylen **47a** zeigen, daß die Sonogashira-Kupplung der Iodnaphthyridine zu den Phenylethynylpyridinen (hier **72a**) ebenso vonstatten gehen sollte, wie das mit den Pyridinen der Fall ist (siehe Abschnitt 3.7.3). Der Aufbau von ausgedehnten delokalisierten π -Systemen wäre damit gewährleistet.

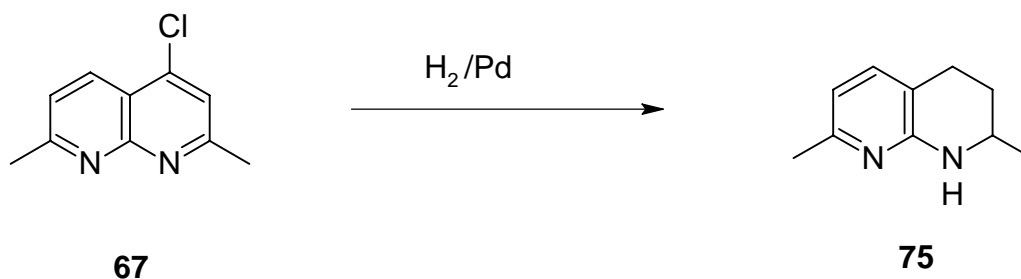


Eine Möglichkeit, die Wechselwirkungsdomäne der Kerneinheit zu verändern, könnte in der Umkehr eines der beiden Stickstoffe vom Donor zu einem Akzeptor liegen. Die Literatur zeigt unterschiedliche Wege für so ein Ansinnen auf: Aufbau eines sp^3 -Zentrums in 4-Position zum Stickstoffatom und Ausnutzung stabilisierender Effekte wie benachbarter konjugierter Systeme, um das Wasserstoffatom am Stickstoffatom zu fixieren^{278,279}, Stabilisation eines sp^3 -Zentrums mit einer Struktur ähnlich der substituierter Spiro-Dienone²⁸⁰.

Ausgehend vom 4-Chlor-2,7-dimethylnaphthyridin (**67**) bringt jedoch die Umsetzung mit Natriummethanolat in Methanol nicht das erwünschte Produkt **73** mit einer Acetalstruktur und einem Stickstoffatom als Wasserstoffdonor, sondern es entsteht nach Rearomatisierung das 4-Methoxy-2,7-dimethylnaphthyridin **74**. Eine in 3-Position angebrachte Estergruppe oder ein Dihydroacridinsystem (vergleiche auch Abbildung 7) könnten maßgeblich zur Lösung beitragen.



Hier bringt einen Kollege Zufall²⁸¹ ein Stück weiter: Läßt man in der Reduktion der Chlorverbindung **67** das Kaliumhydroxid weg, erhält man statt des 2,7-Dimethyl-1,8-naphthyridins (**68**) ein anderes Reduktionsprodukt, und zwar das 2,7-Dimethyltetrahydro(1,2,3,4)-1,8-naphthyridin (**75**) in einer Ausbeute von 12% (unter nicht optimierten Bedingungen).



Diese Reduktion bietet die Möglichkeit, vielleicht auch auf späterer Stufe (z. B. nach einem erfolgreichen Ringschluß zu einem Makrocyclus) die Kerneinheit mit zwei benachbarten Akzeptoren zu einer Akzeptor-Donor Sequenz zu modifizieren.

3.9.3 Aufbau der Naphthyridinmakrocyclen

Bislang sind sehr wenige Makrocyclen bekannt, die ein Naphthyridinsystem beinhalten. Die einzige dafür etablierte Synthese²⁷⁵ geht vom Naphthyridin-2,7-dicarbonsäuredichlorid aus, an welches in einer Ringschlußreaktion ein doppelter Alkohol zu dem entsprechenden Makrocyclus angebracht wird. Die Reaktion ist nicht templatgesteuert und verläßt sich einzig

und allein auf die hohe Verdünnung der eingesetzten Komponenten (also kinetische Kontrolle), um das angestrebte Zielmolekül, den Makrocyclus, zu erreichen.

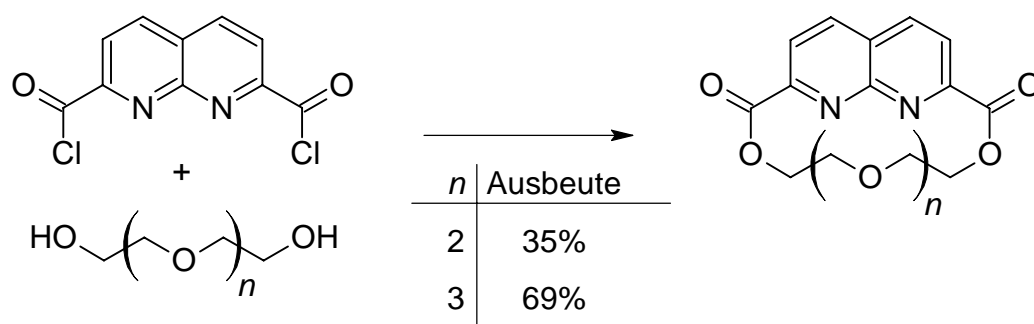


Abbildung 35: Bislang bekannte Naphthyridinmakrocyclusen mit Polyetherseitenkette, dargestellt über eine nicht templatgesteuerte Synthese.

Vergleicht man die Ausbeuten des Aufbaus der analogen Pyridinmakrocyclusen auf diesem konventionellen Weg mit denen, die mittels templatgesteuerter Synthese (siehe Kapitel 3.2) erreicht werden (teilweise über 90%), überzeugen die Ergebnisse einen schnell von der Überlegenheit der Templatsynthese.

Die Ausnutzung der Iminbildung ist in der Naphthyridinchemie auch nicht unbekannt. So sind zweikernige Metallkomplexe mit Naphthyridinen mit unterschiedlichen Metallen Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen, wie z. B. mit Cu(II), Ni(II), Zn(II) sowie vierkernige Komplexe von 2,7-Bis[2-(2-pyridyl)ethylaminomethyl]-1,8-naphthyridin mit Co(II)²⁸². Die Synthese des Liganden erfolgt über die Reaktion von 1,8-Naphthyridin-2,7-dicarbaldehyd (**60**) mit dem entsprechenden Amin und anschließende Reduktion des entstandenen Diimins, also analog dem schon in Kapitel 3.2 geschilderten Reaktionstyp. Abweichend davon wird nicht mit Templatationen gearbeitet und es wird auch kein Makrocyclus aufgebaut, sondern ein Reaktionspartner trägt lediglich eine reaktive Gruppe, was in einer recht einsilbigen virtuellen Bibliothek resultiert.

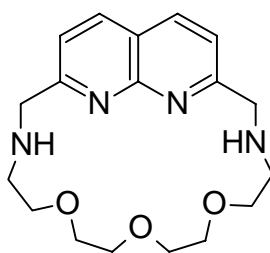
Die Versuche zur templatvermittelten Synthese von Naphthyridinmakrocyclusen wurden analog der Vorschrift zum Aufbau der Pyridinmakrocyclusen aus Abschnitt 7.8.1 durchgeführt. Die Aufarbeitung erfolgte ebenfalls in analoger Weise.

Die Größe der Ansätze wurde auf 1 mmol des Naphthyridindicarbaldehyds **60** und die äquimolare Menge eines einzelnen Diamins **5a-c** festgesetzt. Als Template wurden MgCl₂·6H₂O oder CaCl₂ eingesetzt. Mit Strontium- oder Bariumsalzen wurden aufgrund der wahrscheinlich zu großen Ionenradien keine Versuche durchgeführt. Darüberhinaus wurde der Ringschluß auch mit Guanidiniumhydrochlorid probiert, da in der Synthese von Pyridinakronenether Guanidiniumionen als Templat bereits Anwendung finden²⁸³ und eine andere Ladungsvorteilung als bei den Erdalkali-Ionen vorliegt, was sich positiv auf die Stabilität der beteiligten Komplexe auswirken könnte.

Tabelle 9: Ergebnisse der templatvermittelten Makrocyclisierung des Naphthyridindicarbaldehyds **60** mit unterschiedlichen Templat-Ionen und unterschiedlichen Diaminen **5a-c**.

Diamin	Templat	Ergebnis	nachgewiesen durch
5a	1 Äq. MgCl ₂ ·6H ₂ O	-	-
5b	1 Äq. MgCl ₂ ·6H ₂ O	Spur	MS
5b	3 Äq. MgCl ₂ ·6H ₂ O	-	-
5b	1 Äq. CaCl ₂	-	-
5b	1 Äq. Guanidinium•HCl	-	-
5c	1 Äq. Guanidinium•HCl	-	-

Das Diamin **5a** bildet wahrscheinlich einen zu gespannten Ring, um damit einen thermodynamisch stabilen Komplex zu erhalten. Der Makrocyclus **76** konnte erstmals nachgewiesen werden, wenn auch die Ausbeuten sich im Spurenbereich befinden und zeigen, daß die Magnesiumionen nicht das optimale Templat-Ion darstellen.



76

Die unternommenen Versuche konnten also nicht zu einem durchschlagenden Erfolg geführt werden. Das fehlende Wissen um ein passendes Templat für die Bildung eines jeden der Makrocyklen gab den Ausschlag.

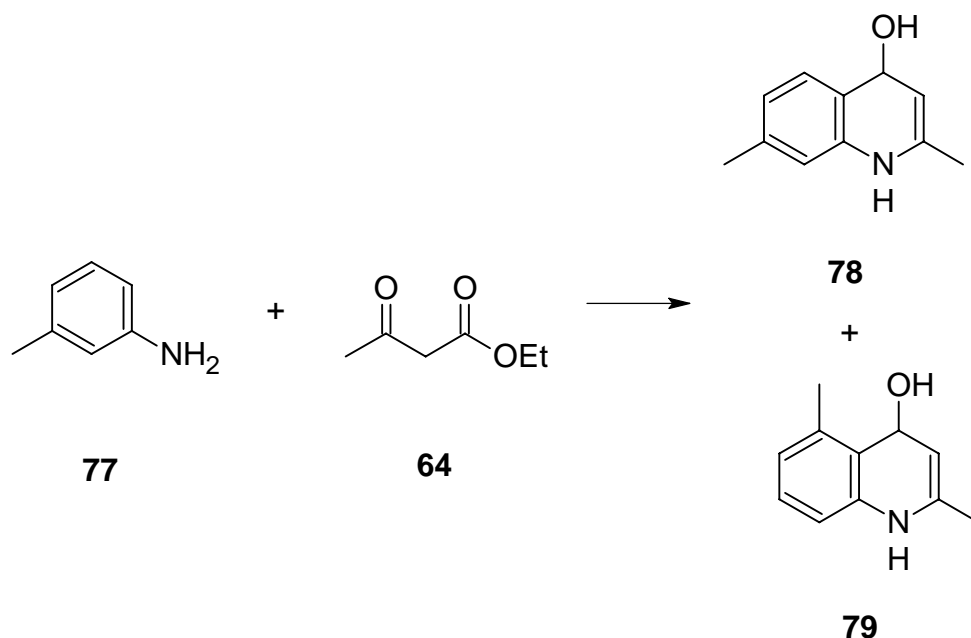
Eine vielversprechende Alternative, die allerdings einer abgewandelten Synthesesequenz bedarf, könnte die Templatbildung mit Kupferionen sein. Von Kupferionen ist bekannt, daß sie mit Diimin-Naphthyridinen zweikernige Komplexe bilden^{282,284,285}.

In der Aufarbeitung müßten die Kupferionen entweder durch Komplexbildung mit einem noch besseren Liganden diesem Komplex entzogen werden oder die Oxidationsstufe des Kupfers müßte verändert werden, um es dann entweder elementar²⁸⁶ oder als ein Ion, für das die Geometrie des Naphthyridinliganden nicht mehr paßt, wieder abzutrennen. Auf jeden Fall steckt noch einiges an Entwicklungsarbeit in dieser Templatsynthese.

3.9.4 Überlegungen zur Synthese von Chinolindicarbaldehyden

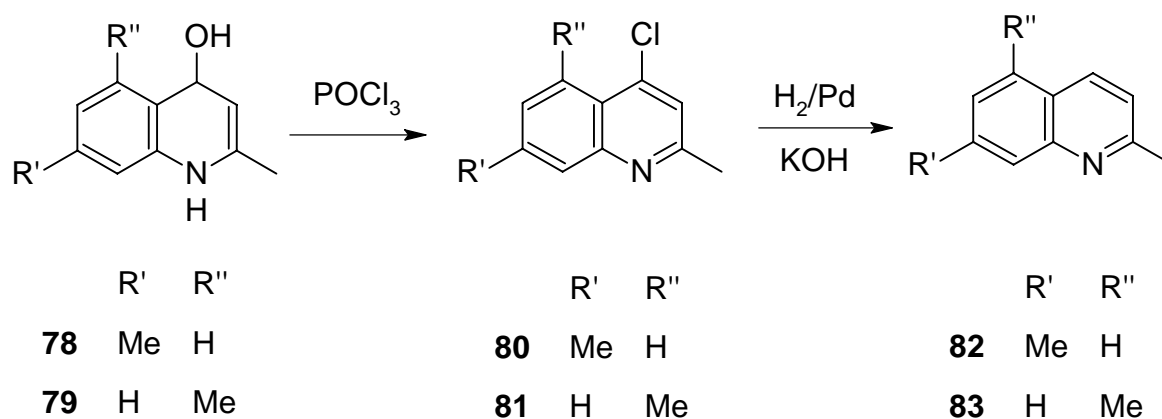
Für die Darstellung der Chinoline bedarf es, verglichen mit den Synthesen der substituierten Naphthyridine, einiger weiterführender Überlegungen:

Nimmt man einfach analog der Vorschrift für die Naphthyridine statt eines Aminopyridins das Anilin **77**, so gibt es ebenfalls die Möglichkeit der Bildung von zwei verschiedenen Produkten (**78** und **79**)^{287,288,289,290}. Da es sich aber bei beiden Reaktionskanälen um eine C-C-Bindungs-knüpfung handelt und die beiden möglichen entstehenden Systeme aromatisch sind, ist keines dieser beiden Produkte deutlich thermodynamisch gegenüber dem anderen bevorzugt. So macht es keinen Sinn zu versuchen, durch eine Umlagerung analog dem Naphthyridinfall ein einheitliches Produkt zu erhalten. Stattdessen müssen die erhaltenen Regioisomere (**78** und **79**) voneinander getrennt werden.

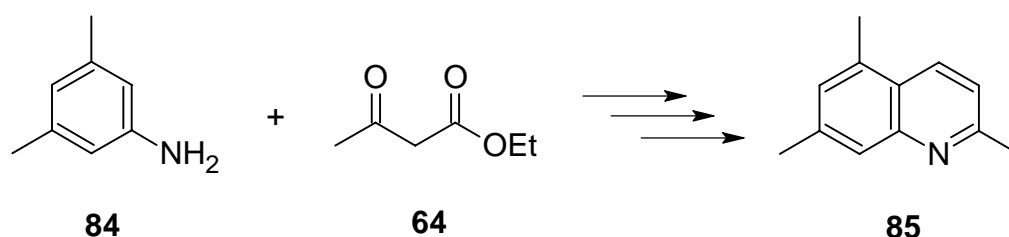


Auf der Stufe der Hydroxyverbindungen **79** und **78** scheitert dies allerdings an der Unlöslichkeit beider Produkte in beinahe allen Lösungsmitteln. So wurden sie zuerst mit Phosphorylchlorid zu den chlorierten Chinolinen **81** und **80** umgesetzt. Anschließend wurde die palladiumkatalysierte Reduktion mit Wasserstoff zu den Dimethylchinolinen **82** und **83** durchgeführt.

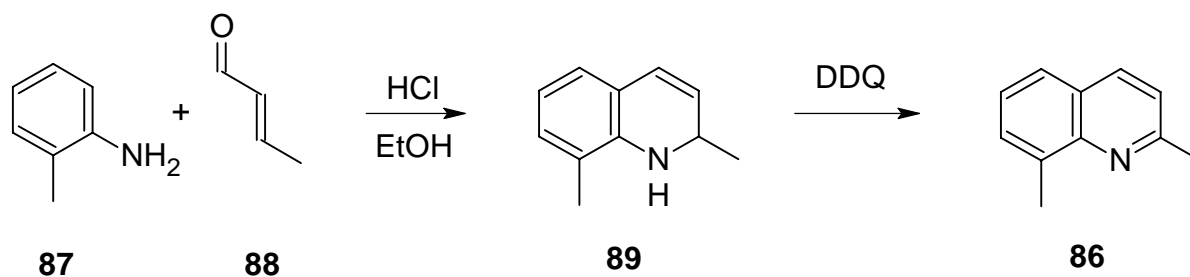
Doch auch hier scheitert die Trennung auf chromatographischem Wege, da die beiden Regioisomere (2,7-Dimethylchinolin **82** und 2,5-Dimethylchinolin **83**) in allen untersuchten Laufmitteln identische R_f-Werte besitzen. Die Literatur²⁸⁷ schlägt an dieser Stelle die fraktionierende Kristallisation der Oxalate dieser Chinoline vor. Eine Iodierung ist nach Literatur durch Umsetzung von chloresubstituierten Chinolinen mit Iodwasserstoff²⁹¹ oder durch Umsetzung mit Alkylstannylene und anschließender Iodierung durch Destannylierung²⁹² möglich.



Die Problematik uneinheitlicher Produkte ließe sich durch Verwendung des symmetrischen 3,5-Dimethylanilins **84** umgehen, man erhielte dann ein Chinolin mit drei Methylgruppen **85**²⁹³. Doch damit verlagerte man das Problem hin zur Unterscheidung verschiedener Methylgruppen, die dann selektiv oxidiert werden müßten. Vielleicht besteht auch die Möglichkeit, nach einer erfolgreichen Oxidation aller Methylgruppen zu Formylgruppen die Templatsynthese als Auswahlkriterium zu nehmen, um einen Makrocyclus von der 2-Position zur 7-Position aufzubauen.

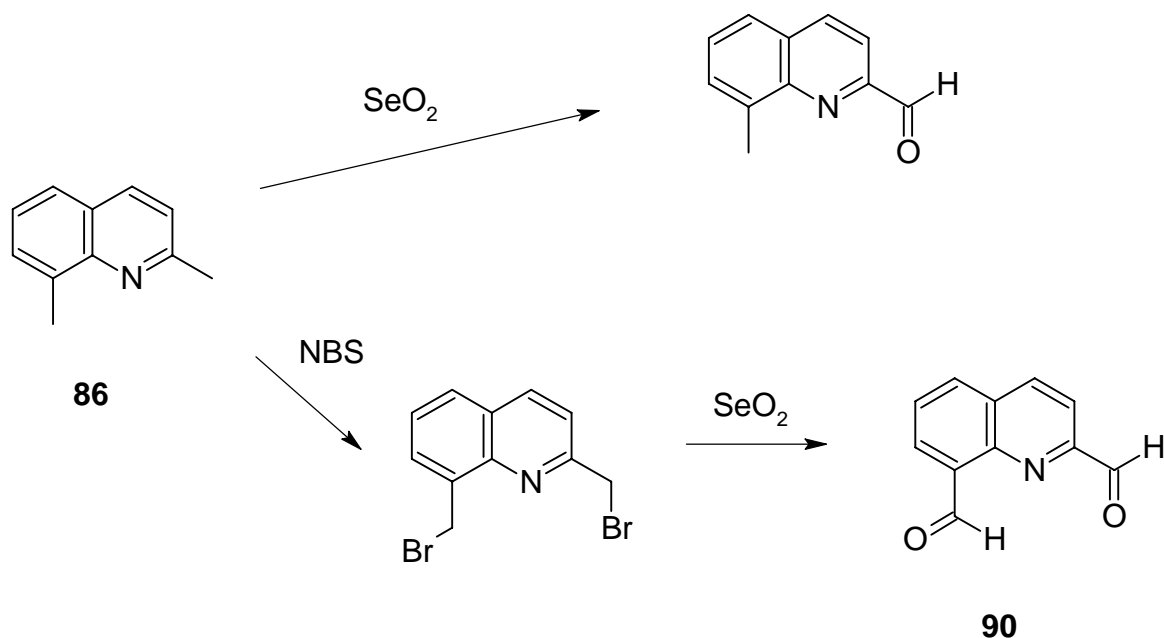


Um ein einheitliches Produkt zu erhalten, bietet sich auch die Synthese des 2,8-Dimethylchinolins (**86**) an^{290,294}. Ausgehend von *o*-Toluidin (**87**) und Crotonaldehyd (**88**) erhält man in einer Kondensation mit anschließender Oxidation des entstandenen 2,8-Dimethyl-1,2-Dihydrochinolins (**89**) mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzoquinon (DDQ) als einheitliches Produkt das 2,8-Dimethylchinolin (**86**)²⁹⁵.



Neben den schon geschilderten Problemen der Oxidation von Methylgruppen an Stickstoffheterocyclen (namentlich den Naphthyridinen) besteht im Fall der Chinoline noch das zusätzliche Hindernis, daß nicht alle vorliegenden Methylgruppen durch einen benachbarten Stickstoff im Ring aktiviert werden. So liefert laut Literatur²⁹⁶ die Oxidation mit Selendioxid lediglich ein 2-Formyl-X-Methylchinolin (egal in welcher Position die zweite Methylgruppe sitzt), die zweite, nicht aktivierte Methylgruppe wird im Regelfall nicht aufoxidiert.

Um diesem Zustand abzuweichen, besteht die Möglichkeit, zuerst eine radikalische Bromierung beider Methylreste durchzuführen und anschließend wie gehabt mit Selendioxid zum Dicarbaldehyd weiter zu oxidieren oder auch das Bromierungsprodukt in kochendem Ethanol mit Calciumcarbonat zu hydrolysieren²⁹⁷. Wie erste unternommene Versuche zeigen, ist dieser Weg von Erfolg gekrönt, so daß man als Produkt tatsächlich das 2,8-Diformylchinolin (**90**) erhält.



Für den Ringschluß über eine Templatsynthese, gilt es nun ein passendes Templat zu finden, welches eine Cyclisierung günstig beeinflusst.

Dabei ergibt sich die besondere Situation, daß die Enden mit den reaktiven Gruppen sich schon sehr nahe sind, so daß ein Templat diesem Umstand Rechnung tragen müßte. Im Vergleich zum Pyridin dürfte ein ähnlich großer Ring entstehen, der jedoch in direkter Nachbarschaft zum Pyridinstickstoff weniger Platz für ein Substrat bietet. Die neue Geometrie könnte jedoch auch dazu führen, daß der Henkel von der Chinolineinheit weggeklappt wird und nur eine Seite des Moleküls völlig abschirmt.

Sobald ein passendes Templat für die Makrocyclensynthese der Naphthyridin- und auch der Chinolinkerne analog der in Kapitel 3.2 verwendeten gefunden ist, könnten die hier synthetisierten Dialdehyde das System der VCL um die Variation der Kerneinheit erweitern.

Darüberhinaus erhalte man eine völlig neue Klasse von Molekülen und einen Weg diese Klasse systematisch zu erweitern.

Alle Menschen sind klug.

Die einen vorher, die anderen nachher!

Chinesisches Sprichwort

4 Messungen

4.1 UV-Spektren der Konkaven Phenylethynylpyridine **33** und der Diester **58**

Die UV-Spektren der Konkaven Phenylethynylpyridine **33** bestehen im wesentlichen aus einer Bande, die von der ansteigenden Flanke im kurzwelligen UV-Bereich gut zu unterscheiden ist und nicht als Schulter erscheint. Wie aus Abbildung 36 zu entnehmen ist, ist diese Bande je nach Substituent mehr oder weniger stark zu größeren Wellenlängen verschoben. Dabei treten zwei unterschiedliche Typen bezüglich der Form der Bande auf, Zwillingsbanden oder eine einzelne recht breite Bande.

Das unsubstituierte 4-(Phenylethynyl)pyridin (**36**) besitzt sowohl, was die Lagen der Maxima, als auch, was die Größe der molaren Extinktionskoeffizienten (siehe Tabelle 10) angeht, ein sehr ähnliches UV-Spektrum²⁹⁸ wie das unsubstituierte Konkave Phenylethynylpyridin **33a**.

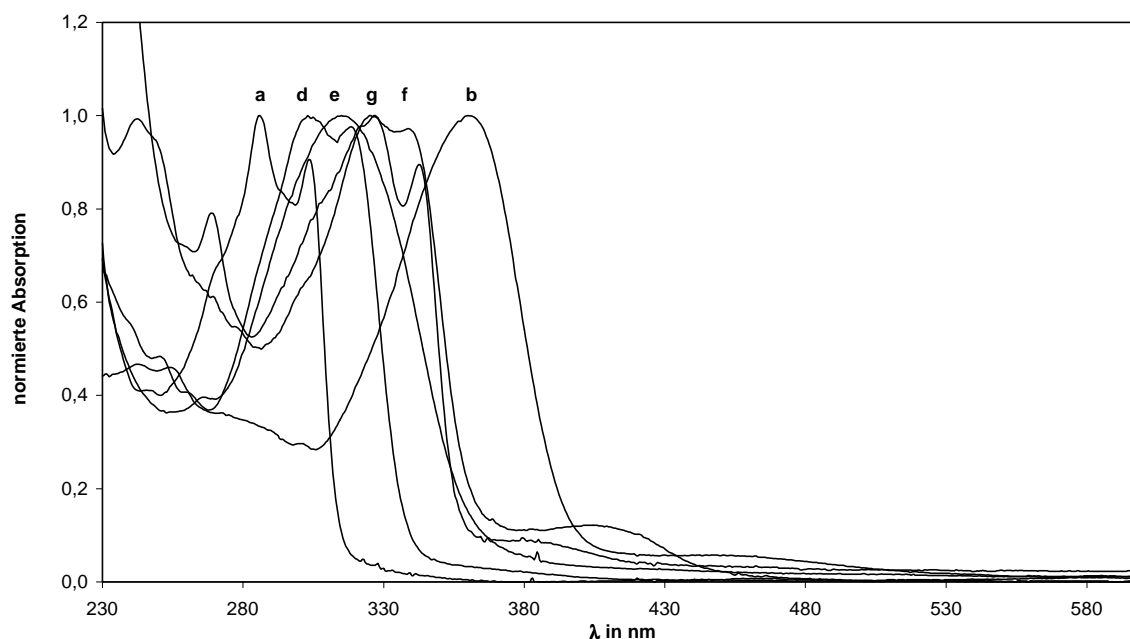


Abbildung 36: UV-Spektren der unterschiedlich substituierten Konkaven Phenylethynylpyridine **33a-g** in Dichlormethan. Die Absorption der längstwelligen Bande ist bei jedem einzelnen Sensor auf 1 normiert.

Tabelle 10: Absorptionsmaxima des unsubstituierten 4-(Phenylethynyl)pyridins (**36**)²⁹⁸ (in Cyclohexan) und der Konkaven Phenylethynylpyridine **33a-g** in Dichlormethan. Die Extinktionskoeffizienten ϵ sind in $1000 \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ angegeben.

Substanz	λ_{max1} in nm	ϵ_{max1}	λ_{max2} in nm	ϵ_{max2}
36	281	27500	298.8	25000
33a	286	37100	303.5	33600
33b	360	48300	-	-
33d	303	34700	318.5	33900
33e	315	44100	-	-
33f	325	24600	339	24000
33g	326.5	26400	342.5	23700

Bei den Konkaven Phenylethynylpyridinen mit unsubstituiertem Arylrest (**33a** und **33g**) sind diese Zwillingsbanden am deutlichsten voneinander zu unterscheiden. Die Konkaven Phenylethynylpyridine mit den stärksten +M und -M-Effekten (**33b** und **33e**) zeigen jeweils eine sehr breite Bande. Die übrigen Konkaven Sensoren besitzen eine Bandenstruktur, die von beiden Extremen Anteile besitzt, meist sind noch zwei Maxima auszumachen, das lokale Minimum dazwischen ist aber eher gering.

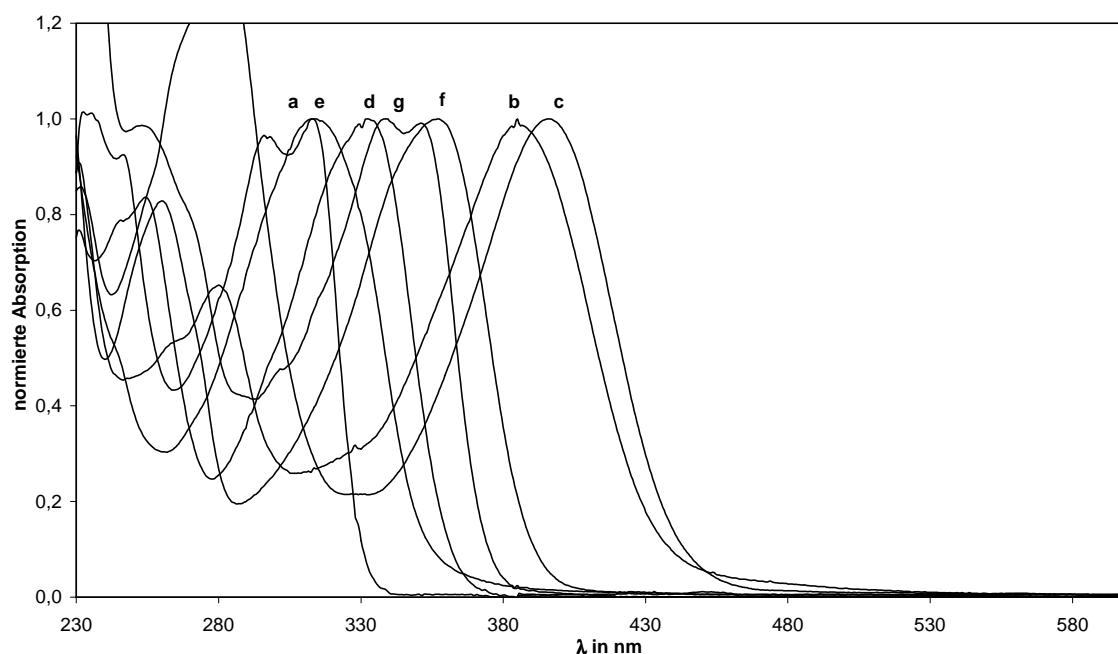


Abbildung 37: UV-Spektren der unterschiedlich substituierten Phenylethynylpyridindiestere **33a-g** in Dichlormethan. Die Absorption der längstwelligsten Bande ist bei jedem einzelnen Sensor auf 1 normiert.

Die Lage und die Gestalt der Banden hängt stark von der Elektronendichte im gesamten delokalisierten π -System ab. Das deutlich elektronenärmere System der Phenylethynylpyridin-2,6-dimethylester **58** liefert also auch deutlich andere Spektren (siehe Abbildung 37). Die Maxima sind im Vergleich zu den Konkaven Phenylethynylpyridinen **33** generell zu höheren Wellenlängen verschoben, wenn man jeweils gleiche Substitution in 4-Stellung miteinander vergleicht. Zwillingsbanden (angegeben als $\lambda_{\max 1}$ und $\lambda_{\max 2}$) sind nur noch bei den Phenylethynylpyridindiestern mit unsubstituiertem Arylrest (**58a** und **58g**) zu erkennen.

Bei den dialkylaminosubstituierten Phenylethynylpyridindiestern **58b-c** ist bei kurzen Wellenlängen eine weitere Bande zu identifizieren. Bezogen sind die weiteren Angaben auf die jeweils langwelligste Bande (Tabelle 11).

Tabelle 11: Absorptionsmaxima der Phenylethynylpyridindiestere **58a-g** in Dichlormethan. Die Extinktionskoeffizienten ϵ sind in $1000 \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ angegeben.

Substanz 58	$\lambda_{\max 1}$ in nm	$\epsilon_{\max 1}$	$\lambda_{\max 2}$ in nm	$\epsilon_{\max 2}$
a	298	38500	313	40000
b	387.5	47000	-	-
c	396	59600	-	-
d	332.5	46100	-	-
e	313.5	48700	-	-
f	357	46300	-	-
g	339	30700	351	30400

Bemerkenswert ist noch der vergleichsweise große Unterschied in der Lage der Maxima als auch in der Größe des Extinktionskoeffizienten bei den strukturell nahezu identischen dialkylaminosubstituierten Phenylethynylpyridindiestern **58b** und **58c**.

4.2 Basizitäten der Sensoren

4.2.1 Theoretische Grundlagen

Als Basizität bezeichnet man das Ausmaß, in dem ein Molekül mit einem freiem Elektronenpaar einem Reaktionspartner Elektronendichte zur Verfügung zu stellt. Nach Brönsted bezieht sich das auf die Fähigkeit, als Protonenakzeptor (Brönsted-Base) oder als Protonendonator (Brönsted-Säure) zu fungieren. Die Basizität des Pyridinstickstoffs hat einen großen Einfluß auf alle an diesem Stickstoff stattfindenden Wechselwirkungen, auch auf die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke. So gilt es zunächst, diese Basizität zu bestimmen.

Zur Messung der Basizitäten der Konkaven Pyridine **8** wurden bislang zwei Methoden angewendet^{75,77,156}. Bei der ersten Methode wurde Thymolblau in Ethanol mit dem Konkaven Pyridin titriert. Bei der anderen Methode wurde das Konkave Pyridin in Ethanol mit *p*-Toluolsulfonsäure gegen den Umschlagspunkt von Thymolblau titriert.

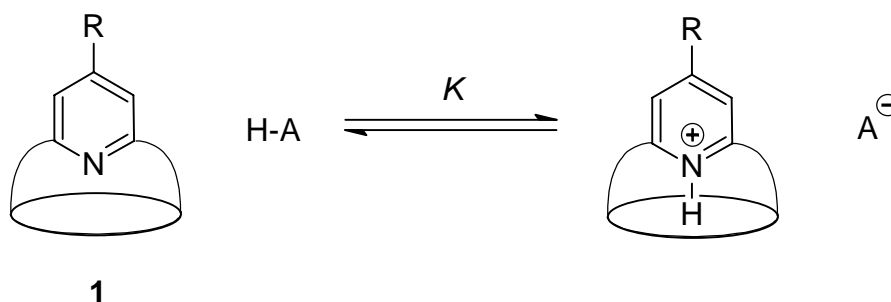


Abbildung 38: Protonierung eines Konkaven Pyridins **1** mit einer Säure HA.

Ein Indikator ist selbst eine schwache Säure/Base und besitzt unterschiedlich farbige protonierte bzw. unprotonierte Formen. Im Falle des Thymolblaus wurde auf die Absorption bei 550 nm titriert.

Im hier vorliegenden Fall der Konkaven Phenylethynylpyridine **33** ist es nicht notwendig, einen Indikator zuzusetzen, da die Konkaven Phenylethynylpyridine **33** selbst diese Rolle übernehmen, sie besitzen zwei unterschiedlich gefärbte Formen. Und das ist auch gleichzeitig ein Problem, wollte man trotzdem einen Indikator zusetzen. Eine Absorption einiger Konkaver Sensoren **33** ist bei den Meßwellenlängen (wenigstens des Thymolblaus) vorhanden. Da die Konzentration des Indikators gering sein muß, um den Indikatorfehler vernachlässigen zu können, stört selbst eine geringe Absorption des im großen Überschuß vorliegenden Konkaven Sensors **33**.

So wurde auf die Zugabe eines Indikators verzichtet und der Wechsel der Formen der Konkaven Sensoren selbst zur Indikation genutzt. In die Messung der Basizität wurden neben den Konkaven Phenylethynylpyridinen **33** auch die Diester **58** aufgenommen, um an diesen zu

untersuchen, ob bezüglich der unterschiedlichen Substituenten ähnliche Effekte auftreten wie bei den Konkaven Phenylethynylpyridinen **33**.

Mit Ausnahme der eventuell beteiligten Lösungsmittelmoleküle sind in Abbildung 39 die möglichen Spezies dieses Systems dargestellt.



Abbildung 39: Mögliche Wechselwirkungsgleichgewichte zwischen einem Sensor S und einer Säure HA.

Je nach den Bedingungen, d. h. des Lösungsmittels, der zugesetzten Menge an Säure und der Stärke der Basizität des Sensors, ist es sinnvoll, Vereinfachungen für die Auswertung der Titrationsen, also die mathematische Behandlung der Basizität vorzunehmen.

Sämtliche Titrationsen wurden in stark verdünnten Lösungen durchgeführt, insofern können statt der eigentlich benötigten Aktivitäten der beteiligten Spezies deren Konzentrationen verwendet werden.

Für ein polares Lösungsmittel mit vollständig dissoziierter Säure, d. h. alle Protonen sind von der Säure auf Lösungsmittelmoleküle übertragen, läßt sich die stattfindende Protonierung des Sensors als Assoziationsgleichgewicht betrachten (Abbildung 40). Die Protonierung und Deprotonierung des Lösungsmittels werden außer acht gelassen.

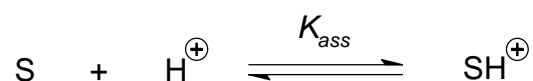


Abbildung 40: Assoziationsgleichgewicht eines basischen Sensors mit den Protonen einer vollständig dissoziierten Säure.

Es gilt das Massenwirkungsgesetz:

$$K_{\text{ass}} = \frac{[\text{SH}^{\oplus}]}{[\text{S}] \cdot [\text{H}^{\oplus}]} \quad (1)$$

Die eingesetzten Gesamtkonzentrationen $[\text{S}]_0$ und $[\text{H}^{\oplus}]_0$ der beiden Komponenten betragen:

$$[\text{S}]_0 = [\text{S}] + [\text{SH}^{\oplus}] \text{ und} \quad (2)$$

$$[H^+]_b = [H^+] + [SH^+] \quad (3)$$

Mit dem Lambert-Beerschen Gesetz²⁹⁹

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot d \quad (4)$$

wobei ε den molaren Extinktionskoeffizienten, c die Konzentration der absorbierenden Spezies und d die Schichtdicke der Lösung (in diesem Fall wird mit Standardküvetten gearbeitet) bezeichnen, und der Voraussetzung, daß der molare Extinktionskoeffizient $\varepsilon_{H^+} = 0$ ist, diese Spezies im entsprechenden Wellenlängenbereich also keine Absorption aufweist, erhält man:

$$A = \varepsilon_S [S] + \varepsilon_{SH^+} [SH^+] \text{ oder} \quad (5)$$

$$A = \varepsilon_S ([S]_0 - [SH^+]) + \varepsilon_{SH^+} [SH^+] \quad (6)$$

Durch Einsetzen von (2) und (3) in (1) ergibt sich:

$$K_{ass} = \frac{[SH^+]}{([S]_0 - [SH^+]) \cdot ([H^+]_0 - [SH^+])} \quad (7)$$

Für den Fall, daß H^+ in großem Überschuß im Vergleich zum Sensor S vorliegt (also $[H^+] = [H^+]_0$) vorliegt, ergibt das Auflösen statt (7):

$$K_{ass} = \frac{[SH^+]}{([S]_0 - [SH^+]) \cdot [H^+]_b} \quad (7v)$$

Beide Gleichungen lassen sich nach $[SH^+]$ auflösen:

$$[SH^+] = \frac{\frac{1}{K_{ass}} + [S]_0 + [H^+]_0}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{\frac{1}{K_{ass}} + [S]_0 + [H^+]_0}{2}\right)^2 - [S]_b \cdot [H^+]_b} \quad (8)$$

$$[SH^+] = \frac{K_{ass} [S]_0 [H^+]_0}{1 + K_{ass} [H^+]_b} \quad (8v)$$

Jeweils eingesetzt in (6) erhält man die Gleichungen (9) und (9v):

$$A = \varepsilon_S \cdot [S]_b + (\varepsilon_{SH^+} - \varepsilon_S) \cdot \left(\frac{\frac{1}{K_{ass}} + [S]_0 + [H^+]_0}{2} \pm \sqrt{\left(\frac{\frac{1}{K_{ass}} + [S]_0 + [H^+]_0}{2}\right)^2 - [S]_b \cdot [H^+]_b} \right) \quad (9)$$

$$A = \frac{\varepsilon_S [S]_0 + \varepsilon_{SH^+} [S]_0 K_{ass} [H^+]_b}{1 + K_{ass} [H^+]_b} \quad (9v)$$

Um (9v) noch übersichtlicher zu gestalten, wird noch $A_S = \epsilon_S [S]_0$ und $A_{SH^+} = \epsilon_{SH^+} [S]_0$ eingesetzt, d.h. die Absorption bei vollständig freiem Sensor S und vollständig protoniert vorliegendem Sensor SH^+ . Damit ergibt sich die Gleichung:

$$A = \frac{A_S + A_{SH^+} K_{ass} [H^+]_0}{1 + K_{ass} [H^+]_0} \quad (10v)$$

In einem unpolaren Lösungsmittel, wie z. B. Dichlormethan, ist die vollständige Dissoziation der Säure in Protonen (bzw. protonierte Lösungsmittelmoleküle) und Säureanionen nicht gewährleistet. Die Säure liegt zum größten Teil undissoziiert vor und kann die Protonen nur direkt auf den Sensor übertragen.

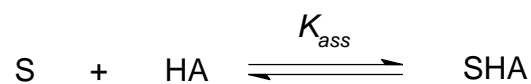


Abbildung 41: Assoziationsgleichgewicht eines Sensors S mit einer Säure HA zu einem Sensor-Substrat-Komplex SHA.

In Abbildung 41 ist die Assoziation einer undissoziierten Säure mit einem Sensor zu einem Sensor-Substrat-Komplex gezeigt. Alle Gleichungen (1-10) gelten natürlich auch für diesen Fall (mit den anders benannten Konzentrationen) und man erhält:

$$A = \frac{A_S + A_{SHA} K_{ass} [HA]_0}{1 + K_{ass} [HA]_0} \quad (11v)$$

Um ganz korrekt zu sein, müßte man auch noch die nachgeschaltete Dissoziation des Sensor-Substrat-Komplexes in die einzeln solvatisierten Ionen betrachten.

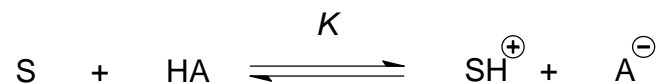


Abbildung 42: Ein Sensor S und eine Säure HA stehen mit konjugierter Säure und Base im Gleichgewicht.

Mit dieser Betrachtungsweise erhalte man das entsprechende Massenwirkungsgesetz:

$$K = \frac{[SH^+][A^-]}{[S][HA]} \quad (12)$$

Die Berücksichtigung der sich anschließenden Dissoziation führt zu anderen Gleichungen³⁰⁰ und vor allem zu einer anderen Dimension der Gleichgewichtskonstanten K . Die direkte Vergleichbarkeit mit den Werten in Methanol wäre damit nicht mehr gegeben.

Da jedoch davon auszugehen ist, daß in unpolaren Lösungsmittel Dichlormethan eine vollständige Dissoziation des entstandenen Ionenpaars nur unter schwierigen Umständen möglich ist, ist die Assoziation in der Lage die vorliegenden Verhältnisse akkurat zu beschreiben. Für die hier unternommenen Bestimmungen der relativen Basizität wurde deshalb in allen Fällen von einem Assoziationsgleichgewicht ausgegangen, damit sind die Werte untereinander vergleichbar. Die $\log K_{ass}$ -Werte drücken keine absolute Basizität aus. Eine Übertragung auf andere Absolutwerte ist mit Schwierigkeiten versehen und darf daher nicht direkt vorgenommen werden.

4.2.2 Allgemeines zur Basizitätsbestimmung

Die Titrations wurden für die Konkaven Phenylethynylpyridine **33** sowohl in Methanol, einem polaren Lösungsmittel, in dem die Säure vollständig dissoziiert vorliegen sollte, als auch in Dichlormethan, dem System, in dem sämtliche bislang untersuchte Reaktionen (Addition von Alkoholen an Ketene, siehe auch Abschnitt 1.4) ablaufen, und welches die spezifische Wechselwirkung mit einzelnen Alkoholmolekülen erst untersuchbar macht, durchgeführt.

Für die Pyridindiester **58** wurde auf die Titration in Methanol verzichtet, da, wie sich zeigte, die Basizität dieser Substanzklasse zu gering ist, um eine vernünftige Bestimmung gewährleisten zu können.

Zur Titration wurde Trifluoressigsäure entweder verdünnt in dem entsprechenden Lösungsmittel oder um einen riesigen Überschuß zu erreichen, auch unverdünnt zugegeben. Sie ist in Wasser und auch Alkoholen eine der stärksten Carbonsäuren, läßt sich leicht wasserfrei erhalten und ist darüber hinaus mit Dichlormethan mischbar, was bei den noch stärkeren Mineralsäuren nicht der Fall ist. Messungen in heterogenen Medien stellten aufgrund der Streuung der Lichtstrahlen an den Phasengrenzen besondere Anforderungen an den apparativen Aufbau. Darüberhinaus besitzt die Trifluoressigsäure als Chromophor lediglich eine Carboxylgruppe und keine aromatischen Ringe wie z. B. *p*-Toluolsulfonsäure oder vergleichbare noch stärkere und in organischen Lösungsmitteln gut lösliche Säuren. Eine Eigenabsorption der Säure oder des Anions im relevanten Wellenlängenbereich wäre für eine Bestimmung der $\log K_{ass}$ -Werte ausgesprochen hinderlich.

4.2.3 Basizitäten in Dichlormethan

Um relative Basizitäten $\log K_{ass}$ zu ermitteln, wurden die einzelnen Sensoren in Dichlormethan mit Trifluoressigsäure titriert. Die näheren Daten aller Titrations sind inclusive der dazugehörigen Spektren einer der Titrations dem Kapitel 8 zu entnehmen. Als Meßwerte für

wurden stets Wellenlängen gewählt, die einen möglichst großen absoluten Unterschied der Absorption der beiden Formen aufweisen, um einen Meßfehler allein durch Schwankungen der Grundlinie minimieren. Damit blieben für jeden einzelnen Sensor die Absorptionsmaxima der unprotonierten Form und des Sensor-Substrat-Komplexes. Für jeden Sensor kamen zwei bis vier Wellenlängen pro Titration zur Berücksichtigung.

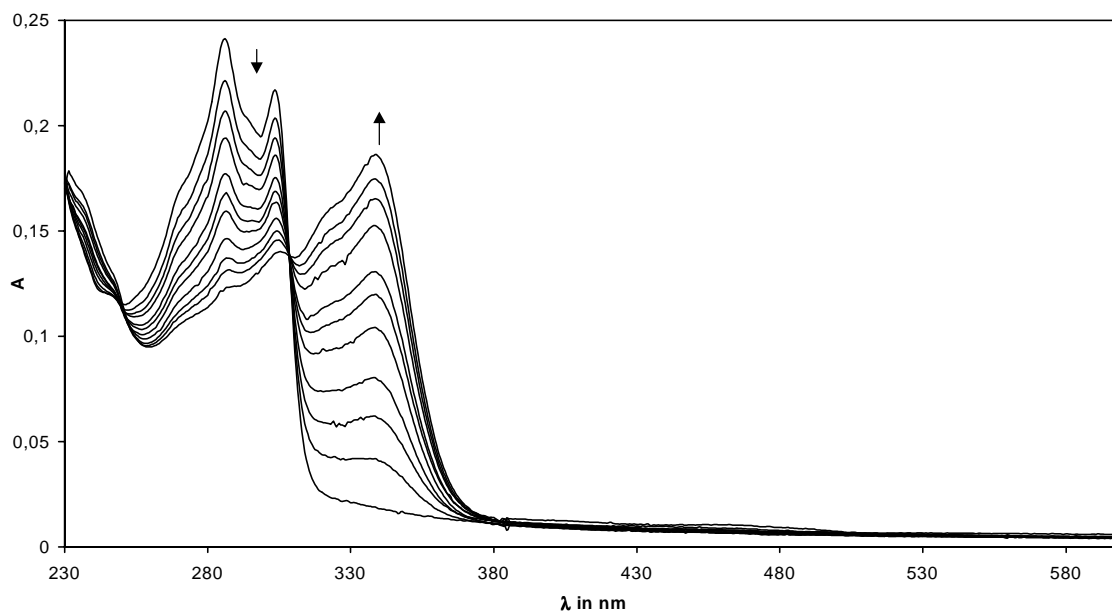


Abbildung 43: UV-Spektren der Titration des unsubstituierten Konkaven Phenylethynylpyridins **33a** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsensorkonzentration **33a**: $4.95 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$). Die pro Schritt zugesetzten Mengen an Trifluoressigsäure sind unterschiedlich.

In Abbildung 43 ist die Titration des unsubstituierten Konkaven Phenylethynylpyridins **33a** mit Trifluoressigsäure zu sehen, man erkennt scharfe isosbestische Punkte, die belegen, daß nur zwei verschiedene Formen des Sensors vorliegen.

Durch Kurvenanpassung von Gleichung (9)³⁰¹ und (11v) an die Meßwerte $A = f([TFA])$ mittels der Methode der kleinsten Quadrate bei Variation der anderen Parameter erhält man die relative Basizität $\log K_{ass}$. An einigen ausgewählten Fällen (**33a** und **33b**) wurde die Größe der Abweichung beider erhaltenen Werte überprüft. Sie ist mit 0.04 logK-Einheiten deutlich kleiner als die Streuung der erhaltenen Meßwerte. Im weiteren Verlauf konnte deshalb guten Gewissens die vereinfachte Form (11v) benutzt werden.

Im Fall der Pyridindiester **58** ist die Nutzung der vereinfachten Form (11v) noch anschaulicher gerechtfertigt. Aufgrund der niedrigen Basizität dieser Pyridine wird durch Zugabe einer großen Menge Säure die Gesamtmenge des Sensors schon nach der ersten Zugabe deutlich überschritten. Es gilt, vom ersten Meßwert mal abgesehen, $[H^+]_0 \gg [S]_0 \geq [SH^+]$ und deshalb kann $[H^+] = [H^+]_0$ eingesetzt werden.

Aus den erhaltenen Meßwerten wurden die Mittelwerte der relativen Basizitäten $\log K_{ass}$ berechnet, diese können der Tabelle 12 entnommen werden. Sämtliche Einzelwerte können im Kapitel 8.2 nachgeschaut werden.

Tabelle 12: Gemessene $\log K_{ass}$ -Werte in Dichlormethan für unterschiedlich substituierte Konkave Phenylethynylpyridine **33** und Phenylethynylpyridin-2,6-dimethylester **58**.

	Substituent	$\log K_{ass}$ (33)	$\log K_{ass}$ (58)
a	Ph	4.36	0.81
b	4-(NMe ₂)C ₆ H ₄	4.59	2.41
c	4-(NEt ₂)C ₆ H ₄	-	3.57
d	4-MeOC ₆ H ₄	4.46	1.24
e	4-(NO ₂)C ₆ H ₄	4.06	0.69
f	2,4,6-Trimethoxyphenyl	4.39	2.06
g	1-Naphthyl	4.29	1.21

Die *N,N*-dialkylaminosubstituierten Systeme sind in beiden Fällen die basischsten. Bei den Diestern **58** folgt darauf das trimethoxysubstituierte und danach das methoxysubstituierte. Bei den Konkaven Phenylethynylpyridinen **33** ist es andersherum. Ebenso ist die Reihenfolge der dann folgenden unsubstituierten Arylphenylethynylpyridine (Phenyl und Naphthyl) vertauscht. Mit deutlichem Abstand und damit am wenigsten basisch beendet in beiden Fällen der nitrosubstituierte Vertreter die Reihe.

Erstaunlich scheint der gewaltige Unterschied der beiden Diester **58b** und **58c**. Für die Protonierung am Pyridinstickstoff sollte der Unterschied der Alkylsubstitution am weit entfernten Aminstickstoff nur einen geringen Unterschied machen. Da jedoch ein Unterschied der σ -Werte (siehe auch Tabelle 14) besteht, erhält man den beobachteten Unterschied der $\log K_{ass}$ -Werte. Darüberhinaus besteht die Möglichkeit, daß der Dialkylaminostickstoff sowohl bei den beiden Diestern **58b** und **58c** als auch dem Konkaven Phenylethynylpyridin **33b** bei einer Protonierung in Konkurrenz zum Pyridinstickstoff tritt.

Bei den direkt am Pyridin substituierten Konkaven Pyridinen ist bekannt, daß eine Dialkylaminogruppe die Basizität des Pyridinstickstoffs steigert und der Dialkylaminostickstoff selbst zwei Größenordnungen weniger basisch ist als der Pyridinstickstoff⁷⁶. Verantwortlich dafür ist ein starker +M-Effekt. Bei den hier vorliegenden Phenylethynylsystemen dürfte gerade diese Konjugation aber abgeschwächt sein, da die Entfernung vom Substituenten zu dem Pyridinstickstoff sehr viel größer ist. Damit kann der Dialkylaminostickstoff selbst als basisches Zentrum auftreten und gibt nicht sämtliche Ansprüche in Form von Elektronendichte an den Pyridinstickstoff ab.

Vergewisserung gibt die Tatsache, daß in einer ¹⁵N-NMR-Messung bei Zusatz von einem Äquivalent Trifluoressigsäure zu einer hochkonzentrierten Lösung von **33b** in Deuteriochloroform das Signal des Dimethylaminostickstoffs durch extreme Verbreiterung verschwindet.

Vielleicht ebenso erstaunlich ist die Reihenfolge der phenyl- und naphthylsubstituierten Sensoren. Bei den Konkaven Sensoren ist das phenylsubstituierte **33a** geringfügig basischer als das naphthylsubstituierte **33g**, bei den Diestern ist das naphthylsubstituierte **58g** deutlich basischer als das phenylsubstituierte **58a**. Diese Tatsache spricht dafür, daß die unterschiedliche 2,6-Disubstitution des Pyridins einen erheblichen Unterschied ausmacht. Im Fall der Konkaven Sensoren **33** befinden sich in 2- und 6-Position jeweils eine Amidomethylgruppe (+I), bei den Diestern **58** hingegen Estergruppen (-M).

Die Kurvenanpassungen sind für die Diester **58** deutlich schlechter als für die Konkaven Phenylethynylpyridine **33**. Die Diester **58** sind weniger basisch, damit ergibt sich eine Titrationskurve, die eher eine S-Form besitzt, darauf kann die verwendete Funktion nicht in gleich gutem Maße angepaßt werden (siehe auch Abschnitt 4.2.5).

4.2.4 Basizitäten der Konkaven Phenylethynylpyridine **33** in Methanol

Die Basizität von Pyridinen ist stark lösungsmittelabhängig. Um die Wechselwirkung mit Alkoholen betrachten zu können, muß man etwas über die Größe der Basizität wissen. Bei der Basizitätsbestimmung in Methanol ergibt sich nun noch ein besonderes Problem. Wie leicht zu beobachten ist (siehe Abbildung 44), passiert bei geringer Zugabe der Säure erst einmal gar nichts. Es scheint, als würde die gesamte zugesetzte Menge an Trifluoressigsäure vom Lösungsmittel Methanol abgepuffert, so daß sich die Absorption des Sensors fürs Erste nicht ändert (siehe Abbildung 44, besser noch in den Auftragung der Kurvenanpassung zu den Meßwerten zu erkennen, z. B. Abbildung 75).

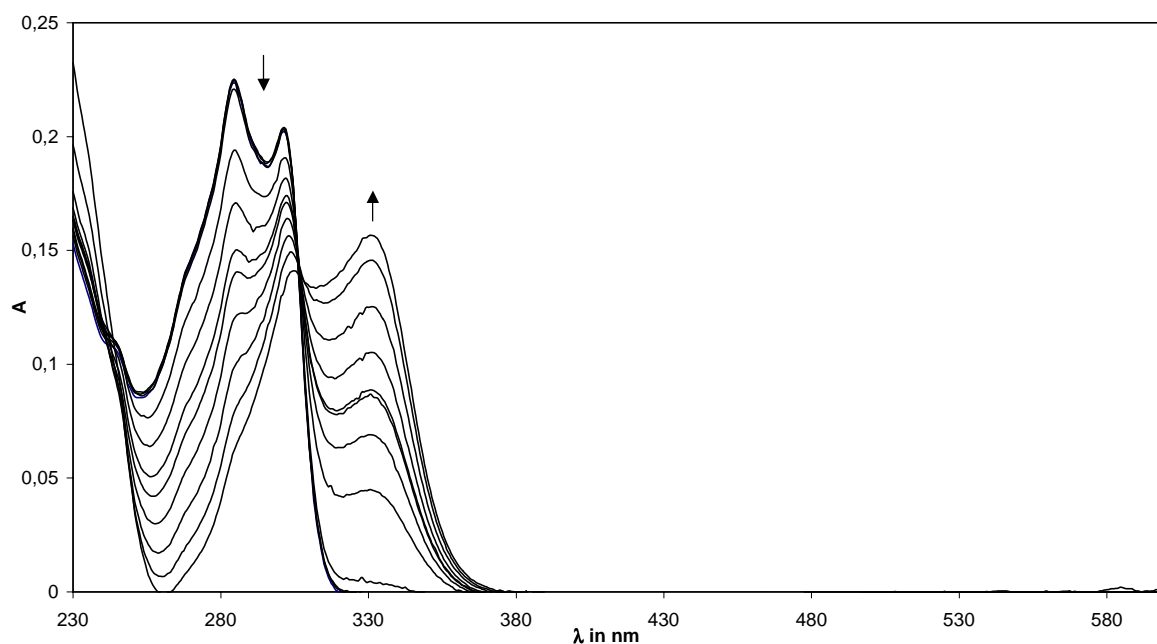


Abbildung 44: UV-Spektren der Titration des unsubstituierten Konkaven Phenylethynylpyridins **33a** mit Trifluoressigsäure in trockenem Methanol (Gesamtsensorkonzentration **33a**: $4.948 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$). Die pro Schritt zugesetzten Mengen an Trifluoressigsäure sind unterschiedlich.

Methanol ist zwar sehr viel weniger basisch als der Konkave Sensor **33**, liegt dafür aber in geradezu erdrückendem Überschuß vor. Nicht auszuschließen ist auch, daß eventuell vorhandene Wasserspuren für diesen Effekt vorantwortlich sind. Nach Zugabe einer gewissen Menge Säure kann dann das im Unterschluß vorhandene, dafür sehr viel basischere Pyridin dann mit der Säure bzw. dem protonierten Lösungsmittel wechselwirken. Wie schon in Abschnitt 4.2.1 darf für diesen Fall die vereinfachte Form (9v) benutzt werden.



Abbildung 45: Protonierungsgleichgewicht eines Sensors S mit protoniertem Methanol.

Besonders für die Kurvenanpassungen der Konkaven Phenylethynylpyridine **33** mit elektronenschiebenden Substituenten besteht eine große Diskrepanz zwischen den Meßdaten und der nach Gleichung (9v) daran angepaßten Kurve. Für den Fall des trimethoxysubstituierten **33f** konnte nach Gleichung (9v) gar keine Auswertung erfolgen. So mußte das vorgelagerte Gleichgewicht der Dissoziation der Säure in dem polaren Lösungsmittel oder mit vorhandenen Spuren an Wasser berücksichtigt werden, um vernünftige Werte zu erhalten.

In die Gleichung wurde das Pufferverhalten des Lösungsmittel als P aufgenommen, um diesem Umstand Rechnung zu tragen:

$$A = \frac{A_S + A_{\text{SH}^{\oplus}} K_{\text{ass}} \left(\left[\text{H}^+ \right]_{\text{b}} - P \right)}{1 + K_{\text{ass}} \left(\left[\text{H}^+ \right]_{\text{b}} - P \right)} \quad (13v)$$

Da jedoch nicht für jede Titration in dem entsprechenden Konzentrationsbereich genügend Meßwerte aufgenommen wurden und der Wassergehalt, empirisch betrachtet, Schwankungen unterworfen sein kann, ist die Größe der Pufferkapazität nur schwer zu bestimmen. Im Prinzip müßte die Pufferkapazität P, bei immer gleichen Bedingungen, in jedem Fall die gleiche sein. Da eine Bestimmung anhand der wenigen Meßwerte jedoch als zu ungenau erscheint und eine von Messung zu Messung schwankende Verunreinigung mit Wasser (siehe oben) nicht auszuschließen ist, wurde der größte Wert einer jeden einzelnen Titration genommen, der rein graphisch betrachtet noch auf dem anfänglichen Plateau des Graphen liegt. Der dafür berücksichtigte Wert ist Schwankungen ($1.07 \cdot 10^{-4}$ bis $1.07 \cdot 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$) unterworfen.

Allgemein ergibt die Auswertung mit Berücksichtigung des Plateaus größere $\log K_{\text{ass}}$ -Werte, etwa um 0.1-0.3 Einheiten. An der Reihenfolge der relativen Basizitäten $\log K_{\text{ass}}$ ändert sich jedoch nichts (siehe auch die Auftragungen nach Hammett in Kapitel 4.3). Da wie schon berichtet, ein Plateau nicht bei allen Sensoren festgestellt werden konnte (da dort zu wenig Meßwerte aufgenommen wurden), wurde dort in Ermangelung anderer Werte ein Plateau von 0 angenommen und die Kurvenanpassung wie gehabt durchgeführt. So gibt es für den Fall des

nitrosubstituierten Konkaven Phenylethynylpyridins **33e** in dem entsprechenden Bereich gar keine Werte, da die Basizität so gering, daß die Titration mit entsprechend riesigen Mengen (verglichen mit den Titrationsen der anderen Sensoren) an Säure gestartet wurde.

In Tabelle 13 sind die Mittelwerte aller $\log K_{ass}$ -Werte aufgeführt. Sämtliche Einzelwerte können dem Abschnitt 8.2 entnommen werden.

Tabelle 13: Gemessene $\log K_{ass}$ -Werte in Methanol für unterschiedlich substituierte Konkave Phenylethynylpyridine **33** ohne und mit Berücksichtigung der vorgelagerten Pufferkapazität P in mol^{-1} .

33	Substituent	$\log K_{ass}$ ohne	$\log K_{ass}$ mit	Pufferkapazität P
a	Ph	2.99	3.21	$1.56\text{-}5.18 \cdot 10^{-4}$
b	4-(NMe ₂)C ₆ H ₄	3.69	4.11	$1.04\text{-}1.56 \cdot 10^{-4}$
d	4-(OMe)C ₆ H ₄	3.13	3.43	$1.56\text{-}4.66 \cdot 10^{-4}$
e	4-(NO ₂)C ₆ H ₄	2.37	2.37	0
f	2,4,6-Trimethoxyphenyl	nicht auswertbar	3.53	$5.36\text{-}14.4 \cdot 10^{-4}$
g	1-Naphthyl	3.08	3.23	$0\text{-}4.28 \cdot 10^{-4}$

Die $\log K_{ass}$ -Werte in Methanol sind allgemein um eine bis zwei Größenordnungen geringer als in Dichlormethan. Das hängt mit dem polareren Lösungsmittel Methanol und möglichen Wechselwirkungen des Lösungsmittels mit der zugegebenen Säure zusammen. Das Lösungsmittel liegt gegenüber dem Sensor in einem riesigen Überschuß vor und kann über die Vielzahl an Wechselwirkungen in wirkungsvolle Konkurrenz zum Sensor bezüglich einer Protonierung treten.

Die Reihenfolge der relativen Basizitäten $\log K_{ass}$ ist nicht ganz die gleiche wie in Dichlormethan. Der basischste Sensor ist nach wie vor das *N,N*-dimethylaminosubstituierte Konkave Phenylethynylpyridin **33b**, dann folgt jedoch das trimethoxysubstituierte **33f** vor dem methoxysubstituierten **33d**. Die beiden unsubstituierten Arylethynylpyridine **33a** und **33g** liegen etwa gleichauf, und das nitrosubstituierte **33e** ist das am wenigsten basische System.

4.2.5 Fehler der Basizitätsbestimmung

Wie man bei Durchsicht der Daten (in Abschnitt 8.2) erkennt, ist die Basizitätsbestimmung mit mehr oder minder großen Fehlern behaftet. Probleme können einmal dann auftauchen, wenn eine Wellenlänge gewählt wurde, bei der der absolute Unterschied der Absorption zu gering ist oder wenn durch Veränderung des Volumens die Absorption niedriger ausfällt als erwartet. Es wurde eine Volumenkorrektur für die Konzentration der zugegebenen Säure durchgeführt, nicht jedoch für den Sensor, bzw. die Absorption.

Letztlich sind für solche Fälle, in denen die zugrunde liegende Gleichung nicht anwendbar ist, Abweichungen zu erwarten. Für die Titration der Konkaven Phenylethinyipyridine **33** hat sich jedoch auch durch die gute Übereinstimmung gezeigt, daß diese Gleichungen angewendet werden dürfen.

Bei einigen der Pyridindiester **58** sind die isosbestischen Punkte (dazu siehe auch Kapitel 8.2) nicht sehr scharf ausgeprägt, das könnte auf weitere Reaktionen zurückzuführen sein. Wahrscheinlicher ist jedoch, daß die Probleme von den im Vergleich zu den Titrations der Konkaven Phenylethinyipyridine **33** hohen Konzentrationen an Trifluoressigsäure herrühren, die zu Assoziaten dieser Säure mit sich selbst oder schon vorliegendem Sensor-Substrat-Komplex führen. Diese Assoziat besitzen eine Eigenabsorption und verfälschen die Spektren der Titrations.

Eine andere Meßmethode, mit der diese Fehler umgangen werden könnten und sogar die absoluten Basizitäten erhalten werden könnten, besteht in der Differenzmethode, bei der zuerst ΔpK_A für die gleichzeitige Titration zweier nebeneinander vorliegender Komponenten gemessen werden. Durch Vergleich vieler Differenzmessungen (und das macht das Ganze aufwendig, denn je mehr Differenzmessungen vorliegen, desto besser ist das Ergebnis) unterschiedlicher Paare handelt man sich quasi zu hohen oder niedrigen pK_A -Werten und kann durch diesen Kniff gleichzeitig einige Fehler ausschließen³⁰².

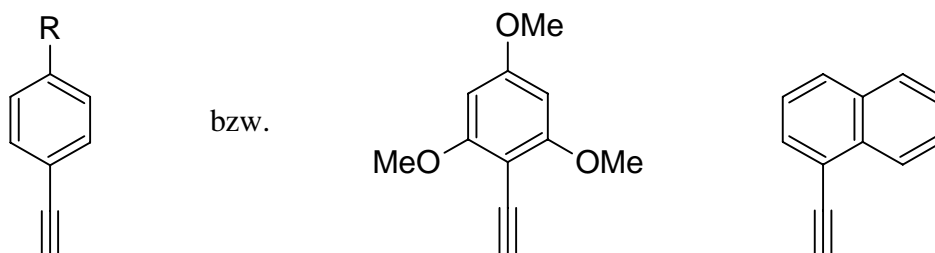
4.3 Hammett-Parameter

Um den elektronischen Einfluß eines Substituenten an einem delokalisierten π -System auf die Acidität einer substituierten Benzoesäure zu beschreiben, führte Hammett³⁰³ schon 1937 Parameter ein, welche später nach ihm benannt wurden. Die σ -Konstante gibt den elektronischen Einfluß des Substituenten wieder. Die Reaktionskonstante ρ beschreibt die Empfindlichkeit einer untersuchten Reaktion gegenüber elektronenschiebenden bzw. ziehenden Substituenten. K' und K'_0 sind die Gleichgewichtskonstanten der Reaktionen mit dem entsprechend substituierten und dem nichtsubstituierten delokalisierten System.

$$\log \frac{K'}{K'_0} = \rho\sigma$$

Die Hammett-Gleichung gilt nicht für *ortho*-ständige Substituenten. Wegen der räumlichen Nähe solcher Substituenten zum Reaktionszentrum können zusätzliche Wechselwirkungen auftreten, die bei *meta*- und *para*-ständigen Substituenten nicht vorhanden sind³⁰⁴. Zur Berücksichtigung direkter Resonanz von Substituenten mit +M-Effekt wurden über die normalen σ -Werte hinaus die σ^+ - und für -M-Effekt die σ^- -Werte eingeführt³⁰⁵.

Die Substituenten, für die hier untersuchten Phenylethynylpyridine für die man σ -Werte bräuchte, sind:



Für die Mehrzahl solcher Substituenten sind jedoch noch keine σ -Werte gemessen worden. Der trimethoxysubstituiert Rest ist sogar, was Hammett angeht, wegen der *ortho*-Substitution völlig unbekannt.

In Ermangelung der entsprechenden Werte wurde das betrachtete System auf das *p*-substituierte Phenylethynylpyridingerüst als Grundkörper erweitert. Nun können für die unterschiedlichen Reste R hinlänglich bekannte Hammettparameter genutzt werden. Der Referenz- und damit Nullpunkt dieser ganzen Betrachtungen ist immer das unsubstituierte Phenylethynylpyridinsystem **33a** oder **58a**.

Da im weiteren Verlauf der Arbeit Substituenten mit +M-Effekt die entscheidende Rolle spielen, sind in Tabelle 14 nur die σ^- und σ^+ -Werte für die verwendeten Substituenten aufgeführt.

Die Substitution mit *ortho*-ständigen Methoxygruppen und mit dem Naphthylrest ist leider nicht zu erfassen.

Tabelle 14: σ - und σ^+ -Werte für verschiedene *para*-Substituenten^{305,306}.

Substituent	σ	σ^+
NEt ₂	-0.90	-2.07
NMe ₂	-0.83	-1.7
OMe	-0.27	-0.78
H	0	0
NO ₂	0.78	0.79

4.3.1 Abhängigkeit der Basizität der Konkaven Phenylethynylpyridine **33** von der Substitution

Die relative Basizität der substituierten Phenylethynylpyridine **33** hängt von der jeweiligen Substitution ab. Eine Auftragung der in Kapitel 4.2 durch Titration erhaltenen $\log K_{ass}$ gegen σ zeigt bei Verwendung der σ^+ -Werte einen linearen Zusammenhang (siehe z. B. Abbildung 46). Bei Verwendung der reinen σ -Werte, die keinen mesomeren Effekt berücksichtigen, ist dieser lineare Zusammenhang nicht vorhanden. Damit ist gezeigt, daß eine Delokalisation über das gesamte π -System vorliegt. Der +M-Anteil, also eine Resonanz über das gesamte π -System, wirkt sich auf die Basizität aus.

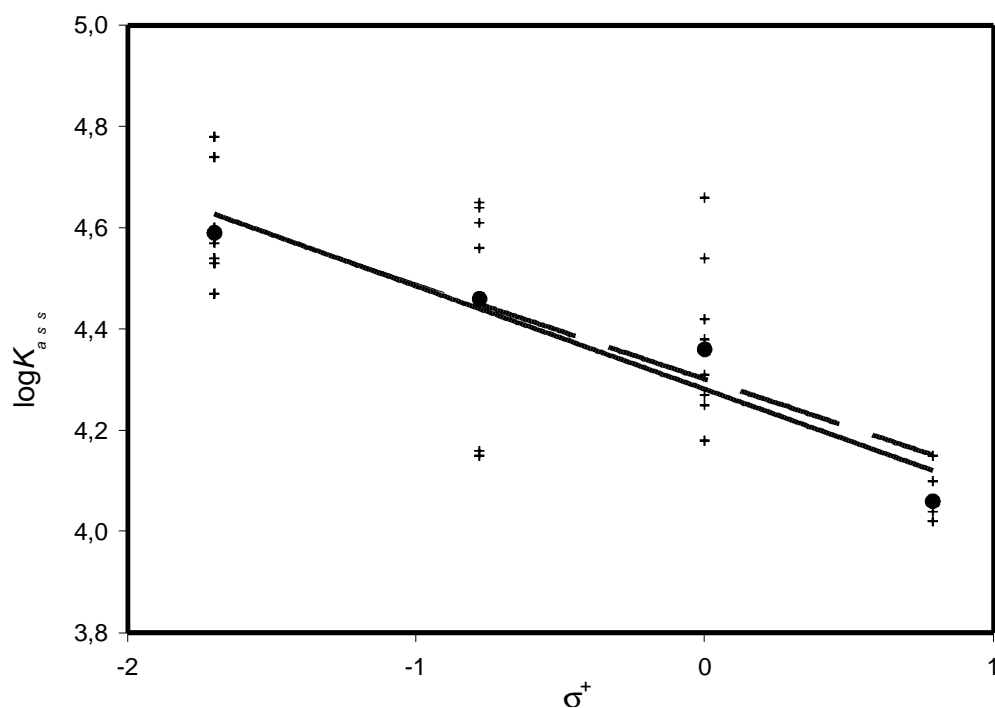


Abbildung 46: Auftragung der $\log K_{ass}$ -Werte gegen σ^+ nach Hammett für die Konkaven Phenylethynylpyridine **33** in Dichlormethan. Die durchgezogene Linie repräsentiert die Gerade, die an die Mittelwerte (Punkte, aus Tabelle 12) angepaßt wurde. Die gestrichelte Linie repräsentiert die Funktion, die man unter Berücksichtigung aller Werte (Kreuze, aus Abschnitt 8.2 zu entnehmen) erhält.

Die Bestimmung des ρ -Wertes erfolgt durch lineare Regression einmal für alle erhaltenen $\log K_{ass}$ -Werte (Kreuze in Abbildung 46). Man erhält für die Basizitäten der Phenylethynylpyridine **33** in Dichlormethan einen ρ -Wert von -0.19 (Fehler von ± 0.03) mit einem Regressionskoeffizienten von 0.758 .

Betrachtet man nur die Mittelwerte aller Messungen für einen Sensor (Punkte in Abbildung 46), so erhält man einen ρ -Wert von -0.20 (Fehler von ± 0.04) mit einem Regressionskoeffizienten von 0.961 . Die Streuung der Meßwerte geht durch die vorgeschaltete Mittelwertbildung verloren. D. h. ein vorhandener Fehler und dessen Fortpflanzung werden nicht berücksichtigt.

Obwohl nach ^{15}N -NMR-Messungen (siehe Abschnitt 4.2.3) davon auszugehen ist, daß die Protonierung für die dialkylaminosubstituierten Sensoren auch am Dialkylaminostickstoffatom verlaufen kann, fügen sich die Werte gut in das bestehende Bild ein und werden deshalb für die Berechnung der ρ -Werte verwendet.

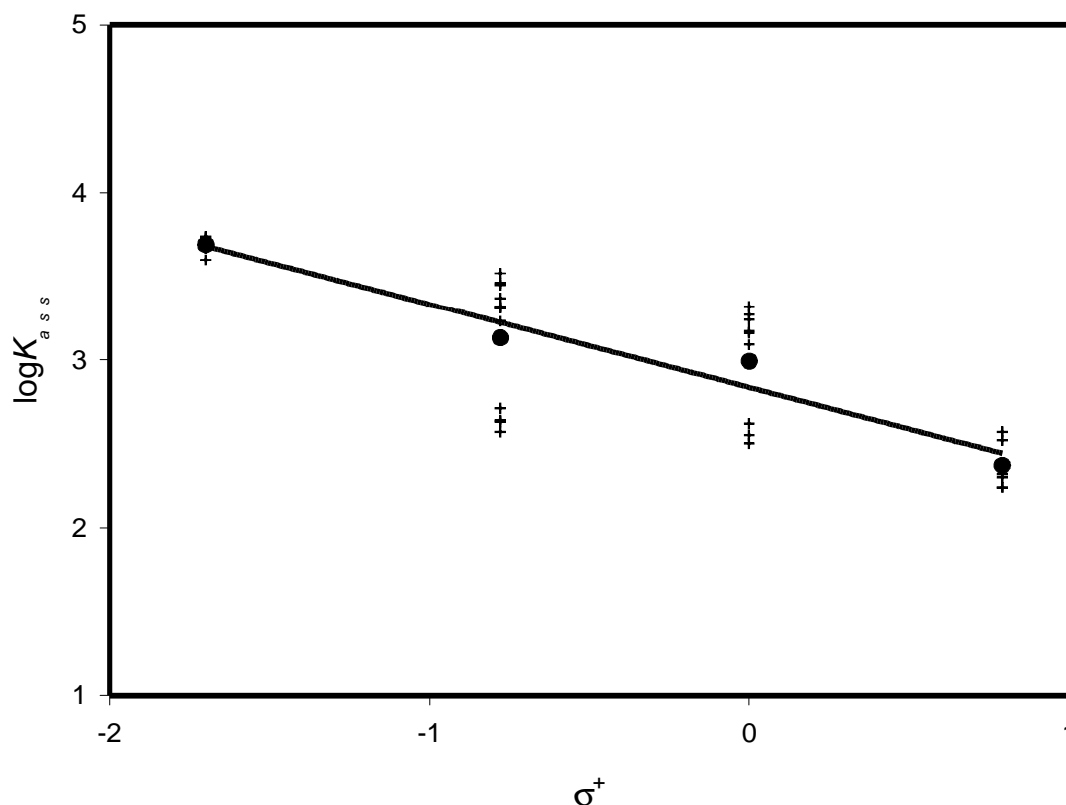


Abbildung 47: Auftragung der $\log K_{ass}$ -Werte über σ^+ nach Hammett für die Konkaven Phenylethynylpyridine **33** in Methanol ohne Berücksichtigung der vorgeschalteten Pufferkapazität P. Die durchgezogene Linie repräsentiert die Gerade, die an die Mittelwerte (Punkte, aus Tabelle 13) angepaßt wurde. Eine Funktion, die man unter Berücksichtigung aller Werte (Kreuze, aus Abschnitt 8.2 zu entnehmen) erhält, fiel mit der gezeigten zusammen und ist deshalb nicht eingezeichnet.

Für die Basizitäten der Phenylethynylpyridine **33** in Methanol erhält man unter Vernachlässigung der Pufferkapazität P (Kreuze in Abbildung 47) einen ρ -Wert von -0.48 (Fehler von ± 0.0654) mit einem Regressionskoeffizienten von 0.796 .

Betrachtet man nur die Mittelwerte aller Messungen für einen Sensor (Punkte in Abbildung 47), so erhält man einen ρ -Wert von -0.49 (mit einem Fehler von ± 0.07) mit einem Regressionskoeffizienten von 0.978 .

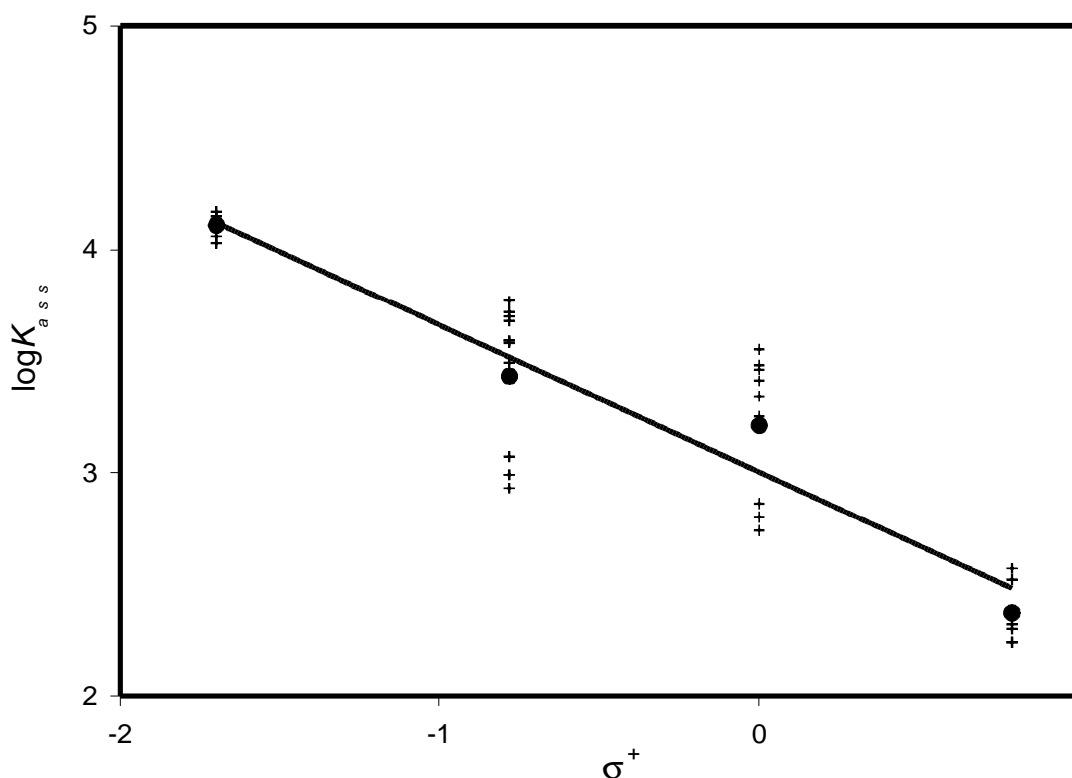


Abbildung 48: Auftragung der $\log K_{ass}$ -Werte über σ^+ nach Hammett für die Konkaven Phenylethynylpyridine **33** in Methanol unter Berücksichtigung der vorgeschalteten Pufferkapazität P. Die durchgezogene Linie repräsentiert die Gerade, die an die Mittelwerte (Punkte, aus Tabelle 13) angepaßt wurde. Die Funktion, die man unter Berücksichtigung aller Werte (Kreuze, aus Abschnitt 8.2 zu entnehmen) erhält, fiel mit der gezeigten zusammen und ist deshalb nicht eingezeichnet.

Unter Vernachlässigung der Pufferkapazität P ergibt sich für die Basizitäten der Phenylethynylpyridine **33** in Methanol (Kreuze in Abbildung 48) ein ρ -Wert von -0.64 (mit einem Fehler von ± 0.06) mit einem Regressionskoeffizienten von 0.876 .

Betrachtet man nur die Mittelwerte aller Messungen für einen Sensor (Punkte in Abbildung 48), so erhält man einen ρ -Wert von -0.66 (mit einem Fehler von ± 0.10) mit einem Regressionskoeffizienten von 0.979 .

Damit ergeben sich unter Berücksichtigung der Pufferkapazität P ρ -Werte die etwa ein Drittel größer sind als die, die man ohne Berücksichtigung der Pufferkapazität P erhält.

4.3.2 Abhängigkeit der Basizität der Phenylethynylpyridindieester **58** von der Substitution

Auch die relative Basizität der substituierten Phenylethynylpyridindieester **58** hängt von der jeweiligen Substitution ab. Eine Auftragung der in Kapitel 4.2 durch Titration erhaltenen $\log K_{ass}$ -Werte gegen σ zeigt sowohl bei Verwendung der σ -Werte als auch der σ^+ -Werte jedoch keinen linearen Zusammenhang (in Abbildung 49 für σ^+ gezeigt).

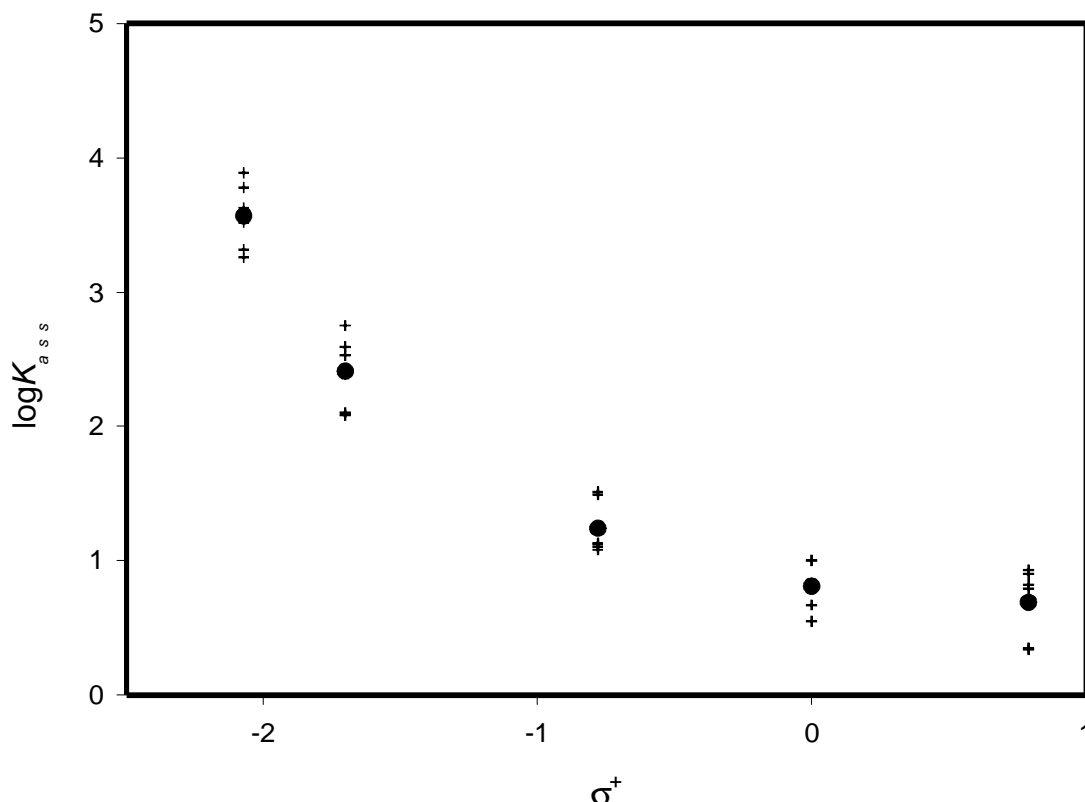
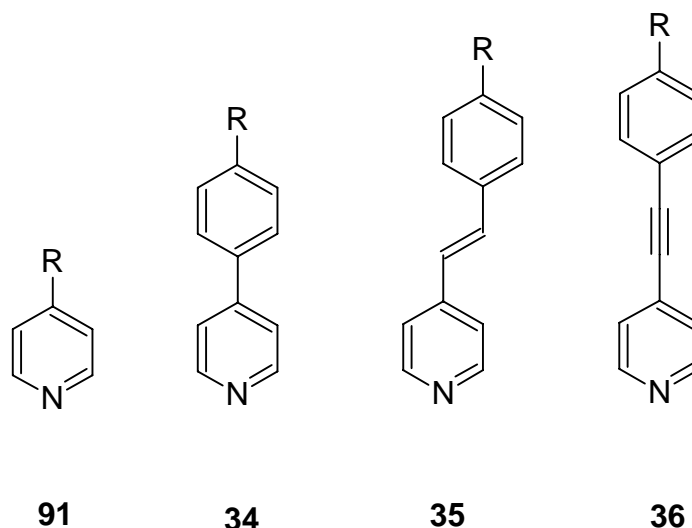


Abbildung 49: Auftragung der $\log K_{ass}$ -Werte über σ^+ nach Hammett für die Phenylethynylpyridindieester **58** in Dichlormethan. Es gibt keinen linearen Zusammenhang, der die Mittelwerte (Punkte, aus Tabelle 13) oder alle Werte (Kreuze, aus Abschnitt 8.2 zu entnehmen) mit den σ^+ -Werten verknüpft.

Da man für die Phenylethynylpyridindieester **58** keine Gerade in der Hammett-Auftragung erhält, kann auch kein ρ -Wert bestimmt werden. Das muß nicht unbedingt heißen, daß die elektronischen Einflüsse bei den Phenylethynylpyridindiestern **58** anders wirken als bei den Sensoren **33**. In diesem Fall könnte auch die Bestimmung der Basizitäten fehlerhaft sein (siehe auch Abschnitt 4.2.5).

4.3.3 Vergleich mit literaturbekannten ρ -Werte für ähnliche Systeme

Die ursprünglichen Untersuchungen von Hammett an substituierten Benzoesäuren sind in der Zwischenzeit auf viele andere Systeme^{307,308} ausgeweitet worden, so wurden schon substituierte Aniline und auch substituierte Pyridine untersucht, und eine Übertragung der gefundenen Regelmäßigkeiten erwies sich als gerechtfertigt.



So sind schon früher^{309,310,311,312} die relativen Basizitäten von in 4-Stellung unterschiedlich substituierten Pyridinen **91**, Arylpyridinen **34**, Styrylpyridinen **35** und Phenylethynylpyridinen **36** bestimmt worden. Die Abhängigkeit der Basizität von unterschiedlicher Substitution (also der ρ -Wert) ist bei den Pyridinen **91** am größten, bei den anderen um etwa eine Größenordnung kleiner, wobei Aryl- **34** und Styrylpyridine **35** eine in etwa gleich große Abhängigkeit aufweisen und die Phenylethynylpyridine **36** nur eine etwa halb so große.

Tabelle 15: Vergleich der erhaltenen ρ -Werte für Konkave Phenylethynylpyridine **33** mit ρ -Werten für substituierte Pyridine **91**, Arylpyridine **34**, Styrylpyridine **35**, Phenylethynylpyridine **36** und Konkaver Pyridine **8** aus der Literatur^{309,311,313}.

	Lösungsmittel	ρ	Fehler
Pyridine 91	H ₂ O	-5.71	0.30
Arylpyridine 34	H ₂ O/EtOH (98:2)	-0.97	0.03
Styrylpyridine 35	H ₂ O/EtOH (98:2)	-0.85	0.07
Phenylethynylpyridine 36	H ₂ O/EtOH (98:2)	-0.44	0.04
Konkave Pyridine 8	EtOH	-2.10	0.18
Konkave Sensoren 33	DCM	-0.20	0.04
Konkave Sensoren 33	MeOH	-0.66	0.096

Das heißt, daß eine Abhängigkeit der Basizität auch bei der Substitution an einem weitentfernten Teil des Moleküls besteht. Eine Delokalisation über das gesamte System ist vorhanden. Durch Vergleich mit den Literaturwerten (die allerdings in einem anderen Lösungsmittelsystem aufgenommen wurden) läßt sich mutmaßen, daß eine Doppelbindung die Delokalisation positiv im Vergleich zur Dreifachbindung beeinflussen müßte, so daß die mit elektronenschiebenden Substituenten versehenen Konkaven Styrylpyridine **32** eine höhere Basizität als die Konkaven Phenylethynylpyridine **33** ihr eigen nennen müßten.

Damit könnte eventuell die Konkurrenz eines zweiten basischen Zentrums in einem Molekül, wie geschehen bei dem dimethylaminosubstituierten Konkaven Sensor **33b**, vermieden werden.

4.4 Solvens-Einflüsse

4.4.1 Einfluß der Substituenten auf die Lage der Absorptionsmaxima in unterschiedlichen Lösungsmitteln

Den Einfluß des Lösungsmittels auf die Absorptionscharakteristik einer Substanz bezeichnet man als Solvatochromie. Für die Bestimmung eines solvatochromen Effektes sind starke Dipole und besonders eine Ladungstrennung innerhalb des Moleküls von besonderem Wert. Im Allgemeinen sind die Verschiebungen im Fall eines Betainzwitterions viel größer als bei anderen ungeladenen Verbindungen, da die unterschiedliche Polarität verschiedener Lösungsmittel auf Dipole, und da besonders auf geladene Spezies, einen großen Unterschied bezüglich der Stabilisierung entweder des Grundzustands oder der angeregten Zustände darstellt.

Für den Fall eines großen Überschusses von Trifluoressigsäure ist davon auszugehen, daß man die protonierte Form der Sensoren erhält.

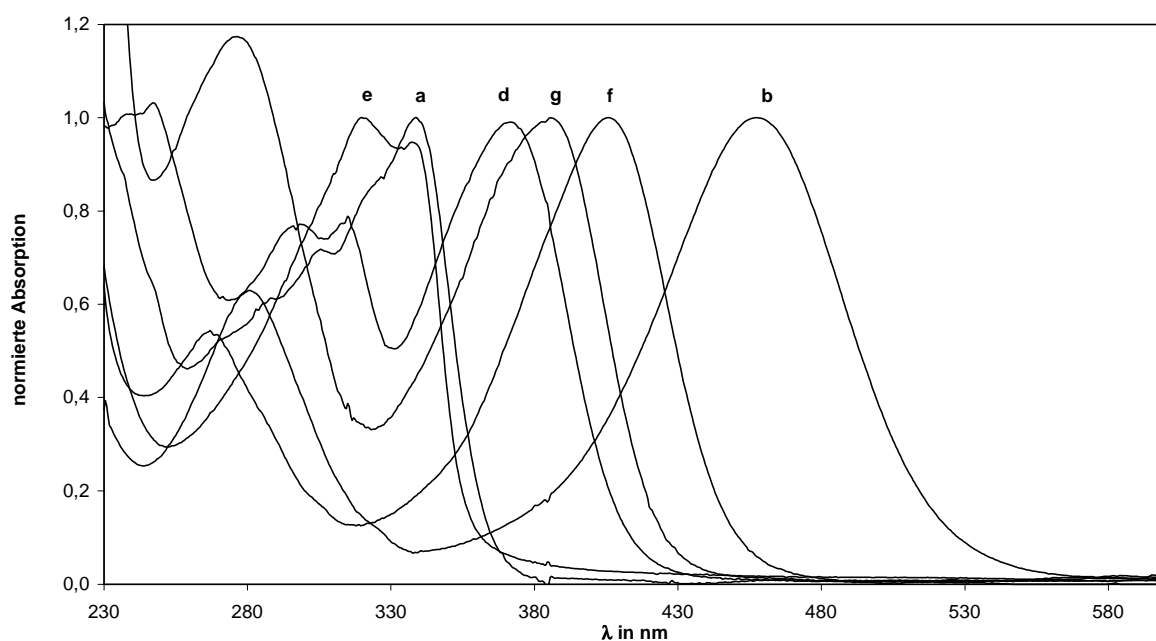


Abbildung 50: UV-Spektren der protonierten Konkaven Phenylethynylpyridine **33a-g** in Dichlormethan. Die Absorption der längstwelligsten Bande ist bei jedem einzelnen Sensor auf 1 normiert. (Zum Vergleich die unprotonierten **33a-g** in Dichlormethan in Abbildung 36).

Wie in Abbildung 50 zu sehen ist, besitzen die protonierten Formen bis auf die protonierte Spezies des nitrosubstituierten Konkaven Phenylethynylpyridins **33e** immer nur eine breite Bande.

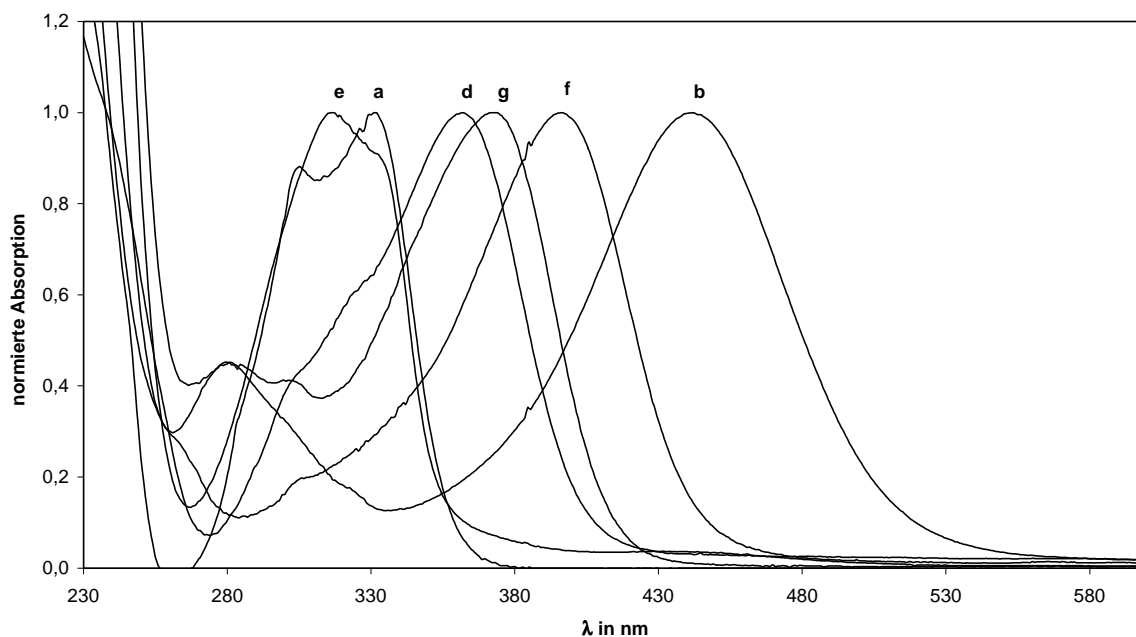


Abbildung 51: UV-Spektren der protonierten Konkaven Phenylethynylpyridine **33a-g** in Methanol. Die Absorption der längstwelligen Bande ist bei jedem einzelnen Sensor auf 1 normiert. (Zum Vergleich die unprotonierten **33a-g** in Methanol in Abbildung 52).

Generell kann man bei Betrachtung der gleichen Sensoren eine Verschiebung des Absorptionsmaximums zu kleineren Wellenlängen beim Wechsel von Dichlormethan zu Methanol feststellen (siehe Tabelle 16). Der Unterschied bei der protonierten Form ist größer als bei der unprotonierten Form (siehe Tabelle 10 und Tabelle 17).

Tabelle 16: Absorptionsmaxima der protonierten Konkaven Phenylethynylpyridine **33a-g** in Dichlormethan und in Methanol. Die Extinktionskoeffizienten sind in $1000 \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ angegeben.

Substanz 33	λ_{max} in nm	ϵ_{max}	λ_{max} in nm	ϵ_{max}
	in Dichlormethan		in Methanol	
a	338.5	28500	305 und 331.5	27400/31100
b	457.5	53800	441.5	46500
d	371.5	39700	362	38400
e	320 und 337	49300/46700	317	50100
f	406	36200	396.5	35300
g	385.5	25100	373.5	26800

Das ist ein solvatochromer Effekt und auf die unterschiedlich gute Stabilisierung der an der Absorption beteiligten Grenzenergieniveaus in den unterschiedlich polaren Lösungsmitteln zurückzuführen.

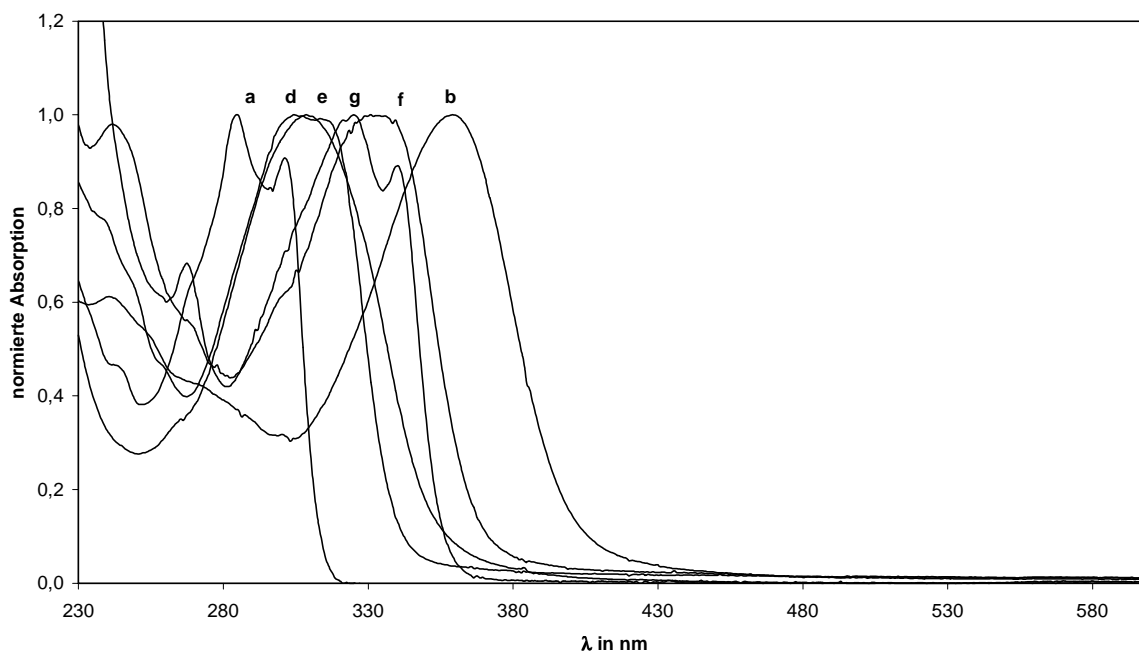


Abbildung 52: UV-Spektren der unterschiedlich substituierten Konkaven Phenylethynylpyridine **33a-g** in Methanol. Die Absorption der längstwelligen Bande ist bei jedem einzelnen Sensor auf 1 normiert. (Zum Vergleich die protonierten **33a-g** in Methanol in Abbildung 51).

Tabelle 17: Absorptionsmaxima und Extinktionskoeffizienten ϵ der Konkaven Phenylethynylpyridine **33a-g** in Methanol (für Dichlormethan siehe Tabelle 10). Die Extinktionskoeffizienten sind in $1000\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ angegeben.

Substanz 33	$\lambda_{\text{max}1}$ in nm	$\epsilon_{\text{max}1}$	$\lambda_{\text{max}2}$ in nm	$\epsilon_{\text{max}2}$
a	284.5	43400	301	39400
b	359	47200	-	-
d	304.5	44800	313.5	44500
e	308.5	44200	-	-
f	331	30200	-	-
g	325	27500	340	24500

Eine Variation des Lösungsmittelsystems bedingt eine Verschiebung der Bandenlagen. Diese Verschiebung ist für die unprotonierten Formen sehr gering. Die Maxima liegen für Methanol leicht zu kürzeren Wellenlängen verschoben, dieser Unterschied ist bei jedem Sensor festzustellen, er fällt jedoch unterschiedlich groß aus. Der Effekt ist mit etwa 6 nm am größten beim nitrosubstituierten Konkaven Phenylethynylpyridin **33e**. Am wenigsten macht er sich bei den elektronenreichen Systemen bemerkbar.

Bei einigen Sensoren macht sich die Änderung des Lösungsmittels auch mehr in einer Veränderung der Bandenform als einer tatsächlichen Verschiebung des Maximum bemerkbar.

In jedem Fall ist beim Lösungsmittelwechsel aber eine reproduzierbare Veränderung des Spektrums zu beobachten (als Beispiel siehe Abbildung 53).

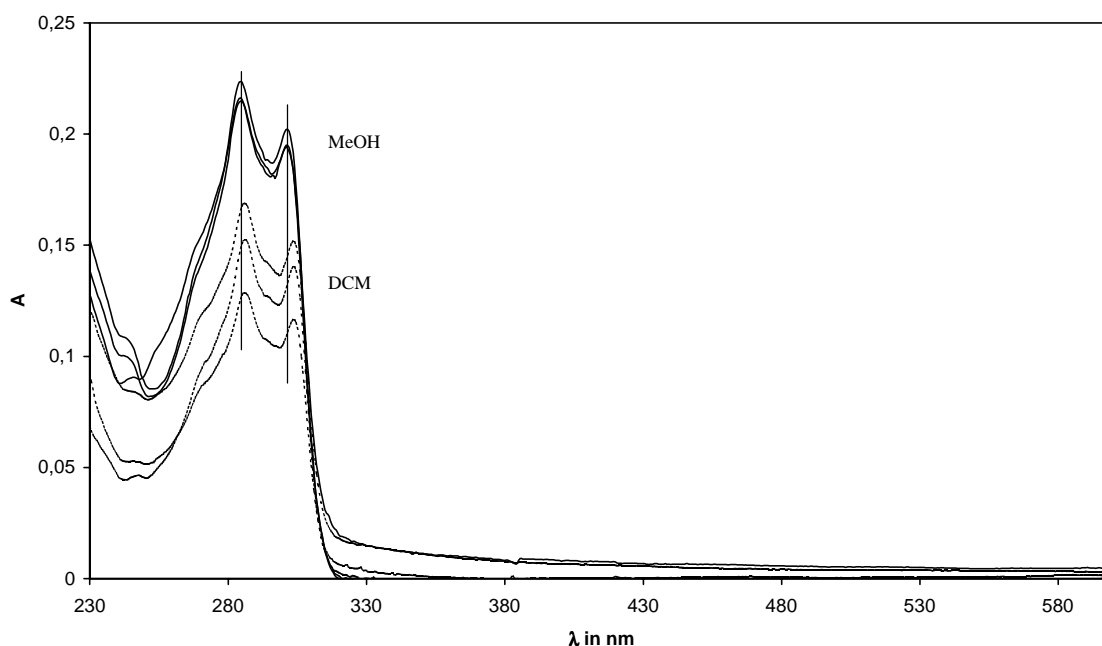


Abbildung 53: UV-Spektren des unsubstituierten Konkaven Phenylethynylpyridins **33a** in Dichlormethan und Methanol (jeweils drei Messungen). Die Werte in Methanol sind die mit leicht unterschiedlichen Konzentrationen gemessenen, die für Dichlormethan sind der Übersichtlichkeit halber mit dem Faktor 0.7 multipliziert und deshalb kleiner.

Die Verschiebung reicht von 2 bis 6 nm. Im Falle des nitrosubstituierten Konkaven Phenylethynylpyridin **33e** ist davon auszugehen, daß die Veränderung auch durch die veränderte Solvatation der Nitrogruppe zustande kommt. Das wäre nicht wünschenswert, wenn man die Wechselwirkungen am anderen Ende des Moleküls beobachten möchte. Außerdem handelt es sich bei **33e** um den am wenigsten basischen Vertreter der ganzen Reihe, so daß eine Wechselwirkung in Form eine Wasserstoffbrücke am Pyridinstickstoff am unwahrscheinlichsten erscheint.

Bei den unsubstituierten Arylethynylpyridinen **33a** und **33g** ist die Verschiebung der Absorptionsmaxima durch Änderung des Lösungsmittel am UV-Spektrum am deutlichsten zu erkennen, da die Bandenform (Zwillingsbande) erhalten bleibt und die Maxima scharf ausgebildet sind. Mit diesen beiden Sensoren wurde deshalb eine Variation des Lösungsmittels von reinem Dichlormethan über Gemische mit Methanol zu reinem Methanol durchgeführt. Die Messungen wurden dabei als Differenzmessung des Lösungsmittelgemisches vor und nach einer Zugabe des Sensors durchgeführt. Es wurden nur die Lagen der Maxima bestimmt und gegen den Methanolgehalt der Mischung aufgetragen (Abbildung 54 und Abbildung 55).

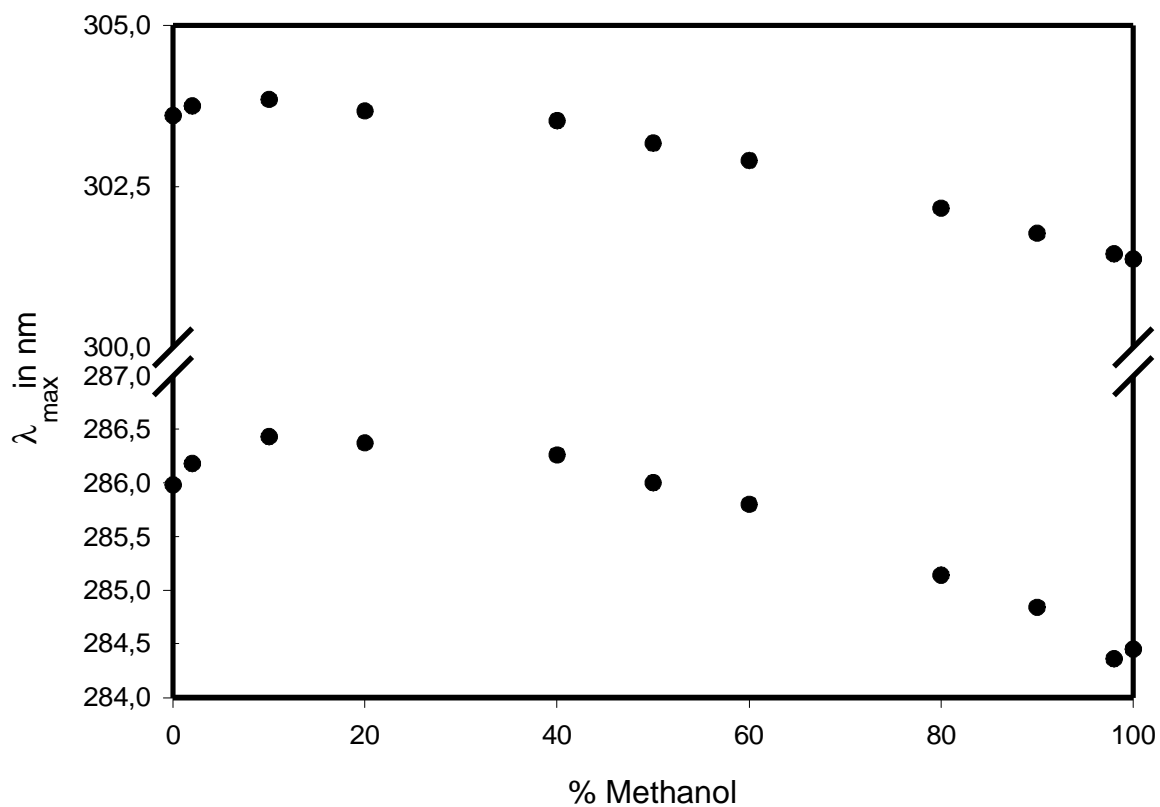


Abbildung 54: Absorptionsmaxima für das unsubstituierte Konkave Phenylethynylpyridin **33a** in Mischungen von Dichlormethan mit Methanol.

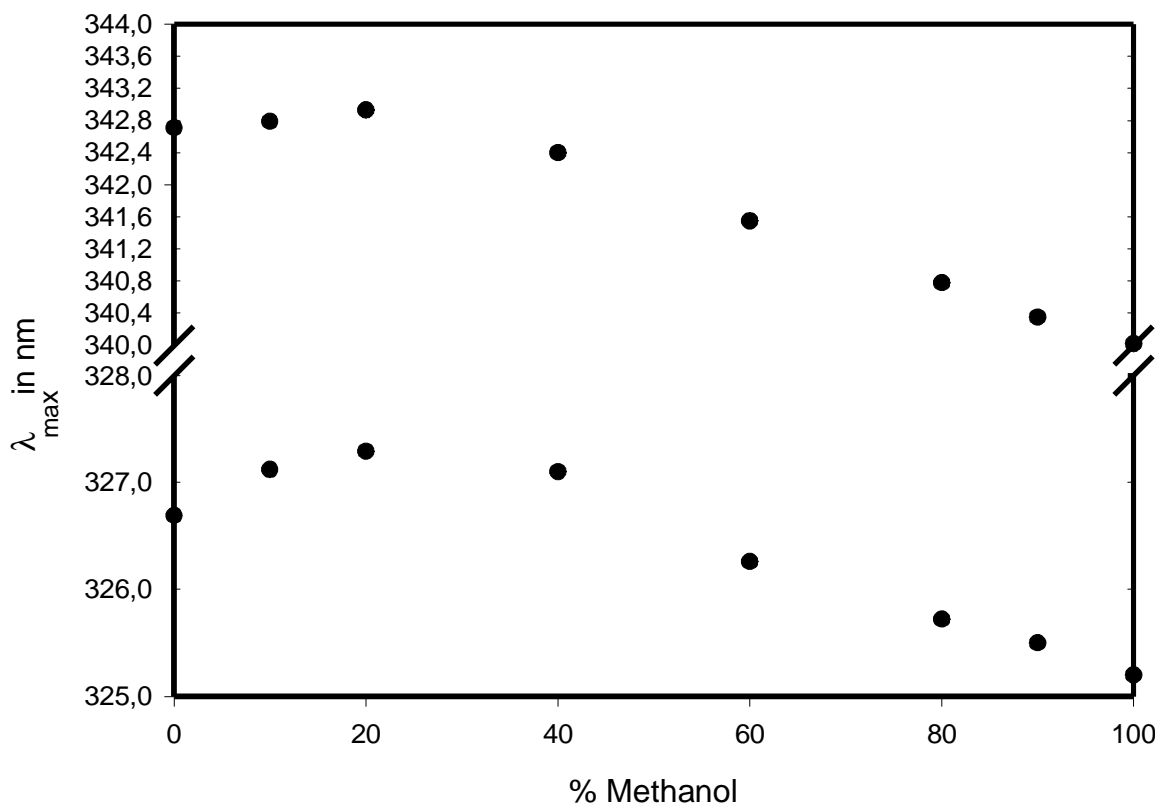


Abbildung 55: Absorptionsmaxima für das Konkave Naphthylethynylpyridin **33g** in Mischungen von Dichlormethan mit Methanol.

Zu erkennen ist erst eine Verschiebung des Absorptionsmaximums zu größeren Wellenlängen, dieses Maximum wird bei etwa 20% Methanol durchschritten, dann folgt eine Abnahme der Wellenlänge maximaler Absorption, um näherungsweise linear dem Wert in reinem Methanol entgegenzustreben.

Ein Unterschied zwischen den beiden verschiedenen Lösungsmitteln ist auszumachen. Aufgrund des Kurvenverlaufs ist anzunehmen, daß der Unterschied zwischen reinem Dichlormethan und reinem Methanol in einer unterschiedlichen Solvation des gesamten delokalisierten π -Systems besteht. Der Anstieg im linken Teil des Graphen bis zu einem Methanolgehalt von etwa 20% bleibt rätselhaft. Dieser Anstieg könnte jedoch auf die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke hindeuten, man erhält eine Spezies mit maximaler Wellenlänge des Absorptionsmaximums. Bei höheren Gehalten an Methanol wird dieses System jetzt von allen Seiten von Methanol umgeben und die Wellenlänge nimmt ab und entspricht letztendlich dem Wert in reinem Methanol.

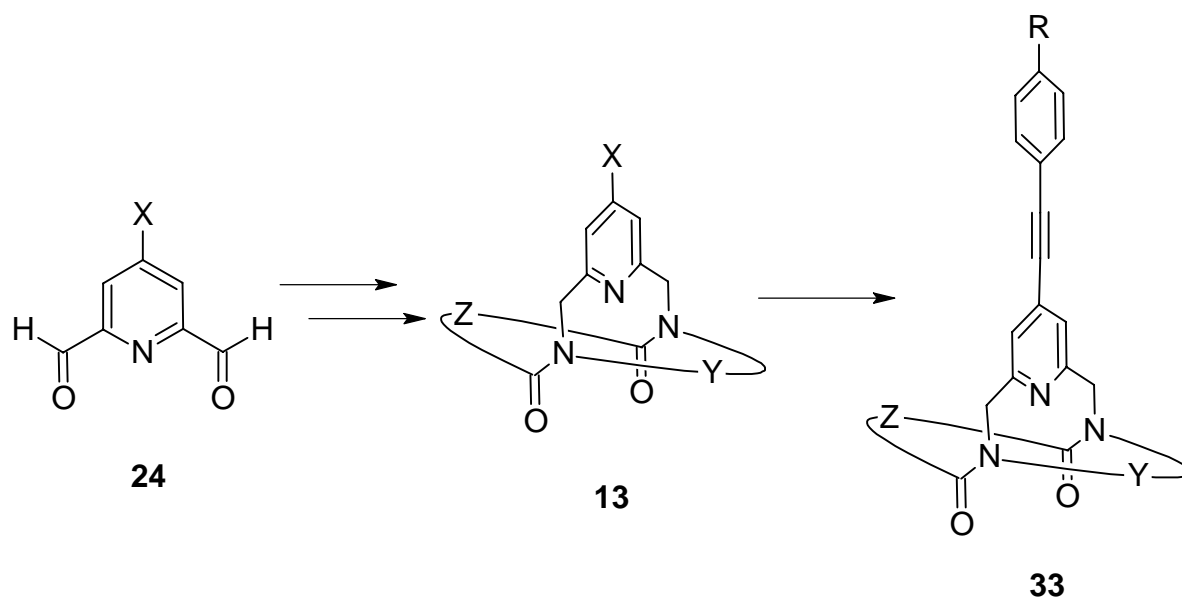
Die Sensoren vermögen die Solvation des π -Systems in Dichlormethan und Methanol über die unterschiedliche Lage der Absorptionsmaxima festzustellen. Ein nichtlinearer Effekt, der auf eine Wasserstoffbrücke am Pyridinstickstoff zu einem Methanolmolekül im konkaven Hohlraum scheint vorhanden zu sein. Eine Nutzung dieses Effekts zur Messung von Wasserstoffbrücken ist aufgrund seiner geringen Größe (um 0.5 nm) fraglich.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war die Synthese eines Konkaven Pyridins vom Typ **1**, welches durch eine Änderung der UV/VIS-Absorptionscharakteristik eine Wechselwirkung am Pyridinstickstoff signalisiert: Eines Konkaven Sensors also.

Verschiedene konvergente Syntheserouten wurden aufgezeigt, um zu Molekülen zu gelangen, die ein delocalisiertes π -System in Konjugation mit einem Konkaven Pyridin besitzen. Die einzelnen Synthesewege wurden hinsichtlich ihrer Praktikabilität anhand von Vorüberlegungen und -versuchen bewertet. Die vielversprechendsten Wege wurden auf ihre Durchführbarkeit getestet.

Dazu mußten zunächst die entsprechenden Bausteine synthetisiert werden. So wurden u. a. drei neue Konkave Pyridine (das methylsubstituierte **8a**, das bromsubstituierte **13b** und das iodsubstituierte **13c**) im Gramm-Maßstab synthetisiert sowie charakterisiert. Die meisten anderen für die Arylkupplungen notwendigen Bausteine sind literaturbekannt, mußten aber oft in mehrstufigen Synthesen erst hergestellt werden.



Von den konvergenten Synthesen erwies sich die Aldolkondensation als ungeeignet, da die dafür notwendige Deprotonierung der Methylgruppe an **8a** nicht zu bewerkstelligen ist, ohne die Substanz zu vernichten. Auch die Heck-Kupplung zu Konkaven Styrylpyridinen **32** konnte nicht überzeugen. Wahrscheinlich ist die hohe Polymerisationsneigung der Styrole, verknüpft mit der grundlegenden Problematik einer Heck-Kupplung mit sehr elektronenreichen Alkenen, für das Scheitern dieses Weges verantwortlich.

Die palladiumkatalysierte Kupplung eines substituierten Arylethins mit dem iodsubstituierten Konkaven Pyridin **13c** eröffnet den Zugang zur Klasse der Konkaven Phenylethynylpyridine

33. Mittels dieser, auch Sonogashira-Kupplung genannten Reaktion, konnte eine große Zahl unterschiedlich substituierter Konkaver Phenylethynylpyridine **33** und Phenylethynylpyridindiester **58** dargestellt und charakterisiert werden. Die Kupplung selbst konnte in Ausbeuten von 70 bis 80% durchgeführt werden. Da die einzelnen Kupplungsbausteine im Gramm-Maßstab zur Verfügung stehen, ist eine Synthese in größerem Maßstab (bis 5 g) möglich. Die Konformerernteilung (*E* und *Z* zweier Amidgruppen) aller neuen Konkaven Reagentien wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt und gleicht der Verteilung bei schon früher synthetisierten Konkaven Pyridinen.

Die synthetisierten Sensoren wurden UV/VIS-spektroskopisch untersucht. Sie zeigen die angestrebte Absorption bei höheren Wellenlängen, teilweise schon im sichtbaren Wellenlängenbereich. Die protonierten Formen absorbieren allesamt in noch höheren Wellenlängenbereichen. Die relativen Basizitäten wurden durch Titration der Sensoren mit Trifluoressigsäure in zwei verschiedenen Lösungsmitteln (Dichlormethan und Methanol) bestimmt.

Es konnte gezeigt werden, daß die Basizität der Konkaven Phenylethynylpyridine **33** von der Substitution des konjugierten π -Systems abhängt. Diese Abhängigkeit ist in dem polaren Lösungsmittel Methanol stärker ausgeprägt als in Dichlormethan (ρ -Werte von -0.6, respektive -0.2). Ausgeprägter Elektronenreichtum des delokalisierten π -Systems führt zu Sensoren mit höherer Basizität.

Die Protonierung eines Konkaven Phenylethynylpyridins **33** kann spektroskopisch von einer Solvation in einem polaren Lösungsmittel unterschieden werden. In allen Fällen (protoniert und auch unprotoniert) kann ein kleiner solvatochromer Effekt (2 bis 6 nm, bzw. um 10 nm) beim Wechsel des Lösungsmittels von Dichlormethan auf Methanol festgestellt werden. Damit ist eine Unterscheidung unterschiedlicher Solvation des gesamten π -Systems möglich.

Bei zwei Sensoren (**33a** und **33g**) konnte gezeigt werden, daß ein nichtlinearer Verlauf beim Wechsel des Lösungsmittels von Dichlormethan auf Methanol vorliegt. Eventuell könnte dies als Vorliegen einer Wasserstoffbrücke interpretiert werden.

Eine Modifikation der synthetisierten Systeme zu noch elektronenreicheren Systemen könnte diesen Effekt verstärken und bestätigen helfen.

Vor allem der Austausch der Dreifachbindung durch eine Doppelbindung könnte, wie ein Literaturvergleich von Hammett ρ -Werten bei nichtkonkaven Pyridinen zeigt, die Delokalisation signifikant verstärken und damit auch die relative Basizität, sofern es sich beim Substituenten in *p*-Stellung um einen elektronenreichen Substituenten handelt. Damit sollte auch der ungewollte Effekt der (durch ¹⁵N-NMR-Spektroskopie gezeigt) konkurrierenden Protonierung bei Aminsubstitution des Konkaven Phenylethynylpyridins am Dialkylaminostickstoff hoffentlich verringert werden können.

Der Weg zu den Konkaven Styrylpyridinen **32** wurde im Ansatz gewiesen und nutzt die zugänglich gemachten Bausteine: Die Stille-Reaktion eines halogensubstituierten Konkaven Pyridins **13c** mit einer Zinnalkenylverbindung.

Zusätzlich besteht die Möglichkeit, durch die Untersuchung der bereits in dieser Arbeit synthetisierten Sensoren mit anderen Alkoholen, sowohl sterisch anspruchsvolleren als auch acideren Alkoholen, Näheres über die exakte Natur dieses nichtlinearen Effekts bei Lösungsmittelvariation in Erfahrung zu bringen.

Nachdem die direkten Wechselwirkungen mit Alkoholen untersucht worden sein werden, könnten die Konkaven Phenylethynylpyridine dann direkt in die Addition eines Alkohols an ein Keten eingesetzt werden, um den Mechanismus zu studieren. Bei der direkten Untersuchung der Addition eines Alkohols an ein Keten kommt erschwerend hinzu, daß die Ketene selbst intensiv farbig sind. Hier braucht man einen Sensor, der in einem anderen Bereich des UV- oder sichtbaren Lichts absorbiert als das im Überschuß eingesetzte Keten. Möglich ist auch die Ausnutzung der Fluoreszenz, hier steht mit dem naphthylsubstituierten Konkaven Pyridin **33g** ein vielversprechender Kandidat zur Verfügung.

Die templatgesteuerte Synthese von Diiminmakrocyclen, eine Synthesestufe der Gesamtsynthese der Konkaven Pyridine **1**, wurde genutzt, um erstmals in einer vielfältigen Mischung mit mehreren ähnlichen Bausteinen im dynamischen Gleichgewicht stehender Moleküle (Virtuelle Kombinatorische Bibliothek, VCL) durch Zugabe unterschiedlicher Template einzeln ein bestimmtes Molekül zu selektieren und zu analysen. Damit ist es erstmals möglich, durch Zugabe unterschiedlicher Template jeweils ein anderes Molekül aus der gleichen Reaktionsmischung zu selektieren oder durch gleichzeitige Zugabe mehrerer Template, diese Moleküle parallel in einem Ansatz aufzubauen.

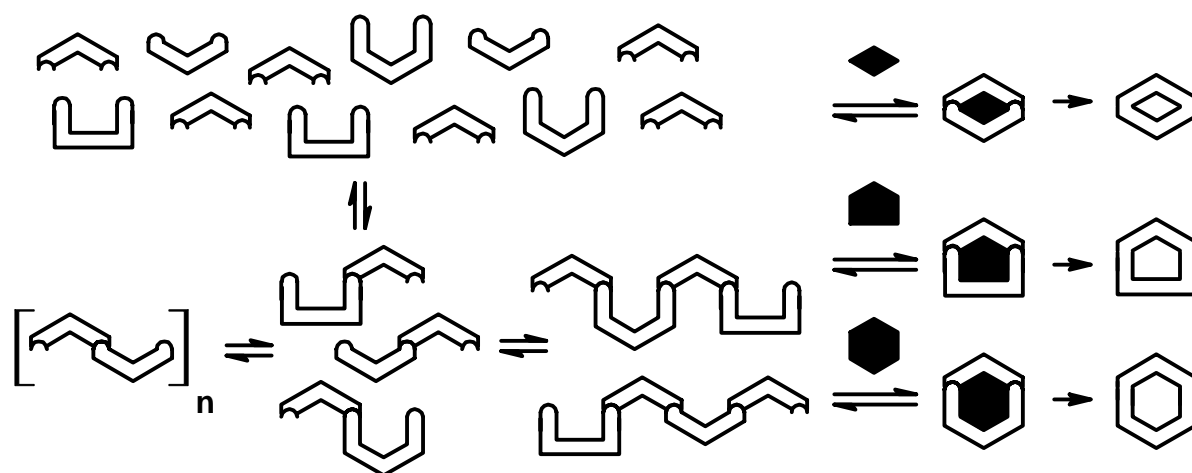
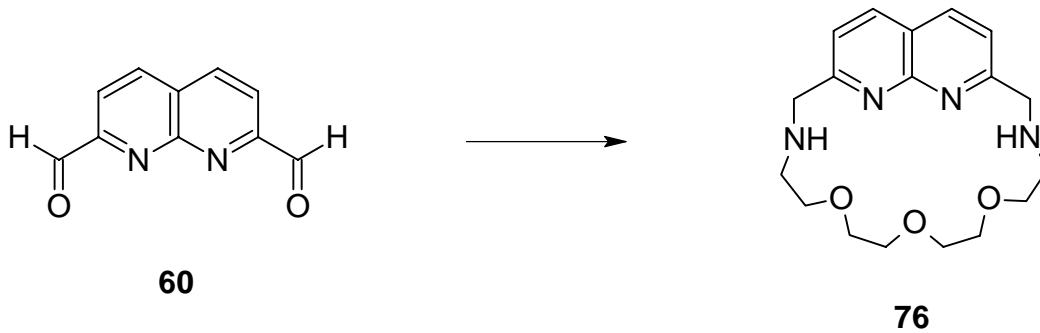


Abbildung 56: Erstmals realisierte Virtuelle Kombinatorische Bibliothek (VCL) mit der Möglichkeit aus ein und derselben Reaktionsmischung durch Zugabe unterschiedlicher Template verschiedene Moleküle zu selektieren oder auch diese parallel zu synthetisieren.

In dieser Arbeit wurde nur die eine Hälfte der Makrocyclenbausteine (die Diamine **5**) variiert. Durch Variation des Pyridindialdehyds sollte es möglich sein, dieses Konzept noch zu erweitern. Dazu wurde die Synthese anderer Kernbausteine (Dialdehyde) durchgeführt. So konnte erstmals auf diesem Weg ein Naphthyridinmakrocyclen (**76**) massenspektroskopisch

nachgewiesen werden. Für eine Synthese in großem Maßstab fehlt allerdings noch das optimale Templat. Für den Fall einer Chinolinkerneinheit wurden die Probleme der Synthese erörtert und es konnte ein Weg zu den Ausgangsstoffen der Makrocyclensynthese gezeigt werden.



Als fundamentale Erkenntnis ergibt sich, daß die reversible Reaktion mit gezielter Stabilisierung des gewünschten Makrocyclus einen guten Weg zur Synthese von Makrocyclen darstellt. Durch die Reversibilität der Reaktion existiert ein Reparaturmechanismus über das zugrundeliegende Gleichgewicht, so daß das gewünschte Zielmolekül aus ungewollten Reaktionskanälen herausgehalten werden kann und in sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden kann.

An nachfolgenden Generationen wird es nun liegen, der Natur noch mehr Geheimnisse zu entlocken.

Di mi se mai fu fatta alcuna cosa.

Sag mir, ob jemals irgendetwas beendet worden ist!

Leonardo da Vinci

Nach dem Spiel

ist vor dem Spiel.

Sepp Herberger

Experimenteller Teil

6 Verwendete Geräte und Substanzen

6.1 Verwendete Geräte

UV/Vis-Spektren:

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

Standardquarzküvetten QS mit dem Probenvolumen von 3 ml.

Tandemquarzküvetten QS mit dem Probenvolumen von zweimal 1 ml.

Schmelzpunkte:

Schmelzpunktbestimmungsgerät nach Dr. Tottoli, Fa. Büchi (bis 250°C).

Electrothermal Melting Point Apparatus, Fa. Electrothermal Engineering Ltd. (bis 350°C).

IR-Spektren:

1600 Series FT-IR-Spektrometer, Fa. Perkin Elmer, Überlingen.

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

¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und ¹⁵N-NMR-Spektren:

200 MHz: NMR Spektrometer AC 200, Fa. Bruker, Karlsruhe.

300 MHz: NMR Spektrometer AM 300, Fa. Bruker, Karlsruhe.

500 MHz: NMR Spektrometer DRX 500, Fa. Bruker, Karlsruhe.

Die angegebene Resonanzfrequenz gilt für ¹H-Kerne.

Als interner Standard für ¹H- und ¹³C-Messungen wurde Tetramethylsilan (TMS) benutzt, die Absicherung der Zuordnung der OH- bzw. NH-Protonen erfolgte mittels D₂O-Austausch.

Bei der ¹⁵N-Messung wurde als interner Standard Nitromethan verwendet.

Massenspektren:

Massenspektrometer MAT 8200, Fa. Finnigan, Bremen.

Massenspektrometer MAT 8230, Fa. Finnigan, Bremen.

MALDI-TOF-Massenspektrometer Biflex III, Fa. Bruker-Daltonics, Karlsruhe.

Elementaranalysen:

Elemental Analyzer 240, Fa. Perkin Elmer, Überlingen.

VarioEL, Fa. Elementaranalysensysteme GmbH, Hanau.

6.2 Verwendete Chemikalien

6.2.1 Eingesetzte Substanzen

Acetessigester, >98%, Fa. Merck.

Acetoacetamid, >98%, Fa. Fluka.

Acetylaceton, >98%, Fa. Fluka.

Acetylchlorid, >98%, Fa. Merck.

2-Amino-6-methylpyridin (**63**), >98%, Fa. Fluka.

Anthracen (**52**), >95%, Fa. Fluka.

Bariumchlorid Dihydrat, >99%, Fa. Fluka.

Benzol, >99%, Fa. Fluka.

Biphenyl, >98%, Fa. Fluka.

Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid, >98%, Fa. Fluka.

Bromanthracen (**51**), >94%, wurde freundlicherweise von M. Deichmann zur Verfügung gestellt.

Calciumchlorid, wasserfrei, >97%, Fa. Fluka.

Chlorwasserstoff, ges. ethanolische Lösung, wurde durch Einleiten von trockenem HCl-Gas in trockenem Ethanol erhalten.

Crotonaldehyd, >98%, Fa. Fluka.

1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan (**5a**), >98%, Fa. Aldrich.

1,14-Diamino-3,6,9,12-tetraoxatetradecan (**5c**), synthetisiert nach Literaturvorschrift³¹⁴.

1,11-Diamino-3,6,9-trioxaundecan (**5b**), synthetisiert nach Literaturvorschrift^{75,76}.

2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzochinon (DDQ), zur Synthese, Fa. Merck.

N,N-Diethylanilin (**53c**), >98%, Fa. Fluka.

3,5-Dimethylanilin, >97%, Fa. Fluka.

N,N-Dimethylanilin (**53b**), >98%, Fa. Fluka.

Diphenylether, >98%, Fa. Fluka.

Dodecandisäuredichlorid (**22**), >98%, Fa. Aldrich.

Guanidiniumhydrochlorid, >99%, Fa. Fluka.
Iod, >99.5%, Fa. Fluka.
4-Iodanisol (**48d**), >98%, Fa. Acros.
1-Iodnaphthalin (**48g**), >97%, Fa. Aldrich.
1-Iod-4-nitrobenzol (**48e**), >98%, Fa. Aldrich.
Iodwasserstoffsäure, 57% ige wäßrige Lösung, Fa. Merck.
Kaliumcarbonat, reinst, Fa. Merck.
Kupfer(I)iodid, >98%, Fa. Fluka.
Kupfer(II)sulfat, >99%, Fa. Fluka.
Magnesiumchlorid Hexahydrat, p. a., Fa. Merck.
Methyliodid, >99%, Fa. Merck.
Naphthalin (**56**), >98%, Fa. Fluka.
Natriumborhydrid, >96%, Fa. Fluka.
Natriumiodid, >99%, Fa. Fluka.
Natriummethanolat, >95%, Fa. Fluka.
Natriumthiosulfat, >98%, Fa. Fluka.
Palladium auf Calciumcarbonat, 10%, Fa. Merck.
Paraffinöl, hochsiedend, Fa. Merck.
Phenylacetylen (**47a**), >98%, Fa. Janssen.
Phosphorpentabromid, >98%, Fa. Merck.
Phosphorpentachlorid, >98%, Fa. Fluka.
Phosphorige Säure, >98%, Fa. Riedel-de-Haën.
Phosphorylchlorid, >98%, Fa. Fluka.
Polyphosphorsäure, >83%, Fa. Fluka.
2,6-Pyridindicarbaldehyd (**4a**), wurde nach Literaturvorschrift^{75,315} synthetisiert.
Selendioxid, 97%, Fa. Fluka.
Strontiumchlorid Hexahydrat, p. a., Fa. Riedel-de-Haën.
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), >97%, Fa. Fluka.
m-Toluidin, 98%, Fa. Fluka.
o-Toluidin, 98%, Fa. Fluka.
Tributylzinnhydrid, >97%, Fa. Aldrich.
1,3,5-Trimethoxybenzol (**54**), >99%, Fa. Aldrich.

Trimethylsilylacetylen, >98%, Fa. Aldrich.

Zinkchlorid, 98%, Fa. Fluka.

Die anderen eingesetzten Substanzen waren von technischer Qualität und wurden vor der Verwendung nicht weiter aufbereitet.

6.2.2 Verwendete Lösungsmittel

Aceton, wurde über Nacht über Phosphorpentoxid stehengelassen, abdekantiert und destilliert.

Acetonitril, wurde trocken gekauft, >99.5%, Fa. Fluka, und über Molsieb aufbewahrt.

Chloroform, wurde einfach destilliert.

Cyclohexan, wurde von Kaliumhydroxid abdestilliert.

Dichlormethan, wurde von Calciumhydrid abdestilliert.

Diethylether, wurde von Kaliumhydroxid abdestilliert, zur Trocknung wurde zusätzlich von Natrium abdestilliert.

1,4-Dioxan, wurde von Kaliumhydroxid abdestilliert, zur Trocknung wurde zusätzlich von Natrium abdestilliert.

Essigsäurediethylester, wurde von Calciumchlorid/Calciumcarbonat abdestilliert und über Aluminiumoxid (basisch) gesäult.

Ethanol, wurde zur Trocknung von Natrium abdestilliert.

Methanol, wurde zur Trocknung von Magnesium abdestilliert.

n-Pentan, wurde von Kaliumhydroxid abdestilliert.

Tetrahydrofuran, wurde von Kaliumhydroxid abdestilliert, zur Trocknung wurde zusätzlich von Lithiumaluminiumhydrid und Triphenylmethan nach Rotfärbung abdestilliert.

Tetrachlorkohlenstoff, wurde destilliert, die ersten 10% wurden verworfen.

Toluol, wurde zur Trocknung von Natrium abdestilliert.

Triethylamin, wurde einfach destilliert, die ersten 10% wurden verworfen.

6.2.3 Adsorbentien

Aluminiumoxid N, Fa. Macherey-Nagel.

Celite[®], Fa. Fluka.

Kieselgel, 0.04-0.063 mm, Fa. Macherey-Nagel.

Kieselgur, gegläht und gereinigt, Fa. Fluka.

DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Fa. Merck-Schuchardt.

DC-Fertigfolien POLYGRAM[®] ALOX N/UV₂₅₄, Fa. Macherey-Nagel.

6.3 Verwendete Software

ACD 3.6, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto.

Beilstein Crossfire, Fa. Beilstein Informationssystem GmbH, Frankfurt a. M.

CorelDraw 7.0, Corel Corporation, Ottawa.

Excel 97, Fa. Microsoft, Seattle.

Sigmaplot for Windows 4.01, SPSS Inc., Chicago.

UVWinLab 2.0, Fa. Perkin Elmer, Überlingen.

WINNMR 6.0, Fa. Bruker-Franzen Analytik GmbH, Karlsruhe.

Word 97³¹⁶, Fa. Microsoft, Seattle.

7 Synthesen

7.1 Darstellung der 4-Halogenpyridin-2,6-dicarbaldehyde 24b und 24c

7.1.1 Chelidonsäure (10) und Chelidamsäure (9)

Diese beiden heterocyclischen Disäuren wurden nach einer literaturbekannten Synthesevorschrift¹³⁰⁻¹³² hergestellt, die gemessenen spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur beschriebenen.

7.1.2 4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (11a)

61.3 g (373 mmol) Chelidamsäure (9) und 229 g (1.09 mol) Phosphorpentachlorid wurden in 275 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben und 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen des Ansatzes wurden tropfenweise 300 ml trockenes Methanol zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt. Diese Prozedur wurde mit 150 ml Methanol wiederholt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz dann auf 600 ml Eiswasser gegeben. Durch Filtration wurde ein brauner Feststoff abgetrennt. Dieser wurde mit Methanol/Wasser (1:1) gewaschen und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 33.6 g (39%)

Lit^{134,138}: 69%

Schmp.: 142°C

Lit¹³⁸: 142-143°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.04 (s, 6 H, OCH₃), 8.30 (s, 2 H, Py-H).

C₉H₈ClNO₄: 229.617 g mol⁻¹

7.1.3 4-Brompyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (11b)

17 g (84 mmol) Chelidamsäure (9) und 154 g (357 mmol) Phosphorpentabromid wurden in 250 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff gegeben und 15 h unter Rückfluß erhitzt. Sofort setzte eine heftige Bromentwicklung ein, die mit fortschreitender Versuchsdauer zum Erliegen kam. Nach dem Abkühlen wurden tropfenweise 300 ml trockenes Methanol zugegeben. Der Ansatz wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt, danach wurden die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach Zugabe von 80 ml Methanol wurde die Reaktionsmischung nochmals 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz auf 300 ml Eiswasser gegeben.

Durch Filtration wurde ein brauner Feststoff abgetrennt. Dieser wurde mit Methanol/Wasser (1:1) gewaschen und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 8.8 g (35%)

Lit¹³⁹: 70%

Schmp.: 142°C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (w), 3077 (w), 3052 (w), 1721 (s, C=O), 1573 (m, Aromat), 1444 (s), 1331 (s), 1264 (s, C-O), 1149 (s), 736 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.04 (s, 6 H, OCH₃), 8.48 (s, 2 H, Py-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 53.40 (q, CH₃), 124.85 (s, Py-C4), 131.32 (d, Py-C3, Py-C5), 149.07 (s, Py-C2, Py-C6), 163.95 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 275 (1.7) [M(⁸¹Br)⁺], 273 (1.8) [M(⁷⁹Br)⁺], 245 (13), 243 (13), 217 (98), 215 (100), 171 (43).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 276 (98) [M(⁸¹Br)⁺+1], 274 (100) [M(⁷⁹Br)⁺+1], 230 (51).

C₉H₈BrNO₄: 274.068 gmol⁻¹

7.1.4 4-Brom-2,6-bis(hydroxymethyl)pyridin (16b)

7.5 g (27 mmol) 4-Brompyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11b**) wurden in 120 ml trockenem Methanol gelöst. Dann wurden unter Eiskühlung portionsweise 5.50 g (145 mmol) Natriumborhydrid innerhalb von 1 h hinzugegeben. Der Ansatz wurde 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 25 ml Aceton zur Vernichtung des nicht umgesetzten Natriumborhydrids wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit 30 ml ges. Kaliumcarbonatlösung 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 50 ml dest. Wasser wurde die wäßrige Phase 3 d im Extraktor mit Chloroform extrahiert. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt. Ein hellbrauner Feststoff blieb zurück.

Ausbeute: 3.02 g (51%)

Lit¹⁵³: 53-86%

Schmp.: 160°C

Lit¹⁵³: 162-164°C

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 4.69 (s, 4 H, CH₂), 7.65 (s, 2 H, Py-H).

C₇H₈BrNO₂: 218.048 gmol⁻¹

7.1.5 4-Brompyridin-2,6-dicarbaldehyd (24b)

3.02 g (13.9 mmol) 4-Brom-2,6-bis(hydroxymethyl)pyridin (**16b**) und 1.22 g (11.0 mmol) Selendioxid wurden in 100 ml trockenes Dioxan, das mit 4 ml Wasser versetzt wurde,

gegeben. Die Suspension wurde unter Rückfluß erhitzt, bis sich der Bisaldehyd gebildet hatte (6 h, DC-Kontrolle, siehe unten).

Das entstandene Selen wurde über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit Essigester/Dichlormethan (3:1, $R_f = 0.61$) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2.69 g (90%)

Schmp.: 155°C

Lit¹⁵⁴: 171.5-172.5°C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3065 \text{ cm}^{-1}$ (w, CH), 2847 (w, H-C=O), 1703 (s, C=O), 1567 (m, Aromat), 1348 (m), 1258 (m), 939 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.30$ (s, 2 H, Py-*H*), 10.13 (s, 2 H, CHO).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 215 (18) [M(⁸¹Br)⁺], 213 (15) [M(⁷⁹Br)⁺], 187 (64), 185 (65), 78 (100).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 216 (100) [M(⁸¹Br)⁺+1], 214 (97) [M(⁷⁹Br)⁺+1], 170 (33).

C₇H₄BrNO₂: 214.016 gmol⁻¹

7.1.6 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäure (23)

Zu 28.4 g (136 mmol) 4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11a**) und 3.4 g (41 mmol) phosphorige Säure wurden unter Eiskühlung 128 ml 57%ige Iodwasserstoff-Lösung gegeben. Der Ansatz wurde bis zum Rückfluß erhitzt und Methyljodid (bei 42°C) abdestilliert. Nach Austausch des Kühlers wurde noch weitere 5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung ließ man auf etwa 90°C abkühlen und gab mittels Tropftrichter 20 ml 10 M Natronlauge und anschließend 75 ml dest. Wasser hinzu.

Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Dabei fiel ein heller Feststoff aus. Dieser wurde abfiltriert und mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Der beigefarbene Feststoff wurde über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 34.3 g (90%)

Schmp.: 206°C

Lit¹⁵¹: 208°C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3466 \text{ cm}^{-1}$ (m, COOH), 1734 (s, C=O), 1560 (s, Aromat), 1311 (m, OH), 1207 (m), 1172 (m), 896 (w), 784 (w), 681 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): $\delta = 8.68$ (s, 2 H, Py-*H*).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 293 (1.6) [M⁺], 249 (100), 231 (55), 76 (30).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 308 (98) [M⁺+CH₃], 294 (100) [M⁺+1], 250 (26), 168 (12).

C₇H₄INO₄: 293.015 gmol⁻¹

7.1.7 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (11c)

34.3 g (117 mmol) 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäure (**23**) wurden in 100 ml trockenem Methanol vorgelegt. Dazu wurden vorsichtig 1.5 ml konz. Schwefelsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 h unter Rückfluß erhitzt. Der größte Teil des Lösungsmittels wurde i. Vak. entfernt. Die verbleibende Reaktionsmischung wurde mit ges. Natriumhydrogen-carbonatlösung neutralisiert.

Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 25 g (70%)

Schmp.: 173°C

Lit¹⁵¹: 168°C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3434 cm⁻¹ (w), 3066 (w), 2948 (w, CH₂), 1725 (s, C=O), 1711(s), 1566 (s, Aromat), 1443 (m), 1326 (s), 1263 (s, C-O), 1144 (m), 717 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.03 (s, 6 H, OCH₃), 8.67 (s, 2 H, Py-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 53.37 (q, CH₃), 106.88 (s, Py-C4), 137.07 (d, Py-C3, Py-C5), 148.28 (s, Py-C2, Py-C6), 163.81 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 321 (8) [M⁺], 291 (23), 263 (100), 231 (31).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 322 (100) [M⁺+1], 196 (41).

C₉H₈INO₄: 321.069 g mol⁻¹

7.1.8 2,6-Bis(hydroxymethyl)-4-iodpyridin (16c)

25.0 g (77.9 mmol) 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11c**) wurden in 200 ml trockenem Methanol gelöst. Dann wurden unter Eiskühlung portionsweise 13.5 g (245 mol) Natriumborhydrid innerhalb von 45 min hinzugegeben. Der Ansatz wurde 17 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 30 ml Aceton zur Vernichtung des nicht umgesetzten Natriumborhydrids wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit 30 ml ges. Kaliumcarbonatlösung 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 45 ml dest. Wasser wurde die wäßrige Phase 3 d im Extraktor mit Chloroform extrahiert. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 14.3 g (70%)

Lit¹⁵³: 70-89%

Schmp.: 153°C

Lit¹⁵³: 153°C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 cm⁻¹ (s, OH), 3060 (s, Ar-H), 1560 (s, Aromat), 1350 (m, C-O), 855 (m), 800 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ = 4.43 (br. s, 4 H, CH₂), 7.78 (s, 2 H, Py-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ = 63.40 (t, CH₂), 107.20 (s, Py-C4), 128.00 (d, Py-C3, Py-C5), 160.45 (s, Py-C2, Py-C6).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 265 (19) [M⁺], 264 (25), 247 (18), 83 (100).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 266 (100) [M⁺+1], 140 (84).

C₇N₈INO₂: 265.065 g mol⁻¹

7.1.9 4-Iodpyridin-2,6-dicarbaldehyd (24c)

14.3 g (54.2 mmol) 2,6-Bis(hydroxymethyl)-4-iodpyridin (**16c**) und 6.00 g (54.2 mmol) Selendioxid wurden in 300 ml trockenes Dioxan, das mit 4 ml Wasser versetzt wurde, gegeben. Die Suspension wurde unter Rückfluß erhitzt, bis sich der Bisaldehyd **24c** gebildet hatte (5.5 h, DC-Kontrolle, siehe unten).

Das entstandene Selen wurde über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit Essigester/Dichlormethan (3:1, R_f = 0.64) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 12.6 g (90%)

Schmp.: 151-155°C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3056 cm⁻¹ (w, CH), 2842 (w, H-CO), 1702 (s, C=O), 1558 (m, Aromat), 1348 (m), 1261 (m), 936 (m, Ar-C-H), 696 (m, Ar-C-H), 652 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 10.09 (s, 2 H, CHO), 8.50 (s, 2 H, Py-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 107.5 (s, Py-C4), 134.4 (d, Py-C3, Py-C5), 152.8 (s, Py-C2, Py-C6), 191.1 (d, CHO).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 261 (98) [M⁺], 233 (100), 205 (20), 78 (49).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 262 (100) [M⁺+1].

C₇H₄INO₂: 261.017 g mol⁻¹

Eine Charakterisierung findet durch erfolgreiche Umsetzung zur nächsten Stufe statt.

7.2 Aufbau der Bimakrocyclen 13b und 13c

7.2.1 19-Brom-3,15,21-triaza-6,9,12-trioxabicyclo[15.3.1]heneicosa-1(21),17,19-trien (26b)

650 mg (3.03 mmol) 4-Brompyridin-2,6-dicarbaldehyd (**24b**) und 333 mg (3.00 mmol) Calciumchlorid wurden in 100 ml trockenem Methanol gelöst. Innerhalb von 30 min wurden 580 mg (3.02 mmol) Diamin **5b**, gelöst in 30 ml trockenem Methanol, hinzugegropft. Anschließend wurde 1 h bei Raumtemperatur und 3 h bei Rückfluß gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Nach portionsweiser Zugabe von 820 mg (21.6 mmol) Natriumborhydrid wurde das Reaktionsgemisch 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Wasser wurde nochmals 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Beim Einengen i. Vak. auf ein Viertel des Volumens trat eine starke Trübung auf. Der helle Niederschlag wurde abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Die wäßrige Phase des Filtrats wurde viermal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt.

Es blieben 1.17 g (roh) eines rotbraunen Öls zurück, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2878 cm⁻¹ (m, CH₂), 1568 (s, Aromat), 1109 (s, C-O).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.84 (m, 4 H, NCH₂CH₂), 2.90 - 3.10 (br. s, 2 H, NH), 3.60 - 3.70 (m, 12 H, OCH₂), 3.82 (s, 4 H, Py-CH₂), 7.25 (s, 2 H, Py-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 47.93 (t, NCH₂CH₂), 53.30 (t, NCH₂Py), 69.27, 69.41 (2 t, OCH₂), 122.95 (d, Py-C3, Py-C5), 132.11 (s, Py-C4), 159.17 (s, Py-C2, Py-C6).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 375 (4.3) [M(⁸¹Br)⁺], 373 (6.2) [M(⁷⁹Br)⁺], 228 (93), 226 (100), 212 (79), 185 (69).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 376 (97) [M(⁸¹Br)⁺+1], 374 (100) [M(⁷⁹Br)⁺+1].

C₁₅H₂₄BrN₃O₃: 374.273 g mol⁻¹

Eine Elementaranalyse wurde nicht durchgeführt, da die Verbindung durch Umsetzung zur nächsten Stufe (**13b**) charakterisiert werden konnte.

7.2.2 29-Brom-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo[12.11.7.1^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (13b)

Eine Lösung von 1.17 g (roh, etwa 3.0 mmol, siehe Kapitel 7.2.1) der Bromverbindung **26b** in 150 ml trockenem Dichlormethan und eine Lösung von 0.83 g (2.8 mmol)

Dodecandisäuredichlorid (**22**) in 150 ml trockenem Dichlormethan wurden bei Raumtemperatur innerhalb von 3 h synchron in eine heftig gerührte Lösung von 4 ml trockenem Triethylamin in 300 ml trockenem Dichlormethan getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 h weitergerührt und der Ansatz dann 72 h bei Raumtemperatur stengelassen. Die Reaktionslösung wurde i. Vak. auf etwa 150 ml eingengt. Die organische Phase wurde mit 50 ml 2 N Natronlauge extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt. Die Rohausbeute betrug 1.97 g eines braunen Öls.

Der Rückstand wurde mit Dichlormethan/Ethanol (10:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.69^{317}$). Das anfänglich erhaltene Öl kristallisierte innerhalb weniger Tage zu einem farblosen Feststoff.

Ausbeute: 400 mg (23% über zwei Stufen, bezogen auf **24b**)

Schmp.: 94°C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2923 \text{ cm}^{-1}$ (s, CH₂), 2852 (s, CH), 1651 (s, C=O), 1568 (m, Aromat), 1470 (m), 1099 (s, C-O).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90 - 2.55$ (m, ca. 20 H, CH₂), 3.00 - 4.20 (m, ca. 16 H, OCH₂), 4.60 - 5.40 (m, 4 H, Ar-CH₂), 7.11 (d, ⁴J = ca. 1 Hz, 0.26 H, ZE, Py-H), 7.20 (s, 1.39 H, ZZ, Py-H), 7.35 (d, ⁴J = ca. 1 Hz, 0.27 H, ZE, Py-H), 7.59 (s, 0.08 H, EE, Py-H).

Daraus berechnet sich das Konformerenverhältnis (ZZ : ZE : EE) zu (70% : 26% : 4%).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.30$ (t, CH₂CH₂C=O), 26.84, 27.80, 28.32 (3 t, C₂H₄(CH₂)₆C₂H₄), 31.82 (t, CH₂C=O), 48.37 (t, NCH₂CH₂), 55.52 (t, NCH₂Py), 70.87 (t, OCH₂), 70.92 (t, OCH₂), 71.17 (t, OCH₂), 121.57 (d, Py-C3, Py-C5), 134.10 (s, Py-C4), 159.92 (s, Py-C2, Py-C6), 174.49 (s, C=O).

Im ¹³C-NMR-Spektrum sind die drei Signalsätze der drei verschiedenen Konformeren zu erkennen, nur die Signale des intensivitätsstärksten Satzes (ZZ) sind angegeben.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 569 (96) [M(⁸¹Br)⁺], 567 (100) [M(⁷⁹Br)⁺], 488 (43), 458 (62), 212 (48), 185 (49).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 570 (100) [M(⁸¹Br)⁺+1], 568 (94) [M(⁷⁹Br)⁺+1], 524 (22).

Analyse C₂₇H₄₂BrN₃O₅: 568.544 g mol⁻¹ ber.: C 57.04 H 7.45 N 7.39
gef.: C 57.33 H 7.32 N 6.98

7.2.3 19-Iod-3,15,21-triaza-6,9,12-trioxabicyclo[15.3.1]heneicosa-1(21),17,19-trien (26c)

Analog der Vorschrift zur Darstellung des bromsubstituierten Makrocyclus **26b** (Kapitel 7.2.1) mit:

2.425 g (9.220 mmol) 4-Iodpyridin-2,6-dicarbaldehyd (**24c**) und 1.017 g (9.162 mmol) Calciumchlorid, gelöst in 225 ml trockenem Methanol, und 1.742 g (9.073 mmol) Diamin **5b**, gelöst in 75 ml trockenem Methanol. Die Reaktionszeiten waren identisch. Dann erfolgte die portionsweise Zugabe von 2.08 g (54.7 mmol) Natriumborhydrid und später nach gleicher Zeit die Zugabe von 50 ml Wasser. Nach der Aufarbeitung blieben 3.99 g eines braunen Öls zurück, welches dann roh in der nächsten Stufe umgesetzt wurde.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2869 cm^{-1} (m, CH_2), 1565 (s, Aromat), 1116 (s, C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.84 (s, 4 H, NCH_2CH_2), 3.10 - 3.30 (br. s, 2 H, NH), 3.60 - 3.70 (m, 12 H, OCH_2), 3.82 (s, 4 H, Py-CH_2), 7.46 (s, 2 H, Py-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 49.00 (t, NCH_2CH_2), 54.17 (t, NCH_2Py), 70.31, 70.40, 70.50 (3 t, OCH_2), 106.40 (s, Py-C4), 129.81 (d, Py-C3 , Py-C5), 159.74 (s, Py-C2 , Py-C6).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 421 (6) [M^+], 315 (38), 274 (100), 233 (49).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 422 (100) [M^++1], 296 (20), 193 (29).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{O}_3$: 421.274 g mol^{-1}

Eine Elementaranalyse wurde nicht durchgeführt, da die Verbindung durch Umsetzung zur nächsten Stufe (**13c**) charakterisiert werden konnte.

7.2.4 29-Iod-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo[12.11.7.1^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (13c)

Analog der Vorschrift zur Darstellung des bromsubstituierten Bimakrocyclus **13b** (siehe Kapitel 7.2.2) mit:

3.99 g (roh, etwa 9.2 mmol, siehe Kapitel 7.2.3) des Makrocyclus **26c**, in 250 ml trockenem Dichlormethan gelöst, und 2.45 g (9.18 mmol) Dodecandisäuredichlorid (**22**), in 250 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Diese beiden Lösungen wurden bei Raumtemperatur synchron in eine heftig gerührte Lösung von 6.6 ml trockenem Triethylamin in 500 ml trockenem Dichlormethan getropft. Die Zugabe erforderte 7 h, nach deren Beendigung wurde noch 30 min gerührt und der Ansatz anschließend 72 h stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde i. Vak. auf 150 ml eingengt und mit 50 ml 2 N Natronlauge versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan/Ethanol

(10:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.06$). Nach Elution aller Verunreinigungen wurde das Produkt mit Dichlormethan/Ethanol (1:1) von der Säule eluiert.

Nach etwa einer Woche war das anfänglich erhaltene Öl vollständig zu einem hellbraunen bis farblosen Feststoff kristallisiert.

Ausbeute: 2.13 g (37% über zwei Stufen, bezogen auf **24c**)

Schmp.: 139°C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2925 \text{ cm}^{-1}$ (s, CH_2), 2854 (s, CH), 1646 (s, C=O), 1561 (m, Aromat), 1461 (m), 1125 (s, C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90 - 2.55$ (m, ca. 20 H, CH_2), 3.00 - 4.20 (m, ca. 16 H, OCH_2), 4.60 - 5.40 (m, 4 H, Ar- CH_2), 7.31 (d, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 0.23 H, *ZE*, Py-*H*), 7.41 (s, 1.43 H, *ZZ*, Py-*H*), 7.57 (d, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 0.26 H, *ZE*, Py-*H*), 7.80 (s, 0.08 H, *EE*, Py-*H*).

Das Konformerenverhältnis (*ZZ* : *ZE* : *EE*) entspricht (71% : 25% : 4%).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.29$ (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 26.87, 27.78, 28.36 (3 t, $\text{C}_2\text{H}_4(\text{CH}_2)_6\text{C}_2\text{H}_4$), 31.71 (t, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 48.37 (t, NCH_2CH_2), 55.39 (t, NCH_2Py), 70.90 (t, OCH_2), 70.93 (t, OCH_2), 71.21 (t, OCH_2), 106.89 (s, Py-C4), 127.42 (d, Py-C3, Py-C5), 159.22 (s, Py-C2, Py-C6), 174.74 (s, C=O).

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sind die drei Signalsätze der drei verschiedenen Konformeren zu erkennen. Angegeben sind lediglich die Signale des intensivitätsstärksten Satzes (*ZZ*).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 615 (100) [M^+], 458 (31), 233 (21).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 616 (100) [$\text{M}^+ + 1$].

Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{IN}_3\text{O}_5$: 615.544 g mol^{-1}	ber.: C 52.68	H 6.88	N 6.83
	gef.: C 53.06	H 6.85	N 6.63

7.3 Synthese der unterschiedlich substituierten Iodide

7.3.1 4-Iod-*N,N*-dimethylanilin (48b)

11.7 g (140 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 10.5 ml (82.6 mmol) *N,N*-Dimethylanilin (**53b**) wurden in 80 ml dest. Wasser gelöst. Zu diesem Gemisch wurden innerhalb von 45 min bei einer Temperatur zwischen 8 und 10°C in kleinen Portionen 24.1 g (94.9 mmol) Iod gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz noch 45 min lang bei einer Temperatur von 10°C kräftig gerührt.

Das Gemisch wurde zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 10 ml dest. Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der braune Rückstand mit Essigester/*n*-Pentan (1:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.73$).

Das Produkt lag in farblosen Nadeln vor, welche sich innerhalb kürzester Zeit dunkel verfärbten.

Ausbeute: 10.8 g (53%)

Lit²⁴²: 33-45%

Smp.: 76°C

Lit: 81-82°C²⁴², 79°C²³⁸,

63.5-66°C³¹⁸

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2878 \text{ cm}^{-1}$ (m, CH₃), 1586 (s, Aromat), 1497 (s, C-H), 801 (ss, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.91$ (s, 6 H, N(CH₃)₂), 6.49 (d, ³*J* = 9 Hz, 2 H, Ar-2,6-*H*), 7.46 (d, ³*J* = 9 Hz, 2 H, Ar-3,5-*H*).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 40.39$ (q, CH₃), 77.41 (s, Ar-C4), 114.75 (d, Ar-C2, Ar-C6), 137.57 (d, Ar-C3, Ar-C5), 149.97 (s, Ar-C1).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 247 (100) [M⁺], 119 (34).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 248 (100) [M⁺+1], 163 (28), 121 (52).

C₈H₁₀I_N: 247.076 gmol⁻¹

7.3.2 4-Iod-*N,N*-diethylanilin (48c)

Analog der Synthese von 4-Iod-*N,N*-dimethylanilin (**48b**) (Kapitel 7.3.1) mit:

11.6 g (138 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 11.9 g (79.9 mmol) *N,N*-Diethylanilin (**53c**), in 80 ml Wasser gelöst, und anschließender Zugabe von 24.0 g (94.5 mmol) Iod bei analogen Reaktionsbedingungen.

Das Produkt wurde durch Chromatographie mit Essigester/*n*-Pentan (1:1) an Kieselgel gereinigt ($R_f = 0.57$), man erhielt ein dunkles Öl.

Ausbeute: 9.45 g (43%)

Schmp: zwischen Kühlschranks- und Raumtemperatur³¹⁹ Lit²⁴³: 32°C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2968 cm⁻¹ (m, CH₃), 1587 (s, Aromat), 1498 (s, C-H), 803 (s, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (t, ³J = 7.1 Hz, 6 H, CH₃), 3.30 (q, ³J = 7.1 Hz, CH₂), 6.44 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H, Ar-2,6-H), 7.42 (d, ³J = 9.2 Hz, 2 H, Ar-3,5-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 12.55 (q, CH₃), 44.32 (t, CH₂), 75.53 (s, Ar-C4), 114.02 (d, Ar-C2, Ar-C6), 137.69 (d, Ar-C3, Ar-C5), 147.18 (s, Ar-C1).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 275 (69) [M⁺], 260 (100).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 276 (100) [M⁺+1], 205 (52), 149 (27).

C₁₀H₁₄I_N: 275.129 gmol⁻¹

7.3.3 1-Iod-2,4,6-trimethoxybenzol (48f)

Zu 5.0 g (30 mmol) 1,3,5-Trimethoxybenzol (**54**) in 50 ml trockenem THF wurden bei 0°C innerhalb von 15 min tropfenweise 22 ml 1.6 M Butyllithium in Hexan (35 mmol) gegeben. Der Ansatz wurde 3.5 h im Eisbad gerührt, dabei entstand eine weiße Suspension. Innerhalb von 30 min wurden dann 11.4 g (44.9 mmol) Iod, gelöst in 20 ml trockenem THF tropfenweise zugegeben. Nach der Zugabe wurde der Ansatz weitere 30 min gerührt und dann mit 30 ml gesättigter Natriumthiosulfatlösung versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit weiteren 20 ml gesättigter Natriumthiosulfatlösung und anschließend mit 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittels i. Vak. blieb ein gelber Feststoff zurück. Dieser Feststoff verfärbt sich unter Lichteinfluß innerhalb von Tagen schwarz.

Das Produkt ist DC-rein [R_f (Dichlormethan) = 0.8].

Ausbeute: 7.84 g (89%)

Schmp.: 101°C

Lit: 119-121°C³²⁰, 122-123°C²⁴⁵

IR (gelöst in Dichlormethan): $\tilde{\nu}$ = 2834 cm⁻¹ (w, CH₂), 1596 (s, Aromat), 1226 (s, C-O), 1207 (s, C-O), 1155 (s), 1125 (s), 805 (s, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.77 (s, 3 H, Ar-4-OCH₃), 3.87 (s, 6 H, Ar-2,6-OCH₃), 6.14 (s, 2 H, Ar-3,5-H).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 294 (100) [M⁺], 137 (41).

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

C₈H₁₁IO₃: 294.086 gmol⁻¹

7.4 Darstellung iodierter annellierter Aromaten

7.4.1 Aktives Kupfer(II)sulfat auf Aluminiumoxid

10 g (63 mmol) Kupfersulfat wurden in 30 ml Wasser gelöst. Diese Lösung wurde auf 20 g Aluminiumoxid (neutral) gegeben und dieses Gemisch 5 min im Ultraschallbad vermengt.

Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das zurückbleibende, nun blaue Aluminiumoxid 14 h bei 100°C im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: quantitativ, wie auch in der Literatur³²¹

7.4.2 1-Iodnaphthalin (48g)

0.51 g (2.0 mmol) Iod und 0.27 g (2.1 mmol) Naphthalin (**56**) wurden in 1 ml (möglichst wenig) Benzol gelöst. Dazu wurden 10.6 g (entspricht etwa 6 mmol Kupfer) Kupfersulfat auf Aluminiumoxid (neutral) gegeben. Diese feste Mischung wurde 4 h bei 80°C gut durchgerührt.

Nach dem Abkühlen wurden die Produkte mit 40 ml Toluol extrahiert. Das Aluminiumoxid wurde abfiltriert und das Filtrat mit 40 ml 10%iger Natriumthiosulfatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Zurück blieb ein gelbliches Öl.

Ausbeute: 180 mg (35%)

Lit²⁴⁷: 84%

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3052 cm⁻¹ (m, CH), 1556 (m), 1498 (s, Aromat), 944 (m), 788 (s, Ar-C-H), 764 (s, Ar-C-H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.15 (dd, ³J = 8.2, ³J = 7.3, 1 H, Ar-3-H), 7.49 (ddd, ³J = 8.10, ³J = 6.85, ⁴J = 1.26, 1 H, Ar-7-H), 7.55 (ddd, ³J = 8.5, ³J = 6.86, ⁴J = 1.40, 1 H, Ar-6-H), 7.74 (dd, ³J = 8.1, ⁴J = 1.63, 1 H, Ar-8-H), 7.81 (ddd, ³J = 8.2, ⁴J = 1.18, ⁴J = 1.18, 1 H, Ar-4-H), 8.06 (dd, ³J = 7.3, ⁴J = 1.17, 1 H, Ar-2-H), 8.07 (ddd, ³J = 8.5, ⁴J = 1.47, ⁴J = 1.1 H, Ar-5-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 99.55 (s, Ar-C1), 126.69 (d, Ar-C6), 126.81 (d, Ar-C3), 127.67 (d, Ar-C7), 128.52 (d, Ar-C5), 128.95 (d, Ar-C4), 132.10 (d, Ar-C8), 134.10, 134.32 (2 s, Ar-C4a, Ar-C8a), 137.39 (d, Ar-C2).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 254 (100) [M⁺], 127 (76).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 255 (32) [M⁺+1], 254 (85), 170 (100).

C₁₀H₇I: 254.067 g mol⁻¹

7.4.3 Versuch zur Darstellung von 9-Iodanthracen (48h)

0.51 g (2.0 mmol) Iod und 0.36 g (2.0 mmol) Anthracen (**52**) wurden in 50 ml Benzol gelöst. Dazu wurden 10.6 g (entspricht etwa 6 mmol Kupfer) Kupfersulfat auf Aluminiumoxid (neutral) gegeben. Die Mischung wurde 4 h bei 80°C gerührt.

Nach dem Abkühlen wurde das Aluminiumoxid abfiltriert und das Filtrat mit 40 ml 10%iger Natriumthiosulfatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Zurück blieb ein farbloser Feststoff, der aus Toluol/Methanol umkristallisiert wurde und durch Vergleich mit einer IR-Referenz als Anthrachinon identifiziert wurde.

Bei Wiederholungen dieses Versuchs ergab sich entweder gar kein Umsatz, es konnte lediglich Anthracen zurückgewonnen werden, oder es entstand eine abschreckende Mischung, von deren Aufarbeitung wegen unübersichtlicher DC abgesehen wurde.

7.5 Darstellung der unterschiedlich substituierten terminalen Ethine

7.5.1 4-(*N,N*-Dimethylamino)ethinylbenzol (47b)

Ein Gemisch von 2.5 g (10 mmol) 4-Iod-*N,N*-dimethylanilin (**48b**), 136 mg (0.194 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 80 mg (0.42 mmol) Kupfer(I)iodid in 40 ml trockenem Triethylamin wurde 5 min im Ultraschallbad unter Argon belassen. 1.0 g (10 mmol) Trimethylsilylacetylen wurden mit einer Spritze hinzugegeben, die Mischung verfärbte sich umgehend von gelb über grün nach schwarz.

Der Ansatz wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der dunkle Feststoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nun wurde der Rückstand in 75 ml Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 30 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt.

Der Rückstand wurde in 30 ml Methanol aufgenommen und 5 min mit Ultraschall behandelt. Zu dieser braunen Suspension wurden 1.3 g (13 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und der Ansatz wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

Der Rückstand wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. bis zur Trockne eingengt. Der zurückbleibende Feststoff wurde mit 60 ml Dichlormethan aufgenommen und die Lösung mit 30 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Anschließend wurde noch mit 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und man erhielt 950 mg eines gelbbraunen Feststoffs.

Ausbeute: 950 mg (66%)

Lit³²²: 73%

Schmp.: 43-50°C

Lit: 52-53°C²²⁵, 54-56°C²⁴²

IR (gelöst in Dichlormethan): $\tilde{\nu}$ = 3270 cm⁻¹ (s, ≡C-H), 2894 (w, CH₃), 2097 (w, C≡C), 1607 (s, Aromat), 1517 (s), 1357 (m), 812 (s, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.93 (s, 1 H, ≡C-H), 2.96 (s, 6 H, CH₃), 6.56 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H, Ar-3,5-H), 7.36 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H, Ar-2,6-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 40.13 (q, CH₃), 74.76 (d, C≡CH), 84.85 (s, C≡CH), 108.79 (s, Ar-C1), 111.69 (d, Ar-C3, Ar-C5), 115.42 (s, Ar-C4), 133.19 (d, Ar-C2, Ar-C6).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 145 (100) [M⁺].

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 202 (22) [(M+C₄H₉)⁺], 146 (100) [M⁺].

C₁₀H₁₁N: 145.201 g mol⁻¹

7.5.2 4-(*N,N*-Diethylamino)ethinylbenzol (47c)

Analog der Synthese der Dimethylverbindung **47b** (siehe Abschnitt 7.5.1) mit:

2.7 g (9.8 mmol) 4-Iod-*N,N*-diethylanilin (**48c**), 134 mg (0.191 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid und 82 mg (0.42 mmol) Kupfer(I)diodid in 40 ml trockenem Triethylamin, dazu wurden 1.1 g (11 mmol) Trimethylsilylacetylen gegeben, die Reaktionsbedingungen und die Aufarbeitung entsprachen der Analogvorschrift.

Daran schloß sich noch eine Chromatographie mit Dichlormethan an Kieselgel ($R_f = 0.85$) an.

Ausbeute: 710 mg (42%)

Sdp: wurde nicht bestimmt

Lit²²⁵: Sdp: 116°C/4 Torr

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3294 \text{ cm}^{-1}$ (m, $\equiv\text{C-H}$), 2970 (s, CH_3), 2098 (m, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1608 (s, Aromat), 1518 (s), 1356 (m), 1270 (m), 1197 (m), 818 (s, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (t, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, 6 H, CH_3), 2.84 (s, 1 H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.20 (q, $^3J = 7.1 \text{ Hz}$, 4 H, CH_2), 6.43 (d, $^3J = 8.9 \text{ Hz}$, 2 H, Ar-3,5-*H*), 7.21 (d, $^3J = 8.9 \text{ Hz}$, 2 H, Ar-2,6-*H*).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.40$ (q, CH_3), 44.16 (t, CH_2), 74.39 (d, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 84.98 (s, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 107.55 (s, Ar-C1), 110.95 (d, Ar-C3, Ar-C5), 133.29 (d, Ar-C2, Ar-C6), 147.70 (s, Ar-C4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 173 (51) [M^+], 158 (100), 130 (31).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 230 (43) [$(\text{M}+\text{C}_4\text{H}_9)^+$], 174 (100) [M^+].

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}$: 173.254 g mol^{-1}

7.5.3 4-Ethinylanisol (47d)

Ein Gemisch aus 2.355 g (10.06 mmol) 4-Iodanisol (**48d**), 130 mg (0.185 mmol) Bis(triphenyl-phosphin)palladium(II)chlorid und 75 mg (0.39 mmol) Kupfer(I)diodid in 42 ml trockenem Triethylamin wurde 5 min unter Argon mit Ultraschall behandelt. 966 mg (9.86 mmol) Trimethylsilylacetylen wurden mit einer Spritze hinzugegeben, die Mischung verfärbte sich umgehend von gelb über grün nach schwarz und wieder zurück nach gelb.

Der Ansatz wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt. Nun wurde der Rückstand in 75 ml Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 30 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt.

Der Rückstand wurde in 30 ml Methanol aufgenommen und 5 min mit Ultraschall behandelt. Zu dieser braunen Suspension wurden 1.38 g (13.9 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und der Ansatz wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt.

Der Rückstand wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. bis zur Trockne eingengt. Der zurückbleibende Feststoff wurde mit 60 ml Dichlormethan aufgenommen und die Lösung mit 30 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Anschließend wurde noch mit 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.76$). Man erhielt ein braunes Öl.

Mit einem R_f (Dichlormethan) von 0.66 wurde 4,4'-Dimethoxytolan (**50**) als Nebenprodukt gefunden (siehe Kapitel 7.5.4).

Ausbeute: 1.03 g (78%)

Lit³²³: 49%

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3286 \text{ cm}^{-1}$ (s, $\equiv\text{C-H}$), 2873 (w, CH_3), 2106 (w, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1606 (s, Aromat), 1506 (s), 1248 (s, C-O), 1170 (s), 1030 (s), 832 (s, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.99$ (s, 1 H, $\equiv\text{CH}$), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 6.83 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H, Ar-2,6-H), 7.43 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H, Ar-3,5-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.24$ (q, CH_3), 75.77 (d, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 83.65 (s, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 113.93 (d, Ar-C2, Ar-C6), 114.17 (s, Ar-C1), 133.56 (d, Ar-C3, Ar-C5), 159.95 (s, Ar-C4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 132 (100) [M^+], 89 (37).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 189 (83) [$(\text{M}+\text{C}_4\text{H}_9)^+$], 133 (100) [M^+].

$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}$: 132.259 g mol^{-1}

7.5.4 4,4'-Dimethoxytolan (**50**)

Diese Substanz konnte als Nebenprodukt bei der Darstellung von **47d** (siehe auch Abschnitt 7.5.3) als farbloser Feststoff gewonnen werden.

R_f (Dichlormethan) = 0.66

Ausbeute: 58 mg (16%, bezogen auf maximal erhältliches **50**)

Schmp.: 103°C

Lit³²⁴: 139-140°C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1602 \text{ cm}^{-1}$ (m, Aromat), 1506 (s, Aromat), 1258 (s, C-O), 1027 (m), 834 (m, Ar-C-H), 821 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.81$ (s, 6 H, OCH_3), 6.85 (d, $^3J = 9$ Hz, 2 H, Ar-3-H, Ar'-3-H), 6.87 (d, $^3J = 9$ Hz, 2 H, Ar-5-H, Ar'-5-H), 7.45 (d, $^3J = 9$ Hz, 2 H, Ar-2-H, Ar'-2-H), 7.46 (d, $^3J = 9$ Hz, 2 H, Ar-6-H, Ar'-6-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 55.33$ (q, OCH_3), 87.93 (s, $\text{C}\equiv\text{C}$), 113.49 (d, Ar-C3, Ar-C5), 116.33 (s, Ar-C1), 134.03 (d, Ar-C2, Ar-C6), 160.21 (s, Ar-C4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 238 (100) [M^+], 223 (59).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 295 (59) [(M+C₄H₉)⁺], 239 (100) [M⁺+1].

C₁₆H₁₄O₂: 238.281 gmol⁻¹

7.5.5 1-Ethynyl-4-nitrobenzol (47e)

2.47 g (9.92 mmol) 1-Iod-4-nitrobenzol (**48e**), 130 mg (0.185 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid und 80 mg (0.42 mmol) Kupfer(I)iodid wurden in 40 ml trockenes Triethylamin gegeben und 5 min unter Argon im Ultraschallbad belassen. Dazu wurden mit einer Spritze 1.04 g (10.6 mmol) Trimethylsilylacetylen gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit viel Toluol extrahiert, die Toluolphase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt.

Die zurückbleibenden farblosen Nadeln wurden in 30 ml Methanol aufgenommen und mit 10 ml 1 N Natronlauge versetzt. Der Ansatz wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt und der Rückstand wurde viermal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.

Nach Chromatographie mit Dichlormethan an Kieselgel wurde ein ockerfarbener Feststoff erhalten (R_f = 0.55).

Ausbeute: 1.20 g (81%)

Lit⁷²: 40-64%

Schmp.: 151°C

Lit³²⁵: 152°C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3252 cm⁻¹ (s, ≡C-H), 2105 (w, C≡C), 1594 (m, Aromat), 1509 (s, NO₂), 1343 (s, C-NO₂), 854 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.37 (s, 1 H, ≡CH), 7.64 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H, Ar-2,6-H), 8.20 (d, ³J = 8.9 Hz, 2 H, Ar-3,5-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 81.56 (s, C≡CH), 82.35 (d, C≡CH), 123.52 (d, Ar-C3, Ar-C5), 128.87 (s, Ar-C1), 132.93 (d, Ar-C2, Ar-C6), 147.45 (s, Ar-C4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 147 (100) [M⁺], 101 (73), 75 (79).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 148 (100) [M⁺+1].

C₈H₅NO₂: 147.131 gmol⁻¹

7.5.6 1-Ethynyl-2,4,6-trimethoxybenzol (47f)

2.48 g (8.44 mmol) 1-Iod-2,4,6-trimethoxybenzol (**48f**), 122 mg (0.174 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid und 81 mg (0.43 mmol) Kupfer(I)iodid wurden in 40 ml trockenes Triethylamin gegeben und 5 min unter Argon im Ultraschallbad belassen.

Dazu wurden mit einer Spritze 1.04 g (10.6 mmol) Trimethylsilylacetylen gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 15 h bei 80°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Toluol extrahiert. Das Toluol wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in 30 ml gesättigter methanolischer Kaliumcarbonatlösung bei Raumtemperatur 15 h gerührt.

Der Rückstand wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. bis zur Trockne eingengt. Der zurückbleibende Feststoff wurde mit 60 ml Dichlormethan aufgenommen und die Lösung mit 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, und man erhielt einen gelben Feststoff.

Mittels Chromatographie mit Dichlormethan an Kieselgel konnten 790 mg Edukt **48f** ($R_f = 0.67$) und 370 mg Produkt **47f** ($R_f = 0.50$) gewonnen werden.

Ausbeute: 370 mg (23%)

Schmp: 120°C

Lit³²⁶: 122-124°C

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3274 \text{ cm}^{-1}$ (m, $\equiv\text{C-H}$), 2099 (w, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1604 (s, Ring), 1580 (s), 1470 (s), 1229 (s, C-O), 1208 (s, C-O), 1154 (s), 1132 (s), 1132 (s), 808 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.50$ (s, 1 H, $\equiv\text{CH}$), 3.83 (s, 3 H, Ar-4-OCH₃), 3.88 (s, 6 H, Ar-2,6-OCH₃), 6.11 (s, 2 H, Ar-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 55.42$ (q, Ar-C4-OCH₃), 56.06 (q, Ar-C2-OCH₃, Ar-C6-OCH₃), ca. 76.7 (s, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 83.74 (d, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 90.43 (d, Ar-C3, Ar-C5), 93.50 (s, Ar-C1), 161.95 (s, Ar-C4), 163.05 (s, Ar-C2, Ar-C6).

Das Signal bei etwa 76.7 ppm wird von den Lösungsmittelsignalen vom CDCl₃ überlagert, seine genaue Lage kann deshalb nur abgeschätzt werden.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 192 (100) [M⁺], 149 (58), 106 (37), 83 (45), 69 (48).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 193 (100) [M⁺+1], 117 (24).

C₁₁H₁₂O₃: 192.211 g mol⁻¹

7.5.7 1-Ethinylnaphthalin (47g)

2.54 g (10.0 mmol) 1-Iodnaphthalin (**48g**), 140 mg (0.20 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid und 77 mg (0.40 mmol) Kupfer(I)iodid wurden in 30 ml trockenes Triethylamin gegeben und 5 min unter Argon im Ultraschallbad belassen. Dazu wurden 1.01 g (10.3 mmol) Trimethylsilylacetylen mittels einer Spritze geben. Sofort setzte eine Verfärbung von gelb über grün nach schwarz ein. Der Ansatz wurde 2 h bei Raumtemperatur heftig gerührt. Der entstandene graugrüne Rückstand wurde abfiltriert und das rotbraune Filtrat i. Vak. bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 30 ml Wasser extrahiert, die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und letztlich wurden die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in

30 ml Methanol aufgenommen, 1.3 g (13 mmol) Kaliumcarbonat wurden zugegeben und der Ansatz wurde 5 min unter Argon mit Ultraschall behandelt. Dann wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingengt. Der zurückbleibende Feststoff wurde mit 50 ml Dichlormethan aufgenommen und die Lösung mit 20 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Anschließend wurde mit 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, und man erhielt 776 mg eines braunen Öls [DC-rein mit R_f (Dichlormethan) = 0.76].

Ausbeute: 776 mg (51%)

Schmp.: auch im Eisschrank noch flüssig Lit³²⁷: 1°C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3290 cm^{-1} (w, $\equiv\text{C-H}$), 2101 (w, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1508 (w, Aromat), 1391 (w), 800 (s), 785 (s), 773 (ss, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.47 (s, 1 H, $\equiv\text{CH}$), 7.40 (dd, 3J = 8.4 Hz, 3J = 7.2 Hz, 1 H, Ar-3-H), 7.51 (ddd, 3J = 8.1 Hz, 3J = 6.7 Hz, 4J = 1.4 Hz, 1 H, Ar-6-H), 7.57 (ddd, 3J = 8.3 Hz, 3J = 6.7 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, Ar-7-H), 7.73 (dd, 3J = 7.2 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H, Ar-2-H), 7.84 (dd, 3J = 8.4 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H, Ar-4-H), 7.84 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, Ar-5-H), 8.36 (dd, 3J = 8.3 Hz, 4J = 1.4 Hz, 1 H, Ar-8-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 81.8 (s, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 82.0 (d, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 119.7 (s, Ar-C1), 125.1 (d, Ar-C3), 126.1 (d, Ar-C8), 126.5 (d, Ar-C7), 126.9 (d, Ar-C6), 128.3 (d, Ar-C5), 129.3 (d, Ar-C4), 131.2 (d, Ar-C2), 133.1 (s, Ar-C8a) 133.5 (s, Ar-C4a).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 152 (100) [M^+], 128 (19), 84 (60).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 153 (100) [$\text{M}^+ + 1$], 129 (17), 67 (20).

C₁₂H₈: 152.192 g mol^{-1}

7.5.8 9-(Trimethylsilylethynyl)anthracen (49h) und 9-Ethynylanthracen (47h)

2.59 g (10.1 mmol) 9-Bromanthracen (**51**), 130 mg (0.185 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid und 105 mg (0.538 mmol) Kupfer(I)iodid wurden unter Argon in 10 ml trockenes Triethylamin und 10 ml trockenes THF gegeben. Diese Mischung wurde unter Argon 10 min im Ultraschallbad belassen. Danach wurden 1.05 g (10.7 mmol) Trimethylsilylacetylen mit einer Spritze zugegeben. Der Ansatz wurde 20 h bei 80°C gerührt. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit 30 ml Diethylether aufgenommen und zweimal mit je 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.

Der Rückstand wurde mit Pentan an Kieselgel chromatographiert. Es konnten 1.3 g des Edukts **51** (R_f : 0.38) und 920 mg des Produkts **49h** (R_f = 0.27) isoliert werden. Aus den etwas zu großen Aromatenintegralen im ¹H-NMR und aus dem Massenspektrum, in dem die Masse

des Edukts zu detektieren ist, muß geschlossen werden, daß das Produkt nicht vollkommen rein ist, sondern merkliche Mengen des Edukts **51** enthält.

Ausbeute (49h): 920 mg (33%)

Lit²³⁶: 84%

Schmp.: 72-74°C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3043 cm⁻¹(w), 2955 (w, CH₃), 2146 (w, C≡C), 1346 (w), 1244 (m), 840 (s, Ar-C-H), 726 (s, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.46 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 7.48 - 7.65 (m, 4 H, Ar-2,3,6,7-*H*), 7.98 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 2 H, Ar-4,5-*H*), 8.43 (s, 1 H, Ar-10-*H*), 8.56 (d, ³*J* = 9 Hz, 2 H, Ar-1,8-*H*).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 274 (100) [M⁺].

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 275 (100) [M⁺+1].

C₁₉H₁₈Si: 274.432 gmol⁻¹

920 mg (3.36 mmol) der Trimethylsilylverbindung **49h** wurden zusammen mit 1.2 g (8.7 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml Diethylether und 10 ml Methanol gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 10 ml Wasser gegeben, die organische Phase abgetrennt, zweimal mit je 5 ml Wasser extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. blieb eine rotbraune, ölige Substanz zurück. Nach Chromatographie mit Cyclohexan an Kieselgel erhielt man einen gelben öligen Feststoff.

Laut ¹H-NMR- und Massenspektren sind die Verunreinigungen durch das Bromanthracen **51** immer noch vorhanden und konnten nicht vollständig abgetrennt werden. Die entsprechenden Signale in den Spektren sind weggelassen.

Ausbeute (47h): 490 mg (etwa 72%)

Lit²³⁶: 77%

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2092 cm⁻¹ (w, C≡C), 1623 (m, Aromat), 1258 (s), 884 (s, Ar-C-H), 726 (s, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.98 (s, 1 H, C≡C-*H*), 7.55 (m, 4 H, Ar-2,3,6,7-*H*), 7.95 (m, 2 H, Ar-1,8-*H*), 8.50 (m, 3 H, Ar-4,5,10-*H*).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 202 [M⁺] (100), 176 (60).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 203 [M⁺+1] (100).

C₁₆H₁₀: 202.251 gmol⁻¹

7.6 Sonogashira-Kupplungen der iodsubstituierten Pyridine

Allgemeine Vorschrift:

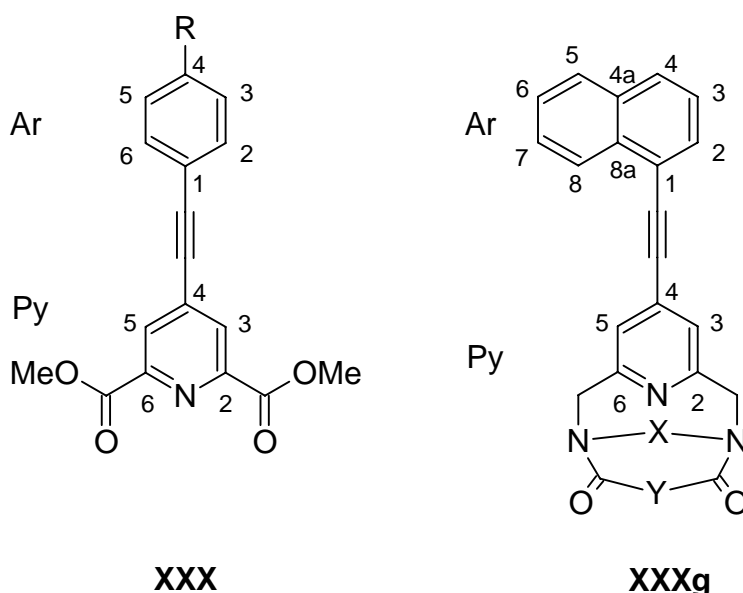
Etwa 3.2 mmol der Iodarylverbindung, ungefähr 0.06 mmol Bis(triphenylphosphin)palladium-(II)chlorid und etwa 0.33 mmol Kupfer(I)diodid wurden in 10 ml trockenem THF und 15 ml trockenem Triethylamin gelöst und unter Argon 5 min mit Ultraschall behandelt. Anschließend wurden 3.9 mmol terminales Alkin, gelöst in 5 ml trockenem THF, mittels einer Spritze hinzugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 3.5 bis 4 h bei 40-60°C gerührt. Anschließend wurden die Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in 30 ml Chloroform aufgenommen und viermal mit je 10 ml dest. Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt.

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Für die Kupplung mit dem Bimakrocyclus **13c** wurden die Ansätze in halber Größe durchgeführt, ebenso wurden aus Gründen mangelnden terminalen aromatischen Alkins einige Ansätze für die Kupplung des Diesters **11c** mit geringerer Substanzmenge als der Standardgröße durchgeführt.

Zur eindeutigen Zuordnung der entsprechenden ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale wurde folgende Numerierung der beiden Ringe durchgeführt:



Die NMR-Spektren der Konkaven Pyridinbimakrocyklen **33** weisen einen dreifachen Signalsatz für sämtliche Signale auf. Deswegen kann es in einigen Fällen (vor allem im ^{13}C) Probleme mit der korrekten Zuordnung (gleiche Konformation, anderes Signal oder andere Konformation, gleiches Signal) geben, wenn die Signale eng beieinander liegen.

Die Proben für die Elementaranalysen der Pyridindiesters **58** wurden im Allgemeinen aus Methanol umkristallisiert.

7.6.1 4-(Phenylethynyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (58a)

Allgemeine Vorschrift mit

1000 mg (3.12 mmol) 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11c**)

40 mg (0.06 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂

67 mg (0.35 mmol) CuI

15 ml THF und 15 ml Triethylamin

380 mg (3.73 mmol) Phenylacetylen (**47a**)

Reaktionsbedingungen: 3.5 h bei 50°C

R_f (Pentan) = 0.05

Ausbeute: 436 mg (48%)

Lit³²⁸: 84%

Schmp.: 147°C

Lit¹⁴⁰: 153-154°C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2214 cm⁻¹ (w, C≡C), 1752 (s, C=O), 1720 (s, C=O), 1602 (m, Aromat), 1442 (s), 1259 (s, C-O).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.04 (s, 6 H, OCH₃), 7.4-7.6 (m, 5 H, Ar-H), 8.37 (s, 2 H, Py-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 53.18 (q, OCH₃), 85.29 (s, Ar-C≡C), 96.80 (s, Py-C≡C), 121.28 (s, Ar-C1), 128.53 (d, Ar-C4), 129.53 (d, Ar-C3, Ar-C5), 129.74 (d, Ar-C2, Ar-C6), 132.00 (d, Py-C3, Py-C5), 134.37 (s, Py-C4), 148.38 (s, Py-C2, Py-C6), 164.63 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 295 (12) [M⁺], 237 (100), 205 (44), 177 (34).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 296 (100) [M⁺+1].

Analyse C₁₇H₁₃NO₄: 295.30 g mol⁻¹ ber.: C 69.15 H 4.44 N 4.74

C₁₇H₁₃NO₄·0.25 CH₃OH: 303.30 g mol⁻¹ ber.: C 68.31 H 4.65 N 4.62

gef.: C 68.35 H 4.42 N 4.66

7.6.2 4-(4-(N,N-Dimethylamino)-phenylethynyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäure-dimethylester (58b)

Allgemeine Vorschrift mit

1000 mg (3.12 mmol) 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11c**)

40 mg (0.06 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂

65 mg (0.34 mmol) CuI

15 ml THF und 15 ml Triethylamin

538 mg (3.71 mmol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)ethinylbenzol (**47b**)

Reaktionsbedingungen: 3.5 h bei 50°C

R_f(Diethylether) = 0.32 (laut DC schon ohne Chromatographie sauber)

Ausbeute: 1086 mg (quant.)

Lit²⁴²: 48%

Schmp.: 192°C

Lit²⁴²: 215-216°C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2956 cm⁻¹ (w, CH₂), 2203 (m, C≡C), 1757 (s, C=O), 1715 (s, C=O), 1593 (s, Aromat), 1443 (s), 1244 (s, C-O), 975 (m, Ar-C-H), 814 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.03 (s, 6 H, NCH₃), 4.03 (s, 6 H, OCH₃), 6.66 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H, Ar-2,6-*H*), 7.45 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H, Ar-3,5-*H*), 8.30 (s, 2 H, Py-*H*).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 39.96 (q, NCH₃), 53.11 (q, OCH₃), 84.49 (s, Ar-C≡C), 99.64 (s, Py-C≡C), 107.44 (s, Py-C4), 111.58 (d, Ar-C3, Ar-C5), 129.03 (d, Ar-C2, Ar-C6), 133.49 (d, Py-C3, Py-C5), 135.39 (s, Ar-C1), 148.16 (s, Py-C2, Py-C6), 150.96 (s, Ar-C4), 164.87(s, C=O).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 338 (100) [M⁺], 220 (21).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 339 (100) [M⁺+1].

Analyse C₁₉H₁₈N₂O₄: 338.357 g mol⁻¹ ber.: C 67.45 H 5.36 N 8.28

C₁₉H₁₈N₂O₄ CH₃OH: 370.40 g mol⁻¹ ber.: C 64.85 H 5.99 N 7.57

gef.: C 64.91 H 5.41 N 7.91

7.6.3 4-(4-(*N,N*-Diethylamino)phenylethynyl)pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**58c**)

Allgemeine Vorschrift mit

1000 mg (3.12 mmol) 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11c**)

42 mg (0.06 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂

61 mg (0.31 mmol) CuI

15 ml THF und 15 ml Triethylamin

640 mg (3.70 mmol) 4-(*N,N*-Diethylamino)-ethinylbenzol (**47c**)

Reaktionsbedingungen: 3.5 h bei 60°C

R_f(Diethylether) = 0.49

Ausbeute: 705 mg (62%)

Schmp.: 119°C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2970 cm⁻¹ (m, CH₂), 2202 (m, C≡C), 1719 (s, C=O), 1591 (s, Aromat), 1520 (s), 1372 (s), 1263 (s, C-O), 1204 (s, C-O), 781 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.19 (t, ³J = 7 Hz, 6 H, CH₂CH₃), 3.40 (q, ³J = 7 Hz, 4 H, CH₂CH₃), 4.03 (s, 6 H, OCH₃), 6.64 (d, ³J = 9 Hz, 2 H, Ar-2,6-H), 7.42 (d, ³J = 9 Hz, 2 H, Ar-3,5-H), 8.67 (s, 2 H, Py-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 12.46 (q, CH₂CH₃), 44.34 (t, NCH₂), 53.11 (q, OCH₃), 84.40 (s, Ar-C≡C), 100.01 (s, Py-C≡C), 106.43 (s, Py-C4), 111.07 (d, Ar-C3, Ar-C5), 128.98 (d, Ar-C2, Ar-C6), 133.79 (d, Py-C3, Py-C5), 135.53 (s, Ar-C1), 148.15 (s, Py-C2, Py-C6), 148.59 (s, Ar-C4), 164.92 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 366 (59) [M⁺], 351 (100).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 367 (100) [M⁺+1].

Analyse C₂₁H₂₂N₂O₄: 366.410 g mol ⁻¹	ber.: C 68.84	H 6.05	N 7.64
	gef.: C 68.52	H 6.28	N 7.57

7.6.4 4-(4-Methoxyphenylethynyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (58d)

Allgemeine Vorschrift mit

1003 mg (3.12 mmol) 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11c**)

41 mg (0.058 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂

68 mg (0.36 mmol) CuI

15 ml THF und 15 ml Triethylamin

538 mg (4.08 mmol) 4-Methoxyethynylbenzol (**47d**)

Reaktionsbedingungen: 4 h bei 60°C

R_f (Diethylether) = 0.38

Ausbeute: 669 mg (66%)

Schmp.: 140-141°C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2956 cm⁻¹ (w, CH₂), 2211 (m, C≡C), 1750 (s, C=O), 1719 (s, C=O), 1592 (s, Aromat), 1442 (s), 1253 (s, C-O).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (s, 3 H, Ar-4-OCH₃), 4.04 (s, 6 H, COOCH₃), 6.93 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H, Ar-3,5-H), 7.53 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H, Ar-2,6-H), 8.34 (s, 2 H, Py-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 53.26 (q, COOCH₃), 55.34 (q, Ar-OCH₃), 84.54 (s, Ar-C≡C), 97.48 (s, Py-C≡C), 113.25 (s, Py-C4), 114.24 (d, Ar-C3, Ar-C5), 129.40 (d, Ar-

C2, Ar-C6), 133.75 (d, Py-C3, Py-C5), 134.84 (s, Ar-C1), 148.26 (s, Py-C2, Py-C6), 160.78 (s, Ar-C4), 164.76 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 325 (81) [M⁺], 267 (100), 235 (37), 207 (46).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 326 (100) [M⁺+1].

Analyse C₁₈H₁₅NO₅: 325.315 gmol ⁻¹	ber.: C 66.46	H 4.65	N 4.31
	gef.: C 66.17	H 4.75	N 4.25

7.6.5 4-(4-Nitrophenylethynyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (58e)

Allgemeine Vorschrift mit

1000 mg (3.12 mmol) 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11c**)

43 mg (0.061 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂

66 mg (0.35 mmol) CuI

15 ml THF und 15 ml Triethylamin

576 mg (3.97 mmol) 4-Nitroethynylbenzol (**47e**)

Reaktionsbedingungen: 3.5 h bei 40-60°C

Roh wurden 1.23 g eines braunen Feststoffs erhalten.

R_f (Dichlormethan) = 0.5

Ausbeute: 670 mg (63%)

Schmp.: 162°C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2222 cm⁻¹ (w, C≡C), 1720 (s, C=O), 1601 (s, Aromat), 1523 (s), 1343 (s, C-O), 856 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.06 (s, 6 H, OCH₃), 7.76 (d, ³J = 8.7 Hz, Ar-2,6-H), 8.29 (d, ³J = 8.7 Hz, Ar-3,5-H), 8.41 (s, 2 H, Py-H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 53.27 (q, OCH₃), 89.35 (s, Ar-C≡C), 93.75 (s, Py-C≡C), 123.73 (d, Ar-C3, Ar-C5), 127.86 (s, Py-C4), 129.55 (d, Ar-C2, Ar-C6), 132.81 (d, Py-C3, Py-C5), 133.08 (s, Ar-C1), 147.92 (s, Ar-C4), 148.61 (s, Py-C2, Py-C6), 164.39 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 340 (2.8) [M⁺], 282 (100).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 341 (100) [M⁺+1].

Analyse C₁₇H₁₂N₂O₆: 340.287 gmol ⁻¹	ber.: C 60.00	H 3.55	N 8.23
---	---------------	--------	--------

C₁₇H₁₂N₂O₆·0.2 CH₂Cl₂: 357.287 gmol ⁻¹	ber.: C 57.82	H 3.50	N 7.84
	gef.: C 58.05	H 3.64	N 7.68

7.6.6 4-(2,4,6-Trimethoxyphenylethynyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (58f)

Allgemeine Vorschrift mit

521 mg (1.62 mmol) 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11c**)

26 mg (0.037 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂

31 mg (0.16 mmol) CuI

7.5 ml THF und 7.5 ml Triethylamin

400 mg (2.08 mmol) 2,4,6-Trimethoxyethynylbenzol (**47f**)

Reaktionsbedingungen: 4 h bei 60°C

R_f (Diethylether) = 0.26

Ausbeute: 460 mg (74%)

Schmp.: 236°C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2950 cm⁻¹ (w, CH₃), 2206 (s, C≡C), 1750 (s, C=O), 1716 (s), 1592 (s, Aromat), 1442 (m), 1336 (s, OCH₃), 1130 (s), 810 (w, Ar-C-H), 780 (w, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.87 (s, 3 H, Ar-4-OCH₃), 3.92 (s, 6 H, Ar-2,6-OCH₃), 4.03 (s, 6 H, COOCH₃), 6.13 (s, 2 H, Ar-H), 8.38 (s, 2 H, Py-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 53.26 (q, COOCH₃), 55.53 (q, Ar-C4-OCH₃), 56.10 (q, Ar-C2, C6-OCH₃), 90.40 (d, Ar-C3, Ar-C5), 91.38 (s, Py-C≡C), 92.78 (s, Ar-C≡C), 129.48 (d+s, Py-C3, Py-C5, Py-C4), 135.67 (s, Ar-C1), 148.10 (s, Py-C2, Py-C6), 163.01 (s, C=O), 163.21 (s, Ar-C4), 165.01 (s, Ar-C2, Ar-C6).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 385 (100) [M⁺], 327 (60).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 386 (100) [M⁺+1], 117 (86).

Analyse C₂₀H₁₉NO₇: 385.367 g mol⁻¹ ber.: C 62.36 H 4.97 N 3.63

C₂₀H₁₉NO₇·0.5 CH₃OH: 401.39 g mol⁻¹ ber.: C 61.34 H 5.27 N 3.49

gef.: C 61.53 H 5.01 N 3.53

7.6.7 4-(1-Naphthylethynyl)-pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (58g)

Allgemeine Vorschrift mit

510 mg (1.59 mmol) 4-Iodpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**11c**)

20 mg (0.028 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂

36 mg (0.18 mmol) CuI

7.5 ml THF und 7.5 ml Triethylamin

300 mg (1.97 mmol) Ethinylnaphthalin (**47g**)

Reaktionsbedingungen: 3.5 h bei 40°C

R_f (Dichlormethan) = 0.25

Ausbeute: 420 mg (76%)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955 cm⁻¹ (w), 2196 (m, C≡C), 1763 (s, C=O), 1718 (s, C=O), 1593 (m, Aromat), 1443 (s), 1262 (s, C-O), 766 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.07 (s, 6 H, OCH₃), 7.51 (dd, ³J = 8.28 Hz, ³J = 7.18 Hz, 1 H, Ar-3-H), 7.58 (ddd, ³J = 8.12 Hz, ³J = 6.88 Hz, ⁴J = 1.32 Hz, 1 H, Ar-6-H), 7.67 (ddd, ³J = 8.31 Hz, ³J = 6.87 Hz, ⁴J = 1.43 Hz, 1 H, Ar-7-H), 7.84 (dd, ³J = 7.19 Hz, ⁴J = 1.22 Hz, 1 H, Ar-2-H), 7.90 (m, 1 H, Ar-5-H), 7.94 (ddd, ³J = 8.35 Hz, ⁴J = 1.18 Hz, ⁴J = 1.18 Hz, 1 H, Ar-4-H), 8.38 (m, 1 H, Ar-8-H), 8.48 (s, 2 H, Py-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 53.47 (q, OCH₃), 90.08 (s, Py-C≡C), 95.24 (Ar-C≡C), 118.89 (s, Py-C4), 125.25 (d, Ar-C6), 125.75 (d, Ar-C8), 126.85 (d, Ar-C7), 127.47 (d, Ar-C3), 128.32 (s, Ar-C8a), 128.55 (d, Ar-C4), 129.65 (d, Py-C3, Py-C5), 130.54 (d, Ar-C2), 131.73 (d, Ar-C5), 133.12 (s, Ar-C1), 134.56 (s, Ar-C4a), 148.51 (s, Py-C2, Py-C6), 164.80 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 345 (79) [M⁺], 287 (89), 255 (34), 227 (100).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 346 (100) [M⁺+1].

Analyse C₂₁H₁₅NO₄: 345.348 g mol ⁻¹	ber.:C 73.04	H 4.37	N 4.06
	gef.:C 62.33	H 3.95	N 4.03

Die Abweichung in der Elementaranalyse könnte durch geringste Mengen der Iodverbindung **11c** herrühren: Der Gehalt an Stickstoff ist etwa gleich, die Gehalte an Kohlenstoff und Wasserstoff wegen des Iod deutlich niedriger.

7.6.8 4-Phenylethynylpyridin-2,6-dicarbaldehyd (**57a**)

Allgemeine Vorschrift mit

845 mg (3.24 mmol) 4-Iodpyridin-2,6-dicarbaldehyd (**24c**)

43 mg (0.061 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂

63 mg (0.33 mmol) CuI

15 ml THF und 15 ml Triethylamin

400 mg (3.92 mmol) Phenylacetylen (**47a**)

Reaktionsbedingungen: 3.5 h bei 50°C

Roh wurden 1.15 g eines braunen Öls erhalten.

R_f (Dichlormethan) = 0.39

Ausbeute: 210 mg (28%)

Lit¹⁵⁴: 46-64%

Schmp.: 114°C

Lit¹⁵⁴: 116.5°C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2834 cm⁻¹ (w, CH₂), 2218 (m, C≡C), 1706 (ss, C=O), 1589 (s, Aromat), 950 (m, Ar-C-H), 752 (m, Ar-C-H), 684 (s, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.4 - 7.6 (m, 5 H, Ar-H), 8.20 (s, 2 H, Py-H), 10.17 (s, 2 H, CHO).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 85.19 (s, Ar-C≡C), 97.28 (s, Py-C≡C), 121.14 (s, Py-C4), 126.84 (d, Ar-C4), 128.62 (d, Ar-C3, Ar-C5), 129.94 (d, Py-C3, Py-C5), 132.11 (d, Ar-C2, Ar-C6), 134.51 (s, Ar-C1), 152.97 (s, Py-C2, Py-C6), 191.92 (d, CHO).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 235 (100) [M⁺], 178 (45), 152 (30).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 236 (100) [M⁺+1].

C₁₅H₉NO₂: 235.238 gmol⁻¹

7.6.9 29-Phenylethinyl-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo[12.11.7.1^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (33a)

Allgemeine Vorschrift mit

864 mg (1.40 mmol) **13c**

23 mg (0.033 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂

34 mg (0.18 mmol) CuI

7.5 ml THF

6.5 ml Triethylamin

190 mg (1.86 mmol) Phenylacetylen (**47a**)

Reaktionsbedingungen: 4 h bei 50°C

R_f (Dichlormethan/Ethanol, 10:1) = 0.35

Ausbeute: 638 mg (77%)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2925 cm⁻¹ (s, CH₂), 2854 (m), 2214 (w, C≡C), 1645 (s, C=O), 1601 (m, Aromat), 1462 (m), 1123 (m, C-O), 759 (w, Ar-C-H), 692 (w, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 - 2.60 (m, ca. 20 H, CH₂), 3.20 - 4.30 (m, ca. 16 H, OCH₂), 4.60 - 5.30 (m, 4 H, PyCH₂), 7.04 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 0.36 H, ZE, Py-H), 7.14 (s, 1.28 H, ZZ, Py-H), 7.29 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 0.36 H, ZE, Py-H), 7.41 (m, 2 H, Ar-3,5-H), 7.56 (m, 3 H, Ar-2,6-H, Ar-4-H).

Es lassen sich aufgrund zu vieler Signale im Aromatenbereich lediglich die Signale zweier Konformere zuordnen, daraus berechnet sich das Konformerenverhältnis (*ZZ* : *ZE* : *EE*) als (<64% : <36% : nicht bestimmbar).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.32 (t, CH₂CH₂C=O), 26.88 - 29.44 (viele t, CH₂CH₂CH₂), 32.10 (t, CH₂C=O), 47.99 (t, NCH₂CH₂), 55.38 (t, NCH₂Py), 70.54 - 71.01 (viele t, OCH₂), 86.72 (s, Ar-C≡C), 94.00 (s, Py-C≡C), 119.89 (d, Py-C3, Py-C5), 121.85 (s, Ar-C1), 128.41 (d, Ar-C3, Ar-C5), 129 (d, Ar-C4), 132.52 (d, Ar-C2, Ar-C6), 158.43 (s, Py-C2, Py-C6), 174.57 (s, C=O).

Es sind die drei Signalsätze der drei verschiedenen Konformeren zu erkennen, angegeben ist der Signalsatz mit der höchsten Intensität. Dabei sind im Bereich zwischen 20 und 75 ppm Fehler in der Zuordnung möglich, da die Signale oft sehr dicht beieinander liegen.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 589 (100) [M⁺], 233 (39), 207 (72).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 590 (53) [M⁺+1], 429 (25), 279 (100), 99 (42).

Analyse C₃₅H₄₇N₃O₅: 589.79 g mol ⁻¹	ber.: C 71.28	H 8.03	N 7.12
C₃₅H₄₇N₃O₅·H₂O, 0.2 CH₂Cl₂	ber.: C 67.67	H 7.97	N 6.73
	gef.: C 67.50	H 8.36	N 6.42

7.6.10 29-(4-(*N,N*-Dimethylamino)-phenylethynyl)-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo[12.11.7.1^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (33b)

Allgemeine Vorschrift mit

883 mg (1.43 mmol) **13c**

24 mg (0.034 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂

35 mg (0.18 mmol) CuI

7.5 ml THF und 7.5 ml Triethylamin

274 mg (1.89 mmol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)ethynylbenzol (**47b**)

Reaktionsbedingungen: 4 h bei 60°C

R_f (Dichlormethan/Ethanol, 10:1) = 0.35 (gelbe Fluoreszenz)

Ausbeute: 683 mg (75%)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2924 cm⁻¹ (m, CH₂), 2853 (m), 2198 (m, C≡C), 1642 (s, C=O), 1591 (s, Aromat), 1121 (m, C-O).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 - 2.55 (m, ca. 20 H, CH₂), 3.03 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.20 - 4.00 (m, ca. 16 H, OCH₂), 4.60 - 5.30 (m, 4 H, PyCH₂), 6.68 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H, Ar-2,6-*H*), 6.99 (d, ⁴J = 1.25 Hz, 0.34 H, *ZE*, Py-*H*), 7.08 (s, 1.40 H, *ZZ*, Py-*H*), 7.24 (d, ⁴J = 1.25 Hz, 0.26 H, *ZE*, Py-*H*), 7.45 (d, ³J = 9.1 Hz, 2 H, Ar-3,5-*H*).

Es lassen sich aufgrund zu vieler Signale im Aromatenbereich lediglich die Signale zweier Konformere zuordnen, daraus berechnet sich das Konformerenverhältnis (*ZZ* : *ZE* : *EE*) als (<70% : <30% : nicht bestimmbar).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.38 (t, CH₂CH₂C=O), 26.93 - 29.50 (viele t, CH₂CH₂CH₂), 32.09 (t, CH₂C=O), 40.12 (q, N(CH₃)₂), 47.95 (t, NCH₂CH₂), 55.40 (t, NCH₂Py), 70.53 - 71.13 (viele t, OCH₂), 85.46 (s, Ar-C≡C), 95.50 (s, Py-C≡C), 108.15 (s, Ar-C1), 111.68 (d, Ar-C3, Ar-C5), 119.46 (d, Py-C3, Py-C5), 128.58 (s, Py-C4), 132.13 (d, Ar-C2, Ar-C6), 150.70 (s, Ar-C4), 158.19 (s, Py-C2, Py-C6), 174.68 (s, C=O).

Es sind die drei Signalsätze der drei verschiedenen Konformeren zu erkennen, angegeben ist der Signalsatz mit der höchsten Intensität. Dabei können im Bereich zwischen 20 und 75 ppm Fehler in der Zuordnung möglich sein, da die Signale oft sehr dicht beieinander liegen.

¹⁵N-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = -265.87 (s, Py-N), -330.06 (s, N(CH₃)₂), verschwindet nach Zugabe von 1 Äquivalent Trifluoressigsäure).

Aufgrund von Signalverbreiterungsphänomenen sind die beiden amidischen Stickstoffatome nicht zu sehen.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 632 (71) [M⁺], 602 (48), 290 (39), 250 (100).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 633 (100) [M⁺+1], 69 (73).

Analyse C₃₇H₅₂N₄O₅: 632.833 g mol⁻¹ ber.: C 70.22 H 8.28 N 8.85

C₃₇H₅₂N₄O₅·0.2CH₃CH₂OH, 0.3 CH₂Cl₂ ber.: C 67.83 H 8.12 N 8.38

gef.: C 67.98 H 8.21 N 7.99

7.6.11 29-(4-Methoxyphenylethynyl)-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo-[12.11.7.1^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (33d)

Allgemeine Vorschrift mit

889 mg (1.44 mmol) **13c**

24 mg (0.034 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂

35 mg (0.18 mmol) CuI

7.5 ml THF und 7.5 ml Triethylamin

258 mg (1.95 mmol) 4-Methoxyethynylbenzol (**47d**)

Reaktionsbedingungen: 4 h bei 40°C

R_f (Dichlormethan/Ethanol, 10:1) = 0.43 (gelbe Fluoreszenz)

Ausbeute: 692 mg (78%)

IR (gelöst in Dichlormethan): $\tilde{\nu}$ = 2926 cm^{-1} (s, CH_2), 2209 (w, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1646 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1594 (s, Aromat), 1511 (s), 1251 (s, $\text{C}-\text{O}$), 834 (w, $\text{Ar}-\text{C}-\text{H}$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 - 2.55 (m, ca. 20 H, CH_2), 3.20 - 4.40 (m, ca. 19 H, OCH_3 , OCH_2), 4.00 - 5.30 (m, 4 H, PyCH_2), 6.93 (d, 3J = 9.0 Hz, 2 H, $\text{Ar}-2,6\text{-H}$), 7.01 (d, 4J = 1.1 Hz, 0.32 H, ZE , Py-H), 7.11 (s, 1.42 H, ZZ , Py-H), 7.26 (d, 4J = 1.1 Hz, 0.26 H, ZE , Py-H), 7.52 (d, 3J = 9.0 Hz, 2 H, $\text{Ar}-3,5\text{-H}$).

Es lassen sich aufgrund zu vieler Signale im Aromatenbereich lediglich die Signale zweier Konformere zuordnen, daraus berechnet sich das Konformerenverhältnis ($\text{ZZ} : \text{ZE} : \text{EE}$) als (<71% : <39% : nicht bestimmbar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.89 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 26.93 - 29.43 (viele t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 32.16 (t, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 48.01 (t, NCH_2CH_2), 55.38 (q, OCH_3), 55.43 (t, NCH_2Py), 70.71 - 71.14 (viele t, OCH_2), 85.80 (s, $\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}$), 94.48 (s, $\text{Py}-\text{C}\equiv\text{C}$), 113.89 (s, $\text{Ar}-\text{C}1$), 114.20 (d, $\text{Ar}-\text{C}3$, $\text{Ar}-\text{C}5$), 119.25 (d, $\text{Py}-\text{C}3$, $\text{Py}-\text{C}5$), 128.43 (s, $\text{Py}-\text{C}4$), 133.06 (d, $\text{Ar}-\text{C}2$, $\text{Ar}-\text{C}6$), 158.42 (s, $\text{Py}-\text{C}2$, $\text{Py}-\text{C}6$), 160.45 (s, $\text{Ar}-\text{C}4$), 174.68 (s, $\text{C}=\text{O}$).

Es sind die drei Signalsätze der drei verschiedenen Konformere zu erkennen, angegeben ist der Signalsatz mit der höchsten Intensität. Dabei sind im Bereich zwischen 20 und 75 ppm Fehler in der Zuordnung möglich, da die Signale oft sehr dicht beieinander liegen.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 619 (100) [M^+], 523 (65), 489 (62), 237 (59), 69 (39).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 620 (100) [M^++1], 279 (53), 99 (25).

Analyse $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_6$: 619.791 g mol^{-1}	ber.: C 69.76	H 7.97	N 6.78
$\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 0.2 CH_2Cl_2	ber.: C 67.19	H 8.18	N 6.15
	gef.: C 67.06	H 8.51	N 6.09

7.6.12 29-(4-Nitrophenylethynyl)-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo-[12.11.7.1^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (33e)

Allgemeine Vorschrift mit

440 mg (0.72 mmol) **13c**

12 mg (0.017 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$

17 mg (0.089 mmol) CuI

7.5 ml THF und 7.5 ml Triethylamin

149 mg (1.03 mmol) 4-Nitroethynylbenzol (**47e**)

Reaktionsbedingungen: 6 h bei 60°C

R_f (Dichlormethan) = 0.06

Elution der Säule mit Dichlormethan/Ethanol (1:1)

Ausbeute: 370 mg eines rotbraunen Öls (81%)

IR (gelöst in Dichlormethan): $\tilde{\nu}$ = 2926 cm^{-1} (s, CH_2), 1647 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1599 (m, Aromat), 1519 (m), 1343 (s, $\text{C}-\text{O}$), 856 (m, $\text{Ar}-\text{C}-\text{H}$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 - 2.55 (m, ca. 20 H, CH_2), 3.20 - 4.40 (m, ca. 16 H, OCH_2), 4.00 - 5.30 (m, 4 H, PyCH_2), 7.06 (d, 4J = 1.2 Hz, 0.38 H, *ZE*, Py-H), 7.16 (s, 1.18 H, *ZZ*, Py-H), 7.32 (d, 4J = 1.2 Hz, 0.36 H, *ZE*, Py-H), 7.56 (s, 0.08 H, *EE*, Py-H), 7.73 (d, 3J = 9.0 Hz, 2 H, *Ar-3,5-H*), 8.28 (d, 3J = 9.0 Hz, 2 H, *Ar-2,6-H*).

Das Konformerenverhältnis (*ZZ* : *ZE* : *EE*) beträgt (59% : 37% : 4%).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.87 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 26.90 - 29.46 (viele t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 32.12 (t, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 48.11 (t, NCH_2CH_2), 55.48 (t, NCH_2Py), 70.60 - 72.62 (viele t, OCH_2), 91.33 (s, $\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}$), 108.54 (s, $\text{Py}-\text{C}\equiv\text{C}$), 112.83 (s, $\text{Ar}-\text{C}1$), 119.96 (d, $\text{Ar}-\text{C}3$, $\text{Ar}-\text{C}5$), 123.75 (d, $\text{Py}-\text{C}3$, $\text{Py}-\text{C}5$), 131.25 (s, $\text{Py}-\text{C}4$), 132.70 (d, $\text{Ar}-\text{C}2$, $\text{Ar}-\text{C}6$), 147.66 (s, $\text{Ar}-\text{C}4$), 158.89 (s, $\text{Py}-\text{C}2$, $\text{Py}-\text{C}6$), 174.65 (s, $\text{C}=\text{O}$).

Es sind die drei Signalsätze der drei verschiedenen Konformeren zu erkennen, angegeben ist der Signalsatz mit der höchsten Intensität. Dabei können im Bereich zwischen 20 und 75 ppm Fehler in der Zuordnung möglich sein, da die Signale oft sehr dicht beieinander liegen.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 634 (30) [M^+], 523 (100), 489 (70), 277 (53), 149 (70).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 635 (61) [M^++1], 524 (63), 279 (70), 71 (100).

Analyse $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_7$: 634.763 g mol^{-1} ber.: C 66.23 H 7.30 N 8.83

$\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0.2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: 668.74 g mol^{-1} ber.: C 63.58 H 7.05 N 8.38

gef.: C 63.57 H 7.16 N 8.02

7.6.13 29-(2,4,6-Trimethoxyphenylethynyl)-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo-[12.11.7.1^{27,31}]tritriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (33f)

Allgemeine Vorschrift mit

980 mg (1.59 mmol) **13c**

44.5 mg (0.0608 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$

36.7 mg (0.193 mmol) CuI

7.5 ml THF und 7.5 ml Triethylamin

370 mg (1.03 mmol) 2,4,6-Trimethoxyethynylbenzol (**47f**)

Reaktionsbedingungen: 4 h bei 60°C

R_f (Dichlormethan/Ethanol, 10:1) = 0.45³²⁹

Das Produkt enthält noch Anteile des nichtumgesetzten Bimakrocyclus **13c**. Die Signale, die diesem Stoff zuzuordnen sind, wurden weggelassen.

Ausbeute: 620 mg (88%)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2926 cm⁻¹ (s, CH₂), 2854 (s, CH), 2203 (m, C≡C), 1645 (s, C=O), 1592 (s, Aromat), 1463 (s), 1340 (s), 1128 (s), 813 (m), 733 (m).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 - 2.55 (m, ca. 20 H, CH₂), 3.20 - 4.40 (m, ca. 25 H, OCH₃, OCH₂), 4.00 - 5.30 (m, 4 H, PyCH₂), 6.13 (s, 2 H, Py-3-H), 7.05 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 0.38 H, ZE, Py-H), 7.13 (s, 1.2 H, ZZ, Py-H), 7.30 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 0.32 H, ZE, Py-H), 7.47 (s, 0.11 H, EE, Py-H).

Das Konformerenverhältnis (ZZ : ZE : EE) beträgt (60% : 35% : 5%).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.23 (t, CH₂CH₂C=O), 26.71 - 28.34 (viele t, CH₂CH₂CH₂), 32.16 (t, CH₂C=O), 47.76 (t, NCH₂CH₂), 55.22 (q, Ar-4-OCH₃), 55.87 (q, Ar-2,6-OCH₃), 58.01 (t, NCH₂Py), 70.60 - 72.62 (viele t, OCH₃), 87.94 (s, Ar-C≡C), 90.21 (d, Ar-C3, Ar-C5), 93.80 (s, Py-C≡C), 106.65 (s, Ar-C1), 119.66 (d, Py-C3, Py-C5), 133.71 (s, Py-C4), 157.85 (s, Py-C2, Py-C6), 159.04 (s, Ar-C4), 162.49 (s, Ar-C2, Ar-C6), 174.647 (s, C=O).

Es sind die drei Signalsätze der drei verschiedenen Konformeren zu erkennen, angegeben ist der Signalsatz mit der höchsten Intensität. Dabei können im Bereich zwischen 20 und 75 ppm Fehler in der Zuordnung möglich sein, da die Signale oft sehr dicht beieinander liegen. Aufgrund der Verunreinigung mit **13c** sind weitere Fehler auch im Aromatenbereich nicht auszuschließen.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 680 (100) [M⁺], 650 (32), 297 (66).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 681 (100) [M⁺+1], 490 (92).

C₃₈H₅₃N₃O₈: 679.843 g mol⁻¹

Die für eine Elementaranalyse notwendige Reinheit einer Probe konnte nicht mehr rechtzeitig erreicht werden.

7.6.14 29-(1-Naphthyl)ethinyl-1,14,33-triaza-17,20,23-trioxatricyclo- [12.11.7.1^{27,31}]trtriaconta-27(33),28,30-trien-2,13-dion (33g)

Allgemeine Vorschrift mit

869 mg (1.41 mmol) **13c**

23 mg (0.033 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂

41 mg (0.21 mmol) CuI

7.5 ml THF und 7.5 ml Triethylamin

260 mg (1.71 mmol) 1-Ethinylnaphthalin (**47g**)

Reaktionsbedingungen: 4 h bei 60°C

R_f (Dichlormethan/Ethanol, 10:1) = 0.54

Ausbeute: 621 mg (69%)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2925 cm⁻¹ (s, CH₂), 2854 (m), 2207 (w, C≡C), 1647 (ss, C=O), 1598 (m, Aromat), 1459 (m), 1123 (br m), 802 (m, Ar-C-H), 775 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 - 2.55 (m, ca. 20 H, CH₂), 3.20 - 4.40 (m, ca. 16 H, OCH₂), 4.00 - 5.30 (m, 4 H, PyCH₂), 7.14 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 0.24 H, ZE, Py-H), 7.24 (s, 1.42 H, ZZ, Py-H), 7.42 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 0.34 H, ZE, Py-H), 7.52 (dd, ³J = 8.3 Hz, ³J = 7.2 Hz, 1 H, Ar-3-H), 7.61 (2 m, 2 H, Ar-6,7-H), 7.81 (ddd, ³J = 7.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, Ar-2-H), 7.91 (2 m, 2 H, Ar-4,5-H), 8.43 (d, ³J = 9.1 Hz, 1 H, Ar-8-H).

Es lassen sich aufgrund zu vieler Signale im Aromatenbereich lediglich die Signale zweier Konformere zuordnen, daraus berechnet sich das Konformerenverhältnis (ZZ : ZE : EE) als (<71% : <29% : nicht bestimmbar).

Die Kopplungskonstanten sind nicht alle zuzuordnen, da die Signale sich zu unüberschaubaren Multipletts überlagern.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.41 (t, CH₂CH₂C=O), 26.87 - 28.55 (viele t, CH₂CH₂CH₂), 32.11 (t, CH₂C=O), 48.13 (t, NCH₂CH₂), 55.54 (t, NCH₂Py), 70.57 - 72.53 (viele t, OCH₂), 91.57 (s, Ar-C≡C), 92.30 (s, Py-C≡C), 106.79 (s, Py-C4), 119.97 (d, Py-C3, Py-C5), 125.29 (d, Ar-C6), 125.77 (d, Ar-C8), 126.70 (d, Ar-C7), 127.56 (d, Ar-C3), 128.51 (d, Ar-C4), 129.96 (d, Ar-C2), 131.37 (d, Ar-C5), 132.63 (s, Ar-C8a), 133.13 (s, Ar-C4a), 145.00 (s, Ar-C1), 158.65 (s, Py-C2, Py-C6), 174.59 (s, C=O).

Die Zuordnung der vielen Dubletts am Naphthylrest kann aufgrund von Verwechslungen inkorrekt sein.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 639 (100) [M⁺], 257 (46).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 640 (100) [M⁺+1].

C₃₉H₃₉N₃O₅: 639.824 g mol ⁻¹	ber.: C 73.21	H 7.72	N 6.57
	gef.: C 65.83	H 7.95	N 6.33

Die Abweichung in der Elementaranalyse könnte durch geringste Mengen der Iodverbindung **13c** herrühren: Der Gehalt an Stickstoff ist etwa gleich, die Gehalte an Kohlenstoff und Wasserstoff wegen des Iod deutlich niedriger.

7.7 Versuch zur Stille-Kupplung

7.7.1 *E*-Styryltributylzinn (*E*-39a)

1.0 ml (3.8 mmol) Tributylzinnhydrid, 3.8 ml (3.5 mmol) Phenylacetylen (**47a**) und 18.6 mg (0.025 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid wurden in 15 ml trockenes THF gegeben und 30 min bei 0°C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde das verbleibende gelbe Öl durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

R_f (Pentan) = 0.54

Nach der Chromatographie erhielt man, wie aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ersichtlich, ein Gemisch aus *E*-39a und nicht umgesetztem Phenylacetylen (**47a**) (und auch geminales Styryltributylzinn³³⁰ **59**), dieses Gemisch wurde nicht weiter aufbereitet, sondern so wie es war umgesetzt. Für das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind wegen der großen Verunreinigung auch keine Integralverhältnisse angegeben.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.7 - 1.7 (m, CH_2 , CH_3), 5.22 (d, 2J = 2.5 Hz, gehört zu **59**), 5.43 (d, 3J = etwa 15 Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 5.74 (d, 3J = etwa 15 Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 6.04 (d, 2J = 2.5 Hz, gehört zu **59**), 7.2 - 7.5 (m, Ar-*H*).

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{Sn}$: 393.194 g mol^{-1}

7.7.2 4-(Phenyl(*E*)-ethenyl)-pyridin-2,6-dicarbon säuredimethylester (**45a**)

4.6 g (14.3 mmol) des Ioddiesters **11c**, 6.0 g (etwa 15 mmol) des ungereinigten *E*-Styryltributylzinn (*E*-39a) und 600 mg (0.52 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) wurden unter Argonatmosphäre in 100 ml trockenes Toluol gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 20 ml ges. Natriumchloridlösung hinzugegeben. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 50 ml Essigester extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel i. Vak. wurde der Rückstand chromatographisch gereinigt.

R_f (Essigester) = 0.45

Ausbeute: 850 mg (20%)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2951 cm^{-1} (m, CH_2), 1724 (ss, $\text{C}=\text{O}$), 1595 (m, Aromat), 1444 (m), 1329 (m), 1261 (s, $\text{C}-\text{O}$), 964 (m, Ar- $\text{C}-\text{H}$), 780 (m, Ar- $\text{C}-\text{H}$).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 4.05 (s, 6 H, OCH_3), 7.13 (d, 3J = 15 Hz, 1 H, Ar- $\text{CH}=\text{CH}$), 7.35 - 7.6 (m, 5 H, Ar-*H*), 8.34 (d, 3J = 15 Hz, 1 H, Py- $\text{CH}=\text{CH}$), 8.39 (s, 2 H, Py-3,5-*H*).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 53.21 (q, OCH₃), 124.04 (d, Py-C=C), 124.85 (d, Ar-C2, Ar-C6), 127.28 (d, Ar-C3, Ar-C5), 129.41 (d, Py-C3, Py-C5), 129.60 (d, Ar-C=C), 135.34 (s, Ar-C1), 135.75 (d, Ar-C4), 148.15 (s, Py-C4), 148.59 (s, Py-C2, Py-C6), 165.23 (s, C=O).

Da einige zusätzliche Signale zu sehen sind, ist davon auszugehen, daß wenigstens zwei der möglichen drei Regioisomere (*E*, *Z*, gem.) vorliegen. Die Zuordnung kann deshalb auch verwechselt sein.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 297 (24) [M⁺], 239 (100), 179 (49).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 298 (100) [M⁺+1].

C₁₇H₁₅NO₄: 297.305 g mol⁻¹

7.8 Untersuchungen zur Templatsynthese der Diimine **28a-c** und **27a-b**

7.8.1 Allgemeine Vorschrift

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Diamine **28a-c** und **27a-b**:

Der Dialdehyd **4b** oder **4a** und die Templatsalze (in den in Tabelle 2 bis 5 angegebenen Mengen) wurden in 80 ml trockenem Methanol gelöst. Unter Argonatmosphäre wurden die Diamine **5a-c**, die zuvor in 10 ml trockenem Methanol gelöst wurden, innerhalb von 30 min tropfenweise zur Reaktionsmischung gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf 0°C wurden 13.5 mmol Natriumborhydrid in kleinen Portionen zugegeben. Die Mischung wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 25 ml Wasser zugegeben und der Ansatz wurde 4 h gerührt. Das Methanol wurde i. Vak. entfernt und die verbleibende wäßrige Phase wurde viermal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wurde ohne weitere Reinigung analysiert.

7.8.2 Analytik

Jeder Ansatz wurde ein bis dreimal durchgeführt. Die in Tabelle 2 bis 5 angegebenen Ausbeuten sind gegebenenfalls Durchschnittswerte. Falls Abweichungen von mehr als 10% (absolut) resultierten, wurde kein Durchschnittswert, sondern eine Ergebnisspanne angegeben. Die Bestimmung der Ausbeute für die makrocyclischen Diamine **28a-c** und **27a-b** erfolgte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie. Die Integrale der aromatischen Wasserstoffatome wurden dabei mit dem Integral einer bekannten Menge Terephthalsäuredimethylester bei 8.11 ppm (s) verglichen. Dieser Ester wurde gewählt, da er ein vergleichsweise ähnliches Relaxationsverhalten wie die Diamine **28a-c** und **27a-b** zeigen sollte und damit vergleichbare Integrale³³¹ liefern müßte. Zudem stört das Signal nicht durch Überlagerung die Identifikation und Integration der anderen Integrale, befindet sich aber noch in relativer Nähe des relevanten ppm-Bereichs.

Die Verhältnisse der Integrale des Terephthalsäuredimethylesters zu den Integralen der Diamine wurden durch Zugabe einer entsprechenden Menge des Standards zwischen dem 0.3- und 1.5-Fachen des intensivsten einzelnen Diamin-Integrals gewählt. Die chemischen

Verschiebungen der aromatischen Wasserstoffatome können für die jeweilige Verbindung aus Tabelle 18 entnommen werden.

Tabelle 18: $^1\text{H-NMR}$ -Signallagen für die makrocyclischen Diamine **28a-c** und **27a-b** und das [2+2]-Dimer **29** für die Analyse der Templatsynthese.

Substanz	Signal für Py-3,5- <i>H</i>	Signal für Py-4- <i>H</i>
28a	6.56 ppm (s, 2 H)	-
28b	6.60 ppm (s, 2 H)	-
28c	6.67 ppm (s, 2 H)	-
29	6.70 ppm (s, 4 H)	-
27a	7.01 ppm (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H)	7.54 ppm (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H)
27b	7.03 ppm (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H)	7.53 ppm (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H)

Die kompletten spektroskopischen Daten der Verbindungen **28a-c** und **27a-b** sind der chemischen Literatur^{75,76} zu entnehmen.

Die Signale für die [2+2]-Makrocyclen konnten nur für den [2+2]-Makrocyclus **29** und auch nur bei den Experimenten ohne konkurrierende Diamine **5a-c** (d.h. **#2-4** und **#37**) zweifelsfrei zugeordnet werden. Die Signallage kann ebenfalls Tabelle 18 entnommen werden und befindet sich guter Übereinstimmung mit früheren Resultaten^{76,332}.

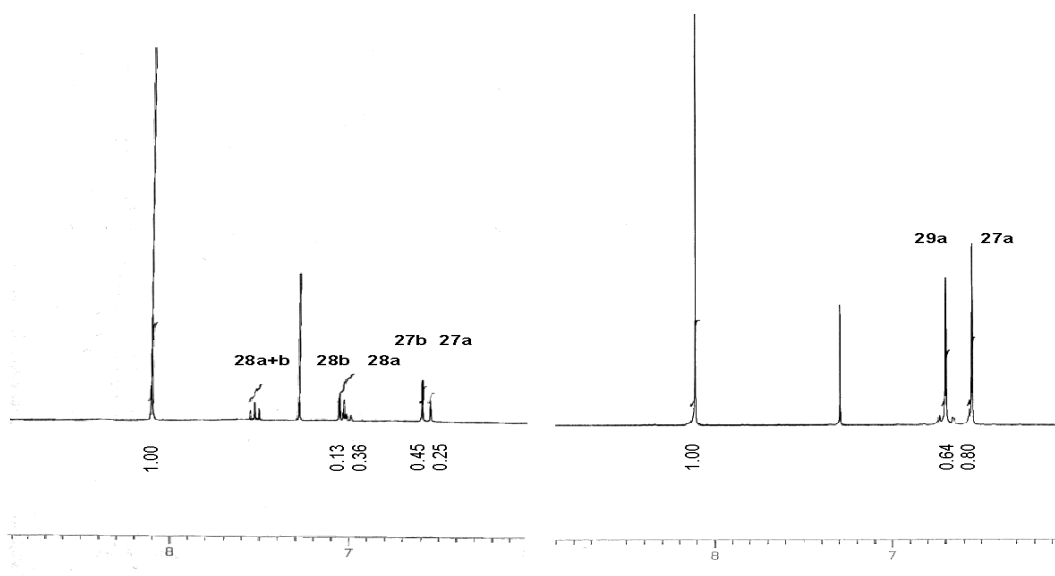


Abbildung 57: Zwei Beispiele aus der quantitativen $^1\text{H-NMR}$ -Analytik der makrocyclischen Diamine **27a-b** und **28a-c**. Gezeigt ist der relevante Bereich aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, das linke Spektrum gehört zu **#20** und das rechte zu **#37**. Die zugehörigen Verbindungen stehen darüber, die Integrale darunter

Zur Illustration der Methode seien in Abbildung 57 noch zwei typische Beispiele von Spektren angegeben (gezeigt wird hier nur der Bereich von 6-9 ppm). Abgebildet sind eine Messung, die zu Eintrag #20 gehört und eine zu #37.

7.8.3 2-[N-(11-Amino-3,6,9-trioxaundecylaminomethyl)]-6-hydroxymethyl-4-methoxy-pyridin (30)

Nach der allgemeinen Vorschrift mit 165 mg (1.00 mmol) Dialdehyd **4b**, 192 mg (1.00 mmol) Diamin **5b**, 605 mg (2.98 mmol) Magnesiumchlorid Hexahydrat, 335 mg (3.02 mmol) Calciumchlorid und 738 mg (3.00 mmol) Strontiumchlorid Hexahydrat. Die Aufarbeitung erfolgte nach der Standardvorschrift, das Produkt fiel danach sauber als farbloses Öl an.

Ausbeute: 98 mg (29%)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.7 (br s, 4 H, NH₂, NH, OH), 2.84 (m, 4 H, 2 verschiedene CH₂CH₂N), 3.55 (m, 2 H, Py-CH₂NH), 3.6 - 3.7 (m, 8 H, OCH₂), 3.8 - 3.9 (m, 7 H, OCH₂ und OCH₃), 4.68 (t, ⁴J = 0.63 Hz, 2 H, CH₂OH), 6.68 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, Py-3-H), 6.75 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, Py-5-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 40.15 (t, CH₂NH₂), 47.63 (t, CH₂CH₂NHCH₂), 53.64 (t, Py-C2-CH₂), 54.24 (q, OCH₃), 63.29, 68.94, 69.18, 69.35, 69.45, 71.16 (6 t, 6 verschiedene OCH₂), 76.35 (t, PyCH₂OH), 103.49 (d, Py-C5), 106.09 (d, Py-C3), 158.93 (s, Py-C6), 160.91 (s, Py-C2), 165.90 (s, Py-C4).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 343 (15) [M⁺], 181 (100).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 344 (100) [M⁺+1].

HRMS : (C₁₆H₂₉N₃O₅) ber.: 343.21072 gef.: 343.21070

(C₁₅¹³CH₂₉N₃O₅) ber.: 344.21408 gef.: 344.21390

C₁₆H₂₉N₃O₅: 343.211 gmol⁻¹

7.9 Synthese der Naphthyridine

7.9.1 2,6-Dimethylpyrido[1,2- α]pyrimidin-4-on (65)

10.8 g (100 mmol) 2-Amino-6-methylpyridin (**63**), 14.5 g (112 mmol) Acetessigester und 55 g Polyphosphorsäure wurden mittels KPG-Rührer vermengt. Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren 1.5 h auf 100°C erhitzt. Dabei verfärbte sie sich von weiß über gelb nach rotbraun. Die Mischung wurde abgekühlt und mit 15%iger Natronlauge neutralisiert. Dabei fielen gelbe Nadeln aus. Diese wurden abfiltriert, und das Filtrat wurde dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Der Feststoff und die organischen Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Zurück blieb ein gelber Feststoff.

Ausbeute: 11.1 g (63%)

Lit.²⁷⁵: 60%

Schmp.: 105°C

Lit.²⁷⁵: 105°C

C₁₀H₁₀N₂O: 174.199 g mol⁻¹

7.9.2 2,7-Dimethyl-1,8-naphthyridin-4(1H)-on (66)

Zu 500 ml hochsiedendem Paraffinöl (>350°C) wurden 27.5 g (158 mmol) Pyrimidinon **65** gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 h auf 320-350°C erhitzt. Beim Abkühlen fiel ein brauner Feststoff aus, dieser wurde abfiltriert und anhaftendes Paraffinöl wurde mit reichlich *n*-Pentan ausgewaschen.

Ausbeute: 15.6 g (57%)

Lit.²⁷⁵: 75%

Schmp.: >300°C

Lit.²⁷⁵: 320°C

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ = 2.44 (s, 3 H, Naphth-2-CH₃), 2.63 (s, 3 H, Naphth-7-CH₃), 6.19 (s, 1 H, Naphth-3-H), 7.19 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, Naphth-6-H), 8.50 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, Naphth-5-H).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 174 (100) [M⁺], 145 (69).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 175 (100) [M⁺+1].

C₁₀H₁₀N₂O: 174.199 g mol⁻¹

7.9.3 4-Chlor-2,7-dimethyl-1,8-naphthyridin (67)

Eine Mischung von 4.5 g (26 mmol) Naphthyridinon **66** in 12 ml Phosphorylchlorid wurde 0.5 h auf 120°C erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und mit 15%iger Natronlauge leicht alkalisch gestellt. Die Reaktionsmischung wurde fünfmal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt. Das zurückbleibende rotbraune Öl wurde mit Dichlormethan/Essigester (1:1) über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt, und es blieb ein rotbrauner Feststoff zurück.

Ausbeute: 4.07 g (82%)

Lit.²⁷⁵: 85%

Schmp.: 81°C

Lit.²⁷⁵: 83°C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3024 \text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 1601 (s), 1500 (m, Aromat), 867 (m, Ar-C-H), 794 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.77$ (s, 3 H, Naphth-2-CH₃), 2.81 (s, 3 H, Naphth-7-CH₃), 7.40 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, Naphth-6-H), 7.41 (s, 1 H, Naphth-2-H), 8.40 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, Naphth-5-H).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 192 (100) [M⁺].

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 193 (100) [M⁺+1].

C₁₀H₉ClN₂: 192.645 g mol⁻¹

7.9.4 2,7-Dimethyl-1,8-naphthyridin (68)

Zu einer Lösung von 7.67 g (40.4 mmol) 4-Chlor-2,7-dimethyl-1,8-naphthyridin (**67**) in 2.5%iger methanolischer Kaliumhydroxidlösung wurden 0.8 g Palladium auf Calciumcarbonat (10%) gegeben. Dieser Ansatz wurde 5 h lang unter 10 bar Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit 30 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 30 ml Wasser extrahiert, von der wäßrigen abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. blieb ein hellbrauner Feststoff zurück. Umkristallisieren aus Cyclohexan ergab farblose Nadeln.

Ausbeute: 5.12 g (83%)

Lit.²⁷⁵: 92%

Schmp.: 193°C

Lit.³³³: 194-195°C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3001 \text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 1603 (s, Aromat), 1507 (s), 850 (m, Ar-C-H), 808 (m, Ar-C-H), 780 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 2.78 (s, 6 H, CH₃), 7.31 (d, ³J = 8.3 Hz, 2 H, Naphth-3,6-H), 8.01 (d, ³J = 8.3 Hz, 2 H, Naphth-4,5-H).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 158 (100) [M⁺].

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 159 (100) [M⁺+1], 117 (50).

C₁₀H₁₀N₂: 158.200 gmol⁻¹

7.9.5 2,7-Dimethyltetrahydro(1,2,3,4)-1,8-naphthyridin (75)

Der Ansatz wurde analog zur Synthese von **68** (siehe Abschnitt 7.9.4) mit folgenden Mengen, allerdings ohne Kaliumhydroxid²⁸¹, durchgeführt:

4.04 g (21 mmol) 4-Chlor-2,7-dimethyl-1,8-naphthyridin (**67**) und 0.7 g Palladium auf Calciumcarbonat (10%) in 200 ml trockenem Methanol unter gleichen Bedingungen und bei identischer Aufarbeitung.

Die Reinigung erfolgte chromatographisch mit Diethylether (R_f = 0.54) an basischem Aluminiumoxid.

Ausbeute: 420 mg (12%)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3262 cm⁻¹ (m, C-H), 2924 (m, CH₂), 1606 (s, Aromat), 1586 (s), 1472 (s), 1308 (m), 789 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (d, ³J = 6.3 Hz, 3 H, CH-CH₃), 1.53 (m, 1 H, Py-CH₂-CH_bH_a), 1.91 (m, 1 H, Py-CH₂-CH_aH_b), 2.31 (s, 3 H, Py-CH₃), 2.68 (m, 2 H, PyCH₂), 3.53 (m, 1 H, CH-CH₃), 4.64 (br. s, 1 H, NH), 7.31 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, Py-5-H), 8.01 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, Py-4-H).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 162 (10.3) [M⁺], 147 (25), 101 (41), 83 (100).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 163 (100) [M⁺+1].

C₁₀H₁₄N₂: 162.232 gmol⁻¹

7.9.6 2,7-Diformyl-1,8-naphthyridin (60)

355 mg (2.25 mmol) 2,7-Dimethylnaphthyridin (**68**) und 1.0 g (9.0 mmol) Selendioxid wurden in 40 ml trockenem Dioxan (versetzt mit 2 ml Wasser) suspendiert. Nach zweistündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde die Reaktionsmischung heiß durch ein mehrschichtiges Kieselgurpolster filtriert. Das Filtrat wurde i. Vak. zur Trockne eingeeengt und mit 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde zweimal mit je 50 ml Wasser extrahiert und die wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Dichlormethan reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und ein brauner Feststoff blieb zurück.

Ausbeute: 290 mg (70%)

Lit²⁷⁵: 59%

Schmp.: 222-224°C

Lit³³⁴: 225-227

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2857 \text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 1715 (s, C=O), 1258 (w), 774 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 8.21$ (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H, Naphth-3,6-*H*), 8.84 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2 H, Naphth-4,5-*H*), 10.20 (s, 2 H, CHO).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 186 (100) [M⁺], 158 (88), 130 (85).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 187 (100) [M⁺+1].

C₁₀H₆N₂O₂: 186.167 gmol⁻¹

7.9.7 4-Methoxy-2,7-dimethyl-1,8-naphthyridin (74)

201 mg (1.04 mmol) 4-Chlor-2,7-dimethyl-1,8-naphthyridin (**67**) und 190 mg (3.5 mmol) Natriummethanolat wurden in 10 ml trockenes Methanol gegeben und 30 min bei 0 - 5°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und ein blauer Rückstand verblieb. Dieser wurde in 20 ml Dichlormethan aufgenommen und diese Lösung mit 10 ml Wasser extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels verblieben 157 mg eines hellbraunen Rückstands. Nach Chromatographie an Kieselgel erhielt man einen farblosen Feststoff (R_f (Dichlormethan/Ethanol, 50:1): 0.42).

Ausbeute: 35 mg (18%)

Schmp.: 139-142°C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1603 \text{ cm}^{-1}$ (s, Aromat), 1449 (m, C-O), 1294 (m), 1105 (m, C-O), 858 (m, Ar-C-H), 833 (m, Ar-C-H), 808 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.74$ (s, 3 H, CH₃), 2.75 (s, 3 H, CH₃), 4.02 (s, 3 H, OCH₃), 6.64 (s, 1 H, Naphth-3-*H*), 7.25 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, Naphth-6-*H*), 8.35 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, Naphth-5-*H*).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.47$ (q, Naphth-C7-CH₃), 26.24 (q, Naphth-C2-CH₃), 55.88 (q, OCH₃), 100.71 (d, Naphth-C3), 111.96 (s, Naphth-C4a), 120.90 (d, Naphth-C6), 131.23 (d, Naphth-C5), 156.66 (s, Naphth-C2), 162.60 (s, Naphth-C8a), 162.67 (s, Naphth-C7), 163.45 (s, Naphth-C4).

Bei dicht nebeneinander liegenden Signalen (gilt für ¹H- wie auch ¹³C-NMR) gleicher Multiplizität kann die Zuordnung vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 188 (100) [M⁺], 145 (31).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 189 (100) [M⁺+1].

C₁₁H₁₂N₂O: 188.226 gmol⁻¹

7.9.8 4-Iod-2,7-dimethyl-1,8-naphthyridin (70)

1.07 g (5.54 mmol) 4-Chlor-2,7-dimethyl-1,8-naphthyridin (**67**) und 1.33 mg (8.85 mmol) Natriumiodid wurden in 15 ml trockenem Acetonitril suspendiert. Dazu wurden 0.9 ml Acetylchlorid gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 10 ml 10%ige Kaliumcarbonatlösung und 10 ml 5%ige Natriumhydrogensulfatlösung gleichzeitig zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt. Man erhielt 2.5 g eines olivgrünen Öls. Dieses wurde mit Dichlormethan/Ethanol 10:1 an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.3$).

Ausbeute: 771 mg (49%)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3056 \text{ cm}^{-1}$ (w, C-H), 1604 (s, Aromat), 1487 (s), 1288 (m), 821 (m, Ar-C-H), 792 (m, Ar-C-H).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.76$ (s, 3 H, Naphth-2- CH_3), 2.83 (s, 3 H, Naphth-7- CH_3), 7.40 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, Naphth-6- H), 7.93 (s, 1 H, Naphth-3- H), 8.22 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, Naphth-5- H).

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 284 (100) [M^+], 157 (49), 116 (57).

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 285 (100) [$\text{M}^+ + 1$].

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{IN}_2$: 284.096 g mol^{-1}

7.10 Kupplungsversuch mit dem Naphthyridin 70

7.10.1 Versuch zur Synthese von 4-Phenylethinyl-2,7-dimethylnaphthyridin (72a)

Analog der Allgemeinen Vorschrift zur Sonogashirakupplung aus Kapitel 7.6 mit:

190 mg (0.67 mmol) 4-Iod-2,7-dimethylnaphthyridin (**70**)

8.4 mg (0.0087 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$

12.3 mg (0.065 mmol) CuI

5 ml THF und 5 ml Triethylamin

80 mg (0.78 mmol) Phenylacetylen (**47a**)

Reaktionsbedingungen: 4 h bei 40°C

R_f (Dichlormethan/Ethanol, 10:1) = 0.44

Ausbeute: 18 mg (10%)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 81.54$ (s, $\text{ArC}\equiv\text{C}$), 99.05 (s, $\text{NaphthC}\equiv\text{C}$). (Auszug)

Hierbei handelt es sich lediglich um einen Vorversuch, eine vollständige Charakterisierung der reinen Verbindung wurde nicht vorgenommen, es gibt jedoch aus ^{13}C -NMR-Spektren gute Hinweise, daß die Kupplung stattgefunden hat.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2$: $258.317 \text{ g mol}^{-1}$

7.11 Synthese der Chinoline

7.11.1 4-Hydroxy-2,7-dimethyl-1-chinolin (78) und 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-1-chinolin (79)

21 g (0.2 mol) *m*-Toluidin und 26 g (0.2 mol) Acetessigester wurden bei Raumtemperatur mit 0.05 g konz. Salzsäure versetzt. Dieser Ansatz wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 ml ges. Natriumchloridlösung abgebrochen. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde durch Absaugen durch ein Magnesiumsulfatpolster getrocknet. Man erhielt 38 g einer braunen Flüssigkeit.

Diese Flüssigkeit wurde innerhalb von 25 min tropfenweise zu 160 g siedendem Diphenylether gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 15 min unter Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde der Diphenylether mit reichlich Toluol vom braunen Feststoff abgewaschen.

Ausbeute: 7.7 g (22%)

C₁₁H₁₁NO: 173.211 g mol⁻¹

7.11.2 4-Chlor-2,7-dimethyl-1-chinolin (80) und 4-Chlor-2,5-dimethyl-1-chinolin (81)

7.7 g (45 mmol) einer Mischung von 4-Hydroxy-2,7-dimethyl-1-chinolin (78) und 4-Hydroxy-2,5-dimethyl-1-chinolin (79) wurden in 20 ml Phosphorylchlorid 30 min unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit 30%iger Natronlauge leicht basisch gemacht. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 5.2 g dunkler Nadeln.

Nach Chromatographie verblieben 3 g eines dunklen Feststoffs (R_f (DCM) = 0.15, R_f (DCM/EtOH, 10:1) = 0.53).

Die Trennung der Regioisomere durch Chromatographie erwies sich als nicht möglich, auf die in der Literatur²⁸⁹ beschriebene fraktionierende Kristallisation der Oxalate dieser Chinoline wurde verzichtet.

Ausbeute: 3 g (35%)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2911 cm⁻¹ (w, C-H), 1586 (s, Aromat), 1504 (s, Aromat), 1366 (s), 867 (m, Ar-C-H), 852 (s, Ar-C-H), 809 (s, Ar-C-H), 766 (m, Ar-C-H), 657 (m, Ar-C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.55 (s, 1 H, Chin-7-CH₃ (80)), 2.66 (s, 1 H, Chin-2-CH₃ (81)), 2.69 (s, 1 H, Chin-2-CH₃ (80)), 3.00 (s, 1 H, Chin-5-CH₃ (81)), 7.28 (d, ³J = 7.14

Hz, 1 H, Chin-6-*H* (**81**)), 7.31 (s, 1 H, Chin-3-*H*, (**80**)), 7.33 (s, 1 H, Chin-3-*H*, (**81**)), 7.39 (dd, $^3J = 8.53$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, Chin-6-*H* (**80**)), 7.53 (dd, $^3J = 8.53$ Hz, $^3J = 7.13$ Hz, 1 H, Chin-7-*H* (**81**)), 7.80 (d, 1 H, Chin-8-*H* (**80**)), 7.88 (dd, $^3J = 8.46$ Hz, 1 H, Chin-8-*H* (**81**)), 8.04 (d, $^3J = 8.53$ Hz, 1 H, Chin-5-*H* (**80**)).

Das Spektrum enthält einen doppelten Signalsatz, die beiden Stoffe liegen etwa in gleichen Mengen vor. Einzelne Signale können dem falschen Regioisomer zugeordnet sein. Bei einigen Signalen konnte die Größe der 4J -Kopplung nicht bestimmt werden, in diesen Fällen ist lediglich die Multiplizität angegeben.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.74$ (q, Chin-7- CH_3 (**80**)), 24.52 (q, Chin-5- CH_3 (**81**)), 25.12, 25.24 (2 q, Chin-2- CH_3 (**80**, **81**)), 121.08 (d, Chin-C3 (**80**)), 122.72 (s, Chin-C4a (**80**)), 123.55 (d, Chin-C3 (**81**)), 124.02 (s, Chin-C4a (**81**)), 124.06 (d, Chin-C6 (**81**)), 127.99 (d, Chin-C8 (**80**)), 128.24 (d, Chin-C6 (**80**)), 128.80 (d, Chin-C7 (**81**)), 129.53 (d, Chin-C5 (**80**)), 129.93 (d, Chin-C8 (**81**)), 135.11 (s, Chin-C5 (**81**)), 140.78 (s, Chin-C4 (**81**)), 142.30, 142.39 (2 s, Chin-C4,7 (**80**)), 148.87, 150.65 (2 s, Chin-C8a (**80**, **81**)), 157.83, 158.78 (2 s, Chin-C2 (**80**, **81**)).

Das Spektrum enthält einen doppelten Signalsatz (siehe oben). Einzelne Signale können dem falschen Regioisomer zugeordnet sein.

MS (EI, 70 eV), m/z (%): 191 (100) [M^+].

MS (CI, Isobutan), m/z (%): 192 (100) [$\text{M}^+ + 1$].

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}$: 191.657 g mol^{-1}

7.11.3 2,8-Dimethylchinolin (**86**)

Zu einer Mischung von 2.2 ml (20 mmol) *o*-Toluidin (**87**) und 5 ml ethanolischer Chlorwasserstofflösung wurden 4.5 g (20 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzochinon (DDQ) hinzugefügt. Das Gemisch wird mit gesättigter ethanolischer Chlorwasserstofflösung auf etwa 25 ml aufgefüllt und unter Rückfluß erhitzt. Zur siedenden Mischung wurden langsam 10 ml (30 mmol) Crotonaldehyd (**88**) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz 20 min unter Rückfluß erhitzt und eine Lösung von 2.7 g (20 mmol) Zinkchlorid in 40 ml THF langsam zugegeben. Anschließend wurde weitere 10 min unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde langsam abgekühlt und 16 h bei 0°C gelagert.

Der hellbraune Niederschlag wurde abfiltriert und dreimal mit je 10 ml THF, dreimal mit je 10 ml 2-Propanol und dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert und anschließend i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 1.2 g (27%)

Lit.²⁹⁵: 42%

(bezogen auf den 2,8-Dimethylchinolin (1/2 ZnCl_2)-Komplexes)

Schmp.: 259°C

Lit.²⁹⁵: 258-261°C

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1610 \text{ cm}^{-1}$ (m), 1575 (s, Aromat), 1530 (m), 1470 (s, C=N), 840 (m, Ar-C-H), 760 (m, Ar-C-H).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.77$ (s, 3 H, CH_3), 2.88 (s, 3 H, CH_3), 7.72 (m, 4 H, Chin-*H*), 7.99 (m, 1 H, Chin-*H*).

Die Entfernung des Zinkchlorids erfolgte durch Lösen des Komplexes in 50 ml Diethylether und Extraktion mit zweimal 50 ml 1%iger EDTA-Lösung. Die wäßrigen Phasen wurden nochmals mit 50 ml Diethylether extrahiert, welcher auf gleiche Weise nochmal behandelt wurde. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Man erhielt ein dunkelbraunes Öl.

Ausbeute: 0.5 g (60%)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 1590 \text{ cm}^{-1}$ (m), 1560 (s, Aromat), 1490 (s, C=N), 820 (m, Ar-C-H), 780 (m, Ar-C-H), 750 (w, Ar-C-H).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2.67$ (s, 3 H, CH_3), 2.69 (s, 3 H, CH_3), 7.39 (dd, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, $^4J = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H, Chin-5-*H*), 7.42 (d, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H, Chin-7-*H*), 7.56 (dd, $^3J = 8.0 \text{ Hz}$, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H, Chin-6-*H*), 7.73 (dd, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, $^4J = 1.7 \text{ Hz}$, 1 H, Chin-4-*H*), 8.19 (d, 1 H, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, Chin-3-*H*).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}$: 157.212 g mol^{-1}

8 Messung der UV-Spektren

8.1 Allgemeines

Die UV-Spektren wurden mit einem UV-Vis-Spektrometer Lambda 14 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen. Die verwendeten Küvetten waren QS mit 4 ml Fassungsvermögen oder Tandemküvetten QS mit einem Fassungsvermögen von 1 ml je Zelle. Jede Messung wurde gegen eine Referenz desselben Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches aufgenommen. Die Messungen wurden bei 25°C durchgeführt. Für die Übersichtsspektren und die Titrationen wurde alle 0.2 nm ein Meßwert aufgenommen. Für die weitere Bearbeitung wurde dieses Intervall auf 0.5 nm hochgesetzt. Die Messungen der Wellenlängenmaxima (siehe Abschnitt 4.4) wurden mit einem Meßwertintervall von 0.1 nm durchgeführt, dabei wurde keine Datenkomprimierung durchgeführt.

In den allermeisten Fällen wurde mit einem Volumen von 2.5 ml gearbeitet, in dieses Volumen wurden 2 µl einer Titerlösung des entsprechenden Sensors (mit jeweils ähnlicher Konzentration von etwa $6.7\text{-}7.8 \cdot 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$) gegeben. Zur Titration wurden einige µl einer Titerlösung (bei unterschiedlichen Sensoren durchaus auch von sehr unterschiedlicher Konzentration) von Trifluoressigsäure (TFA) in dem entsprechenden Lösungsmittel (Dichlormethan oder Methanol) gegeben. Zwischen den Messungen wurden die Stamm- und Titerlösungen verschlossen im Kühlschrank aufbewahrt. Darüberhinaus wurden die Lösungen der Konkaven Phenylethynylpyridine **33** in braunen Gefäßen gelagert.

Die Zugaben erfolgten mittels einer 10 µl HPLC-Spritze der Fa. Unimetrics, lediglich für die Zugabe von Mengen über 20 µl wurde eine Eppendorfpipette benutzt. Ebenso wurde bei der Zugabe der reinen Trifluoressigsäure verfahren.

Benutzte Gerätschaften (Küvetten und HPLC-Spritze) wurden wenigstens sechsmal gespült (einmal mit Methanol oder Aceton und fünfmal mit dem bei der Messung verwendeten Lösungsmittel) und anschließend getrocknet. Pipettenspitzen für Eppendorfpipetten wurden jeweils nur einmal verwendet.

Für die Messungen wurden nur vorher getrocknete und destillierte Lösungsmittel verwendet.

8.2 Meßdaten und daraus berechnete Werte

Im folgenden sind die grundlegenden Meßdaten für jeweils einen Sensor zu finden, viele (aber nicht alle) dieser Daten sind in Kapitel 4 in unterschiedlichen Tabellen schon zusammengefaßt, um anhand solcher Übersichten den jeweiligen Sachverhalt zu diskutieren. In diesem Kapitel sind sie jetzt nach Substanzen sortiert.

Die Titrationsen wurden jeweils dreimal oder öfter in dem entsprechenden Lösungsmittel durchgeführt, graphisch aufgeführt ist im folgenden nur eine der Titrationsen. Die Messungen wurden im Bereich von 230 bis 800 nm durchgeführt, ist ein kleinerer Bereich angegeben, ist im nicht gezeigten Bereich keine Absorption vorhanden. Für die gezeigte Titration sind die Kurvenanpassungen bei unterschiedlichen Wellenlängen graphisch dargestellt. Alle Daten sind dann mittels einer Tabelle zusammengefaßt (die abgebildete Titration trägt immer die Nummer 1). Ebenfalls in den Tabellen sind die Daten der zweiten und dritten Parallelbestimmung gegeben, um die Reproduzierbarkeit bewerten zu können.

Die angegebenen K_{ass} -Werte sind aus den gemessenen Absorptionswerten berechnet worden. Dies erfolgte mittels Kurvenanpassung einer vorgegebenen Funktion an die Kurve der Meßwerte (ebenfalls eingezeichnet).

Die Funktion $A = \frac{A_S + A_{SHA} K_{ass} [HA]_0}{1 + K_{ass} [HA]_0}$ (11v) wurde mit der Methode der kleinsten Quadrate

an eine Auftragung von A über [TFA] als $[HA]_0$ angepaßt. K_{ass} , A_S und A_{SHA} wurden als Variablen, die angepaßt wurden, gewählt.

Für die Titration der Konkaven Phenylethynylpyridine **33** in Methanol mit Trifluoressigsäure wurde die Gleichung zu $A = \frac{A_S + A_{SHA} K_{ass} ([HA]_0 - P)}{1 + K_{ass} ([HA]_0 - P)}$ (13v) erweitert, da sich gezeigt hatte,

daß eine Nichtberücksichtigung der Pufferkapazität des Lösungsmittels zu unbefriedigenden Ergebnissen führt. Die Größe der Pufferkapazität P wurde für jede Titration einzeln als der letzte auf dem Plateau liegende Wert festgesetzt. So ist dieser Wert großen Schwankungen unterworfen, je nachdem, ob wenige oder viele Meßwerte in diesem Bereich liegen.

Die Messungen enthalten manchmal bei 382 nm eine Unstetigkeit. Das ist ein geräteimmanentes Problem, wahrscheinlich liegt ein mechanischer Fehler bei der Spiegeleinstellung vor, dieser Fehler verschwindet nach längerer Meßzeit und an manchen Tagen trat er gar nicht auf. Es ist nur der Bereich um 382 nm betroffen.

Die fett gedruckten Daten sind diejenigen, die für die Berechnung aller nachfolgenden Daten (z. B. Hammett-Parameter) verwendet wurden. So wurden manche Messungen bei bestimmten Wellenlängen aus der Bestimmung herausgenommen, da sich zeigte, daß die Abweichung zu groß ist oder daß dieser Meßwert anderweitig fehlerbehaftet ist.

8.2.1 UV-Daten für den unsubstituierten Phenylethyndiester 58a

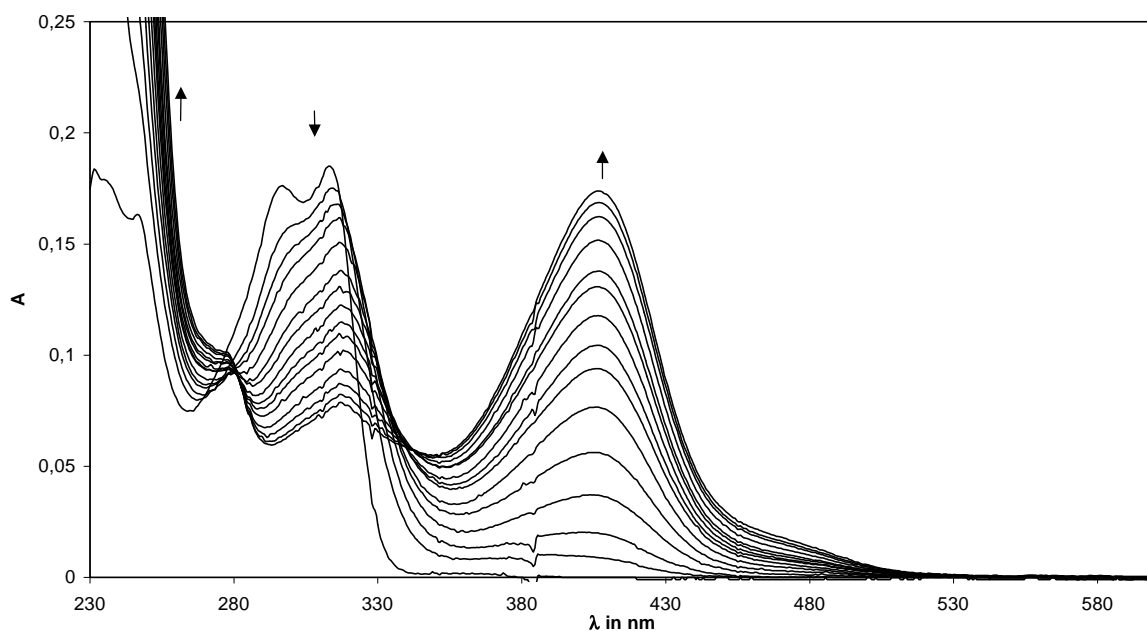


Abbildung 58: UV-Spektren der Titration von **58a** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsensorkonzentration **58a**: $5.452 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

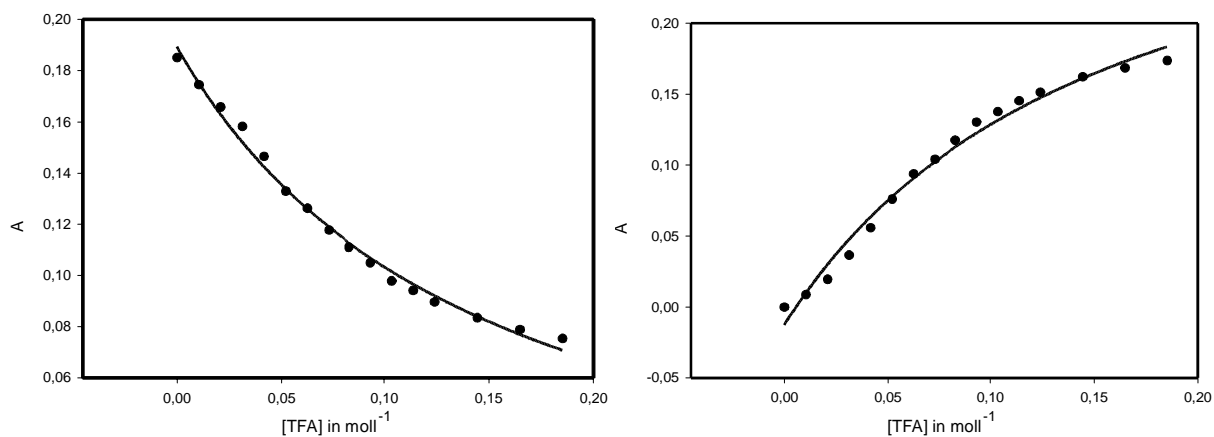


Abbildung 59: Die Kurvenanpassungen der Funktion (11v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 313 nm (links) und 407.5 nm (rechts).

Tabelle 19: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (11v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Die für die weitere Auswertung übernommenen Werten $\log K_{ass}$ sind fettgedruckt. K_{ass} ist in l mol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	DCM	313	6.775	1.01	0.83	0.996	sehr gut	0.82
		407.5	6.463	1.38	0.81	0.993	sehr gut	
2	DCM	313	10.1	0.9	1.00	0.998	sehr gut	1.00
		407.5	10	1.91	1.00	0.993	mäßig	
3	DCM	313	4.73	1.1	0.67	0.994	gut	0.61
		407.5	3.519	1.04	0.55	0.993	sehr gut	
								0.81

8.2.2 UV-Daten für den *N,N*-dimethylaminosubstituierten Phenylethyndiester **58b**

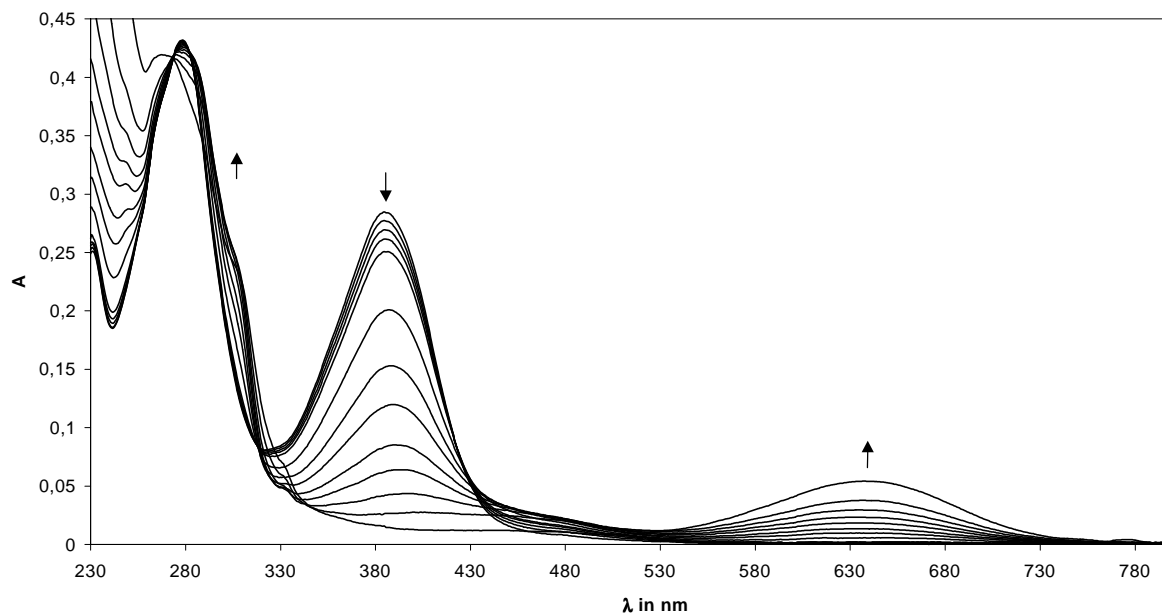


Abbildung 60: UV-Spektren der Titration von **58b** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsensorkonzentration **58b**: $5.56 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

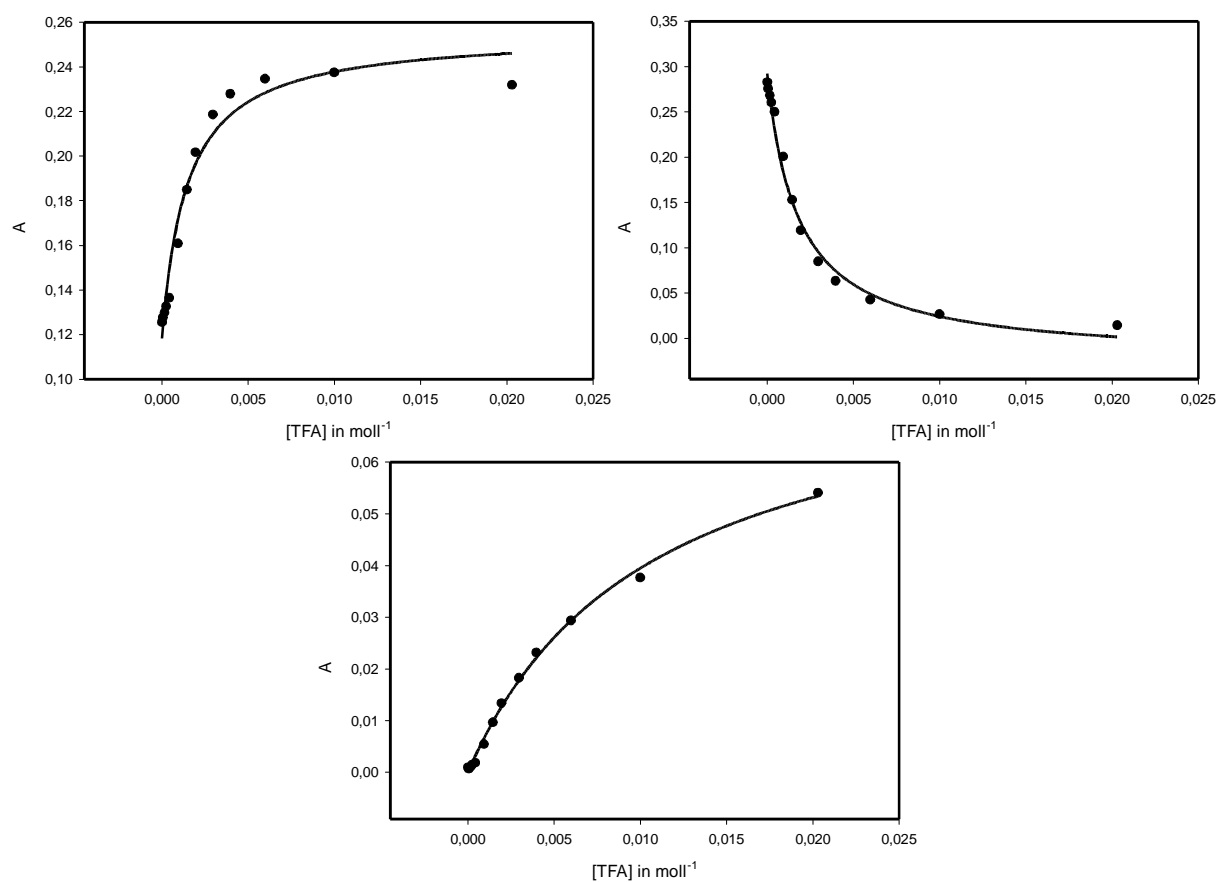


Abbildung 61: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (11v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 308 nm (oben links), 387.5 nm (oben rechts) und 639.5 nm (unten).

Tabelle 20: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (11v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Die für die weitere Auswertung übernommenen Werte $\log K_{ass}$ sind fettgedruckt. Die Bestimmung für 639.5 nm sind generell aus der Betrachtung herausgelassen, da die absolute Absorptionsänderung zu gering ist. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungsmittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	visuelle Beurteilung	Mittelwerte
1	DCM	308	658	164	2.82	0.984	mäßig	2.75
		387.5	556.5	75.7	2.75	0.995	gut	
		639.5	94.5	8.21	1.98	0.999	gut	
2	DCM	308	387	35	2.59	0.997	mäßig	2.56
		387.5	337	19	2.53	0.999	gut	
		639.5	3.6	5	0.56	0.991	schlecht	
3	DCM	308	125.2	23.14	2.10	0.987	gut	2.09
		387.5	121.2	18.29	2.08	0.991	gut	
		639.5	30.02	7.62	1.48	0.981	mäßig	
								2.41

8.2.3 UV-Daten für den *N,N*-diethylaminosubstituierten Phenylethyndiester **58c**

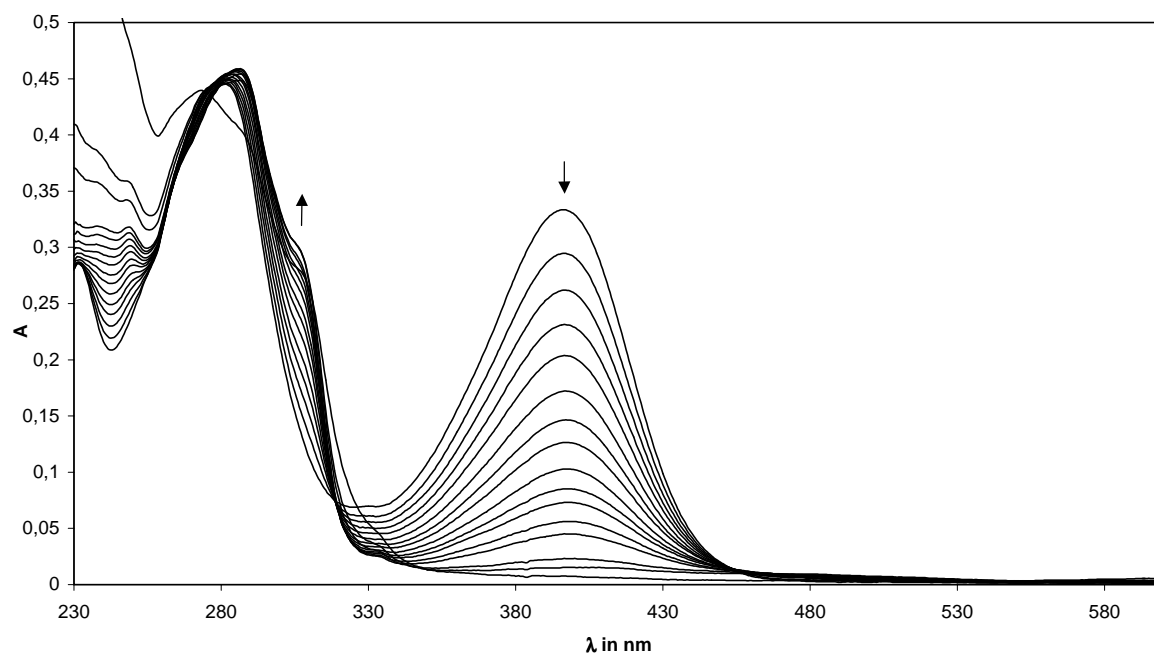


Abbildung 62: UV-Spektren der Titration von **58c** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsensorkonzentration **58c**: $5.43 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

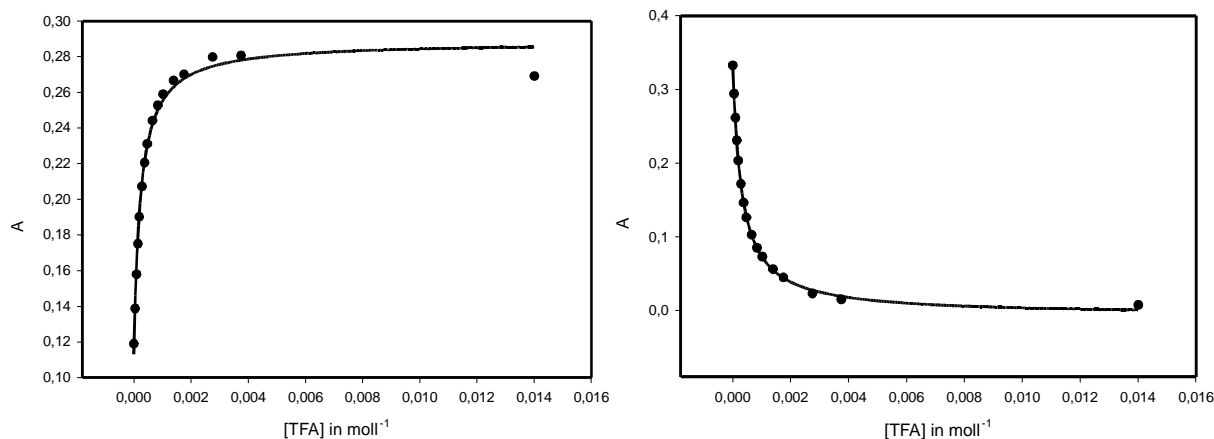


Abbildung 63: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (11v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 309 nm (links) und 397.5 nm (rechts).

Tabelle 21: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (11v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	DCM	309	4261	448	3.63	0.995	gut	3.57
	DCM	397.5	3296	109	3.52	0.999	sehr gut	
2	DCM	309	7726	1326	3.89	0.998	sehr gut	3.83
	DCM	397.5	6038	728	3.78	0.999	sehr gut	
3	DCM	309	2098	114	3.32	0.999	sehr gut	3.29
	DCM	397.5	1838	74	3.26	0.999	sehr gut	
								3.57

8.2.4 UV-Daten für den methoxysubstituierten Phenylethinyldiester **58d**

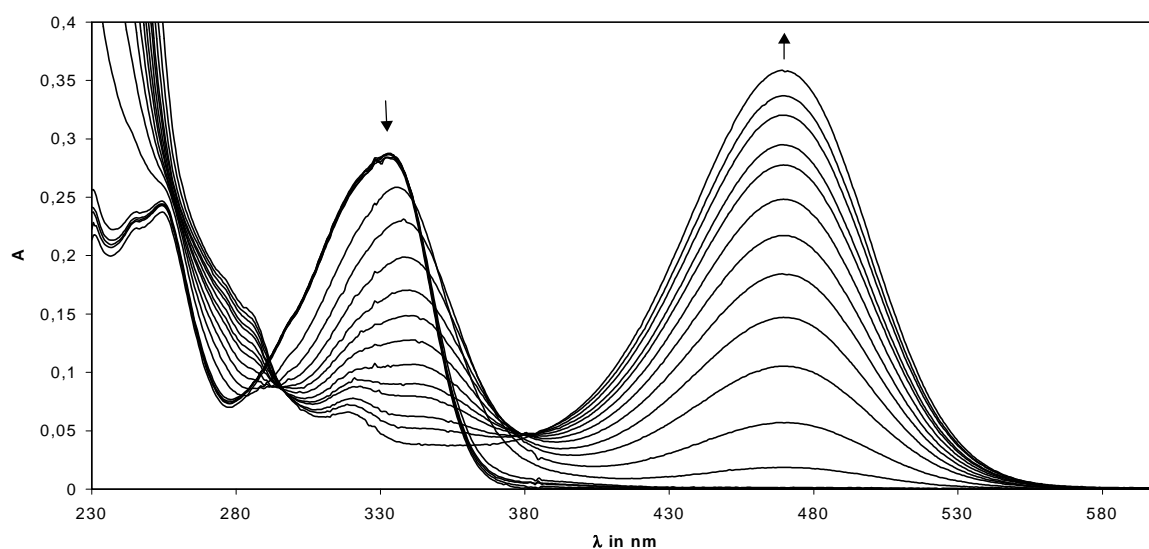


Abbildung 64: UV-Spektren der Titration von **58d** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsensorkonzentration **58d**: $6.150 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

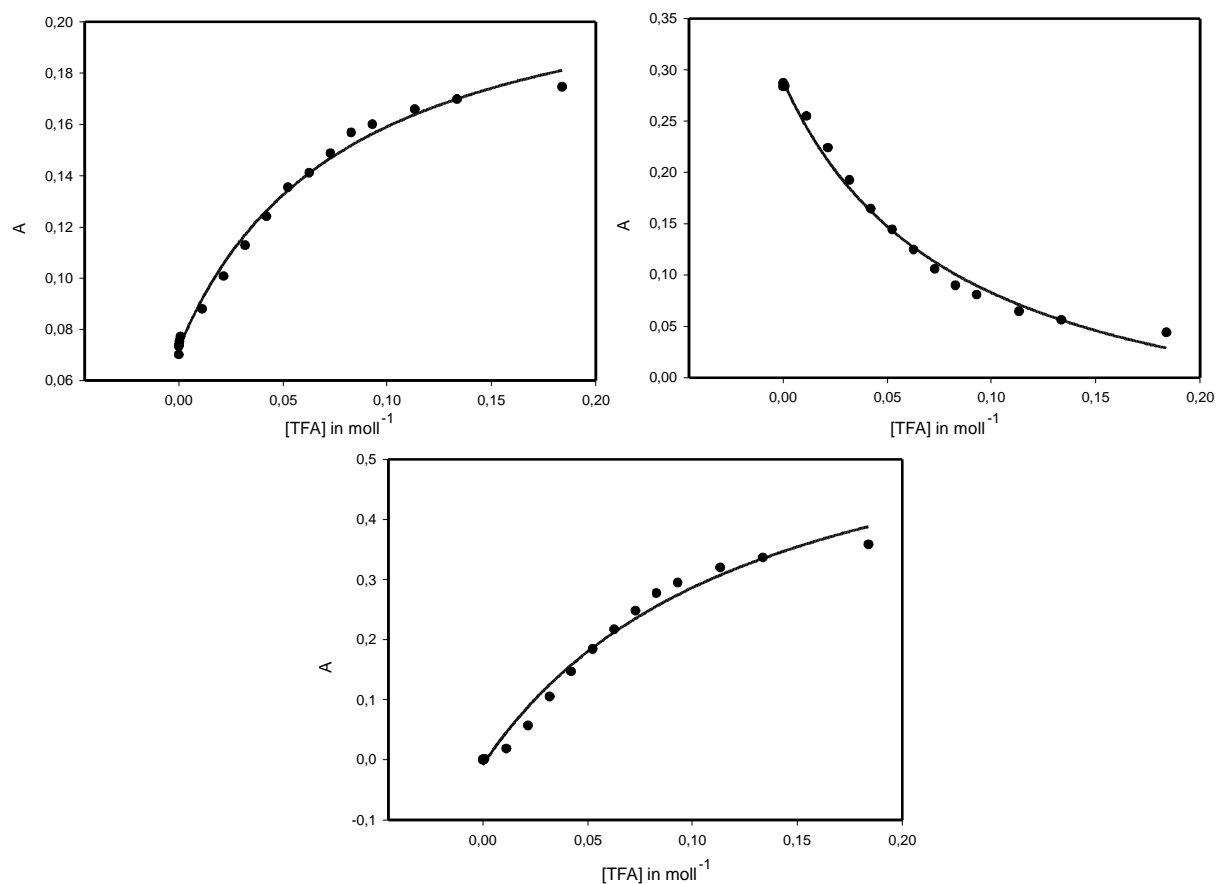


Abbildung 65: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (11v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 277.5 nm (oben links), 332.5 nm (oben rechts) und 469 nm (unten).

Tabelle 22: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (11v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. Die Meßwerte bei 469 nm zeigen eine starke S-Form auf, die durch die oben angegebene Funktion nicht korrekt wiedergegeben wird. K_{ass} ist in Imol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	DCM	277.5	12.56	1.56	1.10	0.997	sehr gut	1.09
		332.5	12.01	1.44	1.08	0.997	sehr gut	
		469	7.81	1.63	0.89	0.992	gut	
2	DCM	277.5	32	4.1	1.51	0.996	gut	1.50
		332.5	30.9	4.6	1.49	0.994	gut	
		469	22.9	4.2	1.36	0.991	mäßig	
3	DCM	277.5	13.44	2.48	1.13	0.993	sehr gut	1.12
		332.5	13.21	2.37	1.12	0.993	sehr gut	
		469	9.71	2.44	0.99	0.989	gut	

1.24

8.2.5 UV-Daten für den nitrosubstituierten Phenylethyndiester **58e**

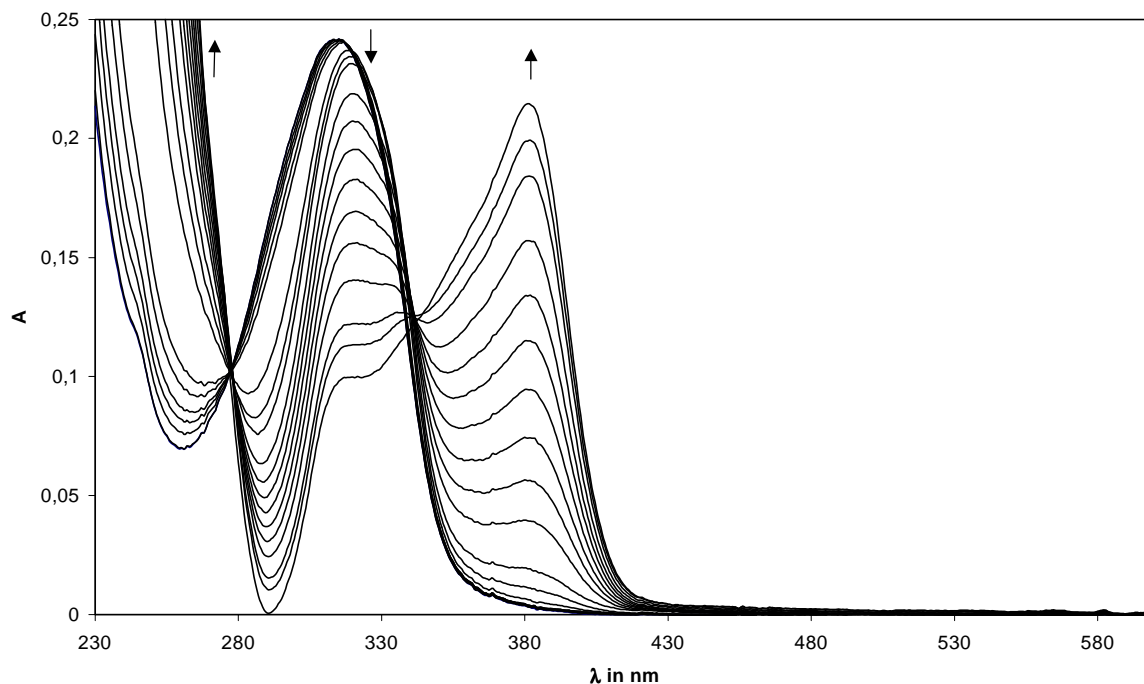


Abbildung 66 : UV-Spektren der Titration von **58e** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsensorkonzentration **58e**: $4,483 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

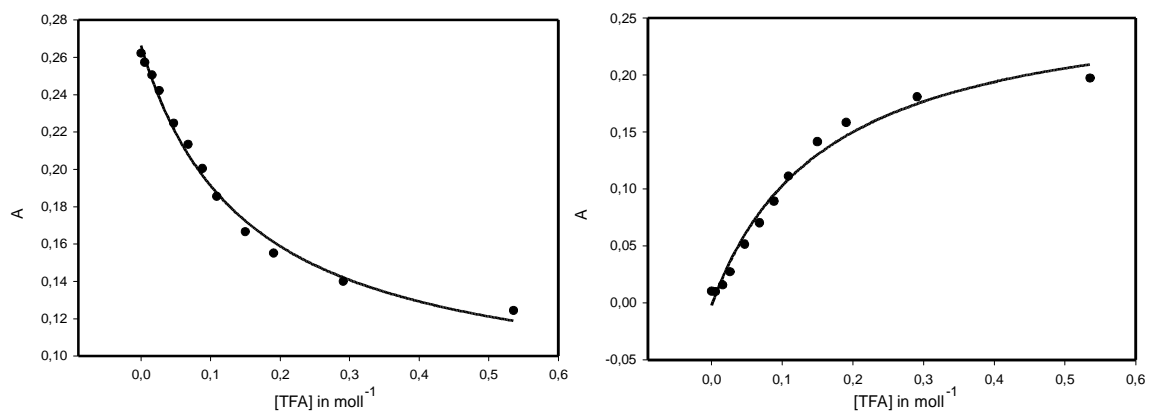


Abbildung 67: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (11v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 316 nm (links) und 382 nm (rechts).

Tabelle 23: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (11v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	DCM	316	6.55	0.86	0.82	0.996	sehr gut	0.80
		382	6.15	1.23	0.79	0.991	gut	
2	DCM	316	2.26	0.41	0.35	0.994	gut	0.35
		382	2.17	0.31	0.34	0.998	gut	
3	DCM	316	8.5	0.99	0.93	0.993	gut	0.92
		382	7.97	1.11	0.90	0.991	gut	
								0.69

8.2.6 UV-Daten für den trimethoxysubstituierten Phenylethinylester **58f**

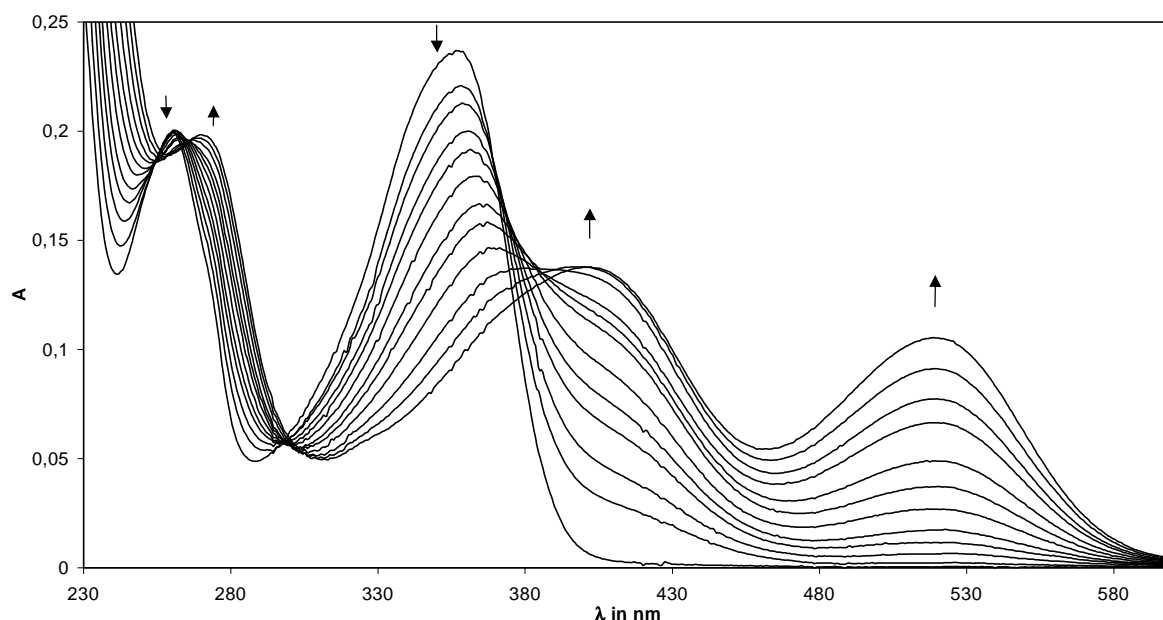


Abbildung 68: UV-Spektren der Titration von **58f** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsensorkonzentration **58f**: $5.365 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

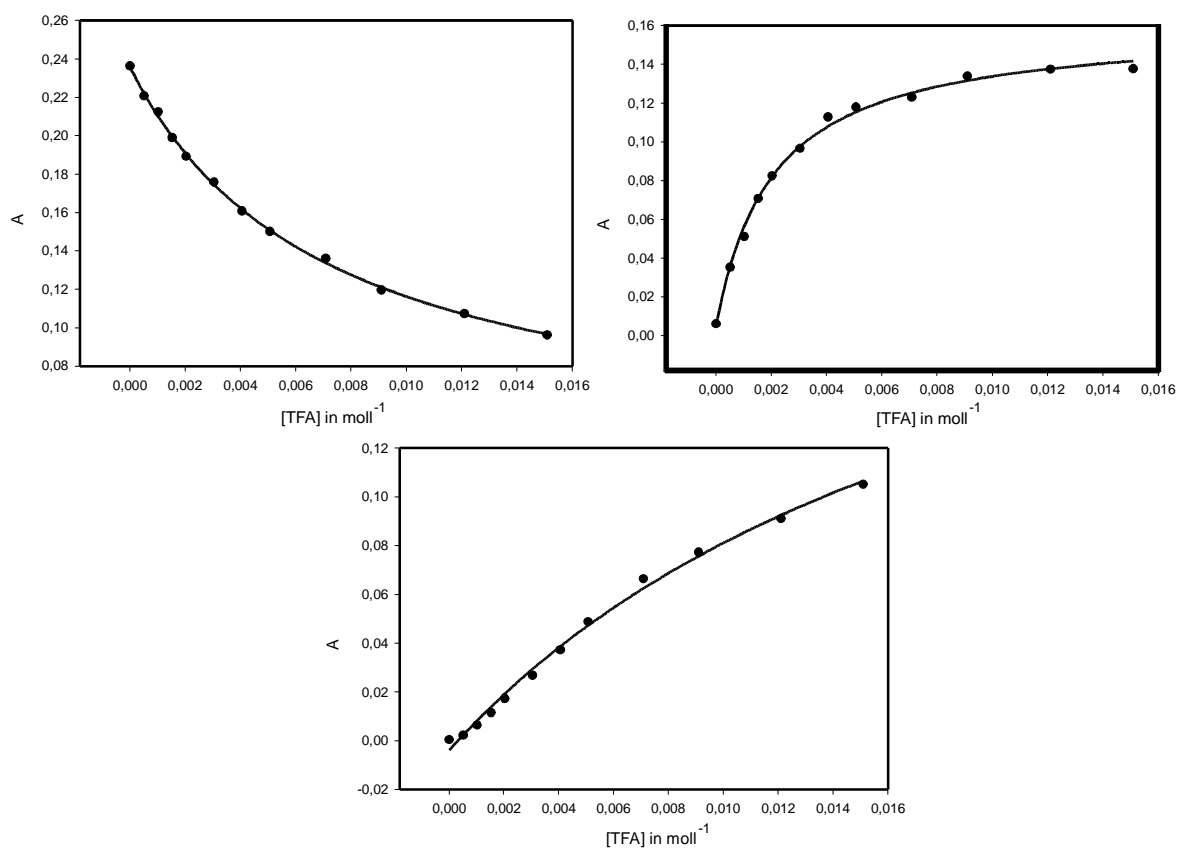


Abbildung 69: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (11) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 358 nm (oben links), 402 nm (oben rechts) und 520 nm (unten).

Tabelle 24: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (11v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. Die Messungen bei 402 nm wurden nicht weiter berücksichtigt, da sie nicht in allen Fällen auswertbar sind. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	DCM	358	139.4	7.15	2.14	0.999	sehr gut	1.91
		402	486.2	40.23	2.69	0.998	gut (aber Schulter)	
		520	46.92	9.15	1.67	0.998	gut (eher eine Gerade)	
2	DCM	358	145.4	8	2.16	0.999	sehr gut	1.71
		402	480.3	54.09	2.68	0.997	gut (aber Schulter)	
		520	18.34	3.8	1.26	0.998	gut (Gerade)	
3	DCM	358	74.21	4.1	1.87	0.999	sehr gut	1.62
		402					nicht auswertbar	
		520	23.36	5.69	1.37	0.997	mäßig	

2.06

8.2.7 UV-Daten für den Naphthylethinyldiester 58g

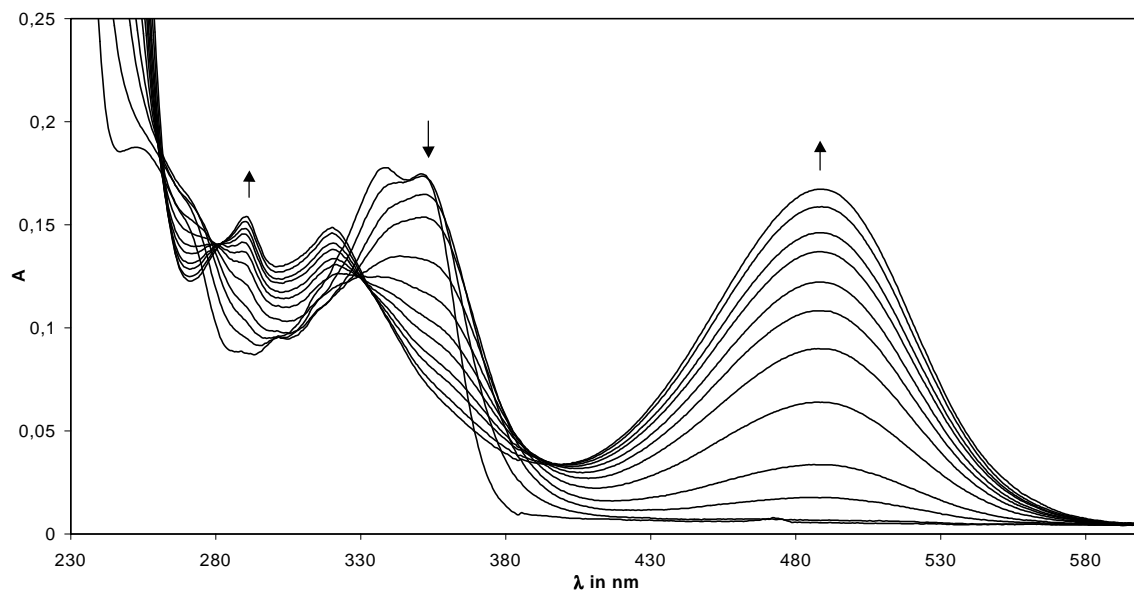


Abbildung 70: UV-Spektren der Titration von **58g** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsensorkonzentration **58g**: $5.699 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

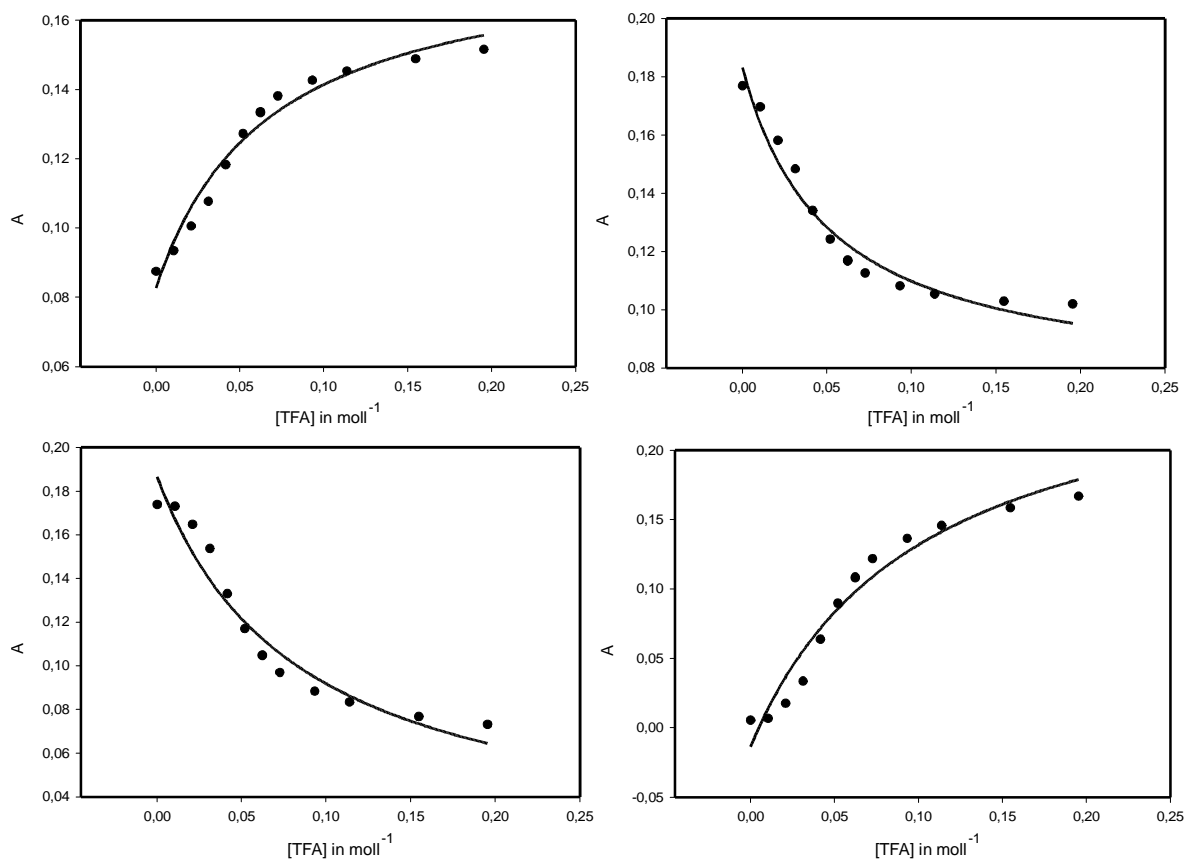


Abbildung 71: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (11v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 292 nm (oben links), 340 nm (oben rechts), 352.5 nm (unten links) und 491 nm (unten rechts).

Tabelle 25: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (11v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	DCM	292	14.88	3.71	1.17	0.984	gut	1.13
		340	19.64	5.22	1.29	0.979	gut	
		352.5	11.79	4.16	1.07	0.972	mäßig	
		491	9.97	3.51	1.00	0.975	mäßig	
2	DCM	292	17.07	2.88	1.23	0.993	gut	1.25
		340	32.06	4.6	1.51	0.994	sehr gut	
		352.5	16.24	3.35	1.21	0.989	gut	
		491	11.37	2.88	1.06	0.986	gut	
3	DCM	292	17.19	4.08	1.24	0.991	gut	1.24
		340	27.55	5.79	1.44	0.991	gut	
		352.5	16.12	4.76	1.21	0.987	gut	
		491	12.49	4.01	1.10	0.987	gut	
								1.21

8.2.8 UV Daten für das unsubstituierte Konkave Phenylethynylpyridin **33a**

8.2.8.1 Titration mit TFA in Dichlormethan

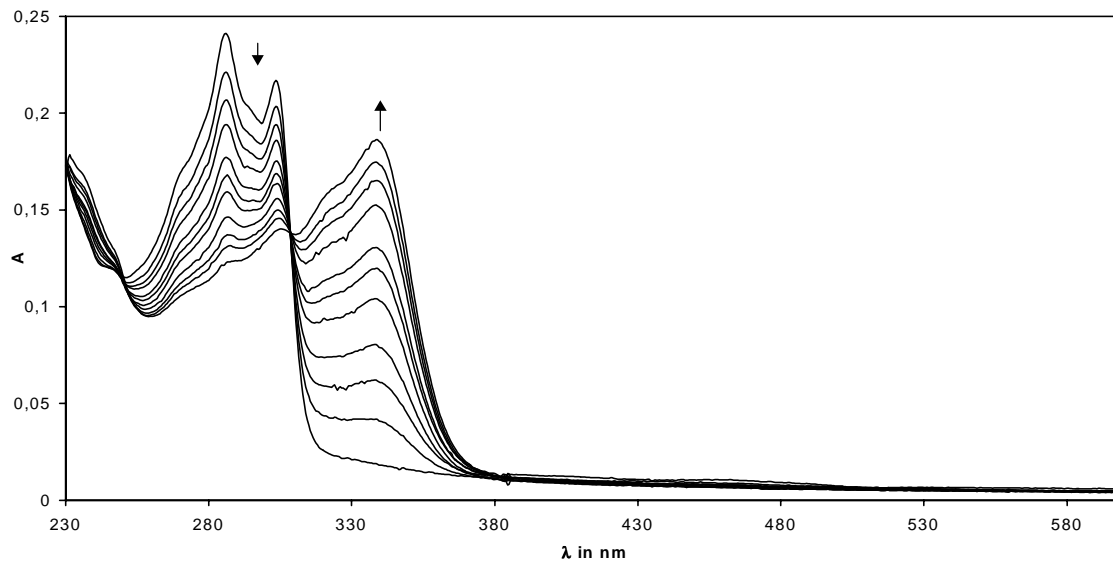


Abbildung 72: UV-Spektren der Titration von **33a** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsensorkonzentration **33a**: $4.948 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

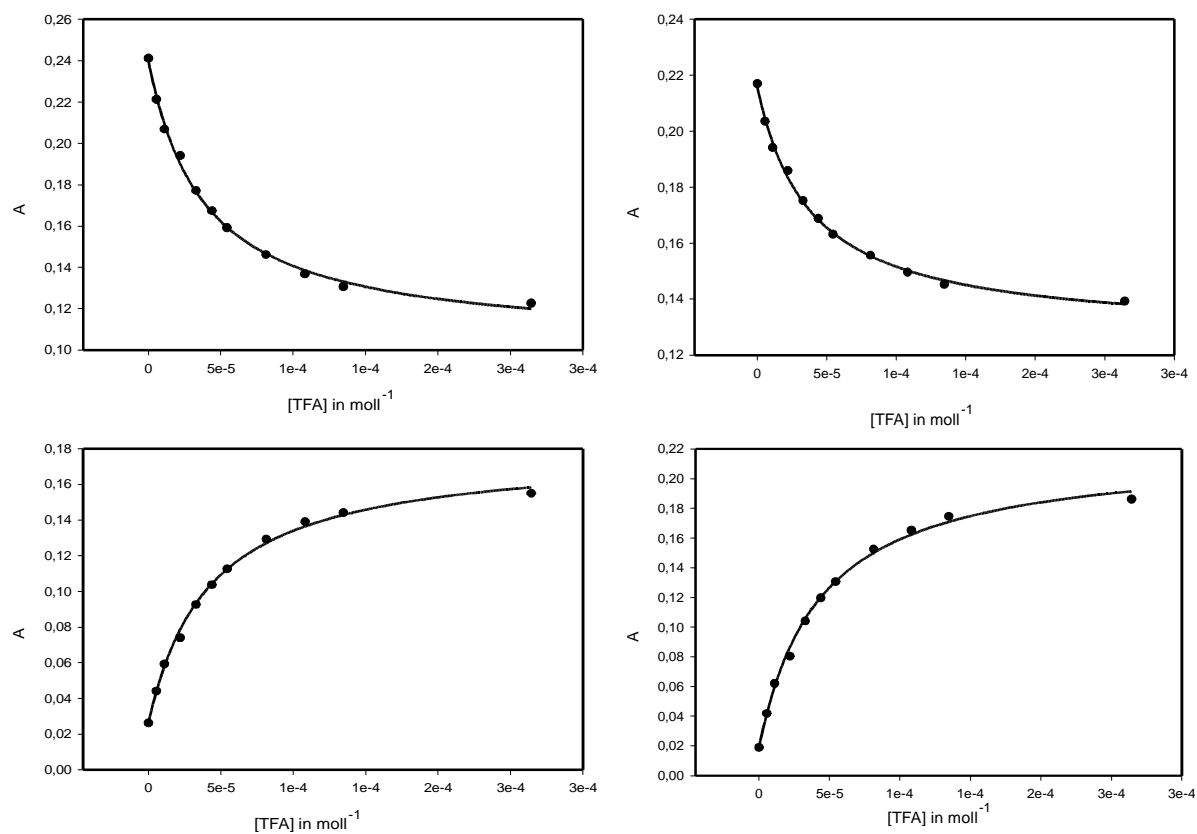


Abbildung 73: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (11v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 286 nm (oben links), 303.5 nm (oben rechts), 319.5 nm (unten links) und 338.5 nm (unten rechts).

Tabelle 26: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (11v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Die für die weitere Auswertung übernommenen Werte $\log K_{ass}$ sind fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	DCM	286	26025	2013	4.42	0.999	sehr gut	4.39
		303.5	26103	1904	4.42	0.999	sehr gut	
		319.5	23704	1763	4.37	0.999	sehr gut	
		338.5	23165	1925	4.36	0.998	sehr gut	
2	DCM	286	34311	5188	4.54	0.987	gut	4.47
		303.5	45986	13376	4.66	0.955	mäßig	
		319.5	20561	1282	4.31	0.998	sehr gut	
		338.5	23778	1795	4.38	0.997	sehr gut	
3	DCM	286	17797	1683	4.25	0.998	gut	4.22
		303.5	18512	1354	4.27	0.998	sehr gut	
		319.5	15102	1965	4.18	0.996	gut	
		338.5	14997	1794	4.18	0.997	gut	
								4.36

8.2.8.2 Titration mit TFA in Methanol

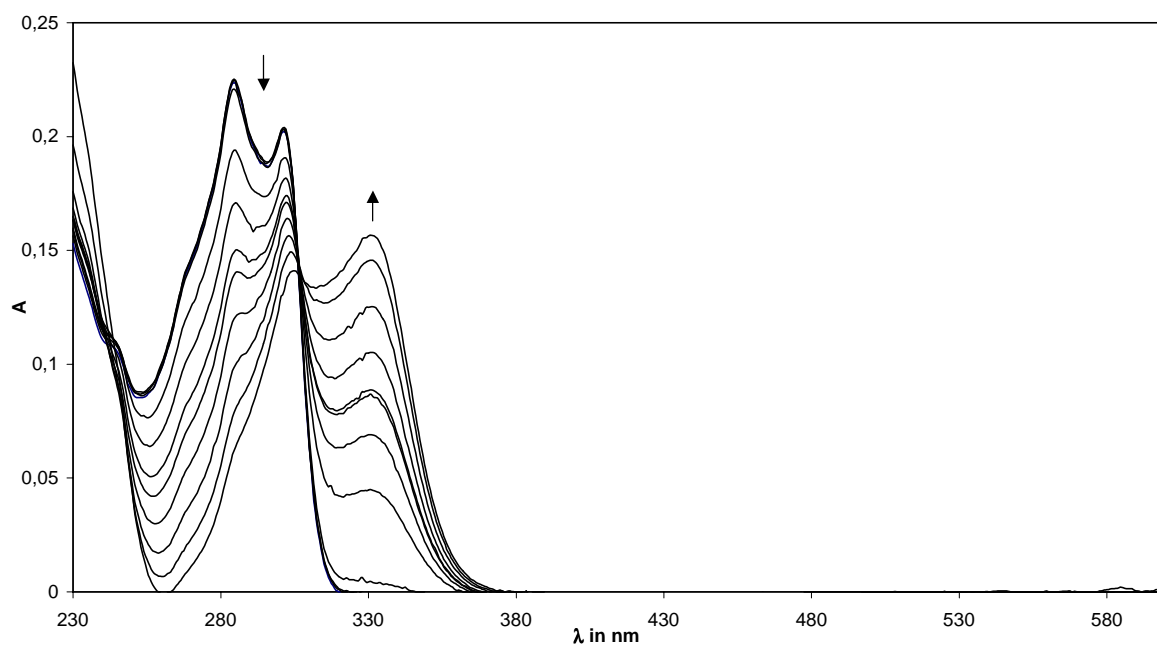


Abbildung 74: UV-Spektren der Titration von **33a** mit Trifluoressigsäure in trockenem Methanol (Gesamtsensorkonzentration **33a**: $4.948 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

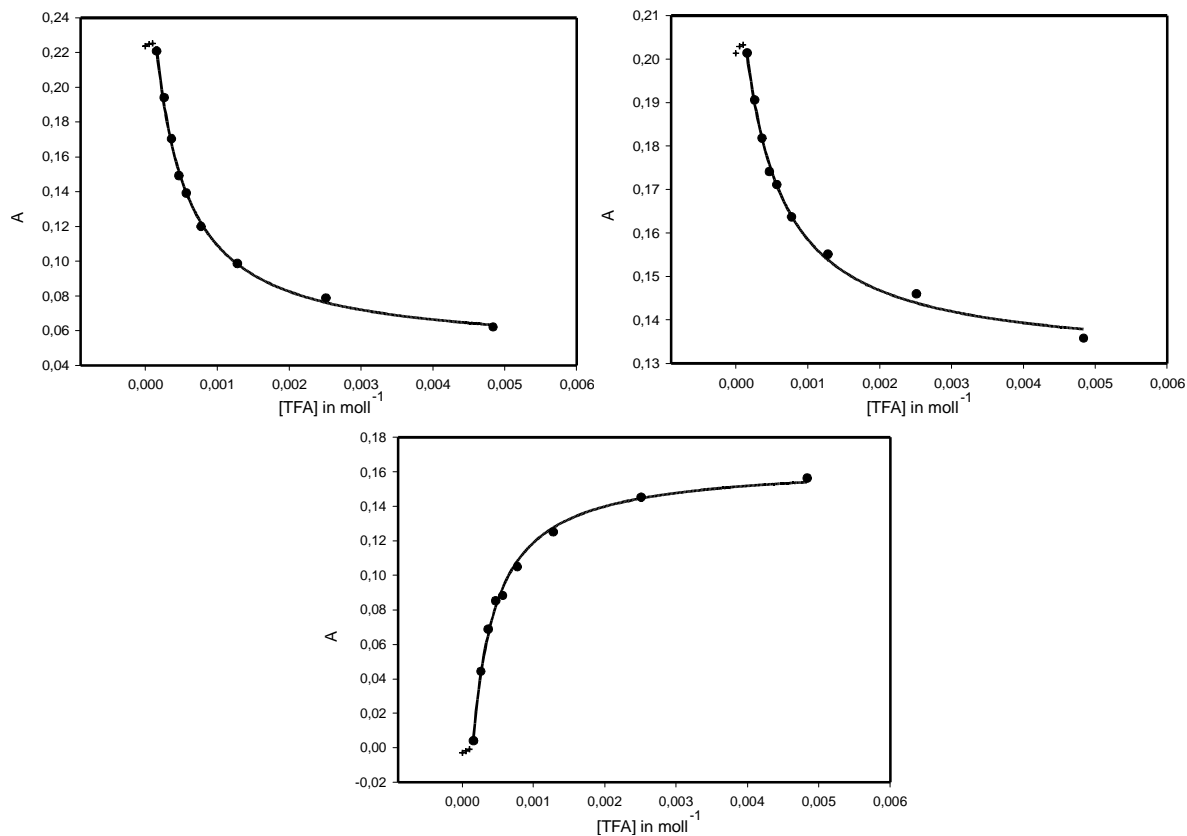


Abbildung 75: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (13v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 284.5 nm (oben links), 302 nm (oben rechts) und 332 nm (unten). Die Meßwerte, die noch auf dem Plateau liegen und nicht in die Kurvenanpassung eingegangen sind, sind als Kreuz dargestellt.

Tabelle 27: Unter Berücksichtigung des Plateauwertes P durch Kurvenanpassung an die Funktion (13v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Die für die weitere Auswertung übernommenen Werte $\log K_{ass}$ sind fettgedruckt. K_{ass} ist in Imol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	Plateau P	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	MeOH	284.5	2192	142.3	3.34	0.999	$1.56 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	3.35
		302	1790	170	3.25	0.998	$1.56 \cdot 10^{-4}$	gut	
		332	2912	252.5	3.46	0.998	$1.56 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
2	MeOH	284.5	2989	334.2	3.48	0.997	$1.56 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	3.48
		302	2558	258.4	3.41	0.997	$1.56 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
		332	3551	101.2	3.55	0.999	$1.56 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
3	MeOH	284.5	629.9	39.36	2.80	0.999	$5.18 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	2.80
		302	544.2	22.75	2.74	0.999	$5.18 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
		332	727.2	124.1	2.86	0.994	$5.18 \cdot 10^{-4}$	gut	

3.21

Tabelle 28: Unter Vernachlässigung des Plateaus durch Kurvenanpassung an die Funktion (13v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Die für die weitere Auswertung übernommenen Werte $\log K_{ass}$ sind fettgedruckt. K_{ass} ist in l mol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	Plateau P	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	MeOH	284.5	1435	325	3.16	0.985	0	gut	3.17
		302	1220	262	3.09	0.987	0	gut	
		332	1875	429	3.27	0.984	0	sehr gut	
2	MeOH	284.5	1729	475	3.24	0.980	0	gut	3.24
		302	1475	384	3.17	0.981	0	gut	
		332	2087	488	3.32	0.983	0	sehr gut	
3	MeOH	284.5	358.8	85	2.55	0.981	0	gut	2.56
		302	317.8	75	2.50	0.982	0	gut	
		332	414.7	97	2.62	0.980	0	gut	
									2.99

8.2.9 UV Daten für das *N,N*-dimethylaminosubstituierte Konkave Phenylethynylpyridin **33b**

8.2.9.1 Titration mit TFA in Dichlormethan

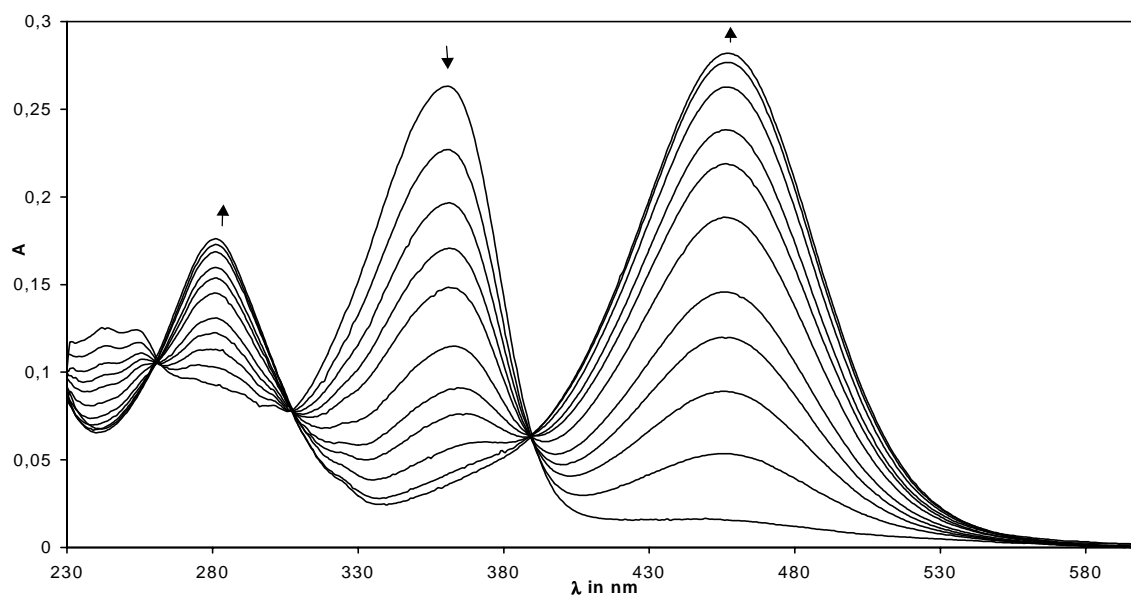


Abbildung 76: UV-Spektren der Titration von **33b** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsensorkonzentration **33b**: $5.813 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

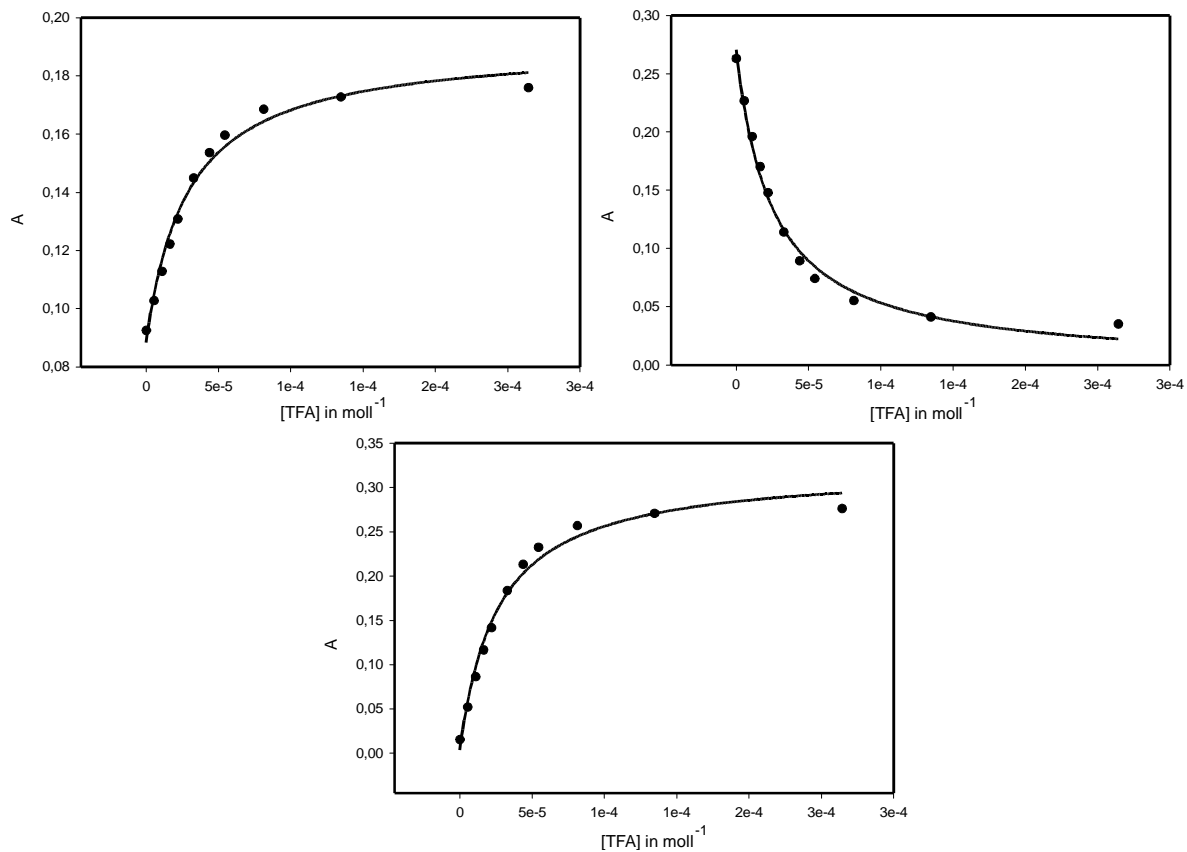


Abbildung 77: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (11v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 281.5 nm (oben links), 360 nm (oben rechts) und 463 nm (unten).

Tabelle 29: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (11v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	DCM	281.5	34812	5640	4.54	0.992	gut	4.57
		360	39988	5302	4.60	0.995	gut	
		463	37838	5983	4.58	0.993	gut	
2	DCM	281.5	36991	3349	4.57	0.992	gut	4.70
		360	59601	4791	4.78	0.993	mäßig	
		463	55505	4588	4.74	0.993	mäßig	
3	DCM	281.5	29776	3676	4.47	0.994	gut	4.51
		360	34129	3931	4.53	0.995	gut	
		463	34269	4419	4.53	0.994	sehr gut	
								4.59

8.2.9.2 Titration mit TFA in Methanol

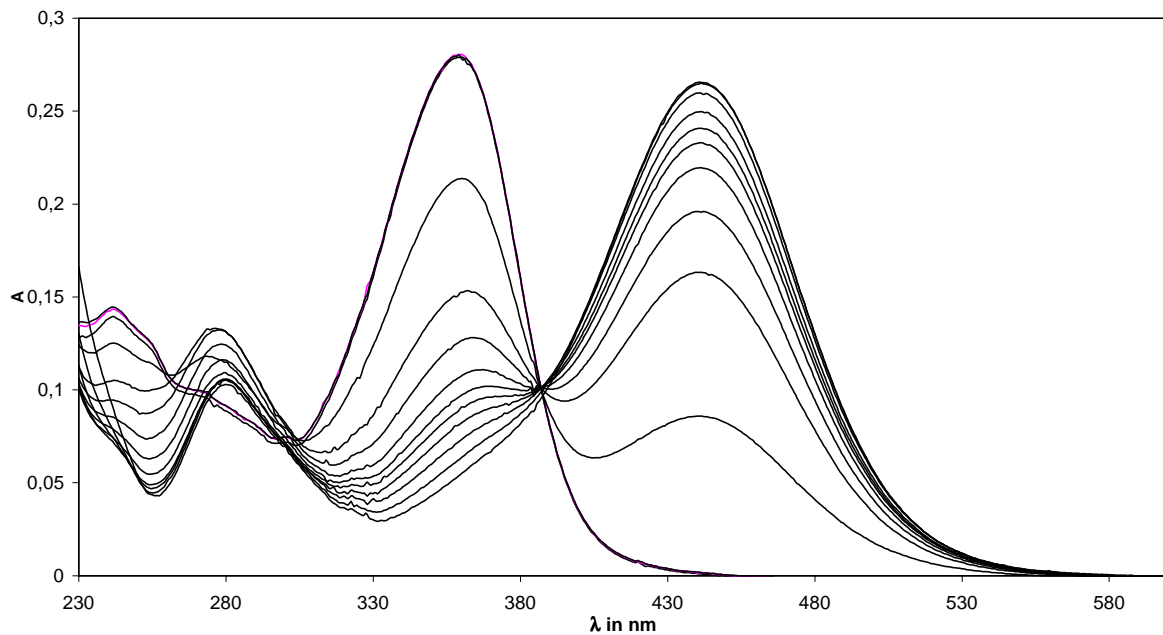


Abbildung 78: UV-Spektren der Titration von **33b** mit Trifluoressigsäure in trockenem Methanol (Gesamtsensorkonzentration **33b**: $5.813 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

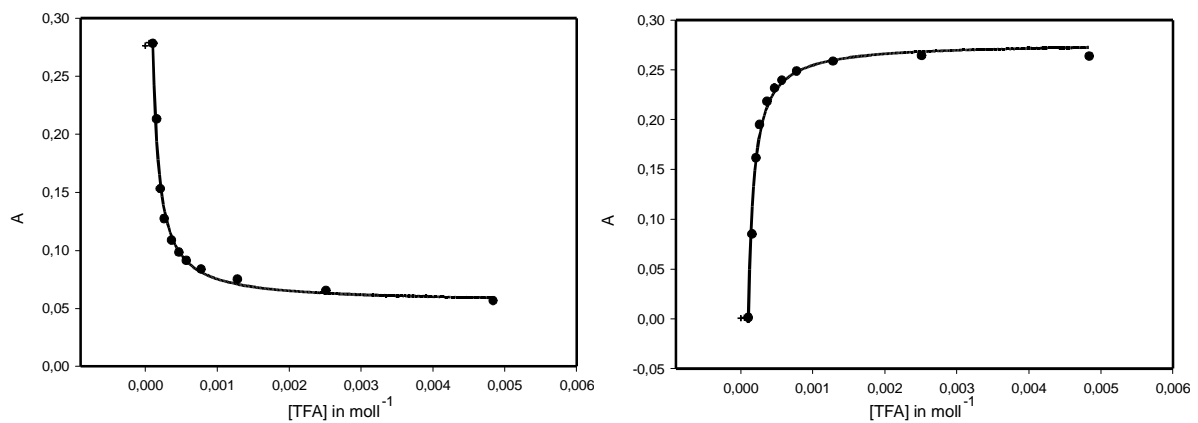


Abbildung 79: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (13v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 361,5 nm (links) und 444 nm (rechts). Die Meßwerte, die noch auf dem Plateau liegen und nicht in die Kurvenanpassung eingegangen sind, sind als Kreuz dargestellt.

Tabelle 30: Unter Berücksichtigung des Plateauwertes P durch Kurvenanpassung an die Funktion (13v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in Imol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	Plateau P	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	MeOH	361.5	11477	1311	4.06	0.995	$1.04 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	4.09
		444	12933	1724	4.11	0.994	$1.04 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
2	MeOH	361.5	10700	975	4.03	0.997	$1.56 \cdot 10^{-4}$	gut	4.09
		444	13965	375	4.15	0.999	$1.56 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
3	MeOH	361.5	13794	1641	4.14	0.996	$1.07 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	4.16
		444	14938	1720	4.17	0.996	$1.07 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
									4.11

Tabelle 31: Unter Vernachlässigung des Plateaus durch Kurvenanpassung an die Funktion (13v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	Plateau P	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	MeOH	361.5	4707	1676	3.67	0.949	0	sehr gut	3.69
		444	5106	1986	3.71	0.942	0	gut	
2	MeOH	361.5	4008	1394	3.60	0.951	0	gut	3.63
		444	4638	1774	3.67	0.939	0	gut	
3	MeOH	361.5	5334	2301	3.73	0.931	0	gut	3.73
		444	5516	2451	3.74	0.928	0	gut	
									3.69

8.2.10 UV Daten für das methoxysubstituierte Konkave Phenylethynylpyridin 33d

8.2.10.1 Titration mit TFA in Dichlormethan

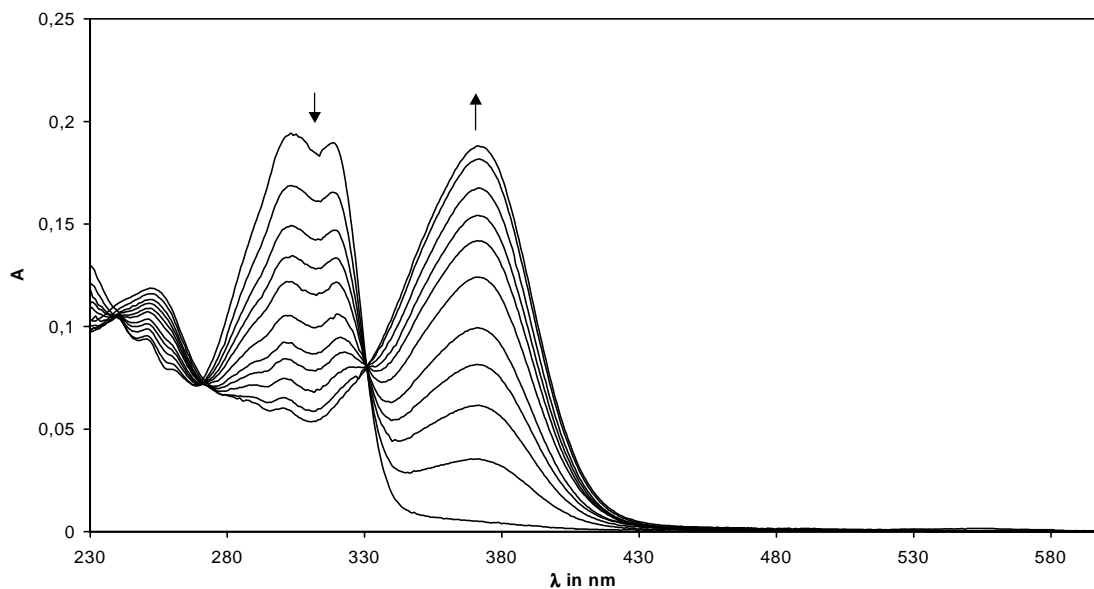


Abbildung 80: UV-Spektren der Titration von **33d** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsensorkonzentration **33d**: $5.609 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

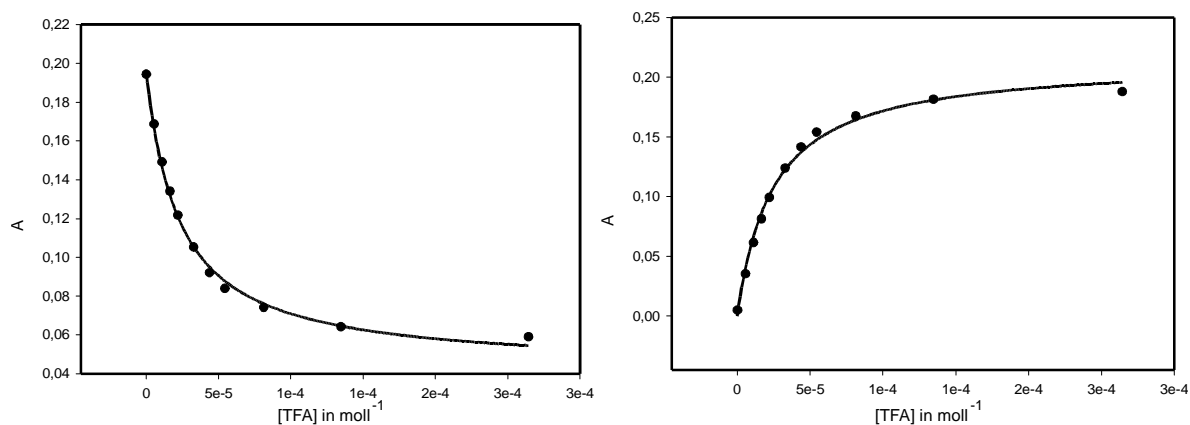


Abbildung 81: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (11v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 303 nm (links) und 371.5 nm (rechts).

Tabelle 32: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (11v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	DCM	303	40807	4033	4.61	0.997	sehr gut	4.63
		371.5	43885	3383	4.64	0.998	sehr gut	
2	DCM	303	44321	4116	4.65	0.996	gut	4.61
		371.5	36626	2705	4.56	0.994	sehr gut	
3	DCM	303	14107	1904	4.15	0.996	gut	4.16
		371.5	14520	1702	4.16	0.997	gut	
								4.46

8.2.10.2 Titration mit TFA in Methanol

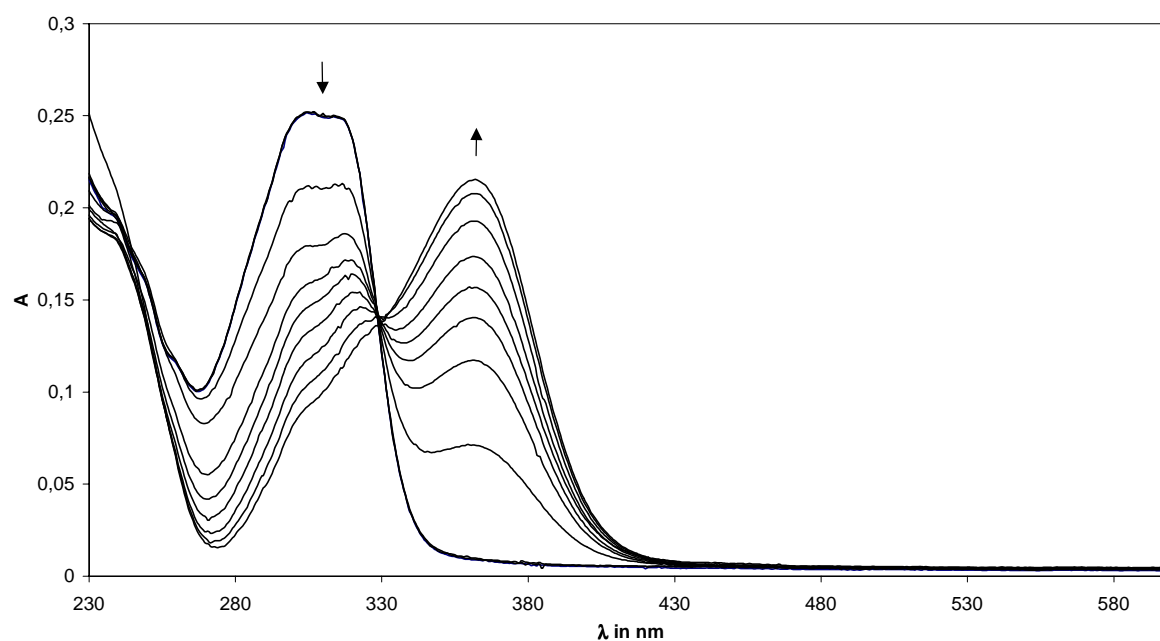


Abbildung 82: UV-Spektren der Titration von **33d** mit Trifluoressigsäure in trockenem Methanol (Gesamtsensorkonzentration **33d**: $5.609 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

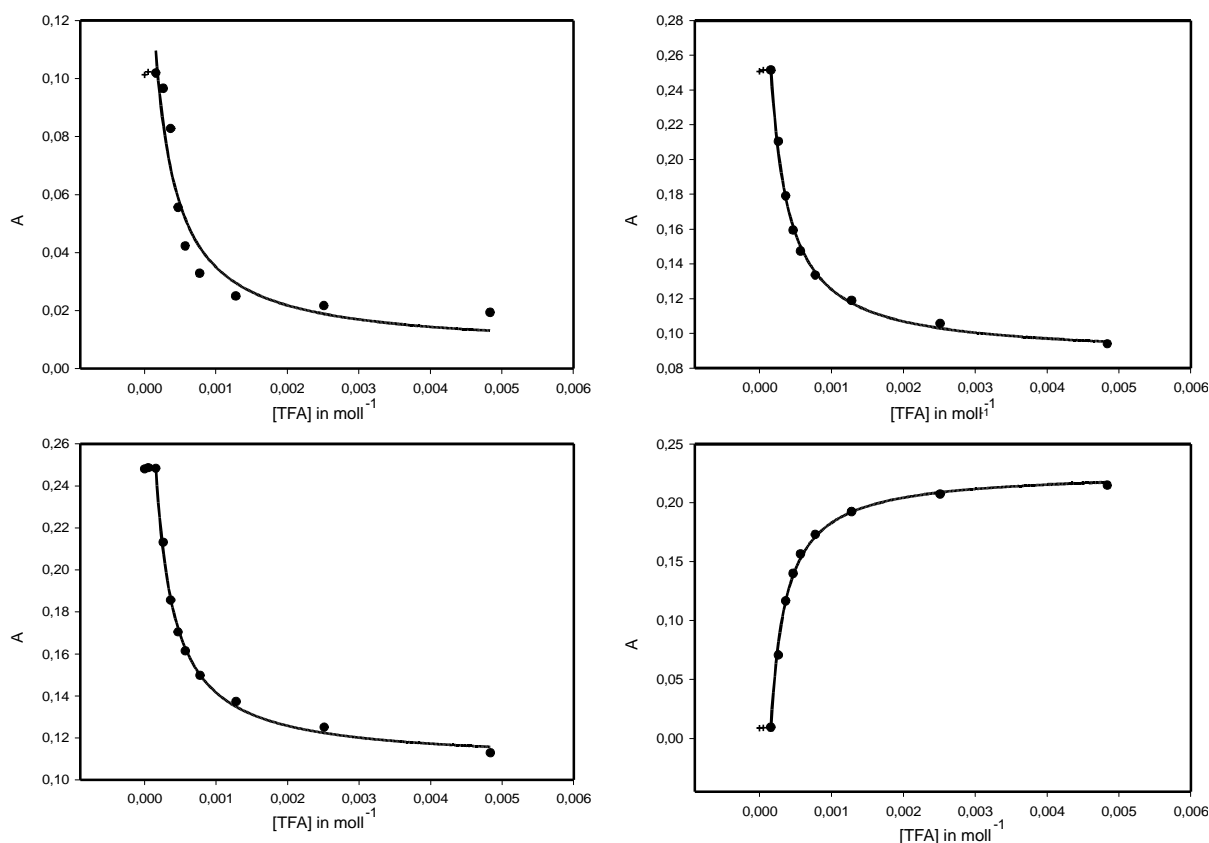


Abbildung 83: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (13v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 269 nm (oben links), 306 nm (oben rechts), 316.5 nm (unten links) und 362.5 nm (unten rechts). Die Meßwerte, die noch auf dem Plateau liegen und nicht in die Kurvenanpassung eingegangen sind, sind als Kreuz dargestellt.

Tabelle 33: Unter Berücksichtigung des Plateauwertes P durch Kurvenanpassung an die Funktion (13v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	Plateau P	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	MeOH	269	3077	1218	3.49	0.963	$1.56 \cdot 10^{-4}$	gut	3.59
		306	3929	287.5	3.59	0.999	$1.56 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
		316.5	3836	292.2	3.58	0.998	$1.56 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
		362.5	4744	358.9	3.68	0.998	$1.56 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
2	MeOH	269	3916	1238	3.59	0.972	$1.56 \cdot 10^{-4}$	gut	3.70
		306	5059	389.8	3.70	0.998	$1.56 \cdot 10^{-4}$	gut	
		316.5	5265	547.7	3.72	0.997	$1.56 \cdot 10^{-4}$	gut	
		362.5	5912	55.99	3.77	0.999	$1.56 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
3	MeOH	269	854.3	105.4	2.93	0.997	$4.66 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	3.00
		306	982	146.4	2.99	0.996	$4.66 \cdot 10^{-4}$	gut	
		316.5	977.5	171.2	2.99	0.994	$4.66 \cdot 10^{-4}$	gut	
		362.5	1176	207.4	3.07	0.99	$4.66 \cdot 10^{-4}$	gut	
									3.43

Tabelle 34: Unter Vernachlässigung des Plateaus durch Kurvenanpassung an die Funktion (13v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	Plateau P	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	MeOH	269	1710	797	3.23	0.933	0	noch gut	3.31
		306	2051	643	3.31	0.971	0	gut	
		316.5	2022	611	3.31	0.973	0	sehr gut	
		362.5	2371	787	3.37	0.967	0	sehr gut	
2	MeOH	269	2070	878	3.32	0.947	0	noch gut	3.44
		306	2823	753	3.45	0.977	0	gut	
		316.5	2891	773	3.46	0.976	0	gut	
		362.5	3349	852	3.52	0.978	0	sehr gut	
3	MeOH	269	371	121	2.57	0.965	0	gut	2.64
		306	434.7	118	2.64	0.974	0	gut	
		316.5	428.3	120	2.63	0.972	0	gut	
		362.5	511	131	2.71	0.975	0	gut	
									3.13

8.2.11 UV-Daten für das nitrosubstituierte Konkave Phenylethynylpyridin **33e**

8.2.11.1 Titration mit TFA in Dichlormethan

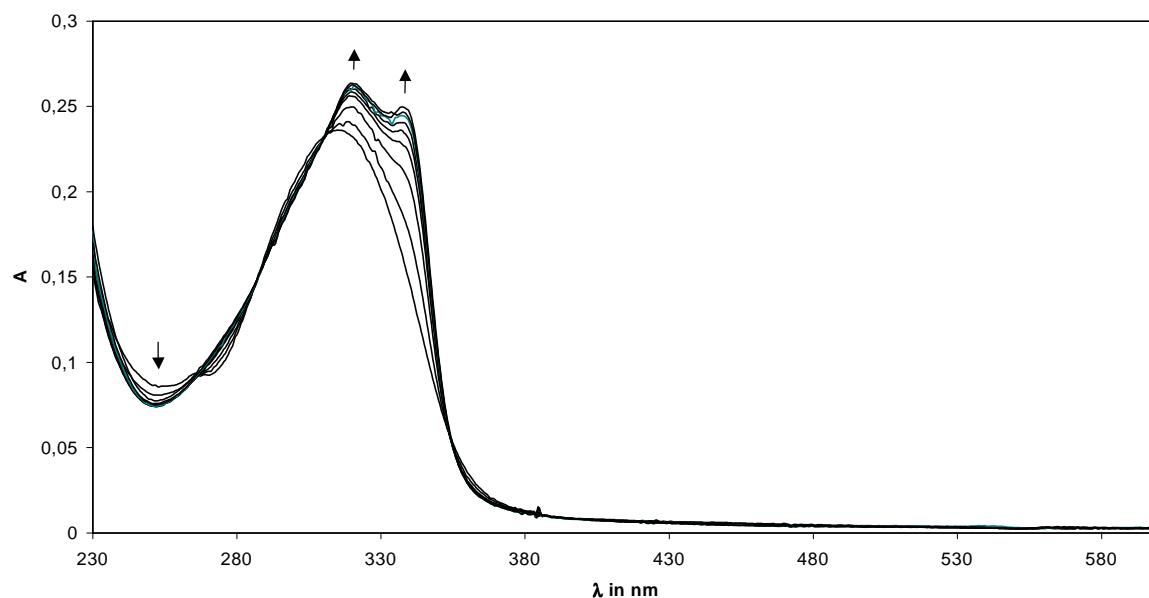


Abbildung 84: UV-Spektren der Titration von **33e** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsenkonzentration **33e**: $5.348 \cdot 10^{-6} \text{ mol}^{-1}$).

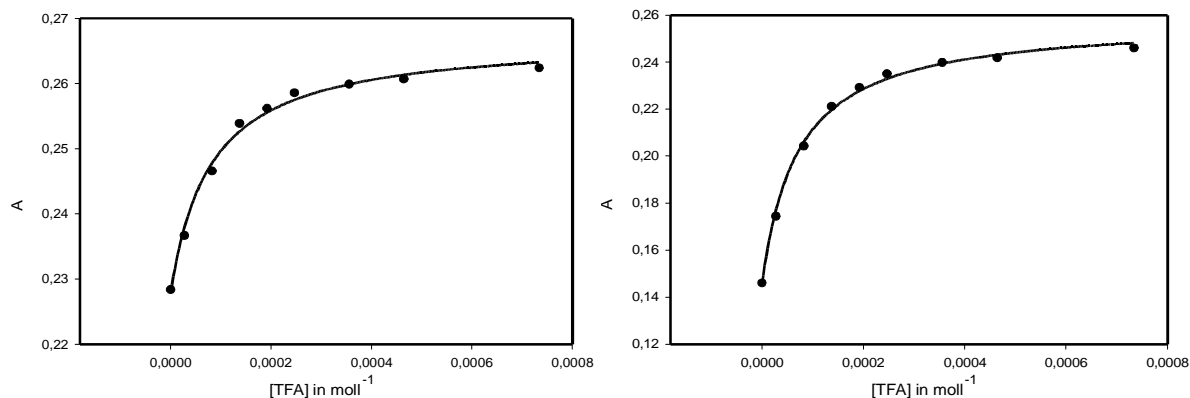


Abbildung 85: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (11v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 322 nm (links) und 340 nm (rechts).

Tabelle 35: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (11v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	DCM	322	12499	1666	4.10	0.997	sehr gut	4.12
		340	14127	1183	4.15	0.999	sehr gut	
2	DCM	322	10914	1183	4.04	0.996	gut	4.03
		340	10391	1405	4.02	0.993	sehr gut	
3	DCM	322	10583	1179	4.02	0.996	sehr gut	4.04
		340	11480	1525	4.06	0.994	sehr gut	
								4.06

8.2.11.2 Titration mit TFA in Methanol

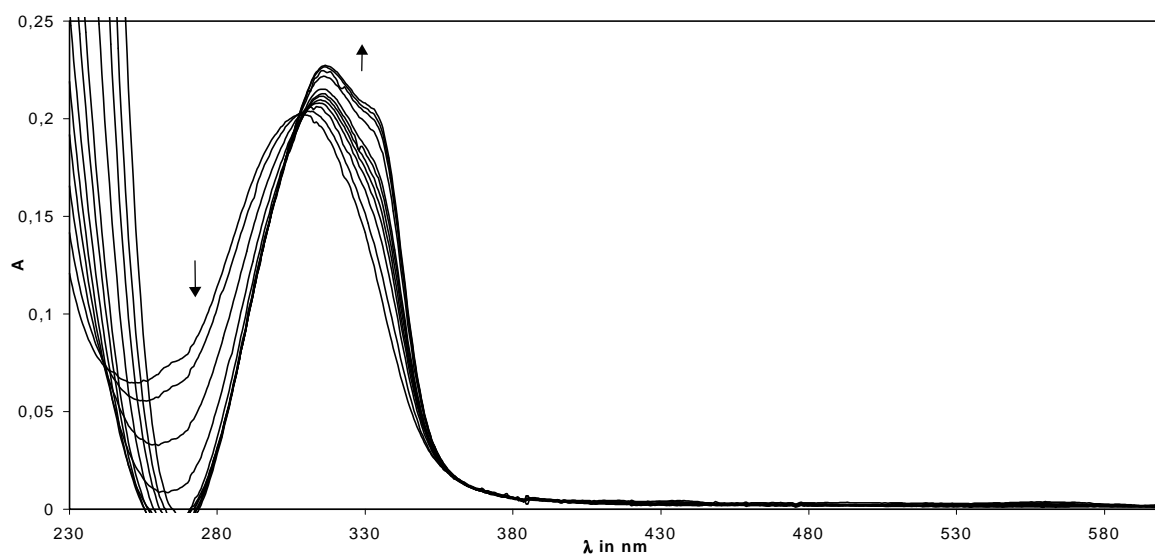


Abbildung 86: UV-Spektren der Titration von **33e** mit Trifluoressigsäure in trockenem Methanol (Gesamtsensorkonzentration **33e**: $5.348 \cdot 10^{-6} \text{ mol}^{-1}$).

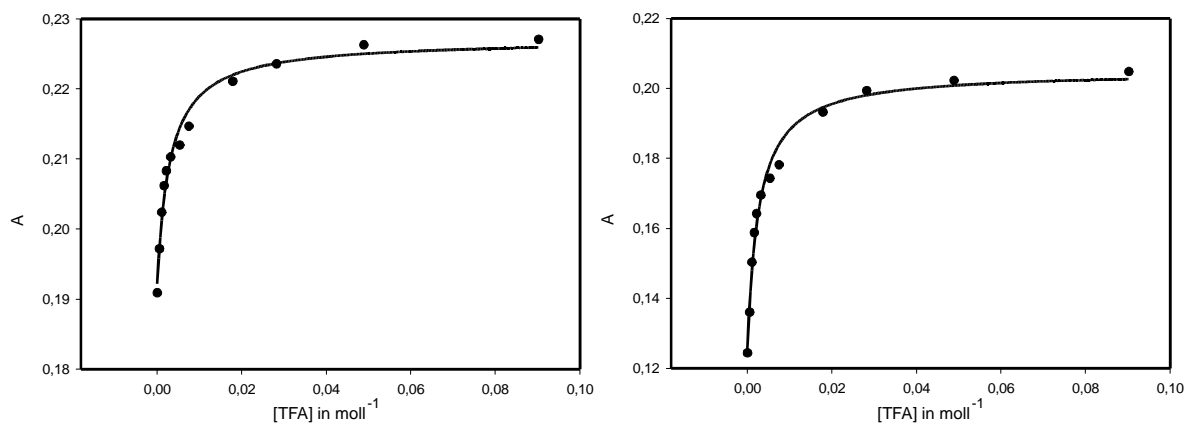


Abbildung 87: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (13v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 317 nm (links) und 333 nm (rechts). Die Meßwerte, die noch auf dem Plateau liegen und nicht in die Kurvenanpassung eingegangen sind, sind als Kreuz dargestellt.

Tabelle 36: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (13v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	Plateau P	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	MeOH	317	330.9	53.9	2.52	0.992	0	gut	2.55
		333	373	52.4	2.57	0.993	0	sehr gut	
2	MeOH	317	173.2	42.52	2.24	0.986	0	noch gut	2.27
		333	198.9	40.08	2.30	0.990	0	noch gut	
3	MeOH	317	174.8	45.85	2.24	0.984	0	noch gut	2.28
		333	209.5	45.23	2.32	0.988	0	noch gut	
									2.37

8.2.12 UV-Daten für das trimethoxysubstituierte Konkave Phenylethylnpyridin 33f

8.2.12.1 Titration mit TFA in Dichlormethan

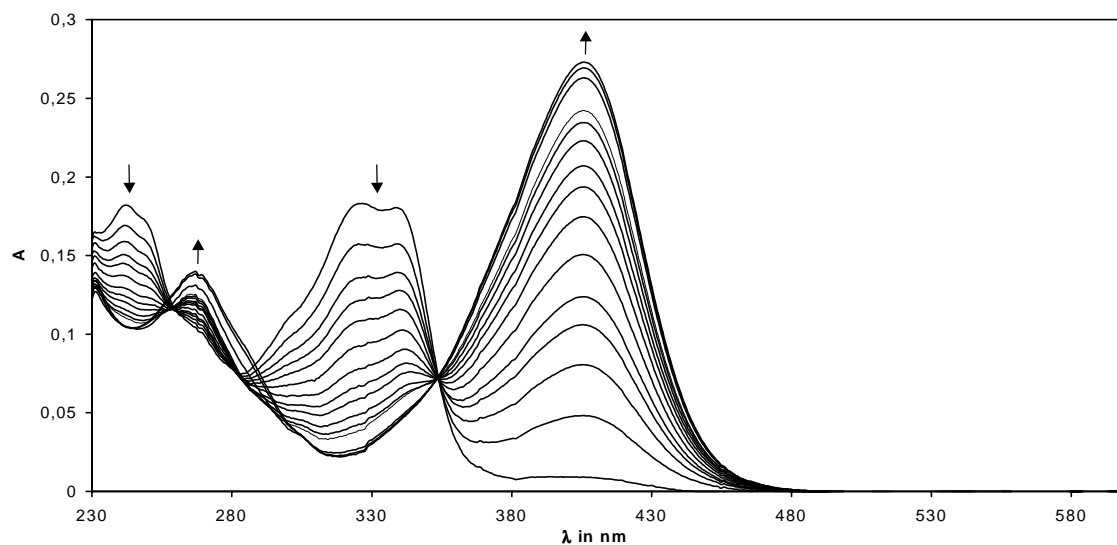


Abbildung 88: UV-Spektren der Titration von **33f** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsensorkonzentration **33f**: $6.276 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

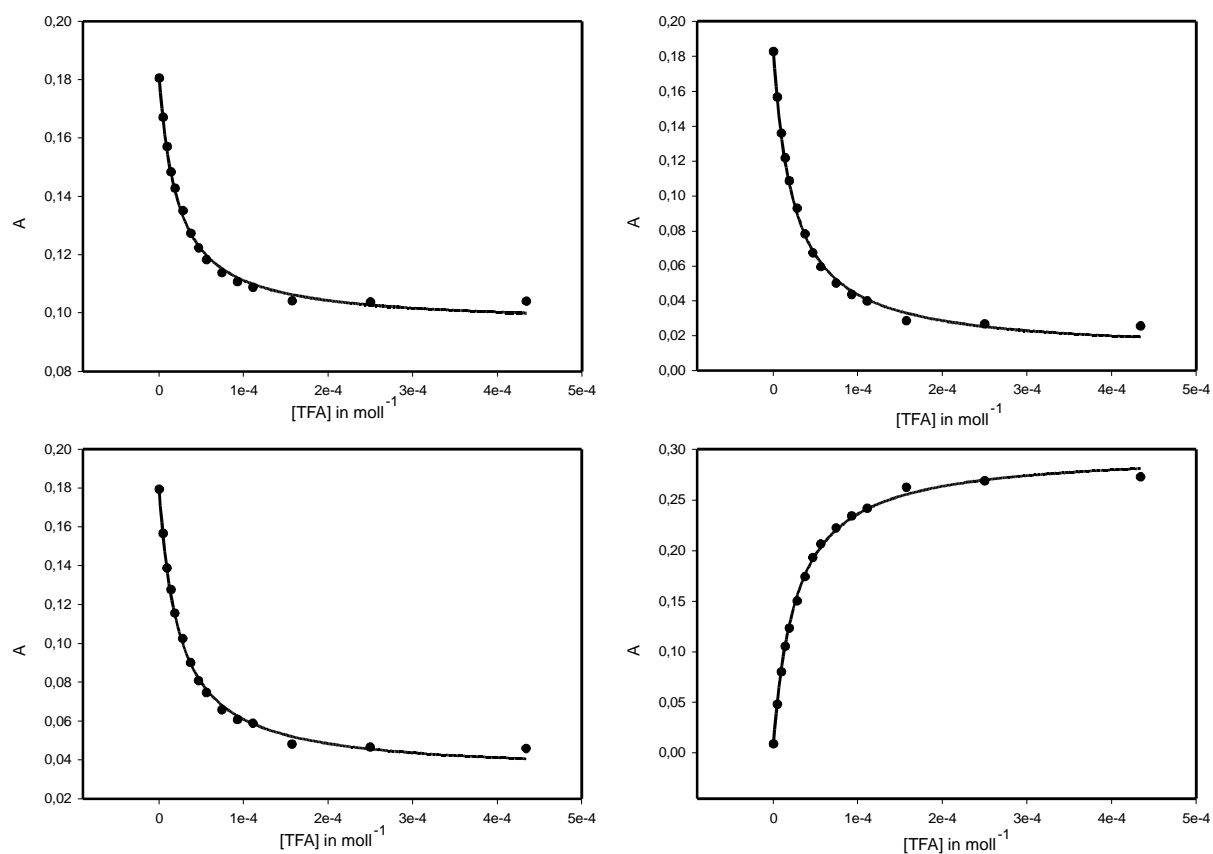


Abbildung 89: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (11v) an die Meßwerte bei den Wellenlängen 244 nm (oben links), 327.5 nm (oben rechts), 340.5 nm (unten li.) und 407 nm (unten re.).

Tabelle 37: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (11v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	DCM	244	46291	3292	4.67	0.998	sehr gut	4.62
		327.5	42310	2426	4.63	0.999	sehr gut	
		340.5	43068	2528	4.63	0.999	sehr gut	
		407	37084	17.54	4.57	0.999	sehr gut	
2	DCM	244	19868	2641	4.30	0.994	gut	4.29
		327.5	19853	2601	4.30	0.994	gut	
		340.5	20231	2385	4.31	0.995	gut	
		407	18539	1998	4.27	0.996	gut	
3	DCM	244	18654	1947	4.27	0.996	gut	4.26
		327.5	18398	1851	4.26	0.997	gut	
		340.5	18477	1804	4.27	0.997	gut	
		407	16931	1795	4.23	0.996	gut	
								4.39

8.2.12.2 Titration mit TFA in Methanol

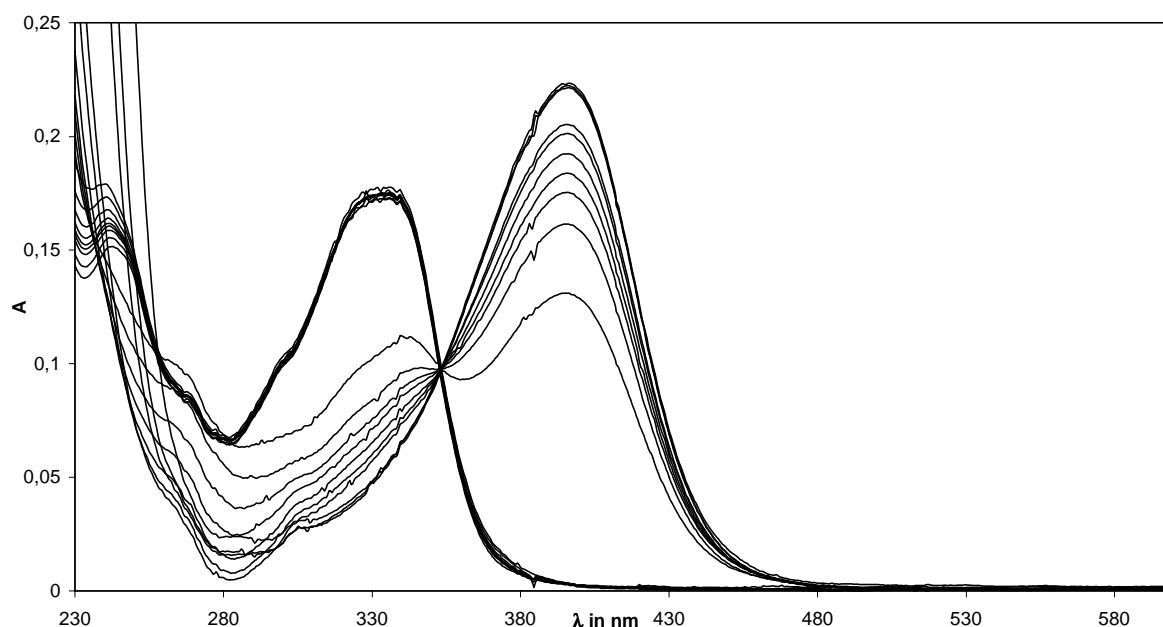


Abbildung 90: UV-Spektren der Titration von **33f** mit Trifluoressigsäure in trockenem Methanol (Gesamtsensorkonzentration **33f**: $6.276 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

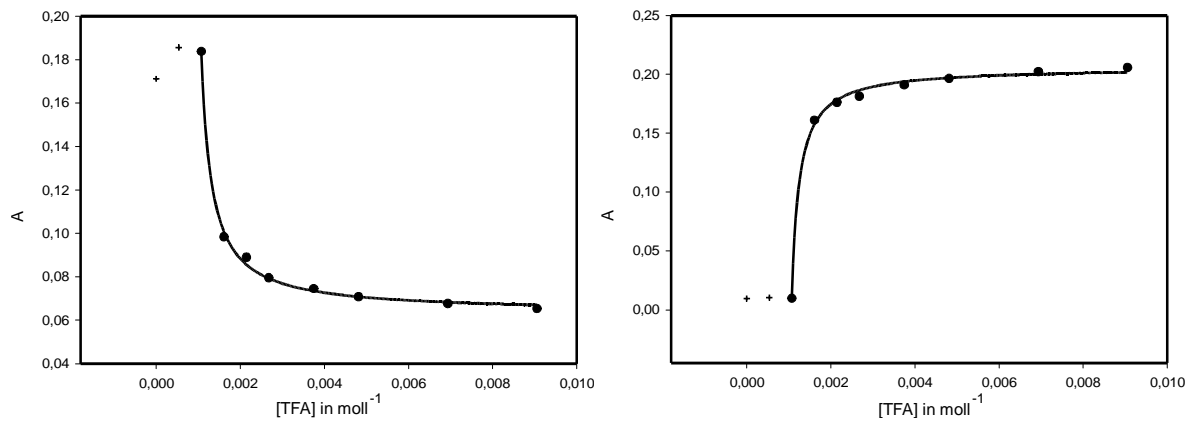


Abbildung 91: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (13v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 333 nm (links) und 396.5 nm (rechts). Die Meßwerte, die noch auf dem Plateau liegen und nicht in die Kurvenanpassung eingegangen sind, sind als Kreuz dargestellt.

Tabelle 38: Unter Berücksichtigung des Plateaus P durch Kurvenanpassung an die Funktion (13v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	Plateau P	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	MeOH	333	1338	91.57	3.13	0.998	$1.44 \cdot 10^{-3}$	sehr gut	3.13
		396.5	1384	95.33	3.14	0.998	$1.44 \cdot 10^{-3}$	sehr gut	
2	MeOH	333	4136	391.3	3.62	0.999	$1.07 \cdot 10^{-3}$	sehr gut	3.69
		396.5	5683	701	3.75	0.999	$1.07 \cdot 10^{-3}$	sehr gut	
3	MeOH	333	5810	278.9	3.76	0.999	$5.36 \cdot 10^{-3}$	sehr gut	3.76
		396.5	5647	243	3.75	0.999	$5.36 \cdot 10^{-3}$	sehr gut	
									3.53

Ohne eine Berücksichtigung des Plateaus ist in diesem Fall keine vernünftige Auswertung möglich.

8.2.13 UV Daten für das Konkave Naphthylethynylpyridin **33g**

8.2.13.1 Titration mit TFA in Dichlormethan

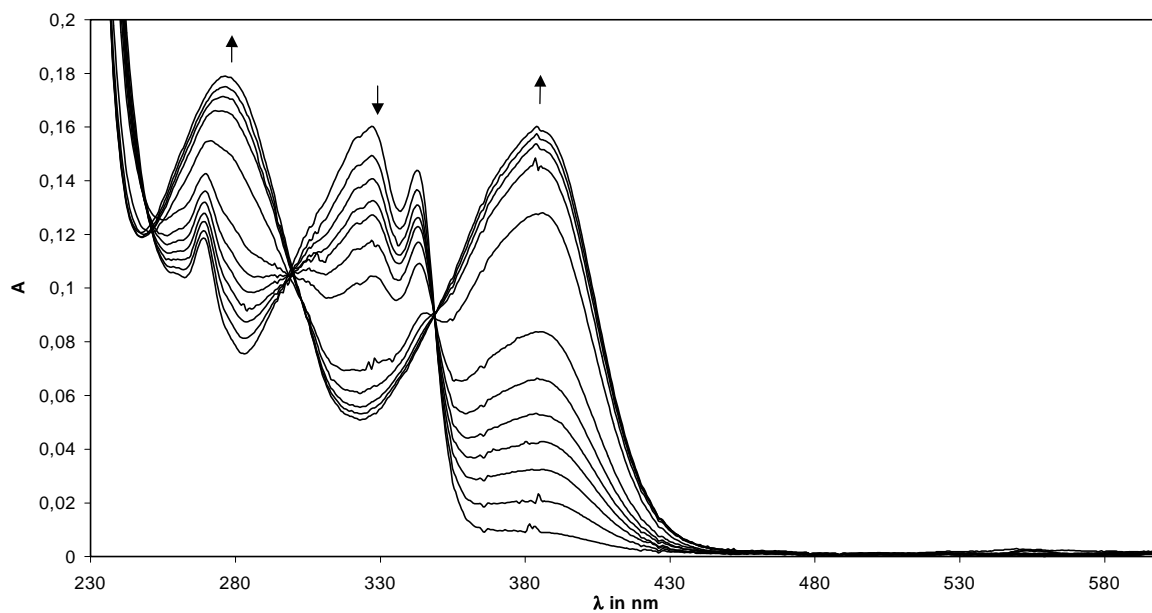


Abbildung 92: UV-Spektren der Titration von **33g** mit Trifluoressigsäure in trockenem Dichlormethan (Gesamtsensorkonzentration **33g**: $5.963 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

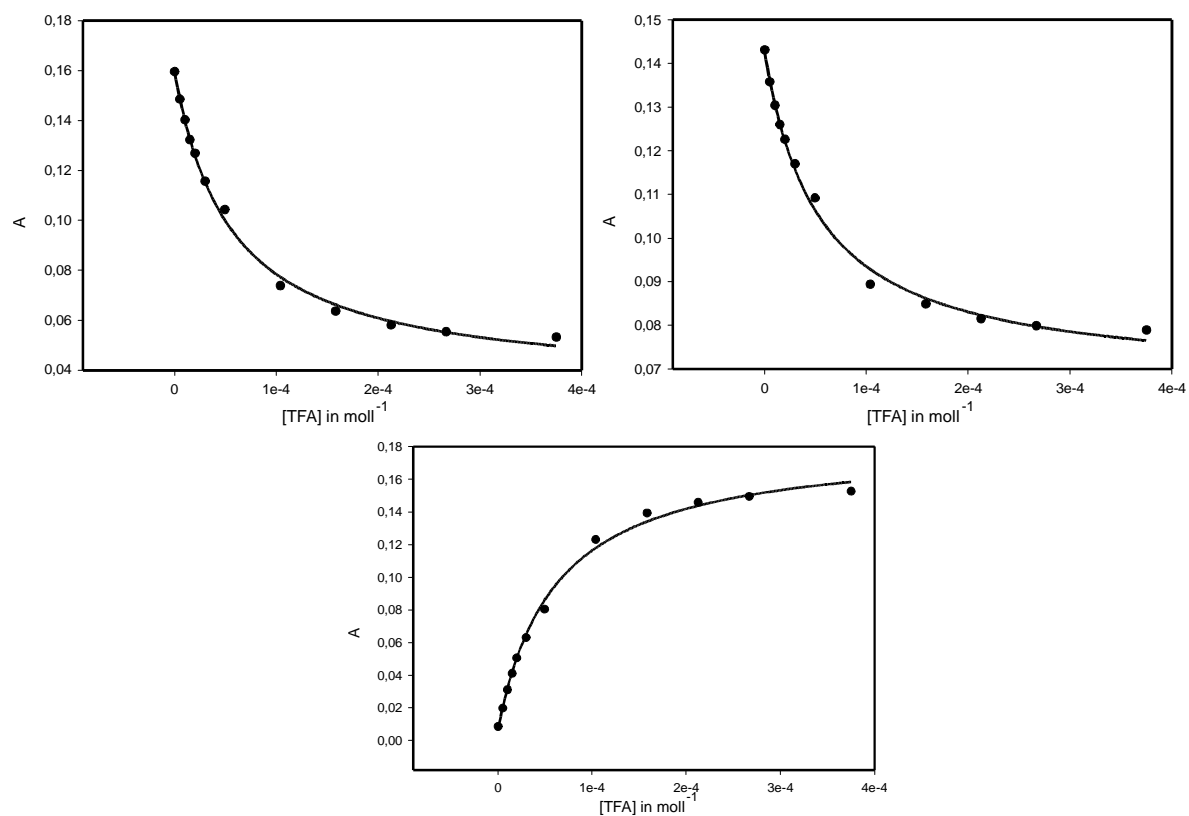


Abbildung 93: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (11v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 328 nm (oben links), 343.5 nm (oben rechts) und 391 nm (unten).

Tabelle 39: Durch Kurvenanpassung an die Funktion (11v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	DCM	328	18079	1602	4.26	0.998	sehr gut	4.25
		343.5	18705	2051	4.27	0.998	sehr gut	
		391	16470	1686	4.22	0.998	sehr gut	
2	DCM	328	25086	3523	4.40	0.997	sehr gut	4.38
		343.5	25025	2998	4.40	0.998	sehr gut	
		391	22624	3263	4.35	0.997	sehr gut	
3	DCM	328	16824	3535	4.23	0.987	gut	4.23
		343.5	16754	3511	4.22	0.987	gut	
		391	17691	2913	4.25	0.992	gut	
								4.29

8.2.13.2 Titration mit TFA in Methanol

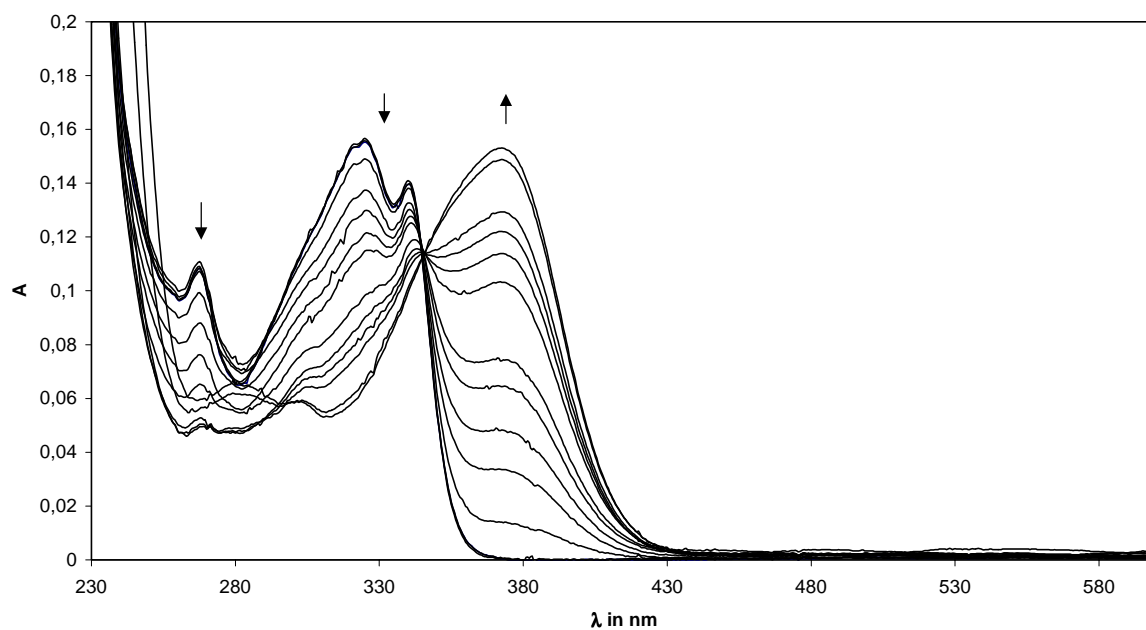


Abbildung 94: UV-Spektren der Titration von **33g** mit Trifluoressigsäure in trockenem Methanol (Gesamtsensorkonzentration **33g**: $5.963 \cdot 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$).

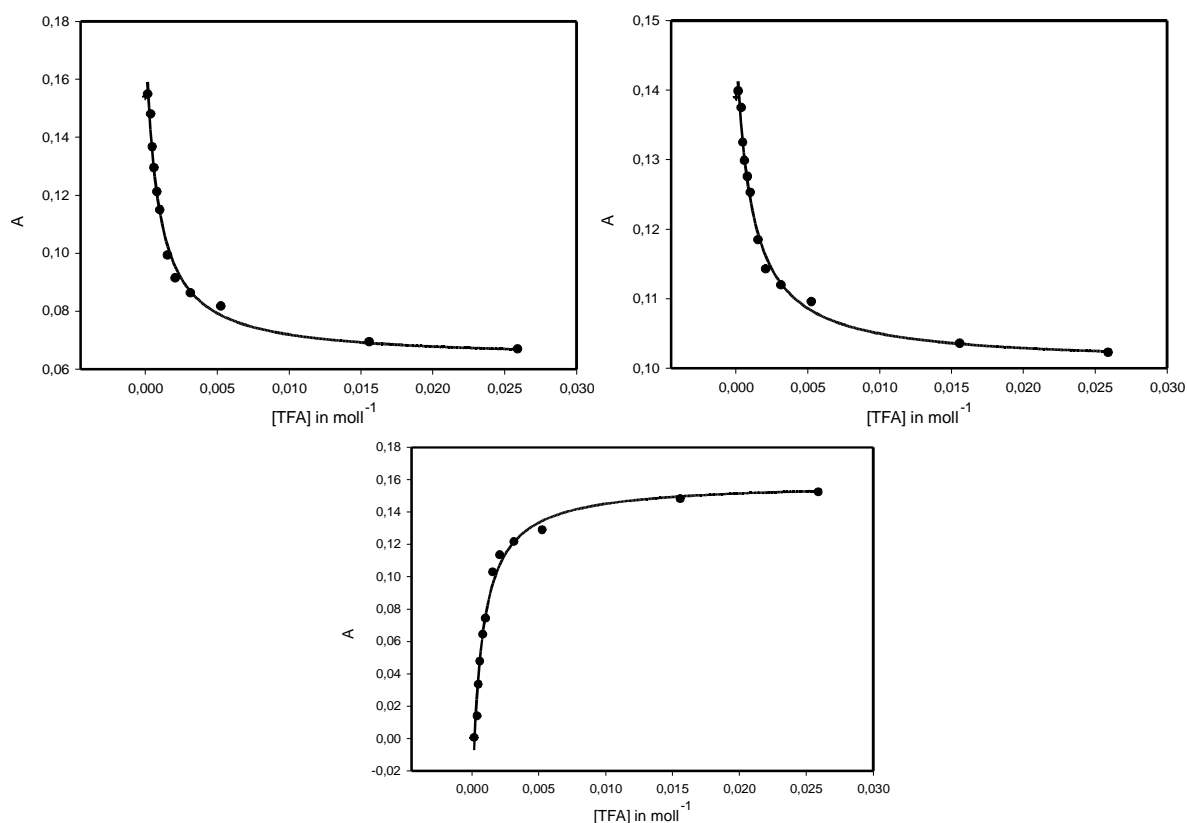


Abbildung 95: Die Kurvenanpassungen der Funktionen (13v) an die Meßwerte der Titration bei den Wellenlängen 326.5 nm (oben links), 341 nm (oben rechts) und 374 nm (unten). Die Meßwerte, die noch auf dem Plateau liegen und nicht in die Kurvenanpassung eingegangen sind, sind als Kreuz dargestellt.

Tabelle 40: Unter Berücksichtigung des Plateaus P durch Kurvenanpassung an die Funktion (13v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in Imol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	Plateau P	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	MeOH	326.5	1034	124	3.01	0.995	$1.61 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	3.00
		341	840.9	97.7	2.92	0.996	$1.61 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
		374	1166	153.8	3.07	0.994	$1.61 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
2	MeOH	326.5	1962	149.3	3.29	0.998	0	sehr gut	3.29
		341	2012	188.9	3.30	0.998	0	gut	
		374	1909	124.2	3.28	0.999	0	sehr gut	
3	MeOH	326.5	1166	117.4	3.07	0.997	$4.28 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	3.04
		341	939.5	119.5	2.97	0.996	$4.28 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
		374	1205	97.78	3.08	0.998	$4.28 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
4	MeOH	326.5	3724	200.2	3.57	0.999	$2.14 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	3.57
		341	3784	336	3.58	0.998	$2.14 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
		374	3576	147.9	3.55	0.999	$2.14 \cdot 10^{-4}$	sehr gut	
									3.23

Tabelle 41: Unter Vernachlässigung des Plateaus durch Kurvenanpassung an die Funktion (13v) erhaltene Assoziationskonstanten K_{ass} und erfolgte Mittelwertbildung aus mehreren Messungen. Der für die weitere Auswertung übernommene Wert $\log K_{ass}$ ist fettgedruckt. K_{ass} ist in lmol^{-1} angegeben.

Nr	Lösungs- mittel	λ in nm	K_{ass}	Fehler	$\log K_{ass}$	R	Plateau P	visuelle Beurteilung	Mittel- werte
1	MeOH	326.5	811.3	134.9	2.91	0.989	0	gut	2.90
		341	662.4	106.8	2.82	0.990	0	sehr gut	
		374	916.4	158.5	2.96	0.988	0	gut	
2	MeOH	326.5	1962	149.3	3.29	0.998	0	sehr gut	3.29
		341	2012	188.9	3.30	0.998	0	gut	
		374	1909	124.2	3.28	0.999	0	sehr gut	
3	MeOH	326.5	739.3	181.4	2.87	0.979	0	sehr gut	2.85
		341	643.7	148.5	2.81	0.982	0	gut	
		374	765.7	180.3	2.88	0.980	0	gut	
4	MeOH	326.5	1838	651.7	3.26	0.967	0	gut	3.27
		341	1931	660.6	3.29	0.968	0	gut	
		374	1853	620.2	3.27	0.971	0	gut	
									3.08

9 Literaturverzeichnis

- ¹ Die ersten die diese Probleme mit der Übertragung auf winzigste Dimensionen erkannt hatten, waren wohl Leukipp und sein Schüler Demokrit: W. Heisenberg, *Schritte über Grenzen*, Piper, München, **1973**, S. 223-242.
- ² Mit eindrucksvoll ist sowohl der apparative als auch der finanzielle Aufwand gemeint, siehe auch ⁴⁻⁷.
- ³ Meist ist man auf Oberflächen angewiesen, über denen man ein Hochvakuum schaffen kann.
- ⁴ Auch unter scanning tunneling microscopy (STM) zu finden, z. B.: D. A. Bonnell (ed.), *Scanning Tunneling Microscopy and Spectrometry*, VCH, New York, **1993**.
- ⁵ Das Original vom Nobelpreisträger: G. Binnig, H. Rohrer, C. Gerber, E. Weibel, *Phys. Rev. Lett.* **1982**, *49*, 57-75.
- ⁶ Neuerer Überblick über das gleiche Thema: P. Varga, M. Schmid, J. Redinger, *Physik in unserer Zeit* **2000**, *31*, 215-221.
- ⁷ Auch unter atomic force microscopy (AFM) zu finden, z. B. AFM mit Dendrimern: T. A. Betley, M. M. B. Holl, B. G. Orr, D. R. Swanson, D. A. Tomalia, J. R. Baker, *Langmuir* **2001**, *17*, 2768-2773.
- ⁸ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985-2993.
- ⁹ J.-B. Behr (ed.), *The Lock and Key Principle. The State of the Art-100 Years On*, Wiley, New York, **1994**.
- ¹⁰ Review: J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3212-3225; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3118-3130.
- ¹¹ Eine gute Einführung in dieses Gebiet bietet: B. Eggins, *Biosensors - An Introduction*, Wiley-Teubner, Chichester, Stuttgart, **1996**.
- ¹² Beispiel für die Informationsweiterleitung in einem Polyethinylarylsystem: A. El-Ghayoury, R. Ziessel, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2471-2474.
- ¹³ In jedem Biochemielehrbuch in entsprechendem Kapitel nachzulesen, z. B. L. Stryer, *Biochemie*, 4. Aufl., Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg, Berlin, New York, **1999**, Kap II.13.
- ¹⁴ Wird in älteren deutschsprachigen Lehrbüchern auch als Dreiecksspannungsmethode bezeichnet: C. H. Hamann, W. Vielstrich, *Elektrochemie*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- ¹⁵ Um an dieser Stelle einen anderen Begriff zu verwenden: Der Unterschied zwischen einem Sensor und einem Label ist quasi der Unterschied zwischen analoger und digitaler Informationsgewinnung. Digital kann nur ja oder nein bedeuten, analog auch noch so was wie ja, vielleicht oder jein...
- ¹⁶ Als kleine Auswahl: Radioimmunoassay (RIA), Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), usw., dazu siehe: J. R. Crowther, *The ELISA guidebook, Methods in molecular biology*, Humana Press, Totowa, New Jersey, **2001**.
- ¹⁷ In jedem Lehrbuch zur quantitativen Analyse im Grundstudium zu finden, z. B.: G. Jander, E. Jahr, *Maßanalyse*, 14. Aufl., de Gruyter, Berlin, New York, **1986**.
- ¹⁸ C. J. Ward, P. Patel, P. R. Ashton, T. D. James, *Chem. Commun.* **2000**, 229-230.
- ¹⁹ T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, R. Iguchi, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8982-8987.
- ²⁰ J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3903-3906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *37*, 3666-3669.
- ²¹ Review: D. T. McQuade, A. E. Pullen, T. M. Swager, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2537-2574.
- ²² B. Wang, M. R. Wasielewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12-21.
- ²³ Ein ähnliches Beispiel für Calciumionen: S. A. Mc Farland, N. S. Finney, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1260-1261.
- ²⁴ Ausführliche Zusammenfassung über Cyanine, darin auch unzählige Beispiele mit Kronenethern: A. Mishra, R. K. Behera, P. K. Behera, B. K. Mishra, G. B. Behera, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1973-2011.
- ²⁵ W. S. Xiu, R. H. Schmehl, C. J. Li, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7045-7049.
- ²⁶ K. Binnemans, C. Bex, R. Van Deun, *J. Incl. Phen. and Macrocycl. Chem.* **1999**, *35*, 63-73.
- ²⁷ K. Rurack, M. Sczepan, M. Spieles, U. Resch-Genger, W. Rettig, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *320*, 87-94.
- ²⁸ K. J. Thomas, K. G. Thomas, T. K. M. Kumar, S. Das, M. V. George, *Proc. Ind. Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **1994**, *106*, 1375-1377.
- ²⁹ L. Prodi, F. Boletta, R. Huszthy, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 781-785.
- ³⁰ H. Zhao, W. Hua, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2933-2938.
- ³¹ L. Stryer, *Biochemie*, 4. Aufl., Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg, Berlin, New York, **1999**, Kap. II. 9.
- ³² A. Galan, D. Andreu, A. M. Echavarren, P. Prados, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1511-1512.
- ³³ K. Taguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2705-2709.
- ³⁴ K. Taguchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 17-22.
- ³⁵ R. Ibrahim, S. Tsuchiya, S. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12174-12185.

- ³⁶ V. Rüdiger, H. J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3771-3776.
- ³⁷ A. S. Droz, U. Neidlein, S. Anderson, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 2243-2267.
- ³⁸ W. Nernst, *Z. Phys. Chem.* **1892**, *8*, 110-139.
- ³⁹ P. A. Kollman, L. A. Allen, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 283-303.
- ⁴⁰ P. Schuster (ed.), *Hydrogen Bonds, Top. Curr. Chem.* **1984**, *120*, 1-113.
- ⁴¹ G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond*, Oxford Press, Oxford, **1999**.
- ⁴² Die angegebenen Stärken gelten für „normale“ Wasserstoffbrücken, es gibt auch deutlich stärkere H-Brücken, ein entsprechender Review ist: J. Emsley, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 91-127.
- ⁴³ z. B. A. L. Lehninger, *Prinzipien der Biochemie*, deGruyter, Berlin, New York, **1987**, Kap. 4.
- ⁴⁴ Das Thema wird kontrovers diskutiert: J. Chen, M. A. McAllister, J. K. Lee, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4611-4619.
- ⁴⁵ Die Gegenposition, insbesondere Abwägung der Anteile von hydrophoben Wechselwirkungen und H-Brücken in Wirkstoff-Rezeptor-Komplexen: A. M. Davis, S. J. Teague, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 778-792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 736-749.
- ⁴⁶ J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737-738.
- ⁴⁷ J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 964-967.
- ⁴⁸ C. Kühn, *Dissertation*, Universität Kiel, **1998**.
- ⁴⁹ U. Lünig, C. Kühn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5735-5738.
- ⁵⁰ S. Brammer, *Dissertation*, Universität Kiel, **2001**.
- ⁵¹ Ausführliche Übersicht: L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2447-2492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2427-2433.
- ⁵² Verglichen mit der kolossalen Veränderung bei der Bildung einer kovalenten Bindung.
- ⁵³ G. S. Kapur, E. J. Cabrita, S. Berger, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7181-7185.
- ⁵⁴ A. Bagnò, S. Gerard, J. Kevelan, E. Menua, G. Scorrano, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2915-2824.
- ⁵⁵ D. Farcasiu, M. Lescano, A. Vinslava, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 199-201.
- ⁵⁶ R. M. Caramunt, D. Sanz, S. H. Alarcon, M. P. Torralba, J. Elguero, C. Foces-Foces, M. Pietrzak, U. Langer, H. Limbach, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 434-437; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 420-423.
- ⁵⁷ Ein Review nur über H-Brücken, die eine Verschiebung zu kürzeren Wellenlängen bedingt: P. Hobza, Z. Havlas, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4253-4264.
- ⁵⁸ M. Ikegami, T. Arai, *Chem. Lett.* **2001**, 694-695.
- ⁵⁹ V. J. Pugh, Q.-S. Hu, X. Zuo, F. D. Lewis, L. Pu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6136-6140.
- ⁶⁰ Zugabe eines γ -Lactams löscht durch Ausbildung zweier H-Brücken die Fluoreszenz eines Sensors: R. P. Thummel, C. Hung, T. Höpfner, J. Russel, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 857-858.
- ⁶¹ Mehrfache H-Brücke: K. Araki, K. Tada, M. Abe, T. Mutai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 1391-1396.
- ⁶² Pyridin-Pyren-System, fähig zur Fluoreszenzauslöschung in polaren Lösungsmitteln: C.V. Kumar, L. M. Tolosa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 722-724.
- ⁶³ C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2nd ed., VCH, Weinheim, **1988**.
- ⁶⁴ C. Reichardt, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 147-153.
- ⁶⁵ C. Reichardt, S. Löbbbecke, A. M. Mehranpour, G. Schäfer, *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 686-694.
- ⁶⁶ Die kunstvolle Verpackung eines Fluoreszenzensors in einem Cyclodextrin: H. Jiang, H. Xu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 1274-1279.
- ⁶⁷ Das Gleiche, allerdings mit Schwerpunkt auf π - π -Wechselwirkungen zwischen gestapelten delokalisierten Systemen: S. Zeena, K. G. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7859-7865.
- ⁶⁸ A. K. Singh, S. Kanvah, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 639-646.
- ⁶⁹ Hier mit längerer Polyenketten: Y. Sonoda, W. M. Kwok, Z. Petrasek, R. Ostler, P. Matousek, M. Towrie, A. W. Parker, D. Phillips, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 308-314.
- ⁷⁰ N. J. Turro, M. Grätzel, A. M. Braun, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 712-734; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 675-696.
- ⁷¹ V. Alain, M. Blanchard-Desce, I. Ledoux-Rak, J. Zyss, *Chem. Comm.* **2000**, 353-354.
- ⁷² M. S. Wong, J. F. Nicoud, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 6113-6116.
- ⁷³ H. Wang, R. Helgeson, B. Ma, F. Wudl, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5862-5867.
- ⁷⁴ Biochemie, z. B. L. Stryer, *Biochemie*, 4. Aufl., Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg, **1999**, Kap. II.8.
- ⁷⁵ Concave Reagents (CR) 3: U. Lünig, R. Baumstark, K. Peters, H. G. von Schnering, *Liebigs Ann.* **1990**, 129-143.
- ⁷⁶ Mit Sulfonamidbrückenköpfen, CR 8: U. Lünig, R. Baumstark, M. Müller, *Liebigs Ann.* **1991**, 987-998.
- ⁷⁷ Mit Carbonamidbrückenköpfen, CR 2: U. Lünig, M. Müller, *Liebigs Ann.* **1989**, 367-374.
- ⁷⁸ Mit Arylbrückenköpfen, CR 5: U. Lünig, M. Müller, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 643-645.
- ⁷⁹ Konkave Benzoesäuren, CR 7: U. Lünig, C. Wangnick, K. Peters, H. G. von Schnering, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 397-402.

- ⁸⁰ Konkave Thiolacetate, CR 13: U. Lüning, H. Baumgartner, *Synlett* **1993**, 571-572.
- ⁸¹ Konkave Sulfinsäuren, CR 17: U. Lüning, H. Baumgartner, C. Wangnick, *Tetrahedron* **1996**, 52, 599-604.
- ⁸² Überbrückt mit einem Pyridin, CR 16: H. Ross, U. Lüning, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2723-2725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2555-2557.
- ⁸³ Überbrückt mit einem Anilin, CR 19: H. Ross, U. Lüning, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10879-10882.
- ⁸⁴ Überbrückt mit einem 1,10-Phenanthrolin, CR 23: H. Ross, U. Lüning, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4539-4542.
- ⁸⁵ Nef-Reaktion, CR 4: U. Lüning, R. Baumstark, M. Müller, C. Wangnick, F. Schillinger, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 221-223.
- ⁸⁶ Protonierungen, CR 20: U. Lüning, H. Baumgartner, C. Manthey, B. Meynhardt, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7922-7926.
- ⁸⁷ Cyclopropanierungen, CR 22: M. Hagen, U. Lüning, *Chem. Ber. /Recueil* **1997**, 130, 231-234.
- ⁸⁸ CR 9: U. Lüning, R. Baumstark, W. Schyja, *Liebigs Ann.* **1991**, 999-1002.
- ⁸⁹ CR 21: W. Schyja, S. Petersen, U. Lüning, *Liebigs Ann.* **1996**, 2099-2105.
- ⁹⁰ S. Petersen, *Dissertation*, Universität Kiel, **1998**.
- ⁹¹ CR 26: U. Lüning, S. Petersen, W. Schyja, W. Hacker, T. Marquardt, K. Wagner, M. Bolte, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1077-1084.
- ⁹² CR 28: S. Petersen, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 847-854.
- ⁹³ Eine gute Übersicht über das Thema bietet: F. Diederich, P. J. Stang (ed.), *Templated Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- ⁹⁴ D. H. Busch, *J. Inclusion Phenom.* **1992**, 12, 389-395.
- ⁹⁵ D. H. Busch, N. A. Stephenson, *Coord. Chem. Rev.* **1990**, 100, 119-154.
- ⁹⁶ Von einem Nobelpreisträger in der Supramolekularen Chemie: J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**, chpt. 9.
- ⁹⁷ J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker (ed.), *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- ⁹⁸ J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 319-327.
- ⁹⁹ Zum Thema Molekulare Knoten hielt J.-P. Sauvage einen erinnerungswürdigen Vortrag in Kiel: Over and under, over and under, over and under... I'll explain it once more. Over and ...
- ¹⁰⁰ S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 469-475.
- ¹⁰¹ Siehe auch dritte Schiemenzsche Regel der Organischen Chemie: „Wann immer sich 5- und 6-Ringe bilden können, tun sie dies auch“: U. Lüning, *Reaktivität, Reaktionswege, Mechanismen. Ein Begleitbuch zur Organischen Chemie im Grundstudium*, Spektrum Hochschultaschenbuch, Spektrum Akademischer Verlag, **1997**.
- ¹⁰² Genaueres z. B. bei: F. Vögtle, *Chem.-Ztg.* **1972**, 96, 396-403.
- ¹⁰³ Cyclisierung starrer Bisacetylene über eine Glaser-Kupplung: S. Höger, K. Bonrad, L. Karcher, A.-D. Meckenstock, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1588-1589.
- ¹⁰⁴ A. Star, I. Goldberg, B. Fuchs, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2797-2801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2685-2689.
- ¹⁰⁵ S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12063-12064.
- ¹⁰⁶ Review über Calixarene: V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 785-818; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 713-745.
- ¹⁰⁷ Neuestes Buch über Calixarene: Z. Asfari, V. Böhmer, J. M. Harrowfield, J. Vicens (ed.), *Calixarenes 2001*, Kluwer Acad. Pub., Dordrecht, **2001**.
- ¹⁰⁸ Und der Klassiker: C. D. Gutsche, *Calixarenes, Monographs in Supramolecular Chemistry*, revisited Vol. 6, Royal Soc. Chem., **1998**.
- ¹⁰⁹ Review über die neuesten Anwendungen der Ringschlußmetathese (RCM): A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140-3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012-3043.
- ¹¹⁰ Synthese makrocyclischer Konkaver 1,10-Phenanthroline durch RCM (CR 34): U. Lüning, F. Fahrenkrug, M. Hagen, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2161-2163.
- ¹¹¹ M. Fujita, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 417-425 und darin zitierte Literatur.
- ¹¹² Y. Yamanoi, Y. Sakamoto, T. Kusukawa, M. Fujita, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 980-981.
- ¹¹³ Review über supramolekulare Cluster: D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 975-982.
- ¹¹⁴ Neuester Review über supramolekulare Cluster: B. J. Holliday, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2076-2097; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2022-2042.
- ¹¹⁵ Eine Sphäre, die aus sechs Calixarenen besteht: L. R. MacGillivray, J. R. Atwood, *Nature* **1997**, 389, 469-472.

- ¹¹⁶ T. Gerkenmeier, W. Iwanek, C. Agena, R. Fröhlich, S. Kotila, C. Näther, J. Mattay, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2257-2262.
- ¹¹⁷ T. Ventrice, E. M. Campi, W. R. Jackson, A. F. Patti, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7557-7574.
- ¹¹⁸ Das ist eigentlich reine Kinetik: Doch wenn eine Reaktion zum thermodynamisch stabilsten Produkt auch noch schnell ist... was wünscht man sich mehr?
- ¹¹⁹ Pseudopeptid-Hydrazone: G. R. L. Cousins, R. L. E. Furlan, Y.-F. Ng, J. E. Redman, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 437-442; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 423-428.
- ¹²⁰ Cyclische Diimine via Templatsynthese mit Lanthanoidionen: R. Bastida, A. de Blas, P. Castro, D. E. Fenton, A. Macias, R. Rial, A. Rodriguez, T. Rodriguez-Blas, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 1493-1497 und darin zitierte Literatur.
- ¹²¹ Templatdirigierte Synthese eines Rotaxans unter thermodynamischer Kontrolle: P. T. Glink, A. I. Oliva, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1922-1927; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1870-1875.
- ¹²² Synthese von Steroidoligomeren durch Umesterung: P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3237-3253.
- ¹²³ Isomerisierung von Hydrazonen mit Barbituraten als Templat: V. Berl, I. Huc, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3089-3094.
- ¹²⁴ Iminbildung in Anwesenheit eines Enzym als Templat: I. Huc, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 2106-2110.
- ¹²⁵ Siehe z. B.: S. R. Wilson, A. W. Czarnik (ed.), *Combinatorial Chemistry*, Wiley, New York, **1997**.
- ¹²⁶ Gerade der Begriff der Bibliothek wird immer wieder kritisch hinterfragt: R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3439-3443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3337-3340.
- ¹²⁷ Review über Virtuelle Kombinatorische Bibliotheken (VCL): J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2455-2463.
- ¹²⁸ Review: G. R. L. Cousins, S. A. Poulsen, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 270-279.
- ¹²⁹ Und noch ein Review: J. K. M. Sanders, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 2265-2274.
- ¹³⁰ R. Riegel, F. Zwiilmeyer, *Org. Synth.* **1937**, 17, 40-42.
- ¹³¹ R. Riegel, F. Zwiilmeyer, *Org. Synth.* **1950**, Coll. Vol. 2, 126-128.
- ¹³² L. R. Fibel, P. E. Spoerri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3908-3911.
- ¹³³ Die Vergabe der Nummern für der Substanzen mag chaotisch anmuten, doch es steckt ein System dahinter. Zur besseren Übersicht kann auch die Ausklapptafel am Ende der Arbeit herangezogen werden.
- ¹³⁴ E. Koenigs, W. Jaeschke, *Chem. Ber.* **1921**, 54, 1351-1357.
- ¹³⁵ C. Lewis, *J. Biol. Chem.* **1972**, 247, 1861-1868.
- ¹³⁶ S. Furukawa, Y. Kuroiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1955**, 3, 1276-1283.
- ¹³⁷ O. Storm, *Diplomarbeit*, Universität Kiel, **1998**.
- ¹³⁸ D. G. Markees, G. W. Kidder, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4130-4135.
- ¹³⁹ B. Schmidt, D. H. Ehlert, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3999-4002.
- ¹⁴⁰ H. Takalo, J. Kankare, *Acta Chem. Scand. B* **1987**, 219-222.
- ¹⁴¹ G. A. Wiley, R. L. Hershkowitz, B. M. Rein, B. C. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 964-965.
- ¹⁴² E. Kalatzis, *J. Chem. Soc. B* **1967**, 273-277.
- ¹⁴³ Houben-Weyl, *Methoden der Org. Chemie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Bd. 5/4, **1960**, 639-651.
- ¹⁴⁴ M. Dohrn, P. Diedrich, *Liebigs Ann.* **1932**, 284-302.
- ¹⁴⁵ C. A. Bunton, M. J. Minch, B. B. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 3267-3275.
- ¹⁴⁶ R. C. Corcoran, S. H. Bang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6757-6758.
- ¹⁴⁷ N-Acylierungen von unterschiedlich substituierten Pyridinen: A. R. Butler, V. Gold, *J. Chem. Soc.* **1961**, 4362-4367.
- ¹⁴⁸ L. W. Deady, W. L. Finlayson, *Aust. J. Chem.* **1983**, 36, 1951-1956.
- ¹⁴⁹ Y. Yamamoto, A. Yanagi, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 1731-1737.
- ¹⁵⁰ B. Maes, G. Lemiere, R. Domisse, K. Augustyns, A. Haemers, *Tetrahedron* **2000**, 56, 1777-1781.
- ¹⁵¹ R. Graf, *J. Prakt. Chem.* **1937**, 148, 13-23.
- ¹⁵² O. Lohse, *Synth. Comm.* **1996**, 26, 2017-2025.
- ¹⁵³ H. Takalo, P. Pasanen, J. Kankare, *Acta Chem. Scand. B* **1988**, 42, 373-377.
- ¹⁵⁴ H. Takalo, J. Kankare, *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 29, 167-169.
- ¹⁵⁵ Und anschließender sorgfältiger Trocknung, schließlich will man das Säurechlorid nicht einfach nur hydrolysieren.
- ¹⁵⁶ CR 1: U. Lüning, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 949-95.
- ¹⁵⁷ S. Petersen, *Diplomarbeit*, Universität Kiel, **1994**.
- ¹⁵⁸ W. Hacker, *Dissertation*, Universität Freiburg, **1996**.

- ¹⁵⁹ Die Ausbeuten könnten auch aufgrund der insgesamt höheren Templat-Ionenkonzentrationen bei zwei durchgeführten Reaktionscyclen niedriger sein.
- ¹⁶⁰ D. E. Fenton, D. H. Cook, *Chem. Commun.* **1978**, 279-280.
- ¹⁶¹ A. F. Holleman, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter, Berlin, New York, 33rd Ed., **1985**.
- ¹⁶² [2+2]-Diimin mit Bariumionen: S. M. Nelson, *Inorg. Chim. Acta* **1982**, 62, 39-50.
- ¹⁶³ Übergangsmetallkomplexe von [2+2]-Diimin: C. Harding, D. McDowell, J. Nelson, S. Raghunathan, C. Stevenson, M. G. B. Drew, P. C. Yates, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, 2521-2533.
- ¹⁶⁴ „Dreidimensionales“ [2+2]-Diimin mit Bariumionen: T. Tsubomura, T. Sato, K. Yasaku, K. Sakai, K. Kobayashi, M. Morita, *Chem. Lett.* **1992**, 731-734.
- ¹⁶⁵ 42 diente schon einmal als die Antwort auf die allesentscheidende Frage: D. Adams, *The Hitchhiker's Guide to the Galaxy*, Random House, **1979**.
- ¹⁶⁶ G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendritic Molecules - Concepts, Syntheses, Perspectives*, VCH, Weinheim, New York, **1996**.
- ¹⁶⁷ G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendritic and Dendrons - Concepts, Syntheses, Applications*, 1st Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- ¹⁶⁸ Erste konvergente Dendrimersynthese: C. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1010-1013.
- ¹⁶⁹ Heck-Reaktion für die konvergente Synthese von Dendrimeren: E. Diez-Barra, J. C. Garcia-Martinez, S. Merino, R. del Rey, J. Rodriguez-Lopez, P. Sanchez-Verdu, J. Tejada, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5664-5670.
- ¹⁷⁰ z. B.: H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 22. Aufl., S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1991**, Kap. 5.
- ¹⁷¹ Modifiziert hieße, daß man nicht vom Benzaldehyd, sondern z. B. vom Imin ausgeht: A. E. Siegrist, H. R. Meyer, P. Gassmann, S. Moss, *Helv. Chim. Acta*, **1980**, 63, 1311-1334.
- ¹⁷² G. M. Bennett, W. L. Pratt, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1465-1468.
- ¹⁷³ R. S. Tipson, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 507-514.
- ¹⁷⁴ H. Gilman, G. Kamas, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 342-342.
- ¹⁷⁵ E. Jacobson, C. L. Reimer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2602-2608.
- ¹⁷⁶ A. N. Vasil'ev, L. K. Mushkalo, *J. Gen. Chem. USSR* **1992**, 1718-1720.
- ¹⁷⁷ E. D. Parker, A. Fürst, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 201-203.
- ¹⁷⁸ P. Pfeiffer, H. Rheinboldt, J. Wolf, *Liebigs Ann.* **1925**, 441, 265-276.
- ¹⁷⁹ M. E. Wright, S. R. Pulley, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5036-5037.
- ¹⁸⁰ M. E. Wright, S. R. Pulley, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1623-1624.
- ¹⁸¹ z. B.: H. G. O. Becker, *Organikum*, 19. Aufl., Barth, Leipzig, **1993**, Kap. 5.1.8.
- ¹⁸² z. B.: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1954**, VII/1 A.
- ¹⁸³ R. Möhlau, R. Adam, *Chem. Zentralbl.* **1907**, 11, 107-111.
- ¹⁸⁴ F. W. Ullrich, E. Breitmeier, *Synthesis* **1983**, 641-645.
- ¹⁸⁵ M. Blanchard-Desce, T. S. Arrhenius, J.-M. Lehn, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 1091-1095.
- ¹⁸⁶ z. B.: F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, New York, **1995**, Kap. 15.4.
- ¹⁸⁷ Ein Übersichtsartikel, der sich im Besonderen um den Mechanismus kümmert: C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314-321.
- ¹⁸⁸ In diesem Artikel widmet sich der Autor den Eigenschaften aller denkbaren beteiligten Pd-Spezies: V. Grushin, *Organomet.* **2000**, 19, 1888-1900.
- ¹⁸⁹ Hier stehen ebenfalls die Pd-Komplexe im Mittelpunkt des Interesses: C. Amatore, A. Jutand, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 511-528.
- ¹⁹⁰ I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009-3066.
- ¹⁹¹ M. Portnoy, Y. Ben-David, D. Milstein, *Organometallics* **1993**, 12, 4734-4735.
- ¹⁹² C. Gürtler, S. L. Buchwald, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3107-3112.
- ¹⁹³ In polaren Lösungsmitteln: R. R. Deshmukh, R. Rajagopal, K. V. Srinivasan, *Chem. Commun.* **2001**, 1544-1545.
- ¹⁹⁴ A. Diaz-Ortiz, P. Prieto, E. Vasquez, *Synlett* **1997**, 269-270.
- ¹⁹⁵ D. A. Winey, E. R. Thornton, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3102-3108.
- ¹⁹⁶ C. S. Marvel, C. G. Overberger, R. E. Allen, J. H. Saunders, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 736-738.
- ¹⁹⁷ R. W. Strassburg, R. A. Gregg, C. Walling, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 69, 2141-2143.
- ¹⁹⁸ J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504-519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508-524.
- ¹⁹⁹ A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2568-2570.
- ²⁰⁰ Möglich sind natürlich auch andere Abgangsgruppen, z. B. Triflate: G. T. Crisp, S. Papadopoulos, *Aust. J. Chem.* **1989**, 42, 279-285.

- ²⁰¹ Übersicht der möglichen Reaktionen mit Arylchloriden: V. Grushin, H. Alpers, *Chem. Rev.* **1994**, 1047-1062.
- ²⁰² T. H. Riermeier, A. Zapf, M. Beller, *Top. Cat.* **4**, **1997**, 301-309.
- ²⁰³ A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *270*, 115-120.
- ²⁰⁴ R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3509-3510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3307-3308.
- ²⁰⁵ A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *258*, 101-108.
- ²⁰⁶ C. Carbonneau, R. Frantz, J. O. Durand, G. F. Lanneau, R. J. P. Corriu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5855-5858.
- ²⁰⁷ Vergleich von Arylchloriden und Arylbromiden: N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449-7476.
- ²⁰⁸ R. Grigg, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4139-4142.
- ²⁰⁹ V. Böhm, W. Herrmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1017-1025.
- ²¹⁰ Es wird tatsächlich auch Wasser als Lösungsmittel verwendet: N. A. Bumagin, L. I. Sukhomlinova, T. P. Tolstaya, I. P. Beletskaya, *Dokl. Akad.* **1993**, *332*, 454-456.
- ²¹¹ Man glaubt gar nicht, was nicht alles an Liganden in Heck-Reaktionen eingesetzt wird, Bidentate erfreuen sich dabei besonderer Beliebtheit: W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3558-3563.
- ²¹² Nochmal Phosphorbidentatliganden, diesmal zur Heck-Kupplung von Arylchloriden: Y. Ben-David, M. Portnoy, M. Gozin, D. Milstein, *Organometallics* **1992**, *11*, 1995-1996.
- ²¹³ T. M. Bargar, T. Wilson, J. K. Daniel, *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 1583-1592.
- ²¹⁴ S. Kawata, S. Ashizawa, M. Hirama, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12012-12013.
- ²¹⁵ J. Li, X. Luo, Q. Wang, L. Zeng, I. King, T. W. Doyle, S. Chen, *Bioorg. Med. Lett.* **1998**, *8*, 3159-3164.
- ²¹⁶ In 2-Position mit einem 2-Iodpyridin: T. Sakamoto, H. Arakida, K. Edo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3547-3556.
- ²¹⁷ Als aufmerksamer Leser solcher Veröffentlichungen fragt man sich mitunter: Wer, zum Henker, braucht diese ganzen Zimtsäureester?
- ²¹⁸ A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10-11.
- ²¹⁹ J. Hall, D. Hüskens, R. Häner, *Nucleosides Nucleotides* **1997**, *16*, 1357-1368.
- ²²⁰ J. J. Bozell, C. E. Vogt, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2655-2657.
- ²²¹ Um mit HAL zu sprechen: „Dabei kann es sich nur um menschliches Versagen handeln.“, S. Kubrick, *2001-Odyssee im Weltraum*, MGM, **1968**.
- ²²² S. Shimad, M. Rao, M. Tanaka, *Organomet.* **2000**, *19*, 931-936.
- ²²³ Wäre z. B. so zugänglich: L. D. Ciana, A. Haim, *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 607-608.
- ²²⁴ H. Takalo, I. Hemmilä, T. Suvela, M. Latva, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 789-802.
- ²²⁵ S. Akiyama, S. Nakatsuji, K. Yoshida, K. Nakashima, T. Hagiwara, H. Tsuruta, T. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 361-362.
- ²²⁶ A. Janoksova, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1974**, 1858-1861.
- ²²⁷ M. P. Terpugova, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1975**, *24*, 2697-2699.
- ²²⁸ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.
- ²²⁹ T. Sakamoto, M. Shiraiwa, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1983**, 312-314.
- ²³⁰ S. J. Havens, P. M. Hergenrother, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1763-1765.
- ²³¹ G. W. Kabalka, L. Wang, R. M. Pagni, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8017-8028.
- ²³² M. Tsukayama, M. Kikuchi, Y. Kawamura, *Heterocycles* **1994**, *38*, 1487-1490.
- ²³³ L. Dulog, B. Körner, J. Heinze, J. Yang, *Liebigs. Ann.* **1995**, 1663-1671.
- ²³⁴ M. Klessinger, J. Michl, *Excited States and Photochemistry of Organic Molecules*, VCH, New York, **1995**, chpt. 1.
- ²³⁵ P. A. A. Klasener, J. C. Hanekamp, L. Brandsma, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1311-1321.
- ²³⁶ Die Umsetzung zur zinkorganischen Verbindung wurde umgangen: J. A. John, J. M. Tour, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15515-15534.
- ²³⁷ A. Burghart, L. H. Thoresen, J. Chen, K. Burgess, F. Bergström, L. Johansson, *Chem. Comm.* **2000**, 2203-2204.
- ²³⁸ V. Merz, W. Weith, *Chem. Ber.* **1877**, *10*, 746-765.
- ²³⁹ J.-A. Chen, C.-S. Lin, L. K. Liu, *J. Chin. Chem. Soc.* **1996**, *43*, 95-100.
- ²⁴⁰ P. Lulinski, L. Skulski, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 951-956.
- ²⁴¹ S. G. Yang, Y. H. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6051-6054.
- ²⁴² H. Takalo, J. Kankare, E. Häminen, *Acta Chem. Scan. B* **1988**, *42*, 448-454.
- ²⁴³ A. Samtleben, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1141-1148.
- ²⁴⁴ A. Dogan, *geplante Diplomarbeit*, Universität Kiel.
- ²⁴⁵ K. Orito, T. Hatakeyama, M. Takeo, H. Suginome, *Synthesis* **1995**, 1273-1277.
- ²⁴⁶ An einem sehr ähnlichen mehrfach methoxysubstituierten Aromaten: T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004-1015.

- ²⁴⁷ M. Kodomari, N. Amanokura, K. Takeuchi, S. Yoshitomi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 306-308.
- ²⁴⁸ H. Suzuki, A. Kondo, M. Inonyi, T. Ogawa, *Synthesis* **1986**, 121-122.
- ²⁴⁹ D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zord, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4321-4328.
- ²⁵⁰ Zur Darstellung von Bromiden und Iodiden: Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1960**, V/4.4.
- ²⁵¹ R. Singh, G. Just, *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 1327-1330.
- ²⁵² R. M. G. Roberts, F. Yawari, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2657-2662.
- ²⁵³ „Erwartungsgemäß erbärmlich!“: S. Brammer, *pers. Mitteilung*, **2000-2001**.
- ²⁵⁴ Öfter als mir lieb war, mußte ein zweites Mal `ne Säule angeworfen werden.
- ²⁵⁵ F. Diederich, P. J. Stang (ed.), *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, VCH, Weinheim, **1998**, chpt. 4.
- ²⁵⁶ T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803-815.
- ²⁵⁷ G. P. Roth, V. Farina, L. S. Liebeskind, E. Pena-Cabrera, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2191-2194.
- ²⁵⁸ J. Behling, K. Babiak, J. Ng, A. Campbell, R. Morreti, M. Koerner, B. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2641-2643.
- ²⁵⁹ E. Piers, M. A. Romero, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1215-1216.
- ²⁶⁰ T. Takeda, K. Matsunaga, Y. Kabasawa, T. Fujiwara, *Chem. Lett.* **1995**, 771-772.
- ²⁶¹ G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748-2749.
- ²⁶² Geht auch mit Mangansalzen: S. K. Kang, J.-S. Kim, S.-C. Choi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4208-4209.
- ²⁶³ V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *The Stille Reaction*, J. Wiley, New York, **1998**.
- ²⁶⁴ C. Niu, J. Li, T. W. Doyle, S.-H. Chen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6311-6318.
- ²⁶⁵ J. Li, S.-H. Chen, X. Li, C. Niu, T. W. Doyle, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 393-400.
- ²⁶⁶ Isomerisierung von Stilbazolen: Y. Iseki, E. Watanabe, A. Mori, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7313-7317.
- ²⁶⁷ S. A. Klyuchinskii, V. S. Zavgorodnii, A. A. Petrov, *J. Gen. Chem. USSR* **1983**, 2301-2305.
- ²⁶⁸ „Palladium kann alles!“: B. Meynhardt, *pers. Mitteilung*, bei jeder Gelegenheit **1997-1999**.
- ²⁶⁹ K. Kikukawa, H. Umekawa, F. Wada, T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1988**, 881-884.
- ²⁷⁰ J. Li, S. H. Chen, X. Li, C. S. Niu, T. W. Doyle, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 393-400.
- ²⁷¹ Zur Erinnerung: Die genaue Menge des eingesetzten Styrylstanans entzieht sich aufgrund mangelnder Reinheit der Bestimmung.
- ²⁷² M. Ishikura, M. Kamada, T. Ota, M. Terashima, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2475-2478.
- ²⁷³ E. A. Kuo, 14 weitere Leutchen und noch R. Westwood, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4608-4621.
- ²⁷⁴ S. Nishikawa, M. Sato, H. Kojima, C. Suzuki, N. Yamada, M. Inagaki, N. Kashimura, H. Mizuno, *J. Agri. Food.* **1996**, 1337-1342.
- ²⁷⁵ C. J. Chandler, L. W. Deady, J. A. Reiss, V. Tzimos, *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 1017-1019.
- ²⁷⁶ C. He, S. J. Lippard, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8245-8252.
- ²⁷⁷ P. L. Ferrarini, C. Mori, O. Livi, G. Biagi, A. M. Marini, *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 1053-1057.
- ²⁷⁸ T. J. Murray, S. C. Zimmerman, S. V. Kolotuchin, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 635-648.
- ²⁷⁹ E. Bullock, B. Gregory, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1632-1636.
- ²⁸⁰ P. Wipf, Y. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11678-11688.
- ²⁸¹ Ja, schuldig im Sinne der Anklage. Das war nicht wirklich geplant. Ich hab's einfach vergessen.
- ²⁸² C. He, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 184-185.
- ²⁸³ J. W. H. M. Uiterwijk, C. J. van Staveren, D. N. Reinhoudt, H. J. den Hertog, L. Kruijse, S. Harkema, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1575-1587.
- ²⁸⁴ C. He, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5225-5231.
- ²⁸⁵ C. He, J. L. DuBois, B. Hedman, K. O. Hodgson, S. J. Lippard, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1532-1535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1484-1487.
- ²⁸⁶ Für die Entfernung von Blei sind solche Vorschriften mit Reduktion durch Natriumborhydrid bekannt: R. Menif, D. Chen, A. E. Martell, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 4633-4639.
- ²⁸⁷ O. Doebner, W. v. Miller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2464-2472.
- ²⁸⁸ M. Conrad, L. Limpach, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 948-959.
- ²⁸⁹ A. M. Spivey, F. H. S. Curd, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2656-2662.
- ²⁹⁰ D. M. Bowen, R. W. Belfit, R. A. Walser, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4307-4311.
- ²⁹¹ R. M. Peck, R. K. Preston, H. J. Creech, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3984-3989.
- ²⁹² Y. Yamamoto, A. Yamagi, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1731-1737.
- ²⁹³ L. A. Mikeska, E. Q. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 2394-2396.
- ²⁹⁴ C. Karr, P. A. Estep, A. J. Papa, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 152-155.
- ²⁹⁵ Z. Song, M. Mertzman, D. L. Hughes, *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 17-21.
- ²⁹⁶ M. Seyhan, *Chem. Ber.* **1957**, 1386-1388.
- ²⁹⁷ L. Garuti, M. Roberti, A. Leoni, P. Brigidi, *Pharmazie* **1990**, *45*, 863-865.

²⁹⁸ J. Okubo, H. Shinozaki, T. Koitabashi, R. Yomura, *Bull. Chem. Soc.* **1998**, 71, 329-335.

²⁹⁹ Extinktion und Absorption (extinction and adsorbance) werden äquivalent benutzt:

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \varepsilon \cdot c \cdot d \quad \text{mit } I: \text{ Intensität des Lichtstrahls}$$

Genauerer kann nachgelesen werden, z. B.: M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**, Kap. 1.

³⁰⁰ Man erhält als Gleichung für die Kurvenanpassung:

$$A = \varepsilon_S \cdot [S]_b + (\varepsilon_{SHA} - \varepsilon_S) \cdot \left(-\frac{K \cdot ([S]_0 + [HA]_0)}{2 \cdot (1 - K)} \pm \sqrt{\frac{\left(\frac{K}{1 - K} \cdot ([S]_b + [HA]_b) \right)^2}{4} + \frac{K}{1 - K} [S]_b \cdot [HA]_b} \right)$$

³⁰¹ Natürlich mit den entsprechend umbenannten Konzentrationen.

³⁰² I. Leito, I. Kaljurand, I. A. Koppel, L. M. Yagupolskii, V. M. Vlasov, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7868-7874.

³⁰³ L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 96-103.

³⁰⁴ M. Charton, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1971**, 8, 235-317.

³⁰⁵ T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanismen und Theorie in der Organischen Chemie*, VCH, Weinheim, **1980**, Kap. 1.

³⁰⁶ C. Hansch, A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, J. Wiley & Sons, New York, **1979**.

³⁰⁷ Biphenylcarbonsäuren und 4-Aminobiphenyle: D. J. Byron, G. W. Gray, R. C. Wilson, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 831-840.

³⁰⁸ Phenylethynylcarbonsäuren: I. J. Solomon, R. Filler, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3492-3496.

³⁰⁹ Pyridine: H. H. Jaffe, G. O. Doak, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4441-4444.

³¹⁰ A. R. Katritzky, D. J. Short, A. J. Boulton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1516-1518.

³¹¹ A. R. Katritzky, P. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1511-1516.

³¹² Styrylpyridine: V. Mancini, P. Passini, S. Santini, *J. Chem. Soc., Perkin 2*, **1980**, 463-466.

³¹³ Berechnet aus den Literaturwerten⁸⁸ mit den oben angegebenen σ^+ -Werten, die Bestimmung von ρ erfolgte aus drei Werten (für H, OMe und NEt₂) mit einem Regressionskoeffizienten von 0.965.

³¹⁴ W. Kern, S. Iwabuchi, H. Sato, V. Böhmer, *Makromol. Chem.* **1979**, 180, 2539-2543.

³¹⁵ N. W. Alcock, R. G. Kingston, P. Moore, C. Pierpoint, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 1937-1943.

³¹⁶ Ausdrücklich **nicht** verwendet wurden solche nervtötenden Funktionen wie Autokorrektur, Autoformat, Rechtschreibprüfung und ungefähr weitere 40% dieses Machwerks (inkl. Karl Klammer).

³¹⁷ Der deutlich unterschiedliche R_f-Wert im Vergleich zu **13c** könnte in der unvollständigen Entfernung des Triethylamins begründet liegen.

³¹⁸ J. J. La Clair, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7676-7684.

³¹⁹ Mit Raumtemperatur ist hier die Temperatur eines schwülen Sommertages gemeint, wie er für Kieler Verhältnisse eher selten ist.

³²⁰ W. Riedl, *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 597, 148-152.

³²¹ M. Kodomari, H. Satoh, S. Yoshitomi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2093-2094.

³²² Bei geringfügig anderen Bedingungen und ausgehend vom bromierten Anilin: M. S. Wong, J. F. Nicoud, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6113-6116.

³²³ Mit geringfügig anderen Bedingungen: M. I. Al Hassan, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 395, 227-229.

³²⁴ V. Mourier, R. Waschbüsch, J. Carran, P. Savignac, *Synthesis* **1998**, 3, 271-274.

³²⁵ K. Bodendorf, R. Mayer, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 3554-3560.

³²⁶ L. Dulog, B. Körner, J. Heinze, J. Yang, *Liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem.* **1995**, 9, 1663-1672.

³²⁷ Zu solchen Bestimmungen fehlt das Schmelzpunktsbestimmungsgerät. Interessant ist jedoch noch anzumerken, daß selbiger Autor in einem zweiten Paper, welches direkt auf das hier zitierte folgt, den Schmelzpunkt mit 3°C angibt; anscheinend ist die Bestimmung dort auch nur über die Thermostatfunktion des Kühlschranks erfolgt: W. C. Rohde, *Makromol. Chem.* **1978**, 179, 1999-2009.

³²⁸ Diese Vorschrift unterscheidet sich in den Reaktionsbedingungen und der Palladiumquelle von der hier verwendeten: siehe Lit.¹⁴⁰

³²⁹ Dreifach chromatographiert, um letzte Reste des nicht umgesetzten Iodids **13c** zu entfernen.

³³⁰ Durch Vergleich mit ¹H-NMR-Werten für die geminale Zinnverbindung: A. J. Leusink, H. A. Budding, J. W. Marsman, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 285-289.

³³¹ C. Wolff, *persönliche Mitteilung*, **2001**.

³³² ¹H-NMR-Signallagen von unsubstituierten [1+1] und [2+2] Produkten: Siehe Lit²⁸⁶.

³³³ M. Weissenfels, B. Ulrici, *Z. Chem.* **1978**, *18*, 20-21.

³³⁴ A. C. Boicelli, R. Danieli, A. Mangini, L. Lunazzi, G. Placucci, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1973**, 1024-1027.

³³⁵ Eine kleine Belohnung für alle, die sich tapfer durch die Fußnoten gearbeitet haben. So ging es mir etwa vier Wochen vor dem Abgabetermin:



Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Ole Storm
Geburtsdatum/-ort: 31.7.1973 in Lüneburg
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1980-1986 Grundschule und Orientierungsstufe Adendorf
1986-1993 Johanneum Lüneburg
19.5.1993 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

10/1993-12/1998 Studium der Chemie (Diplom) an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
19.4.1996 Vordiplom
03-12/1998 Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. U. Lüning unter dem Titel: Auf dem Weg zu einem solvatochromen Konkaven Pyridin
11.12.1998 Diplom
seit 01/1999 Dissertation am Institut für Organische Chemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. U. Lüning

Praktika

07-08/1993 Praktikum in der Umweltanalytik (Organische Spurenstoffe, Schwermetalle, Schwermetallspecies) am Institut für Chemie der GKSS-Forschungszentrum GmbH, Geesthacht.
08-10/1996 Praktikum in der Atmosphärenanalytik (Quecksilberanalytik, Datenaufbereitung) beim Atmospheric Environment Service, Downsview, Ontario, Canada.

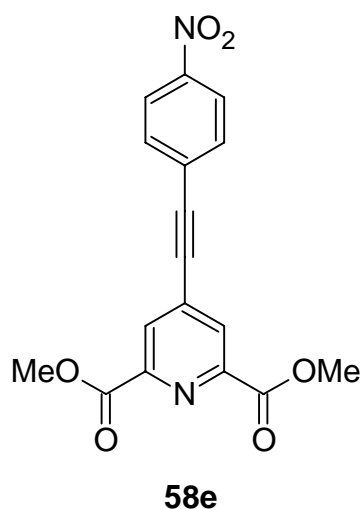
Tätigkeiten

seit 01/1999 wiss. Assistent am Institut für Organische Chemie im Organisch-Chemischen Praktikum für Fortgeschrittene I und II für Studierende der Chemie im Hauptstudium (Praktikum und Seminar).

Erläuterung der Ausklapptafel:

Auf der Ausklapptafel sind die am häufigsten diskutierten Verbindungen dieser Arbeit nochmal in der Übersicht zu sehen.

Kombiniert man anstelle der Platzhalter die entsprechenden Substituenten miteinander, so erhält man eine Zahl mit einem Buchstaben. Diese Kombination bezeichnet das jeweilige Molekül. z. B.



Um Mißverständnissen vorzubeugen, ist neben jedem Zahl-Substituenten noch die Variationsbreite der Buchstaben-Substituenten angegeben. Obwohl in dieser Arbeit viele der damit möglichen Kombinationen abgehandelt werden, sind doch nicht alle möglichen Kombinationen synthetisiert worden.

eigentlich **8**, aber mit einigen Substituenten andere Nummern

