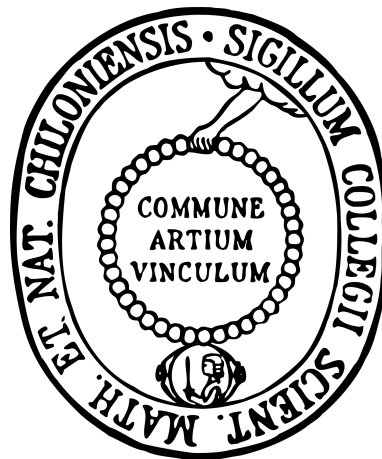


# Verzweigungs- und Kernbausteine für den supramolekularen Aufbau von Dendrimeren



## Dissertation

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

vorgelegt von

**Christiane Dethlefs**

Kiel 2010



Referent: Prof. Dr. U. Lüning

Korreferent: Prof. Dr. Th. K. Lindhorst

Tag der mündlichen Prüfung: 07.02.2011

Zum Druck genehmigt: 07.02.2011

gez. Prof. Dr. L. Kipp, Dekan





Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von  
Prof. Dr. Ulrich Lüning  
am Otto-Diels-Institut für Organische Chemie  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
im Zeitraum von September 2007 bis Dezember 2010 angefertigt.  
Teile der eigenen Diplomarbeit wurden übernommen.



# Danke!

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Ulrich Lüning für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die stets gute Betreuung und die vielen Aktivitäten bedanken, die diesen Arbeitskreis so besonders machen.

Den ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises möchte ich ebenfalls ganz herzlich danken: Für das familiäre Arbeitsklima, die zahlreichen wissenschaftlichen oder privaten Gespräche, die schönen Tagungen, die täglichen Mensagänge, die einzigartigen Freitage, die vielen Partys und lustigen Kaffeerunden.

Ein besonderer Dank gilt meinen vorigen und jetzigen Laborkollegen. Ich habe mich immer sehr wohl gefühlt und bin gern zur Arbeit gekommen. Für die tolle Zusammenarbeit, die uneingeschränkte Hilfsbereitschaft sowie viele lustige Labortage möchte ich mich besonders bei „meinen Jungs“ Tim Reimers, Vittorio Saggiomo und Frank Schleef sowie bei Mirja Oldefest bedanken.

Meinen F3-Praktikantinnen Julia Schottenheim und Christina Rutz, sowie Thomas Weyrich, danke ich für die engagierte Mitarbeit.

Für das gewissenhafte Korrigieren meiner Arbeit möchte ich mich bei Tim Reimers, Jens Eckelmann, Philipp Otte und Dr. Dennis Stoltenberg bedanken. Jens Eckelmann danke ich für den Informationsaustausch sowie die Zusammenarbeit an gemeinsamen Projekten und Hauke Kobarg für die Durchführung der NMR-Titrationsen.

Bei den Mitarbeitern des Institutes möchte ich mich unter anderem für die Anfertigung zahlreicher Spektren, die Versorgung mit Chemikalien oder Reinigungsmitteln sowie das Überlassen von THW Kiel-Karten bedanken.

Den Mitarbeitern des Anorganischen Institutes danke ich für das Anfertigen der Elementaranalysen und Dr. Christian Näther für das Erstellen der Röntgenstruktur.

Ich danke meinen Freunden und Kollegen, dass sie auch außerhalb der Uni immer ein offenes Ohr für mich hatten. Besonders Melanie Zindler, Beatrix Seidlhofer und Elena Antonova, die mich das Studium und die Promotionszeit über begleitet haben.

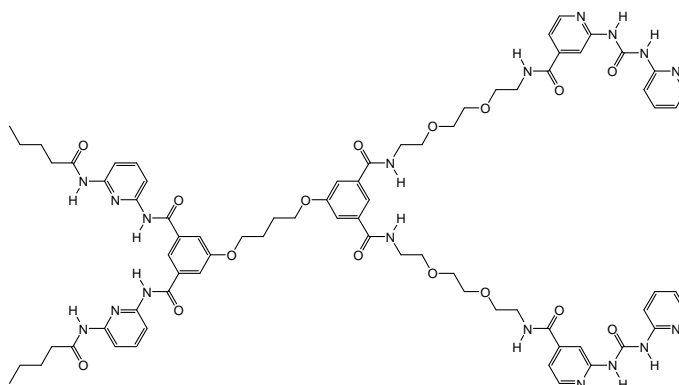
Meinen Eltern und meiner Schwester bin ich besonders zu Dank verpflichtet. Sie haben immer an mich geglaubt und mich in jeder Hinsicht unterstützt. Dafür danke ich Ihnen von ganzem Herzen!



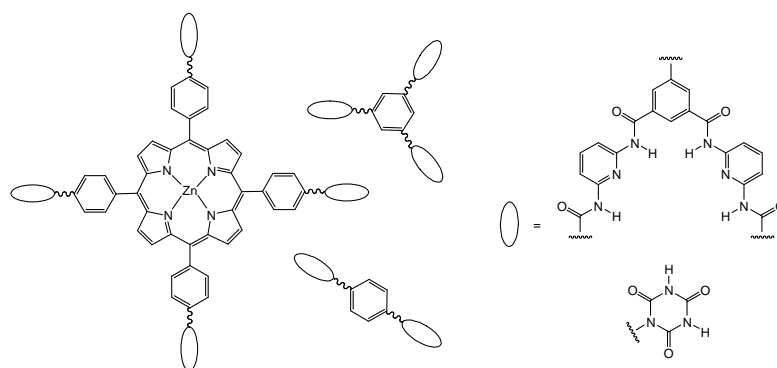
## Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation wurden verschiedene Bausteine für den supramolekularen Aufbau von Dendrimeren synthetisiert.

Mehrere Dipyridylharnstoffe des Wasserstoffbrückenmusters ADDA, (ADDA)<sub>2</sub>-Einheiten sowie Hamilton-Rezeptoren mit dem Motiv DAD<sup>+</sup>DAD wurden über verschiedene Reaktionswege synthetisiert. Durch Veretherung zweier dieser Bausteine konnte erstmals eine Verzweigungseinheit, bestehend aus einem Hamilton-Rezeptor und einer (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit, dargestellt und isoliert werden.



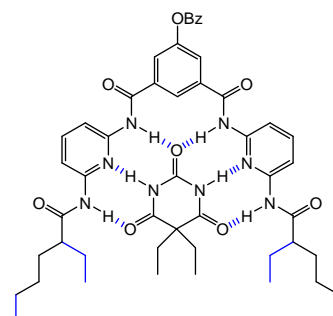
Des Weiteren konnten diverse vierfach, dreifach und zweifach substituierte Kerne synthetisiert werden. Als zentrale Bausteine dienen Porphyrine, Benzolcarbonsäuren und Di- bzw. Trihydroxybenzole, die jeweils mit



Hamilton-Rezeptoren oder Isocyanursäuren umgesetzt wurden.

Durch den Einsatz von verzweigten Alkylresten, Ethylenglycolketten oder Funktionalitäten wie Ether und Ester konnte eine verbesserte Löslichkeit einzelner Bausteine erreicht werden.

Weiterhin wurden Assoziationskonstanten von Wirt-Gast-Komplexen über die Änderung der chemischen Verschiebung (<sup>1</sup>H-NMR-Titration), die Diffusions-NMR-Spektroskopie und die Isotherme Titrationskalorimetrie bestimmt. Die Bindekonstanten zwischen verschiedenen Hamilton-Rezeptoren und Barbital lagen im Bereich von  $35 \cdot 10^3$  bis  $90 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ . Bei Rezeptoren mit sterisch anspruchsvolleren Substituenten war lediglich eine geringe Abnahme der Konstante zu verzeichnen. Zusätzlich wurden 4:1-Komplexe und 2:1-Komplexe untersucht.

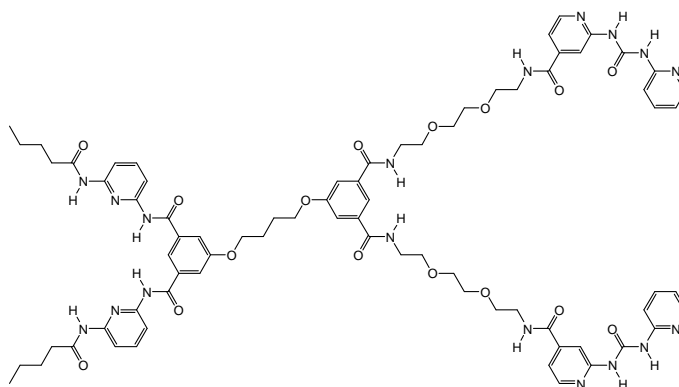




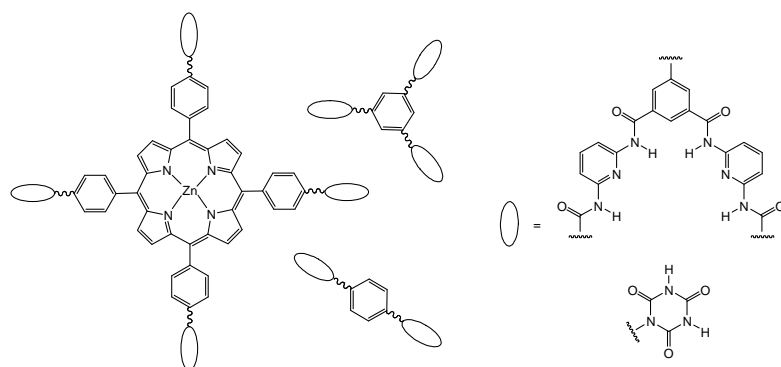
## Abstract

Several building blocks were synthesized for the assembly of supramolecular dendrimers.

The synthesis of various dipyriddyurea derivatives (hydrogen bond pattern ADDA), molecules containing two ADDA binding sites and Hamilton receptors (DAD<sup>2</sup>DAD pattern) were carried out using different reaction pathways. For the first time, the connection of these building blocks resulted in an isolable branching unit for dendrimers, containing a Hamilton receptor and an (ADDA)<sub>2</sub> unit.



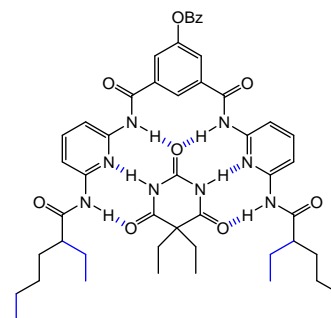
Furthermore, several cores with four, three or two substituents were synthesized. Porphyrines and benzenes with carboxylic acid or hydroxyl groups were used as centers and were substituted with Hamilton receptors or isocyanuric acid derivatives.



The solubility of some building blocks could be increased using branched

alkyl chains, ethyleneglycols or functional groups like ethers and esters.

Investigations of host-guest systems were carried out using chemical induced shift (<sup>1</sup>H NMR titration), NMR diffusion experiments and isothermal titration calorimetry. Association constants of different Hamilton receptors with barbital gave values between 35 · 10<sup>3</sup> and 90 · 10<sup>3</sup> M<sup>-1</sup>. Only a slight decrease was detected for more sterically hindering substituents. In addition, first measurements were performed for 4:1 and 2:1 complexes.







## Abkürzungen

Ar	Aryl
Ausb.	Ausbeute
ber.	berechnet
dest.	destilliert
br.	breit (NMR)
Bz	Benzoyl
CI	Chemische Ionisation
d	Dublett (NMR)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DDQ	2,3-Dicyano-5,6-dichloroparabenzochinon
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray Ionisation
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GPC	Gel-Permeations-Chromatographie
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium Hexafluorophosphat
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IR	Infrarot

i. Vak.	im Vakuum
Lit.	Literatur
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation
m	Multiplett (NMR)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
org.	organisch
proz.	prozentig
Py	Pyridin
Pyr	Pyrrol
quint	Quintett (NMR)
$R_f$	Retentionsfaktor
Raumtemp.	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
Schmp.	Schmelzpunkt
sext	Sextett (NMR)
t	Triplett (NMR)
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
trock.	trocken
wässr.	wässrig

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Supramolekulare Chemie .....	1
1.2 Wasserstoffbrückenbindung .....	4
1.2.1 Definition .....	4
1.2.2 Multiple Wasserstoffbrücken .....	6
1.3 Dendrimere .....	10
1.3.1 Definition, Darstellung und Anwendung .....	10
1.3.2 Supramolekulare Dendrimere .....	15
2. Aufgabenstellung .....	21
3. Synthesen .....	25
3.1 Synthese der ADDA-Erkennungsdomäne .....	25
3.1.1 Darstellung der Harnstoffderivate .....	25
3.1.2 Darstellung der Guanosinderivate .....	34
3.2 Synthese der (ADDA) <sub>2</sub> -Bausteine .....	38
3.2.1 Verknüpfung zweier ADDA-Erkennungsdomänen .....	38
3.2.2 Alternativer Aufbau der (ADDA) <sub>2</sub> -Bausteine .....	43
3.3 ITC, NMR-CIS und NMR-Diffusions-Experimente zur Bestimmung der Assoziationskonstanten von Wasserstoffbrücken-Komplexen .....	55
3.4 Synthese der Isocyanursäurederivate .....	87
3.5 Synthese der Verzweigungseinheit .....	91
3.5.1 Vorversuche Hamilton-Rezeptor .....	91
3.5.2 Vorversuche Isocyanursäure .....	96
3.5.3 Darstellung der Verzweigungseinheit .....	98
3.6 Synthese der Kernbausteine .....	103
3.6.1 Darstellung der vierfach substituierten Kerne .....	103
3.6.2 Darstellung der dreifach substituierten Kerne .....	118
3.6.3 Darstellung der zweifach substituierten Kerne .....	123
4. Untersuchung der Wirt-Gast-Komplexe .....	127

4.1	Isotherme Titrationskalorimetrie .....	128
4.1.1	DAD <sup>2</sup> DAD · ADA <sup>2</sup> ADA-Komplexe.....	129
4.1.2	ADA <sup>2</sup> ADA · (DAD <sup>2</sup> DAD) <sub>2</sub> · ADA <sup>2</sup> ADA-Komplex.....	132
4.1.3	DAAD · (ADDA) <sub>2</sub> · DAAD-Komplex .....	132
4.2	<sup>1</sup> H-NMR-Titration .....	134
4.2.1	ADA <sup>2</sup> ADA · DAD <sup>2</sup> DAD-Komplexe.....	135
4.2.2	DAAD · (ADDA) <sub>2</sub> · DAAD-Komplex .....	135
4.3	Diffusions-NMR-Spektroskopie .....	136
4.3.1	ADA <sup>2</sup> ADA · DAD <sup>2</sup> DAD-Komplexe.....	137
4.3.2	DAAD · (ADDA) <sub>2</sub> · DAAD-Komplex .....	137
4.4	Isocyanursäure-Porphyrine .....	138
4.5	Axiale Liganden für Isocyanursäure-Porphyrine.....	142
5.	Zusammenfassung.....	148
6.	Ausblick.....	154
7.	Hinweise zum experimentellen Teil.....	161
7.1	Geräte .....	161
7.1.1	IR-Spektroskopie .....	161
7.1.2	Schmelzpunktsbestimmung .....	161
7.1.3	NMR-Spektroskopie.....	161
7.1.4	Massenspektrometrie.....	162
7.1.5	Elementaranalysen .....	162
7.1.6	Gel-Permeations-Chromatographie .....	162
7.1.7	Isotherme Titrationskalorimetrie.....	162
7.1.8	Flash-Aufreinigungssystem.....	162
7.2	Chemikalien .....	163
8.	Synthesen .....	167
8.1	Allgemeine Anmerkungen .....	167
8.2	ADDA-Erkennungsdomäne .....	168
8.2.1	2-Aminoisonicotinsäuremethylester (2).....	168
8.2.2	N-(4-Methoxycarbonylpyrid-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)-harnstoff (5).....	168

8.2.3	<i>N</i> -{4-[ <i>N</i> -(8-Amino-3,6-dioxaoctyl)-aminocarbonyl]-pyrid-2-yl]- <i>N</i> - (pyrid-2-yl)-harnstoff (7) .....	169
8.2.4	<i>N</i> -(4-Hydroxycarbonyl-pyrid-2-yl)- <i>N'</i> -(pyrid-2-yl)-harnstoff (8) .....	170
8.2.5	<i>N</i> -(4-[5-Hydroxy-3-oxapentoxycarbonyl]-pyrid-2-yl)- <i>N'</i> -(pyrid-2-yl)- harnstoff (10).....	170
8.2.6	2-Aminoisonicotinsäure-(5-hydroxy-3-oxapentyl)-ester (13) .....	171
8.2.7	2-Aminoisonicotinsäure-(5- <i>tert</i> -butyldimethylsiloxy-3-oxapentyl)- ester (14).....	173
8.2.8	4-Methylbenzolsulfonsäure-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-ester (18) .....	174
8.2.9	2-Aminoisonicotinsäure-[5-(4-methylphenoxy)-3-oxapentoxyl]- ester (19).....	174
8.2.10	2-Aminoisonicotinsäure-3-(hydroxypropyl)-ester (22) .....	175
8.2.11	2-Aminoisonicotinsäure-3-(trimethylsiloxypropyl)-ester (23) .....	176
8.2.12	2-Aminoisonicotinsäure-(3-brompropyl)-ester (25).....	177
8.2.13	<i>N</i> -[4-(3-Brompropyloxycarbonyl)-pyrid-2-yl]- <i>N'</i> -(pyrid-2-yl)- harnstoff (26).....	178
8.3	(ADDA) <sub>2</sub> -Bausteine.....	180
8.3.1	5-(Benzoyloxy)isophthalsäure (37) .....	180
8.3.2	5-(Benzoyloxy)isophthalsäuredichlorid (38) .....	181
8.3.3	5-Benzoyloxy- <i>N,N'</i> -bis(8-{[2-(pyrid-2-yl-aminocarbonylamino)- pyrid-4-yl]-carbonylamino}-3,6-dioxaoctyl)-isophthalsäurediamid (40).....	182
8.3.4	5-Hydroxy- <i>N,N'</i> -bis(8-{[2-(pyrid-2-yl-aminocarbonylamino)-pyrid- 4-yl]-carbonylamino}-3,6-dioxaoctyl)-isophthalsäurediamid (41) .....	184
8.3.5	5-Hydroxyisophthalsäure-bis(5-hydroxy-3-oxapentyl)-ester (42) .....	186
8.3.6	3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (45) .....	186
8.3.7	3,5-Bis(3-hydroxypropoxy)-benzoesäuremethylester (46) .....	187
8.3.8	3,5-Bis(3-brompropoxy)-benzoesäuremethylester (49).....	188
8.3.9	3,5-Bis{3-[(2-amino-pyrid-4-yl)-carbonyloxy]-propoxy}- benzoesäure-methylester (50) .....	189
8.3.10	3,5-Bis(3-{[2-(pyrid-2-yl-aminocarbonylamino)-pyrid-4-yl]- carbonyloxy}-propoxy)-benzoesäuremethylester (51) .....	191
8.3.11	1,3-Bis( <i>tert</i> -butyldimethylsiloxy)-5-( <i>tert</i> - butyldimethylsilyloxymethyl)-benzol (53) .....	192

8.3.12	1-( <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxymethyl)-3,5-dihydroxybenzol (54).....	193
8.3.13	1-( <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxymethyl)-3,5-bis(3-hydroxypropoxy)-benzol (55).....	194
8.3.14	3,5-Bis{3-[(2-amino-pyrid-4-yl)-carbonyloxy]-propoxy}-1-( <i>tert</i> -butyldimethylsiloxymethyl)-benzol (56).....	195
8.3.15	3,5-Bis{3-[(2-amino-pyrid-4-yl)-carbonyloxy]-propoxy}-benzylalkohol (57).....	196
8.3.16	1-( <i>tert</i> -Butyldiphenylsiloxymethyl)-3,5-dihydroxybenzol (58).....	197
8.3.17	1,3-Bis{3-[(2-amino-pyrid-4-yl)-carbonyloxy]-propoxy}-5-( <i>tert</i> -butyldiphenylsiloxymethyl)-benzol (59).....	198
8.4	Isocyanursäurederivate .....	200
8.4.1	1-(10-Bromdecyl)-isocyanursäure (67) .....	200
8.4.2	1-Nitrobiuret (69).....	200
8.4.3	1-(3-Hydroxypropyl)-biuret (71).....	201
8.4.4	1-(3-Hydroxypropyl)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion (72).....	201
8.4.5	1-(5-Hydroxy-3-oxapentyl)-biuret (74).....	202
8.4.6	1-(5-Hydroxy-3-oxapentyl)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion (75).....	203
8.5	Verzweigungseinheit .....	205
8.5.1	5-(3-Hydroxypropoxy)- <i>N,N'</i> -bis(6-pentanoylaminopyridin-2-yl)-isophthalsäurediamid (76).....	205
8.5.2	5-(4-Brombutoxy)- <i>N,N'</i> -bis(6-pentanoylaminopyridin-2-yl)-isophthalsäure-diamid (77).....	206
8.5.3	5-(Hept-6-enyloxy)- <i>N,N'</i> -bis(6-pentanoylaminopyridin-2-yl)-isophthalsäurediamid (78).....	207
8.5.4	5-Hydroxyisophthalsäuredimethylester (79).....	209
8.5.5	5-(3-Brompropoxy)-isophthalsäuredimethylester (80).....	209
8.5.6	1-( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-carbonyl)-3,5-bis( <i>tert</i> -butyldimethylsiloxy)-benzol (82).....	211
8.5.7	3,5-Bis( <i>tert</i> -butyldimethylsiloxy)-benzoesäurechlorid (83) .....	212
8.5.8	5-{3,5-Bis[(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl)-aminocarbonyl]-phenoxy}butoxy}- <i>N,N'</i> -bis(8-{[2-(pyrid-2-ylaminocarbonylamino)-pyrid-4-yl]-carbonylamino}-3,6-dioxaoctyl)-isophthalsäurediamid (88).....	213

8.6 Kernbausteine .....	215
8.6.1 5,10,15,20-Tetrakis[4-(methoxycarbonyl)phenyl]porphyrin (91).....	215
8.6.2 5,10,15,20-Tetrakis[4-(methoxycarbonyl)phenyl]porphyrinzink(II) (92) .....	216
8.6.3 5,10,15,20-Tetrakis[4-(hydroxycarbonyl)phenyl]porphyrinzink(II) (93).....	217
8.6.4 5,10,15,20-Tetrakis[4-(hydroxycarbonyl)phenyl]-porphyrin (95).....	217
8.6.5 5,10,15,20-Tetrakis[4-(chlorcarbonyl)phenyl]-porphyrin (96) .....	219
8.6.6 5,10,15,20-Tetrakis{4-[3,5-bis(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl-aminocarbonyl)-phenyloxycarbonyl]phenyl}-porphyrin (97).....	220
8.6.7 5,10,15,20-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)-porphyrin (99) .....	221
8.6.8 5,10,15,20-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrinzink(II) (100).....	221
8.6.9 5,10,15,20-Tetrakis[4-(4-brombutoxy)-phenyl]porphyrinzink(II) (101).....	222
8.6.10 5,10,15,20-Tetrakis{4-[4-(1,3,5-triazin-2,4,6-trion-1-yl)butoxy]-phenyl}porphyrinzink(II) (102) .....	223
8.6.11 1,8-Dibrom-3,6-dioxaoctan (104) .....	224
8.6.12 5,10,15,20-Tetrakis{4-(8-brom-3,6-dioxaoctoxy)phenyl}porphyrinzink(II) (105) .....	225
8.6.13 5,10,15,20-Tetrakis{4-[8-(1,3,5-triazin-2,4,6-trion-1-yl)-3,6-dioxaoctoxy]-phenyl}porphyrinzink(II) (106) .....	227
8.6.14 Trimesinsäure-tris[3,5-bis(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]-ester (108) .....	229
8.6.15 Trimesinsäure-tris{3,5-bis[6-(2-ethylhexanoylamino)-pyrid-2-yl-aminocarbonyl]-phenyl}-ester (109) .....	231
8.6.16 1,3,5-Tris(4-brombutoxy)-benzol (112) .....	232
8.6.17 1,3,5-Tris[4-(1,3,5-triazin-2,4,6-trion-1-yl)butoxy]-benzol (113).....	233
8.6.18 Terephthalsäure-bis[3,5-bis(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]-ester (115) .....	234
8.6.19 Terephthalsäure-bis{3,5-bis[6-(2-ethylhexanoylamino)-pyrid-2-yl-amino-carbonyl]-phenyl}-ester (116) .....	236
8.6.20 1,4-Bis(4-brombutoxy)-benzol (118) .....	237
8.6.21 1,4-Bis[4-(1,3,5-triazin-2,4,6-trion-1-yl)]-benzol (119) .....	238
8.7 Wirt-Gast Komplexe .....	238

8.7.1 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin (126).....	238
8.7.2 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrinzink(II) (127).....	239
9. Kristallstrukturdaten .....	240
10. Literaturverzeichnis .....	249



# **THEORETISCHER TEIL**



## 1. Einleitung

### 1.1 Supramolekulare Chemie

Die Chemiker PEDERSEN, LEHN und CRAM, erhielten im Jahre 1987 den Nobelpreis für die „*Entwicklung und Verwendung von Molekülen mit strukturspezifischen Wechselwirkungen von hoher Selektivität*“. Sie wurden für ihre Arbeit auf dem Gebiet der supramolekularen Chemie ausgezeichnet, die LEHN als „Chemie jenseits des Moleküls“ bezeichnete.<sup>[1]</sup> Während in der molekularen Chemie einzelne Atome durch kovalente Bindungen miteinander verbunden werden, stehen in der supramolekularen Chemie die nicht-kovalenten Wechselwirkungen im Vordergrund. Durch die Zusammenlagerung von Verbindungen entstehen sogenannte Übermoleküle,<sup>[2]</sup> die genau wie die kovalent aufgebauten Moleküle gut definierte Eigenschaften besitzen.

Wie in vielen Bereichen der Chemie dient auch der supramolekularen Chemie die Natur häufig als Vorbild. Außerdem lassen sich viele biologische Prozesse durch synthetische Modellverbindungen besser verstehen. Ein viel untersuchtes System war in den 1960er Jahren das Cyclodepsipeptid Valinomycin, welches in seinem Hohlraum Kaliumionen bindet und diese durch die Zellmembran in die Mitochondrien transportiert.<sup>[3,4]</sup> Forscher versuchten analoge Rezeptoren zu synthetisieren, um den Ionentransport zu untersuchen und für andere Systeme nutzbar zu machen. Aufbauend auf den von PEDERSEN<sup>[5]</sup> präsentierten Kronenethern entwickelte LEHN 1968 die ersten Cryptanden.<sup>[6,7]</sup> Bei diesen Wirtmolekülen handelt es sich um bimakrocyclische oder polymakrocyclische Liganden, die wie ihr natürliches Vorbild selektiv Kationen im Hohlraum binden können.

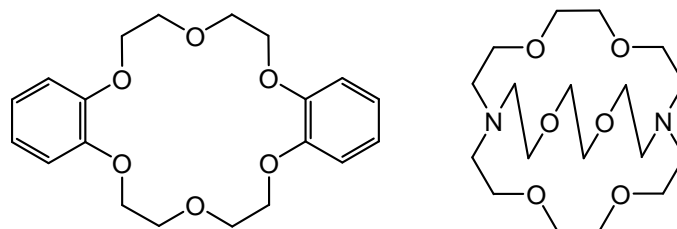


Abbildung 1.1: Rezeptoren für die Bindung von Kationen. Links: Kronenether nach PEDERSEN<sup>[5]</sup>, Rechts: Cryptand nach LEHN<sup>[6]</sup>.

Nach der erfolgreichen Bindung kationischer Gäste wurden verschiedenste Rezeptoren entwickelt, z.B. Systeme für die Erkennung von tetraedrischen Substraten, Ammonium-Ionen oder Anionen.<sup>[8]</sup> Enthält der Rezeptor neben der Bindestelle weitere reaktive Funktionalitäten können auch supramolekulare Reagenzien bzw. Katalysatoren synthetisiert werden.<sup>[1]</sup>

Die Partner, die durch zwischenmolekulare Kräfte zusammengehalten werden, bezeichnet man als „Wirt“ und „Gast“. Bei einem Wirt handelt es sich meist um ein großes Molekül oder Aggregat, das Gäste, wie Kationen, Anionen oder kleinere Moleküle binden kann. Zudem unterscheidet man zwischen Cavitanden und Clathranden bzw. zwischen der Bildung homogener und heterogener Komplexe. Während Cavitanden intramolekulare Hohlräume besitzen, haben Clathranden extramolekulare Hohlräume, die sich zwischen zwei oder mehreren Spezies befinden. Durch die Einlagerung eines Gastes in diese Hohlräume entstehen Einschlussverbindungen, sogenannte Cavitare bzw. Clathrate. Werden Gäste jedoch durch elektrostatische Wechselwirkungen an einen Wirt gebunden, spricht man allgemein von einem Komplex.<sup>[8]</sup>

Die Wirt-Gast-Chemie vereint verschiedene historische Konzepte, die unabhängig voneinander veröffentlicht wurden. So führte EHRlich 1906 das Prinzip der biologischen Rezeptoren ein und FISCHER legte mit seinem Schlüssel-Schloss-Prinzip den Grundstein für die Molekulare Erkennung, indem er zeigte, dass solch eine Bindung selektiv sein muss.<sup>[9]</sup>

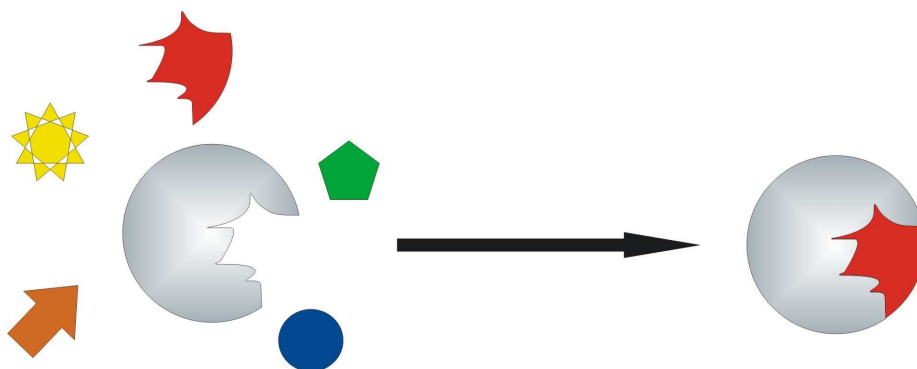


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung der selektiven Bildung eines Komplexes durch komplementäre Erkennungsdomänen.

Bei der Assoziation eines Gastes an einen Wirt handelt es sich somit erst um molekulare Erkennung, wenn diese Bindung auf dem Prinzip der Komplementarität beruht.<sup>[1]</sup> Ein molekularer Rezeptor sollte Bindungsstellen mit definierten elektronischen Eigenschaften besitzen, die komplementär zu denen des Gastes sind. Dazu zählen beispielsweise die Polarität oder die Abfolge von Wasserstoffbrücken-Donoren und -Akzeptoren. Zudem sollte der Rezeptor eine möglichst große Kontaktfläche besitzen, wie es bei konkaven Verbindungen mit Hohlräumen der Fall ist. Von Vorteil ist auch eine gewisse Präorganisation des Wirtes. Wenn bei der Komplexierung eines Gastes keine Konformationsänderung des Wirtes notwendig ist, führt dies zu einer höheren freien Energie des Komplexierungsvorganges, da nur der energetisch günstige Prozess der Bindung eine Rolle spielt.<sup>[8]</sup> Ohne diese Präorganisation muss erst Energie aufgewendet werden, um das Molekül bzw. die Erkennungsdomäne in die für die Bindung geeignetste Konformation zu überführen.

Für die Bildung eines Komplexes können zahlreiche nicht-kovalente Wechselwirkungen im Bereich von 0-200 kJ/mol eine Rolle spielen. Darunter sind Ion-Ion-, Ion-Dipol- und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, sowie Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen,  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung, van der Waals-Kräfte, hydrophobe Effekte und Wasserstoffbrückenbindungen. Beispiele für Wechselwirkungen, an denen Ionen beteiligt sind, sind die bereits erwähnten Kronenether, die über die freien Elektronenpaare am Sauerstoff eine Bindung zu einem Metallkation ausbilden können oder generell Systeme mit koordinativen Bindungen. Dipol-Dipol-Wechselwirkungen findet man unter anderem bei Carbonylverbindungen und die  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung ist ein Phänomen aromatischer Systeme.<sup>[8]</sup> Eine wichtige Rolle spielen in der supramolekularen Chemie die Wasserstoffbrückenbindungen, welche im folgenden Abschnitt näher erläutert werden.

## 1.2 Wasserstoffbrückenbindung

### 1.2.1 Definition

Die Wasserstoffbrückenbindung zählt zu den bedeutendsten nicht-kovalenten Bindungstypen, und seit über 80 Jahren beschäftigen sich Naturwissenschaftler mit ihren vielseitigen Eigenschaften. Bevor es eine genaue Bezeichnung für diese Art von Wechselwirkungen gab, berichtete NERNST bereits im Jahre 1892 von einer schwachen Wechselwirkung zwischen Molekülen, die Hydroxylgruppen enthielten.<sup>[10]</sup> Weitere Beschreibungen folgten unter anderem von WERNER<sup>[11]</sup>, LATIMER<sup>[12]</sup> und HUGGINS<sup>[13]</sup>, bis der Begriff „Wasserstoffbrückenbindung“ 1939 in dem Buch „Die Natur der chemischen Bindung“ von PAULING eingeführt wurde.<sup>[14]</sup> Demnach handelt es sich um ein Assoziat zwischen einem Molekül mit einer polaren X-H-Bindung und einem Molekül, das nichtbindende Elektronenpaare an einem Atom Y trägt. Meist handelt es sich bei X und Y um elektronegative Atome wie Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel oder Halogene. Inzwischen sind außerdem Systeme bekannt, in denen C-H-Bindungen oder  $\pi$ -Systeme Wasserstoffbrückenbindungen eingehen können.<sup>[15]</sup>



Abbildung 1.3: Schematische Darstellung einer Wasserstoffbrückenbindung.

Im Allgemeinen spricht man bei der Wasserstoffbrückenbindung von einer gerichteten elektrostatischen Wechselwirkung von 4-120 kJ/mol, bedingt durch den Dipolcharakter der X-H-Bindung.<sup>[8]</sup> Tatsächlich handelt es sich um ein Zusammenspiel mehrerer Energiebeiträge unterschiedlicher Natur. Vor allem bei kurzer Entfernung der Bindungspartner treten Phänomene wie die Delokalisierung von Elektronen in den Vordergrund. Schon PAULING postulierte, dass die Wasserstoffbrücke einen geringen kovalenten Anteil besitzt.<sup>[14]</sup> Welche genaue Rolle die einzelnen Beiträge spielen, ist bis heute unklar. Sicher ist jedoch, dass es auf Grund der Wechselwirkungen zwischen X-H und Y zu einer Veränderung der Elektronendichte am Wasserstoffatom kommt. Dies ermöglicht den Nachweis dieser Bindung mit Hilfe verschiedener analytischer Methoden.<sup>[15]</sup> Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum erkennt man eine meist deutliche Tieffeldverschiebung des entsprechenden

Protonensignals und auch in der Schwingungsspektroskopie ist eine Verschiebung der Wellenzahl der X-H-Streckschwingung zu erkennen. Außerdem lassen sich in manchen Fällen Röntgenbeugung oder ESI- bzw. MALDI-Massenspektrometrie zum Nachweis einsetzen.

Die vielen neuen Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte führten dazu, dass die International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) 2010 eine aktuelle Definition der Wasserstoffbrückenbindung veröffentlichte.<sup>[16]</sup>

*„Die Wasserstoffbrücke ist eine anziehende Wechselwirkung zwischen einem Wasserstoffatom eines Moleküls oder Molekülfragments X-H, wobei X elektronegativer ist als H, und einem Atom oder einer Atomgruppe in dem gleichen oder in einem anderen Molekül, bei dem sich eine Bindungsbildung nachweisen lässt.“*

Da es sich bei der Wasserstoffbrücke um ein komplexes System mit verschiedenen Einflüssen handelt, wurde die Definition durch Kriterien und Charakteristika unterstützt bzw. ergänzt, die hier nicht weiter diskutiert werden sollen.

Wasserstoffbrückenbindungen sind aus dem Alltag oder der belebten und unbelebten Natur nicht wegzudenken. Ihre Bedeutung lässt sich an dem bekanntesten Wasserstoffbrückensystem, dem Wasser, anschaulich erklären. Jedes Wassermolekül ist über Wasserstoffbrücken mit weiteren Wassermolekülen verbunden, und sie können sich in diesem Netzwerk nicht unabhängig voneinander bewegen. Somit bedarf es viel Energie, um das Wasser in einen gasförmigen Zustand zu überführen, und es kommt zu einer starken Erhöhung des Siedepunktes.<sup>[17]</sup> Ohne die Wasserstoffbrückenbindung würde der Siedepunkt im negativen Grad-Celsius-Bereich liegen und somit kein flüssiges Wasser auf der Erde existieren, sondern nur gasförmiger Wasserdampf.

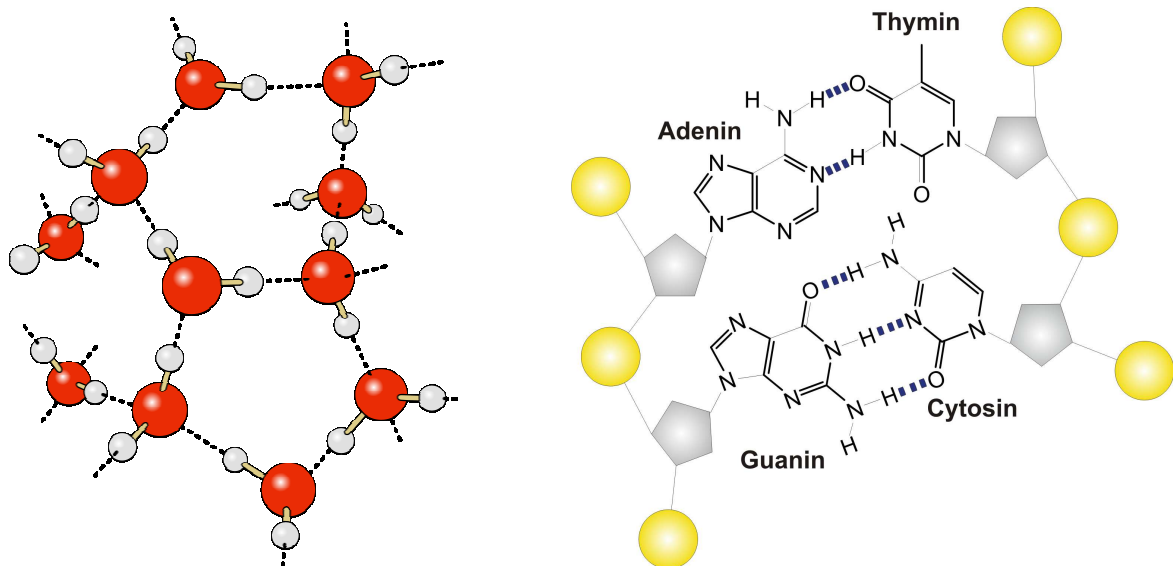


Abbildung 1.4: Wasserstoffbrückenbindungen in der Natur. Links: vernetzte Wassermoleküle,<sup>[18]</sup> Rechts: DNA-Basenpaarung.

Auch in vielen anderen Bereichen der Natur bzw. Biologie spielt diese zwischenmolekulare Wechselwirkung eine entscheidende Rolle, wie z. B. bei der Erkennung der DNA-Basenpaare, der Ligand-Rezeptor-Bindung, der Enzymkatalyse oder der Bildung von  $\alpha$ -Helix- und  $\beta$ -Faltblattstrukturen.<sup>[19]</sup> Wasserstoffbrückenbindungen kommen vor allem bei der Festlegung einer bestimmten Konformation oder Struktur zum Tragen, auch wenn die im vorigen Abschnitt erwähnten zusätzlichen nicht-kovalenten Wechselwirkungen nicht außer Acht gelassen werden dürfen.

### 1.2.2 Multiple Wasserstoffbrücken

Einfache und zweifache Wasserstoffbrückenbindungen treten am häufigsten auf. Viele funktionelle Gruppen mit Heteroatomen wie Alkohole, Amine oder Carbonsäuren sind in der Lage auf diese Art mit anderen Molekülen wechselzuwirken oder Homodimere zu bilden. Meist sind diese einzelnen Wasserstoffbrückenbindungen auf Grund ihrer geringen Stabilität nicht von direktem Nutzen für den Aufbau größerer Systeme.<sup>[15]</sup> Die Stabilität solcher Komplexe lässt sich durch das Ausnutzen der Kooperativität mehrerer Wasserstoffbrückenbindungen erhöhen. JORGENSEN postulierte, dass diese Kooperativität nicht nur von der Anzahl der Bindungen abhängt, sondern zusätzlich von sekundären Wechselwirkungen



beeinflusst wird (Abbildung 1.5).<sup>[20,21]</sup> Damit sind elektrostatische Anziehung und Abstoßung benachbarter Donoren (D) oder Akzeptoren (A) gemeint, wie sie in Assoziaten mit mehrfachen Wasserstoffbrückenbindungen vorkommen.

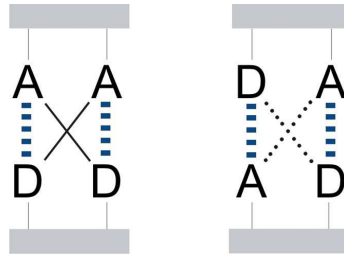


Abbildung 1.5: Schematische Darstellung der sekundären Wechselwirkungen. Links: stabilisierende bzw. attraktive Wechselwirkungen, Rechts: destabilisierende bzw. repulsive Wechselwirkungen.

Das Konzept der sekundären Wechselwirkungen wurde in Arbeiten von ZIMMERMAN anhand von dreifachen Wasserstoffbrückensystemen überprüft.<sup>[22]</sup> Komplexe aus alternierenden Wasserstoffbrückenmotiven ADA · DAD wurden mit Komplexen der Erkennungsmuster AAD · DDA und AAA · DDD verglichen, in denen positive sekundäre Wechselwirkungen auftreten können. <sup>1</sup>H-NMR-Titrations in deuteriertem Chloroform zeigten, dass sich die Assoziationskonstante durch diese Wechselwirkung tatsächlich stark erhöhen lässt, von 70 M<sup>-1</sup> im alternierenden System auf 10<sup>5</sup> M<sup>-1</sup> im Komplex AAA · DDD. Die von JORGENSEN aufgestellte These konnte somit bestätigt werden. Die Werte der Assoziationskonstanten stimmten zudem mit der von SCHNEIDER entwickelten empirischen Formel für die Stärke einer Wasserstoffbrückenbindung überein.<sup>[23]</sup> Demnach setzt sich die Bindungsstärke aus den Beiträgen der eigentlichen Wasserstoffbrückenbindungen von je 1.88 kcal/mol und dem Betrag an stabilisierenden oder destabilisierenden sekundären Wechselwirkungen von je ± 0.7 kcal/mol zusammen.

Inzwischen wurden auch zahlreiche Erkennungsdomänen veröffentlicht, die vier Wasserstoffbrücken ausbilden können. Die ersten Systeme von MEIJER basierend auf Pyrimidinonderivaten zeigten oft Selbstkomplementarität, was die Aggregationsprozesse erschwerte.<sup>[24-26]</sup> Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen führten zur Stabilisierung verschiedener Tautomere und einer Präorganisation des Erkennungsmusters. Die dadurch gebildeten Homodimere wurden für den Aufbau von supramolekularen Polymeren eingesetzt. Ähnliche Systeme wurden später von

ZIMMERMAN synthetisiert und untersucht. Durch die Bildung mehrere tautomerer Formen entstanden auch hier verschiedene Homodimere (Abbildung 1.6) mit Assoziationskonstanten im Bereich von  $10^5 \text{ M}^{-1}$ , die ebenfalls für die Polymersynthese verwendet wurden.<sup>[27]</sup>

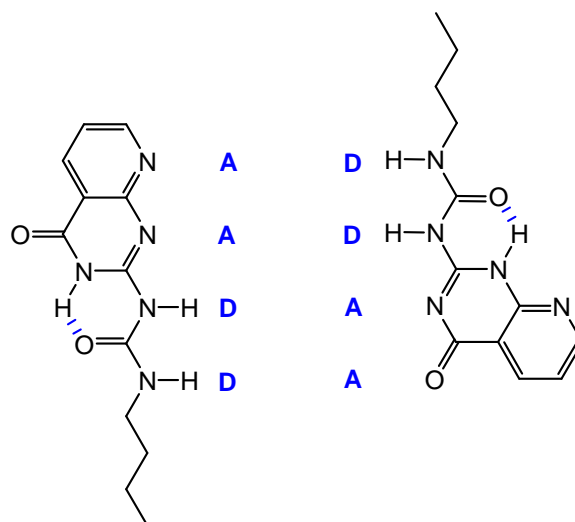


Abbildung 1.6: Beispiel für selbstkomplementäre Tautomere nach ZIMMERMAN.<sup>[27]</sup>

Die Bildung von Homodimeren ist nicht bei jedem System erwünscht bzw. von Vorteil, da sie in Konkurrenz zu der eigentlichen Komplexbildung mit einem anderen komplementären Molekül stehen kann. Um die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden, bedarf es Erkennungsdomänen, die nicht zur Bildung von Tautomeren neigen.

Die ersten nicht-selbstkomplementären Heterodimere mit vier Wasserstoffbrückenbindungen wurden 1998 von LÜNING beschrieben (Abbildung 1.7).<sup>[28]</sup> Die Komplexe aus 2,7-Bis(acylamino)-1,8-naphthyridinen und Dipyridylharnstoffen ergaben Assoziationskonstanten zwischen  $16$  und  $2000 \text{ M}^{-1}$ , wobei der stärkste Komplex zwischen den beiden Systemen ohne sterisch anspruchsvolle Substituenten gebildet wurde.<sup>[29]</sup> Der im Vergleich zu den eben erwähnten dreifachen Wasserstoffbrückenmustern geringere Wert der Assoziationskonstante lässt sich unter anderem durch die zwei destabilisierenden sekundären Wechselwirkungen dieses Systems erklären. Um Komplexe mit vier Wasserstoffbrückenbindungen zu synthetisieren, die höhere Assoziationskonstanten aufweisen, müsste die Zahl an repulsiven sekundären Wechselwirkungen verringert werden.

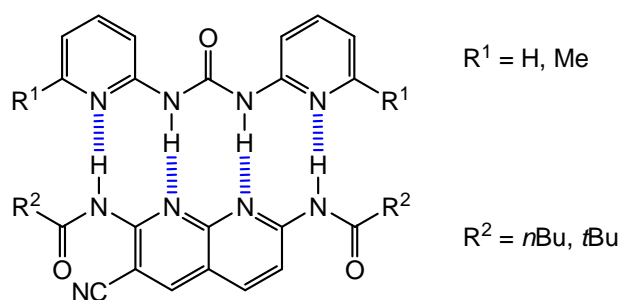


Abbildung 1.7: Heterodimer mit vier Wasserstoffbrückenbindungen nach LÜNING.<sup>[28]</sup>

Ein idealer Komplex wäre somit das System AAAA · DDDD mit ausschließlich stabilisierenden Wechselwirkungen. Erste Synthesen hierzu wurden bereits in der Arbeitsgruppe LÜNING durchgeführt und sind Gegenstand aktueller Forschung.<sup>[30,31]</sup> ZIMMERMAN berichtete zudem über alternative ADDA · DAAD-Komplexe, die Assoziationskonstanten von  $10^7$  bis  $10^8 \text{ M}^{-1}$  aufwiesen. Im Unterscheid zu den bisher verwendeten Dipyridylharnstoffen wurden als ADDA-Komponenten Harnstoffe ausgehend von Guanin- oder Guanosinderivaten eingesetzt, die keine konkurrierenden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden.<sup>[32,33]</sup> Neben den oben beschriebenen linearen Erkennungsdomänen findet man in der Literatur gewinkelte Wasserstoffbrückensysteme, wie den sogenannten Hamilton-Rezeptor (Abbildung 1.8). Dabei handelt sich um ein Isophthalsäurederivat, das komplementäre Moleküle über sechs Wasserstoffbrückenbindungen binden kann.<sup>[34]</sup> Die untersuchten makrozyklischen Systeme ergaben mit Barbitursäurederivaten Assoziationskonstanten von  $10^5 \text{ M}^{-1}$ , trotz alternierender Donor-Akzeptor-Sequenz.<sup>[35]</sup> Inzwischen sind viele nicht-makrozyklische Derivate des Hamilton-Rezeptors bekannt, die für den Aufbau supramolekularer Strukturen eingesetzt werden.<sup>[36-38]</sup>

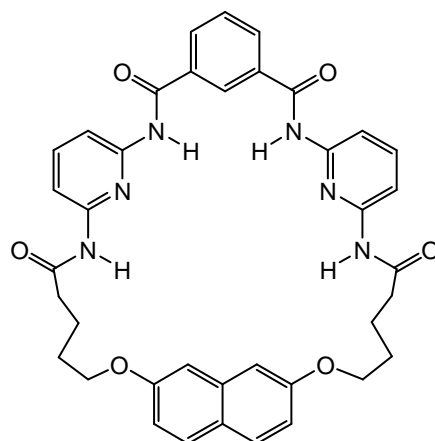


Abbildung 1.8: Erster makrozyklischer Hamilton-Rezeptor.<sup>[34]</sup>

## 1.3 Dendrimere

### 1.3.1 Definition, Darstellung und Anwendung

Die Entwicklung und Untersuchung dendritischer Moleküle ist seit den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts sowohl an Universitäten als auch in der Industrie von großem Interesse. Dieses noch relativ junge Forschungsgebiet ist auf die theoretischen Arbeiten von FLORY aus dem Jahre 1941 zurückzuführen, der sich mit dem Potential verzweigter Netzwerke beschäftigte.<sup>[39]</sup> Auf Grund der damals begrenzten synthetischen und vor allem analytischen Möglichkeiten wurde der erste Vorläufer eines Dendrimers erst 1978 von VÖGTLE veröffentlicht.<sup>[40]</sup> Er verknüpfte Mono- und Diamine mit Propylenamin-Spacern, wobei jedes Stickstoffatom als zweifache Verzweigungsstelle diente. Durch repetitive Reaktionsschritte entstand so ein regelmäßig verzweigtes Molekül. Seine sogenannten „Kaskaden-Moleküle“ (siehe Abbildung 1.9) prägen noch heute die Literatur und waren Anstoß für viele weitere Arbeiten. Der Begriff Dendrimer wurde erst ein Jahr später durch die Arbeiten von TOMALIA eingeführt.<sup>[41,42]</sup> Über eine Michael-Addition von Methylacrylat an Ammoniak und anschließende Reaktion mit Ethylendiamin schuf er einen Grundbaustein, aus dem durch Wiederholung der Reaktionsschritte Poly(amidoamide) als vielfach verästelte Gebilde entstanden. Dieses an Baumkronen erinnernde Aussehen gab der Stoffklasse der Dendrimere ihren Namen, der sich aus den griechischen Worten dendron (Baum) und meros (Teil) zusammensetzt. In der Natur existieren noch weitere Beispiele dendritischer Strukturen, wie Nervenzellen, Eiskristalle oder Flussläufe.

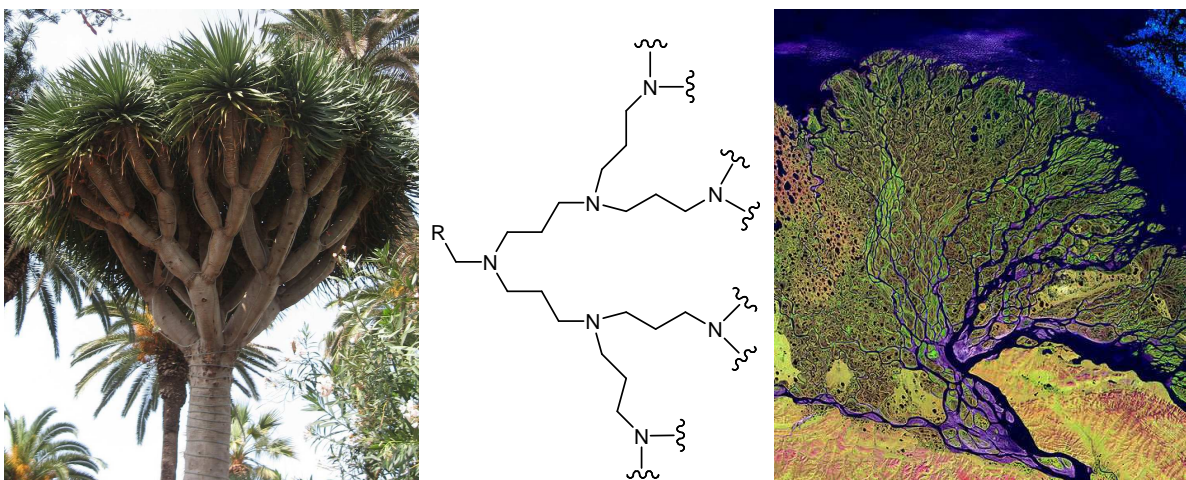


Abbildung 1.9: Links: Drachenbaum (*Dracaena draco*) auf den Kanarischen Inseln<sup>[43]</sup>, mitte: schematische Darstellung eines Kaskadenmoleküls, rechts: Flussdelta der Lena in Sibirien<sup>[44]</sup>.

Nicht viel später präsentierten NEWKOME<sup>[45]</sup> und FRÉCHET<sup>[46]</sup> hochverzweigte Arborol- bzw. Polyarylether-Systeme, und bis heute ist die Zahl der Veröffentlichungen zu Darstellung und Eigenschaften von Dendrimeren nahezu exponentiell angestiegen.

Das gesteigerte Interesse machte es notwendig, dendritische Moleküle genauer zu definieren und zu benennen. Generell kann man wiederholt verzweigte Moleküle in Cascadane, Dendrimere und hyperverzweigte Polymere unterteilen. Bei den Cascadanen handelt es sich um defektfreie monodisperse Moleküle, die nur aus gleichartigen Bausteinen aufgebaut sind. Die Dendrimere umfassen die annähernd perfekten Systeme, die ebenfalls Monodispersität aufweisen können. Als dritte Gruppe werden die polydispersen Verbindungen zusammengefasst, die über nicht-iterative Prozesse unregelmäßige Strukturen ausbilden.<sup>[47,48]</sup>

Prinzipiell lassen sich dendritische Moleküle mit Hilfe der IUPAC-Nomenklatur benennen, sie wird jedoch mit steigender Komplexität der Verbindungen immer unübersichtlicher. Vorschläge für eine verbesserte Dendrimer-Nomenklatur wurden von NEWKOME und VÖGTLE gemacht, in denen man wichtige Informationen, wie die Generationszahl, wiederfinden kann.<sup>[47]</sup>

Die Struktur eines Dendrimers lässt sich in drei Bereiche einteilen. In der Mitte befindet sich ein Kernbaustein, der mehrere Funktionalitäten besitzt. Daran gebunden sind Verzweigungsbausteine, die regelmäßige Schichten bzw. Generationen ausbilden, gefolgt von den Endgruppen, die die Peripherie des Dendrimers darstellen.

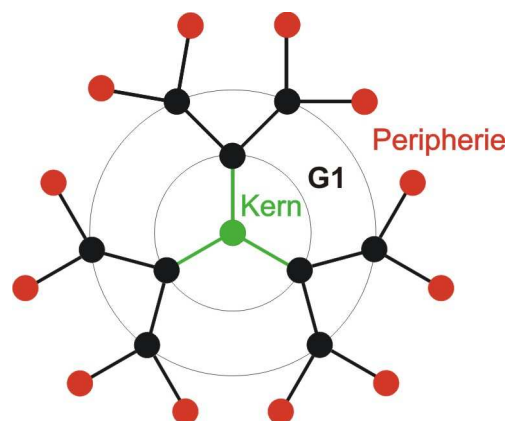


Abbildung 1.10: Schematischer Aufbau eines Dendrimers.

Von der Art und Struktur der Peripherie hängen viele Eigenschaften, wie die Löslichkeit, Flexibilität oder Stabilität ab, welche sich mit dem exponentiellen Anstieg der Endgruppen verstärken. Die Anzahl  $n_G$  der Endgruppen in der G-ten Generation lässt sich berechnen, aus der Funktionalität des Kerns ( $F_k$ ), der Funktionalität der Verzweigungseinheit ( $F_v$ ) und der Generation des Dendrimers (G):

$$n_G = F_k(F_v-1)^G$$

Aber auch die anderen Bausteine können Eigenschaften beeinflussen, wie die Größe des Dendrimers oder die Aufnahme von Gastmolekülen.

Bei der Darstellung von Dendrimern unterscheidet man prinzipiell zwischen der divergenten und der konvergenten Synthese (Abbildung 1.11).<sup>[47-49]</sup> Bei der divergenten Synthese wird von einem Kernbaustein ausgegangen, der mehrere reaktive Stellen besitzt. Dieser wird anschließend kovalent mit einem Verzweigungsbaustein verknüpft, so dass ein Dendrimer erster Generation entsteht. Die funktionelle Gruppe, die mit dem Kern reagiert, sollte sich von den anderen Funktionalitäten der Verzweigungseinheit unterscheiden, bzw. diese sollten zunächst entsprechend geschützt werden. Andernfalls würde man ein Gemisch aus vielen verschiedenen Produkten erhalten. Die Darstellung höherer Generationen erfolgt durch die schrittweise Verknüpfung der jeweiligen Endgruppen mit neuen Monomeren. Der Grad der Verzweigung hängt dabei von der Anzahl an reaktiven Stellen der Verzweigungseinheiten ab. Vorteil dieser Synthesemethode ist unter anderem die Darstellung hochmolekularer Dendrimere durch automatisierte Prozesse. Nachteil ist das Auftreten von Strukturdefekten beim Erreichen einer gewissen Grenzgeneration. Mit zunehmender Anzahl der Endgruppen können sie nicht mehr quantitativ zur nächsten Generation umgesetzt werden, zudem ist die Abtrennung der dabei entstehenden Nebenprodukte auf Grund ihrer Ähnlichkeit schwierig.

Die konvergente Synthese beginnt mit der Darstellung von Teilstücken, den sogenannten Dendronen. Sie setzen sich aus mehreren Monomeren zusammen, die kovalent miteinander verknüpft werden. Auch hier spielt der Einsatz von Schutzgruppen bzw. Aktivierung der funktionellen Gruppen eine wichtige Rolle, um Nebenprodukte zu umgehen. Die fertigen Dendronen werden im Anschluss an den Kern gebunden und bilden so ein Dendrimer definierter Größe. Nachteil dieser

Methode ist, dass durch die sterische Hinderung im letzten Reaktionsschritt nur kleinere Dendrimere dargestellt werden können. Dafür treten bei der konvergenten Synthese die erwähnten Strukturdefekte selten auf. Ein weiterer Vorteil ist die einfachere Aufarbeitung bzw. Abtrennung der Nebenprodukte, da sich die einzelnen Komponenten in ihrer Masse stärker unterscheiden.

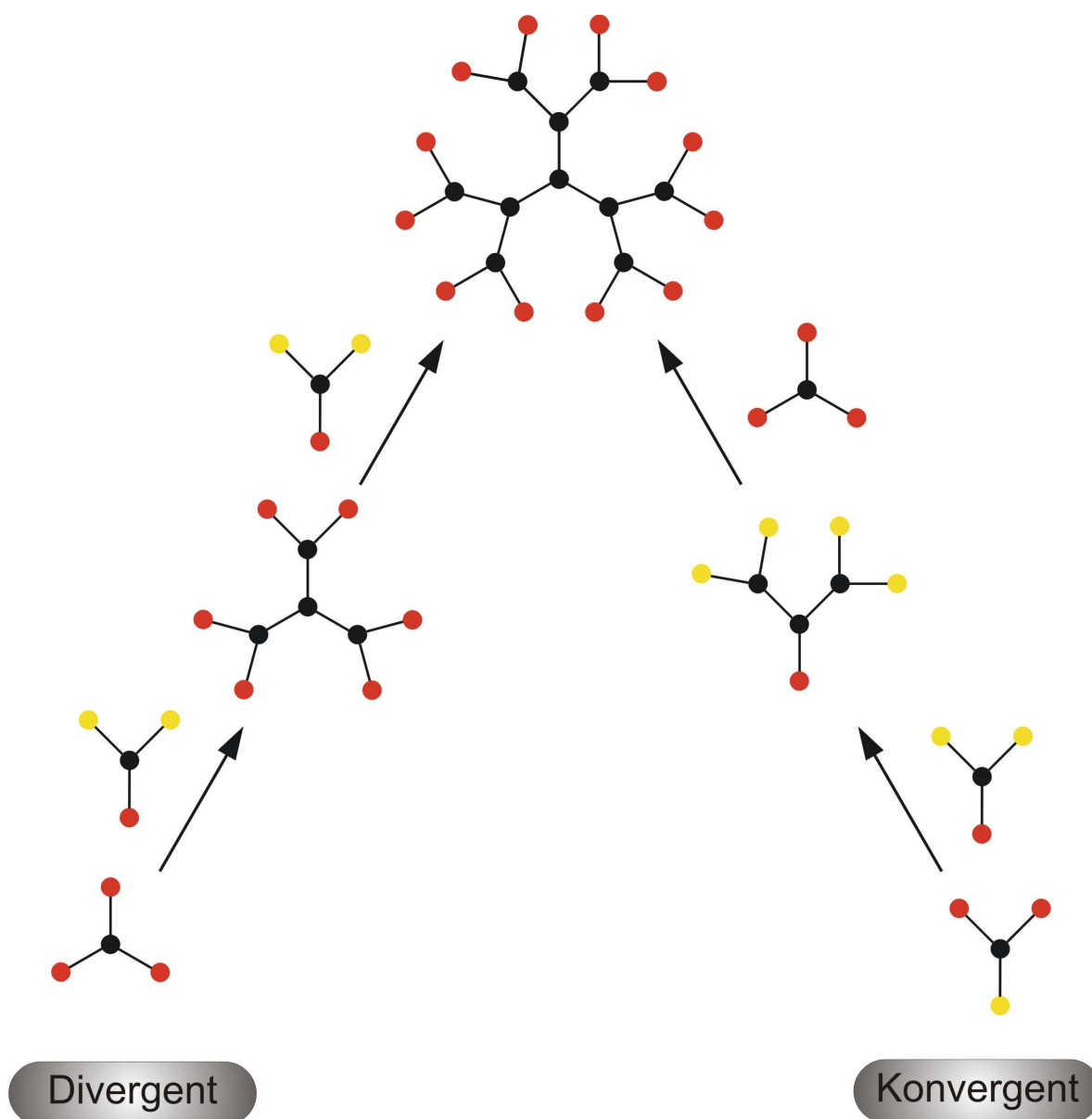


Abbildung 1.11: Schematische Darstellung des divergenten und konvergenten Syntheseweges.

Neben den beiden klassischen Synthesewegen sind in der Literatur weitere Methoden aufgezeigt worden, um Dendrimere darzustellen. Ein Ansatz ist die Verknüpfung der divergenten mit der konvergenten Synthese. Bei dieser



Zweistufenmethode wird ein Dendron über die konvergente Synthese dargestellt und mit einem sogenannten Hyperkern verbunden - ein Dendrimer niedrigerer Generation, das über die divergente Reaktion dargestellt wurde. Mit Hilfe dieser Methode lassen sich auf Grund verschiedener Verzweigungseinheiten in Kern und Dendron Schicht-Blockdendrimere darstellen. Sie weisen eine hohe Anzahl an Generationen auf und sind monodispers. Als weitere Strategien zum Aufbau von Dendrimeren seien die Festphasen-Synthese und der Aufbau über Metallkomplexe genannt.<sup>[47]</sup>

Anwendung finden Dendrimere vor allem im Bereich der Biomedizin. Zum einen wegen der Möglichkeit, Größe, Struktur und Hohlräume gezielt anzupassen, zum anderen wegen der Vervielfältigung von Funktionalitäten durch die hohe Anzahl an Endgruppen. Bekannt ist beispielsweise der Transport von Cytostatika mit Hilfe von Dendrimeren in Tumorzellen. Da diese einen niedrigeren pH-Wert als gesunde Zellen aufweisen, können Wirkstoffe, die im Inneren oder an der Peripherie der Dendrimere gebunden sind, gezielt freigesetzt werden (Abbildung 1.12). Dadurch und durch die Entwicklung wasserlöslicher Dendrimere treten immer weniger Nebenwirkungen bei der Behandlung auf.<sup>[50]</sup> Besonderes Interesse weckt die Entwicklung eines auf Dendrimeren basierenden Präventionsmittels gegen HIV, welches sich bereits in der Testphase befindet.

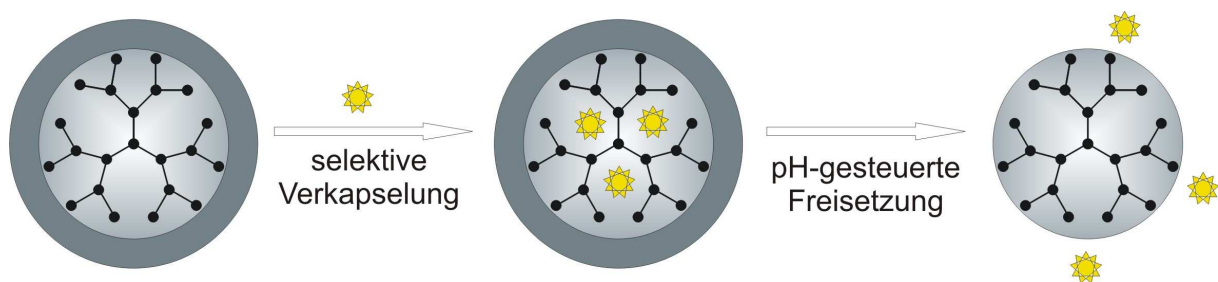


Abbildung 1.12: Schematische Darstellung eines dendritischen Wirkstofftransporters.

In der medizinischen Diagnostik werden Dendrimere unter anderem als Kontrastmittel im Magnetresonanz-Imaging-Verfahren eingesetzt, eine Methode, die beispielsweise Blutgefäße oder Organe sichtbar machen kann. Die neuen Kontrastmittel bestehen aus Lysin-Dendronen mit Gadoliniumkomplexen an der Peripherie. Sie weisen zum einen eine hohe Stabilität bzw. Verweildauer auf, zum anderen können sie durch die Niere ausgeschieden werden und sind somit weniger toxisch als andere im Vorfeld eingesetzte Verbindungen.<sup>[51]</sup>



Des Weiteren finden Dendrimere Einsatz als Phasentransferkatalysatoren oder in palladiumkatalysierten Reaktionen wie der Heck-Kupplung.<sup>[52]</sup> Von Vorteil sind bei diesen Reaktionen vor allem die Variationsmöglichkeiten an den Endgruppen, die Abschirmung des katalytischen Zentrums (bei endodendrimerer Fixierung des Katalysators am Kern) und die hohe thermische Stabilität. In der Pigmentindustrie werden dendritische Moleküle als Nanokapseln für Farbstoffe verwendet oder als Additiv in trockenen Tonerverbindungen. Durch die regelmäßige Struktur des Dendrimers kann der Toner gleichmäßig auf dem Papier verteilt werden und ein Verlaufen der Farbe ist auf Grund der Größe des Dendrimers erschwert.<sup>[47]</sup>

### 1.3.2 Supramolekulare Dendrimere

Dendrimere spielen auch in der Supramolekularen Chemie eine wichtige Rolle, vor allem in der Molekularen Erkennung oder der Selbstassoziation von Monomeren zu größeren Systemen.<sup>[53]</sup>

Bereits TOMALIA berichtete, dass Dendrimere ab der vierten Generation häufig eine globuläre Struktur annehmen und große Hohlräume aufweisen.<sup>[53]</sup> Diese sphärischen, dreidimensionalen Gebilde sind in gewisser Weise mit einem globulären Protein vergleichbar und dementsprechend kann Wirt-Gast-Chemie an der Peripherie oder im Inneren durchgeführt werden. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von *exo*- oder *endo*-Rezeptoren. MEIJER veröffentlichte beispielsweise die Synthese einer unimolekularen dendritischen Micelle, die polare Moleküle einlagern und so in unpolaren Lösungsmitteln lösen konnte.<sup>[54]</sup> Die Bindung von Gästen in den Hohlräumen eines Dendrimers ist oft unspezifisch und unkontrolliert, kann aber durch die Einführung von hydrophoben Kernen, Metallionen oder Wasserstoffbrückendonoren bzw. -akzeptoren gesteuert werden.

Die Einführung von Wasserstoffbrückenmustern in Dendrimere erfolgte vor allem auf Grund anderer bereits gut untersuchter, auf Wasserstoffbrücken basierender Wirt-Gast-Systeme. Ein Dendrimer mit eingebautem Erkennungsmuster wurde von NEWKOME durch die Verwendung einer Pyridin-Diamid-Einheit realisiert (siehe Abbildung 1.13).<sup>[55]</sup> Dieser Wirt mit dem Bindungsmotiv DAD ist in der Lage, Imide oder Barbiturate zu binden. Bei Dendrimern höherer Generation wurde diese Bindung jedoch durch konkurrierende Wasserstoffbrückenbindungen gestört.

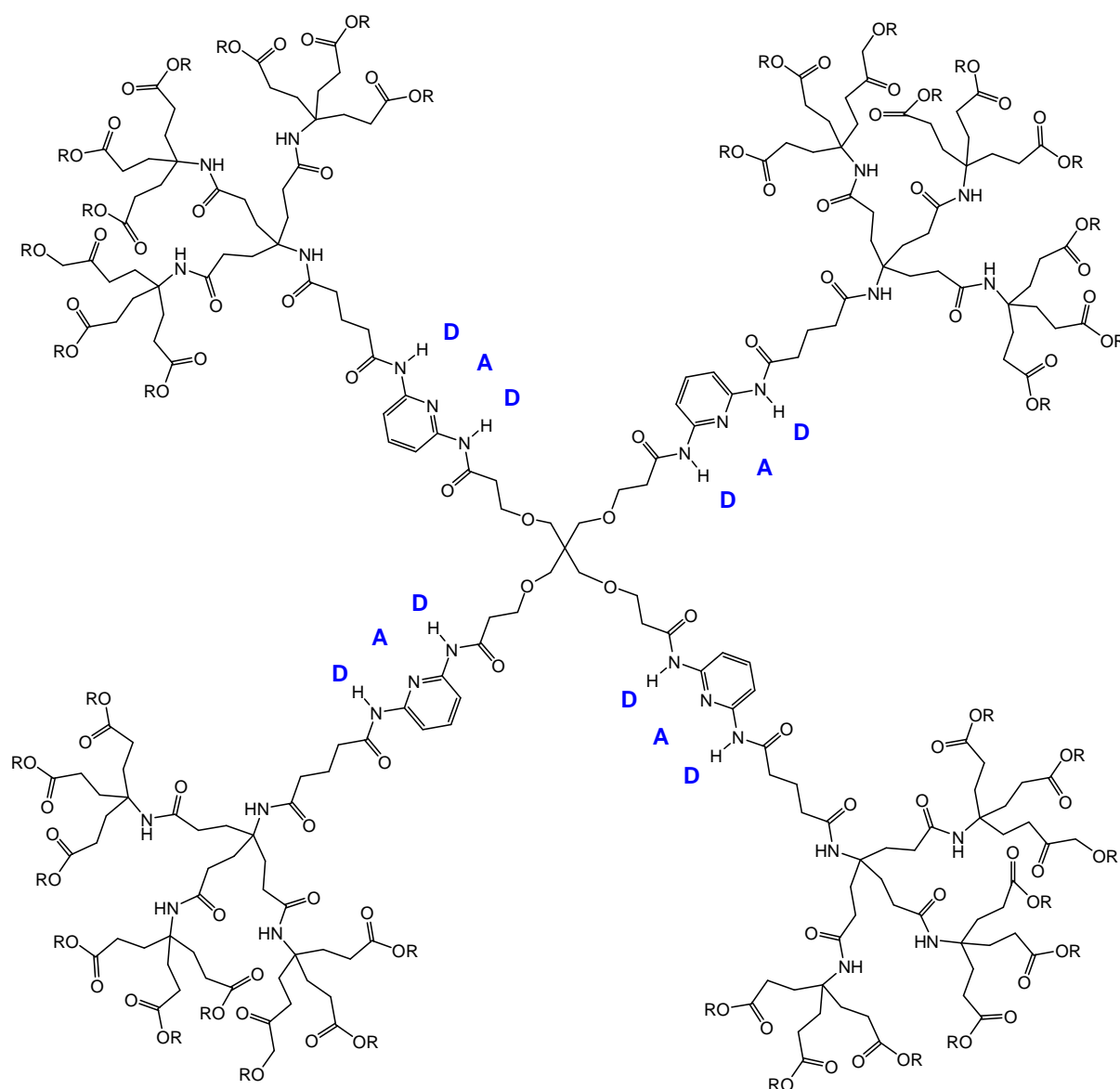


Abbildung 1.13: Dendritischer Wirt mit vier DAD-Erkennungsmustern.<sup>[55]</sup>

Eine andere Art von *endo*-Rezeptoren erhält man durch die Einführung von Metallzentren in Dendrone oder Kernbausteine. So findet man in der Literatur Beispiele für Dendrimere mit Ruthenium-Terpyridin-Komplexen<sup>[56]</sup> oder solche zwischen Phenanthrolinen und Metallen wie Kupfer oder Eisen.<sup>[51]</sup> DIEDERICH berichtete über die Synthese von Zink- bzw. Eisen-Porphyrinen mit Amino-Triester-Dendronen als Modell für Elektronen transportierende Proteine wie Cytochrom *c*.<sup>[57]</sup> Wie bei seinem natürlichen Vorbild wurde das Redoxpotential des Porphyrins durch die Anwesenheit der dendritischen Substituenten beeinflusst.

An der Oberfläche von Dendrimeren können beispielsweise elektrostatische Wechselwirkungen ausgenutzt werden. Handelt es sich bei den Endgruppen um geladene Moleküle, kann man sich die Oberfläche als Polyelektrolyt vorstellen, welcher als *exo*-Rezeptor Teilchen mit entgegengesetzter Ladung anziehen bzw. binden kann.<sup>[53]</sup>

Neben der Molekularen Erkennung durch Dendrimere ist auch der Aufbau dendritischer Strukturen durch nicht-kovalente Bindungen von steigendem Interesse. Hierbei kann zwischen der Selbstassoziation über nicht-gerichtete Wechselwirkungen, Metallkomplexierung und Wasserstoffbrückenbindungen unterschieden werden. Ein Beispiel für die Assoziation durch nicht-gerichtete Wechselwirkung stellt die Anordnung von Lipiden zu Schichten oder Micellen dar. Angelehnt an diese natürlichen Vertreter synthetisierte NEWKOME dendritische Amphiphile, die nach Aggregation über nicht-kovalente Wechselwirkungen Gele ausbildeten.<sup>[53]</sup>

Interessant ist besonders der Aufbau dendritischer Systeme über Wasserstoffbrückenbindungen. Während es bei der kovalenten Verknüpfung von Monomeren in höheren Generationen meist zu Strukturdefekten kommt, nutzt die Natur in vielen Bereichen die Selbstassoziation über Wasserstoffbrückenbindungen zur Bildung größerer Strukturen aus. Vorteile sind hier vor allem ein geringer energetischer Aufwand bei der Synthese, sowie die Möglichkeit, Bausteine mit bestimmten Erkennungsmustern gezielt darzustellen und so eine große Wechselwirkung zu garantieren.<sup>[51]</sup> Für die Synthese stabiler Aggregate benötigt man somit neben starken Wechselwirkungen auch preorganisierte Strukturen. Ein Beispiel hierfür stellen die zyklischen Aggregate von ZIMMERMAN dar.<sup>[53]</sup> Er verknüpfte zwei Isophthalsäuren über starre Verbindungsbausteine und je nach Art dieses Spacers bildeten sich lineare Aggregate oder Hexamere aus (Abbildung 1.14).

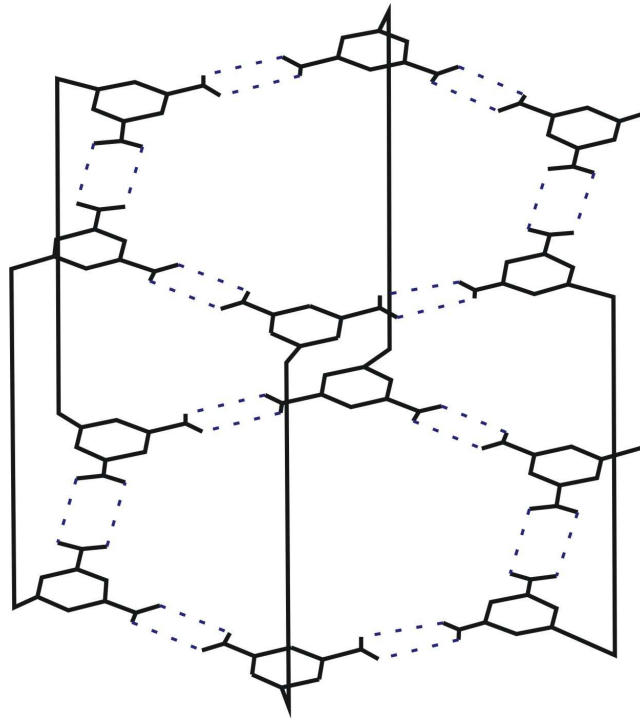


Abbildung 1.14: Schematische Darstellung der aus Isophthalsäureeinheiten gebildeten Hexamere nach ZIMMERMAN.<sup>[53]</sup>

Eine Präorganisation kann auch durch den Einsatz von Metallkomplexen oder gezielt synthetisierten Wasserstoffbrückenmustern erreicht werden. Mit Hilfe solcher spezifischen Erkennungsdomänen gelang HIRSCH im Jahre 2005 der erste vollständige Selbstaufbau von diskreten supramolekularen Dendrimeren.<sup>[58]</sup> Als Kernbaustein diente ein homotritoper Hamiltonrezeptor während die Verzweigungseinheit sich aus zwei Hamilton-Rezeptoren und einer Isocyanursäureeinheit zusammensetzte. Die Endstücke bestanden aus verschiedenen substituierten Isocyanursäuren (Abbildung 1.15).

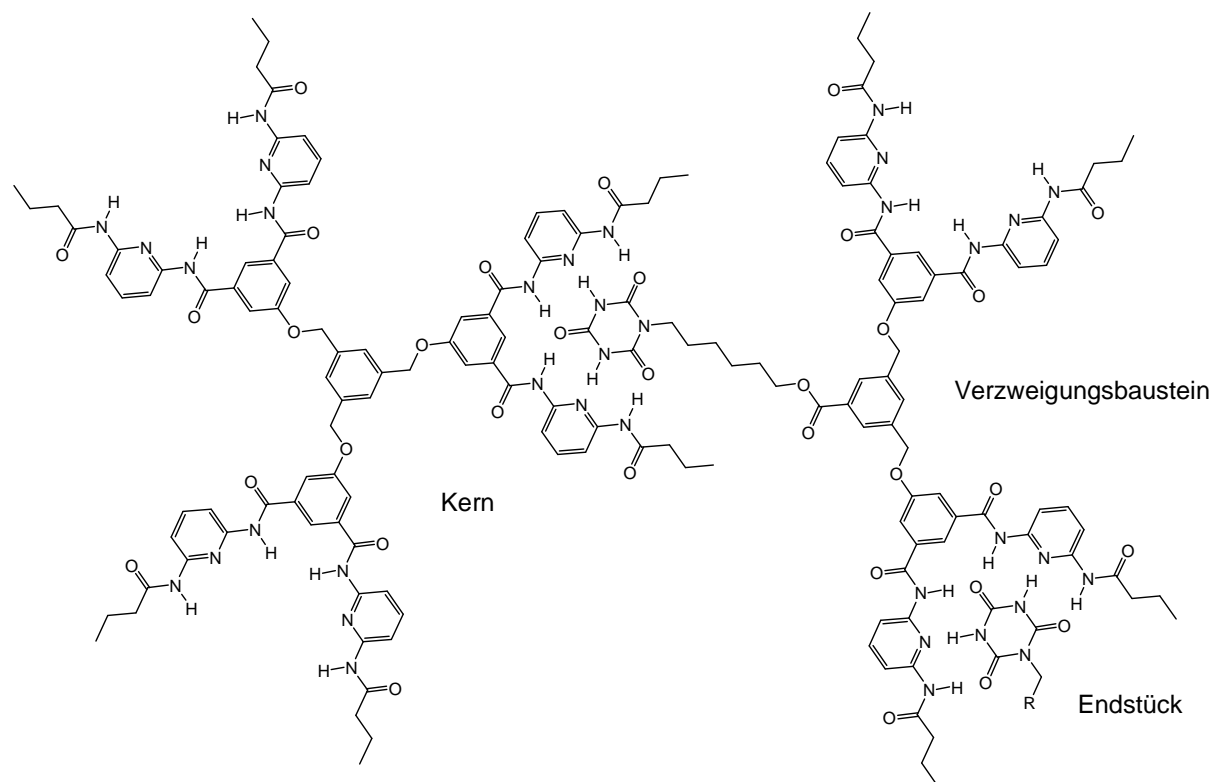


Abbildung 1.15: Schematische Darstellung der Bausteine für den Selbstaufbau eines Dendrimers nach HIRSCH.<sup>[58]</sup>

Durch einfaches Mischen dieser Komponenten in einem bestimmten Verhältnis wurden Dendrimere der entsprechenden Generation erhalten. Da die Auswertung von  $^1\text{H-NMR}$ -Titrations bei der großen Anzahl an Assoziationen zu komplex ist, wurde das Vorliegen der Dendrimere mittels DSC-Messungen, Diffusions-NMR-Spektroskopie, dynamischer Lichtstreuung und AFM-Untersuchungen nachgewiesen. Mit zunehmender Anzahl an Generationen war jedoch eine diskontinuierliche Größenverteilung der Aggregate zu beobachten. Auf Grund der gleichen, sich wiederholenden Erkennungsdomänen ist die Wahrscheinlichkeit, nicht gewünschte Kombinationen von Kern, Verzweigungsbaustein und Endstück zu erhalten, sehr hoch. Es bedarf somit einer Strategie, monodisperse Dendrimere über nicht-kovalente Wechselwirkungen aufzubauen, analog dem Prinzip der Kaskadensynthese, wo dendritische Strukturen durch gezielte Schützung und Aktivierung funktionelle Gruppen dargestellt wurden.

Spätere Arbeiten zeigten, dass sich bei supramolekularen Dendrimern die beschriebenen Fehlordnungen durch die Nutzung verschiedener, orthogonaler Erkennungsdomänen vermeiden lassen. BÖHMER berichtete über die Verwendung von

Triphenylmethan-Harnstoffen und Calix[4]arenen zum Aufbau dendritischer Strukturen. In Abbildung 1.16 ist eine schematische Darstellung der Triphenylmethan-Einheit gezeigt. Da das zentrale Kohlenstoffatom des Triphenylmethan-derivates  $sp^3$ -Hybridisiert ist, richten sich die Reste tetraedrisch im Raum aus und man erhält eine längliche Verzweigungseinheit, die auf der einen Seite des Moleküls die Triphenylmethan-Einheit und auf der anderen Seite drei Calix[4]arene enthält. Während die Harnstoff-Einheiten komplementäre Moleküle über zwei Wasserstoffbrücken binden können, lassen sich in die Hohlräume der konkaven Calix[4]arene weitere Gäste einlagern. Die Selbstassoziation der Komponenten führte hier zu Dendrimeren gleicher Größe und Struktur.<sup>[59]</sup>

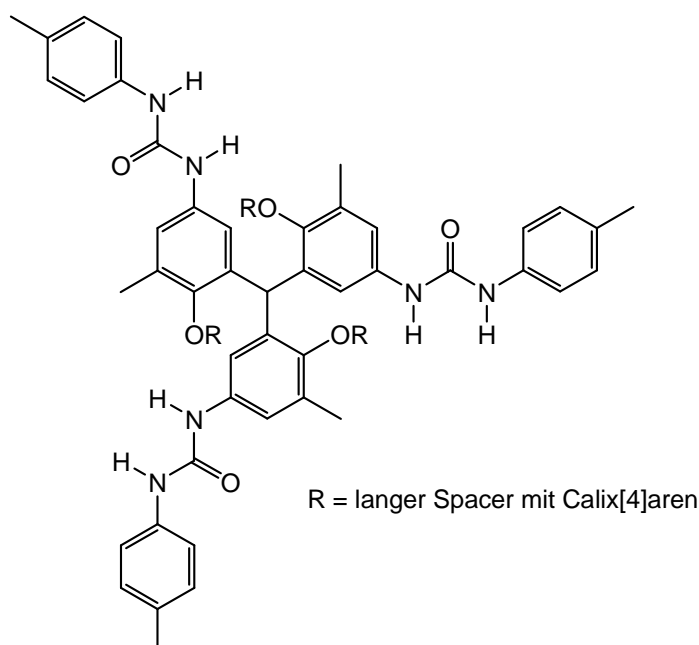


Abbildung 1.16: Schematische Darstellung der Triphenylmethan-Einheit nach BÖHMER.<sup>[59]</sup>

Den Vorteil der orthogonalen Wechselwirkungen machte sich 2009 auch HIRSCH zu Nutze.<sup>[60]</sup> Für die Selbstassoziation wurden die komplementären Wasserstoffbrückenmuster Hamilton-Rezeptor und Isocyanursäure, sowie ein Ruthenium-Bipyridin-Komplex verwendet. Mit Hilfe dieser unterschiedlichen Wechselwirkungen ließen sich Dendrimere über eine Eintopf-Reaktion gezielt aufbauen.

## 2. Aufgabenstellung

Damit ein Dendrimer über Wasserstoffbrückenbindungen aufgebaut werden kann, müssen die Kern- und Verzweigungsbausteine mit Erkennungsdomänen versehen werden. Diese sollten komplementär zu einem Bindungsmotiv des Bausteins der nächsten Sphäre, aber orthogonal zu den restlichen Wasserstoffbrückenmustern sein. Ohne diese Voraussetzung wäre ein gezielter, eindeutiger Aufbau über Selbstassoziation nicht möglich.

In der Arbeitsgruppe LÜNING wurden verschiedene lineare Erkennungsdomänen, die drei oder vier Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können, synthetisiert und auf ihre Eigenschaften hin untersucht.<sup>[28,29,61,62]</sup> Dabei zeigte sich, dass vor allem das Paar ADDA · DAAD für den Aufbau supramolekularer Strukturen geeignet ist: Einerseits, da die Erkennungsdomänen nicht selbstkomplementär sind, andererseits, weil dieser Komplex eine höhere Assoziationskonstante als die anderen untersuchten Systeme besitzt. Des Weiteren wurden gewinkelte Bausteine dargestellt, die die Erkennungsmuster ADA<sup>^</sup>ADA bzw. DAD<sup>^</sup>DAD tragen.

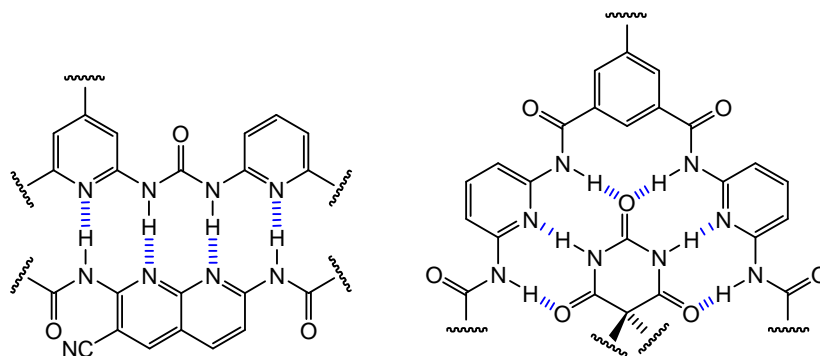


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der in der Arbeitsgruppe LÜNING synthetisierten komplementären Erkennungsdomänen. Links: der Komplex ADDA · DAAD, rechts: der Komplex ADA<sup>^</sup>ADA · DAD<sup>^</sup>DAD.

Auf Grund der bewiesenen Orthogonalität der beiden Paare ADDA · DAAD und ADA<sup>^</sup>ADA · DAD<sup>^</sup>DAD<sup>[63]</sup> wurde versucht, diese gezielt in Dendrimerbausteine zu integrieren. So wurden von BRAMMER Barbitursäurederivate des Erkennungsmusters ADA<sup>^</sup>ADA als Teil von zweifach substituierten Kernen eingesetzt.<sup>[63]</sup> Die Darstellung von Kernen mit vier Barbitursäurederivaten war bislang nicht erfolgreich.<sup>[64]</sup> Die Idee war, an diese Kerne eine Verzweigungseinheit zu assoziieren. Diese sollte aus dem

zur Barbitursäure komplementären Hamilton-Rezeptor (DAD<sup>2</sup>DAD) und dazu orthogonalen Dipyridylharnstoff-Motiven (ADDA) aufgebaut sein. BRAMMER und DOĞAN synthetisierten hierfür verschiedene Hamilton-Rezeptoren und (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteine (Abbildung 2.2), und DOĞAN versuchte, sie über metallkatalysierte Kupplungsreaktionen zu einer Verzweigungseinheit zu verknüpfen.<sup>[63,65]</sup> Die Bildung des Produktes konnte nur in einem Fall massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Als Grund für das Scheitern der Verknüpfungen wurden die schlechte Löslichkeit und Reaktionsträgheit einiger Verbindungen vermutet. In folgenden Arbeiten wurden zwar neue Bausteine synthetisiert, aber eine Verzweigungseinheit konnte noch nicht dargestellt bzw. isoliert werden.<sup>[66-68]</sup>

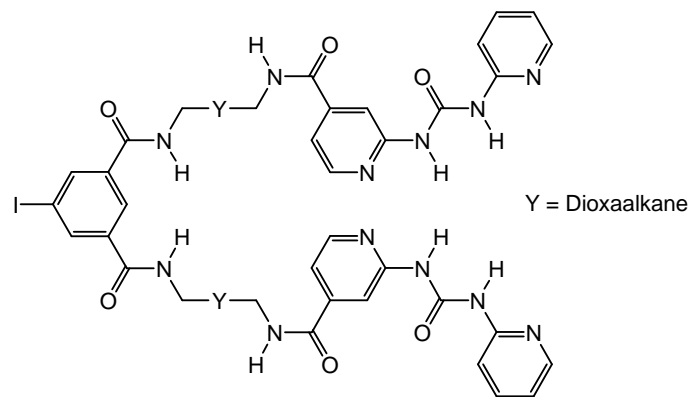


Abbildung 2.2: Darstellung eines von DOĞAN synthetisierten (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteins. Er besteht aus einem Isophthalsäurederivat, das über Dioxaalkane zwei ADDA-Erkennungsdomänen trägt.

Ziel dieser Arbeit war die Weiterentwicklung und Optimierung der vorigen Arbeiten und somit die Synthese neuer Bausteine für den supramolekularen Aufbau von Dendrimeren.

Zunächst sollten neue Dipyridylharnstoffe mit dem Erkennungsmuster ADDA sowie (ADDA)<sub>2</sub>-Einheiten synthetisiert werden. Zum einen sollte die Löslichkeit durch die Einführung von Ester- oder Ether-Funktionen verbessert werden, zum anderen sollten die Bausteine alternative endständige funktionelle Gruppen tragen. Dies sollte andere Verknüpfungsmethoden als die metallkatalysierten Kupplungsreaktionen ermöglichen. Der Aufbau der (ADDA)<sub>2</sub>-Einheiten sollte hierbei nicht nur über die direkte Verknüpfung von zwei ADDA-Erkennungsdomänen erfolgen, zusätzlich sollte



ein alternativer Reaktionsweg aufgezeigt werden, in welchem die Bildung der Harnstoffe als letztes durchgeführt wird.

Parallel hierzu sollte die Löslichkeit des in der Diplomarbeit dargestellten Hamilton-Rezeptors mit Hydroxyl-Funktion<sup>[67]</sup> durch die Einführung verzweigter Acylreste verbessert werden. Außerdem sollte versucht werden, die Hydroxyl-Gruppe mit Linkern zur Verknüpfung mit einer (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit zu verestern oder zu verethern.

Als komplementäres oder alternatives System zu den Hamilton-Rezeptoren sollten Isocyanursäurederivate synthetisiert werden. Dies sollte zum einen durch direkte *N*-Alkylierung der Isocyanursäure und zum anderen durch die Einführung von Linkern vor der Zyklisierung erfolgen.

Des Weiteren sollte aus den synthetisierten Bausteinen eine Verzweigungseinheit aufgebaut werden, die sich aus einem Hamilton-Rezeptor und einer (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit zusammensetzt (Abbildung 2.3). Die Verknüpfung sollte über direkte Veresterung bzw. Veretherung erfolgen oder über einen Verbindungsbaustein.

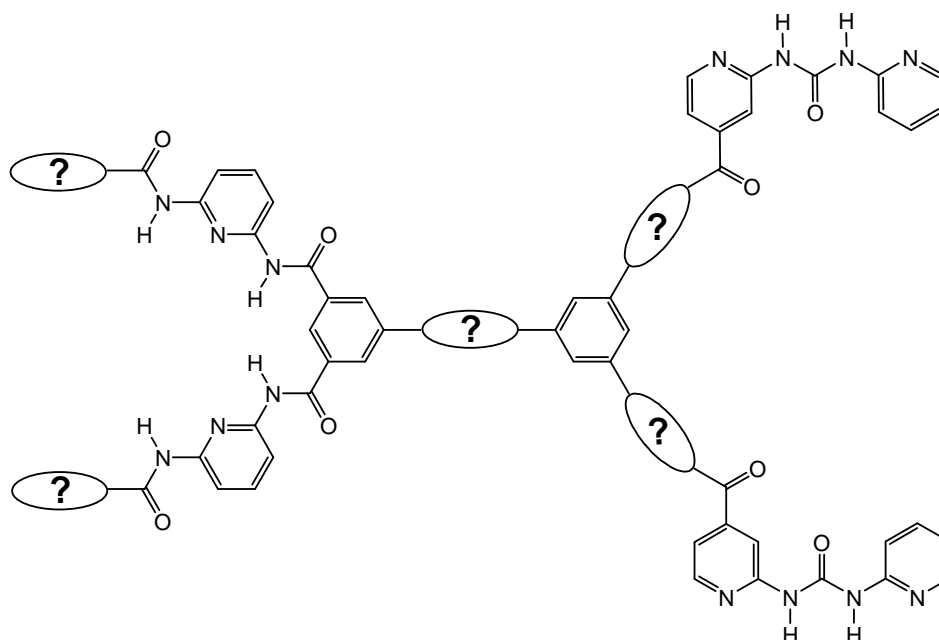


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der geplanten Verzweigungseinheit, bestehend aus einem Hamilton-Rezeptor und einer (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit.

Eine weitere Aufgabe bestand in der Synthese neuer Kernbausteine für den Aufbau eines Dendrimers. Hierbei sollten die zuvor erwähnten Barbitursäurederivate durch die stärker bindenden Isocyanursäuren ersetzt werden. Zusätzlich sollten alternative Kerne synthetisiert werden, die mit Hamilton-Rezeptoren substituiert sind (Abbildung

2.4). Für den Aufbau von vierfach substituierten Kernen sollten verschiedene Porphyrine mit Ester- oder Hydroxyl-Gruppen synthetisiert werden. Als zentrale Moleküle für die Synthese von dreifach oder zweifach substituierten Kernen sollten Benzolcarbonsäuren und Hydroxybenzole verwendet werden.

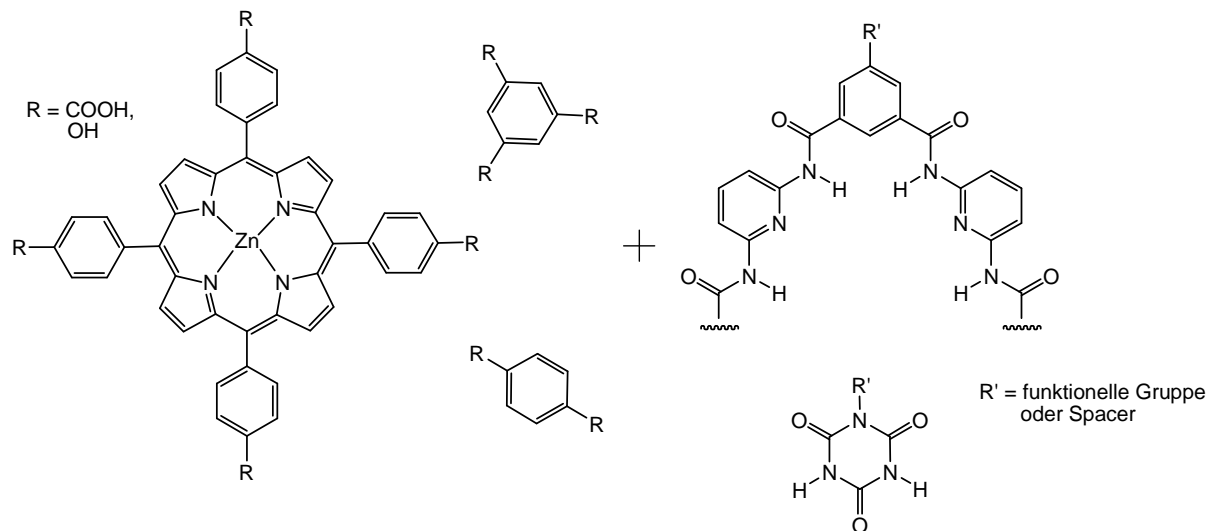


Abbildung 2.4: Bausteine für die Synthese der Dendrimerkerne. Links: zentrale Moleküle für den Aufbau von vierfach, dreifach und zweifach substituierten Kernen, rechts: Erkennungsdomänen, die mit den zentralen Molekülen verbunden werden sollen. Die Bausteine sollen über die Reste R und R' verknüpft werden.

Neben der Synthese der Verzweigungs- und Kernbausteine sollten Wirt-Gast-Untersuchungen durchgeführt werden. Hierzu sollten die Assoziationskonstanten verschiedener Komplexe über die Änderung der chemischen Verschiebung ( $^1\text{H-NMR-Titration}$ ), die NMR-Diffusions-Spektroskopie und die Isotherme Titrationskalorimetrie bestimmt werden.

## 3. Synthesen

### 3.1 Synthese der ADDA-Erkennungsdomäne

In den vergangenen Jahren wurden im Arbeitskreis LÜNING zahlreiche lineare Erkennungsdomänen synthetisiert, die unterschiedliche Abfolgen von Donoren (D) und Akzeptoren (A) aufweisen. Als Bausteine für Verzweigungseinheiten wurde der Fokus auf das nicht-selbstkomplementäre Paar ADDA · DAAD gelegt (siehe Kapitel 1.2).

In diesem Abschnitt wird die Darstellung bekannter Harnstoffderivate sowie die Einführung neuer funktioneller Gruppen über verschiedene Reaktionswege beschrieben. Ergänzend hierzu wird die Synthese einer anderen literaturbekannten Stoffklasse an ADDA-Erkennungsdomänen dargestellt: die Guanosinderivate.

#### 3.1.1 Darstellung der Harnstoffderivate

Beim Harnstoff handelt es sich um eine farb- und geruchslose Verbindung mit schwach basischen Eigenschaften. Er wird als wichtigstes Endprodukt des Eiweißstoffwechsels bei Säugetieren im Harnstoffzyklus gebildet und über den Urin ausgeschieden. Derivate dieses Kohlendiamids lassen sich über verschiedene Reaktionen darstellen. Die Synthese kann beispielsweise durch die Umsetzung eines Urethans mit einem Amin oder durch Reaktion von Phosgen mit zwei Aminen erfolgen.<sup>[69]</sup>

Eine dritte Möglichkeit ist die Verwendung eines Isocyanates, das nach Reaktion mit einem Amin zum entsprechenden Harnstoff reagiert. Mit Hilfe dieser Methode wurde von KÜHL eine ADDA-Erkennungsdomäne als Baustein für supramolekulare Systeme synthetisiert.<sup>[70]</sup> Diese wurde von UPHOFF im Rahmen seiner Diplomarbeit als Methylester **5** dargestellt, deren Synthese in folgenden Arbeiten weiter optimiert wurde.<sup>[65,71]</sup> Die Synthese dieses Harnstoffderivates begann mit der Darstellung der 2-Aminoisonicotinsäure (**1**). Die ersten drei Reaktionsschritte über das Isonicotinsäure-*N*-oxid,<sup>[65]</sup> die Substitution mit Phosphorylchlorid<sup>[72]</sup> und die Umsetzung mit konz. Ammoniak im Stahlautoklaven<sup>[73]</sup> müssen nicht mehr durchgeführt werden, da die substituierte Säure **1** inzwischen käuflich zu erwerben ist.

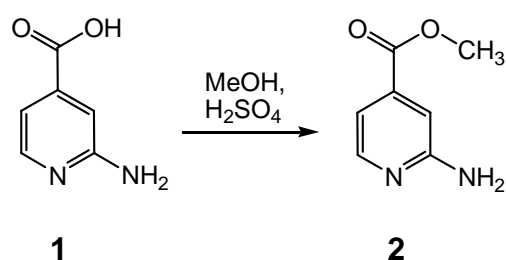


Abbildung 3.1: Synthese des 2-Aminoisonicotinsäuremethylesters (**2**) aus 2-Aminoisonicotinsäure (**1**).

Der erste Reaktionsschritt bestand somit aus der Synthese des Esters **2** in Methanol mit konzentrierter Schwefelsäure als Katalysator. Die Veresterung verlief mit einer Ausbeute von 86 %. Der Methylester **2** wurde anschließend in situ mit Pyridin-2-carbonsäure (**3**), Diphenylphosphorylazid (**4**) und Triethylamin umgesetzt. Als Lösungsmittel hatte sich schon in vorigen Arbeiten wasserfreies Benzol bewährt. Bei der Reaktion entsteht zunächst aus der Carbonsäure **3** das entsprechende Azid, welches sich durch Curtius-Umlagerung in das Isocyanat umwandelt und von der Aminfunktion des 2-Aminoisonicotinsäuremethylesters (**2**) abgefangen wird. Das Harnstoffderivat **5** konnte mit einer Ausbeute von 62 % erhalten und somit die Literatursausbeute von 52 % etwas verbessert werden.

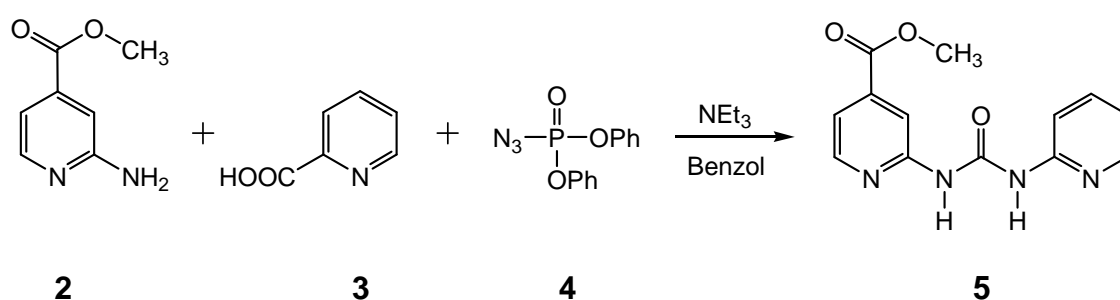


Abbildung 3.2: Die Synthese von *N*-(4-Methoxycarbonylpyrid-2-yl)-*N'*-(pyrid-2-yl)-harnstoff (**5**) erfolgte in situ aus dem Amin **2**, der Säure **3** und dem Azid **4**.

Für die Verwendung der ADDA-Erkennungsdomäne **5** als Teil einer Verzweigungseinheit war es notwendig, diese mit einem Spacer zu versehen, der eine funktionelle Gruppe für weitere Reaktionen trägt. Hierfür wurden von BRAMMER und DOĞAN Diaminoalkane und Diaminodioxalkane verwendet.<sup>[63]</sup> Nach einer

abgewandelten Synthese von ECKELMANN wurde der Harnstoff **5** mit 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan (**6**) zu dem entsprechenden Amid **7** in 85 % Ausbeute umgesetzt.<sup>[74]</sup>

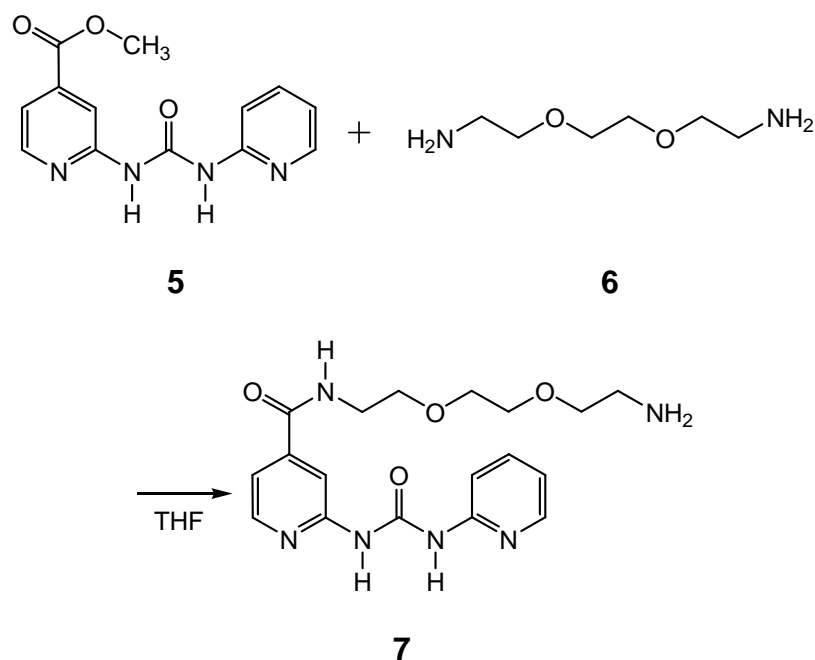


Abbildung 3.3: Synthes des Dipyridylharnstoffes (**7**).

In der eigenen Diplomarbeit sollte das Harnstoffderivat **5** durch Veresterung mit einem Spacer verbunden werden. Eine Umesterung analog der Amidsynthese konnte nicht beobachtet werden und auch die Darstellung des reaktiveren Säurechlorides aus Verbindung **8** war auf Grund der Zersetzung des Moleküles nicht möglich. Schließlich konnte die freie Säure **8** mit Diethylenglycol (**9**) und O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) mit 22 % Ausbeute zu dem entsprechenden Ester **10** umgesetzt werden.<sup>[67]</sup>

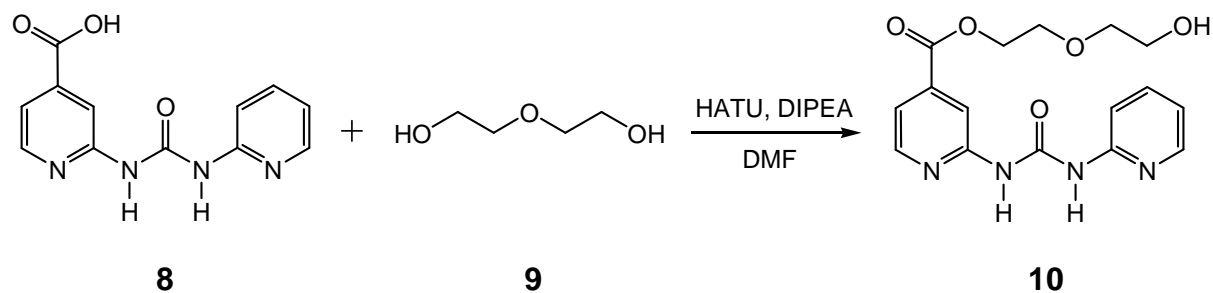


Abbildung 3.4: Der Harnstoff **10** konnte über eine Kupplung der Edukte mit HATU dargestellt werden.

In dieser Arbeit wurde getestet, ob sich die Säure **8** auch mit Hilfe der Mitsunobu-Reaktion verestern lässt. Dazu wurde diese mit 3-Brom-1-propanol (**11**), Triphenylphosphin und Diisopropylazodicarboxylat umgesetzt. Auf Grund der schlechten Löslichkeit der freien Säure wurde Tetrahydrofuran als Lösungsmittel statt des üblichen *N,N*-Dimethylformamids verwendet. Das gewünschte Produkt **12** konnte leider nicht erhalten werden.

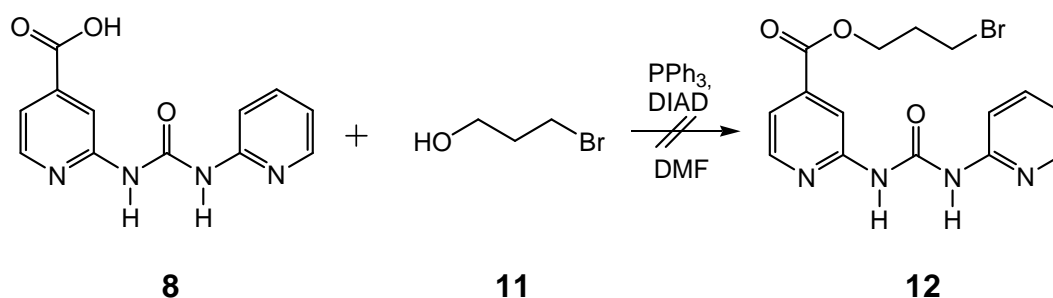


Abbildung 3.5: Die Umsetzung von **8** mit 3-Brom-1-propanol (**11**) über eine Mitsunobu-Reaktion führte nicht zum gewünschten Produkt **12**.

Da sich die Veresterung der vorhandenen Harnstoffderivate als schwierig oder kostenintensiv herausstellte, war der nächste Ansatz, die Esterfunktion vor der Harnstoffsynthese in das Molekül einzuführen.

Um eine gute Löslichkeit zu gewährleisten, wurde auch hier Diethylenglycol (**9**) als Spacer verwendet. Die Veresterung mit 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) lieferte den Monoester **13** in 47 % Ausbeute. Diethylenglycol (**9**) wurde als Lösungsmittel im Überschuss eingesetzt und eine ausreichende Menge an konzentrierter Schwefelsäure diente als Katalysator und wasserziehendes Mittel. Durch Verwendung von wasserfreiem Dichlormethan als Lösungsmittel und lediglich einem zehnfachen Überschuss an Diethylenglycol (**9**) konnte die Ausbeute auf 64 % erhöht werden.

Da die freie Hydroxylgruppe bei der Harnstoffsynthese mit dem Isocyanat zu einem Urethan reagieren könnte, galt es, diese vorher zu schützen. Als Schutzgruppe wurde die *tert*-Butyldimethylsilylgruppe gewählt, da diese später durch milde Reaktionsbedingungen entfernt werden kann. Die Schützung erfolgte mit Imidazol und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in wasserfreiem Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C. Das gewünschte Produkt **14** konnte mit einer Ausbeute von

35 % isoliert werden. Der nächste Schritt bestand darin, das Amin **14** in das Harnstoffderivat **15** zu überführen. Die Reaktion wurde analog zu der bewährten Synthese von **5** durchgeführt, es konnte jedoch weder im  $^1\text{H-NMR}$ - noch im ESI-Spektrum des Rohproduktes eine Bildung des Harnstoffes **15** beobachtet werden.

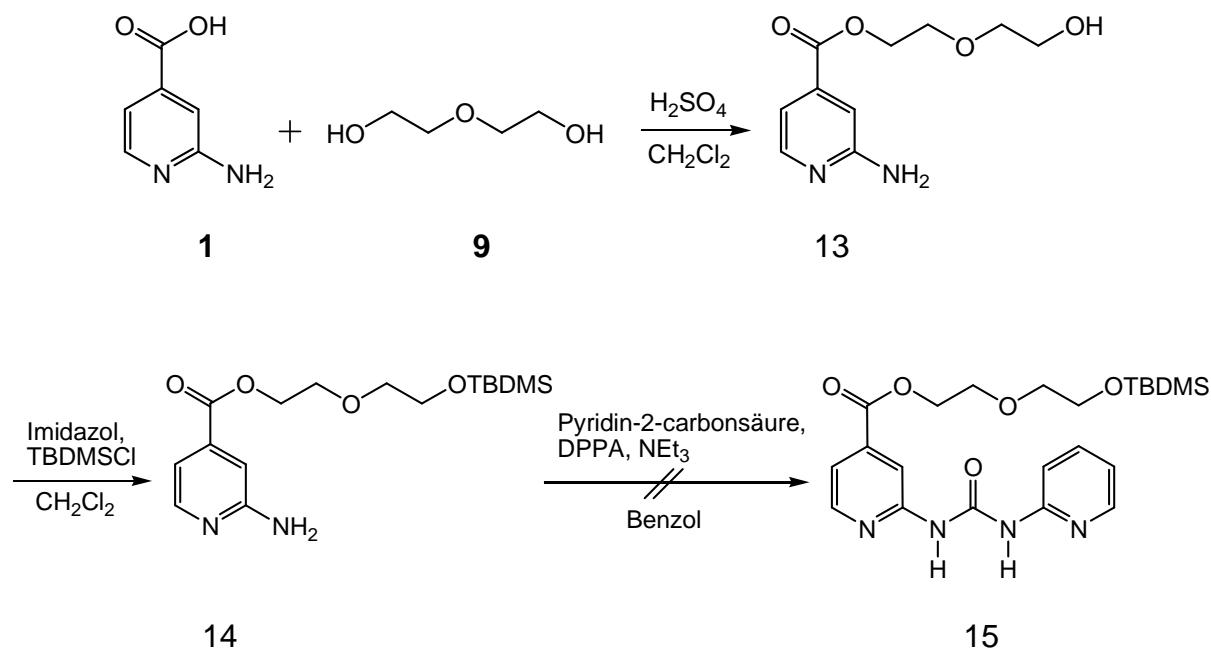


Abbildung 3.6: 2-Aminoisonicotinsäure-(5-*tert*-butyldimethylsiloxy-3-oxapentyl)-ester (**14**) konnte erfolgreich synthetisiert werden, während die weitere Umsetzung nicht zum gewünschten Harnstoffderivat **15** führte.

Lediglich das Amin **14** und die entschützte Verbindung **13** konnten im Massenspektrum zugeordnet werden. Auch der Zusatz von Dimethylaminopyridin als weitere Base führte nicht zum gewünschten Produkt **15**.

Anstatt die Hydroxylgruppe mit einer Schutzgruppe zu versehen wurde als nächstes versucht, diese mit Hilfe der Appel-Reaktion in eine Bromverbindung zu überführen. Der 2-Aminoisonicotinsäure-(5-hydroxy-3-oxapentyl)-ester (**13**) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan unter Stickstoffatmosphäre umgesetzt. Das gewünschte Produkt **16** war nicht entstanden und lediglich das Edukt **13** konnte aus dem Produktgemisch isoliert werden.

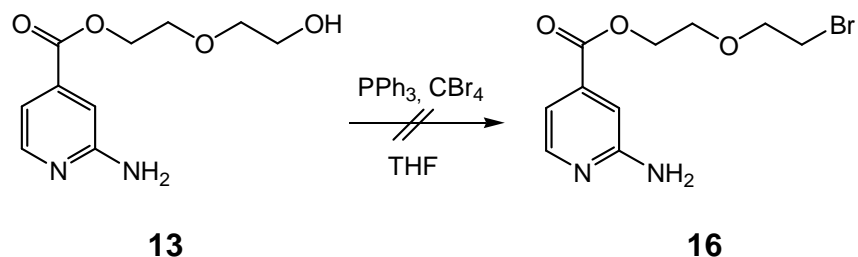


Abbildung 3.7: Der 2-Aminoisonicotinsäure-(5-hydroxy-3-oxapentyl)-ester (**13**) konnte mittels Appel-Reaktion nicht in das entsprechende Bromid **16** überführt werden.

Möglich wäre, dass die vorhandene Aminogruppe eine stärkere Bindung mit dem Phosphoratom des Triphenylphosphins eingeht und somit die Reaktion stören könnte.<sup>[75]</sup>

Um dieses Problem zu umgehen, sollte das Diethylenglycol (**9**) zunächst an einer Seite bromiert und anschließend mit der 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) verestert werden.

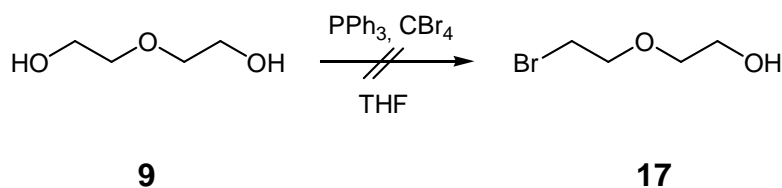


Abbildung 3.8: Die einfache Bromierung von Diethylenglycol (**9**) über die Appel-Reaktion führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt **17**.

Diese Appel-Reaktion nach einer Vorschrift von IZATT führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt **17**, auch eine zweifache Substitution war nicht zu erkennen.<sup>[76]</sup>

Die Literaturvorschrift für eine Monotosylierung von Diethylenglycol (**9**) ließ sich hingegen durchführen.<sup>[77]</sup> Durch Verwendung von 0.25 Äquivalenten Tosylchlorid und 0.5 Äquivalenten Triethylamin erhielt man das gewünschte Produkt **18** in 11 % Ausbeute.

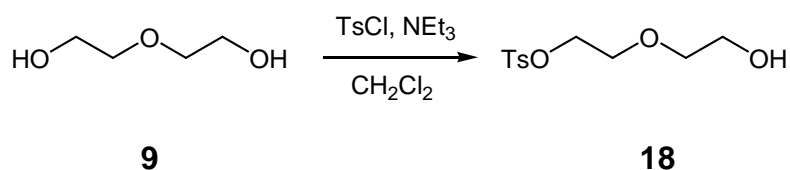


Abbildung 3.9: Darstellung von 4-Toluolsulfonsäure-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]ester (**18**) aus Diethylenglycol (**9**).



Die geringe Ausbeute ist auf die Entstehung von zweifach tosyliertem Nebenprodukt zurückzuführen. Auf Grund der preiswerten Ausgangsstoffe kann die Synthese jedoch in großem Maßstab durchgeführt werden und somit genug Produkt für die weiteren Synthesen dargestellt werden. Das entstandene Nebenprodukt kann zudem für andere Reaktionen wie die Synthese von Kernbausteinen eingesetzt werden.

Im nächsten Schritt wurde der 4-Toluolsulfonsäure-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-ester (**18**) mit 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) verestert. Bei Einsatz eines Überschusses an Alkohol gab es Probleme bei der Aufreinigung, so dass die Reaktion mit einem Überschuss an Säure **1** stattfand, um das Gleichgewicht in Richtung der Produkte zu verschieben. Die restliche unverbrauchte 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) konnte problemlos per Säulenchromatographie abgetrennt werden und man erhielt das Produkt **19** in einer Ausbeute von 36 %. Nun galt es, den Ester **19** in ein Harnstoffderivat zu überführen. Die Reaktion wurde mit Pyridin-2-carbonsäure (**3**), Diphenylphosphorylazid (**4**) und Triethylamin in wasserfreiem Benzol durchgeführt. Wie bei der Synthese von **14** konnte auch hier keine Umsetzung zum Harnstoff **20** beobachtet werden. Im ESI-Massenspektrum waren Signale des Eduktes zu finden, während die Signale der EI/CI-Massenspektren meist nicht zuzuordnen waren.

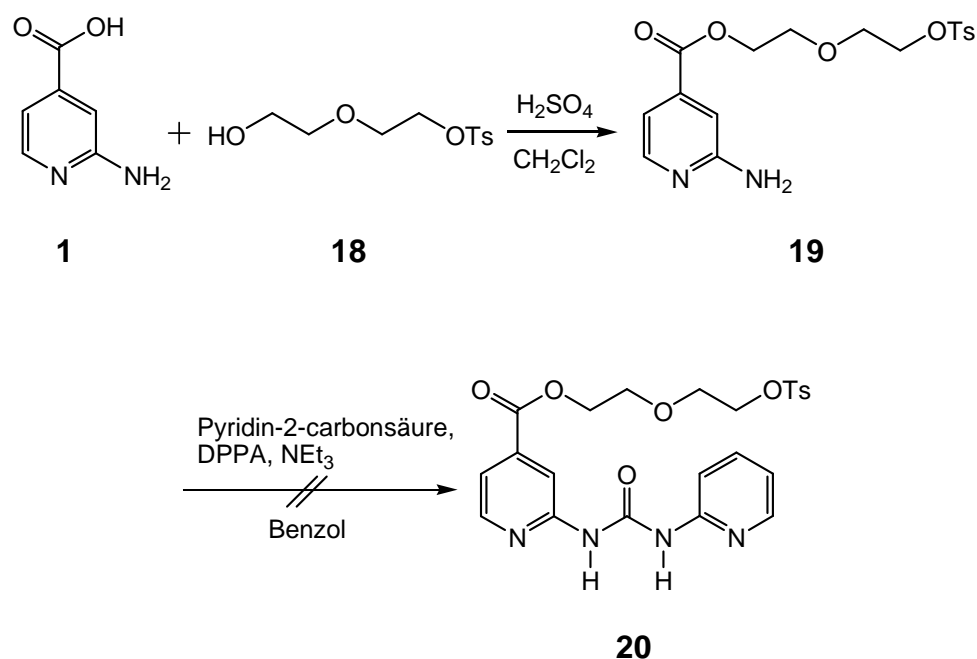


Abbildung 3.10: Nach erfolgreicher Synthese des 2-Aminoisonicotinsäure-[5-(4-methylphenoxy)-3-oxapentoxy]-ester (**19**) konnte dieser nicht in das entsprechende Harnstoffderivat **20** überführt werden.

Nachdem die Reaktionen nicht oder nur teilweise zu den gewünschten Produkten führten, wurde testweise als Spacer ein Diol ohne weiteres Sauerstoffatom in der Kette und eine weniger sperrige Schutzgruppe eingesetzt. Hierzu wurde 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) direkt mit 1,3-Propandiol (**21**) verestert, wobei lediglich eine Ausbeute von 11 % erzielt wurde. Die anschließende Schützung mit Trimethylsilylchlorid lieferte das Produkt **23** in einer Ausbeute von 88 %. Aber auch bei diesem Amin fand keine Umsetzung zum entsprechenden Harnstoff **24** statt. Die Edukte konnten nicht zurückgewonnen werden und es war auch kein Nebenprodukt zuzuordnen.

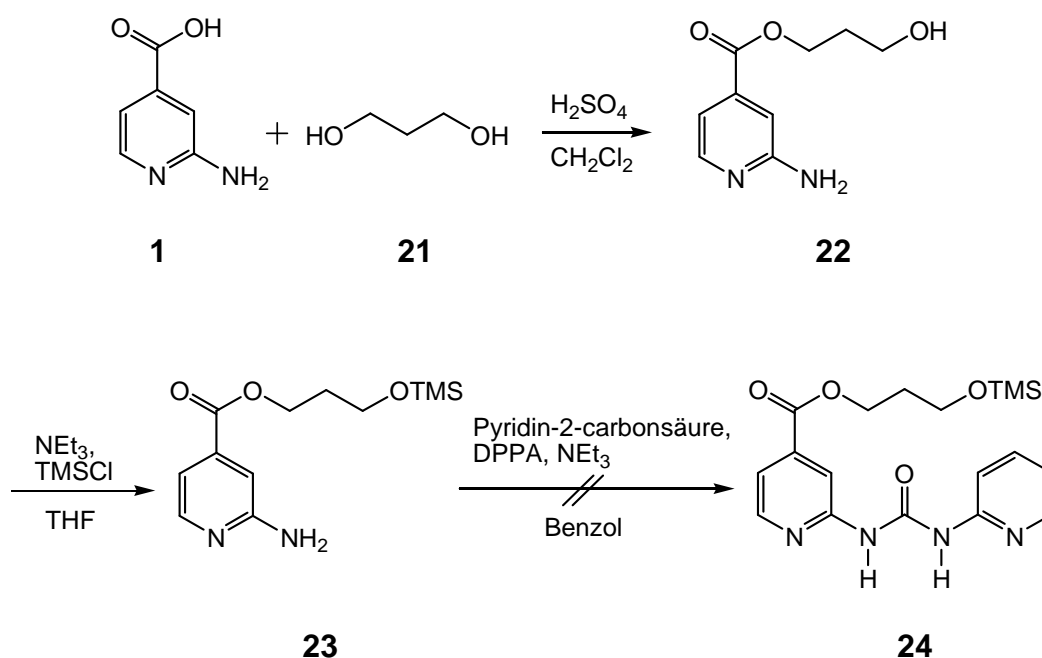


Abbildung 3.11: Die Darstellung des 2-Aminoisonicotinsäure-3-(trimethylsilyloxypropyl)-ester (**23**) erfolgte aus 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) über zwei Stufen. Eine anschließende Umsetzung zum Harnstoff **24** konnte nicht beobachtet werden.

Nach der Änderung der Kettenart des Spacers wurde nun auch kein Silyl-geschütztes Diol mehr verwendet. Als zweite funktionelle Gruppe sollte Brom dienen, welches als gute Abgangsgruppe in folgenden Veretherungen eingesetzt werden kann. Zunächst wurde kommerziell erhältliches 3-Brom-1-propanol (**11**) mit 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) verestert. Die Reaktion wurde in wasserfreiem Dichlormethan mit konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt und ergab das Produkt **25** in 38 % Ausbeute. Die anschließende Umsetzung zum Harnstoff **26** unter den oben erwähnten

Reaktionsbedingungen lieferte das gewünschte Produkt in 30 % Ausbeute. Die Charakterisierung erfolgte mittels NMR-Spektroskopie, EI/CI-Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse.

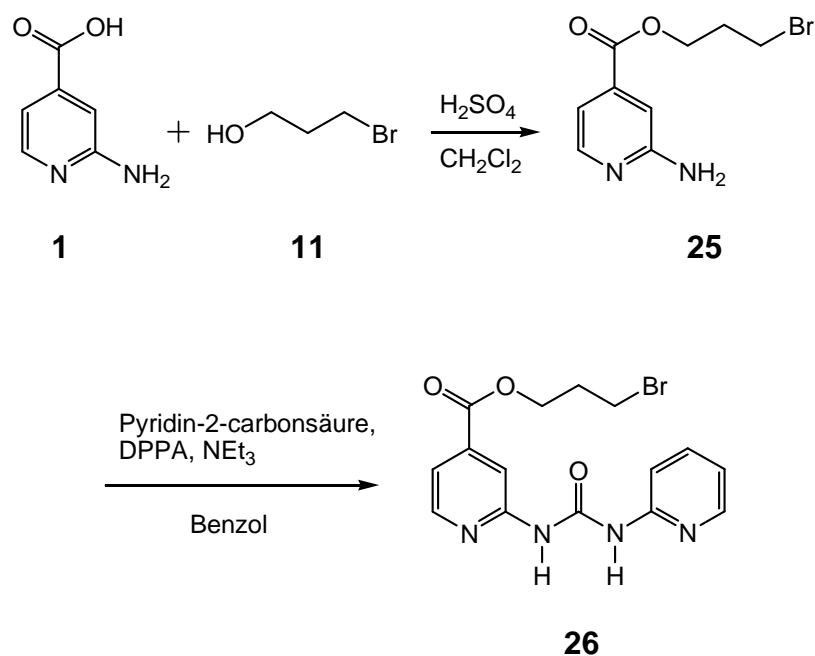


Abbildung 3.12: *N*-[4-(3-Brompropyloxycarbonyl)-pyrid-2-yl]-*N'*-(pyrid-2-yl)-harnstoff (**26**) konnte über zwei Stufen aus 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) dargestellt werden.

In Abwesenheit der Glycolkette und der Schutzgruppen konnte somit eine neue ADDA-Erkennungsdomäne synthetisiert werden. Warum genau bei den anderen Verbindungen keine Reaktion zum Harnstoff stattgefunden hat, bzw. inwiefern die eingesetzten Spacer einen störenden Einfluss haben, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.

Denkbar wäre eine sterische Hinderung der Reaktion bzw. Abschirmung der Aminfunktion, bedingt durch eine Wasserstoffbrückenbindung zur Glycolkette des Spacers oder die relativ sperrige *tert*-Butyldimethylsilyl- bzw. Tosyl-Gruppe. Dafür spricht das Auftreten der Eduktsignale bei jeder durchgeführten Reaktion. Da bei dem kürzeren Spacer ohne zusätzlichen Sauerstoff und mit der kleineren Trimethylsilyl-Gruppe ebenfalls Probleme auftraten, scheint auch die Art der Schutzgruppe bzw. Funktionalität eine Rolle zu spielen.

Da die Reaktionslösungen stets homogen waren und neben den Edukten auch Nebenprodukte gefunden wurden, scheint es noch weitere störende Elemente

gegeben zu haben. Es könnte beispielsweise zu einer Reaktion zwischen dem Diphenylphosphorylazid und dem jeweiligen Substituenten gekommen sein, denn in der Literatur sind sowohl Silyl- als auch Tosylazide bekannt.<sup>[78]</sup> Bei der Umsetzung der *tert*-Butyldimethylsilyl-geschützten Verbindung (**14**) waren im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes viele Signale im Bereich der Silylsubstituenten zu erkennen. Dies würde, wie das Auftreten der entschützten Verbindung, für eine Zersetzung der Schutzgruppe bzw. Reaktion zu anderen Silylverbindungen sprechen. Bei der Reaktion des Tosylates (**19**) würde eines der Signale im EI-Massenspektrum des Rohproduktes zu dem entsprechenden Azid **27** als Nebenprodukt passen.

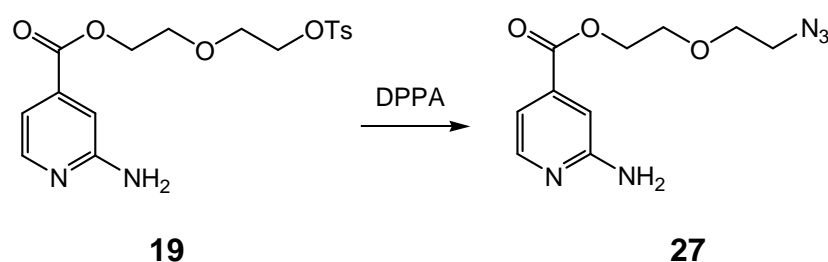
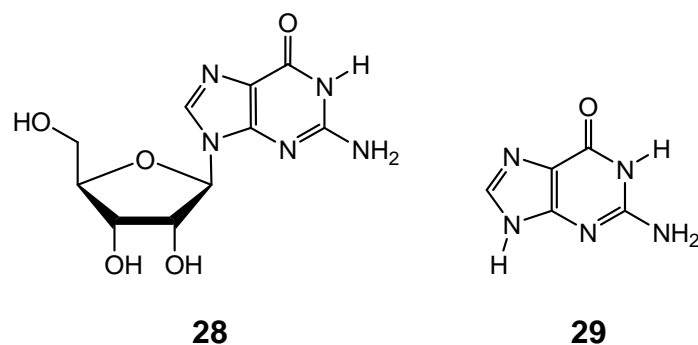


Abbildung 3.13: Bei der Harnstoffsynthese könnte als Nebenprodukt das Tosylat **19** in das entsprechende Azid **27** umgewandelt worden sein.

Zudem ist bekannt, dass Tosyl-Gruppen bei dem Einsatz geeigneter Azide als Abgangsgruppe für eine Nucleophile Substitution dienen. Ob das gebildete Azid **27** stabil genug wäre, und somit diesem Signal zuzuordnen ist, ist jedoch fraglich. Denn auch Bromide stellen gute Abgangsgruppen für die Azidsynthese da, dennoch konnte der neue *N*-(4-[3-Brompropylcarbonyl]-pyrid-2-yl)-*N'*-(pyrid-2-yl)-harnstoff (**26**) erhalten werden.

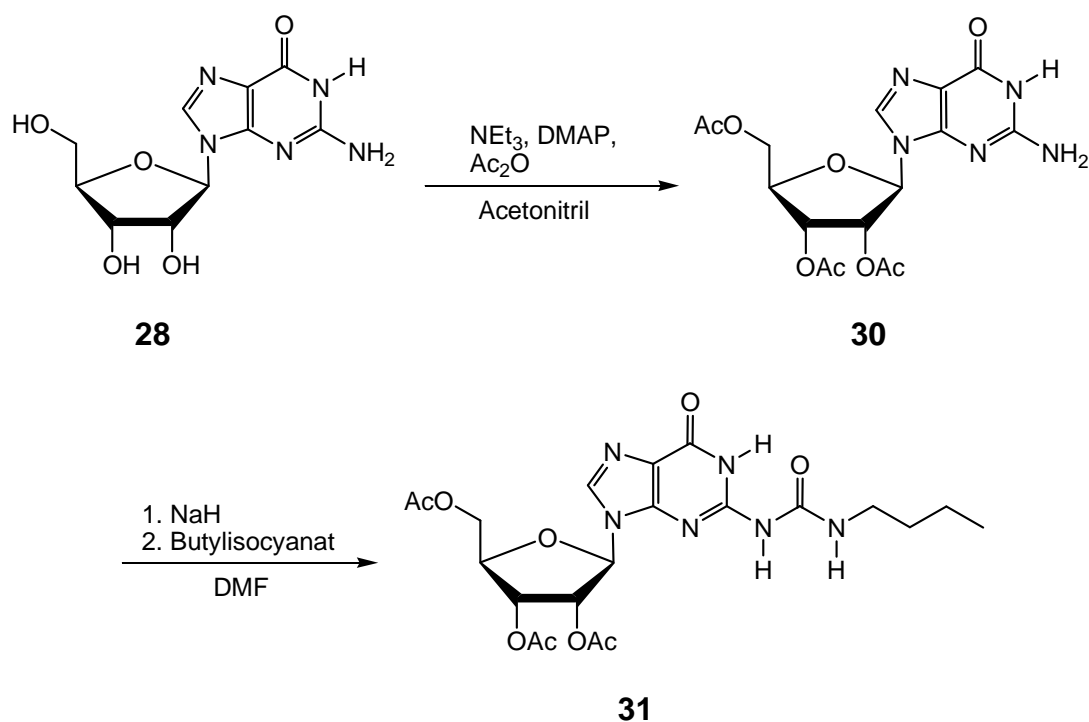
### 3.1.2 Darstellung der Guanosinderivate

Zusätzlich zu den in dieser Arbeitsgruppe synthetisierten Harnstoffderivaten sind in der Literatur noch andere ADDA-Erkennungsdomänen bekannt. Genannt seien beispielsweise die von ZIMMERMAN veröffentlichten Guanosin<sup>[32]</sup> oder Guanin<sup>[33]</sup> Harnstoffderivate. Die Assoziation dieser Verbindungen mit komplementären Partnern ergab Bindekonstanten zwischen  $10^7$  und  $10^8 \text{ M}^{-1}$ .

Abbildung 3.14: Struktur von Guanosin **28** und Guanin **29**.

Auf Grund der hohen Assoziationskonstanten wäre es denkbar, diese Bausteine, statt der bisher verwendeten ADDA-Erkennungsdomänen als Teil der Verzweigungseinheit einzusetzen. Somit sollte der Harnstoff **33** nach der literaturbekannten Synthese dargestellt und weiter funktionalisiert werden.

Kommerziell erhältliches Guanosin **28** wurde zunächst mit Essigsäureanhydrid umgesetzt, um alle drei Hydroxylgruppen zu schützen. Die Reaktion wurde in Acetonitril mit Triethylamin und Dimethylaminopyridin als Basen durchgeführt. Der nächste Schritt bestand darin, die freie Aminogruppe in ein Harnstoffderivat zu überführen. Hierfür wurde diese zunächst in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid mit Natriumhydrid deprotoniert und dann mit Butylisocyanat umgesetzt.

Abbildung 3.15: Syntheschema des Harnstoffderivates (**31**)

Anschließend wurden die Hydroxylgruppen mit Natriummethanolat in wasserfreiem Methanol entschützt. Da nur die primäre Hydroxylgruppe für weitere Reaktionen zur Verfügung stehen sollte, wurden die beiden sekundären Hydroxylgruppen selektiv mit 2-Dimethoxypropan geschützt. Die Reaktion fand in wasserfreiem Aceton mit *p*-Toluolsulfonsäure statt.

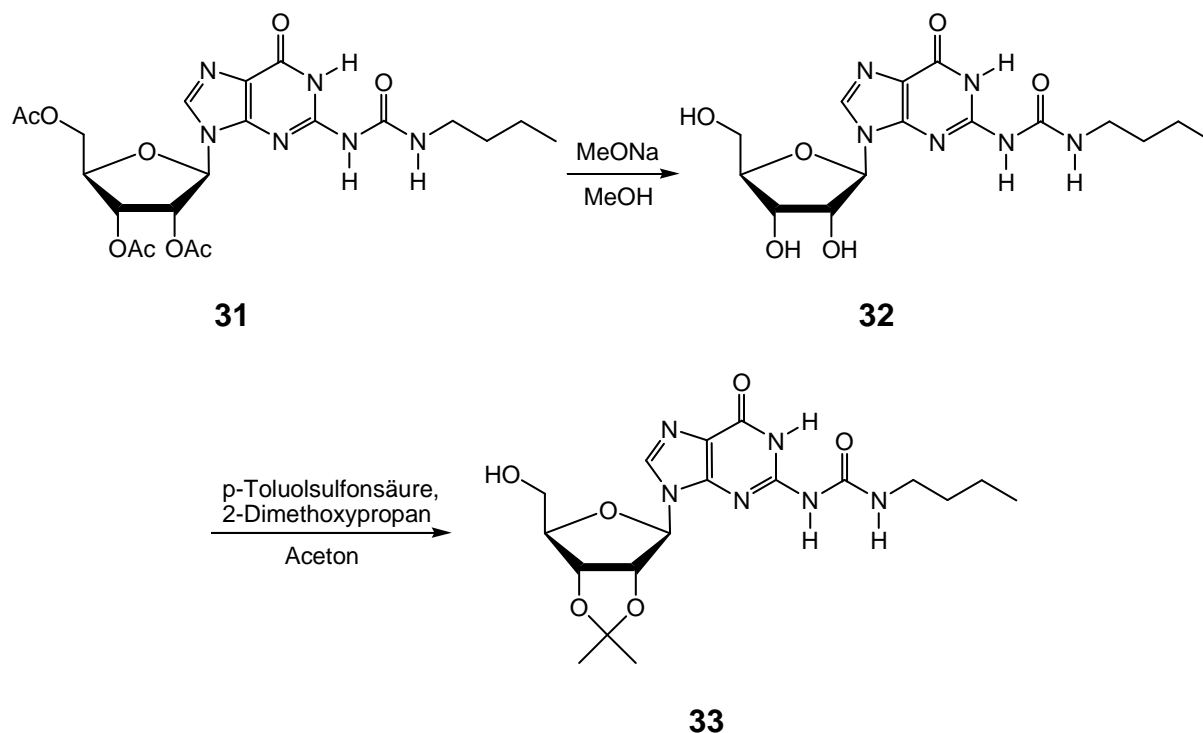


Abbildung 3.16: Nach der Entschützung mit Natriummethanolat erfolgte die selektive Schützung der sekundären Hydroxylgruppen.

Mit Ausnahme der Acetylierung traten bei allen weiteren Reaktionen Schwierigkeiten auf. Laut Literatur war bei keiner Stufe eine säulenchromatographische Aufreinigung nötig und die Ausbeuten lagen alle über 90 %. Hier führte aber schon die Überführung in das Harnstoffderivat zu einem Produktgemisch, das nur schwer aufzureinigen war. Das Butylisocyanat war laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sauber und durch Verwendung von frischem Natriumhydrid bei einem zweiten Ansatz konnte ein Fehlschlagen der Reaktion aufgrund von bereits hydrolysiertem Natriumhydrid ausgeschlossen werden. Dadurch, dass nach der Zugabe von Natriumhydrid unter Eiskühlung die Reaktionsmischung zwei Stunden auf 70 °C erhitzt werden sollte, könnte es zu einer schrittweisen Abspaltung der Acetylschutzgruppen gekommen sein, und die anschließende Zugabe des Isocyanates führte zu einer Vielzahl von Produkten. Da diese auch mittels Säulenchromatographie nicht vollständig getrennt

---

werden konnten, war der Einsatz einer sauberen Verbindung für die weiteren Reaktionsschritte nicht möglich.

Auf Grund dieser Probleme wurde der Weg nicht weiter verfolgt und weiterhin mit den bekannten Harnstoffderivaten gearbeitet. Für zukünftige Arbeiten mit den Guanosinderivaten sollte der Einsatz von milderer Basen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin in Betracht gezogen werden, um die Entschützung der Hydroxylgruppen durch Natriumhydrid auszuschließen. Eine andere Möglichkeit wäre der Einsatz von weniger basenlabilen Schutzgruppen wie Ethern.

### 3.2 Synthese der (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteine

Die darzustellende Verzweigungseinheit zum Aufbau der ersten Dendrimergeneration soll aus zwei verschiedenen Erkennungsdomänen aufgebaut sein. Für die Bindung an einen Kern sollte auf der einen Seite das System Hamilton-Rezeptor / Isocyanursäure dienen, auf der anderen Seite sollten zwei identische Harnstoffderivate (ADDA) die Assoziation mit zwei komplementären Verzweigungseinheiten (DAAD) ermöglichen. Somit bestand die Aufgabe darin, zwei der im vorigen Kapitel vorgestellten Harnstoffderivate zu einem Baustein zu verbinden. Solche (ADDA)<sub>2</sub>-Einheiten wurden in dieser Arbeit über zwei verschiedene Reaktionswege dargestellt.

#### 3.2.1 Verknüpfung zweier ADDA-Erkennungsdomänen

Eine Möglichkeit, (ADDA)<sub>2</sub>-Einheiten aufzubauen, besteht darin, zwei ADDA-Erkennungsdomänen zu synthetisieren und diese anschließend über einen Verknüpfungsbaustein miteinander zu verbinden. Dieser Weg wurde von DOĞAN im Rahmen seiner Doktorarbeit durch die Verwendung von *N,N'*-Bis(2-carboxyethyl)-4-iodanilin und 5-Iodisophthalsäure realisiert.<sup>[65]</sup> Im Anschluss sollten diese (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteine unter anderem über eine Sonogashira-Kupplung mit einem Hamilton-Rezeptor verbunden werden. Testreaktionen zeigten, dass die Reaktivität der (ADDA)<sub>2</sub>-Iodide geringer war als die des Iod-Hamilton-Rezeptors, weshalb das ADDA-Dimer als Acetylenkomponente eingesetzt werden sollte. Auf Grund der schlechten Löslichkeit oder schnellen Zersetzung der Verbindungen konnte jedoch keine Verzweigungsheitheit erhalten bzw. isoliert werden.

Auf Grund der Probleme bei den verschiedensten Kupplungsreaktionen sollten in dieser Arbeit funktionelle Gruppen in die (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteine eingeführt werden, die andere Reaktionen zur Verbindung mit einem Hamilton-Rezeptor oder einem Isocyanursäurederivat ermöglichen.

Zunächst wurde der Ansatz der eigenen Diplomarbeit weiter verfolgt und versucht, die dort synthetisierte ADDA-Erkennungsdomäne **10** mit einem Isophthalsäurederivat zu verbinden. Da schon im Vorfeld das Kupplungsreagenz HATU erfolgreichen Einsatz fand, sollte der Alkohol **10** zweifach an die 5-Hydroxyisophthalsäure (**34**) gekuppelt werden.



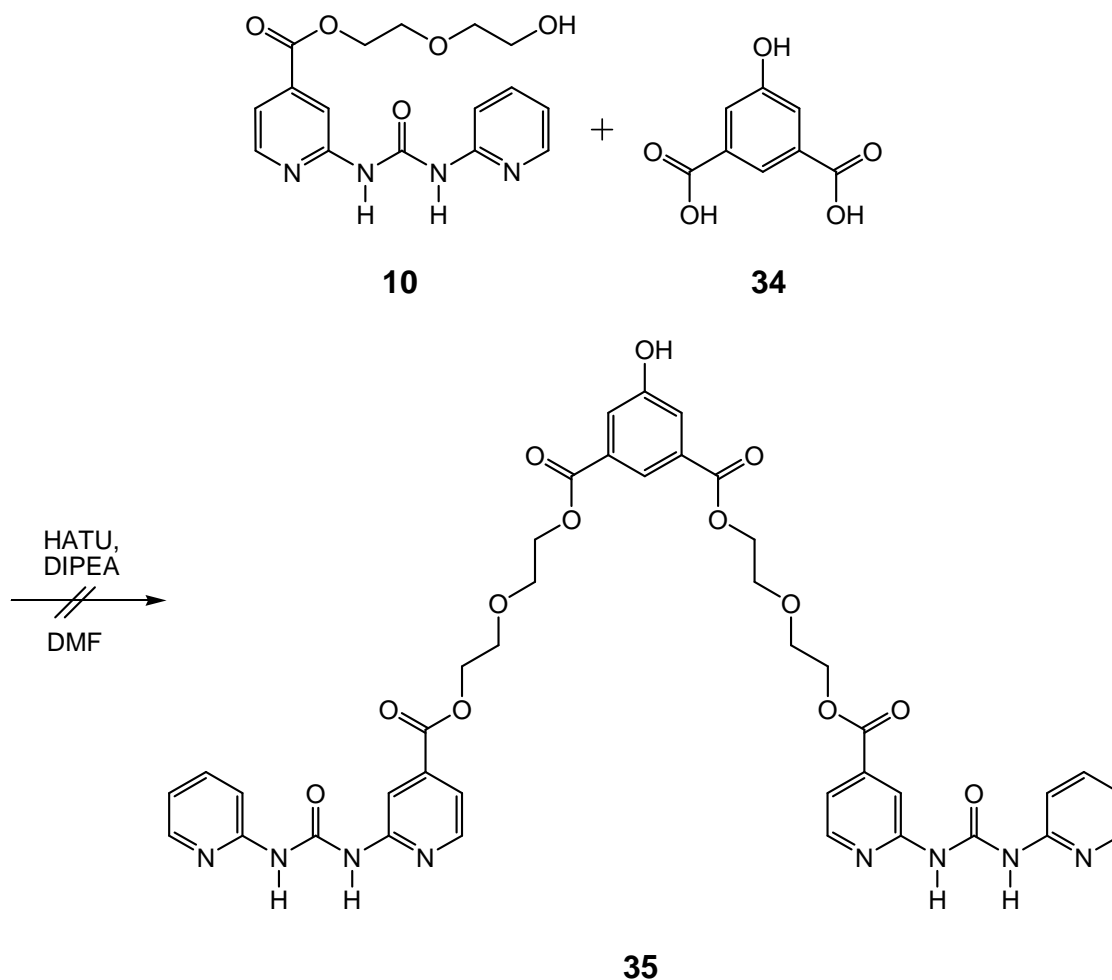


Abbildung 3.17: Die Kupplung des (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteins **35** über einen Aktivester führte nicht zum gewünschten Produkt **35**.

Die Reaktion wurde in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung durchgeführt. Nach einem Tag war jedoch keine Umsetzung zum Produkt festzustellen. Zudem konnten die Edukte nicht zurückgewonnen werden und den Signalen im ESI-Massenspektrum waren keine Nebenprodukte zuzuordnen. Da die Hydroxylgruppe der 5-Hydroxyisophthalsäure (**34**) einen störenden Einfluss haben könnte, wurde sie nach einer literaturbekannten Synthese mit Benzoylchlorid (**36**) geschützt.<sup>[79]</sup> Die Säuregruppen wurden anschließend in die entsprechenden Säurechloride überführt.

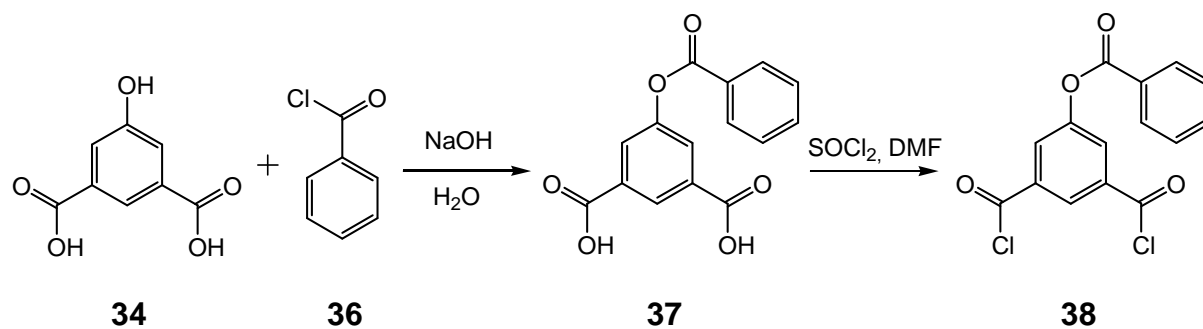


Abbildung 3.18: Darstellung von 5-(Benzoyloxy)isophthalsäuredichlorid (**38**).

Dieses reaktivere Isophthalsäurederivat **38** wurde dann mit der ADDA-Erkennungsdomäne **10** umgesetzt, aber auch bei dieser Reaktion war keine Bildung eines (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteines nachzuweisen.

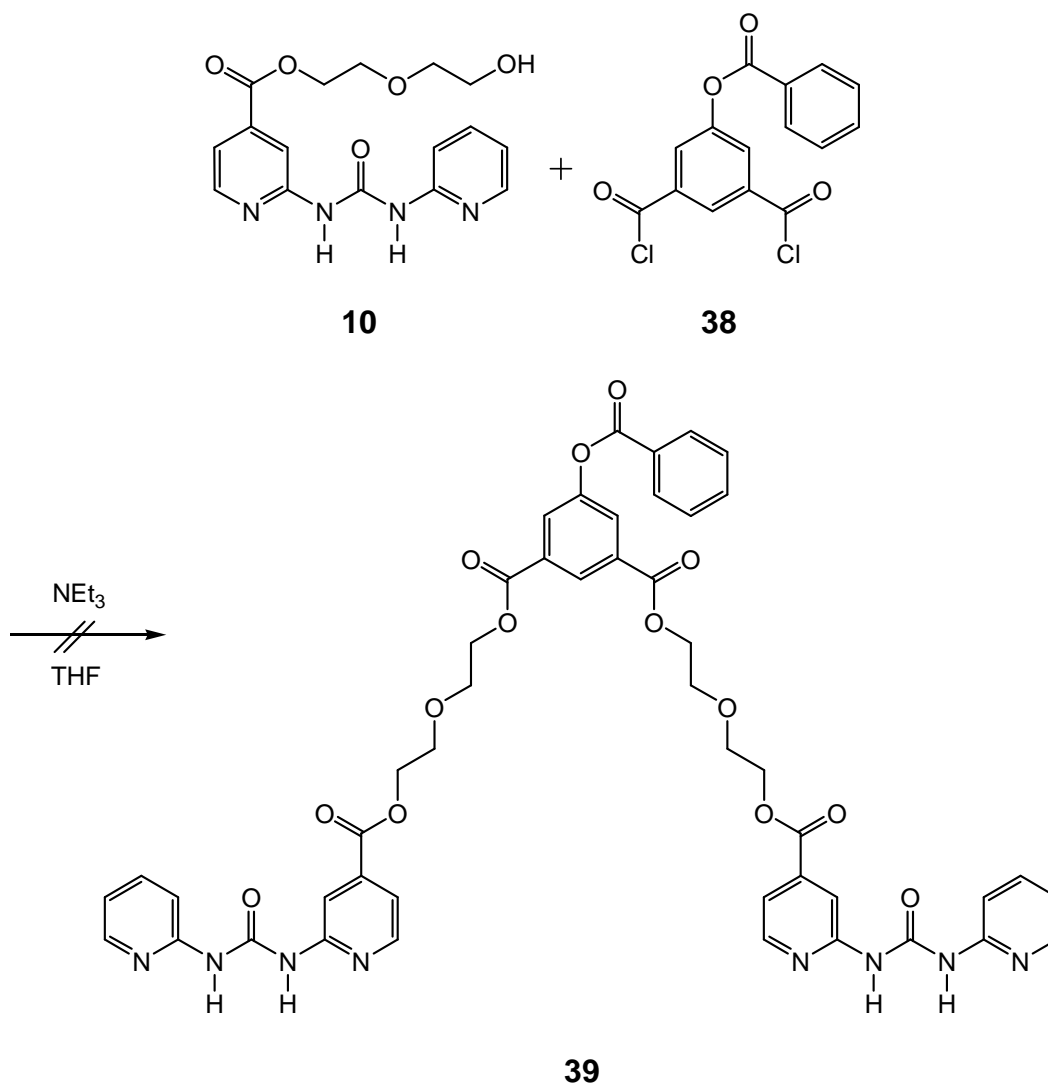


Abbildung 3.19: Auch durch Verwendung des reaktiveren Säurechlorides **38** konnte der (ADDA)<sub>2</sub>-Baustein **39** nicht erhalten werden.

Das Säurechlorid **38** wurde in einer weiteren Reaktion unter identischen Reaktionsbedingungen mit dem Amino-Harnstoff **7** umgesetzt. Hier konnte ein neuer (ADDA)<sub>2</sub>-Baustein **40** mit einer Ausbeute von 31 % erhalten werden.

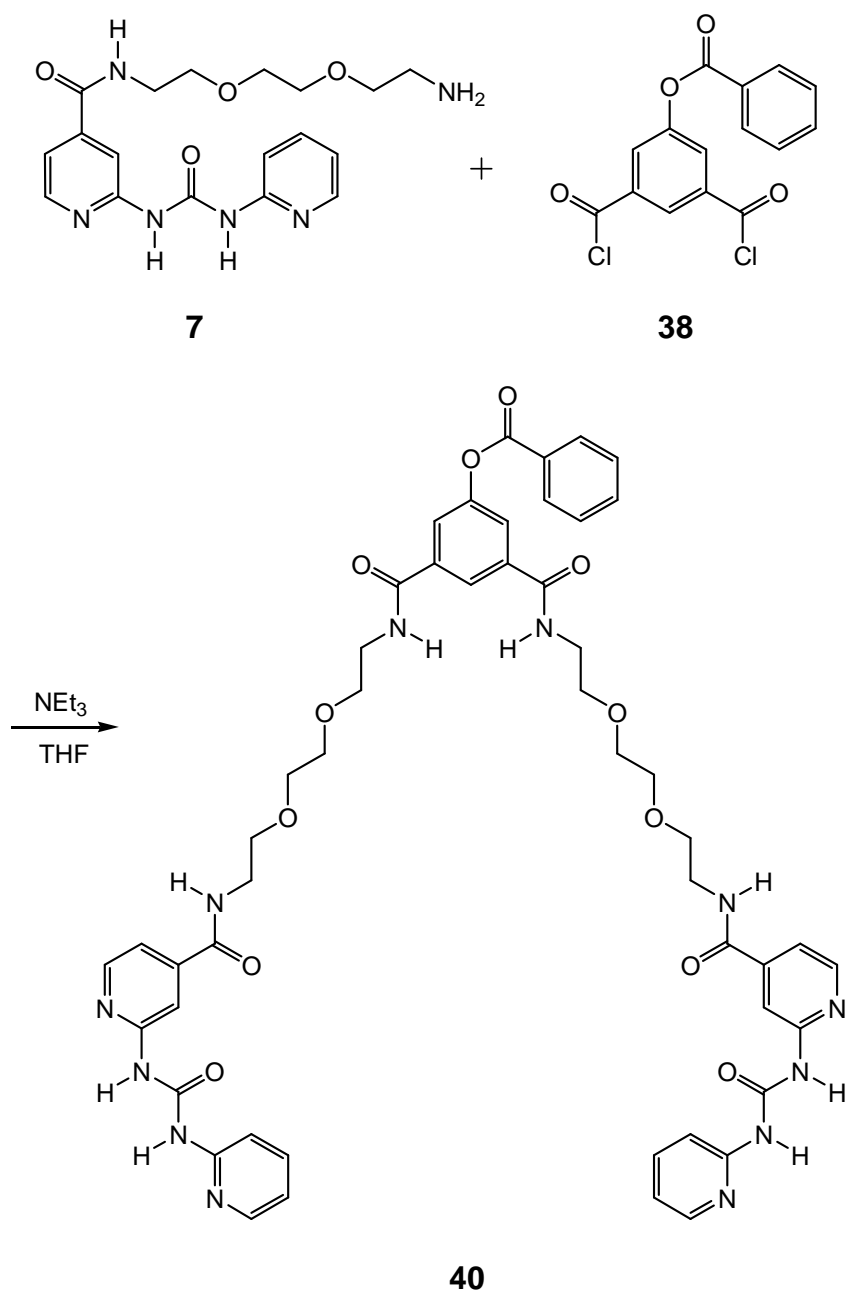


Abbildung 3.20: Die neue (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit **40** konnte erfolgreich aus dem Harnstoffderivat **7** und dem Säurechlorid **38** dargestellt werden.

Die Entschützung der Hydroxylgruppe im alkalischen Milieu lieferte das Produkt **41** mit 69 % Ausbeute. Sowohl die geschützte, als auch die entschützte Verbindung waren gut in Chloroform löslich, was den Einsatz in weitere Reaktionen und Messungen ermöglicht.

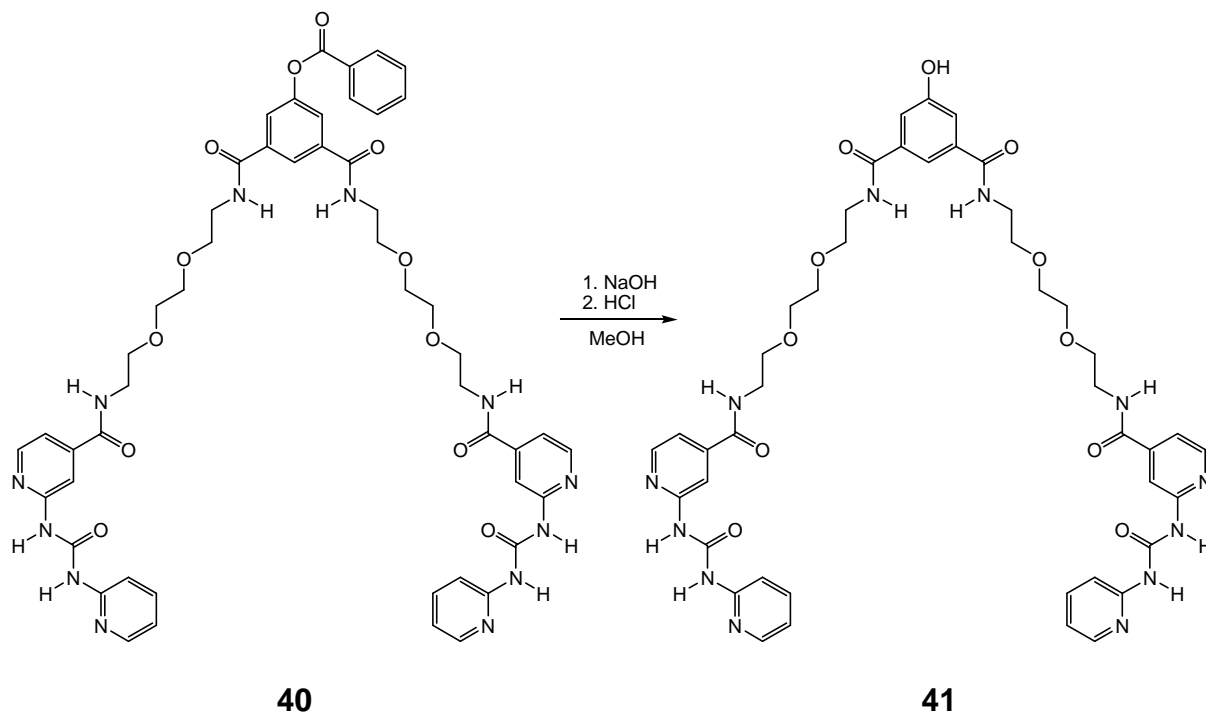


Abbildung 3.21: Die Entschützung von **40** mit Natronlauge in Methanol führte zum neuen (ADDA)<sub>2</sub>-Baustein **41** mit Phenol-Funktion.

Beide neuen (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteine **40** und **41** wurden mittels NMR-Spektroskopie, EI/CI-Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse charakterisiert. Die Unterscheidung der Harnstoff-Protonen von denen der in Nachbarschaft zu den Alkylketten liegenden Amide war durch eine unterschiedliche Aufspaltung der Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) möglich. Während es sich bei den Harnstoffsignalen um breite Singulets handelt, koppeln die Amidprotonen jeweils mit der benachbarten CH<sub>2</sub>-Gruppe und waren so im Spektrum als Triplets zu erkennen. Die Zuordnung der zwei unterschiedlichen Amidprotonen erfolgte durch Vergleich der Signallagen in den Spektren der geschützten und entschützten Verbindung. Hierbei war ein Hochfeldshift der Amidprotonen an der Isophthalsäure von 0.2 ppm zu erkennen, während die weiter entfernten Amidprotonen nahe des Harnstoffes ihre Signallage nach Entschützung kaum veränderten.

### 3.2.2 Alternativer Aufbau der (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteine

Eine andere Möglichkeit (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteine aufzubauen besteht darin, zunächst zwei Vorläufermoleküle mit einem Verknüpfungsbaustein zu verbinden und diese anschließend in die entsprechenden Harnstoffderivate zu überführen.

Als Verknüpfungsbaustein sollte wie im vorigen Abschnitt die 5-Hydroxyisophthalsäure (**34**) dienen, welche zunächst mit Diethylenglycol (**9**) zweifach verestert wurde. Die Entstehung des Produktes **42** konnte durch ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nachgewiesen werden, da sich die Protonen der CH<sub>2</sub>-Gruppe in Nachbarschaft der Esterfunktion in Richtung Tieffeld verschoben haben. Der Überschuss an Diethylenglycol konnte aber nicht abgetrennt werden, da Edukt und Produkt sowohl in der Löslichkeit, als auch bei der Säulenchromatographie ein sehr ähnliches Verhalten zeigten.

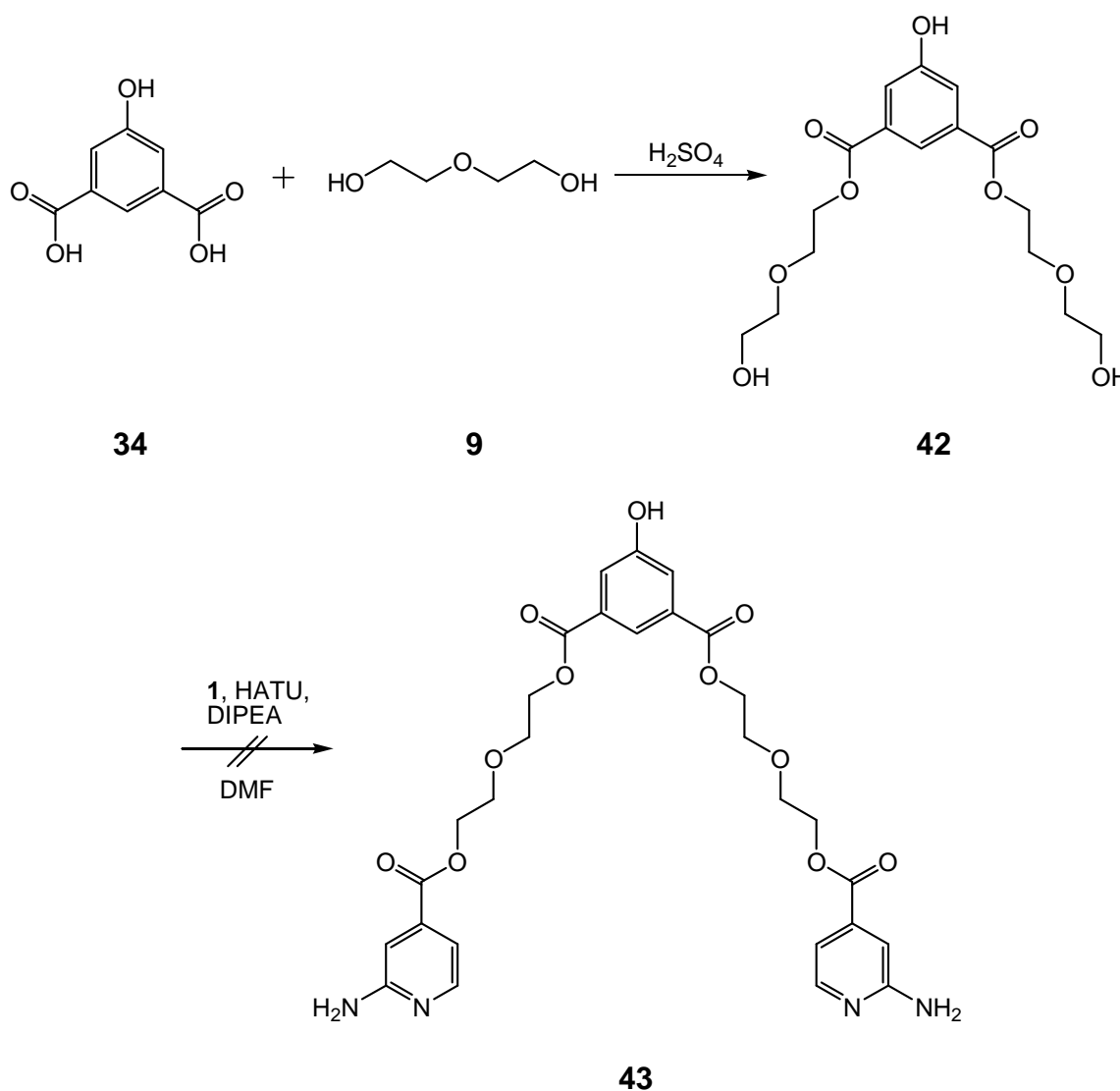


Abbildung 3.22: Eine Bildung des (ADDA)<sub>2</sub>-Vorläufers **43** konnte nicht nachgewiesen werden.

Somit wurde die anschließende Kupplung von **42** mit zwei Äquivalenten 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) testweise mit dem Rohprodukt durchgeführt. Die Umsetzung führte, wie zu erwarten, zu einem Produktgemisch, in dem aber das einfach gekuppelte Produkt durch ESI-Massenspektrometrie nachgewiesen werden konnte. Somit wäre, nach einer erfolgreichen Reinigung des Eduktes, unter geeigneten Reaktionsbedingungen auch eine zweifache Kupplung möglich.

Auf Grund der Probleme, die Isophtalsäurederivate zu verestern (siehe auch Kapitel 3.2.1), wurde der Fokus nun auf eine andere Stoffklasse gelegt. Derivate der 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**44**) erfüllen ebenfalls die Kriterien für einen Verbindungsbaustein zweier ADDA-Erkennungsdomänen. Die funktionelle Gruppe in 1-Position dient zum weiteren Aufbau der Verzweigungseinheit, während die beiden Hydroxylgruppen mit einem Spacer bzw. Vorläufern der Erkennungsdomänen verethert werden können.

Zunächst wurde aus 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**44**) der entsprechende Methylester synthetisiert, da sich die Anwesenheit einer freien Säurefunktion störend auf nachfolgende Reaktionen auswirken könnte. Die Veresterung verlief mit einer Ausbeute von 91 %.

Im nächsten Schritt wurde der Ester **45** in einer Williamson-Ethersynthese mit 3-Brom-1-propanol (**11**) verknüpft und das Produkt **46** mit 76 % Ausbeute isoliert.

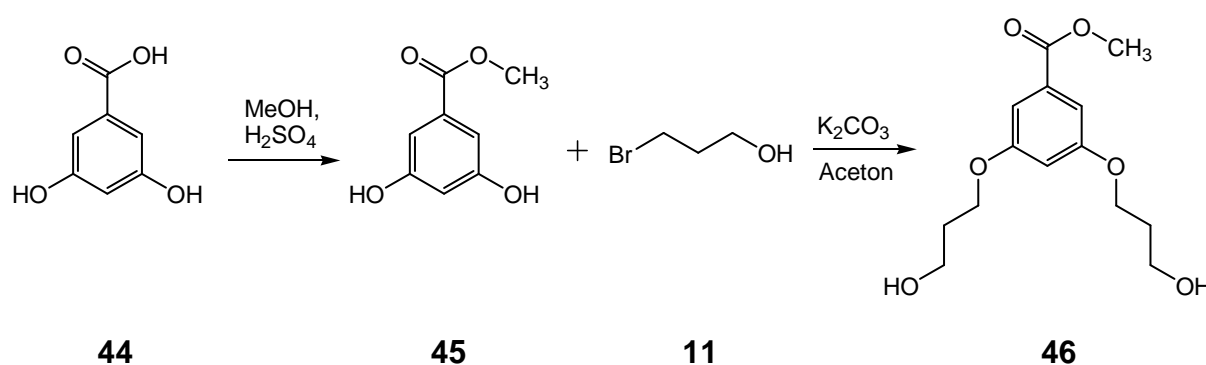


Abbildung 3.23: Nach der Synthese des 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylesters (**45**) konnte dieser mit 3-Brom-1-propanol (**11**) zweifach verethert werden.

Nun galt es, die freien Hydroxylgruppen des Spacers mit 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) zu verestern. Eine saure Veresterung kam hier nicht in Frage, da sowohl der Methylester, als auch der Ether gespalten werden könnten. Stattdessen wurde die

Mitsunobu-Reaktion gewählt, die unter milden Bedingungen Alkohole mit Hilfe von Dialkylazodicarboxylaten und Triphenylphosphin verestert.<sup>[80]</sup> Das gewünschte Produkt konnte zwar mittels MALDI-Massenspektrometrie nachgewiesen, aus dem Produktgemisch jedoch nicht isoliert werden. Bei einem der vielen Nebenprodukte handelte es sich um einen Makrozyklus bestehend aus zwei Aminoisonicotinsäureeinheiten **1** und zwei Methylesterbausteinen **46**. Somit wurde die 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) erfolgreich mit **46** verestert, das gewünschte Zielmolekül aber zusätzlich durch eine weitere Diolkomponente **46** zyklisiert.

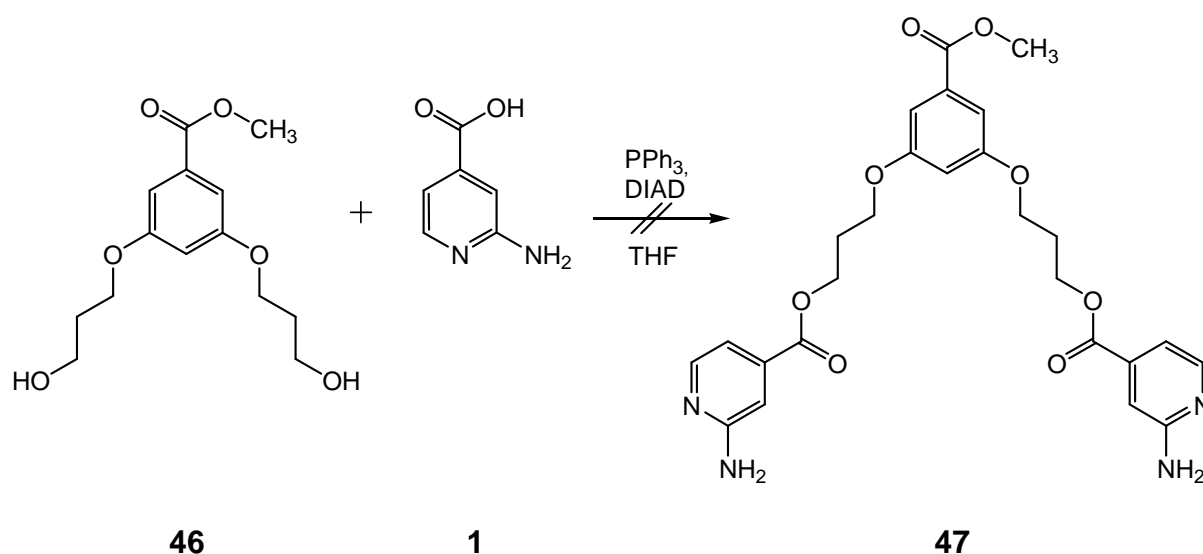


Abbildung 3.24: Die zweifache Mitsunobu-Reaktion führte zu einem untrennbaren Produktgemisch.

Bei einer parallel hierzu durchgeführten Reaktion wurde versucht, über die Mitsunobu-Reaktion einen analogen Baustein in umgekehrter Reihenfolge aufzubauen. Dafür wurde das Diol **45** mit 2-Aminoisonicotinsäure-(5-hydroxy-3-oxapentyl)-ester (**13**) umgesetzt. Hier konnte die Entstehung des gewünschten Produkts **48** nicht festgestellt und auch keine Nebenprodukte identifiziert werden.

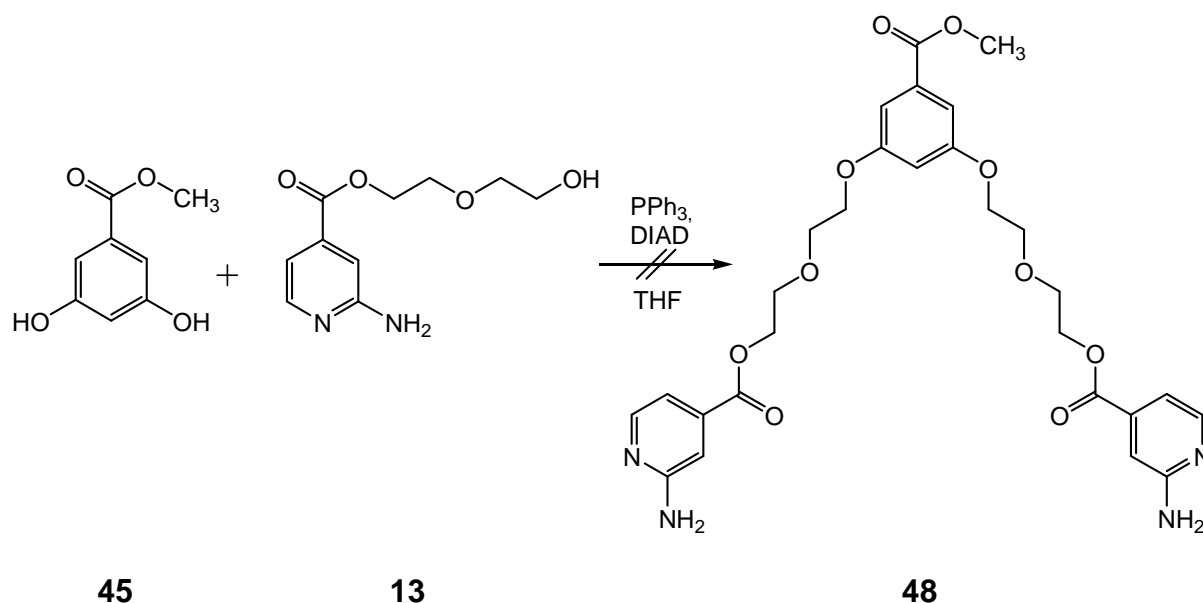


Abbildung 3.25: Das Produkt **48** konnte mittels Mitsunobu-Reaktion nicht dargestellt werden.

In der Literatur sind einige Beispiele für die *N*-Alkylierung durch Mitsunobu-Reaktion bekannt, unter anderem bei Phthalimiden, Nucleobasen oder anderen Heterozyklen.<sup>[81]</sup> Somit könnten auch die Aminogruppe der Isonicotinsäurederivate **1** bzw. **13** einen störenden Einfluss auf die Reaktion haben und in Konkurrenz zu der Säurefunktion bzw. den aromatischen Hydroxylgruppen stehen.

Um auszuschließen, dass die anderen Edukte zu unreaktiv waren, wurde der 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**45**) mit 3-Brom-1-propanol (**11**) in einer Mitsunobu-Reaktion umgesetzt. Das Produkt **49** konnte mit 28 % Ausbeute isoliert werden. Eine Veretherung war somit möglich, wenn auch mit einem geringen Umsatz.

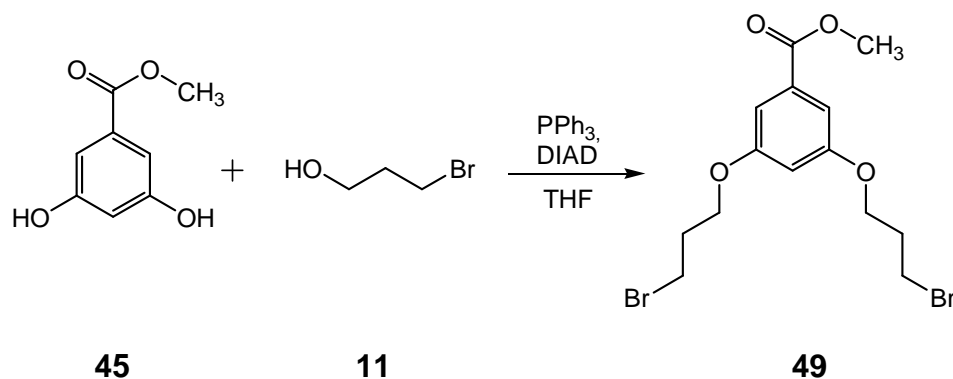


Abbildung 3.26: Bei der Mitsunobu-Reaktion in Abwesenheit einer freien Aminogruppe konnte das Produkt **49** erhalten und isoliert werden.



Für die Verknüpfung mit dem Verbindungsbaustein **45** bzw. **46** mittels Mitsunobu-Reaktion müsste somit die Aminogruppe von **1** bzw. **13** zunächst geschützt werden, um Nebenreaktionen auszuschließen. Da für die Synthese der (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit so wenig Reaktionsschritte wie möglich durchgeführt werden sollten, wurde dieser Reaktionsweg nicht weiter verfolgt.

Als alternativer Reaktionstyp wurde die Williamson-Ethersynthese gewählt, die bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen viele funktionelle Gruppen toleriert.

Zunächst wurde der Methylester **45** mit 2-Aminoisonicotinsäure-(3-brompropyl)-ester (**25**) umgesetzt. Die Reaktion wurde mit Kaliumcarbonat als Base durchgeführt und lieferte das Produkt **50** in 79 % Ausbeute. Im nächsten Schritt wurde das Diamin **50** unter den bekannten Reaktionsbedingungen mit Pyridin-2-carbonsäure (**3**) und Diphenylphosphorylazid (**4**) umgesetzt. Über diesen Reaktionsweg konnte schließlich ein (ADDA)<sub>2</sub>-Baustein **51** dargestellt und mit 27 % Ausbeute isoliert werden.

Die neuen Verbindungen **50** und **51** wurden mittels NMR-Spektroskopie, EI/CI-Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse charakterisiert. Leider beschränkte sich die Löslichkeit dieses (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteines auf *N,N*-Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid, weshalb er für weitere Reaktionen zum Aufbau einer Verzweigungseinheit nur bedingt verwendet werden kann.

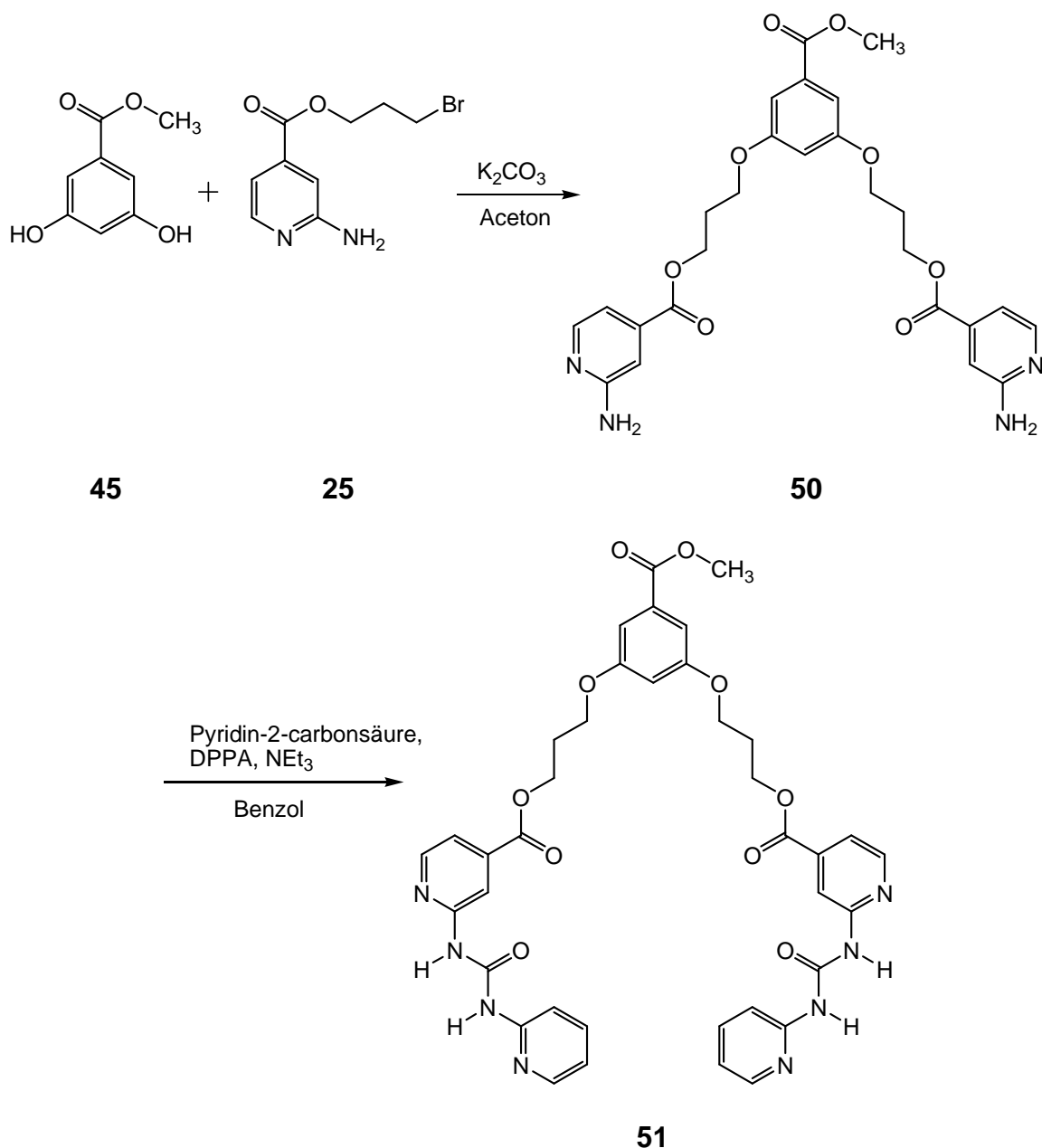


Abbildung 3.27: Die Synthese der neuen (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit **51** mittels zweifacher Williamson-Ethersynthese und anschließender Umsetzung zum Harnstoff.

Um für die Verknüpfung zu einer Verzweigungseinheit weitere Funktionalitäten zur Verfügung zu haben, sollte neben den beiden neuen (ADDA)<sub>2</sub>-Einheiten **41** und **51** (mit Hydroxyl- bzw. Ester-Gruppe) ein analoger Baustein mit einem Benzylalkohol als funktionelle Gruppe dargestellt werden. Als Verbindungsbaustein zwischen zwei ADDA-Erkennungsdomänen bot sich hier der 3,5-Dihydroxybenzylalkohol (**52**) an.

Im ersten Schritt wurden alle drei Hydroxylgruppen mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid geschützt. Die Reaktion ergab das Produkt **53** in 81 % Ausbeute. Die selektive

Entschützung der aromatischen Hydroxylgruppen wurde analog einer Vorschrift von KEAY mit 2.2 Äquivalente Kaliumcarbonat und einem Gemisch aus Ethanol und zehn Äquivalenten Wasser als Lösungsmittel durchgeführt.<sup>[82]</sup>

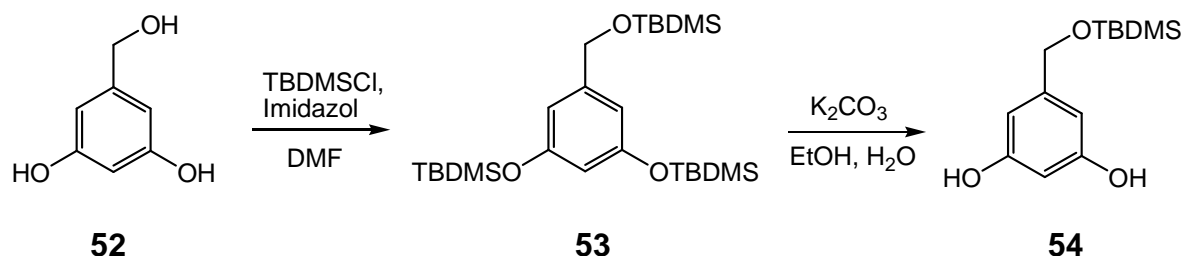


Abbildung 3.28: Zur Einführung der Schutzgruppe am Benzylalkohol wurden zunächst alle Hydroxylgruppen geschützt und anschließend die aromatischen selektiv entschützt.

Das Diol **54** wurde anschließend probeweise mit 3-Brom-1-propanol (**11**) umgesetzt und der Bisether **55** im Rohprodukt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und EI/CI-Massenspektrometrie nachgewiesen. Somit konnte gezeigt werden, dass auch mit diesem Baustein eine zweifache Williamson-Ethersynthese durchgeführt werden kann.

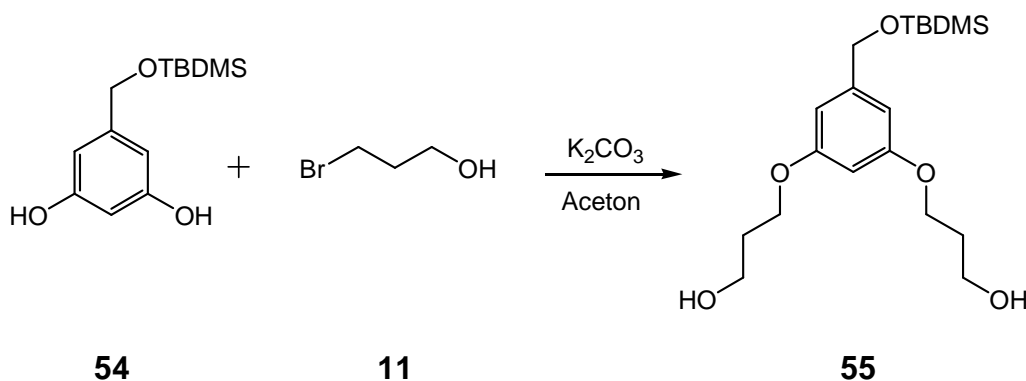


Abbildung 3.29: Eine probeweise durchgeführte Ethersynthese mit 3-Brom-1-propanol (**11**) ergab das gewünschte Produkt **55**.

Der Verbindungsbaustein **54** wurde nachfolgend mit 2-Aminoisonicotinsäure-(3-brompropyl)-ester (**25**) umgesetzt. Die Veretherung führte zu einem Gemisch aus Produkt **56** und einfach umgesetztem Edukt, welches mittels Säulenchromatographie leider nicht abgetrennt werden konnte.

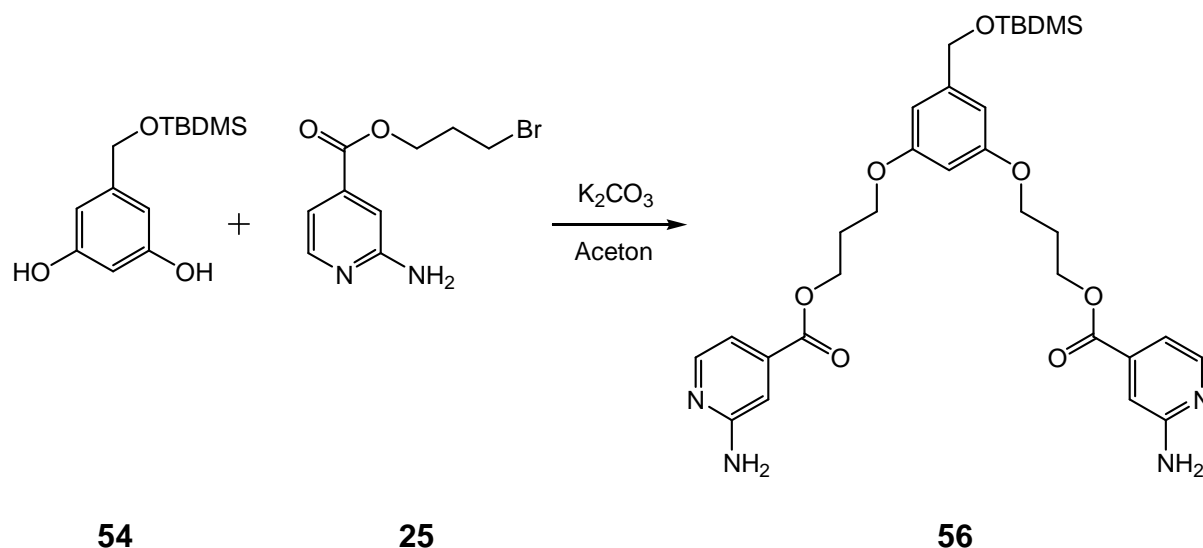


Abbildung 3.30: Die Zweifache Veretherung des Diols **54** mit 2-Aminoisonicotinsäure-3-brompropylester (**25**) führte zu einem Produktgemisch, aus dem die Verbindung **56** nicht isoliert werden konnte.

Der nächste Ansatz war, den Brompropylester **25** und 3,5-Dihydroxybenzylalkohol (**52**) ohne Schützung des Benzylalkohols direkt über eine Williamson-Ethersynthese miteinander zu verbinden. Das Produkt **57** konnte in diesem Fall säulenchromatographisch von dem einfach umgesetzten Edukt getrennt und mit einer Ausbeute von 40 % erhalten werden. Die Reaktion wurde wie die vorigen Veretherungen in Aceton mit Kaliumcarbonat als Base durchgeführt. Bei einer Variante mit *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel, welches die Reaktion positiv beeinflussen kann, konnte keine Umsetzung beobachtet werden.<sup>[83]</sup>

Für die anschließende Überführung der freien Aminogruppen in das entsprechende Harnstoffderivat war es notwendig, die primäre Hydroxylgruppe zu schützen. Hierzu wurde der Benzylalkohol **57** mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol umgesetzt. Das ESI-Massenspektrum zeigte, dass das Zielmolekül **56** zwar entstanden, aber immer noch ein großer Anteil an Edukt in der Reaktionslösung vorhanden war. Dies wurde durch Auswertung des  $^1H$ -NMR-Spektrums bestätigt. Leider konnten Produkt und Edukt auch hier nicht mittels Säulenchromatographie getrennt werden.

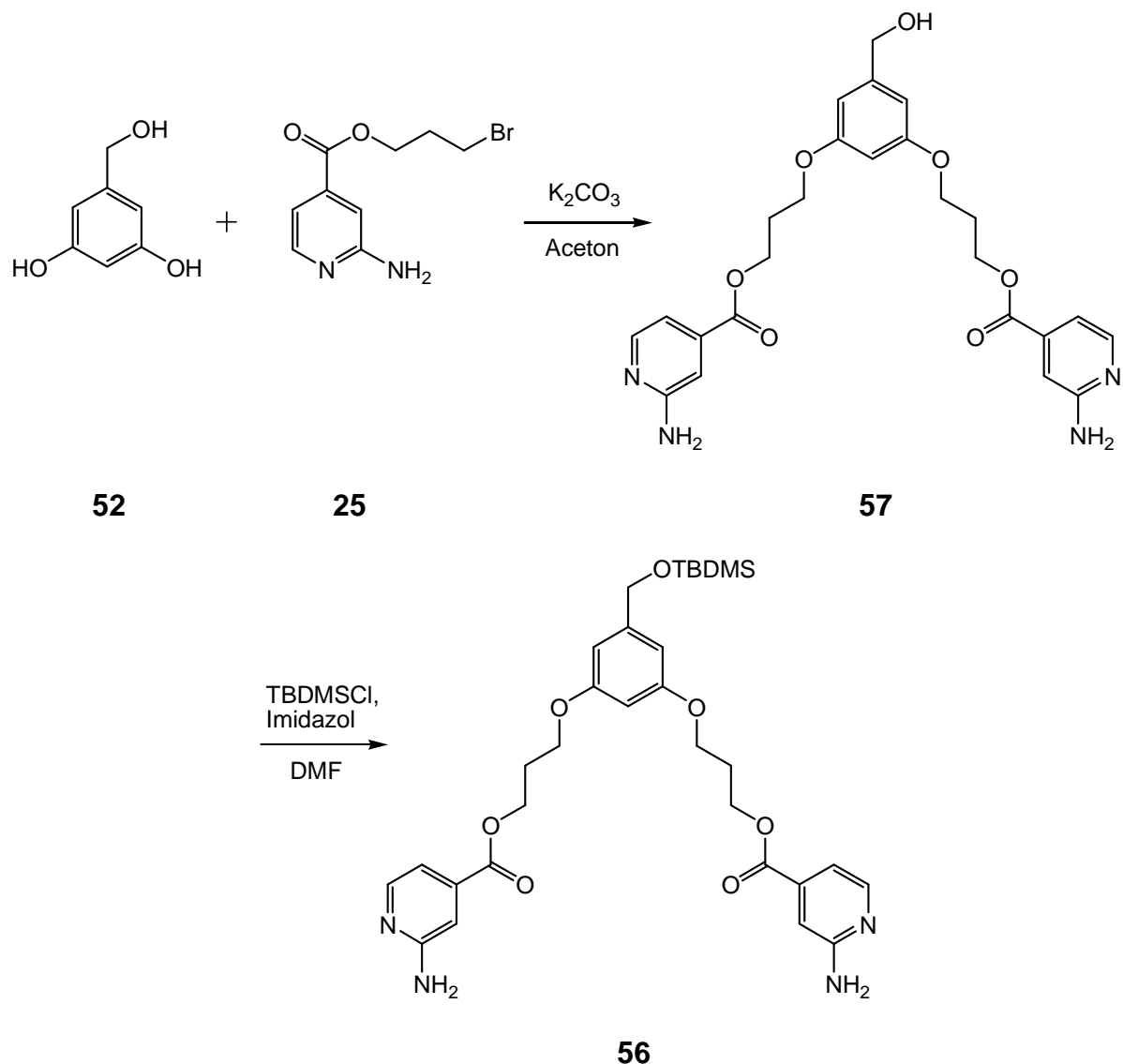


Abbildung 3.31: Ohne Schutzgruppe konnte das Produkt **57** der Ethersynthese isoliert werden. Die anschließende Schützung der Hydroxygruppe konnte nachgewiesen, das Produkt **56** jedoch nicht isoliert werden.

Um eine vollständige Schützung der Hydroxylgruppe zu erreichen, wurde dem Produktgemisch weiteres *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol zugegeben. Nach erneuter Aufnahme eines  $^1H$ -NMR-Spektrums waren jedoch keine Signale einer *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe mehr zu erkennen. Eine Wiederholung der Reaktion in wasserfreiem Tetrahydrofuran anstatt *N,N*-Dimethylformamid führte ebenfalls nur zu einem untrennbaren Gemisch aus Produkt **56** und den Edukten.

In Erwartung eine bessere Trennung der Substanzen zu erreichen, sollte eine sperrigere Silylschutzgruppe verwendet werden. Die *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe hat zudem den Vorteil, dass sie selektiv für die Schützung von

primären Hydroxylgruppen eingesetzt werden kann.<sup>[84]</sup> Somit musste hier nicht der Umweg über eine komplette Silylierung aller Hydroxylgruppen gegangen werden und das Diol **58** konnte direkt mit 63 % Ausbeute dargestellt werden.

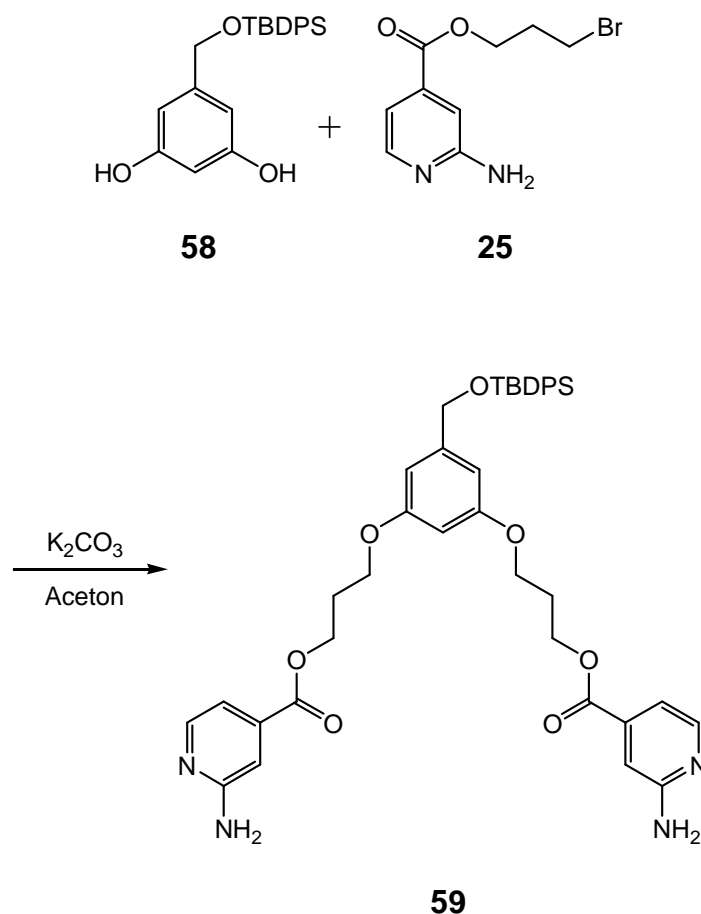


Abbildung 3.32: Der zunächst selektiv geschützte Benzylalkohol **58** wurde in einer Williamson-Ethersynthese mit dem Brompropylester **25** umgesetzt. Das Produkt konnte nachgewiesen und später mittels Flash-Säulenchromatographie isoliert werden.

Die anschließende Veretherung mit dem Brompropylester **25** erfolgte in Aceton mit sechs Äquivalenten Kaliumcarbonat als Base. Nach der Säulenchromatographie mit einem 5:1-Gemisch aus Tetrahydrofuran und Cyclohexan erhielt man ein Substanzgemisch, das sich hauptsächlich aus dem Produkt **59** und überschüssigem Brompropylester **25** zusammensetzte. Im ESI-Massenspektrum war zudem das einfach umgesetzte Edukt zu erkennen. Durch eine erneute Chromatographie mit Cyclohexan / Essigsäureethylester (2:3) konnten weitere Nebenprodukte abgetrennt werden. Produkt **59** und Edukt **25** hatten aber auch hier ein ähnliches Laufverhalten und eine Trennung der beiden Komponenten konnte nicht erzielt werden.

Bei einer Wiederholung der Veretherung wurden lediglich zwei Äquivalente des Brompropylesters **25** eingesetzt, also nicht im Überschuss gearbeitet. Nach der Säulenchromatographie wurde ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen, welches zeigte, dass hauptsächlich das Produkt **59** isoliert wurde. Mit Hilfe eines ESI-Massenspektrums konnten die Verunreinigungen den beiden Edukten **58** und **25** zugeordnet werden. Dieser Befund bestätigte die Beobachtungen aus dem ersten Veretherungsversuch, dass die Edukte und Produkte ähnliches Laufverhalten zeigen und somit sehr schwer mittels Säulenchromatographie getrennt werden können.

Daher wurde testweise das noch verunreinigte Produkt **59** mit Pyridin-2-carbonsäure (**3**) und Diphenylphosphorylazid (**4**) umgesetzt. Die im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu erkennenden tieffeldverschobenen Protonen bei über 9 ppm ließen darauf schließen, dass ein Harnstoffderivat entstanden war. Dabei könnte es sich zum einen um das gewünschte Produkt **60** handeln, zum anderen kann aber auch das Edukt **25** in einen Harnstoff überführt worden sein. Im ESI-Massenspektrum waren zudem Signale des Eduktes **59** und dem einfach substituiertem Edukt zu erkennen.

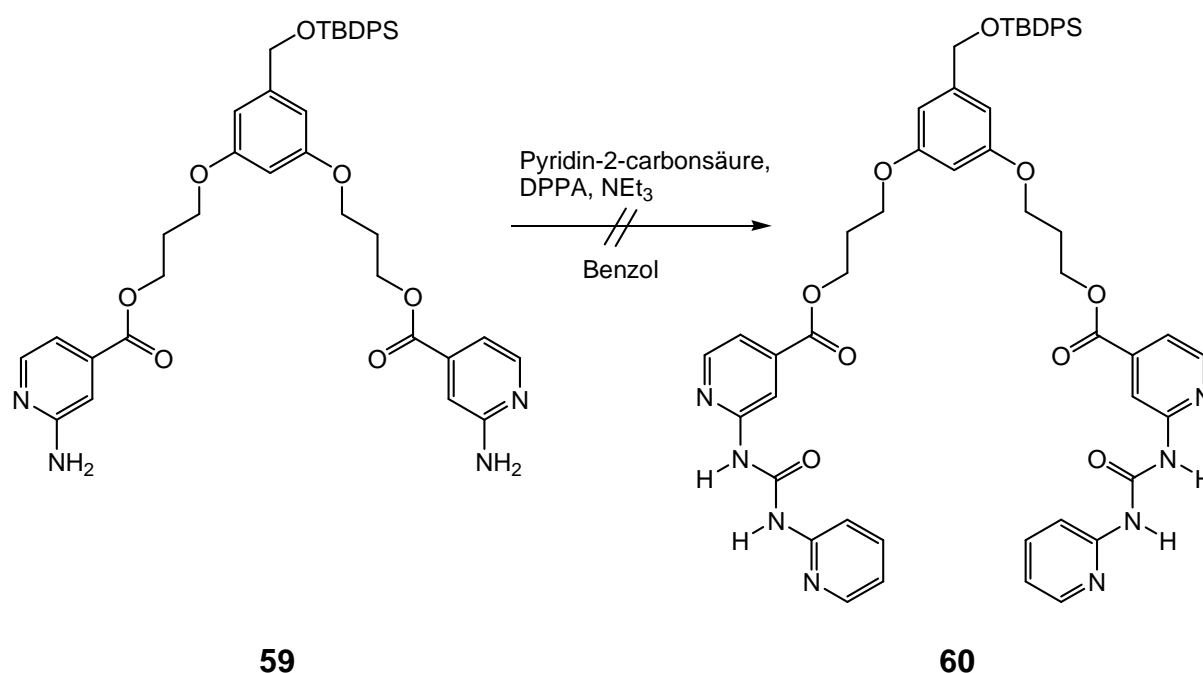


Abbildung 3.33: Bei der probeweise durchgeführten Umsetzung von **59** zum Harnstoffderivat **60** entstand ein untrennbares Produktgemisch.

Im Laufe dieser Arbeit gelang es, das Molekül **59** mittels Flash-Säulenchromatographie mit Lösungsmittelgradient (siehe Kapitel 7.1.8) zu isolieren.

Somit konnte die Synthese des Harnstoffes **60** mit sauberem Edukt wiederholt werden. Leider entstand auch hier ein Produktgemisch, das sich laut MALDI-Massenspektrum unter anderem aus nicht umgesetztem Edukt **59** und dem einfachen umgesetzten Edukt zusammensetzte. Das einfach umgesetzte Edukt konnte mittels Säulenchromatographie abgetrennt werden, in dem angefertigten <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum waren jedoch zusätzliche Signale im Aromatenbereich zu erkennen, die wahrscheinlich nicht umgesetzter Pyridin-2-carbonsäure (**3**) zuzuordnen sind.

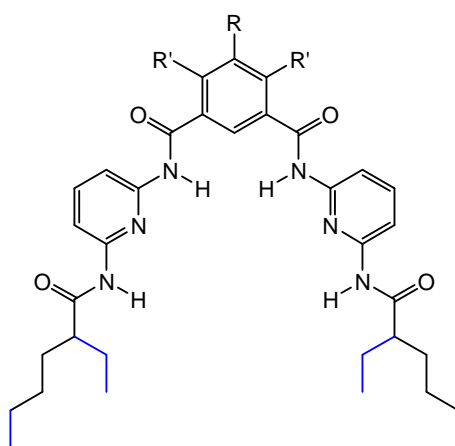
Der nächste Schritt wäre somit, die Reaktion mit einem Überschuss an Diphenylphosphorylazid (**4**) und eventuell verlängerter Reaktionszeit durchzuführen, was im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich war. Die durchgeführten Reaktionen zeigen jedoch, dass sich ein (ADDA)<sub>2</sub>-Baustein mit einem primären Alkohol als funktionelle Gruppe darstellen lässt. Da die Verwendung der selektiveren *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe am aussichtsreichsten war, sollte dieser Weg in der Zukunft weiter verfolgt werden. Zudem scheint der Harnstoff **60**, wie die Vorstufe **59**, chloroformlöslich zu sein, was für weitere Reaktionen und Messungen von Vorteil wäre.



### 3.3 ITC, NMR-CIS und NMR-Diffusions-Experimente zur Bestimmung der Assoziationskonstanten von Wasserstoffbrücken-Komplexen

(C. Dethlefs, J. Eckelmann, H. Kobarg, T. Weyrich, S. Brammer, C. Näther und U. Lüning, Determination of Binding Constants of Hydrogen Bonded Complexes by ITC, NMR CIS and NMR Diffusion Experiments, eingereicht bei *Eur. J. Org. Chem.*)

Ausgehend von 2,6-Diaminopyridin und Isophthalsäurederivaten wurden neun neue Hamilton-Rezeptoren über zwei Reaktionswege dargestellt. Die Synthese der Rezeptoren **61** und **63** erfolgte analog einer literaturbekannten Vorschrift. Vom Hamilton-Rezeptor **61** wurde eine Röntgenstruktur erhalten, die eine planare Anordnung der Erkennungsdomänen zeigte. Somit ist die Bindung eines Gastes ohne Konformationsänderung möglich. Durch Einführung eines verzweigten Acylrestes in Verbindung **62** und **64** konnte die Löslichkeit in Zusammenarbeit mit WEYRICH erheblich verbessert werden. Weitere Rezeptoren mit  $R = I$ ,  $R = NO_2$  und  $R' = Br$  wurden von BRAMMER und ECKELMANN dargestellt.



$R = OBz, R' = H$ : **61/62**

$R = OH, R' = H$ : **63/64**

Die Bestimmung der Assoziationskonstanten zwischen den Hamilton-Rezeptoren und Barbital erfolgte mittels  $^1H$ -NMR-Titration, Diffusions-NMR-Spektroskopie und Isothermer Titrationskalorimetrie. Die ermittelten Werte lagen im Bereich von  $35 \cdot 10^3$  bis  $100 \cdot 10^3 M^{-1}$ , wobei nur ein geringer Unterschied zwischen den Messmethoden zu erkennen war. Eine leichte Abnahme der Assoziationskonstante war bei den sterisch leicht gehinderten Systemen, mit verzweigten Acylresten oder zwei Bromatomen an der Isophthalsäureeinheit, zu beobachten.

Die Kalorimetriemessungen erfolgten in Zusammenarbeit mit ECKELMANN, während die NMR-Experimente von KOBARG durchgeführt wurden.

## FULL PAPER

DOI: 10.1002/ejoc.200((will be filled in by the editorial staff))

**Determination of Binding Constants of Hydrogen Bonded Complexes by ITC, NMR CIS, and NMR Diffusion Experiments <sup>[‡]</sup>****Christiane Dethlefs,<sup>[a]</sup> Jens Eckelmann,<sup>[a]</sup> Hauke Kobarg,<sup>[a]</sup> Thomas Weyrich,<sup>[a]</sup> Stefan Brammer,<sup>[a]</sup> Christian Näther,<sup>[b]</sup> and Ulrich Lüning<sup>\*,[a]</sup>****Keywords:** Host-guest systems / Hydrogen bonds / Receptors / Supramolecular chemistry / Association constants / Increased solubility

The host-guest complex formation between barbital and various acylaminopyridyl isophthalamides (Hamilton receptors) has been determined quantitatively. The syntheses of nine isophthalamides are described. Their structures differ in the substitution pattern at the central isophthalic unit, and the nature of the acyl residues.

Ethylhexanoyl derivatives proved to be more soluble than pentanoyl amides. The association constants were determined by <sup>1</sup>H NMR titrations which followed the chemically induced shift (CIS), by <sup>1</sup>H NMR diffusion experiments, and by isothermal titration calorimetry (ITC) giving  $K_{\text{ass}}$  values between  $35 \cdot 10^3$  and  $100 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ .

[‡] Multiple Hydrogen Bonds, NN. Previous publication ((to be completed in the proofs))

✉ Otto Diels-Institut für Organische Chemie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Olshausenstraße 40, 24098 Kiel, Germany  
Email: [luning@oc.uni-kiel.de](mailto:luning@oc.uni-kiel.de)

[b] Institut für Anorganische Chemie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Olshausenstraße 40, 24098 Kiel, Germany  
Email: [cnather@ac.uni-kiel.de](mailto:cnather@ac.uni-kiel.de)

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.eurjoc.org/> or from the author.

constants for this bent arrays of six hydrogen bonds in the range of  $10^6 \text{ M}^{-1}$ .<sup>[14]</sup> The original macrocyclic Hamilton receptors<sup>[13]</sup> were synthesized starting from isophthalic acid. But molecular recognition between open structures such as **1** and barbiturates is also strong and orthogonal to other hydrogen bond patterns.<sup>[7]</sup> Consequently, non-macrocyclic "Hamilton receptors" have been used preferentially, and today, quite a number of supramolecular systems use the "Hamilton receptor" and barbituric acid derivatives, for instance self-assembled dendrimers,<sup>[15,16]</sup> multifunctional block copolymers<sup>[17]</sup> or double dynamers.<sup>[18]</sup>

**Introduction**

Non-covalent interactions are the fundamental forces in supramolecular chemistry and molecular recognition.<sup>[1]</sup> In order to design supramolecular structures via multiple hydrogen bonds, it is necessary to use complementary acceptor and donor patterns.<sup>[2,3]</sup> Various linear hydrogen bond acceptor/donor sequences were synthesized during the last years and their host-guest chemistry was investigated. When four hydrogen bonds are placed next to each other, the pattern determines whether homodimers, as described by Meijer,<sup>[4,5]</sup> or heterodimers, such as the quadruple hydrogen bond system first synthesized in our group,<sup>[6]</sup> are formed. For a controlled self-assembly of large supramolecules via hydrogen bonds, it is not enough to use just one complementary pair, various orthogonal recognition domains are necessary. For four neighbouring hydrogen bonds, several orthogonal pairs have already been synthesized.<sup>[7-12]</sup> Another type of orthogonality can be obtained, if the recognition domain possesses a non-linear geometry.

In 1988, Chang and Hamilton synthesized a macrocyclic angulate receptor.<sup>[13]</sup> Containing six converging hydrogen bonds, this host was able to bind barbituric acid derivatives (Figure 1, R = R' = H, with the two amide groups in  $\delta$ -position of the pyridine rings being connected to give a macrocycle).<sup>[13]</sup> <sup>1</sup>H NMR titrations of several related receptors with different guests gave association

A prerequisite for an introduction of a Hamilton receptor into larger structures is a covalent connection to other moieties. Thus, syntheses of receptors functionalized at the isophthalic unit have been carried out. 5-Iodo,<sup>[7]</sup> -amino<sup>[15]</sup> or -hydroxy<sup>[16]</sup> substitution have been reported. For practical applications however, not every combination of Hamilton hosts and respective guests can be used due to solubility problems. First, hosts and guests are flat, thus they may stack, and second, the heterocycles contain many hetero elements which favor intermolecular interactions by dipole-dipole interactions including hydrogen bonds. All these forces have to be overcome when applications shall be carried out in solution. In order to enhance solubility, we have therefore synthesized a set of Hamilton receptors **3** which carry a branched alkyl residue in contrast to *n*-alkyl substituents in receptors **1**.

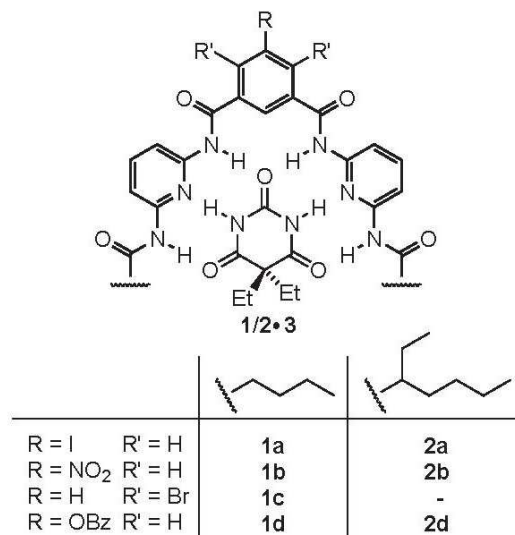


Figure 1. Host-guest systems **1-3** with *n*-butyl and **2-3** with ethylpentyl residues at the amido groups in 6-position of the pyridine rings.

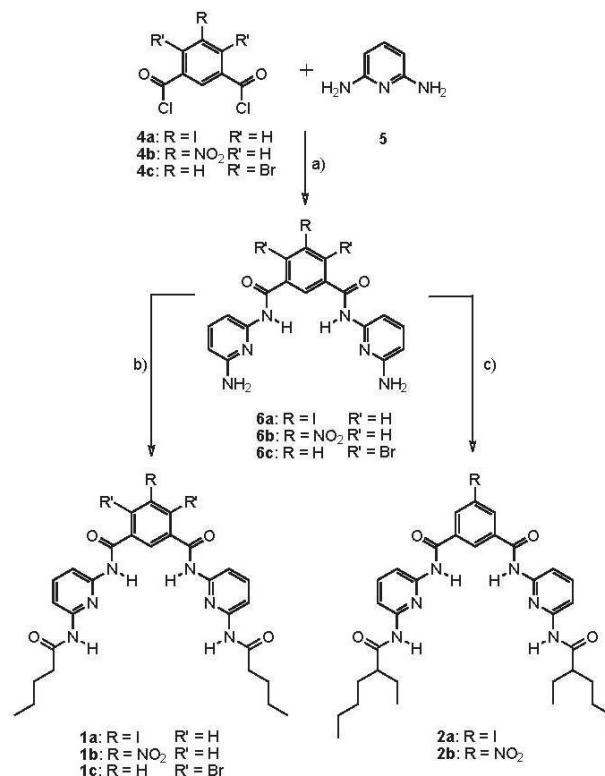
Here, we report on the syntheses of different Hamilton receptors of both families **1** and **2** and on the determination of their association constants when forming a complex with barbital **3** (Figure 1). Besides the two different residues at the amido group in 6-position of the pyridine ring, the receptors differ in character and position of the functional group at the isophthalic acid moiety. The influence of these changes on binding constants has been studied. Three techniques for the determination of the association constants have been selected and the results have been compared: <sup>1</sup>H NMR titrations following the chemically induced shift (CIS), <sup>1</sup>H NMR diffusion experiments and isothermal titration calorimetry (ITC).

## Results and Discussion

### Syntheses of the Hamilton receptors

The syntheses of the Hamilton receptors were carried out using two different reaction pathways. In both cases, the parent compound was an isophthalic acid derivative with functional groups in the 5-, or 4- and 6-position. The next step was the formation of amides either with 2,6-diaminopyridine (**5**) or the complete DAD residue. The preparation of the iodine Hamilton receptor **1a** was developed in our group in 2002 in analogy to the synthesis Chang and Hamilton described.<sup>[13]</sup> First of all, 5-aminoisophthalic acid was converted to 5-iodoisophthalic acid with sodium nitrite, potassium iodide and an catalytic amount of iodine by following a literature procedure.<sup>[19]</sup> 5-Iodoisophthaloyl chloride (**4a**) could be obtained by treatment with oxalyl dichloride in toluene.<sup>[19]</sup> 5-Nitroisophthaloyl chloride (**4b**) was synthesized by the same procedure starting from commercially available 5-nitroisophthalic acid. Furthermore, 4,6-dibromoisophthaloyl chloride (**4c**) was prepared in three steps starting from *m*-xylene. *m*-Xylene was first brominated then oxidized and finally treated with thionyl chloride.<sup>[20-22]</sup> These stable isophthaloyl chlorides **4a-4c** were converted with an excess of 2,6-diaminopyridine (**5**) to the corresponding diamines **6a-6c** and can be used as an universal applicable precursor. Finally, different Hamilton receptors **1a-c** and

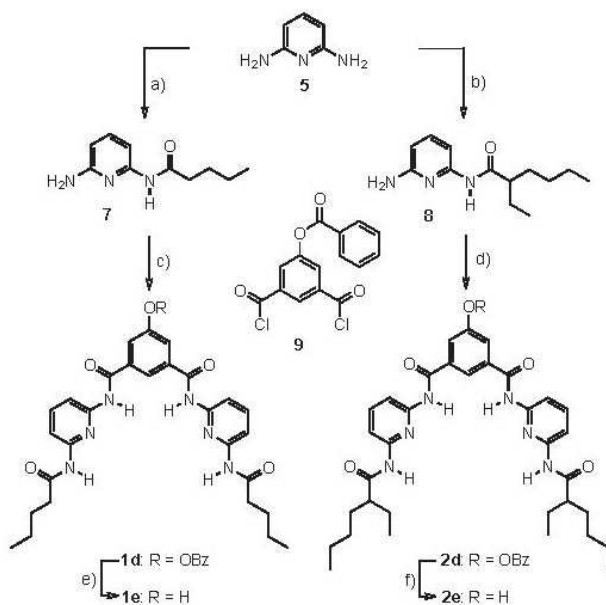
**2a-b** with different solubilities were synthesized using pentanoyl chloride or 2-ethylhexanoyl chloride.



Scheme 1. Synthesis of Hamilton receptors **1a-c** and **2a-b**. a) Et<sub>3</sub>N, THF, room temp., 3 h; b) Pentanoyl chloride, Et<sub>3</sub>N, THF, room temp., 16 h; c) 2-Ethylhexanoyl chloride, Et<sub>3</sub>N, THF, room temp., 16 h.

Since the first description of a synthesis of these isophthalamides, an alternative route to build up the angular receptor was introduced in the literature.<sup>[23,24]</sup> According to these procedures, we have synthesized four additional Hamilton receptors (Scheme 2) starting from 5-hydroxyisophthalic acid which was protected with a benzoyl group and afterwards converted into its isophthaloyl chloride (**9**).<sup>[25]</sup> In contrast to the syntheses described above, in this route, the sidechain was introduced prior to the reaction with acid chloride **9**. 2,6-Diaminopyridine (**5**) was mono-acylated with an aliphatic acid chloride such as pentanoyl chloride or 2-ethylhexanoyl chloride. Next, the amidoaminopyridines **7** or **8** were linked to 5-(benzoyloxy)-isophthaloyl chloride (**9**) forming diamides **1d** and **2d**. Crystals have been obtained from 5-benzoyloxy-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl)-isophthalamide (**1d**) and the X-ray structure could be solved although the crystals were non-merohedrally twinned.





Scheme 2. Synthesis of different 5-oxy substituted Hamilton receptors: a) Pentanoyl chloride, NEt<sub>3</sub>, THF, 0 °C, 3 h, room temp., 16 h; b) 2-ethylhexanoyl chloride, NEt<sub>3</sub>, THF, 0 °C, 3 h, room temp., 16 h; c) and d) 5-(benzoyloxy)-isophthaloyl chloride (9), NEt<sub>3</sub>, THF, room temp., 30 min, reflux, 18 h; e) and f) EtOH, 1 N NaOH, room temp., 3 h, 2 NHCl.

Hamilton receptor **1d** crystallized in the triclinic space group *P*-1. The almost planar orientation of the Hamilton receptor binding sites is shown in the X-ray structure (Figure 2). The planarity is comparable to another structure published by Vögtle and De Cola.<sup>[15,26]</sup> In contrast to their receptor which carried tertiary butyl groups, our receptor **1d** has longer unbranched chains, nevertheless no twist is visible and the binding sites are still in-plane. According to the crystal structure, there is no sterical hindrance for binding a guest.

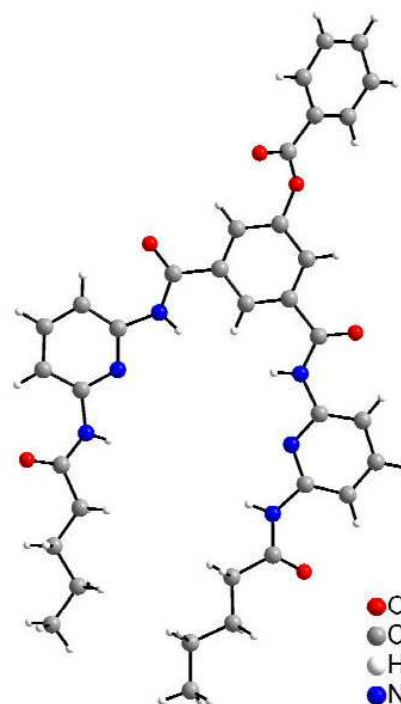


Figure 2. X-ray structure of 5-benzoyloxy-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino)pyrid-2-yl)-isophthalamide (**1d**). Only one orientation of the disordered benzoylprotecting group is shown.

The last step of the syntheses of **1e** and **2e** was the deprotection of the hydroxyl group. Ester cleavage was achieved in alkaline medium followed by acidification. The solubility of Hamilton receptor **1e** with unbranched pentanoyl chains was limited, and it dissolved only in DMSO, DMF and THF. By introduction of branched 2-ethylhexanoyl substituents, the solubility was improved, and less polar and aprotic solvents like chloroform can be used for further syntheses and measurements. Due to these results, both chloroform soluble protected Hamilton receptors **1d** and **2d** have been used for the determination and comparison of binding constants with barbital **3**. As the hydroxyl derivatives **1e** and **2e** have only been synthesized to allow an incorporation of Hamilton receptors into larger arrays, the investigation of the esters **1d** and **2d**, rather than the respective phenols **1e** and **2e**, seemed more relevant.

#### Investigation of the host-guest systems

The determination of association constants is an essential part when dealing with supramolecular structures or self-assembly. Various methods are known to determine association constants for host-guest complexes. In this work, <sup>1</sup>H NMR CIS titrations, <sup>1</sup>H NMR diffusion experiments and isothermal titration calorimetry (ITC) have been selected to investigate several Hamilton receptor - barbital systems (see Figure 1). All measurements were carried out in CDCl<sub>3</sub> or CHCl<sub>3</sub> at 25 °C.

The determination of binding constants by  $^1\text{H}$  NMR titrations which record the change in the chemically induced shifts (CIS) is an easily applicable and well established method.<sup>[27]</sup> The association constants for the host-guest formation between Hamilton receptors **1a**, **1d**, **2a**, and **2d** as hosts and barbital **3** as guest were calculated from the CIS of the N-H signal of barbital **3** upon addition of increasing amounts of the Hamilton host to a solution of the guest (see Table 1 and Figure 3 for an example). The reason for the inverse titration was the parallel determination of the diffusion parameters (see below). The results for the receptors **1a**, **1d**, **2a** and **2d** are compared in table 1.

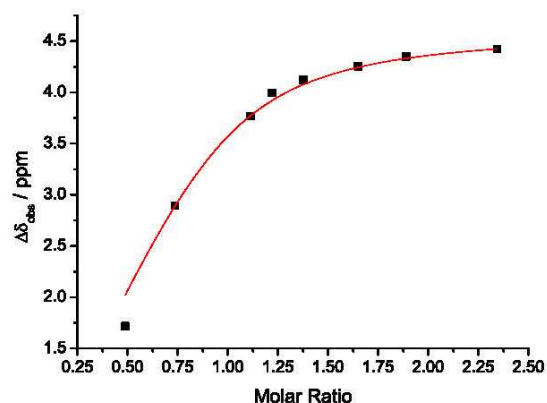


Figure 3.  $^1\text{H}$  NMR CIS titration curve of barbital **3** with Hamilton receptor **2d**. The CIS of the NH signals of **3** is plotted against the molar ratio **2d/3**.

All four host-guest systems **1a/2a-3** and **1d/2d-3** possess association constants  $K_{\text{ass}}$  of the same order of magnitude. Nevertheless, a difference between the Hamilton receptors with unbranched acyl residues (**1a**, **1d**) and those with the branched chains (**2a**, **2d**) is detectable. The smaller association constants  $K_{\text{ass}}$  for receptors **2a** and **2d** probably result from the larger sterical hindrance during complexation. Regarding the substituents at the isophthalic acid part, there is only a marginal difference in the association constants  $K_{\text{ass}}$ .

For the determination of association constants  $K_{\text{ass}}$  via  $^1\text{H}$  NMR diffusion experiments, the solutions of the titrations of barbital **3** with increasing amounts of the Hamilton receptors **1** or **2** have been used. Detecting spin-echos with pulsed-gradients, the diffusion constant  $D$  of barbital **3** in each mixture was measured, and finally the association constants  $K_{\text{ass}}$  were calculated.<sup>[28]</sup> The signals of the guest **3** were chosen, because of the larger difference in molecular weight and thus diffusion constant between barbital **3** and complexes **1-3** or **2-3** (for an example see Figure 4).

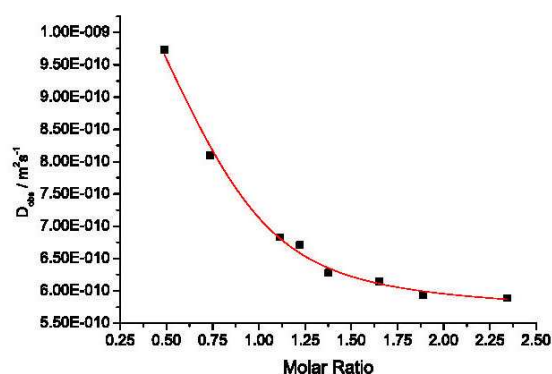


Figure 4. Titration curve of barbital **3** with Hamilton receptor **2d** determined by  $^1\text{H}$  NMR diffusion spectroscopy. The signal of the  $\text{CH}_2$  groups of barbital **3** was used to determine the diffusion constant  $D_{\text{obs}}$  which is plotted against the molar ratio **2d/3**.

Table 1 summarizes the association constants  $K_{\text{ass}}$  determined by the diffusion method and compares them with the constants  $K_{\text{ass}}$  obtained from  $^1\text{H}$  NMR CIS titrations. The latter analyze the chemically induced shift of certain H-atoms, preferentially those which participate in hydrogen bond formations (see above). Thus, the  $K_{\text{ass}}$  values determined this way only register the complexes which indeed are bound by hydrogen bonds. In contrast, the hydrodynamic radius of a guest will always increase when it is coordinated to a host, regardless whether bound by hydrogen bonds or by other intermolecular forces such as van der Waals interactions or  $\pi$ -stacking. If such other forces play a role, it is obvious that  $K_{\text{ass}}$  values determined from diffusion experiments may be larger than those determined by CIS titrations. Despite these differences, the binding constants  $K_{\text{ass}}$  for **1-3** or **2-3** determined by diffusion experiments are in the expected range, and they even possess a smaller calculation error than the CIS titration data.

The Hamilton receptors with the branched acyl groups **2a** and **2d** show a weaker binding of barbital **3** than the unbranched ones (**1a**, **1d**). Furthermore, the substituent of the isophthalic acid moiety appears to be irrelevant for the binding;  $K_{\text{ass}}$  is not influenced. These results are in accordance with the measurements described in the NMR CIS titration section.

Table 1.  $K_{\text{ass}}$  of complexes **1-3** and **2-3** determined by  $^1\text{H}$  NMR CIS titration and  $^1\text{H}$  NMR diffusion experiments.

	$K_{\text{ass}} [10^3 \text{ M}^{-1}]$ (CIS)	$K_{\text{ass}} [10^3 \text{ M}^{-1}]$ (diffusion)
<b>1a</b>	64	59
<b>2a</b>	30	44
<b>1d</b>	76	85
<b>2d</b>	35	43

In addition to the applied NMR methods, the association constants  $K_{\text{ass}}$  of the receptors **1a**, **2a**, **1d** and **2d** and three other complexes **1b-3**, **1c-3** and **2b-3** were determined by isothermal titration calorimetry. ITC is a calorimetric method which is increasingly used to determine the thermodynamic parameters of supramolecular interactions. A sample cell was filled with a solution of Hamilton receptor **1** or **2** in chloroform while the reference cell contained pure solvent. Next, a solution containing a

ten fold concentration of barbital **3** was added step by step using a syringe. The results for the association constants ( $K_{\text{ass}}$ ), the enthalpy change ( $\Delta H$ ), and also the change of entropy ( $\Delta S$ ) are summarized in Table 2.

Table 2. Association constants  $K_{\text{ass}}$  and thermodynamic parameters  $\Delta H$  and  $\Delta S$  for the titration of Hamilton receptors **1** or **2** with barbital **3** as determined by ITC.

	$K_{\text{ass}} [10^3 \text{ M}^{-1}]$	$\Delta H [\text{kcal mol}^{-1}]$	$\Delta S [\text{cal mol}^{-1}\text{K}^{-1}]$
<b>1a</b>	98	-37	-103
<b>1b</b>	100	-36	-99
<b>1c</b>	40	-37	-104
<b>1d</b>	91	-39	-109
<b>2a</b>	59	-40	-115
<b>2b</b>	67	-37	-103
<b>2d</b>	58	-40	-113

When compared to the NMR CIS experiments, the ITC association constants reached larger values. This is not too surprising as the observed CIS changes during a  $^1\text{H}$  NMR titration only occur when the respective proton becomes part of a hydrogen bond – in contrast to calorimetric measurements which register any binding regardless whether this binding is caused by hydrogen bonds or by other interactions. In this respect, ITC measurements are similar to NMR diffusion experiments. The measurements confirm expected results: the differences between the association constants  $K_{\text{ass}}$  for the reaction of the Hamilton receptors carrying unbranched (**1a**, **1d**) and branched acyl groups (**2a**, **2d**) with barbital **3** became obvious (for an example see Figure 5). Again, the substituents at the central phthaloyl moiety only had a minor influence on the association constants  $K_{\text{ass}}$ . In addition to the pairs **1a/1d**·**3** and **2a/2d**·**3**, measurements of three more Hamilton receptors with barbital **3** were carried out. The two Hamilton receptors with a nitro group in the 5-position of the isophthalic acid (**1b**, **2b**) did not differ from other 5-substituted receptors. Regarding the only receptor with substituents in *ortho* position **1c**, there is a decrease of the association constant  $K_{\text{ass}}$  in comparable manner as when the acyl groups are branched.

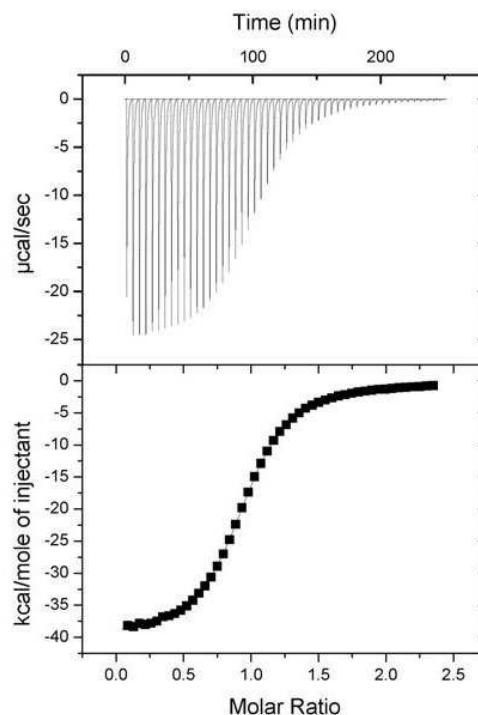


Figure 5. Isothermal titration calorimetry (ITC). Titration of barbital **3** with Hamilton receptor **2d**.

## Conclusions

Nine different Hamilton receptors **1** and **2** were synthesized starting from substituted isophthalic acids, 2,6-diaminopyridine (**5**) and different acyl chlorides. Hamilton receptors **1** carry two linear pentanoyl residues while branched substituents were introduced in class **2** resulting in an enhanced solubility in organic solvents of low polarity such as chloroform. The two amide bonds in 2- and 6-position of the pyridine rings in the receptors **1** and **2** could be formed in either sequence. For **1d**, a X-ray crystal structure could be obtained showing the planar preorganisation of the binding sites. The association constants of receptors **1** and **2** with barbital **3** were determined by following the chemically induced shift (CIS) in  $^1\text{H}$  NMR titrations, by  $^1\text{H}$  NMR diffusion experiments and by isothermal titration calorimetry (ITC).  $K_{\text{ass}}$  values were found between  $35 \cdot 10^3$  and  $100 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$  by the three methods displaying only marginal differences. A slight decrease of the  $K_{\text{ass}}$  values was detected for Hamilton receptors with branched acyl groups (**2a**, **2b** and **2d**) or receptor **1c** with two *ortho* substituents at the phthaloyl unit, possibly due to more sterical hindrance.

## Experimental Section

**General remarks:** NMR spectra were recorded with Bruker AC 200, DRX 500, or AV 600 instruments. Assignments are supported by COSY, HSQC, and HMBC. Even when obtained by DEPT, the type of  $^{13}\text{C}$  signal is always listed as singlet, doublet, etc. All chemical shifts are referenced to TMS or to the residual proton or carbon signal of the solvent. All diffusion and



titration measurements were carried out on a Bruker AV 600 spectrometer with a triple-resonance cryo probehead with a maximum z-gradient strength of 5.67 G/mm. As puls sequence a double stimulated echo with bipolar gradient pulses was chosen. The diffusion time in all these experiments was 100 ms and each gradient pair was applied for 2500  $\mu$ s. The maximum gradient strength was varied between 5 and 95 % of the gradient strength in 16 steps. EI/CI mass spectra were recorded with a Finnigan MAT 8200 or MAT 8230. MALDI mass spectra were recorded with a Bruker-Daltonics Biflex III by using Cl-CCA ( $\alpha$ -cyano-4-chlorocinnamic acid) as matrix. ESI mass spectra were recorded with an Applied Biosystems Mariner Spectrometry Workstation. IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer Paragon 1000, Perkin-Elmer Spectrum 100 equipped with an MKII Golden Gate™ Single Reflection ATR unit. Elemental analyses were carried out with a Euro EA 3000 Elemental Analyzer from Euro Vector. 5-(Benzoyloxy)-isophthaloyl chloride (**9**) was synthesized according to the literature procedure.<sup>[25]</sup> 5-Iodoisophthaloyl acid and 5-iodoisophthaloyl dichloride (**4a**) were synthesized according to the literature procedure.<sup>[19]</sup> *N,N'*-Bis(6-aminopyrid-2-yl)-5-nitroisophthalamide (**6b**) was synthesized in analogy to Hamilton et al.<sup>[29]</sup>

<sup>1</sup>H NMR CIS titrations and diffusion experiments: A new sample was prepared for each titration measurement. For each component a stock solution in CDCl<sub>3</sub> with a concentration of about 5 mmol/L was prepared. To the stock solution of barbital **3**, ca. 10  $\mu$ L of TMS was added as internal reference. The samples were prepared by injecting 50  $\mu$ L of the stock solution of barbital **3** into a 5 mm NMR tube using a standard microliter syringe. A respective volume of stock solutions of the Hamilton receptors (**1a**, **2a**, **1d**, **2d**) in CDCl<sub>3</sub> was added and the NMR tube was filled up to 600  $\mu$ L with CDCl<sub>3</sub>.

The final concentrations of the Hamilton receptors **1** and **2** in the mixtures were checked by integration of the CH<sub>2</sub>-group of barbital **3** and the CO-CH or CO-CH<sub>2</sub> signals of **1** or **2**, respectively. The barbital **3** concentration was assumed to be constant in all measurements. The same signals were used for the diffusion analysis. In case of a slight signal overlapping, a biexponential fit with respect to two components was applied to the diffusion data to receive more exact integrals for concentration calculations on the one hand and more accurate diffusion constants on the other hand.

The diffusion analyses were carried out using Bruker's Toppsin 2.1 software. In the case of biexponential fitting, Origin 7.5 including the ONMR-plugin was used for further analyses and plotting/fitting options.<sup>[30]</sup>

**Isothermal titration calorimetry** experiments were carried out with the microcalorimeter VP-ITC (MicroCal LLC, GE Healthcare) in anhydrous chloroform. Hamilton receptor **1** or **2** (ca. 1.4 mL, 0.3 - 0.5 mM) was filled into the calorimeter cell. The titration syringe was loaded with barbital **3** at a 10 fold larger concentration than in the cell. The titrations were usually carried out using 50 injections of 6  $\mu$ L each with time intervals of 5 min. The solution was stirred at 300 rpm as suggested by the manufacturer. Titrations were carried out at a cell temperature of 25 °C (shield: 24 °C) and with a reference power of 10  $\mu$ cal/sec. ITC data analyses were carried out in Origin 7 SR 2 (OriginLab Corp.) with the provided microcal ITC routines.

#### 5-Iodo-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl)-isophthalamide (**1a**):

Under nitrogen atmosphere, *N,N'*-bis(6-aminopyrid-2-yl)-5-iodoisophthalamide (**6a**, 4.94 g, 10.4 mmol) and triethylamine (3.0 mL, 22 mmol) were dissolved in 80 mL of anhydrous tetrahydrofuran. A solution of pentanoyl chloride (2.7 mL, 22 mmol) in 10 mL of anhydrous tetrahydrofuran was added dropwise. After stirring for 3 h at room temp., the solvent was evaporated in vacuo and the residue was dissolved in 80 mL chloroform and 80 mL of water. The organic layer was washed with sodium hydrogencarbonate (50 mL, 5 %), dried over magnesium sulfate, and the solvent was removed. The residue was purified by column

chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane, 1:1,  $R_f$  = 0.38). Yield: 5.90 g (88 %). M. p. 170 - 173 °C. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.56 (br. s, 2 H, Ar-CONH), 8.33 (s, 2 H, Ar-*H*-4,6), 8.32 (s, 1 H, Ar-*H*-2), 7.98 (br. s, 2 H, H<sub>9</sub>C<sub>4</sub>CONH), 7.95 - 7.88 (m, 4 H, Pyr-*H*-3,5), 7.70 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 2 H, Py-4-*H*), 2.38 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 4 H, COCH<sub>2</sub>), 1.70 (quin, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 4 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.40 (sext, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 6 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.9 (s, COC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 163.0 (s, Ar-CONH), 149.8 (s, Py-C-2), 149.0 (s, Py-C-6), 141.0 (d, Py-C-4), 139.7 (d, Ar-C-4,6), 136.2 (s, Ar-C-1,3), 125.0 (d, Ar-C-2), 110.4 (d, Py-C-3), 109.7 (d, Py-C-5), 94.8 (s, Ar-C-5), 37.5 (t, COCH<sub>2</sub>), 27.4 (t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.3 (t CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.8 (q, CH<sub>3</sub>) ppm. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 642 (24) [M]<sup>+</sup>, 600 (100) [M - C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 585 (90) [M - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 516 (35) [M - I]<sup>+</sup>. MS (CI, isobutane):  $m/z$  (%) = 643 (26) [M + H]<sup>+</sup>, 517 (18) [M - I + H]<sup>+</sup>, 194 (100) [H<sub>9</sub>C<sub>4</sub>CONHPyNH + H]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calc. C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>IN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 642.14514, found: 642.14180, calc. C<sub>27</sub><sup>13</sup>CH<sub>31</sub>IN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 643.14850, found: 643.14570. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3428, 3302 (N-H), 2958, 2930, 2871 (aliph. C-H), 1688, 1586, 1514 (C=O), 1295 cm<sup>-1</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>IN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (642.49): calc. C 52.34, H 4.86, N 13.08; C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>IN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> 0.5 H<sub>2</sub>O (651.15): calc. C 51.62, H 4.95, N 12.90; found C 51.60, H 4.96, N 12.90.

#### 5-Nitro-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl)-isophthalamide (**1b**):

Compound **1b** was synthesized according to the procedure of receptor **1a**. *N,N'*-Bis(6-aminopyrid-2-yl)-5-nitroisophthalamide (**6b**, 1.00 g, 2.54 mmol) and triethylamine (1.65 mL, 7.50 mmol). Pentanoyl chloride (920  $\mu$ L, 7.50 mmol) in 10 mL of anhydrous tetrahydrofuran. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane / ethyl acetate, 1:1,  $R_f$  = 0.30). Yield: 1.06 g (74 %) as a slightly yellow solid; M.p. 193 - 195 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.92 (br. s, 2 H, Ar-CONH), 10.12 (br. s, 2 H, H<sub>9</sub>C<sub>4</sub>CONH), 8.92 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.5 Hz, 2 H, Ar-*H*-4,6), 8.90 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.5 Hz, 1 H, Ar-*H*-2), 7.88 - 7.78 (m, 6 H, Pyr-3,4,5-*H*), 2.41 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 4 H, COCH<sub>2</sub>), 1.58 (quin, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 4 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.32 (sext, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 6 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 172.2 (s, COC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 163.4 (s, Ar-CONH), 150.6 (s, Py-C-2), 149.8 (s, Py-C-6), 147.7 (s, Ar-C-5), 140.1 (d, Py-C-4), 135.8 (s, Ar-C-1,3), 133.6 (d, Ar-C-2), 125.7 (d, Ar-C-4,6), 110.5 (d, Py-C-3), 110.3 (d, Py-C-5), 35.8 (t, COCH<sub>2</sub>), 27.1 (t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.7 (t CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.7 (q, CH<sub>3</sub>) ppm. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 504 (5) [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>. MS (CI, isobutane):  $m/z$  (%) = 562 (3) [M + H]<sup>+</sup>. MS (MALDI):  $m/z$  (%) = 562 [M + H]<sup>+</sup>, 584 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3332, 3274 (N-H), 3087 (arom C-H), 2959, 2931, 2872 (aliph. C-H), 1663 (C=O), 1583, 1443 (arom C=C), 1511 (C-NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (561.59) calc. C 59.88; H 5.56; N, 17.46, found C 59.60; H 5.55; N, 17.34.

#### 4,6-Dibromo-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl)-isophthalamide (**1c**):

Compound **1c** was synthesized according to the procedure of receptor **1a**. *N,N'*-Bis(6-aminopyrid-2-yl)-4,6-dibromoisophthalamide (**6c**, 450 mg, 0.889 mmol) and triethylamine (2.00 mL, 9.09 mmol). Pentanoyl chloride (433  $\mu$ L, 3.56 mmol) in 10 mL of anhydrous tetrahydrofuran. The residue was purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane, 1:1,  $R_f$  = 0.39). Yield: 475 mg (70 %). M. p. 199 - 201 °C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.47 (br. s, 2 H, Ar-CONH), 8.05 (br. s, 1 H, Ar-*H*-5), 7.83 (s, 1 H, Ar-*H*-2), 8.20 (br. s, 2 H, H<sub>9</sub>C<sub>4</sub>CONH), 7.93 (d, 2 H, Py-5-*H*), 7.86 (br. d, 4 H, Py-3-*H*), 7.61 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2 H, Py-4-*H*), 2.38 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 4 H, COCH<sub>2</sub>), 1.68 (quin, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 4 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.37 (sext, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.91 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 6 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.2 (s, COC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 164.0 (s, Ar-CONH), 150.0 (s, Py-C-2), 148.5 (s, Py-C-6), 141.0 (d, Py-C-4), 137.9 (s, Ar-C-4,6), 136.2 (s, Ar-C-1,3), 130.3 (d, Ar-C-5), 122.1 (d, Ar-C-2), 110.6 (d, Py-C-3), 109.8 (d, Py-C-5), 37.6 (t, COCH<sub>2</sub>), 27.4 (t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.3 (t CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.8 (q, CH<sub>3</sub>) ppm. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 672 (5) [M]<sup>+</sup>, 615 (8) [M - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>. MS (MALDI):  $m/z$  = 673 [M+H]<sup>+</sup>, 695 [M+Na]<sup>+</sup>, 711 [M+K]<sup>+</sup>. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3289 (N-H), 3025

(arom C-H), 2958, 2930, 2871 (aliph. C-H), 1674 (C=O), 1582, 1505 (arom C=C), 1445 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>) 1052 (arom C-Br) cm<sup>-1</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (674.38) calc. C 49.87, H 4.48, N 12.46; found C 49.67, H 4.53, N 12.25.

#### 5-Benzoyloxy-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino)pyrid-2-yl)-isophthalamide (1d):

Under nitrogen atmosphere, *N*-(6-aminopyrid-2-yl)-pentanoyl amide (7, 1.12 g, 6.18 mmol) and anhydrous triethylamine (1.12 mL, 8.03 mmol) were dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (60 mL). Then, a solution of 5-(benzoyloxy)-isophthaloyl chloride (9, 1.00 g, 2.37 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (15 mL) was added dropwise. After stirring at room temp. for 30 min, the mixture was heated to reflux for 18 h. The resulting dispersion was filtered and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane, 3:2, *R<sub>f</sub>* = 0.8). Yield: 911 mg (60 %). M. p. 115 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.22 (s, 1 H, Ar-*H*-2), 8.21 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 2 H, Py-*H*-5), 8.05-7.94 (m, 6 H, Ar-*H*-4,6, Bz-*H*-2,6, Py-*H*-3), 7.81-7.74 (m, 2 H, Bz-*H*-3,5), 7.70 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 1 H, Bz-*H*-4), 7.56 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 2 H, Py-*H*-4), 2.38 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 4 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.73 (quint, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 4 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.42 (sext, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 4 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.96 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.3 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>), ppm. <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.1 (s, NHCO), 165.1 (s, NHCO), 163.7 (s, OCO), 151.5 (s, Ar-*C*-5), 150.0 (s, Py-*C*-2), 149.1 (s, Py-*C*-6), 140.9 (d, Py-*C*-4), 136.1 (s, Ar-*C*-1,3), 134.3 (d, Bz-*C*-4), 130.3 (s, Bz-*C*-1), 128.8 (d, Bz-*C*-2,6), 128.3 (d, Bz-*C*-3,5), 125.0 (d, Ar-*C*-4,6), 122.9 (d, Ar-*C*-2), 110.3 (d, Py-*C*-3), 109.4 (d, Py-*C*-5), 37.4 (t, CH<sub>2</sub>), 27.4 (t, CH<sub>2</sub>), 22.4 (t, CH<sub>2</sub>), 13.8 (q, CH<sub>3</sub>) ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 637 [M + H]<sup>+</sup>, 659 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3408 (N-H), 2962 (aliph. C-H), 1686 (C=O), 1584, 1523 (arom.), 1260 (N-H) cm<sup>-1</sup>. C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (636.7): calcd. C 66.02, H 5.70, N 13.20; C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> 2.5 H<sub>2</sub>O: calcd. C 61.66, H 6.06, N 12.33; found C 61.81, H 6.04, N 12.23.

#### 5-Hydroxy-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino)pyrid-2-yl)-isophthalamide (1e):

5-Benzoyloxy-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino)pyrid-2-yl)-isophthalamide (1d, 570 mg, 896 μmol) was dissolved in ethanol (5 mL). After addition of 1 N sodium hydroxide (10 mL), the solution was stirred for 3 h and then acidified with 2 N hydrochloric acid. The mixture was filtered, and the solid washed with tetrahydrofuran. The organic filtrate was dried with sodium sulfate, and the solvent was evaporated in vacuo. Yield: 449 mg (94 %). M. p. 172 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 10.4 (br. s, 2 H, CONH), 10.2 (br. s, 2 H, CONH), 8.00 (s, 1 H, Ar-*H*-2), 7.52 (s, 2 H, Ar-*H*-4,6), 7.86-7.75 (m, 6 H, Py-*H*-3,4,5), 2.41 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 2 H, COCH<sub>2</sub>), 1.58 (quint, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 4 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.32 (sext, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 4 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.86 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.3 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.1 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 166.1 (s, NHCO), 150.5 (s, Ar-*C*-5), 150.3 (s, Py-*C*-2), 139.9 (Py-*C*-6, Py-*C*-4), 135.1 (s, Ar-*C*-1,3), 119.5 (Ar-*C*-4,6, Ar-*C*-2), 110.1 (d, Py-*C*-3), 109.4 (d, Py-*C*-5), 35.8 (t, COCH<sub>2</sub>), 27.1 (t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.7 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.7 (q, CH<sub>3</sub>) ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 533 [M + H]<sup>+</sup>, 555 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3376 (O-H, N-H), 1654 (C=O), 1585, 1530 (arom.), 1293 (N-H) cm<sup>-1</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (532.6): calcd. C 63.14, H 6.06, N 15.78; C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>·0.5 H<sub>2</sub>O: calcd. C 62.05, H 6.14, N 15.52; found C 61.85, H 6.15, N 15.59.

#### *N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)-pyrid-2-yl]-5-iodoisophthalamide (2a):

Compound 2a was synthesized according to the procedure of receptor 1a. *N,N'*-bis(6-aminopyrid-2-yl)-5-iodoisophthalamide (6a, 1.23 g, 2.60 mmol) and triethylamine (750 μL, 5.50 mmol). 2-Ethylhexanoyl chloride (950 μL, 5.50 mmol). Column chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane, 1:1, *R<sub>f</sub>* = 0.59). Yield: 1.51 g (80 %). M. p. 130 - 132 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.40 (br. s, 2 H, Ar-CONH), 8.40 - 8.35 (m, 3 H, Ar-*H*-2,4,6), 8.03, 7.97 (2 d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 4 H, Pyr-3,5-*H*), 7.90 (br. s, 2 H, H<sub>15</sub>C<sub>7</sub>CONH), 7.73 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 2 H, Py-4-*H*), 2.19 (m, 2 H, COCH), 1.80-1.50 (m, 8 H, COCHCH<sub>2</sub>), 1.32 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.97

(t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 6 H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 0.88 (m, 6 H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174.9 (s, COC<sub>7</sub>H<sub>15</sub>), 162.8 (s, Ar-CONH), 149.8 (s, Py-*C*-2), 148.9 (s, Py-*C*-6), 141.0 (d, Py-*C*-4), 139.6 (d, Ar-*C*-2), 136.3 (s, Ar-*C*-1,3), 125.0 (d, Ar-*C*-4,6), 110.5 (d, Py-*C*-3), 109.7 (d, Py-*C*-5), 94.8 (s, Ar-*C*-5), 50.7 (d, COCH), 32.4 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.8 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.1 (t, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.8 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.0 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.0 (q, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 726 (15) [M]<sup>+</sup>, 670 (72) [M - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 627 (100) [M - C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>]<sup>+</sup>, 600 (5) [M - I]<sup>+</sup>. MS (CI, isobutane): *m/z* (%) = 727 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 601 (18) [M - I + H]<sup>+</sup>. MS (ESI): *m/z* (%) = 727 [M + H]<sup>+</sup>. MS (MALDI): *m/z* (%) = 727 [M + H]<sup>+</sup>, 749 [M + Na]<sup>+</sup>, 765 [M + K]<sup>+</sup>. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3279 (N-H), 3071 (arom. C-H), 2958, 2929, 2859 (aliph. C-H), 1668 (C=O), 1580, 1504 (arom. C=C), 1441 (alkyl C-H) cm<sup>-1</sup>. C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (726.24): calc. C 56.20, H 5.96, N 11.57; found C 56.20, H 6.13, N 11.60.

#### *N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)-pyrid-2-yl]-5-nitrosophthalamide (2b):

Compound 2b was synthesized according to the procedure of receptor 1a. *N,N'*-Bis(6-aminopyrid-2-yl)-5-nitrosophthalamide (6b, 661 mg, 1.68 mmol) and triethylamine (785 μL, 3.56 mmol). 2-Ethylhexanoyl chloride (615 μL, 3.56 mmol). The crude product was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane / ethyl acetate, 1:1, *R<sub>f</sub>* = 0.60). Yield: 500 mg (46%) as a slight yellow solid; M. p. 119 - 121 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.87 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.5 Hz, 2 H, Ar-*H*-4,6), 8.83 (t, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.5 Hz, 1 H, Ar-*H*-2), 8.76 (br. s, 2 H, Ar-CONH), 8.02 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 2 H, Pyr-5-*H*), 7.99 (br. s, 2 H, H<sub>9</sub>C<sub>4</sub>CONH), 7.95 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 2 H, Pyr-3-*H*), 7.74 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 2 H, Py-4-*H*), 2.21 (m, 2 H, COCH), 1.80-1.50 (m, 8 H, COCHCH<sub>2</sub>), 1.32 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.97 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.5 Hz, 6 H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 6.9 Hz, 6 H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 175.1 (s, COC<sub>7</sub>H<sub>15</sub>), 162.1 (s, Ar-CONH), 149.9 (s, Py-*C*-2), 148.8 (s, Py-*C*-6), 148.7 (s, Ar-*C*-5), 141.0 (d, Py-*C*-4), 141.0 (d, Ar-*C*-2), 136.5 (s, Ar-*C*-1,3), 125.3 (d, Ar-*C*-4,6), 110.8 (d, Py-*C*-3), 109.8 (d, Py-*C*-5), 50.7 (d, COCH), 32.4 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.8 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.1 (t, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.8 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.0 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.0 (q, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 645 (4) [M]<sup>+</sup>, 616 (10) [M - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 546 (100) [M - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>. MS (CI, isobutane): *m/z* (%) = 646 (6) [M + H]<sup>+</sup>. MS (MALDI): *m/z* (%) = 646 [M + H]<sup>+</sup>, 668 [M + Na]<sup>+</sup>, 684 [M + K]<sup>+</sup>. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3283 (N-H), 3050 (arom. C-H), 2959, 2931, 2872 (aliph. C-H), 1669 (C=O), 1583, 1505 (arom. C=C), 1441 (alkyl C-H) cm<sup>-1</sup>. EA: C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (645.749): calc. C 63.24, H 6.71, N 15.18; C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>·0.1 CH<sub>3</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (663.37): calc. C 63.12, H 6.74, N 14.98; found C 63.28, H 6.94, N 14.82.

#### 5-Benzoyloxy-*N,N'*-bis[6-(2-ethylhexanoyl)aminopyrid-2-yl]-isophthalamide (2d):

Under nitrogen atmosphere, *N*-(6-aminopyrid-2-yl)-2-ethylhexanoyl amide (8, 1.24 g, 5.27 mmol) and anhydrous triethylamine (1.24 mL, 8.96 mmol) were dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (60 mL). Then, a solution of 5-(benzoyloxy)-isophthaloyl chloride (9, 1.10 g, 3.40 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (15 mL) was added dropwise. After stirring at room temp. for 30 min, the mixture was heated to reflux for 18 h. The resulting dispersion was filtered, and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane, 3:1, *R<sub>f</sub>* = 0.38). Yield: 850 mg (35 %). M. p. 111 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.52 (br. s, 2 H, NH), 8.31 (br. s, 2 H, NH), 8.25 (s, 1 H, Ar-*H*-2), 8.08 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.3 Hz, 2 H, Py-*H*-5), 7.98-7.87 (m, 6 H, Ar-*H*-4,6, Bz-*H*-2,6, Py-*H*-3), 7.65-7.59 (m, 3 H, Bz-*H*-3,4,5), 7.46 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 2 H, Py-*H*-4), 2.23-2.17 (m, 2 H, H, CH), 1.75-1.68 (m, 4 H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.60-1.48 (m, 4 H, CHCH<sub>2</sub>), 1.29-1.25 (m, 8 H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 6 H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.86-0.83 (m, 6 H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 175.2 (s, CO), 164.9 (s, OCO), 163.5 (s, NHCO), 151.5 (s, Ar-*C*-5), 149.9 (s, Py-*C*-2), 149.0 (s, Py-*C*-6), 140.8 (d, Py-*C*-4), 136.1 (s, Ar-*C*-1,3), 134.3 (d, Bz-*C*-4), 130.3 (s,



Bz-*C*-1), 128.7 (d, Bz-*C*-2,6), 128.3 (d, Bz-*C*-3,5), 124.7 (d, Ar-*C*-4,6), 122.9 (d, Ar-*C*-2), 110.5 (d, Py-*C*-3), 109.7 (d, Py-*C*-5), 50.6 (d, COCH), 32.4 (t, COCHCH<sub>2</sub>), 29.8 (t, COCHCH<sub>2</sub>), 26.9 (t, COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.8 (t, COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 13.9 (q, COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.1 (q, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 721 [M + H]<sup>+</sup>, 743 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3292 (N-H), 2959 (aliph. C-H), 1670 (C=O), 1582, 1507 (arom.) cm<sup>-1</sup>. C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (720.8): calcd. C 68.31, H 6.71, N 11.66; C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O: calcd. C 67.47, H 6.77, N 11.51; found C 67.85, H 6.75, N 11.65.

***N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoyl)aminopyrid-2-yl]-5-hydroxyisophthalamide (2e):**

5-Benzoyloxy-*N,N'*-bis[6-(2-ethylhexanoyl)aminopyrid-2-yl]-isophthalamide (**2d**, 570 mg, 791 μmol) was dissolved in ethanol (5 mL). After addition of 1 N aqueous sodium hydroxide (10 mL), the solution was stirred for 3 h and then acidified to pH 3 with 2 N hydrochloric acid. The mixture was filtered, and the solid washed with tetrahydrofuran. The organic filtrate was dried with sodium sulfate, and the solvent was evaporated in vacuo. Yield: 410 mg (84 %). M. p. 134 °C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.36 (br. s, 2 H, CONH), 10.14 (br. s, 2 H, CONH), 8.01 (s, 1 H, Ar-*H*-2), 7.86-7.79 (m, 6 H, Py-*H*-3,4,5), 7.53 (s, 2 H, Ar-*H*-4,6), 2.51-2.50 (m, 2 H, CH), 1.57-1.55 (m, 4 H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46-1.36 (m, 4 H, CHCH<sub>2</sub>), 1.27-1.23 (m, 8 H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.87-0.83 (m, 12 H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.1 (s, CO), 165.1 (s, NHC=O), 157.7 (s, Ar-*C*-5), 150.4 (s, Py-*C*-2), 150.1 (s, Py-*C*-6), 140.1 (d, Py-*C*-4), 135.6 (s, Ar-*C*-1,3), 118.1 (d, Ar-*C*-4,6), 117.6 (d, Ar-*C*-2), 110.3 (d, Py-*C*-3), 110.0 (d, Py-*C*-5), 47.6 (d, COCH), 31.9 (t, COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.2 (t, COCHCH<sub>2</sub>), 26.3 (t, COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.2 (t, COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.9 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11.7 (q, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. MS (ESI): *m/z* (%) = 617 [M + H]<sup>+</sup>, 639 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3270 (O-H, N-H), 1668 (C=O), 1582, 1506 (arom.) cm<sup>-1</sup>. C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (616.7): calcd. C 66.21, H 7.19, N 13.63; C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> · 0.5 H<sub>2</sub>O: calcd. C 65.26, H 7.25, N 13.43; found C 65.13, H 7.19, N 13.26.

***N,N'*-Bis(6-aminopyrid-2-yl)-5-iodoisophthalamide (6a):**

Over a period of 3 h, 5-iodoisophthaloyl dichloride (**4a**, 2.52 g, 7.69 mmol) in 50 mL of tetrahydrofuran was added dropwise to a solution of 2,6-diaminopyridine (**5**, 8.39 g, 76.9 mmol) and triethylamine (2.13 mL, 15.4 mmol) in 150 mL of anhydrous tetrahydrofuran. After stirring for 2 h, the solvent was removed in vacuo and the residue was washed with 1 L of water. Purification by column chromatography (neutral alumina, tetrahydrofuran / dichloromethane 3:1, *R<sub>f</sub>* = 0.52) yielded a light yellow solid. Yield: 1.54 g (79 %). M. p. 248 °C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.35 (br. s, 2 H, NH), 8.49 (s, 1 H, Ar-2-*H*), 8.38 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.3 Hz, 2 H, Ar-4,6-*H*), 7.45 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 2 H, Py-4-*H*), 7.36 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 0.9 Hz, 2 H, Py-3-*H*), 6.28 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.7 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 0.9 Hz, 2 H, Py-5-*H*), 5.84 (br. s, 4 H, NH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 163.4 (s, Ar-CONH), 158.6 (s, Py-*C*-2), 150.1 (s, Py-*C*-6), 139.3 (d, Py-*C*-4), 139.0 (d, Ar-*C*-4,6), 136.2 (s, Ar-*C*-1,3), 126.3 (d, Ar-*C*-2), 104.3 (d, Py-*C*-3), 101.9 (d, Py-*C*-5), 94.6 (s, Ar-*C*-5) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 474 (100) [M]<sup>+</sup>, 366 (9) [M-NHPyrNH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. MS (CI, isobutane) *m/z* (%) = 475 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 349 (18) [M-I+H]<sup>+</sup>. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3326 (CONH), 1673, 1612 (CONH) cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> calc. 474.03012, found 474.02408, C<sub>17</sub><sup>15</sup>CH<sub>13</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> calc. 475.03348, found 475.02854.

***N,N'*-Bis(6-aminopyrid-2-yl)-4,6-dibromoisophthalamide (6c):**

2,6-Diaminopyridine (**5**, 986 mg, 9 mmol) was dissolved in 100 mL of anhydrous tetrahydrofuran and stirred for 3 h at room temp., the solution was filtered, and triethylamine (2 mL) was added. The solution was cooled in ice and 4,6-dibromo-isophthaloyl chloride (**4c**, 1.08 g, 3.00 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temp. for 10 h, concentrated by evaporation and poured into boiling water (200 mL) to remove excess of 2,6-diaminopyridine and triethylamine hydrochloride. The crude product

was dried and purified by basic alumina filtration (tetrahydrofuran / methanol, 25:1). Recrystallization from tetrahydrofuran / *n*-hexane afforded **6a** as white crystals (1.15 g, 76 %). M. p. 250-255 °C (decomp.). <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.33 (br. s, 2 H, Ar-CONH), 8.03 (s, 1 H, Ar-*H*-5), 7.68 (s, 1 H, Ar-*H*-2), 7.42 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 2 H, Py-4-*H*), 7.31 (br. d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 2 H, Py-3-*H*), 6.26 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 1.0 Hz, 2 H, Py-5-*H*), 5.80 (br. s, 4 H, NH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 164.51 (s, CONH), 158.6 (s, Py-2-*C*), 149.9 (s, Py-6-*C*), 138.92 (d, Py-4-*C*), 137.0 (s, Ar-1,3-*C*), 136.0 (d, Ar-5-*C*), 129.3 (d, Ar-2-*C*), 120.9 (s, Ar-*C*-4,6), 104.2 (d, Py-3-*C*), 101.4 (d, Py-5-*C*) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 504 (48) [M]<sup>+</sup>, 425 (100) [M-Br]<sup>+</sup>, 345 [M-Br<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>. MS (CI, isobutane): *m/z* (%) = 505 (13) [M + H]<sup>+</sup>. MS (MALDI) *m/z* = 505 [M+H]<sup>+</sup>, 527 [M+Na]<sup>+</sup>. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3463, 3300, 3197 (N-H), 3056 (arom. C-H), 1668 (C=O), 1620, 1532 1448 (arom. C=C), 1052 (arom. C-Br) cm<sup>-1</sup>.

***N*-(6-Aminopyrid-2-yl)-pentanoyl amide (7):**

2,6-Diaminopyridine (**5**, 3.25 g, 29.8 mmol) and anhydrous triethylamine (4.35 mL, 29.8 mmol) were dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (50 mL). At 0 °C, a solution of pentanoyl chloride (3.80 mL, 31.3 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (6 mL) was added dropwise within 30 min. Afterwards, the mixture was stirred at 0 °C for 3 h and then for 16 h at room temp. After filtration, the solvent was evaporated in vacuo and the residue purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 3:2, *R<sub>f</sub>* = 0.5). Yield: 3.44 g (60 %). M. p. 66 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.65 (br. s, 1 H, N-H), 7.55 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 1 H, Py-*H*-3), 7.45 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 1 H, Py-*H*-4), 6.24 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 1 H, Py-*H*-5), 4.29 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.35 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, 2 H, COCH<sub>2</sub>), 1.70 (quint, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, 2 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.40 (sext, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, 2 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.94 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.9 (s, CO), 156.9 (s, Py-*C*-6), 149.8 (s, Py-*C*-2), 140.3 (d, Py-*C*-4), 104.1 (d, Py-*C*-5), 103.2 (d, Py-*C*-3), 37.3 (t, COCH<sub>2</sub>), 27.4 (t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.2 (t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 13.7 (q, CH<sub>3</sub>) ppm. MS (ESI): *m/z* = 194 [M + H]<sup>+</sup>, 216 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3410 (N-H), 2961 (aliph. C-H), 1673 (C=O), 1617, 1542 (arom.), 1299 (N-H) cm<sup>-1</sup>. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (193.2): calcd. C 62.15, H 7.82, N 21.74; found C 62.09, H 7.97, N 21.62.

***N*-(6-Aminopyrid-2-yl)-2-ethylhexanoyl amide (8):**

2,6-Diaminopyridine (**5**, 3.25 g, 29.8 mmol) and anhydrous triethylamine (4.35 mL, 29.8 mmol) were dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (50 mL). A solution of 2-ethylhexanoyl chloride (3.80 mL, 31.3 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (6 mL) was added dropwise within 30 min. Afterwards, the mixture was stirred at 0 °C for 3 h and then for 16 h at room temp. After filtration, the solvent was evaporated in vacuo and the residue purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate / cyclohexane 1:2, *R<sub>f</sub>* = 0.37). Yield: 3.77 g (54 %). M. p. 102 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.61 (br. d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 2 H, Py-*H*-3, N-*H*), 7.44 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 1 H, Py-*H*-4), 6.24 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.9 Hz, 1 H, Py-*H*-5), 4.30 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.10-2.06 (m, 1 H, CH), 1.83-1.65 (m, 2 H, CHCH<sub>2</sub>), 1.56-1.47 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.32-1.26 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.93 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 7.42 Hz, 3 H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 6.9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 174.5 (s, C=O), 157.0 (s, Py-*C*-6), 149.8 (s, Py-*C*-2), 140.2 (d, Py-*C*-4), 104.2 (d, Py-*C*-5), 103.3 (d, Py-*C*-3), 50.9 (d, COCH), 32.5 (t, COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.8 (t, COCHCH<sub>2</sub>), 26.1 (t, COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.8 (t, COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 13.9 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 12.06 (q, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 235 (22) [M]<sup>+</sup>, 109 (100) [M - C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>O]<sup>+</sup>. MS (MALDI): *m/z* = 236 [M + H]<sup>+</sup>, 276 [M + Na]<sup>+</sup>. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3201 (N-H), 2922 (aliph. C-H), 1638 (C=O) cm<sup>-1</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O (235.3): calcd. C 66.35, H 8.99, N 17.86; found C 66.13, H 9.05, N 17.80.

**X-ray Crystal Structure Determination of 1d:** Suitable crystals were grown by allowing the test tubes to stand over night after the column chromatography. Empirical formula C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> · 3 H<sub>2</sub>O, *F<sub>w</sub>* = 690.75 g/mol,



$a = 11.6929(9)$  Å,  $b = 13.1904(10)$  Å,  $c = 13.2977(9)$  Å,  $\alpha = 108.951(8)^\circ$ ,  $\beta = 96.455(9)^\circ$ ,  $\gamma = 109.105(9)^\circ$ ,  $V = 1777.2(2)$  Å<sup>3</sup>,  $T = 170(2)$  K,  $\rho_{\text{calcd.}} = 1.291$  Mg/m<sup>3</sup>,  $\mu = 0.094$  mm<sup>-1</sup>, triclinic, space group  $P-1$ ,  $Z = 2$ , STOE Imaging Plate Diffraction System (IPDS-1), Mo- $K_\alpha$  ( $\lambda = 0.71073$  Å), 7076 measured reflections in the range of  $2.2^\circ < 2\theta < 26.0^\circ$ , 3762 independent reflections used for refinement.  $R_{\text{int}} = 0.0850$ . The structure was solved with SHELXS-97. Structure refinement was performed against  $F^2$  using SHELXL-97; 514 parameters,  $R_1 = 0.0704$  for 3205 data with  $F_o > 4\sigma(F_o)$ ,  $R^1 = 0.0784$  and  $wR_2 = 0.1978$  for all 3762 data, GoF = 1.104, residual electron density 0.225 / -0.283 [e/Å<sup>3</sup>]. All non-hydrogen atoms were refined anisotropic. The hydrogen atoms were positioned with idealized geometry and were refined using a riding model. The O-H H atoms were located in difference map, their bond lengths were set to ideal values and finally they were refined using a riding model. The terminal 6-membered ring is disordered in two orientations and was refined using a split model. All crystals investigated were non-merohedrally twinned. Therefore, both individuals were indexed and integrated separately and overlapping reflections were omitted. CCDC-803919 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

**Supporting Information** (see footnote on the first page of this article):  
NMR spectra and titration curves.

### Acknowledgments

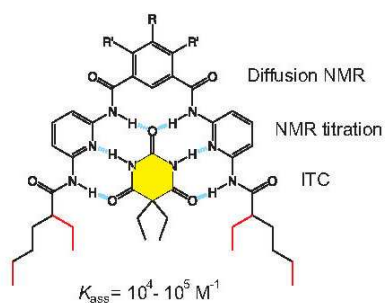
We thank F. D. Sönnichsen for the support in performing the NMR measurements.

- [1] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Weinheim, 2000.
- [2] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91–116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 89–112.
- [3] C. Schmuck, W. Wienand, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4493–4499; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4363–4369.
- [4] R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science* **1997**, *278*, 1601–1604.
- [5] S. H. M. Söntjens, R. P. Sijbesma, M. H. P. van Genderen, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7487–7493.
- [6] U. Lüning, C. Kühl, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5735–5738.
- [7] S. Brammer, U. Lüning, C. Kühl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4054–4062.
- [8] U. Lüning, C. Kühl, A. Uphoff, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4063–4070.
- [9] J. Taubitz, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5922–5927.
- [10] J. Taubitz, U. Lüning, *Austr. J. Chem.* **2009**, *62*, 1550–1555.
- [11] D. W. Kuykendall, C. A. Anderson, S. C. Zimmerman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 61–64.
- [12] T. Park, E. M. Todd, S. Nakashima, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18133–18142.
- [13] S.-K. Chang, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1318–1319.
- [14] S.-K. Chang, D. Van Engen, E. Fan, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7640–7645.
- [15] A. Dirksen, U. Hahn, F. Schwanke, M. Nieger, J. N. H. Reek, F. Vögtle, L. De Cola, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2036–2047.
- [16] A. Franz, W. Bauer, A. Hirsch, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1588–1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1564–1597.
- [17] A. V. Ambade, C. Burd, M. N. Higley, K. P. Nair, M. Weck, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11904–11911.
- [18] E. Kolomiets, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2005**, 1519–1521.
- [19] A. Kraft, *Liebigs Ann. / Recueil* **1997**, *7*, 1463–1471.
- [20] M. C. Bonifacio, C. R. Robertson, J.-Y. Jung, T. Benjamin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8522–8526.
- [21] A. Rajca, M. Takahashi, M. Pink, G. Spagnol, S. Rajca, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10159–10170.
- [22] S. Chardonnens, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 1981–1983.
- [23] V. Behrl, M. Schmutz, M. J. Krische, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1227–1244.
- [24] K. Maurer, K. Hager, A. Hirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3338–3347.
- [25] F. Osswald, E. Vogel, O. Safarowsky, F. Schwanke, F. Vögtle, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 303–309.
- [26] CCDC 219531: N,N'-Bis(6-(3,3-dimethylbutanoylamino)pyrid-2-yl)-5-nitroisophthalamide
- [27] H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, 2000.
- [28] Y. Cohen, L. Avram, L. Frish, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 524–560; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 520–554.
- [29] P. Tecilla, S. K. Chang, A. D. Hamilton *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9586–9590.
- [30] E. O. Stejskal, J. E. J. Tanner, *Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288–292.

Received: ((will be filled in by the editorial staff))  
Published online: ((will be filled in by the editorial staff))

## Entry for the Table of Contents

Host-guest association constants for the binding of barbital to several Hamilton receptors were determined by ITC, NMR CIS and NMR diffusion experiments



## Host-Guest Chemistry

**C. Dethlefs, J. Eckelmann, H. Kobarg, T. Weyrich, S. Brammer, C. Näther, and U. Lüning\*** ... Page No. – Page No.

Determination of Binding Constants of Hydrogen Bonded Complexes by ITC, NMR CIS, and NMR diffusion experiments

**Keywords:** Host-guest systems / Hydrogen bonds / Receptors / Supramolecular chemistry / Association constants / Increased solubility

Supplementary Information For:

## Determination of Binding Constants of Hydrogen Bonded Complexes by ITC, NMR CIS, and NMR Diffusion Experiments

Christiane Dethlefs, Jens Eckelmann, Hauke Kobarg, Thomas Weyrich, Stefan Brammer, Christian Näther, and Ulrich Lüning\*

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Otto-Diels-Institut für Organische Chemie

Olshausenstr. 40, D-24098 Kiel, Germany.

E-mail: [luning@oc.uni-kiel.de](mailto:luning@oc.uni-kiel.de)

### Contents:

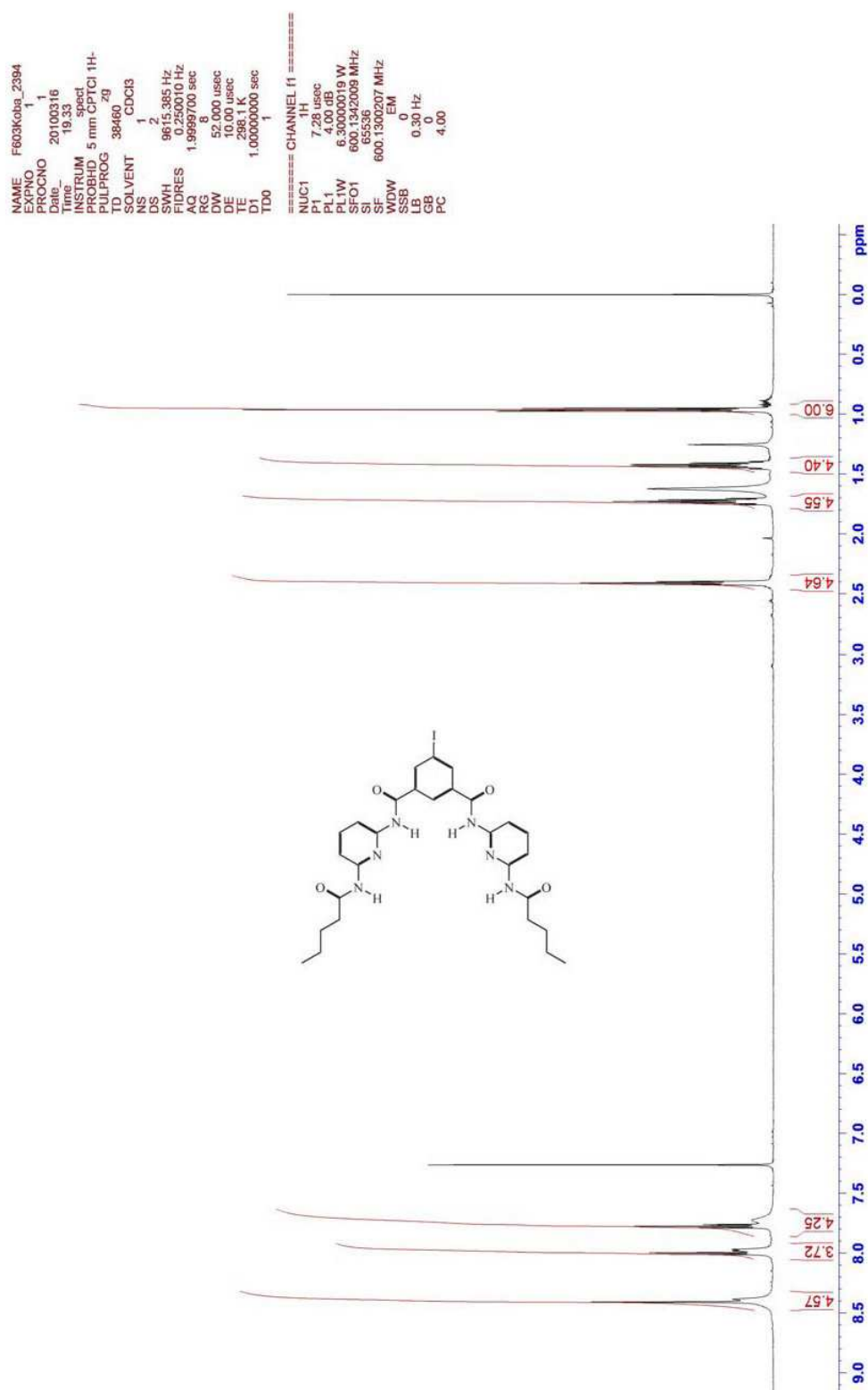
<b>General</b>	S2
<b><sup>1</sup>H NMR Spectra</b>	
5-Iodo- <i>N,N'</i> -bis(6-pentanoylaminopyrid-2-yl)-isophthalamide ( <b>1a</b> )	S3
Bis[6-(2-ethylhexanoyl)aminopyrid-2-yl]-5-iodo- <i>N,N'</i> -isophthalamide ( <b>2a</b> )	S4
5-Nitro- <i>N,N'</i> -bis(6-pentanoylaminopyrid-2-yl)-isophthalamide ( <b>1b</b> )	S5
<i>N,N'</i> -Bis-[6-(2-ethylhexanoylamino)-pyrid-2-yl]-5-nitroisophthalamide ( <b>2b</b> )	S6
4,6-Dibromo- <i>N,N'</i> -bis(6-pentanoylaminopyrid-2-yl)-isophthalamide ( <b>1c</b> )	S7
5-Benzoyloxy- <i>N,N'</i> -bis(6-pentanoylaminopyrid-2-yl)-isophthalamide ( <b>1d</b> )	S8
5-Benzoyloxy- <i>N,N'</i> -bis[6-(2-ethylhexanoyl)aminopyrid-2-yl]-isophthalamide ( <b>2d</b> )	S9
5,5-Diethylbarbituric acid ( <b>3</b> )	S10
<b><sup>1</sup>H NMR Titrations</b>	
Titration <b>1a</b> · <b>3</b>	S11
Titration <b>2a</b> · <b>3</b>	S11
Titration <b>1d</b> · <b>3</b>	S12
Titration <b>2d</b> · <b>3</b>	S12
<b>Diffusion NMR Experiments</b>	
Titration <b>1a</b> · <b>3</b>	S13
Titration <b>2a</b> · <b>3</b>	S13
Titration <b>1d</b> · <b>3</b>	S14
Titration <b>2d</b> · <b>3</b>	S14
<b>ITC Experiments</b>	
Titration <b>1a</b> · <b>3</b>	S15
Titration <b>2a</b> · <b>3</b>	S16
Titration <b>1b</b> · <b>3</b>	S17
Titration <b>1b</b> · <b>3</b>	S18
Titration <b>1c</b> · <b>3</b>	S19
Titration <b>1d</b> · <b>3</b>	S20
Titration <b>2d</b> · <b>3</b>	S21

**General:**

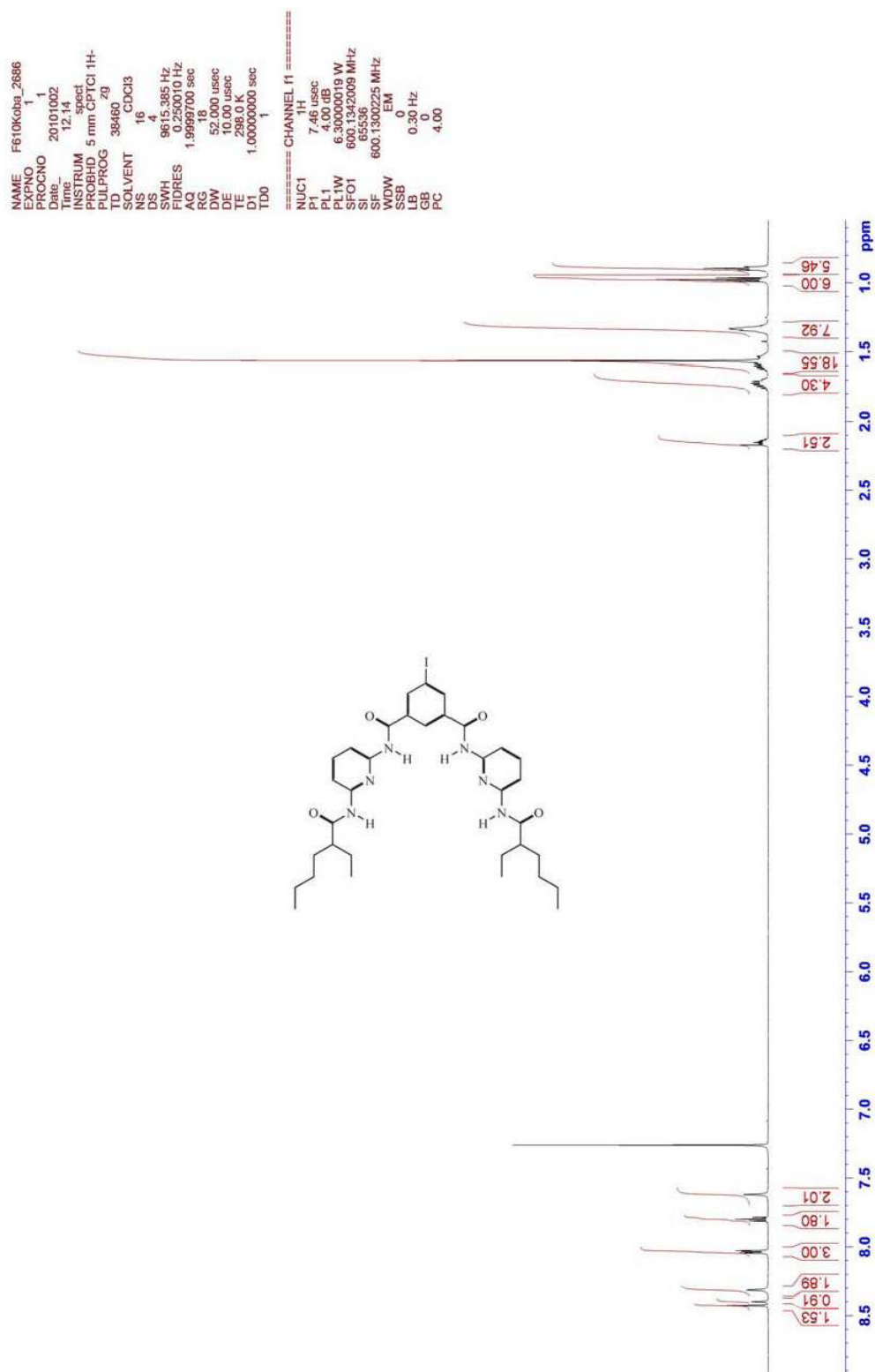
The procedures of  $^1\text{H}$  NMR CIS titrations, diffusion experiments and isothermal titration calorimetry are described in the experimental part of the paper.

The  $^1\text{H}$  NMR CIS titration and  $^1\text{H}$  NMR diffusion analyses were carried out using Brukers Topspin 2.1 and Origin 7.5 software. In the case of biexponential fitting, Origin 7.5 including the ONMR-plugin was used for further analyses and plotting/fitting options.

ITC Data Analysis was carried out in Origin 7 SR 2 (OriginLab Corp.) with the provided microcal ITC routines.

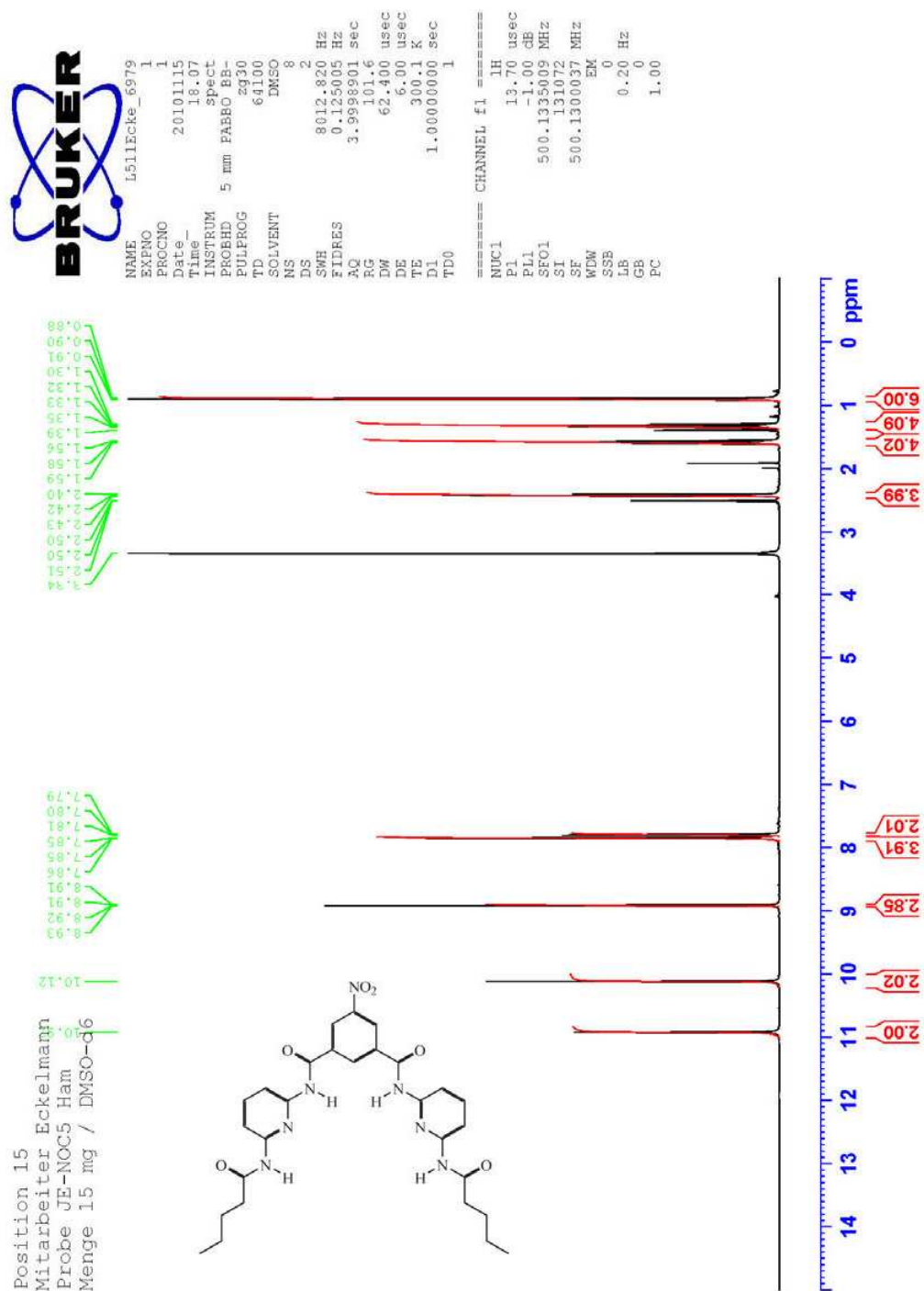
**<sup>1</sup>H NMR Spectra**<sup>1</sup>H NMR spectrum of 5-Iodo-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino)pyrid-2-yl)-isophthalamide (**1a**)

$^1\text{H}$  NMR spectrum of 5-Iodo-*N,N'*-bis[6-(2-ethylhexanoyl)aminopyrid-2-yl]-isophthalamide (**2a**)





<sup>1</sup>H NMR spectrum of 5-Nitro-*N,N'*-bis-(6-pentanoylaminopyrid-2-yl)-isophthalamide (**1b**)





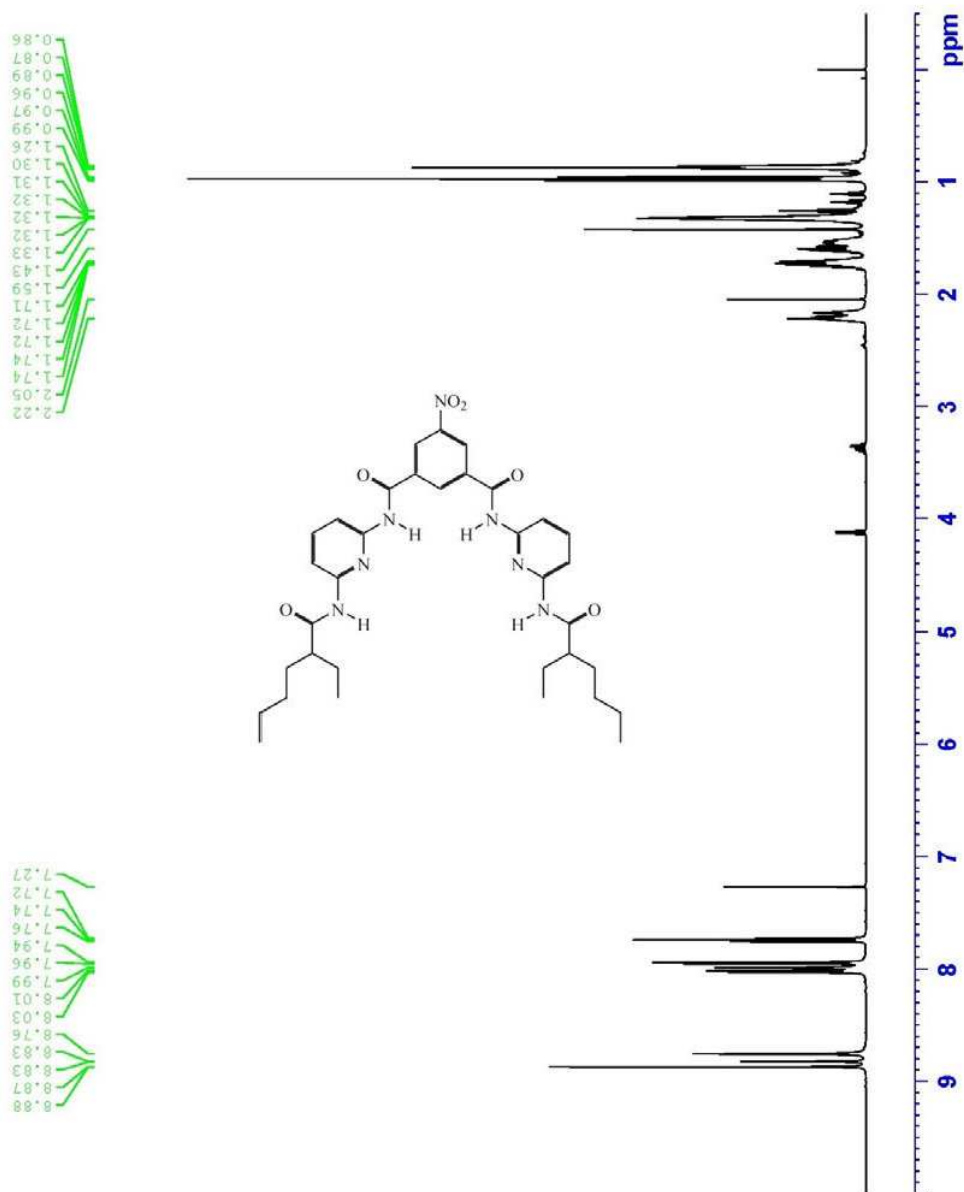
<sup>1</sup>H NMR spectrum of *N,N'*-Bis-[6-(2-ethylhexanoylamino)-pyrid-2-yl]-5-nitrosophthalamide (**2b**)



```

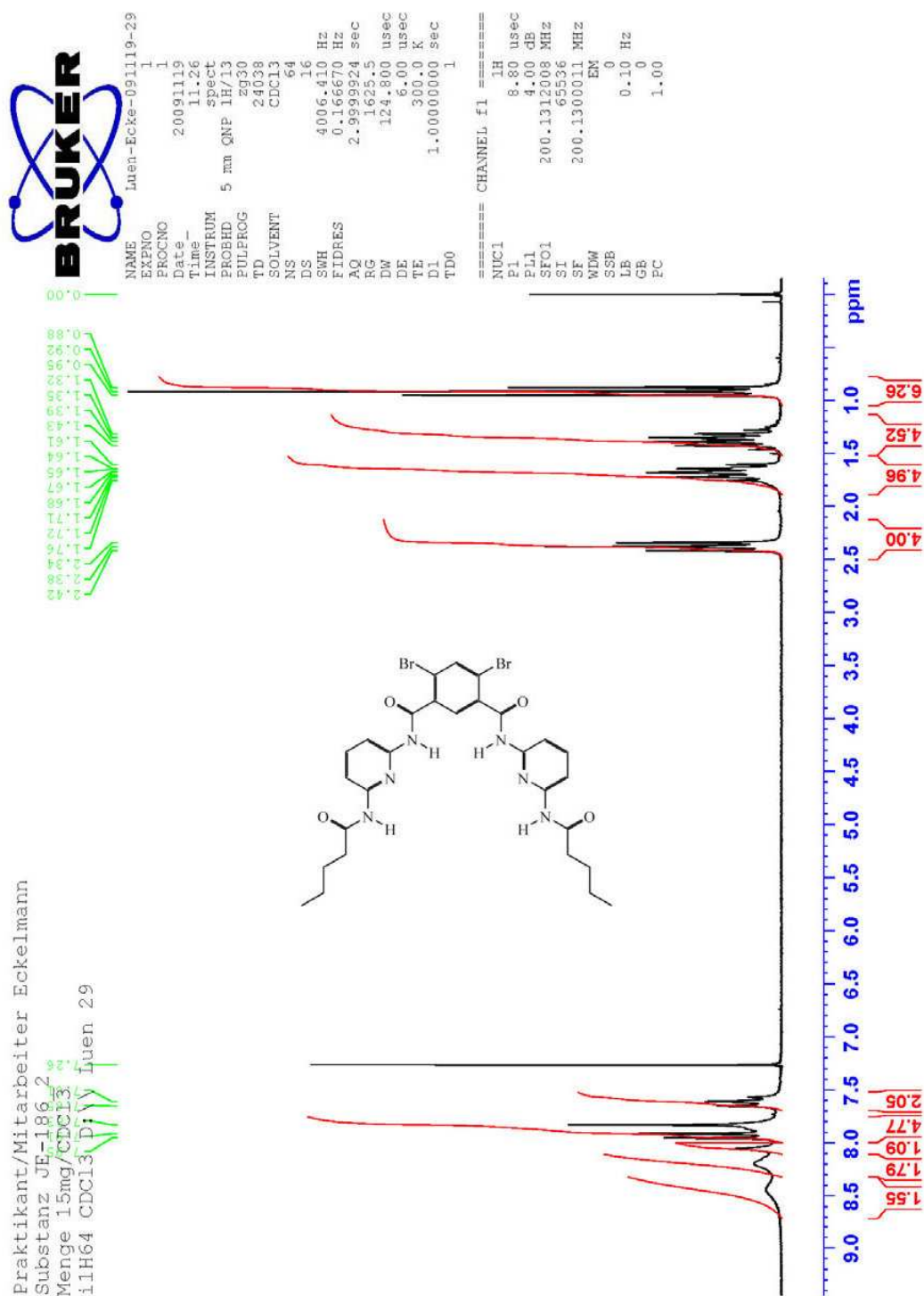
NAME L511Ecke_6978
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20101115
Time_ 16.19
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 64100
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.125005 Hz
AQ 3.9989901 sec
RG 80.6
DE 62.400 usec
TE 300.1 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.70 usec
PL1 -1.00 dB
SFO1 500.1335009 MHz
SI 131072
SF 500.1300090 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0
GB 0
PC 1.00
  
```

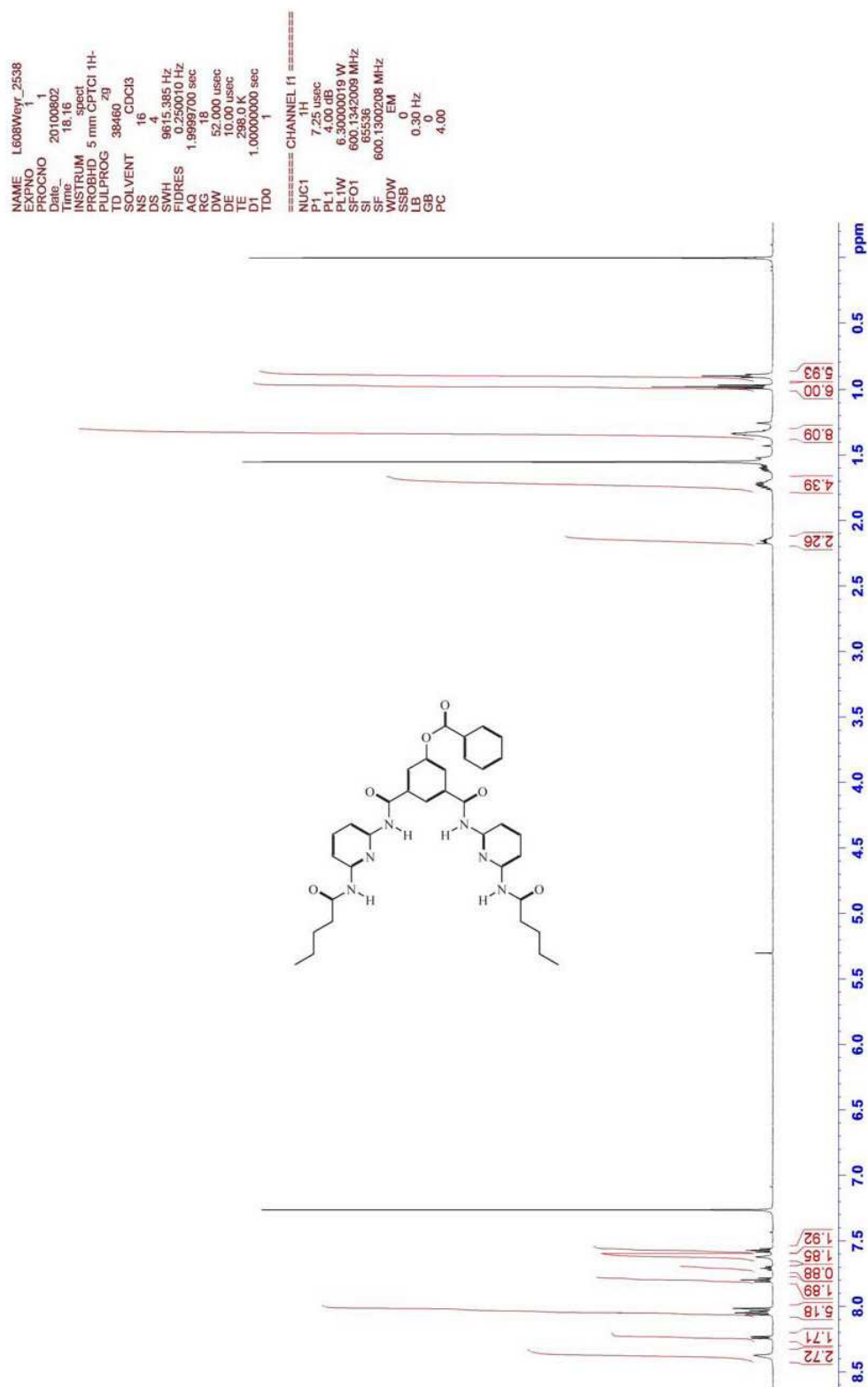


Position 14  
Mitarbeiter Eckelmann  
Probe JE-NOVHam  
Menge 20 mg / CDCl3

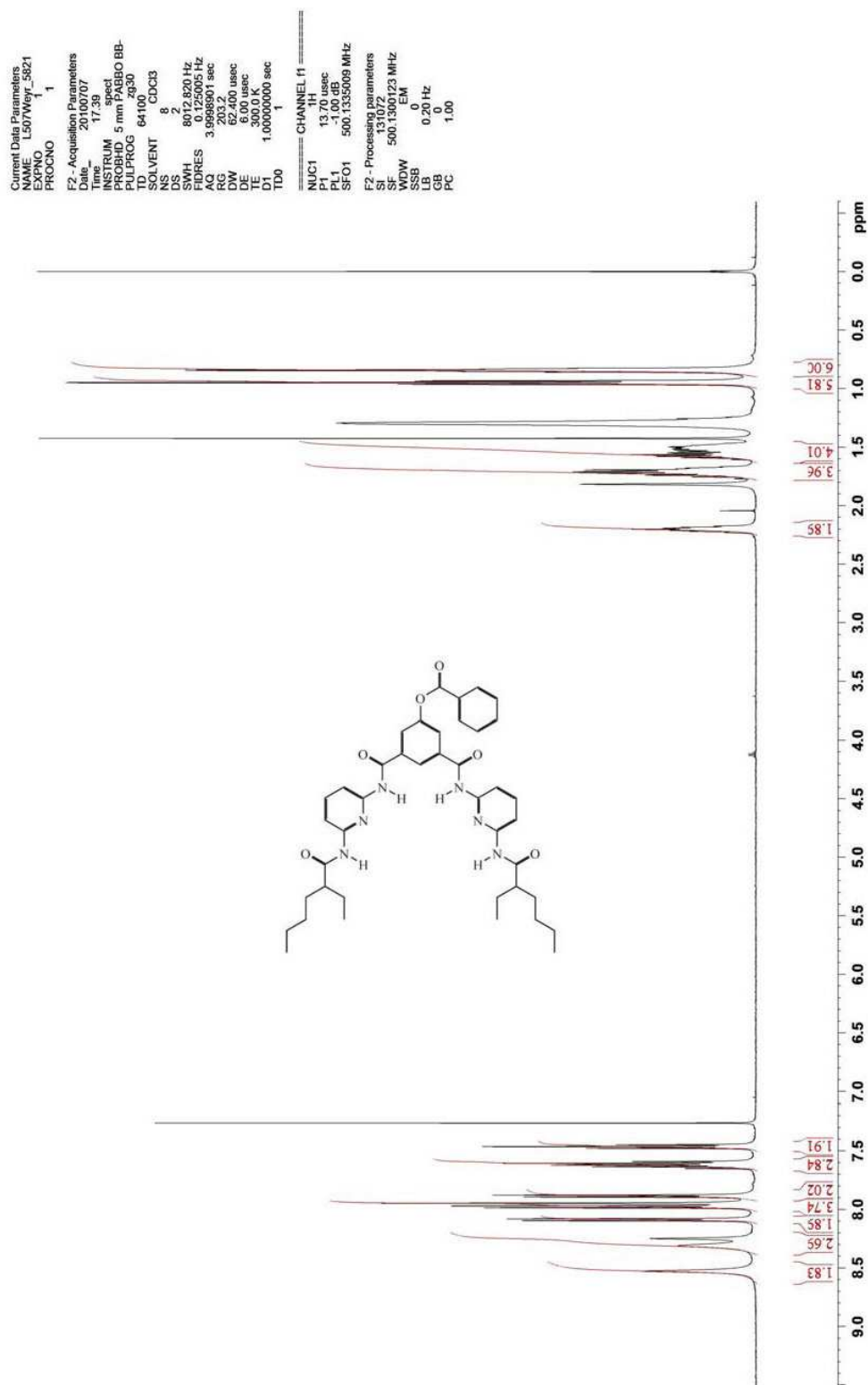
<sup>1</sup>H NMR spectrum of 4,6-Dibromo-*N,N'*-bis(6-pentanoylaminopyrid-2-yl)-isophthalamide (1c)

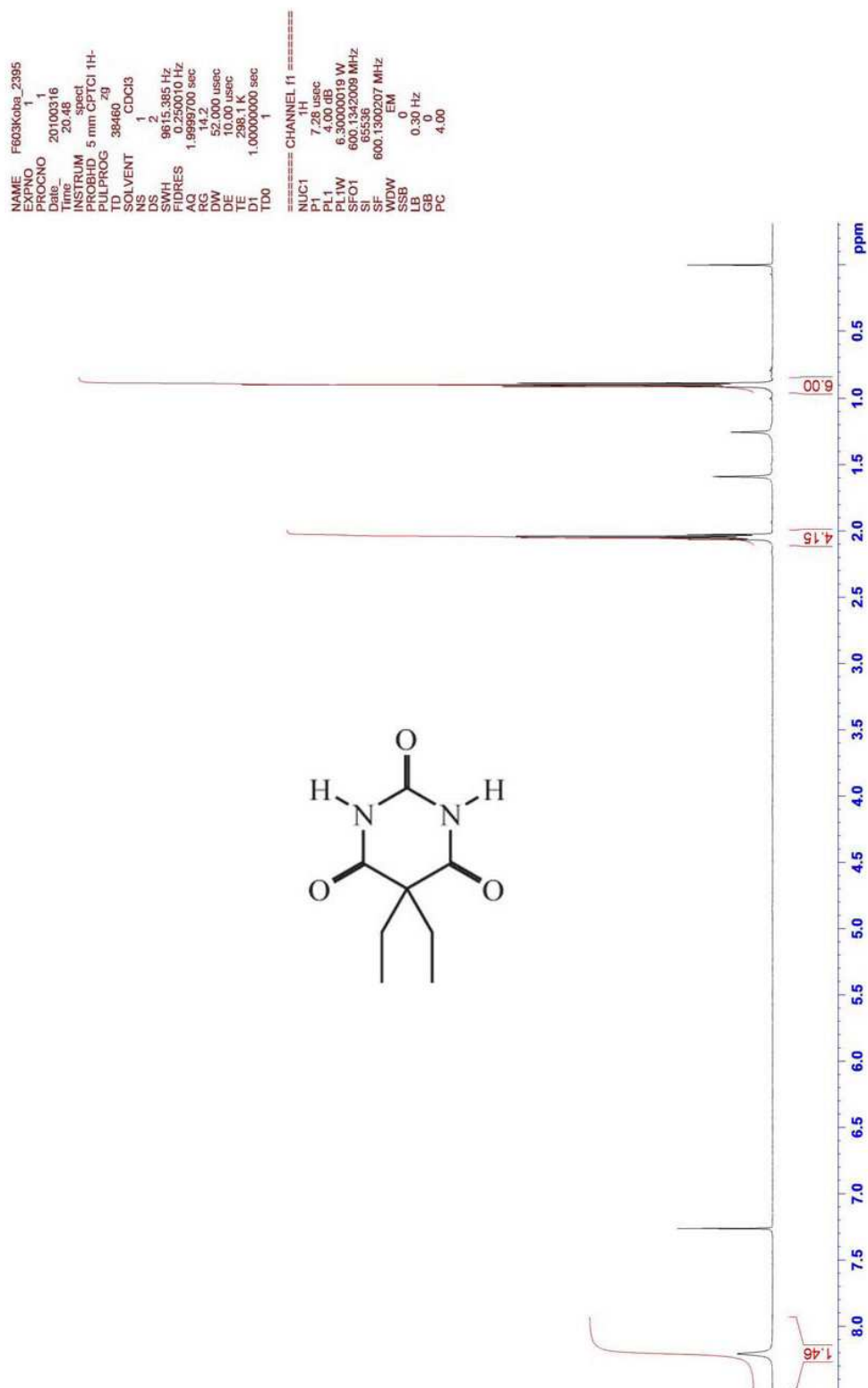


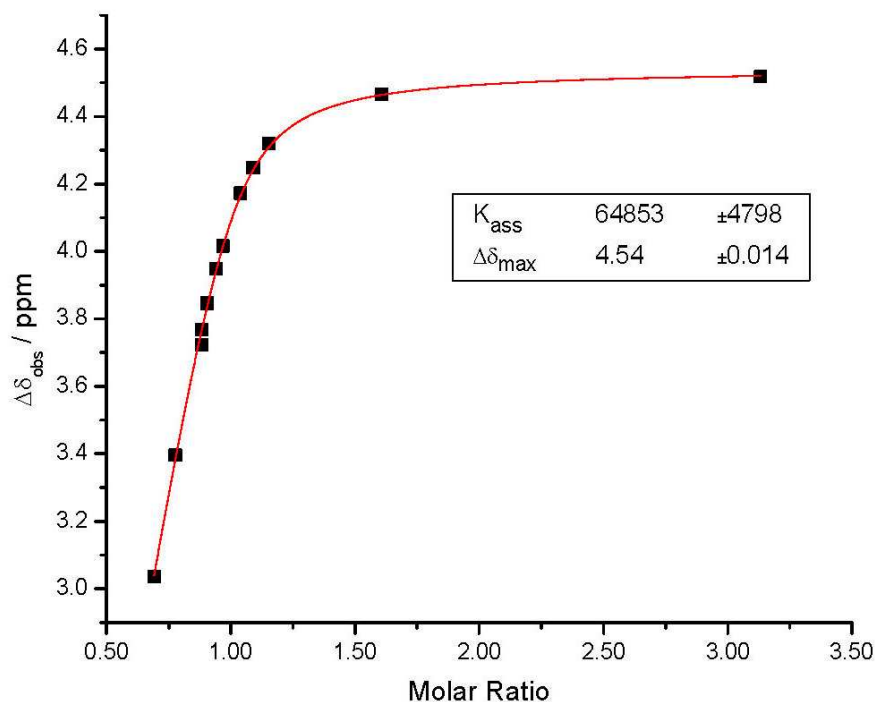
$^1\text{H}$  NMR spectrum of 5-Benzoyloxy-*N,N*-bis(6-pentanoylaminopyrid-2-yl)-isophthalamide (**1d**)



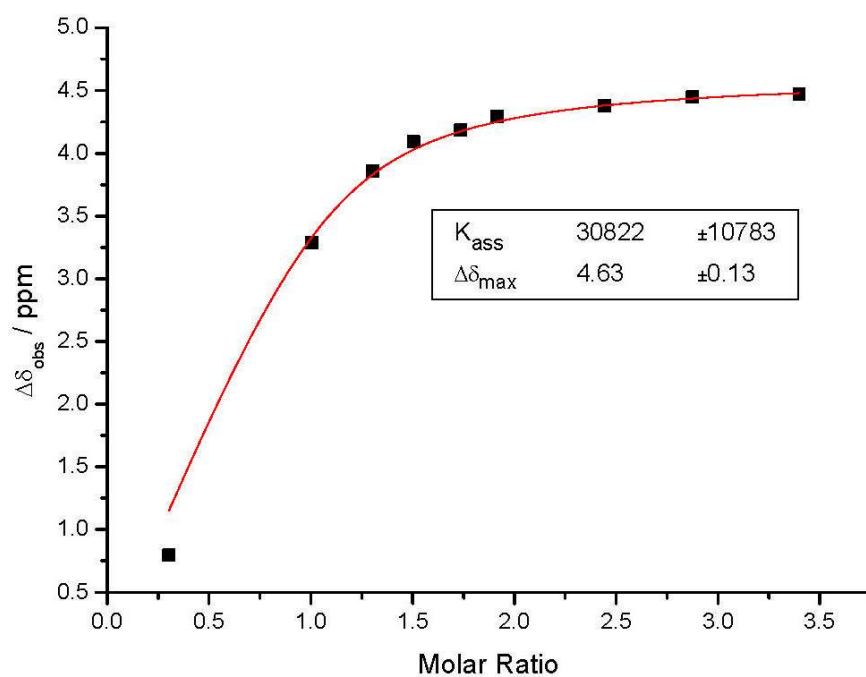
$^1\text{H}$  NMR spectrum of 5-Benzyloxy-*N,N*-bis[6-(2-ethylhexanoyl)aminopyrid-2-yl]-isophthalamide (**2d**)



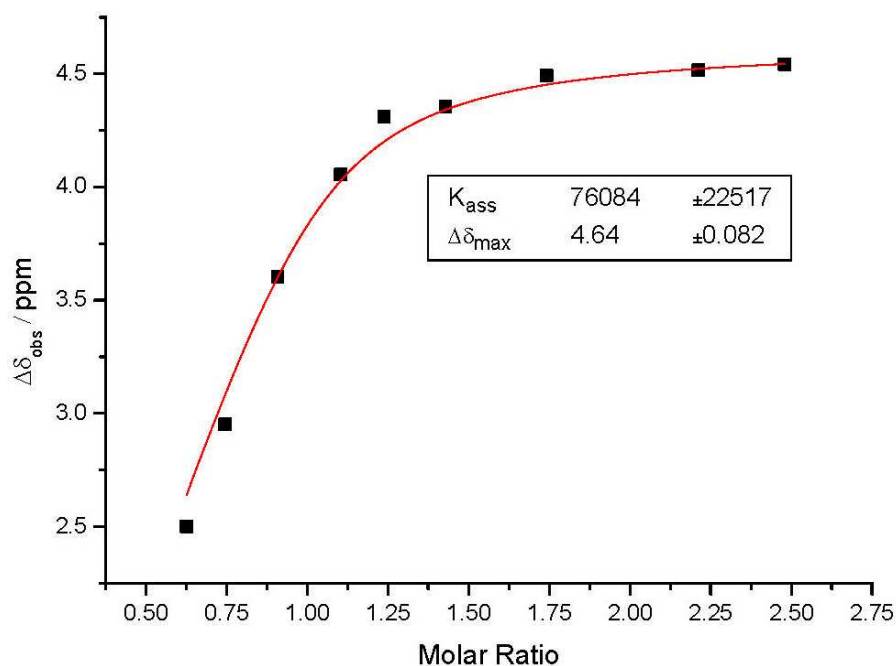
<sup>1</sup>H NMR spectrum of 5,5-Diethylbarbituric acid (**3**)

**<sup>1</sup>H NMR Titrations**

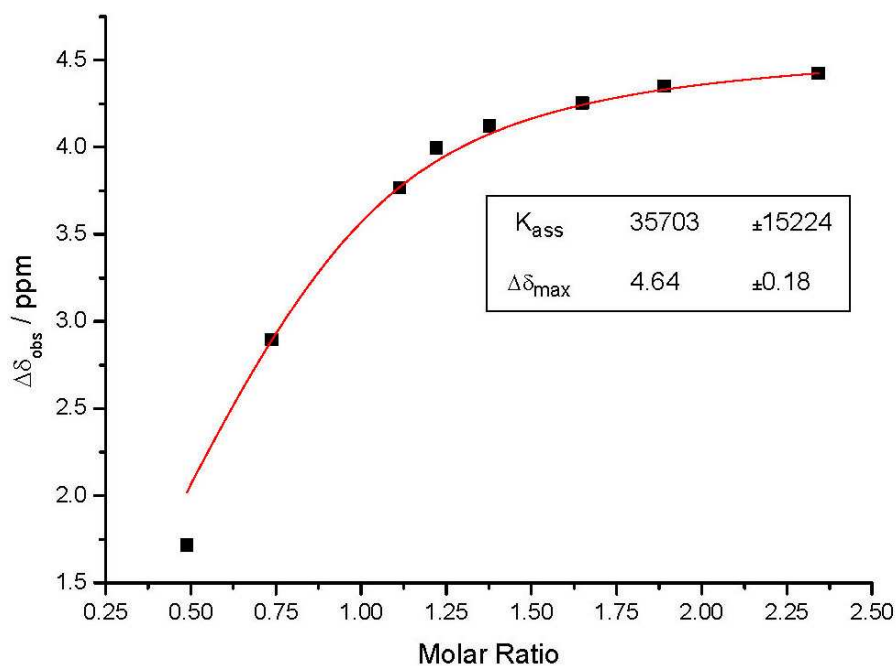
Titration 1a·3. <sup>1</sup>H NMR CIS titration curve of barbital **3** with Hamilton receptor **1a**. The CIS of the NH signals of **3** is plotted against the molar ratio **1a/3**.



Titration 2a·3. <sup>1</sup>H NMR CIS titration curve of barbital **3** with Hamilton receptor **2a**. The CIS of the NH signals of **3** is plotted against the molar ratio **2a/3**.



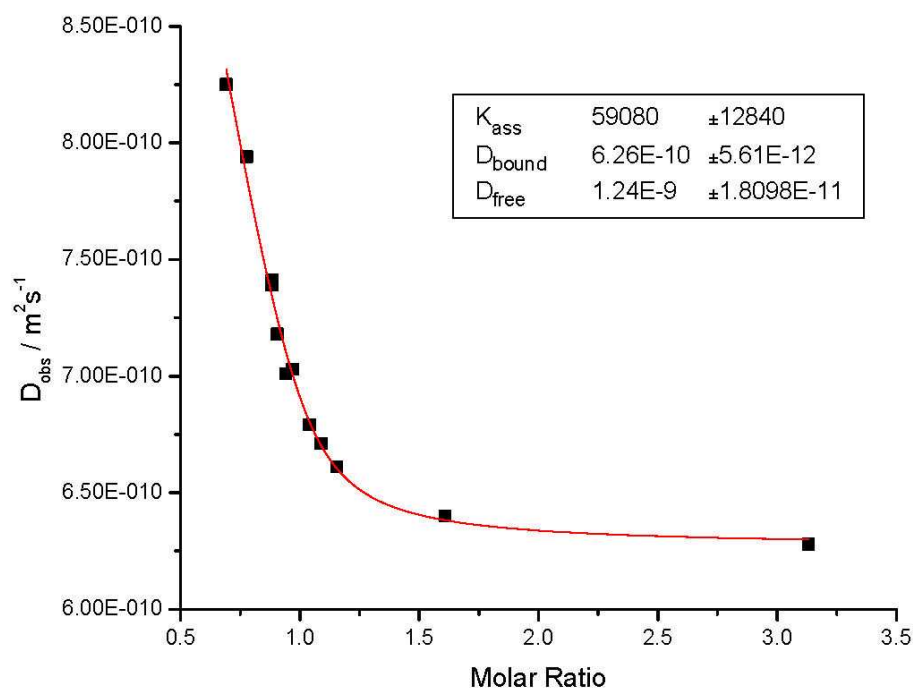
Titration **1d**-**3**.  $^1\text{H}$  NMR CIS titration curve of barbital **3** with Hamilton receptor **1d**. The CIS of the NH signals of **3** is plotted against the molar ratio **1d**/**3**.



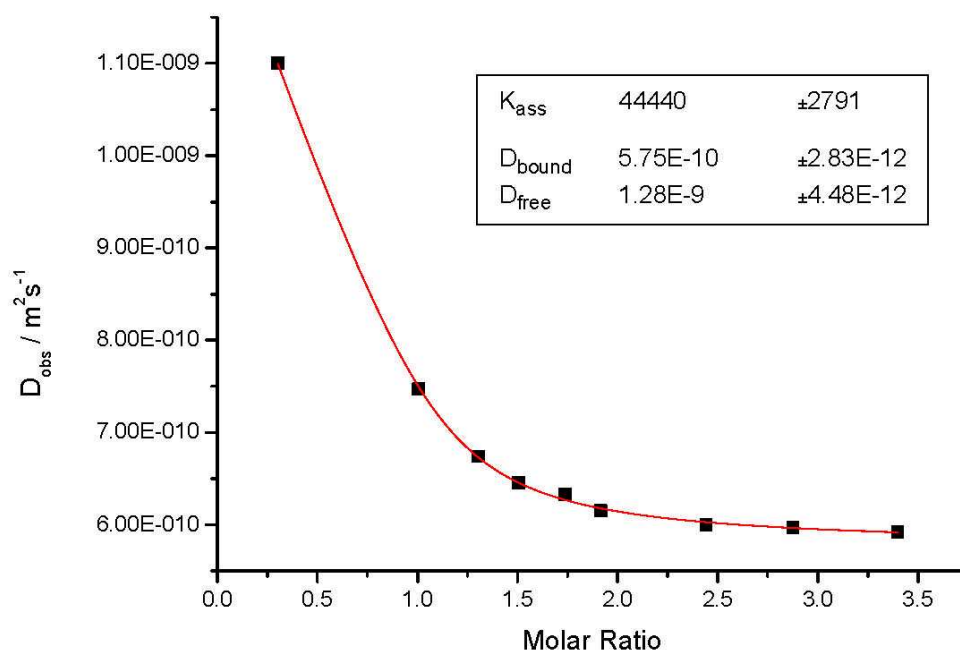
Titration **2d**-**3**.  $^1\text{H}$  NMR CIS titration curve of barbital **3** with Hamilton receptor **2d**. The CIS of the NH signals of **3** is plotted against the molar ratio **2d**/**3**.



## Diffusion NMR Experiments

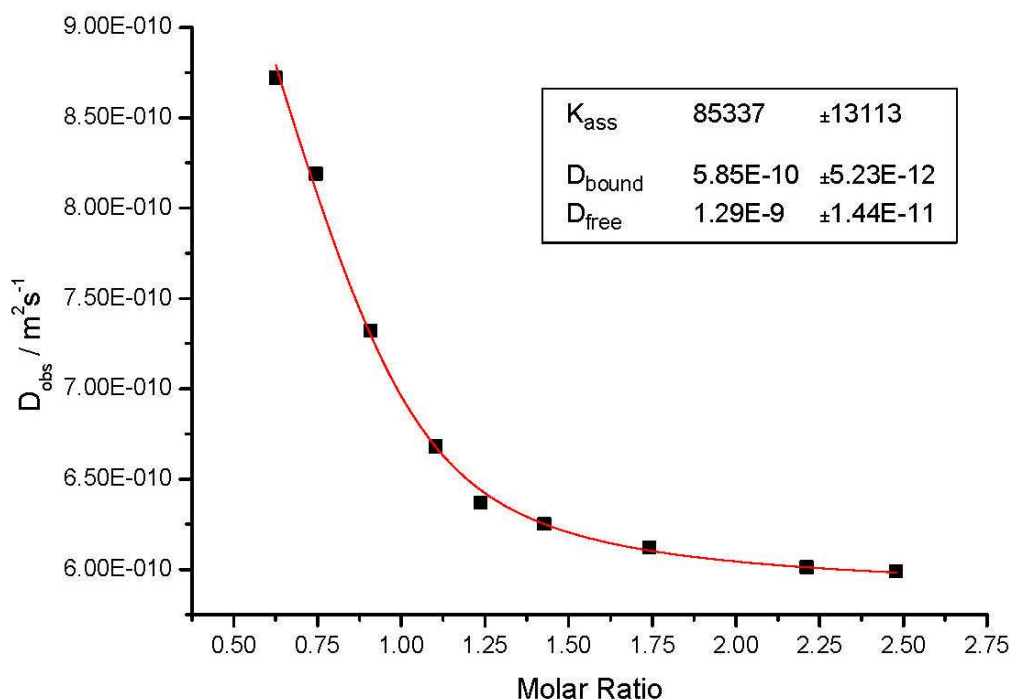


Titration **1a**·**3**. Titration curve of barbital **3** with Hamilton receptor **1a** determined by  $^1\text{H}$  NMR diffusion spectroscopy. The signal of the  $\text{CH}_2$  groups of barbital **3** was used to determine the diffusion constant  $D_{\text{obs}}$  which is plotted against the molar ratio **1a**/**3**.

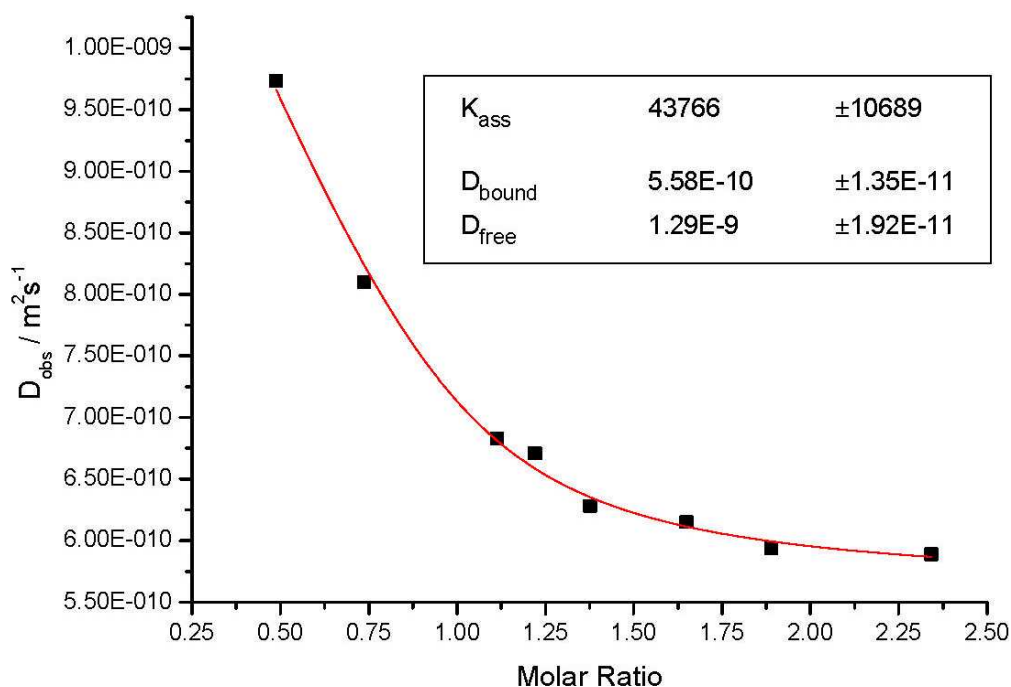


Titration **2a**·**3**. Titration curve of barbital **3** with Hamilton receptor **2a** determined by  $^1\text{H}$  NMR diffusion spectroscopy. The signal of the  $\text{CH}_2$  groups of barbital **3** was used to determine the diffusion constant  $D_{\text{obs}}$  which is plotted against the molar ratio **2a**/**3**.





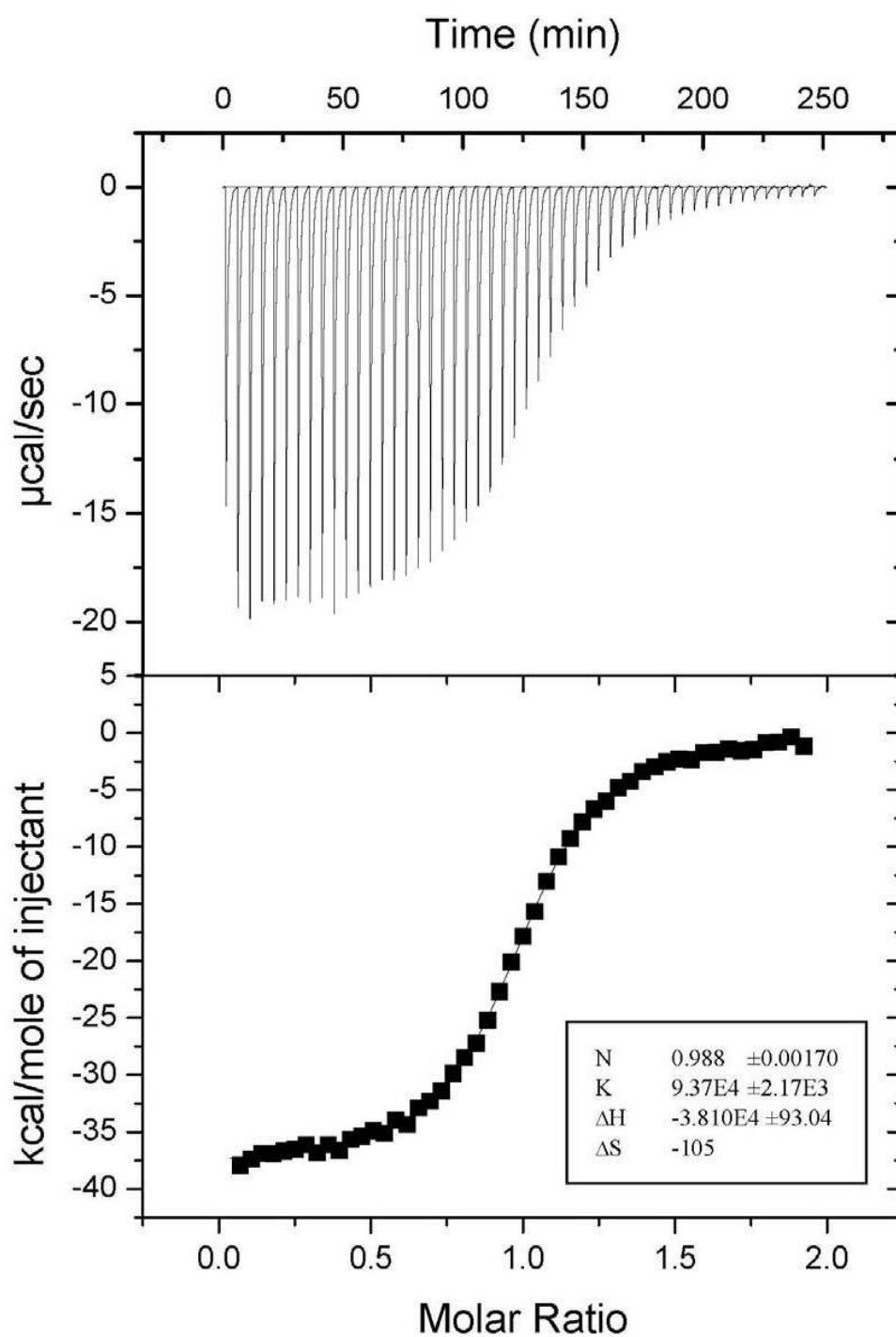
Titration **1d**·**3**. Titration curve of barbital **3** with Hamilton receptor **1d** determined by  $^1\text{H}$  NMR diffusion spectroscopy. The signal of the  $\text{CH}_2$  groups of barbital **3** was used to determine the diffusion constant  $D_{\text{obs}}$  which is plotted against the molar ratio **1d**/**3**.



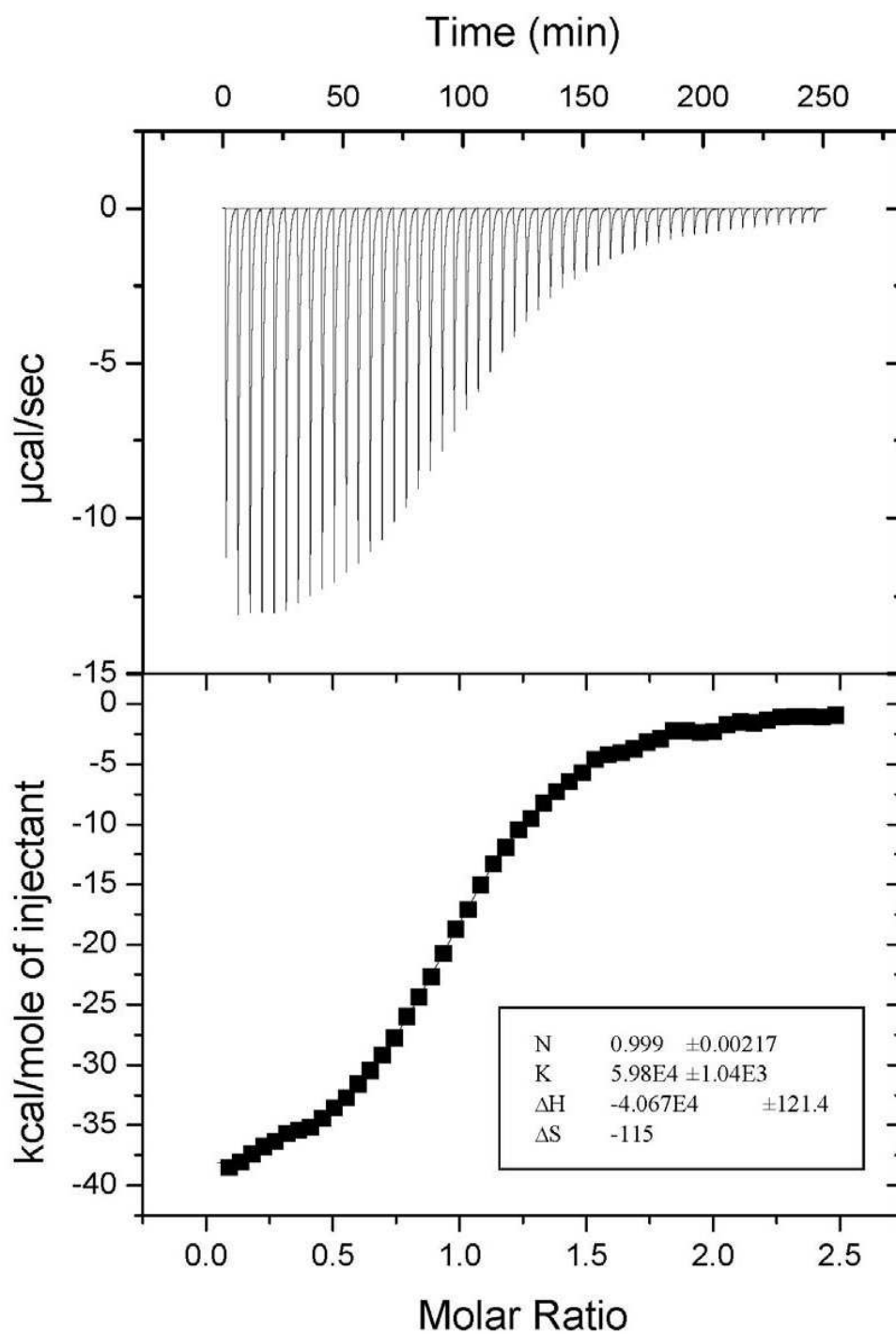
Titration **2d**·**3**. Titration curve of barbital **3** with Hamilton receptor **2d** determined by  $^1\text{H}$  NMR diffusion spectroscopy. The signal of the  $\text{CH}_2$  groups of barbital **3** was used to determine the diffusion constant  $D_{\text{obs}}$  which is plotted against the molar ratio **2d**/**3**.

**ITC Experiments**

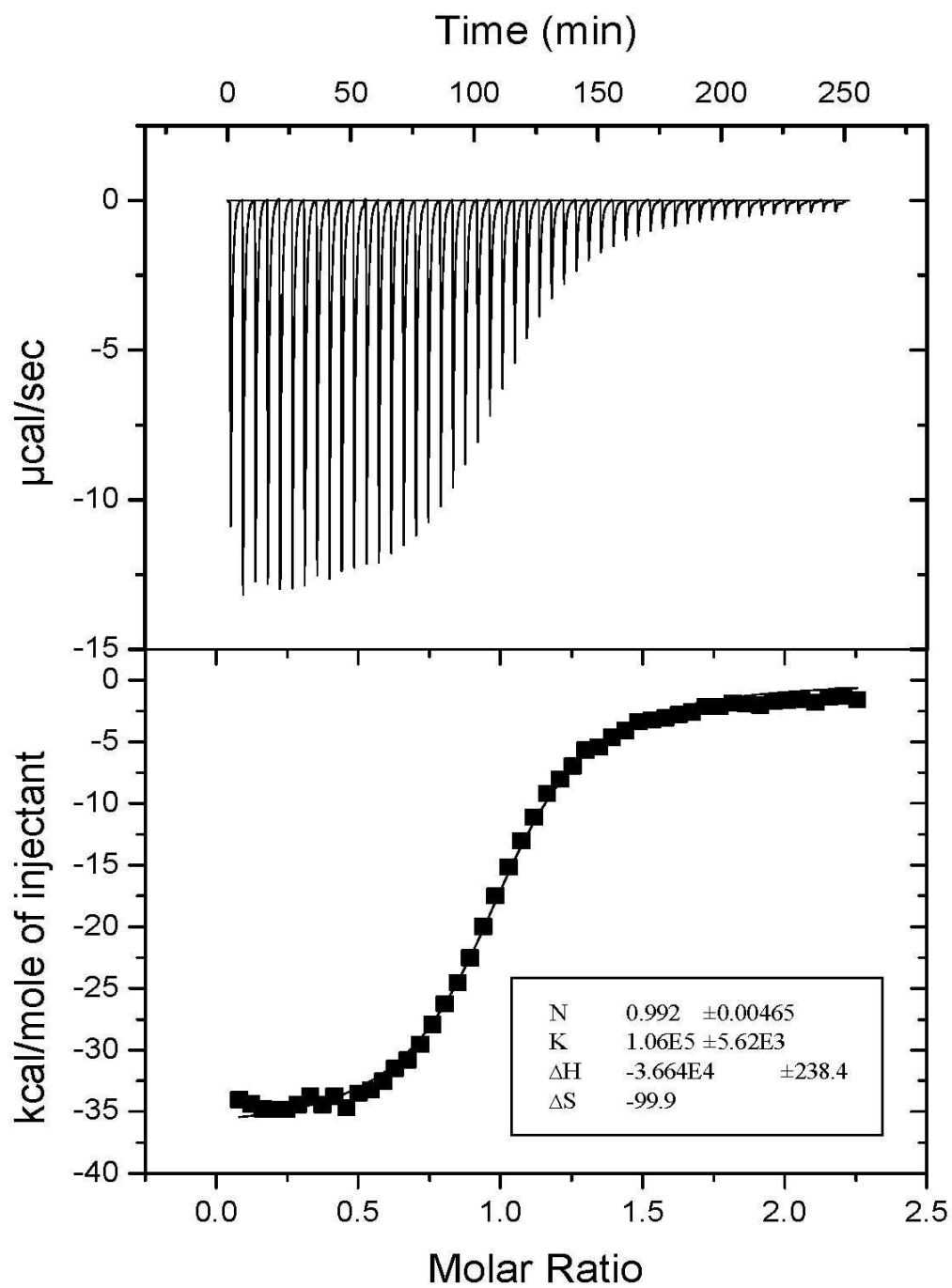
Titration 1a-3



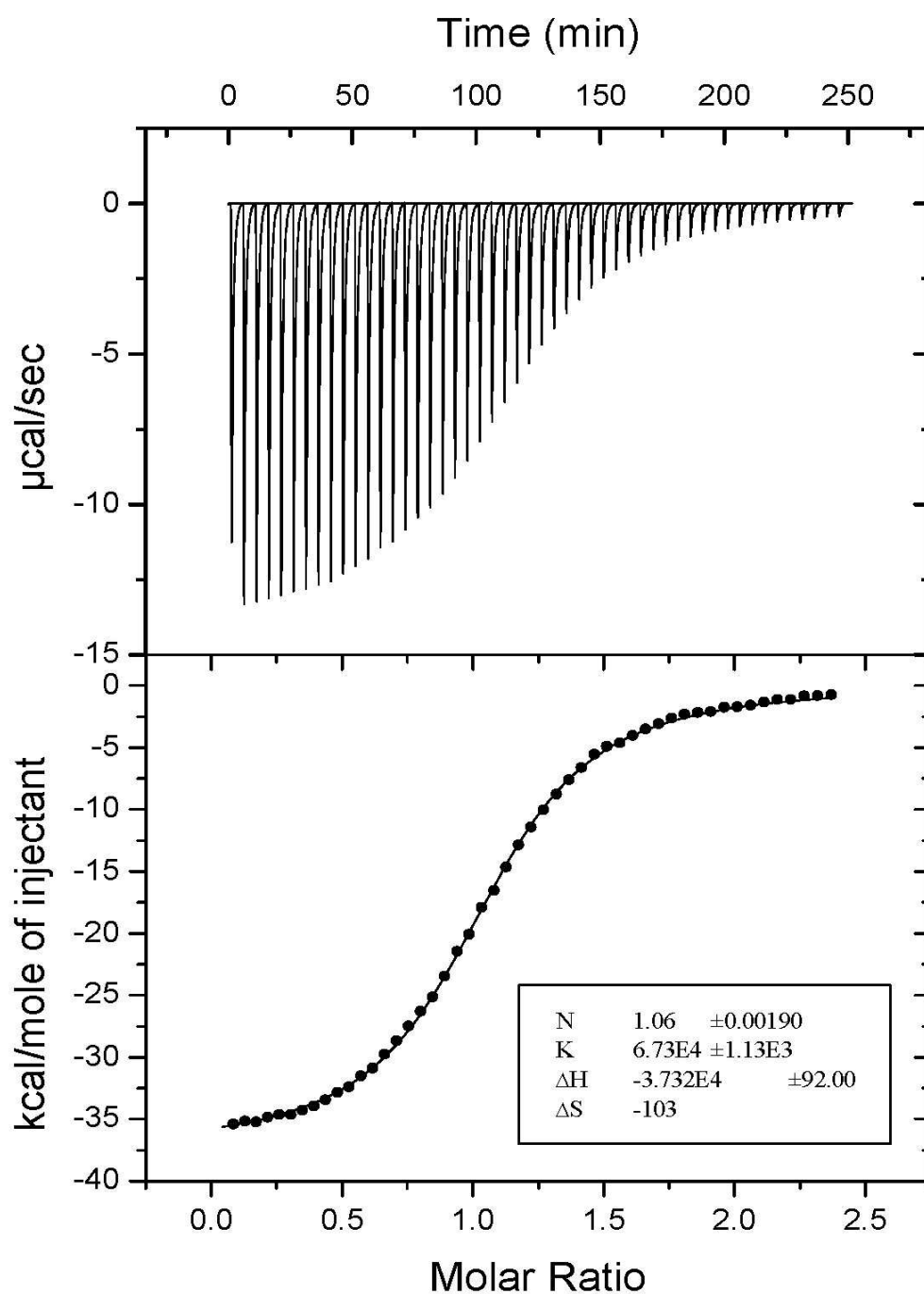
## Titration 2a-3



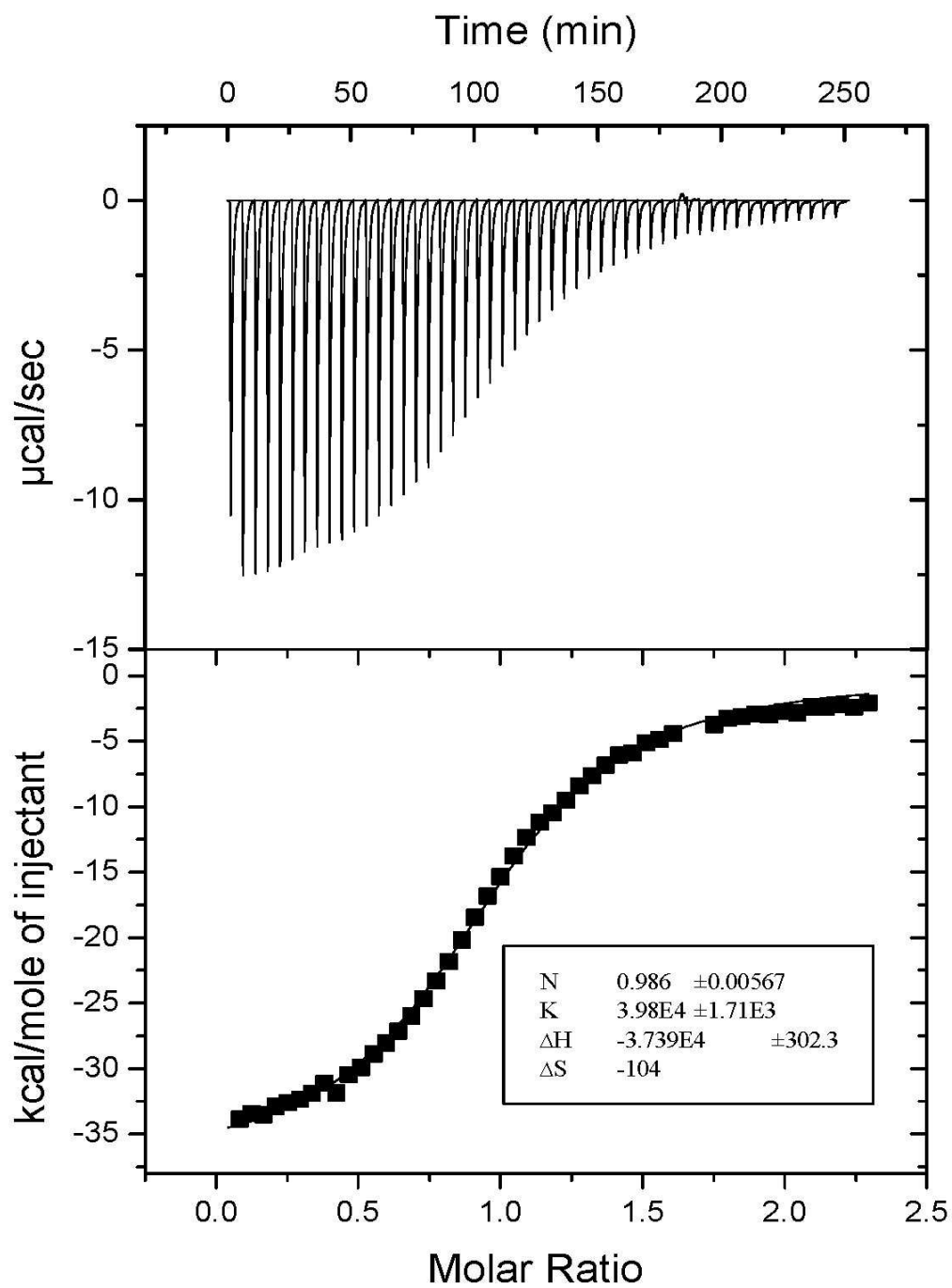
## Titration 1b·3



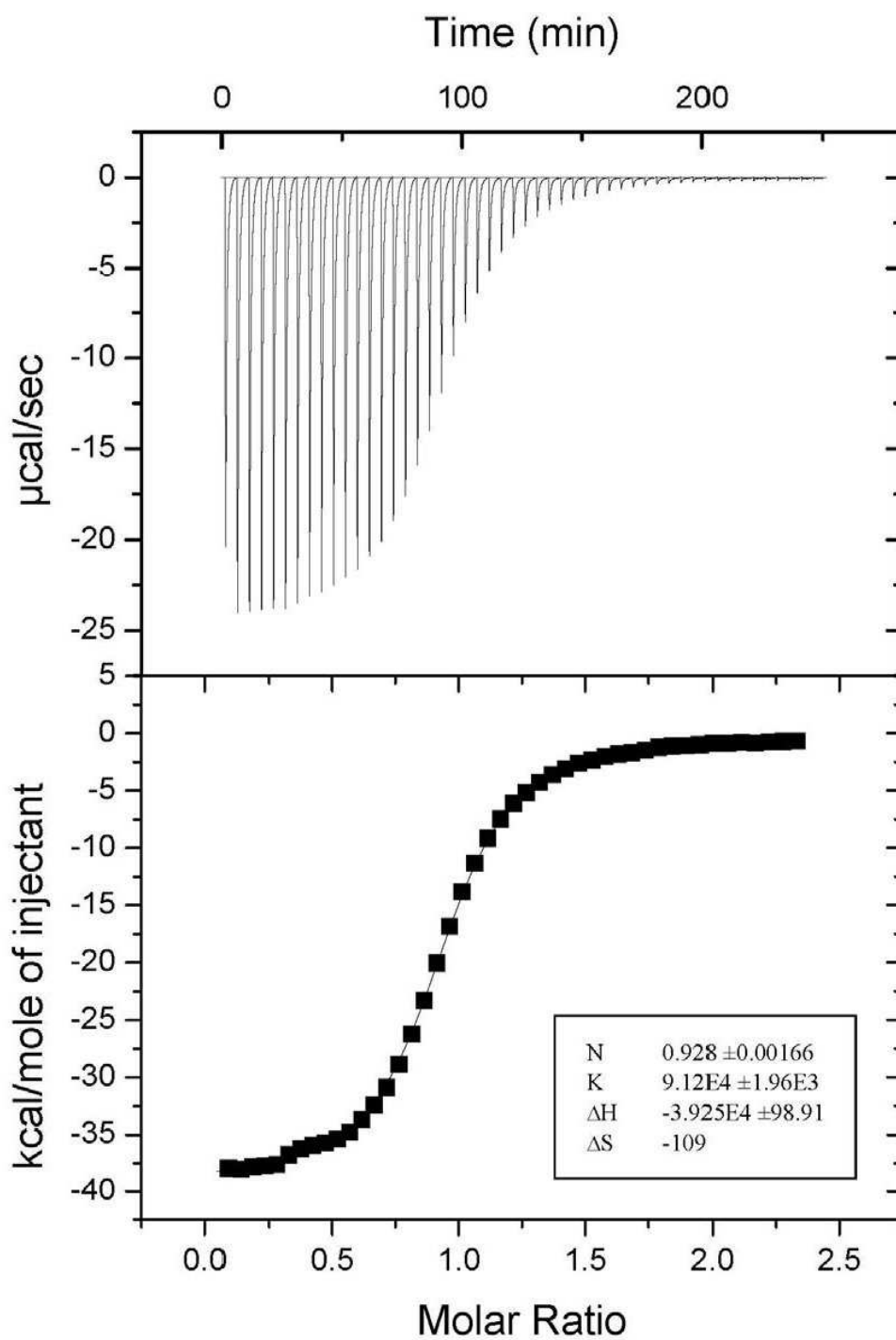
## Titration 2b·3



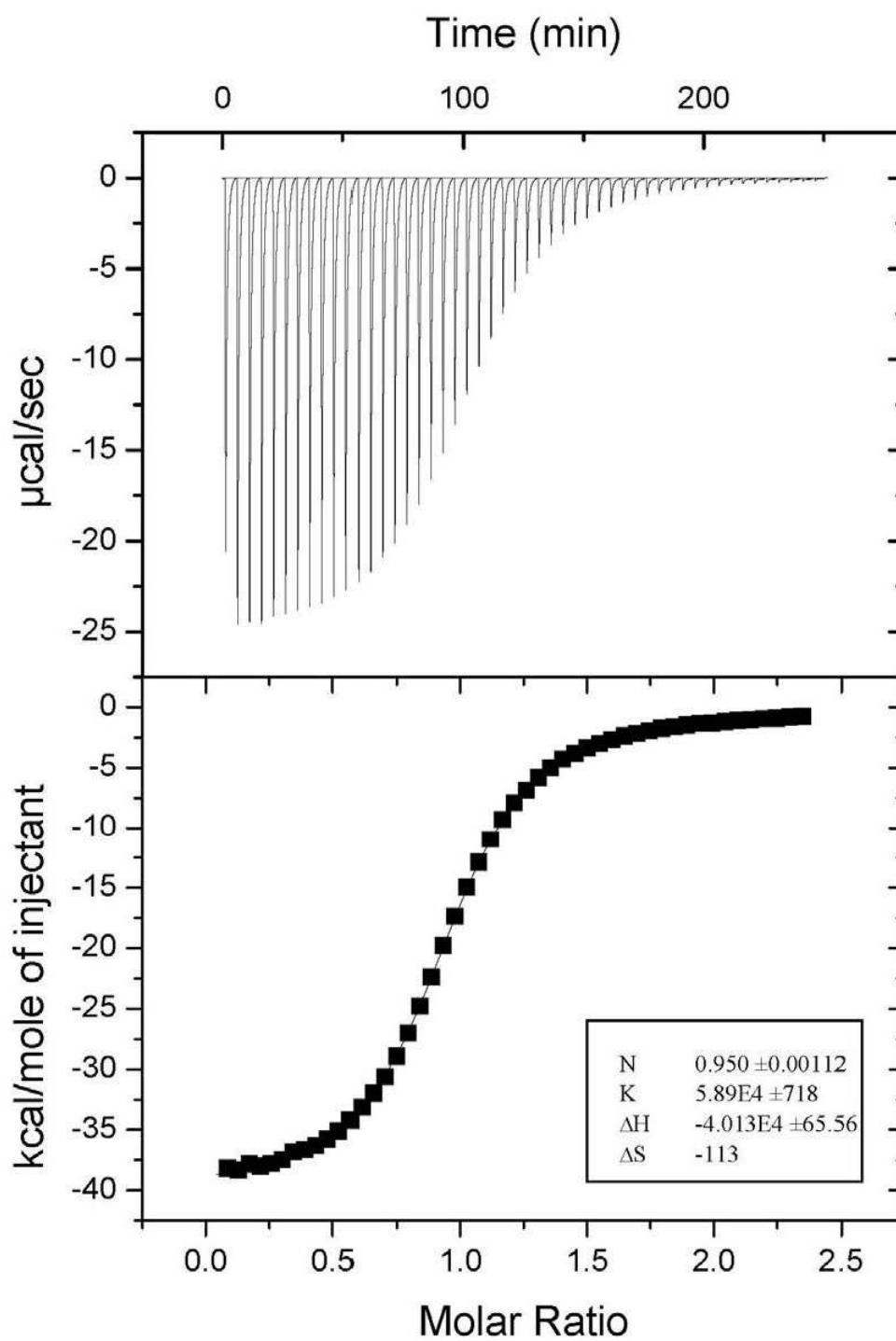
## Titration 1c·3



## Titration 1d-3



## Titration 2d-3





### 3.4 Synthese der Isocyanursäurederivate

Für den Aufbau eines Dendrimers mit den im vorigen Abschnitt erwähnten Hamilton-Rezeptoren sollten Isocyanursäurederivate als komplementäre Erkennungsdomänen dienen. Die Isocyanursäuren könnten hierzu zum einen direkt an vorhandene Kernbausteine gebunden werden (siehe Kapitel 3.6) oder man versieht sie zunächst mit einem Spacer für weitere Reaktionen zu einer Verzweigungseinheit.

Dabei hängt die Wahl des Spacers davon ab, welcher Art die funktionelle Gruppe des zweiten Bausteines für die Verzweigungseinheit ist, mit dem das Isocyanursäurederivat verknüpft werden soll. Da in dieser Arbeit (ADDA)<sub>2</sub>-Einheiten mit Hydroxyl- und Carbonsäurefunktionen dargestellt wurden, sollte der Spacer entweder eine gute Abgangsgruppe für eine Williamson-Ethersynthese oder eine Hydroxylgruppe für eine Mitsunobu-Reaktion bzw. Veresterung enthalten.

Derivate der Isocyanursäure können auf zwei verschiedene Wege dargestellt werden. Die erste Möglichkeit besteht darin, die Isocyanursäure (**65**) direkt mit einem Spacer am Stickstoffatom zu substituieren, wobei die Monosubstitution in Konkurrenz zu der zweifachen oder dreifachen Substitution steht. Literaturbekannt sind unter anderem Umsetzungen mit Halogenalkanen,<sup>[85]</sup> Dihalogenalkanen,<sup>[86]</sup> Halogenalkenen<sup>[87]</sup> oder Halogencarbonsäureestern.<sup>[36]</sup> Die Synthese geht von der freien Isocyanursäure (**65**) aus, die mit einer geeigneten Base deprotoniert und anschließend mit einer Halogenverbindung umgesetzt wird. Bei dieser Variante handelt es sich um eine nucleophile Substitution, die abhängig von der Konzentration der Reaktanden, der Art der Base und des Lösungsmittels ist.<sup>[85]</sup>

Zunächst wurde aus Isocyanursäure (**65**) und 1,10-Dibromdecan (**66**) *N*-(10-Bromdecyl)isocyanursäure (**67**) nach einer Vorschrift von KIMIZUKA dargestellt.<sup>[86]</sup> Die Substitution erfolgte in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (DBU) als Base und lieferte 16 % des Produktes, was der Literatursausbeute entsprach. Die geringe Ausbeute ist auf die Bildung von Nebenprodukten, beispielsweise durch Mehrfachalkylierung, zurückzuführen.

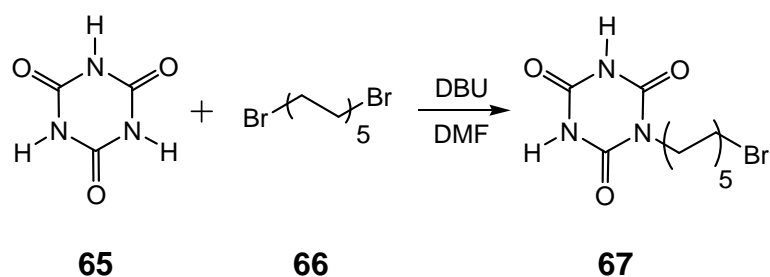


Abbildung 3.34: Synthese der 1-(10-Bromdecyl)-isocyanursäure (**67**) aus Isocyanursäure (**65**) und 1,10-Dibromdecan (**66**).

Problematisch bei dieser Synthesemethode ist vor allem die schlechte Löslichkeit der Isocyanursäure (**65**) und vieler ihrer Derivate. Sie lösen sich lediglich in *N,N*-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, in heißem Wasser und teilweise in Ethanol. Auf Grund dessen war es schwer, die nicht umgesetzte Isocyanursäure (**65**) oder Nebenprodukte von dem gewünschten Produkt abzutrennen (siehe auch Kapitel 3.6).

Dieses Problem tritt bei dem zweiten Syntheseweg nicht auf, da hier der Spacer vor dem Ringschluss zur Isocyanursäure eingeführt wird. Ausgegangen wird in den meisten literaturbekanntesten Synthesen vom kommerziell erhältlichen 1-Nitrobiuret (**69**). Da das unsubstituierte Biuret (**68**) wesentlich preiswerter ist, wurde es in dieser Arbeit als Ausgangsverbindung verwendet und nach einer Vorschrift von PLATER mit einem Gemisch aus Schwefelsäure und Salpetersäure einfach nitriert.<sup>[88]</sup> Hierbei wurde durch Protonierung der Salpetersäure und anschließender Wasserabspaltung ein Nitroniumion generiert, welches nucleophil von dem freien Elektronenpaar eines Aminstickstoffes aus dem Biuret **68** angegriffen werden konnte. Das 1-Nitrobiuret (**69**) wurde mit 32 % Ausbeute dargestellt, was annähernd dem Literaturwert von 40 % entsprach.

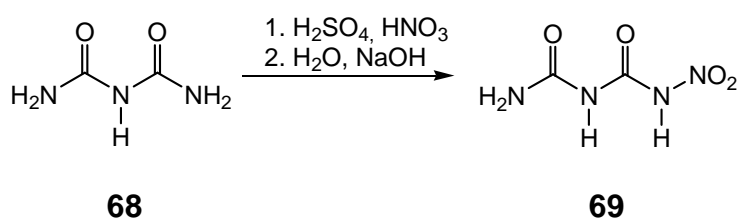


Abbildung 3.35: Nitrierung des Biurets **68** zum 1-Nitrobiuret **69**.

Der nächste Schritt bestand darin, den Spacer in das Molekül einzuführen. In wässrigem Milieu wurden 1-Nitrobiuret (**69**) und 3-Aminopropanol (**70**) zur Reaktion gebracht und das Produkt **71** konnte mit 48 % Ausbeute erhalten werden.<sup>[89]</sup> Der Mechanismus dieser Reaktion ist nicht bekannt, denkbar wäre jedoch ein nucleophiler Angriff der Aminogruppe von **70** am durch die elektronenziehende Nitrogruppe positivierten Carbonyl-Kohlenstoffatom von **69**. Der 3-Aminopropylrest bleibt am Carbonyl-Kohlenstoffatom gebunden, während die Distickstoffverbindung als gute Abgangsgruppe abgespalten wird. Die Abgangsgruppe zersetzt sich beim Erwärmen der Reaktion vermutlich zu Distickstoffmonoxid und Wasser. Das Auftreten von Lachgas während der Synthese wurde erstmals im Jahre 1929 von DAVIS und BLANCHARD erwähnt.<sup>[90]</sup>

Über eine Zyklisierung mit Natriumethanolat und Diethylcarbonat entstand nach saurer Aufarbeitung die substituierte Isocyanursäure **72**. Die Reaktion lieferte das gewünschte Produkt **72** als farblosen Feststoff mit 37 % Ausbeute.

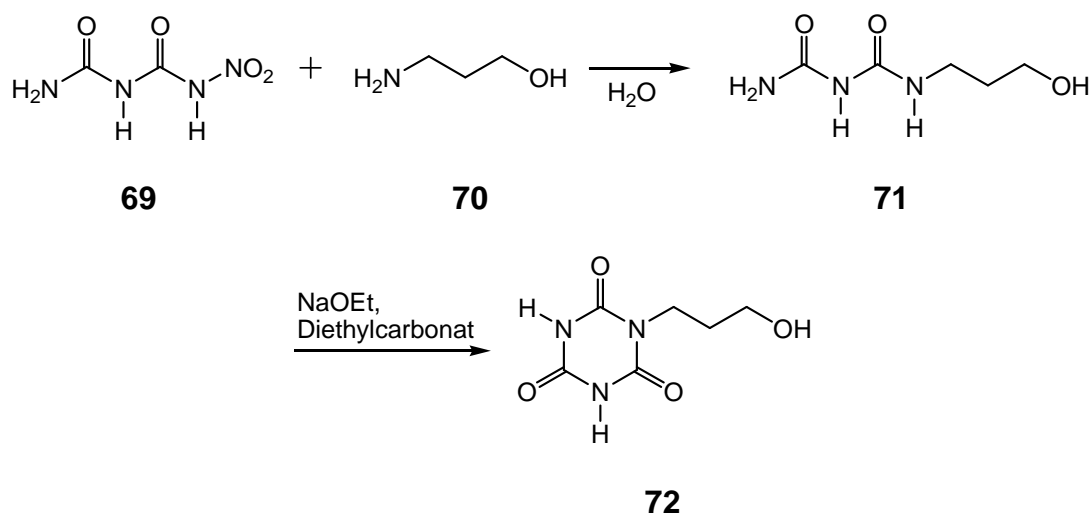


Abbildung 3.36: Die Synthese des Isocyanursäurederivates **72** erfolgte über zwei Stufen aus dem vorher dargestellten 1-Nitrobiuret (**69**).

Auch dieses Isocyanursäurederivat **72** war nicht in Chloroform oder Dichlormethan löslich, was für die Messung von Assoziationskonstanten aber wichtig wäre. Es löste sich jedoch zumindest in Tetrahydrofuran, wodurch weitere Reaktionen an der Hydroxylgruppe möglich sind. Um eine löslichere Isocyanursäure zu erhalten, wurde 2-(2-Aminoethoxy)-ethanol (**73**) als Spacer eingeführt. Die Reaktion wurde analog zu

der Synthese von **71** durchgeführt und das Produkt **74** konnte mit 29 % Ausbeute erhalten werden. Anschließend erfolgte die Umsetzung mit Diethylcarbonat. Auf Grund der besseren Löslichkeit der Verbindung wurde die Aufarbeitung variiert und schließlich ein beiger Feststoff erhalten. Die Charakterisierung des neuen Isocyanursäurederivates **75** erfolgte mittels NMR-Spektroskopie, EI/CI-Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie.

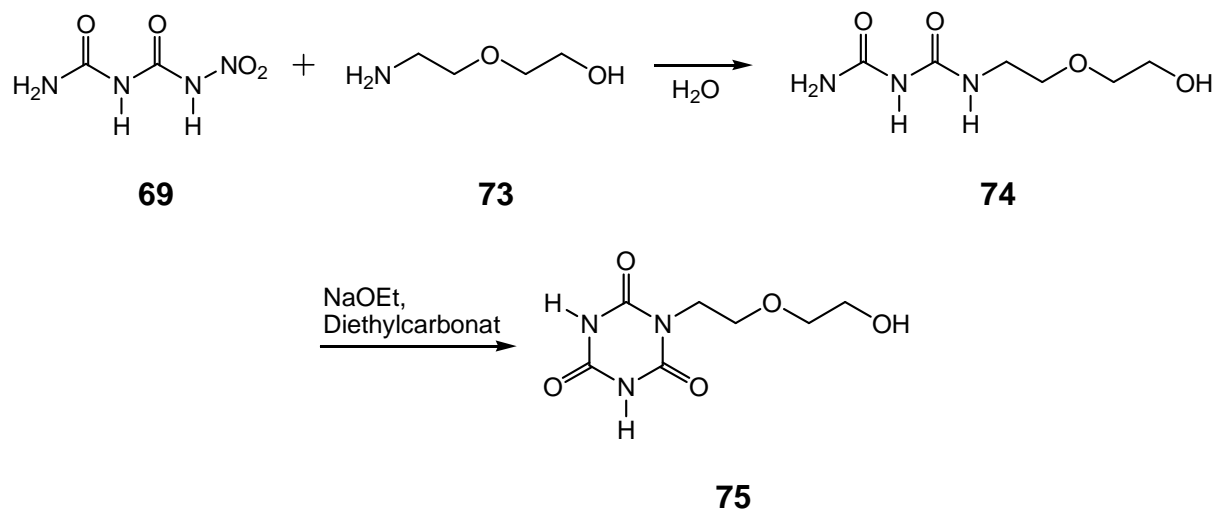


Abbildung 3.37: Das löslichere Isocyanursäurederivat 1-(5-Hydroxy-3-oxapentyl)-[1,3,5]-triazin-2,4,6-trion (**75**) wurde über zwei Stufen aus 1-Nitrobiuret (**69**) dargestellt.

### 3.5 Synthese der Verzweigungseinheit

Der Aufbau einer Verzweigungseinheit, bestehend aus einem (ADDA)<sub>2</sub>-Baustein und einem Hamilton-Rezeptor bzw. Isocyanursäurederivat, ist über zwei verschiedene Wege denkbar. Die eine Möglichkeit ist, zunächst die beiden Bausteine (ADDA)<sub>2</sub> und Hamilton-Rezeptor bzw. Isocyanursäurederivat getrennt von einander zu synthetisieren und sie anschließend miteinander zu verbinden. Diese Verknüpfung kann über C-C-Kupplungsreaktionen erfolgen, wie DOĞAN in seiner Dissertation an verschiedenen Systemen getestet hat.<sup>[65]</sup> Auf Grund der schlechten Löslichkeit oder Reaktionsträgheit der Verbindungen konnte nur bei einer der durchgeführten Reaktionen das Vorhandensein des gewünschten Produktes durch ESI- und MALDI-Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Die Kupplungspartner lagen jedoch weitgehend unverändert vor und es konnte keine Verzweigungseinheit isoliert werden. Je nachdem, welche funktionelle Gruppe die beiden Bausteine besitzen, sind auch Veresterungen, Veretherungen oder ähnliches zur Verknüpfung denkbar.

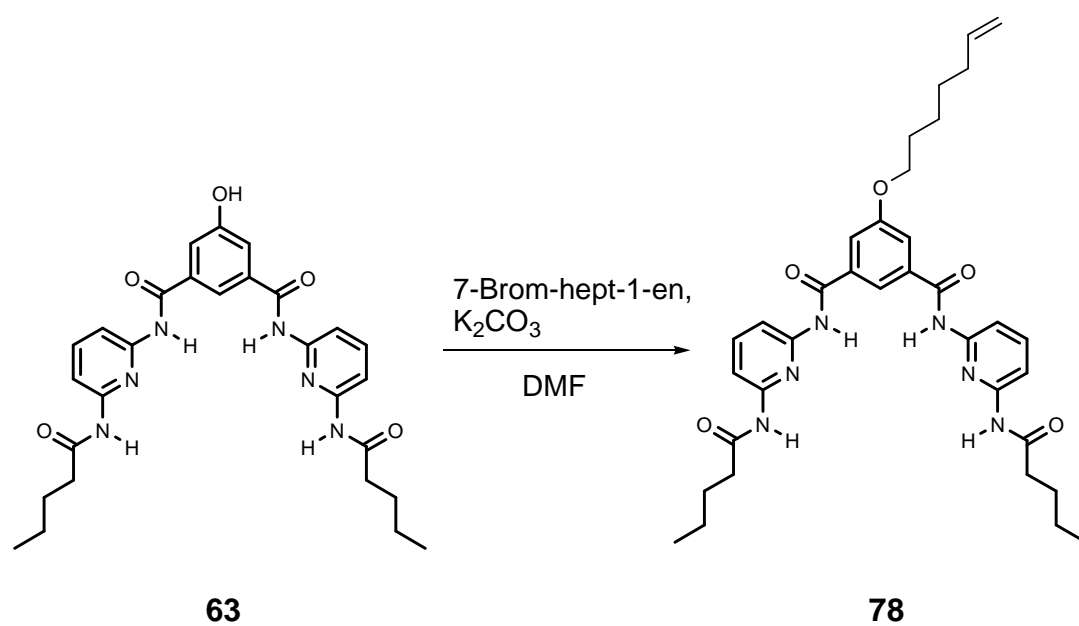
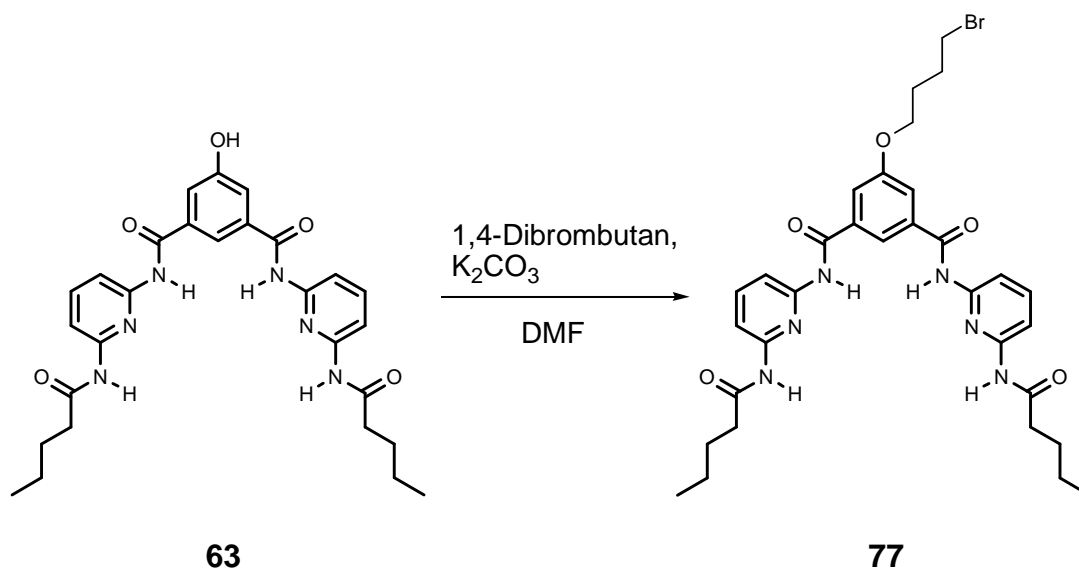
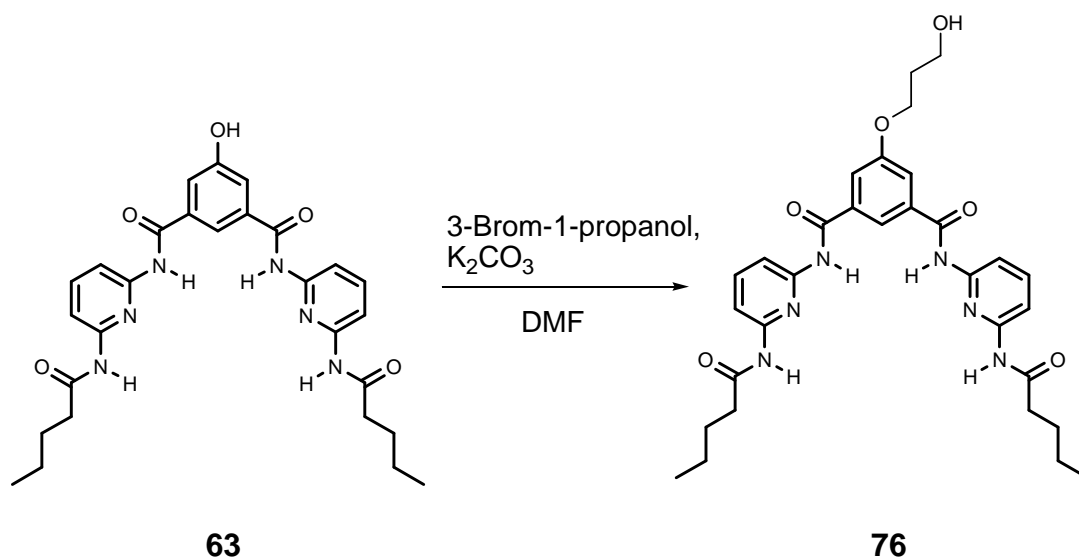
Ein anderer Ansatz ist, die Verzweigungseinheit ausgehend von einem der beiden Bausteine aufzubauen, indem dieser Schritt für Schritt um den zweiten Baustein erweitert wird.

In dieser Arbeit wurden für die Synthese einer Verzweigungseinheit, zunächst einige Vorversuche durchgeführt, die im Folgenden beschrieben werden.

#### 3.5.1 Vorversuche Hamilton-Rezeptor

Als erstes galt es zu überprüfen, ob sich an dem Hamilton-Rezeptor mit Hydroxylfunktion **63** Veretherungen durchführen lassen. Hierzu wurden Spacer mit zwei funktionellen Gruppen gewählt. Auf der einen Seite ein Halogenatom, als gute Abgangsgruppe für die Veretherung, auf der anderen Seite eine funktionelle Gruppe für die Verknüpfung des Hamilton-Rezeptors mit einer (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit.

Der Hamilton-Rezeptor **63** wurde zunächst mit 3-Brom-1-propanol (**11**) und Kaliumcarbonat in *N,N*-Dimethylformamid umgesetzt. Die Entstehung des Produkts **76** konnte mittels MALDI-Massenspektrometrie nachgewiesen, der überschüssige Alkohol **11** aber nicht vollständig abgetrennt werden.

Abbildung 3.38: Durchgeführte Williamson-Ethersynthesen am Hydroxy-Hamilton-Rezeptor **63**.

Aus diesem Grund wurde anschließend ein Spacer ohne primäre Hydroxylgruppe gewählt, in der Hoffnung, das Laufverhalten des Produkts würde sich dadurch stärker vom dem des Eduktes unterscheiden. Die Veretherung des Hamilton-Rezeptors **63** mit einem Überschuss an 1,4-Dibrombutan führte zu dem gewünschten Produkt **77**, das per Säulenchromatographie mit 37 % Ausbeute isoliert werden konnte.

Die Umsetzung mit 7-Brom-hept-1-en unter gleichen Reaktionsbedingungen ergab den erwünschten Ether **78** in einer Ausbeute von 30 %. Dieser Hamilton-Rezeptor **78**, mit einer primärer Doppelbindung am anderen Ende des Spacers, eröffnet eine neue Möglichkeit zum Aufbau einer Verzweigungseinheit. Steht eine entsprechende (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit mit Doppelbindung zur Verfügung, könnte man die Bausteine mittels Kreuzmetathese verbinden. Beide neuen isolierten Derivate des Hamilton-Rezeptors **77** und **78** wurden mittels NMR-Spektroskopie, MALDI-Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse charakterisiert.

Für den späteren Aufbau der (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit sollte der Spacer vor der Verknüpfung mit dem Hamilton-Rezeptor **63** um einen Verzweigungsbaustein erweitert werden. Gewählt wurde hierfür der 5-Hydroxyisophthalsäuredimethylester (**79**), dessen Methylester im Anschluss verseift, ins Säurechlorid überführt und mit zwei ADDA-Erkennungsdomänen verbunden werden könnte.

Die Synthese des 5-Hydroxyisophthalsäuredimethylesters (**79**) erfolgte aus 5-Hydroxyisophthalsäure (**34**) und Methanol mit konzentrierter Schwefelsäure als Katalysator.<sup>[91]</sup> Der Ester **79** konnte mit 74 % Ausbeute dargestellt und anschließend mit 3-Brom-1-propanol (**11**) über eine Mitsunobu-Reaktion verbunden werden. Nach der Aufarbeitung wurde vom Rohprodukt zunächst das entstandene Triphenylphosphinoxid per Säulenchromatographie abgetrennt und anschließend das Produkt mit Hilfe einer anderen Laufmittelzusammensetzung mit 67 % Ausbeute isoliert werden.

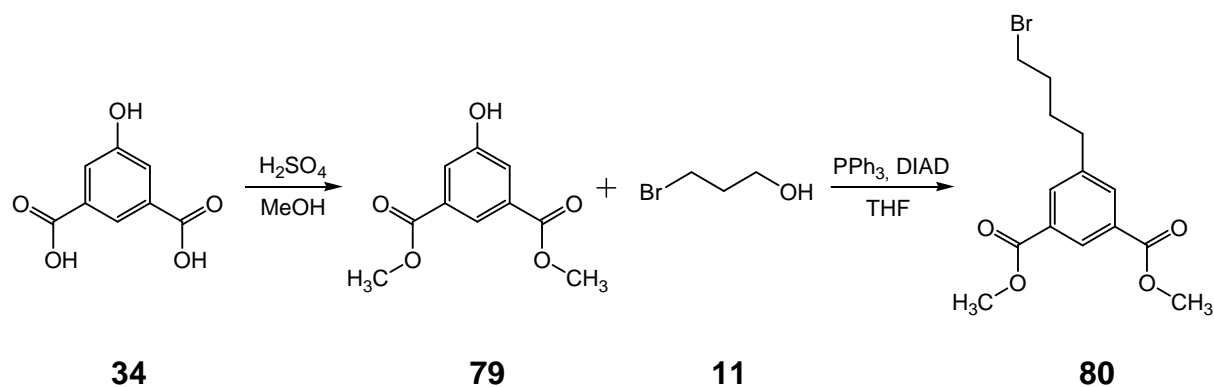


Abbildung 3.39: Die Synthese des 5-(3-Brompropoxy)-isophthalsäuredimethylesters (**80**) erfolgte aus der 5-Hydroxyisophthalsäure (**34**).

Dieser Verbindungsbaustein **80** wurde im Folgenden mit dem Hamilton-Rezeptor **63** verethert. Das Rohprodukt wurde mittels MALDI-Massenspektrometrie untersucht und die Entstehung des Produktes **81** konnte nachgewiesen werden. Es waren jedoch zu viele Nebenprodukte entstanden und die säulenchromatographische Reinigung erwies sich als schwierig. Somit konnte das Produkt **81** nicht isoliert werden. Auch eine Wiederholung der Reaktion mit Zugabe von Kaliumiodid konnte keine Verbesserung der Reinheit herbeiführen.

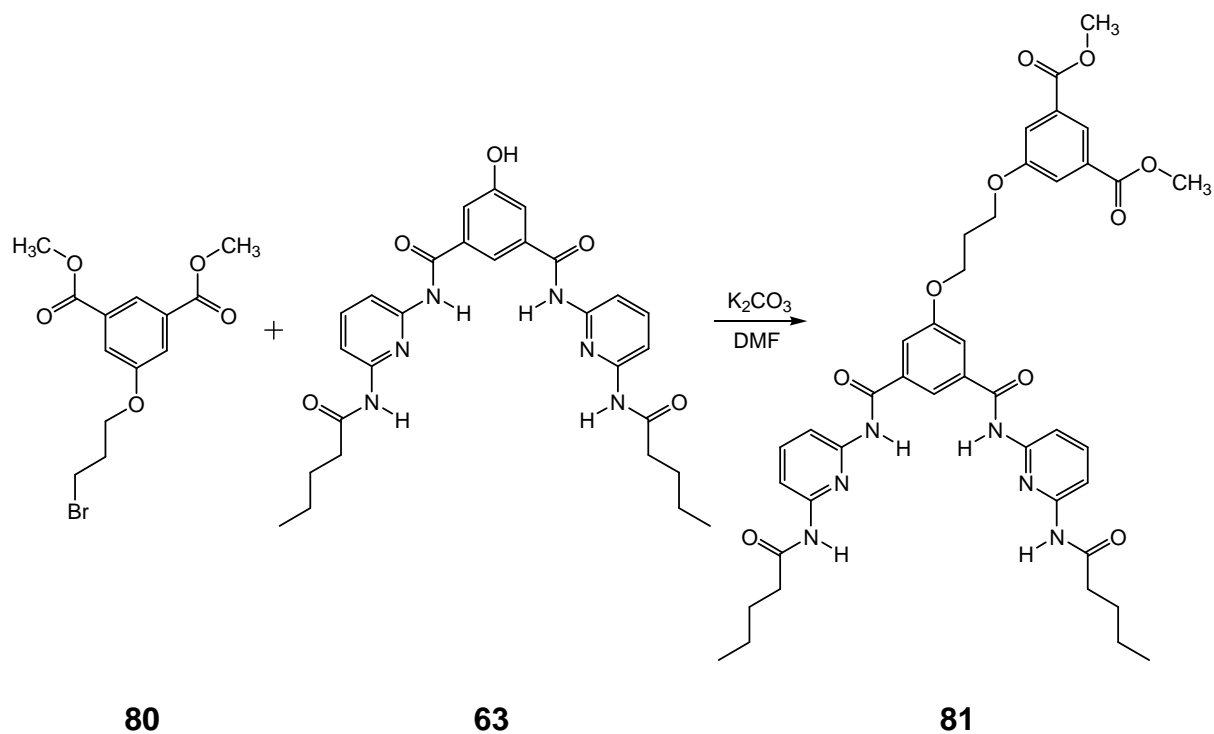


Abbildung 3.40: Die Verknüpfung von **80** mit dem Hydroxy-Hamilton-Rezeptor **63** führte zu einem untrennbaren Gemisch aus Produkt, Edukt und Nebenprodukten.



Neben den durchgeführten Veretherungen wurde versucht den Hydroxy-Hamilton-Rezeptor **63** mit einem Verbindungsbaustein zu verestern. Dieser sollte neben einer Säurefunktion ebenfalls zwei funktionelle Gruppen für die Verknüpfung mit den ADDA-Erkennungsdomänen enthalten. Gewählt wurde hierfür 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**44**), die zunächst mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid an allen drei funktionellen Gruppen geschützt wurde. Die Reaktion fand in wasserfreiem Dichlormethan mit Imidazol als Base statt, wobei eine Ausbeute von 77 % erreicht werden konnte. Anschließend wurde die geschützte Säure direkt in das Säurechlorid **83** überführt, was mit Hilfe von Oxalylchlorid und *N,N*-Dimethylformamid als Katalysator möglich war.<sup>[92]</sup>

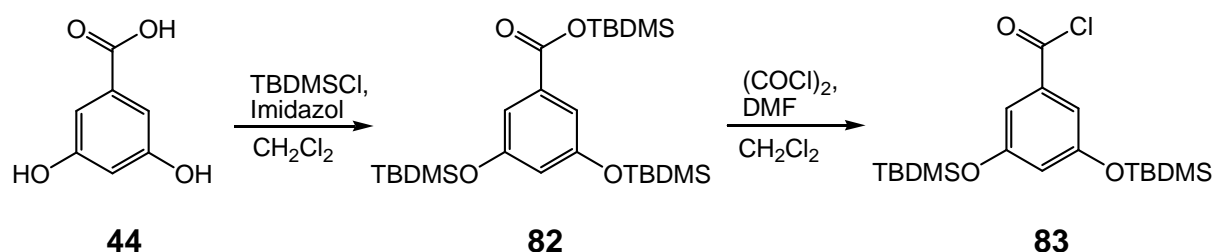


Abbildung 3.41: Die Überführung der Säurefunktion von **82** in das entsprechende Säurechlorid **83** gelang ohne den Umweg der Entschützung.

Die Anwesenheit des Säurechlorids **83** wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen und die Verbindung **83** ohne weitere Aufreinigung für die Veresterung eingesetzt. Im MALDI-Massenspektrum des Rohproduktes konnte jedoch nur der nicht umgesetzte Hamilton-Rezeptor **63** nachgewiesen werden, das gewünschte Produkt **84** war nicht entstanden.

Bei der späteren Synthese der Kernbausteine (Kapitel 3.6) konnte gezeigt werden, dass die Veresterung des Hydroxy-Hamilton-Rezeptors **63** mit Säurechloriden grundsätzlich funktioniert und somit die Probleme speziell bei dieser Reaktion zu suchen sind.

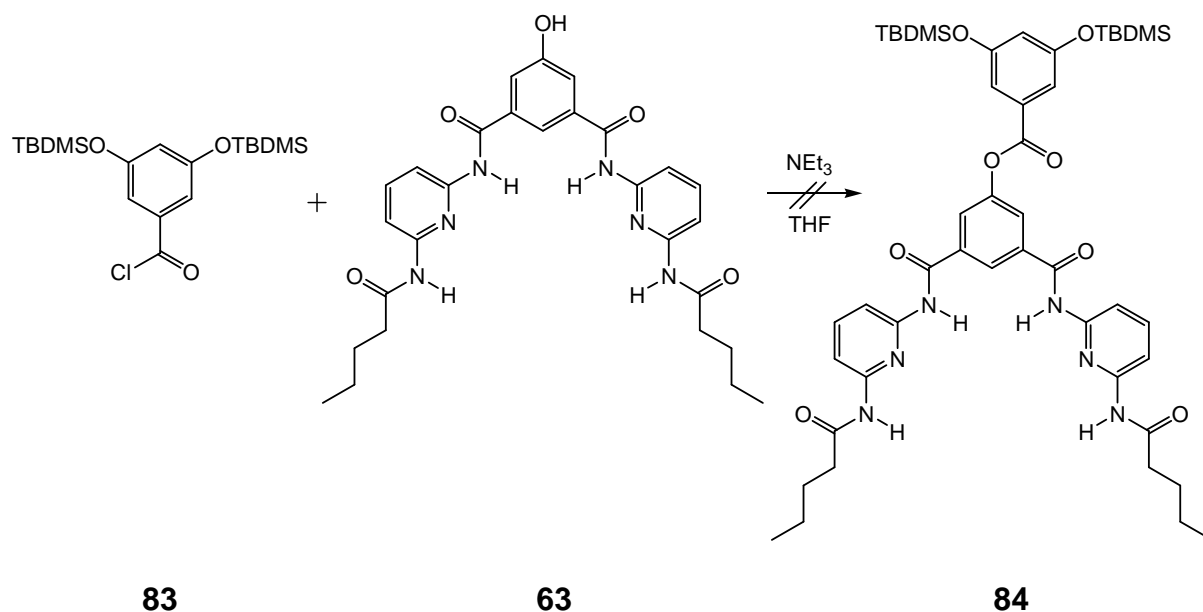


Abbildung 3.42: Die Umsetzung des Säurechlorids **83** mit **63** führte nicht zum gewünschten Produkt **84**.

### 3.5.2 Vorversuche Isocyanursäure

Die Verzweigungseinheit kann statt aus einer (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit und einem Hamilton-Rezeptor (Kapitel 3.5.3) auch aus einer (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit und einem Isocyanursäurederivat aufgebaut sein.

Die im Vorfeld synthetisierte *N*-(10-Bromdecyl)isocyanursäure (**67**) sollte hierfür mit dem Verbindungsbaustein 5-Hydroxyisophthalsäuredimethylester (**79**) verethert werden.

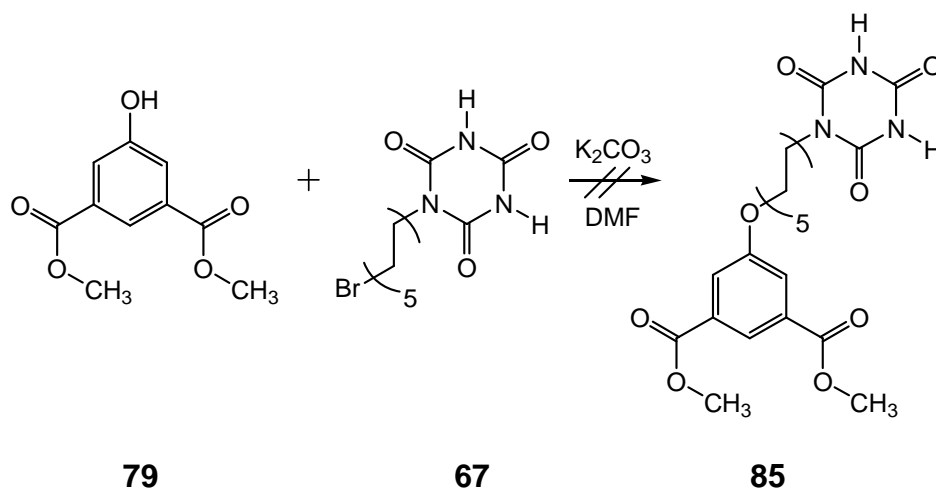


Abbildung 3.43: Eine Veretherung der Isocyanursäure **67** mit 5-Hydroxyisophthalsäuredimethylester (**79**) war nicht nachzuweisen.

Auf Grund der schlechten Löslichkeit des Isocyanursäurederivates **67** wurde die Reaktion in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid durchgeführt, als Base dienten drei Äquivalente Kaliumcarbonat. Die Entstehung des gewünschten Produktes **85** konnte nicht nachgewiesen und lediglich das Edukt **79** zurückgewonnen werden.

Daraufhin sollte diese Art von Baustein anders herum aufgebaut werden, mit dem Spacer am Isophthalsäurederivat. Der bereits synthetisierte Dimethylester **80** wurde mit Isocyanursäure (**65**) in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid und DBU als Base umgesetzt. Nach Einsatz einer äquimolaren Menge an Isocyanursäure (**65**) fand keine Reaktion statt, erst ein zehnfacher Überschuss führte zum gewünschten Produkt **86**. Die Abtrennung des Eduktes **65** vom Produkt **86** erwies sich als schwierig, da beide lediglich in *N,N*-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und heißen Wasser löslich waren. Somit wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt. Zudem würde die im Anschluss notwendige Verseifung des Esters die Löslichkeit weiter herabsetzen.

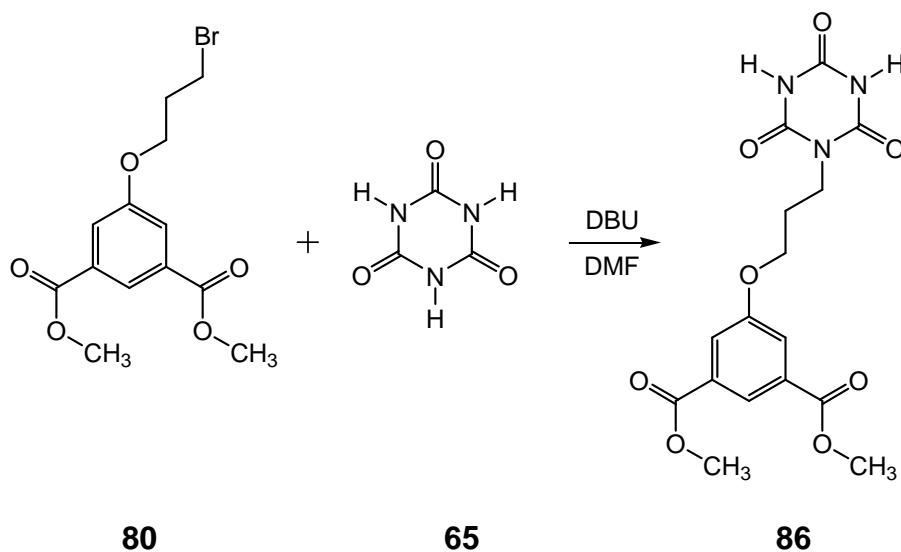


Abbildung 3.44: Die Synthese von **86** konnte mit einem Überschuss an Isocyanursäure (**65**) erreicht werden.

### 3.5.3 Darstellung der Verzweigungseinheit

Auf Grund der eben beschriebenen Vorversuche und den im Vorfeld erläuterten Problemen der Löslichkeit eigneten sich nicht alle synthetisierten Bausteine für den Aufbau einer Verzweigungseinheit.

Die (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit **41** stellte durch ihre Chloroformlöslichkeit den aussichtsreichsten Baustein dar und sollte somit über die freie Phenol-Gruppe mit einem Hamilton-Rezeptor oder einem Isocyanursäurederivat verethert werden.

Zunächst wurde versucht, an der Phenol-Gruppe eine Mitsunobu-Reaktion durchzuführen, analog zu den bereits beschriebenen Synthesen. Als aliphatischer Alkohol wurde das in Tetrahydrofuran lösliche Isocyanursäurederivat **72** eingesetzt (Abbildung 3.45). Leider konnte keine Umsetzung zum gewünschten Produkt beobachtet werden und lediglich Triphenylphosphinoxid und das Edukt **41** im ESI-Massenspektrum identifiziert werden. Denkbar wäre, dass die N-H-Protonen des Isocyanursäurederivates leichter deprotoniert werden können und somit in Konkurrenz zu der Phenol-Gruppe stehen, zumal Isocyanursäure einen niedrigeren  $pK_s$ -Wert besitzt. Auch eine *N*-Alkylierung der Isocyanursäure könnte stattgefunden haben. Anhand der aufgenommenen Spektren konnte jedoch keine dieser Vermutungen bestätigt werden.

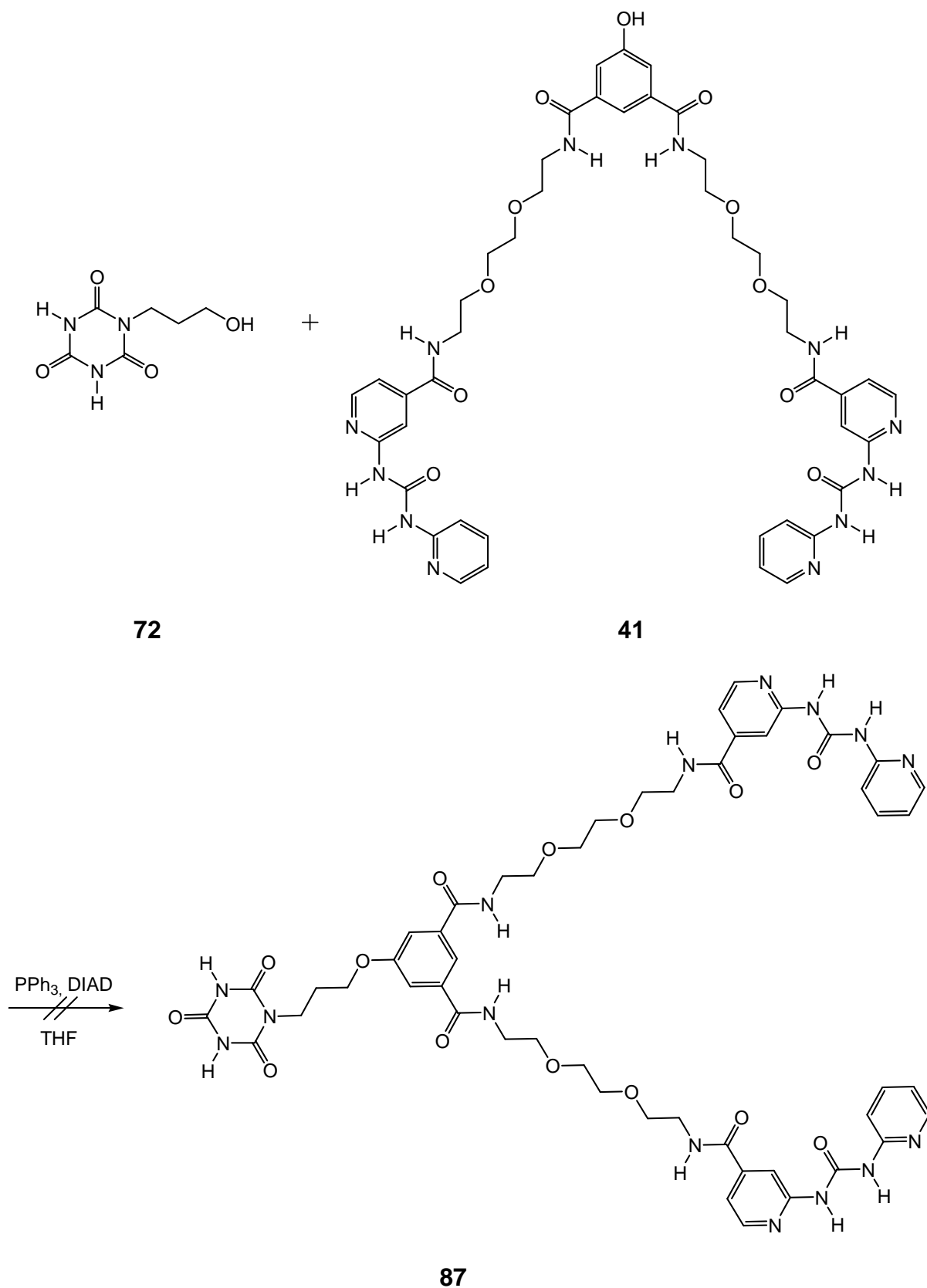


Abbildung 3.45: Über eine Mitsunobu-Reaktion der zwei Bausteine **72** und **41** konnte die Verzweigungseinheit **87** nicht erhalten werden.

Für den nächsten Versuch, eine Verzweigungseinheit aufzubauen, wurde auf die Williamson-Ethersynthese zurückgegriffen. Da kein lösliches Isocyanursäurederivat mit Brom oder anderen guten Abgangsgruppen zur Verfügung stand, wurde die Reaktion mit dem im Vorfeld synthetisierten Hamilton-Rezeptor **77** durchgeführt, welcher in 5-Position der Isophthalsäureeinheit eine Halogenalkankette trägt. Beide Komponenten wurden in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit Kaliumcarbonat umgesetzt (Abbildung 3.46). Nachdem die Reaktionsmischung zwei Tage bei 70 °C gerührt wurde, zeigte das MALDI-Massenspektrum Signale des gewünschten Produktes **88**, während die Edukte nicht mehr zu erkennen waren.

Die Entstehung des Verzweigungsbausteines **88** wurde durch ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes bestätigt. Das Duplett der aromatischen Protonen (Ar-H-4,6) der Isophthalsäure des (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteins zeigte wie bei den Hamilton-Ethern **77** und **78** einen Tieffeldschieft, was für die Veretherung und gegen die Anwesenheit einer freien Phenolgruppe spricht. Zudem zeigten die Protonen der CH<sub>2</sub>-Gruppe in Nachbarschaft zum ehemaligen Bromatom ebenfalls einen Tieffeldschieft. Signale der Edukte waren auch hier nicht zu erkennen.

Die anschließende säulenchromatographische Reinigung erwies sich als problematisch. Nach der Trennung des Produktgemisches konnte der Verzweigungsbaustein in keiner der Fraktionen per MALDI-Massenspektrum und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren als sauberes Produkt nachgewiesen werden.

Nach der Wiederholung der Reaktion mit einem größeren Überschuss an Hamilton-Rezeptor **77** wurde die Entstehung von Nebenprodukten reduziert. Nach der Aufarbeitung und Reinigung mittels mehrfacher Säulenchromatographie konnten die Verunreinigungen entfernt und in dem aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum alle Signale dem Produkt zugeordnet werden. Bei der Integrierung zeigte sich jedoch, dass bei einigen aliphatischen Signalen, wie der CH<sub>3</sub>-Gruppe, und den Signalen der Pyridin-Protonen die Werte zu hoch waren. Dies würde für die Anwesenheit eines Überschusses an Hamilton-Rezeptor **77** sprechen, obwohl dieses zuvor ausgeschlossen wurde. Tatsächlich waren die entsprechenden Eduktsignale in einem hier aufgenommenen MALDI-Massenspektrum zu erkennen.

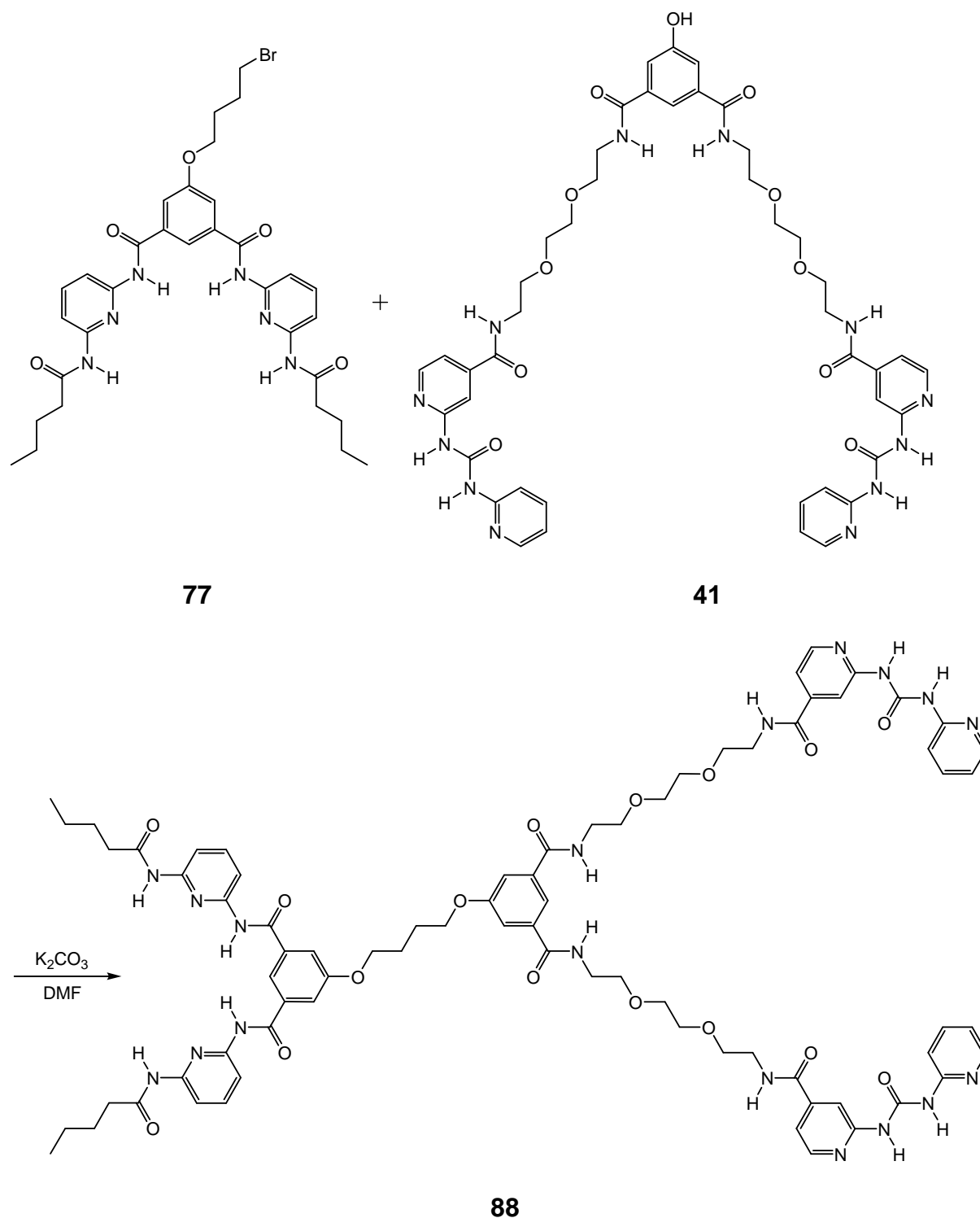


Abbildung 3.46: Darstellung der neuen Verzweigungseinheit **88** mittels Williamson-Ethersynthese.

Um die Verzweigungseinheit weiter zu reinigen, wurde auf die Gel-Permeations-Chromatographie zurückgegriffen (500 Å, 5 µm, Chloroform), da Produkt und Edukt sich in ihrer Größe unterscheiden. Eine Auftrennung der Komponenten war jedoch nicht zu erkennen. Das Chromatogramm zeigte lediglich einen breiten Peak, der sich

vermutlich aus Produkt und Edukt zusammensetzte. Die Aufnahme eines MALDI-Massenspektrums sowie eines Chromatogramms des reinen Eduktes bestätigte diese Vermutung. Nach Verringerung der Flussrate war am Anfang des breiten Peaks eine Schulter zu erkennen, die mittels MALDI-Massenspektrometrie Verunreinigungen zugewiesen werden konnte. Eine Reinigung war somit auf diese Art und Weise nicht möglich.

Daraufhin wurden die Fraktionen aller zuvor durchgeführten Chromatographien vereint, die das Produkt enthielten, und erneut Dünnschichtchromatographien durchgeführt, um eine Laufmittelzusammensetzung zu finden, die es ermöglicht, die Edukte und Verunreinigungen abzutrennen. Das Produkt konnte schließlich mittels Säulenchromatographie mit dem Laufmittelgemisch Chloroform / Methanol (10:1) mit 13 mg bzw. 8 % Ausbeute isoliert werden. Die geringe Ausbeute ist unter anderem auf die zahlreichen Reinigungsversuche zurückzuführen, so dass eine Optimierung hier durchaus möglich ist. Die Charakterisierung der Verbindung **88** erfolgte mittels NMR-Spektroskopie, MALDI-Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie.

In dieser Arbeit konnte somit erstmals eine Verzweigungseinheit, bestehend aus einem Hamilton-Rezeptor und zwei ADDA-Erkennungsdomänen, dargestellt und isoliert werden. Zudem besteht eine sehr gute Löslichkeit in Chloroform, was sowohl Assoziationsstudien, als auch den späteren Einsatz als Baustein in der Dendrimer-synthese ermöglicht.



### 3.6 Synthese der Kernbausteine

Für den Aufbau eines supramolekularen Dendrimers sind viele Stoffklassen als Kernbausteine denkbar. Voraussetzung ist zum einen eine gute Löslichkeit, zum anderen sollten sie Bindedomänen besitzen, die komplementär zu einem Erkennungsmuster der ersten Verzweigungseinheit sind. Des Weiteren können Kerne mit zwei, drei oder mehreren funktionellen Gruppen eingesetzt werden, je nachdem wie stark bzw. in welcher Art und Weise das Dendrimer verzweigt sein soll.

In dieser Arbeit wurden verschiedene zwei-, drei-, und vierfach substituierte Kerne dargestellt, die mit Hamilton-Rezeptoren oder Isocyanursäure-Einheiten versehen wurden.

#### 3.6.1 Darstellung der vierfach substituierten Kerne

Für die Synthese eines Kerns mit vier Bindedomänen eignet sich besonders die Stoffklasse der Porphyrine: Nicht nur durch die an ein Quadrat erinnernde Struktur, sondern vor allem wegen der Möglichkeit, gezielt vier funktionelle Gruppen einzuführen.

Porphyrine sind aus vier Pyrrolringen aufgebaut, die durch Methinbrücken miteinander verbunden sind. So erhält man ein durch Mesomerie stabilisiertes Ringsystem, in dem 18 der 22 zur Verfügung stehenden  $\pi$ -Elektronen beteiligt sind.<sup>[93]</sup>

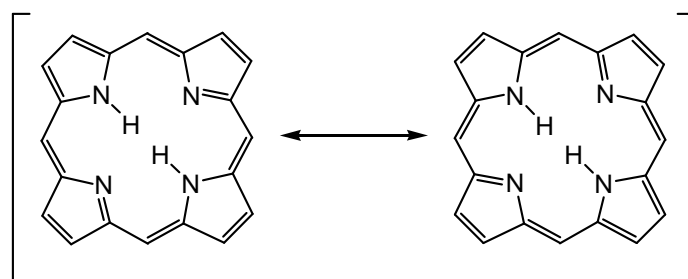


Abbildung 3.47: Mesomere Grenzformeln des Porphins.

Auf Grund der ausgeprägten Konjugation der Doppelbindungen erscheinen Porphyrine farbig und sind in vielen natürlichen und künstlichen Systemen zu finden. In diesem Zusammenhang ist auch eine Besonderheit im UV-Spektrum der

Porphyrine zu erwähnen. Neben den aromatischen Absorptionen ist noch eine weitere Bande bei einer Wellenlänge von ca. 420 nm zu erkennen. Sie wurde nach ihrem Entdecker JACQUES-LOUIS SORET benannt.<sup>[94]</sup> Diese oft stark ausgeprägte Soret-Bande dient zum Nachweis sowie zur Untersuchung von Porphyrinen und ihren Eigenschaften (siehe auch Kapitel 4.5).

Durch Austausch der beiden Pyrrol-Protonen sind Porphyrine in der Lage, Metalle zu binden. So findet man sie beispielsweise als Magnesiumkomplex im grünen Blattfarbstoff Chlorophyll. Ebenso sind Porphyrine für die rote Farbe des Blutes verantwortlich: Als Ligand für Eisenatome sind sie Teil der roten Blutkörperchen und für den Transport von Sauerstoff zuständig. Die Biosynthese von Porphyrinen ist auf die Bildung der  $\delta$ -Aminolävulinäure (5-Amino-4-oxopentansäure) zurückzuführen. Sie wird in Pflanzen und im menschlichen Körper über unterschiedliche Prozesse gewonnen, ausgehend von Glycin oder Glutaminsäure. Durch Reaktion von zwei  $\delta$ -Aminolävulinäuremolekülen wird ein substituiertes Pyrrol gebildet, das auch Porphobilinogen genannt wird.

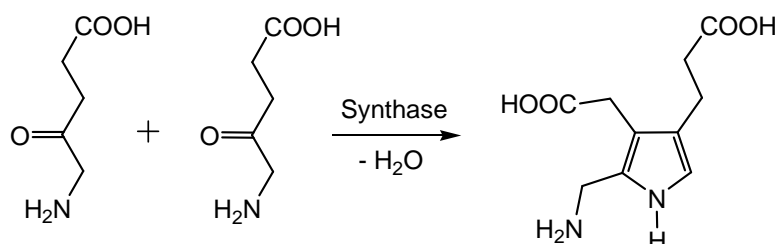


Abbildung 3.48: Enzymatische Darstellung des Porphobilinogens aus  $\delta$ -Aminolävulinäure.

Durch Kombination vier dieser Pyrrolderivate entsteht im nächsten Schritt das Uroporphyrinogen III, welches durch weitere Reaktionen und Einlagerung von Metallen in die entsprechenden Verbindungen umgewandelt wird.<sup>[95]</sup>

Die synthetische Darstellung von Porphyrinen erfolgt durch eine Eintopf-Reaktion aus vier Pyrrolen und vier Aldehyden. Das Pyrrol dient dabei als Nucleophil, welches den durch eine Säure aktivierten Aldehyd angreift. Nach der Abspaltung von Wasser entsteht ein Carbeniumion, welches von einem zweiten Pyrrol angegriffen werden kann. So setzt sich die Reaktion bis zum Ringschluss fort und die anschließende Oxidation führt zur Bildung eines aromatischen Systems, dem Porphyrin.

In der Literatur sind Porphyrine schon seit langem als Bausteine für die kovalente Dendrimersynthese bekannt, entweder nur als Kern oder zusätzlich als Verzweigungseinheit.<sup>[47]</sup> Porphyrin-Dendrimere zeichnen sich unter anderem durch Energieübertragung innerhalb des Dendrimers<sup>[96]</sup> oder durch Energietransfer von einem Dendrimer zum anderen aus.<sup>[97]</sup> Sie eignen sich zudem als Katalysatoren für Oxidationen<sup>[98]</sup> oder als fluoreszierende *pH*-Indikatoren.<sup>[47]</sup> HIRSCH veröffentlichte 2006 einen Kernbaustein für den supramolekularen Aufbau von Dendrimern, bestehend aus einem Porphyrin, das mit vier Hamilton-Rezeptoren verestert wurde.<sup>[99]</sup> Ausgegangen wurde von einem Porphyrin mit Säurefunktionen und die Verknüpfung mit den Hamilton-Rezeptoren erfolgte über die Bildung eines Aktivesters.

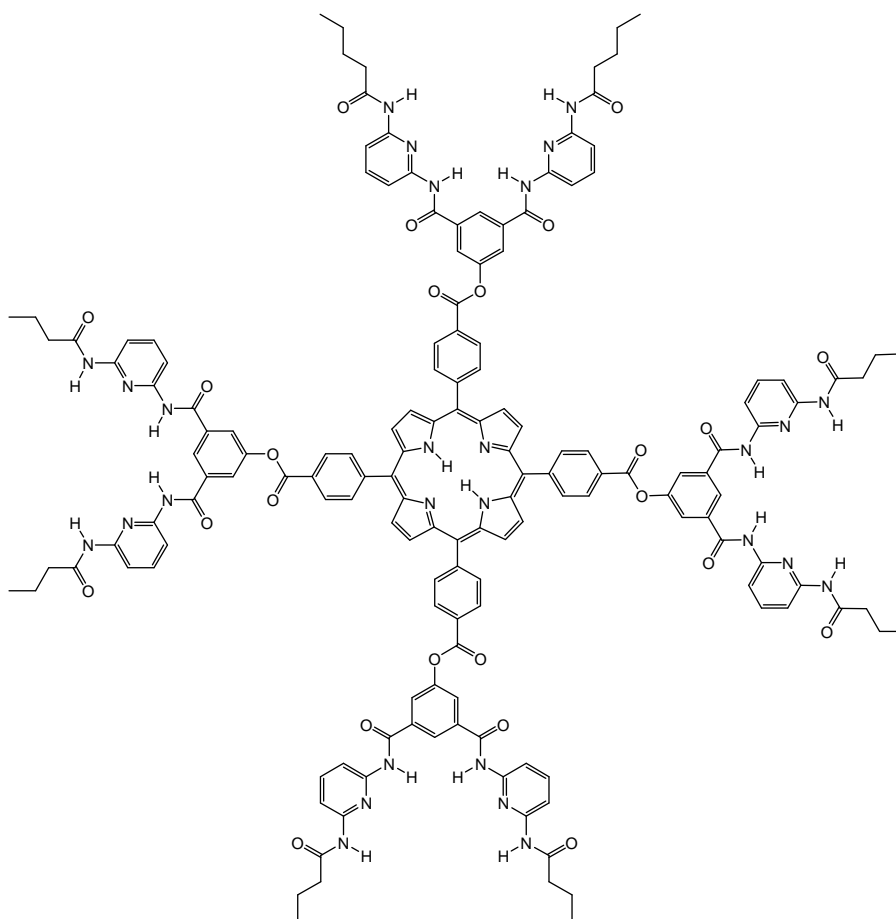


Abbildung 3.49: Vierfacher Dendrimerkern nach HIRSCH.<sup>[99]</sup>

Die Reaktion mit dem Kupplungsreagenz 1-Ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-carbodiimid (EDC) dauerte sieben Tage und nach mehrfacher Säulenchromatographie sowie HPLC konnte das Produkt mit 7 % isoliert werden.<sup>[99]</sup>

In Zusammenarbeit mit ECKELMANN wurde in dieser Arbeit ein analoger vierfacher Porphyrinkern über eine vereinfachte Synthese dargestellt, indem die Kupplungsreaktion umgangen und die Veresterung über das Säurechlorid des Porphyrins durchgeführt wurde. Außerdem erfolgte die Synthese der Vorstufen über verschiedene Reaktionswege, um so die besten Reaktionsbedingungen zu ermitteln. Die Synthese begann mit der Darstellung des Porphyrins (**91**) aus 4-Formylbenzoesäuremethylester (**89**) und Pyrrol (**90**).

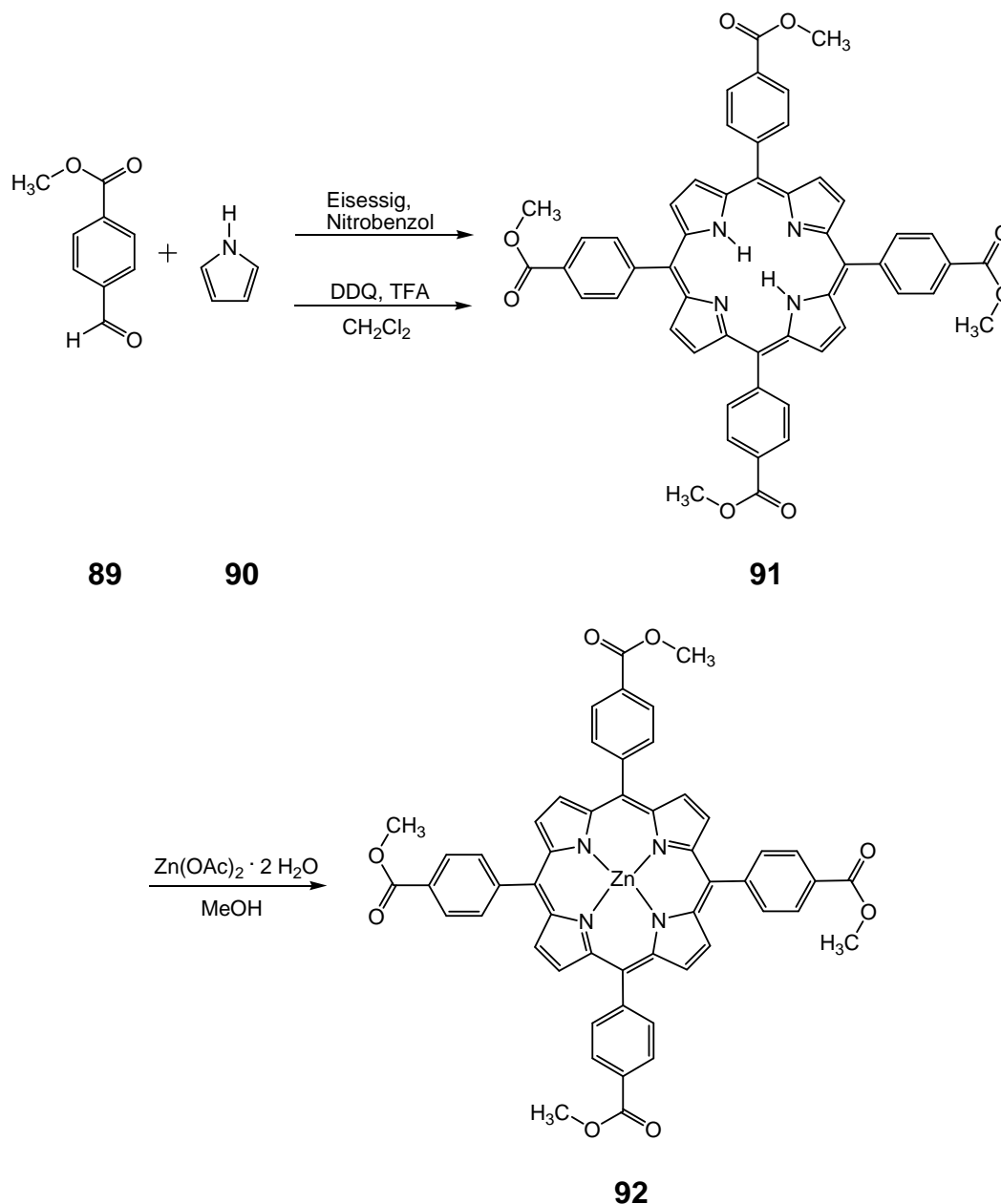


Abbildung 3.50: Synthese von 5,10,15,20-Tetrakis(4-methyloxy-carbonyl)porphyrin (**91**).

Die Reaktion wurde zum einen in Dichlormethan mit Trifluoressigsäure und 2,3-Dicyano-5,6-dichlorparabenzochinon (DDQ) durchgeführt,<sup>[100]</sup> zum anderen in Eisessig mit Nitrobenzol als Oxidationsmittel.<sup>[64]</sup> Bei beiden Varianten konnte das gewünschte Produkt erhalten werden, wobei die erste eine etwas höhere Ausbeute ergab. Der anschließende Einbau des Metalls mittels Zinkacetat-dihydrat gelang mit einer Ausbeute von 97 %.

Der Methylester **92** wurde anschließend nach einer Vorschrift von GALOPPINI alkalisch verseift und der Zink(II)komplex (**93**) konnte mit 38 % erhalten werden.<sup>[100]</sup>

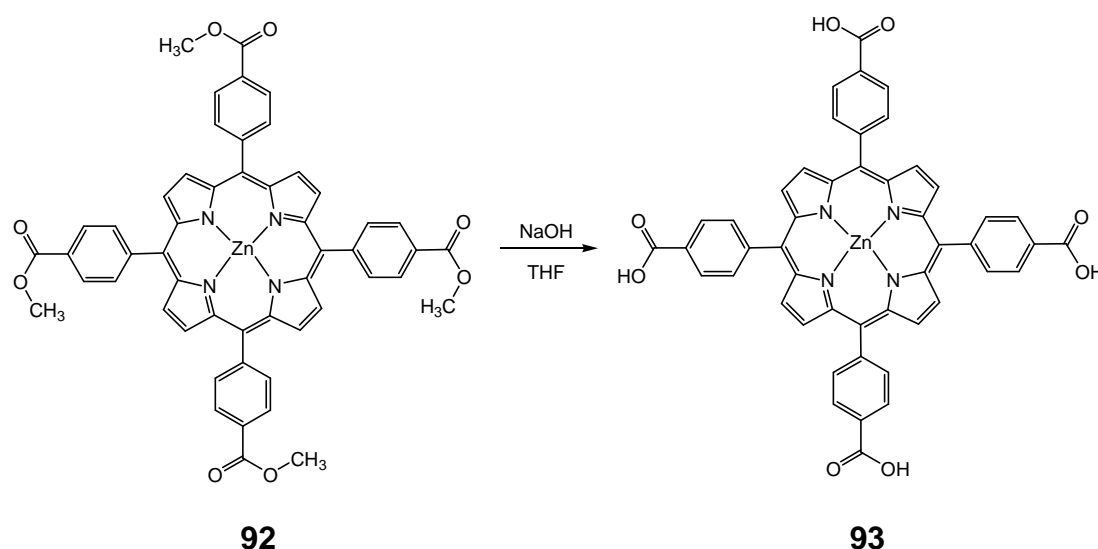


Abbildung 3.51: Verseifung des Methylesters **92**.

Anstatt das Zink schon auf der Stufe des Methylesters einzubauen, wäre eine Alternative zunächst den vierfachen Kern darzustellen und den Metalleinbau als letzten Schritt durchzuführen. Für diese Variante wurde das 5,10,15,20-Tetrakis(4-carboxyphenyl)-porphyrin (**95**) durch Verseifung des Methylesters **91** dargestellt. Die Reaktion mit Natronlauge in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur analog der Vorschrift von GALOPPINI ergab die freie Säure lediglich mit einer Ausbeute von 13 %.<sup>[100]</sup> Durch Verwendung der stärkeren Base Kaliumhydroxid und Erhitzen der Reaktionsmischung konnte die Ausbeute auf 68 % erhöht werden. Des Weiteren wurde das Carboxyporphyrin **95** direkt aus 4-Formylbenzoesäure (**94**) und Pyrrol (**90**) dargestellt, wodurch ein Reaktionsschritt eingespart werden konnte.

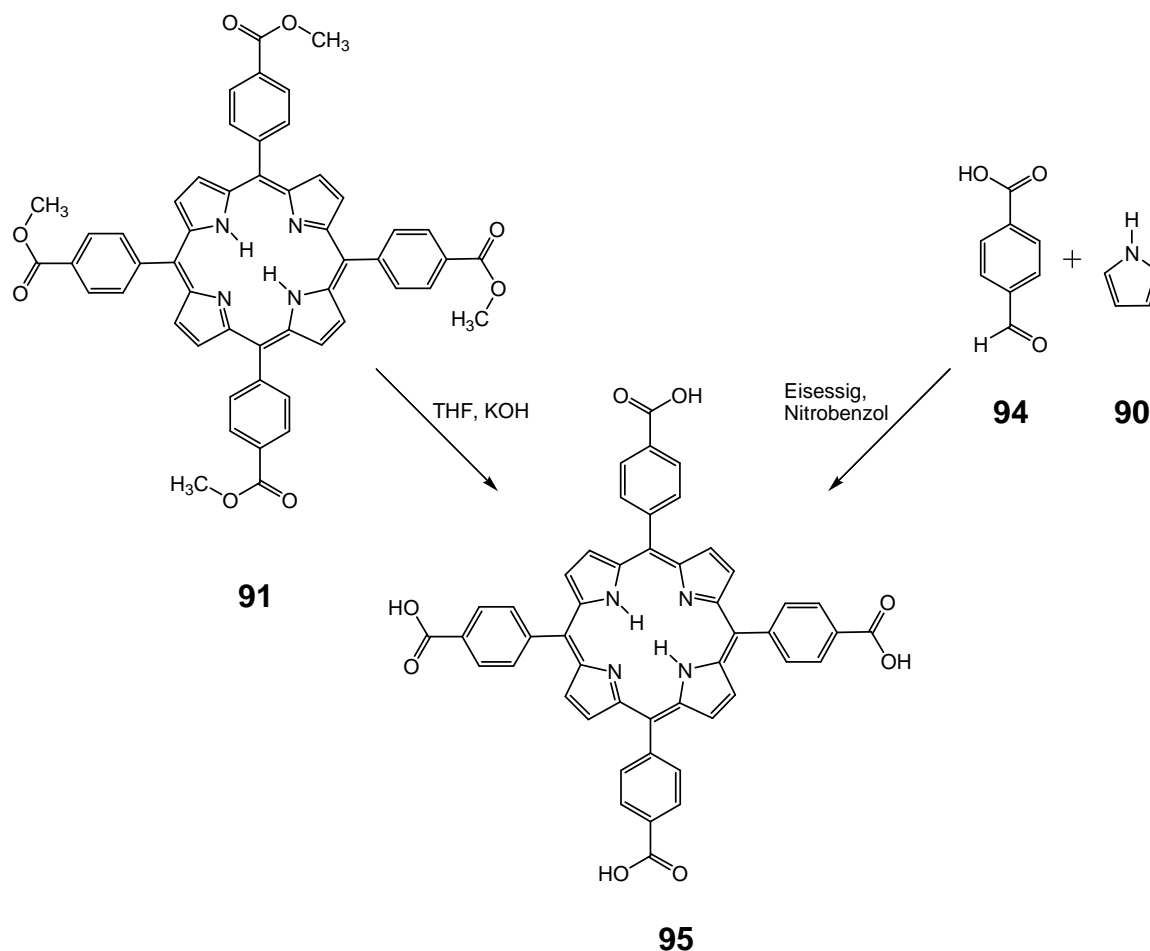


Abbildung 3.52: 5,10,15,20-Tetrakis(4-carboxyphenyl)-porphyrin (**95**) konnte über zwei verschiedene Reaktionswege dargestellt werden.

Als nächstes galt es, das Porphyrin mit vier Säurefunktionen **95** in das entsprechende vierfache Säurechlorid zu überführen. Für diese Reaktion wurde das Porphyrin **95** ohne Metall verwendet, da Zink durch die Anwesenheit von Säure während der Synthese herausgelöst werden könnte. Zunächst wurde versucht, das Säurechlorid **96** mit Hilfe von Oxalylchlorid in Dichlormethan zu generieren. Dabei entstand jedoch ein Gemisch aus Produkt und ein-, zwei- und dreifach umgesetztem Porphyrin, dessen Einsatz für weitere Synthesen ungeeignet war. Analog einer Vorschrift von SCHNEIDER konnte mit Hilfe von Thionylchlorid und *N,N*-Dimethylformamid schließlich das vierfache Säurechlorid **96** in quantitativer Ausbeute dargestellt werden.<sup>[101]</sup>

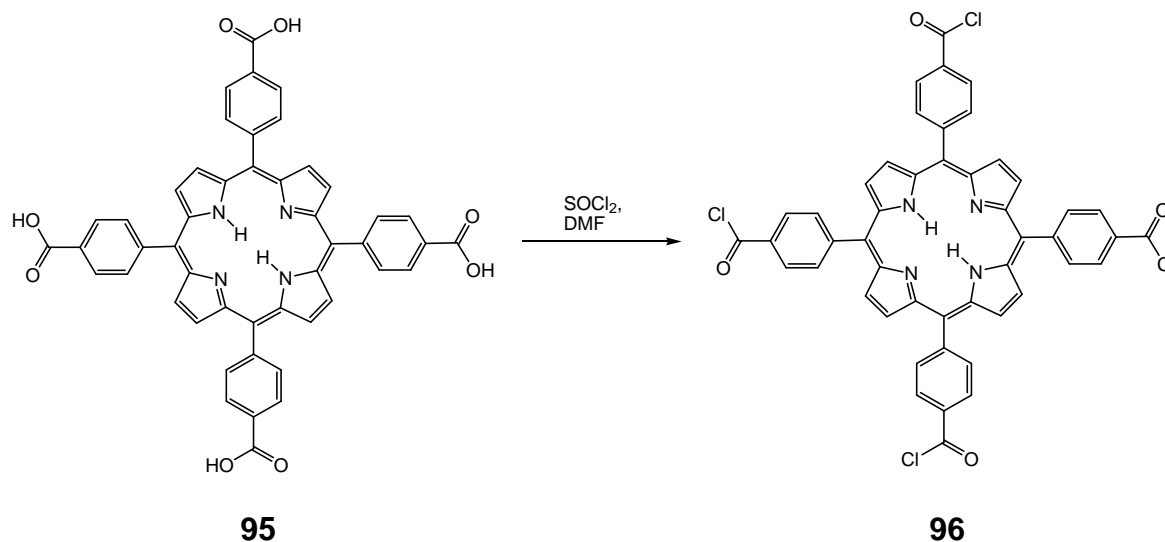
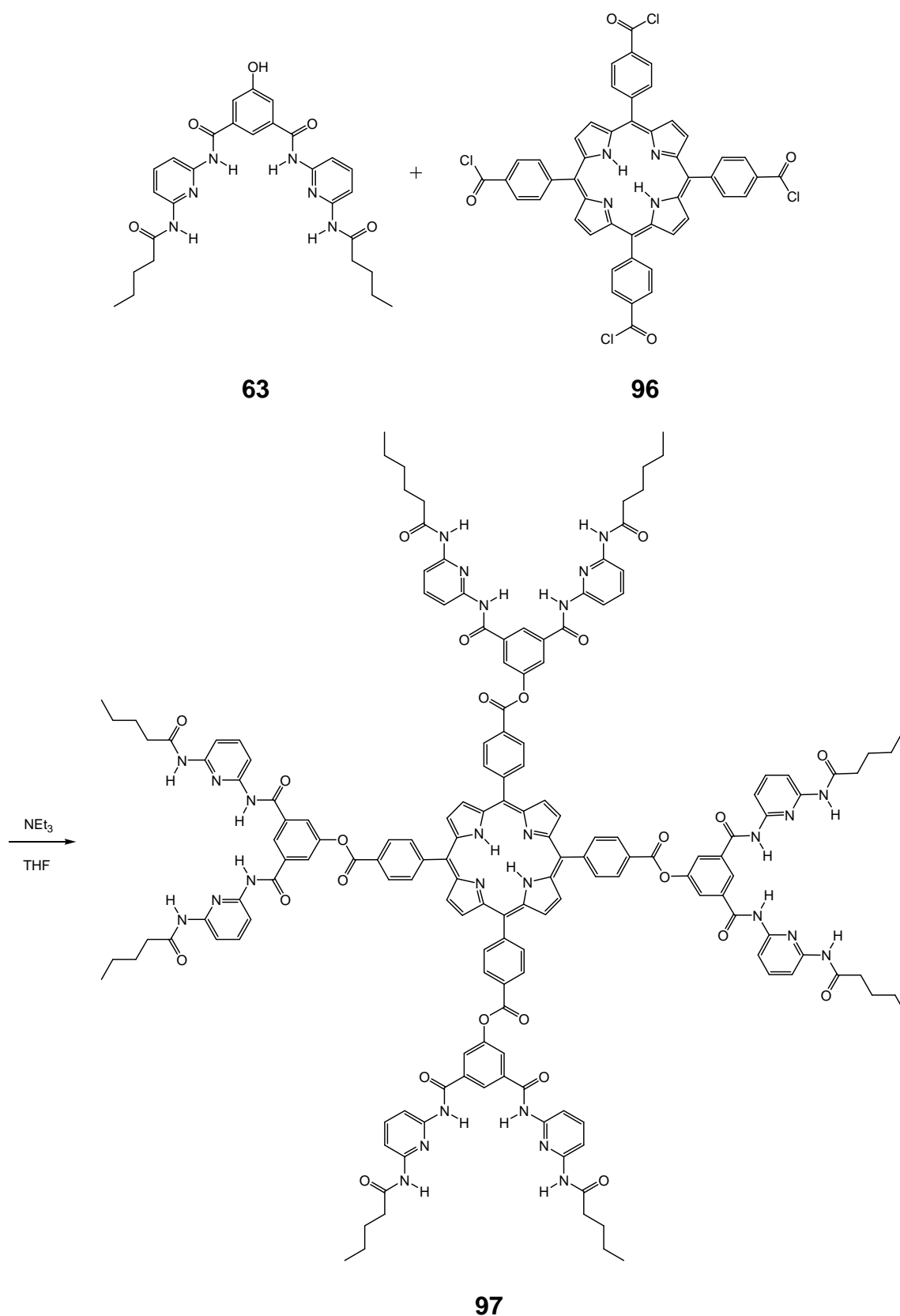


Abbildung 3.53: Die Synthese des vierfachen Säurechlorides **96** gelang mit Hilfe von Thionylchlorid und *N,N*-Dimethylformamid.

Der nächste Schritt bestand darin, das Porphyrin **96** mit einem Hydroxy-Hamilton-Rezeptor zu verestern. Im Unterschied zu dem von HIRSCH verwendeten Rezeptor, trug der hier verwendete ein Kohlenstoffatom mehr im Acylrest, da auf den bereits synthetisierten Hamilton-Rezeptor (**63**) zurückgegriffen wurde. Beide Komponenten wurden in wasserfreiem Tetrahydrofuran mit Triethylamin als Base zur Reaktion gebracht, wobei pro Säurechlorid ein Äquivalent des Hamilton-Rezeptors eingesetzt wurde. Schon nach zwei Stunden konnte mittels MALDI-Massenspektrometrie der vielfache Rezeptor **97** nachgewiesen werden und nach weiteren zwei Tagen war kein Edukt **63** mehr zu erkennen. Als Nebenprodukt konnte unter anderem der dreifach substituierte Kern identifiziert werden. Da sich der vierfache Kern und die Nebenprodukte in ihrer Größe unterscheiden, bot sich zur Aufreinigung die Gel-Permeations-Chromatographie an. Zudem lässt sich das Porphyrin leicht identifizieren, wenn am UV-Detektor die Wellenlänge der Soretbande in einem zweiten Kanal beobachtet wird. Mit Hilfe einer präparativen GPC-Säule mit Tetrahydrofuran als Lösungsmittel konnte schließlich der vierfache Rezeptor **97** mit einer Ausbeute von 7 % isoliert werden.

Abbildung 3.54: Synthese des Porphyrins **97** mit vier Hamilton-Rezeptoren.



Diese geringe Ausbeute entspricht der Literatúrausbeute des analogen Systems von HIRSCH.<sup>[99]</sup> Der Syntheseweg über das Säurechlorid hat jedoch den Vorteil, dass die aufwändigere und kostenintensivere Kupplungsreaktion umgangen werden kann. Zudem besteht eine realistische Möglichkeit, die Ausbeute bei den präparativ gut durchzuführenden Synthesen durch Optimierung der Reinigungsschritte und Reaktionsbedingungen, wie den Einsatz des Hamilton-Rezeptors **63** im Überschuss, zu verbessern.

Der anschließende Einbau von Zink konnte per MALDI- und ESI-Massenspektrometrie nicht nachgewiesen werden. Da weder Signale des Produktes, noch des Eduktes zu erkennen waren, kam es wahrscheinlich teilweise zu einer Zersetzung des Porphyrins. Im MALDI-Spektrum waren keine Signale vorhanden und den Signalen des ESI-Spektrums konnten keine Nebenprodukte zugeordnet werden. Auf Grund der violetten Farbe des erhaltenen Feststoffes scheint das Porphyringrundgerüst jedoch erhalten geblieben zu sein. Aber auch ohne eingelagertes Metall könnte dieser vierfache Hamilton-Rezeptor-Kern **97** nun Verzweigungseinheiten, die Isocyanursäurederivate enthalten, binden und somit die erste Generation eines Dendrimers generieren.

Bei der Synthese der Kerne und Verzweigungseinheiten könnte das komplementäre Paar Hamilton-Rezeptor / Isocyanursäure auch umgekehrt eingesetzt werden. RENNER hatte sich in ihrer Doktorarbeit bereits mit der Verknüpfung von Derivaten der Barbitursäure mit Porphyrinen beschäftigt. Die durchgeführten Kupplungsreaktionen führten jedoch nicht zu den gewünschten Kernbausteinen.<sup>[102]</sup> Im Vergleich zur Barbitursäure bilden Isocyanursäuren stärkere Komplexe mit Hamilton-Rezeptoren aus, weshalb in dieser Arbeit der Fokus auf die Stoffklasse der Isocyanursäuren gelegt wurde. Der erste Schritt bestand in der Synthese des phenolischen Zink(II)komplexes (**100**).<sup>[64]</sup> Hierzu wurden 4-Hydroxybenzaldehyd (**98**) und Pyrrol (**90**) in Eisessig mit Nitrobenzol umgesetzt, und das Porphyrin **99** konnte mit 57 % Ausbeute erhalten werden.

Der anschließende Einbau von Zink mittels Zinkacetat-Dihydrat in Methanol führte zu 45 % des gewünschten Produktes **100**.

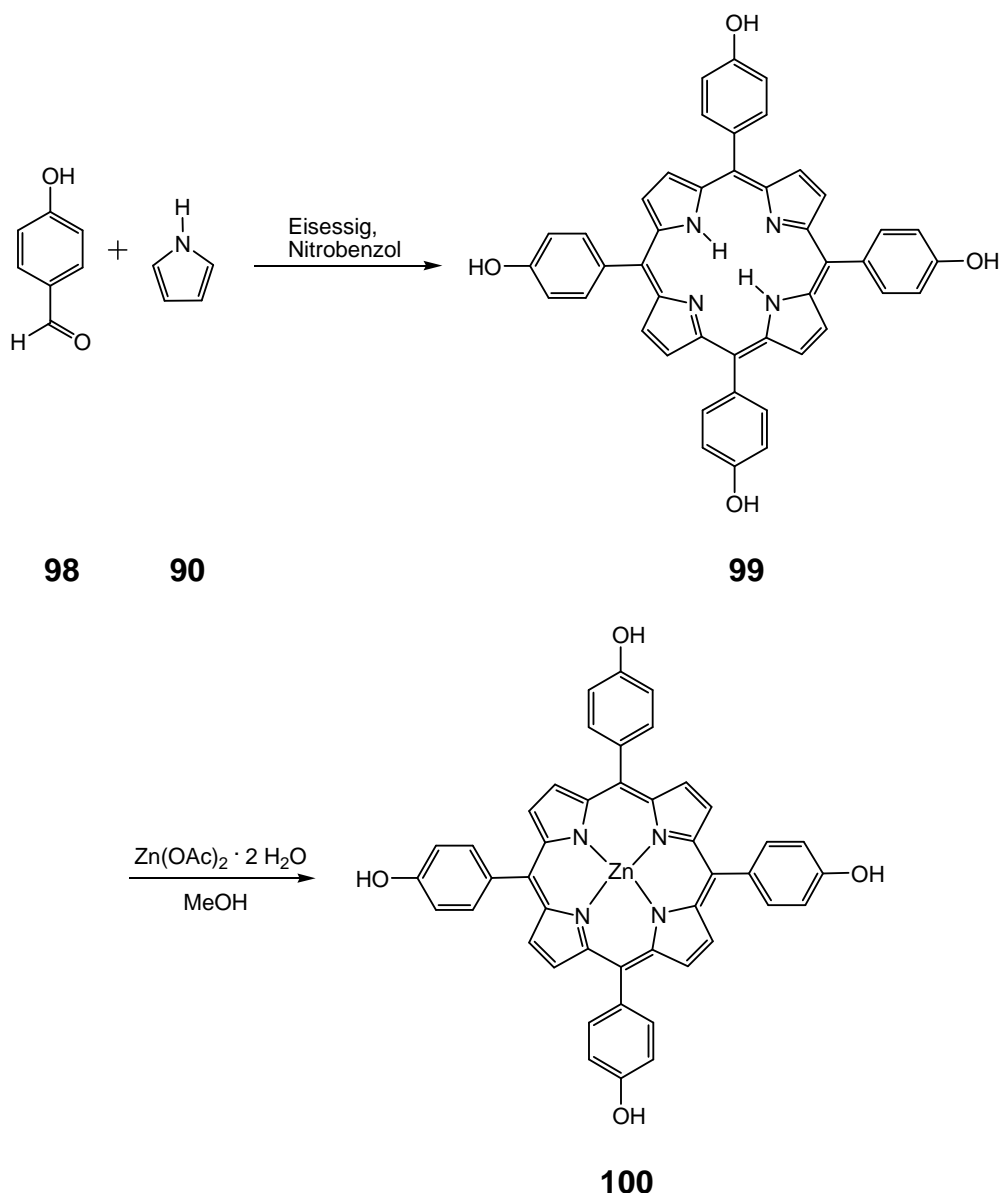


Abbildung 3.55: Synthese von 5,10,15,20-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrinzink(II) (**100**).

Als nächstes wurde analog einer Vorschrift von RENNER das Porphyrin **100** mit 1,4-Dibrombutan vierfach verethert.<sup>[102]</sup> Die Veretherung wurde in Aceton mit einem Überschuss an Kaliumcarbonat durchgeführt und lieferte das Produkt **101** mit 39 % Ausbeute (Abbildung 3.56). Dieses Porphyrin wurde mit vierzig Äquivalenten Isocyanursäure (**65**) und sechs Äquivalenten 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid umgesetzt. Auf Grund der schlechten Löslichkeit des entstandenen Porphyrins **102** konnte es nicht von der ebenfalls schlecht löslichen Isocyanursäure (**65**) getrennt werden. Ein Teil der überschüssigen Isocyanursäure (**65**) ließ sich durch Erhitzen des Rohproduktes in Wasser und anschließendes Filtrieren abtrennen, jedoch nicht quantitativ.

---

Als geeignete Methode für die Reinigung stellte sich die Trennung mittels Gel-Permeations-Chromatographie heraus (Abbildung 3.57). Das entstandene Produkt **102** besitzt ein wesentlich größeres Molekulargewicht bzw. hydrodynamischen Radius als die Isocyanursäure (**65**), weshalb die beiden Substanzen unterschiedliches Verhalten auf der Trennsäule zeigen. Für dieses System wurde eine GPC-Säule mit einer Partikelgröße von 10  $\mu\text{m}$  und einer Porengröße von 500  $\text{\AA}$  gewählt und als Lösungsmittel diente *N,N*-Dimethylformamid. Mit Hilfe dieser Parameter konnte der erste Kernbaustein mit vier Isocyanursäuresubstituenten **102** isoliert werden.

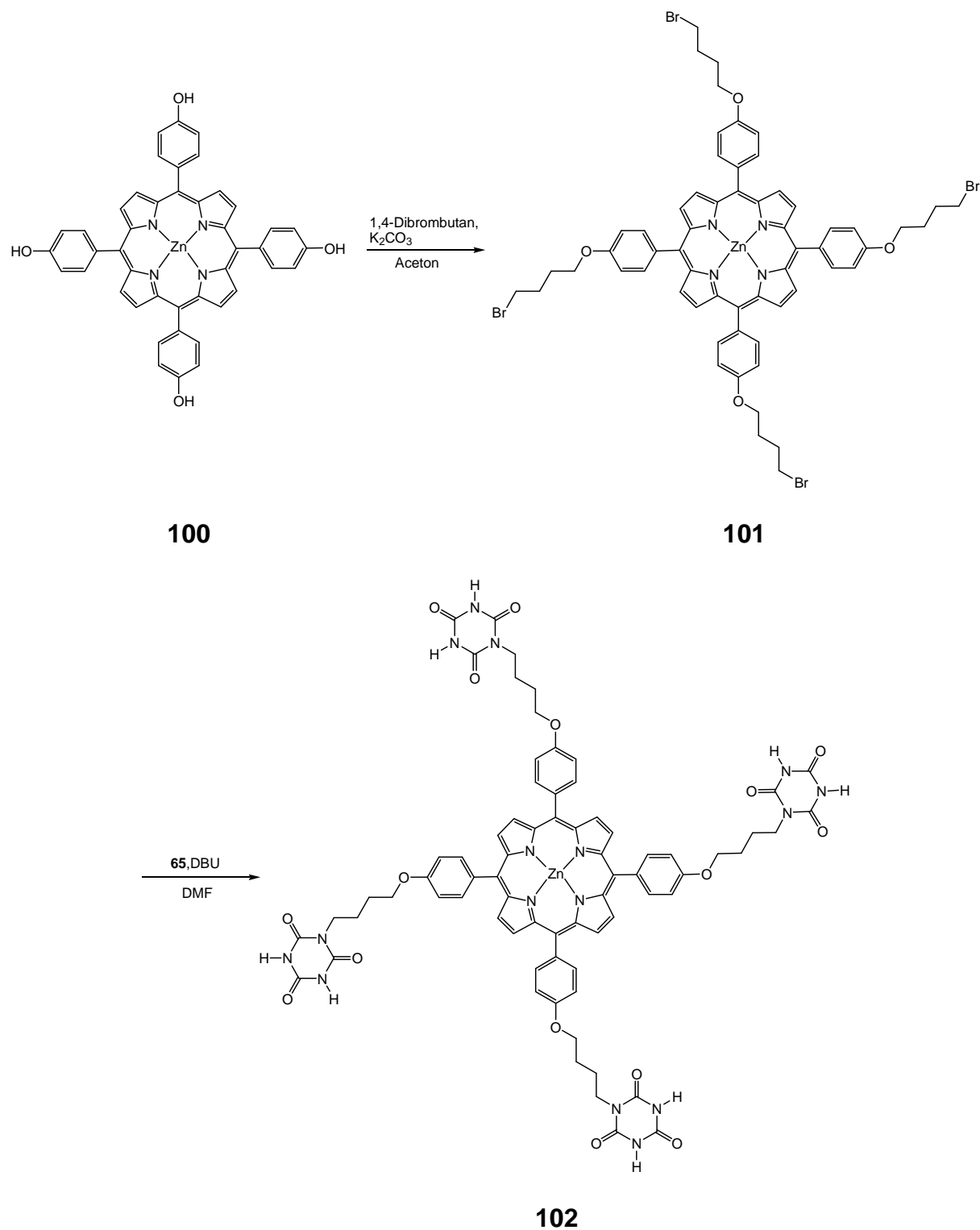


Abbildung 3.56: Das vierfache Isocyanursäure-Porphyrin **102** konnte erfolgreich ausgehend vom 5,10,15,20-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrinzink(II) (**100**) synthetisiert werden.

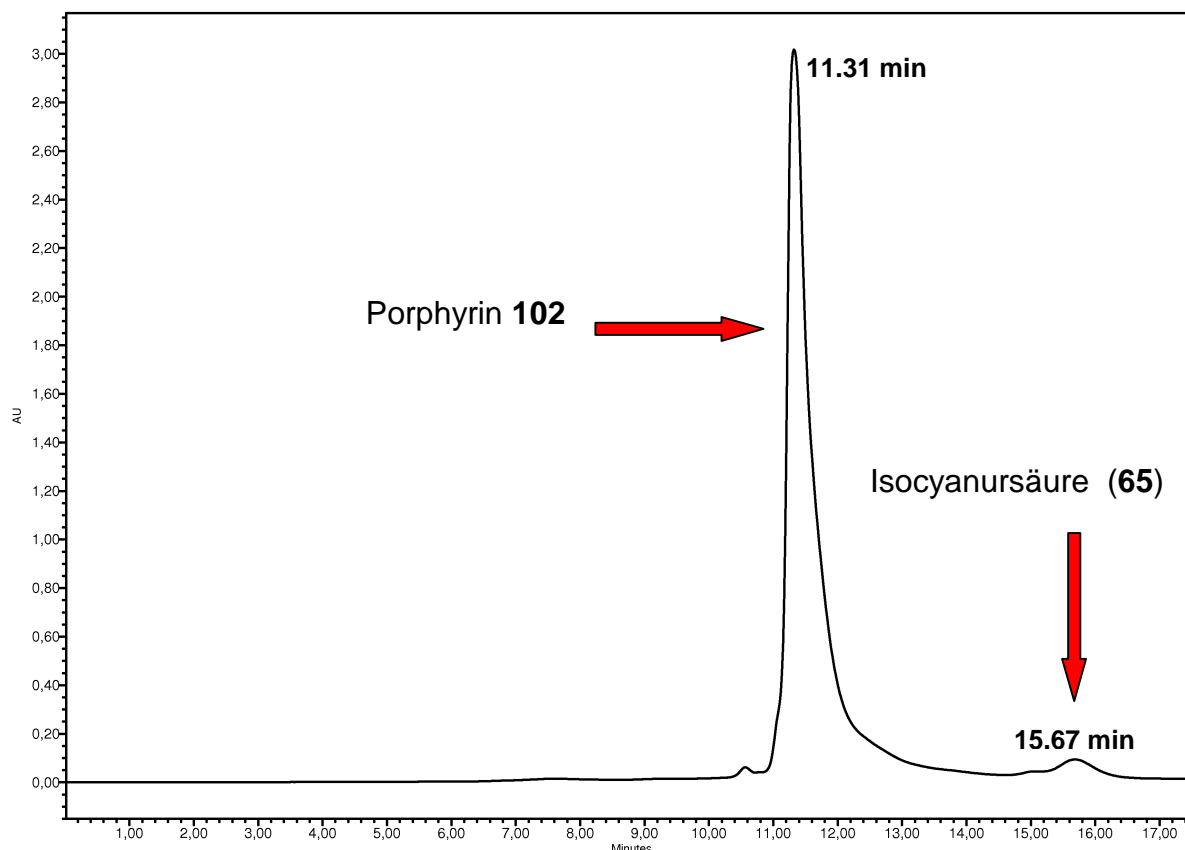


Abbildung 3.57: Chromatogramm des Gemisches aus Porphyrin **102** und Isocyanursäure (**65**).

Für den Einsatz als Kernbaustein in der Dendrimersynthese war es notwendig ein Porphyrin zu synthetisieren, das eine bessere Löslichkeit aufweist als die Verbindung **102**. Dieses sollte durch die Einführung von Glycolketten in das System erreicht werden. Im ersten Schritt wurde Triethylglycol (**103**) nach einer Vorschrift von KEANA mit Phosphortribromid und Pyridin in das Dibromid **104** überführt.<sup>[103]</sup>

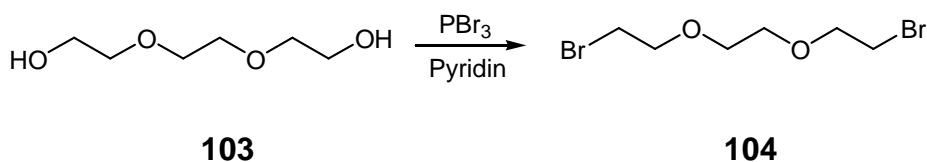


Abbildung 3.58: Die zweifache Bromierung von Triethylglycol **103** erfolgte mit Phosphortribromid in Pyridin.

Das Dibromid **104** wurde anschließend im Überschuss eingesetzt und mittels Williamson-Ethersynthese viermal an das Hydroxy-Porphyrin **100** gebunden. Die

Reaktion fand in Aceton mit Kaliumcarbonat statt und ergab das Porphyrin **105** in 33 % Ausbeute (Abbildung 3.59). Die anschließende Substitution der Bromatome durch Isocyanursäure (**65**) wurde unter gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt wie bei der Synthese des Porphyrins **102**. Das vierfache Isocyanursäure-Porphyrin **106** entstand in 53 % Ausbeute als violetter Feststoff.

Das Isocyanursäureporphyrin **106** löste sich gut in Tetrahydrofuran während die Isocyanursäure (**65**) nicht in Lösung ging. Somit konnte der Überschuss an Isocyanursäure (**65**) nahezu quantitativ mittels Filtration abgetrennt werden. Für die anstehenden Messungen wurde das Porphyrin **106** jedoch ebenfalls mittels Gel-Permeations-Chromatographie gereinigt.

Die Charakterisierung der neuen Kernbausteine **102** und **106**, sowie deren Vorstufen erfolgte mittels NMR-Spektroskopie, MALDI-Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse. Bei den Elementaranalysen der Isocyanursäure-Porphyrine war trotz Berücksichtigung möglicher Lösungsmittel ein zu niedriger Stickstoffwert zu erkennen. Daraufhin wurde von der käuflich erworbenen Isocyanursäure eine Elementaranalyse angefertigt, die ebenfalls einen zu niedrigen Stickstoffwert aufwies (siehe Kapitel 8.1). Worauf diese Abweichung zurückzuführen ist, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.

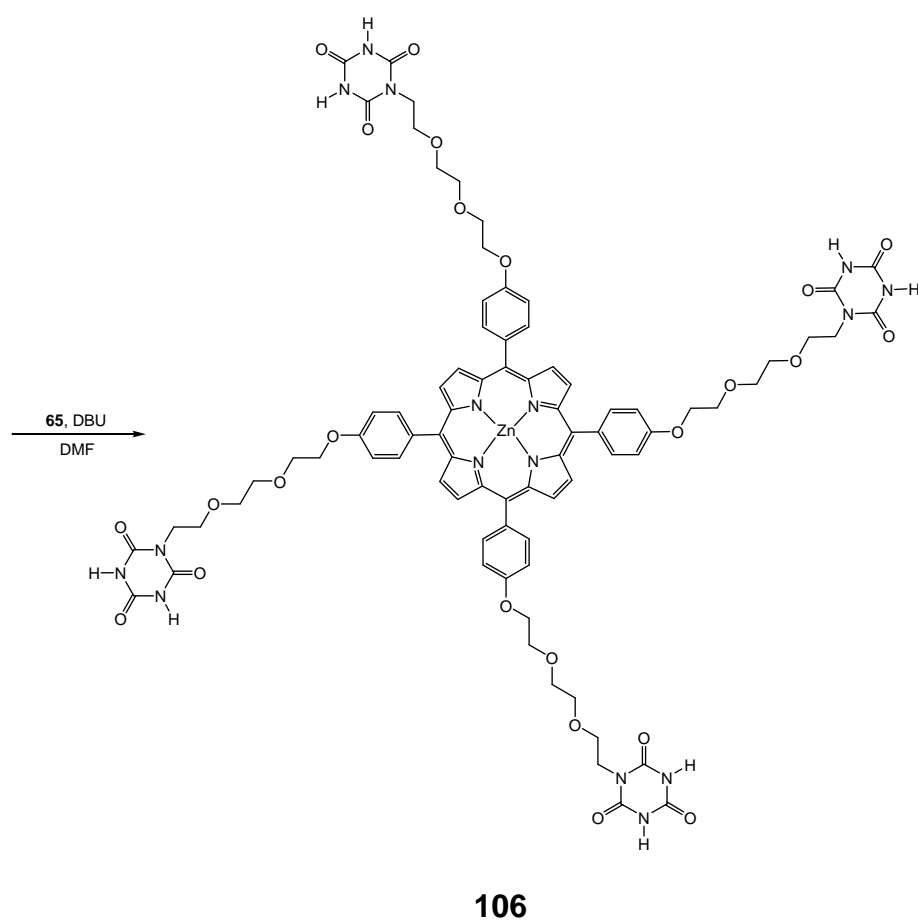
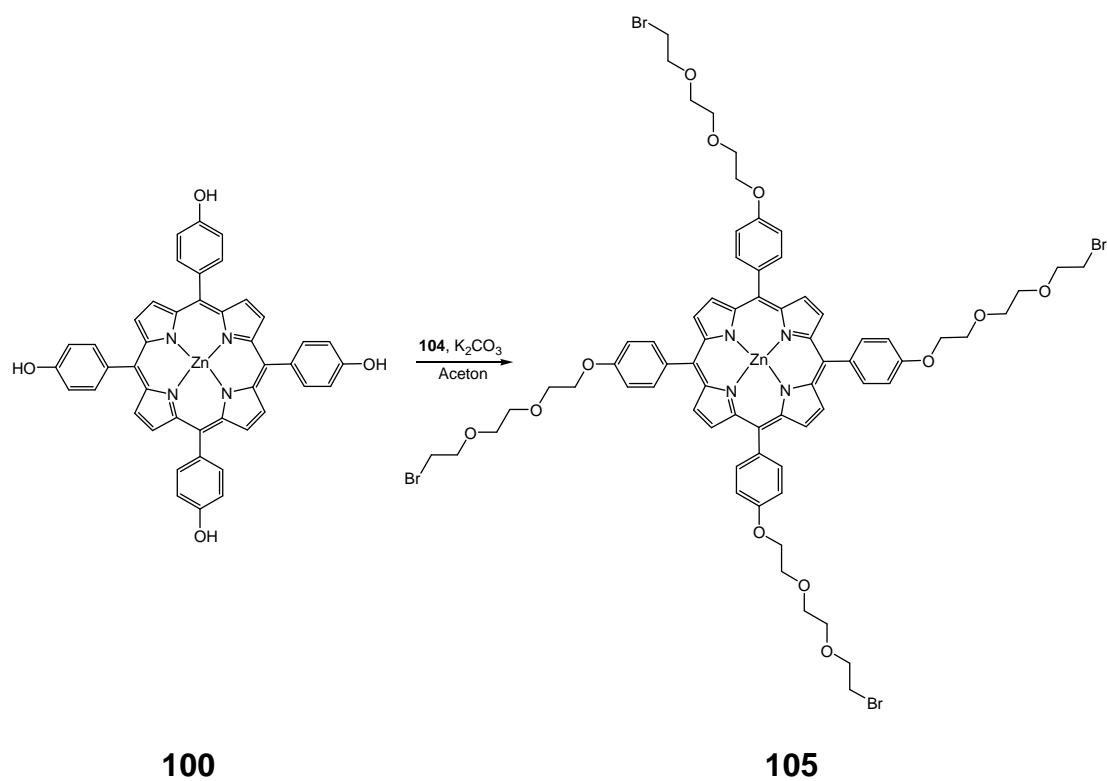


Abbildung 3.59: Synthese von 5,10,15,20-Tetrakis[4-[8-(1,3,5-triazin-2,4,6-trion-1-yl)-3,6-dioxaoctoxy]-phenyl]porphyrinzink(II) (106)

### 3.6.2 Darstellung der dreifach substituierten Kerne

Ein dreifacher Hamilton-Rezeptor wurde erstmals 2002 von LEHN<sup>[38]</sup> als Baustein für supramolekulare Polymere veröffentlicht und später in der Arbeitsgruppe von Hirsch<sup>[58]</sup> als Kernbaustein für den Selbstaufbau von diskreten supramolekularen Dendrimern eingesetzt. Die Synthese erfolgte ausgehend von Mesitylen, welches radikalisch dreifach bromiert und anschließend mit 5-Hydroxyisophthalsäuredimethylester verestert wurde. Weitere Reaktionsschritte führten dann zu dem sogenannten homotritopen Hamilton-Rezeptor.

In dieser Arbeit sollte ein dreifach substituierter Kern dargestellt werden, der nicht die beschriebenen Etherfunktionen trägt, sondern über Veresterung aufgebaut wird. Zum einen, um neue Reaktionswege aufzuzeigen, aber hauptsächlich, um einen genaueren Vergleich mit den vierfachen Kernen (Kapitel 3.6.1) ziehen zu können.

Zunächst wurden drei Äquivalente des bereits dargestellten Hydroxy-Hamilton-Rezeptors **63** mit einem Äquivalent Trimesinsäuretrichlorid (**107**) umgesetzt (Abbildung 3.60). Die Veresterung fand in wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin statt und ergab ein Gemisch aus Edukt **63**, Produkt **108** und zweifach umgesetzter Trimesinsäure. Durch Säulenchromatographie konnte das Nebenprodukt abgetrennt werden, es lag jedoch weiterhin ein Gemisch aus Produkt **108** und nicht verestertem Hydroxy-Hamilton-Rezeptor **63** vor. Zur Isolierung des Produktes **108** wurde das Gemisch mit Hilfe der Gel-Permeations-Chromatographie getrennt. Als Laufmittel wurde Tetrahydrofuran gewählt, da sowohl Edukt als auch Produkt sonst nur in *N,N*-Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid löslich waren. Das Produkt wurde nach ca. 22 min detektiert und das Edukt nach ca. 25 min (Abbildung 3.61). Der Unterschied in der Retentionszeit war somit ausreichend für die Trennung und der dreifache Ester **108** konnte isoliert werden.

In einem zweiten Ansatz wurde der Hydroxy-Hamilton-Rezeptor **63** im Überschuss eingesetzt, wodurch die Bildung der Nebenprodukte herabgesetzt werden konnte. Mittels Flash-Säulenchromatographie mit Lösungsmittelgradienten (siehe Kapitel 7.1.8) konnte das Produkt mit 57 % Ausbeute isoliert werden.

Die Charakterisierung erfolgte mittels NMR-Spektroskopie, MALDI-Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse.



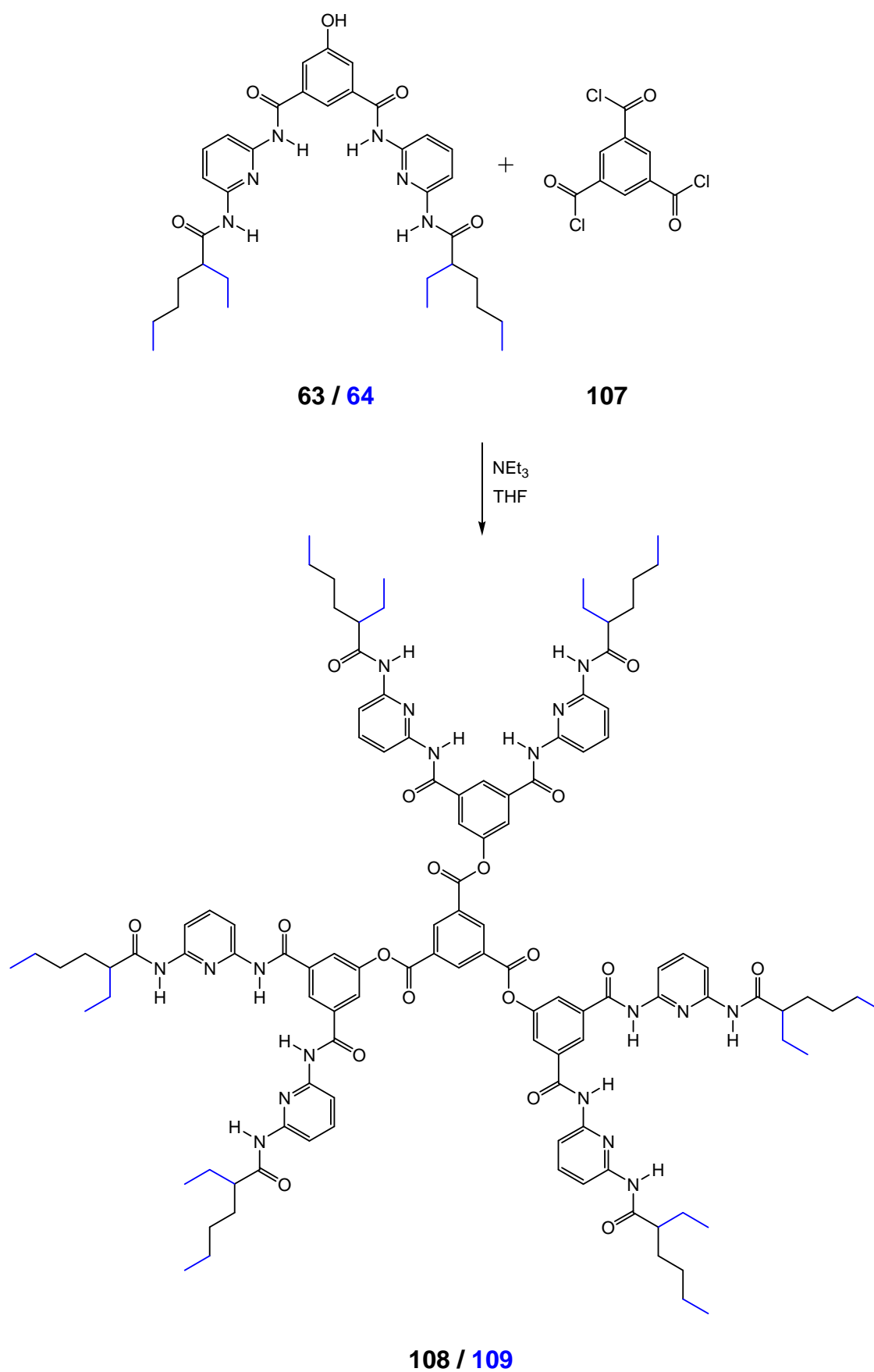


Abbildung 3.60: Synthese der Kerne **108** und **109** mit je drei Hamilton-Rezeptoren, die Pentanoyl- bzw. Ethylhexylreste enthalten.

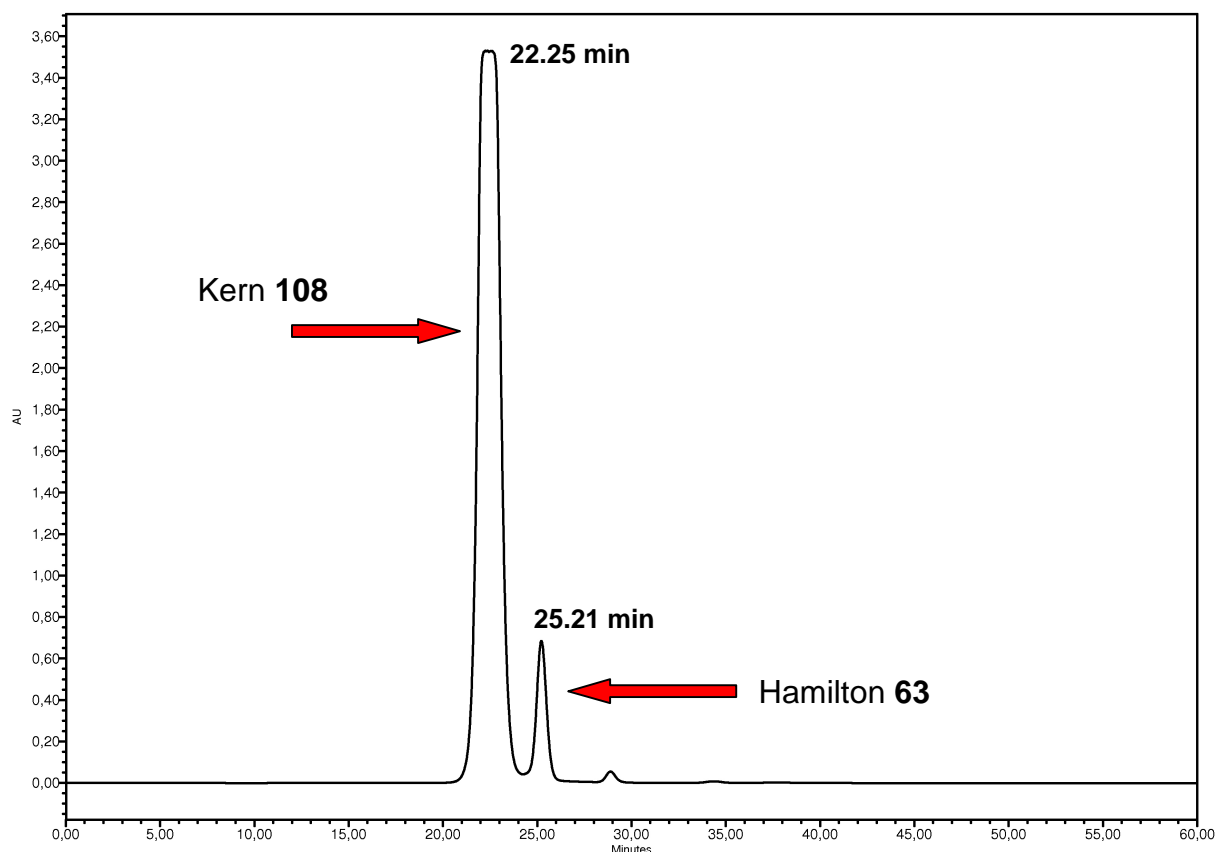


Abbildung 3.61: GPC-Chromatogramm des Gemisches aus dreifachem Hamilton-Rezeptor-Kern **108** und Hamilton-Rezeptor **63**.

In Zusammenarbeit mit WEYRICH wurde die Löslichkeit des dreifach substituierten Kerns durch den Einsatz des Hamilton-Rezeptors **64** mit verzweigter Alkylkette verbessert.<sup>[104]</sup> Die Synthese wurde analog zur Darstellung des Kerns **108** durchgeführt und das chloroformlösliche Produkt **109** konnte über die MALDI-Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Mittels Säulenchromatographie konnte lediglich das Edukt **64** und ein Nebenprodukt abgetrennt werden. Erhalten wurde ein untrennbares Gemisch aus Produkt **109** und Derivaten der einfach und zweifach veresterten Trimesinsäure. Die Säurechloridfunktionen, die nicht mit dem Hamilton-Rezeptor **64** reagierten, haben sich während der Säulenchromatographie mit Chloroform und Methanol vermutlich in die Methyl ester umgewandelt. Entsprechende Signale waren im MALDI-Massenspektrum zu erkennen. Durch diese Veresterung zeigten die beiden Nebenprodukte ähnliches Laufverhalten wie das Produkt **109** und ließen sich nicht abtrennen. Eine Isolierung des Kernbausteins **109** könnte analog

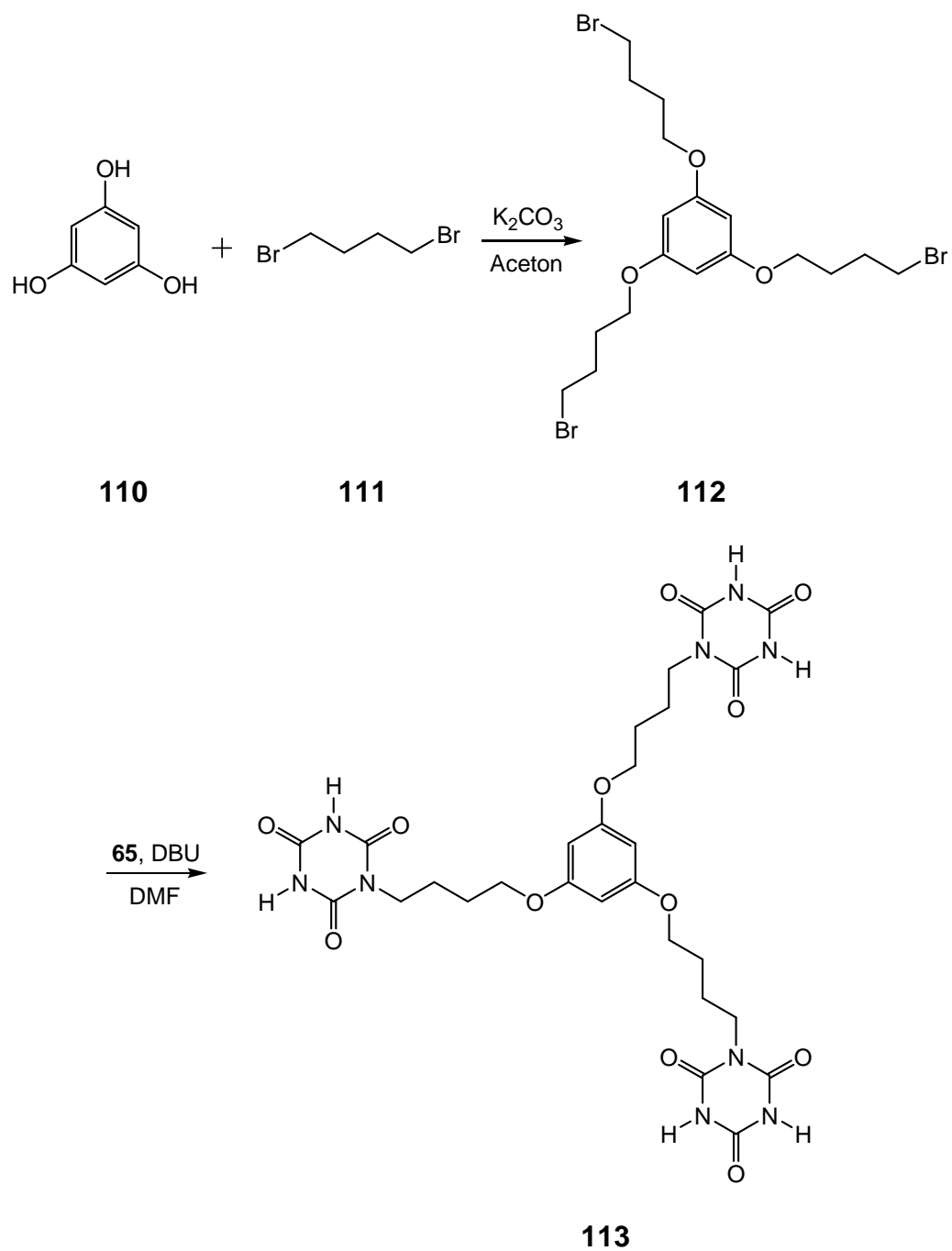
zum Kern **108** mittels Gel-Permeations-Chromatographie erreicht werden, was im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr getestet werden konnte.

Neben den dreifachen Hamilton-Kernen **108** und **109** wurde in dieser Arbeit ein Kern mit komplementärem Erkennungsmuster ADA<sup>^</sup>ADA für den inversen Aufbau eines Dendrimers dargestellt (Abbildung 3.62). In der Literatur ist lediglich eine Verbindung mit drei Isocyanursäureeinheiten bekannt. Dabei handelt es sich um ein membranbildendes Lipid, welches an der Lipid-Wasser-Grenzschicht molekulare Erkennung durchführen kann.<sup>[105]</sup>

Die Synthese des Kernbausteins begann mit der dreifachen Veretherung von Phloroglucin (**110**) mit vier Äquivalenten 1,4-Dibrombutan (**111**). Nach zweifacher Säulenchromatographie konnte das Produkt isoliert werden, die geringe Ausbeute von 6 % ist vermutlich auf die Bildung der Nebenprodukte wie einfache und zweifache Veretherung oder Oligomere zurückzuführen. Durch den Einsatz des Dibrombutans **111** im Überschuss sowie längere Reaktionszeit könnte die Ausbeute durchaus optimiert werden.

Im nächsten Schritt wurde das 1,3,5-Tris(4-brombutoxy)-benzol (**112**) mit Isocyanursäure (**65**) und DBU in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man einen farblosen Feststoff, bestehend aus Produkt **113** und dem Überschuss an Isocyanursäure (**65**). Die Isocyanursäure (**65**) wurde durch Erhitzen des Rohproduktes in heißem Wasser gelöst und durch anschließende Filtration aus dem Produktgemisch entfernt. Sowohl die Aufnahme eines ESI-Massenspektrums als auch die Integration im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigten, dass die Isocyanursäure (**65**) quantitativ entfernt werden konnte. Auch bei diesem Reaktionsschritt ist eine Optimierung der Ausbeute möglich, die lediglich bei 21 % lag. Die Charakterisierung erfolgte mittels NMR-Spektroskopie, MALDI-Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse.

Da sich die Löslichkeit dieser neuen Verbindung auf Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid und *N,N*-Dimethylformamid beschränkt, ist es fraglich, ob sie als Kernbaustein in der Dendrimersynthese eingesetzt werden kann. Durch Assoziation mit einem komplementären Bindungspartner besteht jedoch die Möglichkeit, dass sich der dabei entstehende Komplex löst.

Abbildung 3.62: Synthese von 1,3,5-Tris[4-(1,3,5-triazin-2,4,6-trion-1-yl)butoxy]-benzol (**113**).

### 3.6.3 Darstellung der zweifach substituierten Kerne

Zweifach substituierte Hamilton-Rezeptoren sind in der Literatur als Bausteine für Polymere<sup>[38]</sup>, Blockcopolymeren<sup>[106]</sup> oder generell für die Darstellung supramolekularer Komplexe bekannt.<sup>[63,65,107,108]</sup>

Analog der Synthese der vierfach und dreifach substituierten Hamilton-Kerne (Kapitel 3.6.1 und 3.6.2) sollte bei der Synthese der zweifach substituierten Kerne die Veresterung im Vordergrund stehen, um die Systeme vergleichen zu können.

Die Darstellung des Diesters **115** erfolgte mit zwei Äquivalenten Hamilton-Rezeptor **63** und einem Äquivalent Terephthalsäuredichlorid (**114**).

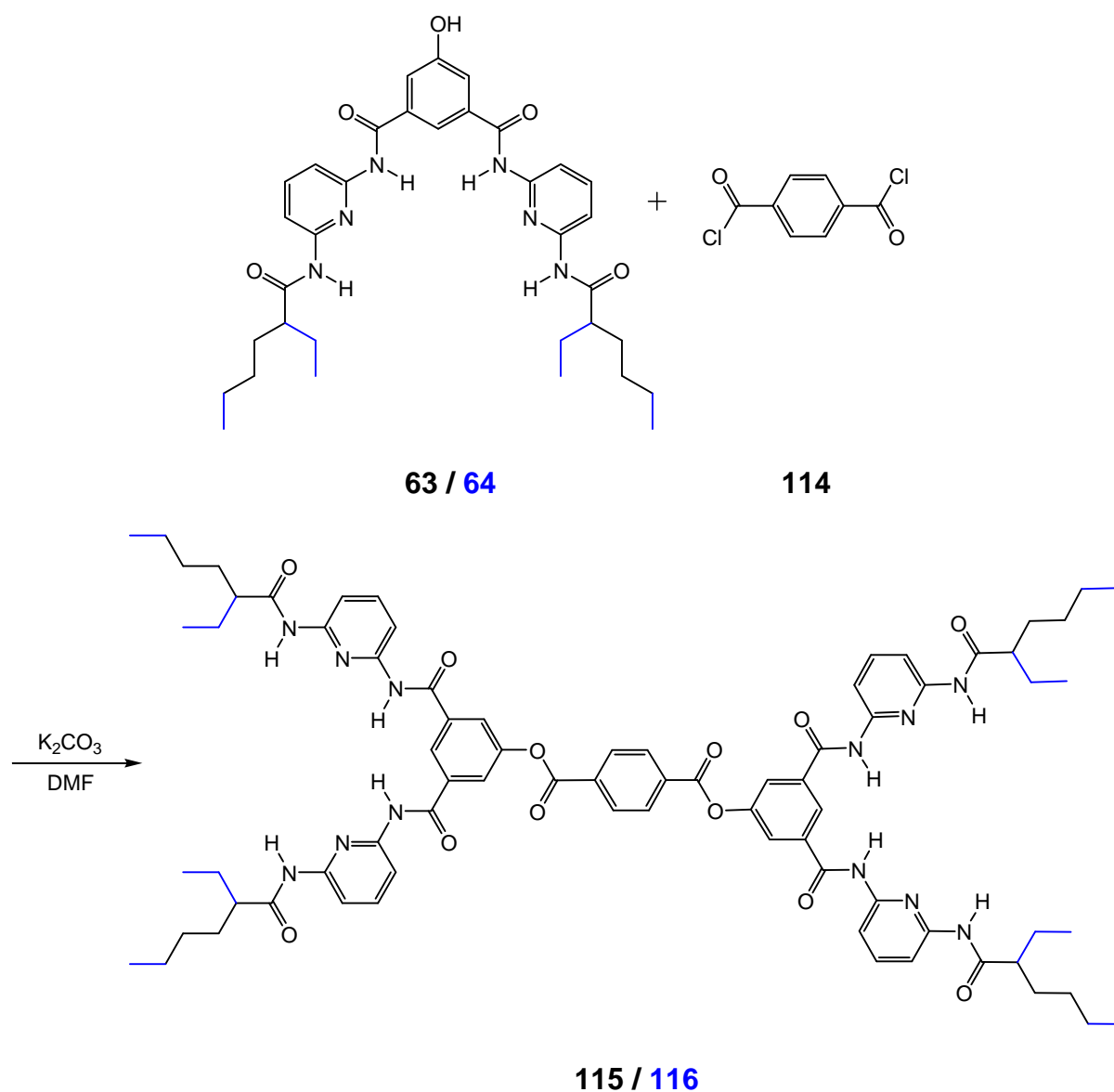


Abbildung 3.63: Synthese der Kerne **115** und **116** mit je zwei Hamilton-Rezeptoren.

Mittels Säulenchromatographie konnte kein reines Produkt isoliert werden, weshalb der zweifache Ester **115** mit Hilfe der Gel-Permeations-Chromatographie gereinigt wurde. Wie schon beim dreifachen Ester **108** lagen auch hier die Signale weit genug auseinander, so dass eine Isolierung des Produktes **115** erreicht werden konnte.

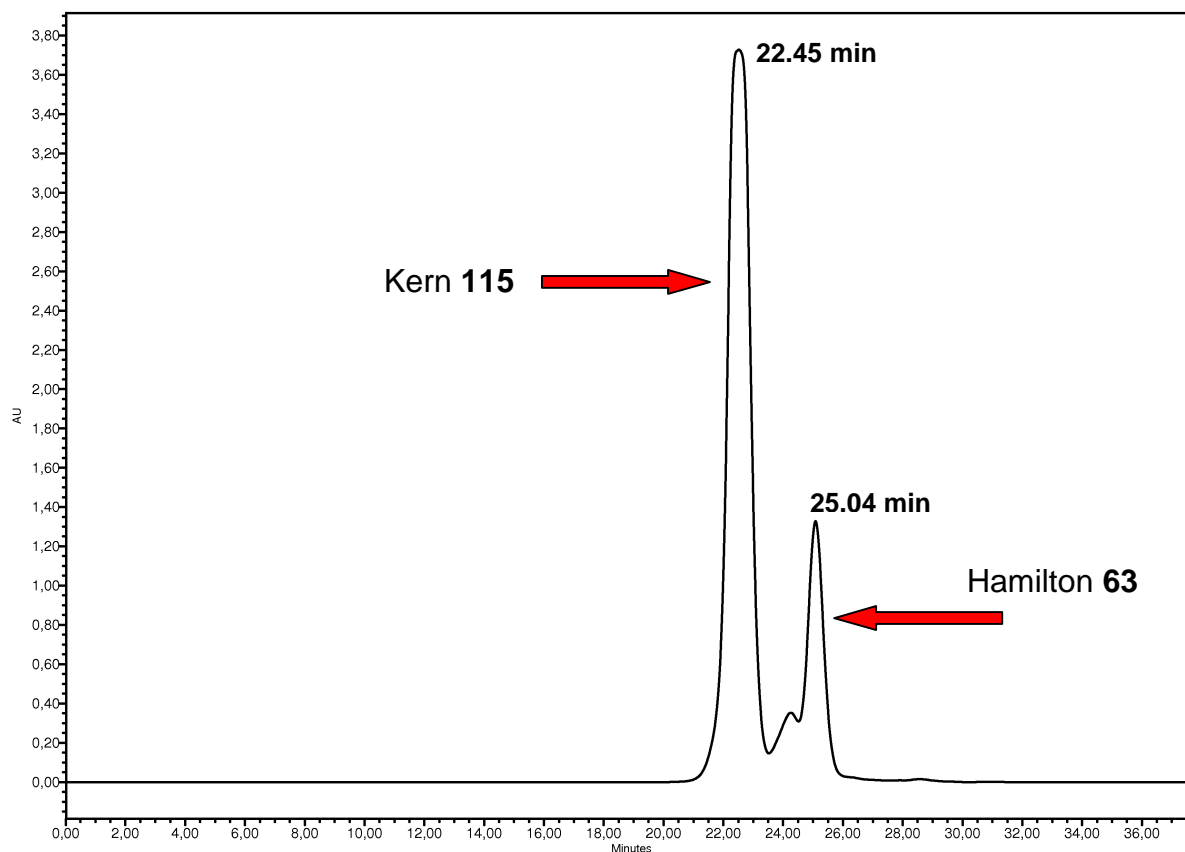


Abbildung 3.64: GPC-Chromatogramm des Gemisches aus zweifachem Ester **115**, Hamilton-Rezeptor **63** und geschütztem Hamilton-Rezeptor **61**.

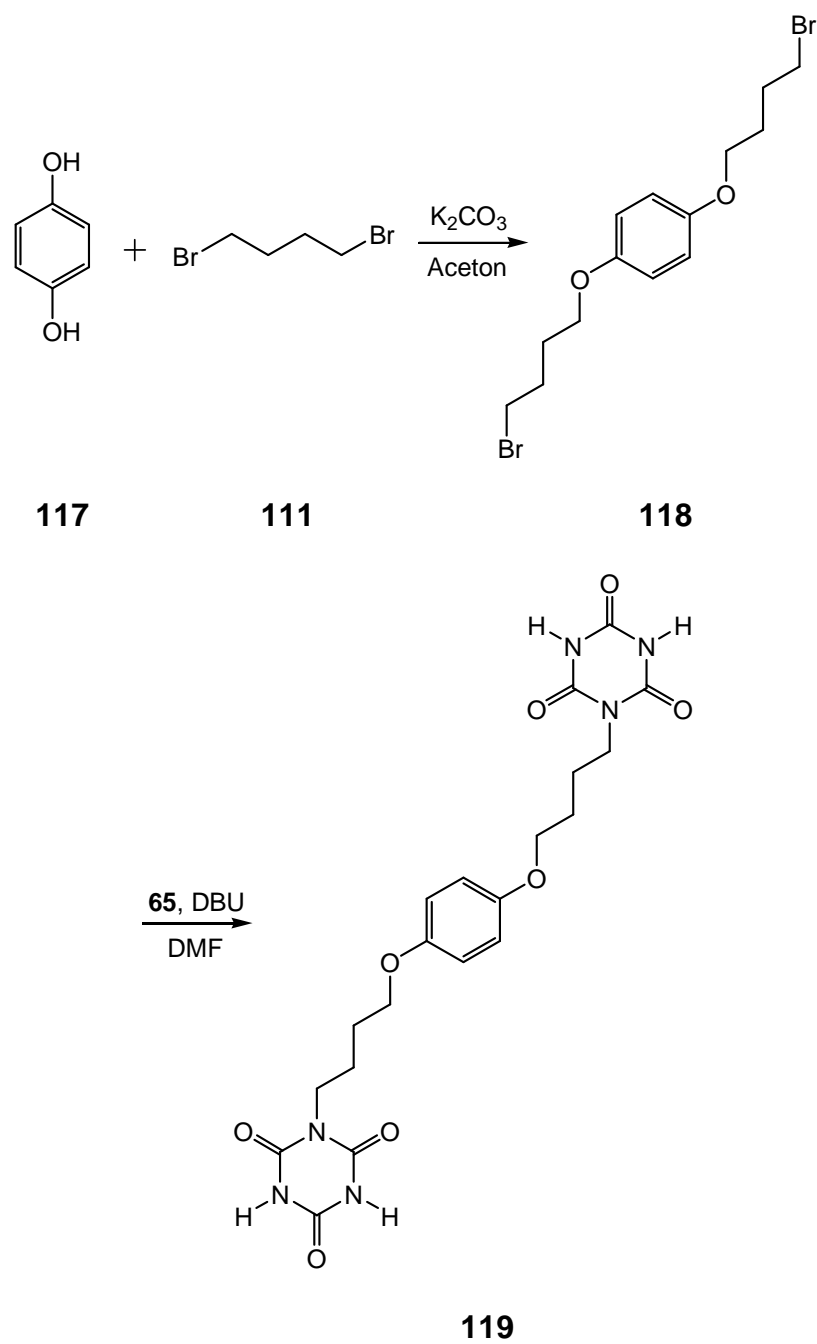
Eine weitere Möglichkeit zur Reinigung des Produktes ergab sich durch die Nutzung der Flash-Säulenchromatographie (Kapitel 7.1.8), mit der das Gemisch über die Gradientenmethode erfolgreich getrennt und der zweifache Ester **115** mit 10 % Ausbeute isoliert werden konnte. Da die Abtrennung des Rezeptors **63** über zwei Methoden möglich ist, kann dieser in der Zukunft im Überschuss eingesetzt werden und somit die Ausbeute weiter gesteigert werden.

Analog zu dem dreifachen Hamilton-Rezeptor-Kern **109** wurde die Löslichkeit des zweifachen Kernes **116** durch die Einführung verzweigter Reste an der Diaminopyridin-Einheit verbessert. In Zusammenarbeit mit WEYRICH konnte der

chloroformlösliche Kern **116** dargestellt und mittels Flash-Säulenchromatographie (siehe Kapitel 7.1.8) mit 27 % Ausbeute isoliert werden.<sup>[104]</sup> Die Charakterisierung beider zweifachen Kerne **115** und **116** erfolgte mittels NMR-Spektroskopie, MALDI-Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse.

Kerne mit zwei Isocyanursäuren sind in der Literatur ebenfalls bekannt, wobei die Löslichkeit stark von dem eingesetzten Verbindungsbaustein abhängt.<sup>[88,109]</sup> In der Arbeitsgruppe LÜNING wurden zweifache Kerne durch Umsetzung von Isocyanursäure (**65**) mit Dibromalkanen dargestellt.<sup>[74]</sup> Die Löslichkeit dieser Verbindungen beschränkte sich jedoch auf Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid und *N,N*-Dimethylformamid, was die Bestimmung von Assoziationskonstanten und auch den Einsatz als Kern in der Dendrimersynthese erschwert.

Um die Löslichkeit zu erhöhen, wurde versucht, analog zum Isocyanursäurekern **113**, einen zweifach substituierten Kern über Veretherung von Hydrochinon (**117**) mit 1,4-Dibrombutan (**111**) darzustellen. Die Veretherung führte zu dem gewünschten Produkt, allerdings konnten die Edukte und Nebenprodukte mittels Säulenchromatographie nicht vollständig abgetrennt werden. Somit wurde das Rohprodukt **118** anschließend ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die Umsetzung mit Isocyanursäure (**65**) und DBU in *N,N*-Dimethylformamid führte zum gewünschten Produkt, welches jedoch eine sehr schlechte Löslichkeit aufwies. Die Verwendung des Hydrochinonethers brachte somit keine Verbesserung der Löslichkeit. Der Überschuss an Isocyanursäure (**65**) konnte im Gegensatz zu der Synthese des Triesters **113** durch Erhitzen in Wasser und heißes Filtrieren nicht vollständig abgetrennt werden. Anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums war zu erkennen, dass noch ein zweifacher Überschuss an Isocyanursäure (**65**) vorlag. Die anderen im Rohprodukt vorliegenden Verunreinigungen konnten jedoch entfernt werden.

Abbildung 3.65: Synthese von 1,4-Bis[4-(1,3,5-triazin-2,4,6-trion-1-yl)butoxy]-benzol (**119**).



## 4. Untersuchung der Wirt-Gast-Komplexe

Die Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes ist ein grundlegender und wichtiger Prozess in der supramolekularen Chemie. Zur Charakterisierung wird vorwiegend die Assoziationskonstante herangezogen, die mit Hilfe verschiedener Messmethoden bestimmt werden kann. In der Molekularen Erkennung von Wirt und Gast spielt die Komplementarität der Erkennungsdomänen eine entscheidende Rolle, die die Stärke der Assoziation in einem Komplex erheblich beeinflussen kann.<sup>[110]</sup>

Die Komplexbildung ist eine Gleichgewichtsreaktion, die von der Konzentration der einzelnen Moleküle abhängt. So ergibt sich für die Assoziationskonstante  $K_{Ass}$  folgende Gleichung:<sup>[8]</sup>

$$K_{Ass} = \frac{[HG]}{[H][G]} \quad (4.1)$$

$[HG]$  = Konzentration des Komplexes

$[H]$  = Konzentration des Wirtes

$[G]$  = Konzentration des Gastes

Auch die Löslichkeit spielt bei diesem Prozess eine Rolle. Moleküle, die sich nur in Lösungsmitteln lösen, die in Konkurrenz zum Komplex Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können, eignen sich nicht oder nur bedingt für den Aufbau supramolekularer Strukturen über Wasserstoffbrückenbindungen. Wirt und Gast sollten sich somit in Lösungsmitteln lösen, die diese Konkurrenz nicht oder nur wenig zeigen. Auf Grund dieser Einschränkung konnten nicht alle synthetisierten Verbindungen auf ihre Assoziationseigenschaften hin untersucht werden.

In dieser Arbeit wurden die Änderung der chemischen Verschiebung ( $^1\text{H-NMR}$ -Titration), die Diffusions-NMR-Spektroskopie und die Isotherme Titrationskalorimetrie zur Bestimmung der Assoziationskonstante herangezogen. Im folgenden Abschnitt werden die Messmethoden vorgestellt und die Ergebnisse der Wirt-Gast-Untersuchungen präsentiert bzw. diskutiert. Einige Messungen sind Teil der in dieser Arbeit enthaltenen, eingereichten Veröffentlichung (Kapitel 3.3), auf die an entsprechender Stelle verwiesen wird.

#### 4.1 Isotherme Titrationskalorimetrie

Die Assoziationskonstante eines Wirt-Gast-Komplexes hängt nicht nur von der Konzentration der einzelnen Komponenten ab, sie wird zudem von der Temperatur beeinflusst. Auch die Selektivität der Bindung von einem Gastes an einen Wirt kann temperaturabhängig sein. Um weitere Informationen über den Prozess der Molekularen Erkennung zu erhalten, können zusätzlich thermodynamische Parameter hinzugezogen werden.

Mit Hilfe der Isothermen Titrationskalorimetrie (ITC) lässt sich neben der Assoziationskonstante die Änderung der Enthalpie ( $\Delta H$ ), Entropie ( $\Delta S$ ) und Gibbs Energie ( $\Delta G$ ) über folgende Zusammenhänge bestimmen:

$$\Delta G = - RT \ln K \quad (4.2)$$

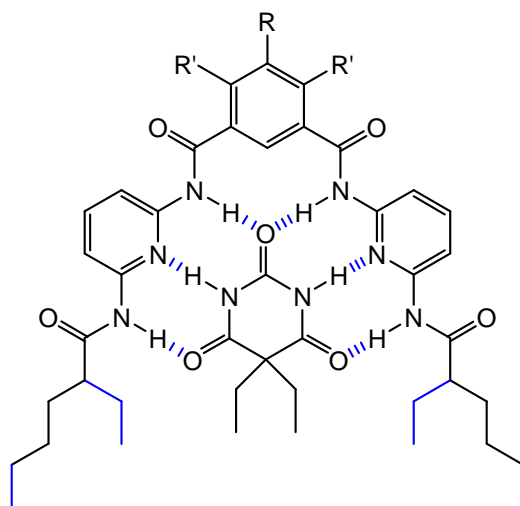
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (4.3)$$

In einer adiabatisch abgeschirmten Probenzelle wird der Wirt in Lösung vorgelegt, während sich in der Referenzzelle das reine Lösungsmittel befindet. Anschließend wird eine etwa zehnfach konzentriertere Lösung des Gastes nach und nach in die Probenzelle injiziert. Während der Titration kommt es zu einer Wärmeaufnahme oder -abgabe, je nachdem, ob es sich bei der Komplexbildung um einen endothermen oder exothermen Prozess handelt. Die Temperaturänderung wird vom Kalorimeter ausgeglichen und die zugesetzte Wärmemenge gegen das molare Verhältnis der Komponenten aufgetragen. Durch Auswertung der Messdaten mit der dazugehörigen Software werden die Parameter automatisch errechnet.<sup>[111]</sup>

Da es sich bei der ITC um eine sehr sensitive Methode handelt, die auch in Wasser durchgeführt werden kann, wird sie vorwiegend für die Untersuchung biologischer Systeme verwendet. Für die Untersuchung supramolekularer Systeme werden meist Chloroform oder Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet. Die über die ITC erhaltenen Assoziationskonstanten nehmen meist höhere Werte an als bei der klassischen  $^1\text{H}$ -NMR-Titration (Kapitel 4.2), da neben der Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindung auch weitere intermolekulare Wechselwirkungen wie Solvation, Dipol-Dipol-Anziehung oder  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung detektiert werden.<sup>[110]</sup>

#### 4.1.1 DAD<sup>^</sup>DAD - ADA<sup>^</sup>ADA-Komplexe

Die Messergebnisse für die Komplexe zwischen verschiedenen Hamilton-Rezeptoren und 5,5-Diethylbarbitursäure (**120**) sind Teil der in dieser Arbeit enthaltenen, eingereichten Veröffentlichung (Kapitel 3.3).



**Hamilton · 120**

Abbildung 4.1: Schematische Darstellung der untersuchten Komplexe aus Hamilton-Rezeptoren und Barbitalsäure **120** (siehe Kapitel 3.3).

Ergänzend hierzu wurden die Assoziations Eigenschaften des chloroformlöslichen Hydroxy-Hamilton-Rezeptors **64** mittels Isothermer Titrationskalorimetrie untersucht. Der entsprechende Rezeptor mit unverzweigter Kette **63** wurde nicht vermessen, da sich seine Löslichkeit auf Lösungsmittel wie *N,N*-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Tetrahydrofuran beschränkt.

Für die Messung wurde eine 0.25 mM Lösung des Hamilton-Rezeptors **64** in wasserfreiem Chloroform vorgelegt. Anschließend wurden schrittweise 50 µL einer 3.12 mM Lösung des Barbitals **120** in wasserfreiem Chloroform. Bei der erhaltenen Titrationskurve war kein sigmoider Verlauf, wie bei den anderen im Vorfeld gemessenen Hamilton-Rezeptoren, zu erkennen und mit dem „one set of sites“-Modell konnte keine Auswertung erfolgen. Der Verlauf entsprach dem eines 2:1-Komplexes (Abbildung 4.2), so dass die Kurve mit dem „two set of sites“-Modell angepasst wurde.<sup>[110,111]</sup> Die erhaltenen Messdaten sind Tabelle 4.1 zu entnehmen.

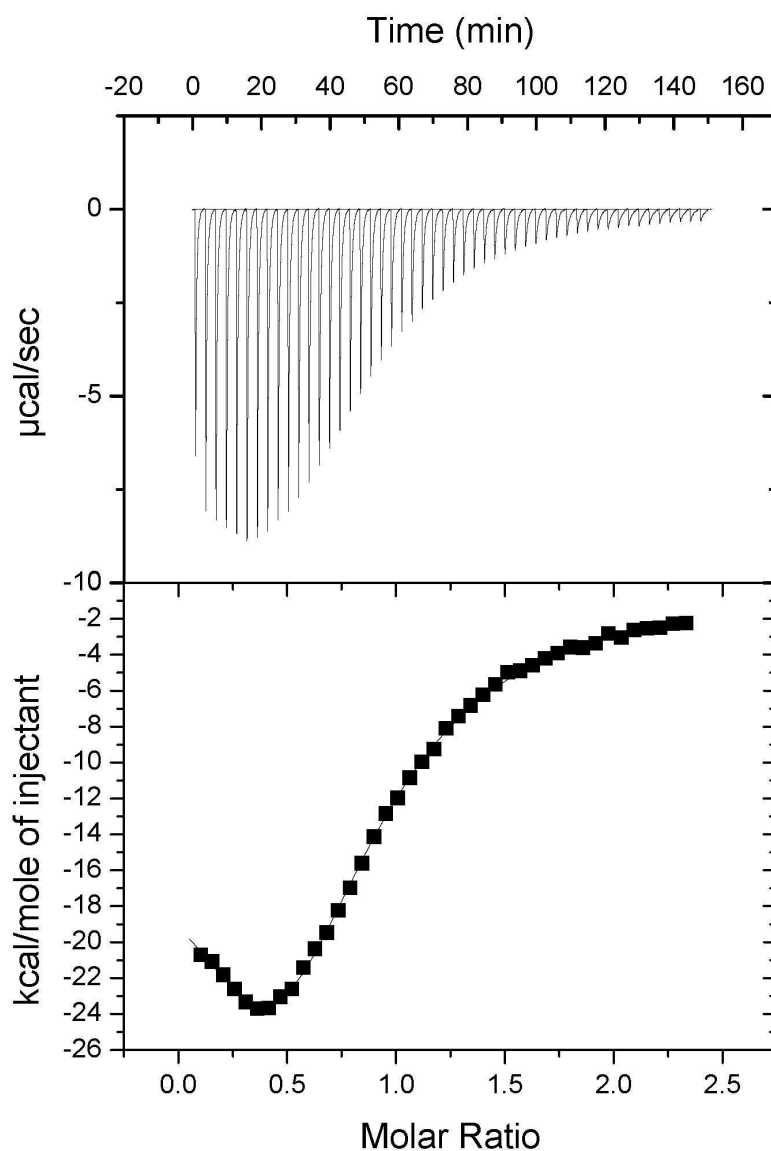
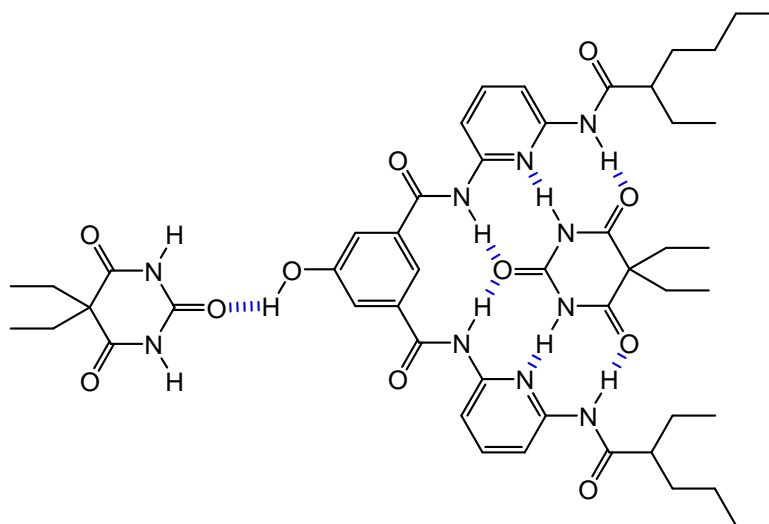


Abbildung 4.2: Der Verlauf der Titrationskuve des Komplexes aus Hamilton-Rezeptors **64** und Barbitol **120** lässt die Bildung eines 2:1-Komplexes vermuten.

$K_{\text{Ass}, 1} [10^3 \text{ M}^{-1}]$	$\Delta H_1$	$\Delta S_1$	$K_{\text{Ass}, 2} [10^3 \text{ M}^{-1}]$	$\Delta H_2$	$\Delta S_2$
95	-14	-27	13	-61	-187

Tabelle 4.1: Messdaten des Komplexes aus Hamilton-Rezeptor **64** und Barbitol **120**.

Demzufolge muss das System eine zweite Bindestelle besitzen, die in Konkurrenz zu der eigentlich erwünschten Bindung an der DAD<sup>2</sup>DAD Erkennungsdomäne Wasserstoffbrückenbindungen ausbildet. Dabei handelt es sich vermutlich um die in diesem Rezeptor frei vorliegende Phenolgruppe, die über das azide Proton mit dem Barbital **120** assoziieren kann.



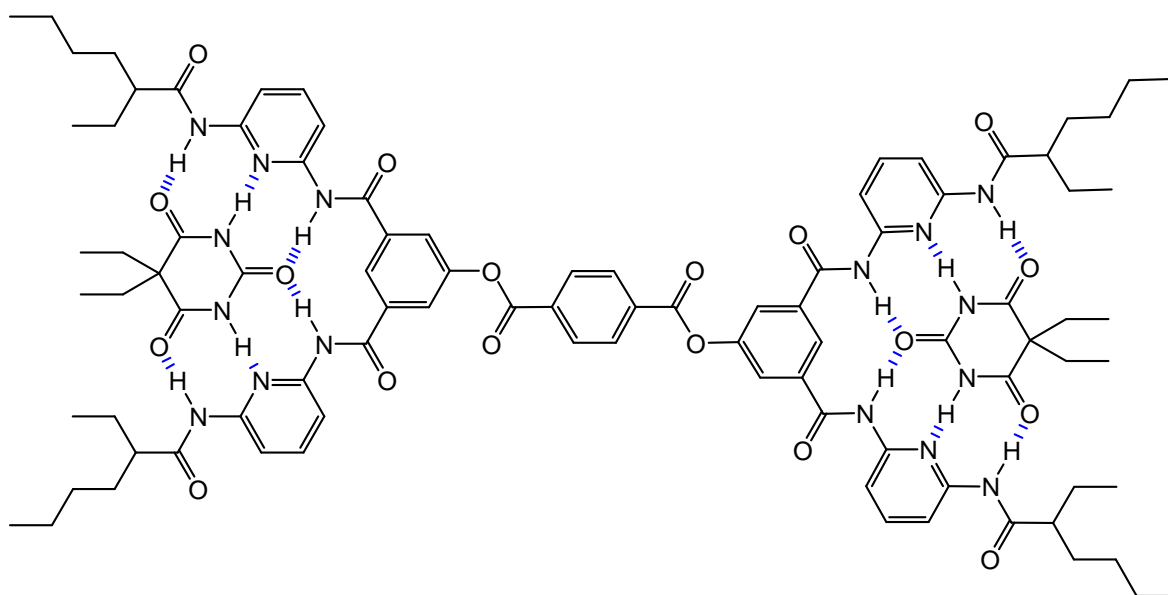
**64 · 120**

Abbildung 4.3: Der Hamilton-Rezeptor **64** verfügt neben der DAD<sup>2</sup>DAD-Bindestelle für das Barbitol **120** über eine Hydroxylgruppe, die ebenfalls eine Wasserstoffbrückenbindung eingehen kann.

Wird ein zweites Barbitalmolekül an die Hydroxylgruppe über nur eine Wasserstoffbrücke gebunden, würde man eigentlich geringere Werte für die Assoziationskonstante erwarten. Die Bindung über zwei Wasserstoffbrücken, durch Einbeziehen der Carbonylfunktion des Isophthalsäurebausteins, wäre ebenfalls denkbar. Ob die erhaltenen Werte aussagekräftig sind, bzw. wie sie zu interpretieren sind, konnte nicht geklärt werden. Zum einen ergaben die Messungen der anderen beiden 2:1-Komplexe keine nachvollziehbaren Werte (Kapitel 4.1.2 und 4.1.3), zum anderen wurden in der Arbeitsgruppe bisher keine 2:1-Komplexe untersucht, weshalb Vergleichsmessungen nicht zur Verfügung standen.

#### 4.1.2 ADA<sup>+</sup>ADA<sup>-</sup> · (DAD<sup>+</sup>DAD<sup>-</sup>)<sub>2</sub> · ADA<sup>+</sup>ADA<sup>-</sup>-Komplex

Für die Messung der Assoziationskonstante zwischen dem zweifach substituierten Kern **116** und Barbital **120** wurde zunächst eine 1 mM Lösung des Wirtes **116** mit einer 10 mM Lösung des Gastes (**120**) titriert. Hierbei wurden keine auswertbaren Messdaten erhalten, da die Wärmeentwicklung zu stark war. Anschließend wurden beide Stammlösungen auf die halbe Konzentration verdünnt und nach erneuter Titration wurde eine Kurve erhalten, die dem Verlauf eines 2:1-Komplexes entsprach.<sup>[110]</sup> Die Auswertung mit dem „two set of sites“-Modell ergab jedoch keine zusammenpassenden Messwerte: Die Änderung der Enthalpie und Entropie war viel zu stark, während die Assoziationskonstanten im erwarteten Bereich von  $10^3 \text{ M}^{-1}$  lagen.



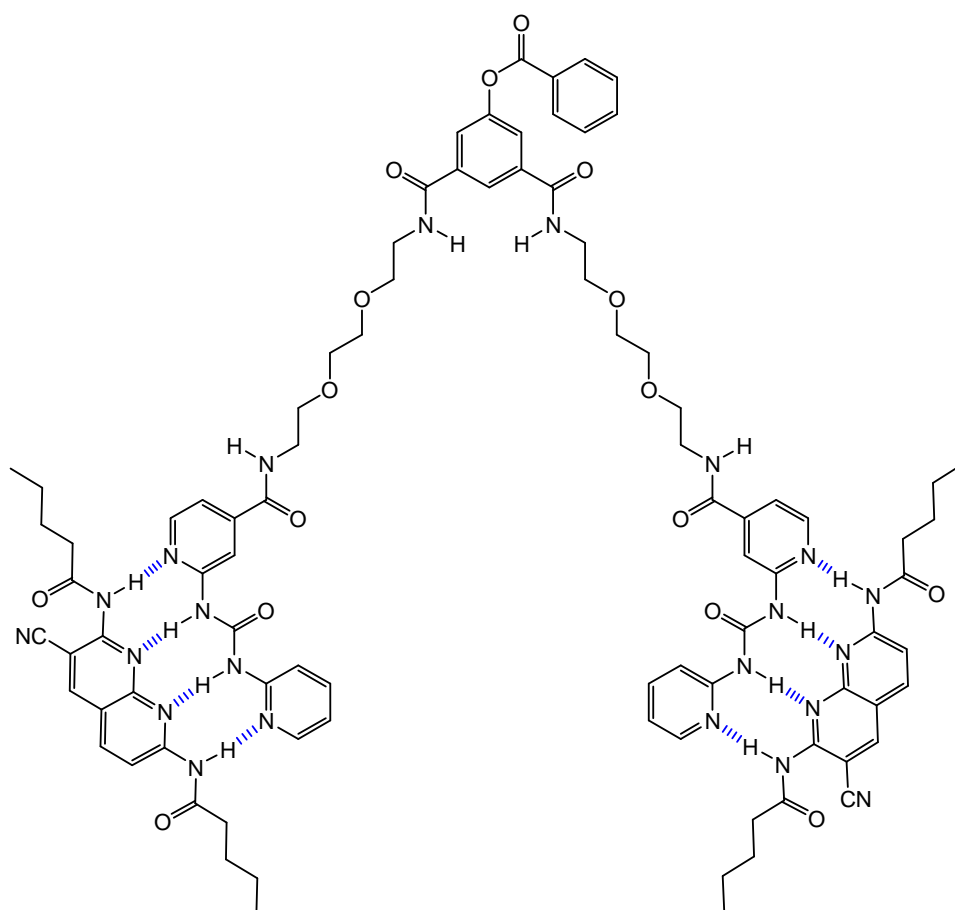
**120 · 116 · 120**

Abbildung 4.4: 2:1 Komplex aus zweifachem Hamilton-Kern **116** mit Barbital **120**.

#### 4.1.3 DAAD · (ADDA)<sub>2</sub> · DAAD-Komplex

Zur Bestimmung der Assoziationskonstante des (ADDA)<sub>2</sub> · DAAD-Komplexes wurde das geschützte (ADDA)<sub>2</sub> **40** verwendet, da das Phenol **41** eine zusätzliche Bindestelle bedeuten würde (vergleiche Kapitel 4.1.1).

Der Wirt **40** wurde vorgelegt und schrittweise wurden bis zu zwanzig Äquivalente des Gastes DAAD **121**<sup>[112]</sup> injiziert. Das Volumen der Injektionen betrug jeweils 5  $\mu\text{L}$ . Schon nach den ersten Injektionen war nur eine sehr geringe Wärmeentwicklung zu beobachten und die Basislinie war nicht optimal. Eine Erhöhung des Injektionsvolumens auf 10  $\mu\text{L}$  brachte keine Verbesserung, und es wurden keine auswertbaren Messdaten erhalten. In der nächsten Messung wurde die Konzentration des Wirtes **40** verdoppelt, bei gleichbleibender Konzentration des Gastes **121**, allerdings war auch hier keine nennenswerte Veränderung zu verzeichnen. Warum es zu dieser geringen Wärmeentwicklung bei der Bildung des Komplexes kam, konnte nicht geklärt werden. Bei zwei der von TAUBITZ mittels ITC untersuchten ADDA · DAAD-Komplexe war ebenfalls keine bzw. eine geringe Wärmeentwicklung zu beobachten oder die erhaltenen Messdaten waren nicht auswertbar.<sup>[30]</sup>



**121 · 40 · 121**

Abbildung 4.5: Die (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit **40** besitzt zwei Erkennungsdomänen für die Bildung eines 2:1-Komplexes mit der komplementären DAAD-Einheit **121**.

## 4.2 $^1\text{H-NMR-Titration}$

Die meist genutzte Methode zur Bestimmung von Assoziationskonstanten ist die Messung der Änderung der chemischen Verschiebung von Protonen während der Komplexbildung.<sup>[113]</sup> Bei der Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung ändert sich die Elektronendichte des beteiligten Wasserstoffatoms, was anhand eines Tieffeldshifts im  $^1\text{H-NMR-Spektrum}$  zu erkennen ist. Handelt es sich bei der Komplexbildung um ein langsames Gleichgewicht im Verhältnis zur NMR-Zeitskala, sind separate Signale für die freien und gebundenen Moleküle zu erkennen. Bei den meisten Wirt-Gast-Komplexen ist jedoch ein schneller Austausch zu beobachten, und man erhält ein gemittelt Signal beider möglicher Zustände.<sup>[8]</sup>

In der Regel wird eine Lösung des Wirts mit bekannter Konzentration vorgelegt und eine Lösung des Gastes nach und nach hinzu titriert. Dabei sollten alle stöchiometrischen Verhältnisse durchlaufen werden: Vom freien Wirt über eine 1:1-Assoziation mit dem Gast bis hin zu einem Überschuss an Gast. Die Änderung des chemischen Shifts während der Titration wird anschließend gegen die hinzugegebene Gastkonzentration aufgetragen.<sup>[8]</sup> Diese lässt sich durch das Integralverhältnis von Wirt und Gast bestimmen. Aus der erhaltenen Titrationskurve kann mit Hilfe eines geeigneten Computerprogramms die Assoziationskonstante über nichtlineare Regression ermittelt werden. Die hierfür benötigte Formel (4.4) ergibt sich durch Einsetzen der Werte für die chemische Verschiebung der Signale des freien und gebundenen Gastes in das Massenwirkungsgesetz (4.1) sowie weiteren Umformungen, die hier nicht genauer erläutert werden sollen.<sup>[108]</sup> Für die Änderung der beobachteten chemischen Verschiebung eines Wasserstoffatoms des Wirts während der Titration  $\Delta\delta_{obs}$  erhält man:

$$\Delta\delta_{obs} = \frac{\Delta\delta_{max}}{2[H]_0} \left[ [G]_0 + [H]_0 + K_{Ass}^{-1} - \sqrt{([G]_0 - [H]_0)^2 + \frac{2[H]_0}{K_{Ass}} + \frac{2[G]_0}{K_{Ass}} + \frac{1}{K_{Ass}^2}} \right] \quad (4.4)$$

$\Delta\delta_{max}$  = maximale Änderung der chemischen Verschiebung eines Wasserstoffatoms bei vollständiger Komplexbildung

$[H]_0$  = Ausgangskonzentration des Wirts

$[G]_0$  = Ausgangskonzentration des Gastes



#### 4.2.1 ADA<sup>2</sup> - DAD<sup>2</sup>-Komplexe

Die Messergebnisse für die Komplexe zwischen verschiedenen Hamilton-Rezeptoren und 5,5-Diethylbarbitursäure (**120**) sind Teil der in dieser Arbeit enthaltenen, eingereichten Veröffentlichung (Kapitel 3.3).

#### 4.2.2 DAAD · (ADDA)<sub>2</sub> · DAAD-Komplex

Nachdem die Assoziationskonstante des 2:1-Komplexes aus der (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit **40** und der DAAD-Erkennungsdomäne **121** mittels Isothermer Titrationskalorimetrie nicht bestimmt werden konnte (Kapitel 4.1.3), wurde eine <sup>1</sup>H-NMR-Titration durchgeführt.

Da bei der ITC nur eine geringe Wärmeentwicklung zu verzeichnen war und die Assoziationskonstante eines einfachen ADDA · DAAD-Komplexes nur bei 2000 M<sup>-1</sup> liegt,<sup>[29]</sup> wurden von vornherein konzentriertere Stammlösungen verwendet als bei den Hamilton-Rezeptoren (Kapitel 3.3). Bei der schrittweisen Zugabe der DAAD-Erkennungsdomäne **121** zur (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit **40** war eine Tieffeldverschiebung des beobachteten N-H-Signals zu erkennen. Unklar war jedoch, inwiefern zwischen einem 1:1- und einem 1:2-Komplex unterschieden werden kann. Versucht wurde die Assoziationskonstanten mit Hilfe des Computerprogramms "WinEQNMR" von HYNES zu bestimmen,<sup>[114]</sup> eine Auswertung der Messdaten war aber auch hier nicht möglich.

### 4.3 Diffusions-NMR-Spektroskopie

Bei der Diffusions-NMR-Spektroskopie macht man sich den Zusammenhang zwischen der Diffusion eines Moleküls und dem effektiven Molekulargewicht, der effektiven Größe und der Form zu Nutze. Durch Bestimmung des Diffusionskoeffizienten  $D$  lassen sich intermolekulare Wechselwirkungen wie das Aggregationsverhalten untersuchen. Ebenso ist es möglich, die Bindekonstante eines Assoziats zu bestimmen. Jeder Wirt und jeder Gast hat im ungebundenen Zustand einen charakteristischen Diffusionskoeffizienten. Bilden zwei Moleküle einen Komplex aus, ergibt sich dafür ein neuer Diffusionskoeffizient. Die Werte der Diffusionskoeffizienten der freien und gebundenen Spezies können wie bei der  $^1\text{H}$ -NMR-Titration als direkte NMR-Observablen zur Bestimmung der Assoziationskonstante herangezogen werden.<sup>[110]</sup> Für die Änderung der Diffusionskonstante  $\Delta D_{obs}$  ergibt sich:

$$\Delta D_{obs} = \frac{D_{geb} - D_{frei}}{2[H]_0} \left[ [G]_0 + [H]_0 + K_{Ass}^{-1} - \sqrt{([G]_0 - [H]_0)^2 + \frac{2[H]_0}{K_{Ass}} + \frac{2[G]_0}{K_{Ass}} + \frac{1}{K_{Ass}^2}} \right] \quad (4.5)$$

$D_{geb}$ : Diffusionskonstante des gebundenen Gastes

$D_{frei}$ : Diffusionskonstante des freien Gastes

$[H]_0$  = Ausgangskonzentration des Wirtes

$[G]_0$  = Ausgangskonzentration des Gastes

Durch Auftragung von  $\Delta D_{obs}$  gegen die hinzugegebene Gastkonzentration wird die Assoziationskonstante mit Hilfe eines geeigneten Computerprogramms bestimmt. Vorteil der Diffusions-NMR-Spektroskopie ist die geringe Beeinträchtigung durch Verunreinigungen oder Säure-Base-Reaktionen bzw. Protonentransfer. Vor allem stellt sie eine Alternative dar, wenn nur eine geringe chemische Verschiebung zu beobachten ist. Voraussetzung ist allerdings, dass der Unterschied des Diffusionskoeffizienten der freien und gebundenen Spezies ausreichend ist, weshalb meist die Änderung der kleineren Komponente betrachtet wird.<sup>[115]</sup>

#### 4.3.1 ADA<sup>2</sup> - DAD<sup>2</sup>-Komplexe

Die Messergebnisse für die Komplexe zwischen verschiedenen Hamilton-Rezeptoren und 5,5-Diethylbarbitursäure (**120**) sind Teil der in dieser Arbeit enthaltenen, eingereichten Veröffentlichung (Kapitel 3.3).

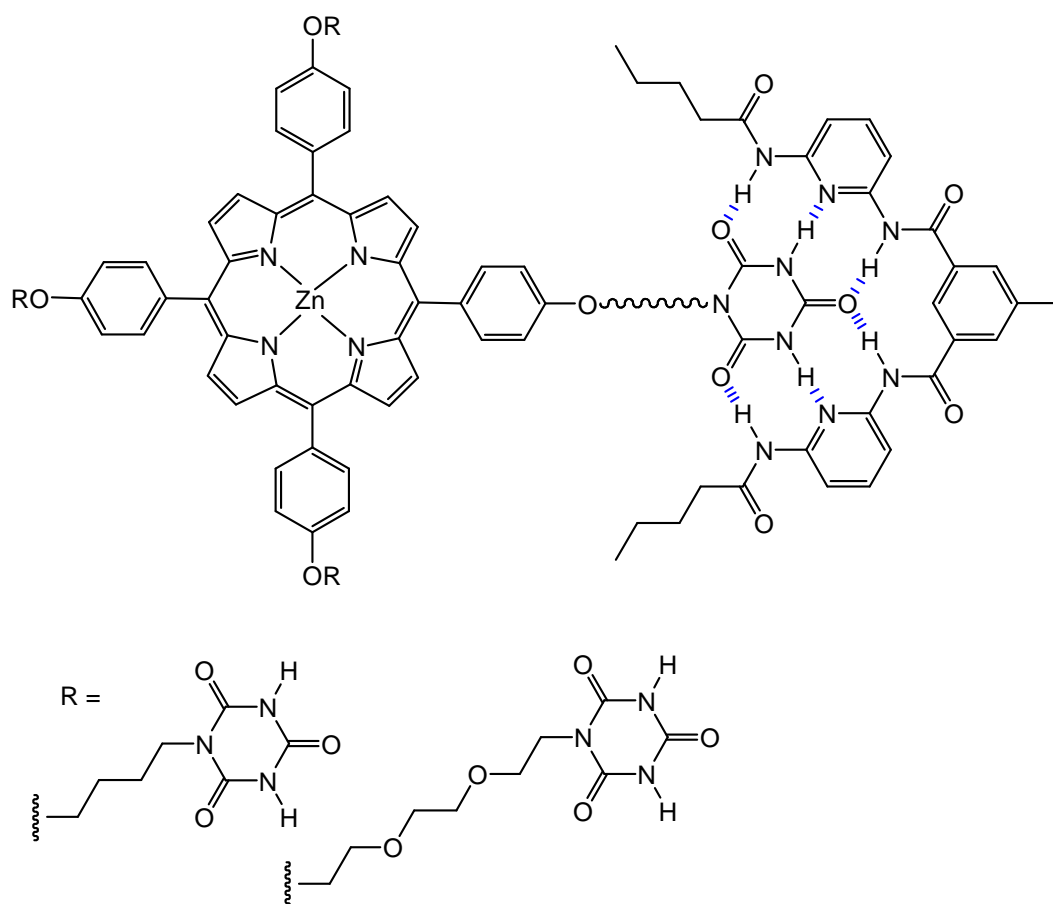
#### 4.3.2 DAAD - (ADDA)<sub>2</sub> - DAAD-Komplex

Vom Komplex der (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit **40** und der DAAD-Erkennungsdomäne **121** wurden parallel zur <sup>1</sup>H-NMR-Titration (Kapitel 4.2.2) Diffusionsmessungen durchgeführt. Anhand der aufgenommenen Messdaten konnten auch mit dieser Methode keine Assoziationskonstanten erhalten werden. Der Grund dafür ist vermutlich der geringe Unterschied in der Diffusion zwischen dem 1:1- und dem 2:1-Komplex.

#### 4.4 Isocyanursäure-Porphyrine

Von den Isocyanursäure-Porphyrinen **102** und **106** ließen sich auf Grund ihrer eingeschränkten Löslichkeit keine Assoziationskonstanten  $K_{\text{Ass}}$  mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Titration, Diffusions-NMR-Spektroskopie und Isothermer Titrationskalorimetrie bestimmen. Für eine optimale Bestimmung der Bindekonstanten sollten Lösungsmittel wie Chloroform oder Dichlormethan eingesetzt werden. Das Porphyrin **106** löste sich jedoch nur in Lösungsmitteln wie *N,N*-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Tetrahydrofuran.

Somit wurde mit  $^1\text{H-NMR}$ -Versuchen überprüft, ob die Porphyrine trotz der Unlöslichkeit in Chloroform die erwarteten Komplexe mit einem komplementären Partner eingehen. Als Komplexpartner wurde der chloroformlösliche Iod-Hamilton-Rezeptor **122** gewählt,<sup>[116]</sup> der schon im Vorfeld als Komplexpartner für Barbital **120** Einsatz fand (Kapitel 3.3).



**102 / 106 · 122**

Abbildung 4.6: Schematische Darstellung der untersuchten 4:1-Komplexe zwischen den Porphyrinen **102** und **106** mit dem Iod-Hamilton-Rezeptor **122**.

Zunächst sollte ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in deuteriertem Chloroform zeigen, ob durch das Mischen der Komponenten eine Verschiebung der NH-Protonen zu erkennen ist. Die Porphyrine **102** und **106** sind zwar nicht in Chloroform löslich, aber mit zunehmender Bildung des Komplexes besteht die Möglichkeit, dass sie sich langsam auflösen. Bei einem ähnlichen System von HIRSCH wurde beobachtet, dass sich ein unlösliches Porphyrin mit vier Hamilton-Rezeptoren durch Mischen mit einem Isocyanursäurederivat unter Farbveränderung in Chloroform löste.<sup>[99]</sup>

Für den Versuch wurden die Porphyrine **102** und **106** jeweils in ein NMR-Röhrchen eingewogen. Je vier Äquivalente des Hamilton-Rezeptors **122** wurden in 600  $\mu\text{L}$  deuteriertem Chloroform gelöst und anschließend zum jeweiligen Porphyrin gegeben.

	Einwaage Porphyrin	Einwaage Hamilton 122
<b>Porphyrin 102</b>	2.00 mg (1.36 $\mu\text{mol}$ )	3.48 mg (5.44 $\mu\text{mol}$ )
<b>Porphyrin 106</b>	2.00 mg (1.17 $\mu\text{mol}$ )	2.99 mg (4.65 $\mu\text{mol}$ )

Tabelle 4.2 : Ansätze für die Komplexbildungsexperimente zwischen den Isocyanursäure-Porphyrinen **102** bzw. **106** und dem Iod-Hamilton-Rezeptor **122**.

Die Ansätze aus gelöstem Hamilton-Rezeptor **122** und ungelöstem Porphyrin wurden durchmischt und unter Lichtausschluss im Kühlschrank aufbewahrt. Nach ca. 90 Minuten wurde beim Porphyrin mit Glycolketten **106** eine Veränderung beobachtet. Das Porphyrin ging in Lösung und färbte diese violett. Bei dem zweiten Porphyrin **102** war keine Veränderung zu erkennen.

Von dem gelösten Komplex des Porphyrins **106** wurde ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen. Zu erkennen war eine deutliche Verschiebung der Amidprotonen des Hamilton-Rezeptors **122** um 0.26 bzw. 0.53 ppm (Tabelle 4.3). Als Vergleich diente ein Spektrum des reinen Iod-Hamilton-Rezeptor **122** in deuteriertem Chloroform. Die Verschiebung der NH-Signale der Isocyanursäure (**65**) konnte nicht genau bestimmt werden, da die freie Isocyanursäure (**65**) nicht in Chloroform löslich ist, und somit nur ein Vergleichsspektrum in deuteriertem Dimethylsulfoxid vorlag.

Hamilton 122		Komplex
<b>N-H<sub>a</sub></b>	8.92 ppm	9.18 ppm
<b>N-H<sub>b</sub></b>	8.20 ppm	8.73 ppm
Isocyanursäure (65)		Komplex
<b>N-H</b>	11.6 ppm (DMSO)	13.0 ppm (CDCl <sub>3</sub> )

Tabelle 4.3: Lage der Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Komplexes aus Porphyrin **106** und Hamilton-Rezeptor **122** in deuteriertem Chloroform, sowie der unkomplexierten Moleküle.

Die Werte zeigten, dass das Isocyanursäure-Porphyrin **106** mit dem komplementären Iod-Hamilton-Rezeptor **122** die gewünschte Assoziation eingeht. Um das Ergebnis zu bestätigen, wurde von dem Komplex ein UV-Spektrum aufgenommen. Bei reinem Iod-Hamilton **122** war nur die erwartete Bande der Aromatenabsorption bei ca. 350 nm zu sehen. Der Komplex zeigte jedoch zusätzlich eine Bande bei 431 nm. Diese sogenannte Soret-Bande ist eine charakteristische Absorptionsbande des UV/VIS-Spektrums von Porphyrinen, benannt nach ihrem Entdecker Soret.<sup>[94]</sup>

Nach einigen Wochen zeigte sich auch beim unlöslicheren Porphyrin **102** eine Veränderung. Die Lösung war leicht violett gefärbt, was für die Bildung eines Komplexes sprach, es war aber immer noch ungelöste Substanz vorhanden. Von der Lösung wurde ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum aufgenommen und es zeigten sich leichte Verschiebungen der NH-Protonen von 0.05 bzw. 0.12 ppm (Tabelle 4.4).

Da das Porphyrin **102** nicht vollständig in Lösung ging, sind diese Werte nicht interpretierbar. Sie zeigen aber, dass auch dieses Porphyrin einen Komplex mit dem Iod-Hamilton-Rezeptor **102** ausbilden kann. Auf Grund der schlechten Löslichkeit ist das Porphyrin **102** für den Aufbau eines Dendrimers jedoch nicht geeignet. Das Porphyrin **106** könnte jedoch als Kernbaustein in der Dendrimersynthese Einsatz finden.

---

<b>Hamilton 122</b>		<b>Komplex</b>
<b>N-H<sub>a</sub></b>	8.92 ppm	8.97 ppm
<b>N-H<sub>b</sub></b>	8.20 ppm	8.32 ppm

---

<b>Isocyanursäure (65)</b>		<b>Komplex</b>
<b>N-H</b>	11.4 ppm (DMSO)	13.1 ppm (CDCl <sub>3</sub> )

---

Tabelle 4.4: Lage der Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Komplexes aus Porphyrin **102** und Hamilton-Rezeptor **122**, sowie der unkomplexierten Moleküle.

#### 4.5 Axiale Liganden für Isocyanursäure-Porphyrine

Wird für den Aufbau eines Dendrimers ein vierfach substituierter Kern in Form der synthetisierten Porphyrin-Zinkkomplexe **102** und **106** verwendet, besteht die Möglichkeit an das Metallzentrum zusätzlich axiale Liganden zu koordinieren. Dadurch würden weitere Bindestellen für Verzweigungseinheiten oder Funktionalitäten zur Verfügung stehen. Als Beispiel sei ein Zinn-Porphyrin genannt, dass axial zwei Hamilton-Rezeptoren über Phenolgruppen binden kann.<sup>[117]</sup>

Generell ist eine axiale Koordination an Zink-Metallzentren schwächer als an Metalle wie Ruthenium oder Osmium.<sup>[118]</sup> Die stärkste Bindung bilden Zink-Porphyrine mit stickstoffhaltigen Liganden aus, während die Bindung zu Sauerstoff oder Schwefelatomen schwächer ist. Die Bildung eines Komplexes kann mit Hilfe der UV-Spektroskopie verfolgt werden, da es durch die Koordination zu einer Verschiebung der Soretbande im Absorptionsspektrum des Porphyrins kommt. Führt man gezielt eine UV-Titration des Porphyrins mit einem Liganden durch, kann so die Assoziationskonstante des Komplexes bestimmt werden. Diese hängt ab von der sterischen Abschirmung des Metallzentrums, der Änderung der Elektronendichte am Metall oder zusätzlichen intermolekularen Wechselwirkungen zwischen Metall und Ligand. Diese Wechselwirkungen weisen häufig eine Parallelität zu der Basizität der Liganden auf.

Die Untersuchung von Porphyrinen und ihren Assoziationseigenschaften ist Teil anderer in der Arbeitsgruppe LÜNING angefertigter Arbeiten.<sup>[102,119]</sup> Für eine erste Einschätzung der Eigenschaften von Isocyanursäure-Porphyrinen als Rezeptoren für axiale Liganden sollten hier testweise UV-Titrations durchgeführt werden.

In der Regel werden für UV-Titrations von Porphyrinen Lösungsmittel wie Chloroform oder Toluol verwendet.<sup>[120]</sup> Da die in dieser Arbeit synthetisierten Isocyanursäure-Porphyrine **102** und **106** eine schlechte Löslichkeit in diesen Lösungsmitteln zeigten, musste auf Dimethylsulfoxid zurückgegriffen werden. Dimethylsulfoxid kann über die freien Elektronenpaare am Sauerstoffatom ebenfalls an den Zinkkomplex binden, und stellt somit eine Konkurrenz zu den Liganden dar. Da die durchgeführten Messungen dazu dienen sollten, grundsätzliche Erkenntnisse



zu erlangen und die Messung von hohen Assoziationskonstanten nicht im Vordergrund stand, war diese Einschränkung von untergeordneter Bedeutung.

Um zu überprüfen, inwiefern die Substituenten des Isocyanursäure-Porphyrins einen Einfluss auf die Bindung eines Liganden haben, sollte als Vergleichsverbindung der literaturbekannte Tetraphenylporphyrin-Zinkkomplex (TPP) **127** dienen. Da von diesem Porphyrin nur Assoziationskonstanten in den gängigen Lösungsmitteln wie Toluol als Vergleich vorlagen,<sup>[120,121]</sup> sollten zunächst Komplexe aus TPP und den Liganden in Dimethylsulfoxid vermessen werden.

Als axiale Liganden fanden Pyridin (**123**) und Chinuclidin (**124**) Einsatz. Die beiden Heterocyclen besitzen unter anderem verschieden hybridisierte Stickstoffatome und sollten somit eine unterschiedlich starke Bindung zum Metallzentrum ausbilden.

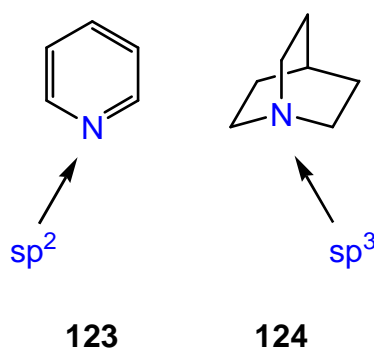


Abbildung 4.1: Die Liganden Pyridin (**123**) und Chinuclidin (**124**) unterscheiden sich in der Hybridisierung ihrer Stickstoffatome.

Für die Messungen wurde zunächst das Tetraphenylporphyrinzink(II) (TPP) **127** synthetisiert. Hierzu wurden Benzaldehyd (**125**) und Pyrrol (**90**) in Eisessig und Nitrobenzol umgesetzt und anschließend der Einbau von Zink mittels Zinkacetat-Dihydrat durchgeführt.<sup>[122,123]</sup>

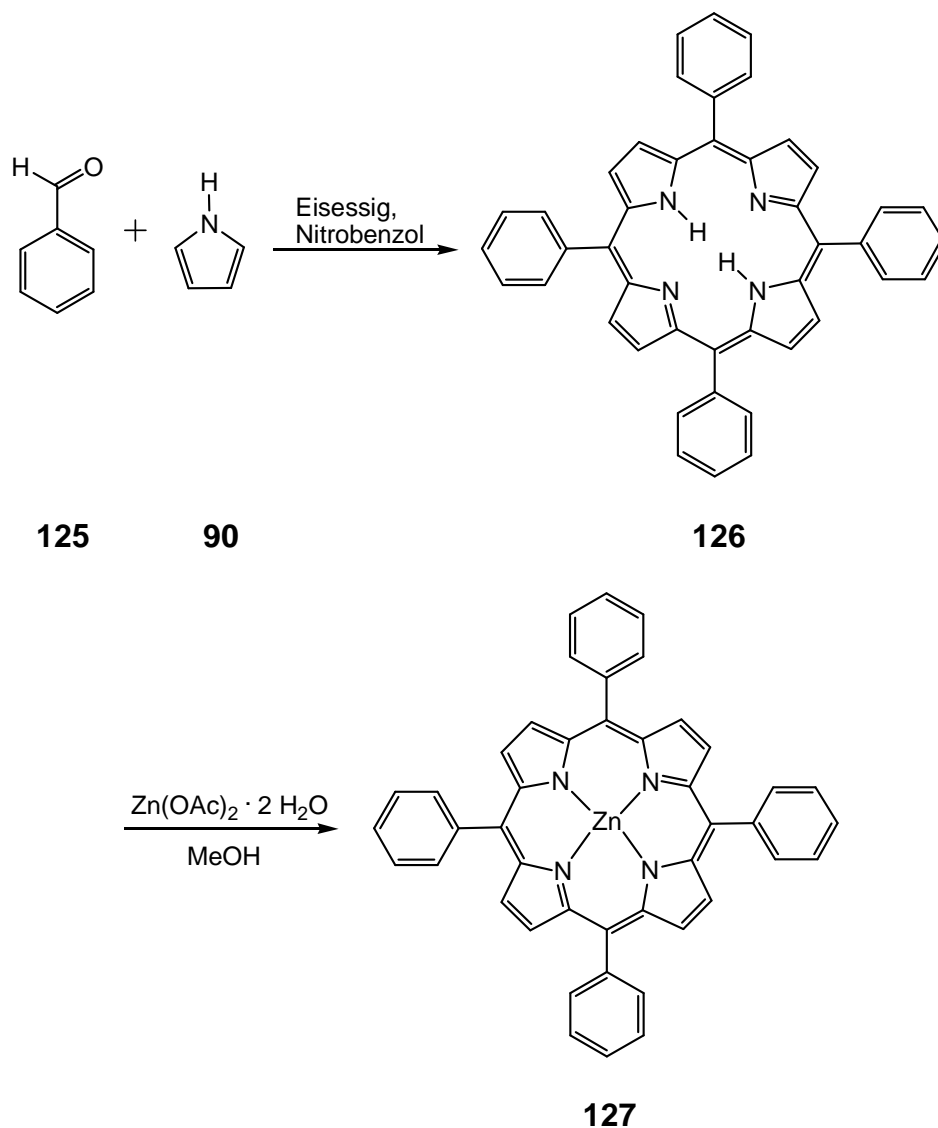


Abbildung 4.7: Synthese von 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrinzink(II) (**127**).

Anschließend wurde von Tetraphenylporphyrinzink(II) **127** ein UV-Spektrum in Dimethylsulfoxid aufgenommen und das Maximum der Soretbande bei 427.7 nm bestimmt.

Im Anschluss wurde für die Messungen eine  $3.27 \cdot 10^{-6}$  M Lösung von TPP **127** in Dimethylsulfoxid hergestellt und jeweils 2.50 mL in einer UV-Küvette vorgelegt. Die Zugabe des Liganden erfolgte schrittweise durch Injektion von je 5.00  $\mu\text{L}$  einer bekannten Lösung der Stickstoff-Liganden **123** bzw. **124**. Nach jeder Zugabe wurde die Probe durchmischt und ein UV-Spektrum aufgenommen, aus dem die Absorption bei der im Vorfeld ermittelten Wellenlänge abgelesen wurde. Die erhaltenen Messdaten sind der Tabelle 4.5 zu entnehmen.

Ligand [ $\mu\text{L}$ ]	<b>123</b> [mol/L]	A (427.7 nm)	<b>124</b> [mol/L]	A (427.7 nm)
0	0	2.1531	0	2.4776
5	$2.44 \cdot 10^{-2}$	2.1438	$1.95 \cdot 10^{-3}$	2.5000
10	$4.88 \cdot 10^{-2}$	2.1210	$3.89 \cdot 10^{-3}$	2.3857
15	$7.30 \cdot 10^{-2}$	2.1245	$5.84 \cdot 10^{-3}$	2.3603
20	$9.71 \cdot 10^{-2}$	2.1176	$7.78 \cdot 10^{-3}$	2.3950
25	$1.21 \cdot 10^{-1}$	2.0946	$9.73 \cdot 10^{-3}$	2.3881
30	$1.45 \cdot 10^{-1}$	2.0916	$1.17 \cdot 10^{-2}$	2.3791
35	$1.69 \cdot 10^{-1}$	2.0775	$1.36 \cdot 10^{-2}$	2.3274
40	$1.93 \cdot 10^{-1}$	2.0708	$1.56 \cdot 10^{-2}$	2.2991
45	$2.16 \cdot 10^{-1}$	2.0694	$1.75 \cdot 10^{-2}$	2.3143
50	$2.40 \cdot 10^{-1}$	2.0703	$1.95 \cdot 10^{-2}$	2.2360

Tabelle 4.5: Messwerte der Titrations von TPP **127** mit Pyridin (**123**) und Chinuclidin (**124**) in Dimethylsulfoxid bei 22 °C.

Durch Auftragung von  $1/\Delta A$  gegen  $1/[\text{Ligand}]$  lässt sich die Assoziationskonstante mit Hilfe der Benesi-Hildebrand-Gleichung berechnen.<sup>[124]</sup> Nach Division des Ordinatenabschnitts durch die Steigung der Ausgleichsgeraden wurde für den Komplex TPP · Pyridin (**123**) eine Bindekonstante von  $K_{\text{Ass}} = 28.0 \pm 4.2 \text{ M}^{-1}$  und für TPP · Chinuclidin (**124**) von  $K_{\text{Ass}} = 258.7 \pm 127.1 \text{ M}^{-1}$  erhalten. Somit bildet das Chinuclidin (**124**) auch in Dimethylsulfoxid einen stärkeren Komplex mit dem Porphyrin **127** als das Pyridin (**123**).

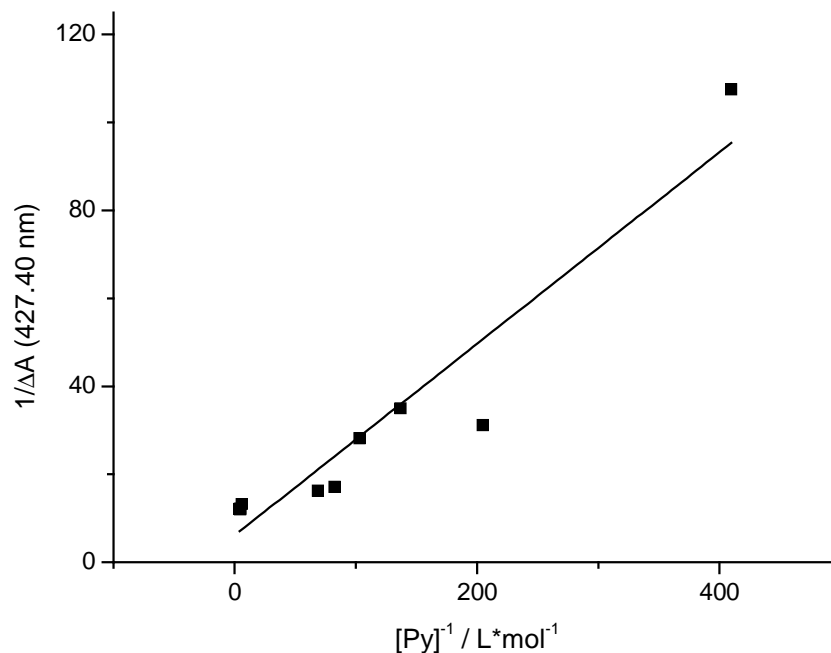


Abbildung 4.9: Ausgleichsgerade der UV-Titration des Komplexes TPP · Pyridin (**123**).

Auch wenn die Messungen nur einmal durchgeführt wurden und die Assoziationskonstante des Komplexes mit Chinuclidin (**124**) zudem mit einem hohen Fehler belastet war, stimmen sie doch mit der zu erwartenden Tendenz überein. Da das Stickstoffatom des Chinuclidins (**124**)  $\text{sp}^3$ -hybridisiert ist, stellt es einen stärkeren  $\sigma$ -Donor dar als das Stickstoffatom des Pyridins (**123**), was die Ausbildung einer stärkeren Bindung zum Metallzentrum zur Folge hat.

Nach den Titrations von TPP wurde eine Probemessung mit dem in dieser Arbeit synthetisierten Isocyanursäure-Porphyrin **102** durchgeführt. Da der Einfluss der Substituenten auch bei einem schwach bindenden Liganden zu sehen ist, wurde die Titration mit Pyridin (**123**) durchgeführt.

Das UV-Spektrum des Isocyanursäure-Porphyrins **102** in Dimethylsulfoxid zeigte das Maximum der Soretbande bei 430.9 nm. Für die Messung wurde eine  $3.27 \cdot 10^{-6} \text{ M}$  Lösung des Porphyrins in Dimethylsulfoxid vorgelegt und mit Pyridin (**123**) titriert (Tabelle 4.6). Die Auftragung bzw. Auswertung der Messdaten ergab eine Assoziationskonstante von  $K_{\text{Ass}} = 3.8 \pm 1.7 \text{ M}^{-1}$ . Sie ist somit geringer als bei dem System TPP · Pyridin (**123**). Ein Grund dafür könnte eine sterische Hinderung durch die Seitenketten sein, welche zudem über die Carbonylfunktionen der

Isocyanursäurereste eine konkurrierende Bindung zum Metallzentrum ausbilden könnten. Denkbar wäre auch eine Assoziation des Pyridins (**123**) an die Isocyanursäuresubstituenten, die in Konkurrenz zu der angestrebten Bindung an das Metallzentrum steht.

Ligand [ $\mu\text{L}$ ]	123 [ $\text{mol/L}$ ]	A (430.9 nm)
0	0	0.9003
5	$2.44 \cdot 10^{-2}$	0.9015
10	$4.88 \cdot 10^{-2}$	0.8981
15	$7.30 \cdot 10^{-2}$	0.8933
20	$9.71 \cdot 10^{-2}$	0.8894
25	$1.21 \cdot 10^{-1}$	0.8848
30	$1.45 \cdot 10^{-1}$	0.8781
35	$1.69 \cdot 10^{-1}$	0.8739
40	$1.93 \cdot 10^{-1}$	0.8684
45	$2.16 \cdot 10^{-1}$	0.8640
50	$2.40 \cdot 10^{-1}$	0.8575

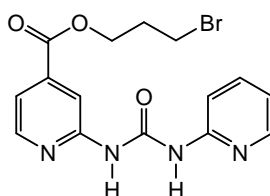
Tabelle 4.6: Messwerte der Titration des Isocyanursäure-Porphyrins **102** mit Pyridin (**123**) in Dimethylsulfoxid bei 22 °C.

Die hier beschriebenen Messungen dienen lediglich dazu, einen ersten Einblick in die Koordination von axialen Liganden an die Isocyanursäure-Porphyrine zu bekommen und sie wurden jeweils nur einmal durchgeführt. Über die Reproduzierbarkeit und Aussagekraft der Daten kann an dieser Stelle keine Aussage gemacht werden. Da die Isocyanursäuresubstituenten einen störenden Einfluss auf die Bindung des Liganden an das Metallzentrum haben, sollte über die Verwendung von Metallen wie Ruthenium nachgedacht werden, die generell eine stärkere Assoziation mit Liganden eingehen.<sup>[118]</sup>

## 5. Zusammenfassung

Ein wesentlicher Teil dieser Arbeit war die Synthese einer Verzweigungseinheit für den supramolekularen Aufbau von Dendrimeren. Diese Verzweigungseinheit sollte auf der einen Seite aus einem Hamilton-Rezeptor des Wasserstoffbrückenmusters DAD<sup>2</sup>DAD und auf der anderen Seite aus zwei Dipyridylharnstoffen des Bindungsmotivs ADDA bestehen.

Ausgehend von 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) wurden ADDA-Erkennungsdomänen über zwei verschiedene Reaktionswege dargestellt. Da sich die Umesterung des bekannten *N*-(4-Methoxycarbonylpyrid-2-yl)-*N'*-(pyrid-2-yl)-harnstoffs (**5**) als schwierig erwies, wurde ein alternativer Syntheseweg entwickelt. Durch Veresterung der Aminoisonicotinsäure **1** vor der Umwandlung in den Harnstoff konnte die neue Erkennungsdomäne **12** dargestellt werden.



**12**

Abbildung 5.1: Struktur der neuen ADDA-Erkennungsdomäne **12**.

Für die Darstellung einer (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit wurde versucht, zwei ADDA-Erkennungsdomänen mit Isophthalsäurederivaten zu verestern. Die durchgeführten Reaktionen führten jedoch nicht zum gewünschten Produkt. Durch die Bildung eines Diamids konnte schließlich die neue (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit **41** synthetisiert werden. Diese löste sich außerdem gut in Chloroform, was den Einsatz in weiteren Reaktionen ermöglicht.

Zusätzlich konnte ein alternativer Reaktionsweg zur Darstellung von (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteinen entwickelt werden. Durch Veretherung von zwei Aminoisonicotinsäuren **25** mit 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**45**) und anschließende Überführung in die entsprechenden Harnstoffe konnte die neue (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit **51** erhalten werden. Sie löste sich jedoch lediglich in Lösungsmitteln wie *N,N*-Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Um weitere funktionelle Gruppen für die Reaktion mit einem Hamilton-Rezeptor zur Verfügung zu haben, wurde als Verknüpfungsbaustein der

3,5-Dihydroxybenzylalkohol eingesetzt. Die Synthese der (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit konnte bereits bis zu der Vorstufe **59** durchgeführt werden. Die Umsetzung in die entsprechenden Harnstoffe war noch nicht erfolgreich.

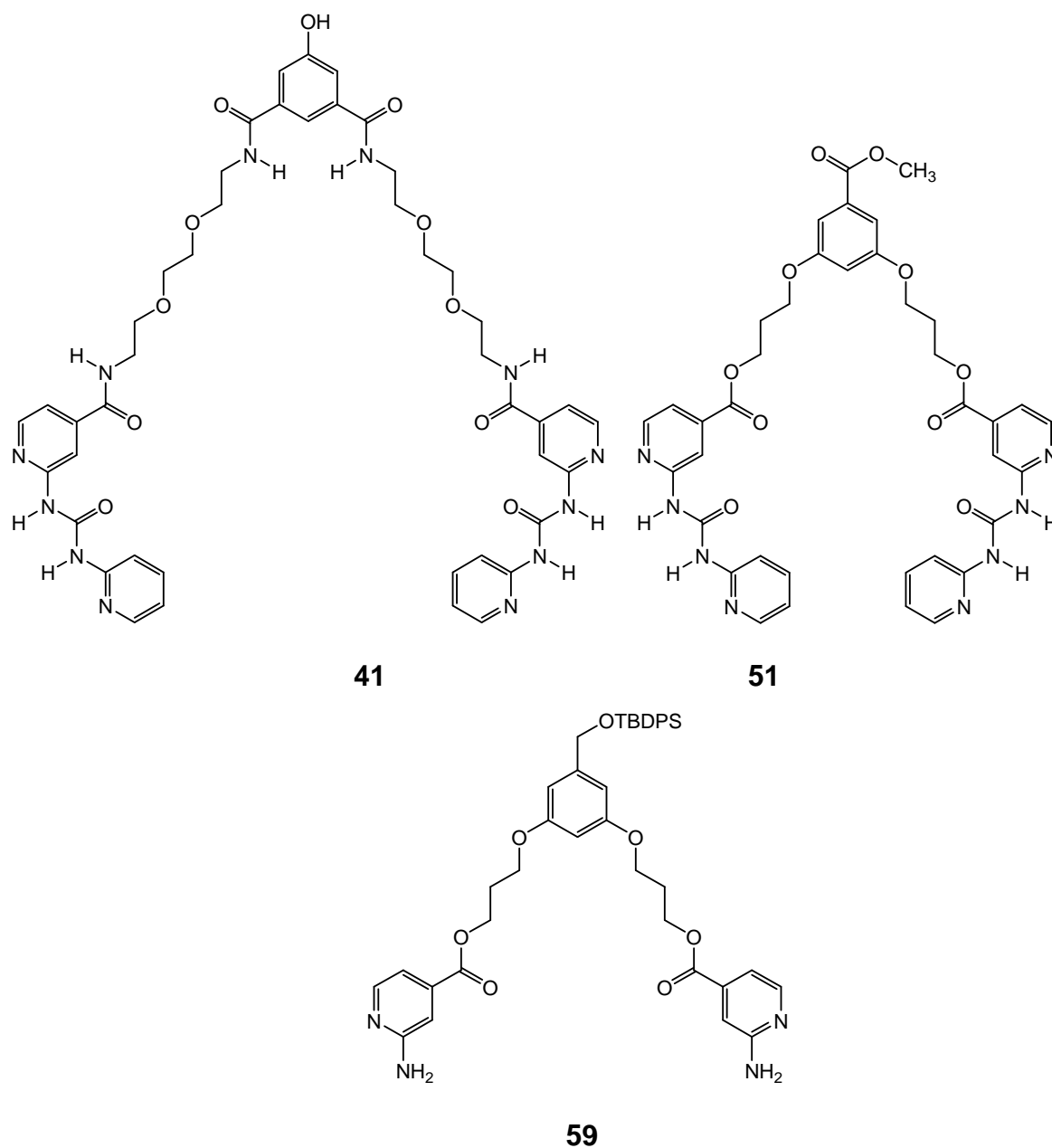


Abbildung 5.2: Zwei neue (ADDA)<sub>2</sub>-Einheiten **41** und **51** sowie die Vorstufe **59** konnten erfolgreich synthetisiert werden.

In der eigenen Diplomarbeit wurde der Hydroxy-Hamilton-Rezeptor (**63**) dargestellt.<sup>[67]</sup> Von der geschützten Vorstufe **61** konnte nun eine Röntgenstruktur erhalten werden, die eine planare Anordnung der Erkennungsdomänen zeigt. Zudem konnte die Löslichkeit der Rezeptoren durch die Einführung von verzweigten Acylresten verbessert werden.

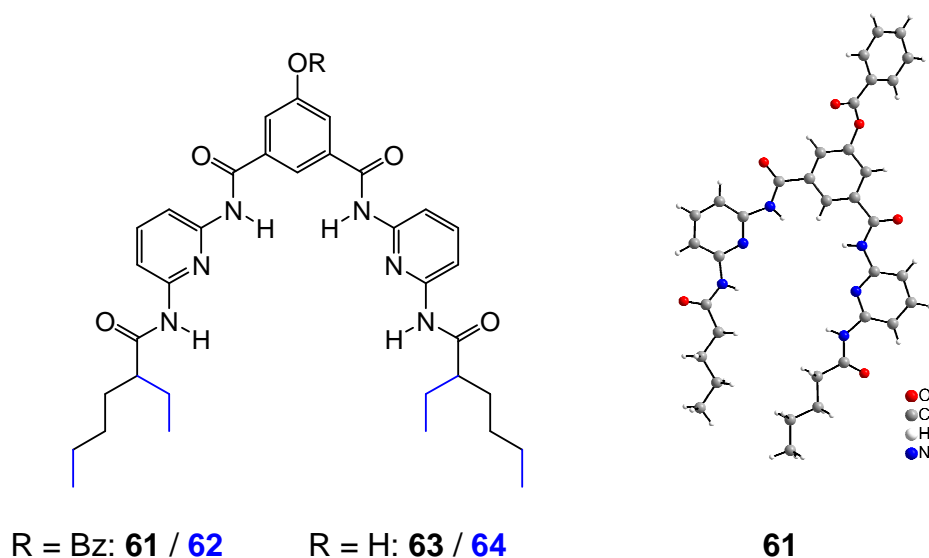
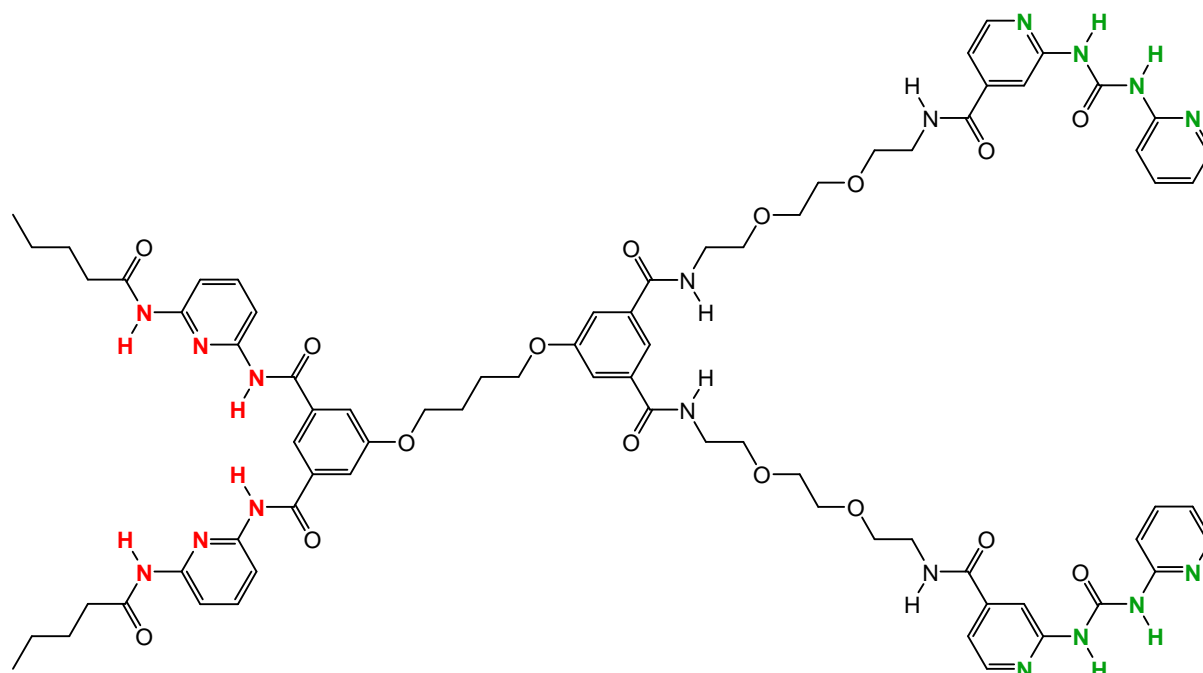


Abbildung 5.3: Links: Synthetisierte Hamilton-Rezeptoren, rechts: Röntgenstruktur des Rezeptors **61**.

Außerdem wurden Isocyanursäurederivate als komplementäre Erkennungsdomäne für die Hamilton-Rezeptoren sowie als alternative Erkennungsdomäne für den Aufbau einer Verzweigungseinheit synthetisiert. Von zwei durchgeführten Reaktionswegen war die Synthese über das 1-Nitrobiuret (**69**) mit anschließender Zyklisierung am aussichtsreichsten.

Nach einigen Vorversuchen konnte erstmals eine Verzweigungseinheit, bestehend aus einem Hamilton-Rezeptor (**DAD<sup>+</sup>DAD**) und einer (**ADDA**)<sub>2</sub>-Einheit, dargestellt und isoliert werden (Abbildung 5.4). Von Vorteil ist die Chloroformlöslichkeit des neuen Bausteins **88**, der sich somit für den Aufbau supramolekularer Strukturen in unpolaren Lösungsmitteln eignet.





88

Abbildung 5.4: Die Verzweigungseinheit **88** konnte erstmals isoliert werden.

Des Weiteren wurden mehrere vierfach, dreifach und zweifach substituierte Kernbausteine synthetisiert. Für den Aufbau der vierfach substituierten Kerne wurden verschiedene Porphyrine dargestellt, die im Anschluss mit Hamilton-Rezeptoren oder Isocyanursäuren verknüpft wurden. Das Porphyrin **97** mit vier Hamilton-Rezeptoren wurde analog zu einem von HIRSCH beschriebenen System dargestellt.<sup>[99]</sup> Der Reaktionsweg konnte hier vereinfacht und die Aufreinigung erleichtert werden. Von den zwei dargestellten Isocyanursäure-Porphyrinen wies die Verbindung **106** durch die Einführung von Ethylenglykolketten eine verbesserte Löslichkeit auf. Die dreifach und zweifach substituierten Kerne wurden ausgehend von den entsprechenden Benzolcarbonsäuren und Di- bzw. Trihydroxybenzolen dargestellt.

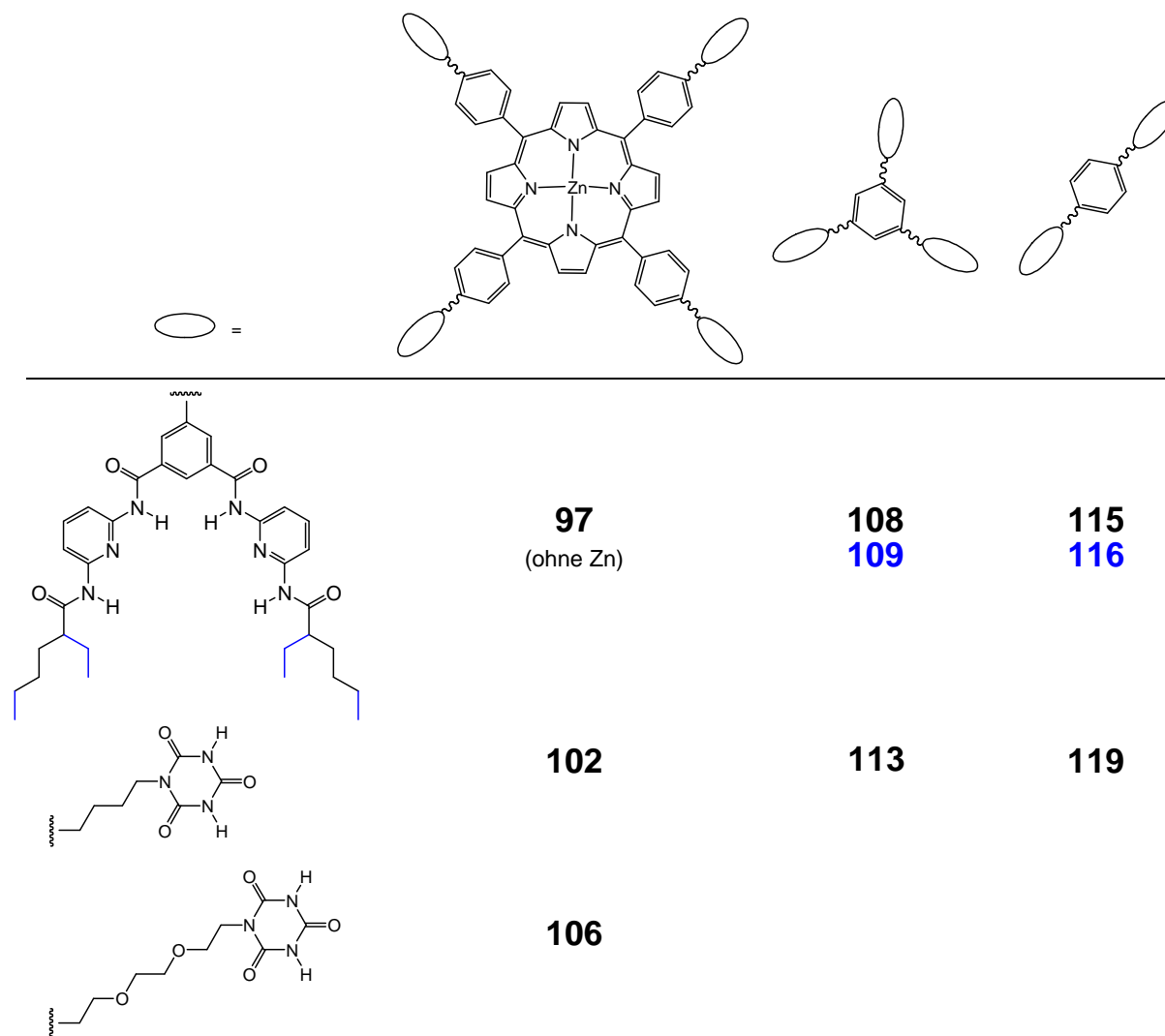
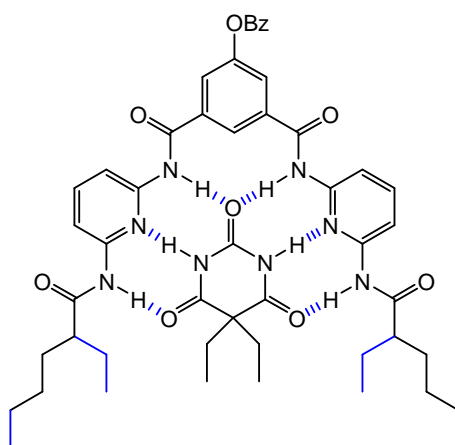


Abbildung 5.5: Schematische Darstellung der synthetisierten Kernbausteine.

Die Löslichkeit der Hamilton-Rezeptor-Kerne konnte durch den Einsatz des Hamilton-Rezeptors **64** mit verzweigten Acylresten verbessert werden. Bei der Synthese der Isocyanursäure-Kerne ergaben sich durch die eingeschränkte Löslichkeit von Produkt und Edukt zum Teil Schwierigkeiten, die überschüssige Isocyanursäure (**65**) abzutrennen.

Eine weitere Aufgabe war die Untersuchung von Wirt-Gast-Komplexen. In Zusammenarbeit mit ECKELMANN und KOBARG wurden die Assoziationskonstanten zwischen verschiedenen Hamilton-Rezeptoren und Barbitol **120** mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Titration, NMR-Diffusions-Spektroskopie und Isothermer Titartionskalorimetrie bestimmt. Die Ergebnisse sind Teil der eingereichten Publikation (Kapitel 3.3). Die

gemessenen Werte der synthetisierten Rezeptoren **61** und **62** lagen im Bereich von  $35 \cdot 10^3$  bis  $91 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ . Die Bindekonstanten der anderen vermessenen Rezeptoren nahmen ähnliche Werte an. Zwischen den einzelnen Methoden wäre zudem nur geringe Unterschiede in den erhaltenen Messwerten zu erkennen. Etwas geringere Assoziationskonstanten wurden für die Rezeptoren gemessen, die verzweigte Acylketten oder *ortho*-substituierte Isophthalsäuren beinhalten.



**61 / 62 · 120**

Abbildung 5.6: Untersuchte Komplexe aus den in dieser Arbeit synthetisierten Hamilton-Rezeptoren **61** und **62** mit Barbitol **120**.

Bei den Messungen der Assoziationskonstanten von 2:1-Komplexen ergaben sich Schwierigkeiten, die im Rahmen dieser Arbeit nicht gelöst werden konnten. Auf Grund der schlechten Löslichkeit konnten zu den 4:1-Komplexen nur erste NMR-Versuche durchgeführt werden. Zusätzlich wurden testweise Zink-Porphyrine mit axialen Liganden titriert. Die Assoziationskonstante von Tetraphenylporphyrin **127** mit Chinuclidin (**124**) war trotz Einsatz des konkurrierenden Lösungsmittels Dimethylsulfoxid um eine Größenordnung höher als mit Pyridin (**123**).

## 6. Ausblick

Nach der erfolgreichen Isolierung der Verzweigungseinheit **88** sollte der nächste Schritt darin bestehen, die Aufreinigung zu optimieren, so dass der Baustein in ausreichender Menge dargestellt werden kann. Dieser könnte im Anschluss mit dem Isocyanursäure-Porphyrin **106** einen 4:1-Komplex eingehen und so die erste Generation eines Dendrimers ausbilden (Abbildung 6.1).

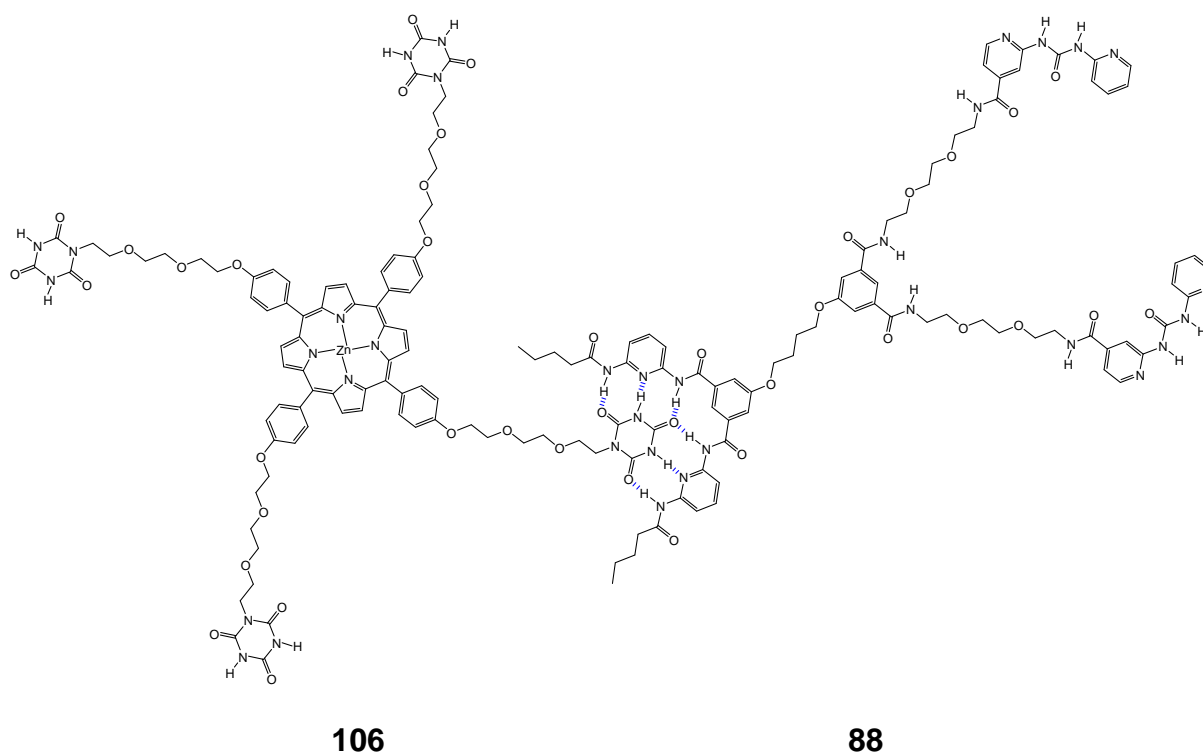


Abbildung 6.1: Die synthetisierten Kern- und Verzweigungsbausteine **106** und **88** könnten die erste Generation eines Dendrimers ausbilden. Zur Vereinfachung ist hier nur die Assoziation mit einer Verzweigungseinheit dargestellt.

Obwohl sich der Kern **106** nach Zugabe des Komplexpartners in Chloroform löst, wären löslichere Kerne wünschenswert. Zur Verbesserung der Löslichkeit der Isocyanursäure-Porphyrine könnten statt der Ethylenglycolketten verzweigte Spacer Einsatz finden oder das Porphyrin selbst mit löslichkeitsfördernden Substituenten versehen werden. Gleiches gilt für die dreifach und zweifach substituierten Isocyanursäure-Kerne.

Wenn die Synthese der ersten Generation des Dendrimers erfolgreich wäre, müsste für den weiteren Aufbau eine zweite Verzweigungseinheit zur Verfügung stehen. Diese sollte das zur ADDA-Erkennungsdomäne komplementäre Motiv DAAD **121** enthalten (Abbildung 6.2) sowie weitere Wasserstoffbrückenmuster, die orthogonal zu den bisher verwendeten Domänen sind. Hierzu würden sich Motive wie AAAA oder DDDD eignen, welche Gegenstand der aktuellen Forschung sind.<sup>[31,125]</sup>

Zusätzlich könnten entsprechende dendritische Strukturen mit den chloroform-löslichen dreifach und zweifach substituierten Kernbausteinen **109** und **116** aufgebaut werden.

Da sich das Hamilton-Porphyrin **97** nur in Lösungsmitteln wie *N,N*-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Tetrahydrofuran löst, eignet es sich nur bedingt für den Einsatz als Kernbaustein. Analog zu den Tri- und Diestern **109** und **116** könnte auch hier der Hamilton-Rezeptor **64** mit verzweigten Acylresten eine verbesserte Löslichkeit herbeiführen. Passend hierzu müsste dann eine Verzweigungseinheit synthetisiert werden, die das komplementäre ADA<sup>^</sup>ADA-Motiv enthält. Hierfür ist die Synthese neuer Isocyanursäurederivate nötig, die zum einen eine funktionelle Gruppe für die Verknüpfung mit Erkennungsdomänen enthalten und zum anderen gut in Chloroform oder Dichlormethan löslich sind.

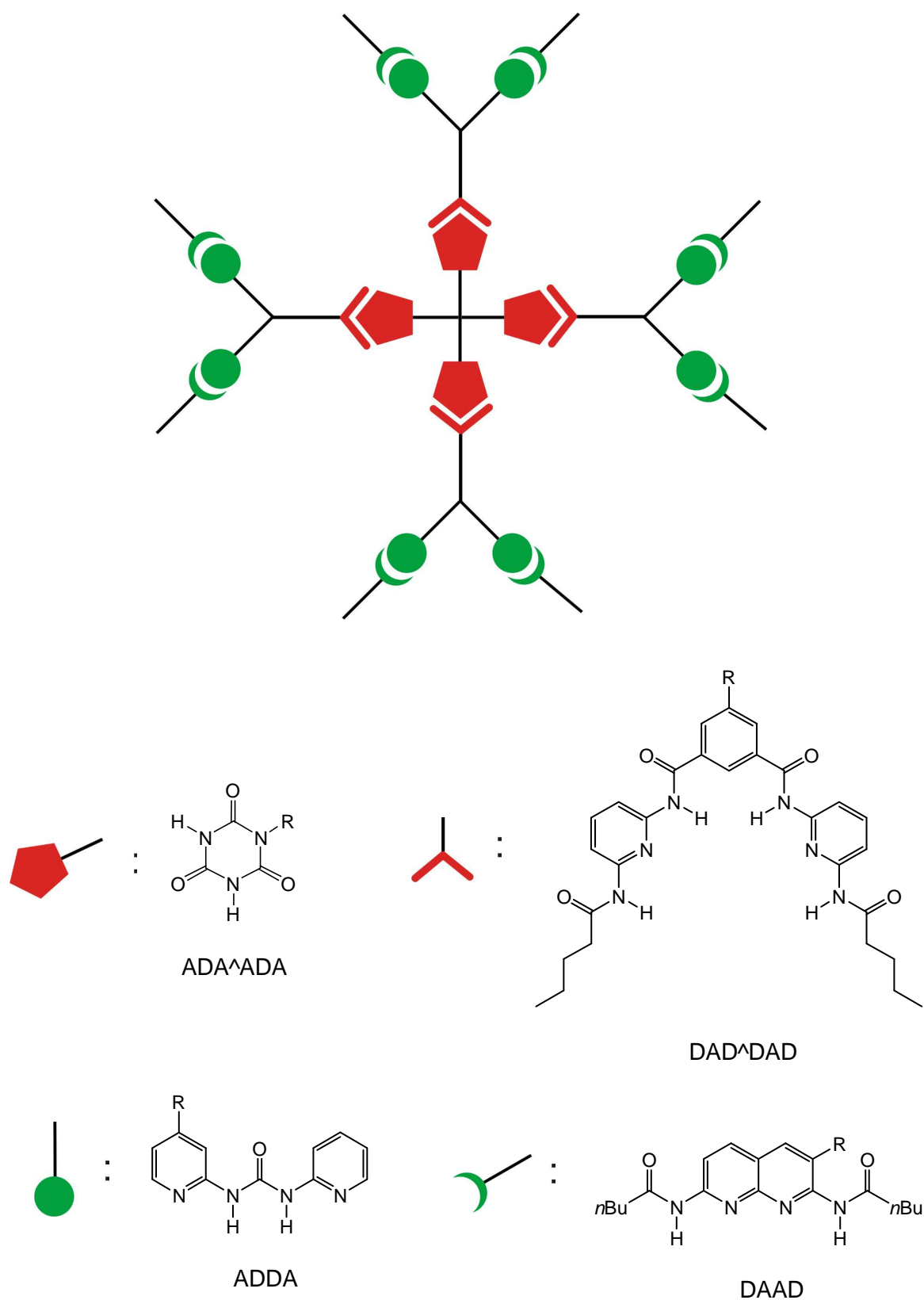


Abbildung 6.2: Schematische Darstellung des möglichen Dendrimeraufbaus aus dem Isocyanursäure-Porphyrin **106** und der Verzweigungseinheit **88**. Für die nächste Generation müsste die Assoziation der DAAD-Erkennungsdomänen erfolgen, als Teil einer zweiten Verzweigungseinheit.

Zusätzlich zu den beschriebenen Reaktionen könnten neue Verzweigungseinheiten über alternative Wege aufgebaut werden. Denkbar wäre der Einsatz der Kreuzmetathese oder der palladiumkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition (Click-Chemie). Für die Kreuzmetathese wurde in dieser Arbeit der Hamilton-Rezeptor **78** synthetisiert, der mit einer entsprechend funktionalisierten (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit umgesetzt werden könnte. Auch Barbitursäuren mit endständigen Doppelbindungen sind in der Literatur bekannt.<sup>[126]</sup> Für die Click-Chemie notwendige Bausteine mit Dreifachbindung könnten über die mit einem Alkin funktionalisierte Isophthalsäure aufgebaut werden. Die ersten Syntheseschritte bis zur freien Säure wurde bereits testweise nach einem literaturbekannten Reaktionsweg erfolgreich durchgeführt.<sup>[127]</sup> Nach der Überführung in das Säurechlorid **128** könnte die Synthese zu einem Hamilton-Rezeptor oder einer (ADDA)<sub>2</sub>-Einheit mit endständiger Dreifachbindung erfolgen. Nach Umsetzung mit einem Azid-Baustein könnte anschließend eine Verzweigungseinheit aufgebaut werden. Hamilton-Rezeptoren mit Dreifachbindungen wurden beispielsweise erfolgreich über Click-Chemie mit Blockcopolymeren verbunden.<sup>[128]</sup>

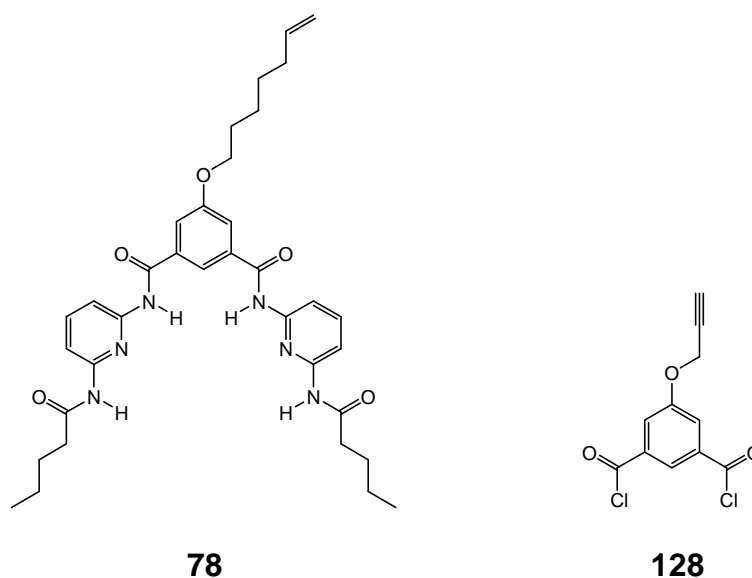


Abbildung 6.3: Bausteine für den Aufbau einer Verzweigungseinheit über Kreuzmetathese (links) und Click-Chemie (rechts).





# **EXPERIMENTELLER TEIL**



---

## 7. Hinweise zum experimentellen Teil

### 7.1 Geräte

#### 7.1.1 IR-Spektroskopie

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

Spectrum 100 FT-IR-Spektrometer, Fa. Perkin-Elmer.

MKII Golden Gate™ Single Reflection ATR System, Fa. Specac.

#### 7.1.2 Schmelzpunktsbestimmung

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

#### 7.1.3 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektrometer stammen von der Firma Bruker.

FT-NMR-Spektrometer AC 200 (<sup>1</sup>H: 200 MHz, <sup>13</sup>C: 50 MHz)

FT-NMR-Spektrometer ARX 300 (<sup>1</sup>H: 300 MHz, <sup>13</sup>C: 75 MHz)

FT-NMR-Spektrometer DRX 500 (<sup>1</sup>H: 500 MHz, <sup>13</sup>C: 125 MHz)

FT-NMR-Spektrometer Avance 600 (<sup>1</sup>H: 600 MHz, <sup>13</sup>C: 150 MHz)

Bei Messungen in Deuteriochloroform diene Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard. Bei Messungen in Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub>, Methanol-d<sub>4</sub>, *N,N*-Dimethylformamid-d<sub>7</sub>, Tetrahydrofuran-d<sub>8</sub> oder Aceton-d<sub>6</sub> wurde das Signal des nicht vollständig deuterierten Lösungsmittels als Referenz verwendet.

Für die Diffusionsmessungen am FT-NMR-Spektrometer Avance 600 wurde ein Tripleresonanz Cryo-Probenkopf mit einem maximalen z-Gradienten von 5.67 G/mm verwendet.

#### 7.1.4 Massenspektrometrie

Massenspektrometer MAT 8230, Fa. Finnigan.

Massenspektrometer MAT 8200, Fa. Finnigan.

Mariner ESI-TOF-Massenspektrometer 5280, Fa. Applied Biosystems.

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

#### 7.1.5 Elementaranalysen

Euro-EA, Elemental Analyzer, Fa. EuroVector.

Die Elementaranalysen wurden am Institut für Anorganische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel gemessen.

#### 7.1.6 Gel-Permeations-Chromatographie

Pumpe und Controller: 600 E Multisolvant Delivery System, Fa. Waters<sup>TM</sup>.

Detektor: 2487 Dual  $\lambda$  Absorbance Detektor, Fa. Waters<sup>TM</sup>.

Die Chromatographien wurden an einer HPLC-Apparatur mit GPC-Säulen der Firma MZ-Analysentechnik durchgeführt:

*N,N*-Dimethylformamid: MZ-Gel *SDplus*, 500 Å, 10  $\mu$ m.

Tetrahydrofuran: MZ-Gel *SDplus*, 100 Å, 10  $\mu$ m.

Chloroform: MZ-Gel *SDplus*, 500 Å, 5  $\mu$ m.

#### 7.1.7 Isotherme Titrationskalorimetrie

VP-ITC-Mikrokalorimeter, Fa. MicroCal.

#### 7.1.8 Flash-Aufreinigungssystem

Isolera One<sup>TM</sup> Flash Purification System, Fa. Biotage.

Säulen: Biotage SNAP Cartridge, KP-Sil (10g, 25g).

## 7.2 Chemikalien

Folgende Chemikalien wurden käuflich erworben und, wenn nicht anders erwähnt, ohne weitere Vorbehandlung eingesetzt.

2-(2-Aminoethoxy)-ethanol	Fa. Acros, 98 %
2-Aminoisonicotinsäure	Fa. Apollo Scientific
3-Aminopropanol	Fa. Acros, 99 %
O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium Hexafluorophosphat	Fa. Fluka, 98 %
Benzaldehyd	Fa. Merck, 98 %
Benzoylchlorid	Fa. Merck, 99 %
Biuret	Fa. Alpha Aeser, 97 %
7-Bromhept-1-en	Fa. Aldrich 97+ %
3-Brom-1-propanol	Fa. Acros, 95 %
<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid	Fa. Fluka, 95 %
<i>tert</i> -Butyldiphenylsilylchlorid	Fa. Acros 98 %
1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan	Fa. Fluka, 98 %
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	Fa. Fluka, 98 %
1,4-Dibrombutan	Fa. Fluka, 98 %
1,10-Dibromdecan	Fa. Acros, 97 %
2,3-Dicyano-5,6-dichloroparabenzochinon	Fa. Acros, 98 %
Diethylcarbonat	Fa. Merck, 99 %
Diethylenglycol	Fa. Fluka, >99 %
3,5-Dihydroxybenzoesäure	Fa. Fluka, 97 %
3,5-Dihydroxybenzylalkohol	Fa. Acros, 98 %
<i>N,N</i> -Diisopropylazodicarboxylat	Fa. Fluka, >94 % techn.

---

<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	Fa. Fluka, 98 %
Diphenylphosphorylazid	Fa. Fluka, 97 %
Essigsäure	Fa. Merck, 100 %
4-Formylbenzoesäure	Fa. Fluka, 95 %
4-Formylbenzoesäuremethylester	Fa. Fluka, >90 %
Hydrochinon	Fa. Merck, 99.5 %
4-Hydroxybenzaldehyd	Fa. Fluka, 98 %
5-Hydroxyisophthalsäure	Fa. Merck
Imidazol	Fa. Fluka, 99.5 %
Isocyanursäure	Fa. Aldrich, 98%
Isonicotinsäure	Fa. Fluka, 99 %
Kaliumcarbonat	Fa. Fluka, >99 %
Kaliumhydrogensulfat	Laborbestand
Kaliumhydroxid	Fa. Merck, techn.
Kaliumiodid	Fa. Merck, >99 %
Natrium	Fa. Merck, >99 %
Natriumchlorid	Fa. Acros, p. a.
Natriumhydrogencarbonat	Fa. Fluka, 99%
Natriumhydroxid	Fa. Merck, reinst
Nitrobenzol	Fa. Merck, 99 %
Oxalylchlorid	Fa. Fluka, 98 %
Phloroglucin	Fa. Acros, 99 %
Phosphortribromid	Fa. Merck, 97 %
1,3-Propandiol	Fa. Fluka, 99 %
Pyridin-2-carbonsäure	Fa. Merck, 98 %
Pyrrol	Fa. Fluka, 97 %
Salpetersäure	Fa. Merck, 65 %

---

Salzsäure	Fa. Merck, 32 %
Schwefelsäure	Fa. Merck, 95-98 %,
Terephthalsäurechlorid	Fa. ABCR, 99 %
Thionylchlorid	Fa. Fluka, 99 %
Toluol-4-sulfonsäurechlorid	Fa. Merck, 98 %
Triethylenglycol	Fa. Acros, 99 %
Trifluoressigsäure	Fa. Riedel-de Haën, 98 %
Trimesinsäurechlorid	Fa. ABCR, 98 %
Trimethylsilylchlorid	Fa. Fluka, 97 %
Triphenylphosphin	Fa. Aldrich, 99 %
Zinkacetat-Dihydrat	Fa. Aldrich, 99 %

#### 6.4 Lösungsmittel

Die Lösungsmittel wurden über dem angegebenen Trocknungsmittel getrocknet oder wie vom Hersteller bezogen eingesetzt.

Aceton	destilliert	Fa. Biesterfeld, techn.
Benzol		Fa. Alpha Aeser, 99.8 %
Chloroform	destilliert	Fa. Biesterfeld, reinst
Cyclohexan	destilliert	Fa. Biesterfeld, reinst
Dichlormethan	Calciumhydrid	Fa. Biesterfeld, reinst
<i>N,N</i> -Dimethylformamid		Fa. Fluka, > 99.5 %
Diethylether	destilliert	Fa. Biesterfeld, 99 %
1,4-Dioxan	destilliert	Fa. Baker, reinst
Essigsäureethylester	destilliert	Fa. Biesterfeld, techn.
Ethanol	destilliert	Fa. Walther, reinst
Methanol	destilliert	Fa. Merck

---

<i>n</i> -Pentan	destilliert	Fa. Biesterfeld, techn.
Petrolether, 60-90 °C	destilliert	Laborbestand
Pyridin	Kaliumhydroxid	Fa. Acros Organics, 99 %
Tetrahydrofuran	Lithiumaluminiumhydrid	Fa. Merck, reinst
Triethylamin	Kaliumhydroxid	Fa. Merck, 99 %
Toluol	Natrium	Fa. Biesterfeld, techn.
Xylol	destilliert	Fa. Biesterfeld, techn.

### 6.5 Absorbentien für Chromatographie und Filtration

Kieselgel	Fa. Macherey-Nagel, Korngröße 0.04-0.063 mm.
DC-Aluminiumfolien	Fa. Merck, Kieselgel 60 F254.

### 6.6 Trockenmittel

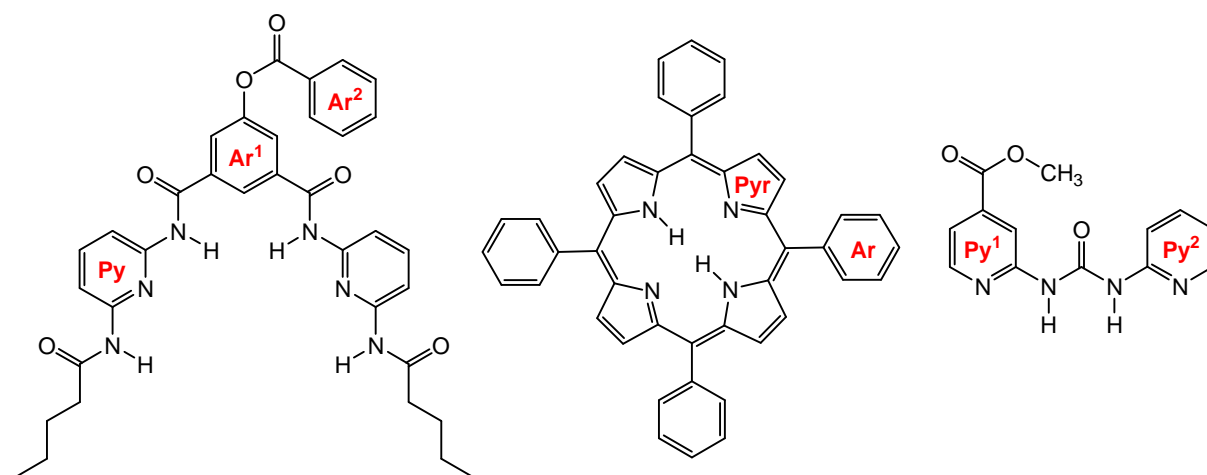
Magnesiumsulfat	Fa. Riedel-de Haën, reinst
Natriumsulfat	Fa. Merck, reinst



## 8. Synthesen

### 8.1 Allgemeine Anmerkungen

Bei literaturbekannten Verbindungen wurde in der Regel nur ein  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum zur Identifizierung der Verbindung aufgenommen. Neue Substanzen wurden mittels Schmelzpunkt,  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie, Massenspektrometrie und Infrarotspektroskopie charakterisiert. Von wichtigen Bausteinen wurde meist zusätzlich eine Elementaranalyse durchgeführt. Neben den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden zur weiteren Strukturaufklärung zweidimensionale Messmethoden (COSY, HMBC, HSQC) und DEPT\_135 herangezogen. Für die Zuordnung der Signale wurden, wenn nicht anders erwähnt, folgende Bezeichnungen verwendet:

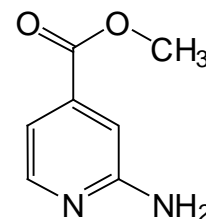


In den Elementaranalysen mancher Verbindungen waren Lösungsmittelmoleküle enthalten, die dementsprechend berücksichtigt wurden. Vor allem Wassermoleküle werden an den Erkennungsdomänen gut über Wasserstoffbrückenbindungen gebunden und können nicht immer vollständig i. Vak. entfernt werden. Bei Verbindungen mit einem hohen Prozentsatz an Stickstoffatomen war der gefundene Wert zum Teil niedriger als der berechnete. Vor allem bei den Molekülen mit Isocyanursäureeinheiten war dies zu beobachten. Da auch die Elementaranalyse der käuflich erworbenen Isocyanursäure einen um 0.73 Prozentpunkte niedrigeren Stickstoffwert zeigte, sind die Abweichungen vermutlich auf den verwendeten Standard zurückzuführen, der z. T. einen niedrigeren Stickstoffanteil besaß als die gemessene Probe. Dadurch kann es zu Abweichungen bei der Anpassung an die Kalibrierungsgerade kommen (Extrapolation).

## 8.2 ADDA-Erkennungsdomäne

### 8.2.1 2-Aminoisonicotinsäuremethylester (2)

In 70.0 mL Methanol wurden 1.00 g (7.24 mmol) 2-Aminoisonicotinsäure (1) suspendiert, mit 10.0 mL konz. Schwefelsäure versetzt und 72 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemp. gebracht und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Dann wurden 30 mL Wasser hinzugegeben und die wässr. Phase dreimal mit 60 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und man erhielt einen gelben Feststoff.

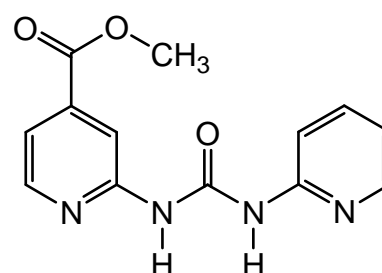


**Ausb.:** 942 mg (86 %, Lit.<sup>[65]</sup>: 67 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.19 (dd, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, <sup>5</sup>J = 0.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.17 (dd, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 1 H, 5-H), 7.07 (dd, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, <sup>5</sup>J = 0.9 Hz, 1 H, 3-H), 4.66 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>) ppm.

### 8.2.2 N-(4-Methoxycarbonylpyrid-2-yl)-N'-(pyrid-2-yl)-harnstoff (5)

In 24.0 mL wasserfreiem Benzol wurden 835 mg (5.48 mmol) 2-Aminoisonicotinsäuremethylester (2), 668 mg (2.56 mmol) Pyridin-2-carbonsäure (3), 751  $\mu$ L (5.39 mmol) Triethylamin und 1.17 mL (5.43 mmol) Diphenylphosphorylazid (4) suspendiert und für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Chloroform gewaschen.



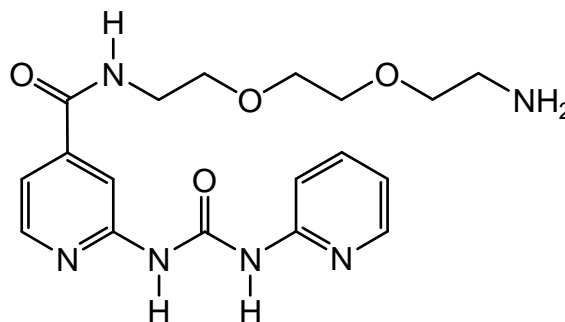
**Ausb.:** 935 mg (62 %, Lit.<sup>[65]</sup>: 56 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10.2 (br. s, 2 H, NH), 8.49 (d, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1 H, Py<sup>1</sup>-6-H), 8.38 (br. s, 1 H, Py<sup>1</sup>-3-H), 8.31 (ddd, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, <sup>5</sup>J = 0.9 Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-6-H), 7.79 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-4-H), 7.66 (br.

s, 1 H, Py<sup>2</sup>-3-*H*), 7.49 (dd, <sup>3</sup>*J* = 5.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, 1 H, Py<sup>1</sup>-5-*H*), 7.07 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-5-*H*), 3.91 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

### 8.2.3 *N*-(4-[*N*-(8-Amino-3,6-dioxaoctyl)-aminocarbonyl]-pyrid-2-yl)-*N'*-(pyrid-2-yl)-harnstoff (7)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.02 g (3.77 mmol) *N*-(4-Methoxycarbonylpyrid-2-yl)-*N'*-(pyrid-2-yl)-harnstoff (5) und 11.7 mL (80.0 mmol) 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan (6) in 150 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. Die Suspension wurde



kurz unter Rückfluss erhitzt, bis eine klare Lösung vorlag. Dann wurde die Reaktionsmischung 24 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 100 mL Chloroform aufgenommen und zweimal mit 100 mL Wasser gewaschen. Die wässr. Phase wurde mit 50.0 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit 10.0 mL Diethylether digeriert. Nach dem Filtrieren und Trocknen erhielt man einen gelben Feststoff.

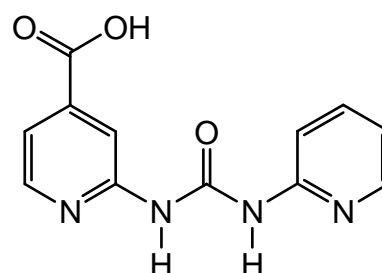
**Ausb.:** 1.24 g (85 %, Lit.<sup>[74]</sup>: 85 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 10.34 (br. s, 2 H, NHCONH), 8.80 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, 1 H, CONH), 8.40 (dd, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, <sup>5</sup>*J* = 0.7 Hz, 1 H, Py<sup>1</sup>-*H*-6), 8.30 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.9 Hz, <sup>5</sup>*J* = 0.9 Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-*H*-6), 8.16 (br. s, 1 H, Py<sup>1</sup>-*H*-3), 7.79 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.9 Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-*H*-4), 7.67 (br.d, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, Py<sup>2</sup>-*H*-3), 7.39 (dd, <sup>3</sup>*J* = 5.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.5 Hz, 1 H, Py<sup>1</sup>-*H*-5), 7.06 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-*H*-5), 3.50 - 3.47 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.35 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ppm.

Die Signale der NH<sub>2</sub>-Protonen waren im Spektrum nicht zu erkennen.

### 8.2.4 *N*-(4-Hydroxycarbonyl-pyrid-2-yl)-*N'*-(pyrid-2-yl)-harnstoff (8)

In 24.0 mL Methanol wurden 150 mg (2.69 mmol) Kaliumhydroxid gelöst. Anschließend wurden 233 mg (862  $\mu$ mol) *N*-(4-Methoxycarbonylpyrid-2-yl)-*N'*-(pyrid-2-yl)-harnstoff (5) dazugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h unter Rückfluss erhitzt.



Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure auf pH 5 gebracht. Der ausgefallene orangene Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet.

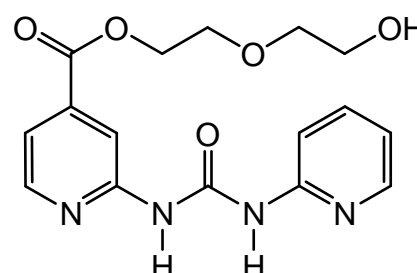
**Ausb.:** 220 mg (99%, Lit.<sup>[67]</sup>: 62 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10.9 (br. s, 1 H, NH), 10.4 (br. s, 1 H, NH), 8.46 (d, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1 H, Py<sup>1</sup>-6-H), 8.33 (br. s, 1 H, Py<sup>1</sup>-3-H), 8.31 (dd, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-6-H), 7.80 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-4-H), 7.66 (br. s, 1 H, Py<sup>2</sup>-3-H), 7.47 (dd, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 1 H, Py<sup>1</sup>-5-H), 7.08 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-5-H) ppm.

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3441 (N-H Valenz, O-H Valenz), 2900 (aliph. C-H Valenz), 1708 (C=O Valenz), 1577 (Ringschw.) cm<sup>-1</sup>.

### 8.2.5 *N*-(4-[5-Hydroxy-3-oxapentoxycarbonyl]-pyrid-2-yl)-*N'*-(pyrid-2-yl)-harnstoff (10)

Unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre wurden 366  $\mu$ L (3.87 mmol) Diethylenglycol (9), 44.1 mg (116  $\mu$ mol) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium Hexafluorophosphat und 41.0  $\mu$ L (193  $\mu$ mol) Diisopropylethylamin in 5.00 mL



wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Anschließend wurden 20.0 mg (77.4  $\mu$ mol) *N*-(4-Carboxylpyrid-2-yl)-*N'*-(pyrid-2-yl)-harnstoff (8) in 5.00 mL wasserfreiem *N,N*-

Dimethylformamid hinzugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 40.0 mL Dichlormethan gelöst. Dann wurde mit je 20.0 mL 5 proz. Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Essigsäureethylester / Cyclohexan 9:1,  $R_f = 0.11$ ), und man erhielt einen gelben Feststoff.

**Ausb.:** 6 mg (22 %, Lit.<sup>[67]</sup>: 22 %).

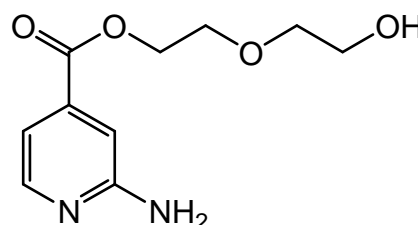
**Schmp.:** 104 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 8.72$  (d,  $^3J = 4.5$  Hz, 1 H, Py<sup>1</sup>-6-H), 8.45-8.30 (m, 2 H, Py<sup>1</sup>-3-H, Py<sup>2</sup>-6-H), 7.65 (m, 1 H, Py<sup>2</sup>-4-H), 7.50 (dd,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-3-H), 7.41 (d,  $^3J = 4.5$  Hz, 1 H, Py<sup>1</sup>-5-H), 6.97 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-5-H), 4.80 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2 H, COOCH<sub>2</sub>), 4.50 (t,  $^3J = 7.7$  Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.91-3.60 (m, 4 H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

### 8.2.6 2-Aminoisonicotinsäure-(5-hydroxy-3-oxapentyl)-ester (13)

#### Variante A

In 45.0 mL (474 mmol) Diethylenglycol (9) wurden 300 mg (2.16 mol) 2-Aminoisonicotinsäure (1) dispergiert und mit 4.50 mL konz. Schwefelsäure versetzt. Der Ansatz wurde für 5 h bei 90 °C erhitzt und anschließend auf Eis gegeben. Es wurde mit



Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan / Ethanol 10:1,  $R_f = 0.21$ ) und man erhielt ein viskoses, gelbes Öl.

**Ausb.:** 229 mg (47 %).

*Variante B*

In 30.0 mL wasserfreiem Dichlormethan wurden 300 mg (2.16 mmol) 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) und 2.04 mL (21.6 mmol) Diethylenglycol (**9**) dispergiert. Nach Zugabe von 3.00 mL konz. Schwefelsäure wurde der Ansatz 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde mit wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und die Phasen wurden getrennt. Die wässr. Phase wurde zweimal mit 10.0 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Ethanol 4:1,  $R_f = 0.59$ ) gereinigt, und man erhielt ein viskoses gelbes Öl.

**Ausb.:** 314 mg (64 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.17$  (dd,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^5J = 0.8$  Hz, 1 H, Py-*H*-6), 7.17 (dd,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1 H, Py-*H*-5), 7.07 (t,  $^4J = 1.4$  Hz,  $^5J = 0.8$  Hz, 1 H, Py-*H*-3), 4.69 (br. s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 4.49-4.47 (m, 2 H,  $\text{COOCH}_2$ ), 3.84-3.82 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.77-3.62 (m, 4 H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.49 (br. s, 1 H, *OH*) ppm.

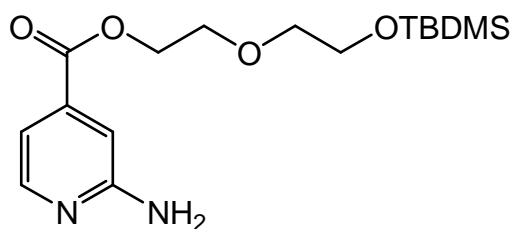
**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 165.4$  (s, COO), 158.9 (s, Py-C- $\text{NH}_2$ ), 148.1 (d, Py-C-6), 139.5 (s, Py-C-4), 112.6 (d, Py-C-5), 108.9 (d, Py-C-3), 72.5 (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 68.9 (t,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$ ), 64.6 (t,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$ ), 61.7 (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) ppm.

**MS (ESI):**  $m/z = 227$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3342$  (N-H Valenz, O-H Valenz), 2871 (arom. C-H Valenz), 1725 (C=O Valenz), 1631 (C=O Valenz), 1561 (Ringschw.), 1442 ( $\text{CH}_2$  Deform.), 1241  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.2.7 2-Aminoisonicotinsäure-(5-*tert*-butyldimethylsiloxy-3-oxapentyl)-ester (14)**

In 10.0 mL wasserfreiem Dichlormethan wurden 100 mg (442  $\mu$ mol) 2-Aminoisonicotinsäure-(5-hydroxy-3-oxapentyl)-ester (**13**) und 181 mg (2.66 mmol) Imidazol gelöst. Im Stickstoffstrom wurden 68.0 mg (456  $\mu$ mol)



*tert*-Butyldimethylsilylchlorid unter Eiskühlung hinzugegeben und die Reaktionsmischung 18 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurden 20.0 mL Wasser hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde zweimal mit je 20.0 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden zweimal mit je 20.0 mL ges. Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Nach der Reinigung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Ethanol 10:1,  $R_f = 0.60$ ) erhielt man das Produkt als gelbes Öl.

**Ausb.:** 53 mg (35 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.17$  (dd,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^5J = 0.8$  Hz, 1 H, Py-*H*-6), 7.19 (dd,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1 H, Py-*H*-5), 7.09 (t,  $^4J = 1.4$  Hz,  $^5J = 0.8$  Hz, 1 H, Py-*H*-3), 4.64 (br. s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 4.47-4.45 (m, 2 H,  $\text{COOCH}_2$ ), 3.83-3.81 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$  OTBDMS), 3.79-3.55 (m, 4 H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$ ), 0.91 (s, 9 H,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.07 (s, 6 H,  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 165.4$  (s, COO), 158.9 (s, Py-C- $\text{NH}_2$ ), 148.9 (d, Py-C-6), 139.5 (s, Py-C-4), 113.1 (d, Py-C-5), 108.4 (d, Py-C-3), 72.8 (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 69.1 (t,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$ ), 64.7 (t,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$ ), 61.5 (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 25.9 (q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) 18.3 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.26 (q,  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 283 (7) / 284 (2) [ $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ ] $^{++}$ , 165 (100)

[ $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$ ] $^{++}$ .

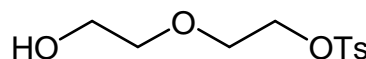
**MS (CI, Isobutan):**  $m/z$  (%) = 341 (100) / 342 (25) [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ , 167 (68)

[ $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}$ ] $^{++}$ .

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3425 (N-H Valenz), 3167 (N-H Valenz), 2927 (arom. C-H Valenz), 2854 (aliph. C-H Valenz), 1711 (C=O Valenz), 1639 (C=O Valenz), 1558 (Ringschw.), 1444 (CH<sub>2</sub> Deform.), 1301 (N-H Deform.), 1256 cm<sup>-1</sup>.

### 8.2.8 4-Methylbenzolsulfonsäure-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-ester (18)

In 50.0 mL Dichlormethan wurden 4.24 g (40.0 mmol) Diethylenglycol (**9**) und 2.79 mL (20.0 mmol) Triethylamin gelöst. Anschließend wurden 1.91 g (10.0 mmol) Toluol-4-sulfonsäurechlorid hinzugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde mit 1 M Kaliumhydrogensulfatlösung und 5 proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen des Rohprodukts wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol 19:1, *R<sub>f</sub>* = 0.19) und es entstand eine farblose, viskose Flüssigkeit.

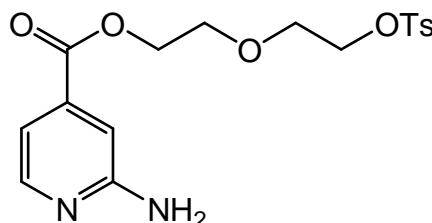


**Ausb.:** 1.15 g (11 %, Lit.<sup>[129]</sup>: 74 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.81 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 7.35 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 4.22-4.18 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OTs), 3.72-3.65 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.57-3.51 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 2.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.86 (s, 1 H, OH) ppm.

### 8.2.9 2-Aminoisonicotinsäure-[5-(4-methylphenyloxy)-3-oxapentoxy]-ester (19)

In 45.0 mL Dichlormethan wurden 1.50 g (10.8 mmol) 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) und 1.16 g (4.46 mmol) 4-Methylbenzolsulfonsäure-[2-(2-hydroxy-ethoxy)ethyl]-ester (**18**) gelöst. Nach Zugabe von 3.00 mL konz. Schwefelsäure wurde der Ansatz 24 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Der Feststoff wurde abfiltriert und anschließend die Phasen getrennt. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat





getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan / Methanol 19:1,  $R_f = 0.25$ ), und man erhielt einen gelben öligen Feststoff.

**Ausb.:** 618 mg (36 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.01$  (d,  $^3J = 5.8$  Hz, 1 H, Py-*H*-6), 7.78 (d,  $^3J = 8.3$  Hz, 2 H, Ar-*H*-3,5), 7.40-7.31 (m, 3 H, Py-*H*-3, Ar-*H*-2,6), 7.19 (dd,  $^3J = 5.8$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 1 H, Py-*H*-5), 6.06 (br. s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 4.42 ( $m_c$ , 2 H,  $\text{COOCH}_2$ ), 4.18 ( $m_c$ , 2 H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.81-3.74 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{OTs}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$ ), 2.44 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

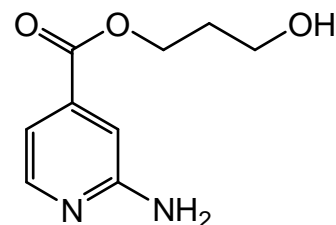
**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 163.8$  (s, C=O), 156.8 (s, Py-C- $\text{NH}_2$ ), 145.1 (d, Py-C-6), 141.7 (s, Py-C-4), 140.3 (s, Ar-C-4), 132.6 (s, Ar-C-1), 129.9 (d, Ar-C-3,5), 127.9 (d, Ar-C-2,6), 111.6 (d, Py-C-5), 108.8 (d, Py-C-3), 72.4 (t,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$ ), 69.2 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$ ), 68.7 (t,  $\text{CH}_2\text{OTs}$ ), 64.3 (t,  $\text{COOCH}_2$ ), 21.2 (q,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 380 (100) [ $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ] $^+$ , 199 (51) [ $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{S}$ ] $^+$ .

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3290$  (N-H Valenz), 2956 (arom. C-H Valenz), 2872 (aliph. C-H Valenz), 1668 (C=O Valenz), 1584 (Ringschw.), 1441 ( $\text{CH}_2$  Deform.)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 8.2.10 2-Aminoisonicotinsäure-3-(hydroxypropyl)-ester (**22**)

In 45 mL wasserfreiem Dichlormethan wurden 500 mg (3.62 mmol) 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) gelöst und mit 2.60 mL (36.2 mmol) 1,3-Propandiol (**21**) und 1.50 mL konz. Schwefelsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss erhitzt.



Anschließend wurde mit 50 mL ges., wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, die org. Phase abgetrennt und die wässr. Phase dreimal mit je 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat

getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der erhaltene leicht gelbliche Feststoff wurde in Wasser suspendiert, abfiltriert, i. Vak. getrocknet, und man erhielt einen weißen Feststoff.

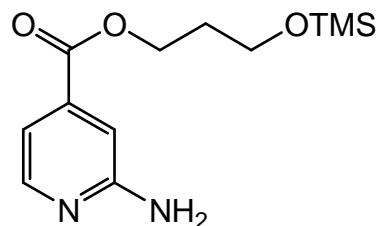
**Ausb.:** 100 mg (14%).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.16 (d, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 1 H, Py-H-6), 7.16 (d, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 1 H, Py-H-5), 7.08 (s, 1 H, Py-H-3), 4.50 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.49 (t, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2 H, COOCH<sub>2</sub>), 3.79 (t, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 2.10-1.89 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) ppm.

Das Signal des OH-Protons war im Spektrum nicht zu erkennen.

### 8.2.11 2-Aminoisonicotinsäure-3-(trimethylsilyloxypropyl)-ester (**23**)

In 15.0 mL Tetrahydrofuran wurden 100 mg (510  $\mu$ mol) 2-Aminoisonicotinsäure-3-(hydroxypropyl)-ester (**22**) und 200  $\mu$ L (1.20 mmol) Triethylamin gelöst. Zu dem Reaktionsgemisch wurde unter Stickstoffatmosphäre 200  $\mu$ L (0.5 mmol) Trimethylsilylchlorid bei 0 °C getropft.



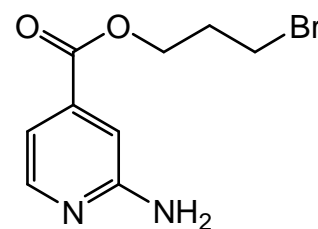
Anschließend wurde 24 h bei 0 - 20 °C gerührt, 15.0 mL Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 20.0 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden dreimal mit je 30.0 mL Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Essigester 1:1,  $R_f$  = 0.21) und man erhielt einen farblosen Feststoff.

**Ausb.:** 132 mg (88%).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.18 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1 H, Py-H-6), 7.17 (d, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1 H, Py-H-5), 7.08 (s, 1 H, Py-H-3), 4.50 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.40 (t, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 2 H, COOCH<sub>2</sub>), 3.73 (t, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OTMS), 2.10-1.70 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTMS), 0.15-0.08 (m, 9 H, SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**8.2.12 2-Aminoisonicotinsäure-(3-brompropyl)-ester (25)**

In 90 mL wasserfreiem Dichlormethan wurden 1.00 g (7.20 mmol) 2-Aminoisonicotinsäure (**1**) gelöst. Anschließend wurden 3.14 mL (35.5 mmol) 3-Brom-1-propanol (**11**) und 3 mL konz. Schwefelsäure zugegeben und die Reaktionsmischung 24 h unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss



erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Dann wurde filtriert, mit Wasser gewaschen, und man erhielt einen hellbraunen Feststoff.

**Ausb.:** 712 mg (38%).

**Schmp.:** 124 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.06 (d, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1 H, Py-H-6), 6.97 (br. s, 1 H, Py-H-3), 6.91 (dd, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1 H, Py-H-5), 6.29 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.35 (t, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 2 H, COOCH<sub>2</sub>), 3.65 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Br), 2.24 (quint, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2 H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 174.6 (s, COOH), 169.9 (s, Py-C-NH<sub>2</sub>), 158.4 (d, Py-C-6), 147.2 (s, Py-C-4), 119.5 (d, Py-C-5), 116.9 (d, Py-C-3), 72.5 (t, OCH<sub>2</sub>), 40.6 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 40.4 (t, CH<sub>2</sub>Br) ppm.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 260 (78) / 258 (77) [M]<sup>+</sup>, 138 (41) [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 122 (46) [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**MS (CI, Isobutan):**  $m/z$  (%) = 261 (97) / 259 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

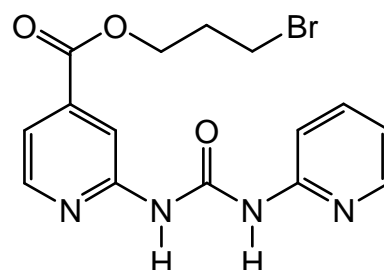
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3426 (N-H Valenz), 3310 (N-H Valenz), 3157 (arom. C-H Valenz), 2966 (aliph. C-H Valenz), 1711 (C=O Valenz), 1640 (Ringschw.), 1442 (CH<sub>2</sub> Deform.), 1252 (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse:**

C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (259.1)	ber.:	C 41.72	H 4.28	N 10.81
	gef.:	C 41.75	H 4.26	N 10.84

**8.2.13 N-[4-(3-Brompropyloxycarbonyl)-pyrid-2-yl]-N'-(pyrid-2-yl)-harnstoff (26)**

In 5 mL wasserfreiem Benzol wurden 200 mg (772  $\mu$ mol) 2-Aminoisonicotinsäure-(3-brompropyl)-ester (**25**) und 94.7 mg (343  $\mu$ mol) Pyridin-2-carbonsäure (**3**) dispergiert. Anschließend wurden 107  $\mu$ L (769  $\mu$ mol) Triethylamin und 166  $\mu$ L (770  $\mu$ mol)



Diphenylphosphorylazid (**4**) unter Stickstoffatmosphäre hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 24 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach der Reinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 2:3,  $R_f$  = 0.49) erhielt man einen beigen Feststoff.

**Ausb.:** 89 mg (30 %).

**Schmp.:** 146 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10.88 (br. s, 1 H, NH), 10.28 (br. s, 1 H, NH), 8.48 (d, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1 H, Py<sup>1</sup>-H-6), 8.36 (br. s, 1 H, Py<sup>1</sup>-H-3), 8.30 (ddd, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.7 Hz, <sup>5</sup>J = 0.7 Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-H-6), 7.79 (m, 1 H, Py<sup>2</sup>-H-4), 7.67 (br.d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-H-3), 7.52 (dd, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 1 H, Py<sup>1</sup>-H-5), 7.06 (ddd, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1 H, Py<sup>2</sup>-H-5), 4.43 (t, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 2 H, COOCH<sub>2</sub>), 3.67 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Br), 2.28 (quint, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 164.4 (s, COO), 153.2 (s, Py<sup>1</sup>-C-4), 152.2 (s, s, Py<sup>2</sup>-C-2, Py<sup>1</sup>-C-2), 151.7 (s, NHCONH), 148.7 (d, Py<sup>1</sup>-C-6), 147.2 (d, Py<sup>2</sup>-C-6), 138.9

(d, Py<sup>2</sup>-C-4), 118.2 (d, Py<sup>2</sup>-C-5), 117.0 (d, Py<sup>1</sup>-C-5), 112.4 (d, Py<sup>2</sup>-C-3), 111.6 (d, Py<sup>1</sup>-C-3), 63.5 (t, COOCH<sub>2</sub>), 31.1 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 30.8 (t, CH<sub>2</sub>Br) ppm.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 380 (11) / 378 (11) [M]<sup>++</sup>, 260 (69) / 258 (72) [C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 138 (34) [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**MS (CI, Isobutan):**  $m/z$  (%) = 381 (3) / 379 (3) [M+H]<sup>+</sup>, 361 (9) / 259 (19) [C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>++</sup>, 139 (4) [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>++</sup>.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2972 (arom. C-H Valenz), 1723 (C=O Valenz), 1686 (C=O Valenz), 1560 (Ringschw.), 1415 (CH<sub>2</sub> Deform.), 1229 (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

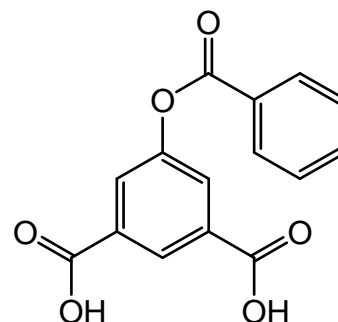
#### Elementaranalyse:

C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> (379.2)	ber.:	C 47.51	H 3.99	N 14.77
	gef.:	C 47.98	H 3.71	N 14.71

### 8.3 (ADDA)<sub>2</sub>-Bausteine

#### 8.3.1 5-(Benzoyloxy)isophthalsäure (37)

In 50 mL deion. Wasser wurden 6.93 g (37.5 mmol) 5-Hydroxyisophthalsäure (34) dispergiert und anschließend 4.60 g (115 mmol) Natriumhydroxid hinzugegeben. Zu dem Ansatz wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 4.28 mL (37.5 mmol) Benzoylchlorid in 25.0 mL Diethylether innerhalb von 2 h getropft. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei Raumtemp. gerührt und die org. Phase abgetrennt. Die wässr. Phase wurde mit 10 mL 2 N Salzsäure versetzt, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Dieser wurde abfiltriert und mit deion. Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde aus Aceton / Wasser 1:1 umkristallisiert, und man erhielt einen farblosen Feststoff.

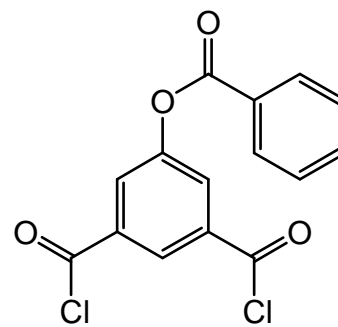


**Ausb.:** 5.37 g (50 %, Lit.<sup>[79]</sup>: 92 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  = 8.58 (t, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 1 H, Ar<sup>1</sup>-H-2), 8.24-8.20 (m, 2 H, Ar<sup>2</sup>-H-2,6), 8.03 (d, <sup>4</sup>J = 1.5 Hz, 2 H, Ar<sup>1</sup>-H-4,6), 7.72 (m, 2 H, Ar<sup>2</sup>-H-3,5), 7.58 (m, 1 H, Ar<sup>2</sup>-H-4) ppm.

**8.3.2 5-(Benzoyloxy)isophthalsäuredichlorid (38)***Variante A*

In 25 mL (259 mmol) Thionylchlorid wurden 2.00 g (7.00 mmol) 5-(Benzoyloxy)isophthalsäure (**37**) gelöst. Anschließend wurden 20  $\mu$ L *N,N*-Dimethylformamid hinzugegeben und die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde das restliche Thionylchlorid durch Destillation entfernt. Der Rückstand wurde aus Petrolether (60-90 °C) umkristallisiert und ein farbloser Feststoff wurde erhalten.



**Ausb.:** 413 mg (17 %, Lit.<sup>[79]</sup>: 19 %).

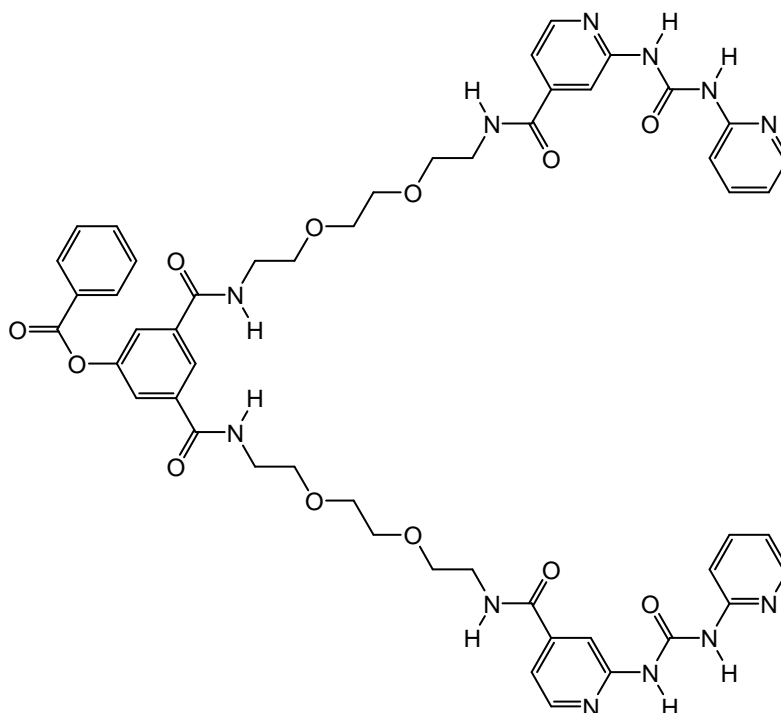
*Variante B*

Zu einer Suspension aus 2.00 g (7.00 mmol) 5-(Benzoyloxy)-isophthalsäure (**37**) in 25 mL wasserfreiem Toluol mit 3 Tropfen *N,N*-Dimethylformamid wurden 2.30 mL (280 mmol) Oxalylchlorid tropfenweise gegeben. Anschließend wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde der ausgefallene Feststoff durch Filtration abgetrennt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und nach Reinigung durch Kugelrohrdestillation bei 1 mbar und einer Temperatur von 290 °C wurde ein hellbrauner Feststoff erhalten.

**Ausb.:** 1.44 g (64 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.77 (t, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 1 H, Ar<sup>1</sup>-H-2), 8.30 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.6 Hz, 2 H, Ar<sup>1</sup>-H-4,6), 8.24-8.20 (m, 2 H, Ar<sup>2</sup>-H-2,6), 7.71 (m, 2 H, Ar<sup>2</sup>-H-3,5), 7.57 (m, 1 H, Ar<sup>2</sup>-H-4) ppm.

### 8.3.3 5-Benzoyloxy-*N,N'*-bis(8-[[2-(pyrid-2-yl-aminocarbonylamino)-pyrid-4-yl]-carbonylamino]-3,6-dioxaoctyl)-isophthalsäurediamid (40)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 500 mg (1.28 mmol) *N*-{4-[*N*-(8-Amino-3,6-dioxaoctyl)-aminocarbonyl]-pyrid-2-yl}-*N'*-(pyrid-2-yl)-harnstoff (**7**) und 556  $\mu$ L (3.99 mmol) wasserfreies Triethylamin in 50 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Dann wurden 207 mg (644  $\mu$ mol) 5-(Benzoyloxy)-isophthalsäuredichlorid (**38**) in 6 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran hinzuge tropft und der Ansatz 1 d bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform / Methanol 97:3, dann Chloroform / Methanol 3:1) gereinigt und man erhielt einen farblosen Feststoff.

**Ausb.:** 206 mg (31 %).

**Schmp.:** 134 °C.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 10.81 (br. s, 2 H, NHCONH)\*, 10.35 (br. s, 2 H, NHCONH)\*, 8.76 (t,  $^3J$  = 5.5 Hz, 2 H, PyCONH)#, 8.71 (t,  $^3J$  = 5.5 Hz, 2 H, Ar<sup>1</sup>CONH)#, 8.39 (d,  $^3J$  = 5.2 Hz, 2 H, Py<sup>1</sup>-H-6), 8.31-8.29 (m, 3 H, Py<sup>2</sup>-H-6, Ar<sup>1</sup>-H-2), 8.17-8.15 (m, 4 H, Py<sup>1</sup>-H-3, Ar<sup>2</sup>-H-2,6), 7.92 (d,  $^4J$  = 1.4 Hz, 2 H, Ar<sup>1</sup>-H-4,6), 7.79-



7.75 (m, 3 H, Py<sup>2</sup>-H-4, Ar<sup>2</sup>-H-4), 7.69-7.65 (br. s, 2 H, Py<sup>2</sup>-H-3), 7.63 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar<sup>2</sup>-H-3,5), 7.38 (dd, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 2 H, Py<sup>1</sup>-H-5), 7.05 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 2 H, Py<sup>2</sup>-H-5), 3.58-3.54 (m, 16 H, CH<sub>2</sub>O), 3.43 (m<sub>c</sub>, 8 H, CONHCH<sub>2</sub>) ppm.

\* Die Signale können vertauscht sein.

# Die Zuordnung erfolgte durch Vergleich mit den Signalen der entschützten Verbindung **41**.

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 164.9 (s, CONH), 164.5 (s, COAr<sup>2</sup>), 152.9 (s, Py<sup>1</sup>-C-2), 152.3 (s, Py<sup>2</sup>-C-2), 151.7 (s, NHCONH), 150.4 (s, Ar<sup>1</sup>-C-5), 147.9 (d, Py<sup>1</sup>-C-6), 147.2 (d, Py<sup>2</sup>-C-6), 144.0 (d, Py<sup>1</sup>-C-4), 138.5 (d, Ar<sup>2</sup>-C-4), 136.0 (s, Ar<sup>1</sup>-C-1,3), 134.2 (d, Py<sup>2</sup>-C-4), 129.8 (d, Ar<sup>2</sup>-C-2,6), 129.0 (d, Ar<sup>2</sup>-C-3,5), 128.4 (s, Ar<sup>2</sup>-C-1), 123.9 (d, Ar<sup>1</sup>-C-2), 123.3 (d, Ar<sup>1</sup>-C-4,6), 118.1 (d, Py<sup>2</sup>-C-5), 115.6 (d, Py<sup>1</sup>-C-5), 112.4 (d, Py<sup>2</sup>-C-3), 110.5 (d, Py<sup>1</sup>-C-3), 69.6 (t, CH<sub>2</sub>O), 68.8 (t, Ar<sup>1</sup>CONHCH<sub>2</sub>)\*, 68.7 (t, PyCONHCH<sub>2</sub>)\* ppm.

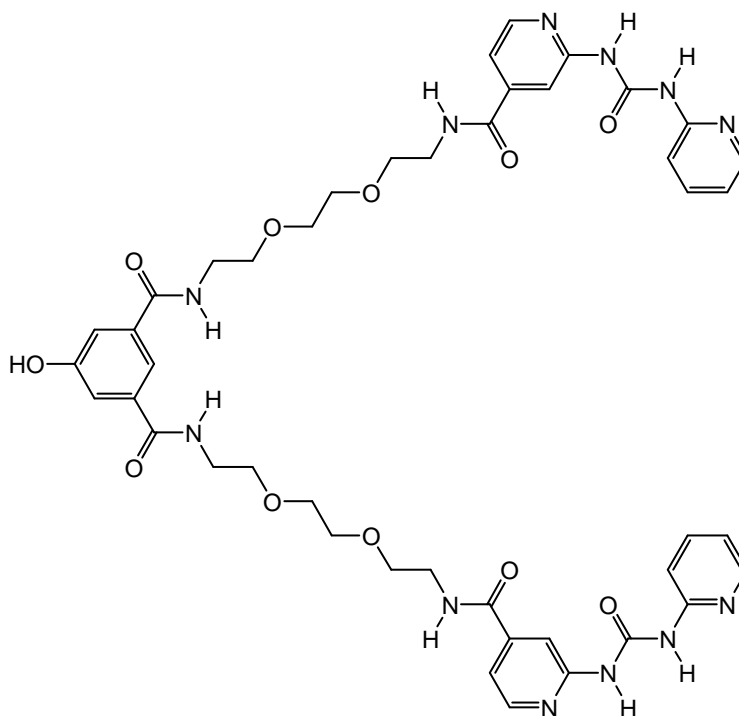
\* Die Signale können vertauscht sein.

**MS (ESI):** m/z = 1027 [M+H]<sup>+</sup>, 1049 [M+Na]<sup>+</sup>.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3285 (N-H Valenz), 3059 (arom. C-H Valenz), 1696 (C=O Valenz), 1644 (C=O Valenz), 1532 (N-H Deform.), 1410 (Ringschw.), 1251 (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

#### Elementaranalyse:

C <sub>51</sub> H <sub>54</sub> N <sub>12</sub> O <sub>12</sub> (1027.1)	ber.:	C 59.64	H 5.30	N 16.37
C <sub>51</sub> H <sub>54</sub> N <sub>12</sub> O <sub>12</sub> + 0.5 CHCl <sub>3</sub>	ber.:	C 56.92	H 5.05	N 15.47
	gef.:	C 56.55	H 5.12	N 15.06

**8.3.4 5-Hydroxy-*N,N'*-bis(8-{{2-(pyrid-2-yl-aminocarbonylamino)-pyrid-4-yl]-carbonylamino}-3,6-dioxaoctyl)-isophthalsäurediamid (41)**

In 1 mL Methanol wurden 117 mg (150  $\mu$ mol) 5-Benzoyloxy-*N,N'*-bis(8-{{2-(pyrid-2-yl-aminocarbonylamino)-pyrid-4-yl]-carbonylamino}-3,6-dioxaoctyl)-isophthalsäurediamid (**40**) dispergiert und anschließend 800  $\mu$ L 1 N Natronlauge hinzugegeben, wobei sich der Feststoff löste. Der Ansatz wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt und im Anschluss mit 2 N Salzsäure neutralisiert. Nach Zugabe von 5 mL Chloroform wurden die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit 5 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethanol,  $R_f = 0.43$ ) gereinigt, und man erhielt einen farblosen Feststoff.

**Ausb.:** 96.0 mg (69 %).

**Schmp.:** 123 °C.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 10.82$  (br. s, 2 H,  $\text{NHCONH}$ )\*, 10.36 (br. s, 2 H,  $\text{NHCONH}$ )\*, 8.77 (t,  $^3J = 5.5$  Hz, 2 H,  $\text{PyCONH}$ )#, 8.47 (t,  $^3J = 5.5$  Hz, 2 H,  $\text{ArCONH}$ )#, 8.40 (d,  $^3J = 5.2$  Hz, 2 H,  $\text{Py}^1\text{-H-6}$ ), 8.30 ( $m_c$ , 2 H,  $\text{Py}^2\text{-H-6}$ ), 8.16 (br. s,

2 H, Py<sup>1</sup>-H-3), 7.78 (m<sub>c</sub>, 2 H, Py<sup>2</sup>-H-4), 7.73 (br. s, 1 H, Ar-H-2), 7.70-7.65 (m, 2 H, Py<sup>2</sup>-H-3), 7.39 (dd, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 2 H, Py<sup>1</sup>-H-5), 7.35 (d, 2 H, Ar-H-4,6), 7.06 (m<sub>c</sub>, 2 H, Py<sup>2</sup>-H-5), 3.59-3.51 (m, 16 H, CH<sub>2</sub>O), 3.47-3.38 (m, 8 H, CONHCH<sub>2</sub>) ppm.

\* Die Signale können vertauscht sein.

# Die Zuordnung erfolgte durch Vergleich mit den Signalen der geschützten Verbindung **40**.

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 166.0 (s, ArCONH), 164.9 (PyCONH,COH), 152.9 (s, Py<sup>1</sup>-C-2), 152.3 (s, Py<sup>2</sup>-C-2), 151.7 (NHCONH, Ar-C-5), 148.0 (d, Py<sup>1</sup>-C-6), 147.2 (d, Py<sup>2</sup>-C-6), 144.0 (d, Py<sup>1</sup>-C-4), 138.5 (s, Ar-C-1,3), 135.9 (d, Py<sup>2</sup>-C-4), 118.1 (d, Py<sup>2</sup>-C-5), 116.7 (Ar-C-2,4,6), 115.5 (d, Py<sup>1</sup>-C-5), 112.3 (d, Py<sup>2</sup>-C-3), 110.5 (d, Py<sup>1</sup>-C-3), 69.5 (t, CH<sub>2</sub>O), 68.8 (s, ArCONHCH<sub>2</sub>)\*, 68.6 (s, PyCONHCH<sub>2</sub>)\* ppm.

\* Die Signale können vertauscht sein.

**MS (ESI):** m/z = 923 [M+H]<sup>+</sup>, 945 [M+Na]<sup>+</sup>.

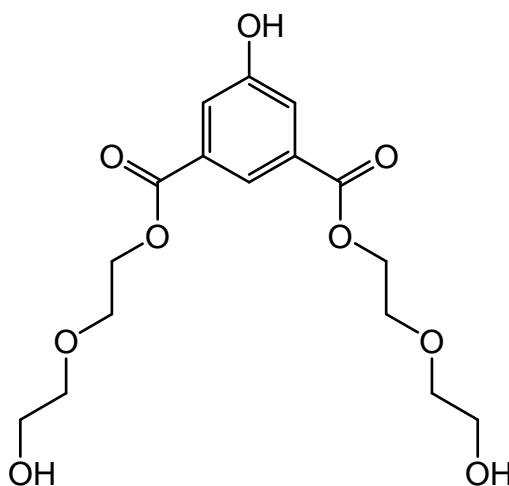
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3262 (N-H Valenz), 3059 (arom. C-H Valenz), 1690 (C=O Valenz), 1644 (C=O Valenz), 1531 (N-H Deform.), 1414 (Ringschw.), 1302 (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

#### Elementaranalyse:

C <sub>44</sub> H <sub>50</sub> N <sub>12</sub> O <sub>11</sub> (922.37)	ber.:	C 57.26	H 5.46	N 18.21
C <sub>44</sub> H <sub>50</sub> N <sub>12</sub> O <sub>11</sub> + H <sub>2</sub> O	ber.:	C 56.16	H 5.57	N 17.86
	gef.:	C 56.52	H 5.72	N 17.36

### 8.3.5 5-Hydroxyisophthalsäure-bis(5-hydroxy-3-oxapentyl)-ester (42)

In 30.0 mL (316 mmol) Diethylenglycol (9) wurden 1.00 g (5.45 mmol) 5-Hydroxyisophthalsäure (34) suspendiert und mit 3 mL konz. Schwefelsäure versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 5 h bei 90 °C gerührt und anschließend auf Eis gegeben. Dann wurde mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org.



Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethanol,  $R_f = 0.74$ ) gereinigt. Der Überschuss an Diethylenglycol konnte nicht abgetrennt werden und das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in weiteren Reaktionen eingesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.10$  (t,  $^3J = 1.5$  Hz, 1 H, Ar-*H*-2), 7.58 (d,  $^3J = 1.5$  Hz, 2 H, Ar-*H*-4,6), 4.42 (m<sub>c</sub>, 4 H,  $\text{COOCH}_2$ ), 3.81-3.51 (m, >12 H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ )\*, 2.35 (br. s, >2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ )# ppm.

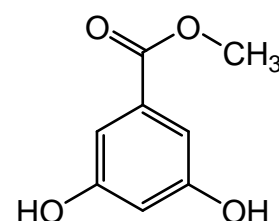
Das Signal des phenolischen Protons war im Spektrum nicht zu erkennen.

\* In in diesem Multiplett befinden sich zusätzlich  $\text{CH}_2$ -Signale des überschüssigen Diethylenglycols.

# In in diesem Multiplett befinden sich zusätzlich  $\text{OH}$ -Signale des überschüssigen Diethylenglycols.

### 8.3.6 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (45)

In 70 mL Methanol wurden 2.00 g (12.8 mmol) 3,5-Dihydroxybenzoesäure (44) suspendiert, anschließend 3 mL konz. Schwefelsäure hinzugegeben und die Reaktionsmischung 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 2 N Natronlauge neutralisiert und das Methanol i. Vak. entfernt. Der



Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, die Phasen getrennt und die org. Phase mit deion. Wasser gewaschen. Anschließend wurde die org. Phase über

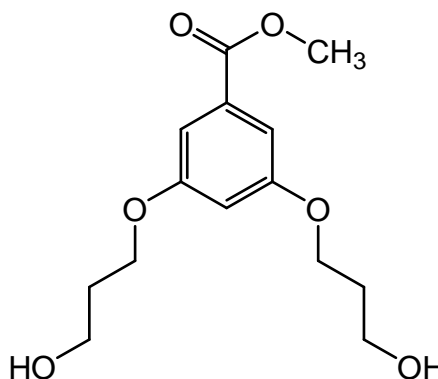
Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und man erhielt einen beigen Feststoff.

**Ausb.:** 1.96 g (91 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  = 6.92 (d,  $^4J$  = 2.2 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 6.46 (t,  $^4J$  = 2.2 Hz, 1 H, Ar-*H*-4), 3.84 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

### 8.3.7 3,5-Bis(3-hydroxypropoxy)-benzoesäuremethylester (46)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 500 mg (2.97 mmol) 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (45), 2.46 g (17.8 mmol) Kaliumcarbonat und 640  $\mu\text{mol}$  (7.43 mmol) 3-Brom-1-propanol (11) in 40 mL Aceton für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in deion. Wasser dispergiert, abfiltriert und man erhielt einen hellbraunen Feststoff.



**Ausb.:** 645 mg (76%).

**Schmp.:** 95 °C.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  = 7.18 (d,  $^4J$  = 2.3 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 6.77 (t,  $^4J$  = 2.3 Hz, 1 H, Ar-*H*-4), 4.13 (t,  $^3J$  = 6.2 Hz, 4 H,  $\text{ArOCH}_2$ ), 3.92 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (t,  $^3J$  = 6.2 Hz, 4 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.03 (quint,  $^3J$  = 6.2 Hz, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  = 168.3 (s,  $\text{COOH}$ ), 161.6 (s, Ar-*C*-3,5), 133.1 (s, Ar-*C*-1), 108.7 (d, Ar-*C*-2,6), 107.3 (d, Ar-*C*-4), 66.1 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 59.4 (t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 52.7 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 33.2 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) ppm.

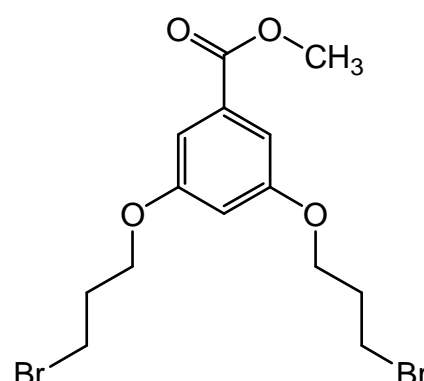
**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 284 (100)  $[\text{M}]^{+\cdot}$ .

**MS (CI, Isobutan):**  $m/z$  (%) = 285 (100)  $[M+H]^+$ .

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3236 (O-H Valenz), 2953 (arom. C-H Valenz), 2936 (arom. C-H Valenz), 2881 (aliph. C-H Valenz), 1725 (C=O Valenz), 1595 (Ringschw.), 1394 ( $\text{CH}_3$  Deform.), 1297 (C-O-C Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 8.3.8 3,5-Bis(3-brompropoxy)-benzoesäuremethylester (49)

In 30 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 500 mg (2.97 mmol) 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (45), 1.55 g (5.91 mmol) Triphenylphosphin und 772  $\mu\text{L}$  (8.89 mmol) 3-Brom-1-propanol (11) gelöst. Anschließend wurden 1.75 mL (8.89 mmol) Diisopropylazodicarboxylat unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C langsam hinzugetropt



und der Reaktionsansatz 18 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurden 9 mL deion. Wasser und 2.20 mL 2 N Natronlauge hinzugegeben und 30 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase zweimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden zweimal mit je 20 mL ges., wässr. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels zweifacher Säulenchromatographie gereinigt, wobei die erste Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 2:3,  $R_f$  = 0.85) zum Abtrennen des entstandenen Triphenylphosphinoxids ( $R_f$  = 0.25) diente. Durch die zweite Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 3:1,  $R_f$  = 0.61) konnte das Produkt als farbloses Öl erhalten werden.

**Ausb.:** 336 mg (28 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.20 (d,  $^4J$  = 2.3 Hz, 2 H, Ar-H-2,6), 6.65 (t,  $^4J$  = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H-4), 4.13 (t,  $^3J$  = 5.8 Hz, 4 H,  $\text{ArOCH}_2$ ), 3.90 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),

3.60 (t,  $^3J = 6.4$  Hz, 4 H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 2.32 (tt,  $^3J = 5.9$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.7$  (s, COOH), 159.7 (s, Ar-C-3,5), 132.1 (s, Ar-C-1), 107.9 (d, Ar-C-2,6), 106.6 (d, Ar-C-4), 65.6 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 52.2 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 32.2 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ), 29.8 (t,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ) ppm.

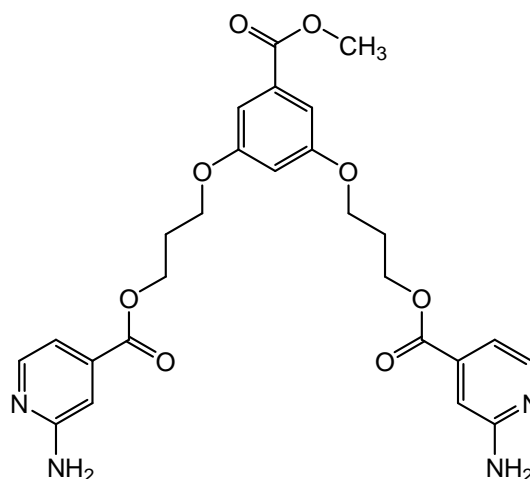
**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 411 (49) / 409 (100) / 407 (51)  $[\text{M}]^+$ , 290 (18) / 288 (18)  $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_4]^+$ , 209 (57)  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4]^+$ , 168 (56)  $[\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4]^+$ .

**MS (CI, Isobutan):**  $m/z$  (%) = 412 (49) / 410 (100) / 408 (51)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 291 (11) / 289 (13)  $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_4+\text{H}]^+$ .

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 2949$  (arom. C-H Valenz), 2880 (aliph. C-H Valenz), 1718 (C=O Valenz), 1593 (C=O Valenz), 1433 ( $\text{CH}_2$  Deform.), 1234 (C-O-C Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 8.3.9 3,5-Bis{3-[(2-amino-pyrid-4-yl)-carbonyloxy]-propoxy}-benzoesäuremethylester (50)

In 20 mL Aceton wurden 193 mg (742  $\mu\text{mol}$ ) 2-Aminoisonicotinsäure-(3-brompropyl)-ester (25) und 50.0 mg (297  $\mu\text{mol}$ ) 3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (45) gelöst. Nach der Zugabe von 246 mg (1.78 mmol) Kaliumcarbonat wurde der Ansatz unter Stickstoffatmosphäre und Rückfluss 48 h erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der



Rückstand mit 20 mL deion. Wasser aufgenommen. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit 20 mL deion. Wasser gewaschen. Im Anschluss wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Tetrahydrofuran / Cyclohexan 3:2,  $R_f = 0.08$ ) gereinigt.

**Ausb.:** 122 mg (79 %).

**Schmp.:** 137 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.40 (d, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 2 H, Py-H-6), 7.41 (d, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 2 H, Ar-H-2,6), 7.32 (br. s, 2 H, Py-H-3), 7.25 (dd, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 2 H, Py-H-5), 7.12 (t, <sup>4</sup>J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H-4), 6.61 (br. s, 4 H, NH<sub>2</sub>), 4.76 (t, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 4 H, COOCH<sub>2</sub>), 4.49 (t, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 4 H, ArOCH<sub>2</sub>), 4.16 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 2.50 (quint, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 165.2 (s, Ar-COOCH<sub>3</sub>), 165.2 (s, Py-COOCH<sub>2</sub>), 160.4 (s, Py-C-2), 159.6 (s, Ar-C-2,6), 148.8 (d, Py-C-6), 137.8 (s, Py-C-4), 131.6 (s, Ar-C-1), 110.1 (d, Py-C-5), 107.4 (d, Py-C-3), 106.9 (s, Ar-C-3,5), 106.1 (d, Ar-C-4), 64.8 (t, ArOCH<sub>2</sub>), 62.1 (t, COOCH<sub>2</sub>), 52.2 (q, OCH<sub>3</sub>), 27.9 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 524 (49) [M]<sup>++</sup>, 403 (10) [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>]<sup>++</sup>, 360 (10) [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 359 (40) [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>++</sup>.

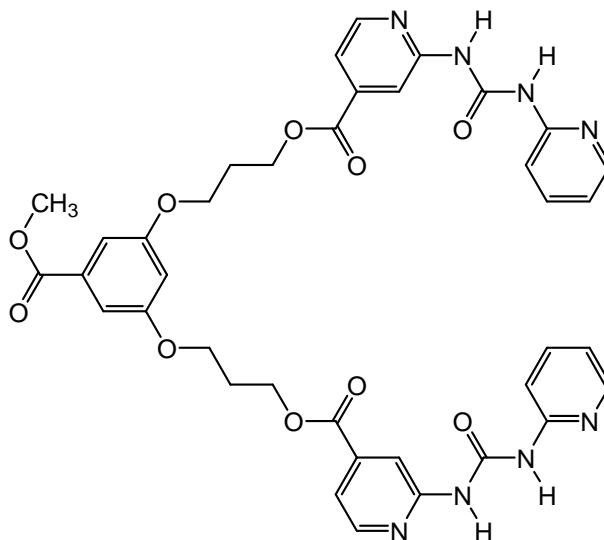
**MS (CI, Isobutan):** *m/z* (%) = 525 (5) [M+H]<sup>+</sup>, 405 (9) [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>+H]<sup>++</sup>.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3443 (N-H Valenz), 3299 (N-H Valenz), 3180 (arom. C-H Valenz), 2946 (aliph. C-H Valenz), 1711 (C=O Valenz), 1598 (Ringschw.), 1435 (CH<sub>2</sub> Deform.), 1231 (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse:**

C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> (524.5)	ber.:	C 59.54	H 5.38	N 10.63
C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> + 0.5 H <sub>2</sub> O	ber.:	C 58.53	H 5.48	N 10.50
	gef.:	C 58.62	H 5.43	N 10.14



**8.3.10 3,5-Bis(3-[[2-(pyrid-2-yl-aminocarbonylamino)-pyrid-4-yl]-carbonyloxy]-propoxy)-benzoesäuremethylester (51)**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 150 mg (286  $\mu\text{mol}$ ) 3,5-Bis{3-[(2-amino-pyrid-4-yl)-carbonyloxy]-propoxy}-benzoesäuremethylester (**50**) und 76.0 mg (275  $\mu\text{mol}$ ) Pyridin-2-carbonsäure (**3**) in 15 mL wasserfreiem Benzol suspendiert. Anschließend erfolgte die Zugabe von 135  $\mu\text{L}$  (970  $\mu\text{mol}$ ) wasserfreiem Triethylamin und 130  $\mu\text{L}$  (604  $\mu\text{mol}$ ) Diphenylphosphorylazid (**4**). Die Reaktionsmischung wurde 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und mit 20 mL Dichlormethan gewaschen.

**Ausb.:** 58 mg (27 %).

**Schmp.:** 182 °C.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 10.88 (br. s, 2 H, NHCONH), 10.25 (br. s, 2 H, NHCONH), 8.46 (d,  $^3J$  = 5.2 Hz, 2 H, Py<sup>1</sup>-H-6), 8.36 (br. s, 2 H, Py<sup>1</sup>-H-3), 8.30 (d,  $^3J$  = 3.9 Hz, 2H, Py<sup>2</sup>-H-6), 7.77 (m<sub>c</sub>, 2 H, Py<sup>2</sup>-H-4), 7.66-7.65 (m, 2 H, Py<sup>2</sup>-H-3), 7.49 (dd,  $^3J$  = 5.2 Hz,  $^4J$  = 1.4 Hz, 2 H, Py<sup>1</sup>-H-5), 7.08-7.04 (m, 4 H, Py<sup>2</sup>-H-5, Ar-H-2,6), 6.78 (t,  $^4J$  = 2.2 Hz, 1H, Ar-H-4), 4.48 (t,  $^3J$  = 6.2 Hz, 4 H, COOCH<sub>2</sub>), 4.17 (t,  $^3J$  = 6.1 Hz, 4 H, ArOCH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 2.18 (quint,  $^3J$  = 6.2 Hz,  $^3J$  = 6.1 Hz, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 165.7 (s, Ar-COOCH<sub>3</sub>), 164.5 (s, Py-COOCH<sub>2</sub>), 159.5 (s, Ar-C-3,5), 153.2 (s, Py<sup>1</sup>-C-2), 152.2 (s, Py<sup>2</sup>-C-2), 151.7 (s, NHCONH), 148.6 (d, Py<sup>1</sup>-C-6), 147.2 (d, Py<sup>2</sup>-C-6), 139.0 (d, Py<sup>2</sup>-C-4), 138.5 (s, Py<sup>1</sup>-C-4), 131.5 (s, Ar-C-1), 118.2 (d, Py<sup>2</sup>-C-5), 116.9 (d, Py<sup>1</sup>-C-5), 112.3 (d, Py<sup>2</sup>-C-3), 111.6 (d, Py<sup>1</sup>-C-3), 107.4 (d, Ar-C-2,6), 106.0 (d, Ar-C-4), 62.6 (t, COOCH<sub>2</sub>), 64.9 (t, ArOCH<sub>2</sub>), 52.2 (q, COOCH<sub>3</sub>), 27.9 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**MS (MALDI, CCA):**  $m/z$  = 765 [M+H]<sup>+</sup>, 787 [M+Na]<sup>+</sup>, 803 [M+K]<sup>+</sup>.

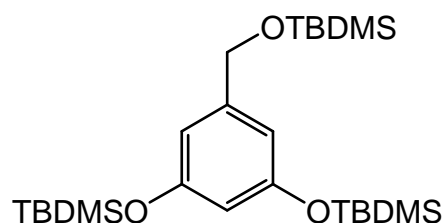
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2951 (arom. C-H Valenz), 1721 (C=O Valenz), 1690 (C=O Valenz), 1551 (Ringschw.), 1416 (CH<sub>2</sub> Deform.), 1299 (C-O-C Valenz), 1226 (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

#### Elementaranalyse:

C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub> (764.26)	ber.:	C 59.68	H 4.74	N 14.65
C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub> + 0.5 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 0.5 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	ber.:	C 58.90	H 4.76	N 13.24
	gef.:	C 58.73	H 4.74	N 13.28

#### 8.3.11 1,3-Bis(*tert*-butyldimethylsiloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-benzol (53)

In 20 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid wurden 250 mg (1.79 mmol) 3,5-Dihydroxybenzylalkohol (**52**) und 425 mg (6.25 mmol) Imidazol gelöst und im Anschluss 931 mg (6.25 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid unter



Stickstoffatmosphäre bei 0 °C hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 50 mL Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 20 mL deion. Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das

Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert (Dichlormethan,  $R_f = 0.90$ ), und man erhielt ein farbloses Öl.

**Ausb.:** 699 mg (81 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 6.44\text{-}6.43$  (m, 2 H, Ar-*H*-4,6), 6.21 (t,  $^3J = 2.2$  Hz, 1 H, Ar-*H*-2), 4.63-4.62 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 0.97 (s, 18 H,  $\text{ArOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.93 (s, 9 H,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.18 (s, 12 H,  $\text{ArOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.06 (s, 6 H,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 156.4$  (s, Ar-*C*-1,3), 143.6 (s, Ar-*C*-5), 110.9 (d, Ar-*C*-4,6), 110.6 (d, Ar-*C*-2), 64.6 (t,  $\text{CH}_2$ ), 25.9 (q,  $\text{ArOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.7 (q,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.3 (s,  $\text{ArOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.2 (s,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.36 (q,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.22 (q,  $\text{ArOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

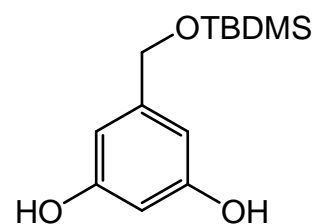
**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 482 (4) / 483 (1) / 484 (<1)  $[\text{M}]^+$ , 425 (100) / 426 (37) / 427 (16)  $[\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}_3]^+$ .

**MS (CI, Isobutan):**  $m/z$  (%) = 483 (100) / 484 (41) / 485 (18)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 425 (18) / 426 (7) / 427 (7)  $[\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}_3]^+$ .

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 2955$  (arom. C-H Valenz), 2930 (arom. C-H Valenz), 2858 (aliph. C-H Valenz), 1589 (Ringschw.), 1450 ( $\text{CH}_3$  Deform.)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 8.3.12 1-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)-3,5-dihydroxybenzol (**54**)

In 26 mL Ethanol wurden 1.13 mg (2.71 mmol) 1,3-Bis(*tert*-butyldimethylsiloxy)-5-(*tert*-butyldimethylsiloxymethyl)-benzol (**53**) gelöst und anschließend 490  $\mu\text{L}$  (27.1 mmol) deion. Wasser und 824 mg (5.86 mmol) Kaliumcarbonat hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel,



Ethylacetat / Cyclohexan 3:1,  $R_f = 0.80$ ) gereinigt, und man erhielt eine gelbe, ölige Substanz.

**Ausb.:** 393 mg (57 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 6.37$  (d,  $^4J = 2.2$  Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 6.21 (t,  $^4J = 2.2$  Hz, 1 H, Ar-*H*-4), 5.03 (br. s, 2 H, OH), 4.26 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 0.91 (s, 9 H,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.10 (s, 6 H,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 156.8$  (s, Ar-*C*-3,5), 144.7 (s, Ar-*C*-1), 105.3 (d, Ar-*C*-2,6), 101.2 (d, Ar-*C*-4), 64.5 (t,  $\text{CH}_2$ ), 25.6 (q,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.9 (s,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.28 (q,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

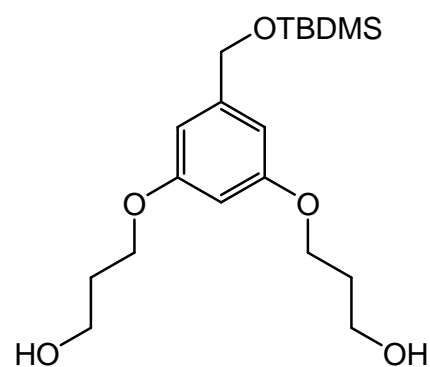
**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 197 (100) / 198 (15)  $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Si}]^+$ .

**MS (CI, Isobutan):**  $m/z$  (%) = 255 (100) / 256 (20)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 197 (28) / 198 (4)  $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Si}]^+$ .

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3228$  (O-H Valenz), 2954 (aliph. C-H Valenz), 2929 (aliph. C-H Valenz), 2857 (aliph. C-H Valenz), 1598 (Ringschw.), 1471 ( $\text{CH}_3$  Deform.), 1331, 1255 (C-O-C Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 8.3.13 1-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)-3,5-bis(3-hydroxypropoxy)-benzol (55)

In 10 mL Aceton wurden 67.0  $\mu\text{L}$  (773  $\mu\text{mol}$ ) 3-Brom-1-propanol (**11**) und 79.0 mg (310  $\mu\text{mol}$ ) 1-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)-3,5-dihydroxy-benzol (**54**) gelöst. Nach Zugabe von 256 mg (1.85 mmol) Kaliumcarbonat wurde die Reaktionsmischung 2 d unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 20 mL Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 10 mL deion. Wasser



gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und man erhielt einen farblosen Feststoff.

**Rohausb.:** 84.0 mg.

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** Da es sich um eine Testreaktion handelte, wurde lediglich das Spektrum des Rohproduktes aufgenommen und dieses nicht komplett ausgewertet. Es waren Verschiebungen der Protonen der CH<sub>2</sub>-Gruppe, in Nachbarschaft des ehemaligen Bromatoms, von ca. 3.30 zu 3.82 ppm zu erkennen, was für die Bildung des Produktes sprach.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 370 (15) / 371 (6) [M]<sup>+</sup>, 313 (100) / 314 (15) [C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>Si]<sup>+</sup>.

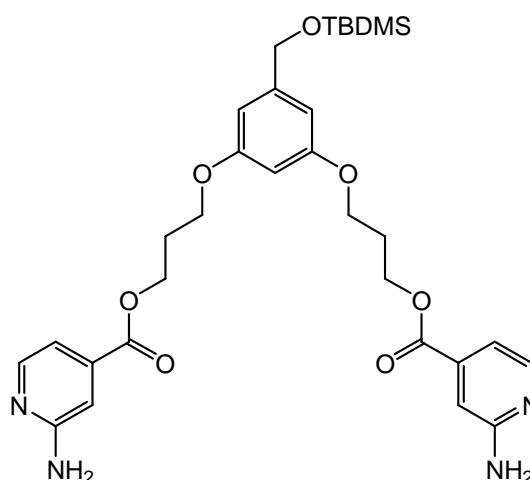
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3356 (O-H Valenz), 2928 (arom. C-H Valenz), 2856 (aliph. C-H Valenz), 1743 (C=O Valenz), 1595 (Ringschw.), 1461 (CH<sub>2</sub> Deform.), 1254 (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

### 8.3.14 3,5-Bis{3-[(2-amino-pyrid-4-yl)-carbonyloxy]-propoxy}-1-(*tert*-butyldimethylsiloxymethyl)-benzol (**56**)

#### Variante A

In 20 mL Aceton wurden 102 mg (393  $\mu$ mol) 2-Aminoisonicotinsäure-(3-brompropyl)-ester (**25**), 120 mg (940  $\mu$ mol) Kaliumcarbonat und 40.0 mg (157  $\mu$ mol) 3,5-Dihydroxy-1-(*tert*-butyldimethylsiloxymethyl)-benzol (**54**) 72 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend i. Vak entfernt und man erhielt eine braune, ölige Substanz.

Die Synthese führte zu einem Gemisch aus Produkt **56** und einfach umgesetztem Edukt, welches durch Säulenchromatographie nicht getrennt werden konnte.



*Variante B*

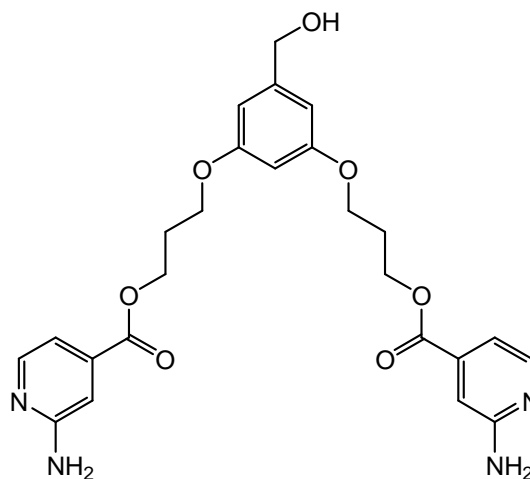
In 15 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 110 mg (221  $\mu\text{mol}$ ) 3,5-Bis{3-[(2-amino-pyrid-4-yl)-carbonyloxy]-propoxy}-benzylalkohol (**57**) und 90.6 mg (1.33 mmol) Imidazol gelöst. Anschließend erfolgte unter Stickstoffatmosphäre die Zugabe von 34.4 mg (232  $\mu\text{mol}$ ) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid bei 0 °C. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt und dann mit 10 mL deion. Wasser versetzt. Es wurde zweimal mit je 5 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, und man erhielt einen braunen öligen Feststoff.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und das ESI-Massenspektrum zeigten, dass das Produkt **56** entstanden, aber immer noch viel Edukt in der Reaktionslösung vorhanden war, das Produkt konnte durch Säulenchromatographie nicht isoliert werden.

**MS (ESI):**  $m/z = 497$  [Edukt +H] $^+$ , 611 [M+H] $^+$ .

**8.3.15 3,5-Bis{3-[(2-amino-pyrid-4-yl)-carbonyloxy]-propoxy}-benzylalkohol (**57**)**

In 25 mL Aceton wurden 50.0 mg (356  $\mu\text{mol}$ ) 3,5-Dihydroxybenzylalkohol (**52**) und 232 mg (890  $\mu\text{mol}$ ) 2-Aminoisonicotinsäure-(3-brompropyl)-ester (**25**) gelöst. Nach Zugabe von 295 mg (2.13 mmol) Kaliumcarbonat wurde der Reaktionsansatz unter Stickstoffatmosphäre und Rückfluss 48 h erhitzt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak.



entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethanol,  $R_f = 0.48$ ) gereinigt.

**Ausb.:** 71.0 mg (40 %).

**Schmp.:** 122 °C.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 8.06-8.03 (m, 2 H, Py- $H$ -6), 6.98-6.97 (m, 2 H, Py- $H$ -3), 6.91-6.87 (m, 2 H, Py- $H$ -5), 6.49 (d,  $^4J$  = 2.2 Hz, 2 H, Ar- $H$ -2,6), 6.35 (t,  $^4J$  = 2.2 Hz, 1 H, Ar- $H$ -4), 4.42-4.39 (m, 6 H, COOCH<sub>2</sub>, ArCH<sub>2</sub>), 4.07 (t,  $^3J$  = 6.2 Hz, 4 H, ArOCH<sub>2</sub>), 2.15 (quint,  $^3J$  = 6.2 Hz, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 165 (s, C=O), 160 (s, Py-C-2), 159 (s, Ar-C-3,5), 148 (Py-C-6, Ar-C-1), 137 (s, Py-C-4), 110 (d, Py-C-5), 107 (d, Py-C-3), 104 (d, Ar-C-2,6), 99.4 (d, Ar-C-4), 64.2 (t, CH<sub>2</sub>OH), 62.8 (t, ArOCH<sub>2</sub>), 62.1 (t, COOCH<sub>2</sub>), 28.0 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 376 (67) [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 138 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>]<sup>++</sup>.

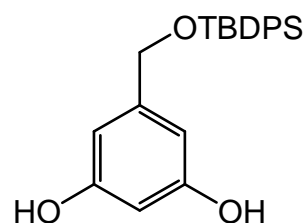
**MS (CI, Isobutan):**  $m/z$  (%) = 496 (5) [M]<sup>+</sup>, 376 (67) [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>, 257 (25) [C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>]<sup>++</sup>.

**MS (MALDI, CCA):**  $m/z$  = 497 [M+H]<sup>+</sup>.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3435 (N-H Valenz), 3179 (arom. C-H Valenz), 1712 (C=O Valenz), 1604 (C=O Valenz), 1557 (N-H Defrom.), 1434 (Ringschw.), 1234 (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

### 8.3.16 1-(*tert*-Butyldiphenylsiloxymethyl)-3,5-dihydroxybenzol (**58**)

In 20 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid wurden 500 mg (3.56 mmol) 3,5-Dihydroxybenzylalkohol (**52**) und 1.45 g (21.4 mmol) Imidazol gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre erfolgte die Zugabe von 923  $\mu\text{L}$  (3.56 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid. Der Ansatz wurde 10 min bei



Raumtemp. gerührt und dann mit 10 mL deion. Wasser abgebrochen. Anschließend wurden 20 mL Dichlormethan hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde zweimal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org.

Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und man erhielt ein rotes Öl.

**Ausb.:** 838 mg (63 %, Lit.<sup>[84]</sup>: 97 %).

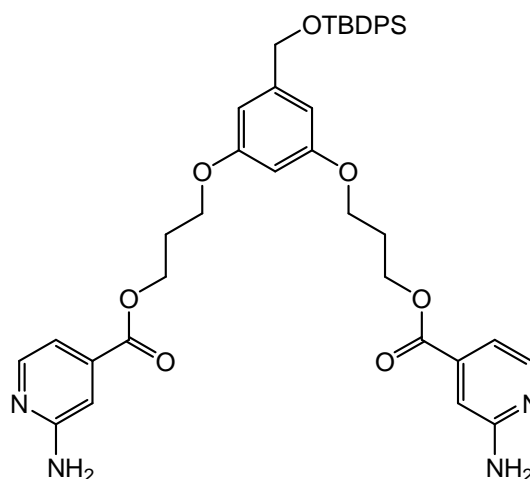
**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.70-7.66 (m, 4 H, Ph-*H*-2,6), 7.41-7.37 (m, 6 H, Ph-*H*-3,4,5), 6.41 (d, <sup>4</sup>*J* = 2.2 Hz, 2 H, Ar-*H*-2,6), 6.26 (t, <sup>4</sup>*J* = 2.2 Hz, 1 H, Ar-*H*-4), 4.65 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.09 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 321 (100) / 322 (25) [C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>Si]<sup>+</sup>.

**MS (CI, Isobutan):** *m/z* (%) = 379 (33) / 380 (10) [M+H]<sup>+</sup>, 321 (24) / 322 (8) [C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>Si]<sup>+</sup> / 301 (100) / 302 (24) [C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>Si]<sup>+</sup>.

### 8.3.17 1,3-Bis{3-[(2-amino-pyrid-4-yl)-carbonyloxy]-propoxy}-5-(*tert*-butyldiphenylsiloxymethyl)-benzol (**59**)

In 50 mL Aceton wurden zunächst 400 mg (1.06 mmol) 1-(*tert*-Butyldiphenylsiloxymethyl)-3,5-dihydroxybenzol (**58**) und 552 mg (2.12 mmol) 2-Aminoisonicotinsäure-(3-brompropyl)-ester (**25**) gelöst. Nach der Zugabe von 877 mg (6.36 mmol) Kaliumcarbonat wurde die Reaktionsmischung 2 d unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde der Feststoff abfiltriert und das



Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Tetrahydrofuran / Cyclohexan 5:1, *R<sub>f</sub>* = 0.78) und anschließender Flash-Säulenchromatographie (Isolera, KP-Sil, 25 g, Cyclohexan / Ethylacetat) gereinigt, und man erhielt eine gelbe, ölige Substanz.

**Ausb.:** 80 mg (10 %).



**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 8.16 (d,  $^3J$  = 5.2 Hz, 2 H, Py-*H*-6), 7.70-7.67 (m, 4 H, Ph-*H*-2,6), 7.44-7.34 (m, 6 H, Ph-*H*-3,4,5), 7.15 (dd,  $^3J$  = 5.2 Hz,  $^4J$  = 1.3 Hz, 2 H, Py-*H*-5), 7.03 (br. s, 2 H, Py-*H*-3), 6.52 (d,  $^4J$  = 2.2 Hz, 2 H, Ar-*H*-4,6), 6.33 (t,  $^4J$  = 2.2 Hz, 1 H, Ar-*H*-2), 4.70 (br. s, 2 H, ArCH<sub>2</sub>), 4.50 (t,  $^3J$  = 6.2 Hz, 4 H, COOCH<sub>2</sub>), 4.06 (t,  $^3J$  = 6.1 Hz, 4 H, ArOCH<sub>2</sub>), 2.22 (quint,  $^3J$  = 6.2 Hz,  $^3J$  = 6.1 Hz, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.08 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 165.3 (s, C=O), 159.8 (s, Py-C-2), 158.8 (s, Ar-C-1,3), 148.5 (d, Py-C-6), 143.8 (s, Ar-C-5), 139.4 (s, Py-C-4), 135.5 (d, Ph-C-2,6), 133.4 (s, Ph-C-1), 129.7 (d, Ph-C-4), 127.7 (d, Ph-C-3,5), 112.9 (d, Py-C-5), 108.5 (d, Py-C-3), 104.4 (d, Ar-C-4,6), 100.2 (d, Ar-C-2), 65.4 (t, ArCH<sub>2</sub>), 64.3 (t, ArOCH<sub>2</sub>), 62.5 (t, COOCH<sub>2</sub>), 28.5 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.8 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.3 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**MS (ESI):**  $m/z$  = 735 [M + H]<sup>+</sup>, 757 [M + Na]<sup>+</sup>.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3460 (N-H Valenz), 3375 (N-H Valenz), 3179 (arom. C-H Valenz), 2958 (aliph. C-H Valenz), 2930 (aliph. C-H Valenz), 2856 (aliph. C-H Valenz), 1722 (C=O Valenz), 1596 (Ringschw.), 1434 (CH<sub>2</sub> Deform.), 1237 (C-N Valenz) cm<sup>-1</sup>.

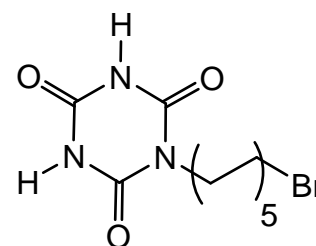
#### Elementaranalyse:

$\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_7\text{Si}$ (734.91)	ber.:	C 67.01	H 6.31	N 7.62
	gef.:	C 67.09	H 6.44	N 7.58

## 8.4 Isocyanursäurederivate

### 8.4.1 1-(10-Bromdecyl)-isocyanursäure (67)

In 18 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid wurden 1.00 g (7.75 mmol) Isocyanursäure (**65**) gelöst und im Anschluss 2.32 g (7.75 mmol) 1,10-Dibromdecan (**66**) und 1.15 mL (7.75 mmol) 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]undecen-7-en unter Stickstoffatmosphäre dazu gegeben. Die Reaktions-



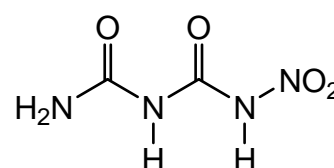
mischung wurde für 6 h auf 70 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert, und man erhielt einen farblosen Feststoff.

**Ausb.:** 451 mg (16 %, Lit.<sup>[86]</sup>: 14 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 11.1 (br. s, 2 H, NH), 3.76-3.45 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Br), 1.60-1.41 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.32-1.55 (m, 12 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br) ppm.

### 8.4.2 1-Nitrobiuret (69)

Zu einer Lösung aus 24 mL 97 proz. Schwefelsäure und 6 mL 69 proz. Salpetersäure wurden innerhalb von 30 min 10.8 g (10.5 mmol) Biuret (**68**) unter Eiskühlung gegeben.



Die Lösung wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt und

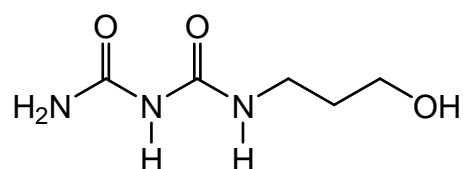
anschließend auf 100 g Eis gegeben. Nachdem das Eis geschmolzen war, wurde der Feststoff abfiltriert und in 10 mL deion. Wasser gelöst. Im Anschluss wurde der pH-Wert mit 1 N Natronlauge auf 8.5 eingestellt, wobei ein farbloser Feststoff entstand. Die Lösung wurde kalt filtriert und das Filtrat mit konz. Salzsäure auf pH 2 gebracht, so dass wiederum ein farbloser Feststoff ausfiel. Dieser wurde abfiltriert, mit deion. Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet.

**Ausb.:** 4.60 g (32 %, Lit.<sup>[88]</sup>: 40 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 9.44 (s, 1 H, CONHNO<sub>2</sub>), 7.26 (d, 1 H, CONHCO), 5.62 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>) ppm.

### 8.4.3 1-(3-Hydroxypropyl)-biuret (71)

In 20 mL deion. Wasser wurden 2.00 g (13.5 mmol) 1-Nitrobiuret (**69**) gelöst und mit 1.03 mL (13.5 mmol) 3-Aminopropanol (**70**) versetzt. Die Lösung wurde 1 h bei Raumtemp.



gerührt und im Anschluss 1 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde auf 0 °C abgekühlt, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert, und man erhielt einen farblosen Feststoff.

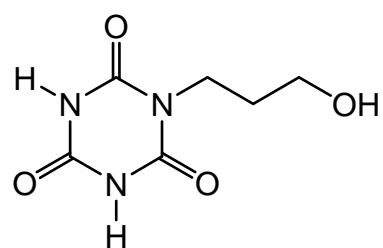
**Ausb.:** 1.04 g (48 %, Lit.<sup>[89]</sup>: 59 %).

**Schmp.:** 118 °C (Lit.<sup>[89]</sup>: 118-121 °C).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.54 (s, 1 H, CONHCO) 7.49 (t, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 6.72 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4.48 (t, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 1 H, OH), 3.41 (dt, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.14 (dt, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 1.55 (tt, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

### 8.4.4 1-(3-Hydroxypropyl)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion (72)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde aus 342 mg (14.8 mmol) Natrium und 14 mL wasserfreiem Ethanol eine Natriumethanolatlösung hergestellt. Zu dieser Lösung wurden 1.20 mL (9.94 mmol) Diethylcarbonat und 800 mg (4.97 mmol) 1-(3-Hydroxypropyl)-biuret (**71**) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt und



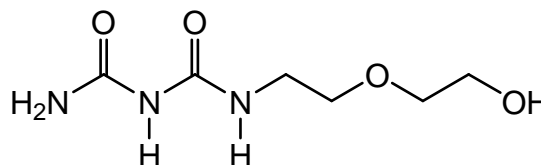
anschließend auf Raumtemp. abgekühlt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit 20 mL 0 °C kaltem Ethanol / Diethylether (1:1) gewaschen. Der Feststoff wurde in 5 mL deion. Wasser gelöst und mit 1 M Schwefelsäure neutralisiert. Der dabei entstandene farblose Feststoff wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet.

**Ausb.:** 456 mg (37 %, Lit.<sup>[89]</sup>: 60 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMF-d7):**  $\delta$  = 11.42 (br. s, 2 H, NH), 4.44 (s, 1 H, OH), 3.83 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.54 (t, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 1.77 (tt, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

#### 8.4.5 1-(5-Hydroxy-3-oxapentyl)-biuret (74)

In 20 mL deion. Wasser wurden 2.00 g (13.5 mmol) 1-Nitrobiuret (**69**) gelöst und mit 1.40 mL (13.5 mmol) 2-(2-Aminoethoxy)-ethanol (**73**) versetzt. Die Lösung wurde 1 h



bei Raumtemp. gerührt und anschließend 1 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde auf 0 °C abgekühlt und der Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit je 10 mL 0 °C kaltem Ethanol und Chloroform gewaschen. Nach dem Trocknen i. Vak. erhielt man einen farblosen Feststoff.

**Ausb.:** 743 mg (29 %).

**Schmp.:** 78 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, Aceton-d6):**  $\delta$  = 8.25 (br. s, 1 H, CONHCO) 7.52 (br. s, 1 H, NHCH<sub>2</sub>), 6.48 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.60-3.70 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>), 3.50-3.70 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.37 (q, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>OH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-d6):**  $\delta$  = 157.1 (s, NHCONH), 156.2 (s, NH<sub>2</sub>CONH), 73.9 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 71.1 (t, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 62.5 (t, CH<sub>2</sub>OH), 40.7 (t, NHCH<sub>2</sub>) ppm.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 146 (10)  $[\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3]^+$ , 131 (54)  $[\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2]^{++}$ , 116 (100)  $[\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_2]^+$ .

**MS (CI, Isobutan):**  $m/z$  (%) = 192 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

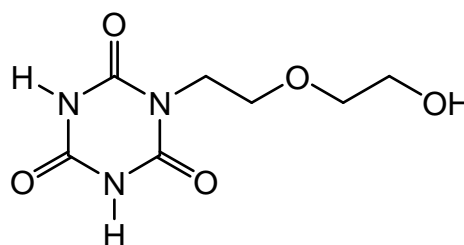
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3440 (N-H Valenz), 3325 (N-H Valenz), 3183 (N-H Valenz), 2868 (aliph. C-H Valenz), 1672 (C=O Valenz), 1531 (N-H Deform.), 1354 (C-N Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Elementaranalyse:

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ (191.2)	ber.:	C 37.69	H 6.85	N 21.98
	gef.:	C 37.70	H 6.89	N 21.68

#### 8.4.6 1-(5-Hydroxy-3-oxapentyl)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion (75)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde aus 432 mg (18.8 mmol) Natrium und 9 mL abs. Ethanol eine Natriumethanolatlösung hergestellt. Zu dieser Lösung wurden 810  $\mu\text{L}$  (6.70 mmol) Diethylcarbonat und 637 mg (3.33 mmol)



1-(5-Hydroxy-3-oxapentyl)-biuret (**74**) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemp. abgekühlt, der entstandene Feststoff abfiltriert und mit 0 °C kaltem Ethanol / Diethylether (1:1) gewaschen. Der Feststoff wurde in 5 mL deion. Wasser gelöst und mit 1 M Schwefelsäure neutralisiert. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Aus der rötlichen Flüssigkeit fiel ein weißer Feststoff aus, der abfiltriert und mit Methanol gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, und man erhielt einen beigen, öligen Feststoff.

**Ausb.:** 565 mg (78 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d6):**  $\delta$  = 11.4 (s, 2 H, NH), 3.81 (t,  $^3J$  = 6.3 Hz, 2 H, (CH<sub>2</sub>OH)), 3.52 (t,  $^3J$  = 6.3 Hz, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.35 (m<sub>c</sub>, 4 H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-d6):**  $\delta$  = 149.8 (s, Triazin-C-2,6), 148.6 (s, Triazin-C-4), 72.0 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 66.7 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 60.2 (t, CH<sub>2</sub>OH), 39.6 (t, NCH<sub>2</sub>) ppm.

**MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 155 (100) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 128 (62) [C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

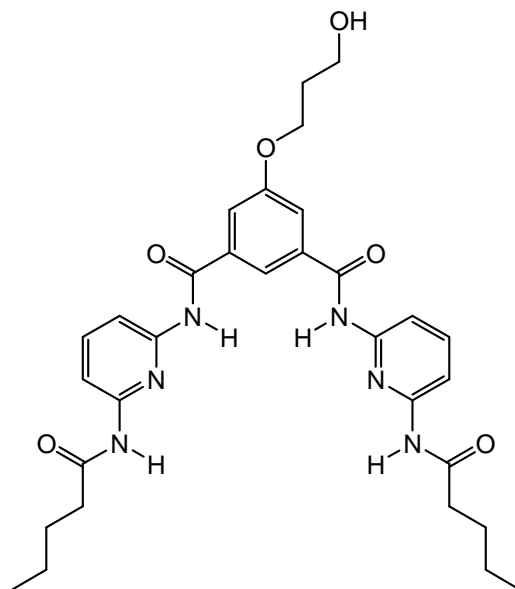
**MS (CI, Isobutan):** m/z (%) = 218 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 156 (100) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>, 129 (13) [C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3086 (arom. C-H Valenz), 2829 (aliph. C-H Valenz), 1698 (C=O Valenz), 1471 (CH<sub>2</sub> Deform.) cm<sup>-1</sup>.

## 8.5 Verzweigungseinheit

### 8.5.1 5-(3-Hydroxypropoxy)-*N,N'*-bis(6-pentanoylaminopyridin-2-yl)-isophthalsäurediamid (76)

In 5 mL *N,N*-Dimethylformamid wurden 53.2 mg (100  $\mu$ mol) 5-Hydroxy-*N,N'*-bis(6-pentanoylaminopyridin-2-yl)-isophthalsäurediamid (**63**) und 183  $\mu$ L (2.13 mmol) 3-Brom-1-propanol (**11**) gelöst. Nach der Zugabe von 138 mg (1.00 mmol) Kaliumcarbonat und 21.7 mg (131  $\mu$ mol) Kaliumiodid wurde die Reaktionsmischung 5 d unter Stickstoffatmosphäre bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand

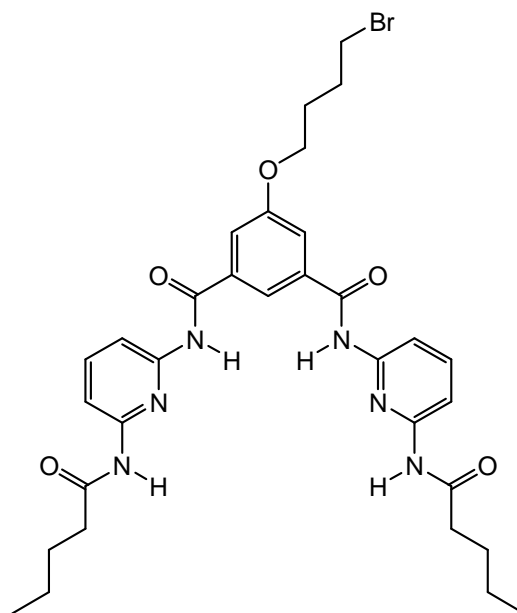


wurde mit 10 mL Tetrahydrofuran aufgenommen, der entstandene Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Methanol / Dichlormethan 1:10,  $R_f = 0.80$ ) gereinigt, der Überschuss an 3-Brom-1-propanol (**11**) konnte jedoch nicht vollständig entfernt werden.

**MS (MALDI, CCA):**  $m/z = 591 [M+H]^+$ ,  $613 [M+Na]^+$ ,  $629 [M+K]^+$ .

### 8.5.2 5-(4-Brombutoxy)-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino-pyridin-2-yl)-isophthalsäure-diamid (77)

In 10 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid wurden 265  $\mu\text{L}$  (2.25 mmol) 1,4-Dibrombutan und 300 mg (563  $\mu\text{mol}$ ) 5-Hydroxy-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino-pyridin-2-yl)-isophthalsäure-diamid (**63**) gelöst. Nach der Zugabe von 189 mg (3.37 mmol) Kaliumcarbonat wurde der Ansatz 2 d bei 70 °C gerührt. Anschließend wurden je 20 mL Chloroform und deion. Wasser hinzugegeben, der entstandene Feststoff abfiltriert und die Phasen getrennt. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und mittels



Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 3:1,  $R_f = 0.06$ ) gereinigt.

**Ausb.:** 139 mg (37 %).

**Schmp.:** 96 °C.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.50$  (br. s, 2 H, NH), 7.99 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 2 H, Py-*H*-5), 7.96-7.93 (m, 3 H, Py-*H*-3, Ar-*H*-2), 7.88 (br. s, 2 H, NH), 7.73 (t,  $^3J = 8.1$  Hz, 2 H, Py-*H*-4), 7.58 (d,  $^4J = 1.4$  Hz, 2 H, Ar-*H*-4,6), 4.07 (t,  $^3J = 6.0$  Hz, 2 H, ArOCH<sub>2</sub>), 3.49 (t,  $^3J = 6.5$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Br), 2.39 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 4 H, NHCOCH<sub>2</sub>), 2.10-2.03 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 2.00-1.94 (m, 4 H, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.71 (quint,  $^3J = 7.6$  Hz, 4 H, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.41 (sext,  $^3J = 7.4$  Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 171.1$  (s, CONHCH<sub>2</sub>), 164.2 (s, CONHPy), 159.7 (s, Ar-C-5), 149.8 (s, Py-C-2), 149.2 (s, Py-C-6), 140.9 (d, Py-C-4), 136.1 (s, Ar-C-1,3), 117.4 (d, Ar-C-2), 117.1 (d, Ar-C-4,6), 110.2 (d, Py-C-3), 109.6 (d, Py-C-5), 67.7 (t, ArOCH<sub>2</sub>), 37.5 (t, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 33.1 (t, CH<sub>2</sub>Br), 29.3 (t, NHCOCH<sub>2</sub>), 27.7 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 27.4 (t, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.3 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.8 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.



**MS (MALDI, CI-CCA):**  $m/z = 667 [M+H]^+$ ,  $689 [M+Na]^+$ ,  $705 [M+K]^+$ .

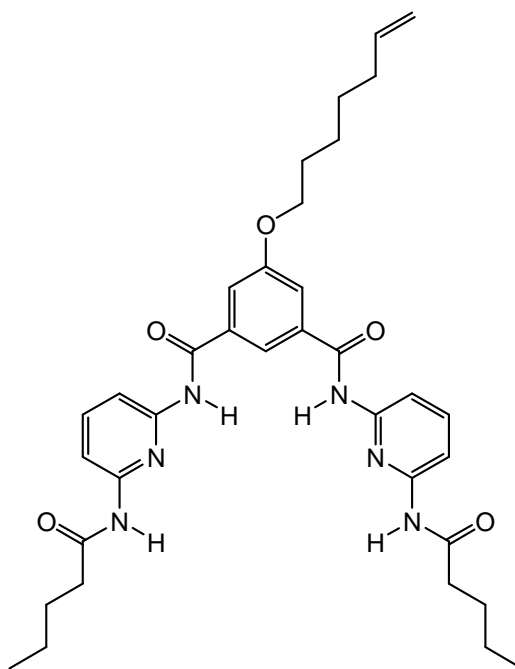
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3277$  (N-H Valenz),  $2958$  (aliph. C-H Valenz),  $2939$  (aliph. C-H Valenz),  $2872$  (aliph. C-H Valenz),  $1668$  (C=O Valenz),  $1582$  (N-H Deform.),  $1505$  (Ringschw.),  $1442$  (CH<sub>2</sub> Deform.),  $1293$  (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse:**

C <sub>32</sub> H <sub>39</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>5</sub> (667.59)	ber.:	C 57.57	H 5.89	N 12.59
	gef.:	C 57.74	H 5.97	N 12.76

**8.5.3 5-(Hept-6-enyloxy)-*N,N'*-bis(6-pentanoylaminopyridin-2-yl)-isophthalsäurediamid (78)**

In 30 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid wurden 455 mg (855  $\mu$ mol) 5-Hydroxy-*N,N'*-bis(6-pentanoylaminopyridin-2-yl)-isophthalsäurediamid (**63**) und 314  $\mu$ L (856  $\mu$ mol) 7-Bromhept-1-en gelöst. Nach Zugabe von 235 mg (1.71 mmol) Kaliumcarbonat wurde die Reaktionsmischung 1 d unter Feuchtigkeitsausschluss bei 70 °C gerührt. Anschließend wurden 30 mL deion. Wasser hinzugegeben und zweimal mit je 20 mL Chloroform extrahiert. Die Phasen wurden getrennt und aus der org. Phase das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit 20 mL



deion. Wasser aufgenommen und mit 10 mL Diethylether extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform / Methanol 20:1,  $R_f = 0.36$ ) gereinigt.

**Ausb.:** 163 mg (30 %).

**Schmp.:** 137 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.46 (br. s, 2 H, NH), 8.00 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2 H, Py-H-5), 7.95 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2 H, Py-H-3), 7.92 (br. s, 1 H, Ar-H-2), 7.82 (br. s, 2 H, NH), 7.73 (t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2 H, Py-H-4), 7.59 (d, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 2 H, Ar-H-4,6), 5.82 (m<sub>c</sub>, 1 H, CH=), 4.99 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.03 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2 H, ArOCH<sub>2</sub>), 2.40 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 4 H, NHCOCH<sub>2</sub>), 2.10 (m<sub>c</sub>, 2 H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1.81 (m<sub>c</sub>, 2 H, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.71 (quint, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 4 H, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.48 (m<sub>c</sub>, 4 H, ArO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, ArO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.41 (sext, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 171.8 (s, CONHCH<sub>2</sub>), 164.3 (s, CONHPy), 160.0 (d, Ar-C-5), 149.7 (s, Py-C-2), 149.2 (d, Py-C-6), 140.9 (d, Py-C-4), 138.6 (d, CH=CH<sub>2</sub>), 136.0 (s, Ar-C-1,3), 117.1 (s, d, Ar-C-2, Ar-C-4,6), 114.6 (t, CH=CH<sub>2</sub>), 110.1 (d, Py-C-3), 109.6 (s, Py-C-5), 68.7 (t, ArOCH<sub>2</sub>), 37.5 (t, NHCOCH<sub>2</sub>), 33.6 (t, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 28.9 (t, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.5 (t, ArO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.4 (t, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.4 (t, ArO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 22.3 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.8 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.

**MS (MALDI, CI-CCA):**  $m/z$  = 629 [M+H]<sup>+</sup>, 651 [M+Na]<sup>+</sup>, 667 [M+K]<sup>+</sup>.

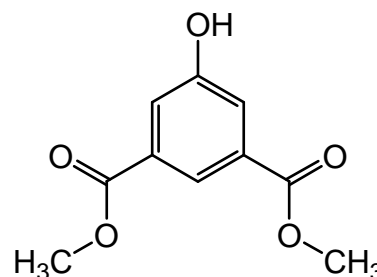
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3334 (N-H Valenz), 2931 (arom. C-H Valenz), 2871 (aliph. C-H Valenz), 1667 (C=O Valenz), 1584 (N-H Deform.), 1505 (Ringschw.), 1445 (CH<sub>2</sub> Deform.), 1294 (C-N Valenz) cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse:**

C <sub>35</sub> H <sub>44</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> (628.76)	ber.:	C 66.86	H 7.05	N 13.37
	gef.:	C 66.82	H 7.01	N 13.12

### 8.5.4 5-Hydroxyisophthalsäuredimethylester (79)

In 15 mL Methanol wurden 5.15 g (28.3 mmol) 5-Hydroxyisophthalsäure (**34**) gelöst und anschließend mit 1 mL konz. Schwefelsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das resultierende Öl mit 50 mL Ethylacetat aufgenommen. Es wurde zweimal mit 20 mL wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die Phasen wurden getrennt, die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Xylol umkristallisiert und man erhielt einen farblosen Feststoff.



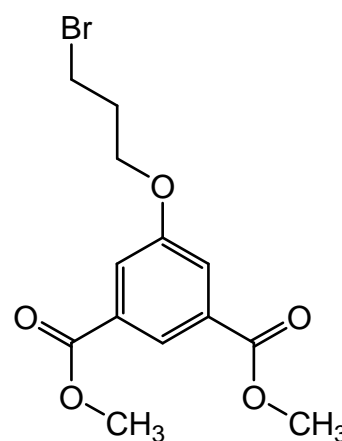
**Ausb.:** 4.40 g (74 %, Lit.<sup>[91]</sup>: 95 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.26 (t, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 1 H, Ar-H-2), 5.78 (d, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 2 H, Ar-H-4,6), 3.95 (s, 6 H, COOCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 168.0 (s, C=O), 159.7 (s, Ar-C-5), 133.4 (s, Ar-C-1,3), 122.8 (d, Ar-C-2), 121.9 (d, Ar-C-4,6), 53.3 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.

### 8.5.5 5-(3-Brompropoxy)-isophthalsäuredimethylester (80)

In 30 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 1.00 g (4.75 mmol) 5-Hydroxyisophthalsäuredimethylester (**79**), 1.24 g (4.75 mmol) Triphenylphosphin und 590  $\mu$ L (7.12 mmol) 3-Brom-1-propanol (**11**) gelöst. Anschließend erfolgte unter Stickstoffatmosphäre und bei 0 °C die langsame Zugabe von 1.40 mL (7.12 mmol) Diisopropylazodicarboxylat. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurden 15 mL deion. Wasser und 4 mL 2 N Natronlauge dazu gegeben und weitere 30 min gerührt. Die Phasen



wurden getrennt und die wässr. Phase mit 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges., wässr. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde durch zweifache Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 2:3,  $R_f = 0.81$ , dann Cyclohexan / Ethylacetat 3:1,  $R_f = 0.44$ ).

**Ausb.:** 1.05 g (67 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.28$  (t,  $^4J = 1.4$  Hz, 1 H, Ar-*H*-2), 7.76 (d,  $^4J = 1.4$  Hz, 2 H, Ar-*H*-4,6), 4.20 (t,  $^3J = 5.9$  Hz, 2 H, ArOCH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 6 H, COOCH<sub>3</sub>), 3.62 (t,  $^3J = 6.3$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Br), 2.35 (tt,  $^3J = 5.9$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br) ppm.

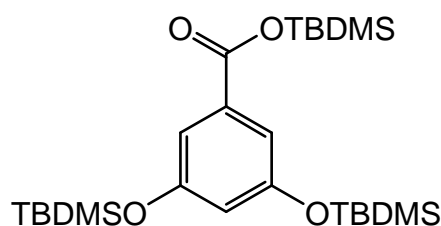
**$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 166.0$  (s, COOCH<sub>3</sub>), 158.7 (s, Ar-C-5), 131.8 (s, Ar-C-1,3), 123.2 (d, Ar-C-2), 119.8 (d, Ar-C-4,6), 65.8 (t, ArOCH<sub>2</sub>), 52.4 (q, COOCH<sub>3</sub>), 32.1 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 29.6 (t, CH<sub>2</sub>Br) ppm.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 332 (41) / 330 (44) [M]<sup>+</sup>, 301 (11) / 302 (13) [C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 210 (57) [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 179 (100) [C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3247$  (arom. C-H Valenz), 2979 (aliph. C-H Valenz), 1732 (C=O Valenz), 1687, 1524 (Ringschw.), 1251 (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

### 8.5.6 1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxycarbonyl)-3,5-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-benzol (82)

In 50 mL wasserfreiem Dichlormethan wurden 500 mg (3.25 mmol) 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**44**) und 770 mg (11.4 mmol) Imidazol gelöst und anschließend bei 0 °C 1.69 g (11.4 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid unter Stickstoffatmosphäre dazu gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei Raumtemp. gerührt, im Anschluss wurden 20 mL deion. Wasser hinzu gegeben und die Phasen getrennt. Die org. Phase wurde zweimal mit je 20 mL ges., wässr. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und man erhielt einen farblosen Feststoff, der mit Dichlormethan über Kieselgel filtriert wurde.



**Ausb.:** 1.25 g (77 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.13 (d, <sup>3</sup>J = 2.3 Hz, 2 H, Ar-H-2,6), 6.53 (t, <sup>3</sup>J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H-4), 1.01 (s, 9 H, COOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.98 (s, 18 H, ArOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.36 (s, 6 H, COOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.21 (s, 12 H, ArOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167.5 (s, COO), 157.8 (s, Ar-C-3,5), 134.4 (s, Ar-C-1), 118.4 (d, Ar-C-4), 116.2 (d, Ar-C-2,6), 27.0 (q, ArOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (q, COOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.6 (s, ArOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.1 (s, COOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -3.05 (q, ArOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -3.45 (q, COOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 496 (5) / 497 (2) [M]<sup>+</sup>, 439 (100) / 440 (38) [C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

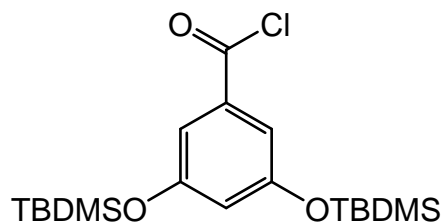
**MS (CI, Isobutan):**  $m/z$  (%) = 497 (100) / 498 (45) [M+H]<sup>+</sup>, 439 (24) / 440 (24) [C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

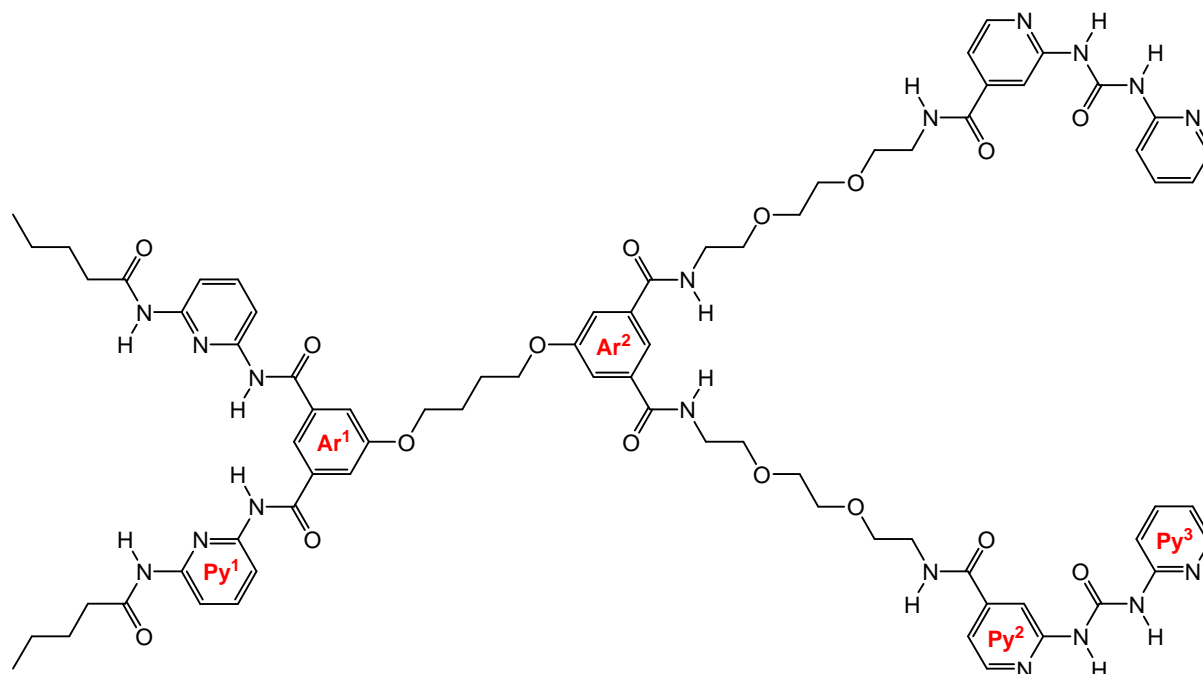
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2954 (arom. C-H Valenz), 2930 (arom. C-H Valenz), 2858 (aliph. C-H Valenz), 1702 (C=O Valenz), 1588 (Ringschw.), 1340 (C-O Valenz) cm<sup>-1</sup>.

**8.5.7 3,5-Bis(*tert*-butyldimethylsiloxy)-benzoesäurechlorid (83)**

In 15 mL wasserfreiem Dichlormethan wurden 500 mg (1.01 mmol) 1-(*tert*-Butyldimethylsilyloxycarbonyl)-3,5-bis(*tert*-butyldimethylsiloxy)-benzol (**82**) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und mit 100  $\mu$ L *N,N*-Dimethylformamid versetzt. Im

Anschluss wurden 170  $\mu$ L (2.01 mmol) Oxalylchlorid hinzugegeben, die Reaktionsmischung wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung eingesetzt, im  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum waren sowohl die Signale vom Produkt als auch vom Edukt zu erkennen.



**8.5.8 5-{3,5-Bis[(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl-aminocarbonyl)-phenoxy]-butoxy}-*N,N'*-bis(8-{[2-(pyrid-2-ylaminocarbonylamino)-pyrid-4-yl]-carbonylamino}-3,6-dioxaoctyl)-isophthalsäurediamid (88)**

In 8 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid wurden 100 mg (107  $\mu$ mol) 5-Hydroxy-*N,N'*-bis(8-{[2-(pyrid-2-yl-aminocarbonylamino)-pyrid-4-yl]-carbonylamino}-3,6-dioxaoctyl)-isophthalsäurediamid (**41**) und 330 mg (492  $\mu$ mol) 5-(4-Brombutoxy)-*N,N'*-bis(6-pentanoylaminopyridin-2-yl)-isophthalsäurediamid (**77**) gelöst. Nach Zugabe von 35.0 mg (642  $\mu$ mol) Kaliumcarbonat wurde die Reaktionsmischung 2 d bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit Chloroform aufgenommen. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform / Methanol 10:1,  $R_f$  = 0.21)\* gereinigt, und es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausb.:** 13.0 mg (8 %).

\* Zuvor wurde versucht, das Rohprodukt mit anderen Laufmittelzusammensetzungen säulenchromatographisch sowie per Gel-Permeations-Chromatographie zu reinigen (siehe Kapitel 3.5.3). Hier ist nur die Methode genannt, mit der das Produkt erfolgreich isoliert werden konnte.

**Schmp.:** 126 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 10.8 (br. s, 2 H, NHCONH), 10.5 (br. s, 2 H, Ar<sup>1</sup>CONH), 10.4 (br. s, 2 H, NHCONH), 10.1 (br. s, 2 H, Py<sup>1</sup>NHCOCH<sub>2</sub>), 8.81 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2 H, PyCONH), 8.64 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2 H, Ar<sup>2</sup>CONH), 8.44 (d, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 2 H, Py<sup>2</sup>-H-6), 8.35 (d, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 2 H, Py<sup>3</sup>-H-6), 8.21 (br. s, 2 H, Py<sup>2</sup>-H-3), 8.17 (br. s, 1 H, Ar<sup>1</sup>-H-2), 7.97 (br. s, 1 H, Ar<sup>2</sup>-H-2), 7.90-7.87 (m, 4 H, Py<sup>1</sup>-H-5, Py<sup>1</sup>-H-3), 7.85-7.80 (m, 4 H, Py<sup>1</sup>-H-4, Py<sup>3</sup>-H-4), 7.77 (d, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 2 H, Ar<sup>1</sup>-H-4,6), 7.72 (br. s, 2 H, Py<sup>3</sup>-H-3), 7.59 (d, <sup>4</sup>J = 1.1 Hz, 2 H, Ar<sup>2</sup>-H-4,6), 7.43 (dd, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 2 H, Py<sup>2</sup>-H-5), 7.10 (m<sub>c</sub>, 2 H, Py<sup>3</sup>-H-5), 4.27 (br. s, 2 H, Ar<sup>1</sup>OCH<sub>2</sub>)<sup>#</sup>, 4.21 (br. s, 2 H, Ar<sup>2</sup>OCH<sub>2</sub>)<sup>#</sup>, 3.62-3.57 (m, 16 H, CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.47 (q, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 8 H, Ar<sup>2</sup>ONHCH<sub>2</sub>, Py<sup>2</sup>CONHCH<sub>2</sub>), 2.46 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 4 H, NHCOCH<sub>2</sub>), 2.01 (br. s, 4 H, Ar<sup>1</sup>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr<sup>2</sup>), 1.62 (quint, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 4 H, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.36 (sext, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>#</sup> Die Signale können vertauscht sein.

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 172.20 (s, Py<sup>1</sup>NHCOCH<sub>2</sub>), 165.61 (Py<sup>2</sup>CONH, Ar<sup>2</sup>CONH), 164.91 (s, Ar<sup>1</sup>CONH), 158.43 (s, Ar<sup>1</sup>-C-5), 153.00 (s, Ar<sup>2</sup>-C-5), 152.37 (s, Py<sup>3</sup>-C-2, Py<sup>2</sup>-C-2), 151.79 (s, NHCONH), 150.57 (s, Py<sup>1</sup>-C-6), 150.06 (s, Py<sup>1</sup>-C-2), 148.00 (d, Py<sup>2</sup>-C-6), 147.22 (d, Py<sup>3</sup>-C-6), 144.00 (s, Py<sup>2</sup>-C-4), 139.99 (d, Py<sup>1</sup>-C-4), 138.55 (d, Py<sup>3</sup>-C-4), 135.88 (s, Ar<sup>2</sup>-C-1,3), 135.57 (s, Ar<sup>1</sup>-C-1,3), 119.96 (d, Ar<sup>1</sup>-C-2), 118.57 (d, Ar<sup>2</sup>-C-2), 118.18 (d, Py<sup>3</sup>-C-5), 117.18 (d, Ar<sup>1</sup>-C-4,6), 115.70 (d, Py<sup>2</sup>-C-5), 115.55 (d, Ar<sup>2</sup>-C-4,6), 112.35 (d, Py<sup>3</sup>-C-3), 110.53 (d, Py<sup>1</sup>-C-3), 109.95 (d, Py<sup>1</sup>-C-5), 69.55 (CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 68.84 (t, Ar<sup>2</sup>ONHCH<sub>2</sub>)<sup>#</sup>, 68.64 (t, Py<sup>2</sup>CONHCH<sub>2</sub>)<sup>#</sup>, 67.78 (t, Ar<sup>1</sup>OCH<sub>2</sub>)<sup>##</sup>, 67.58 (t, Ar<sup>2</sup>OCH<sub>2</sub>)<sup>##</sup>, 35.80 (t, NHCOCH<sub>2</sub>), 27.12 (t, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.29 (Ar<sup>1</sup>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OAr<sup>2</sup>), 21.74 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.71 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>#</sup> Die Signale können vertauscht sein.

<sup>##</sup> Die Signale können vertauscht sein.

**MS (MALDI, CI-CCA):**  $m/z$  = 1509 [M+H]<sup>+</sup>, 1531 [M+Na]<sup>+</sup>, 1547 [M+K]<sup>+</sup>.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3263 (N-H Valenz), 2932 (aliph. C-H Valenz), 1652 (C=O Valenz), 1519 (N-H Deform.), 1444 (Ringschw.), 1300 (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

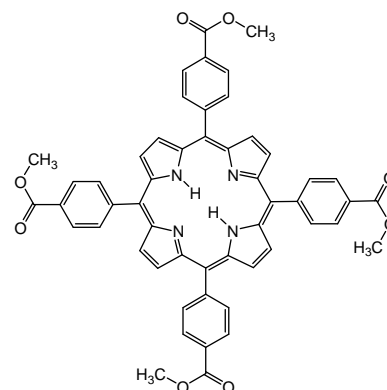


## 8.6 Kernbausteine

### 8.6.1 5,10,15,20-Tetrakis[4-(methoxycarbonyl)phenyl]porphyrin (**91**)

#### Variante A

Ein Gemisch aus 420  $\mu\text{L}$  (5.92 mmol) Pyrrol (**90**) und 973 mg (5.92 mmol) 4-Formylbenzoesäuremethylester (**89**) wurde in 240 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 440  $\mu\text{L}$  (5.92 mmol) Trifluoressigsäure wurde 12 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde 1.00 g (4.46 mmol) 2,3-Dicyano-5,6-dichloroparabenzochinon zugegeben und weitere 6 h gerührt. Nach der Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat wurde der Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand über Kieselgel filtriert (Dichlormethan / Essigsäureethylester, 95:5).



**Ausb.:** 301 mg (24 %, Lit.<sup>[100]</sup>: 22-30 %).

#### Variante B

In 75 mL Eisessig und 50 mL Nitrobenzol wurden 2.90 g (17.7 mmol) 4-Formylbenzoesäuremethylester (**89**) und 1.30 mL (17.7 mmol) Pyrrol (**90**) gelöst und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz 12 h bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene schwarze Niederschlag wurde abfiltriert und mit je 20 mL Wasser und Methanol gewaschen. Der Feststoff wurde anschließend in Dichlormethan aufgenommen und über Kieselgel filtriert (Dichlormethan / Essigsäureethylester, 95:5).

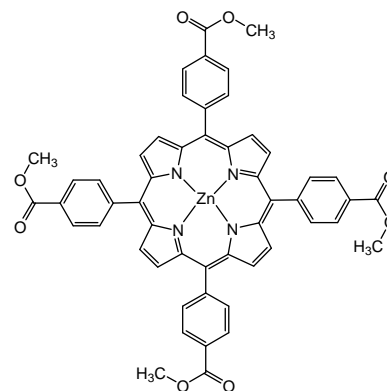
**Ausb.:** 720 mg (19 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.81 (s, 8 H, Pyr-*H*-3,4), 8.44 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, 8 H, Ar-*H*-3,5), 8.29 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, 8 H, Ar-*H*-2,6), 4.11 (s, 12 H, COOCH<sub>3</sub>), -2.79 (s, 2 H, NH) ppm.

**MS (MALDI, CCA):**  $m/z$  (%) = 846 [M+H]<sup>+</sup>.

### 8.6.2 5,10,15,20-Tetrakis[4-(methoxycarbonyl)phenyl]porphyrinzink(II) (92)

In 40 mL wasserfreiem Dichlormethan wurden 310 mg (433  $\mu$ mol) 5,10,15,20-Tetrakis[4(methoxycarbonyl)phenyl]porphyrin (91) gelöst. Anschließend wurde eine Lösung aus 140 mg Zinkacetat-Dihydrat in 20 mL Methanol hinzugegeben und der Reaktionsansatz 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. wurde der Rückstand in 20 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 5 proz., wässr.



Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / Essigsäureethylester, 95:5) gereinigt und man erhielt einen violetten Feststoff.

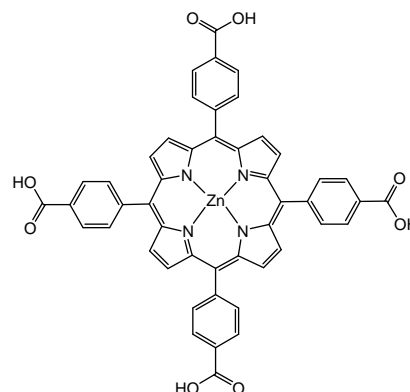
**Ausb.:** 376 mg (97 %, Lit.<sup>[100]</sup>: 86-92 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.79 (s, 8 H, Pyr-*H*-3,4), 8.39 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 8 H, Ar-*H*-3,5), 8.33 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, 8 H, Ar-*H*-2,6), 4.04 (s, 12 H, COOCH<sub>3</sub>) ppm.

**MS (MALDI, CCA):**  $m/z$  = 908 [M+H]<sup>+</sup>.

### 8.6.3 5,10,15,20-Tetrakis[4-(hydroxycarbonyl)phenyl]porphyrinzink(II) (93)

In 40 mL Tetrahydrofuran wurden 380 mg (430  $\mu\text{mol}$ ) 5,10,15,20-Tetrakis[4(methoxycarbonyl)phenyl]-porphyrinzink(II) (**92**) gelöst und 20 mL 2 N Natronlauge hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt, dann das Tetrahydrofuran i. Vak entfernt und der Rückstand zweimal mit je 10 mL Chloroform gewaschen. Die wässr. Phase wurde mit 1 N Salzsäure neutralisiert, der entstandene Feststoff abfiltriert und mit 20 mL Methanol gewaschen.



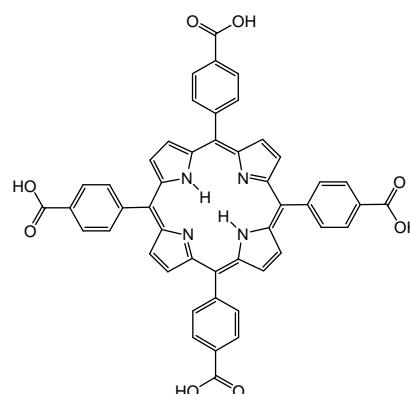
**Ausb.:** 137 mg (38 %, Lit.<sup>[100]</sup>: 68-82 %).

**MS (MALDI, CCA):**  $m/z = 852$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 8.6.4 5,10,15,20-Tetrakis[4-(hydroxycarbonyl)phenyl]-porphyrin (95)

#### Variante A

In 16 mL Tetrahydrofuran wurden 140 mg (157  $\mu\text{mol}$ ) 5,10,15,20-Tetrakis[4(methoxycarbonyl)phenyl]-porphyrin (**91**) gelöst und mit 8.00 mL 2 N Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei Raumtemp. gerührt, das Tetrahydrofuran i. Vak. entfernt und der Rückstand zweimal mit je 10 mL Chloroform gewaschen. Die wässr. Phase wurde mit 1 N Salzsäure neutralisiert und der entstandene Feststoff abfiltriert. Nach dem Waschen mit je 20 mL deion. Wasser und Diethylether erhielt man einen violetten Feststoff.



**Ausb.:** 16.0 mg (13 %).

*Variante B*

In 25 mL Tetrahydrofuran wurden 160 mg (190  $\mu\text{mol}$ ) 5,10,15,20-Tetrakis[4-(methoxycarbonyl)phenyl]porphyrin (**91**) gelöst. Nach der Zugabe von 8.00 mL einer konz., wässr. Kaliumhydroxidlösung wurde die Reaktionsmischung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Tetrahydrofuran i. Vak. entfernt und der wässr. Rückstand mit 1 N Salzsäure neutralisiert. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt, mit 20 mL deion. Wasser gewaschen und nach dem Trocknen i. Vak. erhielt man einen blaugrünen Feststoff.

**Ausb.:** 100 mg (68 %).

*Variante C*

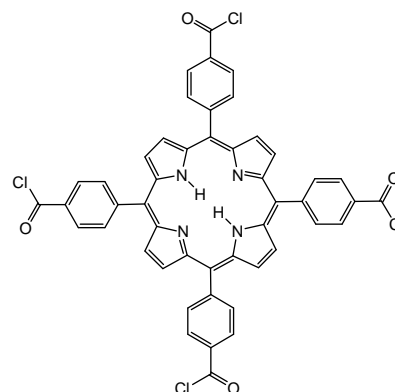
In 50 mL Nitrobenzol und 75 mL Eisessig wurden 3.00 g (20.0 mmol) 4-Formylbenzoesäure (**94**) und 1.40 mL (20.0 mmol) Pyrrol (**90**) für 2 h auf 130 °C erhitzt und anschließend 18 h bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit je 20 mL Essigsäure, Dioxan und Methanol gewaschen. Das Rohprodukt wurde aus Methanol / Chloroform (1:1) umkristallisiert, und man erhielt einen violetten Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 12.88 (s, 4 H, COOH), 8.79 (s, 8 H, Pyr-*H*-3,4), 8.33 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 8 H, Ar-*H*-3,5), 8.27 (d,  $^3J$  = 8.2 Hz, 8 H, Ar-*H*-2,6), -2.98 (s, 2 H, NH) ppm.

**MS (MALDI, CCA):**  $m/z$  = 790 [M+H] $^+$ .

**3.6.5 5,10,15,20-Tetrakis[4-(chlorcarbonyl)phenyl]-porphyrin (96)**

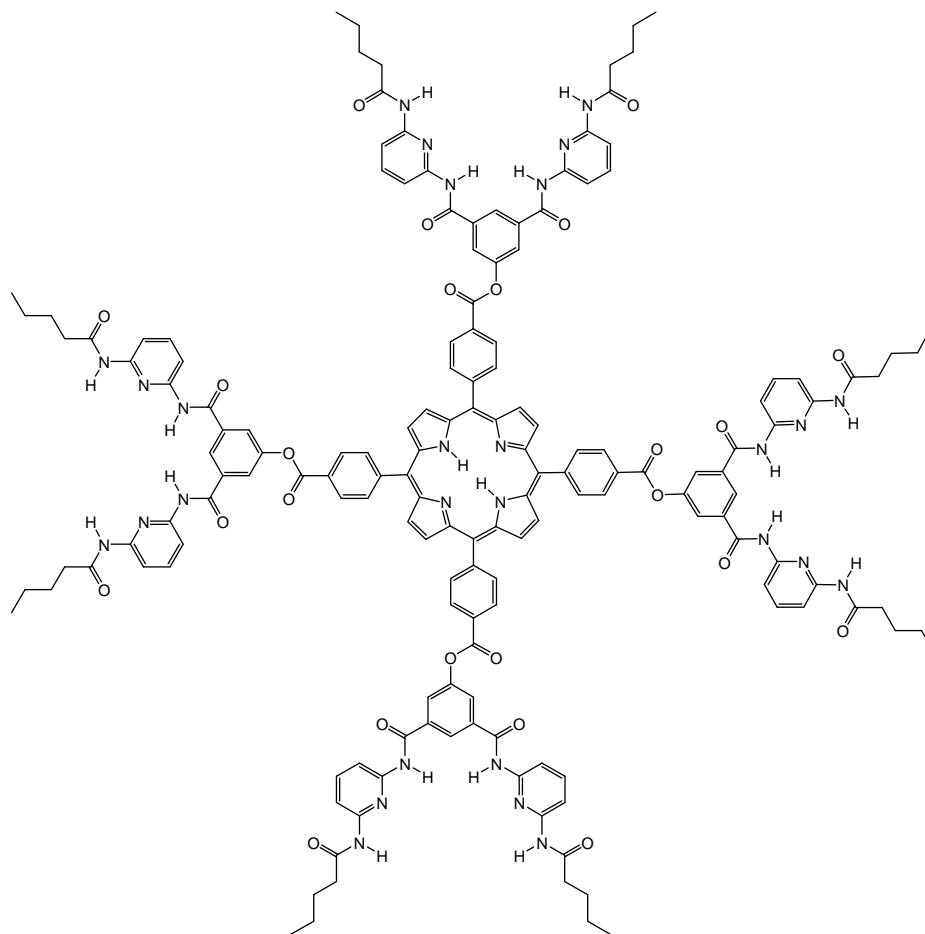
In 20.0 mL Thionylchlorid wurden 140 mg (157  $\mu\text{mol}$ ) 5,10,15,20-Tetrakis[4-(hydroxycarbonyl)phenyl]-porphyrin (**95**) gelöst und mit 50  $\mu\text{L}$  *N,N*-Dimethylformamid 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wurde anschließend i. Vak. abdestilliert, und man erhielt einen grün-blauen Feststoff.



**Ausb.:** quant. (Lit.<sup>[101]</sup>: keine Angabe)

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.75 (d, <sup>3</sup>J = 10.0 Hz, 8 H, Ar-*H*-3,5), 8.59 (d, <sup>3</sup>J = 10.0 Hz, 8 H, Ar-*H*-2,6), 7.26 (s, 12 H, Pyr-*H*-3,4) ppm.

**MS (MALDI, ohne Matrix):**  $m/z$  = 862 [M+H]<sup>+</sup>.

**8.6.6 5,10,15,20-Tetrakis[4-[3,5-bis(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl)-aminocarbonyl]-phenoxy-carbonyl]phenyl-porphyrin (97)**

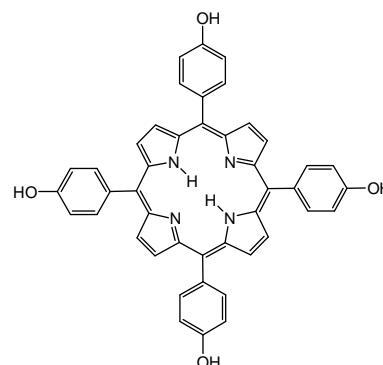
In 7 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 30.0 mg (34.0  $\mu\text{mol}$ ) 5,10,15,20-Tetrakis[4-(chlorcarbonyl)phenyl]-porphyrin (**96**) und 74.0 mg (140  $\mu\text{mol}$ ) 5-Hydroxy-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl)-isophthalsäurediamid (**63**) gelöst und mit 50.0  $\mu\text{L}$  wasserfreiem Triethylamin versetzt. Der Ansatz wurde 48 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, das Rohprodukt mittels HPLC-GPC (DMF, 10  $\mu\text{m}$ , 500 Å) gereinigt, und man erhielt einen violetten Feststoff.

**Ausb.:** 7.00 mg (7 %).

**MS (MALDI, CCA):**  $m/z = 2870$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**8.6.7 5,10,15,20-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)-porphyrin (99)**

In 75 mL Eisessig und 50 mL Nitrobenzol wurden 2.44 g (20.0 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd (**98**) und 1.40 mL (20.0 mmol) Pyrrol (**90**) für 2 h auf 130 °C erhitzt. Die anfangs gelbe Lösung färbte sich dabei dunkel, und es bildete sich ein blau-schwarzer Niederschlag. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt und anschließend filtriert. Der dunkelblaue Rückstand wurde so lange mit Dichlormethan gewaschen, bis das durchlaufende Filtrat nahezu farblos war. Der Feststoff wurde in 10 mL Tetrahydrofuran aufgenommen, über Kieselgel filtriert, und man erhielt einen violetten Feststoff.

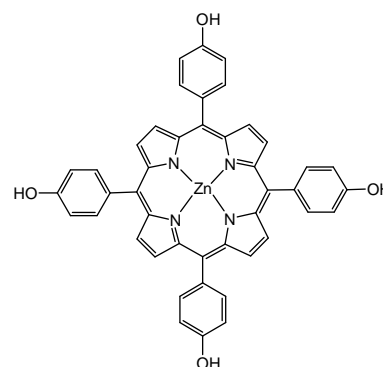


**Ausb.:** 1.93 g (57 %, Lit.<sup>[64]</sup>: 37 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 9.96 (s, 4 H, Ar-OH), 8.88 (s, 8 H, Pyr-H-3,4), 8.00 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 4.3 Hz, 8 H, Ar-H-2,6), 7.21 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 4.3 Hz, 8 H, Ar-H-3,5), -2.88 (s, 2 H, NH) ppm.

**8.6.8 5,10,15,20-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrinzink(II) (100)**

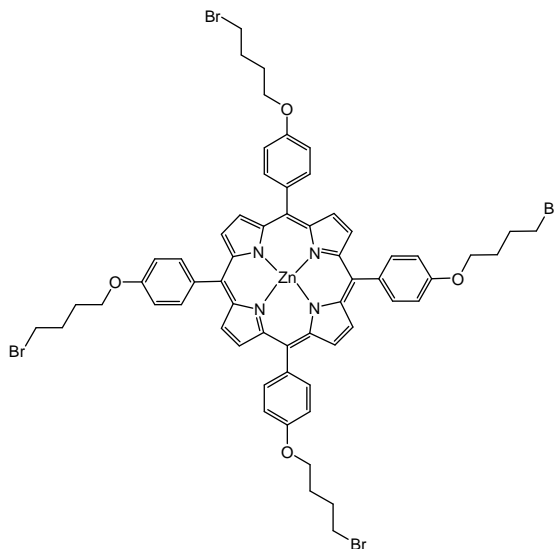
In 30 mL Methanol wurden 1.93 g (2.84 mmol) 5,10,15,20-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrin (**99**) und 761 mg (3.47 mmol) Zinkacetat-dihydrat 8 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 20 mL Diethylether aufgenommen. Die Lösung wurde mit 20 mL deion. Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und man erhielt einen violetten Feststoff.



**Ausb.:** 943 mg (45 %, Lit.<sup>[64]</sup>: 86 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.82 (s, 4 H, Ar-OH), 8.82 (s, 8 H, Pyr-H-3,4), 7.96 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 8 H, Ar-H-2,6), 7.18 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 8 H, Ar-H-3,5) ppm.

### 8.6.9 5,10,15,20-Tetrakis[4-(4-brombutoxy)-phenyl]porphyrinzink(II) (101)



Eine Lösung von 394 mg (531  $\mu$ mol) 5,10,15,20-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrinzink(II) (**100**) in 60 mL Aceton wurde mit 2.54 mL (21.2 mmol) 1,4-Dibrombutan und 2.93 g (21.3 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan / *n*-Pentan 3:1) gereinigt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 10 mL Dichlormethan aufgenommen und das Produkt durch Zugabe von Methanol ausgefällt. Nach dem Filtrieren und Trocknen erhielt man einen violetten Feststoff.

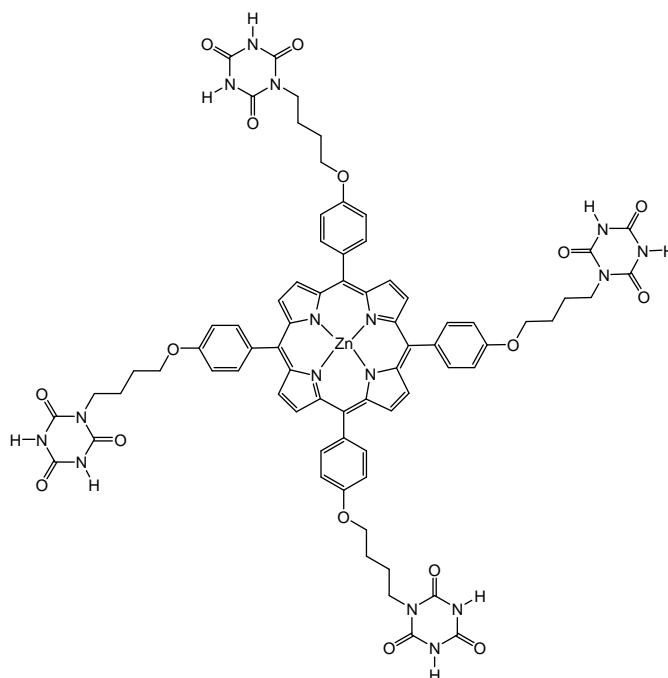
**Ausb.:** 262 mg (39 %, Lit.<sup>[64]</sup>: 38 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.96 (s, 8 H, Pyr-H-3,4), 8.11 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 8 H, Ar-H-2,6), 7.26 (d, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 8 H, Ar-H-3,5), 4.29 (t, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 8 H, ArOCH<sub>2</sub>), 3.62 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 8 H, CH<sub>2</sub>Br), 2.34-2.08 (m, 16 H, ArOCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) ppm.



**Elementaranalyse:**

$C_{60}H_{56}Br_4N_4O_4Zn$ (1282.1)	ber.:	C 56.21	H 4.40	N 4.37
	gef.:	C 56.65	H 4.17	N 4.47

**8.6.10 5,10,15,20-Tetrakis[4-(4-(1,3,5-triazin-2,4,6-trion-1-yl)butoxy)]-phenyl}porphyrinzink(II) (102)**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 203 mg (156  $\mu$ mol) 5,10,15,20-Tetrakis[4-(4-brombutoxy)-phenyl]porphyrinzink(II) (**101**) und 817 mg (6.22 mmol) Isocyanursäure (**65**) in 18 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Nach der Zugabe von 138  $\mu$ L (932  $\mu$ mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en wurde der Ansatz 2 d bei 70 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit je 20 mL deion. Wasser und Ethanol gewaschen. Anschließend wurde das Rohprodukt mittels HPLC-GPC (DMF, 10  $\mu$ m, 500 Å) gereinigt. Die Ausbeute wurde nicht bestimmt, da nur soviel Produkt gereinigt wurde, wie für die vollständige Analytik nötig war.

**Schmp.:** 184 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 11.1 (br. s, 8 H, NH), 8.80 (s, 8 H, Pyr- $H$ -3,4), 8.06 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 8 H, Ar- $H$ -2,6), 7.33 (d,  $^3J$  = 7.9 Hz, 8 H, Ar- $H$ -3,5), 4.27 (m, 8 H, ArOCH $_2$ ), 3.84 (t,  $^3J$  = 6.8 Hz, 8 H, CH $_2$ N), 2.90-2.72 (m, 16 H, ArOCH $_2$ (CH $_2$ ) $_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 162.3 (s, C=O), 158.1 (s, Ar-C-4), 150.0 (s, Pyr-C-2,5), 135.2 (s, Methin-C), 134.9 (d, Ar-C-3,5), 131.5 (d, Ar-C-2,6), 119.9 (s, Ar-C-1), 112.5 (d, Pyr-C-3,4), 67.4 (t, ArOCH $_2$ ), 35.8 (t, CH $_2$ N), 30.7 (t, CH $_2$ CH $_2$ N), 26.3 (t, ArOCH $_2$ CH $_2$ ) ppm.

**MS (MALDI, ohne Matrix):**  $m/z$  = 1474 [M] $^+$ .

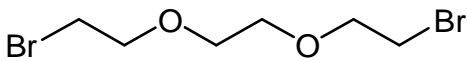
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3060 (arom. C-H Valenz), 1697 (C=O Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Elementaranalyse:

C $_{72}$ H $_{64}$ N $_{16}$ O $_{16}$ Zn (1474.7)	ber.:	C 58.64	H 4.37	N 15.20
C $_{72}$ H $_{64}$ N $_{16}$ O $_{16}$ Zn + 1 H $_2$ O	ber.:	C 57.93	H 4.46	N 15.01
	gef.:	C 57.74	H 4.33	N 13.57*

\* Die Abweichung des Stickstoffwertes wird in Kapitel 8.1 diskutiert.

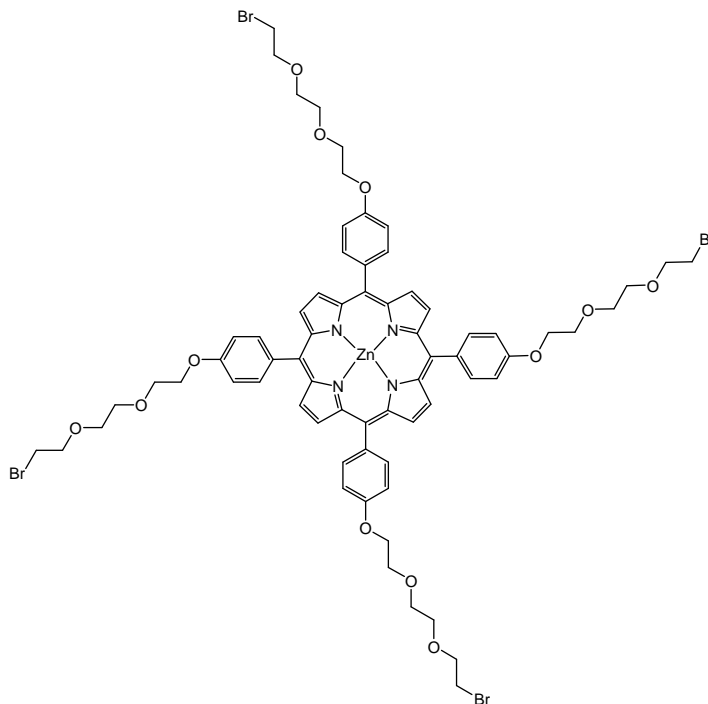
#### 8.6.11 1,8-Dibrom-3,6-dioxaoctan (104)

Zu 17.9 mL (0.133 mmol) Triethylenglycol (**103**)  und 4.08 mL (510  $\mu\text{mol}$ ) Pyridin wurden bei 0  $^\circ\text{C}$  unter Stickstoffatmosphäre 9.72 mL (0.103 mmol) Phosphortribromid innerhalb von 30 min langsam getropft. Nach 4 h Erhitzen bei 60  $^\circ\text{C}$  wurde das Reaktionsgemisch auf 30 mL Eiswasser gegeben. Anschließend wurde einmal mit je 10 mL deion. Wasser, versetzt mit 3 mL Pyridin, und viermal mit je 20 mL deion. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und man erhielt eine farblose Flüssigkeit.

**Ausb.:** 8.69 g (24 %, Lit.<sup>[103]</sup>: 53 %).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.83$  (t,  $^3J = 6.1$  Hz, 4 H,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.91 (s, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.48 (t,  $^3J = 6.1$  Hz, 4 H,  $\text{BrCH}_2$ ) ppm.

### 8.6.12 5,10,15,20-Tetrakis{4-(8-brom-3,6-dioxaoctoxy)phenyl}porphyrinzink(II) (105)



Eine Lösung von 187 mg (252  $\mu\text{mol}$ ) 5,10,15,20-Tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrinzink(II) (**100**) in 30 mL Aceton wurde mit 2.77 g (10.1 mmol) 1,8-Dibrom-3,6-dioxaocan (**104**) und 1.39 g (10.1 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 18 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Mittels MALDI-MS wurde festgestellt, dass keine vollständige Umsetzung aller vier Hydroxygruppen stattgefunden hat, daher wurde der Ansatz erneut in 30 mL Aceton gelöst, 1.39 g (10.1 mmol) Kaliumcarbonat sowie 2.77 g (10.1 mmol) 1,8-Dibrom-3,6-dioxaocan (**104**) zugegeben und weitere 2 d unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Aus dem flüssigen Rückstand wurde das Porphyrin mit Methanol ausgefällt. Der entstandene Feststoff wurde filtriert, mit 20 mL Methanol gewaschen, und man erhielt einen rot-violetten Feststoff.

**Ausb.:** 128 mg (33 %).

**Schmp.:** 147 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.95 (s, 8 H, Pyr-*H*-3,4), 8.12 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 8 H, Ar-*H*-2,6), 7.28 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 8 H, Ar-*H*-3,5), 4.27-4.23 (m, 8 H, ArOCH<sub>2</sub>), 3.87-3.83 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 3.73-3.68 (m, 8 H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.63-3.53 (m, 16 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.41-3.37 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>Br) ppm.

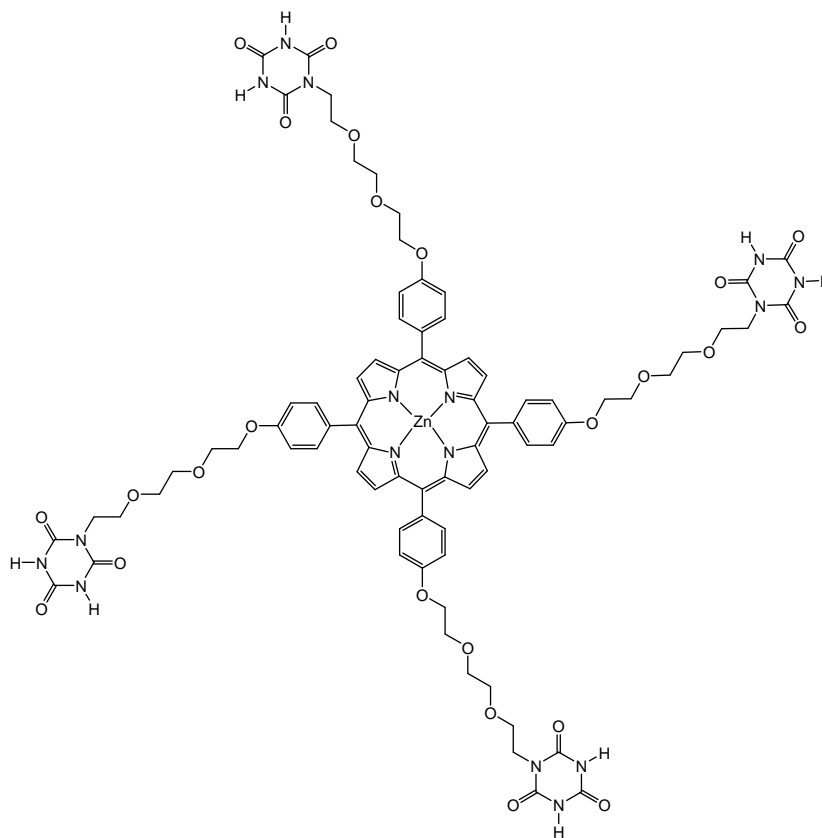
**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 158.4 (s, Ar-C-4), 150.5 (s, Pyr-C-2,5), 135.5 (s, Methin-C), 135.4 (d, Ar-C-3,5), 131.9 (d, Ar-C-2,6), 120.7 (s, Ar-C-1), 112.7 (d, Pyr-C-3,4), 71.2 (t, ArOCH<sub>2</sub>), 70.8 (t, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 70.5 (t, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 69.9 (t, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 67.6 (t, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.3 (t, BrCH<sub>2</sub>) ppm.

**MS (MALDI, ohne Matrix):** *m/z* = 1521 [M]<sup>+</sup>.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2868 (arom. C-H Valenz), 2361 (aliph. C-H Valenz), 1602 (Ringschw.), 1486 (CH<sub>2</sub> Deform.), 1276 (C=N Valenz), 1107 (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse:**

C <sub>68</sub> H <sub>72</sub> Br <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> Zn (1282)	ber.:	C 53.65	H 4.77	N 3.68
	gef.:	C 54.19	H 4.41	N 4.02

**8.6.13 5,10,15,20-Tetrakis{4-[8-(1,3,5-triazin-2,4,6-trion-1-yl)-3,6-dioxaoctoxy]-phenyl}porphyrinzink(II) (106)**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 50.0 mg (33.0  $\mu\text{mol}$ ) 5,10,15,20-Tetrakis{4-(8-brom-3,6-dioxaoctoxy)phenyl}porphyrinzink(II) (**105**) und 172 mg (1.31 mmol) Isocyanursäure (**65**) in 5 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 29.3  $\mu\text{L}$  (198  $\mu\text{mol}$ ) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en wurde der Ansatz 2 d bei 70 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der entstandene Feststoff mit je 20 mL deion. Wasser und Ethanol gewaschen. Anschließend wurde der Rückstand mit 10 mL Tetrahydrofuran aufgenommen und die überschüssige, unlösliche Isocyanursäure (**65**) abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, und man erhielt einen violetten Feststoff.

**Ausb.:** 30 mg (53 %).

**Schmp.:** 145 °C.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 11.6 (br. s, 8 H, NH), 8.84 (s, 8 H, Pyr- $H$ -3,4), 8.10 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 8 H, Ar- $H$ -2,6), 7.38 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 8 H, Ar- $H$ -3,5), 4.10-3.80 (m, 16 H, ArOCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N), 3.68-3.64 (m, 32 H, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 157.9 (s, Ar-C-4), 150.6 (s, C=O), 149.9 (s, Pyr-C-2,5), 135.2 (s, Methin-C), 135.1 (d, Ar-C-3,5), 131.4 (d, Ar-C-2,6), 119.9 (s, Ar-C-1), 112.5 (d, Pyr-C-3,4), 69.9 (t, ArOCH<sub>2</sub>), 69.7 (t, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 69.2 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 67.3 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 66.8 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.8 (t, NCH<sub>2</sub>) ppm.

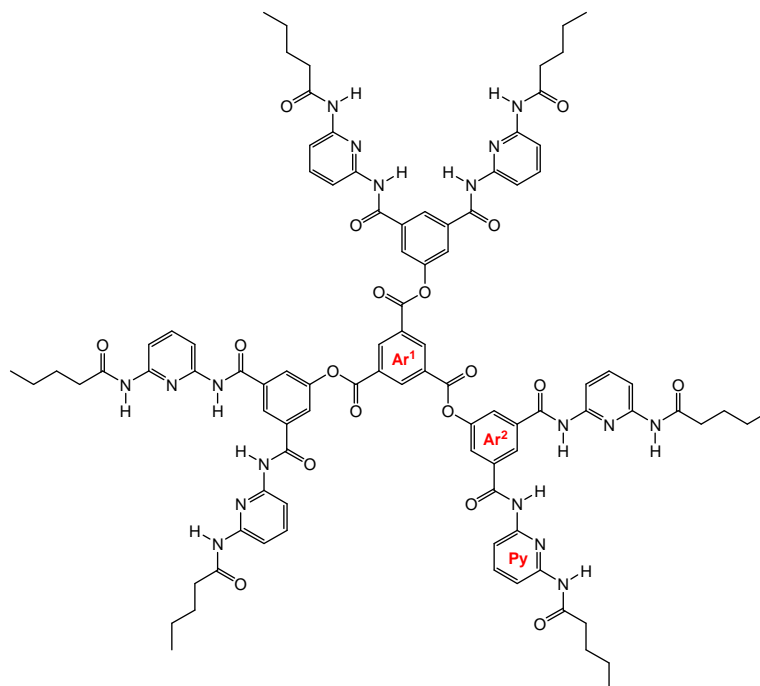
**MS (MALDI, ohne Matrix):**  $m/z$  = 1712 [M]<sup>+</sup>.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2867 (arom. C-H Valenz), 2358 (aliph. C-H Valenz) 1697 (Ringschw.), 1454 (CH<sub>2</sub> Deform.), 1240 (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

#### Elementaranalyse:

C <sub>80</sub> H <sub>80</sub> N <sub>16</sub> O <sub>24</sub> Zn (1714.9)	ber.:	C 56.03	H 4.70	N 13.07
C <sub>80</sub> H <sub>80</sub> N <sub>16</sub> O <sub>24</sub> Zn + 1 H <sub>2</sub> O	ber.:	C 55.45	H 4.77	N 12.93
	gef.:	C 55.74	H 4.79	N 11.88*

\* Die Abweichung des Stickstoffwertes wird in Kapitel 8.1 diskutiert.

**8.6.14 Trimesinsäure-tris[3,5-bis(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl-aminocarbonyl)-phenyl]-ester (108)**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 274 mg (513  $\mu\text{mol}$ ) 5-Hydroxy-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl)-isophthalsäurediamid (**63**) und 185  $\mu\text{L}$  Triethylamin in 15 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Dann wurden 22.7 mg (85.6  $\mu\text{mol}$ ) Trimesinsäurechlorid (**107**) in 4 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran hinzugegeben. Der Ansatz wurde 1 d bei Raumtemp. gerührt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Überschuss an Hamilton-Rezeptor **63** wurde zunächst weitestgehend mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Tetrahydrofuran / Cyclohexan 1:1, dann 3:1) abgetrennt und das Produkt anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie (Isolera, KP-Sil, 25 g, Chloroform / Methanol 10:1,  $R_f = 0.76$ ) als farbloser Feststoff isoliert.

**Ausb.:** 86.0 mg (57 %).

**Schmp.:** 184 °C.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta = 10.6$  (br. s, 6 H,  $\text{PyNHCOCH}_2$ ), 10.0 (br. s, 6 H,  $\text{Ar}^2\text{CONH}$ ), 9.17 (s, 3 H,  $\text{Ar}^1\text{-H-2,4,6}$ ), 8.56 (s, 3 H,  $\text{Ar}^2\text{-H-4}$ ), 8.26 (d,  $^4J = 1.3$  Hz, 6 H,  $\text{Ar}^2\text{-H-2,6}$ ), 7.81-7.79 (m, 18 H,  $\text{Py-H-3}$ ,  $\text{Py-H-4}$ ,  $\text{Py-H-5}$ ), 2.41 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 12 H,

COCH<sub>2</sub>), 1.57 (quint, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 12 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.32 (sext, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 12 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 18 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ = 172.2 (s, COCH<sub>2</sub>), 164.2 (s, PyNHCOAr<sup>2</sup>), 162.9 (s, Ar<sup>1</sup>COOAr<sup>2</sup>), 150.8 (s, Py-C-2), 150.4 (s, Ar<sup>2</sup>-C-1), 149.9 (s, Py-C-6), 140.1 (d, Py-C-4), 135.7 (d, Ar<sup>1</sup>-C-2,4,6), 135.4 (s, Ar<sup>2</sup>-C-5,3), 130.7 (s, Ar<sup>1</sup>-C-1,3,5), 125.2 (d, Ar<sup>2</sup>-C-2), 125.0 (d, Ar<sup>2</sup>-C-4,6), 110.4 (d, Py-C-3)\*, 110.1 (d, Py-C-5)\*, 35.7 (t, COCH<sub>2</sub>), 27.0 (t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.7 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.6 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.

\* Die Signale können vertauscht sein.

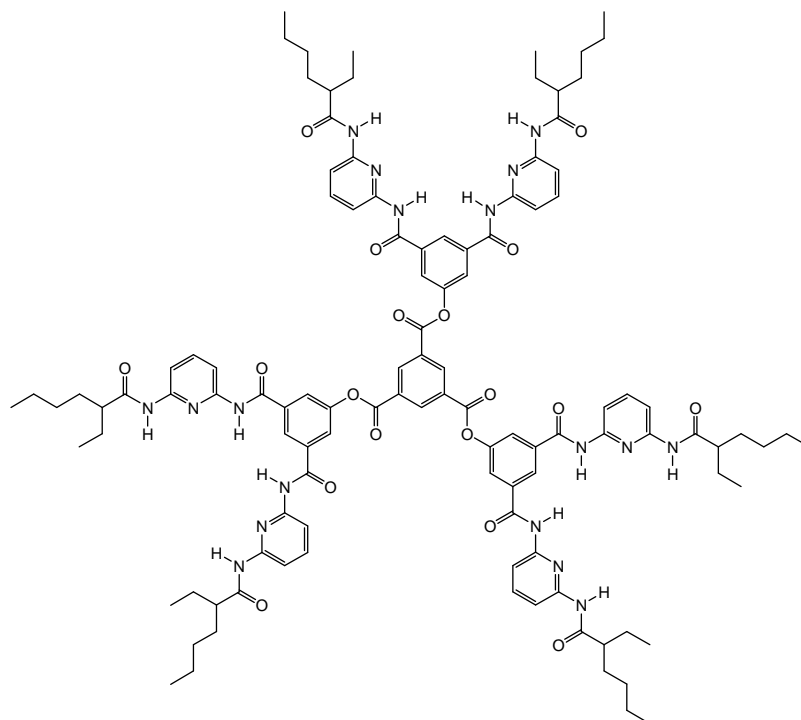
**MS (MALDI, CI-CCA):** *m/z* = 1754 [M+H]<sup>+</sup>, 1776 [M+Na]<sup>+</sup>, 1792 [M+K]<sup>+</sup>.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3278 (N-H Valenz), 2958 (aliph. C-H Valenz), 1671 (C=O Valenz), 1583 (N-H Deform.), 1505 (Ringschw.), 1441 (Ringschw.), 1292 (C-O-C Valenz), 1203 (C-O-C Valenz) cm<sup>-1</sup>.

#### Elementaranalyse:

C <sub>93</sub> H <sub>96</sub> N <sub>18</sub> O <sub>18</sub> (1753.8)	ber.:	C 63.69	H 5.52	N 14.38
	gef.:	C 63.49	H 5.77	N 14.23



**8.6.15 Trimesinsäure-tris{3,5-bis[6-(2-ethylhexanoylamino)-pyrid-2-yl]-aminocarbonyl]-phenyl}-ester (109)**

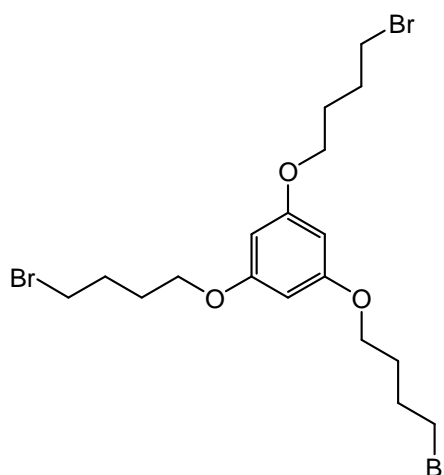
In 60 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 1.14 g (1.84 mmol) 5-Hydroxy-*N,N*-bis[6-(2-ethylhexanoylamino)-pyrid-2-yl]-isophthalsäureamid (**63**) und 1.82 mL (13.1 mmol) wasserfreies Triethylamin gelöst. Zu dieser Lösung wurden 122 mg (462  $\mu$ mol) Trimesinsäurechlorid (**107**) in 5 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben, und die Reaktionsmischung wurde 1 d bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform / Methanol 10:1) konnte der Hamilton-Rezeptor **63** ( $R_f = 0.79$ ) und ein Nebenprodukt ( $R_f = 0.58$ ) abgetrennt werden, man erhielt jedoch ein untrennbares Gemisch aus Produkt und weiteren Nebenprodukten ( $R_f = 0.90$ ).

**MS (MALDI, CI-CCA):**  $m/z = 2007 [M+H]^+$ .

Zusätzlich sind bei 1421 und 837 die Signale der Nebenprodukte zu erkennen.

**8.6.16 1,3,5-Tris(4-brombutoxy)-benzol (112)**

In 50 mL Aceton wurden 500 mg (3.96 mmol) Phloroglucin (**110**), 2.10 mL (17.2 mmol) 1,4-Dibrombutan (**111**) und 2.15 g (38.3 mmol) Kaliumcarbonat gelöst, und die Reaktionsmischung wurde 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 9:1,  $R_f = 0.42$ ) gereinigt, und man erhielt eine farblose ölige Flüssigkeit.



**Ausb.:** 557 mg (27%).

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 6.04$  (s, 3 H, Ar-H-2,4,6), 3.94 (t,  $^3J = 5.7$  Hz, 6 H,  $\text{ArOCH}_2$ ), 3.48 (t,  $^3J = 6.5$  Hz, 6 H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 2.08-2.02 (m, 6 H,  $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.94-1.90 (m, 6 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 160.7$  (s, Ar-C-1,3,5), 93.9 (d, Ar-C-2,4,6), 66.9 (t,  $\text{ArOCH}_2$ ), 33.4 (t,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 29.7 (t,  $\text{ArOCH}_2\text{CH}_2$ ), 27.8 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ) ppm.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 533 (3) / 531 (9) / 529 (9) / 527 (3)  $[\text{M}]^+$ , 453 (24) / 451 (47) / 449 (26)  $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{O}_3]^+$ , 135 (100) / 137 (96)  $[\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}]^+$ .

**MS (CI, Isobutan):**  $m/z$  (%) = 534 (33) / 532 (96) / 530 (100) / 528 (32)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 453 (15) / 451 (27) / 449 (14)  $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{Br}_2\text{O}_3+\text{H}]^+$ .

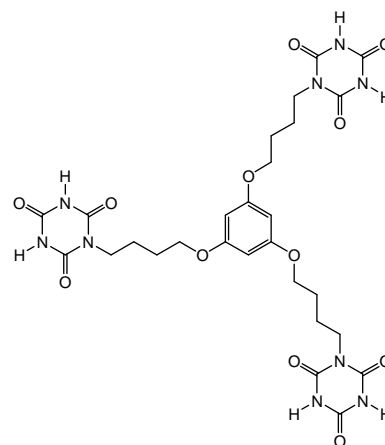
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 2940$  (aliph. C-H Valenz), 2872 (aliph. C-H Valenz), 1590 (Ringschw.), 1460 ( $\text{CH}_2$  Deform.), 1149 (C-O-C Valenz), 1062 (C-O-C Valenz)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elementaranalyse:**

$C_{18}H_{27}Br_3O_3$ (531.12)	ber.:	C 40.71	H 5.12
$C_{18}H_{27}Br_3O_3$ + 0.5 Ethylacetat	ber.:	C 41.76	H 5.43
	gef.:	C 41.34	H 5.15

**8.6.17 1,3,5-Tris[4-(1,3,5-triazin-2,4,6-trion-1-yl)butoxy]-benzol (113)**

In 45 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid wurden 361 mg (678  $\mu$ mol) 1,3,5-Tris(4-brombutoxy)-benzol (**112**) und 2.63 g (20.4 mmol) Isocyanursäure (**65**) gelöst. Nach Zugabe von 455  $\mu$ L (3.06 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en wurde 2 d bei 70 °C gerührt, und anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit 10 mL Dichlormethan aufgenommen, der Feststoff abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Produkt wurde durch Aufkochen in deion. Wasser und heißem Filtrieren von der wasserlöslichen Isocyanursäure (**65**) abgetrennt, und man erhielt einen farblosen Feststoff.



**Ausb.:** 28.0 mg (21 %).

**Schmp.:** >250 °C.

**$^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 11.37 (br. s, 6 H, NH), 6.04 (s, 3 H, Ar-*H*-2,4,6), 9.3-386 (m, 6 H, ArOCH<sub>2</sub>), 3.72-3.67 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>Br), 1.71-1.61 (m, 12 H ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br) ppm.

**$^{13}C$ -NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 160.3 (s, Ar-*C*-1,3,5), 149.6 (s, Triazin-*C*-2,6), 149.7 (s, Triazin-*C*-4), 93.7 (d, Ar-*C*-2,4,6), 67.1 (t, ArOCH<sub>2</sub>), 40.1 (t, CH<sub>2</sub>N), 25.9 (t, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 24.2 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N) ppm.

**MS (MALDI, CI-CCA):**  $m/z$  = 676 [M+H]<sup>+</sup>, 698 [M+Na]<sup>+</sup>, 714 [M+K]<sup>+</sup>.

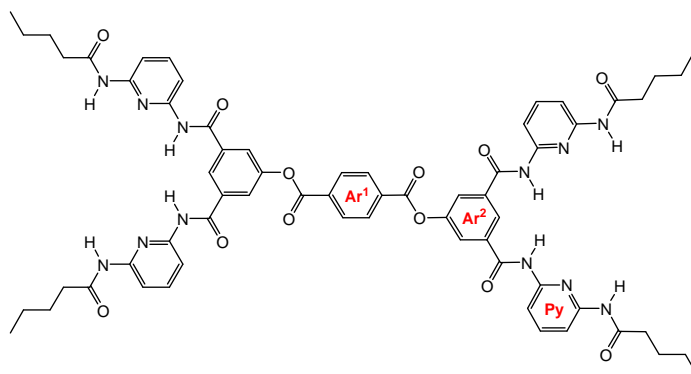
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 3198 (N-H Valenz), 1682 (C=O Valenz), 1592 (Ringschw.), 1462 (Ringschw.), 1416 (CH<sub>2</sub> Deform.) cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse:**

C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>19</sub> O <sub>12</sub> (675.6)	ber.:	C 48.00	H 4.92	N 18.66
	gef.:	C 47.92	H 4.88	N 17.33*

\* Die Abweichung des Stickstoffwertes wird in Kapitel 8.1 diskutiert.

**8.6.18 Terephthalsäure-bis[3,5-bis(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl)-aminocarbonyl]-phenyl]-ester (115)**



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 348 mg (653  $\mu$ mol) 5-Hydroxy-*N,N'*-bis(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl)-isophthalsäurediamid (**63**) und 500  $\mu$ L (3.60  $\mu$ mol) wasserfreies Triethylamin in 5 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Dann wurden 42.1 mg (326  $\mu$ mol) Terephthalsäurechlorid (**114**), gelöst in 3 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran, langsam zu der Mischung getropft. Nach 24 Rühren bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (Isolera, KP-Sil, 25 g, Chloroform / Methanol 6:1,  $R_f$  = 0.69) gereinigt.

**Ausb.:** 40 mg (10%).

**Schmp.:** 149° C.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, THF-d8):**  $\delta$  = 9.56 (s, 4 H,  $\text{PyNHCOCH}_2$ ), 9.02 (s, 4 H,  $\text{Ar}^2\text{CONH}$ ), 8.44 (t,  $^3J = 1.4$  Hz, 2 H,  $\text{Ar}^2\text{-H-2}$ ), 8.43 (s, 4 H,  $\text{Ar}^1\text{-2,3,5,6}$ ), 8.12 (d,  $^4J = 1.4$  Hz, 4 H,  $\text{Ar}^2\text{-H-4,6}$ ), 8.01 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 4 H,  $\text{Py-H-3}$ ), 8.00 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 4 H,  $\text{Py-H-5}$ ), 7.72 (t,  $^3J = 8.1$  Hz, 4 H,  $\text{Py-4-H}$ ), 2.37 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 8 H,  $\text{COCH}_2$ ), 1.66 (quint,  $^3J = 7.4$  Hz, 8 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.39 (sext,  $^3J = 7.4$  Hz, 8 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.93 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 12 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, THF-d8):**  $\delta$  = 172.0 (s,  $\text{PyNHCOCH}_2$ ), 164.7 (s,  $\text{Ar}^1\text{COOAr}^2$ ), 164.4 (s,  $\text{PyNHCOAr}^2$ ), 152.3 (s,  $\text{Ar}^2\text{-C-5}$ ), 152.0 (s,  $\text{Py-C-2}$ ), 151.2 (s,  $\text{Py-C-6}$ ), 140.7 (d,  $\text{Py-C-4}$ ), 137.8 (s,  $\text{Ar}^2\text{-C-1,3}$ ), 134.8 (s,  $\text{Ar}^1\text{-C-1,4}$ ), 131.2 (d,  $\text{Ar}^1\text{-C-2,3,5,6}$ ), 125.3 (d,  $\text{Ar}^2\text{-C-4,6}$ ), 125.0 (d,  $\text{Ar}^2\text{-C-2}$ ), 110.6 (d,  $\text{Py-C-3}$ ), 110.3 (d,  $\text{Py-C-5}$ ), 37.3 (t,  $\text{COOCH}_2$ ), 28.3 (t,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$ ), 23.2 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.21 (q,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**MS (MALDI, CI-CCA):**  $m/z = 1195$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 1218  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 1233  $[\text{M} + \text{K}]^+$ .

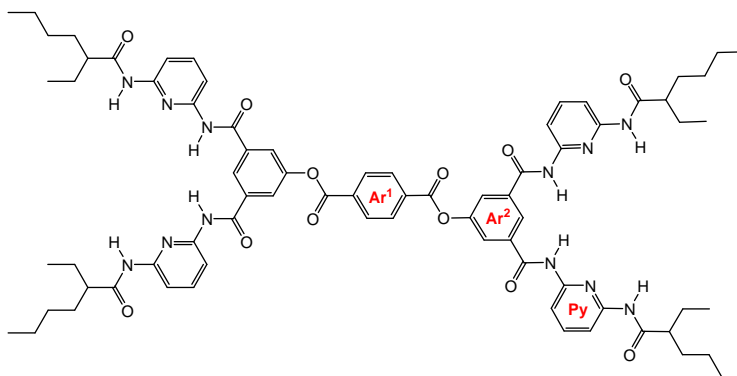
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3296$  (N-H Valenz), 2960 (arom. C-H Valenz), 2928 (aliph. C-H Valenz), 1667 (C=O Valenz), 1583 (N-H Deform.), 1507 (Ringschw.), 1441 (Ringschw.)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Elementaranalyse:

$\text{C}_{64}\text{H}_{66}\text{N}_{12}\text{O}_{12}$ (1195.2)	ber.:	C 64.31	H 5.57	N 14.06
$\text{C}_{64}\text{H}_{66}\text{N}_{12}\text{O}_{12} + 3 \text{H}_2\text{O}$	ber.:	C 61.53	H 5.81	N 13.45
	gef.:	C 61.77	H 5.77	N 12.51*

\* Die Abweichung des Stickstoffwertes wird in Kapitel 8.1 diskutiert.

### 8.6.19 Terephthalsäure-bis{3,5-bis[6-(2-ethylhexanoylamino)-pyrid-2-yl-amino-carbonyl]-phenyl}-ester (116)



In 60 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 1.10 g (1.52 mmol) 5-Hydroxy-*N,N'*-bis[6-(2-ethylhexanoyl)aminopyrid-2-yl]-isophthalsäurediamid (**63**) und 1.80 mL (12.9 mmol) wasserfreies Triethylamin gelöst. Zu dieser Lösung wurden 180 mg (890  $\mu$ mol) Terephthalsäurechlorid (**114**) in 5 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben und die Reaktionsmischung wurde für 1 d bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (Isolera, KP-Sil, 25 g, Chloroform / Methanol 6:1,  $R_f$  = 0.80) gereinigt.

**Ausb.:** 327 mg (27 %).

**Schmp.:** 165° C.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 10.6 (br. s, 4 H,  $\text{PyNHCOCH}_2$ ), 10.1 (br. s, 4 H,  $\text{Ar}^2\text{CONH}$ ), 8.55 (br. s, 2 H,  $\text{Ar}^2\text{-H-4}$ ), 8.44 (s, 4 H,  $\text{Ar}^1\text{-H-2,3,5,6}$ ), 8.22 (d,  $^4J$  = 1.3 Hz, 4 H,  $\text{Ar}^2\text{-H-2,6}$ ), 7.89-7.82 (m, 12 H,  $\text{Py-H-3,4,5}$ ), 2.51-2.50 (m, >1 H,  $\text{CH}^*$ ), 1.60-1.54 (m, 8 H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.47-1.36 (m, 8 H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.29-1.21 (m, 16 H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.87-0.83 (m, 24 H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

\* Das Signal für die CH-Gruppe liegt unter dem Signal von DMSO- $d_6$ .

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 175.1 (s,  $\text{PyNHCOCH}_2$ ), 164.2 (s,  $\text{Ar}^1\text{COOAr}^2$ ), 163.8 (s,  $\text{PyNHCOAr}^2$ ), 150.6 (s,  $\text{Ar}^2\text{-C-1}$ ), 150.5 (s,  $\text{Py-C-2}$ ), 150.0 (s,  $\text{Py-C-6}$ ), 140.1 (d,  $\text{Py-C-4}$ ), 135.7 (s,  $\text{Ar}^2\text{-C-3,5}$ ), 133.4 (s,  $\text{Ar}^1\text{-C-1,4}$ ), 130.4 (d,  $\text{Ar}^1\text{-C-2,3,5,6}$ ) 129.1

(d, Ar<sup>2</sup>-C-2,6), 125.0 (d, Ar<sup>2</sup>-C-4), 110.6 (d, Py-C-3), 110.3 (d, Py-C-5), 47.6 (d, COCH), 32.0 (COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29.3 (COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.7 (COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.2 (COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 13.9 (COCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 11.8 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**MS (MALDI, CI-CCA):**  $m/z = 1363 [M + H]^+$ ,  $1385 [M + Na]^+$ ,  $1401 [M + K]^+$ .

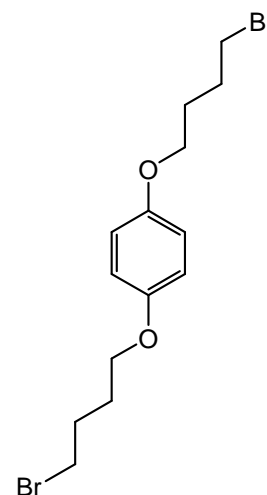
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu} = 3270$  (N-H Valenz), 2959 (arom. C-H Valenz), 2930 (aliph. C-H Valenz), 1668 (C=O Valenz), 1582 (N-H Deform.), 1506 (Ringschw.) 1443 (Ringschw.) cm<sup>-1</sup>.

#### Elementaranalyse:

C <sub>76</sub> H <sub>90</sub> N <sub>12</sub> O <sub>12</sub> (1363)	ber.:	C 66.94	H 6.65	N 12.33
C <sub>76</sub> H <sub>90</sub> N <sub>12</sub> O <sub>12</sub> + 1 H <sub>2</sub> O	ber.:	C 66.07	H 6.71	N 12.17
	gef.:	C 65.96	H 6.70	N 12.12

#### 8.6.20 1,4-Bis(4-brombutoxy)-benzol (118)

In 20 mL Aceton wurden 500 mg (4.54 mmol) Hydrochinon (**117**) und 2.18 mL (18.2 mmol) 1,4-Dibrombutan (**111**) gelöst. Nach der Zugabe von 1.53 g (27.2 mmol) Kaliumcarbonat wurde der Ansatz 1 d unter Rückfluss erhitzt. Der Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt konnte mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 5:1, R<sub>f</sub> = 0.54) nicht vollständig von Edukten und Nebenprodukten abgetrennt werden und wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

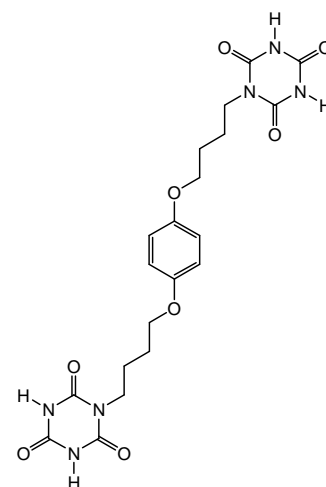


**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 6.81$  (s, 4 H, Ar-H-2,3,5,6), 3.94 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 4 H, ArOCH<sub>2</sub>), 3.48 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>Br), 2.15-1.84 (m, 8 H, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br) ppm.\*

\* Zusätzlich sind in dem <sup>1</sup>H-NMR Spektrum die Signale von Edukten und Nebenprodukten zu erkennen.

### 8.6.21 1,4-Bis[4-(1,3,5-triazin-2,4,6-trion-1-yl)]-benzol (119)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 500 mg (1.32 mmol) 1,4-Bis(4-brombutoxy)-benzol (**118**) und 3.39 g (26.3 mmol) Isocyanursäure (**65**) in 35 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Nach der Zugabe von 590  $\mu$ L (3.95 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en wurde die Reaktionsmischung 2 d bei 70 °C gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 10 mL Chloroform aufgenommen und filtriert. Der Feststoff wurde in 20 mL Wasser dispergiert, zum Sieden erhitzt, heiß filtriert



und anschließend getrocknet. Der Überschuss an Isocyanursäure (**65**) konnte nicht vollständig entfernt und somit die Ausbeute nicht bestimmt werden.

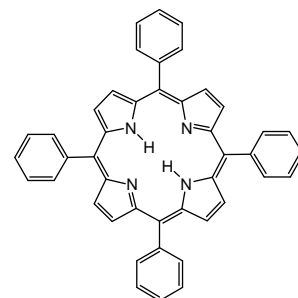
**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 11.2 (br. s, >4 H\*, NH), 6.82 (s, 4 H, Ar-H-2,3,5,6), 3.89 ( $m_c$ , 4 H, ArOCH<sub>2</sub>), 3.69 ( $m_c$ , 4 H, CH<sub>2</sub>N), 1.66 ( $m_c$ , 8 H, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N) ppm.

\* Insgesamt sind im  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum 12.6 NH-Protonen der Isocyanursäure zu erkennen. Da dem gewünschten Produkt nur vier dieser Protonen zuzuordnen sind, liegt die Isocyanursäure in einem zweifachen Überschuss vor.

## 8.7 Wirt-Gast Komplexe

### 8.7.1 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin (126)

Zunächst wurden 150 mL Eisessig und 100 mL Nitrobenzol auf 70 °C erhitzt. Dann erfolgte die Zugabe von 1.40 mL (20.2 mmol) Pyrrol (**90**) und 2.00 mL (19.8 mmol) Benzaldehyd (**125**). Der Ansatz wurde 3 h auf 130 °C erhitzt und anschließend 3 d bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit Chloroform aufgenommen.



Nach dem Ausfällen mit Methanol wurde der violette Feststoff abfiltriert und i. Vak. getrocknet.

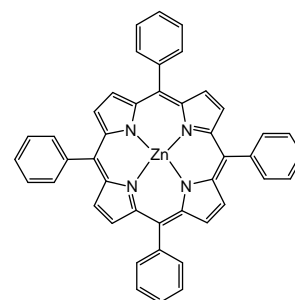


**Ausb.:** 289 mg (9 %, Lit.<sup>[123]</sup>: 20 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.84 (s, 8 H, Pyr-*H*), 8.22 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz, 8 H, Ar-*H*-2,6), 7.79-7.83 (m, 12 H, Ar-*H*-3,4,5), -2.76 (s, 2 H, NH) ppm.

### 8.7.2 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrinzink(II) (127)

In 40.0 mL Chloroform / Methanol (1:1) wurden 289 mg (470  $\mu$ mol) 5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin (**126**) gelöst und mit 103 mg (470  $\mu$ mol) Zinkacetat-Dihydrat versetzt. Anschließend wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in 40 mL Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit je 20 mL



Wasser gewaschen. Die vereinigten wässr. Phasen wurden zweimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert und die org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt aus Chloroform / Methanol (1:1) umkristallisiert, und man erhielt einen violetten Feststoff.

**Ausb.:** 135 mg (29 %, Lit.<sup>[122]</sup>: 67 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.94 (s, 8 H, Pyr-*H*), 8.28-8.14 (m, 8 H, Ar-*H*-2,6), 7.82-7.68 (m, 12 H, Ar-*H*-3,4,5) ppm.

## 9. Kristallstrukturdaten

### 5-Benzoyloxy-*N,N'*-bis(6-pentanoylaminopyrid-2-yl)-isophthalsäurediamid (61):

Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden mit idealer Geometrie positioniert und nach dem Reitermodell verfeinert. Die O-H Protonen waren an verschiedenen Stellen lokalisiert und wurden ebenfalls nach dem Reitermodell verfeinert. Der endständige Sechsring war fehlgeordnet in zwei Raumrichtungen und wurde mit dem Split-Modell verfeinert. Alle Kristalle waren non-merhohedrikal verzwilligt, weshalb beide Teile separat indiziert und mit Hilfe der TWIN-Option des IPDS Programmpaketes integriert wurden. Die überlappenden Reflexe wurden mit der Option „OMITT“ entfernt und daraus resultiert eine geringe Vollständigkeit.

Tabelle 9.1: Messprotokoll.

Formel	$C_{35}H_{42}N_6O_9$	
Molekulargewicht	690.75	
Temperatur	170(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	P-1	
Elementarzellendimensionen	$a = 11.6929(9)$ Å	$\alpha = 108.951(8)^\circ$ .
	$b = 13.1904(10)$ Å	$\beta = 96.455(9)^\circ$ .
	$c = 13.2977(9)$ Å	$\gamma = 109.105(9)^\circ$ .
Volumen	$1777.2(2)$ Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.291 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.094 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	732	
Kristallgröße	0.3 x 0.2 x 0.2 mm <sup>3</sup>	
$\Theta$ -Bereich für Datensammlung	2.20 to 25.98°.	
Indexbereiche	-14 $\leq$ h $\leq$ 13	-16 $\leq$ k $\leq$ 16
	-16 $\leq$ l $\leq$ 16	
Gemessene Reflexe	7076	

Unabhängige Reflexe	3762 [R(int) = 0.0850]
Vollständigkeit für $\Theta = 25.98^\circ$	53.9 %
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on $F^2$
Daten/Einschränkungen/Parameter	3762 / 0 / 514
Goodness-of-fit on $F^2$	1.104
Finale R Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0704, wR2 = 0.1910
R indices (all data)	R1 = 0.0784, wR2 = 0.1978
Extinktionskoeffizient	0.142(16)
Largest diff. peak and hole	0.225 and -0.283 e.Å <sup>-3</sup>

Tabelle 9.2.: Atomkoordinaten [ $\times 10^4$ ] und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter [ $\text{Å}^2 \times 10^3$ ]. U(eq) wurde als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten  $U_{ij}$ -Tensors verfeinert.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	4592(3)	7188(4)	9132(3)	74(1)
O(2)	4539(6)	8776(5)	9538(4)	49(1)
C(1)	4799(7)	8095(6)	9839(6)	33(1)
C(2)	5485(11)	8383(11)	10959(9)	32(2)
C(3)	5949(10)	9517(9)	11702(10)	41(2)
C(4)	6568(16)	9780(20)	12815(15)	50(4)
C(5)	6710(20)	8924(19)	13075(19)	50(5)
C(6)	6295(16)	7810(20)	12319(16)	49(4)
C(7)	5643(13)	7506(16)	11259(13)	41(3)
O(2')	4566(8)	5941(5)	9658(5)	71(2)
C(1')	4911(7)	6969(7)	9869(6)	42(2)
C(2')	5559(9)	7937(13)	10949(9)	28(2)
C(3')	5918(12)	7622(11)	11790(16)	41(3)
C(4')	6550(20)	8438(17)	12823(14)	42(5)
C(5')	6855(16)	9630(20)	13010(17)	44(4)
C(6')	6468(11)	9925(10)	12144(12)	43(2)
C(7')	5856(9)	9078(11)	11127(9)	35(2)
C(8)	3986(3)	6566(3)	8043(3)	37(1)
C(9)	3095(3)	6862(3)	7552(3)	34(1)

---

C(10)	2485(3)	6206(3)	6452(3)	29(1)
C(11)	2749(3)	5263(3)	5871(3)	30(1)
C(12)	3677(3)	5008(3)	6359(3)	32(1)
C(13)	4306(3)	5662(3)	7449(3)	35(1)
C(14)	4018(3)	4030(3)	5729(3)	32(1)
O(3)	4574(3)	3600(2)	6201(2)	41(1)
N(1)	3689(3)	3674(2)	4624(2)	35(1)
C(15)	3733(3)	2693(3)	3816(3)	33(1)
C(16)	4294(4)	1964(3)	4000(3)	39(1)
C(17)	4194(4)	1026(3)	3098(3)	41(1)
C(18)	3574(4)	825(3)	2055(3)	40(1)
C(19)	3064(3)	1618(3)	1969(3)	33(1)
N(2)	3136(3)	2531(2)	2826(2)	33(1)
N(3)	2432(3)	1581(2)	986(2)	38(1)
C(20)	1797(4)	646(3)	47(3)	37(1)
O(4)	1803(3)	-326(2)	-117(2)	47(1)
C(21)	1075(4)	921(3)	-779(3)	42(1)
C(22)	398(4)	-46(3)	-1889(3)	38(1)
C(23)	-299(4)	369(4)	-2604(3)	46(1)
C(24)	-800(5)	-441(4)	-3790(4)	54(1)
C(25)	1540(3)	6555(3)	5927(3)	29(1)
O(5)	1080(3)	7183(2)	6467(2)	40(1)
N(4)	1267(3)	6117(2)	4803(2)	30(1)
C(26)	386(3)	6254(3)	4095(3)	28(1)
C(27)	-69(3)	7130(3)	4407(3)	33(1)
C(28)	-888(4)	7167(3)	3594(3)	36(1)
C(29)	-1230(4)	6371(3)	2530(3)	36(1)
C(30)	-729(3)	5520(3)	2315(3)	29(1)
N(5)	72(3)	5462(2)	3080(2)	30(1)
N(6)	-1031(3)	4608(2)	1296(2)	33(1)
C(31)	-1508(3)	4550(3)	284(3)	33(1)
O(6)	-1723(3)	5359(2)	153(2)	48(1)
C(32)	-1712(4)	3427(3)	-632(3)	39(1)

---

Table 9.3. Bindungslängen [Å] und – winkel [°].

O(1)-C(1')	1.164(8)	C(6')-C(7')	1.367(14)
O(1)-C(1)	1.184(8)	C(8)-C(13)	1.390(5)
O(1)-C(8)	1.375(5)	C(8)-C(9)	1.394(5)
O(2)-C(1)	1.202(8)	C(9)-C(10)	1.392(5)
C(1)-C(2)	1.474(13)	C(10)-C(11)	1.386(5)
C(2)-C(3)	1.377(14)	C(10)-C(25)	1.512(4)
C(2)-C(7)	1.398(17)	C(11)-C(12)	1.390(4)
C(3)-C(4)	1.447(18)	C(12)-C(13)	1.385(5)
C(4)-C(5)	1.34(3)	C(12)-C(14)	1.495(5)
C(5)-C(6)	1.37(2)	C(14)-O(3)	1.233(4)
C(6)-C(7)	1.385(17)	C(14)-N(1)	1.354(4)
O(2')-C(1')	1.204(10)	N(1)-C(15)	1.408(4)
C(1')-C(2')	1.482(14)	C(15)-N(2)	1.334(4)
C(2')-C(7')	1.359(13)	C(15)-C(16)	1.396(5)
C(2')-C(3')	1.383(15)	C(16)-C(17)	1.376(6)
C(3')-C(4')	1.372(19)	C(17)-C(18)	1.389(5)
C(4')-C(5')	1.42(2)	C(18)-C(19)	1.390(5)
C(5')-C(6')	1.407(17)	C(19)-N(2)	1.333(4)
C(19)-N(3)	1.406(4)	C(27)-C(28)	1.385(5)
N(3)-C(20)	1.350(5)	C(28)-C(29)	1.378(5)
C(20)-O(4)	1.231(4)	C(29)-C(30)	1.394(5)
C(20)-C(21)	1.516(5)	C(30)-N(5)	1.342(4)
C(21)-C(22)	1.512(5)	C(30)-N(6)	1.401(4)
C(22)-C(23)	1.525(5)	N(6)-C(31)	1.366(4)
C(23)-C(24)	1.503(6)	C(31)-O(6)	1.232(4)
C(25)-O(5)	1.219(4)	C(31)-C(32)	1.505(5)
C(25)-N(4)	1.372(4)	C(32)-C(33)	1.527(4)
N(4)-C(26)	1.412(4)	C(33)-C(34)	1.518(5)
C(26)-N(5)	1.329(4)	C(34)-C(35)	1.513(5)
C(26)-C(27)	1.390(4)		
C(1')-O(1)-C(1)	82.3(6)	C(14)-N(1)-C(15)	128.7(3)
C(1')-O(1)-C(8)	135.9(6)	N(2)-C(15)-C(16)	123.4(3)
C(1)-O(1)-C(8)	139.9(5)	N(2)-C(15)-N(1)	110.6(3)

---

O(1)-C(1)-O(2)	114.8(7)	C(16)-C(15)-N(1)	126.0(3)
O(1)-C(1)-C(2)	120.4(7)	C(17)-C(16)-C(15)	116.7(4)
O(2)-C(1)-C(2)	124.2(8)	C(16)-C(17)-C(18)	121.5(3)
C(3)-C(2)-C(7)	120.9(12)	C(17)-C(18)-C(19)	116.7(3)
C(3)-C(2)-C(1)	119.2(12)	N(2)-C(19)-C(18)	123.5(3)
C(7)-C(2)-C(1)	119.9(12)	N(2)-C(19)-N(3)	111.3(3)
C(2)-C(3)-C(4)	118.7(12)	C(18)-C(19)-N(3)	125.2(3)
C(5)-C(4)-C(3)	118.9(19)	C(19)-N(2)-C(15)	118.2(3)
C(4)-C(5)-C(6)	122(3)	C(20)-N(3)-C(19)	128.3(3)
C(5)-C(6)-C(7)	121(3)	O(4)-C(20)-N(3)	123.3(3)
C(6)-C(7)-C(2)	118(2)	O(4)-C(20)-C(21)	123.8(3)
O(1)-C(1')-O(2')	113.3(8)	N(3)-C(20)-C(21)	112.9(3)
O(1)-C(1')-C(2')	118.4(9)	C(22)-C(21)-C(20)	117.2(3)
O(2')-C(1')-C(2')	128.0(9)	C(21)-C(22)-C(23)	110.3(3)
C(7')-C(2')-C(3')	120.1(12)	C(24)-C(23)-C(22)	114.6(3)
C(7')-C(2')-C(1')	124.1(12)	O(5)-C(25)-N(4)	123.5(3)
C(3')-C(2')-C(1')	115.7(14)	O(5)-C(25)-C(10)	122.2(3)
C(4')-C(3')-C(2')	121.4(13)	N(4)-C(25)-C(10)	114.3(3)
C(3')-C(4')-C(5')	118.4(16)	C(25)-N(4)-C(26)	126.8(3)
C(6')-C(5')-C(4')	119.1(18)	N(5)-C(26)-C(27)	123.9(3)
C(7')-C(6')-C(5')	120.0(13)	N(5)-C(26)-N(4)	111.7(3)
C(2')-C(7')-C(6')	120.8(10)	C(27)-C(26)-N(4)	124.3(3)
O(1)-C(8)-C(13)	118.4(3)	C(28)-C(27)-C(26)	116.8(3)
O(1)-C(8)-C(9)	120.1(3)	C(29)-C(28)-C(27)	121.3(3)
C(13)-C(8)-C(9)	121.5(3)	C(28)-C(29)-C(30)	117.0(3)
C(10)-C(9)-C(8)	118.8(3)	N(5)-C(30)-C(29)	123.3(3)
C(11)-C(10)-C(9)	120.0(3)	N(5)-C(30)-N(6)	112.2(3)
C(11)-C(10)-C(25)	121.9(3)	C(29)-C(30)-N(6)	124.4(3)
C(9)-C(10)-C(25)	118.1(3)	C(26)-N(5)-C(30)	117.7(3)
C(10)-C(11)-C(12)	120.5(3)	C(31)-N(6)-C(30)	128.4(3)
C(13)-C(12)-C(11)	120.2(3)	O(6)-C(31)-N(6)	122.0(3)
C(13)-C(12)-C(14)	118.5(3)	O(6)-C(31)-C(32)	124.4(3)
C(11)-C(12)-C(14)	121.2(3)	N(6)-C(31)-C(32)	113.5(3)
C(12)-C(13)-C(8)	118.8(3)	C(31)-C(32)-C(33)	114.6(3)

---

O(3)-C(14)-N(1)	123.4(3)	C(34)-C(33)-C(32)	111.1(3)
O(3)-C(14)-C(12)	121.2(3)	C(35)-C(34)-C(33)	113.8(3)
N(1)-C(14)-C(12)	115.4(3)		

Tabelle 9.4: Anisotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ]. Der Exponent des anisotropen Auslenkungsfaktors hat die Form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2hka^* b^* U_{12}]$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
O(1)	51(2)	114(3)	29(2)	-7(2)	-12(2)	40(2)
O(2)	67(4)	35(3)	40(3)	17(2)	-9(3)	18(3)
C(1)	30(3)	37(4)	31(4)	16(3)	2(3)	12(3)
C(2)	35(4)	36(8)	23(4)	14(5)	-1(3)	13(6)
C(3)	39(5)	41(4)	37(5)	10(4)	4(5)	14(4)
C(4)	33(8)	65(9)	31(9)	-4(6)	-4(6)	18(6)
C(5)	49(8)	69(15)	29(7)	14(11)	0(6)	27(13)
C(6)	44(10)	62(11)	46(14)	26(13)	14(11)	22(11)
C(7)	36(6)	49(7)	34(8)	16(8)	2(7)	12(5)
O(2')	113(6)	42(3)	38(3)	19(3)	0(4)	7(4)
C(1')	37(4)	41(4)	31(4)	13(3)	-5(4)	0(3)
C(2')	27(4)	32(7)	26(5)	16(5)	0(3)	8(5)
C(3')	35(9)	34(7)	40(11)	13(12)	-5(9)	3(7)
C(4')	60(11)	51(12)	32(15)	28(11)	14(12)	31(13)
C(5')	26(8)	54(10)	36(8)	7(6)	-6(6)	12(6)
C(8)	35(2)	40(2)	27(2)	12(2)	-4(2)	8(2)
C(9)	33(2)	34(2)	29(2)	10(1)	1(2)	10(2)
C(10)	29(2)	31(2)	28(2)	15(1)	3(2)	8(1)
C(11)	35(2)	28(2)	26(2)	14(1)	2(2)	7(1)
C(12)	31(2)	32(2)	32(2)	18(1)	3(2)	7(1)
C(13)	35(2)	40(2)	31(2)	16(2)	2(2)	14(2)
C(14)	31(2)	31(2)	35(2)	18(2)	2(2)	8(1)
O(3)	46(2)	44(1)	39(1)	22(1)	1(1)	21(1)
N(1)	49(2)	29(1)	33(2)	18(1)	6(1)	17(1)
C(15)	39(2)	26(2)	33(2)	15(1)	4(2)	10(2)

---

C(16)	39(2)	37(2)	44(2)	21(2)	5(2)	16(2)
C(17)	44(2)	35(2)	48(2)	21(2)	6(2)	17(2)
C(18)	47(2)	27(2)	41(2)	11(2)	5(2)	15(2)
C(19)	38(2)	29(2)	34(2)	17(1)	8(2)	10(1)
N(2)	42(2)	27(1)	30(2)	15(1)	5(1)	12(1)
N(3)	54(2)	29(1)	33(2)	15(1)	7(2)	15(1)
C(20)	47(2)	30(2)	36(2)	16(2)	14(2)	14(2)
O(4)	66(2)	28(1)	42(2)	13(1)	3(1)	17(1)
C(21)	55(2)	35(2)	39(2)	18(2)	9(2)	19(2)
C(22)	42(2)	37(2)	38(2)	17(2)	10(2)	18(2)
C(23)	53(2)	44(2)	46(2)	21(2)	8(2)	23(2)
C(24)	61(3)	52(2)	47(2)	22(2)	3(2)	19(2)
C(25)	34(2)	24(2)	25(2)	12(1)	1(2)	8(1)
O(5)	55(2)	43(1)	30(1)	16(1)	8(1)	28(1)
N(4)	36(2)	32(1)	25(1)	12(1)	1(1)	17(1)
C(26)	29(2)	27(2)	27(2)	15(1)	4(1)	9(1)
C(27)	42(2)	31(2)	28(2)	12(1)	4(2)	16(2)
C(28)	45(2)	35(2)	37(2)	19(2)	8(2)	21(2)
C(29)	43(2)	41(2)	32(2)	22(2)	5(2)	19(2)
C(30)	34(2)	30(2)	28(2)	18(1)	5(1)	11(1)
N(5)	35(2)	29(1)	29(2)	17(1)	3(1)	12(1)
N(6)	45(2)	32(1)	26(1)	16(1)	1(1)	16(1)
C(31)	38(2)	36(2)	28(2)	20(2)	3(2)	11(2)
O(6)	74(2)	42(2)	32(1)	21(1)	1(1)	28(2)
C(32)	52(2)	34(2)	28(2)	16(2)	-2(2)	13(2)
C(33)	38(2)	39(2)	28(2)	18(2)	3(2)	15(2)
C(34)	80(4)	35(2)	35(2)	13(2)	-10(2)	19(2)
C(35)	62(3)	44(2)	31(2)	14(2)	-3(2)	9(2)
O(11)	60(2)	28(1)	28(1)	12(1)	6(1)	16(1)
O(12)	57(2)	37(1)	34(1)	19(1)	9(1)	22(1)
O(13)	48(2)	37(1)	31(1)	17(1)	7(1)	16(1)

---



Tabelle 9.5: Wasserstoffkoordinaten [ $\times 10^4$ ] und isotrope Auslenkungsparameter [ $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ].

	x	y	z	U(eq)
H(3)	5865	10115	11489	49
H(4)	6871	10550	13352	60
H(5)	7103	9093	13807	60
H(6)	6459	7236	12524	58
H(7)	5312	6721	10750	50
H(3')	5722	6823	11650	49
H(4')	6781	8211	13399	50
H(5')	7313	10212	13711	53
H(6')	6634	10716	12267	51
H(7')	5635	9289	10537	42
H(9)	2908	7500	7962	41
H(11)	2293	4787	5134	36
H(13)	4946	5495	7785	42
H(1)	3410	4114	4378	42
H(16)	4724	2107	4714	46
H(17)	4558	505	3190	49
H(18)	3502	177	1430	48
H(3A)	2453	2252	982	46
H(21A)	452	1184	-449	50
H(21B)	1664	1583	-895	50
H(22A)	-200	-720	-1795	45
H(22B)	1007	-300	-2252	45
H(23A)	-1004	483	-2301	55
H(23B)	272	1134	-2561	55
H(24A)	-1235	-113	-4189	81
H(24B)	-1384	-1197	-3846	81
H(24C)	-108	-541	-4107	81
H(4A)	1685	5709	4490	36
H(27)	170	7678	5142	40
H(28)	-1220	7753	3774	43
H(29)	-1782	6400	1969	43

---

H(6A)	-896	3994	1310	40
H(32A)	-2187	2772	-441	46
H(32B)	-889	3388	-690	46
H(33A)	-3236	3301	-1705	41
H(33B)	-1934	3910	-1959	41
H(34A)	-1750	2122	-2718	64
H(34B)	-2959	1485	-2364	64
H(35A)	-3459	1086	-4246	75
H(35B)	-3014	2445	-3996	75
H(35C)	-4224	1803	-3643	75
H(10O)	918	-1926	-1029	58
H(2O)	733	-2731	-2104	58
H(3O)	1094	3366	1393	61
H(4O)	2094	3338	819	61
H(5O)	2637	4620	2902	57
H(6O)	3602	5540	3669	57

---

## 10. Literaturverzeichnis

- [1] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91-116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89-112.
- [2] K. L. Wolf, K. Wolff, *Angew. Chem.* **1949**, *61*, 191.
- [3] H. Brockmann, H. Geeren, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *603*, 217.
- [4] M. M. Shemyakin, N. A. Aldanova, E. Vinogradova, M. Y. Feigina, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1921.
- [5] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
- [6] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2885-2889.
- [7] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, J. Blanzat, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1629.
- [8] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**.
- [9] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985-2993.
- [10] W. Nernst, *Z. Phys. Chem.* **1892**, *8*, 110.
- [11] A. Werner, *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *322*, 261.
- [12] W. M. Latimer, W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 1419-1433.
- [13] M. L. Huggins, *J. Org. Chem.* **1936**, *1*, 407-456.
- [14] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, Ithaca, NY, USA, **1960**. **1961**. Auflage erschien **1939**.
- [15] L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2446-2492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382-2426.
- [16] IUPAC Technical Report:  
[http://media.iupac.org/reports/provisional/abstract11/arunan\\_310311.html](http://media.iupac.org/reports/provisional/abstract11/arunan_310311.html).
- [17] P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [18] R. Eckert, R. Apfelbach, *Tierphysiologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2002**.
- [19] B. Alberts, D. Bray, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Lehrbuch der molekularen Zellbiologie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [20] W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008-2010.
- [21] J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2810-2819.
- [22] T. J. Murray, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4010-4011.
- [23] J. Sartorius, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1446-1452.
- [24] R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science*

**1997**, 278 1601-1604.

- [25] F. H. Beijer, H. Kooijman, A. L. Spek, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 79-82; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 75-78.
- [26] F. H. Beijer, R. P. Sijbesma, H. Kooijman, A. L. Spek, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6761-6769.
- [27] P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9710-9711.
- [28] U. Lüning, C. Köhl, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5735-5738.
- [29] U. Lüning, C. Köhl, A. Uphoff, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4063-4070.
- [30] J. Taubitz, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2007**.
- [31] P. Otte, *Aktuelle Arbeiten*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2010**.
- [32] T. Park, E. M. Todd, S. Nakashima, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18133-18142.
- [33] D. W. Kuykendall, C. A. Anderson, S. C. Zimmerman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 61-64.
- [34] S. K. Chang, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1318.
- [35] S.-K. Chang, D. Van Engen, E. Fan, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7640-7645.
- [36] K. Hager, A. Franz, A. Hirsch, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2663-2679.
- [37] E. Kolomiets, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2005**, 1519-1521.
- [38] V. Berl, M. Schmutz, M. J. Krische, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1227-1244.
- [39] P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3091-3100.
- [40] E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 155-158.
- [41] D. A. Tomalia, H. Baker, J. R. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J. (Tokyo)* **1985**, *17*, 117.
- [42] D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 119-157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 113.
- [43] Das Foto wurde von Anja Hammes zur Verfügung gestellt. Es entstand in Puerto de la Cruz auf Teneriffa.
- [44] Image provided by the USGS EROS Data Center Satellite Systems Branch. This image is part of the ongoing Landsat Earth as Art series:  
[http://visibleearth.nasa.gov/view\\_detail.php?id=3451](http://visibleearth.nasa.gov/view_detail.php?id=3451).
- [45] G. R. Newkome, Z.-Q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003-2004.
- [46] C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638-7647.

- [47] F. Vögtle, G. Richard, N. Werner, *Dendritische Moleküle*, Teubner Verlag, Wiesbaden, **2007**.
- [48] S. M. Grayson, J. M. J. Fréchet, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3819-3867.
- [49] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendrimers and Dendrons*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [50] R. Haag, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 280-284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 278-282.
- [51] M. Fischer, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 934-955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 884-905.
- [52] M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1559-1562; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1526-1529.
- [53] F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1681-1712.
- [54] S. Stevelmans, J. C. M. van Hest, J. F. G. A. Jansen, D. A. F. J. van Boxel, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7398-7399.
- [55] G. R. Newkome, B. D. Woosley, E. He, C. N. Moorefield, R. Guther, G.R. Baker, G. H. Escamilla, J. Merrill, H. Luftmann, *Chem. Commun.* **1996**, 2737-2738.
- [56] G. R. Newkome, R. Guther, C. N. Moorefield, F. Cardullo, L. Echevoyen, E. Perezcordero, H. Luftmann, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2159-2162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2023-2026.
- [57] P. J. Dandliker, F. Diederich, M. Gross, C. B. Knobler, A. Louati, E. M. Sanford, *Angew. Chem.* **1994**, *33*, 1739-1742; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1739-1742.
- [58] A. Franz, W. Bauer, A. Hirsch, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1588-1592.
- [59] Y. Rudzevich, V. Rudzevich, C. Moon, I. Schnell, K. Fischer, V. Böhmer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14168-14169.
- [60] F. Grimm, K. Hartnagel, F. Wessendorf, A. Hirsch, *Chem. Commun.* **2009**, 1331-1333.
- [61] S. Brammer, U. Lüning, C. Köhl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4054-4062.
- [62] J. Taubitz, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5922-5927.
- [63] S. Brammer, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2001**.
- [64] C. Renner, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2008**.
- [65] A. Doğan, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2005**.
- [66] N.-C. Meyer, *Diplomarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2006**.
- [67] C. Dethlefs, *Diplomarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2007**.

- [68] J. Eckelmann, *Diplomarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2008**.
- [69] J. Taubitz, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2007**.
- [70] C. Kühl, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **1998**.
- [71] A. Uphoff, *Diplomarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **1998**.
- [72] W. K. Anderson, D. C. Dean, T. Endo, *J. Med. Chem.* **1990**, 1667-1675.
- [73] J. Baeumler, E. Sorkin, H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta* **1951** 34, 496-500.
- [74] J. Eckelmann, *aktuelle Arbeiten*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2010**.
- [75] R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 863-874; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 801-811.
- [76] H. An, J. S. Bradshaw, K. E. Krakowiak, B. J. Tarbet, N. K. Dalley, X. Kou, C. Zhu, R. M. Izatt, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7694-7699.
- [77] J. van Ameijde, R. M. J. Liskamp, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2661-2669.
- [78] S. Bräse, K. Banert, *Organic Azides*, Wiley, Chichester, **2010**.
- [79] F. Osswald, E. Vogel, O. Safarowsky, F. Schwanke, F. Vögtle, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 303-309.
- [80] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [81] K. C. Kumara Swamy, N. N. Bhuvan Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2551-2651.
- [82] N. S. Wilson, B. A. Keay, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 187-190.
- [83] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen*, Teubner, Stuttgart, **1998**.
- [84] R. Bänteli, B. Ernst, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4059-4062.
- [85] M. Chiron-Charrier, P. Caubère, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2659-2672.
- [86] N. Kimizuka, T. Kawasaki, K. Hirata, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4094-4104.
- [87] F. Piron, C. Oprea, C. Cismaş, A. Terec, J. Roncali, I. Grosu, *Synthesis* **2010**, 10, 1639-1644.
- [88] M. J. Plater, J. P. Sinclair, S. Aiken, T. Gelbrich, M. B. Hursthouse, *Tetrahedron* **2004**, 60, 6385-6394.
- [89] M. Mascal, J. Hansen, P. S. Fallon, A. J. Blake, B. R. Heywood, M. H. Moore, J. P. Turkenburg, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 381-384.
- [90] T. L. Davis, K. C. Blanchard, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 1801-1806.
- [91] G. J. Bodwell, J. N. Bridson, M. K. Cyranski, J. W. J. Kennedy, T. M. Krygowski, M. R. Mannion, D. O. Miller, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2089-2098.

- [92] K. R. Lambrych, I. Gitsov, *Macromolecules* **2003**, *36*, 1068-1074.
- [93] H. Bayer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, 17. Aufl., Hirzel, Stuttgart, **1973**.
- [94] J.-L. Soret, *Comptes rendus de l'académie des sciences* **1883**, *97*, 1269-1270.
- [95] D. Heß, *Pflanzenphysiologie: molekulare und biochemisch-physiologische Grundlagen von Stoffwechsel, Entwicklung und Ökologie*, Eugen Ulmer GmbH & Co, Stuttgart, **1991**.
- [96] D. L. Officer, A. K. Burrell, D. C. W. Reid, *Chem. Commun.* **1996**, 1657-1658.
- [97] N. Tomioka, D. Takasu, T. Takahashi, T. Aida, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1611-1614; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *34*, 1531-1534.
- [98] P. Bhyrappa, J. K. Young, J. S. Moore, K. S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5708-5711.
- [99] K. Maurer, K. Hager, A. Hirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3338-3347.
- [100] J. Rochford, D. Chu, A. Hagfeldt, E. Galoppini, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4655-4665.
- [101] H.-J. Schneider, M. Wang, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7473-7478.
- [102] C. Renner, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2008**.
- [103] J.F.W. Keana, Y. Wu, G. Wu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2571-2576.
- [104] T. Weyrich, *Bachelorarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2010**.
- [105] M. Ma, Y. Gong, D. Bong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16919-16926.
- [106] A. V. Ambade, C. Burd, M. N. Higley, K. P. Nair, M. Weck, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11904-11911.
- [107] F. Wessendorf, A. Hirsch, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11480-11489.
- [108] S. Brammer, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2001**.
- [109] E. Kolomiets, E. Buhler, S. J. Candau, J.-M. Lehn, *Macromolecules* **2006**, *39*, 1173-1181.
- [110] C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [111] Benutzerhandbuch des Mikrokalorimeters der Fa. MicroCal.
- [112] DAAD = 3-Cyano-2,7-bis(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin. Für die Messung wurde auf in der Arbeitsgruppe vorhandene Bestände zurückgegriffen.
- [113] H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, **2000**.

- [114] M. J. Hynes: EQNMR: Computerprogramm für die Berechnung von Assoziationskonstanten anhand des chemischen Shiftes in NMR Messungen: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 1311-1312.
- [115] Y. Cohen, L. Avram, L. Fris, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 524-560; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 520-554.
- [116] Es wurde auf Bestände der Arbeitsgruppe zurückgegriffen, die vor der Verwendung mittels Säulenchromatographie gereinigt wurden.
- [117] J.-F. Gnichwitz, M. Wielopolski, K. Hartnagel, U. Hartnagel, D. M. Guldi, A. Hirsch, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8491-8501.
- [118] I. Beletskaya, V. S. Tyurin, A. Y. Tsivadze, R. Guilad, C. Stern, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1659-1713.
- [119] C. Rutz, *Diplomarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2010**.
- [120] C. Bornholdt, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2008**.
- [121] S. J. Cole, G. C. Curthoys, E. A. Magnussen, J. N. Phillips, *Inorg. Chem.* **1972**, 11, 1024.
- [122] K. W. Pollak, E. M. Sanford, J. M. J. Fréchet, *J. Mater. Chem.* **1998**, 3, 519.
- [123] R. A. W. Johnstone, M. L. P. G. Nunes, M. M. Pereira, A. M. d`A. R. Gonsalves, A. C. Serra, *Heterocycles* **1996**, 43, 1423.
- [124] H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 271, 2703-2707.
- [125] J. Taubitz, U. Lüning, *Austr. J. Chem.* **2009**, 62, 1550-1555.
- [126] R. Zirbs, F. Kienberger, P. Hinterdorfer, W. H. Binder, *Langmuir* **2005**, 21, 8414-8421.
- [127] F.-Y. Ji, L.-L. Zhu, X. Ma, Q.-C. Wang, H. Tian, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 597-600.
- [128] W. H. Binder, C. Kluger, C. J. Straif, G. Friedbacher, *Macromolecules* **2005**, 38, 9405-9410.
- [129] R. M. J. L. J. van Ameijde, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2661-2669.







## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Christiane Dethlefs, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Die Arbeit ist nach Inhalt und Form, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, durch mich eigenständig erarbeitet und verfasst worden. Die Arbeit entstand unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Weder die gesamte Arbeit noch Teile davon wurden von mir an anderer Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens eingereicht. Dies ist mein erster Promotionsversuch.

Kiel, den 16. Dezember 2010

---

(Christiane Dethlefs)



# Curriculum Vitae

## Persönliche Daten

Vor- und Zuname  
Anschrift  
Telefon  
E-Mail:  
Geburtsdatum  
Geburtsort:  
Nationalität:  
Familienstand:

Christiane Anna Francisca Dethlefs  
Olshausenstraße 13  
24118 Kiel  
+49(431) 5869719  
c.dethlefs@web.de  
04.02.1982  
Hamburg  
deutsch  
ledig

## Schulbildung

08/1988-06/1992  
08/1992-07/2001  
07/2001

Grundschule Kropp  
Gymnasium Domschule in Schleswig  
Abitur

## Studium

10/2001-06/2007  
04/2004  
06/2006  
10/2006-06/2007  
seit 09/2007

Chemiestudium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Vordiplomsprüfung  
Hauptdiplomsprüfung  
Diplomarbeit am Otto-Diels-Institut für Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel unter Anleitung von Prof. Dr. U. Lüning.  
Promotion am Otto-Diels-Institut für Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, unter Anleitung von Prof. Dr. U. Lüning.

## Sonstige Tätigkeiten

07/2005-07/2007  
09/2007-07/2000  
09/2007-09/2010

Hilfswissenschaftler des „organisch-chemischen Grundpraktikums für Fortgeschrittene Teil 1 und 2“ und des Nebenfachpraktikums für Physiker und Biologen.  
Assistent des „Praktikums für Supramolekulare Chemie“ und des „organisch-chemischen Grundpraktikums für Anfänger“.  
Betreuung des „organisch-chemischen Praktikums für Fortgeschrittene Teil 3“ und einer Bachelorarbeit.

Kiel, 16.12.2010