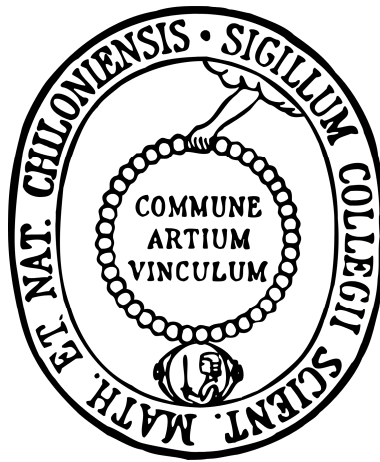


Über multiple Wasserstoffbrückenbindungen assoziierte Wirt-Gast-Komplexe



Dissertation

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

bearbeitet und vorgelegt von

Philipp Otte

Kiel 2012

Referent: Prof. Dr. Ulrich Lüning

Korreferent: Prof. Dr. Frank D. Sönnichsen

Tag der mündlichen Prüfung: Kiel, 06. Dezember 2012

Zum Druck genehmigt: Kiel, 06. Dezember 2012

gez. Prof. Dr. Wolfgang J. Duschl, 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 2009 bis Oktober 2012 angefertigt.

„Zwei Dinge sind in unserer Arbeit nötig: Unermüdliche Ausdauer und die Bereitschaft, etwas, in das man viel Zeit und Arbeit gesteckt hat, wieder wegzuwerfen.“

Albert Einstein

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Ulrich Lüning für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante Fragestellung der Arbeit, die stets guten Diskussionen und Hilfestellungen und den Freiraum, den er mir bei der Anfertigung dieser Arbeit gewährt hat, bedanken.

Den ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern des Arbeitskreises möchte ich für das nette Arbeitsklima danken. So konnte die Stimmung an frustrierenden Labortagen noch gerettet werden. Besonders gilt dieser Dank meinen Laborkollegen Jens Eckelmann, Christina Rutz und Isabel Köhl, sowie unseren Dauergästen Britta Hesseler und Katharina Holz. Ohne euch wären es mit Sicherheit relativ langweilige Jahre am Abzug gewesen.

Meinen vier *Bacheloretten* Katharina Holz, Janine Scheutjens, Ute Stangner und Maja Joost möchte ich für ihre engagierte Zusammenarbeit danken. Es hat mir viel Spaß gemacht, euch zu betreuen und euch bei den Anfertigungen der Bachelorarbeiten zu unterstützen.

Für das Korrigieren und konstruktive Kritisieren meiner Arbeit möchte ich mich bei Jens Eckelmann, Isabel Köhl und Katharina Holz bedanken. Jens möchte ich explizit für die vielen Hilfestellungen am Computer und anderen elektrischen Geräten danken.

Bei Prof. Dr. Frank Sönnichsen und seinen Mitarbeitern der analytischen Abteilung möchte ich mich für die Anfertigung zahlreicher NMR- und Massenspektren bedanken. Besonderer Dank gilt Holger Franzen und Marion Höftmann für die hilfreiche Unterstützung und die netten Gespräche während der zahlreichen NMR-Titrationsen. Den Mitarbeitern des Anorganischen Instituts danke ich für die Anfertigung der Elementaranalysen.

Meiner Hockeymannschaft in Hamburg danke ich für die vielen netten Stunden auf und neben dem Hockeyplatz und die coolen Trainingseinheiten bei 4 °C im Dauerregen. Auch wenn der Weg aus Kiel häufig sehr nervig war, konnte ich bei der sportliche Belastung und Abwechslung immer schön abschalten und den Laborstress kurzzeitig verdrängen.

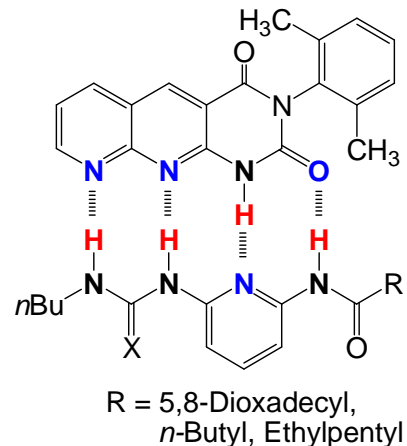
Bei meiner ganzen Familie möchte ich mich für die Unterstützung und den Zuspruch in den letzten Jahren bedanken. Gleiches gilt für meine Schwiegereltern in spe, meine Tage in Kiel habe ich immer gerne in unserer WG verbracht. Das ist alles andere als selbstverständlich!

Als letztes gilt mein Dank Leah. Wir haben nach dem Studium auch die Zeit der Promotion miteinander verbracht. Ich freue mich schon auf unsere gemeinsame Reise und auf die kommenden Lebensabschnitte mit dir.

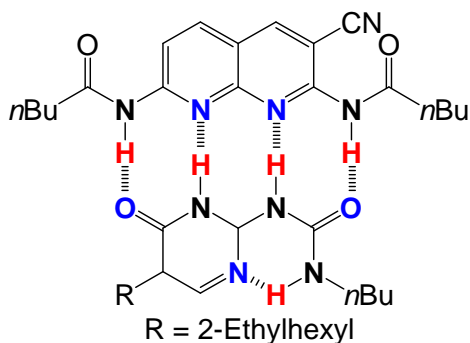
ZUSAMMENFASSUNG:

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Bindedomänen mit unterschiedlichen, multiplen Wasserstoffbrückenbindungssequenzen für den Aufbau von supramolekularen Wirt-Gast-Komplexen synthetisiert. Die Stabilität dieser Komplexe wurde durch die Messung der Assoziationskonstanten K_{ass} mittels $^1\text{H-NMR}$ -Titration und Isothermer Titrationskalorimetrie (ITC) bestimmt.

Eine Reihe von (Thio)harnstoffen ($X=\text{O}$, $X=\text{S}$) mit unterschiedlichen löslichkeitsfördernden Substituenten (R) wurden als **DDAD**-Bindedomänen synthetisiert. Die Untersuchungen mit dem komplementären **AADA**-Baustein ergaben Assoziationskonstanten im Bereich von $K_{\text{ass}} = 10\text{--}250 \text{ M}^{-1}$. Die Assoziation der Thioharnstoffe war im Vergleich zu den Harnstoffen deutlich geringer, gleiches konnte für den sterisch anspruchsvolleren Ethylpentyl-Substituenten im Vergleich zu dem sterisch weniger anspruchsvollem *n*-Butyl-Substituenten beobachtet werden.

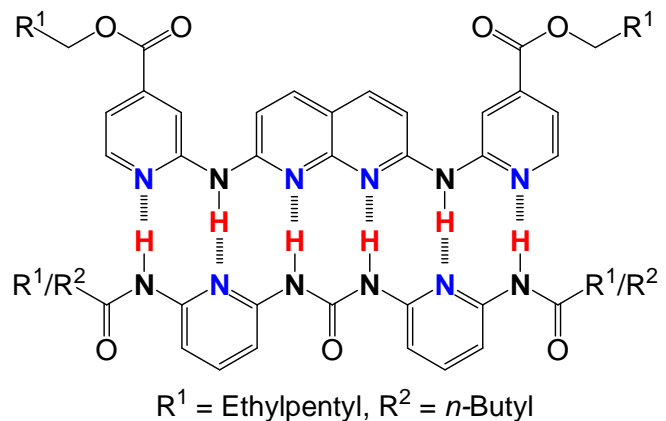


Zur Analyse des Einflusses der löslichkeitsfördernden Substituenten wurden zwei **AADA•DAD**-Komplexe mit unterschiedlichen Substituenten synthetisiert und untersucht. Das Problem der sich bildenden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung bei den **DDAD**-Bausteinen wurde durch die Betrachtung von **AADA•DDADD**-Komplexen näher untersucht.



Ein über sechs Wasserstoffbrückenbindungen assoziierendes Heterodimer mit **ADAADA•DADDAD**-Bindungsmuster konnte synthetisiert und untersucht werden. Die Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 1050 \text{ M}^{-1}$ kann sowohl durch die ungünstige geometrische Anordnung des **ADAADA**-Bausteins als auch durch

Für die Bildung von **DAAD•ADDA**-Komplexen wurden zwei verschiedene **ADDA**-Bindedomänen synthetisiert. Der durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisierte **ADDA**-Baustein zeigte mit $K_{\text{ass}} = 20000 \text{ M}^{-1}$ eine um den Faktor 150 höhere Assoziation als ein nicht präorganisierter **ADDA**-Baustein.

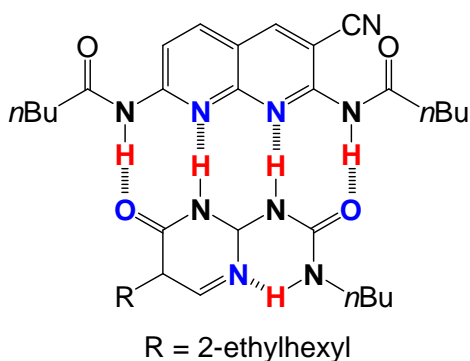
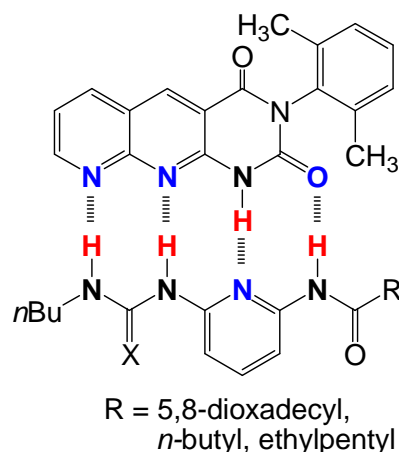


die sich nach der Rotation ausbildende intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung und die sterisch anspruchsvollen Substituenten des **DADDAD**-Bausteins erklärt werden.

ABSTRACT:

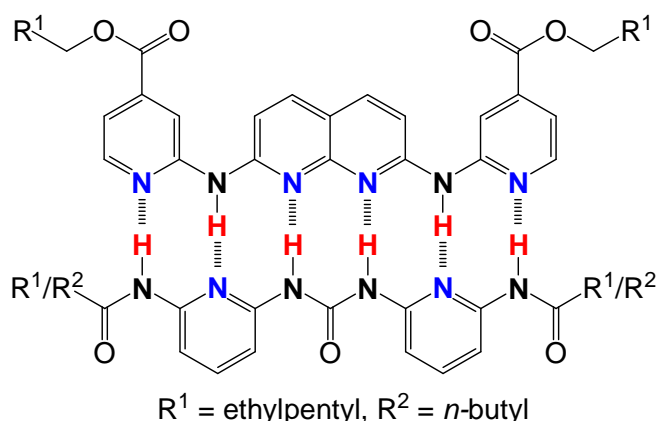
In this thesis, binding units with different multiple hydrogen bonding patterns to build supramolecular host-guest-complexes have been synthesized. The corresponding association constants K_{ass} have been determined via ^1H NMR titration and isothermal titration calorimetry (ITC).

Different ureas and thioureas ($X=\text{O}$, $X=\text{S}$) with varying solubility enhancing substituents (R) were synthesized as **DDAD** binding units. Investigations with the complementary **AADA** binding unit gave association constants in a range of $K_{\text{ass}} = 10\text{--}250 \text{ M}^{-1}$. Compared to ureas, the association of thioureas was significantly weaker. The same fact was observed for the sterically more demanding ethylpentyl substituent compared to the sterical less demanding *n*-butyl substituent. To analyze the impact of the different solubility enhancing substituents, two **AADA•DAD** complexes with different sterically demanding substituents were synthesized and analyzed. To investigate the problem of the possible intramolecular hydrogen bond of the **DDAD** binding unit in more detail, different **AADA•DDADD** complexes were synthesized.



Two different **ADDA** binding units have been synthesized to investigate **DAAD•ADDA** complexes. The stabilized **ADDA** unit with an intramolecular hydrogen bond gave an association constant of $K_{\text{ass}} = 20000 \text{ M}^{-1}$, whereas the association constant of the non pre-organized **ADDA** unit was 150 times weaker.

A heterodimer which associates by six hydrogen bonds with a **ADAADA•DADDAD** binding sequence was synthesized and investigated. The association constant of $K_{\text{ass}} = 1050 \text{ M}^{-1}$ can be explained by the unfavorable geometry of the **ADAADA** binding unit and the sterically demanding substituents as well as a possible intramolecular hydrogen bond of the **DADDAD** binding unit.



ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

A	Wasserstoffbrückenakzeptor
aliph.	aliphatisch (IR)
Ar	Aryl (NMR)
arom.	aromatisch (IR)
ATR	abgeschwächte Totalreflexion (IR)
Aufl.	Auflage
BArF ⁻	tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat-Anion
benachb.	benachbarte (IR)
ber.	Berechnet (EA)
br.	breit (NMR)
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>t</i> BuOK	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
chem.	chemisch
CI	chemische Ionisation (MS)
CI-CCA	4-Chlor- α -cyanozimtsäure (MALDI-Matrix)
D	Wasserstoffbrückendonor
d	Dublett (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
$\Delta\delta_{\max}$	maximale Differenz der chemischen Verschiebung
$\Delta\delta_{\text{obs}}$	beobachtete Differenz der chemischen Verschiebung
Deform.	Deformationsschwingungen (IR)
demin.	demineralisiert
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DPPA	Diphenylphosphorylazid
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
EA	Elementaranalyse
EI	Elektronenstoß-Ionisation (MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (MS)
Fa.	Firma
gef.	Gefunden (EA)
ges.	gesättigt

Gl.	Gleichung
<i>n</i> Hep	<i>n</i> -Heptyl
Het	Heterozyklus (NMR)
i. Vak.	im Vakuum
IR	Infrarot
Isochin	Isochinolin (NMR)
ITC	Isotherme Titrationskalorimetrie
K_{ass}	Assoziationskonstante
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
m	Multipllett (NMR)
m_c	zentriertes Multipllett (NMR)
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time Of Flight (MS)
MS	Massenspektrometrie
Naph	Naphthyridin (NMR)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
org.	organisch
$\text{Pd}_2(\text{bda})_3$	Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)
$i\text{Pr}_2\text{NH}$	Diisopropylamin (DIPA)
$i\text{Pr}_2\text{NEt}$	Diisopropylethylamin (DIPEA)
Py	Pyridin (NMR)
Pym	Pyrimidin (NMR)
Pyr	Pyrrrol (NMR)
q	Quartett (NMR)
quint.	Quintett (NMR)
Raumtemp.	Raumtemperatur
R_f	Retentionsfaktor
RNS	Ribonukleinsäure
s	Singulett (NMR)
sept.	Septett (NMR)
sext.	Sextett (NMR)
t	Tripllett (NMR)
THF	Tetrahydrofuran
Valenz.	Valenzschwingung (IR)
verd.	verdünnt
wasserfr.	wasserfrei
wässr.	wässrig

INHALTSVERZEICHNIS:

THEORETISCHER TEIL

1 Einleitung	1
1.1 Supramolekulare Chemie	1
1.2 Die Wasserstoffbrückenbindung in der Supramolekularen Chemie.....	3
1.3 Supramolekulare Aggregate durch Wasserstoffbrückenbindungen	5
1.4 Aufbau von Supramolekularen Dendrimeren über Wasserstoffbrückenbindungen....	16
2 Aufgabenstellung	19
3 Synthesen	23
3.1 AADA -Bausteine	23
3.1.1 Synthese eines AADA -Bausteins mit starrem Grundgerüst.....	23
3.1.2 Synthese von löslichen und funktionalisierten AADA -Bausteinen	27
3.2 DDAD -Bausteine	33
3.2.1 Unsymmetrischer Pyridinharnstoff als DDAD -Baustein mit Polyethylenglykol- einheit als löslichkeitsfördernden Substituenten	34
3.2.2 Unsymmetrische Pyridin(thio)harnstoffe als DDAD -Bausteine mit sterisch anspruchlosen <i>n</i> -Butyl-Substituenten	39
3.2.3 Unsymmetrische Pyridin(thio)harnstoffe als DDAD -Bausteine mit löslichkeits- förderndem 2-Ethylhexanoyl-Substituenten.....	41
3.3 Symmetrische Pyridindiamide als DAD -Bausteine mit löslichkeitsfördernden Substituenten.....	44
3.4 Symmetrische Di(thio)harnstoffe als DDADD -Bausteine mit unterschiedlichen Substituenten zur Steigerung der Löslichkeit	45
3.5 Isochinolinharnstoff als DDDA -Baustein	48
3.6 AAAD -Baustein mit starrem Grundgerüst, löslichkeitsfördernden Substituenten und stabilisierender, intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung	52
3.7 Symmetrische Sulfurane als AAAA -Bausteine	58
3.7.1 Symmetrisches Sulfuran mit löslichkeitsfördernden Polyetherketten als AAAA - Baustein	59
3.7.2 Symmetrisches Sulfuran mit löslichkeitsfördernden 2-Ethylhexylsubstituenten als AAAA -Baustein	63
3.7.3 Symmetrisches Sulfuran mit löslichkeitsfördernden 2-Ethylhexylketten und sterischem Einfluss durch Methylsubstituenten als AAAA -Baustein.....	67

3.8	Symmetrische DDDD -Bausteine mit löslichkeitsfördernden Substituenten	71
3.8.1	Symmetrischer Diharnstoff mit Pyrrol-Grundgerüst und löslichkeitsfördernden Substituenten als DDDDD -Baustein.....	71
3.8.2	Symmetrischer DDDD -Baustein mit intramolekularen, stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen.....	78
3.9	ADDA -Bindedomänen mit löslichkeitsfördernden Substituenten für die Bildung von DAAD•ADDA -Heterodimeren	81
3.10	DAAD -Baustein mit Naphthyridin-Grundgerüst und löslichkeitsfördernden Substituenten.....	138
3.11	ADDA -Baustein mit stabilisierenden, intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen und sterisch anspruchsvollem und löslichkeitsförderndem Gegenion.....	141
3.12	Symmetrische ADAADA -Bausteine mit löslichkeitsfördernden Substituenten	143
3.13	Symmetrische DADDAD -Bausteine mit löslichkeitsfördernden <i>n</i> -Butyl bzw. 2-Ethylhexanoyl-Substituenten	147
4	Untersuchungen der Komplexe	149
4.1	Theoretische Grundlagen und Durchführung einer ¹ H-NMR-Titration	150
4.2	Theoretische Grundlagen und Durchführung der Isothermen Titrationskalorimetrie (ITC)	151
4.3	AADA•DDAD -Komplexe 10•41 , 10•49 , 10•50 , 10•53 , 10•54 und 10•55	153
4.4	AADA•DAD -Komplexe 10•57 und 10•58	156
4.5	AADA•DDADD -Komplexe 10•59 , 10•60 , 10•63 , 10•64 und 10•66	157
4.6	DAAD•ADDA -Komplexe 137•138 , 137•139 , 137•140 , 137•141 und 137•151	159
4.7	ADAADA•DADDAD -Komplexe 155•159 und 155•157	161
5	Zusammenfassung und Ausblick	166
5.1	Wirt-Gast-Komplexe zwischen AADA - und DDAD -Bindemotiven.....	167
5.2	Wirt-Gast-Komplexe zwischen AADA - und DAD -Bindemotiven	170
5.3	Wirt-Gast-Komplexe zwischen AADA - und DDADD -Bindemotiven	171
5.4	Wirt-Gast-Komplexe zwischen DAAD - und ADDA -Bindemotiven.....	171
5.5	Wirt-Gast-Komplexe zwischen ADAADA - und DADDAD -Bindemotiven.....	173

EXPERIMENTELLER TEIL

6 Hinweise zum experimentellen Teil	175
6.1 Verwendete Messgeräte.....	175
6.1.1 IR-Spektroskopie.....	175
6.1.2 NMR-Spektroskopie.....	175
6.1.3 Massenspektrometrie.....	175
6.1.4 Isotherme Titrationskalorimetrie.....	175
6.1.5 Elementaranalysen.....	176
6.1.6 Flash-Reinigungssystem.....	176
6.2 Reinheit und Hersteller der verwendeten Chemikalien.....	176
6.3 Verwendete Lösungsmittel.....	179
6.4 Verwendete Trocknungsmittel.....	180
6.5 Verwendete Chromatographie-Adsorbentien.....	180
6.6 Allgemeine Hinweise zu experimentellen Durchführungen.....	180
7 Synthesen	181
7.1 AADA -Bausteine.....	181
7.1.1 AADA -Baustein mit starrem Grundgerüst.....	181
7.1.1.1 <i>N</i> -(2,6-Dimethylphenyl)cyanacetamid (3).....	181
7.1.1.2 2-Aminopyridin-3-carbaldehyd (6).....	181
7.1.1.3 2-Amino-3-[<i>N</i> -(2,6-dimethylphenyl)aminocarbonyl]-1,8-naphthyridin (7).....	182
7.1.1.4 3-[<i>N</i> -(2,6-Dimethylphenyl)aminocarbonyl]-2-(ethoxycarbonylamino)-1,8-naphthyridin (9).....	182
7.1.1.5 3-(2,6-Dimethylphenyl)pyrimido[4,5- <i>b</i>]-1,8-naphthyridin-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion (10).....	183
7.1.2 Lösliche und funktionalisierte AADA -Bausteine.....	184
7.1.2.1 2,2-Dimethyl- <i>N</i> -(pyridin-2-yl)propanoylamid (13).....	184
7.1.2.2 <i>N</i> -(3-Formylpyridin-2-yl)-2,2-dimethylpropanoylamid (14).....	185
7.1.2.3 2,2-Dimethyl- <i>N</i> -{3-[3-(dimethylethoxy)-1-hydroxy-3-oxopropyl]pyrid-2-yl}propanoylamid (16).....	186
7.1.2.4 2-Hydroxy-1,8-naphthyridin (17).....	187
7.1.2.5 2-Chlor-1,8-naphthyridin (18).....	187
7.1.2.6 2-(Pyrid-2-ylamino)-1,8-naphthyridin (19).....	188
7.1.2.7 2-Aminoisonicotinsäure-(2-ethylhexyl)ester (22).....	189
7.2 DDAD -Bausteine.....	190
7.2.1 Unsymmetrischer Pyridinharnstoff als DDAD -Baustein mit Polyethylenglykol-einheit als löslichkeitsfördernden Substituenten.....	190

7.2.1.1	4-Methylbenzolsulfonsäure-(3,6-dioxaoctyl)ester (32)	190
7.2.1.2	1-Iod-3,6-dioxaoctan (33)	191
7.2.1.3	2-(3,6-Dioxaoctyl)malonsäurediethylester (34)	191
7.2.1.4	2-(3,6-Dioxaoctyl)malonsäure (35)	193
7.2.1.5	5,8-Dioxadecansäure (36).....	193
7.2.1.6	5,8-Dioxadecansäurechlorid (40).....	194
7.2.1.7	<i>N</i> -(6-Aminopyrid-2-yl)- <i>N'</i> -(<i>n</i> -butyl)harnstoff (39)	195
7.2.1.8	<i>N</i> -(<i>n</i> -Butyl)- <i>N'</i> -[6-(5,8-dioxadecanoylamino)pyrid-2-yl]harnstoff (41).....	195
7.2.2	Unsymmetrische Pyridin(thio)harnstoffe als DDAD -Bausteine mit sterisch anspruchslosem <i>n</i> -Butyl-Substituenten.....	197
7.2.2.1	<i>N</i> -(6-Aminopyridin-2-yl)pentanoylamid (47)	197
7.2.2.2	<i>N</i> -(<i>n</i> -Butyl)- <i>N'</i> -(6-pentanoylamino)pyrid-2-yl]harnstoff (49)	198
7.2.2.3	<i>N</i> -(<i>n</i> -Butyl)- <i>N'</i> -(6-pentanoylamino)pyrid-2-yl]thioharnstoff (50)	199
7.2.3	Unsymmetrische Pyridin(thio)harnstoffe als DDAD -Bausteine mit löslichkeits- förderndem 2-Ethylhexanoyl-Substituenten.....	200
7.2.3.1	<i>N</i> -(6-Aminopyridin-2-yl)-2-ethylhexanoylamid (52).....	200
7.2.3.2	<i>N</i> -(<i>n</i> -Butyl)- <i>N'</i> -[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]harnstoff (53).....	201
7.2.3.3	<i>N</i> -(<i>n</i> -Butyl)- <i>N'</i> -[6-(2-ethylhexanoylamido)pyrid-2-yl]thioharnstoff (54)	202
7.2.3.4	<i>N</i> -(<i>n</i> -Butyl)- <i>N'</i> -{6-[2-ethyl(thiohexanoyl)amino]pyrid-2-yl}thioharnstoff (55) ...	203
7.3	Symmetrische Pyridindiamide als DAD -Bausteine mit löslichkeitsfördernden Substituenten.....	204
7.3.1	2,6-Bis(pentanoylamino)pyridin (57).....	204
7.3.2	2,6-Bis(2-ethylhexanoylamino)pyridin (58)	205
7.4	Symmetrische Di(thio)harnstoffe als DDADD -Bausteine mit unterschiedlichen Substituenten zur Steigerung der Löslichkeit	206
7.4.1	2,6-Bis(<i>n</i> -butylaminocarbonylamino)pyridin (59)	206
7.4.2	2,6-Bis(<i>n</i> -butylaminothiocarbonylamino)pyridin (60).....	206
7.4.3	2,6-Bis(<i>n</i> -heptylaminocarbonylamino)pyridin (63)	207
7.4.4	2,6-Bis(<i>n</i> -heptylaminothiocarbonylamino)pyridin (64).....	208
7.4.5	2,6-Bis[(2-ethylhexyl)aminocarbonylamino]pyridin (66)	209
7.5	Isochinolinharnstoff als DDDA -Baustein	210
7.5.1	3-Amino-(2 <i>H</i>)-isochinolin-1-on (70)	210
7.5.2	<i>N</i> -Butyl- <i>N'</i> -(1-oxo-1,2-dihydroisochinolin-3-yl)harnstoff (68).....	211
7.5.3	<i>N</i> -Hexyl- <i>N'</i> -(1,2-dihydro-1-oxoisochinolin-3-yl)thioharnstoff (72)	212
7.6	AAAD -Baustein mit starrem Grundgerüst, löslichkeitsfördernden Substituenten und stabilisierender, intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung.....	213
7.6.1	2,6-Bis(2,2-dimethylpropionylamino)pyridin (83)	213

7.6.2	2,6-Bis(2,2-dimethylpropionylamino)pyridin-3-carbaldehyd (74)	213
7.6.3	2,6-Diaminopyridin-3-carbaldehyd (75).....	214
7.6.4	7-Amino-3-(ethyloxycarbonyl)-2-hydroxy-1,8-naphthyridin (76)	214
7.6.5	3-(Ethyloxycarbonyl)-2-hydroxy-7-(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (77).....	215
7.6.6	2-Chlor-3-(ethyloxycarbonyl)-7-(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (80)	216
7.6.7	1-Butanoylguanidin (81)	217
7.7	Symmetrische Sulfurane als AAAA -Bausteine	218
7.7.1	Symmetrisches Sulfuran mit löslichkeitsfördernden Polyetherketten als AAAA -Baustein.....	218
7.7.1.1	1-Brom-4-(1,4,7-trioxanonyl)benzol (90)	218
7.7.1.2	4-(1,4,7-Trioxanonyl)phenylboronsäure (92).....	219
7.7.1.3	2-Amino-5-[4-(1,4,7-trioxanonyl)phenyl]pyrimidin (95)	219
7.7.1.4	<i>N,N'</i> -Bis{5-[4-(1,4,7-trioxanonyl)phenyl]pyrimidin-2-yl}thioharnstoff (97)	220
7.7.2	Symmetrisches Sulfuran mit löslichkeitsfördernden 2-Ethylhexyl-Substituenten als AAAA -Baustein	221
7.7.2.1	1-Brom-4-[(2-ethylhexyl)oxy]benzol (91)	221
7.7.2.2	4-[(2-Ethylhexyl)oxy]phenylboronsäure (93)	222
7.7.2.3	2-Amino-5-{4-[(2-ethylhexyl)oxy]phenyl}pyrimidin (96).....	223
7.7.2.4	<i>N,N'</i> -Bis(5-{4-[(2-ethylhexyl)oxy]phenyl}pyrimidin-2-yl)thioharnstoff (98).....	224
7.7.2.5	3,9-Bis{4-[(2-ethylhexyl)oxy]phenyl}-6 λ^4 -pyrimido-[1'',2'':2',3']-[1,2,4]thiadiazolo-[1',5':1,5]-[1,2,4]thiadiazolo-[2,3:1,2]pyrimidin (100)	225
7.7.3	Symmetrisches Sulfuran mit löslichkeitsfördernden 2-Ethylhexylketten und sterischem Einfluss durch Methylsubstituenten als AAAA -Baustein.....	226
7.7.3.1	3-(2-Ethylhexyl)pentan-2,4-dion (105)	226
7.7.3.2	2-Amino-5-(2-ethylhexyl)-4,6-dimethylpyrimidin (106).....	227
7.7.3.3	<i>N,N'</i> -Bis[5-(2-ethylhexyl)-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl]thioharnstoff (107)	228
7.7.3.4	3,9-Bis(2-ethylhexyl)-2,4,8,10-tetramethyl-6 λ^4 -pyrimido-[1'',2'':2',3']-[1,2,4]-thiadiazolo-[1',5':1,5]-[1,2,4]thiadiazolo-[2,3:1,2]pyrimidin (108),.....	229
7.8	Symmetrische DDDDD -Bausteine mit löslichkeitsfördernden Substituenten	230
7.8.1	Symmetrischer Diharnstoff mit Pyrrol-Grundgerüst und löslichkeitsfördernden Substituenten als DDDDD -Baustein	230
7.8.1.1	Brombrenztraubensäuremethylester (115).....	230
7.8.1.2	2,5-Diacetyl adipinsäurediethylester (119)	230
7.8.1.3	2,5-Bis(hydroxymethyl)pyrrol (123)	231
7.8.1.4	4-Acetyl-5-oxohexansäuremethylester (125)	232
7.8.1.5	4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-3,5-dimethyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-yl-carbonsäure- <i>tert</i> -butylester (127)	232

7.8.1.6	3-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-4-methyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2,5-yl-dicarbonsäure-5- <i>tert</i> -butylester (128)	233
7.8.1.7	3-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-4-methyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2,5-dicarbonsäure (129) ...	234
7.8.2	Symmetrischer DDDD -Baustein mit intramolekularen, stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen.....	235
7.8.2.1	1,3-Bis(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)thioharnstoff (134).....	235
7.8.2.2	<i>N,N'</i> -Bis(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)guanidin (135).....	236
7.8.2.3	<i>N,N'</i> -Bis[(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)guanidinium-tetrakis[(3,5-trifluormethyl)-phenyl]borat (136)	236
7.9	DAAD -Baustein mit Naphthyridin-Grundgerüst und löslichkeitsfördernden Substituenten.....	237
7.9.1	7-Amino-(1 <i>H</i>)-1,8-naphthyridin-2-on (143)	237
7.9.2	2-Amino-7-chlor-1,8-naphthyridin (144).....	238
7.9.3	<i>N</i> -(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-2-ethylhexanoylamid (145).....	238
7.9.4	2-(2-Ethylhexanoylamino)-7-pentanoylamino-1,8-naphthyridin (146)	239
7.10	ADDA -Baustein mit stabilisierenden, intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen und sterisch anspruchsvollem und löslichkeitsförderndem Gegenion	240
7.10.1	2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (148).....	240
7.10.2	<i>N,N'</i> -Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)thioharnstoff (149)	240
7.10.3	<i>N,N'</i> -Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)guanidin (150)	241
7.10.4	<i>N,N'</i> -Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)guanidinium-tetrakis[(3,5-trifluormethyl)phenyl]borat (151).....	242
7.11	Symmetrische ADAADA -Bausteine mit löslichkeitsfördernden Substituenten	243
7.11.1	2,7-Dihydroxy-1,8-naphthyridin (152)	243
7.11.2	2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (153).....	243
7.11.3	2,7-Bis(pyrid-2-ylamino)-1,8-naphthyridin (154)	244
7.11.4	2,7-Bis[4-(2-ethylhexyloxycarbonyl)pyrid-2-ylamino]-1,8-naphthyridin (155).....	245
7.12	Symmetrische DADDAD -Bausteine mit löslichkeitsfördernden <i>n</i> -Butyl bzw. 2-Ethylhexanoyl-Substituenten	246
7.12.1	<i>N,N'</i> -Bis[6-(2-pentanoylamino)pyrid-2-yl]harnstoff (157).....	246
7.12.2	<i>N,N'</i> -Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]harnstoff (159)	247
8	Titrationen und Messprotokolle	249
8.1	AADA•DDAD -Komplex (10•41)	250
8.2	AADA•DDAD -Komplex (10•49)	252
8.3	AADA•DDAD -Komplex (10•50)	254
8.4	AADA•DDAD -Komplex (10•53)	256
8.5	AADA•DDAD -Komplex (10•54)	258

8.6	AADA•DDAD-Komplex (10•55)	260
8.7	AADA•DAD-Komplex (10•57)	262
8.8	AADA•DAD-Komplex (10•58)	264
8.9	AADA•DDADD-Komplex (10•59)	266
8.10	AADA•DDADD-Komplex (10•60)	266
8.11	AADA•DDADD-Komplex (10•63)	267
8.12	AADA•DDADD-Komplex (10•64)	267
8.13	AADA•DDADD-Komplex (10•66)	268
8.14	DAAD•ADDA-Komplex (137•151)	270
8.15	ADAADA•DADDAD-Komplex (155•157)	271
8.16	ADAADA•DADDAD-Komplex (155•159)	272
8.17	DAAD•DADDAD-Komplex (137•159)	273
8.18	AADA•DADDAD-Komplex (10•159)	275
9	Literaturverzeichnis	277

THEORETISCHER TEIL

1 Einleitung

1.1 Supramolekulare Chemie

Bei der Supramolekularen Chemie handelt es sich um einen Teilbereich der Chemie, der sich unter anderem mit der Aufklärung von Strukturen und Funktionen von supramolekularen Assoziaten befasst. Diese bilden sich aus zwei oder mehreren molekularen Spezies und werden durch nicht-kovalente, zwischenmolekulare Wechselwirkungen zusammengehalten, während in der Molekularen Chemie einzelne Atome durch kovalente Bindungen verbunden sind.^[1, 2] Beispiele für diese nicht-kovalenten Wechselwirkungen sind die Wasserstoffbrückenbindungen, van-der-Waals-Kräfte, π - π - und elektrostatische Wechselwirkungen.^[1, 2] LEHN sprach in diesem Zusammenhang von „der Chemie jenseits des Moleküls“.^[3] Die besondere Bedeutung dieses Forschungsbereichs wird durch die Vergabe des Nobelpreises für Chemie im Jahre 1987 für die Arbeiten von LEHN, PETERSEN und CRAM deutlich.^[3-5]

Zwei Kernthemen der Supramolekularen Chemie sind molekulare Erkennung und Selbstassoziation. Für ein tieferes Verständnis von in der Natur ablaufenden Prozessen führt kein Weg an diesen beiden Phänomenen vorbei.

Bei der molekularen Erkennung hat ein Wirt-Molekül die Fähigkeit, ein Gast-Molekül aus einer Reihe von verschiedenen Molekülen zu erkennen und mit diesem einen stabilen Wirt-Gast-Komplex zu bilden. Für die Bildung dieser Komplexe ist eine Komplementarität der Bindungspartner notwendig. Dieses Modell wurde bereits 1894 von FISCHER als das Schlüssel-Schloss-Prinzip bei Enzymen veröffentlicht (s. Abb. 1.1).^[6]

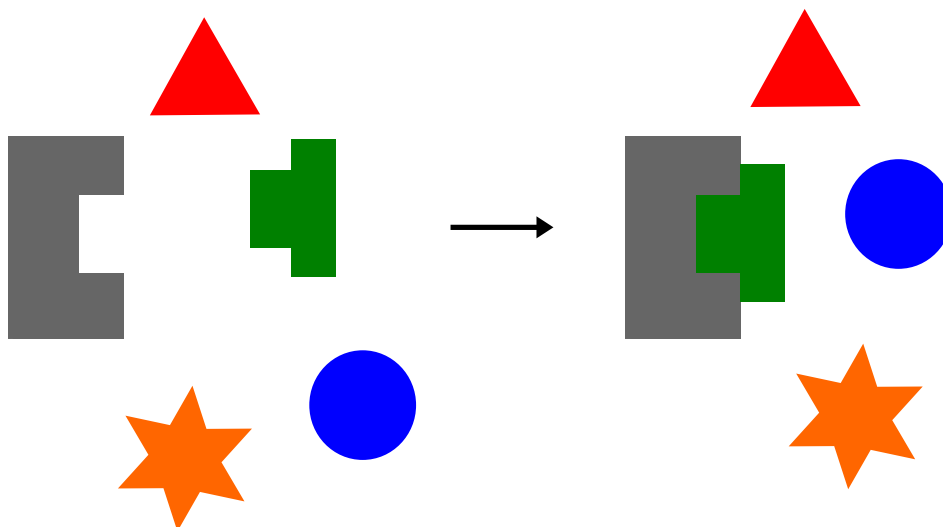


Abb. 1.1: Schematische Darstellung des Schlüssel-Schloss-Prinzips nach FISCHER.^[6]

Viele Jahre nach FISCHER gelang PEDERSEN die Synthese der ersten Kronenether, welche als Musterbeispiel für die molekulare Erkennung gelten (s. Abb. 1.2).^[4, 7, 8] Die „Krone“ ist in der Lage, über elektrostatische Wechselwirkungen Kationen selektiv zu erkennen. LEHN erweiterte diese Moleküle, indem er einzelne Kohlenstoff- oder Sauerstoffatome der Kronen durch Heteroatome austauschte und zusätzlich eine weitere Dimension in den Wirt-Molekülen schuf.^[3, 9, 10] Diese sogenannten Kryptanden bilden mit Kationen noch stabilere Wirt-Gast-Komplexe .

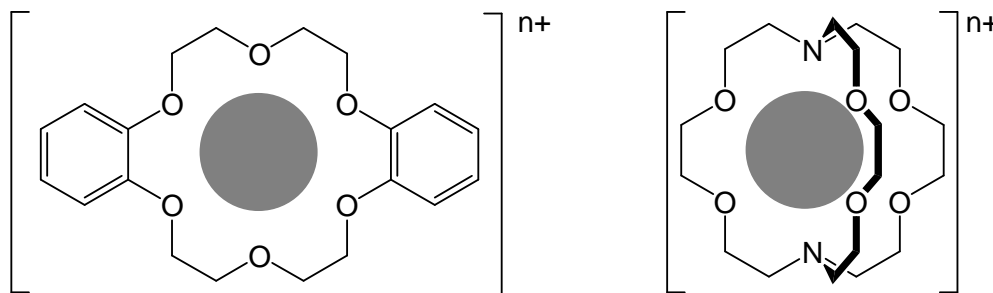


Abb. 1.2: Ein von PEDERSEN synthetisierter Kronenether^[4, 7, 8] (links) und ein von LEHN dargestellter Kryptand^[3, 9, 10] (rechts) mit eingelagertem Kation.

Um solche Komplexe ausbilden zu können, muss es zu einer Assoziation der Wirt- und Gastmoleküle kommen. Durch Selbstassoziation bilden diese Moleküle übergeordnete Strukturen, welche durch neu gebildete, nicht-kovalente, intermolekulare Wechselwirkungen entstehen. Mehrere Freiheitsgrade der beteiligten Moleküle, wie die Rotation oder die Translation, werden bei der Assoziation eingefroren, eine Verringerung der Entropie ist die Folge.^[11] Die Entropie der Umgebung nimmt durch die Freisetzung von Lösungsmittelmolekülen hingegen zu. Die freie Gibbs-Energie ΔG , die sich aus der Enthalpie ΔH und der Entropie ΔS nach Gl. 1.1 zusammensetzt, muss im Gesamtsystem abnehmen. Die Abnahme der freien Gibbs-Energie $\Delta G < 0$ ist die Triebkraft der Selbstassoziation, wobei sowohl ΔH als auch ΔS größer oder kleiner null sein können.

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S \quad (\text{Gl. 1.1})$$

In der Natur spielt die Selbstassoziation beispielsweise bei der Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Replikation eine bedeutende Rolle. Durch dynamische Assoziation und Dissoziation können Fehler bei der Bildung der Basenpaare auftreten, die aber auch korrigiert werden können. Es wird die im thermodynamischen Gleichgewicht stabilste Struktur gebildet.^[12, 13]

1.2 Die Wasserstoffbrückenbindung in der Supramolekularen Chemie

Bei der Wasserstoffbrückenbindung handelt es sich um eine der bedeutendsten nicht-kovalenten Wechselwirkung. NERNST berichtete bereits 1892 von schwachen Wechselwirkungen zwischen Molekülen mit Hydroxylgruppen,^[14] bevor RODEBUSH 1920 das Phänomen der Wasserstoffbrückenbindung zum ersten Mal beschrieb.^[15] Hierbei wurde die Anziehung eines freien Elektronenpaars des Sauerstoffatoms im Wassermolekül auf ein Wasserstoffatom eines zweiten Wassermoleküls und die damit verbundene Vernetzung der Wassermoleküle benannt. 50 Jahre später wurde diese Theorie von HUGGINS bestätigt und auf weitere Verbindungen erweitert.^[16] Er postulierte, dass die Wasserstoffbrückenbindung meist nicht symmetrisch ist, sondern dass das Wasserstoffatom sich dichter am kovalent gebundenen Atom befindet. Es handelt sich also um ein Assoziat zwischen einem Molekül mit einer polaren X–H-Bindung (z. B. N–H, O–H), welches als Wasserstoffbrückendonor **D** fungiert, und einem Molekül mit freiem, nicht bindenden Elektronenpaar am Atom Y (z. B. N, O), welches als Wasserstoffbrückenakzeptor **A** fungiert.

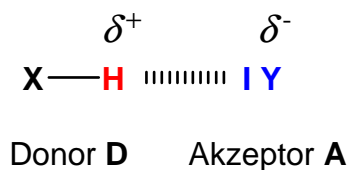


Abb. 1.3: Schematische Darstellung einer Wasserstoffbrückenbindung mit Partialladungen, welche sich aus den Elektronegativitätsdifferenzen der Atome im Donor **D** und Akzeptor **A** ergeben.

Die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung wächst mit zunehmendem Dipolmoment der X–H-Bindung und zunehmender Elektronendichte am Y-Atom.^[1] Bei hoher Elektronegativität von X ist die X–H-Bindung stark polar. Ist Y zusätzlich basisch, kann eine starke Wasserstoffbrückenbindung gebildet werden. Aus diesem Grund eignen sich Stickstoff- und Sauerstoffatome besonders, es kann aber beispielsweise auch eine C–H-Bindung als Donor fungieren.^[17] Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass sich Wasserstoffbrückenbindungen in π -Systemen ausbilden. Hier liegt die Wechselwirkung zwischen dem partiell positiven Wasserstoffatom und den Elektronen einer ungesättigten Mehrfach- bzw. aromatischen Bindung vor.^[18] Des Weiteren ist die Stabilität von Wasserstoff-verbrückten Komplexen stark vom verwendeten Lösungsmittel abhängig.^[18] In apolaren Lösungsmitteln wie *n*-Hexan oder Tetrachlorkohlenstoff, die selbst keine Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können, sind die Assoziat am stabilsten. In polaren Lösungsmitteln wie Wasser oder Ethanol hingegen stehen die Wasserstoffbrückenbindungen, welche vom Lösungsmittel ausgebildet werden können, in Konkurrenz zur Komplexbildung und die Assoziat verlieren an Stabilität.^[19-21]

In den vergangenen Jahren hat sich für die Bestimmung der Assoziationskonstanten Chloroform bzw. Chloroform- d_1 als Lösungsmittel und eine Temperatur von 25 °C etabliert. Sofern nicht anders angegeben, wurden die in dieser Arbeit genannten Assoziationskonstanten unter diesen Bedingungen gemessen.

Aufgrund der Wechselwirkung zwischen X–H und Y kommt es zu einer Veränderung der Elektronendichte am Wasserstoffatom, sodass die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen durch verschiedene analytische Methoden nachgewiesen werden kann.^[18] Im ^1H -NMR-Spektrum ist eine Tieffeldverschiebung des entsprechenden Protonensignals zu erkennen. Außerdem sind resultierende Komplexe in ESI- oder MALDI-MS-Spektren detektierbar.

Da die Wasserstoffbrückenbindung zunehmend mehr an Bedeutung gewinnt, veröffentlichte die International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) im Jahr 2011 eine erneuerte, aktualisierte Definition für die Wasserstoffbrückenbindung.^[22]

“The hydrogen bond is an attractive interaction between a hydrogen atom from a molecule or a molecular fragment X–H in which X is more electronegative than H, and an atom or a group of atoms in the same or a different molecule, in which there is evidence of bond formation.”

Seit der Entdeckung der Wasserstoffbrückenbindungen sind zahlreiche Beispiele in der Natur gefunden worden. Das wohl bekannteste Wasserstoffbrückenbindungssystem, das Wasser, wurde, wie bereits erwähnt, von RODEBUSH beschrieben.^[15] Ein weiteres bekanntes Beispiel aus der Natur ist die Assoziation der von WATSON und CRICK beschriebenen Basenpaare der DNS (s. Abb. 1.4).^[23] Hier wird aus den beiden DNS-Einzelsträngen über Wasserstoffbrückenbindungen, die jeweils eine Purin- mit einer Pyrimidin-Base verbinden, die bekannte Doppelhelix gebildet.

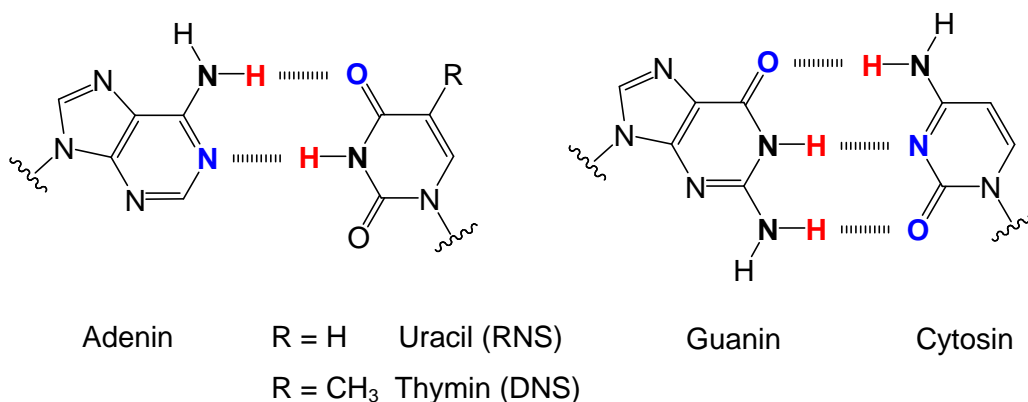


Abb. 1.4: DNS-Basenpaare nach WATSON und CRICK, mit **DA•AD**-Muster (links) und mit **ADD•DAA**-Muster (rechts).

1.3 Supramolekulare Aggregate durch Wasserstoffbrückenbindungen

Die Wasserstoffbrückenbindung ist durch die Kombination von Stabilität und Selektivität für den Aufbau von supramolekularen Aggregaten bestens geeignet.^[13] Die verschiedenen möglichen Abfolgen von Wasserstoffbrücken-Donoren und -Akzeptoren in einem Wirt-Molekül sind für die Erkennung und die resultierende Assoziation des komplementären Gast-Moleküls essentiell. Nur durch eine komplementäre Ausrichtung ist die Assoziation von Wirt- und entsprechendem Gast-Molekül möglich.

Zusätzlich zum Informationsgehalt, der in der Abfolge von Akzeptor- und Donorstellen liegt, ist die Bindungsstärke der supramolekularen Aggregate auch von den Sequenzen des Akzeptors und Donors abhängig. So hat beispielsweise das zuvor beschriebene Guanin-Cytosin-Assoziat mit dem Bindemuster **ADD•DAA** eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 10^4\text{--}10^5 \text{ M}^{-1}$, wobei ein anderes über drei Wasserstoffbrückenbindungen entstehendes Assoziat mit **ADA•DAD**-Muster nur eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 90 \text{ M}^{-1}$ liefert (s. Abb. 1.5).^[18]

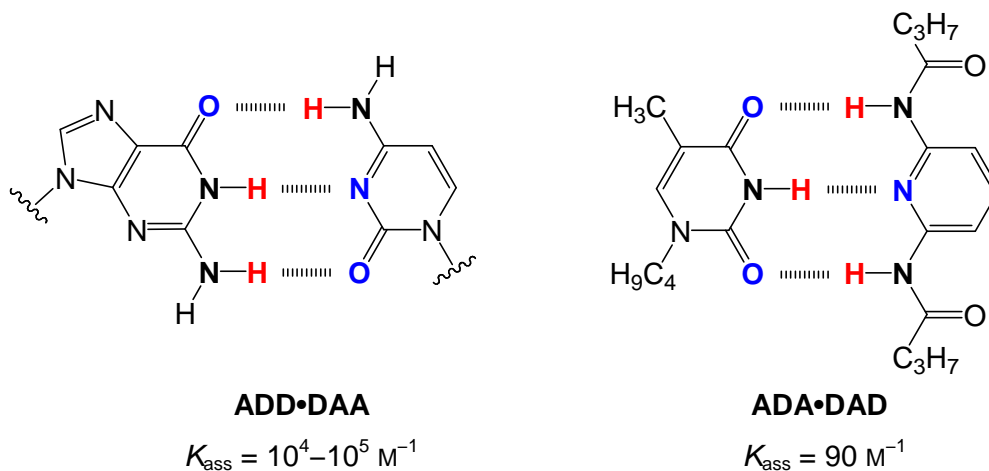


Abb. 1.5: Zwei Beispiele zur Darstellung der Sequenzabhängigkeit für die Stärke der Assoziation bei dreifach verbrückten, supramolekularen Aggregaten.

Den Zusammenhang zwischen Anzahl und Sequenz der vorhandenen Wasserstoffbrückenbindungen und deren Einfluss auf die Assoziationsstärke beschrieben JORGENSEN und PRANATA Anfang der 90er Jahre.^[24, 25] Sie beschrieben, dass neben der primären Wechselwirkung zwischen Donor und Akzeptor auch noch schwächere, sekundäre Wechselwirkungen auftreten. Diese sekundären Wechselwirkungen, welche zwischen diagonal benachbarten Bindungspartnern entstehen, können sowohl zur Stabilisierung als auch zur Destabilisierung des Assoziats beitragen. Ziehen sich die diagonal benachbarten Bindungsstellen durch ihre Partialladung an, so handelt es sich um positive, also attraktive sekundäre Wechselwirkungen. Stoßen sich die Partialladungen der diagonal benachbarten Bindungs-

stellen jedoch durch ihre Partiaalladung ab und verringern somit die Stabilität des Komplexes, so handelt es sich um negative, also repulsive sekundäre Wechselwirkungen.

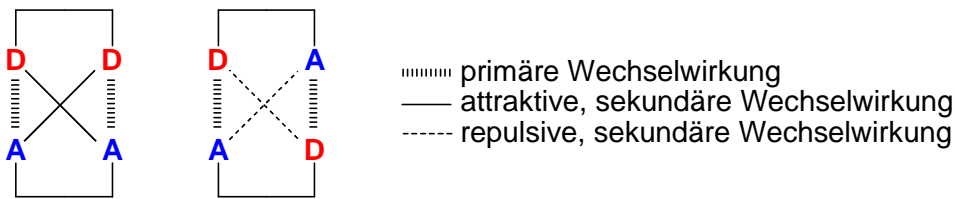


Abb. 1.6: Schematische Darstellung von primären (*P*) und sekundären (*S*) Wechselwirkungen (WW). Links sind positive, attraktive sekundäre Wechselwirkungen und rechts negative, repulsive sekundäre Wechselwirkungen dargestellt.

Zur Überprüfung der These von JORGENSEN und PRANATA untersuchte ZIMMERMAN mehrere Komplexe, die über drei Wasserstoffbrücken assoziieren und unterschiedliche Sequenzmuster besitzen (s. Abb. 1.7).^[26, 27] Es wurden die drei möglichen Assoziante mit **AAA•DDD**-Muster (3*P*+4*S*), **DDA•AAD**-Muster (3*P*+2*S*–2*S*) und **DAD•ADA**-Muster (3*S*–4*S*) bezüglich ihrer Bindeeigenschaften untersucht. Die Bestimmungen der Assoziationskonstanten zeigten deutlich, dass diese stark von der Abfolge der Donor- und Akzeptoreinheiten abhängig sind.

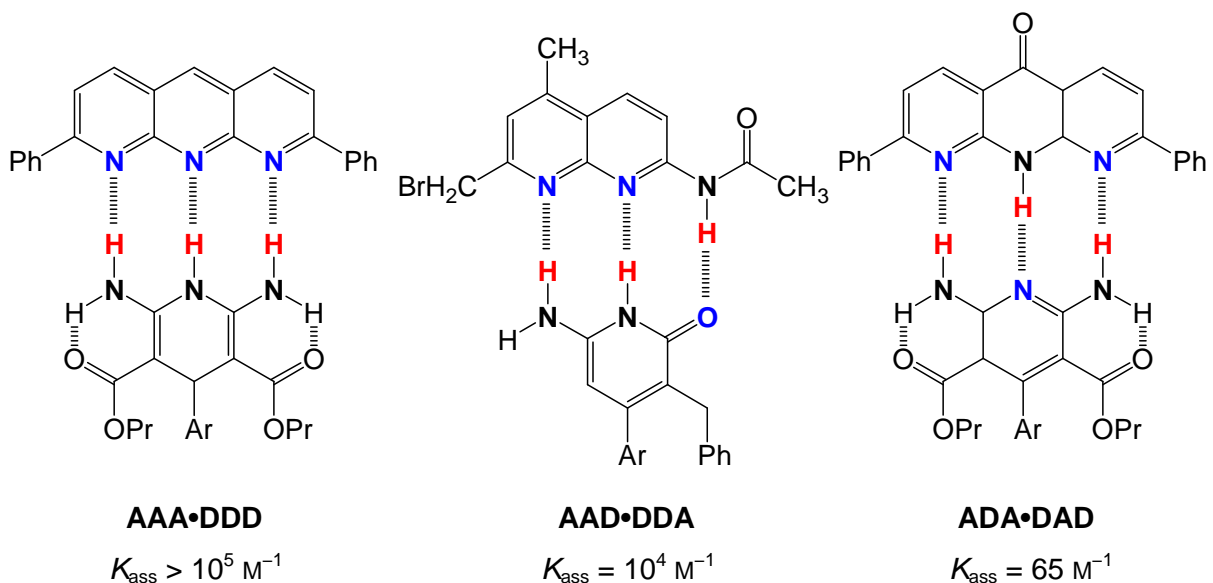


Abb. 1.7: Von ZIMMERMAN veröffentlichte Wirt-Gast-Komplexe mit unterschiedlichen Sequenzfolgen, welche über drei Wasserstoffbrückenbindungen assoziieren.^[26, 27]

Die Ergebnisse von ZIMMERMAN spiegeln sich ebenfalls in der von SCHNEIDER entwickelten empirischen Formel zur Bestimmung der Stärke von Wasserstoffbrückenbindungen wieder.^[28] Nach SCHNEIDER setzt sich die Bindungsstärke der Assoziante aus den Beiträgen der primären (*P*) Wasserstoffbrückenbindung ($-7.90 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) und der attraktiven bzw.

repulsiven sekundären (S) Wasserstoffbrückenbindung ($\pm 2.90 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) zusammen. Nach Gl. 1.2 ergibt sich für die Freie Enthalpie ΔG :

$$\Delta G = m \cdot P + n \cdot S \quad (\text{Gl. 1.2})$$

Der Zusammenhang zwischen der Freien Enthalpie ΔG und der Assoziationskonstante K_{ass} ist in Gl. 1.3 dargestellt.

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln K_{\text{ass}} \quad (\text{Gl. 1.3})$$

Auf diese Weise können auf rechnerischer Basis Erwartungswerte für Assoziationskonstanten von Wirt-Gast-Komplexen berechnet werden. Für die in Abb. 1.7 dargestellten Assoziat von ZIMMERMAN ergeben sich beispielsweise Assoziationskonstanten von $K_{\text{ass}} = 1.5 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$, $K_{\text{ass}} = 1.4 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ bzw. $K_{\text{ass}} = 1.3 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$. Diese Werte liegen in Bereichen der ermittelten Assoziationskonstanten. Zu bedenken ist jedoch, dass es sich hierbei nur um Näherungswerte handelt. Nur die Anzahl und die Orientierung der für die Assoziation benötigten Wasserstoffbrückenbindungen werden betrachtet. Andere Faktoren, wie geometrische Ausrichtung oder sterische Hinderungen, werden bei dieser Methode nicht berücksichtigt.

Im Folgenden werden Erkennungsdomänen vorgestellt, die über vier Wasserstoffbrückenbindungen assoziieren. Bei vier Wasserstoffbrückenbindungen sind theoretisch zehn verschiedene Bindemuster denkbar, wobei zwei selbst-komplementär sind und Homodimere ausbilden. Je zwei der übrigen acht Muster sind zueinander komplementär und bilden vier Heterodimere.

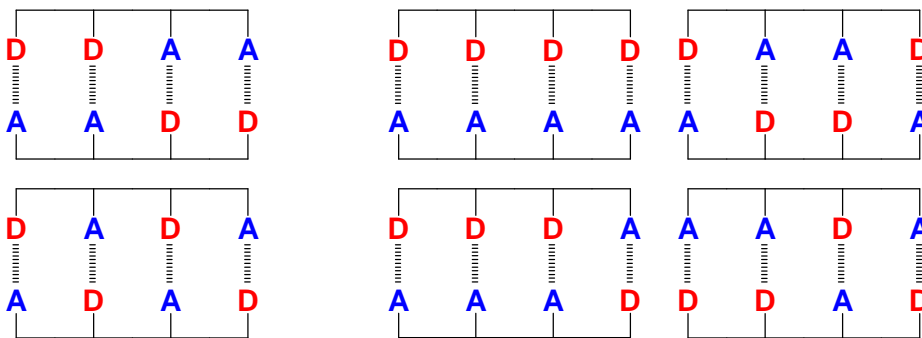


Abb. 1.8: Mögliche Bindemuster, die über vier Wasserstoffbrücken entweder Homodimere (links) oder Heterodimere (rechts) bilden.

MEIJER veröffentlichte 1997 ein Beispiel für ein **DDAA•AADD**-Homodimer, welches als Grundgerüst ein Pyrimidon enthält (s. Abb. 1.9).^[29, 30] Das Besondere an diesem Erkennungsmuster, welches für den Aufbau von supramolekularen Polymeren genutzt wird, ist, dass eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung das Grundgerüst stabilisiert und somit für eine Präorganisation des Bausteins sorgt. In Anlehnung an dieses System veröffentlichte

ZIMMERMAN einen ähnlichen **DDAA•AADD**-Komplex, welcher ebenfalls über eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert wird (s. Abb. 1.9).^[27]

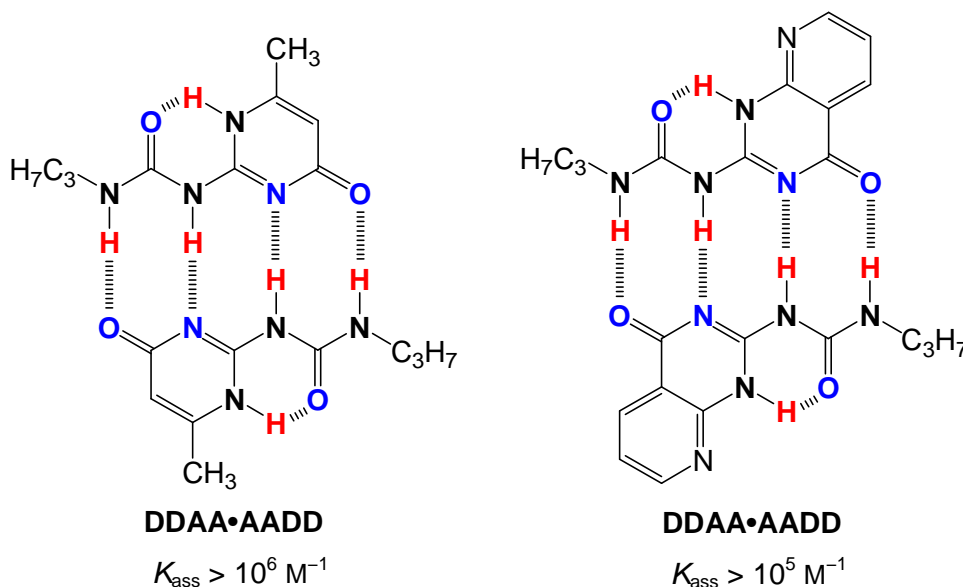


Abb. 1.9: Von MEIJER (links) und ZIMMERMAN (rechts) veröffentlichte **DDAA•AADD**-Homodimere mit stabilisierender, intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung.^[27, 29]

Neben der Bildung von Homodimeren ist die Synthese von Erkennungsdomänen, die ein nicht-selbstkomplementäres Bindemuster besitzen, von großer Bedeutung. Erste Erfolge auf diesem Gebiet veröffentlichte LÜNING 1998 mit den Untersuchungen von **DAAD•ADDA**-Komplexen (s. Abb. 1.10).^[31] Die Stärke der Assoziation variierte bei den unterschiedlichen Komplexen von $K_{\text{ass}} = 16 \text{ M}^{-1}$ bis $K_{\text{ass}} = 2000 \text{ M}^{-1}$ deutlich. Dies ist zum einen auf die vielen vorhandenen repulsiven, sekundären Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen, zum anderen haben die Bausteine, welche nur sehr schwach binden, in direkter Nachbarschaft zur Bindestelle sterisch anspruchsvolle Substituenten, welche die Assoziation zusätzlich erschweren.

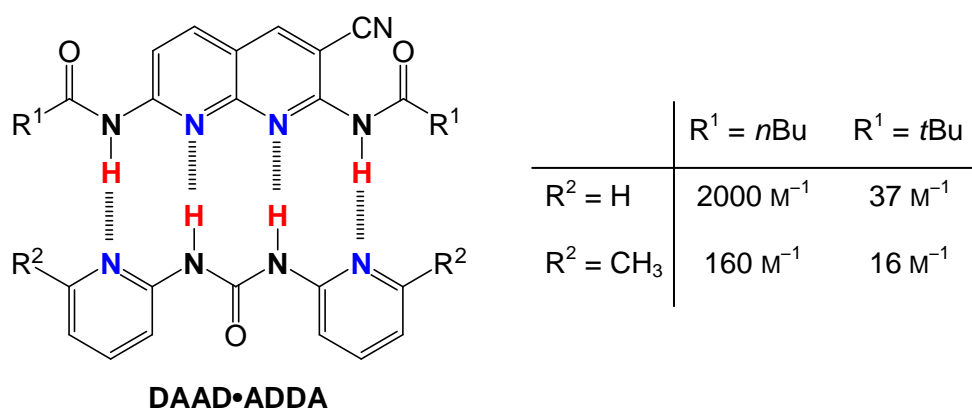


Abb. 1.10: Die von LÜNING veröffentlichten **DAAD•ADDA**-Komplexe mit sterisch unterschiedlich anspruchsvollen Substituenten in direkter Nachbarschaft zur Bindestelle.^[31]

Der nach der Methode von SCHNEIDER erwartete Wert für die Assoziationskonstante liegt mit $K_{\text{ass}} = 3.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ deutlich über dem ermittelten Wert. Dies ist durch die mögliche Rotation des **ADDA**-Bausteins zu erklären (s. Abb. 1.11).^[32, 33] Durch diese Rotation kann sich eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausbilden, welche einen Einfluss auf die Assoziation des Komplexes hat. Um die gewünschte Anordnung der Bindedomäne zu erhalten, muss die intramolekulare Wechselwirkung vorerst gebrochen werden, was zu Lasten der Assoziation des gewünschten Komplexes geht. Zusätzlich kann die durch die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisierte Form mit sich selbst ein **AD•DA**-Homodimer bilden, was ebenfalls zu Lasten der gewünschten Assoziation geht.^[32, 33] Wird die Energie, die zur Brechung der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung benötigt wird, als primäre Wechselwirkung in die Abschätzung mit eingeschlossen, so ergibt sich als erwartete Assoziationskonstante ein Wert von $K_{\text{ass}} = 1.4 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, welcher im Bereich der ermittelten Konstante von $K_{\text{ass}} = 2.0 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ liegt.

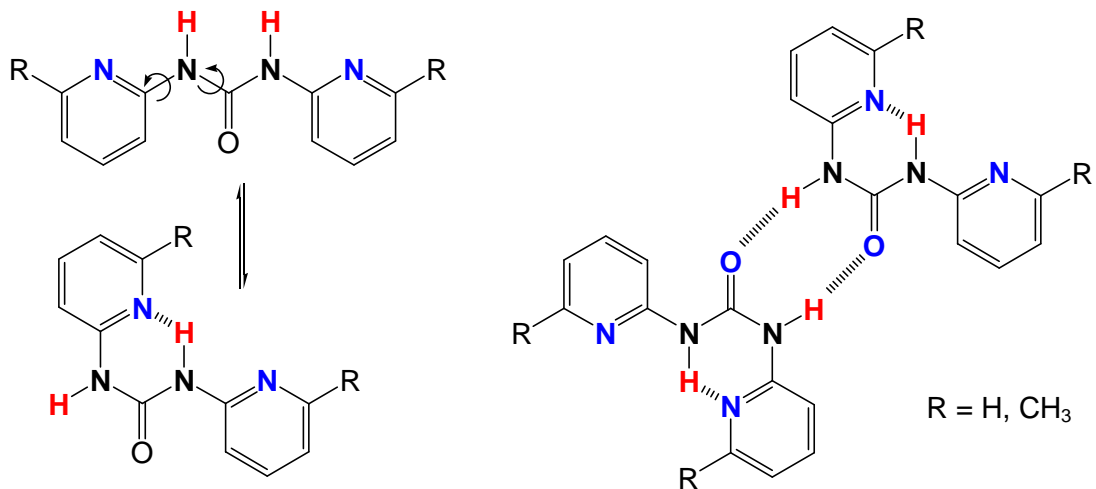


Abb. 1.11: **ADDA**-Baustein, der über eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert ist und somit nicht mehr das gewünschte **ADDA**-Bindemuster hat (links), und mögliche daraus resultierende **AD•DA**-Homodimerbildung, welche zusätzlich in Konkurrenz zur Ausbildung des **DAAD•ADDA**-Heterodimers steht (rechts).^[32, 33]

Zur Vermeidung dieses Problems veröffentlichte ZIMMERMAN einen **ADDA**-Baustein, welcher das gewünschte Bindemuster durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert (s. Abb. 1.12).^[34, 35] Die erhaltene Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} > 10^4 \text{ M}^{-1}$ macht den Nutzen dieser Maßnahme deutlich. Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen, welche das gewünschte Bindemuster stabilisieren, werden in der Literatur als „MEIJERSche H-Brücken“ bezeichnet, da diese, wie zuvor beschrieben, erstmals von MEIJER veröffentlicht wurden.^[29]

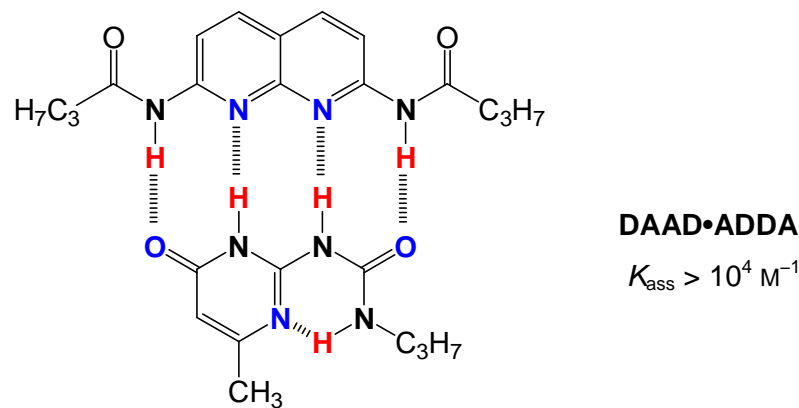


Abb. 1.12: Von ZIMMERMAN dargestelltes **DAAD•ADDA**-Heterodimer, in dem der **ADDA**-Baustein durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert wird.

In weiteren Arbeiten wurde von LÜNING das Heterodimer mit **AADA•DDAD**-Bindemuster näher untersucht (s. Abb. 1.13).^[33, 36] Hierfür wurden eine Vielzahl von unterschiedlichen Molekülen synthetisiert, die alle über die gewünschte Bindesequenz verfügen. Die Assoziationskonstanten lagen im Bereich von $K_{\text{ass}} = 100\text{--}590 \text{ M}^{-1}$ und sind somit nicht sehr hoch. Das Bindemotiv besitzt, wie der zuvor beschriebene **DAAD•ADDA**-Komplex, neben den vier primären zwei attraktive und vier repulsive sekundäre Wechselwirkungen. Die zu erwarteten Assoziationskonstanten sollten daher im ähnlichen Bereich ($K_{\text{ass}} = 1.4 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$) liegen.

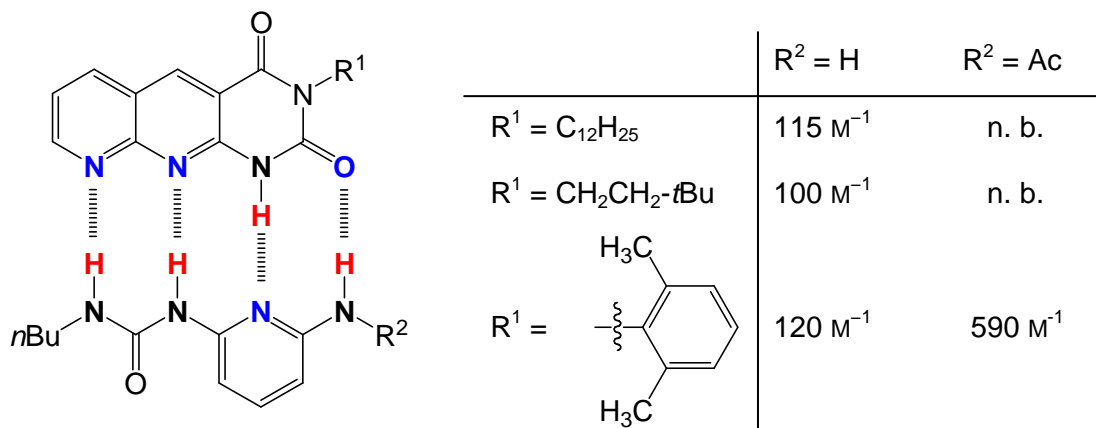


Abb. 1.13: Übersicht über die von LÜNING veröffentlichten **AADA•DDAD**-Heterodimere und die dazu bestimmten Assoziationskonstanten.^[33] Zwei Komplexpaare konnten aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit nicht untersucht werden.

Die Löslichkeit des **AADA**-Bausteins mit dem 2,6-Dimethylphenyl-Substituenten war am besten, da sich die aromatischen Systeme durch den Substituenten nicht gut stapeln. Die sterisch anspruchsvollen Methylgruppen des Aryl-Substituenten und die Sauerstoffatome des aromatischen Grundgerüsts verhindern eine π - π -Stapelbildung, welche wohl für eine

schlechte Löslichkeit des Bausteins mit verantwortlich ist. Die niedrigen Assoziationskonstanten sind bei diesen Systemen ebenfalls auf die mögliche intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung, diesmal beim **DDAD**-Baustein, zurückzuführen. Betrachtet man die mögliche Rotation um die C–N-Bindungen, so stabilisiert sich der **DDAD**-Baustein durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung und der stabilisierte Baustein kann ein Homodimer mit **AD•DA**-Bindemuster bilden (s. Abb. 1.14).^[33] Dies geht selbstverständlich zu Lasten der Assoziationskonstante des eigentlich gewünschten Heterodimers. Da sowohl die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung als auch die Homodimerbildung ebenso beim **DAAD•ADDA**-Komplex möglich ist, muss es noch einen anderen Grund für die schwache Assoziation bei den **AADA•DDAD**-Komplexen geben.

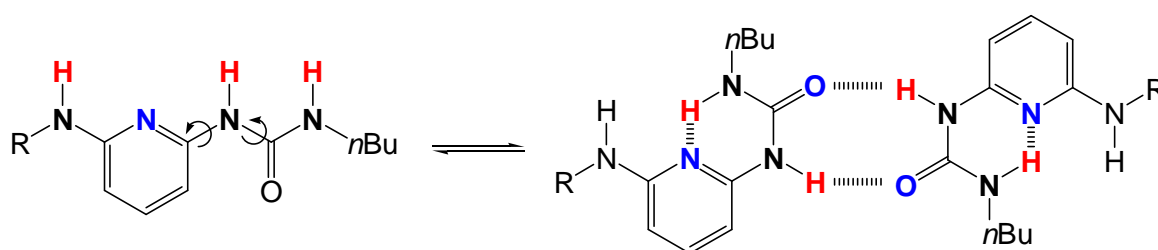


Abb. 1.14: Pyridinharnstoff mit **DDAD**-Bindemuster, welcher nach Rotation durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert ist und zusätzlich ein **AD•DA**-Homodimer bilden kann.^[33]

ZIMMERMAN untersuchte 2004 sowohl **AADA•DDAD**- als auch **AADA•DDA**-Komplexe und verglich die ermittelten Assoziationskonstanten.^[37] Dabei stellte er fest, dass Systeme mit drei Wasserstoffbrückenbindungen größere Assoziationskonstanten als Systeme mit vieren haben können (s. Abb. 1.15). Dieses Phänomen wurde als „*less is more*“ beschrieben. LÜNING konnte 2008 jedoch zeigen, dass die Behauptung von ZIMMERMAN nur für bestimmte Beispiele gilt.^[36] Besitzt der **DDAD**-Baustein anstelle der freien Aminfunktion eine Amidfunktion, so erhöhen sich die Assoziationskonstanten und „*less is not more*“ (s. Abb. 1.15). Mögliche Gründe für die geringen Assoziationskonstanten beschrieb KNAPP 2010 mit den Strukturaufklärungen der in Abbildung 1.15 dargestellten **AADA•DDAD**- und **AADA•DDA**-Komplexen (s. Abb. 1.16).^[38] Er zeigte mittels der berechneten Modelle, dass neben den unterschiedlichen Bindungslängen der Wasserstoffbrückenbindungen auch die geometrische Anordnung der Komplexe variiert und somit Einfluss auf die Assoziationskonstanten hat.

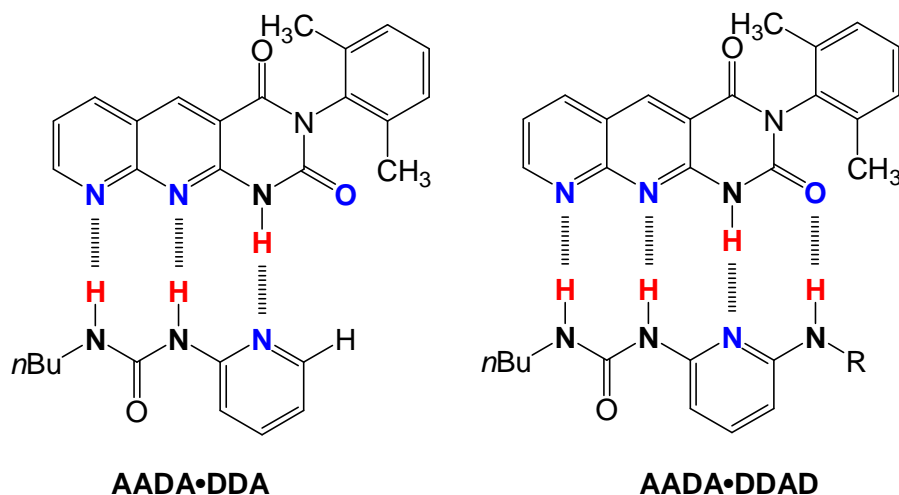


Abb. 1.15: Von ZIMMERMAN und LÜNING beschriebene **AADA•DDA**- und **AADA•DDAD**-Komplexe. Links wurde eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 395 \text{ M}^{-1}$ ermittelt,^[37] rechts wurde abhängig vom Rest ein geringerer ($K_{\text{ass}} = 120 \text{ M}^{-1}$, $R = \text{H}$)^[33] bzw. ein höherer Wert ($K_{\text{ass}} = 590 \text{ M}^{-1}$, $R = \text{COCH}_3$)^[33] erhalten.

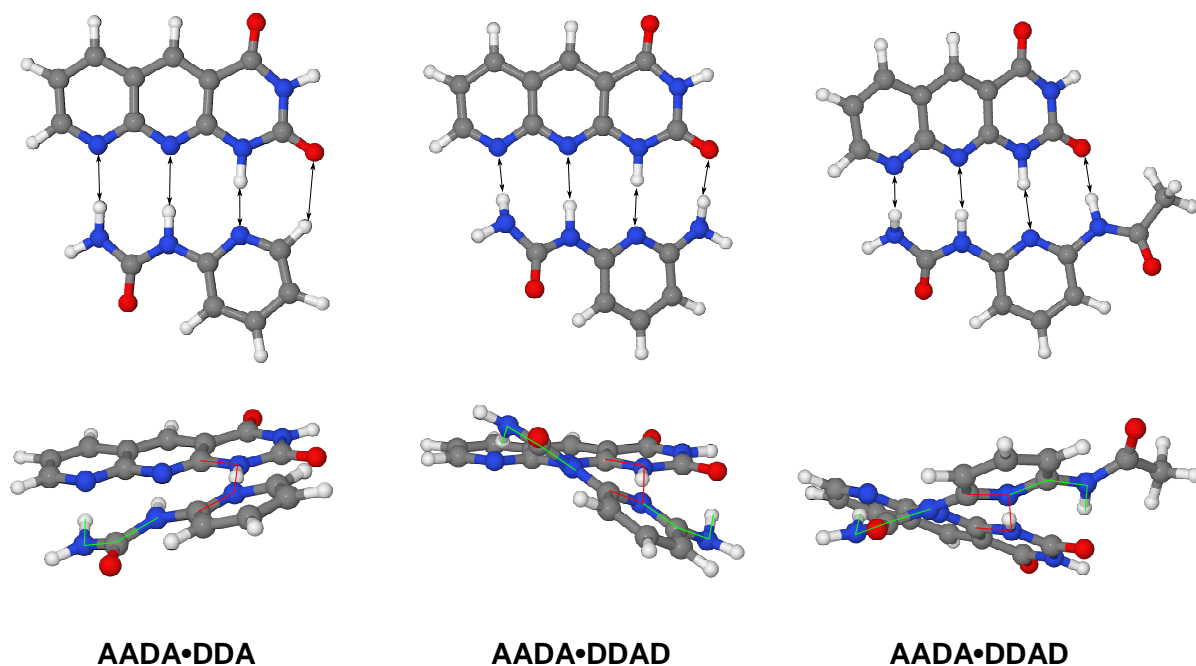


Abb. 1.16: Von KNAPP berechnete **AADA•DDA**- und **AADA•DDAD**-Komplexe, welche die unterschiedlichen Bindungslängen und geometrischen Anordnungen zeigen.^[38]

Das wohl vielversprechendste Bindemuster, welches über vier Wasserstoffbrückenbindungen assoziiert, ist das **DDDD•AAAA**-Heterodimer. In dieser Anordnung sind neben den vier primären ausschließlich attraktive, sekundäre Wechselwirkungen vorhanden. Erste Untersuchungen zu diesem Bindemuster wurden 2009 von LÜNING veröffentlicht.^[39] Hier

konnte ein Baustein mit **AAAA**-Motiv in Anlehnung an AKIBA dargestellt werden.^[40] Der **DDDD**-Baustein wurde durch Protonierung des zuvor beschriebenen **DDAD**-Bausteins erhalten (s. Abb. 1.17). Die Assoziationskonstante des Komplexes lag mit $K_{\text{ass}} = 525 \text{ M}^{-1}$ deutlich unter dem erwarteten Wert, wobei mehrere Gründe diskutiert wurden. Einerseits wird die Assoziation durch die sterische Hinderung der Methylgruppen des **AAAA**-Bausteins beeinflusst, was ebenfalls beim **DAAD•ADDA**-Heterodimer beobachtet wurde (vergl. Abb. 1.10).^[31] Andererseits handelt es sich bei dem **DDAD**-Baustein um kein starres Molekül. Durch die möglichen Rotationen werden womöglich stabilere Assoziate gebildet. Zusätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass das gewünschte Bindemuster durch die Protonierung des **DDAD**-Bausteins tatsächlich erhalten wird. Es wäre auch möglich, dass das Proton an dem **AAAA**-Baustein koordiniert und es sich um ein Heterodimer mit **DDAD•AADA**⁺-Bindemotiv handelt. Hierbei kann der **DDAD**-Baustein ebenfalls nach beschriebener Rotation in Konkurrenz zur eigentlichen Komplexbildung eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausbilden.

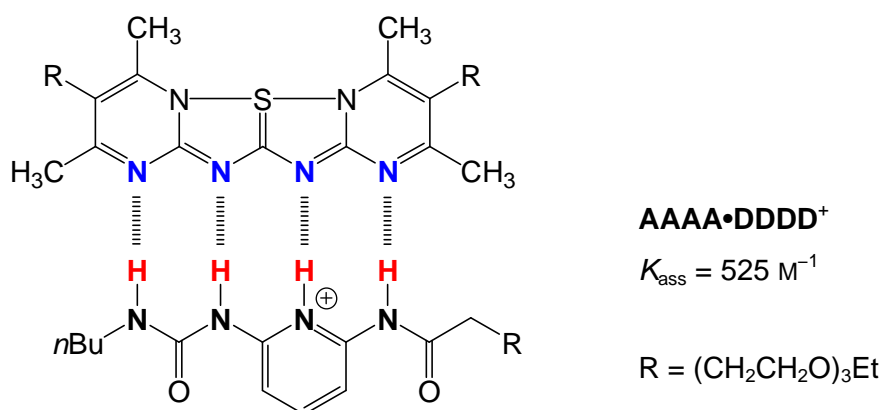


Abb. 1.17: Von LÜNING veröffentlichtes **AAAA•DDDD⁺**-Heterodimer mit vier primären und sechs attraktiven, sekundären Wechselwirkungen in gewünschter Assoziation.^[39]

LEIGH gelang es 2011, ein **AAAA•DDDD⁺**-Heterodimer zu synthetisieren, welches die gewünschten hohen Assoziationskonstanten lieferte (s. Abb. 1.18).^[41] Zwar wurde in diesem Beispiel ebenfalls der **DDDD**-Baustein durch Protonierung erhalten, jedoch führte das in diesem Fall zu einer Stabilisierung des gewünschten Bindemusters mittels intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung und durch das sterisch anspruchsvolle Gegenion zur Erhöhung der Löslichkeit. Der Gegenbaustein mit **AAAA**-Muster ist bestens geeignet, da es sich hier um ein starres System handelt. Eine Rotation um eine Bindung und somit die Möglichkeit, eine andere Konformation einzugehen, ist nicht möglich. Mittels ¹H-NMR-Titration in Chloroform-d₇/Dimethylsulfoxid-d₆ (90:10) konnte eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 3.4 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ ermittelt werden. Durch UV/Vis-Untersuchungen in Dichlormethan wurde sogar eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} > 3 \cdot 10^{12} \text{ M}^{-1}$ erhalten.

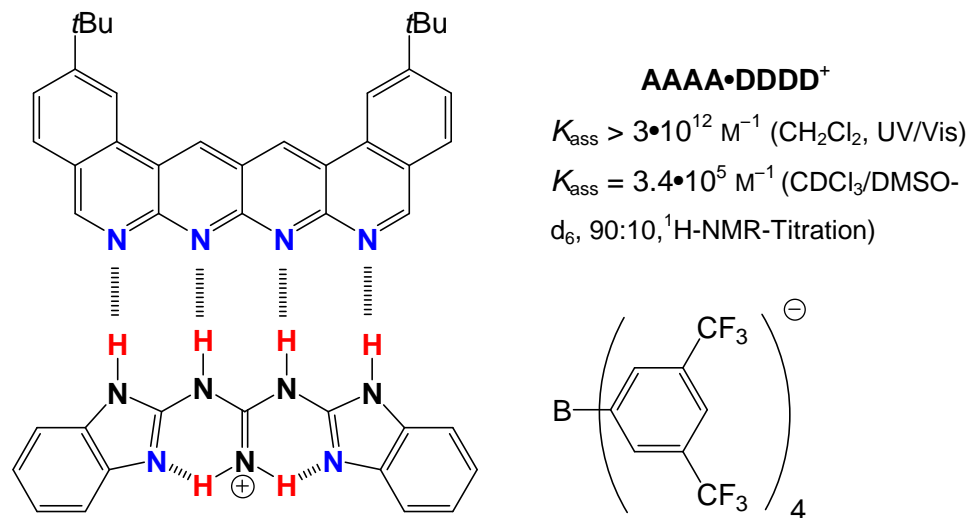


Abb. 1.18: Von LEIGH veröffentlichtes **AAAA•DDDD⁺**-Heterodimer, wobei der **DDDD**-Baustein durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert wird und der **AAAA**-Baustein eine starre Struktur hat.^[41]

Zusätzlich zu den über vier Wasserstoffbrückenbindungen assoziierten Wirt-Gast-Komplexen gibt es wenige Beispiele von Assoziaten, die über sechs oder noch mehr Wasserstoffbrückenbindungen binden. Als Beispiel wurde von ZIMMERMAN 2001 ein Komplex mit **DDAADD•AADDAA**-Bindesequenz dargestellt, welcher eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ lieferte (s. Abb. 1.19).^[42] Im ersten Anschein ist dieser Wert gering, da nach der Abschätzung von SCHNEIDER eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 2.1 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}$ zu erwarten ist. Bedenkt man jedoch die möglichen Rotationen um die C–N-Bindungen in beiden Bausteinen, so ist die Assoziation als gut einzuschätzen. Zusätzlich wird die Assoziation mit ziemlicher Sicherheit auch durch die sterische Hinderung der anspruchsvollen Substituenten in der direkten Umgebung zur Bindestelle erschwert.

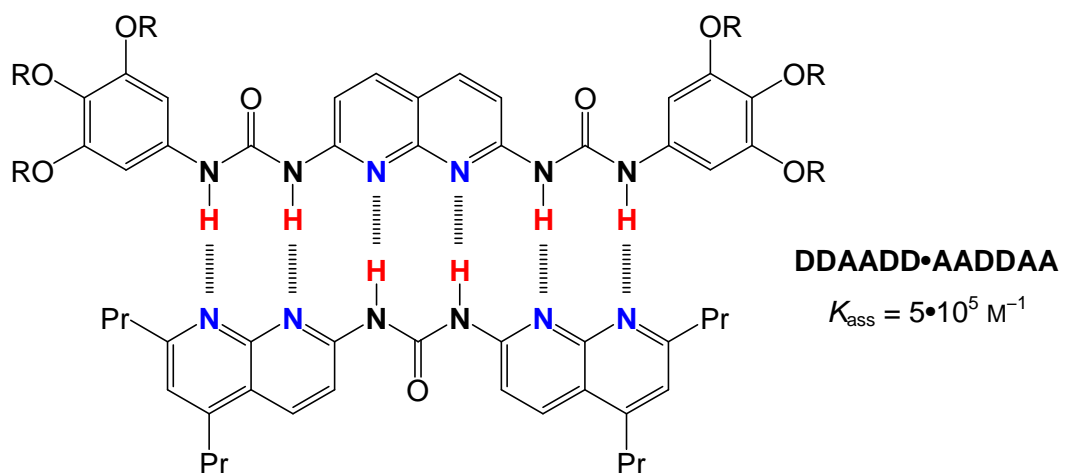


Abb. 1.19: Von ZIMMERMAN veröffentlichter und über sechs Wasserstoffbrückenbindungen assoziierender Komplex mit **DDAADD•AADDAA**-Bindemuster.^[42]

Neben den beschriebenen Wirt-Gast-Komplexen, die aus zwei, drei, vier oder sogar sechs linear angeordneten Wasserstoffbrückenbindungen bestehen, existieren auch gewinkelte Verbindungen, die über mehrere Donor- und Akzeptorstellen verfügen und so andere Moleküle mit ebenfalls gewinkelten Donor- und Akzeptorstellen binden. HAMILTON veröffentlichte 1988 den sogenannten Hamilton-Rezeptor, ein makrozyklisches Tetraamid, welches über ein **DAD[^]DAD**-Bindemotiv verfügt (s. Abb. 1.20, [^]: gewinkeltes System).^[43, 44] Als Gast-Moleküle konnten Barbitursäure- oder Isocyanursäurederivate mit einem **ADA[^]ADA**-Bindemotiv gebunden werden.

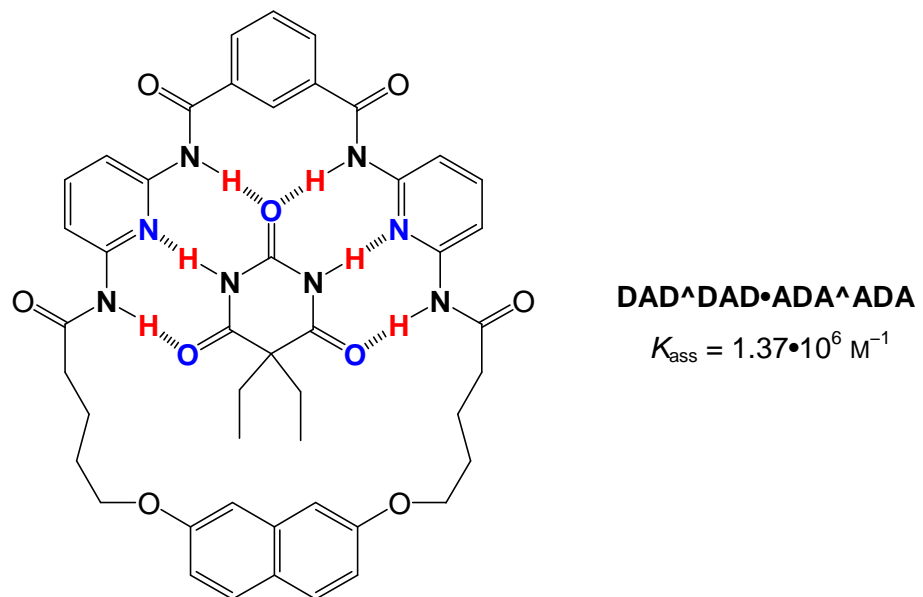


Abb. 1.20: Gewinkelter Hamilton-Rezeptor mit sechs Wasserstoffbrückenbindungen und Barbitursäurederivat als Gast-Molekül.^[43, 44]

Alternativ zu den linearen und gewinkelten Wirt-Gast-Komplexen veröffentlichte LEHN 1996 eine cyclische supramolekulare Struktur (s. Abb. 1.21).^[45] Die verwendete Verbindung verfügt über ein **ADD**- und ein dazu komplementäres **DAA**-Bindungsmotiv. Aufgrund der zueinander gewinkelten Lage der beiden Erkennungsdomänen resultiert eine cyclische, hexamere Struktur. Einen ähnlichen cyclischen Komplex, welcher aus sechs Einheiten eines Moleküls aufgebaut ist, wurde 2002 von ZIMMERMAN beschrieben.^[46] Ein weiteres cyclisches System, welches jedoch aus je drei Einheiten zweier verschiedener Moleküle aufgebaut ist, wurde 2009 von BONG veröffentlicht.^[47]

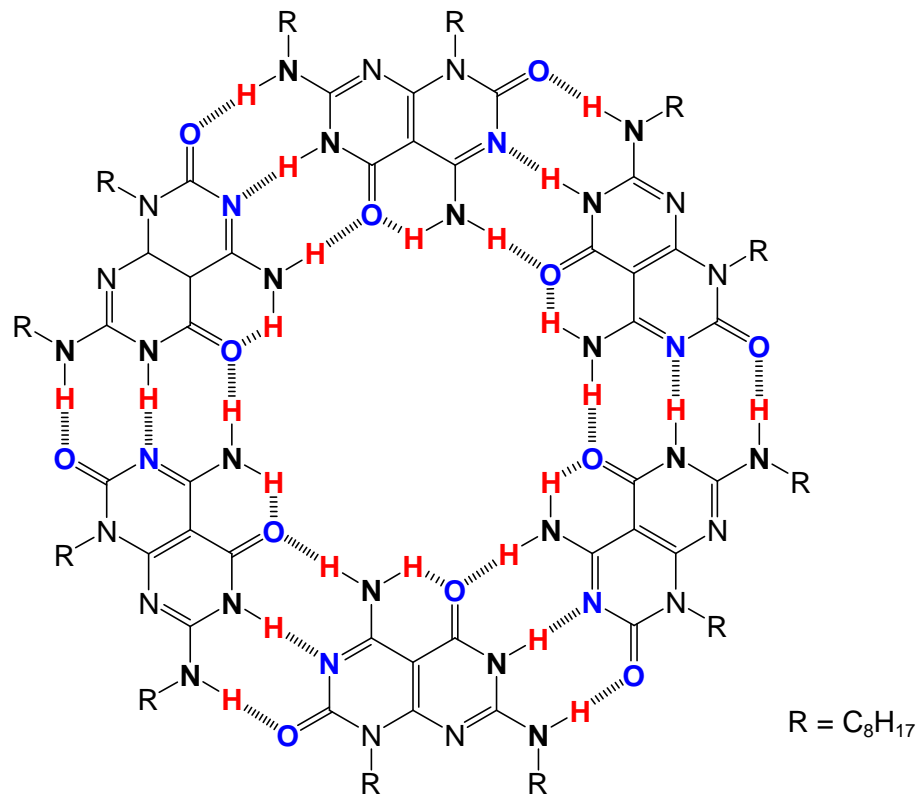


Abb. 1.21: Cyclisches supramolekulares Hexamer, erstmals von LEHN veröffentlicht.^[45]

1.4 Aufbau von Supramolekularen Dendrimeren über Wasserstoffbrückenbindungen

Den Beginn der Dendrimerentwicklung machte VÖGTLE 1978, als er die ersten Kaskadenmoleküle veröffentlichte.^[48] Der Begriff des Dendrimers hat sich jedoch erst 1986 mit dem von TOMALIA veröffentlichten „Starburst-Dendrimer“, welches aus verzweigten Poly(amidoaminen) aufgebaut ist, durchgesetzt.^[49]

Bei der kovalenten Verknüpfung von Monomeren zur Bildung von Dendrimeren höherer Generationen kann es zu Strukturdefekten kommen. Aus diesem Grund ist der Aufbau von dendritischen Systemen über reversible Wechselwirkungen, wie die Wasserstoffbrückenbindung, von großer Bedeutung. HIRSCH veröffentlichte 2005 das erste supramolekulare Dendrimer 2. Generation, welches vollständig durch Wasserstoffbrückenbindungen aufgebaut ist (s. Abb. 1.22).^[50] Hierbei diente als Kernbaustein ein homotritoper Hamilton-Rezeptor, als Verzweigungseinheit eine Verknüpfung von zwei Hamilton-Rezeptoren mit einer Isocyanursäureeinheit und als Endstücke unterschiedlich substituierte Isocyanursäurederivate.

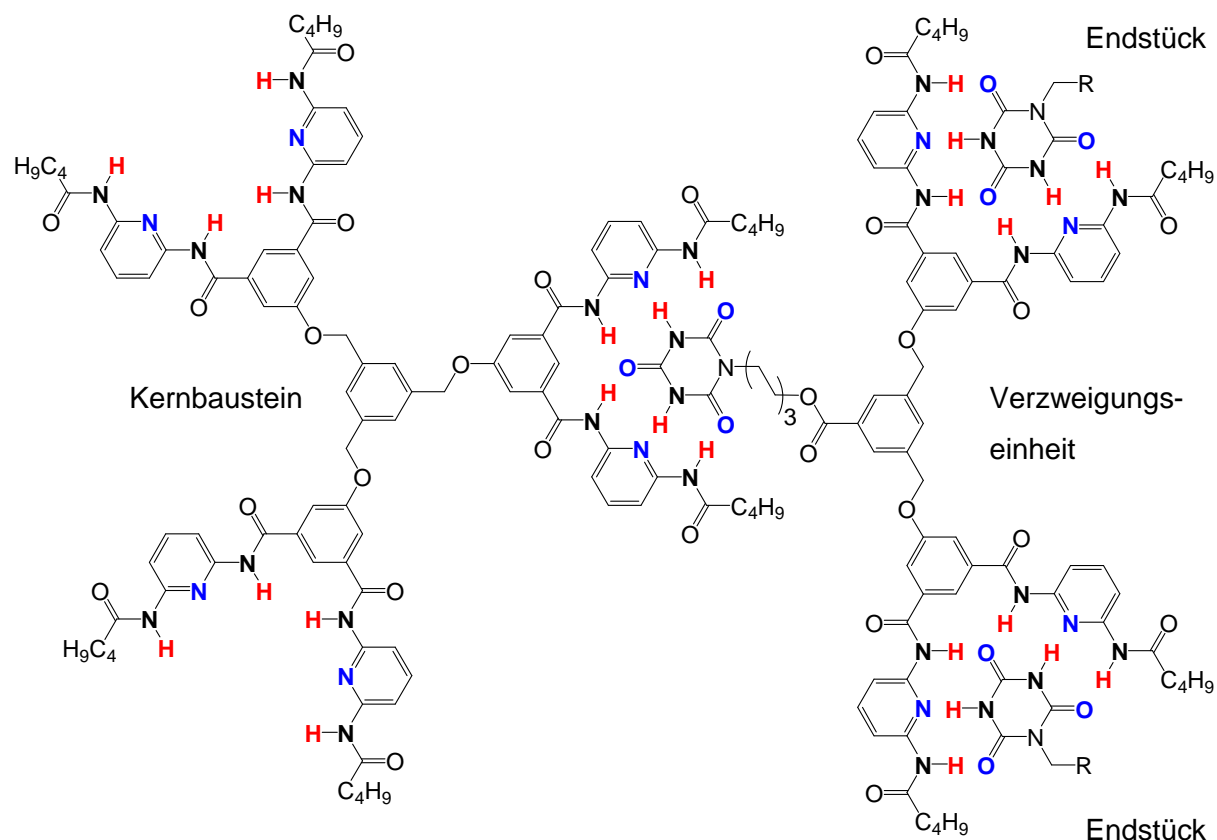


Abb. 1.22: Von HIRSCH veröffentlichtes Dendrimer, welches über Wasserstoffbrückenbindungen aufgebaut wird.^[50] Da es sich um einen tritopen Kernbaustein handelt, kann sich das Dendrimer in drei Richtungen aufbauen. In diesem Beispiel ist nur eine dargestellt.

Das beschriebene Dendrimer wurde durch einfaches Mischen der Bausteine im entsprechenden Verhältnis erhalten. Die Assoziationsuntersuchung solcher großer Komplexe ist mittels $^1\text{H-NMR}$ -Titration nicht mehr möglich, es müssen andere Methoden wie Diffusions-NMR-Spektroskopie oder dynamische Lichtstreuung zur Bestimmung der Assoziationskonstanten genutzt werden. Bei den Untersuchungen der Dendrimere höherer Generation konnten unterschiedliche Größenverteilungen der Aggregate beobachtet werden.^[50] Dies kann durch die gleichen, sich wiederholenden Bindungsmuster der verschiedenen Komponenten des Dendrimers (Kernbaustein, Verzweigungseinheit und Endstück) erklärt werden. Neben dem gewünschten Dendrimer kann eine Vielzahl von anderen Kombinationen aus den drei Komponenten entstehen. So können die als Endstück geplanten Isocyanursäurederivate bereits mit dem Hamilton-Rezeptor des Kernbausteins assoziieren, sodass eine Einbindung der Verzweigungseinheit nicht mehr möglich ist.

Zur Vermeidung dieser Fehlordnung wurde von LÜNING 2012 das erste Dendrimer mit orthogonalen Bindesequenzen veröffentlicht (s. Abb. 1.23).^[51] Hierfür wurde ein ditoper Kernbaustein verwendet, welcher ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure als Erkennungs-

muster an jeder Hydroxylgruppe eine Isocyanursäure-Einheit gebunden hat. Die Verzweigungseinheit bestand auf der einen Seite aus einem Hamilton-Rezeptor, welcher, wie bereits beschrieben, über Wasserstoffbrückenbindungen an den Isocyanursäure-Kern assoziieren kann. Die andere Seite besaß endständig zwei **ADDA**-Erkennungsmuster in Form eines Dipyridylharnstoffs. Als Endstücke dienten vier Äquivalente des zum Dipyridylharnstoff orthogonalen Bausteins mit **DAAD**-Erkennungsmuster.

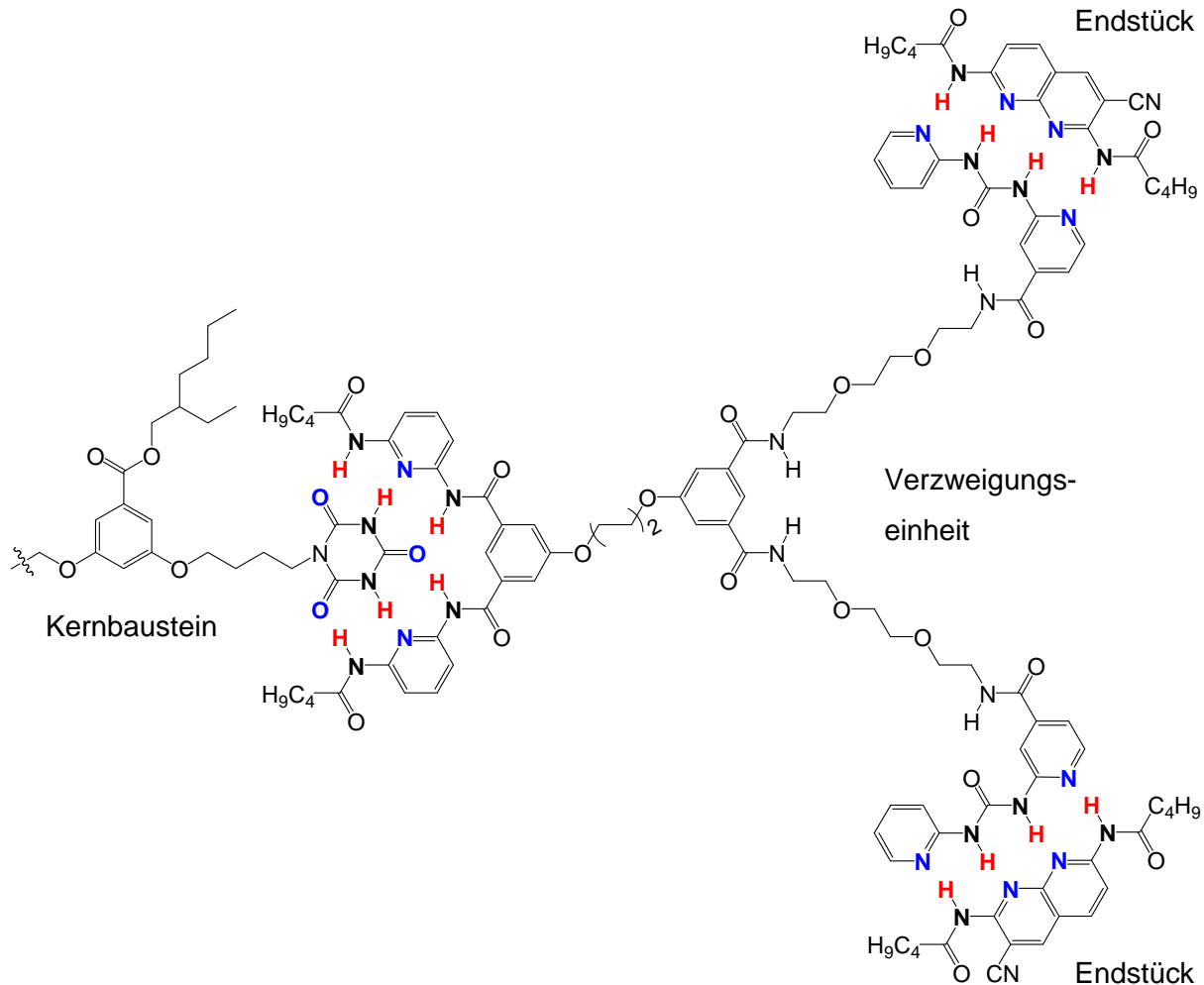


Abb. 1.23: Teil des ersten von LÜNING veröffentlichten orthogonalen Dendrimers, welches über Wasserstoffbrückenbindungen aufgebaut ist. Die linke nicht dargestellte Seite ist identischen zur rechten.^[51]

Um solche supramolekulare Dendrimere mit höheren Generationen orthogonal aufbauen zu können, müssen zusätzliche Erkennungsmuster entwickelt werden, welche über verschiedene, orthogonale Bindesequenzen verfügen. Nur auf diese Weise können Dendrimere höherer Generationen ohne Strukturdefekte, welche durch sich wiederholende Bindesequenzen entstehen,^[50] mittels Wasserstoffbrückenbindungen aufgebaut werden.

2 Aufgabenstellung

Für den orthogonalen Aufbau von supramolekularen Dendrimeren über Wasserstoffbrückenbindungen müssen Erkennungsdomänen mit unterschiedlichen, orthogonalen Bindungssequenzen verwendet werden. In der Arbeitsgruppe LÜNING wurden, wie in Kapitel 1.3 beschrieben, lineare, parallel zueinander angeordnete Donor- und Akzeptorsysteme, die über drei oder vier Wasserstoffbrückenbindungen Komplexe binden, entwickelt und untersucht.^[31-33, 36, 39] Des Weiteren wurden gewinkelte Wirtsverbindungen, die über sechs Wasserstoffbrückenbindungen entsprechende Gäste fest binden, synthetisiert.^[51, 52]

Bei den untersuchten **AADA•DDAD**-Komplexen **I•II** wurden von LÜNING unerwartet kleine Assoziationskonstanten erhalten (s. Abb. 2.1, links).^[33, 36] Ein Grund ist die Rotation der Harnstoffeinheit von **II** und die sich ausbildende intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung (s. Abb. 2.1, rechts), die eine Assoziation über vier Wasserstoffbrückenbindungen mit dem komplementären **AADA**-Baustein **I** behindert. Außerdem war bei den Ermittlungen der Assoziationskonstanten die Löslichkeit der einzelnen Bausteine in unpolaren organischen Lösungsmitteln ein Problem.

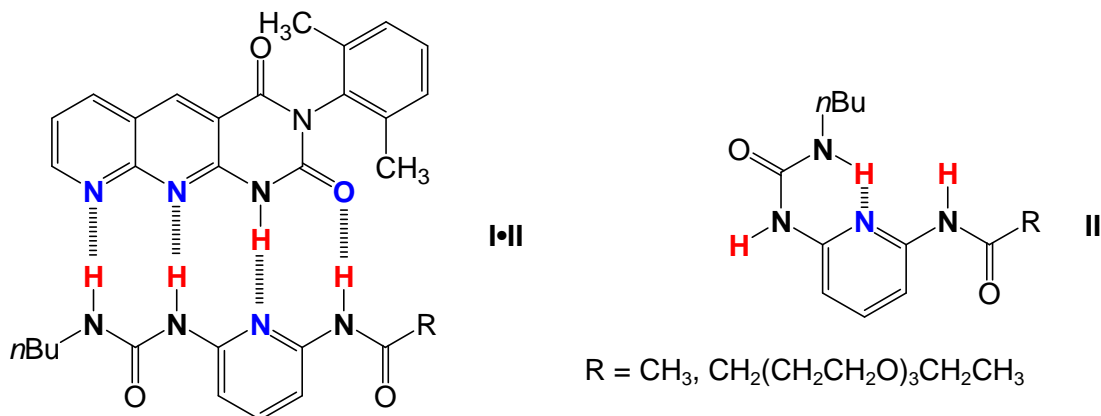


Abb. 2.1: Von LÜNING veröffentlichte **AADA•DDAD**-Komplexe **I•II** (links) und die nach Rotation mittels intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung stabilisierten Pyridinharnstoff **II** (rechts).^[33, 36]

Zum besseren Verständnis des Assoziationsverhaltens sollen mehrere (Thio)harnstoffe mit unterschiedlichen löslichkeitsfördernden Substituenten als **DDAD**-Bindedomänen synthetisiert und auf ihre Assoziation mit dem komplementären **AADA**-Baustein **I** untersucht werden.

Des Weiteren sollen zwei **DAD**-Bausteine **III** mit unterschiedlich anspruchsvollen, löslichkeitsfördernden Substituenten (z. B. *n*-Butyl, Ethylpentyl) synthetisiert und auf ihr Assoziationsverhalten mit **AADA**-Bausteinen, wie beispielsweise **I**, untersucht werden. Die **DAD**-

Bausteine können keine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausbilden und die Assoziationsunterschiede können somit alleine durch die zwei verschiedenen sterisch anspruchsvollen Substituenten begründet werden.

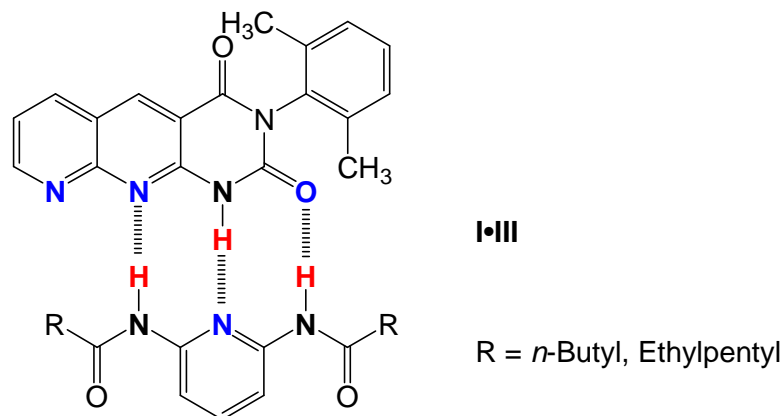


Abb. 2.2: AADA•DAD-Komplexe **I•III** mit sterisch unterschiedlich anspruchsvollen Substituenten.

Als **DAAD**-Baustein wurde das Naphthyridin **IV** mit starrem Grundgerüst verwendet. Als **ADDA**-Gegenbausteine wurden in vorherigen Arbeiten Dipyridyl-Harnstoffe **V** mit unterschiedlichen Substituenten synthetisiert (s. Abb. 2.3, links).^[31, 32] Die Problematik der möglichen Rotation und die sich danach ausbildende intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung sowie der Einfluss der verschiedenen, sterisch anspruchsvollen Substituenten wurde in Kapitel 1.3 ausführlich diskutiert (s. Abb. 2.3, rechts).

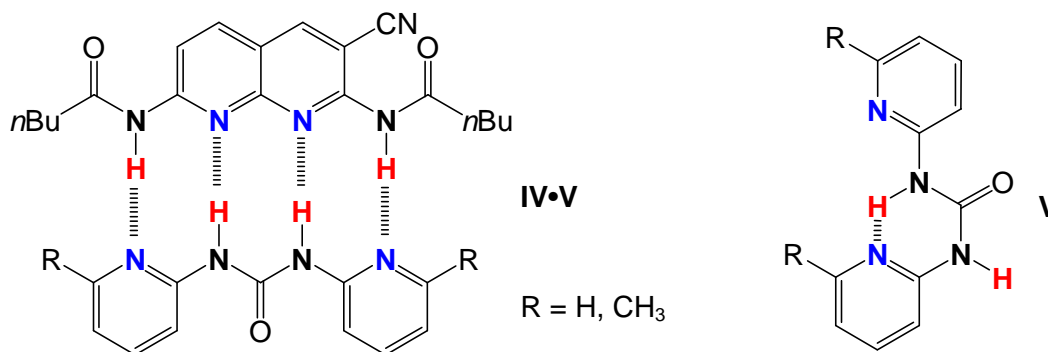


Abb. 2.3: Von LÜNING veröffentlichte **DAAD•ADDA**-Komplexe **IV•V** (links) und der nach Rotation durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisierte Dipyridyl-Harnstoff **V** (rechts).^[31, 32]

Die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung von **V** muss zur Bildung des gewünschten Komplexes **IV•V** gebrochen werden. Die dafür benötigte Energie geht zu Lasten der Assoziation. Als Konsequenz waren die Assoziationskonstanten für die Wirt-Gast-Komplexe **IV•V** mit **DAAD•ADDA**-Bindungsmuster deutlich kleiner als erwartet.

Für die Ausbildung eines stabileren **DAAD•ADDA**-Komplexes wird ein **ADDA**-Baustein benötigt, der durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung, der MEIJERSchen H-Brücke, stabilisiert wird. Dies kann auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen. Einerseits kann das Zielmolekül ein symmetrischer Harnstoff sein. Hierzu müssen beispielsweise Imidazol oder Pyrimidin-4-on anstelle des Pyridins als aromatisches System verwendet werden. Die vorhandenen N–H-Protonen und der Carbonyl-Sauerstoff des Harnstoffs können das gewünschte **ADDA**-Bindungsmuster durch sich ausbildende, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisieren (s. Abb. 2.4).

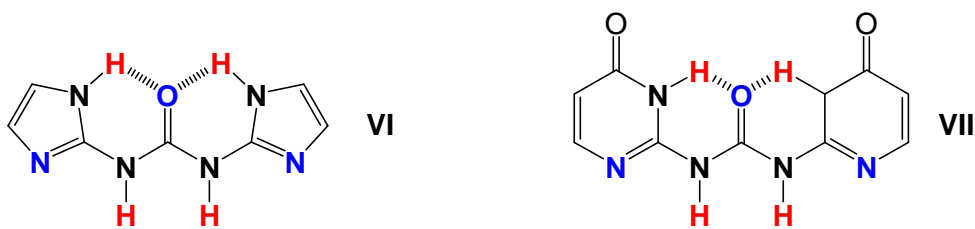


Abb. 2.4: Symmetrische Grundstrukturen für **ADDA**-Komplexe, die durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert werden.

Andererseits besteht die Möglichkeit, einen unsymmetrischen **ADDA**-Baustein zu synthetisieren. Hierbei soll als Grundgerüst 2-Aminopyrimidin-4-on (**VIII**) verwendet werden (s. Abb. 2.5, links), aus welchem nach Reaktion mit einem Isocyanat der Harnstoff **IX** erhalten wird (s. Abb. 2.5, rechts). Bei diesem Baustein liefert das Carbonyl-Sauerstoffatom des Harnstoffs die eine Akzeptoreinheit und das eine N–H-Proton des Harnstoffs eine Donoreinheit. Das zweite N–H-Proton des Harnstoffs bildet mit dem aromatischen Stickstoffatom eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung aus, wodurch das **ADDA**-Bindungsmuster stabilisiert wird.



Abb. 2.5: 2-Aminopyrimidin-4-on (**VIII**, links) als Ausgangsverbindung für einen unsymmetrischen **ADDA**-Komplex **IX** (rechts), welcher über eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert wird.

In allen denkbaren **ADDA**-Bausteinen müssen zusätzlich löslichkeitsfördernde Substituenten eingefügt werden. Ohne diese sind die bisherigen Bausteine in Lösungsmitteln wie Chloroform oder Dichlormethan nicht löslich und Assoziationskonstanten können nicht bestimmt werden.

Wie in Kapitel 1.4 beschrieben, ist für den Aufbau von supramolekularen Dendrimeren die Orthogonalität der Erkennungsdomänen essentiell. Daher ist es von großer Bedeutung, weitere Bausteine mit verschiedenen Bindungssequenzen zu synthetisieren. Erste Untersuchungen des von LÜNING beschriebenen **AAAA•DDDD⁺**-Komplexes **X•XI** zeigten nicht das gewünschte Assoziationsverhalten (s. Abb. 2.6).^[39] Der von LEIGH veröffentlichte **AAAA•DDDD**-Komplex (s. Abb. 1.18) zeigte zwar deutlich höhere Assoziationskonstanten, die verwendeten Bausteine waren jedoch nicht in Chloroform oder Dichlormethan löslich.^[41]

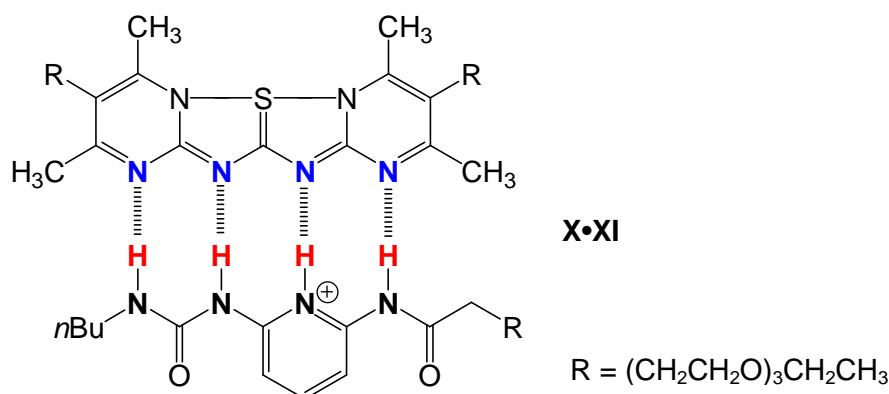


Abb. 2.6: Von LÜNING veröffentlichter **AAAA•DDDD⁺**-Komplex **X•XI**.

Wie in Kapitel 1.3 beschrieben, können die sterisch anspruchsvollen Methylsubstituenten des **AAAA**-Bausteins einen Einfluss auf die Dimerbildung haben. Aus diesem Grund soll ein **AAAA**-Baustein ohne Substituenten in direkter Nachbarschaft zur Bindedomäne synthetisiert werden. Das ist durch Verwendung von 2-Aminopyrimidin möglich, wobei dieses mit einem löslichkeitsfördernden Substituenten R, welcher sich in *para*-Stellung zur Aminofunktion befinden sollte, versehen werden muss (s. Abb. 2.7).

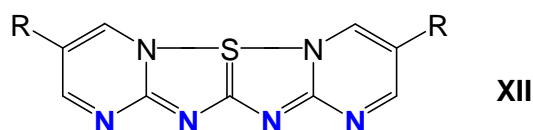


Abb. 2.7: **AAAA**-Baustein ohne sterisch anspruchsvolle Substituenten in direkter Nachbarschaft zur Bindedomäne.

Das letzte, noch nicht in der Literatur beschriebene, über vier Wasserstoffbrückenbindungen assoziierende, Wirt-Gast-Muster besitzt die **AAAD•DDDA**-Bindesequenz. Aus diesem Grund sollen in dieser Arbeit erste Synthesversuche zur Darstellung von solchen Bindungsdomänen unternommen werden.

3 Synthesen

Wie in Kapitel 1 beschrieben, können Heterodimere, die über vier Wasserstoffbrückenbindungen assoziieren, aus acht unterschiedlichen Bindesequenzen erhalten werden (s. Abb. 1.8). In den Synthesekapiteln 3.1 bis 3.4 folgen die **AADA•DDAD**-, **AADA•DAD**- und **AADA•DDADD**-Komplexe. Erste Syntheseuntersuchungen zur Bildung eines **AAAD•DDDA**-Komplexes werden in den Kapiteln 3.5 und 3.6 beschrieben. Das **AAAA•DDDD**-Bindemotiv wird in den Kapiteln 3.7 und 3.8 und der **DAAD•ADDA**-Komplex in den Kapiteln 3.9, 3.10 und 3.11 beschrieben. Das über sechs Wasserstoffbrückenbindungen assoziierende Heterodimer mit **ADAADA•DADDAD**-Bindesequenz wird in den Kapiteln 3.12 und 3.13 diskutiert.

3.1 AADA-Bausteine

3.1.1 Synthese eines AADA-Bausteins mit starrem Grundgerüst

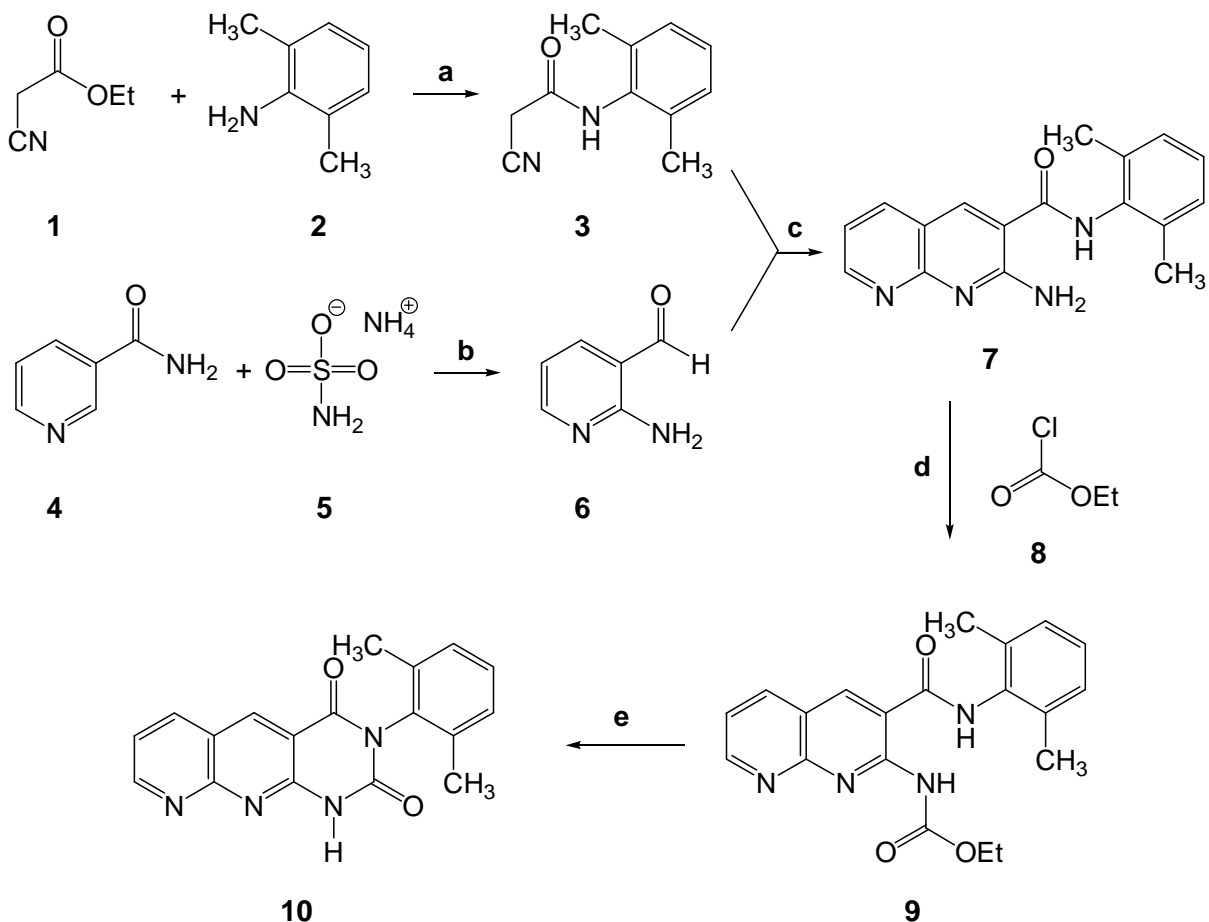


Abb. 3.1.1: Syntheseübersicht zur Darstellung des **AADA**-Bausteins **10**, **a:** 6 h, 150 °C, **b:** 8 h, 200 °C, **c:** Piperidin, EtOH, 24 h, Rückfluss, **d:** Pyridin, 18 h, Raumtemp., **e:** 30 min, 170 °C, 11 mbar.

Die Synthese des **AADA**-Bausteins wurde nach der Vorschrift von LÜNING durchgeführt (s. Abb. 3.1.1).^[33, 53] Zu Beginn wurde das Cyanacetamid-Derivat **3** synthetisiert, welches durch Umsetzung des Cyanoessigsäureethylesters (**1**) mit dem Anilin **2** erhalten wurde. Die Methyl-Substituenten des Anilins sollen die Packung im Kristall stören, wodurch sich die Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln erhöht, da sich die Substituenten senkrecht zur Molekülebene ausrichten.

Die beiden Edukte **1** und **2** wurden in äquimolaren Mengen für 6 h auf 150 °C erhitzt und anschließend für 4 d bei 4 °C verwahrt (s. Abb. 3.1.2). Das resultierende Rohprodukt wurde abfiltriert und nach Umkristallisieren aus Ethanol wurde **3** mit 17 % Ausbeute als weißer Feststoff erhalten. Die geringe Ausbeute ist auf die sterische Hinderung durch die Methylgruppen in *ortho*-Position zurückzuführen, in der Literatur wurde eine Ausbeute von 21 % erzielt.^[33]

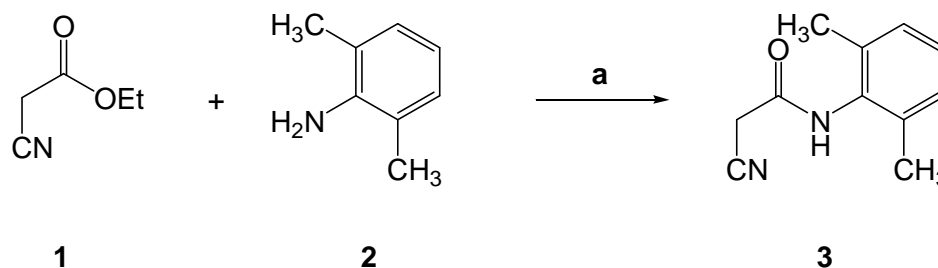


Abb. 3.1.2: Synthese von *N*-(2,6-Dimethylphenyl)cyanacetamid (**3**), **a**: 6 h, 150 °C, 17 %.

Neben dem hergestellten Cyanacetamid-Derivat **3** ist für die Friedländer-Kondensation zur Herstellung des Naphthyridins **7** als zweiter Baustein, der Aldehyd **6**, von Bedeutung. Hierzu wurden Nicotinsäureamid (**4**) und Ammoniumsulfamat (**5**) für 8 h auf 200 °C erhitzt (s. Abb. 3.1.3). Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser aufgenommen, mit Ammoniak basisch gestellt und anschließend für 4 h in verdünnter Salzsäure unter Rückfluss erhitzt. Nach Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat wurde der Aldehyd **6** gründlich mit Diethylether extrahiert. Die geringe Literatursausbeute von 25 % konnte verbessert werden und Produkt **6** wurde mit 30 % Ausbeute als gelber Feststoff erhalten.

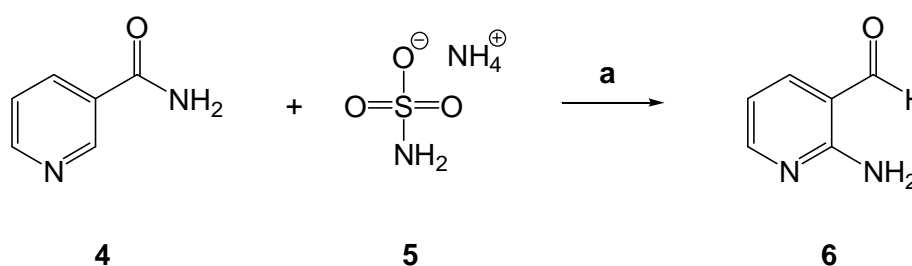


Abb. 3.1.3: Synthese von 2-Aminopyridin-3-carbaldehyd (**6**), **a**: 8 h, 200 °C, 30 %.

Um den Naphthyridin-Heterocyclus **7** zu erhalten, wurden äquimolare Mengen des Cyanacetamid-Derivats **3** und des Aldehyds **6** durch eine Friedländer-Kondensation verknüpft (s. Abb. 3.1.4). Die Ausgangsverbindungen wurden in wasserfreiem Ethanol suspendiert und in Anwesenheit der Base Piperidin für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Zur besseren Kristallisation wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Eisfach verwahrt. Das Produkt **7** wurde abfiltriert und konnte mit 90 % Ausbeute deutlich erfolgreicher als in der Literatur (54 %) als gelber Feststoff erhalten werden.

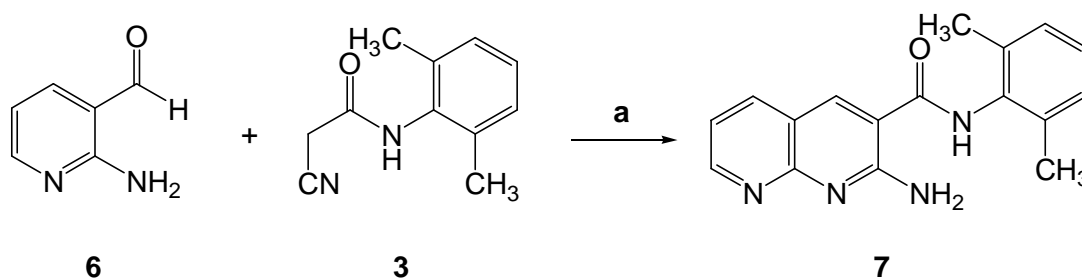


Abb. 3.1.4: Synthese von 2-Amino-3-[*N*-(2,6-dimethylphenyl)aminocarbonyl]-1,8-naphthyridin (**7**), **a**: Piperidin, EtOH, 24 h, Rückfluss, 90 %.

Um den gewünschten **AADA**-Baustein **10** mittels Cyclisierung zu erhalten, muss vorerst eine CO-Einheit eingeführt werden. Hierfür wurde Chlorameisensäureethylester (**8**) mit der primären Aminogruppe des Naphthyridins **7** zum Urethan **9** umgesetzt (s. Abb. 3.1.5). In wasserfreiem Pyridin wurde **7** gelöst, in der Kälte mit zwei Äquivalenten Chlorameisensäureethylester (**8**) versetzt und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert und das Produkt **9** mit 66 % Ausbeute als gelber Feststoff erhalten.

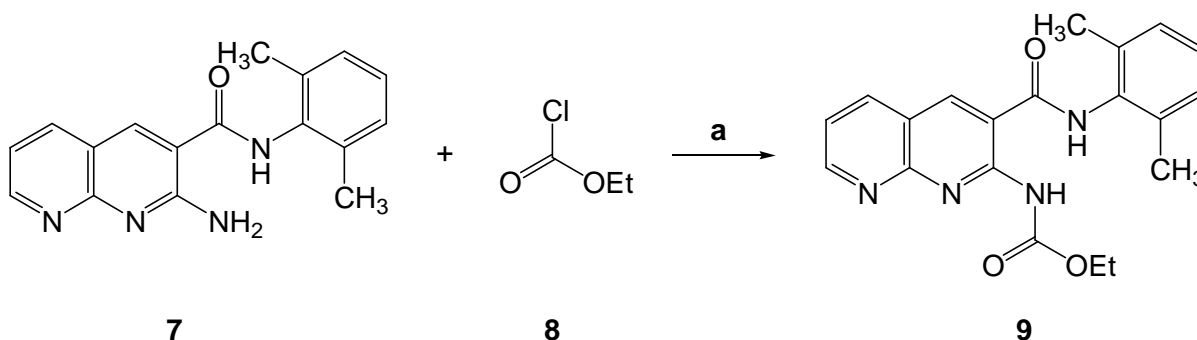


Abb. 3.1.5: Synthese von 3-[*N*-(2,6-Dimethylphenyl)aminocarbonyl]-2-(ethoxycarbonylamino)-1,8-naphthyridin (**9**), **a**: Pyridin, 18 h, Raumtemp., 66 %.

Aus dem Urethan **9** konnte durch thermische Cyclisierung der gewünschte **AADA**-Baustein **10** hergestellt werden (s. Abb. 3.1.6). Hierzu wurde im Vakuum für 30 min auf 170 °C erhitzt und anschließend das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Das Produkt **10** konnte mit deutlich verbesserter Ausbeute (98 % statt 70 %) nahezu quantitativ als farbloser Feststoff isoliert werden.

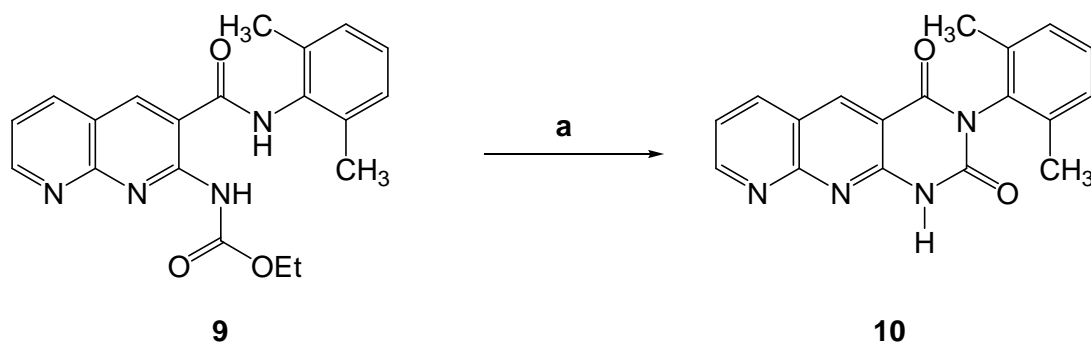


Abb. 3.1.6: Synthese von 3-(2,6-Dimethylphenyl)pyrimido[4,5-*b*]-1,8-naphthyridin-2,4-(1*H*,3*H*)dion (**10**), **a**: 30 min, 170 °C, 11 mbar, 98 %.

3.1.2 Synthese von löslichen und funktionalisierten AADA-Bausteinen

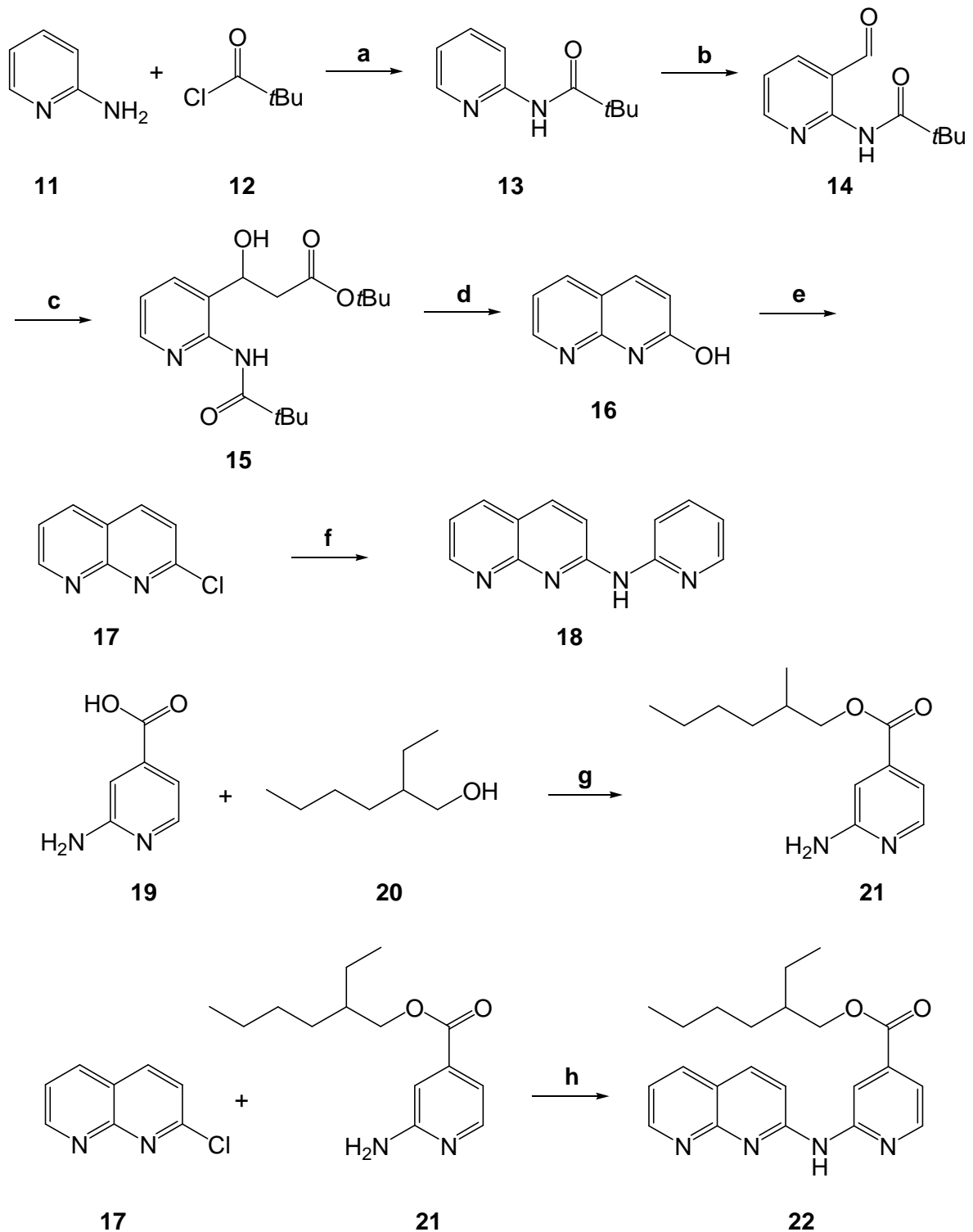


Abb. 3.1.7: Syntheseübersicht zur Darstellung der AADA-Bausteine **18** und **22**, **a:** CH_2Cl_2 , NEt_3 , 2 h, Raumtemp., **b:** $n\text{BuLi}$, DMF, THF, 3 h, -78°C , **c:** *tert*-Butylacetat (**23**), $i\text{Pr}_2\text{NH}$, $n\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , **d:** 3 M HCl, 7 h, Rückfluss, **e:** POCl_3 , 1 h, 100°C , **f:** 2-Aminopyridin (**11**), $t\text{BuOK}$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dppp, Toluol, 48 h, Rückfluss, **g:** konz. H_2SO_4 , 3 d, 60°C , **h:** $t\text{BuOK}$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dppp, Toluol, 48 h, Rückfluss.

Für die Synthese eines weiteren **AADA**-Bausteins **22** wurde als Grundgerüst eine Naphthyridin-Einheit gewählt. Durch Kupplung mit 2-Aminopyridinderivaten **11/21** wurde somit das erwünschte **AADA**-Bindemuster erhalten (s. Abb. 3.1.7). 2-Chlornaphthyridin (**17**) wurde in Anlehnung an verschiedene literaturbekannte Vorschriften hergestellt.^[54-56]

Zu Beginn wurde nach der Synthesevorschrift von TURNER 2,2-Dimethyl-*N*-(pyrid-2-yl)propanoylamid (**13**) aus 2-Aminopyridin (**11**) und 2,2-Dimethylpropionylchlorid (**12**) in Anwesenheit von wasserfreiem Triethylamin, welches den freiwerdenden Chlorwasserstoff abfängt, in wasserfreiem Dichlormethan erhalten (s. Abb. 3.1.8).^[54] Hierzu wurde das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt, wässrig aufgearbeitet und umkristallisiert. Das Produkt **13** konnte mit 80 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten werden.

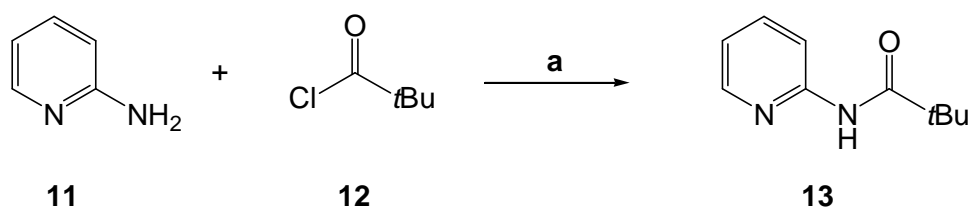


Abb. 3.1.8: Synthese von 2,2-Dimethyl-*N*-(pyrid-2-yl)propanoylamid (**13**), **a**: NEt_3 , CH_2Cl_2 , 2 h, Raumtemp., 80 %.

Das erhaltene Amid **13** wurde ebenfalls nach TURNER durch Reaktion mit *n*-Butyllithium und *N,N*-Dimethylformamid zu *N*-(3-Formylpyrid-2-yl)-2,2-dimethylpropanoylamid (**14**) umgesetzt (s. Abb. 3.1.9).^[54] Hierzu wurde das Amid **13** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in wasserfreiem Tetrahydrofuran mit einem Überschuss an *n*-Butyllithium versetzt und das *ortho*-lithiierte Zwischenprodukt wurde anschließend durch wasserfreies *N,N*-Dimethylformamid formyliert. Nach Aufarbeitung wurde das Produkt **14** mit 53 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

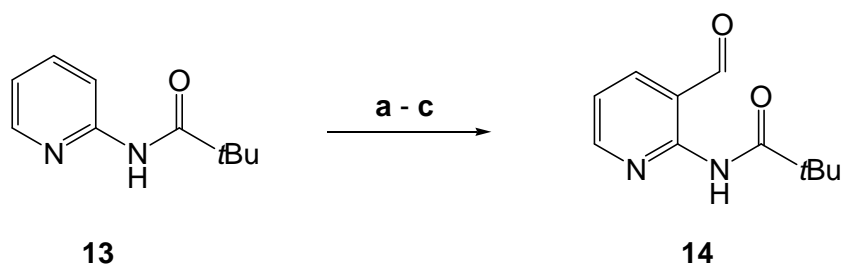


Abb. 3.1.9: Synthese von *N*-(3-Formylpyrid-2-yl)-2,2-dimethylpropanoylamid (**14**), **a**: *n*BuLi, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, **b**: 3 h, $0\text{ }^\circ\text{C}$, **c**: DMF, THF, 10 min, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 53 %.

Im nächsten Reaktionschritt wurde nach einer weiteren Vorschrift von TURNER aus dem formylierten Amid **14** und *tert*-Butylacetat (**23**) das Amid **15** synthetisiert (s. Abb. 3.1.10).^[55] Hierzu wurde *tert*-Butylacetat (**23**) zu einer auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung aus *N,N*-Diiso-

propylamin und *n*-Butyllithium in wasserfreiem Diethylether gegeben. Anschließend wurde zu dieser Lösung das Amid **14** hinzugefügt. Die Addition des CH-aciden Esters **23** an die Aldehyd-Funktion des Amids **14** verlief mit einer Ausbeute von 68 %.

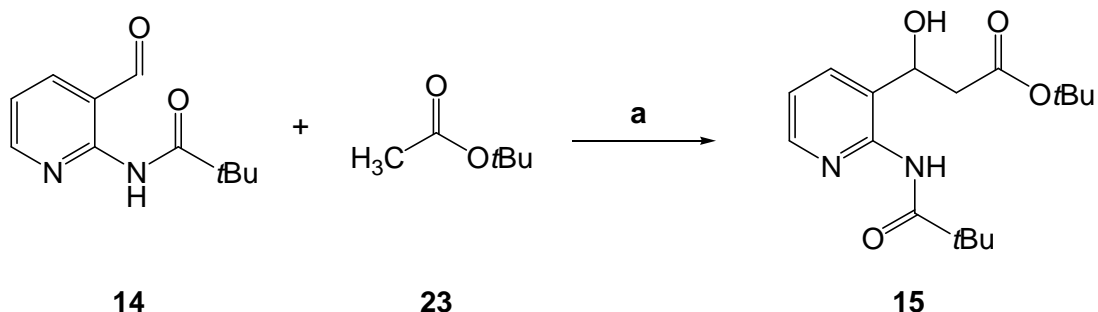


Abb. 3.1.10: Synthese von 2,2-Dimethyl-*N*-{3-[3-(dimethylethoxy)-1-hydroxy-3-oxopropyl]-pyrid-2-yl}-propanoamid (**15**), **a**: *i*Pr₂NH, *n*BuLi, Et₂O, -78 °C, 68 %.

Die Synthese des Naphthyridins **16** erfolgte ebenfalls nach TURNER durch eine Cyclisierungsreaktion.^[55] Hierbei wurde das Amid **15** für 7 h in einer 3 M wässrigen Salzsäurelösung unter Rückfluss erhitzt (s. Abb. 3.1.11). Durch Wasserabspaltung sowie Decarboxylierung wurde nach Aufarbeitung 2-Hydroxy-1,8-naphthyridin (**16**) mit 85 % Ausbeute als farbloses Pulver erhalten.

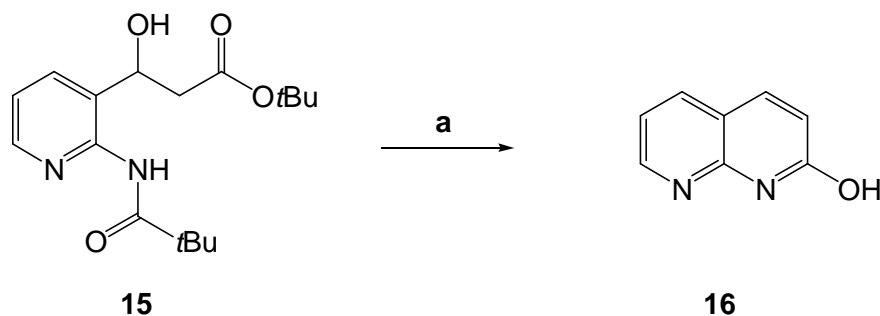


Abb. 3.1.11: Synthese von 2-Hydroxy-1,8-naphthyridin (**16**), **a**: 3 M HCl, 7 h, Rückfluss, 85 %.

Durch die Synthese des Naphthyridins **16** wurde das Grundgerüst für die Synthese der **AADA**-Bausteine **18** und **22** erhalten. Da für die nachfolgende Kupplung jedoch eine gute Abgangsgruppe notwendig ist, musste 2-Hydroxy-1,8-naphthyridin (**16**) in 2-Chlor-1,8-naphthyridin (**17**) überführt werden (s. Abb. 3.1.12). Hierzu wurde nach einer Patentvorschrift von MERCK, SHARP und DOHME vorgegangen, in welcher Phosphorylchlorid sowohl als Reaktant als auch als Lösungsmittel verwendet wurde.^[56] Nach einstündigem Erhitzen des Naphthyridins **16** in Phosphorylchlorid auf 100 °C und anschließender Aufarbeitung wurde das Produkt **17** mit 67 % Ausbeute als gelbliches Pulver erhalten.

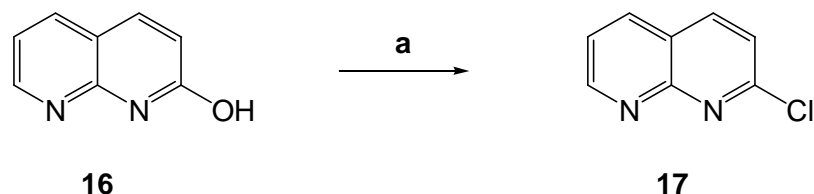


Abb. 3.1.12: Synthese von 2-Chlor-1,8-naphthyridin (**17**), **a**: POCl_3 , 1 h, 100 °C, 67 %.

Um den gewünschten **AADA**-Baustein **18** zu erhalten, wurde das erhaltene Naphthyridin-Derivat **17** in einer Kupplungsreaktion mit 2-Aminopyridin (**11**) zur Reaktion gebracht (s. Abb. 3.1.13). Hierzu wurde in Anlehnung an die Synthesevorschrift von PENG in Anwesenheit der starken Base Kalium-*tert*-butanolat das 2-Chlor-1,8-Naphthyridin (**17**) mit 2-Aminopyridin (**11**) in Toluol versetzt, wobei als Katalysator Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) und als Ligand 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan verwendet wurden.^[57] Die Suspension wurde für 48 h unter Rückfluss erhitzt, und nach Aufarbeitung wurde das Produkt **18** mit 28 % Ausbeute erhalten.

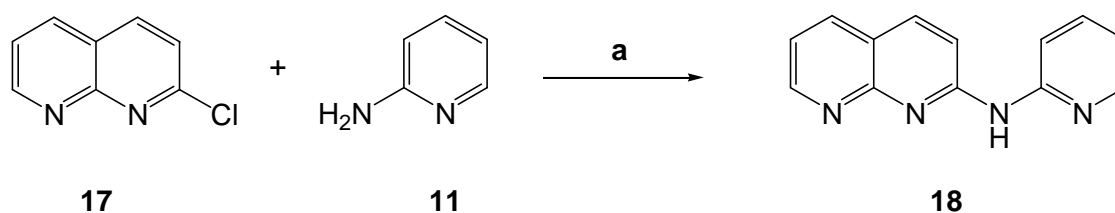


Abb. 3.1.13: Synthese von 2-(Aminopyrid-2-yl)-1,8-naphthyridin (**18**), **a**: *t*BuOK, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dppp, Toluol, 48 h, Rückfluss, 28 %.

Aufgrund der begrenzten Löslichkeit des erhaltenen **AADA**-Bausteins **18** galt es in weiteren Schritten, einen löslichkeitsfördernden Rest in das Molekül zu integrieren. Hierzu wurde das 2-Aminopyridinderivat **21** ausgehend von 2-Aminoisonicotinsäure (**19**) und 2-Ethylhexanol (**20**) in Anwesenheit von konzentrierter Schwefelsäure synthetisiert (s. Abb. 3.1.14). In Anlehnung an DETHLEFS und DOĞAN wurden hierfür ein Äquivalent der Carbonsäure **19** mit einem Äquivalent Schwefelsäure und vier Äquivalenten des Alkohols **20** für drei Tage unter Rückfluss erhitzt.^[58, 59] Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte das gewünschte Produkt **21** jedoch nur mit 12 % Ausbeute erhalten werden. Die geringe Ausbeute lässt sich durch eine zu geringe Menge an konzentrierter Schwefelsäure erklären. Diese wird einerseits für die Protonierung der Carbonsäure benötigt, damit der nukleophile Angriff der Hydroxylgruppe des Alkohols **20** erleichtert wird, andererseits fängt sie das bei der Reaktion frei werdende Wasser ab. In Anlehnung an ECKELMANN wurde die Reaktion mit zehn Äquivalenten konzentrierter Schwefelsäure und 17 Äquivalenten des Alkohols **20**

wiederholt, wobei die Temperatur auf 60 °C reduziert wurde.^[60] Hiermit konnte die Ausbeute nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung auf 77 % verbessert werden.

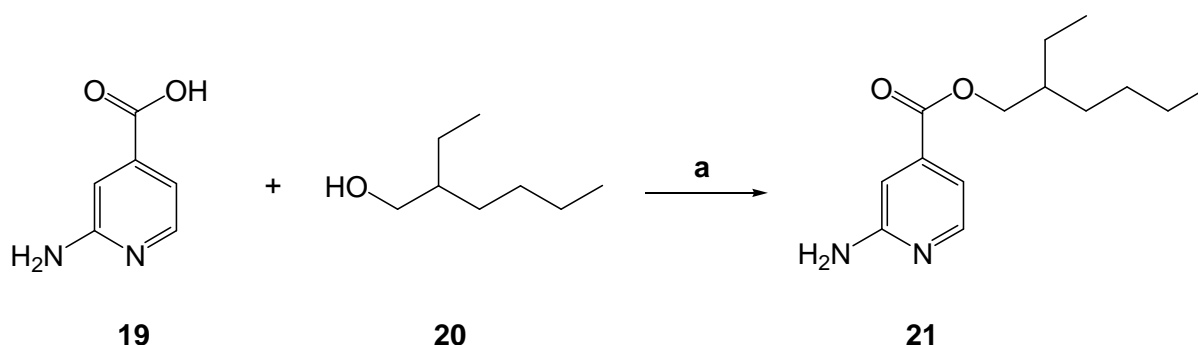


Abb. 3.1.14: Synthese von 2-Aminoisonicotinsäure-(2-ethylhexyl)ester (**21**), **a**: konz. H₂SO₄, 3 d, 60 °C, 77 %.

Im Folgenden galt es, das löslichkeitsfördernde, substituierte 2-Aminopyridinderivat **21** analog zu der zuvor durchgeführten Reaktion nach PENG in Anwesenheit der starken Base Kalium-*tert*-butanolat an 2-Chlor-1,8-naphthyridin (**17**) in Toluol zu kuppeln, wobei als Katalysator erneut Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und als Ligand 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan verwendet wurden (s. Abb. 3.1.15).^[57] Die Suspension wurde für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das gewünschte Produkt **22** konnte mittels Massenspektrometrie aus dem Rohprodukt charakterisiert werden, eine Reinigung und Gewinnung der gewünschten Bindedomäne konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden.

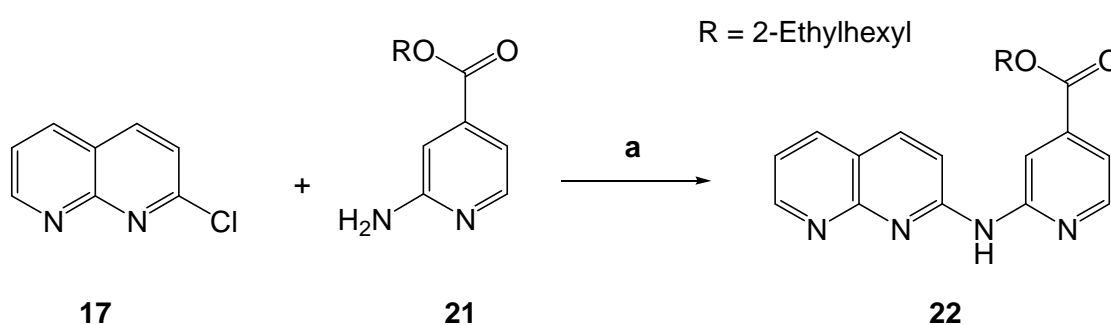


Abb. 3.1.15: Synthese des AADA-Bausteins **22** mit löslichkeitsfördernden Substituenten, welcher jedoch nicht isoliert werden konnte, **a**: *t*BuOK, Pd₂(dba)₃, dppp, Toluol, 48 h, Rückfluss.

Bei genauerer Betrachtung der Geometrie des Bausteins **22** ist zu erkennen, dass das Bindemotiv wohl nicht in der gewünschten Anordnung **22a** vorliegen wird. Durch die Abstoßung der beiden aromatischen Wasserstoffatome ist davon auszugehen, dass das Gleichgewicht auf der Seite des unerwünschten Rotamers **22b** liegt (s. Abb. 3.1.16, links). Um

das gewünschte Bindemotiv zu stabilisieren, müssen die beiden aromatischen Systeme miteinander verbunden werden (s. Abb. 3.1.16, rechts).

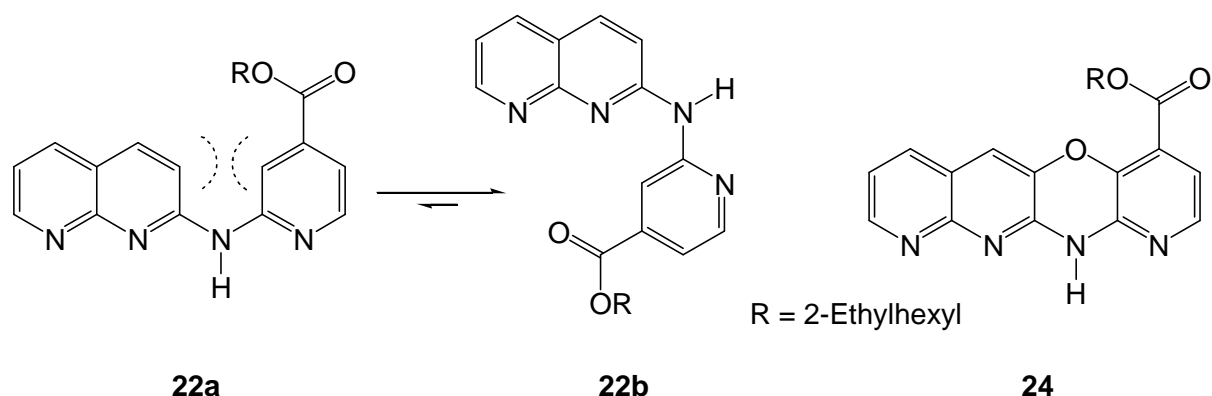


Abb. 3.1.16: Zwei mögliche Rotamere des **AADA**-Bausteins **22**, links das gewünschte Bindemotiv mit sterischer Hinderung (**22a**) und mittig das sterisch bevorzugte Rotamer (**22b**). Rechts die wünschenswerte Anordnung, welche durch das starre System stabilisiert werden könnte (**24**).

Erste Bemühungen zu diesem Thema veröffentlichte PENG 2012, als er 2-Amino-3-hydroxypyridin (**25**) und 2-Chlor-3-nitropyridin (**26**) kuppelte (s. Abb. 3.1.17).^[61] Durch eine solche Kupplung würde der **AADA**-Baustein **24** im gewünschten Bindemotiv stabilisiert vorliegen (s. Abb. 3.1.16, rechts).

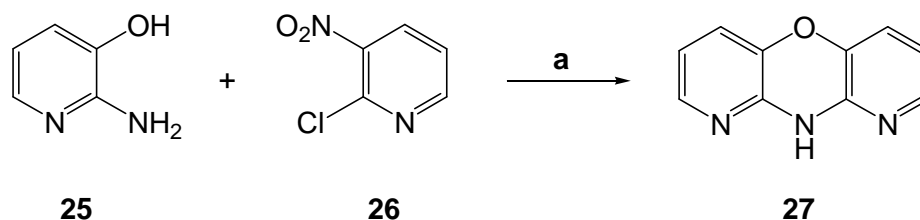


Abb. 3.1.17: Von PENG veröffentlichte Reaktion, welche einen stabilisierten Heterozyklus liefert, **a**: EtOH, KOH, DMSO, 9 h, Rückfluss.

3.2 DDAD-Bausteine

Zur Synthese der **DDAD**-Bausteine wurde als Ausgangsverbindung 2,6-Diaminopyridin (**37**) verwendet, welches durch Umsetzung mit einem Isocyanat bzw. Isothiocyanat zum entsprechenden Harnstoff bzw. Thioharnstoff reagierte. Um die Löslichkeit der Harnstoffe bzw. Thioharnstoffe in Lösungsmitteln wie Chloroform oder Dichlormethan zu gewährleisten, wurde die freie Aminogruppe von **39** mit einem löslichkeitsfördernden Substituenten verknüpft.

Problematisch bei diesem Baustein ist, dass durch Rotation um die C–N-Bindungen eine intramolekulare, stabilisierende Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet werden kann (s. Abb. 3.2.1). Bei dieser *Z,E*-Konformation liegt nicht mehr das gewünschte **DDAD**-Bindemuster vor. Wie bereits in Kapitel 1.3 erläutert, kann sich neben der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zusätzlich ein **AD•DA**-Homodimer bilden, was ebenfalls zu Lasten der Assoziation geht.

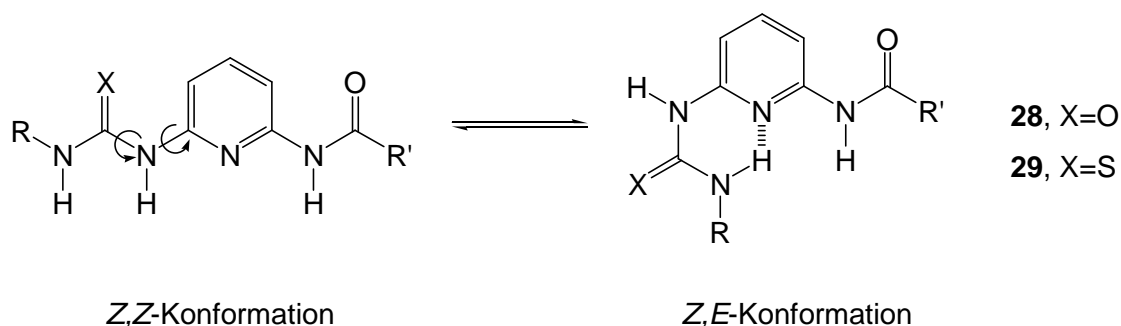


Abb. 3.2.1: *Z,Z*-Konformation und die durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisierte *Z,E*-Konformation des Harnstoffs **28** und des Thioharnstoffs **29**.

Neben Harnstoffen wurden zusätzlich die entsprechenden Thioharnstoffe synthetisiert. Dadurch sollte analysiert werden, inwiefern sich die Bildung der ungewünschten intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung und den Einfluss dieser auf die Assoziation bei Harnstoffen und Thioharnstoffen unterscheidet. Die geringere Elektronegativität des Schwefels im Vergleich zum Sauerstoff sollte für eine geringere Polarisierung der beiden Harnstoff N–H-Bindungen sorgen. Einerseits ist dadurch die Komplexbildung mit dem komplementären Bindepartner geringer, die Neigung zur Bildung der ungewünschten intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung sollte andererseits ebenfalls schwächer sein. Die konkurrierende, potentielle Homodimerbildung sollte bei dem Harnstoff im Vergleich zum Thioharnstoff zusätzlich bevorzugt sein.

3.2.1 Unsymmetrischer Pyridinharnstoff als DDAD-Baustein mit Polyethylenglykol-einheit als löslichkeitsfördernden Substituenten

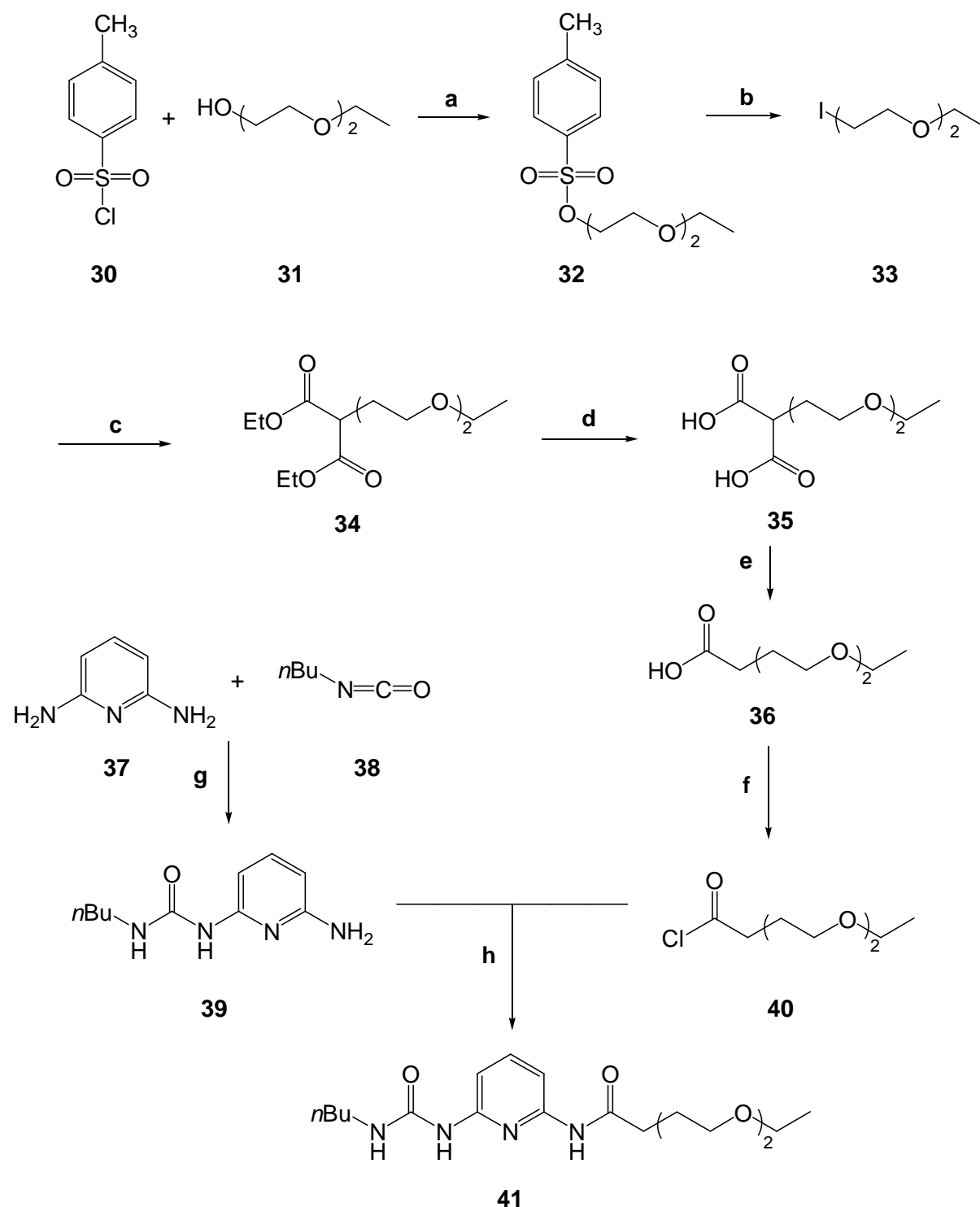


Abb. 3.2.2: Syntheseübersicht zur Darstellung des unsymmetrischen Pyridinharnstoffs mit löslichkeitsfördernder Polyethylenglykoleinheit als **DDAD**-Baustein. **a:** Pyridin, 2 h, Raumtemp., **b:** NaI (**42**), Aceton, 96 h, Raumtemp., **c:** Malonsäurediethylester (**43**), NaOEt, EtOH, 18 h, Rückfluss, **d:** KOH, H₂O, 24 h, Raumtemp., **e:** 30 min, 170 °C, **f:** Oxalsäuredichlorid (**44**), CH₂Cl₂, DMF, 18 h, Raumtemp., **g:** Toluol, 2 h, Rückfluss, **h:** NEt₃, CH₂Cl₂, 48 h, Raumtemp.

Um aus der Hydroxylgruppe des Alkohols **31** eine bessere Abgangsgruppe zu erhalten, wurde **31** zum Tosylat **32** umgesetzt (s. Abb. 3.2.3). In Anlehnung an LE MEST wurde *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (**30**) mit Diethylenglykolmonoethylether (**31**) in Pyridin bei Raumtemp. für 2 h gerührt.^[62] Nach anschließender Aufarbeitung wurde das Tosylat **32** mit 93 % Ausbeute als hellgelbe, klare Flüssigkeit erhalten.

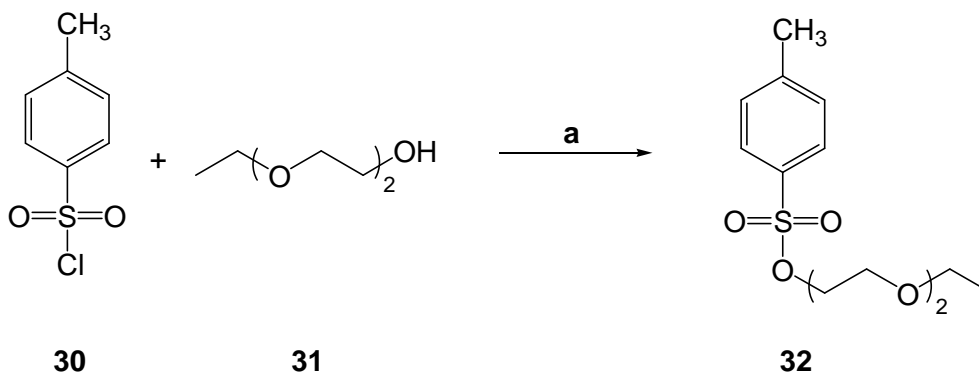


Abb. 3.2.3: Synthese von 4-Methylbenzolsulfonsäure-(3,6-dioxaocetyl)ester (**32**), **a**: Pyridin, 2 h, Raumtemp., 93 %.

Da es sich beim Alkyljodid **33** im Vergleich zum Tosylat **32** um ein besseres Alkylierungsmittel handelt, wurde das Tosylat **31** in Anlehnung an PURVES durch eine Finkelstein-ähnliche Reaktion in das Iodid **33** überführt (s. Abb. 3.2.4).^[63] Das Tosylat **32** wurde mit drei Äquivalenten Natriumiodid (**42**) in wasserfreiem Aceton gelöst und bei Raumtemp. für 96 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Destillation wurde das Produkt **33** mit 40 % Ausbeute als hellgelbe, klare Flüssigkeit erhalten.

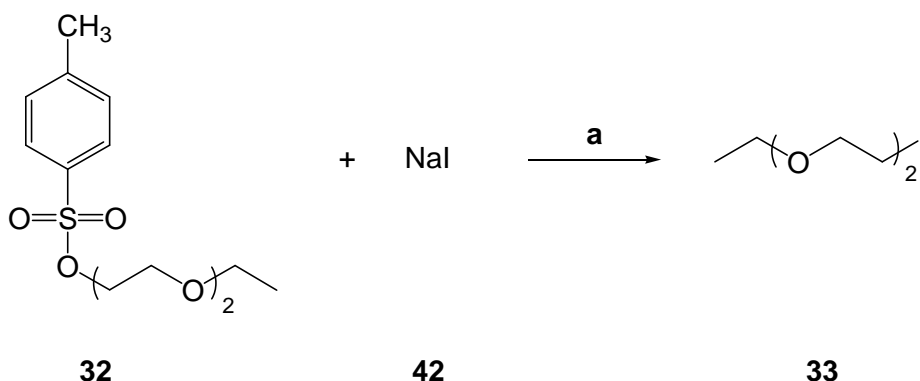


Abb. 3.2.4: Synthese von 1-Iod-3,6-dioxaocetyl (**33**), **a**: NaI (**42**), Aceton, 96 h, Raumtemp., 40 %.

Für die Alkylierung des Malonsäureesters **43** wurde eine Vorschrift in Anlehnung an das ORGANIKUM verwendet.^[64] Äquimolare Mengen von Natriumethanolat, 1-Iod-3,6-dioxaocetyl

(**33**) und Malonsäurediethylester (**43**) wurden in wasserfreiem Ethanol unter Rückfluss erhitzt (s. Abb. 3.2.5). Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde der gewünschte Malonsäureester **34** als leicht gelbliche Flüssigkeit mit 52 % Ausbeute erhalten. Des Weiteren wurde die gleiche Reaktion direkt mit dem Tosylat **32** durchgeführt. Die erzielte Ausbeute war bei der direkten Synthese aus dem Tosylat **32** mit 25 % zwar niedriger als die Ausbeute mit dem Iodid **33**, absolut gesehen erhöhte sich die Ausbeute vom Tosylat **32** zum Malonsäurediethylesterderivat **34** jedoch um 4 % und zusätzlich konnte ein Reaktionsschritt gespart werden. Die geringe Ausbeute ist durch die konkurrierende, doppelte Alkylierung zu erklären. Es wurde bei beiden Reaktionswegen neben dem gewünschten Produkt **34** zusätzlich der doppelt alkylierte Malonsäureester und die Malonsäure **43** selbst isoliert.

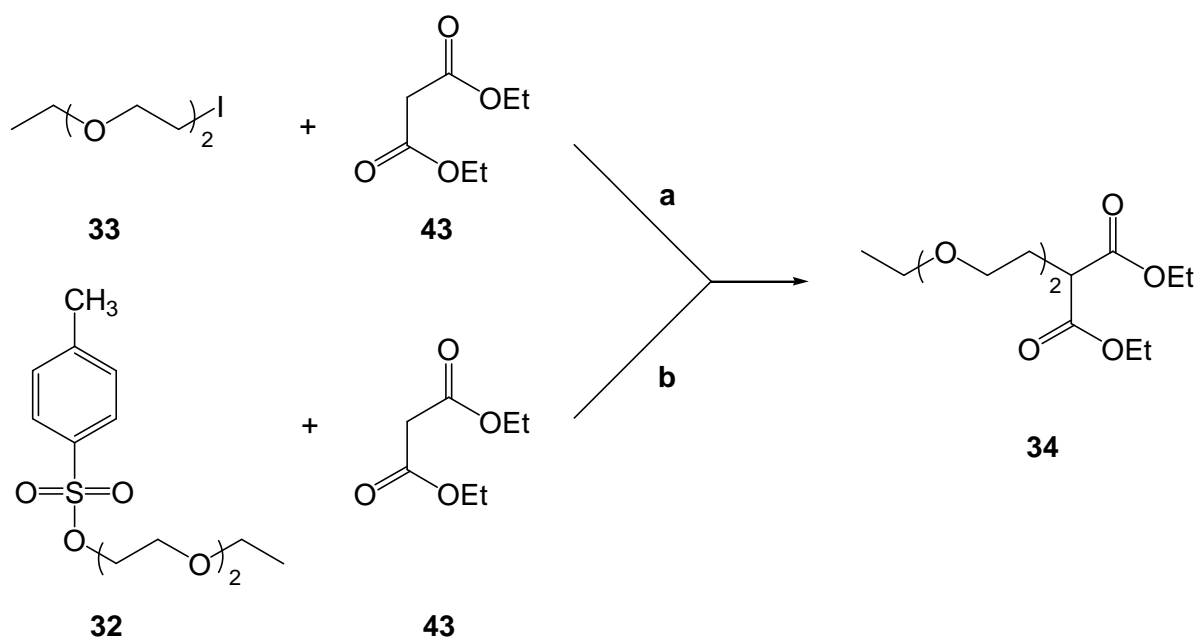


Abb. 3.2.5: Synthese von 2-(3,6-Dioxaocetyl)malonsäurediethylester (**34**), **a:** NaOEt, EtOH, 18 h, Rückfluss, 52 %, **b:** NaOEt, EtOH, 18 h, Rückfluss, 25 %.

Für die Verseifung des Malonesters **34** wurde dieser in Anlehnung an das ORGANIKUM für 24 h in einer 2 M Kaliumhydroxidlösung bei Raumtemp. gerührt (s. Abb. 3.2.6).^[65] Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde die Malonsäure **35** als leicht gelbliche Flüssigkeit mit 74 % Ausbeute erhalten.

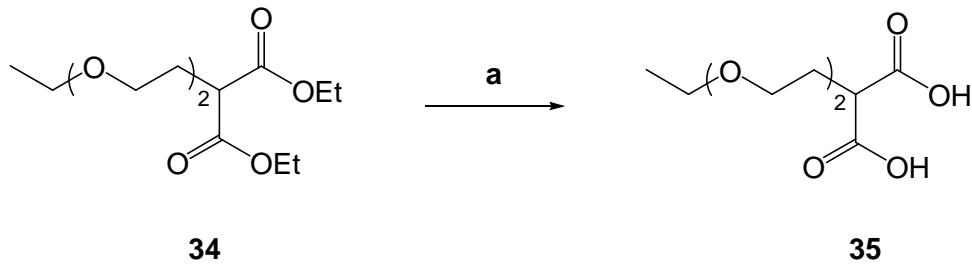


Abb. 3.2.6: Synthese von 2-(3,6-Dioxaoctyl)malonsäure (**35**), **a**: 2 M wässr. KOH-Lsg., 24 h, Raumtemp., 74 %.

Zur Synthese der Säure **36** wurde in Anlehnung an das ORGANIKUM die Malonsäure **35** decarboxyliert, indem sie ohne Zugabe von Lösungsmittel auf 170 °C erhitzt wurde (s. Abb. 3.2.7).^[66] Nach Gasentwicklung und anschließender säulenchromatischer Aufarbeitung an Kieselgel wurde die Säure **36** als gelbliches Öl mit 82 % Ausbeute erhalten.

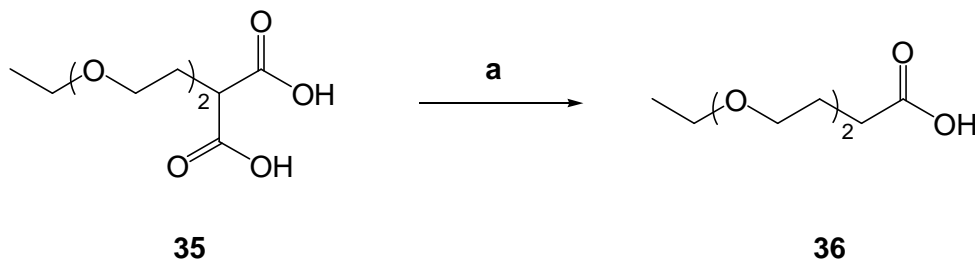


Abb. 3.2.7: Synthese von 5,8-Dioxadecansäure (**36**), **a**: 30 min, 170 °C, 82 %.

In Anlehnung an eine von LÜNING verwendete Methode wurde aus der Säure **36** das Säurechlorid **40** hergestellt. Hierzu wurde **36** in Dichlormethan gelöst und mit katalytischen Mengen *N,N*-Dimethylformamid versetzt. Auf die Reaktionslösung wurde Oxalsäuredichlorid (**44**) gegeben und für 18 h bei Raumtemp. gerührt (s. Abb. 3.2.8).^[36] Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Säurechlorid **40** mit 83 % Ausbeute als bräunliche Lösung erhalten. Aufgrund der Instabilität wurde das Säurechlorid **40** ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt, konnte jedoch mittels NMR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie charakterisiert werden.

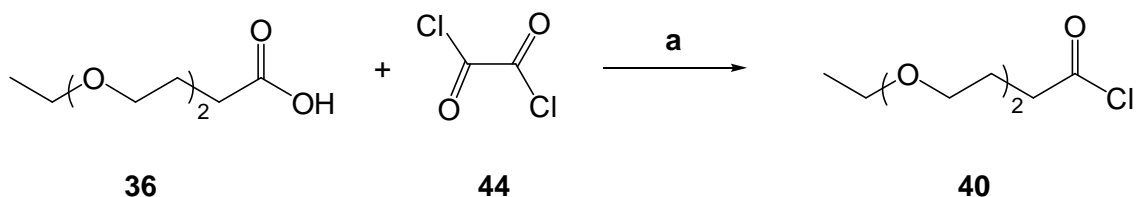


Abb. 3.2.8: Synthese von 5,8-Dioxadecansäurechlorid (**40**), **a**: CH₂Cl₂, DMF, 18 h, Raumtemp., 83 %.

Der Pyridinharnstoff **39** wurde analog zu einer Vorschrift von LÜNING synthetisiert.^[33] Hierzu wurde 2,6-Diaminopyridin (**37**) in wasserfreiem Toluol suspendiert und für 2 h auf 50 °C erwärmt. Auf die warme Suspension wurde *n*-Butylisocyanat (**38**) gegeben und 2 h unter Rückfluss erhitzt (s. Abb. 3.2.9). Hierbei greift das freie Elektronenpaar der Aminogruppe von **37** das positive Kohlenstoffatom des Isocyanats **38** nukleophil an. Durch anschließende Protonenübertragung wird auf diese Weise der Harnstoff **39** erhalten. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt, umkristallisiert und mit 38 % Ausbeute als hellbrauner Feststoff erhalten. Die geringe Ausbeute ist auch hier durch die mögliche doppelte Umsetzung zu erklären.

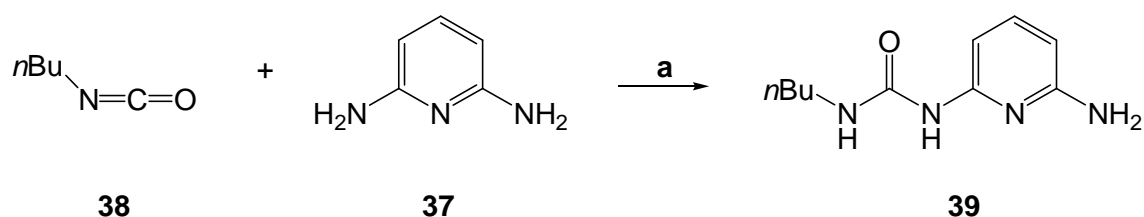


Abb. 3.2.9: Synthese von *N*-(6-Amino-2-pyridyl)-*N'*-(*n*-butyl)harnstoff (**39**), **a**: Toluol, 2 h, Rückfluss, 38 %.

Der **DDAD**-Baustein **41** wurde in Anlehnung an LÜNING hergestellt.^[36] Hierzu wurde der Pyridinharnstoff **39** mit Triethylamin in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit einer äquimolaren Menge des Säurechlorides **40** versetzt (s. Abb. 3.2.10). Nach 48 h Reaktionszeit bei Raumtemp. wurde die Reaktionslösung hydrolysiert und das Rohprodukt an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Das Produkt **41** wurde als ein gelbliches Harz mit 52 % Ausbeute erhalten.

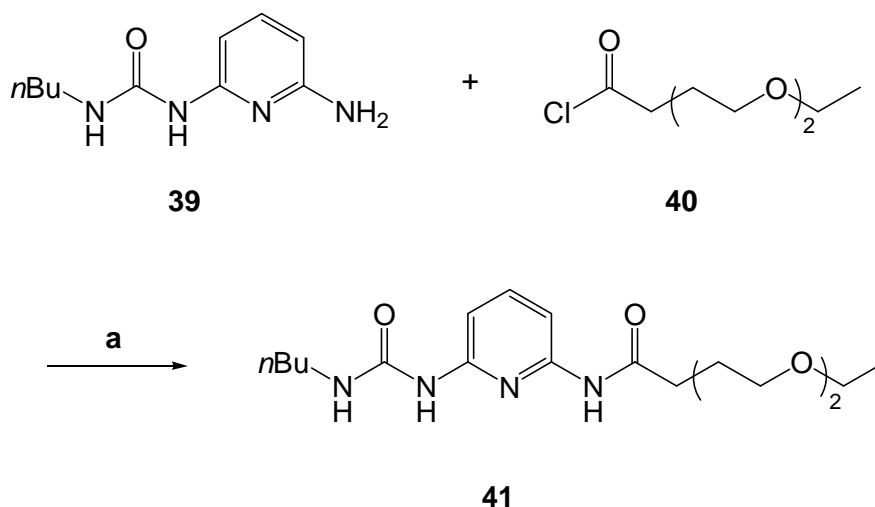


Abb. 3.2.10: Synthese von *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-[6-(5,8-dioxadecanoylamino)pyrid-2-yl]harnstoff (**41**), **a**: NEt₃, CH₂Cl₂, 48 h, Raumtemp., 52 %.

3.2.2 Unsymmetrische Pyridin(thio)harnstoffe als DDAD-Bausteine mit sterisch anspruchslosen *n*-Butyl-Substituenten

In der Literatur wurde der störende Einfluss auf die Assoziation durch die Verwendung von Polyethylenglykolketten zur Steigerung der Löslichkeiten diskutiert.^[67] Sie können durch ihre Sauerstoffatome direkt Wasserstoffbrückenbindungen ausüben, und dadurch mittels Assoziation an den Bindestellen die Dimerbildung blockieren (s. Abb. 3.2.11).

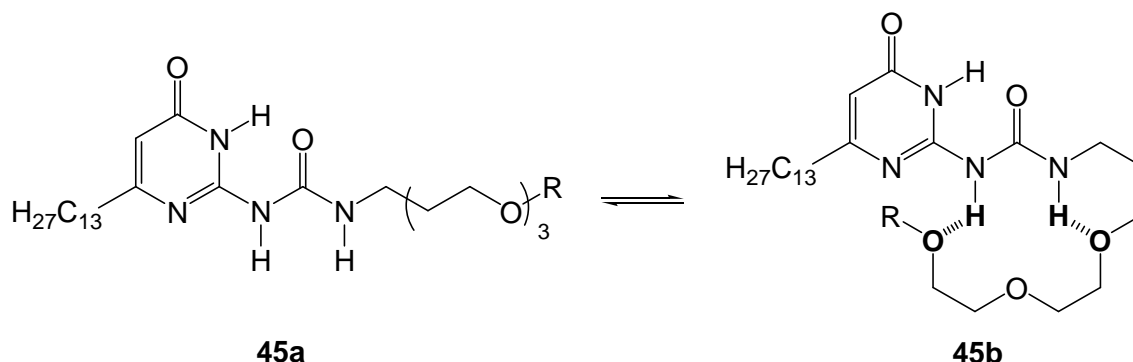


Abb. 3.2.11: Von MEIJER untersuchter Baustein **45** mit löslichkeitsfördernder Polyetherkette, welche an die Bindedomäne koordinieren kann.

Um den Effekt des Polyethylenglykolrests im **DDAD**-Baustein **41** auf das Assoziationsverhalten zu untersuchen, wurden im Folgenden die beiden unterschiedlichen Pyridin(thio)harnstoffe **45** (X=O) und **50** (X=S) mit weniger anspruchsvollem Rest synthetisiert (s. Abb. 3.2.12).

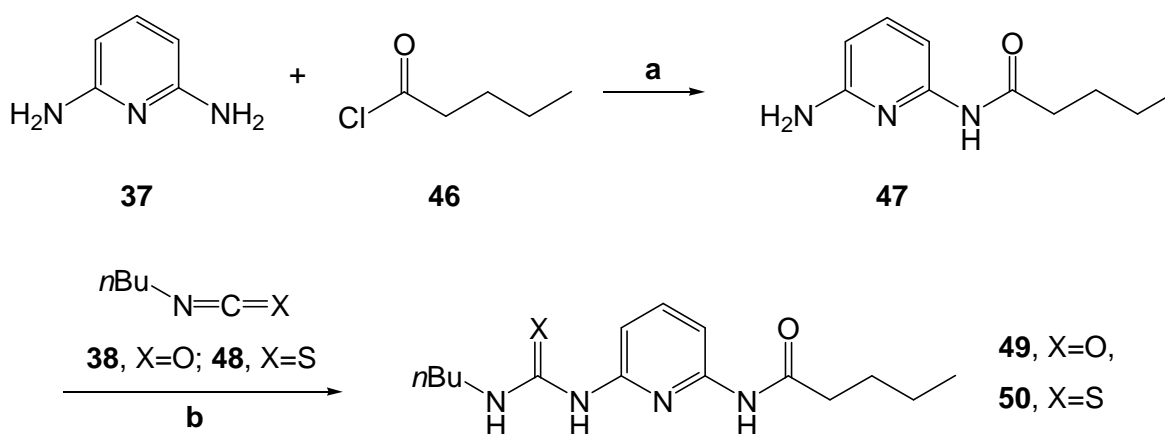


Abb. 3.2.12: Syntheseübersicht zur Darstellung der unsymmetrischen Pyridin(thio)harnstoffe **49** (X=O) und **50** (X=S) mit **DDAD**-Bindemuster, **a**: NEt_3 , THF, 30 min, Raumtemp., **b**: THF, 4 h (X=O), 24 h (X=S), Rückfluss.

Im ersten Syntheseschritt wurde nach LÜNING 2,6-Diaminopyridin (**37**) mit Pentansäurechlorid (**46**) in Anwesenheit von Triethylamin in wasserfreiem Tetrahydrofuran für 30 min versetzt (s. Abb. 3.2.13).^[52] Nach Aufarbeitung und anschließender Chromatographie konnte das Produkt **47** als farbloses Pulver mit 51 % Ausbeute erhalten werden. Als Nebenprodukt konnte zusätzlich das Diamid isoliert werden, wodurch die geringe Ausbeute zu erklären war.

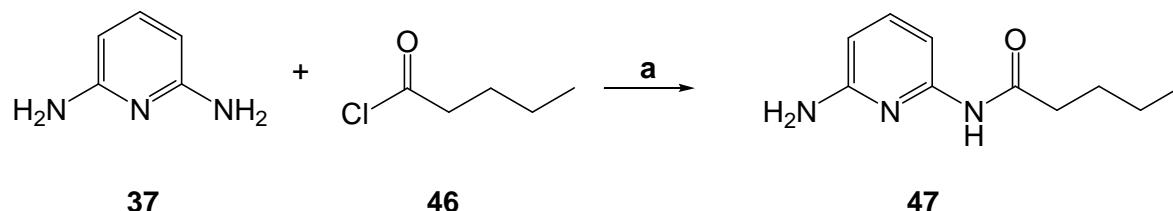


Abb. 3.2.13: Synthese von *N*-(6-Aminopyrid-2-yl)pentanoylamid (**47**), **a**: NEt_3 , THF, 30 min, Raumtemp., 51 %.

Im folgenden Schritt wurde in Anlehnung an LÜNING das Amid **47** mit *n*-Butylisocyanat (**38**) in wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt (s. Abb. 3.2.14).^[33] Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren konnte das Produkt **49** als farbloser Feststoff mit 53 % Ausbeute erhalten werden.

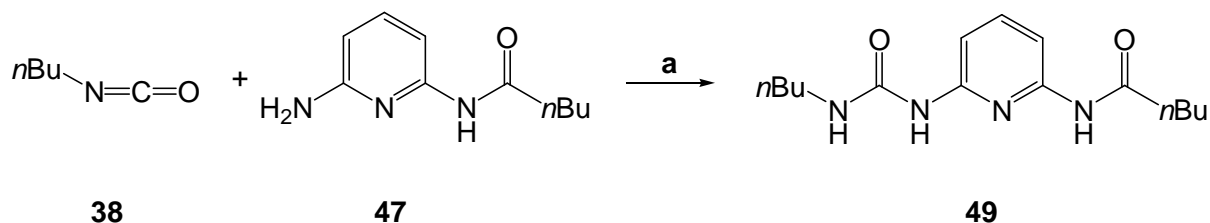


Abb. 3.2.14: Synthese von *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-(6-pentanoylamino)pyrid-2-yl)harnstoff (**49**), **a**: THF, 4 h, Rückfluss, 53 %.

Um den Einfluss des Harnstoffs auf die Ausübung der intramolekularen Wechselwirkung im Molekül abschätzen zu können, wurde zusätzlich der Thioharnstoff **50** hergestellt (s. Abb. 3.2.15). Analog zu der zuvor beschriebenen Methode wurde *n*-Butylisothiocyanat (**48**) anstelle des Isocyanats **38** verwendet, und der gewünschte Thioharnstoff **50** konnte so nach Aufarbeitung mit ebenfalls 53 % Ausbeute erhalten werden.

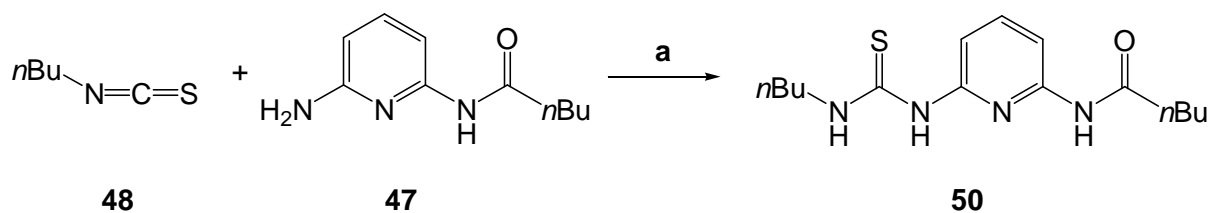


Abb. 3.2.15: Synthese von *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-(6-pentanoylamino-2-yl)thioharnstoff (**50**), **a**: THF, 24 h, Rückfluss, 53 %.

3.2.3 Unsymmetrische Pyridin(thio)harnstoffe als DDAD-Bausteine mit löslichkeitsförderndem 2-Ethylhexanoyl-Substituenten

Die in Kapitel 3.2.2 hergestellten DDAD-Bausteine **49** und **50** mit *n*-Butyl-Substituent sind im Gegensatz zu dem in Kapitel 3.2.1 beschriebenen Pyridinharnstoff mit Polyetherkette **41** zwar sterisch weniger anspruchsvoll, ihr Löslichkeitsverhalten wird dadurch jedoch auch stark beeinflusst. Um das Problem der schlechten Löslichkeit zu beheben, wird im Folgenden anstelle des unverzweigten Pentansäurechlorids (**46**) das verzweigte 2-Ethylhexansäurechlorid (**51**) als löslichkeitsfördernde Komponente verwendet (s. Abb. 3.2.16). Durch die Verzweigung und das Einfügen eines Stereozentrums sollte eine bessere Löslichkeit der Verbindungen in Lösungsmitteln wie Chloroform oder Dichlormethan erhalten werden.

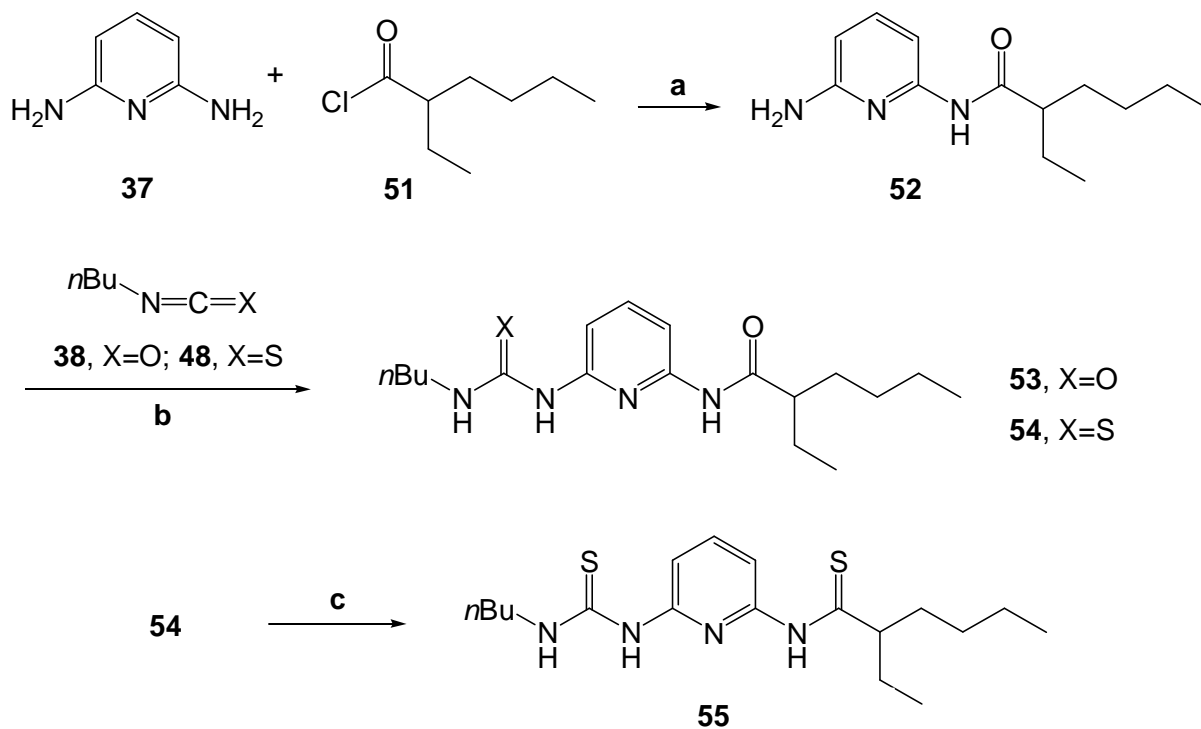


Abb. 3.2.16: Syntheseübersicht zur Darstellung der unsymmetrischen Pyridin(thio)harnstoffe **53** (X=O), **54** (X=S) und **55** (X=S) mit DDAD-Bindemuster und löslichkeitsfördernden 2-Ethylhexanoyl-Resten, **a**: NEt_3 , THF, 16 h, Raumtemp., **b**: THF, 12 h (X=O), 48 h (X=S), Rückfluss, **c**: LAWESSONS Reagenz (**56**) Toluol, 4 d, Rückfluss.

Im ersten Reaktionsschritt wurde nach LÜNING 2,6-Diaminopyridin (**37**) mit dem löslichkeitsfördernden, verzweigten Säurechlorid **51** in Anwesenheit von Triethylamin in wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt (s. Abb. 3.2.17).^[52] Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte das Pyridylamid **52** mit 83 % Ausbeute erhalten werden. Die Literatursausbeute von 69 % konnte damit verbessert werden.^[52] Als Nebenprodukt konnte zusätzlich das Diamid mit 8 % Ausbeute isoliert werden.

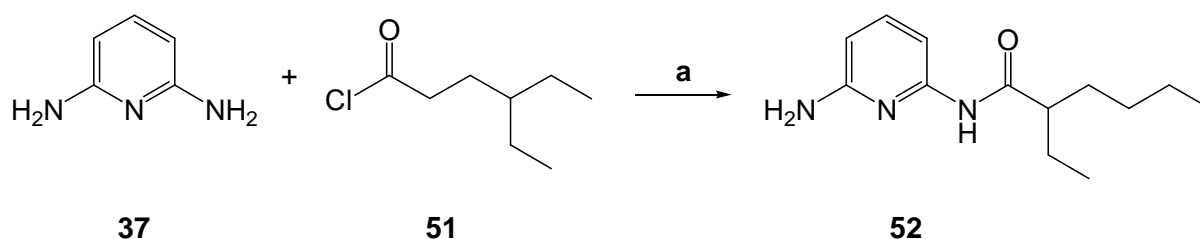


Abb. 3.2.17: Synthese von *N*-(6-Aminopyrid-2-yl)-2-ethylhexanoylamid (**52**), a: NEt₃, THF, 16 h, Raumtemp., 83 %.

Nach erfolgreicher Synthese des Amids **52** wurde dieses in Anlehnung an LÜNING in wasserfreiem Tetrahydrofuran mit *n*-Butylisocyanat (**38**) versetzt (s. Abb. 3.2.18).^[33] Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung konnte der Harnstoff **53** mit 69 % Ausbeute erhaltenen werden.

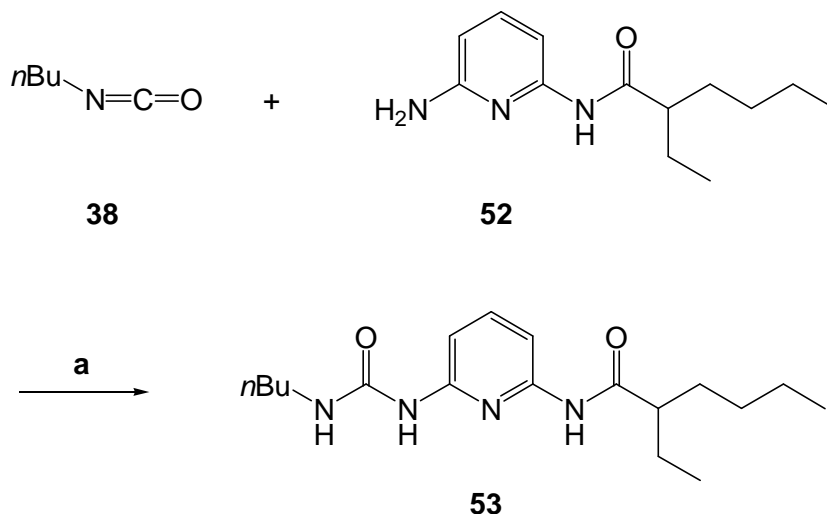


Abb. 3.2.18: Synthese von *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]harnstoff (**53**), a: THF, 12 h, Rückfluss, 69 %.

Ebenso wie beim schlecht löslichen, unverzweigten **DDAD**-Baustein **49** sollte auch in diesem Fall für die Vergleichbarkeit der entsprechende Thioharnstoff hergestellt werden. Hierzu wurde das verzweigte Pyridylamid **52** in wasserfreiem Tetrahydrofuran mit *n*-Butylisothio-

cyanat (**48**) versetzt (s. Abb. 3.2.19). Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie konnte auf diese Weise der Thioharnstoff **54** mit 45 % Ausbeute erhalten werden.

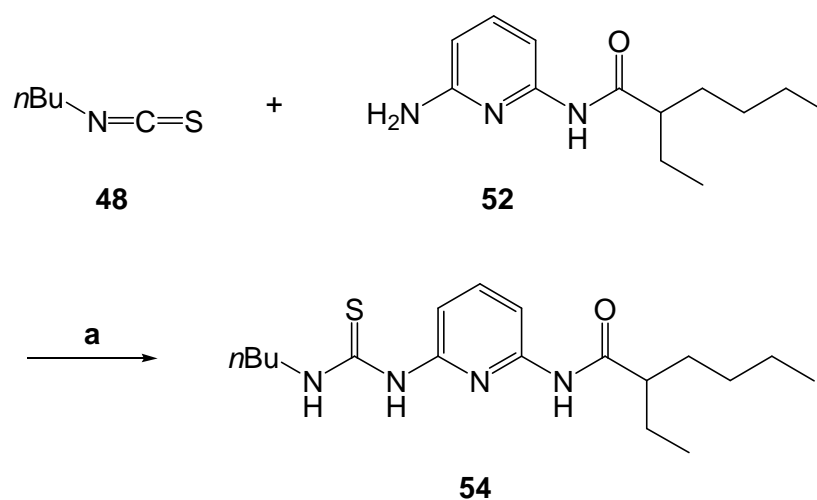


Abb. 3.2.19: Synthese von *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-[6-(2-ethylthiohexanoylamino)pyrid-2-yl]thioharnstoff (**54**), **a**: THF, 48 h, Rückfluss, 45 %.

Als weiteren **DDAD**-Baustein mit verzweigtem Rest konnte SCHEUTJENS im Rahmen ihrer Bachelorarbeit den Thioharnstoff **55** darstellen.^[68] Hierbei wurde der Thioharnstoff **54** in wasserfreiem Toluol mit LAWESSONS Reagenz (**56**) umgesetzt (s. Abb. 3.2.20). Das Zielmolekül **55** wurde auf diese Weise mit 34 % Ausbeute erhalten.

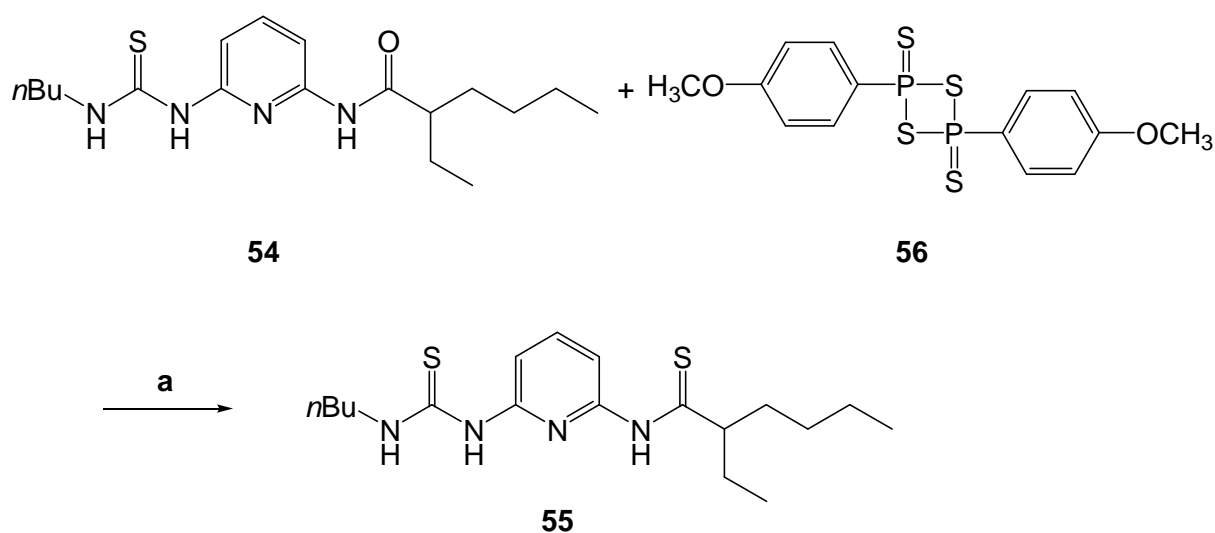


Abb. 3.2.20: Synthese von *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-[6-(2-ethylthiothiohexanoylamino)pyrid-2-yl]thioharnstoff (**55**), **a**: Toluol, 4 d, Rückfluss, 34 %.

3.3 Symmetrische Pyridindiamide als DAD-Bausteine mit löslichkeitsfördernden Substituenten

Um den Einfluss der zwei unterschiedlichen löslichkeitsfördernden Substituenten auf die Assoziationskonstante näher zu untersuchen, wurden die beiden **DAD**-Bausteine **57** und **58** synthetisiert. Für die Synthese wurde als Ausgangsverbindung 2,6-Diaminopyridin (**37**) verwendet. Im ersten Schritt wurde 2,6-Bis(pentanoylamino)pyridin (**57**) in Anlehnung an YANO aus dem Pyridin **37** in wasserfreiem Tetrahydrofuran in Anwesenheit von Triethylamin bei 0 °C mit zwei Äquivalenten Pentansäurechlorid (**46**) synthetisiert (s. Abb. 3.3.1).^[69] Nachdem 24 h bei Raumtemp. gerührt wurde, wurde nach Aufarbeitung und Umkristallisieren das Produkt **57** als leicht bräunliches Pulver mit 80 % Ausbeute erhalten.

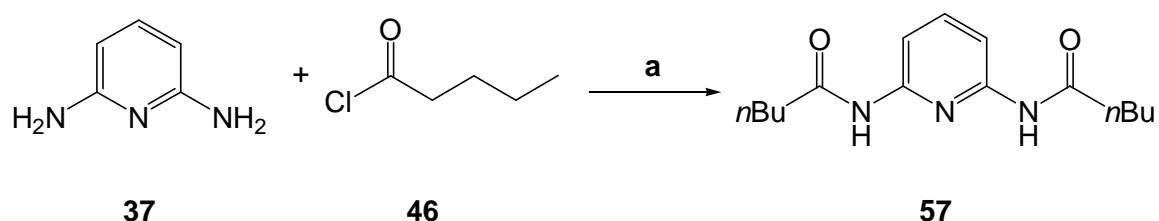


Abb. 3.3.1: Synthese von 2,6-Bis(pentanoylamino)pyridin (**57**), a: NEt₃, THF, 24 h, Raumtemp., 80 %.

Aufgrund der begrenzten Löslichkeit des synthetisierten **DAD**-Bausteins **57** wurde analog zur vorherigen Synthese der alternative **DAD**-Baustein **58** mit löslichkeitsförderndem 2-Ethylhexanoylsubstituenten hergestellt (s. Abb. 3.3.2). Dieser wurde bereits als Nebenprodukt bei der Umsetzung von 2,6-Diaminopyridin (**37**) mit einem Äquivalent 2-Ethylhexansäurechlorid (**51**) in Anwesenheit von Triethylamin in wasserfreiem Tetrahydrofuran zur Synthese von *N*-(Aminopyrid-2-yl)-2-ethylhexanoylamid (**52**) erhalten. Nach der Aufarbeitung wurde das Diamid **58** bei der säulenchromatographischen Reinigung mit 8 % Ausbeute erhalten. Da die so isolierte Menge für Assoziationsbestimmungen ausreichte, wurde eine zusätzliche Synthese von **58** durch die Verwendung von 2 Äquivalenten Triethylamin und 2-Ethylhexansäurechlorid (**51**) nicht durchgeführt.

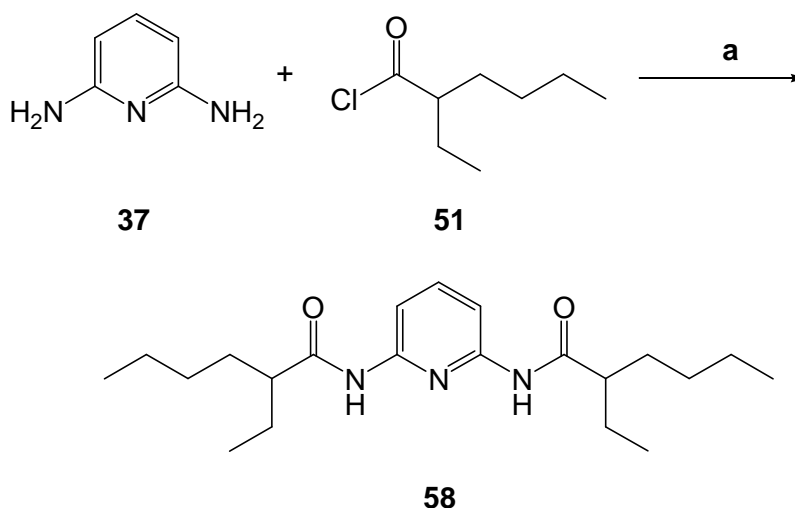


Abb. 3.3.2: Synthese von 2,6-Bis(2-ethylhexanoylamino)pyridin (**58**), **a**: NEt₃, THF, 16 h, Raumtemp., 8 % (Nebenprodukt).

3.4 Symmetrische Di(thio)harnstoffe als DDADD-Bausteine mit unterschiedlichen Substituenten zur Steigerung der Löslichkeit

Wie in Kapitel 1.3 beschrieben, ist die Rotationsmöglichkeit, die sich nach der Drehung ausbildende intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung und die damit mögliche Homodimerbildung der **DDAD**-Bausteine bei der Assoziation von **AADA•DDAD**-Komplexen ein erhebliches Problem für die Bildung der gewünschten Assoziante. Aus diesem Grund wurden im folgenden **DDADD**-Bausteine synthetisiert. Diese können zwar ebenfalls durch Rotation das unerwünschte Dimer bilden, durch das Vorhandensein der doppelten (Thio)harnstoffeinheit stehen die Rotationen jedoch in Konkurrenz zueinander. Ob sich dies positiv oder negativ auf die Assoziation der gewünschten **AADA•DDADD**-Komplexe auswirkt, gilt es im Folgenden zu untersuchen. Des Weiteren besitzen die **DDADD**-Bausteine ein symmetrisches Bindungsmuster, was sich gegebenenfalls positiv auf die Assoziation auswirkt.

Für die Synthese des **DDADD**-Bausteins **59** wurde 2,6-Diaminopyridin (**37**) in wasserfreiem Tetrahydrofuran nach ZIMMERMAN mit zwei Äquivalenten *n*-Butylisocyanat (**38**) versetzt (s. Abb. 3.4.1).^[42] Nach Reaktion und anschließender Aufarbeitung konnte der Diharnstoff **59** mit 36 % Ausbeute erhalten werden. Der Schmelzbereich lag knapp 20 °C höher als der Literaturbereich, die Reinheit des Produktes konnte jedoch durch IR- und NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Elementaranalyse gezeigt werden.

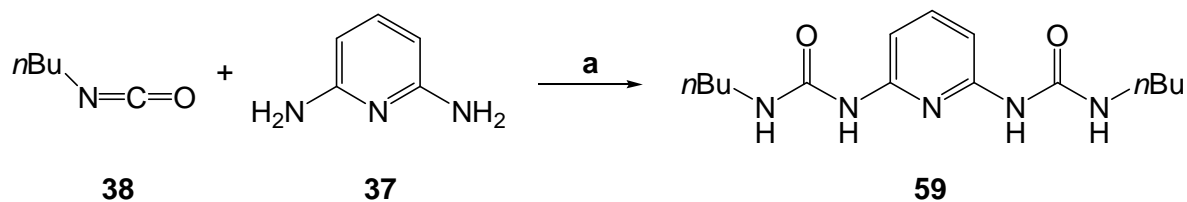


Abb. 3.4.1: Synthese von 2,6-Bis(*n*-butylaminocarbonylamino)pyridin (**59**), **a**: THF, 48 h, Rückfluss, 36 %.

Der Unterschied für die Bindungsstärke bei Harnstoffen und Thioharnstoffen wurde bereits in Kapitel 3.2 und in vorigen Arbeiten beschrieben.^[33] Aus diesem Grund sollte als Vergleich neben dem Diharnstoff **59** auch der Dithioharnstoff **60** hergestellt und untersucht werden. Hierzu wurde in Anlehnung an die zuvor beschriebenen Literatur von ZIMMERMAN vorgegangen.^[42] Statt des Isocyanats **38** wurde für die Synthese des Dithioharnstoffs *n*-Butylisothiocyanat (**48**) eingesetzt (s. Abb. 3.4.2). Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung wurde der Dithioharnstoff **60** mit 28 % Ausbeute erhalten.

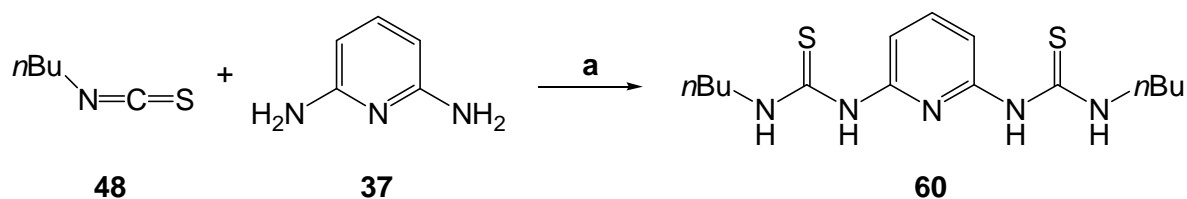


Abb. 3.4.2: Synthese von 2,6-Bis(*n*-butylaminothiocarbonylamino)pyridin (**60**), **a**: THF, 48 h, Rückfluss, 28 %.

Sowohl der Harnstoff **59** als auch der Thioharnstoff **60** zeigten in Chloroform und Dichlormethan begrenzte Löslichkeit. Daher konnte bei den Titrationsversuchen nur bis 0.80 bzw. 0.95 Äquivalenten des Gastes titriert werden. Aus diesem Grund wurde im Weiteren der Harnstoff **63** und der Thioharnstoff **64** mit verlängerter Alkylkette synthetisiert (s. Abb. 3.4.3). Diese wurden ebenfalls in Anlehnung an ZIMMERMAN hergestellt und konnten mit 45 % (**63**, X=O) bzw. 30 % (**64**, X=S) Ausbeute erhalten werden.^[42]

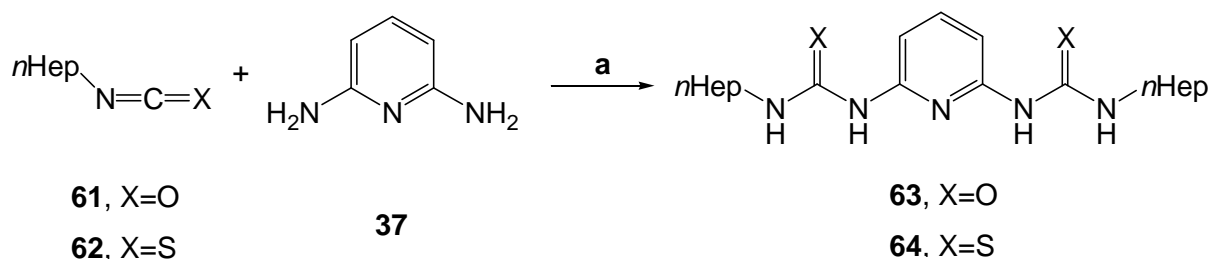


Abb. 3.4.3: Synthese von 2,6-Bis(*n*-heptylaminocarbonylamino)pyridin (**63**) und 2,6-Bis(*n*-heptylaminothiocarbonylamino)pyridin (**64**), **a**: THF, 48 h, Rückfluss, 45 % (X=O) bzw. 30 % (X=S).

Durch die Verlängerung der Alkylkette konnte die Löslichkeit der beiden Bausteine **63** und **64** in Chloroform nicht maßgeblich verbessert werden. Im Folgenden wurde daher der Diharnstoff **66** aus 2,6-Diaminopyridin (**37**) und 2-Ethylhexylisocyanat (**65**) in Anlehnung an ZIMMERMAN hergestellt.^[42] In vorigen Reaktionen hat sich die Verwendung des 2-Ethylhexyl-Substituenten zur Steigerung der Löslichkeiten bewährt. Nach Aufarbeitung, chromatographischer Reinigung und Umkristallisieren wurde der Diharnstoff **66** mit 82 % Ausbeute erhalten.

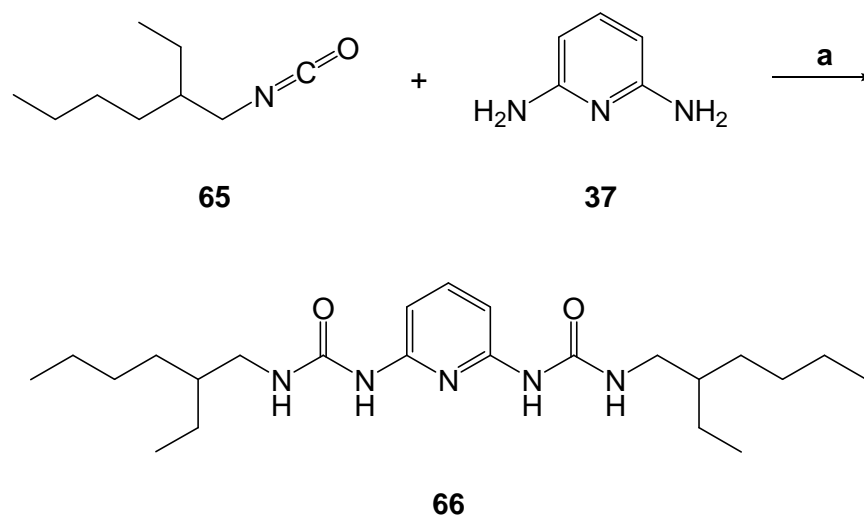


Abb. 3.4.4: Synthese von 2,6-Bis[(2-ethylhexyl)aminocarbonylamino]pyridin (**66**), **a**: THF, 48 h, Rückfluss, 82 %.

Durch das Einfügen des verzweigten Substituenten konnte eine in Chloroform und Dichlormethan gut lösliche **DDADD**-Bindedomäne erhalten werden, welche im Folgenden mit dem **AADA**-Baustein **10** bezüglich des Assoziationsverhaltens untersucht werden konnte.

3.5 Isochinolinharnstoff als DDDA-Baustein

Für die Synthese eines **DDDA**-Bausteins wurde als Orientierung der von ZIMMERMAN veröffentlichte **ADDA**-Baustein **67** genutzt (s. Abb. 3.5.1, links).^[34, 35] Die Synthesen und Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit HOLZ im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.^[70] In diesem Fall soll jedoch keine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung das **ADDA**-Bindemuster stabilisieren, vielmehr soll durch die Abstoßung der jeweils partial geladenen C–H bzw. N–H-Protonen das **ADDA**-Bindemuster destabilisiert und folglich das **DDDA**-Bindemuster bevorzugt werden. Die tendenziell schwächere Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Harnstoff-Sauerstoffatom und dem aromatischen Wasserstoffatom könnte das gewünschte **DDDA**-Bindemuster stabilisieren (s. Abb. 3.5.1, rechts).

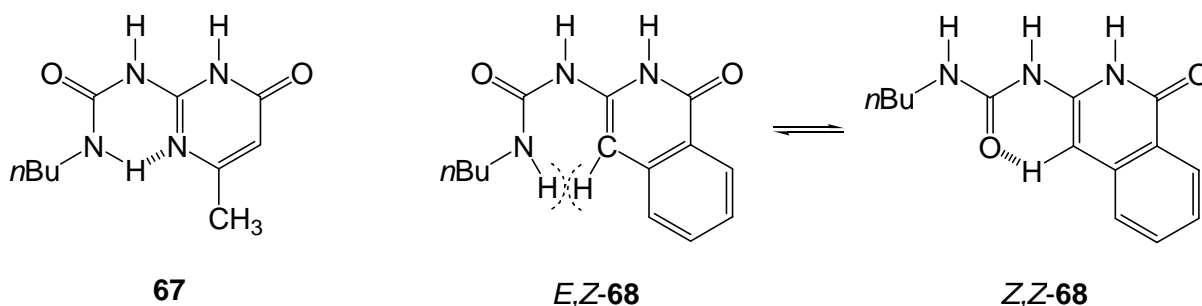


Abb. 3.5.1: Von ZIMMERMAN veröffentlichter **ADDA**-Baustein **67** mit stabilisierender, intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung (links) und zwei mögliche Anordnungen des Isochinolinharnstoffs **68**. Die sterisch und elektronisch ungünstige Anordnung mit **ADDA**-Bindemuster (**E,Z-68**) und die begünstigte Anordnung mit gewünschter **DDDA**-Sequenz (**Z,Z-68**).

Die Synthese des Isochinolinderivats **70** erfolgte in Anlehnung an ROBINS.^[71] Es wurde 2-Cyanomethylbenzoesäuremethylester (**69**) im Autoklaven mit kondensiertem flüssigen Ammoniak versetzt und für 8 d bei 100 °C erhitzt (s. Abb. 3.5.2). Das hieraus erhaltene Rohprodukt lieferte nach Umkristallisieren aus Wasser und anschließender Trocknung i. Vak. mit 47 % Ausbeute das gewünschte Produkt **70** als gelb-orangen Feststoff.

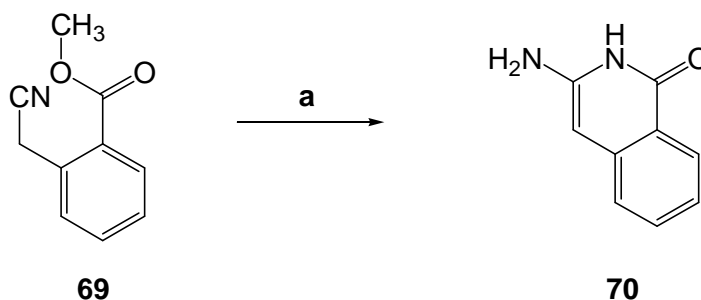


Abb. 3.5.2: Synthese von 3-Amino-(2H)-isochinolin-1-on (**70**), a: fl. NH₃, 8 d, 100 °C, Autoklav, 47 %.

Für die Synthese des Harnstoffs **68** wurde das Isochinolinderivat **70** in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei 0 °C mit *n*-Butylisocyanat (**38**) versetzt und für 48 h unter Rückfluss erhitzt (s. Abb. 3.5.3). Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde der gewünschte Harnstoff **68** mit 93 % Ausbeute erhalten.

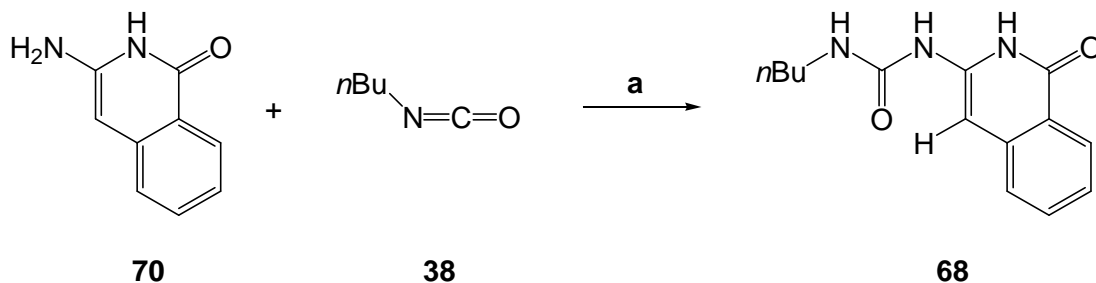


Abb. 3.5.3: Synthese von *N*-Butyl-*N'*-(1,2-dihydroisochinolin-1-oxo-3-yl)harnstoff (**68**), **a**: THF, 48 h, Rückfluss, 93 %.

Der entsprechende Thioharnstoff **72** konnte in Anlehnung an die zuvor beschriebene Synthese erhalten werden. Ebenfalls in wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde das Isochinolinderivat **70** suspendiert und bei 0 °C mit *n*-Hexylisothiocyanat (**71**) versetzt. Das gewünschte Produkt konnte jedoch auf diese Weise nicht erhalten werden, sodass im Folgenden auf die Suspension aus **70** in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei 0 °C Natriumhydrid gegeben wurde, bevor ebenfalls bei 0 °C *n*-Hexylisothiocyanat (**71**) hinzugegeben wurde (s. Abb. 3.5.4). Die Suspension wurde 12 h unter Rückfluss erhitzt und nach Aufarbeitung und mehrmaligem Umkristallisieren wurde das Produkt **72** mit 15 % Ausbeute erhalten. Die geringe Ausbeute kann durch die geringe Reaktivität der Edukte und die aufwändige Aufarbeitung erklärt werden.

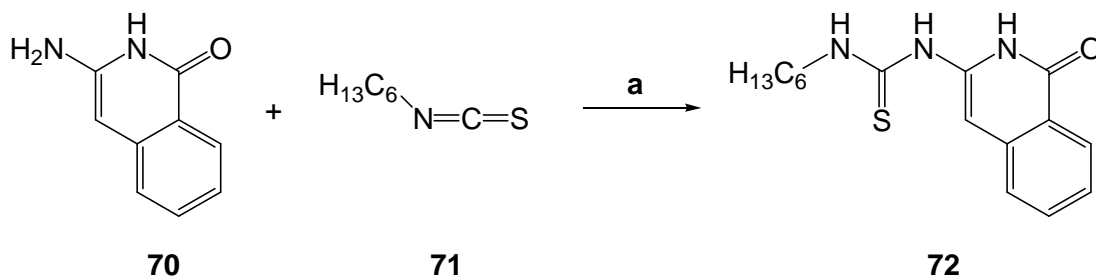


Abb. 3.5.4: Synthese von *N*-Hexyl-*N'*-(1,2-dihydro-1-oxoisochinolin-3-yl)thioharnstoff (**72**), **a**: NaH, THF, 12 h, Rückfluss, 15 %.

Die beiden **DDDA**-Bindedomänen **68** und **72** waren in Lösungsmitteln wie Chloroform oder Dichlormethan schlecht löslich und somit für folgende Assoziationsuntersuchungen wenig geeignet. Trotzdem sollte untersucht werden, ob sie wie erwünscht in der **DDDA**-Anordnung

vorliegen oder ob sich durch interne Rotationen mögliche, stabilere Konformationen bilden. Hierzu sollte zuerst die Zuordnung der N–H-Signale von **68** mittels H/D-Austausch durch Zugabe von deuteriertem Wasser erfolgen. In Dimethylsulfoxid- d_6 konnte jedoch kein H/D-Austausch beobachtet werden, erst nach Zugabe von Trifluoressigsäure konnte ein geringer Austausch des cyclischen Amids beobachtet werden. Es ist davon auszugehen, dass Dimethylsulfoxid mittels Wasserstoffbrückenbindungen an die Harnstoffeinheit koordiniert und damit einen H/D-Austausch verhindert (s. Abb. 3.5.5, links).

In einem zweiten Versuch wurde **68** in Chloroform- d_1 und einigen Tropfen Methanol- d_4 gelöst. Hierbei war ein H/D-Austausch sofort zu erkennen. Zusätzlich tauschte das CH-acide Proton des Heterocyclus in 4-Position, wenn auch sehr viel langsamer, aus. Eine mögliche Ursache könnte in der sich bildenden, intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung liegen, durch welche sich die Elektronendichte im Heterocyclus verringert (s. Abb. 3.5.5, rechts).

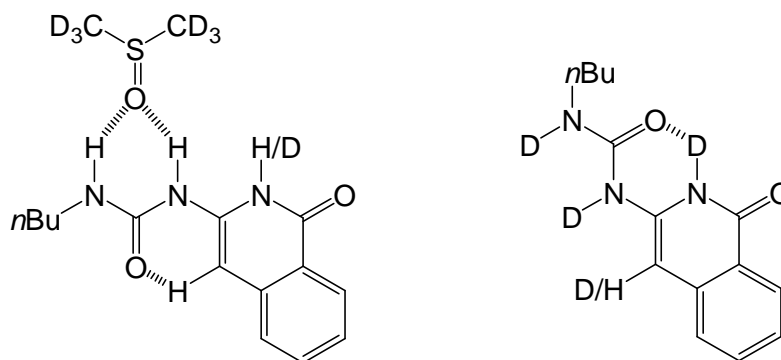


Abb. 3.5.5: Durch Dimethylsulfoxid- d_6 stabilisierte Form, in welcher kein H/D-Austausch zu beobachten war (links), und erfolgreicher H/D-Austausch in Chloroform- d_1 /Methanol- d_4 (rechts).

Um der Fragestellung der bevorzugten Konformation auf den Grund zu gehen, wurden in beiden Lösungsmitteln NOESY-Messungen durchgeführt. In Dimethylsulfoxid- d_6 konnten die NOE-Signale der gewünschten Form zugeordnet werden, da sich eines der Harnstoff-Protonen und das cyclische Amid-Proton nahe sind. Zusätzlich kommen sich eines der Harnstoff-Protonen und das CH-acide Proton des Heterocyclus nahe, was für die intramolekular-stabilisierte Form des Bausteins spricht (s. Abb. 3.5.6). Auch in dieser Konformation kann Dimethylsulfoxid- d_6 an den Harnstoff koordinieren. Des Weiteren konnte die *Z,Z*-Konformation der Harnstoffeinheit durch die Messung eines NOE-Signale bestätigt werden. In der *Z,E*-Konformation würde zwischen den beiden Harnstoffprotonen kein NOE-Signal entstehen.

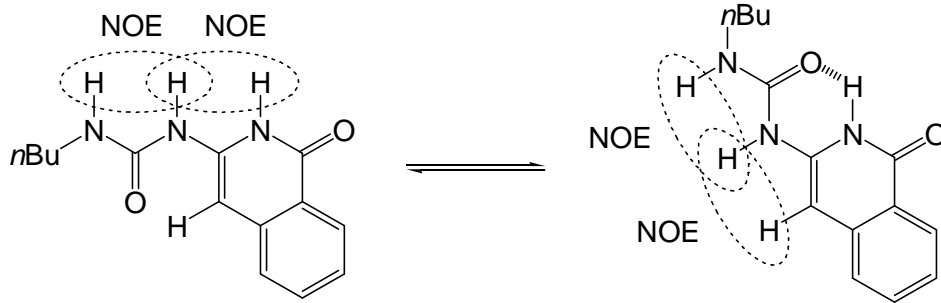


Abb. 3.5.6: Beobachtete NOE-Signale, einmal für die offene, gewünschte Form mit **DDDA**-Bindemotiv (links) und einmal für die durch intramolekulare, stabilisierende Wasserstoffbrückenbindung gebildete Form mit ungewünschtem Bindemotiv (rechts).

Bei den Untersuchungen in Chloroform- d_1 /Methanol- d_4 konnten andere NOE-Signale detektiert werden. Es konnte kein NOE-Signal beobachtet werden, welches für die gewünschte, offene Form des **DDDA**-Bausteins **68** spricht. Die durch die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisierte Form konnte durch das NOE-Signal zwischen dem CH-acidem Proton des Heterocycluses und dem einen Harnstoff-Proton bestätigt werden (s. Abb. 3.5.7). Das NOE-Signal zwischen den beiden Harnstoffprotonen konnte auch hier beobachtet werden. Folglich ist die *Z,Z*-Konformation nicht alleine durch die Koordination des Dimethylsulfoxids bedingt, wobei die offenkettige Form nur durch die Stabilisierung vorliegt. In Chloroform/Methanol ist das durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisierte Konformer bevorzugt.

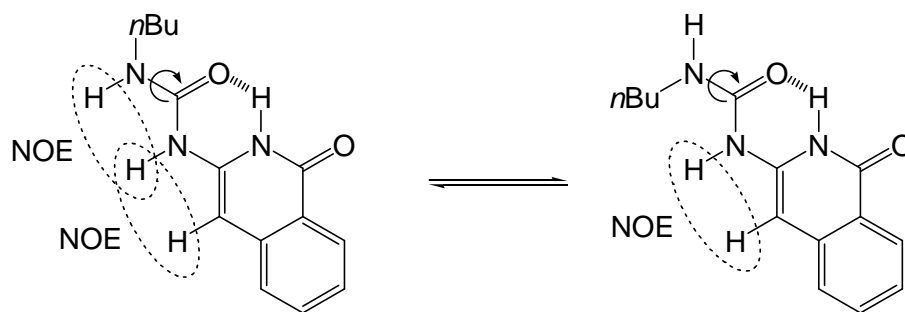


Abb. 3.5.7: Zwei denkbare Konformationen der Harnstoffeinheit des **DDDA**-Bausteins **68**. Links ist die *Z,Z*-Konformation gezeigt, rechts ist die *Z,E*-Konformation dargestellt.

3.6 AAAD-Baustein mit starrem Grundgerüst, löslichkeitsfördernden Substituenten und stabilisierender, intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung

Für die Synthese des **AAAD**-Bausteins **82** soll als Grundgerüst das 1,8-Naphthyridin **73** dienen (s. Abb. 3.6.1). Dieses liefert durch seine stabile, planare aromatische Form und durch die bereits vorhandenen Wasserstoffbrückenakzeptorstellen eine gute Ausgangslage.

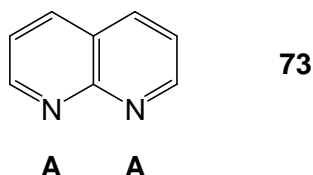


Abb. 3.6.1: 1,8-Naphthyridin **73** mit zwei Wasserstoffbrückenakzeptorstellen als Grundgerüst für einen **AAAD**-Baustein.

Für die fehlende Wasserstoffbrückenakzeptoreinheit an einer Seite des Naphthyridins soll ein weiterer Zyklus gebildet werden. Die Wasserstoffbrückendonoreinheit auf der anderen Seite soll durch eine Amidbildung erhalten werden. Damit wird eine **DAAAD**-Bindedomäne erhalten, welche zum Aufbau eines **DDDA•AAAD**-Komplexes genutzt werden kann. Anstelle eines **DDDA**-Bausteins wurde eine **DAAAD**-Bindedomäne synthetisiert. Dies erleichterte einerseits die Synthese, andererseits kann der komplementäre **AAAD**-Baustein beidseitig an den **DAAAD**-Baustein koordinieren, wodurch eine stärkere Assoziation zu erwarten ist. Da die Moleküle durch intramolekulare Wasserstoffbrücken und π - π -Stapel-Wechselwirkungen stabile Aggregate bilden können, was die Löslichkeit in vielen unpolaren, organischen Lösungsmitteln stark einschränkt, galt es, löslichkeitsfördernde Alkylketten einzuführen.

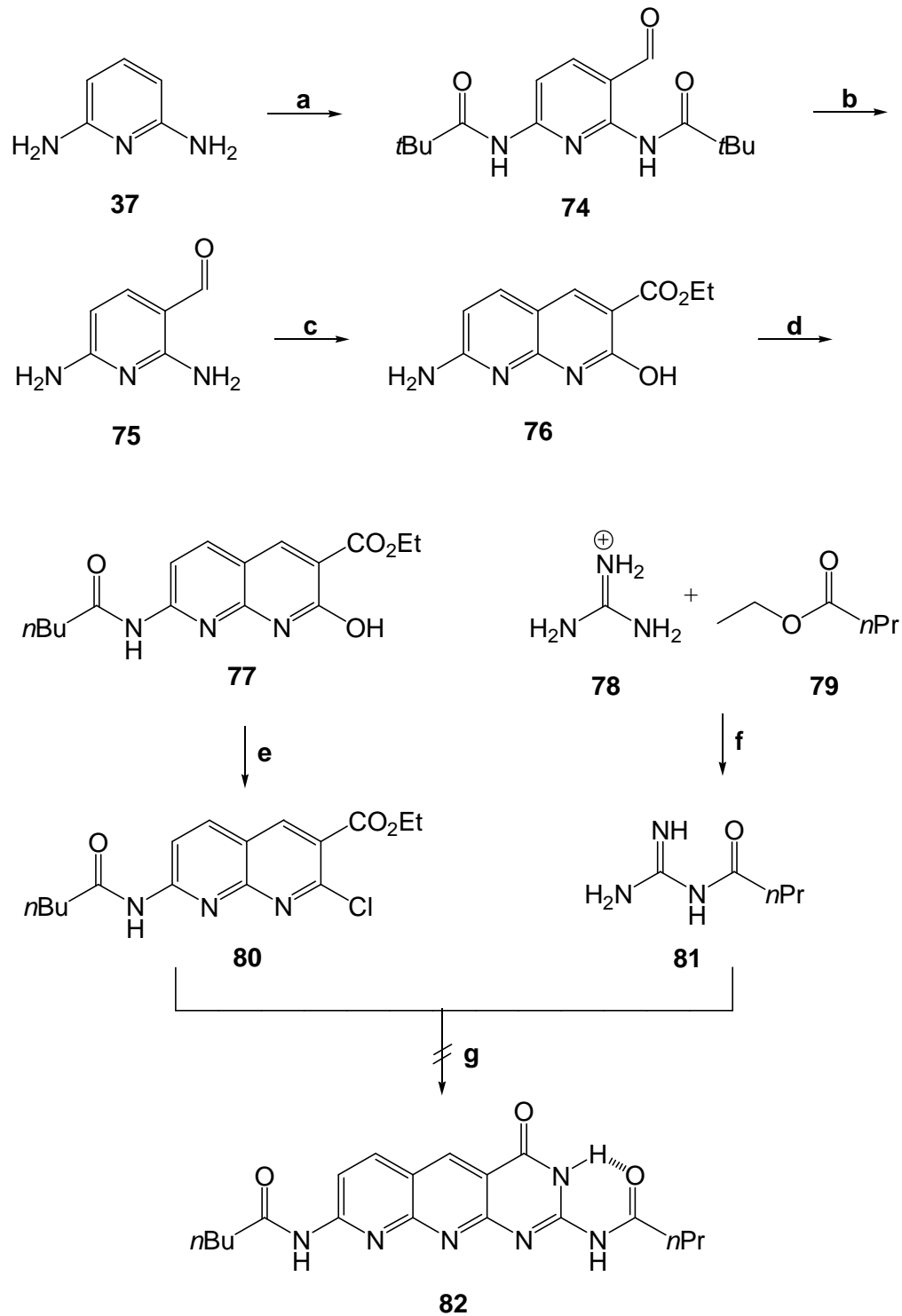


Abb. 3.6.2: Syntheseübersicht zur Darstellung des AAAD-Bausteins **82** mit starrem Grundgerüst, löslichkeitsfördernden Substituenten und stabilisierender, intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung, **a**: 1. 2,2-Dimethylpropionylchlorid (**12**), CH_2Cl_2 , 5 h bei 0 °C, 18 h bei Raumtemp., 2. $n\text{BuLi}$, THF, 15 h, 0 °C, 3. DMF, THF, 10 min, -78 °C, **b**: LiOH, MeOH, 1 h, Rückfluss, **c**: Malonsäurediethylester (**43**), Piperidin, EtOH, 24 h, Rückfluss, **d**: Pentansäureanhydrid (**84**), Pyridin, 24 h, Rückfluss, **e**: POCl_3 , 12 h, Rückfluss, **f**: Na, EtOH, 2 h, Raumtemp., **g**: NaH, THF, $t\text{BuOH}$, 4 h, 160 °C, Mikrowelle 300 W.

Für die Synthese des Naphthyridins **76** muss zu Beginn 2,6-Diaminopyridin (**37**) in 3-Position formyliert werden, wobei die Aminogruppen von **37** zuvor als Amide geschützt werden müssen. Hierzu wurde nach ZIMMERMAN 2,6-Diaminopyridin (**37**) mit Triethylamin in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 2,2-Dimethylpropionylchlorid (**12**) versetzt (s. Abb. 3.6.3).^[72] Nach Aufarbeitung und anschließendem Umkristallisieren wurde das geschützte Pyridin **83** mit 86 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

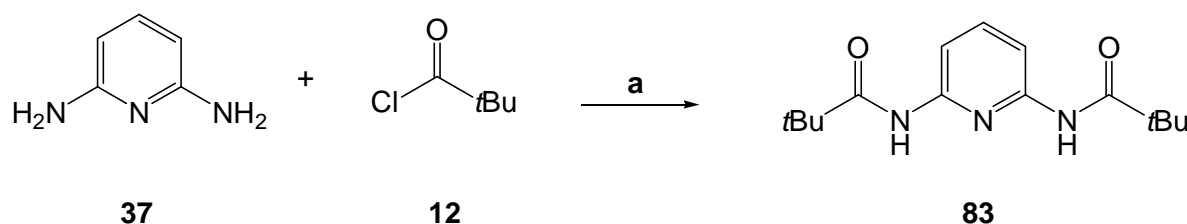


Abb. 3.6.3: Synthese von 2,6-Bis(2,2-dimethylpropionylamino)pyridin (**83**), **a**: CH₂Cl₂, 5 h bei 0 °C, 18 h bei Raumtemp., 86 %.

Die Formylierung des geschützten Pyridins **83** erfolgte ebenfalls nach ZIMMERMAN, indem es in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei 0 °C mit vier Äquivalenten *n*-Butyllithium versetzt wurde (s. Abb. 3.6.4).^[46] Nach 15 h Reaktionszeit bei 0 °C wurde die lithiierte Verbindung bei –78 °C mit wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid versetzt, und nach Aufarbeitung und Umkristallisieren wurde das formylierte Pyridin **74** als gelblicher Feststoff mit 49 % Ausbeute erhalten.

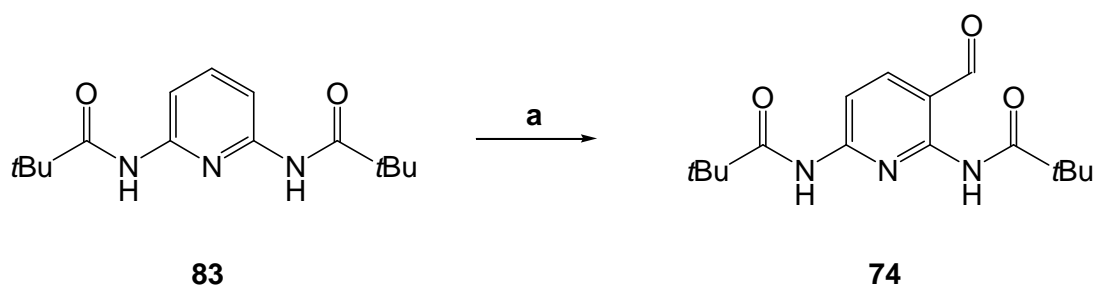


Abb. 3.6.4: Synthese von 2,6-Bis(2,2-dimethylpropionylamino)pyridin-3-carbaldehyd (**74**), **a**: 1. *n*BuLi, THF, 15 h, 0 °C, 2. DMF, THF, 10 min, –78 °C, 49 %.

Zur Entschützung der Aminogruppen wurde **74** in Methanol gelöst und mit Lithiumhydroxid versetzt (s. Abb. 3.6.5).^[46] Die Suspension wurde unter Rückfluss erhitzt und anschließend mit Salzsäure auf pH 6 angesäuert. Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren wurde der entschützte Pyridincarbaldehyd **75** als gelber Feststoff mit 70 % Ausbeute erhalten.

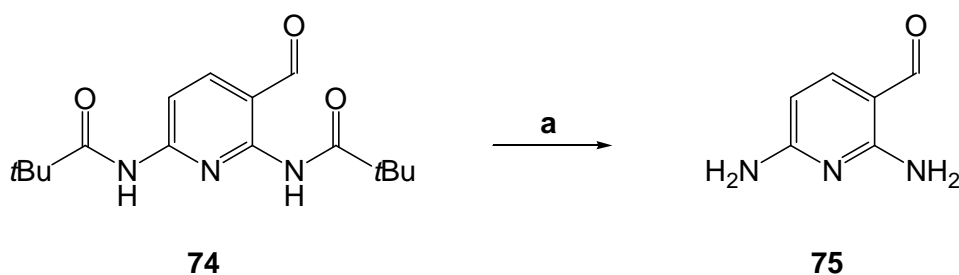


Abb. 3.6.5: Synthese von 2,6-Diaminopyridin-3-carbaldehyd (**75**), **a**: LiOH, MeOH, 1 h, Rückfluss, 70 %.

Aus dem Pyridincarbaldehyd **75** wurde erneut nach ZIMMERMAN das gewünschte Naphthyridinderivat **76** synthetisiert.^[72] Hierzu wurde **75** in wasserfreiem Ethanol und Piperidin gelöst und mit Malonsäurediethylester (**43**) versetzt (s. Abb. 3.6.6). Nach 24 h Erhitzen unter Rückfluss wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und gewaschen. Das gewünschte Produkt **76** konnte als gelbes Pulver mit 87 % Prozent Ausbeute erhalten werden.

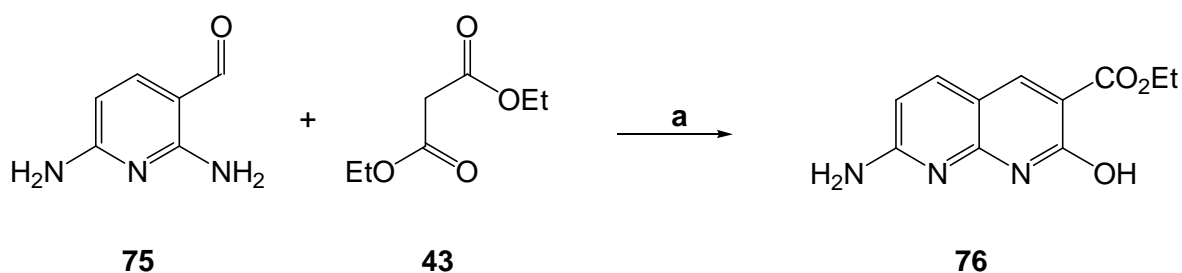


Abb. 3.6.6: Synthese von 7-Amino-3-(ethoxycarbonyl)-2-hydroxy-1,8-naphthyridin (**76**), **a**: Piperidin, EtOH, 24 h, Rückfluss, 87 %.

Im nächsten Schritt galt es, die freie Aminogruppe des Naphthyridinderivates **76** zur Amidfunktion umzusetzen. Einerseits kann sie somit in weiteren Reaktionsschritten nicht mehr reagieren und ungewünschte Nebenprodukte liefern, andererseits ist die N–H-Bindung in Amidform für die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen besser geeignet als das freie Amin. Zur Funktionalisierung wurde Pentansäureanhydrid (**84**) verwendet, so dass die tendenziell längere Alkylkette die Löslichkeit des Moleküls erhöht (s. Abb. 3.6.7). Ebenfalls nach ZIMMERMAN wurde **76** in wasserfreiem Pyridin mit **84** für 24 h unter Rückfluss erhitzt.^[46] Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren wurde das Naphthyridinderivat **77** mit 84 % Ausbeute als hellgelber Feststoff erhalten.

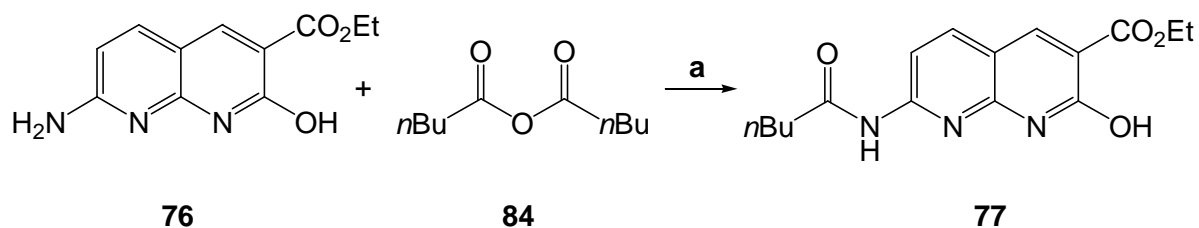


Abb. 3.6.7: Synthese von 3-(Ethoxycarbonyl)-2-hydroxy-7-(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (**77**), **a:** Pyridin, 24 h, Rückfluss, 84 %.

Um den im letzten Reaktionsschritt geplanten Ringschluss zu ermöglichen, musste das 2-Hydroxynaphthyridinderivat **77** in das 2-Chlornaphthyridinderivat **80** überführt werden. (s. Abb. 3.6.8). Hierzu wurde **77** mit Phosphorylchlorid, welches sowohl als Reagenz als auch als Lösungsmittel diente, analog nach ZIMMERMAN für 12 h unter Rückfluss erhitzt.^[46, 72] Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren wurde das gewünschte Produkt **80** als orange-brauner Feststoff mit 62 % Ausbeute erhalten.

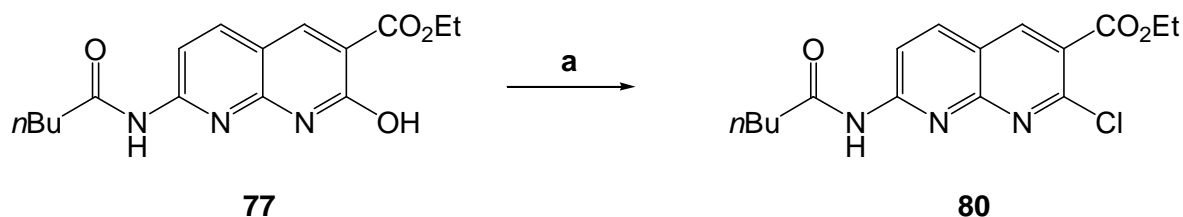


Abb. 3.6.8: Synthese von 2-Chlor-3-(ethoxycarbonyl)-7-(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (**80**), **a:** POCl_3 , 12 h, Rückfluss, 62 %.

Um die Löslichkeit des **AAAD**-Bausteins **82** zu erhöhen, wurde in Anlehnung an GREENHALGH aus Guanidinhydrochlorid (**78**) und Buttersäureethylester (**79**) in Anwesenheit von Natrium in Ethanol das Guanidin **81** hergestellt (s. Abb. 3.6.9).^[73] Nach Aufarbeitung konnte auf diese Weise das gewünschte Produkt **81** mit 14 % Ausbeute erhalten werden.

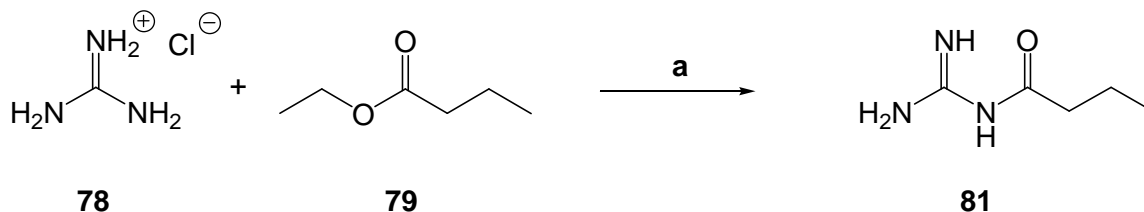


Abb. 3.6.9: Synthese von 1-Butanoylguanidin (**81**), **a:** Na, EtOH, 2 h, Raumtemp., 14 %.

Im finalen Reaktionsschritt sollte das zuvor hergestellte Chlornaphthyridin **80** und das synthetisierte Butanoylguanidin **81** die gewünschte Bindedomäne **82** mit **DAAAD**-Bindungsmotiv ergeben (s. Abb. 3.6.10). Hierbei wurde in Anlehnung an ZIMMERMAN Natriumhydrid in wasserfreiem Tetrahydrofuran und wasserfreiem *tert*-Butanol gelöst und für

10 min unter Rückfluss erhitzt.^[46] Anschließend wurde **81** hinzugegeben und weitere 20 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von **80** wurde die Suspension 4 h bei 160 °C und 300 W in der Mikrowelle erhitzt. Das erwünschte Produkt konnte auf diese Weise jedoch nicht erhalten werden.

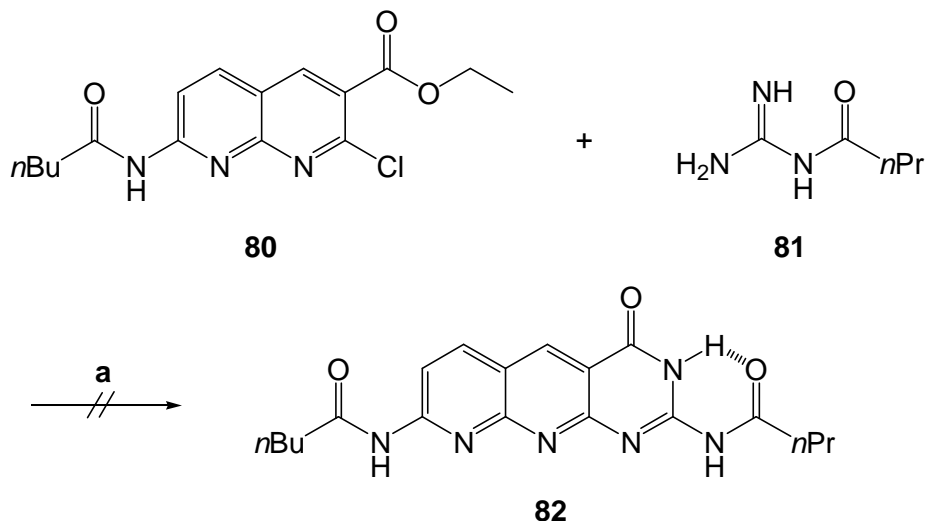


Abb. 3.6.10: Geplante Synthese des Zielmoleküls **82** mit **DAAAD**-Bindemotiv, **a**: NaH, THF, *t*BuOH, 4 h, 160 °C, Mikrowelle 300 W.

Bei der Untersuchung des erhaltenen Produkts konnte mittels MALDI-Spektrometrie ermittelt werden, dass das Amid **85** anstelle des gewünschten **DAAAD**-Bausteins **82** erhalten wurde. Die Bildung des Heterozyklus konnte unter diesen Reaktionsbedingungen nicht beobachtet werden. Auch mit längeren Reaktionszeiten konnte das gewünschte Produkt nicht synthetisiert werden (s. Abb. 3.6.11).

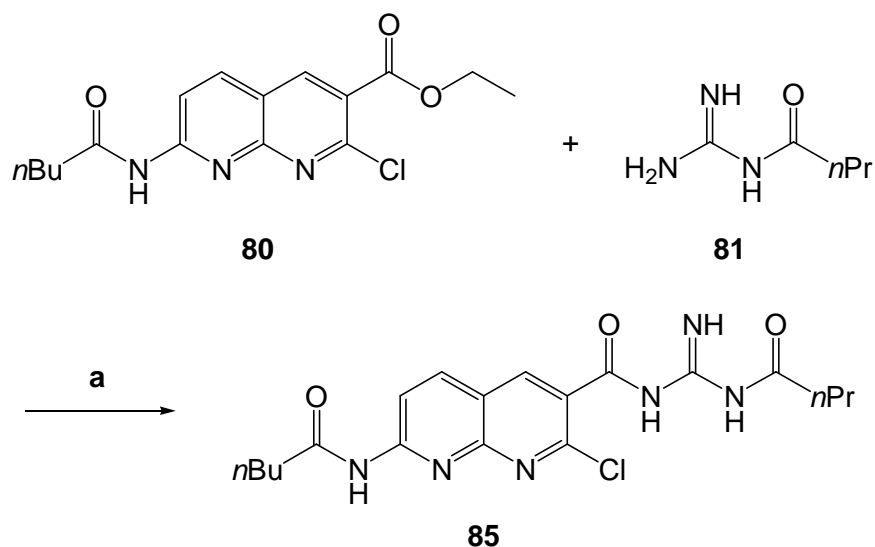


Abb. 3.6.11: Laut MALDI-MS erhaltenes Produkt **85**, welches anstelle des gewünschten **DAAAD**-Bausteins **82** erhalten wurde.

Auch nach mehreren Versuchen bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden, sodass die Bemühungen zur Darstellung des **DAAAD**-Bausteins **82** aufgegeben werden mussten.

3.7 Symmetrische Sulfurane als AAAA-Bausteine

Grundlage für die geplante Synthese der **AAAA**-Bausteine war das von AKIBA synthetisierte Sulfuran **86**.^[40] Sulfurane sind hypervalente Schwefelverbindungen, die durch Oxidation der entsprechenden Thioharnstoffe erhalten werden (s. Abb. 3.7.1).

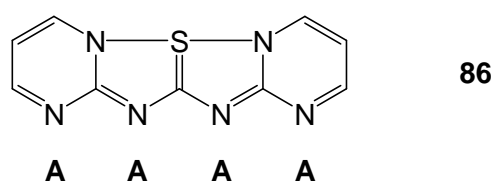


Abb. 3.7.1: Sulfuran-Baustein als Grundgerüst für **AAAA**-Bindedomänen.

Um die Löslichkeit des Sulfurans in Lösungsmitteln wie Chloroform oder Dichlormethan gewährleisten zu können, muss das Molekül mit löslichkeitsfördernden Substituenten versehen werden. LÜNING gelang die Synthese des löslichen Sulfurans **87** mit **AAAA**-Bindedomäne (s. Abb. 3.7.2, links), welches jedoch möglicherweise durch die Anwesenheit der sterisch anspruchsvollen Methylgruppen in direkte Nachbarschaft zur Bindedomäne nicht die gewünscht großen Assoziationskonstanten lieferte.^[39] Diese Methylgruppen gilt es bei der Synthese eines Sulfurans mit **AAAA**-Bindedomäne zu vermeiden (s. Abb. 3.7.2, rechts).

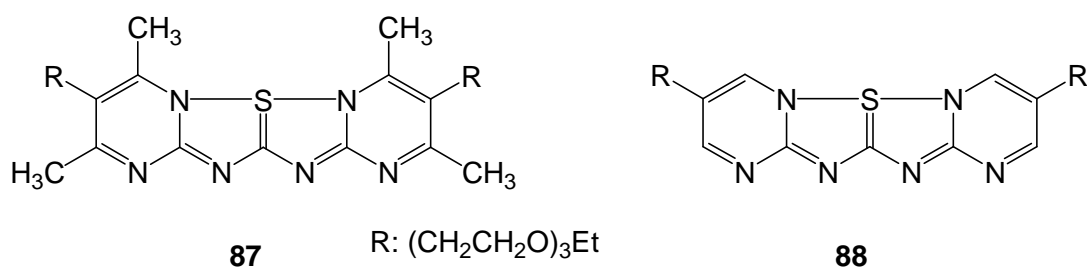


Abb. 3.7.2: Von LÜNING veröffentlichtes Sulfuran mit **AAAA**-Bindedomäne (**87**)^[39] und wünschenswerter Aufbau eines Sulfurans mit **AAAA**-Bindedomäne (**88**) ohne sterisch störende Substituenten und mit löslichkeitsfördernden Resten R.

Als Ausgangsverbindung wurde 2-Amino-5-brompyrimidin (**94**) verwendet. Dieses wurde mittels einer Kreuzkupplungsreaktion mit den löslichkeitsfördernden Substituenten **92** und **93**

umgesetzt. Anschließende Reaktion mit Thiophosgen **101** lieferte die Thioharnstoffe **97** und **98**, welche im letzten Reaktionsschritt zu den Sulfuranen **99** und **100** oxidiert werden sollten.

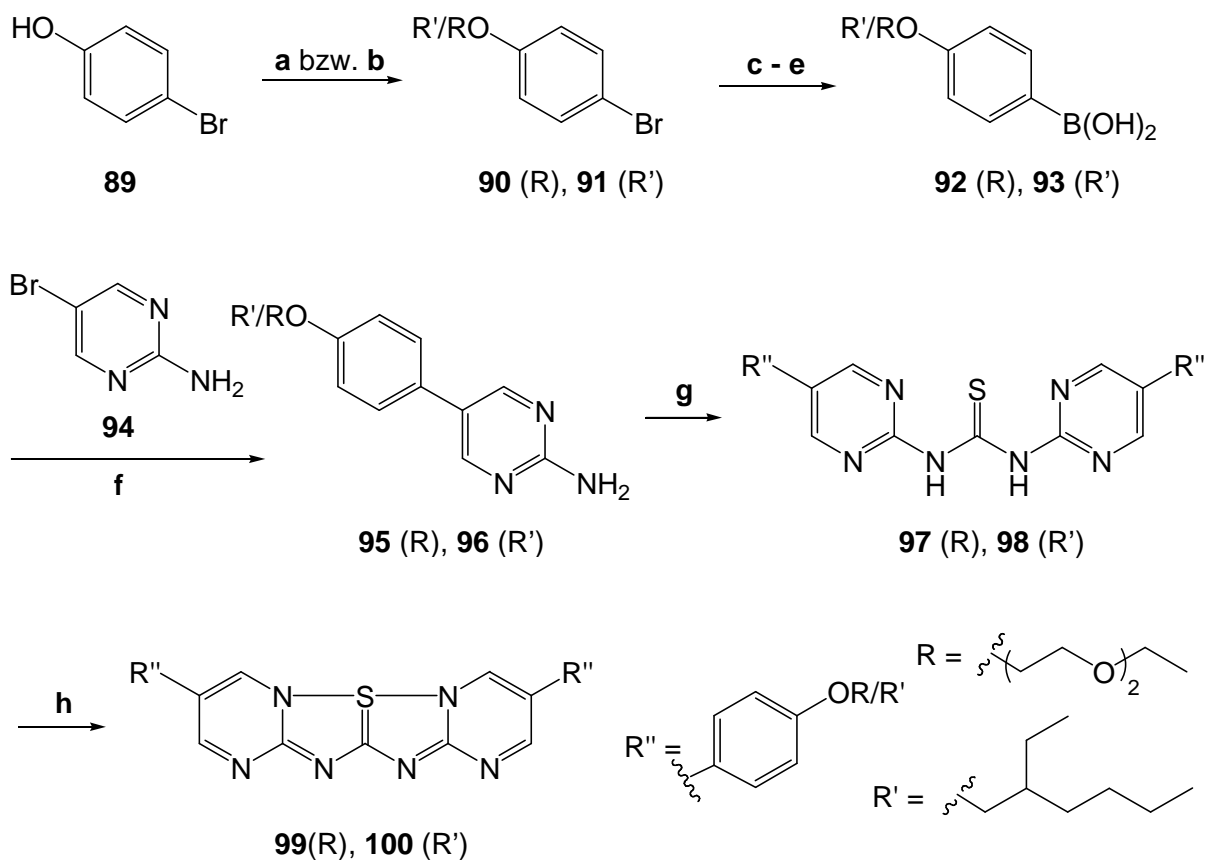


Abb. 3.7.3: Syntheseübersicht zur Darstellung der zwei **AAAA**-Bausteine **99** und **100** mit löslichkeitsfördernden Substituenten, **a:** 4-Methylbenzolsulfonsäure-(3,6-dioxaocetyl)ester (**32**), K_2CO_3 , DMF, 16 h, 60 °C, **b:** 2-Ethylhexanol (**21**), PPh_3 , DIAD, THF, 20 h, Raumtemp., **c:** $n\text{BuLi}$, THF, 1 h, -78 °C, **d:** B(OMe)_3 , THF, 2 h, -78 °C \rightarrow 20 °C, **e:** H_2O , THF, 20 °C, **f:** Ba(OH)_2 , $\text{Pd(PPh}_3\text{)}_4$, DME/ H_2O (4:1), 45 h, Rückfluss, **g:** Thiophosgen (**101**), NaHCO_3 , CH_3CN , 18 h, Rückfluss, **h:** 1. SO_2Cl_2 , CH_2Cl_2 , 24 h, Raumtemp, 2. NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 24 h, Raumtemp.

3.7.1 Symmetrisches Sulfuran mit löslichkeitsfördernden Polyetherketten als AAAA-Baustein

Die Synthese von 1-Brom-4-(1,4,7-trioxanonyl)benzol (**90**) erfolgte durch eine Williamson-Ethersynthese in Anlehnung an FAHRENKRUG.^[74] 4-Bromphenol (**89**) und das Tosylat **32** reagierten in *N,N*-Dimethylformamid für 16 h bei 60 °C (s. Abb. 3.7.4). Anschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes lieferte das Produkt **90** als hellgelbe, klare Flüssigkeit mit 69 % Ausbeute.

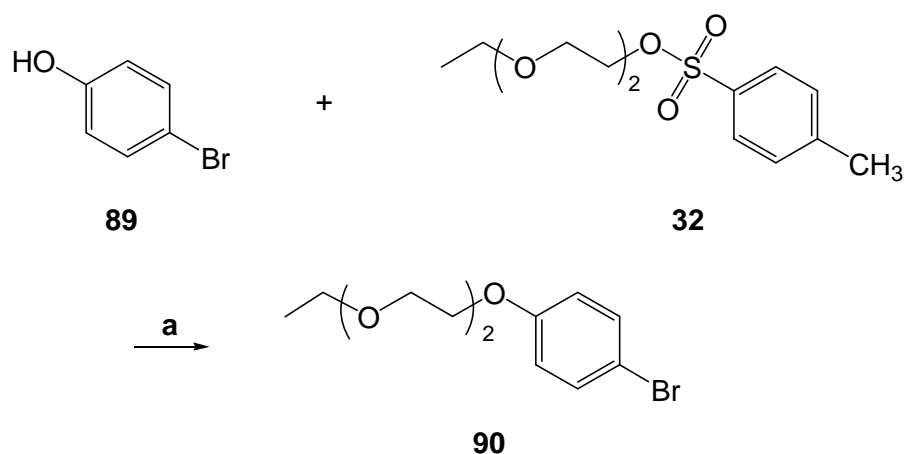


Abb. 3.7.4: Synthese von 1-Brom-4-(1,4,7-trioxanonyl)benzol (**90**), **a**: K_2CO_3 , DMF, 16 h, 60 °C, 69 %.

Das erhaltene Arylbromid **90** wurde unter milden Reaktionsbedingungen in Anlehnung an LÜNING in die Boronsäure **92** überführt (s. Abb. 3.7.5).^[75] Hierbei wurde **90** bei -78 °C mit *n*-Butyllithium versetzt, wobei durch einen Halogen-Lithium-Austausch die entsprechende Aryllithiumverbindung **90a** entstand. Durch Zugabe von Trimethylborat wurde **90a** als Arylboronsäuredimethylester **90b** abgefangen, welcher nach wässriger Aufarbeitung die Boronsäure **92** lieferte. Das Rohprodukt wurde als gelbes Öl erhalten. Eine Aufarbeitung war aufgrund der Instabilität der Boronsäure nicht möglich, die Charakterisierung des Produkts **92** erfolgte mittels Massenspektrometrie. Beim Versuch der Säulenchromatographie brach die C–B-Bindung, das entsprechende 1,4,7-Trioxanonylbenzol wurde erhalten. Die gelungene Synthese der Boronsäure **92** konnte jedoch durch erfolgreiche Umsetzung im nachfolgenden Reaktionsschritt bewiesen werden.

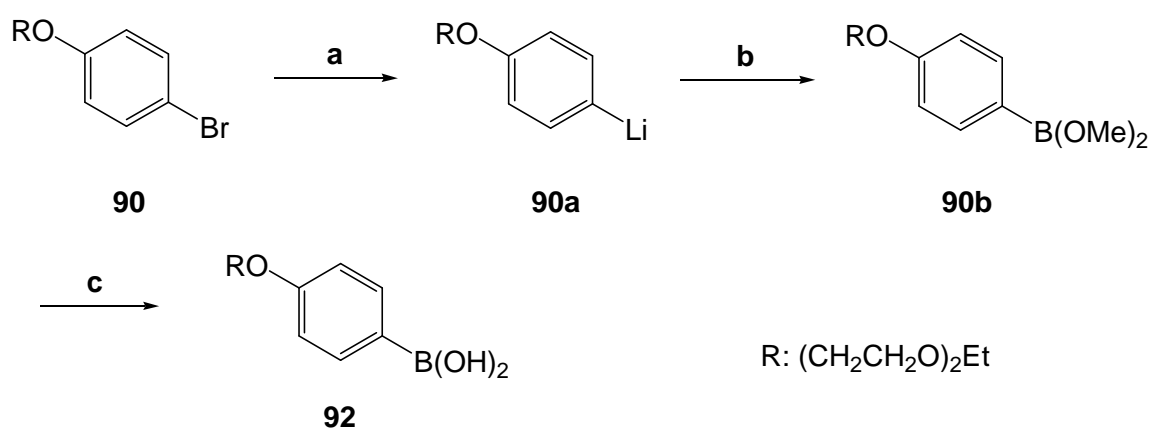


Abb. 3.7.5: Synthese von 4-(1,4,7-Trioxanonyl)phenylboronsäure (**92**), **a**: *n*BuLi, THF, 1 h, -78 °C , **b**: $\text{B}(\text{OMe})_3$, THF, 2 h, $-78\text{ °C} \rightarrow 20\text{ °C}$, **c**: H_2O , THF, 20 °C .

Nach erfolgreicher Synthese des löslichkeitsfördernden Substituenten **92** wurde dieser mittels SUZUKI-Kupplung mit dem Pyrimidin **94** verknüpft. In Anlehnung an FAHRENKRUG wurde die substituierte Boronsäure **92** und der Halogenaromat **94** in einem Katalysator-Ligand-Basen-System, bestehend aus einem Palladium(0)-Komplex, Triphenylphosphin und Bariumhydroxid, verknüpft (s. Abb. 3.7.6).^[74] Als Lösungsmittel diente ein Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan und Wasser (4:1), um sowohl die organischen als auch die anorganischen Reagenzien in eine homogene Lösung zu bringen. Nach 45 h Reaktionszeit unter Rückfluss wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und das Produkt **95** mit 77 % Ausbeute als silber-glänzender Feststoff erhalten.

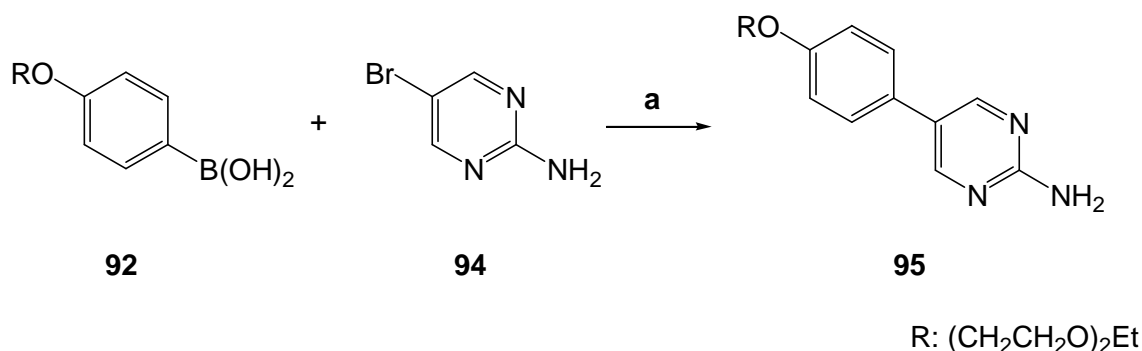


Abb. 3.7.6: Synthese von 2-Amino-5-[4-(1,4,7-trioxanonyl)phenyl]pyrimidin (**95**), **a:** Ba(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, DME/H₂O (4:1), 45 h, Rückfluss, 77 %.

Aus dem synthetisierten Pyrimidin **95** wurde in Anlehnung an AKIBA der Thioharnstoff **97** synthetisiert.^[40] Hierzu wurden zwei Äquivalente des Pyrimidins **95** mit einem Äquivalent Thiophosgen (**101**) und Natriumhydrogencarbonat in Acetonitril für 18 h unter Rückfluss erhitzt (s. Abb. 3.7.7). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und der Thioharnstoff **97** konnte lediglich mit 12 % Ausbeute als gelbliches Harz isoliert werden.

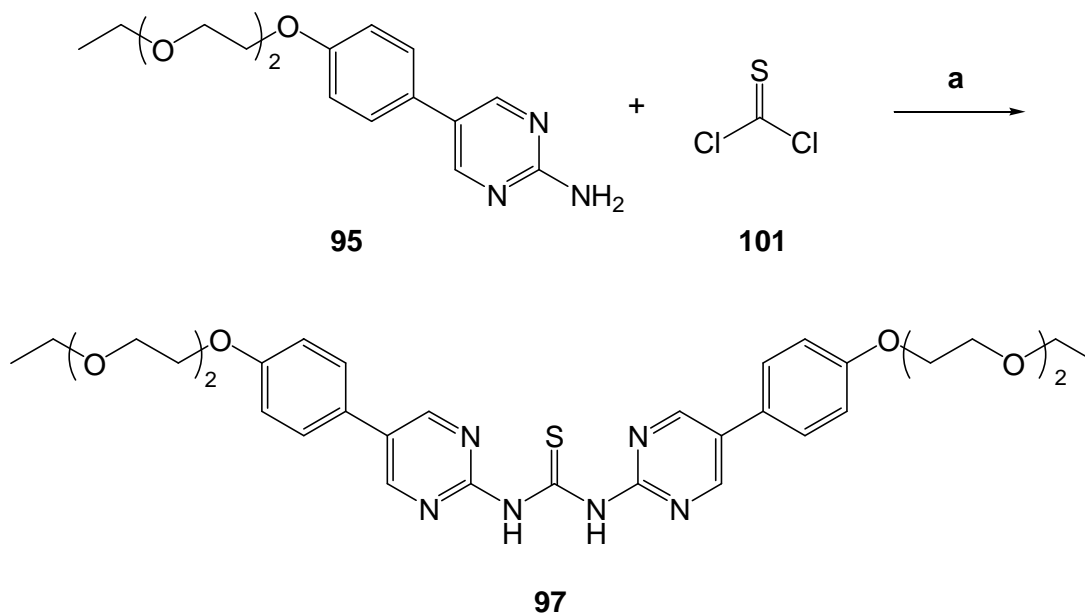


Abb. 3.7.7: Synthese von *N,N'*-Bis[5-[4-(1,4,7-trioxanonyl)phenyl]pyrimidin-2-yl]thioharnstoff (**97**), **a**: NaHCO₃, CH₃CN, 18 h, Rückfluss, 12 %.

Im letzten Reaktionsschritt galt es, aus dem erhaltenen Thioharnstoff **97** die finale Binde-domäne **99** mit **AAAA**-Bindemotiv zu synthetisieren. Hierzu wurde in Anlehnung an AKIBA **97** in Dichlormethan mit Sulfurylchlorid versetzt (s. Abb. 3.7.8).^[40] Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung konnte das gewünschte Produkt **99** jedoch nicht isoliert werden, nach zweimaliger Chromatographie war die Substanzmenge für weitere Reinigungsversuche zu gering. In einem MALDI-TOF Massenspektrum des Rohproduktes konnte die erfolgreiche Synthese jedoch gezeigt werden. Aufgrund der sehr aufwändigen Synthese und der geringen Ausbeuten gerade in den letzten beiden Reaktionsschritten wurde ein alternativer **AAAA**-Baustein mit anderen löslichkeitsfördernden Substituenten synthetisiert (siehe Kapitel 3.7.2).

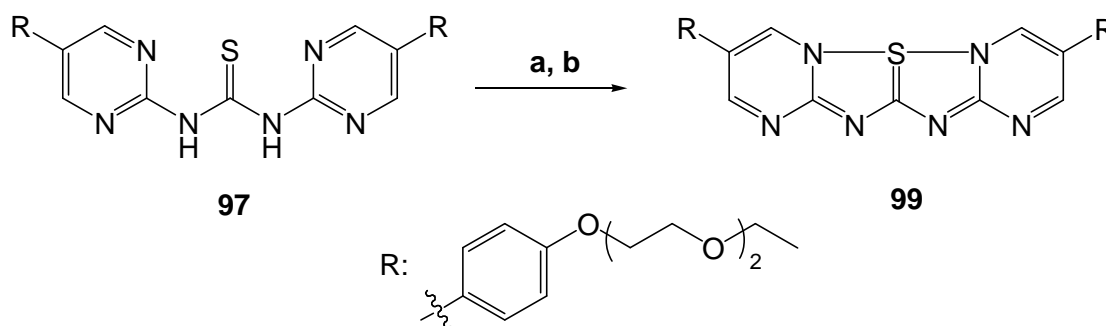


Abb. 3.7.8: Synthese von 3,9-Bis[4-(1,4,7-trioxanonyl)phenyl]-6λ⁴-pyrimido-[1'',2'':2',3']-[1,2,4]thiadiazolo-[1',5':1,5]-[1,2,4]thiadiazolo-[2,3:1,2]pyrimidin (**99**), **a**: SO₂Cl₂, CH₂Cl₂, 24 h, Raumtemp., **b**: NaHCO₃, CH₂Cl₂, 24 h, Raumtemp., 45 %.

3.7.2 Symmetrisches Sulfuran mit löslichkeitsfördernden 2-Ethylhexylsubstituenten als AAAA-Baustein

Da eine Isolierung des Sulfurans **99** nicht möglich war, wurde in Anlehnung an die obigen Synthesen ein alternativer Thioharnstoff zur Synthese eines **AAAA**-Bausteins synthetisiert. Hierzu wurde erneut ausgehend vom 4-Bromphenol (**89**) gestartet, welches durch eine MITSUNOBU-Reaktion in Anlehnung an LÜNING mit dem löslichkeitsfördernden 2-Ethylhexanol (**21**) verknüpft wurde (s. Abb. 3.7.9).^[76] Bei der Reaktion reagiert zuerst das Triphenylphosphin mit dem Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) und bildet ein Betain als Zwischenprodukt, welches die Hydroxylgruppe des 4-Bromphenols (**89**) deprotoniert. Anschließend greift der Alkohol **21** dieses Zwischenprodukt an und bildet auf diese Weise ein Alkohol-Triphenylphosphonium-Ion, welches nun von dem bereits deprotonierten Bromphenol **89** angegriffen wird. Unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid, dessen Stabilität zusätzlich die Triebkraft der Reaktion ist, wird das gewünschte Produkt **91** erhalten. In diesem Fall wurde 4-Bromphenol (**89**), 2-Ethylhexanol (**21**) und Triphenylphosphin in wasserfreiem Tetrahydrofuran vorgelegt und bei 0 °C mit DIAD versetzt. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur, Aufarbeitung und Säulenchromatographie konnte das Produkte **91** mit 78 % Ausbeute als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

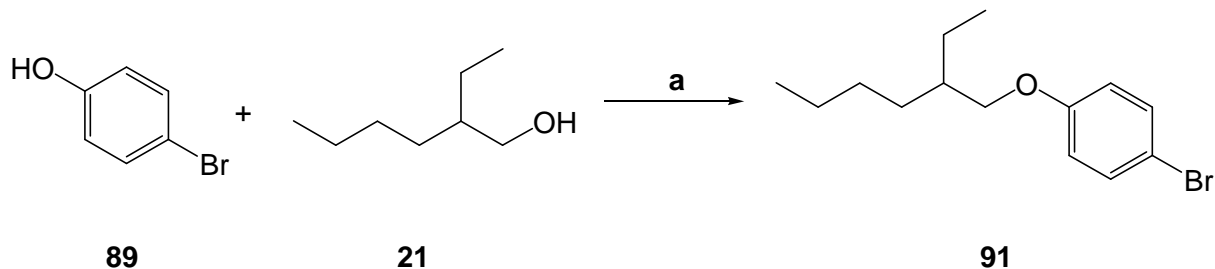


Abb. 3.7.9: Synthese von 1-Brom-4-[(2-ethylhexyl)oxy]benzol (**91**), **a:** PPh₃, DIAD, THF, 20 h, Raumtemp., 78 %.

Wie in Kapitel 3.7.1 beschrieben, wurde aus dem erhaltenen 1-Brom-4-[(2-ethylhexyl)oxy]benzol (**91**) in Anlehnung an LÜNING die entsprechende Boronsäure synthetisiert (s. Abb. 3.7.10).^[75] Eine Aufarbeitung des Rohproduktes war aufgrund der Instabilität der Boronsäure erneut nicht möglich. Die gelungene Synthese der Boronsäure **93** konnte jedoch durch erfolgreiche Umsetzung im nachfolgenden Reaktionsschritt bewiesen werden.

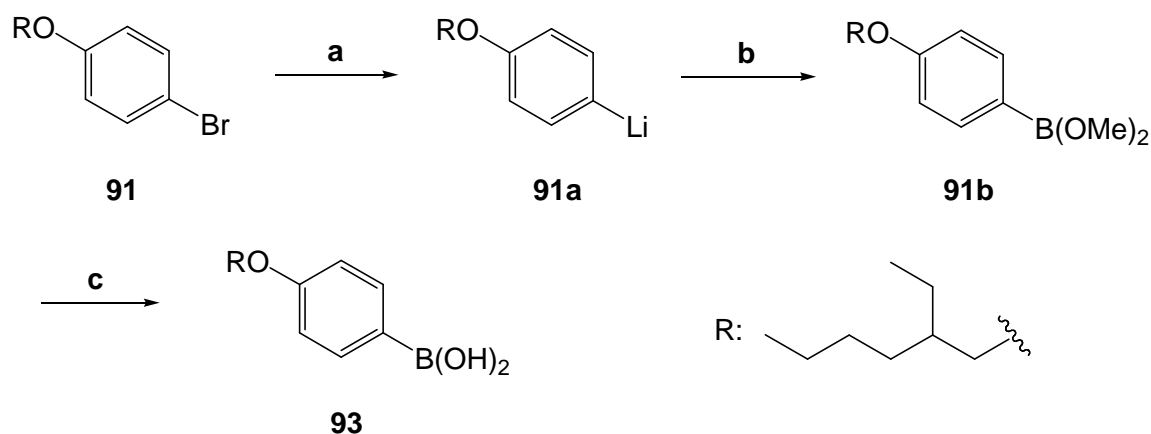


Abb. 3.7.10: Synthese von 4-(2-Ethylhexyloxy)phenylboronsäure (**93**), **a:** $n\text{BuLi}$, THF, 1 h, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, **b:** $\text{B}(\text{OMe})_3$, THF, 2 h, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$, **c:** H_2O , THF, $20\text{ }^\circ\text{C}$.

Nach der Synthese der Boronsäure **93** wurde diese mittels SUZUKI-Kupplung mit 2-Amino-5-brompyrimidin **94** verknüpft. In Anlehnung an FAHRENKRUG wurde wie bei der vorherigen Kupplung in Kapitel 3.7.1 die substituierte Boronsäure **93** und der Halogenaromat **94** in einem Katalysator-Ligand-Basen-System, bestehend aus einem Palladium(0)-Komplex, Triphenylphosphin und Bariumhydroxid, verknüpft (s. Abb. 3.7.11).^[74] Nach 4 d Reaktionszeit in 1,2-Dimethoxyethan und Wasser (4:1) bei $70\text{ }^\circ\text{C}$ wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und das Produkt **96** mit 78 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

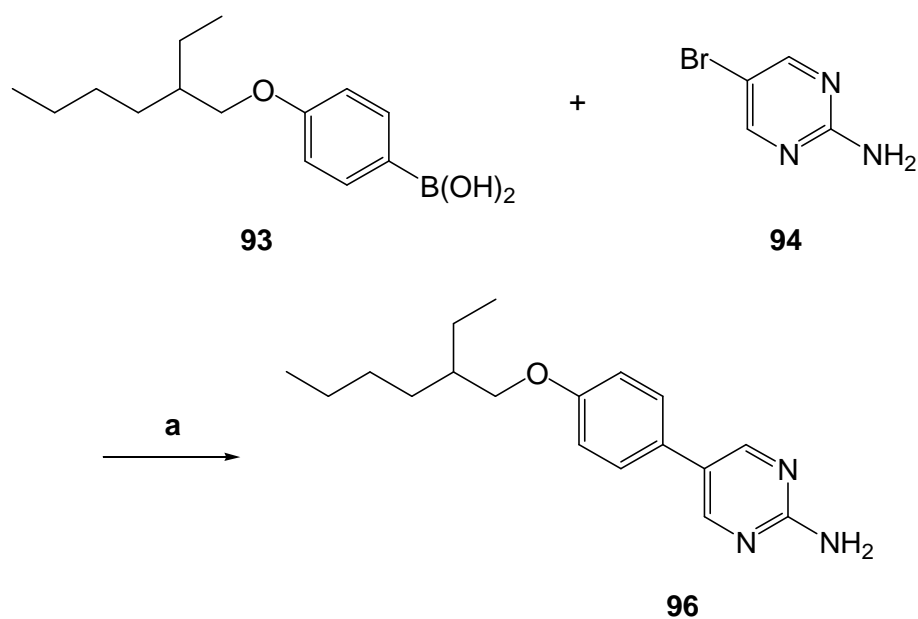


Abb. 3.7.11: Synthese von 2-Amino-5-[4-(2-ethylhexyloxy)phenyl]pyrimidin (**96**), **a:** $\text{Ba}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME/ H_2O (4:1), 45 h, Rückfluss, 78 %.

Um aus dem synthetisierten Pyrimidin **96** den gewünschten Thioharnstoff **98** zu erhalten, wurden zwei Äquivalente **96** in Anlehnung an AKIBA mit einem Äquivalent Thiophosgen (**101**) versetzt und mit Natriumhydrogencarbonat für 24 h in wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Rückfluss erhitzt (s. Abb. 3.7.12).^[40] Hierbei greift das freie Elektronenpaar der Aminogruppe von **96** das Thiophosgen (**101**) nukleophil an, der entstehende Chlorwasserstoff wird vom vorhandenen Natriumhydrogencarbonat abgefangen. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und der Thioharnstoff **98** mit 35 % Ausbeute erhalten.

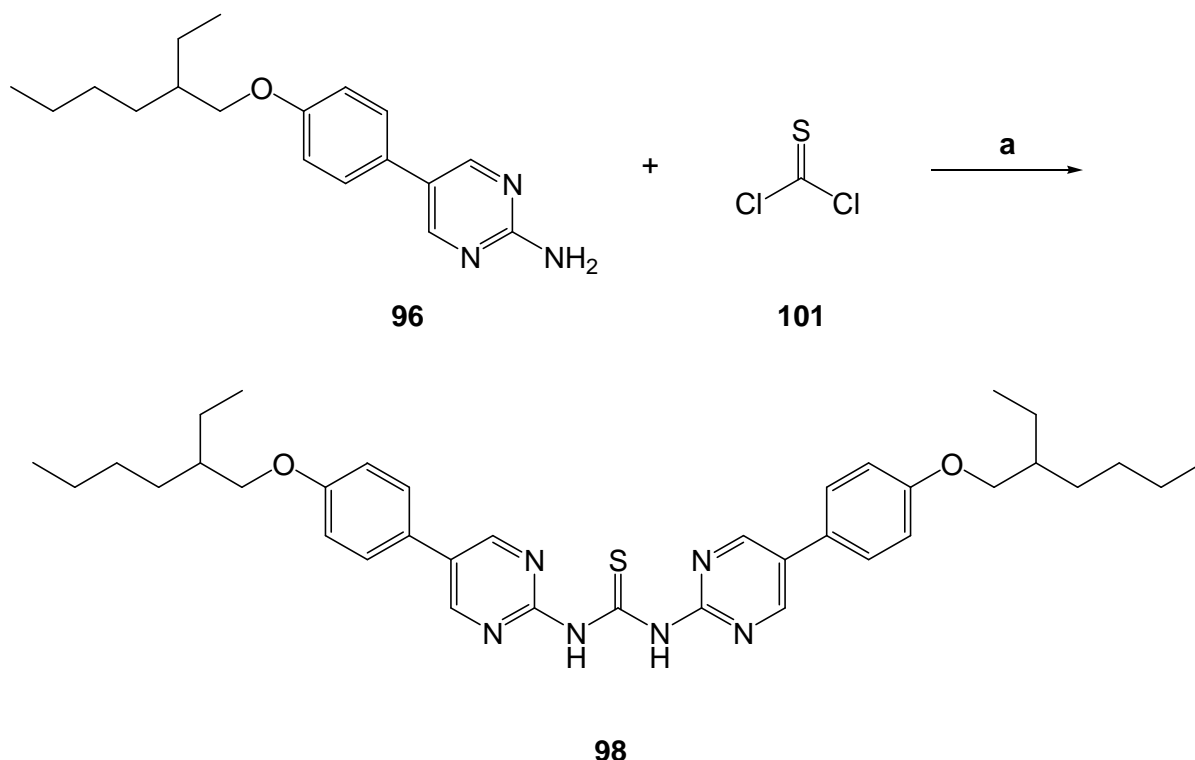


Abb. 3.7.12: Synthese von *N,N'*-Bis(5-[[4-[(2-ethylhexyl)oxy]phenyl]pyrimidin-2-yl]thioharnstoff (**98**), **a**: NaHCO₃, THF, 24 h, Rückfluss, 35 %.

Bei der Charakterisierung mittels ESI-Massenspektrometrie wurde bereits zu diesem Zeitpunkt das Zielmolekül **100** detektiert. Dies lässt vermuten, dass der Thioharnstoff **98** während der ESI-MS-Messung, beispielsweise durch Protonen des Lösungsmittels, nach dem folgenden postulierten Mechanismus, in welchem ein Hydrid das Molekül verlässt, zum Zielbaustein **100** reagiert hat (s. Abb. 3.7.13).

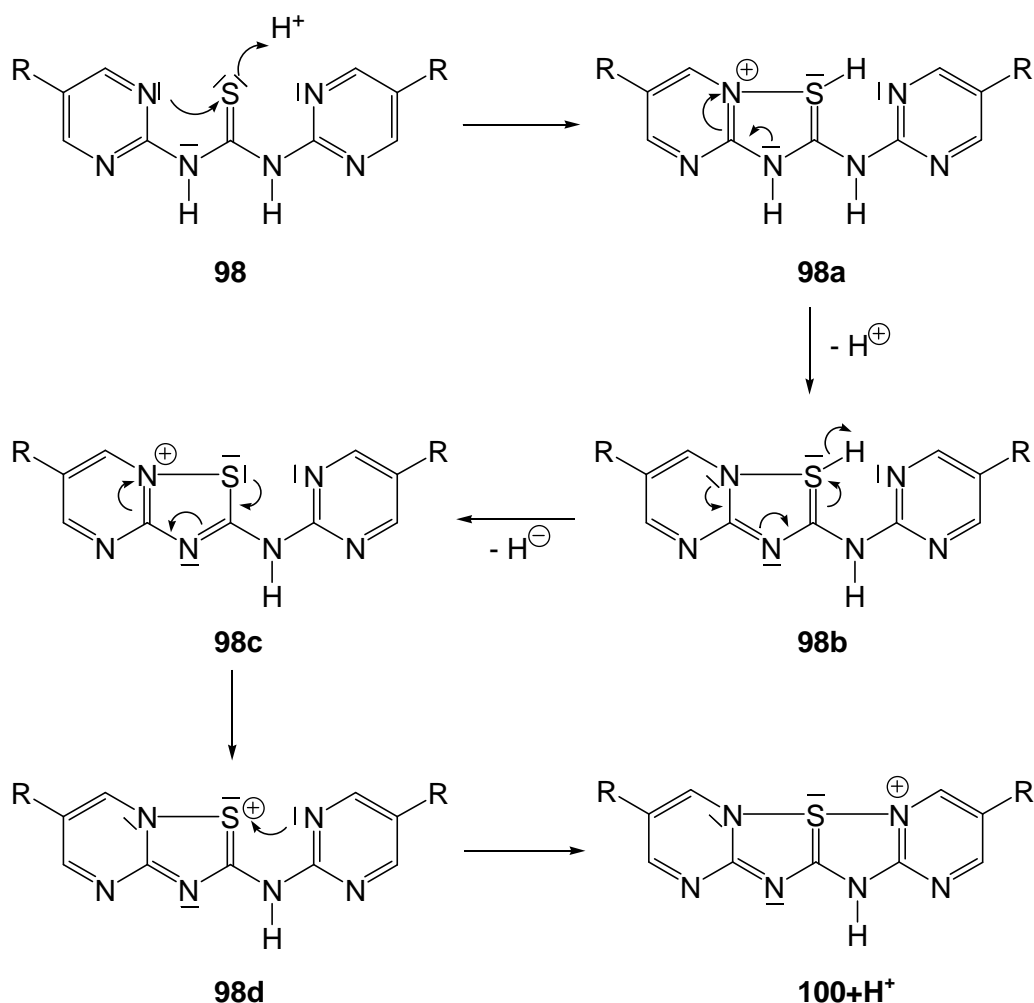


Abb. 3.7.13: Denkbare Mechanismus, wie aus dem Thioharnstoff **98** bei der ESI-MS-Messung das protonierte Thiadiazolopyrimidin **100** entstehen kann.

Im letzten Reaktionsschritt wurde der synthetisierte Thioharnstoff **98**, vermutlich analog nach dem in Abbildung 3.7.13 postuliertem Mechanismus, in Anlehnung an AKIBA zum Sulfuran **100** umgesetzt (s. Abb. 3.7.14).^[40] Als Unterschied stellt jedoch nicht das Proton, sondern das eingesetzte Sulfurylchlorid die elektrophile Spezies dar, welche nukleophil vom Schwefelatom des Thioharnstoffs angegriffen wird. Das frei werdende Schwefeldioxid und Chlorwasserstoff werden durch das vorhandene Natriumhydrogencarbonat abgefangen. Nach Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **100** mit 45 % Ausbeute erhalten werden. Im MALDI-TOF Spektrum ist neben dem gewünschten Molekülpeak ein zusätzlicher Peak zu erkennen. Da sich die Massen um genau 34/36 unterscheiden, ist von einer Chlorierung des Produktes im Verlauf der Oxidation des Schwefels auszugehen. Diese Substitution könnte beispielsweise am Phenylring stattgefunden haben. Trotz mehrmaliger Chromatographie konnte dieses Nebenprodukt nicht abgetrennt werden.

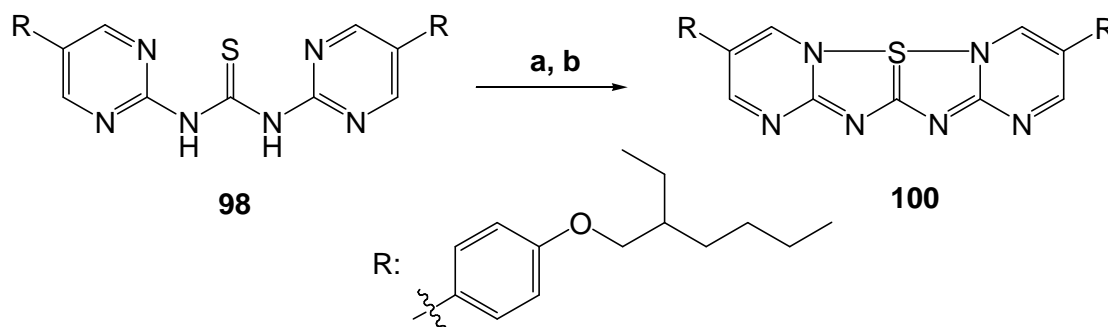


Abb. 3.7.14: Synthese von 3,9-Bis{4-[(2-ethylhexyl)oxy]phenyl}-6 λ^4 -pyrimido-[1'',2'':2',3']-[1,2,4]thiadiazolo-[1',5':1,5]-[1,2,4]thiadiazolo-[2,3:1,2]pyrimidin (**100**), **a**: SO₂Cl₂, CH₂Cl₂, 24 h, Raumtemp., **b**: NaHCO₃, CH₂Cl₂, 24 h, Raumtemp., 45 %.

Aufgrund der geringen Ausbeuten und der schwierigen Aufarbeitungen der letzten beiden Reaktionsschritte sollte über eine alternative Syntheseroute nachgedacht werden. Beispielsweise könnte das Pyrimidin **96** mit Triphosgen oder Phosgen umgesetzt werden, da hierbei sicherlich höhere Ausbeuten als mit der Umsetzung mit Thiophosgen (**101**) zu erreichen sind. Nachteil hierbei ist ein zusätzlicher Reaktionsschritt. Aus dem erhaltenen Harnstoff müsste durch Reaktion mit LAWESSONS Reagenz zuerst der Thioharnstoff synthetisiert werden, bevor die Oxidation zum Sulfuran **100** erfolgen kann. Die Probleme mit der Oxidation und der Aufarbeitung des finalen Bausteins sind bei diesem Weg jedoch noch nicht gelöst. Eine Möglichkeit wäre, den Thioharnstoff durch Zugabe einer Säure, anstelle des Sulfurylchlorids, in das entsprechende Sulfuran zu überführen.

3.7.3 Symmetrisches Sulfuran mit löslichkeitsfördernden 2-Ethylhexylketten und sterischem Einfluss durch Methylsubstituenten als AAAA-Baustein

Da auf den ersten beiden Syntheserouten (Kapitel 3.7.1 und 3.7.2) kein löslicher AAAA-Baustein in guten Ausbeuten erhalten werden konnte, wurde im Folgenden eine alternative Syntheseroute gewählt. Bei dieser Syntheseroute befinden sich in direkter Nachbarschaft zur Bindedomäne jedoch Methylsubstituenten, welche sicherlich zu Lasten der Assoziationsfähigkeit des Bausteins sein wird. Ein ähnlicher Baustein ohne löslichkeitsfördernde Substituenten wurde von AKIBA 1996 veröffentlicht (s. Abb. 3.7.15).^[40]

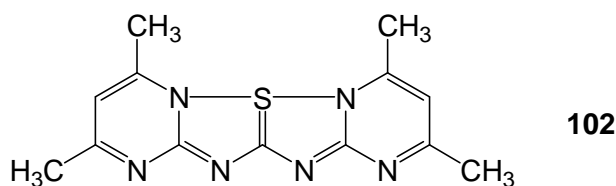


Abb. 3.7.15: Von AKIBA veröffentlichtes, schwerlösliches Sulfuran **102** mit Methylsubstituenten.^[40]

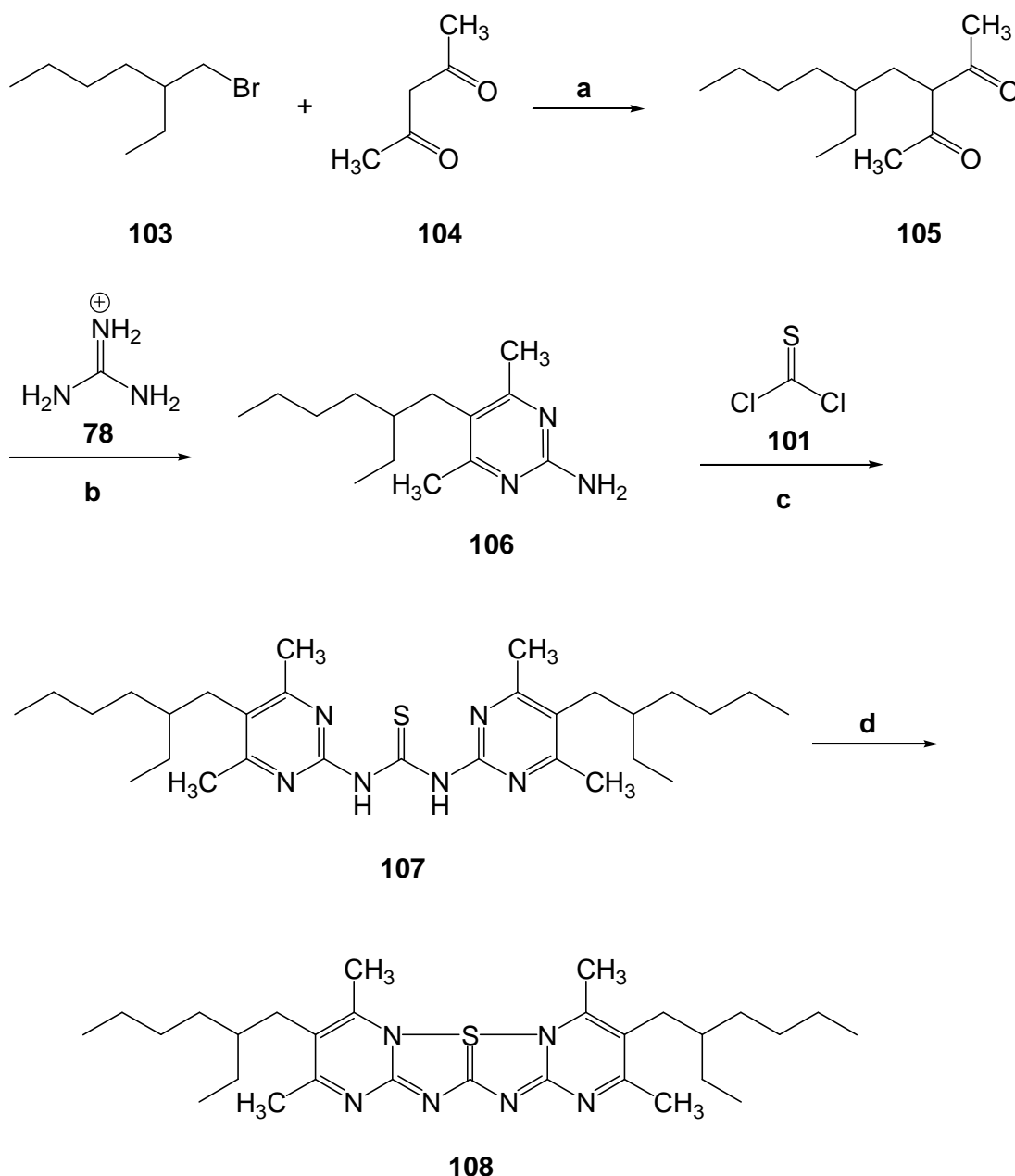


Abb. 3.7.16: Syntheseübersicht zur Darstellung des **AAAA**-Bausteins **108**, **a:** K_2CO_3 , KI, Aceton, 48 h, Rückfluss, **b:** 1. Guanidinhydrochlorid (**78**), Na, EtOH, 30 min, Raumtemp., 2. 3-(2-Ethylhexyl)pentan-2,4-dion (**105**), THF, 18 h, Rückfluss, **c:** NaHCO_3 , CH_3CN , 18 h, Rückfluss, **d:** SO_2Cl_2 , CH_2Cl_2 , 24 h, Raumtemp.

Im ersten Reaktionsschritt wurde das löslichkeitsfördernde 2-Ethylhexylbromid (**103**) in einer Finkelstein-ähnlichen Reaktion mit Acetylaceton (**104**) in Anwesenheit von Kaliumcarbonat und Kaliumiodid in wasserfreiem Aceton für 48 h unter Rückfluss erhitzt (s. Abb. 3.7.17). Nach Aufarbeitung, Reinigung mittels Destillation und anschließender Chromatographie konnte das gewünschte Produkt **105** mit 33 % Ausbeute isoliert werden. Trotz der aufwändigen Aufarbeitung wurde eine erhebliche Mischfraktion erhalten, in der sowohl das Produkt als auch das doppelt substituierte Acetylaceton erhalten war. So sind die geringe

Ausbeute und die nicht erhaltene Elementaranalyse des einfach substituierten Acetylacetons zu erklären.

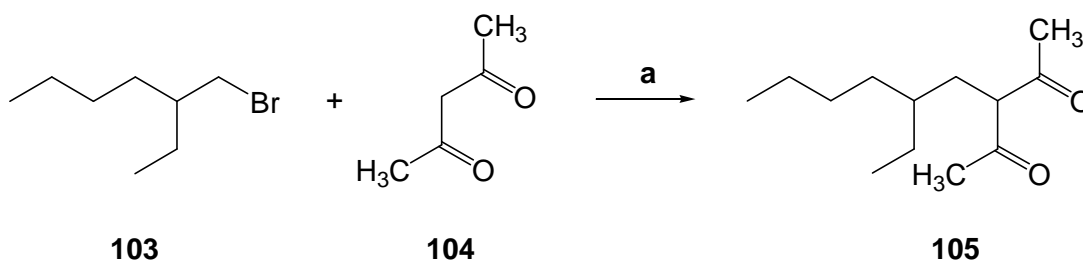


Abb. 3.7.17: Synthese von 3-(2-Ethylhexyl)pentan-2,4-dion (**105**), **a**: K_2CO_3 , KI, Aceton, 48 h, Rückfluss, 33 %.

Zur Darstellung des 2-Aminopyrimidinderivats **106** wurde Guanidinhydrochlorid (**78**) in einer Natriummethanolatlösung gerührt. Nach Entfernen des Natriumchlorids und des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand in wasserfreiem Tetrahydrofuran mit dem substituierten Acetylacetone **105** versetzt (s. Abb. 3.7.18). Hierbei greift das erhaltene Guanidin **78a** die Carbonylverbindung nukleophil an und in einer Kondensationsreaktion entsteht nach einer Reaktionszeit von 18 h unter Rückfluss, Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung das gewünschte 2-Aminopyrimidinderivat **106** mit 38 % Ausbeute.

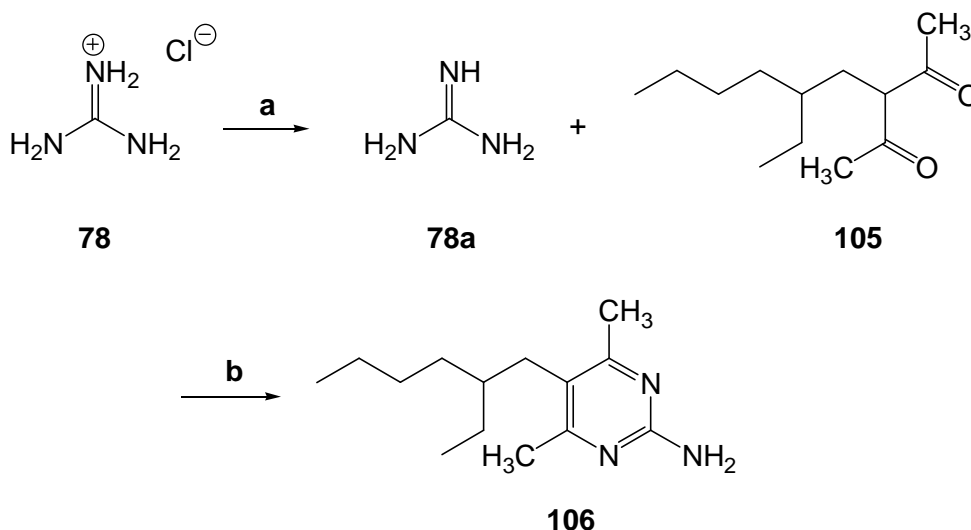


Abb. 3.7.18: Synthese von 2-Amino-5-(2-ethylhexyl)-4,6-dimethylpyrimidin (**106**), **a**: Na, EtOH, 30 min, Raumtemp., **b**: THF, 18 h, Rückfluss, 38 %.

Aus dem erhaltenen 2-Aminopyrimidin **106** wurde im nächsten Reaktionsschritt durch Umsetzung mit 0.5 Äquivalenten Thiophosgen (**101**) in wasserfreiem Acetonitril nach AKIBA der Thioharnstoff **107** erhalten (s. Abb. 3.7.19).^[40] Der bei der Reaktion frei werdende Chlor-

wasserstoff wurde durch das anwesende Natriumhydrogencarbonat abgefangen. Nach 18 h Rühren unter Rückfluss, Aufarbeitung, chromatographischer Reinigung und Umkristallisieren konnte der gewünschte Thioharnstoff **107** mit 43 % Ausbeute isoliert werden.

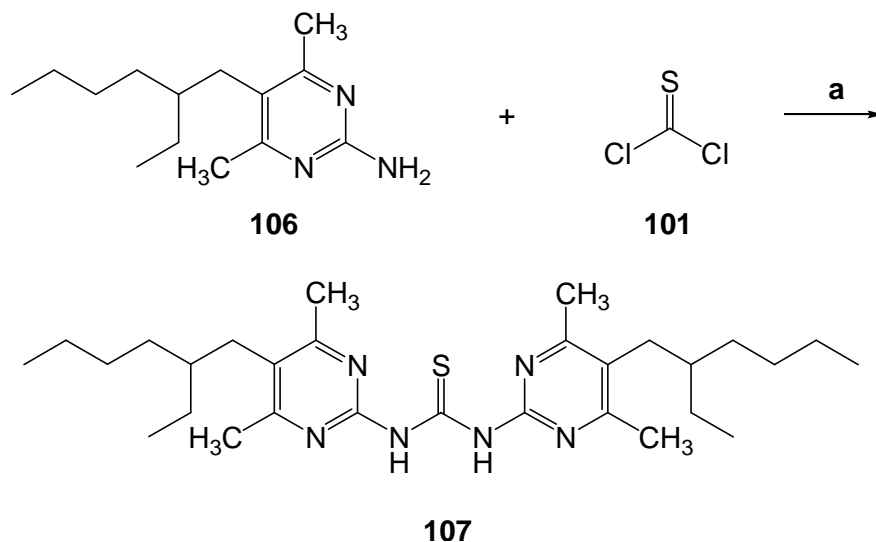


Abb. 3.7.19: Synthese von *N,N'*-Bis[5-(2-ethylhexyl)-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl]thioharnstoff (**107**), **a**: NaHCO_3 , CH_3CN , 18 h, Rückfluss, 43 %.

Beim ^1H -NMR-Spektrum von **107** sind für die N–H-Protonen zwei unterschiedliche Signale zu erkennen. Da es sich beim Thioharnstoff **107** um ein symmetrisches Molekül handelt, sollte nur ein Signal detektiert werden. Die beiden Signale sind ein Indikator dafür, dass **107** in der verdrehten, durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisierten, Form vorliegt (s. Abb. 3.7.20).

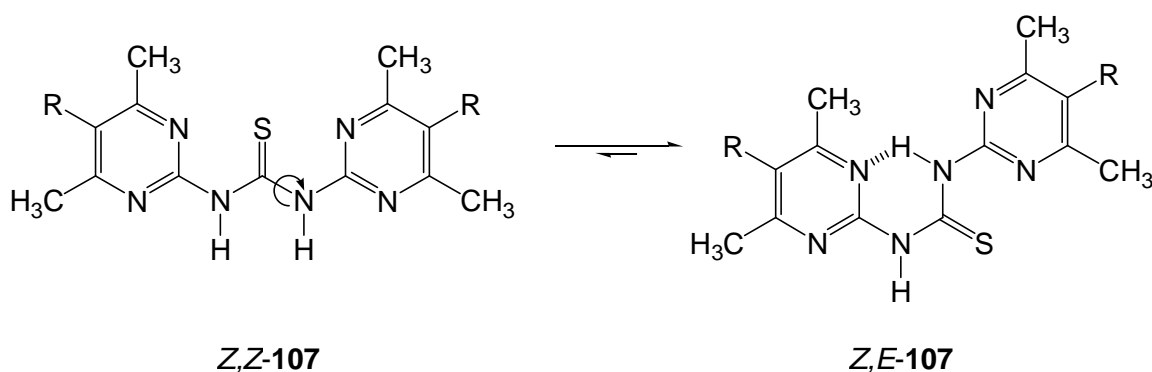


Abb. 3.7.20: Die beiden möglichen Rotamere von **107**, wobei aufgrund der zwei N–H-Signale im ^1H -NMR-Spektrum der stabilisierte Thioharnstoff (rechts) vorliegen müsste.

Im letzten Reaktionsschritt galt es, wie in Kapitel 3.7.1 und 3.7.2 beschrieben, den Thioharnstoff **107** zum Sulfuran **108** mittels Sulfurylchlorid in Anlehnung an AKIBA zu

oxidieren (s. Abb. 3.7.21).^[40] Hierfür wurde **107** mit Sulfurylchlorid für 24 h bei Raumtemperatur gerührt, und das gewünschte Produkt konnte mittels MALDI-TOF-Spektrometrie aus dem Rohprodukt detektiert werden. Nach Aufarbeitung konnte **108** jedoch nicht isoliert werden, sodass eine Charakterisierung nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte.

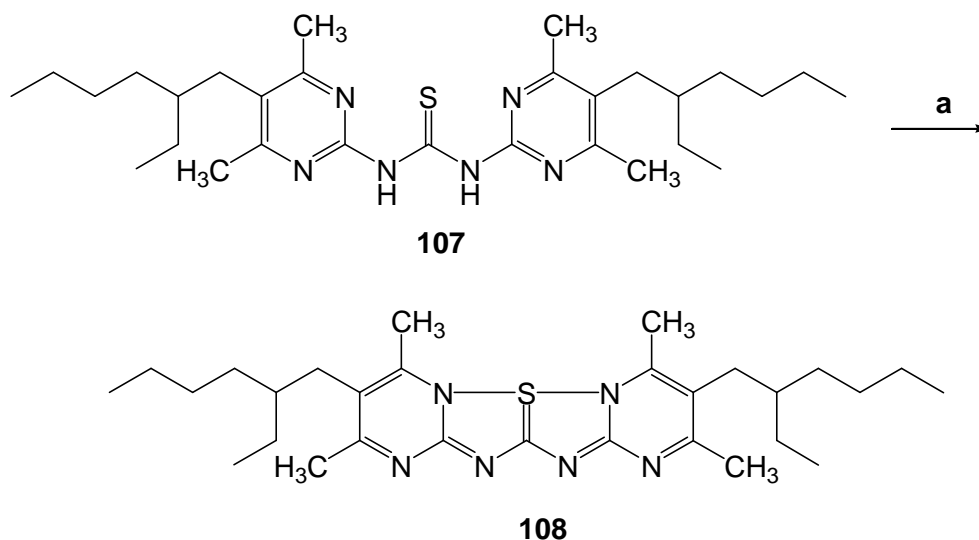


Abb. 3.7.21: Synthese von 3,9-Bis(2-ethylhexyl)-2,4,8,10-tetramethyl-6 λ^4 -pyrimido-[1'',2'':2',3']-[1,2,4]-thiadiazolo-[1',5':1,5]-[1,2,4]thiadiazolo-[2,3:1,2]pyrimidin (**108**), welches jedoch nicht isoliert werden konnte, **a:** SO₂Cl₂, CH₂Cl₂, 24 h, Raumtemp.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Isolierung eines **AAAA**-Bausteins nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Die Verknüpfung mit den löslichkeitsfördernden Substituenten gelang gut, die Synthese zum Thioharnstoff und vor allem die Bildung des Sulfuran zeigten sich als problematisch.

3.8 Symmetrische DDDD-Bausteine mit löslichkeitsfördernden Substituenten

3.8.1 Symmetrischer Diharnstoff mit Pyrrol-Grundgerüst und löslichkeitsfördernden Substituenten als DDDDD-Baustein

Um einen symmetrischen **DDDD**-Baustein zu erhalten, sollte im Folgenden ein **DDDDD**-Bausteins synthetisiert werden. Als Grundgerüst sollte ein aromatisches Pyrrolsystem dienen, welches aufgrund der Symmetrie zum **DDDDD**- und nicht zum **DDDD**-Baustein umgesetzt wurde (s. Abb. 3.8.1). Zusätzlich sollte die Assoziation durch die zusätzliche Donorstelle erhöht werden. KNAPP zeigte in seiner Bachelorarbeit, dass das fünfgliedrige Pyrrolgerüst dem sechsgliedrigem Pyridingerüst aus geometrischen Gründen (Krümmung des Systems) vorzuziehen ist.^[38] Zusätzlich kann auf diese Weise aus dem aromatischen

System eine Donorstelle generiert werden, während beim sechsgliedrigen Pyridinsystem der Aromat eine Akzeptorstelle liefert. Um die weiteren Donorstellen zu dem Pyrrolgrundgerüst zuzufügen, sollte dieses als Dicarbonsäure **110** erhalten werden. Somit kann anschließend mit Diphenylphosphorylazid und einem Amin bzw. einem Isocyanat jeweils eine Harnstoffeinheit eingefügt werden.

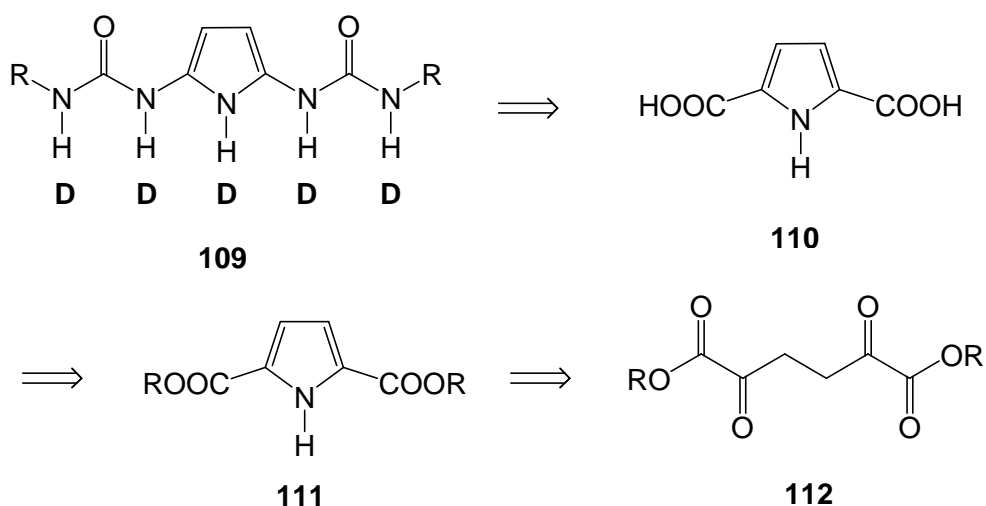


Abb. 3.8.1: Geplante Syntheseroute für die Darstellung des symmetrischen Diharnstoffs **109** mit Pyrrol-Grundgerüst und löslichkeitsfördernden Substituenten als **DDDDD**-Baustein.

Zu Beginn sollte ein Pyrroldicarbonsäurederivat **111** über drei Reaktionsschritte hergestellt werden. Hierzu wurde im ersten Reaktionsschritt nach ARCHER Brenztraubensäuremethylester **113** mit Brom **114** in der Wärme und unter Lichteinstrahlung versetzt (s. Abb. 3.8.2).^[77] Bei dieser radikalischen Reaktion konnte nach destillativer Aufarbeitung als Produkt Brombrenztraubensäuremethylester (**115**) mit 35 % Ausbeute erhalten werden. Zusätzlich konnte das disubstituierte Produkt isoliert werden, wodurch die geringe Ausbeute zu erklären ist.

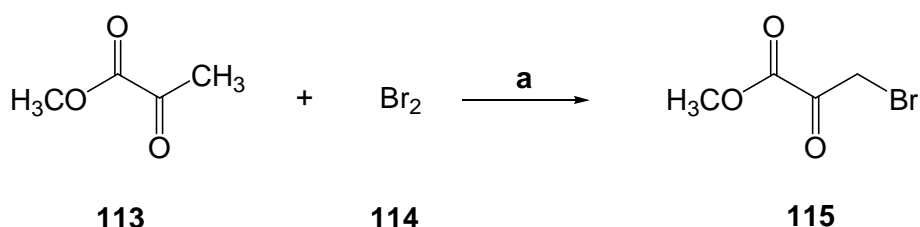


Abb. 3.8.2: Synthese von Brombrenztraubensäuremethylester (**115**), **a**: Pyridin, 1 h, 65 °C, hv, 35 %.

Anschließend sollte nach KUHN aus zwei Äquivalenten des Methylesters **115** in Anwesenheit von Zink in Essigsäureethylester der 2,5-Dioxoadipinsäuredimethylester (**116**) hergestellt

werden (s. Abb. 3.8.3).^[78] Aus ungeklärten Gründen konnte bei dieser Reaktion das gewünschte Produkt auch nach mehrmaligen Versuchen nicht erhalten werden. Das Edukt **115** konnte nahezu quantitativ zurück gewonnen werden, eine Reaktion hat also nicht stattgefunden. Hätte die Synthese von **116** wie geplant funktioniert, wäre nach einer anschließenden Kondensation mit Ammoniak das gewünschte Pyrrolderivat entstanden. Diese Reaktion konnte jedoch aufgrund der nicht erfolgreichen Synthese von **116** nicht durchgeführt werden.

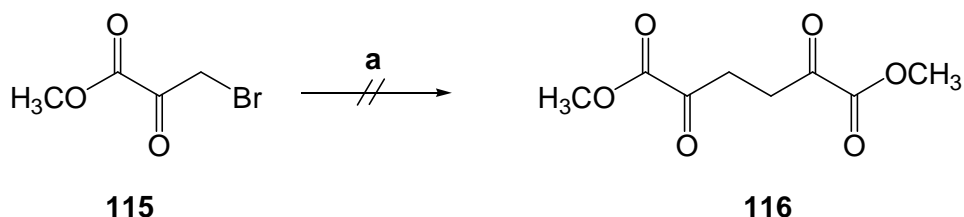


Abb. 3.8.3: Versuchte Synthese von 2,5-Dioxoadipinsäuredimethylester (**116**), **a**: Zn, Essigsäureethylester, 30 min, Rückfluss.

Im Folgenden wurde ein alternativer Syntheseweg für die Synthese eines Pyrroldicarbonsäurederivats gesucht. Hierzu wurde ausgehend vom Acetessigsäureethylester (**117**) und 1,2-Dibromethan (**118**) in einer nukleophilen Substitutionsreaktion nach PERKIN 2,5-Diacetyladipinsäurediethylester (**119**) mit 8 % Ausbeute hergestellt (s. Abb. 3.8.4).^[79] Die Literaturausbeute von PERKIN ist bei dieser Reaktion mit 10 % ebenfalls sehr gering, weshalb keine weiteren Ausbeuteoptimierungen durchgeführt wurden.

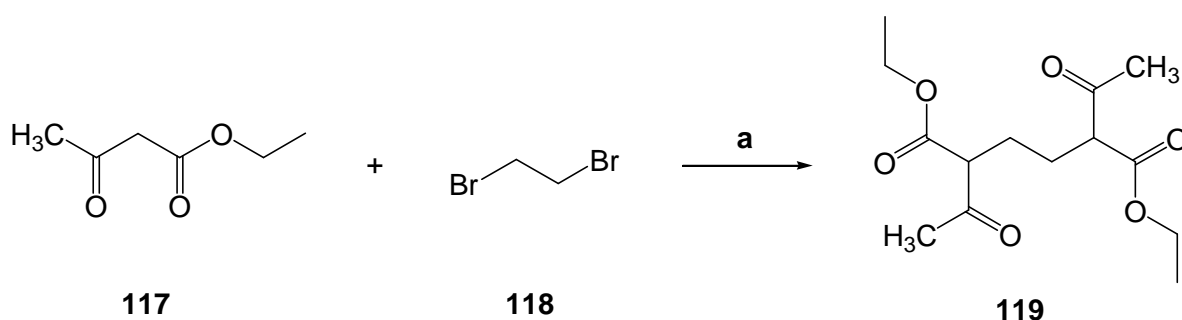


Abb. 3.8.4: Synthese von 2,5-Diacetyladipinsäurediethylester (**119**), **a**: NaOEt, EtOH, 10 h, Rückfluss, 8 %.

Um aus dem erhaltenen 2,5-Diacetyladipinsäurediethylester (**119**) den gewünschte α,α' -Dioxymuconsäurediethylester (**120**) zu erhalten, wurde **119** in Anlehnung an KON in konzentrierter Schwefelsäure mit 40 % Nitrosylschwefelsäure unter Eiskühlung versetzt (s. Abb. 3.8.5).^[80] Nach zwischenzeitlicher Aufarbeitung wurde das Zwischenprodukt mit

Ameisensäure und weiterer Nitrosylschwefelsäure versetzt und so lange gerührt, bis keine nitrosen Gase mehr entstanden. Leider konnte auch bei dieser Reaktion das gewünschte Produkt **120** nicht erhalten werden, sodass ebenfalls eine sich anschließende Kondensation mit Ammoniak nicht durchgeführt werden konnte.

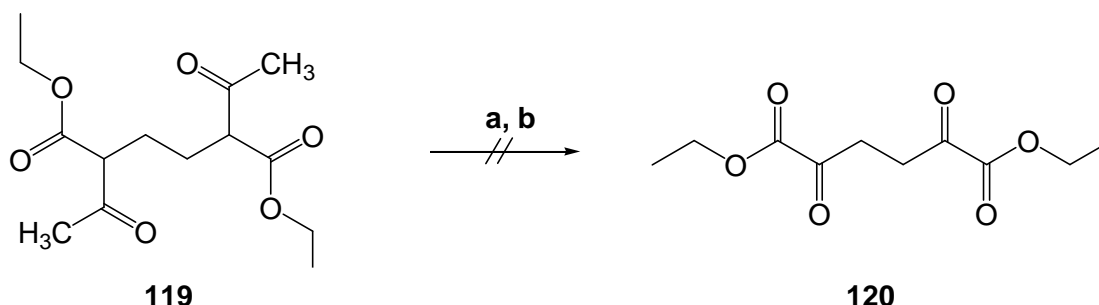


Abb. 3.8.5: Geplante Synthese von α,α' -Dioxymuconsäurediethylester (**120**), **a:** HNO_4S , konz. H_2SO_4 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, **b:** HCOOH , H_2O , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h.

Die Vorstufen zur Synthese einer Pyrroleinheit konnten auf zwei verschiedenen Wegen nicht erfolgreich durchgeführt werden. Deshalb wurde im Folgenden direkt mit Pyrrol (**121**) gestartet. Hierzu wurde nach TANIGUCHI im ersten Reaktionsschritt Pyrrol (**121**) mit 37 % wässriger Formaldehydlösung (**122**) in der Kälte zur Reaktion gebracht (s. Abb. 3.8.6).^[81] Nach Aufarbeitung konnte auf diese Weise das gewünschte Diol **123** mit 30 % Ausbeute erhalten werden. Die geringe Ausbeute ist durch die mühsame Aufarbeitung zu erklären, da das Produkt sehr wärme- und lichtempfindlich ist.

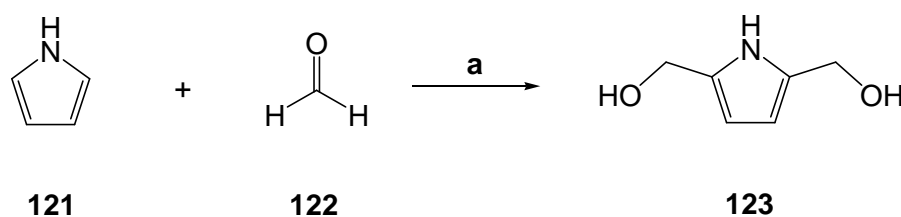


Abb. 3.8.6: Synthese von 2,5-Bis(hydroxymethyl)pyrrol (**123**), **a:** K_2CO_3 , H_2O , 6 d, $5\text{ }^\circ\text{C}$, 30 %.

Nach erfolgreicher Synthese des Pyrrols **123** sollte dieses in die entsprechende Pyrroldicarbonsäure **110** oxidiert werden (s. Abb. 3.8.7). Die Oxidation konnte jedoch auch unter Verwendung zahlreicher, unterschiedlicher Oxidationsmittel wie Kaliumpermanganat oder Chrom(VI)-oxid bei verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich durchgeführt werden. Die Ausgangsverbindung **123** konnte nicht zurück gewonnen werden, was für die Zersetzung des Edukts bei den verschiedenen Reaktionsbedingungen spricht.

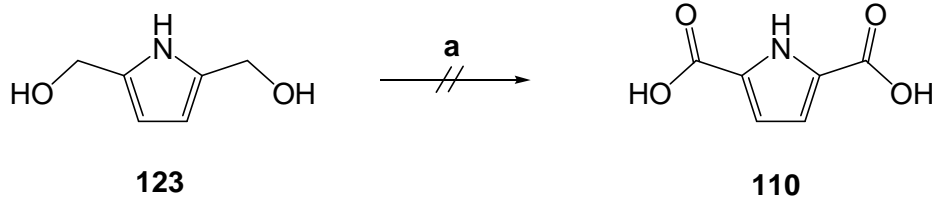


Abb. 3.8.7: Geplante Synthese einer Pyrroldicarbonsäure **110**, **a**: Oxidationsmittel, Lösungsmittel.

Da auch die dritte Variante zur Synthese des Pyrroldicarbonsäurederivats nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde im Folgenden ein anderer Ansatz verfolgt. Hierbei wurde zunächst analog nach LIGHTNER aus Acetylaceton (**104**) und Acrylsäuremethylester (**124**) in Anwesenheit von Kaliumcarbonat in einer Additionsreaktion der Methylester **125** mit 84 % Ausbeute hergestellt (s. Abb. 3.8.8).^[82]

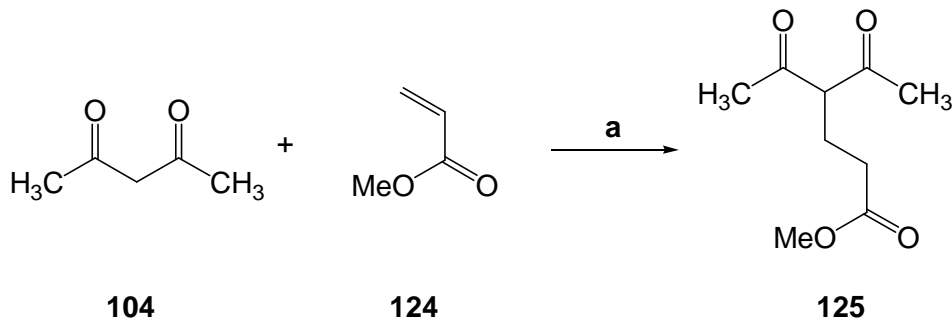


Abb. 3.8.8: Synthese von 4-Acetyl-5-oxohexansäuremethylester (**125**), **a**: K_2CO_3 , 16 h, 40 °C, 84 %.

Im Folgenden wurde aus dem synthetisierten Methylester **125** das Pyrrolderivat **127** nach SCHMUCK hergestellt (s. Abb. 3.8.9).^[83] Hierbei wurden **125** und Natriumnitrit mit konzentrierter Essigsäure versetzt und zu einer Lösung aus *tert*-Butylacetoacetat, Natriumacetat-trihydrat und Zink, ebenfalls in Essigsäure, gegeben. Nach Aufarbeitung konnte das Produkt **127** mit 25 % Ausbeute isoliert werden. Die Literaturausbeute ist mit 32 % ebenfalls gering und die Chemikalien sind nicht sehr kostspielig, weshalb keine weiteren Optimierungsversuche unternommen wurden. Bei der KNORR-Pyrrolsynthese greift im ersten Reaktionsschritt ein Nitrosoniumion, welches im sauren Milieu aus dem Nitrition des Natriumnitrits gebildet wird, elektrophil an der doppelt aktivierten Methylengruppe des Acetoacetats **126** an. Das nach Tautomerie entstehende Oxim greift nun an einer der Ketofunktionen des Hexansäuremethylesters **125** an, und es entsteht das Pyrrolderivat **127**. Neben den gewohnten Charakterisierungsmethoden konnte eine noch nicht in der Literatur beschriebene Elementaranalyse erhalten werden.

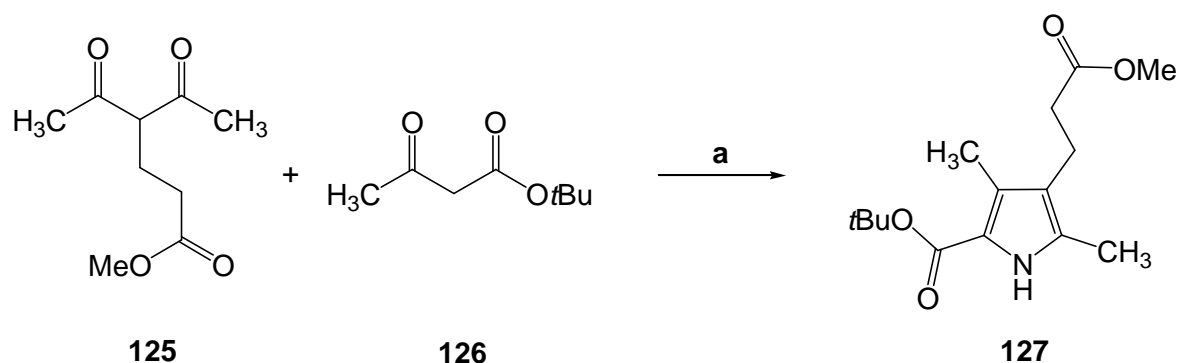


Abb. 3.8.9: Synthese von 4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl-carbonsäure-*tert*-butylester (**127**), **a**: NaNO₂, NaOAc·3 H₂O, Zn, CH₃COOH, 18 h, 65 °C, 25 %.

Anschließend galt es, die 2-Methylgruppe des Pyrrolderivats **127**, ebenfalls nach SCHMUCK, zu oxidieren (s. Abb. 3.8.10).^[83] Hierzu wurde **127** in wasserfreiem Diethylether mit Sulfurylchlorid versetzt, wobei eine Chlorierung der 2-Methylgruppe zur 2-Trichlormethylgruppe stattfindet. Das chlorierte Zwischenprodukt wurde vom im Überschuss vorhandenen Kaliumcarbonat abgetrennt und im nächsten Schritt durch eine Mischung aus Wasser und 1,4-Dioxan (1:1) hydrolysiert. Nach Aufarbeitung und Reinigung konnte das Produkt **128** mit 13 % Ausbeute erhalten werden.

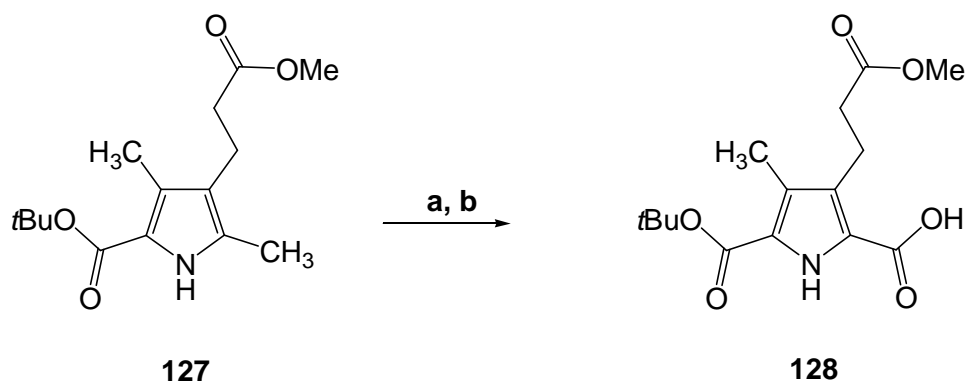


Abb. 3.8.10: Synthese von 3-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-4-methyl-1*H*-pyrrol-2,5-dicarbonsäure-5-*tert*-butylester (**128**), **a**: K₂CO₃, SO₂Cl₂, Et₂O, 7 h, Rückfluss, **b**: NaOAc·3 H₂O, H₂O/1,4-Dioxan (1:1), 2 h, 110 °C, 13 %.

Die Entschützung der *tert*-Butylesters **128** zur freien Disäure **129** erfolgte durch Zugabe von Trifluoressigsäure in Dichlormethan (s. Abb. 3.8.11).^[84] Das freie Elektronenpaar des Sauerstoffatoms des *tert*-Butylesters greift das Proton an, wodurch sich die Hydroxylgruppe der Säure und eine positive Ladung am Carbonyl-Kohlenstoffatom bilden. Durch Abspaltung der *tert*-Butylgruppe als Kation wird das Produkt **129** mit einer Ausbeute von 96 % erhalten. Eine Elementaranalyse des Produktes konnte nicht erhalten werden.

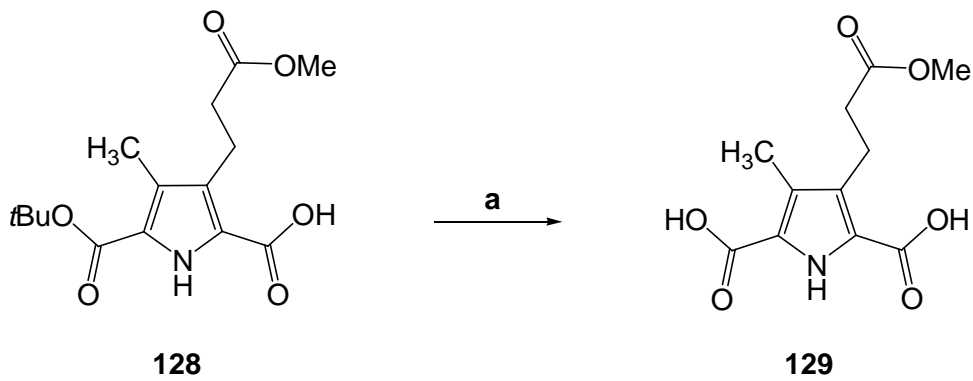


Abb. 3.8.11: Synthese von 3-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-4-methyl-1*H*-pyrrol-2,5-yl-dicarbonsäure (**129**), **a**: F_3CCOOH , CH_2Cl_2 , 20 h, Raumtemp., 96 %.

Im letzten Reaktionsschritt sollte in Anlehnung an DOĞAN zur Synthese des **DDDDD**-Bausteins **131** das Dicarbonsäurederivat **129** mit je zwei Äquivalenten 2-Ethylhexylamin (**130**), Triethylamin und Diphenylphosphorylazid (DPPA) in Benzol unter Rückfluss erhitzt werden (s. Abb. 3.8.12).^[59] Das DPPA überführt die beiden Säurefunktionen von **129** in die entsprechenden Säureazide **129a**, welche sich in der Wärme unter Stickstoffabspaltung direkt in die Isocyanate **129b** umwandeln. Diese sollten von den in der Lösung vorhandenen Aminogruppen von **130** angegriffen werden und nach Protonenübertragung sollte der gewünschte Pyrroldiharnstoff **131** mit **DDDDD**-Bindemotiv entstehen.

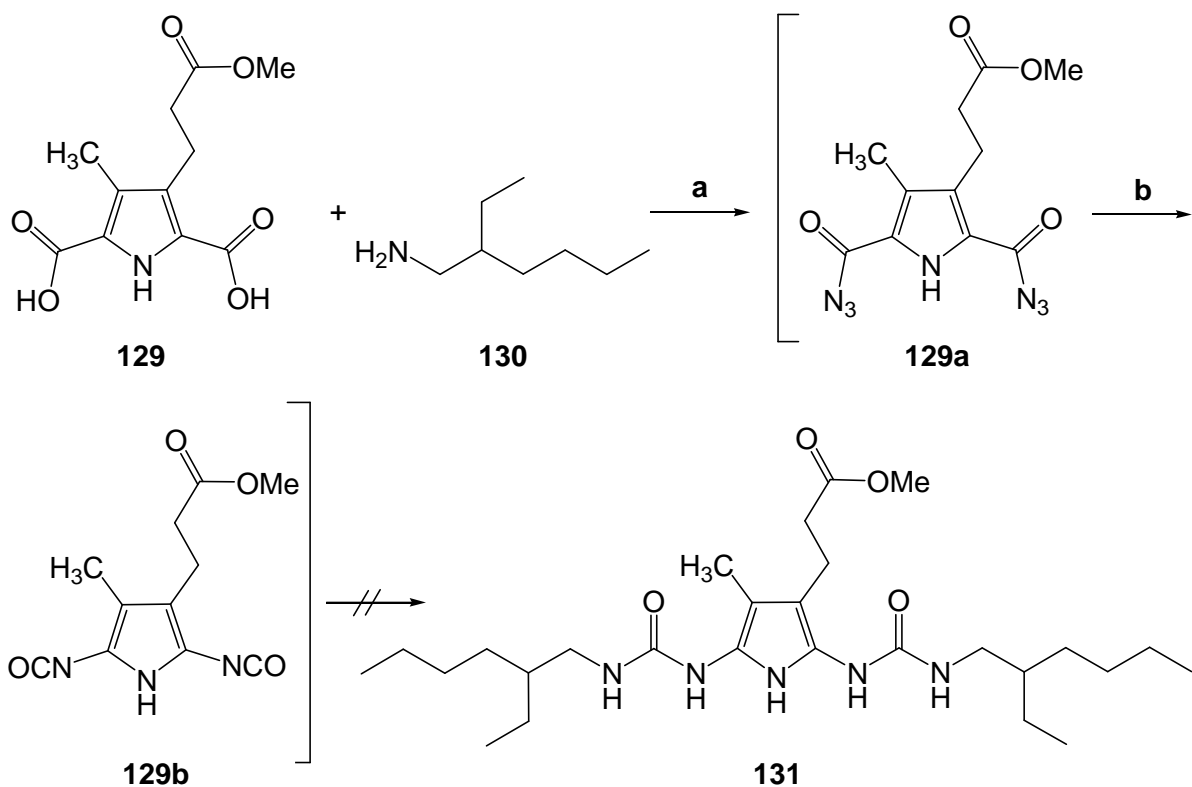


Abb. 3.8.12: Geplante Synthese von 3-{2,5-Bis[(2-ethylhexyl)aminocarbonylamino]-4-methyl-1*H*-pyrrol-3-yl}propansäuremethylester (**131**) als **DDDDD**-Baustein. **a**: DPPA, **b**: $-N_2$.

Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte mittels ESI- und MALDI-TOF Massenspektrometrie festgestellt werden, dass sich der gewünschte Zielbaustein **131** nicht gebildet hat. Der Massepeak ($m/z = 493$) lässt darauf schließen, dass sich der Propansäuremethylester in 3-Position des Pyrrolringes in das Propansäurederivat umgewandelt hat. Des Weiteren konnte das eventuell entstandene Propansäurederivat nicht ausreichend sauber erhalten werden, sodass weiterführende Untersuchungen mit dem **DDDDD**-Baustein nicht durchgeführt werden konnten.

3.8.2 Symmetrischer DDDD-Baustein mit intramolekularen, stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen

Aufgrund der nicht erfolgreichen Synthese des **DDDDD**-Bausteins **131** mit Pyrrolgrundgerüst wurde im Folgenden der von LEIGH beschriebene **DDDD**-Baustein **136** synthetisiert (s. Abb. 3.8.13).^[41] Nachdem im ersten Reaktionsschritt aus 2-Aminobenzimidazol (**132**) und Kohlenstoffdisulfid (**133**) der Thioharnstoff **134** erhalten wurde, konnte aus diesem in zwei weiteren Syntheseschritten der gewünschte **DDDD**-Baustein **136** mit stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen isoliert werden.

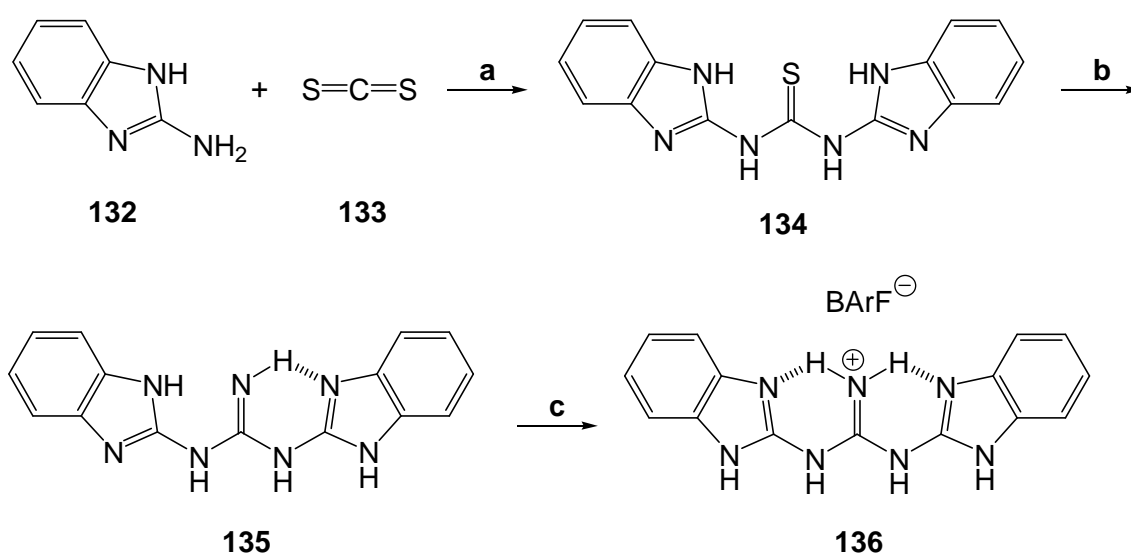


Abb. 3.8.13: Syntheseübersicht zur Darstellung des von LEIGH beschriebenen **DDDD**-Bausteins **136** mit stabilisierenden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen,^[41] **a:** Pyridin, 18 h, Rückfluss, **b:** Hg(II)O, NH₃ (2 M in MeOH), CHCl₃, 3 h, Raumtemp., **c:** Natriumtetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-borat (NaBARF), AcOH (8 M in H₂O), 2 h, Raumtemp.

Im ersten Reaktionsschritt wurde 2-Aminobenzimidazol (**132**) in wasserfreiem Pyridin mit Kohlenstoffdisulfid (**133**) versetzt, wobei Schwefelwasserstoff aus der Reaktionslösung entwich (s. Abb. 3.8.14). Nach Aufarbeitung konnte der Thioharnstoff **134** mit 87 % Ausbeute leicht verbessert zur Literatur (81 %)^[41] erhalten werden.

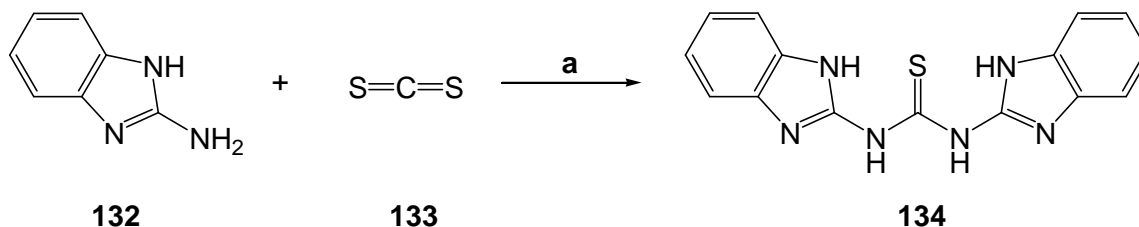


Abb. 3.8.14: Synthese von 1,3-Bis(1*H*-benzimidazol-2-yl)thioharnstoff (**134**), a: Pyridin, 18 h, Rückfluss, 87 %.

Um die stabilisierenden, intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen einzuführen, musste der Thioharnstoff **134** in ein Guanidinderivat **135** überführt werden (s. Abb. 3.8.15). Hierzu wurde in Anlehnung an ROSE **134** in Chloroform suspendiert und mit Quecksilber(II)-oxid und einer methanolischen Ammoniaklösung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt.^[85] Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren konnte auf diese Weise das gewünschte Guanidinderivat **135** mit 28 % Ausbeute erhalten werden.

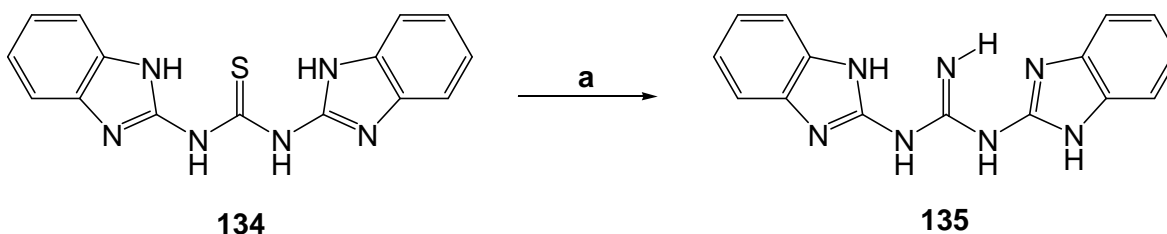


Abb. 3.8.15: Synthese von *N,N'*-Bis[(1*H*)-benzimidazol-2-yl]guanidin (**135**), a: Hg(II)O, NH₃ (2 M in MeOH), CHCl₃, 3 h, Raumtemp., 28 %.

Im letzten Reaktionsschritt wurde das erhaltene Guanidinderivat **135** in wässriger Essigsäure mit Natriumtetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat (NaBARF) versetzt (s. Abb. 3.8.16). Auf diese Weise wurde einerseits die zweite intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung eingefügt, andererseits wurde durch das Einfügen des sterisch anspruchsvollen Gegenions eine löslichkeitsfördernde Komponente eingefügt. Nach Aufarbeitung konnte der gewünschte DDDD-Baustein **136** mit 53 % in verbesserter Ausbeute (40 %)^[41] erhalten werden.

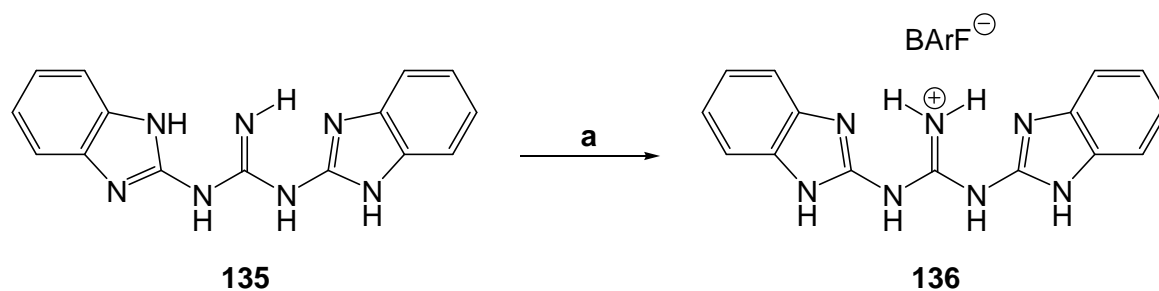


Abb. 3.8.16: Synthese von *N,N'*-Bis(1*H*-benzimidazol-2-yl)guanidinium-tetrakis[(3,5-trifluormethyl)phenyl]borat (**136**), **a**: Natriumtetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat (NaBArF), AcOH (8 M in H₂O), 2 h, Raumtemp., 53 %.

Auch mit den stabilisierenden, intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen besteht bei dem **DDDD**-Baustein **136** die Möglichkeit der Rotation. Das andere Rotamer kann ebenfalls durch zwei intramolekulare Wasserstoffbrücken stabilisiert werden (s. Abb. 3.8.17). Die Signale der N–H-Protonen im NMR-Spektrum sind nicht deutlich detektierbar. Ein potenzieller Assoziationspartner mit **AAAA**-Bindemotiv besitzt keine N–H-Protonen, eine Untersuchung des Komplexes mittels ¹H-NMR-Titration ist daher schwierig. Der chemische Shift der N–H-Protonen wird nicht auswertbar sein. Aus diesem Grund müssen die potentiellen Komplexe mit anderen Methoden zur Bestimmung der Assoziationskonstante, wie von LEIGH durchgeführt (ITC, UV-VIS),^[41] untersucht werden.

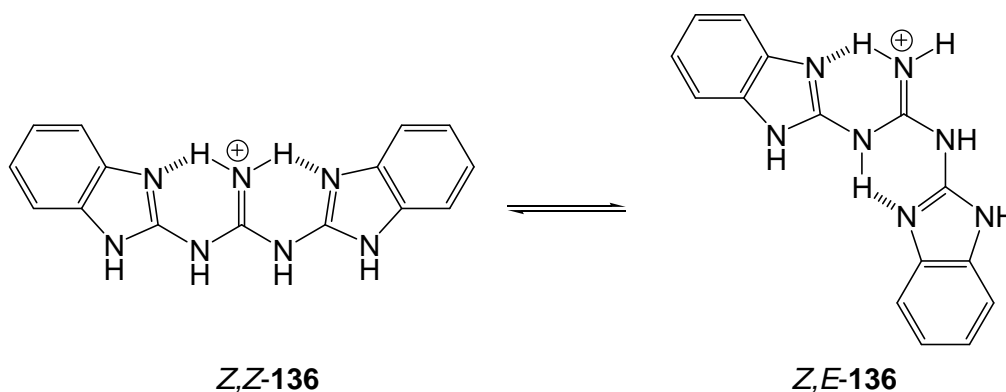


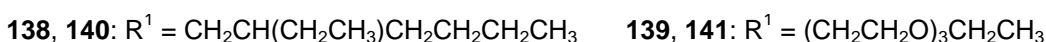
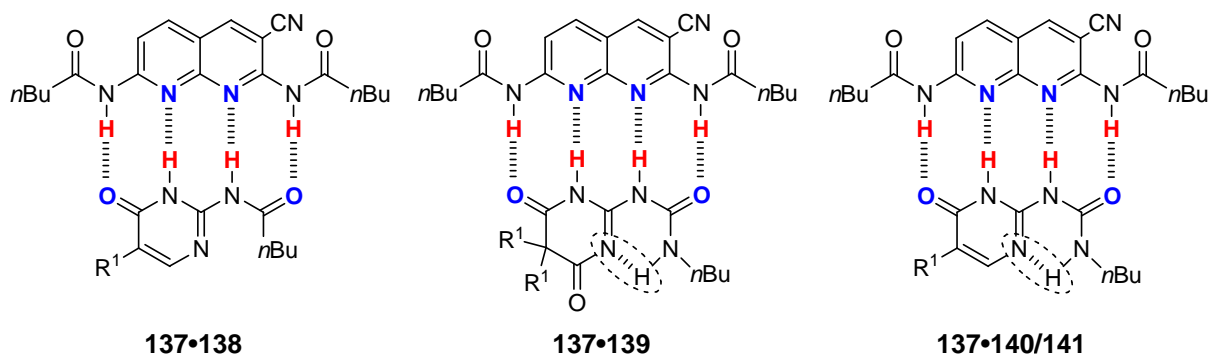
Abb. 3.8.17: Zwei mögliche Rotamere, die beide über zwei intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert werden. Links in der gewünschten Konformation mit linear orientiertem Bindemotiv, rechts in verdrillter Form.

3.9 ADDA-Bindedomänen mit löslichkeitsfördernden Substituenten für die Bildung von DAAD•ADDA Heterodimeren

Solubility Enhancing Substituents for **ADDA** Recognition Domains of **DAAD•ADDA** Quadruple Hydrogen-Bonded Heterodimers

Philipp Otte, Jörg Taubitz, Ulrich Lünig, eingereicht bei *Eur. J. Org. Chem.*

Neue **DAAD•ADDA**-Heterodimere mit unterschiedlichen löslichkeitsfördernden Substituenten wurden synthetisiert und auf ihre Assoziations Eigenschaften untersucht. Der **DAAD**-Baustein **137** wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift von LÜNIG hergestellt.^[32] Als **ADDA**-Bausteine wurden unterschiedliche Strukturen synthetisiert. So besitzt **138** ein Pyrimidinon-Grundgerüst, das Bindemotiv wird jedoch nicht über eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert. Im Vergleich dazu besitzt **139** ein Pyrimidindion-Grundgerüst, ist zur besseren Löslichkeit zweifach alkyliert und das Bindemotiv ist durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert. Die Bausteine **140** und **141** werden durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert und haben ein konjugiertes Pyrimidinon-Grundgerüst. Bausteine **139** und **141** wurden von TAUBITZ synthetisiert und auf ihre Bindeeigenschaften untersucht.^[53]



Die Bestimmung der Assoziationskonstanten der unterschiedlichen **DAAD•ADDA**-Komplexe erfolgte mittels ^1H -NMR-Titration und Isotherme Titrationskalorimetrie (ITC). Die erhaltenen Werte unterschieden sich deutlich in ihrer Größenordnung. Komplex **137•138** zeigte mit einer Konstante von $K_{\text{ass}} = 130 \text{ M}^{-1}$ den geringsten Wert, was auf die nicht vorhandene intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zurückzuführen ist. Die für den Komplex **137•139** erhaltene Konstante von $K_{\text{ass}} = 870 \text{ M}^{-1}$ ist zwar höher, jedoch deutlich geringer als erwartet. Der Grund hierfür liegt vermutlich in der Rückfaltung der löslichkeitsfördernden Polyetherketten, welche das Bindemotiv blockieren können. Rechnungen zur Analyse dieses Problems wurden in Zusammenarbeit mit ECKELMANN durchgeführt. Komplexe **137•140** und **137•141** zeigten durch ihre konjugierte Grundstruktur und die stabilisierende intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung die gewünschten hohen Assoziationskonstanten im Bereich von 10^4 M^{-1} .

FULL PAPER

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

Solubility enhancing substituents for ADDA recognition domains of DAAD•ADDA heterodimers with quadruple hydrogen bonds.^[†]Philipp Otte,^[a] Jörg Taubitz,^[a] and Ulrich Lüning^{*,[a]}**Keywords:** Host-guest systems / Multiple hydrogen bonds / Association constants / Supramolecular chemistry / Intramolecular hydrogen bond / Molecular recognition

Four new ADDA receptors for DAAD•ADDA heterodimer formation by quadruple hydrogen bonds have been prepared. Their solubility has been improved by substitution with polyethylene glycol or branched alkyl chains. Three ADDA urea

structures **8**, **9**, and **10** possess stabilizing intramolecular hydrogen bonds in contrast to a related amide **7**. The association constants K_{ass} span several orders of magnitudes with the pyrimidinones **8** and **9** showing K_{ass} values above 10^4 M^{-1} .

[†] Multiple Hydrogen Bonds. Part ##. Part ##-1: ((to be inserted in the proofs, probably ref. ^[1]))

[a] Otto-Diels-Institut für Organische Chemie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Olshausenstraße 40, 24098 Kiel, Germany
E-mail: luening@oc.uni-kiel.de
Homepage: <http://www.luening-otto-diels-institut.de/>

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.xxxxxxxx>.

lead to marginal solubilities of the building blocks, especially in less polar solvents. Thus, the first assembly of a second generation supramolecular dendrimer with a defined structure due to orthogonal binding had only been possible after building blocks of sufficient solubility had been chosen.^[1] The two recognition domains of this dendrimer were the isocyanuric acid – Hamilton receptor pair on one hand^[22,23] and the DAAD•ADDA heterodimer^[10,11] on the other.

Introduction

The construction of molecular function, of defined objects of nanometer size and related tasks rely on self assembly and self organization.^[2-5] These processes can occur reversibly or irreversibly. Most supramolecular interactions have the charm that their reversibility allows control and repair mechanisms. But structural information has to be "programmed" into the building blocks, and especially interactions which are orthogonal to one another will allow well defined construction of larger entities.

Multiple hydrogen bonds are of special interest because hydrogen bonds are directed and by using more than one hydrogen bond, arrays of hydrogen bond acceptors A and hydrogen bond donors D can be and have been developed.^[2,3] Simple systems use two or three hydrogen bonds, as also found in the base pairs of the nucleic acids. But also four, six or more hydrogen bonds have been combined, in linear and also in non-linear arrangements. Four hydrogen bonds have been used to form homodimers [(DDAA)₂]^[6-9] and (DADA)₂^[7-9] and heterodimers of different composition (DAAD•ADDA,^[10-16] DADD•ADAA,^[17,18] and AAAA•DDDD^[19,20]). With six hydrogen bonds, even linear^[21] and angulated^[22] structures have been made.

Most recognition units use nitrogen containing heterocycles but the parallel existence of flat aromatic units and multiple possibilities to form (desired and undesired) hydrogen bonds often

Preorganization of a binding pattern enhances association. For the respective folding of an unorganized receptor, for instance by rotations along bonds, entropical penalties have to be paid. The 2,7-diamino-1,8-naphthyridine substructure possesses a preorganized DAAD binding motif. Solubility was ensured by acylations with aliphatic substituents like butanoyl, pentanoyl or pivaloyl residues leading to diamides.^[10,11,18,21] All four nitrogen atoms which take part in the formation of four hydrogen bonds in the desired DAAD•ADDA heterodimers - two as hydrogen bond acceptors A, two as N–H hydrogen bond donors D - are fixed in one plane. Previous studies showed that the solubility and the association ability as well were increased by acylation of the diamionaphthyridine. Due to the neighboring carbonyl group, the amide N–H unit is more polarized than the amine N–H itself. A linear pentanoyl residue is preferred when compared with branched pivaloyl (i. e. 2,2-dimethylpropanoyl) residues due to less sterical hindrance (*n*-butyl rather than *tert*-butyl).^[10]

For solubility and synthetic reasons, a dipyriddy urea had been used as the ADDA domain in the branching unit of the supramolecular dendrimer.^[1] However, it is well known that the binding strengths of ADDA units depend largely on the preorganization of the ADDA pattern (for a detailed discussion, see below). Unfortunately in pyridyl and related ureas, there is the possibility of the formation of intramolecular hydrogen bonds which destroys the ADDA pattern. Some examples are shown in figure 1.

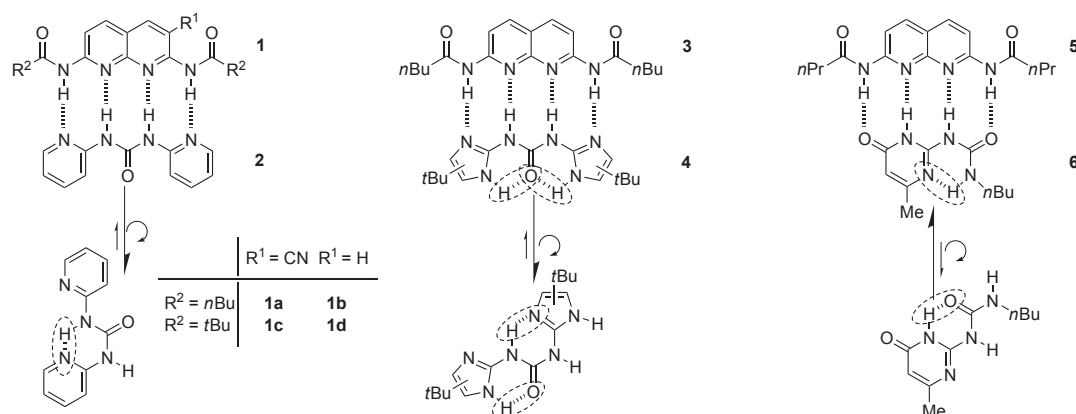


Figure 1. Three literature known DAAD•ADDA heterodimers **1•2**, **3•4**, and **5•6**, from left to right: (i) The first heterodimer with four hydrogen bonds used an unsymmetric naphthyridine **1** and a dipyridylurea **2**.^[10] (ii) The binding partner of the dipentanoyl naphthyridine **3** is a diimidazol urea **4** in which two intramolecular hydrogen bonds are possible but a second conformation with also two intramolecular hydrogen bonds is more stable.^[14] (iii) In the case of a pyrimidinone urea **6** which also can form two conformers with stabilizing intramolecular hydrogen bonds, improved association constants with a naphthyridine **5** have been found.^[16]

Results and Discussion

Although other research groups use symmetric naphthyridines **3** or **5** as DAAD binding unit,^[14,16] the cyano-substituted naphthyridine **1a** was used in this work for two reasons. Previous studies on complexes **1a•2** and **1b•2** showed that the association of **1a** bearing the cyano group in 3-position is stronger in comparison to the unsubstituted naphthyridine **1b**.^[18] The electron with-drawing effect of the cyano group polarizes the N–H unit in 2-position thus strengthening the resulting hydrogen bond. Furthermore in contrast to symmetric **1b**, cyano substituted **1a** contains two non-identical N–H units which consequently show two different resonances in the ¹H NMR spectrum. Thus, association constants can be determined from two different sets of chemically induced shifts (CIS).

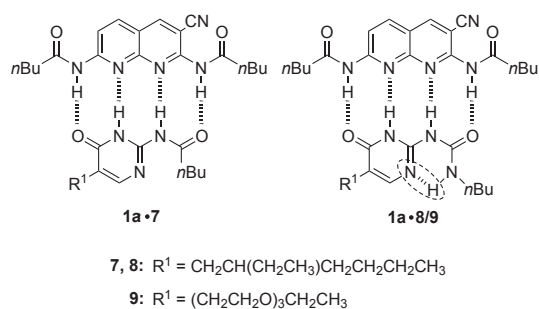


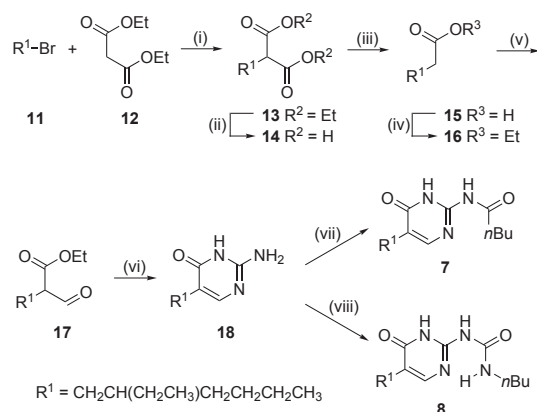
Figure 2. DAAD•ADDA heterodimers between cyano-substituted naphthyridine **1a** and pyrimidinone derivatives without (**7**) or with stabilizing intramolecular hydrogen bond (**8** or **9**).

Syntheses of ADDA receptors **7**, **8**, **9** and **10**

As counterparts for the DAAD binding domain **1a**, dipyriddy ureas such as **2** had been chosen in the first^[10] binding studies. But due to rotation around the NH–CO bonds and the formation of intramolecular hydrogen bonds (see figure 1), the association constants for the formation of the heterodimers DAAD•ADDA were not as large as estimated.^[24,25] Therefore, ADDA structures with preorganizing intramolecular hydrogen bonds had been conceived.^[16] As we aim at larger self-assembled structures such as supramolecular dendrimers^[1] and we know about the failures in this field due to non-perfect solubilities of their building blocks, we modified ADDA binding units with solubility enhancing substituents. Thus, ADDA pyrimidinones **7**, **8** and **9** were synthesized. As solubility enhancing residues, branched alkyl or oligoether groups were chosen.

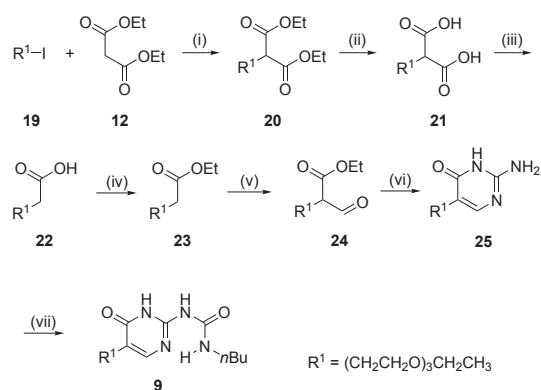
The ADDA binding motifs **7** and **8** were synthesized in seven steps (see Scheme 1) starting with the alkylation of diethyl malonate (**12**) with 2-ethylhexyl bromide (**11**) yielding diester **13** in 75 %. Saponification of diester **13** afforded diacid **14** in 76 %. Decarboxylation led to the monoacid **15** in 96 %. To allow a formylation of acid **15** in α -position, the carboxylic function of **15** was protected as ethyl ester **16** in 87 % yield by reaction with ethanol in the presence of concentrated sulphuric acid. For the formylation, lithium diisopropylamide (LDA) was added at -78 °C to deprotonate **16** in α -position. After addition of ethyl formiate, the desired product **17** was generated in 61 % yield. **17** was refluxed with guanidinium carbonate in ethanol and the desired pyrimidinone heterocycle **18** was gained in 45 % yield. Two different ADDA binding motifs were synthesized from **18**. With pentanoyl chloride, **7** was obtained in 57 % yield which possesses no stabilizing intramolecular hydrogen bond. Reaction of the amino-pyrimidinone **18** with *n*-butyl isocyanate gave **8** in 83 % yield in which the ADDA binding motif is stabilized via an intramolecular hydrogen bond between the urea N–H and the lone pair of the nitrogen atom of the pyrimidinone heterocycle. Both final receptors **8** and **7** showed

very good solubility in chloroform and dichloromethane and were even soluble in cyclohexane/dichloromethane mixtures with up to 90 % cyclohexane.



Scheme 1. Syntheses of the ADDA binding motifs **7** and **8**: (i) EtONa, EtOH, 18 h, reflux, 75 %; (ii) KOH, H₂O, 24 h, room temp., 76 %; (iii) 2 h, 170 °C, 96 %; (iv) conc. H₂SO₄, EtOH, 24 h, reflux, 87 %; (v) 1. LDA, THF, -78 °C, 30 min, 2. ethyl formiate, 3 h, room temp., 61 %; (vi) guanidinium carbonate, EtOH, 18 h, reflux, 45 %; (vii) pentanoyl chloride, Et₃N, THF, 24 h, room temp., 57 %; (viii) *n*-butyl isocyanate, THF, 18 h, reflux, 83 %.

In ADDA binding motif **9**, a polyethylene glycol chain was introduced as an alternative to increase solubility. Acid **22** was synthesized in a five step reaction starting from commercially available triethyleneglycol monoethyl ether. After tosylation^[26] and exchange of the tosylate by iodine,^[27] diethyl malonate (**12**) was alkylated.^[18] Saponification of diester **20** lead to diacid **21**.^[18] Decarboxylation of **21** afforded the monoacid **22**.^[18] From this acid, the respective ethyl ester **23** was prepared by adding ethanol and concentrated sulphuric acid in 91 % yield. To generate a 2-aminopyrimidinone structure, formylation of **23** is required. By adding lithium diisopropylamide (LDA) at -78 °C, **23** was deprotonated in α -position. After adding ethyl formiate and stirring for 3 h, the desired product **24** was obtained in 55 % yield. Refluxing **24** with guanidinium carbonate in ethanol for 18 h yielded the heterocycle **25** in 81 %. The final ADDA binding motif **9** with a stabilizing intramolecular hydrogen bond was received in 90 % yield by refluxing **25** and *n*-butyl isocyanate in dichloromethane for 24 h. **9** showed very good solubility in chloroform, dichloromethane and even dichloromethane/cyclohexane mixtures (up to 1:9). **9** is therefore well suitable for NMR titration and ITC experiments in non-polar, aprotic solvents.



Scheme 2. Synthesis of the soluble ADDA binding motif **9** with a stabilizing intramolecular hydrogen bond: (i) EtONa, EtOH, 18 h, reflux, 92 %; (ii) KOH, H₂O, 24 h, room temp., 99 %; (iii) 30 min, 170 °C, quant.; (iv) conc. H₂SO₄, EtOH, 18 h, reflux, 91 %; (v) 1. LDA, THF, -78 °C, 30 min, 2. ethyl formiate, 3 h, room temp., 55 %; (vi) guanidinium carbonate, EtOH, 18 h, reflux, 81 %; (vii) *n*-butyl isocyanate, CH₂Cl₂, 24 h, reflux, 90 %. (i)-(iii) according to literature.^[18]

A related alternative ADDA binding motif **10** with two carbonyl groups at the heterocycle was synthesized to ensure that one carbonyl group is always oriented in the proper position to take part in the DAAD•ADDA association even after a rotation along the heteroaryl-urea bond. Figure 3 shows six of eight conceivable planar tautomers and rotamers for **9**, two sterically extremely crowded ones are not shown. Four of the six structures contain an intramolecular stabilizing hydrogen bond (**9a**, **9c**, **9d**, **9f**). Rotamers **9b** and **9e** do not possess stabilizing intramolecular hydrogen bonds. In contrast, the negatively charged pyrimidinone nitrogen atom and the oxygen atom of the carbonyl group of the urea unit will repel each other.

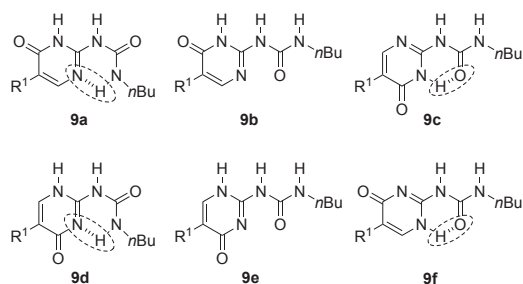


Figure 3. Receptor **9** can exist in form of an α -pyrimidinone (upper row: **9a-9c**) or a γ -pyrimidinone (lower row: **9d-9f**). By rotation within the urea unit (*Z,Z* to *E,Z*) and by rotation around the aryl-urea bond, each tautomer may exist in several rotameric forms.

By using a pyrimidinedione **10** instead of the mono-one **9**, the tautomer problem will vanish, and only the ADDA (please compare: Figure 4, *E,Z*-**10a**, with figure 3, **9a** and **9d**) and AADD (please compare: figure 4, *E,Z*-**10b** with figure 3, **9c** and **9f**) patterns will remain as stable alternatives. Both rotamers are stabilized by an internal hydrogen bond. Thus, no big energetic penalty has to be paid for the transformation of one rotamer into

the other. Therefore, according to the respective binding partners, one or the other rotamer will be bound. The AADD rotamer is self-complementary. Therefore, **10** may form (AADD)₂ dimers. But in the presence of a DAAD host, the ADDA structure will be stabilized in form of the DAAD•ADDA heterodimer.

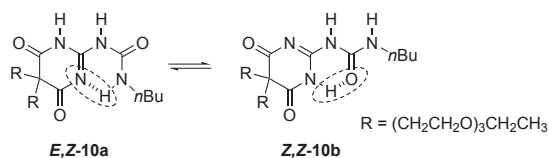
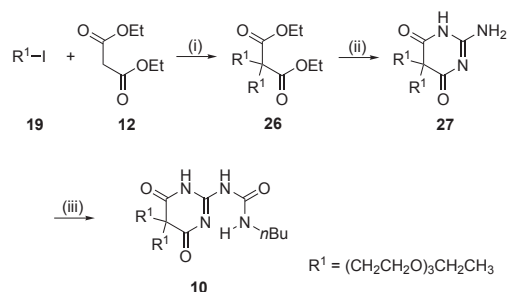


Figure 4. ADDA and AADD rotamers of **10** stabilized by respective intramolecular hydrogen bonds.

In contrast to the pyrimidinones **7**, **8** and **9**, the pyrimidinedione unit of **10** carries two substituents in 5-position (see Scheme 3). This was done in order to prevent any keto-enol tautomerism of the 1,3-dicarbonyl structure into a conjugated 3-hydroxy enone. To synthesize **10**, iodine **19** was prepared as described previously^[26,27] and diethyl malonate (**12**) was alkylated twice with **19** yielding **26** in 48 %. Pyrimidinedione **27** was prepared in 55 % yield by refluxing **26** and guanidine hydrochloride. To introduce the intramolecular hydrogen bond as described before, **27** and *n*-butyl isocyanate were refluxed and the desired ADDA binding motif **10** was generated in 82 % yield.



Scheme 3. Synthesis of a soluble ADDA binding motif **10** with two carbonyl groups; (i) EtONa, EtOH, 18 h, reflux, 48 %; (ii) Na, EtOH, guanidine hydrochloride, 18 h, reflux, 55 %; (iii) *n*-butyl isocyanate, CH₂Cl₂, 2 h, reflux, 82 %.

Investigation of the DAAD•ADDA complexes

To determine the association constants K_{ass} of host-guest complexes, several methods can be used (e.g. ¹H NMR CIS, ITC, UV, diffusion NMR).^[24,28] For the investigation of the hydrogen bonded heterodimers in this work, ¹H NMR CIS titration and isothermal titration calorimetry (ITC) were selected. The measurements were carried out in anhydrous chlorinated solvents at 298 K.

The most widely used method to determine binding constants of host-guest complexes is ¹H NMR titration, in which the change of the chemically induced shifts (CIS) upon addition of a guest is recorded.^[24] In all measurements, the DAAD pattern **1a** was used as the host and different ADDA moieties **7**, **8**, **9**, and **10** were titrated in as guests. The association constants K_{ass} of the host-guest formations were calculated from the CIS of the two different N–H signals of the DAAD host **1a**. The association constants listed in table 1 are the averages of the values obtained from the CIS of both N–H signals (one example for a ¹H NMR CIS titration is shown in figure 5).

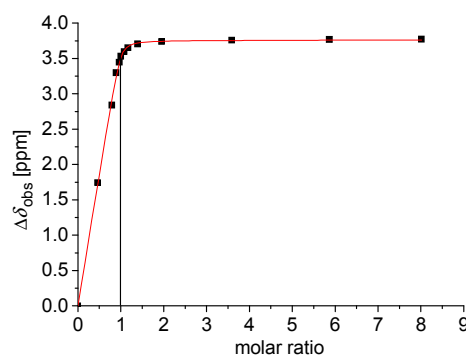


Figure 5. ¹H NMR CIS titration isotherm of host **1a** (18.1 mM) with guest **8** in CDCl₃ at 298 K. The CIS of one N–H signal of **1a** is plotted against the relative concentration of guest **8**.

Table 1. Association constants K_{ass} and thermodynamic parameters ΔH and ΔS of complexes **1a•7**, **1a•8**, **1a•9** and **1a•10** as determined by ¹H NMR CIS titration and ITC measurements at 298 K in CDCl₃ (NMR) or CHCl₃ (ITC).

	1a•7	1a•8	1a•9	1a•10
K_{ass} (¹ H NMR) [M ⁻¹]	130	20 000	11 000	870
K_{ass} (ITC) [M ⁻¹]	--	35 000	32 300	3 600
ΔH [kcal mol ⁻¹]	--	-17	-11	-2.5
ΔS [cal mol ⁻¹ K ⁻¹]	--	-35	-14	7.9

Table 1 summarizes the association constants K_{ass} of four DAAD•ADDA host-guest complexes. Although all complexes have the same binding motif and hence the same primary and secondary hydrogen bonds (two attractive and four repulsive ones) the association constants vary considerably from the expected values.^[24,29-31]

Although four hydrogen bonds contribute to the formation of complex **1a•7**, its association constant ($K_{\text{ass}} = 130 \text{ M}^{-1}$) is very small. Changing the amide in **7** to a urea in **8** results in a nearly 150 times larger association constant ($K_{\text{ass}} = 20\,000 \text{ M}^{-1}$). As known for related systems,^[16] the potential formation of an intramolecular hydrogen bond between the urea N–H and the pyrimidinone is responsible for this increase. In amide **7**, only one intramolecular hydrogen bond is possible (between the amide's carbonyl oxygen atom and the N–H hydrogen atom of the pyrimidinone unit, see figure 6, **7b**) which has to be broken in order to form the heterodimer **1a•7**. While the analogous intramolecular hydrogen bond is also possible in urea **8b** and **9b**

(see figure 6), the existence of the urea unit allows the conformations **8a** or **9a** which has also one intramolecular hydrogen bond. Out of those conformation, no intramolecular hydrogen has to be broken when the heterodimers **1a•8** or **1a•9** are formed.

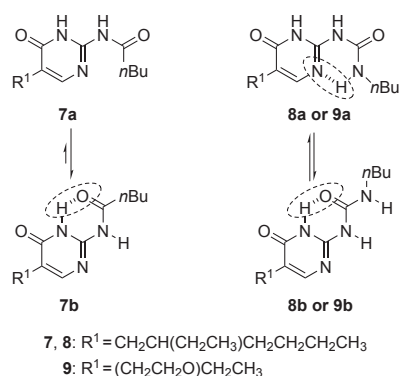


Figure 6. Important rotamers of the ADDA units **7**, **8** and **9**. While both rotamers of urea **8** and **9** are equally stabilized by an intramolecular hydrogen bond, only conformer **7b** possesses an intramolecular hydrogen bond in the amide **7**. Consequently, the equilibrium between the two conformers of **7** will be on the side of the stabilized cyclic form **7b**.

As a second ADDA binding motif with such a stabilizing intramolecular hydrogen bond, pyrimidinone **9** was investigated. The main structure of **9** is comparable to **8**, only the residue which is introduced to increase its solubility in less polar solvents was varied. The resulting association constant between DAAD receptor **1a** and this new ADDA guest **9** also exceeded 10^4 M^{-1} . Nevertheless the pure aliphatic substitution in **8** led to higher association constants than the substitution by the polyethylene glycol chain in **9**, an effect which has been observed for other systems as well.^[32]

Finally, the binding of the ADDA motif **10** with a pyrimidine-dione rather than a mono-one was investigated. In mono-one **9**, there is the possibility of the formation of a tautomer in which the carbonyl group of the pyrimidinone unit ends up next to the intramolecular hydrogen bond (see figure 3). In this conformer **9d**, **9** can only be bound by three hydrogen bonds as a ADD unit. Therefore, a second carbonyl group was introduced in 6-position of the pyrimidine ring (see above). For yet not fully understood reasons, the association constant of complex **1a•10** was considerably smaller than that of the related mono-one complex ($K_{\text{ass}} = 870 \text{ M}^{-1}$ vs. $K_{\text{ass}} = 11\,000 \text{ M}^{-1}$). A major difference between dione **10** and mono-one **9** is the existence of a sp^3 carbon atom in the heterocycle which allows a distortion of the ring and maybe allows an easier contact between a polyethylene glycol chain and the binding site (for respective calculated conformers see supporting information).

Besides the NMR CIS derived association constants, table 1 also lists the association constants K_{ass} determined by ITC titrations (see also figure 7). The association constants obtained by ITC measurements are larger than those received from ¹H NMR CIS titration experiments. In comparison to ¹H NMR titrations where the CIS change of the proton involved in the hydrogen bond is observed, in calorimetric measurements all

intermolecular forces are registered and hence larger values for the association are not too surprising.^[33] The results of table 1 show that other interactions besides hydrogen bonding occur. Nevertheless, the association constants determined by ITC of complexes with **1a** are also much stronger for the pyrimidinone-ureas **8** and **9** than for the complex with the pyrimidine-dione structure **10** or the non-stabilized analogs **2** or **7**.

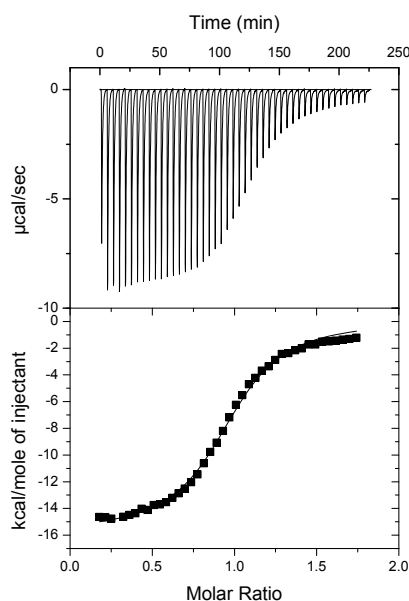


Figure 7. Typical isothermal titration calorimetry (ITC) measurement, in this case titration of guest **8** with host **1a** in chloroform at 298 K.

Conclusion

In summary, ADDA receptors which are soluble in up to 90% cyclohexane (with 10 % dichloromethane) have been synthesized and their DAAD•ADDA heterodimer formations were investigated. Polyether and branched alkyl chains were used to increase solubility. The association constants K_{ass} of these DAAD•ADDA complexes spread over several orders of magnitude and reflect the importance of preorganization of the binding units as demonstrated for related compounds before.^[12,13,15,16]

Multiple hydrogen bond heterodimers are fascinating structures for self assembly. For instance for the orthogonal self aggregating second generation dendrimer,^[1] one of the two orthogonal binding motifs is a DAAD•ADDA pattern. The variations of the ADDA units, in particular in **8** or **9**, have proven that well soluble molecules can be generated by respective substitution and that these show association constants K_{ass} with a DAAD partner higher than 10^4 M^{-1} . The synthetic procedures allow to introduce different residues. Therefore, with respective functional groups, the investigated ADDA structures **8** or **9** can become part of the bridging units of the dendrimer.

Experimental Section

General remarks: Commercially available starting materials were used as received. NMR spectra were recorded with Bruker DRX 500 or AV 600 instruments. Assignments are supported by COSY, HSQC and HMBC. Even when obtained by DEPT, the type of ^{13}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. EI/CI mass spectra were recorded with a Finnigan MAT 8200 or MAT 8230. ESI mass spectra were recorded with an Applied Biosystems Mariner Spectrometry Workstation. IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer Paragon 1000 (KBr) or Perkin-Elmer Spectrum 100 equipped with a MKII Golden Gate™ Single Reflection ATR unit. Elemental analyses were carried out with a Euro EA 3000 Elemental Analyzer from Euro Vector. The DAAD binding motif **1a** was prepared according to literature.^[10,11,34] 1-Iodo-3,6,9-trioxaundecane (**19**) was synthesized from the corresponding tosylate by using sodium iodide.^[27] The tosylate was prepared according to literature.^[26] 5,8,11-Trioxatridecane acid (**22**) was synthesized according to literature procedure.^[18]

^1H NMR CIS Titrations: All titration measurements were carried out on a Bruker DRX 500 spectrometer. For every measurement a new sample was prepared. The host (**1a**) was dissolved in 550 μL CDCl_3 . The guest was added in small aliquots in such a way that several data points could be generated in the vicinity of a 1:1 stoichiometry. The final concentration ratio of host and guest was checked by integration of isolated signals.

Isothermal Titration Calorimetry (ITC): All experiments were carried out with a VP-ITC microcalorimeter (MicroCal LLC, GE Healthcare) in anhydrous chloroform. The host was placed in the calorimeter cell and the titration syringe was loaded with the guest at a 10 times higher concentration. The titrations were carried out with 45–50 titrations of 6 μL each or 95–100 titrations of 3 μL each with time intervals of 300 s. The solution was stirred at 300 rpm. Titrations were carried out at a cell temperature of 298 K (shield: 297 K) and with a reference power of 10 $\mu\text{cal s}^{-1}$. Data analyses were carried out in Origin 7 SR 2 (OriginLab Corp.) with the provided microcal ITC routines. All energies are listed in kcal mol^{-1} rather than kJ mol^{-1} by this routine. Each experiment was carried out at least twice. In case of deviations, more titrations were carried out. One representative titration curve for the titrations of each host guest pair is shown in the Supporting Information.

2-(2-Ethylhexyl)diethyl malonate (13): A sodium ethanolate solution was prepared from sodium (2.30 g, 100 mmol) and anhydrous ethanol (150 mL). 2-Ethylhexylbromide (**11**, 19.3 g, 100 mmol) and diethyl malonate (**12**, 16.0 g, 100 mmol) were added, the solution was refluxed for 18 h under nitrogen and the solvent was concentrated by evaporation. Water (100 mL) and hydrochloric acid (2 M) were added to generate pH 2. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x100 mL) and the combined organic layers were dried with magnesium sulphate. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate, 9:1, $R_f = 0.20$); yield 20.3 g (75 %) as a colourless liquid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.19$ (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{CH}_3$), 4.18 (dq, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{H}_c\text{CH}_3$), 3.41 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 1 H, $\text{CHCH}_2\text{CHCH}_2$), 1.84 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 2 H, CHCH_2CH), 1.33–1.23 (m, 9 H, CHCH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 1.27 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 6 H, OCH_2CH_3), 0.89 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3 H, CHCH_2CH_3), 0.85 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.8$ (s, C=O), 61.3 (t, OCH_2CH_3), 50.2 (d, $\text{CHCH}_2\text{CHCH}_2$), 36.8 (d, CHCH_2CH_3), 32.6 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32.4 (t, CHCH_2CH), 28.6 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.5 (t,

CHCH_2CH_3), 23.0 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.1 (q, OCH_2CH_3), 14.1 (q, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.5 (q, CHCH_2CH_3) ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2960, 2931, 2874$ (aliph. C–H), 1732 (C=O), 1464, 1368 (C–H), 1148, 1032 (C–O) cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 272 (9) $[\text{M}]^+$, 173 (100) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15}]^+$. MS (CI, isobutane): m/z (%) = 273 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (272.20): calcd. C 66.14, H 10.36; $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4 \cdot 0.75 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (338.24): calcd. C 63.88, H 10.13; found C 64.02, H 10.29.

2-(2-Ethylhexyl)malonic acid (14): 2-(2-Ethylhexyl)diethyl malonate (**13**, 16.3 g, 60.0 mmol) was stirred in a potassium hydroxide solution (100 mL, 2 M) for 24 h at room temp. Diethyl ether (50 mL) was added and the layers were separated. Hydrochloric acid (2 M) was added to the aqueous phase until pH 2 was reached and the solution was extracted with diethyl ether (3x100 mL). The combined organic layers were dried with magnesium sulphate and the solvent was evaporated in vacuo; yield 9.87 g (76 %) as a colourless powder; m.p. 99–100 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.63$ (br. s, 2 H, OH), 3.23 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{CHCH}_2\text{CHCH}_2$), 1.66 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, 2 H, CHCH_2CH), 1.29–1.16 (m, 9 H, CHCH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.86 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3 H, CHCH_2CH_3), 0.80 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.5$ (s, COOH), 50.1 (d, $\text{CHCH}_2\text{CHCH}_2$), 36.6 (d, CHCH_2CH_3), 32.6 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32.3 (t, CHCH_2CH), 28.5 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.5 (t, CHCH_2CH_3), 22.8 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.4 (q, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.8 (q, CHCH_2CH_3) ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2960, 2929, 2876$ (aliph. C–H), 1697 (C=O), 1417 (C–H), 1301, 1268 (C–O), 918 cm^{-1} . MS (CI, isobutane): m/z (%) = 217 (41) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 173 (100) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (216.27), calcd. C 61.09, H 9.32; $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4 \cdot 0.25 \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ (234.80), calcd. C 61.38, H 9.66; found C 61.40, H 9.88.

4-Ethylctanoic acid (15): 2-(2-Ethylhexyl)malonic acid (**14**, 8.65 g, 40.0 mmol) was heated 2 h to 170 °C and the crude product was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/ethanol, 39:1, $R_f = 0.35$); yield 6.61 g (96 %) as a colourless liquid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.51$ (br. s, 1 H, COOH), 2.35–2.31 (m, 2 H, CH_2COOH), 1.63–1.59 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 1.33–1.23 (m, 9 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.89 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3 H, CHCH_2CH_3), 0.86 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 180.5$ (s, C=O), 38.3 (d, CHCH_2CH_3), 32.5 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.6 (t, CH_2COOH), 28.8 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.0 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 25.5 (t, CHCH_2CH_3), 23.1 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.1 (q, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.7 (q, CHCH_2CH_3) ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2959, 2926, 2860$ (aliph. C–H), 1706 (C=O), 1458, 1413 (C–H), 1279 (C–O), 932 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 172 (5) $[\text{M}]^+$, 113 (100) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2]^+$. MS (CI, isobutane): m/z (%) = 173 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (172.26); calcd. C 69.72, H 11.70; $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (195.30); calcd. C 67.65, H 11.87; found C 67.62, H 11.62.

4-Ethylctanoic acid ethyl ester (16): 4-Ethylctanoic acid (**15**, 3.45 g, 20.0 mmol) and concentrated sulphuric acid (5 mL) were refluxed under nitrogen in anhydrous ethanol (100 mL) for 18 h. After evaporation of the solvent in vacuo, water (50 mL) was added and the solution was extracted with diethyl ether (3x100 mL). The combined organic phases were washed with a saturated potassium carbonate solution and dried with magnesium sulphate. After evaporation of the solvent the crude product was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate, 5:1, $R_f = 0.63$); yield 3.47 g (87 %) as a colourless liquid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.12$ (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 2.29–2.25 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 1.61–1.58 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 1.31–1.23 (m, 9 H, CHCH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.26 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 0.89 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 3 H, CHCH_2CH_3), 0.85 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.3$ (s, C=O), 60.2 (t, OCH_2CH_3), 38.4 (d,

CHCH₂CH₃), 32.5 (t, CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.9 (t, CH₂CH₂COO), 28.8 (t, CH₂CH₂CH₃), 28.3 (t, CH₂CH₂COO), 25.6 (t, CHCH₂CH₃), 23.1 (t, CH₂CH₂CH₃), 14.3 (q, OCH₂CH₃), 14.1 (q, CH₂CH₂CH₃), 10.8 (q, CHCH₂CH₃) ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2959, 2926, 2859 (aliph. C–H), 1737 (C=O), 1460, 1376 (C–H), 1168, 1036 (C–O) cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 200 (2) [M]⁺, 101 (100) [M–C₇H₁₅]⁺. MS (CI, isobutane): *m/z* (%) = 201 (100) [M+H]⁺. C₁₂H₂₄O₂ (200.32); calcd. C 71.95, H 12.08; found C 72.13, H 11.94.

2-Formyl-4-ethyloctanoic acid ethyl ester (17): 4-Ethyloctanoic acid ethyl ester (**16**, 2.40 g, 12.0 mmol) was solved in anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) under nitrogen atmosphere. At –78 °C lithium diisopropylamide (6.00 mL, 12.0 mmol, 2 M in tetrahydrofuran/*n*-hexane) was added dropwise. After stirring for 30 min, ethyl formate (2.66 g, 36.0 mmol) was added and the cooling was removed. After stirring for 3 h at room temp., acetic acid (2.16 g, 36.0 mmol), diethyl ether (70 mL) and water (20 mL) were added and the phases were separated. The organic layer was washed with water (20 mL), neutralized with saturated sodium bicarbonate solution (20 mL) and again washed with water (20 mL). The organic phase was dried with magnesium sulphate and after evaporation of the solvent the crude product was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane, *R_f* = 0.70); yield 1.68 g (61 %) as a colourless liquid; Enol (approx. 65 %): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 11.50 (d, ³*J*_{H,H} = 12.4 Hz, 1 H, =CHOH), 6.95 (d, ³*J*_{H,H} = 12.4 Hz, 1 H, =CHOH), 4.23 (q, ³*J*_{H,H} = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 1.97–1.94 (m, 2 H, CHCH₂C=), 1.37–1.18 (m, 9 H, CHCH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.31 (t, ³*J*_{H,H} = 7.1 Hz, 3 H OCH₂CH₃), 0.89 (t, ³*J*_{H,H} = 7.0 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.85 (t, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 165.8 (s, C=O), 161.4 (d, C=CHOH), 103.8 (s, C=CHOH), 60.3 (t, OCH₂CH₃), 38.6 (d, CHCH₂CH₃), 32.3 (t, CHCH₂C=), 31.5 (t, CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.8 (t, CH₂CH₂CH₃), 25.4 (t, CHCH₂CH₃), 23.0 (t, CH₂CH₂CH₃), 14.2 (q, OCH₂CH₃), 14.1 (q, CH₂CH₂CH₃), 10.7 (q, CHCH₂CH₃) ppm. Aldehyde (approx. 35 %): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 9.66 (d, ³*J*_{H,H} = 2.6 Hz, 1 H, CHO), 4.22 (q, ³*J*_{H,H} = 7.1 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.33 (m_c, 1 H, CHCHO), 1.86–1.76 (m, 2 H, CHCH₂CH), 1.37–1.18 (m, 9 H, CHCH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.31 (t, ³*J*_{H,H} = 7.1 Hz, 3 H OCH₂CH₃), 0.89 (t, ³*J*_{H,H} = 7.0 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.85 (t, ³*J*_{H,H} = 7.2 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 197.5 (d, CHO), 172.7 (s, C=O), 61.4 (t, OCH₂CH₃), 56.9 (CHCHO), 36.6 (d, CHCH₂CH₃), 32.5 (t, CHCH₂CH), 30.5 (t, CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.5 (t, CH₂CH₂CH₃), 25.6 (t, CHCH₂CH₃), 23.0 (t, CH₂CH₂CH₃), 14.1 (q, OCH₂CH₃), 14.2 (q, CH₂CH₂CH₃), 10.5 (q, CHCH₂CH₃) ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3463 (O–H), 2959, 2930, 2874 (aliph. C–H), 1730 (C=O), 1463, 1377 (C–H), 1198, 1025 (C–O) cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 228 (5) [M]⁺, 141 (85), 129 (52) [M–C₇H₁₅]⁺, 101 (100) [C₅H₉O₂]⁺. MS (CI, isobutane): *m/z* (%) = 229 (37) [M+H]⁺, 141 (87), 101 (100) [C₅H₉O₂]⁺. MS (ESI, CHCl₃, MeOH): *m/z* (%) = 251 (100) [M+Na]⁺. C₁₃H₂₄O₃ (228.17); calcd. C 68.38, H 10.59; found C 68.06, H 10.87.

2-Amino-5-(2-ethylhexyl)-(3*H*)-pyrimidine-4-one (18): 2-Formyl-4-ethyloctanoic acid ethyl ester (**17**, 650 mg, 2.85 mmol) and guanidinium carbonate (257 mg, 2.85 mmol) were refluxed in anhydrous ethanol (20 mL) for 18 h. The solvent was evaporated in vacuo, dichloromethane/water (50 mL, 1:1) were added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2x50 mL) and the combined organic layers were dried with magnesium sulphate. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/ethanol, 9:1, *R_f* = 0.18); yield 287 mg (45 %) as a colourless powder; m.p. 174 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆/CDCl₃, 1:1): δ = 7.31 (s, 1 H, Pym-6-*H*), 6.34 (br. s, 2 H, Pym-2-NH₂), 2.16 (d, ³*J*_{H,H} = 7.3 Hz, 2 H, Pym-5-CH₂), 1.56 (m_c, 1 H, CHCH₂CH₃), 1.31–1.19

(m, 8 H, CHCH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.87 (t, ³*J*_{H,H} = 7.0 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.85 (t, ³*J*_{H,H} = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm. (Pym-3-NH is due to possible tautomers not detected) ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆/CDCl₃, 1:1): δ = 164.3 (s, C=O), 155.1 (s, Pym-2-C), 150.9 (d, Pym-6-C), 114.4 (s, Pym-5-C), 37.6 (d, CHCH₂CH₃), 32.1 (t, CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.2 (t, Pym-5-CH₂), 28.4 (t, CH₂CH₂CH₃), 25.2 (t, CHCH₂CH₃), 22.9 (t, CH₂CH₂CH₃), 14.1 (q, CH₂CH₂CH₃), 10.5 (q, CHCH₂CH₃) ppm. (The signals at 164.3 and 150.9 ppm are detected in the HMBC-spectra). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3332 (N–H), 3096 (arom. C–H), 2957, 2925, 2857 (aliph. C–H), 1647 (C=O), 1608 (NH₂), 1487, 1379 (C–H), 1295 (C–N), 595 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 223 (7) [M]⁺, 124 (100) [M–C₇H₁₅]⁺. MS (CI, isobutane): *m/z* (%) = 224 (100) [M+H]⁺. C₁₂H₂₁N₃O (223.17); calcd. C 64.54, H 9.48, N 18.82; C₁₂H₂₁N₃O•0.15 C₂H₅OH (230.08); calcd. C 64.17, H 9.56, N 18.25; found C 63.79, H 9.73, N 18.56.

***N*-[5-(2-Ethylhexyl)-(3*H*)-pyrimidine-4-one-2-yl]pentane amide (7):** 2-Amino-5-(2-ethylhexyl)-(3*H*)-pyrimidine-4-one (**18**, 100 mg, 448 μmol) and anhydrous triethylamine (45.3 mg, 448 μmol) were solved in anhydrous tetrahydrofuran (10 mL). Under nitrogen pentanoyl chloride (54.3 mg, 450 μmol) was added dropwise and the solution was stirred for 24 h at room temp. The solution was filtered and the filtrate was concentrated in vacuo. The resulting residue was dissolved in chloroform (50 mL) and washed with water (3x50 mL). The combined organic phases were dried with magnesium sulphate and the crude product was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/ethanol, 39:1, *R_f* = 0.15); yield 79.0 mg (57 %) as a colourless powder; m.p. 163 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (br. s, 1 H, Pym-6-*H*), 2.49 (t, ³*J*_{H,H} = 7.6 Hz, 2 H, –COCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.32 (m_c, 2 H, Pym-5-CH₂), 1.70 (quint., ³*J*_{H,H} = 7.6 Hz, 2 H, COCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.64 (m_c, 1 H, CHCH₂CH₃), 1.40 (sext., ³*J*_{H,H} = 7.6 Hz, 2 H, COCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.31–1.24 (m, 8 H, CHCH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.94 (t, ³*J*_{H,H} = 7.5 Hz, 3 H, COCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.88 (t, ³*J*_{H,H} = 6.9 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.85 (t, ³*J*_{H,H} = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm. (The NH signals are due to possible tautomers not visible). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 175.0 (s, COCH₂CH₂CH₂CH₃), 149.8 (d, Pym-6-C), 123.2 (s, Pym-5-C), 37.7 (d, CHCH₂CH₃), 37.1 (t, COCH₂CH₂CH₂CH₃), 32.5 (t, CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.8 (t, Pym-5-CH₂), 28.8 (t, CH₂CH₂CH₃), 27.0 (t, COCH₂CH₂CH₂CH₃), 25.6 (t, CHCH₂CH₃), 23.1 (t, CH₂CH₂CH₃), 22.2 (t, COCH₂CH₂CH₂CH₃), 14.1 (q, CH₂CH₂CH₃), 13.7 (q, COCH₂CH₂CH₂CH₃), 10.5 (q, CHCH₂CH₃) ppm. (The signal at 175.0 ppm is visible in the HMBC-spectra, Pym-2-C and Pym-4-C are not visible). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3164 (N–H), 2959, 2926, 2872 (aliph. C–H), 1634 (C=O), 1607, 1570 (arom.), 1490, 1379 (C–H), 1247 (C–N), 1176, 835 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 307 (11) [M]⁺, 264 (24) [M–C₃H₇]⁺, 209 (100) [M–C₇H₁₄]⁺. MS (CI, isobutane): *m/z* (%) = 308 (100) [M+H]⁺. C₁₇H₂₉N₃O₂ (307.23); calcd. C 66.42, H 9.51, N 13.67; found C 66.39, H 9.59, N 13.64.

***N*-Butyl-*N'*-[5-(2-ethylhexyl)-(3*H*)-pyrimidine-4-one-2-yl]urea (8):** 2-Amino-5-(2-ethylhexyl)-(3*H*)-pyrimidine-4-one (**18**, 223 mg, 1.00 mmol) was suspended in anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) and *n*-butyl isocyanate (298 mg, 3.00 mmol) was added. The suspension was refluxed under nitrogen for 18 h, the solvent evaporated and the residue purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/ethanol, 39:1, *R_f* = 0.08); yield 267 mg (83 %) as a colourless powder; m.p. 179–182 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 12.94 (br. s, 1 H, Pym-3-NH), 11.81 (br. s, 1 H, Pym-2-NH), 10.08 (br. s, 1 H, CONHCH₂), 7.08 (s, 1 H, Pym-6-*H*), 3.26 (m_c, 2 H, NHCH₂CH₂), 2.26 (m_c, 2 H, Pym-5-CH₂), 1.65–1.56 (m, 3 H, CHCH₂CH₃, NHCH₂CH₂), 1.40 (sext., ³*J*_{H,H} = 7.6 Hz, 2 H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.31–1.21 (m, 8 H, CHCH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.94 (t, ³*J*_{H,H} = 7.4 Hz, 3 H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃),

H, CH₂CH₂CH₃), 1.21 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 0.94 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 172.1 (s, Pym-4-C), 156.5 (s, CONHCH₂), 153.9 (s, Pym-2-C), 134.7 (d, Pym-6-C), 118.3 (s, Pym-5-C), 70.7 (t, OCH₂), 70.5 (t, OCH₂), 70.0 (t, OCH₂), 69.8 (t, OCH₂), 68.8 (t, Pym-5-CH₂CH₂), 66.6 (t, OCH₂CH₃), 39.6 (t, NHCH₂CH₂), 31.4 (t, CH₂CH₂CH₃), 27.7 (t, Pym-5-CH₂CH₂), 20.1 (t, CH₂CH₂CH₃), 15.1 (q, OCH₂CH₃), 13.8 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm. IR (film): ν̄ = 2959, 2870 (aliph. C–H), 1695, 1666 (C=O), 1600, 1590, 1261, 1119 (C–O), 774, 742 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 370 (4) [M]⁺, 341 (3) [M–C₂H₅]⁺, 327 (7) [M–C₃H₇]⁺, 298 (10) [M–C₄H₁₀N]⁺, 253 (53) [M–C₆H₁₃O]⁺, 236 (60) [M–C₆H₁₄O]⁺, 193 (13) [M–C₉H₂₀O]⁺, 180 (45) [M–C₁₀H₂₂O]⁺, 164 (100) [M–C₁₀H₂₃NO]⁺, 137 (45) [M–C₁₂H₂₇NO]⁺. MS (CI, isobutane): *m/z* (%) = 371 (4) [M+H]⁺, 298 (10) [M–C₄H₁₀N]⁺, 74 (100) [M–C₁₃H₂₀N₄O]⁺. MS (ESI, CHCl₃): *m/z* (%) = 763 (24) [M₂+Na]⁺, 741 (16) [M₂+H]⁺, 393 (100) [M+Na]⁺, 371 (30) [M+H]⁺. C₁₇H₃₀N₄O₈ (370.44); calcd. C 55.12, H 8.16, N 15.12; found C 55.17, H 8.19, N 15.10.

2,2-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)malonic acid diethyl ester (26):

A sodium ethanolate solution was made from sodium (920 mg, 40.0 mmol) and anhydrous ethanol (100 mL). Diethylmalonate (**12**, 3.20 g, 20.0 mmol) and 1-iodo-3,6,9-trioxaundecane (**19**, 14.1 g, 49.0 mmol) were added and the mixture was refluxed for 18 h. After the solvent was evaporated, water and dichloromethane (1:1, 50 mL) were added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x25 mL) and the combined organic phases were dried with magnesium sulphate. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, diethyl ether/*n*-pentane, 9:1, *R*_f = 0.39); yield 4.59 g (48 %) as a colourless liquid. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 4.16 (q, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 4 H, COOCH₂CH₃), 3.67–3.52 (m, 16 H, OCH₂), 3.52 (q, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 4 H, OCH₂CH₃), 3.48 (t, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 4 H, CCH₂CH₂O), 2.24 (t, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 4 H, CCH₂CH₂O), 1.24 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 6 H, COOCH₂CH₃), 1.21 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 6 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 171.2 (s, C=O), 70.6 (t, OCH₂), 70.5 (t, OCH₂), 70.2 (t, OCH₂), 69.8 (t, OCH₂), 67.1 (t, CCH₂CH₂O), 66.6 (t, OCH₂CH₃), 61.1 (t, COOCH₂CH₃), 54.2 (CCH₂CH₂O), 32.3 (t, CCH₂CH₂O), 15.1 (q, OCH₂CH₃), 14.0 (q, COOCH₂CH₃) ppm. IR (film) ν̄ = 2975, 2868 (aliph. C–H), 1731 (C=O), 1445, 1367, 1349, 1298, 1217, 1193, 1114 (C–O), 862 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 480 (1) [M]⁺, 347 (12) [M–C₆H₁₃O]⁺, 187 (100) [M–C₁₄H₃₀O]⁺, 173 (71) [M–C₁₅H₃₂O]⁺. MS (CI, isobutane): *m/z* (%) = 481 (11) [M+H]⁺, 347 (100) [M–C₆H₁₃O]⁺. MS (ESI, CHCl₃): *m/z* (%) = 503 (100) [M+Na]⁺. C₂₃H₄₄O₁₀ (480.59); calcd. C 57.48, H 9.23; found C 57.25, H 8.93.

2-Amino-5,5-bis(3,6,9-trioxaundecyl)-(1*H*,5*H*)-pyrimidine-4,6-dione (27):

Sodium (460 mg, 20.0 mmol) was dissolved in anhydrous ethanol (50 mL). Guanidine hydrochloride (1.15 g, 12.0 mmol) and 2,2-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)malonic acid diethyl ester (**26**, 4.80 g, 10.0 mmol) were added and the solution was refluxed for 18 h. The solvent was removed, water (50 mL) was added and by addition of hydrochloric acid (15 %) pH 1 was generated. The resulting residue was dissolved by addition of dichloromethane (50 mL), the phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3x25 mL). The combined organic phases were dried with magnesium sulphate and the crude product was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/ethanol, 9:1, *R*_f = 0.50); yield 2.37 g (55 %) as a colourless powder; m.p. >250 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.40 (br. s, 1 H, Pym-3-NH), 5.30 (br. s, 2 H, Pym-2-NH₂), 3.49–3.34 (m, 20 H, OCH₂), 3.40 (q, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 4 H, OCH₂CH₃), 2.15 (br. s, 4 H, Pym-5-CH₂), 1.08 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 6 H, OCH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 178.2 (br. s, Pym-4-C, Pym-6-C), 159.2 (s, Pym-2-C), 70.5 (t, OCH₂), 70.4 (t, OCH₂), 70.1 (t, OCH₂), 69.8 (t,

OCH₂), 67.4 (t, Pym-5-CH₂CH₂), 66.6 (t, OCH₂CH₃), 51.2 (s, Pym-5-C), 39.1 (t, Pym-5-CH₂CH₂), 15.1 (q, OCH₂CH₃) ppm. IR (KBr): ν̄ = 3253 (N–H), 2973, 2867 (aliph. C–H), 1728 (C=O), 1683, 1644, 1619, 1553, 1507, 1416, 1325, 1250, 1116 (C–O), 1035, 929, 836, 758, 732, 642, 629, 516 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 418 (62) [M–C₂H₅]⁺, 402 (67) [M–C₂H₅O]⁺, 314 (73) [M–C₆H₁₃O]⁺, 153 (97) [M–C₁₄H₃₀O]⁺, 140 (99) [M–C₁₅H₃₂O]⁺, 73 (100) [M–C₁₆H₂₈N₃O]⁺. MS (CI, isobutane): *m/z* (%) = 448 (100) [M+H]⁺. MS (ESI, CHCl₃): *m/z* (%) = 470 (100) [M+Na]⁺, 448 (93) [M+H]⁺. C₂₀H₃₇N₃O₈ (447.52); calcd. C 53.68, H 8.33, N 9.39; found C 53.72, H 8.49, N 9.32.

N-[5,5-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-2-yl]-*N'*-(*n*-butyl)urea (10):

2-Amino-5,5-bis(3,6,9-trioxaundecyl)-(1*H*,5*H*)-pyrimidine-4,6-dione (**27**, 500 mg, 1.10 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 mL) and *n*-butyl isocyanate (160 mg, 1.60 mmol) was added at 0 °C. The mixture was refluxed for 2 h, the solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography (silica gel, dichloromethane/ethanol, 39:1, *R*_f = 0.40); yield 500 mg (82 %) as a colourless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 12.56 (s, 1 H, Pym-3-H), 11.13 (br. s, 1 H, Pym-2-NHCO), 8.51 (br. s, 1 H, NHCH₂CH₂), 3.60–3.42 (m, 24 H, OCH₂), 3.25 (td, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 2 H, NHCH₂CH₂), 2.39–2.32 (m, 2 H, Pym-CH₂H₆CH₂O), 2.25–2.18 (m, 2 H, Pym-CH₂H₆CH₂O), 1.54 (quint., ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2 H, NHCH₂CH₂), 1.37 (sext., ³J_{HH} = 7.4 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1.20 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 6 H, OCH₂CH₃), 0.93 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 181.1 (s, Pym-6-C), 172.4 (Pym-4-C), 157.5 (s, NHCONH), 156.5 (s, Pym-2-C), 70.6 (t, OCH₂), 70.4 (t, OCH₂), 70.2 (t, OCH₂), 69.8 (t, OCH₂), 67.2 (Pym-5-CH₂CH₂), 66.6 (t, OCH₂CH₃), 52.9 (s, Pym-5-C), 39.9 (t, NHCH₂CH₂), 39.6 (t, Pym-5-CH₂CH₂), 31.3 (NHCH₂CH₂), 20.1 (t, CH₂CH₂CH₃), 15.2 (q, OCH₂CH₃), 13.8 (q, CH₂CH₂CH₃) ppm. IR (film): ν̄ = 3253, 3149 (N–H), 2970, 2869 (aliph. C–H), 1703 (C=O), 1666, 1614, 1538, 1466, 1247, 1113 (C–O) cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 546 (4) [M]⁺, 501 (26) [M–C₂H₅O]⁺, 474 (43) [M–C₄H₁₀N]⁺, 402 (38) [M–C₇H₁₆O]⁺, 340 (45) [M–C₁₀H₂₂O]⁺, 314 (70) [M–C₁₁H₂₄O]⁺, 73 (85) [M–C₂₁H₃₇N₄O₈]⁺. MS (CI, isobutane): *m/z* (%) = 547 (100) [M+H]⁺. MS (ESI, CHCl₃): *m/z* (%) = 1115 (6) [M₂+Na]⁺, 569 (100) [M+Na]⁺, 547 (65) [M+H]⁺. C₂₃H₄₆N₄O₉ (546.65); calcd. C 54.93, H 8.48, N 10.25; C₂₃H₄₆N₄O₉·0.2 H₂O (550.25); calcd. C 54.56, H 8.50, 10.18; found C 54.41, H 8.75, N 10.30.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): NMR spectra, ¹H NMR CIS titration curves, ITC measurements and calculated structures.

Acknowledgments

We thank Prof. Dr. F. D. Sönnichsen and his team for the support in performing NMR measurements and Dr. J. Eckelmann for his support on the calculations and for reading the manuscript critically.

- [1] J. Eckelmann, C. Dethlefs, S. Brammer, A. Doğan, A. Uphoff, U. Lüning, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8498–8507.
- [2] J. W. Steed, P. A. Gale (eds.), *Supramolecular Chemistry, From Molecules to Nanomaterials, Vol. 1–8*, John Wiley Sons, Chichester, **2012**.
- [3] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2nd ed., John Wiley Sons, Chichester, **2009**.
- [4] B. L. Feringa, W. R. Browne (eds.), *Molecular Switches*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [5] A. Harada (ed.), *Supramolecular Polymer Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.

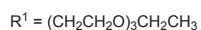
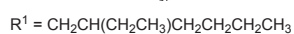
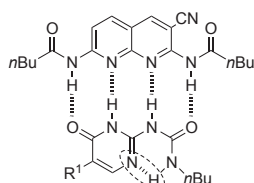
- [6] R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science*, **1997**, *278*, 1601–1604.
- [7] F. H. Beijer, H. Kooijman, A. L. Spek, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6761–6769.
- [8] 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.
- [9] C. Schmuck, W. Wienand, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4493–4499; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4363–4369.
- [10] U. Lüning, C. Köhl, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5735–5738.
- [11] U. Lüning, C. Köhl, A. Uphoff, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4063–4070.
- [12] G. B. W. L. Ligthart, H. Ohkawa, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 810–811.
- [13] Y. Hisamatsu, N. Shirai, S.-I. Ikeda, K. Odashima, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1776–1779.
- [14] M. L. Pellizzaro, S. A. Barrett, J. Fisher, A. J. Wilson, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4899–4906.
- [15] D. W. Kuykendall, C. A. Anderson, S. C. Zimmerman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 61–64.
- [16] T. Park, E. M. Todd, S. Nakashima, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18133–18142.
- [17] S. Brammer, U. Lüning, C. Köhl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4054–4062.
- [18] J. Taubitz, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5922–5927.
- [19] B. A. Blight, C. A. Hunter, D. A. Leigh, H. McNab, P. I. T. Thomson, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 244–248.
- [20] J. Taubitz, U. Lüning, *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 1550–1555.
- [21] P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, P. A. Thiessen, N. A. Hawryluk, T. J. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10475–10488.
- [22] S.-K. Chang, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1318–1319.
- [23] C. Dethlefs, J. Eckelmann, H. Kobarg, T. Weyrich, S. Brammer, C. Näther, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2066–2074.
- [24] J. Sartorius, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1446–1452.
- [25] H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, John Wiley Sons, Chichester, **2000**.
- [26] F. Bellouard, F. Chuburu, J.-J. Yaouanc, H. Handel, Y. Le Mest, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3257–3261.
- [27] C. W. Tasker, C. B. Purves, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1017–1023.
- [28] Mass spectra of hydrogen bonded dimers are not easy to obtain. In ESI measurements and with most even only slightly acidic matrices, protons are ubiquitous, and this may change the donor-acceptor patterns by protonation leading to repulsions within the heterodimers. Only REMPI-MALDI-ToF mass spectrometry allowed the investigation of a DAAD•ADDA dimer by mass spectrometry: J. Taubitz, U. Lüning, J. Grotemeyer, *Chem. Commun.* **2004**, 2400–2401.
- [29] W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008–2010.
- [30] J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2810–2819.
- [31] T. J. Murray, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4010–4011.
- [32] T. F. A. de Greef, M. M. L. Nieuwenhuizen, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 598–610.
- [33] J. L. Sessler, D. E. Gross, W.-S. Cho, V. M. Lynch, F. P. Schmidtchen, G. W. Bates, M. E. Light, P. A. Gale, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12281–12288.
- [34] E. E. Fenlon, T. J. Murray, M. H. Baloga, S. C. Zimmerman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6625–6628.

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 ((Please choose one layout.))

Layout 1:

ADDA receptors have been equipped with a stabilizing intramolecular hydrogen bond and substituents which allow investigations in unpolar solvents. The association constants for ADDA•DAAD heterodimers exceeded 10^4 M^{-1} .



Host-Guest Chemistry

Philipp Otte, Jörg Taubitz, and Ulrich Lüning ... Page No. – Page No.

Solubility enhancing substituents for ADDA recognition domains of DAAD:ADDA quadruple hydrogen bonded heterodimers.

Keywords: (Host-guest systems / Multiple hydrogen bonds / Association constants / Supramolecular chemistry / Intramolecular hydrogen bond / Molecular recognition)

Supplementary Information For:

Solubility enhancing substituents for ADDA recognition domains of DAAD•ADDA heterodimers with quadruple hydrogen bonds.

Philipp Otte, Jörg Taubitz, and Ulrich Lüning*

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

Olshausenstr. 40, D-24098 Kiel, Germany.

E-mail: luening@oc.uni-kiel.de

Contents:

General	S1-S2
NMR Spectra	
2-(2-Ethylhexyl)diethyl malonate (13)	S3-S4
2-(2-Ethylhexyl)malonic acid (14)	S5-S6
4-Ethyloctanoic acid (15)	S7-S8
4-Ethyloctanoic acid ethyl ester (16)	S9-S10
2-Formyl-4-ethyloctanoic acid ethyl ester (17)	S11-S12
2-Amino-5-(2-ethylhexyl)-(3 <i>H</i>)-pyrimidine-4-one (18)	S13-S14
<i>N</i> -[5-(2-Ethylhexyl)-(3 <i>H</i>)-pyrimidine-4-one-2-yl]pentane amide (7)	S15-S16
<i>N</i> -Butyl- <i>N</i> '-[5-(2-ethylhexyl)-(3 <i>H</i>)-pyrimidine-4-one-2-yl]urea (8)	S17-S18
5,8,11-Trioxatridecane acid ethyl ester (23)	S19-S20
2-Formyl-5,8,11-trioxatridecane acid ethyl ester (24)	S21-S22
2-Amino-5-(3,6,9-trioxaundecyl)-(3 <i>H</i>)-pyrimidine-4-one (25)	S23-S24
<i>N</i> -Butyl- <i>N</i> '-[5-(3,6,9-trioxaundecyl)-(3 <i>H</i>)-pyrimidine-4-on-2-yl]urea (9)	S25-S26
2,2-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)malonic acid diethyl ester (26)	S27-S28
2-Amino-5,5-bis(3,6,9-trioxaundecyl)-(1 <i>H</i> , 5 <i>H</i>)-pyrimidine-4,6-dione (27)	S29-S30
<i>N</i> -[5,5-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-2-yl]- <i>N</i> '-(<i>n</i> -butyl)urea (10)	S31-S32
<i>N</i> -{3-Cyano-7-(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin-2-yl}pentanamide (1a):	S33

Host-guest-complex titrations

General information	S34
¹ H NMR titration of 1a (host) and 7 (guest) in chloroform-d ₁	S35
¹ H NMR titration of 1a (host) and 8 (guest) in chloroform-d ₁	S36-S37
¹ H NMR titration of 1a (host) and 9 (guest) in chloroform-d ₁	S38
¹ H NMR titration of 1a (host) and 10 (guest) in chloroform-d ₁	S39
ITC Titration of 1a (host) and 8 (guest) in chloroform-d ₁	S40-S41
ITC Titration of 1a (host) and 9 (guest) in chloroform-d ₁	S42
ITC Titration of 1a (host) and 10 (guest) in chloroform-d ₁	S43

Quantum mechanical calculations

Mechanical calculations for simplified analogs of 8 and 10	S44-S45
--	---------

The ¹H NMR CIS titration 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. The sample cell was filled with a solution of the host **1a** in chloroform while the reference cell contained pure solvent. Next, a solution containing a ten fold concentration of guests **8**, **9** or **10** were added step by step using a syringe.

NMR Spectra

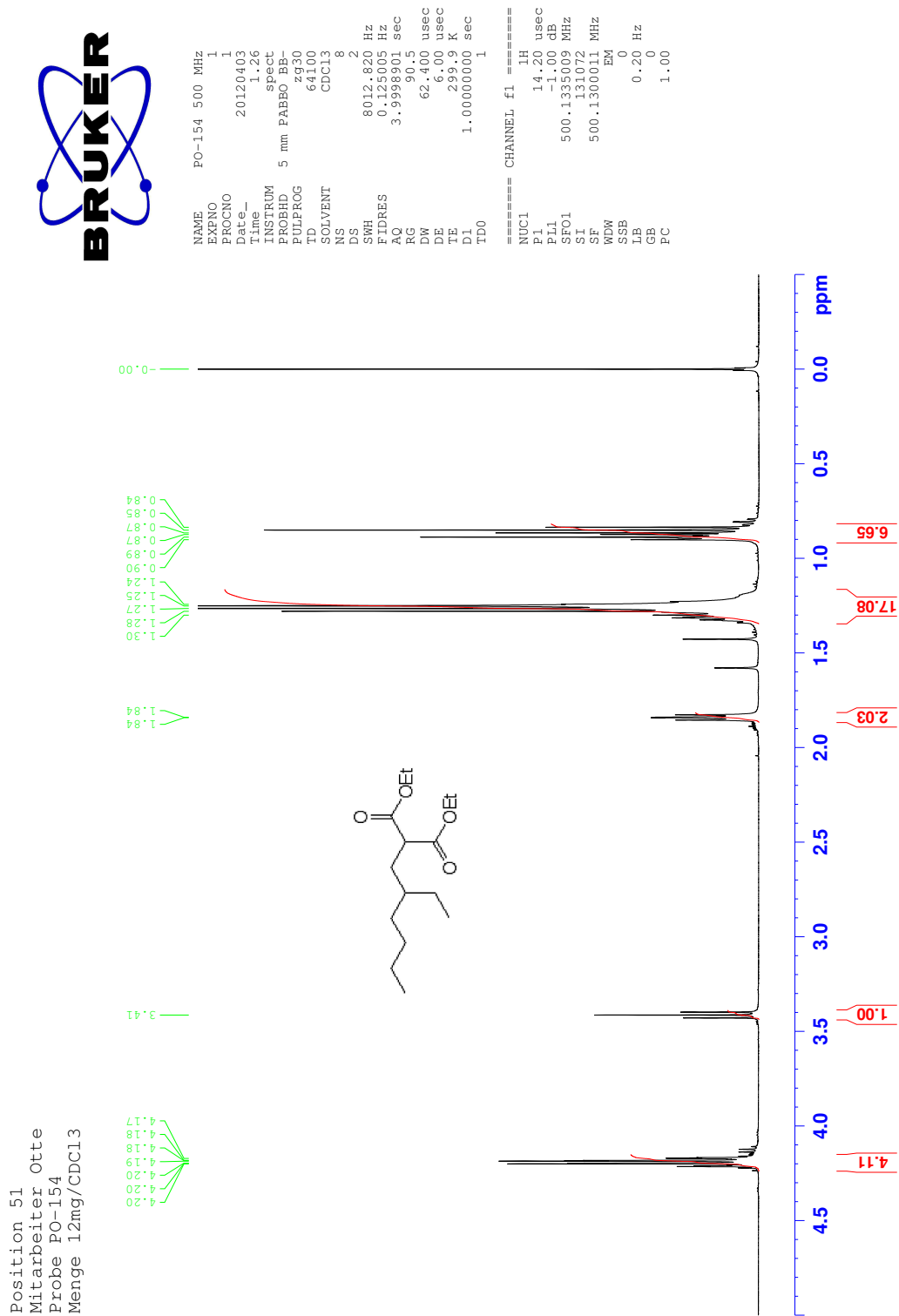


Figure 1: ^1H NMR spectrum of 2-(2-ethylhexyl)diethyl malonate (13).

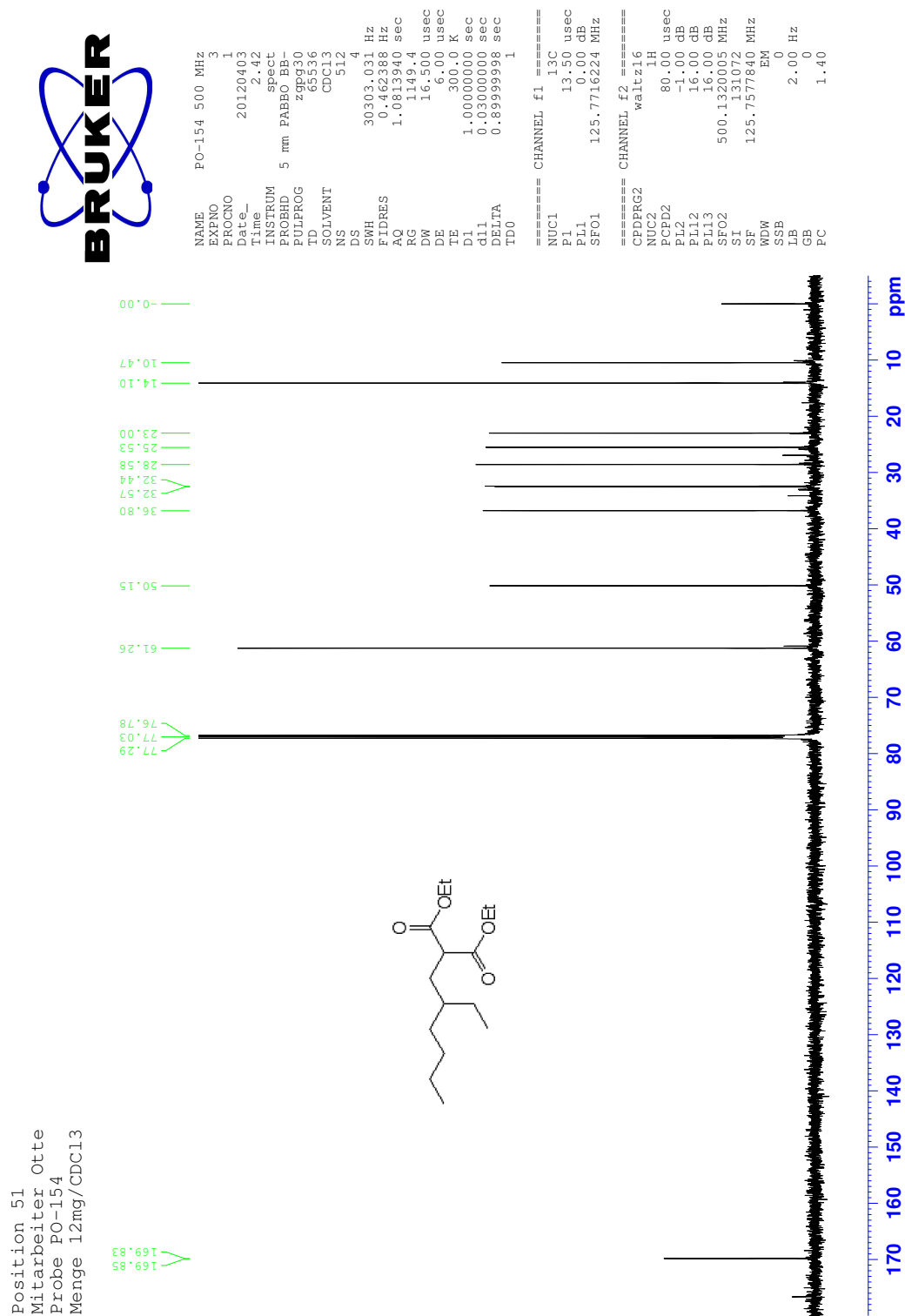


Figure 2: ^{13}C NMR spectrum of 2-(2-ethylhexyl)diethyl malonate (13).

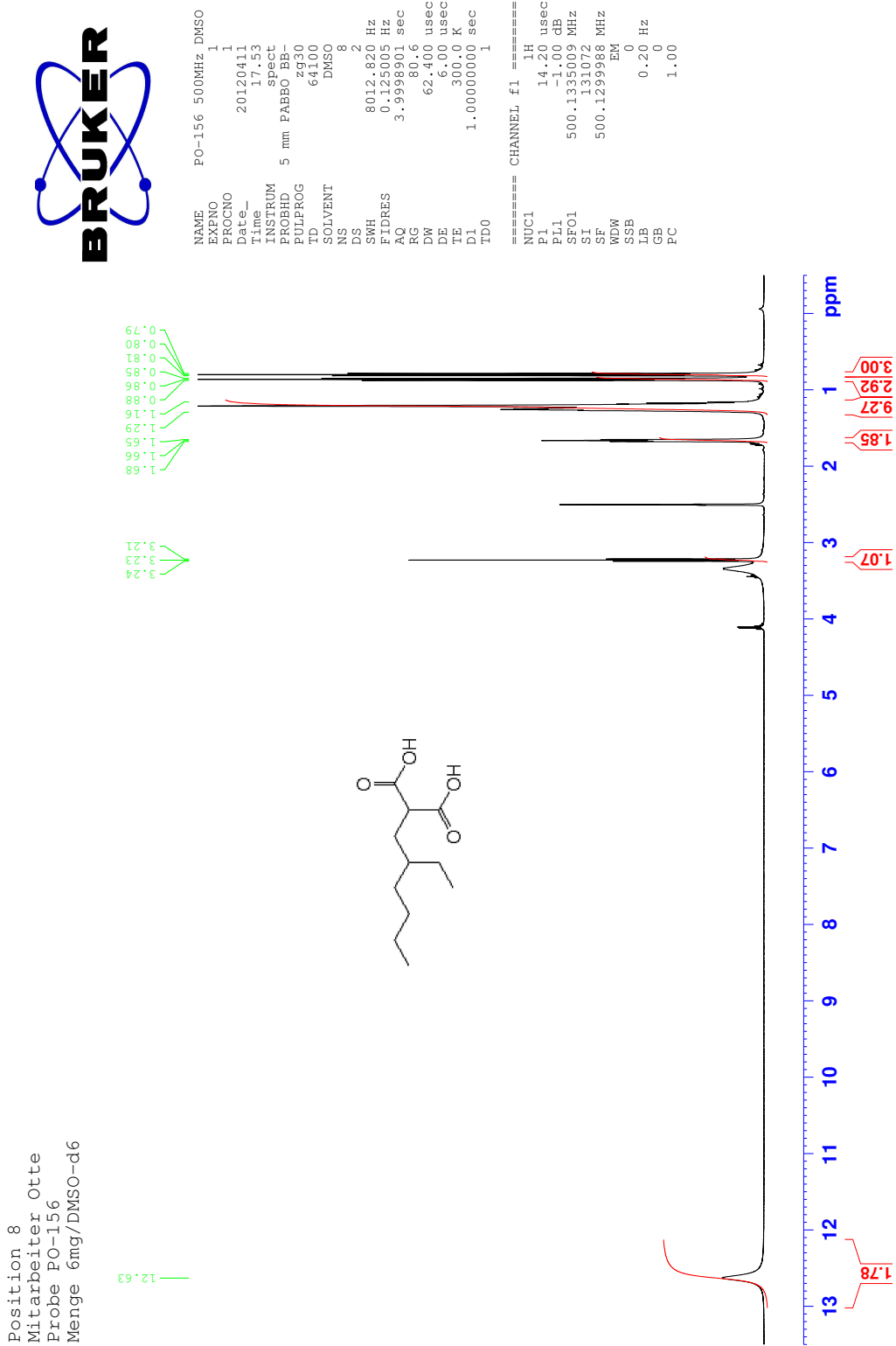


Figure 3: ^1H NMR spectrum of 2-(2-ethylhexyl)malonic acid (**14**).

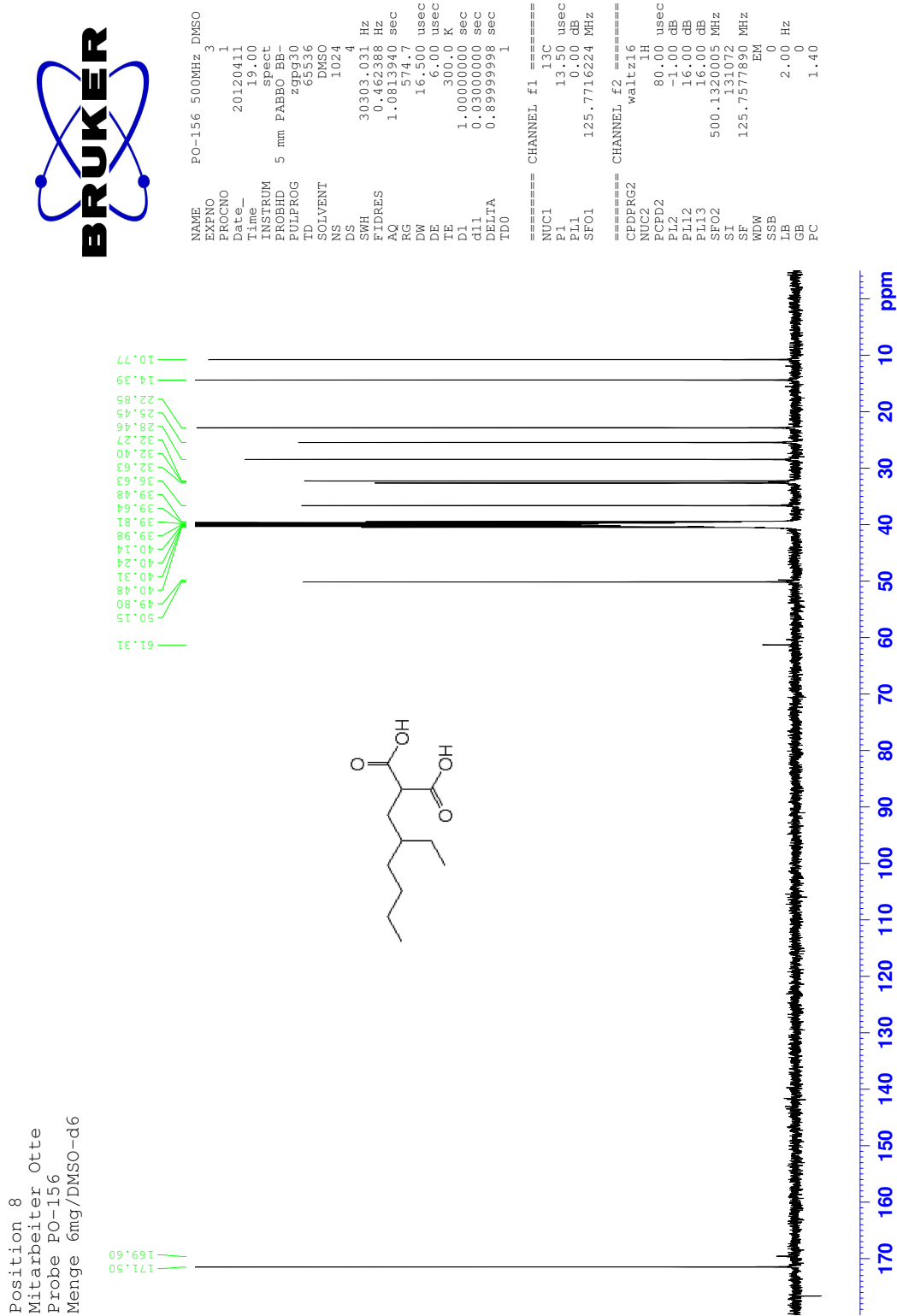


Figure 4: ^{13}C NMR spectrum of 2-(2-ethylhexyl)malonic acid (14).

Position 13
Mitarbeiter Otte
Probe PO-157
Menge 11mg/CDC13

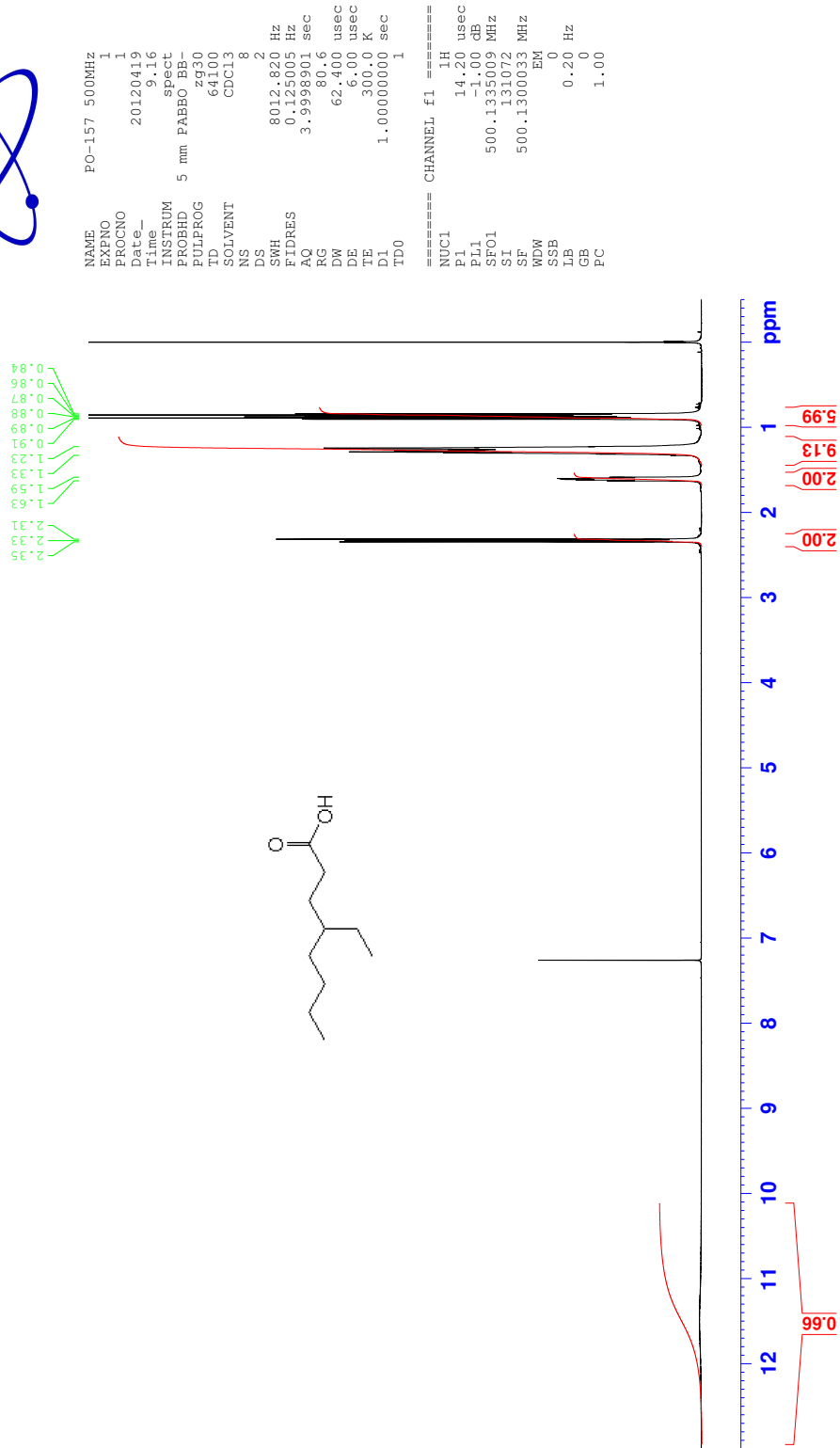


Figure 5: ^1H NMR spectrum of 4-ethyloctanoic acid (15).

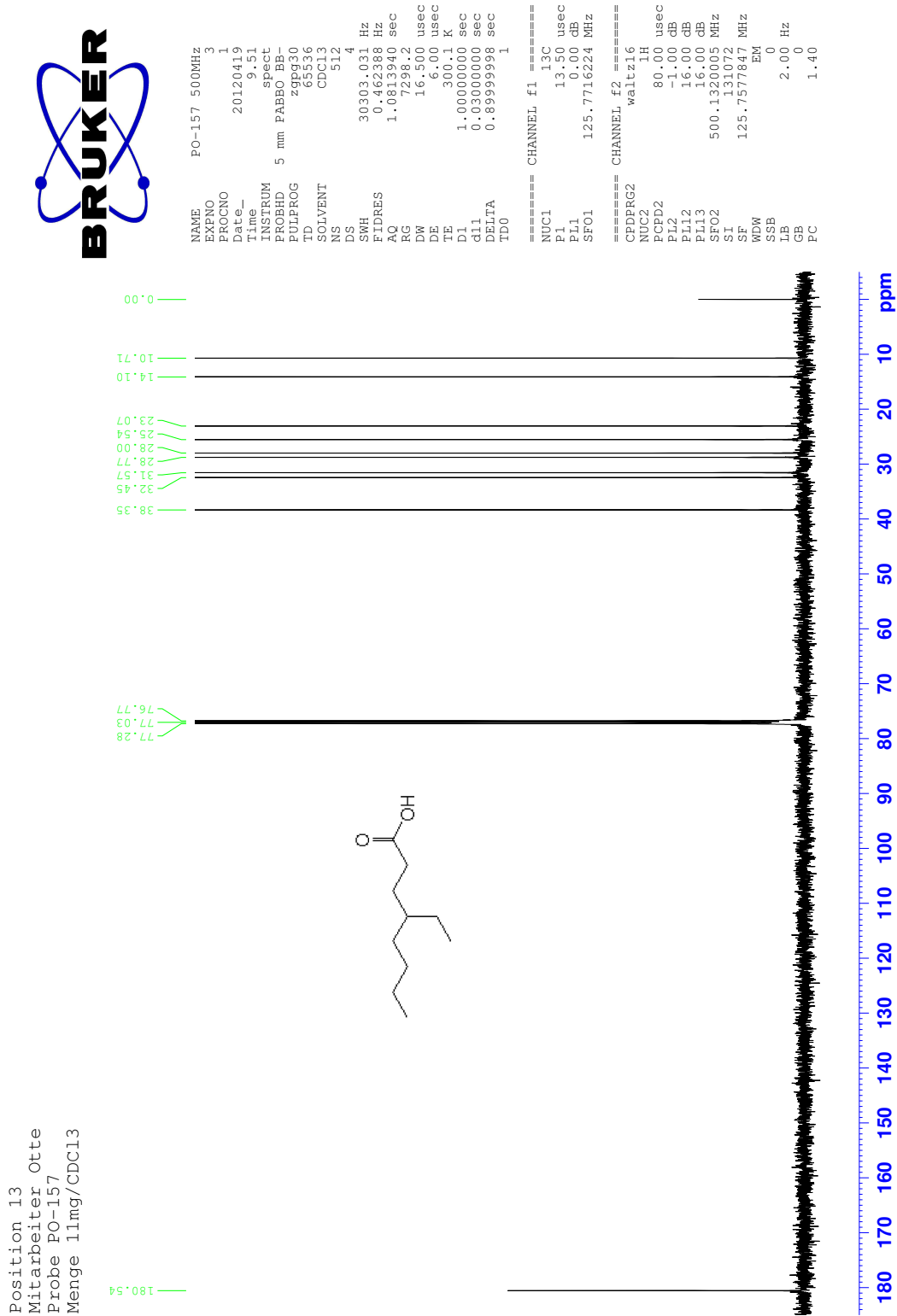


Figure 6: ^{13}C NMR spectrum of 4-ethyloctanoic acid (15).

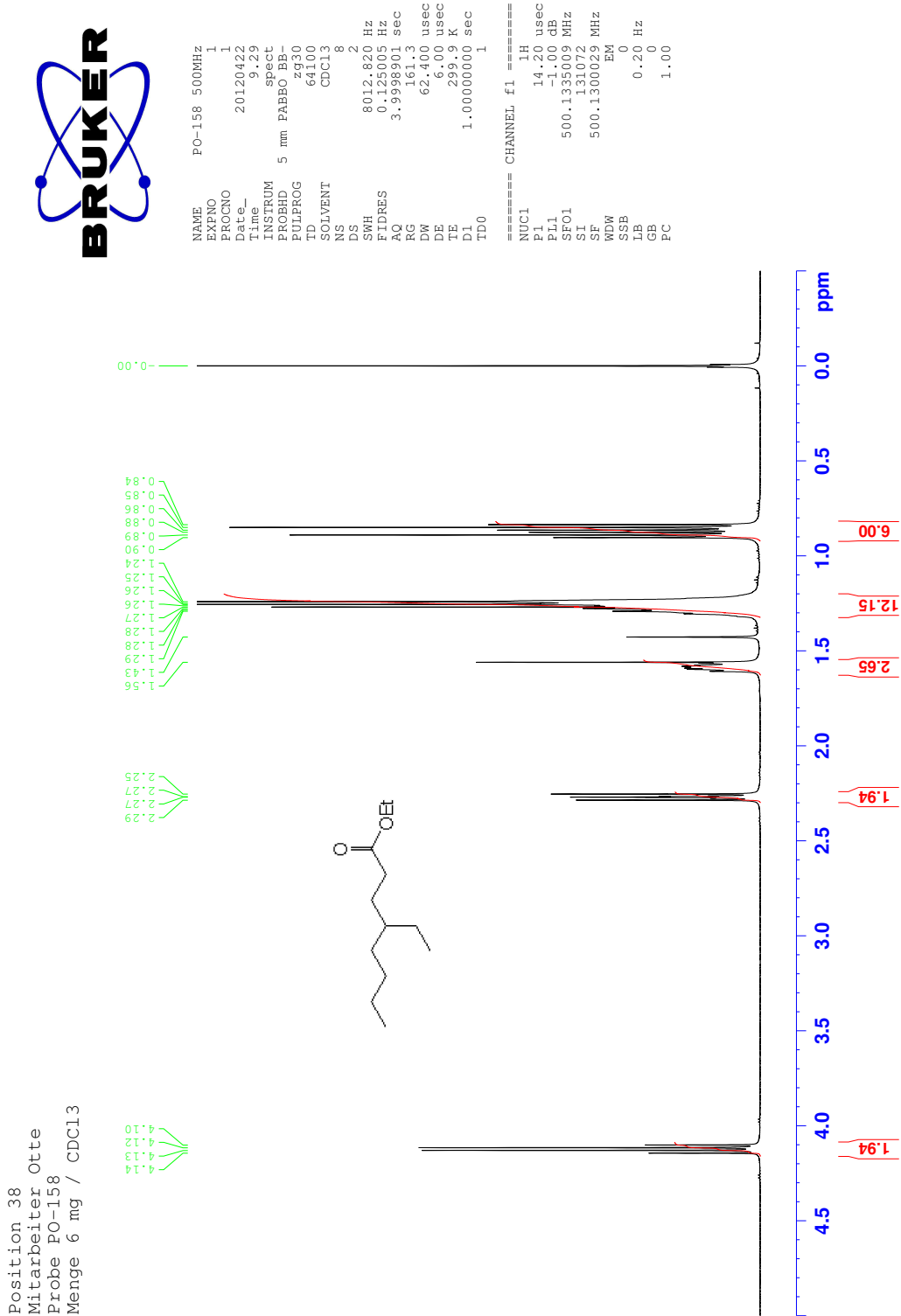


Figure 7: ¹H NMR spectrum of 4-ethyloctanoic acid ethyl ester (16).

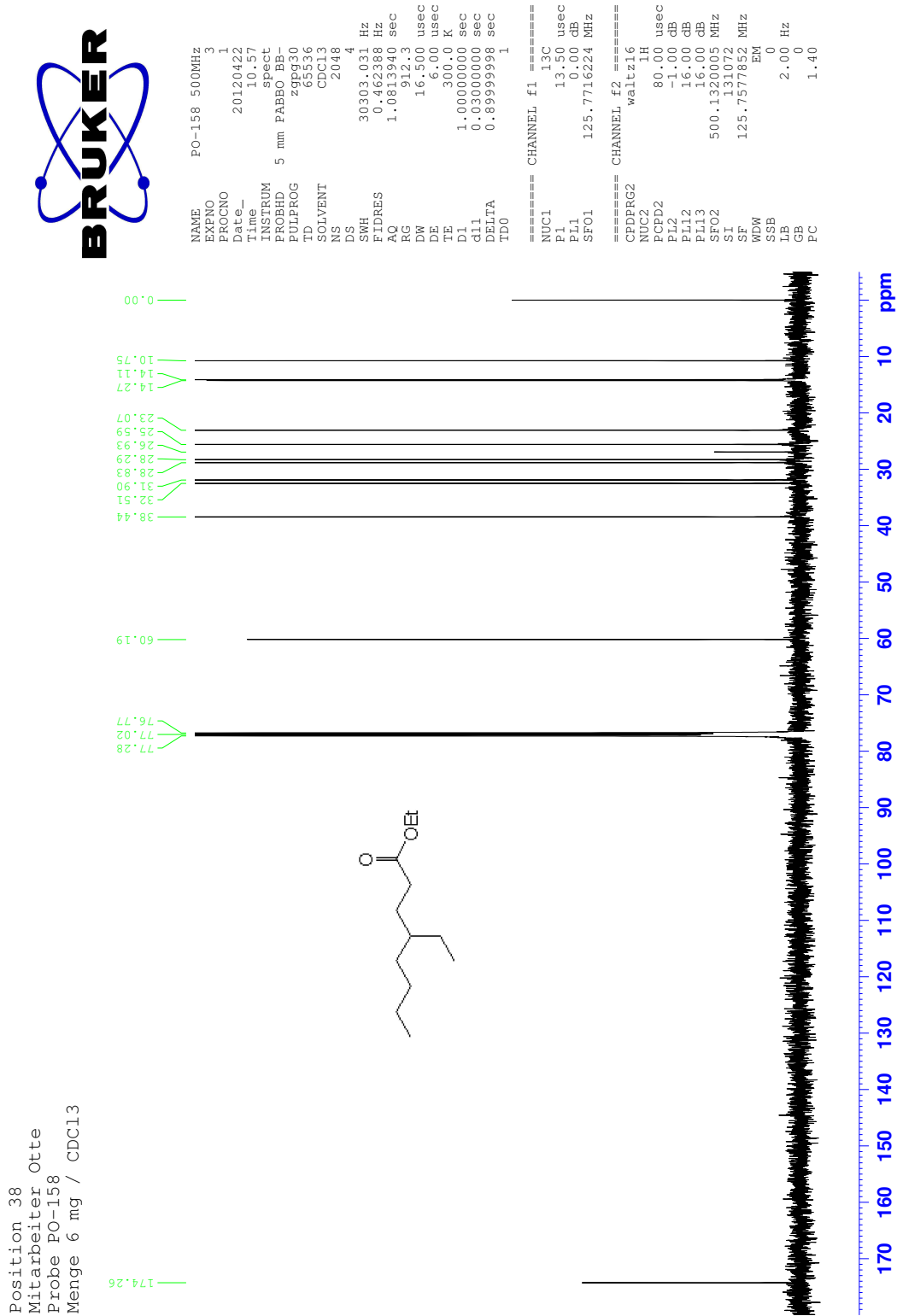


Figure 8: ¹³C NMR spectrum of 4-ethyloctanoic acid ethyl ester (16).

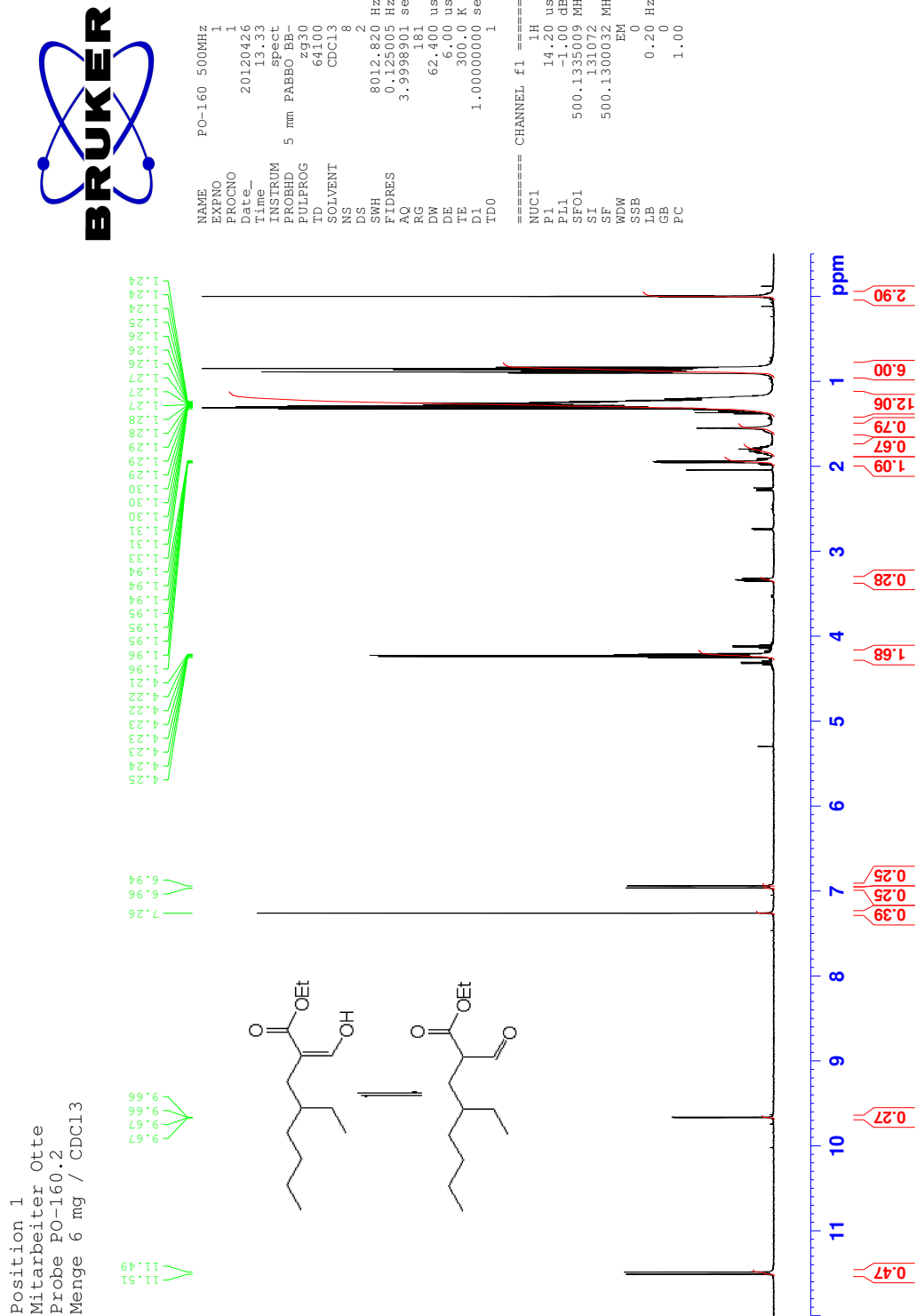


Figure 9: ^1H NMR spectrum of 2-formyl-4-ethyloctanoic acid ethyl ester (17).

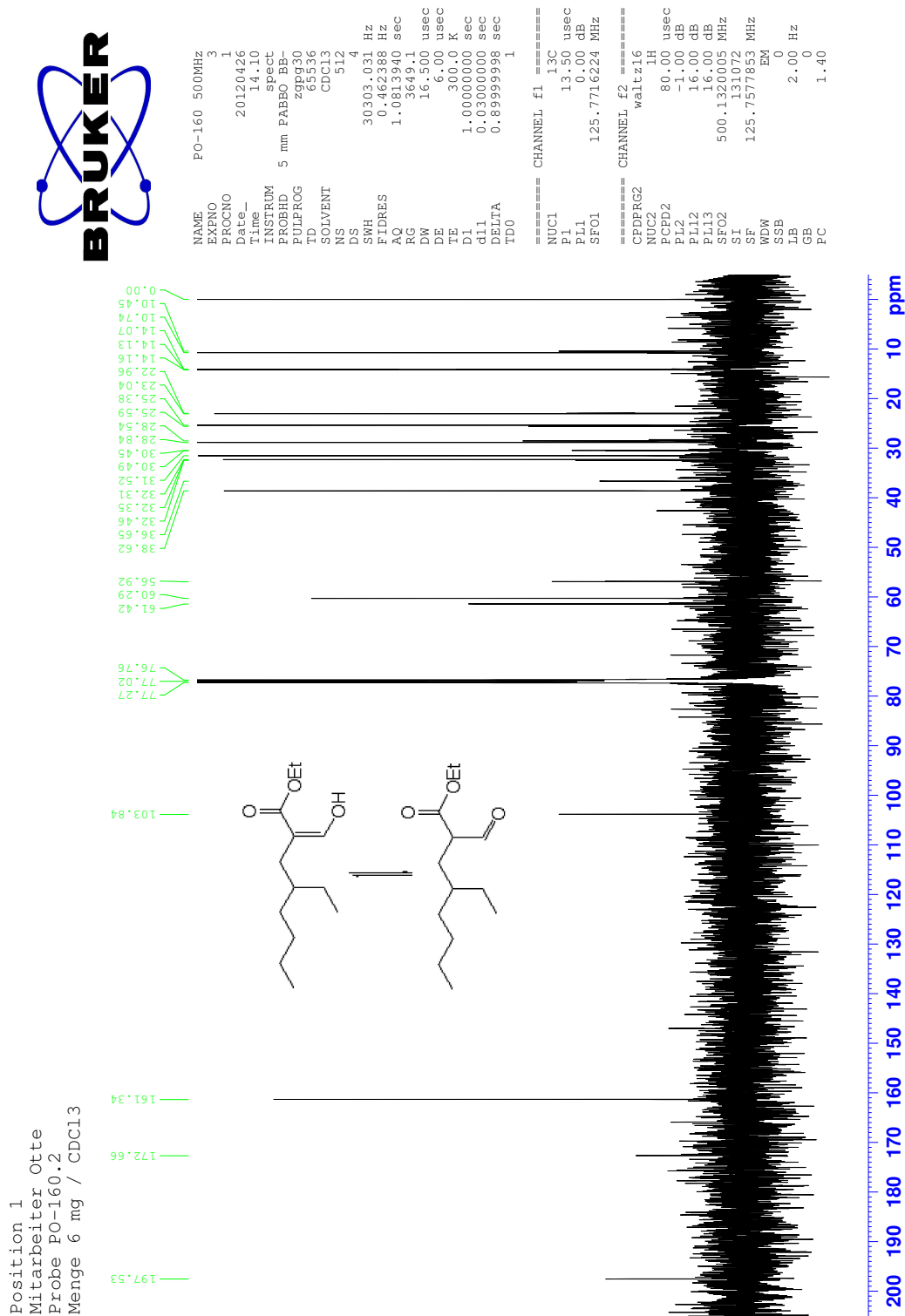


Figure 10: ¹³C NMR spectrum of 2-formyl-4-ethyloctanoic acid ethyl ester (17).

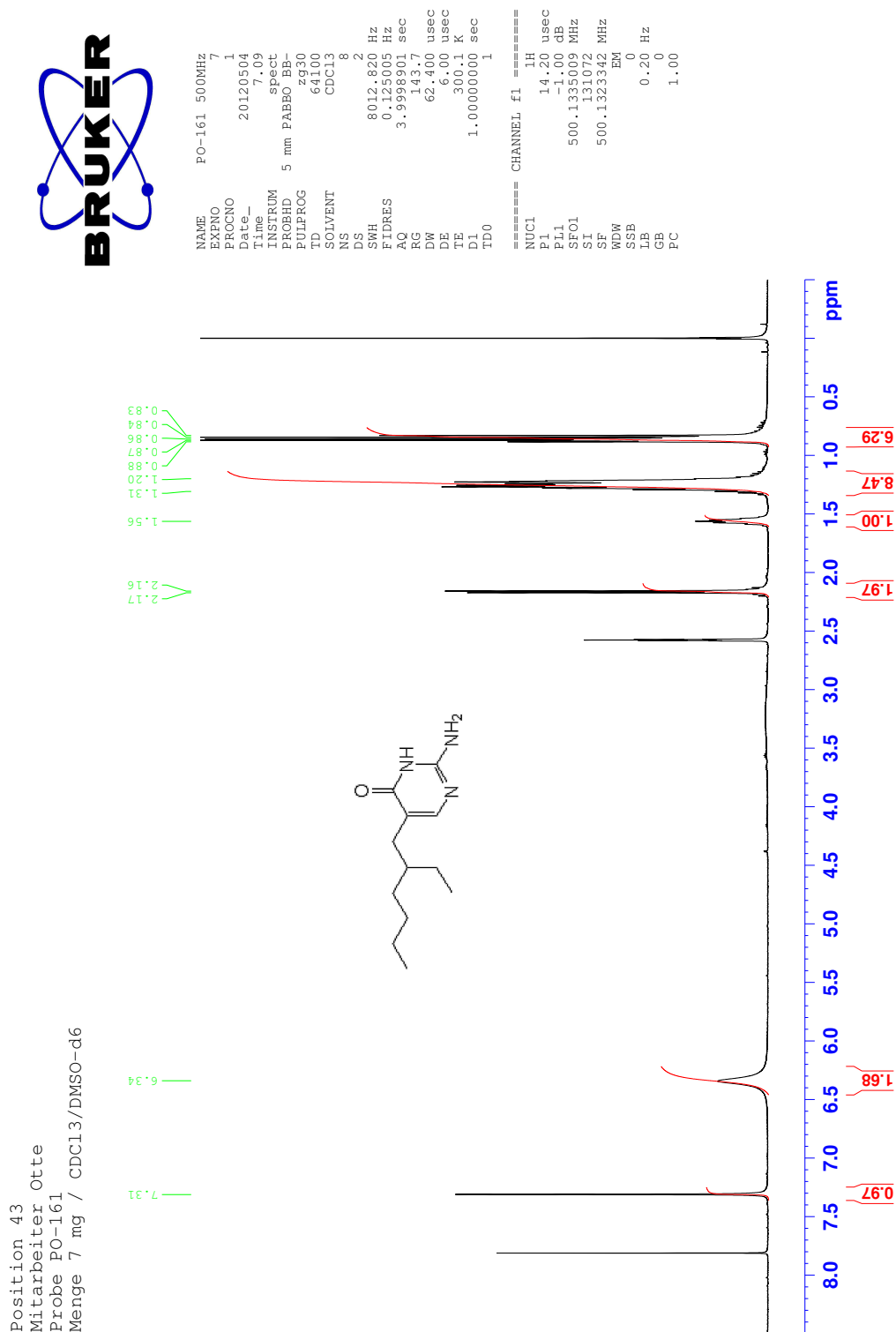


Figure 11: ¹H NMR spectrum of 2-amino-5-(2-ethylhexyl)-(3H)-pyrimidine-4-one (18).

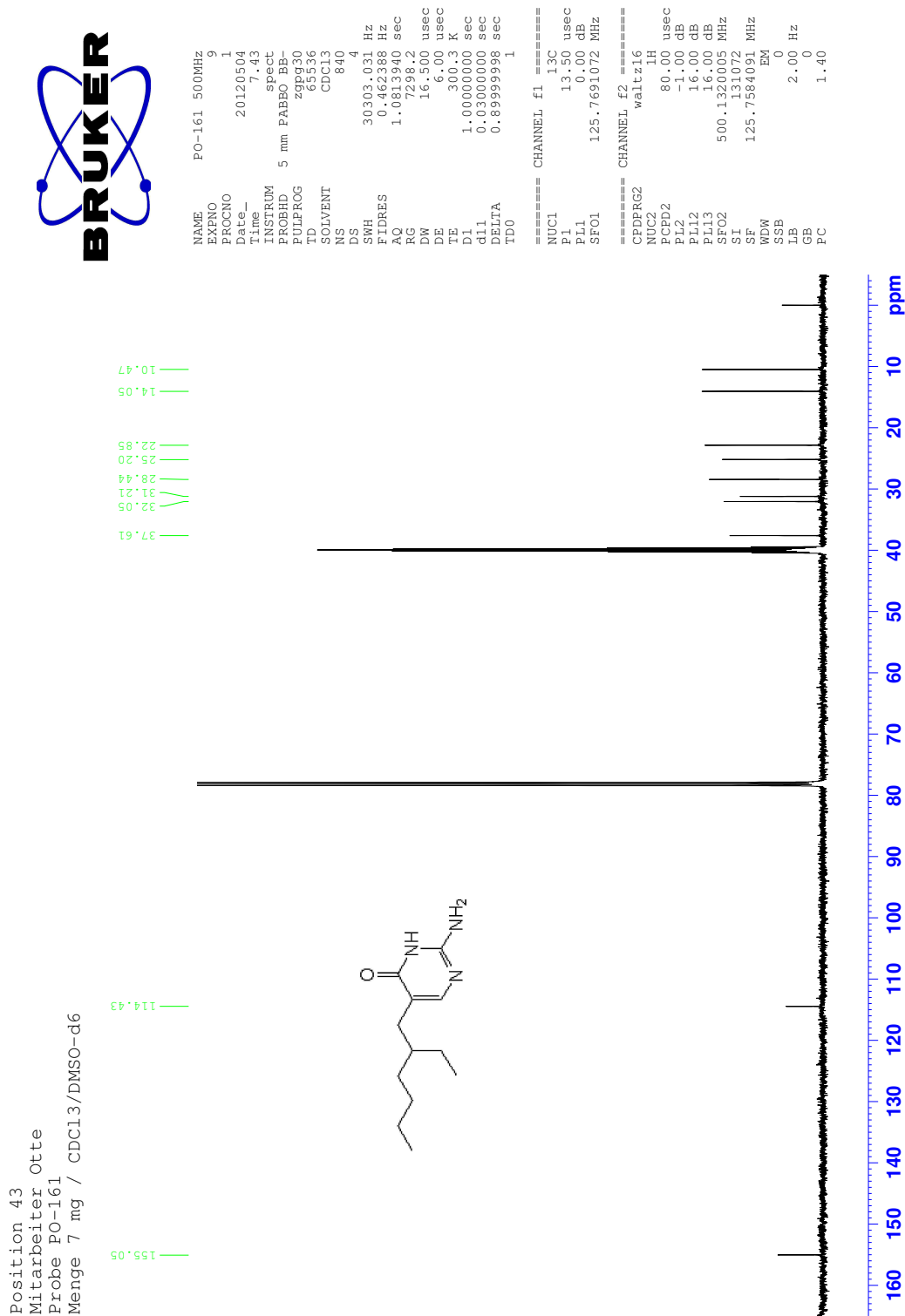


Figure 12: ¹³C NMR spectrum of 2-amino-5-(2-ethylhexyl)-(3H)-pyrimidine-4-one (18).

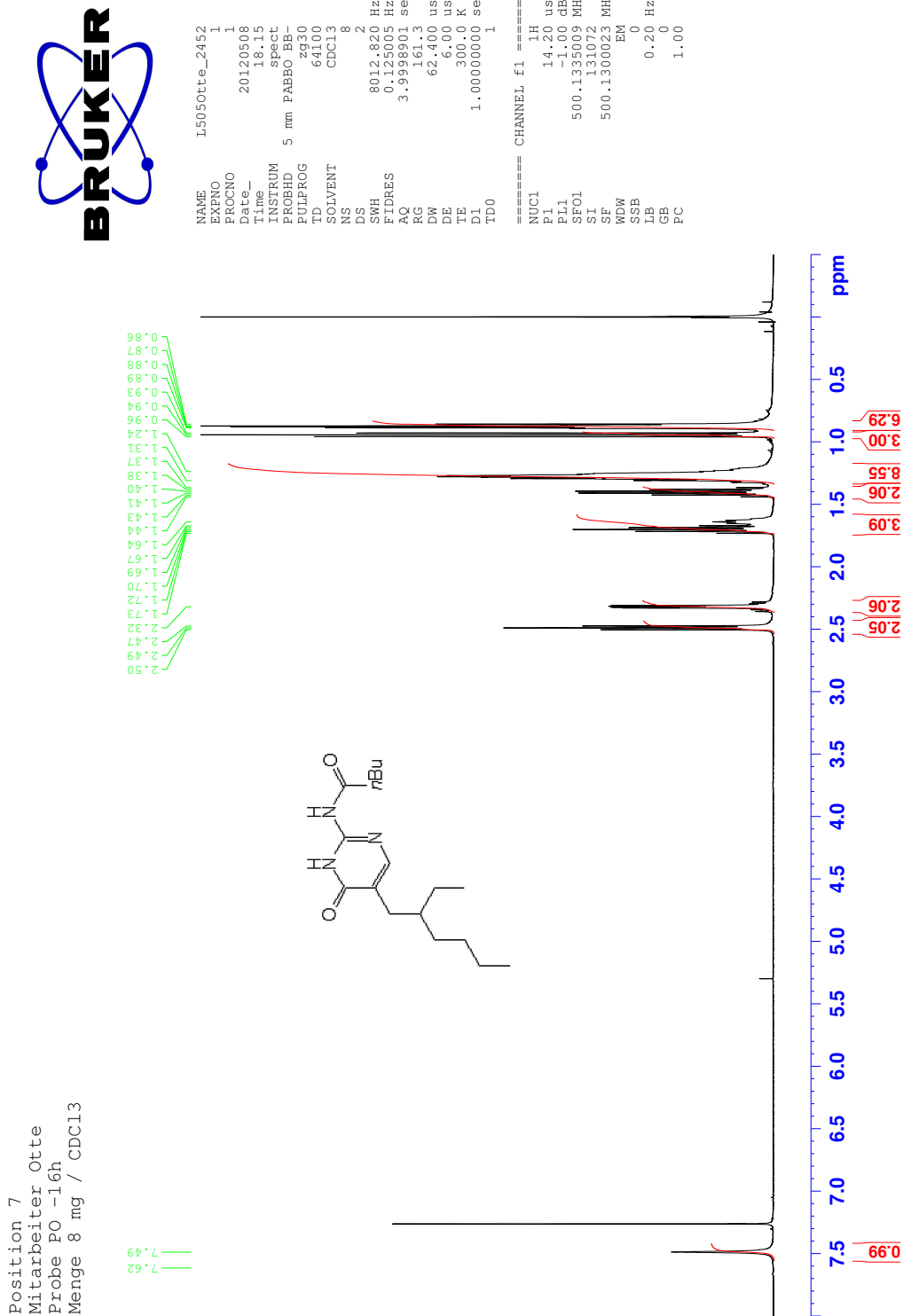


Figure 13: ¹H NMR spectrum of *N*-[5-(2-ethylhexyl)-(3*H*)-pyrimidine-4-one-2-yl]pentane amide (7).

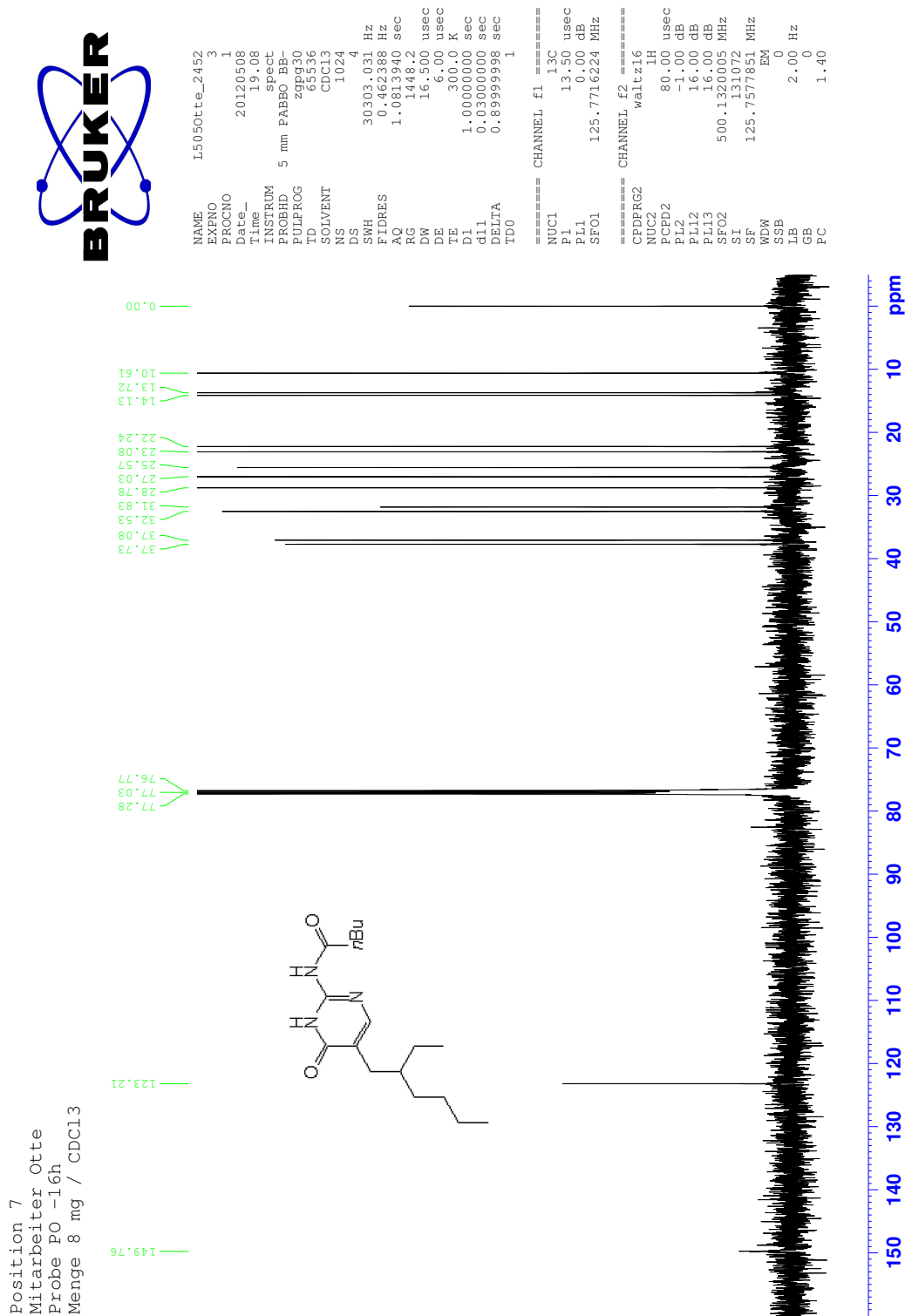


Figure 14: ¹³C NMR spectrum of *N*-[5-(2-ethylhexyl)-(3*H*)-pyrimidine-4-one-2-yl]pentane amide (7).

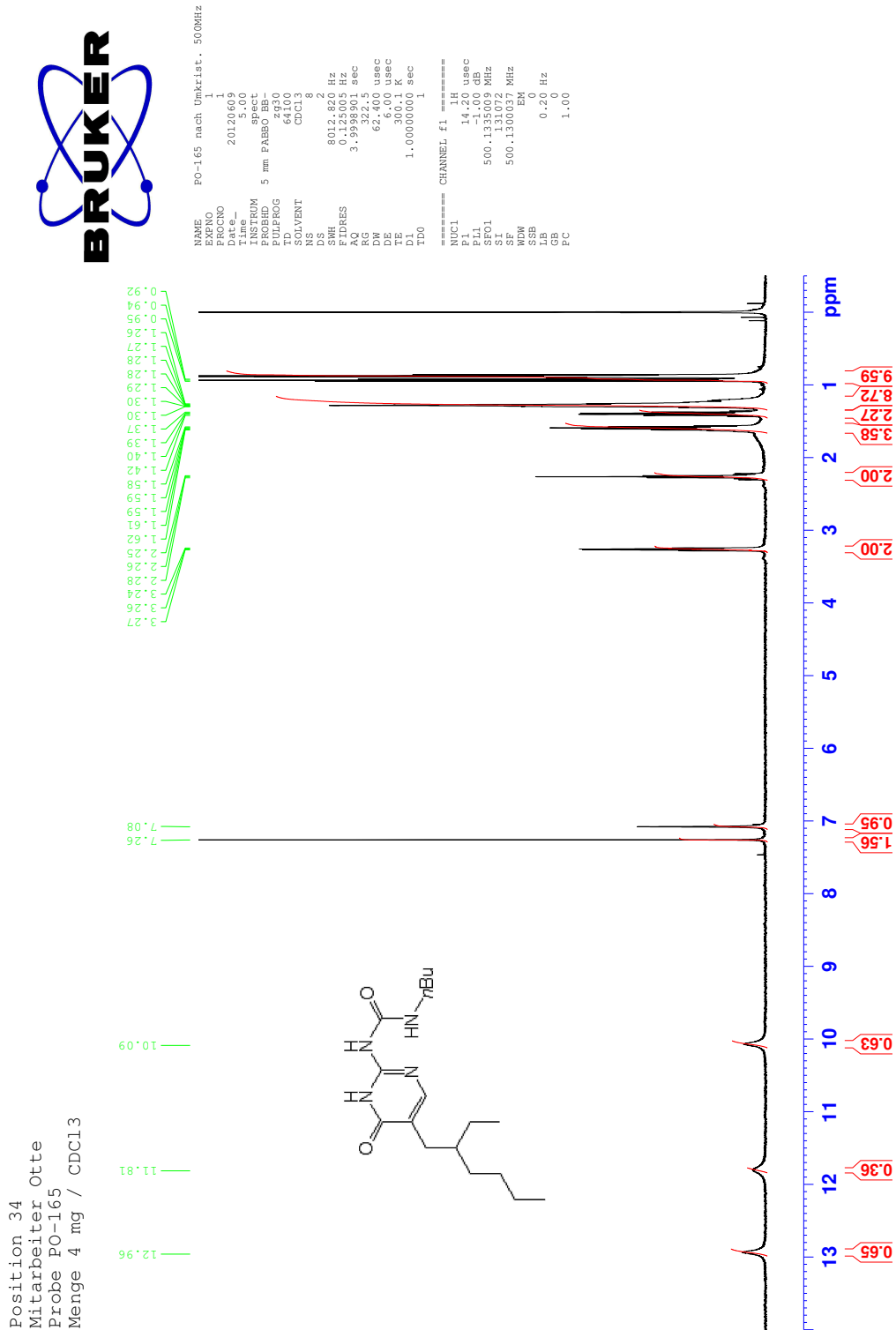


Figure 15: ¹H NMR spectrum of *N*-butyl-*N'*-[5-(2-ethylhexyl)-(3*H*)-pyrimidine-4-one-2-yl]urea (**8**).

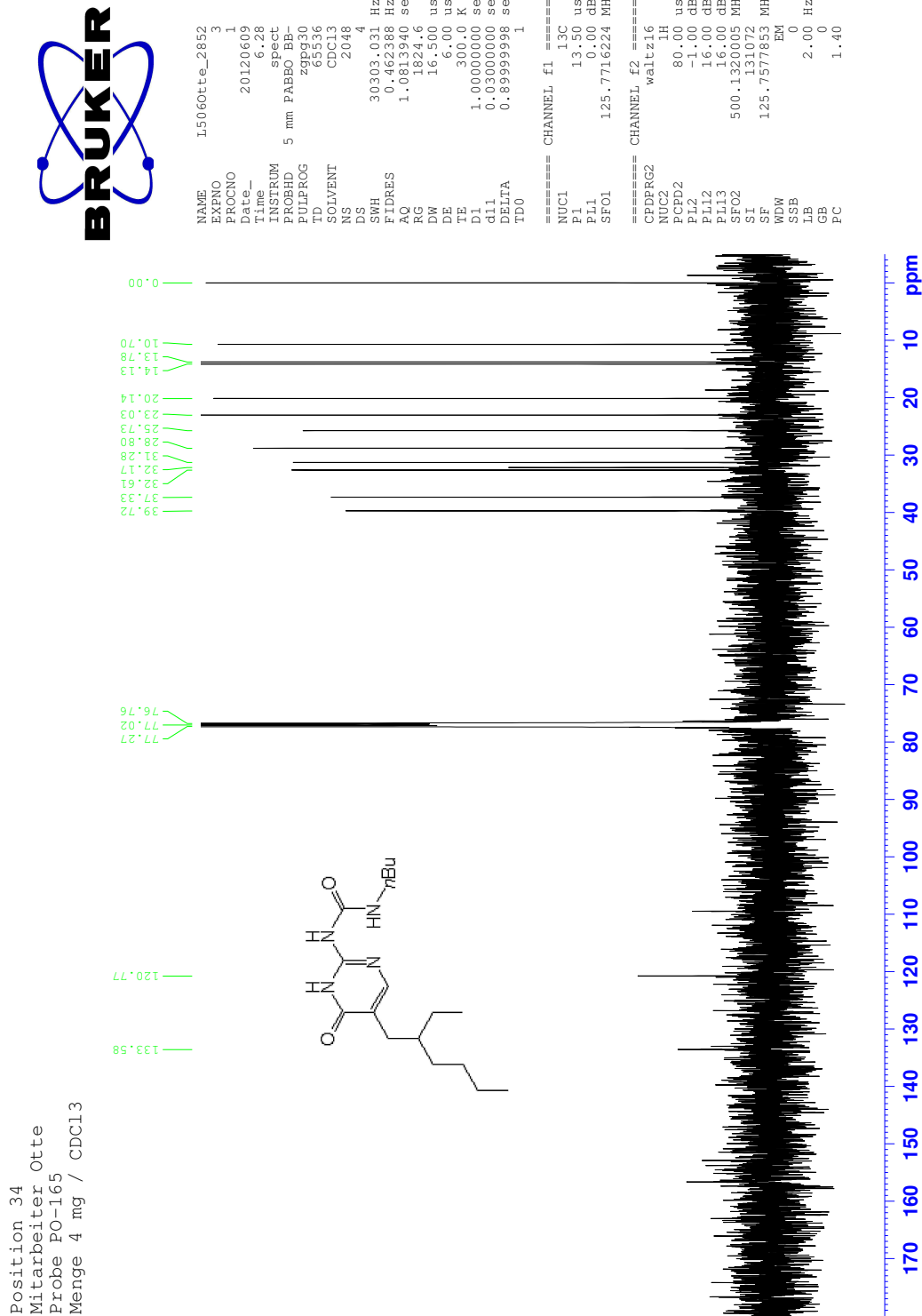


Figure 16: ¹³C NMR spectrum of *N*-butyl-*N*'-[5-(2-ethylhexyl)-(3*H*)-pyrimidine-4-one-2-yl]urea (**8**).

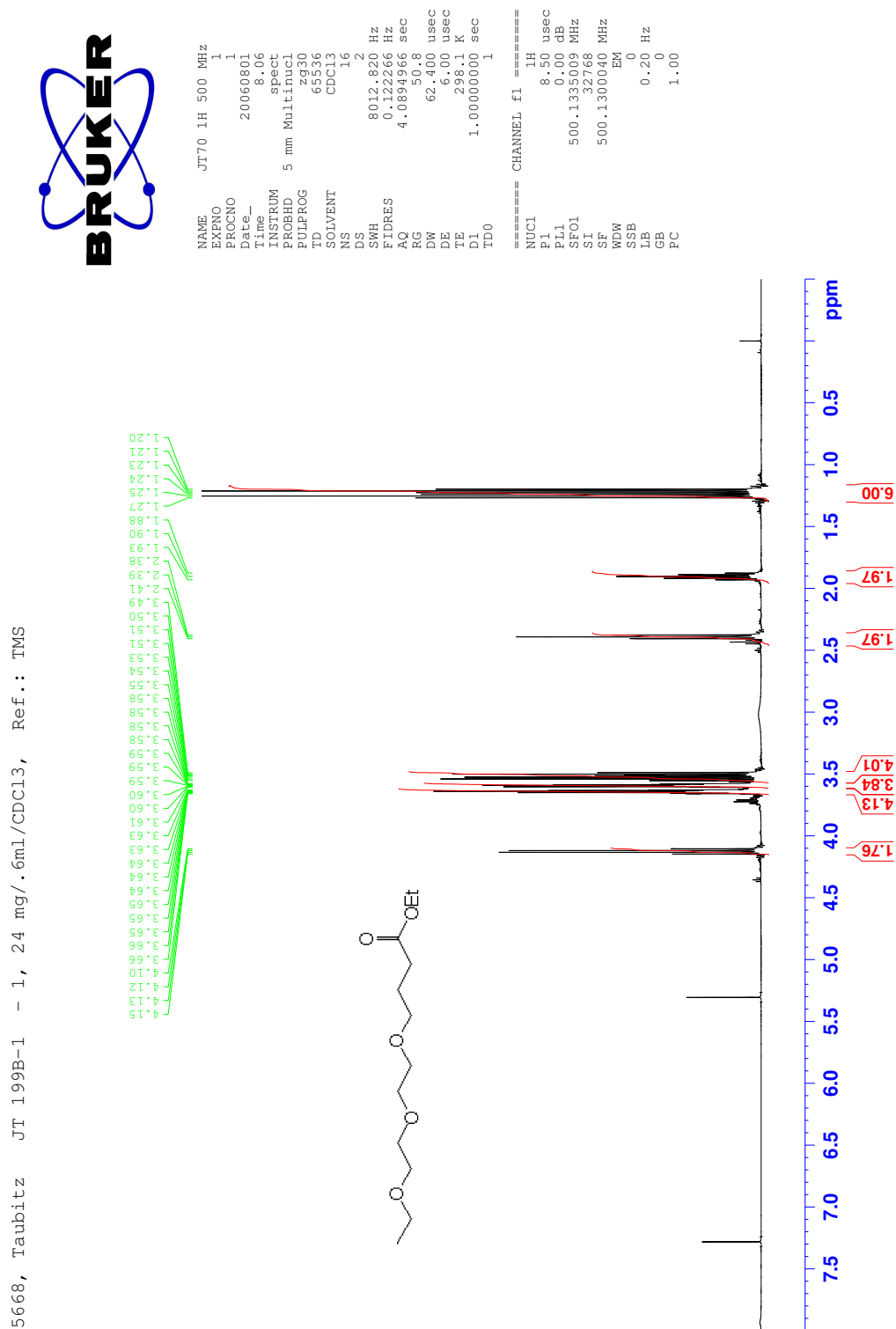


Figure 17: ¹H NMR spectrum of 5,8,11-trioxatridecane acid ethyl ester (23).

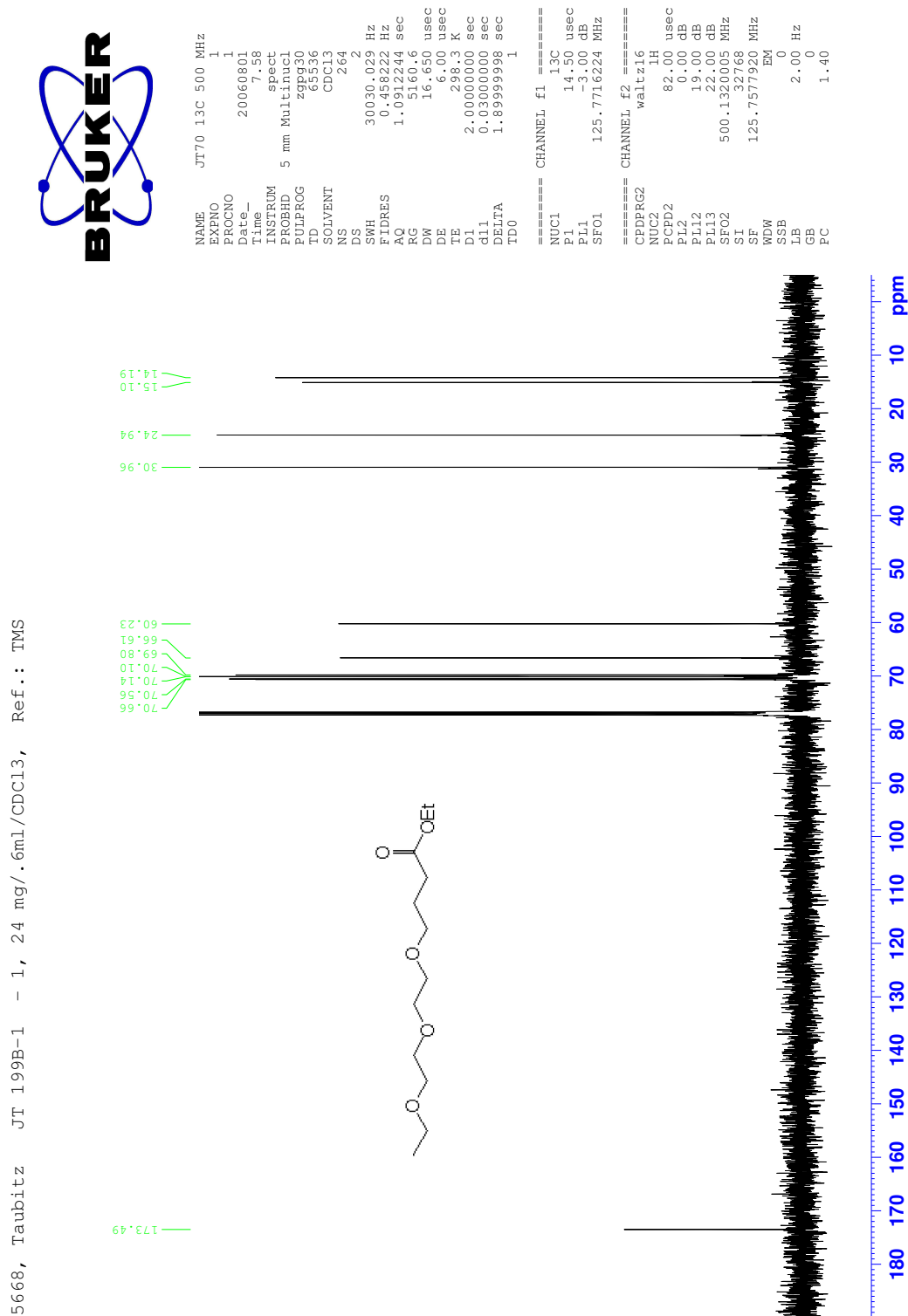


Figure 18: ¹³C NMR spectrum of 5,8,11-trioxatridecane acid ethyl ester (23).

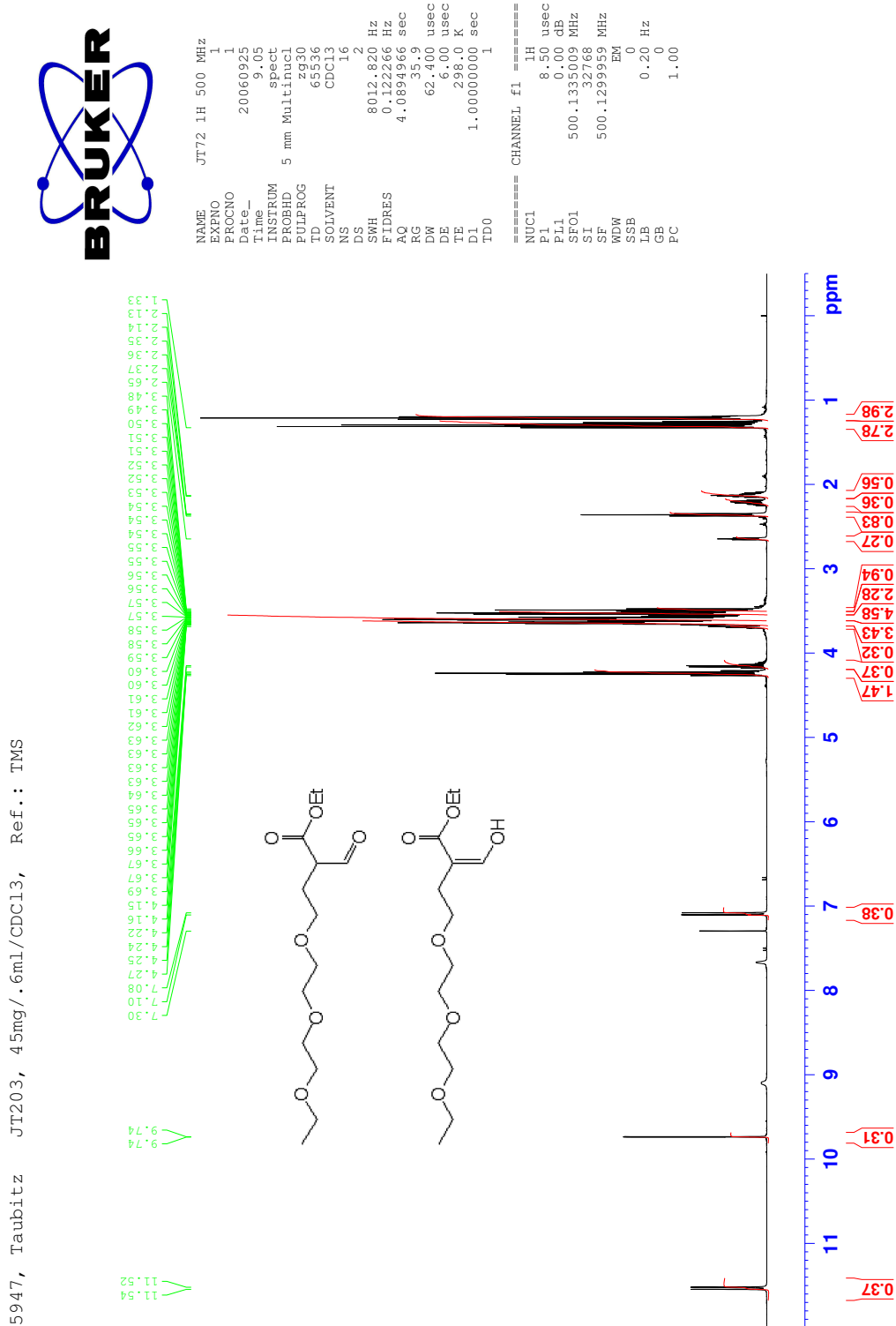


Figure 19: ^1H NMR spectrum of 2-formyl-5,8,11-trioxatridecane acid ethyl ester (**24**).

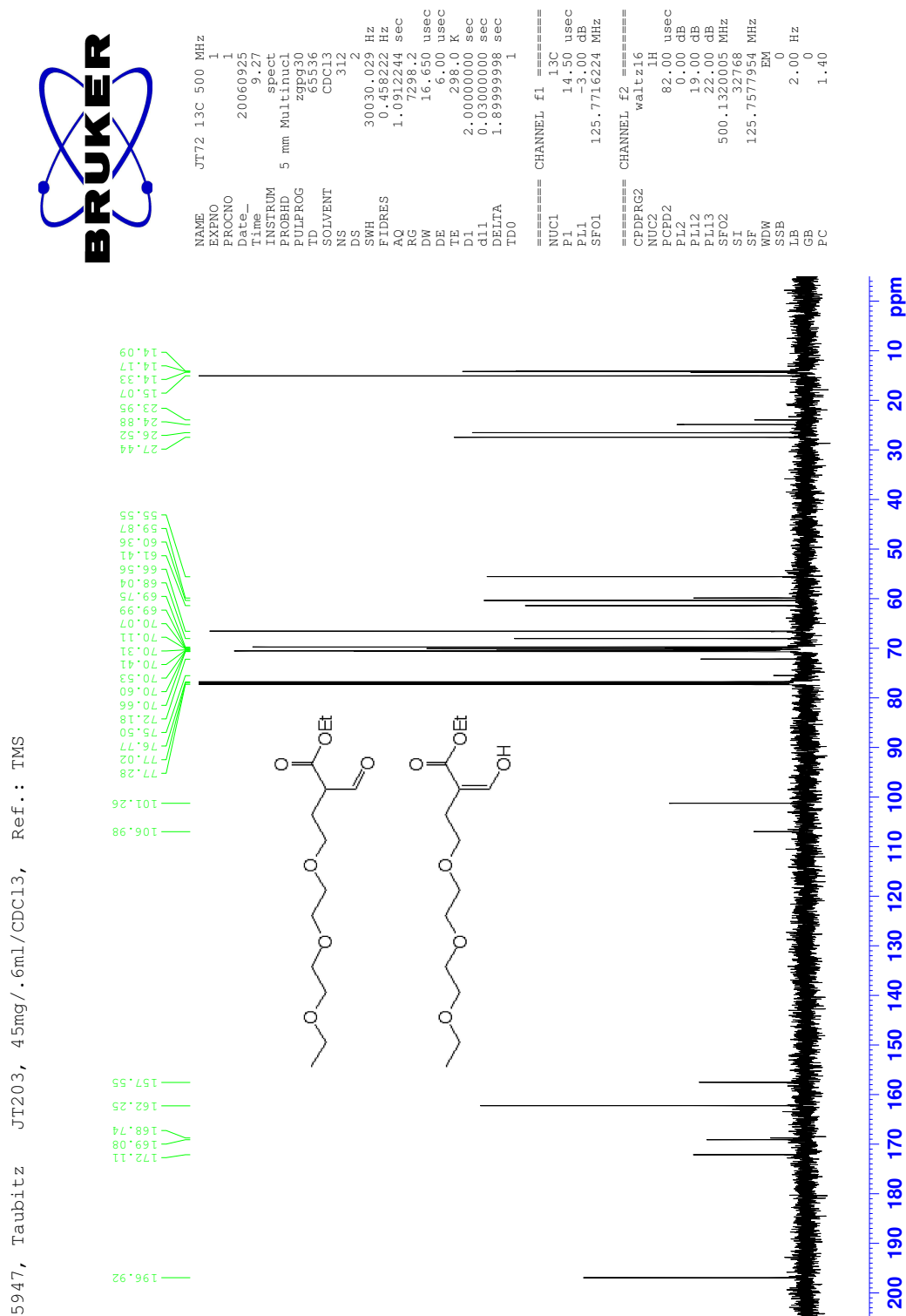


Figure 20: ^{13}C NMR spectrum of 2-formyl-5,8,11-trioxatridecane acid ethyl ester (24).

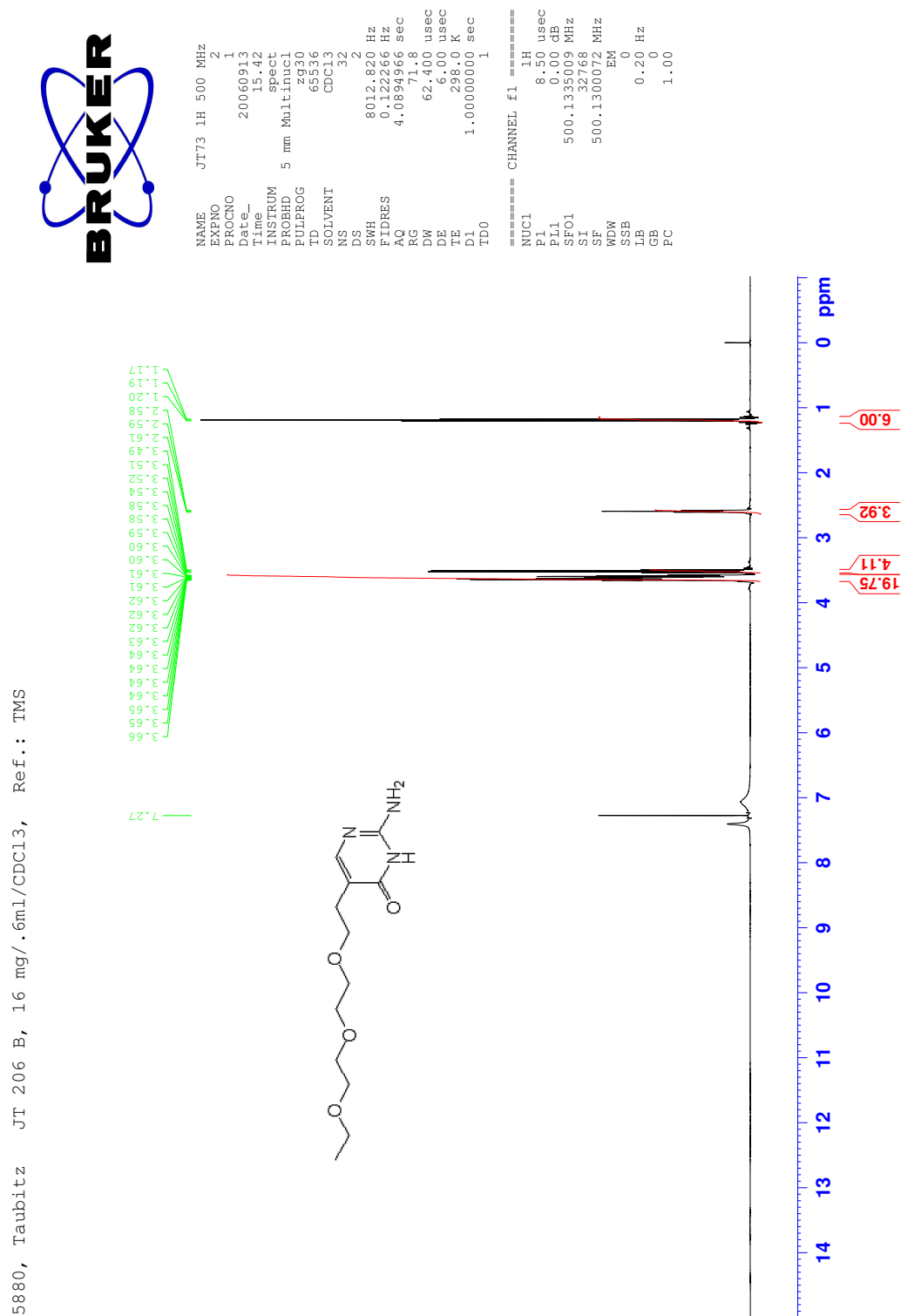


Figure 21: ^1H NMR spectrum of 2-amino-5-(3,6,9-trioxaundecyl)-(3H)-pyrimidine-4-one (25).

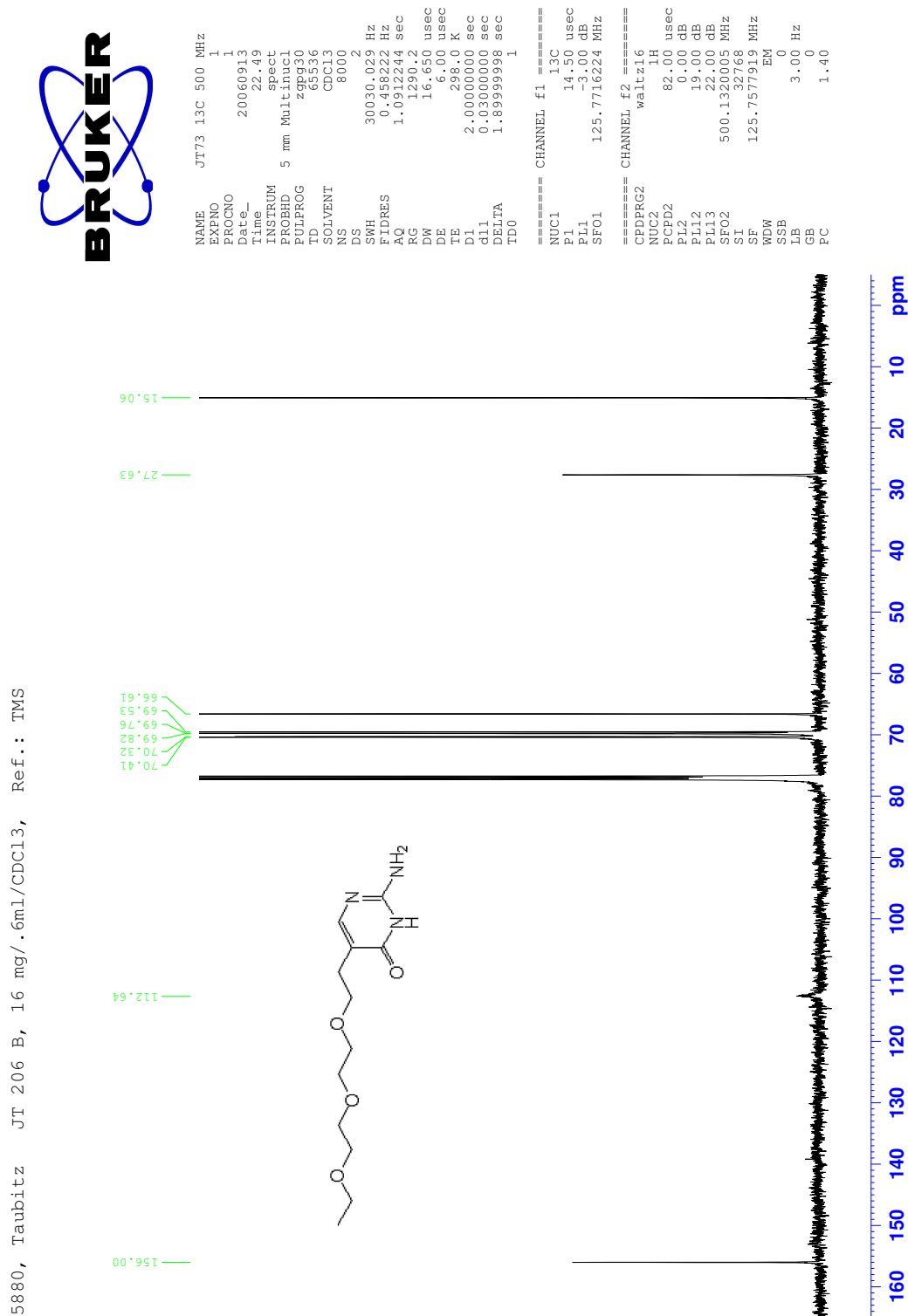


Figure 22: ¹³C NMR spectrum of 2-amino-5-(3,6,9-trioxaundecyl)-(3H)-pyrimidine-4-one (25).

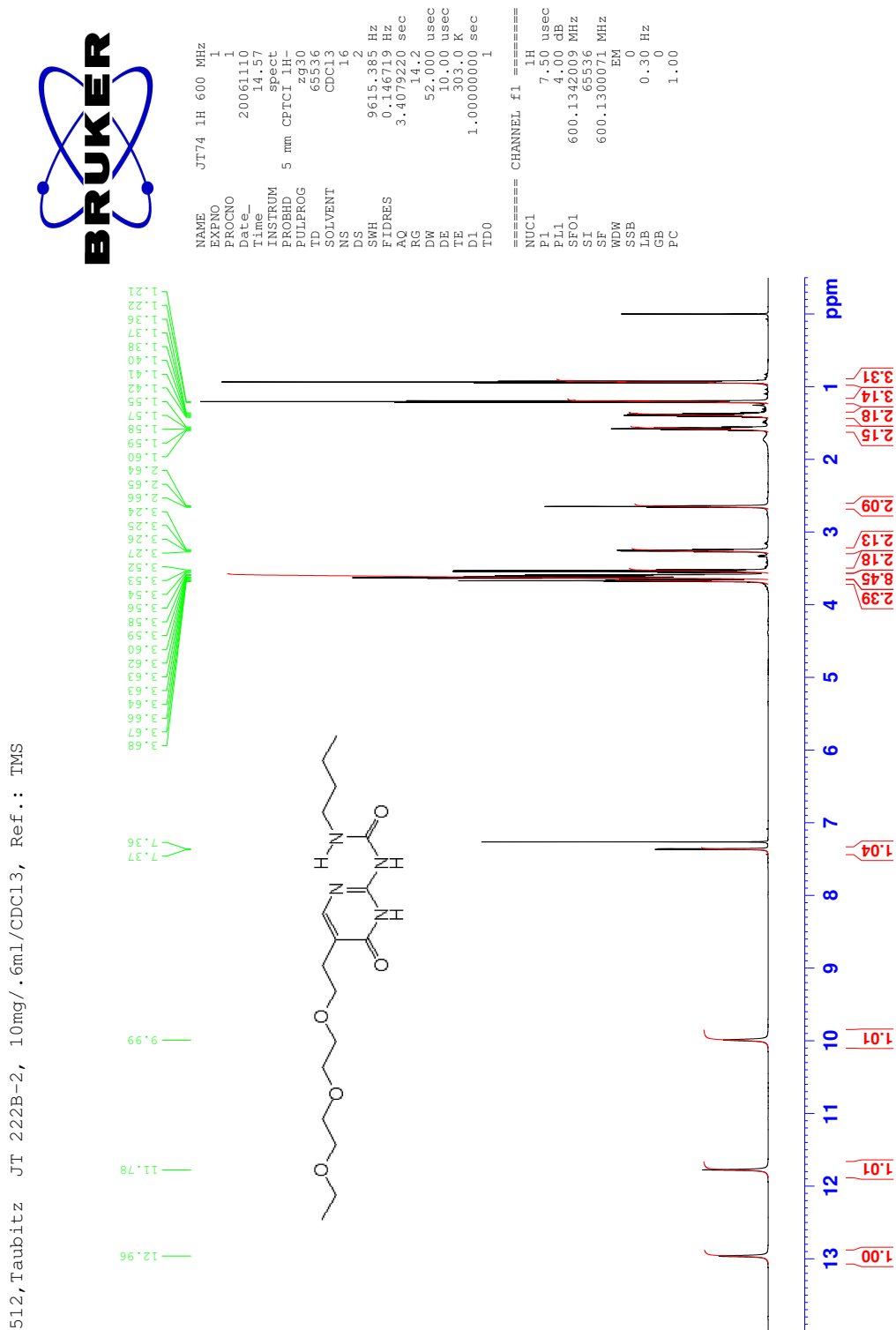


Figure 23: ^1H NMR spectrum of *N*-butyl-*N'*-[5-(3,6,9-trioxaundecyl)-(3*H*)-pyrimidine-4-on-2-yl]-urea (**9**).

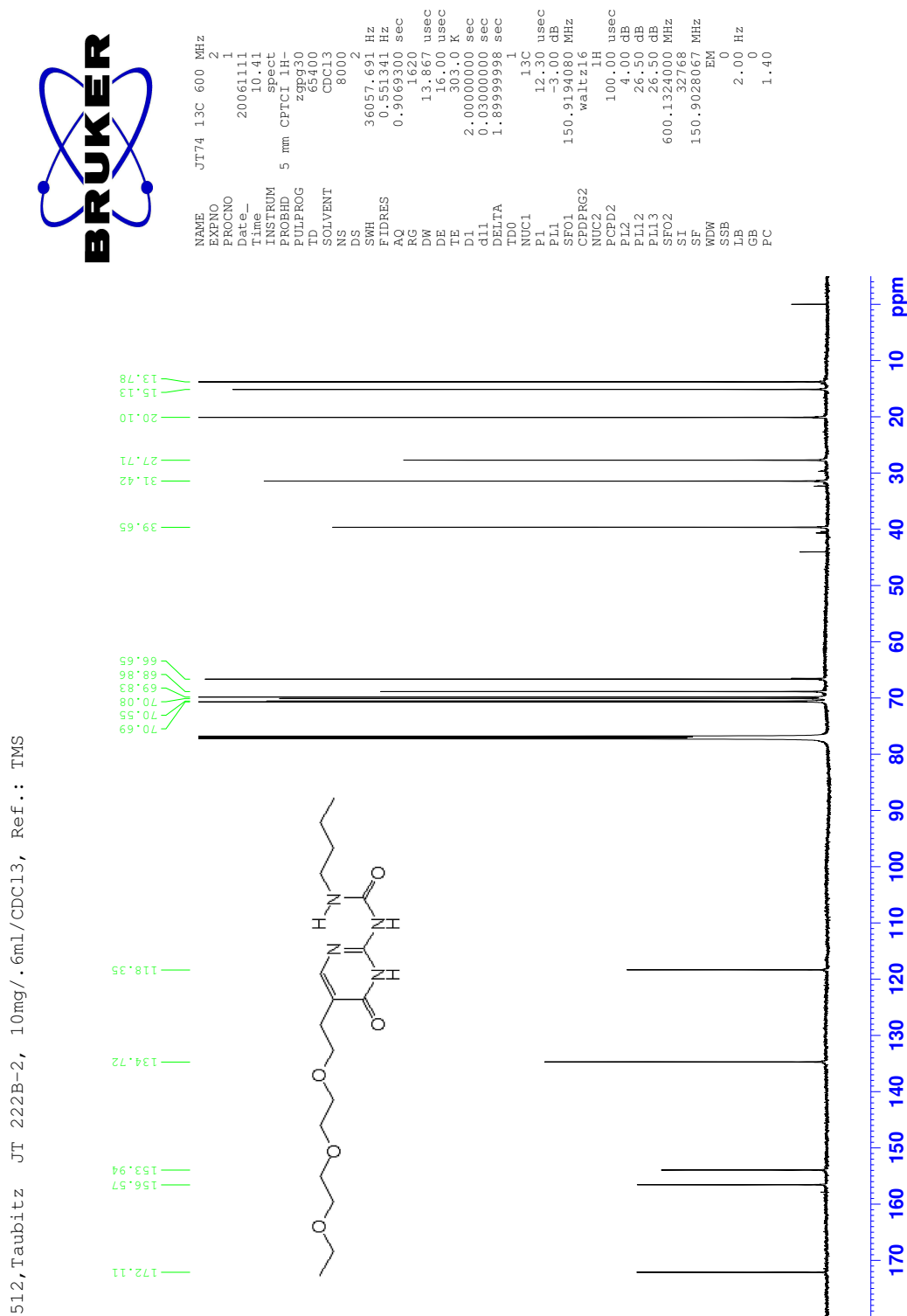


Figure 24: ^{13}C NMR spectrum of *N*-butyl-*N'*-[5-(3,6,9-trioxaundecyl)-(3*H*)-pyrimidine-4-on-2-yl]-urea (**9**).

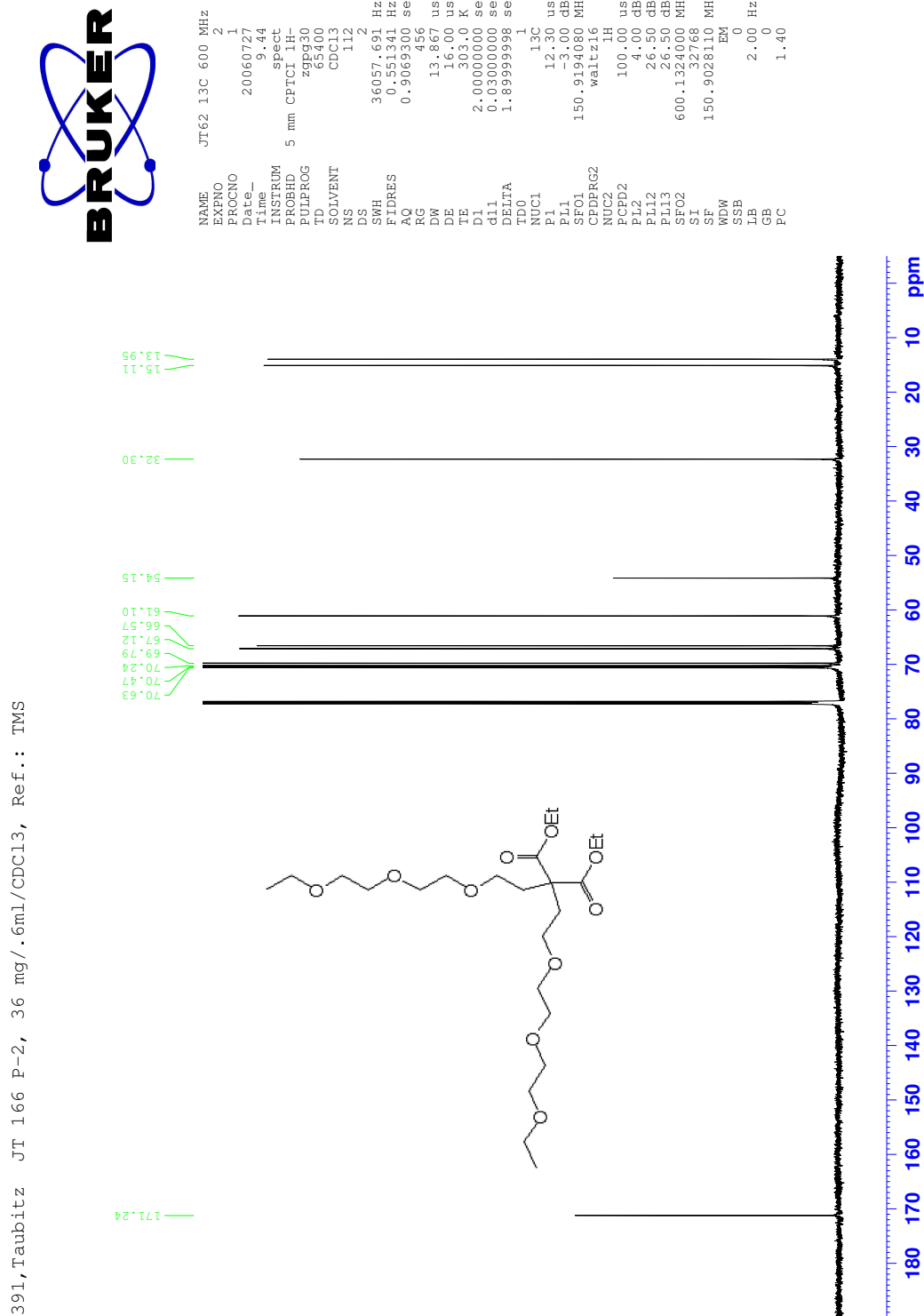


Figure 26: ¹³C NMR spectrum of 2,2-bis(3,6,9-trioxaundecyl)malonic acid diethyl ester (**26**).

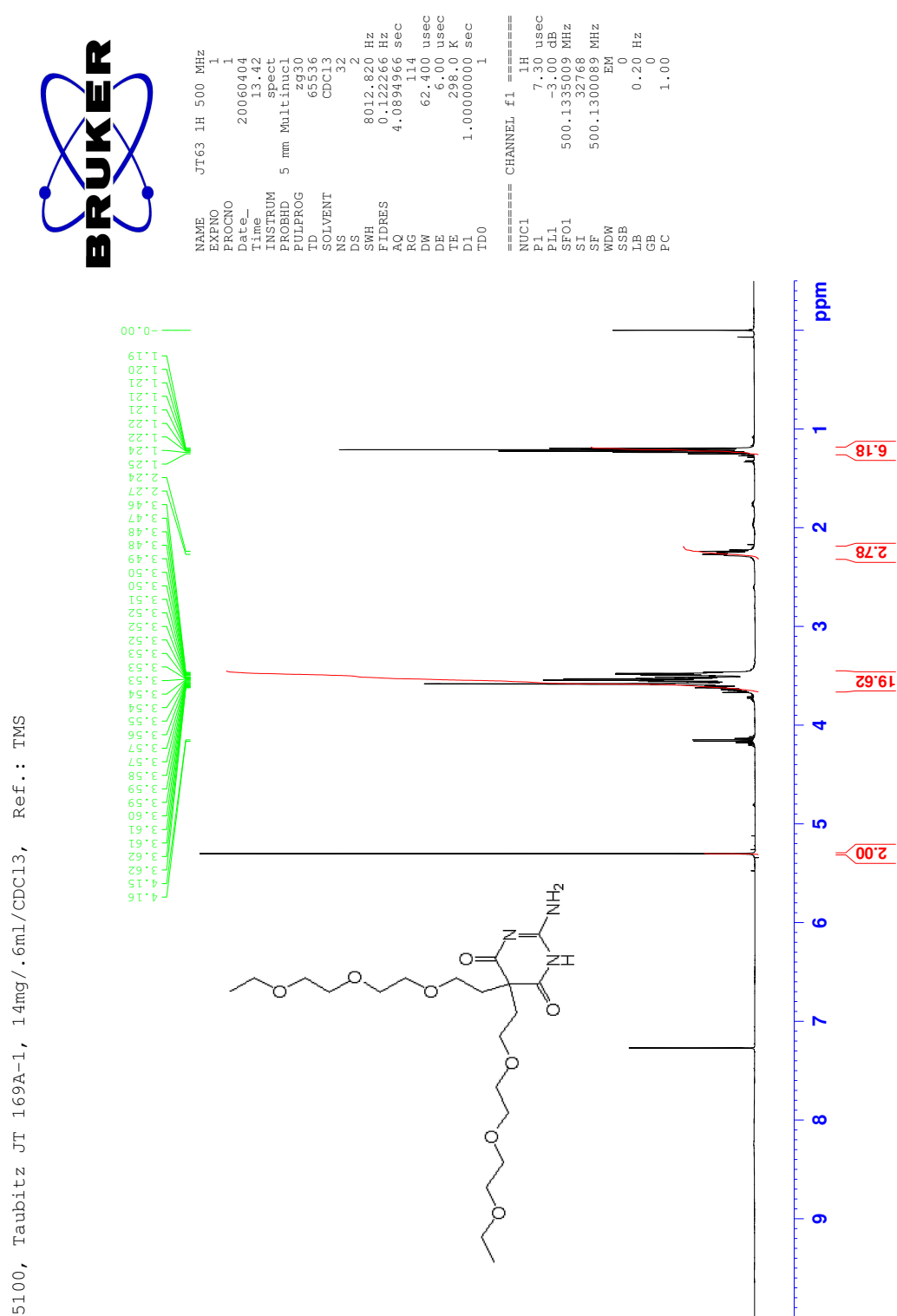


Figure 27: ¹H NMR spectrum of 2-amino-5,5-bis(3,6,9-trioxaundecyl)-(1H, 5H)-pyrimidine-4,6-dione (27).

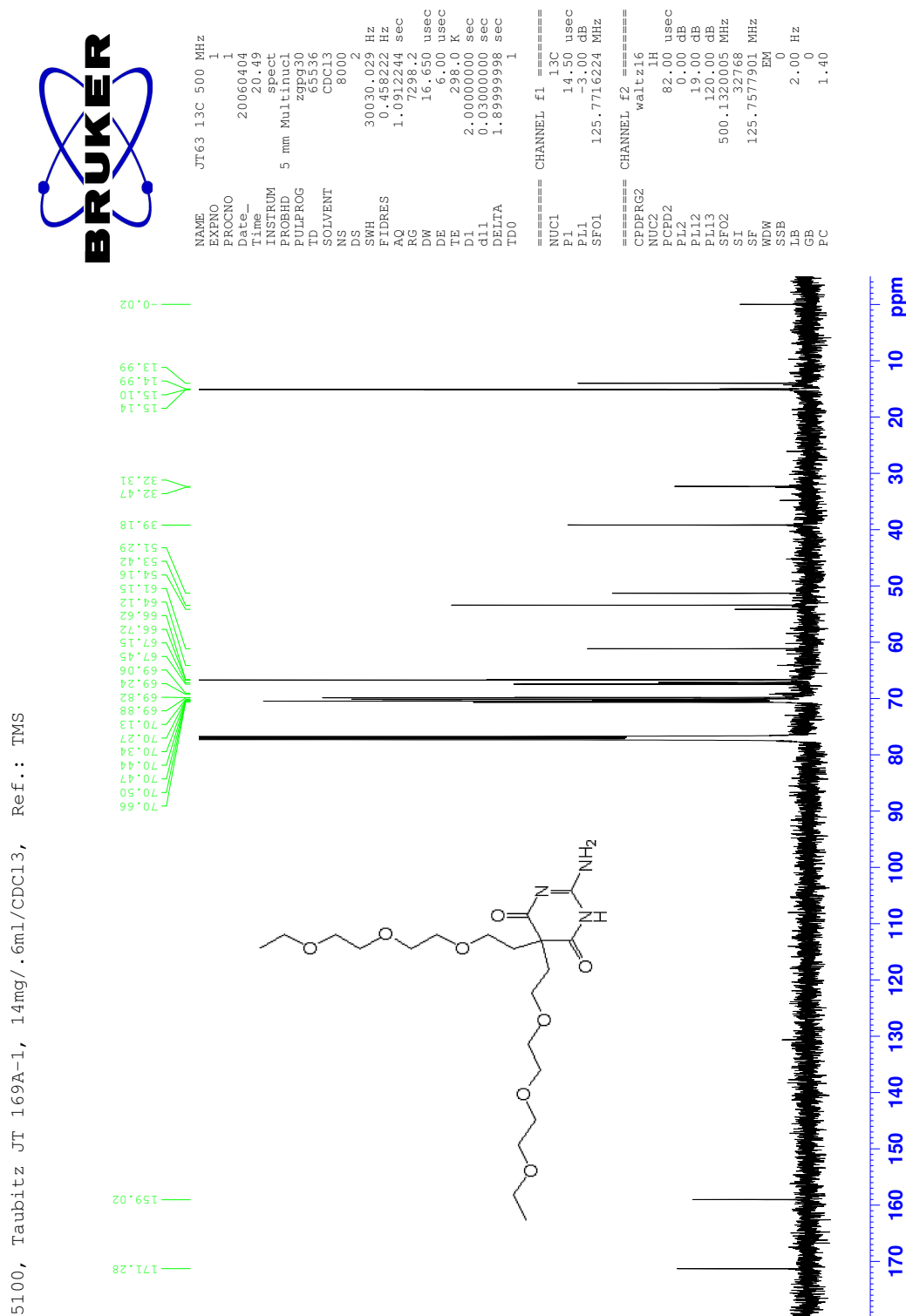


Figure 28: ¹³C NMR spectrum of 2-amino-5,5-bis(3,6,9-trioxaundecyl)-(1*H*, 5*H*)-pyrimidine-4,6-dione (**27**).

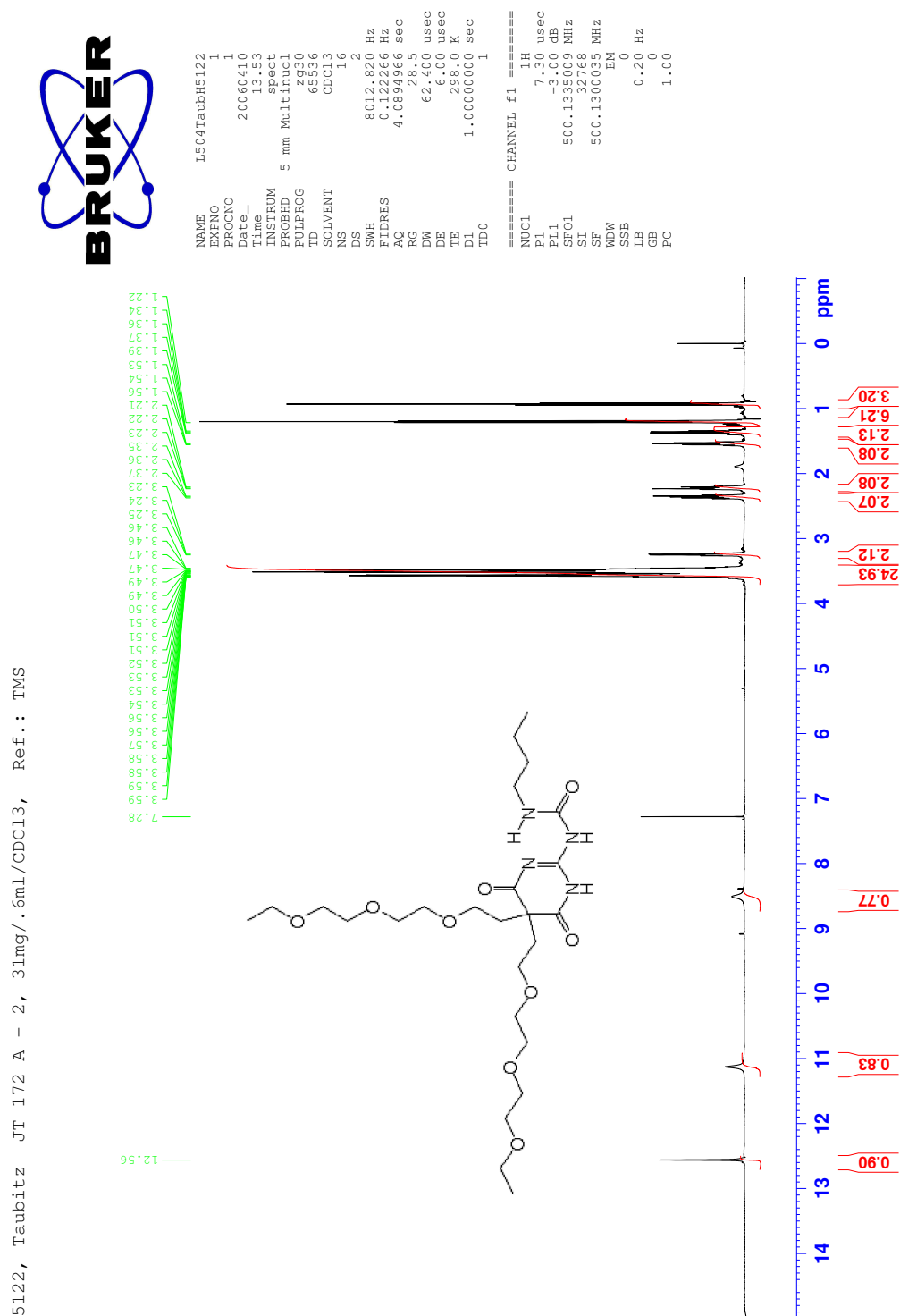


Figure 29: ^1H NMR spectrum of *N*-[5,5-bis(3,6,9-trioxaundecyl)-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-2-yl]-*N'*-(*n*-butyl)urea (**10**).

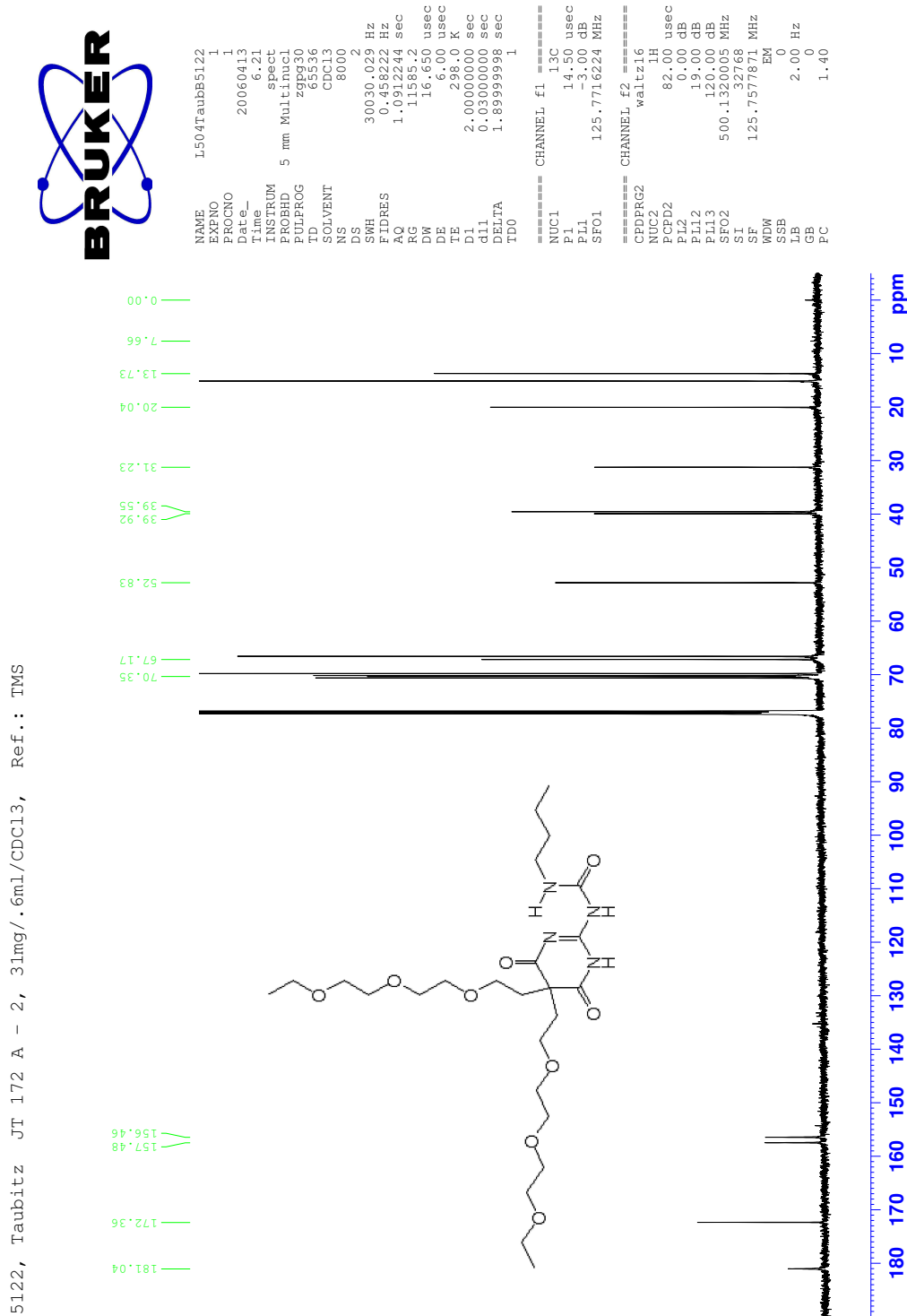


Figure 30: ¹³C NMR spectrum of *N*-[5,5-bis(3,6,9-trioxaundecyl)-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-2-yl]-*N*-(*n*-butyl)urea (**10**).

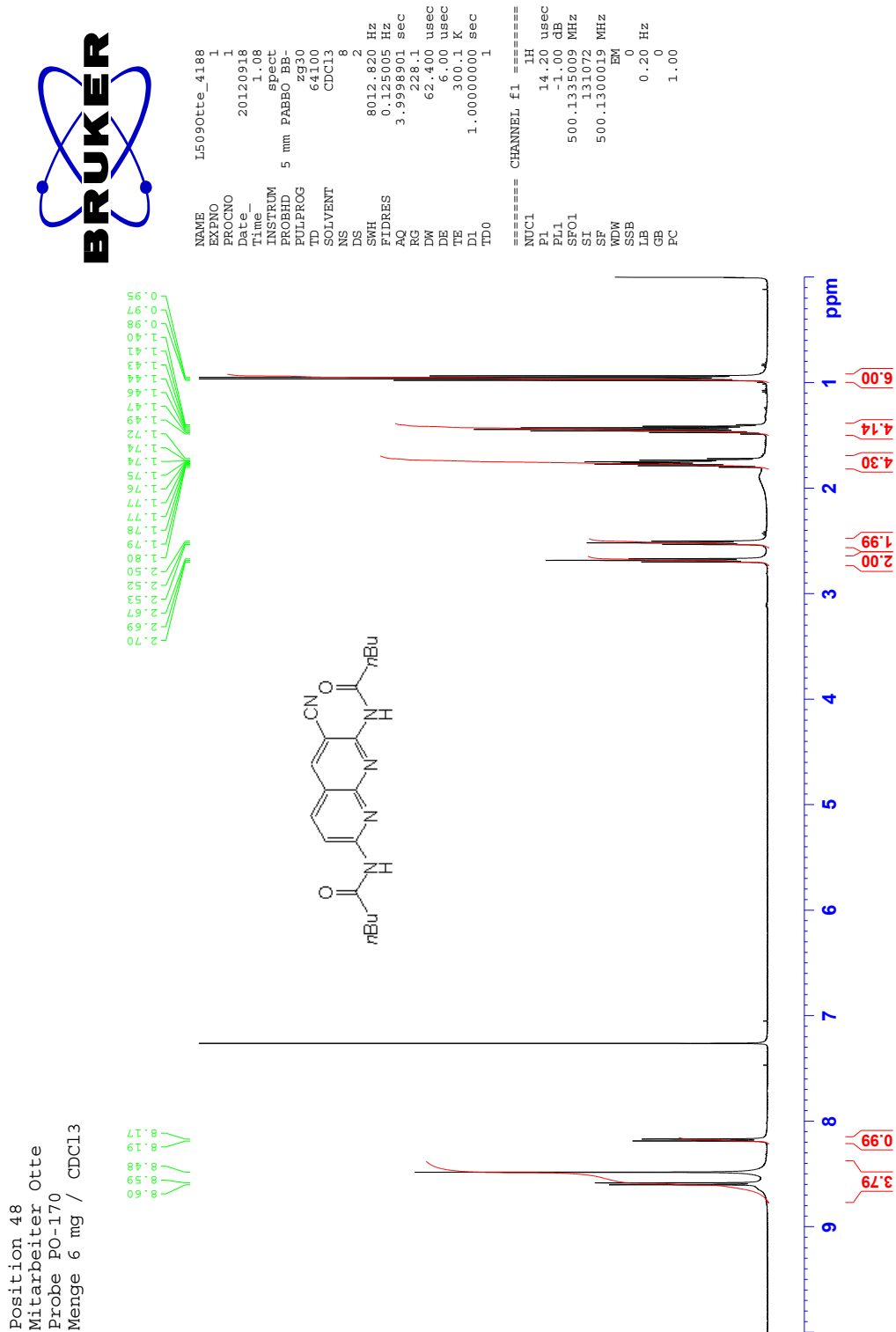
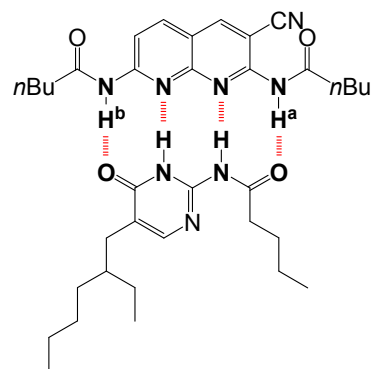
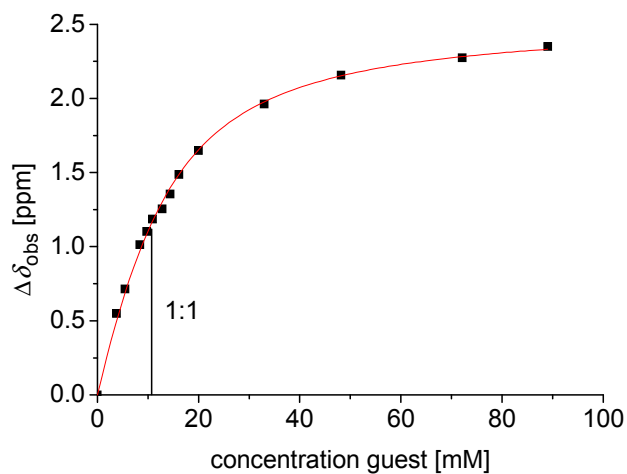


Figure 31: ¹H NMR spectrum of *N*-[3-cyano-7-(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin-2-yl]pentanamide (1a).

Host-guest-complex titrations

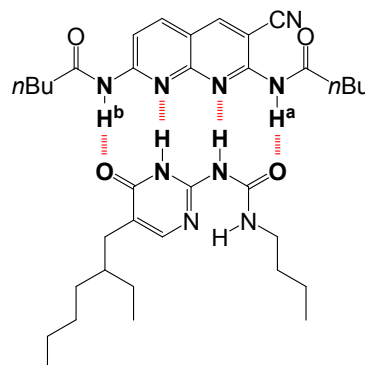
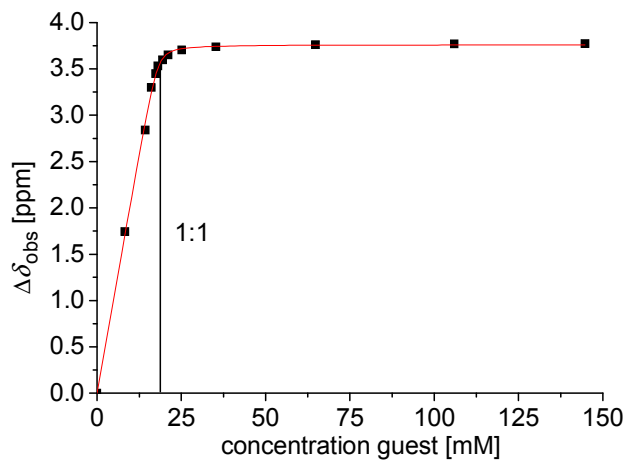
The following pages summarise the data used for the determination of the association constants. The R values only represent the goodness of fit. Additional errors arise from weighing errors, purity of compounds and solvents, temperature constancy, and accuracy of chemical shift determination. Especially the high association constants are very sensitive to slight variations of concentration and errors in chemical shifts. In case of an infinite association constant, a straight line would connect the data points from zero to 1:1 stoichiometry followed by a horizontal line. Large association constants only differ in a very narrow range around 1:1 stoichiometry and association constants can only be calculated if the errors are smaller than the distance of the data points from the straight line. For instance, an error in concentration of a few percent can easily lead to association constants which differ by 15-25 %.

¹H NMR titrations:Titration of **1a** (host) and **7** (guest) in chloroform-*d*₁:Weighted sample **1a**: 2.05 mg (5.80 μmol) in 550 μL CDCl₃ → [**1a**]₀ = 10.55 mM

Equivalents	[7]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{N-H}^{\text{a}})/\text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{N-H}^{\text{b}})/\text{ppm}$
Ref.	0.00	0.00	0.00
0.357	3.76	0.50	0.55
0.519	5.47	0.73	0.71
0.795	8.38	1.02	1.01
0.925	9.76	1.14	1.10
1.035	10.92	1.23	1.19
1.214	12.80	1.36	1.25
1.362	14.36	1.51	1.36
1.530	16.14	1.64	1.49
1.897	20.01	1.76	1.65
3.126	32.82	2.13	1.96
4.570	48.20	2.31	2.16
6.839	72.12	2.51	2.27
8.442	89.03	2.59	2.35
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	2.82	2.54
	K_{ass} :	126 M ⁻¹	142 M ⁻¹
	R:	0.9991	0.9982

First titration of **1a** (host) and **8** (guest) in chloroform- d_1 :

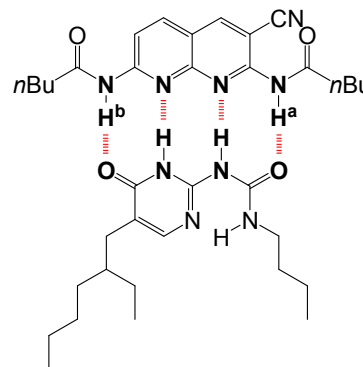
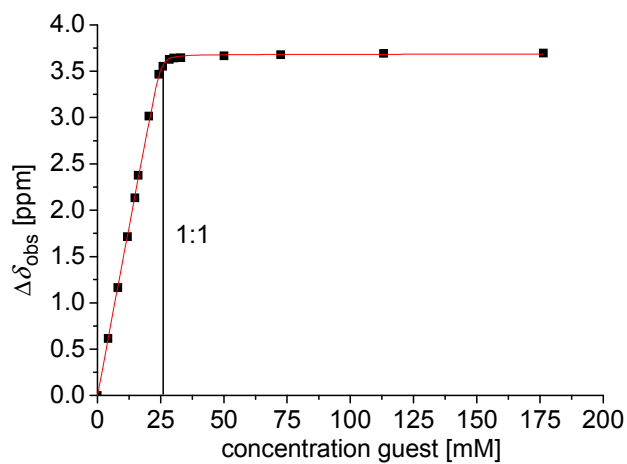
Weighted sample **1a**: 3.51 mg (9.93 μmol) in 550 μL $\text{CDCl}_3 \rightarrow [\mathbf{1a}]_0 = 18.06 \text{ mM}$



Equivalents	[8]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^b)/ppm
0.000	0.00	0.00	0.00
0.459	8.29	1.74	1.64
0.793	14.32	2.84	2.77
0.892	16.11	3.30	3.19
0.965	17.43	3.45	3.30
1.001	18.06	3.53	3.36
1.079	19.49	3.60	3.43
1.169	21.11	3.65	3.45
1.393	25.16	3.70	3.50
1.951	35.24	3.74	3.52
3.589	64.82	3.76	3.54
5.869	105.99	3.77	3.55
8.015	144.75	3.77	3.55
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	3.76	3.54
	K_{ass} :	11 605 M^{-1}	22 410 M^{-1}
	R:	0.9991	0.9990

Second titration of **1a** (host) and **8** (guest) in chloroform- d_1 :

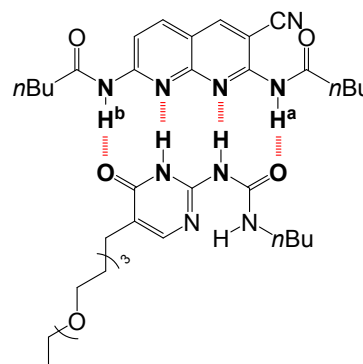
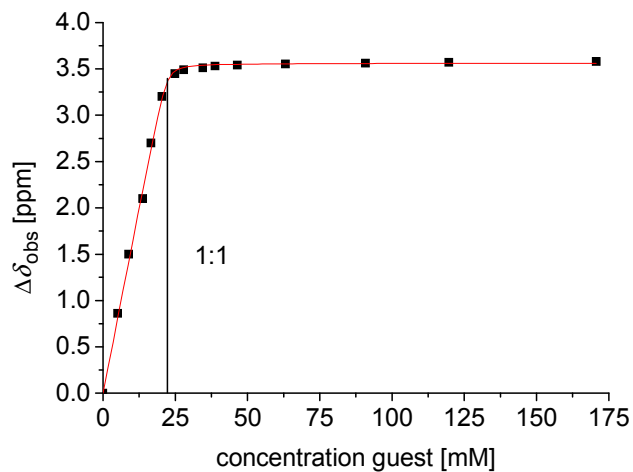
Weighted sample **1a**: 4.91 mg (13.89 μmol) in 550 μL $\text{CDCl}_3 \rightarrow [\mathbf{1a}]_0 = 25.25 \text{ mM}$



Equivalents	[8]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{N-H}^{\text{a}})/\text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{N-H}^{\text{b}})/\text{ppm}$
0.000	0.00	0.00	0.00
0.167	4.22	0.61	0.66
0.324	8.18	1.16	1.25
0.472	11.92	1.71	1.77
0.588	14.85	2.13	2.14
0.642	16.21	2.38	2.42
0.807	20.38	3.02	2.93
0.963	24.32	3.47	3.41
1.026	25.91	3.55	3.57
1.128	28.48	3.63	3.60
1.196	30.20	3.64	3.61
1.305	32.95	3.65	3.62
1.983	50.07	3.67	3.62
2.869	72.44	3.68	3.63
4.482	113.17	3.69	3.64
6.985	176.37	3.70	3.65
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	3.70	3.65
	K_{ass} :	22 153 M^{-1}	23 673 M^{-1}
	R:	0.9996	0.9990

Titration of **1a** (host) and **9** (guest) in chloroform- d_1 :

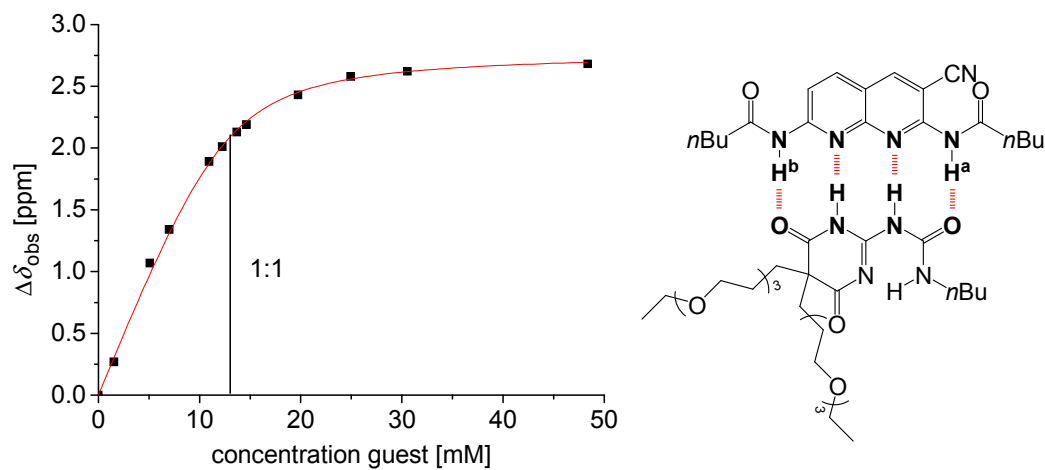
Weighted sample **1a**: 4.70 mg (10.84 μmol) in 600 μL $\text{CDCl}_3 \rightarrow [\mathbf{1a}]_0 = 22.2 \text{ mM}$



Equivalents	[9]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^b)/ppm
0.000	0.00	0.00	0.00
0.230	5.10	0.77	0.86
0.400	8.87	1.34	1.50
0.619	13.74	1.95	2.10
0.749	16.62	2.59	2.70
0.918	20.39	3.15	3.20
1.118	24.82	3.40	3.45
1.258	27.93	3.43	3.49
1.558	34.58	3.45	3.51
1.747	38.79	3.48	3.53
2.097	46.55	3.50	3.54
2.846	63.17	3.52	3.58
4.093	90.87	3.53	3.56
5.391	119.69	3.54	3.57
7.688	170.67	3.55	3.58
$\Delta\delta_{\text{max}}$:		3.512	3.561
K_{ass} :		8 804 M^{-1}	13 066 M^{-1}
R:		0.9972	0.9987

Titration of **1a** (host) and **10** (guest) in chloroform- d_1 :

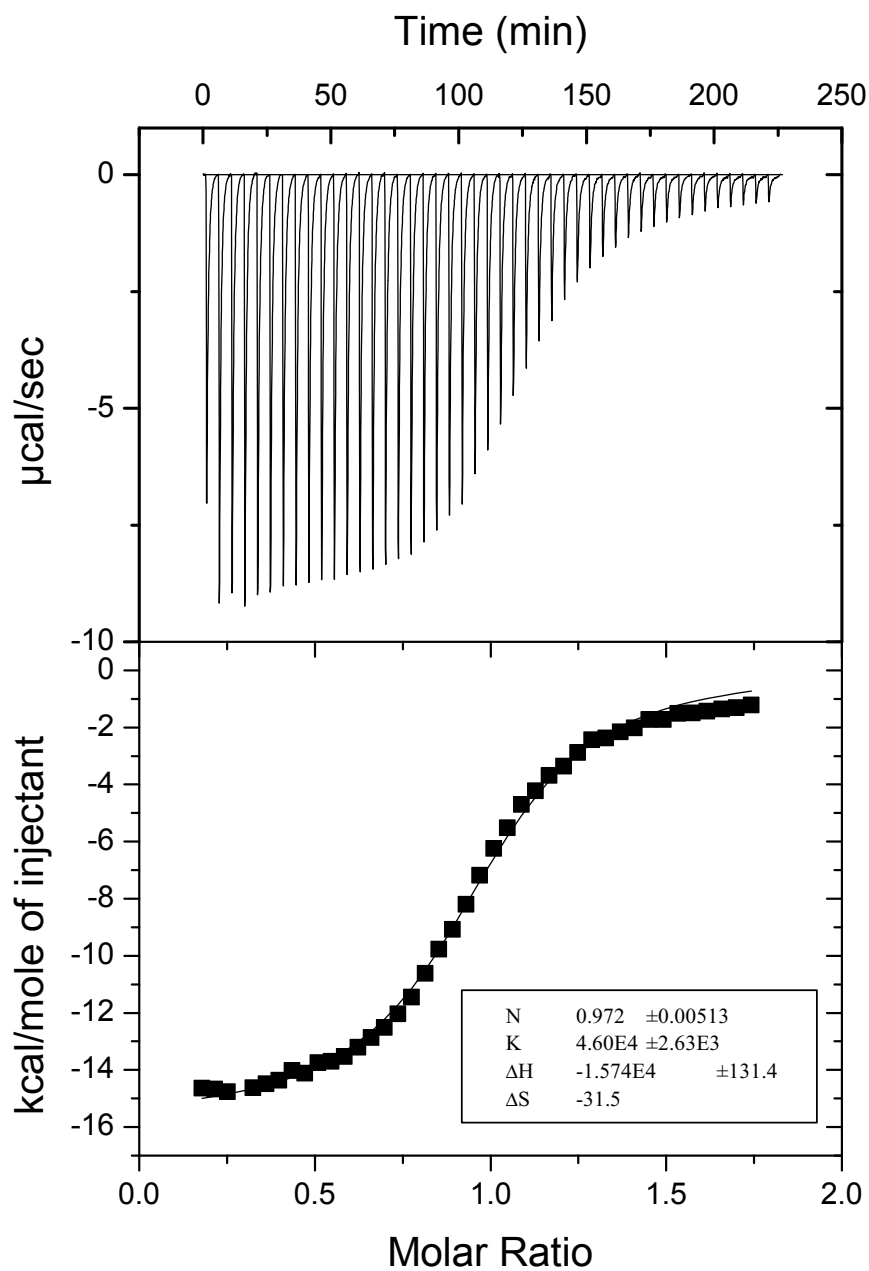
Weighted sample **1a**: 2.70 mg (7.64 μmol) in 600 μL $\text{CDCl}_3 \rightarrow [\mathbf{1a}]_0 = 12.7 \text{ mM}$



Equivalents	[10]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{N-H}^{\text{a}})/\text{ppm}$	$\Delta\delta_{\text{obs}}(\text{N-H}^{\text{b}})/\text{ppm}$
0.000	0.00	0.00	0.00
0.121	1.53	0.26	0.27
0.401	5.09	1.04	1.07
0.551	7.00	1.29	1.34
0.863	10.96	1.85	1.89
0.965	12.25	1.96	2.01
1.076	13.67	2.07	2.13
1.153	14.64	2.11	2.19
1.554	19.74	2.35	2.43
1.965	24.96	2.51	2.58
2.406	30.56	2.56	2.62
3.809	48.38	2.60	2.68
$\Delta\delta_{\text{max}}$:		2.70	2.78
K_{ass} :		863 M^{-1}	874 M^{-1}
R:		0.9981	0.9984

ITC experiments:First titration of **1a** (host) and **8** (guest) in chloroform:

Note: Energy in cal rather than in J

**Figure 32:** First ITC curve of complex **1a•8**.

Second titration of **1a** (host) and **8** (guest) in chloroform:

Note: Energy in cal rather than in J

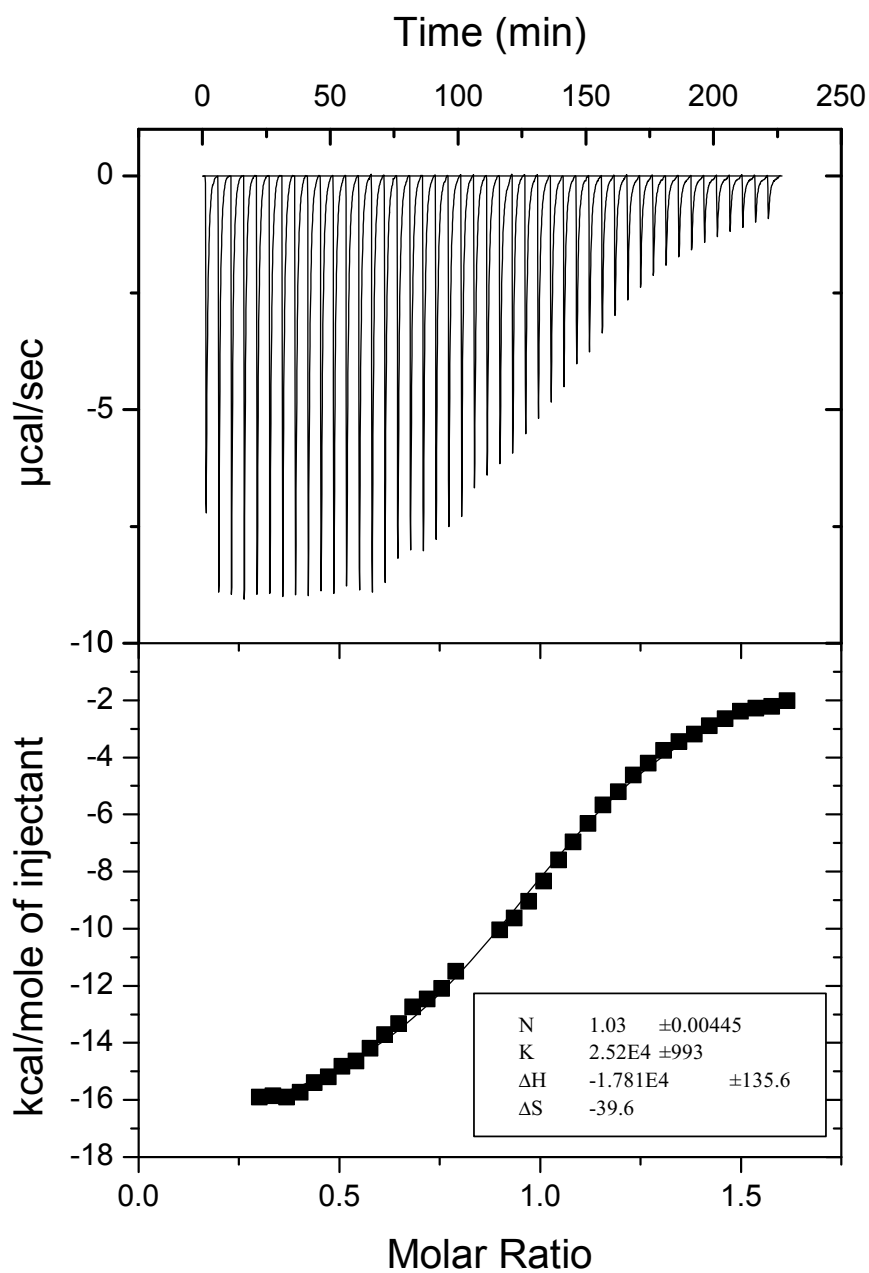


Figure 33: Second ITC curve of complex **1a•8**.

Titration of **1a** (host) and **9** (guest) in chloroform:

Note: Energy in cal rather than in J

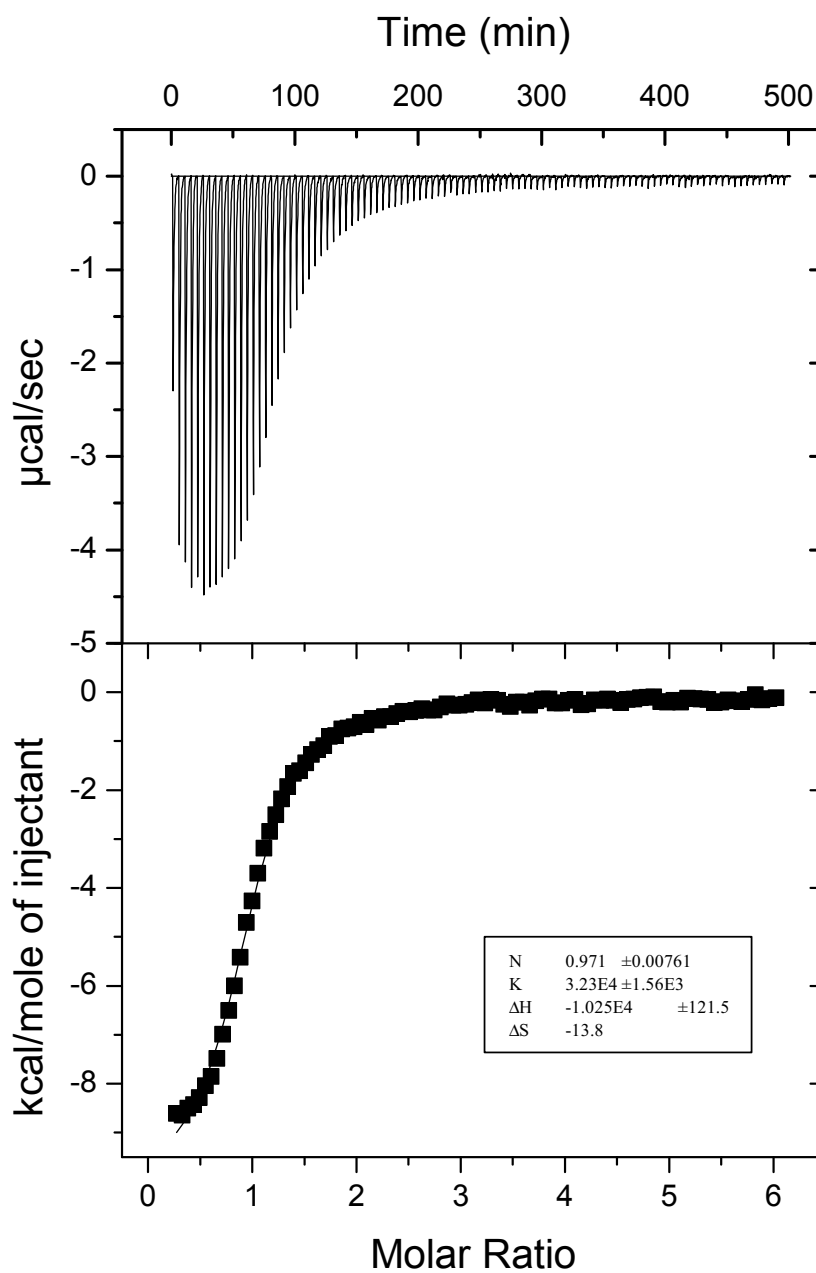


Figure 34: ITC curve of complex **1a•9**.

Titration of **1a** (host) and **10** (guest) in chloroform:

Note: Energy in cal rather than in J

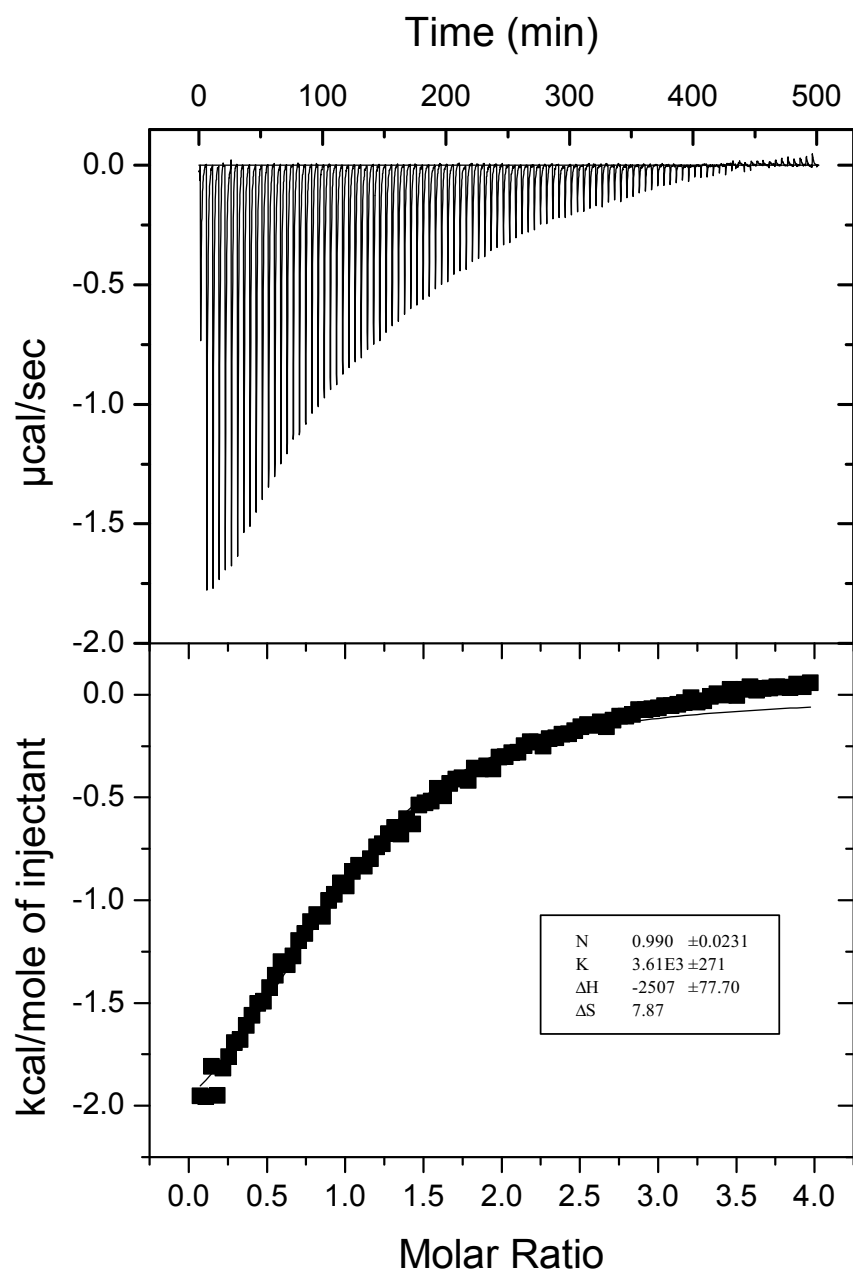
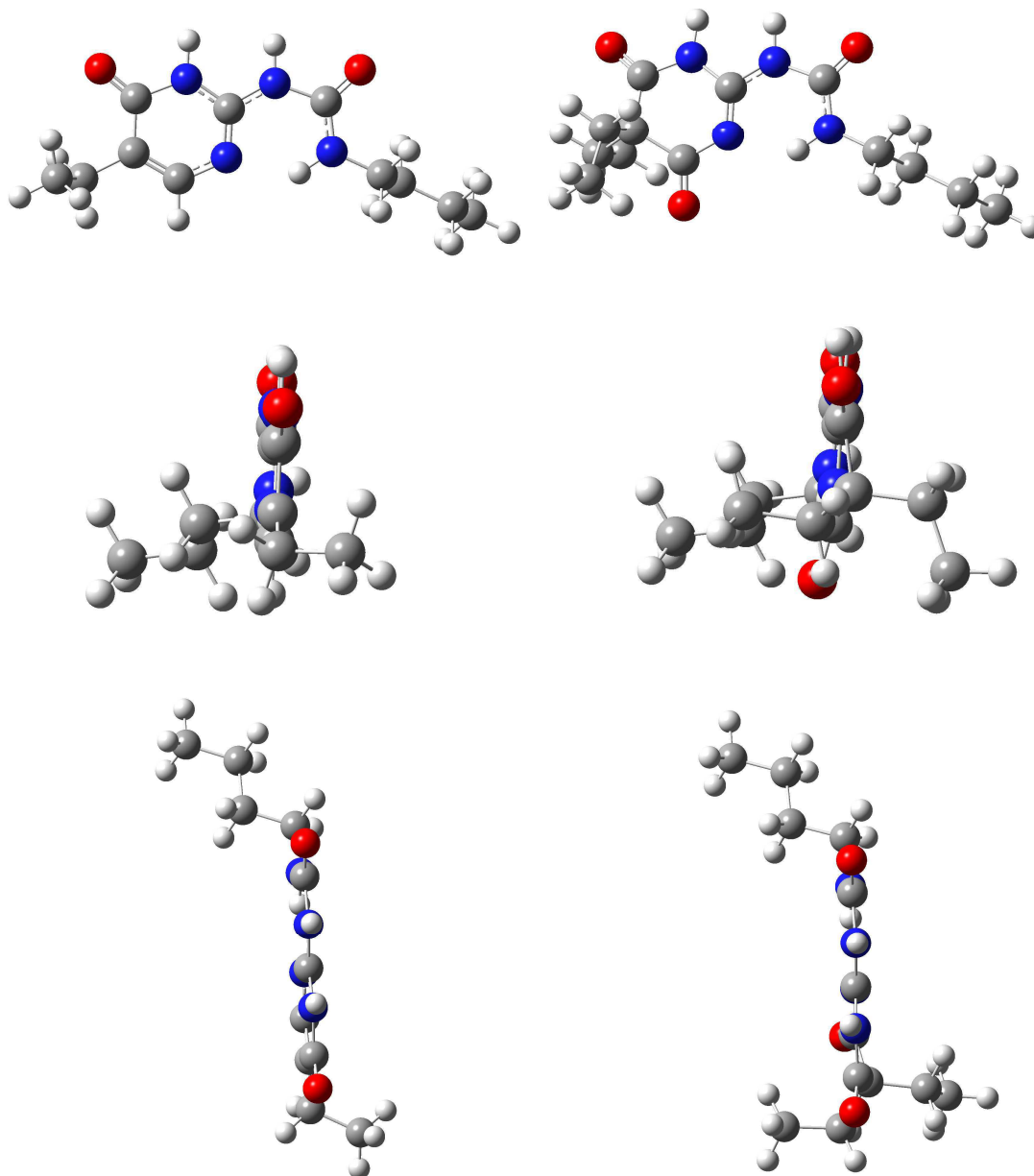


Figure 35: ITC curve of complex **1a•10**.

Quantum mechanical calculations:

Quantum mechanical calculations were carried out for simplified analogs of **8** (left) and **10** (right). All calculations were done with Gaussian03.^[1] Geometry optimizations were done using B3LYP/6-311+g(d,p).



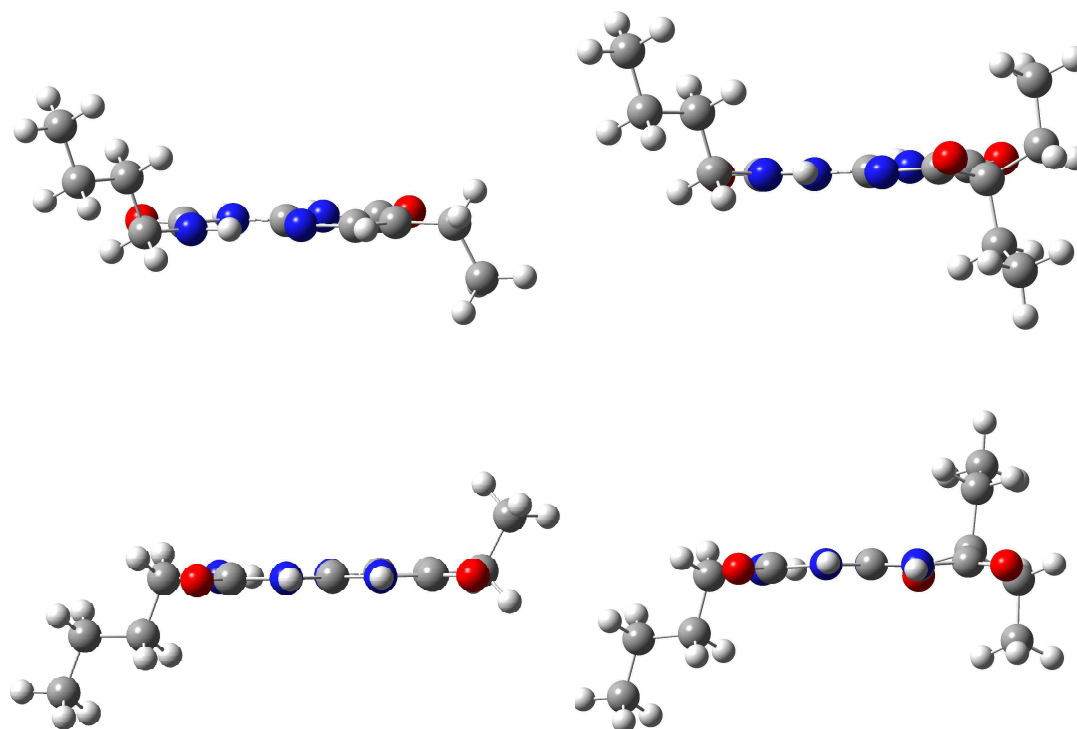


Figure 36: Calculated structures for simplified analogs of **8** (left) and **10** (right).

^[1] Gaussian 03, Revision D.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

3.10 DAAD-Baustein mit Naphthyridin-Grundgerüst und löslichkeitsfördernden Substituenten

Der von LÜNING und in der eingereichten Veröffentlichung beschriebene **DAAD**-Baustein **137** ist in Lösungsmitteln wie Chloroform und Dichlormethan gut löslich. In unpolaren Lösungsmitteln wie beispielsweise Cyclohexan ist die Löslichkeit jedoch begrenzt. Aus diesem Grund sollte auch bei der Synthese des **DAAD**-Bausteins der sich bewährte löslichkeitsfördernde, verzweigte Ethylpentyl-Substituent zur Steigerung der Löslichkeit eingefügt werden. Hierbei wurde beim 2,6-Diaminopyridin **37** gestartet, aus welchem in zwei Reaktionsschritten das Naphthyridin **144** erhalten wurde. In zwei weiteren Schritten wurden die löslichkeitsfördernden Substituenten eingefügt und der **DAAD**-Baustein **146** konnte erhalten werden.

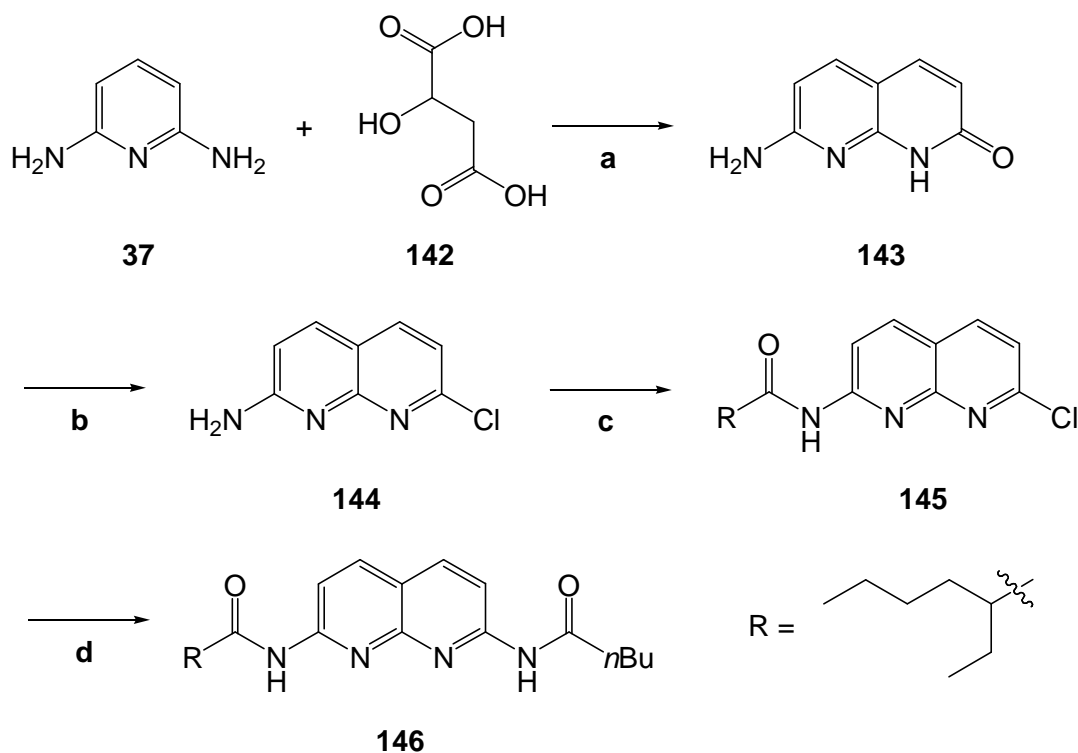


Abb. 3.10.1: Syntheseübersicht zur Darstellung des **DAAD**-Bausteins **146** mit Naphthyridin-Grundgerüst und löslichkeitsfördernden Substituenten, **a:** konz. H_2SO_4 , 3 h, 120 °C, **b:** POCl_3 , 4 h, Rückfluss, **c:** 2-Ethylhexansäurechlorid (**51**), NEt_3 , THF, 18 h, Rückfluss, **d:** *n*-Pentanamid (**147**), Palladium(II)acetat, 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthin, K_2CO_3 , 1,4-Dioxan, 24 h, 100 °C.

Um aus dem Diaminopyridin **37** den kondensierten Heterozyklus **143** zu erhalten, wurde **37** in Anlehnung an SMITH mit DL-Äpfelsäure (**142**) in konzentrierter Schwefelsäure erhitzt (s. Abb. 3.10.1).^[86] Im vermutlich ersten Schritt reagiert eine Aminogruppe von **37** mit einer Carbonylgruppe der Säure **142**, wobei ein Amid gebildet wird. Im nächsten Reaktionsschritt folgt ein elektrophiler Angriff des Pyridins in 3-Position, wo nach Wasserabspaltung und

Decarboxylierung der kondensierte Heterozyklus **143** erhalten wurde. Nach Hydrolyse konnte das Produkt mit 98 % Ausbeute als brauner Feststoff erhalten werden.

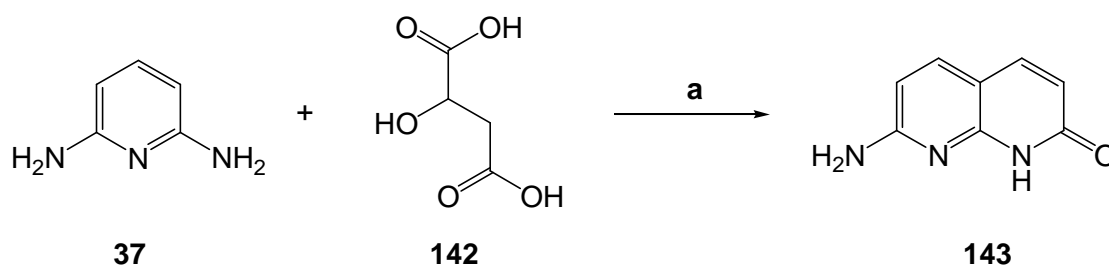


Abb. 3.10.1: Synthese von 7-Amino-(1H)-1,8-naphthyridin-2-on (**143**), **a**: konz. H_2SO_4 , 3 h, 120 °C, 98 %,

Aus dem kondensierten Heterozyklus **143** wurde nach ADAK durch Reaktion mit Phosphorylchlorid 2-Amino-7-chlornaphthyridin **144** erhalten (s. Abb. 3.10.3).^[87] Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren konnte auf diese Weise das für die folgenden Reaktionen notwendige Naphthyridin **144** mit 54 % Ausbeute erhalten werden.

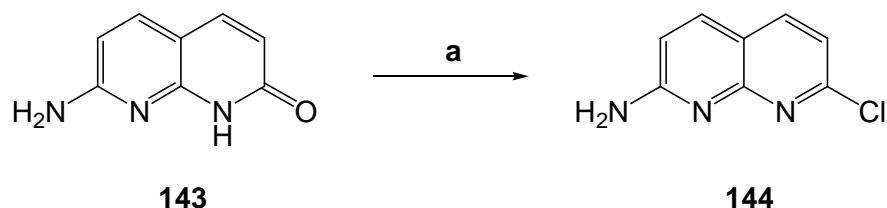


Abb. 3.10.3: Synthese von 2-Amino-7-chlor-1,8-naphthyridin (**144**), **a**: POCl_3 , 4 h, Rückfluss, 54 %.

Im Folgenden wurde der verzweigte, löslichkeitsfördernde Ethylpentyl-Substituent eingefügt. Hierzu wurde das Naphthyridin **144** in wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 2-Ethylhexansäurechlorid **51** in Anwesenheit von wasserfreiem Triethylamin versetzt (s. Abb. 3.10.4). Nach Reaktion unter Rückfluss, Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel konnte auf diese Weise das in Chloroform gut lösliche Naphthyridin **145** mit 25 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten werden.

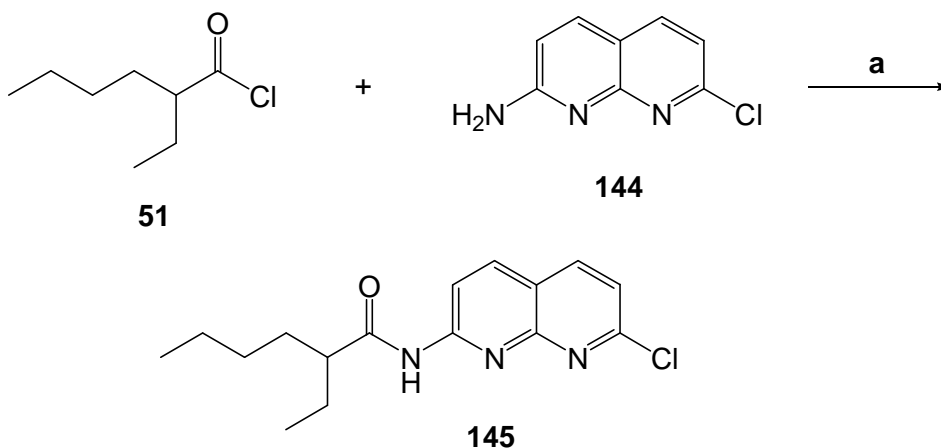


Abb. 3.10.4: Synthese von *N*-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-2-ethylhexanoylamid (**145**), **a**: NEt₃, THF, 18 h, Rückfluss, 25 %.

Im letzten Reaktionsschritt wurde in Anlehnung an WILSON das Naphthyridin **145** mit *n*-Pentanamid (**147**) in Anwesenheit des Katalysators Palladium(II)acetat, des Liganden 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthin und der Base Kaliumcarbonat in wasserfreiem 1,4-Dioxan erhitzt (s. Abb. 3.10.5).^[88] Nach Aufarbeitung, chromatographischer Reinigung an Kieselgel und mehrmaligem Umkristallisieren konnte das gewünschte Produkt **146** zwar erhalten, jedoch nicht sauber isoliert werden. Die erfolgreiche Synthese von **146** konnte jedoch mittels Massenspektrometrie gezeigt werden.

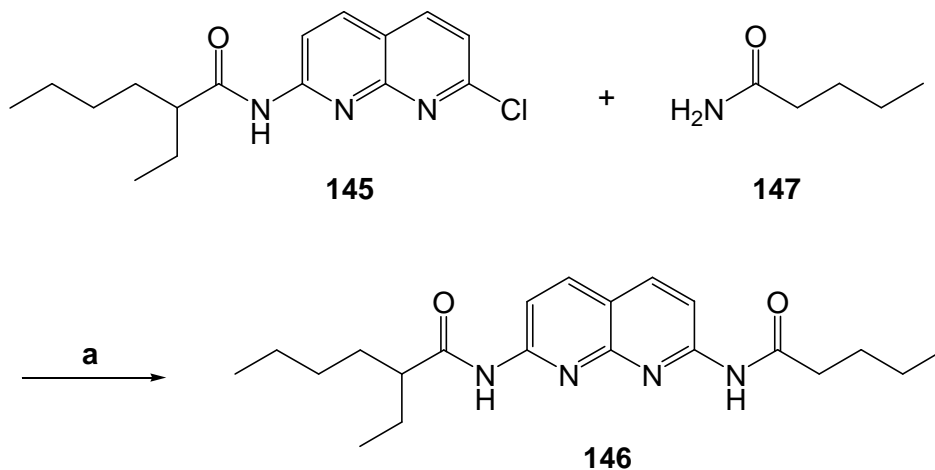


Abb. 3.10.5: Synthese von 2-(2-Ethylhexanoylamino)-7-pentanoylamino-1,8-naphthyridin (**146**), **a**: Palladium(II)acetat, 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthin, K₂CO₃, 1,4-Dioxan, 24 h, 100 °C, 56 %.

Da die DAAD-Bindedomäne **146** nicht sauber isoliert werden konnte, konnte das Löslichkeitsverhalten von **146** im Vergleich zur DAAD-Domäne **137** nicht näher untersucht werden.

3.11 ADDA-Baustein mit stabilisierenden, intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen und sterisch anspruchsvollem und löslichkeitsförderndem Gegenion

Für die Synthese eines weiteren, über intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisierten **ADDA**-Bausteins wurde der von AKIBA beschriebene Thioharnstoff **149** verwendet.^[40] In Anlehnung an LEIGH wurde aus **149** das Bis(pyrimid-2-yl)guanidinium-Salz **151** erhalten.^[41]

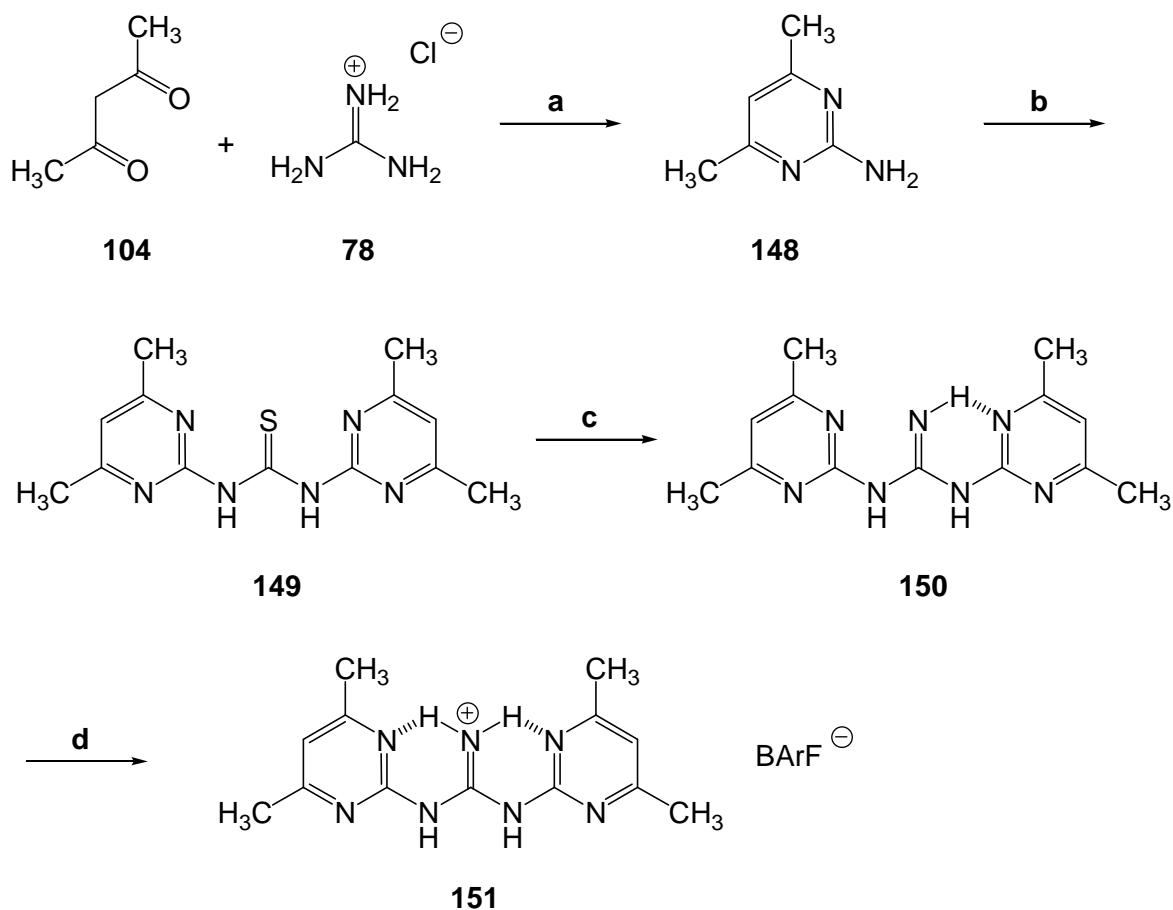


Abb. 3.11.1: Syntheseübersicht zur Darstellung des **ADDA**-Bausteins **151** mit intramolekularen, stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen, **a:** Na, EtOH, 18 h, Rückfluss, **b:** Thiophosgen (**101**), NaHCO₃, CH₃CN, 18 h, Rückfluss, **c:** Hg(II)O, NH₃ (2 M in MeOH), CHCl₃, 3 h, Raumtemp., **d:** Natriumtetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat (NaBARF), AcOH (8 M in H₂O), 2 h, Raumtemp.

Für die Synthese des Thioharnstoffs **149** musste vorerst das Pyrimidin **148** erhalten werden. Hierfür wurden äquimolare Mengen Acetylacetone (**104**) und zuvor durch Natriumethanolatlösung deprotoniertes Guanidiniumhydrochlorid (**78**) in Ethanol zur Reaktion gebracht (s. Abb. 3.11.2). Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren konnte das Pyrimidin **148** mit 39 % Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten werden.

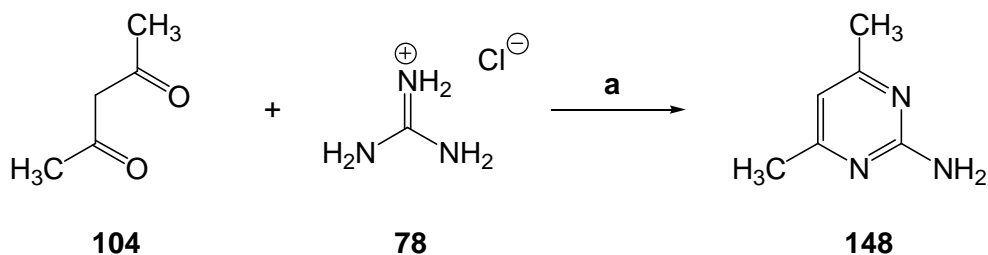


Abb. 3.11.2: Synthese von 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (**148**), **a**: Na, EtOH, 18 h, Rückfluss, 39 %.

Aus dem hergestellten Pyrimidin **148** wurde nach AKIBA der Thioharnstoff **149** erhalten.^[40] Hierzu wurden äquimolare Mengen des Pyrimidins **148** und Natriumhydrogencarbonat in Acetonitril suspendiert und mit 0.5 Äquivalenten Thiophosgen (**101**) versetzt (s. Abb. 3.11.3). Nach Aufarbeitung wurde das Produkt als bräunlicher Feststoff mit 43 % Ausbeute erhalten. Die Harnstoff-Protonen können im ¹H-NMR-Spektrum nicht detektiert werden. Dies weist erneut auf das Vorhandensein der unterschiedlichen Rotamere hin, welche sich durch die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung bilden können.

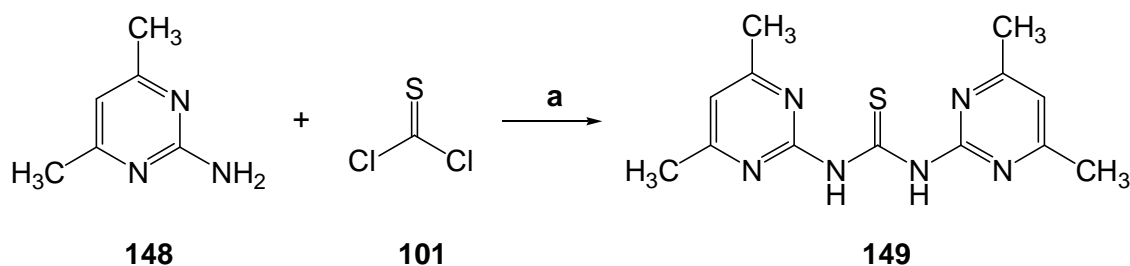


Abb. 3.11.3: Synthese von *N,N'*-Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)thioharnstoff (**149**), **a**: NaHCO₃, CH₃CN, 18 h, Rückfluss, 43 %.

Obwohl der Thioharnstoff **149** bereits das gewünschte **ADDA**-Bindemotiv besitzt, kann er, wie zuvor beschrieben, durch Rotation die gewünschte Konformation verlassen und sich durch die entstehende intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisieren. Aus diesem Grund wurden im Folgenden intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen eingefügt, welche die Konformation mit dem gewünschten Bindemotiv stabilisieren. Hierzu wurde in Anlehnung an ROSE der Thioharnstoff **149** in Chloroform suspendiert und mit Quecksilber(II)-oxid und methanolischer Ammoniaklösung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt (s. Abb. 3.11.4). Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren konnte das gewünschte Guanidinderivat **150** mit 67 % Ausbeute erhalten werden.

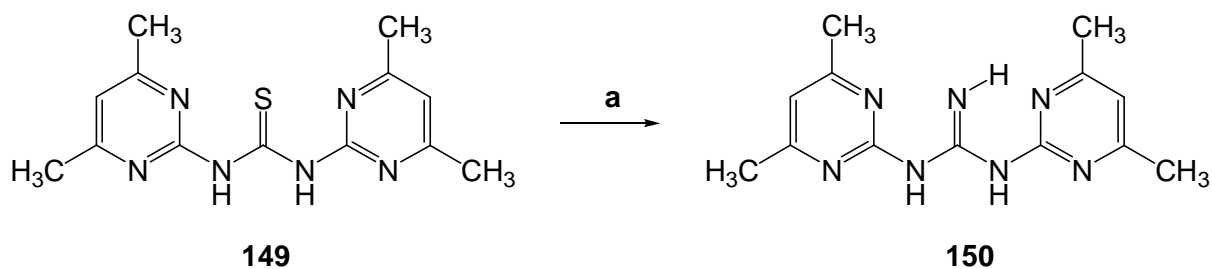


Abb. 3.11.4: Synthese von *N,N'*-Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)guanidin (**150**), **a**: HgO, NH₃ (2 M in MeOH), CHCl₃, 3 h, Raumtemp., 67 %.

Im letzten Reaktionsschritt wurde das Guanidinderivat **150** in wässriger Essigsäure mit Natriumtetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat (NaBArF) versetzt. So wurde einerseits die zweite intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung erhalten, andererseits wurde durch das Einfügen des Gegenions eine löslichkeitsfördernde Komponente hinzugefügt (s. Abb. 3.11.5). Nach Aufarbeitung konnte der gewünschte **ADDA**-Baustein **151** mit 57 % Ausbeute erhalten werden.

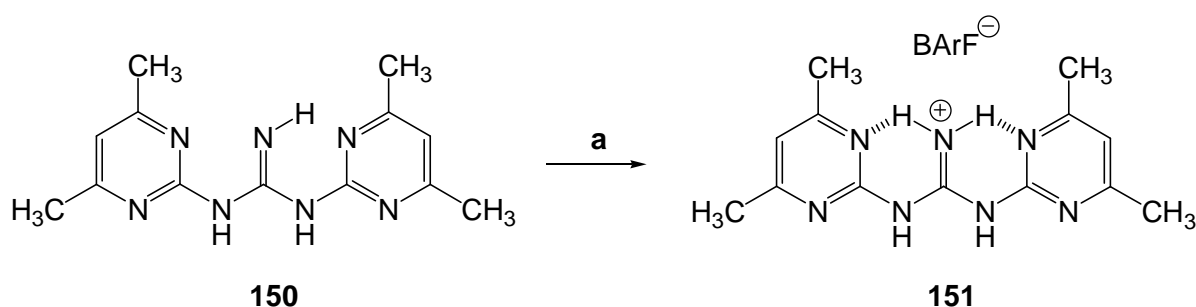


Abb. 3.11.5: Synthese von *N,N'*-Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)guanidinium-tetrakis[3,5-trifluormethyl)phenyl]borat (**151**), **a**: Natriumtetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat (NaBArF), AcOH (8 M in H₂O), 2 h, Raumtemp., 57 %.

3.12 Symmetrische ADAADA-Bausteine mit löslichkeitsfördernden Substituenten

Der Aufbau der gewünschten Naphthyridine mit **ADAADA**-Muster erfolgte durch die Synthese von 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (**153**) und anschließende katalytischer Kupplung mit 2-Aminopyridin-Derivaten (s. Abb. 3.12.1). Das Naphthyridin **153** ist durch sein stabiles aromatisches Grundgerüst mit **AA**-Muster als zentraler Baustein ideal geeignet, die Funktionalisierung in 2- und 7-Position ist für die anschließende Kupplung unerlässlich.

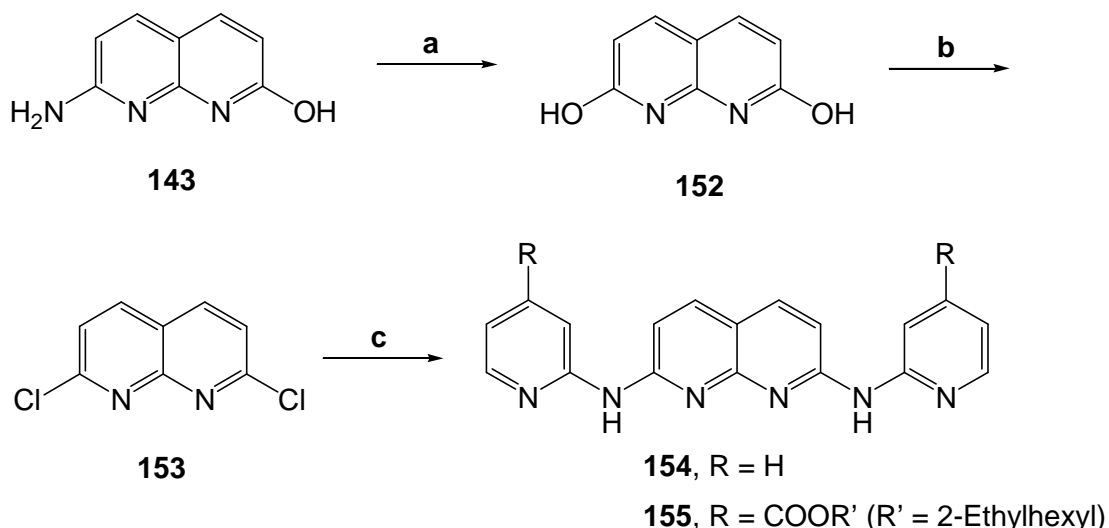


Abb. 3.12.1: Syntheseübersicht zur Darstellung der beiden **ADAADA**-Bausteine **154** und **155** mit Naphthyridin-Grundgerüst, **a**: NaNO_2 , H_2SO_4 , H_2O , 30 min, Raumtemp., **b**: PCl_5 , POCl_3 , 3 h, 105 °C, **c**: 2-Aminopyridin **11** bzw. 2-Aminoisonicotinsäure-(2-ethylhexyl)ester **22**, $t\text{BuOK}$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dppp, Toluol, 48 h, Rückfluss.

Der kondensierte Heterozyklus **143** wurde, wie in Kapitel 3.10 beschrieben, aus 2,6-Diaminopyridin (**37**) und DL-Äpfelsäure (**142**) in konzentrierter Schwefelsäure erhalten. Um aus **143** das gewünschte 2,7-Dihydroxy-1,8-naphthyridin (**152**) zu erhalten, wurde nach der Vorschrift von CHIARI das Naphthyridin **143** in konzentrierter Schwefelsäure gelöst und mit Natriumnitrit versetzt (s. Abb. 3.12.2).^[89] Nach 15 min Reaktionszeit bei 0 °C und weiteren 15 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser gegeben und mit festem Natriumhydroxid neutralisiert. Aus der neutralen Lösung fiel das erwünschte Naphthyridin **152** als bräunlicher Feststoff aus, wurde abfiltriert, gewaschen und mit 68 % Ausbeute erhalten.

Im sauren Milieu entsteht aus dem Natriumnitrit vorerst salpetrige Säure, welche nach Wasserabspaltung das Nitrosylkation liefert. Dieses bildet mit der freien Aminogruppe des Naphthyridins **143** das Diazohydroxid, aus welchem nach Protonierung und erneuter Wasserabspaltung das Diazoniumkation entsteht. Durch die wässrige Aufarbeitung und damit verbundener Stickstoffabspaltung wurde 2,7-Dihydroxy-1,8-naphthyridin (**152**) als Produkt erhalten.

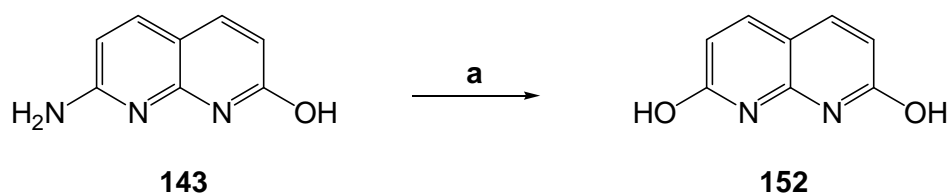


Abb. 3.12.2: Synthese von 2,7-Dihydroxy-1,8-naphthyridin (**152**), **a**: NaNO_2 , H_2SO_4 , H_2O , 30 min, Raumtemp., 68 %.

Um aus dem hergestellten 2,7-Dihydroxy-1,8-naphthyridin (**152**) das 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (**153**) zu erhalten, wurde nach CHIARI **152** mit drei Äquivalenten Phosphorpentachlorid in Phosphorylchlorid für 3 h auf 105 °C erhitzt (s. Abb. 3.12.3).^[89] Nach wässriger Aufarbeitung und Basifizierung mit festem Natriumhydroxid konnte das Rohprodukt abfiltriert werden. Zur Reinigung wurde der Rückstand 48 h im Soxhlet mit Dichlormethan extrahiert. Das Produkt **153** konnte mit 73 % Ausbeute erhalten werden.

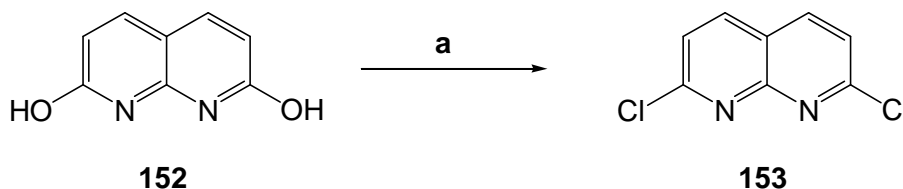


Abb. 3.12.3: Synthese von 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (**153**), **a:** PCl_5 , POCl_3 , 3 h, 105 °C, 73 %.

Die Synthese des **ADAADA**-Bausteins erfolgte nach einer Vorschrift von PENG mittels einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.^[57] Hierzu wurde das hergestellte 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (**153**) mit zwei Äquivalenten 2-Aminopyridin (**11**) in Anwesenheit von Kalium-*tert*-butanolat, Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (dppp) in Toluol für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt **154** konnte mit 46% Ausbeute erhalten werden.

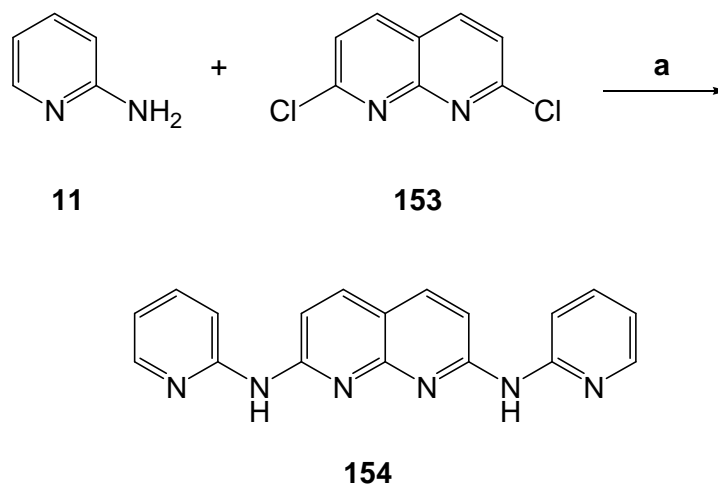


Abb. 3.12.4: Synthese von 2,7-Bis(pyridin-2-ylamino)-1,8-naphthyridin (**154**), **a:** *t*BuOK, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dppp, Toluol, 48 h, Rückfluss, 46 %.

Aufgrund fehlender Substituenten ist das Naphthyridin **154** sehr schlecht löslich. Für folgende Assoziationsbestimmungen sollte das Ziel sein, das 2-Aminopyridin **11** vor der Kupplungsreaktion mit einem löslichkeitsfördernden Rest zu versehen. Hierzu wurde der in

Kapitel 3.1 beschriebene 2-Aminoisonicotinsäure-(2-ethylhexyl)ester (**22**) verwendet, der sich zuvor durch seinen verzweigten 2-Ethylhexylrest als löslichkeitsfördernder Substituent bewährt hat. Die Synthese des löslichen **ADAADA**-Bausteins erfolgte in Anlehnung an die vorig beschriebene Vorschrift von PENG.^[57] Wie zuvor wurde das hergestellte 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (**153**) nun mit zwei Äquivalenten des funktionalisierten 2-Aminopyridinderivats **22** in Anwesenheit von Kalium-*tert*-butanolat, Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan in Toluol für 48 h unter Rückfluss erhitzt (s. Abb. 3.12.5). Das gewünschte Produkt konnte nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung nicht rein erhalten werden, sodass mehrfach mit Hilfe des Flash-Reinigungssystems an Kieselgel gereinigt wurde. Somit konnten die unerwünschten Nebenprodukte auf ein Minimum reduziert werden und als letzter Schritt wurde das Produkt langsam aus Cyclohexan auskristallisiert. Die entstandenen Kristalle wurden mittels Zentrifugation abgetrennt. Durch die aufwändige Reinigung konnte das Produkt **155** nur mit 9 % Ausbeute als nahezu reine Substanz erhalten werden.

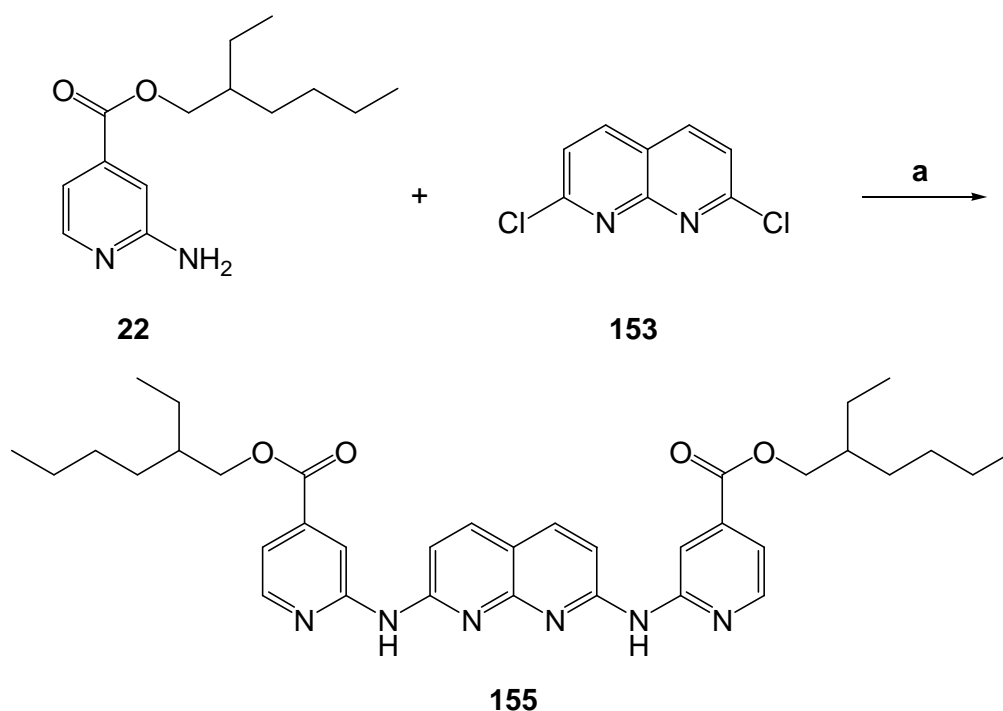


Abb. 3.12.5: Synthese von 2,7-Bis[4-(2-ethylhexyloxycarbonyl)pyrid-2-ylamino]-1,8-naphthyridin (**155**),
a: *t*BuOK, Pd₂(dba)₃, dppp, Toluol, 48 h, Rückfluss, 9 %.

3.13 Symmetrische DADDAD-Bausteine mit löslichkeitsfördernden *n*-Butyl bzw. 2-Ethylhexanoyl-Substituenten

Für die Synthese des komplementären **DADDAD**-Bausteins wurde als zentrale Einheit eine Harnstoff-Einheit gewählt, welche über die notwendige **DD**-Einheit verfügt. Durch Reaktion mit zwei Äquivalenten unterschiedlicher Diaminopyridinderivate, welche jeweils eine **AD**-Einheit liefern, konnte die gewünschte Bindedomäne erhalten werden.

Zu Beginn wurde das in Abschnitt 3.2.2 beschriebene Diaminopyridin-Derivat **47** mit nicht verzweigten Alkylrest in Anlehnung an BECKER mit Harnstoff (**156**) versetzt (s. Abb. 3.13.1).^[90] Hierbei wurden die beiden Reagenzien ohne Zugabe von Lösungsmittel für drei Stunden auf 185 °C erhitzt. Die Synthese des gewünschten Produkts konnte auf diese Weise jedoch nicht beobachtet werden.

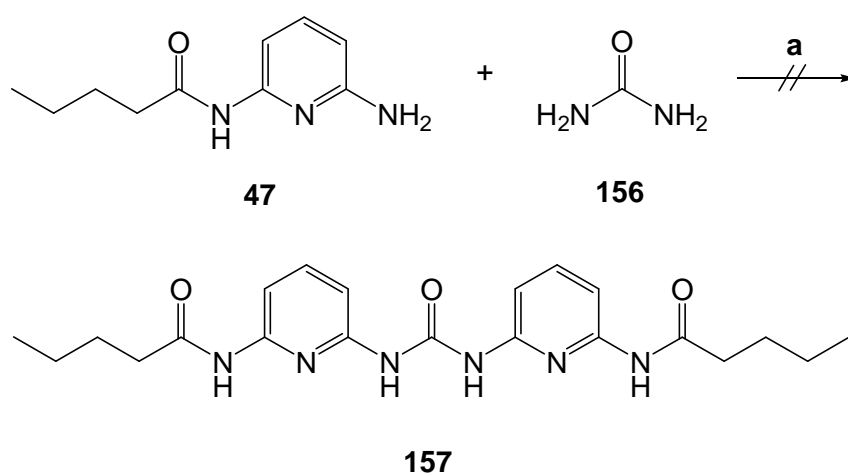


Abb. 3.13.1: Versuchte Synthese von *N,N'*-Bis(6-pentanoylamino)pyridin-2-ylharnstoff (**157**), **a**: 3 h, 185 °C.

Als Alternative wurde in Anlehnung an ZIMMERMAN das Diaminopyridin-Derivat **47** in Anwesenheit von 4-Dimethylaminopyridin mit Triphosgen (**158**) in wasserfreiem Dichlormethan versetzt (s. Abb. 3.13.2).^[42] Nach 24 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur konnte das Produkt nach Aufarbeitung und Reinigung nicht sauber erhalten werden, es waren noch erheblich Anteile des Edukts **47** vorhanden. Um diese zu beseitigen, wurde das Produktgemisch in wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert und analog zur Synthese des Edukts **47** mit Pentansäurechlorid (**46**) in Anwesenheit von Triethylamin versetzt. Hierbei reagierten die noch freien Aminogruppen des Edukts **47** erneut und konnten auf diese Weise anschließend vom gewünschten Produkt chromatographisch abgetrennt werden. Das Produkt **157** konnte durch die schwierige Aufarbeitung nur mit 16 % Ausbeute erhalten werden.

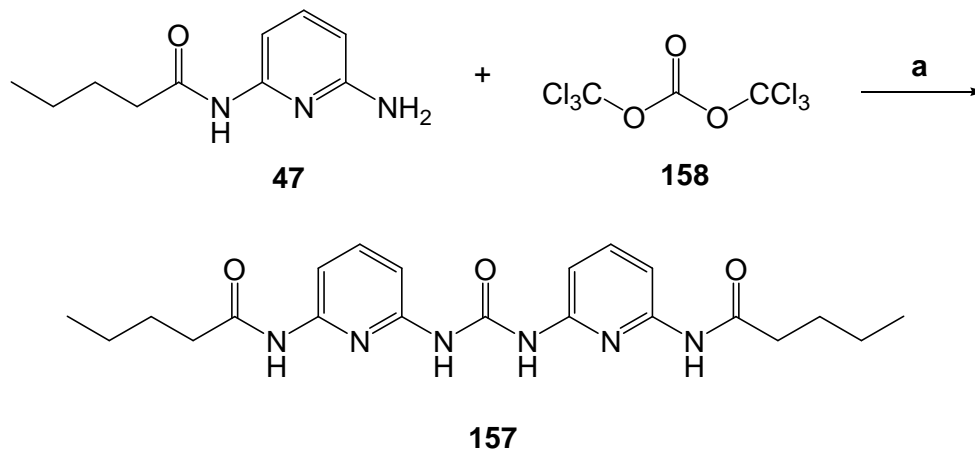


Abb. 3.13.2: Synthese von *N,N'*-Bis(6-pentanoylamino)pyridin-2-yl)harnstoff (**157**), **a**: 4-DMAP, CH_2Cl_2 , 24 h, Raumtemp., 16 %.

Aufgrund der begrenzten Löslichkeit von Baustein **157** in Chloroform und Dichlormethan wurde analog der zuvor beschriebener Synthese der löslichere Baustein **159** synthetisiert. Hierbei wurde als Ausgangsstoff das in Abschnitt 3.2.3 beschriebene verzweigte Diaminopyridin-Derivat **52** in Anwesenheit von 4-Dimethylaminopyridin mit Triphosgen (**158**) in wasserfreiem Dichlormethan versetzt (s. Abb. 3.13.3).^[42] Nach 24 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde das Produkt nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung an Kieselgel mit 81 % Ausbeute erhalten.

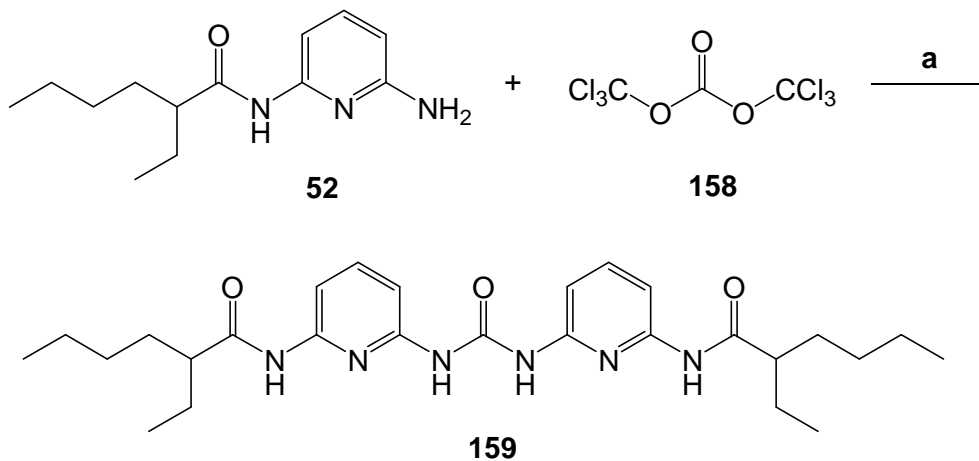


Abb. 3.13.3: Synthese von *N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyridin-2-yl]harnstoff (**159**), **a**: 4-DMAP, CH_2Cl_2 , 24 h, Raumtemp., 81 %.

4 Untersuchungen der Komplexe

Die Charakterisierung der in dieser Arbeit dargestellten Bindedomänen, die mit den jeweiligen komplementären Partnern Wirt-Gast-Komplexe in Form von Heterodimeren bilden sollen, erfolgte durch die Bestimmung der Assoziationskonstanten. Diese lassen sich über mehrere Messmethoden, beispielsweise $^1\text{H-NMR-Titration}$, Isotherme Titrationskalorimetrie (ITC), Diffusions-NMR-Spektroskopie oder UV-VIS-Spektroskopie, ermitteln. Im Folgenden werden die Grundlagen zur Bestimmung der Assoziationskonstanten und die angewendeten Messmethoden $^1\text{H-NMR-Titration}$ und Isotherme Titrationskalorimetrie (ITC) näher beschrieben.

Bei der Komplexbildung handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion, welche von den Konzentrationen der einzelnen Moleküle abhängt. Für die Assoziationskonstante ergibt sich daraus folgende Beziehung (s. Gl. 4.1).

$$K_{\text{ass}} = \frac{[\text{HG}]}{[\text{H}] \cdot [\text{G}]} \quad (\text{Gl. 4.1})$$

mit: [HG] Konzentration des Wirt-Gast-Komplexes
[H], [G] Konzentration des freien Wirts/Gasts

Das Löslichkeitsverhalten der einzelnen Bausteine ist bei der Bildung der Wirt-Gast-Komplexe von erheblicher Bedeutung. Lösungsmittel, die in Konkurrenz zu den gewünschten Wirt-Gast-Komplexen ebenfalls Wasserstoffbrückenbindungen ausüben können, sind für den Aufbau von supramolekularen Assoziaten schlecht geeignet. Aus diesem Grund sollten die Bausteine in Lösungsmitteln löslich sein, die keine oder nur geringe konkurrierende Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können. Nicht alle in dieser Arbeit synthetisierten Bausteine erfüllten dieses Kriterium, sodass die Wirt-Gast-Komplexe mit diesen Bausteinen nicht auf ihre Assoziationsfähigkeit untersucht werden konnten. Auf die in der eingereichten Veröffentlichung (Kapitel 3.9) diskutierten Ergebnisse wird an entsprechender Stelle verwiesen.

4.1 Theoretische Grundlagen und Durchführung einer $^1\text{H-NMR}$ -Titration

Bei der $^1\text{H-NMR}$ -Titration handelt es sich um die meist genutzte Methode zur Bestimmung von Assoziationskonstanten. Sind Wasserstoffbrückenbindungen vorhanden, wird die chemische Verschiebung (Tiefeldverschiebung) der an der Assoziation beteiligten Protonen während der Komplexbildung detektiert. Diese verändert sich durch die Bildung der Wasserstoffbrückenbindungen, was auf die Änderung der Elektronendichte am entsprechenden Proton zurückzuführen ist. Je nach Geschwindigkeit des Gleichgewichts (im Vergleich zur NMR-Zeitskala) existieren zwei unterschiedliche Protonensignale für den freien und den gebundenen Baustein, wobei die meisten Wirt-Gast-Komplexe so schnell austauschen, dass bei der Messung ein gemitteltetes Signal der beiden möglichen Zustände detektiert wird.^[1]

Bei allen durchgeführten $^1\text{H-NMR}$ -Titrations wurde die Konzentration des Wirts konstant gehalten und der entsprechende Gast der NMR-Lösung hinzutitriert. Der Wirt wurde hierbei in 550 oder 600 μL deuteriertem Lösungsmittel gelöst und der Gast in 8-14 Schritten als Feststoff hinzugefügt. Nach jeder Zugabe des Gasts wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgenommen und die Verschiebung geeigneter Signale beobachtet. Die N-H-Signale weisen meist den größten chemischen Shift auf, weshalb ihre chemische Verschiebung nach jeder Zugabe des Gasts für die Berechnung der Assoziationskonstante verwendet wurde. (siehe Abb. 4.1.1) Die Konzentration des Gasts wurde durch Integration isoliert liegender Signale anhand der bekannten Wirtkonzentration bestimmt. Auf diese Weise konnten sowohl die Werte für die Differenz der chemischen Verschiebung $\Delta\delta_{\text{obs}}$ als auch für die Gastkonzentration $[G]$ ermittelt werden. Durch die Eingabe dieser Werte wurden mit Hilfe einer nichtlinearen Regression nach Gleichung 4.2 mittels Origin[®] (Fa. Microcal) die Parameter der Assoziationskonstanten (K_{ass}) und die Differenz der maximalen chemischen Verschiebung $\Delta\delta_{\text{max}}$ durch Optimierung erhalten.

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \frac{\Delta\delta_{\text{max}}}{2 \cdot [\text{H}]_0} \cdot \left([\text{H}]_0 + [\text{G}]_0 + \frac{1}{K_{\text{ass}}} - \sqrt{([\text{H}]_0 - [\text{G}]_0)^2 + \left(\frac{1}{K_{\text{ass}}}\right)^2 + 2 \cdot [\text{H}]_0 \cdot \frac{1}{K_{\text{ass}}} + 2 \cdot [\text{G}]_0 \cdot \frac{1}{K_{\text{ass}}}} \right) \quad (\text{Gl. 4.2})$$

mit: $[\text{H}]_0$ Ausgangskonzentration des Wirts
 $[\text{G}]_0$ Ausgangskonzentration des Gasts
 $\Delta\delta_{\text{max}}$ maximale Änderung der chemischen Verschiebung bei vollständiger Komplexbildung

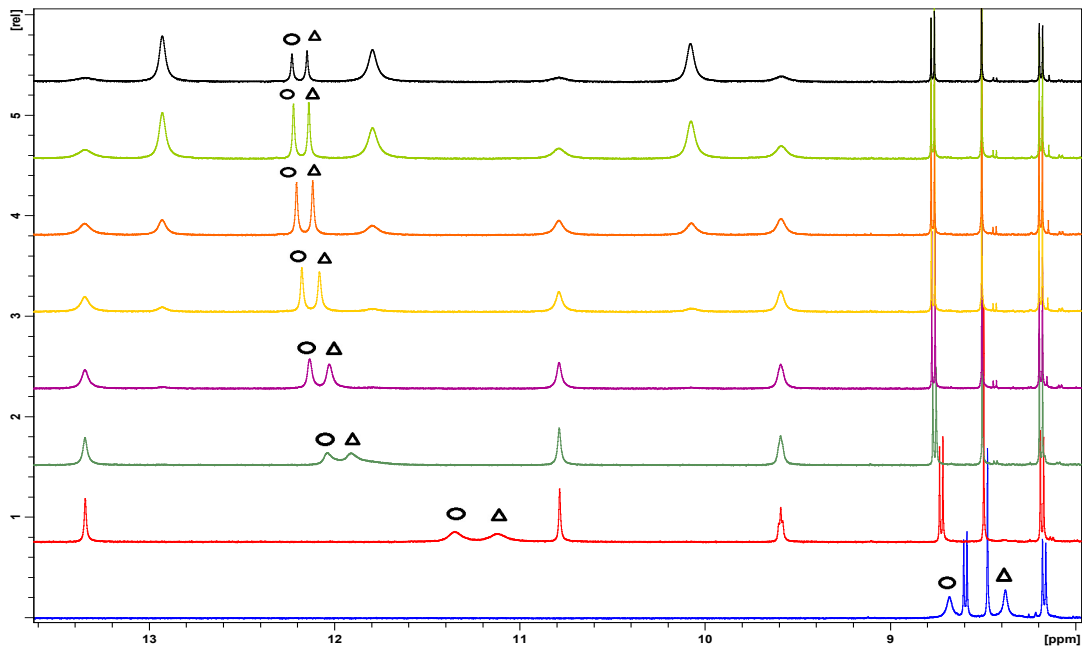


Abb. 4.1.1: Spektrenübersicht einer ^1H -NMR-Titration am Beispiel des **DAAD•ADDA**-Komplexes **137•140**. Die mit o und Δ markierten Signale zeigen die für die Bestimmung der Assoziationskonstanten beobachteten N–H-Protonen.

4.2 Theoretische Grundlagen und Durchführung der Isothermen Titrationskalorimetrie (ITC)

Bei der Assoziation von Wirt-Gast-Komplexen kommt es zu einer Wärmeentwicklung, welche durch Isotherme Titrationskalorimetrie ermittelt werden kann. Aus der daraus erhaltenen Assoziationskonstante kann nach Gleichung 4.3 bei konstanter Temperatur von beispielsweise $25\text{ }^\circ\text{C}$ die Gibbs-Energie (ΔG) ermittelt werden. Aus der Gibbs-Energie und der Änderung der Enthalpie (ΔH) während der Titration kann letztendlich die Änderung der Entropie (ΔS) nach Gleichung 4.4 errechnet werden. So können weitere Informationen über die Wirt-Gast-Assoziation erhalten werden.

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln K_{\text{ass}} \quad (\text{Gl. 4.3})$$

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S \quad (\text{Gl. 4.4})$$

Bei der Durchführung einer ITC-Messung wird in einer adiabatisch abgeschirmten Probenzelle die Wirt-Lösung (ca. 1.7 mL) in bekannter Konzentration vorgelegt. Das identische Lösungsmittel wird in die Referenzzelle gefüllt. In die Probenzelle wird die Gast-Lösung, welche etwa die zehnfache Konzentration hat, schrittweise (3–6 μL je Zugabe) injiziert. Je nachdem, ob es sich um eine exotherme oder endotherme Komplexbildung handelt, kommt es im Verlauf der Zugaben zur Wärmeabgabe oder -aufnahme. Die ermittelte Wärmemenge

wird gegen das molare Verhältnis der beiden Bindepartner aufgetragen und aus den Messwerten können anhand des Kurvenverlaufs mithilfe der vorhandenen Software die zuvor beschriebenen Parameter errechnet werden. Des Weiteren wird eine Messung durchgeführt, in welcher der Gast dem reinem Lösungsmittel hinzutitriert wird (s. Abb. 4.2.1, links). Bei der Auswertung wird diese Referenzmessung von der Probenmessung abgezogen und die wahre Titrationskurve wird erhalten (s. Abb. 4.2.1, rechts). Auf diese Weise werden energetische Effekte (z. B. Verdünnungswärme), welche durch das Zufügen des Gasts zum Lösungsmittel entsteht, subtrahiert.

Als Lösungsmittel wird bei der Isothermen Titrationskalorimetrie meist Wasser genutzt, bei der Untersuchung Supramolekularer Assoziate wird jedoch beispielsweise auf Chloroform oder Dichlormethan zurückgegriffen. Aufgrund der hohen Sensitivität der ITC müssen die Lösungsmittel vor Gebrauch getrocknet und entgast werden. Geringste Spuren von Wasser würden das Ergebnis erheblich beeinflussen. Die mittels ITC ermittelten Assoziationskonstanten nehmen im Vergleich zur $^1\text{H-NMR}$ -Titration meist einen größeren Wert ein. Der Grund dafür ist, dass bei der ITC neben der Wasserstoffbrückenbindung auch andere intermolekulare Wechselwirkungen, wie Dipol-Dipol-Wechselwirkungen oder π - π -Stapelungen, detektiert werden.^[91]

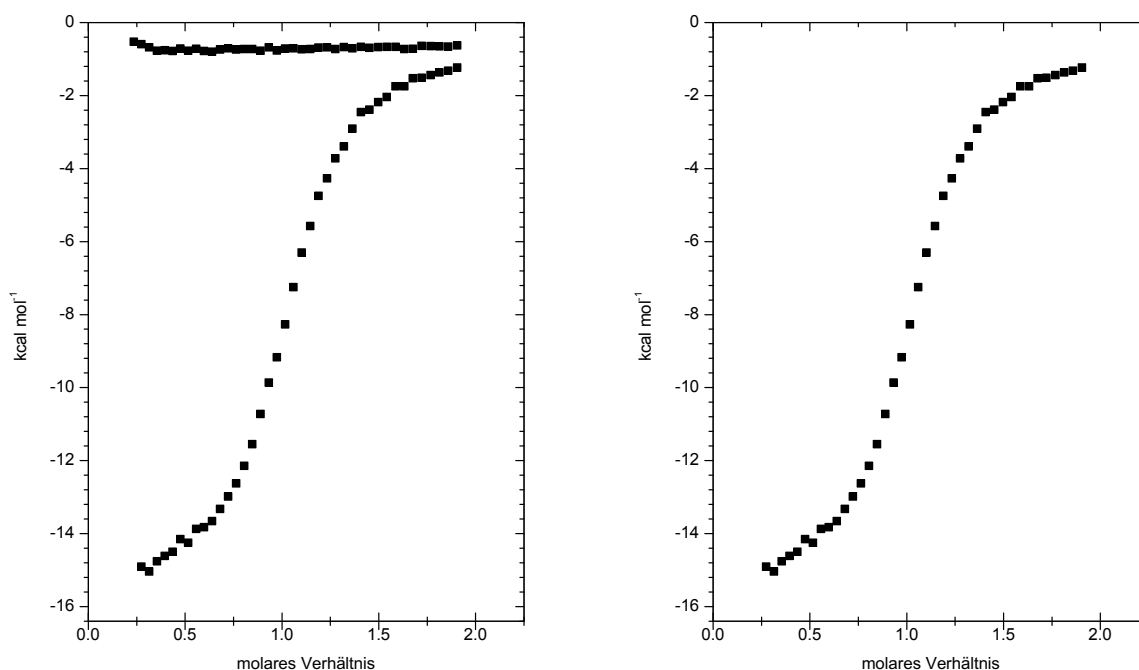


Abb. 4.2.1: Beispielkurven des **DAAD•ADDA**-Komplexes **137•140** für die Referenz- und Probenmessung (links) und die final erhaltene Titrationskurve nach Subtraktion der Referenzwerte (rechts).

4.3 AADA•DDAD-Komplexe 10•41, 10•49, 10•50, 10•53, 10•54 und 10•55

Zur Untersuchung der verschiedenen **AADA•DDAD**-Komplexe wurde der von LÜNING beschriebene, gut lösliche **AADA**-Baustein **10** verwendet.^[33] Als komplementäre Gegenbausteine mit **DDAD**-Muster wurde eine Vielzahl von unterschiedlichen Molekülen synthetisiert. Ausgehend von 2,6-Diaminopyridin (**37**) wurden die Harnstoffe **49**, **53** und **41** sowie die Thioharnstoffe **50**, **54** und **55** dargestellt (siehe Kapitel 3.2). Die Unterschiede der Bausteine liegen unter anderem in den verschiedenen Resten, wodurch die Löslichkeit, jedoch auch der sterische Anspruch der Moleküle beeinflusst wird. So verbessert der Ethylpentyl-Rest einerseits die Löslichkeit der Bausteine, andererseits wird aufgrund seines sterischen Anspruchs die Assoziation des Komplexes beeinflusst. Der *n*-Butyl-Rest ist aufgrund seines geringeren sterischen Einflusses für die Assoziation sehr geeignet, sorgt jedoch dafür, dass diese Bausteine über eine begrenzte Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln verfügen. TAUBITZ nutze in seiner Arbeit zur Verbesserung der Löslichkeiten der Bausteine Polyether-Einheiten.^[36] Da diese jedoch durch die Sauerstoffatome bzw. deren freie Elektronenpaare ebenfalls Wasserstoffbrücken ausbilden können, stehen sie in Konkurrenz zu der Assoziation des Komplexes. Zusätzlich ist gegebenenfalls eine Rückfaltung der Polyetherkette denkbar, sodass die Bindestellen des **DDAD**-Bausteins blockiert sein könnten.^[67]

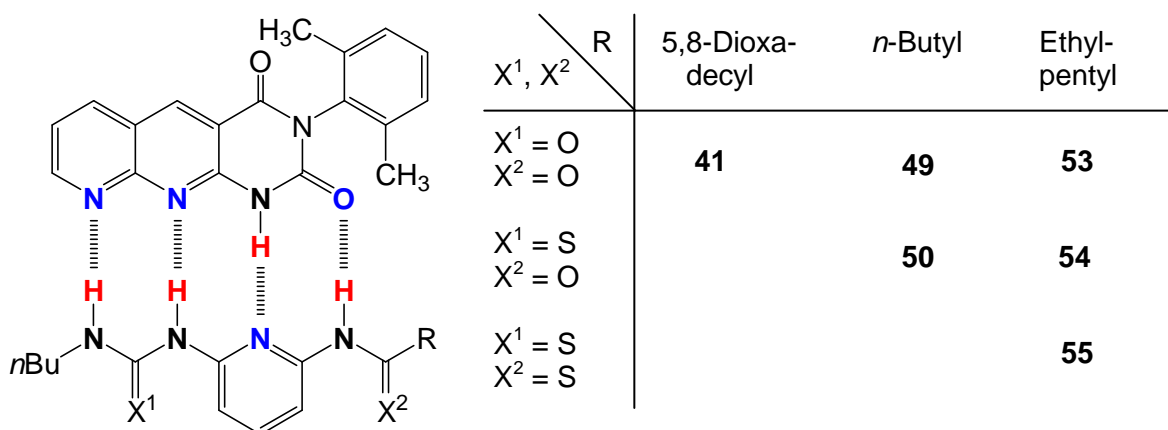


Abb. 4.3.1: Übersicht der verschiedenen **DDAD**-Bausteine, welche alle ausgehend vom 2,6-Diaminopyridin synthetisiert wurden und alle mit dem **AADA**-Baustein **10** auf ihr Assoziationsverhalten mittels ¹H-NMR-Titration untersucht wurden.

Die dargestellten **DDAD**-Bausteine wurden mit dem **AADA**-Baustein **10** sowohl in deuteriertem Chloroform als auch in deuteriertem Dichlormethan auf ihr Assoziationsverhalten mittels ¹H-NMR-Titration untersucht. Die ermittelten Assoziationskonstanten werden in Tabelle 4.3.1 zusammengefasst.

Tabelle 4.3.1: Übersicht der Assoziationskonstanten K_{ass} [M^{-1}] der **AADA•DDAD**-Komplexe, ermittelt mittels $^1\text{H-NMR}$ -Titration.

	10•41	10•49	10•50	10•53	10•54	10•55
CDCl_3	83	241	9	8	7	(63)
CD_2Cl_2	165	263	11	23	9	9

Die in Chloroform und Dichlormethan mittels $^1\text{H-NMR}$ -Titration ermittelte Assoziationskonstanten für die **AADA•DDAD**-Komplexe liegen allesamt deutlich unter dem nach der Inkrement-Methode von SCHNEIDER (siehe Kap. 1.3) erwarteten Wert. Hiernach würde sich bei Raumtemperatur eine Freie Bindungsenthalpie des **AADA•DDAD**-Komplexes mit vier primären und zwei repulsiven, sekundären (4 rep. – 2 attrak.) Wechselwirkungen nach $\Delta G = 4P - 2S = -25.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ergeben, woraus nach Gleichung 1.3 eine Assoziationskonstante von ca. $K_{\text{ass}} = 3.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ resultiert. Die Problematik der bereits in Kapitel 3.2 beschriebenen Rotation und die sich damit ausbildende intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung bei **DDAD**-Bausteinen wird bei der Methode von SCHNEIDER zunächst jedoch nicht berücksichtigt. Verrechnet man die eine sich ausbildende intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung, so ergibt sich für die Freie Bindungsenthalpie nach $\Delta G = 4P - 2S - 1P = -17.9 \text{ kJ mol}^{-1}$, was eine Assoziationskonstante von ca. $K_{\text{ass}} = 1.4 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ bedeuten würde.

Daher ist davon auszugehen, dass noch weitere Gründe für die schlechte Assoziation der Komplexe vorliegen. Einer dieser Gründe könnte eine mögliche Dimerbildung sein. In diesem Fall muss neben der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung auch die Assoziation des Dimers gebrochen werden, damit der **DDAD**-Baustein in der gewünschten Konfiguration eine Assoziation mit dem **AADA**-Baustein eingehen kann. Aus den ermittelten Assoziationskonstanten geht hervor, dass die **AADA•DDAD**-Assoziate in Dichlormethan besser binden als in Chloroform, wobei die Unterschiede nicht gravierend sind. Die Ausnahme ist der Komplex **10•55**, wobei allerdings aufgrund schwacher Assoziation und nur geringen vorhandenen Mengen auf eine zweite Messung in Chloroform verzichtet wurde. Ein Messfehler bei der Bestimmung in Chloroform ist daher nicht auszuschließen.

Die besten Assoziationskonstanten wurden von den Komplexen **10•41** und **10•49** mit Harnstoffeinheit erhalten, wobei Komplex **10•41** mit dem löslichkeitsfördernden Polyether-Substituent im Vergleich zum *n*-Butyl-Substituent schlechter assoziiert. Hierfür könnte die mögliche Rückfaltung der Polyetherkette der Grund sein. Besonders auffällig ist die recht schwache Assoziationskonstante des Komplexes **10•53**. Dies könnte auf den löslichkeitsfördernden Ethylpentylrest zurückgeführt werden. Durch die direkte Nachbarschaft zur Bindedomäne erschwert der sterisch anspruchsvolle Rest die Bildung des Assoziats und hat

somit einen wohl erheblichen Einfluss auf die schwache Assoziationskonstante. Das hohe Ausmaß dieser Störung war allerdings nicht so gravierend zu erwarten. Sowohl Komplex **10•50** als auch Komplex **10•54** bestätigen die bereits von TAUBITZ beschriebenen schwachen Assoziationskonstanten von Thioharnstoffen.^[33] Die Einflüsse des Lösungsmittels und die sterische Hinderung durch den 2-Ethylpentylrest werden auch in diesen Beispielen bestätigt, haben jedoch bei solch geringer Assoziation geringen Einfluss und wenig Aussagekraft.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist es bemerkenswert, dass ZIMMERMAN Wirt-Gast-Komplexe, welche nur über drei Wasserstoffbrückenbindungen assoziieren, mittels ¹H-NMR-Titration untersuchte und dabei Assoziationskonstanten von ca. $K_{\text{ass}} = 400 \text{ M}^{-1}$ ermittelte (s. Abb. 4.3.2).^[37]

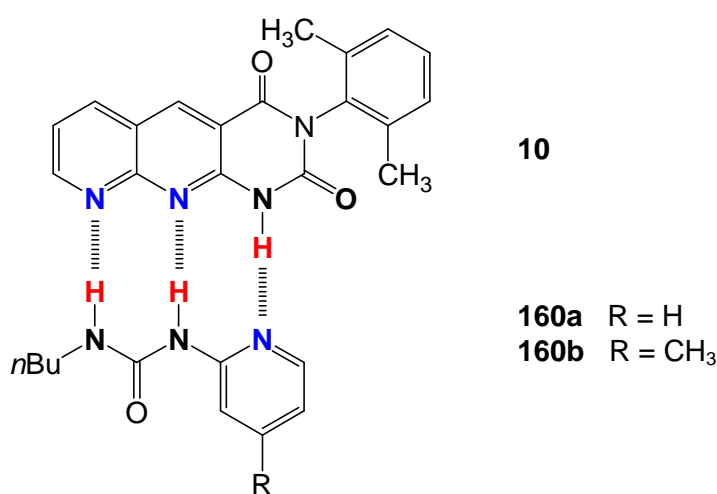


Abb. 4.3.2: Die von ZIMMERMAN untersuchten **AAD•DDA**-Komplexe mit Assoziationskonstanten von $K_{\text{ass}} = 393 \text{ M}^{-1}$ (**10•160a**) und $K_{\text{ass}} = 406 \text{ M}^{-1}$ (**10•160b**), gemessen in Chloroform mittels ¹H-NMR-Titration.^[37]

Da es sich bei den von ZIMMERMAN beschriebenen **DDA**-Bausteinen um Harnstoffe handelt, welche ebenfalls durch Rotation Dimere bilden können, muss es einen weiteren Grund für die schlechte Assoziation der **AADA•DDAD**-Komplexe geben. Eine Erklärung lieferte ZIMMERMAN durch die Einkristallröntgenstrukturuntersuchung des Homodimers von **10** (siehe Abb. 4.3.3, links), in welcher eine gewisse Krümmung der Bindedomäne durch die unterschiedlichen Bindungslänge der aromatischen C–N- und C–C-Bindungen zu erkennen ist.^[37] Des Weiteren ist in der Abbildung zu erkennen, dass sich die beiden Stickstoffatome N10 gegenüberliegen und eigentlich für eine Abstoßung sorgen sollten. Die Entfernung scheint groß und die Anziehung von O2–H8 und H1–N9 stark genug zu sein, damit sich dieses stabile Dimer bilden kann.

Zusätzlich konnte ZIMMERMAN eine Einkristallröntgenstrukturuntersuchung des Wirt-Gast-Komplexes **10•160b** erhalten (siehe Abb. 4.3.3, rechts).^[37] Hierbei ist zu erkennen, dass der

Abstand des Wasserstoffatoms H6 von **160b** mit 2.52 Å zum Carbonylsauerstoffatom O2 von **10** dem einer schwachen Wasserstoffbrückenbindung entspricht. Diese hat einen positiven Einfluss auf die Bildung der **AAD•DDA**-Komplexe **10•160a** und **10•160b**.

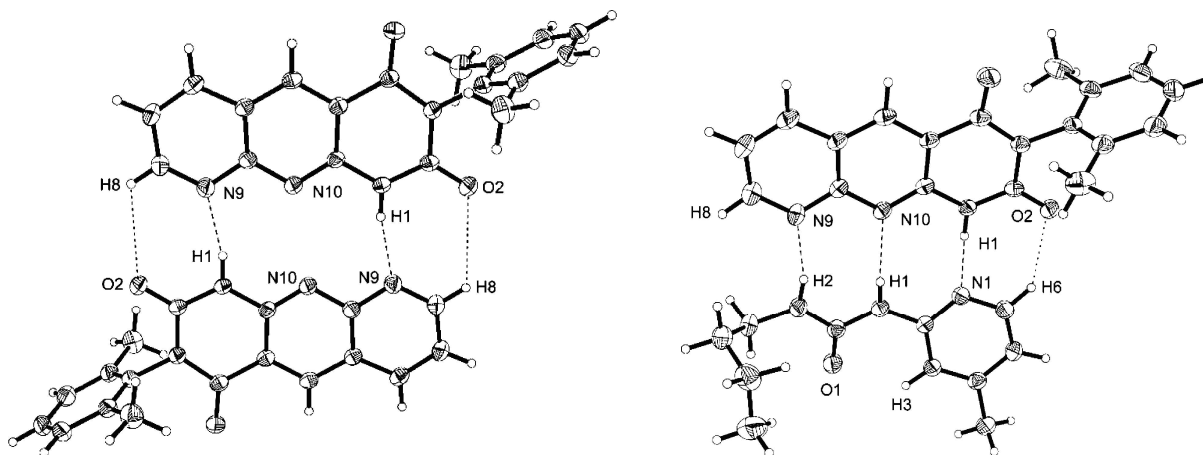


Abb. 4.3.3: Von ZIMMERMAN veröffentlichte Einkristallröntgenstrukturuntersuchung des **AADA**-Bausteins **10** (links) und des **AADA•DDA**-Komplexes **10•160b** (rechts).^[37]

Die in dieser Arbeit untersuchten **AADA•DDAD**-Bausteinen besitzen anstelle des Wasserstoffatoms H6 eine Amidfunktion, weshalb sich die geometrische Anordnung des **AADA•DDAD**-Komplexes verändert. Durch die N–H-Bindung der Amidfunktion vergrößert sich der Abstand der beiden Bausteine.

4.4 AADA•DAD-Komplexe **10•57** und **10•58**

Für die Untersuchung der beiden **AADA•DAD**-Komplexe **10•57** und **10•58** wurden ebenfalls ¹H-NMR-Titrations in deuteriertem Chloroform und Dichlormethan durchgeführt. Als **AADA**-Komponente wurde wie zuvor der von BRAMMER dargestellte Baustein **10** verwendet.^[33] Als Gegenbaustein mit **DAD**-Muster wurde einerseits das sterisch weniger anspruchsvolle 2,6-Bis(valeroylamino)pyridin (**57**) und andererseits das sterisch anspruchsvollere 2,6-Bis(2-ethylhexanoylamino)pyridin (**58**) eingesetzt. So können die Effekte auf die Assoziationskonstante durch die sterische Hinderung abgeschätzt werden. Für den sterisch weniger anspruchsvollen Komplex **10•57** wurden Assoziationskonstanten von $K_{\text{ass}} = 38 \text{ M}^{-1}$ (CDCl_3) und $K_{\text{ass}} = 40 \text{ M}^{-1}$ (CD_2Cl_2) erhalten, wobei der sterisch anspruchsvollere Komplex **10•58** Assoziationskonstanten von $K_{\text{ass}} = 18 \text{ M}^{-1}$ (CDCl_3) bzw. $K_{\text{ass}} = 15 \text{ M}^{-1}$ (CD_2Cl_2) ergab. Auf diese Weise konnte bestätigt werden, dass sterische Einflüsse in der Nähe der Bindestellen

einen Einfluss (in diesem Fall um einen Faktor von 2) auf die Höhe der Assoziationskonstanten haben.

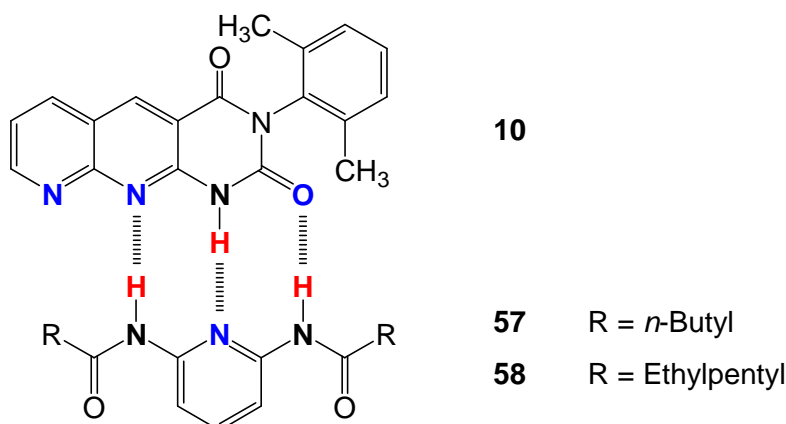


Abb. 4.4.1: Übersicht der beiden **ADA•DAD**-Komplexe **10•57** und **10•58**.

Beide Komplexe besitzen eine relativ schwache Assoziationskonstante, wodurch der Einfluss der repulsiven sekundären Wasserstoffbrückenbindungen und der löslichkeitsfördernden sterisch anspruchsvollen Reste auf die Assoziation erneut gezeigt werden kann. Nach der Inkrement-Methode würde aus der Freien Bindungsenthalpie $\Delta G = 3P - 4S = -12.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 132 \text{ M}^{-1}$ zu erwarten sein. Dies zeigt, dass hohe Assoziationskonstanten für **ADA•DAD**-Komplexe nicht zu erwarten sind, die noch geringeren Werte können auf die sterisch anspruchsvollen Substituenten zurückgeführt werden. Das Problem der Rotation, der stabilisierenden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung und der daraus resultierenden Dimerbildung besteht durch das nicht Vorhandensein einer Harnstoffeinheit nicht.

4.5 ADA•DDADD-Komplexe 10•59, 10•60, 10•63, 10•64 und 10•66

Um den Einfluss der Rotation auf die Größe der Assoziationskonstante besser zu verstehen, wurden im folgenden Pyridindiharnstoffe und Pyridindithioharnstoffe als **DDADD**-Bindemotive synthetisiert. Diese können zwar ebenfalls nach Rotation die mittels intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung stabilisierte Form bilden, die beiden Harnstoffeinheiten stehen jedoch in Konkurrenz zueinander (s. Abb. 4.5.1). Dieses könnte sich durch die statistische Verteilung positiv auf die Assoziation der **ADA•DDADD**-Komplexe auswirken.

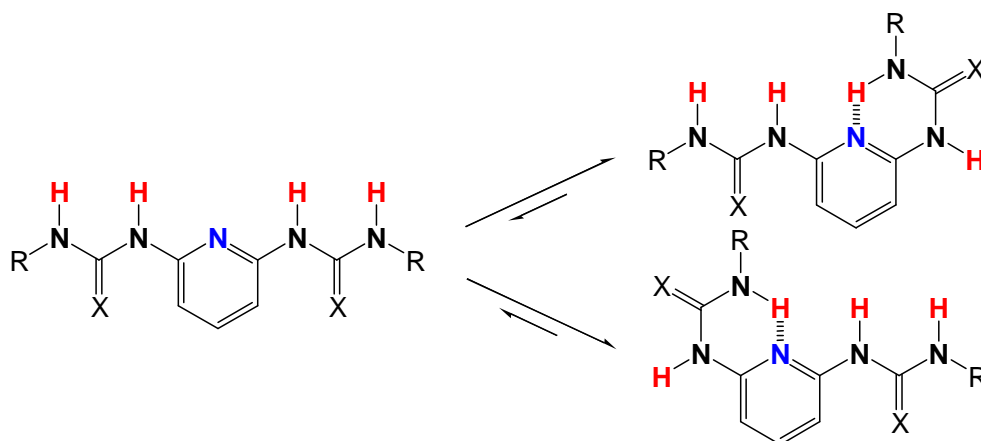


Abb. 4.5.1: Mögliche Rotation im **DDADD**-Bindemotiv und anschließende durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisierte Formen, welche im Gleichgewicht zueinander stehen.

Problematisch bei der Untersuchung der Komplexe war die schlechte Löslichkeit der Diharnstoffe und Dithioharnstoffe in Chloroform und Dichlormethan. Sowohl die Diharnstoffe **59** und **63** als auch die Dithioharnstoffe **60** und **64** konnten bei den durchgeführten Titrationen maximal bis zum Äquivalentspunkt in Lösung gebracht werden. Eine Bestimmung der entsprechenden Assoziationskonstanten war folglich nicht möglich. Zur Vermeidung der Löslichkeitsproblematik wurde der zwar sterisch anspruchsvolle aber bewährte löslichkeitsfördernde 2-Ethylhexyl-Substituent zur Synthese des Diharnstoffs **66** gewählt. Durch die gute Löslichkeit in Chloroform und Dichlormethan konnten Assoziationskonstanten für den Komplex **10•66** ermittelt werden. Diese lagen jedoch mit $K_{\text{ass}} = 50\text{--}55 \text{ M}^{-1}$ (CDCl_3) bzw. $K_{\text{ass}} = 55\text{--}60 \text{ M}^{-1}$ (CD_2Cl_2) deutlich unter den erwarteten Werten. Auch die Unterschiede zwischen den beiden verwendeten Lösungsmitteln können nicht als signifikant eingeordnet werden. Die stabilisierende intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung und die daraus resultierende Möglichkeit zur Dimerbildung scheint auch bei der Komplexbildung der Diharnstoffe einen erheblichen Einfluss auf die Größe der Assoziationskonstanten zu haben.

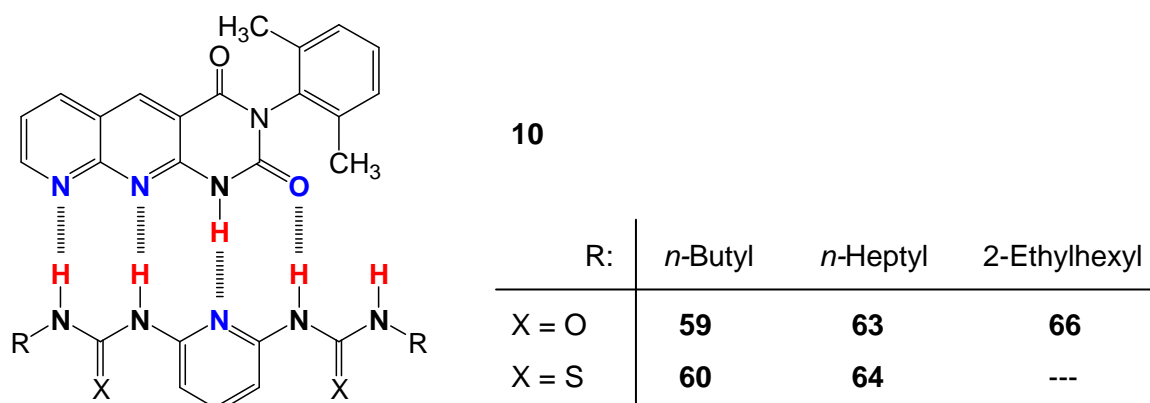
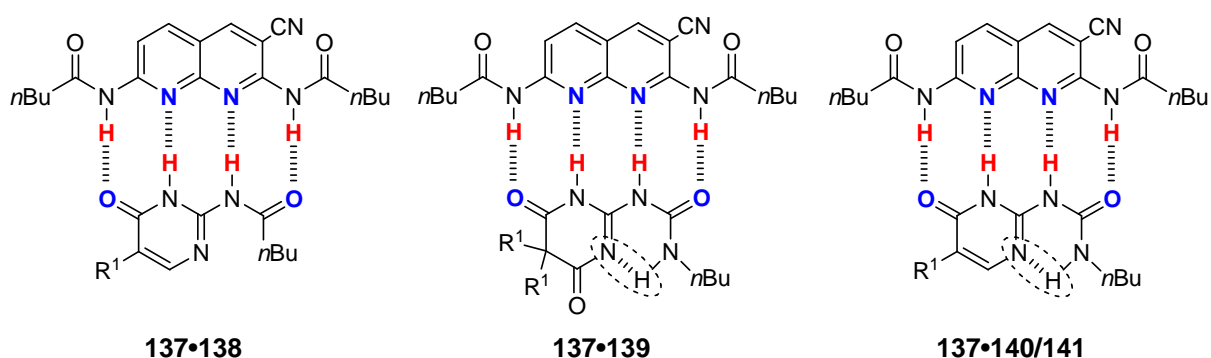


Abb 4.5.2: Übersicht der synthetisierten Diharnstoffe und Dithioharnstoffe, wobei aufgrund begrenzter Löslichkeit in Chloroform und Dichlormethan nur Komplex **10•66** mittels $^1\text{H-NMR}$ -Titration untersucht wurde.

4.6 DAAD•ADDA-Komplexe 137•138, 137•139, 137•140, 137•141 und 137•151

Die Messergebnisse für die **DAAD•ADDA**-Komplexe **137•138** und **137•140** sowie die Ergebnisse der von TAUBITZ^[53] untersuchten Komplexe **137•139** und **137•141** wurden in der eingereichten Veröffentlichung (Kapitel 3.9) dargestellt und erläutert. Die Assoziationskonstanten wurden sowohl mittels ¹H-NMR-Titration als auch durch Isotherme Titrationskalorimetrie (ITC) bestimmt. Es wurde gezeigt, dass die Komplexe **137•140** und **137•141**, in denen die **ADDA**-Bindedomäne durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert wird, mit Assoziationskonstanten im Bereich von 10⁴ M⁻¹ deutlich stärker binden als beispielsweise Komplex **137•138** ($K_{\text{ass}} = 130 \text{ M}^{-1}$).



138, 140: $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

139, 141: $R^1 = (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_2\text{CH}_3$

Abb. 4.6.1: Die in der Veröffentlichung diskutierten **DAAD•ADDA**-Komplexe. Die konstruktiven MEIJERSche Wasserstoffbrückenbindungen werden durch die gestrichelten Kreise hervorgehoben.

Neben den in der Veröffentlichung beschriebenen **DAAD•ADDA-Komplexen** wurde zusätzlich der **ADDA**-Baustein **151** mit stabilisierenden, intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen untersucht. Anders als die in der Veröffentlichung beschriebenen Bindemotive mit Pyrimidinon-Grundgerüst ist **151** symmetrisch aufgebaut. Statt der löslichkeitsfördernden verzweigten Alkyl- bzw. Polyether-Substituenten wurden in Anlehnung an LEIGH das löslichkeitsfördernde Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat als Gegenion genutzt.^[41] Als **DAAD**-Bindemotiv wurde das bekannte 1,8-Naphthyridin **137** verwendet (s. Abb. 4.6.2).

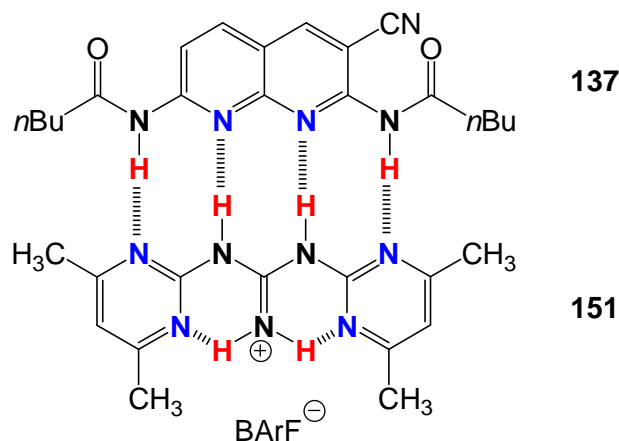


Abb. 4.6.2: Ein weiteres **DAAD•ADDA**-Heterodimer mit stabilisierenden, intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen.

Bei der Untersuchung des Komplexes **137•151** mittels $^1\text{H-NMR}$ -Titration wurde eine Assoziationskonstanten von $K_{\text{ass}} = 2\,050\ \text{M}^{-1}$ erhalten. Die sehr breiten Signale der bei der Titration beobachteten N–H-Protonen erschwerten die Auswertung, weshalb von einem gewissen Fehler ausgegangen werden muss. Trotzdem ist die Assoziationskonstante deutlich geringer als die des zuvor bestimmten, präorganisierten **DAAD•ADDA**-Komplexes **137•140**. Eine mögliche Ursache für die schwächere Assoziationskonstante könnten die störenden Methylsubstituenten von **151** in direkter Nachbarschaft zur Bindedomäne sein. Durch ihren sterischen Anspruch wird die Assoziation mit dem komplementären **DAAD**-Baustein gehindert. Des Weiteren kann Baustein **151** trotz seiner stabilisierenden, intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen ein Rotamer bilden, welches ebenfalls durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert wird (s. Abb. 4.6.3). Dieses Rotamer ist für die Assoziation nicht geeignet und hat ebenso wie die sterische Hinderung der Methylsubstituenten einen Einfluss auf die Größe der Assoziationskonstante.

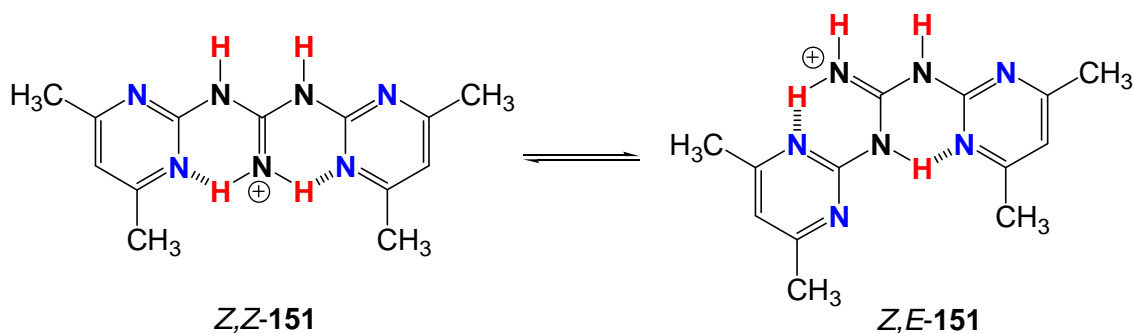


Abb. 4.6.3: Zwei mögliche Rotamere des **DDDD**-Bausteins **151**, welche beide durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert sind.

4.7 ADAADA•DADDAD-Komplexe 155•159 und 155•157

In Zusammenarbeit mit STANGNER wurden im Rahmen ihrer Bachelorarbeit Bausteine zur Untersuchung von **ADAADA•DADDAD**-Komplexen synthetisiert (s. Abb. 4.7.1).^[92] Diese wurden anschließend mittels ¹H-NMR-Titration untersucht. Für die ¹H-NMR-Titrationen wurde der **ADAADA**-Baustein **155**, welcher durch die 2-Ethylhexanoyl-Substituenten an den Pyridineinheiten über eine gute Löslichkeit verfügt, als Wirt vorgelegt. Als Gast wurden zwei unterschiedliche Harnstoffderivate mit **DADDAD**-Bindemuster eingesetzt. Aufgrund begrenzter Löslichkeit des Harnstoffderivats **157** konnte keine Assoziationskonstante für den Komplex **155•157** bestimmt werden, da bereits bei einer Zugabe von 0.55 Äquivalenten der Gast nicht mehr in Lösung zu bringen war. Die Titration mit dem sterisch anspruchsvolleren Harnstoffderivat **159** verlief hingegen problemlos und lieferte eine Assoziationskonstante von knapp $K_{\text{ass}} = 1\,050\text{ M}^{-1}$.

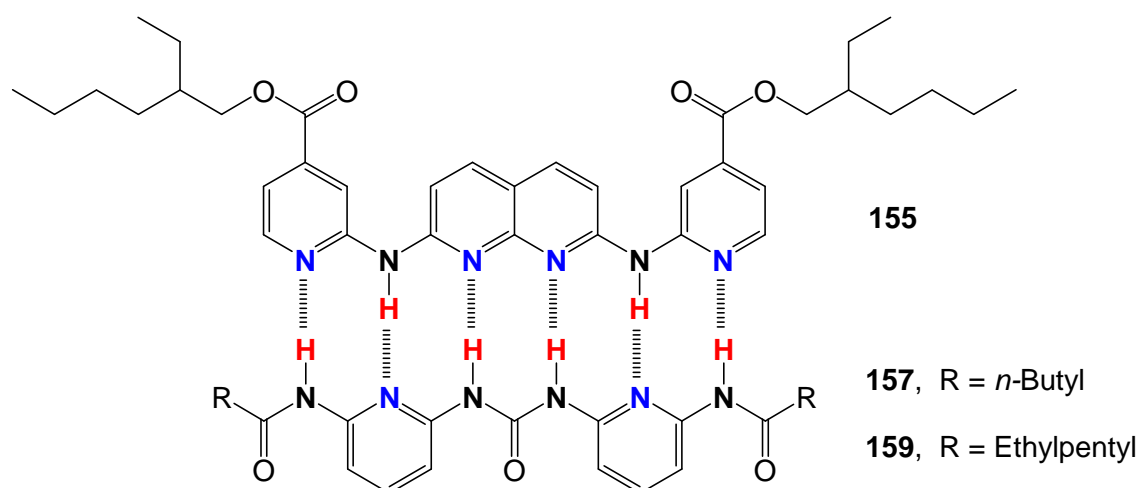


Abb. 4.7.1: Beschriebene **ADAADA•DADDAD**-Komplexe, welche in Zusammenarbeit mit STANGNER synthetisiert und untersucht wurden.

Die Assoziationskonstante ist im Vergleich zu dem von ZIMMERMAN beschriebenen **DDAADD•AADDAA**-Komplex **161•162** mit einer Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 50\,000\text{ M}^{-1}$ relativ gering (s. Abb. 4.7.2).^[42] Zu beachten ist, dass ZIMMERMAN die Assoziationskonstanten in Chloroform bestimmt hat, während der hier beschriebene **ADAADA•DADDAD**-Komplex in Dichlormethan untersucht wurde. In vorherigen Messungen konnte jedoch gezeigt werden, dass das verwendete Lösungsmittel (CDCl_3 bzw. CD_2Cl_2) keinen erheblichen Einfluss auf die Größe der Assoziationskonstanten hat.

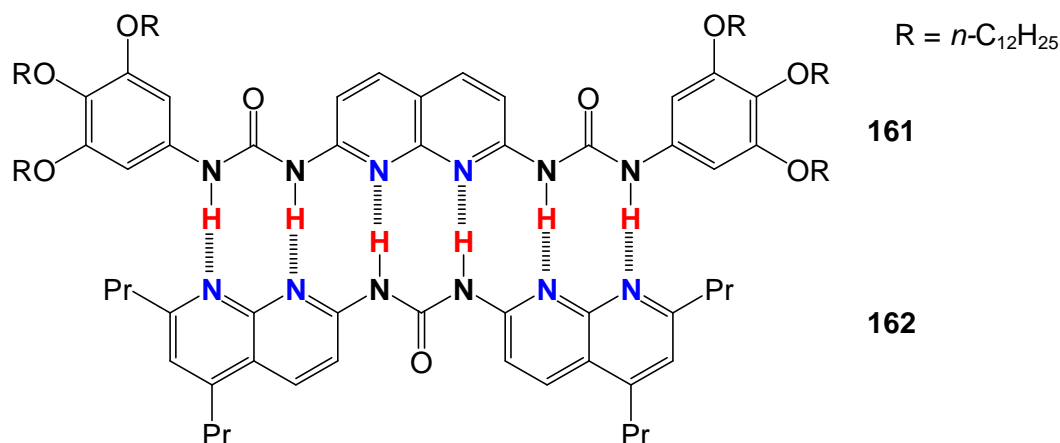


Abb. 4.7.2: Von ZIMMERMAN beschriebener, über sechs Wasserstoffbrückenbindungen bindender **DDAADD•AADDAA**-Komplex **161•162**.^[42]

Die unterschiedlichen Werte für die Assoziationskonstanten könnten sich durch mehrere Faktoren erklären lassen. Zwar besitzen beide Komplexe jeweils sechs primäre Wasserstoffbrückenbindungen, die Anordnung dieser unterscheidet sich jedoch voneinander. Der von ZIMMERMAN untersuchte Komplex besitzt zusätzlich sechs attraktive und nur vier repulsive sekundäre Wasserstoffbrückenbindungen. Der **ADAADA•DADDAD**-Komplex besitzt auf der anderen Seite neben den sechs primären zusätzlich acht repulsive und nur zwei attraktive sekundäre Wasserstoffbrückenbindungen. Nach der Methode von SCHNEIDER würden die erwarteten Assoziationskonstanten Werte von $K_{\text{ass}} = 2.12 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}$ (**DDAADD•AADDAA**) bzw. $K_{\text{ass}} = 1.81 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ (**ADAADA•DADDAD**) haben. Hieraus wird deutlich, dass sich die Größe allein durch die unterschiedliche Abfolge der Donor- und Akzeptoreinheiten um einen Faktor von 10^4 unterscheidet.

Des Weiteren besitzt der **DADDAD**-Baustein den sterisch anspruchsvollen, löslichkeitsfördernden 2-Ethylhexanoyl-Substituenten, welcher die Assoziation zusätzlich hindert. Als Vergleich können die **DAAD•ADDA**-Komplexe **137•163** und **137•164** betrachtet werden (s. Abb. 4.7.3).^[32] Der Komplex **137•163** hat mit $K_{\text{ass}} = 2000 \text{ M}^{-1}$ im Vergleich zum Komplex **137•164** mit $K_{\text{ass}} = 160 \text{ M}^{-1}$ eine wesentlich höhere Assoziationskonstante, was nur durch die ansonsten identische Struktur und durch die sterische Hinderung der Methylgruppe von **164** zu erklären ist.

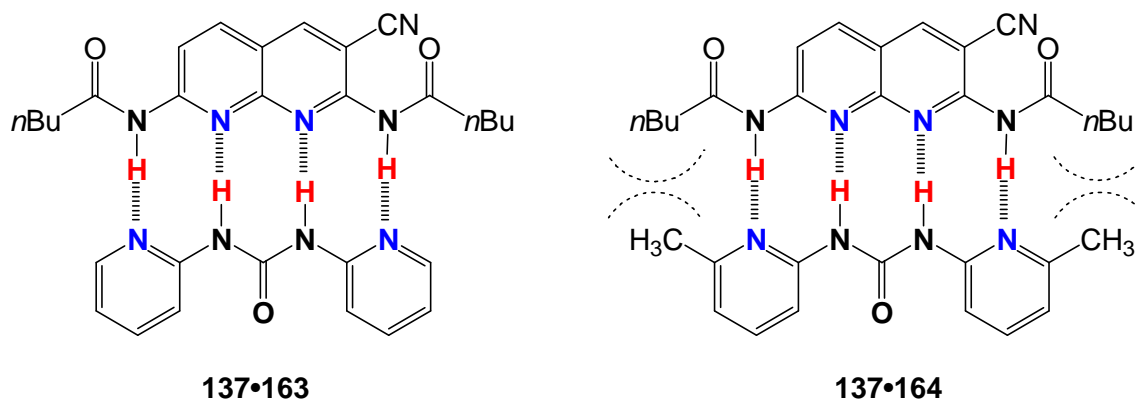


Abb. 4.7.3: Veranschaulichung des sterischen Einflusses am Beispiel der **DAAD•ADDA**-Komplexe **137•163** und **137•164**.^[31]

Beim **ADAADA**-Baustein ist zusätzlich zu bedenken, dass sich die Protonen der Pyridin-Ringe und die Protonen des Naphthyridins sehr nahe kommen (s. Abb. 4.7.4). Daher ist davon auszugehen, dass der Wirt nicht in linearer Form vorliegt, wodurch die Assoziation zusätzlich erschwert wird.

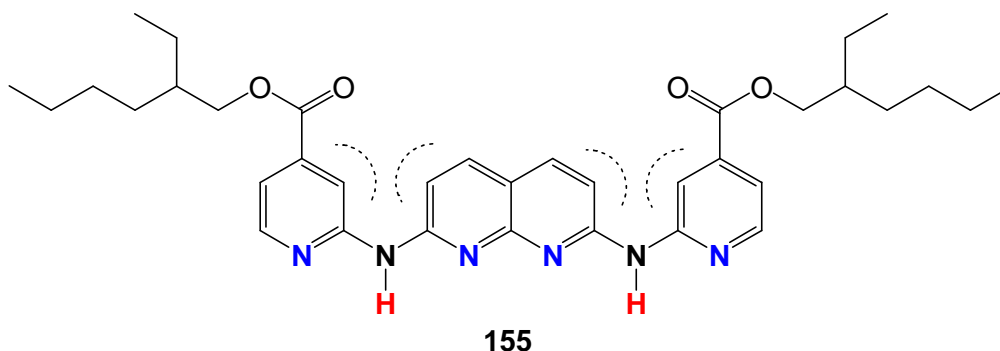


Abb. 4.7.4: Sterische Hinderung zwischen den Protonen des Naphthyridins und den Pyridin-Protonen im **ADAADA**-Baustein **155**, wodurch eine lineare Anordnung erschwert wird.

Des Weiteren zeigen Untersuchungen an unterschiedlichen Komplexen, beispielsweise auch bei den **AADA•DDAD**-Komplexen **10•165** und **10•39**, dass eine Acylierung des Amins aufgrund der veränderten Polarisierung zu höheren Bindekonstanten führt.^[33] So hat beispielsweise der Komplex **10•39** mit $K_{\text{ass}} = 120 \text{ M}^{-1}$ eine fünffach geringere Assoziationskonstante als der acylierte Komplex **10•165** mit $K_{\text{ass}} = 600 \text{ M}^{-1}$.

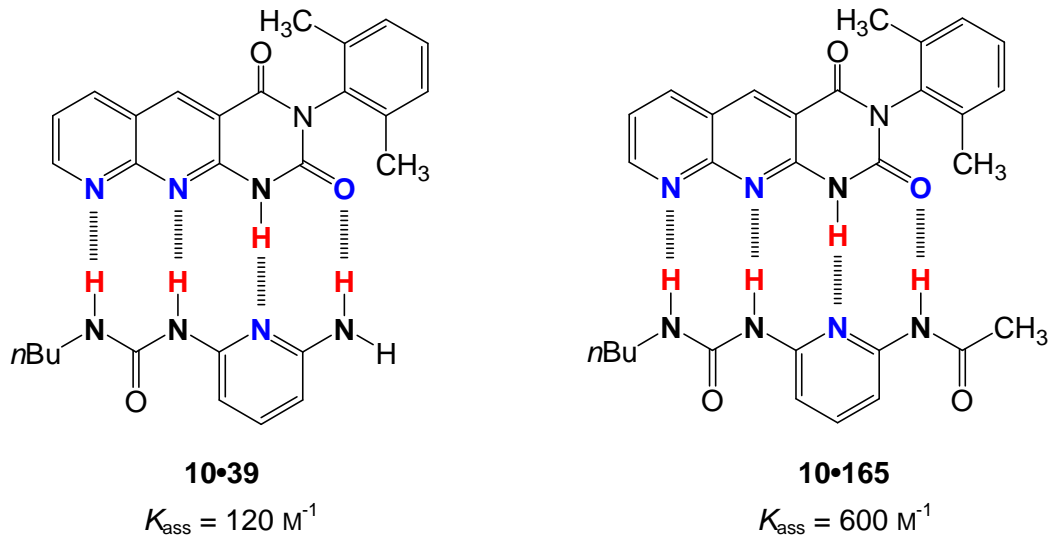


Abb. 4.7.5: Beispiel für den positiven Effekt auf die Assoziation durch die Acylierung des Amins.

Das Problem der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung besitzen beide Gast-Moleküle. Diese hat zwar einen Einfluss auf die Stärke der Assoziation, erklärt jedoch nicht die erhebliche Differenz in der Assoziation der beiden verschiedenen Komplexe. Wird diese intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung als primäre Wechselwirkung mit in die Abschätzung nach SCHNEIDER einbezogen, so würden nur noch Assoziationskonstanten von $K_{\text{ass}} = 8.72 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$ (**DDAADD•AADDAA**) bzw. $K_{\text{ass}} = 7.48 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ (**ADAADA•DADDAD**) erwartet werden. Bedenkt man die zuvor beschriebene Problematik von der geometrischen Anordnung des **ADAADA**-Bausteins **155** (s. Abb. 4.7.4), so lässt sich der auf den ersten blick niedrige Wert für den **ADAADA•DADDAD**-Komplex **155•159** erklären.

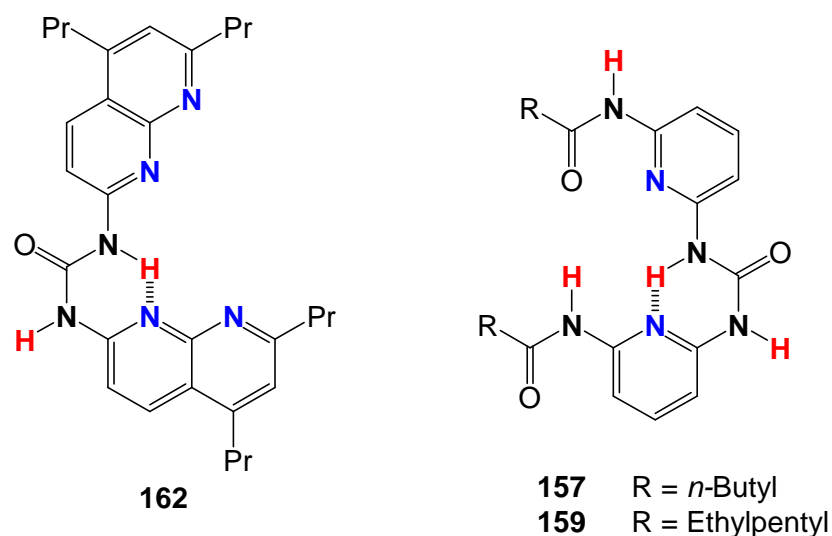


Abb. 4.7.6: Durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisierte Formen der Harnstoffe **162** (links) und **157** bzw. **159** (rechts).

Für das bessere Verständnis einiger Bindungsmuster wurden zusätzlich die Komplexe **137•159** und **10•159** mit **DAAD•DADDAD**- bzw. **AADA•DADDAD**-Bindungsmuster untersucht (s. Abb. 4.7.7). Die hierbei erhaltenen Assoziationskonstanten von ca. $K_{\text{ass}} = 35 \text{ M}^{-1}$ (CDCl_3) bzw. $K_{\text{ass}} = 20 \text{ M}^{-1}$ (CD_2Cl_2) für den **DADDAD•DAAD**-Komplex und ca. $K_{\text{ass}} = 35 \text{ M}^{-1}$ (CDCl_3) bzw. $K_{\text{ass}} = 40 \text{ M}^{-1}$ (CD_2Cl_2) für den **DADDAD•AADA**-Komplex lagen deutlich unter den erwarteten Werten.

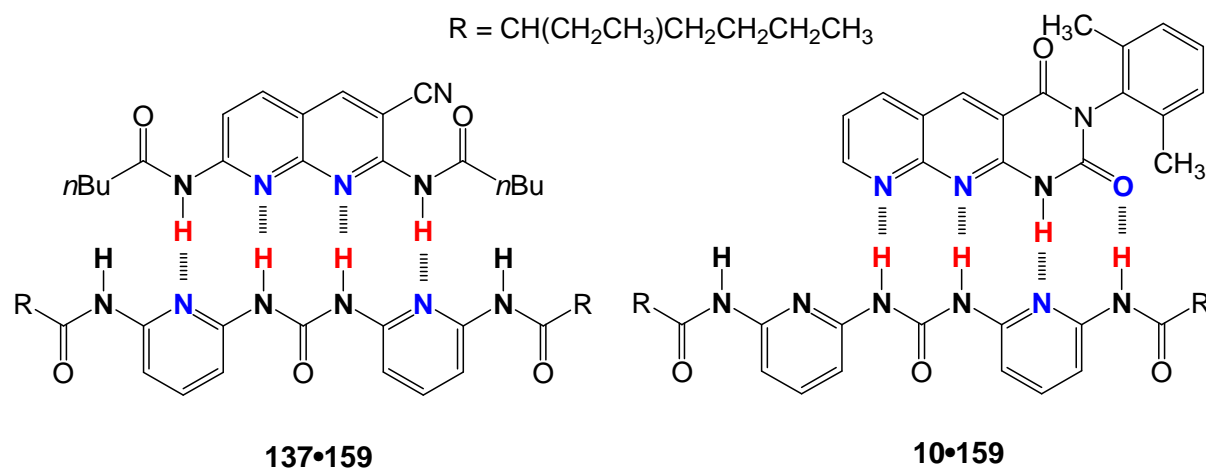


Abb. 4.7.7: Zusätzlich untersuchte **DAAD•DADDAD**- bzw. **AADA•DADDAD**-Komplexe **137•159** und **10•159**.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Zur Bildung von supramolekularen Wirt-Gast-Komplexen über multiple Wasserstoffbrückenbindungen wurden in dieser Arbeit eine Vielzahl von Bindedomänen mit unterschiedlichen Sequenzen synthetisiert (s. Abb. 5.1). Es wurden bekannte und zusätzlich zahlreiche neue Bindedomänen hergestellt, welche sich durch bessere Präorganisation, bessere Löslichkeiten oder veränderte Bindemuster auszeichneten. Anschließend wurden die Assoziate, bei denen beide komplementären Bindepartner mit ausreichender Löslichkeit in Chloroform oder Dichlormethan erhalten wurden, auf ihre Bindungsfähigkeit untersucht und analysiert.

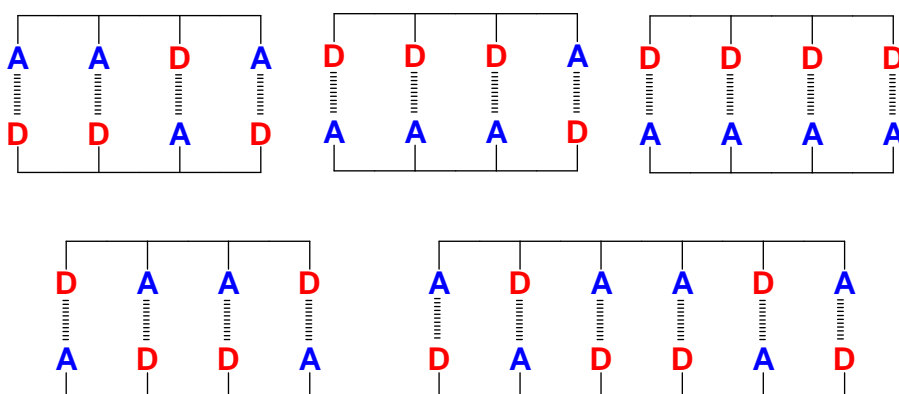


Abb. 5.1: Die in dieser Arbeit synthetisierten und untersuchten Wirt-Gast-Komplexe mit unterschiedlichen Bindesequenzen. Zur Analyse des **AADA•DDAD**-Bindungsmusters wurden zusätzlich Wirt-Gast-Komplexe mit **AADA•DAD**- und **AADA•DDADD**-Bindungssequenz synthetisiert und untersucht.

Die Assoziationskonstanten der untersuchten Wirt-Gast-Komplexe wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ -Titration und teilweise auch mittels Isothermer Titrationskalorimetrie (ITC) bestimmt. Bei der $^1\text{H-NMR}$ -Titration wurde die Assoziation über die chemische Verschiebung beteiligter Protonen bestimmt, weshalb auch Komplexe mit niedrigen Assoziationskonstanten so untersucht werden konnten. Bei der ITC wurden bei der Titration thermodynamische Parameter erhalten, aus welchen anschließend die Assoziationskonstante ermittelt wurde. Bei Komplexen mit niedriger Assoziationskonstante konnten hierbei keine aussagekräftigen Werte erhalten werden. Andere Phänomene, wie z.B. Verdünnungswärme, überlagern den geringen Wärmebeitrag, der aus der schwachen Assoziation der Komplexe resultiert.

5.1 Wirt-Gast-Komplexe zwischen AADA- und DDAD-Bindemotiven

Als **AADA**-Bindedomäne wurde der von LÜNING beschriebene gutlösliche Baustein **10** verwendet.^[33] Die von LÜNING veröffentlichten **DDAD**-Bausteine **39** und **166** waren aufgrund ihrer schlechter Löslichkeit in Chloroform für die Bildung von Assoziaten schlecht geeignet (s. Abb. 5.1.1). Zwar konnte die Assoziationskonstante durch Acylierung der primären Aminogruppe im Harnstoff **39** erhöht werden, die Löslichkeit von **166** war jedoch noch geringer als bei **39**. Zur Steigerung der Löslichkeit der **DDAD**-Bindedomäne verknüpfte LÜNING in weiterführenden Arbeiten den Pyridyl-Harnstoff **39** mit einem Polyether-Substituenten.^[36] Auf diese Weise konnte ein in Chloroform löslicher **DDAD**-Baustein **167** erhalten werden (s. Abb. 5.1.1).^[36]

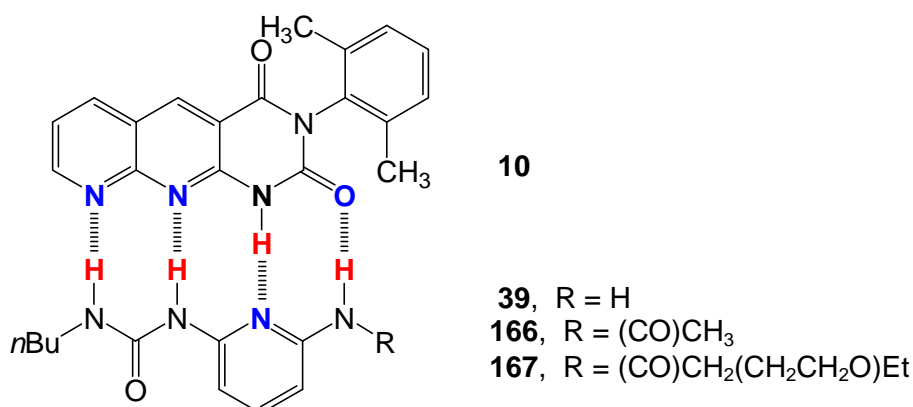


Abb. 5.1.1: Bereits von Lünig beschriebene **AADA•DDAD**-Komplexe.^[33, 36]

In dieser Arbeit wurde eine Vielzahl von neuen **DDAD**-Bindedomänen synthetisiert (s. Abb. 5.1.2), welche daraufhin auf ihre Assoziation mit **10** mittels ¹H-NMR-Titration untersucht wurden. Einerseits unterschieden sie sich durch verschiedene löslichkeitsfördernde Substituenten (Polyether, *n*Butyl, Ethylpentyl), andererseits wurden sowohl Harnstoffe als auch Thioharnstoffe untersucht. Die ermittelten Assoziationskonstanten lagen mit Werten von ungefähr $K_{\text{ass}} = 10\text{--}250 \text{ M}^{-1}$ deutlich unter dem nach der Abschätzung von SCHNEIDER erwarteten Wert für **AADA•DDAD**-Komplexe von $K_{\text{ass}} = 3.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ (s. Kap. 4.3).

Die unterschiedlichen **AADA•DDAD**-Komplexe wurden sowohl in deuteriertem Chloroform als auch in deuteriertem Dichlormethan untersucht. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Lösungsmitteln konnten bei den Messungen nicht festgestellt werden. Die ermittelten Assoziationskonstanten waren jedoch sehr gering, sodass weitere Komplexe mit besserer Assoziation zur Untersuchung der Lösungsmittelleffekte herangezogen werden sollten. Des Weiteren konnte bestätigt werden, dass Thioharnstoffe im Vergleich zu Harnstoffen für die Assoziation weniger geeignet sind.^[33]

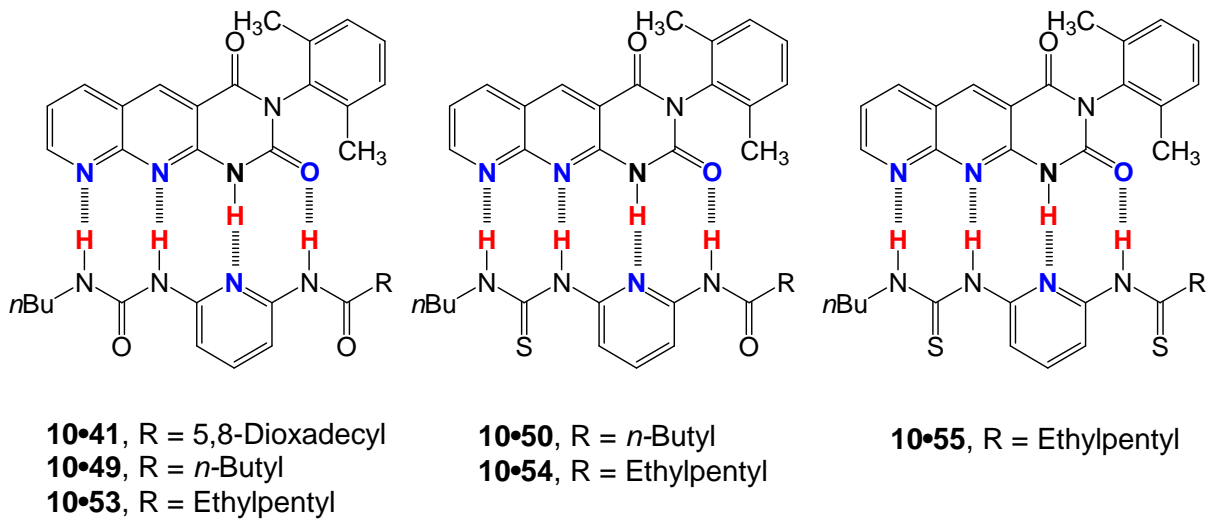


Abb. 5.1.2: Übersicht der verschiedenen **DDAD**-Bausteine, welche alle mit dem **AADA**-Baustein **10** auf ihr Assoziationsverhalten mittels ^1H -NMR-Titration untersucht wurden.

Neben der von ZIMMERMAN mittels Einkristallstrukturanalyse untersuchten und beschriebenen Problematik der existierenden Krümmung von **10** (s. Kap. 4.3) ist eine weitere Problematik die geometrische Anordnung der **DDAD**-Bausteine. Durch die freie Rotationsmöglichkeit der Harnstoffeinheiten und die benachbarte Pyridineinheit bildet sich eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung. Dadurch befinden sich die **DDAD**-Bausteine nicht mehr in der gewünschten, zur Assoziation bevorzugten **DDAD**-Anordnung (s. Abb. 5.1.4).

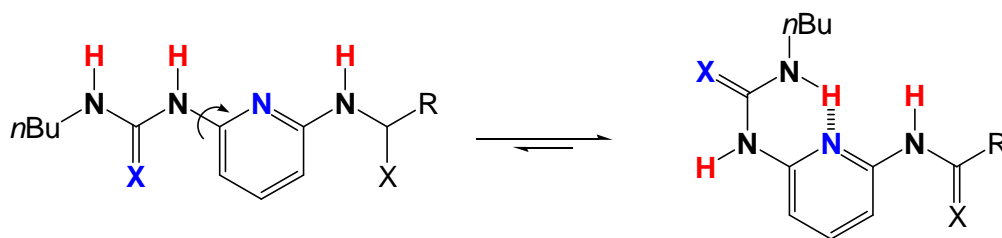


Abb. 5.1.4: Durch Rotation kann der **DDAD**-Baustein ein Konformer bilden, dass über eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert wird.

Auch die unterschiedlichen, löslichkeitsfördernden Substituenten beeinflussen die Größe der Assoziationskonstanten. Aus diesem Grund wurden verschiedene **DDAD**-Bausteine mit variierenden Substituenten synthetisiert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass der sterisch anspruchsvollere Ethylpentyl-Substituent im Vergleich zum Butyl-Substituent zwar eine bessere Löslichkeit erzeugt, jedoch durch die sterische Hinderung die Assoziation stört. In weiteren Syntheserouten sollte darauf geachtet werden, dass die löslichkeitsfördernden

Substituenten möglichst von der Bindedomäne entfernt liegen und somit die Assoziation von Wirt und Gast nicht behindern.

Ziel weiterer Arbeiten sollte die Synthese von neuen **DDAD**-Bausteinen sein, welche durch gleichmäßige Bindungslängen keine Krümmung aufweisen. Dabei sind die Stickstoffatome in dem Baustein als Akzeptoreinheiten nicht wegzudenken. Folglich muss auch die „Rückseite“ des aromatischen Systems aus Stickstoffatomen aufgebaut werden (s. Abb. 5.1.3). Nur so sind die Bindungslängen im gesamten System identisch und eine Krümmung kann minimiert werden. Um die Löslichkeit zu erhalten bleibt es unerlässlich, löslichkeitsfördernden Substituenten, wie z.B. verzweigte Substituenten, einzufügen. Alternativ sollte für die Synthese weiterer **DDAD**-Bausteine die Verwendung des fünfgliedrigen Pyrrolringes als zentrale Einheit berücksichtigt werden. Dadurch könnte die Problematik der geometrischen Ausrichtung gelöst werden.

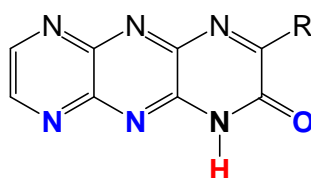


Abb. 5.1.3: Denkbare Aufbau eines **AADA**-Bausteins, welcher durch gleiche Bindungslängen nahezu keine Krümmung haben sollte.

Zur Vermeidung des Problems der sich ausbildenden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung, welche das ungünstigere Konformer stabilisiert (s. Abb. 5.1.4), sollte in weiteren Arbeiten versucht werden, eine konstruktive intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung in das Molekül einzufügen, welche das gewünschte Bindemotiv stabilisiert. In diesem Fall könnte anstelle des 2,6-Diaminopyridins **37** ein Pyrimidinon synthetisiert werden, welches anschließend funktionalisiert werden müsste (s. Abb. 5.1.5).

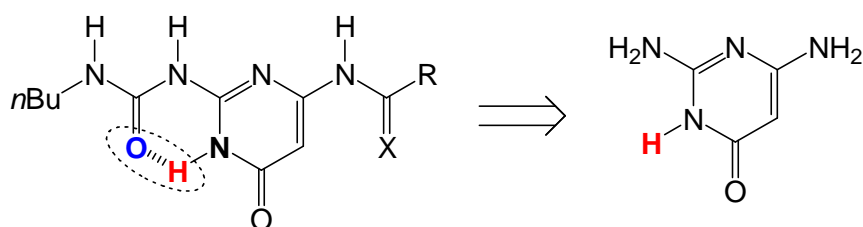


Abb. 5.1.5: Wünschenswerter Aufbau eines **DDAD**-Bausteins, welcher das gewünschte Bindemotiv mittels intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert.

5.2 Wirt-Gast-Komplexe zwischen AADA- und DAD-Bindemotiven

Mit den Synthesen und den Untersuchungen der **AADA•DAD**-Komplexe **10•57** und **10•58** wurde die Auswirkung der sterisch anspruchsvolleren Ethylpentyl-Substituenten im Vergleich zu dem weniger anspruchsvollen Butyl-Substituenten konkreter untersucht (s. Abb. 5.2.1). Bei den Ermittlungen der Assoziationskonstanten konnten die Erkenntnisse aus den Untersuchungen der **AADA•DDAD**-Komplexe (s. Kap. 4.3 und 5.1), wo ebenfalls die beiden unterschiedlichen Substituenten zur Steigerung der Löslichkeiten verwendet wurden, bestätigt werden. Durch die Verwendung des verzweigten Ethylpentyl-Substituenten konnte eine gute Löslichkeit des Bausteins **58** in Chloroform und Dichlormethan erzielt werden. Die sterische Hinderung ist im Vergleich zum *n*-Butyl substituierten Baustein **57** jedoch größer und geht zu Lasten der erhaltenen Assoziationskonstanten.

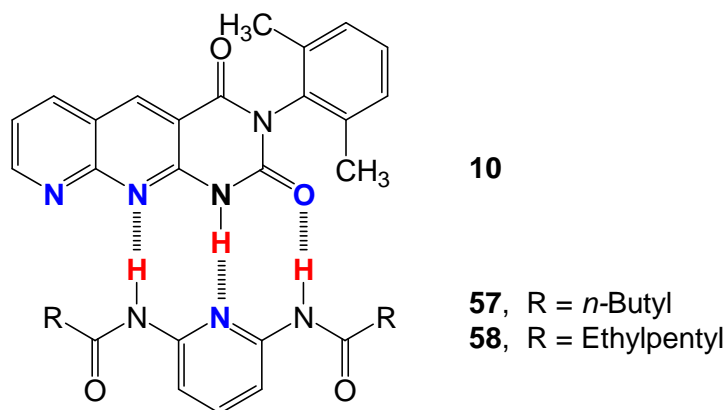


Abb. 5.2.1: Zwei **AADA•DAD**-Komplexe **10•57** und **10•58**, welche sich durch ihre löslichkeitsfördernden Substituenten im sterischen Anspruch in direkter Nachbarschaft zur Bindedomäne unterscheiden.

Für den Komplex **10•57** wurden Assoziationskonstanten in der Größenordnung von $K_{\text{ass}} = 40 \text{ M}^{-1}$ erhalten, die für den sterisch anspruchsvolleren Komplex **10•58** ermittelten Werte lagen in der Größenordnung von $K_{\text{ass}} = 15 \text{ M}^{-1}$. Auch wenn die Bindekonstanten im ersten Moment sehr klein erscheinen, ist nach der Inkrement-Methode für einen **ADA•DAD**-Komplex, welcher ausschließlich repulsive sekundäre Wechselwirkungen besitzt, ein Wert von $K_{\text{ass}} = 132 \text{ M}^{-1}$ zu erwarten. Das verwendete Lösungsmittel zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Bindekonstanten. Auf diese Weise konnten die Ergebnisse aus den Kapiteln 4.3 und 5.1, dass der sterische Einfluss in direkter Nähe zur Bindedomäne einen großen Einfluss auf die Bindekonstante hat, bestätigt werden.

5.3 Wirt-Gast-Komplexe zwischen AADA- und DDADD-Bindemotiven

Durch die Synthese der unterschiedlichen **AADA•DDADD**-Komplexe (s. Abb. 5.3) wurde gezeigt, dass Di(thio)harnstoffe ebenso wie (Thio)harnstoffe in der Lage sind, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden (s. Kap. 5.1). Hierbei wird eine verdrehte Konformation stabilisiert (s. Kap. 4.5), welche eine Erklärung für die niedrigen Assoziationskonstanten ($K_{\text{ass}} = 50\text{--}60 \text{ M}^{-1}$) sein kann.

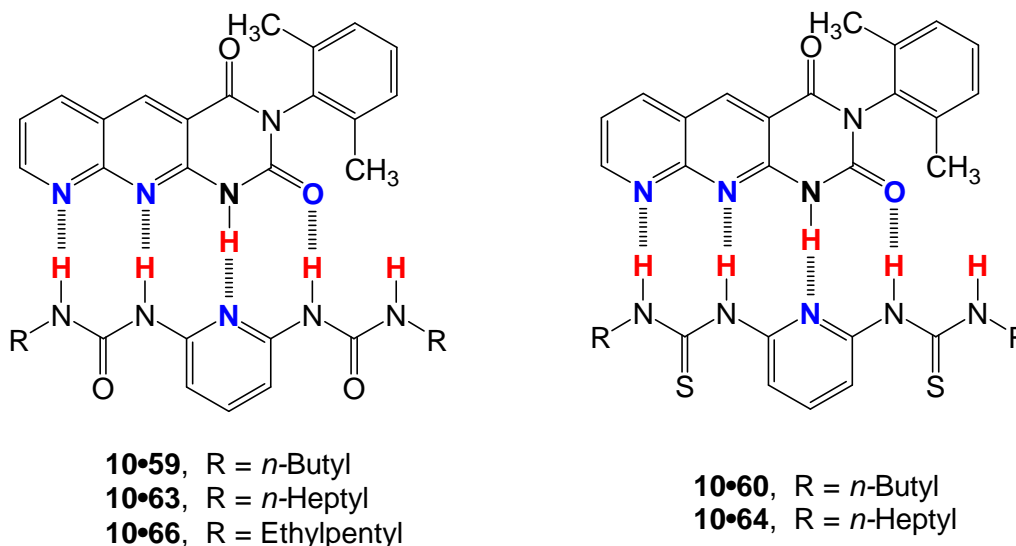


Abb. 5.3: Untersuchte **AADA•DDADD**-Komplexe, welche sich durch die unterschiedlichen löslichkeitsfördernden Substituenten unterscheiden.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sowohl Diharnstoffe als auch Dithioharnstoffe in Chloroform oder Dichlormethan sehr schlecht löslich sind. Erst durch das Einfügen von verzweigten 2-Ethylhexyl-Substituenten konnte die für die Bestimmung von Assoziationskonstanten benötigte Löslichkeit erzielt werden.

5.4 Wirt-Gast-Komplexe zwischen DAAD- und ADDA-Bindemotiven

Sehr erfolgreich waren die Synthesen und Untersuchungen der **DAAD•ADDA**-Komplexe (s. Abb. 5.4.1). Die Ergebnisse wurden beim *Eur. J. Org. Chem.* eingereicht (s. Kap. 3.9). Der **DAAD**-Baustein **137** wurde wie von LÜNING beschrieben synthetisiert.^[31, 32] Als komplementäre **ADDA**-Bausteine konnten verschiedene Bindedomänen, welche sich durch ihre Präorganisation unterscheiden, hergestellt werden. Während der **ADDA**-Baustein **138** keine stabilisierende, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausbilden kann, wurde die gewünschte Bindesequenz beim **ADDA**-Baustein **140** durch eine selbige stabilisiert. Auf diese Weise konnte die Assoziationskonstante um den Faktor 150 von $K_{\text{ass}} = 130 \text{ M}^{-1}$

(**137•138**) auf $K_{\text{ass}} = 20\,000\text{ M}^{-1}$ (**137•140**) verbessert werden. Die guten Ergebnisse für den Komplex **137•140** konnten zusätzlich durch Isotherme Titrationskalorimetrie (ITC) mit einer erhaltenen Assoziationskonstanten von $K_{\text{ass}} = 35\,000\text{ M}^{-1}$ bestätigt werden.

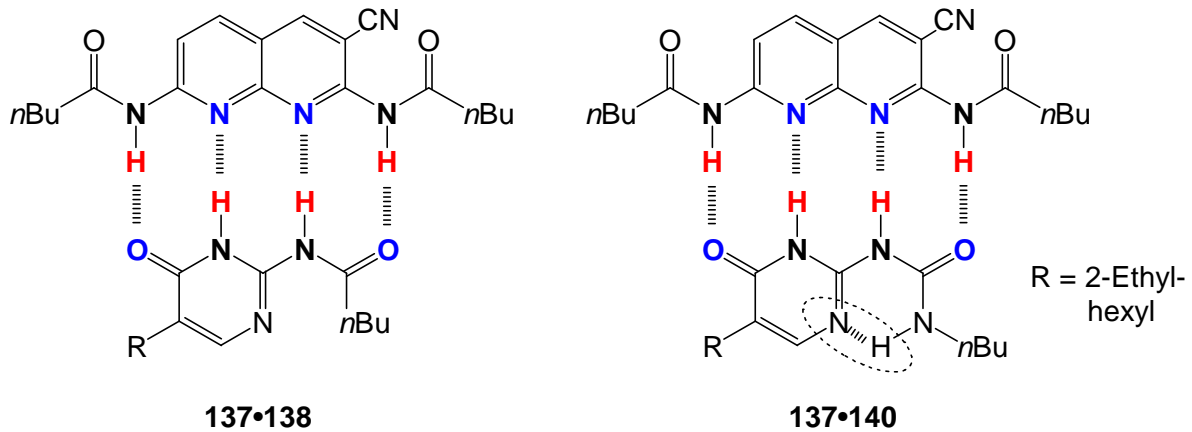


Abb. 5.4.1: Zwei unterschiedliche **DAAD•ADDA**-Komplexe **137•138** und **137•140**, die sich in der stabilisierenden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung (gestrichelter Kreis) unterscheiden.

Des Weiteren konnte der über Wasserstoffbrückenbindungen stabilisierte, symmetrische **ADDA**-Baustein **151** synthetisiert werden. Dieser wurde ebenfalls mit dem komplementären **DAAD**-Gegenbaustein **137** untersucht (s. Abb. 5.4.2). Die ermittelte Assoziationskonstante lag mit $K_{\text{ass}} = 2\,050\text{ M}^{-1}$ niedriger als erwartet. Mögliche Ursache für die geringere Assoziation ist die sterische Hinderung durch die Methyl-Substituenten. Diese liegen in direkter Nachbarschaft zur Bindedomäne und können die Assoziation beeinflussen.

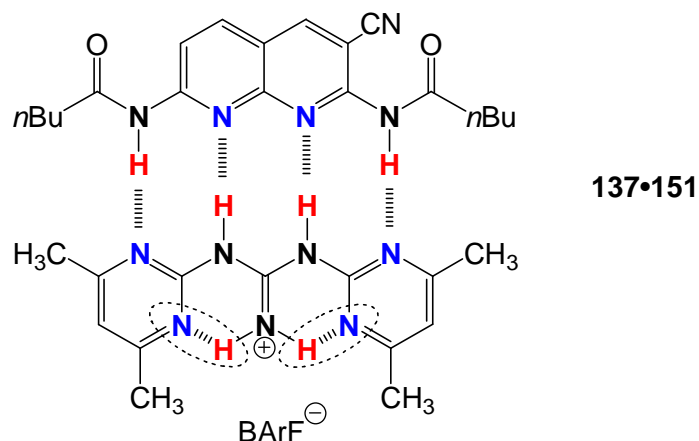


Abb. 5.4.2: **DAAD•ADDA**-Komplex **137•151**, welcher über einen symmetrischen **ADDA**-Baustein mit intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen (gestrichelte Kreise) verfügt.

In weiterführenden Arbeiten sollten symmetrische **ADDA**-Bausteine mit stabilisierender, intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung synthetisiert werden. Des Weiteren sollten die löslichkeitsfördernden Substituenten nicht in direkter Nachbarschaft der gewünschten Bindedomäne liegen, da somit die Assoziation mit dem Komplexpartner erschwert wird. Ein potentieller **ADDA**-Baustein **170** mit gewünschter Präorganisation und löslichkeitsfördernden Substituenten, welche sich nicht in direkter Nähe der Bindedomäne befinden, könnte aus dem in Kapitel 3.9 beschriebenen 2-Amino-(3*H*)-pyrimidin-4-on (**168**) durch Reaktion mit Phosgen (**169a**) oder Triphosgen (**169b**) erhalten werden (s. Abb. 5.4.3).

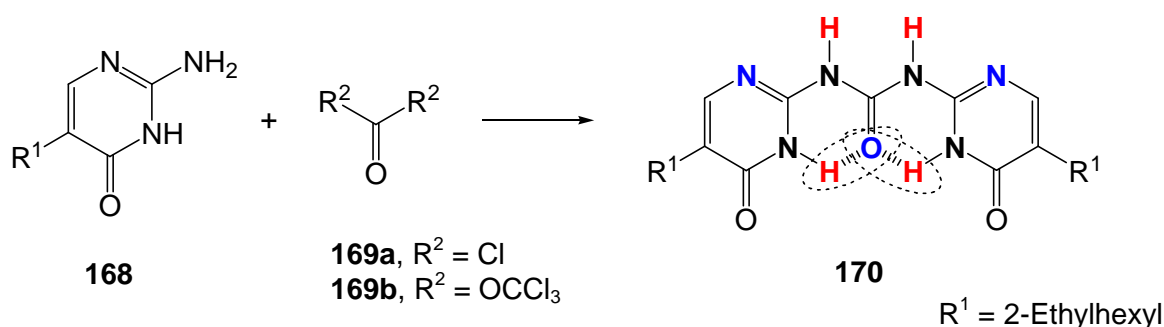


Abb. 5.4.3: Denkbare **ADDA**-Baustein **170**, der sowohl stabilisierende, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen (gestrichelte Kreise) als auch von der Bindedomäne entfernte, löslichkeitsfördernde Substituenten besitzt.

5.5 Wirt-Gast-Komplexe zwischen ADAADA- und DADDAD-Bindemotiven

In Zusammenarbeit mit STANGNER wurde ein über sechs Bindungen assoziierendes Heterodimer mit **ADAADA**•**DADDAD**-Bindemuster **155**•**159** synthetisiert und untersucht (s. Abb. 5.5).^[92] Die ermittelte Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 1\,050\text{ M}^{-1}$ lag für den Komplex **155**•**159** deutlich unter dem nach der Methode von SCHNEIDER abgeschätzten Wert von $K_{\text{ass}} = 1.8 \cdot 10^5\text{ M}^{-1}$.

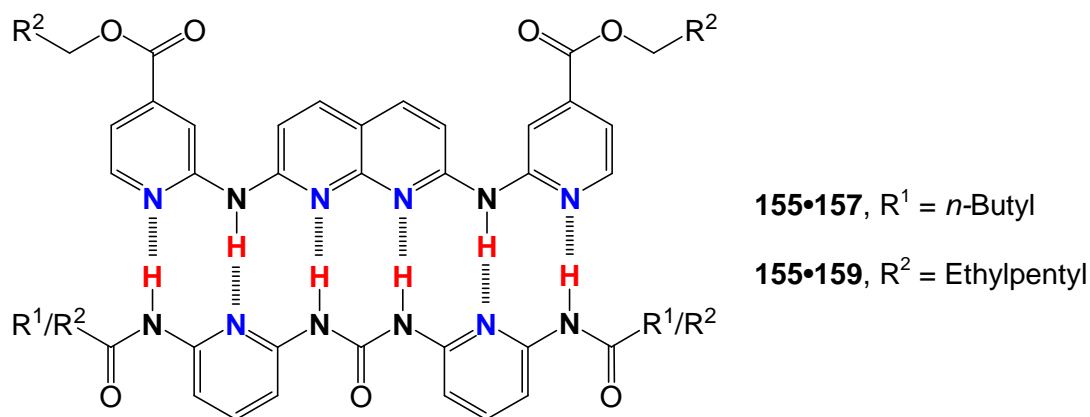


Abb. 5.5: Über sechs Wasserstoffbrückenbindungen assoziierender **ADAADA**•**DADDAD**-Komplex.

Für den Komplex **155•157** konnte keine Assoziationskonstante ermittelt werden, da **157** in Chloroform bzw. Dichlormethan nicht löslich war. Der verzweigte Baustein **159** hingegen war in Dichlormethan löslich, die sterische Hinderung durch den verzweigten Substituenten beeinflusst jedoch, wie in vorigen Beispielen gezeigt, die Assoziation. Des Weiteren handelt es sich bei den Bausteinen **157** und **159** um Harnstoffe, welche wie zuvor beschrieben nach Rotation eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung bilden können. Dieses geht genau wie die ungünstige geometrische Anordnung von **155** auf Kosten der Assoziationskonstante. Durch die freie Drehbarkeit der Bindungen und die vermutliche Abstoßung der Pyridin- und Naphthyridin-Protonen wird auch der **ADAADA**-Baustein vermutlich nicht in der gewünschten Anordnung vorliegen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für den Aufbau von stabilen Wirt-Gast-Komplexen mehrere Faktoren von besonderer Bedeutung sind. Einerseits sollten die verschiedenen Bausteine ein stabiles, festes Grundgerüst haben, damit mögliche Rotationen nicht stattfinden. Ist dieses stabile, feste Grundgerüst nicht realisierbar, sollte die gewünschte Binde-domäne durch eine oder mehrere intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert werden. Sind diese Bedingungen erfüllt, muss für die Assoziation des Wirt-Gast-Komplexes keine zusätzliche Energie aufgewendet werden. Daraus resultieren stabile Wirt-Gast-Komplexe mit höheren Assoziationskonstanten. Des Weiteren ist es von besonderer Bedeutung, die unterschiedlichen Bausteine mit löslichkeitsfördernden Substituenten zu versehen. Nur so ist die Assoziationsbestimmung der Wirt-Gast-Komplexe in unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform oder Dichlormethan möglich. Wenn möglich sollten die löslichkeitsfördernden Substituenten nicht in direkter Nachbarschaft zu der Bindedomäne liegen, da durch ihren sterischen Anspruch die Assoziation gehindert werden kann.

EXPERIMENTELLER TEIL

6 Hinweise zum experimentellen Teil

6.1 Verwendete Messgeräte

6.1.1 IR-Spektroskopie

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

6.1.2 NMR-Spektroskopie

Alle NMR-Spektrometer stammen von der Fa. Bruker.

- FT-NMR-Spektrometer AC 200 (^1H : 200 MHz, ^{13}C : 50 MHz)
- FT-NMR-Spektrometer ARX 300 (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz)
- FT-NMR-Spektrometer DRX 500 (^1H : 500 MHz, ^{13}C : 125 MHz)
- FT-NMR-Spektrometer AV 600 (^1H : 600 MHz, ^{13}C : 150 MHz)

Das verwendete Spektrometer sowie die zur Messung verwendeten Lösungsmittel werden jeweils angegeben. Bei Chloroform- d_1 als Lösungsmittel wurde Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard verwendet. Bei allen anderen verwendeten Lösungsmitteln wurde jeweils das Signal des nicht vollständig deuterierten Lösungsmittels als Referenz verwendet.

Für Strukturaufklärungen wurden neben ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren zweidimensionale Messmethoden (COSY, NOESY, HSQC, HMBC, NOE) verwendet. Somit konnten Wasserstoff- und Kohlenstoffatome, wenn nicht anders angegeben, eindeutig zugeordnet werden.

Folgende Abkürzungen wurden bei den Auswertungen der NMR-Spektren verwendet:

Ar = Aryl	Pym = Pyrimidin	Naph = Naphthytidin	Isochin = Isochinolin
Py = Pyridin	Pyr = Pyrrol	Het = Heterozyklus	

6.1.3 Massenspektrometrie

- Massenspektrometer MAT 8200, Fa. Finnigan.
- Massenspektrometer MAT 8230, Fa. Finnigan.
- Mariner ESI-TOF-Massenspektrometer 5280, Fa. Applied Biosystems.
- MALDI-TOF-Massenspektrometer Biflex III, Fa. Bruker-Daltonics.

6.1.4 Isotherme Titrationskalorimetrie

VP-ITC-Mikrokalorimeter, Fa. GE Healthcare.

6.1.5 Elementaranalysen

Elemental Analyser „EuroEA 3000“, Fa. EuroVector.

Die Elementaranalysen wurden durch die Mitarbeiter des Instituts für Anorganische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel durchgeführt.

6.1.6 Flash-Reinigungssystem

Isolera One™ Flash Purification System, Fa. Biotage.

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

6.2 Reinheit und Hersteller der verwendeten Chemikalien

Die im Folgenden aufgelisteten Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung zur Synthese eingesetzt.

Chemikalien	Reinheit	Herstellerfirma
Acetessigsäureethylester	98 %	Fa. Fluka
Acrylsäuremethylester	99 %	Fa. Merck
Ameisensäureethylester	>98 %	Fa. Merck
2-Aminobenzimidazol	>97 %	Fa. Alfa Aesar
2-Amino-5-brompyrimidin	97 %	Fa. Alfa Aesar
2-Amino-5-iodpyrimidin	97 %	Fa. Alfa Aesar
2-Aminoisonicotinsäure	96 %	Fa. Apollo Scientific
2-Aminopyridin	99 %	Fa. Fluka
Ammoniak (gasförmig)	reinst	Fa. Hüllmann
Ammoniaklösung, z. Synthese, 32 %		Fa. Merck
Ammoniaklösung, 2 N in Methanol		Fa. Merck
Ammoniumsulfamat	98 %	Fa. Aldrich
Benzaldehyd	99 %	Fa. Merck
Bariumhydroxid-Octahydrat	>99 %	Fa. Merck
4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthin	97 %	Fa. Alfa Aesar
1,3-Bis(diphenylphosphino)propan	97 %	Fa. Alfa Aesar
2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid (Lawessons-Reagenz)	98 %	Fa. Fluka
Brenztraubensäuremethylester	90 %	Fa. Alfa Aesar
Brom	99.9 %	Fa. Merck
4-Bromphenol	99 %	Fa. Alfa Aesar

Chemikalien	Reinheit	Herstellerfirma
Buttersäureethylester	>98 %	Fa. Merck
<i>tert</i> -Butylacetat	99 %	Fa. Alfa Aesar
<i>tert</i> -Butylacetoacetat	97 %	Fa. Aldrich
<i>tert</i> -Butylalkohol	99.8 %	Fa. Alfa Aesar
<i>n</i> -Butylisocyanat	>98 %	Fa. Fluka
<i>n</i> -Butylisothiocyanat	>98 %	Fa. Alfa Aesar
<i>n</i> -Butyllithium (2.5 M in <i>n</i> -Hexan)		Fa. Acros
Chlorameisensäureethylester	98 %	Fa. Fluka
2-Chlorbenzotrill	98 %	Fa. Alfa Aesar
2-Cyanacetamid	>98 %	Fa. Merck
Cyanessigsäureethylester	>98 %	Fa. Fluka
2-Cyanomethylbenzoesäuremethylester	98 %	Fa. ABCR
2-Cyanophenylacetonitril	95 %	Fa. Alfa Aesar
2,6-Diaminopyridin	98 %	Fa. Fluka
1,2-Dibromethan	98 %	Fa. Fluka
Diethylenglycolmonoethylether	>90 %	Fa. Fluka
Diisopropylamin	98 %	Fa. Riedel-de Haën
Diisopropylazodicarboxylat	94 %	Fa. Alfa Aesar
Diisopropylethylamin	>98 %	Fa. Acros
4-Dimethylaminopyridin (DMAP)	>98 %	Fa. Fluka
2,6-Dimethylanilin	99 %	Fa. Aldrich
2,2-Dimethylpropionylchlorid	>98 %	Fa. Fluka
Diphenylphosphorylazid (DPPA)	97 %	Fa. Alfa Aesar
Essigsäure	99.5 %	Fa. Grüssing
Ethylguanidinsulfat	98 %	Fa. Alfa Aesar
2-Ethylhexanol	96.6 %	Fa. Aldrich
2-Ethylhexylamin	98 %	Fa. Sigma-Aldrich
2-Ethylhexylbromid	96 %	Fa. ABCR
2-Ethylhexansäurechlorid	>99 %	Fa. Merck
2-Ethylhexylisocyanat	98 %	Fa. Aldrich
Formaldehydlösung, 37 % in Wasser,		Fa. Aldrich
<i>N</i> -Formylmorpholin	>98 %	Fa. Fluka
Guanidincarbonat	98 %	Fa. Alfa Aesar
Guanidinhydrochlorid	>98 %	Fa. Fluka
<i>n</i> -Heptylisocyanat	97 %	Fa. Alfa Aesar
<i>n</i> -Heptylthiocyant	96 %	Fa. Alfa Aesar

Chemikalien	Reinheit	Herstellerfirma
<i>n</i> -Hexylisothiocyanat	97 %	Fa. Alfa Aesar
2-Hydroxybernsteinsäure, D/L - Äpfelsäure	98 %	Fa. Alfa Aesar
4-Iodphenol	>98 %	Fa. Alfa Aesar
Kaliumcarbonat	>99 %	Fa. Grüssing
Kaliumhydroxid	reinst	Fa. Grüssing
Kaliumiodid	reinst	Fa. Merck
Kaliumpermanganat	99 %	Fa. Merck
Kalium- <i>tert</i> -butanolat	97 %	Fa. Aldrich
Kohlenstoffdisulfid	>99.5 %	Fa. Fluka
Lithiumdiisopropylamid (2 M in THF/ <i>n</i> -Hexan)		Fa. Acros
Lithiumhydroxid-monohydrat	99 %	Fa. Riedel-de Haën
Malonsäurediethylester	98 %	Fa. Merck
Natrium	>99 %	Fa. Merck
Natriumacetat	98.5 %	Fa. Merck
Natriumacetat-Trihydrat	reinst	Fa. Grüssing
Natriumamid	95 %	Fa. Alfa Aesar
Natriumcarbonat	reinst	Fa. Grüssing
Natriumchlorid	reinst	Fa. Grüssing
Natriumhydrogencarbonat	99 %	Fa. Fluka
Natriumhydroxid	>99 %	Fa. Grüssing
Natriumhydrid (Dispersion in Mineralöl, 60 %ig)		Fa. Aldrich
Natriumiodid	>99 %	Fa. Merck
Natriumnitrit	reinst	Fa. Merck
Natriumsulfat	reinst	Fa. Merck
Natriumtetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat	97 %	Fa. Alfa Aesar
Natriumthiosulfat	reinst	Fa. Merck
Nicotinsäureamid	reinst	Fa. AppliChem
Oxalsäuredichlorid	96 %	Fa. Fluka
Palladium(II)acetat, purum 47 % as Pd		Fa. Fluka
Palladium(II)chlorid, 60 % as Pd		Fa. Degussa
<i>n</i> -Pentanamid	97 %	Fa. Alfa Aesar
2,4-Pentandion, Acetylaceton	98 %	Fa. Merck
<i>n</i> -Pentansäureanhydrid	97 %	Fa. Aldrich
Pentansäurechlorid	>97 %	Fa. Merck
Phosgen (20 % in Toluol)		Fa. Sigma-Aldrich
Phosphorpentachlorid	>99 %	Fa. Merck

Chemikalien	Reinheit	Herstellerfirma
Phosphorylchlorid	>99 %	Fa. Merck
Pyridin-2-carbonsäure	98 %	Fa. Merck
Pyrrrol	99 %	Fa. Acros
Quecksilber(II)oxid (rot)	99 %	Fa. Fluka
Salzsäure	32 %	Fa. Grüssing
Schwefelsäure	96 %	Fa. Grüssing
Sulfurylchlorid	97 %	Fa. Merck
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)	99 %	Fa. Alfa Aesar
Thiophosgen	97 %	Fa. Fluka
<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid	98 %	Fa. Merck
Trichloracetylchlorid	>98 %	Fa. Merck
Triethylenglycolmonoethylether	>90 %	Fa. Fluka
Trifluoressigsäure	k. A.	Fa. Solvay
Trimethylborat	>99 %	Fa. Fluka
Triphenylphosphin	99 %	Fa. Aldrich
Triphosgen	98 %	Fa. Aldrich
Zink, Pulver, Teilchengröße 0.149 mm	99.995 %	Fa. Janssen

6.3 Verwendete Lösungsmittel

Alle Lösungsmittel mit Ausnahme von Benzol, *N,N*-Dimethylformamid, Piperidin und Triethylamin wurden vor dem Gebrauch destillativ bei verminderten Druck gereinigt. Wenn erforderlich wurden die Lösungsmittel mit dem erwähnten Trockenmittel erhitzt und anschließend abdestilliert.

Lösungsmittel	Trockenmittel	Reinheit	Herstellerfirma
Aceton	Phosphorpentoxid	technisch	Fa. Biesterfeld
Acetonitril	Calciumhydrid	reinst	Fa. Biesterfeld
Benzol		99.8 %	Fa. Alfa Aesar
<i>tert</i> -Butanol		reinst	Fa. Merck
Chloroform	Phosphorpentoxid	reinst	Fa. Biesterfeld
Cyclohexan		reinst	Fa. Biesterfeld
Dichlormethan	Calciumhydrid	reinst	Fa. Biesterfeld
Diethylether	Kaliumhydroxid	reinst	Fa. Biesterfeld
<i>N,N</i> -Dimethylformamid		>99.8%	Fa. Sigma-Aldrich
1,2-Dimethoxyethan		99+ %	Fa. Alfa Aesar
1,4-Dioxan	Natrium	99.5 %	Fa. Grüssing

Lösungsmittel	Trockenmittel	Reinheit	Herstellerfirma
Essigsäureethylester	Phosphorpentoxid	technisch	Fa. Biesterfeld
Ethanol	Natrium	reinst	Fa. Walther
2-Propanol		reinst	Fa. Fluka
Methanol	Magnesium	reinst	Fa. Merck
<i>n</i> -Hexan		technisch	Fa. Biesterfeld
<i>n</i> -Pentan		technisch	Fa. Biesterfeld
Petrolether 65-95 °C		technisch	Fa. Biesterfeld
Piperidin		>98%	Fa. Merck
Pyridin	Kaliumhydroxid	99+%	Fa. Acros
Tetrahydrofuran	Lithiumaluminiumhydrid	reinst	Fa. Merck
Toluol	Natrium	technisch	Fa. Biesterfeld
Triethylamin	Kaliumhydroxid	>99%	Fa. Merck

6.4 Verwendete Trocknungsmittel

Trockenmittel	Reinheit	Herstellerfirma
Calciumhydrid	95 %	Fa. Sigma-Aldrich
Lithiumaluminiumhydrid	95 %	Fa. Acros
Kaliumhydroxid	reinst	Fa. Grüssing
Magnesium	>99 %	Fa. Merck
Magnesiumsulfat	reinst	Fa. Grüssing
Natrium	reinst	Fa. Merck
Natriumsulfat	reinst	Fa. Merck
Phosphorpentoxid	reinst	Fa. Merck

6.5 Verwendete Chromatographie-Adsorbentien

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

6.6 Allgemeine Hinweise zu experimentellen Durchführungen

Soweit nicht anderes angegeben, wurde bei den Aufarbeitungen beim Extrahieren und Waschen der entsprechenden Phasen äquivalente Volumina verwendet.

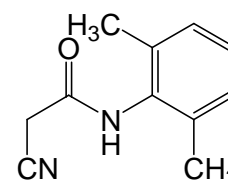
7 Synthesen

7.1 AADA-Bausteine

7.1.1 AADA-Baustein mit starrem Grundgerüst

7.1.1.1 *N*-(2,6-Dimethylphenyl)cyanacetamid (**3**)

In 30.1 g (266 mmol, 28.3 mL) Cyanessigsäureethylester (**1**) wurden 24.2 g (200 mmol, 24.6 mL) 2,6-Dimethylanilin (**2**) für 6 h auf 150 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung für 72 h bei 4 °C verwahrt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.



Ausbeute: 6.54 g (34.7 mmol, 17 %) Lit.^[33]: 21 %

Schmelzpunkt: 210 °C Lit.^[33]: 203–209 °C

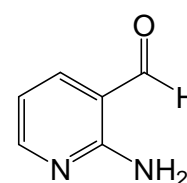
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (br. s, 1 H, Ar-1-NH), 7.21–7.07 (m, 3 H, Ar-3-H, Ar-4-H, Ar-5-H), 3.58 (s, 2 H, -CH₂CN), 2.26 (s, 6 H, Ar-2-CH₃, Ar-6-CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 188 (83) [M]⁺, 148 (100) [M-C₂H₂N]⁺, 120 (38) [M-C₃H₂NO]⁺, 105 (18) [M-C₃H₃N₂O]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 189 (100) [M+H]⁺.

7.1.1.2 2-Aminopyridin-3-carbaldehyd (**6**)

36.5 g (300 mmol) Nicotinsäureamid (**4**) und 52.0 g (450 mmol) Ammoniumsulfamat (**5**) wurden für 8 h auf 200 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Feststoff in 300 mL demin. Wasser suspendiert, mit 40 mL konz., wässr. Ammoniaklösung alkalisch eingestellt und für 2 h bei Raumtemp. gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, dreimal mit je 100 mL Diethylether gewaschen, in 200 mL 2 M Salzsäure gelöst und für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit einer ges., wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und zehnmal mit je 150 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt als gelber Feststoff erhalten.



Ausbeute: 11.1 g (90.1 mmol, 30 %) Lit.^[93]: 25 %

Schmelzpunkt: 99 °C Lit.^[93]: 99 °C

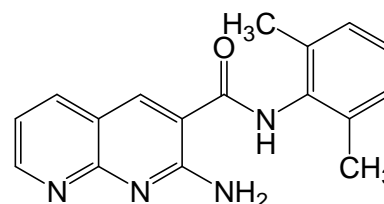
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 9.86 (s, 1 H, Py-3-CHO), 8.26 (dd, ³J = 4.8 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H, Py-6-H), 7.81 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H, Py-4-H), 6.87 (br. s, 2 H, Py-2-NH₂), 6.74 (dd, ³J = 7.6 Hz, ³J = 4.8 Hz, 1 H, Py-5-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 122 (100) [M]⁺.

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

7.1.1.3 2-Amino-3-[N-(2,6-dimethylphenyl)aminocarbonyl]-1,8-naphthyridin (7)

Zu einer Suspension aus 5.65 g (30.0 mmol) 2-Aminopyridin-3-carbaldehyd (**3**) und 3.66 g (30.0 mmol) *N*-(2,6-Dimethylphenyl)cyanacetamid (**6**) in 200 mL wasserfr. Ethanol wurden 4 mL Piperidin gegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Stickstoffatmosphäre für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde für 18 h bei -18 °C verwahrt, der erhaltene Feststoff abfiltriert und mit ebenfalls auf -18 °C gekühltem Ethanol gewaschen. Als Produkt wurde ein gelber, amorpher Feststoff erhalten.



Ausbeute: 7.91 g (27.1 mmol, 90 %) Lit.^[33]: 54 %

Schmelzbereich: 288–290 °C Lit.^[33]: 280–290 °C

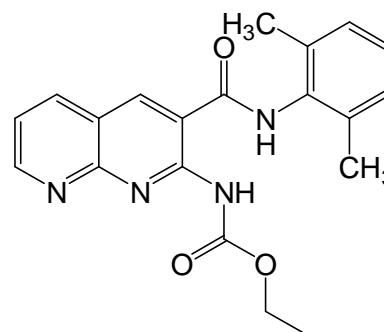
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.12 (br. s, 1 H, -NHCO-), 8.83 (dd, ³J = 4.4 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, Naph-7-H), 8.70 (br. s, 1 H, Naph-4-H), 8.23 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, Naph-5-H), 7.40 (br. s, 2 H, Naph-2-NH₂), 7.29 (dd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1 H, Naph-6-H), 7.16 (br. s, 3 H, Ar-3-H, Ar-4-H, Ar-5-H), 2.25 (s, 6 H, Ar-2-CH₃, Ar-6-CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 292 (39) [M]⁺, 172 (100) [M-C₈H₁₀N]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 293 (100) [M+H]⁺.

7.1.1.4 3-[N-(2,6-Dimethylphenyl)aminocarbonyl]-2-(ethoxycarbonylamino)-1,8-naphthyridin (9)

In 150 mL wasserfr. Pyridin wurden 1.85 g (6.33 mmol) 2-Amino-3-[N-(2,6-dimethylphenyl)aminocarbonyl]-1,8-naphthyridin (**7**) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf 0 °C abgekühlt. Die gekühlte Lösung wurde tropfenweise mit 12.2 g (112 mmol, 10.7 mL) Chlorameisensäureethylester (**8**) versetzt, anschließend 4 h bei 0 °C und weitere 18 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. ent-



fernt, der Rückstand mit 100 mL Dichlormethan/demin. Wasser (1:1) aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässr. Phase dreimal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan/Ethanol (19:1) gelöst und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 1:1, $R_f = 0.10$) gereinigt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.52 g (4.18 mmol, 66 %) Lit.^[33]: 72 %

Schmelzbereich: 162–164 °C Lit.^[33]: 158–162 °C

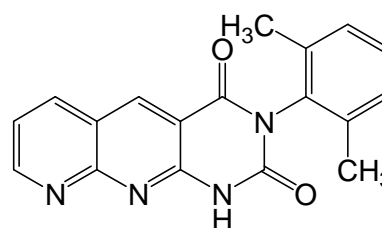
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10.69$ (br. s, 1 H, $-NHCOOEt$), 10.24 (br. s, 1 H, Ar-1- $NHCO-$), 9.09 (dd, $^3J = 4.3$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H, Naph-7-*H*), 8.94 (s, 1 H, Naph-4-*H*), 8.54 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H, Naph-5-*H*), 7.62 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1 H, Naph-6-*H*), 7.15 (br. s, 3 H, Ar-3-*H*, Ar-4-*H*, Ar-5-*H*), 4.14 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, $-COOCH_2CH_3$), 2.29 (s, 6 H, Ar-2- CH_3 , Ar-6- CH_3), 1.23 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, $-COOCH_2CH_3$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 364 (14) $[M]^+$, 318 (100) $[M-C_2H_6O]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 365 (12) $[M+H]^+$.

7.1.1.5 3-(2,6-Dimethylphenyl)pyrimido[4,5-*b*]-1,8-naphthyridin-2,4-(1*H*,3*H*)dion (10)

Im Vakuum (11 mbar) wurden 200 mg (550 μ mol) 3-[*N*-(2,6-Dimethylphenyl)aminocarbonyl]-2-(Ethoxycarbonylamino)-1,8-naphthyridin (**9**) für 60 min auf 170 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester, 1:1, $R_f = 0.20$) gereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.



Ausbeute: 171 mg (538 μ mol, 98 %) Lit.^[33]: 70 %

Schmelzbereich: 278–280 °C Lit.^[33]: 289–289.5 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3050$ (arom. C–H-Valenz.), 1724 (C=O-Valenz.), 1671 (arom. Valenz.), 1626 (arom. Valenz.), 1492 (arom. Valenz.), 1395 (C–H-Deform.), 1364 (C–H-Deform.), 1329 (C–N-Valenz.), 1244 (C–N-Valenz.), 793 (3 benachb. arom. H), 771 (3 benachb. arom. H) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.52$ (br. s, 1 H, $-NH$), 9.30 (dd, $^3J = 4.3$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, Het-8-*H*), 9.13 (s, 1 H, Het-5-*H*), 8.37 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, Het-6-*H*), 7.54 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1 H, Het-7-*H*), 7.30 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, Ar-4-*H*), 7.23 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H, Ar-3-*H*, Ar-5-*H*), 2.19 (s, 6 H, Ar-2- CH_3 , Ar-6- CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.5$ (d, Het-8-C), 157.5 (s, Het-4-C), 157.4 (s, Het-9a-C), 151.0 (s, Het-10a-C), 149.5 (s, Het-2-C), 142.4 (d, Het-5-C), 138.9 (d, Het-6-C), 135.7 (s, Ar-1-C), 132.5 (s, Ar-2-C, Ar-6-C), 129.4 (d, Ar-4-C), 128.8 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 121.8 (d, Het-7-C), 120.0 (s, Het-5a-C), 111.5 (s, Het-4a-C), 17.8 (q, Ar-2- CH_3 , Ar-6- CH_3) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 318 (100) $[\text{M}]^{+\bullet}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 319 (22) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 257 (63), 99 (100).

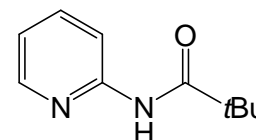
MS (ESI, CHCl_3 , MeOH): m/z (%) = 341 (14) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 319 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Elementaranalyse:	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (318.33)	ber. C 67.91	H 4.43	N 17.60
	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.25 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (340.36)	ber. C 67.05	H 4.74	N 16.46
		gef. C 66.98	H 4.43	N 16.76

7.1.2 Lösliche und funktionalisierte AADA-Bausteine

7.1.2.1 2,2-Dimethyl-*N*-(pyridin-2-yl)propanoylamid (**13**)

Auf eine Lösung aus 9.40 g (100 mmol) 2-Aminopyridin (**11**) und 12.6 g (125 mmol) wasserfr. Triethylamin in 150 mL wasserfr. Dichlormethan wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C eine Lösung aus 13.3 g (110 mmol) 2,2-Dimethylpropionylchlorid (**12**) in 20 mL wasserfr. Dichlormethan getropft. Die Reaktionslösung rührte 30 min bei 0 °C und 2 h bei Raumtemp. Anschließend wurde auf die Lösung 100 mL demin. Wasser gegeben, die Phasen wurden getrennt, die org. Phase wurde dreimal mit je 50 mL ges., wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der ölige Rückstand aus *n*-Hexan umkristallisiert. Das Produkt wurde 12 h bei 4 °C verwahrt, abfiltriert und als farbloses Pulver erhalten.



Ausbeute: 14.2 g (79.7 mmol, 80 %) Lit.^[54]: 79 %

Schmelzpunkt: 73 °C Lit.^[54]: 71–73 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3302$ (N–H-Valenz.), 2971 (aliph. C–H-Valenz.), 1674 (C=O-Valenz.), 1575 (arom. Valenz.), 1514 (arom. Valenz.), 1426 (C–H-Deform.), 1298 (C–N-Valenz.), 1163 (C–N-Valenz.), 1149 (C–N-Valenz.), 775 (4 benachb. arom. H) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.28$ – 8.22 (m, 2 H, Py-3-*H*, Py-6-*H*), 7.99 (br. s, 1 H, Py-2-NH), 7.73– 7.64 (m, 1 H, Py-4-*H*), 7.05– 6.99 (m, 1 H, Py-5-*H*), 1.33 (s, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

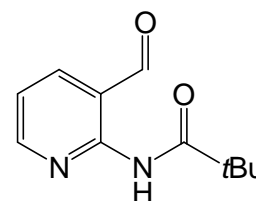
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.0$ (s, $-\text{NHCO}-$), 151.6 (s, Py-2-C), 147.7 (d, Py-6-C), 138.3 (d, Py-4-C), 119.7 (d, Py-5-C), 113.9 (d, Py-3-C), 39.8 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.5 (q, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 178 (100) $[M]^{+}$, 121 (64) $[M-C_4H_9]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 179 (100) $[M+H]^+$.

7.1.2.2 *N*-(3-Formylpyridin-2-yl)-2,2-dimethylpropanoylamid (**14**)

In 150 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 9.60 g (54.0 mmol) 2,2-Dimethyl-*N*-(2-pyridinyl)propanoylamid (**13**) gelöst, unter Stickstoffatmosphäre auf -78 °C abgekühlt und in der Kälte mit 50.0 mL (125 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan) versetzt. Die Lösung wurde bei 0 °C für 3 h gerührt. Durch Zugabe einer Lösung aus 11.7 g



(160 mmol, 12.3 mL) *N,N*-Dimethylformamid in 10 mL wasserfr. Tetrahydrofuran, wiederum bei -78 °C, wurde die Reaktion abgebrochen. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wurde die Reaktionslösung auf eine eisgekühlte, 2 M wässr. Salzsäurelösung gegeben und für 15 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässr. Phase mit Kaliumcarbonat neutralisiert und anschließend dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit demin. Wasser und ges., wässr. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das erhaltene Öl aus Essigsäureethylester/*n*-Hexan (1:1) umkristallisiert. Nach 12 h fiel bei 4 °C das Produkt als farbloses Pulver aus. Es wurde abfiltriert und mit -18 °C kaltem *n*-Hexan gewaschen.

Ausbeute: 5.92 g (28.7 mmol, 53 %) Lit.^[54]: 54 %

Schmelzpunkt: 93 °C Lit.^[54]: 91–93 °C

IR (ATR): ν = 3278 (N–H-Valenz.), 2971 (aliph. C–H-Valenz.), 1699 (C=O-Valenz.), 1659 (arom. Valenz.), 1590 (arom. Valenz.), 1499 (arom. Valenz.), 1433 (C–H-Deform.), 1399 (C–N-Valenz.), 1184 (C–N-Valenz.), 1162 (C–N-Valenz.), 802 (3 benachb. arom. H), 750, 669 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 10.84 (br. s, 1 H, Py-2-NH), 9.94 (s, 1 H, –CHO), 8.68 (dd, 3J = 4.9 Hz, 4J = 2.0 Hz, 1 H, Py-6-H), 8.05 (dd, 3J = 7.6 Hz, 4J = 2.0 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.20 (dd, 3J = 7.6 Hz, 3J = 4.9 Hz, 1 H, Py-5-H), 1.38 (s, 9 H, –C(CH₃)₃) ppm.

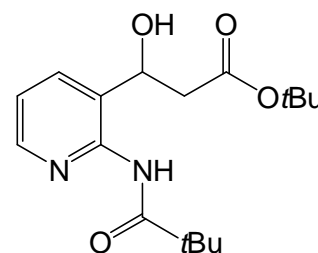
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 193.2 (d, –CHO), 176.7 (s, –NHCO–), 154.4 (d, Py-6-C), 152.3 (s, Py-2-C), 143.3 (d, Py-4-C), 118.6 (d, Py-5-C), 117.8 (s, Py-3-C), 40.7 (s, –C(CH₃)₃), 27.5 (q, –C(CH₃)₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 206 (28) $[M]^{+}$, 178 (100) $[M-COH+H]^{+}$, 149 (97) $[M-C_4H_9]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 207 (100) $[M+H]^+$.

7.1.2.3 2,2-Dimethyl-*N*-{3-[3-(dimethylethoxy)-1-hydroxy-3-oxopropyl]pyridin-2-yl}propanoylamid (**16**)

Zu 60 mL wasserfr. Diethylether und 4.25 g (42.0 mmol, 5.89 mL) Diisopropylamin wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Stickstoffatmosphäre 16.8 mL (42.0 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan) getropft und die Lösung wurde für 15 min gerührt. Ebenfalls bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 4.88 g (42.0 mmol, 5.66 mL) *tert*-Butylacetat (**15**) in 15 mL wasserfr. Diethylether zugetropft, 30 min gerührt und



anschließend mit 4.12 g (20.0 mmol) *N*-(3-Formylpyridin-2-yl)-2,2-dimethylpropanoylamid (**14**) in 5 mL wasserfr. Tetrahydrofuran versetzt. Die zähflüssige gelbe Suspension wurde 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, auf Raumtemp. erwärmt und auf eine ges., wässr. Ammoniumchloridlösung gegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. Phase dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten org. Phasen einmal mit demin. Wasser und ges., wässr. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das erhaltene Öl aus *n*-Hexan/Aceton (1:1) umkristallisiert. Das Produkt wurde als farbloses Pulver erhalten.

Ausbeute: 4.37 g (13.6 mmol, 68 %) Lit.^[55]: 79 %

Schmelzpunkt: 131 $^{\circ}\text{C}$ Lit.^[55]: 127–129 $^{\circ}\text{C}$

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3280 (N–H-Valenz.), 2971 (aliph. C–H-Valenz.), 1728 (C=O-Valenz.), 1692 (C=O-Valenz.), 1604 (arom. Valenz.), 1518 (arom. Valenz.), 1453 (C–H-Deform.), 1365 (C–N-Valenz.), 1307 (O–H-Deform.), 1151 (C–O-Valenz.), 1029 (C–O-Valenz.), 775 (3 benachb. arom. H) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.67 (br. s, 1 H, Py-2-NH), 8.39 (dd, 3J = 4.8 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, Py-6-H), 7.72 (dd, 3J = 7.7 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.14 (dd, 3J = 7.7 Hz, 3J = 4.8 Hz, 1 H, Py-5-H), 5.06 (m_c, 1 H, –CHOH), 4.33 (br. s, 1 H, –CHOH), 2.84 (dd, 2J = 16.3 Hz, 3J = 8.7 Hz, 1 H, –CHCH_aCO–), 2.68 (dd, 2J = 16.3 Hz, 3J = 5.3 Hz, 1 H, –CHCH_bCO–), 1.40 (s, 9 H, –OC(CH₃)₃), 1.35 (s, 9 H, –COC(CH₃)₃) ppm.

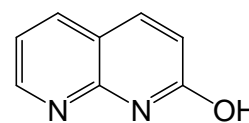
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 178.0 (s, –NHCO–), 171.2 (s, –CH₂CO–), 148.9 (s, Py-2-C), 148.1 (d, Py-6-C), 136.4 (d, Py-4-C), 130.3 (s, Py-3-C), 121.2 (d, Py-5-C), 81.6 (s, –OC(CH₃)₃), 67.5 (d, –CHCH₂–), 41.5 (t, –CHCH₂–), 39.7 (s, –C(CH₃)₃), 28.0 (q, –OC(CH₃)₃), 27.5 (q, –C(CH₃)₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 322 (3) [M]⁺, 266 (100) [M–C₄H₉+H]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 323 (100) [M+H]⁺.

7.1.2.4 2-Hydroxy-1,8-naphthyridin (17)

In 25 mL einer 3 M wässr. Salzsäurelösung wurden 3.22 g (10.0 mmol) 2,2-Dimethyl-*N*-{3-[3-(dimethylethoxy)-1-hydroxy-3-oxo-propyl]pyrid-2-yl}propanoylamid (**16**) für 7 h unter Rückfluss erhitzt. Die kalte Reak-



tionslösung wurde zweimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert, die wässr. Phase mit Kaliumcarbonat neutralisiert, der resultierende Feststoff filtriert und mit demin. Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde aus demin. Wasser umkristallisiert und das Produkt nach Trocknung im Exsikkator als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.24 g (8.45 mmol, 85 %) Lit.^[55]: 93 %

Schmelzbereich: 203–204 °C Lit.^[55]: 198–201 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3002 (arom. C–H-Valenz.), 2738 (O–H), 1661 (arom. Valenz.), 1610 (arom. Valenz.), 1422 (arom. Valenz.), 1401 (O–H-Deform.), 1312 (O–H-Deform.), 1140 (C–O-Valenz.), 841 (2 benachb. arom. H), 780 (3 benachb. arom. H), 624 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.13 (br. s, 1 H, Naph-2-OH), 8.51 (dd, ³J = 4.7 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, Naph-7-H), 8.12 (dd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, Naph-5-H), 7.93 (d, ³J = 9.5 Hz, 1 H, Naph-4-H), 7.25 (dd, ³J = 7.7 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1 H, Naph-6-H), 6.57 (d, ³J = 9.5 Hz, 1 H, Naph-3-H) ppm.

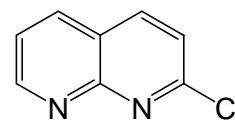
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 162.9 (s, Naph-2-C), 150.4 (d, Naph-7-C), 149.8 (s, Naph-8a-C), 139.1 (d, Naph-4-C), 136.4 (d, Naph-5-C), 123.1 (d, Naph-3-C), 118.3 (d, Naph-6-C), 114.2 (s, Naph-4a-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 146 (100) [M]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 147 (100) [M+H]⁺.

7.1.2.5 2-Chlor-1,8-naphthyridin (18)

In 10.0 mL Phosphorylchlorid wurden 731 mg (5.00 mmol) 2-Hydroxy-1,8-naphthyridin (**17**) gelöst und für 1 h auf 100 °C erhitzt. Von der abgekühlten Reaktionslösung wurde das überschüssige Phosphorylchlorid



destillativ entfernt, der Rückstand in 50 mL Dichlormethan aufgenommen und mit ges., wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung auf pH 8 gestellt. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. Phase mit 50 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 550 mg (3.34 mmol, 67 %) Lit.^[56]: 70 %

Schmelzpunkt: 141 °C

Lit.^[94]: 138–139 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3047 (arom. C–H-Valenz.), 2992, 1588 (arom. Valenz.), 1557 (arom. Valenz.), 1481 (arom. Valenz.), 1242, 1129, 836 (2 benachb. arom. H), 797 (3 benachb. arom. H), 773 (C–Cl-Gerüst.) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.06 (dd, ³J = 4.3 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1 H, Naph-7-*H*), 8.14 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1 H, Naph-5-*H*), 8.08 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, Naph-4-*H*), 7.46 (dd, ³J = 8.1 Hz, ³J = 4.3 Hz, 1 H, Naph-6-*H*), 7.44 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, Naph-3-*H*) ppm.

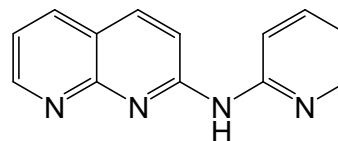
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 155.5 (s, Naph-8a-C), 154.4 (d, Naph-7-C), 154.2 (s, Naph-2-C), 139.4 (d, Naph-4-C), 136.9 (d, Naph-5-C), 123.9 (d, Naph-3-C), 122.5 (d, Naph-6-C), 121.6 (s, Naph-4a-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 164 (97) [M]⁺, 129 (100) [M–Cl]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 165 (100) [M+H]⁺.

7.1.2.6 2-(Pyrid-2-ylamino)-1,8-naphthyridin (19)

In 7.00 mL wasserfr. Toluol wurden 98.8 mg (600 μmol) 2-Chlor-1,8-naphthyridin (**18**), 65.9 mg (700 μmol) 2-Aminopyridin (**11**), 84.1 mg (750 μmol) Kalium-*tert*-butanolat, 9.10 mg (10.0 μmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) und



8.30 mg (20.0 μmol) 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in demin. Wasser aufgenommen und filtriert. Der nun erhaltene Rückstand wurde in Essigsäureethylester gelöst und ebenfalls filtriert. Das Filtrat wurde über wenig Kieselgel filtriert und das Produkt nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 37 mg (15.6 mmol, 28 %)

Schmelzbereich: 247–249 °C (Zersetzung)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3161 (N–H-Valenz.), 2922 (arom. C–H-Valenz.), 1613 (arom. Valenz.), 1479 (N–H-Deform.), 1337 (C–N-Valenz.), 772 (C–H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.30 (s, 1 H, –NH), 8.85 (dd, ³J = 4.4 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1 H, Naph-7-*H*), 8.61 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, Py-6-*H*), 8.32 (ddd, ³J = 4.8 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, ⁵J = 0.8 Hz, 1 H, Py-3-*H*), 8.23 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1 H, Naph-5-*H*), 8.20 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, Naph-3-*H*), 7.82 (ddd, ³J = 8.4 Hz, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H, Py-5-*H*), 7.64 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, Naph-4-*H*), 7.37 (dd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1 H, Naph-6-*H*), 7.02 (ddd, ³J = 7.2 Hz, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1 H, Py-4-*H*) ppm.

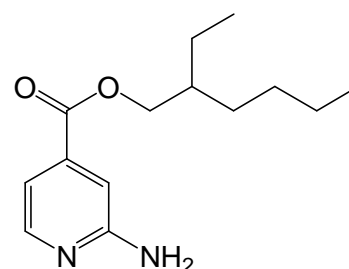
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 155.8 (s, Naph-2-C), 155.4 (s, Naph-8a-C), 153.5 (s, Py-2-C), 152.5 (d, Naph-7-C), 147.7 (d, Py-3-C), 138.0 (d, Naph-3-C), 137.8 (d, Py-5-C), 136.6 (d, Naph-5-C), 119.2 (d, Naph-6-C), 118.2 (s, Naph-4a-C), 117.4 (d, Py-4-C), 115.1 (d, Naph-4-C), 112.9 (d, Py-6-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 (41) $[\text{M}]^{+}$, 221 (100).

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 223 (100) $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

7.1.2.7 2-Aminoisonicotinsäure-(2-ethylhexyl)ester (22)

Zu 5.00 g (36.2 mmol) 2-Aminoisonicotinsäure (**20**) und 100 mL (637 mmol) 2-Ethylhexanol (**21**) wurden 20 mL konz. Schwefelsäure getropft und die Reaktionslösung wurde unter Stickstoffatmosphäre für 96 h auf 70 °C erhitzt. Die rot-braune Lösung wurde mit 50 mL demin. Wasser versetzt und mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Der entstan-



dene Rückstand wurde durch Zugabe von 300 mL demin. Wasser gelöst und die Phasen wurden getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 100 mL Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/ Essigsäureethylester, 1:1, R_f = 0.38) gereinigt und nach zusätzlichem Umkristallisieren aus Cyclohexan wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 6.98 g (27.9 mmol, 77 %)

Schmelzpunkt: 87 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3429 (N–H-Valenz.), 3310 (N–H-Valenz.), 3165 (N–H-Valenz.), 3078 (arom. C–H-Valenz.), 2959 (aliph. C–H-Valenz.), 2935 (aliph. C–H-Valenz.), 2874 (aliph. C–H-Valenz.), 1709 (C=O-Valenz.), 1638 (arom. Valenz.), 1612 (–NH₂-Deform.), 1557 (arom. Valenz.), 1444 (C–H-Deform.), 1301 (C–N-Valenz.), 1113 (C–O-Valenz.), 760 (C–H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.19 (d, 3J = 5.4 Hz, 1 H, Py-6-H), 7.17 (dd, 3J = 5.3 Hz, 4J = 1.4 Hz, 1 H, Py-5-H), 7.06 (s, 1 H, Py-3-H), 4.60 (br. s, 2 H, Py-2-NH₂), 4.24 (m_c, 2 H, –OCH_aH_bCH–, –OCH_aH_bCH–), 1.71 (m_c, 1 H, –CHCH₂CH₃), 1.47-1.42 (m, 2 H, –CHCH₂CH₃), 1.41-1.36 (m, 2 H, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.35-1.30 (m, 4 H, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.94 (t, 3J = 7.5 Hz, 3 H, –CHCH₂CH₃), 0.91 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6$ (s, C=O), 158.9 (s, Py-2-C), 149.1 (d, Py-6-C), 139.7 (s, Py-4-C), 113.1 (d, Py-5-C), 108.4 (d, Py-3-C), 67.9 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}-$), 38.9 (d, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 30.6 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.0 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.9 (t, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 23.0 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.1 (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 11.1 (q, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 250 (52) $[\text{M}]^{+}$, 138 (100) $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{16}]^{+}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 251 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

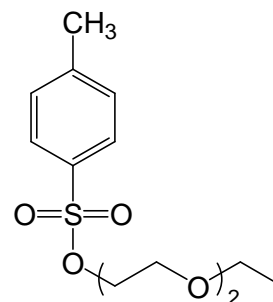
Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (250.32) ber. C 67.17 H 8.86 N 11.19
gef. C 67.24 H 8.89 N 11.18

7.2 DDAD-Bausteine

7.2.1 Unsymmetrischer Pyridinharnstoff als DDAD-Baustein mit Polyethylenglykol-einheit als löslichkeitsfördernden Substituenten

7.2.1.1 4-Methylbenzolsulfonsäure-(3,6-dioxaocetyl)ester (32)

38.0 g (200 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (**30**) wurden in 140 mL Pyridin gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 26.8 g (200 mmol) Diethylenglycolmonoethylether (**31**), in 50 mL Pyridin gelöst, in der Kälte langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei Raumtemp. gerührt, nach erneutem Abkühlen auf 0 °C zunächst mit 50 mL demin. Wasser verdünnt und anschließend mit konz. Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Die Mischung wurde fünfmal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Tosylat als eine hellgelbe, klare Flüssigkeit erhalten.



Ausbeute: 53.3 g (185 mmol, 93 %) Lit.^[95]: 97 %

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3034$ (arom. C-H-Valenz.), 2871 (aliph. C-H-Valenz.), 1724, 1598, 1450 (C-H-Deform.), 1354 (R-SO₂-OR'), 1174 (R-SO₂-OR'), 1095 (C-O-Valenz.), 1008 (S=O-Valenz.), 916, 815 (2 benachb. arom. H), 774, 662, 553 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.80$ (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-2-H, Ar-6-H), 7.34 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, Ar-3-H, Ar-5-H), 4.17 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, $-\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.69 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, $-\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.63–3.52 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$), 3.49 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.45 (s, 3 H, Ar-4-CH₃), 1.19 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.8$ (s, Ar-4-C), 133.1 (s, Ar-1-C), 129.8 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 128.0 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 70.9 (t, $-\text{OCH}_2-$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 69.3 (t,

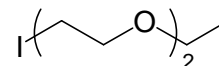
–SOCH₂CH₂O–), 68.7 (t, –SOCH₂CH₂O–), 66.7 (t, –OCH₂CH₃), 21.7 (q, Ar-CH₃), 15.2 (q, –OCH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 199 (47) [M–C₄H₉O₂]⁺, 155 (100) [M–C₆H₁₃O₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 289 (100) [M+H]⁺.

7.2.1.2 1-Iod-3,6-dioxaoctan (33)

23.0 g (79.8 mmol) 4-Methylbenzolsulfonsäure-(3,6-dioxaoctyl)ester (**31**) und 36.0 g (240 mmol) Natriumiodid (**42**) wurden in 800 mL wasserfr.



Aceton gelöst und für 96 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abfiltrieren des Feststoffs wurde die Reaktionslösung auf 150 mL eingeeengt und mit 150 mL Diethylether versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde erneut abfiltriert und die Lösung zweimal mit je 70 mL wässr. Natriumthiosulfatlösung und zweimal mit je 70 mL demin. Wasser gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde destillativ gereinigt und das Iodid als hellgelbe, klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 7.77 g (31.8 mmol, 40 %) Lit.^[63]: 73 %

Siedepunkt: 142 °C (8.50 mbar) Lit.^[63]: 97 °C (0.20 mbar)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2975 (aliph. C–H-Valenz.), 2862 (aliph. C–H-Valenz.), 1463, 1352 (C–H-Deform.), 1117 (C–O-Valenz.), 622 (C–I-Valenz.) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.77 (t, ³J = 7.0 Hz, 2 H, –OCH₂CH₂I), 3.68–3.59 (m, 4 H, –OCH₂–), 3.54 (q, ³J = 7.0 Hz, 2 H, –OCH₂CH₃), 3.27 (t, ³J = 7.0 Hz, 2 H, –OCH₂CH₂I), 1.22 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H, –OCH₂CH₃) ppm.

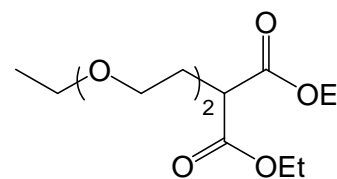
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 72.0 (t, –OCH₂CH₂I), 70.3 (t, –OCH₂–), 69.8 (t, –OCH₂–), 66.7 (t, –OCH₂CH₃), 15.2 (q, –OCH₂CH₃), 2.83 (t, –OCH₂CH₂I) ppm.

MS (ESI, CHCl₃, MeOH): m/z (%) = 267 (100) [M+Na]⁺.

7.2.1.3 2-(3,6-Dioxaoctyl)malonsäurediethylester (34)

Variante A:

Aus 50 mL wasserfr. Ethanol und 450 mg (19.6 mmol) Natrium wurde eine Natriumethanolatlösung hergestellt, zu welcher langsam 3.14 g (19.6 mmol) Malonsäurediethylester (**43**) und



4.78 g (19.6 mmol) 1-Iod-3,6-dioxaoctan (**32**) getropft wurden. Die Reaktionslösung wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 30 mL

demin. Wasser aufgenommen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 2 M wässr. Salzsäure angesäuert und fünfmal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 1:1, $R_f = 0.70$) gereinigt und als hellgelbe, klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 2.79 g (10.1 mmol, 52 %)

Variante B:

Aus 1.61 g (70.0 mmol) Natrium und 150 mL wasserfr. Ethanol wurde eine Natriumethanolat-lösung hergestellt. Auf diese Lösung wurden 11.2 g (70.0 mmol) Malonsäurediethylester (**43**), in 10 mL wasserfr. Ethanol gelöst, getropft. Anschließend wurden 20.2 g (70.0 mmol) 4-Methylbenzolsulfonsäure-(3,6-dioxaoctyl)ester (**32**), ebenfalls in 10 mL wasserfr. Ethanol gelöst, zugetropft und für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in 100 mL demin. Wasser aufgenommen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 2 M wässr. Salzsäure angesäuert und fünfmal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 1:1, $R_f = 0.70$) gereinigt und als hellgelbe, klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 4.81 g (17.4 mmol, 25 %)

Die analytische Auswertung bezieht sich auf das nach *Variante B* hergestellte Produkt. Das gewünschte Produkt konnte ebenfalls nach *Variante A* in hoher Reinheit erhalten werden.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2978$ (aliph. C–H-Valenz.), 2870 (aliph. C–H-Valenz.), 1730 (C=O-Valenz.), 1369 (C–H-Deform.), 1232 (CO–O–C-Valenz.), 1107 (C–O-Valenz.), 1026 (C–O-Valenz.), 861 (C–H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.19$ (dq, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = 8.7$ Hz, 2 H, $-\text{COOCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 4.18 (dq, $^3J = 7.2$ Hz, $^2J = 8.7$ Hz, 2 H, $-\text{COOCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 3.60–3.47 (m, 9 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$, $-\text{OCH}_2-$), 2.18 (td, $^3J = 6.1$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 1.27 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 6 H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.21 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.4$ (s, C=O), 70.2 (t, $-\text{OCH}_2-$), 69.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 68.3 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 66.6 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 61.3 (t, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 48.9 (d, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 28.7 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 15.1 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 14.0 (q, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

MS (ESI, CHCl_3 , MeOH): m/z (%) = 299 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

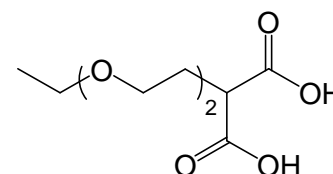
Elementaranalyse: C₁₃H₁₆O₆ (276.33)

ber. C 56.51 H 8.75

gef. C 56.57 H 8.99

7.2.1.4 2-(3,6-Dioxaoctyl)malonsäure (35)

1.91 g (6.91 mmol) 2-(3,6-Dioxaoctyl)malonsäurediethylester (34) wurden in 15 mL einer 2 M wässr. Kaliumhydroxidlösung suspendiert und bei Raumtemp. für 24 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 20 mL Diethylether gewaschen und die wässr. Phase mit konz. Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Die wässr. Phase wurde zehnmal mit je 30 mL Diethylether extrahiert und die vereinten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol, 4:1, $R_f = 0.26$) gereinigt und als klare, hellgelbe Flüssigkeit erhalten.



Ausbeute: 1.12 g (5.10 mmol, 74 %)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3084$ (br., O–H-Valenz.), 2984 (aliph. C–H-Valenz.), 2881 (aliph. C–H-Valenz.), 1732 (br., C=O-Valenz.), 1378 (C–H-Deform.), 1244 (CO–O–C-Valenz.), 1160 (C–O-Valenz.), 1054 (C–O-Valenz.), 831 (C–H-Deform.), 640 cm⁻¹.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.00$ (br. s, 2 H, –COOH), 3.74 (q, ³J = 7.0 Hz, 2 H, –OCH₂CH₃), 3.69–3.58 (m, 4 H, –OCH₂–), 3.58–3.47 (m, 3 H, –OCH₂CH₂CH–), 2.24 (td, ³J = 6.0 Hz, ³J = 6.0 Hz, 2 H, –OCH₂CH₂CH–), 1.22 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H, –OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.4$ (s, –COOH), 70.0 (t, –OCH₂–), 69.5 (t, –OCH₂–), 68.3 (t, –OCH₂CH₂CH–), 66.8 (t, –OCH₂CH₃), 48.2 (d, –OCH₂CH₂CH–), 28.7 (t, –OCH₂CH₂CH–), 14.8 (q, –OCH₂CH₃) ppm.

MS (ESI, CHCl₃, MeOH): m/z (%) = 243 (63) [M+Na]⁺, 215 (76) [M–CO₂+K]⁺, 199 (100) [M–CO₂+Na]⁺.

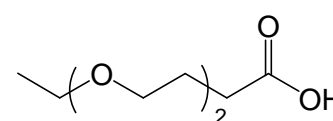
Elementaranalyse: C₉H₁₆O₆ (276.33)

ber. C 49.09 H 7.32

gef. C 49.29 H 7.40

7.2.1.5 5,8-Dioxadecansäure (36)

3.87 g (17.6 mmol) 2-(3,6-Dioxaoctyl)malonsäure (35) wurden für 30 min auf 170 °C erhitzt. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol, 9:1, $R_f = 0.30$) gereinigt und die Säure in Form eines hellgelben Öls erhalten.



Ausbeute: 2.53 g (14.4 mmol, 82 %)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3104 (br., O–H-Valenz.), 2974 (aliph. C–H-Valenz.), 2868 (aliph. C–H-Valenz.), 1708 (br., C=O-Valenz.), 1247 (CO–OH-Valenz), 1176 (C–O-Valenz.), 1100 (C–O-Valenz.), 874 (C–H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.59 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$), 3.54 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.54 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.46 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 1.92 (tt, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 1.24 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

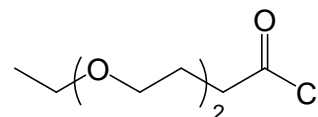
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 178.6 (s, $-\text{COOH}$), 70.3 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.2 (t, $-\text{OCH}_2-$), 69.7 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 66.7 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 31.1 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 24.7 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 15.1 (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

MS (ESI, CHCl_3 , MeOH): m/z (%) = 215 (17) $[\text{M}+\text{K}]^+$, 199 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_4$ (176.21)	ber.	C 54.53	H 9.15
$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_4 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ (194.23)	ber.	C 51.88	H 9.25
	gef.	C 51.64	H 8.80

7.2.1.6 5,8-Dioxadecansäurechlorid (40)

Zu eine Lösung aus 2.12 g (12.0 mmol) 5,8-Dioxadecansäure (36) in 50 mL wasserfr. Dichlormethan wurden katalytische Mengen *N,N*-Dimethylformamid und 3.06 g (24.0 mmol) Oxalsäuredichlorid (44) unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Die



Reaktionslösung wurde bei Raumtemp. für 18 h gerührt, das Lösungsmittel und überschüssiges Oxalsäuredichlorid i. Vak. entfernt und das Säurechlorid als braune Lösung erhalten.

Ausbeute: 1.94 g (9.97 mmol, 83 %)

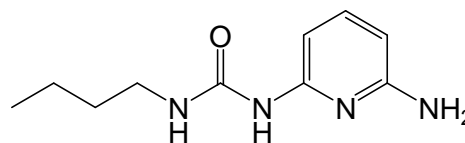
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.58–3.56 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$) 3.53 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.53 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), 3.03 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), 1.98 (tt, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), 1.22 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ = 173.9 (s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), 70.4 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 69.0 (t, $-\text{OCH}_2-$), 66.7 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 44.0 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), 25.2 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), 15.2 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

MS (ESI, CHCl_3 , MeOH): m/z (%) = 213 (100) $[\text{M}-\text{Cl}+\text{OMe}+\text{Na}]^+$.

7.2.1.7 *N*-(6-Aminopyrid-2-yl)-*N'*-(*n*-butyl)harnstoff (39)

In 250 mL wasserfr. Toluol wurden unter Stickstoffatmosphäre 5.00 g (45.8 mmol) 2,6-Diaminopyridin (37) für 1 h bei 50 °C gerührt. Als die Flüssigkeit klar wurde, wurden 4.46 g (45.0 mmol, 5.72 mL) *n*-Butylisocyanat (38) zu der Lösung getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h unter Rückfluss erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol, 9:1, $R_f = 0.50$) gereinigt. Der Harnstoff wurde aus Cyclohexan/Ethanol (2:1) umkristallisiert, mit 100 mL Cyclohexan gewaschen und in Form eines leicht hellbraunen, feinpulvrigen Feststoffes erhalten.



Ausbeute: 3.60 g (17.3 mmol, 38 %)

Lit.^[96]: 29 %

Schmelzpunkt: 131 °C

Lit.^[96]: 132–135 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3481$ (N–H-Valenz.), 3319 (N–H-Valenz.), 3201 (N–H-Valenz.), 3084 (arom. C–H-Valenz.), 2956 (aliph. C–H-Valenz.), 2929 (aliph. C–H-Valenz.), 1670 (C=O-Valenz.), 1621 (arom. Valenz.), 1557 (arom. Valenz.), 1435 (arom. Valenz.), 1245 (C–N-Valenz.), 1171, 787 (3 benachb. arom. H) cm^{-1} .

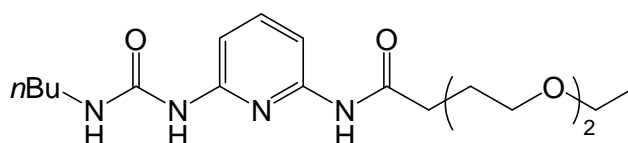
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.16$ (br. s, 1 H, –NHCH₂–), 8.42 (br. s, 1 H, Py-2-NHCO–), 7.32 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 1 H, Py-4-H), 6.17 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1 H, Py-3-H), 6.06 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1 H, Py-5-H), 4.37 (br. s, 2 H, Py-6-NH₂), 3.37 (td, ³*J* = 7.0 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, 2 H, –NHCH₂CH₂–), 1.59 (quint, ³*J* = 7.0 Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₃), 1.43 (m, 2 H, –CH₂CH₂CH₃), 0.96 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 3 H, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 156.2$ (s, Py-6-C), 155.9 (s, Py-2-C), 152.3 (s, Py-2-NHCONH–), 139.9 (d, Py-4-C), 100.9 (d, Py-3-C), 100.3 (d, Py-5-C), 39.5 (t, –NHCH₂CH₂–), 32.1 (t, –CH₂CH₂CH₃), 20.3 (t, –CH₂CH₂CH₃), 13.8 (q, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (ESI, CHCl₃, MeOH): m/z (%) = 231 (100) [M+Na]⁺, 209 (93) [M+H]⁺.

7.2.1.8 *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-[6-(5,8-dioxadecanoylamino)pyrid-2-yl]harnstoff (41)

In 25 mL wasserfr. Dichlormethan wurden 625 mg (3.00 mmol) *N*-(6-Aminopyrid-2-yl)-*N'*-(*n*-butyl)harnstoff (39) gelöst und mit 300 mg (3.00 mmol, 415 μL)



wasserfr. Triethylamin versetzt. Nach Abkühlung der Reaktionslösung auf 0 °C wurden 487 mg (2.50 mmol) 5,8-Dioxadecansäurechlorid (40) langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 1 h bei 0 °C gerührt, anschließend auf Raumtemp. erwärmt und für 48 h

stehen gelassen. Nach Zugabe von 20 mL demin. Wasser wurden die Phasen getrennt, und die wässr. Phase wurde dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, das Rohprodukt mit Essigsäureethylester an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.42$) und das Produkt als gelbliches Harz erhalten.

Ausbeute: 574 mg (1.57 mmol, 52 %)

Schmelzbereich: 97–98 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3296$ (N–H-Valenz.), 3229 (N–H-Valenz.), 3071 (arom. C–H-Valenz.), 2952 (aliph. C–H-Valenz.), 2927 (aliph. C–H-Valenz.), 2862 (aliph. C–H-Valenz.), 1690 (C=O-Valenz.), 1670 (C=O-Valenz.), 1540 (arom. Valenz.), 1449 (arom. Valenz.), 1252 (C–N-Valenz.), 1126 (C–O-Valenz.), 803 (C–H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.83$ (br. s, 1 H, Py-NHCONHCH₂-), 8.18 (br. s, 1 H, Py-NHCOCH₂-)*, 8.16 (br. s, 1 H, Py-NHCONHCH₂-)*, 7.58–7.54 (m, 2 H, Py-4-H, Py-5-H), 6.52 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, Py-3-H), 3.64–3.59 (m, 4 H, –OCH₂-), 3.58 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₂O-), 3.52 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, –OCH₂CH₃), 3.38 (td, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 2 H, –NHCH₂-), 2.54 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, Py–NHCOCH₂-), 2.02 (tt, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₂O-), 1.62 (quint, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₃), 1.42 (sext, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₃), 1.19 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, –OCH₂CH₃), 0.96 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

* können vertauscht sein

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.4$ (s, Py-NHCOCH₂-), 155.6 (s, Py-2-C)*, 151.8 (s, Py-NHCONH-), 148.6 (s, Py-6-C)*, 140.4 (d, Py-4-C), 107.0 (d, Py-3-C)#, 105.9 (d, Py-5-C)#, 70.2 (t, –CH₂CH₂CH₂O-), 70.0 (t, –OCH₂-), 69.8 (t, –OCH₂-), 66.7 (t, –OCH₂CH₃), 39.7 (t, –NHCH₂CH₂-), 34.7 (t, –NHCOCH₂-), 32.3 (t, –CH₂CH₂CH₃), 25.4 (t, –CH₂CH₂CH₂O-), 20.3 (t, –CH₂CH₂CH₃), 15.1 (q, –OCH₂CH₃), 13.9 (q, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

*,# können vertauscht sein

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 366 (13) $[\text{M}]^+$, 323 (16) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 267 (20) $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}]^{+*}$, 109 (100) $[\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3]^{+*}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 367 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 294 (95) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8\text{O}]^+$.

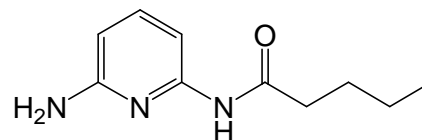
MS (ESI, CHCl_3 , MeOH): m/z (%) = 389 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 367 (53) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ (366.46)	ber. C 59.00	H 8.25	N 15.29
	gef. C 58.81	H 8.28	N 15.36

7.2.2 Unsymmetrische Pyridin(thio)harnstoffe als DDAD-Bausteine mit sterisch anspruchslosem *n*-Butyl-Substituenten

7.2.2.1 *N*-(6-Aminopyridin-2-yl)pentanoylamid (**47**)

In 50 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 2.73 g (25.0 mmol) 2,6-Diaminopyridin (**37**) und 2.58 g (25.5 mmol, 3.55 mL) wasserfr. Triethylamin gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre und bei 0 °C wurden 3.00 g



(25.0 mmol, 3.03 mL) Pentansäurechlorid (**46**) langsam zugetropft, für 30 min gerührt und dabei auf Raumtemp. erwärmt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der daraus resultierende Rückstand wurde in 50 mL Chloroform aufgenommen und fünfmal mit je 50 mL demin. Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Chloroform/Methanol, 97:3, $R_f = 0.11$) gereinigt. Als Produkt wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.44 g (12.6 mmol, 51 %) Lit.^[52]: 60 %

Schmelzpunkt: 84 °C Lit.^[52]: 86 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3445$ (N–H-Valenz.), 3407 (N–H-Valenz.), 3325 (N–H-Valenz.), 2962 (aliph. C–H-Valenz.), 2932 (aliph. C–H-Valenz.), 2866 (aliph. C–H-Valenz.), 1667 (C=O-Valenz.), 1614 (–NH₂-Deform.), 1532 (arom. Valenz.), 1449 (C–H-Deform.), 1288 (C–N-Valenz.), 1245, 1162, 796 (3 benachb. arom. H) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.67$ (br. s, 1 H, Py-NHCO), 7.54 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1 H, Py-3-*H*), 7.44 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 1 H, Py-4-*H*), 6.24 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H, Py-5-*H*), 4.30 (br. s, 2 H, Py-6-NH₂), 2.34 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.69 (quint., ³*J* = 7.6 Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.39 (sext., ³*J* = 7.6 Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.93 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 3 H, –CH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

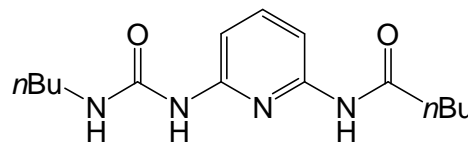
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.5$ (s, Py-NHCO), 157.1 (s, Py-6-C), 149.9 (s, Py-2-C), 140.2 (d, Py-4-C), 104.2 (d, Py-3-C), 103.3 (d, Py-5-C), 37.6 (t, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 27.5 (t, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.3 (t, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 13.8 (q, –CH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 193 (20) [M]⁺, 109 (100) [C₅H₇N₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 194 (100) [M+H]⁺.

7.2.2.2 *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-(6-pentanoylamino-2-pyridyl)harnstoff (49)

In 20 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 1.55 g (8.00 mmol) *N*-(6-Aminopyridin-2-yl)pentanoylamid (47) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Auf die gekühlte Reaktionslösung wurden unter Stickstoffatmosphäre



840 mg (8.50 mmol, 950 µL) *n*-Butylisocyanat (38) getropft und anschließend wurde die Lösung für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, das erhaltene Öl in Dichlormethan/*n*-Hexan (1:1) aufgenommen und das Lösungsmittel erneut i. Vak. entfernt. Nach Umkristallisieren aus Dichlormethan/Ethanol (50:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.24 g (4.25 mmol, 53 %)

Schmelzpunkt: 184 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3242 (N–H-Valenz.), 3063 (arom. C–H-Valenz.), 2958 (aliph. C–H-Valenz.), 2871 (aliph. C–H-Valenz.), 1661 (C=O-Valenz.), 1591 (arom. Valenz.), 1538 (arom. Valenz.), 1442 (C–H-Deform.), 1247 (C–N-Valenz.), 1156, 802 (3 benachb. arom. H) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.75 (br. s, 1 H, Py-2-NHCONH–), 8.45 (br. s, 1 H, Py-6-NHCOCH₂–), 7.71 (br. s, 1 H, Py-2-NHCONH–), 7.66 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H, Py-5-H), 7.56 (t, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H, Py-4-H), 6.56 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H, Py-3-H), 3.39 (td, ³*J* = 7.0 Hz, ³*J* = 5.8 Hz, 2 H, –NHCH₂–), 2.40 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 2 H, –COCH₂–), 1.75–1.58 (m, 4 H, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃, –COCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.47–1.36 (m, 4 H, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃, –COCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.97 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 3 H, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃)*, 0.95 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 3 H, –COCH₂CH₂CH₂CH₃)* ppm.

* können vertauscht sein

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 171.4 (s, –NHCOCH₂–), 155.7 (s, Py-2-C), 151.8 (s, –NHCONH–), 148.4 (s, Py-6-C), 140.6 (d, Py-4-C), 107.3 (d, Py-3-C), 106.0 (d, Py-5-C), 39.6 (t, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 37.6 (t, –COCH₂CH₂CH₂CH₃), 32.1 (t, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 27.4 (t, –COCH₂CH₂CH₂CH₃), 22.3 (t, –COCH₂CH₂CH₂CH₃), 20.3 (t, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.8 (q, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.8 (q, –COCH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 292 (17) [M]⁺, 249 (14) [M–C₃H₇]⁺, 193 (100) [M–C₅H₉NO]⁺, 109 (97) [C₅H₇N₃]⁺.

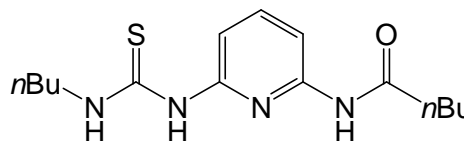
MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 293 (100) [M+H]⁺.

MS (ESI, CHCl₃, MeOH): *m/z* (%) = 293 (100) [M+H]⁺.

Elementaranalyse: C ₁₅ H ₂₄ N ₄ O ₂ (292.19)	ber. C 61.62	H 8.27	N 19.16
	gef. C 61.54	H 8.53	N 19.30

7.2.2.3 *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-(6-pentanoylamino-pyrid-2-yl)thioharnstoff (50)

In 15 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 2.00 g (10.3 mmol) *N*-(6-Aminopyridin-2-yl)pentanoylamid (47) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Auf die gekühlte Reaktionslösung wurde unter Stickstoffatmosphäre



1.27 g (11.0 mmol, 1.33 mL) *n*-Butylisothiocyanat (48) getropft und anschließend für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Auf die Reaktionslösung wurden 20 mL Ethanol gegeben und das gesamte Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Feststoff wurde in wenig Ethanol aufgenommen und über Nacht bei 4 °C verwahrt. Das Produkt wurde filtriert, mit wenig kaltem Ethanol gewaschen, i. Vak. getrocknet und als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.69 g (5.48 mmol, 53 %)

Schmelzbereich: 189–191 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3272 (N–H-Valenz.), 3046 (arom. C–H-Valenz.), 2953 (aliph. C–H-Valenz.), 2870 (aliph. C–H-Valenz.), 1664 (C=O-Valenz.), 1611 (arom. Valenz.), 1520 (arom. Valenz.), 1440 (C–H-Deform.), 1239 (C–N-Valenz.), 1152 (C=S-Valenz.), 789 (3 benachb. arom. H), 707 cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.46 (br. s, 1 H, Py-2-NHCSNH–), 10.36 (br. s, 1 H, Py-2-NHCSNH–)*, 10.30 (br. s, 1 H, Py-6-NHCOCH₂–)*, 7.67 (t, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.29 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H, Py-5-H), 6.78 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1 H, Py-3-H), 3.66 (t, ³*J* = 6.4 Hz, 2 H, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.38 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H, –COCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.67–1.56 (m, 4 H, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃, –COCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.36–1.29 (m, 4 H, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃, –COCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 3 H, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃)[#], 0.90 (t, ³*J* = 7.3 Hz, 3 H, –COCH₂CH₂CH₂CH₃)[#] ppm.

*,[#] können vertauscht sein

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 179.0 (s, –NHCSNH–), 171.5 (s, –COCH₂–), 151.8 (s, Py-2-C), 148.7 (s, Py-6-C), 140.4 (d, Py-4-C), 106.4 (d, Py-3-C), 105.6 (d, Py-5-C), 44.3 (t, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 36.3 (t, –COCH₂CH₂CH₂CH₃), 30.4 (t, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 26.9 (t, –COCH₂CH₂CH₂CH₃), 21.7 (t, –COCH₂CH₂CH₂CH₃), 19.6 (t, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.8 (q, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.8 (q, –COCH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 308 (83) [M]⁺⁺, 193 (47) [M–C₅H₉NS]⁺⁺, 109 (100) [C₅H₇N₃]⁺⁺.

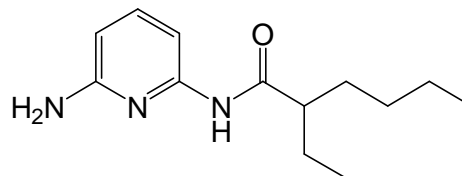
MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 309 (100) [M+H]⁺.

Elementaranalyse: C₁₅H₂₄N₄OS (308.44) ber. C 58.41 H 7.84 N 18.16 S 10.40
gef. C 58.20 H 7.75 N 18.00 S 10.09

7.2.3 Unsymmetrische Pyridin(thio)harnstoffe als DDAD-Bausteine mit löslichkeitsförderndem 2-Ethylhexanoyl-Substituenten

7.2.3.1 *N*-(6-Aminopyridin-2-yl)-2-ethylhexanoylamid (**52**)

In 70 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 4.91 g (45.0 mmol) 2,6-Diaminopyridin (**37**) und 4.54 g (45.0 mmol, 6.22 mL) wasserfr. Triethylamin gelöst.



Unter Stickstoffatmosphäre und bei 0 °C wurde eine

Lösung aus 7.32 g (45.0 mmol, 7.80 mL) 2-Ethylhexansäurechlorid (**51**) in 10 mL wasserfr. Tetrahydrofuran langsam zugetropft und für 16 h bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Das daraus resultierende Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 2:1, $R_f = 0.22$) gereinigt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 8.79 g (37.4 mmol, 83 %) Lit.^[52]: 54 %

Schmelzpunkt: 102 °C Lit.^[52]: 102 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3434$ (N–H-Valenz.), 3205 (N–H-Valenz.), 2924 (aliph. C–H-Valenz.), 2859 (aliph. C–H-Valenz.), 1643 (C=O-Valenz.), 1454 (arom. Valenz.), 1292 (C–N-Valenz.), 1248 (C–N-Valenz.), 1162, 790 (3 benachb. arom. H) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.60$ (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, 1 H, Py-3-H), 7.56 (br. s, 1 H, Py-2-NH), 7.45 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, Py-4-H), 6.25 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz, 1 H, Py-5-H), 4.30 (br. s, 2 H, Py-6-NH₂), 2.08 (m_c, 1 H, –CHCH₂CH₃), 1.74–1.64 (m, 2 H, –CHCH₂CH₃), 1.58–1.44 (m, 2 H, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.33–1.26 (m, 4 H, –CH₂CH₂CH₃), 0.94 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, –CHCH₂CH₃), 0.87 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

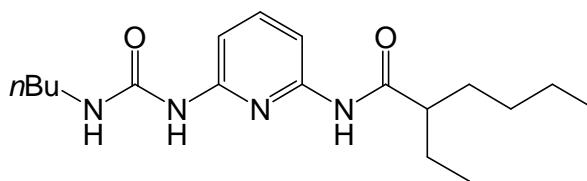
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.5$ (s, C=O), 157.0 (s, Py-6-C), 149.8 (s, Py-2-C), 140.2 (d, Py-4-C), 104.2 (d, Py-5-C), 103.3 (d, Py-3-C), 51.0 (d, –CHCH₂CH₃), 32.5 (t, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 29.8 (t, –CH₂CH₂CH₃), 26.1 (t, –CHCH₂CH₃), 22.8 (t, –CH₂CH₂CH₃), 13.9 (q, –CH₂CH₂CH₃), 12.1 (q, –CHCH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 235 (14) [M]⁺, 192 (100) [M–C₃H₇]⁺, 136 (41) [M–C₇H₁₅]⁺, 109 (100) [C₅H₇N₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 236 (100) [M+H]⁺.

7.2.3.2 *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]harnstoff (**53**)

In 30 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 2.35 g (10.0 mmol) *N*-(6-Aminopyrid-2-yl)-2-ethylhexanoylamid (**52**) gelöst, unter Stickstoffatmosphäre mit 1.04 g (10.5 mmol,



1.20 mL) *n*-Butylisocyanat (**38**) versetzt und anschließend für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol, 49:1, $R_f = 0.50$) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt **53** in Form eines weißen Feststoffes erhalten, wobei noch geringe Mengen an Edukt vorhanden waren. Um diese zu beseitigen wurde der Feststoff in 2 M Salzsäurelösung suspendiert und filtriert. Der resultierende Rückstand wurde in Chloroform/Ethanol (1:1) aufgenommen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.31 g (6.91 mmol, 69 %)

Schmelzpunkt: 112 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3275$ (N–H-Valenz.), 3058 (arom. C–H-Valenz.), 2828 (aliph. C–H-Valenz.), 2864 (aliph. C–H-Valenz.), 1701 (C=O-Valenz.), 1644 (arom. Valenz.), 1547 (arom. Valenz.), 1444 (arom. Valenz.), 1134, 804 (3 benachb. arom. H), 725 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.28$ (br. s, 1 H, Py-2-NH), 11.62 (br. s, 1 H, Py-6-NH), 7.79 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Py-4-H), 7.46 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Py-5-H), 7.00 (br. s, 1 H, –NHCH₂–), 6.83 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Py-3-H), 3.35 (dt, $^3J = 6.3$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 2 H, –NHCH₂CH₂–), 2.81 (m_c, 1 H, –CHCH₂CH₃), 1.85–1.76 (m, 2 H, –CHCH₂CH₃), 1.65–1.57 (m, 2 H, –NHCH₂CH₂–), 1.56–1.49 (m, 2 H, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.41–1.26 (m, 6 H, –NHCH₂CH₂CH₂–, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.96 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, –CHCH₂CH₃), 0.90 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.84 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 179.8$ (s, Py-6-NHCO), 154.8 (s, Py-2-NHCO), 146.6 (s, Py-2-C), 145.2 (d, Py-4-C), 145.0 (s, Py-6-C), 106.1 (d, Py-3-C), 105.1 (d, Py-5-C), 49.4 (d, –CHCH₂CH₃), 39.7 (t, –NHCH₂CH₂–), 31.9 (t, –NHCH₂CH₂–), 31.6 (t, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.6 (t, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 25.7 (t, –CHCH₂CH₃), 22.8 (t, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 20.0 (t, –NHCH₂CH₂CH₂–), 13.9 (q, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.7 (q, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 11.9 (q, –CHCH₂CH₃) ppm.

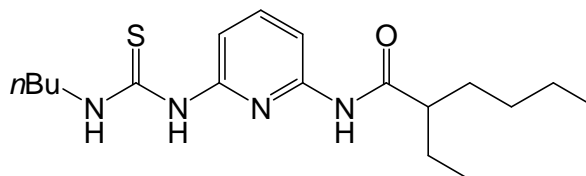
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 334 (1) $[\text{M}]^{+}$, 262 (11) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^{+}$, 235 (100) $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NS}+\text{H}]^{+}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 335 (86) $[\text{M}+\text{H}]^{+}$, 262 (100) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^{+}$.

Elementaranalyse: C ₁₈ H ₃₀ N ₄ O ₂ (334.46)	ber. C 64.64	H 9.04	N 16.75
C ₁₈ H ₃₀ N ₄ O ₂ • 2 H ₂ O (370.50)	ber. C 58.35	H 9.25	N 15.12
	gef. C 58.11	H 8.87	N 14.81

7.2.3.3 *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-[6-(2-ethylhexanoylamido)pyrid-2-yl]thioharnstoff (**54**)

In 40 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 3.53 g (15.0 mmol) *N*-(6-Amino-pyrid-2-yl)-2-ethylhexanoylamid (**52**) gelöst, unter Stickstoffatmosphäre mit 1.84 g (16.0 mmol,



1.93 mL) *n*-Butylisothiocyanat (**48**) versetzt und anschließend für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 2:1, $R_f = 0.40$) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 2.34 g (6.68 mmol, 45 %)

Schmelzpunkt: 178 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3279$ (N–H-Valenz.), 3060 (arom. C–H-Valenz.), 2959 (aliph. C–H-Valenz.), 2930 (aliph. C–H-Valenz.), 1662 (C=O-Valenz.), 1644 (arom. Valenz.), 1611 (arom. Valenz.), 1565 (arom. Valenz.), 1439 (arom. Valenz.), 1154 (C=S-Valenz.), 790 (3 benachb. arom. H) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.00$ (br. s, 1 H, –CSNHCH₂–), 8.37 (s, 1 H, Py-2-NH), 7.70 (dd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 0.6 Hz, 1 H, Py-5-H), 7.64 (t, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.41 (s, 1 H, Py-6-NH), 6.45 (dd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 0.6 Hz, 1 H, Py-3-H), 3.78 (dt, ³*J* = 5.3 Hz, ³*J* = 6.9 Hz, 2 H, –NHCH₂CH₂–), 2.15 (m_c, 1 H, –CHCH₂CH₃), 1.77–1.68 (m, 4 H, –NHCH₂CH₂–, –CHCH₂CH₃), 1.62–1.46 (m, 4 H, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃, –NHCH₂CH₂CH₂–), 1.36–1.26 (m, 4 H, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.02 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 3 H, –CHCH₂CH₃), 0.97 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 3 H, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.89 (t, ³*J* = 7.0 Hz, 3 H, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 179.3$ (s, Py-2-NHCS), 174.3 (s, Py-6-NHCO), 151.4 (s, Py-2-C), 148.0 (s, Py-6-C), 141.0 (d, Py-4-C), 107.3 (d, Py-3-C)*, 107.2 (d, Py-5-C)*, 51.0 (t, –NHCH₂CH₂–), 45.5 (d, –CHCH₂CH₃), 32.4 (t, –NHCH₂CH₂–), 30.8 (t, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.8 (t, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 26.1 (t, –CHCH₂CH₃), 22.8 (t, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 20.5 (t, –NHCH₂CH₂CH₂–), 13.9 (q, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.9 (q, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 12.0 (q, –CHCH₂CH₃) ppm.

* können vertauscht sein

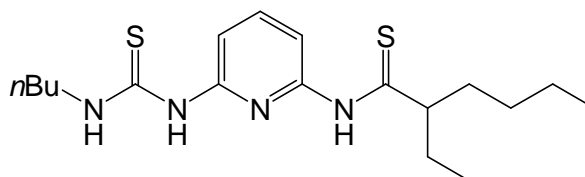
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 350 (84) $[M]^{+}$, 235 (42) $[M-C_5H_{10}NS+H]^{+}$, 109 (100) $[C_5H_7N_3]^{+}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 351 (100) $[M+H]^+$.

Elementaranalyse: $C_{18}H_{30}N_4OS$ (350.52) ber. C 61.68 H 8.63 N 15.98 S 9.15
gef. C 61.72 H 8.55 N 15.88 S 8.95

7.2.3.4 *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-[6-[2-ethyl(thiohexanoyl)amino]pyrid-2-yl]thioharnstoff (55)

In 40 mL wasserfr. Toluol wurden 1.00 g (2.86 mmol) *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-[6-(2-ethylhexanoylamido)pyrid-2-yl]thioharnstoff (54) und 577 mg (1.43 mmol) 2,4-Bis-(4-methoxy-



phenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfid (LAWESSONS Reagenz, 56) unter Stickstoffatmosphäre für 4 d unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 4:1, R_f = 0.10) gereinigt. Das Produkt wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 360 mg (982 μ mol, 34 %)

Schmelzpunkt: 142 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3286 (N–H-Valenz.), 3183 (N–H-Valenz.), 3099 (arom. C–H-Valenz.), 2957 (aliph. C–H-Valenz.), 2928 (aliph. C–H-Valenz.), 1607 (arom. Valenz.), 1566 (arom. Valenz.), 1526 (arom. Valenz.), 1155 (C=S-Valenz.), 795 (3 benachb. arom. H), 679 cm^{-1} .

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.90 (s, 1 H, –CSNHCH₂–), 8.77 (s, 1 H, Py-2-NH), 8.48 (s, 1 H, Py-6-NH), 8.32 (d, 3J = 8.0 Hz, 1 H, Py-5-H), 7.71 (t, 3J = 8.0 Hz, 1 H, Py-4-H), 6.60 (d, 3J = 8.0 Hz, 1 H, Py-3-H), 3.78 (dt, 3J = 5.4 Hz, 3J = 7.0 Hz, 2 H, –NHCH₂CH₂–), 2.51 (m, 1 H, –CHCH₂CH₃), 1.86–1.77 (m, 2 H, –CHCH₂CH₃), 1.76–1.60 (m, 6 H, –NHCH₂CH₂–, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.53–1.45 (m, 2 H, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.36–1.26 (m, 2 H, –NHCH₂CH₂CH₂–), 1.01 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H, –CHCH₂CH₃), 0.95 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.89 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 209.0 (s, Py-6-NHCS), 179.1 (s, Py-2-NHCS), 151.5 (s, Py-2-C), 148.2 (s, Py-6-C), 140.7 (d, Py-4-C), 109.3 (d, Py-3-C, Py-5-C), 61.9 (d, –CHCH₂CH₃), 45.7 (t, –NHCH₂CH₂–), 35.7 (t, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 30.8 (t, –NHCH₂CH₂–), 29.6 (t, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.3 (t, –CHCH₂CH₃), 22.7 (t, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 20.5 (t, –NHCH₂CH₂CH₂–), 13.9 (q, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.8 (q, –NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 12.0 (q, –CHCH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 366 (100) $[M]^{+}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 367 (100) $[M+H]^+$.

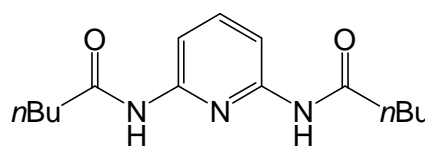
MS (ESI, CHCl₃, MeOH): m/z (%) = 367 (100) [M+H]⁺.

Elementaranalyse: C₁₈H₃₀N₄S₂ (366.19) ber. C 58.97 H 8.25 N 15.28 S 17.49
 C₁₈H₃₀N₄S₂•0.1 C₆H₁₂ (374.61) ber. C 59.57 H 8.39 N 14.94 S 17.10
 gef. C 59.79 H 8.42 N 15.47 S 17.04

7.3 Symmetrische Pyridindiamide als DAD-Bausteine mit löslichkeitsfördernden Substituenten

7.3.1 2,6-Bis(pentanoylamino)pyridin (57)

In 50 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 2.73 g (25.0 mmol) 2,6-Diaminopyridin (**37**) und 5.16 g (51.0 mmol) wasserfr. Triethylamin suspendiert. Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus 6.02 g



(50.0 mmol) Pentansäurechlorid (**46**) in 15 mL wasserfr. Tetrahydrofuran bei 0 °C zu der Suspension getropft und anschließend für 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in 100 mL Chloroform aufgenommen und dreimal mit je 100 mL demin. Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. soweit entfernt, dass nach Zugabe von 100 mL *n*-Hexan ein Feststoff auskristallisierte. Der Feststoff wurde abfiltriert, i. Vak. getrocknet und das Produkt als leicht bräunliches Pulver erhalten.

Ausbeute: 5.52 g (19.9 mmol, 80 %)

Schmelzbereich: 124–125 °C

Lit.^[97]: 121 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3399 (N–H-Valenz.), 3253 (N–H-Valenz.), 2959 (aliph. C–H-Valenz.), 2872 (aliph. C–H-Valenz.), 1701 (C=O-Valenz.), 1662 (arom. Valenz.), 1587 (arom. Valenz.), 1496 (arom. Valenz.), 1447 (C–H-Deform.), 1299 (C–N-Valenz.), 1246 (C–N-Valenz.), 1153, 806 (3 benachb. arom. H) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.94 (d, ³J = 8.0 Hz, 2 H, Py-3-*H*, Py-5-*H*), 7.69 (t, ³J = 8.0 Hz, 1 H, Py-4-*H*), 7.61 (br. s, 2 H, Py-2-NH, Py-6-NH), 2.37 (t, ³J = 7.6 Hz, 4 H, –COCH₂CH₂–), 1.70 (quint., ³J = 7.6 Hz, 4 H, –COCH₂CH₂–), 1.40 (sext., ³J = 7.6 Hz, ³J = 7.4 Hz, 4 H, –CH₂CH₃), 0.94 (t, ³J = 7.4 Hz, 6 H, –CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 171.6 (s, –COCH₂CH₂–), 149.5 (s, Py-2-C, Py-6-C), 140.8 (d, Py-4-C), 109.4 (d, Py-3-C, Py-5-C), 37.6 (t, –COCH₂CH₂–), 27.4 (t, –COCH₂CH₂–), 22.3 (t, –CH₂CH₃), 13.8 (q, –CH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 277 (22) [M]⁺⁺, 193 (41) [M–C₅H₉O+H]⁺⁺, 109 (100) [C₅H₇N₃]⁺⁺.

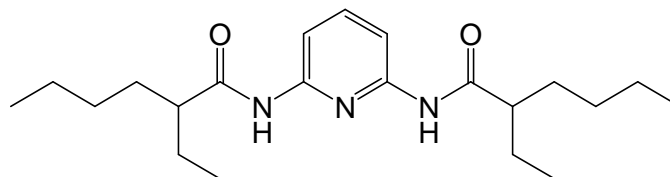
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 278 (100) $[M+H]^+$.

MS (ESI, CHCl₃, MeOH): m/z (%) = 300 (100) $[M+Na]^+$, 278 (18) $[M+H]^+$.

Elementaranalyse: C₁₅H₂₃N₃O₂ (277.36) ber. C 64.95 H 8.36 N 15.15
gef. C 64.95 H 8.44 N 15.09

7.3.2 2,6-Bis(2-ethylhexanoylamino)pyridin (58)

Das Pyridinderivat **58** wurde als Nebenprodukt bei der Darstellung des einfach substituierten Pyridins **52** erhalten. Bei der Säulenchromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 2:1, R_f = 0.62)



konnte das Bispyridin als farbloser Feststoff isoliert werden.

Ausbeute: 1.21 g (3.35 mmol, 8 %)

Schmelzpunkt: 129 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3305 (N–H-Valenz.), 2959 (aliph. C–H-Valenz.), 2928 (aliph. C–H-Valenz.), 2871 (aliph. C–H-Valenz.), 1666 (C=O-Valenz.), 1580 (arom. Valenz.), 1508 (arom. Valenz.), 1440 (arom. Valenz.), 1287 (C–N-Valenz.), 1239 (C–N-Valenz.), 1153, 800 (3 benachb. arom. H), 680 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 (d, ³J = 8.0 Hz, 2 H, Py-3-H, Py-5-H), 7.70 (t, ³J = 8.1 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.56 (br. s, 2 H, Py-2-NH, Py-6-NH), 2.11 (m_c, 2 H, –CHCH₂CH₃), 1.76–1.66 (m, 4 H, –CHCH₂CH₃), 1.61–1.48 (m, 4 H, –CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.36–1.23 (m, 8 H, –CH₂CH₂CH₃), 0.95 (t, ³J = 7.4 Hz, 6 H, –CHCH₂CH₃), 0.88 (t, ³J = 7.0 Hz, 6 H, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 174.6 (s, C=O), 149.4 (s, Py-2-C, Py-6-C), 140.9 (d, Py-4-C), 109.5 (d, Py-3-C, Py-5-C), 51.0 (d, –CHCH₂CH₃), 32.5 (t, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 29.7 (t, –CH₂CH₂CH₃), 26.1 (t, –CHCH₂CH₃), 22.8 (t, –CH₂CH₂CH₃), 13.9 (q, –CH₂CH₂CH₃), 12.1 (q, –CHCH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 361 (100) $[M]^{++}$, 318 (96) $[M-C_3H_7]^+$, 235 $[M-C_8H_{15}O+H]^+$, 109 (87) $[C_5H_7N_3]^{++}$.

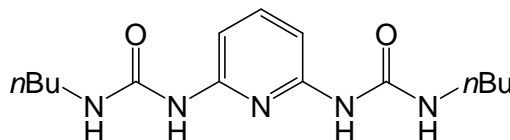
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 362 (100) $[M+H]^+$.

Elementaranalyse: C₂₁H₃₅N₃O₂ (361.52) ber. C 69.77 H 9.76 N 11.62
gef. C 70.09 H 9.77 N 11.40

7.4 Symmetrische Di(thio)harnstoffe als DDADD-Bausteine mit unterschiedlichen Substituenten zur Steigerung der Löslichkeit

7.4.1 2,6-Bis(*n*-butylaminocarbonylamino)pyridin (59)

In 20 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 2.18 g (20.0 mmol) 2,6-Diaminopyridin (**37**) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Auf die gekühlte Reaktionslösung wurden unter Stickstoffatmosphäre 4.26 g (43.0 mmol, 4.85 mL) *n*-Butylisocyanat (**38**) getropft und anschließend wurde für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Feststoff wurde filtriert, mit 50 mL Diethylether gewaschen, in 50 mL Methanol aufgenommen und erneut filtriert. Das Produkt wurde nach Trocknung i. Vak. als ein hellgrauer Feststoff erhalten.



Ausbeute: 2.24 g (7.29 mmol, 36 %) Lit.^[42]: 83 %

Schmelzbereich: 225–226 °C Lit.^[42]: 201–203 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3341 (N–H-Valenz.), 3229 (N–H-Valenz.), 2953 (aliph. C–H-Valenz.), 2928 (aliph. C–H-Valenz.), 2870 (aliph. C–H-Valenz.), 1667 (C=O-Valenz.), 1531 (arom. Valenz.), 1440 (C–H-Valenz.), 1251 (C–N-Valenz.), 1154, 790 (3 benachb. arom. H), 712 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.84 (br. s, 2 H, Py-2-NH, Py-6-NH), 7.51 (br. s, 2 H, –CONHCH₂–), 7.50 (t, ³J = 8.0 Hz, 1 H, Py-4-H), 6.95 (d, ³J = 8.0 Hz, 2 H, Py-3-H, Py-5-H), 3.15 (m_c, 4 H, –NHCH₂CH₂–), 1.47 (quint., ³J = 7.4 Hz, 4 H, –NHCH₂CH₂–), 1.32 (sext., ³J = 7.4 Hz, 4 H, –CH₂CH₃), 0.91 (t, ³J = 7.4 Hz, 6 H, –CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 154.5 (s, Py-2-C, Py-6-C), 151.3 (s, –CONHCH₂–), 139.7 (d, Py-4-C), 103.4 (d, Py-3-C, Py-5-C), 38.7 (t, –NHCH₂CH₂–), 31.8 (t, –NHCH₂CH₂–), 19.6 (t, –CH₂CH₃), 13.7 (q, –CH₂CH₃) ppm.

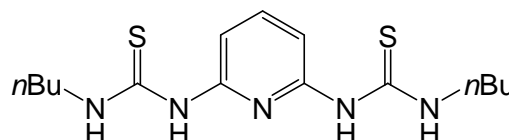
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 307 (10) [M]⁺, 264 (12) [M–C₃H₇]⁺, 235 (9) [M–C₄H₁₀N]⁺, 208 (56) [M–C₅H₁₀NO+H]⁺, 135 (52) [M–C₄H₁₀N–C₅H₁₀NO]⁺, 109 (100) [C₅H₇N₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 308 (86) [M+H]⁺, 100 (100) [C₅H₉NO+H]⁺.

Elementaranalyse: C₁₅H₂₅N₅O₂ (307.39) ber. C 58.61 H 8.20 N 22.78
gef. C 58.35 H 8.34 N 22.72

7.4.2 2,6-Bis(*n*-butylaminothiocarbonylamino)pyridin (60)

In 10 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 1.07 g (10.0 mmol) 2,6-Diaminopyridin (**37**) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Zu der gekühlten Reak-



tionslösung wurden unter Stickstoffatmosphäre 2.48 g (21.5 mmol, 2.59 mL) *n*-Butylisothiocyanat (**48**) getropft und anschließend für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Der entstandene Feststoff wurde filtriert, mit Diethylether gewaschen und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Chloroform/Methanol, 95:5, $R_f = 0.10$) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt in Form eines leicht gelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 950 mg (2.80 mmol, 28 %)

Schmelzpunkt: 153 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3196$ (N–H-Valenz.), 3077 (arom. C–H-Valenz.), 2958 (aliph. C–H-Valenz.), 2929 (aliph. C–H-Valenz.), 2860 (aliph. C–H-Valenz.), 1614 (arom. Valenz.), 1548 (arom. Valenz.), 1515 (arom. Valenz.), 1428 (C–H-Deform.), 1318 (C–N-Valenz.), 1213 (C–N-Valenz.), 1158 (C=S-Valenz.), 1077 (C=S-Valenz.) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10.20$ (br. s, 2 H, Py-2-NH, Py-6-NH), 9.78 (br. s, 2 H, –CSNHCH₂–), 7.67 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Py-4-H), 6.92 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, Py-3-H, Py-5-H), 3.56 (m_c, 4 H, –NHCH₂CH₂–), 1.58 (quint., $^3J = 7.4$ Hz, 4 H, –NHCH₂CH₂–), 1.33 (sext., $^3J = 7.4$ Hz, 4 H, –CH₂CH₃), 0.91 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 6 H, –CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 179.0$ (s, –CSNHCH₂–), 150.5 (s, Py-2-C, Py-6-C), 140.2 (d, Py-4-C), 106.7 (d, Py-3-C, Py-5-C), 44.1 (t, –NHCH₂CH₂–), 30.4 (t, –NHCH₂CH₂–), 19.7 (t, –CH₂CH₃), 13.8 (q, –CH₂CH₃) ppm.

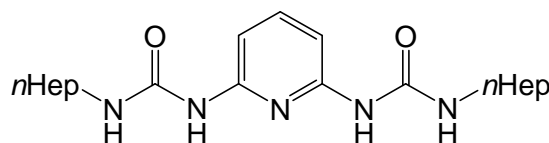
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 339 (10) [M]⁺, 151 (100) [M–C₅H₁₀NS–C₄H₁₀N]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 340 (7) [M+H]⁺, 116 (100) [C₅H₉NS+H]⁺.

Elementaranalyse: C₁₅H₂₅N₅S₂ (339.16) ber. C 53.06 H 7.42 N 20.63 S 18.89
gef. C 53.15 H 7.57 N 20.54 S 18.82

7.4.3 2,6-Bis(*n*-heptylaminocarbonylamino)pyridin (**63**)

In 15 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 1.64 g (15.0 mmol) 2,6-Diaminopyridin (**37**) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Zu der gekühlten Reaktionslösung wurden unter Stick-



stoffatmosphäre 4.26 g (30.0 mmol) *n*-Heptylisocyanat (**61**) getropft und anschließend wurde die Lösung für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Der ausgefallene Rückstand wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert, sodass das Produkt als farbloser Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 2.64 g (6.75 mmol, 45 %)

Schmelzbereich: 205–206 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3369 (N–H-Valenz.), 2927 (aliph. C–H-Valenz.), 2856 (aliph. C–H-Valenz.), 1682 (C=O-Valenz.), 1644 (arom. Valenz.), 1548 (arom. Valenz.), 1445 (C–H-Deform.), 1256 (C–N-Valenz.), 1158, 793 (3 benachb. arom. H), 709 cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.85 (s, 2 H, Py-2-NH, Py-6-NH), 7.54 (br. s, 2 H, –CONHCH₂–), 7.50 (t, ³J = 8.0 Hz, 1 H, Py-4-H), 6.93 (d, ³J = 8.0 Hz, 2 H, Py-3-H, Py-5-H), 3.14 (q, ³J = 6.6 Hz, 4 H, –NHCH₂CH₂–), 1.48 (quint., ³J = 6.6 Hz, 4 H, –NHCH₂CH₂–), 1.33–1.24 (m, 16 H, –CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.86 (t, ³J = 7.1 Hz, 6 H, –CH₂CH₃) ppm.

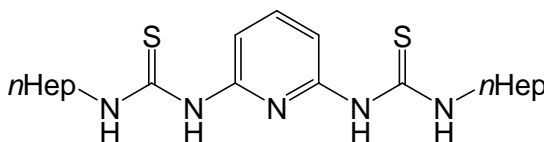
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 154.4 (s, Py-2-C, Py-6-C), 151.3 (s, –CONHCH₂–), 139.7 (d, Py-4-C), 103.3 (d, Py-3-C, Py-5-C), 39.0 (t, –NHCH₂CH₂–), 31.3 (t, –CH₂CH₂CH₃), 29.7 (t, –NHCH₂CH₂–), 28.5 (t, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 26.4 (t, –NHCH₂CH₂CH₂–), 22.1 (t, –CH₂CH₃), 13.9 (q, –CH₂CH₃) ppm.

MS (ESI, CHCl₃, MeOH): m/z (%) = 414 (25) [M+Na]⁺, 392 (100) [M+H]⁺.

Elementaranalyse: C ₂₁ H ₃₇ N ₅ O ₂ (391.29)	ber. C 64.42	H 9.52	N 17.89
	gef. C 64.43	H 9.91	N 17.94

7.4.4 2,6-Bis(*n*-heptylaminothiocarbonylamino)pyridin (64)

In 15 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 1.64 g (15.0 mmol) 2,6-Diaminopyridin (37) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Zu der kalten Reaktionslösung wurden unter Stickstoff-



atmosphäre 4.72 g (30.0 mmol) *n*-Heptylisothiocyanat (62) gegeben und die Lösung wurde für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Der ausgefallene Rückstand wurde abfiltriert, aus Methanol umkristallisiert und als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.90 g (4.49 mmol, 30 %)

Schmelzbereich: 161–162 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3234 (N–H-Valenz.), 2959 (aliph. C–H-Valenz.), 2918 (aliph. C–H-Valenz.), 2851 (aliph. C–H-Valenz.), 1615 (arom. Valenz.), 1544 (arom. Valenz.), 1515 (arom. Valenz.), 1445 (C–H-Deform.), 1427 (C–H-Deform.), 1320 (C–N-Valenz.), 1213 (C–N-Valenz.), 1158 (C=S-Valenz.), 1077, 775 (3 benachb. arom. H) cm^{-1} .

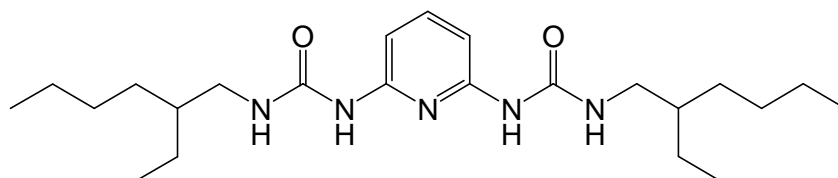
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.21$ (s, 2 H, Py-2-NH, Py-6-NH), 9.78 (br. s, 2 H, -CSNHCH₂-), 7.67 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Py-4-H), 6.91 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H, Py-3-H, Py-5-H), 3.55 (m_c, 4 H, -NHCH₂CH₂-), 1.59 (m_c, 4 H, -NHCH₂CH₂-), 1.33-1.22 (m, 16 H, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.87 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 6 H, -CH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 179.0$ (s, -CSNHCH₂-), 150.5 (s, Py-2-C, Py-6-C), 140.2 (d, Py-4-C), 106.7 (d, Py-3-C, Py-5-C), 44.4 (t, -NHCH₂CH₂-), 31.2 (t, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.5 (t, -NHCH₂CH₂-), 28.3 (t, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 26.4 (t, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.1 (t, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 13.9 (q, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (ESI, MeOH): m/z (%) = 424 (100) [M+H]⁺.

Elementaranalyse: C₂₁H₃₇N₅S₂ (423.25) ber. C 59.53 H 8.80 N 16.53 S 15.15
gef. C 59.96 H 9.15 N 16.86 S 15.18

7.4.5 2,6-Bis[(2-ethylhexyl)aminocarbonylamino]pyridin (66)



In 30 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 1.64 g (15.0 mmol) 2,6-Diaminopyridin (**37**) suspendiert, unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C mit 5.04 g (32.5 mmol) 2-Ethylhexylisocyanat (**65**) versetzt und 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Chloroform/Methanol, 4:1, $R_f = 0.65$) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde ein braunes Öl erhalten. Nach Zugabe von 100 mL Cyclohexan, Erwärmen und Abkühlen fiel das Produkt als farbloser Feststoff aus, welcher i. Vak. für 12 h bei 60 °C getrocknet wurde.

Ausbeute: 5.19 g (12.4 mmol, 82 %)

Schmelzpunkt: 123 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3264$ (N-H-Valenz.), 3114 (arom. C-H-Valenz.), 2959 (aliph. C-H-Valenz.), 2927 (aliph. C-H-Valenz.), 2859 (aliph. C-H-Valenz.), 1682 (arom. Valenz.), 1645 (arom. Valenz.), 1556 (arom. Valenz.), 1443 (C-H-Deform.), 1251 (C-N-Valenz.), 1160 (C=S-Valenz.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.84$ (br. s, 2 H, Py-2-NH, Py-6-NH), 7.52 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Py-4-H), 7.11 (br. s, 2 H, -CONHCH₂-), 6.83 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, Py-3-H, Py-5-H), 3.26 (m_c, 4 H, -NHCH₂CH-), 1.50 (m_c, 2 H, -CHCH₂CH₃), 1.38-1.25 (m, 16 H, -CHCH₂CH₃,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.89 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 6 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 0.87 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 6 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.2$ (s, C=O), 151.0 (s, Py-2-C, Py-6-C), 140.6 (d, Py-4-C), 105.2 (d, Py-3-C, Py-5-C), 43.1 (t, $-\text{NHCH}_2\text{CH}-$), 39.6 (d, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 31.1 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.9 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 24.3 (t, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 23.1 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.1 (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.9 (q, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 419 (8) $[\text{M}]^{+}$, 320 (49) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15}]^{+}$, 135 (100) $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}]^{+}$.

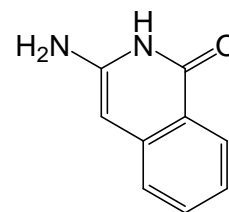
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 420 (4) $[\text{M}+\text{H}]^{+}$, 291 (42) $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}]^{+}$, 130 (100) $[\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}+\text{H}]^{+}$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2$ (419.60) ber. C 65.83 H 9.85 N 16.69
gef. C 65.94 H 9.90 N 16.52

7.5 Isochinolinharnstoff als DDDA-Baustein

7.5.1 3-Amino-(2H)-isochinolin-1-on (70)

In einem Autoklaven wurden 5.00 g (28.6 mmol) 2-Cyanomethylbenzoesäuremethylester (**69**) und 50 mL kondensierter flüssiger Ammoniak gegeben und für 8 d bei 100 °C gerührt. Überschüssiger Ammoniak wurde abgedampft und anschließend i. Vak. vollständig entfernt. Der resultierende grünliche Feststoff wurde aus demin. Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert und 12 h bei 100 °C getrocknet, sodass das gewünschte Produkt als gelb-oranges Pulver erhalten wurde.



Ausbeute: 2.17 g (13.5 mmol, 47 %)

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 245 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3406$ (N-H-Valenz.), 3316 (N-H-Valenz.), 3202 (N-H-Valenz.), 1599 ($-\text{NH}_2$ -Deform.), 1547 (arom. Valenz.), 1325 (C-N-Valenz.), 1142 cm^{-1} .

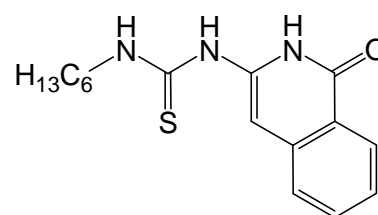
^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 10.60$ (br. s, 1 H, Isochin-2-NH), 7.90 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Isochin-8-H), 7.40 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, Isochin-6-H), 7.21 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Isochin-5-H), 6.98 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, Isochin-7-H), 5.55 (br. s, 2 H, Isochin-3-NH₂), 5.45 (s, 1 H, Isochin-4-H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 162.1$ (s, Isochin-1-C), 146.0 (s, Isochin-3-C), 141.4 (s, Isochin-4a-C), 132.1 (d, Isochin-6-C), 126.6 (d, Isochin-8-C), 123.4 (d, Isochin-5-C), 120.5 (d, Isochin-7-C), 118.9 (s, Isochin-8a-C), 80.6 (d, Isochin-4-C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 160 (100) $[\text{M}]^{+}$.

7.5.3 *N*-Hexyl-*N'*-(1,2-dihydro-1-oxoisoquinolin-3-yl)thioharnstoff (72)

In 20 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 400 mg (2.50 mmol) 3-Amino-(2*H*)-isoquinolin-1-on (**70**) unter Stickstoffatmosphäre suspendiert und bei 0 °C mit 96.0 mg (2.50 mmol) Natriumhydrid versetzt. Zu der entstandenen Suspension wurden ebenfalls in der Kälte 710 mg (5.00 mmol, 760 µL) *n*-Hexylisothiocyanat (**71**) getropft, und die Suspension wurde anschließend für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in je 50 mL Dichlormethan und demin. Wasser aufgenommen. Der unlösliche Rückstand wurde abfiltriert und zweifach aus Methanol/Chloroform (2:1) umkristallisiert. Der Thioharnstoff wurde als gelber Feststoff erhalten.



Ausbeute: 115 mg (379 µmol, 15 %)

Schmelzbereich: 206–210 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3341 (N–H-Valenz.), 3285 (N–H-Valenz.), 2956 (aliph. C–H-Valenz.), 2931 (aliph. C–H-Valenz.), 2862 (aliph. C–H-Valenz.), 1676 (C=O-Valenz.), 1554 (arom. Valenz.), 1011 (C=S-Valenz.), 797 (3 benachb. arom. H) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.86 (br. s, 1 H, Isochin-2-NH), 9.65 (br. s, 1 H, Isochin-3-NH), 8.15 (br. s, 1 H, –NHCH₂–), 8.10 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1 H, Isochin-8-H), 7.63 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 1 H, Isochin-6-H), 7.58 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 1 H, Isochin-5-H), 7.37 (t, ³*J* = 7.7 Hz, 1 H, Isochin-7-H), 6.30 (br. s, 1 H, Isochin-4-H), 3.47 (m_c, 2 H, –NHCH₂–), 1.56 (m_c, 2 H, –NHCH₂CH₂–), 1.29 (m_c, 6 H, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.87 (t, ³*J* = 6.9 Hz, 3 H, –CH₂CH₃) ppm.

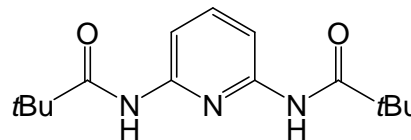
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 197.7 (s, C=S), 161.6 (s, Isochin-1-C), 138.5 (s, Isochin-4a-C), 136.5 (s, Isochin-3-C), 132.5 (d, Isochin-6-C), 126.6 (d, Isochin-8-C), 125.9 (d, Isochin-5-C), 125.0 (d, Isochin-7-C), 123.4 (s, Isochin-8a-C), 94.9 (d, Isochin-4-C), 44.0 (t, –NHCH₂–), 31.0 (t, –NHCH₂CH₂–), 28.21 (t, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 26.1 (t, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.1 (t, –CH₂CH₂CH₃), 13.9 (q, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (MALDI-TOF, CI-CCA): *m/z* (%) = 304 [M+H]⁺, 326 [M+Na]⁺.

7.6 AAAD-Baustein mit starrem Grundgerüst, löslichkeitsfördernden Substituenten und stabilisierender, intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung

7.6.1 2,6-Bis(2,2-dimethylpropionylamino)pyridin (**83**)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus 10.9 g (100 mmol) 2,6-Diaminopyridin (**37**) und 23.9 g (235 mmol, 32.8 mL) wasserfr. Triethylamin in 120 mL wasserfr. Dichlormethan wurde unter Stickstoffatmos-



phäre eine Lösung aus 26.5 g (220 mmol, 27.5 mL) 2,2-Dimethylpropionylchlorid (**12**) in 40 mL wasserfr. Dichlormethan getropft. Die Reaktionslösung wurde 5 h bei 0 °C und weitere 18 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wurde mit 50 mL demin. Wasser versetzt und die Phasen wurden getrennt. Die org. Phase wurde zweimal mit je 20 mL einer 5 %igen wässr. Natriumcarbonatlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, und nach Umkristallisieren aus Cyclohexan/Essigsäureethylester (1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 24.2 g (86.0 mmol, 86 %) Lit.^[72]: 94 %

Schmelzpunkt: 107 °C Lit.^[72]: 110 °C

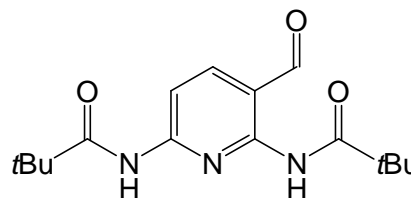
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (d, ³J = 8.1 Hz, 2 H, Py-3-H, Py-5-H), 7.75 (br. s, 2 H, Py-2-NH, Py-6-NH), 7.69 (t, ³J = 8.1 Hz, 1 H, Py-4-H), 1.32 (s, 18 H, -CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 277 (100) [M]⁺.

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

7.6.2 2,6-Bis(2,2-dimethylpropionylamino)pyridin-3-carbaldehyd (**74**)

In 240 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 15.0 g (54.0 mmol) 2,6-Bis(2,2-dimethylpropionylamino)pyridin (**83**) gelöst, unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C mit 53.9 g (198 mmol, 79.2 mL) *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan) versetzt und 12 h bei 4 °C gerührt. Die hell-



braune Suspension wurde auf -78 °C abgekühlt und mit einer Lösung aus 12.2 g (166 mmol, 12.8 mL) wasserfr. *N,N*-Dimethylformamid in 30 mL wasserfr. Tetrahydrofuran versetzt. Anschließend wurde die Lösung für 30 min auf 30 °C erwärmt. Nach Zugabe von 200 mL Eiswasser wurde dreimal mit je 150 mL Dichlormethan extrahiert, die org. Phasen wurden vereinigt und mit 100 mL 5 %iger wässr. Salzsäurelösung und 100 mL ges., wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat

getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt aus Petrolether(60-95)/Essigsäureethylester (1:1) umkristallisiert. Das Produkt wurde als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 8.09 g (26.5 mmol, 49 %) Lit.^[46]: 65 %

Schmelzpunkt: 136 °C Lit.^[46]: 138–140 °C

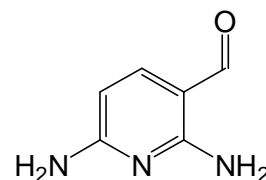
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 11.45 (br. s, 1 H, Py-2-NH), 9.80 (s, 1 H, -CHO), 9.35 (br. s, 1 H, Py-6-NH), 8.16 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.98 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, Py-5-H), 1.36 (s, 9 H, Py-2-NHCOC(CH₃)₃), 1.33 (s, 9 H, Py-6-NHCOC(CH₃)₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 305 (12) [M]⁺, 277 (52) [M-CO]⁺, 193 (100) [M-C₈H₁₆]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 306 (100) [M+H]⁺, 278 (65) [M-CO+H]⁺.

7.6.3 2,6-Diaminopyridin-3-carbaldehyd (75)

In 150 mL Methanol wurden 8.00 g (26.2 mmol) 2,6-Bis(2,2-dimethylpropionylamino)pyridin-3-carbaldehyd (**74**) gelöst, bei 50 °C mit 1.80 g (75.2 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C mit konz. Salzsäure auf



pH 6 angesäuert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Das Produkt wurde als gelb-brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.53 g (18.4 mmol, 70 %) Lit.^[72]: 95 %

Schmelzpunkt: 157 °C Lit.^[72]: 158–159 °C

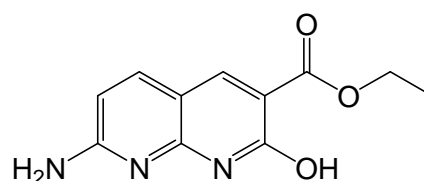
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.32 (s, 1 H, -CHO), 8.30–7.60 (br. s, 2 H, Py-2-NH₂), 7.45 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, Py-5-H), 6.76 (br. s, 2 H, Py-6-NH₂), 5.83 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, Py-4-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 137 (100) [M]⁺, 109 (35) [M-CO]⁺.

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

7.6.4 7-Amino-3-(ethyloxycarbonyl)-2-hydroxy-1,8-naphthyridin (76)

In 50 mL wasserfr. Ethanol wurden 1.80 g (13.0 mmol) 2,6-Diaminopyridin-3-carbaldehyd (**75**), 20.8 g (131 mmol, 19.6 mL) Malonsäurediethylester (**43**) und 4.56 g (55.6 mmol, 5.30 mL) Piperidin unter Stickstoffatmos-



phäre für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wurde abfiltriert, mit 50 mL Ethanol gewaschen und das Produkt wurde als gelbes Pulver erhalten.

Ausbeute: 2.66 g (11.4 mmol, 87 %) Lit.^[72]: 91 %

Schmelzpunkt: > 300 °C Lit.^[72]: > 350 °C

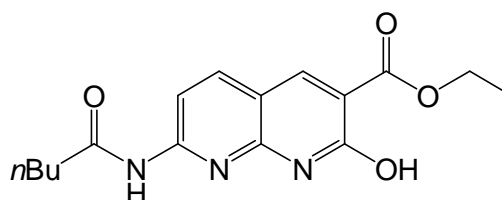
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.65 (br. s, 1 H, Naph-2-OH), 8.30 (s, 1 H, Naph-4-H), 7.76 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H, Naph-5-H), 7.15 (br. s, 2 H, -NH₂), 6.37 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H, Naph-6-H), 4.21 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, -CH₂CH₃), 1.27 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, -CH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 233 (52) [M]⁺, 188 (65) [M-C₂H₅O]⁺, 161 (100) [M-C₃H₆O₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 234 (100) [M+H]⁺.

7.6.5 3-(Ethylloxycarbonyl)-2-hydroxy-7-(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (77)

In 5 mL wasserfr. Pyridin wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.60 g (6.90 mmol) 7-Amino-3-(ethylloxycarbonyl)-2-hydroxy-1,8-naphthyridin (**76**) und 5.83 g (31.5 mmol, 6.20 mL) Pentansäureanhydrid (**84**) für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Auf die braun-



silbrige Suspension wurden 25 mL Petrolether (65-95 °C) gegeben, der Feststoff wurde abfiltriert und in 50 mL Dichlormethan aufgenommen. Der Rückstand wurde erneut abfiltriert, aus *N,N*-Dimethylformamid umkristallisiert, filtriert und mit 50 mL Dichlormethan gewaschen. Das Produkt wurde als hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.83 g (5.80 mmol, 84 %) Lit.^[46]: 93 %

Schmelzpunkt: > 300 °C Lit.^[46]: 321–322 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.15 (s, 1 H, Naph-7-NH), 10.65 (s, 1 H, Naph-2-OH), 8.45 (s, 1 H, Naph-4-H), 8.20 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H, Naph-5-H), 7.99 (d, ³J = 8.6 Hz, 1 H, Naph-6-H), 4.26 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, -OCH₂CH₃), 2.50 (t, ³J = 7.3 Hz, 2 H, -COCH₂-), 1.57 (quint., ³J = 7.4 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.36–1.22 (m, 5 H, -CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₃), 0.90 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H, -CH₂CH₂CH₃) ppm.

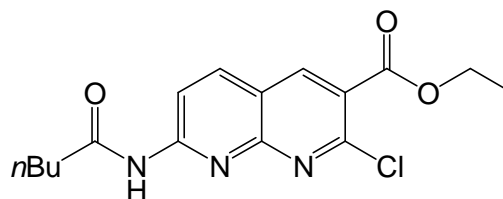
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 317 (35) [M]⁺, 233 (51) [M-C₅H₉O+H]⁺, 161 (100) [M-C₃H₆O₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 318 (100) [M+H]⁺.

MS (MALDI-TOF, CI-CCA): m/z (%) = 340 [M+Na]⁺, 318 [M+H]⁺.

7.6.6 2-Chlor-3-(ethyloxycarbonyl)-7-(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (80)

In 5 mL Phosphorylchlorid wurden 500 mg (1.58 mmol) 3-(Ethyloxycarbonyl)-2-hydroxy-7-(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (**77**) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde überschüssiges Phosphorylchlorid destillativ i. Vak. entfernt und der Rückstand auf demin. Wasser gegeben.



Der hierbei ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, aus demin. Wasser/*N,N*-Dimethylformamid (1:1) umkristallisiert, filtriert und mit demin. Wasser gewaschen. Das Produkt wurde in Form eines orangenen Feststoffs erhalten.

Ausbeute: 330 mg (983 μ mol, 62 %) Lit.^[46]: 76 %

Schmelzbereich: 189–191 °C Lit.^[46]: 192–193 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3319 (N–H-Valenz.), 2955 (aliph. C–H-Valenz.), 2932 (aliph. C–H-Valenz.), 2871 (aliph. C–H-Valenz.), 1697 (C=O-Valenz.), 1608 (arom. Valenz.), 1510 (arom. Valenz.), 1470 (C–H-Deform.), 1313 (C–N-Valenz.), 1244 (C–N-Valenz.), 1128 (C–O-Valenz.), 1036 (C–O-Valenz.), 846 (2 benachb. arom. H) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.25 (s, 1 H, –NH), 8.94 (s, 1 H, Naph-4-*H*), 8.59 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 1 H, Naph-5-*H*), 8.49 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 1 H, Naph-6-*H*), 4.40 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H, –OCH₂CH₃), 2.49 (m, 2 H, –CH₂CH₂–)*, 1.60 (quint, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₃), 1.37 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3 H, –OCH₂CH₃), 1.34 (sext, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 3 H, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

* Das Signal konnte unter dem Lösungsmittelpeak nur erahnt werden, die Anwesenheit wurde jedoch im HSQC- und im ¹H-NMR-Spektrum in CDCl₃ deutlich.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.64 (s, 1 H, Naph-4-*H*), 8.63 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 1 H, Naph-6-*H*), 8.40 (br. s, 1 H, –NH), 8.25 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 1 H, Naph-5-*H*), 4.47 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H, –OCH₂CH₃), 2.50 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 2 H, –CH₂CH₂–), 1.60 (quint, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₃), 1.37 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 3 H, –OCH₂CH₃), 1.34 (sext, ³*J* = 7.4 Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 3 H, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 174.0 (s, –NHCO–), 164.2 (s, O–C=O), 157.2 (s, Naph-8a-C), 155.1 (s, Naph-7-C), 149.9 (s, Naph-2-C), 142.7 (d, Naph-4-C), 141.0 (d, Naph-5-C), 123.4 (s, Naph-3-C), 118.6 (s, Naph-4a-C), 116.5 (d, Naph-6-C), 62.3 (t, –OCH₂CH₃), 36.5 (t, –CH₂CH₂–), 27.3 (t, –CH₂CH₂CH₃), 22.2 (t, –CH₂CH₂CH₃), 14.7 (q, –OCH₂CH₃), 14.2 (q, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

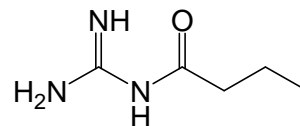
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 337, 335 (6, 20) [M]⁺, 308, 306 (16, 46) [M–C₂H₅]⁺, 253, 251 (36, 100) [M–C₅H₉O+H]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 338, 336 (29, 100) $[M+H]^+$.

Elementaranalyse: $C_{16}H_{18}ClN_3O_3$ (335.79) ber. C 57.23 H 5.40 N 12.51
gef. C 56.93 H 5.15 N 12.35

7.6.7 1-Butanoylguanidin (81)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2.30 g (100 mmol) Natrium in 40 mL wasserfr. Ethanol gelöst und mit 9.55 g (100 mmol) Guanidinhydrochlorid (**78**•HCl) versetzt. Nach 20 min Rühren bei



Raumtemp. wurde das entstandene Natriumchlorid abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das erhaltene Öl wurde in 10 mL wasserfr. Ethanol gelöst und unter Stickstoffatmosphäre mit 11.6 g (100 mmol, 13.2 mL) Buttersäureethylester (**79**) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 2 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend 48 h bei 4 °C verwahrt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig 4 °C kaltem Ethanol gewaschen und das Produkt in Form von farblosen Nadeln erhalten.

Ausbeute: 1.82 g (14.1 mmol, 14 %)

Schmelzbereich: 173–175 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3384 (N–H-Valenz.), 2957 (aliph. C–H-Valenz.), 2931 (aliph. C–H-Valenz.), 2872 (aliph. C–H-Valenz.), 1661 (C=O-Valenz.), 1574 (–NH₂-Deform.), 1515 (arom. Valenz.), 1384 (C–H-Deform.), 1334 (C–H-Valenz.), 1252 (C–N-Valenz.), 999 cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.65 (br. s, 2 H, –NH–, =NH), 6.57 (br. s, 2 H, –NH₂), 2.06 (t, ³J = 7.3 Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₃), 1.50 (sext, ³J = 7.4 Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₃), 0.84 (t, ³J = 7.4 Hz, 2 H, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 185.4 (s, C=O), 162.8 (s, –CNH–), 42.9 (t, –CH₂CH₂CH₃), 19.4 (t, –CH₂CH₂CH₃), 14.5 (q, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 129 (82) $[M]^+$, 114 (72) $[M-CH_3]^+$, 101 (100) $[M-C_2H_4]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 130 (100) $[M+H]^+$.

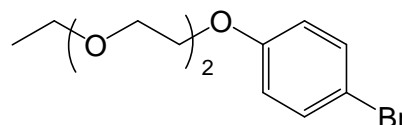
Elementaranalyse: $C_5H_{11}N_3O$ (129.16) ber. C 46.50 H 8.58 N 32.53
gef. C 46.38 H 8.65 N 32.32

7.7 Symmetrische Sulfurane als AAAA-Bausteine

7.7.1 Symmetrisches Sulfuran mit löslichkeitsfördernden Polyetherketten als AAAA-Baustein

7.7.1.1 1-Brom-4-(1,4,7-trioxanonyl)benzol (90)

Zu einer Lösung aus 4.84 g (28.0 mmol) 4-Bromphenol (89) in 100 mL wasserfr. *N,N*-Dimethylformamid wurden 10.1 g (35.0 mmol) 4-Methylbenzolsulfonsäure-(3,6-dioxa-octyl)ester (32) und 11.6 g (84.0 mmol) Kaliumcarbonat



gegeben. Die Reaktionslösung wurde 16 h bei 60 °C unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in je 30 mL 2 M wässr. Natriumhydroxidlösung und Diethylether aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase wurde dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden dreimal mit je 30 mL 2 M wässr. Natriumhydroxidlösung und einmal mit 30 mL ges., wässr. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulen-chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 1:2, $R_f = 0.82$) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Ether in Form einer hellgelben Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 5.62 g (19.4 mmol, 69 %)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2974$ (aliph. C–H-Valenz.), 2868 (aliph. C–H-Valenz.), 1488 (arom. Valenz.), 1285 (C–H-Deform.), 1242, 1109 (C–O-Valenz.), 1060 (C–O-Valenz.), 821 (2 benachb. arom. H), 643 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36$ (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H, Ar-2-H, Ar-6-H), 6.80 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H, Ar-3-H, Ar-5-H), 4.10 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, Ar-OCH₂CH₂O–), 3.85 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, Ar-OCH₂CH₂O–), 3.73–3.60 (m, 4 H, –OCH₂–), 3.54 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, –OCH₂CH₃), 1.22 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, –OCH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.0$ (s, Ar-4-C), 132.2 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 116.5 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 113.0 (s, Ar-1-C), 70.9 (t, –OCH₂–), 69.8 (t, –OCH₂–), 69.6 (t, Ar-OCH₂CH₂O–), 67.6 (t, Ar-OCH₂CH₂O–), 66.7 (t, –OCH₂CH₃), 15.2 (q, –OCH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 290, 288 (98, 100) $[\text{M}]^{+}$, 200, 198 (64, 61) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2]^{+}$.

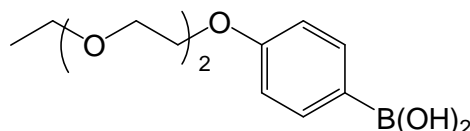
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 291, 289 (58, 100) $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

MS (ESI, CHCl_3 , MeOH): m/z (%) = 313, 311 (98, 100) $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$.

Elementaranalyse: C ₁₂ H ₁₇ BrO ₃ (289.17)	ber. C 49.84	H 5.93
C ₁₂ H ₁₇ BrO ₃ • 0.5 C ₄ H ₈ O ₂ (333.23)	ber. C 50.46	H 6.35
	gef. C 50.64	H 6.14

7.7.1.2 4-(1,4,7-Trioxanonyl)phenylboronsäure (92)

In 120 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 5.79 g (20.0 mmol) 1-Brom-4-(1,4,7-trioxanonyl)benzol (**90**) gelöst und bei -78 °C unter Stickstoffatmosphäre mit 8.45 mL (21.0 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan)



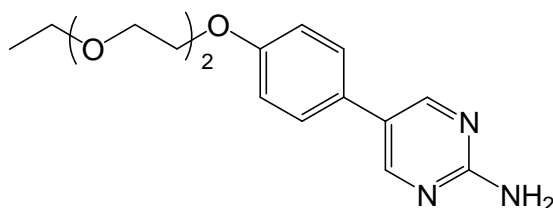
langsam versetzt. Die Lösung wurde für 1 h bei -78 °C gerührt, mit 6.32 g (60.8 mmol, 6.82 mL) Trimethylborat versetzt und anschließend für weitere 2 h gerührt, wobei sie auf Raumtemp. erwärmt wurde. Mit 30 mL demin. Wasser wurde die Reaktionslösung hydrolysiert und die Phasen wurden durch Zugabe von 50 mL Diethylether getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden mit einer ges., wässr. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde die Boronsäure als gelbliches Öl erhalten.

Rohausbeute: 4.28 g

Auf Grund der Instabilität der Boronsäure war eine Reinigung nicht möglich. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im folgenden Schritt eingesetzt, die gelungene Synthese der Boronsäure **92** konnte durch die erfolgreiche Darstellung von **95** im Folgeschritt belegt werden.

7.7.1.3 2-Amino-5-[4-(1,4,7-trioxanonyl)phenyl]pyrimidin (95)

In 80 mL 1,2-Dimethoxyethan und 20 mL demin. Wasser wurden 2.00 g des Rohproduktes von 4-(1,4,7-trioxanonyl)phenylboronsäure (**92**) und 470 mg (2.70 mmol) 2-Amino-5-brompyrimidin (**94**) suspendiert. Zu dieser



Suspension wurden 3.84 g (12.0 mmol) Bariumhydroxid-Octahydrat und 300 mg (260 µmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) gegeben, und es wurde für 2 d auf 70 °C erhitzt. Anschließend wurden 50 mL demin. Wasser und 50 mL Chloroform zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde dreimal mit je 50 mL Chloroform extrahiert, bevor die vereinigten org. Phasen mit 50 mL ges., wässr. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet wurden. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das

erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 1:9, $R_f = 0.15$) gereinigt. Das Pyrimidin wurde als silberner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 626 mg (2.07 mmol, 77 %, bezogen auf **94**)

Schmelzpunkt: 101 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3309$ (N–H-Valenz.), 3191 (N–H-Valenz.), 2974 (aliph. C–H-Valenz.), 2873 (aliph. C–H-Valenz.), 1631 (–NH₂-Deform.), 1476 (arom. Valenz.), 1351 (C–H-Deform.), 1241 (C–N-Valenz.), 1103 (C–O-Valenz.), 1067 (C–O-Valenz.), 840 (2 benachb. arom. H) cm^{-1} .

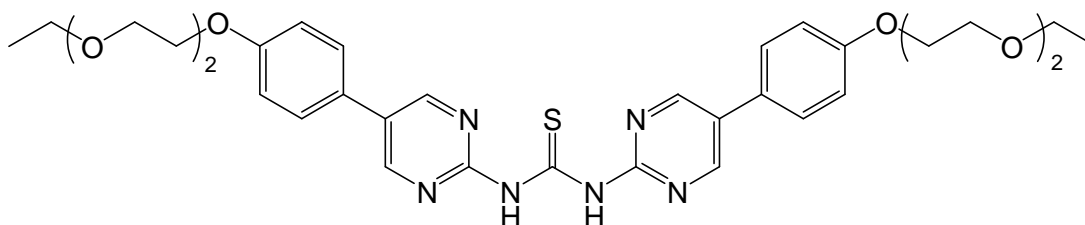
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.48$ (s, 2 H, Pym-4-H, Pym-6-H), 7.38 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H, Ar-2-H, Ar-6-H), 7.00 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H, Ar-3-H, Ar-5-H), 5.17 (br. s, 2 H, Pym-2-NH₂), 4.18 (t, $^3J = 4.9$ Hz, 2 H, Ar-OCH₂CH₂O–), 3.89 (t, $^3J = 4.9$ Hz, 2 H, Ar-OCH₂CH₂O–), 3.74 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, –OCH₂–), 3.63 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, –OCH₂–), 3.54 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, –OCH₂CH₃), 1.22 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, –OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 161.9$ (s, Pym-2-C), 158.6 (s, Ar-4-C), 156.1 (d, Pym-4-C, Pym-6-C), 127.9 (s, Ar-1-C), 127.2 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 124.9 (s, Pym-5-C), 115.4 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 71.0 (t, –OCH₂–), 69.9 (t, –OCH₂–), 69.8 (t, Ar-OCH₂CH₂O–), 67.6 (t, Ar-OCH₂CH₂O–), 66.7 (t, –OCH₂CH₃), 15.2 (q, –OCH₂CH₃) ppm.

MS (ESI, CHCl₃, MeOH): m/z (%) = 326 (60) [M+Na]⁺, 304 (100) [M+H]⁺.

Elementaranalyse: C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ (303.36)	ber. C 63.35	H 6.98	N 13.85
C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ • 0.25 C ₄ H ₈ O ₂ (325.39)	ber. C 62.75	H 7.12	N 12.91
	gef. C 62.74	H 7.09	N 13.03

7.7.1.4 *N,N'*-Bis{5-[4-(1,4,7-trioxanonyl)phenyl]pyrimidin-2-yl}thioharnstoff (**97**)



Zu einer Suspension aus 200 mg (659 μmol) 2-Amino-5-[4-(1,4,7-trioxanonyl)phenyl]pyrimidin (**95**) und 67.0 mg (800 μmol) Natriumhydrogencarbonat in 5 mL wasserfr. Acetonitril wurden 37.5 mg (326 μmol , 25.0 μL) Thiophosgen (**101**) gegeben und für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, das Rohprodukt

säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol, 19:1, $R_f = 0.35$) gereinigt und das Produkt als gelbliches Harz erhalten.

Ausbeute: 38 mg (58.0 μmol , 12 %)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3414$ (N–H-Valenz.), 3283 (N–H-Valenz.), 2964 (aliph. C–H-Valenz.), 2908 (aliph. C–H-Valenz.), 2865 (aliph. C–H-Valenz.), 1614 (arom. Valenz.), 1523 (arom. Valenz.), 1445 (arom. Valenz.), 1169 (C=S-Valenz.), 1118 (C–O-Valenz.), 813 (2 benachb. arom. H) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.97$ (s, 4 H, Pym-4-*H*, Pym-6-*H*), 7.51 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 4 H, Ar-2-*H*, Ar-6-*H*), 7.05 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 4 H, Ar-3-*H*, Ar-5-*H*), 4.20 (t, $^3J = 4.9$ Hz, 4 H, Ar-OCH₂CH₂O–), 3.91 (t, $^3J = 4.9$ Hz, 4 H, Ar-OCH₂CH₂O–), 3.75 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 4 H, –OCH₂CH₂O–), 3.64 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 4 H, –OCH₂CH₂O–), 3.55 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 4 H, –OCH₂CH₃), 1.23 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 6 H, –OCH₂CH₃) ppm.

Die Protonen des Thioharnstoffs waren im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht erkennbar.

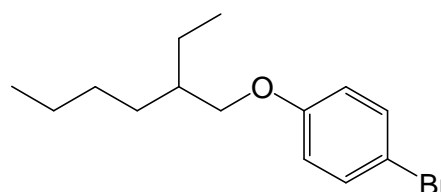
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.2$ (s, C=S), 159.6 (s, Ar-4-C), 156.1 (s, Pym-2-C), 130.7 (d, Pym-4-C, Pym-6-C), 127.7 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 127.5 (s, Ar-1-C), 126.3 (s, Pym-5-C), 115.7 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 71.0 (t, –OCH₂CH₂O–), 69.9 (t, –OCH₂CH₂O–), 69.7 (t, Ar-OCH₂CH₂O–), 67.7 (t, Ar-OCH₂CH₂O–), 66.7 (t, –OCH₂CH₃), 15.2 (q, –OCH₂CH₃) ppm.

MS (ESI, CHCl_3 , MeOH): m/z (%) = 671 (85) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 649 (35) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.7.2 Symmetrisches Sulfuran mit löslichkeitsfördernden 2-Ethylhexyl-Substituenten als AAAA-Baustein

7.7.2.1 1-Brom-4-[(2-ethylhexyl)oxy]benzol (91)

In 100 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 5.19 g (30.0 mmol) 4-Bromphenol (**89**), 5.86 g (45.0 mmol) 2-Ethylhexanol (**21**) und 7.87 g (30.0 mmol) Triphenylphosphin gelöst. Bei 0 °C wurden unter Stickstoff-



atmosphäre 9.10 g (45.0 mmol, 8.84 mL) Diisopropylazodicarboxylat zugetropft und anschließend wurde für 20 h bei Raumtemp. gerührt. Zu der Lösung wurden 80 mL einer 0.5 M wässr. Natriumhydroxidlösung gegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase wurde zweimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Auf den Rückstand wurden 100 mL Cyclohexan gegeben, sodass das entstandene Triphenylphosphinoxid über Nacht bei 4 °C ausfiel. Nach Filtration wurde das Filtrat i. Vak. eingeeengt

und das bräunliche Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Ethanol, 19:1, $R_f = 0.70$) gereinigt. Als Produkt wurde eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 6.65 g (23.3 mmol, 78 %)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2958$ (aliph. C–H-Valenz.), 2925 (aliph. C–H-Valenz.), 2859 (aliph. C–H-Valenz.), 1590 (arom. Valenz.), 1488 (C–H-Deform.), 1466 (C–H-Deform.), 1284, 1240 (C–O-Valenz.), 819 (2 benachb. arom. H) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36$ (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H, Ar-2-H, Ar-6-H), 6.78 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H, Ar-3-H, Ar-5-H), 3.80 (m_c, 2 H, $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}-$, $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}-$), 1.71 (m_c, 1 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 1.56–1.25 (m, 8 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.91 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.5$ (s, Ar-4-C), 132.1 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 116.3 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 112.4 (s, Ar-1-C), 70.7 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}-$), 39.3 (d, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 30.5 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.1 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.8 (t, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 23.0 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.1 (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 11.1 (q, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

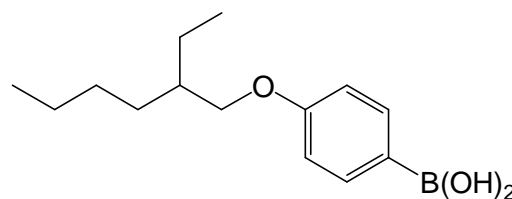
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 286, 284 (32, 31) $[\text{M}]^{+}$, 174, 172 (82, 100) $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{16}]^{+}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 287, 285 (40, 41) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 286, 284 (70, 71) $[\text{M}]^+$, 113 (100) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OBr}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrO}$ (284.08)	ber. C 58.95	H 7.42
	gef. C 58.69	H 7.48

7.7.2.2 4-[(2-Ethylhexyl)oxy]phenylboronsäure (93)

In 100 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 5.00 g (17.5 mmol) 1-Brom-4-(2-ethylhexyloxy)benzol (**91**) gelöst und bei -78 °C unter Stickstoffatmosphäre langsam mit 7.41 mL (18.5 mmol) *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan) versetzt. Für 1 h



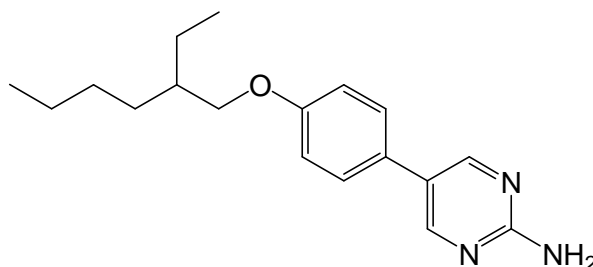
wurde gerührt und anschließend wurden, ebenfalls bei -78 °C, 5.46 g (52.5 mmol, 5.85 mL) Trimethylborat zu der Lösung getropft. Diese wurde für 2 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemp. erwärmt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung mit 50 mL demin. Wasser hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase wurde einmal mit 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges., wässr. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Boronsäure wurde nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. als gelb-oranges Öl erhalten.

Rohausbeute: 4.85 g

Auf Grund der Instabilität der Boronsäure wurde eine Reinigung nicht durchgeführt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im folgenden Schritt eingesetzt, die gelungene Synthese der Boronsäure **92** konnte durch die erfolgreiche Darstellung des im Folgeschritt synthetisierten Pyrimidins **96** belegt werden.

7.7.2.3 2-Amino-5-{4-[(2-ethylhexyl)oxy]phenyl}pyrimidin (**96**)

4.00 g des Rohproduktes von 4-[(2-Ethylhexyl)oxy]phenylboronsäure (**93**), 1.12 g (6.44 mmol) 2-Amino-5-brom-pyrimidin (**94**), 7.68 g (24.0 mmol) Bariumhydroxid-Octahydrat und 760 mg (660 μ mol) Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium(0) wurden in



130 mL 1,2-Dimethoxyethan und 30 mL demin. Wasser suspendiert und unter Stickstoffatmosphäre für 4 d auf 70 °C erhitzt. Auf die Reaktionssuspension wurden je 80 mL demin. Wasser und Chloroform gegeben, und nach Trennung der Phasen wurde die wässr. Phase dreimal mit je 50 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 50 mL ges., wässr. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 1:1, $R_f = 0.06$) gereinigt. Das Pyrimidin wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.49 g (4.99 mmol, 78 %, bezogen auf **94**)

Schmelzpunkt: 103 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3310$ (N–H-Valenz.), 3172 (N–H-Valenz.), 2958 (aliph. C–H-Valenz.), 2927 (aliph. C–H-Valenz.), 2860 (aliph. C–H-Valenz.), 1669 (arom. Valenz.), 1644 (–NH₂-Deform.), 1595 (arom. Valenz.), 1491 (arom. Valenz.), 1464 (C–H-Deform.), 1276 (C–N-Valenz.), 1241 (C–N-Valenz.), 1177 (C–O-Valenz.), 1035 (C–O-Valenz.), 823 (2 benachb. arom. H), 798 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.48$ (s, 2 H, Pym-4-*H*, Pym-6-*H*), 7.38 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2 H, Ar-2-*H*, Ar-6-*H*), 6.98 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2 H, Ar-3-*H*, Ar-5-*H*), 5.13 (br. s, 2 H, Pym-2-NH₂), 4.18 (m_c, 2 H, –OCH_aH_bCH–, –OCH_aH_bCH–), 1.78–1.71 (m, 1 H, –CHCH₂CH₃), 1.55–1.29 (m, 8 H, –CHCH₂CH₃, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.94 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 3 H, –CHCH₂CH₃), 0.91 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 161.8$ (s, Pym-2-C), 159.2 (s, Ar-4-C), 156.1 (d, Pym-4-C, Pym-6-C), 127.4 (s, Ar-1-C), 127.1 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 125.0 (s, Pym-5-C), 115.2 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 70.7 (t, –OCH₂CH–), 39.4 (d, –CHCH₂CH₃), 30.5 (t, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 29.1 (t,

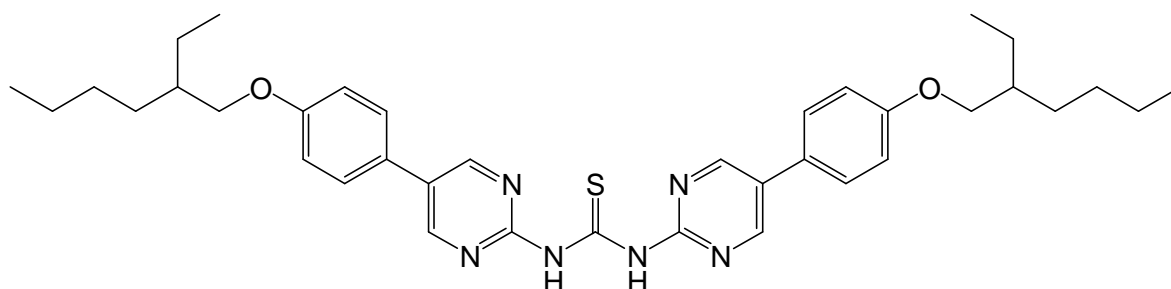
–CH₂CH₂CH₃), 23.9 (t, –CHCH₂CH₃), 23.0 (t, –CH₂CH₂CH₃), 14.1 (q, –CH₂CH₂CH₃), 11.1 (q, –CHCH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 (23) [M]⁺, 187 (100) [M–C₈H₁₇+H]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 300 (100) [M+H]⁺.

Elementaranalyse: C₁₈H₂₅N₃O (299.41) ber. C 72.21 H 8.42 N 14.03
gef. C 72.21 H 8.45 N 14.04

7.7.2.4 *N,N'*-Bis(5-{4-[(2-ethylhexyl)oxy]phenyl}pyrimidin-2-yl)thioharnstoff (98)



In 15 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 1.00 g (3.33 mmol) 2-Amino-5-{4-[(2-ethylhexyl)oxy]phenyl}pyrimidin (**96**) mit 370 mg (4.40 mmol) Natriumhydrogencarbonat suspendiert. Unter Stickstoffatmosphäre wurden 130 µL (1.70 mmol) Thiophosgen (**101**) zugetropft und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat, 1:1, R_f = 0.62) an Kieselgel gereinigt und als Produkt wurde ein orangenes Öl erhalten.

Ausbeute: 371 mg (579 µmol, 35 %)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2955 (aliph. C–H-Valenz.), 2922 (aliph. C–H-Valenz.), 2855 (aliph. C–H-Valenz.), 1607 (arom. Valenz.), 1515 (arom. Valenz.), 1432 (arom. Valenz.), 1247 (C–N-Valenz.), 1182 (C=S-Valenz.), 829 (2 benachb. arom. H) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.90 (s, 4 H, Pym-4-*H*, Pym-6-*H*), 7.49 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 4 H, Ar-2-*H*, Ar-6-*H*), 7.04 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 4 H, Ar-3-*H*, Ar-5-*H*), 3.90 (m_c, 4 H, –OCH_aH_b–), 1.76 (sept, ³*J* = 6.1 Hz, 2 H, –OCH₂CH–), 1.56–1.18 (m, 16 H, –CHCH₂CH₃, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.95 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 6 H, –CHCH₂CH₃), 0.92 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 6 H, –CH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 160.5 (s, Ar-4-C), 156.7 (d, Pym-4-C, Pym-6-C), 152.6 (s, Pym-2-C), 145.8 (s, C=S), 131.9 (s, Pym-5-C)*, 128.0 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 125.2 (s, Ar-1-C)*, 115.6 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 70.8 (t, –OCH₂CH–), 39.4 (d, –OCH₂CH–), 30.5 (t, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 29.0 (t, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 23.9 (t, –CHCH₂CH₃), 23.1 (t, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 14.1 (q, –CHCH₂CH₃), 11.1 (q, –CH₂CH₂CH₂CH₃) ppm.

* Die Signale konnten nicht eindeutig zugeordnet werden.

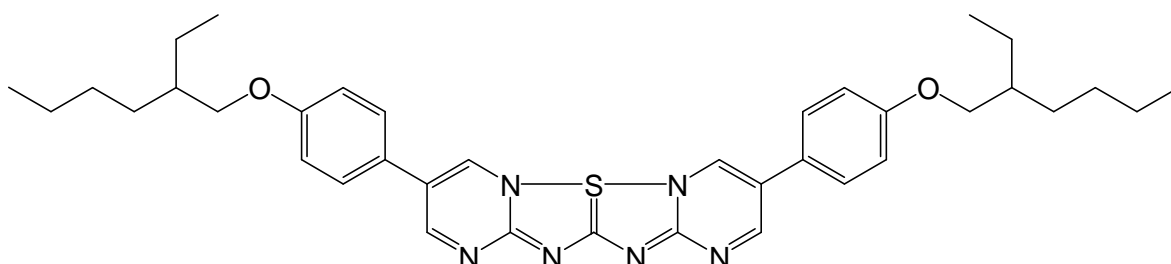
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 341 (23) $[M-C_{18}H_{25}N_3O]^+$, 299 (100) $[M-C_{19}H_{23}N_3OS]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 342 (100) $[M-C_{18}H_{25}N_3O]^+$.

MS (ESI, MeOH): m/z (%) = 639 $[M-H]^+$.

MS (MALDI-TOF): m/z (%) = 641 $[M+H]^+$.

7.7.2.5 3,9-Bis{4-[(2-ethylhexyl)oxy]phenyl}-6 λ^4 -pyrimido-[1'',2'':2',3']-[1,2,4]thiadiazolo-[1',5':1,5]-[1,2,4]thiadiazolo-[2,3:1,2]pyrimidin (100)



In 5 mL wasserfr. Dichlormethan wurden 200 mg (312 μ mol) *N,N'*-Bis(5-{4-[(2-ethylhexyl)oxy]phenyl}pyrimidin-2-yl)thioharnstoff (**98**) gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung aus 26.0 μ L (320 μ mol) Sulfurylchlorid und 5 mL wasserfr. Dichlormethan langsam zugetropft. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. wurden unter Stickstoffatmosphäre 200 mg Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Nach erneutem Rühren bei Raumtemp. für 24 h wurde der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrats i. Vak. entfernt. Der daraus resultierende Rückstand wurde säulenchromatographisch (Chloroform/Ethanol 50:1, R_f = 0.05) mit Hilfe eines Flash-Reinigungssystems gereinigt. Als Produkt wurde ein orangenes Öl erhalten. Neben dem gewünschten Produkt wurde zusätzlich ein Nebenprodukt erhalten, an welchem vermutlich während der Reaktion ein Chlorid am Aromaten addiert wurde.

Ausbeute: 90 mg (141 μ mol, 45 %)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2975 (aliph. C–H-Valenz.), 2925 (aliph. C–H-Valenz.), 2859 (aliph. C–H-Valenz.), 1604 (arom. Valenz.), 1488 (arom. Valenz.), 1437 (arom. Valenz.), 1246 (C=S-Valenz.), 828 (2 benachb. arom. H), 793 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.01 (d, 4J = 2.6 Hz, 2 H, Het-4-*H*, Het-8-*H*), 8.69 (d, 4J = 2.8 Hz, 2 H, Het-2-*H*, Het-10-*H*), 7.46 (d, 3J = 8.7 Hz, 4 H, Ar-2-*H*, Ar-6-*H*), 7.03 (d, 3J = 8.7 Hz, 4 H, Ar-3-*H*, Ar-5-*H*), 3.94 (m_c, 4 H, $-\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}-$), 1.77 (sept, 3J = 6.1 Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}-$), 1.59–1.26 (m, 16 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.97 (t, 3J = 7.3 Hz, 6 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 0.94 (t, 3J = 6.3 Hz, 6 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 160.5 (d, Het-2-C, Het-10-C)*, 160.3 (d, Het-4-C, Het-8-C)*, 155.5 (s, Het-5-C, Het-7-C), 128.1 (s, Het-3-C, Het-9-C), 127.7 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 125.9 (s, Ar-1-C), 115.7 (s, Ar-4-C), 113.9 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 70.8 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}-$), 39.3 (d, $-\text{OCH}_2\text{CH}-$), 30.5 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.1 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.9 (t, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 23.1 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.1 (q, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 11.1. (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

* Die Signale konnten nicht eindeutig zugeordnet werden. Das C=S-Signal konnte nicht detektiert werden.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 391 (23) $[\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OS}]^+$, 187 (100) $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{15}-\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OS}]^{+*}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 342 (71) $[\text{M}-\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}+\text{H}]^+$, 300 (100).

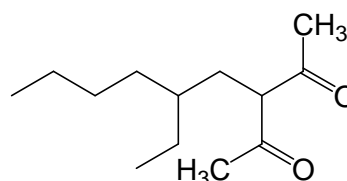
MS (ESI, MeOH): m/z (%) = 639 (75) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 545 (100) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_3]^+$.

MS (MALDI-TOF): m/z (%) = 675, 673 $[\text{M}+\text{Cl}]^+$, 639 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.7.3 Symmetrisches Sulfuran mit löslichkeitsfördernden 2-Ethylhexylketten und sterischem Einfluss durch Methylsubstituenten als AAAA-Baustein

7.7.3.1 3-(2-Ethylhexyl)pentan-2,4-dion (105)

In 100 mL wasserfr. Aceton wurden unter Stickstoffatmosphäre 9.51 g (95.0 mmol, 9.70 mL) Acetylaceton (**104**), 15.4 g (80.0 mmol, 14.3 mL) 2-Ethylhexylbromid (**103**), 13.8 g (100 mmol) Kaliumcarbonat und 8.30 g (50.0 mmol) Kalium-



iodid für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 100 mL Diethylether/demin. Wasser (1:1) aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase wurde dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde fraktionierend i. Vak. destilliert und die gewünschte Fraktion (124 °C, 9 mbar) anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol, 39:1, R_f = 0.80) gereinigt. Es wurde eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 5.64 g (26.6 mmol, 33 %)

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2959 (aliph. C–H-Valenz.), 2928 (aliph. C–H-Valenz.), 2860 (aliph. C–H-Valenz.), 1699 (C=O-Valenz.), 1459 (C–H-Deform.), 1356 (C–H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.72 (t, 3J = 7.2 Hz, 1 H, $-\text{CHCH}_2\text{CHCH}_2-$), 2.17 (s, 6 H, $-\text{COCH}_3$), 1.78 (t, 3J = 7.1 Hz, 2 H, $-\text{CHCH}_2\text{CHCH}_2-$), 1.33–1.20 (m, 9 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.89 (t, 3J = 7.1 Hz, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 0.85 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

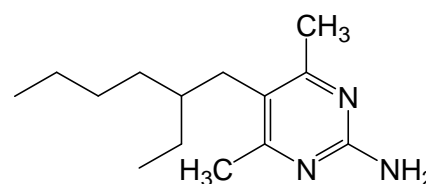
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.6$ (s, $\text{C}=\text{O}$), 67.1 (d, $-\text{CHCH}_2\text{CHCH}_2-$), 37.1 (d, $-\text{CHCH}_2\text{CHCH}_2-$), 32.5 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32.0 (t, $-\text{CHCH}_2\text{CHCH}_2-$), 28.9 (q, COCH_3), 28.5 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.5 (t, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 23.0 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.0 (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 10.4 (q, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 212 (3) $[\text{M}]^{+}$, 113 (100) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{15}]^{+}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 213 (100) $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

7.7.3.2 2-Amino-5-(2-ethylhexyl)-4,6-dimethylpyrimidin (106)

In 40 mL wasserfr. Ethanol wurden 460 mg (20.0 mmol) Natrium gelöst und mit 1.91 g (20.0 mmol) Guanidinhydrochlorid (**78**) versetzt. Die Suspension wurde 30 min bei Raumtemp. gerührt und das entstandene Natriumchlorid abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in 40 mL wasserfr. Tetrahydrofuran aufgenommen und mit 2.55 g (12.0 mmol) 3-(2-Ethylhexyl)pentan-2,4-dion (**105**) versetzt. Die Reaktionslösung wurde unter Stickstoffatmosphäre für 18 h unter Rückfluss erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 200 mL Dichlormethan/demin. Wasser (1:1) aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase wurde dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol, 19:1, $R_f = 0.30$) gereinigt. Als Produkt wurde ein farbloser Feststoff erhalten.



Ausbeute: 1.08 g (4.59 mmol, 38 %)

Schmelzpunkt: 77–78 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3325$ (br. N–H-Valenz.), 3183 (br. N–H-Valenz.), 2956 (aliph. C–H-Valenz.), 2926 (aliph. C–H-Valenz.), 2856 (aliph. C–H-Valenz.), 1649 (arom. Valenz.), 1641 (arom. Valenz.), 1557 (arom. Valenz.), 1380 (C–H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.79$ (br. s, 2 H, Pym-2- NH_2), 2.45 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, Pym-5- CH_2-), 2.33 (s, 6 H, Pym-4- CH_3 , Pym-6- CH_3), 1.44 (m_c, 1 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 1.35–1.18 (m, 8 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.89 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 0.88 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

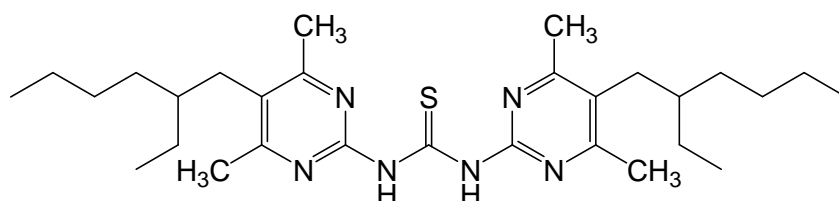
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.3$ (s, Pym-4-C, Pym-6-C), 160.2 (s, Pym-2-C), 121.0 (s, Pym-5-C), 40.2 (d, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 32.7 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32.2 (t, Pym-5- CH_2), 29.1 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.8 (t, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 23.1 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.4 (q, Pym-4- CH_3 , Pym-6- CH_3), 14.1 (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 11.1 (q, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 235 (6) $[M]^{+}$, 136 $[M-C_7H_{15}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 236 $[M+H]^+$.

Elementaranalyse: $C_{14}H_{25}N_3$ (235.37) ber. C 71.44 H 10.71 N 17.85
 gef. C 71.55 H 10.81 N 17.58

7.7.3.3 *N,N'*-Bis[5-(2-ethylhexyl)-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl]thioharnstoff (107)



In 15 mL wasserfr. Acetonitril wurden 706 mg (3.00 mmol) 2-Amino-5-(2-ethylhexyl)-4,6-dimethylpyrimidin (**106**) und 293 mg (3.50 mmol) Natriumhydrogencarbonat suspendiert und unter Stickstoffatmosphäre mit 173 mg (1.50 mmol, 115 μ L) Thiophosgen (**101**) versetzt. Die Suspension wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend mit je 50 mL demin. Wasser und Dichlormethan versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase wurde zweimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol, 39:1, R_f = 0.73) gereinigt. Auf das erhaltene Öl wurden 50 mL *n*-Hexan gegeben und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der hierbei erhaltene gelbliche Feststoff wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert, und das Produkt konnte so als farbloser Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 327 mg (638 μ mol, 43 %)

Schmelzpunkt: 141 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3177 (br. N–H-Valenz.), 2955 (aliph. C–H-Valenz.), 2924 (aliph. C–H-Valenz.), 2857 (aliph. C–H-Valenz.), 1581 (arom. Valenz.), 1534 (arom. Valenz.), 1507 (arom. Valenz.), 1434 (C–H-Deform.), 1364 (C–H-Deform.), 1296 (C–N-Valenz.), 1169 (C=S-Valenz.), 1188 (C=S-Valenz.) cm^{-1} .

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.89 (br. s, 1 H, –NH), 8.60 (br. s, 1 H, –NH), 2.56 (d, 3J = 7.2 Hz, 4 H, Pym-5- CH_2 –, Pym'-5- CH_2 –), 2.53 (s, 12 H, Pym-4- CH_3 , Pym'-4- CH_3 , Pym-6- CH_3 , Pym'-6- CH_3), 1.53 (m_c , 1 H, –CH CH_2 CH $_3$), 1.39–1.17 (m, 16 H, –CH CH_2 CH $_3$, –CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 0.91 (t, 3J = 7.4 Hz, 6 H, –CH CH_2 CH $_3$), 0.89 (t, 3J = 7.0 Hz, 6 H, –CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.5 (s, Pym-4-C, Pym'-4-C, Pym-6-C, Pym'-6-C)*, 130.0 (s, Pym-5-C, Pym'-5-C)*, 39.9 (d, –CH CH_2 CH $_3$), 32.7 (t, –CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 32.5 (t, Pym-5-

CH₂), 29.0 (t, -CH₂CH₂CH₃), 25.8 (t, -CHCH₂CH₃), 23.1 (t, -CH₂CH₂CH₃), 22.6 (q, Pym-4-CH₃, Pym-6-CH₃), 14.1 (q, -CH₂CH₂CH₃), 11.1 (q, -CHCH₂CH₃) ppm.

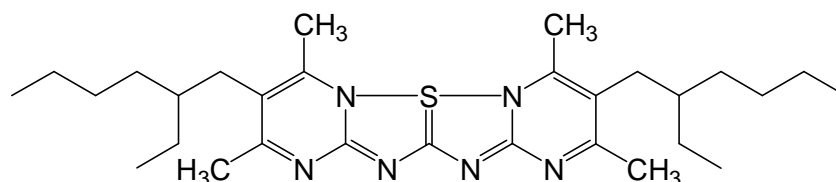
* Die Signale konnten nur im HMBC-Spektrum detektiert werden. Die Signale des Pym-2-C und Pym'-2-C sowie das Kohlenstoffsignal des Thioharnstoff konnten gar nicht detektiert werden.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 512 (100) [M]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 513 (2) [M+H]⁺, 116 (100).

Elementaranalyse: C ₂₉ H ₄₈ N ₆ S (512.80)	ber. C 67.92	H 9.43	N 16.39	S 6.25
	gef. C 68.24	H 9.40	N 16.33	S 5.96

7.7.3.4 3,9-Bis(2-ethylhexyl)-2,4,8,10-tetramethyl-6λ⁴-pyrimido-[1'',2'':2',3']-[1,2,4]-thiadiazolo-[1',5':1,5]-[1,2,4]thiadiazolo-[2,3:1,2]pyrimidin (108),



In 5 mL wasserfr. Dichlormethan wurden 100 mg (195 μmol) *N,N'*-Bis[5-(2-ethylhexyl)-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl]thioharnstoff (107) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre mit eine Lösung aus 15.8 μL (200 μmol) Sulfurylchlorid in Dichlormethan versetzt. Die Lösung wurde 24 h bei Raumtemp. gerührt, mit 20.0 mg (200 μmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt und erneut 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol, 39:1, *R_f* = 0.42) gereinigt. Eine Isolierung des Produktes war auch nach mehrmaliger Chromatographie nicht möglich.

Ausbeute: 119 mg (>100 %)

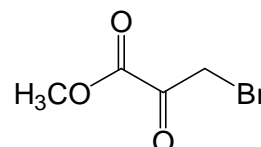
MS (MALDI-TOF, CI-CCA): m/z = 511 [M+H]⁺. (Rohprodukt)

7.8 Symmetrische DDDDD-Bausteine mit löslichkeitsfördernden Substituenten

7.8.1 Symmetrischer Diharnstoff mit Pyrrol-Grundgerüst und löslichkeitsfördernden Substituenten als DDDDD-Baustein

7.8.1.1 Brombrenztraubensäuremethylester (115)

10.2 g (100 mmol) Brenztraubensäuremethylester (**113**) wurden auf 65 °C erwärmt und in der Wärme innerhalb einer Stunde mit 18.4 g



(115 mmol, 5.90 mL) Brom (**114**) versetzt. Während der Zugabe wurde ein Stickstoffstrom durch die Reaktionslösung geleitet, um somit den entstandenen Bromwasserstoff aus der Lösung zu entfernen. Das Rohprodukt wurde destillativ gereinigt, sodass sowohl das gewünschte Produkt als auch das zweifach substituierte Nebenprodukt isoliert werden konnten.

Ausbeute: 6.35 g (35.0 mmol, 35 %) Lit.^[77]: 88 %

Siedepunkt: 87–94 °C, 11 mbar Lit.^[77]: 116–121 °C, 35 mbar

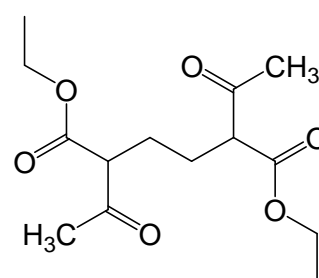
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.33 (s, 2 H, –COCH₂Br), 3.94 (s, 3 H, –COOCH₃) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 184.3 (s, –COCH₂Br), 159.7 (s, –COOCH₃), 53.5 (t, –COOCH₃), 30.6 (t, –COCH₂Br) ppm.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 183, 181 (89, 100) [M+H]⁺, 103 (95) [M–Br+H]⁺.

7.8.1.2 2,5-Diacetyladipinsäurediethylester (119)

Aus 6.90 g (300 mmol) Natrium und 200 mL wasserfr. Ethanol wurde eine Natriumethanolatlösung erstellt. Auf diese Lösung wurden zuerst 39.0 g (300 mmol) Acetessigsäureethylester (**117**) und anschließend 28.2 g (150 mmol) 1,2-Dibromethan (**118**) langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionslösung für 10 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in 200 mL demin. Wasser/Diethylether (1:1)



aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase wurde dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden i. Vak. eingengt und mit dem org. Rückstand wurde eine Wasserdampfdestillation durchgeführt, bis das Destillat keine Spuren der org. Verbindung mehr aufwies. Der zurückgebliebene wässr. Rückstand wurde dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert, die org. Phasen wurden mit 100 mL verd., wässr. Natriumcarbonatlösung gewaschen und anschließend über Kaliumcarbonat

getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt als gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 3.52 g (12.3 mmol, 8 %) Lit.^[79]: 10 %

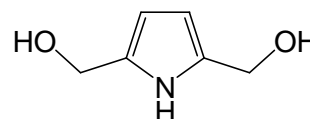
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.20 (q, ³J = 7.1 Hz, 4 H, -CH₂CH₃), 3.43 (m_c, 2 H, -CH₂CH-), 2.24 (s, 6 H, -COCH₃), 1.83–1.77 (m, 4 H, -CH₂CH-), 1.28 (t, ³J = 7.1 Hz, 6 H, -CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 202.4 (s, -COCH₃), 169.3 (s, -COO-), 61.6 (t, -CH₂CH₃), 59.4 (d, (-CHCH₂), 29.0 (q, -COCH₃), 25.6 (t, -CHCH₂-), 14.1 (q, -CH₂CH₃) ppm.

MS (ESI, CHCl₃, MeOH): m/z (%) = 309 (100) [M+Na]⁺.

7.8.1.3 2,5-Bis(hydroxymethyl)pyrrol (123)

62.5 g (452 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 200 mL demin. Wasser bei 4 °C gelöst und durch die Lösung wurde 30 min Argon geleitet. Ebenfalls bei 4 °C wurden auf diese Lösung



37.0 g (456 mmol) einer 37 %igen wässr. Formaldehydlösung (**122**) und 15.3 g (228 mmol) Pyrrol (**121**) gegeben und anschließend wurde das Reaktionsgemisch 6 d bei 4 °C gerührt. Das Wasser wurde ohne zu Erwärmen i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 500 mL frisch destilliertem Aceton aufgenommen, das ausgefallene Kaliumcarbonat abfiltriert und anschließend dreimal mit je 200 mL Aceton gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Natriumsulfat entfernt und das Lösungsmittel ohne zu Erwärmen i. Vak. entfernt. Das ausgefallene Rohprodukt wurde mit kaltem Aceton (ca. -70 °C) gründlich gewaschen. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten und wurde bei -20 °C und dunkel gelagert.

Ausbeute: 8.79 (69.0 mmol, 30 %) Lit.^[81]: 85 %

Schmelzpunkt: 117 °C Lit.^[81]: 115–116 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.77 (br. s, 1 H, -NH), 5.85 (s, 2 H, Pyr-3-H, Pyr-4-H), 4.50 (s, 4 H, Pyr-CH₂OH), 3.59 (br. s, 2 H, Pyr-CH₂OH) ppm.

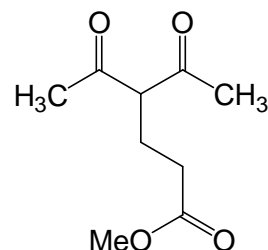
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 133.1 (s, Pyr-2-C, Pyr-5-C), 106.6 (d, Pyr-3-C, Pyr-4-C), 57.9 (t, Pyr-CH₂OH) ppm.

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

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 128 (5) [M+H]⁺, 110 (100) [M-OH]⁺.

7.8.1.4 4-Acetyl-5-oxohexansäuremethylester (125)

Mit 6.90 g (50.0 mmol) Kaliumcarbonat wurden 8.61 g (100 mmol, 9.00 mL) Acrylsäuremethylester (**124**) und 40.1 g (400 mmol, 41.1 mL) Acetylaceton (**104**) bei 40 °C für 16 h stark gerührt. Zu dem entstandenen Feststoff wurden 200 mL Chloroform gegeben, der verbliebene Rückstand wurde filtriert und anschließend mit weiteren 300 mL Chloroform gewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der flüssige Rückstand destillativ gereinigt. Das Produkt wurde als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.



Ausbeute: 15.7 g (84.4 mmol, 84 %) Lit.^[82]: 96 %

Siedepunkt: 132 °C, 10 mbar Lit.^[82]: 90–110 °C, 0.7 mbar

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2955 (aliph. C–H-Valenz.), 1728 (C=O-Valenz.), 1698 (C=O-Valenz.), 1436 (C–H-Deform.), 1359 (C–H-Deform.), 1197 (C–O-Valenz.), 1153 (C–O-Valenz.) cm^{-1} .

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.74 (t, ³J = 6.9 Hz, 1 H, –CHCH₂CH₂–), 3.68 (s, 3 H, –OCH₃), 2.35–2.28 (m, 2 H, –CHCH₂CH₂–), 2.21 (s, 6 H, –CH₃), 2.18–2.15 (m, 2 H, –CHCH₂CH₂–) ppm.

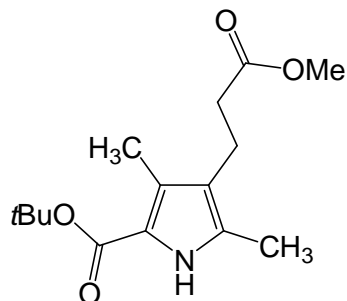
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 203.7 (s, C=O), 173.0 (s, –COCH₃), 67.1 (d, –CHCH₂CH₂–), 51.7 (q, –COCH₃), 31.2 (t, –CHCH₂CH₂–), 29.2 (q, –CH₃), 22.8 (t, –CHCH₂CH₂–) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 186 (7) [M]⁺, 144 (55) [M–C₂H₃O+H]⁺, 113 (100) [M–C₃H₅O₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 187 (100) [M+H]⁺, 155 (46) [M–OCH₃]⁺, 113 (12) [M–C₃H₅O₂]⁺.

7.8.1.5 4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl-carbonsäure-tert-butylester (127)

In 15 mL Essigsäure wurden 7.91 g (50.0 mmol, 8.27 mL) *tert*-Butylacetoacetat (**126**) gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus 3.36 g (49.0 mmol) Natriumnitrit in 12 mL demin. Wasser langsam versetzt. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei 4 °C gerührt und anschließend auf eine Suspension aus 9.30 g (50.0 mmol) 4-Acetyl-5-oxohexansäuremethylester (**125**), 16.7 g (123 mmol) Natriumacetat-Trihydrat, 10.1 g (154 mmol)



Zink und 11 mL konz. Essigsäure getropft. Nach kompletter Zugabe wurden weitere 10.1 g (154 mmol) Zink auf die Suspension gegeben und anschließend für 18 h auf 65 °C erwärmt. Der entstandene Rückstand wurde auf demin. Wasser gegeben, filtriert und mit demin. Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde in 200 mL Ethanol gelöst und der sich nicht lösende

Rückstand erneut abfiltriert. Der Ethanol wurde i. Vak. entfernt und das Produkt aus *n*-Hexan/2-Propanol (1:1) auskristallisiert. Der entstandene Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert, die Lösung auf $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und der Feststoff anschließend filtriert. Das Produkt wurde als leicht bräunlicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3.58 g (12.7 mmol, 25 %) Lit.^[83]: 32 %

Schmelzpunkt: 99 $^{\circ}\text{C}$ Lit.^[83]: 96 $^{\circ}\text{C}$

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3310 (N–H-Valenz.), 2974 (aliph. C–H-Valenz.), 2924 (aliph. C–H-Valenz.), 1735 (C=O-Valenz.), 1660 (arom. Valenz.), 1435 (C–H-Deform.), 1363 (C–H-Deform.), 1278 (C–O-Valenz.), 1156 (C–O-Valenz.), 1096 (C–O-Valenz.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.82 (s, 1 H, –NH), 3.57 (s, 3 H, –COOCH₃), 2.56 (t, 3J = 7.6 Hz, 2 H, Pyr-4-CH₂CH₂–), 2.36 (t, 3J = 7.6 Hz, 2 H, Pyr-4-CH₂CH₂–), 2.13 (s, 3 H, Pyr-5-CH₃)*, 2.11 (s, 3 H, Pyr-3-CH₃)*, 1.49 (s, 9 H, –C(CH₃)₃) ppm.

* Die Signale sind nicht eindeutig zuzuordnen.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 172.8 (s, –COOCH₃), 160.6 (s, Pyr-2-COO), 129.8 (s, Pyr-5-C), 124.8 (s, Pyr-3-C), 118.8 (s, Pyr-4-C), 117.2 (s, Pyr-2-C), 78.7 (s, –C(CH₃)₃), 51.2 (q, –COOCH₃), 34.5 (t, Pyr-4-CH₂CH₂–), 28.2 (q, –C(CH₃)₃), 19.2 (t, Pyr-4-CH₂CH₂–), 10.7 (q, Pyr-5-CH₃)*, 10.3 (q, Pyr-3-CH₃)* ppm.

* Die Signale sind nicht eindeutig zuzuordnen.

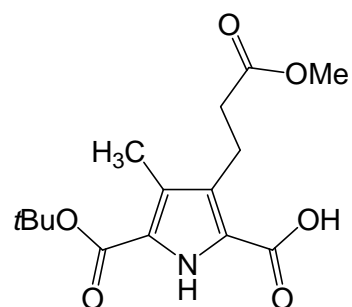
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 281 (19) [M]⁺, 225 (46) [M–C₄H₉+H]⁺, 208 (23) [M–C₃H₅O₂]⁺, 152 (100) [M–C₄H₉–C₃H₅O₂+H]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 282 (100) [M+H]⁺, 226 (22) [M–C₄H₈+H]⁺.

Elementaranalyse: C₁₅H₂₃NO₄ (281.16) ber. C 64.03 H 8.24 N 4.98
gef. C 64.02 H 8.37 N 5.00

7.8.1.6 3-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-4-methyl-1H-pyrrol-2,5-yl-dicarbonsäure-5-*tert*-butylester (128)

In 35 mL wasserfr. Diethylether wurden 1.10 g (3.90 mmol) 4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl-carbonsäure-*tert*-butylester (127) und 2.14 g (15.5 mmol) Kaliumcarbonat suspendiert und unter Stickstoffatmosphäre auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. In 15 mL wasserfr. Diethylether wurden



1.17 mL (12.5 mmol) Sulfurylchlorid gelöst und langsam bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemp. erwärmt und anschließend für 7 h unter Rückfluss

erhitzt. Das Lösungsmittel wurde ohne Erwärmen i. Vak. entfernt und das verbliebene Öl mit 5.53 g (40.7 mmol) Natriumacetat-Trihydrat in 70 mL 1,4-Dioxan/demin. Wasser (1:1) für 2 h auf 110 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt, mit konz. Salzsäure auf pH 2 angesäuert und dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt und dreimal mit je 100 mL ges., wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung/demin. Wasser (1:1) extrahiert. Die vereinigten wässr. Phasen wurden auf 0 °C abgekühlt und mit konz. Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Der resultierende Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem demin. Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 150 mg (480 µmol, 13 %) Lit.^[83]: 49 %

Schmelzpunkt: 170 °C Lit.^[83]: 169 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3474 (N–H-Valenz.), 3336 (N–H-Valenz.), 2975 (aliph. C–H-Valenz.), 1736 (C=O-Valenz.), 1716 (C=O-Valenz.), 1694 (arom. Valenz.), 1661 (arom. Valenz.), 1274 (C–O-Valenz.), 1147 (C–O-Valenz.) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.82 (br. s, 1 H, –COOH), 11.29 (s, 1 H, –NH), 3.58 (s, 3 H, –COOCH₃), 2.91 (t, ³J = 7.9 Hz, 2 H, Pyr-3-CH₂CH₂–), 2.45 (t, ³J = 7.9 Hz, 2 H, Pyr-3-CH₂CH₂–), 2.18 (s, 3 H, Pyr-4-CH₃), 1.53 (s, 9 H, –C(CH₃)₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 172.7 (s, –COOCH₃), 161.7 (s, Pyr-5-COO), 159.9 (s, Pyr-2-COO), 128.5 (s, Pyr-3-C), 125.5 (s, Pyr-4-C), 122.7 (s, Pyr-2-C), 122.0 (s, Pyr-5-C), 80.6 (s, –C(CH₃)₃), 51.2 (q, –COOCH₃), 34.3 (t, Pyr-3-CH₂CH₂–), 28.0 (q, –C(CH₃)₃), 19.8 (t, Pyr-3-CH₂CH₂–), 9.7 (q, Pyr-4-CH₃) ppm.

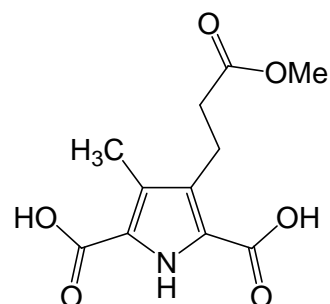
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 311 (11) [M]⁺, 267 (29) [M–COOH+H]⁺, 138 (100) [M–C₅H₉O₂–C₃H₅O₂+H]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 312 (86) [M+H]⁺, 212 (100) [M–C₅H₉O₂+H]⁺.

Elementaranalyse: C₁₅H₂₁NO₆ (311.14) ber. C 57.87 H 6.80 N 4.50
gef. C 57.56 H 6.44 N 4.51

7.8.1.7 3-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-4-methyl-1H-pyrrol-2,5-dicarbonsäure (129)

88.0 mg (280 µmol) 3-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-4-methyl-1H-pyrrol-2,5-yl-dicarbonsäure-5-*tert*-butylester (**128**) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 5 mL wasserfr. Dichlormethan gelöst und mit 7.40 g (65.0 mmol, 5.00 mL) Trifluoressigsäure tropfenweise versetzt. Die Lösung wurde für 20 h bei Raumtemp. gerührt und das Lösungsmittel anschließend i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt



wurde aus Dichlormethan umkristallisiert und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 69.0 mg (270 μmol , 96 %)

Schmelzpunkt: 194 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3445 (N–H-Valenz.), 3426 (N–H-Valenz.), 3417 (N–H-Valenz.), 2506 (O–H-Valenz.), 1652 (arom. Valenz.), 1558 (arom. Valenz.), 1469 (C–H-Deform.), 1417 (C–H-Deform.), 1274 (C–O-Valenz.), 1198 (C–O-Valenz.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 12.72 (s, 2 H, –COOH), 11.19 (s, 1 H, –NH), 3.57 (s, 3 H, –COOCH₃), 2.91 (t, 3J = 7.5 Hz, 2 H, Pyr-3-CH₂CH₂–), 2.45 (t, 3J = 7.6 Hz, 2 H, Pyr-3-CH₂CH₂–), 2.19 (s, 3 H, Pyr-4-CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 173.2 (s, –COOCH₃), 162.4 (s, Pyr-5-COOH), 159.9 (s, Pyr-2-COOH), 129.0 (s, Pyr-3-C), 125.8 (s, Pyr-5-C), 122.7 (s, Pyr-4-C), 122.6 (s, Pyr-2-C), 51.7 (q, –COOCH₃), 34.8 (t, Pyr-3-CH₂CH₂–), 20.3 (t, Pyr-3-CH₂CH₂–), 10.1 (q, Pyr-4-CH₃) ppm.

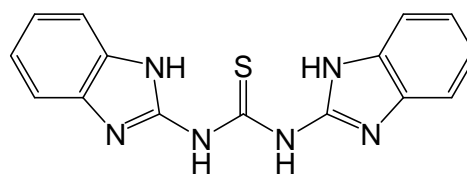
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 255 (28) [M]⁺, 195 (100) [M–COOCH₃–H]⁺, 164 (62) [M–COOCH₃–H–OCH₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 256 (100) [M+H]⁺.

7.8.2 Symmetrischer DDDD-Baustein mit intramolekularen, stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen

7.8.2.1 1,3-Bis(1*H*-benzimidazol-2-yl)thioharnstoff (134)

In 40 mL wasserfr. Pyridin wurden 13.3 g (100 mmol) 2-Amino-1*H*-benzimidazol (**132**) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und mit 15.2 g (200 mmol, 12.1 mL) Kohlenstoffdisulfid (**133**) versetzt. Die



Lösung wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt, die abgekühlte Lösung filtriert und der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen. Das Produkt wurde nach Trocknung als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 13.5 g (43.7 mmol, 87 %)

Lit.^[41]: 81 %

Schmelzbereich: 271–273 °C

Lit.^[41]: 272–274 °C

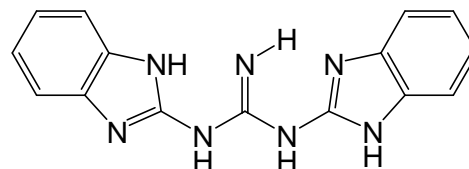
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 /CD₃OD): δ = 7.54 (br. s, 4 H, Benzimid-4-*H*, Benzimid-7-*H*), 7.20 (br. s, 4 H, Benzimid-5-*H*, Benzimid-6-*H*) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 308 (6) [M]⁺, 175 (100) [M–C₇H₇N₃]⁺, 133 (99) [M–C₈H₆N₃S+H]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 309 (7) $[M+H]^+$, 176 (100) $[M-C_7H_7N_3+H]^+$, 134 (67) $[M-C_8H_6N_3S+H_2]^+$.

7.8.2.2 *N,N'*-Bis(1*H*-benzimidazol-2-yl)guanidin (135)

In 20 mL Chloroform wurden 1.00 g (3.24 mmol) 1,3-Bis(1*H*-benzimidazol-2-yl)thioharnstoff (**134**) gelöst und mit 1.00 g (4.60 mmol) Quecksilber(II)oxid und 20 mL Ammoniaklösung (2 M in Methanol)



versetzt. Die Mischung wurde 3 h bei Raumtemp. gerührt, über Celite® filtriert und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Feststoff wurde in 25 mL 2 M Essigsäure gelöst, 1 h bei Raumtemp. gerührt und erneut über Celite® filtriert. Anschließend wurde das Filtrat mit einer 10 M Natriumhydroxidlösung auf pH 8 eingestellt. Der hierbei ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit demin. Wasser gewaschen, in 100 mL Diethylether/Methanol (15:2) aufgenommen und erneut filtriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 260 mg (893 μ mol, 28 %) Lit.^[41]: 50 %

Schmelzpunkt: 278 °C Lit.^[41]: 277 °C

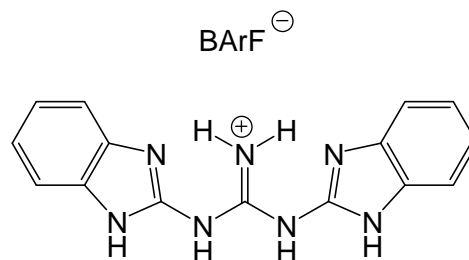
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆/CD₃OD): δ = 11.45 (br. s, 2 H, N-H), 8.95 (br. s, 1 H, =N-H), 7.37 (br. s, 4 H, Benzimid-4-H, Benzimid-7-H), 7.06 (br. s, 4 H, Benzimid-5-H, Benzimid-6-H) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 291 (60) $[M]^{++}$, 133 (100) $[M-C_8H_7N_4+H]^{++}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 292 (100) $[M+H]^+$.

7.8.2.3 *N,N'*-Bis[(1*H*-benzimidazol-2-yl)]guanidinium-tetrakis[(3,5-trifluormethyl)phenyl]borat (136)

In 6 mL einer wässr. 8 M Essigsäurelösung wurden 100 mg (343 μ mol) *N,N'*-Bis(1*H*-benzimidazol-2-yl)guanidin (**135**) gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine filtrierte Lösung aus 330 mg (372 μ mol) Natrium-tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat (NaBARF), gelöst in minimaler Menge wässr. 8 M Essigsäure-



lösung, gegeben und für 2 h bei Raumtemp. gerührt. Die Suspension wurde über Celite® filtriert und mit reichlich demin. Wasser gewaschen. Anschließend wurde der zurück-

gebliebene Feststoff in Dichlormethan gelöst und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wurde i. Vak. bei 50 °C getrocknet und als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 212 mg (183 µmol, 53 %) Lit.^[41]: 40 %

Schmelzbereich: 91–93 °C Lit.^[41]: 87–91 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (br. s, 4 H, N–H), 7.70 (s, 8 H, Ar-2-*H*, Ar-6-*H*), 7.48 (s, 4 H, Ar-4-*H*), 7.29 (m_c, 8 H, Benzimid-4-*H*, Benzimid-5-*H*, Benzimid-6-*H*, Benzimid-7-*H*), 5.85 (br. s, 2 H, =NH₂⁺) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 176.6 (s, C=N), 150.1 (s, Benzimid-2-C), 134.8 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 128.8 (s, Ar-1-C), 127.8 (s, Benzimid-3a-C)*, 125.6 (s, Ar-3-C, Ar-5-C), 125.2 (d, Benzimid-5-C, Benzimid-6-C), 123.4 (s, –CF₃), 121.3 (s, Benzimid-7a-C)*, 117.5 (d, Ar-4-C), 111.9 (d, Benzimid-4-C, Benzimid-7-C) ppm.

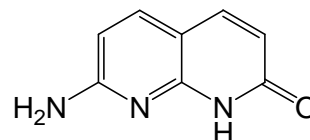
* Können nicht eindeutig zugeordnet werden.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 292 (100) [M+H]⁺.

7.9 DAAD-Baustein mit Naphthyridin-Grundgerüst und löslichkeitsfördernden Substituenten

7.9.1 7-Amino-(1*H*)-1,8-naphthyridin-2-on (143)

In einem Mörser wurden 10.7 g (98.0 mmol) 2,6-Diaminopyridin (**37**) und 14.5 g (108 mmol) DL-Äpfelsäure (**142**) zu einem feinen Pulver vermischt und anschließend unter Eiskühlung mit 50 mL konz. Schwefelsäure versetzt. Die Suspension wurde 3 h auf



120 °C erhitzt, anschließend auf 0 °C gekühlt und mit einer wässr. Ammoniumhydroxidlösung auf pH 8 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, gründlich mit demin. Wasser gewaschen und in einem Gemisch aus Methanol/demin. Wasser (9:1) aufgenommen. Nach erneuter Filtration wurde das Produkt als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 15.5 g (96.2 mmol, 98 %) Lit.^[98]: 87 %

Schmelzpunkt: > 300 °C Lit.^[98]: > 300 °C

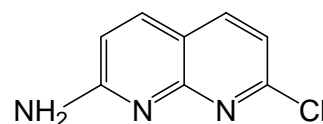
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.83 (br. s, 1 H, –NH), 7.65 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 2 H, Naph-4-*H*, Naph-5-*H*), 6.97 (br. s, 2 H, –NH₂), 6.35 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 1 H, Naph-3-*H*), 6.12 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 1 H, Naph-6-*H*) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 161 (100) [M]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 162 (100) [M+H]⁺.

7.9.2 2-Amino-7-chlor-1,8-naphthyridin (144)

In 70 mL Phosphorylchlorid wurden 15.5 g (96.2 mmol) 7-Amino-(1*H*)-1,8-naphthyridin-2-on (**143**) gelöst und für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Phosphorylchlorid wurde destillativ



i. Vak. entfernt, der Rückstand auf Eiswasser gegeben und die Lösung mit festem Natriumcarbonat neutralisiert. Der hierbei entstandene Feststoff wurde abfiltriert, aus Methanol/Diethylether (1:1) umkristallisiert und i. Vak. getrocknet. Das Produkt wurde als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 9.32 g (51.9 mmol, 54 %) Lit.^[87]: 60 %

Schmelzpunkt: 168 °C Lit.^[87]: 170 °C

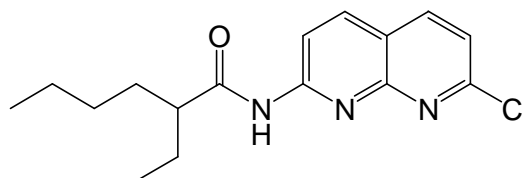
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1 H, Naph-4-*H*), 7.86 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1 H, Naph-5-*H*), 7.20 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1 H, Naph-3-*H*), 6.77 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1 H, Naph-6-*H*), 5.13 (br. s, 2 H, -NH₂) ppm.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 181, 179 (37, 100) [M]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 182, 180 (33, 100) [M+H]⁺.

7.9.3 *N*-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-2-ethylhexanoylamid (145)

In 120 mL wasserfr. Tetrahydrofuran wurden 6.12 g (34.1 mmol) 2-Amino-7-chlor-1,8-naphthyridin (**144**) und 3.45 g (34.1 mmol, 4.74 mL) wasserfr. Triethylamin suspendiert und mit 5.55 g



(34.1 mmol, 5.91 mL) 2-Ethylhexansäurechlorid (**51**) tropfenweise versetzt. Die Reaktionslösung wurde unter Stickstoffatmosphäre 18 h unter Rückfluss erhitzt, das Lösungsmittel anschließend i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 4:1, *R_f* = 0.30) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.58 g (8.44 mmol, 25 %) Lit.^[99]: 90 %

Schmelzbereich: 106–108 °C Lit.^[99]: 108–112 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3509 (N–H-Valenz.), 3125 (arom. C–H-Valenz.), 2960 (aliph. C–H-Valenz.), 2930 (aliph. C–H-Valenz.), 2859 (aliph. C–H-Valenz.), 1694 (C=O-Valenz.), 1675 (arom. Valenz.), 1606 (arom. Valenz.), 1487 (C–H-Deform.), 1397 (C–H-Deform.), 1319, 1260 (C–N-Valenz.), 1131, 850, 795, 615 cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 8.62 (d, 3J = 8.9 Hz, 1 H, Naph-3-*H*), 8.59 (br. s, 1 H, Naph-2-*NH*), 8.19 (d, 3J = 8.9 Hz, 1 H, Naph-4-*H*), 8.07 (d, 3J = 8.4 Hz, 1 H, Naph-5-*H*), 7.40 (d, 3J = 8.4 Hz, 1 H, Naph-6-*H*), 2.34-2.20 (m, 1 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 1.83-1.47 (m, 4 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.42-1.22 (m, 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.98 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 0.88 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

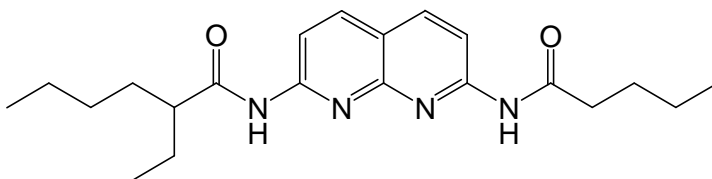
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 175.7 (s, $-\text{NHCOCH}-$), 154.6 (s, Naph-8a-*C*), 154.4 (s, Naph-7-*C*), 154.3 (s, Naph-2-*C*), 139.2 (d, Naph-5-*C*), 138.7 (d, Naph-4-*C*), 122.1 (d, Naph-6-*C*), 119.2 (s, Naph-4a-*C*), 115.4 (d, Naph-3-*C*), 50.9 (d, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 32.4 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.7 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 26.0 (t, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 22.7 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.9 (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 11.8 (q, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 305 (19) $[\text{M}]^{+}$, 262 (70) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 249 (72) $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 179 (100) $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}]^{+}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 306 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.9.4 2-(2-Ethylhexanoylamino)-7-pentanoylamino-1,8-naphthyridin (146)

465 mg (4.60 mmol) *n*-Pentanamid (147), 1.16 g (3.80 mmol) *N*-(7-Chlor-1,8-naphthyridin-2-yl)-2-ethylhexanoylamid (145), 732 mg



(5.30 mmol) Kaliumcarbonat, 40.0 mg (200 μmol) Palladium(II)acetat und 180 mg (400 μmol) 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthin wurden in 100 mL wasserfr. 1,4-Dioxan für 24 h unter Stickstoffatmosphäre auf 100 °C erhitzt. Die gekühlte Reaktionslösung wurde über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol, 95:5, R_f = 0.50) gereinigt und der erhaltene Rückstand mehrmals aus Methanol/demin. Wasser (1:1) umkristallisiert. Das Produkt konnte auch nach mehrmaligem Umkristallisieren nicht sauber isoliert werden.

Ausbeute: 788 mg (2.13 μmol , 56 %)

Schmelzpunkt: 194 °C

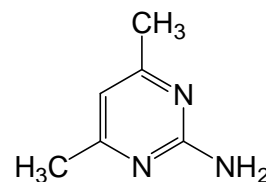
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 370 (42) $[\text{M}]^{+}$, 327 (100) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 244 (40) $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}]^{+}$, 160 (99) $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 371 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7.10 ADDA-Baustein mit stabilisierenden, intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen und sterisch anspruchsvollem und löslichkeitsförderndem Gegenion

7.10.1 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (148)

Zu einer Lösung aus 2.30 g (100 mmol) Natrium in 200 mL wasserfr. Ethanol wurden 9.60 g (100 mmol) Guanidinhydrochlorid (**78**) gegeben. Die Suspension wurde für 30 min bei Raumtemp. gerührt und das entstandene Natriumchlorid abfiltriert. Anschließend wurde das



Filtrat mit einer Lösung aus 30 mL wasserfr. Ethanol und 10.0 g (100 mmol) Acetylaceton (**104**) versetzt und unter Stickstoffatmosphäre für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand aus 100 mL Cyclohexan/Essigsäureethylester (1:1) umkristallisiert, wobei sich nicht der komplette Rückstand löste. Die warme Lösung wurde filtriert, das Filtrat i. Vak. auf ca. 20 mL eingengt und das Produkt durch Zugabe von 100 mL Cyclohexan ausgefällt. Nach Filtration und Trocknung wurde ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.83 g (39.2 mmol, 39 %)

Schmelzpunkt: 153–154 °C Lit.^[100]: 152–154 °C

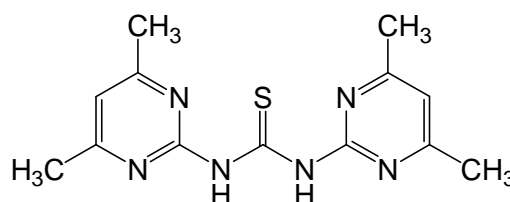
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.39 (s, 1 H, Pym-5-H), 5.02 (br. s, 2 H, Pym-2-NH₂), 2.29 (s, 6 H, Pym-4-CH₃, Pym-6-CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 123 (100) [M]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 124 (100) [M+H]⁺.

7.10.2 *N,N'*-Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)thioharnstoff (149)

In 40 mL wasserfr. Acetonitril wurden 2.46 g (20.0 mmol) 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (**148**) und 1.98 g (23.6 mmol) Natriumhydrogencarbonat suspendiert. Zu dieser Suspension wurden unter Stickstoffatmosphäre 1.15 g (10.0 mmol, 767 μ L)



Thiophosgen (**101**) getropft, und es wurde für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf 100 mL demin. Eiswasser gegeben, der ausfallende Feststoff abfiltriert und anschließend mit demin. Wasser gewaschen. Nach Trocknung i. Vak. wurde das Produkt als bräunlicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.24 g (4.30 mmol, 43 %) Lit.^[40]: 90 %

Schmelzpunkt: 218–220 °C Lit.^[40]: 231–232 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.80$ (br. s, 2 H, Pym-5-*H*), 2.49 (s, 12 H, Pym-4- CH_3 , Pym-6- CH_3) ppm.

Die $-\text{NH}$ Protonen können nicht beobachtet werden.

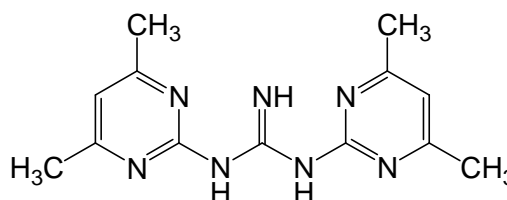
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.37$ (br. s, 2 H, N-H), 6.74 (br. s, 2 H, Pym-5-*H*), 2.33 (s, 12 H, Pym-4- CH_3 , Pym-6- CH_3) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 288 (89) $[\text{M}]^{+}$, 123 (100) $[\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3]^{+}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 289 (100) $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

7.10.3 *N,N'*-Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)guanidin (150)

In 15 mL Chloroform wurden 577 mg (2.00 mmol) *N,N'*-Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)thioharnstoff (149) gelöst und mit 617 mg (4.60 mmol) Quecksilber(II)oxid und 12.3 mL Ammoniaklösung (2 M in Methanol) versetzt. Die Mischung wurde 3 h bei



Raumtemp. gerührt, über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde in 20 mL 2 M Essigsäure gelöst, 2 h bei Raumtemp. gerührt und über Celite[®] filtriert. Anschließend wurde das Filtrat mit einer 10 M Natriumhydroxidlösung auf pH 8 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit demin. Wasser gewaschen, in 70 mL Diethylether/Methanol (15:2) aufgenommen und erneut filtriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 365 mg (1.35 mmol, 67 %)

Schmelzpunkt: 246 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3307$ (br., N-H-Valenz.), 2920 (br., aliph. C-H-Valenz.), 1646 (arom. Valenz.), 1567 (arom. Valenz.), 1531 (arom. Valenz.), 1423 (C-H-Deform.), 1360 (C-H-Deform.), 1315 (C-N-Valenz.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.05$ (br. s, 2 H, N-H), 6.57 (br. s, 2 H, Pym-5-*H*), 2.39 (s, 12 H, Pym-4- CH_3 , Pym-6- CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.1$ (s, Pym-4-*C*, Pym-6-*C*), 112.8 (d, Pym-5-*C*), 24.0 (q, Pym-4- CH_3 , Pym-6- CH_3) ppm.

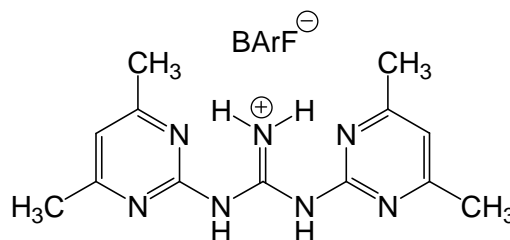
Das Pym-2-*C* und das Guanidin-*C* konnten im $^{13}\text{C-NMR}$ nicht detektiert werden.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 271 (86) $[\text{M}]^{+}$, 149 (98) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_3]^{+}$, 123 (100) $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_4+\text{H}]^{+}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 272 (100) $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

7.10.4 *N,N'*-Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)guanidinium-tetrakis[(3,5-trifluormethyl)phenyl]borat (151)

In 8 mL einer wässr. 8 M Essigsäurelösung wurden 100 mg (368 μmol) *N,N'*-Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)guanidin (**150**) gelöst. Zu dieser Lösung wurden 337 mg (380 μmol) Natriumtetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat (NaBArF),



gelöst in minimaler Menge wässr. 8 M Essigsäurelösung, gegeben. Es wurde für 2 h bei Raumtemp. gerührt, die Suspension über Celite® filtriert und reichlich mit demin. Wasser gewaschen. Anschließend wurde der zurückgebliebene Feststoff in Dichlormethan gelöst und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wurde i. Vak. bei 50 °C getrocknet und als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 240 mg (211 μmol , 57 %)

Schmelzbereich: 80–82 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3172 (N–H-Valenz.), 1639 (arom. Valenz.), 1615 (arom. Valenz.), 1538 (arom. Valenz.), 1352 (C–H-Deform.), 1271 (C–N-Valenz.), 1112 (C–F-Valenz.) cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.97 (br. s, 2 H, N–H), 7.79 (br. s, 2 H, N–H), 7.70 (br. s, 8 H, Ar-2-H, Ar-6-H), 7.50 (s, 4 H, Ar-4-H), 6.92 (s, 2 H, Pym-5-H), 2.45 (s, 12 H, Pym-4- CH_3 , Pym-6- CH_3) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 176.6 (s, C=N), 169.0 (s, Pym-4-C, Pym-6-C), 155.8 (s, Pym-2-C), 134.8 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 129.3 (s, Ar-1-C), 125.6 (s, Ar-3-C, Ar-5-C), 123.4 (s, – CF_3), 117.5 (d, Ar-4-C), 117.4 (d, Pym-5-C), 23.5 (q, Pym-4- CH_3 , Pym-6- CH_3) ppm.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 272 (100) $[\text{M}]^+$.

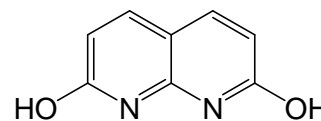
MS (ESI, CHCl_3 , MeOH): m/z (%) = 272 (89) $[\text{M}]^+$, 255 (100).

Elementaranalyse: $\text{C}_{45}\text{H}_{30}\text{BF}_{24}\text{N}_7$ (1135.54)	ber.	C 47.60	H 2.66	N 8.63
$\text{C}_{45}\text{H}_{30}\text{BF}_{24}\text{N}_7 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1248.42)	ber.	C 46.18	H 2.91	N 7.85
	gef.	C 45.88	H 2.81	N 7.39

7.11 Symmetrische ADAADA-Bausteine mit löslichkeitsfördernden Substituenten

7.11.1 2,7-Dihydroxy-1,8-naphthyridin (152)

In 400 mL konz. Schwefelsäure wurden 46.0 g (178 mmol) 7-Amino-(1*H*)-1,8-naphthyridin-2-on (**143**) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. In der Kälte wurden langsam 24.6 g (356 mmol)



Natriumnitrit zugegeben. Nach 15 min Rühren bei 0 °C wurde anschließend auf Raumtemp. erwärmt und ebenfalls 15 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 1.50 L demin. Eiswasser gegeben und mit festem Natriumhydroxid neutralisiert. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und mit 50 °C warmen demin. Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Calciumchlorid i. Vak. wurde das Produkt als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 19.6 g (121 mmol, 68 %) Lit.^[89]: 87 %

Schmelzpunkt: > 300 °C Lit.^[89]: 321–323 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.82 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 2 H, Naph-4-*H*, Naph-5-*H*), 6.35 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 2 H, Naph-3-*H*, Naph-6-*H*) ppm.

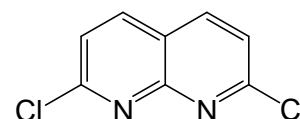
Die –OH Protonen konnten nicht beobachtet werden.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 162 (100) [M]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 163 (76) [M+H]⁺, 97 (100).

7.11.2 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (153)

19.0 g (117 mmol) 2,7-Dihydroxy-1,8-naphthyridin (**152**) und 48.7 g (234 mmol) Phosphorpentachlorid wurden in 100 mL Phosphorylchlorid suspendiert und 18 h unter Rückfluss erhitzt. Das über-



schüssige Phosphorylchlorid wurde destillativ i. Vak. entfernt und der Rückstand vorsichtig mit 200 mL demin. Eiswasser hydrolysiert. Anschließend wurde schrittweise mit festem Natriumhydroxid und später mit festem Natriumcarbonat neutralisiert und das Rohprodukt abfiltriert. Der Rückstand wurde kontinuierlich über 5 d mit Dichlormethan im Soxhlet-Extraktor extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt in Form eines hellgelben Feststoffes erhalten.

Ausbeute: 16.8 g (85.0 mmol, 73 %) Lit.^[89]: 81 %

Schmelzpunkt: 255 °C Lit.^[89]: 258 °C

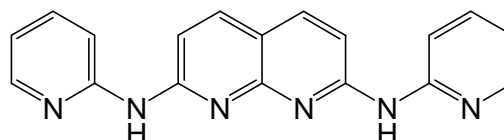
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.15 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2 H, Naph-4-*H*, Naph-5-*H*), 7.53 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2 H, Naph-3-*H*, Naph-6-*H*) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 200, 198 (63, 100) $[M]^{+}$, 165, 163 (27, 78) $[M-Cl]^{+}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 201, 199 (63, 100) $[M+H]^{+}$.

7.11.3 2,7-Bis(pyrid-2-ylamino)-1,8-naphthyridin (154)

In 50 mL wasserfr. Toluol wurden 990 mg (5.00 mmol) 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (**153**), 1.08 g (11.5 mmol) 2-Aminopyridin (**11**), 1.41 g (12.5 mmol) Kalium-*tert*-butanolat, 91.0 mg



(100 μ mol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 83.0 mg (0.20 mmol) 1,3-Bis-(diphenylphosphino)propan suspendiert und unter Stickstoffatmosphäre für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, der Rückstand in demin. Wasser aufgenommen und filtriert. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester suspendiert, erneut filtriert und mit reichlich Essigsäureethylester gewaschen. Die org. Phase wurde i. Vak. eingeeengt und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigsäureethylester, R_f = 0.10) gereinigt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 730 mg (2.32 mmol, 46 %) Lit.^[57]: 66 %

Schmelzbereich: 285–290 °C (Zersetzung)

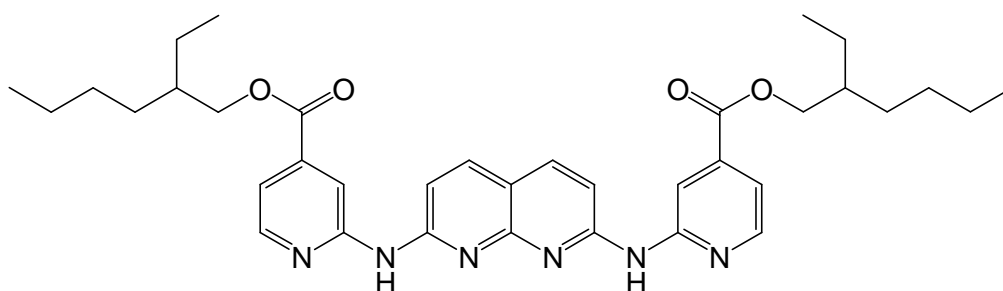
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.16 (s, 2 H, $-NH$), 8.29 (ddd, 3J = 4.9 Hz, 4J = 1.9 Hz, 5J = 0.6 Hz, 2 H, Py-3- H), 8.27 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H, Py-6- H), 8.03 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H, Naph-3- H , Naph-6- H), 7.77 (ddd, 3J = 8.4 Hz, 3J = 7.2 Hz, 4J = 2.0 Hz, 2 H, Py-5- H), 7.65 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H, Naph-4- H , Naph-5- H), 6.97 (ddd, 3J = 7.2 Hz, 3J = 4.9 Hz, 4J = 0.9 Hz, 2 H, Py-4- H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 155.8 (s, Naph-2- C , Naph-7- C), 154.9 (s, Naph-8a- C), 154.0 (s, Py-2- C), 147.5 (d, Py-3- C), 137.7 (d, Py-5- C), 137.4 (d, Naph-3- C , Naph-6- C), 116.7 (d, Py-4- C), 113.4 (s, Naph-4a- C), 112.6 (d, Py-6- C), 110.8 (d, Naph-4- C , Naph-5- C) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 314 (74) $[M]^{+}$, 313 (100) $[M-H]^{+}$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 315 (100) $[M+H]^{+}$.

7.11.4 2,7-Bis[4-(2-ethylhexyloxycarbonyl)pyrid-2-ylamino]-1,8-naphthyridin (155)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 995 mg (5.00 mmol) 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (**153**), 2.50 g (10.0 mmol) 2-Aminoisonicotinsäure-2-ethylhexylester (**22**), 73.7 mg (80.0 μmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0), 67.4 mg (160 μmol) Bis(diphenylphosphino)propan und 1.12 g (10.0 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 150 mL wasserfr. Toluol suspendiert und für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand mit jeweils 150 mL demin. Wasser und Chloroform versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. Phase viermal mit je 50 mL Chloroform extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol, 35:1, $R_f = 0.08$) gereinigt. Das Produkt konnte jedoch nicht sauber erhalten werden, weshalb es mehrfach säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hilfe des Flash-Reinigungssystems gereinigt wurde. Nach anschließendem Umkristallisieren aus Dichlormethan/Cyclohexan wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 130 mg (210 μmol , 9 %)

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3029$ (arom. C–H-Valenz.), 2957 (aliph. C–H-Valenz.), 2928 (aliph. C–H-Valenz.), 2859 (aliph. C–H-Valenz.), 1723 (C=O-Valenz.), 1607 (–NH₂-Deform.), 1574 (arom. Valenz.), 1518 (arom. Valenz.), 1501 (arom. Valenz.), 1393 (C–H-Deform.), 1288 (C–N-Valenz.), 1249 (C–O-Valenz.), 759 (C–H-Deform.) cm^{-1} .

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.72$ (br. s, 2 H, –NH), 8.33 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, Py-6-H), 8.07 (br. s, 2 H, Py-3-H), 7.98 (br. s, 2 H, Naph-3-H, Naph-6-H), 7.89 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H, Naph-4-H, Naph-5-H), 7.30 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, Py-5-H), 4.18 (m_c, 4 H, –OCH_aCH_bCH–, –OCH_aCH_bCH–), 1.63 (m_c, 2 H, –CHCH₂CH₃), 1.56–1.21 (m, 16 H, –CHCH₂CH₃, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.03–0.77 (m, 12 H, –CHCH₂CH₃, –CH₂CH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 165.4$ (s, C=O), 155.8 (s, Naph-8a-C), 154.7 (s, Naph-2-C, Naph-7-C, Py-2-C), 148.0 (d, Py-6-C), 139.3 (s, Py-4-C), 137.9 (d, Naph-4-C, Naph-5-C), 115.6 (d, Py-5-C), 115.2 (s, Naph-4a-C), 113.3 (d, Py-3-C), 111.5 (d, Naph-3-C, Naph-6-C), 68.0 (t, –OCH₂CH–), 38.7 (d, –CHCH₂CH₃), 30.4 (t, –CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.9 (t, –CH₂CH₂CH₃), 23.8 (t, –CHCH₂CH₃), 22.9 (t, –CH₂CH₂CH₃), 14.0 (q, –CH₂CH₂CH₃), 10.9 (q, –CHCH₂CH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 626 (100) $[M]^{+}$, 314 (35) $[C_{18}H_{14}N_6]^{+}$.

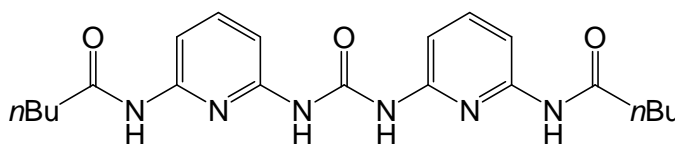
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 627 (100) $[M+H]^{+}$.

MS (ESI, $CHCl_3$, MeOH): m/z (%) = 627 (100) $[M+H]^{+}$.

7.12 Symmetrische DADDAD-Bausteine mit löslichkeitsfördernden *n*-Butyl bzw. 2-Ethylhexanoyl-Substituenten

7.12.1 *N,N'*-Bis[6-(2-pentanoylamino)pyrid-2-yl]harnstoff (157)

Zu einer Mischung aus 1.45 g (7.50 mmol) *N*-(6-Aminopyridin-2-yl)-pentanoylamid (**47**) und 1.10 g (9.00 mmol) 4-Dimethylaminopyridin



in 20 mL wasserfr. Dichlormethan wurde unter Stickstoffatmosphäre innerhalb einer Stunde eine Lösung aus 444 mg (1.50 mmol) Triphosgen (**158**) in 6 mL wasserfr. Dichlormethan getropft. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei Raumtemp. gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 1:3, R_f = 0.77) gereinigt. Die Trennung von Edukt und Produkt erwies sich als schwierig. Aus diesem Grund wurde das Gemisch mit Pentansäurechlorid (**46**) und wasserfr. Triethylamin in wasserfr. Tetrahydrofuran versetzt. Nach 22 h Rühren bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der farblose Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 2:3, R_f = 0.50) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 100 mg (240 μ mol, 16 %)

Schmelzpunkt: 264 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3303 (N–H-Valenz.), 3221 (N–H-Valenz.), 3138 (arom. C–H-Valenz.), 3060 (arom. C–H-Valenz.), 2956 (aliph. C–H-Valenz.), 2930 (aliph. C–H-Valenz.), 2871 (aliph. C–H-Valenz.), 1687 (C=O-Valenz.), 1585 (arom. Valenz.), 1521 (arom. Valenz.), 1440 (C–H-Deform.), 1252 (C–N-Valenz.), 1155 (C–O-Valenz.), 794 (C–H-Deform.) cm^{-1} .

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3/DMSO-d_6$): δ = 9.79 (br. s, 4 H, –NH), 7.74 (d, 3J = 8.0 Hz, 2 H, Py-5-H), 7.62 (t, 3J = 8.0 Hz, 2 H, Py-4-H), 7.55 (br. s, 2 H, Py-3-H), 2.43 (t, 3J = 7.5 Hz, 4 H, – $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.64 (quint., 3J = 7.5 Hz, 4 H, – $CH_2CH_2CH_3$), 1.38 (sext., 3J = 7.5 Hz, 4 H, – CH_2CH_3), 0.94 (t, 3J = 7.5 Hz, 6 H, – CH_2CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3/DMSO-d_6$): δ = 174.9 (s, –NHCONH–), 170.7 (s, –NHCOCH₂), 150.4 (s, Py-2-C)*, 149.3 (s, Py-2-C, Py-6-C)*, 148.6 (s, Py-6-C)*, 138.2 (d, Py-4-C), 106.5

(d, Py-3-C), 106.2 (d, Py-5-C), 34.8 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.8 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.5 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 12.3 (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

* Das Auftreten eines zusätzlichen Signals kann durch die Ausbildung der cyclischen intramolekularen H-Brücke begründet werden.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 412 (2) $[\text{M}]^{+}$, 193 (40) $[\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2]^{+}$, 109 (100) $[\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3]^{+}$.

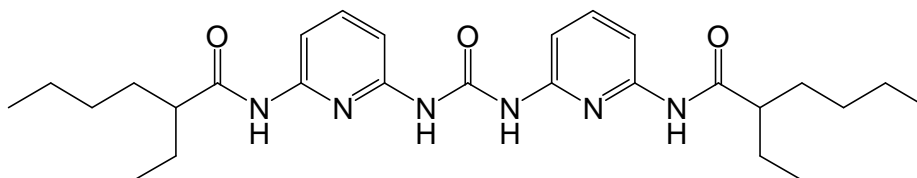
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 413 (42) $[\text{M}+\text{H}]^{+}$, 194 (100) $[\text{M}-\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2]^{+}$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$ (412.22) ber. C 61.15 H 6.84 N 20.37

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.2 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (451.06) ber. C 59.87 H 7.01 N 19.12

gef. C 59.94 H 6.78 N 19.14

7.12.2 *N,N'*-Bis[6-(2-ethylhexanoylamino)pyrid-2-yl]harnstoff (159)



Zu einer Mischung aus 3.01 g (24.7 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 4.84 g (20.6 mmol) *N*-(6-Aminopyridin-2-yl)-2-ethylhexanoylamid (**52**) in 20 mL wasserfr. Dichlormethan wurde unter Stickstoffatmosphäre innerhalb einer Stunde eine Lösung aus 1.22 g (4.11 mmol) Triphosgen (**158**) in 10 mL wasserfr. Dichlormethan getropft. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei Raumtemp. gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 1:3, $R_f = 0.82$) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3.31 g (66.6 mmol, 81 %)

Schmelzpunkt: 172 °C

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3295$ (N-H-Valenz.), 3221 (N-H-Valenz.), 3138 (arom. C-H-Valenz.), 3072 (arom. C-H-Valenz.), 2959 (aliph. C-H-Valenz.), 2930 (aliph. C-H-Valenz.), 2858 (aliph. C-H-Valenz.), 1689 (C=O-Valenz.), 1671 (C=O-Valenz.), 1562 (arom. Valenz.), 1508 (arom. Valenz.), 1437 (C-H-Deform.), 1239 (C-N-Valenz.), 1157 (C-O-Valenz.), 791 (C-H-Deform.) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 11.00$ -9.00 (br. s, 2 H, $-\text{NHCONH}-$), 8.47 (br. s, 2 H, $-\text{NHCOCH}-$), 7.92 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H, Py-5-H), 7.70 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H, Py-4-H), 7.21 (br. s, 2 H, Py-3-H)*, 2.25 (m_c , 2 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 1.69 (m_c , 4 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 1.61-1.48 (m, 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.32 (m_c , 8 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.96 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 6 H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 0.88 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 6 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm.

8 Titrationskurven und Messprotokolle

Bei allen durchgeführten ^1H -NMR-Titrationsen wurde, wie in Kapitel 4.1 beschrieben, die Konzentration des Wirts konstant gehalten und der entsprechende Gast als Feststoff der NMR-Lösung hinzugegeben. Der Wirt wurde in 550 bzw. 600 μL deuteriertem Lösungsmittel gelöst und der Gast in 8-14 Schritten hinzugefügt. Nach jeder Zugabe des Gasts wurde ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen und die chemische Verschiebung δ_{obs} der N–H-Protonen beobachtet. Die Konzentration des Gasts wurde durch Integration isoliert liegender Signale anhand der bekannten Wirtkonzentration bestimmt. So konnte die Gastkonzentration $[\text{G}]$ schrittweise verfolgt werden, und es konnten im Bereich des Äquivalentspunkts mehrere Messwerte erhalten werden. Durch Auftragen der Differenz der chemischen Verschiebung $\Delta\delta_{\text{obs}}$ gegen die Gastkonzentration $[\text{G}]$ wurde mit Hilfe einer nichtlinearen Regression nach Gleichung 8.1 mittels Origin[®] (Fa. Microcal) die Parameter der Assoziationskonstanten (K_{ass}) und der Differenz der maximalen chemischen Verschiebung $\Delta\delta_{\text{max}}$ durch Optimierung erhalten.

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \frac{\Delta\delta_{\text{max}}}{2 \cdot [\text{H}]_0} \cdot \left([\text{H}]_0 + [\text{G}]_0 + \frac{1}{K_{\text{ass}}} - \sqrt{([\text{H}]_0 - [\text{G}]_0)^2 + \left(\frac{1}{K_{\text{ass}}}\right)^2} + 2 \cdot [\text{H}]_0 \cdot \frac{1}{K_{\text{ass}}} + 2 \cdot [\text{G}]_0 \cdot \frac{1}{K_{\text{ass}}} \right) \quad (\text{Gl. 8.1})$$

mit: $[\text{H}]_0$ Ausgangskonzentration des Wirts
 $[\text{G}]_0$ Ausgangskonzentration des Gasts
 $\Delta\delta_{\text{max}}$ maximale Differenz der chemischen Verschiebung bei vollständiger Komplexierung

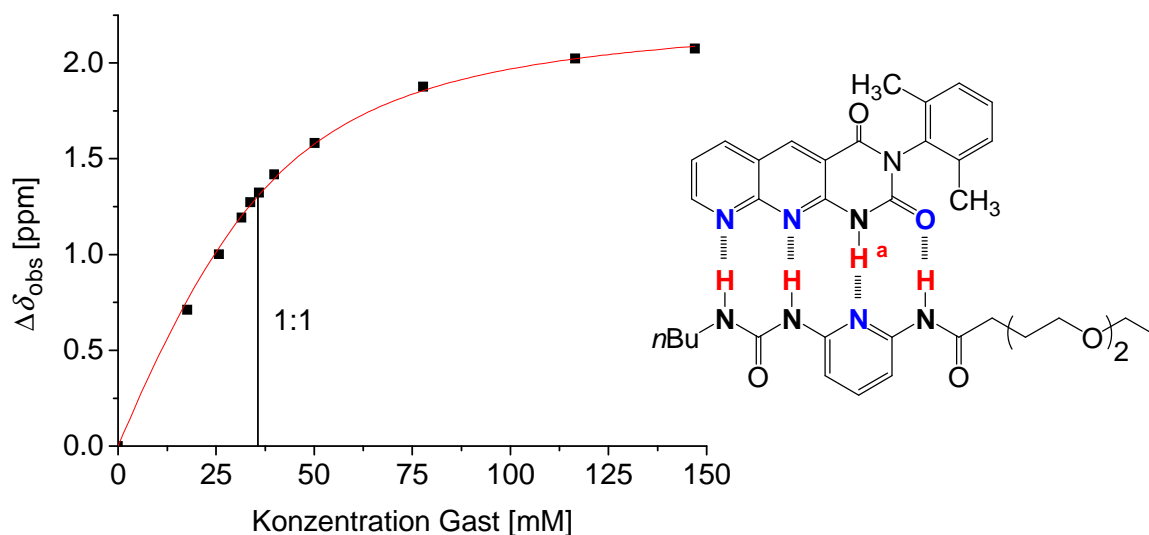
Im Folgenden sind alle Einwaagen, Titrationskurven, Messwerte und erhaltene Ergebnisse der untersuchten Wirt-Gast-Komplexe aufgeführt. Soweit nicht anders angegeben wurden alle Komplexe doppelt untersucht. Unterschieden sich die Ergebnisse signifikant, wurde eine weitere Titration durchgeführt. Die für die chemische Verschiebung beobachteten N–H-Protonen wurden in den abgebildeten Komplexen durch H^{a} bzw. H^{a} und H^{b} symbolisiert. Neben der maximalen Differenz der chemischen Verschiebung $\Delta\delta_{\text{max}}$ und der Assoziationskonstante K_{ass} wurde mittels Origin[®] der Korrelationskoeffizient R erhalten, welcher die Güte der Kurvenanpassung beschreibt. Ein Wert von 1 würde eine perfekte Kurvenanpassung der Regression bedeuten.

Mögliche Fehlerquellen bei der Durchführung der Assoziationsexperimente und der Einfluss auf die Größe der Assoziationskonstanten wurden in den „Supporting Information“ der in Kapitel 3.9 (Seite 126) dargestellten Veröffentlichung diskutiert.

8.1 AADA•DDAD-Komplex (10•41)

Messungen in Chloroform- d_1 :

Einwaage (**10**): 6.28 mg (19.7 μmol) in 550 μL $\text{CDCl}_3 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 35.9 \text{ mM}$

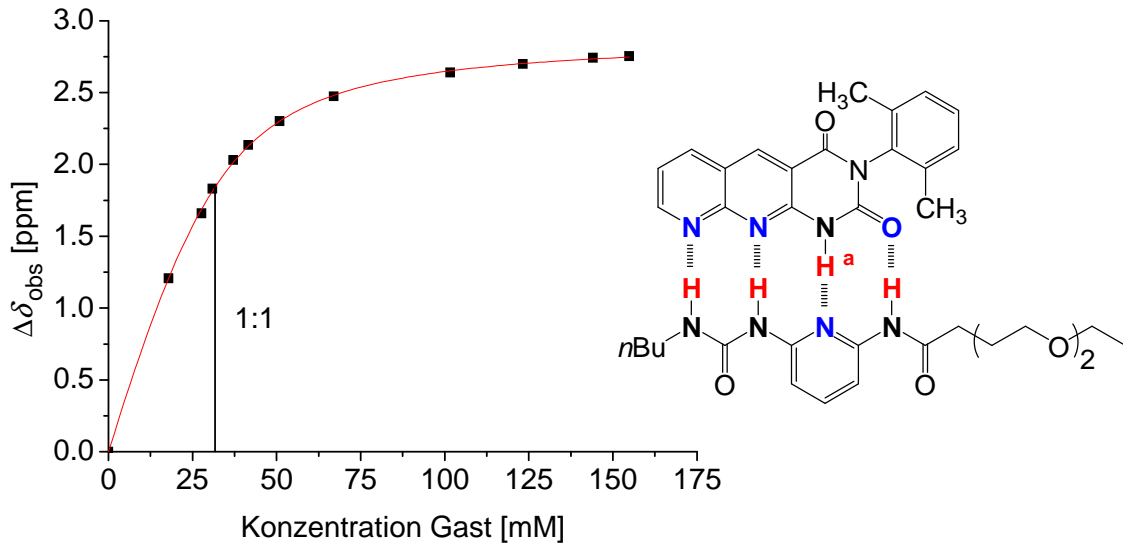


Äquivalente	[41]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N–H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.49	17.66	0.712	
0.72	25.74	1.001	
0.88	31.50	1.193	
0.94	33.70	1.273	
1.00	35.92	1.323	
1.11	39.80	1.419	
1.40	50.13	1.583	
2.17	77.82	1.876	
3.25	116.55	2.022	
4.10	147.03	2.074	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	2.299	2.362
	K_{ass} :	86 M^{-1}	84 M^{-1}
	R:	0.998	0.997

AADA•DDAD-Komplex (10•41)

Messungen in Dichlormethan- d_2 :

Einwaage (**10**): 6.01 mg (18.9 μmol) in 600 μL $\text{CD}_2\text{Cl}_2 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 31.5 \text{ mM}$

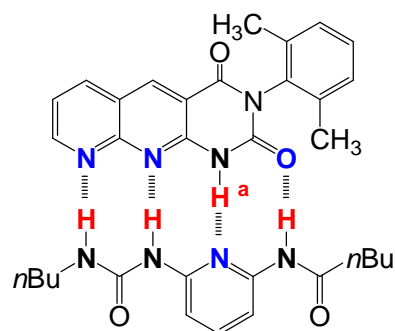
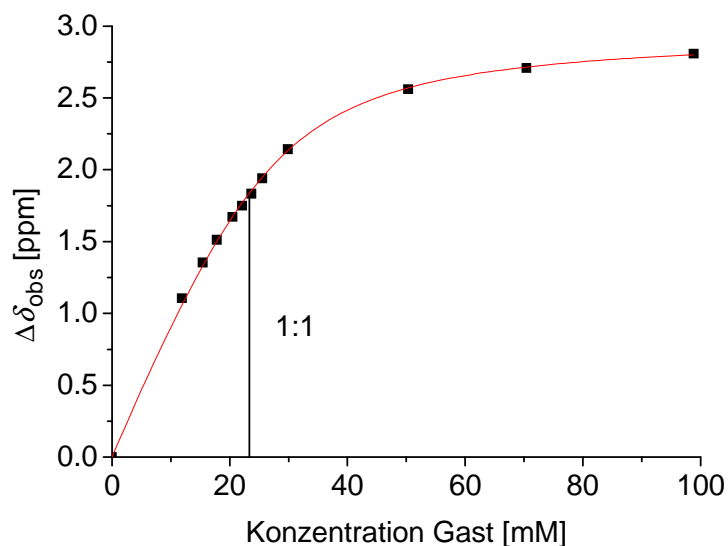


Äquivalente	[41]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.57	18.00	1.208	
0.88	27.75	1.659	
0.99	30.99	1.831	
1.18	37.19	2.030	
1.33	41.69	2.134	
1.62	51.07	2.302	
2.13	67.05	2.474	
3.23	101.70	2.640	
3.92	123.35	2.699	
4.58	144.15	2.741	
4.92	154.75	2.754	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	2.894	2.579
	K_{ass} :	150 M^{-1}	181 M^{-1}
	R:	0.999	0.999

8.2 AADA•DDAD-Komplex (10•49)

Messungen in Chloroform-*d*₁:

Einwaage (10): 4.71 mg (14.8 μmol) auf 550 μL CDCl₃ → [10]₀ = 26.9 mM

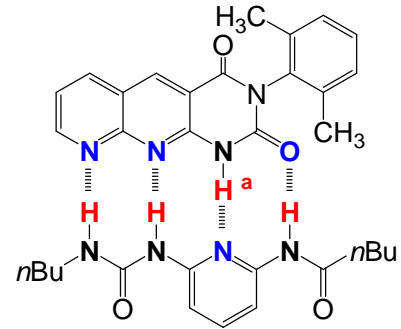
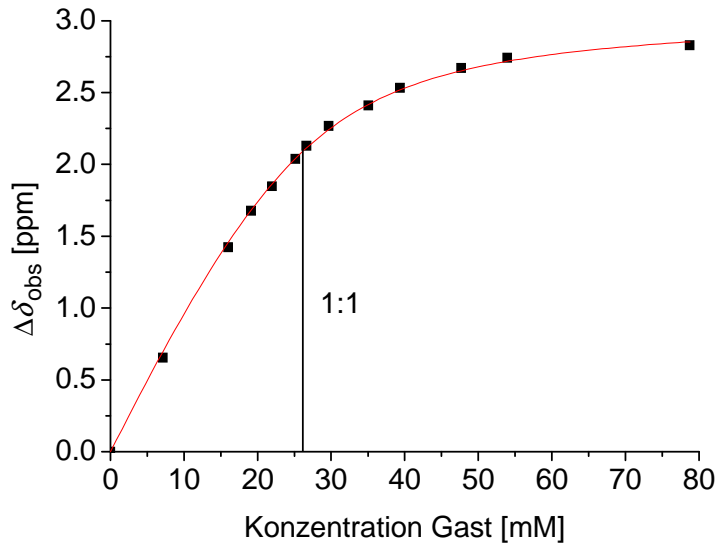


Äquivalente	[49]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.52	11.92	1.104	
0.67	15.40	1.355	
0.78	17.78	1.513	
0.89	20.48	1.670	
0.97	22.11	1.748	
1.03	23.66	1.834	
1.12	25.54	1.939	
1.30	29.85	2.142	
2.20	50.34	2.561	
3.08	70.45	2.708	
4.32	98.84	2.806	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	2.954	2.784
	K_{ass} :	249 M ⁻¹	233 M ⁻¹
	R:	0.999	0.998

AADA•DDAD-Komplex (10•49)

Messungen in Dichlormethan- d_2 :

Einwaage (10): 5.04 mg (15.8 μmol) auf 600 μL $\text{CD}_2\text{Cl}_2 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 26.4 \text{ mM}$

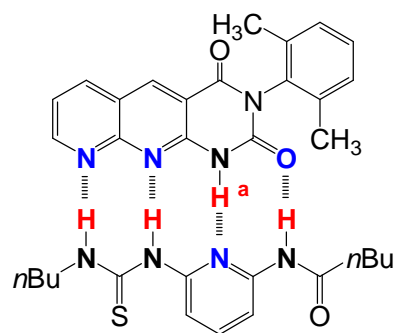
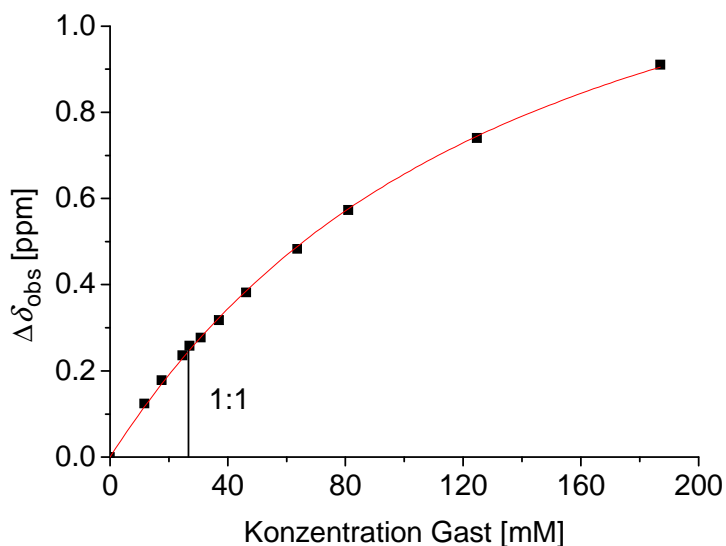


Äquivalente	[49]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.27	7.18	0.654	
0.61	16.02	1.423	
0.73	19.16	1.678	
0.83	21.98	1.847	
0.95	25.18	2.037	
1.01	26.68	2.129	
1.13	29.69	2.268	
1.33	35.07	2.409	
1.49	39.43	2.532	
1.81	47.69	2.670	
2.04	53.94	2.741	
2.99	78.80	2.829	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	3.049	2.836
	K_{ass} :	271 M^{-1}	256 M^{-1}
	R:	0.999	0.997

8.3 AADA•DDAD-Komplex (10•50)

Messungen in Chloroform-*d*₁:

Einwaage (**10**): 4.61 mg (14.5 μmol) auf 550 μL CDCl₃ → [**10**]₀ = 26.3 mM

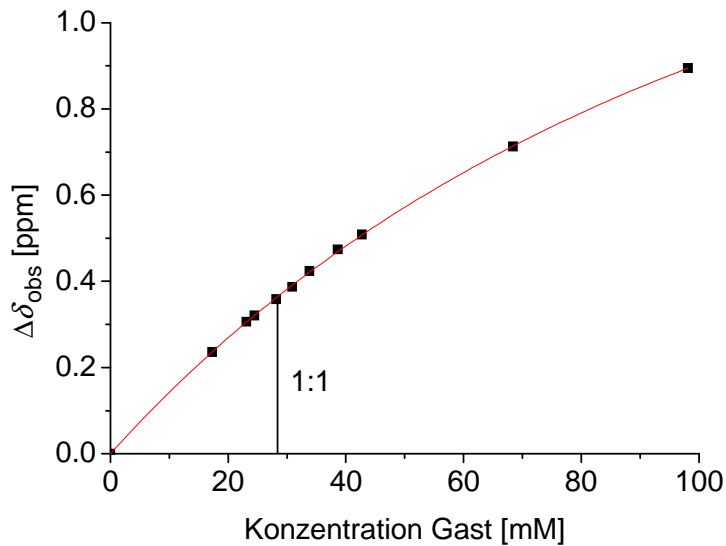


Äquivalente	[50]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N–H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.44	11.67	0.124	
0.67	17.60	0.178	
0.94	24.69	0.236	
1.03	27.03	0.258	
1.17	30.83	0.277	
1.41	37.09	0.318	
1.76	46.28	0.382	
2.42	63.68	0.483	
3.08	80.98	0.573	
4.74	124.71	0.740	
7.10	187.02	0.910	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	1.519	1.529
	K_{ass} :	9 M ⁻¹	10 M ⁻¹
	R:	0.999	0.999

AADA•DDAD-Komplex (10•50)

Messungen in Dichlormethan- d_2 :

Einwaage (**10**): 5.45 mg (17.1 μmol) auf 600 μL $\text{CD}_2\text{Cl}_2 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 28.5 \text{ mM}$

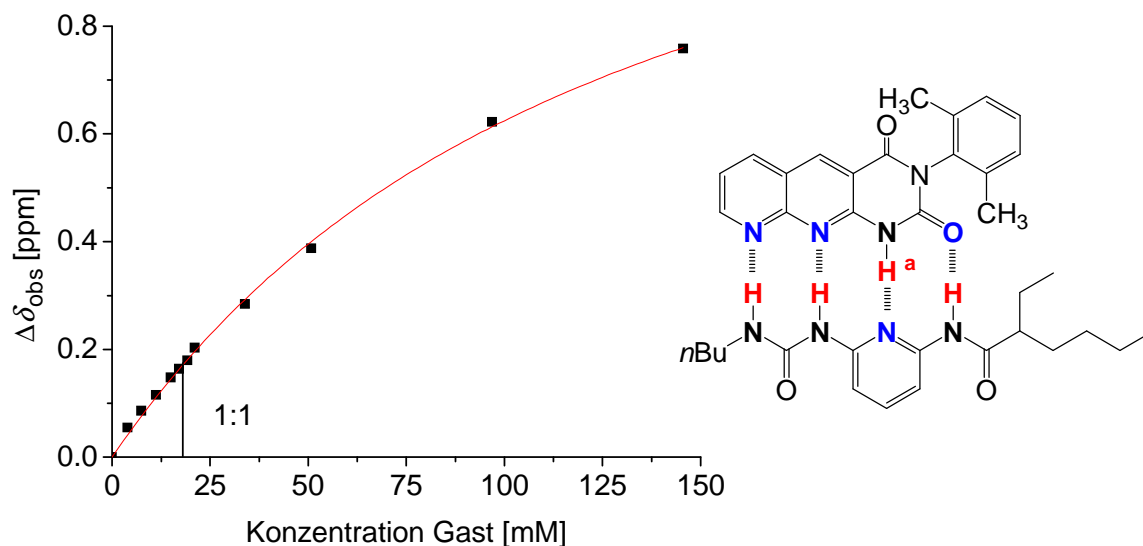


Äquivalente	[50]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.61	17.32	0.236	
0.81	23.17	0.306	
0.86	24.51	0.321	
0.99	28.17	0.359	
1.08	30.90	0.387	
1.19	33.84	0.424	
1.36	38.72	0.474	
1.50	42.77	0.508	
2.40	68.45	0.713	
3.44	98.19	0.895	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	1.955	1.768
	K_{ass} :	10 M^{-1}	13 M^{-1}
	R:	0.999	0.999

8.4 AADA•DDAD-Komplex (10•53)

Messungen in Chloroform-*d*₁:

Einwaage (**10**): 3.36 mg (10.1 μmol) in 550 μL CDCl₃ → [**10**]₀ = 18.3 mM

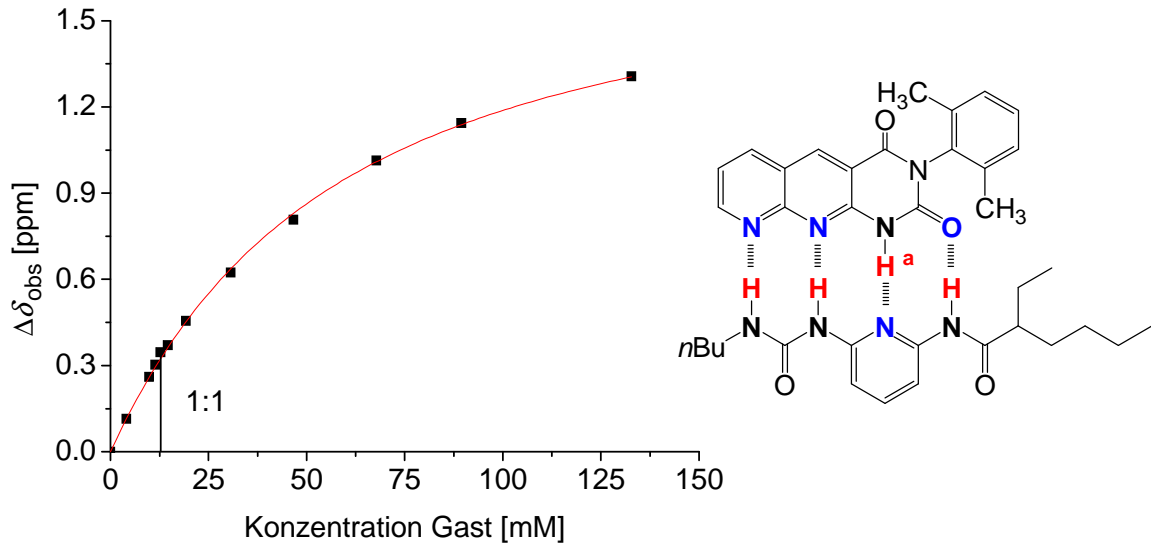


Äquivalente	[53]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.22	3.98	0.055	
0.41	7.46	0.086	
0.61	11.21	0.115	
0.82	15.00	0.148	
0.94	17.09	0.164	
1.05	19.23	0.179	
1.16	21.12	0.203	
1.86	33.88	0.284	
2.78	50.81	0.387	
5.31	96.89	0.622	
7.97	145.56	0.758	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	1.395	1.326
	K_{ass} :	9 M ⁻¹	8 M ⁻¹
	R:	0.998	0.999

AADA•DDAD-Komplex (10•53)

Messungen in Dichlormethan- d_2 :

Einwaage (10): 2.17 mg (6.82 μmol) in 550 μL $\text{CD}_2\text{Cl}_2 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 12.4 \text{ mM}$

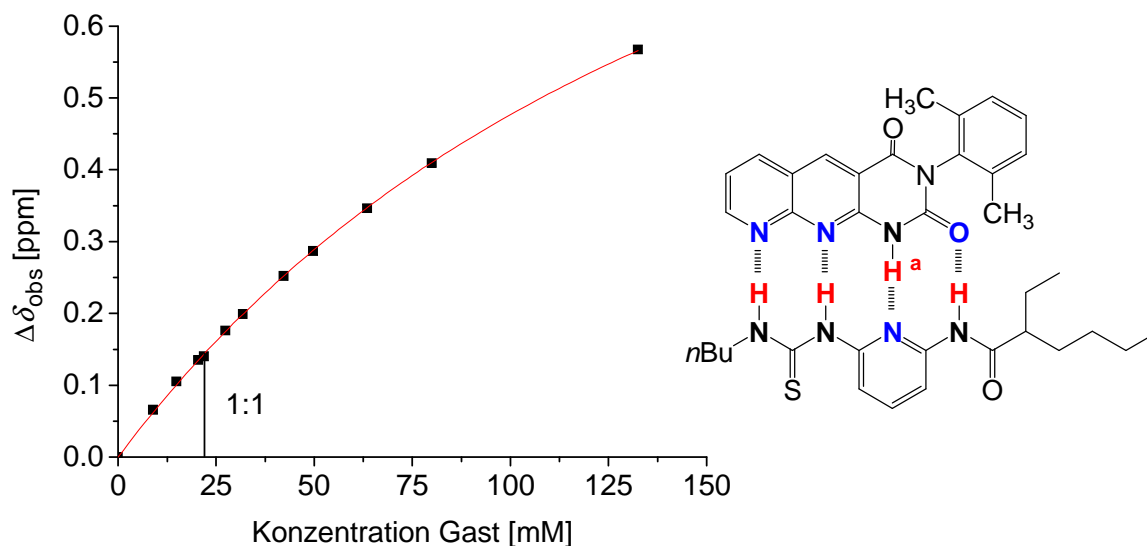


Äquivalente	[53]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N–H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.33	4.10	0.114	
0.80	9.96	0.261	
0.93	11.46	0.303	
1.04	12.85	0.347	
1.19	14.70	0.371	
1.56	19.29	0.456	
2.48	30.74	0.623	
3.77	46.67	0.808	
5.47	67.79	1.013	
7.22	89.47	1.144	
10.72	132.86	1.307	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	1.821	1.683
	K_{ass} :	20 M^{-1}	26 M^{-1}
	R:	0.999	0.995

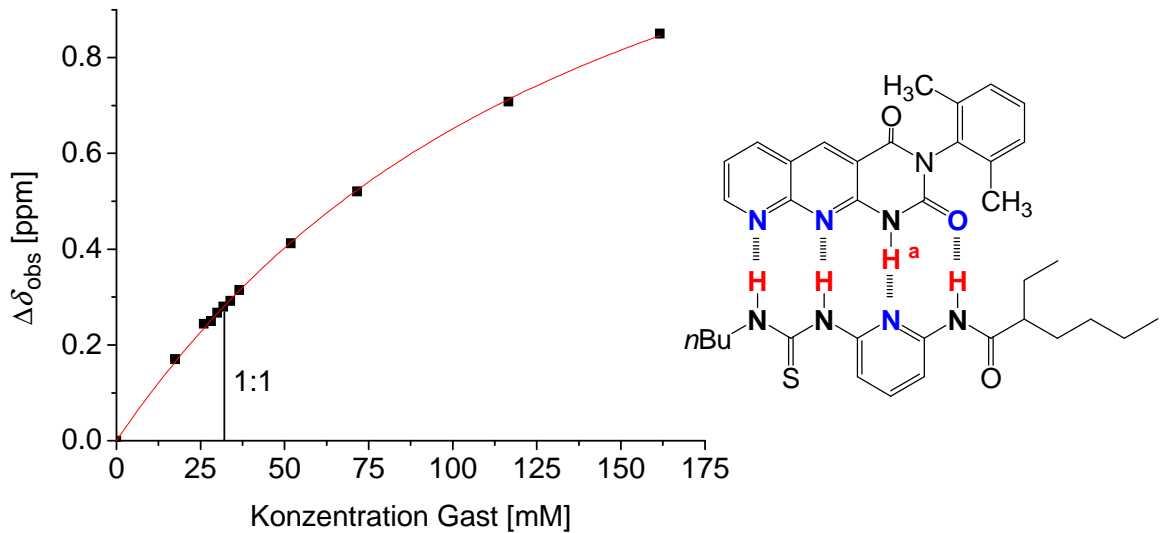
8.5 AADA•DDAD-Komplex (10•54)

Messungen in Chloroform-*d*₁:

Einwaage (10): 3.84 mg (12.1 μmol) in 550 μL CDCl₃ → [10]₀ = 21.9 mM



Äquivalente	[54]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.41	8.93	0.066	
0.68	14.90	0.105	
0.93	20.44	0.135	
1.00	21.88	0.140	
1.25	27.40	0.176	
1.45	31.85	0.199	
1.92	42.18	0.252	
2.27	49.76	0.287	
2.90	63.54	0.346	
3.65	79.99	0.409	
6.04	132.50	0.567	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	1.272	1.235
	K_{ass} :	7 M ⁻¹	8 M ⁻¹
	R:	0.999	0.998

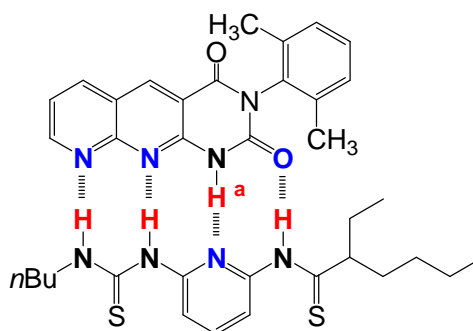
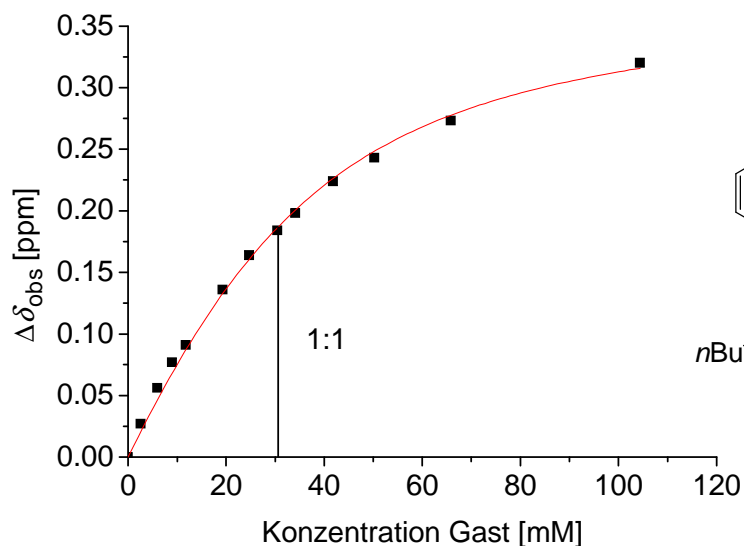
AADA•DDAD-Komplex (10•54)Messungen in Dichlormethan- d_2 :Einwaage (**10**): 5.56 mg (17.5 μmol) in 600 μL $\text{CD}_2\text{Cl}_2 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 29.1 \text{ mM}$ 

Äquivalente	[54]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N–H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.60	17.56	0.170	
0.90	26.06	0.244	
0.97	28.21	0.250	
1.03	30.01	0.267	
1.09	31.79	0.280	
1.17	33.94	0.292	
1.26	36.63	0.315	
1.78	51.90	0.412	
2.46	71.61	0.521	
4.00	116.56	0.708	
5.55	161.68	0.850	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	1.544	1.420
	K_{ass} :	9 M^{-1}	10 M^{-1}
	R:	0.999	0.999

8.6 AADA•DDAD-Komplex (10•55)

Messungen in Chloroform-*d*₁:

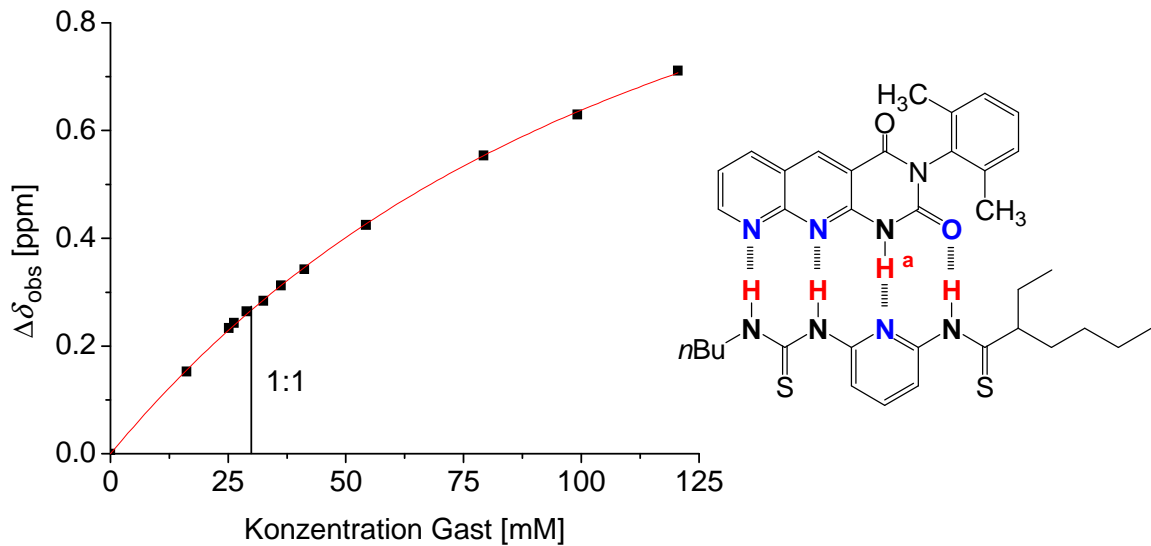
Einwaage (**10**): 5.40 mg (17.0 μmol) auf 550 μL CDCl₃ → [10]₀ = 30.8 mM



Äquivalente	[55]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm
0.00	0.00	0.000
0.09	2.62	0.027
0.19	5.96	0.056
0.29	8.98	0.077
0.38	11.77	0.091
0.63	19.29	0.136
0.80	24.75	0.164
0.99	30.42	0.184
1.11	34.09	0.198
1.36	41.84	0.224
1.63	50.24	0.243
2.14	65.84	0.273
3.39	104.41	0.320

Für den Komplex wurde wie in Kapitel 4.3 beschrieben keine 2. Messung durchgeführt.

$$\begin{aligned} \Delta\delta_{\text{max}}: & 0.379 \\ K_{\text{ass}}: & 63 \text{ M}^{-1} \\ R: & 0.997 \end{aligned}$$

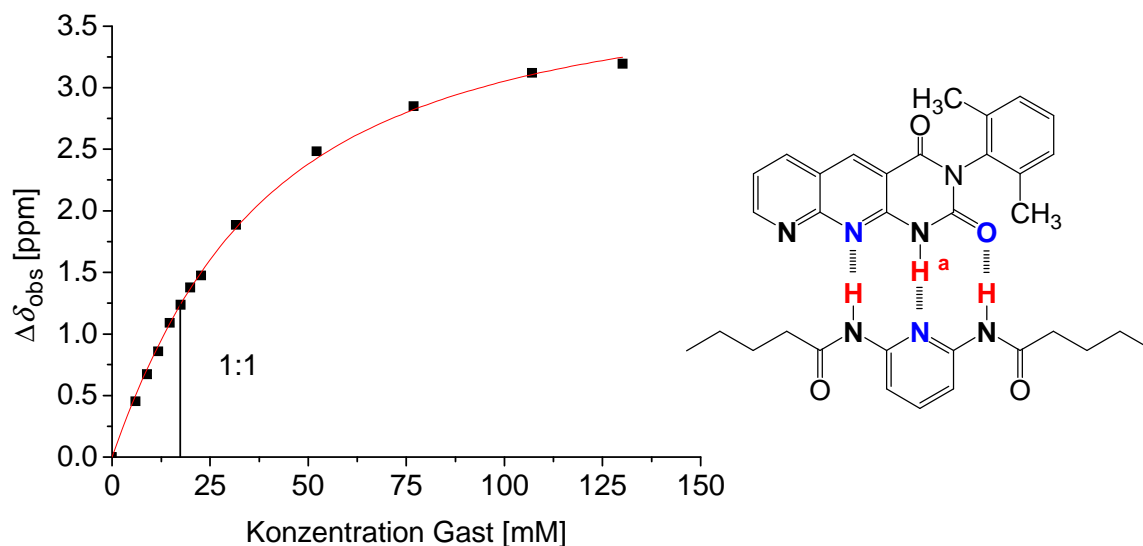
AAAD•DDAD-Komplex (10•55)Messungen in Dichlormethan- d_2 :Einwaage (**10**): 5.90 mg (18.5 μmol) auf 600 μL $\text{CD}_2\text{Cl}_2 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 30.9 \text{ mM}$ 

Äquivalente	[55]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.53	16.25	0.153	
0.82	25.18	0.233	
0.85	26.29	0.243	
0.94	28.88	0.264	
1.05	32.53	0.284	
1.17	36.27	0.313	
1.34	41.24	0.343	
1.76	54.34	0.425	
2.57	79.26	0.554	
3.21	99.25	0.630	
3.90	120.56	0.711	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	1.386	1.380
	K_{ass} :	10 M^{-1}	9 M^{-1}
	R:	0.999	0.999

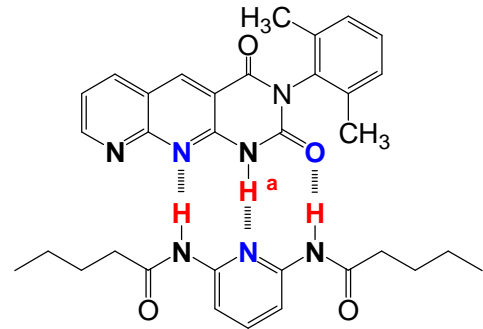
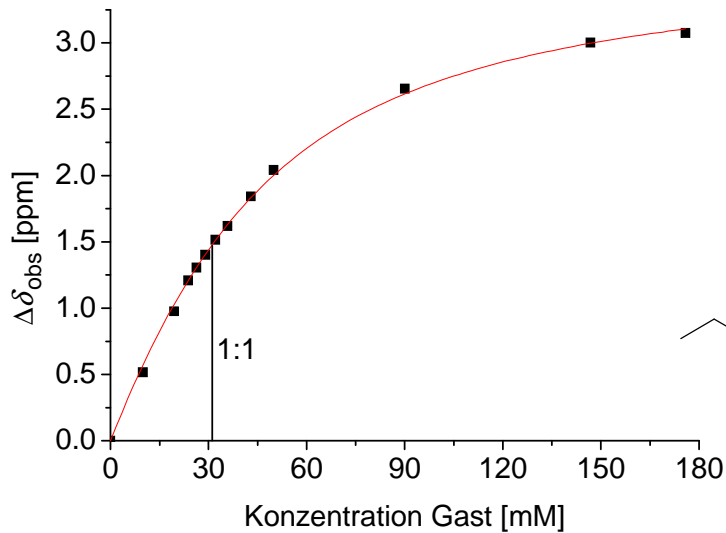
8.7 AADA•DAD-Komplex (10•57)

Messungen in Chloroform-*d*₁:

Einwaage (10): 2.95 mg (9.27 μmol) auf 550 μL CDCl₃ → [10]₀ = 16.9 mM



Äquivalente	[57]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.35	5.96	0.451	
0.53	8.96	0.672	
0.70	11.72	0.858	
0.88	14.76	1.088	
1.04	17.45	1.238	
1.18	19.93	1.377	
1.35	22.71	1.472	
1.88	31.60	1.884	
3.09	52.12	2.482	
4.57	76.91	2.848	
6.36	107.06	3.119	
7.73	130.14	3.193	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	4.014	3.896
	K_{ass} :	36 M ⁻¹	39 M ⁻¹
	R:	0.999	0.998

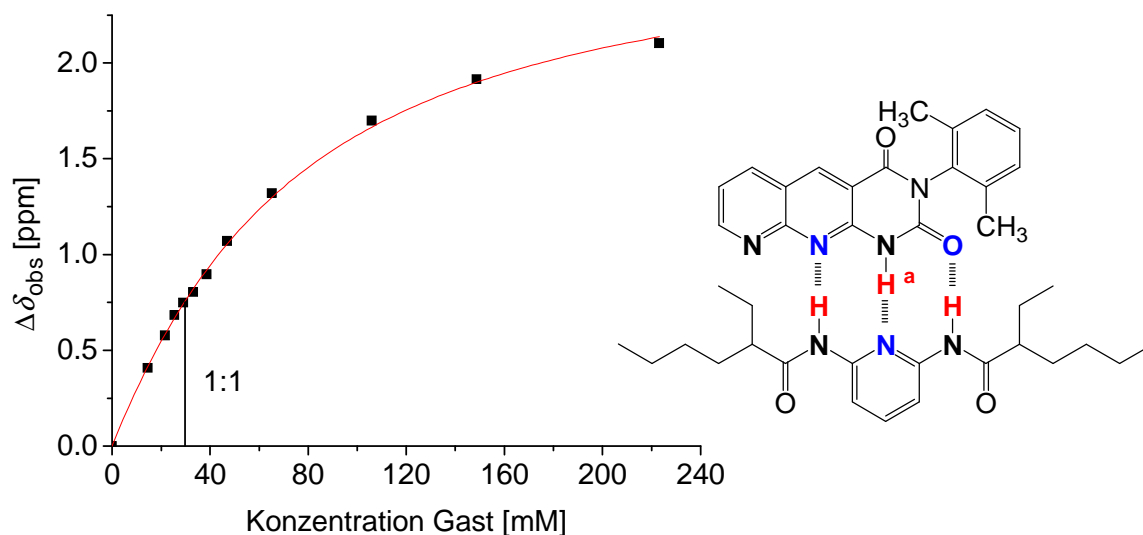
AADA•DAD-Komplex (10•57)Messungen in Dichlormethan- d_2 :Einwaage (**10**): 6.01 mg (18.9 μmol) auf 600 μL $\text{CD}_2\text{Cl}_2 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 31.5 \text{ mM}$ 

Äquivalente	[57]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N–H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.32	9.97	0.517	
0.62	19.48	0.976	
0.76	23.88	1.208	
0.84	26.40	1.305	
0.92	29.04	1.402	
1.02	32.19	1.516	
1.14	35.84	1.619	
1.37	43.01	1.843	
1.59	49.97	2.042	
2.86	90.09	2.654	
4.67	146.85	3.002	
5.59	175.96	3.073	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	3.671	3.526
	K_{ass} :	37 M^{-1}	44 M^{-1}
	R:	0.999	0.998

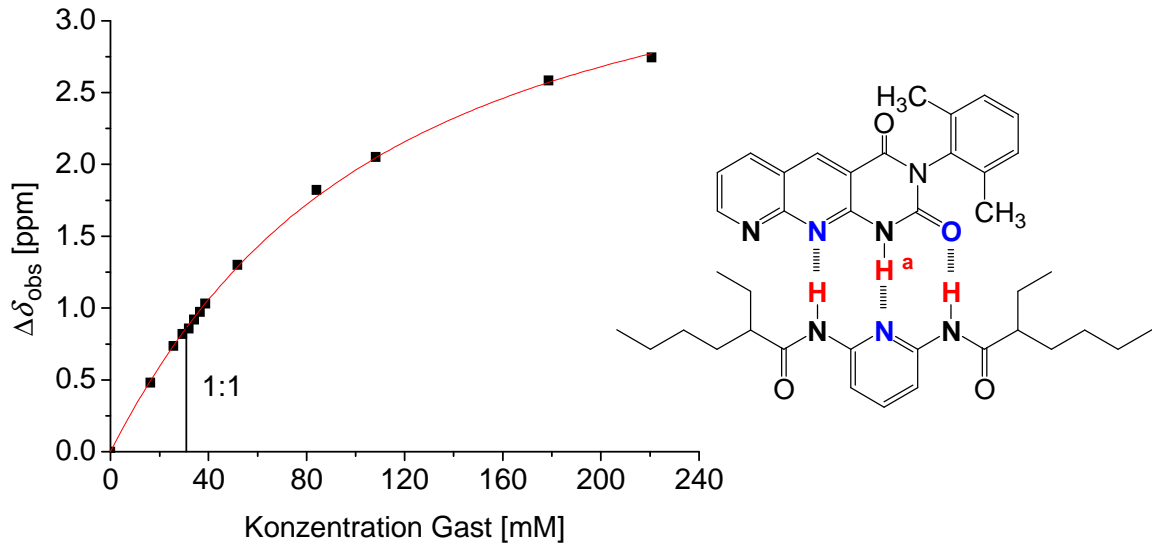
8.8 AADA•DAD-Komplex (10•58)

Messungen in Chloroform-*d*₁:

Einwaage (10): 4.97 mg (15.6 μmol) auf 550 μL CDCl₃ → [10]₀ = 28.4 mM



Äquivalente	[58]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.51	14.55	0.408	
0.76	21.65	0.577	
0.90	25.43	0.684	
1.03	29.12	0.749	
1.16	33.00	0.803	
1.36	38.52	0.896	
1.65	46.92	1.071	
2.30	65.17	1.321	
3.73	105.95	1.699	
5.24	148.66	1.915	
7.86	223.21	2.104	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	2.752	2.638
	K_{ass} :	17 M ⁻¹	19 M ⁻¹
	R:	0.999	0.997

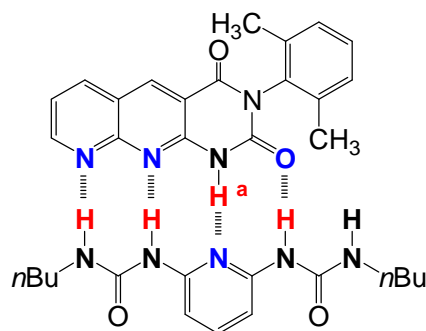
ADA•DAD-Komplex (10•58)Messungen in Dichlormethan- d_2 :Einwaage (10): 6.15 mg (19.3 μmol) auf 600 μL $\text{CD}_2\text{Cl}_2 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 32.2 \text{ mM}$ 

Äquivalente	[58]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.51	16.44	0.481	
0.80	25.76	0.736	
0.91	29.40	0.820	
0.99	31.95	0.856	
1.07	34.32	0.920	
1.14	36.57	0.973	
1.20	38.80	1.031	
1.61	51.90	1.302	
2.61	84.17	1.823	
3.36	108.30	2.032	
5.55	178.67	2.584	
6.86	220.78	2.745	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	3.986	3.575
	K_{ass} :	12 M^{-1}	18 M^{-1}
	R:	0.999	0.997

8.9 AADA•DDADD-Komplex (10•59)

Messung in Chloroform- d_1 :

Einwaage (10): 5.21 mg (16.4 μ mol) auf 600 μ L $\text{CDCl}_3 \rightarrow [10]_0 = 27.3$ mM

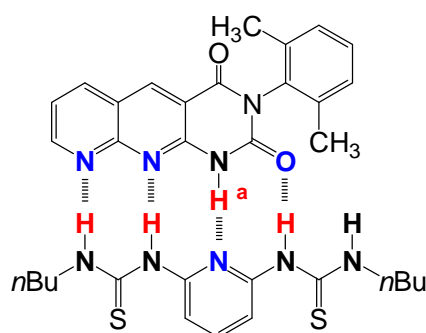


Eine Auswertung war aufgrund der schlechten Löslichkeit des Gasts **59** in Chloroform- d_1 nicht möglich. Bereits ab 0.80 Äquivalenten konnte keine klare Lösung mehr erhalten werden. Auch in Dichlormethan- d_2 konnte aufgrund begrenzter Löslichkeit keine ^1H -NMR-Titration durchgeführt werden.

8.10 AADA•DDADD-Komplex (10•60)

Messung in Chloroform- d_1 :

Einwaage (10): 5.27 mg (16.6 μ mol) auf 600 μ L $\text{CDCl}_3 \rightarrow [10]_0 = 27.6$ mM

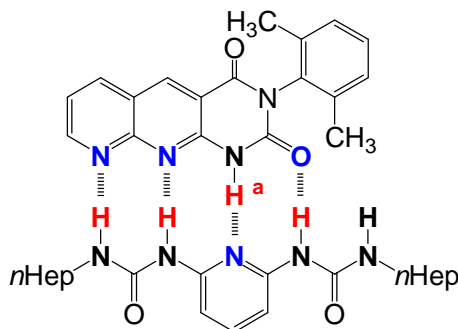


Eine Auswertung war aufgrund der schlechten Löslichkeit des Gasts **60** in Chloroform- d_1 nicht möglich. Bereits ab 0.95 Äquivalenten konnte keine klare Lösung mehr erhalten werden. Auch in Dichlormethan- d_2 konnte aufgrund begrenzter Löslichkeit keine ^1H -NMR-Titration durchgeführt werden.

8.11 AADA•DDADD-Komplex (10•63)

Messung in Chloroform- d_1 :

Einwaage (10): 5.63 mg (17.7 μmol) auf 550 μL $\text{CDCl}_3 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 32.2 \text{ mM}$

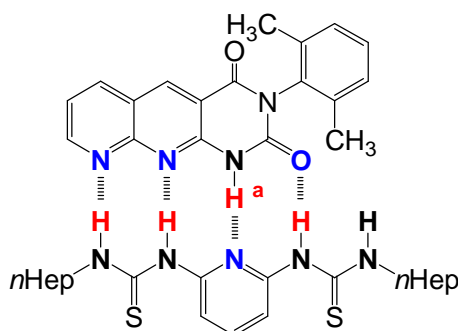


Eine Auswertung war aufgrund der schlechten Löslichkeit des Gasts **63** in Chloroform- d_1 nicht möglich. Bereits ab 0.88 Äquivalenten konnte keine klare Lösung mehr erhalten werden. Auch in Dichlormethan- d_2 konnte aufgrund begrenzter Löslichkeit keine ^1H -NMR-Titration durchgeführt werden.

8.12 AADA•DDADD-Komplex (10•64)

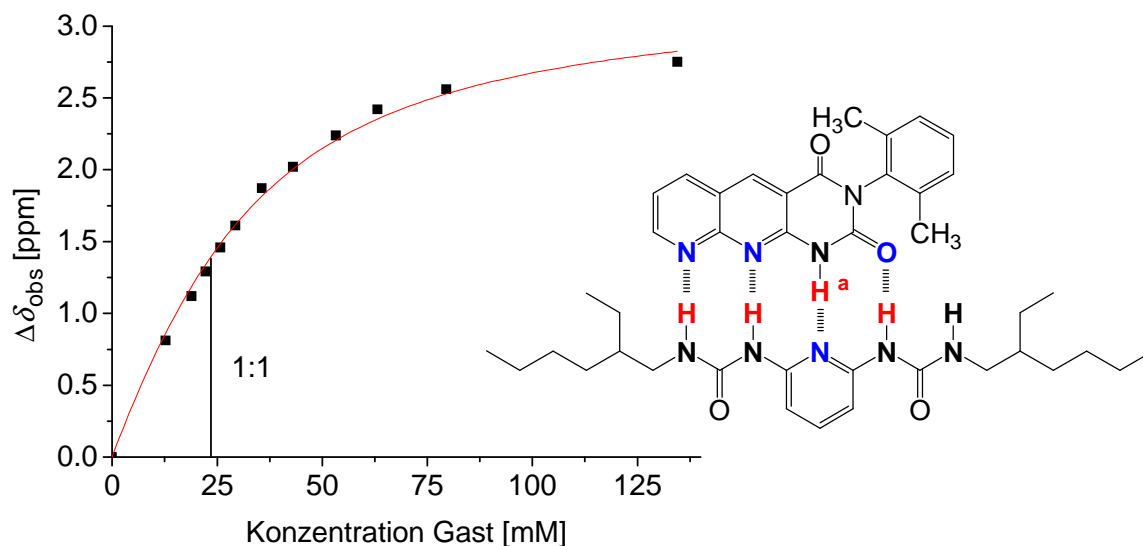
Messung in Chloroform- d_1 :

Einwaage (10): 5.48 mg (17.2 μmol) auf 550 μL $\text{CDCl}_3 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 31.3 \text{ mM}$



Eine Auswertung war aufgrund der schlechten Löslichkeit des Gasts **64** in Chloroform- d_1 nicht möglich. Bereits ab 0.92 Äquivalenten konnte keine klare Lösung mehr erhalten werden. Auch in Dichlormethan- d_2 konnte aufgrund begrenzter Löslichkeit keine ^1H -NMR-Titration durchgeführt werden.

8.13 AADA•DDADD-Komplex (10•66)

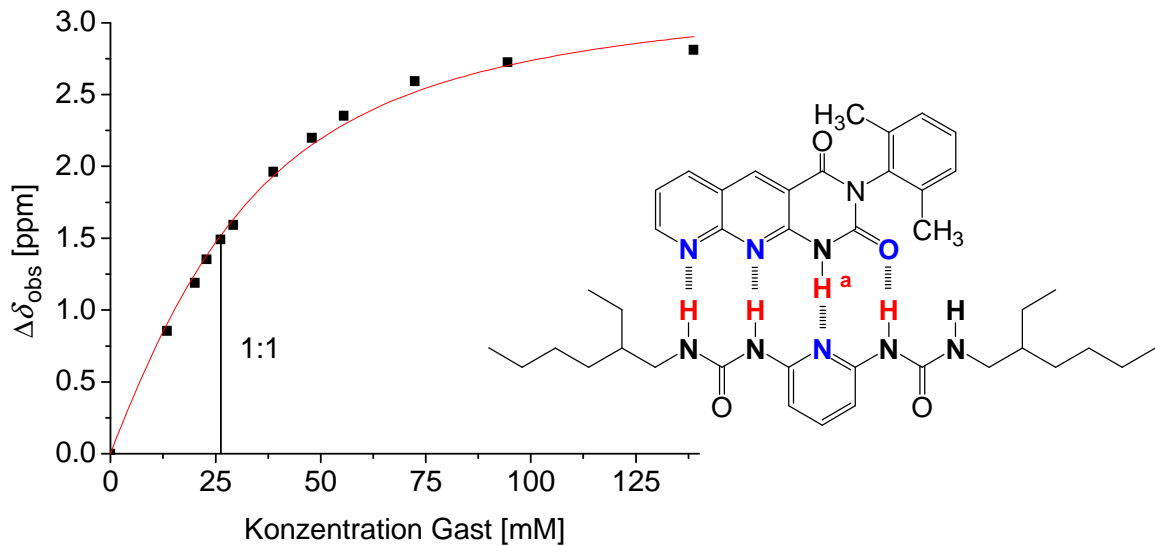
Messung in Chloroform- d_1 :Einwaage (10): 4.22 mg (13.3 μmol) auf 550 μL $\text{CDCl}_3 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 24.1 \text{ mM}$ 

Äquivalente	[66]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.53	12.72	0.811	
0.79	18.92	1.123	
0.92	22.24	1.292	
1.07	25.74	1.459	
1.22	29.31	1.608	
1.48	35.62	1.873	
1.79	43.02	2.020	
2.21	53.26	2.242	
2.62	63.14	2.426	
3.30	79.53	2.561	
5.58	134.48	2.752	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	3.265	3.149
	K_{ass} :	56 M^{-1}	51 M^{-1}
	R:	0.996	0.998

AAAD•DDADD-Komplex (10•66)

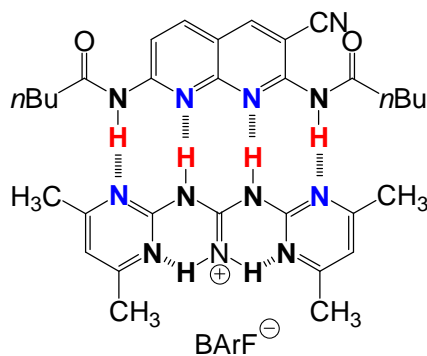
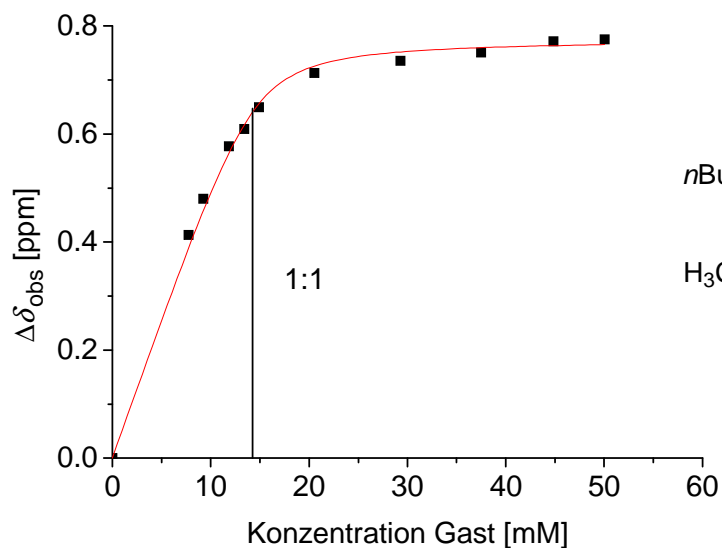
Messung in Dichlormethan- d_2 :

Einwaage (**10**): 4.64 mg (14.6 μmol) auf 550 μL $\text{CD}_2\text{Cl}_2 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 26.5 \text{ mM}$



Äquivalente	[66]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N–H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.51	13.54	0.854	
0.76	20.14	1.189	
0.87	22.98	1.352	
0.99	26.23	1.492	
1.10	29.26	1.592	
1.46	38.80	1.963	
1.81	47.99	2.198	
2.10	55.52	2.352	
2.73	72.42	2.592	
3.57	94.50	2.726	
5.24	138.81	2.810	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	3.325	3.102
	K_{ass} :	59 M^{-1}	55 M^{-1}
	R:	0.995	0.997

8.14 DAAD•ADDA-Komplex (137•151)

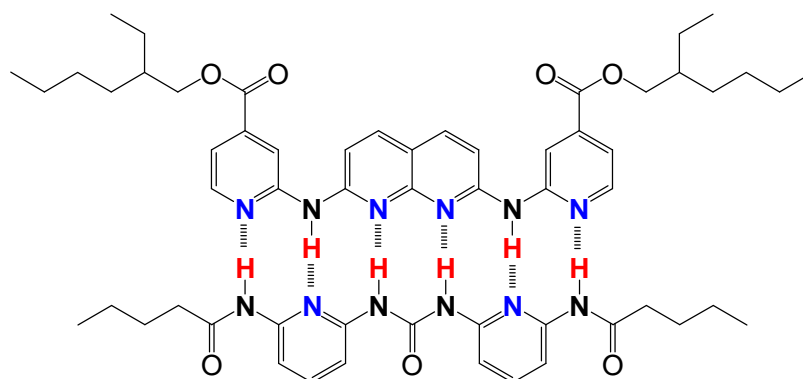
Messung in Chloroform- d_1 :Einwaage (137): 2.82 mg (7.98 μmol) auf 550 μL $\text{CDCl}_3 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 14.5 \text{ mM}$ 

Äquivalente	[151]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N–H)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.54	7.78	0.413	
0.64	9.26	0.480	
0.82	11.85	0.577	
0.93	13.42	0.609	
1.03	14.92	0.649	
1.42	20.55	0.713	
2.02	29.30	0.735	
2.58	37.49	0.751	
3.09	44.86	0.771	
3.45	50.06	0.775	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.775	0.836
	K_{ass} :	$2\,094 \text{ M}^{-1}$	$2\,015 \text{ M}^{-1}$
	R:	0.996	0.998

8.15 ADAADA•DADDAD-Komplex (155•157)

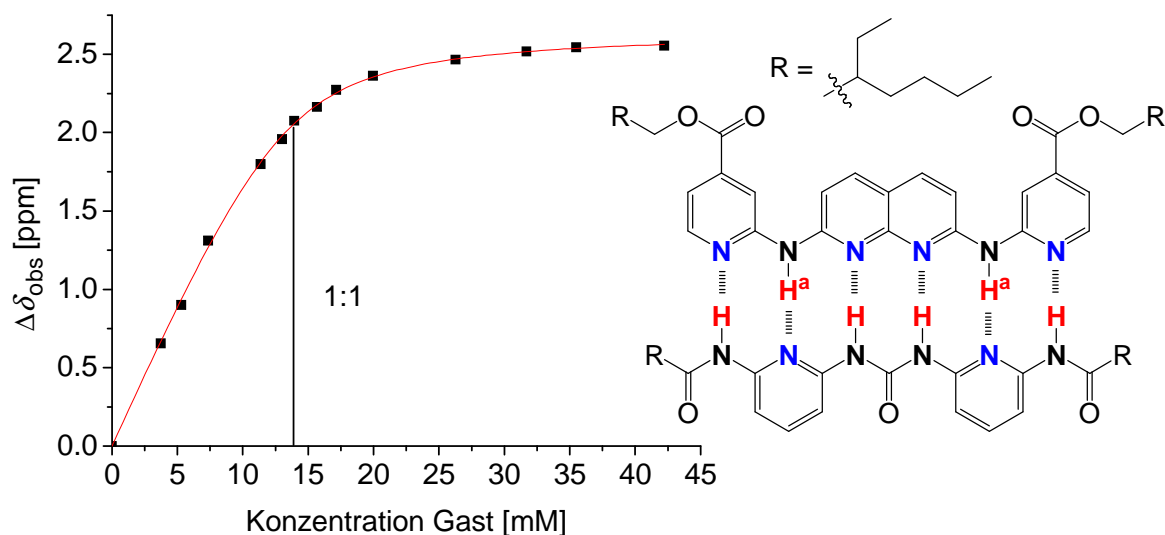
Messungen in Chloroform- d_1 :

Einwaage (**155**): 5.10 mg (8.14 μmol) auf 600 μL $\text{CDCl}_3 \rightarrow [\mathbf{155}]_0 = 13.6 \text{ mM}$



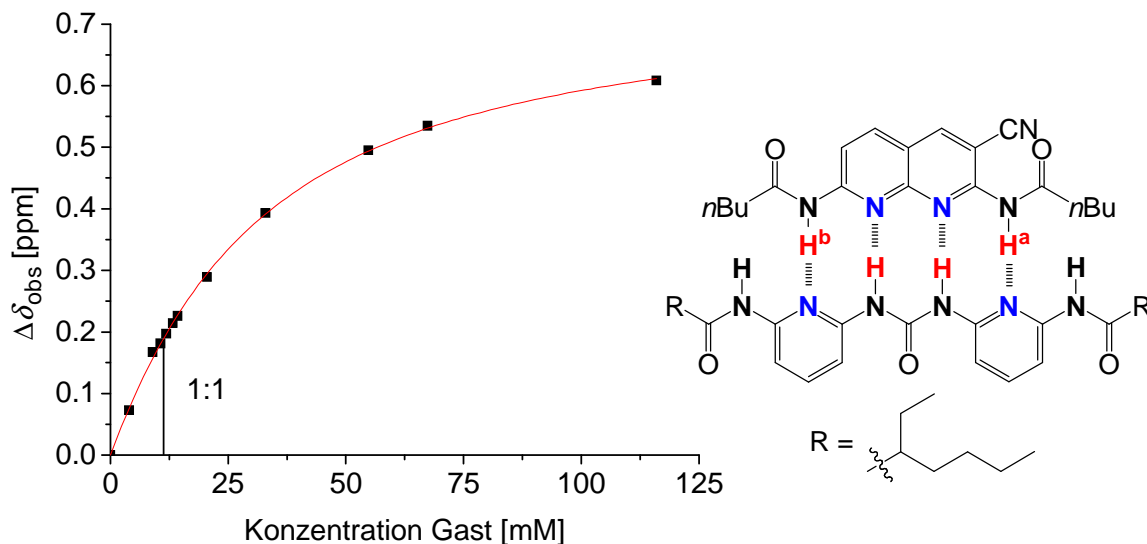
Eine Auswertung war aufgrund der schlechten Löslichkeit des Gasts **157** in Chloroform- d_1 nicht möglich. Bereits ab 0.55 Äquivalenten konnte keine Lösung mehr erhalten werden. Gleiches gilt für die ^1H -NMR-Titration in Dichlormethan- d_2 . Auch hier konnten aufgrund schlechter Löslichkeit keine Ergebnisse erhalten werden.

8.16 ADAADA•DADDAD-Komplex (155•159)

Messungen in Dichlormethan- d_2 :Einwaage (**155**): 5.05 mg (8.06 μmol) auf 600 μL $\text{CD}_2\text{Cl}_2 \rightarrow [\mathbf{155}]_0 = 13.4 \text{ mM}$ 

Äquivalente	[159]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.28	3.75	0.655	
0.39	5.29	0.895	
0.55	7.37	1.310	
0.85	11.38	1.799	
0.97	13.02	1.958	
1.04	13.93	2.076	
1.17	15.69	2.163	
1.28	17.15	2.272	
1.49	19.96	2.363	
1.96	26.28	2.446	
2.36	31.69	2.517	
2.64	35.50	2.544	
3.14	42.24	2.555	zweite Messung:
$\Delta\delta_{\text{max}}$:		2.651	2.736
K_{ass} :		990 M^{-1}	1 060 M^{-1}
R:		0.999	0.998

8.17 DAAD•DADDAD-Komplex (137•159)

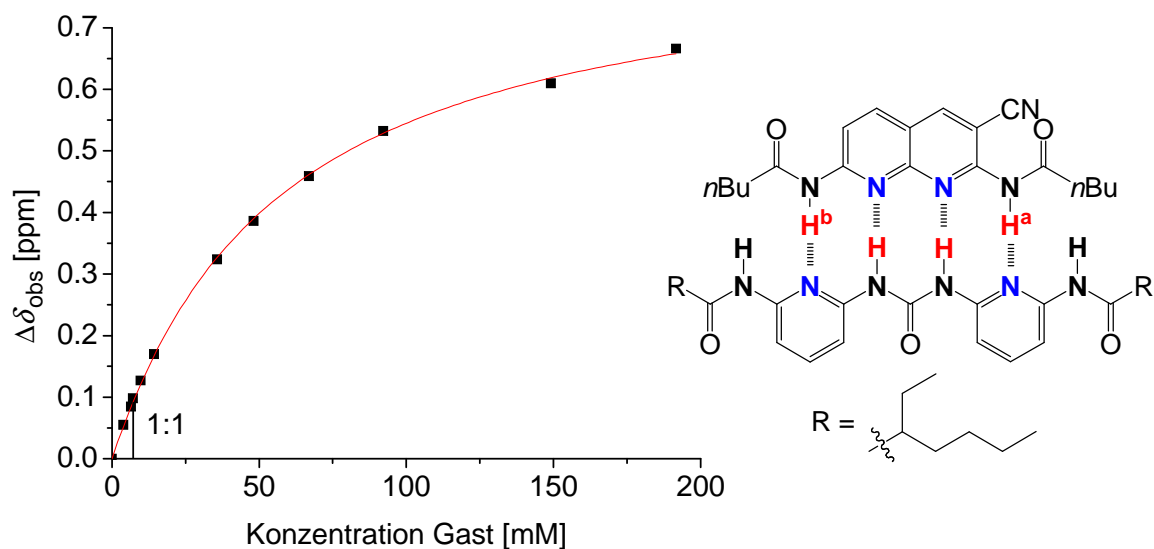
Messungen in Chloroform-*d*₁:Einwaage (137): 2.27 mg (6.42 μmol) auf 550 μL CDCl₃ → [137]₀ = 11.7 mM

Äquivalente	[159]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^b)/ppm	
0.00	0.00	0.000	0.000	
0.35	4.03	0.073	0.056	
0.77	9.01	0.167	0.126	
0.92	10.72	0.181	0.143	
1.02	11.93	0.197	0.157	
1.14	13.26	0.214	0.175	
1.23	14.31	0.226	0.187	
1.76	20.57	0.289	0.254	
2.83	33.02	0.393	0.363	
4.69	54.80	0.495	0.459	
5.77	67.42	0.535	0.513	
9.93	115.99	0.608	0.590	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.754	0.822	0.769 0.836
	K_{ass} :	40 M ⁻¹	27 M ⁻¹	38 M ⁻¹ 32 M ⁻¹
	R:	0.999	0.995	0.998 0.997

DAAD•DADDAD-Komplex (137•159)

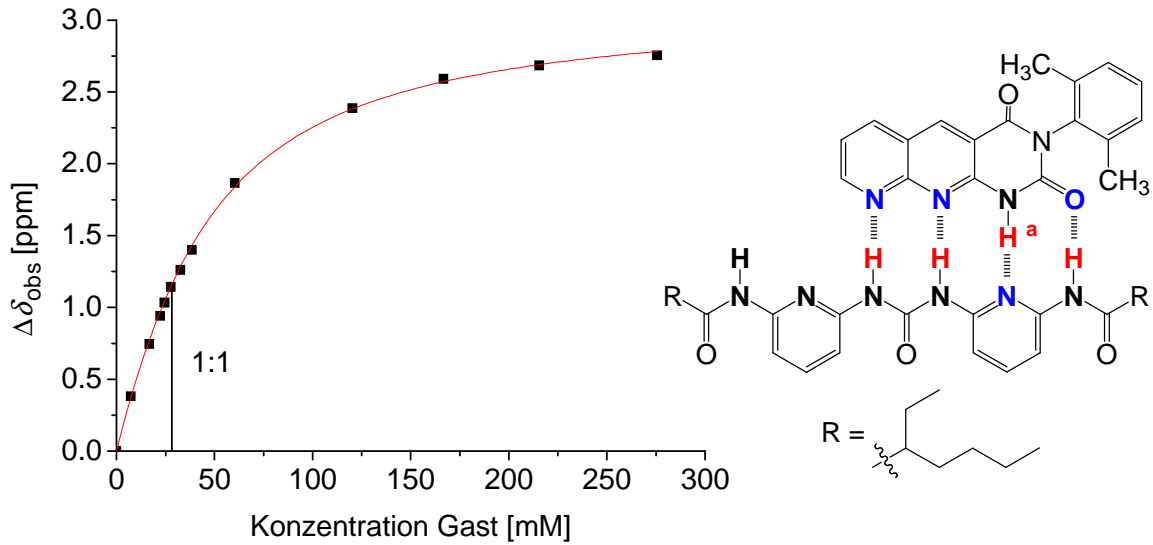
Messungen in Dichlormethan- d_2 :

Einwaage (**137**): 1.34 mg (3.79 μmol) auf 550 μL $\text{CD}_2\text{Cl}_2 \rightarrow [\mathbf{137}]_0 = 6.89 \text{ mM}$



Äquivalente	[159]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^b)/ppm	
0.00	0.00	0.000	0.000	
0.564	3.89	0.055	0.054	
0.946	6.52	0.085	0.082	
1.036	7.14	0.098	0.096	
1.406	9.69	0.127	0.127	
2.072	14.28	0.170	0.171	
5.196	35.80	0.324	0.332	
6.989	48.15	0.386	0.397	
9.708	66.89	0.459	0.474	
13.389	92.25	0.532	0.551	
21.654	149.20	0.610	0.645	
27.816	191.65	0.666	0.692	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	0.842	0.897	0.796 0.863
	K_{ass} :	19 M^{-1}	18 M^{-1}	23 M^{-1} 21 M^{-1}
	R:	0.999	0.999	0.998 0.997

8.18 AADA•DADDAD-Komplex (10•159)

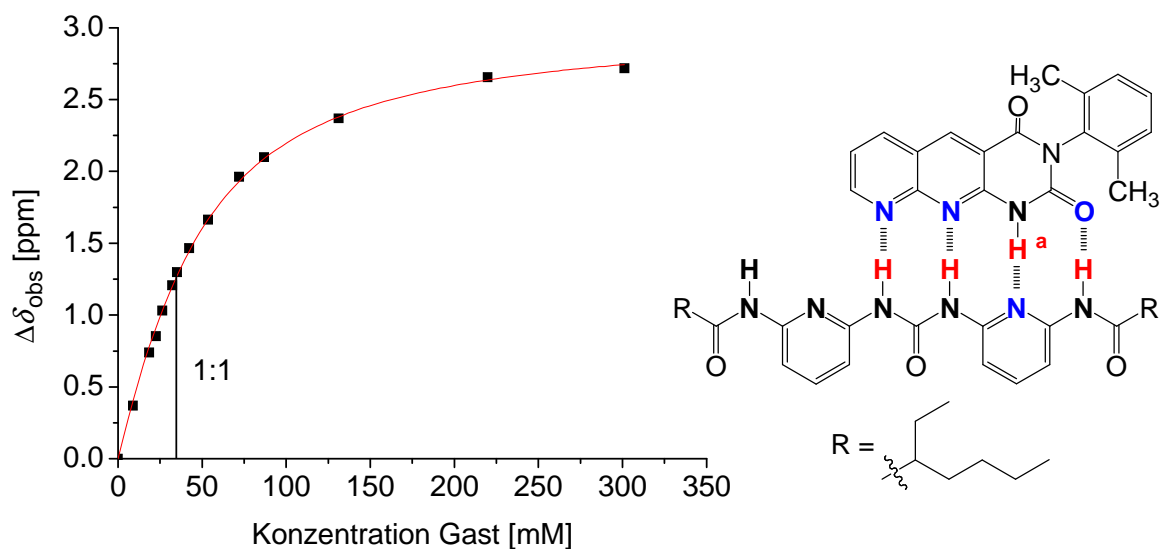
Messungen in Chloroform-*d*₁:Einwaage (10): 4.57 mg (14.4 mol) auf 550 μL CDCl₃ → [10]₀ = 26.1 mM

Äquivalente	[159]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.29	7.46	0.381	
0.65	16.84	0.744	
0.86	22.43	0.939	
0.94	24.63	1.034	
1.06	27.78	1.142	
1.25	32.74	1.260	
1.48	38.57	1.399	
2.31	60.37	1.865	
4.61	120.40	2.386	
6.39	166.86	2.591	
8.26	215.60	2.684	
10.57	275.85	2.754	zweite Messung:
	$\Delta\delta_{\text{max}}$:	3.129	3.193
	K_{ass} :	32 M ⁻¹	36 M ⁻¹
	R:	0.999	0.998

AADA•DADDAD-Komplex (10•159)

Messungen in Dichlormethan- d_2 :

Einwaage (**10**): 5.91 mg (18.6 μmol) auf 550 μL $\text{CD}_2\text{Cl}_2 \rightarrow [\mathbf{10}]_0 = 33.8 \text{ mM}$



Äquivalente	[159]/mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H ^a)/ppm	
0.00	0.00	0.000	
0.263	8.88	0.368	
0.548	18.50	0.689	
0.667	22.52	0.852	
0.781	26.37	1.030	
0.957	32.31	1.208	
1.043	35.21	1.297	
1.254	42.22	1.464	
1.587	53.58	1.663	
2.135	72.08	1.963	
2.572	86.83	2.199	
3.888	131.25	2.469	
6.513	219.87	2.656	
8.923	301.23	2.718	zweite Messung:
		$\Delta\delta_{\text{max}}$:	3.036 3.268
		K_{ass} :	35 M^{-1} 42 M^{-1}
		R:	0.999 0.997

9 Literaturverzeichnis

- [1] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, Chichester, **2009**.
- [2] P. A. Gale, J. W. Steed, *Supramolecular Chemistry - From Molecules to Nanomaterials*, 1. Aufl., Wiley, Chichester, **2012**.
- [3] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91-116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 89-112.
- [4] C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1053-1059; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1021-1027.
- [5] D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1041-1052; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1009-1020.
- [6] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985-2993.
- [7] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495-2496.
- [8] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.
- [9] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2885-2889.
- [10] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, J. Blanzat, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1629-1645.
- [11] H. J. Schneider, A. K. Yatsimirski, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**.
- [12] P. J. Lecomte, J. Ninio, *BBA* **1988**, *951*, 255-260.
- [13] D. Philipp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242-1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1154-1196.
- [14] W. Nernst, *Z. Phys. Chem.* **1892**, *8*, 110.
- [15] W. M. Latimer, W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 1419-1433.
- [16] M. L. Huggins, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 163-168; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 147-152.
- [17] Y. Gu, T. Kar, S. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9411-9422.
- [18] L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2446-2492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382-2426.
- [19] C. A. Hunter, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5424-5439; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5310-5324.
- [20] J. L. Cook, C. A. Hunter, C. M. R. Low, A. Perez-Velasco, J. G. Vinter, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3780-3783; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3706-3709.
- [21] J. L. Cook, C. A. Hunter, C. M. R. Low, A. Perez-Velasco, J. G. Vinter, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6371-6373; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6275-6277.

- [22] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1619-1636.
- [23] J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737-738.
- [24] W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008-2010.
- [25] J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2810-2819.
- [26] T. J. Murray, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4010-4011.
- [27] P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9710-9711.
- [28] J. Sartorius, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1446-1452.
- [29] 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.
- [30] B. J. B. Folmer, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2093-2094.
- [31] U. Lüning, C. Kühn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5735-5738.
- [32] U. Lüning, C. Kühn, A. Uphoff, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4063-4070.
- [33] S. Brammer, U. Lüning, C. Kühn, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4054-4062.
- [34] T. Park, E. M. Todd, S. Nakashima, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18133-18142.
- [35] D. W. Kuykendall, C. A. Anderson, S. C. Zimmerman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 61-64.
- [36] J. Taubitz, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5922-5927.
- [37] J. R. Quinn, S. C. Zimmerman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1649-1652.
- [38] S. Knapp, *Bachelorarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2010**.
- [39] J. Taubitz, U. Lüning, *Austr. J. Chem.* **2009**, *62*, 1550-1555.
- [40] K. Ohkata, M. Ohsugi, K. Yamamoto, M. Ohsawa, K. Akiba, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6355-6369.
- [41] B. A. Blight, C. A. Hunter, D. A. Leigh, H. McNab, P. I. T. Thomson, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 244-248.
- [42] P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, P. A. Thiessen, N. A. Hawryluk, T. J. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10475-10488.
- [43] S.-K. Chang, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1318-1319.
- [44] S.-K. Chang, D. van Engen, E. Fan, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7640-7645.
- [45] A. Marsh, M. Silvestri, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **1996**, 1527-1528.
- [46] Y. Ma, S. V. Kolotuchin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13757-13769.

- [47] M. Ma, Y. Gong, D. Bong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16919-16926.
- [48] E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 155-158.
- [49] D. A. Tomalia, H. Baker, J. R. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Macromolecules* **1986**, *19*, 2466-2468.
- [50] A. Franz, W. Bauer, A. Hirsch, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1588-1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1564-1567.
- [51] J. Eckelmann, C. Dethlefs, S. Brammer, A. Doğan, A. Uphoff, U. Lüning, *Chem. Eur. J.* **2012**, 8498-8507.
- [52] C. Dethlefs, J. Eckelmann, H. Kobarg, T. Weyrich, S. Brammer, C. Näther, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2066-2074.
- [53] J. Taubitz, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2007**.
- [54] J. A. Turner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3401-3408.
- [55] J. A. Turner, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4744-4750.
- [56] MERCK, SHARP and DOHME LIMITED, WO 2005/047279 A1, **2005**, 50.
- [57] C.-H. Chien, J.-C. Chang, C.-Y. Yeh, G.-H. Lee, J.-M. Fang, S.-M. Peng, *Dalton Trans.* **2006**, *17*, 2106-2113.
- [58] C. Dethlefs, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2010**.
- [59] A. Doğan, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2005**.
- [60] J. Eckelmann, *Diplomarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2008**.
- [61] M.-C. Cheng, I. P.-C. Liu, C.-H. Hsu, G.-H. Lee, C.-H. Chen, S.-M. Peng, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 3166-3173.
- [62] F. C. F. Bellouard, J.-J. Yaouanc, H. Handel, Y. Le Mest, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3257-3261.
- [63] C. W. Tasker, C. B. Purves, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1017-1023.
- [64] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, *Organikum*, 22. Aufl., Weinheim, Wiley-VCH, **2004**, 607-610.
- [65] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, *Organikum*, 22. Aufl., Weinheim, Wiley-VCH, **2004**, 489-490.
- [66] H. G. O. Becker, W. Berger, G. Domschke, *Organikum*, 22. Aufl., Weinheim, Wiley-VCH, **2004**, 491-492.
- [67] T. F. A. de Greef, M. M. L. Nieuwenhuizen, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 598-610.
- [68] J. Scheutjens, *Bachelorarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2011**.
- [69] N. Tamura, K. Mitsui, T. Nabeshima, Y. Yano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1994**, 2229-2237.
- [70] K. Holz, *Bachelorarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2010**.

- [71] P. D. Cook, R. J. Rousseau, A. M. Miao, P. Dea, R. B. Meyer, Jr., R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1492-1498.
- [72] E. E. Fenlon, T. J. Murray, M. H. Baloga, S. C. Zimmerman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6625-6628.
- [73] R. Greenhalgh, R. A. B. Bannard, *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 1017-1029.
- [74] F. Fahrenkrug, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2003**.
- [75] U. Lüning, M. Abbass, F. Fahrenkrug, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3294-3303.
- [76] O. Winkelmann, C. Näther, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 981-987.
- [77] S. Archer, M. G. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1656-1659.
- [78] R. Kuhn, K. Dury, *Liebigs Ann. Chem.* **1951**, *571*, 44-68.
- [79] W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1890**, 204-240.
- [80] G. A. R. Kon, B. L. Nandi, *J. Chem. Soc.* **1932**, 2958-2959.
- [81] S. Taniguchi, K. Hasegawa, S. Yanagiya, Y. Tabeta, Y. Nakano, M. Takahashi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2103-2108.
- [82] D. P. Shrout, D. A. Lightner, *Synthesis* **1990**, 1062-1065.
- [83] C. Schmuck, D. Rupprecht, C. Urban, N. Walden, *Synthesis* **2006**, 89-96.
- [84] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. Aufl., Wiley-VCH, **2007**.
- [85] R. D. Ashworth, A. F. Crowther, F. H. S. Curd, F. L. Rose, *J. Chem. Soc.* **1948**, 581-586.
- [86] T. L. Stuk, B. K. Assink, R. C. Bates Jr., D. T. Erdman, V. Fedij, S. M. Jennings, J. A. Lassing, R. J. Smith, T. L. Smith, *Org. Proc. Res. & Dev.* **2003**, *7*, 851-855.
- [87] S. Goswami, R. Mukherjee, R. Mukherjee, S. Jana, A. C. Maity, A. K. Adak, *Molecules* **2005**, *10*, 929-936.
- [88] M. L. Pellizzaro, S. A. Barrett, J. Fisher, A. J. Wilson, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4899-4906.
- [89] G. R. Newkome, S. J. Garbis, V. K. Majestic, F. R. Fronczek, G. Chiari, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 833-839.
- [90] L. Schmid, B. Becker, *Mon.-H. für Chemie* **1925**, *46*, 675-678.
- [91] C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [92] U. Stangner, *Bachelorarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2011**.
- [93] I. Cardineau, A. Gueiffier, J.-C. Debonzy, J.-C. Milhavet, J.-P. Chapat, *Heterocycles* **1993**, *36*, 2513-2522.
- [94] W. Roszkiewicz, M. Wozniak, *Synthesis* **1976**, 691-692.

- [95] F. C. F. Bellouard, J.-J. Yaouanc, H. Handel, Y. Le Mest, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3257-3261.
- [96] C. Kühl, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **1998**.
- [97] K. Tako, Y. Kubota, M. Nakano, T. Uryu, *Chem. Lett.* **1995**, 24, 1127-1128.
- [98] C. A. Anderson, P. G. Taylor, M. A. Zeller, S. C. Zimmerman, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4848-4851.
- [99] G. B. W. L. Ligthart, H. Ohkawa, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 810-811.
- [100] C. A. C. Haley, P. Maitland, *J. Chem. Soc.* **1951**, 3155-3174.

Eidstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Philipp Otte, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Sowohl Inhalt wie auch Form dieser Arbeit sind, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer Prof. Dr. Ulrich Lüning, durch mich eigenständig erarbeitet und verfasst worden. Die Arbeit entstand unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Die in Kapitel 3.9 dargestellte Veröffentlichung wurde beim *European Journal of Organic Chemistry* eingereicht. Ansonsten sind keine Inhalte dieser Arbeit von mir an anderer Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens eingereicht worden. Dies ist mein erster Promotionsversuch.

Kiel, den 31.Oktober.2012

(Philipp Otte)

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Vor- und Zuname: Johann Philipp Eduard Otte
Geburtsdatum und -ort: 28. März 1984 in Oberhausen
Nationalität: Deutsch
Familienstand: ledig
Anschrift: Kanzleistr. 53, 22609 Hamburg
Email: potte@oc.uni-kiel.de, philipp_otte@web.de

Ausbildung:

Sep. 2009 – Okt. 2012 Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. Ulrich Lüning am Otto-Diels-Institut für Organische Chemie an der CAU Kiel

Feb. 2009 Abschluss Dipl. Wirtschaftschemiker, Note: sehr gut
Okt. 2006 – Feb. 2009 Hauptstudium: Dipl. Wirtschaftschemie an der CAU Kiel
Jun. 2006 Abschluss Vordiplom, Note: sehr gut
Okt. 2004 – Jun. 2006 Grundstudium: Dipl. Chemie an der Universität Hamburg

Jun. 2003 Abitur, Gymnasium Hochrad, Hamburg
Sep. 2001 – Jul. 2003 Gymnasium Hochrad, Hamburg (12. und 13. Klasse)
Sep. 2000 – Jul. 2001 Bromsgrove Boarding School, England (11. Klasse)
Sep. 1994 – Jul. 2000 Gymnasium Hochrad, Hamburg (5. - 10. Klasse)

Sep. 1993 – Jul. 1994 Grundschule Schulkamp, Hamburg (4. Klasse)
Sep. 1991 – Jul. 1993 Deutsche Schule Taipei, Taiwan (2. und 3. Klasse)
Sep. 1990 – Jul. 1991 Grundschule Schulkamp, Hamburg (1. Klasse)

Praktische Erfahrung:

Okt. 2009 – Okt. 2012 wissenschaftlicher Angestellter an der CAU Kiel im Rahmen der Promotion, Otto-Diels-Institut für Organische Chemie, Betreuung der Grund- und Fortgeschrittenenpraktika. (Ober-Assistent für 2 Semester)

Apr. 2008 – Mrz. 2009 Hilfwissenschaftliche Mitarbeit an der CAU Kiel, Institut für Statistik und Ökonometrie, Übungsleiter zu der Vorlesung *Methodenlehre der Statistik I + II*

Aug. 2008 – Okt. 2008 10 Wochen Praktikum bei der BASF SE in Ludwigshafen. Abteilung: *Performance Polymers – Engineering Plastics*

Feb. 2008 Hilfwissenschaftliche Mitarbeit an der CAU Kiel, Institut für Anorganische Chemie, Seminar-Vorträge im Rahmen des Nebenfachpraktikums *Chemie für Agrarwissenschaftler*

Okt. 2007 – Feb. 2008 Hilfwissenschaftliche Mitarbeit an der CAU Kiel, Otto-Diels-Institut für Organische Chemie, Betreuung im Grundpraktikum

Jul 2006 – Sep. 2006 10 Wochen Praktikum bei Evotec Technologies GmbH, Hamburg. Abteilung: *Customers Support*

Jul. 2004 – Sept. 2004 12 Wochen Praktikum bei Evotec OAI AG, Hamburg. Abteilung: *Chemische Synthese*

Sep. 2003 – Jul. 2004 Zivildienst an der Schule Kielkamp, Schule für körperlich und geistig Behinderte.