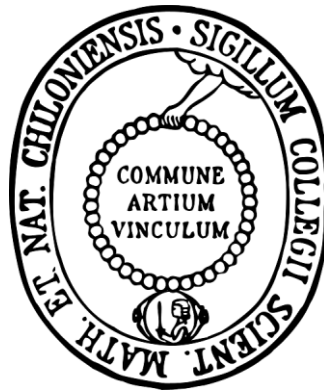


**Makrocyclen durch  
Dynamisch-Kombinatorische Kondensationsreaktionen  
Imine - Hydrazone - Oxime**



**Dissertation**

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

vorgelegt von

**Svenja Fischmann**

Kiel 2015



Erster Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Lüning

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Frank Sönnichsen

Tag der mündlichen Prüfung: 07. Dezember 2015

Zum Druck genehmigt: 07. Dezember 2015

gez. Prof. Dr. Wolfgang J. Duschl, Dekan





Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von  
Herrn Prof. Dr. Ulrich Lüning  
am Otto-Diels-Institut für Organische Chemie  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
in der Zeit von September 2012 bis September 2015 angefertigt.

Im Zusammenhang mit dieser Arbeit wurde der Review  
*„Dynamic Combinatorial Libraries of Macrocyclic Imines and Their Applications“*  
angefertigt:

S.Fischmann, U. Lüning, *Isr. J. Chem.* **2013**, 53, 87-96.



## Danksagung

Herrn Prof. Dr. Ulrich Lüning danke ich für das interessante Thema, die gute Betreuung und die zahlreichen Diskussionen und Denkanstöße bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Bei den ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern des Arbeitskreises möchte ich mich für die nette Atmosphäre, die Hilfsbereitschaft und die fachlichen Diskussionen bedanken. Besonders gilt dieser Dank meinen Laborkollegen Arne Klinkebiel, Laura Bonaventura, Ole Beyer und Nelli Schuller.

Ein weiterer großer Dank gebührt Prof. Dr. Frank Sönnichsen und seinen Mitarbeitern der analytischen Abteilung, Holger Franzen, Marion Höftmann, Gitta Kohlmeyer-Yilmaz, Dirk Meyer, Silke Rühl und Rolf Schmied, für die schnelle Aufnahme der zahlreichen Spektren sowie für die Hilfe bei Fragen und Sonderwünschen.

Bei Lisa Reck möchte ich mich sowohl für ihre Freundschaft als auch für konstruktive Diskussionen und das Korrekturlesen meiner Arbeit bedanken.

Matthias Lipfert danke ich für die Einweisung in die HPLC-MS und die großartige Unterstützung bei Fragen und Problemen sowie für die gute Zusammenarbeit, wenn beim TLC-MS oder der HPLC unvorhergesehene Probleme auftraten.

Franziska Bars danke ich für die engagierte Zusammenarbeit im Rahmen ihrer Bachelorarbeit ebenso wie meinen Praktikanten, v. a. aus dem M.Sc.-Praktikum.

Bei meinen Freunden Uta Corinna Stange und Birk Thiedemann möchte ich mich für die gemeinsame Studienzeit, die gemeinsamen Erlebnisse und die gute Zusammenarbeit während des gesamten Studiums bedanken. Ebenso danke ich Katharina Holz und Stephan Segler für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gebührt meinen Eltern und meiner Schwester, die mich stets unterstützt haben und immer für mich da waren.

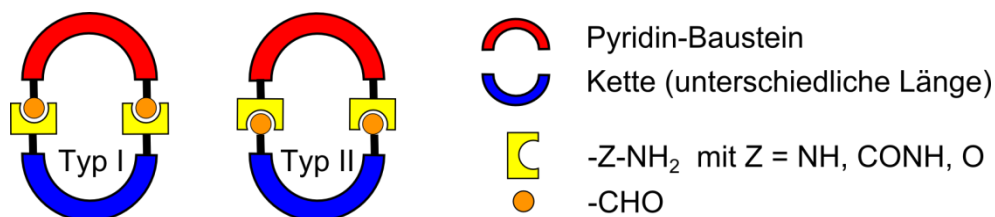
Vielen Dank!



## Kurzzusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Makrocyclen durch dynamisch-kombinatorische Kondensationsreaktionen erzeugt werden. Daher wurden 15 verschiedene divalente Bausteine synthetisiert, die zu 15 dynamisch-kombinatorischen Hydrazon- bzw. Oxim-Bibliotheken (DCLs) kombiniert wurden.

Für diese Bausteine wurde zum einen das 2,6-disubstituierte Pyridin-Grundgerüst und zum anderen das Oligoethylenglycol-Grundgerüst gewählt. Das 2,6-disubstituierte Pyridin wurde Aldehyd-, Hydrazid- und Hydroxylamin-funktionalisiert. Die Oligoethylenglycole wurden zu Dihydrazinen, Dihydraziden und Dihydroxylaminen, mit jeweils drei verschiedenen Kettenlängen, umgesetzt. Zusätzlich wurden ein Dibenzaldehyd-Baustein und zwei Alkan-Dihydroxylamine synthetisiert. Jeweils ein Pyridin-Baustein wurde in Kondensationsreaktionen mit den unterschiedlich langen komplementären Bausteinen zu Hydrazonen und Oximen umgesetzt. Aufgrund der divalenten Struktur der Bausteine konnten sich in den DCLs makrocyclische und lineare oligomere Spezies bilden. Da sich die Aldehyd-Gruppe entweder am Pyridin- oder am Dibenzaldehyd-Baustein befinden kann, wurde eine unterschiedliche Orientierung der C=N-Doppelbindung erreicht (Typ I oder Typ II).



Die Bausteine besitzen durch ihre Stickstoff- und Sauerstoffatome jeweils mehrere Donor-Atome, die Metallionen komplexieren können. Die mit den synthetisierten Bausteinen aufgebauten dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken wurden auf die Amplifizierung von Makrocyclen durch verschiedene Metallionen als Template untersucht, wofür NMR, MS und HPLC-MS-Analytik genutzt wurden.

Als Ergebnis wurde festgestellt, dass die [1+1]-Makrocyclen ausgehend von den Pyridin-dicarbaldehyden und den Oligoethylenglycol-Ketten sowohl mit als auch ohne Templationen bevorzugt gebildet wurden. Mit den jeweiligen längeren Oligoethylenglycol-derivaten bildeten sich die Makrocyclen generell besser. In einigen Fällen wurden Makrocyclen durch die schwereren Erdalkalimetallionen amplifiziert.

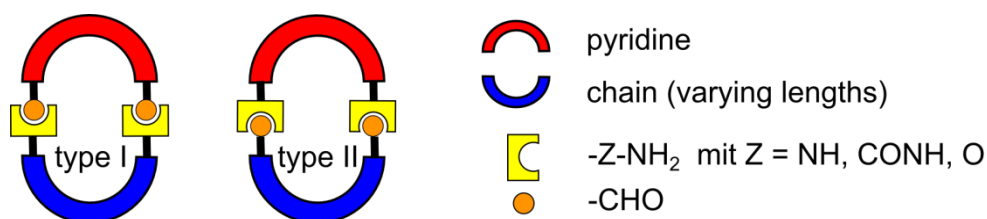
Darüber hinaus wurden drei verschieden lange Pyrrol-basierte Diamine synthetisiert, die in Kondensationsreaktionen mit dem Pyridindialdehyd zu Iminen umgesetzt wurden. Dadurch bildeten sich ditope Imin-Makrocyclen, die zur simultanen Erkennung von Kationen und Anionen geeignet sind und daher auf die Fähigkeit zur Ionenpaar-Erkennung untersucht wurden.



## Abstract

In this thesis, macrocycles should be formed by dynamic combinatorial condensation reactions. Therefore, 15 different divalent building blocks were synthesized, whereby 15 dynamic combinatorial libraries were generated.

As building blocks, two scaffolds were chosen: the 2,6-disubstituted pyridine and oligoethylene glycols. The pyridine scaffold was synthesized with aldehyde, hydrazine and hydroxylamine functionalities. The oligoethylene glycols were converted to dihydrazines, dihydrazides and dihydroxylamines, each of them with three different chain lengths. Furthermore, a dibenzaldehyde and two alkane-dihydroxylamines were synthesized. One pyridine building block and one of the chain building blocks were used in condensation reactions to form hydrazones and oximes. As a consequence of the divalent structures, the formation of both macrocyclic and linear oligomeric species was possible in the DCLs. Due to the aldehyde functionality, which can be on either of the building blocks, different orientations of the C=N-double bond were obtained (type I or type II).



The nitrogen and oxygen atoms in the building blocks serve as donor atoms which can be used for the complexation of metal ions. The composition of the DCLs was investigated in the presence of different template metal ions. NMR, MS, and HPLC-MS were employed as analytical tools.

The pyridine aldehyde and the NH<sub>2</sub>-functionalized oligoethylene glycols formed [1+1]-macrocycles as favoured products without templates as well as with templates. It was observed that the macrocycles of the longer oligoethylene glycols were formed more favourably. In some cases macrocycles were amplified by the heavier alkaline earth metal ions.

Furthermore, three diamines with various lengths based on a pyrrole-scaffold were synthesized, reacting with a pyridine aldehyde to imines in condensation reactions. The resulting ditopic imines may bind cations and anions and were therefore examined for their ability of molecular recognition of ion pairs.





## Abkürzungsverzeichnis

Äq	Äquivalent
aliph.	aliphatisch
Ar	Aromat
arom.	aromatisch
ASAP	Atmospheric Solids Analysis Probe
bas.	basisch
ber.	berechnet
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br.	breit
CI	chemische Ionisation
CI-CCA	4-Chlor- $\alpha$ -cyanozimtsäure
COSY	Correlated Spectroscopy
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCAD	Bis( <i>p</i> -chlorbenzyl)azodicarboxylat
DCC	Dynamisch-kombinatorische Chemie
DCL	Dynamisch-kombinatorische Bibliothek
DCU	<i>N,N</i> -Dicyclohexylharnstoff
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DFA	Difluoressigsäure
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMT	Dimethylterephthalat
EA	Elementaranalyse
EI	Elektronen-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
Et <sub>3</sub> N	Triethylamin
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
HMBC	Hetero Nuclear Multiple Bond Correlation
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry

HSQC	Hetero Single Quantum Coherence
IR	Infrarot
IsIn	Isoindolin
i. Vak.	im Vakuum
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation
Me	Methyl
MC	Makrocyclus
MS	Massenspektrometrie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NP	Nebenprodukt
org.	organisch
Py	Pyridin
Pyr	Pyrrol
Raumtemp.	Raumtemperatur
$R_f$	Retentionsfaktor
$R_t$	Retentionszeit
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Dünnschichtchromatographie (Thin Layer Chromatography)
wässr.	wässrig

# Inhaltsverzeichnis

## Theoretischer Teil

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
1.1	Supramolekulare Chemie .....	2
1.2	Dynamisch-kombinatorische Chemie .....	5
1.2.1	Prinzip der dynamisch-kombinatorischen Chemie .....	5
1.2.2	Reaktionen in der dynamisch-kombinatorischen Chemie .....	8
1.3	Imine und Imin-analoge Verbindungen .....	11
1.3.1	Imine .....	11
1.3.2	Hydrazone .....	14
1.3.3	Oxime .....	14
1.3.4	Mechanistische Aspekte der Imin-Reaktion und ihrer Abkömmlinge .....	15
1.3.5	Imine und Imin-analoge Verbindungen in der dynamisch-kombinatorischen Chemie .....	16
1.4	Leitstruktur für dynamisch-kombinatorisch erzeugte Pyridin-Makrocyclen .....	18
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung</b> .....	20
<b>3</b>	<b>Synthesen</b> .....	23
3.1	Bausteine für dynamisch-kombinatorisch erzeugte Makrocyclen .....	23
3.2	2,6-Disubstituierte Pyridin-Bausteine .....	24
3.2.1	4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd ( <b>6</b> ) .....	25
3.2.2	4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonsäuredihydrazid ( <b>4</b> ) .....	26
3.2.3	O,O'-[4-Methoxypyridin-2,6-dimethylen]-bis(hydroxylamin) ( <b>5</b> ) .....	28
3.2.4	O,O'-(4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonyl)-bis(hydroxylamin) ( <b>15</b> ) .....	30
3.3	Oligoethylenglycol-Bausteine .....	35
3.3.1	Oligoethylenglycol-Dihydrazine <b>19a-c</b> .....	35
3.3.2	Oligoethylenglycol-Dicarbonsäuredihydrazide <b>20a-c</b> .....	44
3.3.3	Dihydroxylamine .....	56
3.3.3.1	Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine <b>26a-c</b> .....	58
3.3.3.2	Alkan-Dihydroxylamine <b>58a,b</b> .....	60
3.3.4	Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyde <b>27a-c</b> .....	62

3.4	Dibenzaldehyd <b>65</b> .....	70
3.5	Pyrrol-basierte Diamine <b>68</b> .....	71
<b>4</b>	<b>Dynamisch-kombinatorisch erzeugte Makrocyclen</b> .....	<b>74</b>
4.1	Dynamisch-kombinatorische Hydrazone-Bibliotheken .....	82
4.1.1	DCLs aus Pyridindialdehyd <b>6</b> und Oligoethylenglycol-Dihydrazinen <b>19a-c</b> .....	82
4.1.2	DCLs aus Pyridindialdehyd <b>6</b> und Oligoethylenglycol-Dihydraziden <b>20a-c</b> .....	87
4.1.3	Diskussion der Ergebnisse für die Hydrazone-Makrocyclen.....	92
4.2	Dynamisch-kombinatorische Oxim-Bibliotheken .....	94
4.2.1	DCLs aus Pyridindialdehyd <b>6</b> und je einem Oligoethylenglycol-Dihydroxylamin <b>26a-c</b> .....	94
4.2.2	DCLs aus Pyridindialdehyd <b>6</b> und konkurrierenden Oligoethylenglycol-Dihydroxylaminen <b>26a-c</b> .....	100
4.2.3	DCLs aus Pyridindialdehyd <b>6</b> und Alkan-Dihydroxylaminen <b>58a,b</b> .....	105
4.2.4	Diskussion der Ergebnisse für die Oxim-Bibliotheken .....	109
4.3	Hydrazone und Oxime mit „umgekehrter“ Orientierung .....	110
4.3.1	Versuche zu dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken aus Oligoethylenglycol-Dicarbalddehyden <b>27</b> .....	110
4.3.2	DCL aus Pyridin-Dihydrazid <b>4</b> und Dibenzaldehyd <b>65</b> .....	115
4.3.3	DCL aus Pyridin-Dihydroxylamin <b>5</b> und Dibenzaldehyd <b>65</b> .....	117
4.3.4	Diskussion der Ergebnisse der umgekehrten Orientierung .....	119
4.4	Vergleich der Hydrazone- und Oxim-Bibliotheken.....	121
4.5	Ditope Imin-Makrocyclen zur Ionenpaar-Erkennung .....	123
4.5.1	Pyridina-dipyrrolacyclohexadecaphan ( <b>88a</b> ) .....	125
4.5.2	Pyridina-dipyrrolacycloicosaphan ( <b>88c</b> ) .....	127
4.5.3	Nicht-makrocyclisches Vergleichs-Diimin ( <b>90</b> ) .....	130
4.5.4	Diskussion der ditopen Imin-Makrocyclen .....	132
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	<b>133</b>
5.1	Synthesen der Bausteine für dynamisch-kombinatorisch erzeugte Makrocyclen..	134
5.2	Dynamisch-kombinatorisch erzeugte Makrocyclen .....	137
5.3	Ditope Imin-Makrocyclen zur Ionenpaar-Erkennung .....	141

**Experimenteller Teil**

<b>6</b>	<b>Hinweise zum experimentellen Teil</b> .....	145
<b>7</b>	<b>Synthesen</b> .....	151
7.1	2,6-Disubstituierte Pyridin-Bausteine .....	151
7.1.1	4-Chlorpyridin-2,6-dicarbon säuredimethylester ( <b>7</b> ) .....	151
7.1.2	4-Methoxypyridin-2,6-dicarbon säuredimethylester ( <b>2</b> ) .....	151
7.1.3	4-Methoxypyridin-2,6-dicarbon säure ( <b>16</b> ) .....	152
7.1.4	4-Methoxypyridin-2,6-dimethanol ( <b>3</b> ) .....	152
7.1.5	4-Methoxypyridin-2,6-dicarbalddehyd ( <b>6</b> ).....	153
7.1.6	4-Methoxypyridin-2,6-dicarbon säuredihydrazid ( <b>4</b> ) .....	153
7.1.7	2,6-Bis(brommethyl)-4-methoxypyridin ( <b>10</b> ) .....	154
7.1.8	2,2'-[4-Methoxypyridin-2,6-bis(methylenoxy)]-bis(isoindolin-1,3-dion) ( <b>12</b> )....	154
7.1.9	O, O'-[4-Methoxypyridin-2,6-dimethylen]-bis(hydroxylamin) ( <b>5</b> ).....	156
7.2	Oligoethylenglycol-Dihydrazine.....	157
7.2.1	2-[Bis(dimethylethoxycarbonyl)-amino]-isoindolin-1,3-dion ( <b>38</b> ) .....	157
7.2.2	2-[(Dimethylethoxycarbonyl)-amino]-isoindolin-1,3-dion ( <b>32</b> ) .....	157
7.2.3	2,2'-[1,10-Bis(dimethylethoxycarbonyl)-1,10-diaza-4,7-dioxadecan-1,10-diyl]-bis(isoindolin-1,3-dion) ( <b>35a</b> ) .....	158
7.2.4	<i>N,N'</i> -Diamino- <i>N,N'</i> -(3,6-dioxaoctan-1,8-diyl)-bis(dimethylethoxycarbamat) ( <b>36a</b> ).....	159
7.2.5	3,6-Dioxa-1,8-octandihydrazin-bis(hydrochlorid) ( <b>19a</b> ).....	160
7.2.6	2,2'-[1,13-Bis(dimethylethoxycarbonyl)-1,13-diaza-4,7,10-trioxatridecan-1,13-diyl]-bis(isoindolin-1,3-dion) ( <b>35b</b> ).....	161
7.2.7	<i>N,N'</i> -Diamino- <i>N,N'</i> -(3,6,9-trioxaundecan-1,11-diyl)-bis(dimethylethoxycarbamat) ( <b>36b</b> ).....	162
7.2.8	3,6,9-Trioxa-1,11-undecandihydrazin-bis(hydrochlorid) ( <b>19b</b> ).....	162
7.2.9	1,14-Dibrom-3,6,9,12-tetraoxatetradecan ( <b>25</b> ) .....	163
7.2.10	2,2'-[1,13-Bis(dimethylethoxycarbonyl)-1,13-diaza-4,7,10,13-tetraoxahexadecan-1,16-diyl]-bis(isoindolin-1,3-dion) ( <b>35c</b> ).....	164
7.2.11	<i>N,N'</i> -Diamino- <i>N,N'</i> -(3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1,14-diyl)-bis(dimethylethoxycarbamat) ( <b>36c</b> ).....	166
7.2.12	3,6,9,12-Tetraoxa-1,14-tetradecandihydrazin-bis(hydrochlorid) ( <b>19c</b> ).....	166
7.3	Oligoethylenglycol-Dicarbon säuredihydrazide .....	168
7.3.1	3,6-Dioxaoctandisäuredimethylester ( <b>44a</b> ).....	168
7.3.2	3,6,9-Trioxaundecandisäuredimethylester ( <b>44b</b> ).....	168
7.3.3	3,6,9,12-Tetraoxatetradecandisäuredimethylester ( <b>44c</b> ).....	169

7.3.4	3,6-Dioxaoctandisäurediethylester ( <b>47a</b> ).....	170
7.3.5	3,6,9-Trioxaundecandisäurediethylester ( <b>47b</b> ).....	170
7.3.6	3,6,9,12-Tetraoxatetradecandisäurediethylester ( <b>47c</b> ).....	171
7.3.7	3,6-Dioxaoctandisäuredihydrazid ( <b>20a</b> ).....	172
7.3.8	3,6,9-Trioxaundecandisäuredihydrazid ( <b>20b</b> ).....	172
7.3.9	3,6,9,12-Tetraoxatetradecandisäuredihydrazid ( <b>20c</b> ).....	173
7.4	Dihydroxylamine .....	174
7.4.1	3,6-Dioxaoctan-1,8-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) ( <b>56a</b> ) .....	174
7.4.2	O,O'-3,6-Dioxaoctan-1,8-diyl-bis(hydroxylamin) ( <b>26a</b> ).....	174
7.4.3	3,6,9-Trioxaundecan-1,11-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) ( <b>56b</b> ).....	175
7.4.4	O,O'-3,6,9-Trioxaundecan-1,11-diyl-bis(hydroxylamin) ( <b>26b</b> ).....	176
7.4.5	1,14-Dichlor-3,6,9,12-tetraoxatetradecan ( <b>24c</b> ).....	176
7.4.6	3,6,9,12-Tetraoxatetradecan-1,14-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) ( <b>56c</b> )....	177
7.4.7	O,O'-3,6,9,12-Tetraoxatetradecan-1,14-diyl-bis(hydroxylamin) ( <b>26c</b> ).....	178
7.4.8	Butan-1,4-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) ( <b>57a</b> ) .....	178
7.4.9	O,O'-Butan-1,4-diyl-bis(hydroxylamin) ( <b>58a</b> ) .....	179
7.4.10	Pentan-1,5-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) ( <b>57b</b> ).....	179
7.4.11	O,O'-Pentan-1,5-diyl-bis(hydroxylamin) ( <b>58b</b> ).....	180
7.5	Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyde (Vorstufen).....	181
7.5.1	1,1,8,8-Tetramethoxy-3,6-dimethoxyoctan ( <b>61a</b> ).....	181
7.5.2	1,1,11,11-Tetramethoxy-3,6,9-trimethoxyundecan ( <b>61b</b> ) .....	181
7.5.3	1,1,14,14-Tetramethoxy-3,6,9,12-tetramethoxytetradecan ( <b>61c</b> ) .....	182
7.6	2,2'-(Ethylen-1,2-dioxy)-dibenzaldehyd ( <b>65</b> ).....	183
7.7	Pyrrol-basierte Diamine .....	184
7.7.1	Bis(perfluorphenyl)-5,5'-(heptan-4,4-diyl)-bis(1 <i>H</i> -pyrrol-2-carboxylat) ( <b>71</b> )....	184
7.7.2	Synthese der Diamine <b>68a-c</b> .....	184
<b>8</b>	<b>Untersuchung der dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken</b> .....	<b>187</b>
8.1	Dynamisch-kombinatorische Hydrazon-Bibliotheken .....	189
8.1.1	DCLs aus Pyridindialdehyd <b>6</b> und Oligoethylenglycol-Dihydrazinen <b>19a-c</b> ....	189
8.1.1.1	DCL-[ <b>19a x 6</b> ]: 1 <sup>4</sup> -Methoxy-7,10-dioxa-3,4,13,14-tetraaza-1(2,6)-pyridinacyclopentadecaphan-2,14-dien ([1+1]- <b>72a</b> ) .....	191
8.1.1.2	DCL-[ <b>19b x 6</b> ]: 1 <sup>4</sup> -Methoxy-7,10,13-trioxa-3,4,16,17-tetraaza-1(2,6)-pyridinacyclooctadecaphan-2,17-dien ([1+1]- <b>72b</b> ) .....	193
8.1.1.3	DCL-[ <b>19c x 6</b> ]: 1 <sup>4</sup> -Methoxy-7,10,13,16-tetraoxa-3,4,19,20-tetraaza-1(2,6)-pyridinacyclohenicosaphan-2,20-dien ([1+1]- <b>72c</b> ) .....	195

8.1.2	DCLs aus Pyridindialdehyd <b>6</b> und Oligoethylenglycol-Dihydraziden <b>20a-c</b> .....	197
8.1.2.1	DCL-[ <b>20a x 6</b> ]: 1 <sup>4</sup> -Methoxy-7,10-dioxa-3,4,13,14-tetraaza-1(2,6)-pyridinacyclopentadecaphan-2,14-dien-5,12-dion ([1+1]- <b>73a</b> ) .....	199
8.1.2.2	DCL-[ <b>20b x 6</b> ]: 1 <sup>4</sup> -Methoxy-7,10,13-trioxa-3,4,16,17-tetraaza-1(2,6)-pyridinacyclooctadecaphan-2,17-dien-5,15-dion ([1+1]- <b>73b</b> ) .....	201
8.1.2.3	DCL-[ <b>20c x 6</b> ]: 1 <sup>4</sup> -Methoxy-7,10,13,16-tetraoxa-3,4,19,20-tetraaza-1(2,6)-pyridinacyclohenicosaphan-2,20-dien-5,18-dion ([1+1]- <b>73c</b> ) .....	203
8.2	Dynamisch-kombinatorische Oxim-Bibliotheken .....	205
8.2.1	DCLs aus Pyridindialdehyd <b>6</b> und Oligoethylenglycol-Dihydroxylaminen <b>26a-c</b> .....	205
8.2.1.1	DCL-[ <b>26a x 6</b> ]: 1 <sup>4</sup> -Methoxy-4,7,10,13-tetraoxa-3,14-diaza-1(2,6)-pyridinacyclopentadecaphan-2,14-dien ([1+1]- <b>76a</b> ) .....	207
8.2.1.2	DCL-[ <b>26b x 6</b> ]: 1 <sup>4</sup> -Methoxy-4,7,10,13,16-pentaoxa-3,17-diaza-1(2,6)-pyridinacyclooctadecaphan-2,17-dien ([1+1]- <b>76b</b> ) .....	209
8.2.1.3	DCL-[ <b>26c x 6</b> ]: 1 <sup>4</sup> -Methoxy-4,7,10,13,16,19-hexaoxa-3,20-diaza-1(2,6)-pyridinacyclohenicosaphan-2,20-dien ([1+1]- <b>76c</b> ) .....	211
8.2.2	DCL-[ <b>20b x 6</b> ] im Mikromaßstab zur Untersuchung der gebildeten Produkte .....	213
8.2.3	DCLs aus Pyridindialdehyd <b>6</b> und konkurrierenden Oligoethylenglycol-Dihydroxylaminen <b>26a-c</b> .....	217
8.2.3.1	DCL-[ <b>26a x 26b x 6</b> ]: Konkurrenz zwischen <b>26a</b> und <b>26b</b> mit <b>6</b> .....	219
8.2.3.2	DCL-[ <b>26a x 26c x 6</b> ]: Konkurrenz zwischen <b>26a</b> und <b>26c</b> mit <b>6</b> .....	221
8.2.4	DCLs aus Pyridindialdehyd <b>6</b> und Alkan-Dihydroxylaminen <b>58a,b</b> .....	223
8.2.4.1	DCL-[ <b>58a x 6</b> ]: 1 <sup>4</sup> -Methoxy-4,9-dioxa-3,10-diaza-1(2,6)-pyridinacycloundecaphan-2,10-dien ([1+1]- <b>77a</b> ) .....	225
8.2.4.2	DCL-[ <b>58b x 6</b> ]: 1 <sup>4</sup> -Methoxy-4,10-dioxa-3,11-diaza-1(2,6)-pyridinacyclododecaphan-2,11-dien ([1+1]- <b>77b</b> ).....	227
8.3	Hydrazone und Oxime mit umgekehrter Orientierung .....	229
8.3.1	DCL aus Pyridin-Dihydrazid <b>4</b> und Dibenzaldehyd <b>65</b> .....	229
8.3.2	DCL aus Pyridin-Dihydroxylamin <b>5</b> und Dibenzaldehyd <b>65</b> .....	233
8.4	Ditope Imin-Makrocyclen zur Ionenpaar-Erkennung .....	237
8.4.1	1 <sup>4</sup> -Methoxy-9,9-dipropyl-3,6,12,15-tetraaza-1(2,6)-pyridina-8,10(2,5)-di(1 <i>H</i> -pyrrola)cyclohexadecaphan-2,15-dien-7,11-dion ( <b>88a</b> ) .....	237
8.4.2	1 <sup>4</sup> -Methoxy-11,11-dipropyl-3,8,14,19-tetraaza-1(2,6)-pyridina-10,12(2,5)-di(1 <i>H</i> -pyrrola)cycloicosaphan-2,19-dien-9,13-dion ( <b>88c</b> ) .....	238
8.4.3	5,5'-(Heptan-4,4-diyl)-bis[ <i>N</i> -(4-[( <i>E</i> )-4-brombenzyliden]amino)butyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-2-carboxamid] ( <b>90</b> ) .....	238

---

<b>9</b>	<b>Spektren</b> .....	239
9.1	NMR-Spektren der Oligoethylenglycol-Dimethylester <b>44</b> .....	239
9.2	NMR-Spektren der Oligoethylenglycol-Diethylester <b>47</b> .....	242
9.3	NMR-Spektren der Oligoethylenglycol-Dihydrazide <b>20</b> .....	245
9.4	Massenspektren der Oligoethylenglycol-Diester <b>44</b> und <b>47</b> .....	248
9.5	Kontrollchromatogramme.....	250
9.6	NMR-spektroskopische Daten der DCLs.....	251
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	253



## **Theoretischer Teil**



## 1 Einleitung

Die Natur und ihre Prozesse dienen Wissenschaftlern häufig als Vorbild und Inspiration für ihre Forschungen, woraus sich auch der Name Naturwissenschaft ergibt. Beispielsweise laufen im Körper von Lebewesen Reaktionen ab, die mit der Selbstorganisation und Selbstsortierung zwei wichtige Prozesse nutzen.

Molekulare Erkennung ist dabei grundlegend für lebenswichtige Vorgänge. Ein bedeutendes Beispiel ist hierfür die Basenpaarung der komplementären Nucleobasen der DNA durch Wasserstoffbrückenbindungen, was WATSON und CRICK 1953 aus Strukturuntersuchungen schlossen.<sup>[1, 2]</sup> Die Natur umfasst darüber hinaus beträchtliche Mengen an beispielsweise hoch spezifischen, selektiven Verbindungen, wie Rezeptorstellen von Enzymen als supramolekulare Wirte und Substrate oder Inhibitoren als Gäste.<sup>[2, 3]</sup>

Bereits 1894 erkannte FISCHER, dass Moleküle, wie z. B. Enzym (Rezeptor) und Substrat, aufgrund komplementärer Strukturen (Schlüssel-Schloss-Prinzip) selektiv zueinander passen müssen.<sup>[4]</sup> Eine Erweiterung dieses Prinzips stellt die *Induced-Fit*-Theorie dar, die 1958 von KOSHLAND veröffentlicht wurde. Dabei werden Rezeptor und Substrat nicht mehr als statisch angesehen, denn bei einer Bindung kann sich möglicherweise die Konformation ändern, wodurch sich der Komplex erst ausbilden kann.<sup>[5]</sup>

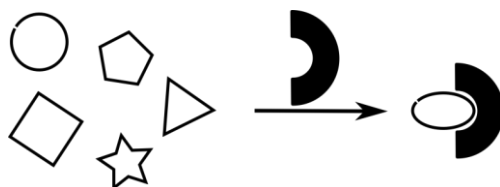


Abbildung 1.1: Selektive Erkennung nach der *Induced-Fit*-Theorie.

Das Interesse an der Assoziation von Molekülen zu übergeordneten Strukturen und der Selbstassemblierung unter Ausnutzung nicht-kovalenter Bindungen führt zum Forschungszweig der Supramolekularen Chemie, in der eben diese nicht-kovalenten Wechselwirkungen eine grundlegende Rolle spielen.<sup>[3, 6]</sup> Viele synthetisierte supramolekulare Verbindungen haben ihren Ursprung in der Chemie der lebenden biologischen Systeme, da auch dort supramolekulare Wechselwirkungen eine wichtige Rolle spielen. Aus diesem Grund folgten große Bemühungen, die natürlichen biologischen Prozesse nachzuahmen. Dieses Interesse zur Nachahmung der natürlichen biologischen Prozesse führte zur Aufklärung dieser und zu einem besseren Verständnis biologischer Systeme.<sup>[2, 3]</sup> Daher stellt die Nachahmung zusammen mit der maßgeschneiderten Molekülsynthese für die Molekulare Erkennung eine Herausforderung für die Chemie dar.

## 1.1 Supramolekulare Chemie

Die Supramolekulare Chemie beschäftigt sich mit der Aufklärung der Struktur und Funktion von komplex aufgebauten Molekülen. Diese übergeordneten, d. h. supramolekularen, Verbindungen werden dabei, wie bereits kurz erwähnt, aus zwei oder mehr molekularen Bausteinen durch zwischenmolekulare Wechselwirkungen zusammengehalten bzw. durch Assoziation gebildet. Die Grundlage dafür ist die spontane Ausbildung von nicht-kovalenten Wechselwirkungen. Dazu zählen beispielsweise ionische und dipolare Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, van-der-Waals-Wechselwirkungen, elektrostatische Kräfte und koordinative Bindungen zu Metallen.<sup>[3, 6, 7]</sup>

Der Begriff *Supramolekulare Chemie* wurde erstmals von LEHN 1978 verwendet.<sup>[6, 8]</sup> Die Anfänge der Supramolekularen Chemie gehen aber bereits auf die 1960er Jahre mit der Synthese von makrocyclischen Metall-Komplexen zurück.

Als wichtiges Konzept umfasst die Supramolekulare Chemie, wie bereits erwähnt, die Selbstorganisation, worunter die spontane und reversible Assoziation durch nicht-kovalente Wechselwirkungen bezeichnet wird. Weiterhin gehört dazu die Präorganisation, bei der eine Wirtverbindung ohne eine Konformationsänderung einen Gast bindet. Zudem gehört die Molekulare Erkennung dazu, worunter die Selektion und Bindung komplementärer Wirt-Gast-Spezies verstanden wird.<sup>[7, 9]</sup>

Die Definition der Begriffe Wirt und Gast sowie das Prinzip der Präorganisation gehen auf CRAM zurück.<sup>[9, 10]</sup> Bei einem Wirt handelt es sich um ein Molekül oder Ion mit einer konvergenten Bindungsstelle, das einen Gast, der divergente Bindungsstellen besitzt, an sich binden kann. Als Gäste können organische Verbindungen, Ionen, Metalle oder Metallionen fungieren. Neben Wirtmolekülen, die acyclisch sind und als Podanden bezeichnet werden, gibt es auch cyclische, die als Makrocyclen bezeichnet werden. Eine gute Erkennung zwischen Wirt und Gast kann dann erreicht werden, wenn diese über eine große Fläche in Kontakt treten. Daher zeigen cyclische Wirt-Gast-Komplexe durch ihre große Berührungsfläche höhere Bindungskonstanten als acyclische.<sup>[7, 11]</sup> Die Stabilität des Wirt-Gast-Komplexes hängt mit der Präorganisation von Wirt und Gast zusammen und ist umso stabiler, je besser die Konformation der beiden Bausteine für eine Bindung vororganisiert ist.<sup>[10]</sup>

Die Komplexierung von Alkalimetallionen in Kronenethern (s. Abbildung 1.2) und die Entwicklung der Kryptanden dienen als häufig genannte Beispiele, um den Beginn der Supramolekularen Chemie darzustellen.<sup>[2, 3, 12]</sup> Allerdings wurden bereits einige Jahre zuvor makrocyclische Verbindungen, beispielsweise durch CURTIS, beschrieben.<sup>[2, 3, 6, 13]</sup> Kronenether wurden zufällig von PEDERSEN als Nebenprodukt bei der Synthese von Bisphenolderivaten entdeckt.<sup>[2, 3, 6, 12]</sup>

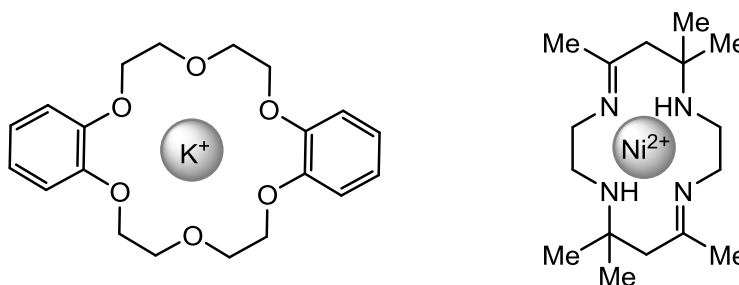


Abbildung 1.2: Beispiele für die ersten synthetisierten Metall-Makrocyclus-Komplexe: Kronenether von PEDERSEN (1967) (links) und Imin-Makrocyclus von CURTIS (1961) (rechts).

Bei Kronenethern handelt es sich um cyclische Ether, die aus Ethylenoxy-Einheiten aufgebaut sind. Bezeichnet werden Kronenether als  $[m]$ Krone- $n$ , nach der Anzahl ihrer Ringatome ( $m$ ) und der Anzahl ihrer Sauerstoffatome ( $n$ ). Zusätzliche Substituenten oder Heteroatome im Ring werden als Präfixe vorangestellt, wie z. B. Dibenzo[18]krone-6 in Abbildung 1.2 links. Durch ihre freien Elektronenpaare besitzen Kronenether die Fähigkeit, Metallionen durch intermolekulare Wechselwirkungen zu komplexieren und so Wirt-Gast-Komplexe zu bilden. Je nach Anzahl der Ringatome ist die Größe des Hohlrums unterschiedlich, sodass jeweils verschiedene Metallionen zu stabilen Komplexen führen. Auch der von CURTIS beschriebene Imin-Makrocyclus (Abbildung 1.2 rechts) kann über seine Stickstoff-Heteroatome beispielsweise gut Nickelionen binden.<sup>[2, 3, 6, 12, 13]</sup> Die Makrocyclen als Wirte (Rezeptoren) können das jeweilige Metallion als Gast (Substrat) durch nicht-kovalente Wechselwirkung komplexieren und so ein Übermolekül nach dem Prinzip der molekularen Komplementarität bilden.

Zudem wurden Wirt-Verbindungen für Anionen entwickelt, sodass heutzutage eine große Auswahl an Rezeptoren für eine Vielzahl von Kationen und Anionen vorliegt.<sup>[14-21]</sup> Wirtverbindungen zur Komplexierung von Ionenpaaren wurden bisher seltener beschrieben.<sup>[22-25]</sup>

Für die Erkenntnisse und Entwicklung von Molekülen mit strukturspezifischen Wechselwirkungen erhielten PEDERSEN, LEHN und CRAM 1987 den Nobelpreis für Chemie.<sup>[7, 9, 26]</sup>

Auch in der Natur kommen viele Substanzen in einer makrocyclischen Struktur vor. Beispiele für Makrocyclen, die in biologischen Prozessen eine wichtige Funktion besitzen, sind Valinomycin oder Porphyrin (Abbildung 1.3).

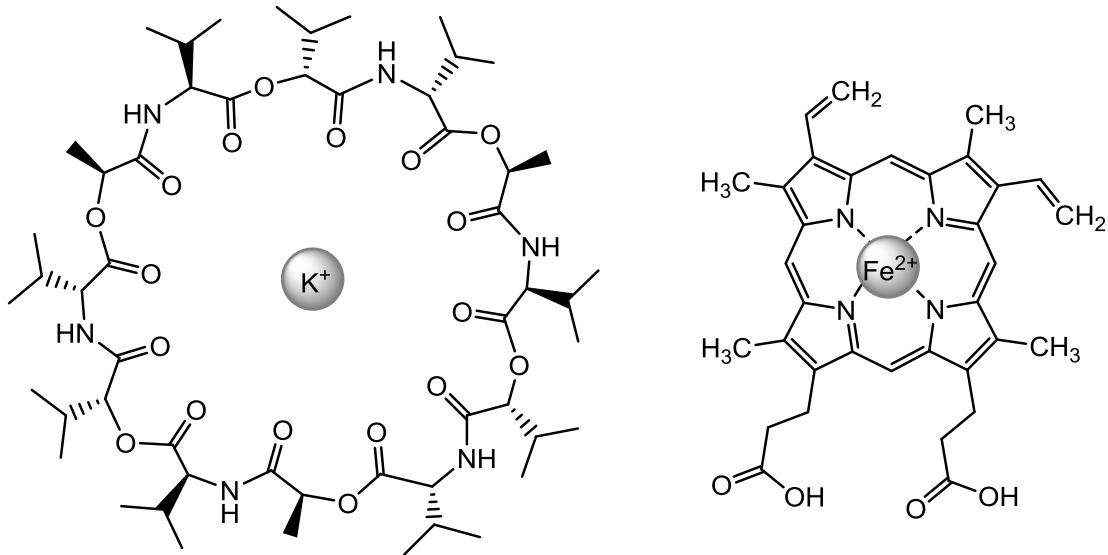


Abbildung 1.3: Natürlich vorkommende Wirt-Gast-Komplexe: Valinomycin (links) und Häm *b* (rechts).

Valinomycin besteht aus Amino- und Hydroxysäuren, die alternierend über Ester- und Peptidbindungen verknüpft sind. Es ist ein natürlich vorkommender Ionencarrier, der spezifisch Kaliumionen bindet.<sup>[27]</sup>

Porphyrin, in dem vier Pyrrol-Heterocyclen über vier Methingruppen cyclisch verknüpft sind, kommt z. B. im Häm *b* vor, dem eisenhaltigen Farbstoff, der Teil der roten Blutkörperchen ist.<sup>[27]</sup>

## 1.2 Dynamisch-kombinatorische Chemie

### 1.2.1 Prinzip der dynamisch-kombinatorischen Chemie

Das Konzept der dynamisch-kombinatorischen Chemie (engl. *dynamic combinatorial chemistry*, DCC) wurde in den 1990er Jahren durch die unabhängigen Arbeiten von SANDERS sowie HUC und LEHN begründet.<sup>[28, 29]</sup>

SANDERS et al.<sup>[28, 30]</sup> verwendeten Metallionen als Template (strukturegebende Schablone), um die Produktverteilung von dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken (engl. *dynamic combinatorial libraries*, DCLs) zu beeinflussen und bevorzugte makrocyclische Wirt-Verbindungen zu selektieren. LEHN et al.<sup>[31]</sup> beschrieben, dass die Zusammensetzung einer dynamischen Mischung von Metall-Helicaten durch die Natur des bindenden Gegenions bestimmt wird. In einer umgekehrten Herangehensweise zeigten LEHN et al.<sup>[29, 32]</sup>, dass die Zusammensetzung einer dynamischen Imin-Bibliothek durch Zugabe des Enzyms Carboanhydrase beeinflussbar war.

Diese beiden Ansätze der Templatbildung mittels dynamisch-kombinatorischer Chemie werden nach LEHN<sup>[33]</sup> als „Casting“ („Gießen“, Identifizierung eines Substrats/ Gasts) und „Molding“ („Formen“, Identifizierung eines Rezeptors/ Wirts) bezeichnet. Beim „Casting“ wird der Templateffekt durch ein Enzym oder anderes Makromolekül auf die DCL herbeigeführt, sodass der passende Ligand im Hohlraum des Makromoleküls eingefangen werden kann. Beim „Molding“ hingegen werden geeignete Rezeptoren durch den Liganden (Templat) gesucht, wobei sich die Makromoleküle oder -cyclen um das Templatmolekül anordnen.<sup>[29, 33]</sup> Daraus folgt für die Komponenten einer DCL, dass sie sowohl reversible Bindungen bilden können müssen als auch Erkennungselemente tragen müssen. Aus diesem Grund können dynamisch-kombinatorische Bibliotheken sowohl zum Auffinden von Wirt- als auch von Gastmolekülen eingesetzt werden.<sup>[34]</sup>

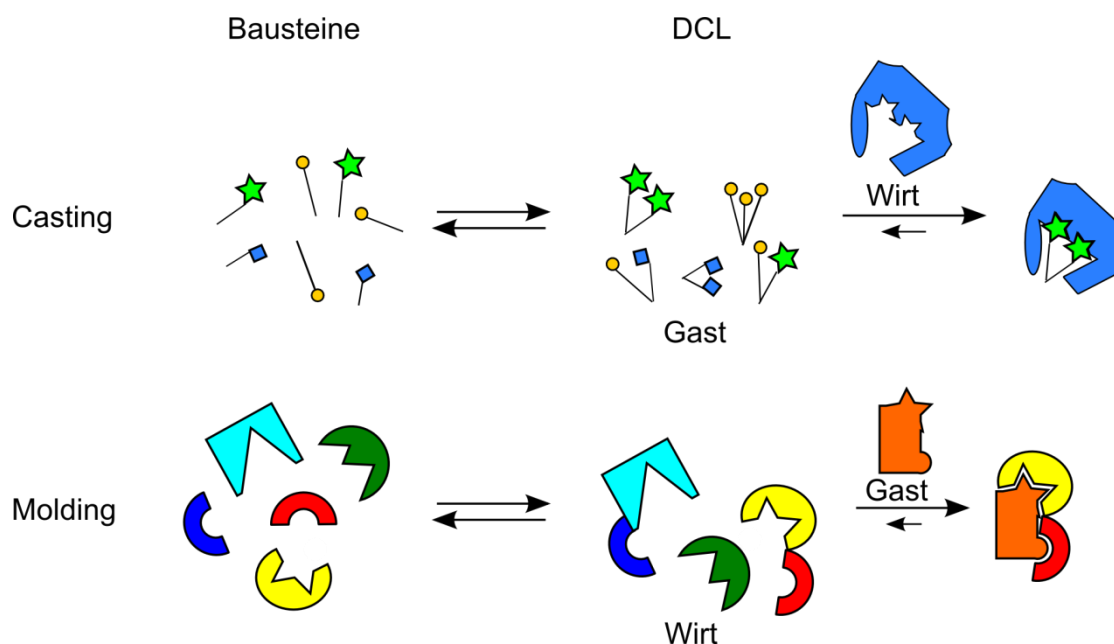


Abbildung 1.4: Schematische Darstellung für Casting eines Gasts und Molding eines Wirts.

Die dynamisch-kombinatorische Chemie lässt sich als kombinatorische Chemie unter thermodynamischer Kontrolle beschreiben.<sup>[35]</sup> Dabei werden reversible chemische Reaktionen ausgenutzt, die unter Gleichgewichtsbedingungen ablaufen (Dynamik). Diese bauen durch Bildung reversibler Verknüpfungen der zugrunde liegenden Reaktionen thermodynamisch kontrollierte kombinatorische Bibliotheken auf.<sup>[35]</sup> Als Bibliothek wird dabei die Gesamtheit der gebildeten Produkte bezeichnet. Durch die Tatsache, dass die kombinatorische Chemie unter thermodynamischer Kontrolle abläuft, leitet sich der Begriff dynamisch-kombinatorische Bibliothek ab. Die Bindungsbildung erfolgt dabei hauptsächlich über kovalente, nicht-kovalente und koordinative Bindungen.<sup>[35]</sup>

In der DCC lassen sich zwei Typen von Produkten anhand ihres Aufbaus unterscheiden. So können sich durch Verwendung identischer Bausteine einerseits unterschiedlich große Makrocyclen bilden, wobei von Homomeren gesprochen wird, andererseits bilden sich Heteromere hingegen aus einer DCL mit unterschiedlichen Bausteinen. Dabei hängt die Komplexität der Produkte von der Wahl der Monomere ab.<sup>[36]</sup>

Durch die Kombination verschiedener Bausteine mit mehreren Verknüpfungspositionen ist die Möglichkeit der Bildung verschiedener Produkte gegeben, wie beispielsweise offenkettige oder cyclische Mono-, Oligo- und Polymere. In einer DCL unterliegen die gebildeten Spezies einer kontinuierlichen Umwandlung ineinander (Abbildung 1.5).



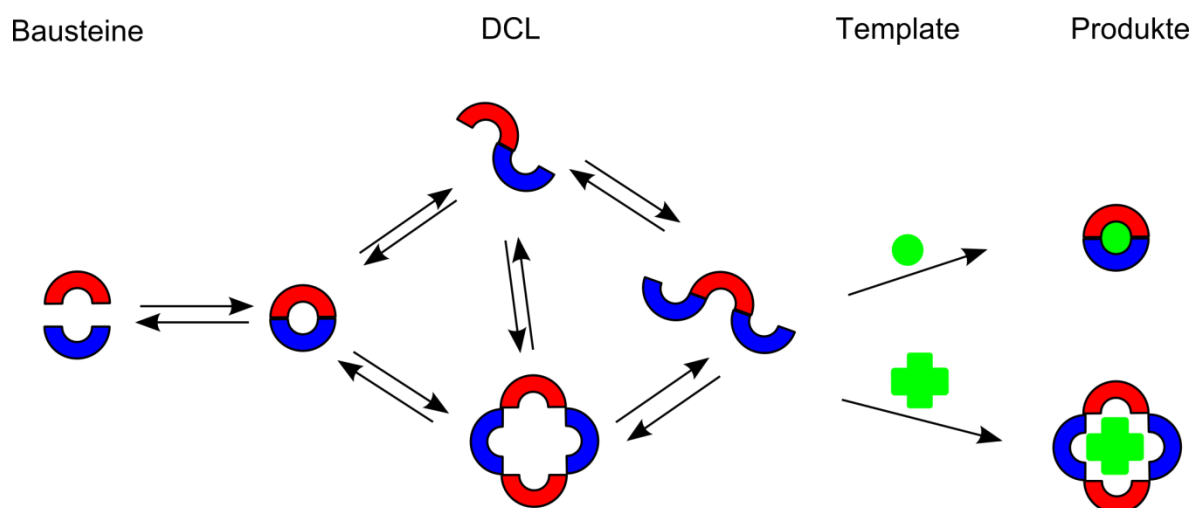


Abbildung 1.5: Schematische Darstellung einer heteromeren DCL aus zwei Bausteinen und Verschiebung des Gleichgewichts durch Template.

Die thermodynamische Stabilität des Gesamtsystems bestimmt den Aufbau und die Produktverteilung der DCL. Die reversible Bindungsknüpfung und das Gleichgewicht der Produkte führen dazu, dass thermodynamisch instabilere Produkte zugunsten stabilerer minimiert werden können. Gegenätzlich dazu bestimmen unter kinetischer Kontrolle die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten die Bildung von Verbindungen, sodass einmal gebildete Produkte bestehen bleiben und keine DCL entsteht.<sup>[35, 37-39]</sup>

Durch Verwendung divalenter Bausteine eignet sich die dynamisch-kombinatorische Chemie für die Synthese von Makrocyclen (s. auch Abbildung 1.9). Die Synthese von Makrocyclen unter kinetisch kontrollierten Bedingungen und kovalenter Bindungsknüpfung ist abhängig von der Ringgröße. Fünf- und sechsgliedrige Ringe lassen sich im Gegensatz zu kleineren Ringen durch die auftretende Ringspannung oder größeren Ringen durch entropische oder statistische Schwierigkeiten gut darstellen. Durch das Prinzip der Hochverdünnung der Reaktionsmischung können die zuvor genannten Probleme durch Bevorzugung intramolekularer chemischer Reaktion gegenüber intermolekularer Reaktion umgangen werden. Jedoch werden bei kinetisch kontrollierten (irreversiblen) Reaktionen cyclische und acyclische Produkte irreversibel gebildet, was dazu führen kann, dass nicht immer hohe Ausbeuten am Makrocyclus und ein breites Spektrum an Nebenprodukten vorliegen können.<sup>[39-41]</sup>

Die Zusammensetzung dynamisch-kombinatorischer Bibliotheken lässt sich durch Änderung des umgebenden Mediums oder durch gezielte molekulare Erkennung beeinflussen.<sup>[35, 37, 42]</sup> Eine Änderung externer Bedingungen, auf die das System reagieren kann, können z. B. Temperatur, Druck, Licht und Anlegen eines elektrischen oder magnetischen Feldes sein. Die Zugabe von Templaten hat sich jedoch als wirkungsvollste Methode erwiesen. Wird ein Templat, z. B. ein Molekül, Ion oder Metallion, zu einer dynamisch-kombinatorischen

Reaktionsmischung gegeben, so kann dieses durch molekulare Erkennung mit einer Komponente der DCL ein stabiles Produkt bilden. Jede Stabilisierung führt somit zu einer neuen thermodynamischen Gleichgewichtseinstellung als Funktion der Affinität zum Templat im Sinne des Prinzips von LE CHATELIER. Um jedoch ein dynamisches Gleichgewicht zu erhalten, muss auch die Bindung zum Templat reversibel sein. Das Templat fungiert als strukturdirigierende Substanz (Schablone) für das gewünschte Produkt, um welches sich die Reaktionspartner anordnen bzw. ausrichten können. Nach erfolgter Reaktion können sich die Template wieder abspalten und oft erneut verwendet werden. Durch die Zugabe des Templats kommt es zu einer Anreicherung der stabilsten Verbindung zum Nachteil der übrigen Komponenten in der DCL. Dabei wird von der stabilsten Verbindung umso mehr auf Kosten der anderen gebildet, je selektiver die Bindung ist.<sup>[33, 38, 39, 42, 43]</sup> So erlaubt die jeweilige Zugabe verschiedener Template zu einer bestimmten dynamisch-kombinatorischen Bibliothek die Bildung verschiedener Produkte, wobei allein das Templat die Amplifikation des Produktes bestimmt.<sup>[44, 45]</sup>

Am Konzept der dynamisch-kombinatorischen Chemie ist vorteilhaft, dass nicht jedes mögliche Molekül der Bibliothek einzeln synthetisiert und auf bestimmte Eigenschaften getestet werden muss, sondern dass durch das Zusammenspiel von Templaten und Produkten passende Verbindungen amplifiziert werden. Für die Generierung einer dynamisch-kombinatorischen Bibliothek müssen jedoch einige Voraussetzungen für die reversiblen Reaktionen erfüllt sein. Zum einen sollte der Gleichgewichtszustand auf einer angemessenen Zeitskala reversibel einstellbar sein, zum anderen sollten die Reaktionsbedingungen mild sein, damit die nicht-kovalenten Wechselwirkungen nicht geschwächt oder zerstört werden. Weiterhin ist eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen von Vorteil. Zudem spielt die Löslichkeit aller Spezies eine Rolle, da durch das Ausfallen oder die Weiterreaktion eines Produktes das Gleichgewicht verschoben werden würde. Die Gleichgewichtsverteilung zwischen Edukten und Produkten bei thermodynamisch kontrollierten Reaktionen wird durch die Summe aller thermodynamischer Stabilitäten bestimmt, die sich aus allen gebildeten Spezies der DCL ergibt. Das Gesamtsystem zeigt dabei die kleinste freie Bildungsenthalpie  $\Delta G$ . Darüber hinaus sollte es möglich sein, durch Änderung der Bedingungen (z. B. pH-Wert, Temperatur, Licht, Zugabe von Quenchern) die Reaktion sowie das entstandene Gleichgewicht „einzufrieren“, damit die Aufarbeitung und Isolierung der amplifizierten Produkte ermöglicht werden kann.<sup>[35, 37]</sup>

## 1.2.2 Reaktionen in der dynamisch-kombinatorischen Chemie

In der dynamisch-kombinatorischen Chemie können verschiedene reversible Reaktionen eingesetzt werden. In der nachfolgenden Abbildung sind beispielhaft einige Reaktionen

dargestellt, die häufig in dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken verwendet werden (vgl. Abbildung 1.6).<sup>[33]</sup>

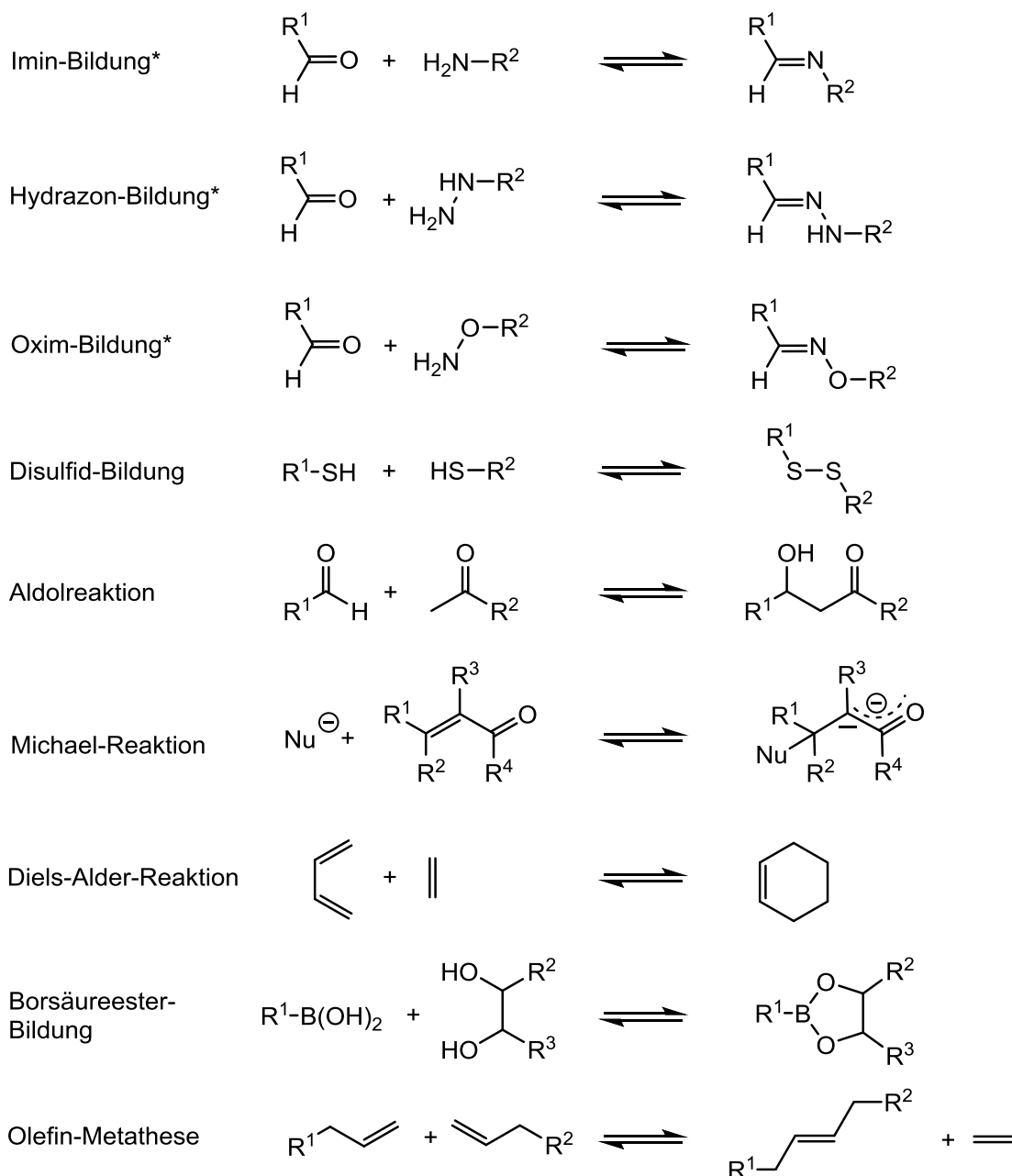


Abbildung 1.6: Eine Auswahl an möglichen reversiblen Reaktionen, die in der DCC Verwendung finden. \* Die Reaktionen sind auch mit Ketonen möglich, aber seltener und wegen der Stabilität z. T. schwieriger.

Häufig werden die Imin-Bildung<sup>[44, 46, 47]</sup> und die Disulfid-Bildung<sup>[48]</sup> zum Aufbau von dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken verwendet. In der Literatur finden sich auch Beispiele für die Hydrazon-Bildung<sup>[49-51]</sup>, aber nur wenige Beispiele für die Oxim-Bildung<sup>[52]</sup> als analoge Reaktionen zur Imin-Bildung in der dynamisch-kombinatorischen Chemie.

Darüber hinaus finden sich in der Literatur andere Austauschreaktionen, wie die Transiminierung von C=N-Doppelbindungen, die in der dynamisch-kombinatorischen Chemie eingesetzt werden (Abbildung 1.7).<sup>[35, 37]</sup>

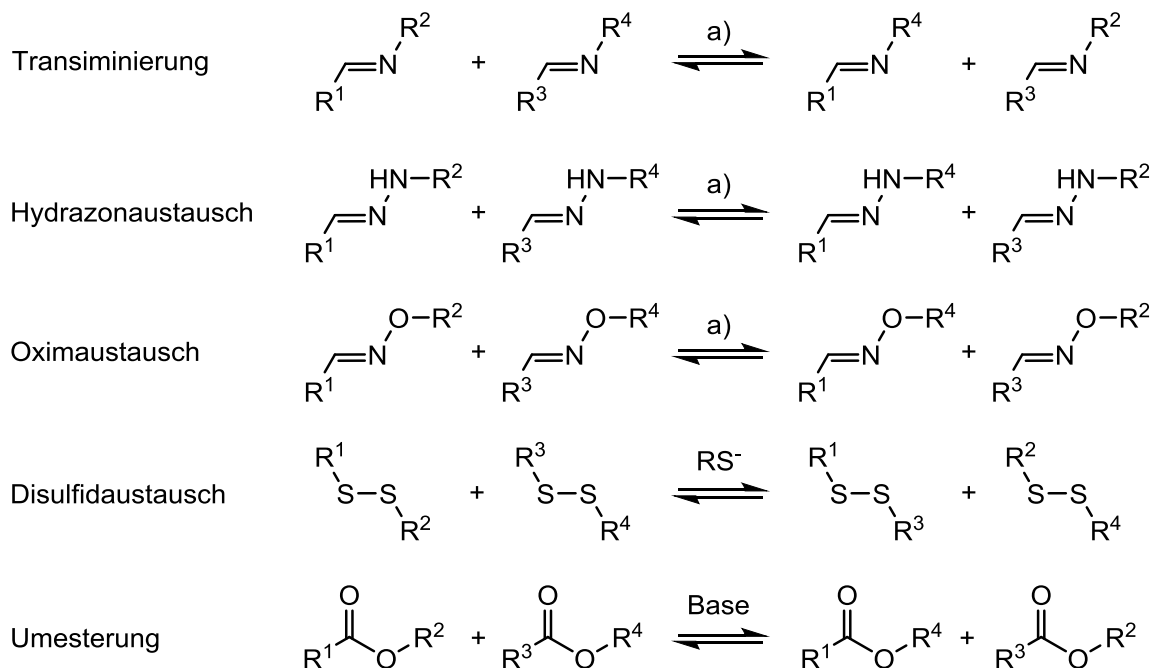


Abbildung 1.7: In der DCC häufig genutzte Austauschreaktionen. a) Säure mit Wasserspuren oder Amin/ Hydrazin/ Hydroxylamin.

### 1.3 Imine und Imin-analoge Verbindungen

In diesem Kapitel wird die reversible Reaktion von Carbonylverbindungen mit Aminen und deren Abkömmlingen zu den entsprechenden Imin-Kondensationsprodukten der Amin-Abkömmlinge behandelt. Als Abkömmlinge der Amine werden in dieser Arbeit Hydrazine, Hydrazide und O-substituierte Hydroxylamine betrachtet, die mit ihrer NH<sub>2</sub>-Gruppe mit Aldehyden Kondensationsreaktionen eingehen können. Bei den sich daraus ergebenden Imin-analogen Verbindungen handelt es sich um Hydrazone und Oxime.

#### 1.3.1 Imine

Als Imin wird eine chemische Verbindung bezeichnet, die eine Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung als funktionelle Gruppe aufweist. Typischerweise handelt es sich bei der Imin-Bildung in der Regel um eine reversible Kondensationsreaktion zwischen Aldehyden oder Ketonen und Aminen, die unter thermodynamischer Kontrolle abläuft. Darüber hinaus gibt es noch weitere synthetische Methoden, Imine ausgehend von stickstoffhaltigen Verbindungen, wie Aziden, zu erhalten.<sup>[53]</sup> Die reversible Reaktion zu Iminen wurde bereits 1864 durch SCHIFF entdeckt.<sup>[54]</sup>



Abbildung 1.8: Allgemeine Imin-Bildung aus einem Aldehyd oder Keton und einem Amin.

Die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> der beiden Komponenten bei der Imin-Bildung können sowohl die gleichen als auch unterschiedliche Alkyl- oder Arylgruppen oder Wasserstoff-Atome sein. Handelt es sich bei R<sup>3</sup> um einen organischen Substituenten, wird die Verbindung auch nach ihrem Entdecker als Schiff'sche Base oder als Azomethin bezeichnet.

Da die Imin-Bildung einhergehend mit der Bildung von einem Wassermolekül abläuft, welches zur Hydrolyse des gebildeten Imins führen kann und somit die Rückreaktion bewirkt, ist die Entfernung dessen, z. B. durch azeotrope Destillation oder Zugabe von Trocknungsmitteln, wie Molekularsieben, zur Ausbeutensteigerung dienlich.<sup>[55]</sup> Jedoch hängt die Stabilität von Iminen gegenüber Wasser auch von den eingesetzten Startmaterialien durch sterische und elektronische Einflüsse ab. Das Gleichgewicht zwischen dem Imin und den Edukten lässt sich aber auch durch äußere Bedingungen, wie beispielsweise Temperatur, Lösungsmittel oder pH-Wert, beeinflussen. Nichtsdestotrotz stellt die Imin-Bildung eine einfache und effiziente Reaktion dar, die allgegenwärtig in der organischen Chemie zu finden ist. Synthetisierte Imine werden als vielseitige Zwischenstufen in vielen verschiedenen Reaktionen eingesetzt, sei es um Aldehyde und Ketone zu bilden, zur

Herstellung von Aminen durch reduktive Aminierung oder in Multikomponenten-Reaktionen, wie Mannich- oder Ugi-Reaktionen.<sup>[46]</sup>

Durch die reversible, thermodynamische Reaktionsführung, die Einfachheit und die Vielfältigkeit der Reaktionsprodukte findet die Imin-Bildung aus Aldehyden und Aminen auch große Beliebtheit in der dynamisch-kombinatorischen Chemie.<sup>[44, 46]</sup> Seltener hingegen findet sich in der Literatur die Imin-Bildung aus Ketonen, da Aldehyde eine höhere Reaktivität der Carbonylgruppe besitzen.<sup>[56]</sup>

Bereits zu Beginn des Konzepts der dynamisch-kombinatorischen Chemie beschrieben in diesem Zusammenhang HUC und LEHN im Jahr 1997 die Reaktion von verschiedenen Aminen und Aldehyden zu Iminen. Dabei untersuchten sie eine dynamisch-kombinatorische Bibliothek aus zwölf Iminen, die aus vier Aminen und drei Aldehyden gebildet wurde. Durch das Enzym Carboanhydrase II konnte die Zusammensetzung der Bibliothek beeinflusst werden.<sup>[29]</sup>

STORM und LÜNING<sup>[45]</sup> konnten 2002 zeigen, dass sich durch Zugabe von Erdalkalimetallionen zu einer DCL aus einem Dialdehyd und drei verschiedenen Diaminen effizient und gezielt unterschiedlich große Imin-Makrocyclen synthetisieren lassen (Abbildung 1.9).

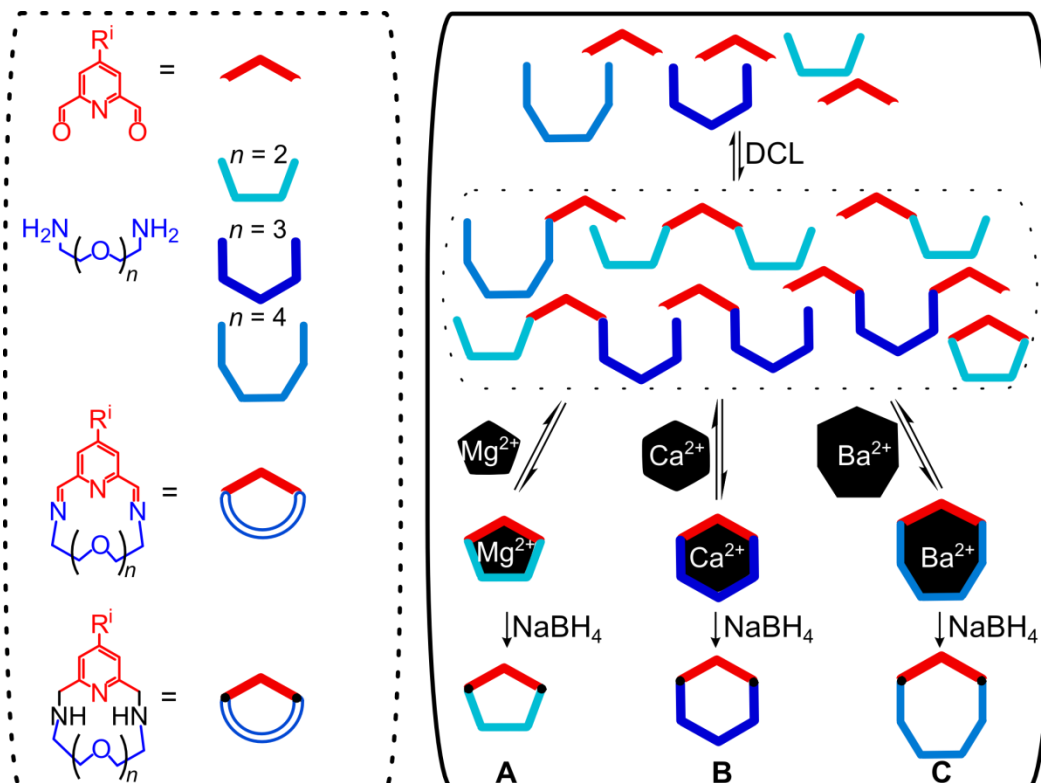


Abbildung 1.9: Bildung von Imin-Makrocyclen nach Zugabe von Erdalkalimetallionen zur DCL ( $R^i$  = Methoxy).

Die Reaktion eines Pyridindicarbaldehyds mit Ethylenglycoldiaminen unterschiedlicher Kettenlängen führte zu einer dynamisch-kombinatorischen Bibliothek aus Iminen, die

aufgrund der divalenten Bausteine aus Makrocyclen, Oligo- oder Polymeren besteht. Durch Zugabe von Erdalkalimetallionen ist es möglich, das Gleichgewicht in Richtung eines spezifischen Produktes zu verschieben. Dabei fungieren die Kationen als Templat, wodurch sich die anderen gebildeten Spezies der Bibliothek zum stabilsten Makrocyclen umwandeln. Zur Analyse der Bibliothekszusammensetzung wurden die Imine reduziert und die stabilen, metallfreien Amin-Makrocyclen erhalten. So konnten aus der gleichen Bibliothek mit Magnesiumionen der 15- (**A**), mit Calciumionen der 18- (**B**) und mit Bariumionen der 21-gliedrige Makrocyclen (**C**) amplifiziert werden. Dieses Beispiel zeigt, dass sich selektiv verschiedene Produkte aus ein und derselben dynamisch-kombinatorischen Bibliothek erhalten lassen.<sup>[45]</sup>

Weiterhin konnte an dieser Imin-DCL durch SAGGIOMO und LÜNING<sup>[57]</sup> gezeigt werden, dass komplexierte Imine in Wasser eine bemerkenswerte Stabilität aufweisen können. Der Grund hierfür ist, dass die Calciumionen den 18-gliedrigen Makrocyclen durch den Templateffekt stabilisieren und durch die Ladung den Komplex in Wasser lösen können.

Angewendet wird diese Stabilität beispielsweise in der Auswahl eines Carriers für Transportvorgänge, was sowohl SAGGIOMO und LÜNING<sup>[58]</sup> als auch SANDERS et al.<sup>[59]</sup> im Jahr 2009 zeigen konnten. Dabei werden statt synthetisierter Carriermoleküle, die in eine Membran eingebracht werden, makrocyclische Carrier mit Hilfe von Templatungen direkt in der Lösung der Metallionen aus einer DCL gebildet. Dies könnte beispielsweise in der Umweltchemie bei der Reinigung von verseuchtem Wasser, z. B. durch gefährliche Schwermetallionen, von Interesse sein. Ein weiteres, ebenso wichtiges Gebiet ist der gezielte Transport von Arzneistoffen bzw. die gezielte Wirkstoffabgabe in den Zellen.<sup>[38, 58]</sup>

Aufgrund der Reversibilität zwischen Edukten und Produkten sowie der Instabilität von Iminen werden Imine zu Aminen reduziert. Dadurch wird das Gleichgewicht eingefroren und die unter thermodynamischer Kontrolle erhaltenen Produkte werden in kinetisch stabile überführt, sodass nun auch die Möglichkeit einer Reinigung in wässrigem Medium gegeben ist. Allerdings ergibt eine Reduktion oft Änderungen der Geometrie und der elektronischen Eigenschaften. Hydrazone und Oxime sind als „stabilisierte Imine“ als Alternative von Interesse. Bei diesen ist eine Reduktion nicht notwendig, da unter geeigneten Reaktionsbedingungen stabile Produkte entstehen.<sup>[60, 61]</sup> Die erhöhte Stabilität gegenüber einer Hydrolyse kann auf die Beteiligung des Stickstoff- bzw. Sauerstoffatoms an der Elektronendelokalisation zurückgeführt werden.<sup>[62]</sup>

### 1.3.2 Hydrazone

Hydrazone sind Imin-analoge Verbindungen, die durch Kondensation von Aldehyden oder Ketonen mit Hydrazin und dessen Derivaten entstehen. Die allgemeine Struktur ist  $R^1R^2C=N-NHR^3$ , wobei die Reste R unterschiedliche organische Substituenten oder Wasserstoffatome sein können (vgl. Abbildung 1.6). Bei der Hydrazone-Bildung handelt es sich um eine säurekatalysierte Reaktion, die in Abhängigkeit der Reaktanden im pH-Bereich von 4.0-5.5 optimal abläuft. Durch die Säurekatalyse wird sowohl die Carbonylgruppe aktiviert als auch die Wasserabspaltung erleichtert. Sowohl Hydrazine als auch Hydrazide können dabei mit Carbonylverbindungen umgesetzt werden, da sie gute Nucleophile, aber schwache Basen sind, weshalb sie in dem pH-Bereich wenig protoniert werden. Im Gegensatz zu Hydrazinen sind Hydrazide elektronenärmer und daher weniger nucleophil, was einen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Reaktion mit Carbonylverbindungen haben kann.<sup>[63, 64]</sup> Verglichen mit Iminen können Hydrazone sogar bei niedrigem pH-Wert thermodynamisch stabil sein. Aufgrund von mesomeren Effekten, die die Elektrophilie der C=N-Bindung der Hydrazone verringern, sind diese in Gegenwart von Wasser stabiler als Imine. Unter neutralen Bedingungen gelten sie als kinetisch inert. Hydrolyse, Hydrazoneaustausch oder Metathese, die drei Reaktionstypen, die Imine ebenfalls leicht eingehen, erfolgen daher nur unter sauren Bedingungen (pH < 4) oder hohen Temperaturen.<sup>[35, 46, 65]</sup>

In der Literatur finden sich templatgesteuerte Hydrazone-Bibliotheken zur Selektierung von Makrocyclen hingegen seltener als für Imine.<sup>[51, 66, 67]</sup> Vermehrt treten Beispiele für Hydrazone-Austauschreaktionen auf.<sup>[35]</sup>

### 1.3.3 Oxime

Eine weitere Stoffklasse der Imin-analogen Verbindungen sind Oxime mit der funktionellen Gruppe C=N-OH. Daher leitet sich der Name von einem oxidierten *Imin* ab und geht ins 19. Jahrhundert zurück. Die allgemeine Strukturformel lautet  $R^1R^2C=N-OR^3$ , wobei  $R^1$  ein organischer Rest ist.  $R^2$  ist entweder ein Wasserstoffatom und führt zum Aldoxim. Ist  $R^2$  ebenfalls ein organischer Rest, wird dies als Ketoxim bezeichnet.  $R^3$  kann ein Wasserstoffatom sein oder ein organischer Rest sein, der zu einem O-substituierten Hydroxylamin führt.<sup>[68]</sup> Synthetisch lassen sie sich durch Kondensation von Aldehyden oder Ketonen mit Hydroxylamin oder den O-substituierten Derivaten herstellen. Bei der Bildung von Oximen liegt das Gleichgewicht, verglichen mit dem der Imin-Bildung, weiter auf der Seite der Edukte. Die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung lässt sich durch den pH-Wert der Reaktion beeinflussen. Die Reaktion ist säurekatalysiert, wird aber selten unter stark sauren Bedingungen durchgeführt. Während bei Iminen fast immer nur *trans*-



Konfiguration gefunden wird, kommen Oxime in zwei Stereoisomeren vor und zwar in der *syn*- und *anti*-Konfiguration, wobei es sich beim *anti*-Isomer um die thermodynamisch stabilere Form handelt.<sup>[35]</sup>

Weiterhin zeigen Oxime verglichen mit Iminen eine hohe hydrolytische Stabilität.<sup>[62, 65]</sup> Im Zusammenhang mit der Oxim-Bildung und der dynamisch-kombinatorischen Chemie gibt es nur wenige Arbeitsgruppen, die auf diesem Gebiet forschen.<sup>[52, 65, 69, 70]</sup>

### 1.3.4 Mechanistische Aspekte der Imin-Reaktion und ihrer Abkömmlinge

Mechanistisch erfolgt die Reaktion einer Carbonylverbindung mit einem Amin oder einer Amin-analogen Verbindung zum Imin, Hydrazon bzw. Oxim schrittweise, wie in Abbildung 1.10 gezeigt wird. Die Reaktion verläuft über eine nucleophile Addition der Amin-Komponente an das Carbonyl-Kohlenstoffatom mit Bildung einer tetraedrischen Aminol (Halbaminol)-Zwischenstufe. Diese gebildete Zwischenstufe ist labil und kann gewöhnlich nicht isoliert oder detektiert werden. Die Bildung der Aminol-Zwischenstufe verläuft dabei in zwei Schritten abhängig vom pH-Wert über zwitterionische oder kationische Spezies. Im zweiten Schritt wird Wasser eliminiert und führt zur Bildung der C=N-Bindung.<sup>[55, 64, 71]</sup>

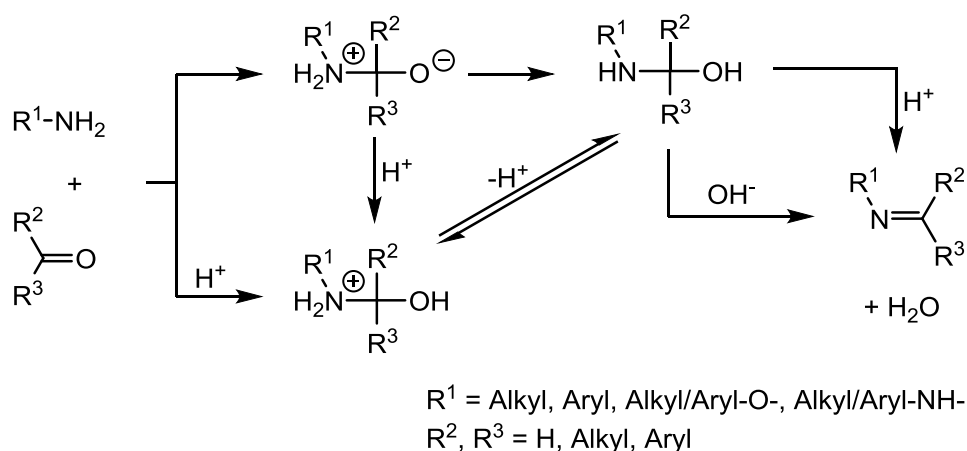


Abbildung 1.10: Mechanismus der Kondensationsreaktion einer Carbonylverbindung mit einer Amin- bzw. Amin-analogen Verbindung zu Iminen und Imin-analogen Verbindungen.

Die Imin-Bildung - oder die ihrer Analoga - kann unter neutralen Bedingungen durchgeführt werden, wobei die Reaktion allerdings sowohl durch Säure- als auch Basenkatalyse erleichtert werden kann. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für alle C=N-Systeme ist abhängig vom pH-Wert. Nimmt der pH-Wert ab, so nimmt ebenfalls die Geschwindigkeit der Addition ab, da die Amino-Gruppe protoniert werden kann, wodurch die Konzentration an nucleophiler, unprotonierter Verbindung vermindert wird. Die Addition ist somit geschwindigkeitsbestimmend im sauren Milieu. Der zweite Schritt, die Dehydrierung, ist in neutralen und

basischen Lösungen geschwindigkeitsbestimmend.<sup>[71]</sup> Der optimale pH-Wert einer Reaktion ist dabei abhängig von den eingesetzten Startmaterialien.

Mechanistische Studien zur Imin-Reaktion wurden vor allem in wässrigem Medium untersucht. Die Übertragbarkeit der reaktiven Zwischenschritte auf organische Lösungsmittel ist zur Zeit noch nicht ausreichend belegt. Kinetische Studien zeigen, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt durch das Lösungsmittel beeinflusst wird.<sup>[55, 72]</sup>

### 1.3.5 Imine und Imin-analoge Verbindungen in der dynamisch-kombinatorischen Chemie

In der dynamisch-kombinatorischen Chemie werden Imin-Bildungen vorwiegend bei leicht sauren oder basischen Bedingungen bei Raumtemperatur durchgeführt, um Aldolnebenreaktionen zu verhindern. Ebenso können geschützte Carbonylverbindungen, wie Acetale oder Ketale, mit Aminogruppen nach Erhitzen in einem Lösungsmittel unter Rückfluss oder Entfernung des gebildeten Alkohols durch Destillation umgesetzt werden.<sup>[35]</sup>

Dynamisch-kombinatorische Imin-Bibliotheken wurden intensiv erforscht und finden sich zahlreich in der Literatur, und zwar von der (templatgestützten) Makrocyclensynthese in den Anfangszeiten der DCC bis hin zu komplexeren Systemen heutzutage.<sup>[35]</sup>

Imin-Käfige werden erhalten, wenn trifunktionale Komponenten in der DCL eingesetzt werden und so eine dritte Dimension erreicht wird.<sup>[44, 73, 74]</sup> So konnte z. B. auch die Bildung von Würfeln (*Cube formation*) erreicht werden.<sup>[75, 76]</sup> Beispiele für noch größere dreidimensionale Systeme sind Hemicarceranden und Container, die ausgehend von Cavitand-basierten DCLs gebildet werden.<sup>[47, 77, 78]</sup> Die Wahl des Templats und die Struktur der Amin- bzw. Carbonylverbindungen kann auch zu verflochtenen Architekturen, wie Helicaten, führen, die sich durch komplexes self-assembly bilden.<sup>[46, 47, 79]</sup> Die reversible Imin-Bildung, kombiniert mit der Stabilisierung von Superstrukturen durch den Templateffekt, lässt sich auch zur Bildung mechanisch verzahnter Moleküle (*mechanically interlocked molecules*, MIMs) ausnutzen. Durch Verwendung von oktaedrischen Übergangsmetallionen, Dialdehyden und Diaminen mit verlängerten Linkern konnten beispielsweise Catenane hergestellt werden.<sup>[80]</sup> Ebenso lassen sich Rotaxane durch nicht-kovalente Wechselwirkungen über das Clipping-Verfahren ausbilden.<sup>[81, 82]</sup> Weitere topologisch interessante Moleküle sind Borromäische Ringe und (Solomon-)Knoten, die ebenfalls in einer Kondensationsreaktion zwischen Diaminen und Dialdehyden mittels DCC gebildet werden können.<sup>[83-85]</sup>

Anhand dieser Beispiele lässt sich erneut verdeutlichen, dass ein und dieselbe Bibliothek, die aus wenigen und einfachen Startmaterialien besteht, lediglich durch Zugabe

unterschiedlicher Template in die verschiedensten Produkte und Strukturen umgewandelt werden kann.<sup>[44]</sup>

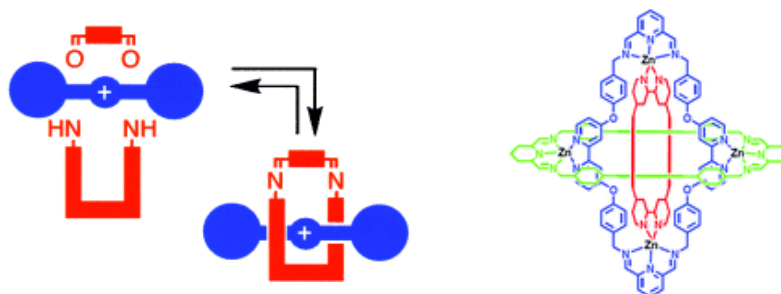


Abbildung 1.11: Beispiele für Imin-basierte topologisch interessante Moleküle. Links: [2]Rotaxan (aus <sup>[82]\*</sup>); rechts: Borromäischer Ring (aus <sup>[47]†</sup>).

Inspiziert von der Natur, wie bereits am Anfang erwähnt, besteht über Jahrzehnte hinweg ein beträchtliches Interesse an synthetischen rotierenden Schaltern und molekularen Motoren, wie sie allgegenwärtig in biologischen Systemen sind. Mittels dynamisch-kombinatorischer Chemie konnten zum Beispiel zweibeinige Walker<sup>[86]</sup>, in eine Richtung wirkende molekulare Motoren<sup>[87]</sup> oder rotierende Schalter<sup>[88]</sup>, basierend auf Imin- und Imin-analogen Verbindungen, entwickelt werden, die biologische Analoga nachahmen können.<sup>[46]</sup>

Mittels der vorangegangenen Beispiele zeigt sich, dass die Imin-Bildung eine sehr nützliche Reaktion für die dynamisch-kombinatorische Chemie darstellt, um exotische Moleküle oder ausgedehnte Strukturen anhand einfacher Vorstufen zu konstruieren. Mit dem „Korrekturlesen“ und der „Fehlersuche“ der DCC durch die reversible Bindungsknüpfung sowie Templat-Steuerung ergeben sich viele Vorteile bei der Synthese solcher Supermoleküle im Vergleich zur herkömmlichen Synthese. Allerdings tendiert die Produktbildung solcher Systeme zu längeren Reaktionszeiten, welche jedoch katalytisch beschleunigt werden kann.

Templatgestützte Synthesen, die auf nicht-kovalenten Wechselwirkungen beruhen und die Bausteine präorganisieren, lassen weitere Kontrolle über die Struktur und Topologie entstehen. Zusätzlich eignet sich die Synthese unter thermodynamischer Kontrolle für eine Reihe neuer Materialien, wie zum Beispiel komplexer, topologisch interessanter Verbindungen, die unter traditionellen kinetisch-kontrollierten Synthesemethoden nicht zugänglich sind.<sup>[46]</sup> So hat sich die dynamisch-kombinatorische Chemie in den letzten Jahren als wirkungsvolle Templatmethode für die Entwicklung neuer, unerwarteter supramolekularer Systeme entwickelt.<sup>[49]</sup>

\* Reprinted from Graphisches Inhaltsverzeichnis, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1839-2031. © 2001, with permission from Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim.

† Reprinted from Template-directed synthesis employing reversible imine bond formation, C. D. Meyer, C. S. Joiner, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1705-1723. © 2007, with permission from Royal Society of Chemistry.

## 1.4 Leitstruktur für dynamisch-kombinatorisch erzeugte Pyridin-Makrocyclen

Eine Amplifizierung durch Metallionen ist nur möglich für Makrocyclen, die Donor-Atome besitzen. Als Donor-Atome eignen sich beispielsweise Stickstoffatome, wie z. B. in Pyridinen, Iminen oder Imin-analogen Verbindungen oder auch Sauerstoffatome.

Beispiele für die Komplexierung von Metallionen durch Imin- und Imin-analoge Strukturen finden sich ausgehend vom Pyridin-2,6-disubstituierten Grundgerüst in der Literatur. Dabei handelt es sich sowohl um acyclische als auch um cyclische Strukturen.<sup>[89-93]</sup>

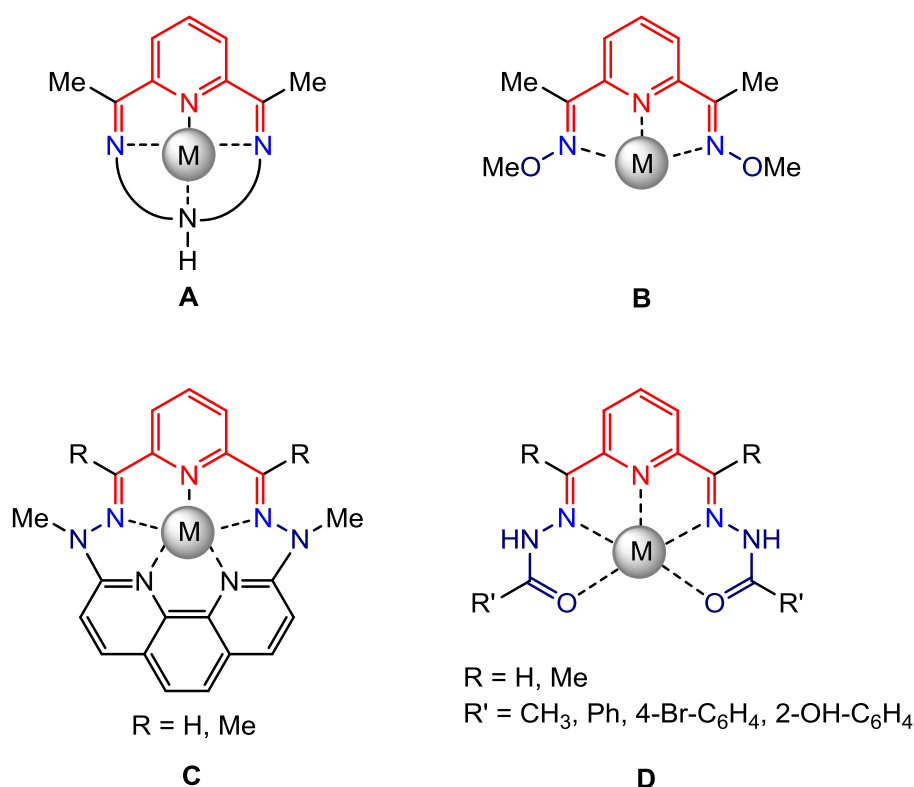


Abbildung 1.12: Beispiele zur Komplexierung von Metallionen über Pyridin-2,6-disubstituierte Grundgerüste.<sup>[89-93]</sup>

Die in Abbildung 1.12 gezeigten Strukturen sind durch die freien Elektronenpaare ihrer Heteroatome fähig, Metallionen zu komplexieren. Dabei bilden sich nicht-kovalente Wechselwirkungen zwischen den negativ polarisierten Stickstoffatomen sowie Sauerstoffatomen und den Metallkationen aus.

Die Imin-Makrocyclen **A** können je nach Alkylkettenlänge Mangan(II)- oder Cobalt(II)-Ionen komplexieren.<sup>[89, 90]</sup> Das Pyridin-2,6-bis(O-methyloxim) **B** kann Kupfer(II) über die Stickstoffatome binden.<sup>[91]</sup> Weitere Liganden stellen die Phenanthroline-pyridin-2,6-bis(hydrazone)-Makrocyclen **C** dar, die Mangan(II)-Ionen komplexieren können.<sup>[90]</sup> Zur

Komplexierung von Zinn(II)-Ionen oder Lanthaniden ( $M^{3+}$ ) ist das Pyridin-2,6-bis(carbonylhydrazon) **D** als nahezu planarer fünfzähliger Ligand geeignet.<sup>[92, 93]</sup>

Die zuvor erwähnten Beispiele aus der Literatur zeigen, dass die gebildeten Imin- und Iminanalogen Strukturen ausgehend vom Pyridin-2,6-disubstituierten Grundgerüst ein vielseitiges Koordinationsvermögen aufweisen. Ausgehend von dieser Leitstruktur sind weitere Makrocyclen denkbar, die in ihrer Ringgröße, durch Verwendung unterschiedlich langer Ketten, variieren. Durch eine Cyclisierung kommt es jedoch zu Einschränkungen der Flexibilität des Systems. Durch die Verwendung von Ketten unterschiedlicher Länge sollte die Möglichkeit gegeben sein, die Selektivität der Metallionen-Komplexierung zu erhöhen bzw. den besten Makrocyclus zu finden, wie es beispielsweise bei den Kronenethern (vgl. Kapitel 1.1) der Fall ist.

STORM und LÜNING<sup>[45]</sup> berichteten im Jahr 2009 von Imin-Makrocyclen durch Kondensationsreaktion zwischen Pyridin-2,6-dicarbaldehyd und Oligoethylenglycol-Diaminen. Durch Verwendung verschieden langer Diamine konnten sich unterschiedlich große Makrocyclen bilden, die zur selektiven Komplexierung von Erdalkalimetallionen fähig sind (Abbildung 1.13 links und vgl. Kapitel 1.3 sowie Abbildung 1.9). LÜNING und SANDERS et al.<sup>[67]</sup> konnten zudem im Jahr 2011 ausgehend von der Leitstruktur des Pyridin-2,6-dialdehyds und eines Dihydrzids Hydrazon-Makrocyclen in dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken erhalten (Abbildung 1.13 rechts). Dieser Hydrazon-Makrocyclus konnte mit dem Pyridindialdehyd und Dihydrziden unterschiedlicher Größe und Form hergestellt werden. Dadurch können selektiv Metallionen komplexiert und die Art des Makrocyclus ([1+1], [2+2]) kann beeinflusst werden. Die DCL führt mit Alkalimetallionen und Magnesiumionen zum [1+1]-Makrocyclus. Mit Calcium- und Strontiumionen lässt sich der Anteil am [2+2]-Makrocyclus erhöhen. Durch Zugabe von Bariumionen zur DCL bildet sich der [2+2]-Makrocyclus sogar zu 92 %.<sup>[67]</sup>

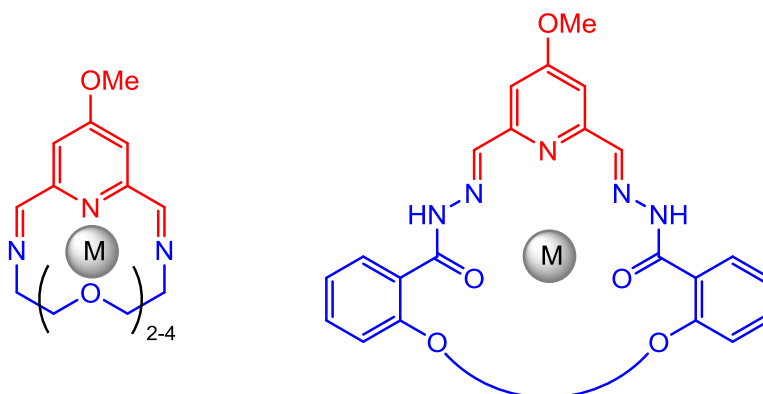


Abbildung 1.13: Makrocyclen unterschiedlicher Größe zur selektiven Komplexierung von Metallionen.

## 2 Aufgabenstellung

Die ersten Forschungen auf dem Gebiet der dynamisch-kombinatorischen Chemie (DCC) wurden zur Synthese von makrocyclischen Wirt-Verbindungen unternommen, die sich in templatgesteuerten dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken (DCLs) selektiv bilden ließen (s. Kapitel 1).<sup>[28, 30, 31]</sup> Viele reversible Reaktionen wurden bereits zum Aufbau von DCLs eingesetzt, wobei Imin-, Hydrazon- und Disulfid-Austauschreaktionen die beliebtesten Reaktionen sind.<sup>[35]</sup>

In der Arbeitsgruppe LÜNING wurde die thermodynamisch-kontrollierte templatgesteuerte Synthese von Imin-Makrocyclen aus einem Pyridindialdehyd und verschiedenen langen Oligoethylenglycol-Diaminen bereits seit einiger Zeit verwendet. Aus einer von STORM<sup>[45]</sup> entwickelten Imin-DCL konnten durch Verwendung verschieden großer Metallionen unterschiedlich große Makrocyclen erhalten werden. Durch SAGGIOMO<sup>[57, 58, 94]</sup> wurde diese Bibliothek weiterentwickelt und schließlich zum Transport von Calciumionen genutzt.

Imine bilden sich in der Kondensationsreaktion zwischen Carbonylverbindungen, meist Aldehyden, und Aminen. Neben Aminen gibt es weitere funktionelle Gruppen, die NH<sub>2</sub>-funktionalisiert sind. Dies sind beispielsweise Hydrazine, Hydrazide und Hydroxylamine bzw. deren O-substituierte Derivate. Diese Moleküle können ebenfalls Kondensationsreaktionen eingehen und führen zu Hydrazonen bzw. Oximen (s. Kapitel 1.3.2 und 1.3.3).

Während der Einsatz von Aldehyden und Aminen zur Bildung von Imin-DCLs, um Wirt-Gast-Komplexe zu bilden, durch zahlreiche Beispiele<sup>[44-47]</sup> bereits belegt wird, finden sich für die Bildung von Hydrazon-DCLs allerdings weniger Beispiele<sup>[49-51]</sup>. Noch weniger Beispiele gibt es für die Bildung von Oxim-DCLs<sup>[52]</sup>.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten daher dynamisch-kombinatorische Hydrazon- und Oxim-Bibliotheken aufgebaut werden. Daher bestand die Aufgabe zunächst in der Synthese geeigneter funktionalisierter Bausteine. Diese sollten analoge Strukturen zu den Bausteinen der Imin-DCL<sup>[45]</sup> haben.

Für den Aufbau von Hydrazon- bzw. Oxim-DCLs müssen die Grundeinheiten (Pyridin- bzw. Oligoethylenglycol-Grundgerüst) mit den verschiedenen funktionellen Gruppen (Aldehyd- und Amino-Gruppen) synthetisiert werden. Das jeweilige Oligoethylenglycol-Grundgerüst sollte in drei verschiedenen Längen synthetisiert werden, um analog zu den untersuchten Imin-Bibliotheken<sup>[45]</sup> Makrocyclen mit unterschiedlicher Größe bilden zu können, die selektiv verschieden große Metallionen komplexieren können (s. Abbildung 2.1). Durch die Aminanalogen Strukturen befinden sich zwei weitere Heteroatome in jeder der verwendeten Oligoethylenglycol-Ketten. Diese wird dadurch länger, wodurch auch die sich bildenden

Hydrazon- bzw. Oxim-Makrocyclen verglichen mit den Imin-Makrocyclen<sup>[45]</sup> einen etwas größeren Hohlraum aufweisen.

Für den Aufbau der DCLs werden die folgenden Bausteine benötigt:

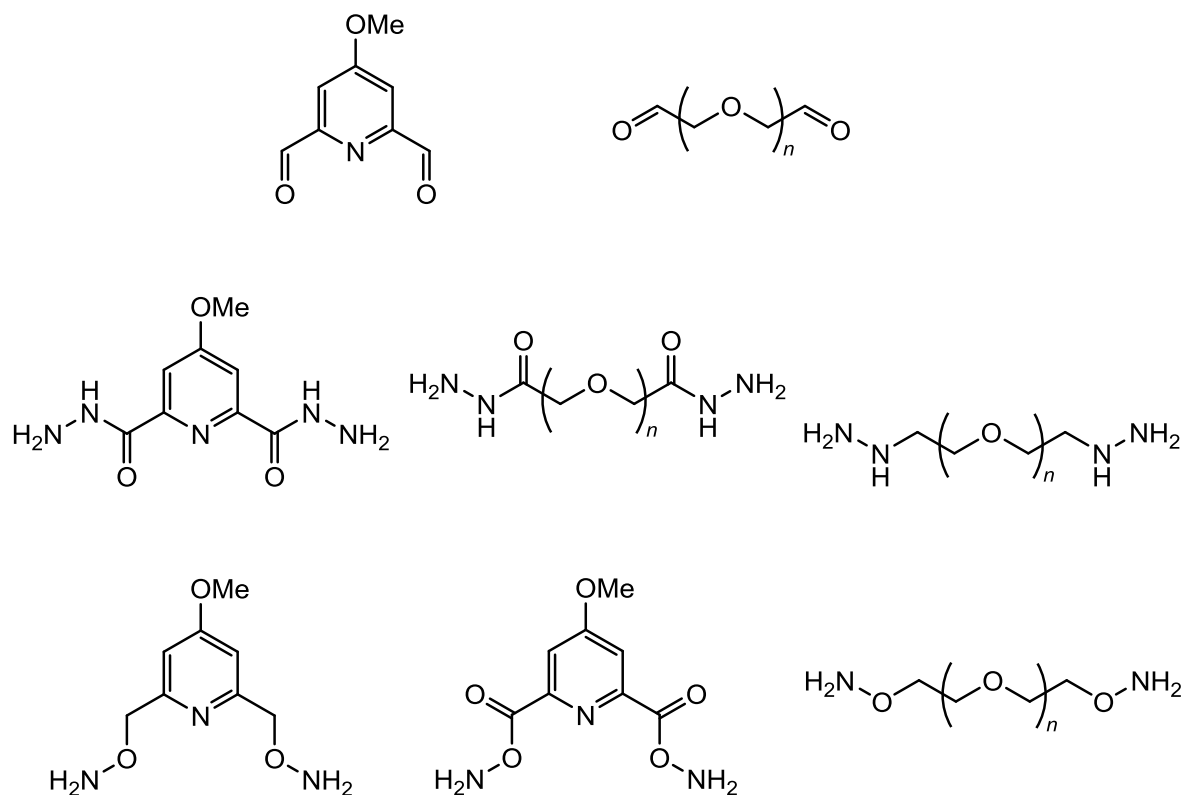


Abbildung 2.1: Zu synthetisierende Bausteine für die dynamisch-kombinatorischen Hydrazon- bzw. Oxim-Bibliotheken ( $n = 2-4$ ).

Im Anschluss an ihre Synthese sollten diese Bausteine in Kondensationsreaktionen zur Bildung von Hydrazon- bzw. Oxim-DCLs kombiniert werden. Durch die bifunktionellen Bausteine können sich verschiedene acyclische und cyclische Spezies bilden. Die Zusammensetzung der Bibliothek zu makrocyclischen Spezies sollte durch Template gesteuert werden. Als Template sollten Metallionen, wie bei der Imin-DCL<sup>[45]</sup>, verwendet werden und die DCLs auf eine Amplifizierung von makrocyclischen Produkten durch Metallionen untersucht werden.

Je nachdem, ob der Pyridin-Baustein oder der komplementäre Baustein Aldehyd- oder  $\text{NH}_2$ -substituiert ist, ergeben sich zwei verschiedene Typen von Makrocyclen (I und II), die eine unterschiedliche Orientierung der  $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung besitzen (s. Abbildung 2.2).

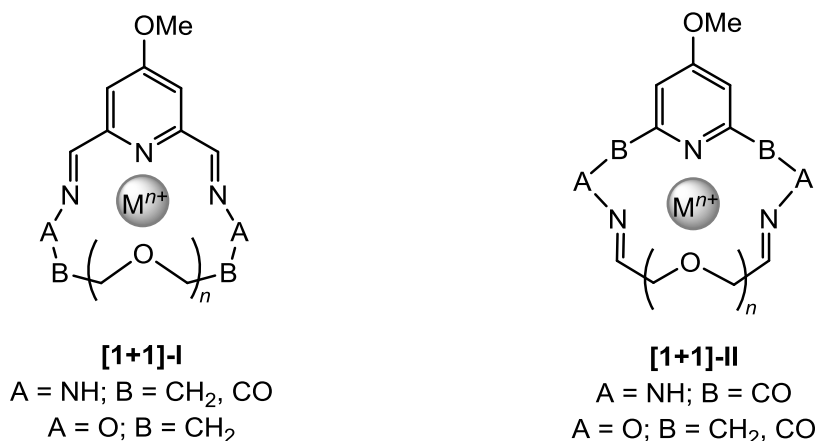


Abbildung 2.2: [1+1]-Makrocyclen des Typs I und II mit unterschiedlicher Orientierung der C=N-Doppelbindung ( $n = 2-4$ ).

Kationen besitzen als Gegenion Anionen. Um sowohl Kationen als auch Anionen, also Ionenpaare, binden zu können, werden im Wirt zwei verschiedene Komplexeinheiten benötigt. Anionen können über Wasserstoffbrückenbindungen mit NH-Donoren gebunden werden. Die Komplexeierung von Kationen kann über freie Elektronenpaare von Heteroatomen erfolgen, z. B. mit Stickstoffatomen.

Daher sollten in dieser Arbeit auch ditope Imin-Makrocyclen für die Bindung von Ionenpaaren untersucht werden.

Für die Bildung von ditopen Imin-Makrocyclen wurde, in Kooperation mit KATAEV von der Technischen Universität Chemnitz, auf ein Bis(pyrrol)-Grundgerüst zurückgegriffen. Ausgehend von einer Bis(pyrrol-2-carbonsäure) sollten unterschiedlich lange Diamine synthetisiert werden, die anschließend mit Pyridin-2,6-dicarbaldehyd zu den entsprechenden Diiminen umgesetzt werden. Die entstehenden Makrocyclen sollten dann auf ihre Molekulare Erkennung von Ionenpaaren untersucht werden.

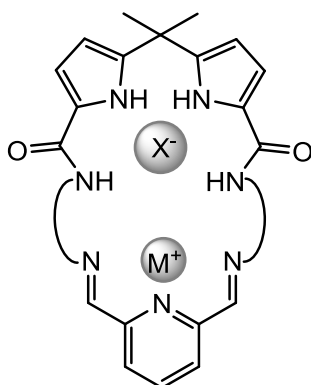


Abbildung 2.3: Grundgerüst der ditopen Imin-Makrocyclen zur Ionenpaar-Erkennung.



## 3 Synthesen

### 3.1 Bausteine für dynamisch-kombinatorisch erzeugte Makrocyclen

Für die Bildung von Makrocyclen in dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken, die auf der Kondensationsreaktion von Amin-analogen Verbindungen und Aldehyden basieren, müssen verschiedene Bausteine synthetisiert werden. In Anlehnung an die von STORM<sup>[45]</sup> synthetisierten Imin-Makrocyclen, die sich ausgehend von 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**) und Oligoethylenglycol-Diaminen in dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken mittels Erdalkalimetallionen bilden (vgl. Abbildung 1.9), sollen die zu synthetisierenden Grundbausteine ebenfalls aus einem Pyridin- bzw. Oligoethylenglycol-Grundgerüst aufgebaut werden. Dafür werden sowohl das Pyridin-Grundgerüst als auch die Oligoethylenglycol-Kette jeweils mit den funktionellen Gruppen (Hydrazin, Hydroxylamin und Aldehyd) synthetisiert (s. Kapitel 3.2 und 3.3).

Als Grundgerüst wurde der Pyridinring ausgewählt, da dieser durch das Stickstoffatom ein freies Elektronenpaar besitzt, welches an einer Komplexierung von Metallionen mitwirken kann, um in der dynamisch-kombinatorischen Bibliothek möglichst stabilisierte, einheitliche Produkte zu erhalten. Über die 2,6-Position des Pyridins wurden die jeweiligen funktionellen Gruppen angeknüpft, da so eine gleichmäßige Struktur gebildet werden kann. Zusätzlich ist der Pyridinring in 4-Position substituiert, da so ein Singulett-Signal für die beiden Wasserstoffatome in 3,5-Position im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zu erwarten ist, wodurch die Spektren übersichtlich und gut auswertbar werden, was bei den Experimenten zur dynamisch-kombinatorischen Chemie besonders wichtig ist. Als Substituent in 4-Position wurde dabei die Methoxygruppe ausgewählt. Diese führt zum einen zu einer erhöhten Polarität der Verbindung und wirkt sich positiv auf die Löslichkeit aus. Zum anderen wird dadurch die Nucleophilie des Pyridinrings erhöht. Weiterhin handelt es sich um einen kleineren Substituenten, der keine sterischen Einflüsse in weiteren Reaktionen erwarten lässt (s. Kapitel 3.2).

Oligoethylenglycol-derivate als zweiter Grundbaustein bieten sich ebenfalls aufgrund ihrer Heteroatome an, da die Sauerstoffatome mit ihren freien Elektronenpaaren Metallionen komplexieren können. Um unterschiedlich große Makrocyclen erhalten zu können, wurden die funktionalisierten Oligoethylenglycol-Ketten zudem in drei verschiedenen Kettenlängen hergestellt. Diese besitzen zwei, drei bzw. vier Sauerstoffatome in ihrer Kette (ohne Berücksichtigung der Endfunktionalisierung). Dadurch lässt sich der Templateffekt verschieden großer Ionen untersuchen (s. Kapitel 3.3).

### 3.2 2,6-Disubstituierte Pyridin-Bausteine

Für die Experimente zur dynamisch-kombinatorischen Chemie wurden Pyridin-Grundgerüste mit Aldehyd-, Hydroxylamin- und Hydrazid-Funktionalisierung verwendet.

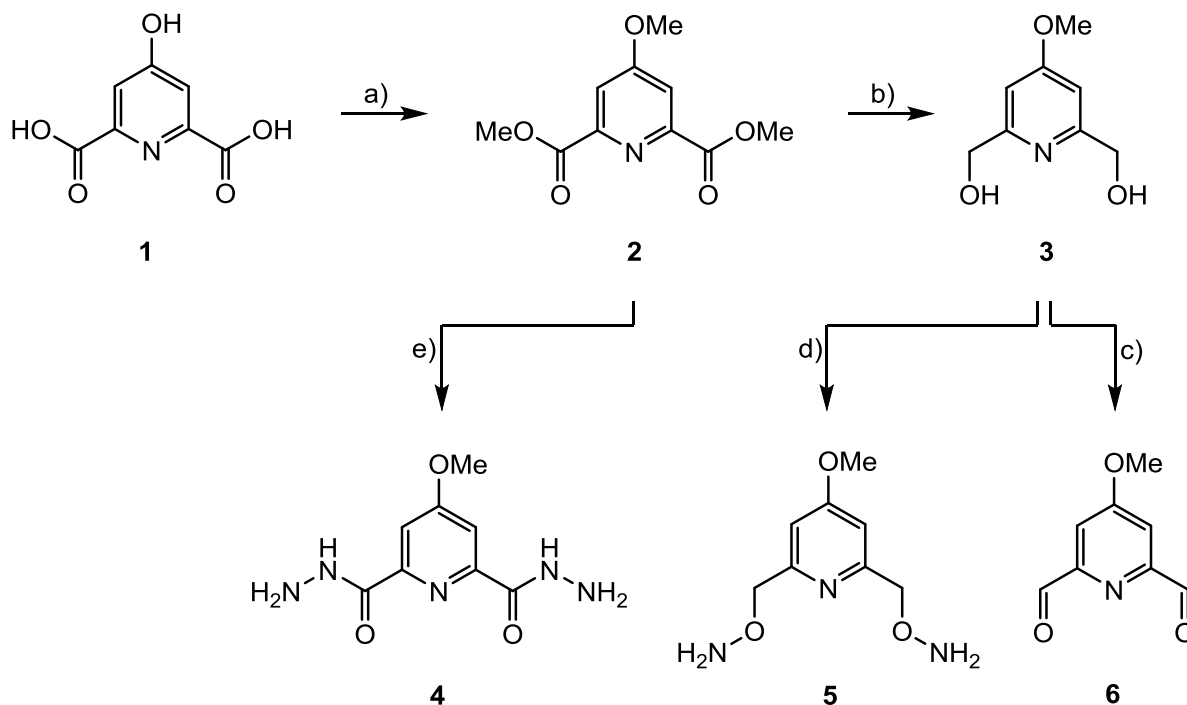


Abbildung 3.1: Syntheseübersicht für die Darstellung der funktionalisierten Pyridin-Bausteine. a) Umsetzung zum methoxysubstituierten Diester über zwei Stufen; b) Reduktion; c) Oxidation zum Dialdehyd **6**; d) Umsetzung zum Dihydroxylamin **5** über zwei bzw. drei Stufen; e) Hydrazinolyse zum Dihydrazid **4**.

Die Pyridin-Grundbausteine **4**, **5** und **6** wurden ausgehend von Chelidamsäure (**1**) synthetisiert. Durch die in 4-Position befindliche Hydroxygruppe und die Carboxygruppen in 2- und 6-Position ist das gewünschte Substitutionsmuster bereits erhalten. Die Hydroxygruppe lässt sich leicht substituieren und auch die Carboxygruppen besitzen vielfältige Möglichkeiten, um die Funktionalisierungen der Zielmoleküle **4**, **5** und **6** in 2,6-Position zu erhalten. Die ersten beiden Reaktionsschritte sind dabei für fast alle Pyridin-Bausteine gleich.

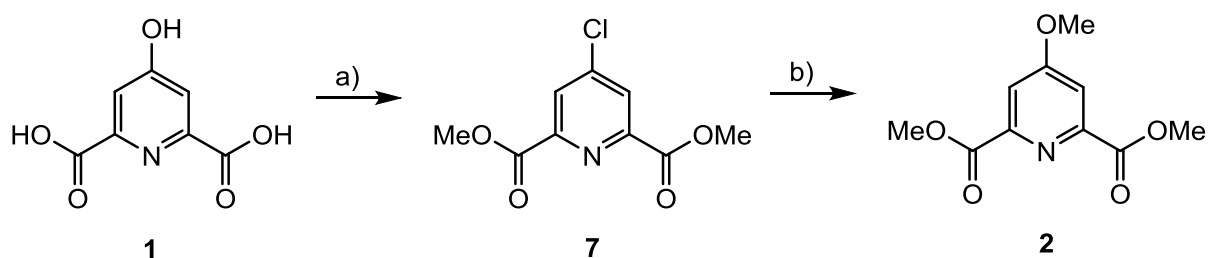


Abbildung 3.2: Synthese von 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**2**). a) 1.  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 20 h, Rückfluss; 2.  $\text{MeOH}$ , 4 h, Rückfluss, 49 %; b)  $\text{Na}$ ,  $\text{MeOH}$ , 3.5 h, Rückfluss, 52 %.

Nach einer Vorschrift von MARKEES und KIDDER<sup>[95]</sup> wurde Chelidamsäure (**1**) durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid sowohl in 4-Position chloriert als auch zum zweifachen Säurechlorid umgewandelt, welches durch anschließende Methanolyse in 49 % Ausbeute zum Diester **7** umgesetzt wurde. Dieser wurde dann durch Erhitzen unter Rückfluss in Natriummethanolat in den methoxysubstituierten Diester **2** überführt, was in 52 % Ausbeute durchgeführt werden konnte.

Ausgehend von diesem in 4-Position methoxysubstituierten Pyridindiester **2** konnte die Synthese der Pyridin-Zielverbindungen **4**, **5** und **6** fortgeführt werden. Der Ester **2** wurde jedoch nicht in jeder der sich anschließenden Grundbaustein-Synthesen isoliert, sondern auch in Ein-Topf-Reaktionen weiter umgesetzt. In den folgenden Kapiteln werden die Synthesen der Pyridin-Grundbausteine **6**, **4** und **5** vorgestellt (vgl. Kapitel 3.2.1-3.2.3).

### 3.2.1 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**)

Die Synthese des Pyridin-Grundbausteins 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**) ist in der Literatur ausgehend von Chelidamsäure (**1**) bereits bekannt.<sup>[95, 96]</sup> Hierbei wurde 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**2**) jedoch nicht isoliert. Der zuvor beschriebene 4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**7**) wurde in einer Ein-Topf-Reaktion zuerst substituiert und dann reduziert, bevor durch abschließende Oxidation der Dialdehyd **6** erhalten werden konnte.

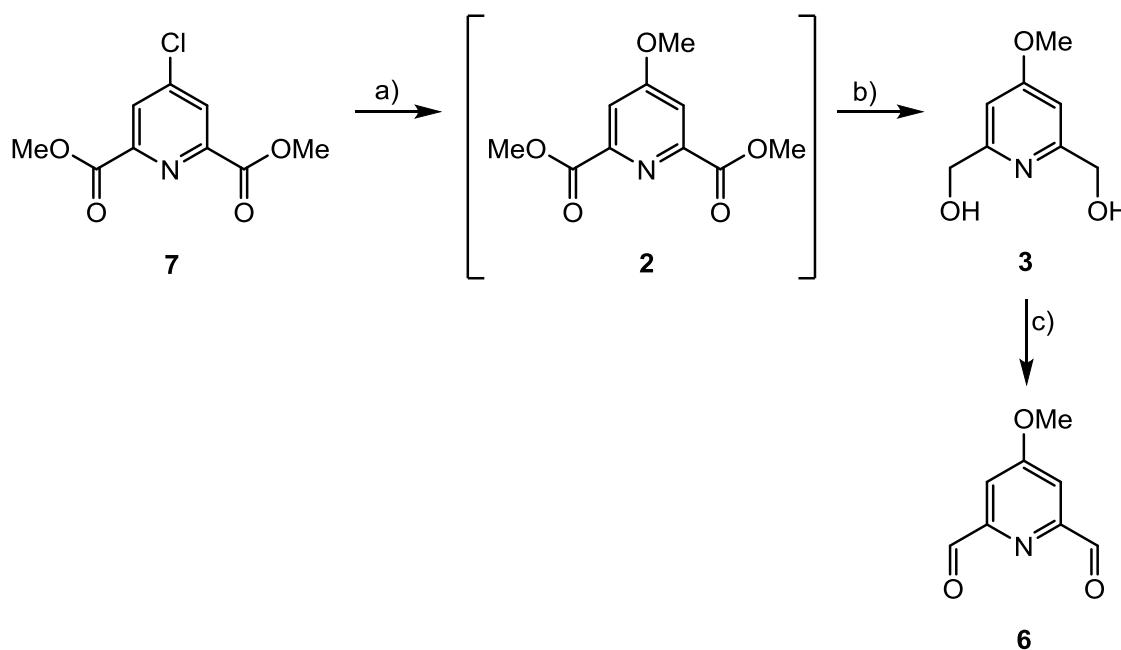


Abbildung 3.3: Synthese der Zielverbindung 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**). a) Na, MeOH, 3 h, Rückfluss; b) NaBH<sub>4</sub>, 10 min, 0 °C, 1.5 h, Raumtemp., 16 h, Rückfluss, 83 %; c) SeO<sub>2</sub>, 1,4-Dioxan, 7.5 h, Rückfluss, 91 %.

Der Chlorpyridindiestер **7** wurde durch Reaktion mit Natriummethanolat in 4-Position zum Methylether **2** umgesetzt.<sup>[95]</sup> Durch direkt anschließende Reduktion der Estergruppen mit Natriumborhydrid<sup>[96]</sup> wurde die Alkoholkomponente **3** in 83 % Ausbeute erhalten. Die Hydroxygruppen wurden dann im letzten Reaktionsschritt mit Selendioxid<sup>[96]</sup> mit einer Ausbeute von 91 % zum gewünschten Dialdehyd **6** oxidiert.

### 3.2.2 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonyldihydrazid (**4**)

Carbonsäurehydrazide besitzen die allgemeine Struktur  $RC(=O)ONH-NH_2$  und können durch Reaktion von Carbonsäureestern mit Hydrazin hergestellt werden.<sup>[97, 98]</sup> Das Hydrazid als funktionelle Gruppe am Pyridin-Baustein **4** lässt sich daher ausgehend vom methoxy-substituierten Pyridindiestер **2** synthetisieren.

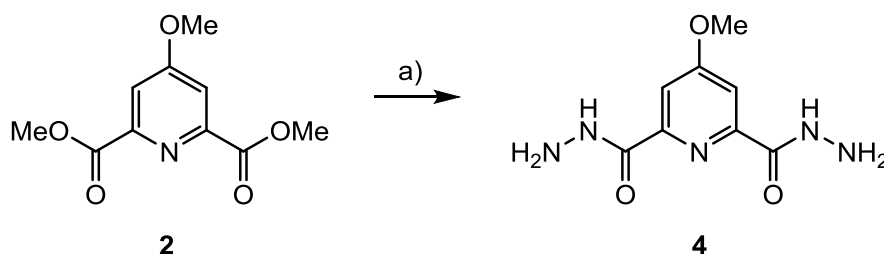


Abbildung 3.4: Synthese von 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonyldihydrazid (**4**). a) Hydrazin-Monohydrat, MeOH, 2 h, Rückfluss, 75 %.

Das hydrazidische Pyridin-Zielmolekül **4** wurde nach einer Vorschrift von MARKEES und KIDDER<sup>[95]</sup> durch Umsetzung mit Hydrazin-Monohydrat in 75 % Ausbeute erhalten. In der Literatur<sup>[95]</sup> ist lediglich die Synthese beschrieben. Allerdings fehlen spektroskopische Daten zum Produkt **4**.

Das Produkt **4** war mit ca. 2 % der Vorstufe **2** verunreinigt. Dies ergibt sich aus den Integralverhältnissen der Pyridin-Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum. Eine vollständige Umsetzung zu erreichen, z. B. durch eine längere Reaktionszeit und/oder mehr Äquivalente an Hydrazin-Monohydrat, war nicht möglich, da das Risiko einer Nebenreaktion zu groß war, denn das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Hydrazids **4** zeigte im ersten Reaktionsansatz der Hydrazinolyse ausgehend vom chloresubstituierten Ester **7** zusätzliche Signale. Diese deuteten auf eine zweite ähnliche Hydrazid-Spezies hin.

Durch die Reaktion sind zwei mögliche Nebenprodukte denkbar, die in Abbildung 3.5 aufgezeigt sind.

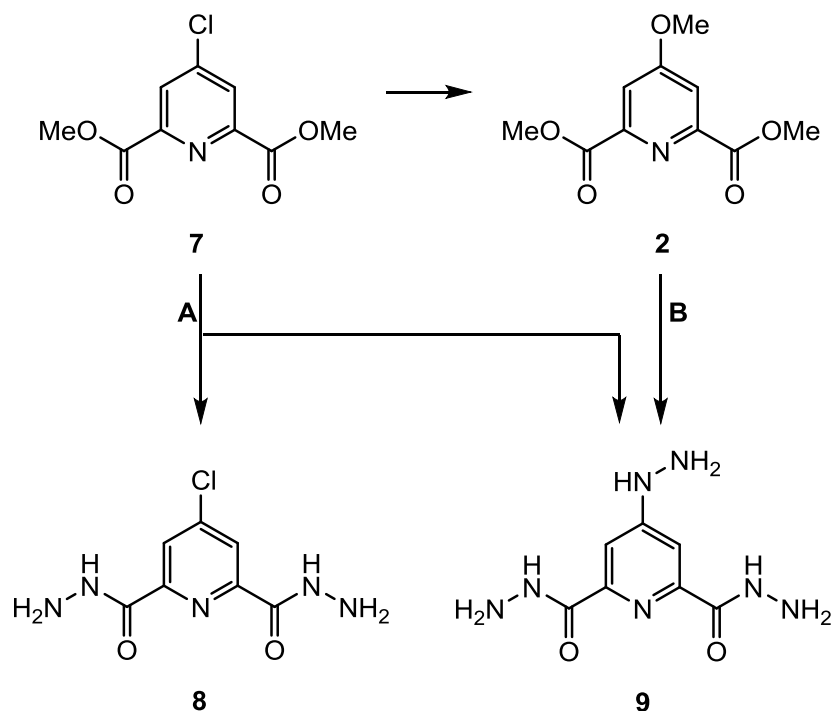


Abbildung 3.5: Mögliche Nebenprodukte **8** und **9** auf direktem Syntheseweg (**A**) und über den Ester **2** (**B**).

Der erste Syntheseversuch verlief in einer Ein-Topf-Reaktion, ausgehend vom Chlorpyridin **7** ohne Isolierung der Zwischenstufe **2** (vgl. Weg **A**). Deshalb wurde zuerst vermutet, dass das Chlorpyridin **7** im ersten Schritt nicht vollständig zum Methoxypyridin umgesetzt wurde und somit auch das Hydrazid am Chlorpyridin **8** entstanden sein könnte. Mit Hilfe der Massenspektrometrie konnte jedoch nur ein Massensignal detektiert werden, welches der Masse des gewünschten Produktes entsprach.

Daher wurde im nächsten Syntheseversuch das Methoxypyridin **2** isoliert und in einer folgenden Reaktion zum Hydrazid **4** umgesetzt (s. Reaktionsweg **B**). Dabei wurde das Reaktionsgemisch jeweils mit einem Überschuss an Hydrazin-Monohydrat über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Dadurch konnte die erste Vermutung mit Bildung des Nebenproduktes **8** widerlegt werden, denn die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren beider Syntheseprodukte über zwei leicht abgeänderte Syntheserouten unterschieden sich nur in den Integralverhältnissen der beiden Spezies.

Durch weitere NMR-spektroskopische Untersuchung konnte schließlich nachgewiesen werden, dass die oben erwähnten Reaktionsbedingungen zur Substitution der Methoxygruppe in 4-Position durch Hydrazin ausreichen. Die Unterschiede in den Integralverhältnissen der Reaktionen ausgehend von **7** bzw. **2** lassen sich vermutlich durch die basischeren Bedingungen in der Hydrazinolyse, ausgehend von **7**, erklären, da in diesem Fall Natrium im Reaktionsgemisch vorlag. Hierbei konnte sich die Abgangsgruppe weniger leicht bilden, weshalb in dieser Ein-Topf-Reaktion weniger Nebenprodukt **9** (67 %

Nebenprodukt) entstanden ist als über den zweistufigen Syntheseweg über **2** (76 % Nebenprodukt). Aus der massenspektrometrischen Untersuchung konnte keine Information erhalten werden, da die OMe-Gruppe die gleiche Molekülmasse ( $m/z = 31$ ) hat wie die  $\text{NH}_2\text{NH}$ -Gruppe.

Aufgrund der zuvor beschriebenen Beobachtungen wurde daher auf eine erneute Umsetzung mit Hydrazin-Monohydrat verzichtet. Das mit dem Ausgangsmaterial **2** verunreinigte Hydrazid-Zielmolekül **4** kann in der DCC so eingesetzt werden, da das Edukt **2** für die Kondensationsreaktion mit einem Aldehyd zum Hydrazon im Gegensatz zum Nebenprodukt **9** nicht störend ist. Durch die weitere Hydrazin-Gruppe in 4-Position könnte im Nebenprodukt **9** auch dort ein Hydrazon gebildet werden, was zu weiteren Mitgliedern und somit einer komplizierteren dynamisch-kombinatorischen Bibliothek führen würde.

Um Nebenprodukte in 4-Position zu vermeiden, wäre die Verwendung des nur in 2,6-substituierten Pyridins eine Alternative, allerdings würden dann die unter Kapitel 3.1 genannten spektroskopischen Vorteile der Trisubstitution entfallen. Daher wurde die nicht vollständige Hydrazinolyse in Kauf genommen und muss bei der Einwaage der Reaktionspartner für die Experimente zur DCC berücksichtigt werden.

### 3.2.3 *O,O'*-[4-Methoxypyridin-2,6-dimethylen]-bis(hydroxylamin) (**5**)

Für die Versuche zur dynamisch-kombinatorischen Chemie von Imin-analogen Verbindungen mit Aldehyden wurden in dieser Arbeit *O*-substituierte Hydroxylamine benötigt. Diese können beispielsweise aus Alkohol- oder Halogenverbindungen durch Reaktion mit *N*-Hydroxyphthalimid (**11**) hergestellt werden. *N*-Hydroxyphthalimid (**11**) ist in der organischen Synthese ein vielseitig eingesetztes Reagenz, welches kostengünstig und nicht toxisch ist.<sup>[68]</sup> Durch Spaltung der Phthalimide mit Hydrazin(derivaten) nach GABRIEL werden die entsprechenden primären Amine erhalten.<sup>[99, 100]</sup> Deswegen wurde auch für die Synthese des *O*-Hydroxylamins **5** dieser Reaktionsweg gewählt.

Der Pyridin-Baustein **5** mit Hydroxylamin als funktioneller Gruppe für die DCC kann, ausgehend von der Alkoholkomponente **3** (Synthese s. Kapitel 3.2.1), auf zwei verschiedenen Synthesewegen, durch Mitsunobu-Reaktion oder in zwei Stufen durch Appel-Reaktion und Williamson-Ethersynthese, jeweils mit dem Phthalimid **11**, erhalten werden. Beide Synthesewege wurden parallel getestet, denn sie weisen beide Nachteile bzw. unterschiedliche Probleme auf. Bei der Mitsunobu-Reaktion ist oftmals die Aufarbeitung problematisch bzw. aufwendig bezüglich der Abtrennung des Triphenylphosphinoxids und des reduzierten DIADs. Für die Williamson-Ethersynthese ist in diesem Fall eine zusätzliche, vorherige Reaktion nötig.

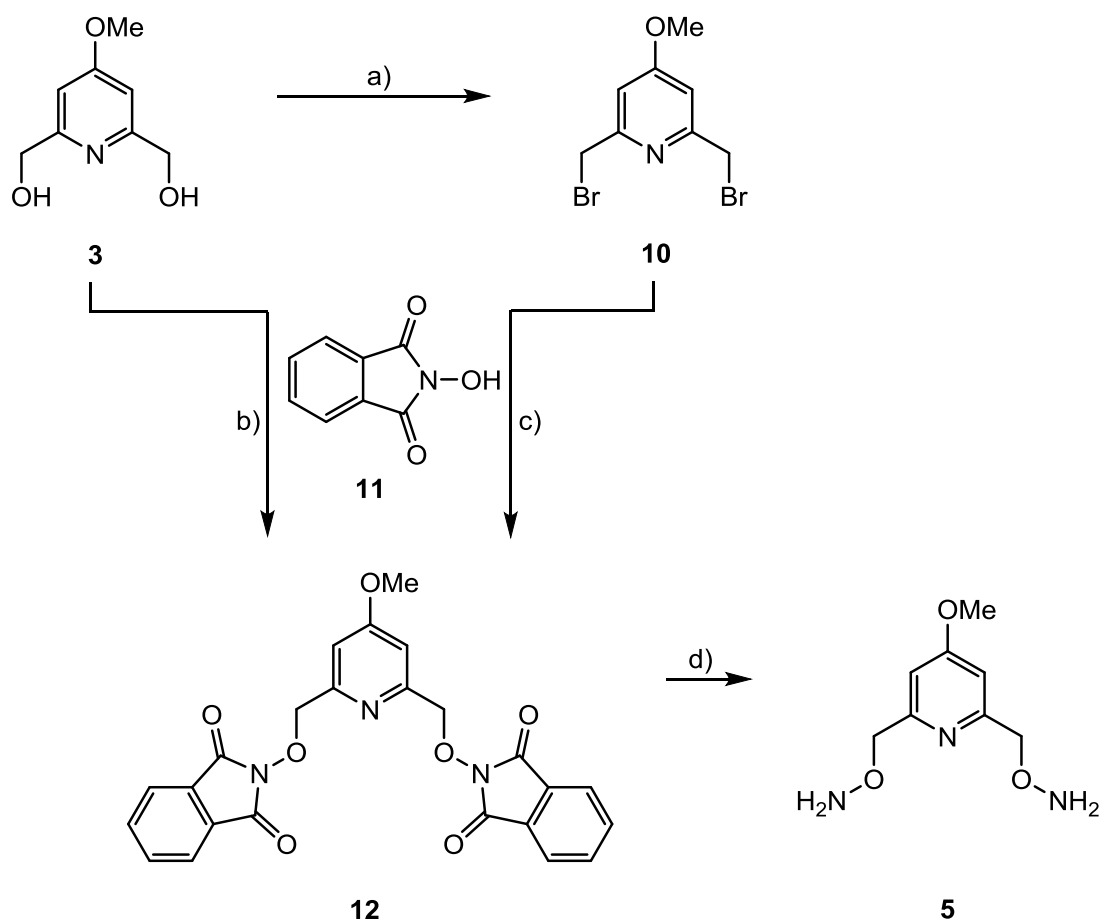


Abbildung 3.6: Synthese des Dihydroxylamins **5**. a)  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 14.5 h, Rückfluss, 61 %; b) DIAD,  $\text{PPh}_3$ , THF, 6 h, Raumtemp., 90 %; c) DBU, DMF, 3 h, Raumtemp., 85 %; d) Methylhydrazin, THF, 20 h,  $0^\circ\text{C} \rightarrow$  Raumtemp., 79 %.

Für die Veretherung nach WILLIAMSON wurde die Alkoholkomponente **3** zuerst nach PELLEGGATI et al.<sup>[101]</sup> zur Brommethylverbindung **10** umgesetzt. Diese konnte durch nucleophile Substitution der Hydroxygruppen mit Phosphortribromid in 61 % Ausbeute erhalten werden (a). Durch anschließende Williamson-Ethersynthese mit *N*-Hydroxyphthalimid (**11**) analog zu KIM et al.<sup>[102]</sup> konnte die geschützte Hydroxylaminverbindung **12** in einer Ausbeute von 85 % synthetisiert werden (c).

Durch Mitsunobu-Reaktion lassen sich ebenfalls Alkohole in Ether überführen, wobei Triphenylphosphin und z. B. Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) als Reagenzien verwendet werden.<sup>[100, 103]</sup> Aus diesem Grund wurde das Diol **3** ebenfalls unter Mitsunobu-Bedingungen analog zu KIM et al.<sup>[104]</sup> mit dem Phthalimid **11** zur *N*-geschützten Verbindung **12** umgesetzt. Diese Reaktion ließ sich in einer sehr guten Ausbeute von 90 % durchführen (b).

Sowohl bei der Ethersynthese als auch bei der Mitsunobu-Reaktion fiel das Produkt bereits nach kurzer Reaktionszeit (ca. 10 min) aus. Um eine vollständige Umsetzung zu erzielen, wurde die Reaktionslösung sicherheitshalber über eine längere Zeit weitergerührt, wobei die

Reaktion vermutlich auch ohne Ausbeuteverluste bereits früher hätte beendet werden können.

Da das Produkt bereits während der Reaktion ausfiel, konnte dieses abfiltriert werden und durch Waschen mit Wasser und Diethylether konnten die Reagenzien bzw. die entstehenden Nebenprodukte entfernt werden. Die Abtrennung der Nebenprodukte Triphenylphosphinoxid und der entsprechenden Hydrazindicarboxylate der Mitsunobu-Reaktion erfolgt häufig erst bei einer säulenchromatographischen Reinigung, die aus Erfahrung aufwendiger als bei einer Ethersynthese (vgl. Kapitel 3.3.1) ist. Da sich hier jedoch die Aufarbeitung der zwei Synthesewege nicht unterschied und insgesamt sehr einfach gestaltete, aber für die Ethersynthese das Dibromid **10** zuerst synthetisiert werden musste, was einen zusätzlichen Reaktionsschritt bedeutete, sollte in Zukunft direkt die Mitsunobu-Reaktion durchgeführt werden, um die Vorstufe **12** zu erhalten.

Die Spaltung des Phthalimids **12** zum *O*-substituierten Hydroxylamin **5** erfolgte schließlich mit Methylhydrazin in Tetrahydrofuran. Die geschützte Vorstufe **12** wurde in Tetrahydrofuran suspendiert und löste sich erst durch Zugabe des Methylhydrazins auf. Bereits nach einigen Minuten fiel das Phthalhydrazid-Nebenprodukt als farbloser Feststoff aus. Das Dihydroxylamin **5** konnte durch Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxid in 79 % Ausbeute erhalten werden.

### 3.2.4 *O,O'*-(4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonyl)-bis(hydroxylamin) (**15**)

Neben dem Pyridin-Baustein *O,O'*-[4-Methoxypyridin-2,6-dimethylen]-bis(hydroxylamin) (**5**) ist noch ein weiterer Baustein mit der funktionellen Hydroxylamin-Gruppe vorstellbar, der über eine Carbonylgruppe anstatt der CH<sub>2</sub>-Gruppe verfügt. Durch die potentielle Konjugation des Sauerstoffatoms mit der Carbonylgruppe könnte das Pyridin-bis(carbonylhydroxylamin) **15** steifer werden. Zudem verändern sich auch die Bindungswinkel von 109° auf 120°.

Die Synthese ist über zwei verschiedene Reaktionswege denkbar. Zum einen durch Reaktion mit *N*-Hydroxyphthalimid (**11**) über das geschützte Zwischenprodukt **13**, dargestellt als Reaktionsweg **A** in Abbildung 3.7. Zum anderen ist der Reaktionsweg **B** über das Boc-geschützte Hydroxylamin **14** möglich.



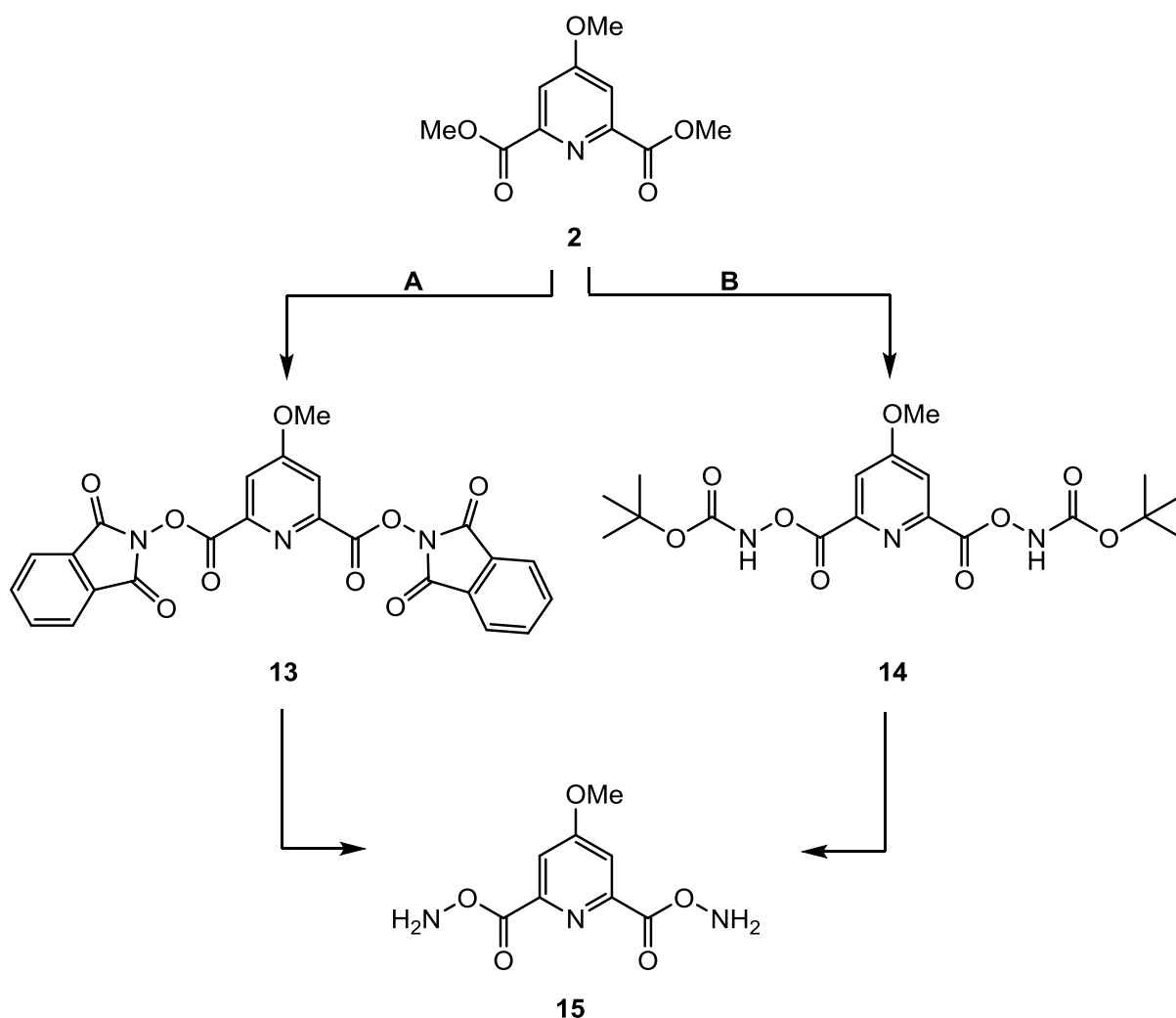


Abbildung 3.7: Übersicht der beiden möglichen Reaktionswege zum Pyridin-bis(carbonylhydroxyamin) **15**.

In der Literatur<sup>[105-107]</sup> finden sich zahlreiche Beispiele, bei denen Benzoylchlorid sowie dessen Derivate mit *N*-Boc-geschütztem Hydroxylamin **18** zu *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*O*-benzoylhydroxylaminen reagieren und nach Entschützung mit Salzsäure *O*-Benzoylhydroxylamine bilden. Allerdings wurden dabei immer nur monosubstituierte Verbindungen eingesetzt. Im Gegensatz dazu werden bei den dieser Arbeit zugrundeliegenden Reaktionen jeweils disubstituierte Verbindungen eingesetzt, die auch an beiden funktionellen Gruppen gleich reagieren bzw. umgesetzt werden sollen.

Da der strukturelle Aufbau des Phthalimiderivats **13** einem Aktivester ähnelt, ist die Verbindung vermutlich sehr reaktiv. Daher ist ungewiss, ob eine abschließende Entfernung der Schutzgruppe mit Hydrazin oder dessen Derivaten zur Freisetzung des Amins führen würde oder ob das Hydrazin nicht auch die Carbonylgruppe nucleophil angreifen und den Ester substituieren würde. Aus diesem Grund wurde die Synthese der Zielverbindung **15** parallel über beide Routen versucht (s. Abbildung 3.7).

Für die Synthese des Zwischenproduktes **13** sind ebenfalls unterschiedliche Syntheserouten denkbar, wie die direkte Reaktion mit *N*-Hydroxyphthalimid (**11**) oder über das Säurechlorid und anschließende Reaktion mit *N*-Hydroxyphthalimid (**11**). PANDURANGAN<sup>[108]</sup> beschreibt die direkte Reaktion von Benzoesäuremethylester mit Thionylchlorid zu Benzoylchlorid, wohingegen auch die Reaktion von 5-Brompyridin-2-carbonsäuremethylester mit Lithiumhydroxid zur entsprechenden Pyridincarbonsäure und anschließende Reaktion mit Oxalylchlorid zum 5-Brompyridin-2-carbonsäurechlorid bekannt ist.<sup>[109]</sup>

Die Syntheseversuche, nach Reaktionsweg **A** (vgl. Abbildung 3.7) über das Phthaloylgeschützte Hydroxylamin-Zwischenprodukt **13** zum *O,O'*-(4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonyl)-bis(hydroxylamin) (**15**) zu gelangen, sind in Abbildung 3.8 gezeigt. Die Synthesen erfolgten ausgehend vom methoxysubstituierten Diester **2**.

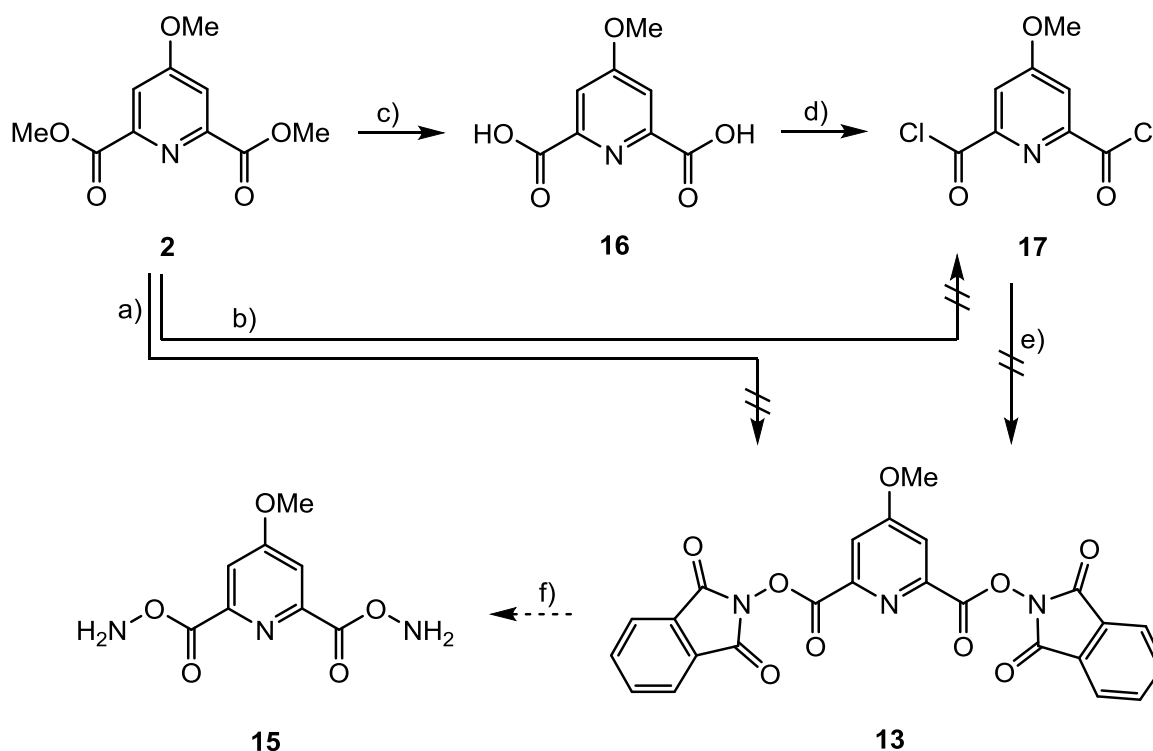


Abbildung 3.8: Geplanter Syntheseweg zum Pyridin-bis(carbonylhydroxylamin) **15**. a) Phthalimid **11**,  $K_2CO_3$ , MeCN, 5 h, 80 °C bzw. Phthalimid **11**, DBU, DMF, 23 h, 80 °C; b) 1)  $SOCl_2$ , DMF,  $CHCl_3$ , 5.5 h, Rückfluss; bzw. 2) 1.  $LiOH \cdot H_2O$ , THF/MeOH/ $H_2O$ , 24 h, Raumtemp., 2.  $SOCl_2$ , Pyridin,  $CH_2Cl_2$ , 4.5 h, Rückfluss; c) 0.05 M NaOH, MeOH, 15 min, Raumtemp., 99 %; d)  $SOCl_2$ , Pyridin,  $CH_2Cl_2$ , 5 h, Rückfluss; e) Phthalimid **11**,  $Et_3N$ , DMAP,  $CH_2Cl_2$ , 18 h, 0 °C  $\rightarrow$  Raumtemp.; f) Abspaltung mit Hydrazin(derivaten) zum Zielmolekül **15**.

Eine direkte Umesterung mit *N*-Hydroxyphthalimid (**11**) unter basischen Bedingungen führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt **13**. Wie aufgrund der Bildung eines Aktivesters erwartet, wurden die Ausgangsverbindungen zurückgewonnen. Als Basen wurden sowohl Kaliumcarbonat als auch DBU bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C untersucht (a).

Ebenso konnte durch direkte Umsetzung des Diesters **2** mit Thionylchlorid zum Säurechlorid **17** analog zu PANDURANGAN<sup>[108]</sup> und Verwendung dessen als Rohprodukt in der anschließenden Reaktion analog zu HALDAR et al.<sup>[110]</sup> das Produkt **15** nicht erhalten werden (b 1) und e). Der Grund hierfür war, dass der Ester **2** sich nicht mit Thionylchlorid umsetzte, denn bei der isolierten Substanz nach Aufarbeitung nach beiden Stufen wurde der Diester **2** zurückerhalten.

Daher wurde der Diester **2** zuerst mit Lithiumhydroxid zur Dicarbonsäure **16** verseift, die dann direkt mit Thionylchlorid zum Säurechlorid **17** umgesetzt wurde (b 2)). Da Säurechloride im Allgemeinen empfindliche, instabile Verbindungen sind, wurde die Umsetzung zum Säurechlorid mittels DC-Kontrolle überprüft. Weiterhin wurde der Diester **2** nach Vorschrift von MÜLLER et al.<sup>[111]</sup> mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung in einer Ausbeute von 99 % zur Pyridindicarbonsäure **16** umgesetzt (c). Anschließend wurde die Dicarbonsäure **16** ebenfalls mit Thionylchlorid mittels DC-Kontrolle zum Säurechlorid **17** umgesetzt (d).<sup>[112]</sup> HALDAR et al.<sup>[110]</sup> verwendeten 4-Benzyloxy-pyridin-2,6-dicarbonsäurechlorid zur Amid-Kupplungsreaktion mit Triethylamin in Dichlormethan. Daher wurde das Säurechlorid **17** analog zu dieser generellen Methode für Kupplungsreaktionen mit Säurechloriden eingesetzt (e). Nach einer wässrigen Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnten jedoch wiederum nur die Ausgangsmaterialien **16** und **11** zurückgewonnen werden. Ein mögliches Problem könnten hierbei zudem die basischen Reaktionsbedingungen sein, die mit Spuren von Wasser zur Verseifung der Verbindung **13** führen könnten.

Daher wurde im Reaktionsweg **B** (vgl. Abbildung 3.7) versucht, die Verbindung **15** über einen abgeänderten Syntheseweg herzustellen, bei dem die Boc-geschützte Verbindung **14** als stabiles Zwischenprodukt dienen sollte.

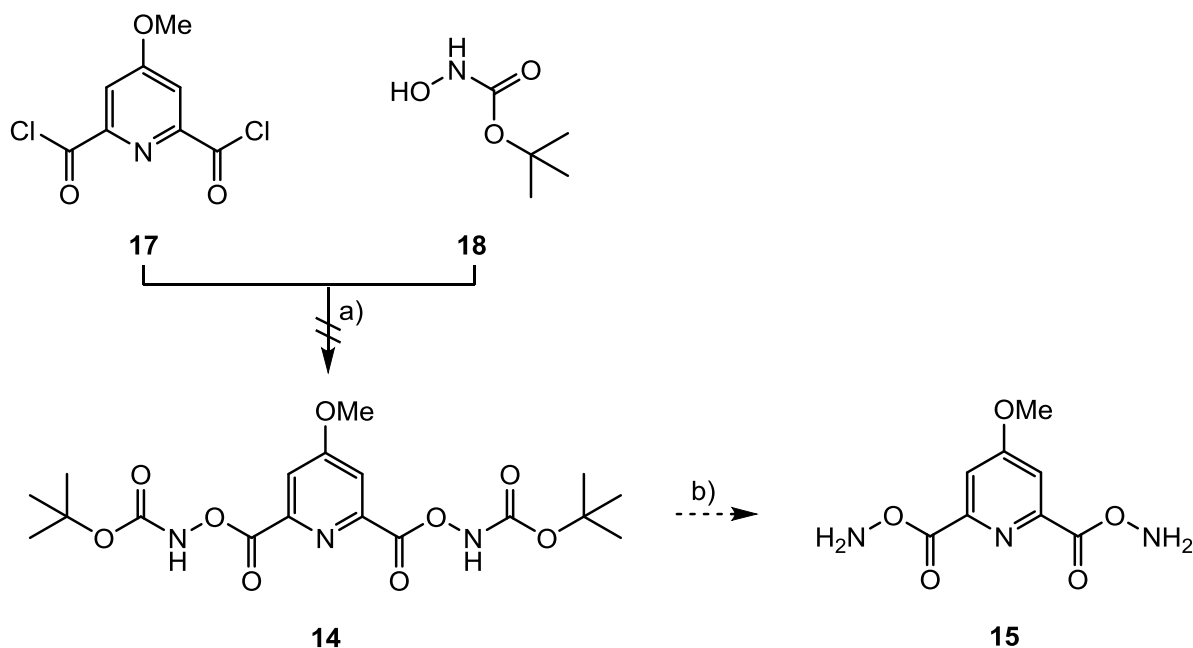


Abbildung 3.9: Geplanter Syntheseweg zum Pyridin-bis(carbonylhydroxylamin) **15**. a) Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 h, 0 °C → Raumtemp.; b) HCl in Dioxan (4 M), Et<sub>2</sub>O, 17 h, Raumtemp.

Daher wurde das Säurechlorid **17** (Synthese s.o.) mit *N*-Boc-Hydroxylamin **18** und Triethylamin in Dichlormethan analog zu CARPINO et al.<sup>[105]</sup> umgesetzt. Allerdings konnte die Verbindung **14** vermutlich nicht erhalten werden. Massenspektrometrische Untersuchungen zeigten kein Ergebnis und aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnten auch keine aussagekräftigen Rückschlüsse auf die Bildung der geschützten Vorstufe **14** gezogen werden, da das Pyridin-Signal nicht eindeutig zu erkennen war. Trotzdem wurde testweise die Entschützung des Rohproduktes **14** mit Salzsäure in Dioxan durchgeführt. Das gewünschte zweifache Pyridin-bis(carbonylhydroxylamin) **15** konnte dabei jedoch nicht erfolgreich synthetisiert werden.

Die Synthese des Pyridin-Bausteins *O,O'*-(4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonyl)bis(hydroxylamin) (**15**) wurde schließlich nicht weiter verfolgt, da mit den Verbindungen **4** und **5** schon zwei ähnliche Verbindungen, die die gewünschten funktionellen Gruppen enthalten, erfolgreich synthetisiert werden konnten. Zudem ließen sich auch die gewünschten Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyde **27** als Gegenstücke für die Experimente nicht darstellen, mit denen im Anschluss dynamisch-kombinatorische Oxim-Bibliotheken hergestellt werden sollten (s. Kapitel 3.3.4).

### 3.3 Oligoethylenglycol-Bausteine

Für die Experimente zur dynamisch-kombinatorischen Chemie wurden als Gegenstücke zu den Pyridin-Grundgerüsten **4**, **5** und **6** funktionalisierte Oligoethylenglycol-Ketten mit endständigen Hydrazin-Gruppe (**A**), Hydrazid-Gruppe (**B**), Hydroxylamin-Gruppe (**C**) bzw. Aldehyd-Gruppen (**D**) auf beiden Seiten benötigt, um Imin-analoge Verbindungen zu erhalten. Da der Einfluss von Metallionen auf die Größe der Makrocyclen untersucht werden sollte (vgl. Kapitel 3.1), wurden die herzustellenden Oligoethylenglycol-Ketten mit zwei bis vier Ethylenglycoleinheiten synthetisiert (s. Abbildung 3.10).

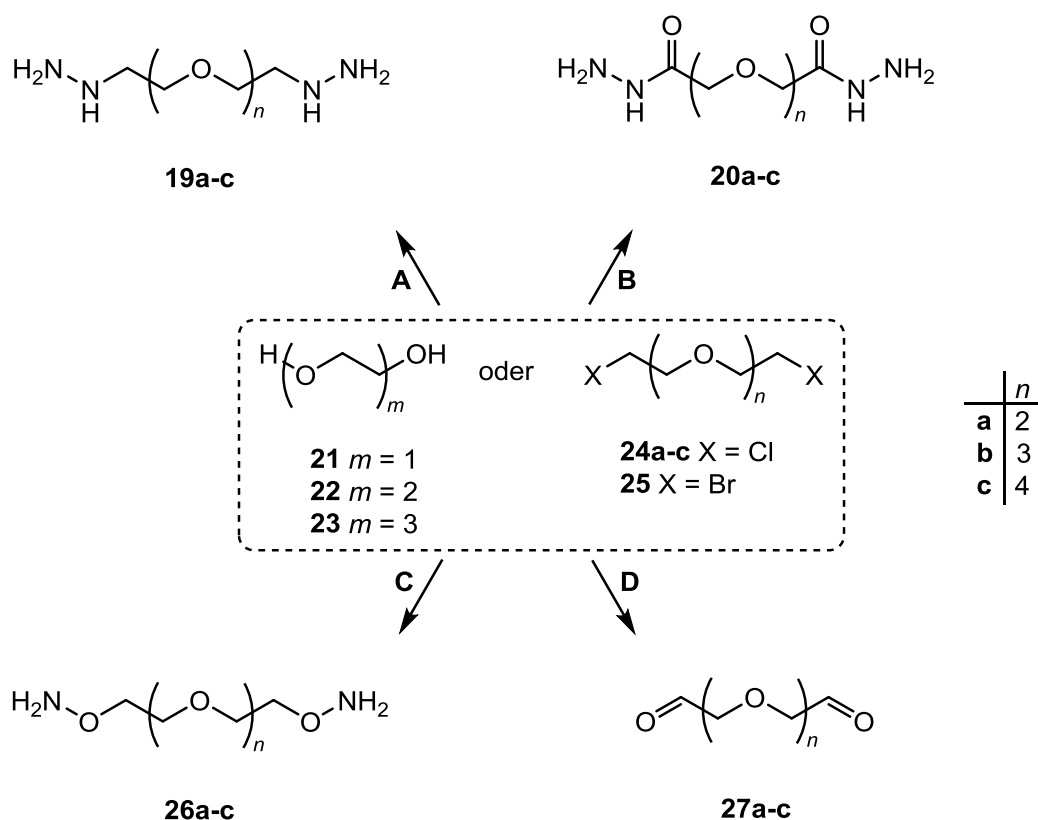


Abbildung 3.10: Funktionalisierte Oligoethylenglycol-Bausteine **19**, **20**, **26** und **27**.

Die Synthese der Oligoethylenglycol-Bausteine erfolgte ausgehend von Dihydroxy- oder Dihalogen-Oligoethylenglycolen entsprechender Länge. In den nachfolgenden Kapiteln 3.3.1 - 3.3.4 werden die Synthesewege **A**, **B**, **C** und **D** zu den endständig funktionalisierten Oligoethylenglycol-Bausteinen **19**, **20**, **26** bzw. **27** vorgestellt und diskutiert.

#### 3.3.1 Oligoethylenglycol-Dihydrazine 19a-c

In der Literatur finden sich viele verschiedene Beispiele für die Synthese substituierter Hydrazine. Dabei wird von Hydrazin oder anderen substituierten Hydrazinen ausgegangen, die kommerziell erhältlich sind.<sup>[113, 114]</sup>

Eine Möglichkeit zur Synthese ist die nucleophile Substitution der entsprechenden halogenierten Oligoethylenglycole mit Hydrazin.

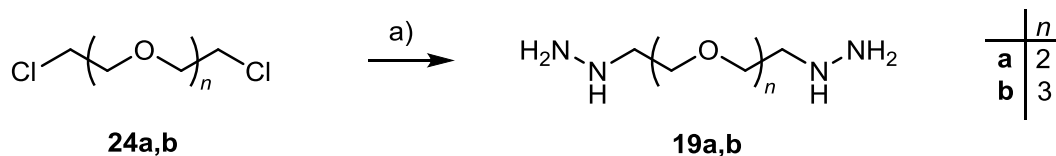


Abbildung 3.11: Synthese der Oligoethylenglycol-Dihydrazine **19a** und **19b**. a) Hydrazin-Monohydrat, EtOH, ca. 16 h, Rückfluss.

Die halogenierten Oligoethylenglycole **24a** und **24b** wurden analog zu BROWN et al.<sup>[114]</sup> unter Rückfluss mit Hydrazin-Monohydrat in Ethanol erhitzt. Anschließende massenspektrometrische Untersuchungen ergaben Massensignale sowohl für die gewünschten Produkte als auch für längere oligomere Verbindungen. Nach schwach basischer wässriger Aufarbeitung und Extraktion mit verschiedenen Lösungsmitteln konnten die Produkte **19a** bzw. **19b** deshalb nicht rein isoliert werden.

Ein großer Nachteil für die Isolierung sind die hydrophilen Eigenschaften der Polyethylenglycole, was dazu führte, dass diese nicht bzw. nicht vollständig aus der wässrigen Phase extrahiert werden konnten. Um die Bildung oligomerer Strukturen zu vermeiden, wurde versucht, die Reaktionsbedingungen so anzupassen, dass das Startmaterial **24b** langsam in Hydrazin-Monohydrat-Lösung getropft wurde. Mittels CI-MS konnte das Produkt **19b** detektiert werden, allerdings konnte die Isolierung des reinen Produktes wiederum nicht erfolgen.

Weitere mögliche Syntheserouten verlaufen über Diazoniumsalze und anschließende Reduktion zum Dihydrazin **19a** (s. Abbildung 3.12) oder mit *N*-Aminophthalimid **29** in Anlehnung an die Gabriel-Synthese zur Vorstufe **30** (s. Abbildung 3.13).

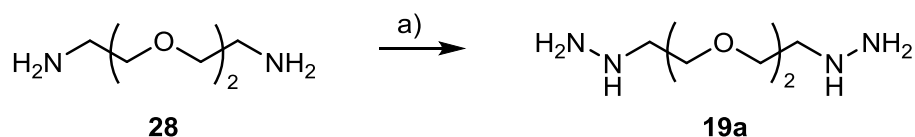


Abbildung 3.12. Möglicher Syntheseweg zur Darstellung von Hydrazin-Derivaten **19**. a) 1. Konz. HCl<sub>(aq)</sub>, NaNO<sub>2</sub>, 2. SnCl<sub>2</sub>, konz. HCl<sub>(aq)</sub>.

In Anlehnung an eine Vorschrift von MEYER et al.<sup>[115]</sup>, die Phenylhydrazin aus Anilin über das entsprechende Diazoniumsalz hergestellt hatten, wurde die Diazotierung ebenfalls versucht. Das gewünschte Hydrazin **19a** konnte jedoch nicht erhalten werden. Prinzipiell lässt sich eine Diazotierung auch mit aliphatischen Aminen durchführen, allerdings sind die Diazonium-Ionen nicht so stabil wie die aromatischen Analoga und bilden durch rasche Stickstoffabspaltung leicht Folgeprodukte, was auch hier stattgefunden haben könnte.

Analog zur Bildung primärer Amine mittels Gabriel-Synthese wurde versucht, die gewünschten Hydrazine **19** durch Umsetzung von *N*-Aminophthalimid (**29**) mit der halogenierten Ethylenglycolverbindung **24a** und anschließender Spaltung des Phthalimids **30** mittels Hydrazinolyse herzustellen.

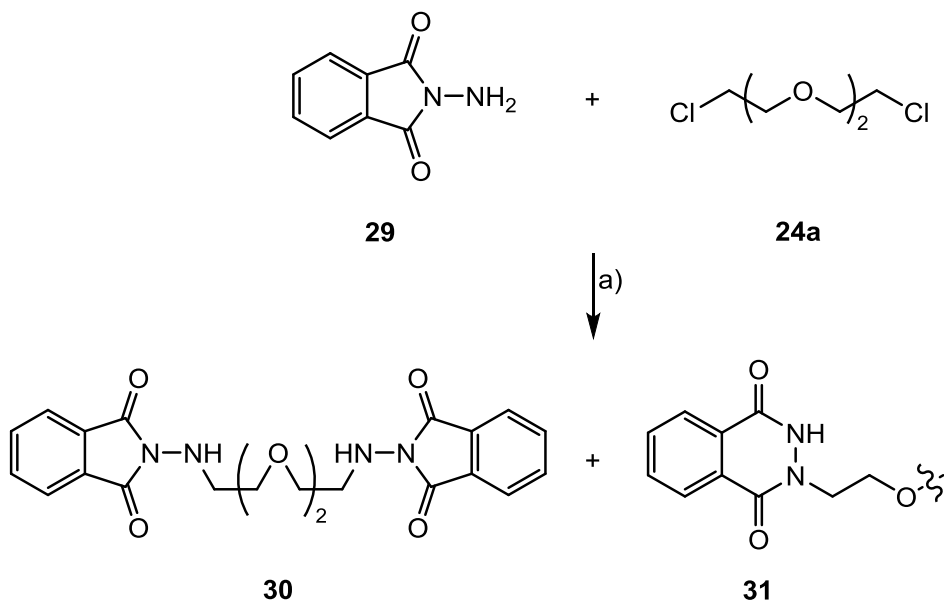


Abbildung 3.13: Mögliche Synthese zur Hydrazin-Vorstufe **30**. a) Base, z. B. DBU.

Allerdings konnte das Phthalimid **30** nicht rein isoliert werden. Als Nebenprodukt bildete sich das Phthalhydrazid **31** durch intramolekularen Angriff des benachbarten freien Elektronenpaares des Stickstoffatoms.

Da die zuvor beschriebenen Synthesen nicht zielführend waren bzw. die Produkte nicht rein erhalten werden konnten, wurde die Einführung der Hydrazingruppe mit Hilfe des Boc-geschützten Aminophthalimids **32** durchgeführt (s. Abbildung 3.14).

BROSSE et al.<sup>[116-118]</sup> berichten, dass *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)aminophthalimid (**32**) ein vielseitiges Reagenz ist, um Alkohole mittels Mitsunobu-Reaktion in Hydrazine zu überführen. Ebenso ist die Durchführung der Williamson-Ethersynthese mittels Phasentransferkatalyse (PTC) möglich. Diese Reaktionen laufen unter milden Reaktionsbedingungen ab und lassen die Alkylierung vieler Nucleophile zu.<sup>[116-118]</sup>

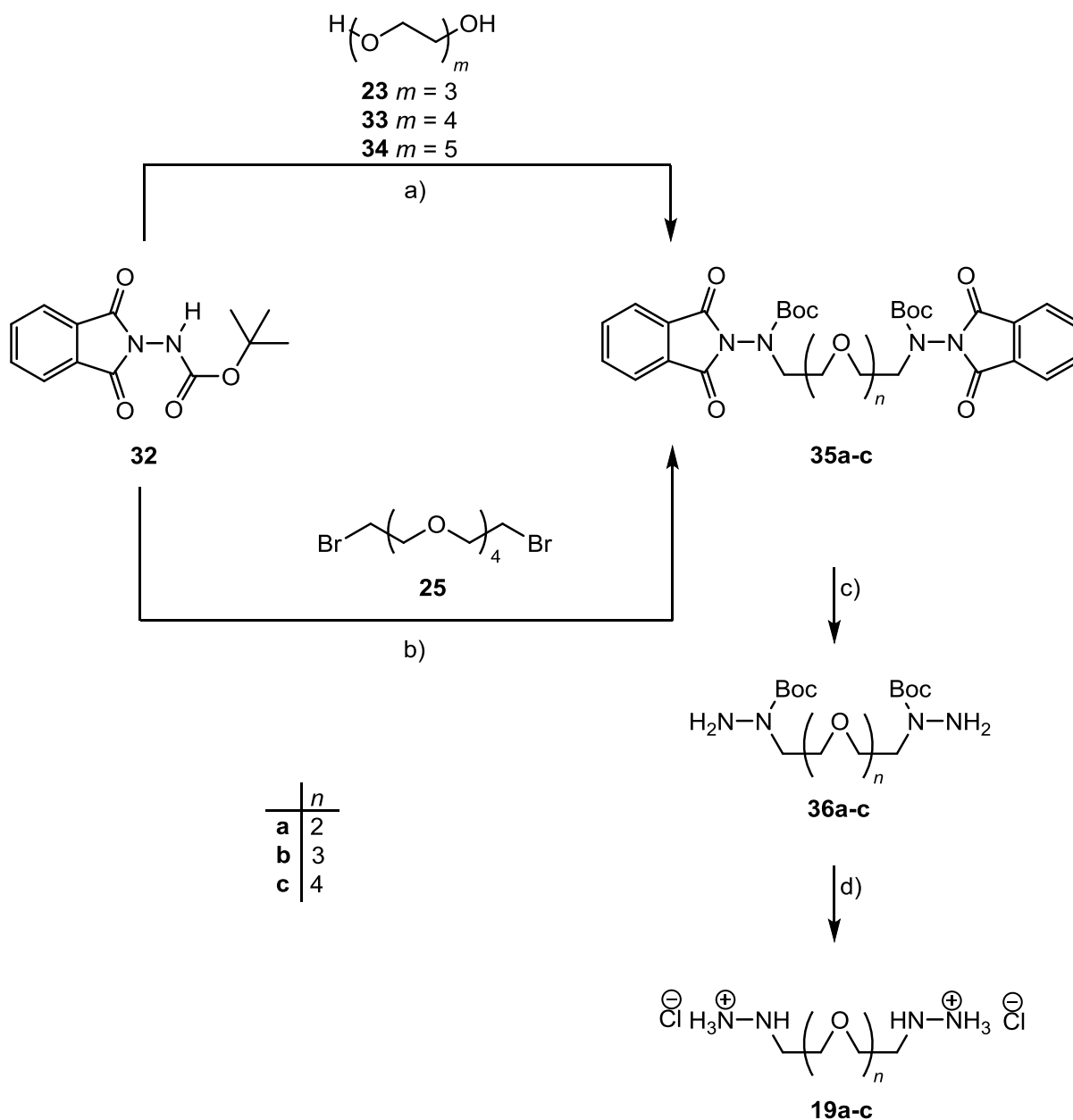


Abbildung 3.14: Allgemeine Syntheseübersicht zu den Oligoethylenglycol-Dihydrazinen **19**. a) Mitsunobu-Reaktion; b) Williamson-Ethersynthese; c) Spaltung des Phthalimids; d) Entschützung.

Daher wurde hier das Boc-geschützte Aminophthalimid **32** verwendet, denn Carbamate sind stabile, leicht abzusplattende und vielfach genutzte Schutzgruppen für Amine.<sup>[113]</sup> Die Boc-geschützte Verbindung **32** lässt sich nach zwei verschiedenen Methoden erhalten (s. Abbildung 3.15). Einerseits in einer zweistufigen Reaktion ausgehend von *N*-Aminophthalimid (**29**) und Boc-Anhydrid **37**, wodurch zunächst die zweifach substituierte Verbindung **38** erhalten wird. Unter sauren Bedingungen mit 1.5 Äquivalenten Trifluoressigsäure sollte daraus dann das mono-Boc-geschützte Molekül **32** hergestellt werden können.<sup>[113]</sup> Andererseits lässt sich die Boc-geschützte Verbindung **32** aus Phthalsäureanhydrid **39** und Carbazat **40** in nur einer Stufe synthetisieren.<sup>[117]</sup>



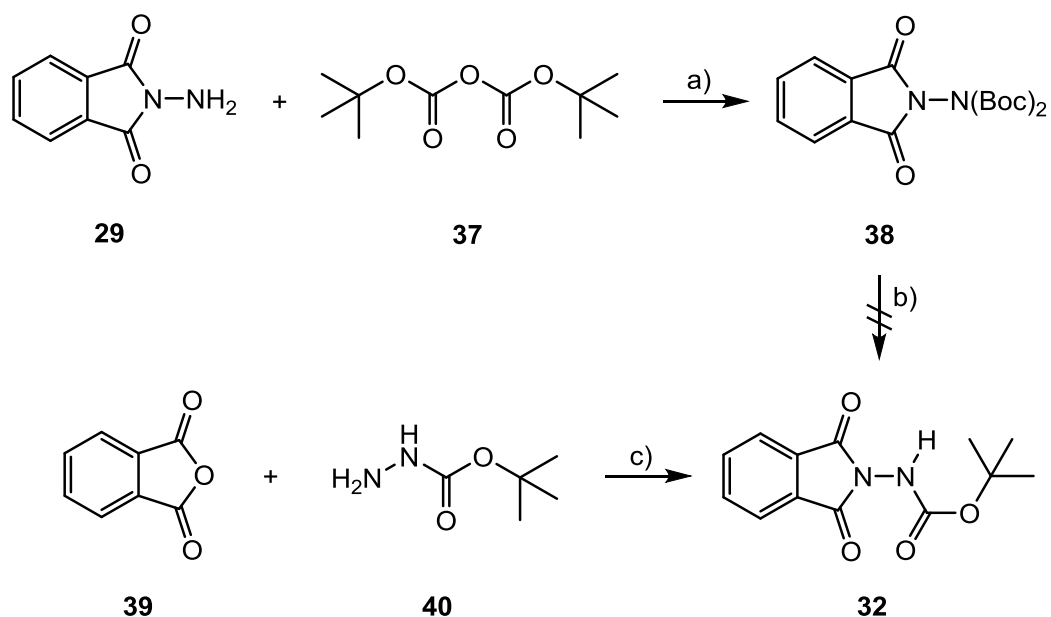


Abbildung 3.15: Synthese der geschützten Hydrazin-Vorstufe **32**. a)  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, THF, 2 h,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$  Raumtemp., 64 %; b)  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Raumtemp.; c) 1. THF, 10 min, Raumtemp., 2. *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, 2 h, Raumtemp., 3. AcOH,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 2 h, Rückfluss, 90 %.

Nach BROSSE et al.<sup>[113]</sup> konnte die zweifach substituierte Verbindung **38** durch Umsetzung von *N*-Aminophthalimid (**29**) und Boc-Anhydrid **37** in einer guten Ausbeute von 64 % synthetisiert werden. Die selektive Entschützung einer Boc-Gruppe mit Trifluoressigsäure ließ sich jedoch entgegen der Literatur<sup>[113]</sup> nicht erfolgreich durchführen. Mit Hilfe der ESI-Massenspektrometrie konnte zwar die Masse des Produktes detektiert werden, eine Isolierung der Reinsubstanz gelang jedoch nicht.

Daher wurde ebenfalls nach BROSSE et al.<sup>[117]</sup> Phthalsäureanhydrid **39** mit *tert*-Butylcarbazat **40** umgesetzt. Das gewünschte Molekül **32** konnte auf diesem literaturbekannten Weg mit 90 % Ausbeute erhalten werden. Durch längere Reaktionszeiten konnte die Literaturausbeute um 8 % erhöht werden.

Die *N*-geschützte Vorstufe **32** wurde in den weiteren Reaktionen als saure Komponente in der Mitsunobu-Reaktion analog zu BROSSE et al.<sup>[117, 118]</sup> zu den Dihydrazinen **19a-c** umgesetzt, wodurch *N*-Alkylierungen mit den Glycolen **23**, **33** und **34** durchgeführt werden konnten. Aminophthalimid-Derivate eignen sich gut für diese Reaktion, denn durch die Phthaloyl-Gruppe erhöht sich die Acidität des einzigen Protons am Stickstoffatom.<sup>[116-118]</sup>

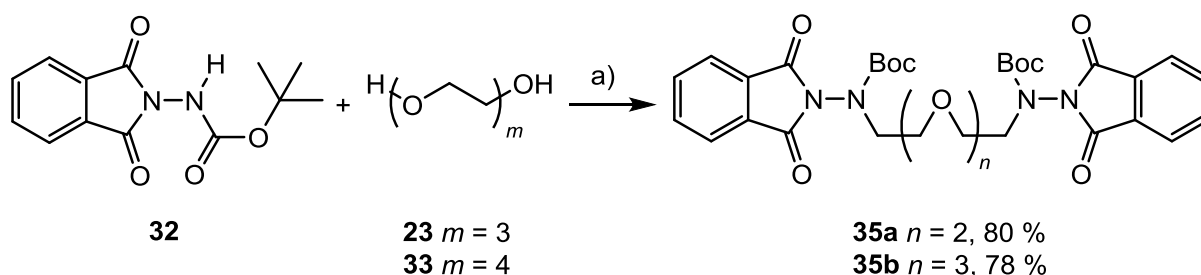


Abbildung 3.16: Synthese der geschützten Hydrazin-Ketten **35a,b** durch Mitsunobu-Reaktion. a) DIAD, PPh<sub>3</sub>, THF, 69 h, 0 °C → Raumtemp.

Tri- und Tetraethylenglycol (**23** und **33**) wurden in der Mitsunobu-Reaktion mit der Verbindung **32** in guten Ausbeuten von 80 % und 78 % zu den zweifach substituierten Verbindungen **35a** und **35b** umgesetzt. Dazu wurden die Glycole **23** und **33** jeweils mit Diisopropylazodicarboxylat und Triphenylphosphin in Tetrahydrofuran für drei Tage gerührt. Die Produkte konnten jedoch erst nach zweimaliger säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden, da sich die Abtrennung des reduzierten DIAD, vermutlich aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zum gewünschten Molekül, als schwierig herausstellte.

Die längste geschützte Pentaethylenglycol-Kette **35c** wurde auf zwei verschiedenen Wegen synthetisiert. Zum einen entsprechend der kürzeren Ketten **35a** und **35b** mittels Mitsunobu-Reaktion (s. Abbildung 3.17), zum anderen mittels Williamson-Ethersynthese, wobei zwei Ansätze mit unterschiedlichen Basen durchgeführt wurden (s. Abbildung 3.18).

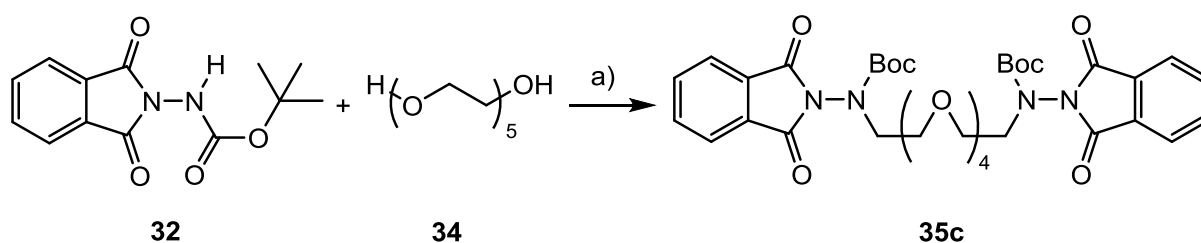


Abbildung 3.17: Synthese der geschützten Hydrazin-Vorstufe **35c** mittels Mitsunobu-Reaktion. a) DIAD, PPh<sub>3</sub>, THF, 69 h, 0 °C → Raumtemp., 28 %.

Bei der Mitsunobu-Reaktion von Pentaethylenglycol (**34**) mit der geschützten Verbindung **32** konnte das Produkt **35c** jedoch nur mit schlechter Ausbeute rein erhalten werden. Im Gegensatz zu den kurzen und mittleren Ketten **35a** und **35b** war die Abtrennung des Hydrazinderivats, welches sich aus DIAD bildet, noch schwieriger und nur teilweise möglich. Sowohl das Produkt **35c** als auch die Nebenprodukte, Triphenylphosphinoxid und das reduzierte DIAD wiesen in diversen Lösungsmittelgemischen und -verhältnissen sehr ähnliche  $R_f$ -Werte auf. Die Abtrennung war erst durch Säulenchromatographie über basisches Aluminiumoxid, gefolgt von einer Säulenchromatographie am Interchim-Säulenautomat über Kieselgel möglich. Jedoch konnte auch auf diesem Weg eine

Mischfraktion nicht vermieden werden. So konnte **35c** lediglich in 28 % Ausbeute nach zwei Säulenchromatographien rein erhalten werden. Zusätzlich wurde eine Mischfraktion mit Triphenylphosphinoxid erhalten. Das Triphenylphosphinoxid konnte jedoch auch durch Umkristallisation oder Ausfällen nicht abgetrennt werden.

In der Literatur finden sich verschiedene Alternativen, um die Mitsunobu-Reaktion zu modifizieren. LIPSHUTZ et al.<sup>[119]</sup> stellen als alternatives Azodicarboxylat zu DIAD oder DEAD Bis(*p*-chlorbenzyl)azodicarboxylat (DCAD) vor, welches bei Raumtemperatur eine stabile und feste Verbindung ist. Das reduzierte Hydrazin-Nebenprodukt lässt sich nach der Reaktion ausfällen und aufgrund der Polarität hat es auch ein deutlich anderes Laufverhalten auf Kieselgel als die reduzierten Hydrazine von DIAD und DEAD.<sup>[119]</sup> Obwohl in der Vergleichsstudie zwischen DEAD und DCAD *N*-Aminophthalimid in besseren Ausbeuten mit DCAD mit verschiedenen länger-kettigen Alkyl- und Alkenylketten alkyliert wurde, führte die Verwendung von DCAD bei der Synthese von **35c** mit 25 % weder zu besseren Ausbeuten im Vergleich zur Verwendung von DIAD noch zu einer besseren Abtrennbarkeit der Nebenprodukte, da ebenfalls Mischfraktionen erhalten wurden.<sup>[119]</sup>

Da sich die Aufarbeitung als schwierig erwies, wurde deswegen die lange Kette **35c** alternativ über eine Williamson-Ethersynthese hergestellt.

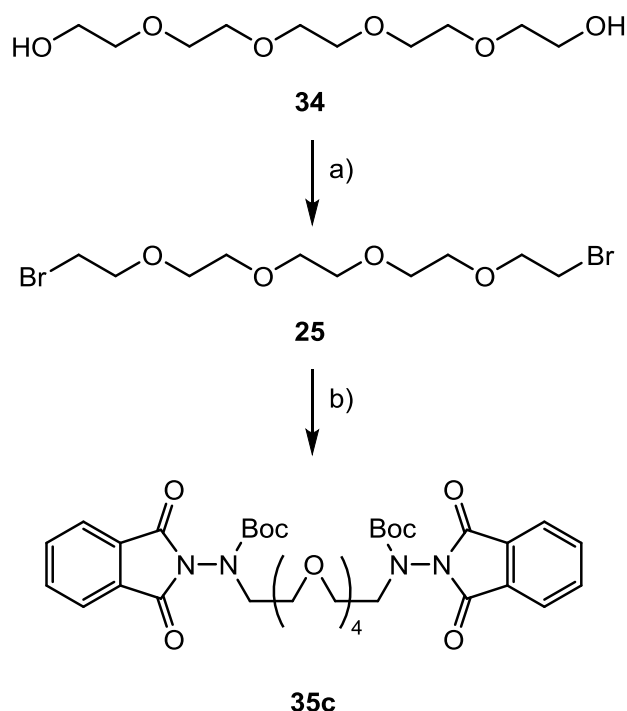


Abbildung 3.18: Reaktion von Pentaethylenglycol **34** zum geschützten Hydrazin-Molekül **35c**. a)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ , THF, 16.5 h,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{Raumtemp.}$ , 75 %; b)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{BnEt}_3\text{NCl}$ , MeCN, 24 h,  $50^\circ\text{C}$ , 28 % bzw. KI, DBU, MeCN, 21 h, Rückfluss, 72 %.

Dazu wurde im ersten Reaktionsschritt Pentaethylenglycol **34** in einer Appel-Reaktion zum Dibromid **25** umgesetzt. Ausgehend von Pentaethylenglycol finden sich in der Literatur Beispiele mit Brom, Phosphortribromid oder Thionylbromid als Bromquelle.<sup>[120-122]</sup> Die Reaktion wurde jedoch in Anlehnung an die Vorschrift von DONG et al.<sup>[123]</sup> mit Tetrabrommethan durchgeführt, die Triethylenglycol als Ausgangsmaterial verwendeten. Die bromierte Verbindung **25** konnte in 75 % Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel rein erhalten werden. Jedoch wurde auch hier eine Mischfraktion mit Triphenylphosphinoxid erhalten, die nicht weiter aufgereinigt wurde.

Das Dibromid **25** konnte in der anschließenden Ethersynthese unter Verwendung von Cäsiumcarbonat als Base und Benzyltriethylammoniumchlorid als Phasentransferkatalysator und der geschützten Verbindung **32** analog zu BROSE et al.<sup>[110]</sup> und MEYER et al.<sup>[124]</sup> eingesetzt werden, um die geschützte Verbindung **35c** herzustellen. Die säulenchromatographische Reinigung erwies sich als einfacher, jedoch ist die Ausbeute mit 28 % nur mäßig. Das nicht umgesetzte Startmaterial konnte jedoch zurückgewonnen werden. Aufgrund der geringen Ausbeute wurde in einem zweiten Ansatz DBU als Base in der Williamson-Ethersynthese verwendet. Zusätzlich wurde etwas Kaliumiodid zugegeben, um die nucleophile Substitution zu erleichtern und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die säulenchromatographische Reinigung konnte gut durchgeführt werden und so konnte das Produkt in guter Ausbeute von 72 % erhalten werden. Die Syntheseroute über Williamson-Ethersynthese mit DBU als Base führt in einer Gesamtausbeute von 54 % zum Produkt **35c**, was die Ausbeute trotz eines zusätzlichen Schrittes im Vergleich zur Syntheseroute über Mitsunobu-Reaktion fast verdoppelt.

Schließlich konnten durch Spaltung der Phthaloyl-Gruppe und der Boc-Gruppe die unterschiedlich langen Oligoethylenglycol-Dihydrazine **19a-c** erhalten werden.

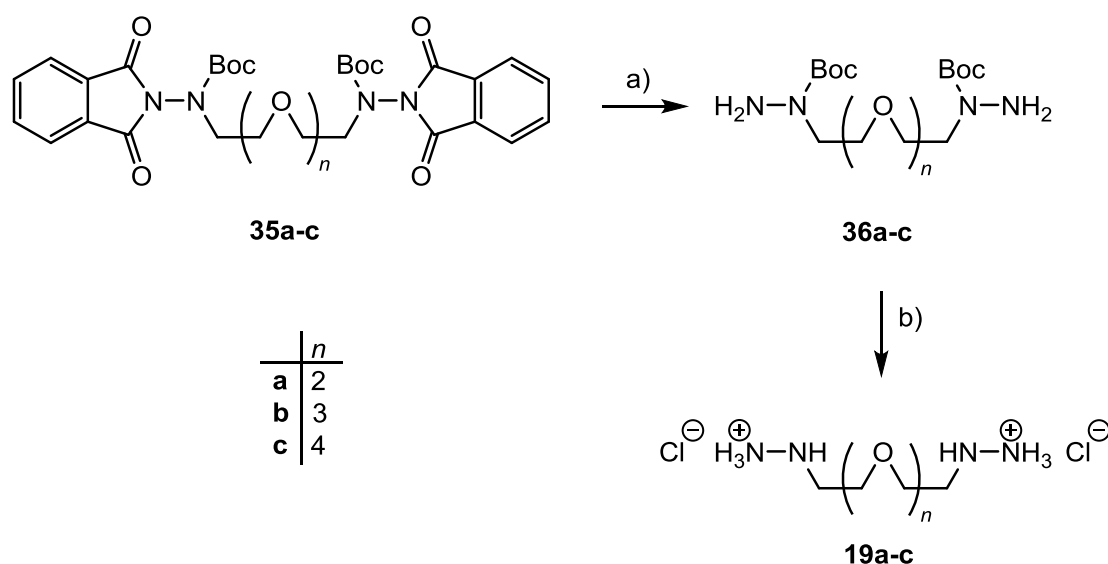


Abbildung 3.19: Synthese der entschützten Oligoethylglycol-Dihydrazine **20a-c**. a) MeNHNH<sub>2</sub>, THF, 19-22.5 h, 0 °C → Raumtemp.; b) HCl in Dioxan (4 M), Et<sub>2</sub>O, 17-23 h, Raumtemp.

Die *N*-Alkoxyphthalimide **35a-c** wurden durch Zugabe von Methylhydrazin gespalten und führten in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den Boc-geschützten Hydrazinen **36a-c**. Für die Spaltung des Phthalimids wurde Methylhydrazin anstatt von Hydrazin oder Phenylhydrazin verwendet, da Methylhydrazin nach BROSSE et al.<sup>[118]</sup> in einer sehr sauberen Reaktion resultiert.

Die Boc-Schutzgruppe wurde im letzten Schritt durch Salzsäure in 1,4-Dioxan abgespalten, was in sehr guten Ausbeuten zu den Hydrochloriden **20a-c** führte. Jedoch musste die Zugabe von Salzsäure in Dioxan für **19a** und **19b** wiederholt werden, da im ersten Syntheseansatz keine vollständige Entschützung erreicht werden konnte. Durch die schlechte Löslichkeit sowohl der Boc-geschützten Vorstufen **36a** bzw. **36b** als auch der Produkte **19a** und **19b** in Diethylether und Dioxan mussten die Verbindungen dafür jedoch in Methanol gelöst werden und in einen kleineren Kolben überführt werden, um die erneute Entschützung mit Salzsäure durchzuführen. Allerdings konnte das Methanol anschließend nicht vollständig entfernt werden, sodass die Produkte **19a** und **19b** damit verunreinigt waren. Die Verbindung **19c** wurde daher ausgehend von der Syntheseroute mit DBU hergestellt, was ebenfalls in der vorigen Stufe **36c** trotz säulenchromatographischer Reinigung nicht abgetrennt werden konnte.

Über diesen Syntheseweg mit den geschützten Vorstufen **35a-c** und **36a-c** konnten die Oligoethylglycol-Dihydrazine **19a-c** als Hydrochloride schlussendlich synthetisiert werden, auch wenn die Synthesen nicht zu vollständig reinen Produkten führten, was bei der Einwaage für die DCC-Experimente aber beachtet werden kann. Im Gegensatz zu den ersten Syntheseversuchen mit direkter Hydrazinolyse der halogenierten Oligoethylglycole (vgl. Abbildung 3.11) wurden beim erfolgreichen Syntheseversuch (vgl. Abbildung 3.19)

jedoch keine Nebenprodukte bzw. Verunreinigungen mit Hydrazinfunktionalität erhalten, die somit bei folgenden DCC-Experimenten nicht stören sollten.

### 3.3.2 Oligoethylenglycol-Dicarbonsäuredihydrazide 20a-c

#### Synthesewege zu Oligoethylenglycol-Dicarbonsäuredihydraziden

Carbonsäurehydrazide, auch als Acylhydrazine bezeichnet, können auf unterschiedlichen Wegen dargestellt werden. Üblicherweise lassen sie sich durch Umsetzung von Hydrazin mit Acylderivaten, wie Estern, Säurechloriden oder Anhydriden, bilden (s. Abbildung 3.20).<sup>[98, 125]</sup>

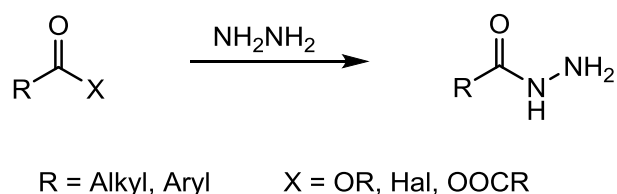


Abbildung 3.20: Allgemeine Darstellung von Carbonsäurehydraziden.

Für die Darstellung von Oligoethylenglycol-Dihydraziden bieten sich zwei Synthesewege an, um ausgehend von Oligoethylenglycolen zunächst die Carboxylgruppe einzuführen und dann durch Hydrazinolyse zum Zielmolekül zu gelangen. Die retrosynthetische Betrachtung der möglichen Synthesewege ist in der folgenden Abbildung 3.21 gezeigt.

Einerseits ist die Oxidation der entsprechenden Oligoethylenglycole möglich. Die entstehenden Carbonsäuren werden im nächsten Schritt zum Säurechlorid umgewandelt, um für die abschließende Hydrazinolyse eine bessere Abgangsgruppe zur Verfügung zu haben (**A**). Andererseits bietet sich eine Kettenverlängerung z. B. mittels Williamson-Ethersynthese und einem Halogenacetat an, welches im zweiten Schritt durch Hydrazinolyse zum gewünschten Zielmolekül umgesetzt werden kann (**B**).

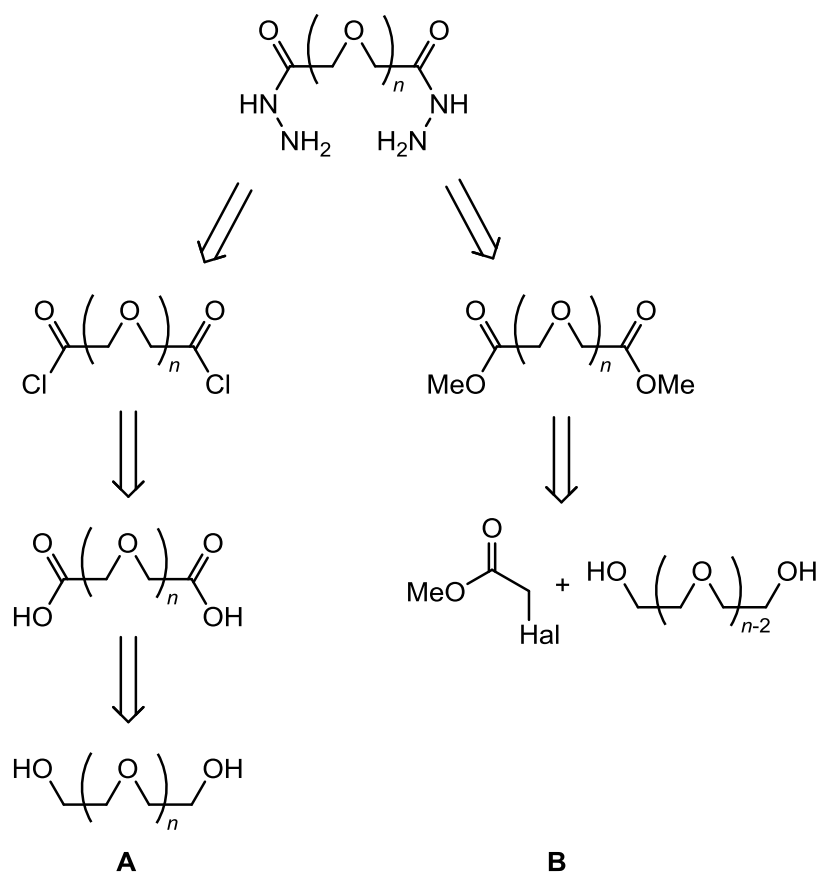


Abbildung 3.21: Retrosynthetische Analyse der zwei Syntheserouten zu Carbonsäurehydraziden aus Alkoholen: über Oxidation (**A**) und über Kettenverlängerung (**B**).

Die Reaktionen dieser retrosynthetischen Betrachtung sind so oder mit anderen Substituenten literaturbekannt.<sup>[126, 127]</sup>

### Vorarbeiten

Die Oxidation von Tri- und Tetraethylglycol mit 65 %iger Salpetersäure ist durch LEHN et al.<sup>[126]</sup> beschrieben. In Zusammenarbeit mit BARS<sup>[128]</sup> sollten im Rahmen ihrer Bachelorarbeit unter meiner Anleitung Oligoethylglycol-Dihydrazide synthetisiert werden. Für die Oxidation von Triethylglycol **23** zur entsprechenden Dicarbonsäure **41** analog zu DIETRICH und LEHN et al.<sup>[126]</sup> wurde 65 %ige Salpetersäure als Oxidationsmittel verwendet, aber aus Gründen der Gefährdungsminimierung wurde die Aufarbeitung mit Cyclohexan anstatt mit Benzol, wie in der Literatur beschrieben, durchgeführt.

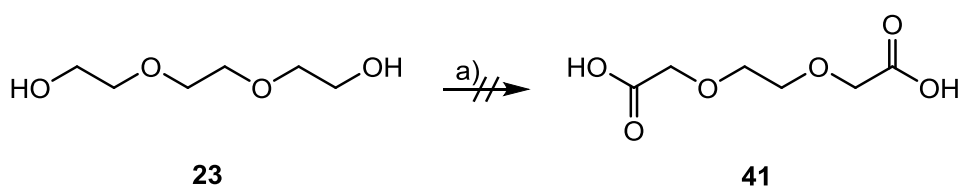


Abbildung 3.22: Durchgeführte Oxidation von BARS. a)  $\text{HNO}_3$  (65 %), 40 min, 45 °C, 20 min, 80 °C.<sup>[128]</sup>

Allerdings stellte sich die Abtrennung des Wassers aufgrund der hydrophilen Eigenschaft der Glycole als problematisch heraus, weshalb eine Isolierung des möglicherweise gebildeten Produktes nicht möglich war.<sup>[128]</sup> In weiterer Literatur wird ebenfalls beschrieben, dass die Abtrennung der Dicarbonsäuren nach Oxidation mit Salpetersäure aufgrund der gleichermaßen polaren Verunreinigungen schwierig ist.<sup>[129]</sup>

Für den zweiten Syntheseweg, die Kettenverlängerung mittels Williamson-Ethersynthese (vgl. **B** in Abbildung 3.21) bieten sich Halogenessigsäureester als Reagenzien an, da Ester dieselbe Oxidationsstufe wie Carbonsäuren besitzen und mit Hydrazin direkt zu Hydraziden umgesetzt werden können. In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele für verschiedene Ester der Oligoethylenglycole, die auf diesem Weg synthetisiert wurden. Dabei wurden sowohl verschiedene Halogenessigsäureester als auch unterschiedliche Basen eingesetzt.<sup>[127, 129-132]</sup> Allerdings weisen die in der Literatur beschriebenen Reaktionen des Syntheseweges **B** häufig nur geringe bis mittelmäßige Ausbeuten von 35 % bis 64 % auf.<sup>[128, 129, 132]</sup>

BARS konnte in ihrer Bachelorarbeit zeigen, dass sich mittels Williamson-Ethersynthese aus Oligoethylenglycolen mit Halogenessigsäureestern erfolgreich die Diester **43** als Vorstufe der Hydrazide synthetisieren lassen.<sup>[128]</sup> Dabei muss beachtet werden, dass die Oligoethylenglycole um zwei Ethylenglycoleinheiten ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ) kürzer sind als für die Oxidation in Syntheseweg **A** (vgl. Abbildung 3.21) benötigt werden.

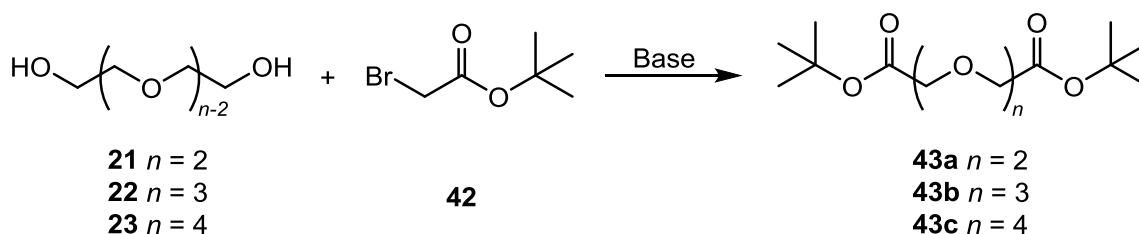


Abbildung 3.23: Von BARS<sup>[128]</sup> synthetisierte Diester **43**.

Für die Synthese wurden von BARS<sup>[128]</sup> unterschiedliche Reaktionsbedingungen, wie Base, Lösungsmittel und Temperatur, untersucht. Jedoch konnten lediglich Ausbeuten bis zu 15 % erzielt werden und die Isolierung der Produkte erwies sich auch auf diesem Syntheseweg als problematisch. Die im Reaktionsgemisch vorliegenden Oligoethylenglycolerivate (Startmaterialien, Produkte, Zwischenprodukte sowie Nebenprodukte) sind sehr ähnlich und zudem hygroskopisch.

Aus den Ergebnissen der NMR-spektroskopischen Analyse ergab sich die Vermutung, dass u. a. Nebenreaktionen, wie z. B. eine konkurrierende Eliminierungsreaktion am *tert*-Butylrest, stattgefunden haben könnten. Um dies zu verhindern, wurde daher der Methyl ester **44c** synthetisiert (s. Abbildung 3.25), wodurch sich die Ausbeuten im Vergleich zu den *tert*-



Butylestern **43** auf das Doppelte verbessern ließen. Das Produkt war aber immer noch mit Nebenprodukt verunreinigt, das sich auch mittels Säulenchromatographie nicht abtrennen ließ.<sup>[128]</sup>

### Literaturrecherche zu Oligoethylenglycol-Estern

Die in der Literatur beschriebenen Reaktionsbedingungen solcher Alkylierungsreaktionen zwischen Oligoethylenglycolen und Alkylhalogenacetaten (Syntheseweg **B**, s. Abbildung 3.21) sind sehr unterschiedlich.

WITTMANN et al.<sup>[129]</sup> beschreiben die Alkylierung von Oligoethylenglycolen mit *tert*-Butylbromacetat, um unpolare Ester zu erhalten, die dann einfacher als aus ähnlich polaren Reaktionsgemischen abgetrennt und mittels Säulenchromatographie aufgereinigt werden können, verglichen mit den oxidierten Produkten (Syntheseweg **A**, s. Abbildung 3.21). Weiterhin wird erklärt, dass Tetra- und Pentaethylenglycol mittels Phasentransferkatalyse in 50 % Natronlauge alkyliert werden können, was für Di- und Triethylenglycol hingegen nicht möglich ist. Für diese Glycole wurden die besten Ausbeuten mit Natriumhydrid in Dimethylformamid erhalten. Polyethylenglycole lassen sich hingegen in guten Ausbeuten mit Bromessigsäureethylester und z. B. mit Kalium-*tert*-butanolat als Base alkylieren.<sup>[133]</sup> Diese Methode führte jedoch bei kürzeren Glycolen zu Produktgemischen mit mehr als zwei *tert*-Butylgruppen. Dabei wurde vermutet, dass ein zu großer Überschuss an Base ebenfalls die  $\alpha$ -acide Position der  $\alpha$ -oxy-substituierten Produkte alkyliert. Daher musste darauf geachtet werden, dass Natriumhydrid (2.0 - 2.2 Äq) in Dimethylformamid bei 0 °C mit *tert*-Butylbromacetat, was im leichten Überschuss vorliegt, versetzt wird und dann bei Raumtemperatur reagiert. Dabei konnten Ausbeuten zwischen 35 % und 64 % erzielt werden.<sup>[129, 131, 132]</sup>

Die Synthese der Methylester **44b** und **44c** erfolgte in der Literatur in einer Schmelze aus Natrium in Xylol und anschließender Zugabe des jeweiligen Glycols sowie des Methylchloracetats (2 Äq).<sup>[127]</sup> Die Synthese der Methylester **44a-c** über eine Alkylierung mit Natriumhydrid als Base ist in der Literatur nicht bekannt. Über Elektrolyse ist in der Literatur ein Syntheseweg zu finden, der zu einem Gemisch unterschiedlich langer Oligoethylenglycol-Methylester führt.<sup>[134]</sup>

### Synthesen in dieser Arbeit

Viele Oxidationen von Alkoholen zu Carbonsäuren, wie beispielsweise die Oxidation mit Kaliumpermanganat oder Natriumdichromat, werden gewöhnlich im wässrigen Medium durchgeführt, wodurch die oben beschriebene Problematik nicht umgangen werden

kann.<sup>[98, 135]</sup> Alternativ zur Oxidation mit Salpetersäure (s. o.) wurde in dieser Arbeit die Jones-Oxidation<sup>[136]</sup> analog zu einer Vorschrift von GORIZA<sup>[137]</sup> getestet, da diese zwar in verdünnter Schwefelsäure, aber in Anwesenheit von Aceton und ohne weitere Zugabe von Wasser durchgeführt wird.

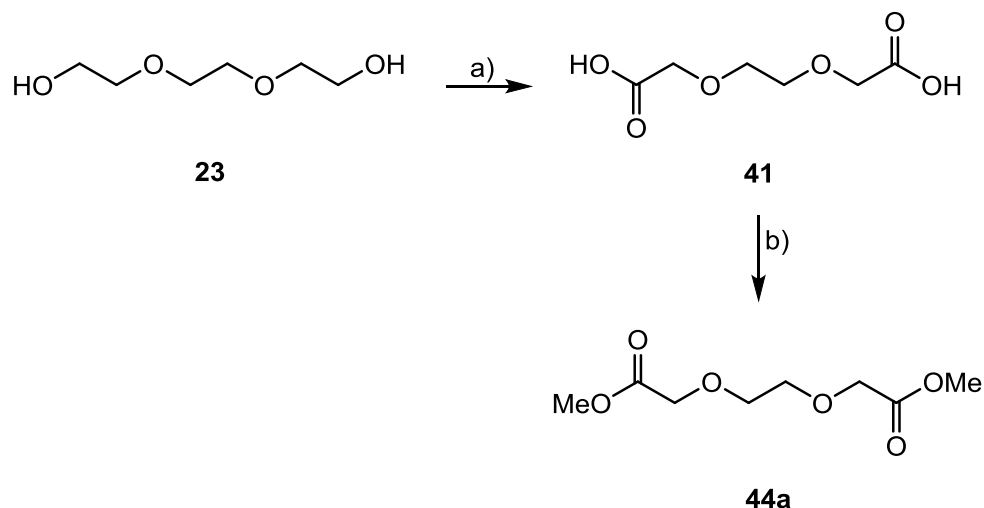


Abbildung 3.24: Syntheseweg zum Diester **44a** über Oxidation und anschließende Veresterung. a)  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (aq), Aceton, 22 h, Raumtemp.; b) MeOH, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 16.5 h, 0 °C → Raumtemp.

Bei dem Versuch konnte das gewünschte Oxidationsprodukt **41** allerdings nicht isoliert werden. Mittels ESI-MS konnte jedoch das Massensignal detektiert werden, weshalb die Rohlösung in der folgenden Reaktion eingesetzt wurde. Dabei wurde die vermutlich gebildete Dicarbonsäure **41** mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und DMAP in Dichlormethan und Methanol bei Raumtemperatur umgesetzt. Jedoch konnte nicht eindeutig festgestellt werden, ob sich der Ester **44a** gebildet hatte. Die Abtrennung des gebildeten Harnstoffderivats (DCU) erwies sich als schwierig, sodass im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sowohl die Signale des DCUs zu erkennen waren als auch Signale im ppm-Bereich, in dem die Produktsignale zu erwarten waren. Diese wiesen jedoch nicht auf die Bildung eines symmetrischen Diesters **44a** hin. Mit Hilfe der ESI-Massenspektrometrie konnte zwar ein passendes Massensignal detektiert werden, aber da das Molekulgewicht des Diesters **44a** auch gleichzeitig dem des eingesetzten Reagenzes der Veresterung, des Carbodiimids, entspricht, ist das Ergebnis der Massenspektrometrie nicht aussagekräftig. Zudem ist die Anwesenheit von DCC oder DCU im NMR-Spektrum zu erkennen. In der Literatur findet sich die Oxidation von Pentaerythritol mit dem Jones-Reagenz, jedoch ohne Beschreibung der Durchführung bzw. ohne jegliche weitere Information.<sup>[138]</sup>

Daher sollten ausgehend von den Ergebnissen von BARS<sup>[128]</sup> zum Syntheseweg **B** (vgl. Abbildung 3.21) in dieser Arbeit die Dimethylester **44a-c** als Vorstufen der Dihydrazide

synthetisiert werden. Dabei wurde in Anlehnung an die Ergebnisse von BARS<sup>[128]</sup> mit Natriumhydrid als Base in *N,N*-Dimethylformamid gearbeitet.

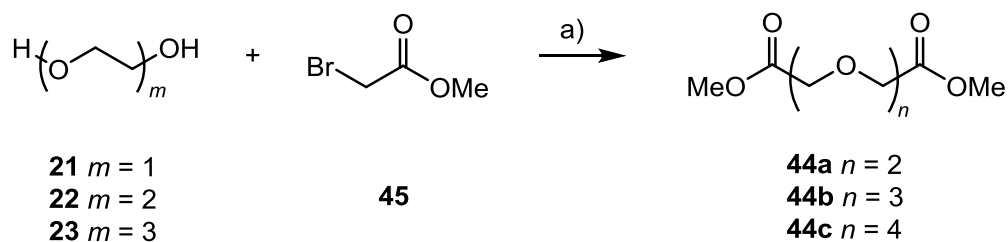


Abbildung 3.25: Synthese der Dicarbonsäureester **44**. Beste Bedingungen: a) NaH, DMF, 4.5 h, 0-4 °C.

Die Synthese der Diester **44** wurde in Anlehnung an die zuvor beschriebenen Reaktionsführungen für die *tert*-Butylverbindungen in Kombination mit der Vorarbeit von BARS<sup>[128]</sup> durchgeführt. Die Reaktionen führten jedoch zu Produktgemischen, aus denen die einzelnen Verbindungen nur schlecht bis gar nicht voneinander abgetrennt werden konnten. Daher wurden die Reaktionsbedingungen mit Natriumhydrid als Base hinsichtlich der Temperatur, Reaktionsdauer und Reihenfolge der Zugabe des Reagenzes untersucht.

Tabelle 3.1: Untersuchte Reaktionsbedingungen für die Synthese der Methyleneester **44a-c** ausgehend von den Oligoethylenglycolen **21**, **22** bzw. **23**.

Reagenz	Base	Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Ergebnis*
<b>45</b> (5.0 Äq)	NaH (5.0 Äq)	DMF	1. 2 h, 0 °C, dann Zugabe des Reagenzes 2. ~ 20 h, Raumtemp.	fast nur Nebenprodukte
<b>45</b> (2.5 Äq)	NaH (2.5 Äq)	DMF	1. 2 h, 0 °C, dann Zugabe des Reagenzes 2. ~ 20 h, Raumtemp.	fast nur Nebenprodukte
<b>45</b> (2.5 Äq)	NaH (2.0 Äq)	DMF	1. 2 h, 0 °C, dann Zugabe des Reagenzes 2. ~ 3 h, Raumtemp.	„weniger“ Nebenprodukte als zuvor
<b>45</b> (4.0 Äq)	NaH (4.0 Äq)	DMF	alles vorlegen und NaH bei 0 °C zugeben, dann 1 h, 0 °C, 3.5 h, Raumtemp.	wenig Nebenprodukt
<b>45</b> (4.0 Äq)	NaH (4.0 Äq)	MeCN	alles vorlegen und NaH bei 0 °C zugeben, dann 1 h, 0 °C, 3.5 h, Raumtemp.	wenig Nebenprodukt
<b>45</b> (2.9 Äq)	NaH (3.2 Äq)	DMF	alles vorlegen und NaH bei 0 °C zugeben, dann 1 h, 0 °C, 4.5 h, Raumtemp.	am wenigsten Nebenprodukt

Reagenz	Base	Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Ergebnis*
<b>45</b> (3.0 Äq)	KOtBu (2.6 Äq)	DMF	1. 30 min, 0 °C, dann Zugabe des Reagenzes 2. 4 h, Raumtemp.	Gemisch, durch Kugelrohrdestillation nicht auftrennbar
<b>45</b> (3.1 Äq)	Na (2.2 Äq)	Et <sub>2</sub> O	1. Na bei 0 °C auflösen 2. Reagenz zugeben, 6 h, Rückfluss	Produktgemisch
<b>45</b> (2.5 Äq)	DBU (2.5 Äq)	DMF	alles zusammengeben, 16 h, Raumtemp., dann 4 h, 55 °C	keine Umsetzung

\*Abschätzung der Menge aus den analytischen Daten des Rohgemisches

Dabei wurde festgestellt, dass sowohl ein großer Überschuss an Base als auch Rühren bei Raumtemperatur über Nacht zur Bildung diverser Nebenprodukte führten. Zudem wurde herausgefunden, dass die Herstellung des Alkoholats mit 2 Äquivalenten Base und die spätere Zugabe der halogenierten Verbindung trotz nur eines geringen Überschusses von 2.4 Äquivalenten ebenfalls die Bildung eines vielfältigen Reaktionsgemisches förderte. Mittels ESI-Massenspektrometrie konnten Massenpeaks für Nebenreaktionen sowohl mit nur einem Alkylhalogenacetat als auch mit mehreren Alkylhalogenacetaten gefunden werden. Als Ergebnis kann festgehalten werden, dass das Vorlegen der Startmaterialien, die portionsweise Zugabe von mit *n*-Hexan frisch gewaschenem Natriumhydrid unter Eiskühlung und eine Reaktionsdauer von ca. 4.5 h in dem schmelzenden Eiswasser (bei 0-4 °C) die Bildung der Nebenprodukte verringerte.

Allerdings war auch die Isolierung der Produkte problematisch. Da Ethylenglycole hygroskopisch sind, können die Produkte zu einem gewissen Anteil während der Extraktion in die wässrige Phase übergegangen sein. Ebenso ließ sich das Lösungsmittel Dimethylformamid nur schwer und nur mittels (Kugelrohr-)Destillation entfernen. Für **44b** konnte wenig reines Produkt erhalten werden, allerdings war weder die Durchführung reproduzierbar noch waren die Bedingungen übertragbar auf die weiteren beiden Kettenlängen **44a** und **44c**. Daher wurde auch Acetonitril als Lösungsmittel getestet, um die Entfernung des Lösungsmittels zu erleichtern, da dieses einen deutlich niedrigeren Siedepunkt als Dimethylformamid aufweist. Die Entfernung des Lösungsmittels wurde dadurch zwar erleichtert, der Verlauf der Reaktion aber nicht verbessert. Die Dünnschichtchromatographie zeigte mehrere Spots, die auch in verschiedenen Laufmitteln und Laufmittelgemischen nicht ausreichend aufzutrennen waren. Trotz der Variation mehrerer Reaktionsparameter konnten nur Produktgemische **44** erhalten werden.

Durch Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat als Base konnte **44b** auch nur als Produktgemisch erhalten werden. Ebenso führte die Reaktion von **44a** mit Natrium in Diethylether zu einem Produktgemisch. Durch Massenspektrometrie konnten jedoch die Massen des jeweiligen Produktes detektiert werden, aber eine Isolation gelang nicht. Mit DBU als Base konnte die Reaktion zu **44b** nicht erfolgreich durchgeführt und keine Massensignale detektiert werden.

Weil die Synthesergebnisse für die Methylester **44a-c** noch nicht zufriedenstellend waren, wurden die Synthesen weiter verändert. Da sich zuvor die Variante mit der Williamson-Ethersynthese als beste Synthesemethode herausgestellt hat, aber die Aufreinigung erleichtert werden sollte, wurde die Struktur verändert. Um die Struktur zwischen Glycol-Startmaterial und Diester-Produkt weiter zu verändern, damit eine Reinigung und Isolation der Produkte ermöglicht wird, wurde nun versucht, die Ethylester **47a-c** zu synthetisieren.

Für die Synthese des Diesters **47b** durch nucleophile Substitution von Bromessigsäureethylester mit Diethylenglycol findet sich in der Literatur ein Beispiel. Dabei wird mit Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Rückfluss gearbeitet, wobei nach 4 h erneut Base und Reagenz zugegeben werden und weitere 12 h unter Rückfluss erhitzt wird. Jedoch führt auch dieses Vorgehen nur in 21 % Ausbeute zum Produkt.<sup>[139]</sup> Es gibt lediglich eine Literatur<sup>[130]</sup>, in der Tetraethylenglycol im Verlauf der Synthese mit Bromessigsäureethylester einseitig verestert wird.

Daher erfolgte die Synthese analog der erfolgreichsten Synthesversuche der Methylester **44a-c**, obwohl diese nicht rein erhalten wurden.

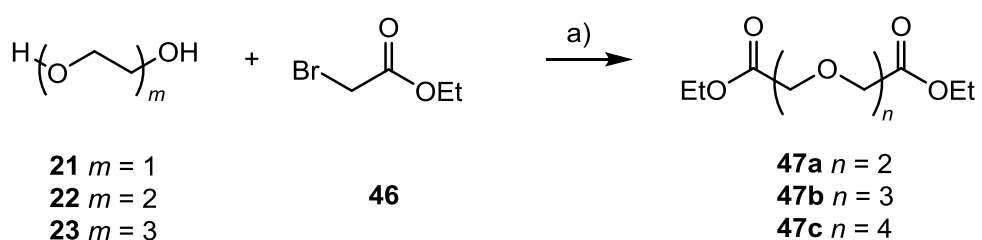


Abbildung 3.26: Synthese der Ethylester **47a-c**. a) NaH, DMF, 5 h, 0-4 °C.

Zur Vorbereitung des Reagenzes wurde Natriumhydrid mit *n*-Hexan gewaschen, da Natriumhydrid als Dispersion in Mineralöl vorliegt. Die Synthese von **47a-c** erfolgte dann in wasserfreiem Dimethylformamid mit Natriumhydrid als Base bei 0-4 °C. Nach Abdestillieren von Dimethylformamid im Vakuum wurden die Diester **47a-c** ebenfalls wie die Methylester **44a-c** mit Nebenprodukten verunreinigt erhalten. Das Lösungsmittel Dimethylformamid konnte jedoch bei den Ethylestern **47** im Gegensatz zu den Methylestern **44** nicht vollständig entfernt werden. Bei den Produktgemischen handelte es sich um sehr zähe Flüssigkeiten, aus denen das Lösungsmittel scheinbar schlecht entfernt werden kann.

### Mögliche Nebenreaktionen der Alkylierung

Aufgrund der Bildung von Produktgemischen stellt sich die Frage, welche Nebenreaktionen bei der Reaktion von Ethylenglycolen **21**, **22** und **23** mit dem Halogenacetat-Reagenz **45** bzw. **46** ablaufen können. Aufgrund der Struktur der Produkte sind dies möglicherweise nur einseitig umgesetzte Ethylenglycole, eine Umesterung (vgl. Abbildung 3.27), eine weitere Alkylierung in  $\alpha$ -Position (vgl. Abbildung 3.28) oder auch Nebenreaktionen zu cyclischen Verbindungen.

Die Nebenprodukte bei den Synthesen zu den Estern **44** bzw. **47** konnten ESI-massenspektrometrisch als Natrium-Addukte identifiziert und als zwei Typen von Nebenprodukten (Typ I und Typ II) klassifiziert werden. Zusätzlich bildeten sich auch die nur einseitig umgesetzten Ethylenglycole.

Die Massenspektren der Verbindungen **44** und **47** zeigten für alle drei synthetisierten Kettenlängen ähnliche Spektren. Aus den Massendifferenzen aller Produktgemische im Vergleich ergab sich, dass mindestens eine weitere  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -Gruppe im Nebenprodukt enthalten sein musste. Daraus ließ sich ableiten, dass alle Nebenprodukte einheitlich gebildet wurden und die entsprechende Ethylenglycol-Kette zusätzlich besitzen (Typ I). Die Nebenprodukte des Typs I wurden als umgeesterte Nebenprodukte identifiziert (s. Abbildung 3.27).

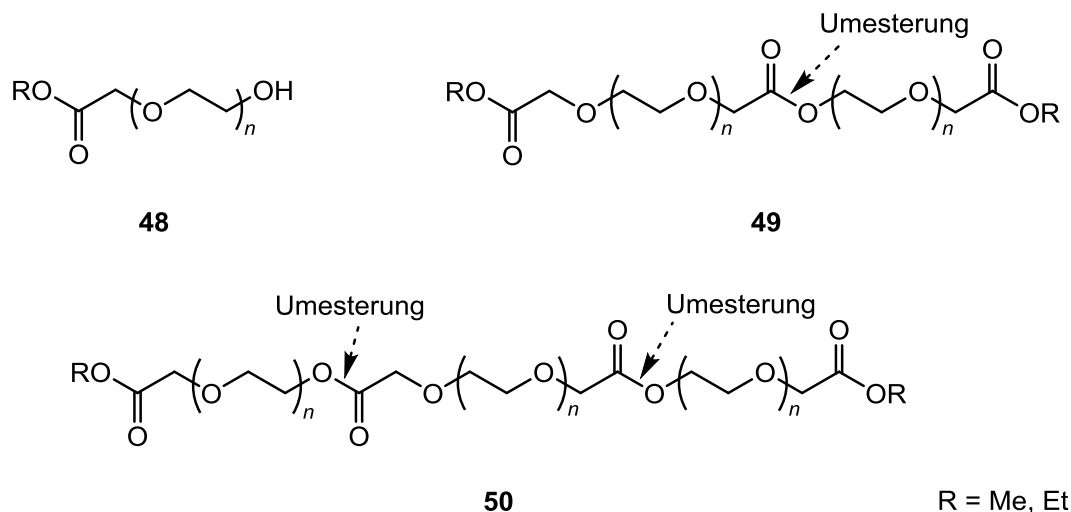


Abbildung 3.27: Identifizierte Nebenprodukte: einfach-umgesetzte Ethylenglycole **48** und umgeesterte Nebenprodukte (Typ I) **49** und **50** bei der Bildung der Ester **44** bzw. **47** ( $n = 1-3$ ).

Bei der Reaktion werden die Ethylenglycole **21-23** durch die Base deprotoniert und können in einer Williamson-Ethersynthese mit dem Alkylhalogenacetat **45** bzw. **46** reagieren. Eine Konkurrenzreaktion dazu ist jedoch der nucleophile Angriff an das Carbonyl-Kohlenstoffatom, sodass es unter Freisetzung des entsprechenden Alkohols zur Umesterung kommt. Die Umesterung kann mehrmals erfolgen (**49** und **50**).

Bei den Ethylenglycol-Ketten **47b,c** wurde die entsprechende Masse für das nur einfach alkylierte Nebenprodukt detektiert (vgl. **48**, Abbildung 3.27). Bei **44b** hat sich lediglich das Nebenprodukt **49** gebildet. Bei den restlichen fünf Verbindungen **44a,c** und **47a-c** liegen die entsprechenden Nebenprodukte **49** und **50** vor.

Weiterhin konnten Massensignale mit einer Differenz von 58 gefunden werden, die auf eine weitere Einheit aus dem Alkylierungsreagenz ( $\text{CH}_2\text{COO}$ ) schließen lassen. Daher lassen sich die Nebenprodukte des Typs II über eine weitere Alkylierung verstehen (**51** und **52**, vgl. Abbildung 3.28). Die Ester **44** und **47** weisen ein  $\alpha$ -CH-acides Proton auf, welches durch Natriumhydrid, ebenso wie die Hydroxy-Gruppe der Ethylenglycole, deprotoniert werden kann und dann ebenfalls den Bromessigsäureester **45** bzw. **46** nucleophil angreifen kann. Diese Nebenreaktion kann aber auch ausgehend von den umgeesterten Nebenprodukten **49** oder **50** ablaufen.

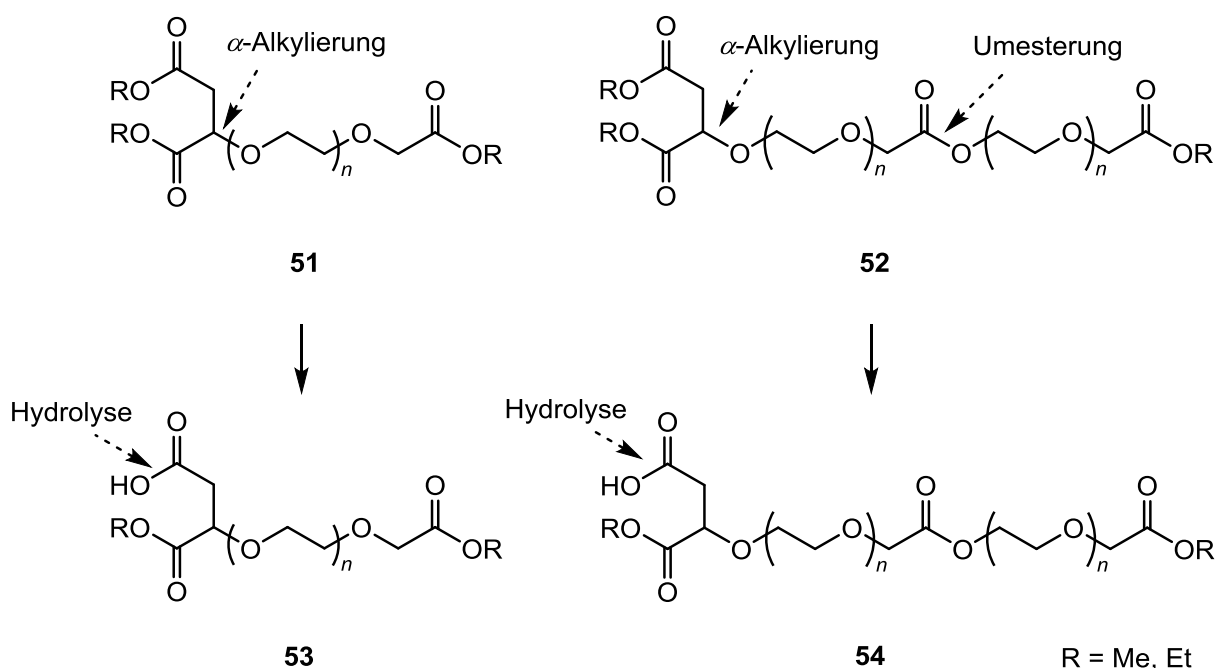


Abbildung 3.28: Identifizierte Nebenprodukte des Typs II bei der Bildung der Ester **44** und **47** ( $n = 1-3$ ).

Die gewünschten Produkte **44** und **47** ebenso wie die gebildeten Nebenprodukte **49** wurden ein weiteres Mal in  $\alpha$ -Position alkyliert zu den Nebenprodukten **51** bzw. **52**. Bei den direkt identifizierbaren Massensignalen mit +58 g/mol handelt es sich dann um die hydrolysierten Verbindungen **53** und **54**. Allerdings lassen sich beim genaueren Betrachten der Spektren in geringer Intensität auch die Massen für die nicht hydrolysierten Ester **51** und **52** erkennen.

Eine Möglichkeit, die anschließende Hydrolyse der Nebenprodukte zu verstehen, ist, dass zum einen das eingesetzte Natriumhydrid Feuchtigkeit auf der Oberfläche besitzt, wodurch es zerstört wurde und dadurch Natriumhydroxid in die Reaktion einschleppt. Zum anderen kann sich das Natriumhydroxid, was für die Hydrolyse benötigt wird, auch während der

Reaktion bilden, da Glycole sehr hygroskopisch sind und so Feuchtigkeit in die Reaktion bringen können. Auf die Anwesenheit des Nebenproduktes **53** bzw. **54** lässt sich neben der massenspektrometrischen Untersuchung auch durch ein verbreitertes und verschobenes Wassersignal im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum schließen, was durch Austausch mit den OH-Protonen der Nebenprodukte **53** bzw. **54** hervorgerufen wird. Die NMR- und Massenspektren dieser Verbindungen sind im Anhang (s. Kapitel 9.1-9.4) abgebildet. Ebenso ist in den IR-Spektren eine breite Bande mit geringer Intensität bei 3300 ppm vorhanden, was charakteristisch für OH-Schwingungen ist.

### **Zusammenfassung der Synthesen zu den Oligoethylenglycol-Diestern 44 und 47 als Vorstufen der Oligoethylenglycol-Dihydrazide 20**

Zusammenfassend lässt sich für die Synthese der Ester als Hydrazid-Vorstufe festhalten, dass die Reaktionsbedingungen eine entscheidende Rolle spielen, wie stark das Reaktionsgemisch mit Nebenprodukten verunreinigt ist. Wie auch schon durch WITTMANN et al.<sup>[129]</sup> beschrieben wurde, spielt die Base womöglich die entscheidende Rolle. Die Base muss zum einen stark genug sein und zum anderen in ausreichender Menge vorliegen, um das Glycol an beiden Seiten zu deprotonieren.

Mit DBU konnten die Glycole nicht deprotoniert werden. Die Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat oder *n*-Butyllithium führt bei den kürzeren Glycolen zu komplizierten Reaktionsgemischen einschließlich Mehrfachalkylierung.<sup>[129]</sup>

Das gebildete Glycolat konnte das Reagenz nucleophil substituieren. Allerdings steht das Reagenz auch in Konkurrenz mit der Carbonylgruppe, die durch das Glycolat umgeestert werden kann. Weiterhin ist auch die  $\alpha$ -Alkylierung eine Konkurrenzreaktion. Dabei könnte nun das eingesetzte Reagenz bezüglich der Halogenid-Abgangsgruppen eine Rolle spielen. Bei den Synthesen wurde sowohl der chlorierte als auch der bromierte Essigsäureester untersucht. Beim Chlor-substituierten Reagenz ist die positive Partialladung größer, was die eigentliche Reaktion beschleunigen würde. Zudem ist das Chlorid-Ion kleiner, was sterische Probleme umgehen würde, aber es ist die schlechtere Abgangsgruppe. Iodiertes Reagenz hingegen besitzt aufgrund der schwächeren C-I-Bindung die bessere Abgangsgruppe, ist jedoch voluminöser. Ob nun das chlorierte oder bromierte Reagenz eingesetzt wurde, hatte durch die unterschiedliche Reaktivität und Abgangsgruppenqualität jedoch keinen Einfluss auf die Reaktion bzw. Bildung der Nebenprodukte.

Auch wenn die Entfernung des Lösungsmittels *N,N*-Dimethylformamid bei den Methylestern **44** besser als bei den Ethylestern **47** zu erreichen war, hatte dies keinen Einfluss auf die Reaktion. In allen Fällen konnten entstandene Nebenprodukte nicht von den Zielverbindungen abgetrennt werden. Dies wird vor allem in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren durch zu



viele Signale als für das jeweilige Produkt erwartet und nicht passende Integrale deutlich. Eine säulenchromatographische Reinigung gestaltete sich, vermutlich aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der Produkte und Nebenprodukte, schwierig. Aber auch eine destillative Reinigung war nicht erfolgreich durchführbar, da sowohl die Glycole **21**, **22** und **23** als auch die Ester hohe Siedepunkte besitzen (Sdp. Ethylenglycol (**21**): 197 °C, **44b**: 137-142 °C, 0.5 Torr<sup>[127]</sup>). Zudem ist fraglich, ob zwischen den Siedepunkten der Produkte und Nebenprodukte eine ausreichende Differenz existiert. Mit Hilfe der NMR-, MS- und IR-Analytik lässt sich jedoch nicht sicher darauf schließen, ob bei den Methylestern **44** oder bei den Ethylestern **47** die Nebenprodukte in geringerem Verhältnis bzw. mit deutlich geringerem Anteil gebildet wurden. Das Massensignal des jeweiligen Hauptproduktes stellt jedoch das Hauptsignal dar. Aufgrund des größeren Ethylsubstituenten sollten die Ethylverbindungen **47** jedoch mit weniger Nebenprodukt verunreinigt gebildet werden. Die gebildeten Nebenprodukte zeigen, dass sowohl die Deprotonierung des  $\alpha$ -CH-aciden Protons als auch der Angriff des Glycolats an der Carbonylgruppe immerwährende Konkurrenzreaktionen darstellen. Eine exakte 1:2-Reaktionsführung von Ethylenglycolen zum Reagenz bzw. auch zur Base hätte mit hoher Wahrscheinlichkeit Nebenprodukte zur Folge.

### Umsetzung der Ester **47** zu den Oligoethylglycol-Dicarbonsäuredihydraziden **20**

Sowohl die Methyl- als auch die Ethyl-substituierten Ester konnten nur verunreinigt erhalten werden. Da sich die Umsetzung der Ethylester **47** zu den Dihydraziden **20** aber massenanalytisch kontrollieren ließ, wurden diese Rohprodukte der Ethylester **47a-c** in der anschließenden Synthese zu den Hydraziden **20a-c** verwendet. Die Hydrazide **20a** und **20b** sind in der Literatur bekannt. Allerdings findet sich weder eine genaue Beschreibung der Synthese noch eine Analytik der Verbindung. In der Literatur wird lediglich darauf verwiesen, dass die Hydrazide aus den entsprechenden Methyl- oder Ethylestern durch Umsetzung mit Hydrazin-Monohydrat erhalten werden können.<sup>[140, 141]</sup> Aufgrund der fehlenden Reaktionsbedingungen wurden die Synthesen analog zu MARKEES und KIDDER<sup>[95]</sup> für das Pyridin-Dihydrazid **4** durchgeführt.

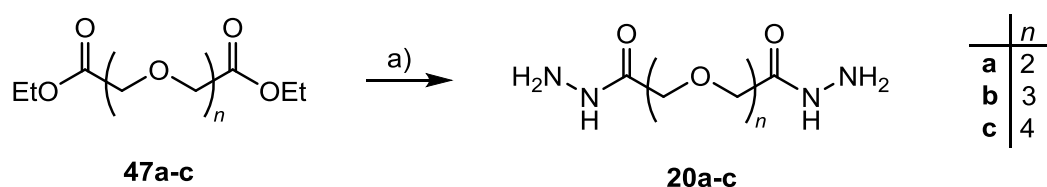


Abbildung 3.29: Synthese der Dihydrazide **20** aus den Ethylestern **47a-c**. a) Hydrazin-Monohydrat, MeOH, 17.5 h, Rückfluss.

Die Rohprodukte der Ethylester **47** wurden anschließend mit Hydrazin-Monohydrat umgesetzt und mittels TLC-Massenspektrometrie kontrolliert. Dabei war die Verwendung der Ethylester **47** im Vergleich zu den Methylestern von Vorteil, da die Molekülmasse der Methylester **44** mit der Molekülmasse der jeweiligen Hydrazide **20** übereinstimmt. Nach Einengen der Reaktionsgemische wurden die Hydrazide **20** über einen sauren Ionentauscher gereinigt. Dabei werden die Hydrazide durch ihre basischen Eigenschaften am sauren Ionentauscher gebunden. Mittels Ammoniak in Methanol konnten die Hydrazide dann vom sauren Ionentauscher eluiert werden und nach Entfernung des Lösungsmittels erhalten werden. Da die Ester als Rohprodukte eingesetzt wurden, konnten keine Ausbeuten bestimmt werden. Zudem zeigen auch hier die NMR-Spektren die Bildung nicht abtrennbarer Nebenprodukte an, da die entstandenen Nebenprodukte **48-54** der Vorstufe **47a-c** ebenfalls mit Hydrazin reagieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Oxidation der Oligoethylenglycole zu den entsprechenden Dicarbonsäuren aufgrund der Aufarbeitung und Abtrennung der Produkte von diversen Nebenprodukten schwierig ist. Allerdings konnten die Hydrazide **20** über eine Alkylierung zu den Ester-Vorstufen **44** bzw. **47** und anschließende Hydrazinolyse hergestellt werden. Aufgrund der strukturellen Gegebenheit und der basischen Bedingungen konnten Nebenprodukte nicht vermieden werden, sodass die Ester nur als Rohprodukte in der Hydrazinolyse zu den Hydraziden **20a-c** eingesetzt werden konnten. Somit ließen sich auch die Hydrazide **20** nicht als reine Verbindungen synthetisieren, da eine Aufarbeitung und Abtrennung durch die Eigenschaft der Hydrazide und die Ähnlichkeit zu den Nebenprodukten nicht möglich war. Daher wurden die Hydrazide **20** als Produktgemische in den Experimenten zur DCC eingesetzt (s. Kapitel 4.1.2).

### 3.3.3 Dihydroxylamine

Hydroxylamine können sowohl *N*- als auch *O*-substituiert vorkommen.<sup>[68]</sup> Für die Versuche zur DCC in dieser Arbeit werden *O*-substituierte Dihydroxylamine benötigt, um mit der freien Amino-Gruppe mit einem Aldehyd zum Oxim reagieren zu können. Die Einführung dieser funktionellen Gruppe in die endständigen Positionen der Glycolderivate lässt sich ausgehend von *N*-Hydroxyphthalimid durchführen.

Zur Darstellung von *O*-substituierten Hydroxylaminen sind *N*-Alkoxyphthalimide wichtige synthetische Vorstufen.<sup>[102, 142]</sup> Diese können, ebenso wie die Oligoethylenglycol-Dihydrazine **19** (vgl. Kapitel 3.3.1), über zwei verschiedene Syntheserouten hergestellt werden, sowohl ausgehend von den entsprechenden Glycolen mittels Mitsunobu-Reaktion, als auch ausgehend von Glycolhalogeniden über die Williamson-Ethersynthese. In der Literatur finden

sich verschiedene Reaktionen sowie Reaktionsbedingungen zur Alkylierung von *N*-Hydroxyphthalimid **11** mittels Mitsunobu-Reaktion<sup>[143]</sup> und Williamson-Ethersynthese<sup>[144, 145]</sup>.

In der Literatur sind die Hydroxylamine **26a** und **26b** und die geschützten Vorstufen, die Phthalimide **56a** und **56b**, der kurzen und mittleren Ethylenglycol-Kette bekannt. Die Phthalimide **56a** und **56b** wurden dabei zum einen über Glycoldibromide mit Triethylamin als Base und sehr langer Reaktionszeit in 58 % bzw. 64 % Ausbeute synthetisiert.<sup>[146]</sup> Zum anderen wurde **56b** mittels Mitsunobu-Reaktion nach säulenchromatographischer Reinigung in 58 % Ausbeute erhalten.<sup>[147]</sup> Die Entschützung erfolgte mit ammoniakalischem Methanol und die Hydroxylamine wurden schließlich als Hydrochloride erhalten.<sup>[147]</sup> Die Verbindungen zur Synthese der langen Ethylenglycol-Kette **56c** und **26c** sind hingegen nicht in der Literatur bekannt.

KIM et al.<sup>[102]</sup> untersuchten verschiedene Basen und Lösungsmittel, um *O*-substituierte Hydroxylamine in guten Ausbeuten und über eine einfache Vorgehensweise zu erhalten. Mit DBU in Dimethylformamid wurden dabei die besten Ergebnisse hinsichtlich Reaktion, Aufarbeitung und Ausbeute erzielt. Daher wurden diese Reaktionsbedingungen für die Synthesen der geschützten Hydroxylamin-Vorstufen verwendet, um die in der Literatur beschriebenen Reaktionswege zu verbessern.

Für die Experimente zur DCC wurden drei verschieden lange Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26a-c** synthetisiert. Außerdem wurden zwei Alkan-Dihydroxylamine **58a,b** synthetisiert, um den Einfluss der Heteroatome auf die Komplexierung und somit Stabilisierung einer Spezies in der DCL und um den Einfluss der Länge auf die Art der Makrocyclengröße untersuchen zu können (vgl. Kapitel 4.2). In Abbildung 3.30 ist der geplante Syntheseweg, der jeweils über zwei Synthesestufen verläuft, dargestellt.

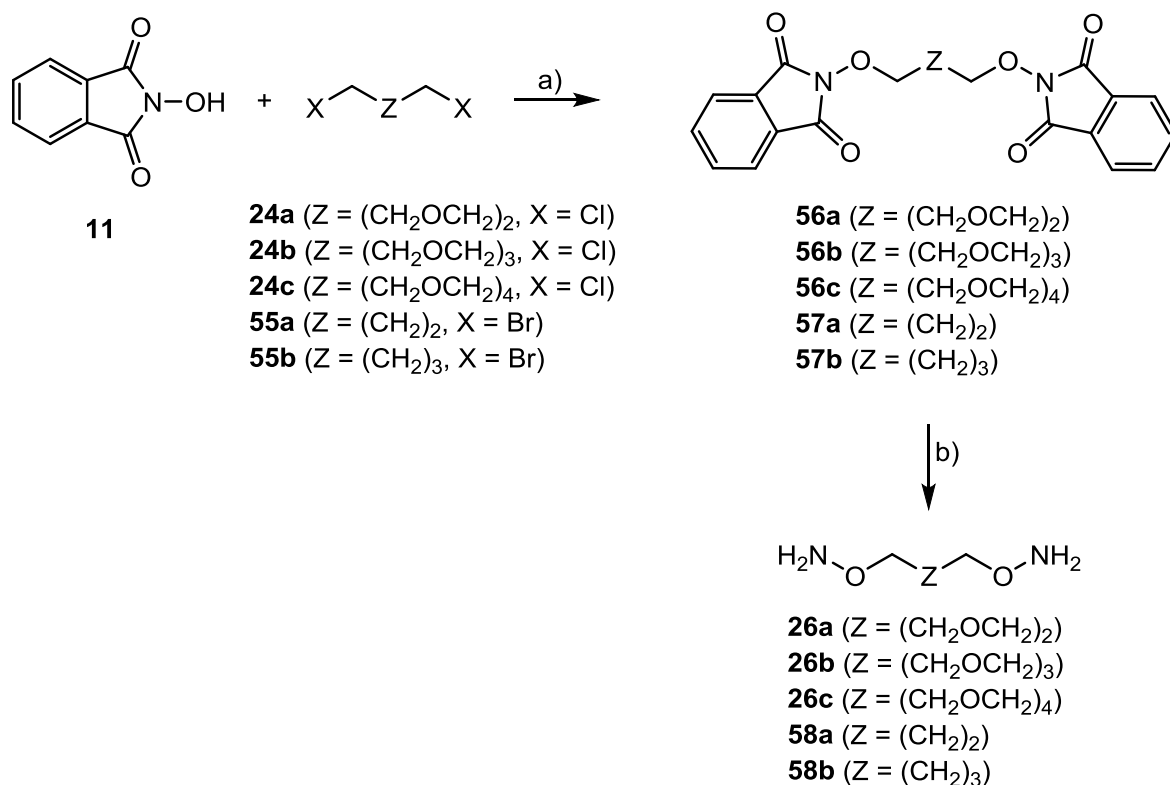


Abbildung 3.30: Allgemeiner Synthesepfad zur Darstellung der Dihydroxylamine **26a-c** bzw. **58a,b**.  
 a) Williamson-Ethersynthese; b) Entschützung.

Im ersten Schritt wurden die dihalogenierten Alkoxyalkane bzw. Alkane in einer Williamson-Ethersynthese mit *N*-Hydroxyphthalimid **11** umgesetzt. Im zweiten Schritt wurden dann die freien Hydroxylamine erhalten.

### 3.3.3.1 Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26a-c**

Ausgehend von den Ergebnissen in der Literatur wurde die Synthese der Dihydroxylamin-Ketten **26** in Anlehnung an die Veröffentlichung von KIM et al.<sup>[102]</sup> durchgeführt.

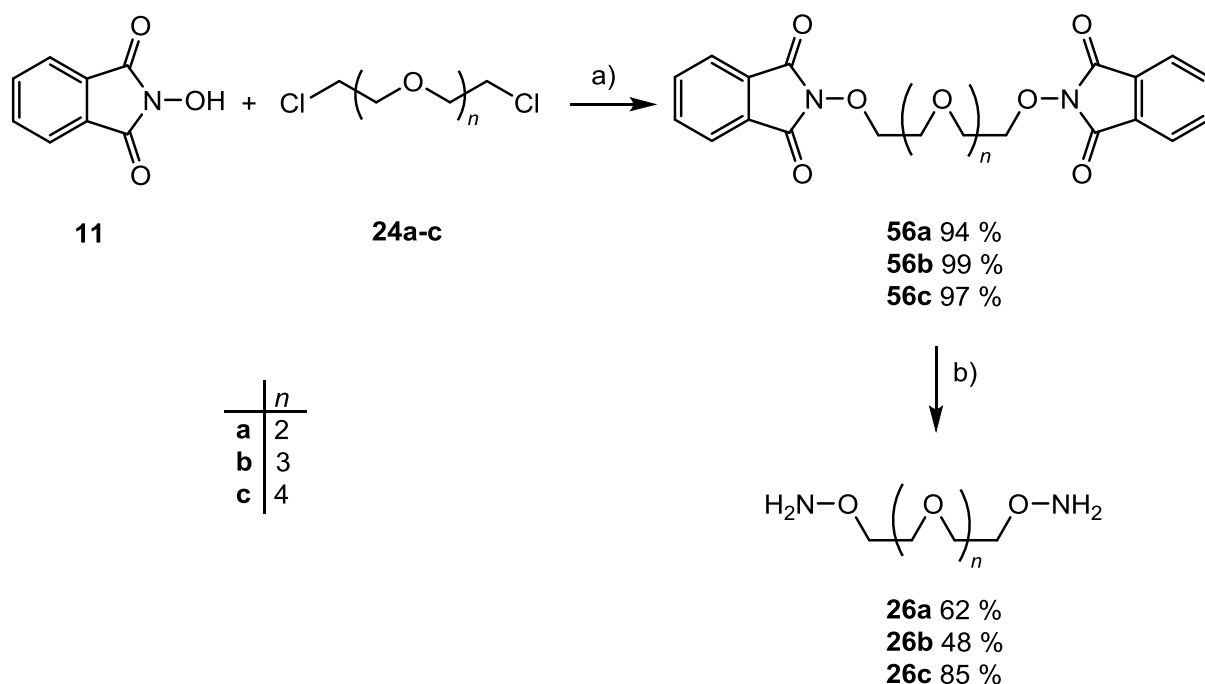


Abbildung 3.31: Übersicht über die zweistufige Synthese zu den Dihydroxylaminen **26**. a) DBU, DMF, 20 h, 90 °C (für  $n = 2, 4$ ) bzw. 17 h, 100 °C (für  $n = 3$ ); b) Hydrazin-Monohydrat, MeOH, ca. 1.5 h, Rückfluss, 16.5-23 h, Raumtemp.

Die Synthese der *N*-Alkoxyphthalimide **56** wurde durch Reaktion von *N*-Hydroxyphthalimid **11** mit den entsprechenden Glycoldichloriden **24a-c** unter Verwendung von DBU als Base in Dimethylformamid durchgeführt. Dazu wurden die Reaktionsgemische 16.5-23 h unter Erhitzen gerührt. Unter den gewählten Bedingungen konnten die Produkte **56** in sehr guten Ausbeuten (> 94 %) auf synthetisch einfachem Weg und ohne aufwendige Aufarbeitung erhalten werden.

Die Freisetzung der primären Amine erfolgte in einer Hydrazinolyse analog zur Gabriel-Synthese. Die Spaltung des Phthalimids wurde mit Hydrazin-Monohydrat<sup>[143]</sup> durchgeführt und ergab die Zielmoleküle **26** in guten bis sehr guten Ausbeuten.

Für die Synthese der längsten Oligoethylenglycol-Kette **26c** musste das entsprechende Glycolhalogenid **24c** zuvor synthetisiert werden.

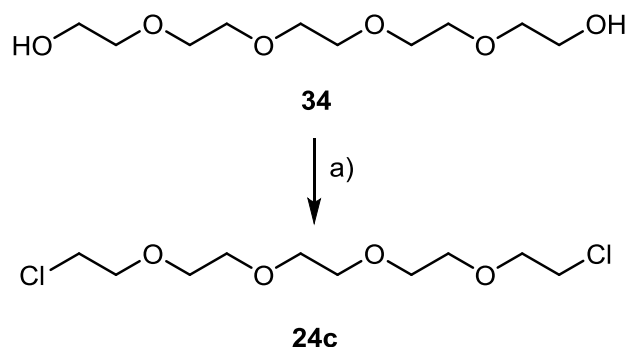


Abbildung 3.32: Synthese des Pentaethylenglycoldichlorids **24c** als Vorstufe für das *N*-Alkoxyphthalimid **56c**. a) SOCl<sub>2</sub>, Pyridin, 1,4-Dioxan, 6 h, Rückfluss, 95 %.

Die literaturbekannte Synthese erfolgte nach LINDSTEN et al.<sup>[148]</sup> mit Thionylchlorid, wobei eine höhere Ausbeute erzielt werden konnte.

Mit der hier verwendeten Synthese für die Phthalimide nach WILLIAMSON und den gewählten Bedingungen konnten die Ausbeuten im Vergleich zu den literaturbekannten Synthesewegen deutlich verbessert werden, wobei keine aufwendige Aufarbeitung der Produkte benötigt wurde.

### 3.3.3.2 Alkan-Dihydroxylamine 58a,b

Zwei unterschiedlich lange Alkan-Dihydroxylamine **58a,b** wurden ebenfalls über die Phthalimide mittels Williamson-Ethersynthese hergestellt (s. Abbildung 3.33). Die Zwischenprodukte **57a,b** wurden bereits 1963 von BAUER und SURESH<sup>[144]</sup> beschrieben, die *N*-Hydroxyphthalimid **11** und das entsprechende Alkandibromid **55a,b** mit Triethylamin als Base bei Raumtemperatur umsetzten. Allerdings konnten von BAUER und SURESH<sup>[144]</sup> die Produkte nur in schlechter Ausbeute von 18 % bzw. 11 % erhalten werden. Daher wurden die Reaktionsbedingungen in dieser Arbeit hinsichtlich Base und Reaktionstemperatur verändert, um höhere Ausbeuten zu erzielen.

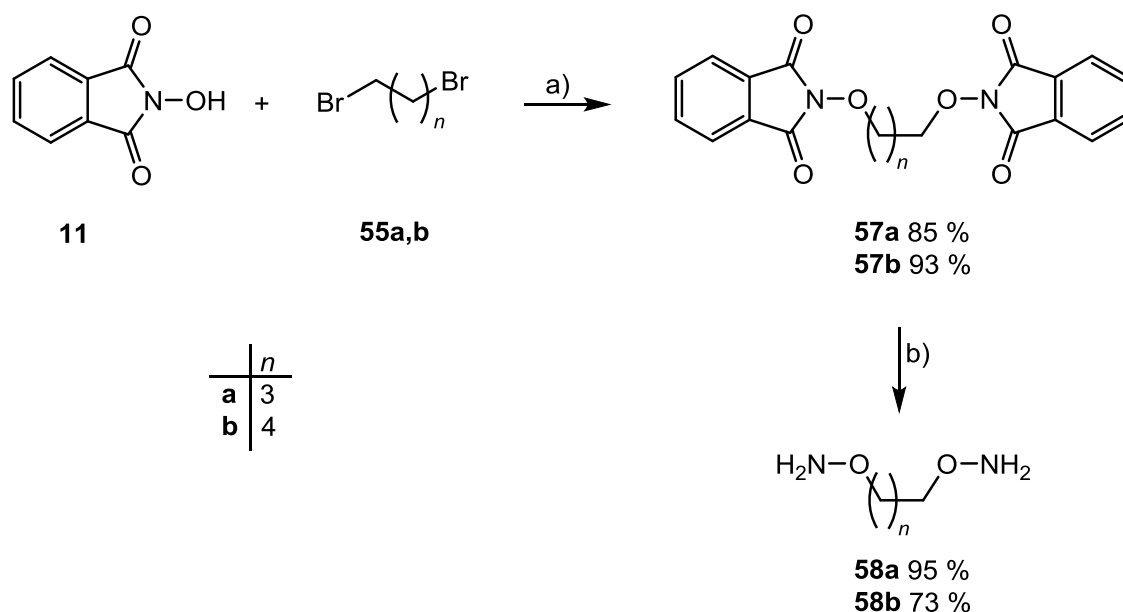


Abbildung 3.33: Synthese der Dihydroxylaminderivate **58a,b** ausgehend von den entsprechenden Alkanediolbromiden **55a,b**. a) DBU, DMF, 22 h (für **57a**) bzw. 20 h (für **57b**), 80 °C; b) **58a**: Hydrazin-Monohydrat, EtOH, 2 h, Rückfluss, dann 17 h, Raumtemp.; **58b**: Hydrazin-Monohydrat, MeOH, 1,5 h, Rückfluss, dann 15 h, Raumtemp.

Die Synthese der Alkan-Dihydroxylamine **58a,b** wurde wie die Synthese der Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26** durchgeführt. Als Base wurde DBU verwendet. Zudem wurde die Reaktion unter Hitzeeinwirkung durchgeführt. Dadurch konnten die Verbindungen **57a,b** in sehr guten Ausbeuten von 85 % und 93 % hergestellt werden.

Die Spaltung des jeweiligen Phthalimids **57a,b** erfolgte mit Hydrazin-Monohydrat und die Zielmoleküle **58a,b** konnten in sehr guten bzw. guten Ausbeuten von 95 % bzw. 73 % erhalten werden. Die Dihydroxylamine **58a,b** sind, ebenfalls wie die Vorstufen **57a,b**, bereits literaturbekannt.<sup>[144, 149]</sup> Die Synthesen wurden ebenfalls in zwei Schritten über die Phthalimide durchgeführt. Die Spaltung durch Bromwasserstoffsäure zu ihren Salzen konnte dabei in 54 % bzw. 82 % durchgeführt werden.<sup>[144]</sup>

Durch die hier verwendeten Synthesebedingungen konnten im Gegensatz zu BAUER und SURESH die Zwischenstufen **57a,b** in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Durch Spaltung mit Hydrazin-Monohydrat konnten die Zielmoleküle **58a,b** auch in guten Ausbeuten hergestellt werden und es bildeten sich nicht die entsprechenden Salze wie bei BAUER und SURESH.<sup>[144]</sup>

Von den Zielmolekülen **58a,b** konnten mit den zur Verfügung stehenden massenspektrometrischen Methoden (EI, CI, ESI, MALDI) keine Massenspektren erhalten werden. Da jedoch nach Umsetzung mit einem Dialdehyd die Massen für den jeweiligen Makrocyclus detektiert werden konnten (vgl. Kapitel 4.2.3), bestätigt dies die Struktur der Dihydroxylamine **58a,b**.

### 3.3.4 Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyde 27a-c

Aldehyde lassen sich auf vielfältige Weise synthetisieren, wie beispielsweise durch Oxidation, Reduktion, über Acetale oder durch Umlagerungen.<sup>[98, 135]</sup>

Da die Oxidation des Oligoethylenglycols zur Dicarbonsäure **41** nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte (vgl. Kapitel 3.3.2) und eine Oxidation von primären Alkoholen nur durch spezielle Reaktionsführungen auf der Stufe des Aldehyds enden, wurde zuerst versucht, die Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyde **27a-c** über die Acetalschutzgruppe herzustellen, denn Acetale sind maskierte Carbonylgruppen. In Abbildung 3.34 werden beide möglichen Syntheserouten zur Darstellung der Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyde **27** gezeigt.

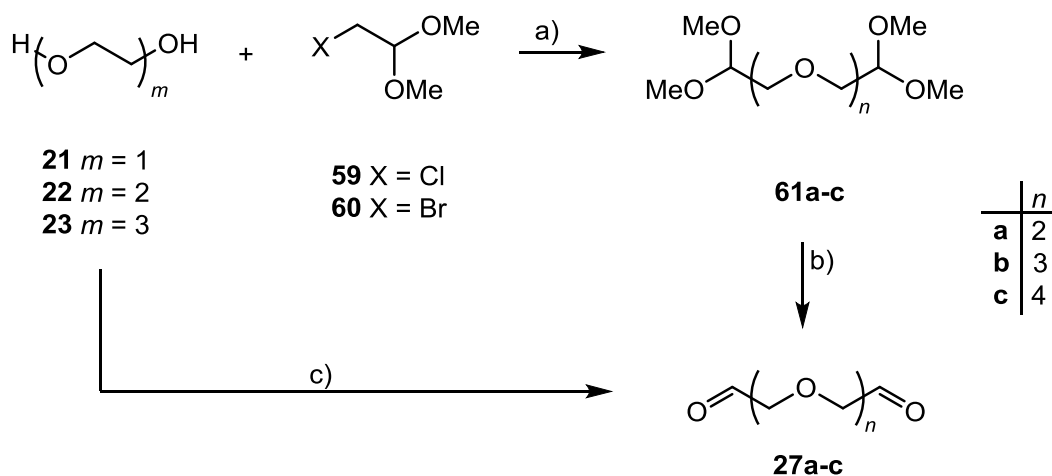


Abbildung 3.34: Synthesepan zur Darstellung der Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyde **27a-c**. a) Williamson-Ethersynthese; b) Entschützung; c) Oxidation.

In der Literatur ist lediglich die Verbindung **61a** vollständig charakterisiert. Die Veretherung von Ethylenglycol **21** mit Chloracetaldehyddimethylacetal **59** zum Acetal **61a** wurde mit Natriumhydrid als Base bei 140 °C durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde wiederholt wässrig aufgearbeitet und das Wasser im Hochvakuum entfernt.<sup>[150]</sup> Die Moleküle mit mittlerer und langer Kettenlänge **61b** und **61c** sind hingegen in der Literatur unbekannt. Da jedoch hohe Reaktionstemperaturen bei den Oligoethylenglycol-Dihydraziden **20a-c** die Bildung von Nebenprodukten begünstigten, wurden die Ethylenglycole **21**, **22** und **23** in einer Williamson-Ethersynthese bei niedrigerer Reaktionstemperatur umgesetzt. Aufgrund der hydrophilen Eigenschaft der Ethylenglycole wurde zudem keine wässrige Aufarbeitung durchgeführt. Die Synthesen zu den Acetalen **61a-c** wurden analog zu einer Vorschrift von KIM et al.<sup>[151]</sup> durchgeführt.



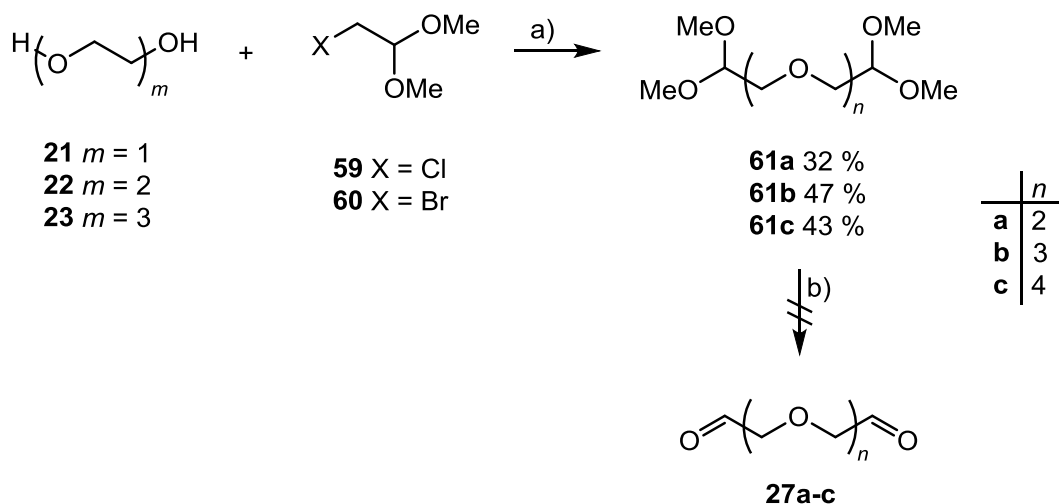


Abbildung 3.35: Verfolgter Syntheseweg zu den Aldehyden **27a-c** über die Acetalschutzgruppe. a) NaH, MeCN oder DMF, über Nacht,  $\Delta$ ; b) saure Entschützung.

Die Oligoethylenglycole **21**, **22** und **23** wurden mit Natriumhydrid deprotoniert, um das Halogenoacetaldimethylacetal **59** oder **60** nucleophil anzugreifen. Die Reaktion wurde unter Erhitzen und Rühren über Nacht durchgeführt. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten die Acetal-geschützten Vorstufen **61a-c** in mäßigen Ausbeuten erhalten werden. Als Lösungsmittel wurden hier sowohl Dimethylformamid als auch Acetonitril verwendet, da die Entfernung des Dimethylformamids, u. a. aufgrund des hohen Siedepunkts, schwierig war. Die Produkte konnten nur in mäßigen Ausbeuten rein erhalten werden, da die Abtrennung der Startmaterialien und möglicher Nebenprodukte mittels Säulenchromatographie aufgrund ähnlicher Laufverhalten der Verbindungen sehr schwierig war, sodass immer Mischfraktionen erhalten wurden. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass während der Extraktion durch die hydrophile Eigenschaft der Glycole nicht das gesamte Produkt in die organische Phase übergegangen war, worauf massenspektrometrische Kontrollen der wässrigen Phase deuteten. Ob das Chlor- oder Brom-substituierte Reagenz **59** bzw. **60** verwendet wurde, hatte keinen Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion.

Die anschließende Entschützung zur Darstellung der Zielmoleküle **27a-c** wurde auf unterschiedlichen Wegen versucht. Bei der Acetalschutzgruppe handelt es sich um eine säurelabile Schutzgruppe. Daher wurde für die Entschützung 1 N Schwefelsäure, 70 %ige Perchlorsäure bzw. 2 N Salpetersäure getestet, die nach der Reaktionszeit mit Natronlauge neutralisiert wurde. Mittels DC-Reaktionskontrolle konnte eine Umsetzung festgestellt werden und auch im  $^1\text{H-NMR}$  konnte nach Entfernung des Lösungsmittels festgestellt werden, dass das charakteristische Triplett des tertiären Kohlenstoffatoms der Acetalschutzgruppe verschwunden war. Allerdings konnte kein Aldehyd-Wasserstoffsignal festgestellt werden. Daher wurde mit Nafion SAC-13 ein saurer, fester Katalysator in einem Aceton-Wasser-Gemisch getestet, der in der Literatur<sup>[152]</sup> zum einen zur Herstellung von

Dimethylacetalen eingesetzt wird, aber zum anderen auch aromatische Dimethylacetale hydrolysieren kann. Allerdings konnte auch über diesen Syntheseweg der Aldehyd nicht hergestellt werden. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnte jedoch nach einem Tag ein Singulett bei 9.7 ppm beobachtet werden, was für einen Aldehyd sprechen könnte, allerdings überwog das Triplett des Acetals bei 4.5 ppm in der Integralintensität. Nach weiterer Reaktionszeit waren jedoch sowohl das Triplett- als auch das Singulett-Signal verschwunden und führte zu einem NMR-Spektrum mit hauptsächlich Lösungsmittel-Signalen, was nicht weiter identifiziert werden konnte.

Eine mögliche Erklärung könnte die Instabilität der Aldehyde sein. Möglich wäre eine Weiteroxidation der Aldehyde zu Carbonsäuren unter den sauren, wässrigen Bedingungen. Dies konnte jedoch weder im NMR-Spektrum noch im Massenspektrum nachgewiesen werden.

In schwedischer Literatur ist die Hydrolyse von **61a** mit 0.1 N Salzsäure bekannt und anschließender Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin.<sup>[153, 154]</sup> Seit langer Zeit wird 2,4-Dinitrophenylhydrazin als Nachweisreagenz für Aldehyde und Ketone verwendet, mit denen es spezifisch Hydrazone bildet, die als Niederschlag ausfallen (s. u.).

Aufgrund der Tatsache, dass die Synthesen der Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyde **27a-c** über eine eingeführte Acetalschutzgruppe nicht zielführend waren, wurden alternative Synthesemethoden untersucht.

Da es sich bei Ethylenglycolen um primäre Alkohole bzw. Dirole handelt, bietet sich auch eine Oxidationsreaktion an. Allerdings besteht bei der Oxidation von primären Alkoholen das Problem der Weiteroxidation zu Carbonsäuren. Daher müssen Oxidationsmittel verwendet werden, die nur selektiv bis zum Aldehyd reagieren. Zudem muss auf Wasserausschluss geachtet werden bzw. ein Trockenmittel, wie z. B. Molekularsieb, zugesetzt werden. Bekannte Beispiele und häufig verwendete Namensreaktionen sind hierfür die Swern-Oxidation, die Dess-Martin-Oxidation oder die Collins-Oxidation.<sup>[98, 135]</sup>

Bei der Swern-Oxidation werden Alkohole mit aktiviertem Dimethylsulfoxid oder ähnlichen Reagenzien oxidiert. Die Reaktion verläuft über ein Alkoxysulfonium-Ion und intramolekularen Protonentransfer. In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele, um aktiviertes Dimethylsulfoxid zu erhalten.<sup>[155-157]</sup>

Um zu Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyden zu gelangen, wurde daher die Swern-Oxidation mit Triethylenglycol (**23**) durchgeführt.

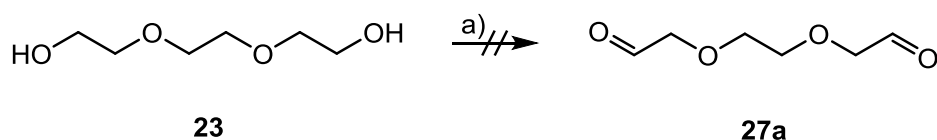


Abbildung 3.36: Syntheseversuch des Aldehyds **27a** über die Swern-Reaktion. a) Oxalylchlorid, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 h, -60 °C.

In Anlehnung an die allgemeine Oxidation nach SWERN<sup>[98]</sup> wurde Triethylenglycol (**23**) mit Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und Triethylamin in Dichlormethan zum Aldehyd **27a** umgesetzt. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte ein Signal bei 9.7 ppm an, das auf die Bildung eines Aldehyds hindeutet. Jedoch konnte das Produkt **27a** auch hier nicht isoliert werden.

Aldehyde können auch über die Kornblum-Oxidation erhalten werden, bei der Alkylhalogenide durch Erhitzen in Dimethylsulfoxid unter Verwendung einer Base, wie Natriumhydrogencarbonat, in die entsprechenden Aldehyde oder Ketone überführt werden.<sup>[158]</sup> Dabei zeigt sich, dass diese Reaktion mit Benzylhalogeniden oder aliphatischen Iodiden oder Tosylaten besser abläuft als mit Chloriden oder Bromiden.<sup>[158, 159]</sup> Eine effektivere Methode der Kornblum-Oxidation beschreiben YANG et al.<sup>[160]</sup>, die diese Reaktion mit chlorierten Verbindungen mikrowellenunterstützt untersucht haben. Dabei wurden als Edukte sowohl benzyllische als auch aliphatische Chloride und Bromide eingesetzt, wobei sich die aromatischen Verbindungen in deutlich besseren Ausbeuten synthetisieren ließen. Vorteile der mikrowellenunterstützten Synthese sind neben höherer Ausbeute die verkürzte Reaktionszeit und die Vermeidung von Nebenprodukten.

Um die gewünschten Aldehyde **27a-c** herstellen zu können, wurde zuerst die Synthese des Aldehyds **27a** in einer mikrowellenunterstützten Kornblum-Oxidation getestet (s. Abbildung 3.37). Der möglicherweise gebildete Aldehyd wurde direkt mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin umgesetzt, um als stabiles Hydrazon abgefangen werden zu können (s. o.). Als abgefangenes Hydrazon hätten die Verbindungen trotzdem in der DCC eingesetzt werden können, sodass dann ein Hydrazonaustausch stattgefunden hätte.

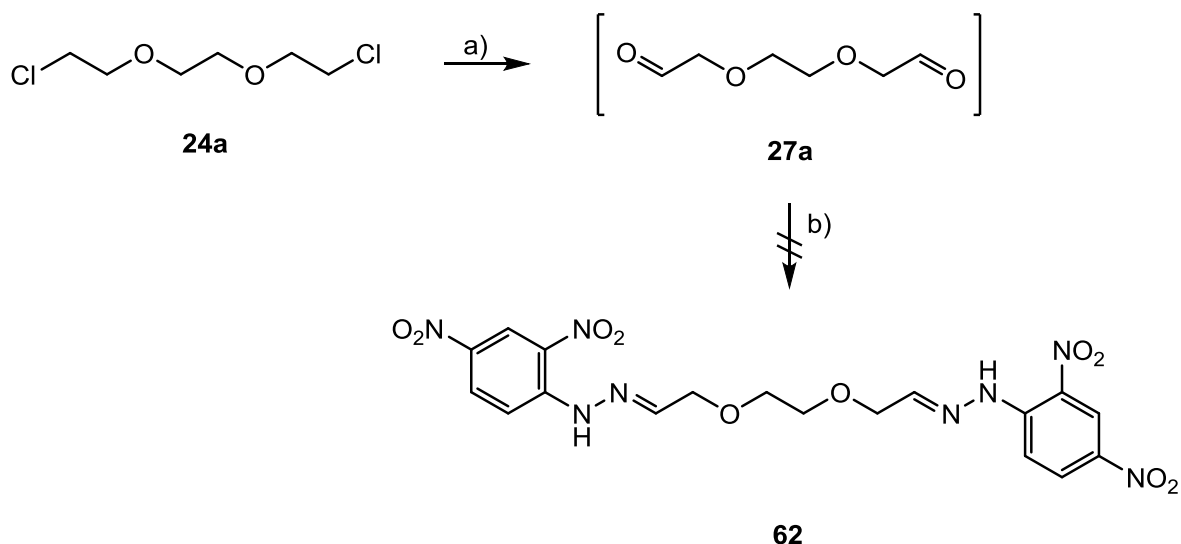


Abbildung 3.37: Syntheseversuch des Aldehyds **27a** mittels Kornblum-Oxidation und Isolierung als Dihydrazon **62**. a)  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{NaI}$ ,  $\text{DMSO}$ , 40 min, 70 W,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ ; b) 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 85 %ige  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{EtOH}$ .

In Anlehnung an die Vorschrift von ENGEL et al.<sup>[159]</sup> und YANG et al.<sup>[160]</sup> wurde 1,8-Dichlor-3,6-dioxaoctan (**24a**) mit Natriumhydrogencarbonat und Natriumiodid in Dimethylsulfoxid 40 Minuten bei 70 Watt und  $80\text{ }^\circ\text{C}$  in der Mikrowelle erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wurde das Rohprodukt mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in einem Phosphorsäure-Ethanol-Gemisch umgesetzt. Bei der Reaktion bildete sich ein Niederschlag. Allerdings konnte dieser nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung nicht als das gewünschte Produkt **62** charakterisiert werden.

Somit konnten Oligoethylenglycol-Dicarbaldеhyde **27** auch über Oxidationsreaktionen nicht erfolgreich synthetisiert werden bzw. als Dihydrazon **62** abgefangen werden.

Bei Aldehyden handelt es sich um Verbindungen, die am Kettenende eine Carbonylgruppe (CHO) besitzen. Diese zeichnet sich durch eine hohe Reaktivität aus, wodurch sich u. a. vielfältige Verbindungen herstellen lassen. Möglicherweise können Eigenschaften der Aldehyde eine Erklärung für die nicht erfolgreiche Synthese der Dialdehyde **27a-c** sein. Durch die Elektronegativitätsdifferenz der C=O-Doppelbindung ist diese polarisiert. Daher können Carbonylverbindungen folgende verschiedene Reaktionstypen eingehen.<sup>[135, 161]</sup>

- nucleophiler Angriff am partiell positiv geladenen Carbonyl-Kohlenstoff
- elektrophiler Angriff am Carbonyl-Sauerstoff
- Deprotonierung bei  $\alpha$ -H-aciden Verbindungen
- Tautomerie zum Enol.

Bei Carbonylverbindungen, wie Aldehyden und Ketonen, die ein  $\alpha$ -ständiges Wasserstoff-Atom haben, kann es zur Keto-Enol-Tautomerie kommen. Durch Wanderung eines

Wasserstoffatome unterscheiden sich daher durch deren Stellung sowie die Position der Doppelbindung. Die Isomere wandeln sich dabei meist schnell ineinander um und stehen miteinander in einem chemischen Gleichgewicht (s. Abbildung 3.38). Die Enolisierung kann dabei sowohl durch Säure als auch durch Base katalysiert werden.

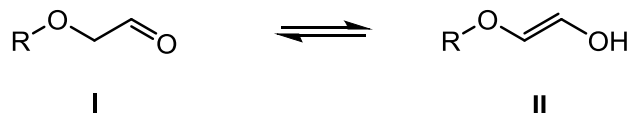


Abbildung 3.38: Keto-Enol-Tautomerie eines Alkoxyaldehyds (I) in sein Enol-Tautomer (II).

Da die Aldehyde **27a-c** nicht isoliert werden konnten, sind diese Verbindungen eventuell reaktiv. Durch Literaturrecherche konnte nachfolgendes gefunden werden.

Die Keto-Enol-Tautomerie und das damit verbundene Reaktionsverhalten scheint für die Bildung der Oligoethylenglycol-Dialdehyde **27** von Nachteil zu sein. FEDOROŇKO et al.<sup>[162]</sup> untersuchten die Enolisierung von Hydroxy- sowie Methoxyacetaldehyd unter kinetischen und mechanistischen Aspekten. Zusätzlich beschrieben FEDOROŇKO et al.<sup>[162]</sup>, dass sowohl Methoxyacetaldehyd als auch Methoxyacetaldehyd-Dimethylacetal unter Einfluss von wässriger Salzsäure Glycolaldehyd (2-Hydroxyacetaldehyd) bilden.

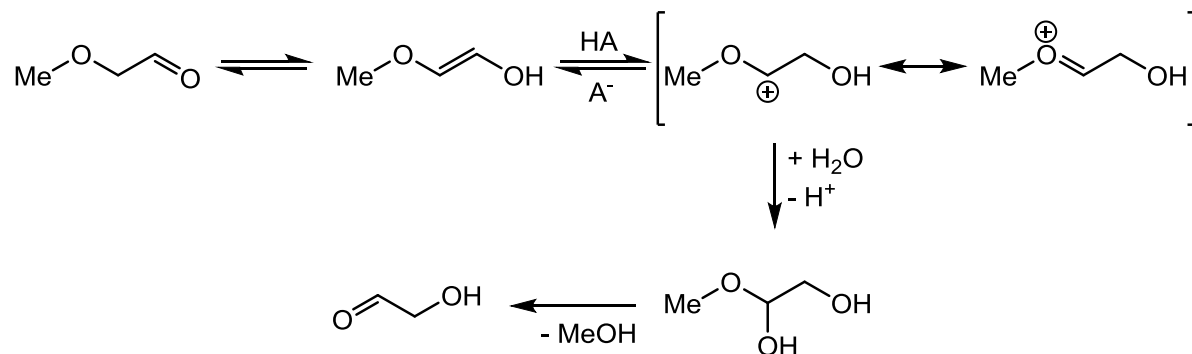


Abbildung 3.39: Mechanismus der Bildung von Glycolaldehyd aus der Enol-Form von Methoxyacetaldehyd.

Alkoxyacetaldehyde können anscheinend recht leicht tautomerisieren. Dies kann möglicherweise durch den +M-Effekt der Alkoxygruppe erklärt werden. Durch das benachbarte Sauerstoffatom bildet sich auch ein recht stabiles Alken. Die Addition von Wasser an dieses Alken ist in zwei Orientierungen möglich, zum einen am Kohlenstoffatom der ehemaligen Aldehydgruppe und zum anderen an der C2-Position.

Die hier zu synthetisierenden Oligoethylenglycol-Dialdehyde **27** weisen die gleiche Struktur wie Methoxyacetaldehyd auf. Durch Ethylenglycole oder die verwendeten Reagenzien waren Wasserspuren vorhanden. Daher war auch für die Dialdehyde **27** eine Abspaltung eines Alkohols bzw. Ethylenglycols möglich, sodass sich ebenfalls Glycolaldehyd (2-Hydroxy-

acetaldehyd) gebildet haben kann. Dies konnte jedoch durch die analytischen Untersuchungen nicht nachgewiesen werden.

Die Enol-Form kann zudem Reaktionen eingehen, die ausgehend von der Keto-Form nicht stattfinden können. Enole zeigen aufgrund der Doppelbindung, wie Alkene auch, nucleophile Eigenschaften, die jedoch durch die benachbarte Hydroxy-Gruppe mit ihrem positiven induktiven Effekt noch stärker sind.<sup>[71]</sup> Die denkbaren Reaktionen und die daraus resultierenden Produkte sind der folgenden Abbildung zu entnehmen.

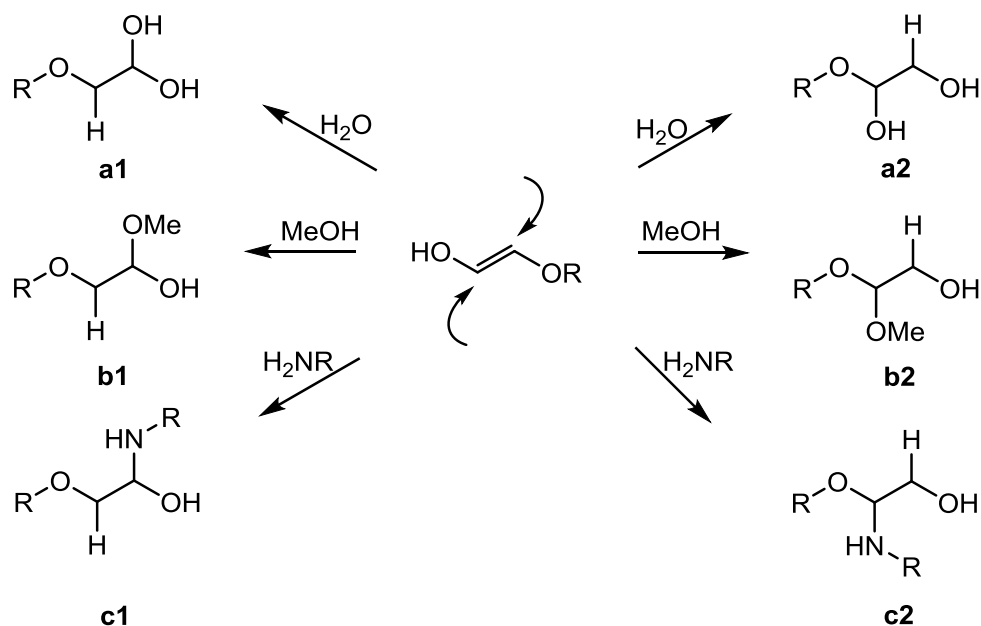


Abbildung 3.40: Mögliche Reaktionen des Enol-Tautomers. Die abgebildeten Verbindungen sind jedoch nicht stabil und gehen weitere Folgereaktionen ein, die im Bild nicht gezeigt sind.

Unter den hier verwendeten Reaktionsbedingungen wäre eine Addition von Wasser, Methanol oder einer Amino-Komponente möglich. Im ersten Schritt wird ein Proton an die Doppelbindung addiert und der abschließende nucleophile Angriff kann an das C1- oder C2-Atom erfolgen. Durch diese möglichen Additionen an die Doppelbindung der Enol-Form ist kein freier Aldehyd verfügbar, der zu Imin-analogen Verbindungen umgesetzt werden kann. Zudem können durch die Vielzahl an möglichen Nebenreaktionen diverse Spaltprodukte gebildet werden, die die eigentlich geplante Reaktion verhindern.

Eine weitere Nebenreaktion ist die Aldolreaktion, die zwischen Aldehyden bzw. Ketonen abläuft. Diese kann ebenfalls Säure- oder Base-katalysiert ablaufen und führt zu  $\beta$ -Hydroxyaldehyden bzw. -ketonen. Beim säurekatalysierten Mechanismus liegt der Aldehyd protoniert vor. Dieser kann dann mit der Methylen-Komponente reagieren, die in der Enol-Form vorliegt. Da die  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung elektronenreich ist, kann diese durch Elektrophile angegriffen werden. Unter basisch katalysierten Bedingungen bildet sich zuerst das Enolat-Ion, welches dann an die Carbonylgruppe des Aldehyds oder Ketons addiert.<sup>[71, 161]</sup>

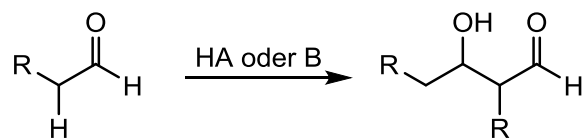


Abbildung 3.41: Aldolreaktion, die sauer oder basisch katalysiert ablaufen kann.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Synthese der Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyde **27a-c** nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Dabei wurden mit den Acetal-geschützten Vorstufen und mit der Oxidation von Oligoethylenglycolen zwei unterschiedliche Syntheserouten zur Darstellung der Aldehyde untersucht. Vermutlich sind die Aldehyde, die in zwei verschiedenen tautomeren Formen vorliegen können, zu reaktiv, um isoliert werden zu können oder Folgereaktionen aus der Enol-Form laufen zu schnell ab, die die Oligoethylenglycole zerstören.

Auch wenn die Oligoethylenglycol-Aldehyde **27a-c** nicht synthetisiert werden konnten, konnten jedoch die Acetal-geschützten Vorstufen **61a-c** erhalten werden. Diese können anstelle der Oligoethylenglycol-Dialdehyde **27a-c** in Experimenten zur dynamisch-kombinatorischen Chemie eingesetzt werden.

### 3.4 Dibenzaldehyd **65**

Da die Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyd **27** nicht hergestellt werden konnten (s. Kapitel 3.3.4) und auch die Entschützung der Acetale **61** weder durch Säure noch während direkter Folgereaktion zu Iminen erfolgreich war (vgl. Kapitel 3.3.4), wird eine andere Carbonylkomponente benötigt, mit der das Pyridin-Dihydrazid **4** bzw. -Dihydroxylamin **5** zu Iminanalogen Verbindungen umgesetzt werden kann. Diese neue Komponente kann zum einen durch Modifikation der instabilen Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyd **27a-c** oder zum anderen durch Verwendung eines anderen Aldehyd-Grundgerüsts erhalten werden. Da Benzaldehyde keiner Keto-Enol-Tautomerie unterliegen, wurde ein Dialdehyd auf Grundlage des Benzaldehyds ausgewählt.

Daher wurde der divalente Benzaldehyd-Baustein **65** synthetisiert, um zu überprüfen, ob das Pyridin-Dihydrazid **4** oder -Dihydroxylamin **5** damit makrocyclische Hydrazone bzw. Oxime bilden können (s. Abbildung 3.42). Dieser aromatische Dibenzaldehyd **65** ist literaturbekannt und die Synthese erfolgte nach einer Kombination der Vorschriften von KATHIRAVAN et al.<sup>[163]</sup> und ZHANG et al.<sup>[164]</sup>, die sich in der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches unterscheiden.

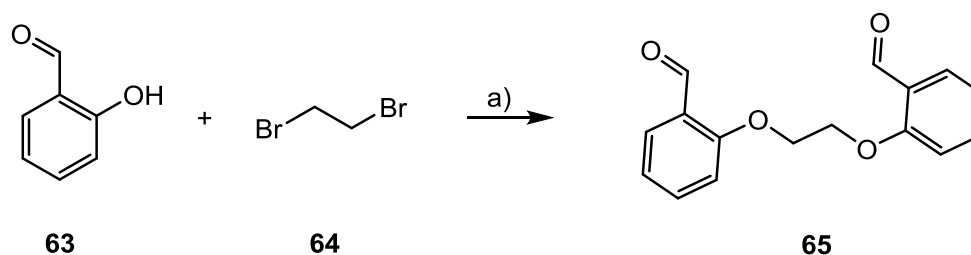


Abbildung 3.42: Synthese des Dibenzaldehyd-Bausteins **65**. a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KI, MeCN, 66 h, Rückfluss, 21 %.

Die Synthese erfolgte ausgehend von 2-Hydroxybenzaldehyd (**63**) und 1,2-Dibromethan (**64**). Durch Williamson-Ethersynthese konnte der Aldehyd **63** zum ditopen Baustein **65** verbrückt werden. Die Synthese wurde mit Kaliumcarbonat als Base durchgeführt. Zusätzlich wurde Kaliumiodid zugegeben, um die Abgangsgruppe in-situ durch eine Finkelstein-Reaktion zu verbessern, wodurch die nucleophile Substitution durch Formylphenolat besser ablaufen sollte. Nach Säulenchromatographie konnte das Zielmolekül **65** allerdings nur in geringer Ausbeute von 21 % im Gegensatz zur guten Ausbeute in der Literatur erhalten werden.<sup>[164]</sup> Im NMR-Spektrum waren zusätzliche Signale für nur einseitig verethertes Nebenprodukt in ~ 8 % Ausbeute erkennbar. Ebenso wurden weitere Signale gefunden, die auf die Bildung einer Carbonsäure hindeuten. Durch ESI-Massenspektrometrie konnte das Massensignal für das doppelt zur Carbonsäure oxidierte Produkt identifiziert werden. Diese Nebenreaktion der Oxidation ist nicht ungewöhnlich, zumal es sich bei Benzaldehyd um eine Verbindung handelt, die durch Autoxidation leicht zur Säure weiterreagieren kann.<sup>[165]</sup>



### 3.5 Pyrrol-basierte Diamine 68

Makrocyclische Oligopyrrole, die beispielsweise über Amide oder Imine verknüpft sind, stellen gute Rezeptoren zur Bindung von Anionen dar.<sup>[166]</sup> KATAEV<sup>[166, 167]</sup> nutzt beispielsweise die Anionen-unterstützte Schiff-Base-Kondensation zur Bildung makrocyclischer Rezeptoren bereits aus.

Für Experimente zu dynamisch-kombinatorischer Chemie bzw. zur Molekularen Erkennung wurden die Diamine **68a-c** mit drei unterschiedlich langen Alkanketten, ausgehend vom Bis(pyrrol)-Grundgerüst **66**, synthetisiert (s. Abbildung 3.43). Diese Diamine **68a-c** wurden mit 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**) zu den entsprechenden Iminen umgesetzt und auf ihre Komplexierung von Metallionen untersucht (vgl. Kapitel 4.5 und 8.4).

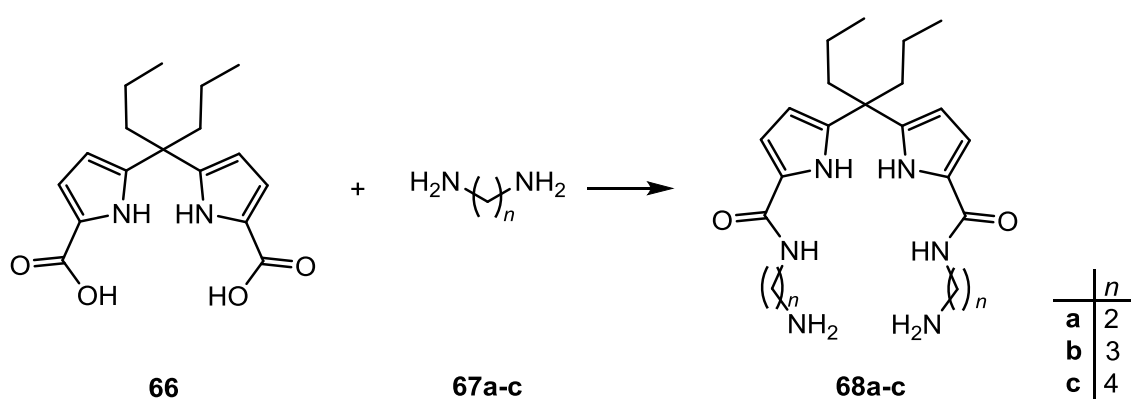


Abbildung 3.43: Bildung der Pyrrol-Diamine **68a-c**, ausgehend von der Pyrrol-Dicarbonsäure **66** und den entsprechenden Diaminen **67a-c**.

Die Synthesen der Diamine **68** gingen von Bis(pyrrol-2-carbonsäure) **66** aus, die von der Arbeitsgruppe KATAEV<sup>[168]</sup> der Technischen Universität Chemnitz zur Verfügung gestellt wurde. Bis(pyrrol-2-carbonsäure) **66** sollte durch Diaminoethan, -propan bzw. -butan zu den Bis(amiden) **68a-c** umgesetzt werden, die durch Verwendung des Diaminoalkans zugleich endständig amino-funktionalisiert sind für eine anschließende Schiff-Base-Kondensationsreaktion.

Carbonsäureamide werden größtenteils ausgehend von Carbonsäurederivaten durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem Amin hergestellt. Eine direkte Umsetzung von Carbonsäuren mit Aminen führt zu Salzbildung. Ausgehend von Carbonsäuren können Amide jedoch durch Zugabe von Kupplungsreagenzien, wie Dicyclohexylcarbodiimid, hergestellt werden.<sup>[98, 135]</sup> Da die Arbeitsgruppe KATAEV Amide, ausgehend von der Dicarbonsäure **66**, über Säurechloride bildet, wurde analog dazu die Synthese des Diamins **68a** versucht.<sup>[168]</sup>

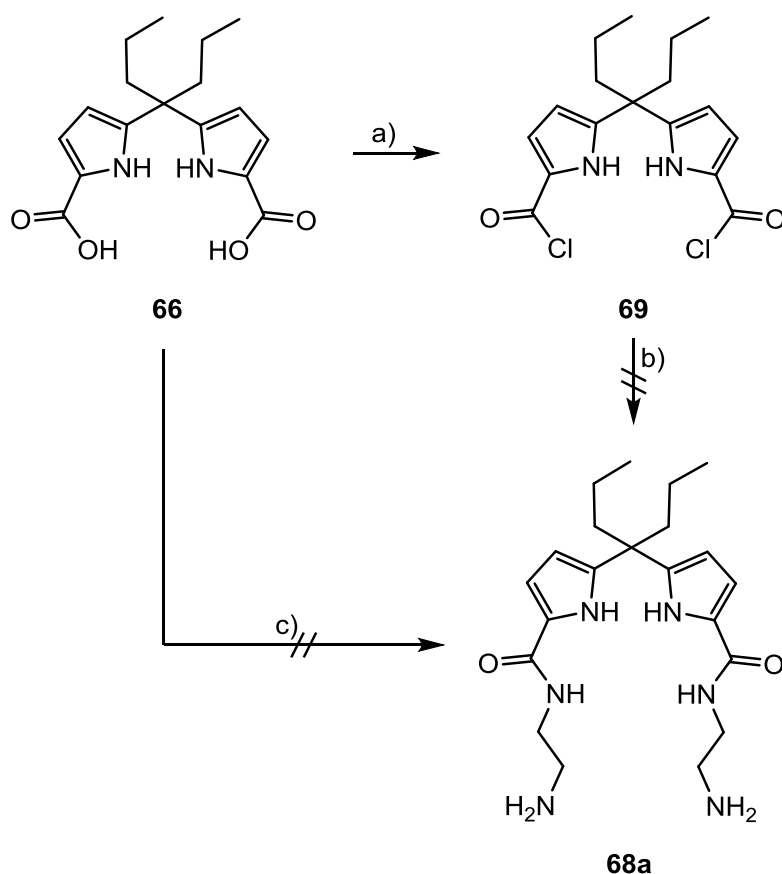


Abbildung 3.44: Versuche zur Bildung des Diamins **68a** über das Säurechlorid **69**. a) Oxalylchlorid,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMF, 3.5 h, Raumtemp., Rohprodukt; b) 1,2-Diaminoethan (**67a**), DMAP, Pyridin, ~ 5 d, Raumtemp.; c) 1,2-Diaminoethan (**67a**), *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP, 20 h, 0 °C → Raumtemp.

Die Umsetzung der Carboxygruppen mit Oxalylchlorid und anschließende Aminolyse<sup>[169]</sup> mit dem Diamin **67a** führte jedoch nicht zum gewünschten Zielmolekül **68a**. Da das gebildete Säurechlorid als Rohprodukt eingesetzt wurde und Säurechloride im Allgemeinen nicht sehr stabil sind, konnte jedoch nicht genau geklärt werden, welcher Reaktionsschritt nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Als alternative Synthese wurde die Veresterung mittels eines Carbodiimids getestet (s. Abbildung 3.44, Reaktionsbedingungen c). Dazu wurde die Bis(pyrrol-2-carbonsäure) **66** mit Dicyclohexylcarbodiimid und DMAP analog zu SUN et al.<sup>[170]</sup> mit dem Aminoalkan **67a** umgesetzt. Die Bildung des Diamins **68a** konnte mittels MALDI-Massenspektrometrie nachgewiesen werden, aber die Isolierung des Produktes gelang nicht.

Daher wurde eine weitere Syntheseroute über die Bildung eines Aktivesters ausprobiert, welcher direkt mit den entsprechenden Diaminen zu den Zielverbindungen umgesetzt wurde (s. Abbildung 3.45).

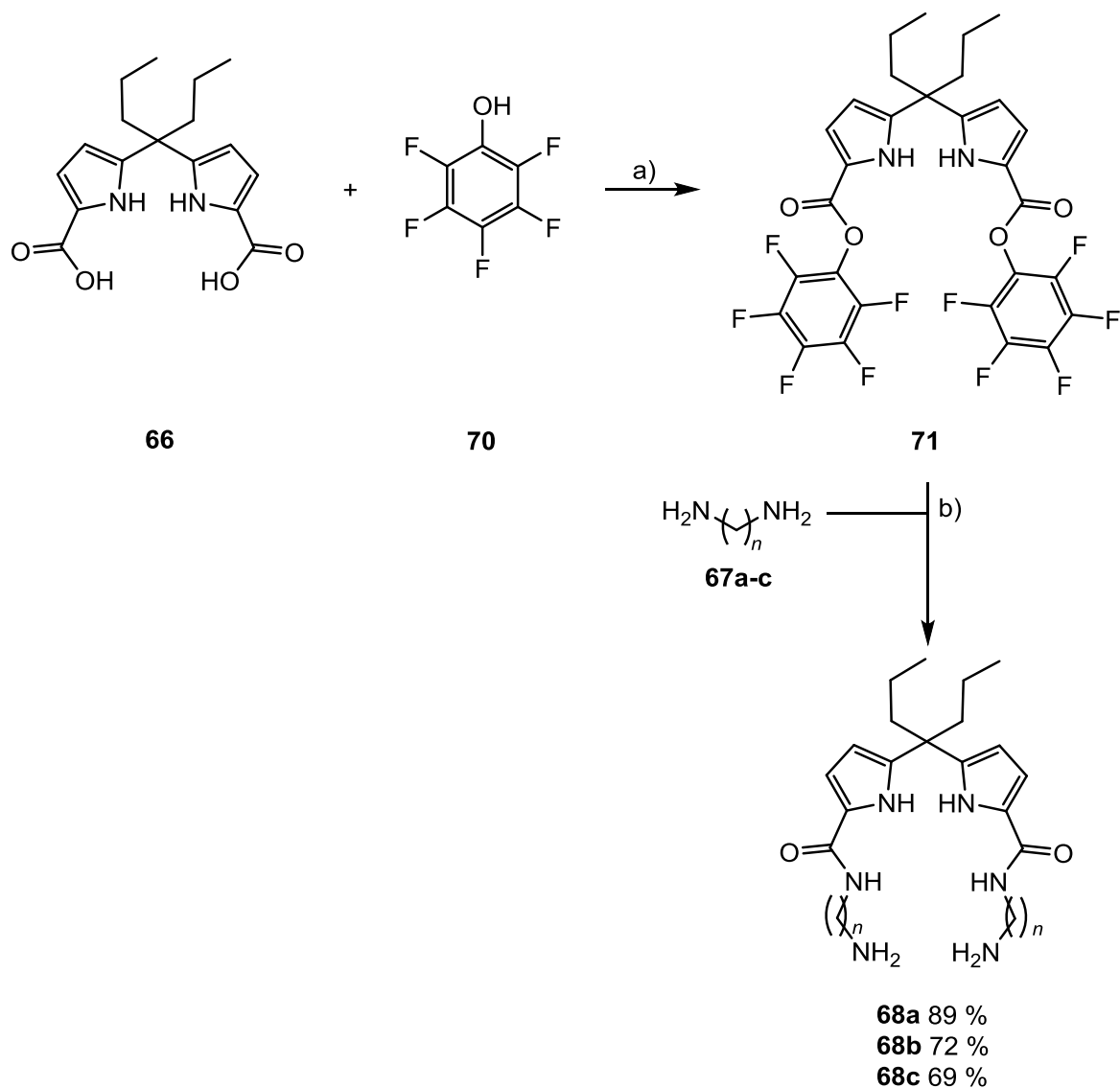


Abbildung 3.45: Synthese der Diamine **68a-c**. a) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4.5 h, Raumtemp.; b)  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 17-19.5 h, Raumtemp.

Analog zu LE STRAT<sup>[171]</sup> wurde Bis(pyrrol-2-carbonsäure) **66** mit Dicyclohexylcarbodiimid aktiviert und mit Pentafluorphenol (**70**) zum Aktivester **71** umgesetzt. Dieser wurde mittels MALDI-Massenspektrometrie nachgewiesen und als Rohprodukt in der Reaktion mit den entsprechenden Diaminen eingesetzt. Über diesen Syntheseweg wurden die Diamine **68-c** in einer zweistufigen, nicht aufwendigen Reaktion über den Aktivester **71**, für den keine Zwischenaufreinigung nötig war, in guten Ausbeuten hergestellt.

## 4 Dynamisch-kombinatorisch erzeugte Makrocyclen

### Allgemeines zu den dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken

Die synthetisierten Pyridin- und Oligoethylenglycol-Bausteine bzw. der Dibenzaldehyd, vorgestellt und beschrieben in Kapitel 3 (s. Abbildung 4.1), wurden für Experimente zur dynamisch-kombinatorischen Chemie (DCC) eingesetzt. Durch STORM<sup>[45]</sup> konnte bereits die templatgesteuerte Synthese von Imin-Makrocyclen aus einem Pyridindialdehyd und verschiedenen langen Oligoethylenglycol-Diaminen gezeigt werden.

In dieser Arbeit wurde die Kondensationsreaktion von Amin-analogen Verbindungen und Aldehyden zu den Imin-analogen Hydrazone bzw. Oximen ausgenutzt. Aufgrund der divalenten Struktur der Bausteine können sich Makrocyclen bilden, die durch geeignete Template im Vergleich zu den möglichen acyclischen und oligomeren Strukturen in der Hydrazone- bzw. Oxim-DCL amplifiziert werden sollen.

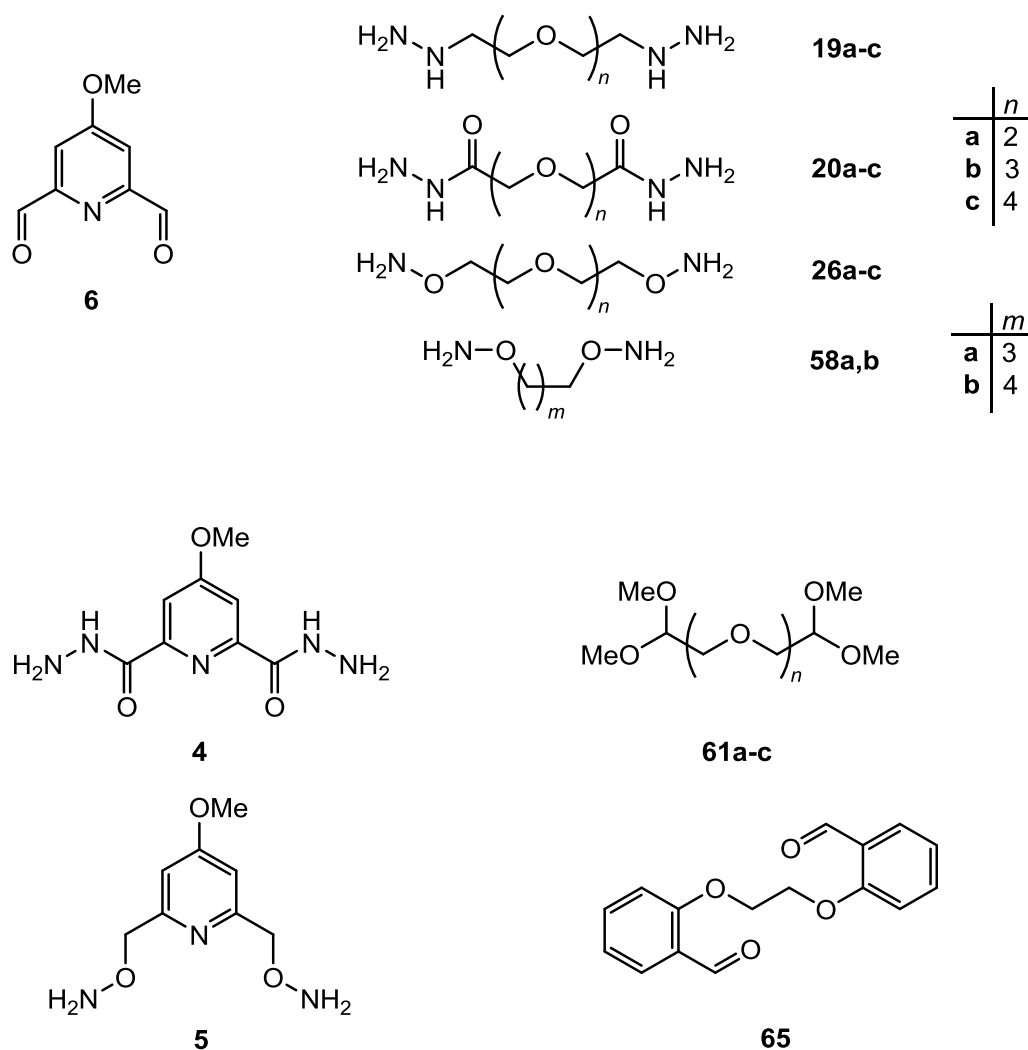


Abbildung 4.1: Für die DCLs zur Verfügung stehende Bausteine.

Daher bestand nach der Synthese der Bausteine die Aufgabe in der Untersuchung der DCLs hinsichtlich einer Molekularen Erkennung von Metallionen durch die Makrocyclen. Die sich bildenden Makrocyclen besitzen Hohlräume, in denen die Stickstoff- und Sauerstoffatome mit ihren freien Elektronenpaaren zur Komplexierung von Kationen geeignet sind. Durch die cyclische Struktur ist eine Präorganisation gegeben, wodurch eine stärkere Komplexierung im Vergleich zu linearen Strukturen möglich ist.

Ein Makrocyclus stellt in Bezug auf die Molekulare Erkennung ein Wirt-Molekül dar, das mit einem bestimmten Gast-Molekül oder -Ion als Templat, welches die passende Größe und Form besitzt, einen stabilen Wirt-Gast-Komplex bildet. Die Amplifizierung dieser Makrocyclen durch geeignete Template wurde anhand von ein- und zweiwertigen Metallionen überprüft. Verwendet wurden Natrium- und Kaliumchlorid sowie die Erdalkalimetallchloride von Magnesium bis Barium. Die Ionenradien werden dabei in folgender Reihenfolge größer:  $Mg^{2+} < Na^{+} < Ca^{2+} < Sr^{2+} < K^{+} < Ba^{2+}$ . Diese Metallsalze wurden ausgewählt, da die Zusammensetzung der analog zu diesen Experimenten hergestellten Imin-DCLs<sup>[45]</sup> (vgl. Kapitel 1.3.1) und verwandter Hydrazon-DCLs<sup>[51, 67]</sup> mit diesen Metallionen beeinflusst werden konnten.

Für den Aufbau dynamisch-kombinatorischer Bibliotheken in dieser Arbeit wurde jeweils ein diamino-funktionalisierter Baustein mit einem Dialdehyd-funktionalisierten Baustein umgesetzt. Um die DCLs anzusetzen, wurden Stammlösungen der jeweiligen Bausteine und Template verwendet (vgl. Kapitel 8). Zudem wurde als Vergleichsprobe eine DCL ohne Templatzusatz analysiert. Die entstehenden dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken bestehen aus sich ineinander umwandelbaren Spezies, wie [1+1]-, [2+2]- oder noch größerer Makrocyclen sowie Oligo- und Polymeren. Durch die eingesetzten Bausteine ergeben sich abhängig von der Orientierung der C=N-Doppelbindung mit jeweils verschiedenen funktionellen Gruppen zwei Arten von DCLs:

1. Pyridindialdehyd **6** mit den Oligoethylenglycol-Ketten **19a-c**, **20a-c** bzw. **26-c** (DCL Typ I)
2. Acetal **61a-c** oder Dibenzaldehyd **65** mit diamino-funktionalisiertem Pyridin **4** bzw. **5** (DCL Typ II)

### Stabilität unterschiedlicher DCLs

Bei Hydrazonen und Oximen handelt es sich um stabilere Produkte als Imine.<sup>[71]</sup> Sowohl Imin- als auch Hydrazon- und Oxim-Bibliotheken wurden mittels HPLC untersucht. Jedoch konnten die Imine nicht durch eine reversed-phase-HPLC analysiert werden, was die Instabilität bzw. Hydrolyseempfindlichkeit dieser Verbindungen zeigt. Im Gegensatz dazu konnten Hydrazone und Oxime mittels reversed-phase-Chromatographie aufgetrennt werden.

Diese Verbindungen waren somit ausreichend hydrolysestabil für HPLC-Analytik ( $R_t$  bis 30 min).

Da die Hydrazone und Oxime recht stabil waren, wurden die DCLs fünf Tage zur Äquilibration stehen gelassen. Die Reaktionsmischungen des Pyridindialdehyds **6** und der Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26** wurden nach fünf Tagen und nach zwei Jahren mittels HPLC-Analytik untersucht. Da die Zusammensetzungen der Bibliotheken im Wesentlichen gleich waren, kann davon ausgegangen werden, dass sich das Gleichgewicht bereits nach wenigen Tagen eingestellt hatte.

### Analyse der dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken

Die Analytik von dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken kann durch unterschiedliche spektroskopische Methoden erfolgen. Häufig verwendete analytische Methoden sind u. a. NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und HPLC(-MS).<sup>[45, 49, 51, 67, 172, 173]</sup> Zur Analyse der DCLs dieser Arbeit wurden <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie, ESI- und MALDI-Massenspektrometrie sowie HPLC-MS-Analytik verwendet, um die Art des gebildeten Makrocyclus ([1+1], [2+2], usw.), die Bildung weiterer Spezies ([2+1], [1+2], etc.), die Zusammensetzung und die Komplexierung von Metallionen zu untersuchen. Der generelle Unterschied zwischen der direkten Untersuchung der Reaktionsgemische und nach der HPLC ist, dass die Komponenten bei der HPLC-Analytik nicht mehr miteinander im Gleichgewicht stehen können.

- **Direkte Analyse der Bibliotheken**

Die oben genannten analytischen Methoden weisen unterschiedliche Vor- und Nachteile auf, können sich jedoch gut ergänzen. Mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie ist die direkte Untersuchung der Bibliothekszusammensetzung möglich. Die als Template eingesetzten Metallionen sind diamagnetisch, sodass diese eine NMR-spektroskopische Untersuchung erlauben und sich eine Komplexierung mit den Makrocyclen erkennen lassen sollte. Allerdings kann das erhaltene NMR-Spektrum je nach Bibliothek und Anzahl der eingesetzten Komponenten durch Überlagerung von Signalen schwer auswertbar werden und somit zu einer schlechten Differenzierung und Zuordnung der einzelnen Signale zu einzelnen Spezies führen. Werden Ionen oder Ionenpaare in einem Makrocyclus eingelagert, so kann dies zu einer Verschiebung von Signalen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum führen. Damit die DCLs direkt mittels NMR-Spektroskopie untersucht werden konnten und eine ausreichende Löslichkeit der Metallionen gegeben war, wurden die DCLs in einem deuterierten Methanol-Chloroform-Gemisch (10:1) angesetzt. Die Komponenten der DCL weisen mit ihren funktionellen Gruppen (Imin und Aldehyd) charakteristische chemische Verschiebungen auf.

Die Protonensignale des Aldehyds ( $HC=O$ ) liegen bei  $\sim 10$  ppm, die der Imine ( $HC=N$ ) bei  $\sim 8$  ppm und die des Pyridins bei  $\sim 7$  ppm (s. Kapitel 8).

Da sich in einer dynamisch-kombinatorischen Bibliothek unterschiedlich große Produkte, v. a. [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen, bilden können, wurden auch DOSY-NMR-Spektren aufgenommen, denn unterschiedlich große Moleküle diffundieren verschieden schnell. Durch Bestimmung der Diffusionskonstanten besteht dann die Möglichkeit, die gefundenen Protonensignale einer gebildeten Spezies zuzuordnen. Dazu wurden die Diffusionskonstanten über die „iminischen“ Protonen und die Pyridin-Protonen bestimmt. Unter Zuhilfenahme der Ergebnisse der Massenspektrometrie können weitere Aussagen bzw. Vermutungen über die Art der gebildeten Spezies geäußert werden.

Die DCLs wurden mit einem Standard (Dimethylterephthalat) versetzt, um Abschätzungen über die Anteile der Spezies machen zu können.

Durch massenspektrometrische Untersuchungen können die gebildeten Spezies ([1+1]-, [2+2]-, [1+2]-, [2+1]-Verbindungen) identifiziert werden. Allerdings kann es, z. B. mittels ESI-Massenspektrometrie, durch unterschiedliche Ionisierbarkeit der jeweiligen gebildeten Spezies zu nicht vergleichbaren Intensitäten und somit falschen Schlussfolgerungen kommen. ESI- und MALDI-Massenspektrometrie haben unterschiedliche Ionisierungsmethoden, wodurch auch die Detektion unterschiedlicher Moleküle möglich ist und die erhaltene Signalintensität abweichen kann. Je größer die Moleküle werden, desto schwerer wird eventuell eine Detektion mittels ESI-MS, wobei hingegen im MALDI-MS oft größere Moleküle besser als kleinere detektiert werden können. Daher können durch Massenspektrometrie keine quantitativen Aussagen erhalten werden. Da die gebildeten Spezies der DCL einer Sequenz<sup>‡</sup> jedoch gleich sind und sich somit ähnlich ionisieren lassen sollten, kann die Signalintensität ein Indiz für die relative Produktverteilung sein.

Ein bekanntes Problem massenspektrometrischer Untersuchung ist auch die bessere Detektion makrocyclischer Komponenten im Vergleich zu acyclischen Strukturen, was die Ergebnisse zwar vereinfachen, aber auch verfälschen kann und falsche Templatbildung suggeriert, wie JURCZAK et al.<sup>[172, 174]</sup> am Beispiel von Imin-Bibliotheken zeigen konnten.

In Gegenwart von zweiwertigen Metallionen kann auch die halbe Masse des Molekül-Metall-Komplexes detektiert werden.

---

<sup>‡</sup> Als Sequenz werden die DCC-Experimente mit einer Kettenlänge von der DCL ohne Metallion bis Bariumchlorid bezeichnet.

- **Analyse aufgetrennter Bibliotheken**

Aussagen über die Zusammensetzung einer Bibliothek können auch mit Hilfe von HPLC-Analytik erhalten werden, wenn Komponenten ausreichend stabil sind und sich nur langsam ineinander umwandeln. Die Bibliotheksbestandteile wurden über eine reversed-phase-Chromatographie separiert und die durch die HPLC getrennten Komponenten wurden mittels UV und angeschlossener (ESI+)-Massenspektrometrie detektiert und analysiert.

Bei Verwendung einer reversed-phase-Chromatographie wird Wasser benötigt. Dadurch können jedoch die Metallionen von den Glycolderivaten gelöst und die Template eluiert werden.

Als Massensignale wurden sowohl die Protonen-Addukte als auch die Natrium-Addukte gefunden. Da es durch die HPLC zu einer Auftrennung der gebildeten Spezies kommt, können die Massenspektren der aufgetrennten DCLs im Vergleich zu den ESI-Massenspektren der direkten Untersuchung der DCLs unterschiedlich sein. So können sogar Nebenprodukte geringer Konzentration, die durch die Hauptkomponenten in der direkten Massenanalytik der gesamten DCL verdeckt werden könnten, detektiert werden.

Da alle untersuchten DCLs mit Pyridin den gleichen Chromophor besitzen und die beiden Pyridinringe bei den [2+2]-Makrocyclen nicht miteinander konjugiert sind, sollten die Ergebnisse der UV-Absorption aufgrund eines ähnlichen Extinktionskoeffizienten nach Korrektur der Werte entsprechend der zwei Chromophore vergleichbar sein.

Nicht bei allen HPLC-Chromatogrammen war der Zeitpunkt  $t = 0$  gleich, sodass kleine Verschiebungen der UV-Signale als systematische Abweichung bei den Retentionszeiten auftreten können. In allen Spektren der verschiedenen DCLs traten einige UV-Signale auf, die z. T. aus Verunreinigungen der Lösungsmittel stammten (s. Kapitel 9.5). Die zugehörigen Massen waren immer gleich, konnten aber nicht zugeordnet werden. Diese in den HPLC-Chromatogrammen der DCLs auftretenden Signale werden auch als „Geister-signale“ bezeichnet.

Weiterhin konnten bei mehreren DCLs sowohl ohne Metallionen als auch mit Metallionen zwei HPLC-UV-Signale (überwiegend für [1+1]-Makrocyclen) detektiert werden, denen die gleiche Molekülmasse zugeordnet werden konnte. Es muss sich um Isomere, welcher Art auch immer, handeln.

Verbindungen, die eine C=N-Doppelbindung besitzen, können in unterschiedlichen Stereoisomeren vorkommen.<sup>[71]</sup> Somit können Imine, Hydrazone und Oxime, welche eine Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung haben, *E/Z*-Isomere bilden (s. Abbildung 4.2).<sup>[175]</sup>



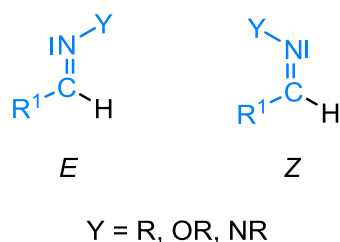


Abbildung 4.2: Die beiden möglichen *E*- und *Z*-Isomere bei C=N-Doppelbindungen.

In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren hingegen konnte nur eine Struktur des [1+1]-Makrocyclus deutlich detektiert werden. Möglicherweise kann dies durch die insgesamt geringe Konzentration und die Überlagerung mit möglichen linearen Oligo- oder Polymeren verstanden werden.

Aus diesem Grund wurde versucht, die Isomere aufzutrennen, um sie separat analysieren zu können. Dies wurde beispielhaft mit der Oxim-DCL mit der mittellangen Kette DCL-[**20b x 6**] ohne Zusatz von Templatoren versucht. Diese Bibliothek wurde ausgewählt, da dort ein guter Umsatz erreicht wurde und die Protonensignale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum sehr scharfe, intensive Signale zeigten. Zudem überlagerten die Signale der [1+1]- und [2+2]-Spezies für die „iminischen“ und Pyridin-Protonen nicht. Auch durch reversed-phase-HPLC konnten diese Substanzen gut separiert werden.

Um die Struktur der zugeordneten HPLC-UV-Signale (2 x [1+1]- und 1 x [2+2]-Makrocyclus) aufzuklären, wurden diese Fraktionen gesammelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels mittels Gefriertrocknung konnten aufgrund der geringen Mengen nur ESI-Massenspektren aufgenommen werden. Diese bestätigten für die ersten beiden Fraktionen jeweils die Bildung des [1+1]-Makrocyclus und für die dritte Fraktion die des [2+2]-Makrocyclus.

Nur aus den Massenspektren konnten jedoch keine Aussagen über Stereoisomere erhalten werden. Daher wurde die Oxim-Bibliothek DCL-[**20b x 6**] im Mikromaßstab erneut angesetzt. Durch säulenchromatographische Trennung an reversed-phase-Kieselgel konnten partiell aufgetrennte Fraktionen erhalten werden. Dabei waren die ersten und die letzten Fraktionen am geringsten mit weiteren Verbindungen verunreinigt. Daher wurden diese durch NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie und erneut durch Massenspektrometrie analysiert.

In den ersten Fraktionen konnte massenspektrometrisch der [1+1]-Makrocyclus **76b** detektiert werden und in den letzten der [2+2]-Makrocyclus **76b**.

Die NMR-Spektren für den [2+2]-Makrocyclus der DCL-[**20b x 6**] waren nur gering (< 10 %) verunreinigt, sodass die Protonen- und Kohlenstoff-Signale der Spezies gut zugeordnet werden konnten (vgl. Abbildung 8.28 und 8.29).

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der ersten Fraktionen, worin sich der [1+1]-Makrocyclus **76b** befand, konnten Signale für mehr als eine Komponente gefunden werden. Die Hauptsignale zeigten dabei die Bildung eines symmetrischen [1+1]-Makrocyclus **76b**. Die meisten weiteren

Signale konnten einem zweiten Signalsatz zugeordnet werden, dessen Verbindung eine unsymmetrische Struktur besitzt.

Die Protonensignale, v. a. für die „iminischen“ und Pyridin-Protonen, der Hauptkomponente der isolierten [1+1]-Makrocyclen und der nicht aufgetrennten DCL sowie des [2+2]-Makrocyclus und der nicht aufgetrennten DCL zeigten eine ähnliche chemische Verschiebung dieser Signale. Die geringen Abweichungen treten bedingt durch nicht ganz identische Zusammensetzungen des Lösungsmittelgemisches auf (s. Abbildung 8.30).

Diese weiteren Untersuchungen bestätigten somit, dass sich in der Oxim-Bibliothek DCL-[**20b x 6**] die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen **76b** als Hauptkomponenten gebildet haben und die Zuordnung der jeweiligen Signale zu den beiden Spezies durch Bestimmung der Diffusionskonstanten korrekt waren (s. Abbildung 8.30).

Eine Auswertung der verschiedenen Spektren für die beiden untersuchten Fraktionen sowie die Vermutung der *E/Z*-Isomerie unterstützende NMR-Spektren befinden sich in Kapitel 8.2.2. Zudem ist dort ein Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der nicht aufgetrennten DCL und den isolierten [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen **76b** abgebildet (s. Kapitel 8.2.2, Abbildung 8.30).

### Gliederung und Benennung der DCL-Experimente

In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse zur dynamisch-kombinatorischen Chemie der Bildung der Hydrazone und Oxime nach Gruppen geordnet, vorgestellt und diskutiert. Den Anfang bilden hierbei die Hydrazone **72** aus den Dihydrazinen **19a-c**, gefolgt von den Hydrazonen **73** aus den Dihydraziden **20a-c** (s. Kapitel 4.1). An die Ergebnisse der Hydrazone schließen sich die Untersuchungen zu den Oximen an, wobei zuerst die Oxime **76** aus den Oligoethylenglycol-Dihydroxylaminen **26a-c** diskutiert werden, gefolgt von den Oximen **77** aus den Alkan-Dihydroxylaminen **58** (s. Kapitel 4.2). Anschließend werden die Experimente zur umgekehrten Orientierung der C=N-Doppelbindung mit den Oligoethylenglycol-Dialdehyden **27** bzw. dem Dibenzaldehyd **65** zu den Makrocyclen **84** und **85** vorgestellt (s. Kapitel 4.3).

Um die untersuchten DCLs und die gebildeten Produkte mit den unterschiedlichen Kettenlängen zu benennen, wurde folgendes Kennzeichnungsprinzip gewählt. Die jeweilige DCL wurde mit „DCL-[**Baustein 1 x Baustein 2**]“ bezeichnet. Alle Makrocyclen einer Substanzklasse haben die gleiche Nummer. Identifizierbare Bibliotheksmitglieder wurden mit der Art der Spezies ([1+1], [2+2], usw.) bezeichnet. Um die Makrocyclen mit den unterschiedlich langen Oligoethylenglycol-Ketten zu unterscheiden, wurden die Buchstaben **a-c** als Suffixe verwendet.

Erklärung anhand eines konkreten Beispiels:

„In der DCL-[**26b x 6**] hat sich [1+1]-**76b** bevorzugt gebildet.“

Diese Kennzeichnung bedeutet:

„In der dynamisch-kombinatorischen Bibliothek, aufgebaut aus dem mittellangen Oligoethylenglycol-Dihydroxylamin **26b** und dem Pyridindialdehyd **6** findet sich als Hauptkomponente der [1+1]-Makrocyclus **76b**.“

Die experimentelle Durchführung zur Untersuchung der dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken wird in Kapitel 8 beschrieben, wo sich ebenfalls die Primärdaten (Ausklapptafeln) befinden.

## 4.1 Dynamisch-kombinatorische Hydrazon-Bibliotheken

Hydrazone sind Imin-analoge Verbindungen, die sich durch Reaktion von Aldehyden mit Hydrazinen oder Hydraziden bilden. Um von den bekannten Imin-DCLs<sup>[45]</sup> zu Hydrazone zu gelangen, bietet sich die Variation der NH<sub>2</sub>-Funktionalisierung der Oligoethylenglycol-Diamine an.

Daher wurden die Dihydrazine **19**, Dihydrazide **20** und der Dialdehyd **6**, deren Synthesen in Kapitel 3 beschrieben wurden, zum Aufbau von dynamisch-kombinatorischen Hydrazon-Bibliotheken eingesetzt. Da divalente Bausteine verwendet wurden, können in den DCLs Makrocyclen neben Oligo- und Polymeren gebildet werden.

### 4.1.1 DCLs aus Pyridindialdehyd **6** und Oligoethylenglycol-Dihydrazinen **19a-c**

Bei der Reaktion zwischen dem Pyridindialdehyd **6** und jeweils einem der unterschiedlich langen Oligoethylenglycol-Dihydrazine **19a-c** wurden in dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken u. a. die Hydrazon-Makrocyclen **72a-c** der entsprechenden Oligoethylenglycol-Kettenlänge gebildet. Die Dihydrazine **19a-c** wurden als Bis(hydrochloride) eingesetzt. Das längste Oligoethylenglycol-Dihydrazin **19c** wurde dabei mit Nebenprodukten verunreinigt eingesetzt (vgl. Kapitel 3.3.1).

Die aus den analytischen Untersuchungen erhaltenen Spektren und Daten sind den Ausklapptafeln in Kapitel 8.1.1 zu entnehmen.

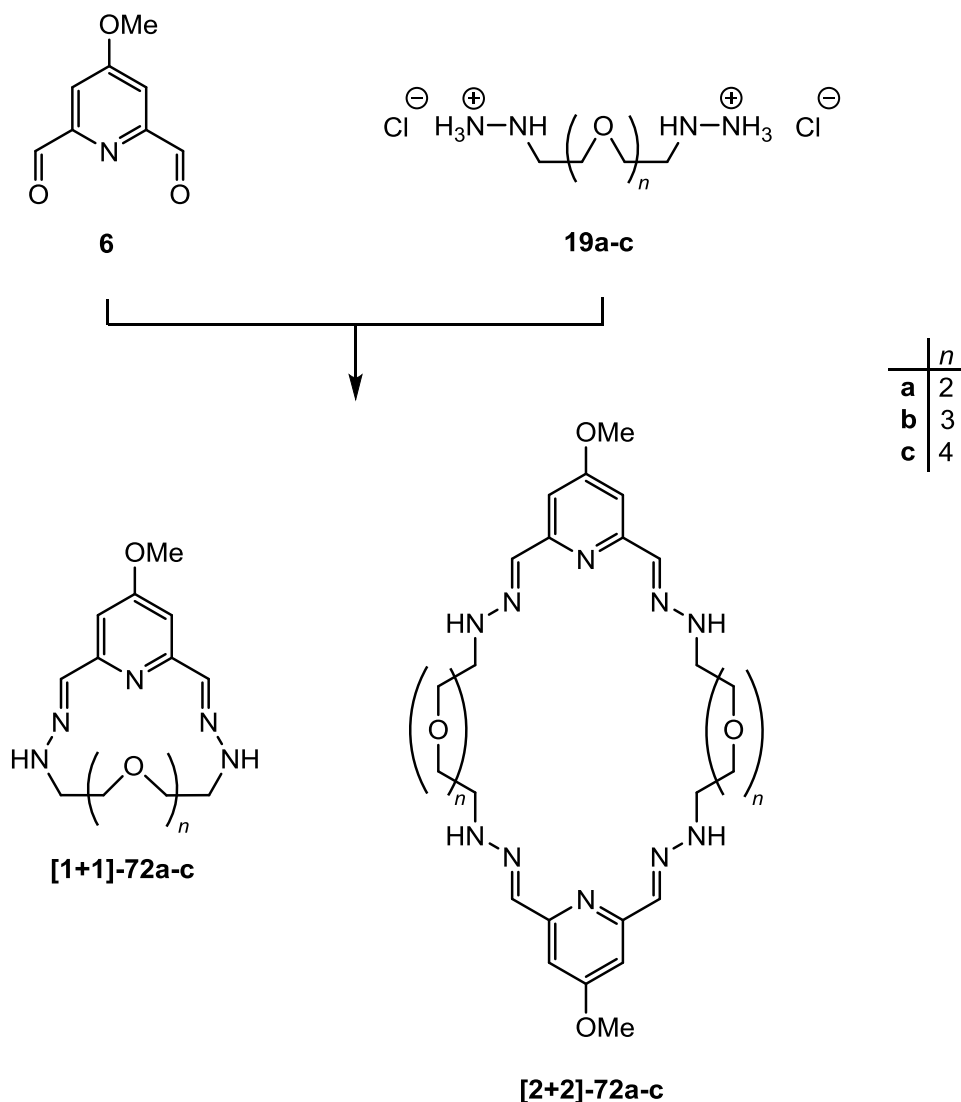


Abbildung 4.3: Reaktion zwischen dem Pyridindialdehyd **6** und je einem Dihydrazin **19a-c** u. a. zu den Hydrazon-Makrocyclen **72a-c**.

Bei der massenspektrometrischen Untersuchung der Reaktion zwischen dem Pyridindialdehyd **6** und der kurzen Dihydrazin-Kette **19a** konnten weder mittels ESI- noch mittels MALDI-Massenspektrometrie Massensignale detektiert werden, die die Bildung von Makrocyclen oder acyclischen Strukturen bestätigten.

Aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (s. Abbildung 8.1) lässt sich jedoch erkennen, dass der Dialdehyd **6** reagiert hat, da kein Signal für die  $\text{CHO}$ -Gruppe mehr gefunden wird. Zudem finden sich Signale im Bereich der zu erwartenden „iminischen“ Wasserstoffatome ( $\sim 8$  ppm). Allerdings sind mehr Signale zu erkennen, als für eine Spezies zu erwarten wären. Zwei Signale konnten vermutlich der gleichen Spezies zugeordnet werden (vgl. grüne Punkte in Abbildung 8.1). In den jeweiligen Spektren mit den verschiedenen Metallsalz-Zusätzen können auch keine signifikanten Verschiebungen der Signale beobachtet werden, die auf eine Komplexierung von Metallionen durch eine Spezies hindeuten. Die einzige deutliche

Veränderung stellen die beiden kleinen Signale bei  $\sim 7.5$  ppm und  $\sim 6.8$  ppm dar, die bei Zugabe von Calcium-, Strontium- und Bariumionen zur DCL erkennbar waren (s. \* in Abbildung 8.1).

Mittels HPLC-MS-Analytik konnte im Massenspektrum das Massensignal für den [1+1]-Makrocyclus in geringer Intensität gefunden werden (zwischen 17.2 - 18.2 min). Die Intensität der HPLC-UV-Signale (vgl. Abbildung 8.2) war für die DCL mit Kalium- und Calciumionen noch geringer als mit den anderen Metallionen. Dies muss jedoch noch weiter verstanden werden. Da die Intensitäten der [1+1]-Signale verglichen mit den anderen, immer auftretenden Signalen gering waren, konnte daraus geschlossen werden, dass sich der kleinste Makrocyclus **72a** insgesamt nur schlecht bildet. Aufgrund von überlagerten Signalen, konnten keine relativen Verhältnisse erhalten werden. Das Signal bei 20 min konnte für die DCLs mit Calcium, Strontium- und Bariumionen nicht detektiert werden. Dieses Signal konnte jedoch nicht exakt zugeordnet werden, aber scheinbar bewirken die größeren Metallionen eine Veränderung der Zusammensetzung der DCL.

Mit dem etwas längeren Dihydrazin **19b** reagiert der Pyridindialdehyd **6** zum [1+1]- und [2+2]-Makrocyclus **72**, was durch alle analytischen Untersuchungen bestätigt wurde. Mittels ESI-Massenspektrometrie (vgl. Tabelle 8.1) wurde das Signal des  $([1+1]+H)^+$ -Makrocyclus als intensivstes Signal für fast alle Proben dieser Kettenlänge detektiert. Zudem wurden, bis auf für die Probe mit Bariumchlorid, die [2+2]-Addukte gefunden. Die Probe mit Bariumionen hingegen zeigte das Massensignal für den  $([1+1]+Ba)^+$ -Makrocyclus als halbe Masse aufgrund des Masse-zu-Ladungsverhältnisses als intensivstes Signal an. Außerdem wurde das Massensignal für den  $([1+1]+BaCl)^+$ -Komplex detektiert. Daraus kann geschlossen werden, dass die Bariumionen mit dem Makrocyclus stark wechselwirken und einen recht stabilen Komplex bilden. In den MALDI-Massenspektren (vgl. Tabelle 8.1) wurden hauptsächlich die  $([2+2]+H)^+$ -Makrocyclen als intensivste Signale detektiert. Für die Probe mit Natriumchlorid konnte auch der  $([2+2]+NaCl)$ -Komplex gefunden werden. Weiterhin konnte auch die acyclische [2+1]-Struktur aus  $2 \cdot \mathbf{6} \times 1 \cdot \mathbf{19b}$  detektiert werden.

Im  $^1H$ -NMR-Spektrum (s. Abbildung 8.3) wurde hingegen kein Templateffekt durch Bariumionen beobachtet. Die Protonensignale für alle untersuchten DCLs zeigten keine Unterschiede in der chemischen Verschiebung, die auf eine Komplexbildung hindeutet. Anhand der Integrale und der durch DOSY-NMR ermittelten Diffusionskonstanten scheinen sich zwei Hauptprodukte gebildet zu haben (vgl. grüne und orange Punkte in Abbildung 8.3).

Durch HPLC-MS-Analytik konnten sowohl bei  $\sim 18.7$  min als auch bei  $\sim 19.6$  min die Massensignale für [1+1]-**72b** detektiert werden. Daher lag die Vermutung nahe, dass der

[1+1]-Makrocyclus in zwei isomeren Strukturen vorliegt. Weiterhin war auch in den HPLC-UV-Spektren (s. Abbildung 8.4) das Signal für [2+2]-**72b** erkennbar.

Aus den relativen Verhältnissen (s. Abbildung 8.5) ergab sich, dass der Anteil am 1. Isomer des [1+1]-Makrocyclus am größten ist. Die Anteile für das 2. Isomer des [1+1]-Makrocyclus und den [2+2]-Makrocyclus waren für die Probe ohne Metallsalz und die verschiedenen Metallsalze sehr unterschiedlich, wobei keine Tendenz zur Steuerung der DCL durch die einzelnen Metallionen festgestellt wurde. Insgesamt bildete sich [1+1]-**72b** auch ohne die Metallionen recht gut. Mit Bariumionen wurden ESI-massenspektrometrisch zwar Komplexbildungen detektiert, welche aber anscheinend nicht stark genug sind, um auch mittels NMR-Spektroskopie gemessen werden zu können.

Der Makrocyclus mit dem größtem Hohlraum bildete sich aus dem Pyridindialdehyd **6** mit dem Dihydrasin **19c**. Da dieser Hydrasinbaustein **19c** nur mit Nebenprodukten verunreinigt eingesetzt werden konnte (vgl. Kapitel 3.3.1), enthielten die erhaltenen Spektren zusätzliche Signale für nicht identifizierbare Moleküle. Wie auch schon bei den vorangegangenen Untersuchungen für die mittlere Kettenlänge **19b** waren die intensivsten Massensignale in den ESI-Massenspektren (s. Tabelle 8.2) hauptsächlich für [1+1]-**72c** zu detektieren, wohingegen der [2+2]-Makrocyclus nur für die drei Ionen mit den größten Ionenradien in sehr geringer Intensität gefunden wurde. In den MALDI-Massenspektren (s. Tabelle 8.2) wurden wiederum die Massenpeaks für [2+2]-**72c** detektiert. Die acyclische [2+1]-Struktur von  $2 \cdot \mathbf{6} \times \mathbf{1} \cdot \mathbf{19c}$  wurde als Proton-Addukt gefunden.

In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (s. Abbildung 8.6) waren die Protonensignale für die Verunreinigungen des Bausteins **19c** zwischen 1 und 2 ppm zu finden (s. o.). Die Spektren mit und ohne Metallsalz weisen jedoch keine Verschiebungen für die „iminischen“ oder Pyridin-Protonensignale auf, die charakteristisch für eine Komplexierung sind. Anhand der Integrale und aus der Berechnung der Diffusionskonstanten lassen sich die vier größten Signale zwischen 5.5 ppm und 7.6 ppm als zwei Spezies identifizieren, wobei es sich vermutlich um die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen handelt (s. grüne und orange Punkte in Abbildung 8.6). Außerdem waren weitere kleinere Signale erkennbar, die auf die Bildung weiterer Spezies in der DCL schließen lassen.

In den HPLC-UV-Spektren (s. Abbildung 8.7) wurde lediglich das UV-Signal für [1+1]-**72c** über die HPLC-MS zugeordnet, welches wiederum in zwei Strukturen auftritt, die aber nicht komplett voneinander getrennt wurden. Dabei war der Anteil am 2. Isomer des [1+1]-Makrocyclus größer (s. auch Abbildung 8.8). Das intensivste UV-Signal bei ~ 23 min konnte keiner denkbaren Verbindung der DCL zugeordnet werden. Da die Verbindung **19c** jedoch verunreinigt eingesetzt wurde, könnte das Signal auch daher stammen. Für den [2+2]-

Makrocyclus wurde kein UV-Signal gefunden. Allerdings waren die Massenpeaks für den [2+2]-Makrocyclus im ESI-MS der direkt analysierten DCL auch nur als sehr schwache Signale erkennbar und im MALDI-Spektrum auch nicht besonders intensiv. Somit bildeten sich die [1+1]-Makrocyclen auch bei dieser Ringgröße eigenständig und wurden nicht durch die Metallionen beeinflusst.

Zusammenfassend kann für die Hydrazon-Makrocyclen **72a-c** festgestellt werden, dass die kurze Kette **19a** scheinbar nicht zur ausreichenden Bildung von Makrocyclen geeignet ist. Für die anderen beiden Hydrazin-Kettenlängen **19b,c** bildeten sich die [1+1]-Makrocyclen als Hauptprodukte. Durch HPLC-Analytik konnten für die [1+1]-Makrocyclen zwei Signale mit gleicher Masse detektiert werden. Dabei handelt es sich vermutlich um Stereoisomere (s. o.). Durch zugesetzte Metallionen wurde keine Veränderung in der Zusammensetzung der gebildeten Spezies der beiden dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken aus dem Pyridindialdehyd **6** mit dem Dihydrasin **19b** bzw. **c** beobachtet. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zeigten keine Unterschiede durch die verschiedenen Template.

Für **72b** wurden mit Bariumchlorid Komplexe im ESI-Massenspektrum detektiert, sodass auf eine recht starke Wechselwirkung zwischen Bariumionen und [1+1]-**72b** geschlossen werden konnte. Hingegen wurden für den Makrocyclus **72c** mit der längsten Oligoethylenglycol-Kette **19c** keine Komplexe mit Bariumionen gefunden, da der Hohlraum wohl schon zu groß ist.

Aus den HPLC-Spektren der aufgetrennten Komponenten der DCLs-[**19a x 6**] konnten keine auswertbaren Ergebnisse erhalten werden. Das für den [1+1]-Makrocyclus erhaltene HPLC-UV-Signal zeigte mehr als eine Masse. Für die DCLs mit Calcium-, Strontium- und Bariumionen war im jeweiligen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die Bildung eines zweiten Signalsatzes (~ 7.5 ppm und ~ 6.8 ppm) zu erkennen, für die DCLs mit Strontium- und Bariumionen deutlich besser als mit Calciumionen (s. Abbildung 8.1). Diese beiden neuen Signale haben eine chemische Verschiebung, die dem zweiten Signalsatz der beiden größeren Makrocyclen **72b,c** ähnelt (vgl. grüne und orange Punkte in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren, Kapitel 8.1.1, Abbildung 8.3 und 8.6).

Durch Vergleich der chemischen Verschiebung der intensiven HC=N und Py-H Protonensignale und der Diffusionskonstanten aller drei Hydrazon-Makrocyclen **72a-c** scheint es, dass sich beim kleinsten Makrocyclus **72a** mit zunehmender Templatengröße (Calcium-, Strontium- und Bariumionen) mehr [2+2]-Makrocyclus bildete.

Bei einem Vergleich der Integrale der <sup>1</sup>H-NMR-Signale der unterschiedlichen Makrocyclen **72a-c** fiel auf, dass mit der mittellangen Oligoethylenglycol-Kette **19b** die Anteile am [2+2]-Makrocyclus höher waren als für die [1+1]-Makrocyclen. In den DCLs mit dem kurzen und dem langen Dihydrasin **19a,c** wurden hingegen mehr [1+1]-Makrocyclen gebildet. Diese



Beobachtung stimmt auch mit der HPLC-Untersuchung überein. Dabei konnte nur für die DCL-[**19b x 6**] [2+2]-Makrocyclus gefunden werden im Gegensatz zu den DCLs-[**19a,c x 6**].

#### 4.1.2 DCLs aus Pyridindialdehyd **6** und Oligoethylenglycol-Dihydraziden **20a-c**

Die Oligoethylenglycol-Dihydrazide **20a-c** wurden jeweils mit Pyridindialdehyd **6** u. a. zu den entsprechenden Hydrazon-Makrocyclen **73a-c** umgesetzt. Die Oligoethylenglycol-Dihydrazide **20a-c** wurden als Rohprodukte in den Experimenten zur dynamisch-kombinatorischen Chemie eingesetzt (vgl. Kapitel 3.3.2).

Verglichen mit den Oligoethylenglycol-Dihydrazinen **19a-c** besitzen die Oligoethylenglycol-Dihydrazide **20a-c** die gleiche Anzahl an Atomen in der Kette, aber am jeweils ersten bzw. letzten Kohlenstoff-Atom besitzen die Dihydrazide **20a-c** eine Carboxylgruppe. Dadurch wird eine weniger flexible Struktur erreicht, weil die CH<sub>2</sub>-Gruppe des Hydrazins durch eine Carbonylgruppe ersetzt wurde. Durch die „amidische“ Struktur ist weniger Drehbarkeit der Bindung gegeben.

Die aus den analytischen Untersuchungen erhaltenen Spektren und Daten sind den Ausklapptafeln in Kapitel 8.1.2 zu entnehmen.

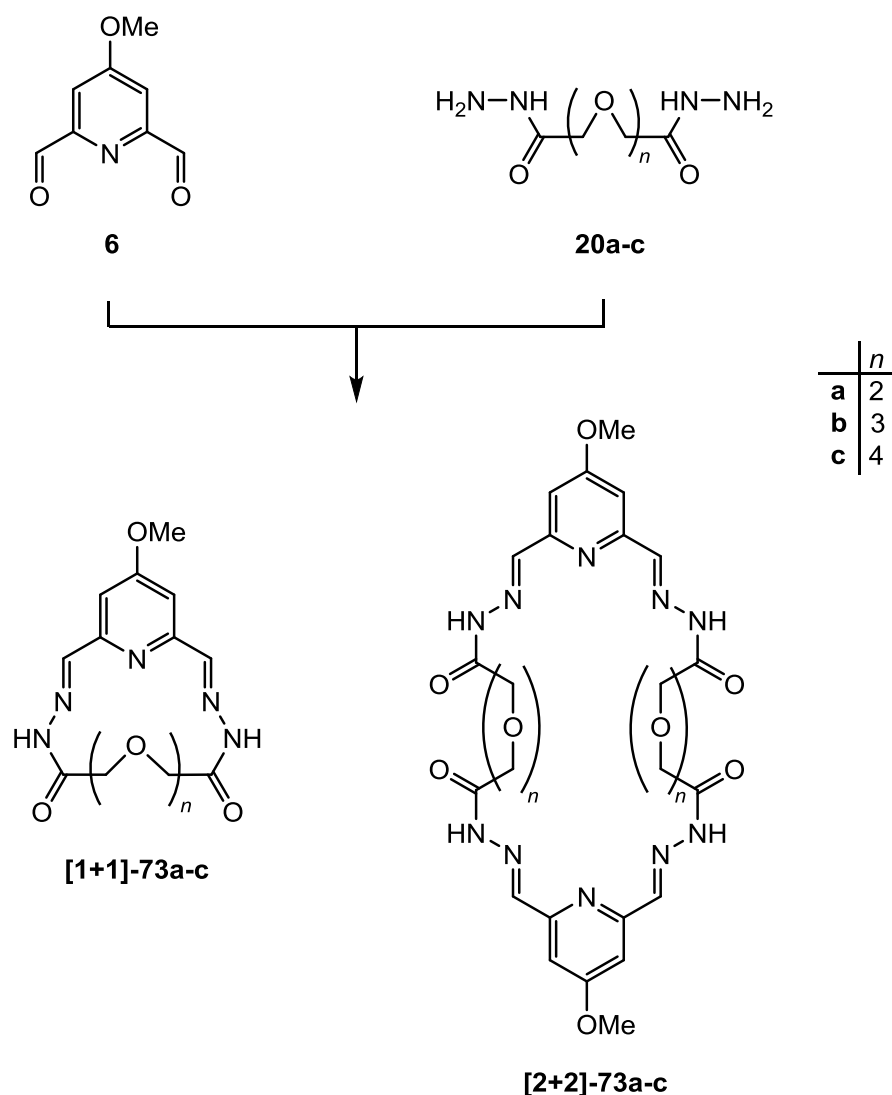


Abbildung 4.4: Bildung der entsprechenden Hydrazon-Makrocyclen **73a-c** (u. a.) in der DCL des Pyridindialdehyds **6** mit je einem Oligoethylglycol-Dihydrazid **20a-c**.

Das kürzeste Oligoethylglycol-Dihydrazid **20a** bildete mit dem Pyridindialdehyd **6** u. a. den Makrocyclus **73a**, wobei mittels ESI- und MALDI-Massenspektrometrie (vgl. Tabelle 8.3) hauptsächlich die Bildung des [2+2]-Makrocyclus detektiert wurde. Die Massenpeaks als Natrium-Addukte für [2+2]-**73a** stellten im ESI-MS die intensivsten Signale dar. Die ESI-Massenspektren der Proben mit Natrium-, Kalium- und Magnesiumchlorid-Zusatz waren sehr übersichtlich, da außer dem Massenpeak für den [2+2]-Makrocyclus kaum andere Signale zu beobachten waren. Bei der DCL ohne Metallsalz und den DCLs mit den anderen drei zweiwertigen Metallsalzen waren die Spektren sehr unübersichtlich, d. h. die Signale für den [2+2]-Makrocyclus waren nur geringfügig intensiver als das Untergrundrauschen.

Weiterhin trat bei beiden Ionisationsmethoden in allen Spektren ein Signal auf, das als Folgeprodukt **75a-c** der [1+2]-Struktur aus  $1 \cdot 6 + 2 \cdot 20a$  zugeordnet wurde. Das Folgeprodukt **75a-c** dieser Art wurde analog bei der Reaktion des Pyridindialdehyds **6** mit allen drei Kettenlängen **20a-c** beobachtet. Erklärt werden kann die gefundene Masse, wenn die

acyclische Struktur [1+2]-[**74a-c**] unter zweifacher Wasserabspaltung, also in zwei weiteren Kondensationsreaktionen, zu Hydrazonen reagiert. Dies ist durch Reaktion der freien Hydrazine mit einer Carbonylgruppe verständlich. Dabei könnten sich, beispielsweise durch intramolekularen Ringschluss, die in Abbildung 4.5 gezeigten Nebenprodukte **75a-c** gebildet haben.

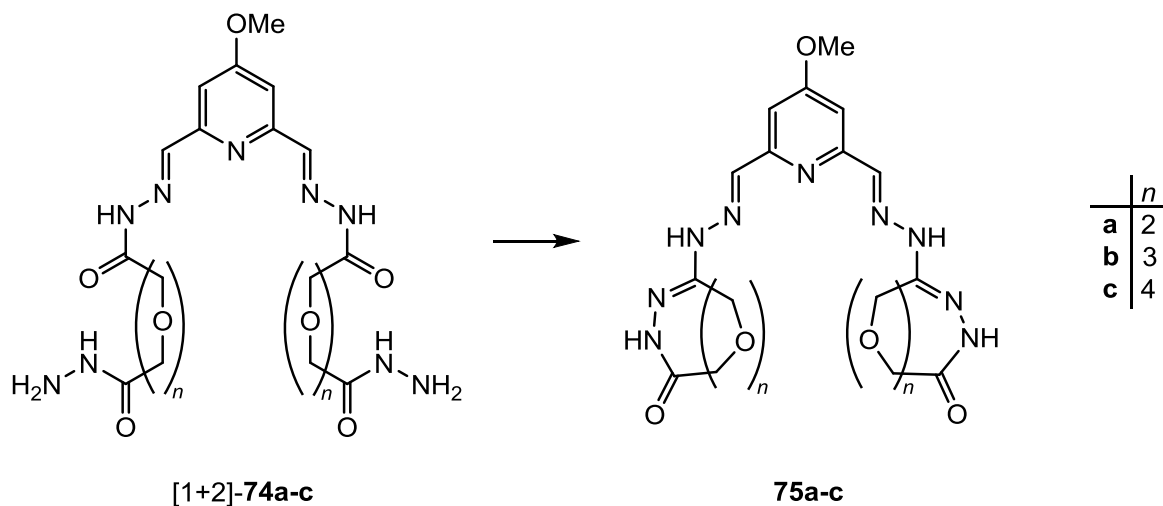


Abbildung 4.5: Aus der acyclischen Struktur [1+2]-[**74a-c**] bildete sich durch zweifache Wasserabspaltung ein Nebenprodukt, wie möglicherweise **75a-c**.

Daher wurden in den Massenspektren auch keine Massenpeaks für die zunächst erwartete acyclische Struktur [1+2]-[**74a-c**] gefunden. In den MALDI-Massenspektren waren sowohl die [2+2]-Signale als auch die Signale des Nebenproduktes die intensivsten Signale. Insgesamt waren die MALDI-Spektren jedoch überschaubarer als die ESI-Spektren. Bei der DCL mit Strontiumchlorid wurden als einzige weiteren Massensignale die Addukte von [**75a**+Sr]<sup>+</sup> und ([2+2]+Sr)<sup>+</sup>-**73a** detektiert. Für die Probe mit Bariumchlorid wurde nur das Addukt ([2+2]+Ba)<sup>+</sup>-**73a** als einziges weiteres Signal gefunden.

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (s. Abbildung 8.9) zeigten für die Proben ohne Metallsalz und bei Zugabe von Natrium-, Kalium- und Magnesiumchlorid die Bildung einer Spezies als Hauptprodukt an, obwohl die Umsetzung dazu insgesamt recht gering war. Für Calcium-, Strontium- und Bariumchlorid hingegen waren deutliche Veränderungen durch zusätzliche Signale, andere chemische Verschiebungen und verbreiterte Signale (vgl. Kreise in Abbildung 8.9) erkennbar. Allerdings konnten diese Signale keiner gebildeten Spezies zugeordnet werden.

In den HPLC-UV-Spektren (s. Abbildung 8.10) war der [1+1]-Makrocyclus **73a** als einziges Produkt der entsprechenden DCL identifizierbar. Allerdings überlagerte das Massensignal mit anderen Massensignalen der Verunreinigungen aus dem Lösungsmittel. Aufgrund der geringen Intensität des Produktsignals hat sich der [1+1]-Makrocyclus wohl nur zu einem

sehr geringen Anteil gebildet. Die erhaltenen Massenspektren für die direkte Untersuchung der DCL und die aufgetrennte DCL stimmen nicht überein, denn [1+1]-**73a** wurde mittels ESI- und MALDI-Massenspektrometrie aus der direkten Bibliothekszusammensetzung nicht identifiziert, wohingegen der [2+2]-Makrocyclus und das Nebenprodukt **75a** gefunden wurden. Die Kettenlänge ist daher wohl zu kurz, um den [1+1]-Makrocyclus zu bilden. Dies stimmt auch mit der Beobachtung der DCC-Experimente mit Oligoethylenglycol-Dihydrazin **19a** überein, welches die gleiche Atomanzahl in der Kette aufweist (vgl. Kapitel 4.1.1).

Das etwas längere Oligoethylenglycol-Dihydrazid **20b** reagiert mit dem Pyridindialdehyd **6** u. a. zu den cyclischen Hydrazonen **73b**. Über die ESI- und MALDI-Massenspektrometrie (vgl. Tabelle 8.4) wurden die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen **73b** sowie das Nebenprodukt **75b** als Bestandteile der DCL identifiziert. Die intensivsten Signale wurden in den ESI-Massenspektren der DCLs überwiegend für den [2+2]-Makrocyclus gefunden, während in den MALDI-Massenspektren die intensivsten Signale für das Nebenprodukt **75b** detektiert wurden. In den MALDI-Spektren der Strontium- und Bariumchlorid-Probe wurden zudem die Addukte mit  $\text{Sr}^{2+}$  bzw.  $\text{Ba}^{2+}$  von [2+2]-**73b** und **75b** gefunden.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (s. Abbildung 8.11) der Proben ohne Metallsalz und von Natrium- bis Magnesiumchlorid deuteten auf die überwiegende Bildung von zwei Spezies hin. Bei den DCLs mit Calcium-, Strontium- und Bariumionen wurden zusätzliche Signale beobachtet, die auf die Bildung weiterer Spezies hinweisen (s. Kreise in Abbildung 8.11). Weitere Unterschiede zwischen den einzelnen Spektren, wie z. B. chemische Verschiebungen einzelner Signale, wurden nicht festgestellt. Da die Protonensignale ähnliche Integrale und Diffusionskonstanten hatten, wurde keine Vermutung über die Art der Spezies angestellt. Aufgrund der Multiplizität wurden jedoch jeweils zwei Signale der gleichen Spezies zugeordnet (vgl. gelbe und rosa Punkte in Abbildung 8.11).

In den HPLC-UV-Spektren (s. Abbildung 8.12) konnte jeweils nur das Signal für [1+1]-**73b** zugeordnet werden, welches das intensivste Signal war. Die leichten Abweichungen des zeitlichen Auftretens dieses Signals für die Calcium- und Strontiumchlorid-Probe lassen sich durch einen Unterschied in  $t = 0$  erklären, da hier alle Signale zeitlich leicht versetzt auftraten. Die relativen Verhältnisse aus der HPLC-UV- und MS-Analytik (s. Abbildung 8.13) waren sehr unterschiedlich. Da aufgrund nur einer Spezies keine Quantifizierung erfolgen konnte, konnten keine Aussagen hinsichtlich Tendenzen zur Steuerung der Spezies der DCL durch die verschiedenen Ionen gemacht werden.

Mittels ESI-MS wurden Spezies detektiert, die mit den anderen Methoden (MALDI- und HPLC-MS) nicht gefunden werden konnten. Obwohl im MALDI-Spektrum für Strontium- und Bariumchlorid die Massenpeaks der Makrocyclus-Metall-Komplexe detektiert wurden,

konnten mit Hilfe der weiteren Analytik keine Hinweise auf eine starke Beeinflussung der DCL durch diese Metallionen festgestellt werden.

Für das längste Oligoethylenglycol-Dihydrazid **20c** wurden analoge Ergebnisse in der massenspektrometrischen Analyse zu den DCLs aus dem Dialdehyd **6** und der Dihydrazid-Kette **20b** gefunden. Dabei konnte festgestellt werden (s. Tabelle 8.5), dass je nach Templat eine andere Spezies das intensivste Signal zeigte und zwar je nachdem für [1+1]-**73c**, [2+2]-**73c** und **75c**. Im ESI-Spektrum der Calciumchlorid-Probe wurde zudem das Addukt [75c+Ca]<sup>+</sup> detektiert. In der DCL mit Strontiumchlorid wurden zudem Addukte mit Strontium detektiert. Auch im ESI-Spektrum von Bariumchlorid wurde das ([2+2]+Ba)<sup>+</sup>-**73c**-Addukt gefunden.

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (s. Abbildung 8.14) der DCL mit der längsten Kette **20c** zeigten im Vergleich zu den beiden anderen (**20a,b**) aufgrund vieler Signale die Bildung mehrerer Spezies an. Durch Überlagerung einzelner Signale konnten die Pyridin- und die „iminischen“ Protonen nicht eindeutig der jeweils gleichen Spezies zugeordnet werden. Chemische Verschiebungen durch Komplexierung von Metallionen wurden nicht beobachtet. Allerdings nahmen mit Calcium-, Strontium- und Bariumchlorid zur DCL Protonensignale der einen Spezies in ihrer Integralintensität ab und Protonensignale einer anderen Spezies zu, verglichen mit den Signalen der Spektren bis Calciumchlorid (vgl. Kreise in Abbildung 8.14).

Die Verbindung [1+1]-**73c** war in den HPLC-UV-Spektren (s. Abbildung 8.15) das intensivste Signal und konnte als einziges in dieser DCL aus dem Dialdehyd **6** und dem Dihydrazid **20c** zugeordnet werden. Aus der Produktverteilung (s. Abbildung 8.16) wurde erkannt, dass die Anteile am [1+1]-Makrocyclus mit steigendem Ionenradius ab Calciumionen abnehmen. Diese Auffälligkeit ging einher mit der Veränderung der NMR-Spektren und der Detektion von [2+2]-Komplexen mit Sr<sup>2+</sup>- und Ba<sup>2+</sup>-Ionen im ESI-MS. Anscheinend wurde die DCL durch die größer werdenden zweiwertigen Metallionen in Richtung [2+2]-**73c** verschoben, obwohl das längste Dihydrazid **20c** verwendet wurde.

In den ESI- und MALDI-Massenspektren konnten nur vereinzelt Signale identifiziert werden, die in der Intensität jedoch unterschiedlich waren. Die in den direkt untersuchten DCLs gefundenen Massen konnten bis auf den [1+1]-Makrocyclus jedoch nicht in den HPLC-Massenspektren detektiert werden.

Daher kann für die Hydrazon-Makrocyclen **73a-c** aus den Oligoethylenglycol-Dihydraziden **20a-c** festgehalten werden, dass die Bildung des [1+1]-Makrocyclus eine bestimmte Mindestlänge des Oligoethylenglycol-Grundgerüsts benötigt, da in der DCL mit dem

kürzesten Dihydrazid **20a** nur der [2+2]-Makrocyclus gefunden werden konnte. Die [1+1]-Makrocyclen **73b,c** waren die Hauptprodukte der HPLC-Analytik. Allerdings war der Anteil der [1+1]-Makrocyclen insgesamt nicht sehr hoch, was auf die Nebenreaktion zurückgeführt werden könnte. Denn in allen Fällen bildete sich als Folgereaktion aus der acyclischen [1+2]-Struktur durch intramolekularen Ringschluss ein Nebenprodukt wie **75a-c**. Die Ergebnisse der verwendeten Massenspektrometrie stimmten nicht überein. In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden zwei intensivere Spezies für die DCLs mit den längeren Ketten **b** und **c** gefunden. Mittels HPLC-MS konnten die [2+2]-Makrocyclen, die durch ESI-MS der direkten Untersuchung der Bibliothek detektiert wurden, nicht gefunden werden. Ob es sich dabei möglicherweise um Komplexe aus zwei [1+1]-Makrocyclen mit einem Natriumion handelte, konnte durch die genutzte Analytik nicht bestätigt werden.

Bei den beiden DCLs mit den größeren Oligoethylenglycol-Dihydraziden **20b,c** konnten Veränderungen in den NMR-Spektren mit den größeren Metallionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$  und  $\text{Ba}^{2+}$ ) zwar beobachtet, aber nicht näher zugeordnet werden. Da in den UV-detektierten Chromatogrammen nur die jeweiligen [1+1]-Makrocyclen gefunden werden konnten, konnten keine weiteren Aussagen zur Produktverteilung in Anwesenheit unterschiedlicher Template gemacht werden.

#### 4.1.3 Diskussion der Ergebnisse für die Hydrazon-Makrocyclen

Aus den analytischen Untersuchungen der dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken der Hydrazone, die zum einen aus den Dihydrazinen **19a-c** und zum anderen aus den Dihydraziden **20a-c** mit dem Pyridindialdehyd **6** gebildet wurden, kann geschlossen werden, dass zur Bildung dieser entsprechenden Makrocyclen eine Mindestlänge an Oligoethylenglycol-Kette benötigt wird. Denn sowohl für **72a** als auch für **73a** konnten mittels Massenspektrometrie der direkten Bibliothekszusammensetzung keine Massensignale für entsprechende Spezies der DCL detektiert werden. Nach Auftrennung der Bibliothek durch HPLC und der sich daraus ergebenden UV- und MS-Analytik konnten in sehr geringer Intensität Signale für die jeweiligen [1+1]-Makrocyclen gefunden werden.

Für **72b,c** und **73b,c** bildeten sich die [1+1]-Makrocyclen bevorzugt auch ohne Metallionen als Template, sodass die Metalle nicht zur Bildung und Favorisierung cyclischer Strukturen im Vergleich zu linearen bzw. oligomeren Strukturen benötigt wurden. Bei der DCL aus dem Pyridindialdehyd **6** und den Dihydrazinen **19a-c** bewirkten die Metallionen keine Verschiebung des Gleichgewichts. Im Gegensatz dazu veränderten Calcium-, Strontium- und Bariumionen die DCL aus dem Pyridindialdehyd **6** und den Dihydraziden **20a-c** in Richtung der [2+2]-Makrocyclen.

Bei der DCL aus dem Pyridindialdehyd **6** und den Dihydraziden **20a-c** stellte eine Folgereaktion aus der acyclischen [1+2]-Struktur durch intramolekulare Kondensationsreaktion (vgl. Abbildung 4.5) eine Konkurrenzreaktion u. a. zur Bildung der [1+1]- bzw. [2+2]-Makrocyclen dar.

Die Verschiebung des Gleichgewichts durch die großen zweiwertigen Metallionen (Strontium- und Bariumionen) von [1+1]- zu den [2+2]-Hydrazon-Makrocyclen **73**, ausgehend von den Hydraziden **20**, kann möglicherweise durch die starrere Oligoethylenglycol-Kette **20** im Vergleich zu der Hydrazin-Kette **19** verstanden werden. Der [1+1]-Makrocyclus **72b** bildete ausgehend von der flexibleren Hydrazin-Kette **19b** recht stabile Komplexe mit Bariumionen, die im ESI-Massenspektrum gefunden wurden. Dadurch, dass die Drehbarkeit bzw. Flexibilität durch die Carbonylgruppe anstelle der CH<sub>2</sub>-Gruppe nun ausgehend von den Hydraziden verhindert wird, sucht sich das System mit der Bildung der [2+2]-Makrocyclen einen Ausweg, um eine gespannte Struktur zu umgehen. Daher ließen sich stabilere Komplexe von Strontium- bzw. Bariumionen und den [2+2]-Makrocyclen **73b,c** identifizieren.

Da der mittelgroße Makrocyclus **72b** bereits nur mit den größten Bariumionen stabile, identifizierbare Komplexe mit dem [1+1]-Makrocyclus bildete, war es nicht verwunderlich, dass mit dem größten Makrocyclus **72c** massenspektrometrisch keine Komplexbildungen mehr gefunden wurden. Die Bariumionen haben den größten Ionenradius der hier untersuchten Template. Im Makrocyclus [1+1]-**72c** ist der Hohlraum wiederum größer als im [1+1]-**72b**, wo sich dadurch weniger stabile, koordinative Bindungen zwischen den Donor-Atomen und dem Metallion ausbilden würden.

## 4.2 Dynamisch-kombinatorische Oxim-Bibliotheken

Bei Oximen handelt es sich um eine weitere Imin-analoge Struktur. Durch Variation der Diamine der Imin-DCLs<sup>[45]</sup> zu Oligoethylenglycol-Dihydroxylaminen können nach Umsetzung mit dem Pyridindialdehyd dynamisch-kombinatorische Oxim-Bibliotheken analoger Struktur erhalten werden.

Die O-substituierten Dihydroxylamine **26** und **58** und der Dialdehyd **6**, deren Synthesen in Kapitel 3 beschrieben wurden, wurden unter Ausnutzung ihrer reversiblen Reaktion zu Oximen zur Bildung dynamisch-kombinatorischer Bibliotheken (DCLs) eingesetzt.

Die Oxim-DCLs u. a. zu den Makrocyclen **76** bzw. **77** wurde zum einen mit den Oligoethylenglycol-Dihydroxylaminen **26** und zum anderen mit den Alkan-Dihydroxylaminen **58** gebildet. Die Alkan-Dihydroxylamine **58** besitzen deutlich kürzere Ketten als die Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26a-c**. Zu beachten ist, dass die Oligoethylenglycol-derivate **26** lang sind sowie *gauche* Konformation eingehen können, während die Alkanderivate kurz sind und all-*anti* Konformation bevorzugen sollten. Zudem besitzen die Alkanderivate keine Donor-Atome für die Komplexierung von Metallionen im Gegensatz zu den Oligoethylenglycolderivaten.

Aus diesen strukturellen Gegebenheiten wird daher für die Reaktion des Pyridindialdehyds **6** mit den Oligoethylenglycolderivaten **26** die Bildung von [1+1]-Makrocyclen erwartet. Für die Reaktion mit den Alkanderivaten **58** hingegen wird die Bildung größerer Makrocyclen erwartet, da die Bildung von [1+1]-Makrocyclus-Metall-Komplexen aufgrund der kurzen Ketten und der fehlenden Donor-Atome unwahrscheinlich ist.

### 4.2.1 DCLs aus Pyridindialdehyd **6** und je einem Oligoethylenglycol-Dihydroxylamin **26a-c**

Aus dem Pyridindicarbaldehyd **6** und jeweils einem Oligoethylenglycol-Dihydroxylamin **26a-c** können sich in der DCL die jeweiligen unterschiedlich großen Oxim-Makrocyclen **76a-c** bilden.

Die aus den analytischen Untersuchungen erhaltenen Spektren und Daten sind den Ausklapptafeln in Kapitel 8.2.1 zu entnehmen.



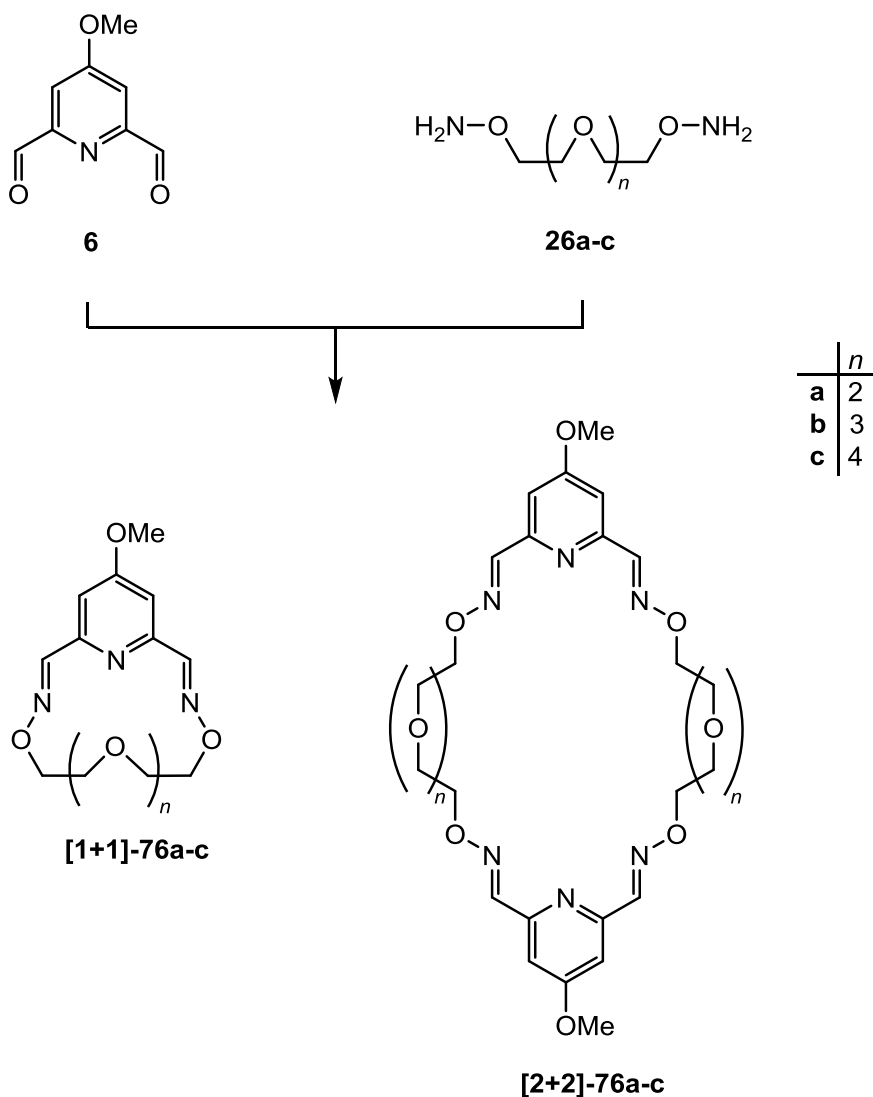


Abbildung 4.6: Bildung der Oxim-Makrocyclen **76a-c** aus dem Dialdehyd **6** und den entsprechenden O-substituierten Dihydroxylaminen **26a-c**.

Für die DCL aus der kürzesten Kette **26a** und dem Dialdehyd **6** wurden ESI-massenspektrometrisch (vgl. Tabelle 8.6) die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen detektiert, wobei die Natrium-Addukte die intensivsten Signale darstellten. Zudem wurden [3+3]-Makrocyclen gefunden. Für die dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken mit Magnesium- und Calciumchlorid wurden zudem mit geringerer Intensität die Komplexe  $([2+2]+Mg^{2+})/2\text{-76a}$  bzw.  $([2+2]+Ca^{2+})/2\text{-76a}$  identifiziert. Mittels MALDI-Massenspektrometrie (vgl. Tabelle 8.6) wurden ebenfalls die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen detektiert. Dabei wurden aber hauptsächlich die Protonen-Addukte erhalten. Die [2+2]-Makrocyclen stellten die intensivsten Signale dar. Für die DCL ohne Templat und mit Magnesiumionen konnte zudem der [3+3]-Makrocyclen detektiert werden.

Die  $^1H$ -NMR-Spektren (s. Abbildung 8.17) zeigten die Bildung mehrerer in der DCL vorhandener Spezies an. In der DCL ohne Metallsalz wurden die beiden Hauptkomponenten

über die Bestimmung der Diffusionskonstanten dem [1+1]- und [2+2]-Makrocyclus zugeordnet. Die Signale der NMR-Spektren der mit verschiedenen Templationen untersuchten DCLs und die DCL ohne Metallion wiesen starke Veränderungen in der chemischen Verschiebung, der Integralintensität und Multiplizität auf. Bei Magnesiumchlorid-Zusatz nahmen die Integrale des [2+2]-Makrocyclus auf Kosten des [1+1]-Makrocyclus zu. Bei Zusatz der größeren zweiwertigen Ionen wurden eine Tieffeldverschiebung der „iminischen“ und Pyridin-Signale sowie eine Abnahme der Signale des [2+2]-Makrocyclus beobachtet (s. Kasten in Abbildung 8.17). Dies konnte auch beim Vergleich der intensivsten Signale im ESI-MS beobachtet werden. Auch die Spektren mit den einwertigen Ionen wiesen untereinander Veränderungen auf, die nicht genauer charakterisiert werden konnten, da dort andere Signale vorkamen als ohne Templationen. Somit ist bei einem Vergleich der Spektrensätze erkennbar, dass die unterschiedlichen Templationen einen Einfluss auf die dynamisch-kombinatorische Bibliothek ausüben.

Die HPLC-UV-Spektren (s. Abbildung 8.18) zeigten jeweils ein Signal für [1+1]-**76a** und für [2+2]-**76a**. Dabei fiel zum einen auf, dass das Signal von [2+2]-**76a** für Kalium- und Magnesiumionen intensiver war als bei den übrigen DCLs. Zum anderen traten die immer anwesenden Signale aus dem Lösungsmittel mit viel geringerer Intensität auf, verglichen mit Spektren von DCLs, in denen die Umsetzung nicht so gut war, sodass vermutet werden könnte, dass sich diese Oxime gut bildeten. Durch die relativen Verhältnisse (s. Abbildung 8.19) der beiden zugeordneten Signale ergab sich, dass die [1+1]-Makrocyclen mit deutlich höherem Anteil zwischen 70 und 98 % als die [2+2]-Makrocyclen gebildet wurden. Das Magnesiumion als kleinstes Metallion führte zu einer schlechteren Selektivität als bei der DCL ohne Templat. Mit Strontiumchlorid in der DCL bildete sich am wenigsten [2+2]-Produkt. Weiterhin wurde festgestellt, dass die anderen zweiwertigen Ionen außer Magnesiumionen die Verhältnisse zum [1+1]-Makrocyclus ebenso wie das kleinere einwertige Natriumion im Vergleich zu Kaliumionen hin verschieben. Diese Ergebnisse der HPLC-MS-Analytik stimmten mit denen der NMR-Spektroskopie überein.

Bei der Umsetzung des Pyridindialdehyds **6** mit dem mittellangen Dihydroxylamin **26b** bildete sich die dynamisch-kombinatorische Oxim-Bibliothek DCL-[**26b x 6**]. Durch beide massenspektrometrischen Methoden (ESI und MALDI) (vgl. Tabelle 8.7) wurde die Bildung der [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen detektiert, wobei die intensivsten Signale mittels ESI-MS dem  $([2+2]+Na)^+$ -Addukt zugeordnet wurden. Im MALDI-MS war das intensivste Signal je nach Templat beim [1+1]- und [2+2]-Makrocyclus. Zudem ließen sich teilweise die [3+3]-Makrocyclen detektieren. Bei Zusatz von Strontium- und Bariumionen zur DCL wurden mittels ESI-MS zudem die Wirt-Gast-Komplexe  $([1+1]+Sr^{2+})/2$ -**76b**,  $([2+2]+Sr^{2+})/2$ -**76b** und  $([2+2]+Ba^{2+})/2$ -**76b** detektiert, was auf einen starken Templateffekt schließen lässt.

Durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (s. Abbildung 8.20) wurde festgestellt, dass die verschiedenen Metallionen die DCL deutlich beeinflussen, da die Spektren Unterschiede in der chemischen Verschiebung und der Integralintensität aufwiesen. Das Spektrum ohne Metallsalz zeigte zwei intensive Signalsätze sowie kleinere Signalhaufen, wodurch auf die Bildung von zwei Hauptkomponenten und vermutlich oligomeren Nebenprodukten geschlossen werden konnte. Mittels Bestimmung der Diffusionskonstanten durch DOSY-NMR der DCL ohne Templat konnten die intensivsten Signale dem [1+1]- und [2+2]-Makrocyclus von **76b** zugeordnet werden. Bei einem Vergleich der Spektrensätze fiel auf, dass sich die Spektren für die Experimente ohne Salz sowie mit Natrium-, Kalium- und Magnesiumionen recht ähnlich sind. Für die DCL mit Calciumionen wurden die Signale des [1+1]-Makrocyclus breiter und ins Tieffeld verschoben. Die Integrale der [2+2]-Makrocyclen nahmen ab (vgl. Kasten in Abbildung 8.20). Diese beiden Effekte konnten bei der DCL mit Strontiumionen noch deutlicher beobachtet werden. Auch bei Zusatz von Bariumionen wurden diese Beobachtungen festgestellt. Das intensive Signal bei ca. 5.5 ppm ist von Dichlormethan.

Die HPLC-UV-Spektren (s. Abbildung 8.21) zeigten für die Komponenten der DCL intensive Signale und weniger intensive Signale für die „Geistersignale“, die immer auftraten, im Vergleich zu zuvor diskutierten Spektren anderer DCLs. Daraus ließ sich eine sehr gute Umsetzung zu den Oximen **76b** vermuten.

Auffällig war, dass für [1+1]-**76b** zwei HPLC-UV-Signale mit der gleichen Masse im HPLC-MS auftraten im Vergleich zum kleineren Makrocyclus **76a**, für den nur ein Massensignal gefunden wurde. Möglich wäre, dass der [1+1]-Makrocyclus in zwei isomeren Strukturen vorlag, die mittels HPLC aufgetrennt werden konnten. Durch die jeweiligen Anteile wurde eine einheitliche Tendenz zur Beeinflussung der DCL durch die unterschiedlichen Metallionen für das Verhältnis der [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen festgestellt (s. Abbildung 8.22). Der Anteil am ersten Stereoisomer des [1+1]-Makrocyclus war für alle DCLs nahezu gleich. Die beiden kleinsten Metallionen und die DCL ohne Metallion wiesen ebenfalls nahezu die gleiche Zusammensetzung auf. Für die übrigen Metallionen wurde beobachtet, dass die zweiwertigen Metallionen den [1+1]-Makrocyclus mit zunehmendem Ionenradius besser bildeten als den [2+2]-Makrocyclus und dass die einwertigen Kaliumionen trotz eines im Vergleich zu Calciumionen größeren Ionenradius geringfügig mehr [1+1]-Makrocyclus bildeten. Dies zeigte, dass zweiwertige Ionen aufgrund der Ladung stabilere Komplexe eingehen können.

Darüber hinaus wurde die DCL-[**26b x 6**] mit Lanthanionen hergestellt und untersucht. Lanthanionen besitzen einen ähnlichen Ionenradius wie Strontiumionen und sollten aufgrund ihrer dreiwertigen Ladung noch stabilere Komplexe eingehen. Lanthanionen wurden ausgewählt, da diese aufgrund ihres Ionenradius in die Reihe der bereits untersuchten Metallionen passen, die die Bibliothek **76b** am stärksten beeinflussten.

Massenspektrometrisch wurden ebenfalls die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen detektiert. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum wurden für die „iminischen“ und die Pyridin-Protonen Verschiebungen und Signalverbreiterungen vorgefunden, allerdings waren auch die Signale des [2+2]-Makrocyclen erkennbar. Über die HPLC-MS-Analytik konnten keine Unterschiede zu den beeinflussenden zweiwertigen Ionen festgestellt werden.

Die Hauptprodukte der dynamisch-kombinatorischen Bibliothek aus dem längsten Oligoethylenglycol-Dihydroxylamin **26c** und dem Dialdehyd **6** konnten mittels ESI- und MALDI-Massenspektrometrie (s. Tabelle 8.8) als die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen **76c** analysiert werden. Für die DCL ohne Templationen wurde in sehr geringer Intensität auch der [3+3]-Makrocyclen identifiziert. Zudem wurden die Komplexe  $([1+1]+M^{2+})/2\text{-76c}$  für Calcium-, Strontium- und Bariumionen detektiert.

In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (s. Abbildung 8.23) konnten die intensivsten Signale durch Bestimmung der Diffusionskonstanten den [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen zugeordnet werden. An der Basislinie konnten jedoch weitere Signale ausgemacht werden, die auf das Vorliegen mehrerer Spezies in der DCL deuten. Die NMR-Spektren der verschiedenen DCL-Proben wiesen Unterschiede auf. Das „iminische“ Signal für den [1+1]-Makrocyclen war vor allem für die DCL mit Strontium- und Bariumionen Tieffeld-verschoben. Zudem wurden keine Signale für den [2+2]-Makrocyclen erkannt. Das Signal bei ca. 5.5 ppm ist von Dichlormethan.

Wie schon bei der DCL u. a. zu **76b** wurden sehr intensive HPLC-UV-Signale (s. Abbildung 8.24) für die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen im Vergleich zu den immer anwesenden Signalen, die z. T. aus den Lösungsmitteln stammen, detektiert. Für den [1+1]-Makrocyclen wurden ebenfalls zwei UV-Signale detektiert. Also bildeten sich vermutlich Stereoisomere, die allerdings nicht so deutlich wie für [1+1]-**76b** durch die Chromatographie getrennt werden konnten. Die Anteile am ersten Isomer der beiden Stereoisomere des [1+1]-Makrocyclen waren in den HPLC-UV-Ergebnissen konstanter als in den HPLC-MS-Ergebnissen. Der Anteil des ersten Isomers wurde mit zunehmenden Metallionenradius größer. Weiterhin war bei einem Vergleich der Spektrensätze erkennbar, dass die Signalintensität für den [2+2]-Makrocyclen mit zunehmender Ionengröße der zweiwertigen Metallionen abnahm (vgl. Abbildung 8.25).

Das Verhältnis der jeweiligen [1+1]- zu [2+2]-Makrocyclen **76** war für die Oxim DCLs [**26a-c x 6**] ohne Metallionen und mit Natrium- und Magnesiumchlorid sehr ähnlich. Die DCLs mit den größeren Metallionen wiesen dabei geringere Anteile an den [2+2]-Makrocyclen **76** auf, wobei diese mit zunehmendem Radius der zweiwertigen Ionen weiter verringert wurden und schließlich mit sehr kleinem Anteil erhalten werden konnten. Dadurch, dass die

„iminischen“ und die Aldehyd-Protonensignale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für alle drei Kettenlängen gut separiert vorlagen, konnten diese zum einen zur Bestimmung von Diffusionskonstanten aus DOSY-NMR-Spektren verwendet werden. Zum anderen konnten die Anteile über das Integral der  $\text{HC=N}$ -Protonen und den DMT-Standard ermittelt werden. Diese sind in Tabelle 4.1 wiedergegeben. Die Ausbeuten beziehen sich auf den Dialdehyd **6**.

Tabelle 4.1: Anteile [%] der Oxim-Makrocyclen **76a-c** in der DCL bezogen auf den DMT-Standard.

Templat	76a		76b		76c	
	[1+1]	[2+2]	[1+1]	[2+2]	[1+1]	[2+2]
ohne Salz	20	7	32	7	43	2
Na <sup>+</sup>	25	1	28	5	45	14
K <sup>+</sup>	27	2	30	3	48	14
Mg <sup>2+</sup>	19	3	26	8	45	2
Ca <sup>2+</sup>	22	<1	a)	1	48	2
Sr <sup>2+</sup>	30	<1	56	<1	15	0
Ba <sup>2+</sup>	6	0	28	0	3	0

a) breites, nicht genau integrierbares Signal

Anhand der Anteile wird deutlich, dass sich die Makrocyclen **76** mit zunehmender Kettenlänge besser bildeten. Bei der Bibliothek mit dem kürzesten Oligoethylenglycol-Dihydroxylamin **26a** bildete sich ohne Templatierungen mehr [2+2]-Makrocyclus **76a** als bei den DCLs mit Templatierungen, wobei der Anteil mit zunehmendem Radius der zweiwertigen Ionen immer geringer wurde.

Mit dem mittellangen Oligoethylenglycol-Dihydroxylamin **26b** bildete sich in der DCL mit dem Pyridindialdehyd **6** mit den kleineren Metalltemplaten mehr [2+2]-Makrocyclus als mit Calcium-, Strontium- und Bariumionen. Auffällig war zudem, dass mit Strontiumionen deutlich mehr [1+1]-Makrocyclus **76b** als mit den anderen Ionen erhalten wurde.

In der DCL-[**26c x 6**] konnten die größten Umsätze zu den Makrocyclen **76c** ermittelt werden. Für die DCLs mit den einwertigen Metallionen konnten zudem die größten Anteile für [2+2]-**76c** gefunden werden. Hingegen konnte in den DCLs mit den Strontium- und Bariumionen, als den größten untersuchten Templaten, keine [2+2]-**76c** detektiert werden. Jedoch war dort der Anteil an [1+1]-Makrocyclus **76c** auch sehr gering, was bisher nicht verstanden werden konnte.

Durch die Berechnung der Ausbeuten wird ebenso wie durch die HPLC-Analytik deutlich, dass die verschiedenen Metallionen in diesen Oxim-Bibliotheken DCL-[**26 x 6**] in Abhängigkeit der Kettenlänge zum Teil starke Templateffekte bewirken. Dadurch werden

hauptsächlich die [1+1]-Makrocyclen **76** auf Kosten der [2+2]-Makrocyclen amplifiziert. Der Anteil an weiterem Nebenprodukt konnte durch breite Signale an der Basislinie nicht bestimmt werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich die Anteile der Komponenten in den dynamisch-kombinatorischen Oxim-Bibliotheken DCL-[**26 x 6**] durch die zugesetzten Metallionen aufgrund von Templateffekten steuern lassen. Mit unterschiedlichen Analyseverfahren wurden übereinstimmende Ergebnisse erhalten. Bei einem Vergleich der Spektrensätze fällt auf, dass sich die Bibliothekszusammensetzungen der beiden Oxim-Bibliotheken mit den Oligoethylenglycol-Dihydroxylaminen **26b** und **c** durch größere Metallionen beeinflussen lassen. Der kürzere [1+1]-**76b** zeigte die größte Verschiebung der Protonensignale (*HC=N* und *Py-H*) mit dem Strontiumion, wohingegen der größere [1+1]-**76c** die größte Verschiebung der Protonensignale (*HC=N* und *Py-H*) mit dem Bariumion mit dem größten Ionenradius zeigte, was auf die jeweils stabilsten Wirt-Gast-Komplexe zurückgeführt werden könnte. Die kleinere Verbindung **76b** bindet das Strontiumion mit dem kleineren Ionenradius besser und die größte Verbindung **76c** das größere Bariumion. Somit wurde aufgrund unterschiedlicher Größe eine unterschiedliche Selektivität gezeigt. Zudem war auffällig, dass bei den beiden größeren Verbindungen **76b,c** der [1+1]-Makrocyclus vermutlich in zwei konformereren Strukturen im Gegensatz zu **76a** vorlag. Da die Diffusionskonstanten und die Integrale für je ein *HC=N*- und *Py-H*-Wasserstoffatom übereinstimmten, wurden die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren mit den zugeordneten Spezies markiert (vgl. Kapitel 8.2.1). Die chemischen Verschiebungen der [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen sind auch zwischen den Makrocyclen unterschiedlicher Kettenlänge vergleichbar.

Durch die Ermittlung der absoluten Anteile durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie konnte festgestellt werden, dass die Makrocyclen mit der kürzesten Kette insgesamt schlechter als die Makrocyclen **76b,c** gebildet wurden. Die Bibliothek DCL-[**26b x 6**] mit Strontiumionen zeigte den besten Umsatz zum [1+1]-Makrocyclus und gleichzeitig einen sehr guten Templateffekt, wobei weniger als 2 % der [2+2]-Makrocyclus sind.

#### 4.2.2 DCLs aus Pyridindialdehyd **6** und konkurrierenden Oligoethylenglycol-Dihydroxylaminen **26a-c**

Da sich die Anteile der Oxim-Makrocyclen **76** in den DCLs durch Metallionen beeinflussen ließen, stellte sich die Frage, wie sich die dynamisch-kombinatorische Bibliothek verhält, wenn zwei oder mehr verschiedene Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26a-c** mit je einem

Äquivalent mit einem Äquivalent des Pyridindialdehyds **6** reagieren und so um den Aldehyd konkurrieren, um Oxime zu bilden.

Anhand der Ausbeuten aus dem NMR für die 1:1-DCLs wird erwartet, dass sich auch in Konkurrenz die jeweils größeren Makrocyclen besser bilden sollten. Zudem sollte der Anteil an [1+1]-Makrocyclen höher sein als an [2+2]-Makrocyclen.

Daher wurden zwei weitere dynamisch-kombinatorische Bibliotheken untersucht, die jeweils zwei verschiedene der Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26a-c** und den Pyridindialdehyd **6** im Verhältnis 1:1:1 enthielten (s. Abbildung 4.7 und Abbildung 4.8).

Durch HPLC-Analyse konnten die verschieden großen Makrocyclen ([1+1] und [2+2]) mit unterschiedlicher Retentionszeit in den „Einzel-DCLs“ eluiert werden (s. Experimente in Kapitel 4.2.1). Zudem wiesen die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen der unterschiedlichen Kettenlängen **a-c** leicht verschiedene Retentionszeiten auf. Anhand der in den „Einzel-DCLs“ erhaltenen Retentionszeiten konnten zwei verschiedene konkurrierende Kombinationen ausgewählt werden, um analysierbare HPLC-UV- und HPLC-MS-Ergebnisse zu erhalten.

Dies war zum einen die Konkurrenz zwischen der kurzen und der mittleren Oligoethylenglycol-Kette **26a** und **26b** und zum anderen zwischen der kurzen und der langen Oligoethylenglycol-Kette **26a** und **26c**. Da sich die Retentionszeiten von **76b** und **76c** mit diesen Bedingungen nicht ausreichend unterschieden, konnte diese Konkurrenz von **26b** und **26c** nicht untersucht werden. Weiterhin wurden diese Konkurrenz-DCLs ausschließlich mittels ESI-MS untersucht, weil sich die massenspektrometrischen Ergebnisse der DCLs-[**26a-c** x **6**] zwischen ESI-MS und MALDI-MS in den intensivsten Signalen, aber nicht in den gebildeten Spezies unterschieden.

Die aus den analytischen Untersuchungen erhaltenen Spektren und Daten sind den Ausklapptafeln in Kapitel 8.2.3 zu entnehmen.

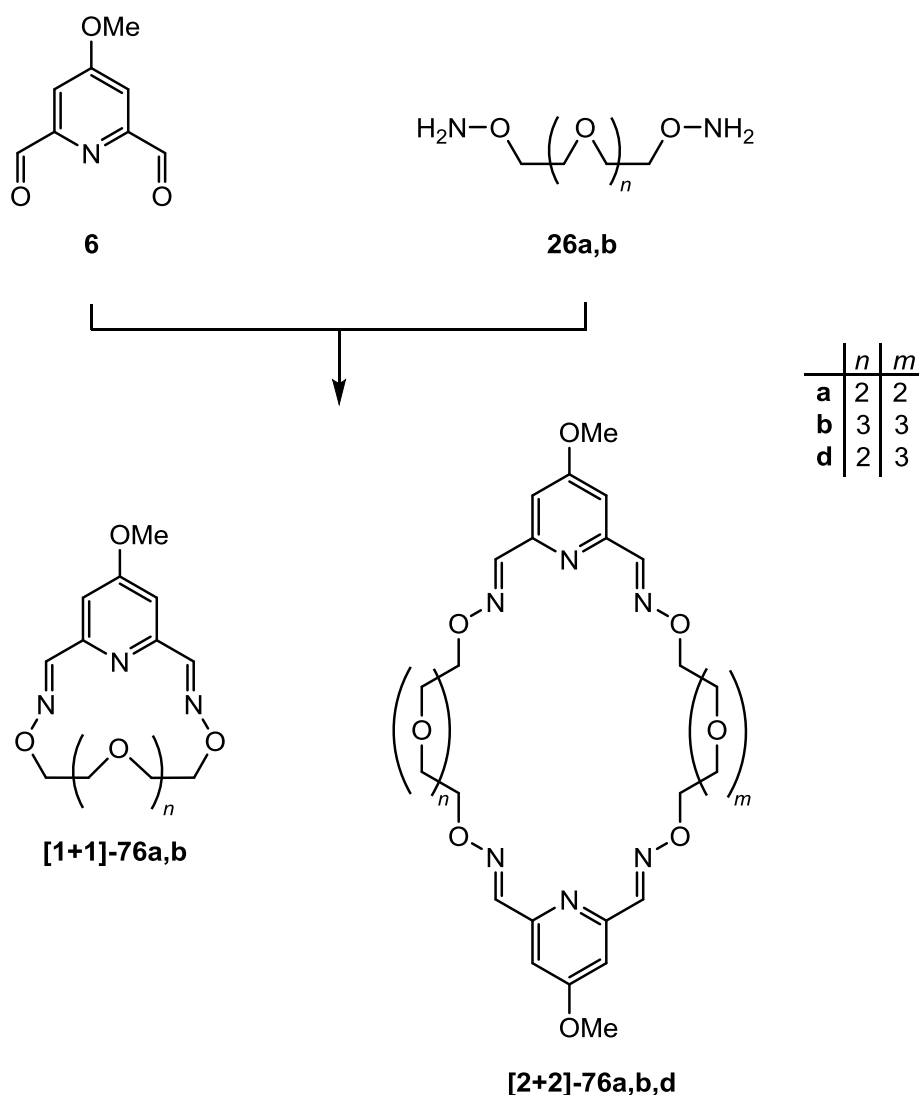


Abbildung 4.7: Konkurrenz der beiden Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26a,b** um den Dialdehyd **6** (je 1 Äquivalent) u. a. zur Bildung der Oxim-Makrocyclen **76a,b,d**.

Durch Umsetzung der Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26a** und **26b** mit dem Pyridindialdehyd **6** können sich die symmetrischen [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen **76a** und **76b** bilden. Zusätzlich ist auch die Bildung des unsymmetrischen [2+2]-Makrocyclen **76d** möglich. Mittels ESI-Massenspektrometrie (s. Tabelle 8.9) wurden bei allen DCLs dieser Sequenz jeweils alle fünf möglichen Massenpeaks für die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen detektiert. Außerdem wurden auch Massenpeaks für acyclische [2+1]- und [1+2]-Verbindungen gefunden. Die DCL mit Magnesiumionen zeigte in den Massenspektren die meisten Abweichungen in der Anzahl der detektierten Spezies und der Intensität der Signale im Vergleich zu den anderen DCLs der Sequenz. Zum einen wurden keine acyclischen Strukturen gefunden und zum anderen zeigte der mit zwei unterschiedlich langen Oligoethylenglycol-Dihydroxylaminen gebildete gemischte [2+2]-Makrocyclen **76d** das intensivste Signal. Im Gegensatz dazu war bei den anderen DCLs [1+1]-**76b** als intensivstes Signal zu erkennen.



Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (s. Abbildung 8.31) zeigten die Bildung mehrerer Verbindungen an. Aufgrund von Überlagerungen konnten diese nicht komplett ausgewertet werden. Allerdings ließen sich auch hier wieder Veränderungen in der chemischen Verschiebung für das „iminische“ Proton vom [1+1]-Makrocyclus **76b** für die DCLs mit Calcium-, Strontium- und Bariumchlorid beobachten, wie auch bei der 1:1 DCL von **76b** (vgl. Kapitel 4.2.1). Das Signal bei ca. 5.5 ppm stammt von Dichlormethan.

In den HPLC-UV-Spektren (s. Abbildung 8.32) stellten die UV-Signale der [1+1]-Makrocyclen **76a,b**, wie auch bei den 1:1 DCLs zu **76a** bzw. **76b**, die intensivsten Signale dar. Durch die Chromatographie konnten die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen gut aufgetrennt werden. Die [1+1]-Makrocyclen **76a** und **76b** bildeten sich mit deutlich höheren Anteilen als die [2+2]-Makrocyclen. Weiterhin wurde festgestellt, dass der längere [1+1]-**76b** mehr als doppelt so gut gebildet wurde wie der kürzere [1+1]-**76a** (s. Abbildung 8.33).

Als zweite Konkurrenz-DCL wurde die Bibliothek aus den Oligoethylenglycol-Dihydroxylaminen **26a** und **26c** mit dem Pyridinaldehyd **6** untersucht. Dabei können sich die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen von **76a** und **76c** bilden sowie der unsymmetrische [2+2]-Makrocyclus **76e** (vgl. Abbildung 4.8).

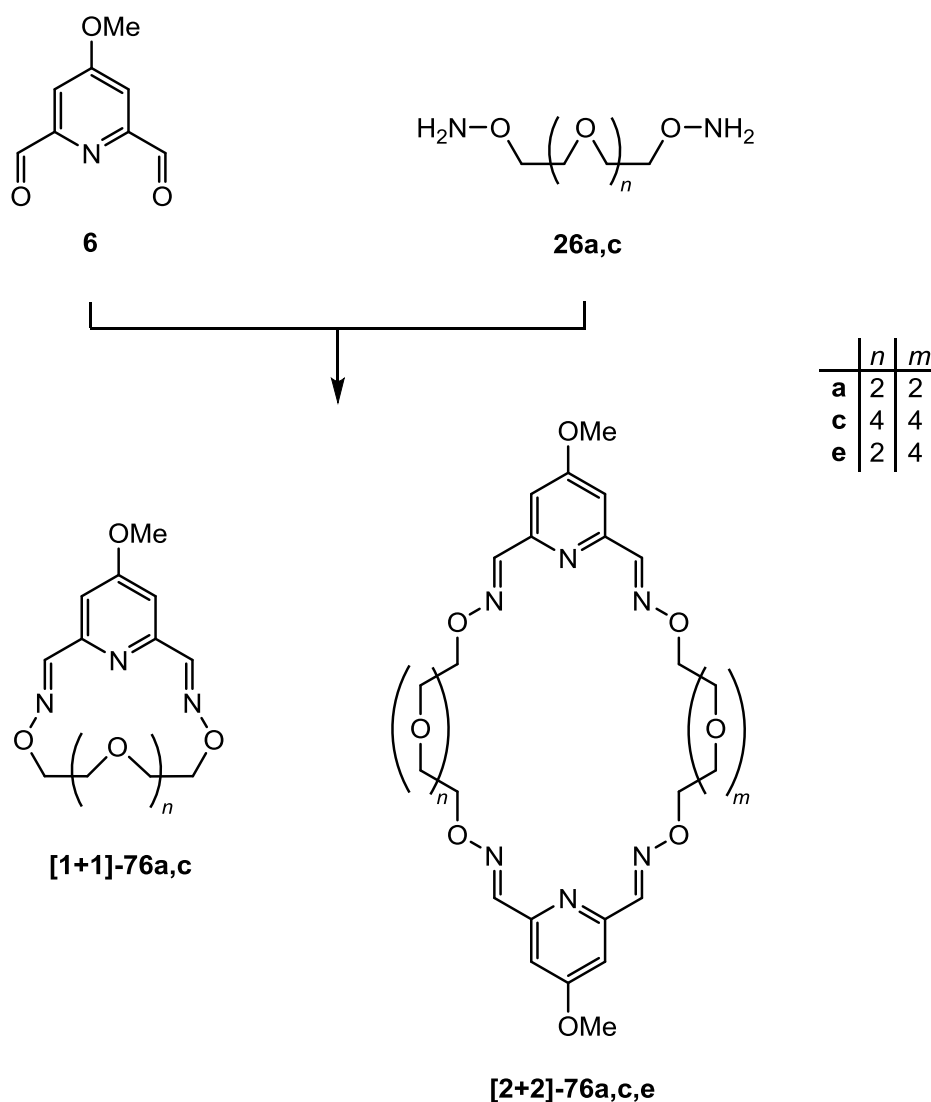


Abbildung 4.8: Konkurrenz der beiden Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26a,c** um den Dialdehyd **6** (je 1 Äquivalent) u. a. zur Bildung der Oxim-Makrocyclen **76a,c,e**.

Mittels ESI-Massenspektrometrie (s. Tabelle 8.10) konnten für alle DCLs dieser Sequenz die fünf möglichen [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen **76a** und **76c** sowie **76e** detektiert werden, wobei [1+1]-**76c** immer das intensivste Signal darstellte. Weiterhin wurden bei einigen DCLs acyclische [2+1]- bzw. [1+2]-Strukturen gefunden.

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (s. Abbildung 8.34) zeigten für diese DCL-Sequenz unterschiedliche Spektren mit mehreren gebildeten Spezies. Die Spektren stimmten jedoch jeweils mit den Spektren der Experimente der entsprechenden 1:1-DCL überein. Daher zeigte auch das NMR-Spektrum der Konkurrenz-DCL mit Bariumionen die stärksten Veränderungen und die größte Verschiebung der „iminischen“ Protonen von **76c**. Das Signal bei  $\sim 5.5$  ppm stammt von Dichlormethan.

Die HPLC-UV-Signale (s. Abbildung 8.35) der [1+1]-Makrocyclen **76a,c** stellten die intensivsten Signale dar. Die Signale für die beiden Stereoisomere von [1+1]-**76c** sowie das

Signal von [1+1]-**76a** konnten aufgetrennt werden. Die [2+2]-Signale von **76c** und **76e** konnten dagegen nicht aufgetrennt werden. Die [1+1]-Makrocyclen bildeten sich mit deutlich höherem Anteil im Vergleich zu den [2+2]-Makrocyclen. Ebenso bildeten sich die [1+1]-Makrocyclen von **76c** mit fast dem doppelten Anteil im Gegensatz zu **76a**. Auffällig ist hierbei, dass für die DCL mit Bariumionen fast ausschließlich [1+1]-**76c** erhalten wurde (vgl. Abbildung 8.36).

Die Ergebnisse der beiden Konkurrenz-Experimente ergeben zusammenfassend, dass sich jeweils alle denkbaren [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen bildeten. Abweichend von der zusätzlichen Bildung der beiden unsymmetrischen [2+2]-Makrocyclen **76d** bzw. **76e** und der unsymmetrischen [1+2]-Struktur konnten nur geringfügig abweichende Ergebnisse zu den 1:1 DCLs erhalten werden. Einzige Abweichung zu den 1:1 DCLs war, dass die Tendenzen zur geringeren Bildung der [2+2]-Makrocyclen bei größer werdenden zweiwertigen Ionen nicht beobachtet werden konnten. Die höheren Anteile an den [1+1]-Makrocyclen waren jedoch unverändert.

Bezüglich der Konkurrenz der Dihydroxylamine **26a-c** um den Pyridindialdehyd **6** konnte für beide Konkurrenz-Experimente festgestellt werden, dass die [1+1]-Makrocyclen **76** fast ausschließlich gebildet wurden. Zudem bildeten sich die [1+1]-Makrocyclen der längeren Kettenlängen **76b** bzw. **76c** ca. anderthalb mal so gut wie [1+1]-**76a**. Diese Ergebnisse stimmen mit den Erwartungen durch die Ergebnisse der 1:1-DCLs überein.

### 4.2.3 DCLs aus Pyridindialdehyd **6** und Alkan-Dihydroxylaminen **58a,b**

Der Baustein 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**) und die beiden Alkan-Dihydroxylamine **58a,b** wurden in Oxim-Reaktionen in den DCLs u. a. zu den Makrocyclen **77a** bzw. **b** eingesetzt. Diese Makrocyclen haben denselben strukturellen Aufbau der Imin-Einheit wie die Makrocyclen **76a-c**. Allerdings ist die aliphatische Kette viel kürzer als die des kürzesten Oligoethylenglycol-Dihydroxylamins **26a**. Außerdem fehlen die Sauerstoffatome in der Alkan-Kette, die durch ihre freien Elektronenpaare an einer Komplexierung von Metallionen beitragen können. Durch die kurzen Ketten sollte die Bildung der [1+1]- im Vergleich zu den [2+2]-Makrocyclen von **77a** bzw. **b** benachteiligt sein. Zudem sollten Metallionen durch die fehlenden Donor-Atome in der Kette schlechter komplexiert werden.

Die aus den analytischen Untersuchungen erhaltenen Spektren und Daten sind den Ausklapptafeln in Kapitel 8.2.4 zu entnehmen.

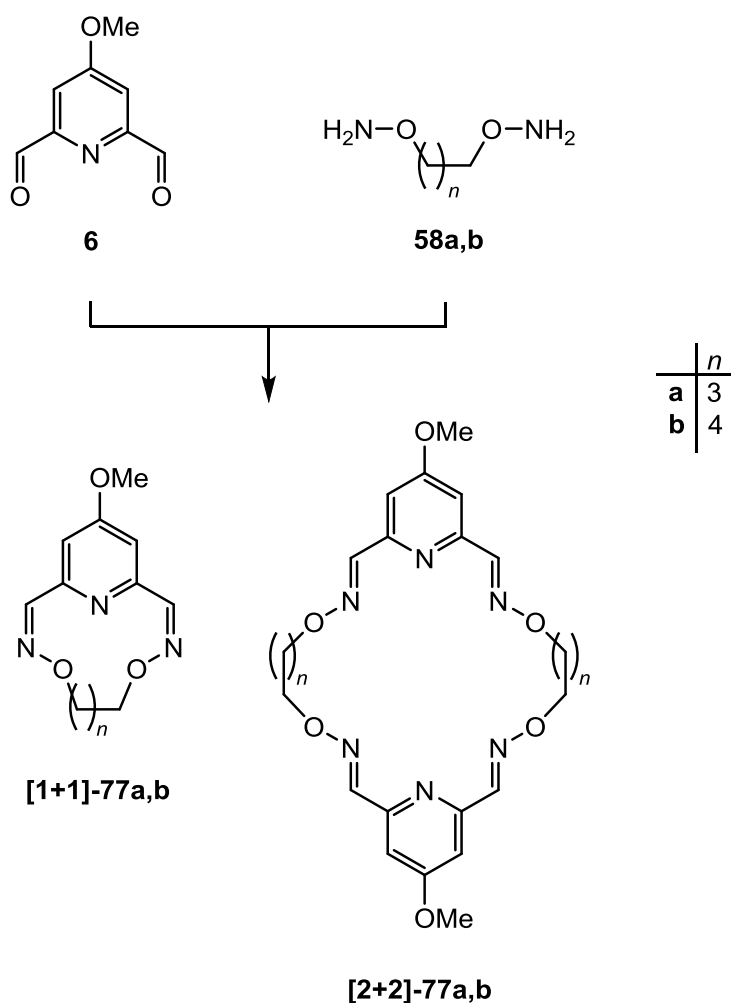


Abbildung 4.9: Bildung u. a. der Oxim-Makrocyclen **77a,b** in der DCL-[**58a,b x 6**].

Für die DCL-[**58a x 6**] konnte mittels MALDI-Massenspektrometrie (s. Tabelle 8.11) bestätigt werden, dass in der Probe ohne Templat sowohl der  $([2+2]+H)^+$ - als auch der  $([3+3]+H)^+$ -Makrocyclus enthalten waren. In den Proben mit Natrium- und Kaliumsalz wurden die Addukte mit diesem entsprechenden Kation für den [2+2]- und den [3+3]-Makrocyclus identifiziert. Bei den Proben mit den zweiwertigen Magnesium- und Calciumionen konnten  $([2+2]+H)^+$ - und  $([3+3]+H)^+$ -**77a** detektiert werden. Wie aufgrund der Struktur erwartet, wurden keine [1+1]-**77a** gefunden. Mittels ESI-Massenspektrometrie (s. Tabelle 8.11) wurden in den Proben ebenfalls die [2+2]- und [3+3]-Makrocyclen als  $H^+$ - und  $Na^+$ -Addukt detektiert. Im ESI-Spektrum der Probe ohne Metallsalz und in der Probe mit Kaliumchlorid traten die Signale für die acyclische [1+2]-Verbindung aus  $1 \cdot 6 \times 2 \cdot 58a$  mit geringer Intensität auf. In der DCL mit Magnesiumchlorid wurden zudem die Komplexe aus  $([1+1]+Mg^{2+})/2-77a$  und  $([2+2]+Mg^{2+})/2-77a$  detektiert. Bei Calciumchlorid-Zusatz wurden die Komplexe  $([2+2]+Ca^{2+})/2-77a$  und  $([3+3]+Ca^{2+})/2-77a$  gefunden.

Die Umsetzung der beiden Bausteine **6** und **58a** wurde auch durch  $^1H$ -NMR-Spektroskopie (s. Abbildung 8.37) überprüft. Dabei war für die Proben zur Oxim-Bildung kein Aldehyd-

Signal bei ~ 10 ppm erkennbar. Bei ~ 8 ppm zeigte sich ein Signal, das zu Iminen umgesetzte Aldehyd-Gruppen bzw. Oxime bestätigt. Allerdings ließ sich auch erkennen, dass mehrere Oxim-Spezies vorlagen, da sowohl bei den „Imin“-Protonen als auch bei den Protonen des Pyridinrings bei ca. 7.25 ppm mehrere Signale sichtbar waren. Dieses Vorhandensein mehrerer Spezies bestätigt die Bildung einer dynamisch-kombinatorischen Bibliothek dieser reversiblen Reaktion.

Diese Bibliothekszusammensetzung der DCL-[**58a** x **6**] wurde jedoch durch die eingesetzten Metallsalze nicht zu einer gebildeten Oxim-Spezies gesteuert, da die Spektren 2-5 (s. Abbildung 8.37) keinen Unterschied in der chemischen Verschiebung oder Integralintensität, verglichen mit dem Ausgangsspektrum 1 ohne Zugabe eines Templats, zeigten.

Magnesiumionen, welches das Metallion mit dem kleinsten Ionenradius der untersuchten Templationen war, bildete bevorzugt die acyclische [2+1]-Struktur aus 2•**58a** x 1•**6** und den [2+2]-Makrocyclus nur zu geringerem Anteil als bei den übrigen untersuchten DCLs ohne Templatation und mit Natrium-, Kalium- und Calciumionen, bei denen eine Cyclisierung bevorzugt wurde.

Die HPLC-UV-Spektren (s. Abbildung 8.38) sind sehr unübersichtlich und viele der intensiven Signale zeigten im HPLC-MS kein Massensignal. Daher konnten diese intensiven „Geistersignale“, die zum Teil durch Verunreinigungen des Lösungsmittels herrühren und in allen HPLC-Versuchen erkennbar waren, nicht zugeordnet werden. In der DCL von **6** mit **58a** wurden jeweils zwei HPLC-UV-Signale mit gleichem Massensignal detektiert, was auf zwei isomere Strukturen für die [2+1]- und [2+2]-Verbindungen hindeutet. Zudem konnte das HPLC-UV-Signal für den [3+3]-Makrocyclus identifiziert werden. Da dieser jedoch mit mehreren Massensignalen überlagert war, die nicht aus der DCL stammen, wurden die relativen Anteile in den Säulendiagrammen (vgl. Abbildung 8.39) nicht berücksichtigt.

Aus diesen Ergebnissen könnte eine Beeinflussung der DCL durch die verschiedenen großen Templationen abgeleitet werden. Wie nicht anders zu erwarten, bevorzugen Ionen mit kleinem Ionenradius kleinere Makrocyclen, während durch Metallionen mit größerem Ionenradius auch die Bildung größerer Makrocyclen möglich ist. Abgesehen vom ubiquitären Natrium wurde das intensivste Signal im ESI-MS in der DCL mit Calciumionen im Vergleich mit den anderen DCLs beim [2+2]-Makrocyclus gefunden. Mit Calciumionen bildete sich auch ein größerer Anteil am [2+2]-Makrocyclus als mit Magnesiumionen. Allerdings bildete sich [2+2]-**77a** ohne Templationen am besten, sodass dieser anscheinend das bevorzugte Produkt der DCL ist. Daher wurden für **77a** nur zwei Alkalimetallchloride und zwei Erdalkalimetallchloride als mögliche Gast-Verbindungen untersucht. Die vom Ionenradius größten zweiwertigen Strontium- und Bariumionen, die in dieser Arbeit in den DCLs

untersucht wurden, wurden bei den DCLs-[**58a,b x 6**] nicht eingesetzt, da die Umsetzung zu den Oximen jeweils nicht so gut war und die Ketten sehr kurz und ohne Donor-Atome waren.

Der Dialdehyd **6** bildete mit dem Pentan-Dihydroxylamin **58b** u. a. die Makrocyclen **77b** (s. Abbildung 4.9). Die MALDI-Massenspektren (s. Tabelle 8.12) zeigten auch in diesem Fall die Bildung von [2+2]- und sogar von [3+3]- und [4+4]-Makrocyclen an, wobei der größte Makrocyclus mit geringerer Intensität detektiert wurde. Für die Probe mit Natrium- und Kaliumionen wurden zusätzlich deren Makrocyclus-Addukte identifiziert. Mittels ESI-Massenspektrometrie konnten die gleichen Verbindungen detektiert werden. Komplexe mit Metallionen, wie bei **77a**, wurden, abgesehen vom ubiquitären Natrium und Kalium, nicht gefunden.

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (s. Abbildung 8.40) zeigten, dass noch ein geringer Anteil an freiem Aldehyd vorlag, was aber auch durch die Bildung acyclischer Strukturen erklärt werden könnte. Die Spektren 1-4 (s. Abbildung 8.40) sind sich sehr ähnlich in den chemischen Verschiebungen und in den Integralverhältnissen. Lediglich das Spektrum 5 mit Calciumionen als Gast-Zusatz zeigt kleine Veränderungen in den Integralintensitäten und der chemischen Verschiebung des Signals bei 5.5 ppm. Allerdings konnten die Signale bislang keiner Spezies zugeordnet werden. Auch in den NMR-Spektren dieser DCL zeigt sich das Vorliegen eines Produktgemisches bei der Reaktion des Dialdehyds **6** mit dem Dihydroxylamin **58b**, da mehrere Signale für die jeweiligen charakteristischen Protonen-Bereiche auftraten.

Da die HPLC-UV-Spektren (s. Abbildung 8.41) für die „Geistersignale“ verhältnismäßig intensive Signale aufwiesen, bildeten sich die Makrocyclen **77b** vermutlich nur in geringer Konzentration. Mittels HPLC-MS konnten die HPLC-UV-Signale den Makrocyclen [2+2]-**77b** und [3+3]-**77b** zugeordnet werden. Diese sind jedoch nur für die DCL mit Kalium- und Magnesiumchlorid deutlich zu erkennen. Die Anteile für [2+2]-**77b** waren am höchsten. Für den [2+2]-Makrocyclus wurden zwei Signale gefunden. Daher bildeten sich wohl auch hier wieder Stereoisomere. Die entstandene dynamisch-kombinatorische Bibliothek ließ sich durch die eingesetzten Metallsalze nicht zu einem Produkt bzw. Makrocyclus verschieben (s. Abbildung 8.42). Beim Vergleich der UV-detektierten Chromatogramme fällt jedoch auf, dass die Signale in den DCLs mit Kalium- und Magnesiumionen verglichen mit den DCLs ohne Templat und mit Natrium- und Calciumionen deutlich zu erkennen sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Pyridindialdehyd **6** mit den Alkan-Dihydroxylaminen **58** jeweils Oxime bildete. Als Hauptkomponenten konnten mittels Massenspektrometrie die [2+2]- und [3+3]-Makrocyclen identifiziert werden. Aus der NMR-spektroskopischen Untersuchung ergab sich, dass mehrere Spezies entstanden, da im

charakteristischen Bereich der jeweiligen Protonen weitere scharfe und unscharfe Signale zu finden waren. Daher wurden neben den cyclischen auch oligomere Strukturen gebildet. Die entstandenen dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken konnten durch die als Template eingesetzten Alkali- und Erdalkalimetallchloride jedoch nicht ausreichend beeinflusst werden, sodass sich die gebildeten Oxime zugunsten eines Makrocyclus umgewandelt hätten. Sowohl für die Butan- als auch für die Pentankette konnte die Bildung eines [1+1]-Makrocyclus nicht nachgewiesen werden, was darauf hindeutet, dass sich eine ungünstige Struktur hätte bilden müssen, die durch die Bildung größerer Makrocyclen umgangen wurde. Diese Beobachtung wurde auch aufgrund der kurzen Ketten erwartet (s. o.). Ebenso scheint der Hohlraum im jeweiligen [1+1]-Makrocyclus für Metallionen zu klein sein, um sie zu komplexieren. Dass die Makrocyclen die Metallionen nicht komplexieren bzw. keine starken Bindungen eingehen, wurde aufgrund der Struktur der eingesetzten Alkan-Dihydroxylamine **58** erwartet und durch die Analytik bestätigt (s. o.).

#### 4.2.4 Diskussion der Ergebnisse für die Oxim-Bibliotheken

Die Bildung und Beeinflussung der Oxim-Bibliotheken aus dem Pyridindialdehyd **6** mit den Oligoethylenglycol-Dihydroxylaminen **26a-c** durch Template wurde durch verschiedene analytische Methoden untersucht. Die [1+1]-Makrocyclen bildeten sich, ebenso wie bei den Hydrazonen, als Hauptprodukte, und zwar umso besser, je länger die Kette war. Je länger die eingesetzte Dihydroxylamin-Kette **26a-c** war, desto bessere Wechselwirkungen zwischen den [1+1]-Makrocyclen und den größeren zweiwertigen Metallionen lagen vor und verringerten den Anteil am jeweiligen [2+2]-Makrocyclus **76a-c**. Die [1+1]-Makrocyclen von **76b,c** lagen in zwei isomeren Strukturen vor. Aus den Ergebnissen der Anteile kann von einem guten Templateffekt der Strontiumionen mit dem [1+1]-Makrocyclus **76b** ausgegangen werden.

Je zwei der Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26a** und **b** bzw. **a** und **c** wurden in Konkurrenz-Experimenten eingesetzt, um mit dem Pyridindialdehyd **6** zu reagieren (Verhältnis 1:1:1). Für beide Konkurrenz-DCLs wurde festgestellt, dass sich der jeweils größere [1+1]-Makrocyclus **76b** bzw. **c** besser bildete als [1+1]-**76a**. Die Veränderungen in den NMR-Spektren der Konkurrenz-Experimente durch die Metallionen waren die gleichen wie in den „Einzel-DCLs“.

Die Oxim-Bibliotheken aus den Alkan-Dihydroxylaminen **58** und dem Pyridindialdehyd **6** bildeten, wie aufgrund der kurzen Ketten erwartet, die größeren [2+2]- und [3+3]-Makrocyclen. Eine Beeinflussung in der Zusammensetzung der DCLs konnte, eventuell auch wegen der geringeren Zahl an Donor-Atomen als in den Makrocyclen-Glycolketten, nicht beobachtet werden (s. Kapitel 4.2.1).

### 4.3 Hydrazone und Oxime mit „umgekehrter“ Orientierung

In den zuvor beschriebenen DCL-Experimenten (vgl. Kapitel 4.1 und 4.2) wurden die Oligoethylenglycol-Enden variiert. Dadurch konnten nach Reaktion mit dem Pyridinaldehyd Hydrazon- und Oxim-Bibliotheken analog zu den bekannten Imin-DCLs<sup>[45]</sup> erhalten werden.

Allerdings kann auch das Pyridin NH<sub>2</sub>-funktionalisiert eingesetzt werden. Dann werden die Oligoethylenglycole komplementär dazu als Aldehyde benötigt. Aus diesen divalenten Bausteinen ergeben sich dann wiederum Hydrazone und Oxime, die durch die getauschten funktionellen Gruppen eine umgekehrte Orientierung der C=N-Doppelbindung aufweisen (DCL Typ II).

#### 4.3.1 Versuche zu dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken aus Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyden 27

Für dynamisch-kombinatorische Bibliotheken zur Erzeugung von Makrocyclen mit umgekehrter Orientierung der C=N-Doppelbindung standen mit dem Dihydrazid **4** und dem Dihydroxylamin **5** zwei NH<sub>2</sub>-funktionalisierte Pyridine zur Verfügung. Diese wurden mit den zur Verfügung stehenden Acetal-geschützten Oligoethylenglycolen **61a-c** (s. Kapitel 3.3.4) und dem Dibenzaldehyd **65** (s. Kapitel 3.4) zum Aufbau von DCLs eingesetzt.



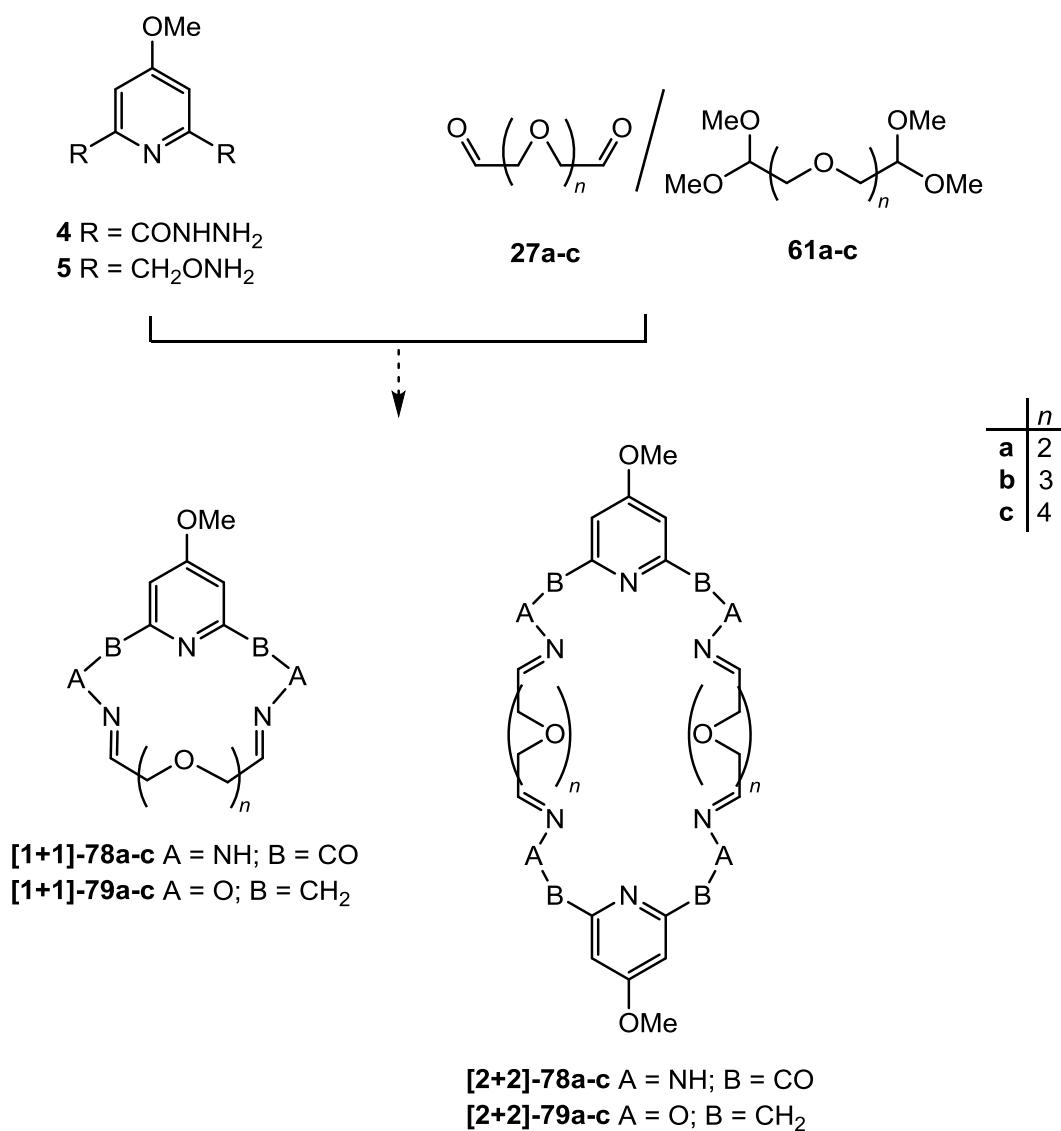


Abbildung 4.10: Dynamisch-kombinatorische Bibliotheken mit umgekehrter Orientierung der C=N-Doppelbindung.

### Bildung von Iminen und Imin-analogen Verbindungen aus den Acetal-geschützten Vorstufen 61a-c

Da die Aldehyde **27a-c** nicht durch Oxidation oder über Acetalentschützung synthetisiert werden konnten (vgl. Kapitel 3.3.4), sollten alternativ die als Acetal-geschützten Aldehyde **61** mit den pyridinischen Amino-Verbindungen **4** bzw. **5** zur Bildung von Hydrazonen bzw. Oximen eingesetzt werden.

Die Möglichkeit Dimethylacetal-geschützte Aldehyde zur Bildung von Hydrazon-basierten Makrocyclen in dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken einzusetzen, wird durch zahlreiche Beispiele<sup>[49, 50, 173]</sup> bereits belegt.

Zuerst mussten geeignete Bedingungen für die Entschützung der Acetale **61a-c** gefunden werden, um die entstehenden Aldehyde **27a-c** direkt mit Amino-Verbindungen umzusetzen. Daher wurden zu Testzwecken zunächst kommerziell erhältliche Amino-Verbindungen eingesetzt. Als Säure wurde Difluoressigsäure verwendet, um über die Integrale der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren Rückschlüsse auf die Mengenverhältnisse von eingesetzter Säure zu Acetal-Ausgangsmaterial ziehen zu können.

Für die Testreaktion wurde der Dimethylacetal-geschützte Aldehyd **61a** mit Benzylamin **80** unter schrittweiser Erhöhung der Äquivalente an Difluoressigsäure umgesetzt. Dazu wurde mit Stammlösungen für das Acetal **61a**, Benzylamin **80** und Difluoressigsäure gearbeitet.

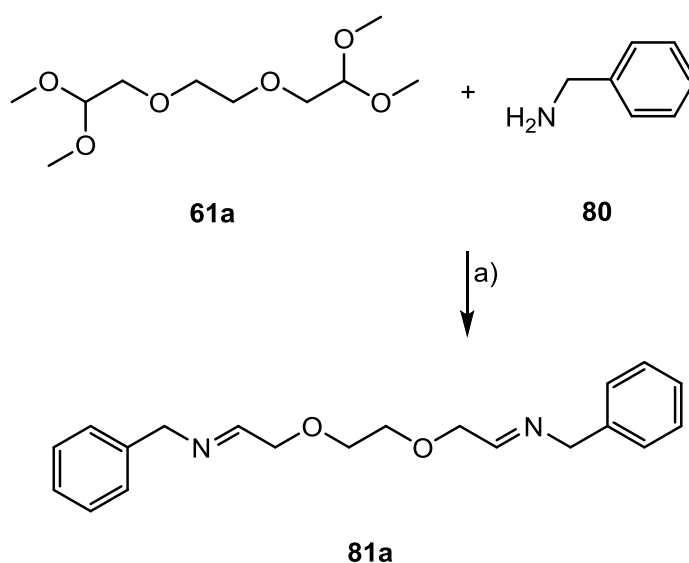


Abbildung 4.11: Reaktion der Acetal-geschützten Verbindung **61a** mit Benzylamin **80**. a)  $\text{F}_2\text{HCCOOH}$  (DFA),  $\text{CDCl}_3$ , Raumtemp.

Die Umsetzung bzw. die Entschützung erfolgte allerdings trotz Erhöhung des Difluoressigsäureanteils von katalytischen Mengen bis zu einem Überschuss nicht vollständig. Dabei konnte beobachtet werden, dass die Zugabe von Molekularsieb  $4 \text{ \AA}$  zur Entfernung des gebildeten Methanols für die Bildung des Imins von Vorteil war. Die Zugabe von Magnesiumchlorid als Lewis-Säure führte zu keiner Verbesserung in der Acetalentschützung und Imin-Bildung. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass die Protonen der Säure sowohl am Imin-Stickstoffatom als auch am Amin-Stickstoffatom binden können und dann das Acetal entschützen. Für die Bildung von Iminen benötigt es einen optimalen pH-Wert, der abhängig von den eingesetzten Verbindungen ist.<sup>[71]</sup> Um dann allerdings die Reaktion mit dem entstehenden Aldehyd eingehen zu können, wird auch freies Amin als Nucleophil benötigt. Deshalb ist die Konkurrenz der Protonen aus der Säure zum Entschützen des Acetals und den weiteren Bindestellen durch die Stickstoffatome schwierig. Die Zugabe von weiterem Benzylamin zum Reaktionsgemisch als Puffer führte jedoch auch zu keiner besseren Umsetzung. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (s. Abbildung 4.12) zeigte sowohl Signale für

Imin-Protonen als auch das Triplett des Acetal-Protons. Zudem war trotz Überschuss an Benzylamin auch ein Signal für Aldehyd-Protonen zu erkennen.

In Abbildung 4.12 sind exemplarisch drei  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren gezeigt, die den Reaktionsfortschritt wiedergeben.

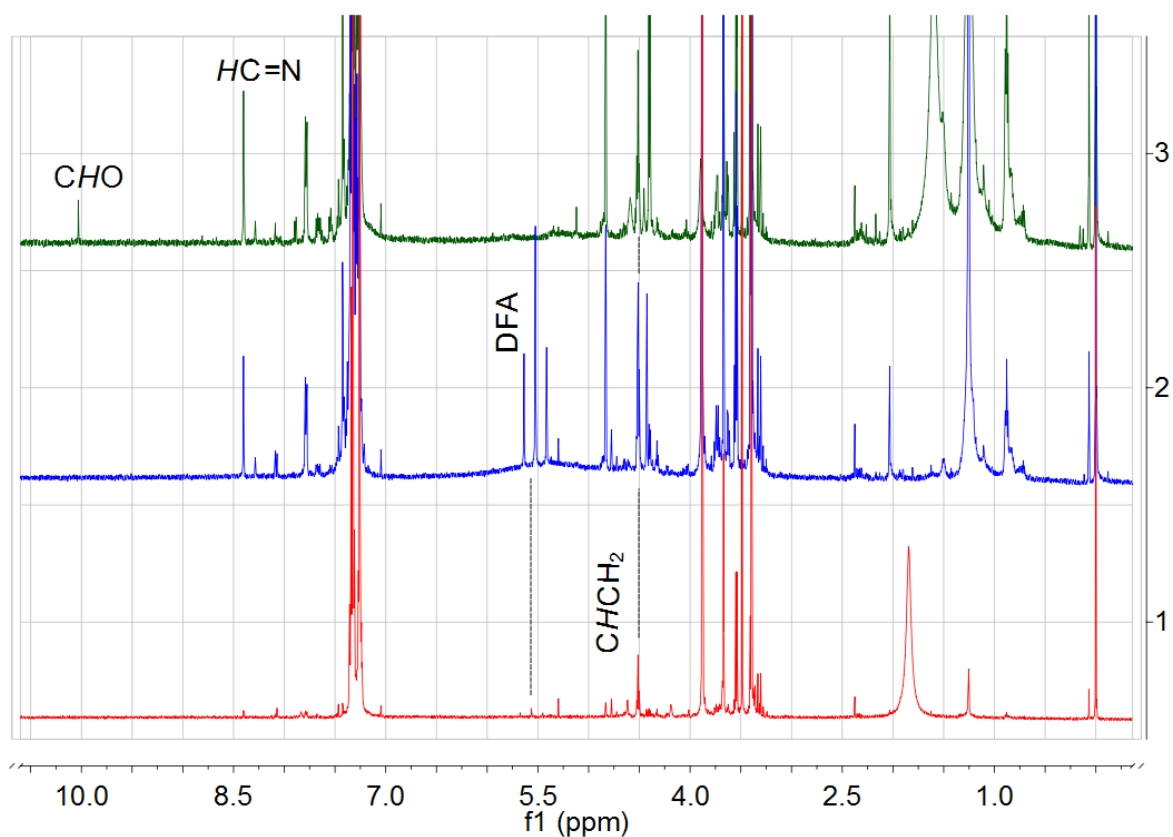


Abbildung 4.12: Exemplarisch gezeigte  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der säurekatalysierten Umsetzung des Acetals **61a** mit Benzylamin **80**. Rot (1): 1. Reaktionsansatz (1:1); blau (2): erhöhter Anteil an DFA und Zugabe von Molekularsieb; grün (3): Zugabe von Magnesiumchlorid und erneute Zugabe von Benzylamin.

Im ersten NMR-Spektrum (rot) ist das charakteristische Triplett für das Wasserstoffatom des tertiären Kohlenstoffatoms des Acetals bei 4.5 ppm markiert, das bei erfolgreicher Entschützung nicht mehr vorhanden wäre. Das zweite Spektrum (blau) zeigt die Reaktionsmischung nach mehrmaliger Erhöhung des Anteils an Difluoressigsäure (DFA). Zudem wurde im Verlauf noch Molekularsieb 4 Å zugefügt, um das entstehende Methanol abzufangen. Anhand der Integrale (nicht abgebildet) ließ sich erkennen, dass der Anteil an Imin-Verbindung (8.5 ppm) erhöht wird. Aber gleichzeitig lag immer noch geschützter Aldehyd (4.5 ppm) vor. Das dritte Spektrum (grün) zeigt die NMR-Ergebnisse der Reaktionsmischung, nachdem Magnesiumchlorid als Lewis-Säure und weitere Benzylamin-Stammlösung hinzugegeben wurden, um zu garantieren, dass genügend Nucleophil zur Verfügung steht. Nach Zugabe von Magnesiumchlorid konnte das Signal von

Difluoressigsäure nicht mehr detektiert werden. Allerdings lässt sich ein weiteres Signal bei 10 ppm erkennen, was auf freien Aldehyd schließen lässt. Jedoch ist weiterhin das Signal für das Proton des tertiären Kohlenstoffatoms der Acetal-Ausgangsverbindung (4.5 ppm) vorhanden, auch wenn es überlagert. Anscheinend sind die Nucleophilie und Basizität von Benzylaminderivaten nicht ausreichend, um mit entschützten Acetalen zu Iminen zu reagieren.

Deswegen wurde versucht, die Acetal-geschützte Verbindung **61a** mit Benzoylhydrazin **82** in Anwesenheit von Trifluoressigsäure umzusetzen. Diese Vorgehensweise stützt sich auf SANDERS et al.<sup>[49, 173]</sup>, die Experimente zur dynamisch-kombinatorischen Chemie mit Hydrazonen mit heterocyclischen und steroidalen Bausteinen beschreiben. Diese Bausteine besitzen jeweils eine Hydrazid- und eine Acetal-geschützte Aldehyd-Gruppe, die nach Entschützung mit Trifluoressigsäure Hydrazon-Heterodimere bilden. Daher wurde analog dazu ebenfalls die Entschützung des Acetals **61a** und eine direkte Umsetzung mit dem Hydrazid **82** zum Hydrazon **83** untersucht.

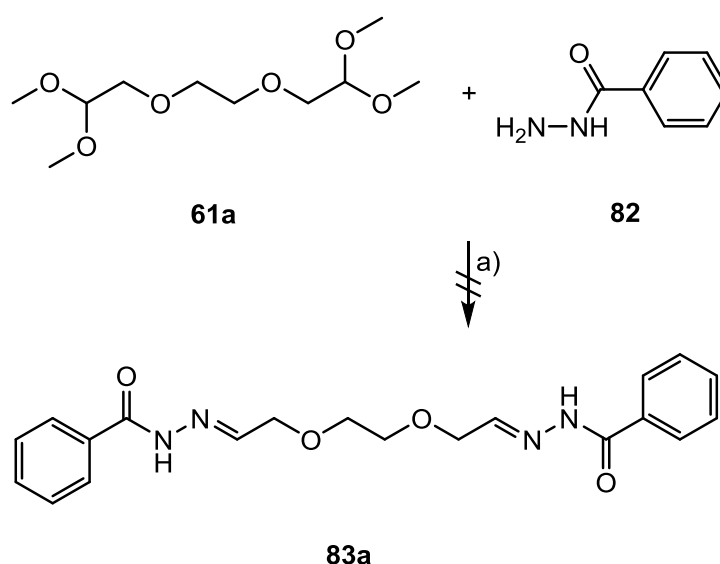


Abbildung 4.13: Versuchte Reaktion zum Acylhydrazon **83**. a) 2.5% v/v  $F_3COOH$  (TFA),  $CH_2Cl_2$ , Raumtemp.

SANDERS et al.<sup>[49, 173]</sup> beobachteten eine Einstellung des Gleichgewichts der DCL nach Rühren bei Raumtemperatur innerhalb von sieben Tagen. Danach wurde die Reaktionslösung mit einem Überschuss Triethylamin neutralisiert, bevor deren Zielverbindung mittels präparativer HPLC erhalten wurde.<sup>[49, 173]</sup>

Bei der in dieser Arbeit durchgeführten Testreaktion konnte beobachtet werden, dass sich die Reaktionslösung mit der Zeit über gelb-orange zu braun verfärbte. Der Reaktionsansatz wurde nach zweieinhalb Tagen als Rohlösung mittels  $^1H$ -NMR-Spektroskopie als saure und als mit Triethylamin neutralisierte Probe untersucht. Nach sieben Tagen wurde von einem

Teil der Reaktionslösung das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der andere Teil wurde mit Triethylamin neutralisiert, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Anschließend wurden ebenfalls  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aufgenommen. Die NMR-Spektren nach zweieinhalb Tagen zeigten, abgesehen von Lösungsmittelsignalen des nicht vollständig deuterierten Lösungsmittels, nur aromatische Signale des Hydrazids **82**. Im Fall der neutralisierten Probe wurden auch die Signale von Triethylamin detektiert. Die Spektren nach sieben Tagen zeigten neben den Signalen des nicht vollständig deuterierten Lösungsmittels und des Triethylamins nur die Signale des Benzoylhydrazids **83**.

Vermutlich waren die entschützten Aldehyde so instabil, dass sie rasch bisher nicht identifizierbare Nebenreaktionen eingehen, die schneller als die Imin- oder Hydrasonbildung oder irreversibel ablaufen. Da wieder, wie auch bei den Syntheseversuchen der Aldehyde **27a-c** (vgl. Kapitel 3.3.4), keine Signale gefunden wurden, die auf das Vorhandensein von Ethylenglycolen schließen lassen, bestärken die Ergebnisse dieses Versuchs, dass die Oligoethylenglycole durch Folgereaktionen zersetzt werden, wie unter Kapitel 3.3.4 diskutiert. Würden die Oligoethylenglycol-Spezies im sauren Medium weitere Folgereaktionen eingehen, würden am Ende vermutlich kurzkettige Alkohole gebildet werden, die durch die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum mit entfernt wurden. Dadurch fehlen die Signale, die auf Alkoxyverbindungen schließen lassen, im NMR-Spektrum.

#### 4.3.2 DCL aus Pyridin-Dihydrazid **4** und Dibenzaldehyd **65**

Der Dibenzaldehyd **65** wurde anstelle der Oligoethylen-Dicarbaldehyde **27a-c** mit dem Dihydrazid-Baustein **4** zu Hydrazonen umgesetzt. Verglichen mit den Oligoethylenglycolen **26a-c** handelt es sich beim Dialdehyd **65** um einen strukturell ganz anderen Aufbau, der durch die Ethylenglycol-verbrückten Aromaten ein viel starreres Grundgerüst aufweist im Vergleich zu den Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyden **27a-c**. Ebenso ist das Pyridin-Dihydrazid **4** durch die „amidische“ Struktur in der freien Drehbarkeit eingeschränkt. Daher wurden hier zwei starrere Moleküle zur Reaktion gebracht. Zudem war die Löslichkeit in dem eingesetzten deuteriertem Lösungsmittel Methanol nur teilweise gegeben, sodass eine vollständige Auflösung erst durch Behandlung im Ultraschallbad erreicht wurde. Das Pyridin-Dihydrazid **4** wies eine noch geringere Löslichkeit in Methanol auf.

Die aus den analytischen Untersuchungen erhaltenen Spektren und Daten sind den Ausklapptafeln in Kapitel 8.3.1 zu entnehmen.

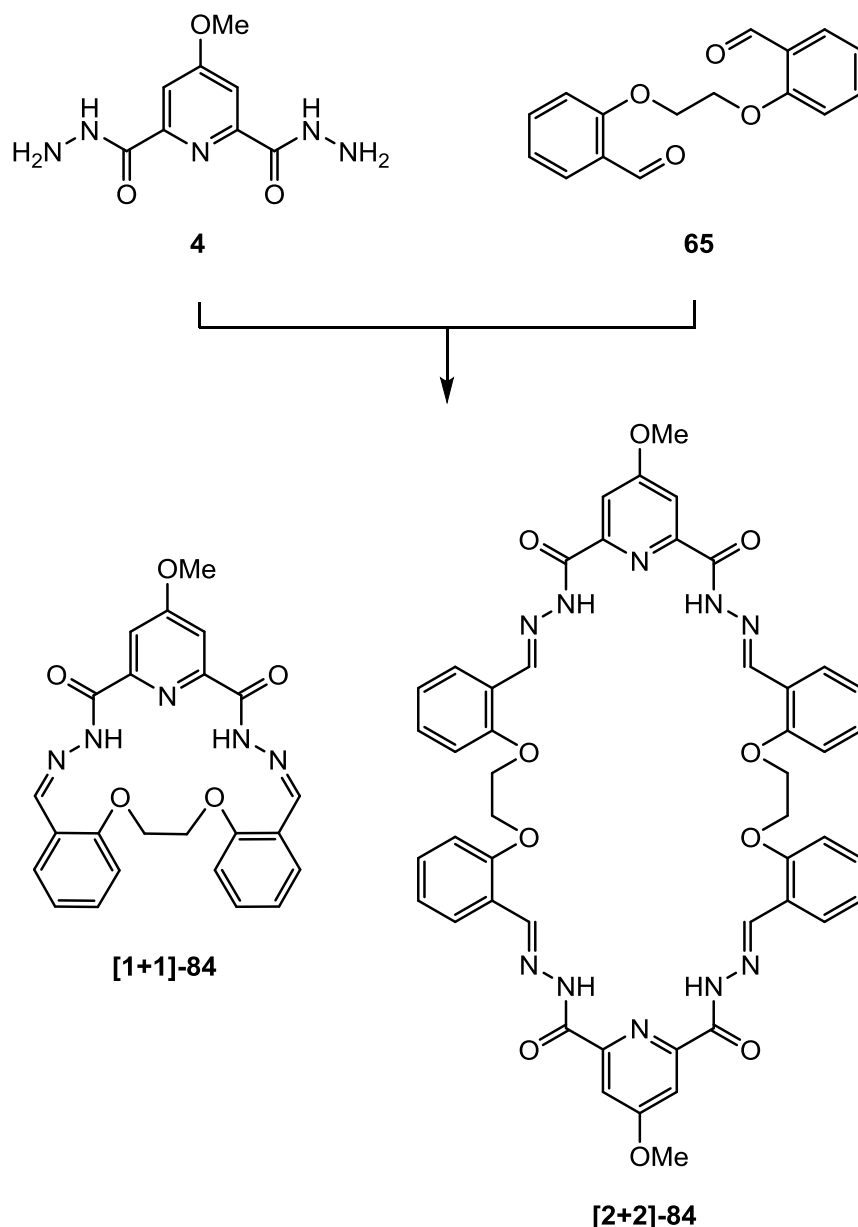


Abbildung 4.14: Reaktion zwischen dem Pyridin-Dihydrazid **4** und dem Dibenzaldehyd **65** zur dynamisch-kombinatorischen Hydrazone-Bibliothek.

Durch ESI-Massenspektrometrie (s. Tabelle 8.13) der DCL-[**4** x **65**] konnten Signale für **[1+1]-84** und **[2+2]-84** gefunden werden. Allerdings waren diese Integrale nicht sehr intensiv, was einerseits an einer geringen Ionisierbarkeit liegen könnte. Andererseits könnte dies aufgrund schlechter Löslichkeit auch durch eine geringe Konzentration der gebildeten Spezies hervorgerufen werden. Mittels MALDI-Massenspektrometrie (s. Tabelle 8.13) wurden die Signale für die **[2+2]**-Makrocyclen von **84** als die intensivsten Signale detektiert. Außerdem wurden vereinzelt Signale für **[1+1]-84** gefunden. Zusätzlich wurde in den MALDI-Spektren die acyclische **[2+1]**-Verbindung aus  $2 \cdot \mathbf{65} \times 1 \cdot \mathbf{4}$  identifiziert. Lediglich bei der Bibliothek mit Magnesiumionen konnte mittels beider Ionisationsmethoden nur der Massenpeak für den **[2+2]**-Makrocyclus identifiziert werden.

In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (s. Abbildung 8.43) konnte bei  $\sim 10$  ppm kein Signal für freien Aldehyd **65** gefunden werden. Hingegen waren um  $\sim 9$  ppm Signale erkennbar, die eine charakteristische Lage für „iminische“ Protonen zeigen. Jedoch war im Vergleich mit dem DMT-Signal bei 8.1 ppm erkennbar, dass die Intensität der Protonensignale in der DCL recht gering war, was auf eine geringe Konzentration zurückgeführt werden kann. Anhand der Spektren mit den Templatoren konnten jedoch Veränderungen im Vergleich zum Spektrum ohne Templat ausgemacht werden. Die dynamisch-kombinatorische Bibliothek mit Magnesiumionen bevorzugte eine andere gebildete Spezies als die DCLs mit den anderen Metallionen bzw. auch ohne Metallion, was durch Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zu erkennen war. Hingegen nahmen bei der Bibliothek mit Strontium- bzw. Bariumionen die Protonensignale ab, die mit dem kleinsten untersuchten, zweiwertigen Magnesiumion zunahm (vgl. Kreis in Abbildung 8.43).

In den UV-detektierten Chromatogrammen (s. Abbildung 8.44) der durch HPLC aufgetrennten dynamisch-kombinatorischen Bibliothek konnten nur die HPLC-Signale für die beiden Startmaterialien **4** und **65** mittels MS zugeordnet werden. Da diese HPLC-UV-Signale sich jedoch mit den UV-Signalen überlagerten, die immer auftraten, konnten über die relativen Verhältnisse keine Aussagen gemacht werden. Zudem sind die Extinktionskoeffizienten der beiden Startmaterialien **4** und **65** verschieden. Aus diesem Grund wurden keine Säulendiagramme der relativen Verhältnisse erstellt.

Trotz schlechter Löslichkeit der Startmaterialien unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ist es manchmal möglich, dass die gelösten Teilchen abreagieren und wieder neu aufgelöst werden. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen bzw. dem Lösungsmittelgemisch konnte eine vollständige Auflösung der beiden Startmaterialien **65** und **4** nicht erreicht werden. Auch eine längere Reaktionszeit und der Zusatz von Säure (TFA) konnten keinen besseren Umsatz bewirken, was durch erneute HPLC-MS-Analytik überprüft wurde.

### 4.3.3 DCL aus Pyridin-Dihydroxylamin **5** und Dibenzaldehyd **65**

Der substituierte Pyridinring kann auch in 2,6-Position die funktionelle Gruppe des Hydroxylamins aufweisen und mit einem divalenten Aldehyd zum Oxim reagieren. Darum wurde eine dynamisch-kombinatorische Bibliothek bestehend aus dem Pyridin-Dihydroxylamin **5** und dem Dibenzaldehyd **65** hergestellt und analysiert. Die Löslichkeit der beiden Bausteine **5** und **65** war in dem verwendeten Lösungsmittelgemisch gering (vgl. Kapitel 4.3.2).

Die aus den analytischen Untersuchungen erhaltenen Spektren und Daten sind den Ausklapptafeln in Kapitel 8.3.2 zu entnehmen.

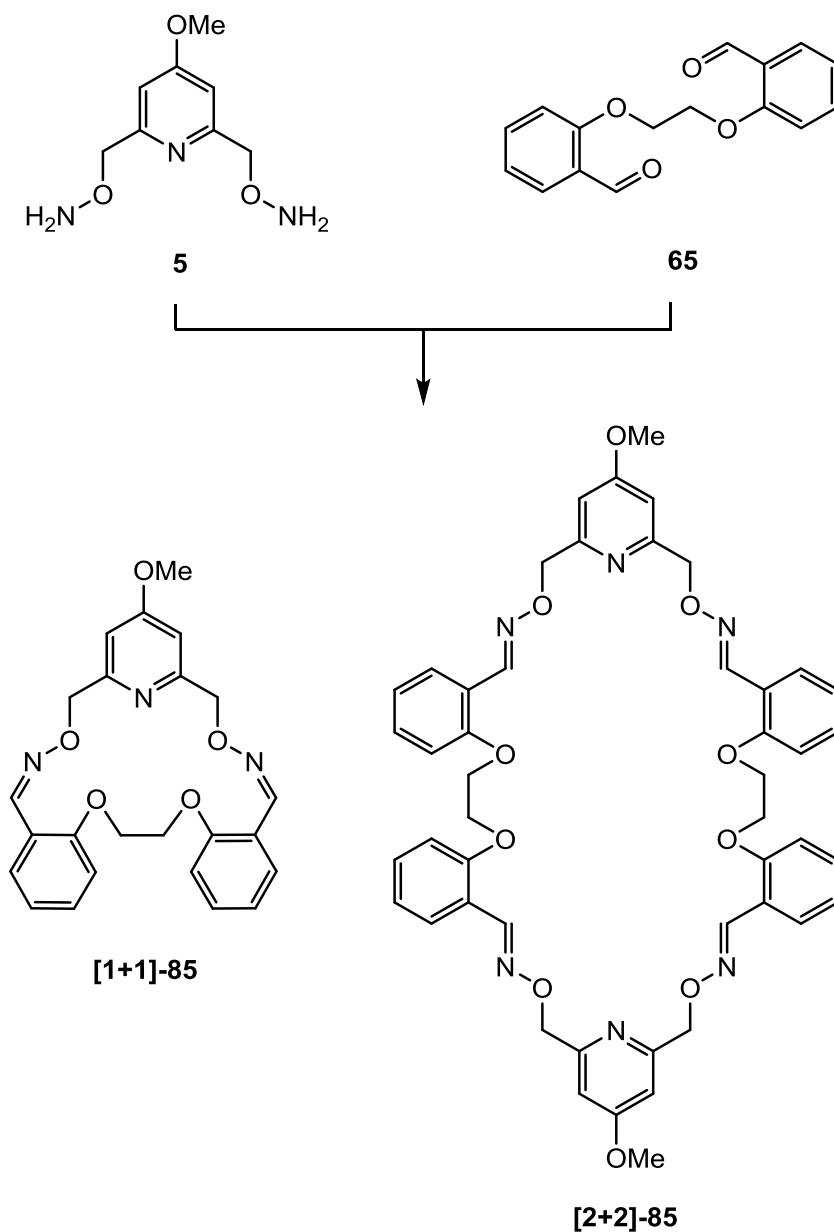


Abbildung 4.15: Reaktion zwischen Pyridin-Dihydroxylamin **5** und Dibenzaldehyd **65** zur dynamisch-kombinatorischen Oxim-Bibliothek DCL-[**5 x 65**].

Aus dieser dynamisch-kombinatorischen Bibliothek wurden im ESI-Massenspektrum (s. Tabelle 8.14) für alle Proben die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen identifiziert. In den MALDI-Massenspektren (s. Tabelle 8.14) wurde zusätzlich zu den Makrocyclen noch die acyclische [2+1]-Verbindung aus  $2 \cdot 65 \times 1 \cdot 5$  detektiert. Außerdem wurden in den Massenspektren weitere Massensignale für mehrere Moleküle jeweils als  $H^+$ -,  $Na^+$ - oder  $NaCl$ -Addukte gefunden, die auch sehr intensive Signale darstellten, aber keiner denkbaren Molekülstruktur der DCL zugeordnet werden konnten.



Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (s. Abbildung 8.45) ohne Metallsalz-Zusatz und mit den verschiedenen Metallsalzen wiesen keine Unterschiede in der Signal-Verschiebung und -Intensität auf. Auch wenn im MALDI-Massenspektrum das Massensignal für den Dibenzaldehyd **65** in geringer Intensität gefunden wurde, zeigten die NMR-Spektren keine Signale bei ca. 10 ppm für die charakteristische chemische Verschiebung der Aldehyd-Protonen an. Die Signale um 8.5 ppm wurden über die Integrale sowie die Diffusionskonstanten der „iminischen“ Protonen zwei Spezies zugeordnet. Da die Diffusionskonstanten unterschiedlich sind, deutet dies auf zwei in ihrer Größe sehr unterschiedliche Spezies hin.

Da als Aldehyd-Baustein mit **65** ein *ortho*-substituierter Aromat eingesetzt wurde, konnten aufgrund von Überlagerungen der einzelnen aromatischen Signale keine weiteren Signale zugeordnet werden und daher auch keine weiteren Aussagen zu den möglichen gebildeten Spezies der DCL gemacht werden.

In allen HPLC-UV-Spektren (s. Abbildung 8.46) konnten die Verbindungen [1+1]-**85** und [2+1]-**85** den entsprechenden UV-Signalen zugeordnet werden. Außerdem wurde das HPLC-UV-Signal des Startmaterials **65** detektiert, welches jedoch mit anderen nicht identifizierbaren Signalen, die als Verunreinigungen aus dem Lösungsmittel in allen Spektren auftraten, überlagert. Das HPLC-UV-Signal für [1+1]-**85** war in zwei Signale aufgespalten, was auf die Bildung von Stereoisomeren schließen ließ. Die Beurteilung der relativen Verhältnisse zwischen [1+1]-**85** und [2+1]-(2•**65** x 1•**5**) ist aufgrund der beiden unterschiedlichen Chromophore nicht ohne weiteres möglich. Da die Signale für [2+2]-**85** mittels ESI- und MALDI-Massenspektrometrie nur geringe Intensität aufwiesen und über HPLC-MS nicht detektiert werden konnten, war anscheinend die Bildung von [1+1]-**85** trotz des evtl. starren Grundgerüsts doch bevorzugt worden (s. Abbildung 8.47).

#### 4.3.4 Diskussion der Ergebnisse der umgekehrten Orientierung

Die Experimente zu den dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken DCL-[**4** x **65**] bzw. DCL-[**5** x **65**] mit umgekehrter Orientierung der C=N-Doppelbindung (DCL Typ II) konnten wegen geringer Löslichkeit der Bausteine **4**, **5** und **65** unter den gewählten Bedingungen jeweils nur zu geringem Umsatz durchgeführt werden. Da sich das Pyridin-Dihydroxylamin **5** im Vergleich zum Pyridin-Dihydrazid **4** besser löste, konnten für die Bibliotheken zu den Makrocyclen **85** neben Dibenzaldehyd-Baustein **65** auch Oxim-Produkte mittels HPLC-Analytik detektiert werden. Die Hydrazon-Bibliotheken u. a. zu den Makrocyclen **84** zeigten mittels HPLC-Analytik nur die Signale für die Startmaterialien, dem Dihydrazid **4** und dem Dibenzaldehyd **65**.

Weiterhin waren die NMR-Spektren dieser beiden DCL-Sequenzen im Bereich der aromatischen Protonen durch die Multipletts der aromatischen Protonen des Aldehyds **65** sehr unübersichtlich. Möglicherweise hat Magnesiumchlorid einen Einfluss auf die Zusammensetzung der DCL zu den Hydrazonen **84**, da dort Veränderungen im NMR-Spektrum zu erkennen sind. Diese können jedoch nicht weiter erklärt werden.

Da unter den gleichen Reaktionsbedingungen, die auch für die anderen DCLs in dieser Arbeit verwendet wurden, keine ausreichende Bildung der Hydrazone bzw. Oxime beobachtet werden konnte, wurde die dynamisch-kombinatorische Bibliothek aus **65** und **4** bzw. **65** und **5** nicht weiter untersucht. Eine bessere Löslichkeit der Startmaterialien, v. a. des Pyridin-Dihydrazids **4**, hätte durch andere Lösungsmittel, wie z. B. DMSO, vermutlich erreicht werden können. Die Vergleichbarkeit der jeweiligen Ergebnisse zur Bildung von Makrocyclen aus DCLs wäre dann aber nicht mehr gegeben gewesen. Abgesehen davon, dass durch Verwendung des Dibenzaldehyds **65** schon eine deutlich andere Struktur erhalten wurde.

Die Bildung der Hydrazone und Oxime scheint jedoch generell möglich zu sein. Ein Templateffekt durch die Metallionen konnte jedoch nicht beobachtet werden. Möglicherweise war auch die starrere Struktur der eingesetzten Bausteine **4** bzw. **5** und **65** ein Grund für die geringen Umsätze.

#### 4.4 Vergleich der Hydrazon- und Oxim-Bibliotheken

Zur Analyse der dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken wurden aufgrund von Vor- und Nachteilen der einzelnen analytischen Methoden unterschiedliche spektroskopische und spektrometrische Verfahren verwendet. Die sich somit ergänzenden Ergebnisse aus den unterschiedlichen Methoden waren sehr hilfreich für die Analyse der DCLs.

Bei der Bildung von Makrocyclen aus dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken aus dem Pyridin-Dialdehyd **6** und den jeweiligen NH<sub>2</sub>-funktionalisierten Oligoethylenglycolen **19a-c**, **20a-c** bzw. **26a-c** konnte festgestellt werden, dass sich die [1+1]-Makrocyclen jeweils als die bevorzugten Produkte bildeten. Aber, wie auch in einer dynamisch-kombinatorischen Bibliothek zu erwarten, bildeten sich mehrere Spezies. Die Zusammensetzung des Gleichgewichts konnte jedoch nur geringfügig durch Metallionen als Template gesteuert werden. Die deutlichsten Veränderungen, v. a. in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren, traten für die unterschiedlichen Ringgrößen **a-c** in Anwesenheit der zweifach geladenen, großen Erdalkalimetallionen (Calcium-, Strontium- und Bariumionen) auf.

Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von STORM<sup>[45]</sup>, der mit den entsprechenden Oligoethylenglycol-Diaminen **a-c** mit Magnesiumionen den 15-gliedrigen, mit Calciumionen den 18-gliedrigen und mit Bariumionen den 21-gliedrigen Imin-Makrocyclus stabilisieren konnte (vgl. Abbildung 1.9). Durch die zusätzlichen Heteroatome der Aminanalogen Verbindungen wurden in dieser Arbeit die Makrocyclen mit zwei Gliedern mehr erhalten, sodass auch die jeweils passendsten Metallionen zur Komplexbildung vermutlich etwas größer sein sollten. Daher war es nicht überraschend, dass nun eine Veränderung der Bibliothek erst mit Calciumionen anstatt mit Magnesiumionen eintrat.

Die Hydrazone **73a-c** aus den Oligoethylenglycol-Dihydraziden **20a-c** bildeten sich jedoch schlechter als die Hydrazone **72** aus den Oligoethylenglycol-Dihydrazinen **19a-c** und als die Oxime **76**. Weiterhin zeigten die Hydrazone **73a-c** durch die Carbonylgruppe des Hydrazids Nebenreaktionen.

Mittels HPLC-UV und HPLC-MS wurden bei einigen makrocyclischen Strukturen zwei Signale gleicher Masse detektiert. Vermutlich bildeten sich zwei Stereoisomere der [1+1]-Makrocyclen. Auffallend war, dass zwei UV-detektierte Signale gleicher Massenzuordnung, wenn überhaupt, nur bei den Kettenlängen **b** und **c** mittels HPLC-Analytik detektiert wurden und nicht bei den kürzesten Kettenlängen **a**. Zum einen ist denkbar, dass die unterschiedlichen Stereoisomere mit der kürzesten Kettenlänge durch die HPLC nicht aufgetrennt werden konnten. Zum anderen könnte es dadurch verstanden werden, wenn die Kette zu kurz ist und dadurch eine gespannte Struktur erhalten wird. Dies würde bei den längeren Ketten nicht der Fall sein, sodass eine iminische Bindung isomerisieren könnte.

Die Bildung der Makrocyclen mit der umgekehrten Orientierung der C=N-Doppelbindung (DCL Typ II) aus den DCLs der NH<sub>2</sub>-funktionalisierten Pyridine **4** und **5** mit dem Dialdehyd **65** konnte aufgrund schlechter Löslichkeiten der Startmaterialien unter den gegebenen, zu den anderen vergleichbaren, Reaktionsbedingungen nur mit geringem Umsatz durchgeführt werden. Möglicherweise ist aber auch die Bildung der Hydrazone bzw. Oxime durch die starrere Struktur des Aldehyds **65** sterisch gehindert. Da der Dibenzaldehyd **65** anstelle der Oligoethylenglycol-Dialdehyde **27** verwendet werden musste, war keine Vergleichbarkeit zu den DCLs mit dem Pyridindialdehyd **6** mehr gegeben. Daher wurden auch keine weiteren Untersuchungen der DCLs zu **84** bzw. **85** in anderen Lösungsmitteln durchgeführt.

## 4.5 Ditope Imin-Makrocyclen zur Ionenpaar-Erkennung

Da zu jedem Kation auch mindestens ein Anion gehört, sollten Makrocyclen erzeugt werden, die beide Ionen als Ionenpaar binden können.

Entsprechende ditope Rezeptoren besitzen Bindestellen sowohl zur Komplexierung von Kationen als auch von Anionen. Kationen können dabei über Sauerstoff- oder Stickstoff-Donor-Atome gebunden werden. Zur Komplexierung von Anionen werden H-Donor-Atome benötigt, wie z. B. durch Pyrrol- oder Amid-NHs.

Daher sollten Imin-Makrocyclen, die zwei unterschiedliche Bindestellen haben, hinsichtlich ihrer Molekularen Erkennung in Kooperation mit der Arbeitsgruppe KATAEV der Technischen Universität Chemnitz untersucht werden.

KATAEV et al.<sup>[166, 167]</sup> nutzen verschiedene Pyrrol- und Bipyrrrol-Verbindungen, um makrocyclische Rezeptoren mit mehreren Pyrrolen aufzubauen. Die Makrocyclen sind dabei einerseits durch amidische Verknüpfungen **86** aufgebaut. Andererseits können aber auch Imine oder beide funktionellen Gruppen in einem Makrocyclus **87** vorkommen.

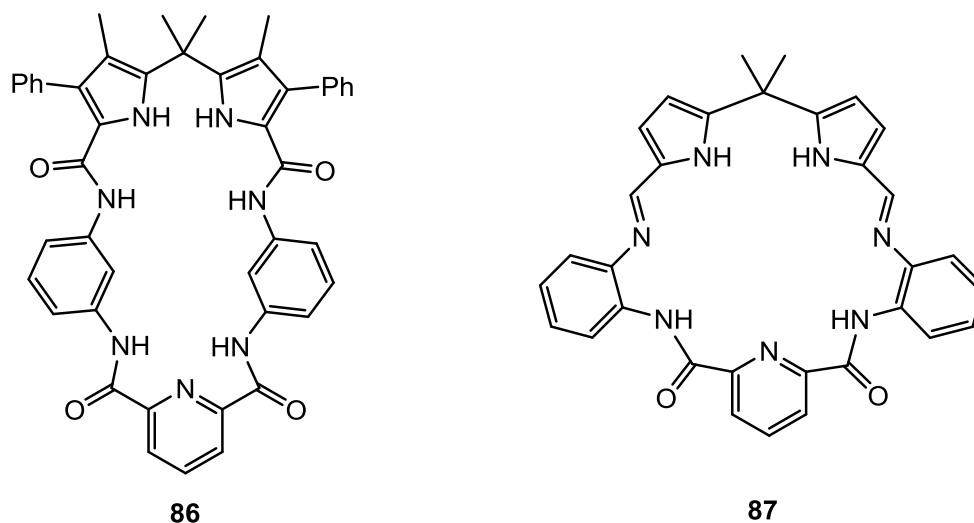


Abbildung 4.16: Beispiele für von KATAEV et al.<sup>[166, 167]</sup> synthetisierte Pyrrol-haltige Makrocyclen.

KATAEV et al.<sup>[166, 167]</sup> steuerten die Synthese dabei durch anionische Template. Ausgehend von Dialdehyden und Diaminen ist die durch Anionen-bedingte kombinatorische Auswahl von makrocyclischen Wirtverbindungen über reversible säurekatalysierte Imin-Kondensation eine gut durchführbare Methode.<sup>[166, 167]</sup> Mittels dieser Bausteine konnten beispielsweise ausgedehnte Sapphyrin-Systeme erhalten werden, die sehr gut und selektiv Phosphat binden. Die Anionen-Bindung wurde dabei u. a. mittels <sup>1</sup>H-NMR-Titration in DMSO-d<sub>6</sub> untersucht, wobei Signal-Verschiebungen und Integralunterschiede auf einen Wirt-Gast-Aggregations-Prozess deuten.<sup>[166]</sup> Außerdem konnten von KATAEV et al.<sup>[176]</sup> weitere makrocyclische

Rezeptoren für Anionen, basierend auf Pyrrol- und Amidopyridin-Grundgerüsten, erhalten werden, die durch säurekatalysierte Imin-Bildung in Methanol aufgebaut wurden.

Die in dieser Arbeit synthetisierten Bis(pyrrolamine) **68a-c** und der Dicarbaldehyd **6** wurden ebenfalls in einer Imin-Kondensation zu makrocyclischen Rezeptoren umgesetzt. Verglichen mit den von KATAEV et al.<sup>[166, 167, 176]</sup> vorgestellten Anionen-Rezeptoren (wie Makrocyclus **87** s. Abbildung 4.16) befindet sich die amidische Bindung in dieser Arbeit am Pyrrol-Gerüst und die iminische Bindung am Pyridinring (vgl. Abbildung 4.17 bzw. Abbildung 4.18). So ergibt sich eine Bindetasche mit NH-Donoreigenschaft und eine Bindetasche mit O-Akzeptoreigenschaft.

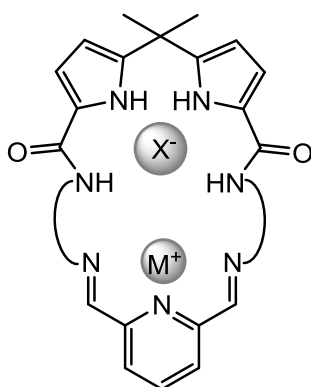


Abbildung 4.17: Grundgerüst eines ditopen Rezeptors, mit der Amidbindung am Pyrrol-System und dem Imin am Pyridinring, zur Komplexierung eines Ionenpaares.

Als Verknüpfung zwischen Amid und Amino-Endfunktionalisierung wurden dabei Ethylen- bis Butylen-Ketten ausgewählt, damit der Abstand zur Bindetasche des Pyridins **6** nicht zu groß wird. Daher wurden die Carbonsäureamide mit verschiedenen langen Alkylspacern gewählt, die zu den Aminen **68a-c** führen. Durch die unterschiedlich langen Alkylketten besteht die Möglichkeit, je nach Makrocyklengröße unterschiedliche Metallsalze zu komplexieren. Die Alkylketten weisen zudem eine gewisse Flexibilität auf, um sich den Gegebenheiten der Komplexierung anzupassen. Dies würde bei Verwendung von Hydrazin an Stelle von Alkyldiaminen nicht gegeben sein. Oligoethylenglycol-Diamine hingegen würden zu lang sein und den Abstand zwischen den Bindetaschen zu stark vergrößern. Eine alternative Anknüpfung des endständigen Alkylamins durch eine Estergruppe anstatt des Amids würde für eine mögliche Komplexierung von Nachteil sein, da dann die Bindetasche des Pyrrol-verbunden Grundgerüsts sowohl NH-Donor- als auch O-Akzeptoreigenschaft in unmittelbarer Nachbarschaft aufweisen würde.

Für die Experimente zur dynamisch-kombinatorischen Chemie wurden die in Kapitel 3.5 diskutierten Diamine mit verschiedenen langen Alkylspacern **68a-c** eingesetzt. Diese wurden in einer doppelten Schiff-Base-Reaktion mit 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**) in einer 1:1-Reaktion zu den entsprechenden Makrocyclen **88a-c** umgesetzt.

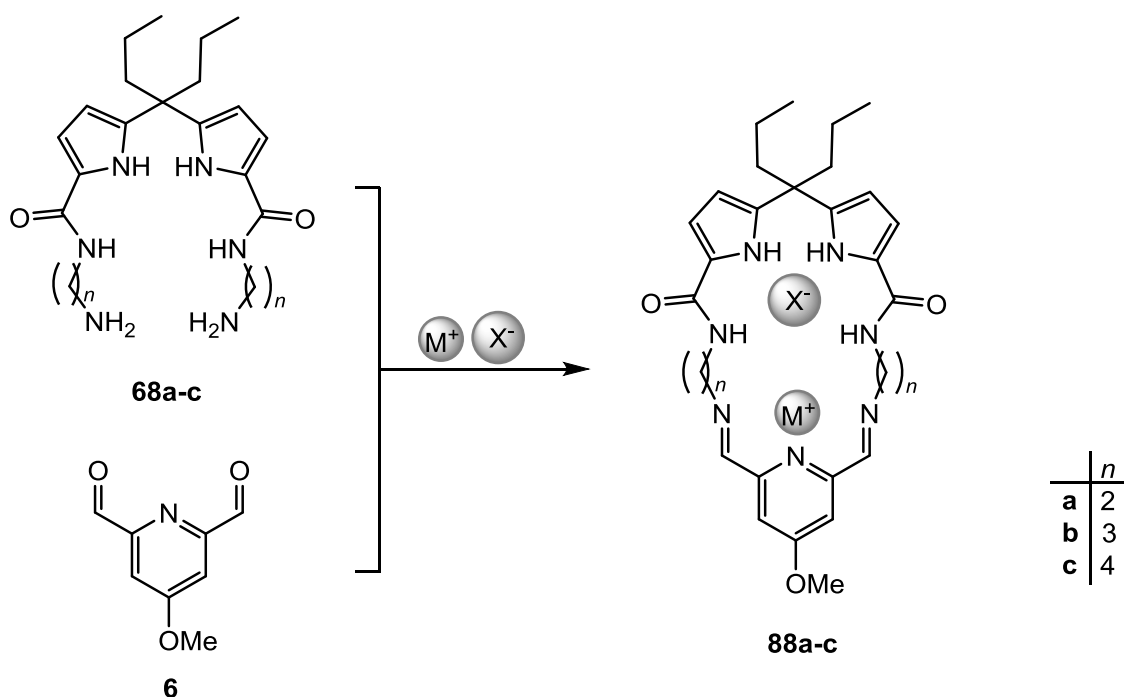


Abbildung 4.18: Bildung der ditopen Imin-Makrocyclen **88a-c** durch Schiff-Base-Reaktion.

Bei den sich bildenden Makrocyclen **88a-c** handelt es sich um neutrale ditope Wirt-Verbindungen. Aufgrund der ditopen Struktur besteht die Möglichkeit, Kationen und Anionen als Ionenpaare in benachbarten Bindestellen in engem Kontakt zu binden. Die Bindestelle für Anionen besteht aus zwei Pyrrol-NH- und zwei Amid-NH-Wasserstoffatomen. Die Komplexierung des Kations erfolgt über ein Pyridin-Stickstoffatom und zwei Imin-Stickstoffatome. Zwischen Gast und Wirt wirken Ion-Dipol-Kräfte. Durch die unterschiedlich langen Alkanketten der Diamine **68a-c** werden zum einen die Abstände zwischen den Bindestellen größer, um z. B. größere Ionen einzulagern, und zum anderen bekommen die Makrocyclen dadurch eine zusätzliche Flexibilität, um sich der Größe des Ionenpaares besser anzupassen.

Mit Hilfe der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und der MALDI-Massenspektrometrie wurde die Bildung der Imine sowie die Komplexierung verschiedener Ionenpaare untersucht. Ist ein Makrocyclus fähig, Ionen oder Ionenpaare einzulagern, lässt sich im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine Verschiebung der Signale der Protonen beobachten, die an der Komplexierung beteiligt sind. Infolge der Komplexbildung wird Elektronendichte an den beteiligten Wasserstoffatomen abgezogen, was eine Tieffeldverschiebung im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bewirkt.

#### 4.5.1 Pyridina-dipyrrolacyclohexadecaphan (**88a**)

Das Diamin 5,5'-(Heptan-4,4-diyl)-bis[*N*-(2-aminoethyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid] (**68a**) wurde im NMR-Röhrchen mit dem Aldehyd 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**) zum Imin-

Makrocyclus  $1^4$ -Methoxy-9,9-dipropyl-3,5,12,15-tetraaza-1(2,6)-pyridina-8,10(2,5)-di(1*H*-pyrrola)cyclohexadecaphan-2,15-dien-7,11-dion (**88a**) umgesetzt (s. Abbildung 4.19). Um die Fähigkeit des Makrocyclus zur Ionenpaar-Erkennung zu untersuchen, wurden verschiedene Metallsalze zugegeben. Dies kann einzeln oder zusammen erfolgen. Hierbei wurden jeweils dieselben Metallionen mit unterschiedlichen Anionen nach gleichzeitiger Zugabe nacheinander untersucht. So konnte mit nur zwei Experimenten ein erster Überblick über mögliche Wirt-Gast-Komplexe erhalten werden.

In Abbildung 4.19 sind Ausschnitte der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bei Zugabe unterschiedlicher Salze gezeigt.

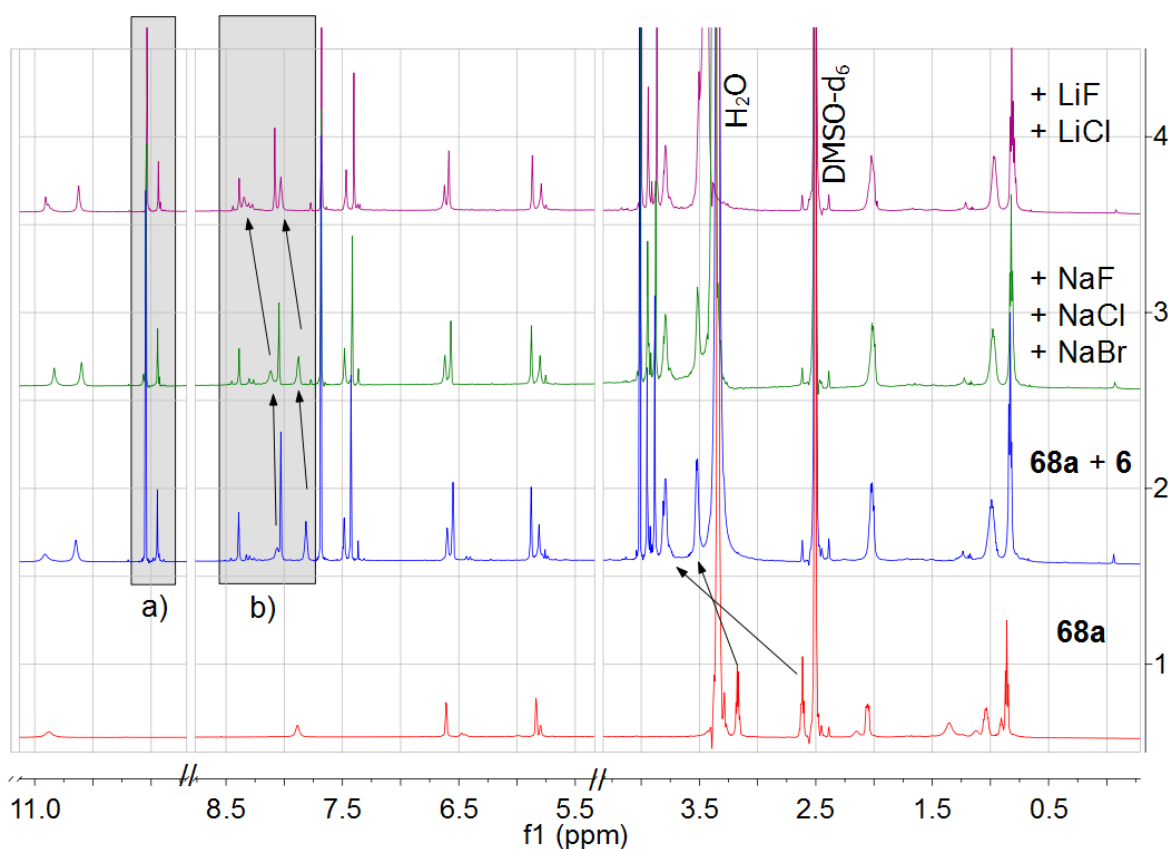


Abbildung 4.19: Übersicht über die  $^1\text{H-NMR}$ -Signale des Makrocyclus **88a** und dessen Ausgangsverbindung **68a**. 1) Diamin **68a**; 2) Zugabe des Pyridinaldehyds **6**; 3) Zugabe von Natriumsalzen zu 2; 4) Zugabe von Lithiumsalzen zu 3.

Aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren lässt sich erkennen, dass sich durch Zugabe des Dialdehyds **6** der Imin-Makrocyclus **88a** bildet, da die Signale der beiden  $\text{CH}_2$ -Gruppen aus der Ethylkette verschoben sind (s. Pfeile von Spektrum 1 zu 2). Weiterhin lassen sich um 8 ppm Signale für die Imin-Wasserstoffatome ( $\text{HC}=\text{N}$ ) erkennen (grauer Kasten b)). Allerdings wird auch deutlich, dass noch freier Aldehyd ( $\text{HC}=\text{O}$ ) vorliegt (grauer Kasten a)) und dass sich kein einheitliches Produkt bildet, da nicht nur im Bereich der Imin-Wasserstoffatome, sondern



auch für die Pyridin- (um 8 ppm) und Pyrrol-Wasserstoffatome (um 5.8 ppm und 6.5 ppm) mehrere Signale zu erkennen sind.

Weiterhin konnte beobachtet werden, dass die Verbindungen, vor allem das Diamin **68a**, in Dimethylsulfoxid nicht ausreichend löslich waren, da im NMR-Röhrchen noch Feststoff zu erkennen war. Durch die schlechte Löslichkeit des Diamins **68a** konnte nur ein geringer Teil mit dem Dialdehyd **6** zum Imin reagieren, weshalb die Aldehyd-Signale im NMR-Spektrum mit beträchtlicher Intensität auftreten. Das Vorliegen von schlecht löslichem Ausgangsmaterial ist für eine mögliche Reaktion und die Bildung einer dynamisch-kombinatorischen Bibliothek von Nachteil. Entweder kann die Reaktion durch die schlechte Löslichkeit nicht oder nur unzureichend ablaufen oder das Gleichgewicht der Bibliothek wäre gestört.

Nach Zugabe von Natriumsalzen mit drei verschiedenen großen Anionen (NaF, NaCl, NaBr) ist eine kleine Verschiebung zweier Signale im Bereich von 8 ppm zu erkennen, die sich nach Zugabe von Lithiumsalzen noch einmal um ungefähr 0.25 ppm vergrößert (vgl. Pfeile in Kasten a) von 2 zu 3 zu 4). Die kleine Verschiebung kann zwei Ursachen haben. Zum einen könnte der Gast nur schwach gebunden sein und zum anderen kann dies durch Polaritätsunterschiede verursacht werden. Da jedoch auch das Wassersignal im oberen Spektrum leicht verschoben ist, kann die kleine Verschiebung somit vermutlich auf Polaritätsunterschiede im Lösungsmittel zurückzuführen sein.

Mittels MALDI-Massenspektrometrie konnte nach Zugabe des Dialdehyds **6** die Masse für den [1+1]-Makrocyclus plus Natrium detektiert werden. Nach Zugabe der Salze konnten als Hauptpeaks die Signale für das Diamin **68a** plus Natriumchlorid und plus Kaliumchlorid detektiert werden, obwohl nur Natriumsalze zugegeben wurden. Weitere Massensignale, die auf die Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes deuten, konnten jedoch nicht erhalten werden. Durch die Detektion von Metallchlorid-Addukten scheint jedoch die Anionenbindetasche selektiv Chloridionen im Gegensatz zu Fluorid- oder Bromidionen zu binden.

#### 4.5.2 Pyridina-dipyrrolacycloicosaphan (**88c**)

Der Imin-Makrocyclus **88c** kann sich aus dem Diamin 5,5'-(Heptan-4,4-diyl)-bis[*N*-(4-aminobutyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid] (**68c**) und 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**) bilden.

In Abbildung 4.20 sind die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Schiff-Base-Reaktion zwischen dem Diamin **68c** mit dem Dialdehyd **6** gezeigt. Zum Vergleich ist unten als Nr. 1 das Spektrum des Diamins **68c** in deuteriertem Dimethylsulfoxid (2.50 ppm, Wasser: 3.33 ppm) abgebildet. Die

Untersuchung der Makrocyclus-Bildung wurde jedoch in deuteriertem Methanol (3.31 ppm, Wasser: 4.87 ppm) durchgeführt und wird in den Spektren 2-5 gezeigt.

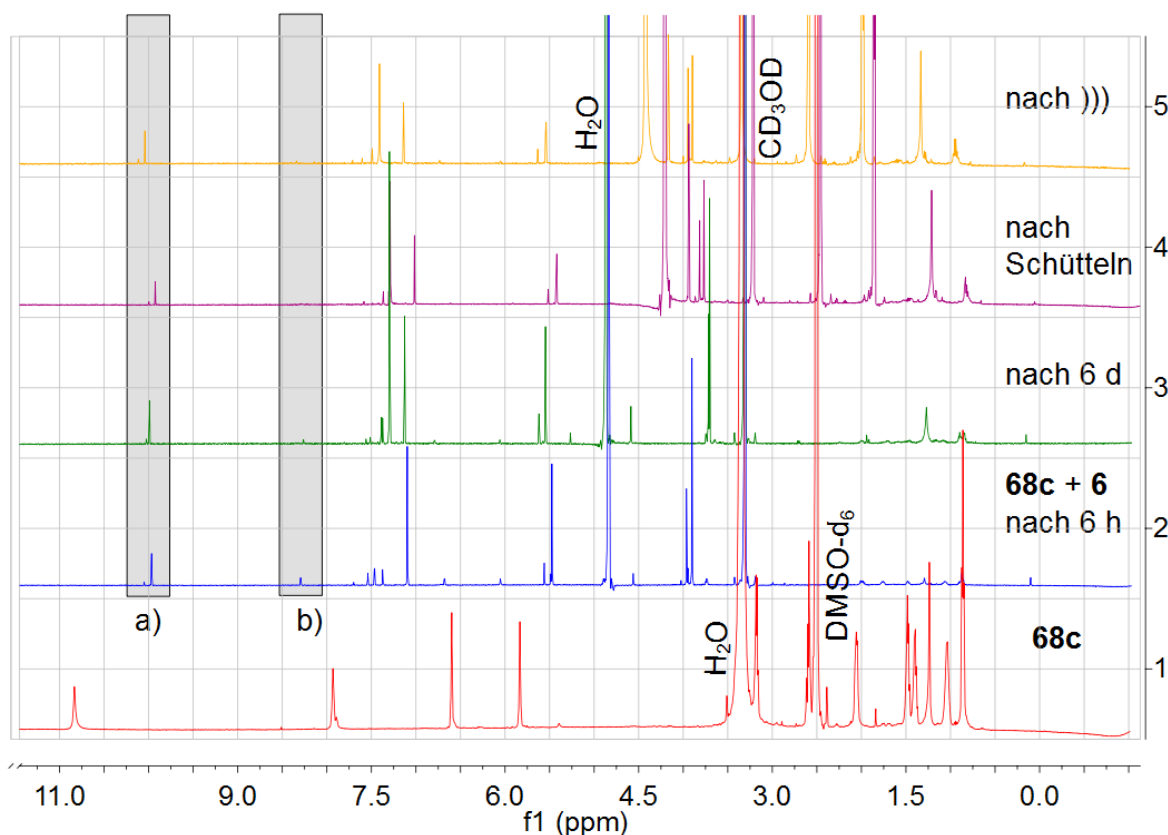


Abbildung 4.20:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Schiff-Base-Reaktion zwischen **68c** und **6**. 1) Diamin **68c**; 2) Diamin **68c** mit Pyridinaldehyd **6**; 3) nach 6 d; 4) nach 8 h Schütteln am Vortex-Schüttler; 5) nach 3 h im Ultraschallbad.

Aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren lässt sich erkennen, dass im Spektrum 2, nach einer Reaktionszeit von 6 h zwischen dem Diamin **68c** mit dem Aldehyd **6** erst wenig Imin gebildet wurde, da nur ein kleines Signal bei ca. 8.2 ppm (grauer Kasten b)) auftrat, was auf ein Imin deutet. Allerdings scheint es, dass sich keine einheitliche Spezies aufgrund mehrerer erkennbarer Signale bildete und auch noch freier Aldehyd **6** vorliegt. Auch nach einer Reaktionszeit von sechs Tagen war das Signal für freien Aldehyd (grauer Kasten a)) noch vorhanden und die Integralverhältnisse änderten sich nur leicht. Jedoch war zu beobachten, dass im NMR-Röhrchen ebenfalls, wie bei der Bildung von **88a**, unlöslicher Feststoff vorhanden war. Dies könnte erklären, warum die Aldehyd-Gruppen nur schlecht mit den Amino-Gruppen reagieren konnten. Daher wurde versucht, die Reaktion zuerst mit Schütteln im Vortex-Schüttler zu unterstützen. Da dies jedoch nicht zu weiterem Umsatz führte, wurde die Probe mittels Ultraschall behandelt. Allerdings konnte auch so keine bessere Imin-Bildung beobachtet werden.

Obwohl die Umsetzung zum Imin **88c** aufgrund von Löslichkeitsproblemen schwierig war, wurde die Probe mit Lithium- und Natriumfluorid bzw. -chlorid versetzt.

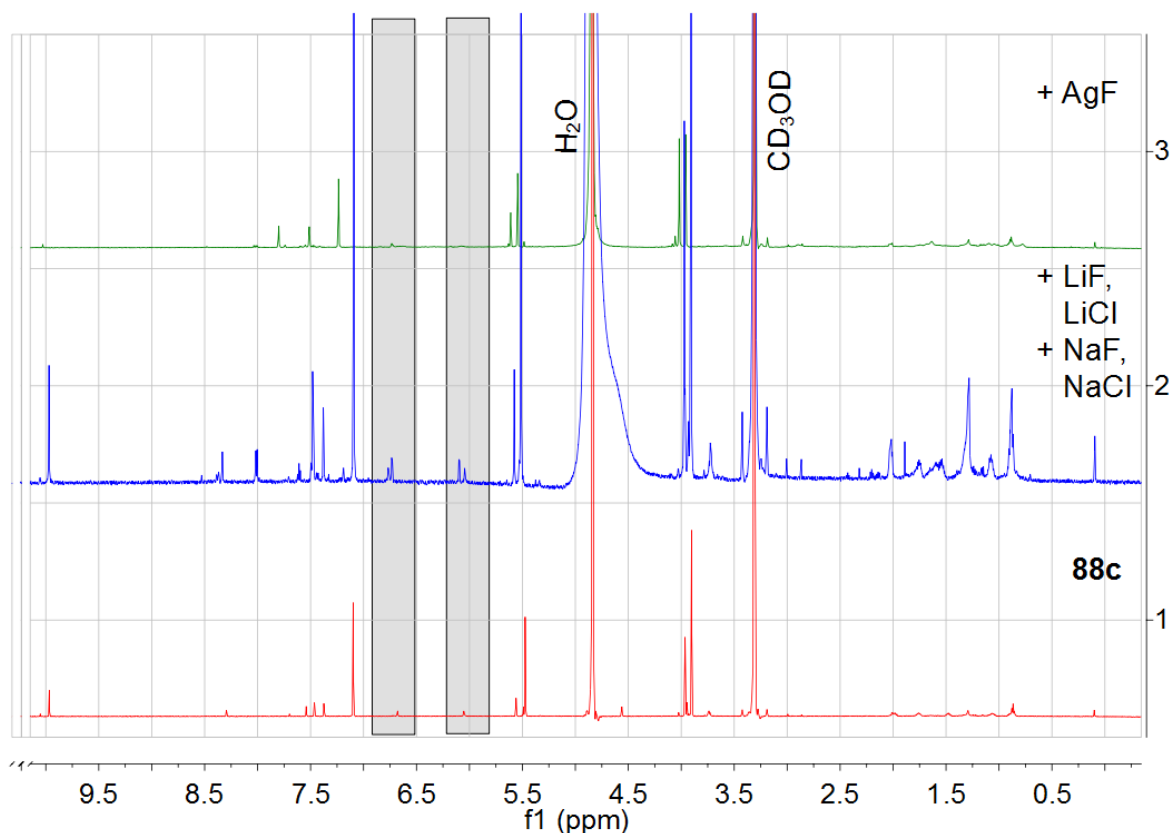


Abbildung 4.21:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Reaktionsmischung zum Imin **88c** mit verschiedenen Metallsalzen. 1) Imin **88c**; 2) Zugabe von Alkalimetallsalzen zu 1; 3) Diamin **68c** und Pyridindialdehyd **6** mit Silberfluorid.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (vgl. Nr. 2 in Abbildung 4.21) war neben den Eduktsignalen nach Zugabe der Alkalimetallsalze ( $\text{LiF}$ ,  $\text{LiCl}$ ,  $\text{NaF}$ ,  $\text{NaCl}$ ) ein zweiter Signalsatz erkennbar, was für die Pyrrol-Protonen durch die grauen Kästen verdeutlicht wird. Mittels MALDI-Massenspektrometrie konnten die Natrium- und Kalium-Addukte des Diamins **68c** detektiert werden. Zudem konnten die Signale für den Makrocyclus **88c** plus Natriumchlorid und plus Kaliumchlorid, ebenso wie beim zuvor diskutierten Makrocyclus, identifiziert werden. Da Natrium und Kalium ubiquitär sind, können aus diesem Ergebnis keine Rückschlüsse auf die Selektivität von Kationen gezogen werden.

Die Reaktionsmischung zum Makrocyclus **88c** wurde zudem auf eine Komplexierung von Silber(I)fluorid untersucht (vgl. Nr. 3 in Abbildung 4.21). Bei Silber(I)ionen handelt es sich im Gegensatz zu den Alkalimetallsalzen um ein Metallion, das einen etwas größeren Ionenradius aufweist. Allerdings konnte hier ebenfalls weder mittels NMR-Spektroskopie noch mittels MALDI-Massenspektrometrie ein Wirt-Gast-Komplex identifiziert werden. Im

MALDI-Massenspektrum konnten nur das Proton- und Natrium-Addukt des Diamins **68c** identifiziert werden.

Da bereits bei der kürzeren Ethylenkette ähnliche Probleme, z. B. mit der Löslichkeit, auftraten und Wirt-Gast-Komplexe weder mittels spektroskopischen noch mit spektrometrischen Methoden als Hauptprodukte identifiziert werden konnten und sich der Imin-Makrocyclus **88c** vermutlich wegen schlechter Löslichkeit des Diamins **68c** nicht ausreichend bildete, wurden keine weiteren Versuche zur dynamisch-kombinatorischen Chemie unternommen.

#### 4.5.3 Nicht-makrocyclisches Vergleichs-Diimin (**90**)

Da die Imin-Makrocyclen **88a** und **88c** nicht mit gutem Umsatz gebildet werden konnten (s. Kapitel 4.5.1 und 4.5.2), wurde versucht, einen pinzettenförmigen Imin-Rezeptor herzustellen, denn möglicherweise verhindert eine Spannung im Molekül die Bildung des Cyclus. Um festzustellen, ob die Amino-Gruppe überhaupt mit einem Aldehyd zu einem Imin reagiert, wurde das Diamin 5,5'-(Heptan-4,4-diyl)-bis[*N*-(4-aminobutyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid] (**68c**) mit 4-Brombenzaldehyd (**89**) im NMR-Röhrchen umgesetzt.

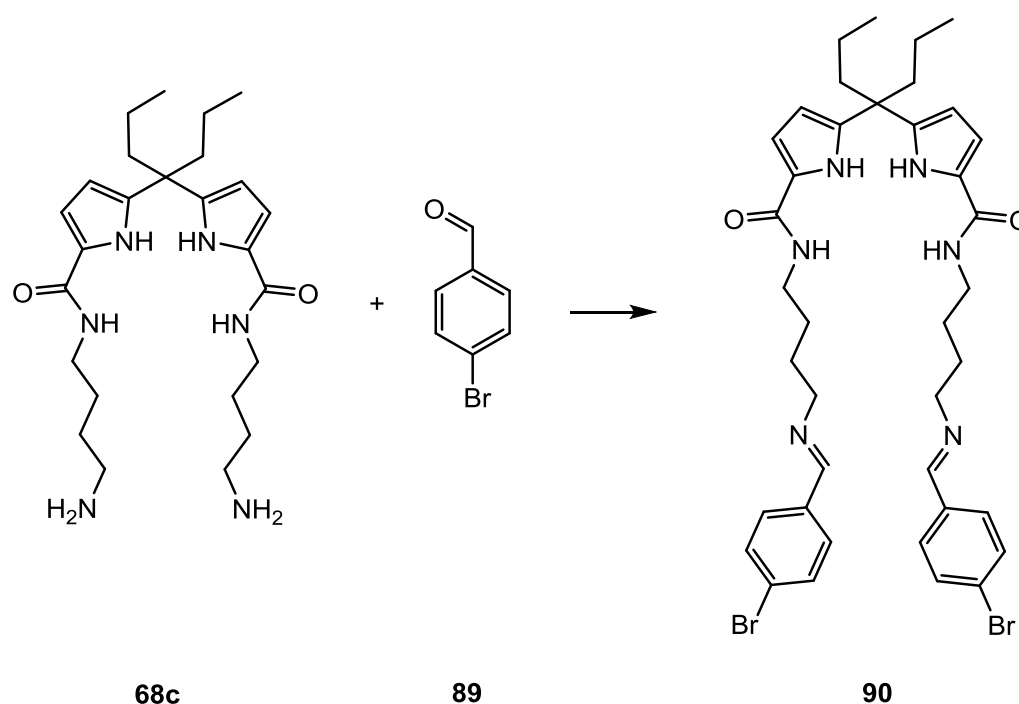


Abbildung 4.22: Schiff-Base-Reaktion des Diamins **68c** mit dem Aldehyd **89** im NMR-Röhrchen.

Für die Untersuchung der Imin-Bildung zu **90** wurden Stammlösungen der beiden Ausgangsmaterialien **88c** und **89** in deuteriertem Methanol (3.31 ppm, Wasser: 4.87 ppm) verwendet. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren sind in Abbildung 4.23 zu sehen. Zum Vergleich ist im

untersten Spektrum (1) das reine Diamin **68c** in Dimethylsulfoxid (2.50 ppm, Wasser: 3.33 ppm) abgebildet.

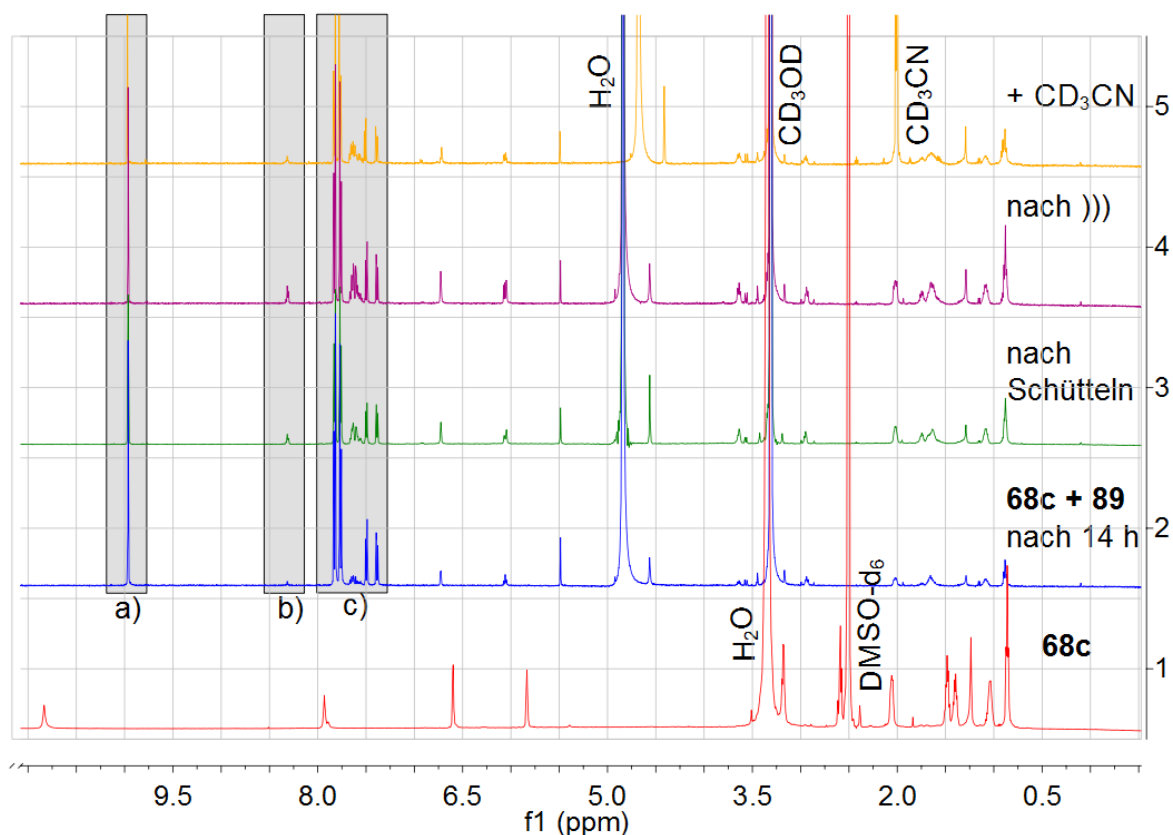


Abbildung 4.23:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Reaktion von **68c** mit **89** zum acyclischen Imin **90**. 1) Diamin **68c**; 2) Diamin **68c** mit Bromaldehyd **89**; 3) nach 8 h Schütteln am Vortex-Schüttler; 4) nach Behandlung mit Ultraschall (3 h); 5) nach Zugabe von Acetonitril (20  $\mu\text{L}$ ).

Spektrum 2 zeigt das  $^1\text{H}$ -NMR nach der Reaktion des Diamins **68c** mit dem Aldehyd **89**. Wie bei den anderen Imin-Bildungen **88a** und **88c** ist zu erkennen, dass sich ein wenig Imin gebildet hat (grauer Kasten b)), aber auch noch freier Aldehyd vorliegt (grauer Kasten a)). Im aromatischen Bereich lassen sich neben den aromatischen Protonen für den freien Aldehyd zwei weitere Spezies erkennen (grauer Kasten c)). Durch Schütteln oder Ultraschall konnte jedoch auch beim pinzettenförmigen Molekül **90** nur ein geringfügig besserer Umsatz erreicht werden, was über die Integralverhältnisse bestimmt werden konnte (Spektrum 3 und 4). Auch hier war im NMR-Röhrchen Feststoff vorhanden. Durch Zugabe von deuteriertem Acetonitril konnte die Löslichkeit nicht verbessert werden.

Mittels MALDI-Massenspektrometrie konnten Signale für das Diamin **68c** plus Proton-Addukt identifiziert werden.

#### 4.5.4 Diskussion der ditopen Imin-Makrocyclen

Aufgrund der schlechten Löslichkeit der Diamine **68a-c** konnte die Umsetzung mit dem Aldehyd **6** bzw. **89** zu den entsprechenden Iminen nur unvollständig beobachtet werden. Mittels MALDI-Massenspektrometrie wurden die [1+1]-Makrocyclen der Imine **88a,c** detektiert. Da der Pyridindialdehyd **6** im Gegensatz zu den Diaminen **68a-c** in dem Lösungsmittelgemisch gut löslich war, wurden die Protonensignale des Dialdehyds **6** im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum als intensive Signale gefunden. Die Signale der Pyrrol-Bausteine **68** konnten im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgrund der schlechten Löslichkeit nur in geringer Intensität gefunden werden. Jedoch konnten auch Imin-Protonensignale gefunden werden.

Die schlechte Löslichkeit der Diamine **68a-c** könnte auch auf die Bildung intra- und intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen sein, die durch die verwendeten Lösungsmittel hätten aufgebrochen werden müssen. Möglicherweise hätten die Moleküle nach und nach miteinander abreagieren können, um so doch noch zu einer besseren Umsetzung zum jeweiligen Imin führen können.

Erste Versuche mit den getesteten Metallsalzen wiesen nicht darauf hin, dass die Imin-Makrocyclen **88a** und **88c** geeignete Wirte für Alkalimetallionenpaare darstellen. Daher wurden keine weiteren Versuche zur Herstellung von Wirt-Gast-Komplexen unternommen. Aus diesem Grund wurde das Diamin mit dem mittellangen Alkanspacer **68b** nicht mit dem Pyridindialdehyd **6** umgesetzt.

Möglicherweise ist die Anionenbindetasche durch ihre Größe selektiv für Chlorid-Ionen, da Chlorid-haltige Massenpeaks sowohl für **88a** als auch für **88c** als Natrium- und Kaliumchlorid mittels MALDI-Massenspektrometrie gefunden werden konnten. Dies könnte zumindest ein erster Hinweis auf einen Wirt-Gast-Komplex sein. Solange jedoch die Löslichkeit der Diamine **68a-c** so schlecht ist, macht eine weitere Untersuchung hinsichtlich der Wirt-Gast-Fähigkeit wenig Sinn, da die Zielverbindungen immer nur in geringem Anteil in Lösung vorliegen würden.

Zudem zeigten die eingesetzten Bausteine offensichtlich kein dynamisch-kombinatorisches Verhalten, weil keine Beeinflussung der Imine durch Template beobachtet wurde und neben den Signalen der Diamin-Ausgangsmaterialien jeweils nur ein weiterer Spektrensatz zu erkennen war. Außerdem weisen einfache Molekülbetrachtungen (semi-empirisch mit HyperChem) auf mehr oder weniger verzerrte Strukturen der reinen Makrocyclen hin. Eine Einbeziehung verschiedener Alkalimetallsalze in die Strukturoptimierung führte zu keinem in Größe und Form perfekt passenden Ionenpaar. Aufgrund der ditopen Eigenschaft wurden nur einwertige Ionen untersucht, die als Ionenpaar einlagern sollten.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war die Bildung von Makrocyclen mit Hilfe dynamisch-kombinatorischer Bibliotheken. Die dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken (DCLs) wurden durch Kondensationsreaktionen zwischen Aldehyden und Aminen und deren Abkömmlingen erhalten. Dazu wurden zuerst unterschiedlich difunktionalisierte bzw. unterschiedlich lange Bausteine synthetisiert (s. Kapitel 3), die schließlich zu Iminen, Hydrazone und Oximen umgesetzt wurden (s. Kapitel 4). Die Zusammensetzungen der Bibliotheken wurden durch Templationen gesteuert und dabei die Molekulare Erkennung von Metallionen durch makrocyclische Produkte untersucht.

Den synthetischen Schwerpunkt dieser Arbeit bildete dabei die Herstellung von Dihydrzinen, Dihydrziden und Dihydroxylaminen als  $\text{NH}_2$ -funktionalisierte Bausteine sowie die Synthesen bzw. Syntheseversuche von Dialdehyd-Bausteinen. Dafür wurden zwei divalente Grundgerüste gewählt, die jeweils Donor-Atome besitzen, um Metallionen zu komplexieren. Als Grundgerüste wurden zum einen ein 2,6-disubstituiertes Pyridin sowie zum anderen Oligoethylenglycol-Ketten ausgewählt. Um Makrocyclen unterschiedlicher Größe zu erhalten, wurden die substituierten Oligoethylenglycole jeweils mit drei verschiedenen Kettenlängen hergestellt.

Beide Grundgerüste sollten jeweils Aldehyd- und verschiedenen  $\text{NH}_2$ -funktionalisiert synthetisiert werden. Dadurch, dass sich die Aldehyd-Gruppen entweder am Pyridin- oder am Dibenzaldehyd-Baustein befinden können, konnte nach der Kondensationsreaktion mit einem komplementären Baustein eine unterschiedliche Orientierung der  $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung (Typ I und Typ II) ermöglicht werden (vgl. Abbildung 5.1).

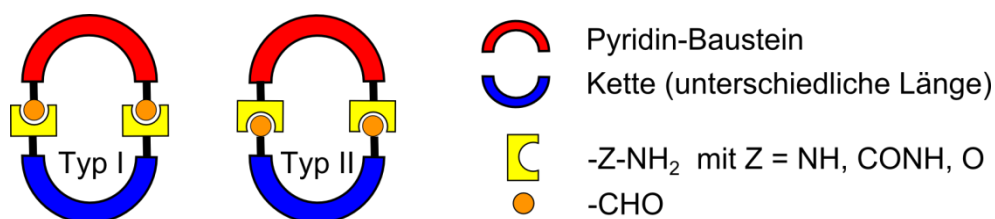


Abbildung 5.1: Bausteine für Hydrazone- und Oxim-Bibliotheken.

## 5.1 Synthesen der Bausteine für dynamisch-kombinatorisch erzeugte Makrocyclen

Die Synthese der unterschiedlich funktionalisierten Pyridin-Bausteine (s. Abbildung 5.2) erfolgte ausgehend von Chelidamsäure (**1**). Der Pyridin-Dialdehyd **6** war in der Literatur<sup>[95, 96]</sup> bekannt und konnte wie beschrieben synthetisiert werden (s. Kapitel 3.2.1).

Außerdem war die Synthese des Pyridin-Dihydrazids **4** bekannt.<sup>[95]</sup> Diese wurde jedoch nur beschrieben, aber das Produkt **4** nicht spektroskopisch charakterisiert. Trotzdem war die abschließende Reaktion der mehrstufigen Synthese, die Hydrazinolyse des Pyridindimethylesters **2** zum Pyridin-Dihydrazid **4**, problematisch, da die in 4-Position befindliche Methoxygruppe leicht durch einen Überschuss an Hydrazin substituiert werden kann. Daher wurde die Synthese in äquimolarem Verhältnis und kurzer Reaktionszeit durchgeführt. Das Produkt wurde mit ca. 2 % der Vorstufe verunreinigt erhalten und in dieser Form in Experimenten zur DCC eingesetzt (s. Kapitel 3.2.2).

Weiterhin wurde das literaturunbekannte Pyridin-Dihydroxylamin **5** über zwei verschiedene Synthesewege synthetisiert. Dies war zum einen durch Williamson-Ethersynthese und zum anderen durch Mitsunobu-Reaktion möglich (s. Kapitel 3.2.3). Die Ausbeuten waren über beide Wege gut, jedoch verlief die Reaktion über die Williamson-Ethersynthese über eine zusätzliche Stufe, sodass die Gesamtausbeute dabei geringer war.

Zudem wurde versucht, das Pyridin-Dicarbonylhydroxylamin **15** über zwei verschiedene Zwischenprodukte zu synthetisieren (s. Kapitel 3.2.4).

In Abbildung 5.2 sind die funktionalisierten Pyridin-Bausteine zusammengefasst.

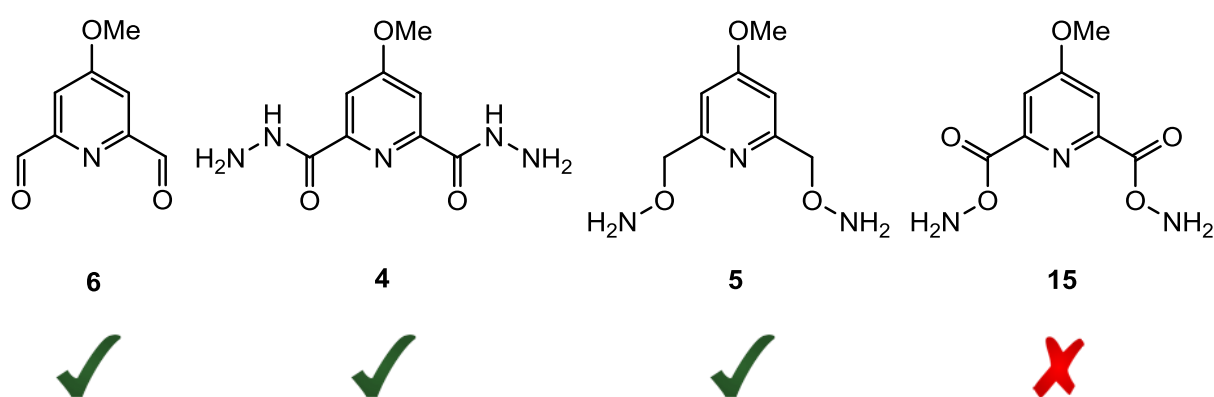


Abbildung 5.2: Pyridin-Bausteine **6**, **4**, **5** und **15**.

Als komplementäre Bausteine sollten Oligoethylenglycole als Hydrazine, Hydrazide, Hydroxylamine und Aldehyde synthetisiert werden.

Da die Oligoethylenglycol-Dihydrazine **19a-c** in der Literatur nicht bekannt sind, musste zunächst ein geeigneter Syntheseweg gesucht werden.



Aufgrund der Wasserlöslichkeit von Ethylenglycolen und der schwierigen Abtrennung von Nebenprodukten nach direkter Hydrazinolyse von Oligoethylenglycol-Dichloriden bereitete die Synthese Schwierigkeiten. Mittels Schutzgruppenchemie wurden die Oligoethylenglycol-Dihydrazine **19a-c** in mehrstufigen Reaktionen als Hydrochloride erhalten (vgl. Kapitel 3.3.1). Die Synthese der Oligoethylenglycol-Dihydrazide **20a-c** kann retrosynthetisch betrachtet zum einen über Oxidation der entsprechenden Oligoethylenglycole zu Carbonsäuren und zum anderen über eine Kettenverlängerung mit Hilfe von Halogenacetat mit jeweils anschließender Hydrazinolyse erfolgen. Die Zielverbindungen bzw. geeignete Vorstufen waren nur teilweise in der Literatur<sup>[128]</sup> bekannt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Synthesebedingungen optimiert. Da die hydrophilen Eigenschaften der Ethylenglycole bei der Syntheseroute über die Oxidation zu Schwierigkeiten führten, konnten die Oligoethylenglycol-Dicarbonsäuren nicht isoliert werden. Daher wurde als alternativer Syntheseweg die Kettenverlängerung zu den Oligoethylenglycol-Diestern **44a-c** und **47a-c** durchgeführt, die in einer Folgereaktion mit Hydrazin zu den Zielprodukten **20a-c** reagierten. Jedoch reagierte die  $\alpha$ -CH-acide Position ebenfalls mit der verwendeten Base, sodass sich zahlreiche Nebenprodukte bildeten. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit konnten die gewünschten Produkte nicht von den Nebenprodukten abgetrennt werden (vgl. Kapitel 3.3.2). Die Produktgemische wurden trotzdem in den Experimenten zur DCC eingesetzt.



Abbildung 5.3: Dihydrazine **19** und Dihydrazide **20** (a:  $n = 2$ , b:  $n = 3$ , c:  $n = 4$ ).

Die Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26a-c** sind teilweise in der Literatur<sup>[146]</sup> bekannt. Die Synthese erfolgte ausgehend von Oligoethylenglycol-Dichloriden über Williamson-Ethersynthese mit *N*-Hydroxyphthalimid **11** und abschließender Entfernung der Schutzgruppe. Die teilweise literaturbekannten Synthesen wurden durch die in dieser Arbeit gewählten Reaktionsbedingungen optimiert, sodass bessere als in der Literatur beschriebene Ausbeuten (> 94 %) erzielt wurden. Zusätzlich wurden zwei aliphatische Dihydroxylamine **58a,b** synthetisiert (s. Kapitel 3.3.3).



Abbildung 5.4: Dihydroxylamine **26** sowie **58**.

Die Synthese der Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyde **27a-c** sollte über die Acetal-geschützten Vorstufen **61a-c** erfolgen. Diese jeweiligen Acetal-geschützten Vorstufen **61a-c** konnten synthetisiert werden. Die anschließende Entschützung zu den Aldehyden gelang jedoch auch mit verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht. Möglicherweise sind die entstehenden Aldehyde **27a-c** nicht stabil genug bzw. zu reaktiv, um isoliert zu werden. So besteht die Möglichkeit der Keto-Enol-Tautomerie und weiterer Folgereaktionen unter den sauren Bedingungen der Acetalspaltung, die zur Zersetzung der Oligoethylenglycole geführt haben könnten (vgl. Kapitel 3.3.4). Jedoch können auch Acetal-geschützte Verbindungen direkt in DCLs eingesetzt werden, sodass die nicht durchführbare Entschützung anschließende Experimente zur dynamisch-kombinatorischen Chemie nicht prinzipiell verhindert.

Als alternativer Dialdehyd-Baustein wurde der literaturbekannte ethylendioxyverbrückte Dibenzaldehyd **65** synthetisiert (vgl. Kapitel 3.4).<sup>[163, 164]</sup>

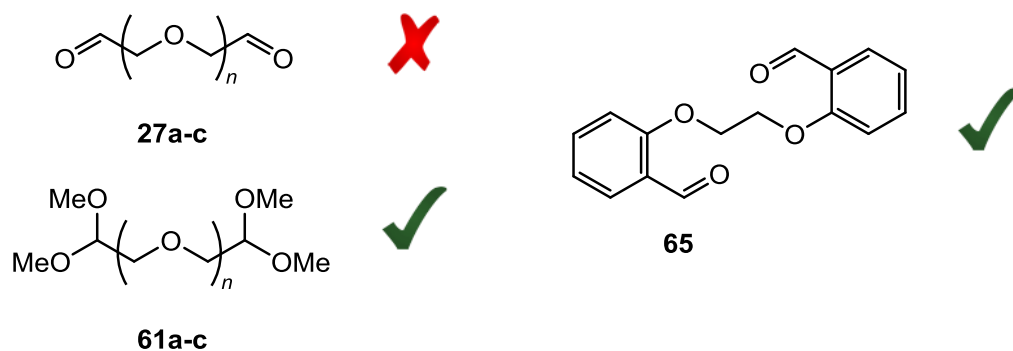


Abbildung 5.5: Dialdehyde **27a-c** und **65** bzw. Derivate **61a-c** (**a**:  $n = 2$ , **b**:  $n = 3$ , **c**:  $n = 4$ ).

Ziel weiterer Arbeiten sollte die Synthese der Oligoethylenglycol-Dihydrazide **20a-c** und vor allem deren Reinigung und Isolation sein, damit diese ohne Verunreinigungen in Experimenten zur dynamisch-kombinatorischen Chemie eingesetzt werden können.

Zudem sollte das bisher unbekannte Pyridin-2,6-dimethylen-bis(hydrazin) synthetisiert werden, um die  $\text{NH}_2$ -funktionalisierte Reihe des Pyridin-Grundgerüsts zu vervollständigen.

## 5.2 Dynamisch-kombinatorisch erzeugte Makrocyclen

Insgesamt 15 synthetisierte Pyridine (**4**, **5** und **6**) (s. Abbildung 5.2), Oligoethylenglycol-Bausteine (**19a-c**, **20a-c** und **26a-c**), die Alkan-Dihydroxylamine (**58a,b**) und der Dibenzaldehyd (**65**) (s. Abbildung 5.3 -Abbildung 5.5) wurden zum Aufbau von dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken (DCLs) verwendet. Durch Reaktion der unterschiedlichen funktionellen Gruppen wurden in Kondensationsreaktionen Hydrazone bzw. Oxime erhalten. Aufgrund der in den dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken eingesetzten bifunktionalisierten Bausteine sind neben linearen Oligo- und Polymeren vor allem Makrocyclen zu erwarten.

Je nachdem, an welchem Baustein sich die Aldehyd-Gruppen befanden, wurde eine unterschiedliche Orientierung der C=N-Doppelbindungen erreicht, sodass sich zwei Typen von Makrocyclen bilden konnten. Diese sind in Abbildung 5.6 für die [1+1]-Makrocyclen gezeigt.

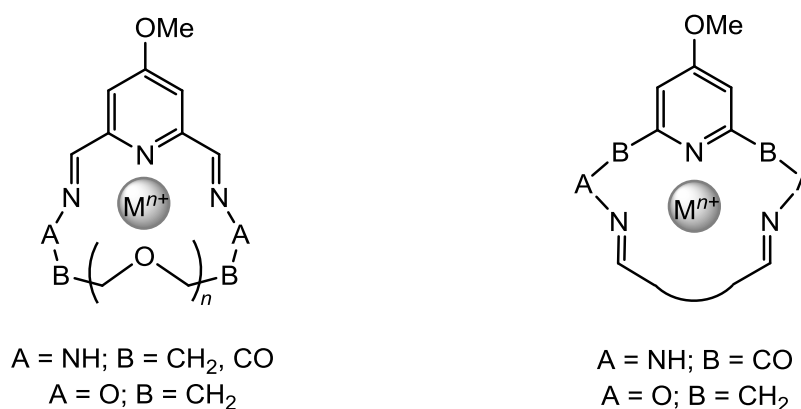


Abbildung 5.6: [1+1]-Makrocyclen mit unterschiedlicher C=N-Doppelbindungsorientierung, die sich in den DCLs aus den synthetisierten Bausteinen dieser Arbeit bilden können ( $n = 2-4$ ).

Ausgehend von der Pyridin-Leitstruktur gibt es zahlreiche Beispiele<sup>[89, 90]</sup> für Imin- und Hydrason-Makrocyclen (vgl. Kapitel 1.4). Nach bisherigem Wissensstand gab es allerdings keine Oxim-Makrocyclen, die mit der Pyridin-Leitstruktur gebildet wurden.

Aus den Bausteinen wurden 15 dynamisch-kombinatorische Bibliotheken aufgebaut. Diese DCLs wurden auf die Amplifizierung von Makrocyclen durch verschiedene Metallionen als Template untersucht (s. Kapitel 4). Das Hauptaugenmerk lag auf den dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken, die sich mit dem Pyridindicarbaldehyd **6** und den  $\text{NH}_2$ -funktionalisierten Oligoethylenglycolen **19**, **20** und **26** bildeten.

Die Untersuchung der DCLs auf ihre Zusammensetzung, die Art der gebildeten Spezies und die Komplexierung von Metallionen erfolgte mit mehreren spektroskopischen Analysemethoden (ESI- und MALDI-MS,  $^1\text{H-NMR}$ , HPLC-MS). Im Gegensatz zu den von STORM<sup>[45]</sup> untersuchten Imin-DCLs sind die in dieser Arbeit erzeugten analogen Hydrazone und Oxime

stabil genug, um mittels HPLC-MS als zusätzliches Analyseverfahren untersucht zu werden. Durch NMR- und Massenspektroskopie war eine direkte Untersuchung der Bibliothekszusammensetzung möglich. Bei der HPLC-Analytik hingegen wurden die in der DCL erzeugten Produkte durch reversed-phase-Chromatographie separiert und anschließend analysiert.

Bei vielen der untersuchten dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken konnten bei der HPLC-Analytik für die [1+1]-Makrocyclen oft zwei separierte UV-Signale mit gleicher Masse detektiert werden. Da Imine und ihre analogen Strukturen *E/Z*-Isomere bilden können, wurde vermutet, dass sich zwei isomere Strukturen bildeten. Um diese Hypothese zu untersuchen, wurde das Dihydroxylamin **26b** mit dem Dialdehyd **6** im Mikromaßstab umgesetzt. Die Komponenten der DCL wurden mittels reversed-phase-Säulenchromatographie getrennt und NMR-spektroskopisch und ESI-massenspektrometrisch analysiert. Dadurch konnte einerseits die mit Hilfe der Diffusionskonstanten gemachte Zuordnung der Protonensignale zu den beiden Makrocyclen ([1+1] und [2+2]) bestätigt werden. Andererseits konnte in den NMR-Spektren des [1+1]-Makrocyclus ein Signalsatz für eine symmetrische Spezies und einer für eine unsymmetrische Spezies gefunden werden, was die Vermutung der Bildung von Stereoisomeren unterstützt (vgl. Kapitel 4).

Für die dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken aus dem Pyridindicarbaldehyd **6** mit den Oligoethylenglycol-Dihydrazinen **19a-c**, -Dihydraziden **20a-c** und -Dihydroxylaminen **26a-c** ergab sich, dass der jeweilige [1+1]-Makrocyclus **72b,c**, **73b,c** bzw. **76a-c** sowohl ohne Templat als auch mit Templat bevorzugt als Hauptkomponente der DCLs gebildet wurde. Trotzdem ließen sich die Anteile der Komponenten in den DCLs durch Templatierungen steuern. Zwischen einigen Metallionen und Makrocyclen konnten zudem stärkere Templateffekte detektiert werden. Einzige Ausnahmen stellten die beiden Hydrazon-Makrocyclen **72a** und **73a** mit den kürzesten Oligoethylenglycol-Ketten **19a** und **20a** dar, bei denen die [1+1]-Makrocyclen nur in sehr geringer Intensität mittels HPLC-Analytik zu erkennen waren (vgl. Kapitel 4.1).

Die Hydrazone **84** und Oxime **85** mit umgekehrter Orientierung der C=N-Doppelbindung bildeten sich aus den Kondensationsreaktionen zwischen dem Dibenzaldehyd **65** und den komplementären NH<sub>2</sub>-funktionalisierten Pyridin-Bausteinen **4** bzw. **5**. Da diese Bausteine in dem für die DCLs verwendeten Methanol-Chloroform-Lösungsmittelgemisch nur schlecht löslich waren, konnten die Reaktionen nur mit geringem Umsatz durchgeführt werden.

Bei den Reaktionen der Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26a-c** mit dem Pyridindialdehyd **6** konnten in dieser Arbeit die besten Umsetzungen erzielt werden. Zudem konnten aus den DCLs-[**26a-c** x **6**] die identifizierbarsten Produkte mit den einheitlichsten und größten Anteilen identischer Spezies im Vergleich aller untersuchten DCLs erhalten werden.

Dabei bildeten sich hauptsächlich die [1+1]-Makrocyclen und daneben die [2+2]-Makrocyclen. Durch Bestimmung von Diffusionskonstanten konnten die Protonensignale ( $HC=N$  und  $Py-H$ ) den [1+1]- und [2+2]-makrocyclischen Hauptprodukten zugeordnet werden (vgl. Kapitel 4.2). Über den zugegebenen Standard konnten zudem die Anteile der Spezies ermittelt werden.

Um die Zusammensetzung der Bibliotheken zu steuern, wurden verschiedene Metallchloride der Alkali- und Erdalkalimetallionen ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ ) zugegeben. Dabei wurden Templateffekte bei direkter Analyse der DCLs massenspektrometrisch überwiegend bei der Zugabe von Calcium-, Strontium- und Bariumionen zur DCL gefunden. Diese Metallionen bewirkten auch die deutlichsten Unterschiede bei der Verschiebung der „iminischen“ und Pyridin-Protonen in den  $^1H$ -NMR-Spektren. Zudem führten die Bibliotheken mit diesen Metallionen auch nach Separation durch die HPLC zu den deutlichsten Veränderungen mit Amplifizierung einer Spezies.

Für die DCL-[**26b x 6**] wurde mit Strontiumionen der beste Templateffekt beobachtet. Diese komplexieren selektiv mit [1+1]-**76b** (s. Abbildung 5.7).

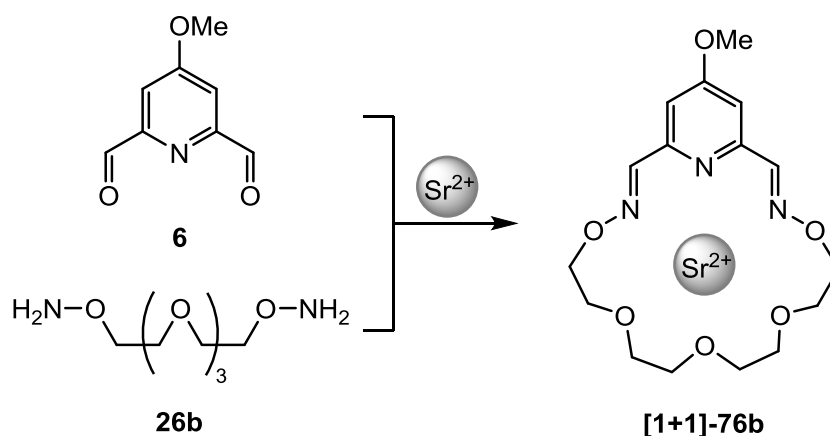


Abbildung 5.7: Die DCL aus dem Dialdehyd **6** und dem mittellangen Dihydroxylamin **26b** bildete in Gegenwart von Strontiumionen die höchsten Anteile an [1+1]-Makrocyclen.

Diese Beobachtungen decken sich wiederum mit den Ergebnissen der von STORM<sup>[45]</sup> untersuchten Imin-DCLs. Dabei wurden mit Magnesium-, Calcium- und Bariumionen die 15-, 18- bzw. 21-gliedrigen Makrocyclen stabilisiert. Die in dieser Arbeit gebildeten Makrocyclen enthalten aufgrund der Imin-analogen Strukturen zwei weitere Heteroatome pro Länge des Oligoethylenglycol-Grundgerüsts, sodass sich die 17-, 20- bzw. 23-gliedrigen Makrocyclen bilden.

Durch die weiteren Heteroatome und die damit längere Kette wird der Hohlraum der entstehenden Makrocyclen größer. Daher ist ein Templateffekt erst ab Zugabe von Calcium- sowie Strontium- und Bariumionen statt von Magnesiumionen, wie bei den Iminen<sup>[45]</sup>, zu beobachten. Dass diese drei Metallionen jedoch stärkere Templateffekte ausüben als das

ähnlich große Kaliumion, ist aufgrund der zweiwertigen Ladung der Erdalkalimetalle im Gegensatz zum einwertigen Kaliumion verständlich.

In weiteren Arbeiten sollte, gerade in Hinblick auf jeweils die Makrocyclen mit den längsten Oligoethylenglycolderivaten (**MC-c**), größere Metallionen zur Bildung von Wirt-Gast-Komplexen untersucht werden, wie beispielsweise Rubidium- und Cäsiumionen, auch wenn diese nur einfach geladen sind. Bisher konnte mit den durchgeführten Experimenten keine ausreichende Steuerung der Bibliotheken mit den langen Oligoethylenglycol-Ketten durch Metallionen festgestellt werden.

Die Kombination aus richtiger Länge der Bausteine und dem zur Größe des Makrocyclus passenden Metallion führte für das Oxim [1+1]-**76b** mit Strontiumionen zu starken Wechselwirkungen, die sogar im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gefunden werden konnten. Daher könnte diese Bibliothek DCL-[**26b x 6**] mit Strontiumionen für eine Anwendung, wie beispielsweise den Transport von Metallionen, genutzt werden, wofür die erhöhte Stabilität von Oximen im Vergleich zu Iminen vorteilhaft sein könnte.

Nach der Variation der Diaminkette könnte auch das Pyridin-Grundgerüst variiert werden, um die makrocyclischen Strukturen zu vergrößern. Dafür bieten sich annellierte Aromaten mit mehreren Heteroatomen an, wie z. B. 1,8-Naphthyridin **91** oder 1,10-Phenanthrolin **92**.

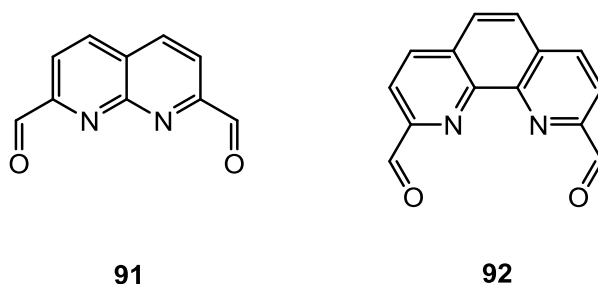


Abbildung 5.8: Mögliche Variation des Pyridin-Dialdehyds zum 1,8-Naphthyridin-Dialdehyd **91** oder zum 1,10-Phenanthrolin-Dialdehyd **92**.

In dieser Arbeit wurden zudem zwei dynamisch-kombinatorische Konkurrenz-Bibliotheken mit dem Pyridindialdehyd **6** und je zwei unterschiedlich langen Dihydroxylaminen **26a** und **b** bzw. **26a** und **c** im Verhältnis 1:1:1 untersucht. Dabei wurde beobachtet, dass die Makrocyclen mit den jeweils längeren Ketten **26b** bzw. **26c** im Vergleich zu **26a** favorisiert wurden. Diese DCLs mit konkurrierenden Bausteinen unterschieden sich nur in der Kettenlänge.

Für weiterführende Arbeiten wären auch dynamisch-kombinatorische Konkurrenz-Bibliotheken zwischen Aminen, Hydrazinen bzw. Hydraziden und Hydroxylaminen zu Iminen, Hydrazonen und Oximen denkbar. Die Verbindungen unterschiedlicher Funktionalität zeigen unterschiedliche Reaktivitäten und Stabilitäten bei verschiedenen Reaktionsbedingungen.

### 5.3 Ditope Imin-Makrocyclen zur Ionenpaar-Erkennung

Da zu Kationen Anionen gehören, wurden ditope Imin-Makrocyclen synthetisiert, die je eine spezifische Bindetasche für Kationen und eine für Anionen aufweisen.

Dafür wurden zuerst, ausgehend von der Bis(pyrrolcarbonsäure) **66**, drei geeignete Diamine **68a-c** mit unterschiedlich langen Alkanspacern synthetisiert. Die Synthese erfolgte zweistufig mit einem Aktivester als Vorstufe und die Diamine **68a-c** wurden in guten Ausbeuten erhalten.

Diese Diamine **68a-c** wurden anschließend in Kondensationsreaktionen mit dem Pyridin-Dialdehyd **6** zu Iminen umgesetzt. Aufgrund der divalenten Struktur beider Bausteine sollten sich die jeweiligen Imin-Makrocyclen **88a-c** bilden. Diese besitzen mit den Pyrrol-1*H*- und den Amid-Wasserstoffatomen eine Bindestelle für Anionen und mit den Stickstoffatomen des Imins und des Pyridins eine Bindestelle für Kationen.

Die synthetisierten Diamine **68a-c** waren jedoch in den getesteten Lösungsmitteln schlecht löslich. Dies stellte sich auch bei der Umsetzung mit dem Dialdehyd **6** als Problem heraus, weshalb nur die Diamine mit dem kürzesten bzw. dem längsten Spacer **68a** bzw. **c** testweise zum Imin **88a** bzw. **88c** umgesetzt wurden. Mittels MALDI-Massenspektrometrie wurden die [1+1]-Makrocyclen detektiert und in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren konnten mit geringer Intensität auch Imin-Protonensignale detektiert werden.

Die Imin-DCLs **88a** bzw. **88c** wurden auch in Gegenwart von verschiedenen Alkalimetallsalzen (LiF, LiCl, NaF, NaCl und NaBr) untersucht, in der Hoffnung, dass diese die Bildung der Imine fördern würden. Beispielsweise hätten die eingesetzten Metallsalze aufgrund der Lewis-sauren Eigenschaft den Umsatz der reagierenden Spezies fördern können oder es hätte durch bessere Löslichkeit zur Komplexbildung kommen können. MALDI-MS-Daten zeigen eine Selektivität der Pyrrol-Bindetasche für Chloridionen.

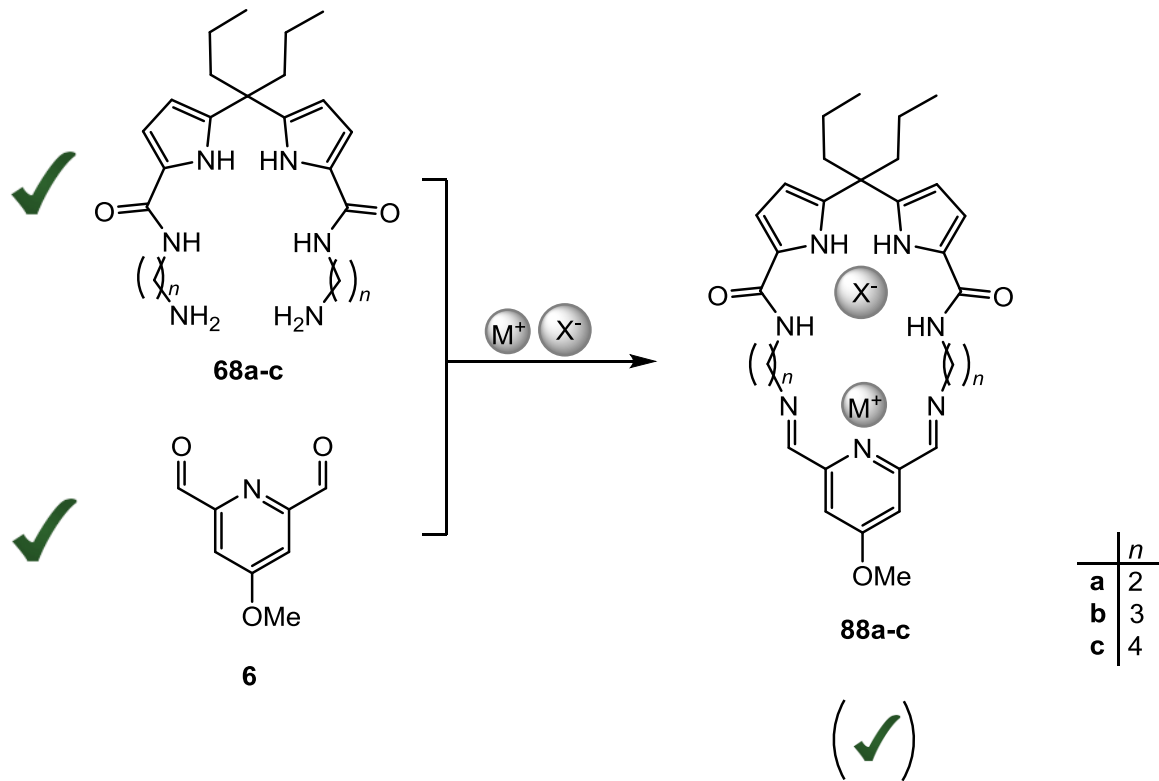


Abbildung 5.9: Iminische Wirt-Gast-Komplexe **88a-c**.

Für weiterführende Arbeiten müsste zuerst die Löslichkeit der Diamine **68a-c** verbessert werden. Damit die Bindetaschen für Anionen und Kationen nicht verändert werden, bietet sich eine Substitution des Pyrrol-Gerüsts an. Dabei sind mehrere Substitutionspositionen vorstellbar. Zum einen könnten die Pyrrol-Ringe substituiert werden. Zum anderen könnten auch die Propylgruppen zwischen den Pyrrolen, z. B. durch einen Ethylhexyl-Rest substituiert werden, was zu einer besseren Löslichkeit beitragen könnte. Auch könnte der Methoxysubstituent in 4-Position des Pyridins zu einem löslichkeitsfördernden Ethylhexoxy-substituenten verändert werden.



## **Experimenteller Teil**



## 6 Hinweise zum experimentellen Teil

### Verwendete Geräte

#### NMR-Spektren

200 MHz ( $^1\text{H}$ ) und 50 MHz ( $^{13}\text{C}$ ): FT-NMR-Spektrometer AC 200, Fa. Bruker.

500 MHz ( $^1\text{H}$ ) und 125 MHz ( $^{13}\text{C}$ ): FT-NMR-Spektrometer DRX 500, Fa. Bruker.

600 MHz ( $^1\text{H}$ ) und 150 MHz ( $^{13}\text{C}$ ): FT-NMR-Spektrometer Avance 600, Fa. Bruker.

Für die chemischen Verschiebungen wurde als interner Standard bei Messungen in Chloroform- $d_1$  für das  $^1\text{H}$ -NMR Tetramethylsilan ( $^1\text{H}$ : 0.000 ppm) und für das  $^{13}\text{C}$ -NMR das Signal des Lösungsmittels ( $^{13}\text{C}$ : 77.230 ppm) verwendet. Bei Messungen in Dimethylsulfoxid- $d_6$  ( $^1\text{H}$ : 2.500 ppm,  $^{13}\text{C}$ : 39.510 ppm) wurde das Signal des nicht vollständig deuterierten Lösungsmittels verwendet. Die Messungen wurden, wenn nicht anders angegeben, bei 300 K durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm angegeben und die Kopplungskonstanten  $J$  in Hz.

Weiterhin wurden zur Strukturaufklärung unbekannter Substanzen zweidimensionale Messmethoden (COSY, HSQC, HMBC) sowie DEPT-Spektren verwendet, um die Wasserstoffatome eindeutig den jeweiligen Kohlenstoffatomen zuzuordnen.

Zur Angabe der Multiplizitäten der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint. (Quintett) und m (Multipllett). Für die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale wurden die Spinmultiplizitäten mit Hilfe des  $^{13}\text{C}$ -DEPT ermittelt und wie folgt beschrieben: s (quartär), d (tertiär), t (sekundär), q (primär).

Bei den Auswertungen der Spektren wurden folgende Abkürzungen für die Zuordnung der Signale verwendet:

Ar = Aromat; IsIn = Isoindolin; Py = Pyridin; Pyr = Pyrrol

#### Massenspektren

Massenspektrometer MAT 8200 und 8230, Fa. Finnigan (Elektronen- und chemische Ionisation).

Massenspektrometer AccuTOF GCV 4G, Fa. Jeol (Elektronen-Ionisation, HR-MS).

Massenspektrometer Mariner<sup>TM</sup> 5280, Fa. Applied Biosystems (Elektrospray-Ionisation).

TLC-Massenspektrometer expression<sup>+</sup> CMS, Fa. Advion (Elektrospray- und chemische Ionisation, ASAP-CI).

MALDI-TOF-Massenspektrometer Biflex III, Fa. Bruker-Daltronics (Beschleunigungsspannung: 19 kV, Wellenlänge des Ionisationslasers: 337 nm, Matrix: CI-CCA).

### **IR-Spektren**

Spectrum100 FT-IR-Spektrometer, Fa. Perkin-Elmer.

Die Spektren wurden unter Verwendung eines MKII Golden Gate™ Single Reflection ATR A531-G Systems der Fa. Specac im Reflexionsverfahren aufgenommen.

### **Schmelzpunkte**

Büchi 530, Fa. Büchi.

MPD350.BM.2.5, Fa. Gallenkamp.

### **Flash-Säulenchromatographie**

puriFlash® 430, Fa. Interchim.

Isolera One, Fa. Biotage.

### **Analytische HPLC**

VWR-Hitachi HPLC System Elite LaChrom mit einem L2130 Pumpensystem, einem L-2400 UV-Detektor und einem Foxy R1 Fraktionssammler, sowie ein Waters 717plus Autosampler, gekoppelt mit (ESI+)-Massenspektrometer expression<sup>+</sup> CMS der Fa. Advion.

Säule: Kromasil 100 C18 (250 x 4.0 mm, 10 µm) mit Vorsäule Kromasil 100 Sil (40 x 8.0 mm, 5 µm)

Laufmittel: „A“: Acetonitril mit 0.1 % Trifluoressigsäure,

„B“: Wasser mit 0.1 % Trifluoressigsäure

Methode: 0-5 min 5 % „A“, 5-30 min 5 % → 95 % „A“, 30-36 min 95 % „A“, 36-37 min 95 % → 5 % „A“, 37-41 min 5 % „A“ bei einer Flussrate von 1 mL/min

UV-Detektion bei 220 nm.

## Elementaranalysen

EuroEA3000, Elemental Analyzer, Fa. Euro Vector.

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

## Verwendete Chemikalien

Folgende Chemikalien wurden von den angegebenen Firmen bezogen und, wenn nicht anders angegeben, ohne weitere Behandlung eingesetzt:

Chemikalie, Reinheit	Hersteller
Ameisensäure, 95-97 %	Fa. Fluka
<i>N</i> -Aminophthalimid, 95 %	Fa. ABCR
Benzyltriethylammoniumchlorid, 99 %	Fa. Sigma-Aldrich
Bromacetaldehyddimethylacetal, 97 %	Fa. Alfa Aesar
4-Brombenzaldehyd, 97 %	Fa. Fluka
Bromessigsäureethylester, 98 %	Fa. Alfa Aesar
Bromessigsäuremethylester, 97 %	Fa. Sigma-Aldrich
<i>tert</i> -Butylcarbazat, 98+ %	Fa. Alfa Aesar
Cäsiumcarbonat, 99 %	Fa. Alfa Aesar
Chelidamsäure-Monohydrat	Fa. TCI
Chloracetaldehyddimethylacetal, 98 %	Fa. Alfa Aesar
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	Fa. Fluka
1,2-Dibromethan	Fa. J. T. Baker Chemicals B. V.
1,4-Dibrombutan, 99 %	Fa. Alfa Aesar
1,5-Dibrompentan, 97 %	Fa. Aldrich
1,8-Dichlor-3,6-dioxaoctan, 97 %	Fa. ABCR
1,11-Dichlor-3,6,9-trioxaundecan, 97 %	Fa. ABCR
<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid, 99 %	Fa. Alfa Aesar
Diethylenglycol, 99 %	Fa. Alfa Aesar
4-(Dimethylamino)pyridin	Fa. Fluka
Diisopropylazodicarboxylat, 94 %	Fa. Alfa Aesar
Di- <i>tert</i> -butylazodicarboxylat, 98 %	Fa. Alfa Aesar
Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat, 97 %	Fa. ABCR
Essigsäure, 99.5 %	Fa. Grüssing
Ethyldiisopropylamin, 99 %	Fa. ABCR

<b>Chemikalie, Reinheit</b>	<b>Hersteller</b>
Ethylenglycol, 99 %	Fa. ABCR
Hydrazin-Monohydrat, 98 %	Fa. Alfa Aesar
2-Hydroxybenzaldehyd, 99 %	Fa. Acros Organics
<i>N</i> -Hydroxyphthalimid, 98 %	Fa. ABCR
Kaliumcarbonat, 99 %	Fa. Grüssing
Kaliumiodid, 99 %	Fa. Alfa Aesar
4-Methoxybenzaldehyd, 98 %	Fa. Fluka
Methylhydrazin, 98 %	Fa. Sigma-Aldrich
Natrium	Fa. Merck
Natriumborhydrid, 98 %	Fa. ABCR
Natriumcarbonat	Fa. Grüssing
Natriumchlorid	Fa. Grüssing
Natriumhydrogencarbonat	Fa. Grüssing
Natriumhydroxid	Fa. Grüssing
Pentaethylenglycol, 98 %	Fa. ABCR
Pentafluorphenol, 99 %	Fa. Alfa Aesar
Phthalsäureanhydrid, 99 %	Fa. ABCR
Phosphorpentachlorid	Fa. Merck
Phosphortribromid, 99 %	Fa. Sigma-Aldrich
Pyridin, 99 %	Fa. Acros Organics
Salzsäure, 37 %	Fa. Grüssing
Selendioxid	Fa. Merck-Schuchardt
Schwefelsäure, 95-97 %	Fa. Merck
Tetrabrommethan, 98 %	Fa. Alfa Aesar
Tetrabutylammoniumbromid, $\geq 99$ %	Fa. Sigma-Aldrich
Tetraethylenglycol, 97 %	Fa. Fluka
Thionylchlorid	Fa. Merck
Triethylamin, 99 %	Fa. Grüssing
Triethylenglycol, 99 %	Fa. Grüssing
Triphenylphosphin, 99 %	Fa. Fluka

Die Chemikalie 5,5'-(Heptan-4,4-diyl)-bis(1*H*-pyrrol-2-carbonsäure) (**66**) wurde freundlicherweise von der Arbeitsgruppe KATAEV der Technischen Universität Chemnitz zur Verfügung gestellt.<sup>[168]</sup>

## Verwendete Lösungsmittel

Die folgenden Lösungsmittel wurden, mit Ausnahme von Acetonitril, *N,N*-Dimethylformamid und 1,4-Dioxan, vor Verwendung durch Destillation gereinigt und, wenn angegeben, über dem entsprechenden Trocknungsmittel getrocknet und über Molekularsieb gelagert.

Lösungsmittel	Trocknungsmittel	Hersteller
Aceton	über bas. Aluminiumoxid filtriert und über Molekularsieb 3 Å gelagert	Fa. BCD
Acetonitril, Chromasolv® for HPLC	Molekularsieb 3 Å	Fa. Sigma-Aldrich
Chloroform	Phosphorpentoxid	Fa. BCD
Chloroform-d <sub>1</sub> (CDCl <sub>3</sub> ), 99.80 %		Fa. Deutero
Cyclohexan		Fa. Sigma-Aldrich
Dichlormethan, HPLC grade, nicht stabilisiert	PureSolv MD3, Solvent Purification System, Fa. Inert	Fa. Prolabo
Diethylether, HPLC grade, nicht stabilisiert	PureSolv MD3, Solvent Purification System, Fa. Inert	Fa. Prolabo
<i>N,N</i> -Dimethylformamid, ≥ 99.8 %, ≤ 0.0075 % H <sub>2</sub> O, extra trocken, über Molekularsieb, AcroSeal®		Fa. Acros Organics
Dimethylsulfoxid-d <sub>6</sub> (DMSO-d <sub>6</sub> ), 99.96 %		Fa. Deutero
1,4-Dioxan, 99 %, stabilisiert mit 10 ppm BHT	über bas. Aluminiumoxid filtriert	Fa. ABCR
Essigsäureethylester		Fa. BCD
Ethanol		Fa. Walter-CMP
<i>n</i> -Hexan		Fa. Sigma-Aldrich
Methanol	Magnesium	Fa. BCD
Methanol-d <sub>4</sub> (CD <sub>3</sub> OD), 99.8 %		Fa. Deutero
Petrolether (30/60)		Fa. BCD
Tetrahydrofuran, HPLC grade, nicht stabilisiert	PureSolv MD3, Solvent Purification System, Fa. Inert	Fa. Prolabo

**Adsorbentien für Chromatographie und Filtration, Trockenmittel**

<b>Substanz</b>	<b>Hersteller</b>
Aluminiumoxid, Korngröße 0.05 - 0.15 mm, pH = 7	Fa. Machery-Nagel
Aluminiumoxid, Korngröße 0.05 - 0.15 mm, pH = 9.5	Fa. Fluka
Celite® Filter Cel	Fa. Sigma-Aldrich
Chromabond Sorbent C18 ec	Fa. Macherey-Nagel
DC-Alufolien, Aluminiumoxid 60 F <sub>254</sub> neutral	Fa. Merck
DC-Alufolien, Kieselgel 60 F <sub>254</sub>	Fa. Merck
DC-Alufolien, RP-18 F <sub>254s</sub>	Fa. Merck
Dowex® 50WX4, 200 - 400 mesh, Ionenaustauscher	Fa. Acros Organics
Kieselgel, Korngröße 0.04 - 0.063 mm	Fa. Machery-Nagel
Magnesiumsulfat, 99 %, reinst	Fa. Grüssing
Molekularsieb 3 Å, ausgeheizt bei 200 °C	Fa. Fluka
Molekularsieb 4 Å, ausgeheizt bei 200 °C	Fa. AppliChem
Phosphorpentoxid, 99.9999 %	Fa. Acros Organics

Ekkert's Reagenz als unspezifisches Sprühreagenz:

100 mL Eisessig wurden mit 2 mL konz. Schwefelsäure und 1 mL 4-Methoxybenzaldehyd versetzt. Nach Besprühen der entwickelten DC-Platte mit der Reagenzlösung wurde einige Minuten auf 90-130 °C erhitzt (Fön).<sup>[177]</sup>

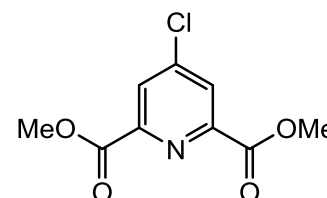


## 7 Synthesen

### 7.1 2,6-Disubstituierte Pyridin-Bausteine

#### 7.1.1 4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (7)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Chelidamsäure (**1**, 4.90 g, 26.8 mmol) in wasserfreiem Chloroform (50 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde mit Phosphorpentachlorid (24.4 g, 117 mmol) versetzt und 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde wasserfreies Methanol (50 mL) zugegeben und erneut 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden die Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Zum Rückstand wurde erneut wasserfreies Methanol (24 mL) gegeben und für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser (400 mL) gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Methanol/Wasser (1:1) gewaschen. Nach Trocknen über Phosphorpentoxid i. Vak. wurde ein farbloser Feststoff erhalten.



**Ausbeute:** 2.98 g (13.0 mmol, 49 %)

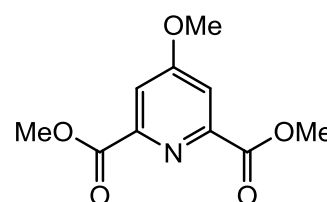
(Lit.<sup>[95]</sup>: 69 %).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.29 (s, 2 H, Py-*H*), 4.04 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

**TLC-MS** (ESI+):  $m/z$  = 254, 252 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### 7.1.2 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (2)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Natrium (250 mg, 10.9 mmol) in wasserfreiem Methanol (60 mL) gelöst und anschließend mit 4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**7**, 1.50 g, 6.53 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3.5 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der ausgefallene Feststoff wurde mit Wasser (50 mL) aufgenommen und nach dreimaliger Extraktion mit Dichlormethan (je 50 mL) wurde die vereinte org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und als Produkt wurde ein farbloser Feststoff erhalten.



**Ausbeute:** 772 mg (3.43 mmol, 52 %)

(Lit.<sup>[95]</sup>: 94 %).

**Schmelzpunkt:** 123 °C

(Lit.<sup>[95]</sup>: 125-127 °C).

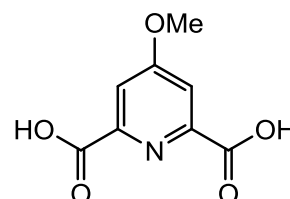
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.81 (s, 2 H, Py-*H*), 4.01 (s, 6 H, COOCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 167.7$  (s, Py-4-C), 165.2 (s, CO), 149.8 (s, Py-2,6-C), 114.2 (d, Py-3,5-C), 56.1 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 53.3 (q,  $\text{COOCH}_3$ ) ppm.

**TLC-MS** (ESI+):  $m/z = 248$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### 7.1.3 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonsäure (16)

4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**2**, 64.5 mg, 286  $\mu\text{mol}$ ) wurde in Methanol (16 mL) gelöst. Die Lösung wurde langsam mit Natriumhydroxid (31.7 mg in 16 mL Wasser) versetzt und 15 min bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand wurde in Wasser (10 mL) gelöst. Nach Ansäuern mit Ameisensäure (pH 2-3) wurde dreimal mit Essigsäureethylester (je 25 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt.



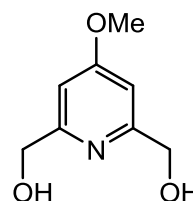
**Ausbeute:** 55.8 mg (283  $\mu\text{mol}$ , 99 %)

(Lit.<sup>[111]</sup>: 99 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7.71$  (s, 2 H, Py-H), 3.99 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.45 (br. s, 2 H, OH) ppm.

### 7.1.4 4-Methoxypyridin-2,6-dimethanol (3)

In wasserfreiem Methanol (27 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre Natrium (113 mg, 4.93 mmol) gelöst und 4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**7**, 1.00 g, 4.36 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde Natriumborhydrid (1.03 g, 27.0 mmol) portionsweise zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei Raumtemp. gerührt und dann 16 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde Aceton (3.8 mL) zugegeben und erneut 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt und der gelatineartige Rückstand wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonat/Natriumcarbonat-Lösung (1:1, 6.8 mL) leicht erwärmt. Das Rohprodukt wurde mit Wasser (8.0 mL) verdünnt und 4.5 d kontinuierlich mit Chloroform extrahiert.



**Ausbeute:** 612 mg (3.62 mmol, 83 %)

(Lit.<sup>[96]</sup>: 83 %).

**Schmelzpunkt:** 121 °C

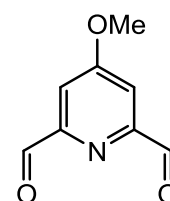
(Lit.<sup>[96]</sup>: 121-122 °C).

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.72$  (s, 2 H, Py-H), 4.72 (s, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.87 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

**TLC-MS** (ASAP-Cl):  $m/z = 170$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 7.1.5 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (6)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde 4-Methoxypyridin-2,6-dimethanol (**3**, 1.00 g, 5.91 mmol) in 1,4-Dioxan (30 mL) suspendiert und mit Selendioxid (670 mg, 6.04 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 7.5 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend heiß durch Celite® filtriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Essigsäureethylester/Dichlormethan, 3:1,  $R_f = 0.75$ ) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.



**Ausbeute:** 888 mg (5.38 mmol, 91 %)

(Lit.<sup>[96]</sup>: 93 %).

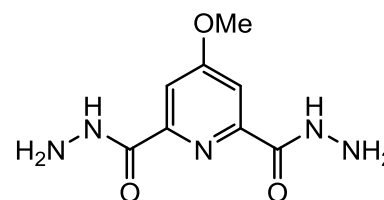
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 10.12$  (s, 2 H, CHO), 7.65 (s, 2 H, Py-H), 3.99 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3085$  (arom. CH), 2954, 2893, 2863 (aliph. CH), 1704 (C=O), 1587 (arom.), 1463, 1370 (CH) cm<sup>-1</sup>.

**TLC-MS** (ASAP-Cl):  $m/z = 166$  [M+H]<sup>+</sup>.

### 7.1.6 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonyldihydrazid (4)

In Methanol (5.0 mL) wurde 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonyldimethylester (**2**, 150 mg, 666  $\mu$ mol) gelöst und mit Hydrazin-Monohydrat (71.9  $\mu$ L, 1.48 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und ein farbloses Produkt erhalten.



**Ausbeute:** 114 mg (506  $\mu$ mol, 75 %)

(Lit.<sup>[95]</sup>: 84.5 %).

**Schmelzpunkt:** 255 °C

(Lit.<sup>[95]</sup>: 252-254 °C).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10.6$  (br. s, 2 H, NH), 7.60 (s, 2 H, Py-H), 4.61 (d, <sup>2</sup>J = 4.2 Hz, 4 H, NH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 166.7$  (s, Py-4-C), 161.7 (s, CO), 150.5 (s, Py-2,6-C), 109.2 (d, Py-3,5-C), 56.0 (q, OCH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3374$ , 3343, 3317 (NH), 3089, 3071 (arom. CH), 1676 (C=O), 1601, 1521 (arom.) cm<sup>-1</sup>.

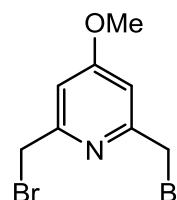
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z = 225$  [M]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (EI): C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> gef. 225.08719 ber. 225.08619,  $\Delta$  4.43 ppm.

**Elementaranalyse:**  $C_8H_{11}N_5O_3$  (225.20) ber. C 42.67, H 4.92, N 31.10;  
 $C_8H_{11}N_5O_3 \cdot 0.04 C_{10}H_{11}NO_5$ § ber. C 43.03, H 4.92, N 30.26;  
 gef. C 42.98, H 4.53, N 29.69.

### 7.1.7 2,6-Bis(brommethyl)-4-methoxypyridin (10)

Zu einer Suspension aus 4-Methoxypyridin-2,6-dimethanol (**3**, 425 mg, 2.51 mmol) in Chloroform (60 mL) wurde Phosphortribromid (2.50 mL 26.6 mmol), gelöst in Chloroform (20 mL), getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 14.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde vorsichtig ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (70 mL) zugetropft und 2 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase wurde dreimal mit Chloroform (je 100 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 2000:1,  $R_f = 0.59$ ) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.



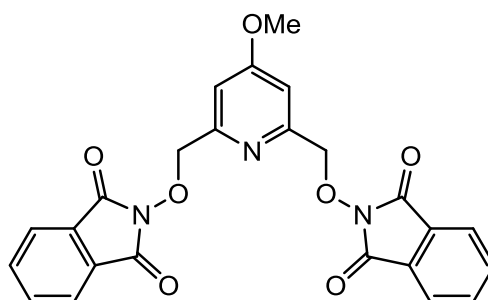
**Ausbeute:** 452 mg (1.54 mmol, 61 %) (Lit.<sup>[101]</sup>: 72 %).

**Schmelzpunkt:** 90 °C (Lit.<sup>[101]</sup>: 88-89 °C).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 6.91$  (s, 2 H, Py-H), 4.50 (s, 4 H,  $CH_2$ ), 3.89 (s, 3 H,  $OCH_3$ ) ppm.

**TLC-MS** (ESI+):  $m/z = 298, 296, 294 [M+H]^+$ .

### 7.1.8 2,2'-[4-Methoxypyridin-2,6-bis(methylenoxy)]-bis(isoindolin-1,3-dion) (12)



#### **Variante A:**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 4-Methoxypyridin-2,6-dimethanol (**3**, 551 mg, 3.26 mmol), *N*-Hydroxyphthalimid (**11**, 1.33 g, 8.14 mmol) und Triphenylphosphin (2.14 g, 8.14 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (60 mL) gelöst. Anschließend wurde bei Raumtemp. Diisopropylazodicarboxylat (1.60 mL, 8.14 mmol) zugetropft und 6 h gerührt. Die

§ Die Signale für das Edukt **2** sind auch im NMR-Spektrum erkennbar.

Reaktionslösung wurde mit Wasser (25 mL) und Diethylether (50 mL) versetzt und vom unlöslichen Feststoff abfiltriert. Nach Trocknen im Exsikkator i. Vak. über Phosphorpentoxid wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.35 g (2.93 mmol, 90 %).

### **Variante B:**

In wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) wurden unter Stickstoffatmosphäre 2,6-Bis-(brommethyl)-4-methoxy-pyridin (**10**, 400 mg, 1.36 mmol) und *N*-Hydroxyphthalimid (**11**, 532 mg, 3.26 mmol) gelöst. Nach Zugabe von DBU (490  $\mu$ mol, 3.28 mmol) fiel nach kurzer Zeit ein Feststoff aus und das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei Raumtemp. weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (20 mL) und Diethylether (20 mL) verdünnt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Dieser wurde solange mit Wasser und Diethylether gewaschen, bis ein farbloser Feststoff erhalten wurde.

**Ausbeute:** 531 mg (1.16 mmol, 85 %).

**Schmelzpunkt:** 219 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.87-7.82 (m, 8 H, IsIn-*H*), 7.30 (s, 2 H, Py-*H*), 5.09 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 166.5 (s, Py-4-C), 162.9 (s, IsIn-1,3-C), 155.6 (s, Py-2,6-C), 134.8 (d, IsIn-5,6-C), 128.5 (s, IsIn-3a,7a-C), 123.3 (d, IsIn-4,7-C), 109.5 (d, Py-3,5-C), 78.9 (t, CH<sub>2</sub>), 55.6 (q, OCH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3090 (arom. CH), 2900, 2850 (aliph. CH), 1727 (C=O), 1605 (arom.), 1469, 1381 (CH), 1133 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

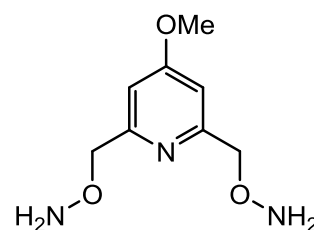
**TLC-MS** (ESI+):  $m/z$  = 482 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HR-MS** (EI): C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> gef. 459.10550 ber. 459.10665,  $\Delta$  -2.49 ppm.

**Elementaranalyse:** C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (459.11)                      ber. C 62.75, H 3.73, N 9.15;  
gef. C 62.79, H 3.65, N 8.84.

### 7.1.9 O,O'-[4-Methoxypyridin-2,6-dimethylen]-bis(hydroxylamin) (5)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde 2,2'-[4-Methoxypyridin-2,6-bis(methylenoxy)]-bis(isoindolin-1,3-dion) (**12**, 1.33 g, 2.90 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (60 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Zur Reaktionslösung wurde Methylhydrazin (1.00 mL, 19.1 mmol) gegeben und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (neutrales Aluminiumoxid, Dichlormethan/Methanol, 12:1,  $R_f = 0.66$ ) gereinigt. Als Produkt wurde ein farbloser Feststoff erhalten.



**Ausbeute:** 457 mg (229 mmol, 79 %).

**Schmelzpunkt:** 95 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 6.85$  (s, 2 H, Py-*H*), 6.25 (s, 4 H, NH<sub>2</sub>), 4.59 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 166.9$  (s, Py-4-C), 160.2 (s, Py-2,6-C), 106.1 (d, Py-3,5-C), 77.9 (t, CH<sub>2</sub>), 55.7 (q, OCH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3297$  (NH<sub>2</sub>), 3128 (arom. CH), 2940, 2914 (aliph. CH), 1598 (arom.), 1354 (CH), 1148, 1045 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (ESI):  $m/z = 222$  [M+Na]<sup>+</sup>.

**Elementaranalyse:** C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (199.21)

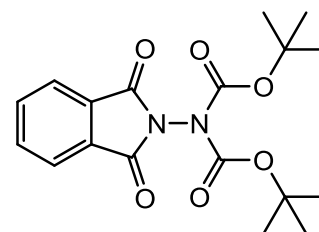
ber. C 48.23, H 6.58, N 21.09;

gef. C 48.67, H 6.54, N 20.64.

## 7.2 Oligoethylenglycol-Dihydrazine

### 7.2.1 2-[Bis(dimethylethoxycarbonyl)-amino]-isoindolin-1,3-dion (38)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Suspension aus *N*-Aminophthalimid (**29**, 2.50 g, 15.4 mmol), Triethylamin (12.5 mL, 90.0 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (ca. 50 mg) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (100 mL) im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von Di-*tert*-butyldicarbonat (**37**, 20.0 g, 90.0 mmol)



wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch i. Vak. eingengt. Wasser (20 mL) und Diethylether (20 mL) wurden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde zweimal mit Diethylether (je 25 mL) extrahiert. Die vereinte org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgetrennt und aus *n*-Hexan/Essigsäureethylester (3:1) umkristallisiert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Hexan/Essigsäureethylester, 3:1,  $R_f = 0.33$ ) gereinigt, und es wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 3.57 g (9.86 mmol, 64 %)

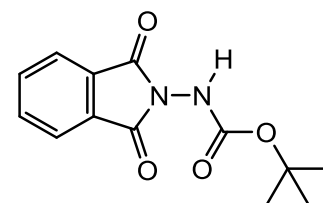
(Lit.<sup>[113]</sup>: 65 %).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.97$ -7.88 (m, 2 H, IsIn-5,6-*H*), 7.85-7.74 (m, 2 H, IsIn-4,7-*H*), 1.48 (s, 18 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**MS** (ESI) :  $m/z = 485$  [M+Na]<sup>+</sup>, 362 [M]<sup>+</sup>.

### 7.2.2 2-[(Dimethylethoxycarbonyl)-amino]-isoindolin-1,3-dion (32)

Phthalsäureanhydrid (**39**, 2.96 g, 20.0 mmol) und Boc-Hydrazin (**40**, 2.64 g, 20.0 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Tetrahydrofuran (100 mL) unter Rühren bei Raumtemp. gelöst. Nach 10 min wurde *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid (5.00 g, 24.2 mmol) zugegeben und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff (DCU) wurde abfiltriert, das Filtrat wurde mit



konz. Essigsäure (2.28 mL, 40.0 mmol) und Triethylamin (5.55 mL, 40.0 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Gemisch in Wasser gegeben, die org. Phase abgetrennt und die wässr. Phase dreimal mit Diethylether (je 75 mL) extrahiert. Die vereinte org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mehrmals mit einem Essigsäureethylester/*n*-Hexan-Gemisch (1:1) mit 2 % Triethylamin gewaschen und lieferte einen farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 4.71 g (17.9 mmol, 90 %) (Lit.<sup>[117]</sup>: 82 %).

**Schmelzpunkt:** 186-187 °C (Lit.<sup>[178]</sup>: 185-186 °C).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.85 (br. s, 1 H, NH), 8.01-7.88 (m, 4 H, IsIn-4,5,6,7-H), 1.45 (s, 7.5 H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (s, 1.5 H, CH<sub>3</sub>) ppm; 80:20 *E/Z*.

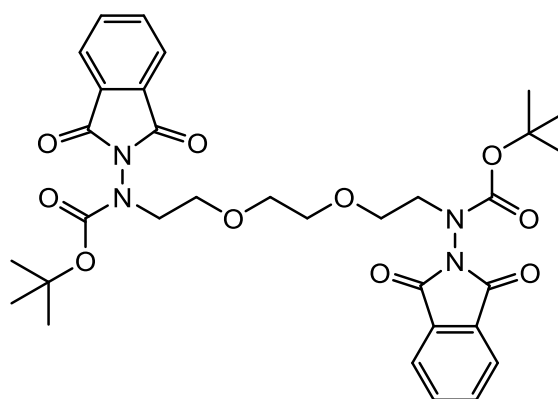
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 165.9 (s, IsIn-1,3-C), 154.4 (s, NHCOO), 135.8 (d, IsIn-5,6-C), 129.8 (s, IsIn-3a,7a-C), 124.2 (d, IsIn-4,7-C), 81.5 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.3 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.

**TLC-MS** (ESI+):  $m/z$  = 285 [M+Na]<sup>+</sup>.

**TLC-MS** (ESI-):  $m/z$  = 261 [M -H]<sup>-</sup>.

### 7.2.3 2,2'-[1,10-Bis(dimethylethoxycarbonyl)-1,10-diaza-4,7-dioxadecan-1,10-diyl]-bis(isoindolin-1,3-dion) (35a)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2-[(Dimethylethoxycarbonyl)-amino]-isoindolin-1,3-dion (**32**, 3.00 g, 11.4 mmol), Triphenylphosphin (3.00 g, 11.4 mmol) und Triethylenglycol (**23**, 665  $\mu$ L, 4.96 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (60 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Diisopropylazodicarboxylat (2.24 mL, 11.4 mmol) zugefügt und das Reaktionsgemisch für 69 h



bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser (30 mL) gegeben und dreimal mit *n*-Hexan (je 100 mL) extrahiert. Die vereinte org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Durch zweimalige säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 30:1,  $R_f$  = 0.85) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (Isomergemisch *EE/ EZ/ ZZ*) erhalten.

**Ausbeute:** 2.53 g (3.97 mmol, 80 %).

**Schmelzpunkt:** 141-142 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.92-7.83 (m, 4 H, IsIn-4,7-H), 7.81-7.71 (m, 4 H, IsIn-5,6-H), 3.79-3.68 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.60-3.46 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>), 3.44-3.22 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.50, 1.32 (2s, 18 H, CH<sub>3</sub>) ppm; 60:40 *E/Z*.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.4, 165.0 (2s, IsIn-1,3-C), 153.2, 153.1 (2s, COO), 134.6 (d, IsIn-5,6-C), 130.1, 130.0 (2s, IsIn-3a,7a-C), 123.8, 123.7 (2d, IsIn-4,7-C), 83.0, 82.2 (2s,



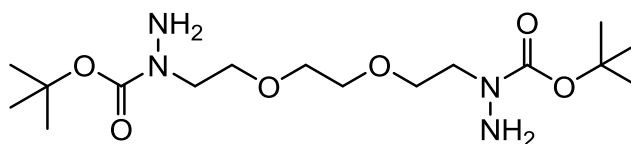
$C(CH_3)_3$ , 70.4, 70.3 (2t,  $OCH_2CH_2O$ ), 69.3, 69.1 (2t,  $NCH_2$ ), 49.8, 48.1 (2t,  $NCH_2CH_2O$ ), 28.2, 27.9 (2q,  $CH_3$ ) ppm; 60:40 *E/Z*.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2964, 2902, 2871 (aliph. CH), 1790, 1721 (C=O), 1465 (arom.), 1107 (C-O)  $cm^{-1}$ .

**MS** (ESI):  $m/z$  = 661  $[M+Na]^+$ .

**Elementaranalyse:**  $C_{32}H_{38}N_4O_{10}$  (638.66)      ber. C 60.18, H 6.00, N 8.77;  
gef. C 59.99, H 5.96, N 8.71.

#### 7.2.4 *N,N'*-Diamino-*N,N'*-(3,6-dioxaoctan-1,8-diyl)-bis(dimethylethoxycarbamat) (36a)



Unter Stickstoffatmosphäre wurde 2,2'-[1,10-Bis(dimethylethoxycarbonyl)-1,10-diaza-4,7-dioxadecan-1,10-diyl]-bis(isoindolin-1,3-dion) (**35a**, 700 mg, 1.10 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (35 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von Methylhydrazin (172  $\mu$ L, 3.29 mmol) wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionslösung 19.5 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (bas. Aluminiumoxid, Dichlormethan/Methanol, 30:1,  $R_{f(\text{neutrales Aluminiumoxid})} = 0.54$ ) wurde eine farblose, zähe Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 373 mg (985  $\mu$ mol, 90 %).

**$^1H$ -NMR** (600 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 4.39 (br. s, 4 H,  $NH_2$ ), 3.55-3.46 (m, 8 H,  $CH_2O(CH_2)_2OCH_2$ ), 3.39 (t,  $^3J = 6.0$  Hz, >4 H,  $NCH_2$ )<sup>\*\*</sup>, 2.50 (s, 18 H,  $CH_3$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (150 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 156.2 (s, COO), 78.9 (s,  $C(CH_3)_3$ ), 69.4 (t,  $OCH_2CH_2O$ ), 67.2 (t,  $NCH_2CH_2O$ ), 49.4 (t,  $NCH_2CH_2O$ ), 28.1 (q,  $CH_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3333 (NH), 2975, 2931, 2869 (aliph. CH), 1688 (C=O), 1365 (CH), 1135 (C-O)  $cm^{-1}$ .

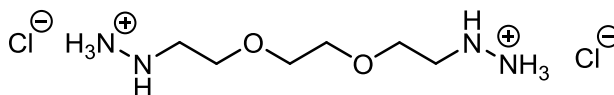
**MS** (ESI):  $m/z$  = 401  $[M+Na]^+$ , 379  $[M+H]^+$ .

<sup>\*\*</sup> Das Signal überlagert mit dem Wassersignal aus dem Lösungsmittel.

<b>Elementaranalyse:</b> C <sub>16</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> (378.46)	ber. C 50.78, H 9.06, N 14.80;
C <sub>16</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> · 0.6 C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sup>††</sup>	ber. C 52.41, H 9.27, N 13.28;
	gef. C 52.67, H 9.23, N 13.54.

### 7.2.5 3,6-Dioxa-1,8-octandihydrizin-bis(hydrochlorid) (19a)

In wasserfreiem Diethylether (2.5 mL) wurde unter Feuchtigkeitsausschluss *N,N'*-Diamino-*N,N'*-(3,6-dioxaoctan-1,8-diyl)-



bis(dimethylethoxycarbat) (**36a**, 288 mg, 761  $\mu$ mol) gelöst und mit HCl in 1,4-Dioxan (4 M, 20 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 23 h bei Raumtemp. gerührt. Mittels TLC-MS (ESI+)-Kontrolle wurde noch Ausgangsmaterial detektiert. Aufgrund schlechter Löslichkeit wurde das Produkt mit Methanol in einen kleineren Kolben überführt und erneut mit HCl in 1,4-Dioxan (4 M, 20 mL) für 17 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und ein braunes, sehr zähes Produkt erhalten, das laut EA noch ~ 95 % Lösungsmittel enthielt.

**Ausbeute:** 357 mg (729  $\mu$ mol, 96 %).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.67 (br. s, 4 H, NH<sub>2</sub>NH), 8.05 (br. s, 2 H, NH<sub>2</sub>NH), 3.63 (t, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.57 (s, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.07 (t, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 4 H, NCH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 69.9 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 67.0 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 49.9 (t, NCH<sub>2</sub>) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3254 (NH), 2923, 2866, 2770 (aliph. CH), 1101 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

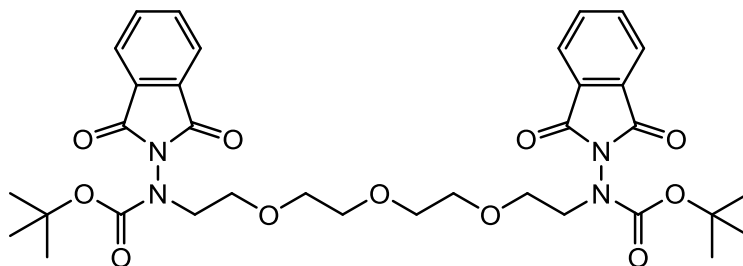
TLC-MS (ASAP-Cl): *m/z* = 178 [M-2HCl]<sup>+</sup>.

<b>Elementaranalyse:</b> C <sub>6</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (251.15)	ber. C 28.69, H 8.03, N 28.23;
C <sub>6</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> · 2.4 CH <sub>3</sub> OH · 4.5 HCl	ber. C 24.06, H 7.72, N 13.31;
	gef. C 24.54, H 7.23, N 12.84.

<sup>††</sup> Die Signale des THF sind im NMR-Spektrum erkennbar.

### 7.2.6 2,2'-[1,13-Bis(dimethylethoxycarbonyl)-1,13-diaza-4,7,10-trioxatridecan-1,13-diyl]-bis(isoindolin-1,3-dion) (35b)

In wasserfreiem Tetrahydrofuran (60 mL) wurden unter Stickstoffatmosphäre 2-[(Dimethylethoxycarbonyl)-amino]-isoindolin-1,3-dion (**32**, 3.00 g, 11.4 mmol), Triphenylphosphin



(3.00 g, 11.4 mmol) und Tetraäthylen glycol (**33**, 860  $\mu$ L, 4.96 mmol) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und mit Diisopropylazodicarboxylat (2.24 mL, 11.4 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 69.5 h bei Raumtemp. gerührt, auf Wasser (20 mL) gegeben und dreimal mit *n*-Hexan (je 50 mL) extrahiert. Die vereinte org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit wenig Essigsäureethylester verrieben, vom ausgefallenen Triphenylphosphinoxid abfiltriert und i. Vak. eingeeengt. Das Produkt wurde nach zweimaliger Säulen chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 20:1,  $R_f = 0.75$ ) als farbloser Feststoff (Isomerengemisch *EE/ EZ/ ZZ*) erhalten.

**Ausbeute:** 2.64 g (3.87 mmol, 78 %).

**Schmelzpunkt:** 110 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.92\text{--}7.84$  (m, 4 H, IsIn-4,7-*H*), 7.82-7.72 (m, 4 H, IsIn-5,6-*H*), 3.88-3.77 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.68-3.58 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.49-3.20 (m, 8 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.51, 1.33 (2s, 18 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm; 63:37 *E/Z*.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 165.4$ , 165.0 (2s, IsIn-1,3-*C*), 153.2, 153.1 (2s, COO), 134.6 (d, IsIn-5,6-*C*), 130.1, 130.0 (2s, IsIn-3a,7a-*C*), 123.8, 123.7 (2d, IsIn-4,7-*C*), 83.1, 82.3 (2s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 70.5, 70.3, 70.2, 70.1 (4t,  $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 69.3, 69.1 (2t,  $\text{NCH}_2$ ), 49.9, 48.1 (2t,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 28.2, 27.9 (2q,  $\text{CH}_3$ ) ppm; 63:37 *E/Z*.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2987$ , 2913, 2882 (aliph. CH), 1795, 1729 (C=O), 1448 (arom.), 1116 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

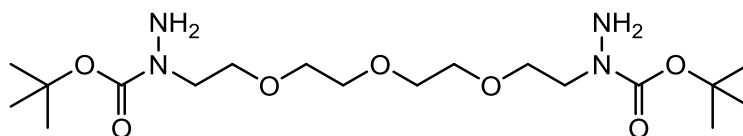
**MS** (ESI):  $m/z = 705$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{11}$  (682.72) ber. C 59.82, H 6.20, N 8.21;

$\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{11} \cdot 0.8 \text{CH}_3\text{OH}$  ber. C 59.01, H 6.43, N 7.91;

gef. C 58.88, H 6.56, N 8.06.

### 7.2.7 *N,N'*-Diamino-*N,N'*-(3,6,9-trioxaundecan-1,11-diyl)-bis(dimethylethoxy-carbamat) (**36b**)



2,2'-[1,13-Bis(dimethylethoxycarbonyl)-1,13-diaza-4,7,10-trioxatridecan-1,13-diyl]-bis(isoin-dolin-1,3-dion) (**35b**, 1.84 g, 2.70 mmol) wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (45 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit Methylhydrazin (424 µL, 8.10 mmol) versetzt, auf Raumtemp. erwärmt und für 19 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (neutrales Aluminiumoxid, Dichlormethan/Methanol, 30:1,  $R_f = 0.91$ ) gereinigt und eine gelbe Flüssigkeit wurde erhalten.

**Ausbeute:** 1.00 g (2.38 mmol, 84 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 4.39$  (br. s, 4 H,  $NH_2$ ), 3.54-3.47 (m, 12 H,  $NCH_2CH_2$ ,  $OCH_2CH_2O$ ), 3.39 (t,  $^3J = 5.8$  Hz, 4 H,  $NCH_2$ ), 1.40 (s, 18 H,  $CH_3$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 156.6$  (s, COO), 79.4 (s,  $C(CH_3)_3$ ), 70.3 (t,  $OCH_2CH_2O$ ), 69.9 (t,  $NCH_2CH_2$ ), 67.6 (t,  $NCH_2$ ), 28.5 (q,  $CH_3$ ) ppm.

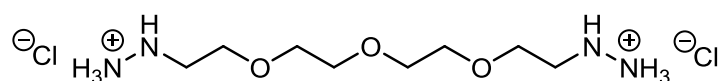
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3334$  (NH), 2975, 2868 (aliph. CH), 1689 (C=O), 1365 (CH), 1133 (C-O)  $cm^{-1}$ .

**MS** (ESI):  $m/z = 445$   $[M+Na]^+$ , 423  $[M+H]^+$ .

**Elementaranalyse:**  $C_{18}H_{38}N_4O_7$  (422.52) ber. C 51.17, H 9.07, N 13.26;  
 $C_{18}H_{38}N_4O_7 \cdot 0.45 CH_3OH$  ber. C 50.72, H 9.18, N 12.82;  
 gef. C 51.11, H 9.06, N 12.40.

### 7.2.8 3,6,9-Trioxa-1,11-undecandihydrazin-bis(hydrochlorid) (**19b**)

*N,N'*-Diamino-*N,N'*-(3,6,9-trioxaundecan-1,11-diyl)-



bis(dimethylethoxycarbamat) (**36b**,

919 mg, 2.18 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem Diethylether (3.0 mL) gelöst. Zur Lösung wurde HCl in 1,4-Dioxan (4 M, 20 mL) gegeben und für 18 h bei Raumtemp. gerührt. Mittels TLC-MS (ESI+)-Kontrolle wurde noch Ausgangsmaterial detektiert. Aufgrund schlechter Löslichkeit wurde das Produkt mit Methanol in einen kleineren Kolben überführt und erneut mit HCl in 1,4-Dioxan (4 M, 5.0 mL) und wasserfreiem Diethylether (3.0 mL) für 17 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde ein sehr zähes, gelbes Produkt erhalten, das laut EA noch ~ 45 % Lösungsmittel enthält.

**Ausbeute:** 800 mg (1.87 mmol, 86 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.00 (br. s, 2 H, NH), 3.78 (br. s, >4 H, NH<sub>2</sub>)<sup>‡</sup>, 3.62 (t, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.55 (s, 8 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.06 (t, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 4 H, NCH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 70.1, 70.0 (2t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 68.8 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 49.9 (t, NCH<sub>2</sub>) ppm.

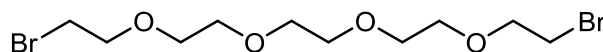
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3255 (NH), 2963, 2866, 2706 (aliph. CH), 1130, 1109 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**TLC-MS** (ASAP-Cl):  $m/z$  = 245 [M-2HCl+Na]<sup>+</sup>.

**Elementaranalyse:** C<sub>8</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (295.20) ber. C 32.55, H 8.19, N 24.02;  
 C<sub>8</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 0.8 CH<sub>3</sub>OH · 3.0 HCl ber. C 29.70, H 7.97, N 15.76;  
 gef. C 29.43, H 8.24, N 16.02.

### 7.2.9 1,14-Dibrom-3,6,9,12-tetraoxatetradecan (25)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Pentaethylenglycol (**34**, 2.00 mL,



9.45 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (66 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Tetrabrommethan (10.3 g, 31.1 mmol) und Triphenylphosphin (7.44 g, 28.4 mmol) wurden zugegeben und 5 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. erwärmt und 16.5 h gerührt. Ausgefallenes Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, *n*-Hexan/Isopropanol, 10:1 → 6:1,  $R_{f(10:1)} = 0.04$  (DC angefärbt mit Ekkert's Reagenz)) wurde eine farblose bis leicht gelbe Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 2.57 g (7.06 mmol, 75 %).

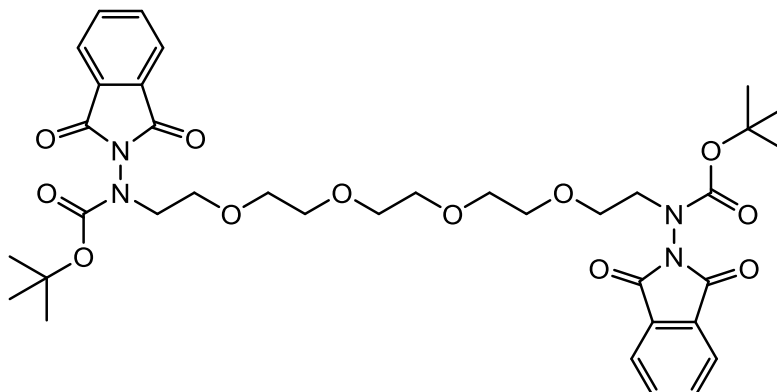
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.82 (t, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 4 H, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.70-3.65 (m, 12 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.48 (t, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 4 H, BrCH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 71.2 (t, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 70.6 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 30.3 (t, BrCH<sub>2</sub>) ppm.

**TLC-MS** (ESI+):  $m/z$  = 385, 387, 389 [M+Na]<sup>+</sup>.

<sup>‡</sup> Überlagerung mit Wasser aus dem Lösungsmittel.

### 7.2.10 2,2'-[1,13-Bis(dimethylethoxycarbonyl)-1,13-diaza-4,7,10,13-tetraoxa-hexadecan-1,16-diyl]-bis(isoindolin-1,3-dion) (35c)



#### Variante A:

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 2-[(Dimethylethoxycarbonyl)-amino]-isoindolin-1,3-dion (**32**, 3.00 g, 11.4 mmol), Triphenylphosphin (3.00 g, 11.4 mmol) und Pentaethylen glycol (**34**, 1.17 g, 4.96 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (80 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Diisopropylazodicarboxylat (2.24 mL, 11.4 mmol) zugefügt und das Reaktionsgemisch für 80 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser (50 mL) gegeben und dreimal mit *n*-Hexan (je 50 mL) extrahiert. Die vereinte org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (bas. Aluminiumoxid, *n*-Hexan/Isopropanol, 20:1,  $R_f = 0.11$ ) wurde restliches und reduziertes DIAD abgetrennt. Nach erneuter säulenchromatographischer Reinigung am Interchim-Säulenchromatographieautomat (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 98:2 → 75:25,  $R_{f(98:2)} = 0.85$ ) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (Isomerengemisch *EE/ EZ/ ZZ*) erhalten.

**Ausbeute:** 995 mg (1.37 mmol, 28 %).

#### Variante B:

Unter Stickstoffatmosphäre wurde 2-[(Dimethylethoxycarbonyl)-amino]-isoindolin-1,3-dion (**32**, 2.61 g, 9.95 mmol) in Acetonitril (50 mL) gelöst und mit Cäsiumcarbonat (10.4 g, 31.9 mmol) und Benzyltriethylammoniumchlorid (750 mg, 3.26 mmol) versetzt. Zum Reaktionsgemisch wurde 1,14-Dibrom-3,6,9,12-tetraoxatetradecan (**25**, 1.45 g, 3.98 mmol) gegeben und 24 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit 20 mL Wasser abgebrochen und dreimal mit Diethylether (je 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 20:1,  $R_f = 0.80$ ) wurde ein gelber Feststoff (Isomerengemisch *EE/ EZ/ ZZ*) erhalten.

**Ausbeute:** 821 mg (1.13 mmol, 28 %).

**Variante C:**

In wasserfreiem Acetonitril (50 mL) wurden unter Stickstoffatmosphäre 2-[(Dimethylethoxycarbonyl)-amino]-isoindolin-1,3-dion (**32**, 2.70 g, 10.3 mmol) und 1,14-Dibrom-3,6,9,12-tetraoxatetradecan (**25**, 1.50 g, 4.12 mmol) gelöst. Dazu wurden Kaliumiodid (500 mg, 3.01 mmol) und DBU (1.54 mL, 10.3 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 21 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde Dichlormethan (50 mL) zugefügt und die org. Phase zweimal mit Wasser (je 30 mL), einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) und erneut mit Wasser (30 mL) gewaschen. Die vereinte org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 20:1,  $R_f = 0.80$ ) als farbloser Feststoff (Isomerenmisch *EE/ EZ/ ZZ*) erhalten.

**Ausbeute:** 2.15 g (2.96 mmol, 72 %).

**Schmelzpunkt:** 79 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.93-7.84$  (m, 4 H, IsIn-5,6-*H*),  $7.82-7.73$  (m, 4 H, IsIn-4,7-*H*),  $3.90-3.79$  (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O),  $3.71-3.63$  (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>),  $3.56-3.32$  (m, 12 H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>),  $1.52, 1.34$  (2s, 18 H, CH<sub>3</sub>) ppm; 63:37 *E/Z*.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 165.6, 165.0$  (2s, IsIn-1,3-*C*),  $153.2$  (s, COO),  $134.5$  (d, IsIn-4,7-*C*),  $130.2, 130.0$  (2s, IsIn-3a,7a-*C*),  $123.8, 123.7$  (2d, IsIn-5,6-*C*),  $82.3$  (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),  $70.5, 70.3, 70.2$  (3t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>),  $69.3, 69.1$  (2t, NCH<sub>2</sub>),  $49.9, 48.1$  (2t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O),  $28.2, 27.9$  (2q, CH<sub>3</sub>) ppm; 63:37 *E/Z*.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2976, 2870$  (aliph. CH),  $1795, 1718$  (C=O),  $1468$  (arom.),  $1110$  (C-O) cm<sup>-1</sup>.

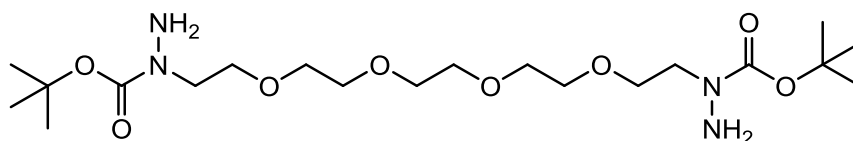
**TLC-MS** (ESI+):  $m/z = 749$  [M+Na]<sup>+</sup>.

**Elementaranalyse:** C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub> (726.77)

ber. C 59.49, H 6.38, N 7.71;

gef. C 59.50, H 6.46, N 7.71.

### 7.2.11 *N,N'*-Diamino-*N,N'*-(3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1,14-diyl)-bis(dimethylethoxycarbat) (36c)



Unter Stickstoffatmosphäre wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (50 mL) 2,2'-[1,13-Bis-(dimethylethoxycarbonyl)-1,13-diaza-4,7,10,13-tetraoxahexadecan-1,16-diyl]-bis(isoindolin-1,3-dion) (**35c**, 2.07 mg, 2.85 mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Hinzufügen von Methylhydrazin (450 µL, 860 mmol) wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. erwärmt und für 22.5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (neutrales Aluminiumoxid, Dichlormethan/Methanol, 30:1,  $R_f = 0.91$ ) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 941 mg (max. 2.02 mmol, 71%)<sup>§§</sup>.

**Schmelzpunkt:** 176 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 4.40$  (br. s, 4 H,  $\text{NH}_2$ ), 3.54-3.47 (m, 16 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.39 (t,  $^3J = 5.7$  Hz, 4 H,  $\text{NCH}_2$ ), 1.40 (s, 18 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 156.6$  (s, COO), 78.9 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 69.8 (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 69.4 (t,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 67.2 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 28.0 (q,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3327$  (NH), 2978, 2929, 2872 (aliph. CH), 1693 (C=O), 1367 (CH), 1144 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

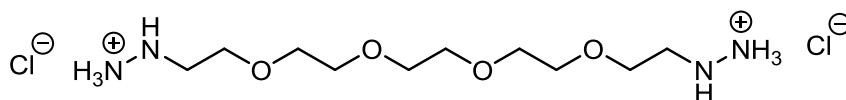
**MS** (ESI):  $m/z = 489$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8$  (466.57) ber. C 51.49, H 9.07, N 12.01;

$\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 6.37 \text{ CH}_3\text{OH} \cdot 1.67 \text{ C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2$  ber. C 53.76, H 10.27, N 11.12;

gef. C 54.35, H 9.68, N 10.53.

### 7.2.12 3,6,9,12-Tetraoxa-1,14-tetradecandihydrazin-bis(hydrochlorid) (19c)



*N,N'*-Diamino-*N,N'*-(3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1,14-diyl)-bis(dimethylethoxycarbat) (**36c**, max. 500 mg, 1.07 mmol) wurde in wasserfreiem Diethylether (8.0 mL) gelöst. Dann wurde HCl in 1,4-Dioxan (4 M, 45 mL) zugegeben und 21 h unter Feuchtigkeitsausschluss bei

<sup>§§</sup> Signal mit Integral von 0.8 bei 7.85 ppm, Verunreinigung < 10 %.



Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und ein sehr zähes, gelb-oranges Produkt erhalten, das laut EA noch ~ 23 % Lösungsmittel enthielt.

**Ausbeute:** 508 mg (1.87 mmol, 83 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.94 (br. s, 2 H, NH), 5.59 (br. s, 4 H, NH<sub>2</sub>), 3.54-3.47 (m, 16 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.39 (t, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 4 H, NCH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 69.8 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 69.4 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 67.2 (t, NCH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3322 (NH), 2926, 2851 (aliph. CH), 1085 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**TLC-MS** (ASAP-Cl):  $m/z$  = 266 [M-2HCl+Na]<sup>+</sup>.

**Elementaranalyse:** C<sub>10</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (339.26) ber. C 35.40, H 8.32, N 20.90;

C<sub>10</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 1.9 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> · 0.45 C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> ber. C 45.00, H 9.09, N 12.19;

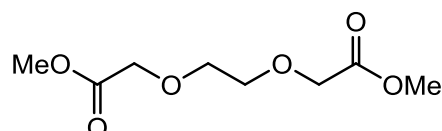
gef. C 45.21, H 8.83, N 11.93.

### 7.3 Oligoethylenglycol-Dicarbonsäuredihydrazide

Da die Verbindungen **44**, **47** und **20** nur als Rohprodukte erhalten wurden, sind bei den analytischen Auswertungen alle gefundenen Signale angegeben (vgl. Kapitel 3.3.2 und Kapitel 9.1-9.4).

#### 7.3.1 3,6-Dioxaoctandisäuredimethylester (**44a**)

In wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid (40 mL) wurden Ethylenglycol (**21**, 587 mg, 10.5 mmol) und Bromessigsäuremethylester (**45**, 2.76 mL, 30.0 mmol) unter



Stickstoffatmosphäre gelöst. Nach Kühlen auf 0 °C

wurde Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 1.40 g, 35.0 mmol, gewaschen mit *n*-Hexan) in Portionen zugegeben und das Reaktionsgemisch dann 4.5 h gerührt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester (50 mL) wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung (25 mL) versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester (je 80 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde anschließend i. Vak. entfernt. Restliches *N,N*-Dimethylformamid wurde destillativ i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde als braunes Öl erhalten.

**Rohausbeute:** 2.05 g.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.41-4.05 (m, 4.0 H, CH<sub>3</sub>OOCCH<sub>2</sub>O), 3.95-3.55 (m, 11.8 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>) ppm.

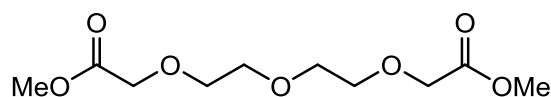
**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.8, 170.4, 168.0 (s, COO), 71.0 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 68.6 (t, CH<sub>3</sub>OOCCH<sub>2</sub>O), 52.6, 52.0, 51.8 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2956, 2926, 2854 (aliph. CH), 1731, 1668 (C=O), 1370 (CH), 1284, 1207, 1173, 1129, 1063 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**TLC-MS** (ESI+):  $m/z$  = 229 [M+Na]<sup>+</sup> (NP: 433, 389, 331, 287).

#### 7.3.2 3,6,9-Trioxaundecandisäuredimethylester (**44b**)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden Diethylenglycol (**22**, 1.00 mL, 10.5 mmol) und Bromessigsäuremethylester (**45**, 2.76 mL, 35.0 mmol)



in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 1.40 g, 35.0 mmol, gewaschen mit *n*-Hexan) wurde

portionsweise zugegeben und 4.5 h bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester (50 mL) wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Die org. Phase wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung (25 mL) versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester (je 80 mL) extrahiert. Nach Trocknen der org. Phase über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Mittels Destillation i. Vak. wurde restliches *N,N*-Dimethylformamid entfernt. Als Rohprodukt wurde eine orange Flüssigkeit erhalten.

**Rohausbeute:** 1.93 g.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.17 (s, 4 H, COCH<sub>2</sub>O), 3.84-3.67 (m, 19.9 H, CH<sub>2</sub> und CH<sub>3</sub>) ppm.

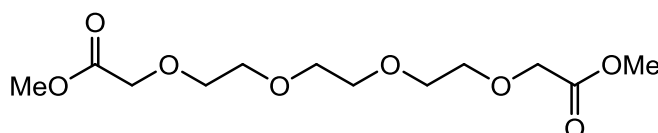
**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.9, 170.4, 168.0 (s, COO), 72.6, 71.1, 70.9, 70.7, 70.4 (t, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>), 69.0, 68.9, 68.7, 68.1 (t, COCH<sub>2</sub>O), 52.6, 52.0, 51.8 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2953, 2882 (aliph. CH), 1732 (C=O), 1353 (CH), 1277, 1206, 1112, 1059, 1029 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**TLC-MS** (ESI+): *m/z* = 273 [M+Na]<sup>+</sup> (NP: 419).

### 7.3.3 3,6,9,12-Tetraoxatetradecandisäuredimethylester (44c)

Triethylenglycol (**23**, 1.42 mL, 10.5 mmol) und Bromessigsäuremethylester (**45**, 2.76 mL, 30.0 mmol)



wurden unter Stickstoffatmosphäre in

wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach portionsweiser Zugabe von Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 1.40 g, 35.0 mmol, gewaschen mit *n*-Hexan) wurde 4.5 h weitergerührt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester (50 mL) wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde mit ges. Natriumchlorid-Lösung (25 mL) versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester (je 80 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde anschließend i. Vak. entfernt. Restliches *N,N*-Dimethylformamid wurde destillativ i. Vak. entfernt. Als Rohprodukt wurde ein oranges Öl erhalten.

**Rohausbeute:** 1.97 g.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.18 (s, 4 H, CH<sub>3</sub>OOCCH<sub>2</sub>O), 3.80-3.58 (m, 28.2 H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>) ppm.

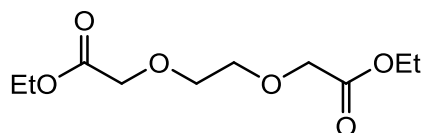
**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.9, 170.4, 168.0 (s, COO), 72.5, 70.9, 70.7, 70.6, 70.3 (t, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>), 69.0, 68.6, 68.1 (t, CH<sub>3</sub>OOCCH<sub>2</sub>O), 52.6, 51.8 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2955, 2882 (aliph. CH), 1731 (C=O), 1359 (CH), 1278, 1206, 1115, 1058, 1029 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**TLC-MS (ESI+):**  $m/z$  = 317  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (NP: 507, 375).

### 7.3.4 3,6-Dioxaoctandisäurediethylester (47a)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden Ethylenglycol (**21**, 587  $\mu\text{L}$ , 10.5 mmol) und Bromessigsäureethylester (**46**, 3.32 mL, 30.0 mmol) in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid (40 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde



auf 0 °C gekühlt und dann portionsweise mit Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 1.40 g, 35.0 mmol, gewaschen mit *n*-Hexan) versetzt. Nach Rühren für 5 h bei 0-4 °C wurde Essigsäureethylester (40 mL) hinzugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat mit ges. Natriumchlorid-Lösung (40 mL) versetzt. Nach dreimaliger Extraktion mit Essigsäureethylester (je 50 mL) wurde die org. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Restliches *N,N*-Dimethylformamid wurde destillativ i. Vak. entfernt und das Rohprodukt wurde als gelbes Öl erhalten.

**Rohausbeute:** 2.61 g.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.34-4.11 (m, 6.7 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOCCH}_2\text{O}$ ), 3.78 (s, 1.7 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.35-1.20 (m, 6.0 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

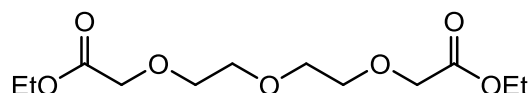
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.4 (s, COO), 71.0 (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 68.8, 68.5, 68.2 (t,  $\text{OOCCH}_2\text{O}$ ), 61.2, 61.1, 60.9 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 14.2, 14.1 (q,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  = 2983, 2938, 2906, 2875 (aliph. CH), 1749, 1729, 1677 (C=O), 1377 (CH), 1298, 1275, 1202, 1143, 1115, 1029 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**TLC-MS (ESI+):**  $m/z$  = 273  $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 257  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (NP: 461, 359).

### 7.3.5 3,6,9-Trioxaundecandisäurediethylester (47b)

Diethylenglycol (**22**, 1.00 mL, 10.5 mmol) und Bromessigsäureethylester (**46**, 3.32 mL, 30.0 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in



wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 1.40 g, 35.0 mmol, gewaschen mit *n*-Hexan) wurde in Portionen zugegeben und anschließend wurde das Reaktionsgemisch 5 h bei 0-4 °C gerührt. Nach Zugabe von Essigsäureethylester (40 mL) wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert.

Dann wurde ges. Natriumchlorid-Lösung (40 mL) zugegeben und dreimal mit Essigsäureethylester (je 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Restliches *N,N*-Dimethylformamid wurde destillativ i. Vak. entfernt und das Rohprodukt wurde als gelbes Öl erhalten.

**Rohausbeute:** 2.19 g.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.39-4.13 (m, 7.4 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OOCCH<sub>2</sub>O), 3.78-3.67 (m, 6.2 H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>), 1.34-1.23 (m, 6.0 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

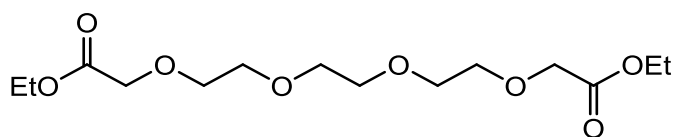
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.4 (s, COO), 72.6, 70.9, 70.6, 70.4 (t, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>), 68.7, 68.2 (t, OOCCH<sub>2</sub>O), 61.8, 61.6, 61.5, 60.8 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 14.2, 14.1 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2984, 2938, 2906, 2877 (aliph. CH), 1748, 1728 (C=O), 1372 (CH), 1299, 1274, 1203, 1182, 1131, 1028 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**TLC-MS** (ESI+): *m/z* = 317 [M+K]<sup>+</sup>, 301 [M+Na]<sup>+</sup> (NP: 593, 447).

### 7.3.6 3,6,9,12-Tetraoxatetradecandisäurediethylester (47c)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden Triethylenglycol (**23**, 1.42 mL, 10.5 mmol) und Bromessigsäureethylester (**46**, 3.32 mL, 30.0 mmol) in



wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach portionsweiser Zugabe von Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 1.40 g, 35.0 mmol, gewaschen mit *n*-Hexan) wurde für 4 h bei 0-4 °C weitergerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester (25 mL) versetzt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Zum Filtrat wurde ges. Natriumchlorid-Lösung (25 mL) gegeben und dreimal mit Essigsäureethylester (je 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Restliches *N,N*-Dimethylformamid wurde destillativ i. Vak. entfernt. Als Rohprodukt wurde ein gelbes Öl erhalten.

**Rohausbeute:** 2.69 g.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.36-4.11 (m, 7.2 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OOCCH<sub>2</sub>O), 3.78-3.63 (m, 9.5 H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>), 1.35-1.23 (m, 6.0 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.5, 167.6 (s, COO), 72.5, 70.9, 70.6, 70.6, 70.3, 68.7, 68.2 (t, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>, OOCCH<sub>2</sub>O), 61.8, 61.6, 61.5, 61.0, 60.8 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 14.2, 14.1 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.

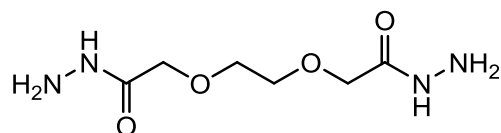
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2983, 2935, 2909, 2873 (aliph. CH), 1749, 1728 (C=O), 1372 (CH), 1299, 1276, 1202, 1183, 1113, 1030 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**TLC-MS** (ESI+):  $m/z = 361$  [M+K]<sup>+</sup>, 345 [M+Na]<sup>+</sup> (NP: 725, 535).

**HR-MS** (EI): C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub> gef. 322.16204 ber. 322.16277, Δ -2.26 ppm.

### 7.3.7 3,6-Dioxaoctandisäuredihydrazid (20a)

3,6-Dioxaoctandisäurediethylester (**47a**, Rohsubstanz, 884 mg) wurde in Methanol (3.0 mL) gelöst und mit Hydrazin-Monohydrat (15 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 17.5 h unter Rückfluss



erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde auf sauren Ionentauscher (Dowex<sup>®</sup> 50WX4, 15 g) gegeben und mit Ammoniak in Methanol (7 M, 60 mL) eluiert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt als gelbes Öl erhalten.

**Rohausbeute:** 508 mg.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.92 (br. s, 2.25 H, NH), 4.25 (br. s, 4.7 H, NH<sub>2</sub>), 3.94-3.85 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.59-3.52 (m, 9.9 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

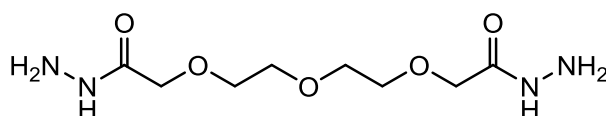
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 168.6 (s, CO), 72.8 (t, CH<sub>2</sub>), 70.7, 70.0, 69.8 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3305$  (NH), 2913, 2869 (aliph. CH), 1658, 1523 (C=O), 1090 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**TLC-MS** (ESI+):  $m/z = 207$  [M+H]<sup>+</sup>.

### 7.3.8 3,6,9-Trioxaundecandisäuredihydrazid (20b)

In Methanol (3.0 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre 3,6,9-Trioxaundecandisäurediethylester (**47b**, Rohsubstanz,



865 mg) gelöst. Nach Zugabe von Hydrazin-Monohydrat wurde das Reaktionsgemisch 17.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde auf sauren Ionentauscher (Dowex<sup>®</sup> 50WX4, 15 g) gegeben und mit Ammoniak in Methanol (7 M, 60 mL) eluiert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt als gelbes Öl erhalten.

**Rohausbeute:** 475 mg.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8.92 (br. s, 2 H, NH), 4.25 (br. s, >4 H, NH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.58 (s, 8 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ppm.

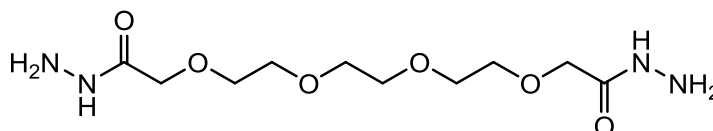
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 168.7, 168.5, 167.7 (s, CO), 73.3 (t, CH<sub>2</sub>), 70.5, 70.2, 69.8, 63.3, 60.9 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3274 (NH), 2920, 2862 (aliph. CH), 1614, 1526 (C=O), 1097 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**TLC-MS** (ESI+):  $m/z$  = 273 [M+Na]<sup>+</sup>, 251 [M+H]<sup>+</sup>.

### 7.3.9 3,6,9,12-Tetraoxatetradecandisäuredihydrazid (20c)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde 3,6,9,12-Tetraoxatetradecandisäurediethylester (**47c**, Rohsubstanz, 948 mg) in



wasserfreiem Methanol gelöst und Hydrazin-Monohydrat (15 mL) hinzugegeben. Nach Erhitzen unter Rückfluss für 17.5 h wurde das Lösungsmittel i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde auf sauren Ionentauscher (Dowex<sup>®</sup> 50WX4, 15 g) gegeben und mit Ammoniak in Methanol (7 M, 60 mL) eluiert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak entfernt und das Rohprodukt als gelbes Öl erhalten.

**Rohausbeute:** 457 mg.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.91 (br. s, 2 H, NH), 4.23 (br. s, >4 H, NH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.58 (s, 12 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ppm.

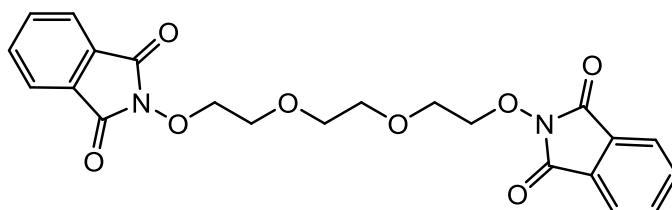
**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 168.1 (s, CO), 70.3 (t, CH<sub>2</sub>), 69.8, 69.5, 69.4 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3248 (NH), 2928 (aliph. CH), 1658, 1525 (C=O), 1095 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**TLC-MS** (ESI+):  $m/z$  = 301 [M+Na]<sup>+</sup>, 295 [M+H]<sup>+</sup>.

## 7.4 Dihydroxylamine

### 7.4.1 3,6-Dioxaoctan-1,8-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) (56a)



In wasserfreies *N,N*-Dimethylformamid (15 mL) wurden unter Stickstoffatmosphäre 1,8-Dichlor-3,6-dioxaoctan (**24a**, 2.00 mL, 12.8 mmol), *N*-Hydroxyphthalimid (**11**, 5.22 g, 32.0 mmol) und DBU (4.97 mL, 33.3 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 h auf 90 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde Dichlormethan (25 mL) zugefügt und dreimal mit Wasser (je 40 mL) gewaschen. Danach wurde die vereinte org. Phase dreimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 25 mL) und einmal mit Wasser (40 mL) gewaschen. Die vereinte org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Als Produkt wurde ein farbloser bis leicht beige-farbiger Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 5.30 g (12.0 mmol, 94 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.84-7.80 (m, 4 H, IsIn-4,7-*H*), 7.76-7.69 (m, 4 H, IsIn-5,6-*H*), 4.35-4.30 (m, 4 H, NOCH<sub>2</sub>), 3.82-3.78 (m, 4 H, NOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.60 (s, 4 H, NO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.4 (s, IsIn-1,3-*C*), 134.4 (d, IsIn-5,6-*C*), 129.0 (s, IsIn-3a,7a-*C*), 123.5 (d, IsIn-4,7-*C*), 77.2 (t, NOCH<sub>2</sub>), 70.8 (t, NO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 69.3 (t, NOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

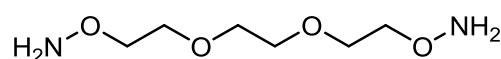
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2874 (aliph. CH), 1791, 1732 (C=O), 1463 (CH), 1125 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (ESI):  $m/z$  = 463 [M+Na]<sup>+</sup>, 148 [M-2(C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>)]<sup>+</sup>.

**Elementaranalyse:** C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (440.12) ber. C 60.00, H 4.58, N 6.36;  
gef. C 59.86, H 4.58, N 6.47.

### 7.4.2 *O,O'*-3,6-Dioxaoctan-1,8-diyl-bis(hydroxylamin) (26a)

In Methanol (80 mL) wurde 3,6-Dioxaoctan-1,8-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) (**56a**, 5.29 g,



12.0 mmol) gelöst und mit Hydrazin-Monohydrat (1.97 mL, 40.1 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend 23 h bei Raumtemp. gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Diethylether



gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt, weiterer Feststoff wurde abfiltriert und gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Produkt als gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 1.34 g (7.41 mmol, 62 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 5.96 (s, 4 H, *NH*<sub>2</sub>), 3.65-3.60 (m, 4 H, *NH*<sub>2</sub>*OCH*<sub>2</sub>), 3.56-3.51 (m, 4 H, *NH*<sub>2</sub>*OCH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>), 3.50 (s, 4 H, *NH*<sub>2</sub>*O(CH*<sub>2</sub>)<sub>2</sub>*OCH*<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 74.6 (t, *NH*<sub>2</sub>*OCH*<sub>2</sub>), 70.2 (t, *NH*<sub>2</sub>*O(CH*<sub>2</sub>)<sub>2</sub>*OCH*<sub>2</sub>), 69.0 (t, *NH*<sub>2</sub>*OCH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3308 (NH), 2868 (aliph. CH), 1666 (NH), 1463 (CH), 1103 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

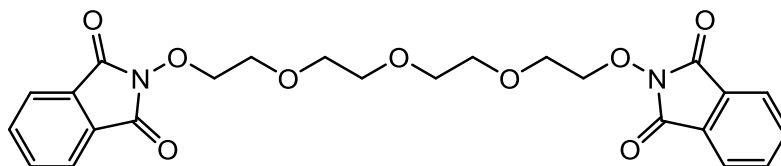
**MS** (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 181 (4) [*M*+*H*]<sup>+</sup>, 180 (27) [*M*]<sup>+</sup>.

**Elementaranalyse:** C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (180.11) ber. C 39.99, H 8.95, N 15.55;

C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · 0.38 CH<sub>3</sub>OH · 0.18 H<sub>2</sub>O ber. C 39.17, H 9.21, N 14.32;

gef. C 39.19, H 9.22, N 14.32.

#### 7.4.3 3,6,9-Trioxaundecan-1,11-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) (56b)



Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung aus *N*-Hydroxyphthalimid (**11**, 3.96 g, 24.3 mmol) und DBU (3.88 mL, 2.60 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (15 mL) bei 90 °C 1,11-Dichlor-3,6,9-trioxaundecan (**24b**, 1.90 mL, 9.70 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 17 h bei 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde Dichlormethan (20 mL) hinzugefügt und dreimal mit Wasser (je 50 mL) gewaschen. Die vereinte org. Phase wurde danach dreimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 M, je 25 mL), zweimal mit Wasser (je 20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde ein farbloser bis leicht beiger Feststoff erhalten.

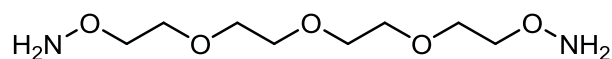
**Ausbeute:** 4.65 g (9.60 mmol, 99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.92-7.67 (m, 8 H, *Isl**n-H*), 4.48-4.27 (m, 4 H, *NOCH*<sub>2</sub>), 3.94-3.77 (m, 4 H, *NOCH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>), 3.67-3.56 (m, 4 H, *NO(CH*<sub>2</sub>)<sub>2</sub>*OCH*<sub>2</sub>), 3.55-3.45 (m, 4 H, *NO(CH*<sub>2</sub>)<sub>2</sub>*OCH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>) ppm.

**MS** (CI, Isobutan) *m/z* (%) = 485 (53) [*M*+*H*]<sup>+</sup>.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2874 (aliph. CH), 1726 (C=O), 1467 (CH), 1105 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

#### 7.4.4 O,O'-3,6,9-Trioxaundecan-1,11-diyl-bis(hydroxylamin) (26b)



3,6,9-Trioxaundecan-1,11-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) (**56b**, 4.65 g, 9.60 mmol) und Hydrazin-Monohydrat (1.45 mL, 29.5 mmol) wurden in Methanol (30 mL) für 1.5 h unter Rückfluss erhitzt und dann 16.5 h bei Raumtemp. gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt, ausgefallener Feststoff wurde erneut abfiltriert und gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde als Produkt ein gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 1.03 g (4.59 mmol, 48 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 5.96 (s, 4 H, NH<sub>2</sub>), 3.65-3.60 (m, 4 H, NH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.55-3.50 (m, 4 H, NH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.50 (s, 8 H, NH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

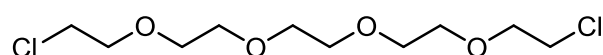
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 74.6 (t, NH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 70.2 (t, NH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 69.0 (t, NH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**MS** (Cl, Isobutan) *m/z* (%) = 225 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3311 (NH), 2866 (aliph. CH), 1670 (NH), 1458 (CH), 1097 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse:** C<sub>8</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (224.14) ber. C 42.85, H 8.99, N 12.49;  
gef. C 42.89, H 8.87, N 11.96.

#### 7.4.5 1,14-Dichlor-3,6,9,12-tetraoxatetradecan (24c)

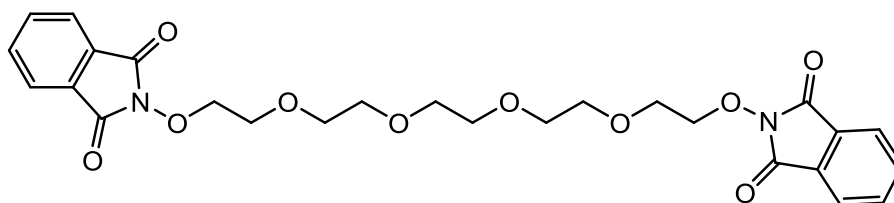


In 1,4-Dioxan (20 mL) wurde Pentaethylenglycol (**34**, 2.50 mL, 11.8 mmol) gelöst und tropfenweise mit Thionylchlorid (2.14 mL, 29.5 mmol) und Pyridin (1.00 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, ausgefallener Feststoff abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde i. Vak. eingeeengt und das Rohprodukt wurde dann mit der Kugelrohrdestille im Ölpumpenvakuum destilliert (230 °C, 0.1 mbar). Als Produkt wurde eine gelbe Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 3.08 g (11.2 mmol, 95 %) (Lit.<sup>[148]</sup>: 82 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.80-3.72 (m, 4 H, 1,14-H), 3.70-3.66 (m, 12 H, 4,5,7,8,10,11-H), 3.66-3.59 (m, 4 H, 2,13-H) ppm.

#### 7.4.6 3,6,9,12-Tetraoxatetradecan-1,14-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) (56c)



Unter Stickstoffatmosphäre wurde 1,14-Dichlor-3,6,9,12-tetraoxatetradecan (**24c**, 1.50 g, 5.45 mmol) in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) gelöst und mit *N*-Hydroxyphthalimid (**11**, 2.22 g, 13.6 mmol) und DBU (2.12 mL, 14.2 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h auf 90 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde Dichlormethan (20 mL) zugegeben und dreimal mit Wasser (je 25 mL) gewaschen. Die vereinte org. Phase wurde dann dreimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 25 mL) und einmal mit Wasser (20 mL) gewaschen. Die vereinte org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde ein oranges Öl erhalten.

**Ausbeute:** 2.79 g (5.28 mmol, 97 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.86 (s, 8 H, IsIn-4,5,6,7-*H*), 4.28-4.25 (m, 4 H, NOCH<sub>2</sub>), 3.74-3.71 (m, 4 H, NOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.52-3.48 (m, 4 H, NO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.43-3.39 (m, 4 H, NO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.37 (s, 4 H, NO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 163.6 (s, IsIn-1,3-*C*), 135.2 (d, IsIn-5,6-*C*), 129.1 (s, IsIn-3a,7a-*C*), 123.7 (d, IsIn-4,7-*C*), 77.1 (t, NOCH<sub>2</sub>), 70.3 (t, NO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 70.1 (t, NO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 70.1 (t, NO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 69.2 (t, NOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2870 (aliph. CH), 1725 (C=O), 1467 (CH), 1123 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**Elementaranalyse:** C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> (528.51) ber. C 59.09, H 5.34, N 5.30;

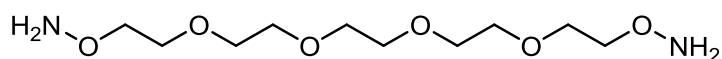
C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> · 0.45 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sup>\*\*\*</sup> ber. C 58.83, H 5.80, N 6.38;

gef. C 58.51, H 5.59, N 6.11.

Bei Messungen mit EI-, CI-, ESI- und MALDI-Massenspektrometrie konnte kein Massenpeak detektiert werden.

\*\*\* Die Signale von DMF sind auch im NMR-Spektrum erkennbar.

### 7.4.7 O,O'-3,6,9,12-Tetraoxatetradecan-1,14-diyl-bis(hydroxylamin) (26c)



In wasserfreiem Methanol (25 mL) wurde 3,6,9,12-Tetraoxatetradecan-1,14-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) (**56c**, 2.75 g, 5.21 mmol) gelöst und Hydrazin-Monohydrat (851  $\mu$ L, 17.3 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1.5 h unter Rückfluss erhitzt und dann 17 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde vom ausgefallenen Feststoff abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde i. Vak. entfernt und der Vorgang zweimal wiederholt. Als Produkt wurde ein gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 1.19 g (4.44 mmol, 85 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 5.96 (s, 4 H,  $\text{NH}_2$ ), 3.65-3.60 (m, 4 H,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.54-3.51 (m, 12 H,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$ ), 3.50 (s, 4 H,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 74.6 (t,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2$ ), 70.2 (t,  $\text{NH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$ ), 69.0 (t,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3311 (NH), 2866 (aliph. CH), 1669 (NH), 1458 (CH), 1095 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**TLC-MS** (ASAP-Cl):  $m/z$  = 269 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

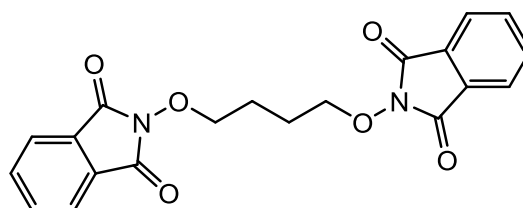
**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$  (268.16)

ber. C 44.76, H 9.02, N 10.44;

gef. C 44.44, H 8.87, N 10.25.

### 7.4.8 Butan-1,4-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) (57a)

1,4-Dibrombutan (**55a**, 2.18 g, 18.5 mmol) und *N*-Hydroxyphthalimid (**11**, 7.54 g, 46.3 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid (24 mL) gelöst und mit DBU (7.18 mL, 48.1 mmol) versetzt. Das



Reaktionsgemisch wurde 22 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen bei 65 °C i. Vak. wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 5.95 g (15.6 mmol, 85 %).

**Schmelzpunkt:** 269 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.86-7.81 (m, 4 H, IsIn-4,7-*H*), 7.78-7.73 (m, 4 H, IsIn-5,6-*H*), 4.37-4.31 (m, 4 H,  $\text{NOCH}_2$ ), 2.11-2.05 (m, 4 H,  $\text{NOCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

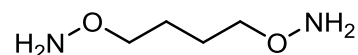
**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.7 (s, IsIn-1,3-C), 134.5 (d, IsIn-5,6-C), 129.0 (s, IsIn-3a,7a-C), 123.5 (d, IsIn-4,7-C), 77.7 (t, NOCH<sub>2</sub>), 24.5 (t, NOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2951, 2899 (aliph. CH), 1783, 1730 (C=O), 1468 (CH), 1132 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (ESI):  $m/z$  = 403 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### 7.4.9 O,O'-Butan-1,4-diyl-bis(hydroxylamin) (58a)

In Ethanol (60 mL) wurde Butan-1,4-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) (**57a**, 5.00 g, 12.7 mmol) gelöst und mit Hydrazin-



Monohydrat (2.81 mL, 57.9 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt und dann bei Raumtemp. 17 h gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und in Dichlormethan (100 mL) unter Rückfluss erhitzt. Das unlösliche Phthalhydrazid-Nebenprodukt wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Als Produkt wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.45 g (12.0 mmol, 95 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 5.86 (br. s, 4 H, NH<sub>2</sub>), 3.54-3.46 (m, 4 H, 1,4-H), 1.55-1.42 (m, 4 H, 2,3-H) ppm.

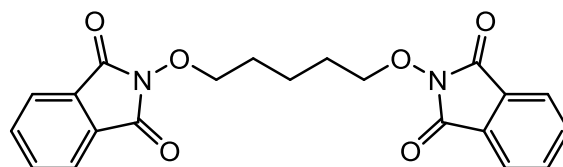
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 75.2 (t, 1,4-C), 25.2 (t, 2,3-C) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3306 (NH), 2922, 2855 (aliph. CH), 1591 (NH), 1447 (CH), 1186 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

Bei Messungen mit EI-, CI-, ESI- und MALDI-Massenspektrometrie konnte kein Massenpeak detektiert werden.

#### 7.4.10 Pentan-1,5-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) (57b)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1,5-Dibrompentan (**55b**, 2.50 mL, 18.5 mmol) und *N*-Hydroxyphthalimid (**11**, 7.54 g, 46.3 mmol) in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid (20 mL) gelöst. Zur Reaktionsmischung



wurde DBU (7.18 mL, 48.1 mmol) gegeben und 20 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. eingengt. Zum Rohprodukt wurde Dichlormethan (25 mL) gegeben und dreimal mit Wasser (je 25 mL) und dreimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (je 25 mL) gewaschen. Die vereinte org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Als Produkt wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 6.77 g (17.2 mmol, 93 %).

**Schmelzpunkt:** 170 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.86-7.79 (m, 4 H, IsIn-4,7-*H*), 7.78-7.71 (m, 4 H, IsIn-5,6-*H*), 4.37-4.25 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 4 H, NOCH<sub>2</sub>), 1.89 (quin., <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 4 H, NOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.79-1.71 (m, 2 H, NO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.6 (s, IsIn-1,3-*C*), 134.4 (d, IsIn-5,6-*C*), 129.0 (s, IsIn-3a,7a-*C*), 123.5 (d, IsIn-4,7-*C*), 78.2 (t, NOCH<sub>2</sub>), 27.8 (t, NOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.8 (t, NO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

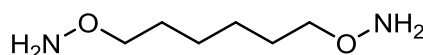
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2961, 2888 (aliph. CH), 1784, 1722 (C=O), 1467 (CH), 1126 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (ESI): *m/z* = 417 [M+Na]<sup>+</sup>.

**TLC-MS** (ASAP-Cl): *m/z* = 395 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 7.4.11 *O,O'*-Pentan-1,5-diyl-bis(hydroxylamin) (**58b**)

In Methanol (80 mL) wurde Pentan-1,5-diyl-bis(2-oxyisoindolin-1,3-dion) (**57b**, 6.00 g, 15.2 mmol) gelöst und



Hydrazin-Monohydrat (2.81 mL, 57.9 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h unter Rückfluss erhitzt und dann 15 h bei Raumtemp. gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Vorgang zweimal wiederholt. Als Produkt wurde ein gelbes Öl erhalten.

**Ausbeute:** 1.49 g (11.1 mmol, 73 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 5.85 (br. s, 4 H, NH<sub>2</sub>), 3.49 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz, 4 H, 1,5-*H*), 1.48 (quin., <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 4 H, 2,4-*H*), 1.31-1.23 (m, 2 H, 3-*H*) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 75.3 (t, 1,5-*C*), 28.3 (t, 2,4-*C*), 22.8 (t, 3-*C*) ppm.

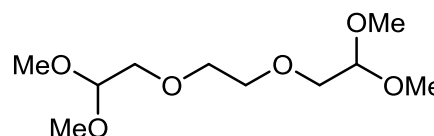
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3308 (NH), 2936, 2861 (aliph. CH), 1673 (NH), 1457 (CH), 1104 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

Bei Messungen mit EI-, CI-, ESI- und MALDI-Massenspektrometrie konnte kein Massenpeak detektiert werden.

## 7.5 Oligoethylenglycol-Dicarbaldehyde (Vorstufen)

### 7.5.1 1,1,8,8-Tetramethoxy-3,6-dimethoxyoctan (61a)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden Ethylenglycol (**21**, 587  $\mu\text{L}$ , 10.5 mmol), Bromacetaldehyddimethylacetal (**60**, 3.10 mL, 26.3 mmol), Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 1.20 g, 30.0 mmol) und Tetrabutylammoniumbromid (75 mg) in wasserfreiem Acetonitril (35 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei 75 °C gerührt und anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde direkt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:15 mit 1 % Triethylamin,  $R_f = 0.41$ , DC angefärbt mit Eckert's Reagenz) und eine gelbe Flüssigkeit wurde erhalten.



**Ausbeute:** 791 mg (3.32 mmol, 32 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.51$  (t,  $^3J = 5.2$  Hz, 2 H, CH), 3.67 (s, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.54 (d,  $^3J = 5.2$  Hz, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.39 (s, 12 H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 102.8$  (d, CH), 71.0 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 70.9 (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 53.9 (q,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

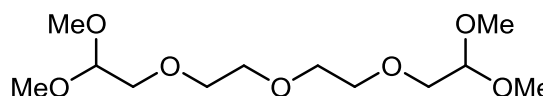
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2907, 2833$  (aliph. CH), 1110, 1061 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (ESI):  $m/z = 261$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_6$  (238.28) ber. C 50.41, H 9.31;  
gef. C 50.08, H 9.22.

### 7.5.2 1,1,11,11-Tetramethoxy-3,6,9-trimethoxyundecan (61b)

Diethylenglycol (**22**, 1.00 mL, 10.5 mmol) sowie Bromacetaldehyddimethylacetal (**60**, 3.10 mL, 26.3 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid (54 mL) gelöst und mit Tetrabutylammoniumbromid (75 mg) und Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 1.20 g, 30.0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei Raumtemp. gerührt und anschließend 18 h bei 55 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 10 mL Wasser versetzt und viermal mit Essigsäureethylester (je 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. *N,N*-Dimethylformamid wurde danach mittels Kugelrohrdestille im Ölpumpenvakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/



Essigsäureethylester, 1:1 mit 1 % Triethylamin,  $R_f(\text{Cyclohexan/Essigsäureethylester, 1:5}) = 0.35$ , DC angefärbt mit Ekkert's Reagenz) wurde eine farblose Flüssigkeit erhalten.

**Ausbeute:** 1.39 g (4.92 mmol, 47 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.51$  (t,  $^3J = 5.2$  Hz, 2 H, CH), 3.69-3.63 (m, 8 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.54 (d,  $^3J = 5.2$  Hz, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.39 (s, 12 H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 102.8$  (d, CH), 71.0 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 70.9 (t,  $\text{CHCH}_2\text{OCH}_2$ ), 70.6 (t,  $\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 53.9 (q,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

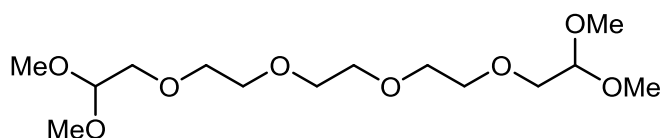
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2905, 2832$  (aliph. CH), 1107, 1062 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**TLC-MS** (ESI+):  $m/z = 305$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_7$  (282.33) ber. C 51.05, H 9.28;  
gef. C 51.37, H 9.41.

### 7.5.3 1,1,14,14-Tetramethoxy-3,6,9,12-tetramethoxytetradecan (61c)

In wasserfreiem Acetonitril (40 mL) wurden unter Stickstoffatmosphäre Triethylenglycol (**23**, 1.42 mL, 10.5 mmol), Chloracetaldehyddimethylacetal (**59**,



3.00 mL, 26.3 mmol), Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, 1.20 g, 30.0 mmol) und Tetrabutylammoniumbromid (78 mg) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Nach zweimaliger Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Acetonitril, 6:1 mit 1 % Triethylamin und Kieselgel, Dichlormethan/Methanol, 10:1 mit 1 % Triethylamin,  $R_f(\text{Dichlormethan/Acetonitril, 6:1}) = 0.15$ , DC angefärbt mit Ekkert's Reagenz) wurde ein gelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 1.47 g (4.50 mmol, 43 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.52$  (t,  $^3J = 5.2$  Hz, 2 H, CH), 3.70-3.63 (m, 12 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.54 (d,  $^3J = 5.2$  Hz, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.39 (s, 12 H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 102.8$  (d, CH), 71.0 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 70.9 (t,  $\text{CHCH}_2\text{OCH}_2$ ), 70.6 (t,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 53.9 (q,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2907, 2834$  (aliph. CH), 1109, 1066 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

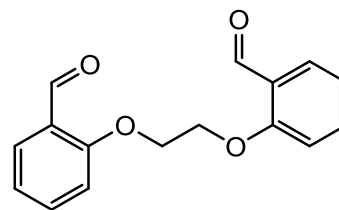
**MS** (ESI+):  $m/z = 349$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_8$  (326.39) ber. C 51.52, H 9.27, N 0.00;  
 $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_8 \cdot 0.12 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.42 \text{Et}_3\text{N}$  ber. C 53.48, H 9.93, N 1.59;  
gef. C 53.19, H 9.67, N 1.89.



## 7.6 2,2'-(Ethylen-1,2-dioxy)-dibenzaldehyd (65)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde frisch destillierter 2-Hydroxybenzaldehyd (**63**, 1.79 mL, 17.1 mmol) und 1,2-Dibromethan (**64**, 737  $\mu$ L, 8.55 mol) in wasserfreiem Acetonitril (50 mL) gelöst. Nach Zugabe von Kaliumcarbonat (2.37 g, 17.1 mmol) und Kaliumiodid (1.43 g, 8.61 mmol) wurde



das Reaktionsgemisch 66 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser (50 mL) versetzt und dreimal mit Dichlormethan (je 50 mL) extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Biotage-Säulenchromatographieautomat, Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester, 67:33 %  $\rightarrow$  60:40 %,  $R_f(\text{Petrolether/Essigsäureethylester}, 7:3) = 0.22$ ) wurde ein gelb-oranger Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 328 mg (1.21 mmol, 21 %)

(Lit.<sup>[164]</sup>: 80 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.46 (s, 2 H, CHO), 7.85 (dd, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, 2 H, Ar-3-H), 7.61-7.54 (m, 2 H, Ar-5-H), 7.12-7.03 (m, 4 H, Ar-4,6-H), (m, 4 H, CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 189.3 (d, CHO), 160.7 (s, Ar-1-C), 135.9 (s, Ar-5-C), 128.7 (d, Ar-3-C), 125.2 (s, Ar-2-C), 121.5 (d, Ar-4-C), 112.7 (d, Ar-6-C), 29.1 (t, CH<sub>2</sub>) ppm.

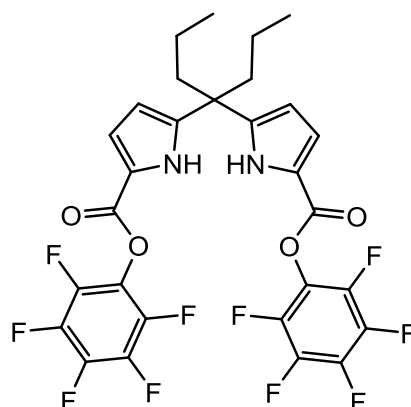
**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 270 (10) [M]<sup>+</sup>, 149 (59) [M-C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 121 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**MS** (ESI):  $m/z$  = 293 [M+Na]<sup>+</sup>.

## 7.7 Pyrrol-basierte Diamine

### 7.7.1 Bis(perfluorphenyl)-5,5'-(heptan-4,4-diyl)-bis(1*H*-pyrrol-2-carboxylat) (71)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 5,5'-(Heptan-4,4-diyl)-bis(1*H*-pyrrol-2-carbonsäure) (**66**, 50.0 mg, 157  $\mu$ mol), Pentafluorphenol (**70**, 87.0 mg, 473  $\mu$ mol) und *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid (90.0 mg, 436  $\mu$ mol) in wasserfreiem Dichlormethan (10 mL) suspendiert und 4.5 h bei Raumtemp. gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester (ca. 5 mL) versetzt und erneut ausgefallenes DCU wurde abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt wurde in der nächsten Reaktion eingesetzt.

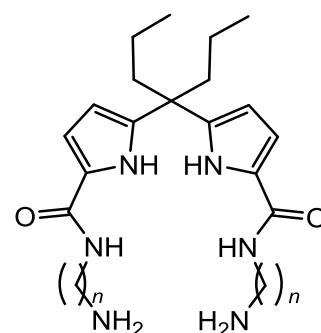


**MS** (MALDI, CI-CCA):  $m/z = 673$   $[M+Na]^+$ .

### 7.7.2 Synthese der Diamine 68a-c

#### Allgemeine Vorschrift

Das Rohprodukt des Aktivesters **71** wurde unter Stickstoffatmosphäre in wasserfreies Dichlormethan (5 mL) gegeben und unter Rühren mit dem jeweiligen Diamin und Ethyldiisopropylamin (115  $\mu$ L) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert. Um überschüssiges Diamin zu entfernen, wurde der Feststoff in Methanol gerührt und erneut abfiltriert. Nach Trocknen i. Vak. wurden die Produkte jeweils als farblose Feststoffe erhalten.



Diamin	Einwaage	Reaktionszeit	Ausbeute (über beide Stufen)
1,2-Diaminoethan ( <b>67a</b> , $n = 2$ )	40 $\mu$ L, 599 $\mu$ mol	19.5 h	56 mg, 139 $\mu$ mol, 89 %
1,3-Diaminopropan ( <b>67b</b> , $n = 3$ )	50 $\mu$ L, 599 $\mu$ mol	17 h	48 mg, 113 $\mu$ mol, 72 %
1,4-Diaminobutan ( <b>67c</b> , $n = 4$ )	60 $\mu$ L, 599 $\mu$ mol	17 h	50 mg, 109 $\mu$ mol, 69 %

**5,5'-(Heptan-4,4-diyl)-bis[*N*-(2-aminoethyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid] (68a, *n* = 2)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.88 (s, 2 H, Pyr-NH), 7.90 (s, 2 H, CONH), 6.61 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.2 Hz, 2 H, Pyr-3-*H*), 5.83 (d, <sup>3</sup>*J* = 2.2 Hz, 2 H, Pyr-4-*H*), 3.17 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 4 H, CONHCH<sub>2</sub>), 2.61 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.10-2.01 (m, 4 H, CCH<sub>2</sub>), 1.09-0.97 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.86 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 160.7 (s, CO), 140.9 (s, Pyr-5-C), 125.7 (s, Pyr-2-C), 109.8 (d, Pyr-3-C), 105.7 (d, Pyr-4-C), 42.3 (t, CONHCH<sub>2</sub>), 42.1 (s, CCH<sub>2</sub>), 41.7 (t, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 36.7 (t, CCH<sub>2</sub>), 16.8 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.4 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3421, 3261 (NH), 2930, 2870 (aliph. CH), 1585 (C=O), 1538 (arom.), 1434 (CH), 1110 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (MALDI, Cl-CCA): *m/z* = 441 [M+K]<sup>+</sup>, 425 [M+Na]<sup>+</sup>, 403 [M+H]<sup>+</sup>.

**5,5'-(Heptan-4,4-diyl)-bis[*N*-(3-aminopropyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid] (68b, *n* = 3)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.86 (s, 2 H, Pyr-NH), 7.99 (s, 2 H, CONH), 6.60 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz, 2 H, Pyr-3-*H*), 5.84 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz, 2 H, Pyr-4-*H*), 3.22 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 4 H, CONHCH<sub>2</sub>), 2.62 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.08-1.99 (m, 4 H, CCH<sub>2</sub>), 1.59 (quin., <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 4 H, CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.06-0.97 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.84 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 160.8 (s, CO), 141.0 (s, Pyr-5-C), 125.6 (s, Pyr-2-C), 109.8 (d, Pyr-3-C), 105.8 (d, Pyr-4-C), 42.8 (s, CCH<sub>2</sub>), 38.3 (t, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 36.6 (t, CCH<sub>2</sub>), 35.9 (t, CONHCH<sub>2</sub>), 31.2 (t, CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16.8 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.4 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3423, 3260 (NH), 2955, 2871 (aliph. CH), 1589 (C=O), 1540 (arom.), 1469 (CH), 1228 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (MALDI, Cl-CCA): *m/z* = 431 [M+H]<sup>+</sup>.

**5,5'-(Heptan-4,4-diyl)-bis[*N*-(4-aminobutyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid] (68c, *n* = 4)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.84 (s, 2 H, Pyr-NH), 7.95 (s, 2 H, CONH), 6.61 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz, 2 H, Pyr-3-*H*), 5.84 (d, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz, 2 H, Pyr-4-*H*), 3.18 (q, <sup>3</sup>*J* = 6.4 Hz, 4 H, CONHCH<sub>2</sub>), 2.59 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.12-1.99 (m, 4 H, CCH<sub>2</sub>), 1.55-1.45 (m, 4 H, CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.44-1.35 (m, 4 H, CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.10-0.97 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 160.7 (s, CO), 140.9 (s, Pyr-5-C), 125.7 (s, Pyr-2-C), 109.6 (d, Pyr-3-C), 105.7 (d, Pyr-4-C), 42.0 (s, CCH<sub>2</sub>), 40.8 (t, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 38.3 (t, CONHCH<sub>2</sub>),

36.6 (t, CCH<sub>2</sub>), 29.3 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 26.9 (t, CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16.8 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.4 (q, CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3422, 3260 (NH), 2955, 2871 (aliph. CH), 1589 (C=O), 1544 (arom.), 1468 (CH), 1228 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (MALDI, Cl-CCA):  $m/z$  = 459 [M+H]<sup>+</sup>.

## 8 Untersuchung der dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken

### Allgemeine Hinweise zur Durchführung und Erläuterungen zu den Primärdaten

Für die Experimente zur dynamisch-kombinatorischen Chemie wurden Stammlösungen der Grundbausteine (Aldehyd-Funktionalität und Hydrazin-, Hydrazid- bzw. Hydroxylamin-Funktionalität) sowie Stammlösungen für die Metallsalze als Gäste in deuteriertem Methanol verwendet. Aus zwei Stammlösungen mit je einem unterschiedlich funktionalisierten Baustein wurden in NMR-Röhrchen DCLs angesetzt, die mit je einer Templatation-Stammlösung versetzt wurden. Als Vergleich wurde eine DCL ohne Templatation hergestellt. Diese Probe ohne Metallsalz wird als *oS* bezeichnet. Die DCLs wurden nach fünf Tagen analysiert.

Bei der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie sowie der ESI- und MALDI-Massenspektrometrie wurden die Reaktionsgemische direkt analysiert. Bei der HPLC-MS-Analytik hingegen wurden die gebildeten Spezies des jeweiligen Reaktionsgemisches aufgrund ihres Adsorptionsverhaltens an der Chromatographiesäule (Kromasil C18) unterschiedlich eluiert. Dabei wurde ein anderes Lösungsmittelgemisch als bei den zuerst genannten Methoden verwendet. Dadurch kann es beim Vergleich der ESI-Massenspektren zu Unterschieden kommen, da bei der HPLC Wasser und Acetonitril mit jeweils 0.1 % Trifluoressigsäure verwendet wurden, wodurch die eingesetzten Metallsalze dekomplexiert werden können. Zudem werden die gebildeten Spezies der DCL separiert und dann massenspektrometrisch untersucht. So konnten geringer konzentrierte Spezies eher detektiert bzw. identifiziert werden als bei der ESI-Untersuchung der roh-DCL, wo niedrig konzentrierte Spezies neben Hauptprodukten nicht immer detektiert werden können. Für die HPLC-Analytik wurden je 10  $\mu\text{L}$  der NMR-Probe mit 200  $\mu\text{L}$  dest. Wasser versetzt und mittels Autosampler 200  $\mu\text{L}$  injiziert. Die Zuordnung der HPLC-UV-Signale erfolgte über (ESI+)-MS. In den Abbildungen der HPLC-UV-Spektren sind die eindeutig zuzuordnenden UV-Signale mit Kästen hinterlegt und die Art der gebildeten Spezies angegeben. In allen HPLC-UV-Spektren finden sich Signale, die in den HPLC-MS-Spektren die gleichen Massen aufweisen, die aber nicht aus den angesetzten Bibliotheken stammen können. Bei diesen Signalen („Geistersignalen“) handelt es sich z. T. um Verunreinigungen aus den eingesetzten Lösungsmitteln (s. Abbildung 9.25).

In den abgebildeten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren sind bei 7.80 ppm (Chloroform) und 3.31 ppm (Methanol) die Signale der verwendeten Lösungsmittel zu sehen. Das Signal bei 4.80 ppm stammt vom Wasser aus den Lösungsmitteln (vgl. Abbildung 8.1). In den Ausschnitten der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren sind zum Teil deutliche Veränderungen mit Kreisen, Kästen oder Pfeilen hervorgehoben. Bereiche ohne Signale werden für die Übersichtlichkeit nicht abgebildet.

Zur Quantifizierung der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurde Dimethylterephthalat als interner Standard verwendet, welcher ebenfalls als Stammlösung eingesetzt wurde. Diese Verbindung hat zwei

unterschiedliche Singulett-Signale bei 8.11 ppm ( $ArH$ ) und 3.94 ppm ( $OCH_3$ ). Das Signal bei 8.11 ppm wurde zur Quantifizierung der gebildeten Imin-analogen Strukturen betrachtet. Die Umsetzung zu den [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen wurde über die „iminischen“ Protonen berechnet, sofern die Spezies den Signalen zugeordnet werden konnte. DMT wurde als Standard gewählt, da diese Verbindung nicht mit den gebildeten Makrocyclen wechselwirkt und das zur Berechnung der Ausbeuten herangezogene Signal sich nicht mit Protonensignalen der Proben überlagert. Die Zuordnung der „iminischen“ und Pyridin-Protonen der [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen erfolgte, wenn angegeben, über DOSY. Die Auswertung der NMR-Daten für die Experimente mit dem Pyridinaldehyd **6** konzentrierte sich auf den Bereich der „iminischen“ Protonen (~ 8-9 ppm) sowie der Pyridin-Protonen (~ 7 ppm), da dafür Singulett-Signale zu erwarten sind, wodurch diese Signalbereiche im Gegensatz zum restlichen Bereich übersichtlich sind.

In den Tabellen der ausgewerteten Massenspektren sind die Massenpeaks, angegeben als die zugeordnete Molekülstruktur, mit **X**, **x** und (**x**) gekennzeichnet, was die Signalintensität von intensiv zu gering als halbquantitative Auswertung widerspiegelt.

Die relativen Verhältnisse der gebildeten Spezies ergeben sich bei der HPLC-Analyse aus der Fläche der UV-Signale, wobei 100 % die Summe der UV-Signale zwischen 15 und 30 min ist für die Makrocyclen **76**, zwischen 10 und 35 min für **77** sowie zwischen 12 und 30 min für **73**, **72** und **85**. Die UV-Absorption ergibt sich dabei durch die Anzahl der Chromophore im Molekül. [2+2]-Makrocyclen besitzen zwei Chromophore im Gegensatz zu einem bei den [1+1]-Makrocyclen. Da die Chromophore jedoch gleich sind, wurde ein gleicher Extinktionskoeffizient  $\epsilon$  angenommen und die erhaltenen Werte der Fläche der [2+2]-Makrocyclen halbiert und somit korrigiert, um die Ergebnisse vergleichen zu können.

Die relativen Verhältnisse der HPLC-MS ergeben sich aus dem Ionenstrom nach der chromatographischen Auftrennung, wobei die Ionisierbarkeit der gebildeten Spezies ([1+1], [2+2],...) unterschiedlich sein kann. Hierbei ist 100 % die Summe aller integrierbaren Peaks des Gesamtionenstroms.

Anhand dieser Werte aus den UV-Integralen und dem Gesamtionenstrom im MS lässt sich die Umsetzung zu den [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen vergleichen. Die zuzuordnenden Werte der relativen Verhältnisse zu den einzelnen Spezies und die sich daraus ergebene Verteilung auf 100 % ist in Säulendiagrammen grafisch zusammengefasst.

Um die jeweilige DCL zu bezeichnen, wurde die Abkürzung DCL-[**Baustein 1 x Baustein 2**] gewählt. Als Zusatz wurde die Hauptkomponente angegeben. Die [1+1]-Makrocyclen stellten mit Ausnahme der DCLs mit den Alkan-Dihydroxylaminen die Hauptkomponenten dar bzw. sollten diese durch Metallionen stabilisiert werden. Daher wurde die Phänomenklatur zur Benennung angewendet.

## 8.1 Dynamisch-kombinatorische Hydrazon-Bibliotheken

### 8.1.1 DCLs aus Pyridindialdehyd **6** und Oligoethylenglycol-Dihydrazinen **19a-c**

#### *Generelle Durchführung*

In NMR-Röhrchen wurde die Dialdehyd-Stammlösung (200  $\mu\text{L}$ , 6.0 mM, 1 Äq) mit der jeweiligen Dihydrazin-Stammlösung (200  $\mu\text{L}$ , ca. 6 mM<sup>†††</sup>, 1 Äq) gemischt. Die Probe wurde je mit einer Metallsalz-Stammlösung (100  $\mu\text{L}$ , 30 mM, 5 Äq) und der Dimethylterephthalat-Stammlösung (50  $\mu\text{L}$ , 1.8 mM, 0.3 Äq) versetzt. Zusätzlich wurde eine Blindprobe, d. h. ohne Metallsalz-Zugabe, stattdessen mit  $\text{CD}_3\text{OD}$  (100  $\mu\text{L}$ ) angesetzt.

- 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**, 9.9 mg, 60  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (10 mL)
- Dimethylterephthalat (DMT, 0.69 mg, 3.6  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CDCl}_3$  (2.0 mL)
- Metallsalze ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{SrCl}_2$ ,  $\text{BaCl}_2$ ; je ca. 30  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (1.0 mL)
- Einwaage der Oligoethylenglycol-Dihydrazine **19a-c** siehe Kapitel 8.1.1.1 - 8.1.1.3

---

<sup>†††</sup> Die Einwaage der Dihydrazine **19** war wegen Verunreinigungen nicht genau möglich (s. Kapitel 3.3.1). Es wurde versucht, dies durch größere Einwaagen zu kompensieren.

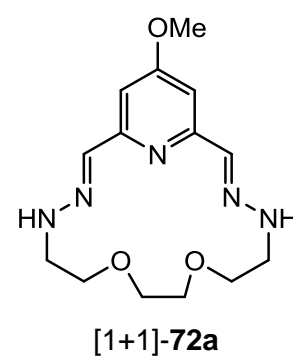




8.1.1.1 DCL-[19a x 6]: 1<sup>4</sup>-Methoxy-7,10-dioxa-3,4,13,14-tetraaza-1(2,6)-pyridinacyclopentadecaphan-2,14-dien ([1+1]-72a)

3,6-Dioxa-1,8-octandihydrizin-bis(hydrochlorid) (**19a**, 5.2 mg, 21  $\mu$ mol) in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)

Mittels **ESI- und MALDI-Massenspektrometrie** wurden für die DCL-[**19a x 6**] keine auswertbaren Ergebnisse erhalten.



oS = ohne Salz  
\* neue Signale  
• vermtl. 1 Spezies

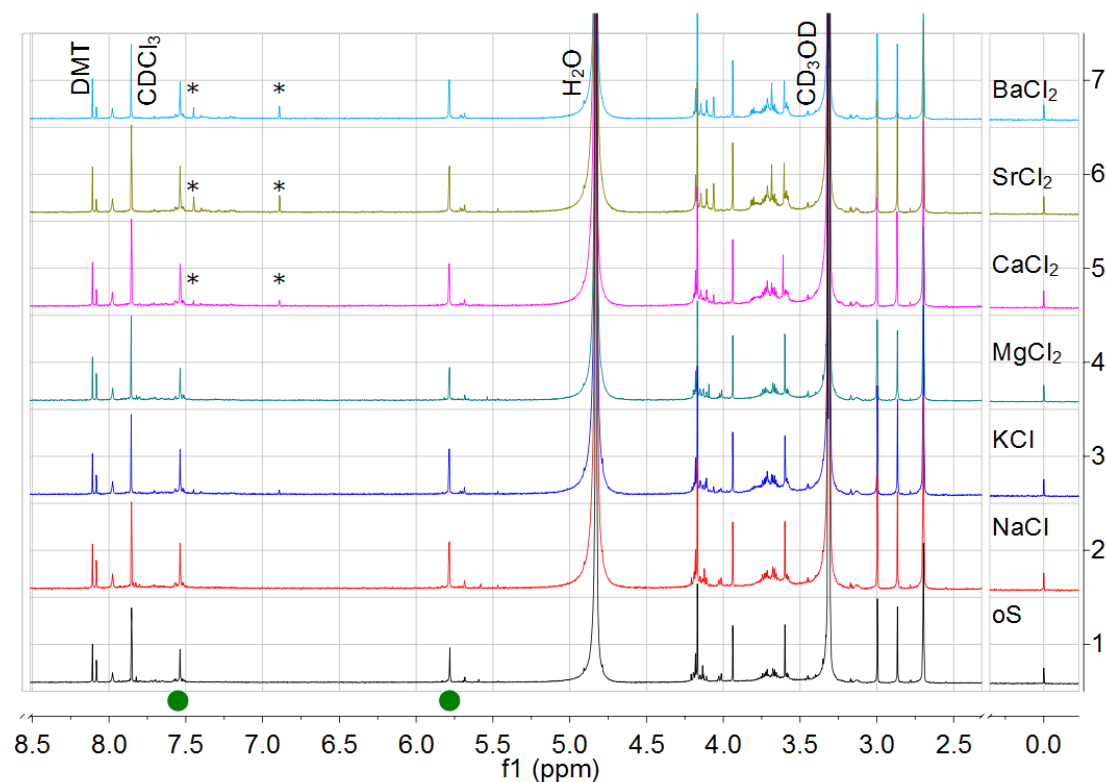


Abbildung 8.1: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[**19a x 6**].

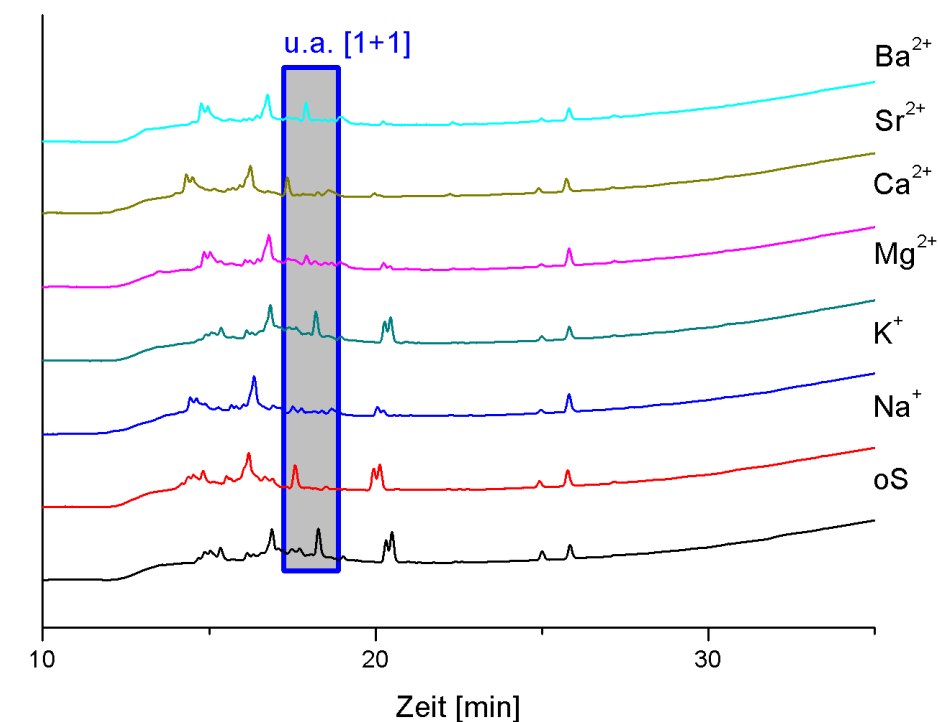


Abbildung 8.2: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[**19a x 6**].

Es konnte keine Quantifizierung für die DCL-[**19a x 6**] erfolgen, da eine Verunreinigung der Lösungsmittel die gleiche Retentionszeit wie [1+1]-72a besaß (MS-Detektion).

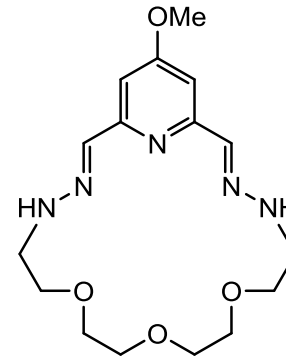


8.1.1.2 DCL-[19b x 6]: 1<sup>4</sup>-Methoxy-7,10,13-trioxa-3,4,16,17-tetraaza-1(2,6)-pyridinacyclooctadecaphan-2,17-dien ([1+1]-72b)

3,6,9-Trioxa-1,11-undecandihydrizin-bis(hydrochlorid) (19b, 6.1 mg, 21 µmol) in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)

Tabelle 8.1: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[19b x 6].

	[1+1]-72b			[2+2]-72b			[1+1]-72b/2		2•6 + 1•19b
	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>			H <sup>+</sup>
ESI	oS	X	x	x					
	Na <sup>+</sup>	X	x	x					
	K <sup>+</sup>	x	x	X	x	x	x		
	Mg <sup>2+</sup>	X	x		x	x			
	Ca <sup>2+</sup>	X	x		x	(x)			
	Sr <sup>2+</sup>	X	x		x	(x)			
Ba <sup>2+</sup>	x	x					X (Ba <sup>2+</sup> )	X ([1+1]+BaCl) <sup>+</sup>	
MALDI	oS			x					x
	Na <sup>+</sup>			x					x
	K <sup>+</sup>			X			x		
	Mg <sup>2+</sup>			X					x
	Ca <sup>2+</sup>			X					x
	Sr <sup>2+</sup>			X					x
Ba <sup>2+</sup>			X					x	



[1+1]-72b

oS = ohne Salz  
 X = Hauptsignal  
 x = weniger intensives Signal  
 (x) = schwaches Signal  
 • / • vermtl. je 1 Spezies

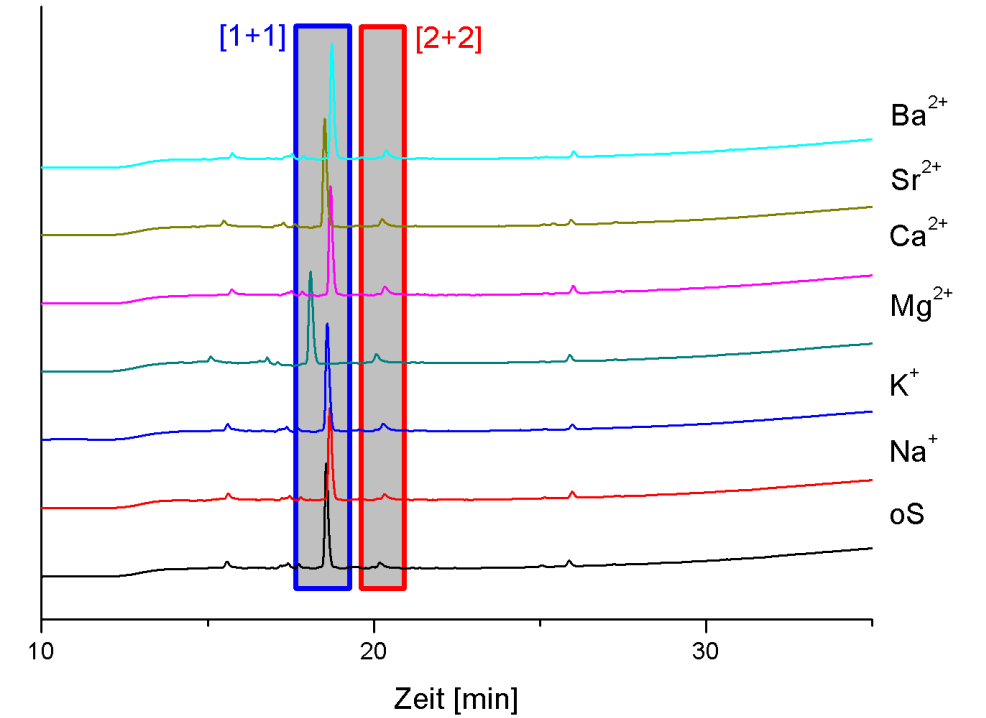


Abbildung 8.4: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[19b x 6].

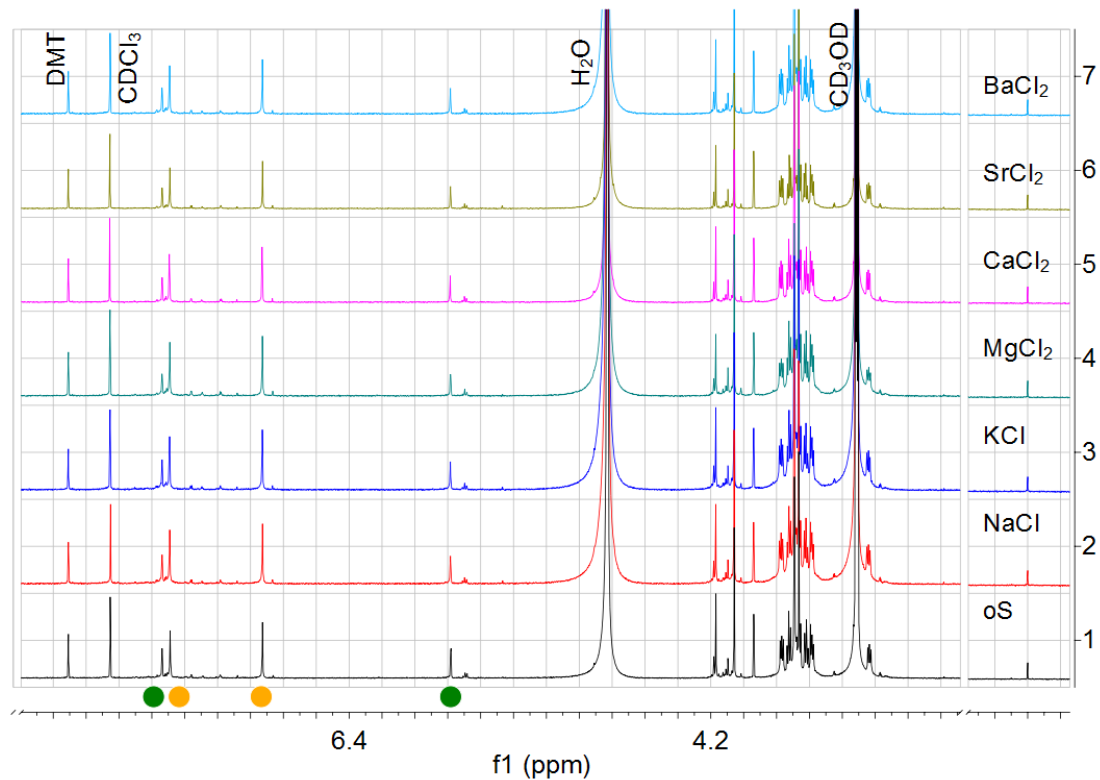


Abbildung 8.3: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[19b x 6].

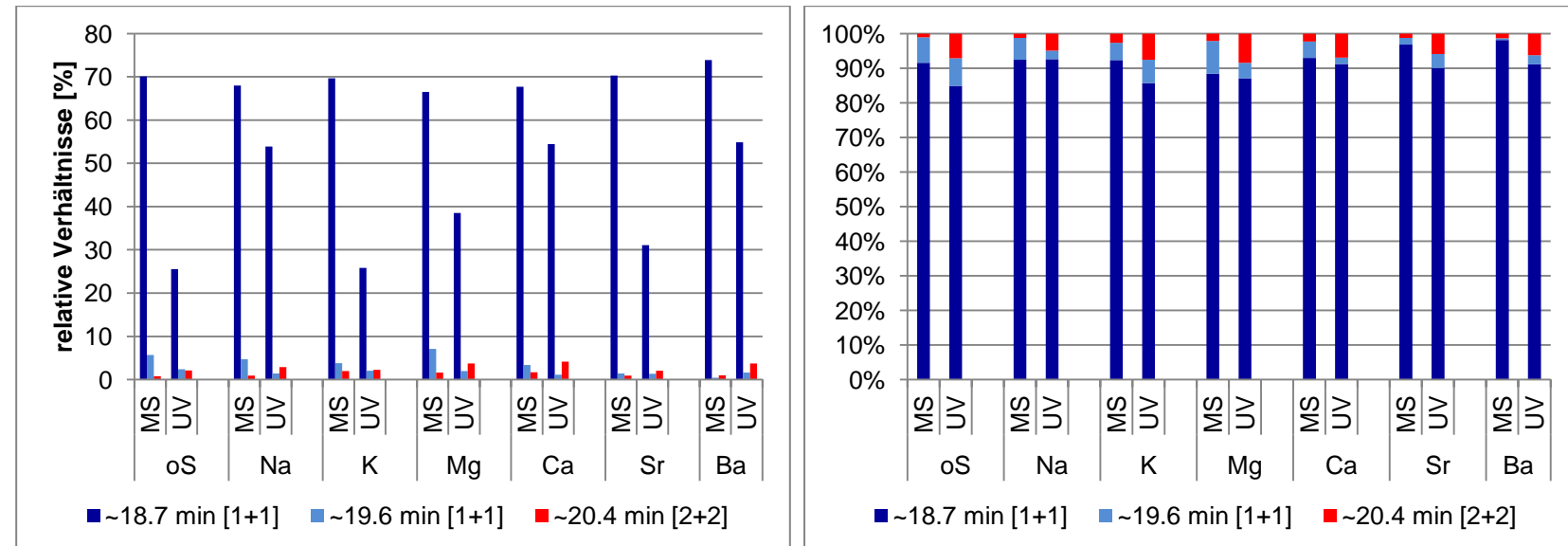


Abbildung 8.5: Anteile der Produkte aus der HPLC-Analytik der DCL-[19b x 6].  
 Linke Darstellung: Anteile des Gesamtionsenstroms (links, MS) bzw. UV-Integrale von 12-30 min (rechts, UV).  
 Rechte Darstellung: relative Verhältnisse der [1+1]- und [2+2]-Produkte.

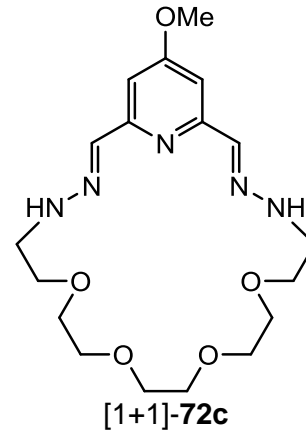


8.1.1.3 DCL-[19c x 6]: 1<sup>4</sup>-Methoxy-7,10,13,16-tetraoxa-3,4,19,20-tetraaza-1(2,6)-pyridinacyclohenicosaphan-2,20-dien ([1+1]-72c)

3,6,9,12-Tetraoxa-1,14-tetradecandihydrazin-bis(hydrochlorid) (19c, 6.8 mg, 20 μmol) in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)

Tabelle 8.2: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[19c x 6].

		[1+1]-72c			[2+2]-72c	2•6 + 1•19c
		+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>
ESI	oS	<b>X</b>	x			
	Na <sup>+</sup>	x	x			
	K <sup>+</sup>	x	x		(x)	
	Mg <sup>2+</sup>	x	x			
	Ca <sup>2+</sup>	<b>X</b>	(x)	x		
	Sr <sup>2+</sup>	<b>X</b>	x		(x)	
Ba <sup>2+</sup>	<b>X</b>	x		(x)		
MALDI	oS				x	x
	Na <sup>+</sup>				(x)	x
	K <sup>+</sup>				x	x
	Mg <sup>2+</sup>				x	<b>X</b>
	Ca <sup>2+</sup>				x	x
	Sr <sup>2+</sup>	x			x	
	Ba <sup>2+</sup>					x



oS = ohne Salz  
**X** = Hauptsignal  
 x = weniger intensives Signal  
 (x) = schwaches Signal  
 • / • vermtl. je 1 Spezies

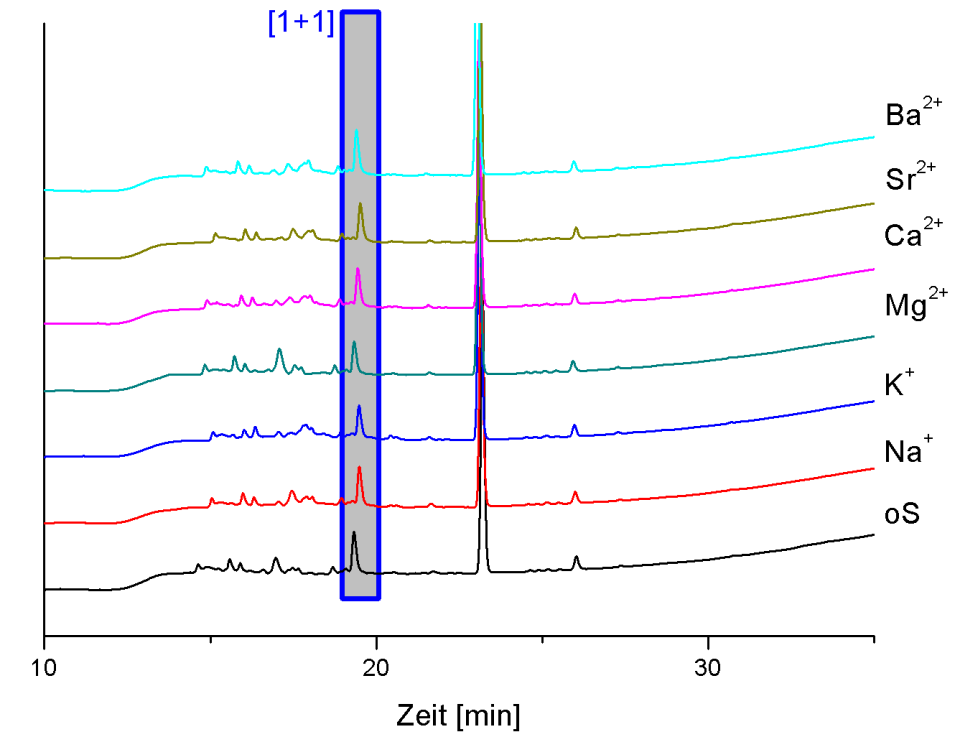


Abbildung 8.7: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[19c x 6].

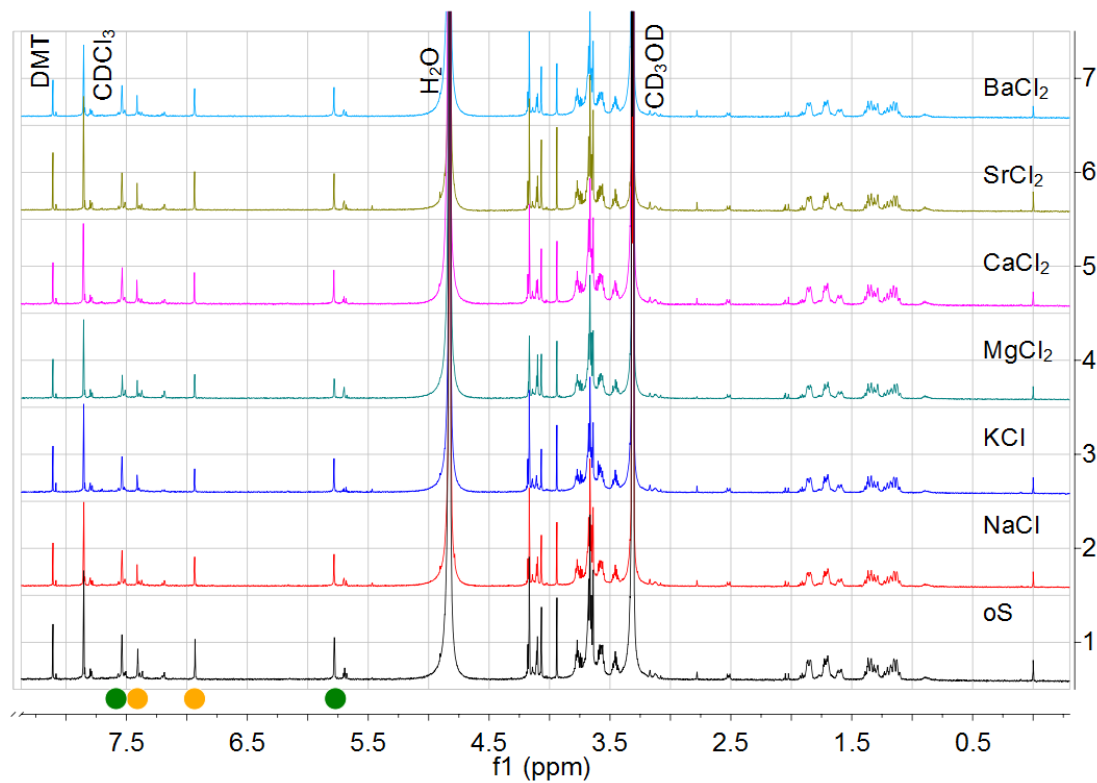


Abbildung 8.6: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[19c x 6].

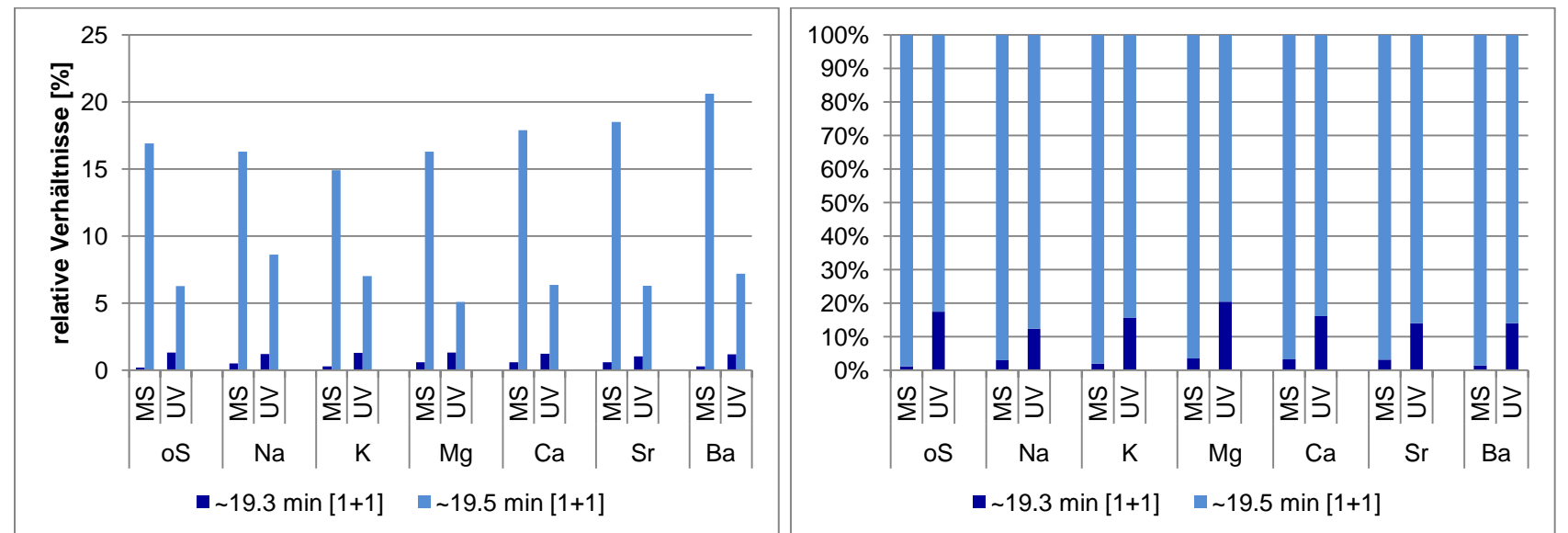


Abbildung 8.8: Anteile der Produkte aus der HPLC-Analytik der DCL-[19c x 6].  
 Linke Darstellung: Anteile des Gesamtionenstroms (links, MS) bzw. UV-Integrale von 12-30 min (rechts, UV).  
 Rechte Darstellung: relative Verhältnisse der [1+1]-Produkte.



### 8.1.2 DCLs aus Pyridindialdehyd **6** und Oligoethylenglycol-Dihydraziden **20a-c**

#### *Generelle Durchführung*

In NMR-Röhrchen wurde die Dialdehyd-Stammlösung (200  $\mu\text{L}$ , 6.0 mM, 1 Äq) mit der jeweiligen Dihydrazid-Stammlösung (200  $\mu\text{L}$ , ca. 6 mM<sup>‡‡</sup>, 1 Äq) gemischt. Die Probe wurde je mit einer Metallsalz-Stammlösung (100  $\mu\text{L}$ , 30 mM, 5 Äq) und der Dimethylterephthalat-Stammlösung (50  $\mu\text{L}$ , 1.9 mM, 0.3 Äq) versetzt. Zusätzlich wurde eine Blindprobe, d. h. ohne Metallsalz-Zugabe, stattdessen mit  $\text{CD}_3\text{OD}$  (100  $\mu\text{L}$ ) angesetzt.

- 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**, 9.9 mg, 60  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (10 mL)
- Dimethylterephthalat (DMT, 0.72 mg, 3.7  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CDCl}_3$  (2.0 mL)
- Metallsalze ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{SrCl}_2$ ,  $\text{BaCl}_2$ ; je ca. 30  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (1.0 mL)
- Einwaage der Oligoethylenglycol-Dihydrazide **20a-c** siehe Kapitel 8.1.2.1 - 8.1.2.3

---

<sup>‡‡</sup> Die Einwaage der Dihydrazide **20** war wegen Verunreinigungen nicht genau möglich (s. Kapitel 3.3.2). Es wurde versucht, dies durch größere Einwaagen zu kompensieren.



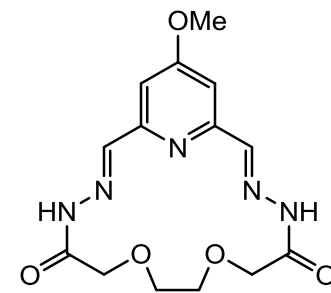


8.1.2.1 DCL-[20a x 6]: 1<sup>4</sup>-Methoxy-7,10-dioxa-3,4,13,14-tetraaza-1(2,6)-pyridinacyclopentadecaphan-2,14-dien-5,12-dion ([1+1]-73a)

3,6-Dioxaoctandisäuredihydrazid (**20a**, 4.3 mg, 21 µmol) in CD<sub>3</sub>OD  
(2.5 mL)

Tabelle 8.3: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[20a x 6].

		[2+2]-73a			75a				
		+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>		
ESI	oS	<b>X</b>	x			x			
	Na <sup>+</sup>		<b>X</b>			(x)			
	K <sup>+</sup>		<b>X</b>			(x)			
	Mg <sup>2+</sup>		<b>X</b>			(x)			
	Ca <sup>2+</sup>		<b>X</b>	x		x	x		
	Sr <sup>2+</sup>		x			x			
	Ba <sup>2+</sup>		<b>X</b>			x			
MALDI	oS	<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>	x			
	Na <sup>+</sup>	x	<b>X</b>		x	x			
	K <sup>+</sup>	x		<b>X</b>	x		<b>X</b>		
	Mg <sup>2+</sup>	x	x		<b>X</b>				
	Ca <sup>2+</sup>	<b>X</b>		x	<b>X</b>			x	
	Sr <sup>2+</sup>	(x)			<b>X</b>				<b>X</b>
	Ba <sup>2+</sup>	(x)			<b>X</b>				<b>X</b>



[1+1]-73a

oS = ohne Salz  
**X** = Hauptsignal  
 x = weniger intensives Signal  
 (x) = schwaches Signal

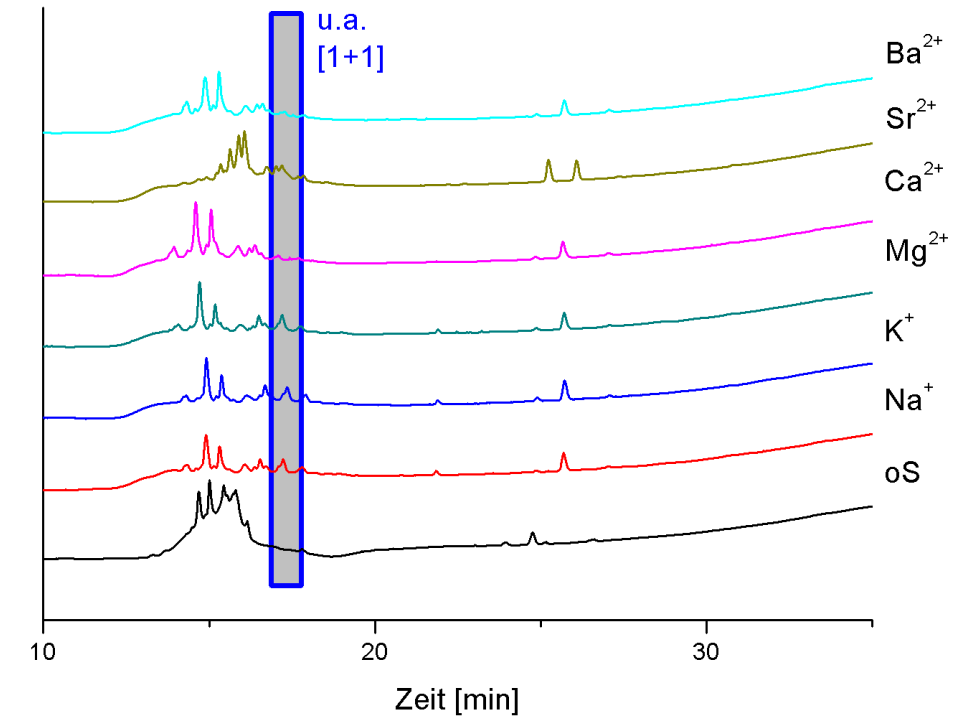
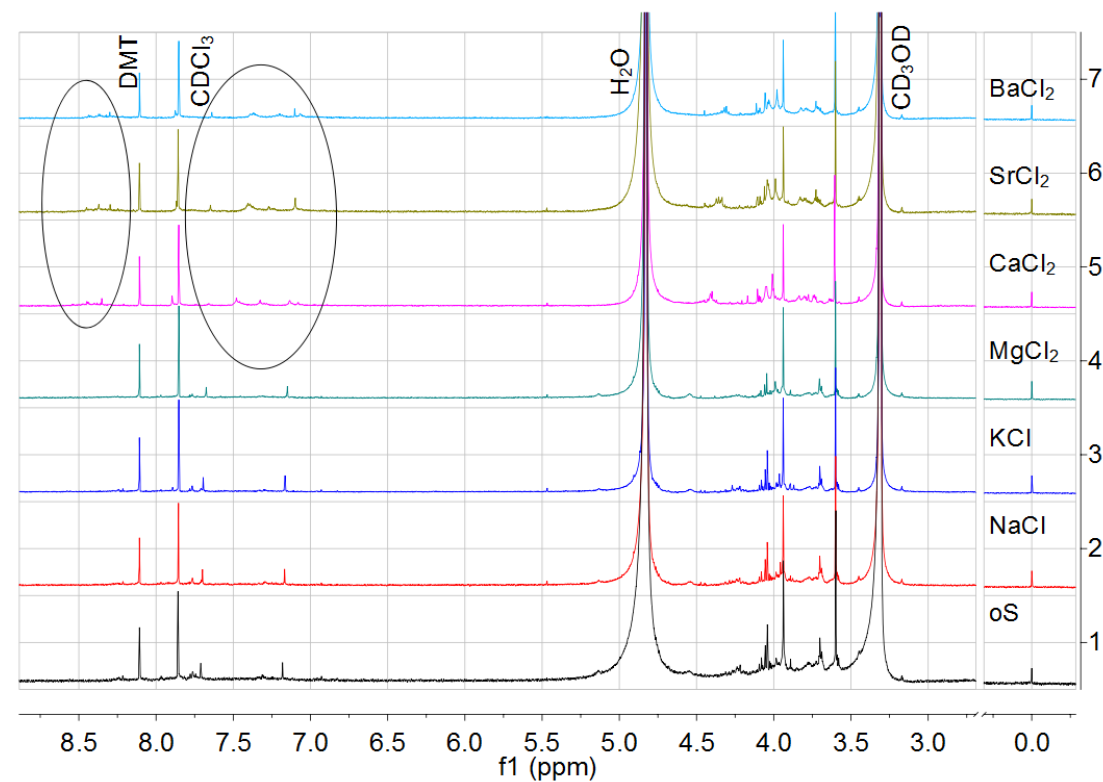


Abbildung 8.10: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[20a x 6].

Abbildung 8.9: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[20a x 6].

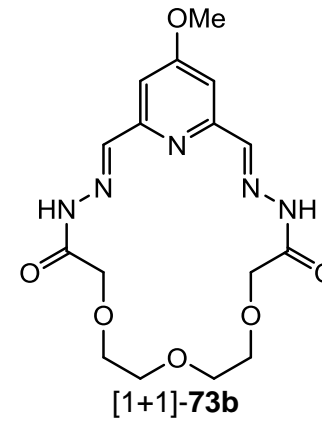
Es konnte keine Quantifizierung für die DCL-[20a x 6] erfolgen, da eine Verunreinigung der Lösungsmittel die gleiche Retentionszeit wie [1+1]-73a besaß (MS-Detektion).



8.1.2.2 DCL-[20b x 6]: 1<sup>4</sup>-Methoxy-7,10,13-trioxa-3,4,16,17-tetraaza-1(2,6)-pyridinacyclooctadecaphan-2,17-dien-5,15-dion ([1+1]-73b)3,6,9-Trioxaundecandisäuredihydrazid (**20b**, 5.1 mg, 20 µmol) in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)

Tabelle 8.4: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[20b x 6].

		[1+1]-73b			[2+2]-73b			75b				
		H <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>		
ESI	oS	x	x		x	<b>X</b>		x				
	Na <sup>+</sup>	x	x			x		<b>X</b>				
	K <sup>+</sup>	x	x	(x)		<b>X</b>	x	<b>X</b>				
	Mg <sup>2+</sup>	x	x			<b>X</b>		x				
	Ca <sup>2+</sup>	x	x			<b>X</b>	x	x				
	Sr <sup>2+</sup>	x	x			<b>X</b>		<b>X</b>				
	Ba <sup>2+</sup>	(x)	(x)			<b>X</b>						
MALDI	oS				x	(x)		<b>X</b>	x	x		
	Na <sup>+</sup>				x	x		<b>X</b>	<b>X</b>			
	K <sup>+</sup>				x	(x)	<b>X</b>	<b>X</b>	x	<b>X</b>		
	Mg <sup>2+</sup>				x	x		<b>X</b>	x	x		
	Ca <sup>2+</sup>				x		x	<b>X</b>		x		
	Sr <sup>2+</sup>				(x)			<b>X</b>			x	
	Ba <sup>2+</sup>				(x)			<b>X</b>			x	
											x	x
											[75b+Sr] <sup>+</sup>	[(2+2)+Sr] <sup>+</sup>
											<b>X</b>	<b>X</b>
											[75b+Ba] <sup>+</sup>	[(2+2)+Ba] <sup>+</sup>



oS = ohne Salz

**X** = Hauptsignalx = weniger intensives Signal  
(x) = schwaches Signal

• / • vermtl. je 1 Spezies

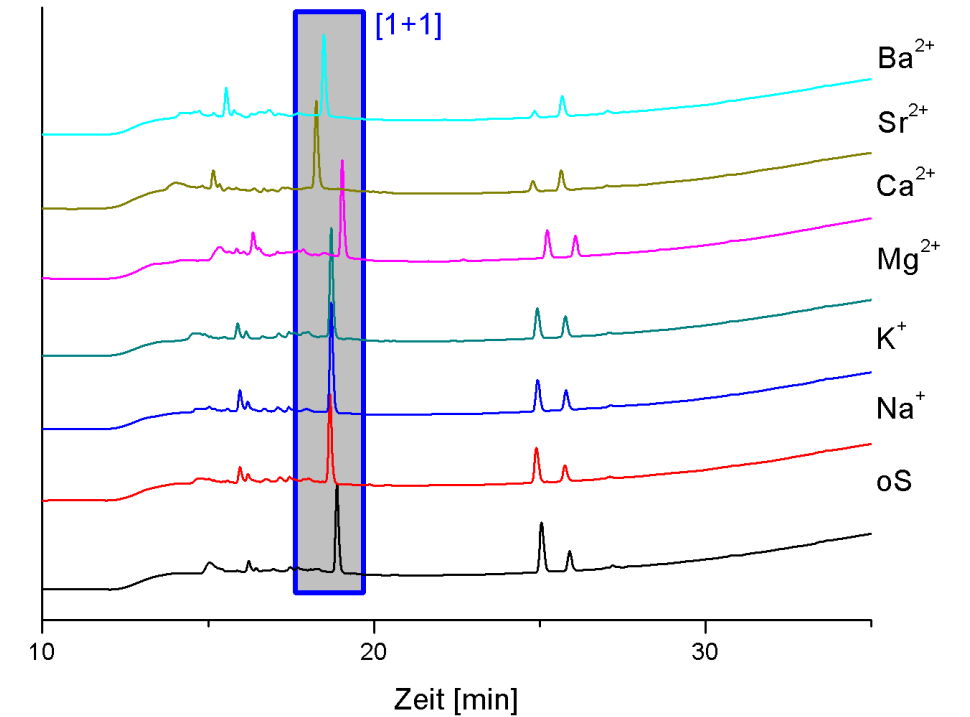
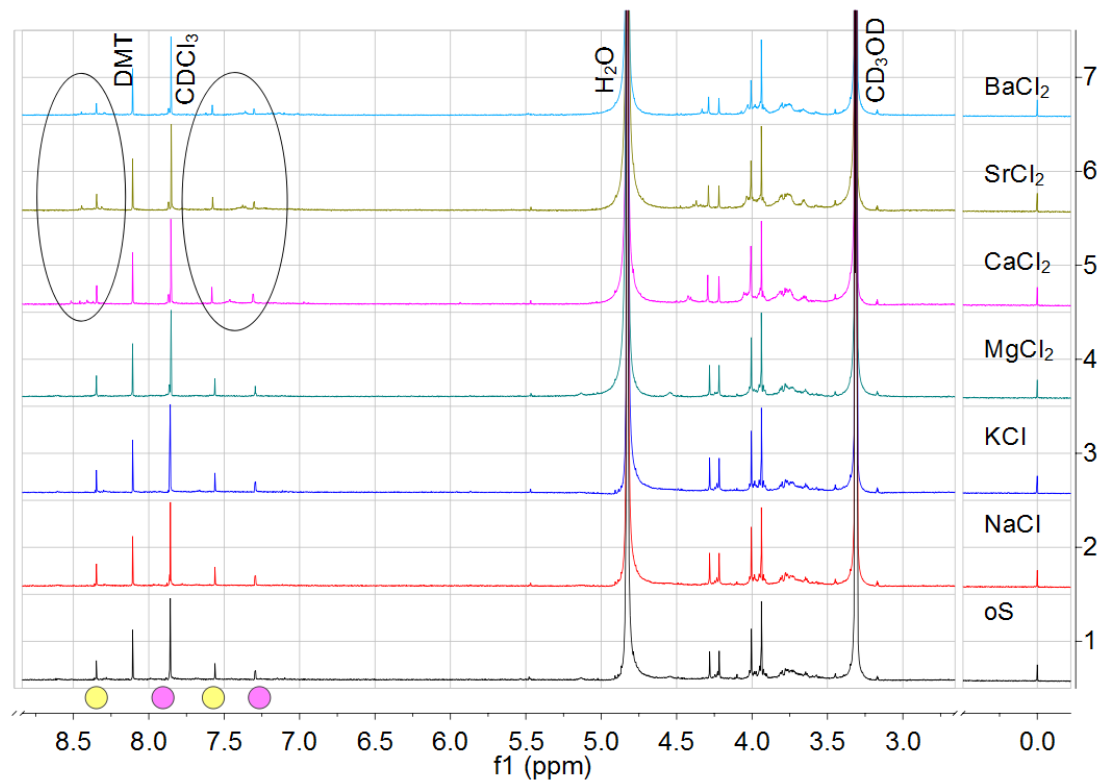
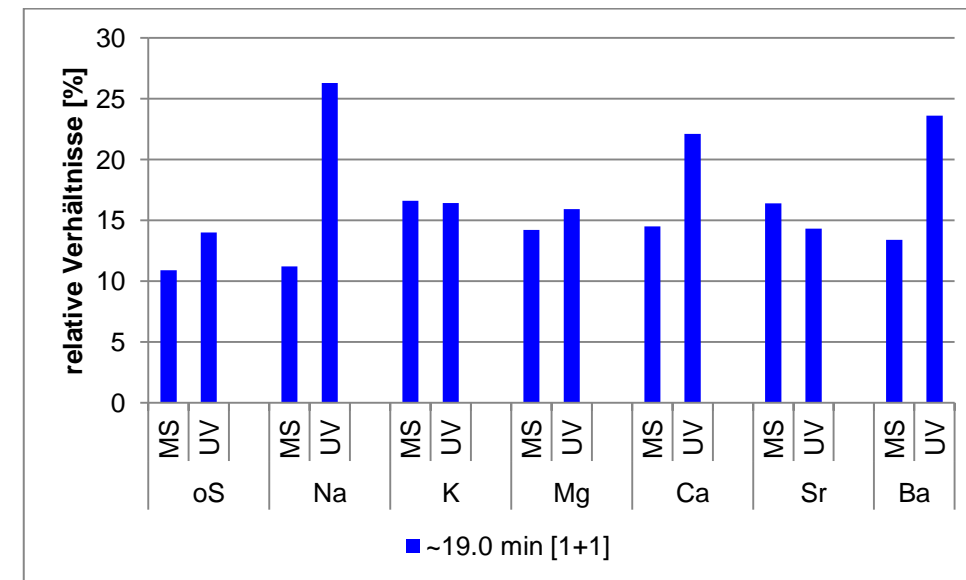


Abbildung 8.12: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[20b x 6].

Abbildung 8.11: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[20b x 6].Abbildung 8.13: Anteile der Produkte aus der HPLC-Analytik der DCL-[20b x 6].  
Anteile des Gesamtionenstroms (links, MS) bzw. UV-Integrale von 12-30 min (rechts, UV).

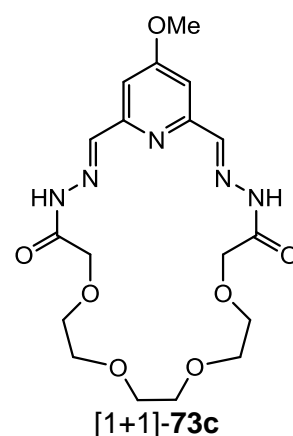


8.1.2.3 DCL-[20c x 6]: 1<sup>4</sup>-Methoxy-7,10,13,16-tetraoxa-3,4,19,20-tetraaza-1(2,6)-pyridinacyclohenicosaphan-2,20-dien-5,18-dion ([1+1]-73c)

3,6,9,12-Tetraoxatetradecandisäuredihydrazid (**20c**, 5.1 mg, 20 µmol) in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)

Tabelle 8.5: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[20c x 6].

		[1+1]-73c			[2+2]-73c			75c			
		+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	
ESI	oS	(x)	(x)			x					X [75c+Ca] <sup>+</sup> X ([2+2]+Sr) <sup>+</sup> X ([2+2]+Ba) <sup>+</sup>
	Na <sup>+</sup>	x	X			x					
	K <sup>+</sup>	(x)	x	(x)		X					
	Mg <sup>2+</sup>	(x)	X			x					
	Ca <sup>2+</sup>	x	x		x	(x)	x				
	Sr <sup>2+</sup>	(x)	(x)								
	Ba <sup>2+</sup>										
MALDI	oS				x			x	x		
	Na <sup>+</sup>		X		x	x		x	x		
	K <sup>+</sup>			X			X			X	
	Mg <sup>2+</sup>	x	x		x			X	(x)		
	Ca <sup>2+</sup>							x	x	X	
	Sr <sup>2+</sup>										
	Ba <sup>2+</sup>										



oS = ohne Salz  
X = Hauptsignal  
x = weniger intensives Signal  
(x) = schwaches Signal

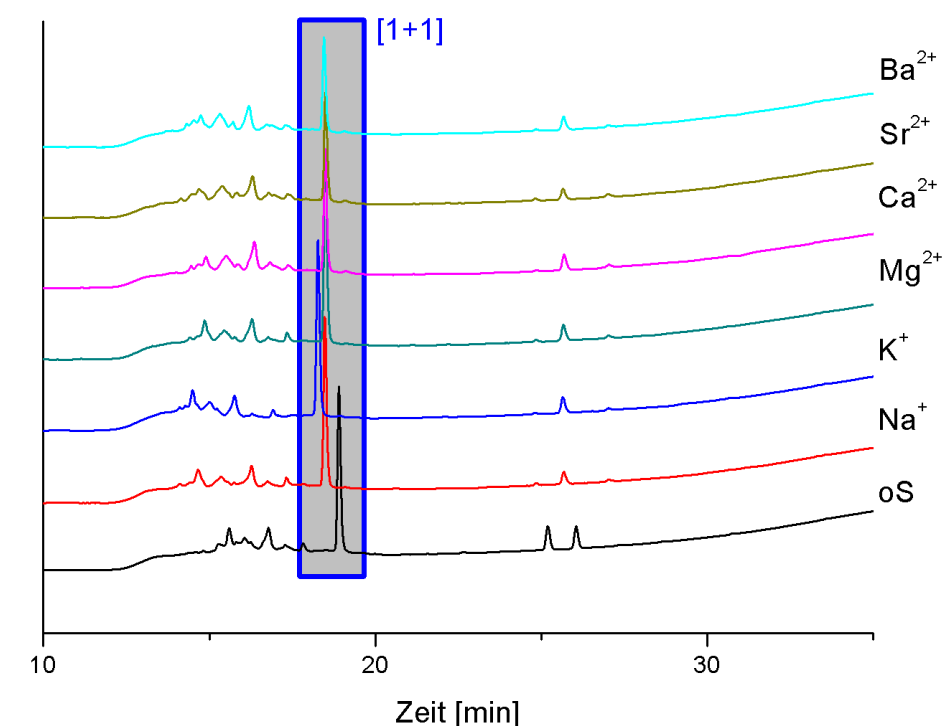
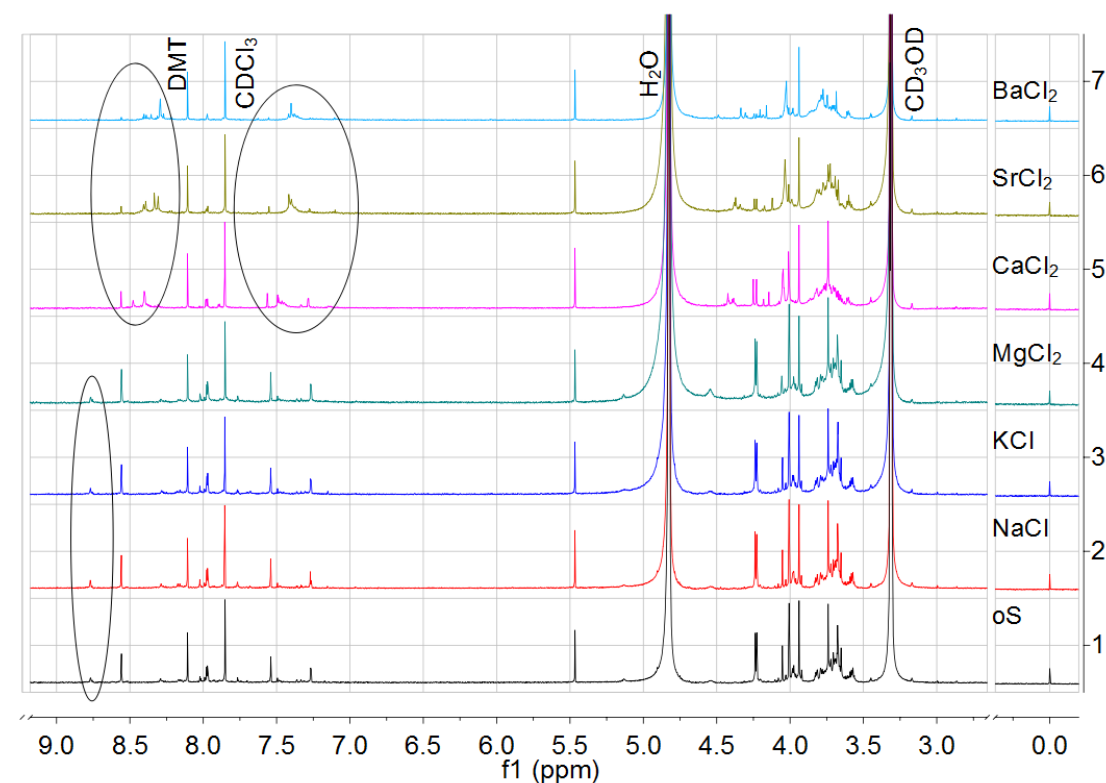
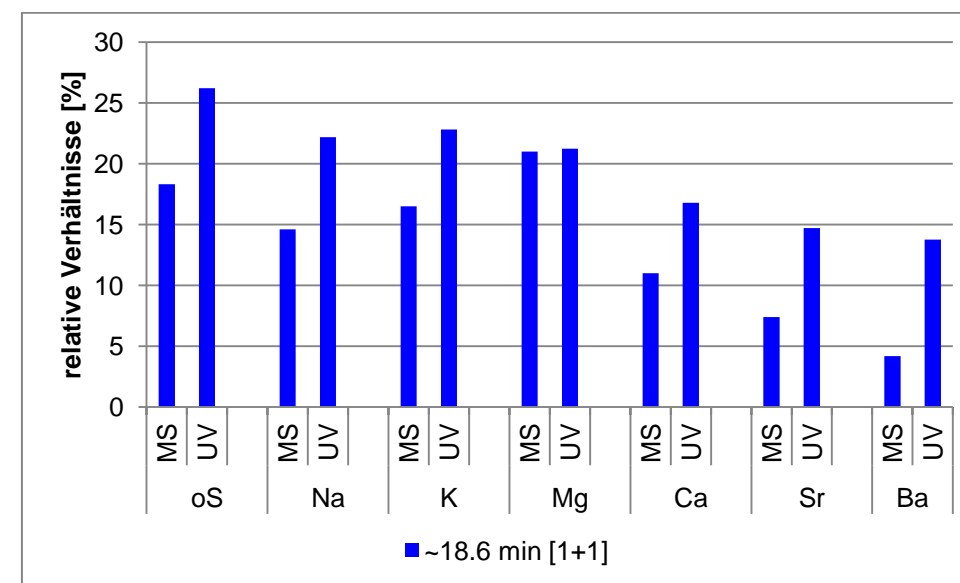


Abbildung 8.15: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[20c x 6].

Abbildung 8.14: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[20c x 6].Abbildung 8.16: Anteile der Produkte aus der HPLC-Analytik der DCL-[20c x 6].  
Anteile des Gesamtionenstroms (links, MS) bzw. UV-Integrale von 12-30 min (rechts, UV).



## 8.2 Dynamisch-kombinatorische Oxim-Bibliotheken

### 8.2.1 DCLs aus Pyridindialdehyd **6** und Oligoethylenglycol-Dihydroxylaminen **26a-c**

#### *Generelle Durchführung*

In NMR-Röhrchen wurde die Dialdehyd-Stammlösung (200  $\mu$ L, 6.0 mM, 1  $\text{\AA}$ q) mit der jeweiligen Dihydroxylamin-Stammlösung (200  $\mu$ L, 6.0 mM, 1  $\text{\AA}$ q) gemischt. Die Probe wurde je mit einer Metallsalz-Stammlösung (100  $\mu$ L, 30 mM, 5  $\text{\AA}$ q) und der Dimethylterephthalat-Stammlösung (50  $\mu$ L, 2.0 mM, 0.3  $\text{\AA}$ q) versetzt. Zusätzlich wurde eine Blindprobe, d. h. ohne Metallsalz-Zugabe, stattdessen mit  $\text{CD}_3\text{OD}$  (100  $\mu$ L) angesetzt.

- 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**, 4.9 mg, 30  $\mu$ mol) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (5.0 mL)
- Dimethylterephthalat (DMT, 0.98 mg, 5.0  $\mu$ mol) in  $\text{CDCl}_3$  (2.5 mL)
- Metallsalze (NaCl, KCl,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{SrCl}_2$ ,  $\text{BaCl}_2$ ; je ca. 30  $\mu$ mol) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (1.0 mL)
- Einwaage der Oligoethylenglycol-Dihydroxylamine **26a-c** siehe Kapitel 8.2.1.1 - 8.2.1.3



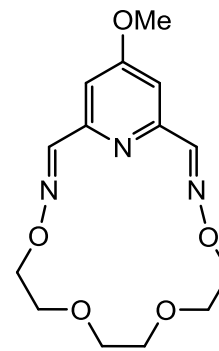


8.2.1.1 DCL-[26a x 6]: 1<sup>4</sup>-Methoxy-4,7,10,13-tetraoxa-3,14-diaza-1(2,6)-pyridinacyclopentadecaphan-2,14-dien ([1+1]-76a)

O,O'-3,6-Dioxaoctan-1,8-diyl-bis(hydroxylamin) (**26a**, 2.7 mg, 15 μmol) in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)

Tabelle 8.6: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[26a x 6].

		[1+1]-76a			[2+2]-76a			[3+3]-76a		[2+2]-76a/2
		+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	
ESI	oS		x		x	<b>X</b>		x	x	
	Na <sup>+</sup>	x	<b>X</b>		x	<b>X</b>			x	
	K <sup>+</sup>		<b>X</b>			x				
	Mg <sup>2+</sup>		x		x	<b>X</b>		(x)	x	x (Mg <sup>2+</sup> )
	Ca <sup>2+</sup>		<b>X</b>						x	(x) (Ca <sup>2+</sup> )
	Sr <sup>2+</sup>	x	<b>X</b>			x	x		x	
Ba <sup>2+</sup>	(x)	<b>X</b>			x			x		
MALDI	oS	x			<b>X</b>	x	x	x		
	Na <sup>+</sup>	(x)	x		<b>X</b>	x	x			
	K <sup>+</sup>	x	x	x	<b>X</b>		<b>X</b>			
	Mg <sup>2+</sup>	x			<b>X</b>	x	x	x		
	Ca <sup>2+</sup>	x			<b>X</b>	x	x			
	Sr <sup>2+</sup>	x			<b>X</b>	(x)	(x)			
	Ba <sup>2+</sup>	x			<b>X</b>					



[1+1]-76a

oS = ohne Salz

**X** = Hauptsignal

x = weniger intensives Signal

(x) = schwaches Signal

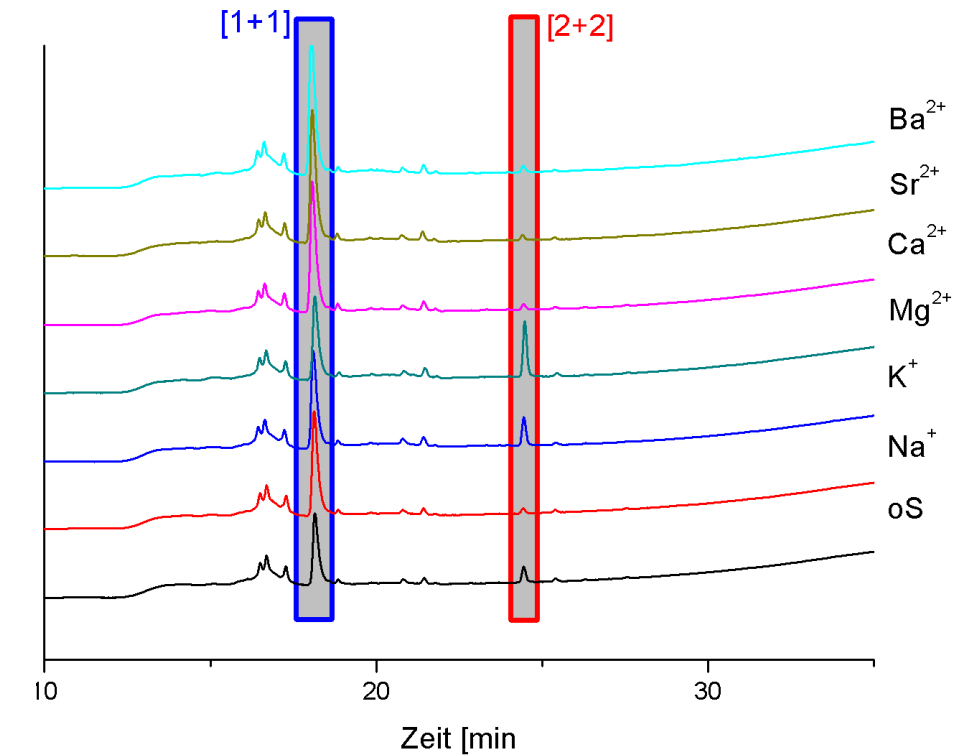


Abbildung 8.18: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[26a x 6].

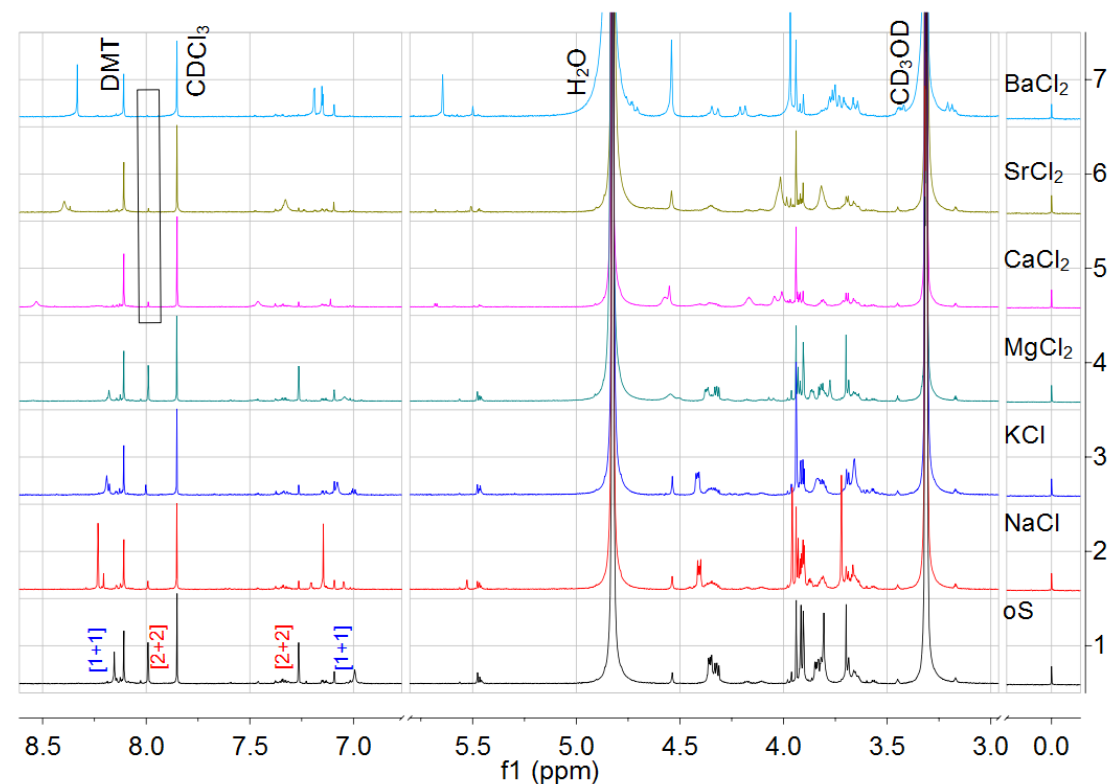
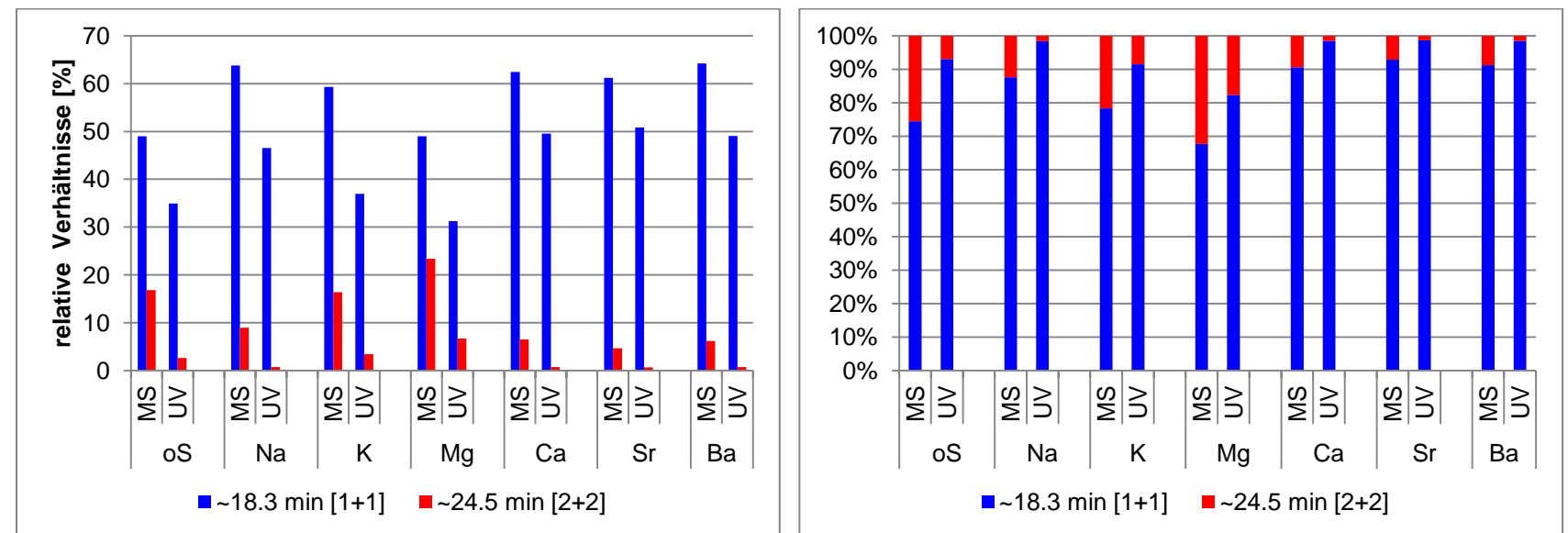
Abbildung 8.17: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[26a x 6]. Zuordnung aus DOSY-NMR.

Abbildung 8.19: Anteile der Produkte aus der HPLC-Analytik der DCL-[26a x 6].

Linke Darstellung: Anteile des Gesamtionenstroms (links, MS) bzw. UV-Integrale von 15-30 min (rechts, UV).

Rechte Darstellung: relative Verhältnisse der [1+1]- und [2+2]-Produkte.



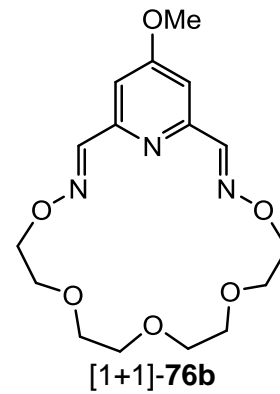
8.2.1.2 DCL-[26b x 6]: 1<sup>4</sup>-Methoxy-4,7,10,13,16-pentaoxa-3,17-diaza-1(2,6)-pyridinacyclooctadecaphan-2,17-dien ([1+1]-76b)

O,O'-3,6,9-Trioxaundecan-1,11-diyl-bis(hydroxylamin)

(26b, 3.4 mg, 15 µmol) in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)

Tabelle 8.7: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[26b x 6].

		[1+1]-76b			[2+2]-76b			[3+3]-76b		[1+1]-76b/2	[2+2]-76b/2
		+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>		
ESI	oS	x	x		<b>X</b>	<b>X</b>		x	x		
	Na <sup>+</sup>	x	x		x	<b>X</b>		(x)	(x)		
	K <sup>+</sup>	x	x	x	x	<b>X</b>	x	(x)	(x)		
	Mg <sup>2+</sup>	x	x		x	<b>X</b>		x	x		
	Ca <sup>2+</sup>	x	x		x	<b>X</b>		x	x		
	Sr <sup>2+</sup>	x	x		x	<b>X</b>		(x)	x	x (Sr <sup>2+</sup> )	x (Sr <sup>2+</sup> )
	Ba <sup>2+</sup>	x	x		x	<b>X</b>		x	x	x (Ba <sup>2+</sup> )	
La <sup>3+</sup>	<b>X</b>	x		x	x						
MALDI	oS	<b>X</b>	x	x	x						
	Na <sup>+</sup>	x	x		<b>X</b>	<b>X</b>		x	x		
	K <sup>+</sup>	x		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		x	x		
	Mg <sup>2+</sup>	<b>X</b>	x	x	x						
	Ca <sup>2+</sup>	<b>X</b>	x	<b>X</b>	x						
	Sr <sup>2+</sup>	<b>X</b>	(x)	(x)	x						
	Ba <sup>2+</sup>	x			x						
La <sup>3+</sup>				<b>X</b>							



oS = ohne Salz  
**X** = Hauptsignal  
 x = weniger intensives Signal  
 (x) = schwaches Signal

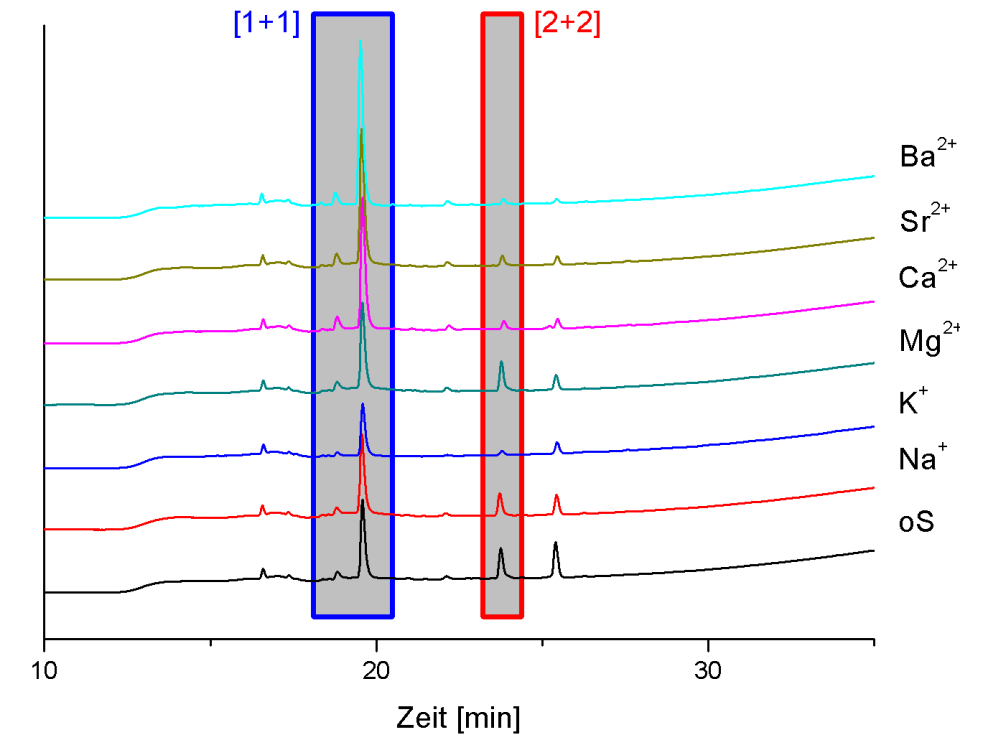


Abbildung 8.21: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[26b x 6].

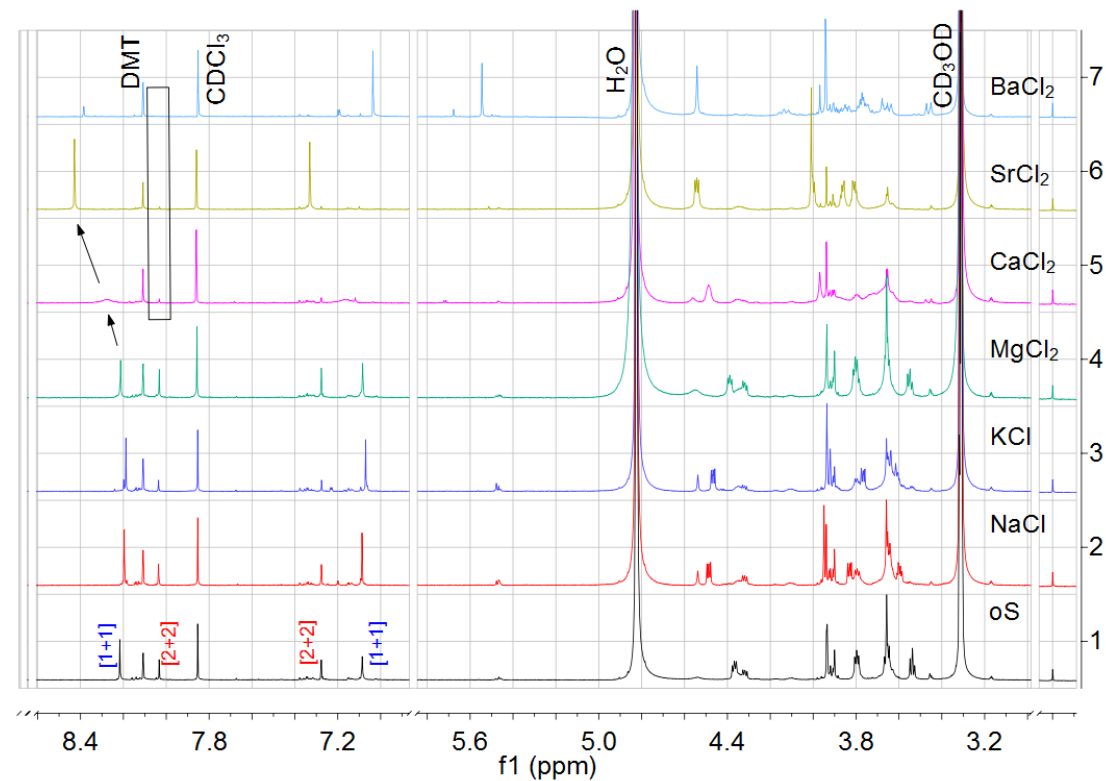


Abbildung 8.20: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[26b x 6]. Zuordnung aus DOSY-NMR.

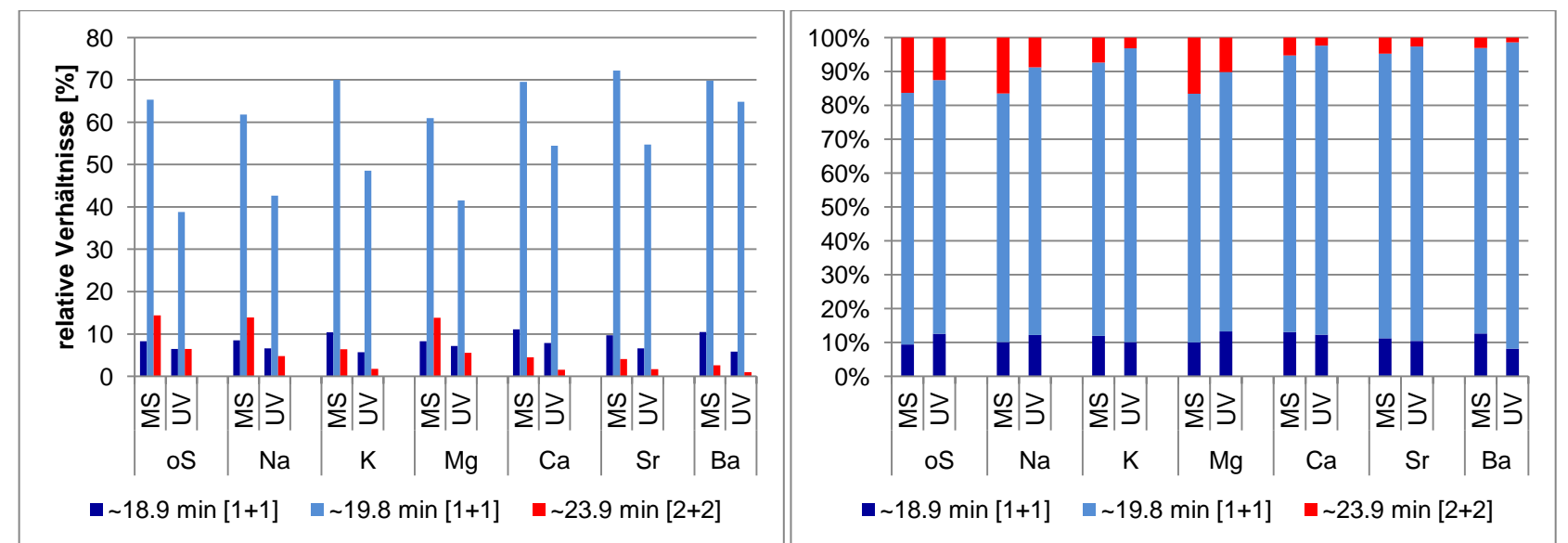


Abbildung 8.22: Anteile der Produkte aus der HPLC-Analytik der DCL-[26b x 6].

Linke Darstellung: Anteile des Gesamtionenstroms (links, MS) bzw. UV-Integrale von 15-30 min (rechts, UV).

Rechte Darstellung: relative Verhältnisse der [1+1]- und [2+2]-Produkte.

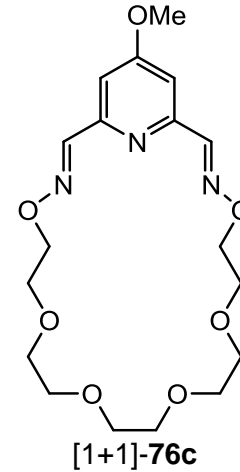


8.2.1.3 DCL-[26c x 6]: 1<sup>4</sup>-Methoxy-4,7,10,13,16,19-hexaoxa-3,20-diaza-1(2,6)-pyridinacyclohenicosaphan-2,20-dien ([1+1]-76c)

O,O'-3,6,9,12-Tetraoxatetradecan-1,14-diyl-bis(hydroxylamin) (**26c**, 4.1 mg, 15 μmol) in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)

Tabelle 8.8: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[26c x 6].

		[1+1]-76c			[2+2]-76c			[3+3]-76c		[1+1]-76c/2
		+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	
ESI	oS	x	x		x	<b>X</b>		(x)	(x)	
	Na <sup>+</sup>	x	x		x	<b>X</b>				
	K <sup>+</sup>	x	x	x	x	<b>X</b>	x			
	Mg <sup>2+</sup>	x	(x)		x	<b>X</b>				
	Ca <sup>2+</sup>	x	x		x	<b>X</b>				x (Ca <sup>2+</sup> )
	Sr <sup>2+</sup>	x	<b>X</b>		x	<b>X</b>				x (Sr <sup>2+</sup> )
Ba <sup>2+</sup>	x	x		x	<b>X</b>				x (Ba <sup>2+</sup> )	
MALDI	oS	<b>X</b>	x	x	<b>X</b>	x	x			
	Na <sup>+</sup>	<b>X</b>	<b>X</b>	(x)	<b>X</b>	<b>X</b>				
	K <sup>+</sup>	x		<b>X</b>	x		x			
	Mg <sup>2+</sup>	<b>X</b>	x	x	<b>X</b>	x	x			
	Ca <sup>2+</sup>	x	(x)	x	<b>X</b>	(x)	x			
	Sr <sup>2+</sup>	<b>X</b>	x	(x)	x		x			
Ba <sup>2+</sup>	x	x		x						



oS = ohne Salz  
**X** = Hauptsignal  
 x = weniger intensives Signal  
 (x) = schwaches Signal

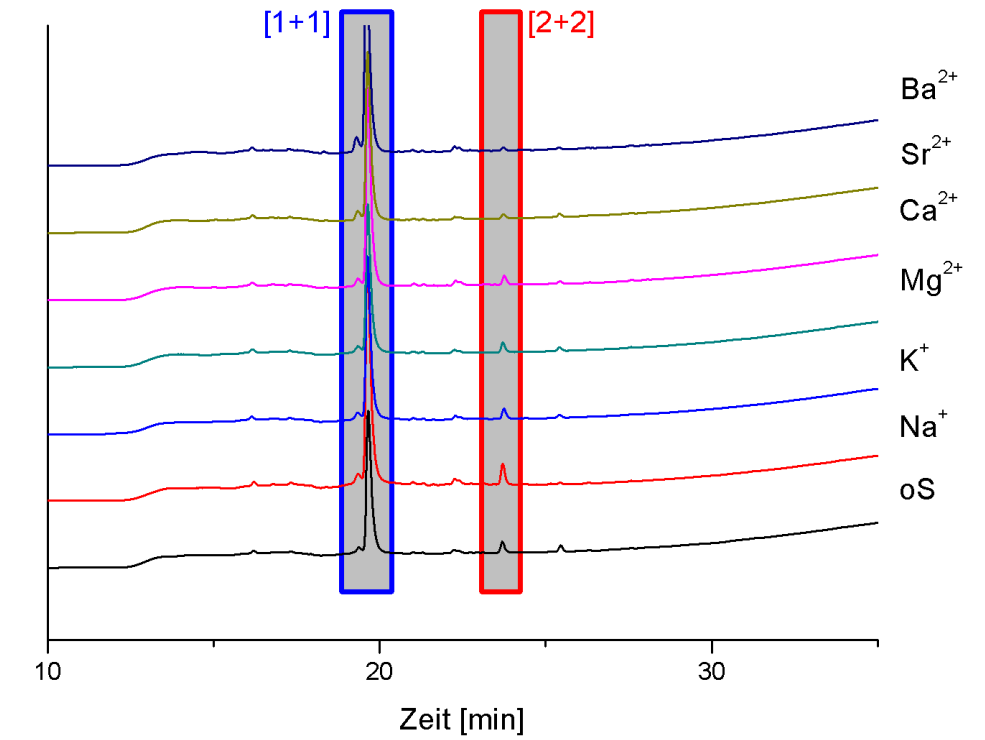


Abbildung 8.24: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[26c x 6].

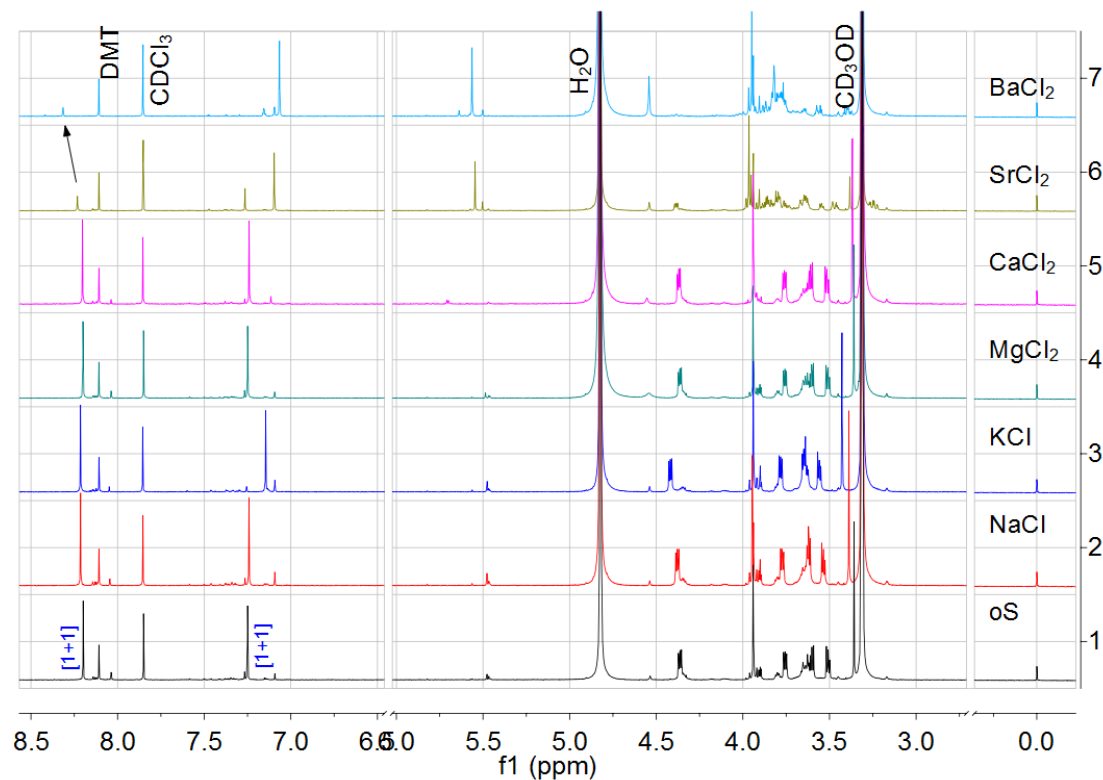


Abbildung 8.23: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[26c x 6]. Zuordnung aus DOSY-NMR.

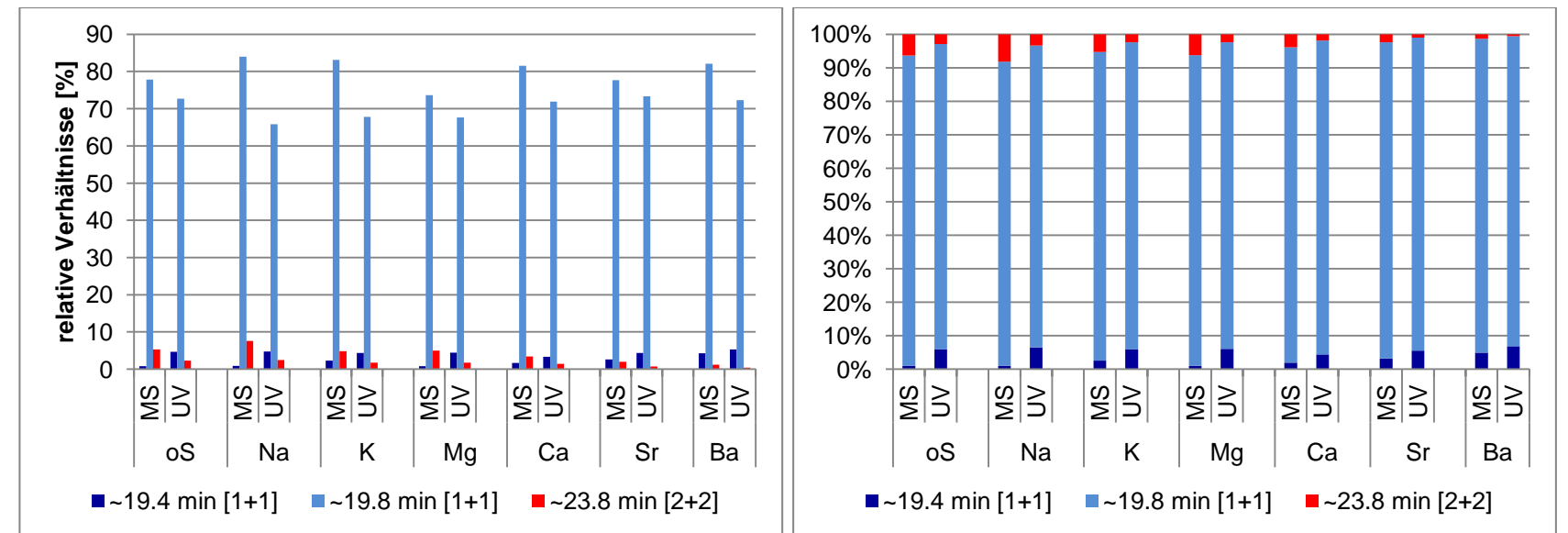


Abbildung 8.25: Anteile der Produkte aus der HPLC-Analytik der DCL-[26c x 6].  
 Linke Darstellung: Anteile des Gesamtionenstroms (links, MS) bzw. UV-Integrale von 15-30 min (rechts, UV).  
 Rechte Darstellung: relative Verhältnisse der [1+1]- und [2+2]-Produkte.



### 8.2.2 DCL-[20b x 6] im Mikromaßstab zur Untersuchung der gebildeten Produkte

Pyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**, 16.5 mg, 100  $\mu$ mol) und *O,O'*-3,6,9-Trioxaundecan-1,11-diylbis(hydroxylamin) (**26b**, 22.5 mg, 100  $\mu$ mol) wurden in wasserfreiem Methanol (15 mL) gelöst und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wurde die Reaktionsmischung säulenchromatographisch (Chromabond Sorbent C18 ec, Acetonitril/Wasser mit je 0.1 % Trifluoressigsäure, 10:1) gereinigt.

Durch Verwendung der ersten und letzten partiell aufgetrennten Fraktionen konnten die [1+1]- und [2+2]-Makrocyclen nahezu rein isoliert werden:

#### Fraktion a: Spezies 1: [1+1]-Makrocyclus

$R_f = 0.72$

**MS** (ESI):  $m/z = 376 [M+Na]^+$ ,  $354 [M+H]^+$ .

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3114$  (arom. CH), 2945, 2874 (aliph. CH), 1586 (arom.), 1129, 1063 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Hauptisomer:

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ , 10:1):  $\delta = 8.17$  (s, 2 H, HC=N), 7.05 (s, 2 H, Py-H), 4.48-4.44 (m, 4 H,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.93 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78-3.74 (m, 4 H,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.70-3.62 (m, 8 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ , 10:1):  $\delta = 169.3$  (s, Py-4-C), 153.5 (s, Py-2,6-C), 148.6 (d, HC=N), 112.8 (d, Py-3,5-C), 74.8 (t,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2$ ), 73.8 (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 71.2 (t,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 56.4 (q,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

#### 2. Isomer:

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ , 10:1):  $\delta = 8.31$ , 8.22 (2s, 2 H, HC=N), 7.46, 7.41 (2d,  $^4J = 2.6$  Hz, 2 H, Py-H), 4.49-4.46, 4.42-4.39 (2m, 4 H,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2$ ), 4.13, 3.99 (2s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80-3.78 (m, 4 H,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.64-3.61 (m, 8 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) ppm.

Für das zweite Isomer konnten aufgrund der geringen Intensität keine  $^{13}\text{C}$ -Signale detektiert werden.

Isomerenverhältnis: 71:29

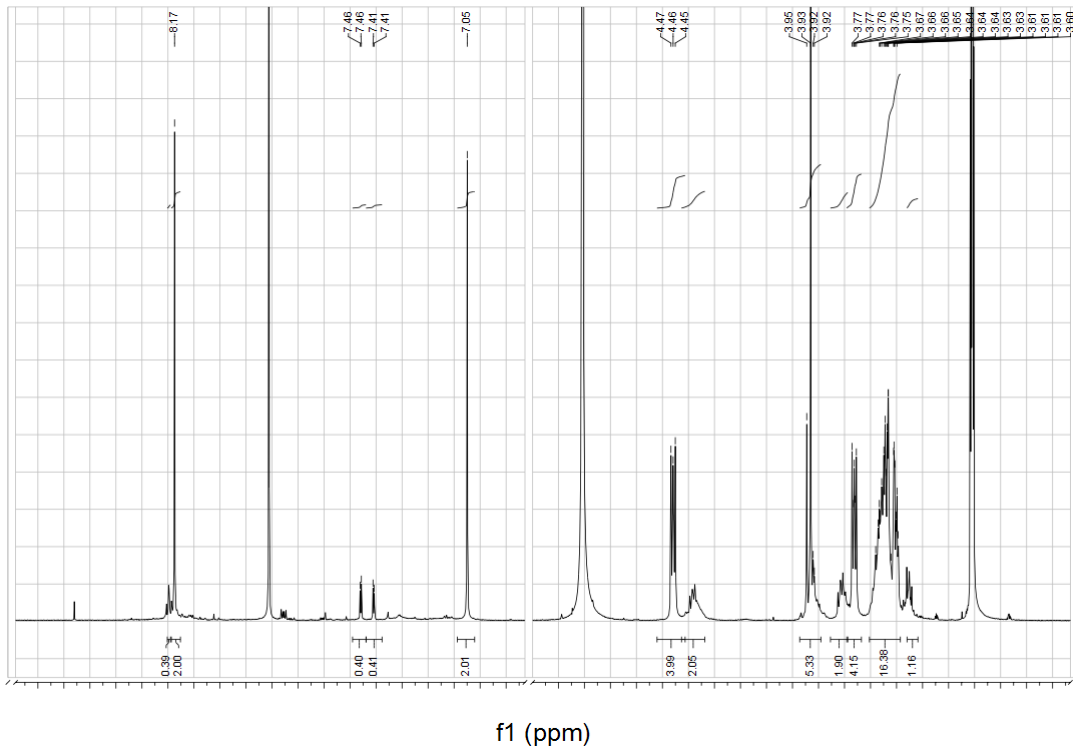


Abbildung 8.26:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (500 MHz, 300 K,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ , 10:1) der Fraktion a: [1+1]-Makrocyclus **76b**.

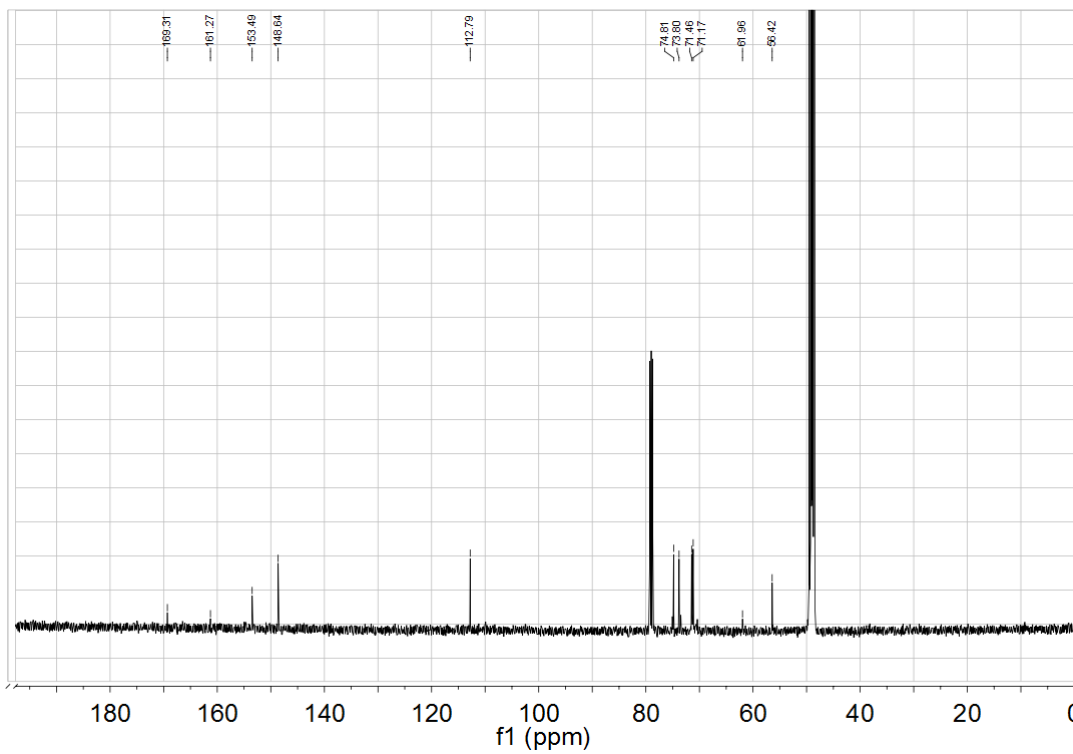


Abbildung 8.27:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (125 MHz, 300 K,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ , 10:1) der Fraktion a: [1+1]-Makrocyclus **76b**.



**Fraktion b: Spezies 2:** [2+2]-Makrocyclus

$$R_f = 0.57$$

**MS** (ESI):  $m/z = 729 [M+Na]^+$ ,  $706 [M+H]^+$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ , 10:1):  $\delta = 8.08$  (s, 4 H,  $\text{HC}=\text{N}$ ), 7.39 (s, 4 H, Py- $H$ ), 4.38-4.30 (m, 8 H,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.98 (s, 6 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83-3.75 (m, 8 H,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.69-3.61 (m, 16 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ , 10:1):  $\delta = 168.8$  (s, Py-4-C), 153.1 (s, Py-2,6-C), 148.3 (d,  $\text{HC}=\text{N}$ ), 108.6 (d, Py-3,5-C), 75.4 (t,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2$ ), 71.5 (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 70.4 (t,  $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 56.7 (q,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3102$  (arom. CH), 2945, 2875 (aliph. CH), 1586 (arom.), 1131, 1064 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ .

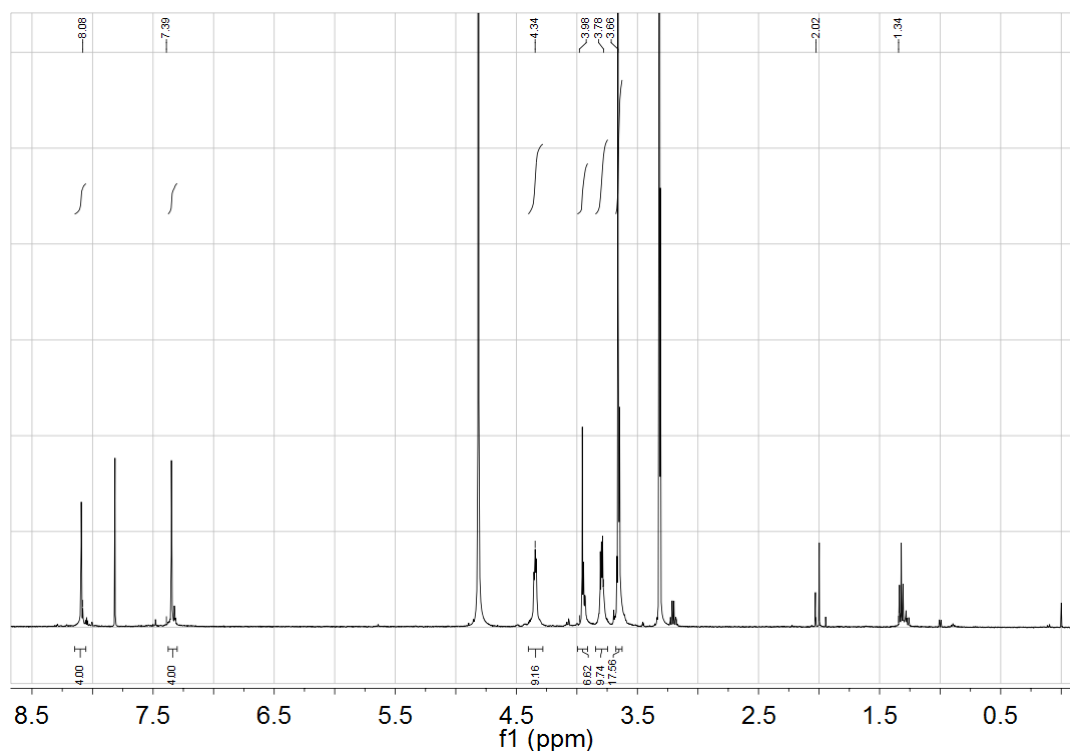


Abbildung 8.28:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz, 300 K,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ , 10:1) der Fraktion b: [2+2]-Makrocyclus **76b**.

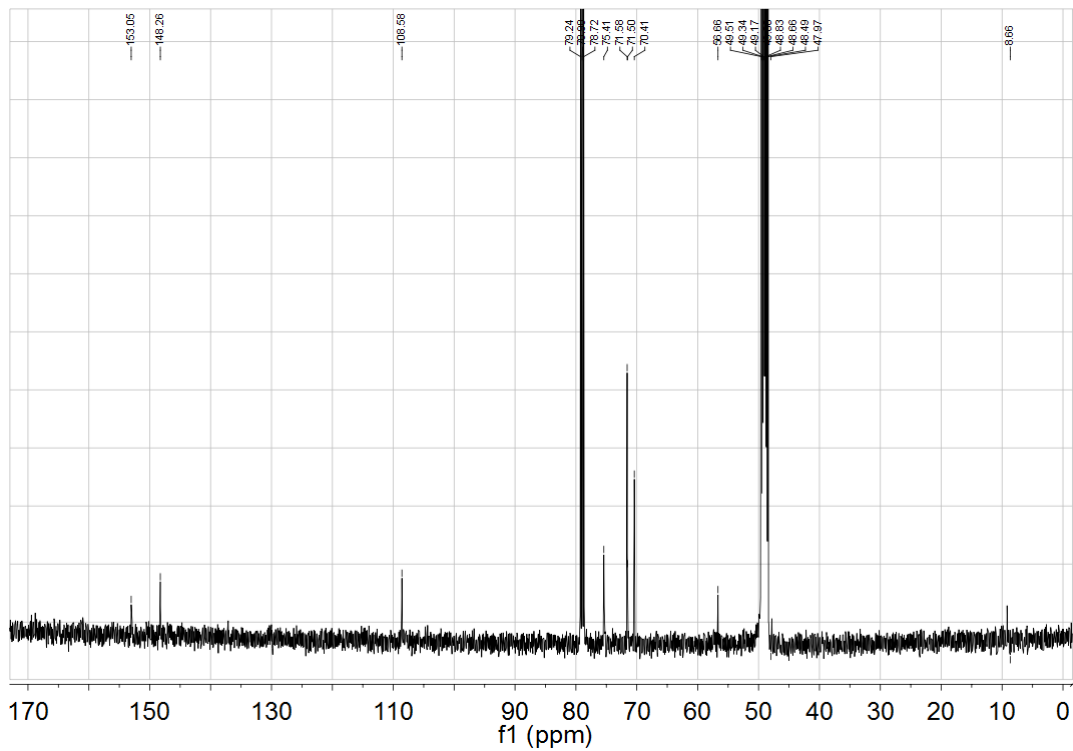


Abbildung 8.29:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (125 MHz, 300 K,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ , 10:1) der Fraktion b: [2+2]-Makrocyclus **76b**. Das fehlende Kohlenstoffatom Py-4-C konnte mittels HMBC-Spektrum identifiziert werden.

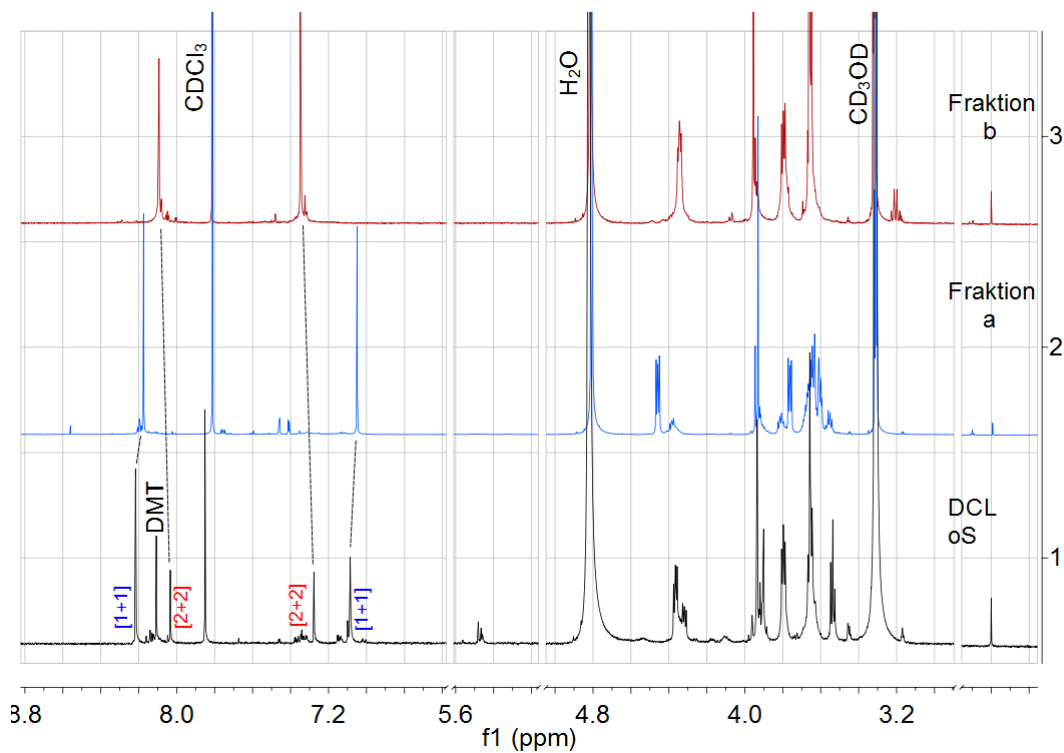


Abbildung 8.30: Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Oxim-DCL-[**26b x 6**] und der durch Säulenchromatographie erhaltenen Fraktionen a und b. Die chemischen Verschiebungen sind aufgrund leicht abweichender Lösungsmittelgemische gering verschoben.

### 8.2.3 DCLs aus Pyridindialdehyd **6** und konkurrierenden Oligoethylenglycol-Dihydroxylaminen **26a-c**

#### *Generelle Durchführung*

In NMR-Röhrchen wurde die Dialdehyd-Stammlösung (200  $\mu$ L, 6.0 mM, 1  $\text{\AA}$ q) mit jeweils zwei Dihydroxylamin-Stammlösungen (200  $\mu$ L, 6.0 mM, 1  $\text{\AA}$ q) gemischt. Die Probe wurde je mit einer Metallsalz-Stammlösung (100  $\mu$ L, 30 mM, 5  $\text{\AA}$ q) und der Dimethylterephthalat-Stammlösung (50  $\mu$ L, 2.1 mM, 0.3  $\text{\AA}$ q) versetzt. Zusätzlich wurde eine Blindprobe, d. h. ohne Metallsalz-Zugabe, stattdessen mit  $\text{CD}_3\text{OD}$  (100  $\mu$ L) angesetzt.

- O,O'-3,6-Dioxaoctan-1,8-diyl-bis(hydroxylamin) (**26a**, 5.4 mg, 30  $\mu$ mol) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (5.0 mL)
- 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**, 10 mg, 61  $\mu$ mol) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (10.0 mL)
- Dimethylterephthalat (DMT, 1.0 mg, 5.2  $\mu$ mol) in  $\text{CDCl}_3$  (2.5 mL)
- Metallsalze ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{SrCl}_2$ ,  $\text{BaCl}_2$ ; je ca. 30  $\mu$ mol) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (1.0 mL)
- Einwaage des jeweils zweiten Oligoethylenglycol-Dihydroxylamins **26b** bzw. **c** siehe Kapitel 8.2.3.1 und 8.2.3.2

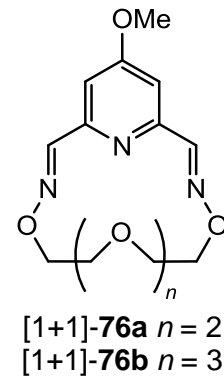


8.2.3.1 DCL-[26a x 26b x 6]: Konkurrenz zwischen 26a und 26b mit 6

O,O'-3,6,9-Trioxaundecan-1,11-diyl-bis(hydroxylamin) (**26b**, 3.5 mg, 15 µmol)  
in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)

Tabelle 8.9: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[26a x 26b x 6].

		[1+1]-76a		[2+2]-76a		[1+1]-76b			[2+2]-76b		[2+2]-76d	
		+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>
ESI Makrocyclen	oS	x	x	x		<b>X</b>			x	x	x	
	Na <sup>+</sup>	x	x	x		<b>X</b>	x		x		x	x
	K <sup>+</sup>	x	x	x		<b>X</b>			x		x	
	Mg <sup>2+</sup>	(x)	(x)			x			(x)	x	x	<b>X</b>
	Ca <sup>2+</sup>	x	x	x		<b>X</b>			x	(x)	x	
	Sr <sup>2+</sup>	x	x	x	(x)	<b>X</b>	x	(x)	x	(x)	x	x
	Ba <sup>2+</sup>	x	x	x		<b>X</b>	(x)	(x)	x	x	x	x
		1•26a+2•6		2•26a+1•6		1•26b+2•6		2•26b+1•6		1•26a+1•26b+1•6		
		+H <sup>+</sup>		+H <sup>+</sup>		+H <sup>+</sup>		+H <sup>+</sup>		+H <sup>+</sup>		
ESI acyclisch	oS			(x)		x			x		x	
	Na <sup>+</sup>	x				x					x	
	K <sup>+</sup>			(x)					x			
	Mg <sup>2+</sup>											
	Ca <sup>2+</sup>					x			x		(x)	
	Sr <sup>2+</sup>	(x)									x	
	Ba <sup>2+</sup>	(x)				x			x		x	



oS = ohne Salz  
**X** = Hauptsignal  
x = weniger intensives Signal  
(x) = schwaches Signal

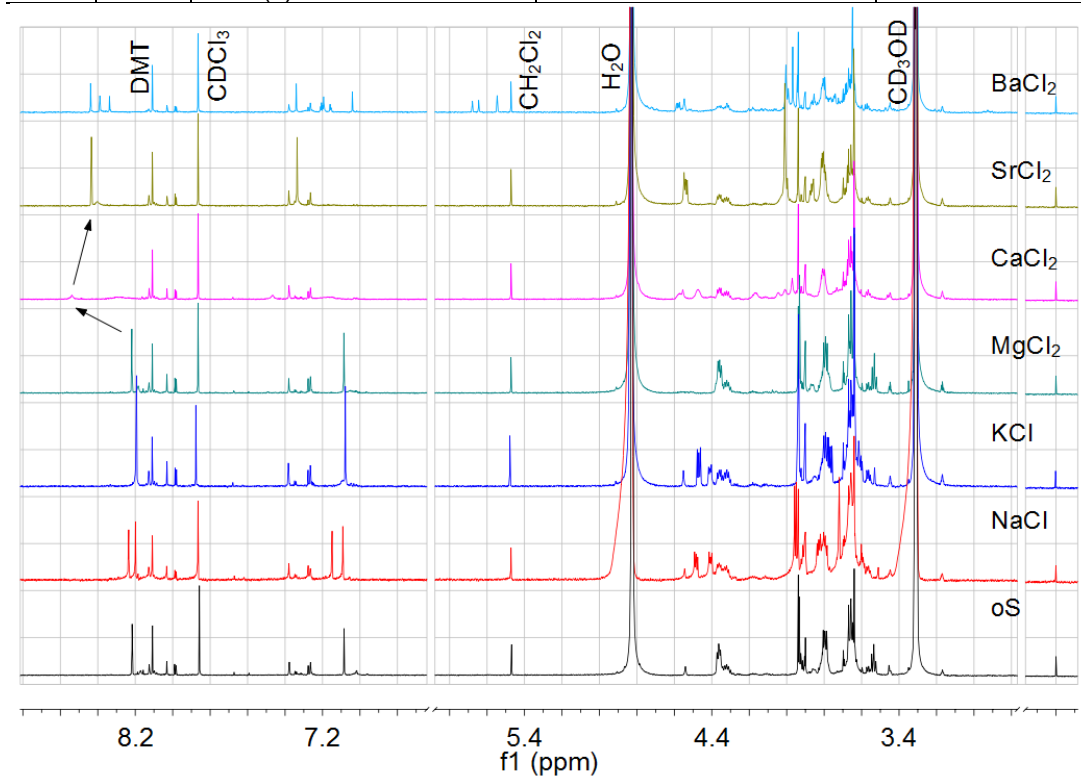


Abbildung 8.31: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[26a x 26b x 6].

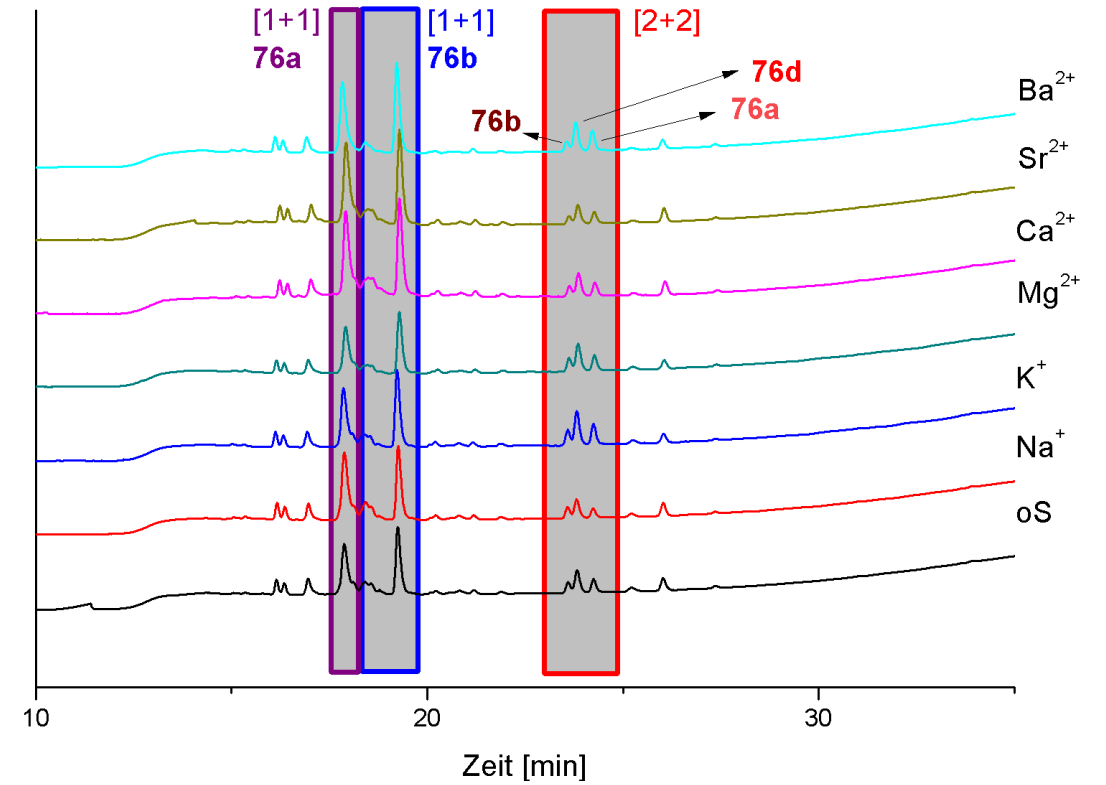


Abbildung 8.32: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[26a x 26b x 6].

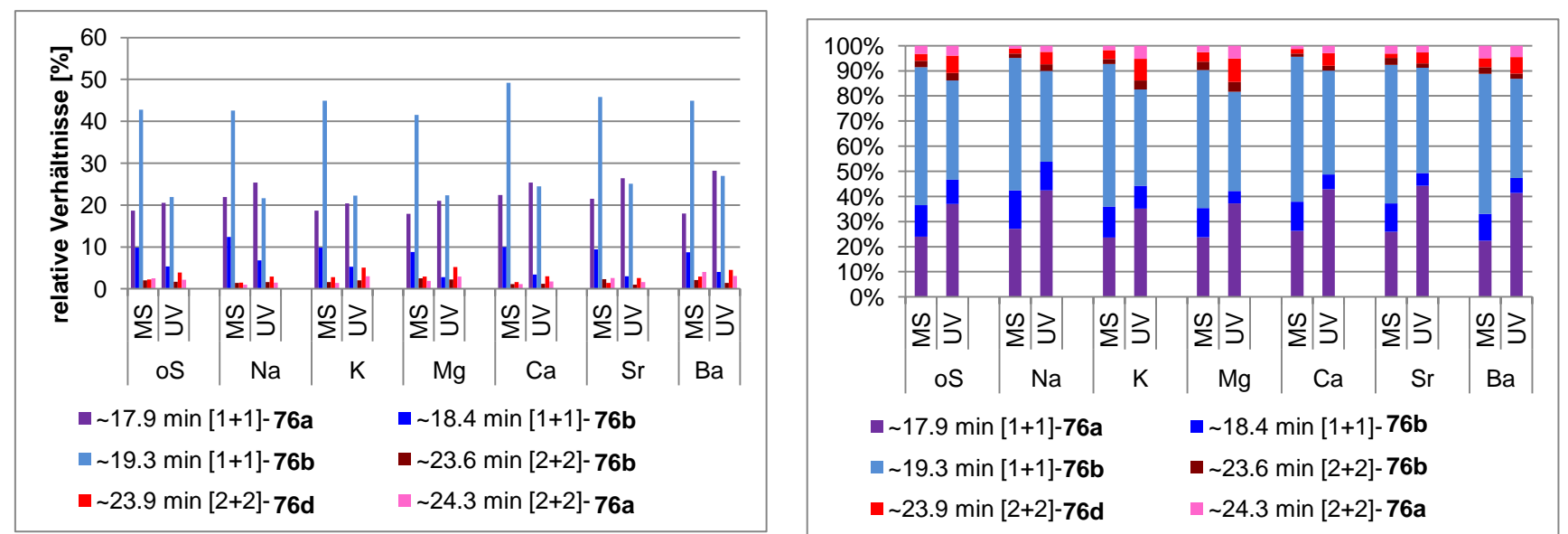


Abbildung 8.33: Anteile der Produkte aus der HPLC-Analytik der DCL-[26a x 26b x 6].

Linke Darstellung: Anteile des Gesamtionenstroms (links, MS) bzw. UV-Integrale von 15-30 min (rechts, UV).

Rechte Darstellung: relative Verhältnisse der [1+1]- und [2+2]-Produkte.

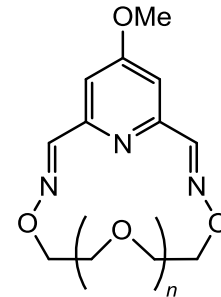


8.2.3.2 DCL-[26a x 26c x 6]: Konkurrenz zwischen 26a und 26c mit 6

O,O'-3,6,9,12-Tetraoxatetradecan-1,14-diyl-bis(hydroxylamin) (**26c**, 4.2 mg, 15 µmol) in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)

Tabelle 8.10: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[26a x 26c x 6].

		[1+1]-76a		[2+2]-76a		[1+1]-76c			[2+2]-76c		[2+2]-76e	
		+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>
ESI Makrocyclen	oS	x	x	x	x	<b>X</b>	x		x	x	x	x
	Na <sup>+</sup>	x	x	x	x	<b>X</b>	x	(x)	x	x	x	x
	K <sup>+</sup>	x	x	x	x	<b>X</b>	x	(x)	x	x	x	x
	Mg <sup>2+</sup>	x	x	x	x	<b>X</b>	x		x	x	x	x
	Ca <sup>2+</sup>	x	x	x	x	<b>X</b>	x		x	x	x	x
	Sr <sup>2+</sup>	x	x	x	x	<b>X</b>	x		x	x	x	x
	Ba <sup>2+</sup>	(x)	x	x	x	x	<b>X</b>		(x)	x	x	x
		1•26a+2•6		2•26a+1•6		1•26c+2•6		2•26c+1•6		1•26a+1•26c+1•6		
		+H <sup>+</sup>		+H <sup>+</sup>		+H <sup>+</sup>		+H <sup>+</sup>		+H <sup>+</sup>		
ESI acyclisch	oS					x					x	
	Na <sup>+</sup>	x		x		x			x		x	
	K <sup>+</sup>			(x)					x		x	
	Mg <sup>2+</sup>	(x)				x			x		x	
	Ca <sup>2+</sup>			(x)		x			x		x	
	Sr <sup>2+</sup>	x				(x)			x		x	
	Ba <sup>2+</sup>					x			x		x	



[1+1]-76a n = 2  
[1+1]-76c n = 4

oS = ohne Salz  
**X** = Hauptsignal  
x = weniger intensives Signal  
(x) = schwaches Signal

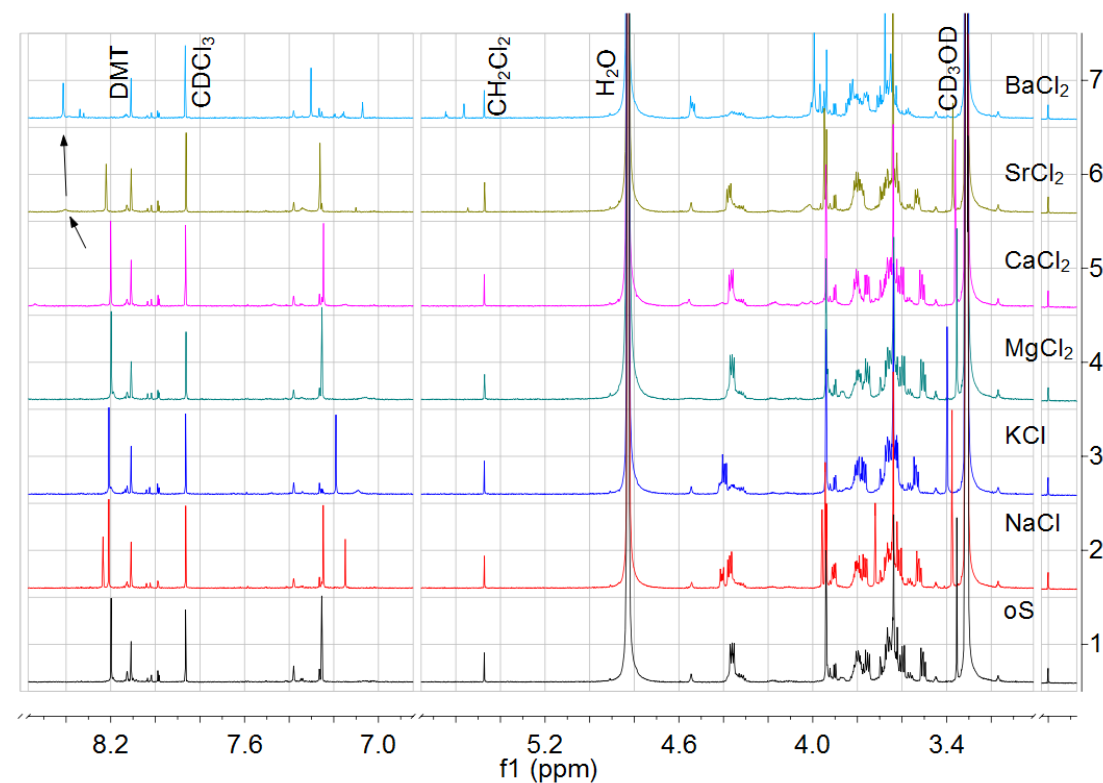


Abbildung 8.34: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[26a x 26c x 6].

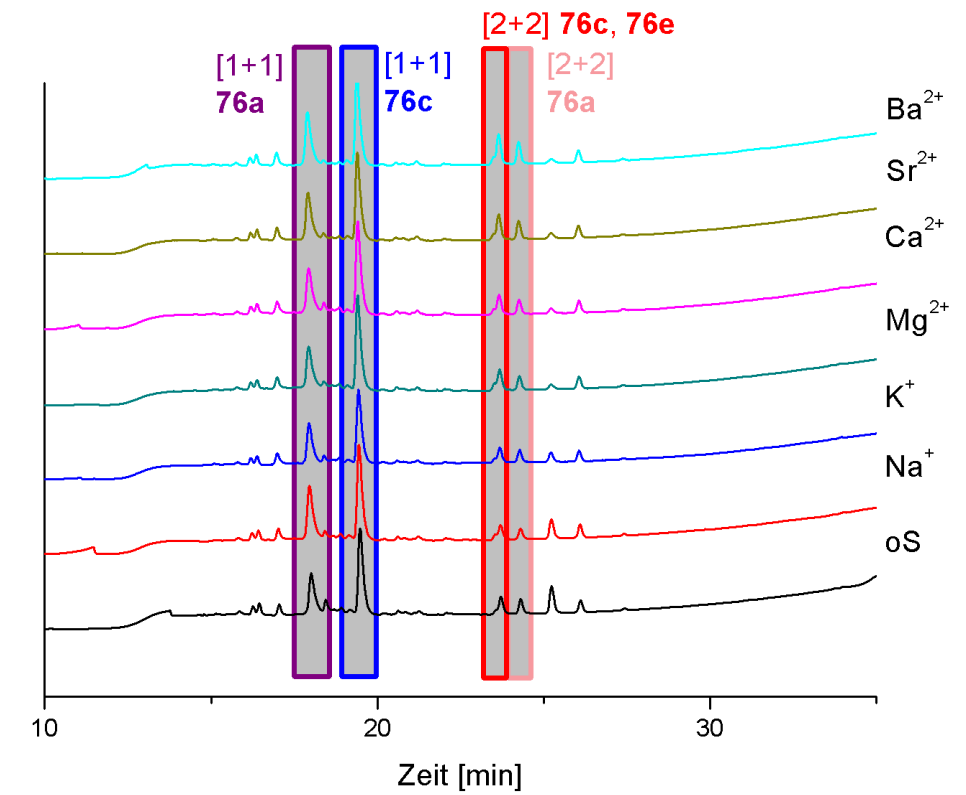


Abbildung 8.35: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[26a x 26c x 6].

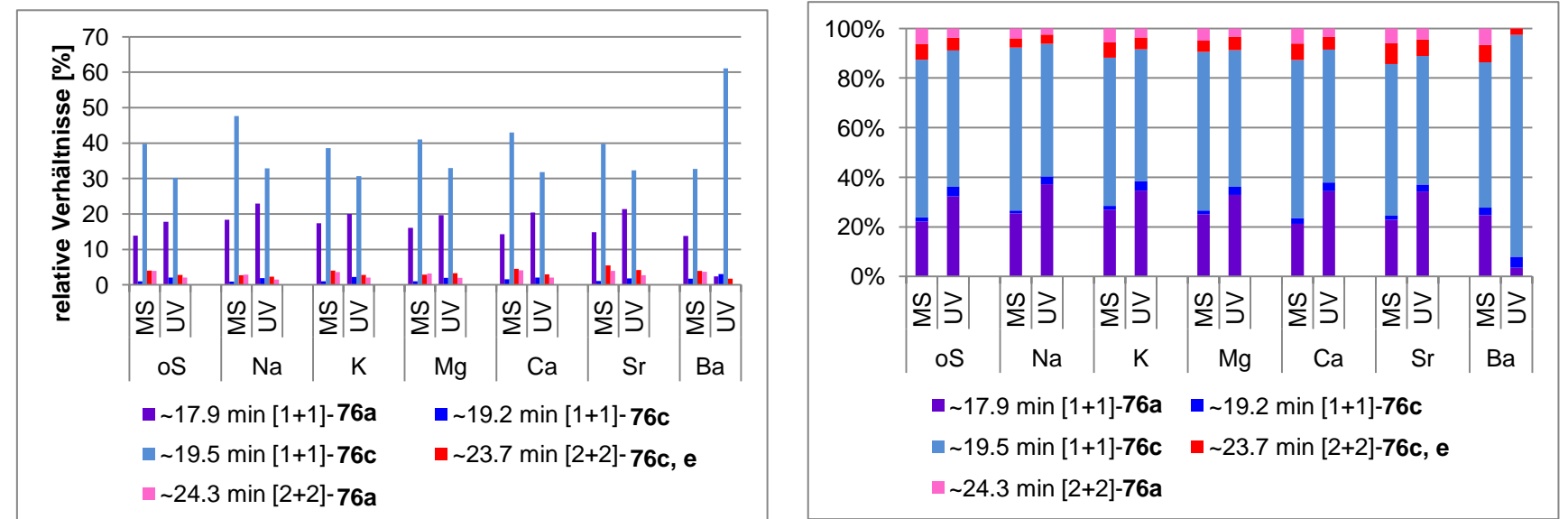


Abbildung 8.36: Anteile der Produkte aus der HPLC-Analytik der DCL-[26a x 26c x 6].

Linke Darstellung: Anteile des Gesamtionenstroms (links, MS) bzw. UV-Integrale von 15-30 min (rechts, UV).  
Rechte Darstellung: relative Verhältnisse der [1+1]- und [2+2]-Produkte.





## 8.2.4 DCLs aus Pyridindialdehyd 6 und Alkan-Dihydroxylaminen 58a,b

### *Generelle Durchführung*

In NMR-Röhrchen wurde die Dialdehyd-Dihydroxylamin-Stammlösung (450  $\mu$ L) mit je einem Metallsalz als Feststoff (3 Äq) versetzt und eine Probe ohne Metallsalz versehen. Dazu wurde die Dimethylterephthalat-Stammlösung (100  $\mu$ L) gegeben.

- Dimethylterephthalat (DMT, 2.1 mg, 0.11 mmol) als Standard in  $\text{CDCl}_3$  (1.5 mL)
- Metallsalze (NaCl, KCl,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{CaCl}_2$ ; je ca. 3 Äq)
- Einwaage der Alkan-Dihydroxylamine **58a,b** siehe Kapitel 8.2.4.1 und 8.2.4.2

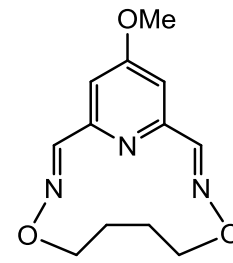


8.2.4.1 DCL-[58a x 6]: 1<sup>4</sup>-Methoxy-4,9-dioxa-3,10-diaza-1(2,6)-pyridinacycloundecaphan-2,10-dien ([1+1]-77a)

O,O'-Butan-1,4-diyl-bis(hydroxylamin) (**58a**, 12.0 mg, 100 µmol) und  
4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**, 16.9 mg, 102 µmol) in CD<sub>3</sub>OD (3.0 mL)

Tabelle 8.11: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[58a x 6].

77a		[1+1]	[2+1]	[2+2]			[3+3]			[4+4]	[1+1] /2	[2+2] /2	[3+3] /2
		+H <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>			
ESI	oS	(x)	(x)	x	x		<b>X</b>	x					
	Na <sup>+</sup>			x	<b>X</b>		x	<b>X</b>					
	K <sup>+</sup>	(x)	(x)	x	x	x	<b>X</b>	x	x	x			
	Mg <sup>2+</sup>			x			<b>X</b>	x		x	x	x	
	Ca <sup>2+</sup>				<b>X</b>	x	x	x			x	x	
MALDI	oS			<b>X</b>			<b>X</b>			x			
	Na <sup>+</sup>			<b>X</b>	<b>X</b>		x	x		x			
	K <sup>+</sup>			<b>X</b>		x	<b>X</b>	x		x			
	Mg <sup>2+</sup>			<b>X</b>			<b>X</b>		x				
	Ca <sup>2+</sup>			<b>X</b>		x	<b>X</b>		x			x	



[1+1]-77a

[2+1] = 2•58a + 1•6

oS = ohne Salz

**X** = Hauptsignal

x = weniger intensives Signal

(x) = schwaches Signal

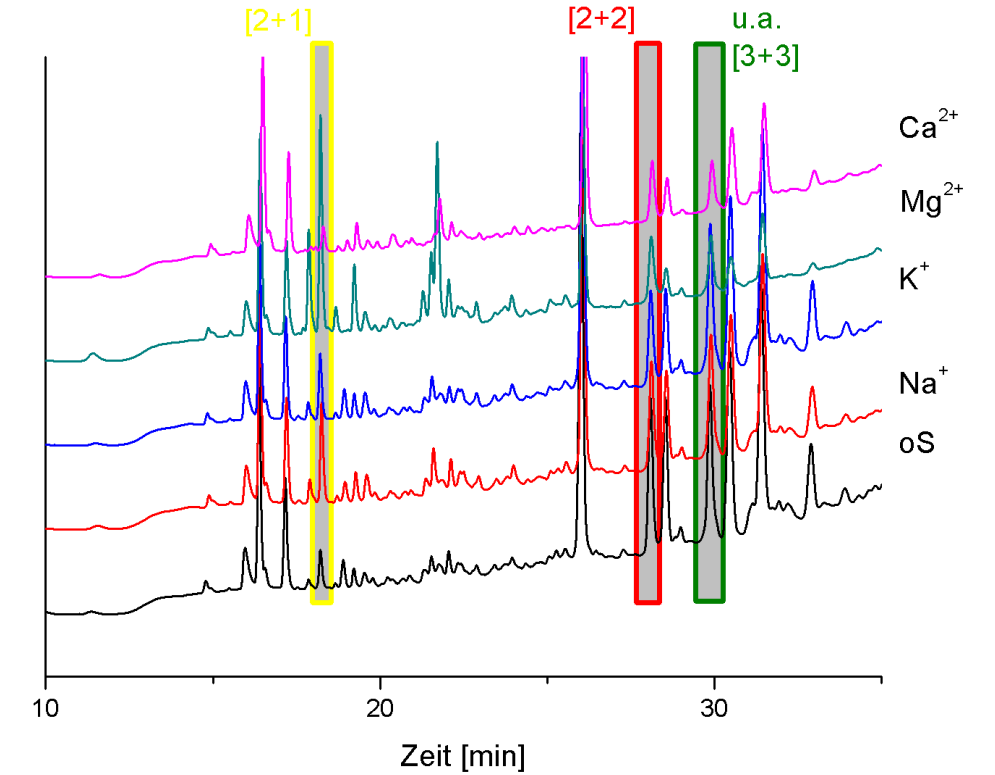


Abbildung 8.38: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[58a x 6].

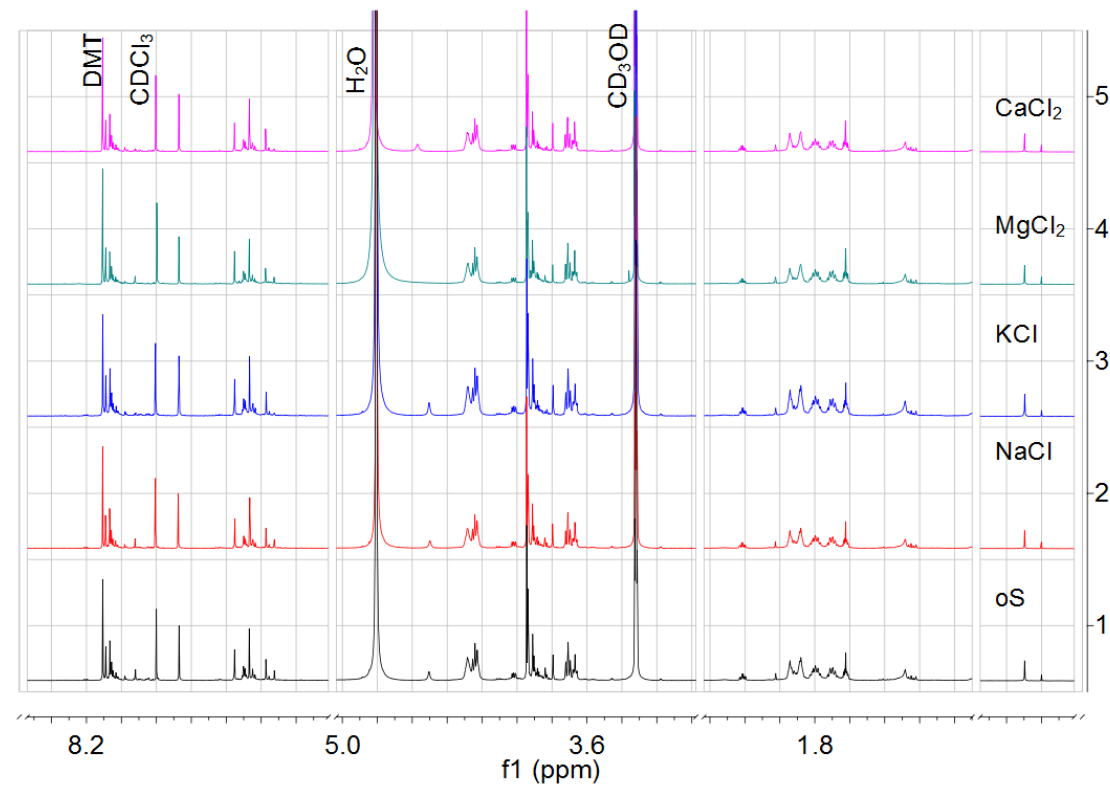


Abbildung 8.37: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[58a x 6].

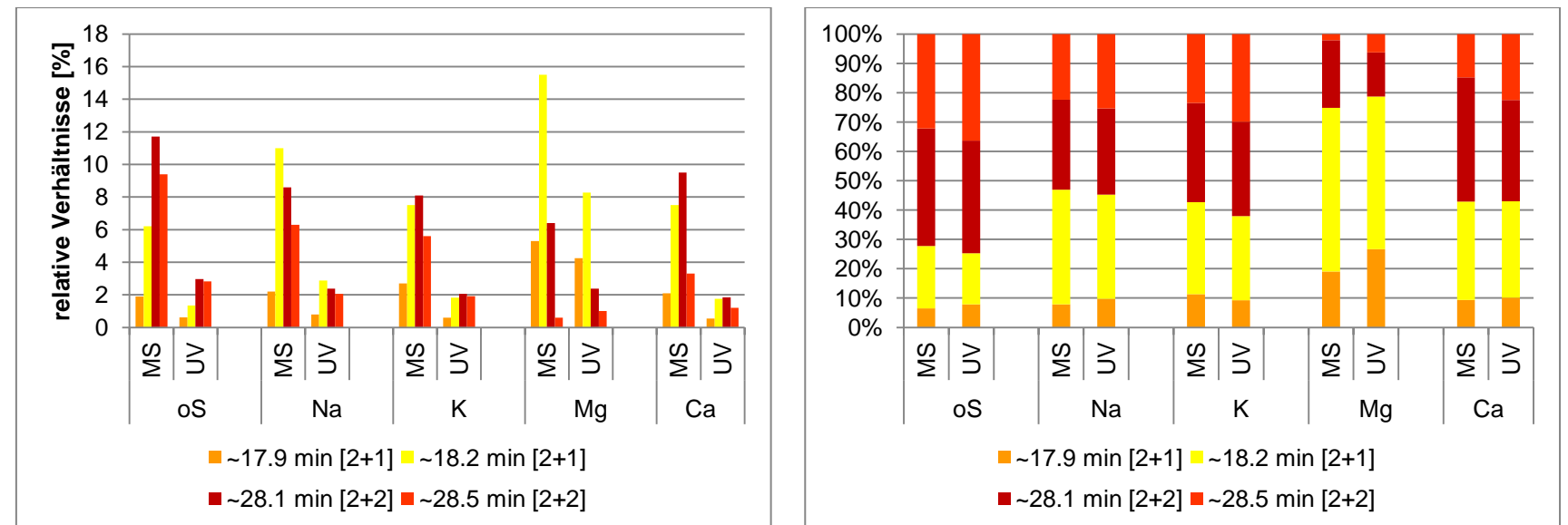


Abbildung 8.39: Anteile der Produkte aus der HPLC-Analytik der DCL-[58a x 6].

Linke Darstellung: Anteile des Gesamtionenstroms (links, MS) bzw. UV-Integrale von 10-35 min (rechts, UV).

Rechte Darstellung: relative Verhältnisse der [2+1]- und [2+2]-Produkte.

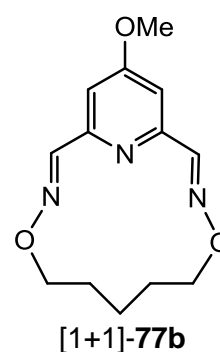


8.2.4.2 DCL-[58b x 6]: 1<sup>4</sup>-Methoxy-4,10-dioxa-3,11-diaza-1(2,6)-pyridinacyclododecaphan-2,11-dien ([1+1]-77b)

O,O'-Pentan-1,5-diyl-bis(hydroxylamin) (**58b**, 14 mg, 0.10 mmol) und  
4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**, 17 mg, 0.10 mmol) in CD<sub>3</sub>OD (3.0 mL)

Tabelle 8.12: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[58b x 6].

		[2+2]-77b			[3+3]-77b			[4+4]-77b	
		+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>
ESI	oS	x	x		x	<b>X</b>			
	Na <sup>+</sup>	x	x		<b>X</b>	<b>X</b>			x
	K <sup>+</sup>	x		x	x	<b>X</b>	x		
	Mg <sup>2+</sup>	<b>X</b>	(x)		<b>X</b>	x		x	
	Ca <sup>2+</sup>	x	x	x	<b>X</b>	x		x	x
MALDI	oS	<b>X</b>			x			x	
	Na <sup>+</sup>	<b>X</b>	x		x	x		x	
	K <sup>+</sup>	<b>X</b>		x	<b>X</b>	x	x	x	
	Mg <sup>2+</sup>	<b>X</b>			x			x	
	Ca <sup>2+</sup>	<b>X</b>			<b>X</b>			x	



oS = ohne Salz

**X** = Hauptsignal

x = weniger intensives Signal

(x) = schwaches Signal

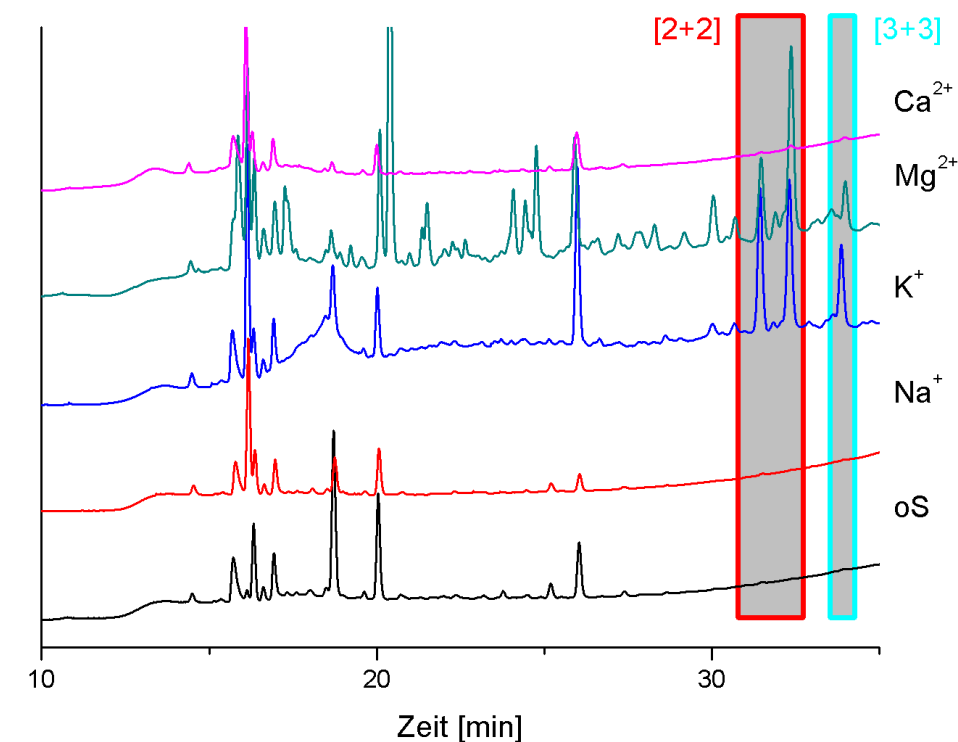


Abbildung 8.41: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[58b x 6].

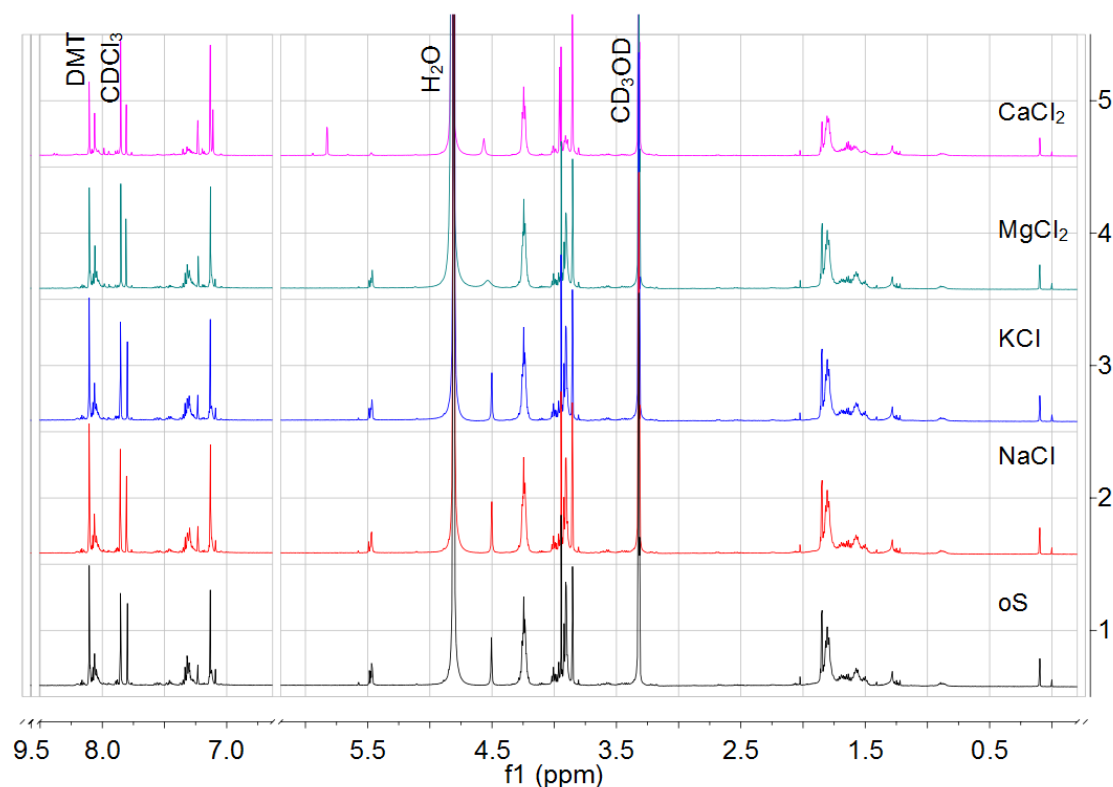
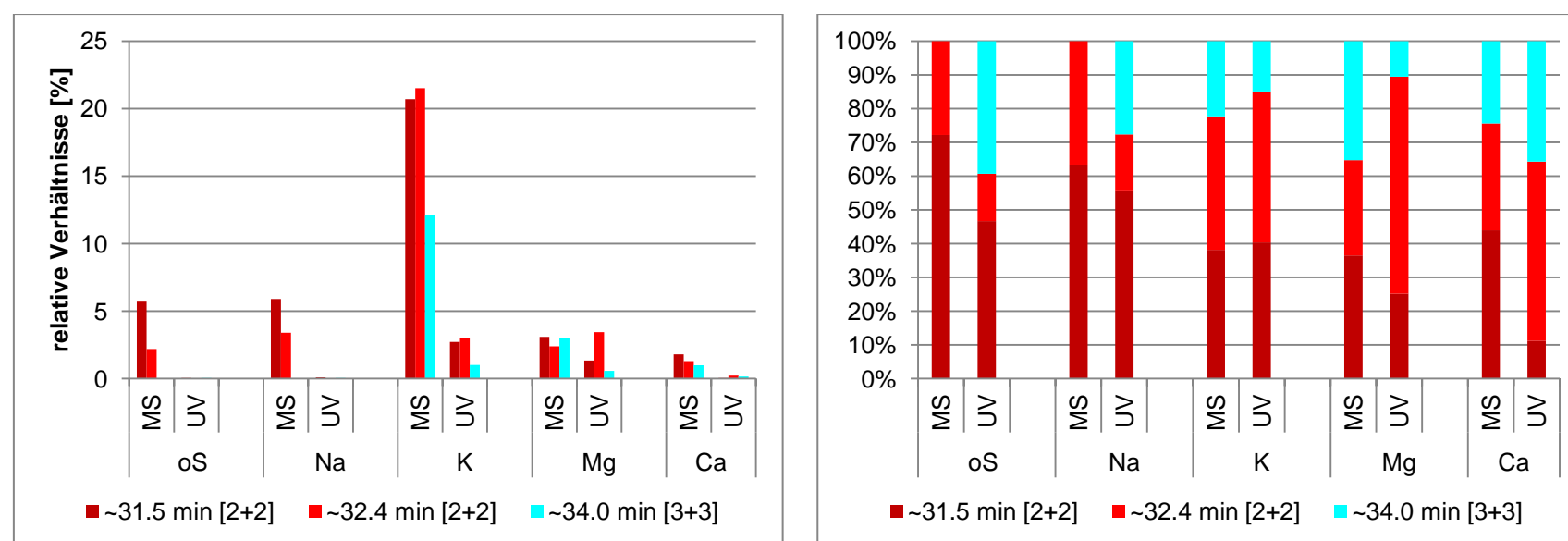
Abbildung 8.40: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[58b x 6].

Abbildung 8.42: Anteile der Produkte aus der HPLC-Analytik der DCL-[58b x 6].

Linke Darstellung: Anteile des Gesamtionenstroms (links, MS) bzw. UV-Integrale von 10-35 min (rechts UV).

Rechte Darstellung: relative Verhältnisse der [2+2]- und [3+3]-Produkte.



### 8.3 Hydrazone und Oxime mit umgekehrter Orientierung

#### 8.3.1 DCL aus Pyridin-Dihydrazid **4** und Dibenzaldehyd **65**

DCL-[4 x 65]: **1<sup>4</sup>-Methoxy-3,7,10,14-tetraoxa-4,13-diaza-1(2,6)-pyridina-6,11(1,2)-dibenzencyclopentadecaphan-4,12-dien-2,15-dion (84)**

##### *Generelle Durchführung*

In NMR-Röhrchen wurde die Dialdehyd-Stammlösung (200 µL, 6.0 mM, 1 Äq) mit der Dihydrazid-Stammlösung (200 µL, 6.0 mM, 1 Äq) gemischt. Die Probe wurde je mit einer Metallsalz-Stammlösung (100 µL, 30 mM, 5 Äq) und der Dimethylterephthalat-Stammlösung (50 µL, 2.3 mM, 0.3 Äq) versetzt. Zusätzlich wurde eine Blindprobe, d. h. ohne Metallsalz-Zugabe, stattdessen mit CD<sub>3</sub>OD (100 µL) angesetzt.

- 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbonsäuredihydrazid (**4**, 3.4 mg, 15 µmol) in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)
- 2,2'-(Ethylen-1,2-dioxy)-dibenzaldehyd (**65**, 8.1 mg, 30 µmol) in CD<sub>3</sub>OD (5.0 mL) (gelöst im Ultraschallbad)
- Dimethylterephthalat (DMT, 0.88 mg, 4.5 µmol) in CDCl<sub>3</sub> (2.5 mL)
- Metallsalze (NaCl, KCl, MgCl<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub>, SrCl<sub>2</sub>, BaCl<sub>2</sub>; je ca. 30 µmol) in CD<sub>3</sub>OD (1.0 mL)

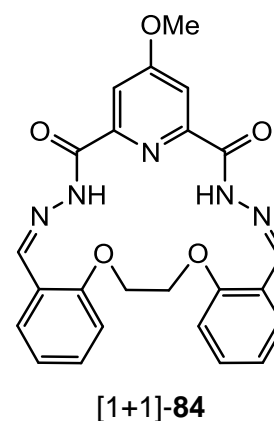




DCL-[4 x 65]: 1<sup>4</sup>-Methoxy-3,7,10,14-tetraoxa-4,13-diaza-1(2,6)-pyridina-6,11(1,2)-dibenzenacyclopentadecaphan-4,12-dien-2,15-dion ([1+1]-84)

Tabelle 8.13: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[4 x 65].

		[1+1]-84			[2+2]-84			2•65 + 1•4		
		+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>
ESI	oS		x			x				
	Na <sup>+</sup>		x			x				
	K <sup>+</sup>		x			x				
	Mg <sup>2+</sup>					x				
	Ca <sup>2+</sup>	x	x			x				
	Ba <sup>2+</sup>	x	x		(x)	x				
MALDI	oS				<b>X</b>	x		x	(x)	x
	Na <sup>+</sup>		x		x	<b>X</b>		x	x	x
	K <sup>+</sup>			x	x	(x)	<b>X</b>			x
	Mg <sup>2+</sup>				<b>X</b>	x				
	Ca <sup>2+</sup>				<b>X</b>		x			x
	Ba <sup>2+</sup>	x	<b>X</b>	x	<b>X</b>	(x)		x	x	



oS = ohne Salz  
**X** = Hauptsignal  
 x = weniger intensives Signal  
 (x) = schwaches Signal

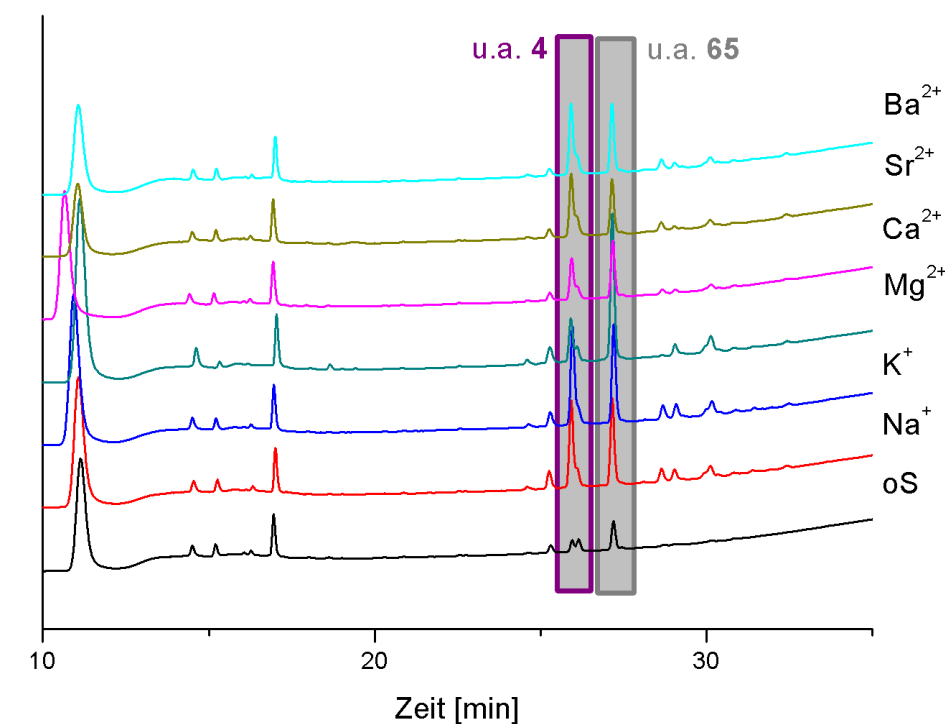
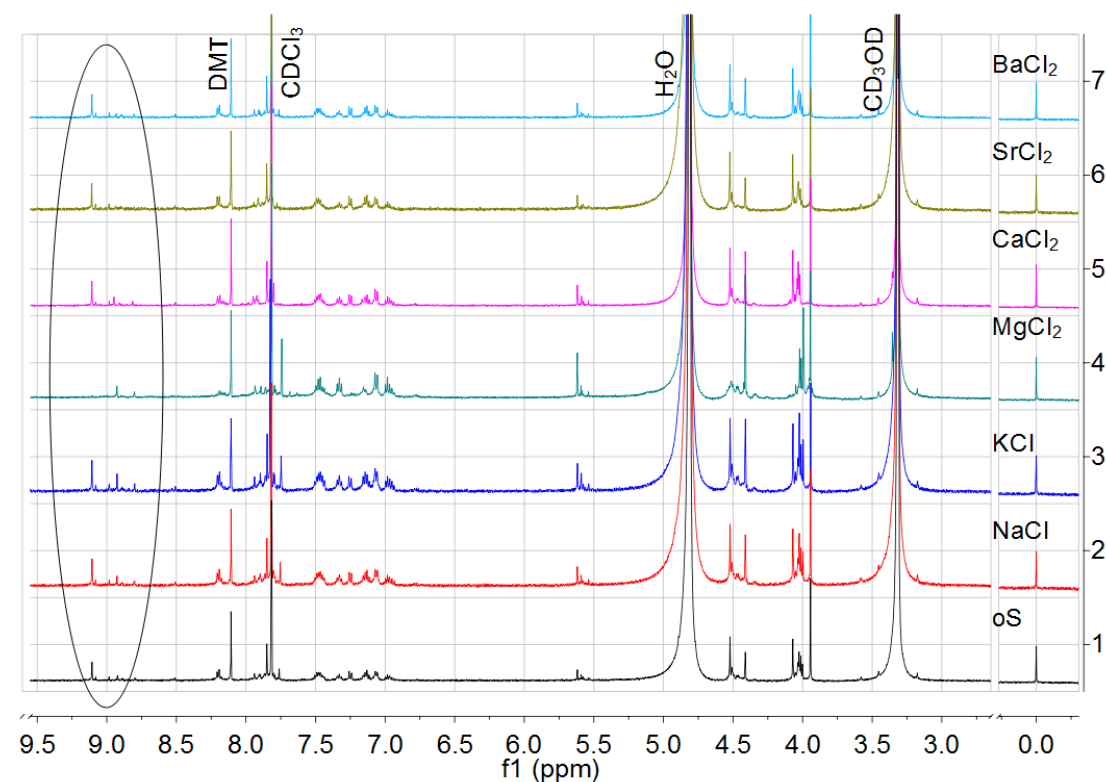


Abbildung 8.44: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[4 x 65].

Abbildung 8.43: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[4 x 65].

Da bei der **HPLC-Analytik** für die DCL-[4 x 65] nur die Signale der Ausgangsmaterialien detektiert werden konnten, die unterschiedliche Chromophore besitzen, erfolgte keine Quantifizierung.



### 8.3.2 DCL aus Pyridin-Dihydroxylamin **5** und Dibenzaldehyd **65**

**DCL-[5 x 65]:** 1<sup>4</sup>-Methoxy-3,7,10,14-tetraoxa-4,13-diaza-1(2,6)-pyridina-6,11(1,2)-dibenzencyclopentadecaphan-4,12-dien (**85**)

#### *Generelle Durchführung*

In NMR-Röhrchen wurde die Dialdehyd-Stammlösung (200 µL, 6.0 mM, 1 Äq) mit der Dihydroxylamin-Stammlösung (200 µL, 6.0 mM, 1 Äq) gemischt. Die Probe wurde je mit einer Metallsalz-Stammlösung (100 µL, 30 mM, 5 Äq) und der Dimethylterephthalat-Stammlösung (50 µL, 2.3 mM, 0.3 Äq) versetzt. Zusätzlich wurde eine Blindprobe, d. h. ohne Metallsalz-Zugabe, stattdessen mit CD<sub>3</sub>OD (100 µL) angesetzt.

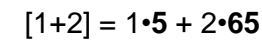
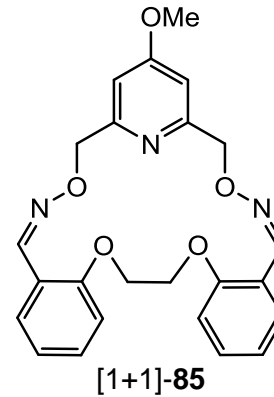
- O,O'-[4-Methoxypyridin-2,6-dimethylen]-bis(hydroxylamin) (**5**, 3.0 mg, 15 µmol) in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)
- 2,2'-(Ethylen-1,2-dioxy)-dibenzaldehyd (**65**, 8.1 mg, 30 µmol) in CD<sub>3</sub>OD (5.0 mL) (gelöst im Ultraschallbad)
- Dimethylterephthalat (DMT, 0.88 mg, 4.5 µmol) in CDCl<sub>3</sub> (2.5 mL)
- Metallsalze (NaCl, KCl, MgCl<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub>, SrCl<sub>2</sub>, BaCl<sub>2</sub>; je ca. 30 µmol) in CD<sub>3</sub>OD (1.0 mL)



DCL-[5 x 65]: 1<sup>4</sup>-Methoxy-3,7,10,14-tetraoxa-4,13-diaza-1(2,6)-pyridina-6,11(1,2)-dibenzenacyclopentadecaphan-4,12-dien ([1+1]-85)

Tabelle 8.14: Ergebnisse der ESI- und MALDI-MS für die DCL-[5 x 65].

		[1+1]-85		[2+2]-85			1•5 + 2•65		
		+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>	+H <sup>+</sup>	+Na <sup>+</sup>	+K <sup>+</sup>
ESI	oS	<b>X</b>	x	x	(x)				
	Na <sup>+</sup>	x	x	x	x				
	K <sup>+</sup>	x	x	(x)	x	(x)			
	Mg <sup>2+</sup>	x	x	x	x				
	Ca <sup>2+</sup>	x		x					
	Sr <sup>2+</sup>	x		x					
	Ba <sup>2+</sup>	x		x					
MALDI	oS	<b>X</b>		x			x		
	Na <sup>+</sup>	<b>X</b>		x	x		<b>X</b>		
	K <sup>+</sup>	<b>X</b>		x		x	<b>X</b>	x	x
	Mg <sup>2+</sup>	<b>X</b>		x			<b>X</b>	x	
	Ca <sup>2+</sup>	<b>X</b>		x			<b>X</b>	x	x
	Sr <sup>2+</sup>	x		x			x		
	Ba <sup>2+</sup>	<b>X</b>		x			<b>X</b>	x	



oS = ohne Salz

**X** = Hauptsignal

x = weniger intensives Signal

(x) = schwaches Signal

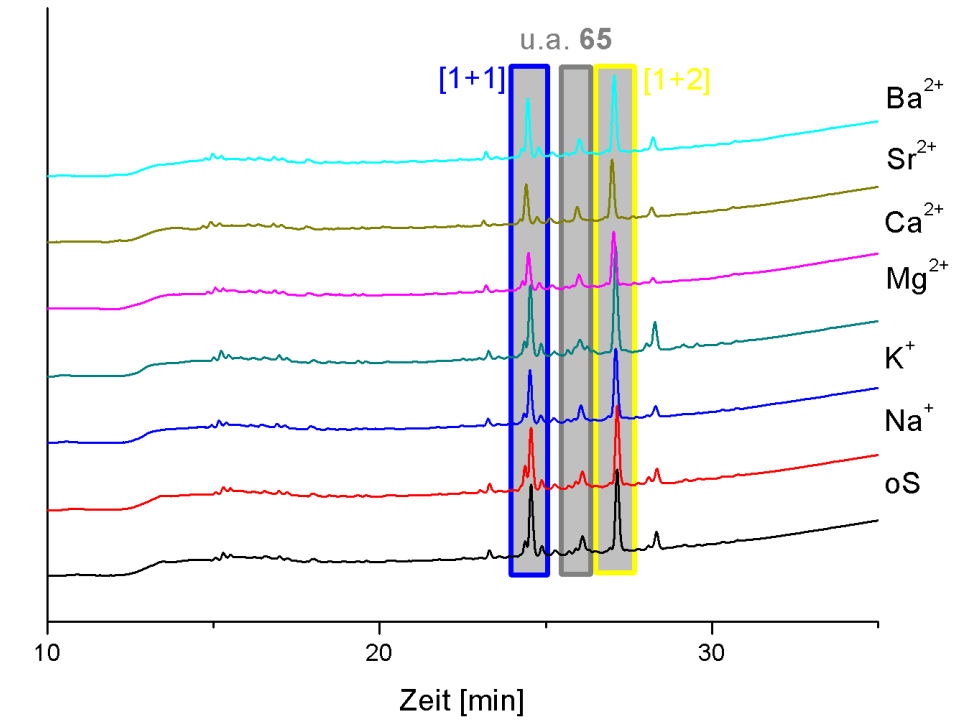


Abbildung 8.46: UV-detektierte HPLC-Chromatogramme der DCL-[5 x 65].

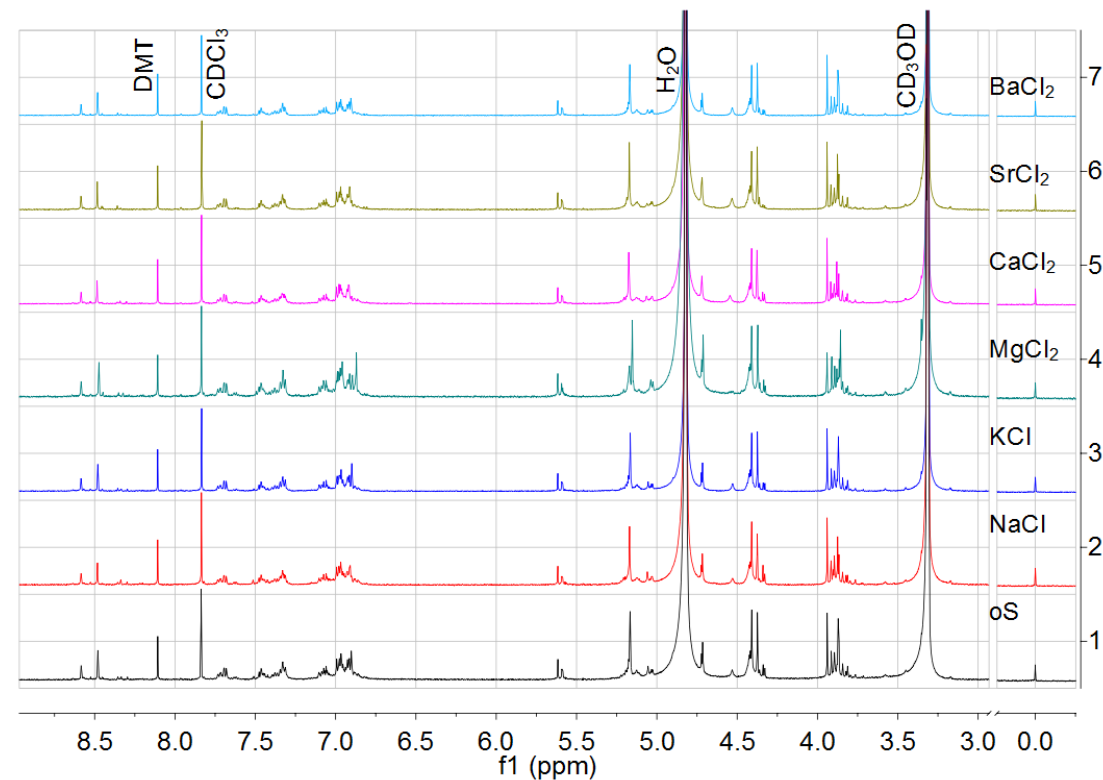


Abbildung 8.45: Ausschnitte der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der DCL-[5 x 65].

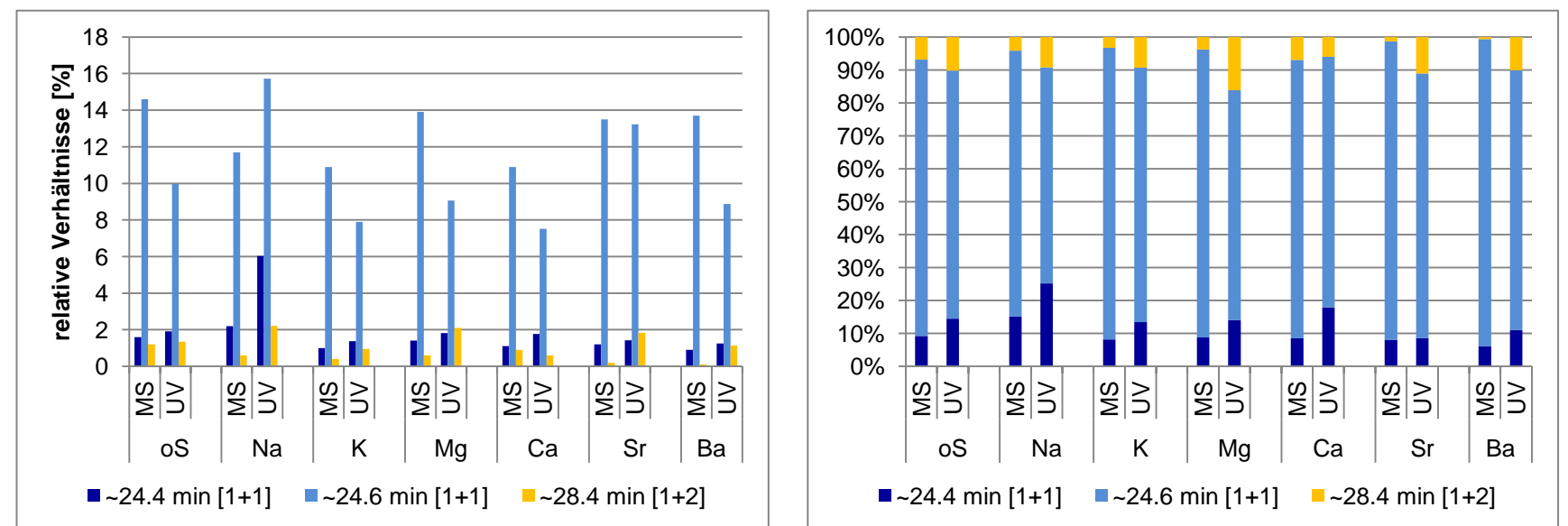


Abbildung 8.47: Anteile der Produkte aus der HPLC-Analytik der DCL-[5 x 65].

Linke Darstellung: Anteile des Gesamtionenstroms (links, MS) bzw. UV-Integrale von 12-30 min (rechts, UV).

Rechte Darstellung: relative Verhältnisse der [1+1]- und [1+2]-Produkte.

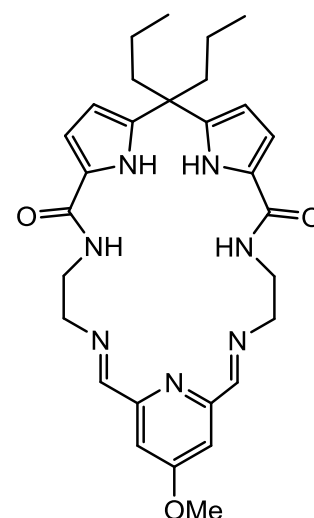


## 8.4 Ditope Imin-Makrocyclen zur Ionenpaar-Erkennung

Zur Untersuchung der dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken wurden  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und ESI- sowie MALDI-Massenspektrometrie durchgeführt. Die Ergebnisse werden in Kapitel 4.5 diskutiert.

### 8.4.1 $1^4$ -Methoxy-9,9-dipropyl-3,6,12,15-tetraaza-1(2,6)-pyridina-8,10(2,5)-di(1*H*-pyrrola)cyclohexadecaphan-2,15-dien-7,11-dion (88a)

- 5,5'-(Heptan-4,4-diyl)-bis[*N*-(2-aminoethyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid] (**68a**, 3.0 mg, 7.5  $\mu\text{mol}$ )
- 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**, 1.2 mg, 7.3  $\mu\text{mol}$ )
- in 500  $\mu\text{L}$  DMSO- $d_6$
- Metallsalze: NaF (3.1 mg, 74  $\mu\text{mol}$ , 10.1  $\text{\AA q}$ )  
NaCl (4.4 mg, 75  $\mu\text{mol}$ , 10.2  $\text{\AA q}$ )  
NaBr (7.7 mg, 75  $\mu\text{mol}$ , 10.2  $\text{\AA q}$ )  
LiF (5.5 mg, 0.21 mmol, 28.8  $\text{\AA q}$ )  
LiCl (6.0 mg, 0.14 mmol, 19.2  $\text{\AA q}$ )



Das Diamin **68a** in DMSO- $d_6$  wurde im NMR-Röhrchen mit dem Dialdehyd **6** versetzt und nach 1 d ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gemessen. Anschließend wurden die Natriumsalze zugefügt und erneut nach 1 d ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und MALDI-Massenspektrum gemessen. Dann wurden die Lithiumsalze hinzugegeben und die Probe erneut nach 1 d mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und MALDI-Massenspektrometrie untersucht (s. Abbildung 4.19).

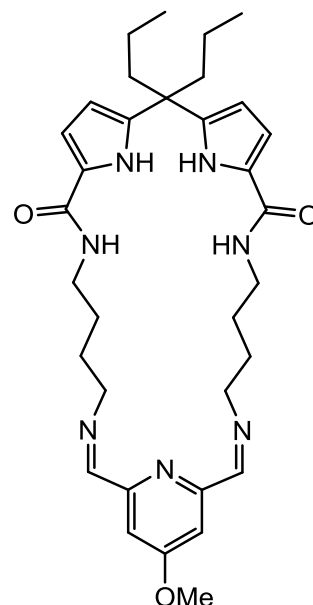
MALDI-MS:  $m/z = 554$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### 8.4.2 1<sup>4</sup>-Methoxy-11,11-dipropyl-3,8,14,19-tetraaza-1(2,6)-pyridina-10,12(2,5)-di(1*H*-pyrrola)cycloicosaphan-2,19-dien-9,13-dion (**88c**)

Für die Experimente wurden Stammlösungen hergestellt:

- 5,5'-(Heptan-4,4-diyl)-bis[*N*-(4-aminobutyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid] (**68c**, 4.98 mg, 30.2 μmol) in CD<sub>3</sub>OD (5 mL)
- 4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**6**, 6.86 mg, 10.5 μmol) in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)

Je 250 μL der Stammlösung von Dialdehyd **6** und Diamin **68c** wurden in einem NMR-Röhrchen gemischt. Nach 6 h wurden das erste <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz) und ein MALDI-Massenspektrum gemessen (s. Abbildung 4.20).

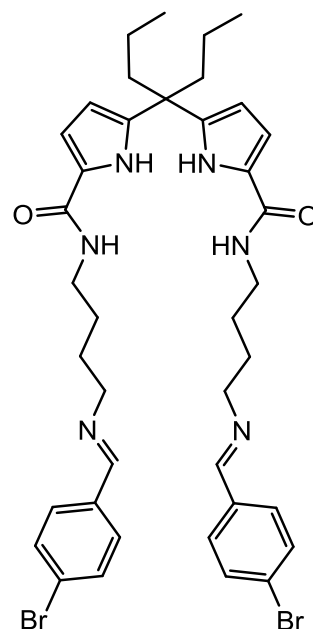


### 8.4.3 5,5'-(Heptan-4,4-diyl)-bis[*N*-(4-[(*E*)-4-brombenzyliden]amino}butyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid] (**90**)

Für die Experimente wurden Stammlösungen hergestellt:

- 5,5'-(Heptan-4,4-diyl)-bis[*N*-(4-aminobutyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid] (**68c**, 4.98 mg, 30.2 μmol) in CD<sub>3</sub>OD (5 mL)
- 4-Brombenzaldehyd (5.84 mg, 31.6 μmol) in CD<sub>3</sub>OD (2.5 mL)

Je 250 μL der Stammlösung von Aldehyd **89** und Diamin **68c** wurden in einem NMR-Röhrchen gemischt. Nach 6 h wurden das erste <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz) und ein MALDI-Massenspektrum gemessen (s. Abbildung 4.21).





## 9 Spektren

### 9.1 NMR-Spektren der Oligoethylenglycol-Dimethylester 44

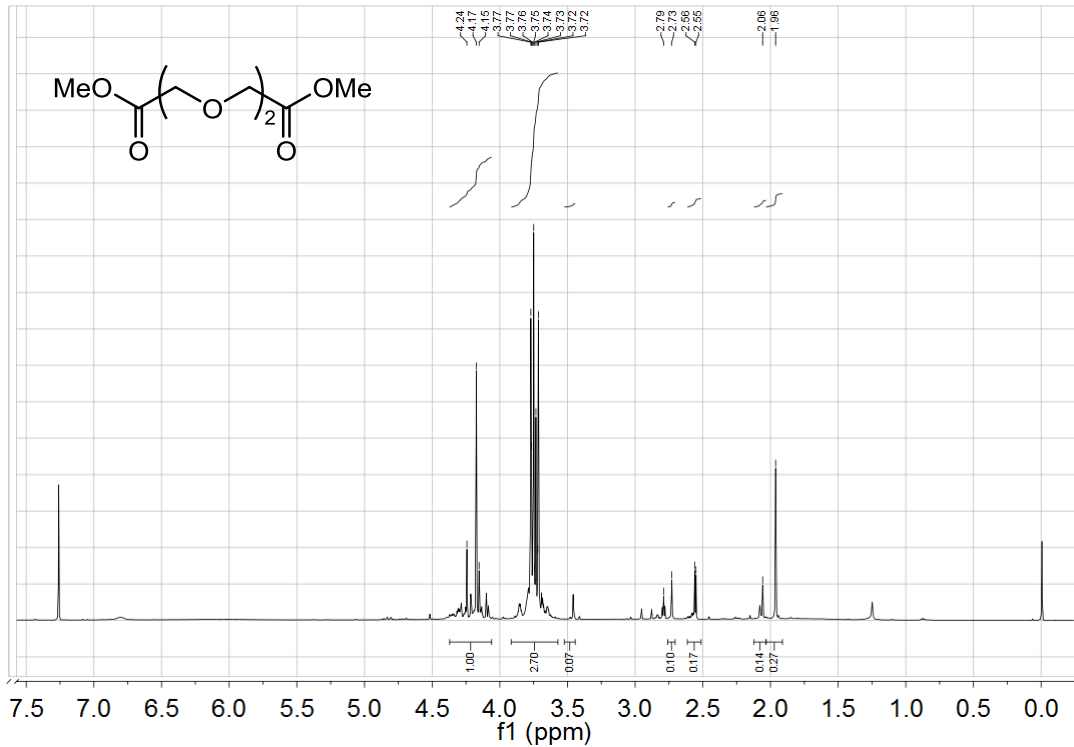


Abbildung 9.1: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) von **44a**.

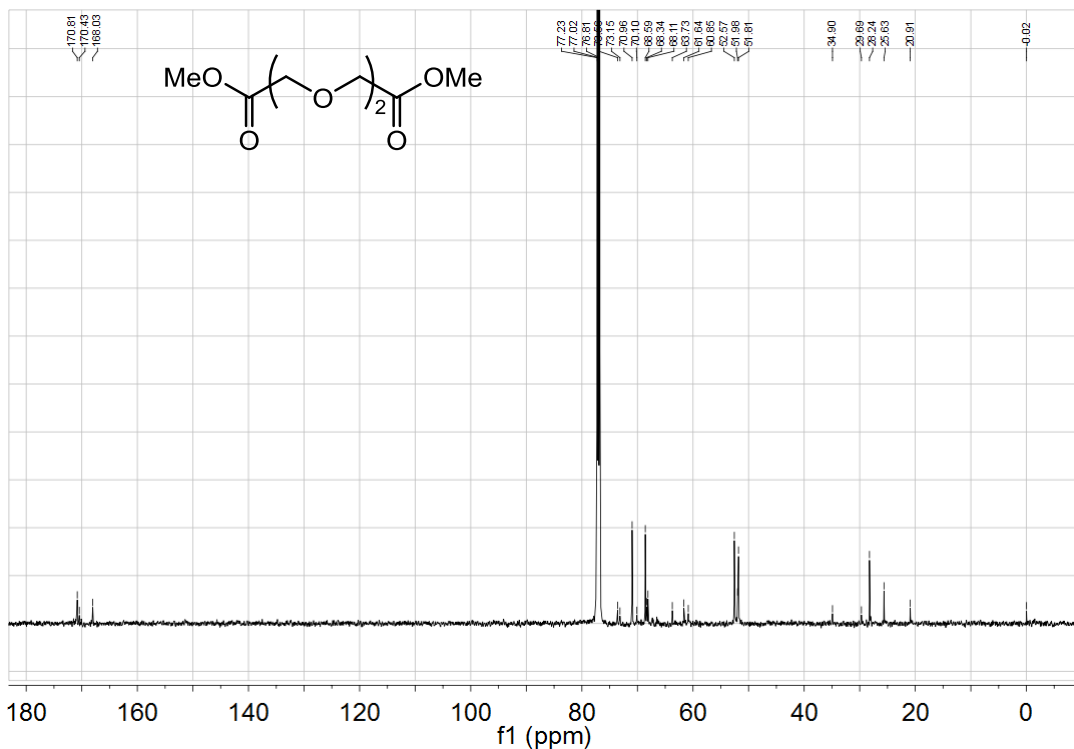
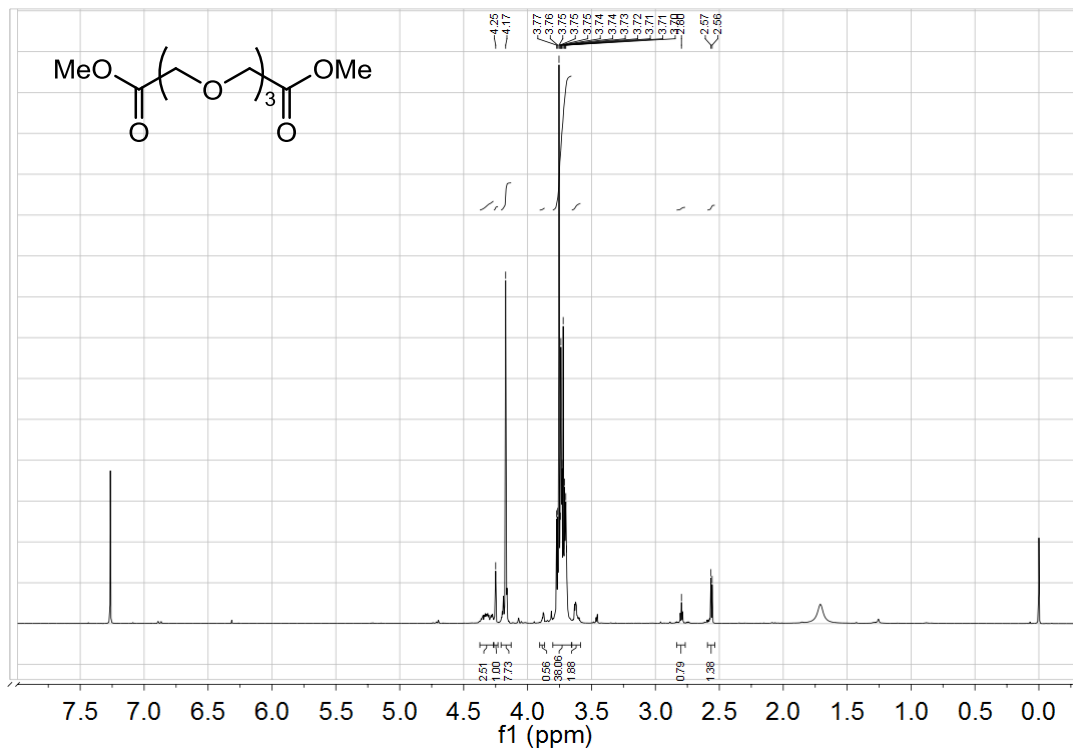
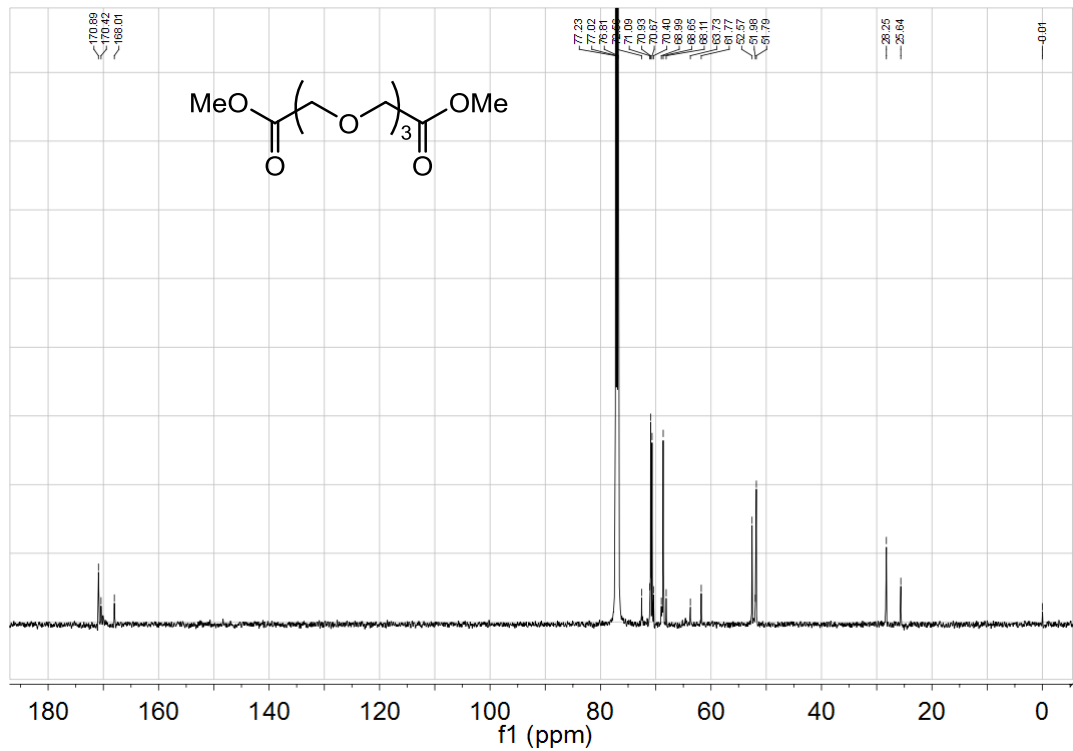
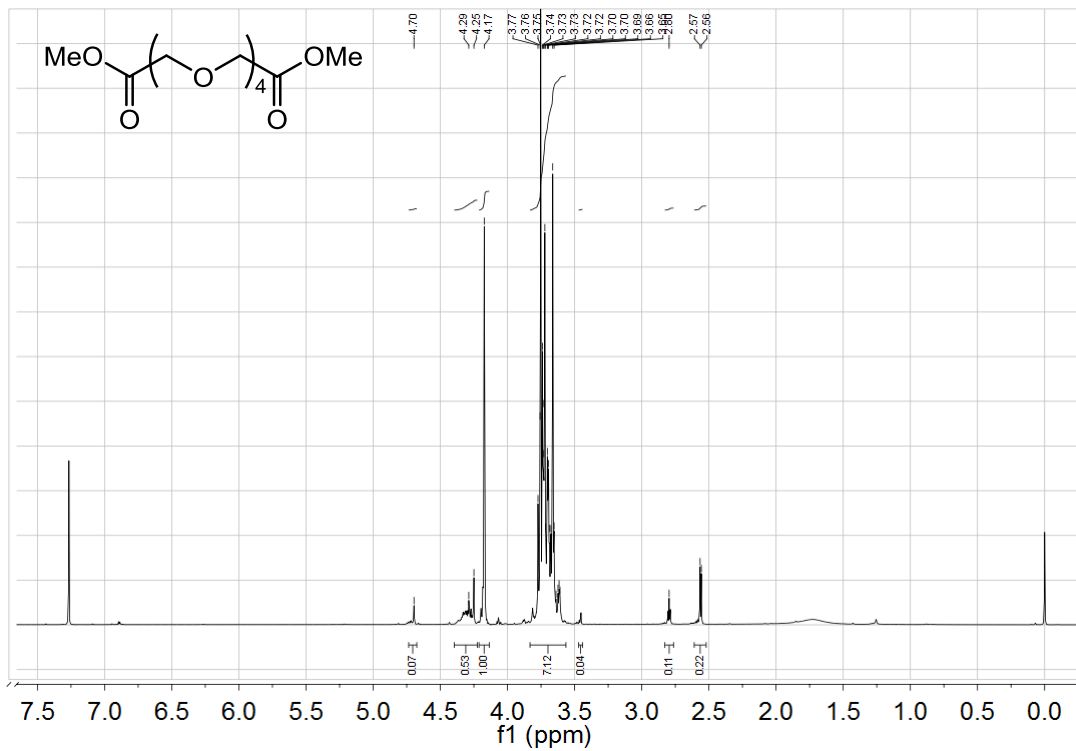
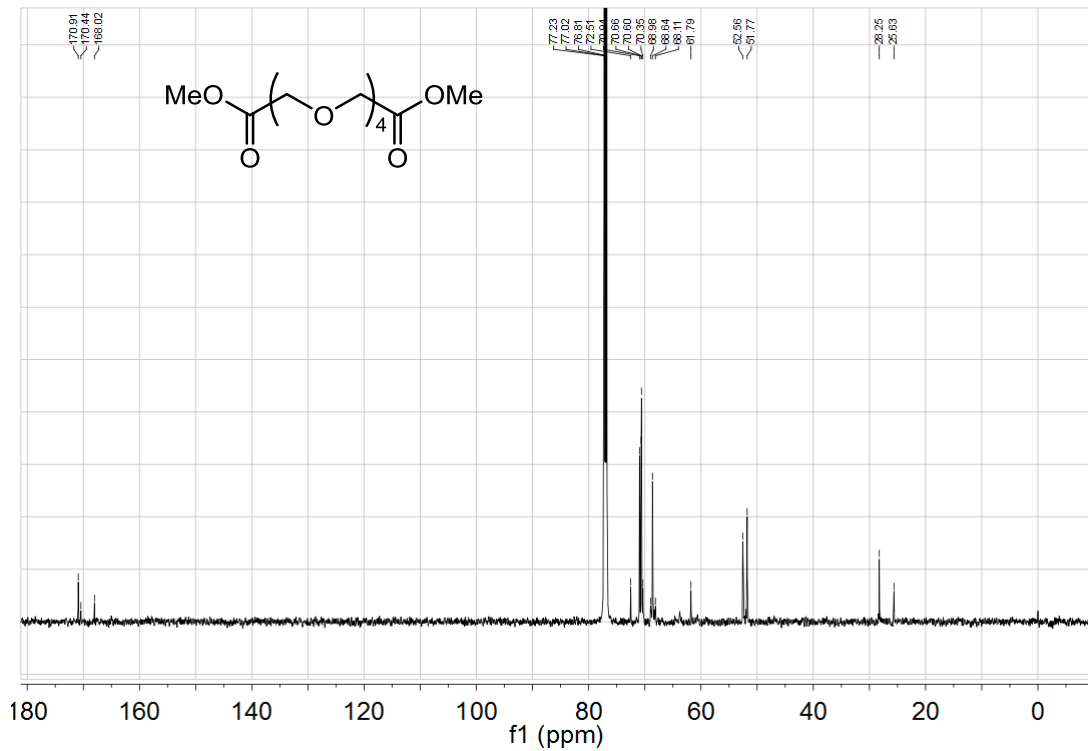


Abbildung 9.2: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) von **44a**.

Abbildung 9.3:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K) von **44b**.Abbildung 9.4:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K) von **44b**.

Abbildung 9.5:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K) von **44c**.Abbildung 9.6:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K) von **44c**.

## 9.2 NMR-Spektren der Oligoethylenglycol-Diethylester 47

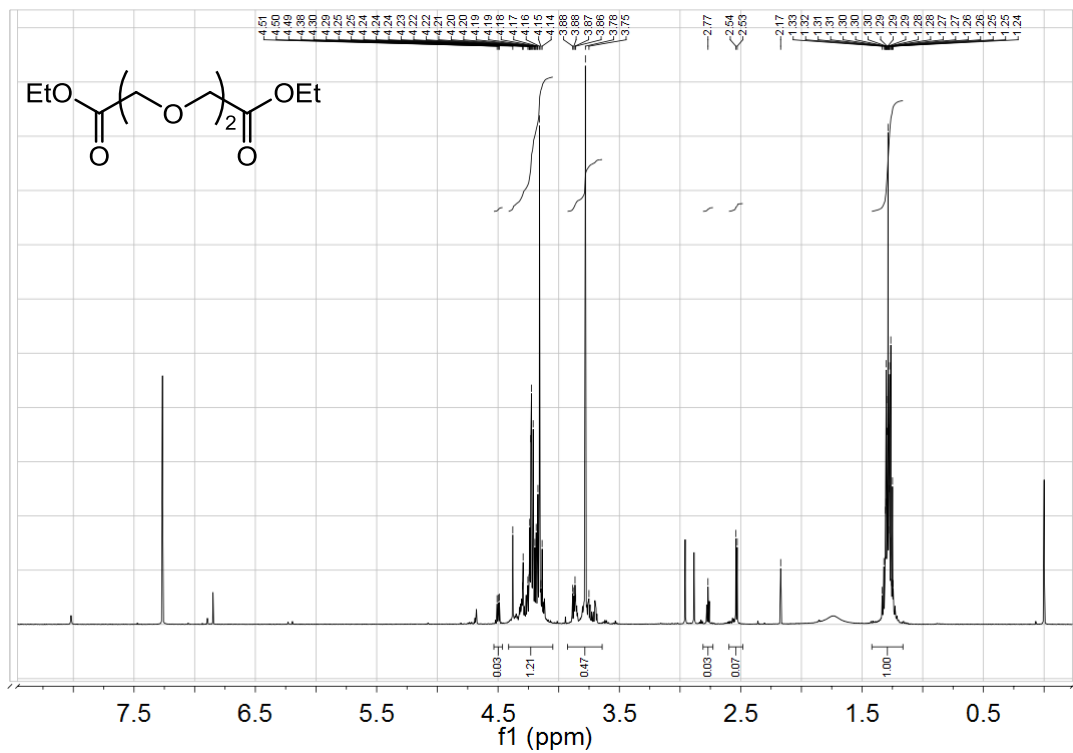


Abbildung 9.7: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) von **47a**.

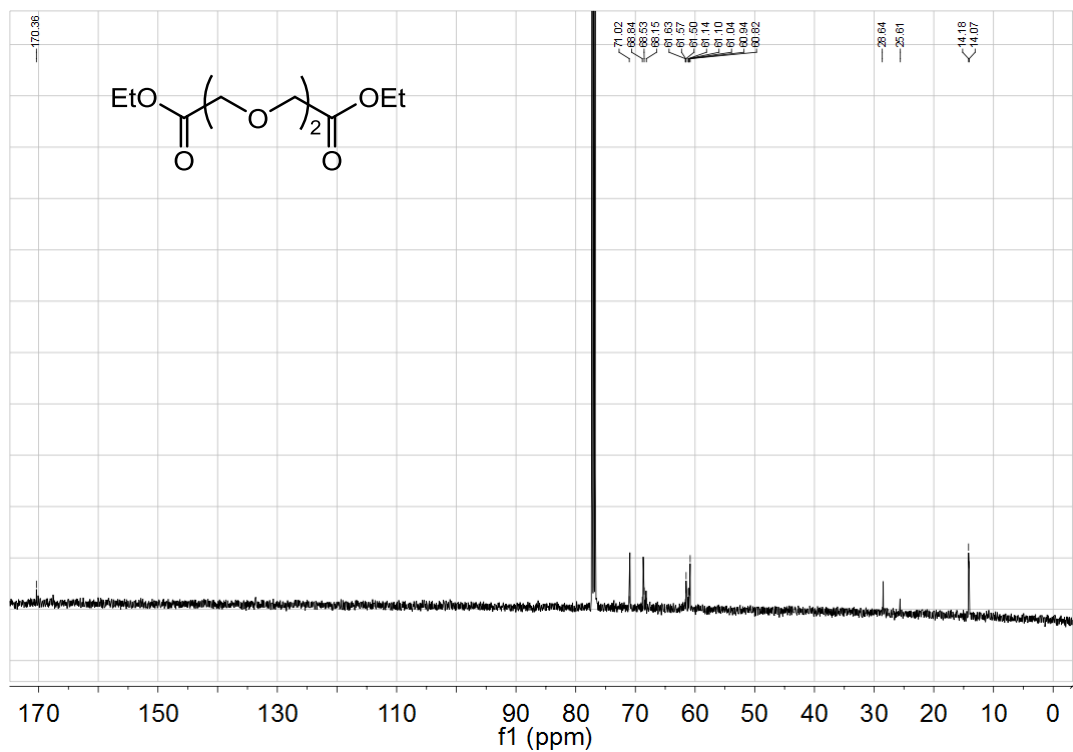
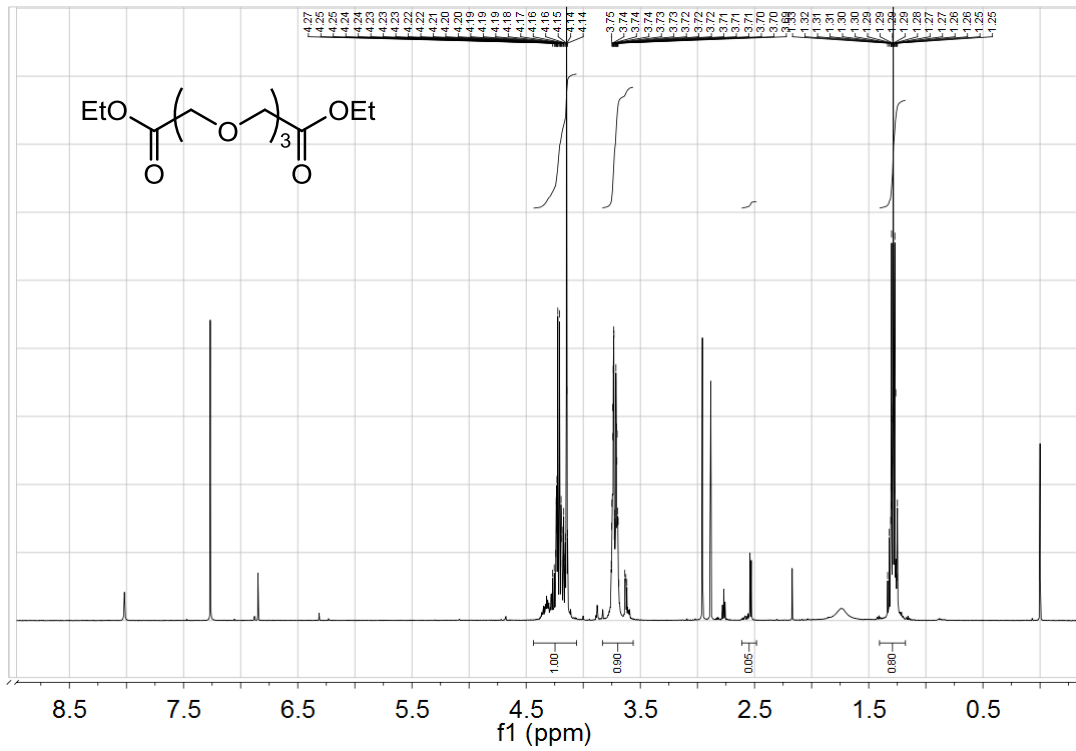
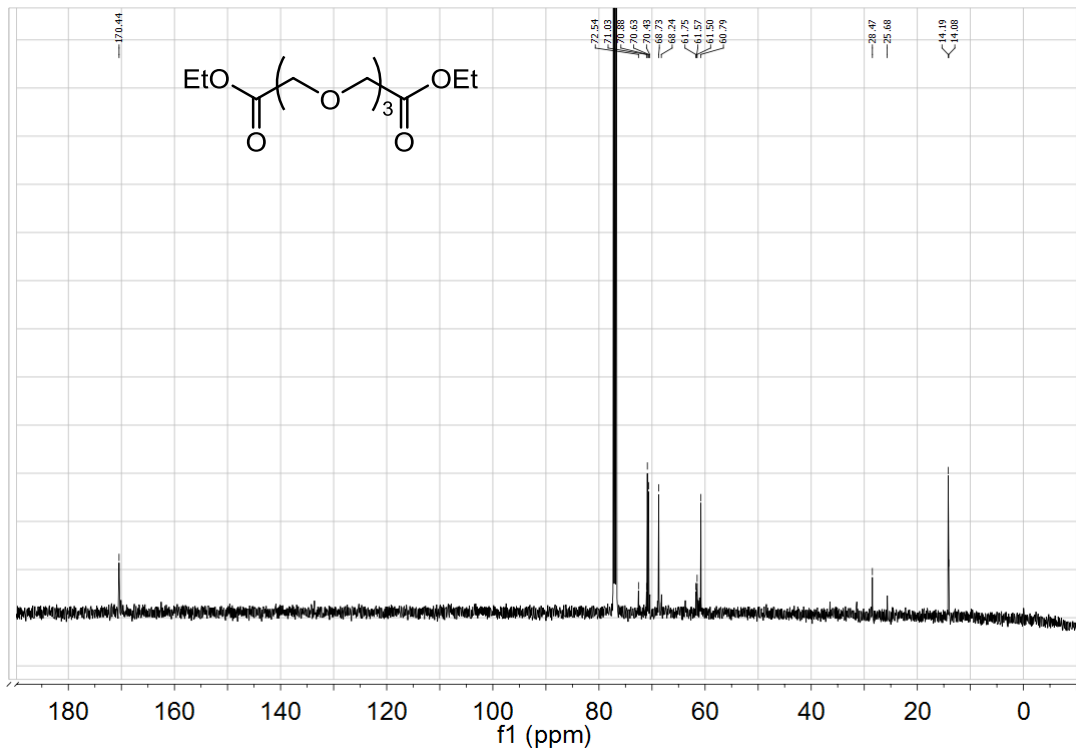
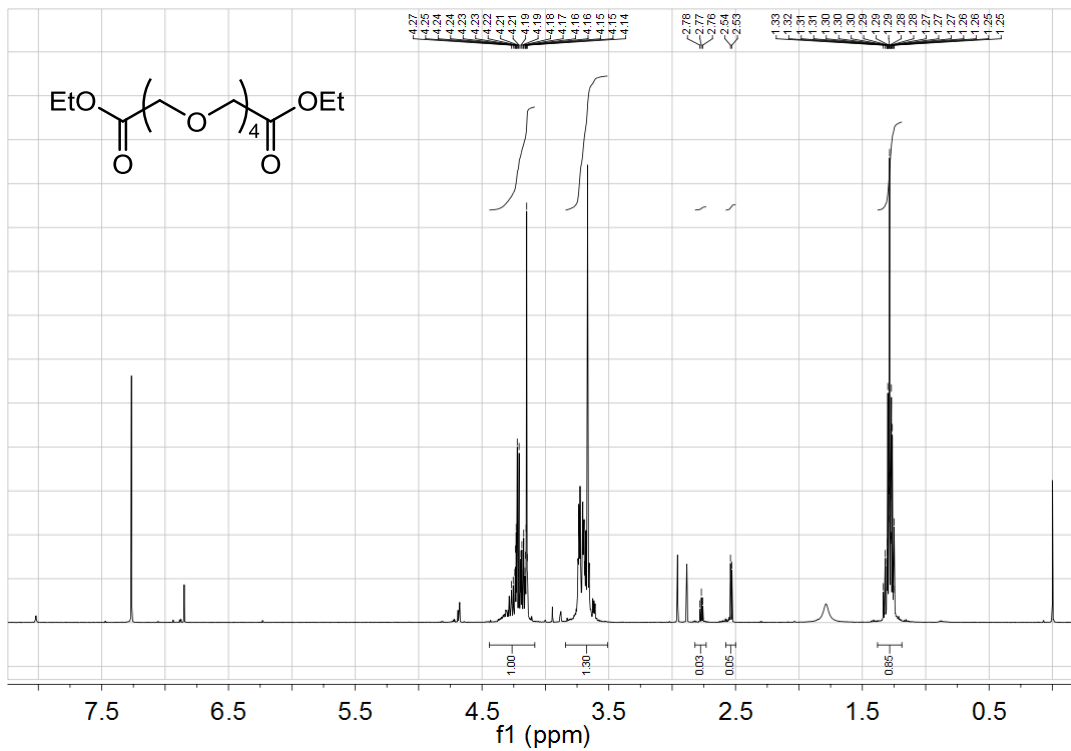
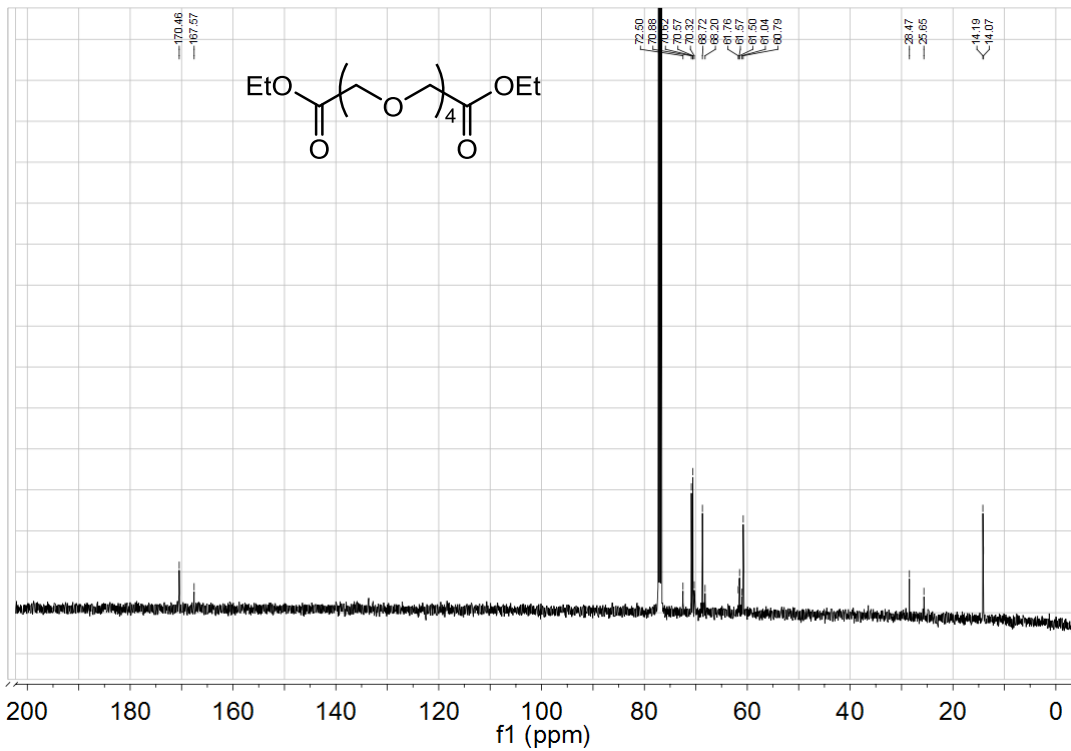
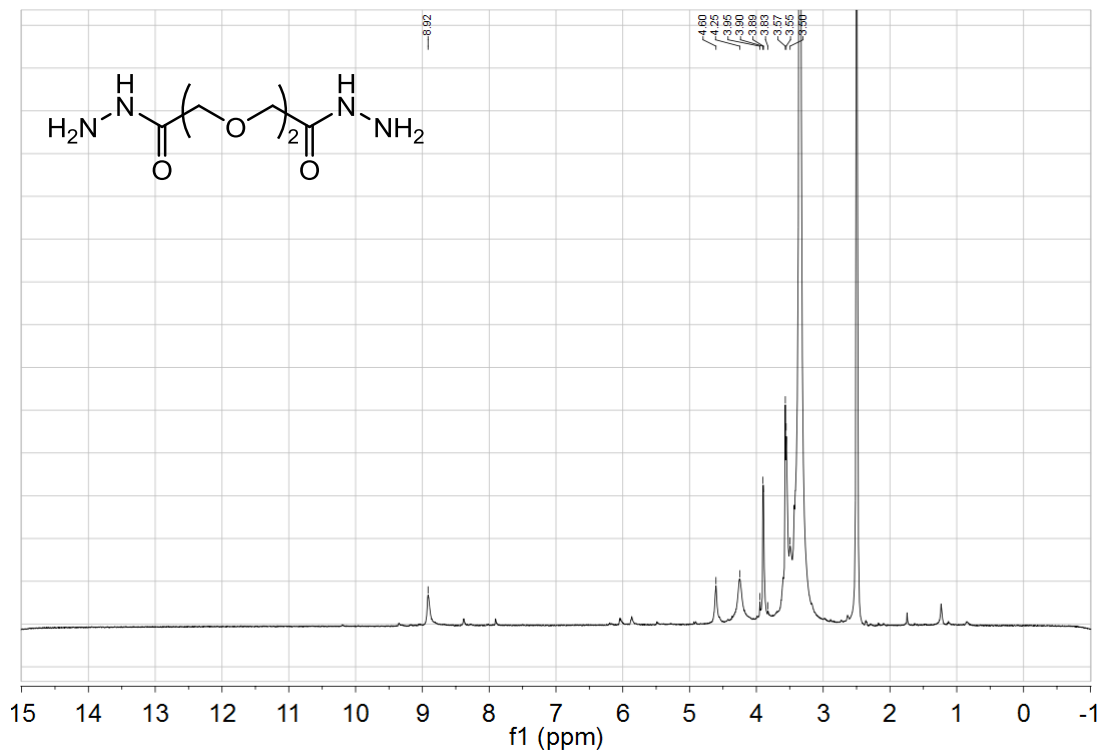
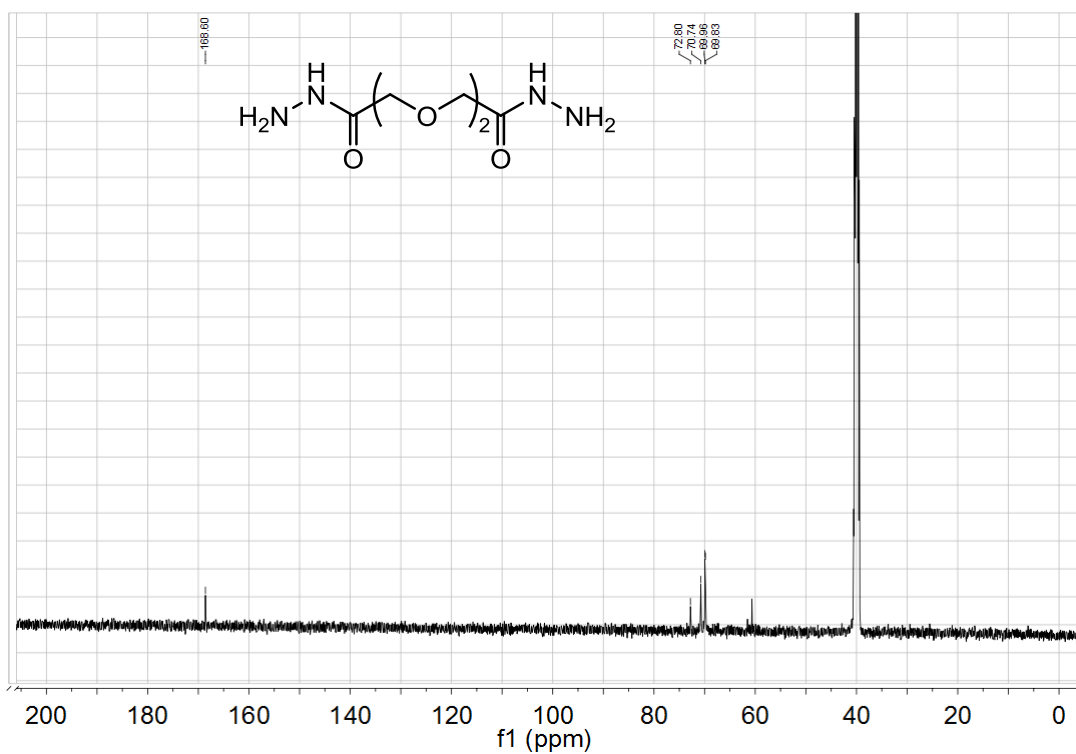


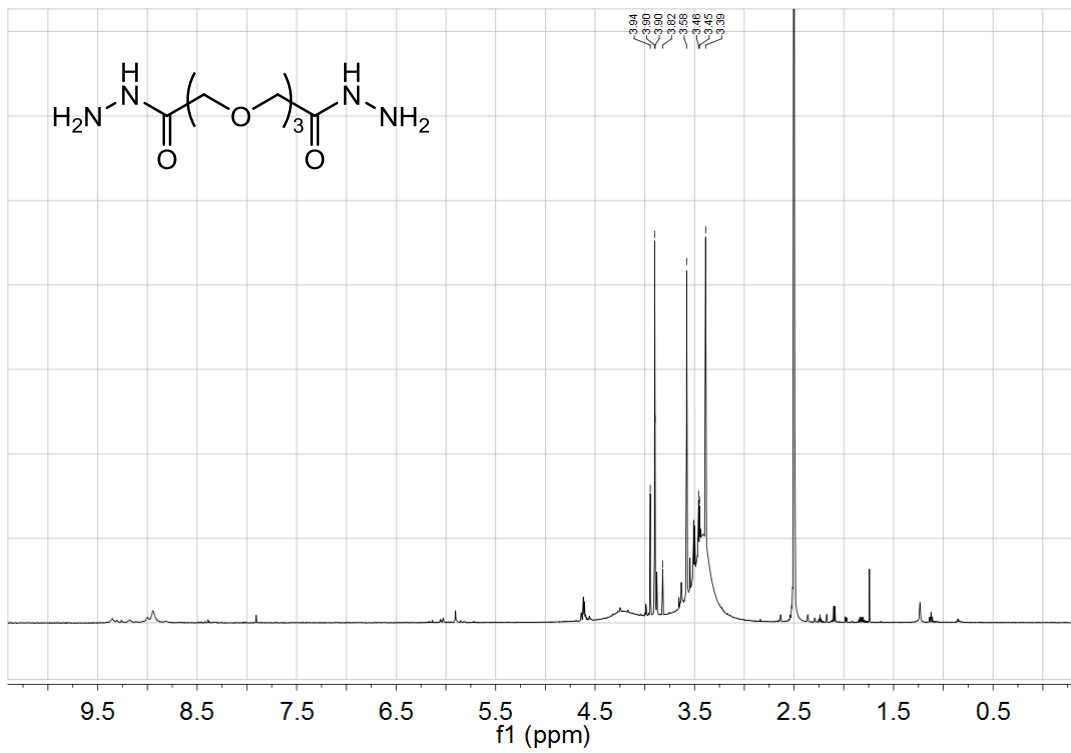
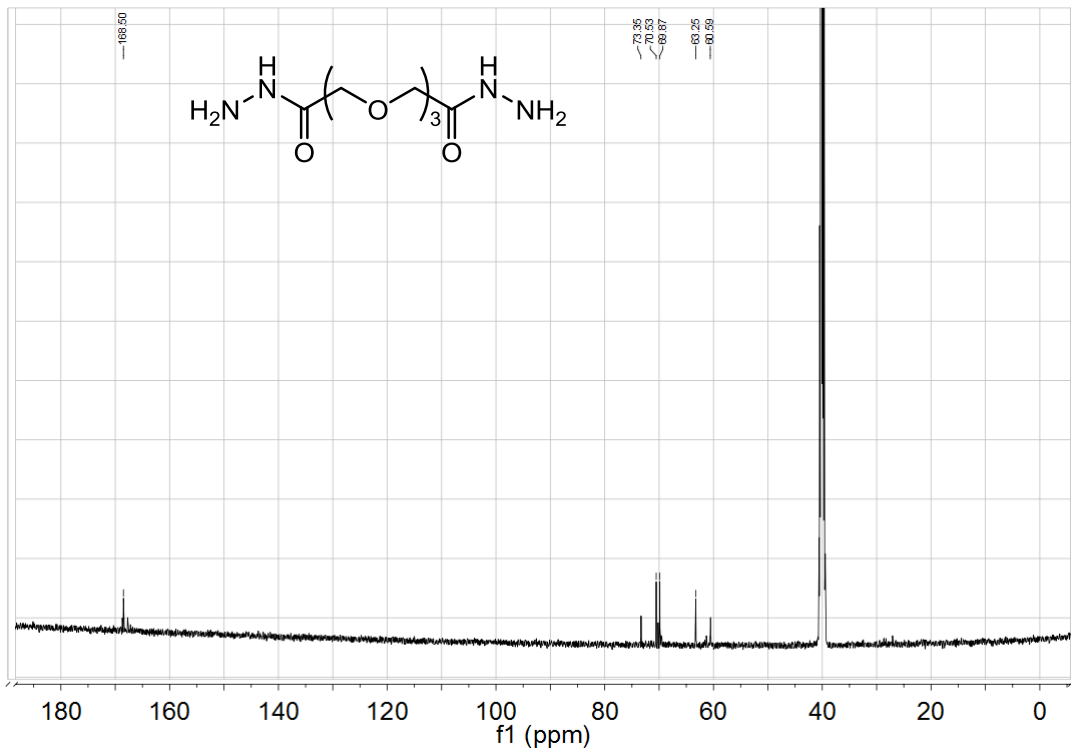
Abbildung 9.8: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) von **47a**.

Abbildung 9.9:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K) von **47b**.Abbildung 9.10:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K) von **47b**.

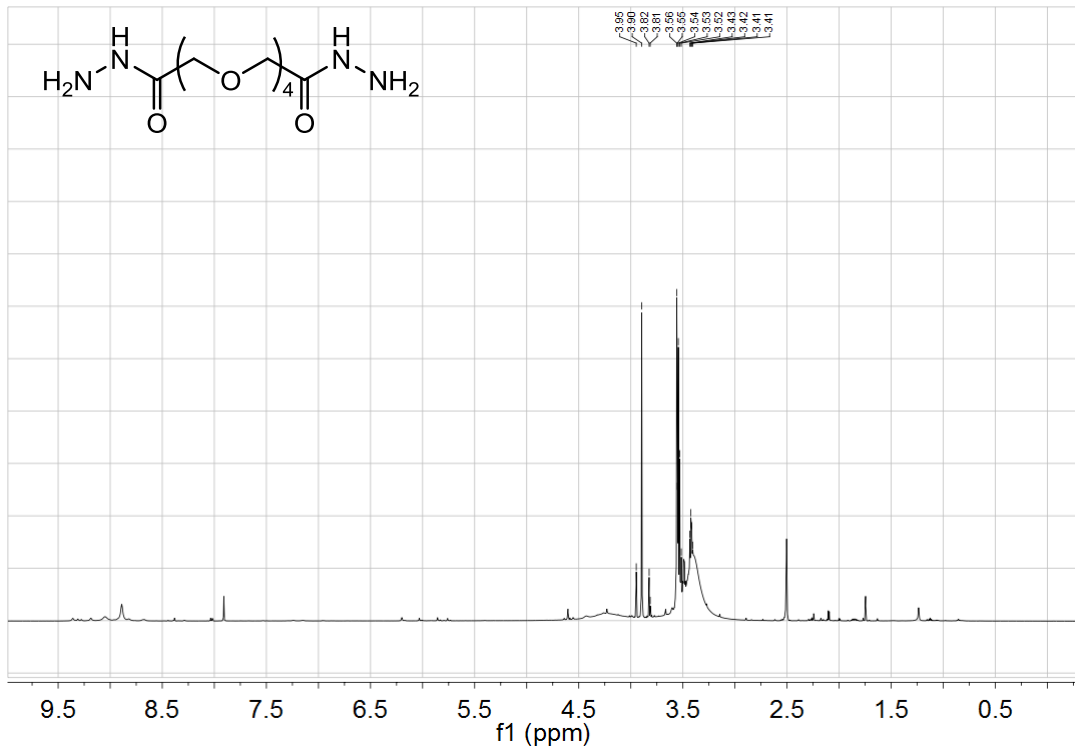
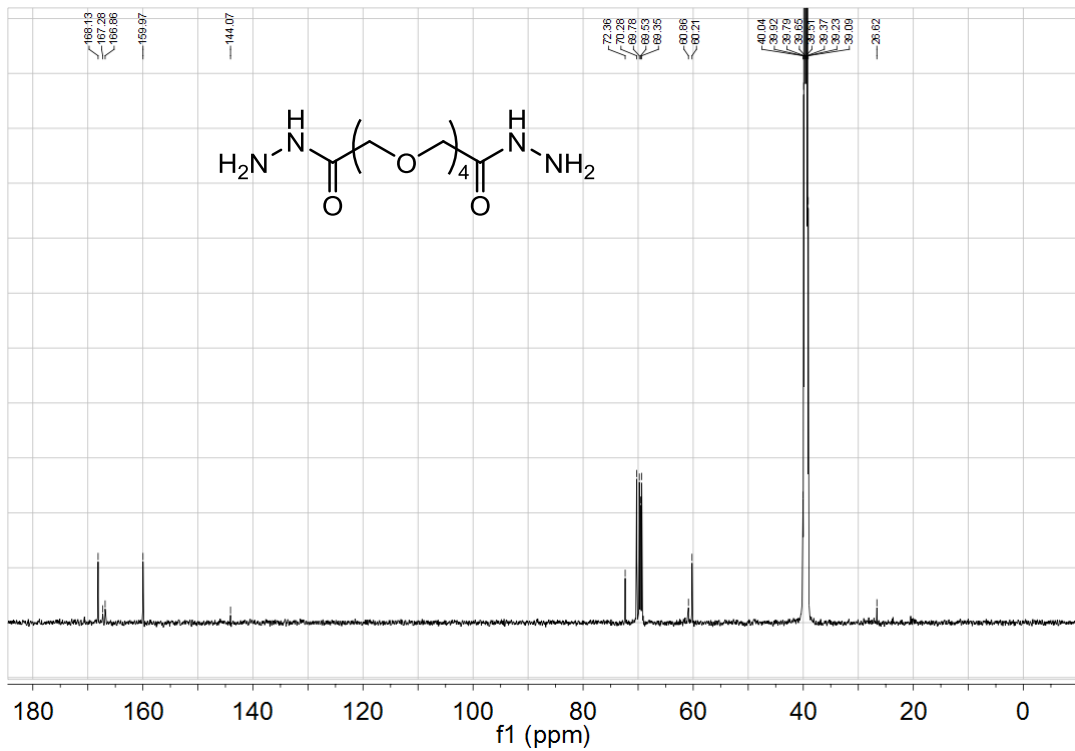
Abbildung 9.11: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) von **47c**.Abbildung 9.12: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) von **47c**.

## 9.3 NMR-Spektren der Oligoethylenglycol-Dihydrazide 20

Abbildung 9.13:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K) von **20a**.Abbildung 9.14:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K) von **20a**.

Abbildung 9.15:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K) von **20b**.Abbildung 9.16:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K) von **20b**.



Abbildung 9.17:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K) von **20c**.Abbildung 9.18:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300 K) von **20c**.

## 9.4 Massenspektren der Oligoethylenglycol-Diester 44 und 47

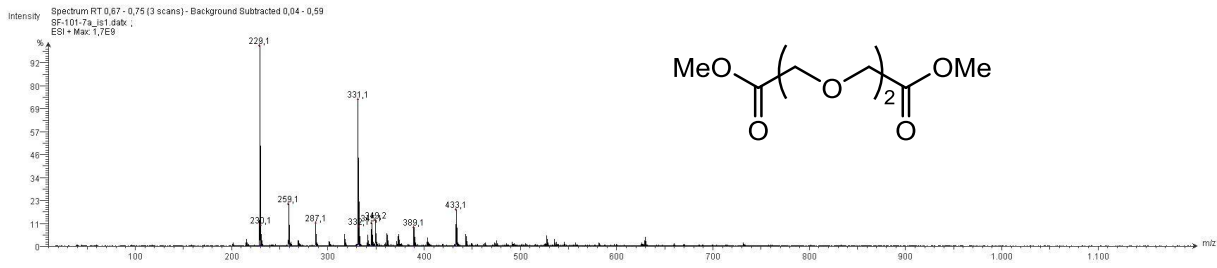


Abbildung 9.19: (ESI+)-Massenspektrum des Oligoethylenglycol-Dimethylesters **44a**.

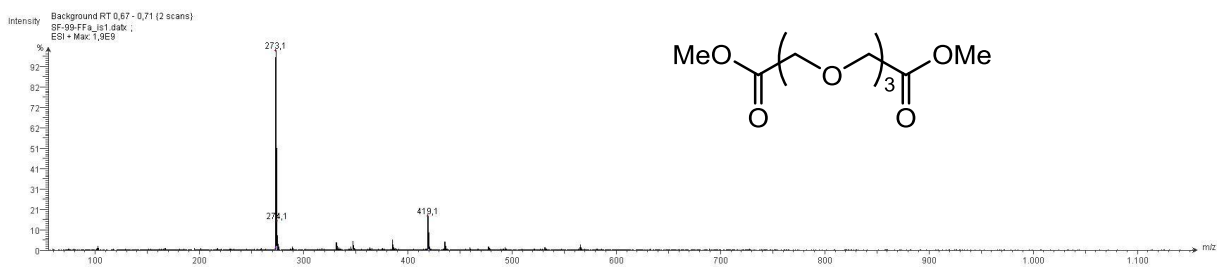


Abbildung 9.20: (ESI+)-Massenspektrum des Oligoethylenglycol-Dimethylesters **44b**.

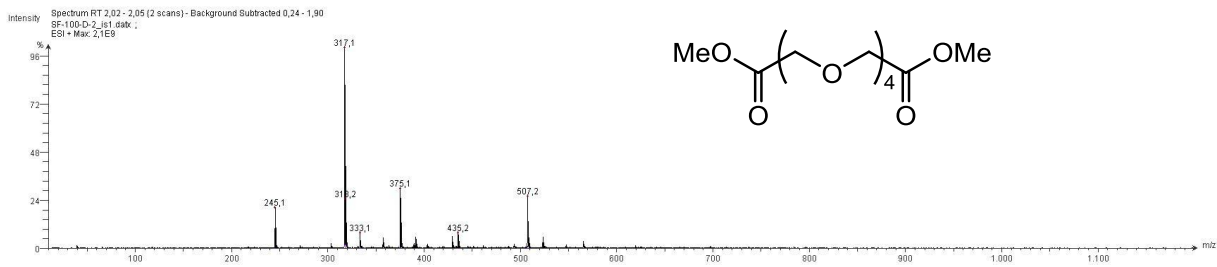
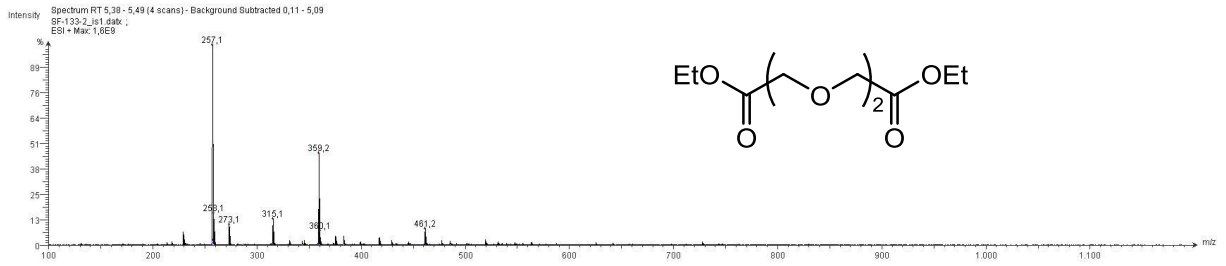
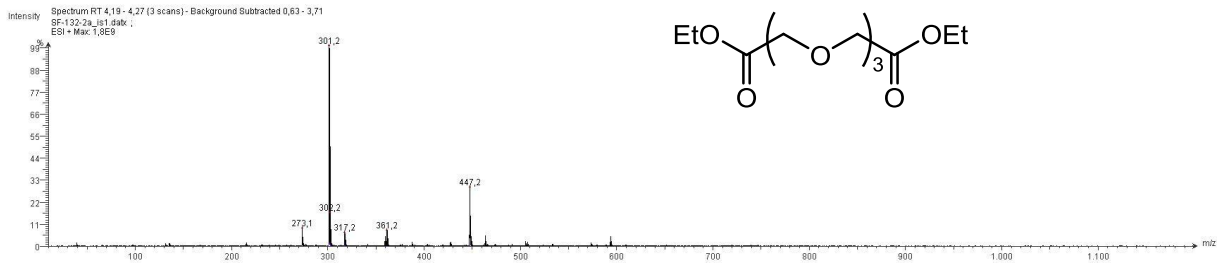
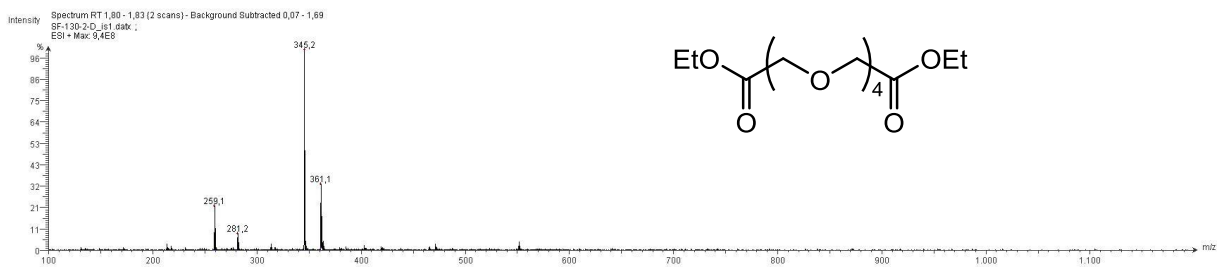


Abbildung 9.21: (ESI+)-Massenspektrum des Oligoethylenglycol-Dimethylesters **44c**.

Abbildung 9.22: (ESI+)-Massenspektrum des Oligoethylenglycol-Diethylesters **47a**.Abbildung 9.23: (ESI+)-Massenspektrum des Oligoethylenglycol-Diethylesters **47b**.Abbildung 9.24: (ESI+)-Massenspektrum des Oligoethylenglycol-Diethylesters **47c**.

## 9.5 Kontrollchromatogramme

Als Blindproben wurden die Lösungsmittel und der Pyridindialdehyd **6** analog zu den DCLs mittels HPLC-MS-Analytik untersucht. Durch die erhaltenen Chromatogramme konnten z. T. die in den DCLs immer auftretenden HPLC-UV- und HPLC-MS-Signale gefunden werden.

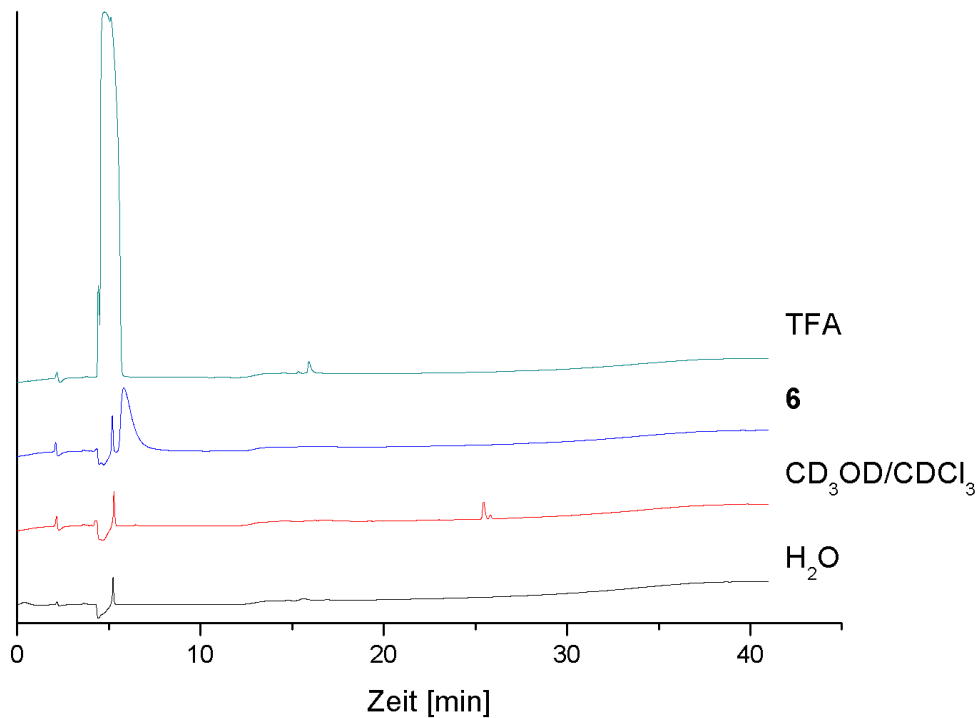


Abbildung 9.25: UV-detektierte Chromatogramme der Lösungsmittel und des Pyridindialdehyds **6** der HPLC-Analytik als Blindproben.

## 9.6 NMR-spektroskopische Daten der DCLs

In Tabelle 9.1 werden die in Kapitel 4 diskutierten Diffusionskonstanten zusammengefasst. Zudem werden dort auch Integrale aufgelistet, aus denen die „iminischen“ und die Pyridin-Signale der gleichen Spezies zugeordnet werden konnten. Dabei wurde das aromatische Protonensignal des DMT-Standards (8.11 ppm) auf 1.0 H gesetzt. Die Diffusionskonstanten und die Integrale wurden aus der jeweiligen DCL ohne Templat bestimmt. Bei sehr nah beieinanderliegenden Signalen ist die Integration mit größeren Fehlern behaftet.

Tabelle 9.1: Zusammenfassung der ermittelten Diffusionskonstanten und Integrale der DCLs.

Bibliothek	chemische Verschiebung, Integral und Diffusionskonstante			
	Spezies 1		Spezies 2	
DCL-[19a x 6]	7.54 ppm 2.49 H 8.55E-10 m <sup>2</sup> /s	5.78 ppm 2.56 H 8.20E-10 m <sup>2</sup> /s		
DCL-[19b x 6]	7.54 ppm 2.08 H 8.34E-10 m <sup>2</sup> /s	5.78 ppm 2.08 H 8.21E-10 m <sup>2</sup> /s	7.48 ppm 3.34 H 7.97E-10 m <sup>2</sup> /s	6.92 ppm 3.48 H 8.06E-10 m <sup>2</sup> /s
DCL-[19c x 6]	7.54 ppm 2.57 H 8.46E-10 m <sup>2</sup> /s	5.78 ppm 2.37 H 8.16E-10 m <sup>2</sup> /s	7.41 ppm 1.40 H 7.69E-10 m <sup>2</sup> /s	6.93 ppm 1.22 H 7.72E-10 m <sup>2</sup> /s
DCL-[20a x 6]	7.71 ppm 0.43 H 8.49E-10 m <sup>2</sup> /s	7.18 ppm 0.41 H 8.77E-10 m <sup>2</sup> /s		
DCL-[20b x 6]	8.35 ppm 0.53 H 7.69E-10 m <sup>2</sup> /s	7.56 ppm 0.51 H 7.90E-10 m <sup>2</sup> /s	7.29 ppm (d) 0.49 H 8.07E-10 m <sup>2</sup> /s	Signal (d) überlagert mit CDCl <sub>3</sub>
DCL-[20c x 6]	8.56 ppm 0.73 H 7.85E-10 m <sup>2</sup> /s	7.54 ppm 0.74 H 7.74E-10 m <sup>2</sup> /s	7.978 ppm (d) <i>0.77 H</i> <i>überlagert</i>	7.27 ppm (d) 0.75 H 7.57E-10 m <sup>2</sup> /s
DCL-[26a x 6]	8.16 ppm 1.19 H 9.78E-10 m <sup>2</sup> /s	6.99 ppm 1.17 H 1.00E-9 m <sup>2</sup> /s	7.99 ppm 0.79 H <i>überlagert</i>	7.27 ppm 0.84 H 7.21E-10 m <sup>2</sup> /s
DCL-[26b x 6]	8.22 ppm 2.10 H 9.25E-10 m <sup>2</sup> /s	7.09 ppm 2.07 H 1.00E-9 m <sup>2</sup> /s	8.03 ppm 0.79 H 7.16E-10 m <sup>2</sup> /s	7.28 ppm 0.74 H 6.90E-10 m <sup>2</sup> /s

Bibliothek	chemische Verschiebung, Integral und Diffusionskonstante	
	Spezies 1	Spezies 2
DCL-[26c x 6]	8.20 ppm 2.57 H 9.72E-10 m <sup>2</sup> /s	7.25 ppm 2.69 H 9.92E-10 m <sup>2</sup> /s
DCL-[58b x 6]	7.86 ppm 0.60 H 7.29E-10 m <sup>2</sup> /s	7.13 ppm <i>0.66 H</i> <i>6.54E-10 m<sup>2</sup>/s</i> <i>(überlagert)</i>

Für DCL-[58a x 6], DCL-[4 x 65] und DCL-[5 x 65] konnten aufgrund von Signalüberlagerungen keine Auswertungen durchgeführt werden, um die „iminischen“ und die Pyridin-Protonen einer Spezies zuzuordnen.

## 10 Literaturverzeichnis

- [1] J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, 171, 737-738.
- [2] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2. Aufl., John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, **2009**.
- [3] F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie: Eine Einführung*, B. G. Teubner, Stuttgart, **1989**.
- [4] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985-2993.
- [5] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1958**, 44, 98-104.
- [6] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [7] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 91-116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 89-112.
- [8] J.-M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 49-57.
- [9] D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1041-1052; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 1009-1020.
- [10] E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2564-2571.
- [11] J.-M. Lehn, *Science* **1985**, 227, 849-856.
- [12] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017-7036.
- [13] N. F. Curtis, D. A. House, *Chem. Ind. (London)* **1961**, 42, 1708-1709.
- [14] E. Graf, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6403-6405.
- [15] F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 751-752; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, 16, 720-721.
- [16] R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, R. L. Bruening, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1721-2085.
- [17] C. Rether, C. Schmuck, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1459-1466.
- [18] J. T. Davis, P. A. Gale, O. A. Okunola, P. Prados, J. C. Iglesias-Sánchez, T. Torroba, R. Quesada, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 138-144.
- [19] P. A. Gale, W. Dehaen (Eds.), *Anion Recognition in Supramolecular Chemistry*, 1. Aufl., Springer, Berlin/Heidelberg, **2010**.
- [20] M. Vickers, P. D. Beer, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 211-225.
- [21] S. R. Bayly, P. D. Beer, *Top. Curr. Chem.* **2008**, 129, 45-94.
- [22] J. M. Mahoney, A. M. Beatty, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5847-5848.
- [23] D. Gross, F. P. Schmidtchen, W. Antonius, P. A. Gale, J. Sessler, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7822-7827.
- [24] M. J. Deetz, M. Shang, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6201-6207.
- [25] J. Eckelmann, V. Saggiomo, F. D. Sönnichsen, U. Lüning, *New J. Chem.* **2010**, 34, 1247-1250.

- [26] C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1053-1059; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1021-1027.
- [27] K. Munk, *Taschenlehrbuch Biologie: Biochemie - Zellbiologie*, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2008**.
- [28] P. A. Brady, R. P. Bonar-Law, S. J. Rowan, C. J. Suckling, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **1996**, 319-320.
- [29] I. Huc, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 2106-2110.
- [30] P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3237-3254.
- [31] B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1987-1990; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1838-1840.
- [32] I. Huc, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 8272.
- [33] J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2455-2463.
- [34] V. Wittmann, *Nachrichten aus der Chemie* **2002**, *50*, 724-727.
- [35] P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652-3711.
- [36] B. de Bruin, P. Hauwert, J. N. H. Reek, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2726-2729; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2660-2663.
- [37] J. N. H. Reek, S. Otto, *Dynamic Combinatorial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [38] V. Saggiomo, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2010**.
- [39] S. Lühje, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2006**.
- [40] U. Lüning, *Organische Chemie: Eine Einführung in Reaktionswege und Mechanismen*, 3. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, **2010**.
- [41] F. Vögtle, *Chem.-Ztg.* **1972**, *96*, 396-403.
- [42] K. Meguellati, S. Ladame, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *322*, 291-314.
- [43] P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 327-336.
- [44] S. Fischmann, U. Lüning, *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 87-96.
- [45] O. Storm, U. Lüning, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 793-798.
- [46] M. E. Belowich, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2003-2024.
- [47] C. D. Meyer, C. S. Joiner, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1705-1723.
- [48] S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Science* **2002**, *297*, 590-593.
- [49] M. G. Simpson, M. Pittelkow, S. P. Watson, J. K. M. Sanders, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1173-1180.
- [50] S. R. Beeren, M. Pittelkow, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7359-7361.
- [51] J. M. Klein, V. Saggiomo, L. Reck, U. Lüning, J. K. M. Sanders, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 60-66.



- [52] N. Nazarpack-Kandlousy, J. Zweigenbaum, J. Henion, A. V. Eliseev, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 199-206.
- [53] M. Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7. Aufl., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2013**.
- [54] H. Schiff, *Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *131*, 118-119.
- [55] M. Ciacci, S. Di Stefano, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 646-654.
- [56] M. Hochgürtel, R. Biesinger, H. Kroth, D. Piecha, M. W. Hofmann, S. Krause, O. Schaaf, C. Nicolau, A. V. Eliseev, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 356-358.
- [57] V. Saggiomo, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4329-4333.
- [58] V. Saggiomo, U. Lüning, *Chem. Commun.* **2009**, 3711-3713.
- [59] R. Pérez-Fernandez, M. Pittelkow, A. M. Belenguer, L. A. Lane, C. V. Robinson, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2009**, 3708-3710.
- [60] V. Berl, I. Huc, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3089-3094.
- [61] S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 938-993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898-952.
- [62] J. Kalia, R. T. Raines, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7523-7526; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7633-7636.
- [63] J. Shao, J. P. Tam, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3894-3899.
- [64] P. Chenevier, L. Bourel-Bonnet, D. Roux, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16261-16270.
- [65] V. A. Polyakov, M. I. Nelen, N. Nazarpack-Kandlousy, A. D. Ryabov, A. V. Eliseev, *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 357-363.
- [66] S. L. Roberts, R. L. E. Furlan, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1625-1633.
- [67] J. M. Klein, V. Saggiomo, L. Reck, M. McPartlin, G. D. Pantos, U. Lüning, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3371-3373.
- [68] Z. Rappoport, J. F. Liebman (Eds.), *Patai Serie: The Chemistry of Functional Groups - The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes & Hydroxamic Acids*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2009**.
- [69] N. Nazarpack-Kandlousy, M. I. Nelen, V. Goral, A. V. Eliseev, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 59-65.
- [70] A. Dirksen, P. E. Dawson, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 2543-2548.
- [71] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry - Part A: Structure and Mechanisms*, 5. Aufl., Springer, New York, **2007**.
- [72] M. Ciacci, R. Cacciapaglia, P. Mencarelli, L. Mandolini, S. Di Stefano, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2253-2261.

- [73] F. Schleef, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2062-2065.
- [74] M. Mastalerz, *Chem. Commun.* **2008**, 4756-4758.
- [75] A. Granzhan, T. Riis-Johannessen, R. Scopelliti, K. Severin, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5647-5650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5515-5518.
- [76] A. Granzhan, C. Schouwey, T. Riis-Johannessen, R. Scopelliti, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7106-7115.
- [77] M. L. C. Quan, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2754-2755.
- [78] X. Liu, Y. Liu, G. Li, R. Warmuth, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 915-918; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 901-904.
- [79] V. E. Campbell, X. de Hatten, N. Delsuc, B. Kauffmann, I. Huc, J. R. Nitschke, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 684-687.
- [80] D. A. Leigh, P. J. Lusby, S. J. Teat, A. J. Wilson, J. K. Y. Wong, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1586-1591; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1538-1543.
- [81] M. E. Belowich, C. Valente, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7366-7370; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7208-7212.
- [82] P. T. Glink, A. I. Oliva, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1922-1927; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1870-1875 (Abstract S. 1844).
- [83] K. S. Chichak, S. J. Cantrill, A. R. Pease, S.-H. Chiu, G. W. V. Cave, J. L. Atwood, J. F. Stoddart, *Science* **2004**, *304*, 1308-1312.
- [84] C. D. Pentecost, K. S. Chichak, A. J. Peters, G. W. V. Cave, S. J. Cantrill, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2006**, *119*, 222-226; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *46*, 218-222.
- [85] A. J. Peters, K. S. Chichak, S. J. Cantrill, J. F. Stoddart, *Chem. Commun.* **2005**, 3394-3396.
- [86] M. v. Delius, E. M. Geertsema, D. A. Leigh, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 96-101.
- [87] J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5910-5915.
- [88] S. M. Landge, I. Aprahamian, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18269-18271.
- [89] E. Ochiai, D. H. Busch, *Chem. Commun.* **1968**, 905-906.
- [90] J. Lewis, T. D. O'Donoghue, P. R. Raithby, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 1383-1389.
- [91] N. Özdemir, M. Pinçer, O. Dayan, B. Çetinkaya, *Acta. Cryst.* **2006**, *62*, 315-318.
- [92] M. Albrecht, Y. Yulia, A. Exarchos, P. Nachev, R. Fröhlich, *Dalton Trans.* **2009**, 7421-7427.
- [93] C. Pelizzi, G. Pelizzi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 1970-1973.
- [94] V. Saggiomo, C. Goeschen, R. Herges, R. Quesada, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2337-2343.

- [95] D. G. Markees, G. W. Kidder, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4130-4135.
- [96] U. Lüning, R. Baumstark, K. Peters, H. G. v. Schnering, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 129-143.
- [97] A. D. McNaught, A. Wilkinson, *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology*, 2. Aufl., Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1997**.
- [98] K. Schwetlick, *Organikum*, 23. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [99] S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2224-2236.
- [100] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, 5. Aufl., Vieweg + Teubner, Wiesbaden, **2009**.
- [101] L. Pellegatti, J. Ziang, B. Drahos, S. Villette, F. Suzenet, G. Guillaumet, S. Petoud, E. Tóth, *Chem. Commun.* **2008**, 6591-6593.
- [102] J. N. Kim, K. M. Kim, E. K. Ryu, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1427-1432.
- [103] O. Mitsunobu, Y. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.
- [104] S. Kim, T. A. Lee, Y. Song, *Synlett* **1998**, 471-472.
- [105] L. A. Carpino, C. A. Giza, B. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 955-957.
- [106] P. Patel, S. Chang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3328-3331.
- [107] G. Cardillo, L. Gentilucci, I. R. Bastardas, A. Tolomelli, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8217-8222.
- [108] N. Pandurangan, *Lett. Org. Chem.* **2014**, *11*, 225-229.
- [109] Merck Frosst Canada and CO, WO 2004/814 A1, **2003**, 69.
- [110] D. Haldar, H. Jiang, J.-M. Léger, I. Huc, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6322-6330.
- [111] S. Müller, D. A. Sanders, M. Di Antonio, S. Matsis, J.-F. Riou, R. Rodriguez, S. Balasubramanian, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *100*, 6537-6546.
- [112] D. G. Markees, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1030-1032.
- [113] N. Brosse, M.-F. Pinto, B. Jamart-Grégoire, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3685-3688.
- [114] D. M. Brown, G. H. Jones, B. E. Looker, C. D. McLean, S. Middleton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2052-2056.
- [115] V. Meyer, M. T. Lecco, *Chem. Ber.* **1883**, 2976.
- [116] N. Brosse, M.-F. Pinto, B. Jamart-Grégoire, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4757-4764.
- [117] N. Brosse, M.-F. Pinto, B. Jamart-Grégoire, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4370-4374.
- [118] N. Brosse, M.-F. Pinto, B. Jamart-Grégoire, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 205-207.
- [119] B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, R. Corral, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5069-5072.
- [120] E. Biron, F. Otis, J.-C. Meillon, M. Robitaille, J. Lamothe, P. V. Hove, M.-E. Cormier, N. Voyer, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1279-1290.
- [121] J. S. Bradshaw, K. E. Krakowiak, R. M. Izatt, R. Bruening, B. J. Tarbet, *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 347-349.

- [122] J. F. W. Keana, G. S. Heo, J. S. Mann, F. L. V. Nice, L. Lex, V. S. Prabhu, G. Ferguson, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2268-2274.
- [123] J. Dong, Z. Xun, Y. Zeng, T. Yu, Y. Han, J. Chen, Y.-Y. Li, G. Yang, Y. Li, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7931-7936.
- [124] F. Meyer, N. Ueberschaar, H.-M. Dahse, C. Hertweck, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *23*, 6043-6045.
- [125] P. Majumdar, A. Pati, M. Patra, R. K. Behera, A. K. Behera, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2942-2977.
- [126] B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, J. Blanzat, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1629-1645.
- [127] M. Miyazaki, Y. Shimoishi, H. Miyata, K. Tōei, *Inorg. Nucl. Chem.* **1974**, *36*, 2033-2038.
- [128] F. Bars, *Bachelorarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, **2014**.
- [129] V. Wittmann, S. Takayama, K. W. Gong, G. Weitz-Schmidt, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5137-5143.
- [130] P. S. Shirude, V. A. Kumar, K. N. Ganesh, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5207-5215.
- [131] K. Fujimoto, N. Oimoto, K. Katsuno, M. Inouye, *Chem. Commun.* **2004**, 1280-1281.
- [132] S. S. Bright, A. Brinkø, M. T. Larsen, S. Sinning, D. C. Williams, H. H. Jensen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1220-1224.
- [133] G. P. Royer, G. M. Anantharmaiah, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3394-3396.
- [134] J. Kaulen, H.-J. Schaefer, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3299-3308.
- [135] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**.
- [136] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, *148*, 39-45.
- [137] K. Gorziza, *Dissertation*, Universität Hamburg, **2002**.
- [138] S. D. Erickson, M. H. J. Ohlmeyer, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5925-5928.
- [139] D. A. Jaeger, R. R. Whitney, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 92-97.
- [140] T. Ono, T. Nobori, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2005**, 1522-1524.
- [141] J. Arrowsmith, S. A. Jennings, D. A. F. Langnel, R. T. Wheelhouse, M. F. Stevens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4432-4438.
- [142] S. R. Sandler, W. Karo, *Organic Functional Group Preparations*, Vol. III, Academic Press, New York, **1972**.
- [143] D.-K. Kim, J. Gam, Y.-W. Kim, J. Lim, H.-T. Kim, K. H. Kim, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2363-2373.
- [144] L. Bauer, K. S. Suresh, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1604-1608.
- [145] D. Dutta, A. Pulsipher, W. Luo, M. N. Yousaf, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8704-8713.

- [146] V. G. Shtamburg, A. A. Dmitrenko, A. P. Pleshkova, L. M. Pritykin, *Russian J. Org. Chem.* **1953**, *29*, 1464-1470.
- [147] F. Taraballi, L. Russo, C. Battocchio, G. Polzonetti, F. Nicotra, L. Cipolla, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4089-4092.
- [148] G. Lindsten, O. Wennerström, R. Isaksson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 547-554.
- [149] Y. L. Jiang, D. J. Krosky, L. Seiple, J. T. Stivers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17412-17420.
- [150] B. Fuchs, A. Nelson, A. Star, J. F. Stoddart, S. Vidal, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4352-4356; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4220-4224.
- [151] M.-J. Kim, I. T. Lim, H.-J. Kim, C.-H. Wong, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1507-1509.
- [152] A. Olah, S. C. Narang, D. Meidar, G. F. Salem, *Synthesis* **1981**, 282-283.
- [153] A. B. Groth, T. Timell, *Svensk Kemisk Tidskrift* **1948**, *60*, 235-336.
- [154] A. B. Groth, T. Timell, *Chem. Abstr.* **1949**, 2577.
- [155] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
- [156] A. J. Mancuso, D. S. Brownfain, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4148-4150.
- [157] T. T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, *1990*, 857-870.
- [158] N. Kornblum, W. J. Jones, G. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4113-4114.
- [159] P. Dave, H.-S. Byun, R. Engel, *Syn. Commun.* **1986**, *16*, 1343-1346.
- [160] G. Xu, J. P. Wu, X. M. Ai, L. R. Yang, *Chinese Chem. Lett.* **2007**, *18*, 643-646.
- [161] H. P. Latscha, H. A. Klein, *Organische Chemie: Chemie - Basiswissen II*, 4. Aufl., Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, **1997**.
- [162] M. Fedoronko, P. Temkovic, J. Konigstein, V. Kováčik, I. Tvaroška, *Carbohydr. Res.* **1980**, *87*, 35-50.
- [163] S. Kathiravan, R. Raghunathan, *Synlett* **2009**, 1126-1130.
- [164] X. Zhang, Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1346-1350.
- [165] C. H. Bamford, C. F. H. Tipper (Eds.), *Comprehensive Chemical Kinetics: Liquid-Phase Oxidation*, Elsevier, Amsterdam, **1980**.
- [166] E. A. Katayev, N. V. Boev, E. Myshkovskaya, V. N. Khrustalev, Y. A. Ustynyuk, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9065-9073.
- [167] G. V. Kolesnikov, K. E. German, G. Kirakosyan, I. G. Tananaev, Y. U. Ustynyuk, V. N. Khrustalev, E. A. Katayev, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7358-7364.
- [168] E. Kataev, <https://www.tu-chemnitz.de/chemie/supchem/>, (letzter Zugriff: 17.09.2015).
- [169] E. A. Kataev, C. Müller, G. V. Kolesnikov, V. N. Khrustalev, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2747-2753.
- [170] Z.-N. Sun, F.-Q. Liu, Y. Chen, P. K. H. Tam, D. Yang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2171-2174.
- [171] F. L. Strat, D. C. Harrowven, J. Maddaluno, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 489-498.

- [172] K. Ziach, A. Obrocka-Hrycyna, J. Jurczak, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10334-10341.
- [173] M. G. Simpson, M. Pittelkow, S. P. Watson, J. K. M. Sanders, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1181-1187.
- [174] A. Obrocka, K. Ziach, J. Jurczak, *Polish. J. Chem.* **2006**, *80*, 1915-1918.
- [175] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1994**.
- [176] E. A. Katayev, J. L. Sessler, V. N. Khrustalev, Y. A. Ustynyuk, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7244-7252.
- [177] S. Hünig, P. Kreitmeier, G. Märkl, J. Sauer, *Arbeitsmethoden in der Organischen Chemie*, Verlag Lehmanns, Berlin, **2006**.
- [178] J. G. Krause, S. Kwon, B. George, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2040-2042.







## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Svenja Fischmann, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Quellen und Hilfsmitteln angefertigt habe. Die Arbeit entstand unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Inhalt und Form der Arbeit sind, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer Prof. Dr. Ulrich Lüning, von mir eigenständig erarbeitet und verfasst worden. Die Arbeit wurde von mir nicht an anderer Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens eingereicht. Dies ist mein erster Promotionsversuch.

Kiel, den 01. Oktober 2015

---

Svenja Fischmann