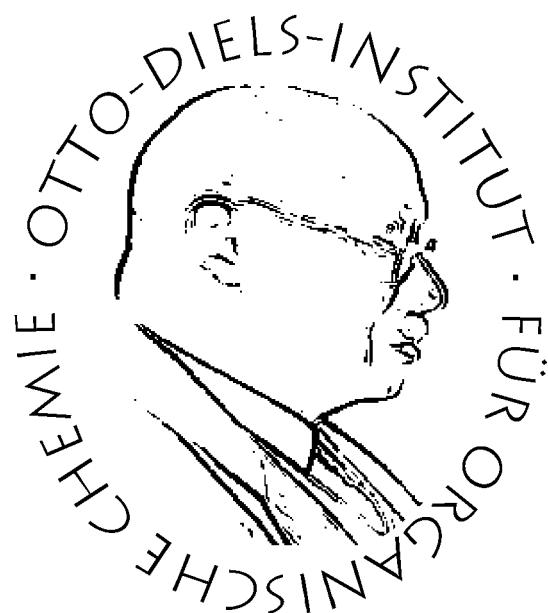


Templat-gesteuerte Synthesen von Imin- und Oxim-Makrocyclen und Käfigen in Bibliotheken



Dissertation

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

vorgelegt von

Anne Katharina Schmidt

Kiel 2021

Erster Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Lüning
Zweiter Gutachter: Jun-Prof. Dr. Anna McConnell
Tag der mündlichen Prüfung: 30.09.2021
Zum Druck genehmigt: 30.09.2021

gez. Prof. Dr. Frank Kempken, Dekan

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von
Herrn Prof. Dr. Ulrich Lüning
in der Zeit von November 2016 bis Juli 2021
am Otto-Diels-Institut für Organische Chemie
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel angefertigt.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Personen danken, die mich bei der Bearbeitung meiner Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Ulrich Lüning aussprechen. In der ganzen Zeit hatte er stets ein offenes Ohr und einen guten Ratschlag für mich. Für seine enorme Unterstützung danke ich ihm vielmals.

Ich danke Julian Goldbach, Nelli Schuller, Florian Spenke, Darte Wetzel und Vanessa Nowatschin für das wiederholte und unermüdliche Korrekturlesen meiner Dissertation. Vielen Dank für eure Anmerkungen, Kritik und Hinweise, sie haben mir sehr geholfen.

Herzlichen Dank auch an die Mitarbeiter der spektroskopischen Abteilung, Rolf Schmied, Dirk Meyer, Gitta Kohlmeyer-Yilmaz, Holger Franzen und Marion Höftmann, die zahlreiche Messungen für mich durchgeführt und mir auch bei Fragen jederzeit weitergeholfen haben.

Auch bei allen aktuellen sowie ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises Lüning möchte ich mich hier bedanken. Die vielen Gespräche waren nicht nur bei fachlichen Problemen eine große Hilfe, sondern haben auch dazu beigetragen, eine Arbeitsatmosphäre zu schaffen, in der ich mich sehr wohl gefühlt habe. Hervorheben möchte ich meine ehemaligen Laborpartner Torben Duden und Steffen Paysen, die auch in meinen chaotischsten Momenten nicht an mir verzweifelt sind. Riesen Dank gilt auch Darte Wetzel und Vanessa Nowatschin, die auch, nachdem ich meinen Laborplatz geräumt hatte, sich immer Zeit für mich (auch wenn es nicht um die Arbeit ging) genommen haben und mir so immer das Gefühl gegeben haben, noch ein Teil des Arbeitskreises zu sein.

Ich danke meiner ehemaligen Kollegin und inzwischen sehr guten Freundin Nelli Schuller für ihren Zuspruch, lieben Worte und einfach für die viele tolle Zeit, die sie mit mir verbringt. Ich freue mich auf jeden Tag, an dem wir uns treffen. Danke, dass du für mich da bist und mir so eine tolle Freundin geworden bist.

Meinem Freund und Lockdown-Homeoffice-Kollegen Florian Spenke danke ich nicht nur, dass er sein Zuhause für mich geöffnet hat, damit ich meine Dissertation nicht alleine im Keller schreiben muss, sondern auch fürs Kochen, Pause machen, Schnacken oder das Lösen meiner Probleme. Danke, dass du dir zwei hinreißende Samtpfoten angeschafft hast, die ich nun für jeden einzelnen Tippfehler in dieser Arbeit verantwortlich machen kann und werde. (Zumal die beiden durch ihr ständiges über-die-Tastatur-laufen, mit-den-Kabeln-spielen und ich-hab-hunger/mir-ist-langweilig-quengeln das wahrscheinlich auch sind.)

Des Weiteren möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, dass sie mich immer unterstützt haben und auch mal für Ablenkung gesorgt haben. Ihr wart nicht nur während meiner Promotion für mich da und ich weiß, dass sich das auch nicht ändern wird. Vielen Dank!

Und zum Schluss: Ich danke meinem Ehemann Andre Schmidt für alles. Für ihn, für uns, für unsere Vergangenheit und unsere Zukunft.

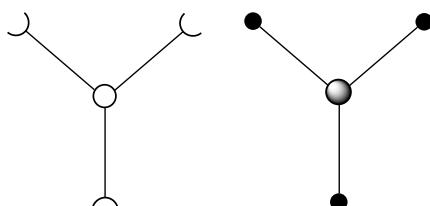
Danke.

Hiermit erkläre ich, Anne Katharina Schmidt, 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. Weder die gesamte Arbeit noch Teile davon wurden von mir an anderer Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens eingereicht. Mir wurde kein akademischer Grad entzogen. Dies ist mein erster Promotionsversuch.

Kiel, der 1. Oktober 2021

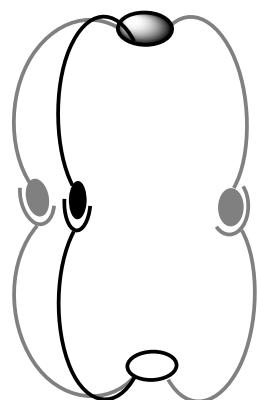
Kurzdarstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Imin- und Oxim-Makrocyclen sowie Bi- und Trimakrocyclen in dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken hergestellt und untersucht werden.

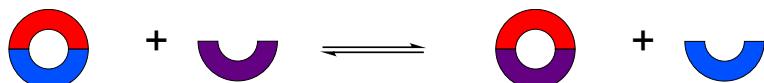


Zunächst wurden dafür di-, tri- und tetravalente Hydroxylamin-, Amin- und Aldehyd-Bausteine entworfen und synthetisiert. Dazu wurde zunächst ein Schema für den Aufbau von symmetrischen tri- und tetravalenten Bausteinen entwickelt, nach dem anschließend erfolgreich zwölf verschiedene Bausteine hergestellt und eingesetzt werden konnten.

Die synthetisierten Bausteine wurden zum Aufbau von dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken eingesetzt, in denen je zwei komplementäre Bausteine in der Lage sein sollten, einen Käfig zu bilden. Die Käfige entstanden dabei durch reversible Kondensationsreaktionen unter Bildung von Imin- oder Oxim-Verknüpfungen. Die Bibliotheken wurden auf ihre Zusammensetzung untersucht, insbesondere auf die enthaltenen [1+1]-Mono-, [1+1]-Bi- oder [1+1]-Trimakrocyclen. In dieser Arbeit wurden 16 verschiedene Bibliotheken untersucht, wobei die Bildung von zwei Käfigen und vier Makrocyclen nachgewiesen werden konnte.

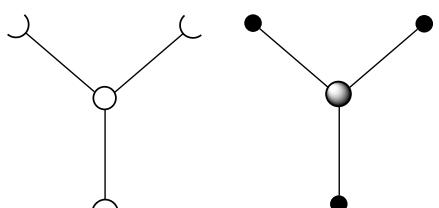


Des Weiteren wurden im Rahmen dieser Arbeit Austauschreaktionen zwischen dem [1+1]-Makrocyclus in einer bereits bestehenden Bibliothek durch Zugabe eines weiteren, unterschiedbaren Bausteines untersucht. Dazu wurden vier Imin- und Oxim-beinhaltende Bibliotheken untersucht und verglichen. Nach einer sehr langen Reaktionszeit von 2 Jahren konnte ein Austausch der Bausteine in allen Bibliotheken nachgewiesen werden.



Abstract

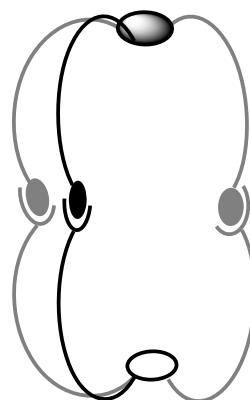
Within the scope of this thesis, imine and oxime macrocycles as well as bi- and trimacrocycles should be prepared and investigated in dynamic combinatorial libraries.



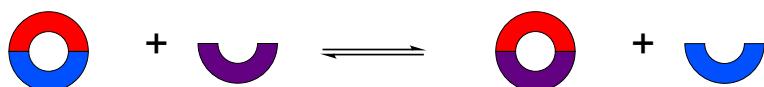
Initially, di-, tri- and tetravalent hydroxylamine, amine and aldehyde building blocks were designed and synthesized. For this purpose, first a scheme for symmetrical di- and tetra building blocks was developed.

Utilizing this scheme, twelve different building blocks were successfully produced and used.

The synthesized building blocks were used to construct dynamic combinatorial libraries in which it should be possible for two complementary building blocks to form a cage. The cages were formed by reversible condensation reactions with the formation of imine or oxime linkages. The libraries were analyzed in regards to their composition, in particular for the [1+1]-mono-, [1+1]-bi- or [1+1]-trimacrocycles they contained. In this thesis, 16 different libraries were examined and the formation of two cages and four macrocycles could be shown.



Furthermore, exchange reactions between [1+1]-macrocycles in an existing library by the addition of a further distinguishable building block were investigated. Four imine- and oxime-containing libraries were investigated and compared. After a very long response time of 2 years, an exchange of building blocks could be proven in all libraries.



Abkürzungsverzeichnis

Äq.	Äquivalent
bas.	basisch
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
COSY	correlated spectroscopy
DB18C6	Dibenzo-18-krone-6
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	dynamic combinatorial chemistry (dynamisch-kombinatorische Chemie)
DCL	dynamic combinatorial library (dynamisch-kombinatorische Bibliothek)
DCvC	dynamic covalent chemistry (dynamisch-kovalente Chemie)
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMT	Dimethylterephthalat
DOSY	diffusion-ordered spectroscopy
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
et al.	et alii, et aliae, et alia (und andere)
Fa.	Firma
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	high performance liquid chromatography
HSQC	hetero single quantum coherence
IR	Infrarot
i. Vak.	im Vakuum
Lit.	Literatur
MALDI-TOF	matrix assisted laser desorption - time of flight
MS	Massenspektrum
NMR	nuclear magnetic resonance
R_f	Retentionsfaktor
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
UV	Ultraviolett

Inhaltsverzeichnis

1. Theoretischer Hintergrund	1
1.1. Supramolekulare Chemie	1
1.1.1. Molekulare Erkennung und Präorganisation	4
1.2. Dynamisch-kovalente Chemie	6
1.3. Dynamisch-kombinatorische Bibliothek	9
1.3.1. Templat-gesteuerte Bibliotheken	10
1.3.2. Synthese von Polyimin-Bimakrocyclen	13
2. Aufgabenstellung	14
3. Synthesen	17
3.1. Aliphatisch-verzweigte Bausteine	18
3.1.1. Aldehyd-Bausteine	18
3.1.2. (Hydroxyl-) Amin-Bausteine	21
3.2. Aromatisch-verzweigte Bausteine	38
3.2.1. Aldehyd-Bausteine	38
3.2.2. (Hydroxyl-) Amin-Bausteine	49
4. Ergebnisse der DCL-Versuche	62
4.1. Durchführung und Methodenbeschreibung	62
4.2. Käfig-bildende Bibliotheken	66
4.3. Konkurrenz-Bibliotheken	100
5. Zusammenfassung und Ausblick	122
6. Experimenteller Teil	135
6.1. Hinweise zum Experimentellen Teil	135
6.2. Synthesen	141
6.2.1. Aliphatisch-verzweigte Bausteine	141
6.2.2. Aromatisch-verzweigte Bausteine	162
A. Anhang	I
A.1. NMR-Spektren	II
A.2. Vorschriften aus der eigenen Masterarbeit	XIX
A.3. Spektren aus den DCL-Versuchen	XXV
Literaturverzeichnis	XXXV

1. Theoretischer Hintergrund

1.1. Supramolekulare Chemie

Die Bezeichnung *Supramolekulare Chemie* wurde erstmals 1978 von LEHN eingeführt und ist definiert als die „Chemie der molekularen Einheiten und der intermolekularen Bindungen“.^[1] LEHN beschreibt dabei die entscheidenden Unterschiede von molekularer und Supramolekularer Chemie mit Hilfe von *Wirt-Gast-Verbindungen*. Ein Molekül (*Wirt*) interagiert mit einer weiteren molekularen Einheit oder einem Ion (*Gast*) durch nicht-kovalente Bindungen. Er entwickelte solche Substanzen aufbauend auf den Ergebnissen von PEDERSEN, welcher 1967 nachweisen konnte, dass makrocyclische Polyetherverbindungen in der Lage sind, Alkalikationen zu komplexieren.^[2]

PEDERSEN zeigte dies mit den von ihm entdeckten *Kronenethern*.^[3] Die erstmalige Synthese einer dieser Verbindungen gelang eher zufällig. Durch Umsetzung von mono-geschütztem 1,2-Dihydroxybenzol mit Bis(2-chlorethyl)ether sollte eine lineare Etherverbindung aufgebaut werden. Dabei reagierte jedoch nicht-geschütztes 1,2-Dihydroxybenzol, welches als Verunreinigung enthalten war, zu einem makrocyclischen Molekül, welches als Dibenzo-18-krone-6 benannt wurde.^[3-5]

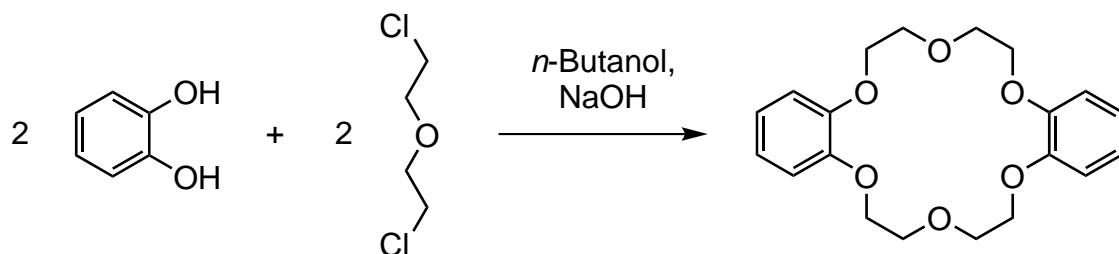


Abb. 1.1: 2,3,11,12-Dibenzo-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadeca-2,11-dien, auch als Dibenzo-18-krone-6 (DB18C6) bezeichnet, war der erste Kronenether, der von PEDERSEN entwickelt wurde. Er veröffentlichte die Synthese von insgesamt 33 verschiedenen Verbindungen dieser Art und untersuchte deren Komplexierungseigenschaften.^[3, 4]

Eine Besonderheit von DB18C6 ist, dass es erst nach der Zugabe von Natriumsalz in Methanol löslich ist, was durch die Komplexierung des Natriumions zu erklären ist. Diese

Eigenschaft führte dazu, dass PEDERSEN weitere Kronenether mit verschiedenen Ringgrößen entwickelte und deren Selektivität bei der Komplexierung von unterschiedlichen Kationen untersuchte. Er kam zu dem Ergebnis, dass die Kronenether mit Kationen in Abhängigkeit der Komplementarität zwischen Ringdurchmesser des Kronenethers und Größe der Kationen stabile Komplexe formen.^[3–5]

Diese Ergebnisse waren insbesondere interessant, da die Bildung von stabilen Alkali-metallionen-Komplexen einen wichtigen biologischen Aspekt hat. So konnte 1964 nachgewiesen werden, dass die antibiotische Wirkung von Valinomycin (vgl. Abb. 1.2) auf der Fähigkeit beruht, Kaliumionen durch eine Bakterienzellmembran zu transportieren.^[6] Dies ist möglich, da sich das Valinomycin-Molekül um das Kaliumion faltet und mit den sechs Carbonyl-Sauerstoffatomen der Estergruppen einen oktaedrischen Kalium-Komplex bildet. Dabei ist das Kaliumion komplett umschlossen und die lipophilen Seitenketten des Liganden ragen nach außen. Der Komplex ist somit im Milieu der Membran löslich. Die Ringkonformation ist dabei zusätzlich durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Amid-NH und C=O-Gruppen stabilisiert. Des Weiteren bildet sich beim Valinomycin der Komplex mit Kaliumionen selektiver als der Komplex mit Natriumionen, was auf die Ringgröße zurückzuführen ist.^[6–8]

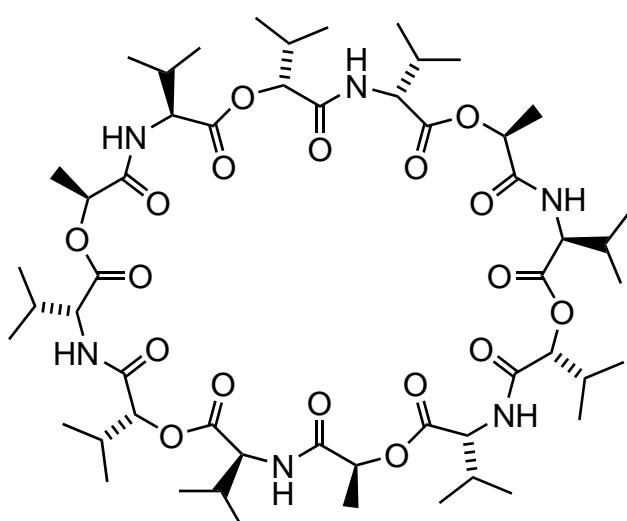


Abb. 1.2: Valinomycin ist ein Cyclodepsipeptid, d. h. ein Peptid, dass sowohl Amid- als auch Estergruppen enthält. Es ist in der Lage, selektiv Kaliumionen zu komplexieren und durch eine Bakterienzellmembran zu transportieren.^[7]

Inspiriert durch die Ergebnisse von PEDERSEN und den Erkenntnissen über das natürliche Antibiotikum Valinomycin begann LEHN, bi- und tricyclische Makrocyclen zu synthetisieren, um kugelförmige Verbindungen aufzubauen und dadurch die Stabilität der Metallkomplexe zu erhöhen.^[1, 2, 9] Aufgrund ihres Aussehens nannte er diese Verbindungen *Kryptanden* (lat. *crypta*; dt. „Gruft“).^[1] Er nutzte dabei Stickstoff als Brückenkopf und variierte die aliphatische Kettenlänge als verknüpfende Einheit. Es wurden sowohl Moleküle synthetisiert, die ausschließlich Oligoglykolketten enthielten, als auch solche, bei denen eine der drei Brücken eine reine Oligomethylenkette war (vgl. Abb. 1.3). Die entstandenen Kryptanden wurden eingehend untersucht, insbesondere auf ihre Stabilität als Komplex in Lösung. Dabei zeigte sich, dass Kryptanden, die nicht in allen Brücken Donoratome aufweisen, weniger stabile Komplexe bilden als solche, die nur aus Oligoglykolketten bestehen.^[1, 2, 9, 10]

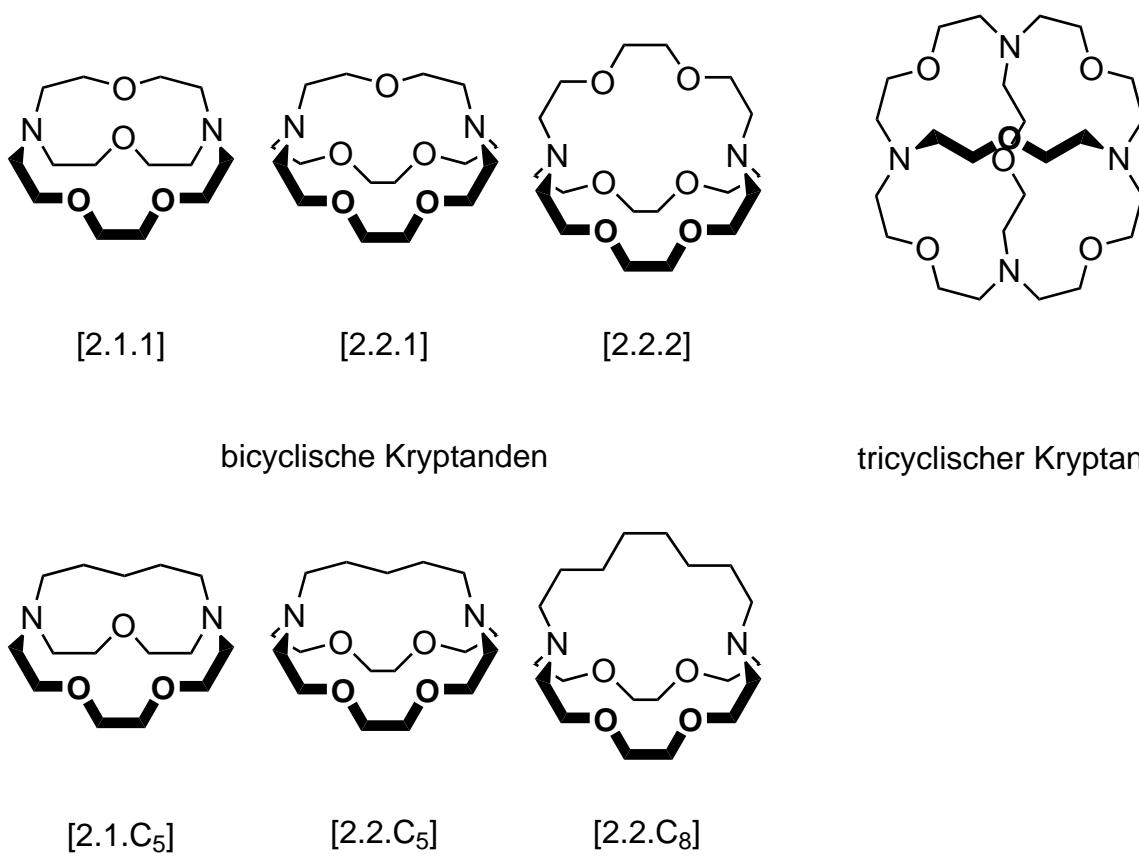


Abb. 1.3: LEHN entwarf verschiedene polycyclische Makroverbindungen und untersuchte deren Komplexierungseigenschaften von Metallionen in Abhängigkeit ihrer Donoratome.^[10, 11]

1.1.1. Molekulare Erkennung und Präorganisation

Die unterschiedliche Stabilität und Selektivität der Kryptanden bei der Komplexierung von Metallionen ist wichtiger Aspekt der Supramolekularen Chemie. Nach LEHN bildet eine molekulare Einheit mit einem geeigneten Substrat ein Supramolekül.^[2] Im Falle der Kryptanden ist das die selektive Komplexierung der Metallionen. Dieser freiwillig-ablaufende Prozess wird als *molekulare Erkennung* bezeichnet. Ionen geeigneter Größe werden in die Kryptanden eingeschlossen, der Kryptand *erkennt* das Ion. Die kugelförmigen Ionen werden dabei bevorzugt von den Kryptanden eingeschlossen, welche zu einer sphärischen Komplexierung in der Lage sind.^[12]

CRAM untersuchte unter anderem die Kryptanden sowie andere Verbindungen unter einem anderen Aspekt. Anhand ihrer Kristallstrukturen, sowohl als Komplex als auch als reiner Kryptand, konnte er feststellen, dass ohne Metallion kein Hohlraum im Kryptand vorhanden ist und die möglichen Bindungsstellen der Donoratome nicht gleich ausgerichtet sind. Dies bedeutet, dass der Kryptand ohne Metallion verknäult vorliegt und sich die bekannte Struktur und Ausrichtung der Donoratome erst durch die Komplexierung des Metallions bildet.^[12, 13]

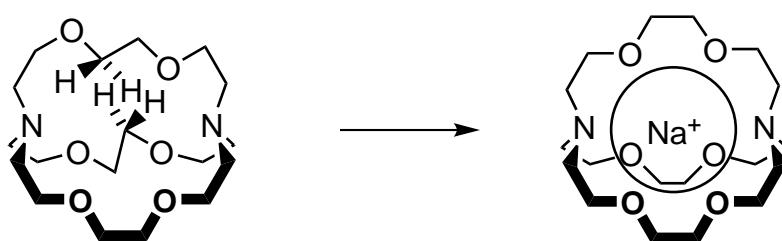


Abb. 1.4: Durch die Komplexierung dringt das Metallion in die Mitte des Moleküls. Im Kryptanden entsteht ein Hohlraum, in dem das Metallion eingeschlossen wird. Dies konnte durch CRAM in Kristallstrukturanalysen nachgewiesen werden.^[13, 14]

Für die Komplexierung der Metallionen durch einen Kryptanden schlussfolgerte CRAM aus LEHNS Ergebnissen, dass diese mit einer Reorganisierung der Molekülstruktur und einer Desolvatation einhergehen muss. Er entwickelte daher eine neue Verbindungsart, die er als *Sphäranden* bezeichnet (vgl. Abb. 1.5). Bei diesen Verbindungen sind alle Sau-

erstoffatome (Donoratome) bereits ohne komplexiertes Metallionen in einer oktaedrisch-ähnlichen Postion um einen Hohlraum angeordnet. Dabei stehen Methylgruppen nach außen und verhindern so das Eindringen von Solvatmolekülen in den Hohlraum des Sphäranden. Diesen Vorgang beschreibt CRAM als *Präorganisation*.^[15, 16]

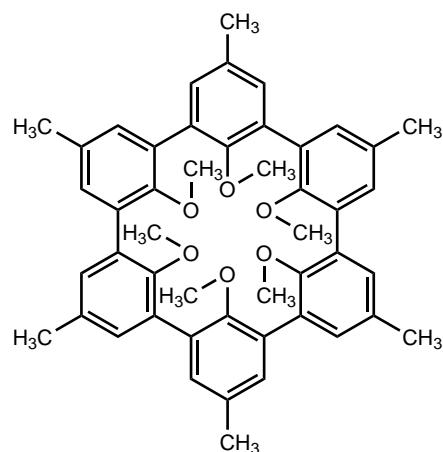


Abb. 1.5: CRAM entwickelte eine neue Verbindungsklasse und benannte diese als *Sphäranden*. Das gezeigte Beispiel ist in der Lage, Li^+ und Na^+ -Ionen zu komplexieren.^[15]

Wie CRAM vorhersagte, bildet der Sphärand Komplexe mit Lithium- und Natriumionen, die, im Falle der Lithium-Komplexe, wesentlich stabiler als vergleichbare Kryptandkomplexe sind. Die Struktur des Liganden bei der Komplexierung des Metallions ändert sich hierbei nahezu nicht. Aufgrund der Steifigkeit des Sphäranden werden keine anderen Ionen als Li^+ und Na^+ komplexiert. CRAM schlussfolgerte, dass je mehr der Wirt (Kronenether, Kryptand oder Sphärand) und Gast (Metallion) entsprechend ihrer späteren Struktur im Supramolekül (Komplex) vor dessen Bildung entsprechen, desto höher ist die Bindungsenergie und somit höher die Stabilität des Supramoleküls. Die Präorganisation ist hier demnach bestimmend für die Bindungsenergie.^[15, 16]

1988 wurde LEHN, PEDERSEN und CRAM der Nobelpreis für ihre Arbeit auf dem Gebiet der Supramolekularen Chemie verliehen.^[2, 13, 17]

1.2. Dynamisch-kovalente Chemie

Das Konzept der *Dynamisch-kovalenten Chemie* (dynamic covalent chemistry; DCvC) wurde entwickelt, um das Prinzip der Supramolekularen Chemie auf die (intra-)molekulare Ebene zu übertragen. Die dynamischen Prozesse, die zur Bildung von Supramolekülen führen, laufen in der Supramolekularen Chemie abseits der kovalenten Bindungen durch intermolekulare Wechselwirkungen ab. Diese haben meist eine geringere Bindungsstärke als kovalente Bindungen und bilden daher weniger stabile Supramoleküle. Mit Hilfe von reversiblen, kovalenten Bindungen sollen Moleküle entwickelt werden, die sich ebenfalls dynamisch durch Bindungsbildung und Bindungsbruch formen. Diese durch kovalente Bindung stabileren Moleküle ermöglichen eine breite Anwendung in der Chemie.^[18, 19]

In großen dynamischen Systemen reagieren zahlreiche unterschiedliche Moleküle (Bausteine) in reversiblen Reaktionen zu komplexeren Strukturen und zerfallen wieder in ihre ursprüngliche Form. Es bildet sich ein thermodynamisches Gleichgewicht. Hierbei bilden sich auch Verbindungen, die sich ohne dynamische Reaktionen nur schwer synthetisieren ließen, wie z. B. Käfigstrukturen. Dabei können einzelne Reaktionsprodukte aus dem dynamischen System durch z. B. einen geeigneten Liganden entfernt werden. Dieser Vorgang wurde von EMIL FISCHER als *Schlüssel-und-Schloss* Prinzip beschrieben (vgl. Abb. 1.6). Die verschiedenen *Schlüsse* (Reaktionsprodukt) bilden sich dynamisch aus den Bausteinen, dabei wird ein passender durch das *Schloss* (Ligand) selektiert. Für die Selektion ist hierbei allein die strukturelle Komplementarität entscheidend.

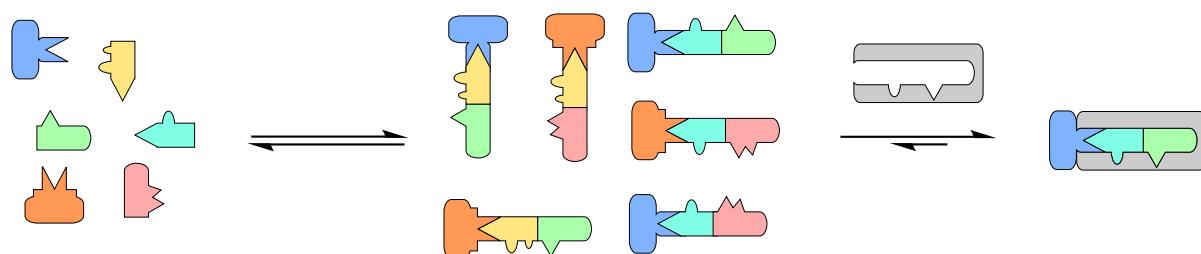


Abb. 1.6: Das *Schlüssel-und-Schloss* Modell wurde von EMIL FISCHER bereits im Jahr 1894 entwickelt und beschreibt, wie eine Verbindung aufgrund ihrer strukturellen Eigenschaften durch ein geeignetes Gegenstück selektiert wird.^[19–21]

Als *Dynamisch-kovalente Bindungen* bezeichnet man solche Atombindungen, die eine Lebenszeit zwischen 1 ms und 1 min haben. Eine kürzere Lebenszeit würde bedeuten, dass die Bindung zu labil ist, um eine isolierbare und detektierbare molekulare Struktur aufzubauen. Hingegen wäre bei einer längeren Lebenszeit die Bindung zu stabil, um einen dynamischen Austausch zu zeigen. Unterteilt werden die Reaktionen der Bindungsbildung dabei in zwei unterschiedliche Klassen, abhängig davon, ob sich bei der Reaktion eine neuartige Verknüpfung bildet oder nicht. Bei Kondensationsreaktionen und Additionsreaktionen bilden sich neue Atombindungen, die vorher nicht vorhanden waren. Im Falle von Austauschreaktionen (z. B. Metathese) bleiben die Bindungstypen hingegen gleich.^[18, 19]

Abhängig von der Reaktionsart und von der Struktur der Verbindung gibt es Methoden, die Reaktionen des Gleichgewichts zu verlangsamen oder gar ganz zugunsten eines Produkts zu stoppen. Durch Lichteinstrahlung, Temperaturänderung, Zugabe von Katalysatoren oder pH-Wert-Änderungen lassen sich die Reaktionsgeschwindigkeiten der Hin- und Rückreaktion beeinflussen. Werden durch Temperatursenkung oder Entfernung des Katalysators diese Geschwindigkeiten (fast) vollständig gestoppt, spricht man vom *Einfrieren* des dynamischen Gleichgewichts.

Ein Beispiel für die dynamisch-kovalente Bindung ist die Imin-Bindung. Durch eine Kondensationsreaktion einer Aldehyd-Gruppe mit einem primären Amin entsteht unter Abspaltung von Wasser eine C=N-Doppelbindung, d. h. eine Imin-Bindung. Diese zerfällt durch Hydrolyse in die ursprünglichen Gruppen. Die Geschwindigkeit des nucleophilen Angriffs des Amins bei der Bindungsbildung sowie die Hydrolyse lassen sich durch Änderung des pH-Wertes beeinflussen.^[22] In wasserfreiem Milieu ist ebenfalls ein Austausch der Komponenten möglich. Sowohl mit einem weiteren primären Amin als auch mit einer anderen Imin-Bindung wird eine Austauschreaktion durchlaufen (Transiminierung oder Imin-Metathese, vgl. Abb. 1.7).^[23] Durch einen Überschuss an primären Amin lassen sich auch diese Reaktionen katalysieren.^[24] Mit Hilfe eines geeigneten Reduktionsmittels kann die Imin-Bindung zum sekundären Amin reduziert werden, was irreversibel ist.^[19, 25] Die

Struktur ist somit als Derivat des Imins eingefroren und dem dynamischen Gleichgewicht entzogen. Aufgrund der vielfältigen Möglichkeiten und Beeinflussungen durch Katalysatoren und Lösungsmittel besitzen Imin-Bindungen eine sehr breite Anwendung in der DCvC und sind in vielen Veröffentlichungen in diesem Gebiet von großer Bedeutung, weshalb diese Reaktionen und deren Mechanismen bereits sehr detailliert untersucht und beschrieben wurden.^[19]

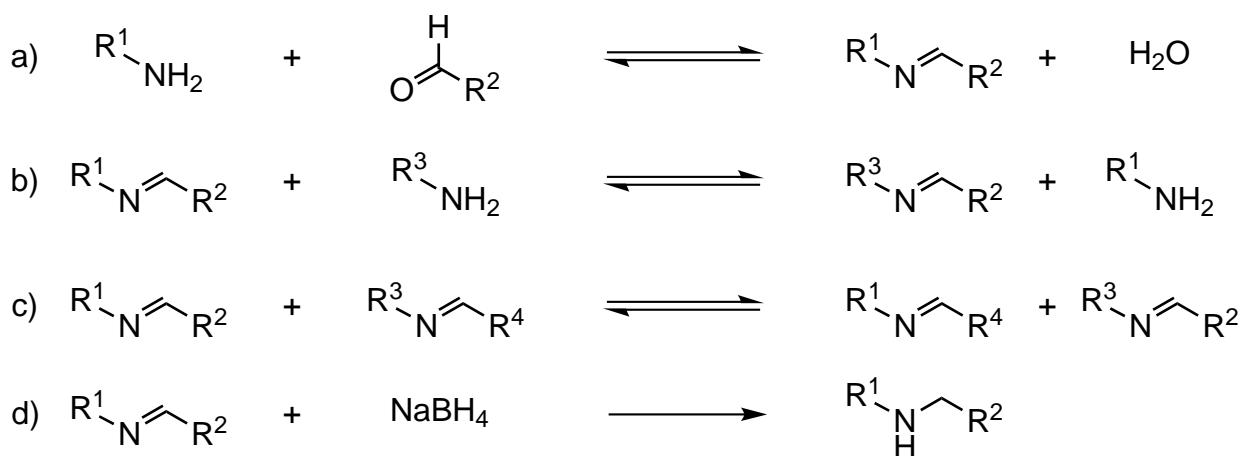


Abb. 1.7: Verschiedene Reaktionsmöglichkeiten von Iminen: a) Imin-Kondensation; b) Transiminierung; c) Imin-Metathese; d) Reduktion^[19, 23]

Mit Stickstoff- und Sauerstoff-substituierte primäre Amine wie Hydrazine, Acylhydrazine und Hydroxylamine reagieren, analog zur Bildung von Iminen aus nicht heteroatomsubstituierten Aminen, als Nucleophile mit Aldehyden in Kondensationsreaktionen unter Wasserabspaltung zu Hydrazonen, Acylhydrazonen und Oximen (vgl. Abb. 1.8). Diese sind zu den gleichen Umwandlungs- und Folgereaktionen wie Imine in der Lage, haben jedoch aufgrund eines freien Elektronenpaares benachbart zum reaktiven Stickstoff eine höhere Nucleophilie. Die entstandenen Imin-analogen Verbindungen sind außerdem stabiler als Imin-Verbindungen. Um diese in der DCvC anwenden zu können, ist meist eine Katalyse notwendig, welche die Austauschreaktion beschleunigt. Im Falle des Oxims ist Anilin ein bewährter Katalysator. Dieser funktioniert am besten im leicht sauren Milieu, da das Imin-Intermediat zum Teil protoniert vorliegt.^[19, 26]

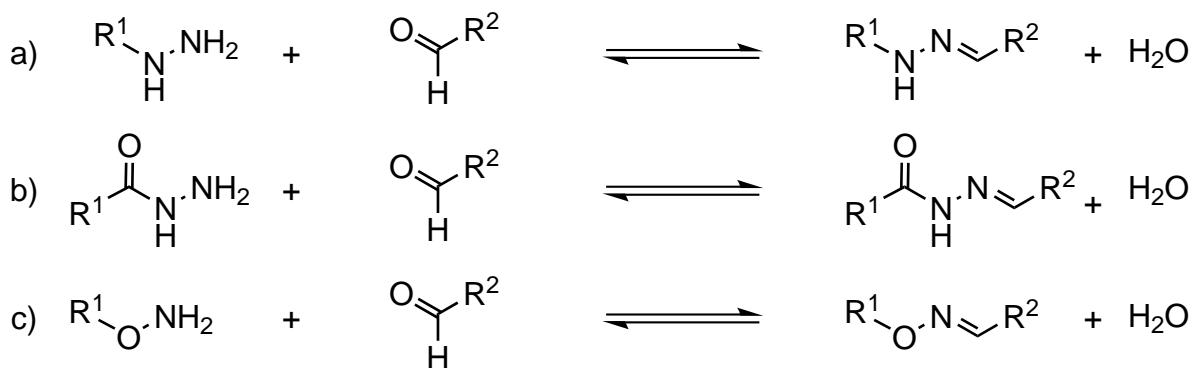


Abb. 1.8: Imin-analoge Reaktionen: a) Hydrazon-Kondensation; b) Acylhydrazon-Kondensation; c) Oxim-Kondensation^[19, 26]

1.3. Dynamisch-kombinatorische Bibliothek

Der Begriff *Dynamisch-kombinatorische Chemie* (dynamic combinatorial chemistry; DCC) wurde zuerst in den 1990er Jahren in unabhängigen Arbeiten von SANDERS^[27, 28] und LEHN^[29] verwendet. SANDERS et al.^[27, 28] stellten mittels DCC makrocyclische Lactone her, wobei sie Metallionen als Template (= strukturgebende Schablone) nutzten. LEHN et al.^[29] untersuchten die Zusammensetzung einer dynamischen Mischung aus Helicaten und stellten fest, dass diese durch die Eigenschaften des Gegenions (Größe, Ladung etc.) bestimmt wird. Im Vergleich zur *Dynamisch-kovalenten Chemie* DCvC ist es für die DCC entscheidend, dass die dynamische Reaktion *kombinatorisch* ist, d. h. dass durch die Reaktion zwei getrennte Moleküle verknüpft werden. Da dies nicht auf alle Reaktionen der DCvC zutreffen, haben die DCC und DCvC einen gemeinsamen Bereich, sind jedoch nicht identisch.^[19] Hinzu kommen in der DCC Reaktionen, die zwar dynamisch und kombinatorisch sind, jedoch nicht-kovalent. Die DCC wurde später als *kombinatorische Chemie unter thermodynamischen Kontrolle* beschrieben.^[30]

Die *Dynamisch-kombinatorische Bibliothek* (dynamic combinatorial library; DCL) ist ein Produkt der DCC. Als DCL wird die Gesamtheit eines Gemisches aus verschiedenen

(supra-) molekularen Spezies bezeichnet, die sich durch reversible Reaktionen ineinander überführen lassen. Die verschiedenen Spezies der Bibliothek stehen somit in einem Gleichgewicht. Durch physikalischen oder chemischen Stimulus lässt sich die Zusammensetzung der DCL beeinflussen.^[31, 32] Eine bildliche Darstellung einer DCL ist in Abb. 1.9 gezeigt.

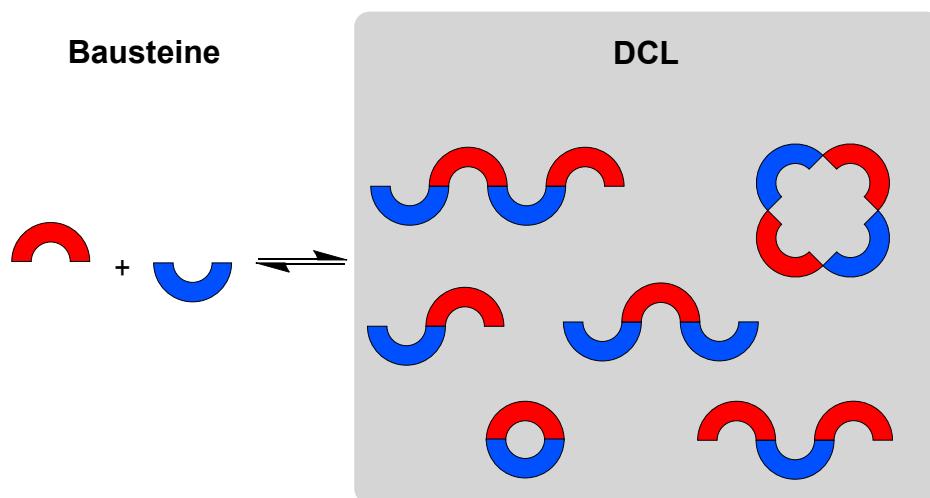


Abb. 1.9: Aus zwei unterschiedlichen divalenten Bausteinen (rot und blau) ist die Bildung verschiedener Produkte durch reversible Reaktionen möglich. Die Gesamtheit dieser Produkte, die im Gleichgewicht stehen, wird als DCL bezeichnet (grau hinterlegt).

1.3.1. Templat-gesteuerte Bibliotheken

Mittels geeignetem *Templat* lässt sich die Zusammensetzung einer DCL zugunsten einer Spezies beeinflussen. Durch Wechselwirkung mit einem geeigneten Templat (z. B. Metallion) wird die Struktur des entstehenden Makromoleküls beeinflusst und die bevorzugte Verbindung selektiert. LEHN^[33] beschreibt dabei zwei unterschiedliche Abläufe der Templat-gesteuerten Synthese von Makrocyclen oder ähnlichen Verbindungen. Beim *casting* (dt.: Gießen) wird ein Substrat durch das Templat identifiziert, indem es in einen Hohlraum im Templat eingelagert wird. Beim *molding* (dt.: Formen) lagern sich die Gast-Moleküle entsprechend ihrer Passform von außen an das Templat und werden so geordnet. In Abb. 1.10 ist dies dargestellt.

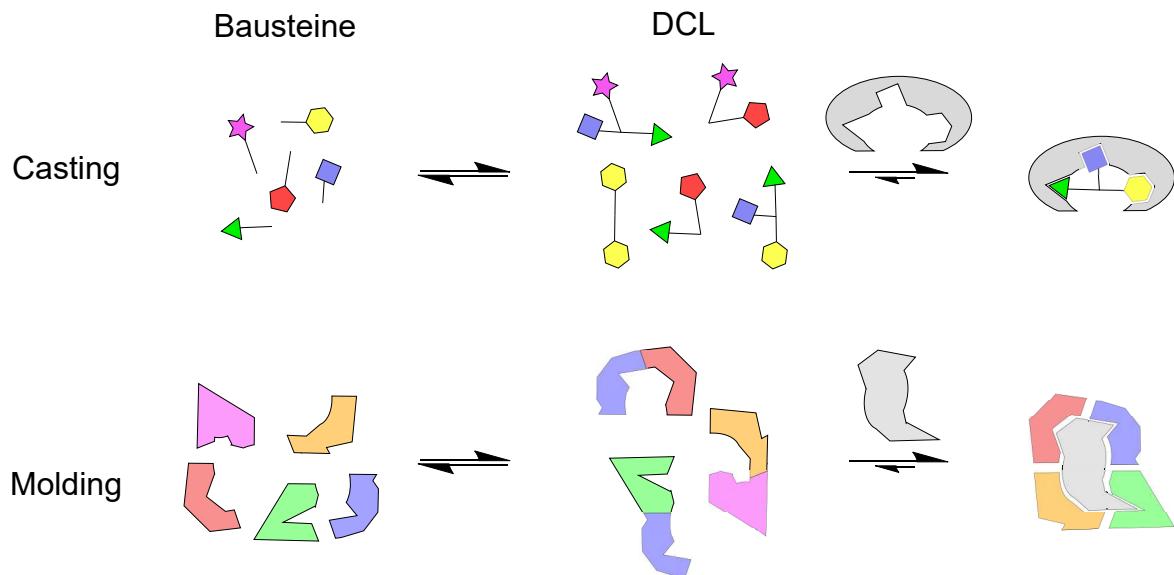


Abb. 1.10: Die von LEHN^[33] beschriebenen unterschiedlichen Ansätze für eine Templatgesteuerte Synthese werden bezeichnet als *casting* (dt.: Gießen) und *molding* (dt.: Formen).

STORM und LÜNING^[34] untersuchten den Templateffekt von Alkali- und Erdalkalimetallionen bei der Synthese von Imin-Makrocyclen. Dazu wurde ein Pyridin-2,6-dicarbaldehyd mit unterschiedlichen Diaminen, die aus linearen Oligoethylenglycol-Ketten mit endständigen Amin-Gruppen bestehen, umgesetzt (vgl. Abb. 1.11). Durch die Verwendung von Mg^{2+} , Ca^{2+} und Ba^{2+} -Ionen konnten selektiv und effizient drei Imin-Makrocyclen mit unterschiedlicher Größe aus den DCLs selektiert werden.

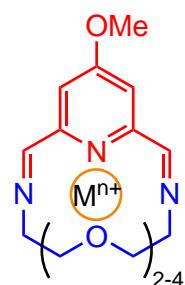


Abb. 1.11: STORM und LÜNING^[34] veröffentlichten u. a. drei Imin-Makrocyclen mit unterschiedlicher Größe, die in DCLs hergestellt wurden. Die DCLs wurden aus den divalenten Aldehyd- (rot) und Amin-Bausteinen (blau) aufgebaut. Als Template dienten Mg^{2+} , Ca^{2+} und Ba^{2+} -Ionen.

Die Kondensationsreaktion zwischen Aminen und Aldehyden führt unter Abspaltung von Wasser zu Iminen. Diese Reaktion ist reversibel und die Edukte und Produkte liegen im Gleichgewicht vor, daher wird für Imin-Verbindungen eine Instabilität in Wasser erwartet. Die von STORM^[34] studierten Imin-Makrocyclen zeigen hingegen eine sehr gute Stabilität im wässrigen Milieu. Durch die Komplexierung eines Erdalkalikations wird die Imin-Verbindung stabilisiert und zusätzlich wird der Makrocyclus wasserlöslich, was zu der ungewöhnlichen Eigenschaft dieser Makrocyclen führt. In Versuchen, in denen Ca²⁺-Ionen mittels Komplexierung durch einen 18-gliedrigen Imin-Makrocyclus durch eine Membran transportiert wurden, konnten SAGGIOMO und LÜNING^[35] die Selektivität und Stabilität von Templat-gesteuerten Reaktion nachweisen.

Durch die Zugabe von Tris(2-aminoethyl)amin zu einer von STORM entwickelten Imin-DCL entsteht eine Konkurrenz-Reaktion, bei der sich neben einem [1+1]-Makrocyclus ein [2+3]-Bimakrocyclus bilden kann. SCHLEEF und LÜNING^[36] zeigten, dass dieser Polyimin-Bimakrocyclus bei Templat-freien DCLs nachgewiesen werden kann. Wird jedoch ein passendes Ion als Templat der Bibliothek zugegeben, entsteht bevorzugt der [1+1]-Monomakrocyclus mit dem komplexierten Templat-Ion.

In weiteren Versuchen entwickelten FISCHMANN und LÜNING^[37] Oligoethylenglycol-di(hydroxylamin)- und Oligoethylenglycol-dihydrazin-Bausteine. Diese wurden mit Pyridin-2,6-dicarbaldehyd in verschiedenen DCLs umgesetzt. Die so hergestellten DCLs beinhalten Oxim- und Hydrazon-Makrocyclen, welche durch geeignete Template stabilisiert wurden. Die Oxim- und Hydrazon-Makrocyclen unterscheiden sich in ihrer Größe leicht von den entsprechenden Imin-Makrocyclen, da sich zusätzliche Heteroatome an den Oxim- und Hydrazon-Bindungen im Ring befinden. FISCHMANN untersuchte alle hergestellten Bibliotheken mit verschiedenen Alkali- und Erdalkalimetallionen sowie ohne Templat, um das ideale Templat-Ion zu finden und die Ausbeute der Makrocyclen zu maximieren.

1.3.2. Synthese von Polyimin-Bimakrocyclen

In verschiedenen DCLs stellten LEHN et al.^[38] [2+3]-Bimakrocyclen her, ähnlich wie die oben diskutierten [2+3]-Bimakrocyclen von SCHLEEF und LÜNING^[36]. Diese organischen Käfige bildeten sich, wie auch schon bei SCHLEEF und LÜNING^[36], ohne Templat durch Selbstorganisation mit dynamischen kovalenten Reaktionen. Tris(2-aminoethyl)amin wurde mit unterschiedlichen aromatischen Dialdehyden im Verhältnis 2 : 3 umgesetzt. Auf diese Weise konnten LEHN et al. insgesamt acht Hexaimin-Bimakrocyclen herstellen. In Abb. 1.12 ist ein Beispiel für einen solchen Käfig gezeigt.

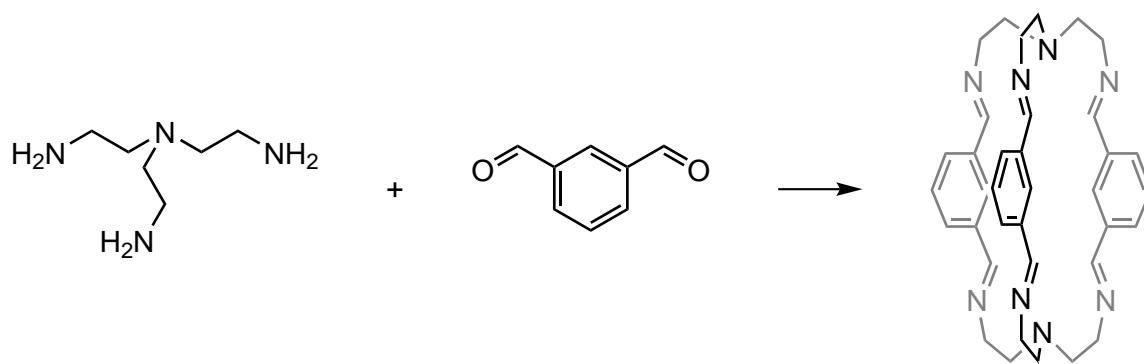


Abb. 1.12: LEHN et al.^[38] stellen mittels DCLs Hexaimin-Bimakrocyclen her, ein Beispiel für eine dieser Verbindung ist hier gezeigt. Die Reaktion erfolgte ohne Templat ausschließlich durch Selbstorganisation.

Durch die Reversibilität der Imin-Reaktion entsteht in einer DCLs das thermodynamisch stabilste Produktgemisch. LEHN et al.^[38] stellten in ihren Versuchen fest, dass die Ausbeute an Bimakrocyclen in den Bibliotheken abhängig von der Anzahl an aromatischen Ringen ist und dass bei starren Molekülen generell eine bessere Ausbeute zu erwarten ist. In weiteren Tests konnten sie auch einen Austausch der Bausteine zweier Bimakrocyclen beobachten, welchen sie als *cage-to-cage transformation*^[38] bezeichneten. Durch abwechselnde Zugabe von Säure und Base, die beide katalytisch auf Imin-Bindungsbildung und -Bindungsbruch wirken, konnten sie diesen Austausch begünstigen.

2. Aufgabenstellung

Im Bereich der *Dynamisch-kombinatorischen Chemie* (DCC) gehören Imin-(Austausch)-Reaktionen zu den am häufigsten untersuchten Reaktionen. Die reversible Kondensationsreaktion, die zu einer Imin-Bindung führt, kann vielseitige Reaktionen durchlaufen (vgl. Abschnitt 1.2). Durch diese Eigenschaft eignen sich Imine hervorragend für die Verwendung in thermodynamisch-kontrollierten *Dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken* (DCLs).

In den dieser Arbeit vorangegangenen Forschungen im Arbeitskreis LÜNING^[34–37] wurden bereits einige Ergebnisse auf dem Gebiet der Templat-gesteuerten Synthese von Imin-Monomakrocyclen erhalten. Die von STORM^[34] studierten Imin-DCLs, bestehend aus Oligoethylenglycol-Diaminen und einem Pyridindialdehyd mit einem komplexierten Templat, zeigten eine sehr gute Stabilität in wässrigem Milieu. SAGGIOMO^[35] nutzte diese Eigenschaft um Calciumionen mit Imin-Makrocyclen durch eine Membran zu transportieren. FISCHMANN^[37] entwickelte Bausteine für die Bildung von Templat-gesteuerten DCLs, um selektiv Oxim- und Hydrazon-Makrocyclen analog zu den Imin-Monomakrocyclen von STORM zu bilden. Die vorangegangenen Forschungen sind ausführlicher in Abschnitt 1.3.1 beschrieben.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen tri- und tetravalente Aldehyd-, Amin- und Hydroxylamin-Bausteine für die Verwendung in DCLs zur Templat-gesteuerten Synthese von Makrocyclen hergestellt werden. Aufbauend auf den Ergebnissen aus dem Arbeitskreis LÜNING^[34–37] sollen die Bausteine so entworfen werden, dass selektiv mittels der Verwendung eines geeigneten Templatzes der [1+1]-Makrocyclus gebildet wird. Als [1+1]-Makrocyclus wird der Makrocyclus bezeichnet, der aus genau zwei komplementären Bausteinen aufgebaut ist. Durch die Verwendung von divalenten Amin- und Aldehyd-Bausteinen entstehen in Templat-gesteuerten DCLs unter anderem [1+1]-Imin-Monomakrocyclen. Abhängig von der Größe des Hohlraumes im Makrocyclus können unterschiedliche Ionen

mit entsprechenden Durchmesser als Template verwendet werden.

In dieser Arbeit sollen trivalente Bausteine entwickelt werden, die als Produkt einen einfach-überbrückten Cyclus (Bimakrocyclus) bilden, sowie tetravalente Bausteine, die einen zweifach-überbrückten Cyclus (Trimakrocyclus) bilden. Diese sollten einen Hohlraum aufweisen, der den von STORM^[34] und FISCHMANN^[37] untersuchten Imin- und Oxim-Makrocyclen, die mit Calcium-Ionen einen Komplex bilden können, entspricht. Da der Fokus dieser Arbeit auf der Entwicklung geeigneter Bausteine für die Templat-gesteuerte Synthese von [1+1]-Bi- und [1+1]-Trimakrocyclen lag, wurden die Untersuchungen zunächst auf Calciumionen als Templat beschränkt. STORM^[34] und FISCHMANN^[37] untersuchten eine Vielzahl an Imin- und Oxim-DCLs mit Diamin- und Dihydroxylamin-Baustein, die auf einem Oligoethylenglykol-Grundgerüst aufgebaut sind. Dabei stellten sie fest, dass Ca^{2+} -Ionen besonders gut für die Synthese von 18-gliedrigen Makrocyclen geeignet sind.

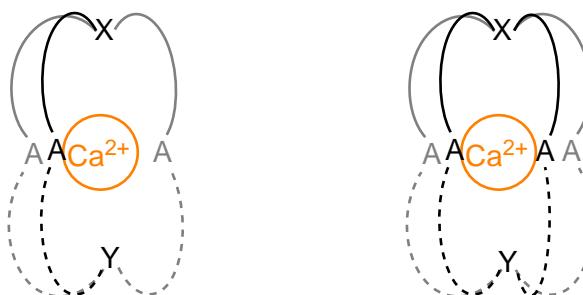


Abb. 2.1: Schematischer Aufbau der Imin- und Oxim-Bimakrocyclen (links) bzw. Imin- und Oxim-Trimakrocyclen (rechts). Die Käfige sollen aus zwei Bausteinen, die durch Bildung von Imin- oder Oxim-Gruppen verknüpft werden (A), aufgebaut werden. Die tri- und tetravalenten Bausteine sollen aus aliphatischen Ketten (Linie; durchgängig und unterbrochen) bestehen, die je über eine verknüpfende Einheit (X und Y) symmetrisch verbunden sind. Mindestens ein Baustein soll dabei aus Oligoethylenglykol-Ketten aufgebaut sein, um die Komplexierung des Metallions durch die Heteroatome zu ermöglichen und die nötige Flexibilität des Bi- bzw. Trimakrocyclus zu gewährleisten. Der Hohlraum im Käfig soll passend für ein Ca^{2+} -Ion sein.

Aufgabenstellung

Im Gegensatz zu den von LEHN^[38] publizierten Bimakrocyclen, bei denen es sich um [2+3]-Bimakrocyclen handelt (vgl. Abschnitt 1.3.2), sollen in dieser Arbeit Bi- und Trimakrocyclen entwickelt werden, die aus zwei Bausteinen bestehen. Die Makrocyclen sollen in thermodynamisch-kontrollierten und Templat-gesteuerten DCLs synthetisiert werden. Dazu ist es notwendig, dass der Makrocyclus in der Lage ist, ein Metallion zu komplexieren. Durch die Verwendung von Oligoethylenglykol-Einheiten als Grundgerüst für die Synthese der Bausteine enthält der Baustein Heteroatome mit freien Elektronenpaaren, die das Metall-Ion komplexieren können. Zudem sind Ethylenglycol-Ketten flexibel, wodurch sich der Baustein um das Templat legen kann.

Die mit den zuvor synthetisierten Bausteinen angesetzten DCLs sollen, sobald das thermodynamische Gleichgewicht erreicht ist, in ihre Bestandteilen separiert werden. Durch die reversible Reaktion der Amin-, Hydroxyl- und Carbonyl-Gruppen an den tri- und tetravalenten Bausteine ist eine Vielzahl an cyclischen und acyclischen Produkten denkbar. Hierbei sollen die DCLs insbesondere auf das Vorhandensein von den [1+1]-Bi- bzw. [1+1]-Trimakrocyclen untersucht werden.

Des Weiteren sollen im Rahmen dieser Arbeit die Austauschreaktionen in den von STORM^[34] studierten Imin-DCLs und von FISCHMANN^[37] entwickelten Oxim-DCLs durchgeführt werden. Durch die reversible Reaktion, die zu Bildung eines Imin- oder Oxim-Makrocyclus führt, ist der Austausch eines Bausteines des Makrocyclus im thermodynamischen Gleichgewicht möglich. Durch Zugabe eines weiteren Bausteines zu einer DCL entsteht eine *Konkurrenz-Reaktion*, die DCL wird zur *Konkurrenz-Bibliothek*. In dieser Konkurrenz-Bibliothek ist ein weiterer [1+1]-Makrocyclus denkbar. In dieser Arbeit sollen Versuche mit solchen Konkurrenz-DCLs durchgeführt werden und der Austausch der Bausteine nachgewiesen werden.

3. Synthesen

Aus vorangegangenen Arbeiten^[39, 40] sind (Hydroxyl-) Amin- und Aldehyd-Bausteine bekannt, die stabile Makrocyclen in DCLs bilden (vgl. Abb. 3.1). Diese Eigenschaft konnte vor allem auf die selektive Komplexierung von Metallionen, welche als Templat dienten, zurückgeführt werden. Entscheidend hierfür ist insbesondere die Größe des entstehenden Hohlraumes im Makrocyclus sowie das Vorhandensein von Heteroatomen, die durch ihre freien Elektronenpaare Metallionen komplexieren können.^[39, 40]

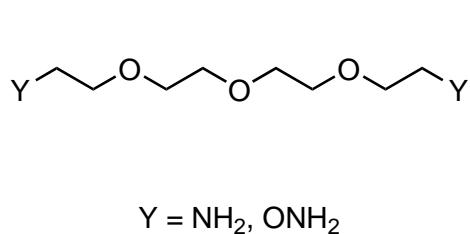
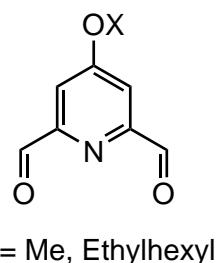


Abb. 3.1: In vorangegangenen Arbeiten zeigten diese Bausteine gute Eigenschaften, mit Ca^{2+} -Ionen als Template selektiv Makrocyclen in DCLs zu bilden. Aus diesem Grund dienten diese Moleküle als Vorlage für die Entwicklung neuer Bausteine ähnlicher Größe und Struktur, die mit Ca^{2+} -Ionen Käfige in DCLs bilden könnten sollen.^[39, 40]

Bei der Planung neuer Verbindungen für die Synthese von tri- und tetrafunktionalen Makrocyclen (Käfigen) in DCLs wurde daher zunächst darauf geachtet, Größe und Struktur der bekannten Bausteine zu erhalten und nur die Anzahl der funktionellen Gruppen zu erhöhen. Diese Idee stößt im Falle der (Hydroxyl-) Amin-Bausteine schnell an ihre Grenzen, da die Möglichkeit der Einführungen einer Verzweigung am zentralen Atom (hier: Sauerstoff) fehlt. Dadurch muss dieser Baustein so modifiziert werden, dass eine Verzweigungsstelle in der Mitte der Verbindung entsteht. Hierfür wurden zwei Möglichkeiten entwickelt: *aromatisch-verzweigte Bausteine* mit einem Aromaten als zentraler Gruppe, sowie *aliphatisch-verzweigte Bausteine* mit einem zentralen Kohlenstoff- oder Stickstoffatom. Darüber hinaus wurde dies auch auf die Aldehyd-Bausteine übertragen, um mehr Kombinationsmöglichkeiten in den DCLs zu erhalten.

3.1. Aliphatisch-verzweigte Bausteine

3.1.1. Aldehyd-Bausteine

Für die aliphatisch-verzweigten Aldehyd-Bausteine wurden zwei unterschiedliche Moleküle entworfen, die Makrocyclen mit einer vergleichbaren Größe zu bereits bekannten Makrocyclen bilden könnten. Diese Bausteine sollen aus symmetrischen Alkoholen mit einem zentralen Kohlenstoffatom oder einem zentralen Stickstoffatom (vgl. Abb. 3.2, **1** und **2**) aufgebaut werden. Auf den ersten Blick ist ein drittes Molekül möglich, dass diese Anforderungen erfüllt. Theoretisch wäre auch ein aliphatischer, vierfach-funktioneller Aldehyd ausgehend vom Pentaerythrit denkbar (vgl. Abb. 3.2; Verbindung **A**). Dieses Molekül kann jedoch durch die räumliche Struktur der zentralen Einheit keinen Käfig mit allen funktionellen Gruppen formen. Pentaerythrit hat ein tetraedisches, zentrales Kohlenstoffatom, womit die vier funktionellen Gruppen in unterschiedliche Richtungen zeigen und zu weit auseinander liegen, um mit einem passenden Hydroxylamin- oder Amin-Baustein einen mehrdimensionalen Makrocyclus mit Hohlraum zu bilden. Darum wurde der Baustein **A** nicht hergestellt.

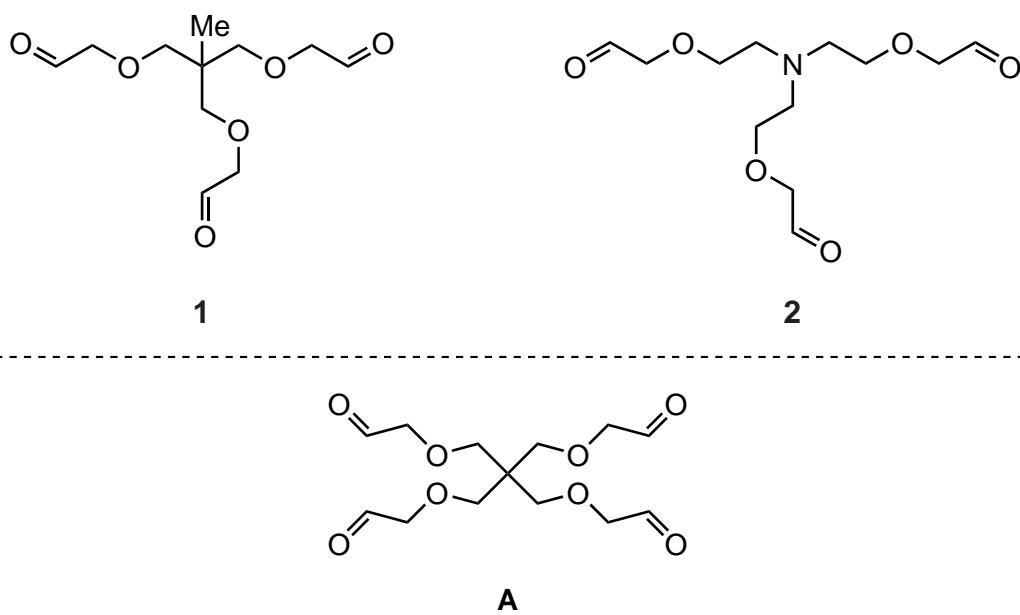


Abb. 3.2: Zwei verschiedene aliphatische Aldehyd-Bausteine **1** und **2** wurden entworfen.

Ein dritter Baustein **A**, der auf einem Pentaerythrit-Gerüst beruht und somit vierfach funktionell wäre, wurde nicht hergestellt, da er für die Bildung von Käfigen nicht geeignet ist.

2,2'-[{2-Methyl-2-[(2-oxoethoxy)methyl]propan-1,3-diyl}bis(oxy)]diacetaldehyd (1)

Die Synthese von 2,2'-[{2-Methyl-2-[(2-oxoethoxy)methyl]propan-1,3-diyl}bis(oxy)]diacetaldehyd (**1**, vgl. Abb. 3.3) sollte in zwei Schritten ausgehend von 2-Hydroxymethyl-2-methyl-1,3-propanediol (**3**) erfolgen. Zunächst wurde eine WILLIAMSON-Ethersynthese mit Natriumhydrid und Bromacetaldehyddiethylacetal (**4**) durchgeführt, diese dreifache Veretherung gelang mit einer guten Ausbeute von 41 %.

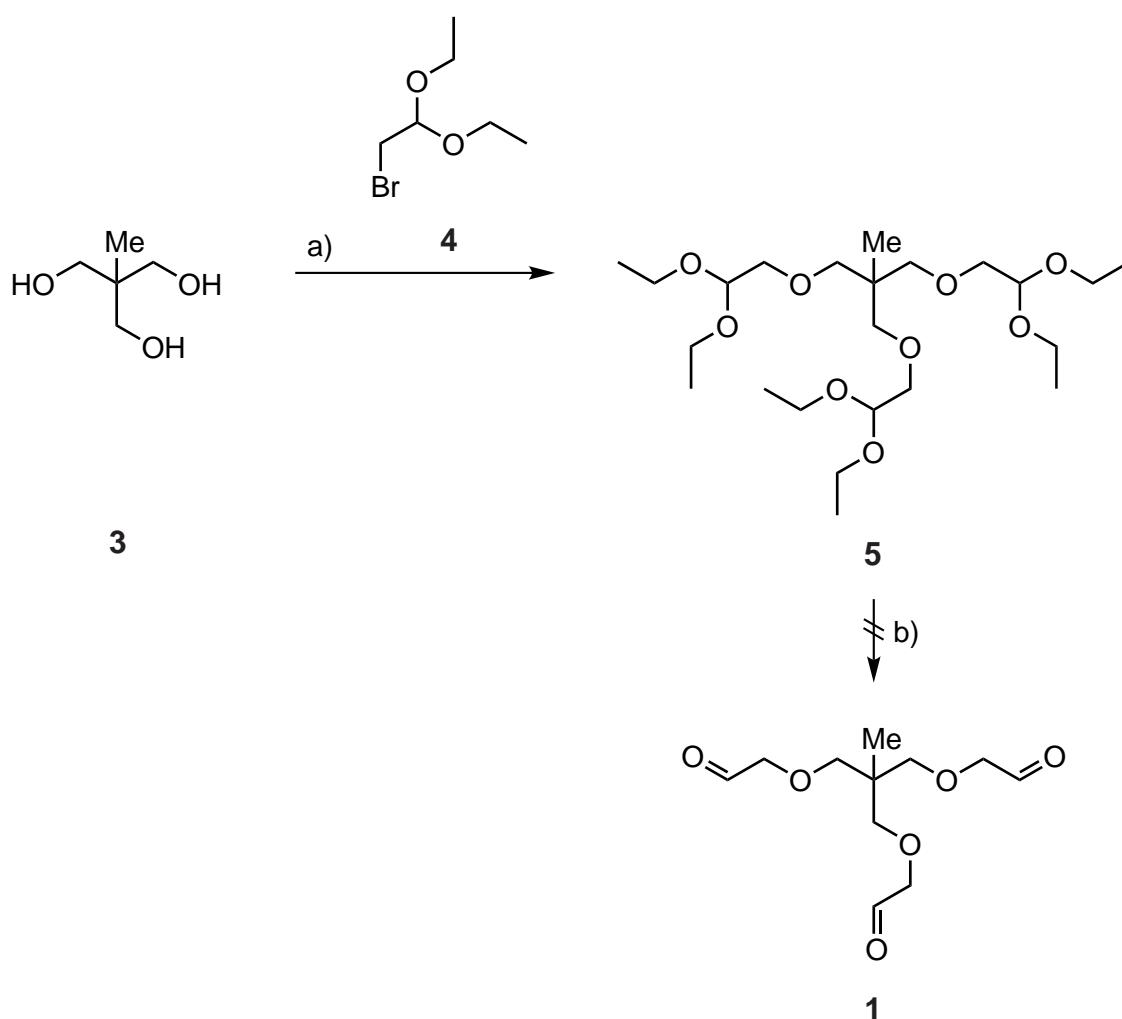


Abb. 3.3: Syntheseroute zum 2,2'-[{2-Methyl-2-[(2-oxoethoxy)methyl]propan-1,3-diyl}bis(oxy)]diacetaldehyd (**1**): a) Tetrahydrofuran, NaH, Bromacetaldehyddiethylacetal (**4**), Rückfluss, 7 d, 41 %; b) Saure Hydrolyse des Vollacetals, keine Isolierung möglich.

Die saure Hydrolyse des Triacetals **5** zum aliphatischen Trialdehyd **1** wurde mehrfach mit unterschiedlichen Lösungsmittel und Säuren durchgeführt. Hierbei zeigte sich meist eine

unvollständige Umsetzung oder das Produkt konnte nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Von weiteren Versuchen, den Trialdehyd **1** herzustellen, wurde abgesehen und stattdessen beschlossen, das Acetal **5** mit Zugabe von Säure in den DCLs einzusetzen (vgl. Seite 43).

Tris(5-oxo-3-oxapentyl)amin (2)

Ausgehend von Triethanolamin (**6**) sollte die Synthese von Tris(5-oxo-3-oxapentyl)amin (**2**) in zwei Schritten erfolgen. Zunächst wurde eine WILLIAMSON-Ethersynthese durchgeführt, die nicht zum gewünschten Produkt **7** führte.

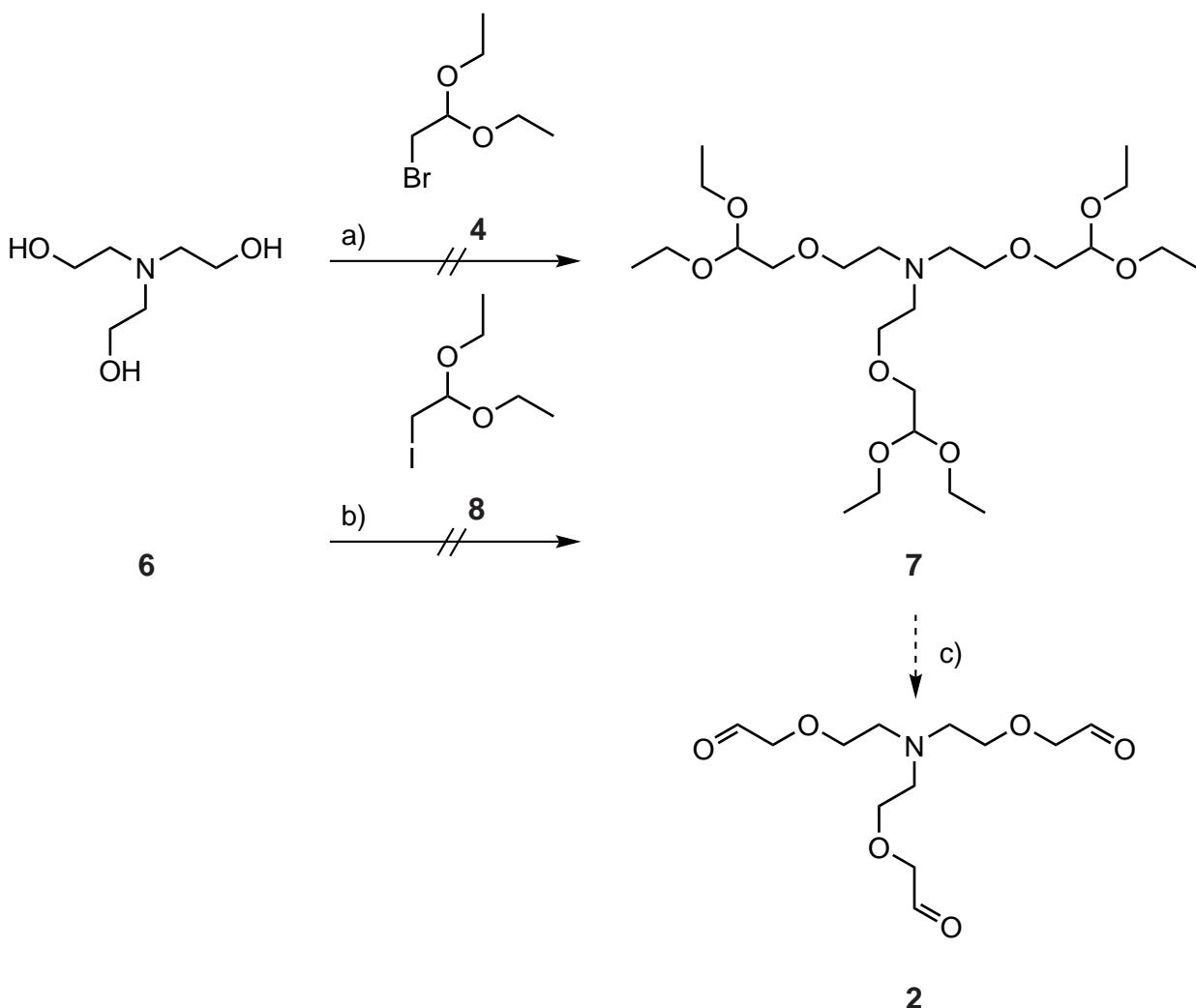


Abb. 3.4: Syntheseplan zum Tris(5-oxo-3-oxapentyl)amin (**2**): a) und b) WILLIAMSON-Ethersynthese mit Bromacetaldehyddiethylacetal (**4**) od. Iodacetaldehyddiethylacetal (**8**), kein Produkt erhalten; c) Saure Hydrolyse des Vollacetals, nicht durchgeführt.

Der Versuch, das Acetal **7** mittels einer WILLIAMSON-Ethersynthese herzustellen, wurde mit unterschiedlichen Basen und Bromacetaldehyddiethylacetal (**4**) versucht. Hierbei zeigte sich auch nach einer Reaktionszeit von mehr als sieben Tagen nur eine unvollständige Umsetzung. Daher wurde das Bromacetaldehyddiethylacetal (**4**) zum Iodacetaldehyddiethylacetal (**8**) in einer FINKELSTEIN-Reaktion mit Natriumiodid in Aceton (Ausbeute: 90 %) umhalogeniert, um die Ethersynthese mit einer besseren Abgangsgruppe durchführen zu können. Leider konnte das Acetal **7** nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Ein ¹H-NMR-Spektrum vom Rohprodukt zeigte nur eine sehr geringe und unvollständige Veretherung, der Ansatz wurde verworfen.

In ähnlichen Reaktionen, bei denen eine Mehrfach-Veretherung durchgeführt wurde, wurde bei gleicher Problemstellung der mehrwertige Alkohol ins Halogenid überführt und anschließend mit 2,2'-Diethoxyethanol (**9**) in der Ethersynthese umgesetzt (vgl. Abschnitt 3.2.1). Diese Vorgehensweise ist im Falle von Triethanolamin (**6**) nicht möglich, da man als Zwischenprodukt eine höchst problematische Substanz erhalten würde, die zur Stoffgruppe des *N*-Lost gehört und somit als chemischer Kampfstoff zählt. Die Bemühungen, den Trialdehyd **2** herzustellen, wurden daher eingestellt.

3.1.2. (Hydroxyl-) Amin-Bausteine

Divalente Bausteine

Divalente (Hydroxyl-) Amin-Bausteine sind in der Lage, zwei Aldehyd-Bausteine miteinander zu verbinden und so mit geeigneten mehrfunktionellen Aldehyden Makrocyclen und Käfige zu bilden. Daher wurden zwei divalente Bausteine mit passender Größe ausgesucht, um diese in den DCLs einzusetzen.

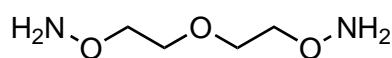
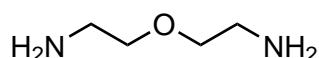
**10****11**

Abb. 3.5: Zwei (Hydroxyl-) Amin-Bausteine wurden für den Einsatz in DCLs ausgewählt.

O,O'-3-Oxapentan-1,5-bis(hydroxylamin) (10)

Ausgehend von 2,2'-Dichlordiethylether (**12**) erfolgte die Synthese von O,O'-3-Oxapentan-1,5-bis(hydroxylamin) (**10**) in zwei Schritten analog zur GABRIEL-Synthese.

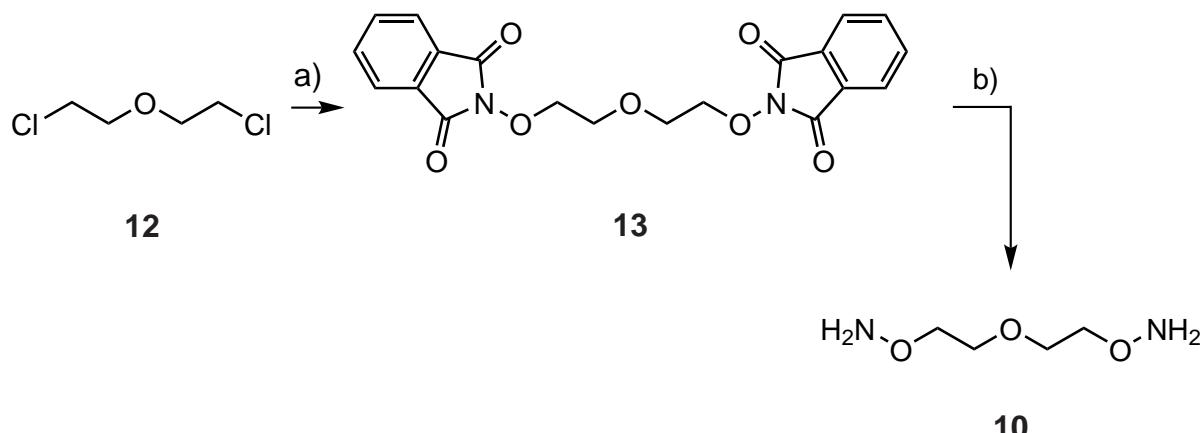


Abb. 3.6: Syntheseroute zum O,O'-3-Oxapentan-1,5-bis(hydroxylamin) (**10**): a) *N*-Hydroxyphthalimid, DBU, DMF, 16 h, Raumtemperatur, 83 %; d) Hydrazin-Monohydrat, Methanol, 16 h, Raumtemperatur, 89 %.

Im ersten Schritt wurde 2,2'-Dichlordiethylether (**12**) mit *N*-Hydroxyphthalimid in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid (DMF) zum Diphthalimid **13** umgesetzt. Diese Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt und hatte eine Ausbeute von 83 %. Anschließend erfolgte die Hydrazinolyse mit Hydrazin-Monohydrat in Methanol. Diese Reaktion wurde ebenfalls bei Raumtemperatur durchgeführt und hatte eine sehr gute Ausbeute von 89 %.

3-Oxapentan-1,5-bis(amin) (11)

Ausgehend von 2,2'-Dichlordiethylether (**12**) erfolgte die Synthese von 3-Oxapentan-1,5-bis(amin) (**11**) in zwei Schritten in einer GABRIEL-Synthese.

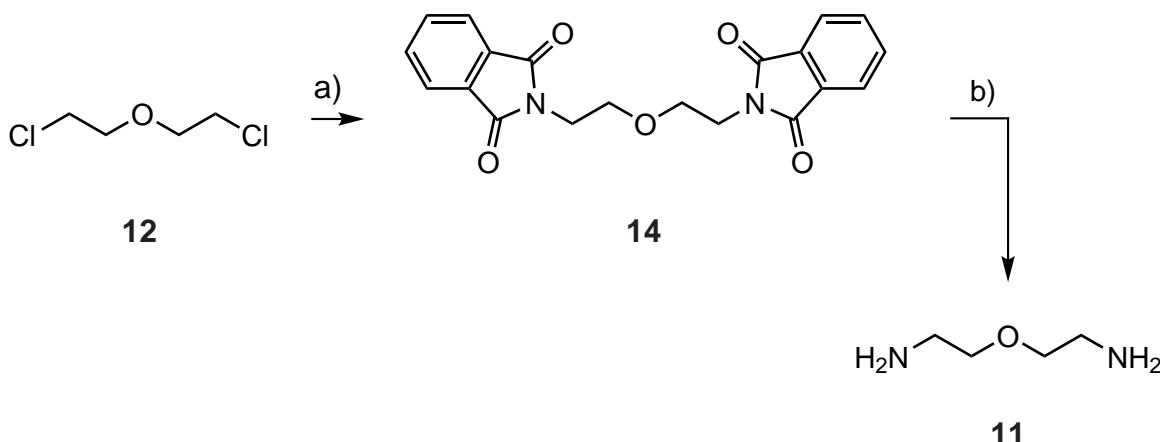


Abb. 3.7: Syntheseroute zum 3-Oxapentan-1,5-bis(amin) (**11**): a) Kaliumphthalimid, DMF, 20 h, °C, 99 %; d) Hydrazin-Monohydrat, Methanol, 16 h, Raumtemperatur, 85 %.

Im ersten Schritt wurde 2,2'-Dichlordiethylether (**12**) mit Kaliumphthalimid in wasserfreiem DMF zum Diphthalimid **14** umgesetzt. Diese Reaktion wurde bei 120 °C durchgeführt und hatte eine Ausbeute von 99 %. Anschließend erfolgte die Hydrazinolyse mit Hydrazin-Monohydrat in Methanol. Diese Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt und hatte eine sehr gute Ausbeute von 85 %. Zwar wird in der Literatur^[41] beschrieben, dass das Diamin **11** durch Destillation im Vakuum gereinigt wird, dies führte jedoch zu großen Ausbeuteverlusten und teilweise zur Zersetzung des Produktes. Das beste Ergebnis wurde erzielt, wenn das Rohprodukt nach der Entfernung des Methanols in Chloroform aufgenommen wurde und über eine sehr feine Glasfritte (Porosität 5) filtriert wurde.

Trivalente Bausteine

Die trivalenten aliphatischen (Hydroxyl-) Amin-Bausteine sollten auf den gleichen Grundgerüsten aufgebaut werden, die schon bei den Aldehyd-Baustein verwendet wurden. Die Kettenlänge wurde dabei so gewählt, dass mit einem trivalenten Aldehyd-Baustein ein Käfig mit einer Größe entsteht, die mit bereits bekannten Makrocyclen in denen Calciumionen eingelagert sind, vergleichbar ist.

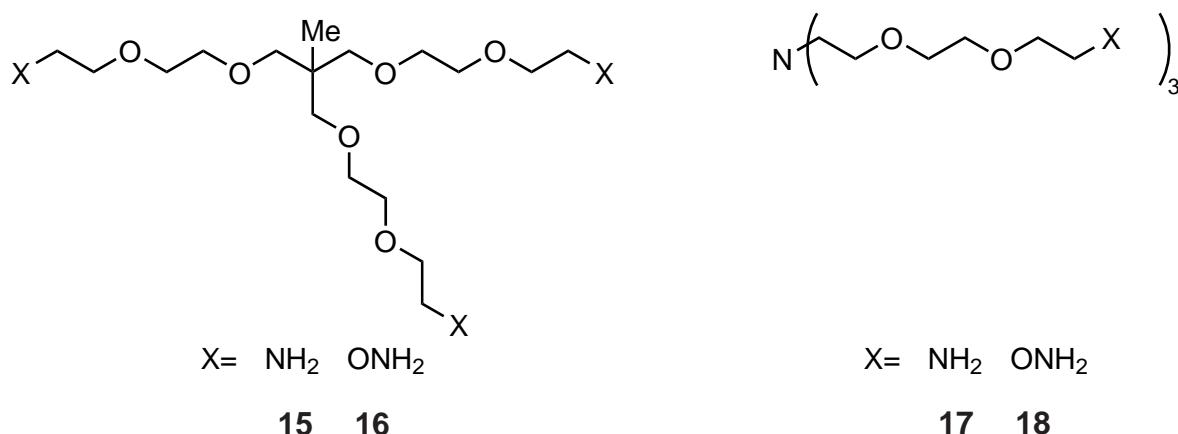


Abb. 3.8: Vier verschiedene Hydroxylamin- und Amin-Bausteine wurden basierend auf zwei Grundgerüsten entworfen.

Zunächst wurden hierfür aliphatische Ketten hergestellt, die bereits an einem Ende eine Phthalimid-Einheit besitzen. Die Schutzgruppe könnte in einer Hydrazinolyse abgespalten werden und das gewünschte (Hydroxyl-)Amin freigesetzt werden, nachdem die Ethersynthese durchgeführt wurde.

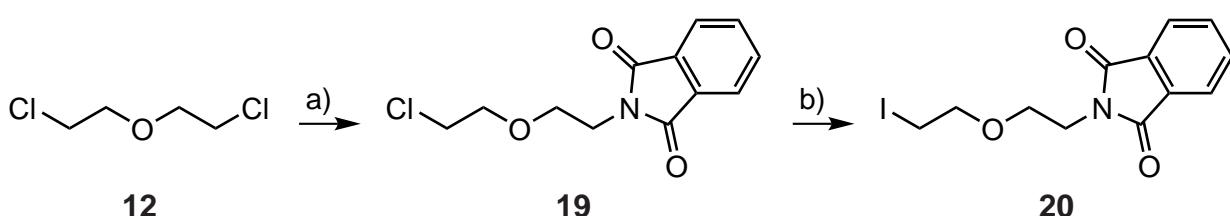


Abb. 3.9: Syntheseroute zum *N*-[2-(2-Iodethoxy)ethyl]isoindolin-1,3-dion (**20**): a) Kaliumphthalimid, DMF, 16 h, Raumtemperatur, 83 %; d) Natriumiodid, Aceton, 24 h, Rückfluss, 72 %.

Ausgehend von 2,2'-Dichlordiethylether (**12**) wurde hierfür mit Kaliumphthalimid in DMF die Phthalimid-Gruppe eingeführt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur und mit ei-

nem Äquivalent Kaliumphthalimid durchgeführt. Statistisch, da auch eine Zweitsubstitution möglich wäre, wäre bei dieser Reaktion eine maximale Ausbeute von 50 % zu erwarten. Das Produkt wurde mit jedoch mit einer sehr guten Ausbeute von 83 % erhalten, was bedeutet, dass eine zweite Substitution am gleichen Molekül eine geringere Wahrscheinlichkeit hat. Im zweiten Schritt wurde der Halogensubstituent in einer FINKELSTEIN-Reaktion ausgetauscht. Die Reaktion wurde in Aceton mit Natriumiodid durchgeführt. Hierbei wurde eine sehr gute Ausbeute von 72 % erzielt.

Um mehr Möglichkeiten zu haben, die Ethersynthese mit unterschiedlichen Abgangsgruppen durchzuführen, wurde eine weitere Kette synthetisiert, die mit einer Tosylat-Gruppe funktionalisiert wurde. Dazu wurde ausgehend von 2-(2-Chlorethoxy)ethanol (**21**) die Phthalimid-Gruppe mit Kaliumphthalimid eingeführt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur in DMF durchgeführt und hatte eine Ausbeute von 83 %. Im zweiten Schritt wurde die Tosylat-Gruppe eingeführt, indem der Alkohol **22** in den Sulfonsäureester **23** überführt wurde. Die Reaktion wurde in Dichlormethan mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid durchgeführt und hatte eine gute Ausbeute von 79 %.

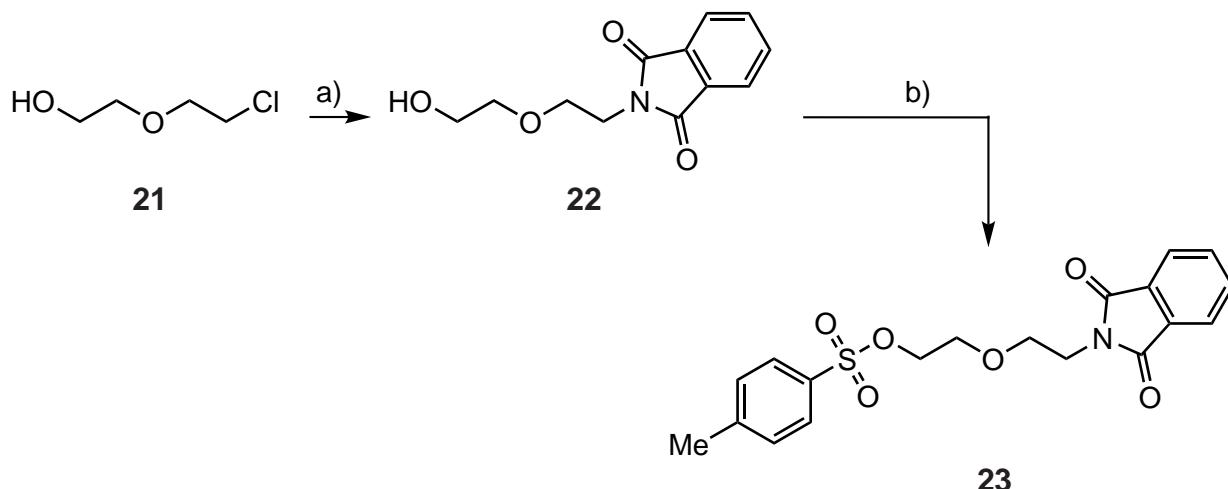


Abb. 3.10: Syntheseroute zum 2-[2-(1,3-Dioxoisooindolin-2-yl)ethoxy]ethyl-4-methylbenzensulfonat (**23**): a) Kaliumphthalimid, DMF, 16 h, Raumtemperatur, 83 %; d) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid, Dichlormethan, 12 h, Raumtemperatur, 79 %.

Die hergestellten Ketten **19**, **20** und **23** wurden anschließend in weiteren Versuchen mittels einer WILLIAMSON-Ethersynthese mit 2-Hydroxymethyl-2-methyl-1,3-propandiol (**3**) zum Triphthalimid **24** umgesetzt. Diese Reaktionen wurden mit Natriumhydrid als Base in Tetrahydrofuran (THF) bei unterschiedlicher Reaktionszeit getestet. Mit keinem der drei Edukte **19**, **20** und **23** konnte so das Produkt **24** hergestellt werden, stattdessen wurde eine komplexe Mischung erhalten.

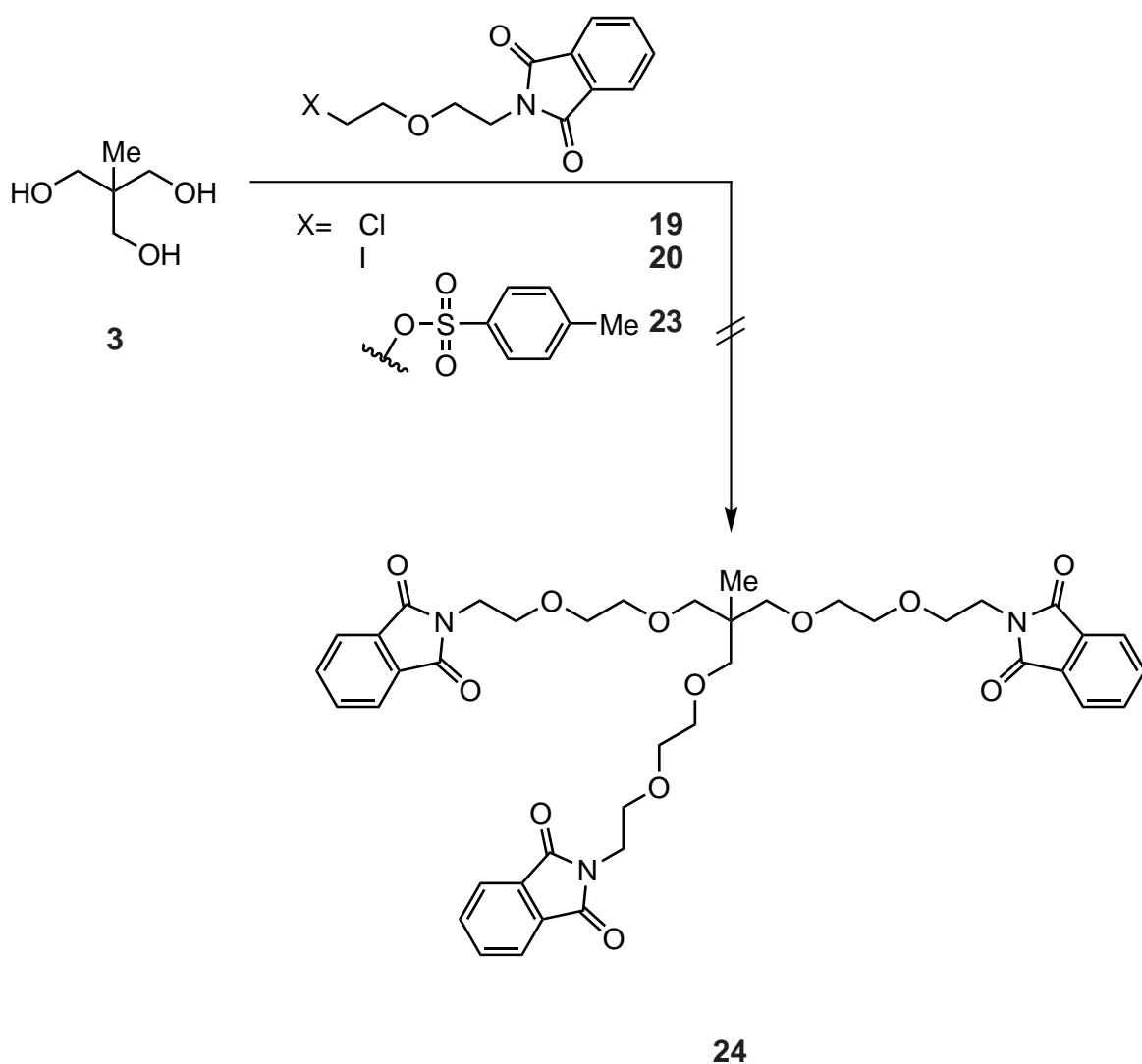


Abb. 3.11: 2,2'-(8-[7-(1,3-Dioxoisooindolin-2-yl)-2,5-dioxaheptyl]-8-methyl)-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl)-bis(isoindolin-1,3-dion) (**24**): WILLIAMSON-Ethersynthese mit unterschiedlichen Abgangsgruppen, kein Produkt erhalten.

Die Ethersynthese sollte ein weiteres Mal getestet werden, dieses Mal mit umgekehrter Funktionalität. Dazu wurde 2-Hydroxymethyl-2-methyl-1,3-propandiol (**3**) in das entsprechende Tritosylat **25** überführt (vgl. Abb. 3.12). Die Reaktion wurde in Pyridin mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid bei Raumtemperatur durchgeführt und hatte eine sehr gute Ausbeute von 90 %.

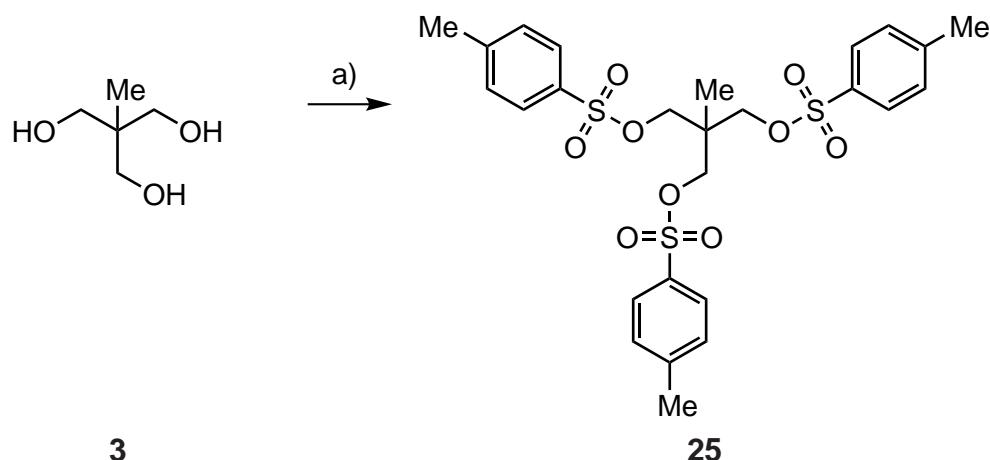


Abb. 3.12: 2-Methyl-2-[(4-methylbenzen-1-sulfonyloxy)methyl]propan-1,3-diyl-bis(4-methylbenzensulfonat) (**25**): *para*-Toluolsulfonsäurechlorid, Pyridin, 16 h, Raumtemperatur, 90 %.

Das Tritosylat **25** wurde nun in einer Ethersynthese mit dem bereits hergestellten *N*-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]isoindolin-1,3-dion (**22**, vgl Abb. 3.10) umgesetzt. Diese Reaktion wurde ebenfalls in THF mit Natriumhydrid als Base durchgeführt (vgl. Abb. 3.13). Auch bei dieser Variante wurde das gewünschte Phthalimid **24** nicht erhalten, sondern ein komplexe Mischung, deren Bestandteile sich nicht näher bestimmen ließ. Zusätzlich wurde festgestellt, dass sich die Phthalimid-Vorstufen **19**, **20**, **22** und **23** nicht mehr aus den Reaktionslösungen zurückgewinnen ließen. Daher wurde davon ausgegangen, dass die Phthalimid-Gruppe nicht stabil genug gegenüber der starken Base ist und somit die Reaktion auf diese Weise nicht zum gewünschten Produkt führen kann.

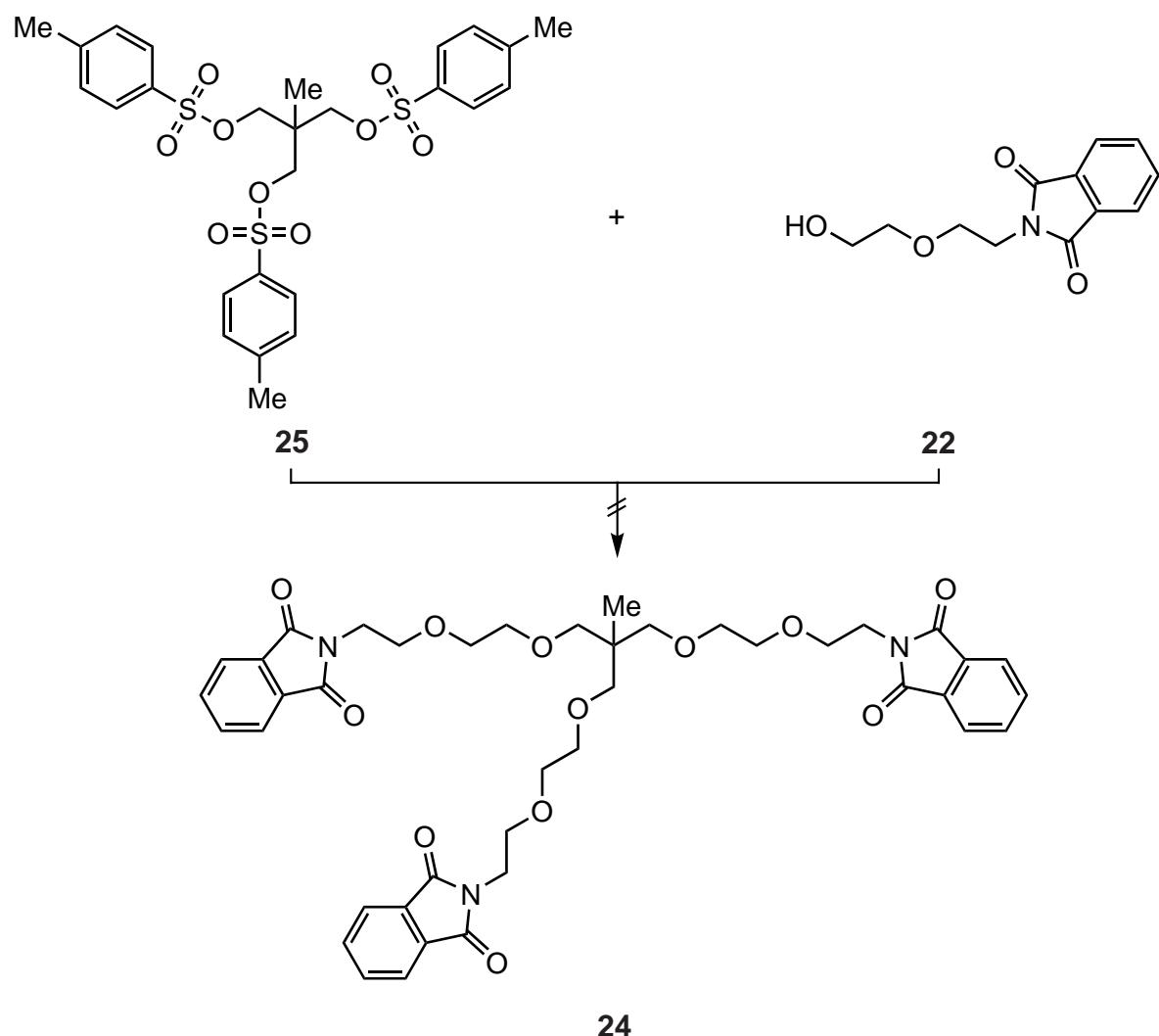


Abb. 3.13: 2,2'-(8-[7-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-2,5-dioxaheptyl]-8-methyl)-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl bis(isindolin-1,3-dion) (**24**): WILLIAMSON-Ethersynthese, kein Produkt erhalten.

Um dieses Problem zu umgehen, sollte in weiteren Synthesen auf die Phthalimid-Gruppe verzichtet werden. Dazu wurde die Amin-Gruppe von 2-(2-Aminoethoxy)-ethanol (**26**) mit einer *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc)-Gruppe geschützt (vgl. Abb. 3.14), da Boc-Schutzgruppen stabil im basischen Milieu sind. Die Reaktion wurde mit Di-*tert*-butyldicarbonat (**27**) in Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Hierbei wurde eine sehr gute Ausbeute von 94 % erzielt.

In einem weiteren Schritt wurde die Hydroxy-Gruppe des entstandenen Boc-geschützten Amins **28** zum Tosylat **29** umgesetzt. Diese Reaktion wurde in Pyridin mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid bei Raumtemperatur durchgeführt. Diese Reaktion hatte eine Ausbeute von 77 %.

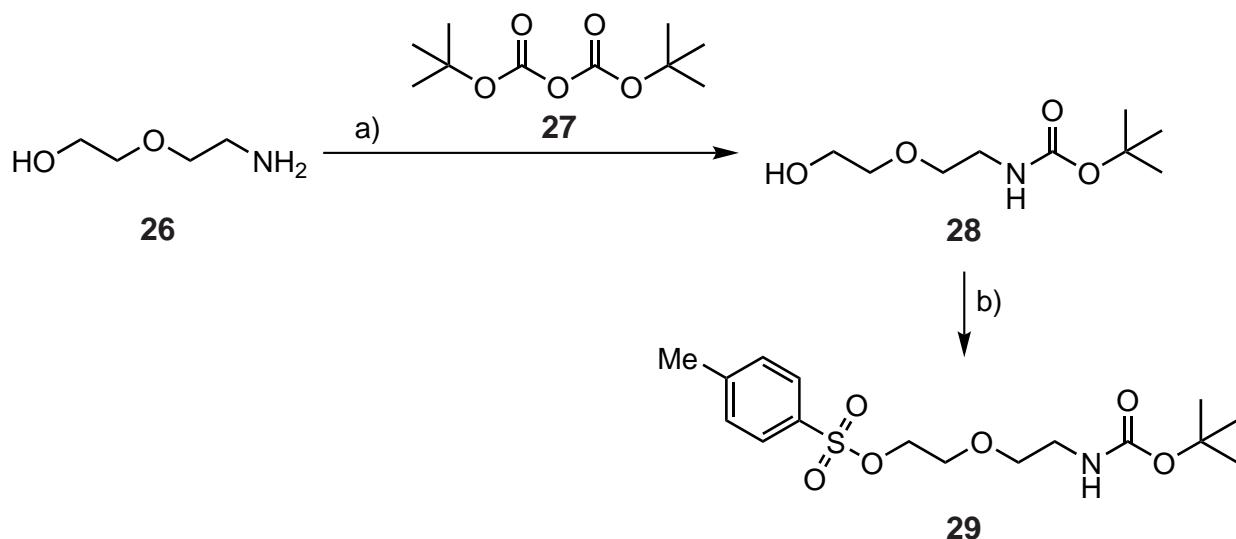


Abb. 3.14: Syntheseroute zum 2-{2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]ethoxy}ethyl-4-methylbenzensulfonat (**29**): a) Di-*tert*-butyldicarbonat (**27**), Dichlormethan, 16 h, Raumtemperatur, 94 %; b) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid, Pyridin, 16 h, Raumtemperatur, 77 %.

Die beiden hergestellten Boc-geschützten Ketten **28** und **29** wurden anschließend in zwei Reaktionen mit den entsprechenden trifunktionalen Bausteinen **3** und **25** in einer Ether-synthese umgesetzt. Diese Synthese wurde in THF mit Natriumhydrid als Base durchgeführt. Bei beiden Versuchen konnte das dreifach-veretherte Produkt **30** nicht hergestellt werden, da es keine Umsetzung gab.

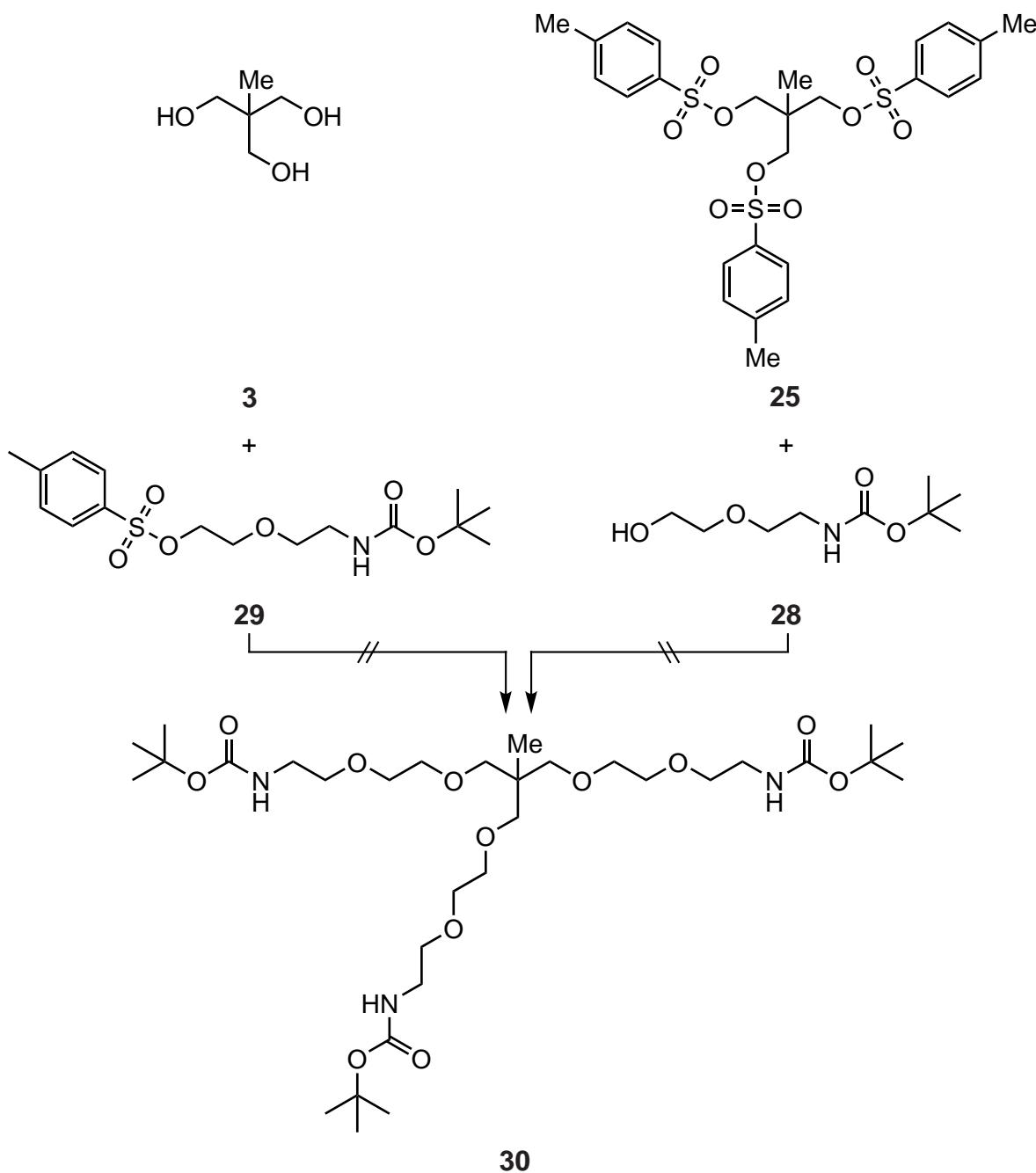


Abb. 3.15: *N,N'-Di-tert-butyl-[8-(7-(tert-butyloxycarbonylamino)-2,5-dioxahexyl]-8-methyl-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyldicarbamat* (**30**): WILLIAMSON-Ethersynthese, kein Produkt erhalten.

In folgenden Syntheseplanungen wurde daher versucht, zuerst die Ketten mit entsprechender Länge an das Grundgerüst zu binden und anschließend die endständigen (Hydroxyl-) Amin-Gruppen einzufügen.

[8-(7-Amino-2,5-dioxaheptyl)-8-methyl-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl]-diamin (15)

Ausgehend von 2-(2-Chlorethoxy)ethanol (**21**) wurde zunächst die Hydroxyl-Gruppe Acetalgeschützt. Dazu wurde 2-(2-Chlorethoxy)ethanol (**21**) in einer lösungsmittelfreien Reaktion mit einem Äquivalent 3,4-Dihydro-2H-pyran und einer katalytischen Menge Salzsäure zum Vollacetal **31** umgesetzt. Nach destillativer Reinigung wurde das Vollacetal **31** mit einer Ausbeute von 96 % erhalten.

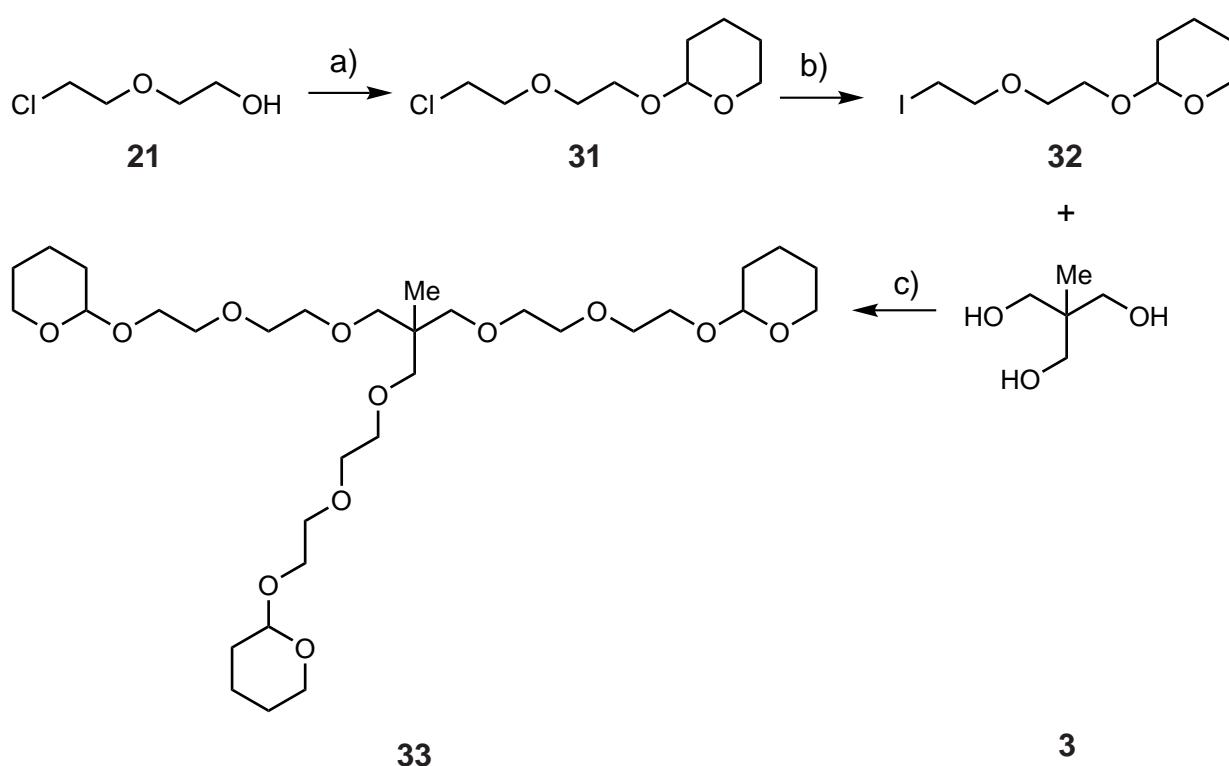


Abb. 3.16: 2,2'-(8-Methyl-8-{7-[{(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2,5-dioxaheptyl}-3,6,10,-13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl)bis(oxy)]-bis(tetrahydro-2H-pyran) (**33**): a) 3,4-Dihydro-2H-pyran, Salzsäure, 16 h, Raumtemperatur, 96 %; b) Natriumiodid, Natriumhydrogencarbonat, Acetonitril, 16 h, Rückfluss, 90 %; c) Natriumhydrid, THF, 7 d, Rückfluss, 70 %.

Anschließend erfolgte eine FINKELSTEIN-Reaktion, bei der der Chlor-Substituent durch einen Iod-Substituenten ausgetauscht wurde. Diese Reaktion wurde bei Raumtemperatur in wasserfreiem Acetonitril mit Natriumiodid durchgeführt und hatte eine sehr gute Ausbeute von 90 %. In den in der Literatur^[42] beschriebenen Reaktionen wurde die Iod-

Spezies **32** ohne weitere Reinigung in der Folgesynthese umgesetzt. Dies führte jedoch bei den Versuchen zu erheblichen Problemen, da die Verunreinigungen im Produkt zu ungewollten Nebenreaktionen in den Folgereaktionen führten. Die Iod-Spezies **32** konnte jedoch über eine kurze Filtersäule mit Kieselgel problemlos gereinigt werden.

In der folgenden WILLIAMSON-Ethersynthese wurde 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-*2H*-pyran (**32**) mit 2-Hydroxymethyl-2-methyl-1,3-propandiol (**3**) umgesetzt (vgl. Abb. 3.16). Die Reaktion erfolgte in THF mit Natriumhydrid als Base und hatte eine Ausbeute von 70 %. Der Ether **33** war auch nach mehrmaliger säulenchromatografischen Reinigung noch mit 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-*2H*-pyran (**32**) verunreinigt. Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die Folgereaktionen, weswegen der Ether **33** verunreinigt eingesetzt wurde.

Ausgehend vom Triether **33** erfolgte zunächst die saure Entschützung der Hydroxylgruppen (vgl. Abb. 3.17). Dazu wurde der Triether **33** in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol gelöst und mit konz. Salzsäure versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 16 h bei Raumtemperatur erfolgte eine wasserfreie Aufarbeitung mit festem Natriumhydrogen-carbonat zur Neutralisation der Säure. Der Trialkohol **34** besitzt eine sehr gute Wasserlöslichkeit, weshalb an dieser Stelle auf eine wasserfreie Vorgehensweise geachtet wurde. In der anschließenden säulenchromatografischen Reinigung konnte auch die Verunreinigung, die noch im Edukt **33** enthalten war, entfernt werden. Der Trialkohol **34** konnte mit einer Ausbeute von 95 % erhalten werden. Die Ausbeute wurde anhand der ¹H-NMR-Spektren berechnet.

Die Hydroxyl-Gruppen des Trialkohols **34** wurden in Tosylat-Abgangsgruppen überführt. Die Reaktion erfolgte in einem Gemisch von Wasser und THF mit Natriumhydroxid und *para*-Toluolsulfonsäurechlorid. Nach einer Reaktionszeit von 16 h bei Raumtemperatur wurde das Tritosylat **35** mit einer Ausbeute von 80 % erhalten. Im letzten Schritt erfolgte der Austausch der Tosylat-Gruppe mit Kaliumphthalimid zum Triphthalimid **24**. Diese Reaktion wurde in wasserfreiem DMF 3 d bei 100 °C durchgeführt und hatte eine gute Ausbeute von 53 %.

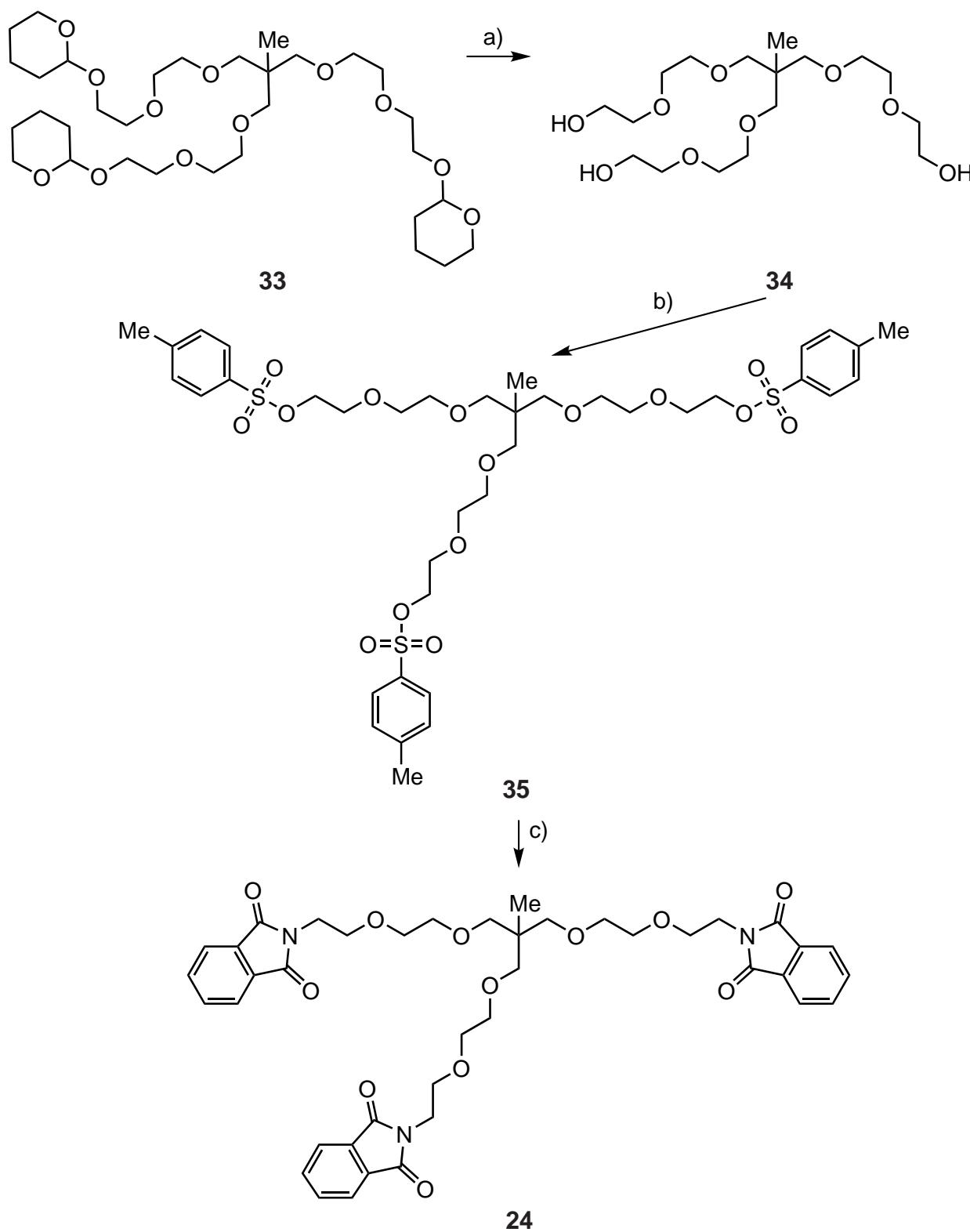


Abb. 3.17: 2,2'-(8-[7-(1,3-Dioxoisooindolin-2-yl)-2,5-dioxaheptyl]-8-methyl)-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl}bis(isoindolin-1,3-dion) (**24**): a) konz. Salzsäure, Dichlormethan/Methanol, 16 h, Raumtemperatur, 95 %; b) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid, Natriumhydroxid, Wasser/THF, 16 h, Raumtemperatur, 80 %; c) Kaliumphthalimid, DMF, 3 d, 100 °C, 53 %.

Im letzten Schritt zur Synthese von [8-(7-Amino-2,5-dioxaheptyl)-8-methyl-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl]-diamin (**15**) erfolgte die Hydrazinolyse des Triphthalimids **24** mit Hydrazin-Monohydrat. Diese Reaktion wurde in Methanol bei Raumtemperatur durchgeführt und hatte eine Ausbeute von 80 %.

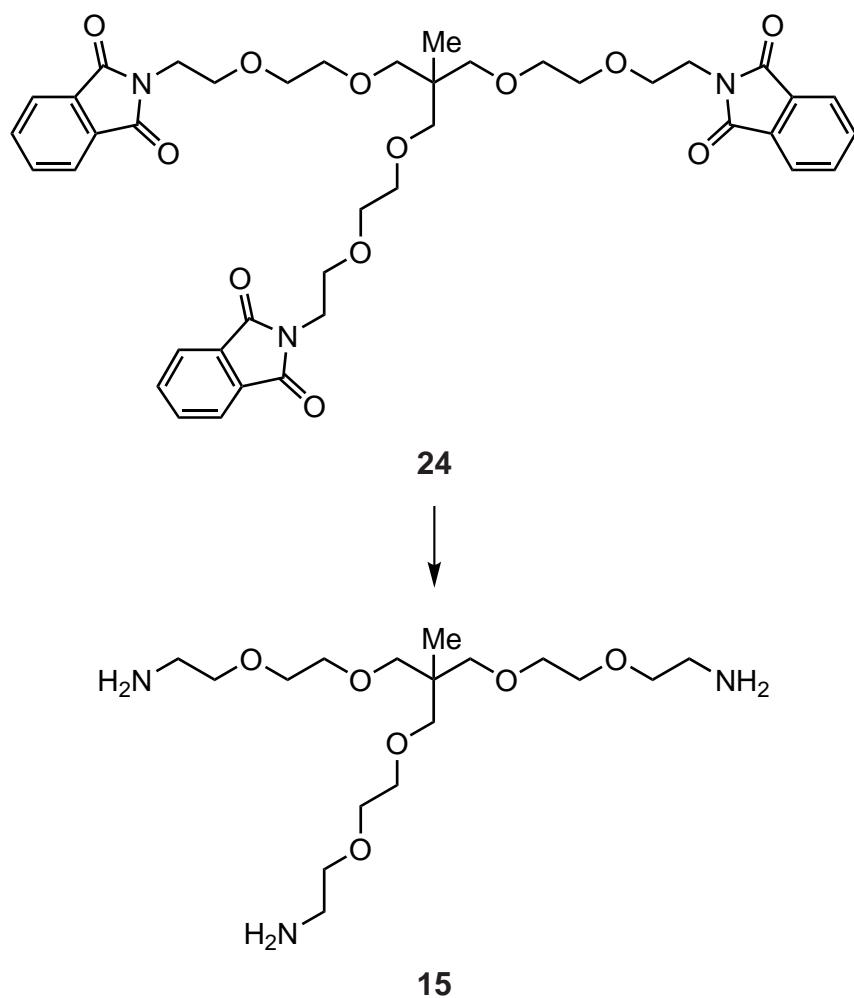


Abb. 3.18: [8-(7-Amino-2,5-dioxaheptyl)-8-methyl-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl]-diamin (**15**): Hydrazin-Monohydrat, Methanol, 16 h, Raumtemperatur, 80 %.

Die Reaktion zum Trihydroxylamin **16** (vgl. Abb. 3.8) sollte ähnlich der Reaktion vom Triamin **15** erfolgen. Dazu wurde das Tritosylat **35** statt mit *N*-Hydroxyphthalimid und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in wasserfreiem DMF umgesetzt (vgl. Abb. 3.17). Im Anschluss sollte die Hydrazinolyse erfolgen. Die Reaktion zum Trihydroxyphthalimid **36** war jedoch nicht erfolgreich. Es konnten nur kleinste und stark verunreinigte Mengen an Produkt **16** erhalten werden. Der Ansatz wurde daher verworfen.

Tris(8-amino-3,6-dioxaoctyl)amin (17)

Die Synthese von Tris(8-amino-3,6-dioxaoctyl)amin (**17**) erfolgte analog zur Synthese des aliphatischen Triamins **15** in fünf Schritten ausgehend von Triethanolamin (**6**, vgl. Abb. 3.19). Im ersten Schritt wurde eine WILLIAMSON-Ethersynthese in THF mit Natriumhydrid als Base und 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (**32**) durchgeführt. Das Triacetal **37** war trotz säulenchromatografischer Reinigung mit dem Halogenid **32** verunreinigt und wurde mit einer sehr guten Ausbeute von 64 % erhalten.

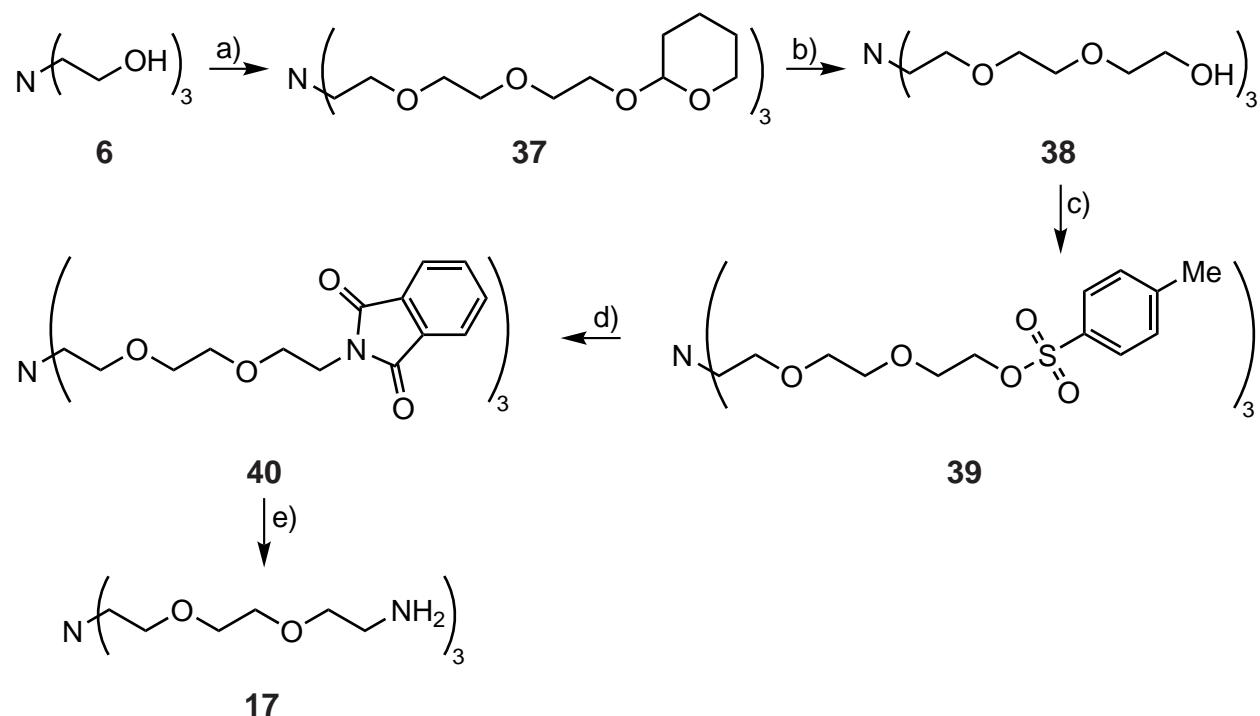


Abb. 3.19: Syntheseroute zum Tris(8-amino-3,6-dioxaoctyl)amin (**17**): a) 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (**32**), Natriumhydrid, THF, 7 d, Rückfluss, 64 %; b) konz. Salzsäure, Dichlormethan/Methanol, 16 h, Raumtemperatur, 49 %; c) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid, Natriumhydroxid, Wasser/THF, 16 h, Raumtemperatur, 57 %; d) Kaliumphthalimid, DMF, 3 d, 100 °C, 19 %. e) Hydrazin-Monohydrat, Methanol, 16 h, Raumtemperatur, 80 %.

Im zweiten Schritt erfolgte die Entschützung der Hydroxygruppe mit Salzsäure in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol. Die Reaktion wurde 16 h bei Raumtemperatur durchgeführt, zur Neutralisation der Salzsäure wurde anschließend festes Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Das Rohprodukt **38** ließ sich säulenchromatografisch an

Kieselgel reinigen. Auf diesem Wege konnte auch die Verunreinigung, bestehend aus dem Halogenid **32**, die noch aus der vorherigen Synthese enthalten war, entfernt werden. Hierbei wurde eine gute Ausbeute von 49 % erhalten werden. Die Ausbeute wurde anhand der ^1H -NMR-Spektren berechnet.

Die Einführung der Tosylat-Gruppe erfolgte in einem Zwei-Phasen-Gemisch aus THF und wässriger Natriumhydroxid-Lösung mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid bei Raumtemperatur. Das Tritosylat **39** wurde nach ersten Versuchen nicht mehr säulenchromatografisch gereinigt, weil dies einen zu großen Ausbeutenverlust zeigte. Das leicht mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid verunreinigte Tritosylat **39** wurde mit einer Ausbeute von 57 % erhalten, die Ausbeute wurde anhand des ^1H -NMR-Spektrum bestimmt. Mit Kaliumphthalimid in wasserfreiem DMF wurde anschließend die Tosylat-Gruppe durch Phthalimid ausgetauscht. Das Triphthalimid **40** ließ sich zwar problemlos reinigen, jedoch war die Ausbeute mit 19 % nicht so gut wie erwartet.

Im letzten Schritt erfolgte die Hydrazinolyse mit Hydrazin-Monohydrat in Methanol. Die Reaktion wurde über 16 h bei Raumtemperatur durchgeführt. Das Produkt **17** wurde nach der Entfernung von Methanol im Rotationsverdampfer in Chloroform aufgenommen und über eine sehr feine Glasfritte (Porösität 5) filtriert. Hierbei wurde eine sehr gute Ausbeute 80 % erhalten.

Die Reaktion zum Trihydroxylamin **18** (vgl. Abb. 3.20) sollte ähnlich der Synthese des Triamins **17** erfolgen. Dazu wurde das Tritosylat **39** mit *N*-Hydroxyphthalimid und DBU in wasserfreiem DMF umgesetzt. Im Anschluss sollte die Hydrazinolyse erfolgen. Die Reaktion zum Trihydroxyphthalimid **41** war jedoch nicht erfolgreich. Das Produkt **18** konnte nicht aus der Reaktionslösung isoliert werden. Im ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte nur eine sehr geringe Umsetzung beobachtet werden. Der Ansatz wurde daher verworfen.

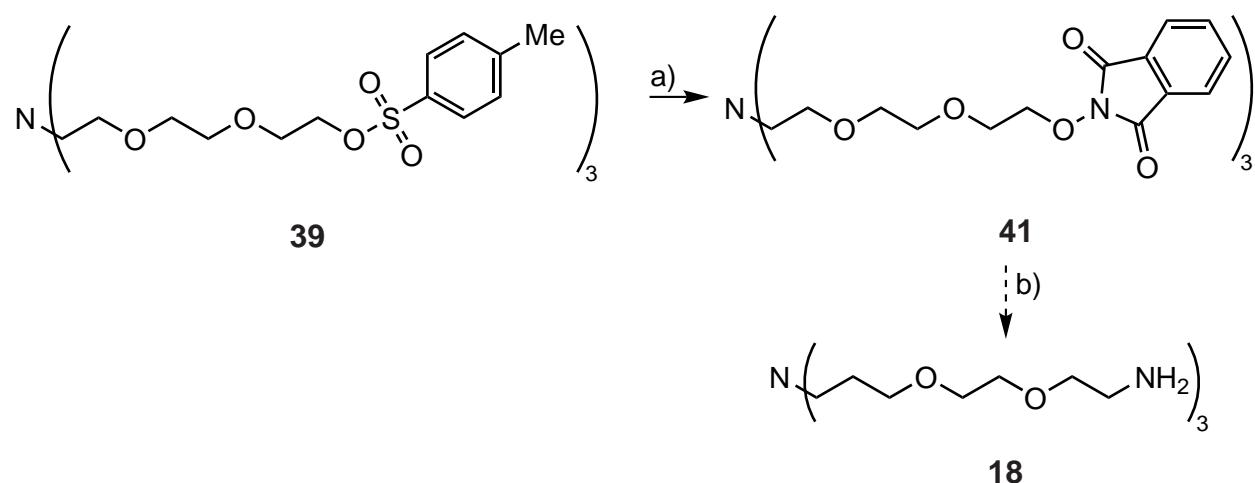


Abb. 3.20: Syntheseplan zum Tris(8-O-hydroxylamino-3,6-dioxaoctyl)amin (**18**): a) Hydroxypthalimid, DMF, DBU, 3 d, 100 °C, kein Produkt erhalten. b) Hydrazinolyse, nicht durchgeführt.

3.2. Aromatisch-verzweigte Bausteine

3.2.1. Aldehyd-Bausteine

In vorangegangenen Arbeiten wurden Aldehyd-Bausteine untersucht, deren Grundgerüst aus einem Pyridin besteht, welches in den Positionen 2 und 6 mit Carbonylgruppen funktionalisiert ist (vgl. Abb. 3.21 Struktur **A**). In den DCLs ist der Stickstoff des Pyridinrings in der Lage, mit seinem freien Elektronenpaar an das Metallion (Templat) zu koordinieren und somit die Makrocyclen zu stabilisieren. Durch die Einführung weiterer Carbonylgruppen zu diesem Grundgerüst würde das Molekül unsymmetrisch werden und die Bindungsbildung mit Amin- oder Hydroxylamin-Bausteinchen ungleich wahrscheinlich ablaufen, da die zum Pyridin-Stickstoff benachbarten Carbonylgruppen bevorzugt wären.

Aus diesen Grund wurde überlegt, statt Pyridin Benzol als zentrale Einheit für die Bausteine zu verwenden. Dies hätte jedoch den Nachteil, dass sich nun ein Wasserstoffatom zwischen zwei Carbonylgruppen befindet (vgl. Abb. 3.21 Struktur **B**), wo zuvor freier Platz für das Metallion war.

Bereits untersuchte DCLs zeigten eine große Abhängigkeit von Durchmesser des Makrocyclus zum komplexierten Metallion. Das für diese Arbeit gewählte System (vgl. Abb. 3.1) komplexiert selektiv Calciumionen, welche einen sehr kompakten Komplex mit dem Makrocyclus bilden.^[39, 40] Das zusätzliche Wasserstoffatom könnte dazu führen, dass der entstehende Hohlraum im Makrocyclus zu klein für das Metallion wird. Daher wurde für jeden entwickelten aromatischen Aldehyd-Baustein ein weiterer mit gleicher Anzahl an funktionellen Gruppen entworfen, der eine „Verlängerung“ des Abstandes zwischen Ring und Carbonylfunktion in Form einer Ethoxy-Einheit besitzt (vgl. Abb. 3.21 Struktur **C**). Mit dieser verlängerten Einheit soll der Hohlraum im Makromolekül soweit vergrößert werden, dass das Metallion ausreichend Platz findet und vom Wasserstoff zusätzlich verbrauchter Freiraum ausgeglichen wird.

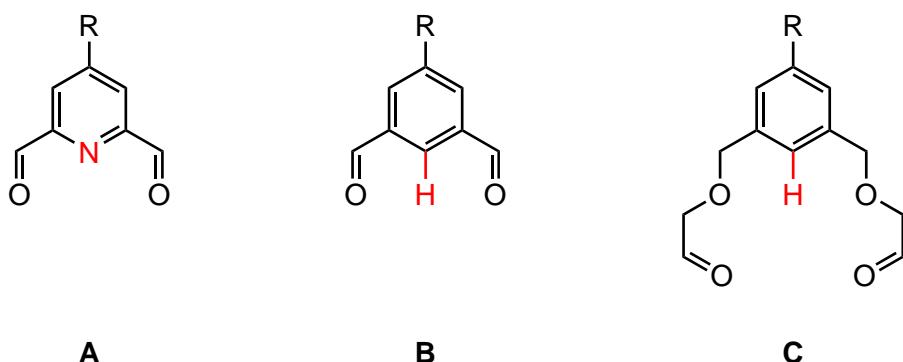


Abb. 3.21: Struktur **A**: Grundgerüst der Aldehyd-Bausteine aus vorangegangenen Arbeiten; Struktur **B**: neues Benzol-Grundgerüst, hier stört im Vergleich zum Pyridin ein Wasserstoffatom; Struktur **C**: neues Grundgerüst mit vergrößerter Moleküllänge, um den zusätzlichen Platzanspruch durch das Wasserstoffatom auszugleichen.

Im Falle der dreidimensionalen Käfige, in denen der aromatische Ring mit der Fläche in den Hohlraum zeigt, könnte der für das Metallion bereitgestellte Freiraum auch zu klein werden. Hier hat der Makrocyclus durch die π -Elektronenwolke des aromatischen Ringes einen erhöhten Platzanspruch im Hohlraum, welcher ebenfalls durch die Verlängerung ausgeglichen würde.

Des Weiteren würde ein trifunktionaler Baustein, basierend auf 1,3,5-Triazin, alle der bisher genannten Bedingungen erfüllen. Dieser Baustein wäre symmetrisch und hätte kein zusätzliches Wasserstoffatom, welches Probleme verursachen könnte. Erste Versuche, aus Ethylcyanoformat einen 1,3,5-Triazin-Baustein zu synthetisieren, scheiterten jedoch schon bei der Triazinbildung, weswegen dieser Baustein nicht weiter verfolgt wurde. Mit unterschiedlichen Aldehyd-Baustein, die auf Benzol aufbauen, ergeben sich genügend Variationen, um zwei- und dreidimensionale Makrocyclen und Käfige in den Bibliotheken herzustellen. Aus den Überlegungen wurden somit sechs aromatische Aldehyd-Bausteine entwickelt, die für den Einsatz in DCLs eingesetzt werden sollten (vgl. Abb. 3.22).

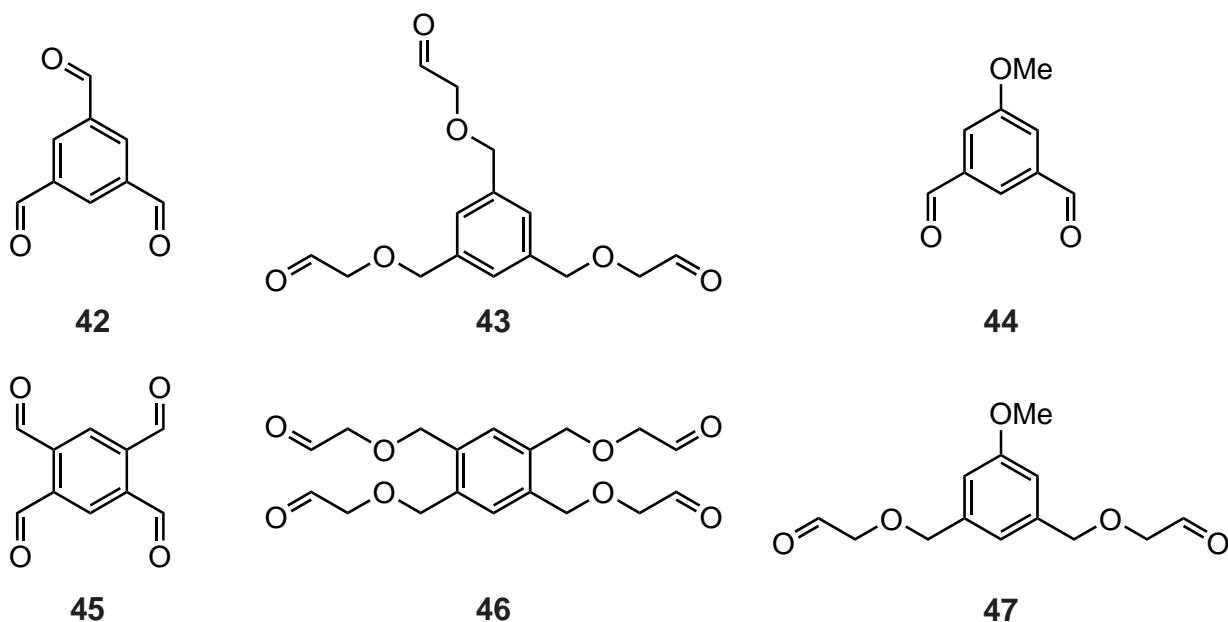


Abb. 3.22: Sechs unterschiedliche Aldehyd-Bausteine mit einem zentralen aromatischen Ring sollten entwickelt werden.

Die trifunktionellen Bausteine (vgl. Abb. 3.22; **42** und **43**) und die tetrafunktionellen Bausteine (**45** und **46**) sollten in der Lage sein, makrocyclische Käfige in DCLs zu bilden. Um den unterschiedlichen Einfluss des Benzolwasserstoffatoms auf die Bildung von Makrocyclen besser mit den Ergebnissen der Versuche mit den Pyridin-basierten Aldehyd-Bausteinen vergleichen zu können, wurden zusätzlich zwei bifunktionelle Benzol-basierte Bausteine (**44** und **47**) hergestellt. Aus den Ergebnissen dieser DCLs kann überprüft werden, ob der vergrößerte Abstand zwischen Carbonylfunktion und Ring, wie beim Baustein **47**, einen positiven Effekt auf die Makrocyclusbildung hat.

Benzen-1,3,5-trimethanal (**42**)

Die Synthese des Benzen-1,3,5-trimethanals (**42**) erfolgte in drei Schritten ausgehend von der 1,3,5-Benzentricarbonsäure (**48**, vgl. Abb. 3.23). Zunächst wurde das Edukt **48** zum Methylester **49** verestert, da Ester sich besser für eine Reduktion zum Alkohol eignen. Die Veresterung wurde mit Schwefelsäure in Methanol durchgeführt und gelang problemlos mit einer Ausbeute von 95 %. Anschließend wurde der Ester **49** in THF mit Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel zum Trialkohol **50** reduziert. Da gleich drei

Estergruppen reduziert werden sollten, wurde eine große Menge Lithiumaluminiumhydrid benötigt, wodurch das Reaktionsgemisch bei Zugabe des Methylesters **49** mit einem Eisbad gekühlt werden musste, um die Reaktion besser zu kontrollieren.

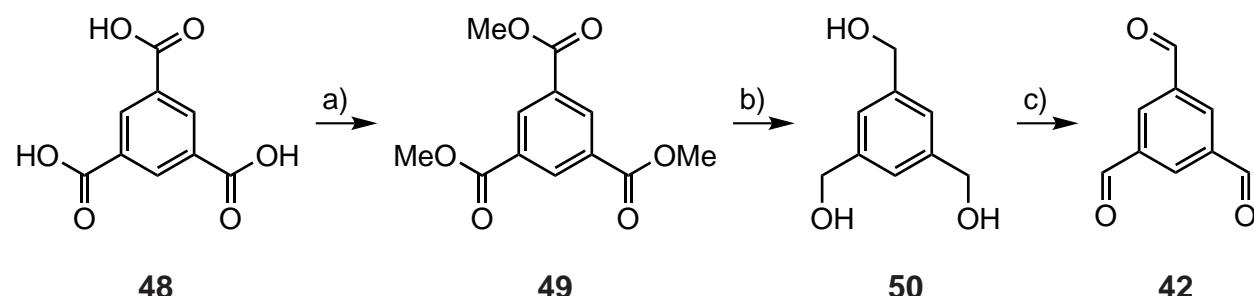


Abb. 3.23: Syntheseroute zum Benzen-1,3,5-trimethanal (**42**): a) MeOH, H₂SO₄, Rückfluss, 16 h, 95 %; b) Tetrahydrofuran, LiAlH₄, 0 °C - Rückfluss, 18 h, 99 %; c) Dichlormethan, Pyridiniumchlorochromat, Rückfluss, 16 h, 54 %.

Entgegen der Beschreibungen von CASTALDI^[43] wurde das Reduktionsprodukt **50** nach wässriger Aufarbeitung nicht im Scheidetrichter mit Essigsäureethylester (EE) extrahiert. Diese Vorgehensweise zeigte zu große Ausbeuteverluste, da der Trialkohol **50** eine gute Wasserlöslichkeit besitzt. Stattdessen wurde der Trialkohol **50** in einer kontinuierlichen flüssig-flüssig-Extraktion über einem Zeitraum von drei Tagen aus der wässrigen Phase mit EE extrahiert, was mit einer Ausbeute von 99 % gelang. Im letzten Schritt erfolgte die Oxidation des Alkohols **50** zum Trialdehyd **42** in Dichlormethan mit Pyridiniumchlorochromat. Die Reinigung des entstandenen Produkts **42** war schwierig, da die Reste des Oxidationsmittels als feste, klebrige und unlösliche Masse im Reaktionskolben verbleiben und das Produkt sich nur bedingt herauslösen ließ. Hierbei zeigte sich die Zugabe von Celite® als Adsorbens in die Reaktionsmischung vor Beginn der Reaktion als hilfreich, da nun die Reste des Oxidationsmittels als schwarze Flocken zu Boden sanken und sich einfach abfiltrieren ließen. Der Trialdehyd **42** konnte mit einer Ausbeute von 54 % erhalten werden.

2,2',2''-{[Benzen-1,3,5-triyltris(methylen)]tris(oxy)}triacetaldehyd (43)

Die Synthese des 2,2',2''-{[Benzen-1,3,5-triyltris(methylen)]tris(oxy)}triacetaldehyds (**43**) sollte zunächst in zwei Schritten ausgehend vom bereits synthetisierten Benzen-1,3,5-trimethanol (**50**) erfolgen (vgl. Abb. 3.24). Dazu wurde versucht, eine WILLIAMSON-Ethersynthese mit Bromacetaldehyddiethylacetal (**4**) und dem Trialkohol **50** durchzuführen.

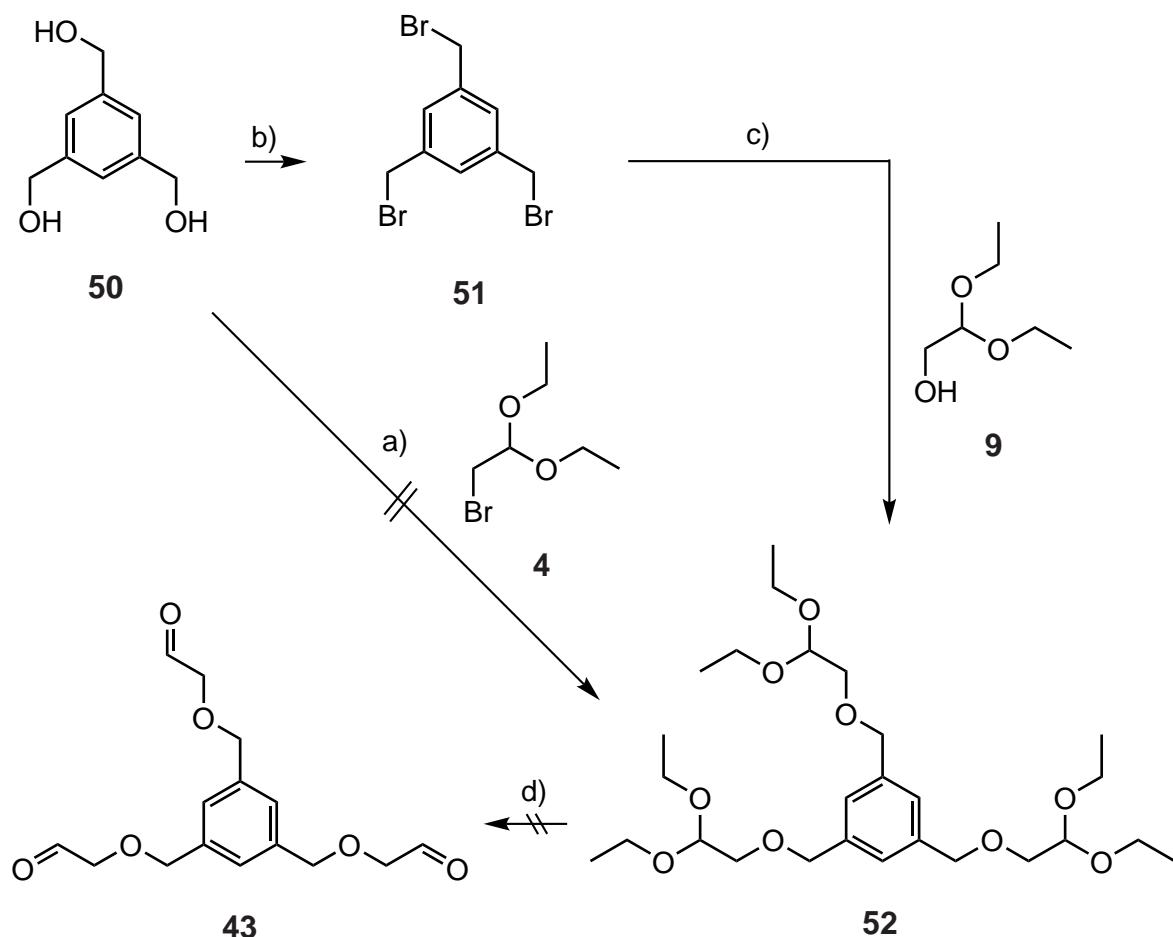


Abb. 3.24: Syntheseroute zum 2,2',2''-{[Benzen-1,3,5-triyltris(methylen)]tris(oxy)}triacetaldehyd (**43**): a) WILLIAMSON-Ethersynthese mit Bromacetaldehyddiethylacetal (**4**), kein Produkt erhalten b) Toluol, HBr-Lösung (48 %, wässrig), 100 °C, 24 h, 99 %; c) Tetrahydrofuran, NaH, 2,2-Diethoxyethanol (**9**), Rückfluss, 7 d, 81 %; d) Saure Hydrolyse des Vollacetals, keine Isolierung möglich.

Diese Reaktion führte jedoch nicht zu dem gewünschten Acetal **52**. Bei der WILLIAMSON-Ethersynthese wird zunächst ein Alkoholat mit geeigneter Base (hier: Natriumhydrid) gebildet, welches die Halogenid-Spezies nucleophil angreift. Der Trialkohol **50** besitzt je-

doch drei Alkoholgruppen, die alle verestert werden sollen. Die Reaktion von zunächst einer Gruppe und erneute Deprotonierung und nukleophiler Angriff scheint nicht ausreichend gut zu funktionieren, da auch nach langer Reaktionszeit von mehr als 7 Tagen keine dreifache Veresterung beobachtet werden konnte.

Um dieses Problem zu umgehen, wurde die Funktionalität der Komponenten für die Ethersynthese umgedreht. Dazu wurde der Trialkohol **50** mit Bromwasserstoffsäure in das Tribromid **51** überführt. Die Reaktion wurde in einer Zweiphasen-Mischung aus Toluol und wässriger Bromwasserstoffsäure durchgeführt und zeigte eine sehr gute Ausbeute von 99 %. In einer weiteren WILLIAMSON-Ethersynthese wurde das Tribromid **51** mit 2,2-Diethoxyethanol (**9**) umgesetzt. Das Acetal **52** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 81% isoliert werden. Der letzte Schritt wurde als eine saure Abspaltung der Acetal-Schutzgruppe geplant, wodurch der Aldehyd **43** entstehen würde. Diese Reaktion zeigte auch bei der Verwendung unterschiedlichster Lösungsmittel und Säuren keinen Erfolg. Zwar konnte im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts ein Signal für das Aldehyd-Wasserstoffatom beobachtet werden, das Integral war jedoch zu klein und somit die Umsetzung nicht vollständig. Der Trialdehyd **43** ließ sich nicht isolieren und reinigen.

Für die Versuche in DCLs, in denen die Aldehyd-Spezies mit Aminen zum Imin reagieren sollen, könnte die Acetal-Spezies **52** jedoch bereits geeignet sein. Durch saure Katalyse entstehen aus Acetalen Carbokationen, welche sich für den nucleophilen Angriff eines Hydroxylamins bzw. Amins eignen und somit ebenfalls Imine bilden. Daher wurden keine weiteren Versuche unternommen, den Aldehyd **43** herzustellen, und stattdessen wurde 1,3,5-Tris[(2,2-diethoxyethoxy)methyl]benzen (**52**) in den DCLs-Versuchen eingesetzt.

Benzen-1,2,4,5-tetramethanal (45)

Analog zur Synthese des Benzen-1,3,5-trimethanals (**42**) sollte die Synthese von Benzen-1,2,4,5-tetramethanal (**45**) in drei Schritten erfolgen (vgl. Abb. 3.26). Zunächst wurde eine saure Veresterung mit Schwefelsäure in Methanol ausgehend von der Pyromellitsäure

(53) zum Methylester **54** durchgeführt, welche erst nach Verlängerung der Reaktionszeit zu akzeptablen Ausbeuten (88 %) führte.

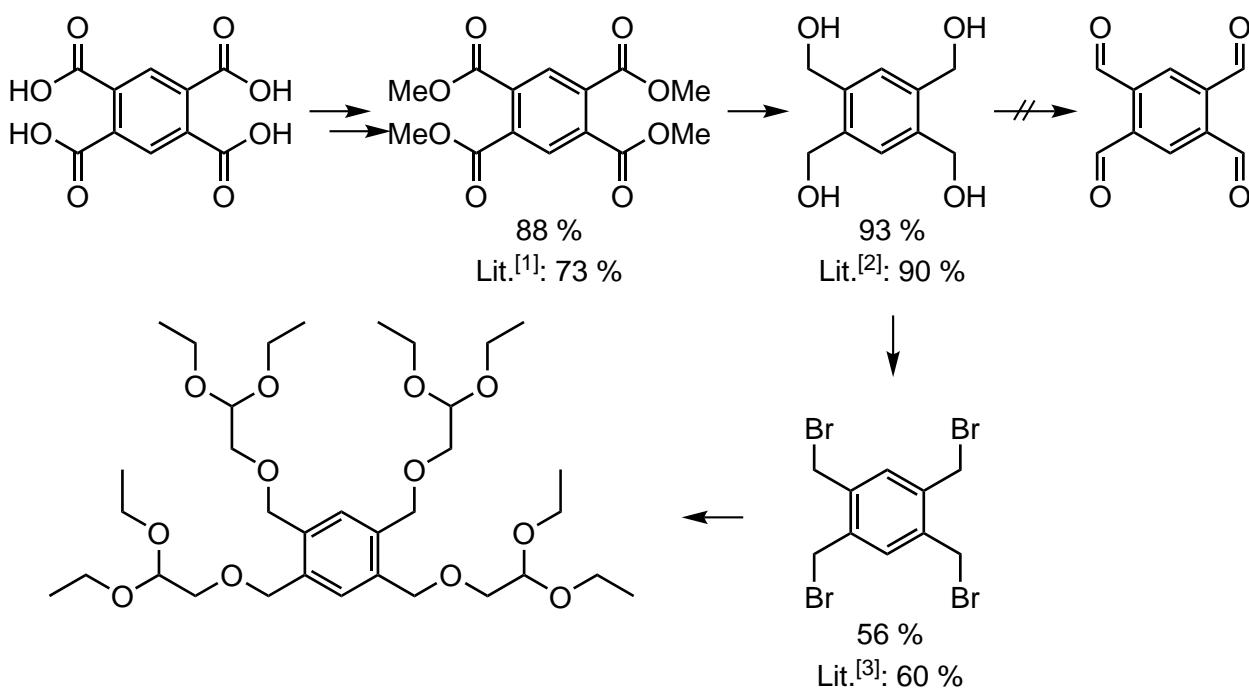


Abb. 3.25: Syntheseroute zum Benzen-1,2,4,5-tetramethanal (**45**): a) MeOH, H₂SO₄, Rückfluss, 2 d, 88 %; b) Tetrahydrofuran, LiAlH₄, 0 °C - Rückfluss, 18 h, 93 %; c) Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, keine Isolierung möglich.

Anschließend erfolgte die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF zum Tetraol **55**. Diese Reduktion erforderte eine große Menge an Lithiumaluminiumhydrid, wodurch die Schwierigkeit in der Handhabung der heftigen Reaktion lag. Die Extraktion aus der wässrigen Phase wurde in einer kontinuierlichen flüssig-flüssig-Extraktion über 3 d durchgeführt. Nur so konnte der Tetraalkohol **55** in sehr guter Ausbeute (93 %) erhalten werden.

Die Oxidation des Alkohols **55** zum Aldehyd **45** gelang sowohl mit Pyridiniumchlorochromat, als auch mit Selen(IV)dioxid auch nach mehreren Versuchen mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen nicht. In der Literatur^[44] wird die Herstellung des Tetraaldehyds **45** zwar beschrieben, allerdings wird dieser aufgrund seiner Instabilität ohne Isolation in Folgereaktion direkt umgesetzt. RIED und BODEM^[44] erwähnen in ihrer Vorschrift von 1956 nicht, unter welchen Bedingungen sie versuchten, den Tetraaldehyd **45**

zu isolieren bzw. zu reinigen. Da zusätzlich auch nicht beschrieben wurde, wie ausführlich dies getestet wurde, wurde untersucht, ob die Isolierung des Produkts **45** nicht doch mit einer geeigneten Methode möglich ist. Die Trennung konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden und die Versuche, den Tetraaldehyd **45** herzustellen, wurden eingestellt.

2,2',2'',2'''-{[Benzen-1,2,4,5-tetrayltetrakis(methylen)]tetrakis(oxy)}-tetraacetaldehyd (46)

Ähnlich der Synthese von 2,2',2''-{[Benzen-1,3,5-triyltetrakis(methylen)]tris(oxy)}triacetaldehyd (**43**, vgl. Abb. 3.24) sollte die Synthese des 2,2',2'',2'''-{[Benzen-1,2,4,5-tetrayltetrakis(methylen)]tetrakis(oxy)}tetraacetaldehyds (**46**, vgl. Abb. 3.26) in zwei Schritten erfolgen, wobei der erste Schritt eine WILLIAMSON-Ethersynthese darstellte. Hierbei zeigte sich jedoch die gleiche Problematik wie schon beim trifunktionellen Edukt **48**, dass eine Ethersynthese mit dem mehrfach-funktionalen Alkohol nicht zum gewünschten Produkt **56** führt.

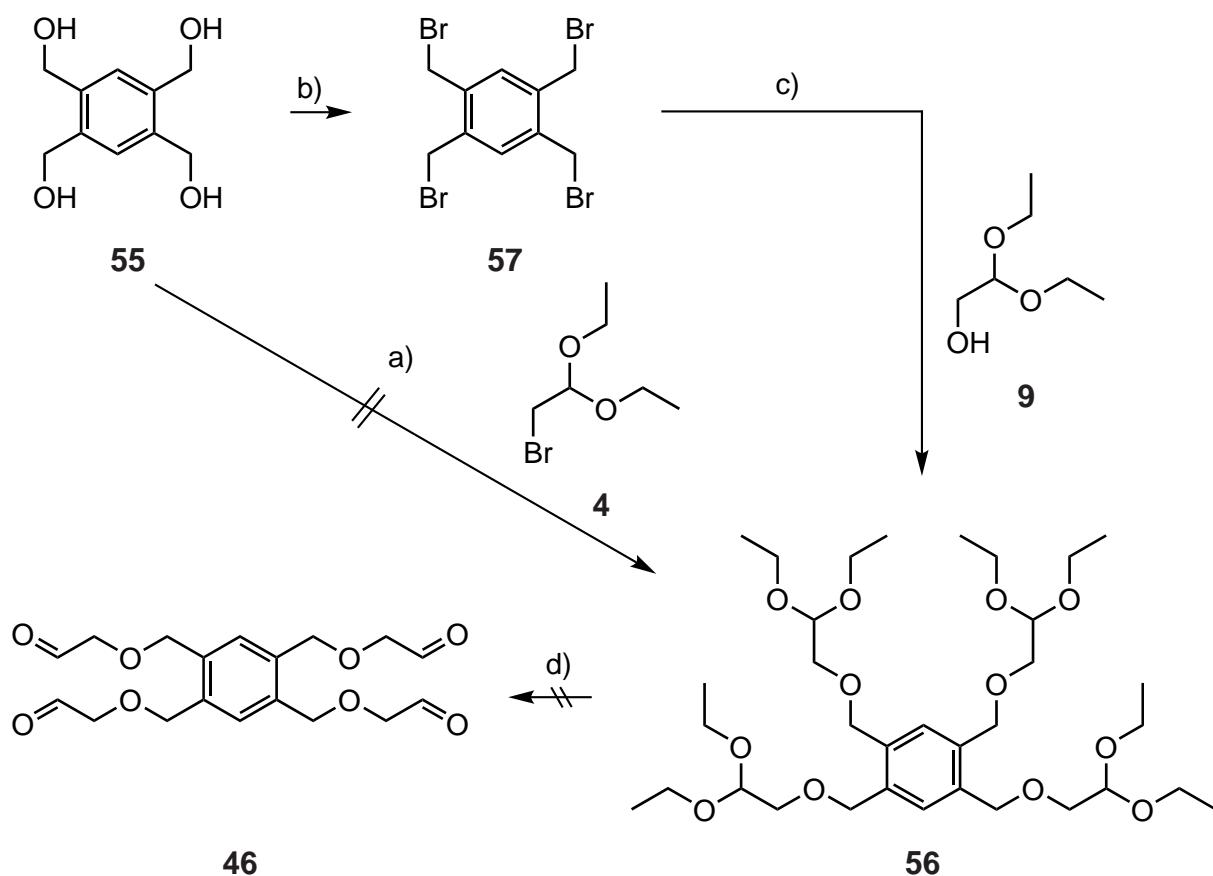


Abb. 3.26: Geplante Syntheseroute zum 2,2',2'',2'''-{[Benzen-1,2,4,5-tetrayltetrakis(methylen)]tetrakis(oxy)}tetraacetaldehyd (**46**): a) Toluol, HBr-Lösung (48 %, wässrig), 100 °C, 24 h, 56 %; b) Tetrahydrofuran, NaH, 2,2-Diethoxyethanol (**9**), Rückfluss, 7 d, 31 %; c) Saure Hydrolyse des Vollacetals, kein Produkt erhalten.

Aus diesem Grund wurde der Alkohol **55** mit wässriger Bromwasserstoffsäure in Toluol in das Tetrabromid **57** überführt. Die Ausbeute fiel mit 56 % zwar deutlich geringer als beim Tribromid **51** aus, jedoch entsprach dies den Erwartungen aus der Literatur, die mit 60 % bei anderer Durchführung ein ähnliches Ziel erreicht hatten^[45]. Die WILLIAMSON-Ethersynthese mit Natriumborhydrid, dem Tetrabromid **57** und 2,2-Diethoxyethanol (**9**) in THF ergab das Acetal **56** mit einer guten Ausbeute von 31 %. Die saure Hydrolyse zum Aldehyd **46** führte nicht zum gewünschten Produkt **46**. Daher wurde auf den letzten Schritt verzichtet und das Acetal **56** mit Zugabe von etwas Säure in den DCLs eingesetzt.

5-Methoxybenzen-1,3-dicarbaldehyd (**44**)

Die Synthese des 5-Methoxybenzen-1,3-dicarbaldehyds (**44**, vgl. Abb. 3.27) sollte über vier Stufen ausgehend von 5-Hydroxyisophthalsäure (**58**) erfolgen. Im ersten Schritt erfolgte die saure Veresterung in Methanol mit Schwefelsäure zum Hydroxymethylester **59**, welche mit einer Ausbeute von 86 % gelang. Danach wurde eine Methylierung mit Iodomethan und Kaliumcarbonat in Acetonitril durchgeführt, die mit einer Ausbeute von 98 % zum Methoxyester **60** führte.

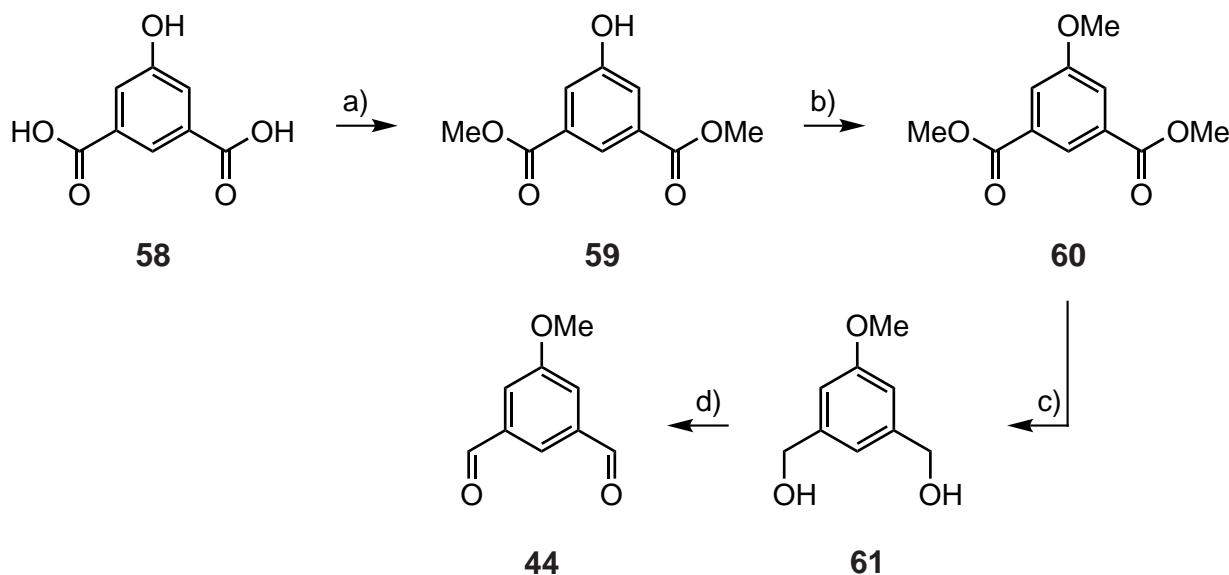


Abb. 3.27: Syntheseroute zum 5-Methoxybenzen-1,3-dicarbaldehyd (**44**): a) MeOH, H₂SO₄, Rückfluss, 16 h, 86 %; b) Acetonitril, Methyliodid, K₂CO₃, Rückfluss, 16 h, 98 %; c) Tetrahydrofuran, LiAlH₄, 0 °C - Rückfluss, 18 h, 99 %; d) Dichlormethan, Pyridiniumchlorochromat, Raumtemperatur, 16 h, 97 %.

Der erste Versuch, den Methoxyester **60** mit Natriumborhydrid zu reduzieren, brachte nur eine unvollständige Reduktion zum 3-(Hydroxymethyl)-5-methoxy-benzoësäuremethylester (**62**). Daher wurde in weiteren Versuchen mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und der entstandene Alkohol **61** wurde mit Hilfe einer kontinuierlichen flüssig-flüssig-Extraktion mit Essigsäureethylester aus der wässrigen Phase extrahiert. Im letzten Schritt erfolgte die Oxidation zum Dialdehyd **44** mit Pyridiniumchlorochromat und unter Verwendung von Celite® in der Reaktionslösung zur vereinfachten Reinigung, welche mit einer Ausbeute von 97 % gelang.

2,2'-{[(5-Methoxy-1,3-benzen)bis(methylen)]bis(oxy)}diacetaldehyd (**47**)

Die Synthese des 2,2'-{[(5-Methoxy-1,3-benzen)bis(methylen)]bis(oxy)}diacetaldehyds (**47**) sollte in zwei Schritten ausgehend von bereits hergestelltem 5-Methoxybenzen-1,3-dimethanol (**61**) erfolgen.

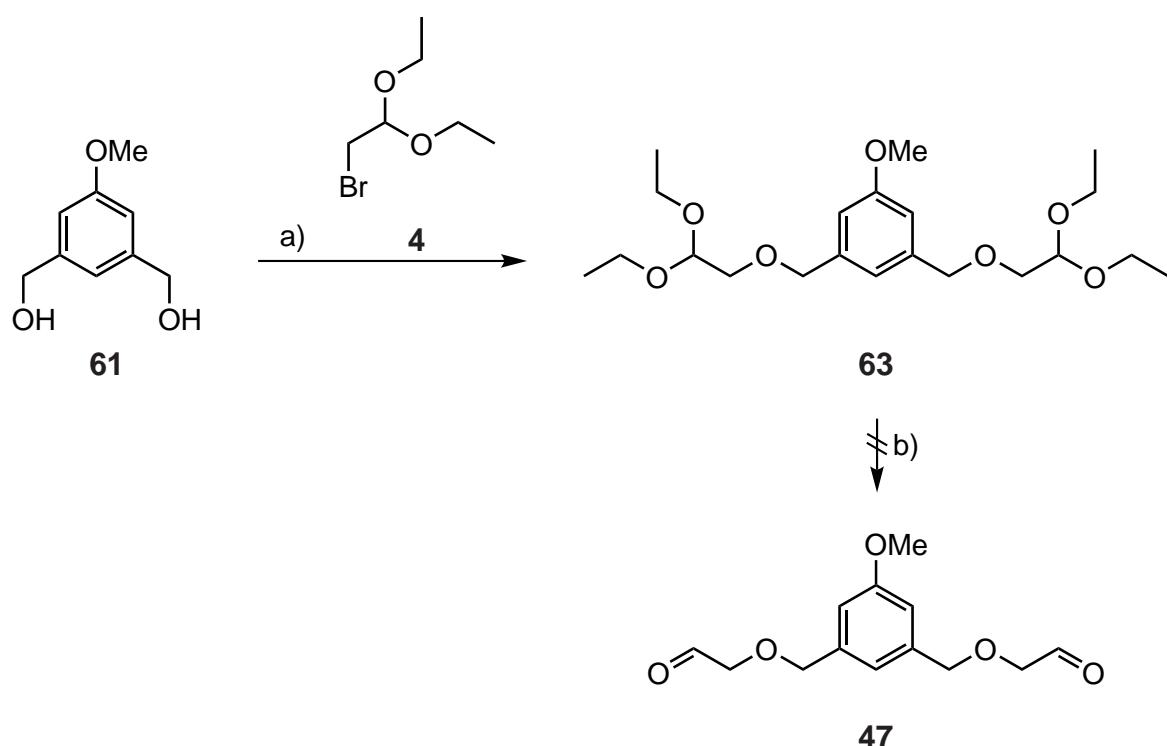


Abb. 3.28: Syntheseroute zum 2,2'-{[(5-Methoxy-1,3-benzen)bis(methylen)]-bis(oxy)}diacetaldehyd (**47**): a) Tetrahydrofuran, NaH, Bromacetaldehyd-diethylesteral (**4**), Rückfluss, 5 d, 11 %; c) Saure Hydrolyse des Vollacetals, kein Produkt erhalten.

Zunächst wurde eine WILLIAMSON-Ethersynthese mit Natriumborhydrid und Bromacet-aldehyddiethylacetal (**4**) in THF durchgeführt, welche eine schlechte Ausbeute von 11 % hatte. Da diese Reaktionen beim Trialkohol **49** und Tetraalkohol **55** keine Umsetzung zeigte, ist dieses schlechte Ergebnis nicht überraschend. Die im Anschluss geplante saure Hydrolyse führte auch beim 1,3-[(2,2-Diethoxyethoxy)methyl]-5-methoxybenzen (**63**) nicht zum gewünschten Dicarbaldehyd **47**, weswegen auch der bifunktionelle Baustein mit Säure in Acetal-geschützter Form in den DCLs eingesetzt wurde.

3.2.2. (Hydroxyl-) Amin-Bausteine

Für die Untersuchung von mehrdimensionalen Makrocyclen sollten tri- und tetrafunktionale aromatisch-verzweigte Bausteine synthetisiert werden. Aus den bereits geschilderten Überlegungen (vgl. Abschnitt 3) wurden die Bestandteile dieser Bausteine entworfen. Die (Hydroxyl-) Amin-Bausteine sollten symmetrisch und mit Ketten einer bestimmten Länge substituiert sein (vgl. Abb. 3.29). Die Kettenlänge wurde dabei so gewählt, dass mit einem geeigneten tri- oder tetravalentem Aldehyd ein mehrdimensionaler Makrocyclus entsteht, der Calciumionen einschließen kann.

Ausgehend von Benzolderivaten, die bereits an den gewünschten Stellen substituiert sind, sollten die Ketten z. B. durch Ether-Synthesen angebracht werden. Eine direkte Verknüpfung zwischen aromatischem Ring und den gewählten Ketten ist nur sehr schwer möglich. Durch eine verknüpfende Einheit (im einfachsten Fall ein Phenylether) sollten sich die (Hydroxyl-) Amin-Bausteine am besten synthetisieren lassen.

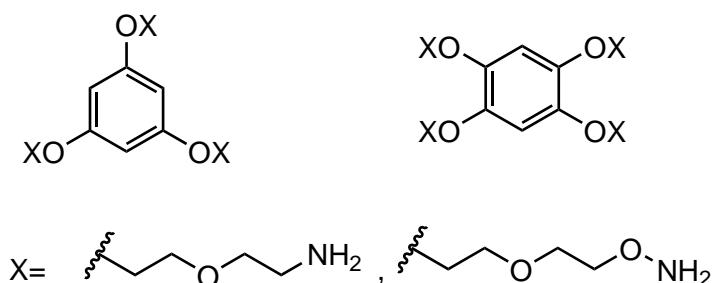


Abb. 3.29: Die aromatisch-verzweigten Bausteine sollten aus diesen Bestandteilen aufgebaut werden.

Daher wurde zunächst versucht, 1,3,5-Trihydroxybenzen (**64**) mit den zuvor synthetisierten Phthalimid-Ketten **19**, **20** und **23** zum dreifachen Phenylether **65** umzusetzen. Dazu wurden die Phthalimid-Ketten **19**, **20** und **23** jeweils im deutlichen Überschuss mit 1,3,5-Trihydroxybenzol (**64**) in wasserfreien, aprotischen Lösungsmittel (DMF, Aceton oder Acetonitril) mit verschiedenen Carbonat-Salzen (Cs_2CO_3 , K_2CO_3 und Ag_2CO_3) umgesetzt. Bei keiner Reaktion konnte das Produkt **65** aus der komplexen Mischung gewonnen werden. In der Literatur^[46] wird im Zusammenhang mit Dihalogen-substituierten Alkylketten die dreifache Phenylether-Bildung als problemlos unter den genannten Bedingungen beschrieben. Daher wurde die Reaktion auch mit 2,2'-Dichlordiethylether **66** in wasserfreien DMF mit verschiedenen Carbonat-Salzen durchgeführt. Auch in dieser Reaktion konnte kein Produkt gewonnen werden, da erneut eine komplexe Mischung erhalten wurde.

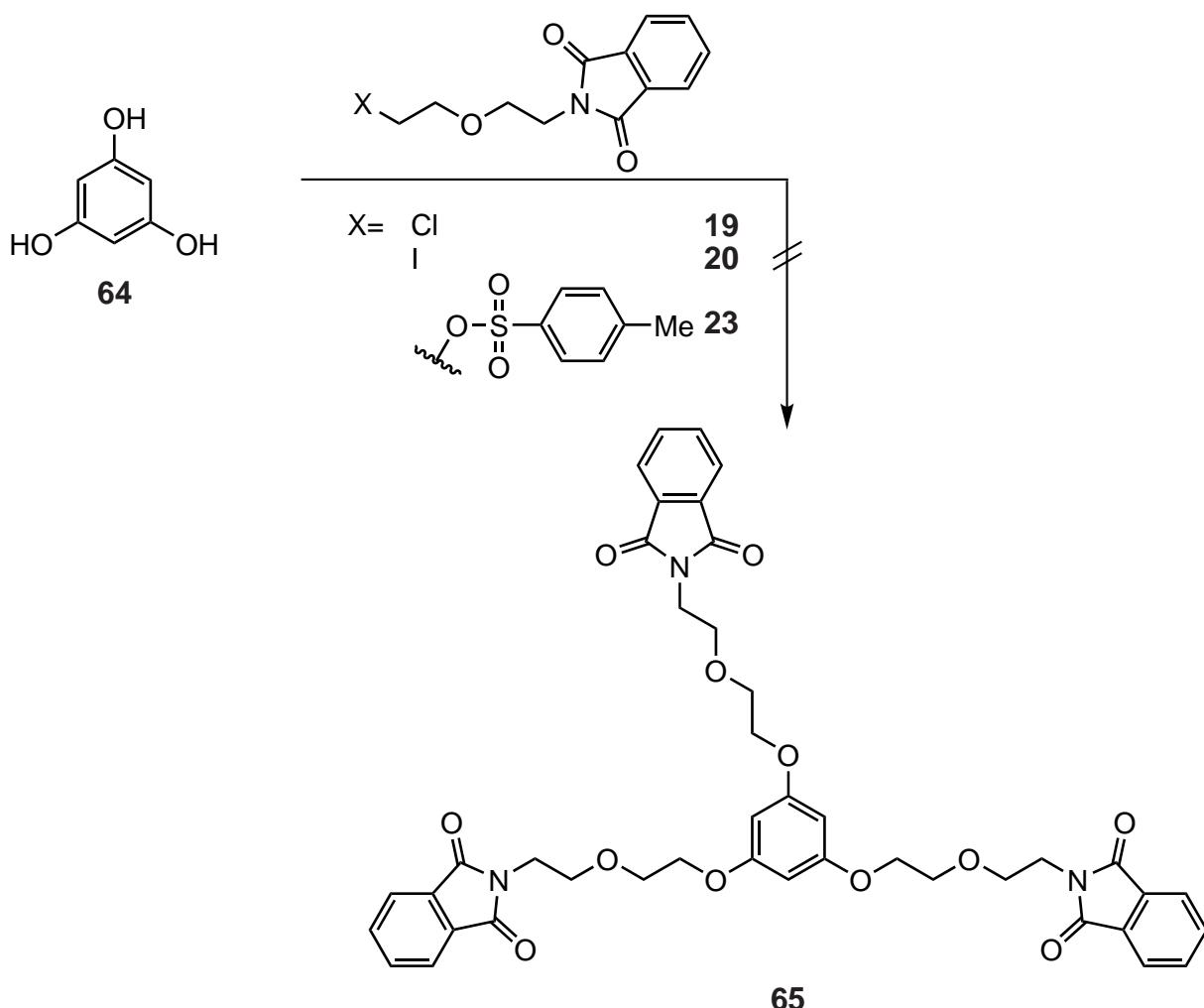


Abb. 3.30: Syntheseversuch zum 2,2',2"--[Benzen-1,3,5-triytris(oxy)]tris(3-oxapent-5,1-yl)tetrakis(isoindolin-1,3-dion) (**65**): kein Produkt erhalten.

In einer weiteren Synthese wurde erneut versucht, 1,3,5-Trihydroxybenzen (**64**) dreifach zu verethern. Dazu wurde dieses Mal die Boc-geschützte Kette **29** verwendet (vgl. Abb. 3.31). Da die Boc-Schutzgruppe stabil gegenüber starken Basen ist, konnte hierbei auch Natriumhydrid als Base getestet werden. Leider konnte auch in keiner dieser Reaktionen das gewünschte, dreifach-veretherte Triphenol **67** hergestellt werden.

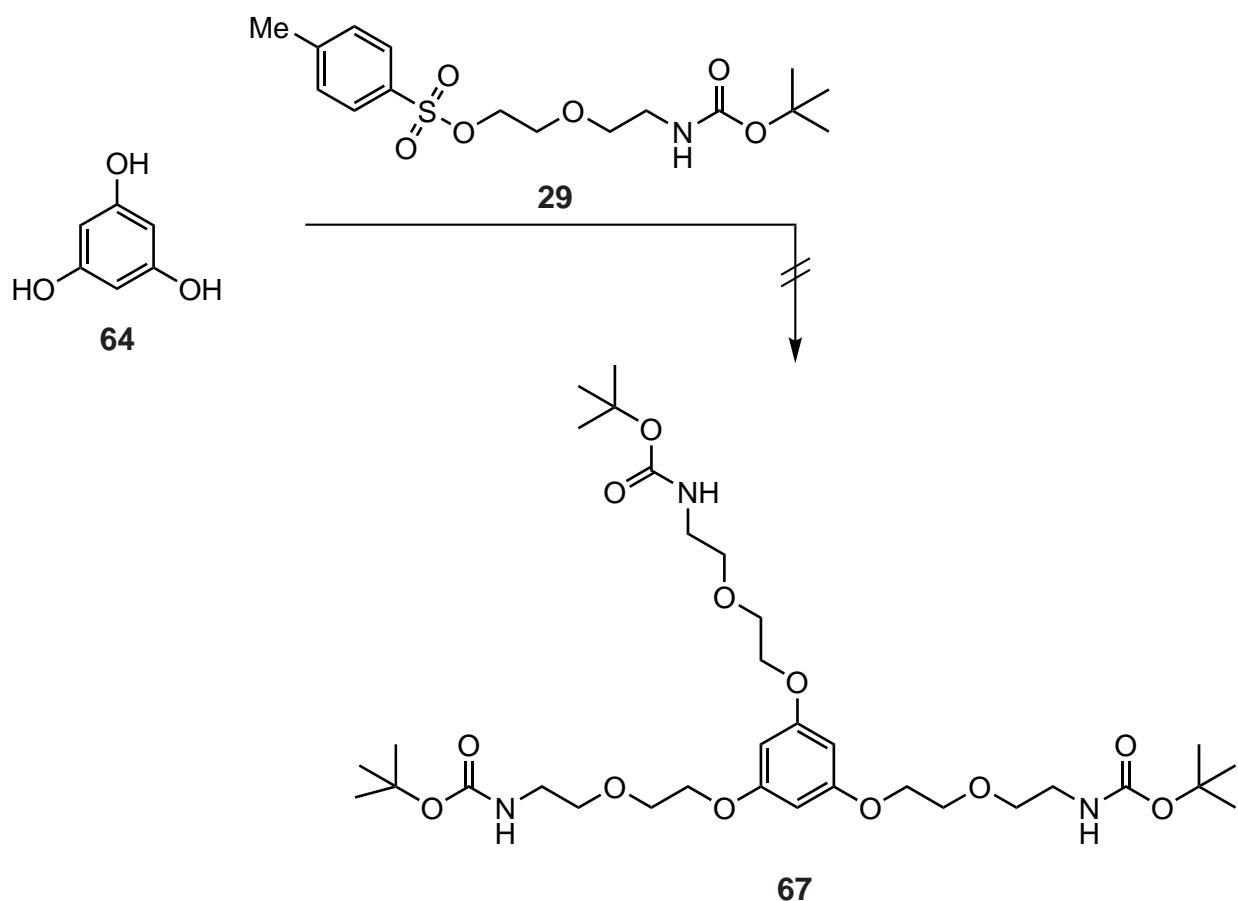


Abb. 3.31: Syntheseversuch zum Tri-*tert*-butyl-[benzen-1,3,5-triyltris(oxy)]tris(3-oxapent-5,1-yl)tricarbamat (**67**): kein Produkt erhalten.

In der weiteren Syntheseplanung wurde daher auf den Gebrauch von 1,3,5-Trihydroxybenzol (**64**) als Grundgerüst für den Aufbau trifunktionaler, aromatisch-verzweigter (Hydroxyl-) Amin-Bausteine verzichtet. Stattdessen sollte Benzen-1,3,5-trimethanol (**50**), welches bereits bei der Synthese zum trivalenten aromatisch-verzweigten Aldehyd-Baustein hergestellt wurde, als Ausgangsmaterial genutzt werden. Da es sich bei Hydroxy-Gruppen des Trialkohols **50** nicht um phenolische Hydroxy-Gruppen handelt, ist zur Deprotonierung eine deutlich stärkere Base (z. B. Natriumhydrid) notwendig. Aus vorangegangen Ver-

suchen ist bereits bekannt, dass die Phthalimid-Ketten **19**, **20** und **23** gegenüber dieser starken Base nicht stabil sind. Mit dem Acetal-geschützten 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (**32**) wurde bei den aliphatischen Bausteinen bereits gute Erfahrungen gemacht. Dabei sollte der Aufbau der aromatisch-verzweigten NH₂-terminierten Bausteine zunächst über diese Verbindungen erfolgen.

1,3,5-Tris(7-amino-2,5-dioxaheptyl)benzen (68)

Im ersten Schritt erfolgte die WILLIAMSON-Ethersynthese von Benzen-1,3,5-trimethanol (**50**) mit 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (**32**) in THF mit Natriumhydrid. Die Reaktion wurde unter Rückfluss durchgeführt (vgl. Abb. 3.32). Hierbei wurde eine sehr gute Ausbeute von 57 % erzielt. Das Produkt **69** war noch deutlich mit der Acetal-geschützten Kette **32** verunreinigt, welche sich trotz säulenchromatografischer Reinigung nicht entfernen ließ. Bei weiterführenden Reaktionen zeigte sich jedoch, dass diese Verunreinigungen nicht störten und sich nach dem nächsten Reaktionsschritt problemlos entfernen ließen.

Im zweiten Schritt erfolgte die säurekatalysierte Abspaltung der Tetrahydropyran-Schutzgruppe mit konzentrierter Salzsäure. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol durchgeführt. Der Trialkohol **70** wurde mit einer Ausbeute von 81 % erhalten.

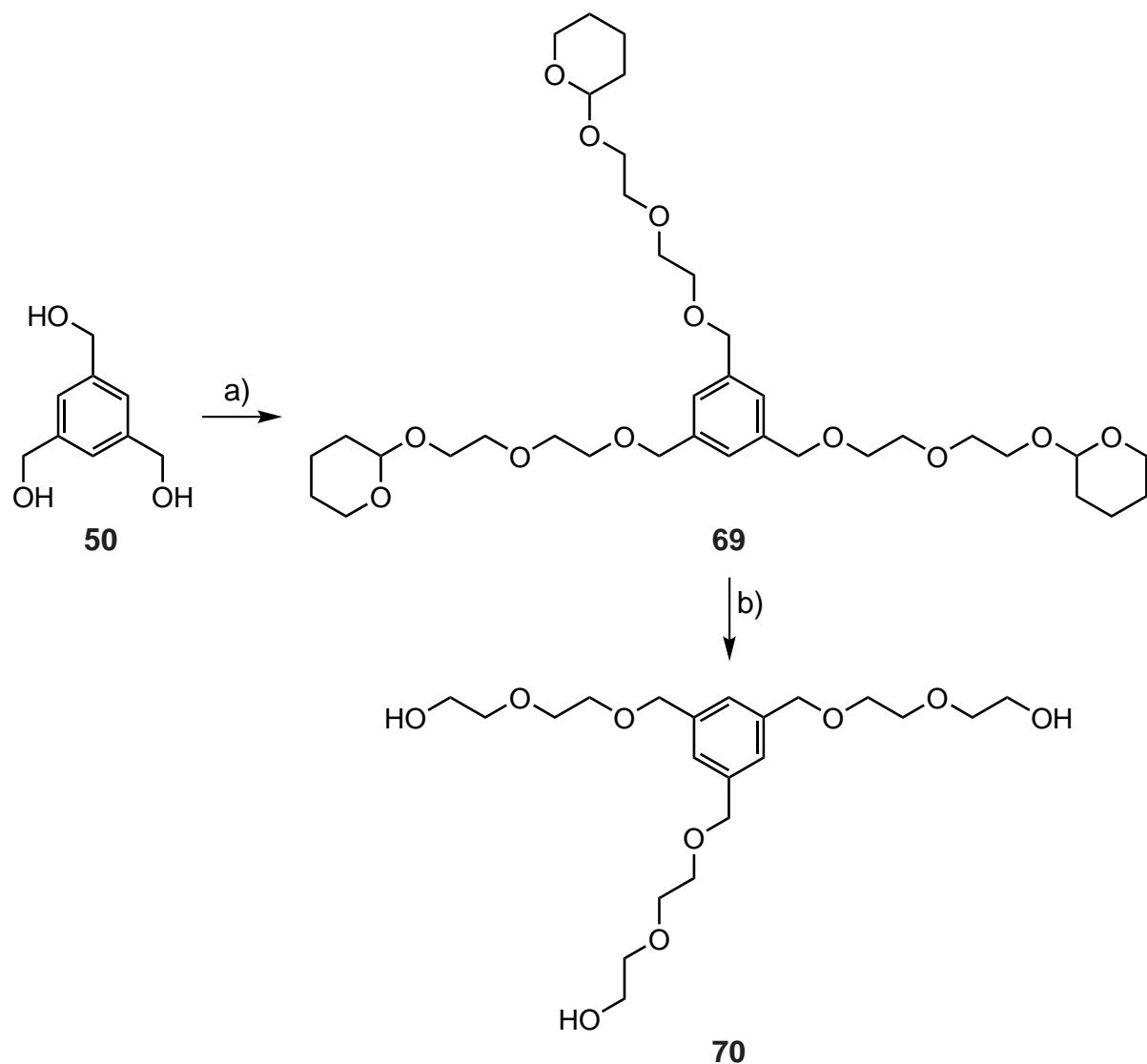


Abb. 3.32: Syntheseroute zum 1,3,5-Tris(7-hydroxy-2,5-dioxaheptyl)benzen (**70**): a) 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (**32**), Natriumhydrid, THF, Rückfluss, 7 d, 57 %; b) konz. Salzsäure, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$, Raumtemperatur, 16 h, 81 %.

Anschließend wurde der Trialkohol **70** mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid und Natriumhydroxid in einem Gemisch aus THF und Wasser in das Tritosylat **71** überführt (vgl. Abb. 3.33). Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt. Hierbei wurde eine Ausbeute von 83 % erzielt. Das Tritosylat **71** konnte nicht säulenchromatografisch gereinigt werden, da dies zu großen Ausbeutenverlusten führte. Die Verunreinigung bestand jedoch nur aus überschüssigen *para*-Toluolsulfonsäurechlorid, welches in weiteren Reaktionen nicht störend sein sollte. Die Ausbeute konnte anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt

werden.

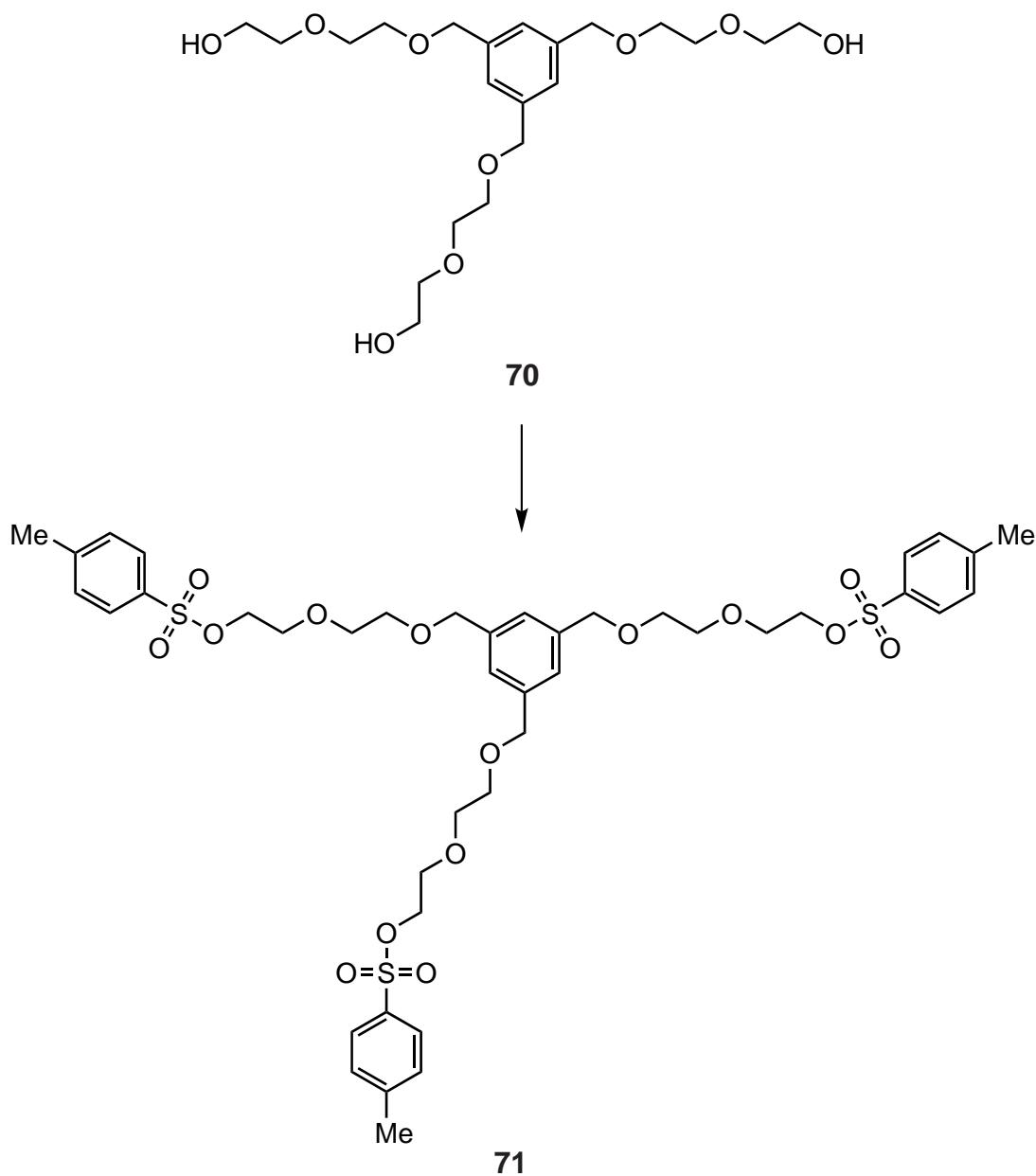


Abb. 3.33: Synthese des 1,3,5-Tris[7-(4-methylbenzensulfonyloxy)-2,5-dioxaheptyl]-benzene (71): *para*-Toluolsulfonsäurechlorid, Natriumhydroxid, THF/Wasser, Raumtemperatur, 16 h, 83 %.

Der Austausch der Tosylatgruppen durch Phthalimid-Gruppen erfolgte in trockenem DMF mit Kaliumphthalimid. Die Reaktion wurde bei 100 °C durchgeführt (vgl. Abb. 3.34). Die Ausbeute fiel mit 58 % relativ gering aus. Dies liegt zum großen Teil daran, dass das Triphthalimid **72** ein schwerlösliches, zähes Öl bildet, aus dem Verunreinigungen nur schwer entfernen werden können. Eine säulenchromatografische Reinigung ist nur mit

einer großen Menge an Methanol im Laufmittel möglich, wodurch Kieselgel häufig als Verunreinigung im Triphthalimid enthalten war.

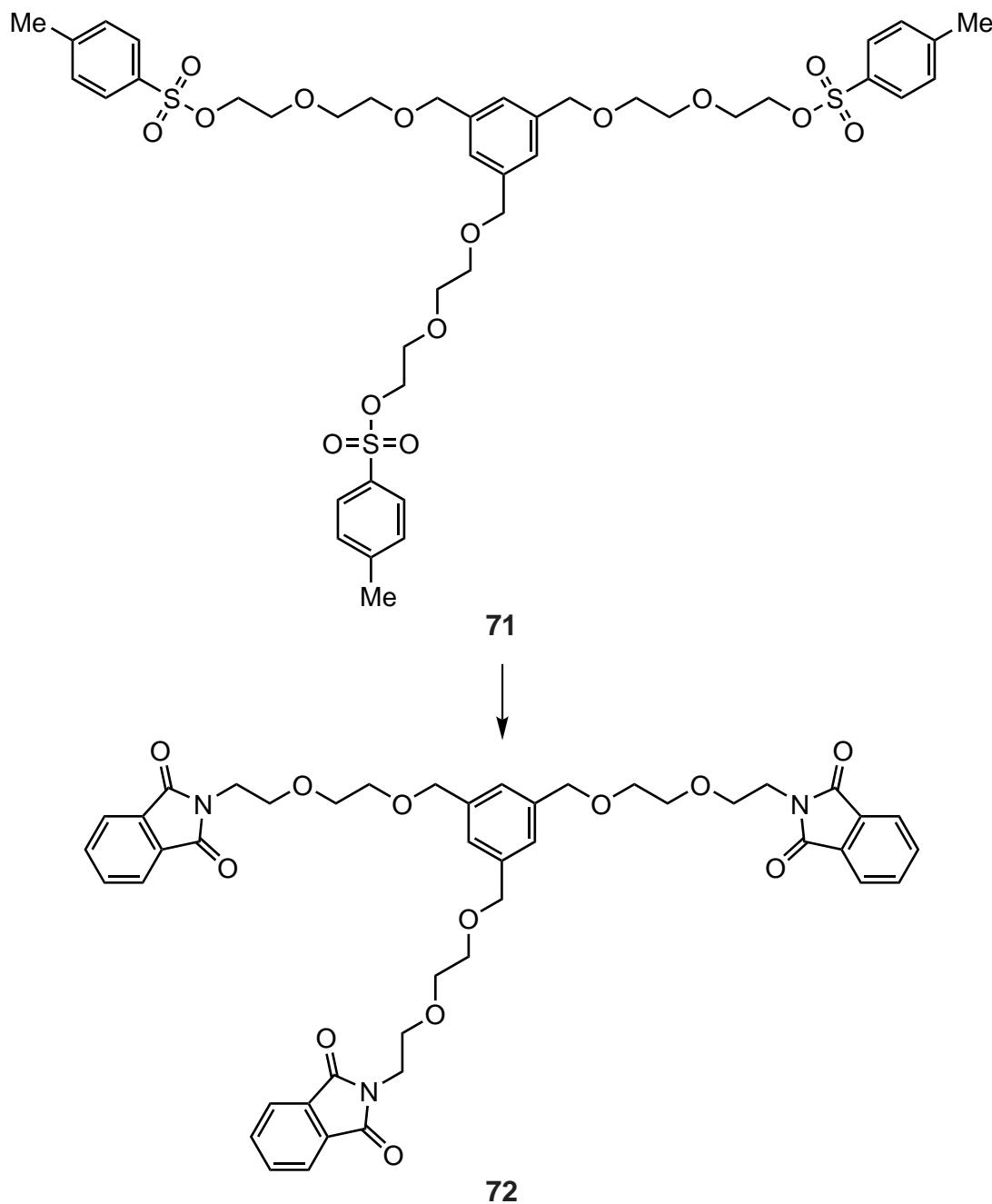


Abb. 3.34: Synthese des 2,2',2"-[{Benzen-1,3,5-triyltris(3,6-dioxahept-7,1-ylen)]tris(iso-indolin-1,3-dion) (**72**): Kaliumphthalimid, DMF, 100 °C, 3 d, 58 %.

Im letzten Schritt erfolgte die Hydrazinolyse des Triphthalimid (**72**) zum 1,3,5-Tris(7-amino-2,5-dioxaheptyl)benzen (**68**) (vgl. Abb. 3.35). Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur in Methanol durchgeführt. Das Produkt wurde zur Reinigung nach der Entfernung von

Methanol in Chloroform aufgenommen und über eine sehr feine Glasfritte (Porösität 5) filtriert. Hierbei wurde eine Ausbeute von 70 % erzielt.

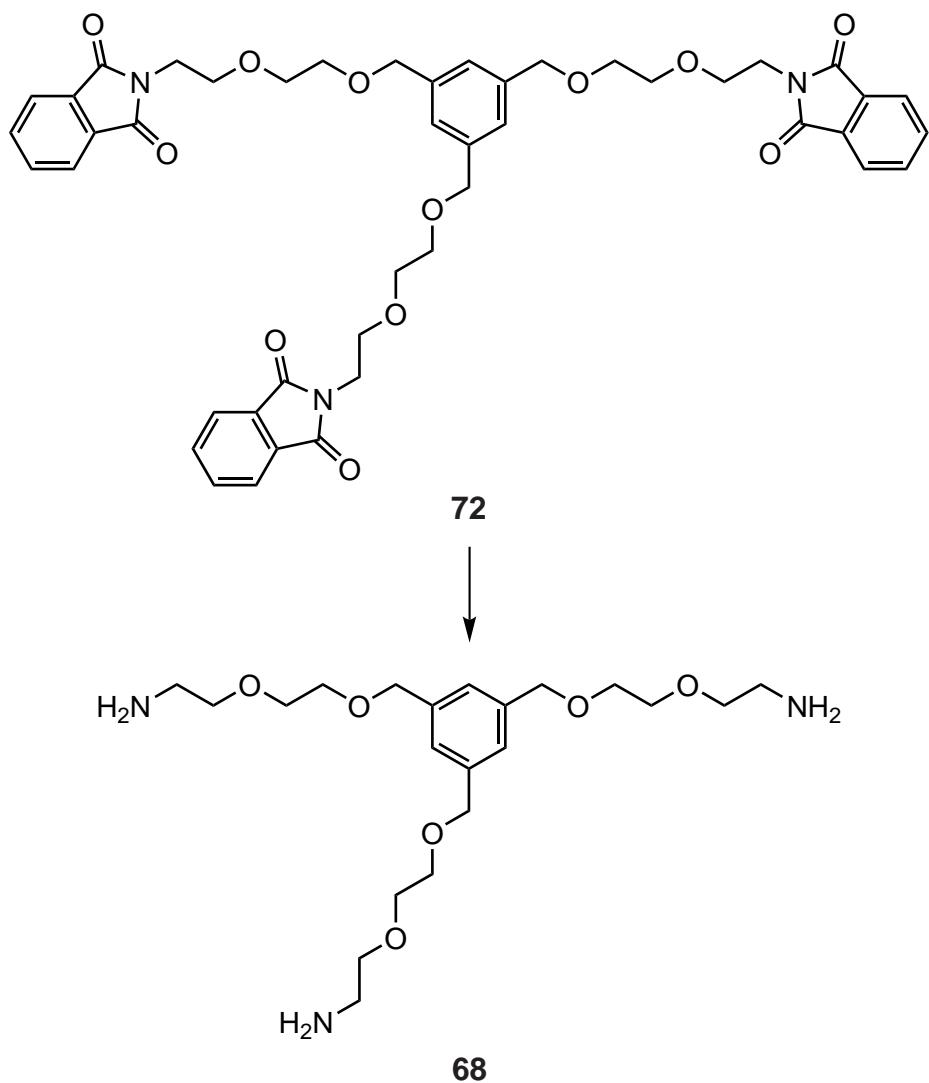


Abb. 3.35: Synthese zum 1,3,5-Tris(7-amino-2,5-dioxaheptyl)benzen (**68**): Hydrazin-Monohydrat, Methanol, Raumtemperatur, 16 h, 70 %.

Die Synthese eines Hydroxylamin-Bausteines (vgl. Abb. 3.29) sollte in ähnlicher Weise erfolgen. Dazu wurde das Tritosylat **71** mit *N*-Hydroxyphthalimid und DBU in trockenem DMF umgesetzt. Im Anschluss sollte die Hydrazinolyse erfolgen. Die Reaktion zum Trihydroxyphthalimid war jedoch nicht erfolgreich. Es konnte kein Produkt erhalten werden. Der Ansatz wurde daher verworfen.

1,2,4,5-Tetrakis(7-amino-2,5-dioxaheptyl)benzen (77)

Durch die Erkenntnisse bei der Synthese von 1,3,5-Tris(7-amino-2,5-dioxaheptyl)benzen (**68**) wurde beschlossen, einen tetravalenten Baustein in analoger Syntheseroute ausgehend von 1,2,4,5-Tetrakis(hydroxymethyl)benzen (**55**) herzustellen. Der Tetraalkohol **55** wurde bereits in der Synthese zum tetravalenten aromatisch-verzweigten Aldehydbaustein hergestellt (vgl. Abb. 3.25).

Im ersten Schritt erfolgte eine WILLIAMSON-Ethersynthese mit 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]-tetrahydro-2H-pyran (**32**) und Natriumhydrid in trockenem THF. Die Reaktion wurde unter Rückfluss durchgeführt (vgl. Abb. 3.36). Hierbei wurde eine Ausbeute von 76 % erzielt. Das Produkt **73** war noch deutlich mit der Acetal-geschützten Kette **32** verunreinigt, welche sich nicht durch Säulenchromatografie abtrennen ließen. Bei weiterführenden Reaktionen zeigte sich jedoch, dass diese Verunreinigung nicht stört und sich nach dem nächsten Reaktionsschritt problemlos entfernen ließ.

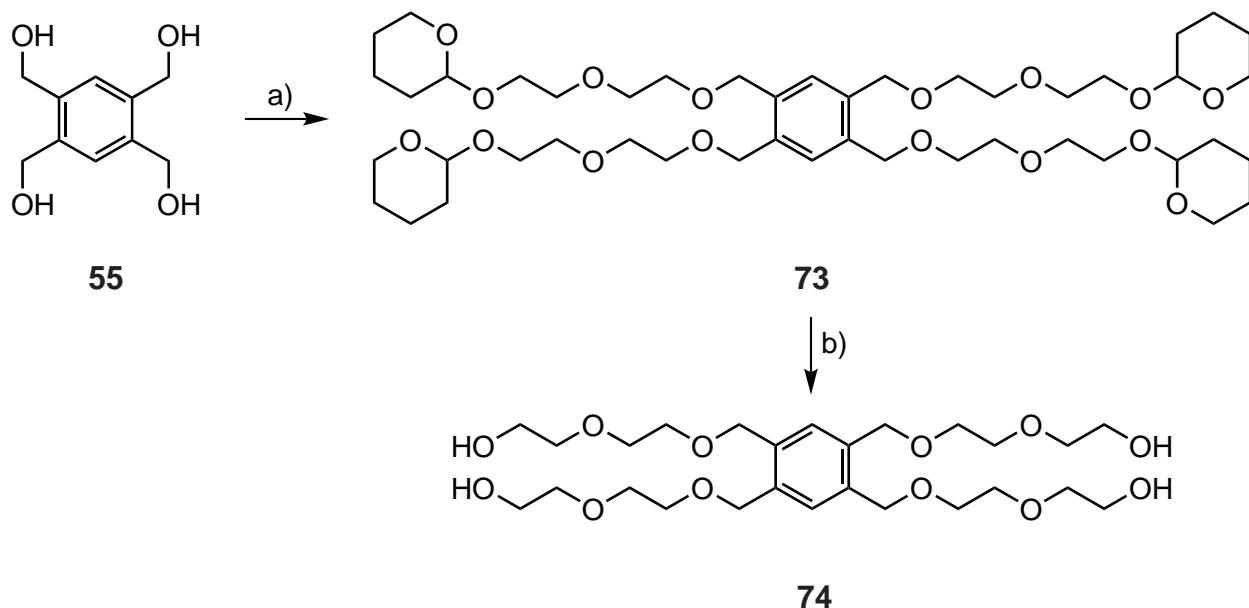


Abb. 3.36: Synthese des 1,2,4,5-Tetrakis(7-hydroxy-2,5-dioxaheptyl)benzens (**74**): a) 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (**32**), Natriumhydrid, THF, Rückfluss, 7d, 72 %; b) konz. Salzsäure, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$, Raumtemperatur, 16 h, 76 %.

Im zweiten Schritt erfolgte die säurekatalysierte Abspaltung der Tetrahydropyran-Schutzgruppe mit konzentrierter Salzsäure. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol durchgeführt. Der Tetraalkohol **74** wurde mit einer Ausbeute von 81 % erhalten.

Anschließend wurde der Tetraalkohols **74** mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid und Natriumhydroxid in einem Gemisch aus THF und Wasser in das Tetratosylat **75** überführt (vgl. Abb. 3.37). Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt. Hierbei wurde eine Ausbeute von 80 % erzielt.

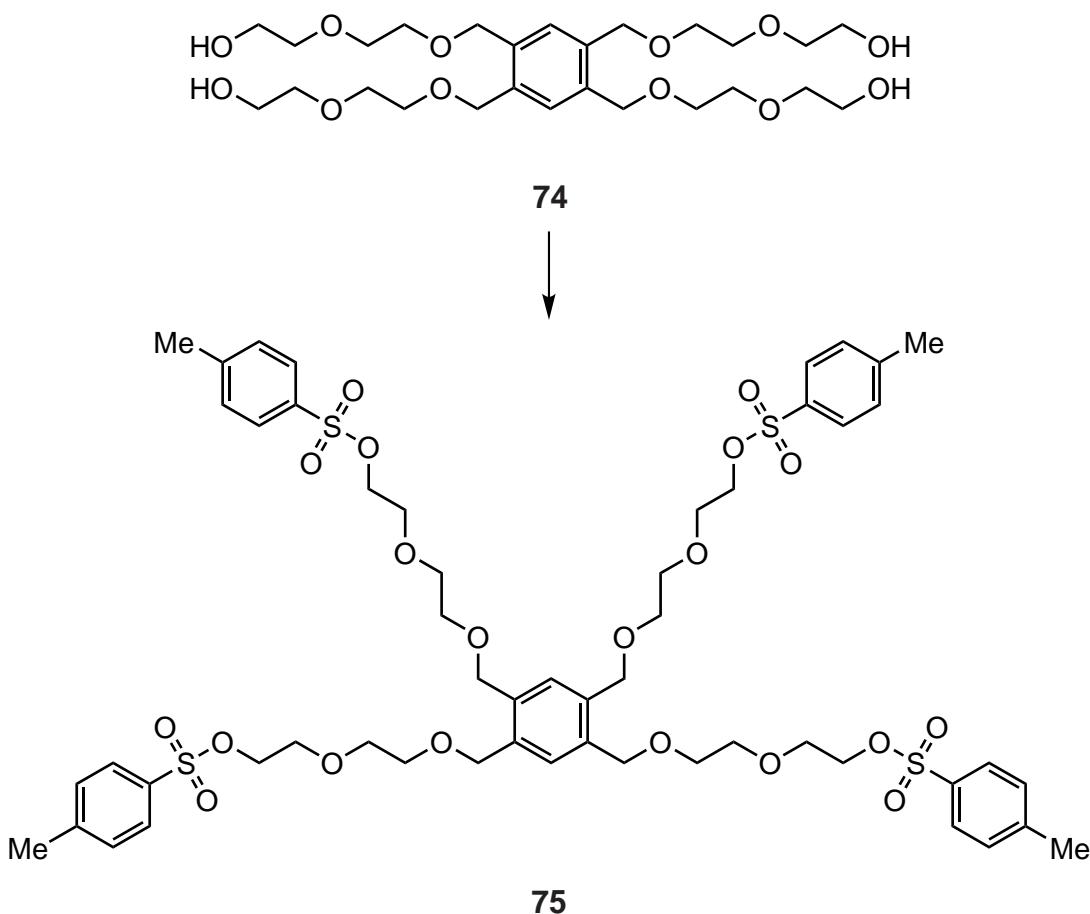


Abb. 3.37: Synthese des 1,2,4,5-Tetrakis[7-(4-methylbenzen-1-sulfonyloxy)-2,5-di-oxaheptyl]benzens (**75**): *para*-Toluolsulfonsäurechlorid, Natriumhydroxid, THF/Wasser, Raumtemperatur, 16 h, 80 %.

Das Tetratosylat **75** konnte nicht säulenchromatografisch gereinigt werden, da dies zu großen Ausbeutenverlusten führte. Die Verunreinigung bestand jedoch nur aus über-

schüssigen *para*-Toluolsulfonsäurechlorid, welches in weiteren Reaktionen nicht störend sein sollte. Die Ausbeute konnte anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt werden.

Der Austausch der Tosylatgruppen mit Phthalimid-Gruppen erfolgte in trockenem DMF mit Kaliumphthalimid. Die Reaktion wurde bei 100 °C durchgeführt (vgl. Abb. 3.38).

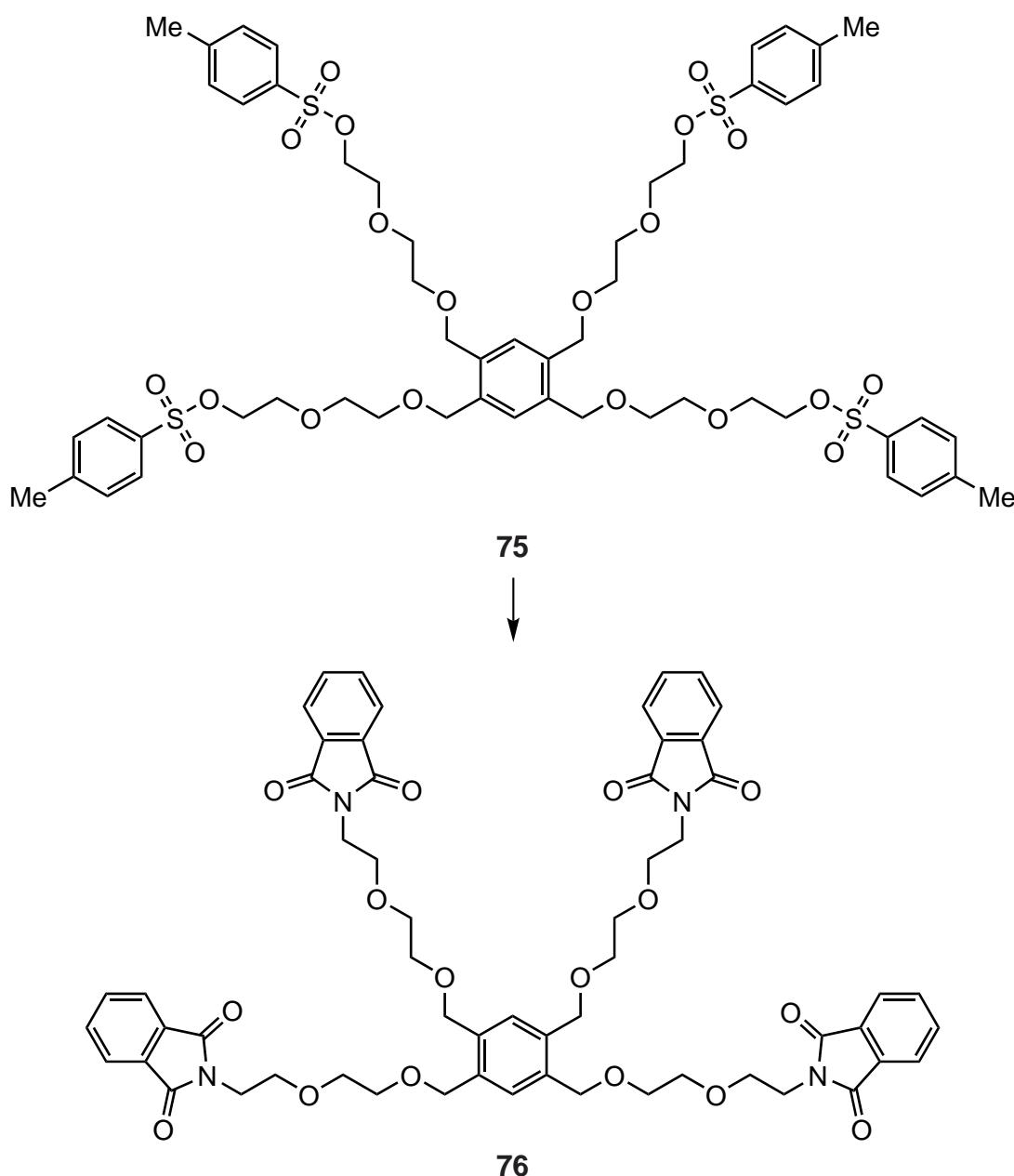


Abb. 3.38: Synthese des 2,2',2'',2'''-[Benzen-1,2,4,5-tetrayltetrakis(3,6-dioxa-7,1-heptyl)]-tetrakis(isoindolin-1,3-dion) (**76**): Kaliumphthalimid, DMF, 100 °C , 3 d, 42 %.

Die Ausbeute fiel mit 42 % relativ gering aus. Dies liegt zum großen Teil daran, wie auch schon beim Triphthalimid **72**, dass das Tetraphthalimid **76** ein schwerlösliches, zähes Öl bildet, aus dem Verunreinigungen nur schwer entfernt werden können. Eine säulenchromatografische Reinigung ist nur mit einer großen Menge an Methanol im Laufmittel möglich, wodurch Kieselgel häufig als Verunreinigung im Tetraphthalimid **76** enthalten war.

Im letzten Schritt erfolgte die Hydrazinolyse des Tetraphthalimid **76** zum 1,2,4,5-Tetrakis(7-amino-2,5-dioxaheptyl)benzen (**77**) (vgl. Abb. 3.39). Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur in Methanol durchgeführt. Das Produkt wurde zur Reinigung nach der Entfernung von Methanol in Chloroform aufgenommen und über eine sehr feine Glasfritte (Porösität 5) filtriert. Hierbei wurde eine Ausbeute von 76 % erzielt.

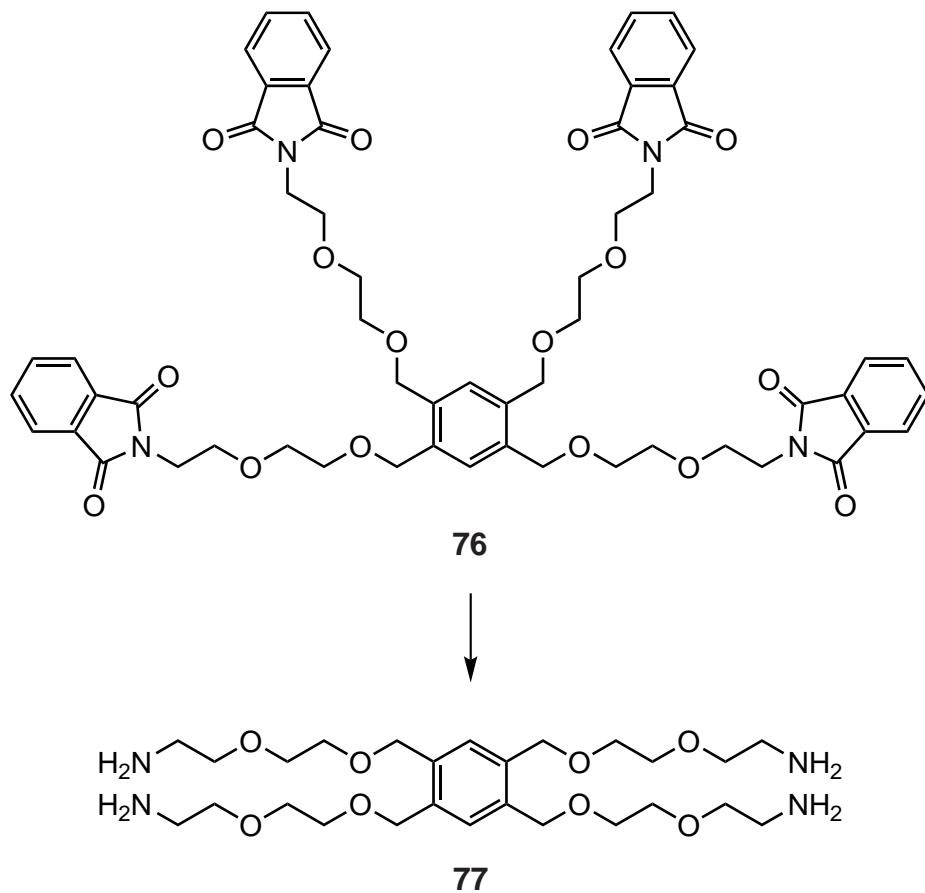


Abb. 3.39: Synthese des 1,2,4,5-Tetrakis(7-amino-2,5-dioxaheptyl)benzens (**77**): Hydrazin-Monohydrat, Methanol, Raumtemperatur, 16 h, 76 %.

Die Synthese eines Hydroxylamin-Bausteines (vgl. Abb. 3.29) sollte in ähnlicher Weise erfolgen. Dazu wurde das Tetratosylat **75** mit *N*-Hydroxyphthalimid und DBU in trockenem DMF umgesetzt. Im Anschluss sollte die Hydrazinolyse erfolgen. Die Reaktion zum Trihydroxyphthalimid war jedoch nicht erfolgreich. Es konnten kein Produkt erhalten werden. Der Ansatz wurde daher verworfen.

Insgesamt wurden erfolgreich zwölf unterschiedliche di-, tri- und tetravalente Amin-, Hydroxylamin-, Aldehyd- und Acetal-Bausteine für die Herstellung von dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken synthetisiert. Die generelle Methode zum Ansatz von DCLs ist in Abschnitt 4.1 zu finden. Die Auswertung der Untersuchungen zu den hergestellten DCLs aus den synthetisierten Bausteinchen ist in Abschnitt 4.2 gezeigt.

4. Ergebnisse der DCL-Versuche

4.1. Durchführung und Methodenbeschreibung

Allgemeine Vorgehensweise

Die DCLs wurden aus Stammlösungen der jeweiligen Aldehyd- und (Hydroxyl-) Amin-Bausteinen sowie einer Stammlösung mit dem Templat [Calciumtrifluormethansulfonat (**78**)] in deuteriertem Acetonitril angesetzt. Dazu wurde zunächst in einem Probenröhrchen die Ca^{2+} -Stammlösung vorgelegt und die Baustein-Stammlösungen zugegeben. In den Konkurrenz-Bibliotheken sind gleichzeitig unterschiedliche (Hydroxyl-) Amin-Bausteine zur Bildung von Makrocyclen vorhanden. Hierbei wurden verschiedene Versuche durchgeführt. In einer Variante wurden die (Hydroxyl-) Amin-Bausteine vor der Zugabe zum Aldehyd-Baustein gemischt. In einer zweiten Variante zunächst eine DCL mit einem Amin-Baustein oder Hydroxylamin-Baustein angesetzt und erst nach einer Woche wurde der zweite Hydroxylamin-Baustein oder Amin-Baustein zugegeben.

Die Stammlösungen der Bausteine und des Templat wurden in 2 bzw. 10 mL Messkolben mit einer Konzentration von 60 $\mu\text{mol}/\text{ml}$ angesetzt. Mittels Eppendorf-Pipetten wurden zu 750 μL Ca^{2+} -Stammlösung jeweils 150 μL der Aldehyd-Baustein-Stammlösung und der (Hydroxyl-) Amin-Bausteinen-Stammlösung gegeben. So wurden Bibliotheken erhalten, in denen das Templat in fünffachem Überschuss enthalten ist. In Bibliotheken, in denen Acetale an Stelle von Aldehyden eingesetzt wurden, wurden zusätzlich noch 20 μL einer Trifluoressigsäure (TFA)-Lösung mit einer Konzentration von 600 $\mu\text{mol}/\text{mL}$ gegeben. Die Säure wird benötigt, um die Acetal-Schutzgruppe abzuspalten und die Acetale zu öffnen, dass für die Kondensationsreaktion benötigt wird. Für diese Zwecke eignet sich TFA gut, da sie in organischen Lösungsmitteln gut löslich ist und kein Signal im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt, das bei der Auswertung der Spektren stören könnte.

NMR-Spektren

Die Bibliotheken wurden in festgelegten zeitlichen Abständen mittels NMR-Spektroskopie untersucht. 24 h nach dem Ansetzen der Bibliothek wurden 500 µL entnommen und ein DOSY-NMR-Spektrum angefertigt. Dieses gibt Hinweise auf den solvodynamischen Radius der in der DCL enthaltenen Spezies. Mit Hilfe der Diffusionskonstante lassen sich ¹H-NMR-Signale der gleichen Spezies identifizieren, wodurch auch eine Aussage über die Anzahl der unterschiedlich-großen Spezies getroffen werden kann.

Nach einer Woche wurde ein weiteres einfaches ¹H-NMR-Spektrum der Bibliothek angefertigt. Dieses sollte zeigen, ob sich das Verhältnis der Spezies geändert hat. Dazu wurde das ¹H-NMR-Spektrum mit einem ¹H-NMR-Spektrum aus der DOSY-NMR Messung verglichen. Im Falle der Konkurrenz-Bibliotheken erfolgte nach der zweiten NMR-Untersuchung die Zugabe weiterer Substanzen (Säure oder Amin-Bausteine). Die Veränderung des Gleichgewichts auf diese Zugabe wurde ebenfalls mittels ¹H-NMR-Spektroskopie (24 h und eine Woche nach der Zugabe) untersucht.

HPLC-Versuche (HPLC-UV-Chromatogramme und HPLC-MS-Spektren)

Die Bestandteile der angesetzten Bibliotheken wurden nach der Durchführung aller erforderlichen NMR-Versuche chromatografisch untersucht. Dazu wurden 10 µL der jeweiligen Bibliothek mit 100 µL Wasser (HPLC-grade) im Glasvial gemischt. Durch einen Autosampler wurden 100 µL dieser Mischung entnommen und in die HPLC-Apparatur injiziert. Auf diese Weise verbleiben 10 µL der Probe im Vial und es wird verhindert, dass Luftbläschen in das System gelangen. Mit einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser als mobiler Phase und einer C18-Säule (mit Vorsäule) als stationärer Phase sollte die Bibliothek in ihre Bestandteile zerlegt und untersucht werden. Dazu wurde eine einheitliche Methode mit einer Flussrate von 0.6 mL/min mit einem Acetonitril-Gradienten entwickelt, die für alle DCL-Versuche angewendet werden kann. Die voreingestellte Methode startet mit dem Aufziehen der Probe durch den Autosampler ($t = 0$). In Abb. 4.1 ist der zeitliche Verlauf des Acetonitril-Anteils im Laufmittelgemisch dargestellt.

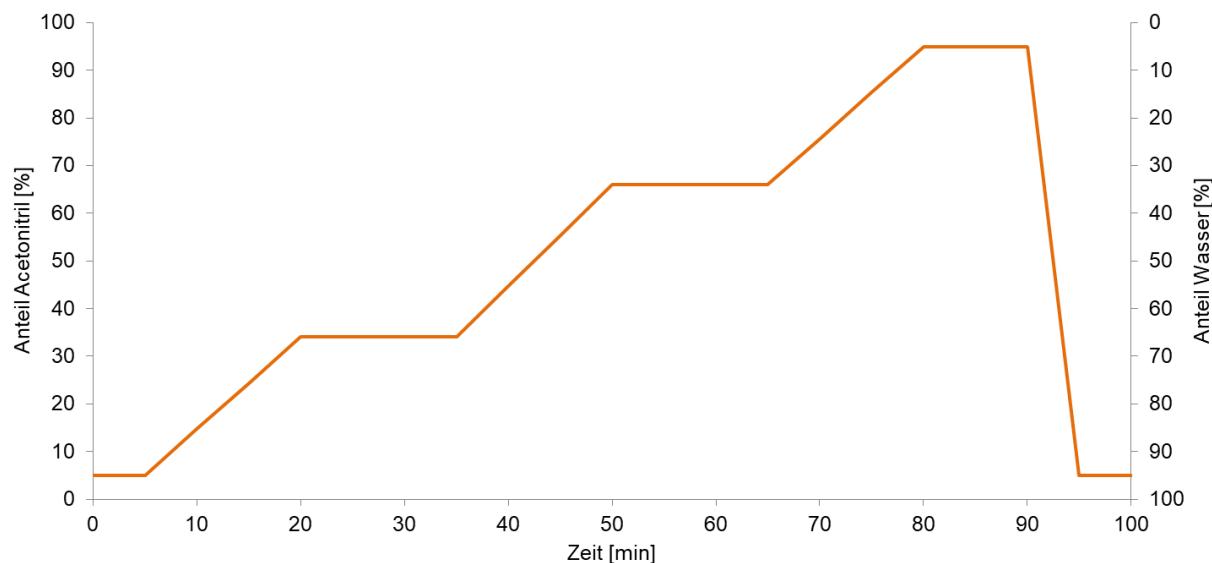


Abb. 4.1: Die einheitliche HPLC-Methode, die für alle untersuchten Bibliotheken angewendet wurde, besteht aus einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril und Wasser mit einem Acetonitril-Gradienten. Bei einem kontinuierlichen Fluss von 0.6 ml/min wurden die Bestandteile der Bibliothek mit dem dargestellten Lösungsmittelgemisch auf der Säule getrennt.

Die Methode wurde dabei so gewählt, dass sicher gestellt war, dass keine Bestandteile der Bibliothek auf der HPLC-Säule verbleiben. Die beste Trennung der meisten Bibliothek-Bestandteile wurde bei einem Acetonitril-Anteil zwischen 30 % und 70 % beobachtet. Der Anstieg auf 95 % diente hauptsächlich der Reinigung der HPLC-Säule. Da die Bestandteile der DCL sehr ähnlich sind und somit ein ähnliches Laufverhalten zeigen, wurde der Acetonitril-Anteil schrittweise erhöht und das Mischungsverhältnis für mehrere Minuten gehalten. Kombiniert mit der langsamen Flussrate sollte so die bestmögliche Trennung erzielt werden. Die HPLC-Versuche wurden in Sequenzen aus bis zu 10 Bibliotheken durchgeführt. Zu Beginn jeder Messreihe wurde ein „leerer“ Lauf ohne Bibliothek (= purge-run) zum Spülen der Säule und Entfernung von evtl. Luftein schlüssen aus den Schläuchen durchgeführt. Im Anschluss wurde ein weiterer Lauf ohne Probe (= blank) durchgeführt, der später zur Korrektur der HPLC-UV-Chromatogramme verwendet wurde. Durch den kontinuierlichen Anstieg des Acetonitril-Anteils im Laufmittelgemisch stieg auch die UV-Absorption während der Messung stetig an. Mittels des blank-Laufs wur-

de eine gerade Grundlinie geschaffen. Zusätzlich können so Signale, die nicht aus den Bibliotheken stammen können und aus dem Laufmittel kommen (= „Geistersignale“), im HPLC-MS-Spektrum identifiziert werden.

Während des gesamten Laufes wurden UV-Absorption und (ESI+)-MS-Spektren aufgezeichnet, um die getrennten Spezies zu detektieren. Die Spezies, die eine Absorption im zeitaufgelösten Chromatogramm hervorrufen, lassen sich so mit dem zugehörigen Massenspektrum identifizieren. Aufgrund des Aufbaus der HPLC-MS-Apparatur kommt es hierbei zu einer zeitlichen Differenz der Signale im Chromatogramm und den zugehörigen Signalen im (ESI+)-MS-Spektrum von ca. 5 min. Auf die Zugabe von 0.1 % TFA zum Laufmittel wurde bei der Untersuchung verzichtet, da die Säure einen Einfluss auf die Stabilität der Makrocyclen, Bimakrocyclen und Trimakrocyclen haben könnte und somit das Ergebnis der Versuche verfälschen würde. Normalerweise ist die Zugabe von Säure im Laufmittel üblich, wenn ein HPLC-(ESI+)-MS-Spektrum aufgenommen wird. Für die untersuchten Bibliotheken werden trotzdem ausreichend Signale im (ESI+)-MS-Spektrum erwartet, da es sich bei den Produkten in der dynamischen Bibliothek meist um Komplexe handelt oder die Verbindungen sich bereits durch die Autoprotolyse des Wassers vorhandenen Protonen protonieren ließen.

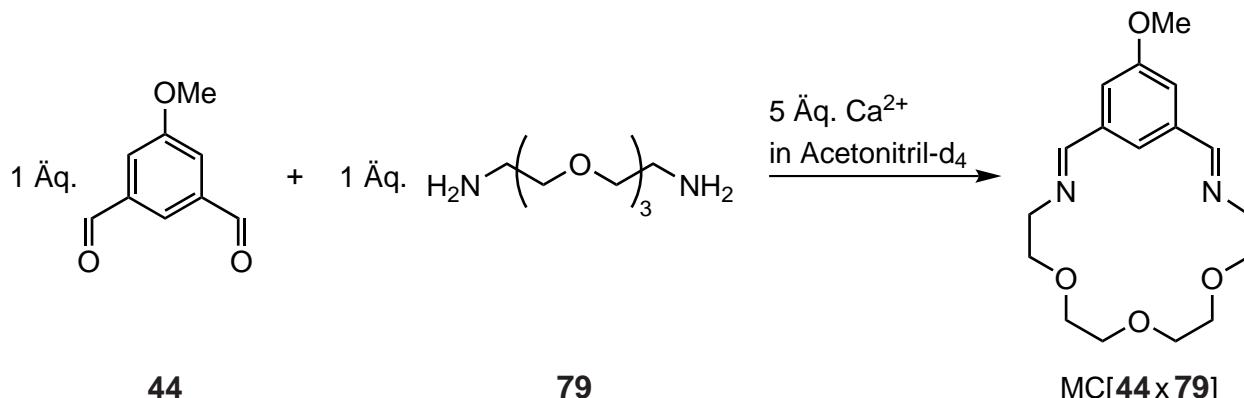
4.2. Käfig-bildende Bibliotheken

Die synthetisierten di-, tri- und tetravalenten Amin-, Hydroxylamin-, Aldehyd- und Acetal-Bausteine (vorgestellt und beschrieben in Abschnitt 3) wurden in dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken verwendet und die Bibliotheken anschließend auf ihre Zusammensetzung untersucht. Die Versuchsdurchführung sowie die verwendeten spektroskopischen und spektrometrischen Messmethoden und Chromatografie sind in Abschnitt 4.1 ausführlich beschrieben.

Der Ansatz der Bibliotheken erfolgte stets aus Stammlösungen der Bausteine in deuteriertem Acetonitril, sowie einer Stammlösung des Templat-Ions bestehend aus Calciumtrifluormethansulfonat (**78**) in Acetonitril. Von jeder Bibliothek wurde ein DOSY-NMR-Spektrum angefertigt. Dieses diente ausschließlich dazu, Signale desselben Produktes der Bibliothek im ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches zu identifizieren. Zusätzlich wurde ein weiteres ^1H -NMR-Spektrum nach mindestens einer Woche angefertigt. Mit diesem zusätzlichen Spektrum sollte festgestellt werden, ob sich die Mengenverhältnisse der in der Bibliothek enthaltenen Spezies verändern. Im Anschluss wurden die Produktgemische aller Bibliotheken chromatografisch mittels HPLC mit Wasser/Acetonitril als Laufmittel getrennt. Die zeitaufgelösten und UV-detektierten HPLC-Chromatogramme und (ESI+)-MS-Spektren, die während des HPLC-Laufs aufgenommen wurden, wurden auf den jeweiligen [1+1]-Makrocyclus untersucht.

In den folgenden Seiten sind alle hergestellten Bibliotheken und deren Ergebnisse in den Untersuchungen zusammen gestellt. Die Bausteine, aus denen die Bibliothek aufgebaut wird, das zuletzt gemessene ^1H -NMR-Spektrum (ggf. mit Vergrößerung der Signale im Bereich der Imin-Wasserstoffatome) sowie das zeitaufgelöste und UV-detektierte HPLC-Chromatogramm werden abgebildet. Zum Vergleich mit den Ergebnissen aus vorangegangen Arbeiten wurden nicht nur Käfige sondern auch Makrocyclen in DCLs hergestellt. Diese sind ebenfalls in den folgenden Seiten gezeigt.

1⁵-Methoxy-6,9,12-trioxa-3,15-diaza-1(1,3)-benzena-cyclohexadecaphan-2,15-dien (MC[44x79])



Die DCL[44x79] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und dem Templat-Ion ange-setzt.

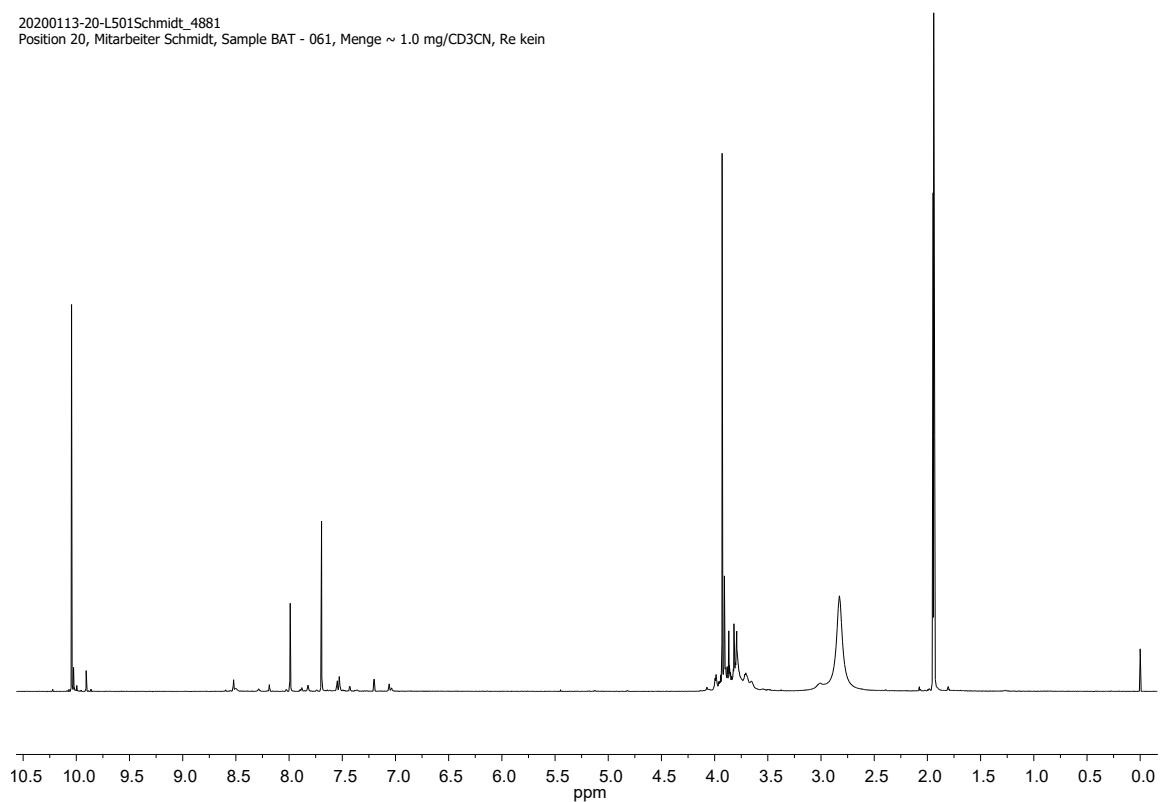
Im ¹H-NMR-Spektrum sind neben dem Aldehyd-Wasserstoffatom-Signalen (CHO : 10.04 ppm) unter anderem Signale für das Imin-Wasserstoffatom (CH₂CH=N : 8.52 ppm) sowie Signale für die aromatischen Wasserstoffatome des Aldehyds **44** (Ar-4,5-H : 7.55 ppm und Ar-2-H : 7.43 ppm) zu erkennen.

Im UV-Chromatogramm lässt sich, neben dem Injektions-Signal (4 min), das breite Signal bei ca. 30 - 34 min dem ungebundenen Aldehyd **44** mit Ca²⁺ mit einem Massensignal von *m/z* = 165 zuordnen. Bei 39 und 41 min sind zwei kleine Signale zu sehen, denen ein MS-Signal von *m/z* = 180 zugeordnet werden kann. Dies entspricht dem [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[44x79] mit Ca²⁺-Ion.

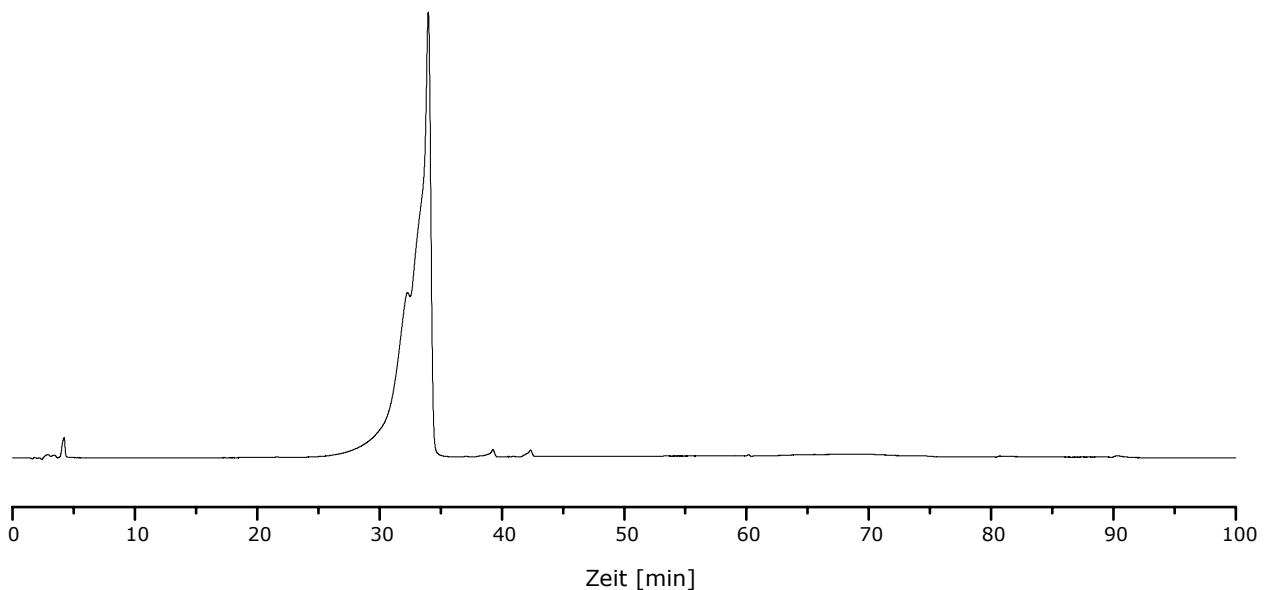
Der [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[44x79] hatte sich in der Bibliothek DCL[44x79] gebildet. Anhand der Integrale der Signale für das Imin-Wasserstoffatom lässt sich jedoch schlie-ßen, dass sich nur eine geringe Menge des [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[44x79] gebildet hatte.

¹H-NMR-Spektrum - DCL[44x79]

20200113-20-L501Schmidt_4881
Position 20, Mitarbeiter Schmidt, Sample BAT - 061, Menge ~ 1.0 mg/CD₃CN, Re kein

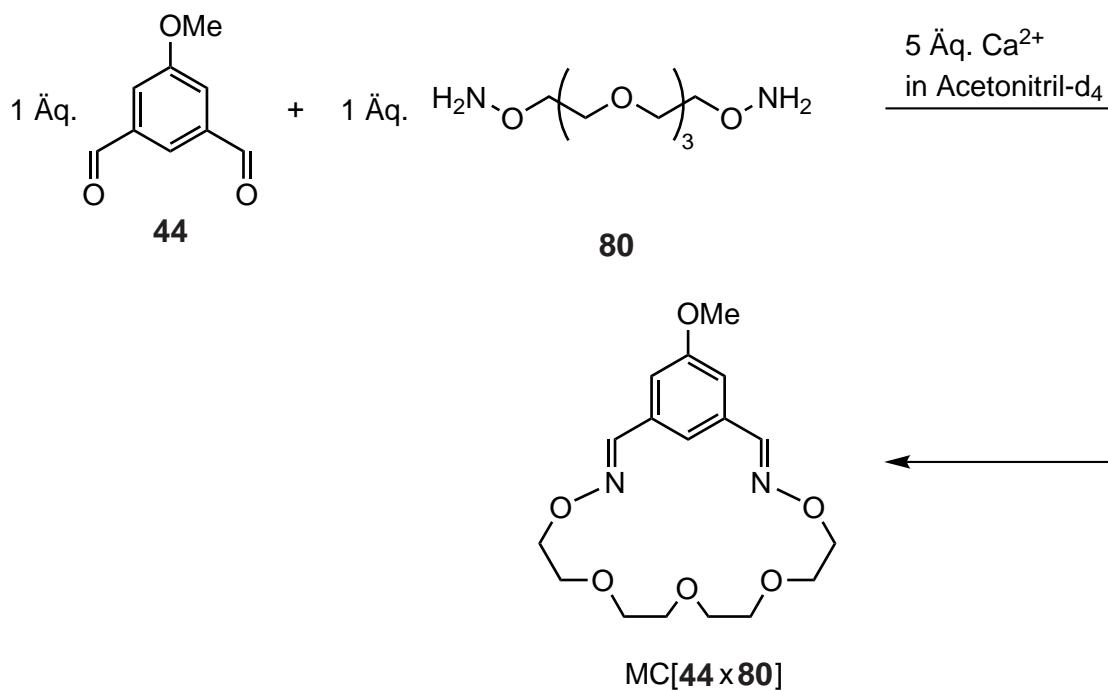


Wichtige Signale: δ = ungebundener Dialdehyd **44**: 10.04 (Ar-CHO), 7.99 (Ar-2-H), 7.70 (Ar-4,5-H) ppm; [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[**44x79**]: 8.52 (Ar-CH=N), 7.55 (Ar-4,5-H) ppm, 7.43 (Ar-2-H) ppm.

UV-Chromatogramm - DCL[44x79]

Zugeordnete MS-Signale: 4 min Injektionspeak; 30 - 34 min m/z = 165 [**44+H**]⁺; 39 und 43 min m/z = 180 [MC[**44x79**]+Ca]²⁺

1⁵-Methoxy-4,7,10,13,16-pentaoxa-3,17-diaza-1(1,3)-benzena-cyclooctadecaphan-2,17-dien (DCL[44x80])



Die DCL[44x80] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und dem Templat-Ion ange-setzt.

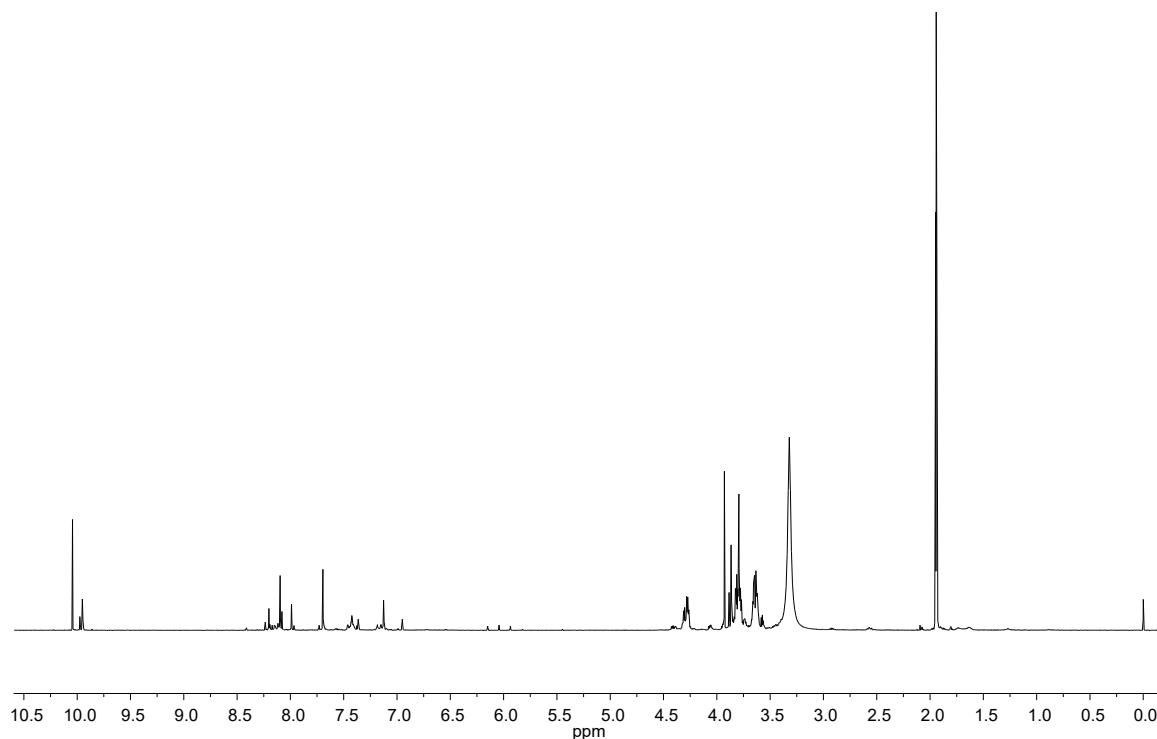
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind neben dem Aldehyd-Wasserstoffatom-Signal (CHO : 10.04 ppm) unter anderem Signale für das Oxim-Wasserstoffatom ($\text{CH}_2\text{CH=N}$: 8.24 ppm) sowie Signale für die aromatischen Wasserstoffatome des Aldehyds **44** (Ar-4,5-H : 7.73 ppm und Ar-2-H : 7.46 ppm) zu erkennen.

Im UV-Chromatogramm lässt sich, neben dem Injektions-Signal (4 min), das breite Signal bei ca. 30 - 34 min dem ungebundenen Aldehyd **44** mit Ca^{2+} mit einem Massensignal von $m/z = 165$ zuordnen. Im Bereich von 42 - 46 min sind mehrere Signale, denen MS-Signale von $m/z = 375$ und 353 zugeordnet werden kann. Dies entspricht dem [1+1]-Oxim-Makrocyclus **MC[44x80]** mit Na^+ -Ion, bzw. dem protonierten [1+1]-Oxim-Makrocyclus **MC[44x80]+H⁺**.

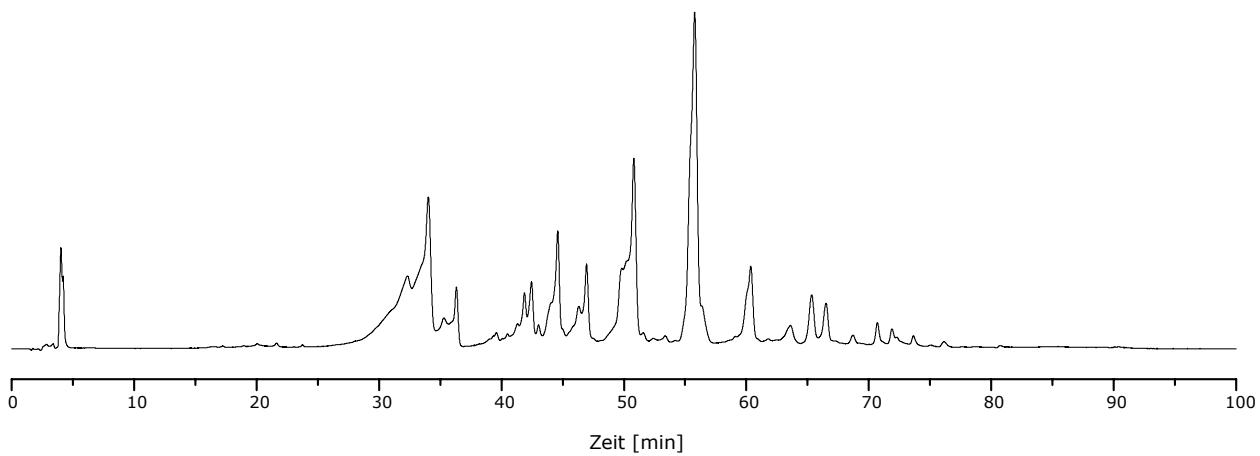
Der [1+1]-Oxim-Makrocyclus **MC[44x80]** hatte sich in der Bibliothek DCL[44x80] gebildet. Anhand der Integrale der Signale für das Oxim-Wasserstoffatom lässt sich schließen, dass sich der [1+1]-Oxim-Makrocyclus **MC[44x80]** in guter Ausbeute gebildet hatte.

¹H-NMR-Spektrum - DCL[44x80]

20200121-4-L501Schmidt_4996
Position 4, Mitarbeiter Schmidt, Sample BAT - 062, Menge ~ 1.0 mg/CD₃CN, Re kein

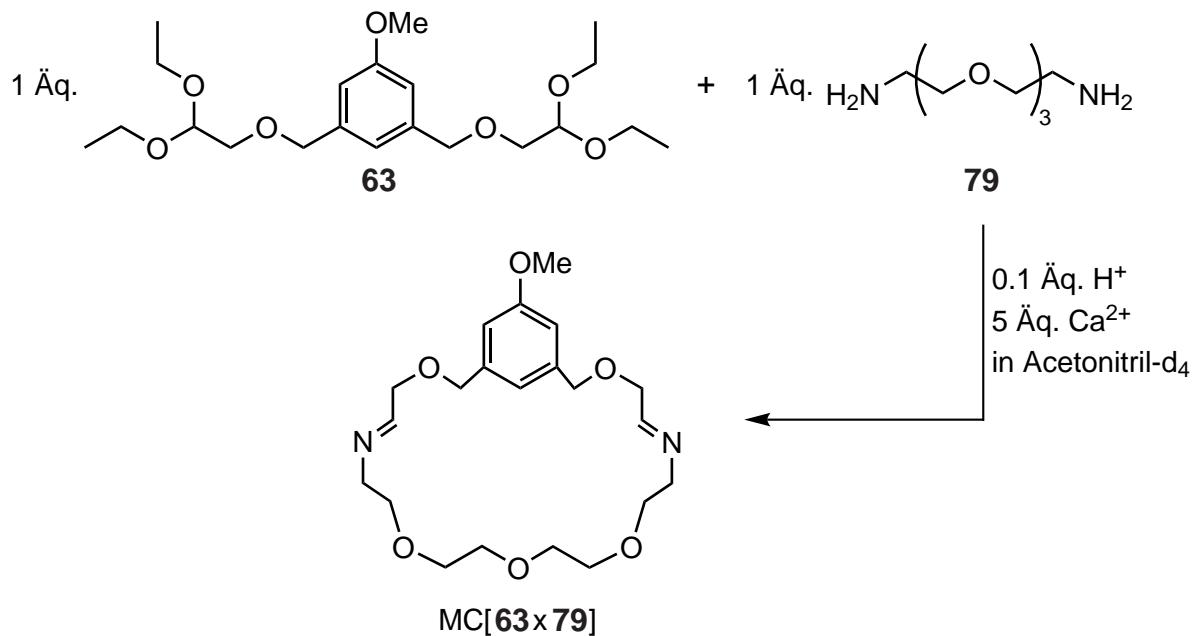


Wichtige Signale: δ = ungebundener Dialdehyd **44**: 10.04 (Ar-CHO), 7.99 (Ar-2-H), 7.70 (Ar-4,5-H) ppm; [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[**44x80**]: 8.24 (Ar-CH=NO), 7.73 (Ar-4,5-H), 7.46 (Ar-2-H) ppm

UV-Chromatogramm - DCL[44x80]

Zugeordnete MS-Signale: 4 min Injektionspeak; 30 - 34 min m/z = 165 [**44+H**]⁺; 42, 43, 44 und 47 min m/z = 375 [MC[**44x80**]+Na]⁺, 353 [MC[**44x80**]+H]⁺; 66 min m/z = 705 [[2+2]-MC[**44x80**]+H]⁺, 727 [[2+2]-MC[**44x80**]+Na]⁺;

**1⁵-Methoxy-3,9,12,15,21-pentaoxa-6,18-diaza-
1(1,3)-benzenacyclodocosaphan-5,18-dien (MC[63x79])**



Die DCL[**63x79**] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und dem Templat-Ion ange-setzt.

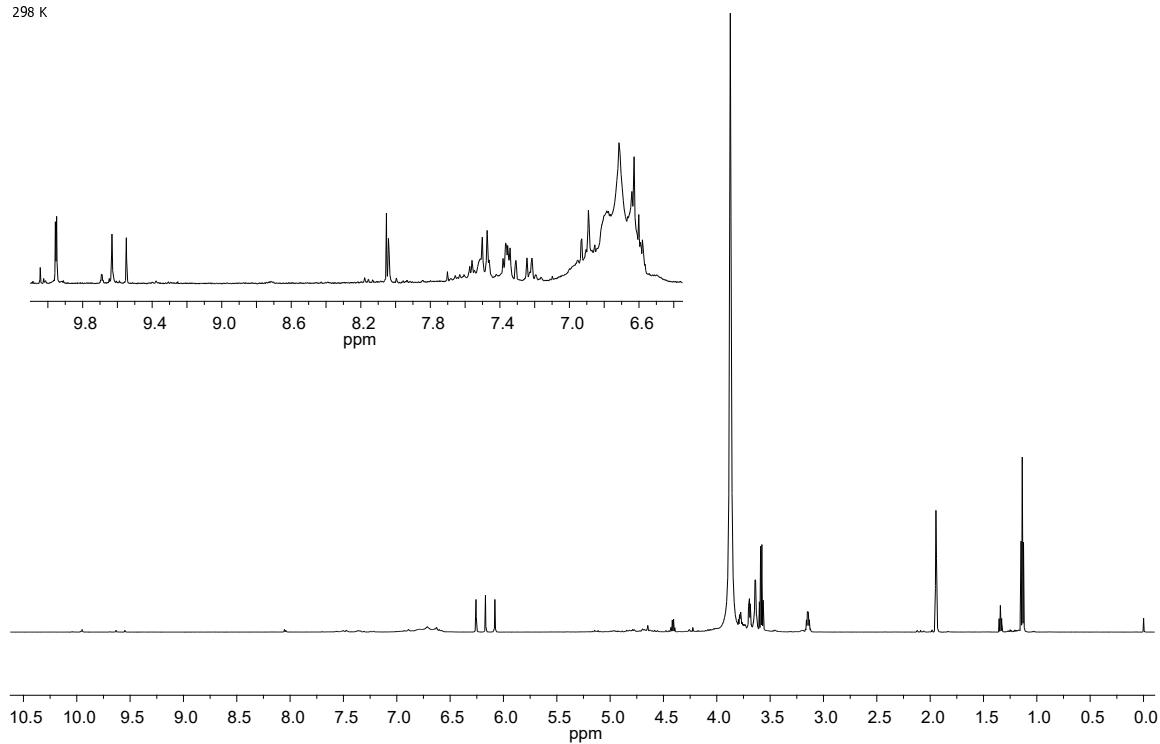
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind neben dem Aldehyd-Wasserstoffatom-Signal (CHO : 9.95 ppm) die Signale für das Imin-Wasserstoffatom ($\text{CH}_2\text{CH=N}$: 7.72 ppm) zu erkennen. Im Bereich von 5.17 - 4.23 ppm überlagern sich die Signale des Imin-Makrocyclus ($\text{CH}_2\text{CH=N}$), des Vollacetals **63** ($\text{CH}_2\text{CH(OCH}_2\text{CH}_3)_2$, Ar- CH_2O) und Aldehyds (CH_2CHO), wodurch keine eindeutige Zuordnung stattfinden kann.

Im UV-Chromatogramm lässt sich, neben dem Injektions-Signal (6 min), das breite Signal bei 20 min dem Vollaletal **63** mit H^+ mit einem Massensignal von $m/z = 401$ zuordnen. Bei 25 und 28 min sind zwei kleine Signale, denen die MS-Signale $m/z = 224$ und 431 zugeordnet werden kann. Dies entspricht dem [1+1]-Imin-Makrocyclus **MC[63x79]** mit Ca^{2+} -Ion und dem **MC[63x79]** mit Na^+ -Ion.

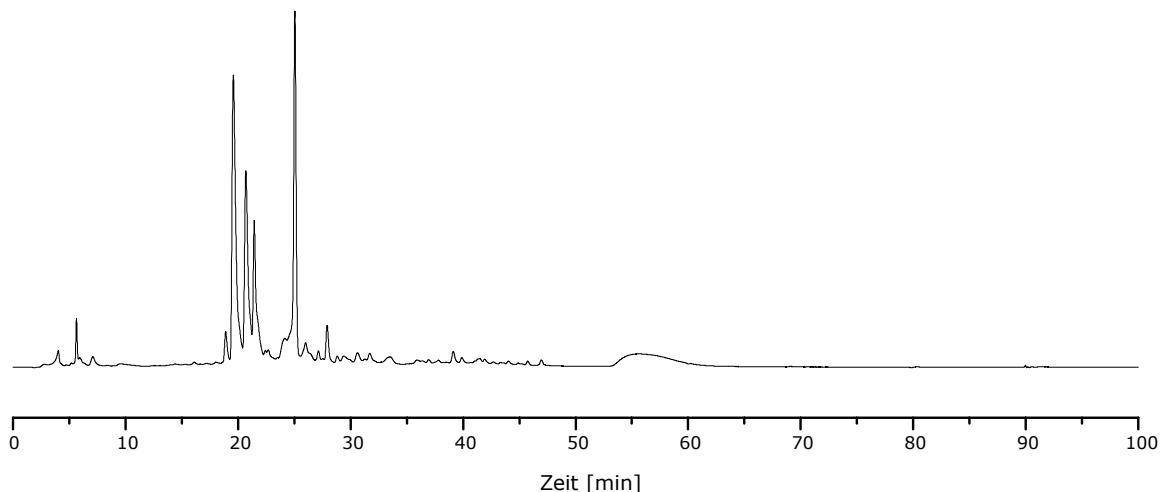
Der [1+1]-Imin-Makrocyclus **MC[63x79]** hatte sich in der Bibliothek DCL[**63x79**] gebildet. Anhand der Integrale der Signale für das Imin-Wasserstoffatom lässt sich jedoch schließen, dass sich nur eine sehr geringe Menge des [1+1]-Imin-Makrocyclus **MC[63x79]** gebildet hatte.

¹H-NMR-Spektrum - DCL[63x79]

L610Schmidt_9399
 9374/9399, Schmidt, BAT-091, ~ 1.0 mg / CD₃CN
 06.10.2020
 298 K

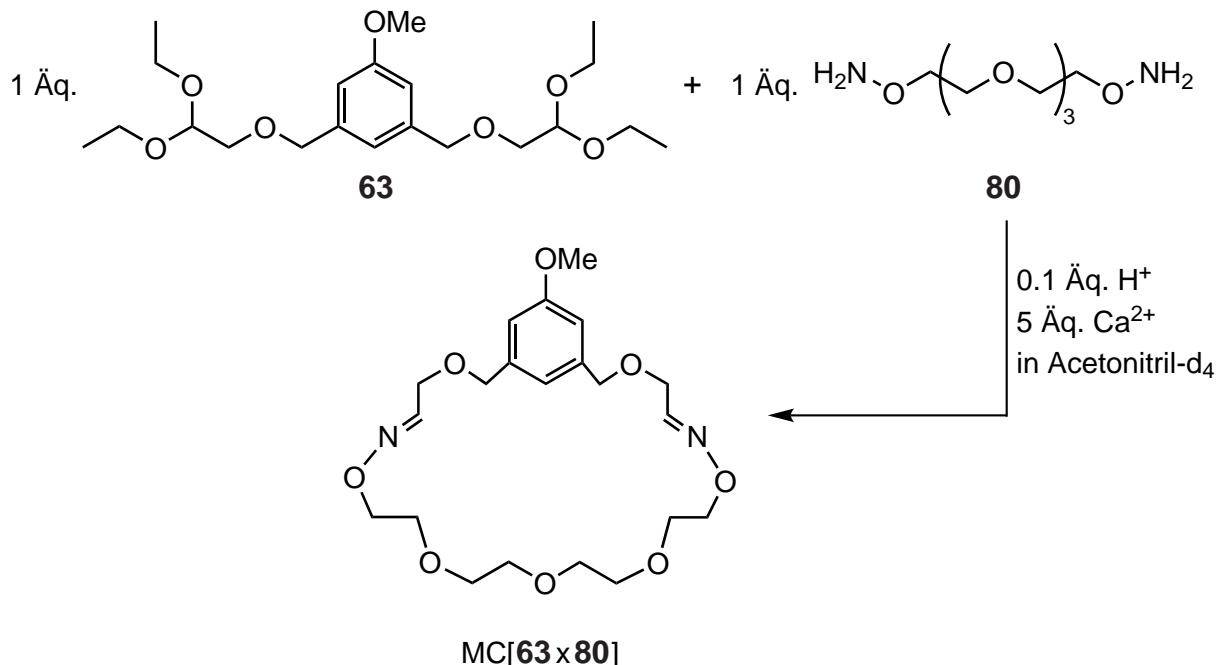


Wichtige Signale: δ = Aldehyd: 9.95 (Ar-CHO) ppm; [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[63x79]: 7.72 (CH₂CH=N) ppm; (ca. 6.30 ppm: unbekannte Verunreinigung).

UV-Chromatogramm - DCL[63x79]

Zugeordnete MS-Signale: 6 min Injektionspeak; 20 min m/z = 401 [63+H]⁺; 25 min m/z = 224 [MC[63x79]+Ca]²⁺, 28 min m/z = 431 [MC[63x79]+Na]⁺.

$1^5\text{-Methoxy-3,7,10,13,16,19,23\text{-heptaoxa-6,19-diaza-}$
 $1(1,3)\text{-benzenacyclotetracosaphan-5,19-dien (MC[63x80])}$



Die DCL[**63x80**] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und dem Templat-Ion ange-setzt.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind neben dem Aldehyd-Wasserstoffatom-Signal ($\text{CHO} : 9.95 \text{ ppm}$) die Signale für das Oxim-Wasserstoffatom ($\text{CH}_2\text{CH=N} : 7.72 \text{ ppm}$) zu erkennen.

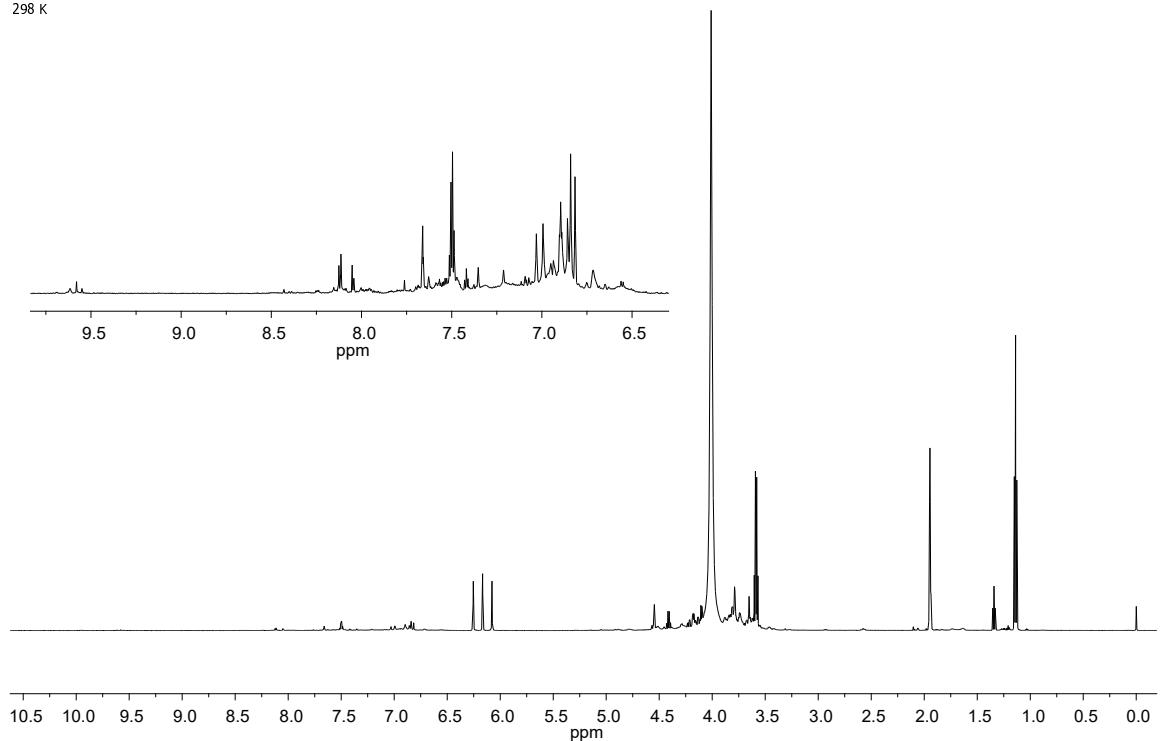
Im Bereich von $4.60 - 4.15 \text{ ppm}$ überlagern sich die Signale des Oxim-Makrocyclus ($\text{CH}_2\text{CH=NO}$), des Vollacetals **63** ($\text{CH}_2\text{CH(OCH}_2\text{CH}_3)_2$, Ar- CH_2O) und Aldehyds ($\text{CH}_2\text{-CHO}$), wodurch keine eindeutige Zuordnung stattfinden kann.

Im UV-Chromatogramm lässt sich, neben dem Injektions-Signal (4 min), das breite Signal bei 20 min dem ungebundenen Vollacetal **63** mit H^+ mit einem Massensignal von $m/z = 401$ zuordnen. Bei 43 min ist ein intensives Signal, dem ein MS-Signal von $m/z = 463$ zugeordnet werden kann. Dies entspricht dem [1+1]-Oxim-Makrocyclus **MC[63x80]** mit Na^+ -Ion.

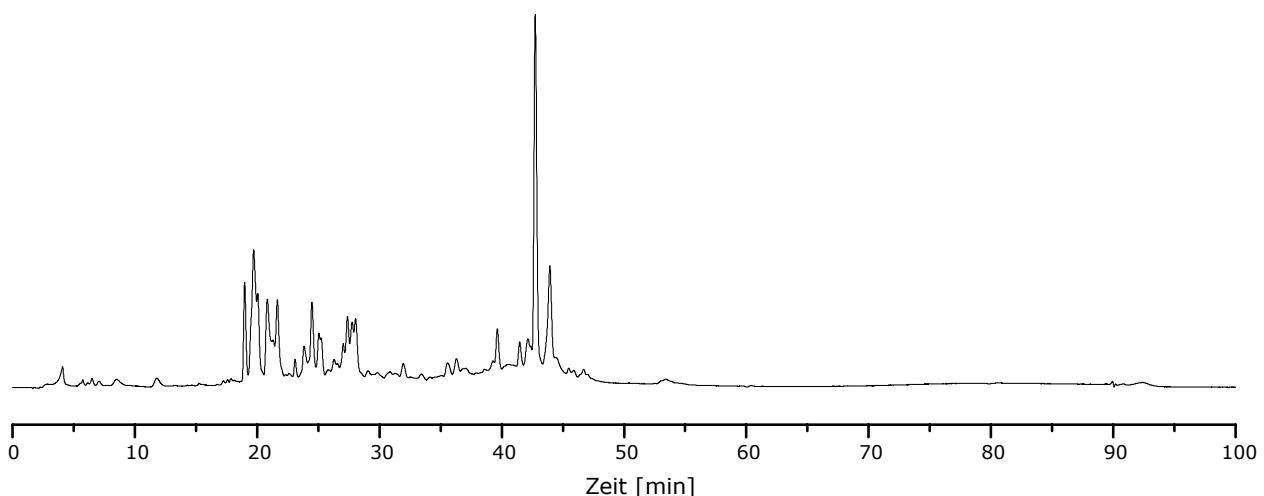
Der [1+1]-Oxim-Makrocyclus **MC[63x80]** hatte sich in der Bibliothek DCL[**63x80**] gebildet. Anhand der Integrale der Signale für das Oxim-Wasserstoffatom lässt sich schließen, dass sich der [1+1]-Oxim-Makrocyclus **MC[63x80]** in geringer Ausbeute gebildet hatte.

¹H-NMR-Spektrum - DCL[63x80]

L610Schmidt_9400
9375/9400, Schmidt, BAT-092, ~ 1.0 mg / CD₃CN
06.10.2020
298 K

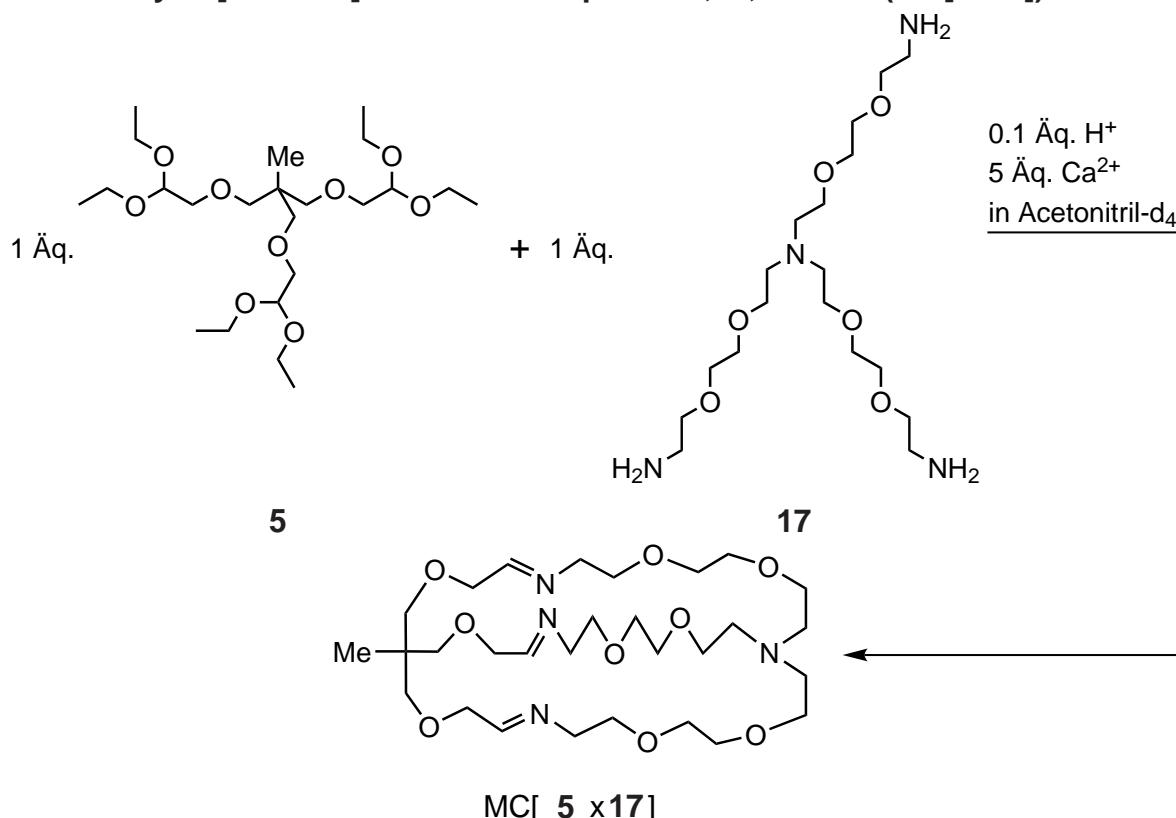


Wichtige Signale: δ = Dialdehyd: 9.95 (Ar-CHO) ppm; [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[63x79]: 7.50 ($\text{CH}_2\text{CH=NO}$) ppm (ca. 6.30 ppm: unbekannte Verunreinigung).

UV-Chromatogramm - DCL[63x80]

Zugeordnete MS-Signale: 4 min Injektionspeak; 20 min m/z = 401 [63+H]⁺; 43 min m/z = 463 [MC[63x80]+Na]⁺.

15-Methyl-4,7,13,17,23,26,31,34,40-nonaoxa-1,10,20,37-tetraaza-bicyclo[13.13.13]-hentetracontaphan-10,19,37-trien (MC[5x17])



Die DCL[5x17] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und dem Templat-Ion ange-setzt.

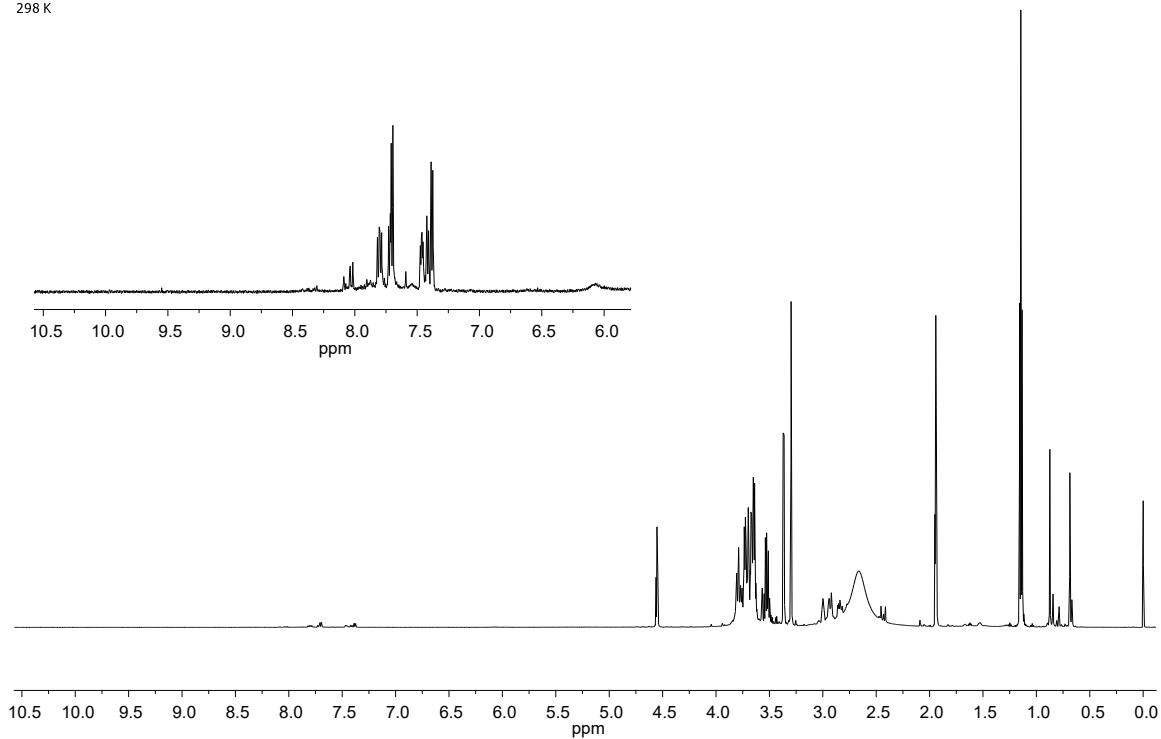
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum Signale für das Imin-Wasserstoffatom ($\text{CH}_2\text{CH=N}$: 7.70 ppm) zu erkennen. Die Vielzahl an Signalen in diesem Bereich lässt darauf schließen, dass es sich hierbei um unsymmetrische Imin-Verbindungen handelt. Des Weiteren sind Signale des Vollacetals **5** ($\text{CH(OCH}_2\text{CH}_3)_2$: 4.55 ppm) zu erkennen. Die Integrale lassen darauf schließen, dass der Großteil der Acetal-Schutzgruppen des Acetals **5** unter den gewählten Bedingungen nicht gespalten wurden.

Im MS-Spektrum lässt sich das Vollacetal **5** bei 65 min nachweisen. Im UV-Chromatogramm sind, durch die fehlende UV-Aktivität, nur wenige Signale sichtbar, denen sich kein eindeutiges Massensignal zuordnen lässt.

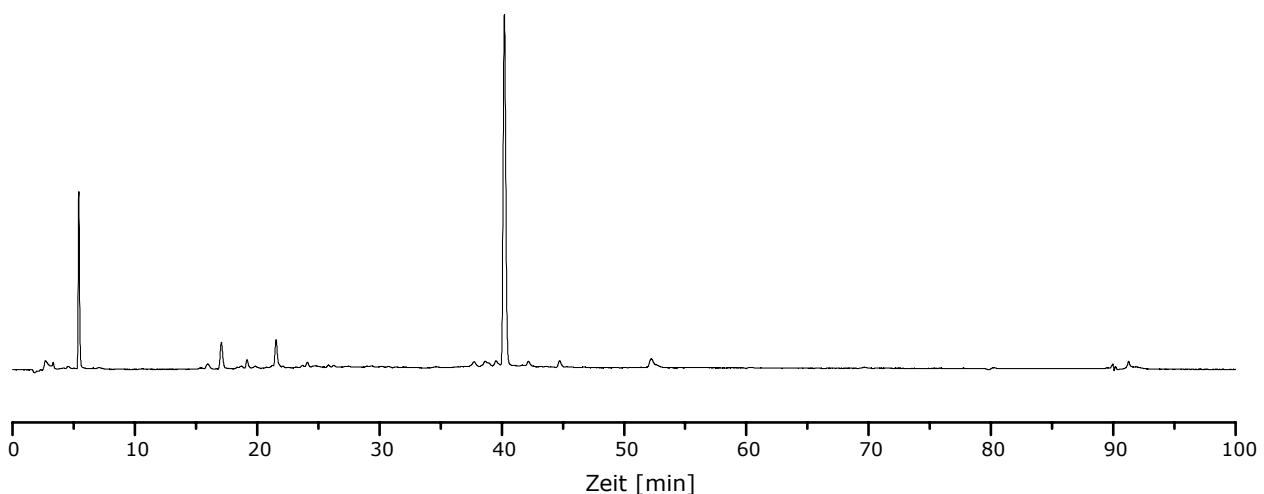
Der [1+1]-Imin-Bimakrocyclus MC[5x17] kann in der Bibliothek DCL[5x17] nicht nachgewiesen werden. Zwar kann eine sehr geringe Menge an Imin-Bindungen nachgewiesen werden, ob diese Bestandteil eines Bimakrocyclus oder eines offenkettigen Produktes oder Polymers sind, kann nicht unterschieden werden.

¹H-NMR-Spektrum - DCL[5x17]

L612Schmidt_9588
9588, Schmidt, BAT - 115 , ~ 1.0 mg/CD₃CN
15.12.2020
298 K

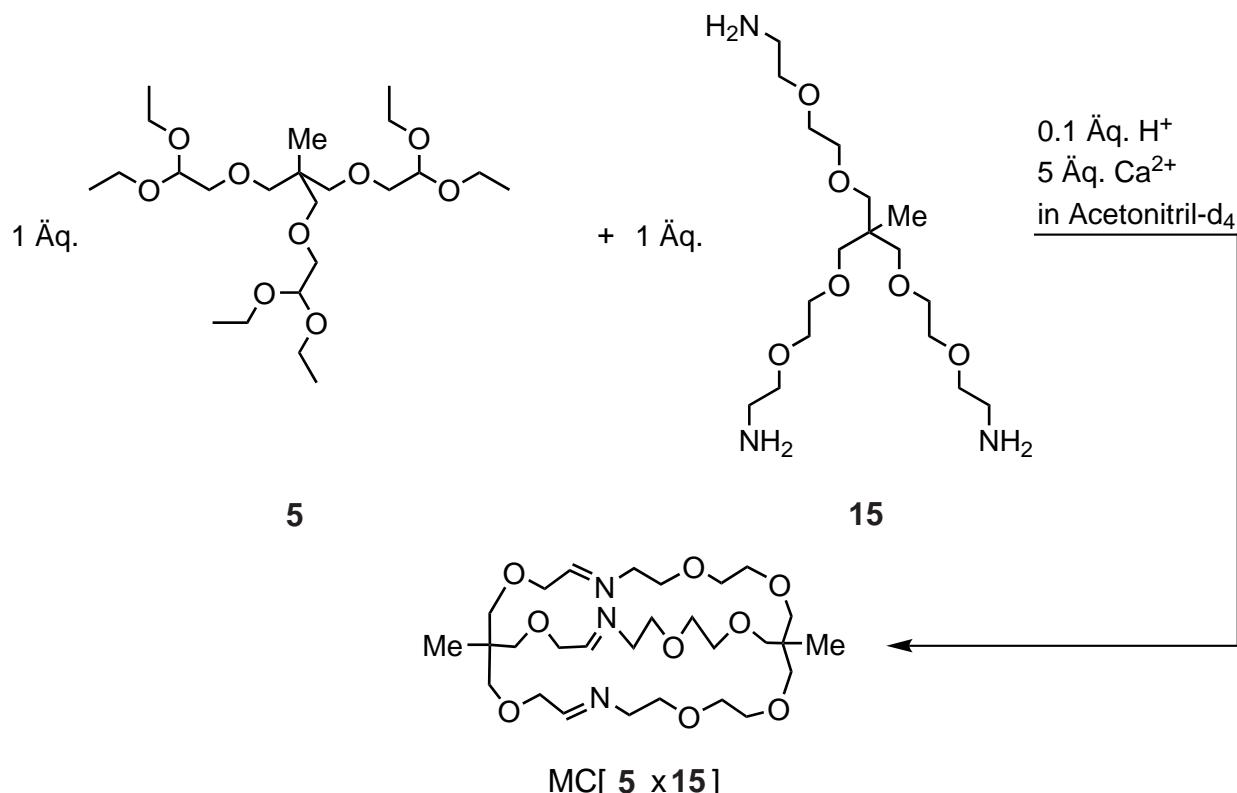


Wichtige Signale: δ = Acetal 5: 4.55 ($\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.36 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.30 ($\text{H}_3\text{CC}(\text{CH}_2\text{O})$)), 1.15 (CH_2CH_3) ppm; Imin-Bindung: 7.70 ($\text{CH}_2\text{CH=N}$) ppm.

UV-Chromatogramm - DCL[5x17]

Zugeordnete MS-Signale: 5 min Injektionspeak; Im UV-Chromatogramm nicht sichtbar:
65 min $m/z = 491$ [5+Na]⁺.

1,14-Dimethyl-3,6,12,16,22,25,28,31,37-nonaoxa-9,19,34-triaza-bicyclo[12.12.12]-octatriacontaphan-9,18,34-trien (MC[5x15])



Die DCL[5x15] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und dem Templat-Ion ange-
setzt.

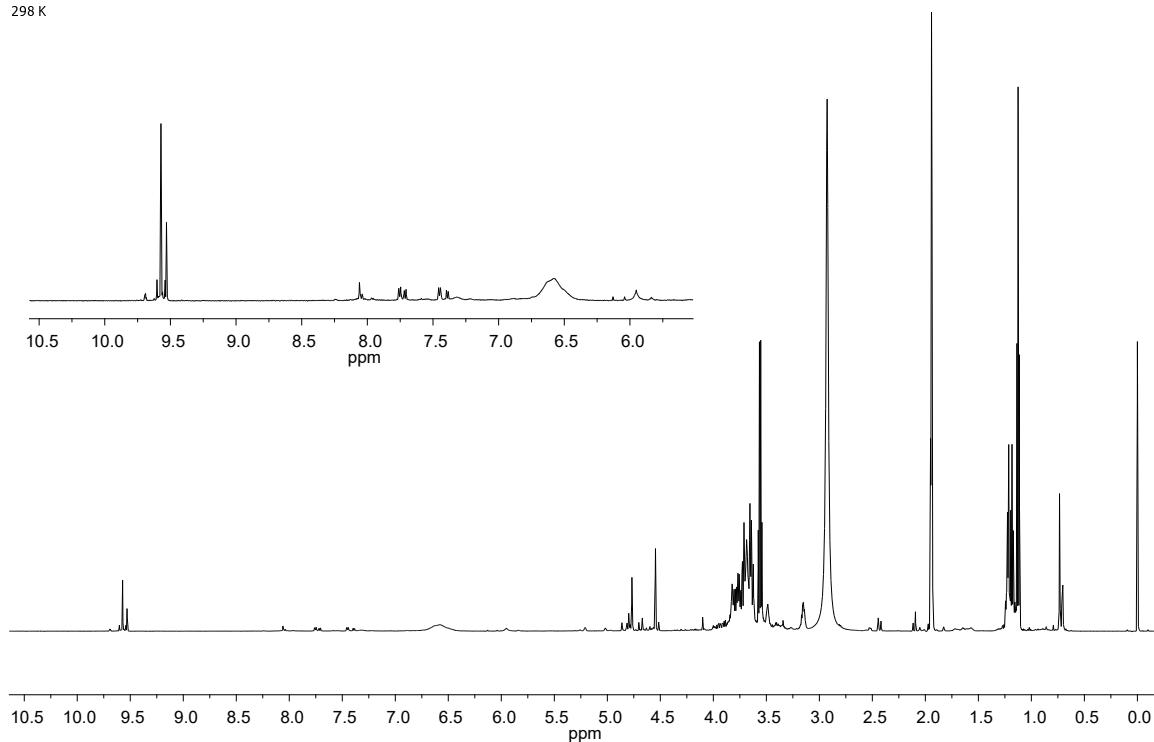
Im ^1H -NMR-Spektrum sind Signale für das Imin-Wasserstoffatom ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$: 7.70 ppm) zu erkennen. Die Vielzahl an Signalen in diesem Bereich lässt darauf schließen, dass es sich hierbei um unsymmetrische Imin-Verbindungen handelt. Des Weiteren sind Signale für das Aldehyd-Wasserstoffatom (CHO 9.57 ppm) zu erkennen. Da mehrere Aldehyd-Wasserstoff-Signale zu erkennen sind, handelt es offenbar um unsymmetrische Verbindungen bei denen nicht Acetal-Schutzgruppen gespalten wurden.

Dies lässt sich ebenfalls mit dem MS-Spektrum belegen, in dem bei 28 min ein Signal für den Dialdehyd $+\text{Na}^+$ $m/z = 343$ und bei 48 min mit $m/z = 417$ der Monoaldehyd $+\text{Na}^+$ gefunden werden konnte.

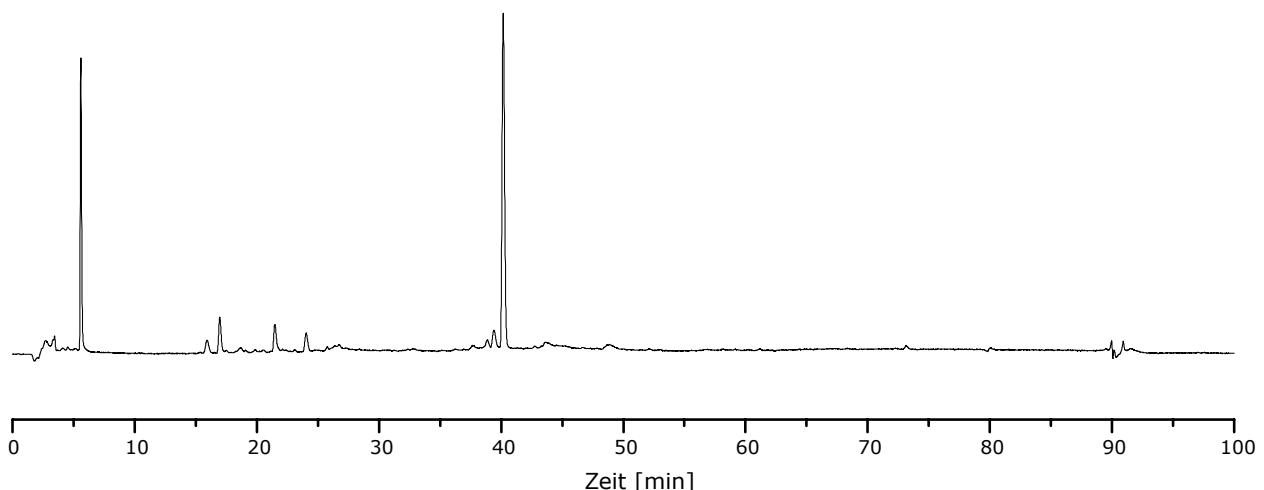
Der [1+1]-Imin-Bimakrocyclus MC[5x15] kann in der Bibliothek DCL[5x15] nicht nachgewiesen werden. Zwar kann eine sehr geringe Menge an Imin-Bindungen nachgewiesen werden, ob diese Bestandteil eines Bimakrocyclus oder eines offenkettigen Produktes oder Polymers sind, kann nicht unterschieden werden.

¹H-NMR-Spektrum - DCL[5x15]

L612Schmidt_9589
 9589, Schmidt, BAT - 116 , ~ 0.3 mg/CD₃CN
 15.12.2020
 298 K

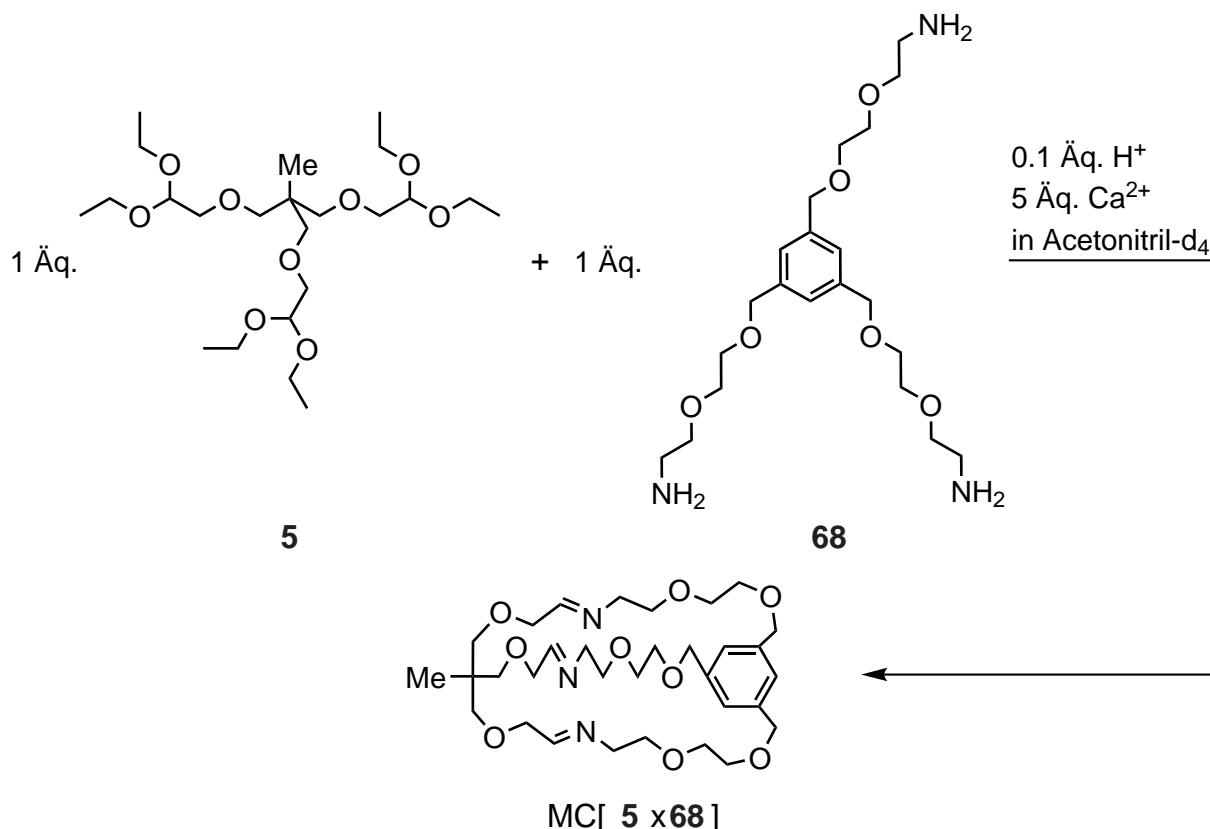


Wichtige Signale: Acetal **5**: 4.59 ($\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.41 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.35 ($\text{CH}_3\text{-C}(\text{CH}_2\text{O})_3$), 1.16 (CH_2CH_3) ppm; Imin-Bindung: 7.70 ($\text{CH}_2\text{CH=N}$) ppm; Aldehyd-Gruppe: 9.57 (CHO) ppm; Imin-Bindung: 7.70 ($\text{CH}_2\text{CH=N}$) ppm.

UV-Chromatogramm - DCL[5x15]

Zugeordnete MS-Signale: 5 min Injektionspeak; Im UV-Chromatogramm nicht sichtbar:
 65 min $m/z = 491$ [**5+Na**]⁺.

14-Methyl-3,6,12,16,22,25,28,31,37-nonaoxa-9,19,34-triaza-1(1,3,5)-benzena-bicyclo[12.12.12]-octatriacontaphan-9,18,34-trien (MC[5x68])



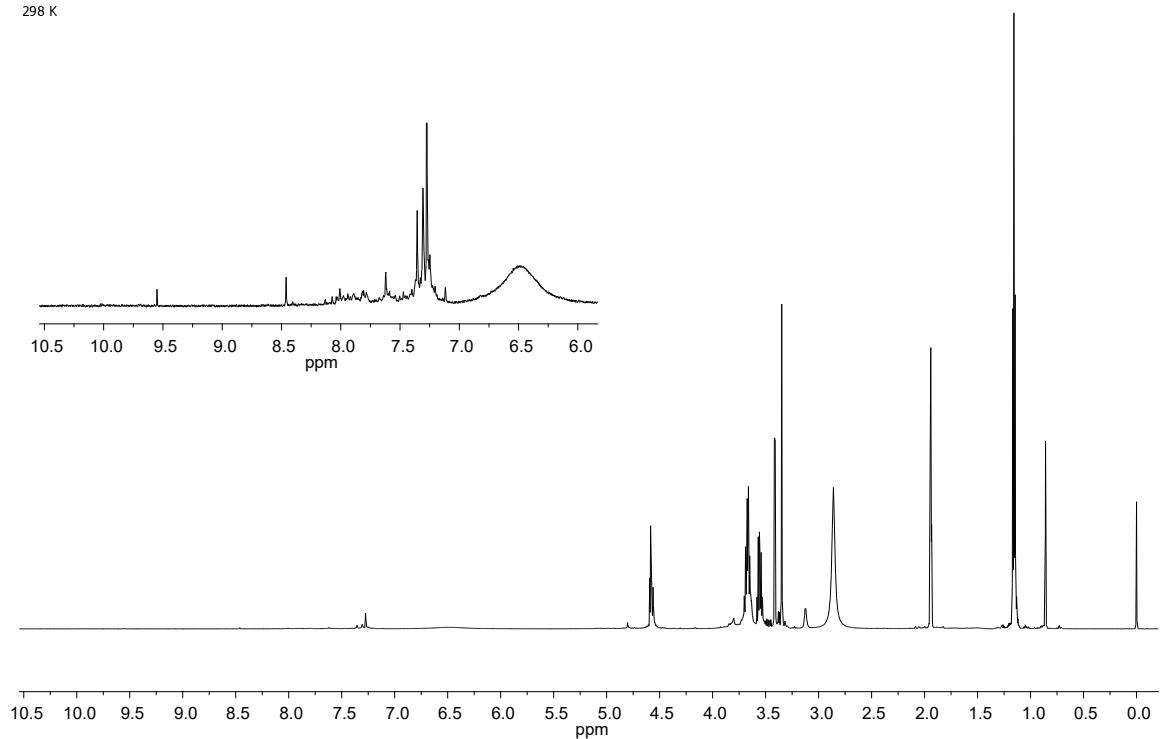
Die DCL[5x81] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und dem Templat-Ion ange setzt. Im ^1H -NMR-Spektrum sind Signale für das Imin-Wasserstoffatom ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$: 7.70 ppm) zu erkennen. Die Vielzahl an Signalen in diesem Bereich lässt darauf schließen, dass es sich hierbei um unsymmetrische Imin-Verbindungen handelt. Des Weiteren ist ein sehr schwaches Signal für das Aldehyd-Wasserstoffatom (CHO 9.55 ppm) zu erkennen. Nur sehr wenige Acetal-Schutzgruppen wurden gespalten, dies ist an dem Signal für das Vollacetal-Wasserstoffatom ($\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 4.59 ppm) zu erkennen. Das Signal bei 7.28 ppm ist den aromatischen Wasserstoffatomen des Triamins **68** zuzuordnen.

Im MS-Spektrum konnten bei 28 min ein Signal für den Dialdehyd $+\text{Na}^+$ $m/z = 343$ und bei 48 min mit $m/z = 417$ der Monoaldehyd $+\text{Na}^+$ gefunden werden.

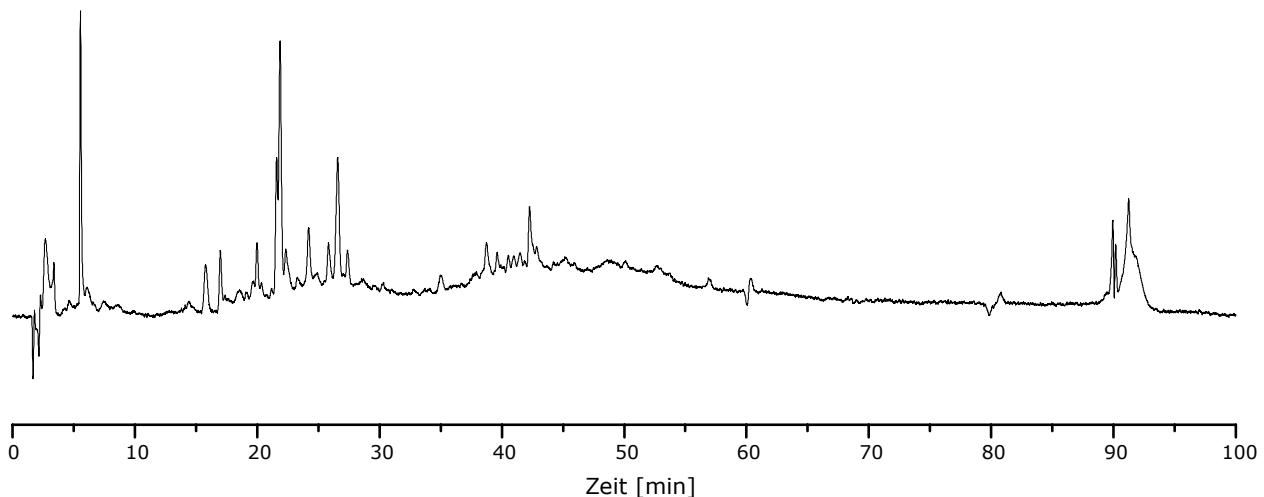
Der [1+1]-Imin-Bimakrocyclus MC[5x68] kann in der Bibliothek DCL[5x68] nicht nachgewiesen werden. Zwar kann eine sehr geringe Menge an Imin-Bindungen nachgewiesen werden, ob diese Bestandteil eines Bimakrocyclus oder eines offenkettigen Produktes oder Polymers sind, kann nicht unterschieden werden.

¹H-NMR-Spektrum - DCL[5x68]

L612Schmidt_9587
 9587, Schmidt, BAT - 114, ~ 1.0 mg/CD₃CN
 15.12.2020
 298 K

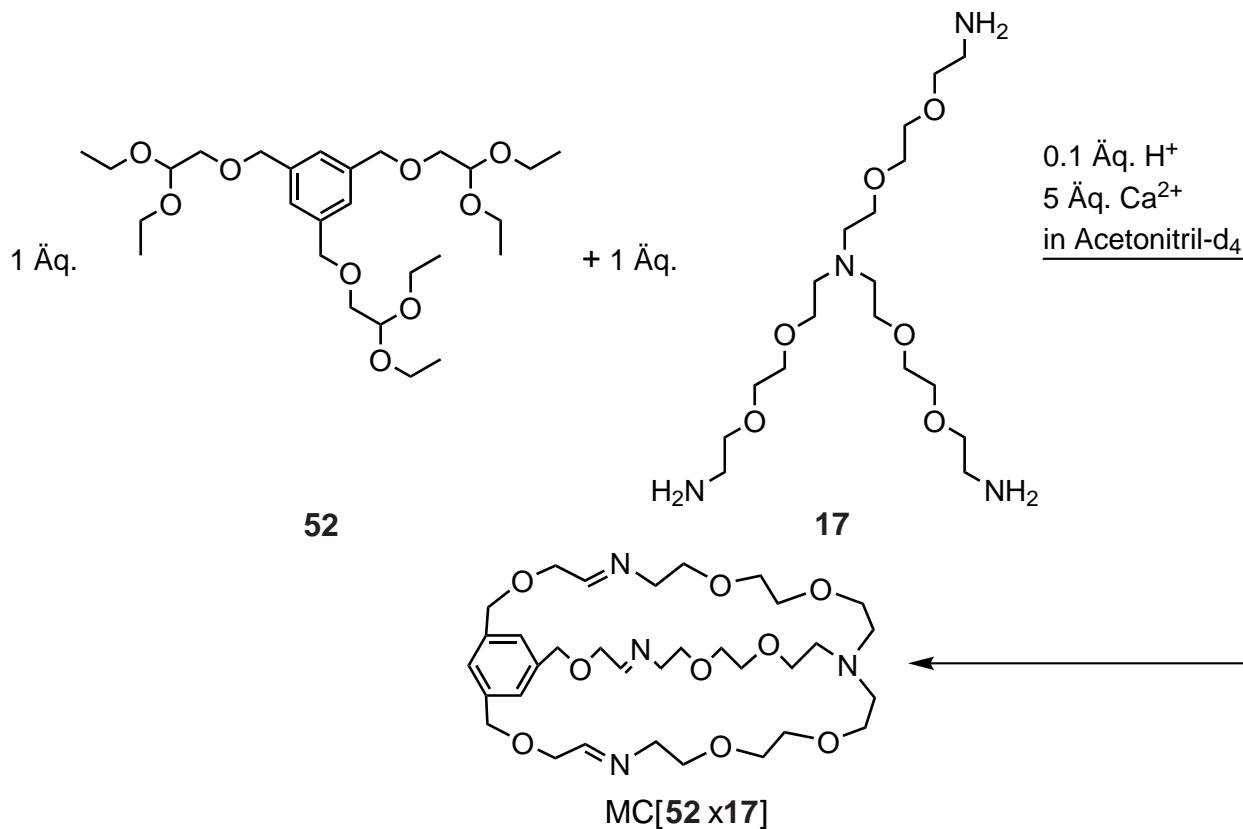


Wichtige Signale: Acetal **5**: 4.59 ($\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.41 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.35 ($\text{CH}_3-\text{C}(\text{CH}_2\text{O})_3$), 1.16 (CH_2CH_3) ppm; Imin-Bindung: 7.70 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$) ppm; Aldehyd-Gruppe: 9.55 (CHO) ppm; Triamin **68**: 7.28 (Ar-H) ppm.

UV-Chromatogramm - DCL[5x68]

Zugeordnete MS-Signale: 6 min Injektionspeak; Im UV-Chromatogramm nicht sichtbar:
 66 min $m/z = 491$ [**5+Na**]⁺.

3,9,12,18,21,27,30,36,39-nonaoxa-6,15,24,33-tetraaza-1(1,3,5)-benzena-bicyclo[13.13.13]-hentetracontaphan-5,24,32-trien (MC[52x17])



Die DCL[52x17] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und dem Templat-Ion ange-setzt.

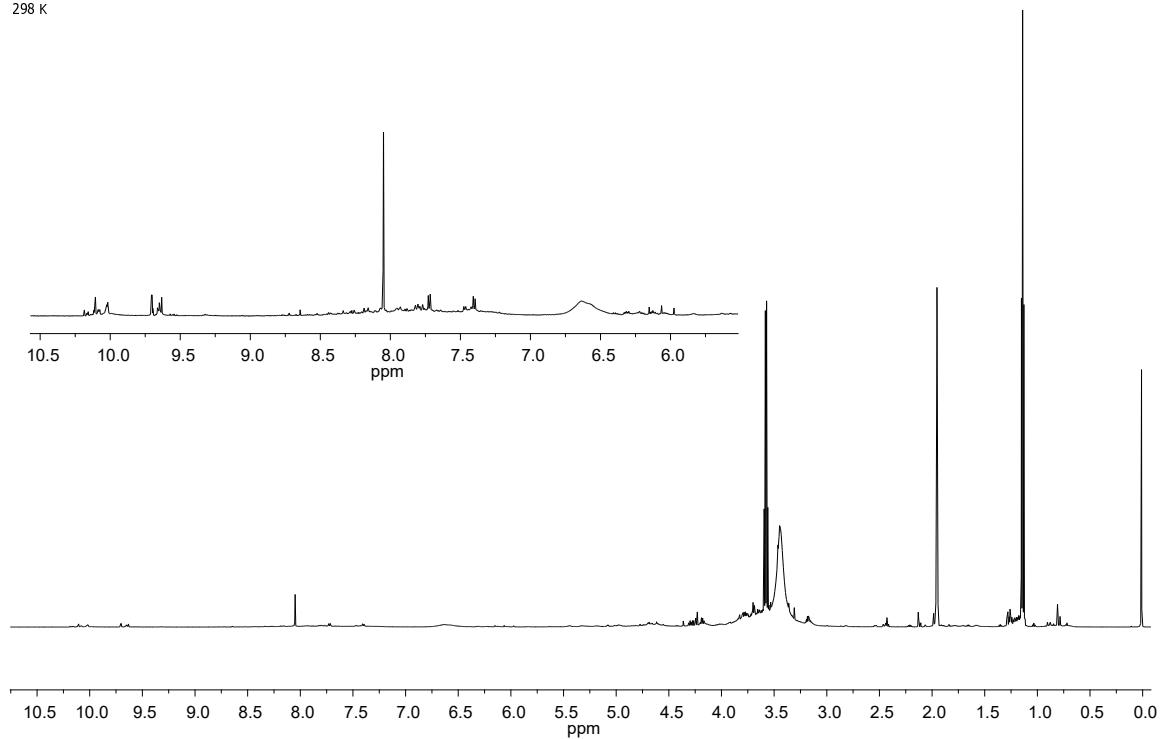
Im ¹H-NMR-Spektrum sind neben dem Aldehyd-Wasserstoffatom-Signal (CHO : 9.65 ppm) unter anderem Signale für das Imin-Wasserstoffatom (CH₂CH=N : 7.72 ppm) sowie ein Signal für die aromatischen Wasserstoffatome des Acetals **52** (Ar-H : 8.05 ppm) zu erkennen. Im Bereich von 4.41 - 4.12 ppm überlagern sich die Signale der Imin-Verbindung (CH₂CH=N), des Vollacetals **52** (CH₂CH(OCH₂CH₃)₂), Ar-CH₂O und Aldehyds (CH₂CHO), wodurch keine eindeutige Zuordnung stattfinden kann.

Im UV-Chromatogramm lässt sich das breite Signal bei 22 min dem [1+1]-Imin-Makrocyclus **MC[52x17]** mit Ca²⁺ mit einem Massensignal von *m/z* = 345 zuordnen. Den restlichen Signalen im UV-Chromatogramm lässt sich kein Massensignal zuordnen.

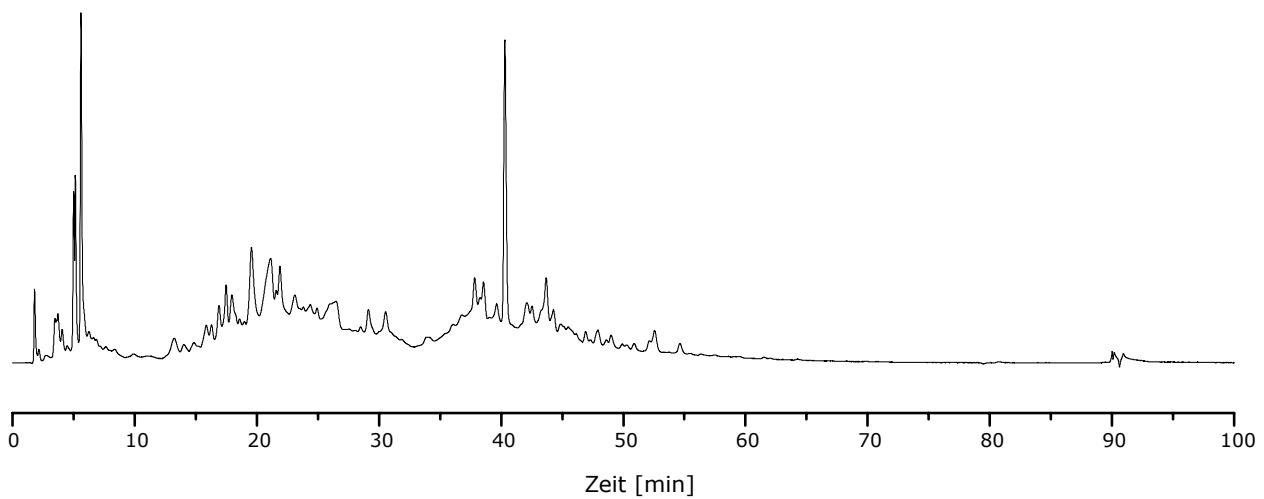
Der [1+1]-Imin-Bimakrocyclus **MC[52x17]** hatte sich in der Bibliothek DCL[52x17] gebil-det. Anhand der Signal-Integrale für das Imin-Wasserstoffatom lässt sich jedoch schlie-ßen, dass sich nur eine geringe Menge des Imin-Bimakrocyclus **MC[52x17]** gebildet hatte.

¹H-NMR-Spektrum - DCL[52x17]

L611Schmidt_9502
9502, Schmidt, BAT - 104 , ~ 2.0 mg/CD₃CN
30.11.2020
298 K

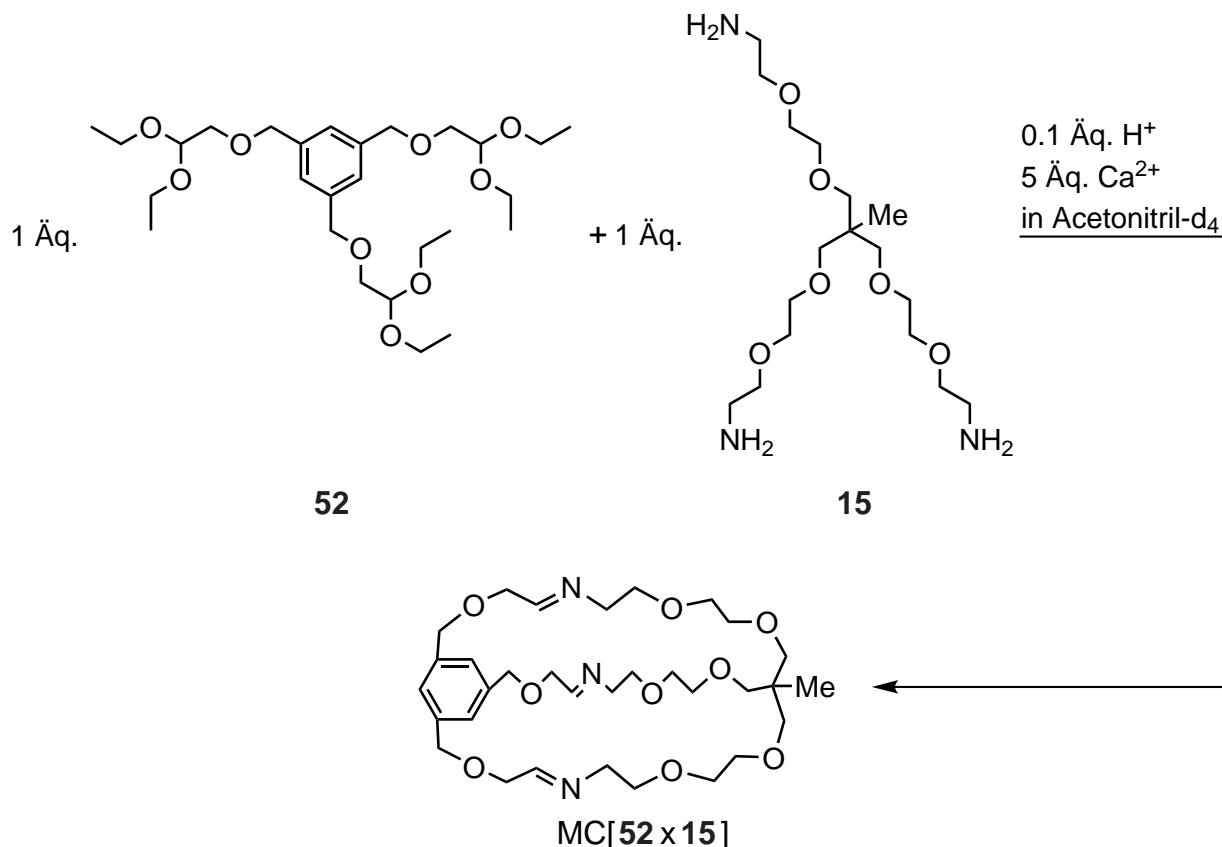


Wichtige Signale: $\delta =$ Imin: 7.72 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$) ppm; Aldehyd: 9.65 (CHO) ppm; Acetal **52**: 8.05 (Ar-H) ppm.

UV-Chromatogramm - DCL[52x17]

Zugeordnete MS-Signale: 6 min Injektionspeak; [1+1]-Imin-Bimakrocyclus: 22 min $m/z = 345$ [$\text{MC[52x17]}+\text{Ca}^{2+}$].

14-Methyl-3,9,12,16,19,25,28,34,37-nonaoxa-6,22,31-triaza-1(1,3,5)-benzena-bicyclo[12.12.12]octatriacontaphan-9,18,34-trien (MC[52x15])



Die DCL[52x15] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und Templat-Ion angesetzt.

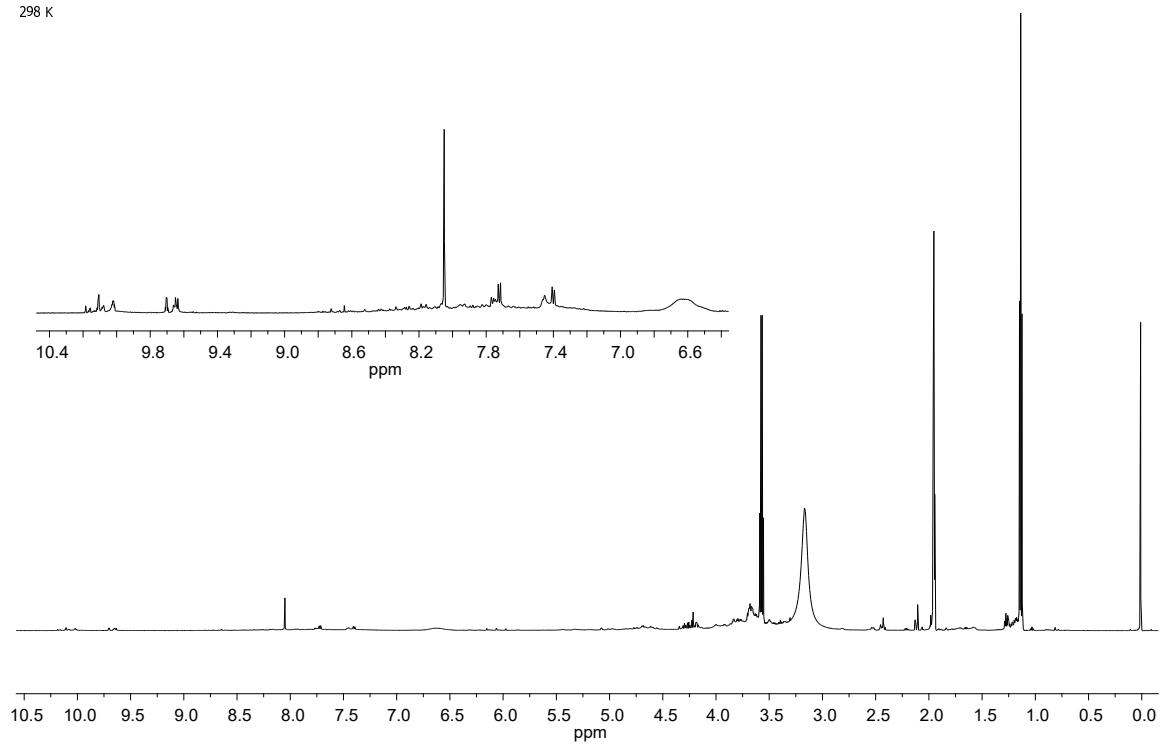
Im ^1H -NMR-Spektrum sind Signale für das Aldehyd-Wasserstoffatom (CHO : 9.62 ppm) und für das Imin-Wasserstoffatom ($\text{CH}_2\text{CH=N}$: 7.70 ppm) zu finden. Diesen ^1H -NMR-Signalen können jedoch mittels DOSY-NMR keine weiteren Signale im Spektrum zugeordnet werden. Im Bereich von 4.40 - 4.10 ppm überlagern sich die Signale der Imin-Verbindung ($\text{CH}_2\text{CH=N}$), des Vollacetals **52** ($\text{CH}_2\text{CH(OCH}_2\text{CH}_3)_2$, Ar- CH_2O) und Aldehyds (CH_2CHO), wodurch keine eindeutige Zuordnung stattfinden kann.

Im UV-Chromatogramm lässt sich, mit Ausnahme des Injektionssignal bei 6 min, keinem Signal ein Massensignal, dem eine eindeutige Struktur zugeordnet werden kann, zuordnen.

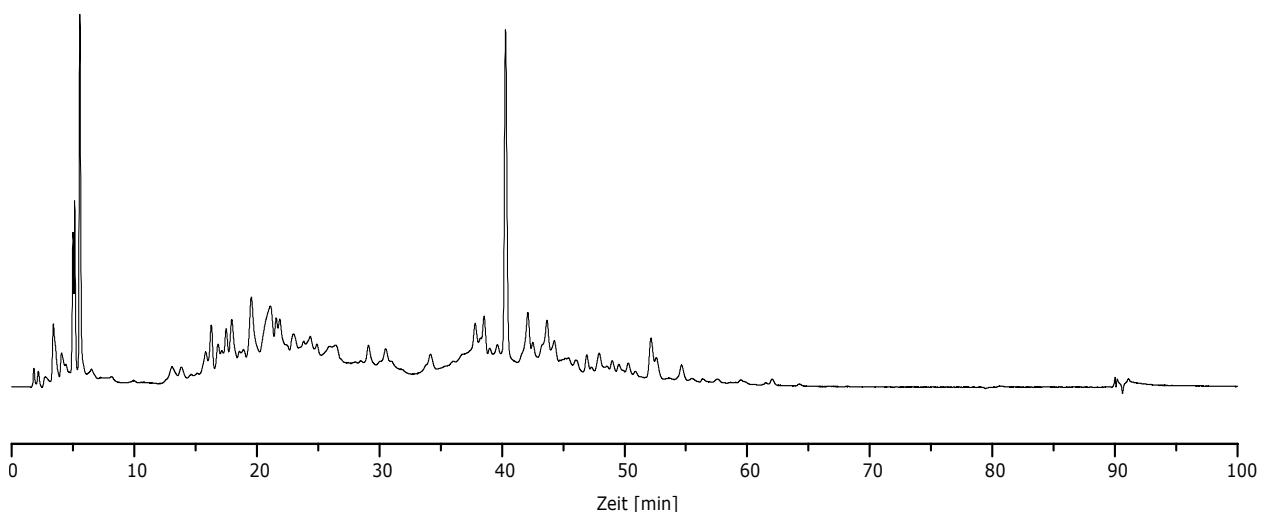
Der [1+1]-Imin-Bimakrocyclus **MC[52x15]** kann in der Bibliothek DCL[52x15] nicht nachgewiesen werden. Zwar kann eine sehr geringe Menge an Imin-Bindungen nachgewiesen werden, ob diese Bestandteil eines Bimakrocyclus oder eines offenkettigen Produktes oder Polymers sind, kann nicht unterschieden werden.

¹H-NMR-Spektrum - DCL[52x15]

L611Schmidt_9501
9501, Schmidt, BAT - 103 , ~ 2.0 mg/CD₃CN
30.11.2020
298 K

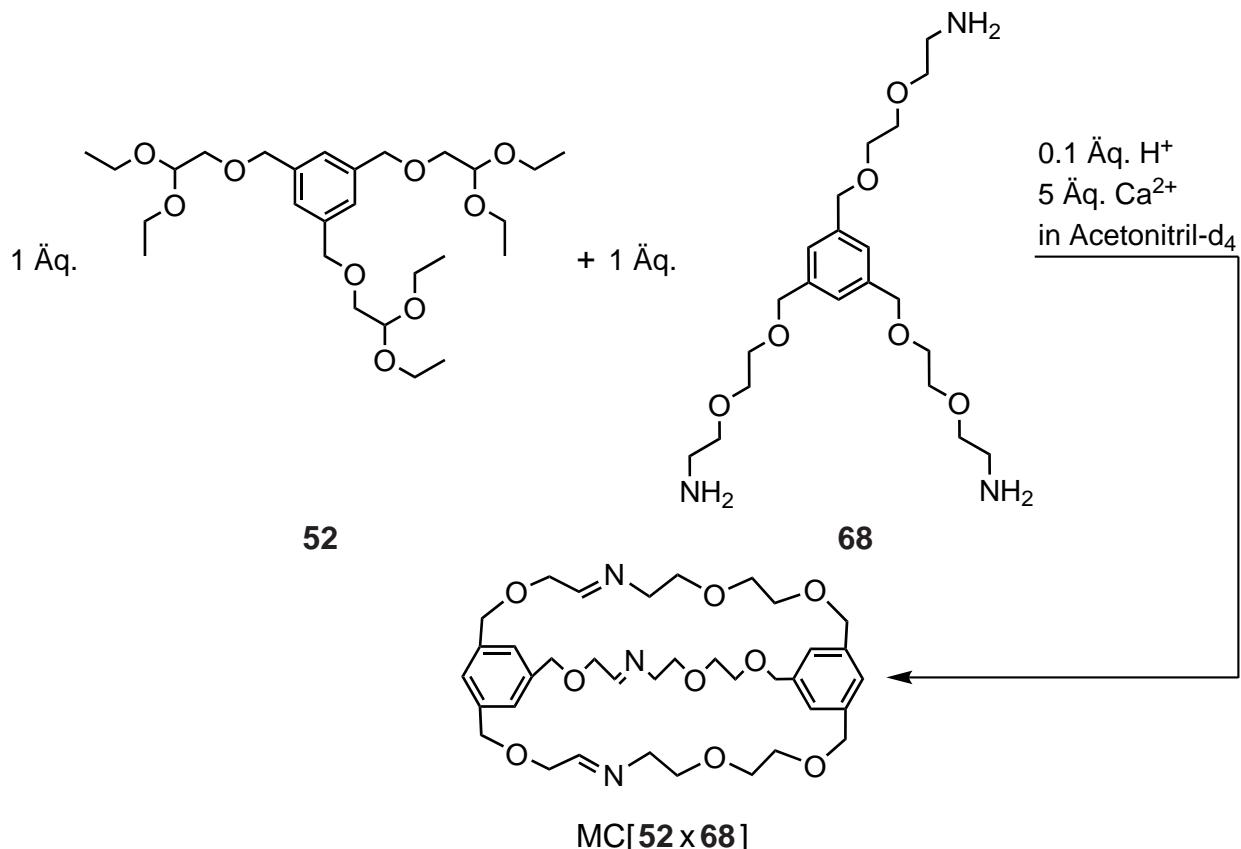


Wichtige Signale: δ = Acetal **52**: 8.04 (Ar-H) ppm; Imin: 7.70 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$) ppm; Aldehyd: 9.62 (CHO) ppm.

UV-Chromatogramm - DCL[52x15]

Zugeordnete MS-Signale: 6 min Injektionspeak. Keine weiteren Signale konnten zugeordnet werden.

**3,6,12,16,22,25,28,31,37-Nonaoxa-9,19,34-triaza-1,14(1,3,5)-
dibenzenabicyclo[12.12.12]octatriacontaphan-9,18,34-trien (MC[52x68])**



Die DCL[52x68] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und Templat-Ion angesetzt.

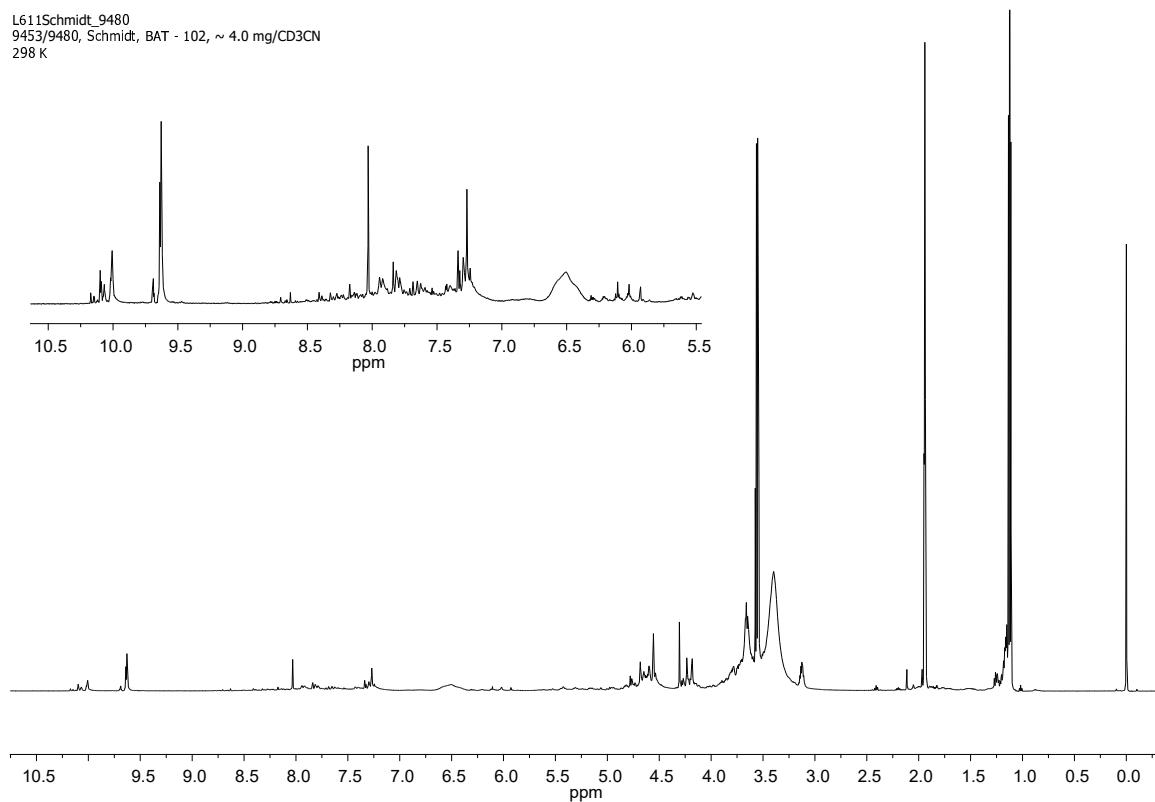
Im ^1H -NMR-Spektrum sind Signale für das Aldehyd-Wasserstoffatom (CHO : 9.62 ppm) und für das Imin-Wasserstoffatom ($\text{CH}_2\text{CH=N}$: 7.70 ppm) zu finden. Diesen ^1H -NMR-Signalen können jedoch mittels DOSY-NMR keine weiteren Signale im Spektrum zugeordnet werden. Im Bereich von 4.68 - 4.18 ppm überlagern sich die Signale der Imin-Verbindung ($\text{CH}_2\text{CH=N}$), des Vollacetals **52** ($\text{CH}_2\text{CH(OCH}_2\text{CH}_3)_2$, Ar- CH_2O) und Aldehyds (CH_2CHO), wodurch keine eindeutige Zuordnung stattfinden kann.

Im UV-Chromatogramm lässt sich, mit Ausnahme des Injektionssignal bei 6 min, keinem Signal ein Massensignal, dem eine eindeutige Struktur zugeordnet werden kann, zuordnen.

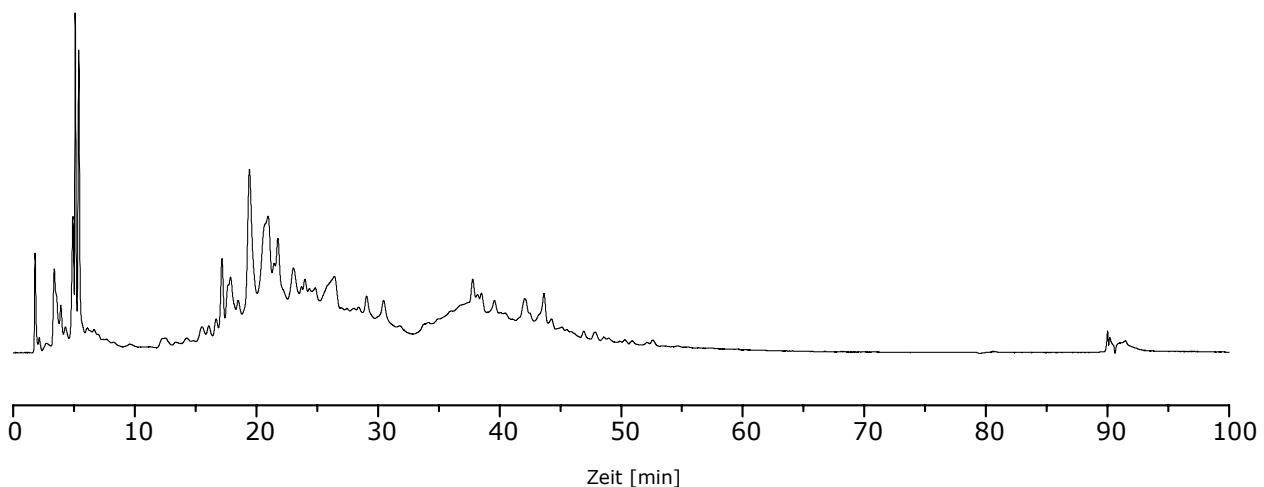
Der [1+1]-Imin-Bimakrocyclus **MC[52x68]** kann in der Bibliothek DCL[52x68] nicht nachgewiesen werden. Zwar kann eine sehr geringe Menge an Imin-Bindungen nachgewiesen werden, ob diese Bestandteil eines Bimakrocyclus oder eines offenkettigen Produktes oder Polymers sind, kann nicht unterschieden werden.

¹H-NMR-Spektrum - DCL[52x68]

L611Schmidt_9480
9453/9480, Schmidt, BAT - 102, ~ 4.0 mg/CD3CN
298 K

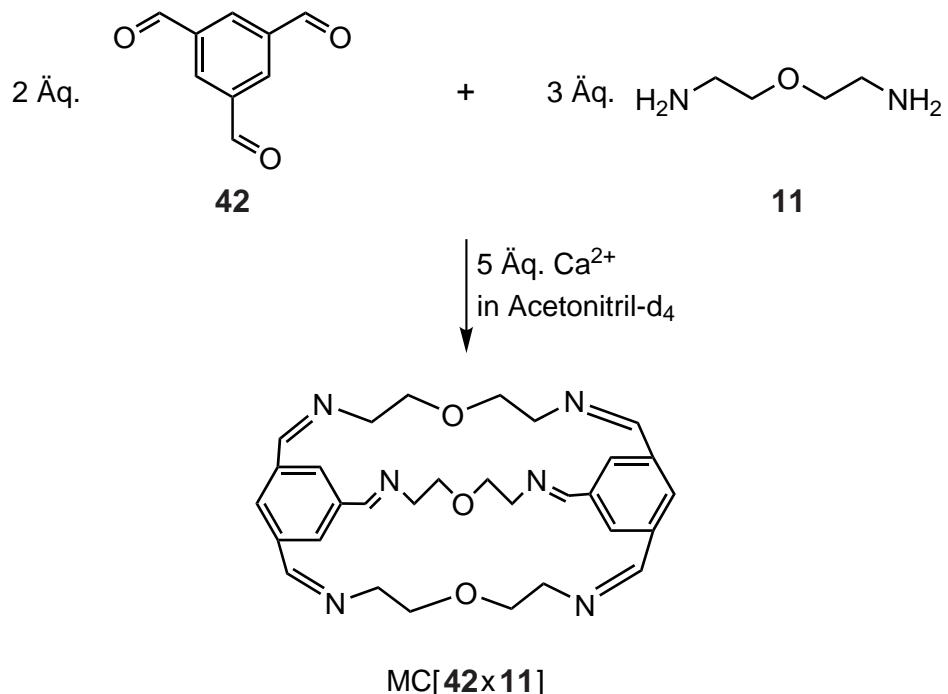


Wichtige Signale: δ = Acetal **52**: 8.03 (Ar-H) ppm; Imin-Bindung: 7.75 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$) ppm;
Aldehyd-Gruppe: 9.63 (CHO) ppm; Triamin **68**: 7.27 (Ar-H) ppm.

UV-Chromatogramm - DCL[52x68]

Zugeordnete MS-Signale: 6 min Injektionspeak. Keine weiteren Signale konnten zugeordnet werden.

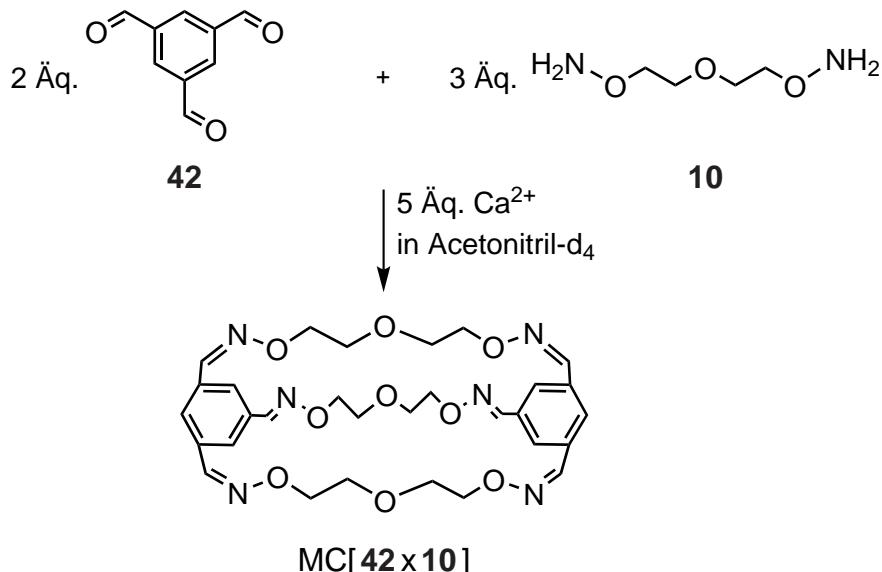
6,16,25-Trioxa-3,9,13,19,22,28-hexaaza-1,11-(1,3,5)-dibenzena-dibenzenabicyclo[9.9.9]-nonadicontaphan-2,9,12,19,21,28-hexaen (MC[42x11])



Nach dem Ansetzen der Bibliothek DCL[42x11]) bildete sich nach kurzer Zeit eine Trübung die sich später als weißer Niederschlag absetzte. Eine Wiederholung des Versuches führte zum gleichen Ergebnis. Eine Analyse der Bibliothek war daher nicht möglich und der Ansatz wurde verworfen.

Kein ^1H -NMR-Spektrum oder UV-Chromatogramm angefertigt.

4,7,10,16,19,22,27,30,33-Nonaoxa-3,11,15,23,26,34-hexaaza-1,13-(1,3,5)-dibenzenabicyclo[11.11.11]-pentatricontaphan-2,11,14,23,25,34-hexaen (MC[42x10])

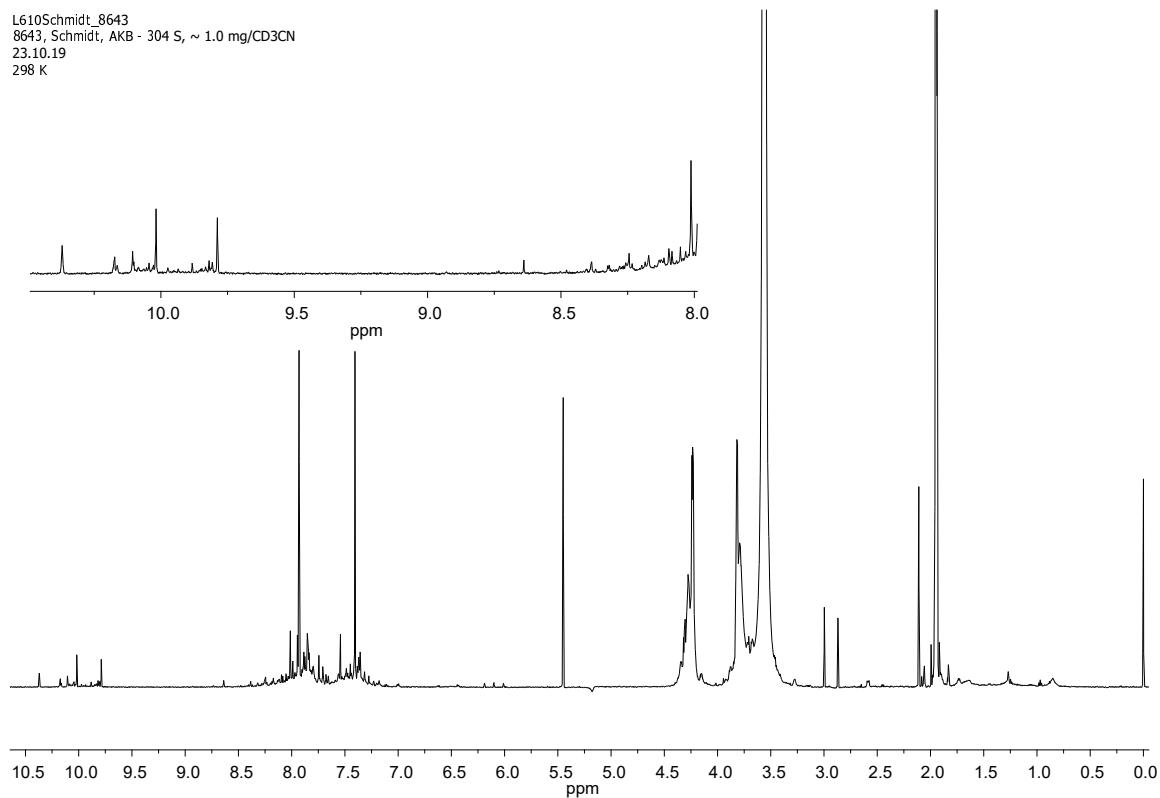


Die DCL[42x10] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und dem Templat-Ion ange-setzt.

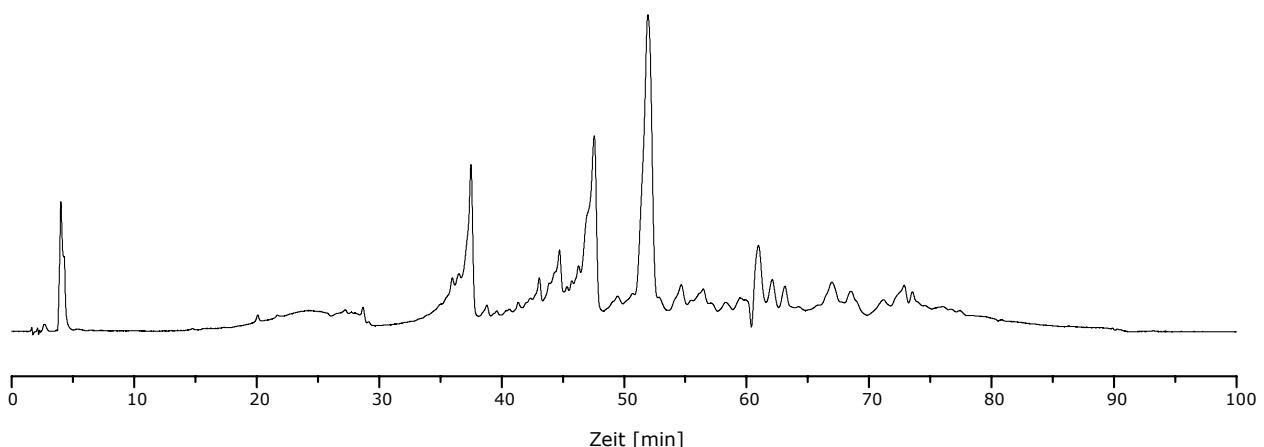
Im ^1H -NMR-Spektrum sind neben dem Aldehyd-Wasserstoffatom-Signal (CHO : 10.02 ppm) unter anderem Signale für das Oxim-Wasserstoffatom ($\text{CH}_2\text{CH=N}$: 7.93 ppm) sowie Signale für die aromatischen Wasserstoffatome des Bimakrocyclus MC[42x10] (Ar-H : 7.41 ppm) zu erkennen. Im Bereich der Signale für das Oxim-Wasserstoffatom und den aromatischen Wasserstoffatomen sind mehrere Signale zu erkennen. Dies lässt darauf schließen, dass neben dem [2+3]-Oxim-Bimakrocyclus MC[42x10] auch unsymmetrische Oxim-Verbindungen gebildet wurden.

Im UV-Chromatogramm kann das intensivste Signal bei 52 min einem Massensignal mit $m/z = 647$ zugeordnet werden, was dem [2+3]-Oxim-Bimakrocyclus MC[42x10] mit Natriumion entspricht. Des Weiteren konnte dem Signal bei 47 min ein Massensignal $m/z = 647$ zugeordnet werden. Dies entspricht den [2+2]-Oxim-Makrocyclus, bestehend aus vier Bausteinen und zwei freien Aldehydgruppen mit Natriumion. Den restlichen Signalen konnte keine eindeutige Verbindung zugeordnet werden.

Der [2+3]-Oxim-Makrocyclus MC[42x10] hatte sich in der Bibliothek DCL[42x10] gebildet. Anhand der Integrale der Signale für das Oxim-Wasserstoffatom lässt sich schließen, dass sich der [2+3]-Oxim-Makrocyclus MC[42x10] in guter Ausbeute gebildet hatte.

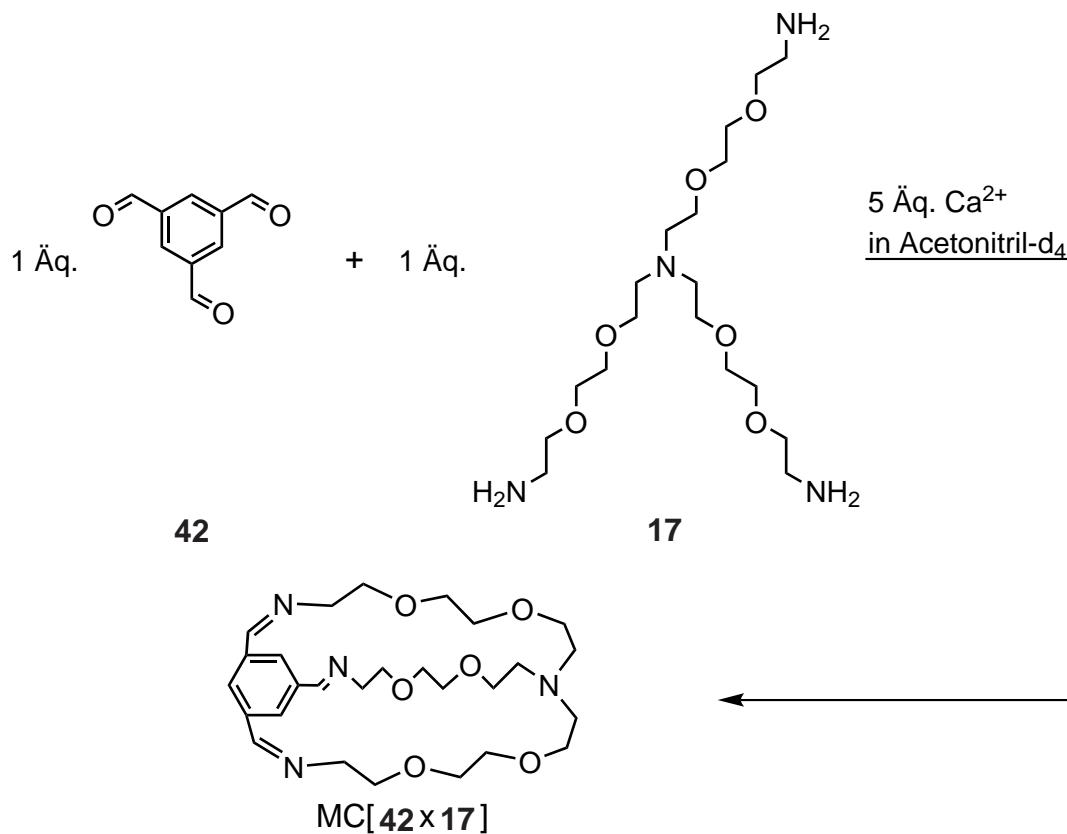
¹H-NMR-Spektrum - DCL[42x10]

Wichtige Signale: δ = [2+3]-Oxim-Makrocyclus MC[42x10]: 7.93 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{NO}$), 7.41 (Ar-H) ppm; Aldehyd-Gruppe: 10.02 (CHO) ppm.

UV-Chromatogramm - DCL[42x10]

Zugeordnete MS-Signale: 4 min Injektionspeak; [2+2]-Oxim-Makrocyclus: 47 min m/z = 547 [MC[52x10]+Na]⁺; [2+3]-Oxim-Bimakrocyclus: 52 min m/z = 647 [MC[52x10]+Na]⁺.

6,9,15,18,27,30-Hexaoxa-3,12,21,24-tetraaza-1(1,3,5)-benzena-bicyclo[10.10.10]dotriacontanaphan-2,21,23-trien (MC[42x17])



Die DCL[42x17] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und Templat-Ion angesetzt.

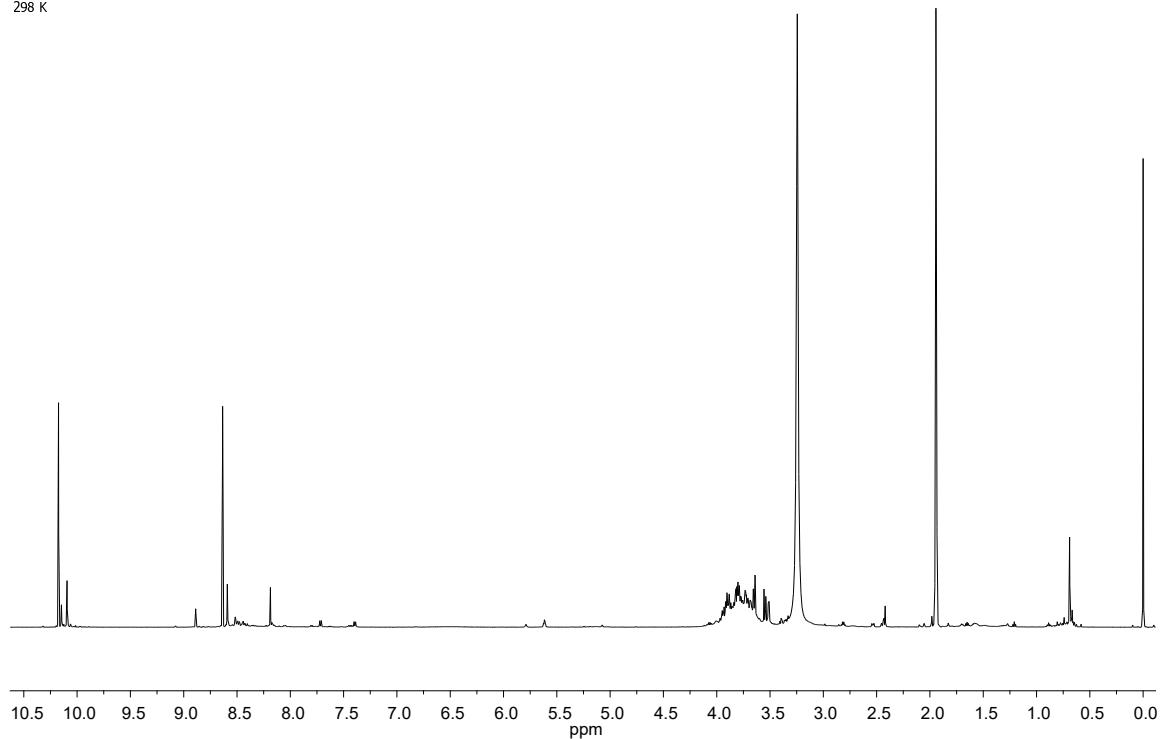
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind nur sehr schwache Signale für die Imin-Bindung ($\text{CH}_2\text{CH=N}$: 8.52 ppm) zu finden. Die größten Signale sind dem Trialdehyd **42** (CHO : 10.17 ppm, Ar- H : 8.64 ppm) zuzuordnen. Für die aromatischen Wasserstoffatome sind mehrere Signale mit unterschiedlicher Intensität zu finden. Dies deutet darauf hin, dass sich unsymmetrische Moleküle gebildet haben. Hervorzuheben sind hierbei im Bereich der aromatischen Wasserstoffatomen ein Triplet bei 8.89 ppm und ein Duplett bei 8.59 ppm, die miteinander koppeln und diese Theorie damit bestätigen.

Im UV-Chromatogramm lässt sich keinem Signal ein Massensignal, dem eine eindeutige Struktur zugeordnet werden kann, zuordnen.

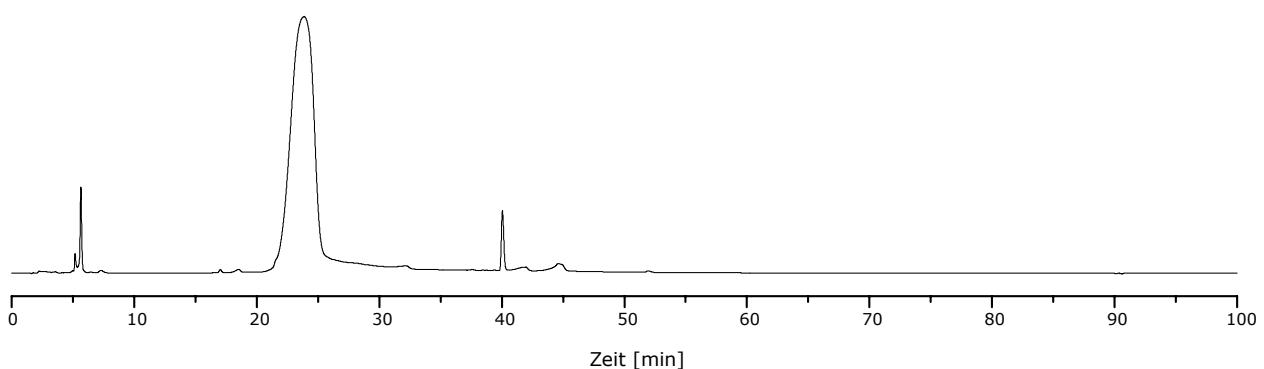
Der [1+1]-Imin-Bimakrocyclus **MC[42x17]** kann in der Bibliothek DCL[42x17] nicht nachgewiesen werden. Zwar kann eine sehr geringe Menge an Imin-Bindungen nachgewiesen werden, ob diese Bestandteil eines Bimakrocyclus oder eines offenkettigen Produktes oder Polymers sind, kann nicht unterschieden werden.

¹H-NMR-Spektrum - DCL[42x17]

L611Schmidt_9508
9508, Schmidt, BAT - 107, ~ 2.0 mg/CD₃CN
17.11.2020
298 K

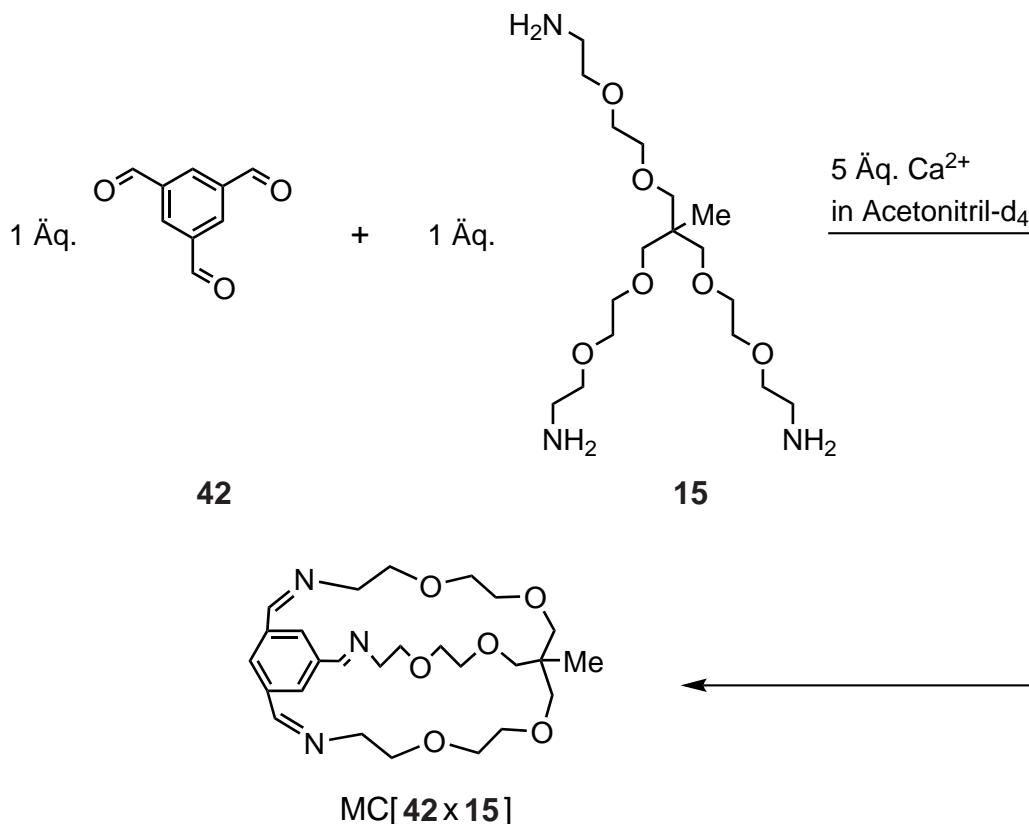


Wichtige Signale: δ = Imin-Bindung: 8.52 (CH₂CH=N) ppm; Aldehyd **42**: 10.17 (CHO) ppm, 8.64 (Ar-H) ppm; Halbaminal: 5.62 (CH(OH)NH) ppm.

UV-Chromatogramm - DCL[42x17]

Zugeordnete MS-Signale: 6 min Injektionspeak. Keine weiteren Signale konnten zugeordnet werden.

11-Methyl-6,9,13,16,25,28-hexaoxa-3,19,22-triaza-1(1,3,5)-benzena-bicyclo[9.9.9]nonacosanaphan-2,19,21-trien (MC[42x15])



Die DCL[42x15] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und Templat-Ion angesetzt.

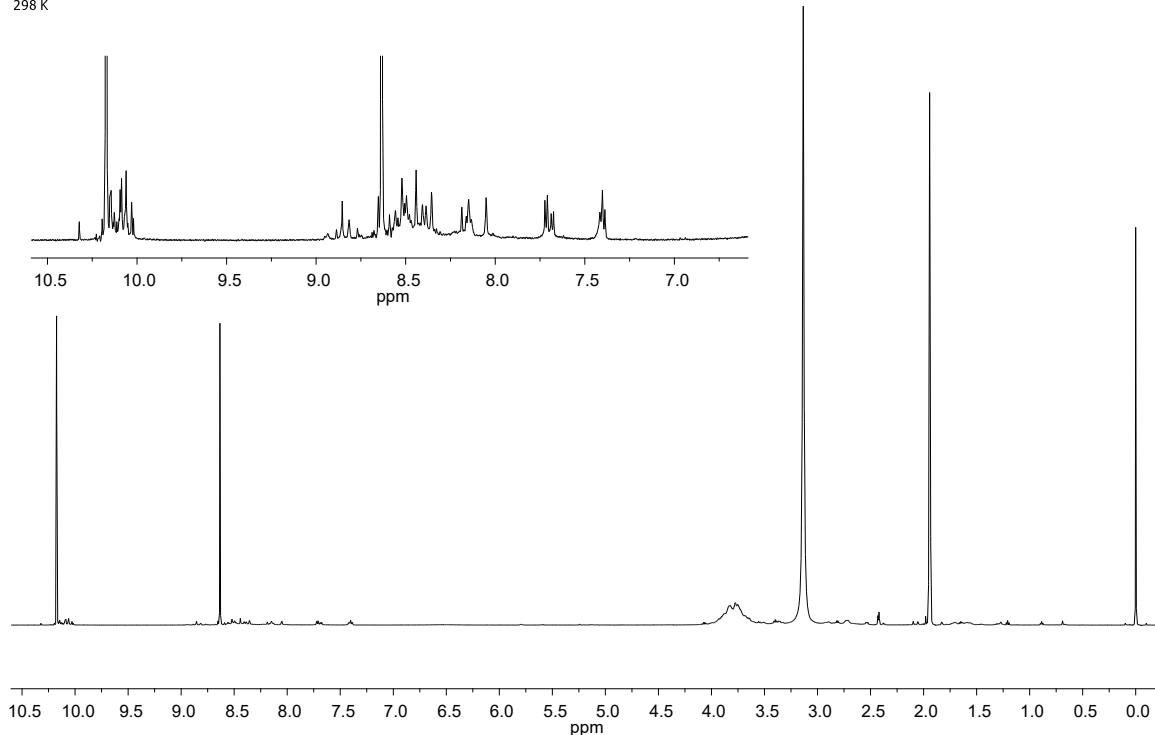
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind nur sehr schwache Signale für die Imin-Bindung ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$: 8.53 ppm) zu finden. Die größten Signale sind dem Trialdehyd **42** (CHO : 10.17 ppm, Ar-H : 8.64 ppm) zuzuordnen. Für die aromatischen Wasserstoffatome sind mehrere Signale mit unterschiedlicher Intensität zu finden. Dies deutet darauf hin, dass sich unsymmetrische Moleküle gebildet haben. Der Großteil des Aldehyds **42** liegt ungebunden vor.

Im UV-Chromatogramm kann keinem Signal, mit Ausnahme des Injektionssignales, ein Massensignal und somit ein Molekül zugeordnet werden. Aufgrund der Intensität des Signals bei 24 min ist davon auszugehen, dass es sich um den Trialdehyd **42** handelt.

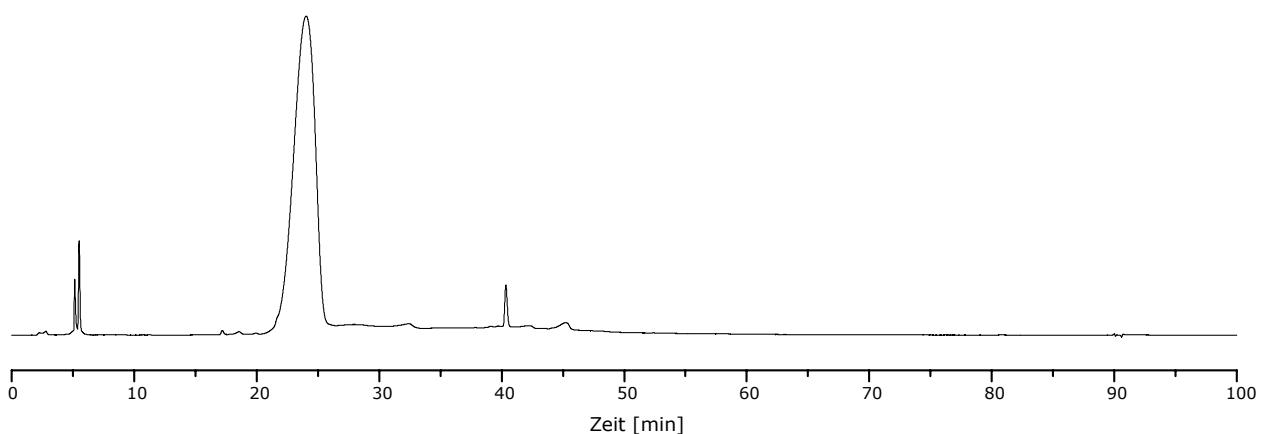
Der [1+1]-Imin-Bimakrocyclus **MC[42x15]** kann in der Bibliothek DCL[42x15] nicht nachgewiesen werden. Zwar kann eine sehr geringe Menge an Imin-Bindungen nachgewiesen werden, ob diese Bestandteil eines Bimakrocyclus oder eines offenkettigen Produktes oder Polymers sind, kann nicht unterschieden werden.

¹H-NMR-Spektrum - DCL[42x15]

L611Schmidt_9507
9507, Schmidt, BAT - 106 , ~ 2.0 mg/CD₃CN
17.11.2020
298 K

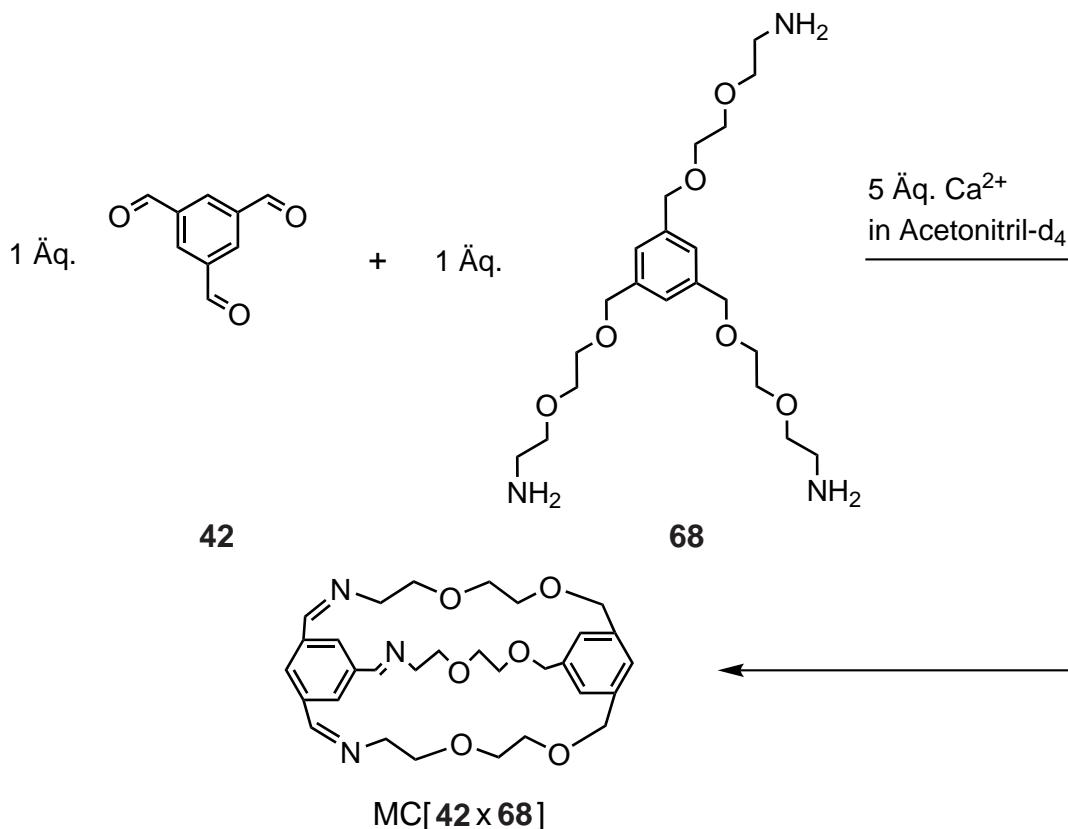


Wichtige Signale: δ = Imin-Bindung: 8.53 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$) ppm; Aldehyd **42**: 10.17 (CHO), 8.63 (Ar-H) ppm.

UV-Chromatogramm - DCL[42x15]

Zugeordnete MS-Signale: 6 min Injektionspeak. Keine weiteren Signale konnten zugeordnet werden.

6,9,13,16,25,28-Hexaoxa-3,19,22-traza-1,11(1,3,5)-dibenzena-bicyclo[9.9.9]nonacosanaphan-2,19,21-trien (MC[42x68])

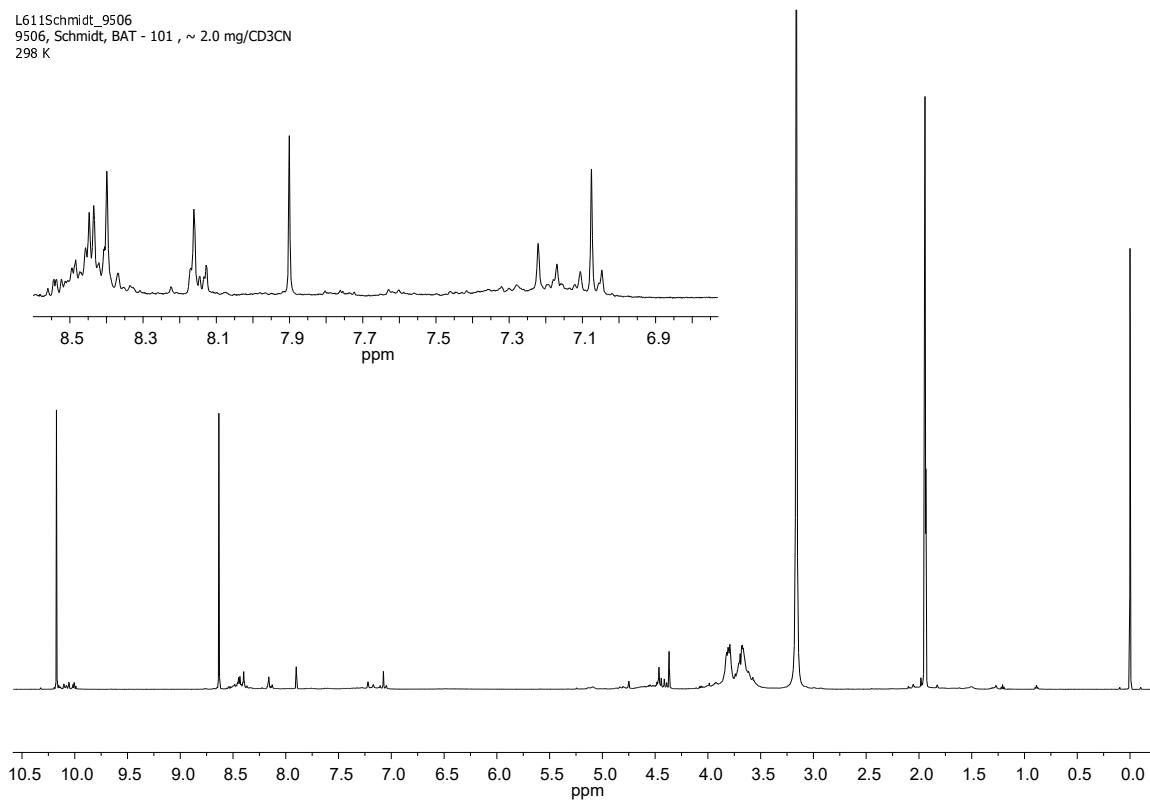


Die DCL[42x68] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und Templat-Ion angesetzt.

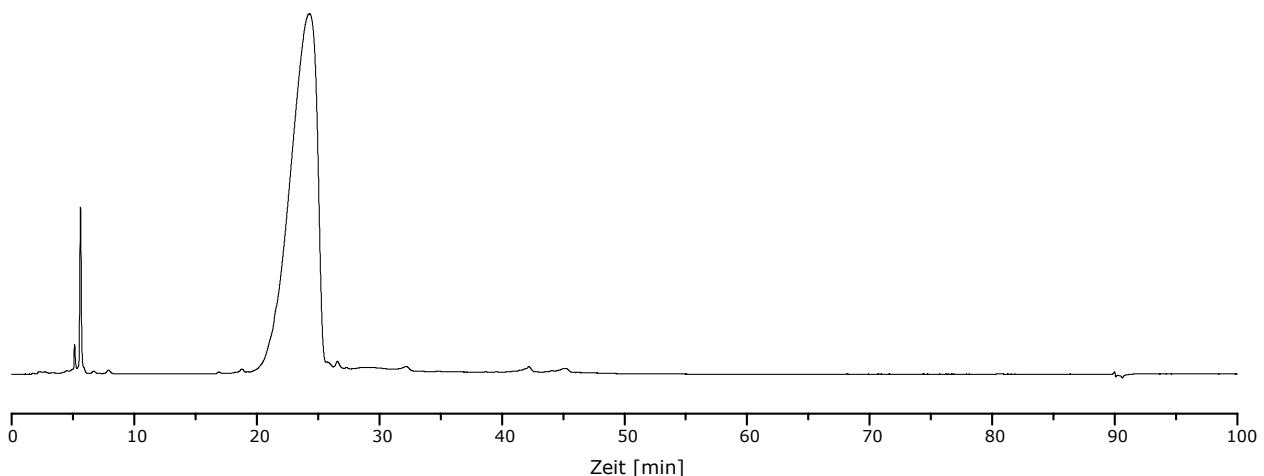
Im ^1H NMR-Spektrum sind nur geringe Signale für die Imin-Bindung ($\text{CH}_2\text{CH=N}$: 8.45 ppm) zu finden. Die größten Signale sind dem Trialdehyd **42** (CHO : 10.17 ppm, Ar- H : 8.63 ppm) zuzuordnen. Für die aromatischen Wasserstoffatome des Aldehyds **42** und Triamins **68** sowie für die Aldehyd-Wasserstoffe sind mehrere Signale mit sehr geringer Intensität zu finden. Dies deutet darauf hin, dass sich unsymmetrische Moleküle gebildet haben, bei denen noch freie Aldehyd-Gruppen vorhanden sind.

Im UV-Chromatogramm kann keinem Signal, mit Ausnahme des Injektionssignales, ein Massensignal und somit ein Molekül zugeordnet werden. Aufgrund der Intensität des Signals bei 24 min ist davon auszugehen, dass es sich um den Trialdehyd **42** handelt.

Der [1+1]-Imin-Bimakrocyclus MC[42x68] kann in der Bibliothek DCL[42x68] nicht nachgewiesen werden. Zwar kann eine sehr geringe Menge an Imin-Bindungen nachgewiesen werden, ob diese Bestandteil eines Bimakrocyclus oder eines offenkettigen Produktes oder Polymers sind, kann nicht unterschieden werden.

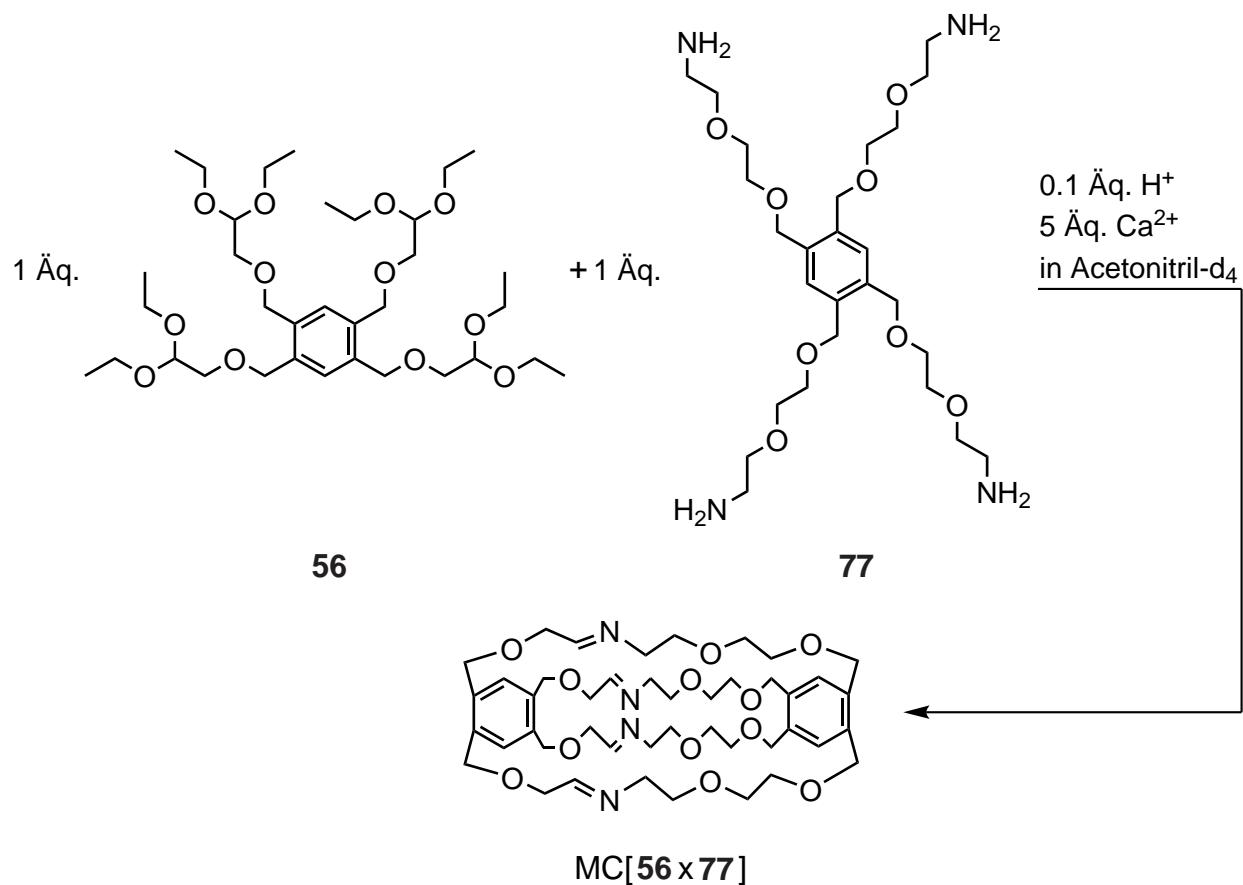
¹H-NMR-Spektrum - DCL[42x68]

Wichtige Signale: δ = Imin-Bindung: 8.45 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$) ppm; Aldehyd **42**: 10.17 (CHO), 8.63 (Ar-H) ppm; Triamin: 7.22 (Ar-H) ppm.

UV-Chromatogramm - DCL[42x68]

Zugeordnete MS-Signale: 6 min Injektionspeak. Keine weiteren Signale konnten zugeordnet werden.

3,6,12,16,22,25,28,31,37,40,43,49-Dodecaoxa-9,19,34,46-tetraaza-1,14(1,2,4,5)-dibenzenatricyclo[12.12.12.121,14]pentacontaphan-9,18,34,46-tetraen (MC[56x77])



Die DCL[56x77] wurde mit den oben gezeigten Bausteinen und Templat-Ion angesetzt.

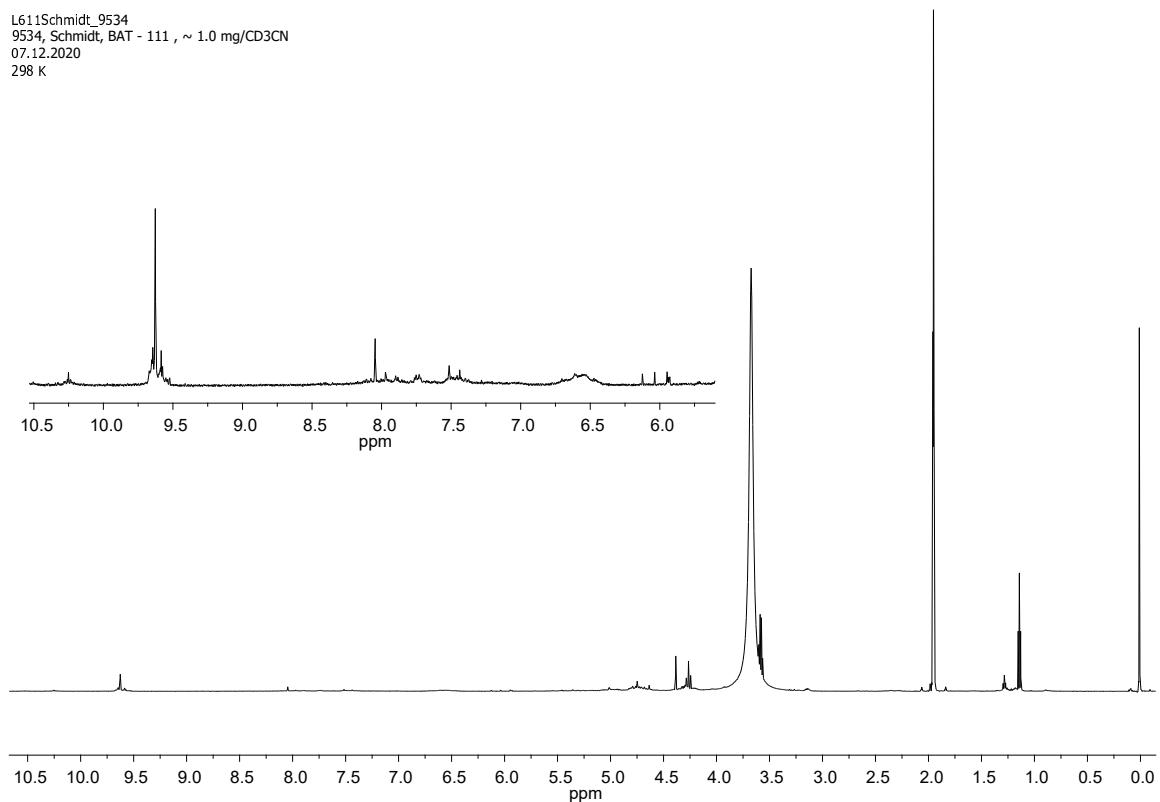
Im ^1H NMR-Spektrum sind nur geringe Signale für die Imin-Bindung ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}$: 7.74 ppm) zu finden. Das ^1H -NMR-Spektrum lässt darauf schließen, dass ein großer Teil der Acetal-Schutzgruppen gespalten wurde und sich der Tetraaldehyd (CHO : 9.61 ppm) gebildet hatte.

Im UV-Chromatogramm konnte bei 17 min ein Massensignal mit $m/z = 389$ zugeordnet werden, was dem Tetraaldehyd mit Natriumion entspricht. Weitere Signale im UV-Chromatogramm konnten nicht zugeordnet werden.

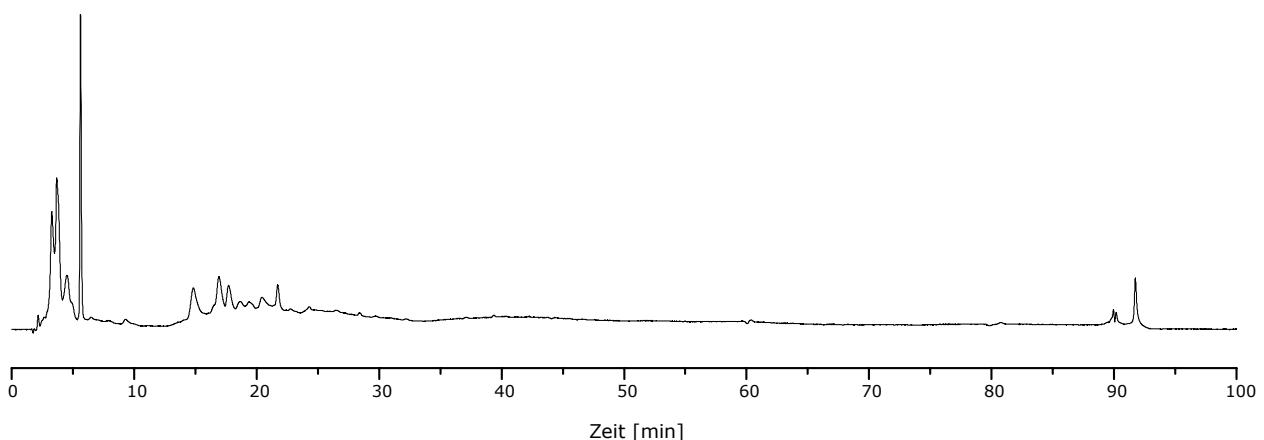
Der [1+1]-Imin-Bimakrocyclus MC[56x77] konnte in der Bibliothek DCL[56x77] nicht nachgewiesen werden. Zwar konnte eine sehr geringe Menge an Imin-Bindungen nachgewiesen werden, ob diese Bestandteil eines Bimakrocyclus oder eines offenkettigen Produktes oder Polymers sind, konnte nicht unterschieden werden.

¹H-NMR-Spektrum - DCL[56x77]

L611Schmidt_9534
9534, Schmidt, BAT - 111 , ~ 1.0 mg/CD₃CN
07.12.2020
298 K



Wichtige Signale: δ = Imin-Bindung: 7.74 ($\text{CH}_2\text{CH=N}$) ppm; Aldehyd: 9.61 (CHO) ppm; Tetraamin: 7.43 (Ar-H) ppm.

UV-Chromatogramm - DCL[56x77]

Zugeordnete MS-Signale: 4 min Injektionspeak; [2+2]-Oxim-Makrocyclus: 47 min m/z = 547 [MC[52x10]+Na^+]; [2+3]-Oxim-Bimakrocyclus: 52 min m/z = 647 [MC[52x10]+Na^+].

Insgesamt konnten vier [1+1]-Makrocyclen und zwei [1+1]-Bimakrocyclen erfolgreich nachgewiesen werden. Imin- oder Oxim-Bildung konnte jedoch in allen Bibliotheken nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass eine Kondensationsreaktion zwischen den Bausteinen in allen Bibliotheken stattgefunden hatte. Mit einer längeren Reaktionszeit wäre es denkbar, dass es vermehrt zu Verknüpfungsreaktionen kommt und somit der gewünschte Makrocyclus oder Käfig entsteht.

4.3. Konkurrenz-Bibliotheken

Zusätzlich zu den hergestellten Bausteinen, vorgestellt und beschrieben in Abschnitt 3, sollten auch DCLs aus Bausteinen untersucht werden, die bereits in vorangegangen Arbeiten synthetisiert wurden. STORM^[34] zeigte die templatgesteuerte Synthese von Imin-Makrocyclen aus divalenten Aldehyd- und Amin-Bausteinen. FISCHMANN^[39, 40] entwickelte in ähnlicher Weise Makrocyclen, die durch Kondensationsreaktionen von Aldehyden mit Amin-anologen Bausteinen entstehen und somit Imin-analoge Verbindungen bilden wie z.B. Oxime und Hydrazone.

Bereits in der dieser Arbeit vorangegangenen Masterarbeit^[47] wurde versucht, die von STORM und FISCHMANN entwickelten DCLs zusammen zu geben und so einen Austausch der Amin- und Amin-anologen-Bausteine, die in der DCL einen Makrocyclus bilden, nachzuweisen. Dazu wurden je zwei DCLs, die sich im Gleichgewicht befanden, miteinander gemischt. Die beiden DCLs wurden dabei so gewählt, dass sich die enthaltenen Aldehyd-Bausteine durch einen Substituenten unterscheiden. Im thermodynamischen Gleichgewicht der DCL liegt nur eine geringe Menge an freiem Aldehyd-Baustein vor. Der Großteil hat mit dem Amin-Baustein eine Imin-, Halbaminal-Bindung oder, bei Verwendung von Hydroxylamin-Bausteinen, eine Oxim-Bindung gebildet. Wird nun eine DCL, die nur mit einem Amin-Baustein aufgebaut wurde, mit einer DCL vereint, die nur mit einem Hydroxylamin-Baustein aufgebaut wurde, entsteht eine sogenannte Konkurrenz-Bibliothek. Diese Konkurrenz-Bibliotheken wurden auf die enthaltenen Spezies untersucht, insbesondere auf die enthaltenen Makrocyclen bestehend aus zwei Bausteinen (= [1+1]-Makrocyclus).

Sollte es zu einem Austausch der Amin- und Hydroxylamin-Bausteine kommen, wären nun, durch die unterscheidbaren Aldehyd-Bausteine, vier verschiedene [1+1]-Makrocyclen möglich. Ein Nachweis dieser verschiedenen [1+1]-Makrocyclen wäre somit ein Indiz für den Austausch. Dieser konnte im Rahmen der Masterarbeit nicht beobachtet werden.

Das Experiment sollte daher in anderer Form wiederholt werden. In Abb. 4.2 ist die Vorgehensweise schematisch dargestellt.

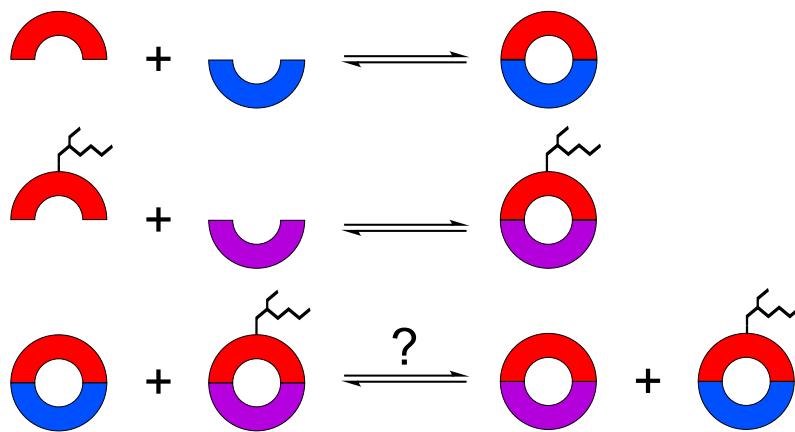


Abb. 4.2: In der dieser Arbeit vorangegangenen Masterarbeit^[47] wurden DCLs, bestehend aus zwei Bausteinen, hergestellt (oben und Mitte). Diese bilden bevorzugt, durch die Verwendung eines geeigneten Templat, den [1+1]-Makrocyclus. Im thermodynamischen Gleichgewicht liegen nur noch geringste Mengen an freien Aldehyd-Bausteinen vor. Mischt man diese DCLs, können die Amin- (blau) und Hydroxylamin-Bausteine (lila) austauschen. Durch die Verwendung unterschiedlicher Substituenten und dadurch unterscheidbarer Aldehyde (rot) kann dieser Austausch nachgewiesen werden.

Sowohl in den Arbeiten von STORM^[34] als auch von FISCHMANN^[39, 40] lag der Fokus auf der Synthese eines [1+1]-Makrocyclus. Mittels geeignetem Templat sollte die Bildung des Makrocyclus selektiv gefördert werden. In diesen DCLs dienten u.a. Erdalkalimetallionen als Template, wobei gezeigt wurde, dass die Größe des Hohlraumes im Makrocyclus mit dem Durchmesser des Templatations korreliert. Eine von STORM studierte Makrocyclus-Synthese, bei der Ca^{2+} -Ionen als Templat dienen, ist in Abb. 4.3 dargestellt. Die Bezeichnung aller Makrocyclen in dieser Arbeit erfolgt mit der Abkürzung MC (= Makrocyclus) sowie der Molekülnummer der Bestandteile in eckigen Klammern. Alle in dieser Arbeit diskutierten Makrocyclen sind [1+1]-Makrocyclen. Die verwendeten Bausteine stammen aus der vorangegangenen Masterarbeit, die Synthesevorschriften sind im Anhang A.2 zu finden.

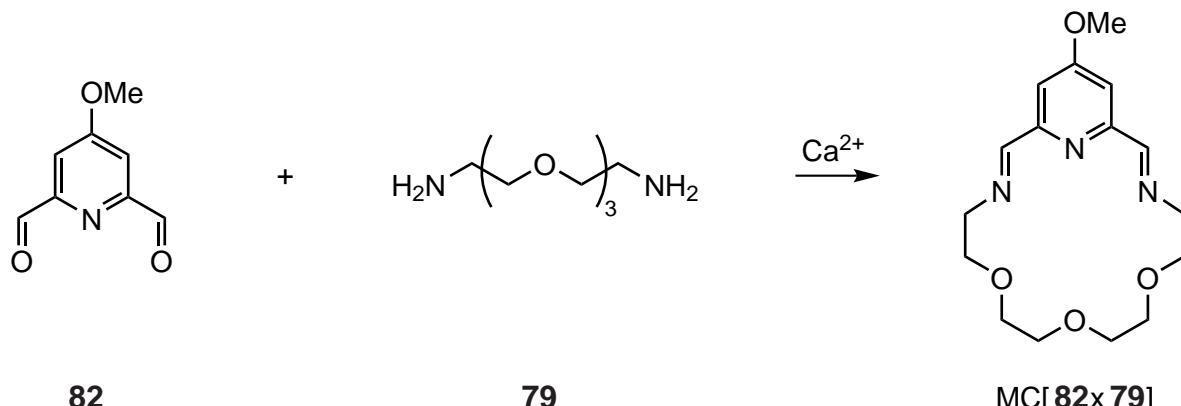


Abb. 4.3: STORM^[34] studierte Bausteine (**82** und **79**) zur templatgesteuerten Synthese von Imin-Makrocyclen (MC[**82x79**]).

FISCHMANN^[39, 40] entwickelte u. a. Oxim-Makrocyclen, die ebenso Erdalkalimetallionen als Templat nutzen. Die entwickelten Bausteine sollten denen von STORM ähneln und sich nur in der funktionellen Gruppe unterscheiden. Ein Oxim-Makrocyclus, der Ca²⁺-Ionen komplexiert, ist in Abb. 4.4 abgebildet.

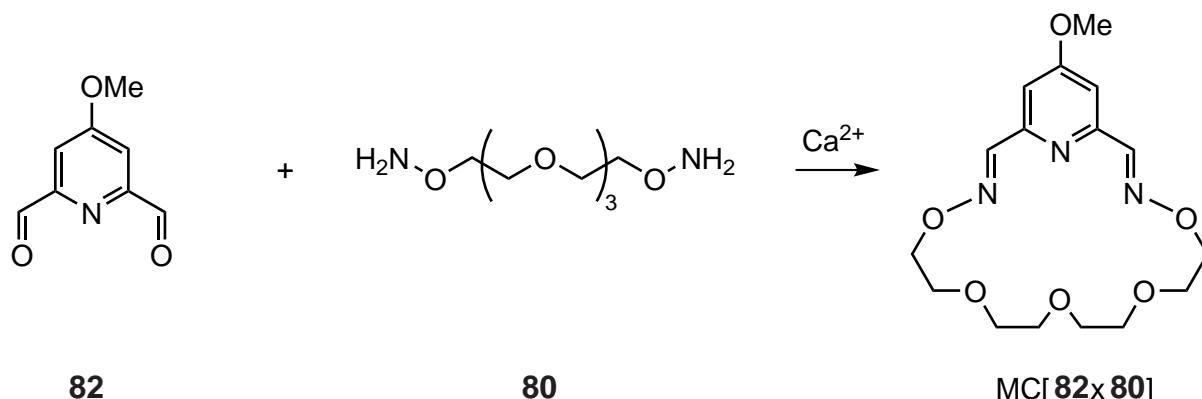


Abb. 4.4: FISCHMANN^[39, 40] synthetisierte Amin-analoge Bausteine, die Imin-analoge Makrocyclen mit dem von STORM hergestellten Dialdehyd **82** in DCLs bilden. Bei dieser Reaktion dienen Ca²⁺-Ionen als Template.

Um eine Austauschreaktion besser beobachten zu können, sollten die Pyridindialdehyd-Bausteine unterscheidbar sein. Dazu wurde ein Baustein **83** verwendet, der an Stelle der Methoxy-Gruppe eine Ethylhexoxy-Gruppe in der 4-Position trägt. Der Ethylhexoxy-Pyridindialdehyd **83** wurde bereits in vorangegangen Arbeiten im Arbeitskreis LÜNING^[39, 40] untersucht und unterscheidet sich, auch wegen seines chiralen Zentrums, sehr gut vom Methoxy-Pyridindialdehyd **82** im ¹H-NMR-Spektrum. Dieser Baustein bil-

det, genauso wie der von STORM untersuchte, mit Ca^{2+} -Ionen als Templat den [1+1]-Makrocyclus in dynamischen Bibliotheken (vgl. Abb. 4.5).

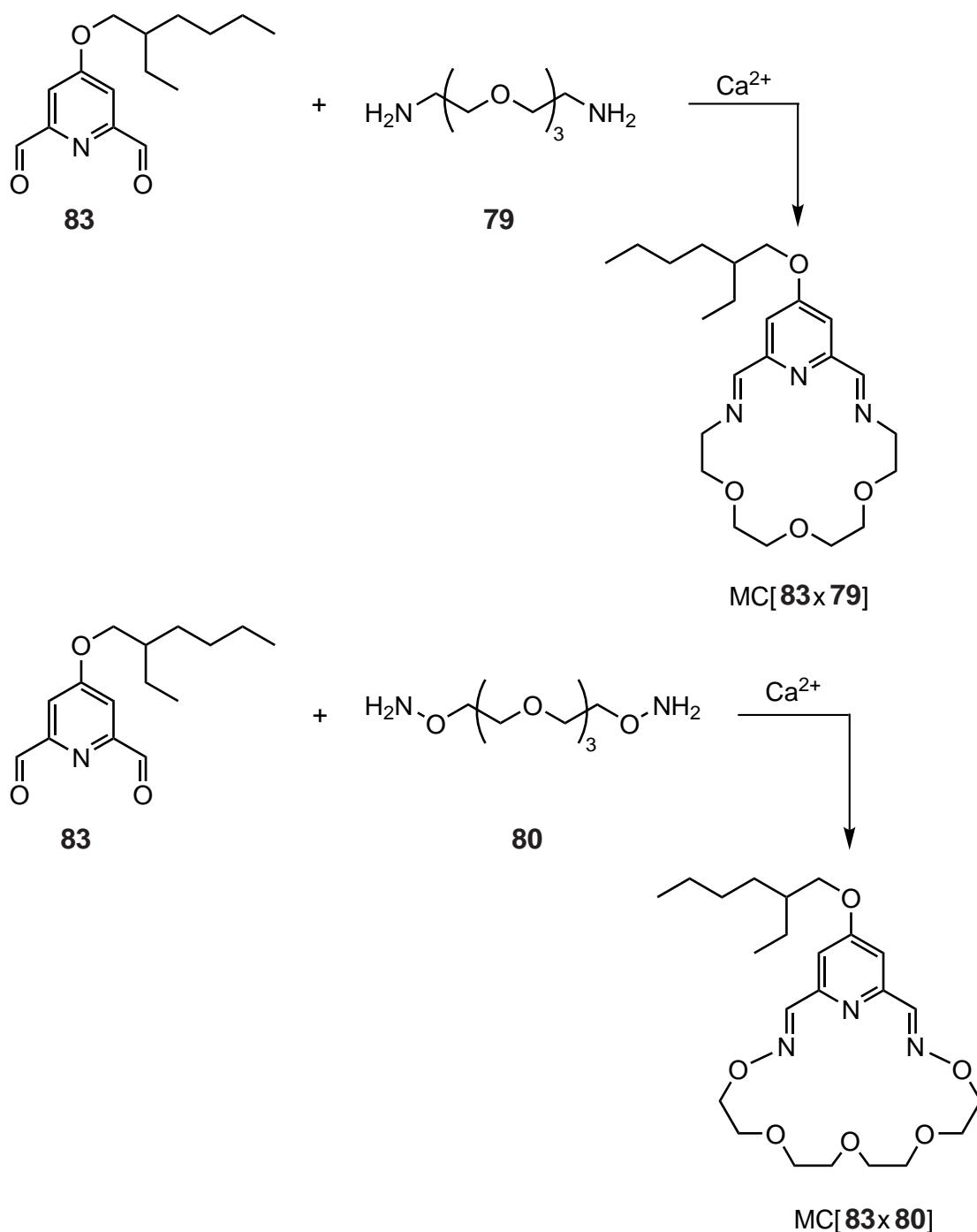


Abb. 4.5: Mit dem Ethylhexoxypyridinaldehyd **83** und den im Arbeitskreis LÜNING^[34, 40] entwickelten Diamin- und Dihydroxylamin-Bausteinen wurden Konkurrenz-Bibliotheken angesetzt.

Da im Rahmen der Masterarbeit kein Austausch der [1+1]-Imin- und [1+1]-Oxim-Makrocyclen beobachtet werden konnte, wurde das Experiment mit einer anderen Herangehensweise wiederholt. Statt zwei DCLs zu mischen, die sich im thermodynamischen Gleichgewicht befinden, wurde ein weiterer Amin- bzw. Hydroxylamin-Baustein zu einer Bibliothek gegeben, die sich im thermodynamischen Gleichgewicht befindet. Die Reaktionsgeschwindigkeit des nucleophilen Angriffs der Amin- oder Hydroxylamin-Gruppe kann durch Protonierung des Carbonyl-Sauerstoffatoms durch die Säure erhöht werden. Daher sollte auch der Einfluss von Säurezugabe auf die Austauschreaktion getestet werden. Dazu wurden vier verschiedene DCLs angesetzt. Die verwendeten Bausteine und möglichen [1+1]-Makrocyclen sind in den Abbildungen 4.3 - 4.5 gezeigt.

Die angesetzten DCLs wurden in vier gleich große Fraktionen geteilt und in jede Fraktion erfolgte nach gleichen zeitlichen Abständen die Zugabe von Säure oder dem noch nicht enthaltenen Amin-Baustein **79** oder Hydroxylamin-Baustein **80**. Zu den DCLs wurden entweder 0.1 Äq. Trifluoressigsäure, 1 Äq. Amin-/Hydroxylamin-Baustein oder beides kombiniert gegeben. In einer weiteren Fraktion erfolgte zunächst keine Zugabe, diese diente als Referenz. Alle DCLs und deren Fraktionen mit den verschiedenen Zugaben sind in den Tabellen 4.1 und 4.2 gezeigt.

Tab. 4.1: DCLs mit dem Methoxy-substituierten Pyridinaldehyd **82**

Fraktion	DCL[82x79]				DCL[82x80]			
	1	2	3	4	1	2	3	4
+ 1 Tag	/	Säure	80	80 + Säure	/	Säure	79	79 + Säure
+ 1 Woche	80	80	Säure	/	79	79	Säure	/

Tab. 4.2: DCLs mit dem Ethylhexoxy-substituierten Pyridinaldehyd **83**

Fraktion	DCL[83x79]				DCL[83x80]			
	1	2	3	4	1	2	3	4
+ 1 Tag	/	Säure	80	80 + Säure	/	Säure	79	79 + Säure
+ 1 Woche	80	80	Säure	/	79	79	Säure	/

Auswertung der Daten aus den Konkurrenz-DCL-Versuchen

Die vier Fraktionen der unterschiedlichen DCLs wurden mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Wie in den Tabellen 4.1 und 4.2 gezeigt, erfolgten in jede Fraktion zwei (bzw. eine in die Referenz-Fraktion) Zugaben in einem bestimmten zeitlichen Abstand. Am Folgetag, sowie eine Woche nach der Zugabe, wurde ein ^1H -NMR-Spektrum der Fraktion angefertigt. Dies bedeutet, dass für jede Fraktion vier ^1H -NMR-Spektren angefertigt wurden. Die vier ^1H -NMR-Spektren einer Fraktion werden gestaffelt in einem Bild dargestellt. Des Weiteren wurden, nachdem alle Zugaben und Messungen der ^1H -NMR-Spektren erfolgt waren, die Fraktionen mittels HPLC getrennt und zeitaufgelöste UV-Chromatogramme und (ESI+)-MS-Spektren angefertigt. Die hierfür verwendete Methode ist ausführlich im Abschnitt 4.1 erklärt. Alle ^1H -NMR-Spektren aller Fraktionen sowie die zeitaufgelösten UV-Chromatogramme sind im Anhang A.3 abgebildet. Exemplarisch sind hier für DCL[82x79] die ^1H -NMR-Spektren aller Fraktionen sowie die Chromatogramme gezeigt und die Interpretation ausführlich erläutert. Die Auswertungen aller weiteren Bibliotheken erfolgte analog und wird an dieser Stelle nur zusammengefasst.

DCL[82x79]

Die Bibliothek DCL[82x79], bestehend aus dem Methoxypyridindialdehyd-Baustein **82** und dem Diamin-Baustein **79**, wurde wie in Abschnitt 4.1 beschrieben angesetzt und in vier Fraktionen aufgeteilt. Die erste Zugabe erfolgte am Folgetag nach dem Ansetzen der Bibliothek. Im Falle der ersten Fraktion erfolgte zunächst keine Zugabe. Einen weiteren Tag später wurde das erste ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen. In dem erhaltenen ^1H -NMR-Spektrum der ersten Fraktion sind neben dem Signal für das Aldehyd-Wasserstoffatom (CHO : 10.04 ppm, vgl. Abb. 4.6, Spektrum A, rot hinterlegt) sowohl Signale für Halbaminal-Gruppen ($\text{Ar}-\text{CH}(\text{OH})\text{NH}$: 5.40 ppm, grün hinterlegt) als auch Signale für Imin-Gruppen ($\text{Ar}-\text{CH}=\text{N}$: 8.43 und 8.39 ppm, blau hinterlegt) zu sehen. Durch die verschiedenen Signale für die aromatischen Pyridin-Wasserstoffatome und die beiden Imin-Wasserstoffatom-Signale lässt sich erkennen, dass eine Mischung aus Aldehyd-Baustein, Makrocyclen nur mit Imin-Bindungen, Makrocyclen nur mit Halbaminal-Bindungen, sowie unsymmetrische Makrocyclen mit Imin- als auch Halbaminal-Bindungen vorliegt. Die Bibliothek befindet sich noch nicht in ihrem thermodynamischen Gleichgewicht, dies ist durch das ^1H -NMR-Spektrum erkennbar, das eine Woche später angefertigt wurde (vgl. Abb. 4.6, Spektrum B). In diesem Spektrum sind nur noch Signale für den Aldehyd-Baustein sowie für die Imin-Bindung zu sehen. Der Großteil der Bausteine hat den [1+1]-Imin-Makrocyclus gebildet. Anhand der Integrale lässt sich erkennen, dass nur noch ein sehr geringer Anteil als Aldehyd-Baustein vorliegt.

Zu der ersten Fraktion wurde 1 Äq. des Hydroxylamin-Bausteines **80** gegeben. Am Folgetag sowie eine Woche später wurde je ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen (vgl. Abb. 4.6). In beiden Spektren ist zu erkennen, dass kein Aldehyd mehr vorliegt. Dies ist auch zu erwarten, da durch die Zugabe des Hydroxylamin-Bausteines **80** nun ein Überschuss an Amin- und Hydroxylamin-Gruppen vorhanden ist. Die Bibliothek beinhaltet nun geringe Mengen an Oxim-Gruppen und dem freien Hydroxylamin-Baustein **80**. Das Verhältnis von Imin-/Oxim-Gruppen veränderte sich innerhalb der Woche nicht.

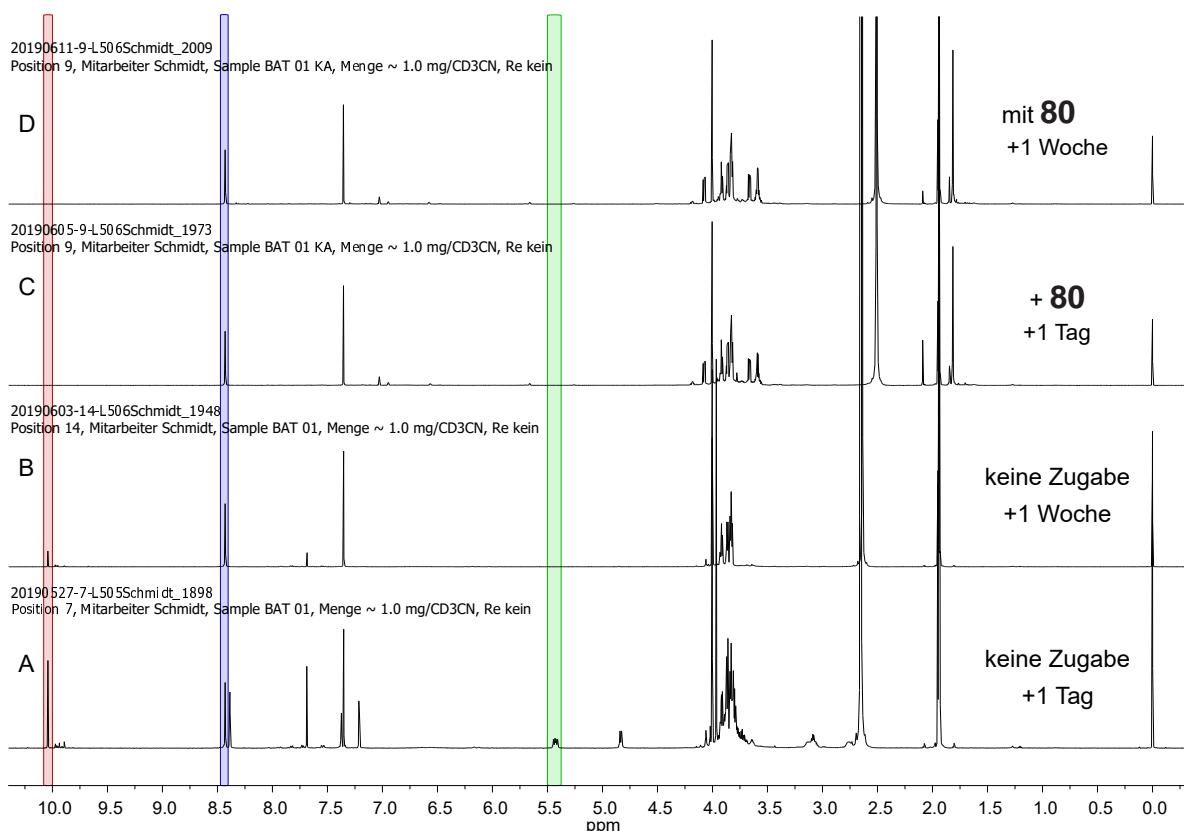


Abb. 4.6: Erste Fraktion der DCL[82x79]. Zunächst erfolgte keine weitere Zugabe, nach einer Woche wurde der Dihydroxylamin-Baustein **80** zugegeben. Hervorgehobene Signale: CHO : 10.04 ppm, rot; Ar-CH=N : 8.43 ppm, blau; Ar-CH(OH)NH : 5.40 ppm, grün.

In der zweiten Fraktion wurde am Tag nach dem Ansetzen der Bibliothek 0.1 Äq. Säure zugegeben. Einen weiteren Tag später wurde das erste ¹H-NMR-Spektrum gemessen (vgl. Abb. 4.7). Im Vergleich zu der ersten Messung von Fraktion 1 (vgl. Abb. 4.6) fällt auf, dass hier keine Halbaminale vorliegen. Im Vergleich mit dem ¹H-NMR-Spektrum eine Woche später lässt sich erkennen, dass sich die Zusammensetzung der Bibliothek nicht mehr ändert. Die Bibliothek beinhaltet symmetrische Moleküle mit Imin- und Aldehyd-Gruppen. Daher ist anzunehmen, dass es sich um eine Mischung aus dem freien Aldehyd-Baustein und dem [1+1]-Imin-Makrocyclus handelt. Das Verhältnis der Integrale veränderte sich innerhalb einer Woche nicht.

Zu der Fraktion wurde 1 Äq. des Hydroxylamin-Bausteines **80** gegeben. Am Folgetag sowie eine Woche später wurde je ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen (vgl. Abb. 4.7). Die

Signale des freien Aldehyds sind nur noch in geringsten Mengen zu erkennen. Stattdessen liegt eine geringe Menge an Oxim-Gruppen sowie der Hydroxylamin-Baustein **80** vor. Das Verhältnis der Integrale ändert sich innerhalb einer Woche nicht, Imin-Verbindungen bleiben die ganze Zeit das Hauptprodukt der DCL.

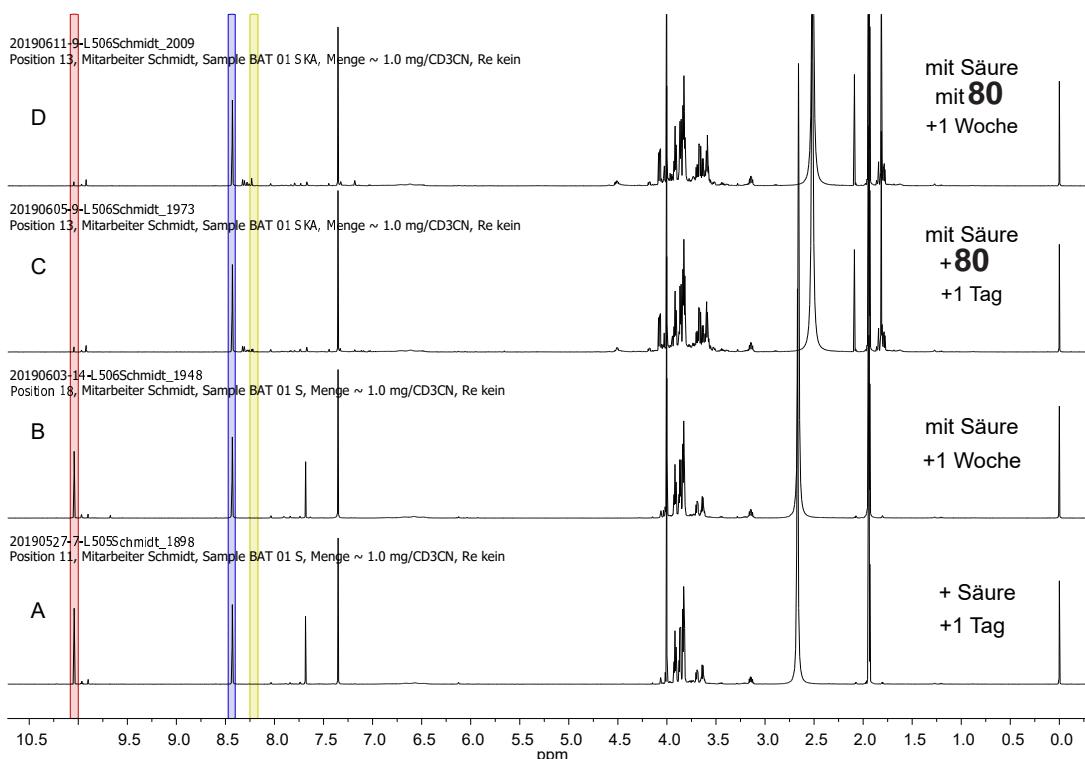


Abb. 4.7: Zweite Fraktion der DCL[82x79]. Zunächst erfolgte die Zugabe von Säure (TFA), nach einer Woche wurde der Dihydroxylamin-Baustein **80** zugegeben. Hervorgehobene Signale: CHO : 10.04 ppm, rot; Ar-CH=N : 8.43 ppm, blau; Ar-CH=NO : 8.22 ppm, gelb.

In der dritten Fraktion wurde zunächst 1 Äq. des Hydroxylamin-Bausteins **80** zugegeben. Am Folgetag wurde das erste ¹H-NMR-Spektrum A aufgenommen. Ähnlich der ersten Fraktion enthält diese eine Mischung aus symmetrischen Halbaminal-, Imin- und Oxim-Verbindungen sowie unsymmetrische Verbindungen. Aldehyd-Gruppen sind, wie erwartet, nicht mehr vorhanden. Durch die Zugabe des Bausteins **80** liegt ein Überschuss an Amin- und Hydroxylamin-Gruppen vor, da nun pro Aldehyd-Baustein je ein Amin- und ein Hydroxylamin-Baustein in der Bibliothek vorhanden ist. Im ¹H-NMR-Spektrum B nach einer Woche sind die Halbaminal-Gruppen größtenteils verschwunden. Der größte Anteil im Gemisch (ca. 50 %) besteht aus einem symmetrischen Imin-Makrocyclus.

Nach einer Woche wurde Säure zugegeben. Die Zusammensetzung der Bibliothek ändert sich hierbei nicht wesentlich. Überschüssiger Hydroxylamin-Baustein liegt ungebunden vor. In der Bibliothek sind Halbaminal-, Oxim- und Imin-Gruppen vorhanden, wobei die Ausbeute an Imin-Verbindungen weiterhin am größten ist (ca. 35 %).

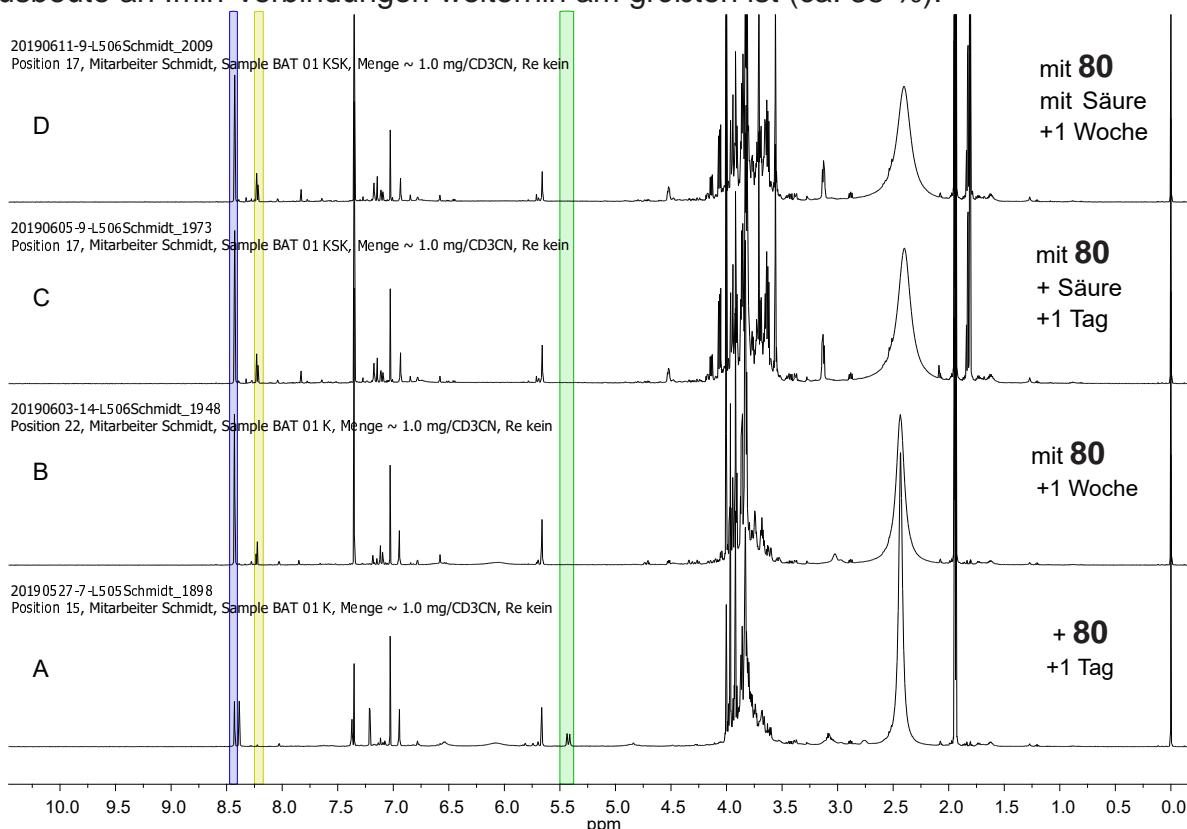


Abb. 4.8: Dritte Fraktion der DCL[82x79]. Zunächst erfolgte die Zugabe des Dihydroxylamin-Bausteins **80**, nach einer Woche wurde Säure zugegeben. Hervorgehobene Signale: Ar-CH=N : 8.43 ppm, blau; Ar-CH=NO : 8.22 ppm, gelb; Ar-CH(OH)NH : 5.40 ppm, grün.

In der vierten Fraktion wurden Säure und der Hydroxylamin-Baustein **80** am Tag nach dem Ansetzen der Bibliothek gleichzeitig zugegeben. Im Anschluss erfolgte keine weitere Zugabe mehr. In den ¹H-NMR-Spektren ist zu erkennen, dass sich als Hauptprodukt ein symmetrischer Imin-Makrocyclus gebildet hat. Des Weiteren liegt ein (wahrscheinlich ebenfalls symmetrischer) Oxim-Makrocyclus vor. In geringen Mengen sind auch Halbaminal-Gruppen zu erkennen. Ungebundene Aldehyd-Gruppen sind nicht mehr enthalten. Die Zusammensetzung der Bibliothek ändert sich in dem gesamten Zeitraum der

Messungen nicht.

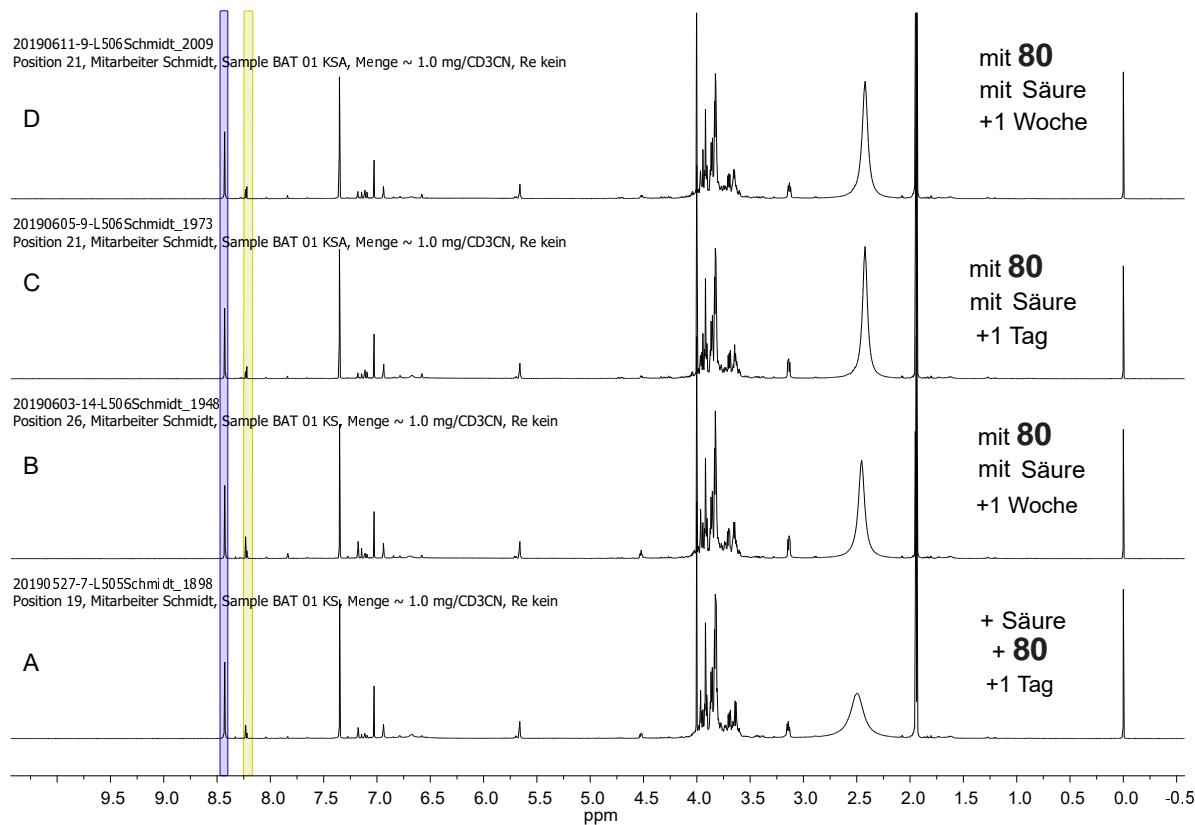


Abb. 4.9: Vierte Fraktion der DCL[82x79]. Am Tag nach dem Ansetzen der Bibliothek erfolgte die Zugabe von Säure und dem Dihydroxylamin-Baustein **80**. Hervorgehobene Signale: Ar-CH=N : 8.43 ppm, blau; Ar-CH=NO : 8.22 ppm, gelb.

Im letzten Schritt erfolgte die Trennung der Bibliotheken-Fraktionen in ihre Bestandteile mittels HPLC. Dies wurde, nachdem alle ¹H-NMR-Spektren gemessen waren, durchgeführt. In Abb. 4.10 sind die zeitaufgelösten Chromatogramme der vier Fraktionen von DCL[82x79] dargestellt.

Mittels (ESI+)-MS konnten den Signalen im UV-Chromatogramm verschiedene Moleküle zugeordnet werden. In allen UV-Chromatogrammen ist das Injektions-Signal bei ca. 4 min zu erkennen. Im Anschluss, ebenfalls in allen vier Fraktionen enthalten, ist ein großes und breites Signal bei 17 - 23 min. Dieses UV-Signal hat ein zugeordnetes MS-Signal von *m/z* = 166, was dem protonierten Methoxypyridindialdehyd **82** entspricht. In allen vorhandenen Verbindungen sind die Chromophore identisch, weswegen angenommen werden

kann, dass die Absorptionskoeffizienten sehr ähnlich sind. Daher ist die Größe der UV-Signale ein Hinweis auf die enthaltene Konzentration des jeweiligen Stoffes. Da in keinem ¹H-NMR-Spektrum der Fraktionen eine so große Menge an freiem Methoxypyridindialdehyd **82** enthalten war, muss ein großer Teil der Makrocyclen wieder in ihre Bestandteile zerfallen sein. In keinem (ESI+)-MS-Spektrum konnte ein Signal gefunden werden, dass eindeutig dem [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[**82x79**] zugeordnet werden konnte. Dies könnte bedeuten, dass der [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[**82x79**] in seine Bausteine zerfallen ist und so den Methoxypyridindialdehyd **82** freigegeben hat, wodurch dieses breite Signal entstanden ist. Da unter anderem Wasser als Laufmittel bei der chromatografischen Trennung mittels HPLC verwendet wurde, war eine Hydrolyse der Imin-Gruppen auch zu erwarten.

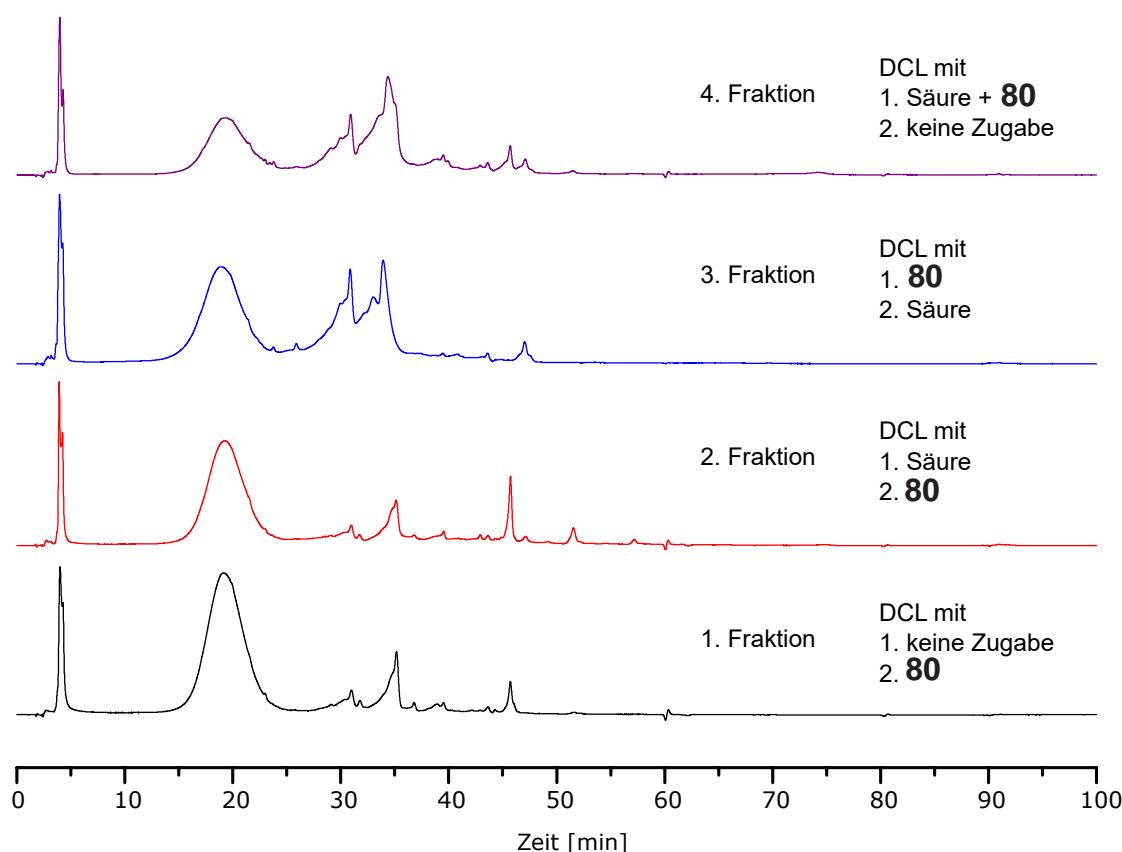


Abb. 4.10: Alle UV-Chromatogramme der vier Fraktionen der DCL[**82x79**].

In der ersten Fraktion (vgl. Abb. 4.10, schwarze Linie) ist ein schwaches, breites Signal bei ca. 31 min zu erkennen. Diesem kann im (ESI+)-MS-Spektrum ein Signal von $m/z = 354$ zugeordnet werden, was dem protonierten [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[**82x80**] ent-

spricht. Dieses Signal ist in allen vier Spektren zu finden, wobei es stark unterschiedlich intensiv ist. Bei ca. 35 min befindet sich ein intensives Signal, dem ein MS-Signal im (ESI+)-MS-Spektrum von $m/z = 376$ zugeordnet werden kann. Dies entspricht dem [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[82x80] mit Na^+ . Bei 46 min ist ein weiteres Signal, welches bei der zweiten Fraktion (vgl. Abb. 4.10, rote Linie) besonders intensiv ist, bei dem es sich wohl um eine größere Verbindung handelt. Im Massenspektrum konnte diesem Signal nur eine Masse von $m/z = 680$ zugeordnet werden, was nicht eindeutig auf ein potentielles Produkt schließen lässt.

Abschließend lässt sich an den Daten der vier Fraktionen von DCL[82x79] erkennen, dass sich in allen Fraktionen nach entsprechender Zugabe des Hydroxylamin-Bausteines **80** der [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[82x80] in unterschiedlichen Mengen gebildet hat, obwohl am Schluss in allen Fraktionen die gleiche stöchiometrische Zusammensetzung vorhanden war. Da die Absorptionsintensität abhängig der Konzentration des UV-absorbierenden Moleküls im Laufmittel ist, ist die Konzentration des [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[82x80] in der dritten und vierten Fraktion (vgl. Abb. 4.10, blaue und violette Linie), größer als in den ersten beiden Fraktionen. Sowohl in der dritten als auch vierten Fraktion wurde bereits in der ersten Zugabe der Hydroxylamin-Baustein **80** zugegeben. Dies bedeutet, dass der Austausch der Bausteine am besten funktioniert, wenn in der Bibliothek noch viele Halbaminal-Verknüpfungen vorliegen. Da die letzten ^1H -NMR-Spektren aller Fraktionen der Bibliotheken DCL[82x79] und DCL[82x80] sowie DCL[83x79] und DCL[83x80] nicht identisch zueinander sind, muss angenommen werden, dass sich die Bibliotheken zu diesen Zeitpunkt immer noch nicht im thermodynamischen Gleichgewicht befanden.

Für den [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[82x79] konnte weder im UV-Chromatogramm oder im (ESI+)-MS-Spektrum ein passendes Signal gefunden werden, weshalb davon auszugehen ist, dass dieser nicht stabil unter den gegebenen Bedingungen ist. Zwar zeigte der

[1+1]-Imin-Makrocyclus MC[82x79] mit komplexierten Ca^{2+} -Ionen in vorangegangen Arbeiten eine ungewöhnliche Stabilität im wässrigen Milieu, jedoch könnten diese im Laufe der HPLC-Messung aus dem Makrocyclus gelöst worden sein, wodurch der Makrocyclus MC[82x79] ohne Metallion vorliegt. Dieser hat eine geringere Stabilität im wässrigen Milieu, was für Imin-Verbindungen auch zu erwarten ist.

DCL[82x80]

In allen vier Fraktionen der DCL[82x80], aufgebaut aus dem Methoxypyridindialdehyd **82** und dem Hydroxylamin-Baustein **80**, konnte der [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[82x80] nachgewiesen werden. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ist dies am besten am Protonensignal der Oxim-Gruppe (Ar-CH=NO : 8.22 ppm, gelb hinterlegt) zu erkennen. Im UV-Chromatogramm konnten zwei UV-Signale (30 und 34 min) die MS-Signale $m/z = 354$ und 376 zugeordnet werden, was dem [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[82x80] mit einem Proton bzw. mit Na^+ entspricht. Der [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[82x79] konnte ebenfalls bei allen Fraktionen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CHN : 8.43 ppm, blau hinterlegt) nachgewiesen werden. Die Menge an dem [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[82x79] ist hierbei stark unterschiedlich. In den Fraktionen, in denen der Amin-Baustein erst bei der zweiten Zugabe zugegeben wurde (Fraktion 1 und 2), sind die Integrale des Imin-Protons deutlich kleiner.

Während der chromatografischen Trennung mittels HPLC wurde ein zeitaufgelöstes UV-Chromatogramm und MS-Spektrum aufgenommen. Im UV-Chromatogramm und MS-Spektren konnte der [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[82x79], wie auch schon zuvor, nicht nachgewiesen werden. Stattdessen ist ein breites Signal bei 17 - 21 min zu erkennen, dem ein MS-Signal von $m/z = 166$ zugeordnet werden konnte. Dies entspricht dem protonierten Methoxypyridindialdehyd **82**. Wie schon bei der Untersuchung der DCL[82x79] festgestellt wurde, scheint die Imin-Bindung im Laufe der HPLC-Messung hydrolysiert zu werden und zum Aldehyd **82** und dem Diamin **79** zu zerfallen. Des Weiteren wurde in

allen Fraktionen ein UV-Signal mit unterschiedlicher Intensität bei 47 min gefunden, dem ein MS-Signal von $m/z = 729$ zugeordnet werden konnte. Hierbei handelt es sich um den [2+2]-Oxim-Makrocyclus mit Na^+ .

Nach der letzten Zugabe sind die zugegebenen Bausteine und deren Mengen in den Bibliotheken DCL[82x79] und DCL[82x80] gleich. Im Vergleich zur DCL[82x79] beinhalteten die ^1H -NMR-Spektren aller Fraktionen der Bibliothek DCL[82x80] mehr verschiedene Spezies, wodurch mehr Signale im Bereich der Imin-/Oxim- sowie aromatischen Protonen zu beobachten sind. Der Anteil an ungebundenem Aldehyd ist in dieser Oximbildenden Bibliothek im thermodynamischen Gleichgewicht höher als in den Imin-bildenden Bibliotheken, auch wenn in beiden Bibliotheken nur noch geringe Mengen an ungebundenem Aldehyd vorliegen. Dementsprechend ist, nachdem der Diamin-Baustein 79 zugegeben wurde, mehr [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[82x79] in der Konkurrenz-Bibliothek enthalten, als umgekehrt der [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[82x80] bei der Zugabe des Hydroxylamin-Bausteines zu der DCL[82x79] gebildet wurde. Bemerkenswert ist jedoch, dass der [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[82x79] in der dritten Fraktion, bei der zunächst der Amin-Baustein 79 und eine Woche später Säure zugegeben wurde, zum Schluss der Messungen sogar das Hauptprodukt war.

Auch in der vierten Fraktion, bei der in der ersten Zugabe Säure und Diamin-Baustein 79 zugegeben wurden, hatte sich eine sehr große Menge des [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[82x79] gebildet. Zwar konnte der Imin-Makrocyclus MC[82x79] im UV-Chromatogramm und MS-Spektrum nicht nachgewiesen werden, die Menge des Dialdehyds 82 passt jedoch zu diesen Beobachtungen, wenn man von einer Hydrolyse des Imin-Makrocyclus MC[82x79] während der Chromatografie ausgeht. Dies bedeutet, dass ein Austausch zwischen Hydroxylamin- 80 und Amin-Baustein 79 stattgefunden hat.

Wie auch schon bei der Bibliothek DCL[82x79] wurde bei der Bibliothek DCL[82x80] in keiner Fraktion das thermodynamische Gleichgewicht erreicht. Der gewählte Zeitraum 2 Wochen und 4 Tagen, in dem die ^1H -NMR-Messungen durchgeführt wurden, reichte nicht aus, um das thermodynamische Gleichgewicht zu erreichen. Am deutlichsten ist dies daran zu erkennen, dass die letzten ^1H -NMR-Spektren D der Fraktionen sich unterscheiden. Die Produkte, die sich in der Bibliothek bilden, sind abhängig von der Reihenfolge, in der sie zugegeben wurden. Die Versuche wurden in gleicher Weise für die Bibliotheken DCL[83x79] und DCL[83x80] fortgesetzt. Eine ausführliche Diskussion der Ergebnisse ist ab Seite 118 zu finden.

DCL[83x79]

In allen vier Fraktionen der DCL[83x79], aufgebaut aus dem Ethylhexoxypyridindialdehyd **83** und Amin-Baustein **79**, war der [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[83x79] entstanden. In den ^1H -NMR-Spektren ist hierfür das Imin-Protonensignal (CHN : 8.42 ppm, blau hinterlegt; Abb. siehe Abschnitt A.3) zu sehen. In der ersten Fraktion erfolgte zunächst keine Zugabe, hier ist im ersten ^1H -NMR-Spektrum noch eine große Menge an Halbaminal-Gruppen ($\text{Ar}-\text{CH}(\text{OH})\text{NH}$ - 5.42) zu erkennen. Neben symmetrischen Imin- und Halbaminal-Makrocyclen liegen hier auch unsymmetrische Verbindungen vor, was die verschiedenen Signale für die Pyridin-Wasserstoffatome ($\text{Ar}-\text{H}$: ca. 7.3 ppm) erklärt. In der zweiten Fraktion wurde als erstes Säure zugegeben. Hier waren keine Halbaminal-Gruppen vorhanden, die Bibliothek beinhaltete nur den [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[83x79] sowie den ungebundenen Aldehyd **83** (CHO : 10.03 ppm, rot hinterlegt). Durch die Zugabe des Hydroxylamin-Bausteines **80** entstanden in den Fraktionen eins und zwei geringe Mengen des [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[83x80]. In den Fraktionen drei und vier erfolgte die Zugabe des Hydroxylamin-Bausteines **80** gleich zu Beginn der Messreihe. Die Ausbeute an [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[83x80] war hier wesentlich größer als in den ersten beiden Fraktionen. Zu jeder Zeit war der [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[83x79] jedoch das Hauptprodukt der DCL[83x79].

Wie auch in den bereits zuvor untersuchten Bibliotheken konnte dem Imin-Makrocyclus MC[83x79] kein Signal im UV-Chromatogramm sowie im (ESI+)-MS-Spektrum zugeordnet werden. Stattdessen war in allen Fraktionen ein intensives, breites Signal bei 54 - 62 min zu erkennen, dem ein MS-Signal von $m/z = 286$ zugeordnet werden kann. Dies entspricht dem freien Ethylhexoxypyridindialdehyd **83** mit Na^+ . Da in allen letzten ^1H -NMR-Spektren D kein Signal mehr für das Aldehyd-Proton zu finden war, kann dieser Aldehyd nur durch die Hydrolyse eines Makrocyclus und Zerfall in seine Bausteine entstanden sein. Damit zeigt der [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[83x79], der mit dem Ethylhexoxypyridinaldehyd-Baustein **83** gebildet wurde, das gleiche Verhalten wie der [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[83x79], der den Methoxypyridinaldehyd-Baustein **82** beinhaltet. Die Menge an Aldehyd in den Fraktionen war unterschiedlich groß, dies korreliert mit den zuvor bestimmten Mengen an [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[83x79] in den ^1H -NMR-Spektren.

Für den [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[83x80], der das Produkt der Austauschreaktion des [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[83x79] mit dem Hydroxylamin-Baustein **80** ist, konnten in den UV-Chromatogrammen und (ESI+)-MS-Spektren zwei Signale gefunden werden. Den Signalen bei 62 min und 65 min konnten die MS-Signale $m/z = 452$ und 474 zugeordnet werden, was dem protonierten Oxim-Makrocyclus sowie dem Oxim-Makrocyclus mit Na^+ entspricht. In der ersten Fraktion hatten sich nur kleinste Mengen des [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[83x80] gebildet. Der Anteil am [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[83x80] war in den Fraktionen drei und vier am größten, hier wurde bereits nach einem Tag der Hydroxylamin-Baustein **80** zugegeben. Zusätzlich findet sich in drei Fraktionen noch ein Signal bei 34 min, zu dem ein MS-Signal von $m/z = 360$ gehört. Diesem Signal konnte keine eindeutige Verbindung zugeordnet werden.

DCL[83x80]

In allen vier Fraktionen der DCL[**83x80**], aufgebaut aus dem Ethylhexoxypyridindialdehyd **83** und Hydroxylamin-Baustein **80**, konnte der [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[**83x80**] nachgewiesen werden. In den ^1H -NMR-Spektren ist dies am besten am Protonensignal der Oxim-Gruppe ($\text{Ar}-\text{CH}=\text{NO}$: 8.22 ppm, gelb hinterlegt) zu erkennen. Im UV-Chromatogramm konnten zwei UV-Signale (62 und 66 min) die MS-Signale $m/z = 452$ und 474 zugeordnet werden, was dem [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[**83x80**] mit einem Proton bzw. mit Na^+ entspricht. Der [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[**83x79**] konnte ebenfalls bei allen Fraktionen in den ^1H -NMR-Spektren (CHN : 8.43 ppm, blau hinterlegt) nachgewiesen werden. Die Menge an dem [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[**83x79**] ist hierbei stark unterschiedlich. In den Fraktionen, in denen der Amin-Baustein erst bei der zweiten Zugabe zugegeben wurde (Fraktion 1 und 2), sind die Integrale des Imin-Protons deutlich kleiner. Im UV-Chromatogramm und MS-Spektrum konnte der [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[**83x79**], wie auch schon zuvor, nicht nachgewiesen werden. Stattdessen war ein breites Signal bei 54 - 62 min zu erkennen, dem ein MS-Signal von $m/z = 264$ zugeordnet werden konnte. Dies entspricht dem protonierten Ethylhexoxypyridindialdehyd **83**. Wie auch schon bei der Untersuchung der DCL[**83x79**] festgestellt wurde, scheint die Imin-Bindung im Laufe der HPLC-Messung hydrolysiert zu werden und zum Aldehyd **83** und dem Diamin **79** zu zerfallen.

Im Vergleich zur DCL[**83x79**], aufgebaut aus dem Ethylhexoxypyridindialdehyd **83** und Amin-Baustein **79**, beinhalten alle Fraktionen von DCL[**83x80**], aufgebaut aus dem Ethylhexoxypyridindialdehyd **83** und Hydroxylamin-Baustein **80**, mehr verschiedene Spezies, wodurch mehr Signale im Bereich der Imin-/Oxim- sowie aromatischen Protonen zu finden sind. Der Anteil am ungebundenen Aldehyd ist in dieser Oxim-bildenden Bibliothek zu dieser Zeit höher als in den Imin-bildenden Bibliotheken. Dementsprechend ist, nachdem der Amin-Baustein **79** zugegeben wurde, mehr vom [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[**83x79**] in der Konkurrenz-Bibliothek enthalten als umgekehrt der [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[**83x80**] bei der Zugabe des Hydroxylamin-Bausteines zu der DCL[**83x79**] ge-

bildet wurde. Bemerkenswert ist jedoch, dass der [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[83x79] in der dritten Fraktion, bei der zunächst der Amin-Baustein **79** und eine Woche später Säure zugegeben wurde, zum Schluss der Messungen sogar das Hauptprodukt war. Auch in der vierten Fraktion, bei der in der ersten Zugabe Säure und Diamin-Baustein **79** zugegeben wurden, bildete sich eine sehr große Menge des [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[83x79]. Zwar konnte der Imin-Makrocyclus MC[83x79] im UV-Chromatogramm und MS nicht nachgewiesen werden, die Menge des Dialdehyds **83** passt jedoch zu diesen Beobachtungen, wenn man von einer Hydrolyse des Imin-Makrocyclus MC[83x79] während der Chromatografie ausgeht. Dies bedeutet, dass ein Austausch zwischen Hydroxylamin- **80** und Amin-Baustein **79** stattgefunden hat.

Diskussion der Ergebnisse

Die relativen Konzentrationen der zusammen gegebenen Bausteine, aus denen die Bibliotheken aufgebaut sind, sind in den Bibliotheken DCL[82x79] und DCL[82x80] sowie DCL[83x79] und DCL[83x80] am Ende der Versuchsreihe, unter Vernachlässigung eines gewissen Fehlers durch Einwaage und Umfüllen, identisch. In allen Fraktionen wurden die gleichen Mengen an Säure sowie des noch nicht enthaltenen Amin- **79** bzw. Hydroxylamin-Baustines **80** für die Austauschreaktion gegeben, sie unterscheiden sich ausschließlich in der Reihenfolge der Zugabe. Dies bedeutet, dass die Bibliotheken um einen Baustein erweitert wurden (Bsp.: In die Bibliothek DCL[82x79], aufgebaut aus dem Methoxypyridinaldehyd **82** und Amin-Baustein **79**, wurde der Hydroxylamin-Baustein **80** zugegeben. Daher wurde diese Bibliothek zu: DCL[82x79]+**80**). Sollte das thermodynamische Gleichgewicht erreicht werden, müssten nicht nur die letzten ¹H-NMR-Spektren D der vier Fraktionen einer Bibliothek identisch sein, sondern es müssten zwei Bibliotheken gleich sein. Die Bibliotheken DCL[82x79]+**80** und DCL[82x80]+**79** sollten sich im thermodynamischen Gleichgewicht nicht mehr voneinander unterscheiden.

In den durchgeföhrten Versuchen wurde das thermodynamische Gleichgewicht nicht erreicht. Dies ist am deutlichsten daran zu erkennen, dass die letzten ^1H -NMR-Spektren D der Fraktionen einer Bibliothek sich voneinander unterscheiden. Zwar konnte der Austausch von [1+1]-Oxim-Makrocyclen mit dem Amin-Baustein **79** zum [1+1]-Imin-Makrocyclus beobachtet werden, die Ausbeute ist jedoch von der Reihenfolge der Zugabe abhängig. Der Komplex, bestehend aus den Ca^{2+} -Templationen und dem [1+1]-Imin-Makrocyclus zeigt in dem gewählten Lösungsmittel (Wasser und Acetonitril) eine große Stabilität, so dass kein Austausch zwischen dem [1+1]-Imin-Makrocyclus mit dem Hydroxylamin-Baustein **80** nachgewiesen werden konnte. Zwar hatte sich nach der Zugabe von dem Hydroxylamin-Baustein **80** in den Bibliotheken DCL[82x**79**] und DCL[83x**79**] der [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[82x**80**] oder MC[83x**80**] gebildet, die Menge war jedoch so gering, dass sich dieser auch mit dem noch freien Aldehyd **82** oder **83** gebildet haben könnte.

Die Oxim-Bindungen sind aufgrund des benachbarten Heteroatom zur C=N-Doppelbindung stabiler als die Imin-Bindungen. Durch die Komplexierung von Ca^{2+} -Ionen werden die [1+1]-Oxim-Makrocyclen MC[82x**80**] und MC[83x**80**] zusätzlich stabilisiert. Ohne die Komplexierung des Templat-Ions ist die Stabilität der [1+1]-Oxim-Makrocyclen MC[82x**80**] und MC[83x**80**] immer noch groß genug, um unter den Bedingungen der Chromatografie bestehen zu bleiben. Imin-Bindungen sind im wässrigen Milieu in der Regel nicht stabil, sie werden hydrolysiert. Die [1+1]-Imin-Makrocyclen MC[82x**79**] und MC[83x**79**] zeigen als Komplex mit Ca^{2+} -Ionen eine erhöhte Stabilität, sodass diese auch im wässrigen Milieu stabil bleiben können. Unter den Bedingungen der Chromatografie wird das Templat-Ion jedoch aus dem Komplex heraus gelöst. Dadurch werden die schwächeren Imin-Bindungen hydrolysiert und die [1+1]-Imin-Makrocyclen MC[82x**79**] und MC[83x**79**] zerfallen in ihre Bestandteile. Aber auch die [1+1]-Oxim-Makrocyclen MC[82x**80**] und MC[83x**80**] konnten nicht als Komplex mit Ca^{2+} -Ionen nachgewiesen werden.

Trotzdem konnte ein Austausch der Oxim-Makrocyclen mit dem Amin-Baustein **79** zu den entsprechenden Imin-Makrocyclen beobachtet werden. Die Menge am [1+1]-Imin-Makrocyclus, die bei diesem Austausch entsteht, ist hierbei jedoch stark abhängig von der Reihenfolge, in der Säure und der Amin-Baustein **79** zugegeben wurden. Dies bedeutet, dass sich diese Bibliotheken nicht im thermodynamischen Gleichgewicht befinden. Zwar zeigte sich schnell ein Austausch der Bausteine, jedoch nehmen im Laufe der Reaktion die Konzentrationen des [1+1]-Oxim-Makrocyclus und des Amin-Bausteins **79** ab, wodurch die Umsetzung langsamer verläuft und das Gleichgewicht nicht in dem gewählten Zeitraum erreicht werden konnte.

Auffällig ist, dass für die [1+1]-Oxim-Makrocyclen MC[**82x80**] und MC[**83x80**] je zwei Signale in den UV-Chromatogrammen zu sehen sind, die sich zum Teil überschneiden. Beide Signale konnte der jeweilige [1+1]-Oxim-Makrocyclen MC[**82x80**] oder MC[**83x80**] mit einem Proton oder mit Na⁺-Ion zugeordnet werden. Wie diese Trennung während der Chromatografie zustande kommt, konnte nicht zweifelsfrei geklärt werden. Womöglich handelte es sich hierbei ursprünglich um die [1+1]-Oxim-Makrocyclen MC[**82x80**] und MC[**83x80**] mit und ohne komplexierten Ion, wodurch ein unterschiedliches Laufverhalten verursacht wird.

Nach einem Zeitraum von 18 Tagen wurde das thermodynamische Gleichgewicht nicht erreicht. Daher wurde untersucht, ob das Gleichgewicht nach einem viel größeren Zeitraum erreicht werden konnte. In Abb. 4.11 sind die ¹H-NMR-Spektren der Bibliotheken DCL[**82x79**]+**80**, DCL[**82x80**]+**79** und DCL[**83x79**]+**80** nach 2 Jahren gezeigt. Die Probe der Bibliothek DCL[**83x80**]+**79** ist leider ausgetrocknet und konnte daher nicht gemessen werden.

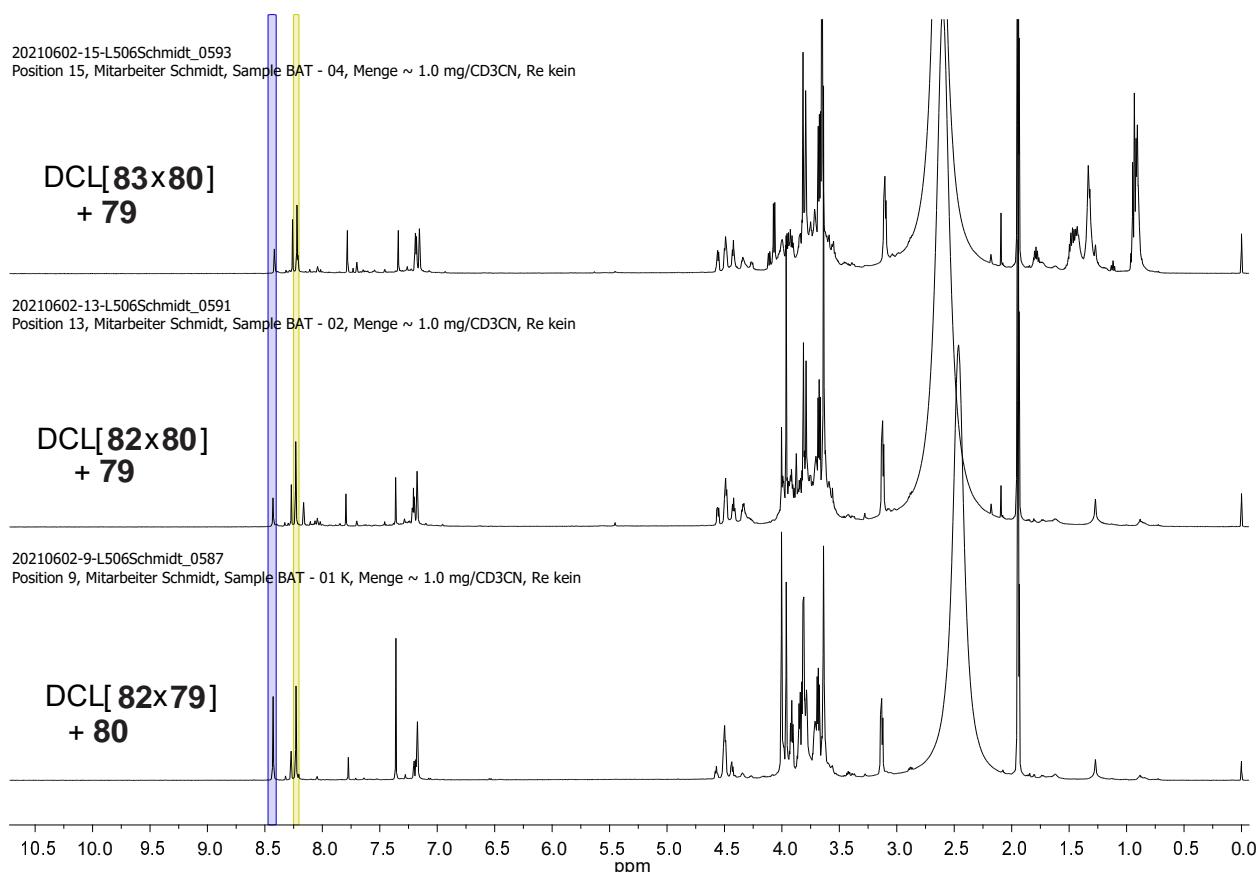


Abb. 4.11: ¹H-NMR-Spektren nach 2 Jahren Reaktionszeit zur potentiellen Einstellung des Gleichgewichts. Hervorgehobene Signale: Ar-CH=N : 8.43 ppm, blau; Ar-CH=NO : 8.22 ppm, gelb.

Die Bibliotheken DCL[82x79]+80 und DCL[82x80]+79 sind nicht identisch, jedoch haben sich beide Proben deutlich verändert. In beiden Proben liegt eine Mischung aus dem [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[82x79] und dem [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[82x80] vor. Die Proben beinhalten die gleichen Produkte in ähnlichen Mengenverhältnissen. Hieraus lässt sich nicht nur schließen, dass eine Gleichgewichtseinstellung in diesen Bibliotheken sehr viel Zeit benötigt, sondern auch dass es einen Austausch des [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[82x80] mit dem Hydroxylamin-Bausteins **80** gegeben hat. Im zuvor gewählten Zeitraum konnte dies nicht beobachtet werden. Auch die Bibliothek DCL[83x79]+80 weist eine Mischung aus Imin- und Oxim-Makrocyclus auf.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit sollten mehrere Fragen studiert werden. Ein Ziel dieser Arbeit war der Entwurf und die Synthese von tri- und tetravalenten Hydroxylamin-, Amin- und Aldehyd-Bausteinen für die Bildung von Bi- und Trimakrocyclen (Käfigen) in dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken (siehe Seite 123). In dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken (DCLs) werden unter anderem Käfige durch reversible Kondensationsreaktionen zwischen den Amin- (oder Hydroxylamin-) Gruppen und den Aldehyd-Gruppen gebildet. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war daher der Aufbau von DCLs aus den synthetisierten Bausteinen unter Verwendung von Templayern. Anschließend sollten die Bestandteile der DCLs untersucht werden (siehe Seite 127).

Die Untersuchungen, die in dieser Arbeit durchgeführt werden sollten, waren Austauschreaktionen mit den von STORM^[34] studierten Imin-DCLs und von FISCHMANN^[37] entwickelten Oxim-DCLs. Das Ziel war es, den Austausch zweier Bausteine in einer DCL zu beobachten. Daher wurde ein Amin- oder Hydroxylamin-Baustein zu einer bestehenden Oxim- oder Imin-Bibliothek zugegeben. Der Amin- oder Hydroxylamin-Baustein, der bereits in der Bibliothek vorhanden war und unter anderem [1+1]-Makrocyclen gebildet hat, könnte nun mit dem zugegebenen Baustein austauschen (siehe Seite 130).

Entwurf und Synthese der Bausteine

Für den angestrebten Aufbau der Käfige wurde ein Schema entwickelt, bei dem Erkenntnisse aus vorangegangen Arbeiten berücksichtigt wurden. Die tri- und tetravalenten Bausteine sollten in der Art entworfen und synthetisiert werden, dass je zwei komplementäre Bausteine in der Lage sind, symmetrische Käfige mit vergleichbarer Größe des Hohlraumes bilden können. Die Größe des Hohlraumes sollte passend für Ca^{2+} -Ionen sein, die als Templat dienen sollten. Um eine Komplexierung des Metallions durch die Bausteine zu ermöglichen, sollten die Bausteine mehrere Heteroatome enthalten und die Bausteine sollten eine geeignete Flexibilität zeigen, um sich um das Templat-Ion legen zu können (vgl. Abschnitt 2 und 3).

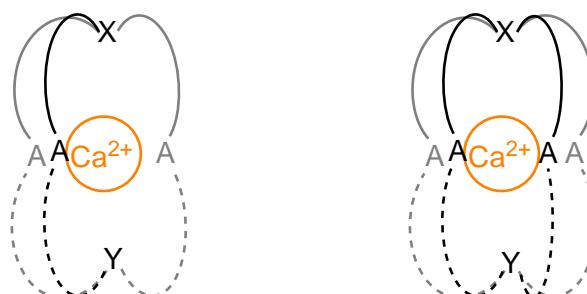


Abb. 5.1: Schematischer Aufbau der angestrebten Imin- und Oxim-Bimakrocyclen (links) bzw. Imin- und Oxim-Trimakrocyclen (rechts). Durch reversible Kondensationsreaktionen entstehen Imin- bzw. Oxim-Verknüpfungen (A) und die beiden Bausteine werden zum Käfig verbunden. Die flexiblen Ketten (Linien, durchgezogen oder unterbrochen) sind symmetrisch über eine Einheit (X und Y) verbunden.

Die verschiedenen Bausteine sollten aus einer zentralen Verknüpfungseinheit bestehen, an die gleich-lange Oligoethylenglycol-Ketten gebunden sind. Die Verknüpfungseinheit kann dabei sowohl ein Aromat (Benzol) als auch eine aliphatische Gruppe sein. Die Synthese der unterschiedlichen aromatisch-verknüpften Aldehyd-Bausteine und aromatisch-verknüpften Acetal-Bausteine (vgl. Abb. 5.2) erfolgte ausgehend von Benzol-Derivaten, die an den entsprechenden Positionen mit einer Carbonyl-Gruppe substituiert waren.

Die Literatur bekannten^[48, 49] Aldehyd-Bausteine **42** und **44** wurden nach Veresterung der

entsprechenden Carbonsäuren und Reduktion dieser zum Alkohol sowie anschließenden Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat erhalten. Die Literatur-unbekannten Acetal-Bausteine **52**, **56** und **63** wurden mittels einer Williamson-Ethersynthese aus 2,2-Diethoxyethanol (**9**) und den entsprechenden Benzylbromiden hergestellt. Vorgesehen war im Anschluss eine Spaltung der Acetal-Schutzgruppe, wodurch die Aldehyd-Gruppe gebildet werden sollte. Dies konnte bei keinem der Acetale vollständig durchgeführt oder das Produkt isoliert und gereinigt werden, weswegen auf diesen Schritt verzichtet wurde. Durch Zugabe von Säure in die DCLs sollte der Aldehyd für die Imin-/Oxim-Synthese aus Acetalen *in situ* gebildet werden.

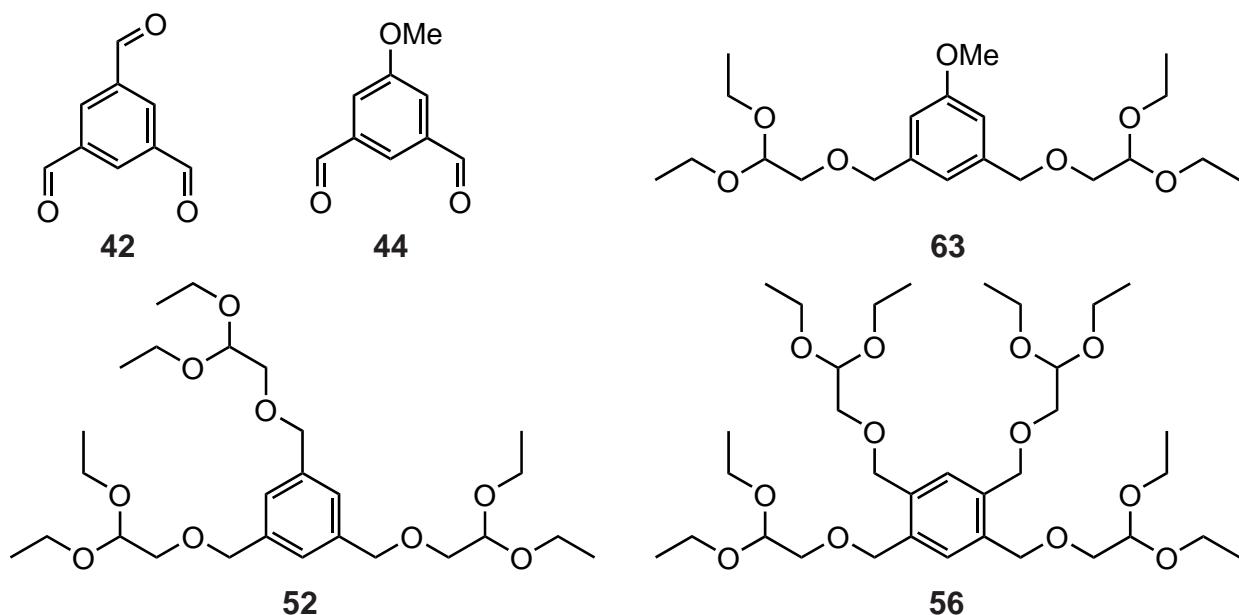


Abb. 5.2: Aromatisch-verknüpfte Aldehyd-Bausteine **42**, **44** und aromatisch-verknüpfte Acetal-Bausteine **52**, **56** und **63**.

Die Synthese des Literatur-unbekannten Acetal-Baustein **5**, der ein zentrales Kohlenstoffatom als verknüpfende Einheit hat, erfolgte ausgehend von 2-Hydroxymethyl-2-methyl-1,3-propandiol (**3**) mittels Williamson-Ethersynthese und mit einer Ausbeute von 41 %. Wie bereits bei den aromatisch-verknüpften Baustein war die Entfernung der Acetal-Schutzgruppe nicht vollständig möglich. Der Baustein wurde daher in der Acetalgeschützten Form in den DCLs verwendet. Ein weiterer geplanter trivalenter Acetal-Baustein, der über ein Stickstoffatom verknüpft ist, konnte nicht hergestellt werden.

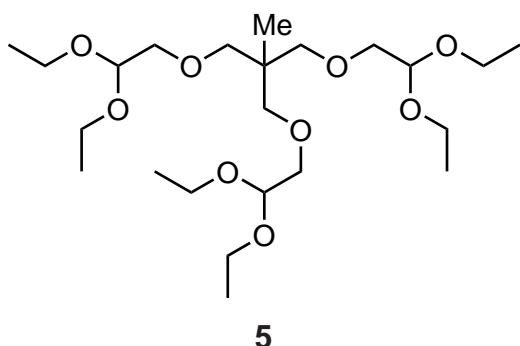


Abb. 5.3: Aliphatisch-verknüpfter Acetal-Baustein 5.

Die Amin- und Hydroxylamin-Bausteine sollten ebenfalls als symmetrische, aliphatisch- oder aromatisch-verknüpfte Bausteine aufgebaut werden. Dazu wurden die entsprechenden Benzylalkohole oder aliphatischen Alkohole in einer Williamson-Ethersynthese verethert, wodurch ein symmetrisches Grundgerüst der gewünschten Moleküllänge entstand. Mittels Gabriel-Synthese wurden die entständigen Amin-Gruppen eingeführt. In der Syntheseplanung war vorgesehen, dies in der gleichen Weise für die Hydroxylamin-Bausteine durchzuführen, wobei die Gabriel-Synthese mit *N*-Hydroxyphthalimid durchgeführt wurde. Diese Basen-katalysierte Einführung von (geschützten) Hydroxylamin-Gruppen konnte jedoch mit keinem der tri- oder tetravalenten Bausteinchen erfolgreich durchgeführt werden.

Die Literatur-unbekannten Amin-Bausteine **68** und **77** konnten jeweils in sieben Schritten und mit einer Ausbeute von 15 % und 11 % hergestellt werden. Die Produkte sind sehr hochviskose Öle, die sich nur schwer reinigen lassen. Im letzten Schritt der Gabriel-Synthese erfolgte eine Hydrazinolyse, bei der als Nebenprodukt ein cyclisches Phthalhydrazid entsteht. Dieser gelbliche fein-verteilte Feststoff ist in Chloroform unlöslich und lässt sich nur schwer aus dem Amin-Produkt entfernen. Durch die Verwendung einer besonders feinen Fritte bei der Filtration mit Chloroform konnte dieser vollständig entfernt werden und die Ausbeute deutlich verbessert werden.

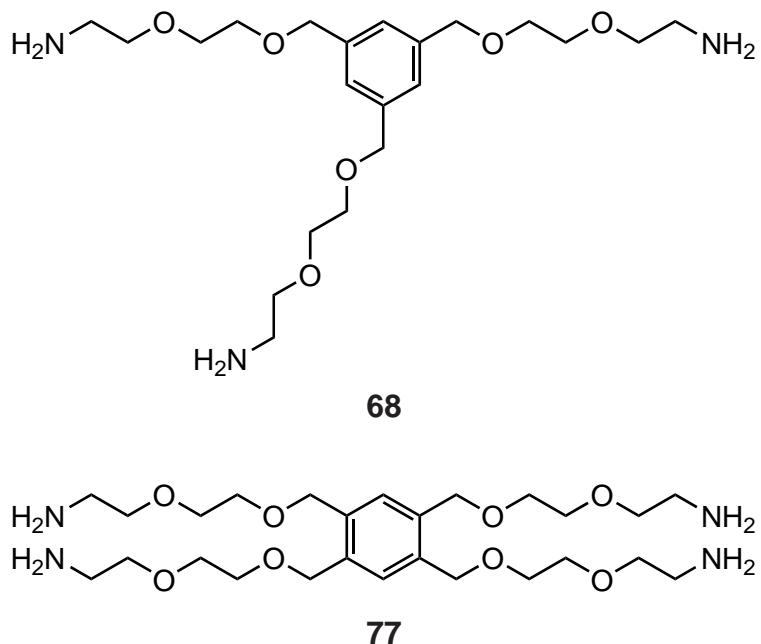


Abb. 5.4: Aromatisch-verknüpfte Amin-Bausteine **68** und **77**.

Des Weiteren wurden drei aliphatische Amin- und ein aliphatischer Hydroxylamin-Baustein hergestellt (vgl. Abb. 5.5). Die Literatur-unbekannten trivalenten Bausteine **15** und **17** wurden durch Veretherung der dreiwertigen Alkohole Triethanolamin und 2-Hydroxymethyl-2-methyl-1,3-propandiol (**3**) in Williamson-Ethersynthesen sowie anschließende Gabriel-Synthesen erhalten. Die Literatur-bekannten^[41, 50] divalenten Bausteine **10** und **11** wurden ebenfalls mittels einer Gabriel-Synthese aus den halogenierten Ethern hergestellt.

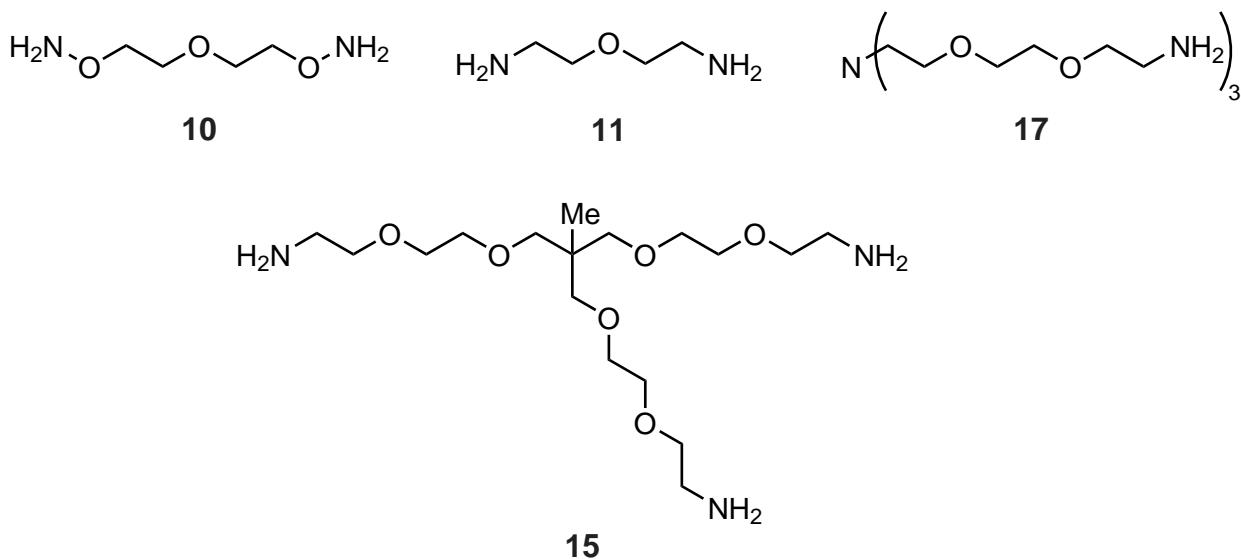


Abb. 5.5: Aliphatisch-verknüpfte (Hydroxyl-) Amin-Bausteine **10**, **11**, **17** und **15**.

Ziel weiterführender Arbeiten sollte die Synthese von Hydroxylamin-Bausteinen, analog zu den in dieser Arbeit entwickelten Amin-Bausteinen **15**, **17**, **68** und **77**, sein. Im Rahmen dieser Arbeit konnten die Hydroxylamin-Bausteine nicht für den Einsatz in dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken hergestellt werden, was vor allem daran lag, dass die Produkte nicht gereinigt und isoliert werden konnten. Im Rahmen dieser Arbeit wurden auch alternative Durchführungen der ausgewählten Synthesen ausprobiert, jedoch ohne Erfolg. Daher sollten in weiterführenden Arbeiten alternative Syntheserouten zur Bildung der Hydroxylamin-Gruppe untersucht werden.

Käfig-bildende Bibliotheken

Die aromatisch- und aliphatisch-verzweigten Bausteine wurden zur Bildung von Makrocyclen in dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken eingesetzt. Die Bibliotheken wurden im Anschluss auf ihre Zusammensetzung untersucht (vgl. Abschnitt 4.2). Insbesondere sollte herausgefunden werden, ob ein Käfig (= Bi- oder Trimakrocyclus) gebildet wurde.

Das Schema, dass zuvor entwickelt wurde und nach dem der Aufbau aller Bausteine geplant wurde, sah vor, dass alle Bausteine eine symmetrische Verknüpfungseinheit besitzen. In vorangegangen Arbeiten wurde zu Bildung von Makrocyclen Pyridin als zentrale Einheit der divalenten Aldehyd-Bausteine verwendet. Tri- und tetravalente Bausteine basierend auf Pyridin wären jedoch nicht symmetrisch. Dadurch musste an Stelle von Pyridin-basierten Bausteinen Benzol-basierte Bausteine entwickelt werden. Die divalenten Benzol-basierten Bausteine besitzen, im Gegensatz zu den divalenten Pyridin-basierten Bausteinen, ein zusätzliches Wasserstoffatom, dass in den Hohlraum des entstehenden Makrocyclus ragt. Um dieses mögliche Problem zu umgehen, sollte der Abstand zwischen der verknüpfenden Einheit (= Benzol) und der funktionellen Gruppe (= Aldehydgruppe) vergrößert werden. Dadurch würde mehr Platz für das Metallion zwischen den funktionellen Gruppen entstehen und so die Fähigkeit des Baustein, Metallionen zu komplexieren, verbessert werden (vgl. Abschnitt 3.2).

Zusätzlich zu den tri- und tetravalenten Bausteinen sollten divalente Bausteine entwickelt werden, die den in vorangegangen Arbeiten ähneln und sich nur darin unterscheiden, dass sie als zentrale Einheit einen Benzolring, anstelle eines Pyridinrings, besitzen. Diese Bausteine wurden auch mit verlängernder Ethoxyeinheit hergestellt. Ziel war es, die Bibliotheken aufgebaut aus diesen Bausteinen mit den Bibliotheken, die den Pyridin-basierten Baustein enthalten, zu vergleichen und einen positiven Effekt der „Verlängerung“ zu beobachten. Dabei wurde herausgefunden, dass sich in allen Fällen der [1+1]-Makrocyclus bildet, die Ausbeute bei den Bibliotheken mit „verlängerten“ Bausteinen etwas besser ist (vgl. Abschnitt 4.2 und Abb. 5.6).

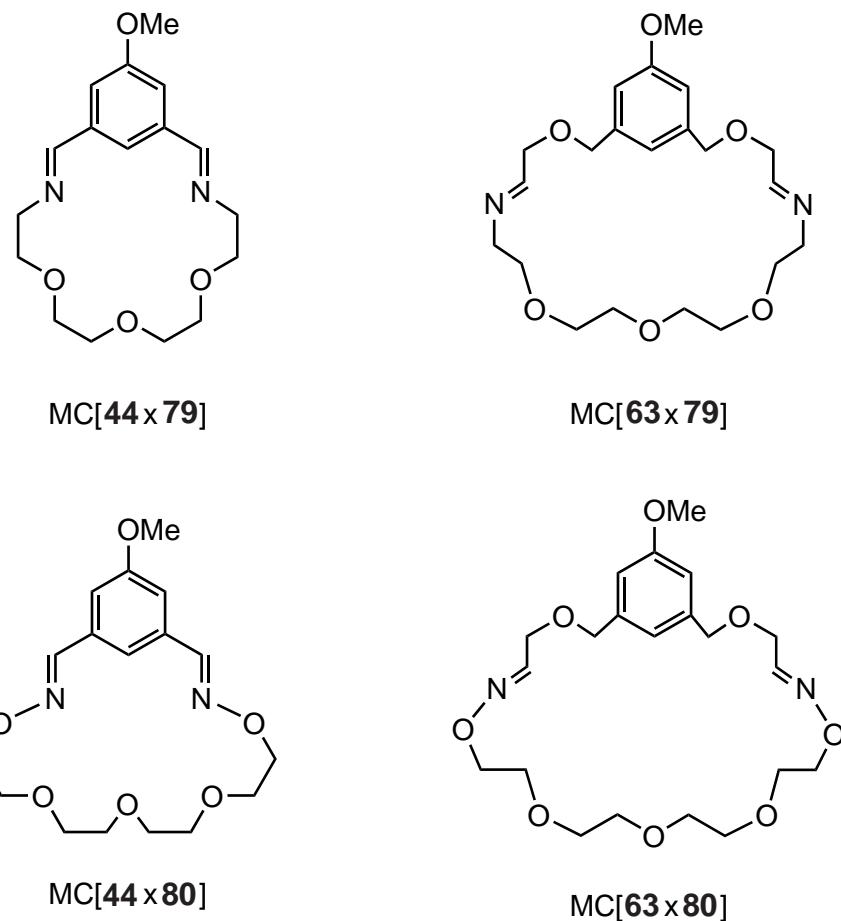


Abb. 5.6: Vier Literatur-unbekannte Makrocyclen konnten aus den zuvor synthetisierten Bausteinen im Laufe dieser Arbeit erfolgreich in dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken nachgewiesen werden. links: ohne „Verlängerung“; rechts: mit „Verlängerung“.

Die zuvor synthetisierten tri- und tetravalenten Bausteine wurden verwendet, um Bibliotheken aufzubauen, die anschließend auf Bi- oder Trimakrocyclen untersucht wurden. Dabei wurden alle Makrocyclen als erfolgreich gebildet angenommen, die sich sowohl an signifikanten Signalen im ^1H -NMR-Spektrum (Zuordnung erfolgte mittels DOSY-NMR) als auch mit passendem Massensignal im (ESI+)-MS-Spektrum nachweisen ließen. Auf diese Weise konnten zwei Käfige hergestellt und nachgewiesen werden (vgl Abb. 5.7).

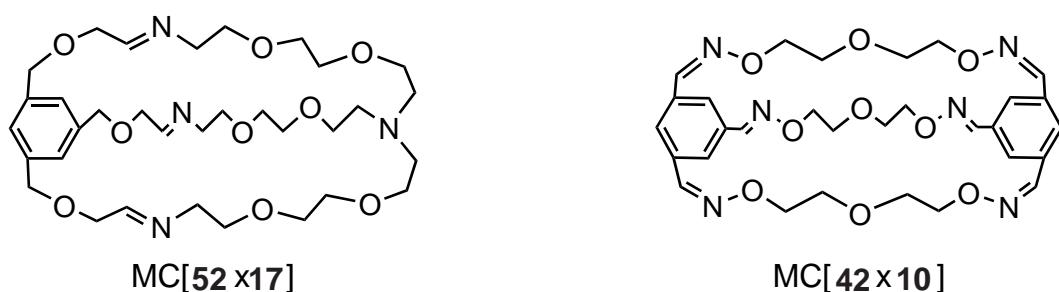


Abb. 5.7: Zwei Literatur-unbekannte Bimakrocyclen konnten aus den zuvor synthetisierten Bausteinen im Laufe dieser Arbeit erfolgreich in dynamisch-kombinatorischen Bibliotheken nachgewiesen werden. links: [1+1]-Imin-Bimakrocyclus rechts: [2+3]-Oxim-Bimakrocyclus.

Zwar konnte nur in zwei Bibliotheken jeweils der gewünschte Bimakrocyclus nachgewiesen werden, eine Imin-Bildung hatte jedoch in allen Bibliotheken stattgefunden. In allen Bibliotheken konnten Imin-Bindungen nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass eine Kondensationsreaktion zwischen den Bausteinen stattgefunden hatte. Mit einer längeren Reaktionszeit wäre es denkbar, dass es vermehrt zu Verknüpfungsreaktionen kommt und somit der gewünschte Makrocyclus entsteht.

In weiterführenden Arbeiten sollte zunächst die Methode der Chromatographie zur Untersuchung der Zusammensetzung der Bibliotheken verändert werden. Mit der genutzten HPLC-Säule war nur eine Trennung der Spezies der Bibliothek mit einem erheblichen Anteil an Wasser als Laufmittel möglich. Da Imin-Bindungen in der Regel nicht im wässrigen Milieu stabil sind, ist es möglich, dass sich der gewünschte [1+1]-Makrocyclus gebildet hatte, ohne dass dieses nachgewiesen werden konnte, da allein durch NMR-Spektroskopie der Makrocyclus sich nicht zweifelsfrei nachweisen lässt.

Konkurrenz-Bibliotheken

Im Rahmen dieser Arbeit sollten schließlich Austauschreaktionen in den von STORM^[34] studierten Imin-DCLs und von FISCHMANN^[37] entwickelten Oxim-DCLs durchgeführt werden. Dazu wurde der Dihydroxylamin-Baustein **80** oder der Diamin-Baustein **79** zu einer bestehenden Bibliothek, aufgebaut aus einem Pyridindialdehyd-Baustein **82** oder **83** und dem Hydroxylamin- oder Amin-Baustein, **80** oder **79**, gegeben (vgl. Abschnitt 4.3). In der dieser Arbeit vorangegangenen Masterarbeit^[47] wurde versucht, die von STORM und FISCHMANN entwickelten DCLs zusammen zu geben und so einen Austausch der Amin- und Amin-analogen-Bausteine, die in der DCL einen Makrocyclus bilden, nachzuweisen. Hierbei konnte kein Austausch der Bausteine beobachtet werden.

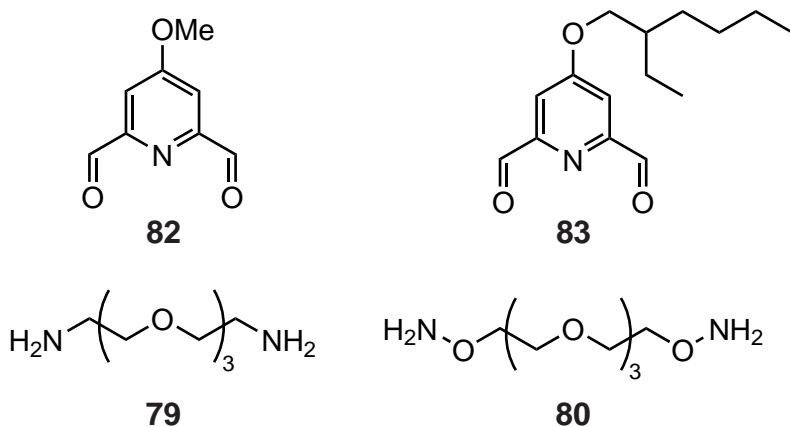


Abb. 5.8: Vier unterschiedliche Bausteine wurden in den Konkurrenz-Bibliotheken eingesetzt.

Durch die reversible Reaktion, die zu Bildung einer Imin- oder Oxim-Bindung führt, ist der Austausch eines Bausteines des Makrocyclus in einer bestehenden Bibliothek möglich. Durch Zugabe eines weiteren Bausteines zu einer DCL entsteht eine *Konkurrenz-Reaktion*, die DCL wird zur *Konkurrenz-Bibliothek*. In dieser Konkurrenz-Bibliothek ist ein weiterer [1+1]-Makrocyclus denkbar. Die Reaktionsgeschwindigkeit des nucleophilen Angriffs der Amin- oder Hydroxylamin-Gruppe kann durch Protonierung des Carbonyl-Sauerstoffatoms durch Zugabe von Säure erhöht werden. Deshalb wurde neben dem Hydroxylamin- oder Amin-Baustein, **80** oder **79**, auch 0.1 Äquivalent Säure zu der Bibliothek gegeben.

Insgesamt wurden vier Bibliotheken angesetzt, die sich jeweils aus einem Pyridindialdehyd, **82** oder **83**, und einem divalenten NH₂-substituierten Baustein, **79** oder **80**, bildeten. Diese Bibliotheken wurden in vier Fraktionen aufgeteilt, in jede Fraktion erfolgte nach festgelegten zeitlichen Abständen die Zugabe des noch nicht enthaltenen Hydroxylamin- **80** oder Amin-Bausteines **79** und Säure. Die Fraktionen unterschieden sich hierbei in der Reihenfolge der Zugabe, teilweise wurde Säure und Baustein auch zeitgleich zugegeben. Zur Beobachtung der Veränderung der Zusammensetzung der Bibliothek wurden nach jeder Zugabe ¹H-NMR-Spektren angefertigt. Nach der letzten Zugabe wurden die Produkte der Bibliotheken mittels HPLC chromatografisch getrennt. Dabei wurden zeitaufgelöste UV-Chromatogramme und (ESI+)-MS-Spektren angefertigt.

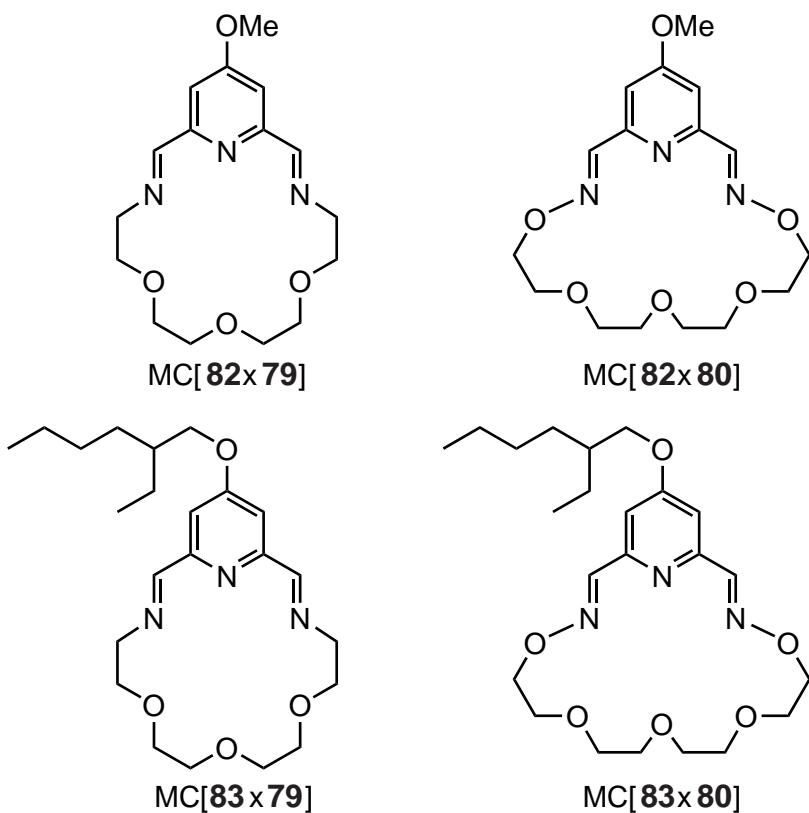


Abb. 5.9: Die vier möglichen [1+1]-Makrocyclen aus den Bausteinen 82, 83, 79 und 80.

Eine Bibliothek, die aus dem Pyridindialdehyd **82** und dem Diamin **79** aufgebaut wird, enthält den [1+1]-Imin-Makrocyclus MC[**82x79**]. Durch Zugabe des Hydroxylamin-Bausteins **80** könnte in einer Austauschreaktion der [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[**82x80**] entstehen (vgl. Abb.5.9). Der Nachweis des [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[**82x80**] in dieser Konkur-

renz-Bibliothek ist ein Indiz für die erfolgreiche Austauschreaktion.

In dem zunächst gewählten Zeitraum von 18 Tagen konnte kein Austausch der [1+1]-Imin-Makrocyclen MC[82x79] und MC[83x79] mit dem Hydroxylamin-Baustein **80** zu den [1+1]-Oxim-Makrocyclen MC[82x80] und MC[83x80] beobachtet werden. Die Oxim-Makrocyclen MC[82x80] und MC[83x80] hingegen tauschen bereits innerhalb der ersten Tage mit dem Amin-Baustein **79** zu den [1+1]-Imin Makrocyclen MC[82x79] und MC[83x79] aus. Die [1+1]-Imin-Makrocyclen MC[82x79] und MC[83x79] konnten in allen Bibliotheken nur über ^1H -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Unter den Bedingungen der Chromatografie, mit Wasser als Laufmittel, waren die Imin-Makrocyclen nicht stabil und zerfielen in ihre Bausteine. Den [1+1]-Oxim-Makrocyclen MC[82x80] und MC[83x80] konnten jedoch Signale in den UV-Chromatogrammen und MS-Spektren zugeordnet werden. Da die Oxim-Bindungen aufgrund des benachbarten Heteroatoms zur C=N-Doppelbindung stabiler als die Imin-Bindungen sind, war dies auch zu erwarten.

In vorangegangenen Arbeiten im Arbeitskreis LÜNING^[34, 37] zeigten die [1+1]-Imin-Makrocyclen MC[82x79] und MC[83x79] eine erhöhte Stabilität im wässrigen Milieu, diese beruhte auf der Komplexierung des Ca^{2+} -Ions. Während der Chromatografie wurde dieses Ion anscheinend aus dem Komplex herausgelöst, wodurch dieser instabiler wurde. In der Bibliothek, die in organischen Lösungsmittel angesetzt wurde, lagen die [1+1]-Imin-Makrocyclen MC[82x79] und MC[83x79] als stabile Komplexe vor und bildeten sich daher mit guter Ausbeute und zeigten zunächst keine Austauschreaktion mit dem Hydroxylamin-Baustein **80** zum [1+1]-Oxim-Makrocyclus MC[82x80] oder MC[83x80].

In den Oxim-bildenden Bibliotheken DCL[82x80] oder DCL[83x80] konnten nach der Zusage des Amin-Bausteines **79** die Imin-Makrocyclen MC[82x79] und MC[83x79] nachgewiesen werden. Die Menge an Imin-Makrocyclus, die sich in den Fraktionen der Bibliotheken gebildet hatte, war jedoch zum Ende der Messreihe stark unterschiedlich. So konnte zwar ein Austausch der Bausteine nachgewiesen werden, jedoch zeigten die unterschied-

lichen Zusammensetzungen der Bibliotheken abhängig von Zugabereihenfolge und Reaktionszeit, dass die Bibliothek sich noch nicht in ihrem thermodynamischen Gleichgewicht befand.

2 Jahre nach den Messreihen wurden von den Konkurrenz-Bibliotheken weitere ¹H-NMR-Spektren angefertigt (vgl. Abb. 4.11). Hierbei sollte vor allem kontrolliert werden, ob die Produkte und deren Mengen in allen Bibliotheken nun gleich waren. Am Ende der Versuchsreihe beinhalteten die Bibliotheken DCL[82x79] und DCL[82x80] sowie DCL[83x79] und DCL[83x80], unter Vernachlässigung eines gewissen Fehlers durch Einwaage und Umfüllen, die gleichen Bausteinen in gleicher Menge. Im thermodynamischen Gleichgewicht sollten diese Bibliotheken daher identisch sein.

Die ¹H-NMR-Spektren zeigten, dass in allen Bibliotheken ein Gemisch aus [1+1]-Imin- und [1+1]-Oxim-Makrocyclus vorlag. Die Mengenverhältnisse waren hierbei ähnlich, jedoch immer noch nicht identisch. In dem zuvor gewählten Zeitraum hatten sich nur geringste Mengen des [1+1]-Oxim-Makrocyclus gebildet. Dies bedeutet insbesondere, dass die [1+1]-Imin-Makrocyclen MC[82x79] und MC[83x79] mit dem Hydroxylamin-Baustein **80** nach 2 Jahren ausgetauscht hatten. Dies konnte 18 Tage nach dem Ansetzen der Bibliotheken noch nicht nachgewiesen werden. Zusammenfassend bedeutet dies, dass alle Imin- und Oxim-Makrocyclen Austauschreaktionen gezeigt haben und diese erfolgreich beobachtet werden konnten. Jedoch muss festgestellt werden, dass die Einstellung des Gleichgewichts, auch unter Zugabe von Säure, ein sehr langsamer Prozess ist, der auch nach 2 Jahren nicht abgeschlossen war.

In dieser sowie in vorangegangenen Arbeiten wurden Versuche mit Konkurrenz-Bibliotheken mit 2D-Strukturen, den Makrocyclen, durchgeführt. Dabei wurde die Konkurrenz zwischen der Bildung von Imin- und Oxim-Bindungen sowie der Bildung von Makrocyclen mit Bausteinen unterschiedlicher Kettenlänge durch Zugabe verschieden-großer Metallionen untersucht. In weiterführenden Arbeiten wären auch dynamisch-kombinatorische

Konkurrenz-Bibliotheken denkbar, in denen sich Oxim- und Imin-Bimakrocyclen bilden.

Die in dieser Arbeit untersuchten [1+1]-Makrocyclen zeigten eine zu große Stabilität für die gewählte Untersuchung zum Austausch der Bausteine. Die synthetisierten 3D-Strukturen sind scheinbar insgesamt weniger stabil, unterscheiden sich jedoch voneinander in ihrer Reaktivität und Stabilität. Des Weiteren wurde nur der Austausch von Imin- und Oxim-Verbindungen untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene trivale Amin- und Hydroxylamin-Bausteine entwickelt, die sich in ihrer zentralen Verknüpfungseinheit unterscheiden. Diese Bausteine könnten ebenfalls in dynamisch-kombinatorischen Konkurrenz-Bibliotheken untersucht werden.

Insgesamt eröffnet dies viele Möglichkeiten, Konkurrenz-Bibliotheken zu kombinieren und zu untersuchen. In den Arbeiten von SCHLEEF^[36] wurden bereits erste Untersuchungen zu Konkurrenz von 2D- und 3D-Strukturen durchgeführt. Dazu wurde ein divalenter Aldehyd-Baustein mit einem trivalenten und einem divalenten Amin-Baustein gemischt. Die Bibliothek wurde anschließend untersucht und die Ausbeute des [3+2]-Imin-Bimakrocyclus und des [1+1]-Imin-Makrocyclus, in Abhängigkeit der Zugabe eines Templaats, verglichen. Ähnlicher Versuche wären auch mit den in dieser Arbeit entwickelten Bausteinonen denkbar.

6. Experimenteller Teil

6.1. Hinweise zum Experimentellen Teil

Verwendete Geräte

Elementaranalyse (EA)

Die Messung der Elementaranalysen erfolgten am CHNS-O-Elementaranalysator *EURO EA 3000 Series* der Fa. Vector. Als Referenz diente Sulfanilamid und Acetanilid.

Flash-Säulenchromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte an dem Gerät *Isolera One* der Fa. Biotope. Dabei wurden 10 g, 25 g und 50 g Säulen der Reihe *SNAP Ultra* verwendet.

High performance liquid chromatography (HPLC)

Alle durchgeführten HPLC-Messungen wurden an dem Gerät *Elite LaChrom* der Fa. VWR-Hitachi durchgeführt. Das Gerät verwendet ein *L2130* Pumpensystem und einen *L-2400* UV-Detektor des gleichen Herstellers, sowie einen *717plus* Autosampler der Fa. Waters. Es wurde die Säule *MZ-PAH* der Fa. *MZ Analytic* verwendet, welche folgende Spezifikationen hat: C18 5 µm; 250 x 4 mm. Als Vorsäule wurden wechselbare Kartuschen des gleichen Herstellers mit gleichem Füllmaterial verwendet.

Infrarot-Spektren

Für die Aufnahme der IR-Spektren wurde das Gerät *Spectrum100 FT-IR-Spektrometer* der Fa. Perkin-Elmer verwendet. Die Spektren wurden unter Verwendung eines *MKII Golden Gate™ Single Reflection ATR A531-G Systems* der Fa. Specac im Reflexionsverfahren aufgenommen.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der MS-Spektren erfolgte in Verbindung mit HPLC-Versuchen an dem (ESI+)-Massenspektrometer *expression^L CMS* der Fa. Advion. Das Massenspektrometer Q *ExactiveTMPlus* der Fa. ThermoFisher wurde sowohl im (ESI+) als auch im (ESI-) Modus verwendet, wobei Ameisensäure oder Ammoniumchlorid als Ionisierungsmittel

diente. Des Weiteren wurde das (EI)-Massenspektrometer *AccuTOF4G GCV* der Fa. *Jeol* und das (MALDI-TOF)-Massenspektrometer *Autoflex* der Fa. *Bruker* verwendet.

Nuclear magnetic resonance (NMR)

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte bei 298 K in unterschiedlichen deuterierten Lösungsmitteln (vgl. Tab. 6.4). Zur Ermittlung der chemischen Verschiebungen wurde bei allen ^1H -NMR-Spektren TMS als interner Standard verwendet. In ^{13}C -NMR-Spektren diente jeweils das nicht vollständig deuterierte Lösungsmittel als Referenz (Chloroform-d₁: ^{13}C = 77.23 ppm, Dimethylsulfoxid-d₆: ^{13}C = 39.51 ppm, Methanol-d₄ ^{13}C = 49.15 ppm).

Die eindeutige Zuordnung der Wasser- und Kohlenstoffatome erfolgte über zweidimensionale Messmethoden wie *correlated spectroscopy* (COSY), *hetero single quantum coherence* (HSQC) und *hetero multiple bond correlation* (HMBC).

Für die Angabe der Multiplizitäten der ^1H -NMR-Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quin. (Quintett) und m (Multiplett). Die Ermittlung der Spinmultiplizitäten der ^{13}C -NMR-Signale erfolgt aus der Interpretation der zweidimensionalen Messmethoden und werden wie folgt beschrieben: s (quartär), d (tertiär), t (sekundär) und q (primär).

Darüber hinaus werden bei der Auswertung der Spektren für die Zuordnung der Signale folgende Abkürzungen verwendet: Ar (Aromat), IsIn (Isoindolin), Py (Pyridin), THP (Tetrahydro-2H-pyran), Ts (*para*-Toluolsulfonsäure).

Tab. 6.1: Verwendete NMR-Spektrometer

Gerätbezeichnung (Fa. Bruker)	Spektren
FT-NMR-Spektrometer Avance 200	^1H : 200.1 MHz
FT-NMR-Spektrometer AvanceNeo 500	^1H : 500.1 MHz; ^{13}C : 125.7 MHz
FT-NMR-Spektrometer Avance 600	^1H : 600.1 MHz; ^{13}C : 150.9 MHz

Schmelzpunkt

Die Schmelzpunkte wurden am Gerät *MPD350.BM.2.5* der Fa. *Gallenkamp* bestimmt.

Verwendete Substanzen

Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien wurden von den angegebenen Firmen bezogen (vgl. Tab. 6.2) und ohne Reinigung eingesetzt.

Tab. 6.2: Chemikalienliste

Bezeichnung, ggf. Reinheit	Hersteller
2-(2-Aminoethoxy)-ethanol (26), 97 %	Fa. Sigma-Aldrich
1,3,5-Benzentricarbonsäure (48), 98 %	Fa. Alfa Aesar
Bis(2-chlorethyl)ether, > 97 %	Fa. TCI
Bromacetalddehyddiethylacetal (4), 90 %	Fa. Fluka
Bromwasserstoffsäure, 48 %	Fa. abcr
Calciumchlorid, wasserfrei	Fa. Grüssing
Chelidamsäure, > 95 %	Fa. TCI
2-(2-Chlorethoxy)ethanol, 98 %	Fa. TCI
Diazabicycloundecen ≥ 99 %	Fa. Fluka
3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran, > 97 %	Fa. TCI
2,2-Dichlordiethylether (12), ≥ 99 %	Fa. Fluka
1,11-Dichlor-3,6,9-trioxaundecan	Fa. abcr
2,2-Diethoxyethanol (9)	Fa. fluorochem
Diisopropyldicarboxylat, 94 %	Fa. Acros Organics
Dimethylterephthalat	Fa. Merck
Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat (27), 97 %	Fa. abcr
2-Ethylcyanoformat, 99 %	Fa. Alfa Aesar
2-Ethyl-1-hexanol, 99.6 %	Fa. Sigma-Aldrich
2-Hydroxymethyl-2-methyl-1,3-propandiol (3), 98 %	Fa. Alfa Aesar
5-Hydroxyisophthalsäure (58), 98 %	Fa. Alfa Aesar
Hydrazinhydrat, 98 %	Fa. Alfa Aesar
<i>N</i> -Hydroxyphthalimid, 99.5 %	Fa. abcr
Iod	Fa. VWR
Kaliumphthalimid, 98+%	Fa. Alfa Aesar
Lithiumaluminiumhydrid, > 95 %	Fa. TCI
Magnesiumspäne	Laborbestand
Magnesiumsulfat, 99 %	Fa. Grüssing

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Tab. 6.2: Chemikalienliste (*Fortsetzung*)

Bezeichnung, ggf. Reinheit	Hersteller
Methyliodid, $\geq 99\%$	Fa. Sigma-Aldrich
Natriumcarbonat, 99 %	Fa. Grüssing
Natriumchlorid, 99 %	Fa. Grüssing
Natriumborhydrid, 98 %	Fa. abcr
Natriumcarbonat, 99.5 %	Fa. Grüssing
Natriumhydrid (60 %ig in Paraffinöl)	Fa. Merck
Natriumhydrogencarbonat, 99 %	Fa. Grüssing
Natriumhydroxid, 98 %	Fa. Grüssing
Natriumsulfat, 99 %	Fa. Grüssing
Palladium auf Aktivkohle 10 %	Fa. Aldrich Chemie
Phosphorpentoxid, 98 %	Fa. Acros Organics
Phosphorpentachlorid	Fa. Merck
Pyromellitsäure (53), 96 %	Fa. Alfa Aesar
Pyridiniumchlorochromat, 98 %	Fa. Alfa Aesar
Salzsäure, 37 %	Fa. Grüssing
Schwefelsäure, 95%	Fa. VWR
Selendioxid, > 98 %	Fa. Merck
Strontiumchlorid, wasserfrei	Laborbestand
para-Toluolsulfonsäurechlorid, 98 %	Fa. Alfa Aesar
Triethanolamin, 98+%	Fa. Alfa Aesar
Trifluoressigsäure, $\geq 99\%$	Fa. Sigma-Aldrich
1,3,5-Trihydroxybenzol (64), $\geq 99\%$	Fa. Merck
Triphenylphosphin, > 95 %	Fa. Fluka

Adsorbentien für Chromatographie und Filtration

Die folgenden Substanzen wurden von den angegebenen Herstellern bezogen und, wenn nicht anders angegeben, ohne weitere Behandlung verwendet.

Tab. 6.3: Adsorbentien

Bezeichnung, ggf. Reinheit	Hersteller
Celite® Filter Cel	Fa. Sigma-Aldrich
DC-Alufolien, Kieselgel 60 F ₂₅₄ neutral	Fa. Merck
Kieselgel, Korngröße 0.04-0.063 mm	Fa. Machery-Nagel
Molekularsieb, 4 Å (auf 200°C erhitzt)	Fa. Merck
Molekularsieb, 3 Å (auf 200°C erhitzt)	Fa. Merck

Lösungsmittel

Deuterierte Lösungsmittel wurden ohne Reinigung verwendet. Das Referenzmittel TMS wurde vor der ersten Verwendung dem Vorratsbehälter zugefügt.

Tab. 6.4: Deuterierte Lösungsmittel

Bezeichnung, Reinheit	Hersteller
Acetonitril-d ₃ , 99.8 %	Fa. Deutero
Chloroform-d ₁ , 99.8 %	Fa. Deutero
Dimethylsulfoxid-d ₆ , 99.8 %	Fa. Deutero
Methanol-d ₄ , 99.8 %	Fa. Deutero

Alle verwendeten Lösungsmittel (vgl. Tab. 6.5) wurden, mit Ausnahme von Aceton, Acetonitril und *N,N*-Dimethylformamid durch Destillation vor Gebrauch gereinigt und, wenn angegeben, über dem entsprechenden Trocknungsmittel getrocknet, sowie unter Stickstoffatmosphäre und über Molekularsieb gelagert.

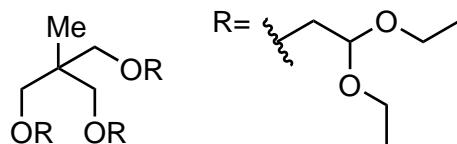
Tab. 6.5: Verwendete Lösungsmittel

Bezeichnung, ggf. Reinheit	ggf. Trocknungsmittel	Hersteller
Aceton	Calciumsulfat ^[51]	Fa. Walter CMP
Acetonitril, ≥ 99.9 %		Fa. FisherScientific
Acetonitril, extra dry		Fa. FisherScientific
Chloroform	Phosphorpentoxid ^[51]	Fa. Walter CMP
Cyclohexan, reinst		Fa. Walter CMP
Dichlormethan	PureSolv MD3, Solvent Purification System, Fa. Inert	Fa. Walter CMP
Diethylether	filtriert über bas. Aluminiumoxid	Fa. Walter CMP
<i>N,N</i> -Dimethylformamid, extra dry		Fa. FisherScientific
<i>N,N</i> -Dimethylformamid, 99.8 %		Fa. Walter CMP
1,4-Dioxan, 99 %		Fa. Grüssing
Essigsäureethylester		Fa. Walter CMP
Ethanol		Fa. Walter CMP
Methanol	Magnesium (+Iod) ^[51]	Fa. Walter CMP
Tetrahydrofuran, reinst	PureSolv MD3, Solvent Purification System, Fa. Inert	Fa. FisherScientific
Toluol	Natrium (+Benzophenon) ^[51]	Fa. Walter CMP
Wasser, für HPLC		Fa. Sigma-Aldrich

6.2. Synthesen

6.2.1. Aliphatisch-verzweigte Bausteine

8-[(2,2'-Diethoxyethoxy)methyl]-4,12-diethoxy-8-methyl-3,6,10,13-tetraoxapentadecan (5)



Natriumhydrid (60 %ig in Paraffinöl, 800 mg, 20.0 mmol) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 25 mL trockenem Tetrahydrofuran suspendiert. 2-Hydroxymethyl-2-methyl-1,3-propandiol (**3**, 500 mg, 4.16 mmol) wurde im Gegenstrom zugegeben und das Gemisch wurde 1 h bei 50 °C gerührt. Zu der Reaktionslösung wurde über einen Zeitraum von 30 min Bromacetaldehyddiethylacetal (**4**, 6.43 g, 32.7 mmol), gelöst in 25 mL trockenem Tetrahydrofuran, gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 7 d unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde der Feststoff abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gespült, die organischen Phasen vereinigt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel gereinigt. Das Produkt **5** wurde als farbloses niedrig-viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 800 mg (1.71 mmol, 41 %).

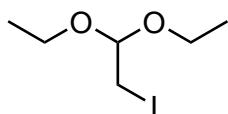
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.59 (t, J = 5.3 Hz, 3H, CH(OCH₂CH₃)₂), 3.72 - 3.66 (m, 6H, OCH_aH_bCH₃), 3.59 - 3.53 (m, 6H, OCH_aH_bCH₃), 3.44 (d, J = 5.3 Hz, 6H, CH₂CH(O-CH₂CH₃)₂), 3.34 (s, 6H, CH₃C(CH₂O)₃), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 18H, OCH₂CH₃), 0.94 (s, 3H, CH₃C(CH₂O)₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 101.0 (d, CH₂CH(OCH₂CH₃)₂), 74.1 (t, CH₃C(CH₂O)₃), 72.3 (t, CH₂CH(OCH₂CH₃)₂), 62.2 (t, OCH₂CH₃), 41.1 (s, CH₃C(CH₂O)₃), 17.2 (q, CH₃C(CH₂O)₃), 15.4 (q, OCH₂CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2975, 2873 (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1111 (s, C-O Valenz.), 1059 (s, C-O-C Valenz.) cm⁻¹.

MS (HR-ESI+): C₂₃H₄₈O₉·Na ber. m/z = 491.31905
gef. m/z = 491.31851 Δ = -1.1 ppm.

Iodacetaldehyddiethylacetal (**8**)

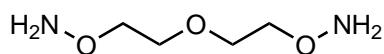


Unter Stickstoffatmosphäre wurden Bromacetaldehyddiethylacetal (**4**, 10.0 g, 51.0 mmol) und Natriumiodid (15.2 g, 100 mmol) in 100 mL wasserfreiem Aceton suspendiert und 16 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel i. Vak entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel [Cyclohexan : Essigsäure (95:5), R_f = 0.72] gereinigt. Das Produkt **8** wurde als ein blassgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 11.0 g (45.1 mmol, 90 %) (Lit.^[52]: 91 %.).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.60 (t, J = 5.5 Hz, 1H, CH(OCH₂CH₃)₂), 3.72- 3.40 (m, 4H, OCH_aH_bCH₃), 3.30 (d, J = 5.5 Hz, 2H, ICH₂CH), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 6H, OCH₂CH₃) ppm.

O,O'-3-Oxapentan-1,5-bis(hydroxylamin) (**10**)



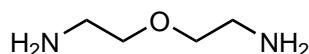
In 100 mL Methanol wurden *N,N'*-(3-Oxapentan-1,5-dioxy)-bis(isoindolin-1,3-dion) (**13**, 6.82 g, 17.2 mmol) und Hydrazin-Monohydrat (1.75 g, 35.0 mmol) gelöst. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluss und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Ausgefallener Feststoff wurde abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat wurde eingeengt und erneut ausfallender Feststoff wurde abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt **10** als orange-gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 2.08 g (15.3 mmol, 89 %)

(Lit.^[50]: 86 %).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD-d₄): δ = 4.87 (s, 4H, ONH₂), 3.83 - 3.78 (m, 4H, CH₂ONH₂), 3.70 - 3.65 (m, 4H, CH₂CH₂ONH₂) ppm.

3-Oxapentan-1,5-bis(amin) (11)



In 20 mL Methanol wurden *N,N'*-3-Oxapentan-bis(isoindolin-1,3-dion) (**14**, 2.00 g, 5.49 mmol) und Hydrazin-Monohydrat (795 mg, 15.9 mmol) gelöst. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluss und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Ausgefallener Feststoff wurde abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und erneut ausfallender Feststoff wurde abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt **11** wurde als hell-gelbes Öl erhalten.

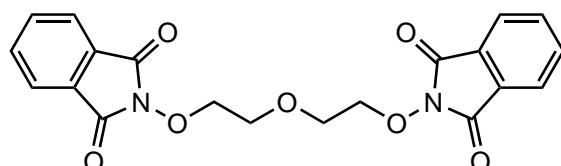
Ausbeute: 486 mg (4.67 mmol, 85 %)

(Lit.^[41]: 93 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.49 (t, J = 5.2 Hz, 4H, CH₂CH₂NH₂), 2.88 (t, J = 5.2 Hz, 4H, CH₂CH₂NH₂), 1.71 (s, 4H, NH₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 73.1 (t, CH₂CH₂NH₂), (t, CH₂CH₂NH₂) ppm.

N,N'-(3-Oxapentan-1,5-dioxy)-bis(isoindolin-1,3-dion) (13)



Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einem Gemisch aus *N*-Hydroxyphthalimid (8.56 g, 52.5 mmol) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (8.55 mL, 8.70 g, 56.2 mmol) in 25 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid 2,2'-Dichlordiethylether (**12**, 3.00 g, 21.0 mmol) gegeben und zunächst 2 h bei 90 °C sowie 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 100 mL Dichlormethan zugegeben und die organische Phase drei-

mal mit je 50 mL enthärtetem Wasser sowie dreimal mit je 50 mL halb-konzentrierter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt **13** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

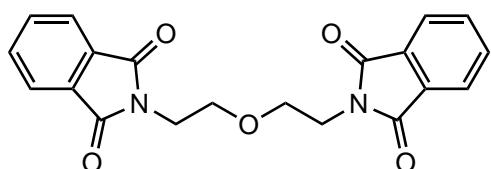
Ausbeute: 6.88 g (17.3 mmol, 83 %) (Lit.^[50]: 90 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.82 - 7.78 (m, 4H, lsln-4,7-H), 7.75 - 7.71 (m, 4H, lsln-5,6-H), 4.28 - 4.26 (m, 4H, CH₂O-lsln), 3.89 - 3.87 (m, 4H, CH₂OCH₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 163.3 (s, CO), 134.4 (d, C-lsln-4,7), 128.9 (s, C-lsln-3a,7a), 123.4 (d, C-lsln-5,6), 77.0 (t, CH₂OCH₂), 69.5 (t, CH₂O-lsln) ppm.

MS (ESI+): *m/z* = 414 [M+NH₄]⁺.

N,N'-3-Oxapentan-bis(isoindolin-1,3-dion) (14)



Unter Stickstoffatmosphäre wurde Kaliumphthalimid (9.18 g, 49.6 mmol) in wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Im Gegenstrom wurde 2,2'-Dichlordiethylether (3.00 g, 21.0 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 20 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit 200 mL enthärtetem Wasser versetzt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und i. Vak. getrocknet. Das Produkt **14** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7.56 g (20.7 mmol, 99 %) (Lit.^[53]: 80 %).

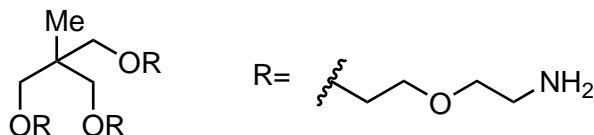
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 - 7.70 (m, 4H, lsln-4,7-H), 7.69 - 7.65 (m, 4H, lsln-5,6-H), 3.85 (t, ³J = 5.6 Hz, 4H, CH₂N), 3.73 (t, ³J = 5.6 Hz, 4H, CH₂OCH₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 161.1 (s, CO), 133.8 (d, C-lsln-4,7), 132.1 (s, C-lsln-3a,7a), 123.1 (d, C-lsln-5,6), 67.5 (t, CH₂OCH₂), 37.2 (t, CH₂N) ppm.

MS (ESI+): $m/z = 382$ [M+NH₄]⁺.

Schmelzpunkt: 152 °C (Lit.^[53]: 153-156 °C).

[8-(7-Amino-2,5-dioxaheptyl)-8-methyl-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl]-diamin (15)



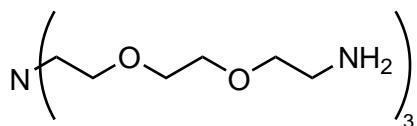
Zu einer Lösung aus 2,2'-(8-[7-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)-2,5-dioxaheptyl]-8-methyl)-3,-6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl}-bis(isoindolin-1,3-dion) (**24**, 217 mg, 203 µmol) in 15 mL Methanol wurde Hydrazin-Monohydrat (162 mg, 3.24 mmol) gegeben und die Lösung für 1 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert und mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat wurde i. Vak. eingeengt und erneut ausgefallener Feststoff wurde filtriert und mit Chloroform gewaschen. Das Lösungsmittel der vereinigten Phase wurde i. Vak. entfernt und ein hellgelbes, hoch-viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 62.0 mg (162 µmol, 80 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.61 - 3.49$ (m, 24, CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂), 2.86 - 2.84 (m, 6H, CH₂NH₂), 1.25 (s, 6H, NH₂), 0.87 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 75.4$ (t, CH₃C(CH₂)₃), 73.3 (t, CH₂CH₂NH₂), 71.0 (t, CH₂OCH₂CH₂NH₂), 70.0 (t, CH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂), 41.8 (t, CH₂NH₂), 40.8 (s, CH₃C-(CH₂O)₃), 17.5 (q, CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3362, 3304$ (w, N-H Valenz., prim. Amin), 2867 (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1630 (w, NH₂ Deform., Amin), 1477 (w, C-H Deform.), 1093 (s, C-O Valenz.) cm⁻¹.

Tris(8-amino-3,6-dioxaoctyl)amin (17)

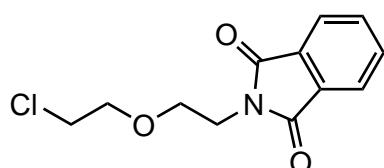
Zu einer Lösung aus Tris[8-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-3,6-dioxaoctyl]amin (**40**, 100 mg, 125 µmol) in 15 mL Methanol wurde Hydrazin-Monohydrat (99.3 mg, 1.99 mmol) gegeben und die Lösung wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert und mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat wurde i. Vak. eingeengt und erneut ausgefallener Feststoff wurde filtriert und mit Chloroform gewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und es wurde ein hellgelbes, mittel-viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 43 mg (104 µmol, 84 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.62 - 3.60 (m, 12H, OCH₂CH₂O), 3.56 (t, J = 6.1 Hz, 6H, N(CH₂CH₂)₃), 3.52 (t, J = 5.2 Hz, 6H, CH₂CH₂NH₂), 2.87 (t, J = 5.2 Hz, 6H, CH₂NH₂), 2.79 (t, J = 6.1 Hz, 6H, N(CH₂)₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 73.2 (t, CH₂CH₂NH₂), 70.4 (t, CH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂), 70.3 (t, CH₂OCH₂CH₂NH₂), 69.6 (t, N(CH₂CH₂)₃), 54.5 (t, N(CH₂)₃), 41.7 (t, CH₂NH₂) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3358, 3297 (w, N-H Valenz., prim. Amin), 2867 (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1625 (w, NH₂ Deform., Amin), 1470 (w, C-H Deform.), 1099 (s, C-O Valenz.) cm⁻¹.

N-[2-(2-Chlorethoxy)ethyl]isoindolin-1,3-dion (19)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Kaliumphthalimid (4.59 g, 24.8 mmol) in 20 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Zu der Lösung wurde 2,2'-Dichlordiethylether (**12**,

3.00 g, 21.0 mmol) im Gegenstrom gegeben. Die Reaktion wurde 2 h bei 120 °C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel [Cyclohexan : Essigsäureethylester (1:1), $R_f = 0.54$] gereinigt. Das Produkt **19** wurde als ein farbloser Feststoff erhalten.

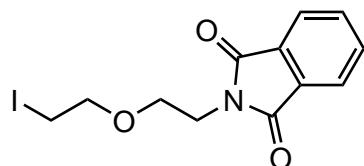
Ausbeute: 3.20 g (12.6 mmol, 60 %) (Lit.^[54]: 91 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.87 - 7.83$ (m, 2H, lsIn-4,7-H), 7.74 - 7.70 (m, 2H, lsIn-5,6-H), 3.91 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.78 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.74 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.57 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.3$ (s, C-lsIn-1,3), 134.0 (d, C-lsIn-5,6), 132.1 (s, C-lsIn-3a,7a), 123.3 (d, C-lsIn-4,7), 70.6 (t, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 67.9 (t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 42.7 (t, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 37.2 (t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$) ppm.

MS (ESI+): $m/z = 254$ [$\text{M}+\text{H}]^+$.

***N*-[2-(2-Iodethoxy)ethyl]isoindolin-1,3-dion (**20**)**



Unter Stickstoffatmosphäre wurden Natriumiodid (2.32 g, 15.5 mmol) und *N*-[2-(2-Chlorethoxy)ethyl]isoindolin-1,3-dion (**19**, 3.14 g, 12.4 mmol) in 30 mL wasserfreiem Aceton suspendiert und 24 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 50 mL Chloroform gelöst sowie mit 5 %-iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt **20** wurde als ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3.07 g (8.90 mmol, 72 %) (Lit.^[54]: 97 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.88 - 7.84$ (m, 2H, lsIn-4,7-H), 7.74 - 7.70 (m, 2H, lsIn-

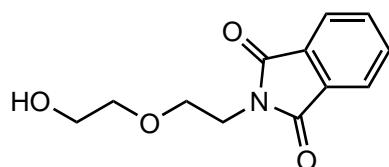
5,6-*H*), 3.91 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, OCH₂CH₂N), 3.76 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, OCH₂CH₂N), 3.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, ICH₂CH₂O), 3.19 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, ICH₂CH₂O) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.4$ (s, C-IsIn-1,3), 134.1 (d, C-IsIn-5,6), 132.3 (s, C-IsIn-3a,7a), 123.4 (d, C-IsIn-4,7), 71.3 (t, ICH₂CH₂O), 67.6 (t, OCH₂CH₂N), 37.4 (t, OCH₂CH₂N), 2.8 (t, ICH₂CH₂O) ppm.

MS (ESI+): $m/z = 346$ [M+H]⁺.

Schmelzpunkt: 81 °C (Lit.^[54]: 84-86 °C).

N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]isoindolin-1,3-dion (22)



2-(2-Chlorethoxy)ethanol (**21**, 3.00 g, 17.8 mmol) und Kaliumphthalimid (3.30 g, 17.8 mmol) wurden in 30 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid gelöst und zunächst 2 h bei 120 °C sowie anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel [Cyclohexan : Essigsäureethylester (1:2), $R_f = 0.36$] gereinigt. Das Produkt **22** wurde als ein farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

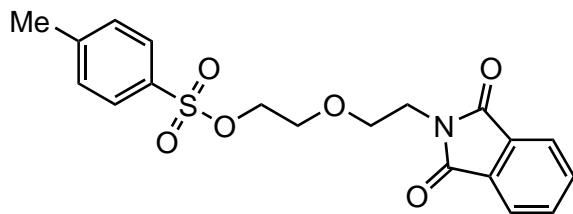
Ausbeute: 3.47 g (14.7 mmol, 83 %) (Lit.^[55]: 85 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.88 - 7.84$ (m, 2H, IsIn-4,7-*H*), 7.75 - 7.71 (m, 2H, IsIn-5,6-*H*), 3.92 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, OCH₂CH₂N), 3.75 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, OCH₂CH₂N), 3.70 - 3.68 (m, 2H, HOCH₂CH₂O), 3.62 - 3.60 (m, 2H, HOCH₂CH₂O), 2.40 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.5$ (s, C-IsIn-1,3), 134.0 (d, C-IsIn-5,6), 132.0 (s, C-IsIn-3a,7a), 123.4 (d, C-IsIn-4,7), 72.1 (t, HOCH₂CH₂O), 68.4 (t, OCH₂CH₂N), 61.4 (t, OCH₂CH₂N), 37.8 (t, HOCH₂CH₂O) ppm.

MS (ESI+): $m/z = 236$ [M+H]⁺.

Schmelzpunkt: 61 °C (Lit.^[55]: 59-61 °C).

2-[2-(1,3-Dioxoisooindolin-2-yl)ethoxy]ethyl-4-methylbenzensulfonat (23)

N-[2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl]isoindolin-1,3-dion (**22**, 1.76 g, 7.50 mmol) und *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (2.14 g, 11.2 mmol) wurden in 50 mL Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurde Triethylamin (5.56 g, 55.0 mmol) gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel [Cyclohexan : Essigsäureethylester (3:2), R_f = 0.74] gereinigt.

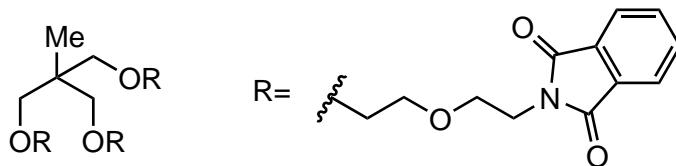
Ausbeute: 2.30 g (5.91 mmol, 79 %) (Lit.^[56]: 80 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.85 - 7.83 (m, 2H, IsIn-4,7-H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ts-2,6-H), 7.73 - 7.71 (m, 2H, IsIn-5,6-H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ts-3,5-H), 4.12 - 4.10 (m, 2H, CH₂O-Ts), 3.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂-IsIn), 3.68 - 3.65 (m, 4H, CH₂OCH₂CH₂-IsIn), 2.43 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 168.2 (s, C-IsIn-1,3), 144.7 (s, C-Ts-1), 134.0 (d, C-IsIn-5,6), 132.9 (s, C-Ts-4), 132.0 (d, C-IsIn-3a,7a), 129.8 (d, C-Ts-2,6), 127.9 (d, C-Ts-3,5), 123.9 (d, C-IsIn-4,7), 69.1 (CH₂CH₂-IsIn), 68.0 (CH₂CH₂O-Ts)*, 68.0 (t, CH₂O-Ts)*, 39.5 (t, CH₂-IsIn), 21.1 (q, CH₃) ppm.

*Die Signale können vertauscht sein.

**2,2'-(*{*8-[7-(1,3-Dioxoisooindolin-2-yl)-2,5-dioxaheptyl]-8-methyl}-
3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl}*-*bis(isoindolin-1,3-dion) (24)**



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 8-Methyl-8-[7-(4-methylbenzen-1-sulfonyloxy)-2,5-dioxaheptyl]-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl-bis(4-methylbenzensulfonat) (**35**, 600 mg, 708 µmol) und Kaliumphthalimid (1.20 mg, 6.48 mmol) in 20 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wurde 3 d bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (95:5), $R_f = 0.55$] gereinigt. Das entstandene Produkt **24** wurde als ein gelbes und hoch-viskoses Öl erhalten, welches noch mit Kaliumphthalimid verunreinigt war. Die Ausbeute wurde anhand der Integrale im ^1H -NMR-Spektrum berechnet.

Ausbeute: 290 g (376 µmol, 53 %).

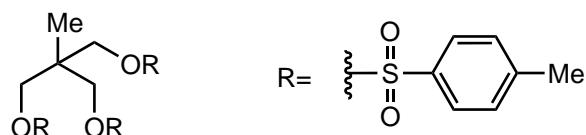
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.88 - 7.86$ (m, 6H, lsIn-4,7-H), 7.77 - 7.5 (m, 6H, lsIn-5,6-H), 3.90 - 3.86 (m, 6H, CH_2CH_2 -lsIn), 3.74 - 3.71 (m, 6H, CH_2 -lsIn), 3.61 - 3.47 (m, 18H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3$), 0.74 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.3$ (s, C-lsIn-1,3), 134.3 (d, C-lsIn-5,6), 132.6 (s, C-lsIn-3a,7a), 123.6 (d, C-lsIn-4,7), 75.4 (t, $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2\text{O})_3$), 70.9 (t, CH_2CH_2 -lsIn), 69.9 (t, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -lsIn), 67.9 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -lsIn), 40.6 (s, $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2\text{O})_3$), 37.3 (t, CH_2 -lsIn), 17.3 (t, CH_3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2867$ (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1705 (s, C=O Valenz.), 1392 (s, C-N Valenz.) cm^{-1} .

MS (HR-ESI+): $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}$ ber. $m/z = 390.10058$
gef. $m/z = 390.10002 \Delta = -1.46 \text{ ppm}$.

2-Methyl-2-[(4-methylbenzen-1-sulfonyloxy)methyl]propan-1,3-diyl-bis(4-methylbenzensulfonat) (25)



In 20 mL Pyridin wurde 2-Hydroxymethyl-2-methyl-1,3-propandiol (**3**, 600 mg, 4.99 mmol) gelöst. Unter Eiskühlung wurde portionsweise *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (4.60 g, 24.1 mmol) zugegeben und anschließend 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h gerührt. Nach Zugabe von 100 mL verdünnte Salzsäure wurde dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert, filtriert und i. Vak. getrocknet. Das Produkt **25** wurde als ein fein-kristalliner, farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.62 g (4.50 mmol, 90 %)

(Lit.^[57]: quant.).

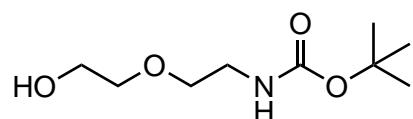
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 - 7.70 (m, 6H, Ar-2,6-*H*), 7.37 - 7.35 (m, 6H, Ar-3,5-*H*), 3.76 (s, 6H, CH₃C(CH₂)₃), 2.47 (s, 9H, Ar-CH₃), 0.89 (s, 3H, CH₃C(CH₂)₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 145.4 (s, C-Ar-4), 131.9 (s, C-Ar-1), 130.1 (d, C-Ar-3,5), 127.9 (d, C-Ar-2,6), 69.8 (t, CH₃C(CH₂)₃), 39.4 (s, CH₃C(CH₂)₃), 21.7 (q, Ar-CH₃), 16.1 (q, CH₃C(CH₂)₃) ppm.

Schmelzpunkt: 109 °C

(Lit.^[57]: 109-110 °C).

tert-Butyl-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]carbamat (28)



In 50 mL Dichlormethan wurde Di-*tert*-butyldicarbonat (**27**, 14.4 g, 66.0 mmol) gelöst. Die Lösung wurde langsam unter Eiskühlung zu einer Lösung aus 2-(2-Aminoethoxy)-ethanol

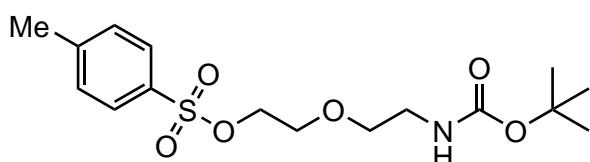
(**26**, 6.31 g, 60 mmol) in 40 mL Dichlormethan gegeben und das Gemisch wurde 30 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit enthärtetem Wasser gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt **28** wurde als farbloses, niedrig-viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 20.3 g (56.4 mmol, 94 %)

(Lit.^[58]: 99 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.93 (s, 1H, NH), 3.74 (t, J = 5.2 Hz, 2H, CH₂OH), 3.59 - 3.56 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H, CH₂CH₂OH), 3.35 - 3.32 (m, 2H, CH₂NH), 2.18 (s, 1H, OH), 1.44 (s, 9H, CH₃) ppm.

2-{2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]ethoxy}ethyl-4-methylbenzensulfonat (**29**)



tert-Butyl-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]carbamat (**28**, 2.00 g, 9.74 mmol) wurde in 12 mL Pyridin gelöst. Zu der Lösung wurde langsam *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.90 g, 9.97 mmol) gegeben. Die Mischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dreimal mit je 10 mL verdünnter Salzsäure und konzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt **29** wurde als blass-gelbes, mittel-viskoses Öl erhalten.

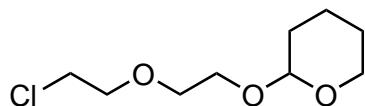
Ausbeute: 2.70 g (7.50 mmol, 77 %)

(Lit.^[59]: 78 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ts-2,6-H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz,

2H, Ts-3,5-H), 4.19 - 4.14 (m, 2H, CH₂O-Ts), 3.65 - 3.61 (m, 2H, CH₂CH₂O-Ts), 3.48 - 3.43 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.35 - 3.32 (m, 1H, CH_aH_bNH), 3.28 - 3.22 (m, 2H, CH_aH_bNH), 1.60 (s, 3H, Ts-CH₃), 1.45 (s, 9H, OC(CH₃)₃) ppm.

2-[2-(2-Chlorethoxy)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (31)



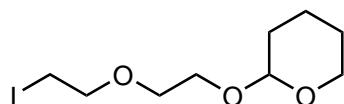
2-(2-Chlorethoxy)ethanol (**21**, 6.23 g, 50.0 mmol) wurde mit 500 µL konzentrierter Salzsäure versetzt. Zu der Mischung wurde 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (6.35 g, 75.0 mmol) getropft und anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges 3,4-Dihydro-2*H*-pyran wurde i. Vak. entfernt. Nach Destillation im Unterdruck (0.1 mbar; Siedepunkt: 90 °C) wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 10.0 g (48.0 mmol, 96 %) (Lit.^[60]: 99 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.64 (m_c, 1H, THP-2-H), 3.89 - 3.48 (m, 10H, CICH₂CH₂-OCH₂CH₂O, THP-6-H), 1.86 - 1.50 (m, 6H, THP-3,4,5-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 100.0 (t, C-THP-2), 71.3 (t, CICH₂CH₂O), 70.6 (t, CH₂CH₂O-THP), 66.6 (t, CH₂O-THP), 62.3 (t, C-THP-6), 42.7 (t, CICH₂), 30.5 (t, C-THP-3), 25.4 (t, C-THP-5), 19.5 (t, C-THP-4) ppm.

2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (32)



Wasserfreies Natriumiodid (20.0 g, 133 mmol) und Natriumhydrogencarbonat (10.0 g, 119 mmol) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 50 mL wasserfreiem Acetonitril suspendiert. Zu der Suspension wurde 2-[2-(2-Chlorethoxy)ethoxy]tetrahydro-2*H*-pyran (**31**, 22.0 g,

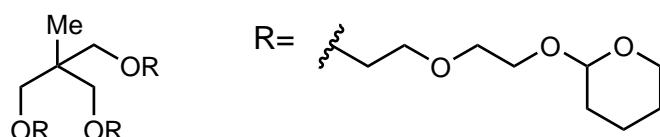
105 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 16 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel [Cyclohexan : Essigsäureethylester (2:1) $R_f = 0.78$] gereinigt. Das Produkt **32** wurde als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 28.4 g (94.5 mmol, 90 %) (Lit.^[42]: k. A., abweichende Durchführung).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.65$ (m_c, 1H, THP-2-H), 3.90 - 3.86 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -THP), 3.80 - 3.76 (m, 2H, $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.70 - 3.68 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -THP), 3.64 - 3.60 (m, 1H, THP-6- H_a), 3.54 - 3.49 (m, 1H, THP-6- H_b), 3.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, ICH_2), 1.90 - 1.48 (m, 6H, THP-3,4,5-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 100.0$ (d, 2-THP-2), 72.0 (t, $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$), 70.2 (t, ICH_2CH_2), 66.6 (t, CH_2O -THP), 62.3 (t, C-THP-6), 30.6 (t, C-THP-3), 25.4 (t, C-THP-5), 19.5 (t, C-THP-4), 03.0 (t, ICH_2) ppm.

2,2'-[{(8-Methyl-8-{7-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2,5-dioxaheptyl}-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl)bis(oxy)]-bis(tetrahydro-2H-pyran)} (33)



Unter Stickstoffatmosphäre wurde Natriumhydrid (60 %ig in Paraffinöl, 1.20 g, 30.0 mmol) in 30 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. 2-Hydroxymethyl-2-methyl-1,3-propandiol (**3**, 400 mg, 3.32 mmol) wurde im Gegenstrom zugegeben und 1 h bei 50 °C gerührt. 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (**32**, 9.00 g, 30.0 mmol) wurde in 25 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und langsam über einem Zeitraum von 40 min zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 7 d unter Rückfluss gerührt. Verdampftes Tetrahydrofuran wurde regelmäßig nachgegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der ausgefallene Feststoff filtriert und mit viel Tetrahydro-

furan gewaschen. Das Filtrat wurde i. Vak. eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (90:10), $R_f = 0.22$] gereinigt. Das Produkt **33** wurde als gelbes Öl erhalten, welches noch mit geringen Mengen an 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2*H*-pyran (**32**) verunreinigt war, jedoch für weiterführende Reaktionen in verunreinigter Form verwendet wurde. Die Ausbeute wurde anhand der Integrale im ^1H -NMR-Spektrum berechnet.

Ausbeute: 1.48 g (2.32 mmol, 70 %)

(Lit.^[61]: k. A. %.).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.64$ (t, $J = 3.5$ Hz, 3H, THP-2-*H*), 3.90 - 3.83 (m, 3H, THP-6-*H_a*), 3.70 - 3.67 (m, 9H, THP-6-*H_b*, $\text{CH}_2\text{O-THP}$), 3.64 - 3.48 (m, 18H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{O-THP}$), 3.32 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2\text{O})_3$), 1.87 - 1.48 (m, 18H, THP-3,4,5-*H*), 0.93 (s, 3H, CH_3) ppm.

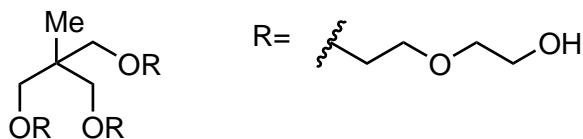
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 98.9$ (d, C-THP-2), 73.9 (t, $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2\text{O})_3$), 70.6 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-THP}$)*, 70.5 (t, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-THP}$)*, 70.4 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-THP}$)*, 66.7 (t, $\text{CH}_2\text{O-THP}$), 62.2 (t, C-THP-6), 41.0 (s, $\text{CH}_\text{C}(\text{CH}_2\text{O})_3$), 30.6 (t, C-THP-3), 25.4 (t, C-THP-5), 19.5 (t, C-THP-4), 17.3 (q, CH_3) ppm.

*Die Signale können vertauscht sein.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2939$, 2870 (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1120 (s, C-O Valenz.), 1032 (s, C-O-C Valenz.) cm^{-1} .

MS (HR-ESI+): $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{O}_{12}\cdot\text{Na}$ ber. $m/z = 659.39770$
gef. $m/z = 659.39731 \Delta = -0.59$ ppm.

8-(7-Hydroxy-2,5-dioxaheptyl)-8-methyl-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diol (34)



Bei Raumtemperatur wurde in 40 mL eines Lösungsmittelgemisches aus Dichlormethan und Methanol (1:1) zuerst 2,2'-(8-Methyl-8-{7-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2,5-dioxaheptyl}-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl)bis(tetrahydro-2H-pyran) (**33**, 1.00 g, 1.57 mmol) gelöst und langsam mit 12 mL konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Festes Natriumhydrogencarbonat wurde so lange zugegeben, bis die überschüssige Salzsäure neutralisiert war. Der Feststoff wurde filtriert und mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigte organische Phase wurde i. Vak. eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (90:10), $R_f = 0.19$] gereinigt. Das Produkt **34** wurde als ein dunkel-gelbes, niedrig-viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 573 mg (1.49 mmol, 95 %) (Lit.^[61]: 62 %, über zwei Syntheseschritte).

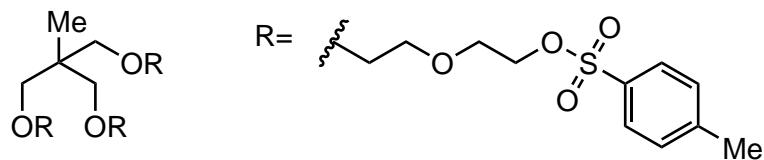
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.73$ (m, 6H, CH₂OH), 3.67 - 3.62 (m, 12H, OCH₂CH₂O-CH₂CH₂OH), 3.61 - 3.60 (m, 6H, CH₂CH₂OH), 3.57 (s, 6H, CH₃C(CH₂O)₃), 0.85 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 75.4$ (t, CH₃C(CH₂O)₃), 72.7 (t, CH₂CH₂OH), 70.8 (t, CH₂OCH₂CH₂OH), 70.1 (t, CH₂CH₂OCH₂CH₂OH), 61.8 (t, CH₂OH), 40.6 (s, CH₃C(CH₂O)₃), 17.5 (q, CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3397$ (br., O-H Valenz.), 2870 (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1101 (s, C-O Valenz.), 1057 (s, C-O Valenz.) cm⁻¹.

MS (HR-ESI+): C₁₇H₃₆O₉·Na ber. m/z = 407.22515
gef. m/z = 407.22489 $\Delta = -0.65$ ppm.

8-Methyl-8-[7-(4-methylbenzenesulfonyloxy)-2,5-dioxaheptyl]-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl-bis(4-methylbenzenesulfonat) (35)

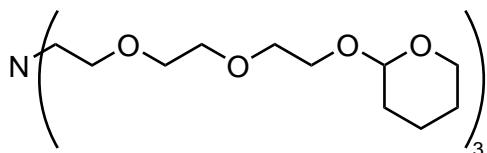


Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung aus Natriumhydroxid (1.50 g, 37.5 mmol) in 12 mL entwässertem Wasser zu einer Lösung aus 8-(7-Hydroxy-2,5-dioxaheptyl)-8-methyl-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diol (**34**, 360 mg, 936 µmol) in 25 mL Tetrahydrofuran gegeben. Zu dem zweiphasigen Gemisch wurde *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (2.50 g, 12.7 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung auf 20 mL einer 10 %-igen Salzsäurelösung gegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Ein farbloses, hochviskoses Öl wurde erhalten. Das Produkt **35** enthielt noch *para*-Toluolsulfonsäurechlorid als Verunreinigung, die Ausbeute wurde anhand der Integrale im ¹H-NMR-Spektrum bestimmt.

Ausbeute: 640 mg (752 µmol, 80 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 - 7.78 (m, 6H, Ts-2,6-H), 7.35 - 7.34 (m, 6H, Ts-3,5-H), 4.16 - 4.13 (m, 6H, CH₂OTs), 3.69 - 3.48 (m, 24H, CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OTs), 2.45 (s, 9H, Ts-CH₃), 0.83 (s, 3H, CH₃C(CH₂O)₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 144.8 (s, C-Ts-1), 133.0 (s, C-Ts-4), 129.8 (d, C-Ts-3,5), 130.0 (d, C-Ts-2,6), 75.5 (t, CH₃C(CH₂O)₃), 70.9 (t, CH₂OCH₂CH₂OTs), 70.5 (t, CH₂CH₂OTs), 69.3 (t, CH₂CH₂OCH₂CH₂OTs), 68.7 (t, CH₂O-Ts), 40.6 (s, CHC(CH₂O)₃), 21.6 (q, Ts-CH₃), 17.4 (q, CH₃C(CH₂O)₃) ppm.

Tris{8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-3,6-dioxaoctyl}amin (37)

Unter Stickstoffatmosphäre wurde Natriumhydrid (60 %ig in Paraffinöl, 1.20 g, 30.0 mmol) in 30 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. Triethanolamin (500 mg, 3.35 mmol) wurde im Gegenstrom zugegeben und 1 h bei 50 °C gerührt. 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2*H*-pyran (**32**, 9.00 g, 30.0 mmol) wurde in 25 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und langsam über einen Zeitraum von 40 min zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 7 d unter Rückfluss gerührt. Verdampftes Tetrahydrofuran wurde regelmäßig nachgegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der ausgefallene Feststoff filtriert und mit viel Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wurde i. Vak. eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (90:10), $R_f = 0.18$] gereinigt. Das Produkt **37** wurde als gelbes Öl erhalten, welches noch mit geringen Mengen an 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2*H*-pyran (**32**) verunreinigt war, jedoch für weiterführende Reaktionen in verunreinigter Form verwendet wurde. Die Ausbeute wurde anhand der Integrale im ^1H -NMR-Spektrum berechnet.

Ausbeute: 1.51 g (2.14 mmol, 64 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.64 - 4.56$ (m, 3H, THP-2-*H*), 3.95 - 3.50 (m, 36H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-THP}$, THP-6-*H*) 2.75 - 2.64 (m, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$), 1.84 - 1.51 (m, 18H, THP-3,4,5-*H*) ppm.

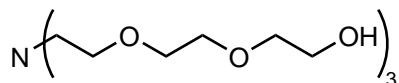
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 100.1$ (d, C-THP-2), 70.5 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-THP}$), 70.2 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-THP}$)*, 70.1 (t, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-THP}$)*, 69.5 (t, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_3$), 67.2 (t, $\text{CH}_2\text{O-THP}$), 66.8 (t, C-THP-6), 53.1 (t, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$), 30.7 (t, C-THP-3), 25.4 (t, C-THP-5), 20.4 (t, C-THP-4) ppm.

*Die Signale können vertauscht sein.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2939, 2870$ (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1120 (s, C-O-C Valenz.), 1073 (m, C-N Valenz.), 1032 (s, C-O-C Valenz.) cm^{-1} .

MS (HR-ESI+): $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{NO}_{12}$ ber. $m/z = 666.44230$
gef. $m/z = 666.44215 \Delta = -0.23 \text{ ppm}$.

Tris(8-hydroxy-3,6-dioxaoctyl)amin (38)



Bei Raumtemperatur wurde in 50 mL eines Lösungsmittelgemisches aus Dichlormethan und Methanol (1:1) zuerst Tris{8-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-3,6-dioxaoctyl}amin (**37**, 1.37 g, 2.06 mmol) gelöst und langsam mit 6 mL konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Festes Natriumhydrogen-carbonat wurde so lange zugegeben, bis die überschüssige Salzsäure neutralisiert war. Der Feststoff wurde filtriert und mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigte organische Phase wurde i. Vak. eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (90:10), $R_f = 0.17$] gereinigt. Das Produkt **38** wurde als ein gelbes Öl erhalten.

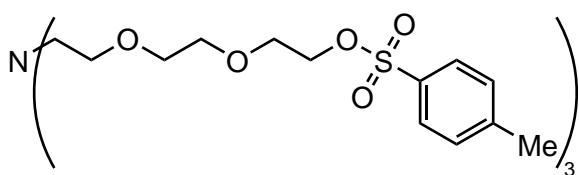
Ausbeute: 420 mg (1.02 mmol, 49 %) (Lit.^[62]: k. A., abweichende Durchführung).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.80 - 3.49$ (m, 30H, $\text{CH}_2\text{O CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.06 - 3.02 (s, 3H, OH) 2.73 - 2.62 (m, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 73.3$ (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 71.0 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 70.1 (t, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_3$), 61.6 (t, CH_2OH), 55.9 (t, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3362$ (br., O-H Valenz.), 2872 (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1120 (s, C-O Valenz.), 1064 (s, C-O Valenz.) cm^{-1} .

MS (HR-ESI+): $\text{C}_{18}\text{H}_{40}\text{NO}_9$ ber. $m/z = 414.26976$
gef. $m/z = 414.26938 \Delta = -0.9 \text{ ppm}$.

Tris[8-(4-methylbenzen-1-sulfonyloxy)-3,6-dioxaoctyl]amin (39)

Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung aus Natriumhydroxid (1.50 g, 37.5 mmol) in 12 mL enthärtetem Wasser zu einer Lösung aus Tris{8-hydroxy-3,6-dioxaoctyl}amin (**38**, 380 mg, 920 µmol) in 25 mL Tetrahydrofuran gegeben. Zu dem zweiphasigen Gemisch wurde *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (2.50 g, 12.7 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung auf 20 mL einer 10 %-igen Salzsäurelösung gegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigte organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Ein farbloses, hochviskoses Öl wurde erhalten. Das Produkt **39** enthielt Verunreinigungen, die Ausbeute wurde anhand der Integrale im ¹H-NMR-Spektrum bestimmt.

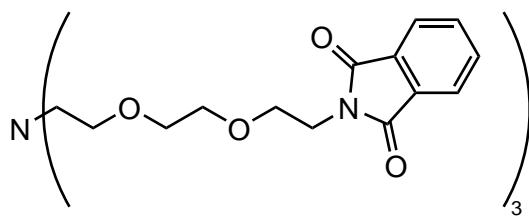
Ausbeute: 460 mg (525 µmol, 57 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 - 7.78 (m, 6H, Ts-2,6-H), 7.35 - 7.33 (m, 6H, Ts-3,5-H), 4.15 - 4.13 (m, 6H, CH₂-Ts), 3.68 - 3.66 (m, 6H, CH₂CH₂O-Ts), 3.58 - 3.48 (m, 18H, CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂O-Ts), 2.78 - 2.68 (m, 6H, N(CH₂)₃), 2.44 (s, 9H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 142.9 (s, C-Ts-1), 137.5 (s, C-Ts-4), 129.9 (d, C-Ts-3,5), 128.0 (d, C-Ts-2,6), 70.7 (t, CH₂OCH₂CH₂O-Ts), 70.3 (t, CH₂CH₂OCH₂CH₂O-Ts), 69.8 (t, CH₂CH₂O-Ts), 69.3 (t, N(CH₂CH₂)₃), 68.7 (t, CH₂CH₂O-Ts), 54.5 (t, N(CH₂)₃), 21.3 (q, CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2924, 2870 (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1352 (m, -SO₂ Valenz.), 1174 (s, -SO₂ Valenz.) cm⁻¹.

MS (HR-ESI+): C₃₉H₅₈NO₁₅S₃·Na ber. m/z = 876.2931
gef. m/z = 876.29499 Δ = -1.51 ppm.

Tris[8-(1,3-dioxoisooindolin-2-yl)-3,6-dioxaoctyl]amin (40)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden Tris[8-(4-methylbenzen-1-sulfonyloxy)-3,6-dioxaoctyl]amin (**39**, 420 mg, 914 µmol) und Kaliumphthalimid (800 mg, 4.32 mmol) in 25 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wurde 3 d bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (95:5), $R_f = 0.48$] gereinigt. Das entstandene Produkt **40** wurde als ein gelbes und hoch-viskoses Öl erhalten, welches noch mit Kaliumphthalimid verunreinigt war. Die Ausbeute wurde anhand der Integrale im ^1H -NMR-Spektrum berechnet.

Ausbeute: 140 mg (174 µmol, 19 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.84 - 7.81$ (m, 6H, lsln-4,7-H), 7.71 - 7.68 (m, 6H, lsln-5,6-H), 3.88 (t, $J = 5.9$ Hz, 6H, CH_2CH_2 -lsln), 3.72 (t, $J = 5.9$ Hz, 6H, CH_2 -lsln), 3.62 - 3.60 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -lsln), 3.53 - 3.51 (m, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_3$), 3.48 - 3.40 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -lsln), 2.71 - 2.60 (m, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$) ppm.

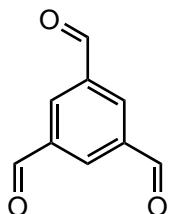
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.2$ (s, C-lsln-1,3), 134.3 (d, C-lsln-5,6), 125.5 (s, C-lsln-3a,7a), 123.6 (d, C-lsln-4,7), 70.3 (t, CH_2CH_2 -lsln), 69.8 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -lsln), 67.9 (t, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_3$), 54.4 (t, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$), 37.2 (t, CH_2 -lsln) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2867$ (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1705 (s, C=O Valenz.), 1392 (s, C-N Valenz.) cm^{-1} .

MS (HR-ESI+): $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_{12}$ ber. $m/z = 801.33415$
gef. $m/z = 801.33281 \Delta = -1.67$ ppm.

6.2.2. Aromatisch-verzweigte Bausteine

Benzene-1,3,5-trimethanal (42)



Zu einer Suspension aus 100 mL Dichlormethan, 1,3,5-Tris(hydroxymethyl)benzen (**50**, 2.00 g, 11.9 mmol) und Celite (3 g) wurde portionsweise Pyridiniumchlorochromat (7.74 g, 35.7 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde 16 h unter Rückfluss gerührt. 100 mL Diethyl-ether wurden zugegeben und der schwarze Feststoff wurde abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das entstandene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (97:3) $R_f = 0.25$] gereinigt. Das Produkt **42** wurde als ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.04 g (6.43 mmol, 54 %)

(Lit.^[48]: 62 %).

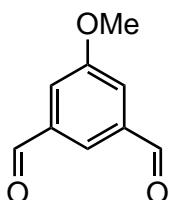
¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d₄): $\delta = 10.20$ (s, 3H, CHO), 8.64 (s, 3H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-d₄): $\delta = 189.8$ (d, CH₂O), 137.8 (s, C-1,3,5), 134.8 (d, C-2,4,6) ppm.

Schmelzpunkt: 91 °C

(Lit.^[48]: 92 °C).

5-Methoxybenzen-1,3-dicarbaldehyd (44)



In 80 mL Dichlormethan wurden 5-Methoxybenzen-1,3-dimethanol (**61**, 800 mg, 4.75 mmol) und Pyridiniumchlorochromat (3.08 g, 14.3 mmol) suspendiert. Das Gemisch wurde unter Rückfluss 16 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff

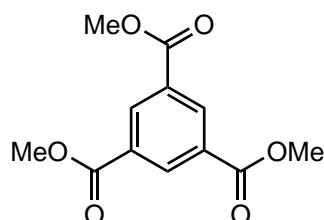
abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel [Cyclohexan : Essigsäureethylester (2:1) $R_f = 0.80$] gereinigt. Das Produkt **44** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 780 mg (4.60 mmol, 97 %) (Lit.^[49]: 96 %, abweichende Durchführung).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.06$ (s, 2H, CHO), 7.96 (s, 1H, Ar-2-H), 7.66 (s, 2H, Ar-4,6-H), 3.94 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 190.9$ (d, CHO), 160.8 (s, C-Ar-5), 138.4 (s, C-Ar-1,3), 124.2 (d, C-Ar-2), 119.4 (d, C-Ar-4,6), 56.0 (q, CH₃) ppm.

1,3,5-Benzentricarbonsäuretrimethylester (**49**)



1,3,5-Benzentricarbonsäure (**48**, 3.00 g, 14.3 mmol) wurde in 50 mL Methanol suspendiert. 2 mL konzentrierter Schwefelsäure wurden zugegeben und anschließend wurde 16 h unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt in 50 mL Dichlormethan gelöst. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt **49** wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3.43 g (13.6 mmol, 95 %) (Lit.^[43]: 97 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.30$ (s, 3H, Ar-H), 4.04 (s, 3H, COOCH₃) ppm.

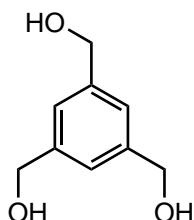
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 165.4$ (s, COOCH₃), 134.6 (d, C-2,4,6), 131.2 (s, C-1,3,5), 52.6 (q, COOCH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 252 (17.3) [M] $^{\bullet+}$, 212 (100) [M-OCH₃] $^{\bullet+}$.

Schmelzpunkt: 144 °C

(Lit.^[43]: 144 °C).

Benzen-1,3,5-trimethanol (50)



Unter Stickstoffatmosphäre wurde Lithiumaluminiumhydrid (451 mg, 11.9 mmol) in 15 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. Zu der Suspension wurde unter Eiskühlung langsam 1,3,5-Benzentricarbonsäuretrimethylester (**49**, 1.00 g, 3.96 mmol), gelöst in 20 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran, getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min unter Eiskühlung, 1.5 h bei Raumtemperatur und anschließend 16 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wurde unter Eiskühlung langsam enthärtetes Wasser (50 mL) zugegeben und mit verdünnter Salzsäure auf pH = 6 eingestellt. Die wässrige Phase wurde 3 d mit 300 mL Essigsäureethylester im Perforator extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Produkt **50** wurde als ein farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 661 mg (3.93 mmol, 99 %)

(Lit.^[43]: 98 %).

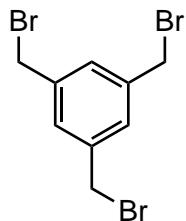
¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d₄): δ = 7.52 (s, 3H, Ar-H), 4.86 (s, 3H, OH), 4.60 (s, 6H, CH₂OH) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, MeOD-d₄): δ = 143.1 (s, C-1,3,5), 125.6 (d, C-2,4,6), 65.2 (t, CH₂OH) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 168 (100) [M] $^{\bullet+}$.

Schmelzpunkt: 74 °C

(Lit.^[43]: 75-76 °C).

1,3,5-Tris(brommethyl)benzen (51)

1,3,5-Tris(hydroxymethyl)benzen (**50**, 500 mg, 2.98 mmol) wurden zu einem Gemisch aus 6 mL Toluol und 4 mL 48 %-iger wässriger HBr-Lösung gegeben und 24 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 5 mL Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden i. Vak. getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel [Petrolether:Cyclohexan (1:1), $R_f = 0.70$] gereinigt. Ein farbloser, kristalliner Feststoff wurde erhalten.

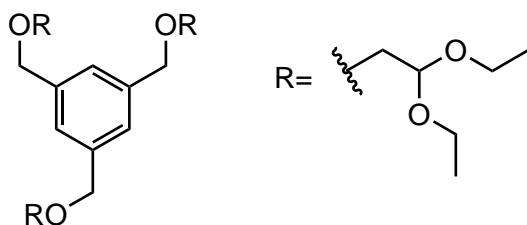
Ausbeute: 1.05 g (2.94 mmol, 99 %) (Lit.^[48]: 98 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.35$ (s, 3H, Ar-H), 4.46 (s, 6H, CH₂Br) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 139.1$ (s, C-1,3,5), 129.6 (d, C-2,4,6), 32.2 (t, CH₂Br) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 354 (33) [¹²C₉¹H₉⁷⁹Br₃]⁺, 356 (100) [¹²C₉¹H₉⁷⁹Br₂⁸¹Br₁]⁺, 358 (94) [¹²C₉¹H₉⁷⁹Br₁⁸¹Br₂]⁺, 340 (29) [¹²C₉¹H₉⁸¹Br₃]⁺.

Schmelzpunkt: 95 °C (Lit.^[48]: 95 °C).

1,3,5-Tris[(2,2-diethoxyethoxy)methyl]benzen (52)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden in 25 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran 2,2-Diethoxyethanol (**9**, 700 mg, 5.22 mmol) und Natriumhydrid (60 %ig in Paraffinöl, 250 mg, 6.25 mmol) suspendiert und 1 h bei 50 °C erhitzt. In 25 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde 1,3,5-Tris(brommethyl)benzen (**51**, 300 mg, 840 µmol) gelöst und langsam über ein Zeitraum von 20 min zum Reaktionsgemisch getropft. Die Reaktion wurde 7 d unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene Feststoff filtriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Das eingeengte Rohprodukt wurde mehrmals säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (93:7), $R_f = 0.20$] gereinigt. Das entstandene Produkt **52** wurde als ein hellgelbes und hochviskoses Öl erhalten. Aufgrund der Reinigung an Kieselgel mit Methanol enthielt das Produkt eine nicht-lösliche Verunreinigung in Form von Kieselgel. Die Ausbeute wurde anhand der Elementaranalyse korrigiert.

Ausbeute: 350 mg (680 µmol, 81 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.20$ (s, 3H, Ar-H), 4.61 (t, $^3J = 5.2$ Hz, 3H, CH₂CH-(OCH₂CH₃)₂), 4.51 (s, 6H, Ar-CH₂O), 3.63 - 3.57 (m, 6H, OCH_aH_bCH₃), 3.51 - 3.45 (m, 6H, OCH_aH_bCH₃), 3.41 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 6H, CH₂CH(OCH₂CH₃)₂), 1.11 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 18H, OCH₂CH₃) ppm.

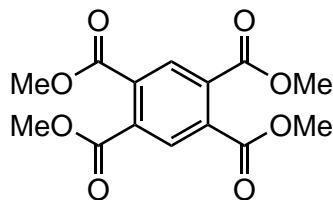
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 138.3$ (s, C-1,3,5), 125.7 (d, C-2,4,6), 100.4 (d, CH₂CH(OCH₂CH₃)₂), 72.0 (t, Ar-CH₂O), 70.3 (t, CH₂CH(OCH₂CH₃)₂), 61.4 (t, OCH₂CH₃), 15.2 (q, OCH₂CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2976, 2882$ (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1103 (s, C-O Valenz.), 1054 (s, C-O-C Valenz.) cm⁻¹.

MS (HR-ESI+): C₂₇H₄₈O₉·Na ber. m/z = 539.32015
gef. m/z = 539.31907 Δ = -2.00 ppm.

Elementaranalyse: C₂₇H₄₈O₉ + 1.5 SiO₂ ber. C 53.32 H 7.95
gef. C 53.36 H 7.60

1,2,4,5-Benzentetracarbonsäuretetramethylester (54)



Pyromellitsäure (**53**, 5.00 g, 19.7 mmol) wurde in 120 mL Methanol suspendiert und mit 3 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 d unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 100 mL Chloroform gelöst. Die organische Phase wurde dreimal mit je 50 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie dreimal mit je 50 mL entwässertem Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt **54** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5.38 g (17.3 mmol, 88 %) (Lit.^[63]: 73 %; abweichende Durchführung).

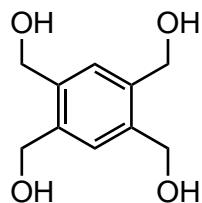
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (d, 2H, 3,4-H), 3.94 (s, 12H, COOCH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 166.3 (s, COOCH₃), 134.2 (d, C-3,6), 129.6 (s, C-1,2,4,5), 53.1 (q, COOCH₃) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 310 (4.2) [M]^{•+}, 279 (100) [M-OCH₃]⁺.

Schmelzpunkt: 144 °C (Lit.^[63]: 144 °C).

1,2,4,5-Tetrakis(hydroxymethyl)benzen (55)



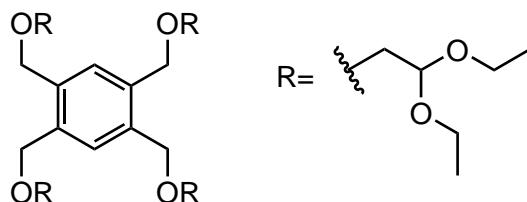
Unter Stickstoffatmosphäre wurde Lithiumaluminiumhydrid (2.92 g, 76.9 mmol) in 25 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. Zu der Suspension wurde unter Eiskühlung langsam 1,2,4,5-Benzentetracarbonsäuretetramethylester (**54**, 2.00 g, 6.45 mmol), gelöst in 20 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran, getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min unter Eiskühlung, 1.5 h bei Raumtemperatur und anschließend 16 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wurde unter Eiskühlung langsam enthärtetes Wasser (50 mL) zugegeben und mit verdünnter Salzsäure auf pH = 6 eingestellt. Die wässrige Phase wurde 3 d mit 300 mL Essigsäureethylester im Perforator extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Ein farbloser Feststoff wurde erhalten.

Ausbeute: 1.19 g (6.00 mmol, 93 %)

(Lit.^[64]: 90 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.39 (s, 2H, 3,6-H), 5.02 (t, J = 4.6 Hz, 4H, CH₂OH), 4.52 (d, J = 4.6 Hz, 8H, CH₂OH) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 137.6 (s, C-1,2,4,5), 126.2 (d, C-3,6), 60.7 (t, CH₂OH) ppm.

1,2,4,5-Tetrakis[(2,2-diethoxyethoxy)methyl]benzen (56)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden in 25 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran 2,2-Diethoxyethanol (**9**, 700 mg, 5.22 mmol) und Natriumhydrid (60 %ig in Paraffinöl, 250 mg, 6.25 mmol) suspendiert und 1 h bei 50 °C erhitzt. In 25 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde 1,2,4,5-Tetrakis(brommethyl)benzen (**57**, 300 mg, 666 µmol) gelöst und langsam über ein Zeitraum von 20 min zum Reaktionsgemisch getropft. Die Reaktion wurde 7 d unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene Feststoff filtriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde mehrmals säulenchromatografisch an basischem Aluminiumoxid [Cyclohexan : Essigsäureethylester (1:2), $R_f = 0.50$] gereinigt. Das entstandene Produkt **56** wurde als ein hellgelbes und hoch-viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 150 mg (208 µmol, 31 %).

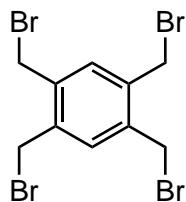
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.40$ (s, 2H, Ar-H), 4.64 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H, CH₂CH(OCH₂CH₃)₂), 4.63 (s, 8H, Ar-CH₂O), 3.73 - 3.65 (m, 8H, OCH_aH_bCH₃), 3.58 - 3.54 (m, 8H, OCH_aH_bCH₃), 3.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 8H, OCH₂CH), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 24H, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 135.8$ (s, C-Ar-1,2,4,5), 129.4 (d, CH-Ar-3,6)*, 101.1 (d, CH₂CH(OCH₂CH₃)₂), 70.8 (t, Ar-CH₂O), 70.8 (t, OCH₂CH), 60.2 (t, OCH₂CH₃), 15.3 (q, OCH₂CH₃) ppm.

*Das Signal ist nur im HSQC-NMR-Spektrum detektierbar.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2926, 2856$ (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1100 (s, C-O Valenz.), 1032 (s, C-O-C Valenz.) cm⁻¹.

MS (HR-EI, 70 eV): C₃₄H₆₂O₁₂ ber. m/z = 662.42413
gef. m/z = 662.42337 $\Delta = -1.14$ ppm.

1,2,4,5-Tetrakis(brommethyl)benzen (57)

1,2,4,5-Tetrakis(hydroxymethyl)benzen (**55**, 220 mg, 1.11 mmol) wurde zu einem Gemisch aus 6 mL Toluol und 6 mL 48 %-iger wässriger HBr-Lösung gegeben und 24 h bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL Diethylether gewaschen. Die vereinigte organische Phase wurde i. Vak. getrocknet und das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel [Petrolether:Cyclohexan (1:1), $R_f = 0.73$] gereinigt. Ein leicht-gelber, kristalliner Feststoff wurde erhalten.

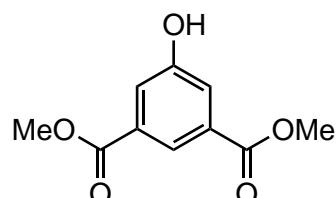
Ausbeute: 279 mg (622 µmol, 56 %) (Lit.^[45]: 60 %; abweichende Durchführung).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.37$ (s, 2H, Ar-H), 4.60 (s, 8H, Ar-CH₂Br) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.6$ (s, C-1,2,4,5), 133.6 (d, C-3,6), 28.7 (t, Ar-CH₂Br) ppm.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 446 (17) [¹²C₁₀¹H₁₀⁷⁹Br₄]⁺, 448 (68) [¹²C₁₀¹H₁₀⁷⁹Br₃⁸¹Br₁]⁺, 450 (100) [¹²C₁₀¹H₁₀⁷⁹Br₂⁸¹Br₂]⁺, 452 (65) [¹²C₁₀¹H₁₀⁷⁹Br₁⁸¹Br₃]⁺, 454 (18) [¹²C₁₀¹H₁₀⁸¹Br₄]⁺.

Schmelzpunkt: 153 °C (Lit.: 152 °C).

Dimethyl-5-hydroxyisophthalat (59)

5-Hydroxyisophthalsäure (**58**, 5.00 g, 27.5 mmol) wurde in 60 mL Methanol gelöst und mit 2 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h unter

Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 200 mL Essigsäureethylester gelöst. Die organische Phase wurde dreimal mit je 100 mL halb-konz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt **59** als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.95 g (23.6 mmol, 86 %)

(Lit.^[65]: 86 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.34 (s, 1H, Ar-OH), 7.95 (t, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, 2-H), 7.57 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 2H, 4,6-H), 3.87 (s, 6H, CH₃) ppm.

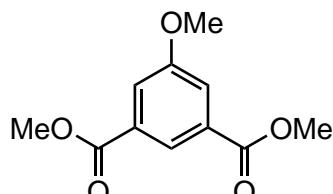
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 165.3 (s, COOCH₃), 157.8 (s, C-5), 131.3 (s, C-1,3), 120.1 (d, C-2), 120.0 (d, C-4,6), 52.3 (q, CH₃) ppm.

MS (ESI-): *m/z* = 209 [M-H]⁻.

Schmelzpunkt: 165 °C

(Lit.^[65]: 163-165 °C).

Dimethyl-5-methoxyisophthalat (60)



Zu einem Gemisch aus Dimethyl-5-hydroxyisophthalat (**59**, 2.61 g, 12.4 mmol) und Kaliumcarbonat (2.05 g, 14.8 mmol) in 100 mL Acetonitril wurde unter Stickstoffatmosphäre Methyljodid (4.75 mL, 76 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 100 mL Wasser suspendiert. Nach der Extraktion mit Essigsäureethylester wurde die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittel i. Vak. wurde ein blass-gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.71 g (12.1 mmol, 98 %)

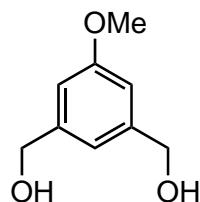
(Lit.^[65]: 94 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.38 (t, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, 2-H), 7.75 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 2H, 4,6-H), 3.94 (s, 6H, COOCH₃), 3.90 (s, 3H, ArOCH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 166.2 (s, COOCH₃), 159.7 (s, C-5), 131.8 (s, C-1,3), 122.9 (d, C-2), 119.3 (d, C-4,6), 55.8 (q, ArOCH₃), 52.4 (q, COOCH₃) ppm.

Schmelzpunkt: 111 °C (Lit.^[65]: 110-111 °C).

5-Methoxybenzen-1,3-dimethanol (**61**)



Variante A

Unter Stickstoffatmosphäre wurde 3-(Hydroxymethyl)-5-methoxy-benzoesäuremethylester (**62**, 1.10 g, 5.59 mmol) in 25 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dem Gemisch wurde portionsweise Lithiumaluminiumhydrid (466 mg, 12.3 mmol) im Gegenstrom gegeben. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bei konstanter Temperatur 1.5 h gerührt. Anschließend wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, 25 mL entwässertes Wasser zugegeben und die wässrige Phase auf pH = 6 durch Zugabe von verdünnter Salzsäure gestellt. Aus dem Gemisch wurde Tetrahydrofuran i. Vak. entfernt. Die wässrige Phase wurde 3 d mit 500 mL Essigsäureethylester im Perforator extrahiert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt **61** als leicht-gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 839 mg (4.99 mmol, 89 %) (Lit.^[66]: 87 %, abweichende Durchführung).

Variante B

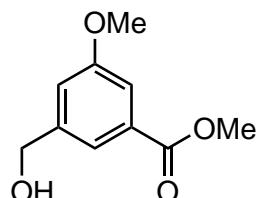
Unter Stickstoffatmosphäre wurde Dimethyl-5-methoxysophthalat (**60**, 1.16 g, 5.17 mmol) in 25 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dem Gemisch wurde portionsweise Lithiumaluminiumhydrid (789 mg, 20.8 mmol) im Gegenstrom gegeben.

Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bei konstanter Temperatur 1.5 h gerührt. Anschließend wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, 25 mL enthärtetes Wasser zugegeben und die wässrige Phase auf pH = 6 durch Zugabe von verdünnter Salzsäure gestellt. Aus dem Gemisch wurde Tetrahydrofuran i. Vak. entfernt. Die wässrige Phase wurde 3 d mit 500 mL Essigsäureethylester im Perforator extrahiert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Produkt **61** als leicht-gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 866 mg (5.15 mmol, 99 %) (Lit.^[66]: 87 %, abweichende Durchführung).

¹H-NMR (500 MHz, MeOD-d₄): δ = 8.47 - 8.46 (m, 1H, Ar-2-H), 8.39 - 8.37 (m, 2H, Ar-4,6-H), 6.13 (s, 4H, CH₂OH), 5.36 (s, 3H, CH₃) ppm.

3-(Hydroxymethyl)-5-methoxy-benzoësäuremethylester (**62**)



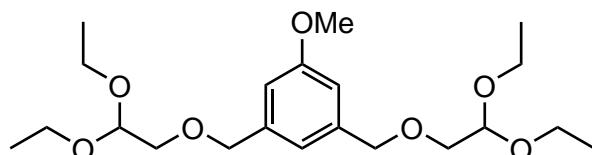
Unter Stickstoffatmosphäre wurde Dimethyl-5-methoxyisophthalat (**60**, 2.99 g, 13.3 mmol) in 50 mL wasserfreiem Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dem Gemisch wurde portionsweise Natriumborhydrid (3.15 g, 83.4 mmol) im Gegenstrom gegeben. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bei konstanter Temperatur 1.5 h gerührt. Anschließend wurde 16 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, es wurden 50 mL verdünnte Natriumhydrogen-carbonat-Lösung zugegeben und Methanol wurde i. Vak. entfernt. Mit verdünnter Salzsäure wurde die wässrige Phase auf pH = 6 eingestellt und 3 d mit 400 mL Chloroform im Perforator kontinuierlich extrahiert. Die organische Phase wurde nach dem Abkühlen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das verunreinigte Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt [Cyclohexan : Essigsäureethylester (1:1), R_f=0.45]. Ein leicht-gelbes, hochviskoses Öl wurde erhalten.

Ausbeute: 1.10 g (5.59 mmol, 43 %) (Lit.^[67]: 35 %; abweichende Durchführung).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 - 7.61 (m, 1H, 2-H), 7.48 - 7.47 (m, 1 H, 6-H), 7.14 - 7.13 (m, 1H, 4-H), 4.71 (s, 2H, CH₂OH), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 3.86 (s, 3H, ArOCH₃), 1.79 (s, 1H, CH₂OH) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 166.9 (s, COOCH₃), 159.9 (s, C-3), 142.7 (s, C-5), 131.6 (s, C-1), 120.2 (d, C-2), 117.6 (d, C-4), 113.3 (d, C-6), 64.7 (t, CH₂OH), 55.5 (q, ArOCH₃), 52.2 (q, COOCH₃) ppm.

1,3-[(2,2-Diethoxyethoxy)methyl]-5-methoxybenzen (63)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden in 25 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran 5-Methoxybenzen-1,3-dimethanol (**61**, 400 mg, 2.38 μmol) und Natriumhydrid (60 %ig in Paraffinöl, 230 mg, 5.75 mmol) suspendiert und 1 h bei 50 °C erhitzt. In 30 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde Bromacetaldehyddiethylacetal (**4**, 3.00 mg, 13.0 mmol) gelöst und langsam über einen Zeitraum von 20 min zum Reaktionsgemisch getropft. Die Reaktion wurde 5 d unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der ausgefallene Feststoff filtriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Das eingeengte Rohprodukt wurde mehrmals säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (93:7), R_f = 0.26] gereinigt. Das entstandene Produkt **63** wurde als ein farbloses und mittelviskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 100 mg (250 μmol, 11 %)

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD-d₄): δ = 6.92 (s, 1H, Ar-2-H), 6.84 (s, 2H, Ar-4,6-H), 4.69 - 4.64 (m, 2H, CH(OCH₂CH₃)₂), 4.56 (s, 4H, Ar-CH₂O), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.74 - 3.49 (m, 12H, OCH₂CH(OCH₂CH₃)₂), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 12H, CH₂CH₃) ppm.

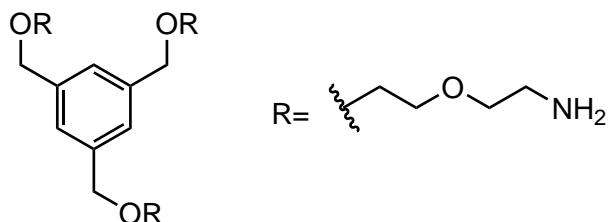
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 161.1 (s, C-Ar-5), 141.0 (s, C-Ar-1,3), 120.4 (d, C-Ar-

2), 113.6 (C-Ar-4,6), 102.6 (d, CH(CH₂CH₃)₂), 74.4 (t, Ar-CH₂O), 71.8 (t, Ar-CH₂OCH₂), 63.4 (t, OCH₂CH₃), 56.5 (q, OCH₃), 16.6 (q, CH₂CH₃) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2975$ (m, C-H Valenz., aromatisch), 2874 (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1461 (w, C-H Deform.), 1057 (s, C-O Valenz.) cm⁻¹.

MS (HR-ESI+): C₂₁H₃₆O₇·Na ber. m/z = 423.23869
gef. m/z = 423.23511 $\Delta = -0.52$ ppm.

1,3,5-Tris(7-amino-2,5-dioxaheptyl)benzen (68)



Zu einer Lösung aus 2,2',2''-[Benzen-1,3,5-triyltris(3,6-dioxahept-7,1-ylen)]tris(isoindolin-1,3-dion) (**72**, 380 mg, 460 µmol) in 20 mL Methanol wurde Hydrazin-Monohydrat (278 mg, 5.55 mmol) gegeben und die Lösung 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert und mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat wurde i. Vak. eingeengt und ausgefallener Feststoff wurde filtriert und mit Chloroform gewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und es wurde ein hellgelbes, viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 140 g (330 µmol, 70 %).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.19$ (s, 3H, Ar-H), 4.49 (s, 6H, Ar-CH₂O), 3.58 - 3.34 (m, 24H, CH₂CH₂OCH₂CH₂), 2.65 (t, $J = 5.8$ Hz, NH₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 138.4$ (s, C-Ar-1,3,5), 125.5 (d, C-Ar-2,4,6), 73.0 (t, CH₂CH₂NH₂), 71.8 (t, Ar-CH₂O), 69.4 (t, Ar-CH₂OCH₂)*, 69.1 (t, Ar-CH₂OCH₂CH₂)*, 41.3 (t, CH₂NH₂) ppm.

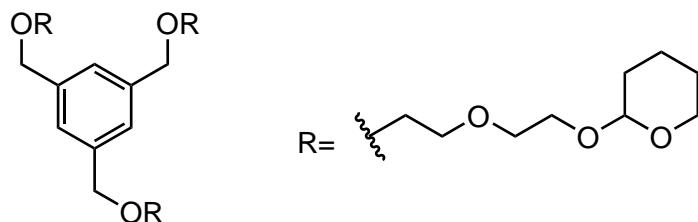
*Die Signale können vertauscht sein.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2866$ (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1571 (m, N-H Deform.), 1305 (m, C-N Valenz.), 1092 (s, C-O-C Valenz.) cm^{-1} .

MS (MALDI-TOF): $m/z = 452.3$ [M+Na]⁺.

Elementaranalyse: C₂₁H₃₉N₃O₆ ber. C 58.72 H 9.15 N 9.78
gef. C 58.65 H 9.23 N 9.47

1,3,5-Tris{7-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2,5-dioxaheptyl}benzen (69)



Unter Stickstoffatmosphäre wurde Natriumhydrid (60 %ig in Paraffinöl, 1.19 g, 29.7 mmol) in 50 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. Im Gegenstrom wurde 1,3,5-Tris-(hydroxymethyl)benzen (**50**, 500 mg, 2.97 mmol) zugegeben und 1 h bei 50 °C gerührt. 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (**32**, 7.00 g, 23.3 mmol) wurde in 25 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und langsam über einem Zeitraum von 1 h zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 7 d unter Rückfluss gerührt. Verdampftes Tetrahydrofuran wurde regelmäßig nachgegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der ausgefallene Feststoff filtriert und mit viel Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wurde i. Vak. eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (90:10), $R_f = 0.15$] gereinigt. Das Produkt **69** wurde als hellgelbes Öl erhalten, welches noch in geringen Mengen mit 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (**32**) verunreinigt war, jedoch für weiterführende Reaktionen in verunreinigter Form verwendet wurde. Die Ausbeute wurde anhand der Integrale im ¹H-NMR-Spektrum berechnet.

Ausbeute: 1.15 g (1.68 mmol, 57 %)

(Lit.^[42]: 42 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.23$ (s, 3H, Ar-H), 4.64 - 4.62 (m, 3H, THP-2-H), 4.55

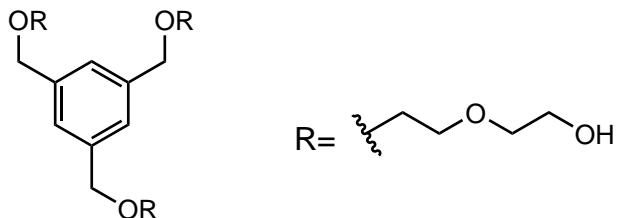
(s, 6H, Ar-CH₂O), 3.89 - 3.83 (m, 6H, THP-6-H), 3.78 - 3.48 (m, 24H, OCH₂CH₂O), 1.84 - 1.49 (m, 18H, THP-3,4,5-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 138.6 (s, C-Ar-1,3,5), 126.3 (d, C-Ar-2,4,6), 99.0 (d, C-THP-2) 73.1 (t, Ar-CH₂O), 70.6 (t, CH₂CH₂O-THP)*, 70.5 (t, Ar-CH₂OCH₂CH₂O)*, 66.7 (t, Ar-CH₂OCH₂CH₂O), 62.2 (t, CH₂CH₂O-THP), 30.6 (t, C-THP-3), 25.4 (t, C-THP-5), 19.5 (t, C-THP-4) ppm.

*Die Signale können vertauscht sein.

MS (HR-ESI+): C₃₆H₆₀O₁₂·Na ber. m/z = 707.39880
gef. m/z = 707.39721 Δ = -2.23 ppm.

1,3,5-Tris(7-hydroxy-2,5-dioxaheptyl)benzen (70)



Bei Raumtemperatur wurde in 20 mL eines Lösungsmittelgemisches aus Dichlormethan und Methanol (1:1) zuerst 1,3,5-Tris{7-[tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxa]-2,5-dioxaheptyl}-benzen (**69**, 286 mg, 420 μ mol) gelöst und langsam mit 6 mL konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Festes Natriumhydrogencarbonat wurde so lange zugegeben, bis die überschüssige Salzsäure neutralisiert war. Der Feststoff wurde filtriert und mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigte organische Phase wurde i. Vak. eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (90:10), R_f = 0.14] gereinigt. Das Produkt **70** wurde als ein blassgelbes, viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 148 mg (340 μ mol, 81 %)

(Lit.^[42]: 64 %).

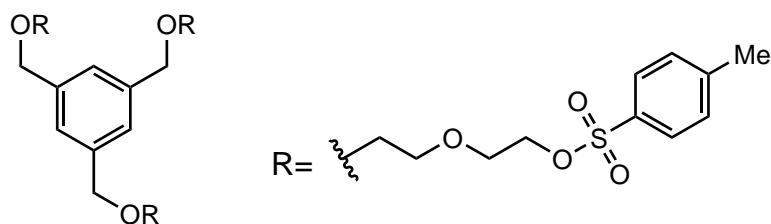
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.19 (s, 3H, Ar-H), 4.58 (t, J = 5.5 Hz, 3H, OH), 4.49

(s, 6H, Ar-CH₂O), 3.50 - 3.47 (m, 6H, CH₂OH), 3.44 - 3.41 (m, 18H, OCH₂CH₂OCH₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 135.4 (s, C-Ar-1,3,5), 125.6 (d, C-Ar-2,4,6), 72.2 (t, CH₂CH₂OH)), 71.8 (t, Ar-CH₂O), 69.7 (t, OCH₂CH₂O)*, 69.6 (t, OCH₂CH₂O)*, 60.1 (t, CH₂CH₂OH) ppm.

*Die Signale können vertauscht sein.

1,3,5-Tris[7-(4-methylbenzen-1-sulfonyloxy)-2,5-dioxaheptyl]benzen (71)



Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung aus Natriumhydroxid (600 mg, 15 mmol) in 5 mL entwässertem Wasser zu einer Lösung aus 1,3,5-Tris(7-hydroxy-2,5-dioxaheptyl)benzen (**70**, 450 mg, 1.04 mmol) in 14 mL Tetrahydrofuran gegeben. Zu dem zweiphasigen Gemisch wurde *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.20 g, 6.29 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung auf 20 mL einer 10 %-igen Salzsäurelösung gegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Ein farbloses, hochviskoses Öl wurde erhalten. Das Produkt **71** enthielt noch *para*-Toluolsulfonsäurechlorid als Verunreinigung, die Ausbeute wurde anhand der Integrale im ¹H-NMR bestimmt.

Ausbeute: 770 mg (860 µmol, 83 %)

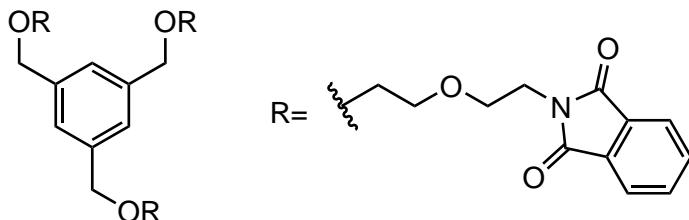
(Lit.^[42]: 97 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 - 7.78 (m, 6H, Ts-2,6-H), 7.35 - 7.34 (m, 6H, Ts-3,5-H), 7.22 (s, 3H, Ar-H), 4.52 (s, 6H, Ar-CH₂O), 3.76 - 3.74 (m, 6H, CH₂OTs), 3.70 -

3.68 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$), 3.62 - 3.60 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$), 3.58 - 3.56 (m, 6H, Ar- CH_2OCH_2) 2.43 (s, 9H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 144.8 (s, C-Ts-4), 138.6 (s, C-Ar-1,3,5), 133.0 (s, C-Ts-1), 130.0 (d, C-Ts-3,5), 128.0 (d, C-Ts-2,6), 126.3 (d, C-Ar-2,4,6), 73.1 (t, Ar- CH_2O), 70.8 (t, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$), 69.5 (t, Ar- CH_2OCH_2), 68.7 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$), 68.0 (t, CH_2OTs), 21.6 (q, CH_3) ppm.

2,2',2''-[Benzen-1,3,5-triyltris(3,6-dioxahept-7,1-ylen)]tris(isoindolin-1,3-dion) (72)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden Kaliumphthalimid (880mg, 4.75 mmol) und 1,3,5-Tris[7-(4-methylbenzen-1-sulfonyloxy)-2,5-dioxaheptyl]benzen (**71**, 800 mg, 890 μmol) in 20 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wurde 3 d bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (95:5), R_f = 0.62] gereinigt. Ein farbloser, zäher Feststoff wurde erhalten. Das entstandene Produkt **72** wurde als ein hellgelbes und hoch-viskoses Öl erhalten. Aufgrund der Reinigung an Kieselgel mit Methanol enthielt das Produkt **72** eine nicht-lösliche Verunreinigung in Form von Kieselgel (0.8 Äquivalente). Die Ausbeute wurde anhand der Elementaranalyse korrigiert.

Ausbeute: 420 mg (510 μmol , 58 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.84 - 7.78 (m, 12H, lsln-4,5,6,7-H), 6.99 (s, 3H, Ar-2,4,6-H), 4.35 (s, 6H, Ar- CH_2O), 3.75 (t, J = 5.8 Hz, 6H, CH_2Olsln), 3.64 (t, J = 5.8 Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{lsln}$), 3.57 - 3.55 (m, 6H, Ar- CH_2OCH_2), 3.49 - 3.47 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{lsln}$) ppm.

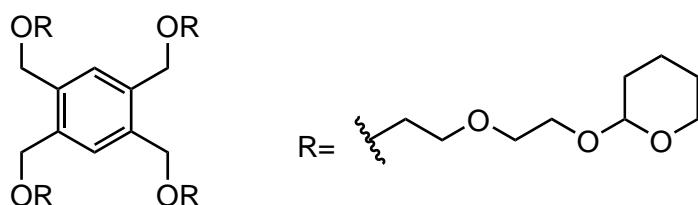
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 167.7 (s, C-I₃In-1,3), 138.2 (s, C-Ar-1,3,5), 134.3 (d, C-I₃In-5,6), 131.4 (s, C-I₃In-3a,7a), 125.2 (d, C-Ar-2,4,6), 122.9 (d, C-I₃In-4,7), 71.8 (t, Ar-CH₂O), 69.4 (t, Ar-CH₂OCH₂), 68.9 (t, CH₂OCH₂CH₂I₃In), 66.9 (t, CH₂CH₂I₃In), 37.0 (t, CH₂I₃In) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2870 (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1706 (m, C=O Valenz.), 1023 (s, C-O-C Valenz.) cm⁻¹.

MS (HR-ESI+): C₄₅H₄₆N₃O₁₂ ber. m/z = 820.30760
gef. m/z = 820.30639 Δ = -1.48 ppm.

Elementaranalyse: C₄₅H₄₅N₃O₁₂ + 0.8 SiO₂ ber. C 62.27 H 5.23 N 4.84
gef. C 62.01 H 5.52 N 4.50

1,2,4,5-Tetrakis{7-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2,5-dioxaheptyl}benzen (73)



Unter Stickstoffatmosphäre wurde Natriumhydrid (60 %ig in Paraffinöl, 475 mg, 11.9 mmol) in 50 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. 1,2,4,5-Tetrakis(hydroxymethyl)benzen (**55**, 200 mg, 1.01 mmol) wurde im Gegenstrom zugegeben und 1 h bei 50 °C gerührt. 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (**32**, 3.21 g, 10.7 mmol) wurde in 25 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und langsam über einem Zeitraum von 1 h zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 7 d unter Rückfluss gerührt. Verdampftes Tetrahydrofuran wurde regelmäßig nachgegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der ausgefallene Feststoff filtriert und mit viel Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wurde i. Vak. eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (90:10), R_f = 0.18] gereinigt. Das Produkt **73** wurde als hellgelbes Öl erhalten, welches noch in geringen Mengen mit 2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2H-pyran (**32**) verunreinigt war, jedoch für weiterführende

Reaktionen in verunreinigter Form verwendet wurde. Die Ausbeute wurde anhand der Integrale im ^1H -NMR-Spektrum berechnet.

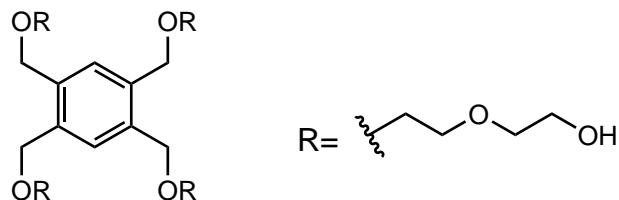
Ausbeute: 672 mg (758 μmol , 72 %)

(Lit.^[42]: 81 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39$ (s, 2H, Ar-H), 4.63 (m_c, 4H, THP-2-H), 4.62 (s, 8H, Ar- CH_2O), 3.89 - 3.60 (m, 40H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$; THP-6-H), 1.86 - 1.49 (m, 24H, THP-3,4,5-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.9$ (s, C-Ar-1,2,4,5), 129.6 (d, C-Ar-2,6), 99.0 (d, C-THP-2), 70.9 (t, Ar- CH_2O), 70.6 (t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -THP), 70.5 (t, Ar- $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 69.9 (t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -THP), 69.6 (t, Ar- $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 66.7 (t, C-THP-6), 30.6 (t, C-THP-3), 25.4 (t, C-THP-5), 19.5 (t, C-THP-4) ppm.

1,2,4,5-Tetrakis(7-hydroxy-2,5-dioxaheptyl)benzen (74)



Bei Raumtemperatur wurde in 20 mL eines Lösungsmittelgemisches bestehend aus Dichlormethan und Methanol (1:1) 1,2,4,5-Tetrakis{7-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-2,5-dioxaheptyl}benzen (**73**, 633 mg, 714 μmol) gelöst und langsam mit 6 mL konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Festes Natriumhydrogencarbonat wurde zugegeben, bis die überschüssige Salzsäure neutralisiert war. Der Feststoff wurde filtriert und mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigte organische Phase wurde i. Vak. eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (90:10), $R_f = 0.14$] gereinigt. Das Produkt **74** wurde als ein blassgelbes, viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 299 mg (543 μmol , 76 %)

(Lit.^[42]: 89 %).

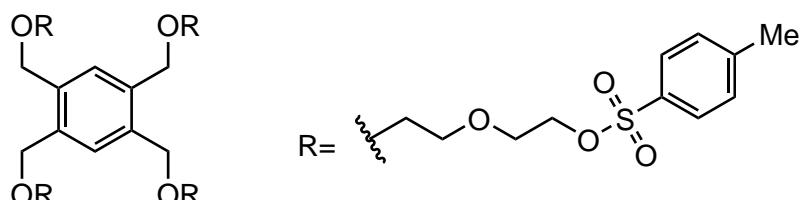
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (s, 2H, Ar-H), 4.66 (s, 8H, Ar-CH₂), 3.75 - 3.56 (m, 24H, CH₂CH₂OCH₂CH₂), 1.25 (s, 4H, OH) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 135.9 (s, C-Ar-1,2,4,5), 130.0 (d, C-Ar-3,6), 72.7 (t, Ar-CH₂OCH₂), 70.6 (t, Ar-CH₂O), 70.5 (t, Ar-CH₂OCH₂CH₂O)*, 69.5 (t, OCH₂CH₂OH)*, 61.7 (t, CH₂OH) ppm.

*Die Signale können vertauscht sein.

MS (HR-ESI+): C₂₆H₄₆O₁₂·Na ber. m/z = 573.28924
gef. m/z = 573.28789 Δ = -2.36 ppm.

1,2,4,5-Tetrakis[7-(4-methylbenzen-1-sulfonyloxy)-2,5-dioxaheptyl]benzen (75)



Bei Raumtemperatur wurde eine Lösung aus Natriumhydroxid (1.00 g, 25.0 mmol) in 10 mL enthärtetem Wasser zu einer Lösung aus 1,2,4,5-Tetrakis(7-hydroxy-2,5-dioxaheptyl)-benzen (**74**, 320 mg, 581 µmol) in 25 mL Tetrahydrofuran gegeben. Zu dem zweiphasigen Gemisch wurde *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.70 g, 8.92 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung auf 20 mL einer 10 %-igen Salzsäurelösung gegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Ein farbloses, hochviskoses Öl wurde erhalten. Das Produkt **75** enthielt noch *para*-Toluolsulfonsäurechlorid als Verunreinigung, die Ausbeute wurde anhand der Integrale im ¹H-NMR bestimmt.

Ausbeute: 543 mg (465 µmol, 80 %)

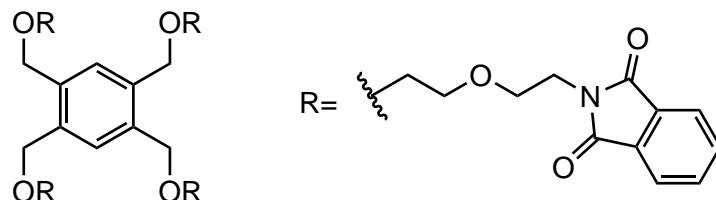
(Lit.^[42]: 86 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 8H, Ts-2,6-H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 8H,

Ts-3,5-*H*), 7.32 (s, 2H, Ar-3,6-*H*), 4.48 (s, 8H, Ar-CH₂O), 4.11 - 4.10 (m, 8H, CH₂OTs), 3.58 - 3.56 (m, 8H, CH₂CH₂OTs), 3.52 - 3.46 (m, 16H, Ar-CH₂OCH₂CH₂), 2.38 (s, 12H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 144.8 (s, C-Ts-1), 135.4 (s, C-Ts-4), 132.3 (s, C-Ar-1,2,4,5), 130.0 (d, C-Ts-3,5), 128.3 (d, C-Ar-3,6), 127.5 (d, C-Ts-2,6), 69.9 (t, CH₂OTs), 69.6 (Ar-CH₂OCH₂CH₂), 69.6 (t, Ar-CH₂OCH₂CH₂) 69.37 (t, Ar-CH₂O), 67.8 (t, CH₂CH₂-OTs), 20.9 (q, CH₃) ppm.

2,2',2'',2'''-[Benzen-1,2,4,5-tetrayltetrakis(3,6-dioxa-7,1-heptyl)]tetrakis-(isoindolin-1,3-dion) (76)



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1,2,4,5-Tetrakis[7-(4-methylbenzen-1-sulfonyloxy)-2,5-dioxaheptyl]benzen (**75**, 350 mg, 300 µmol) und Kaliumphthalimid (510 mg, 2.75 mmol) in 15 mL wasserfreiem *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wurde 3 d bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatografisch an Kieselgel [Dichlormethan : Methanol (95:5), R_f = 0.55] gereinigt. Das entstandene Produkt **76** wurde als ein hellgelbes und hoch-viskoses Öl erhalten. Aufgrund der Reinigung an Kieselgel mit Methanol enthielt das Produkt **76** nicht-lösliche Verunreinigung in Form von Kieselgel (0.33 Äquivalente). Die Ausbeute wurde anhand der Elementaranalyse korrigiert.

Ausbeute: 134 mg (126 µmol, 42 %).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.73 (m, 16H, lsln-4,5,6,7-*H*), 7.14 (s, 2H, Ar-3,6-*H*), 4.35 (s, 8H, Ar-CH₂O), 3.73 (t, *J* = 5.9 Hz, 8H, CH₂lsln), 3.62 (t, *J* = 5.9 Hz, 8H, CH₂CH₂lsln), 3.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 8H, CH₂OCH₂CH₂lsln), 3.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 8H, CH₂-

$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{IsIn}$) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-d₆): δ = 167.7 (s, C-IsIn-1,3), 135.3 (s, C-Ar-1,2,4,5), 134.3 (d, C-IsIn, 5,6), 131.5 (s, C-IsIn-3a,7a), 128.2 (d, C-Ar-3,6), 123.0 (d, C-IsIn-4,7), 69.4 (t, Ar-CH₂O), 69.4 (t, CH₂CH₂IsIn), 69.0 (t, CH₂OCH₂CH₂IsIn), 67.0 (t, CH₂CH₂OCH₂CH₂-IsIn), 37.1 (t, CH₂IsIn) ppm.

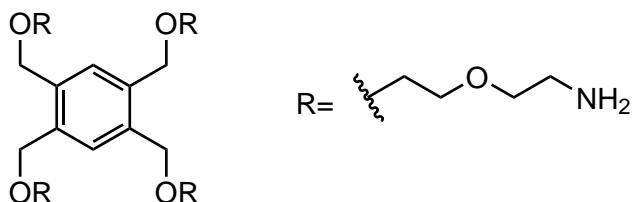
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2943, 2833$ (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1705 (m, C=O Valenz.), 1024 (s, C-O-C Valenz.) cm^{-1} .

MS (HR-ESI+): C₅₈H₅₉N₄O₁₆ ber. m/z = 1067.39206

qef. $m/z = 1067.39167 \Delta = -0.37$ ppm.

Elementaranalyse: C₅₈H₅₈N₄O₁₆ + 0.33 SiO₂ ber. C 64.08 H 5.38 N 5.15
gef. C 63.97 H 5.82 N 5.12

1,2,4,5-Tetrakis(7-amino-2,5-dioxaheptyl)benzen (77)



Zu einer Lösung aus 2,2',2'',2'''-[Benzen-1,2,4,5-tetrayltetrakis(3,6-dioxa-7,1-heptyl)]tetra-kis(isoindolin-1,3-dion) (**76**, 217 mg, 203 µmol) in 15 mL Methanol wurde Hydrazin-Mono-hydrat (162 mg, 3.24 mmol) gegeben und die Lösung wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert und mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat wurde i. Vak. eingeengt und erneut ausgefallener Feststoff wurde filtriert und mit Chloroform gewaschen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und es wurde ein hellgelbes, viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 84 mg (155 µmol, 76 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 (s, 2H, Ar-2,6-H), 4.54 (s, 8H, Ar-CH₂O), 3.56 - 3.48 (m, 24H, CH₂CH₂O), 3.36 (m, 8H, CH₂NH₂), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 8H, NH₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 135.4 (s, C-Ar-1,2,4,5), 128.2 (d, C-Ar-3,6), 73.0 (t,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 69.5 (t, Ar- CH_2O), 69.4 (t, Ar- $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 69.1 (t, Ar- $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 41.3 (t, CH_2NH_2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2866$ (m, C-H Valenz., aliphatisch), 1567 (m, N-H Deform.), 1305 (m, C-N Valenz.), 1086 (s, C-O-C Valenz.) cm^{-1} .

MS (MALDI-TOF): $m/z = 547.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

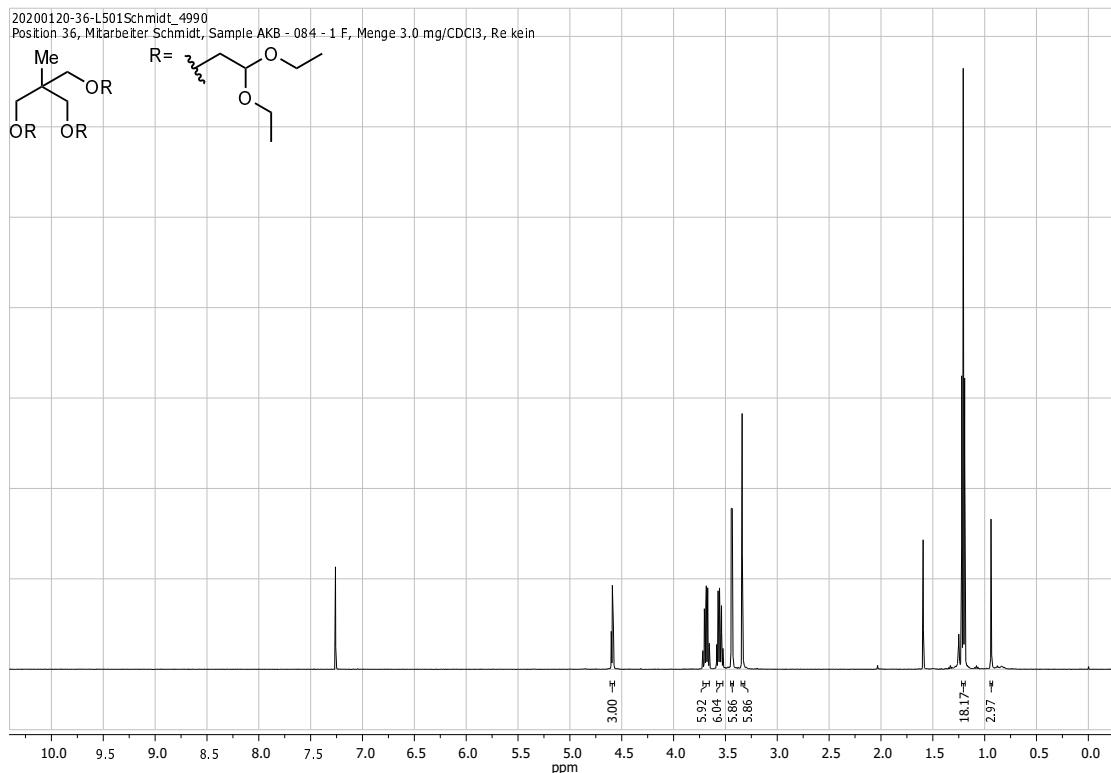
A. Anhang

In diesem Anhang werden die ^1H -NMR- sowie ^{13}C -NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen abgebildet. Dieser Abschnitt beinhaltet ausschließlich Spektren von Verbindungen, zu denen es keine oder keine vollständige Charakterisierung in den verwendeten Literaturdatenbanken zu finden gibt. Die Intensitäten der Signale in den Abbildungen wurden soweit vergrößert, dass die Signale der Substanz gut zu erkennen sind. Dadurch kann das Lösungsmittelsignal abgeschnitten sein. Manche Substanzen konnten nicht rein erhalten, bzw. nur mit enormen Ausbeutenverlust gereinigt werden. Diese Produkte wurden in verunreinigter Form für weitere Synthesen eingesetzt und es wurde ein Spektrensatz von der Charge gemessen, die die geringste Verunreinigung aufwies. Die betroffenen Spektren sind gekennzeichnet.

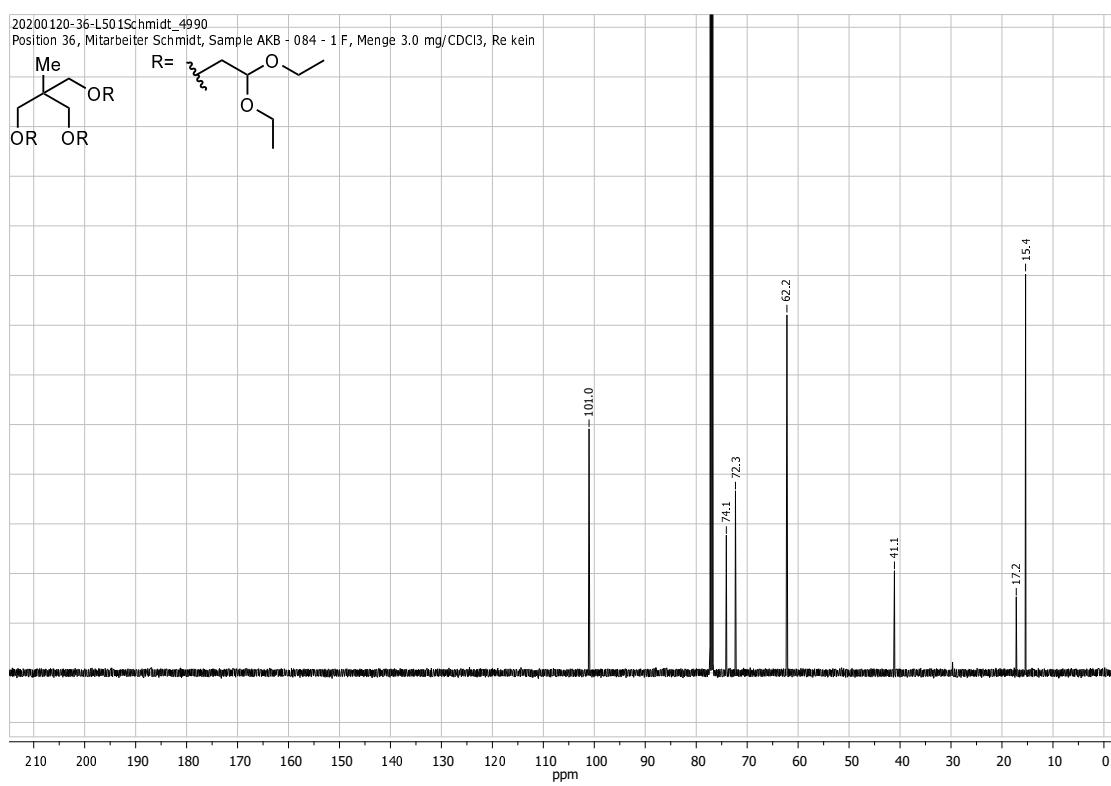
A.1. NMR-Spektren

8-[(2,2-Diethoxyethoxy)methyl]-4,12-diethoxy-8-methyl-3,6,10,13-tetraoxapentadecan (5)

¹H-NMR-Spektrum

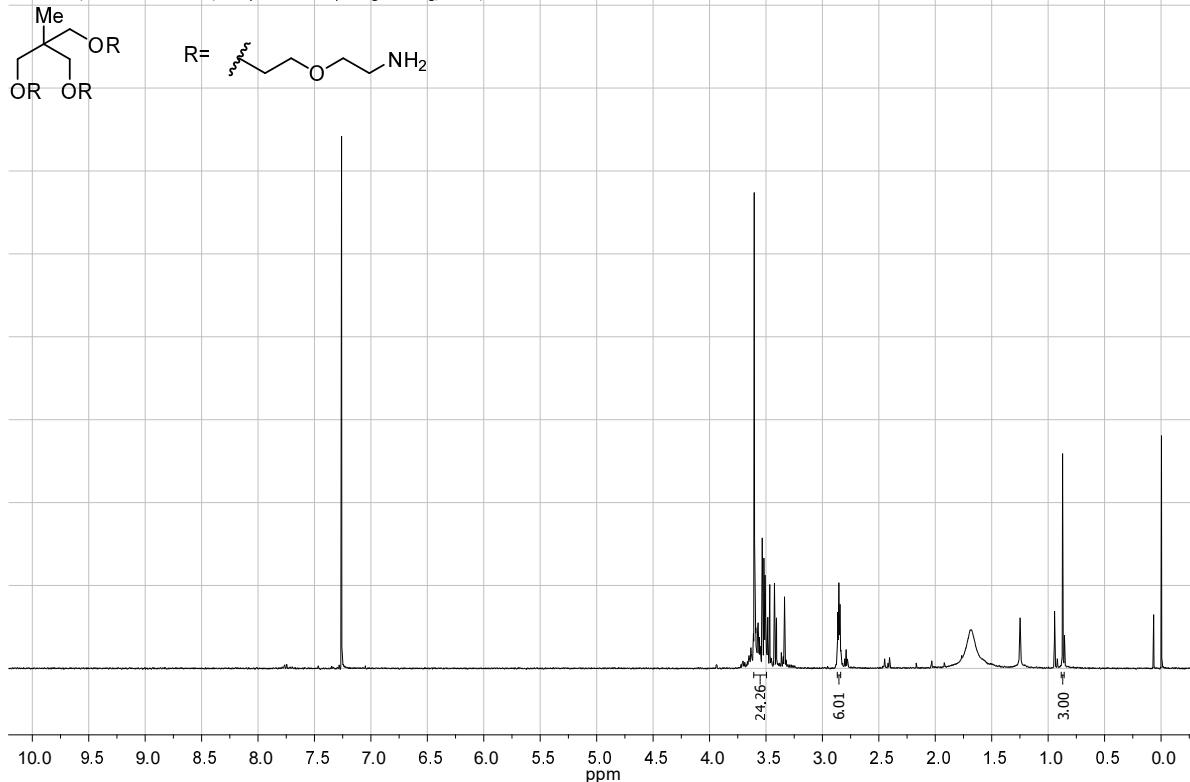


¹³C-NMR-Spektrum

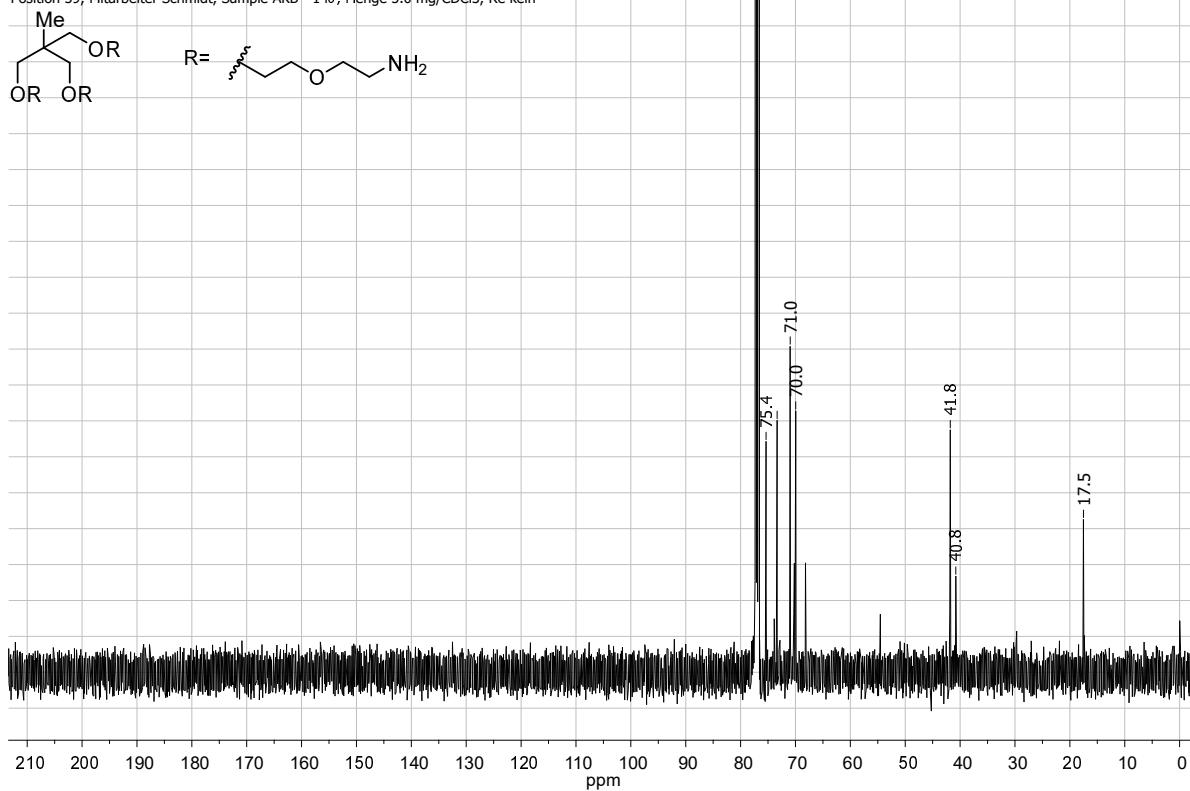


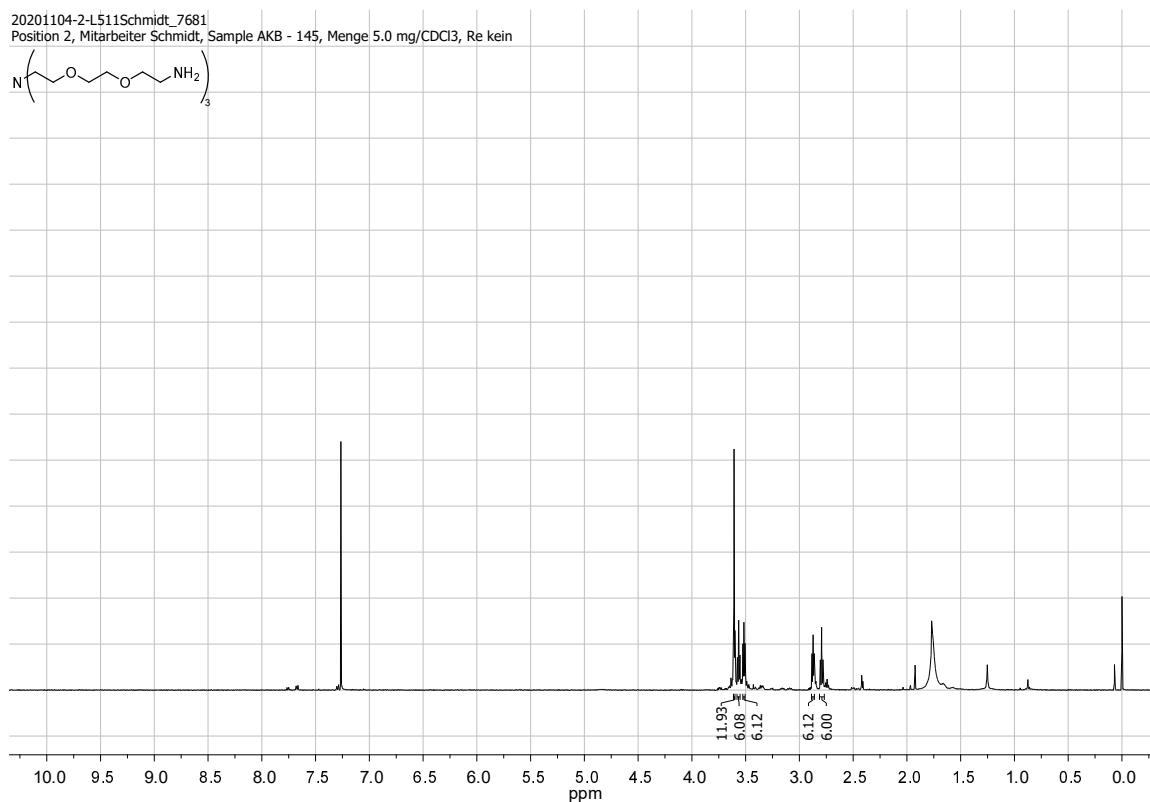
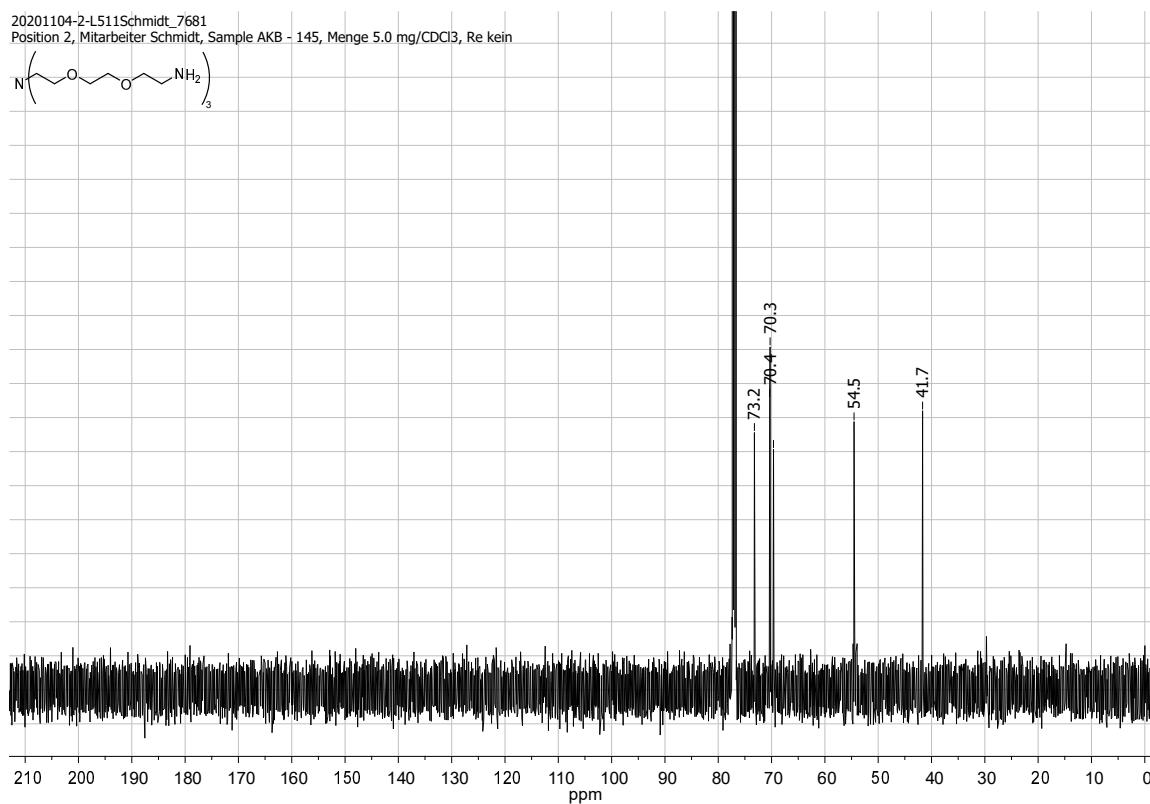
8-(7-Amin-2,5-dioxaheptyl)-8-methyl-3,6,11,14-tetraoxahexadecan-1,16-diamin (15) **^1H -NMR-Spektrum (verunreinigt)**

20201103-39-L511Schmidt_7680
Position 39, Mitarbeiter Schmidt, Sample AKB - 146, Menge 5.0 mg/CDCl₃, Re kein

 **^{13}C -NMR-Spektrum (verunreinigt)**

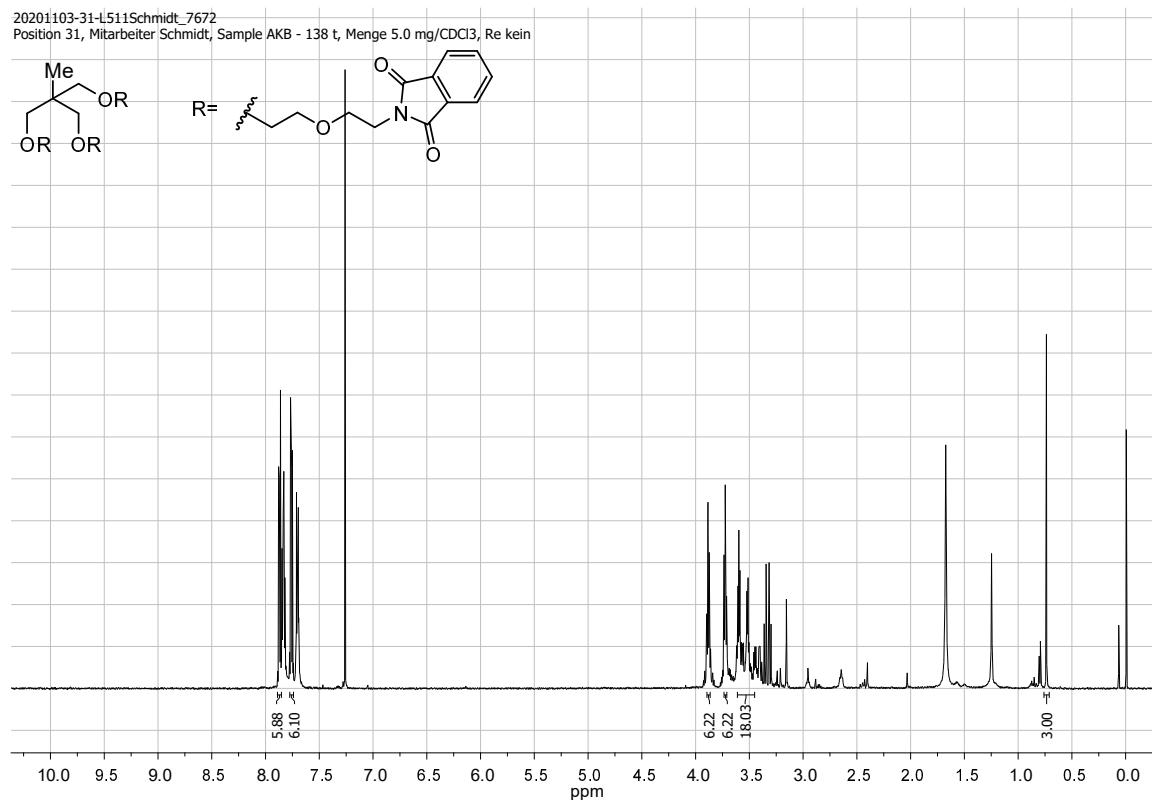
20201103-39-L511Schmidt_7680
Position 39, Mitarbeiter Schmidt, Sample AKB - 146, Menge 5.0 mg/CDCl₃, Re kein



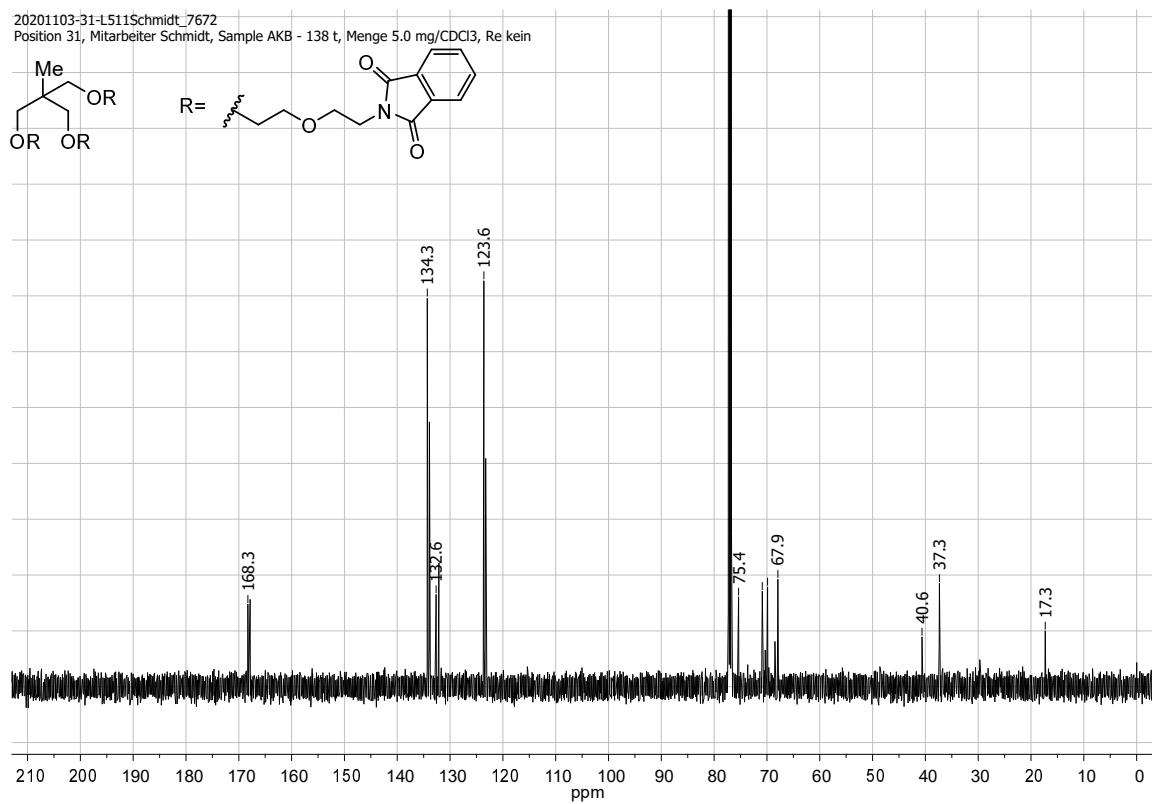
Tris(8-amino-3,6-dioxaoctyl)amin (17) **^1H -NMR-Spektrum (verunreinigt)** **^{13}C -NMR-Spektrum (verunreinigt)**

2,2'-{8-[7-(1,3-dioxoisooindolin-2-yl)-2,5-dioxaheptyl]-3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl}-bis(isoindolin-1,3-dion) (24)

^1H -NMR-Spektrum (verunreinigt)

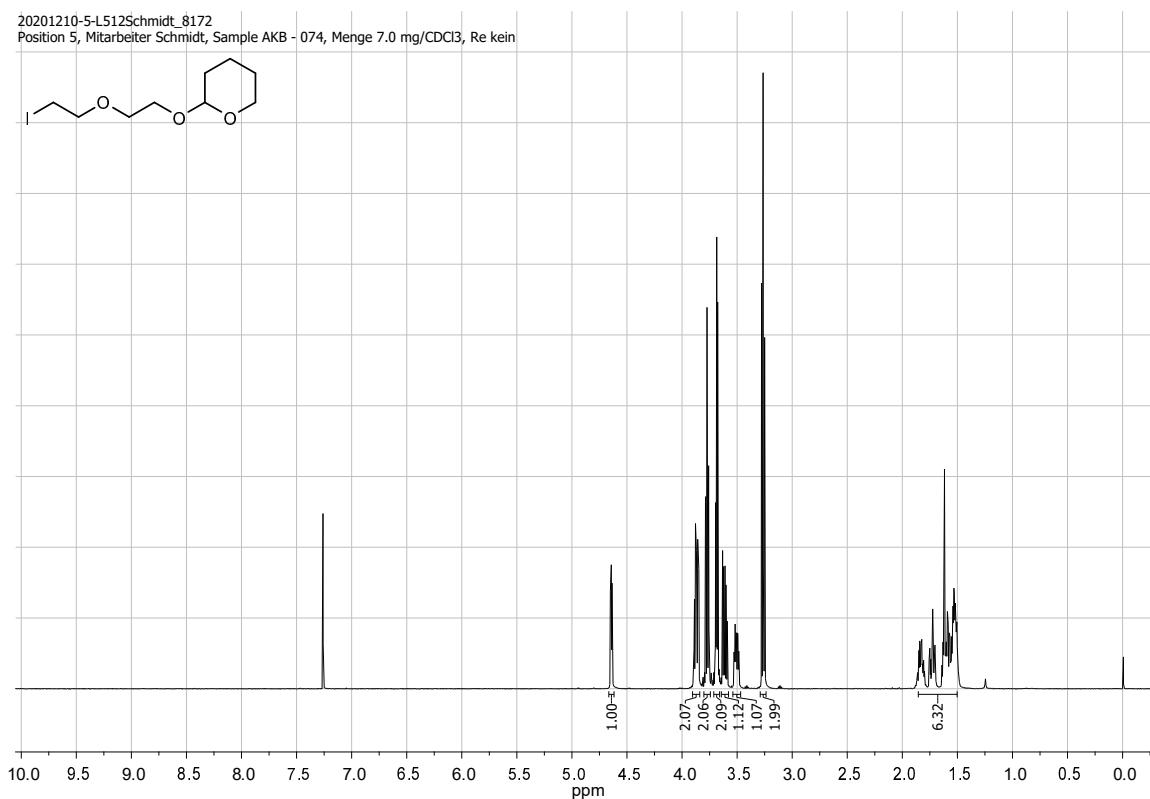


^{13}C -NMR-Spektrum (verunreinigt)

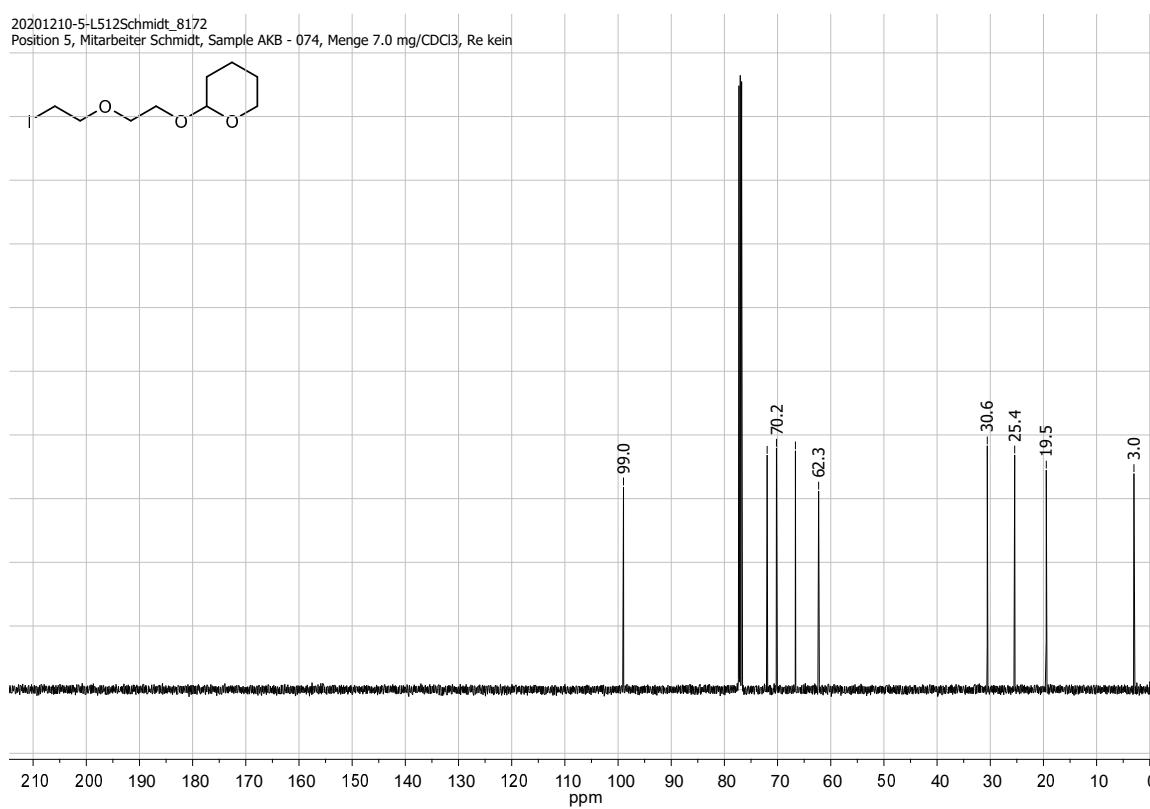


2-[2-(2-Iodethoxy)ethoxy]tetrahydro-2*H*-pyran (32)

¹H-NMR-Spektrum

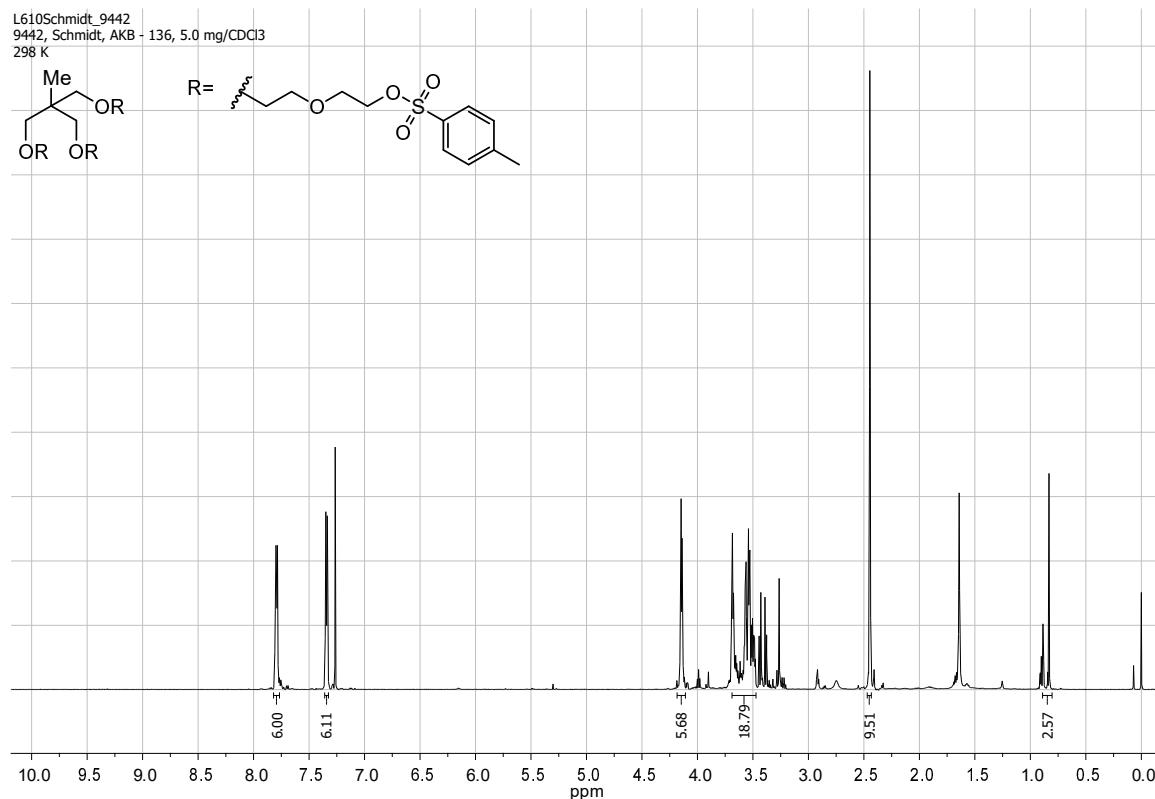


¹³C-NMR-Spektrum

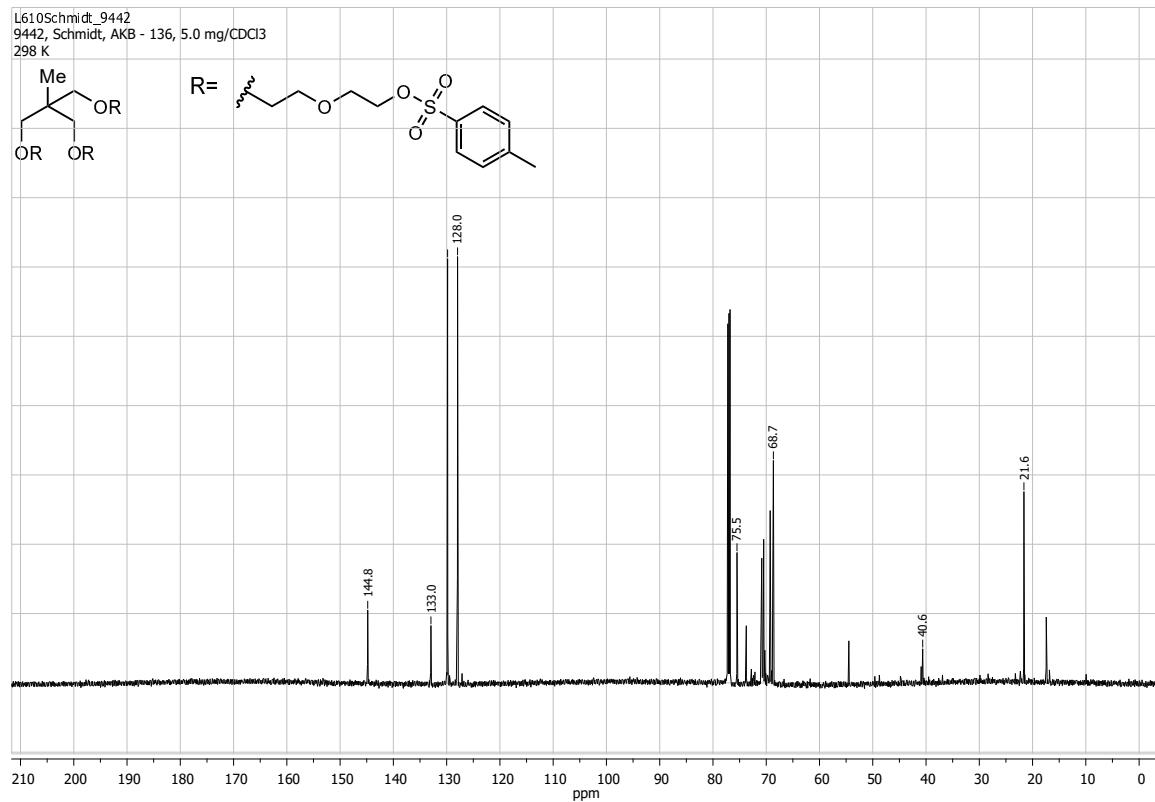


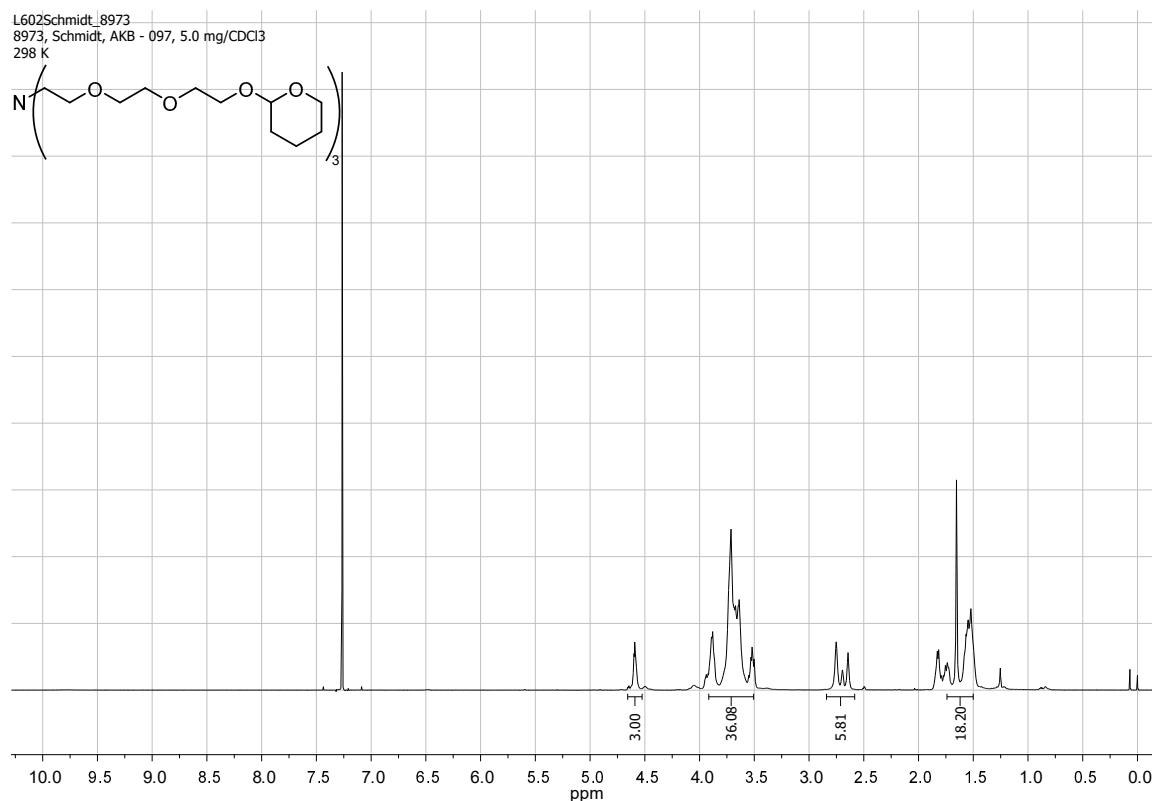
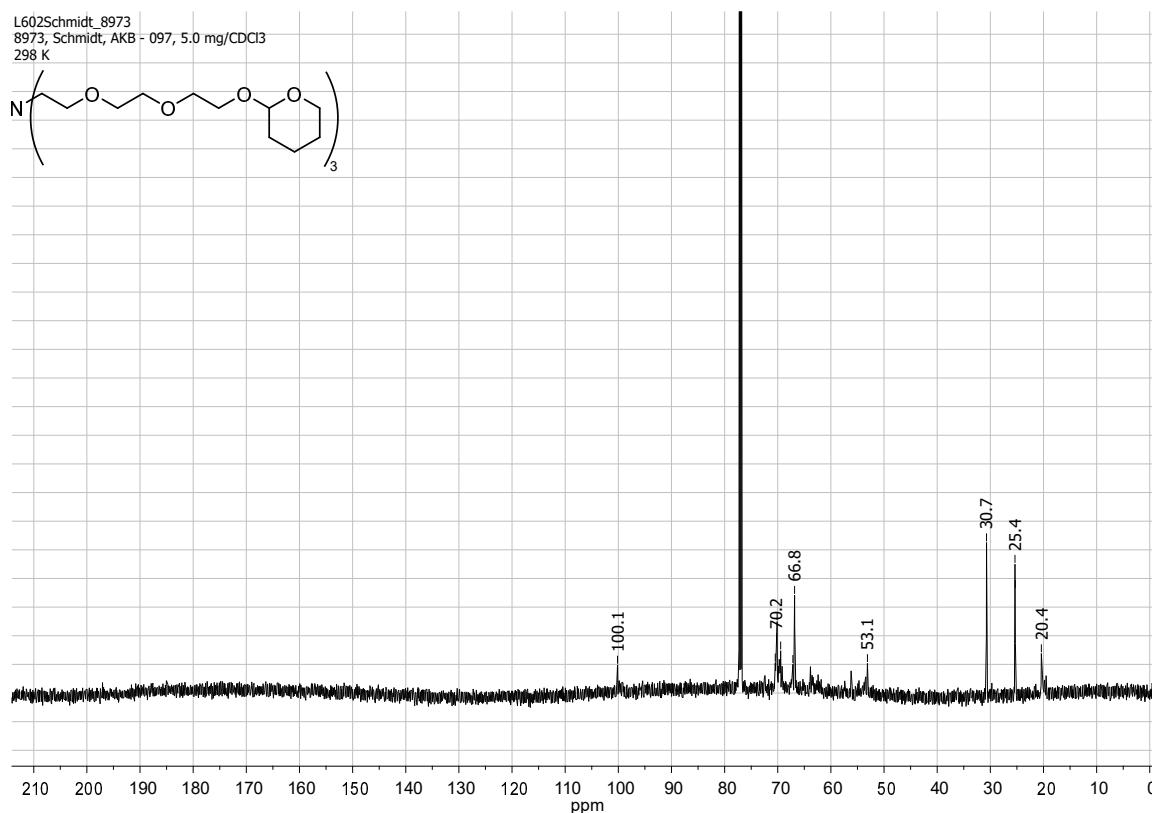
**8-Methyl-8-[7-(4-methylbenzen-1-sulfonyloxa)-2,5-dioxaheptyl]-
3,6,10,13-tetraoxapentadecan-1,15-diyl-bis(4-methylbenzensulfonat) (35)**

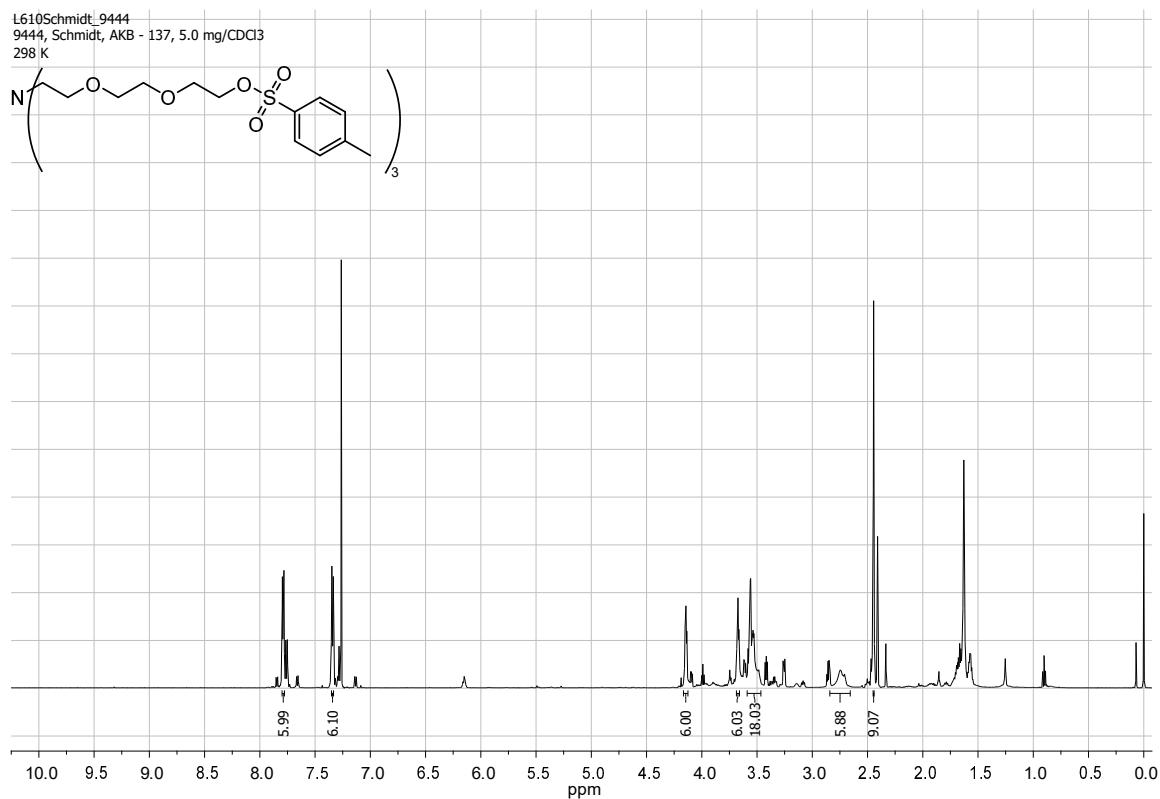
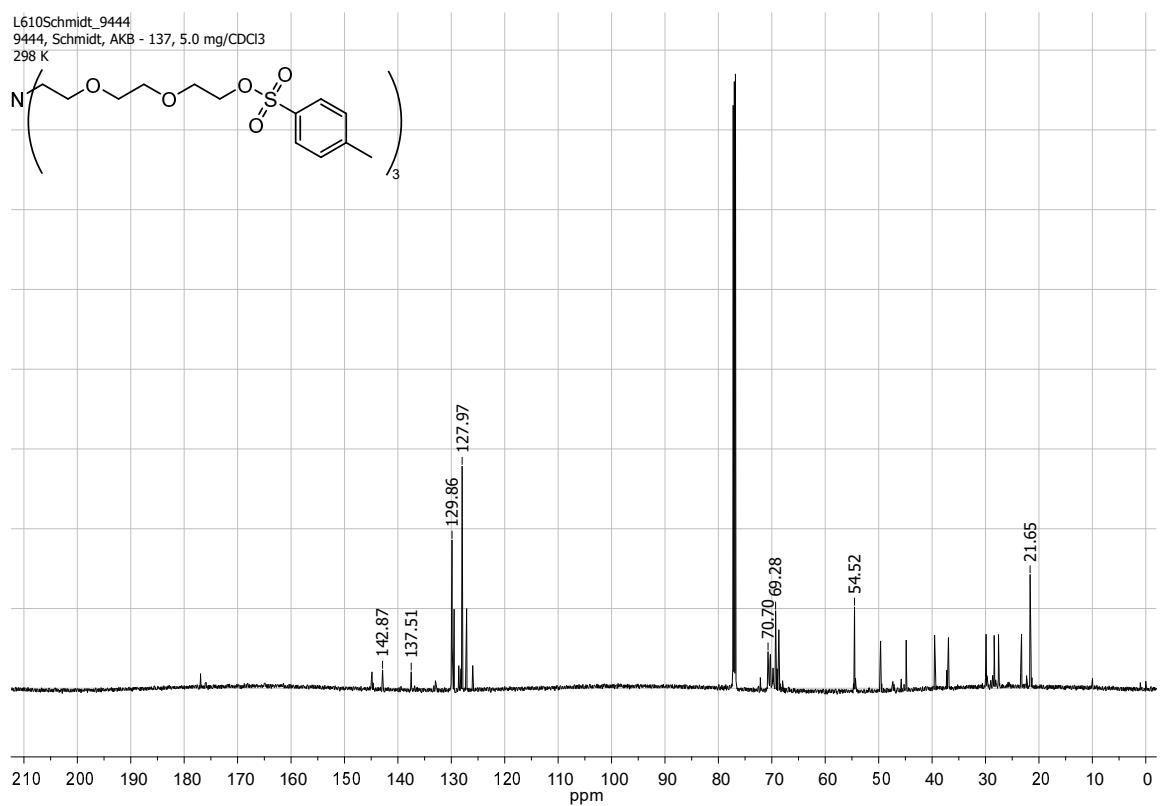
^1H -NMR-Spektrum (verunreinigt)

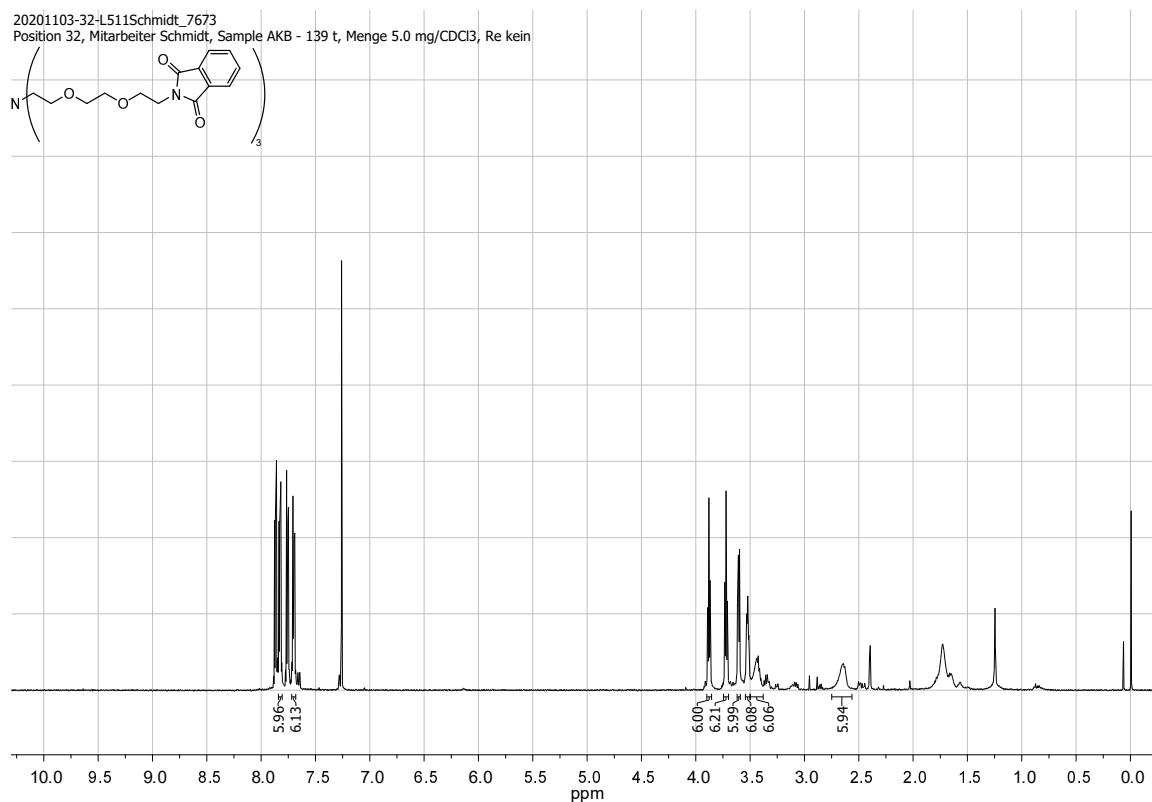
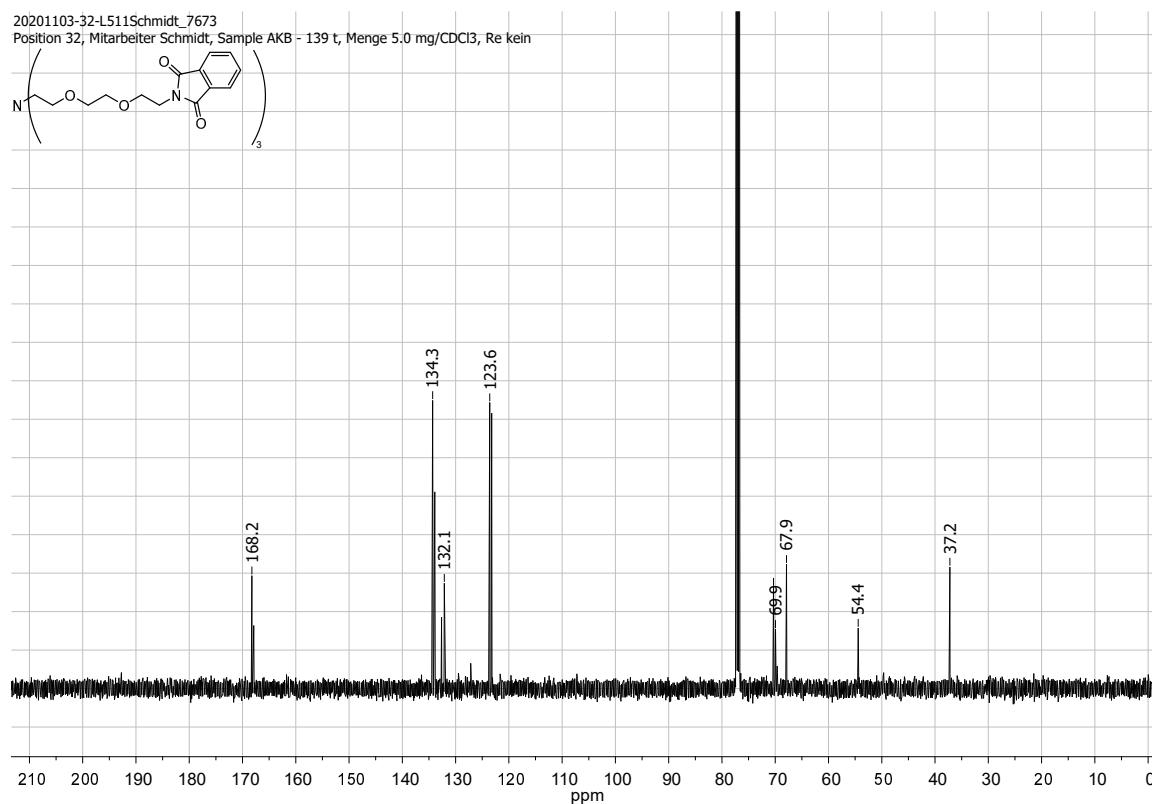


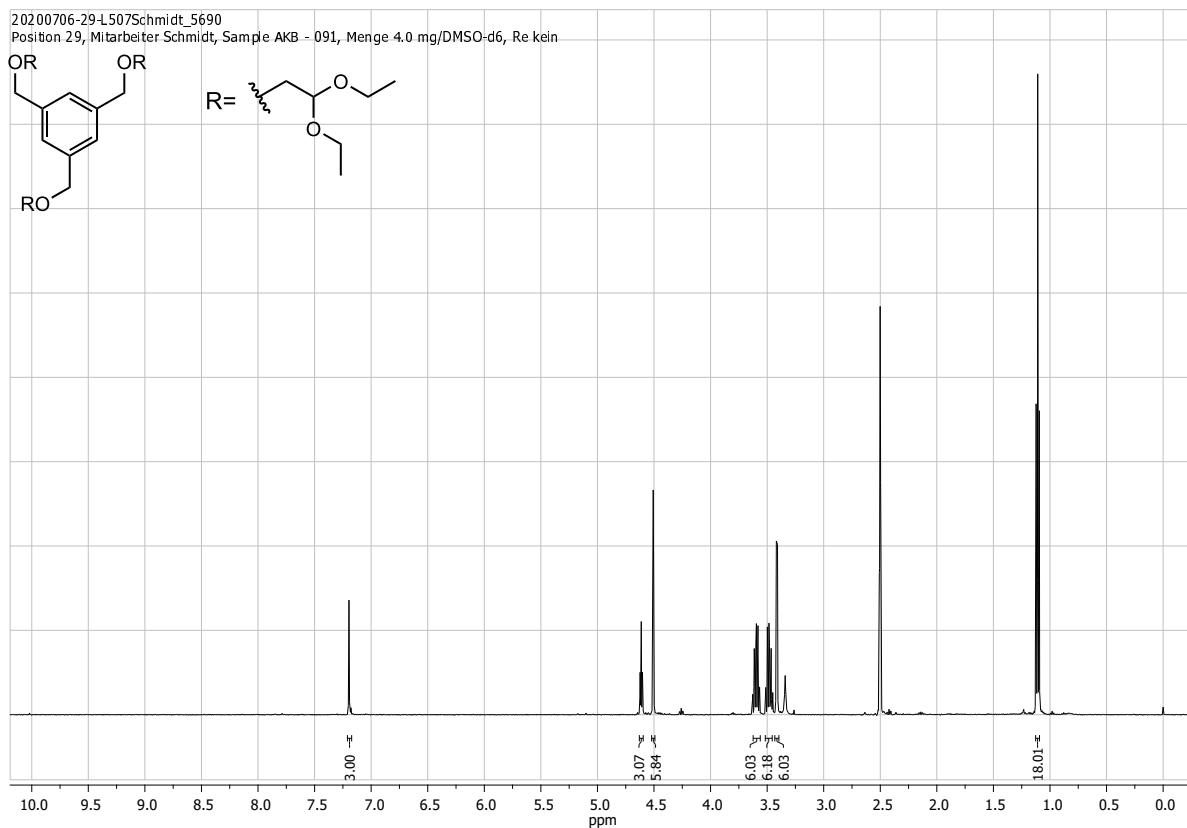
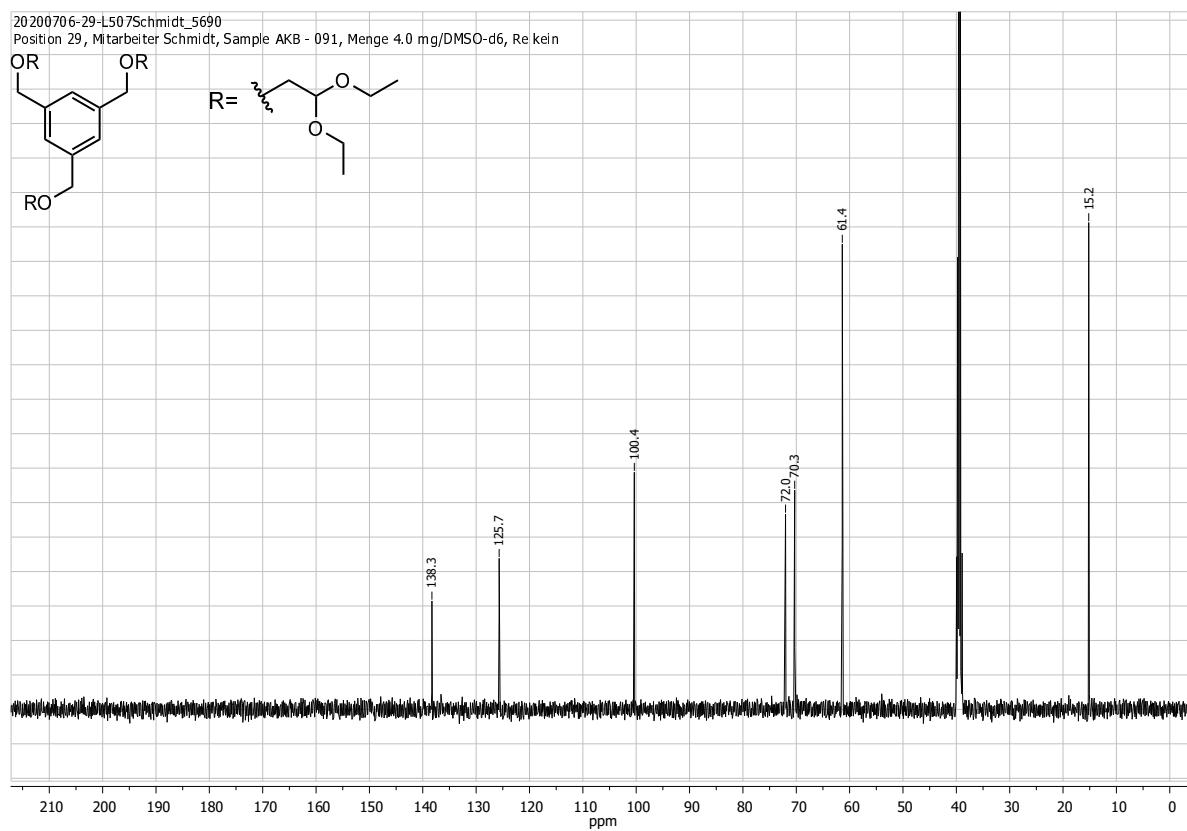
^{13}C -NMR-Spektrum (verunreinigt)



Tris{8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-3,6-dioxaoctyl}amin (37) **^1H -NMR-Spektrum** **^{13}C -NMR-Spektrum**

Tris[8-(4-methylbenzen-1-sulfonyloxy)-3,6-dioxaoctyl]amin (39) **^1H -NMR-Spektrum (verunreinigt)** **^{13}C -NMR-Spektrum (verunreinigt)**

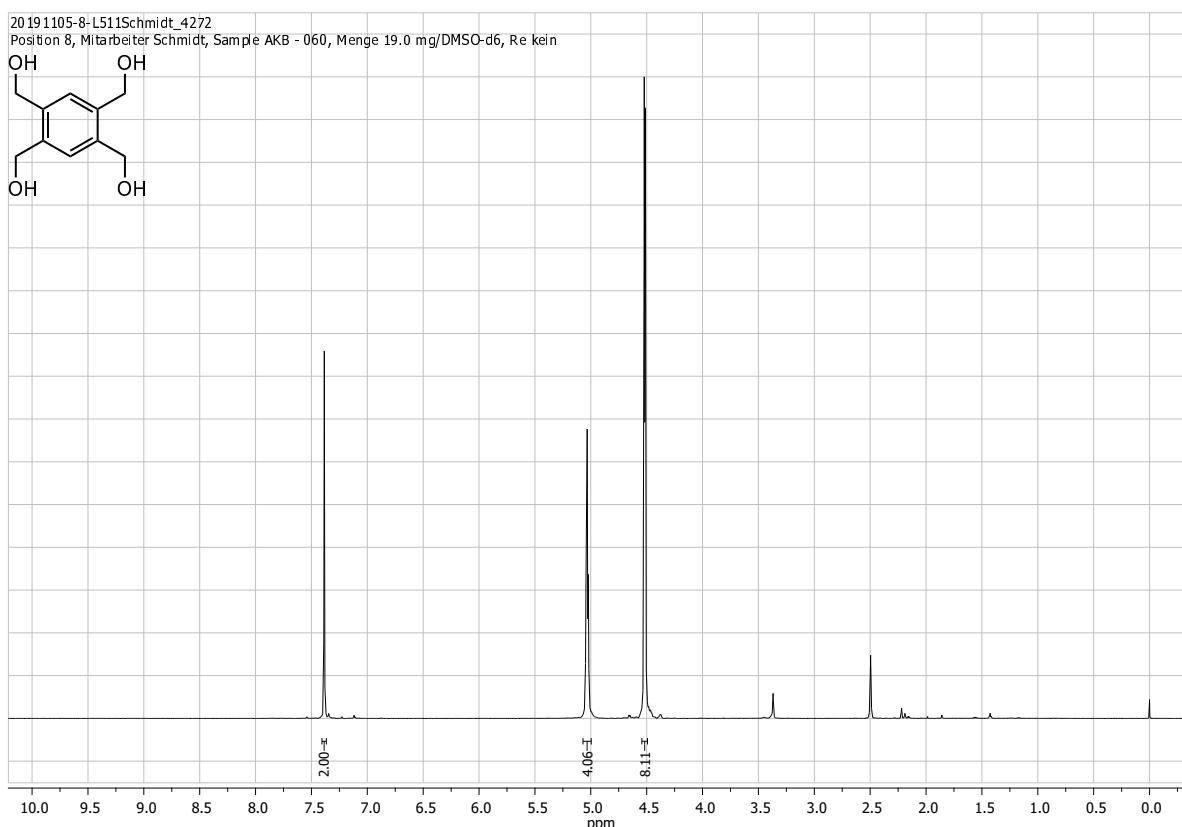
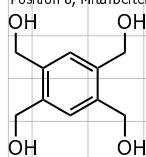
Tris[8-(1,3-dioxoisooindolin-2-yl)-3,6-dioxaoctyl]amin (40) **^1H -NMR-Spektrum (verunreinigt)** **^{13}C -NMR-Spektrum (verunreinigt)**

1,3,5-Tris[(2,2-diethoxyethoxy)methyl]benzen (52) **^1H -NMR-Spektrum** **^{13}C -NMR-Spektrum**

1,2,4,5-Tetrakis(hydroxymethyl)benzen (55)

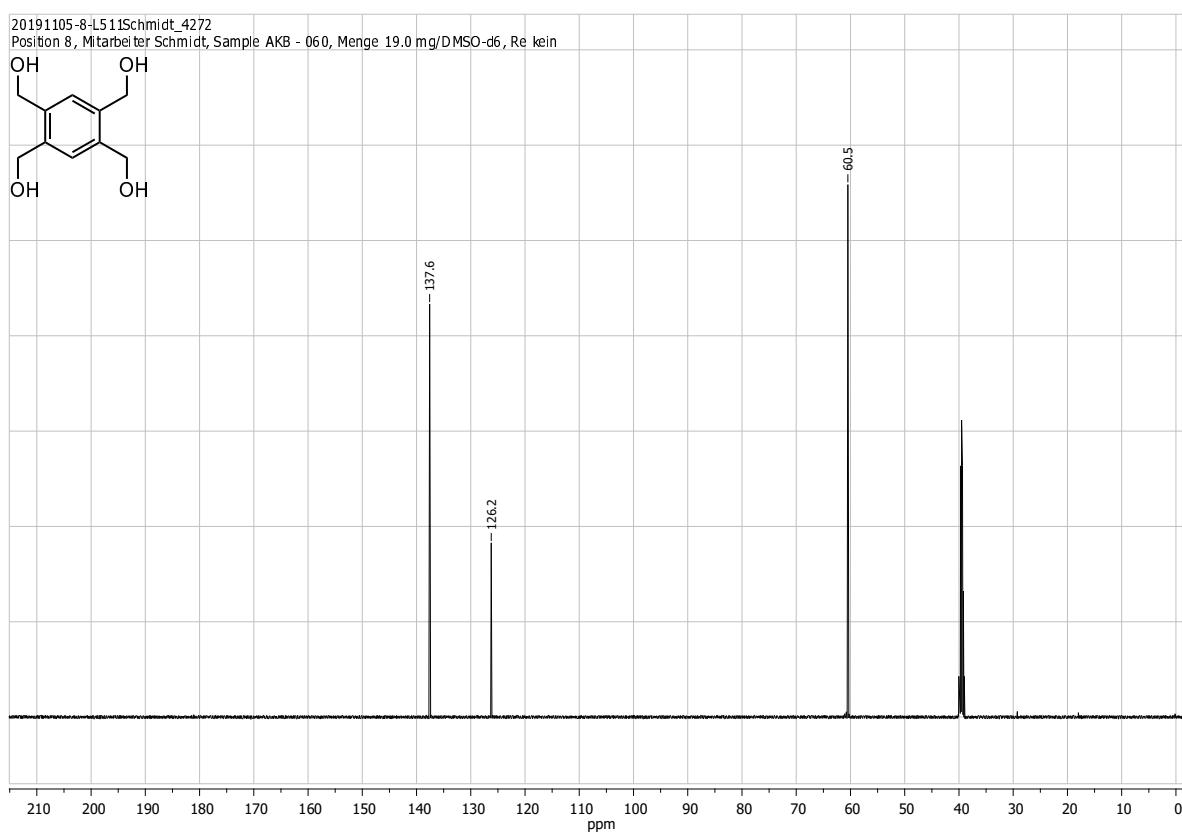
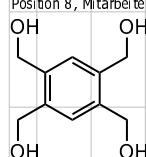
¹H-NMR-Spektrum

20191105-8-L511Schmidt_4272
Position 8, Mitarbeiter Schmidt, Sample AKB - 060, Menge 19.0 mg/DMSO-d6, Re kein



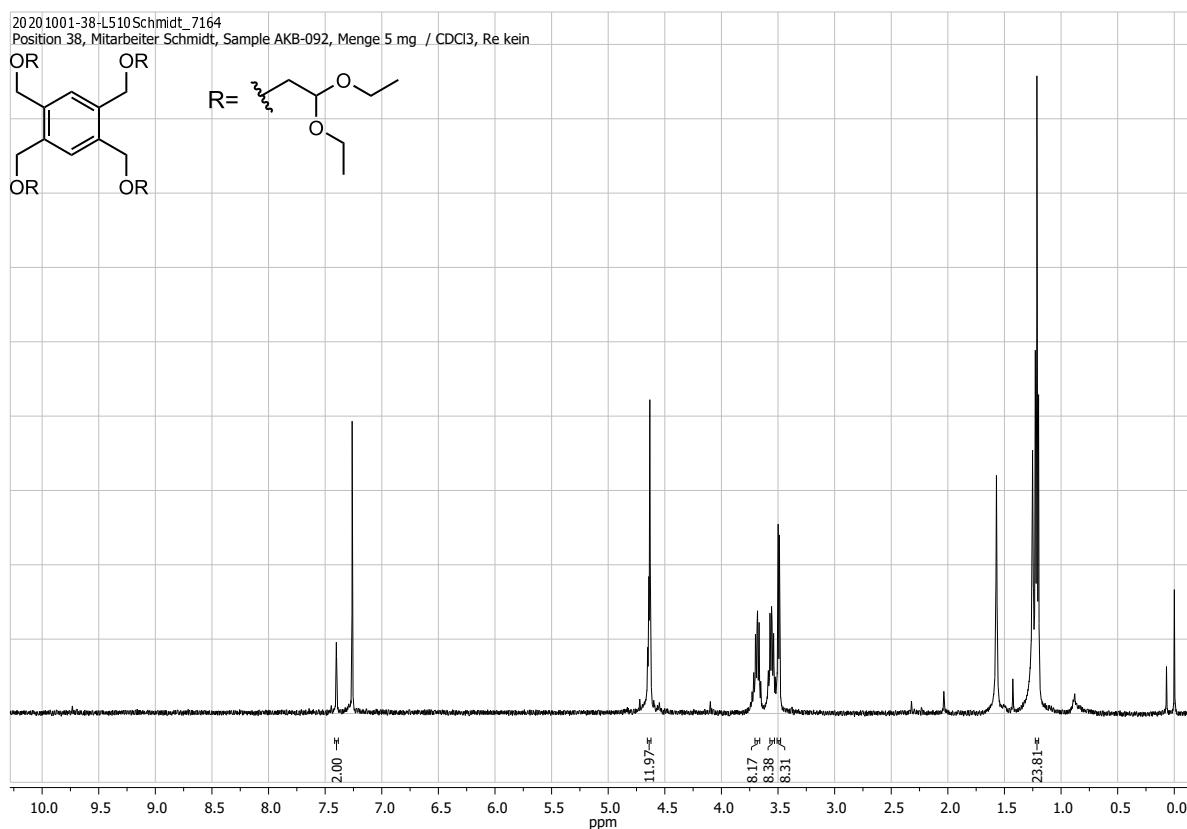
¹³C-NMR-Spektrum

20191105-8-L511Schmidt_4272
Position 8, Mitarbeiter Schmidt, Sample AKB - 060, Menge 19.0 mg/DMSO-d6, Re kein

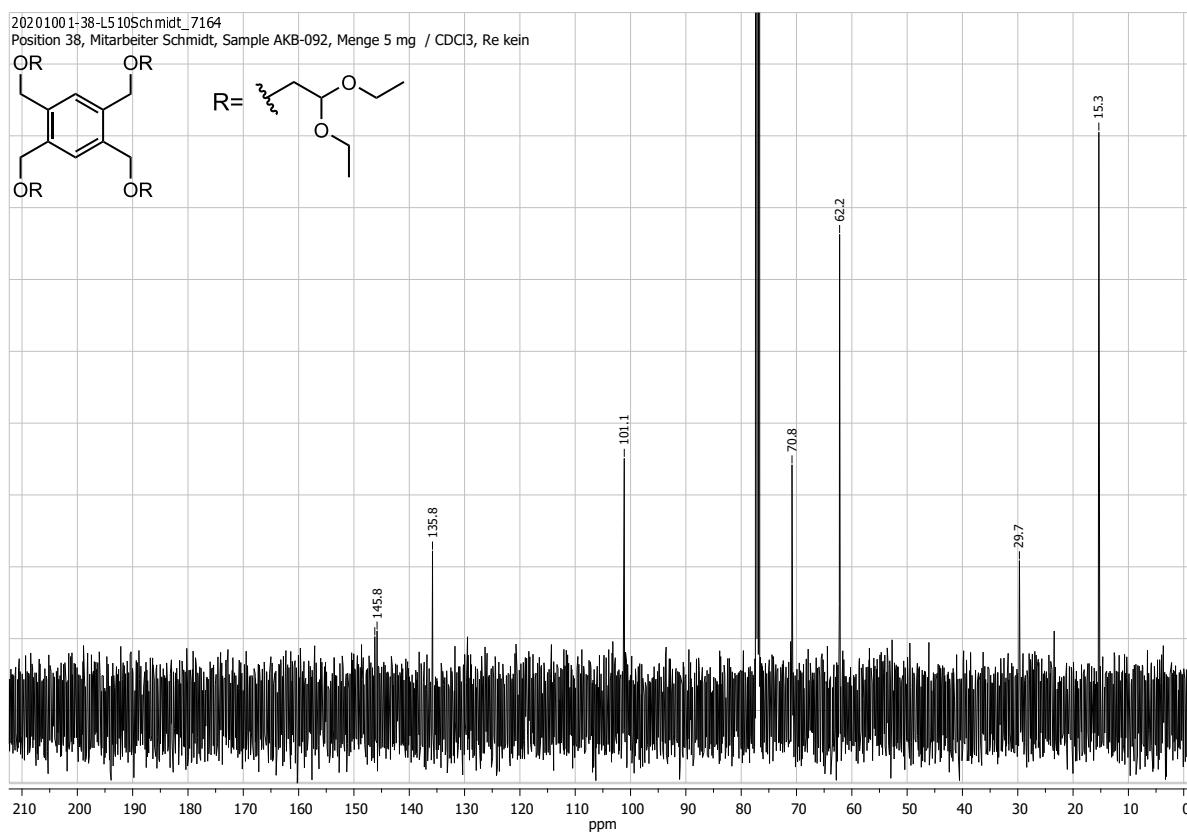


1,2,4,5-Tetrakis[(2,2-diethoxyethoxy)methyl]benzen (56)

¹H-NMR-Spektrum



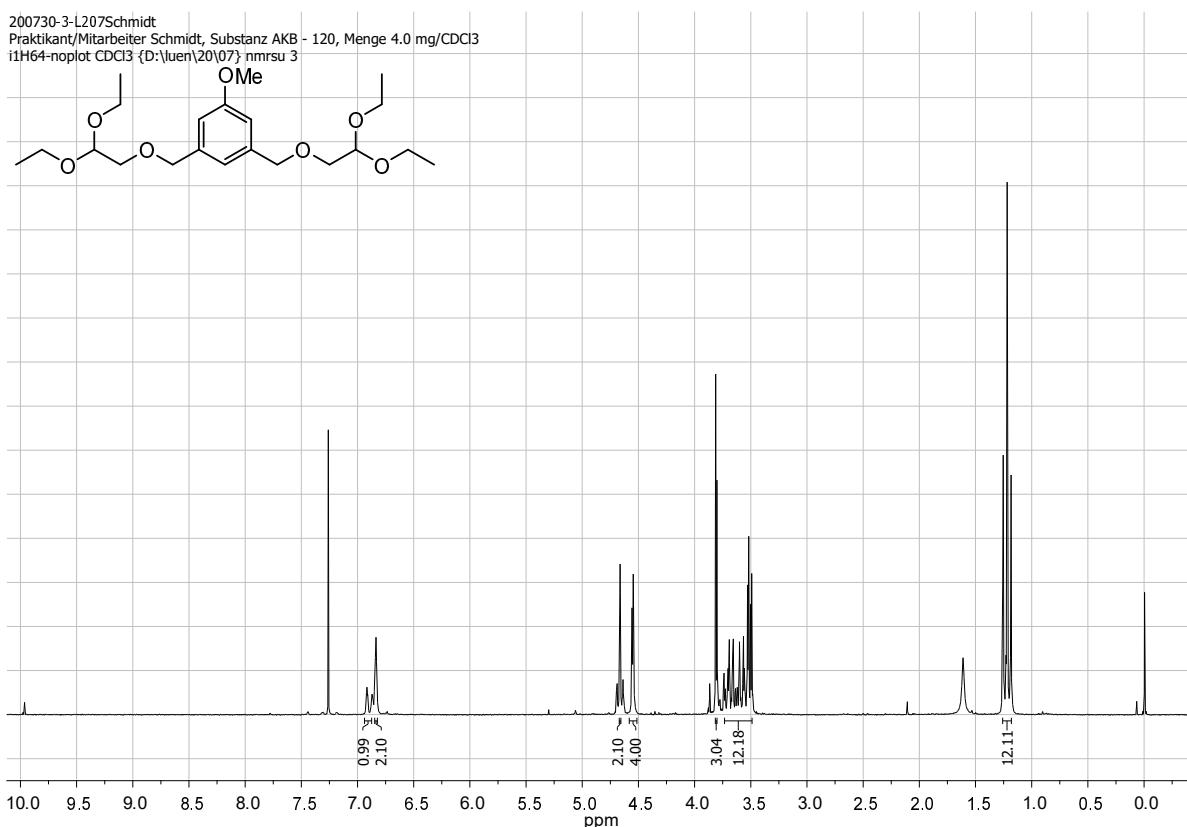
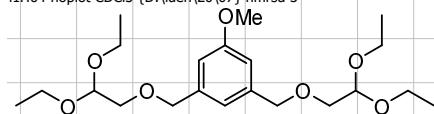
¹³C-NMR-Spektrum



1,3-[(2,2-Diethoxyethoxy)methyl]-5-methoxybenzen (63)

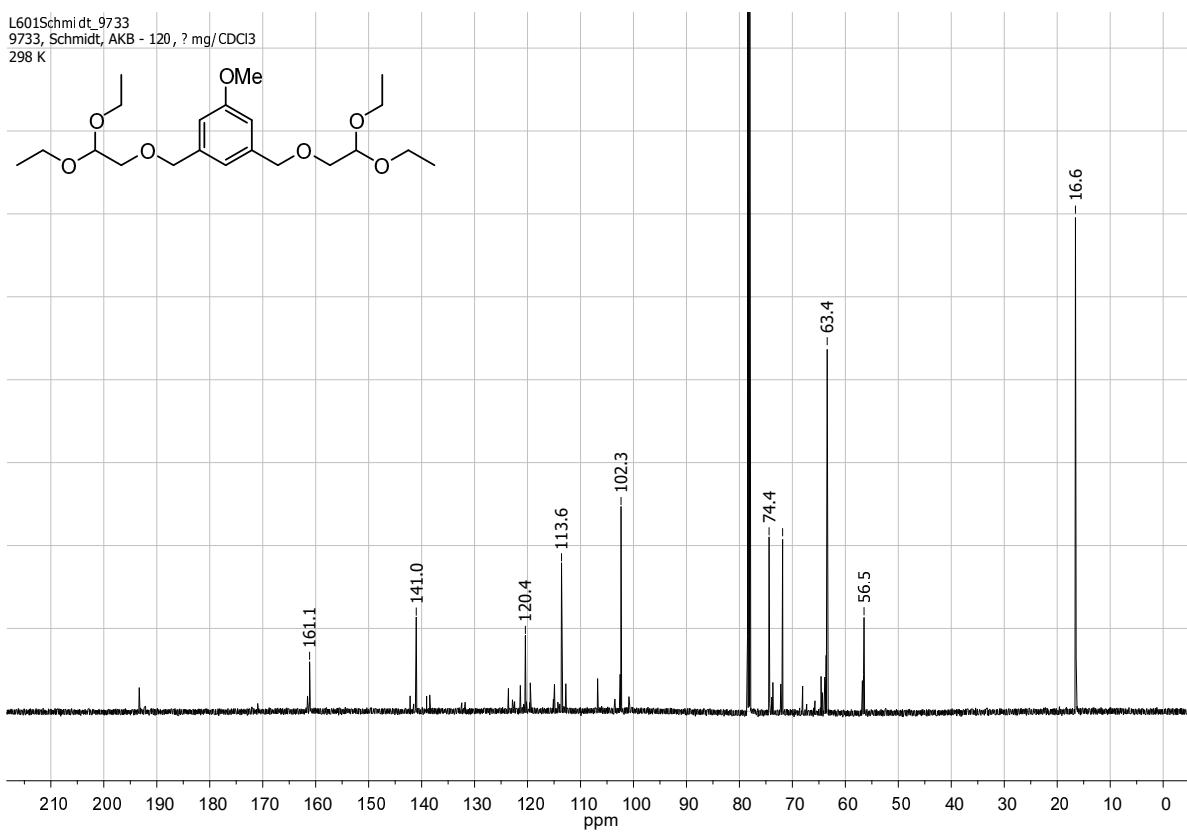
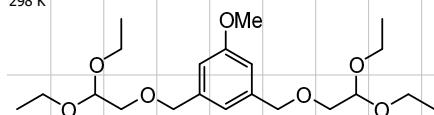
¹H-NMR-Spektrum

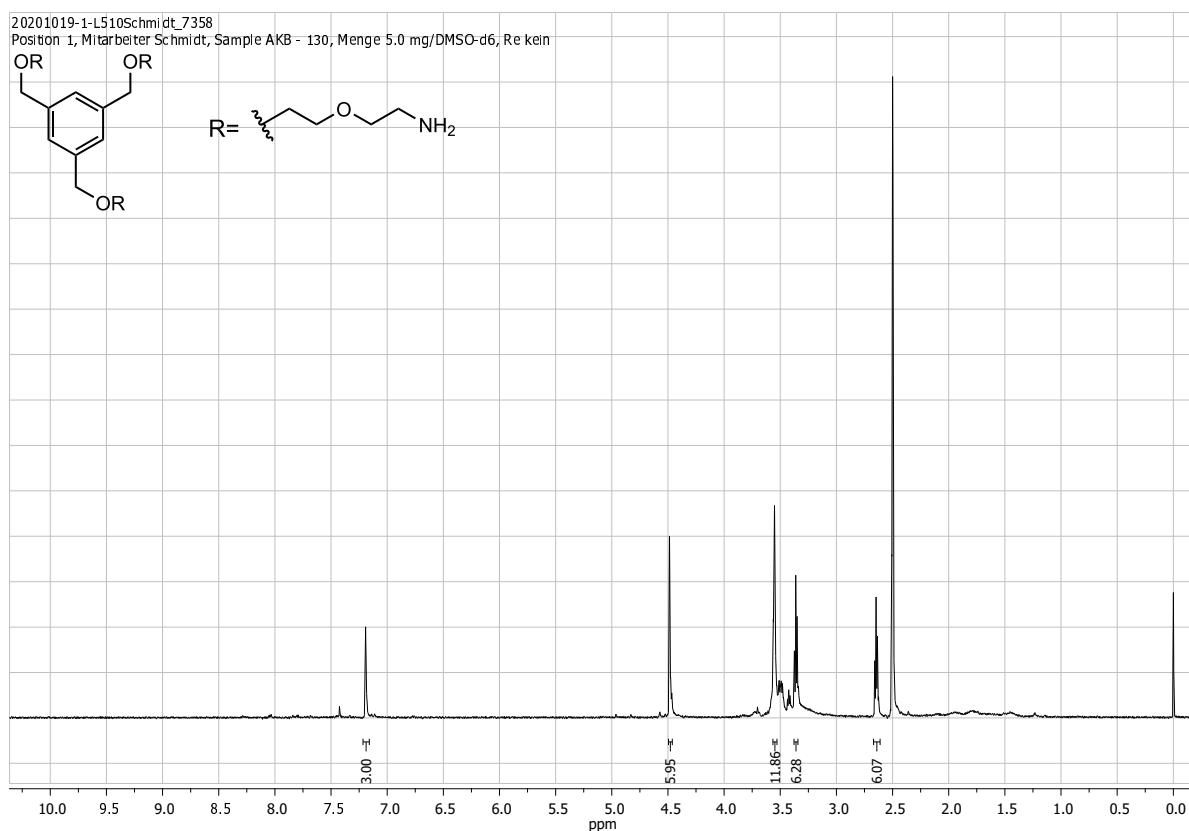
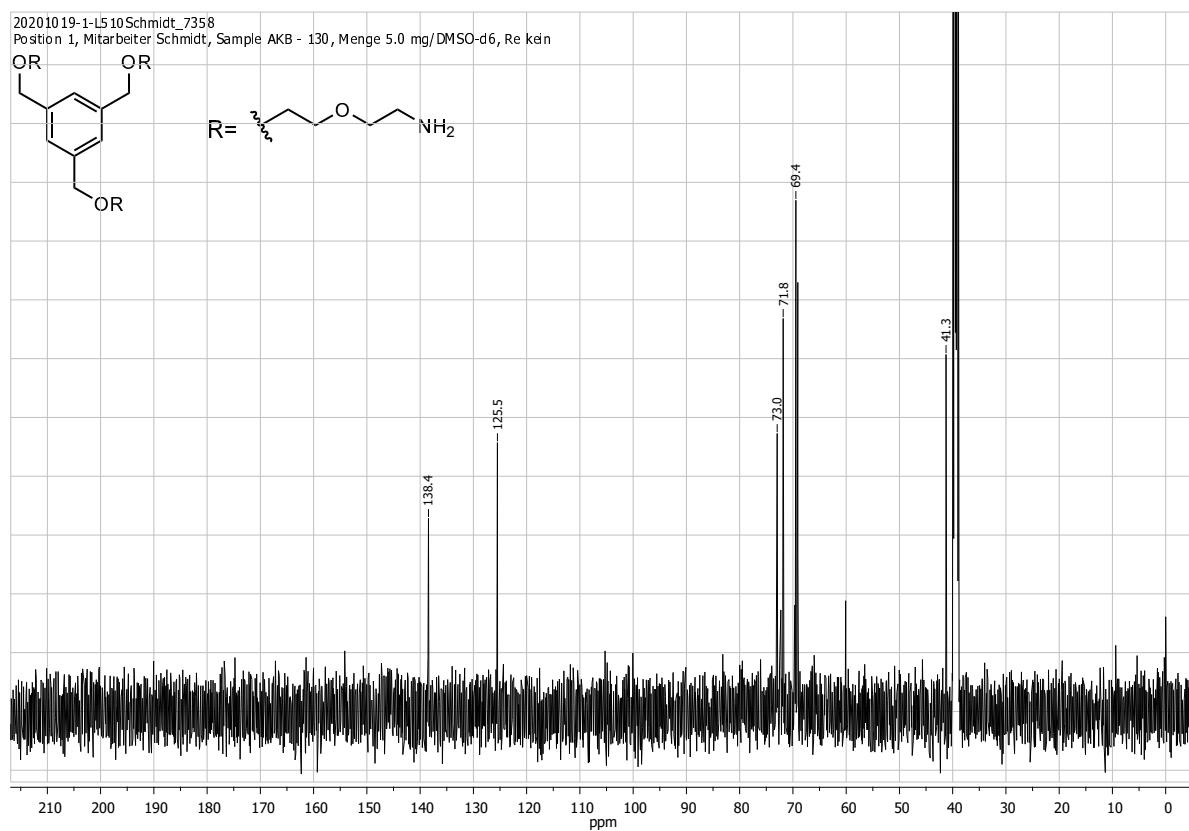
200730-3-L207Schmidt
Praktikant/Mitarbeiter Schmidt, Substanz AKB - 120, Menge 4.0 mg/CDCI3
i1H64-noplot CDCI3 {D:\luen\20\07} nmrsl 3



¹³C-NMR-Spektrum

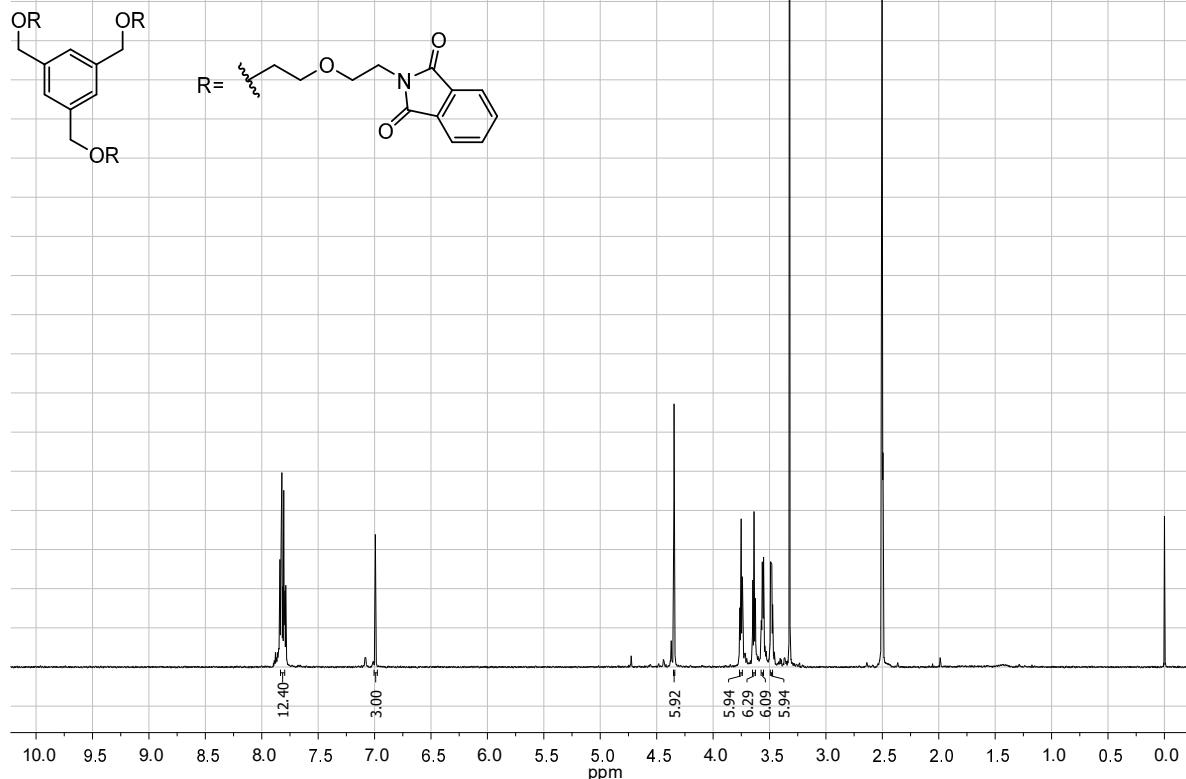
L601Schmidt_9733
9733, Schmidt, AKB - 120, ? mg/CDCl3
298 K



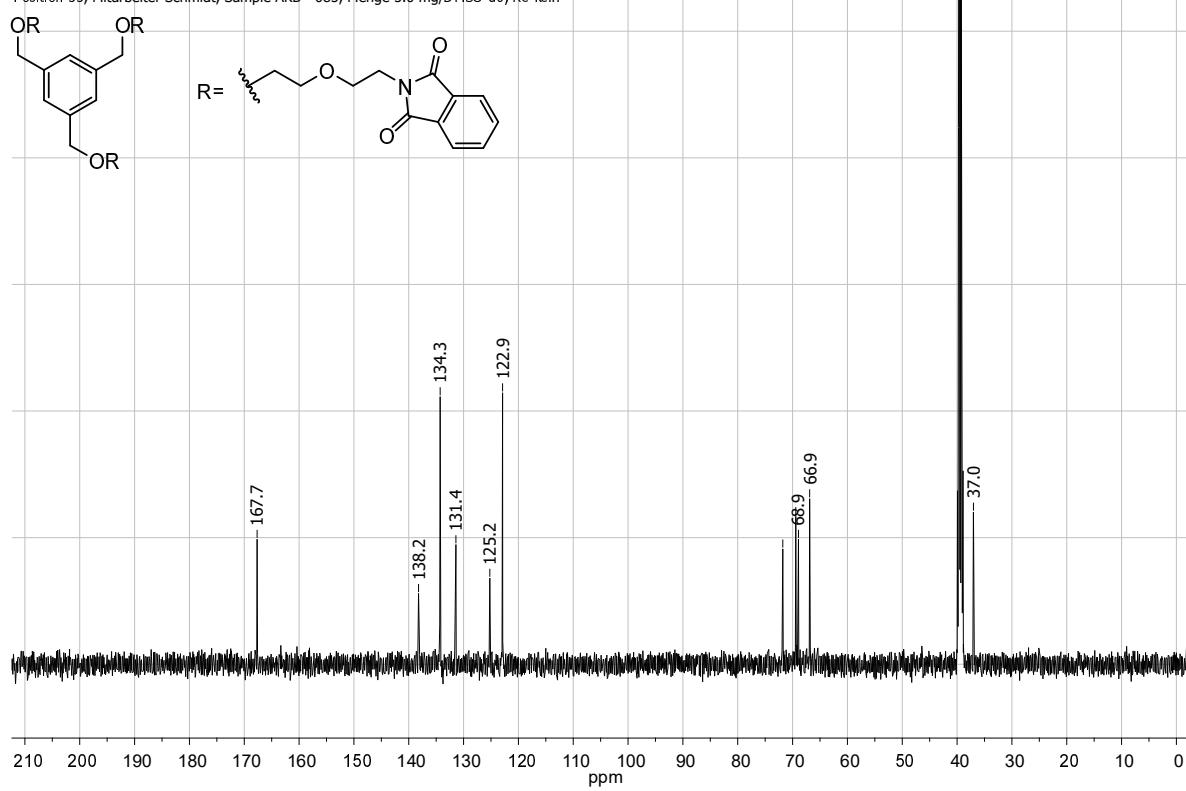
1,3,5-Tris(7-amino-2,5-dioxaheptyl)benzen (68) **^1H -NMR-Spektrum** **^{13}C -NMR-Spektrum**

2,2',2''-[Benzen-1,3,5-triyltris(3,6-dioxa-7,1-heptyl)]tris(isoindolin-1,3-dion) (72)**¹H-NMR-Spektrum**

20201014-33-L510Schmidt_7287
Position 33, Mitarbeiter Schmidt, Sample AKB - 085, Menge 5.0 mg/DMSO-d6, Re kein

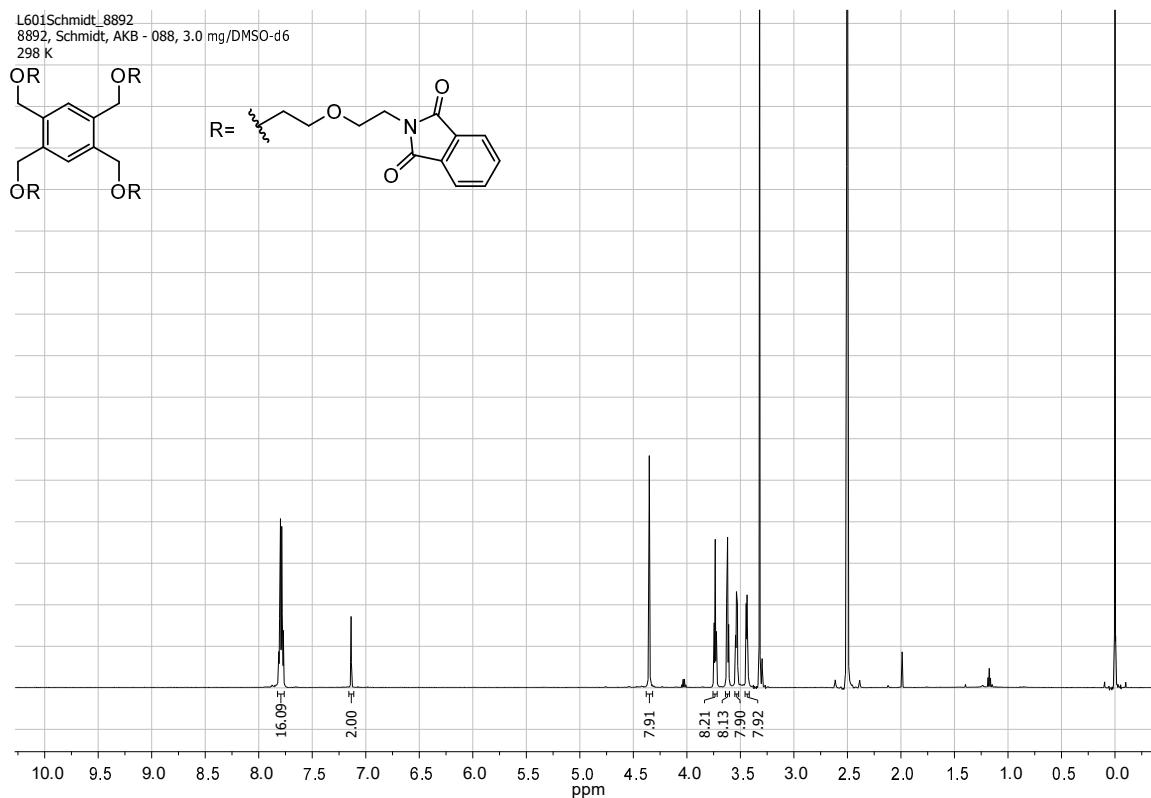
**¹³C-NMR-Spektrum**

20201014-33-L510Schmidt_7287
Position 33, Mitarbeiter Schmidt, Sample AKB - 085, Menge 5.0 mg/DMSO-d6, Re kein

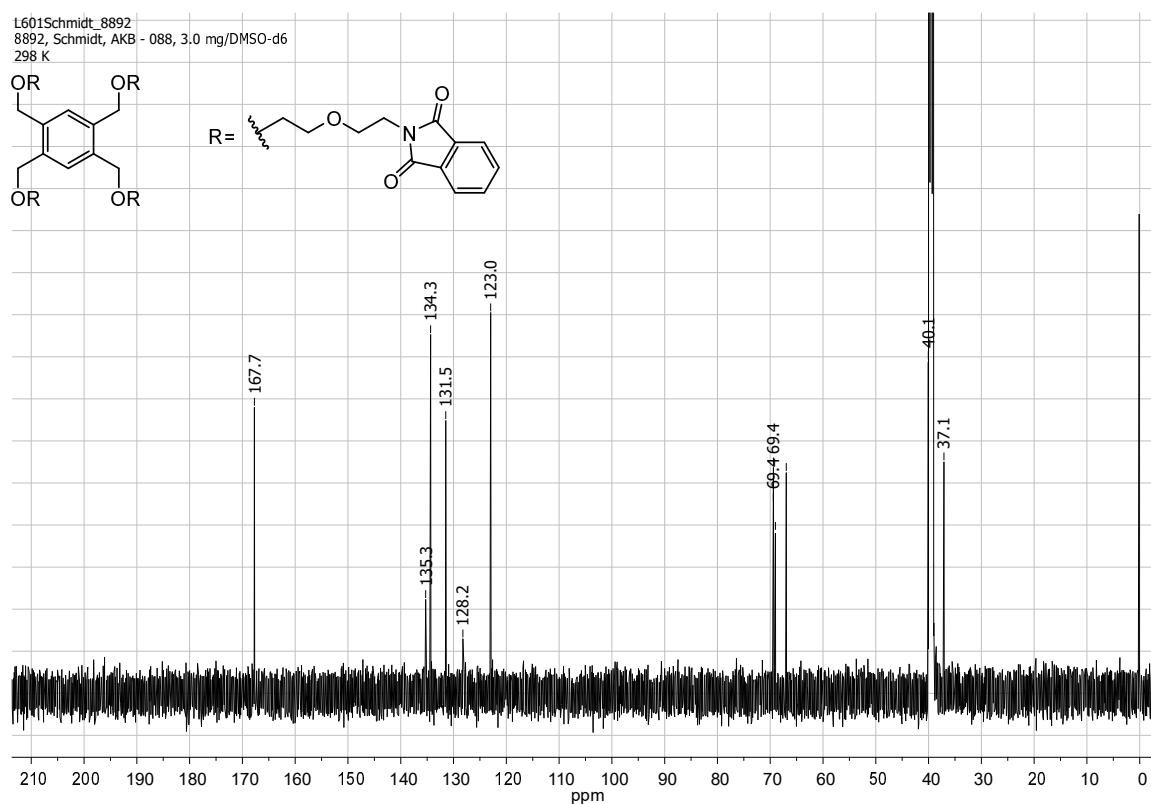


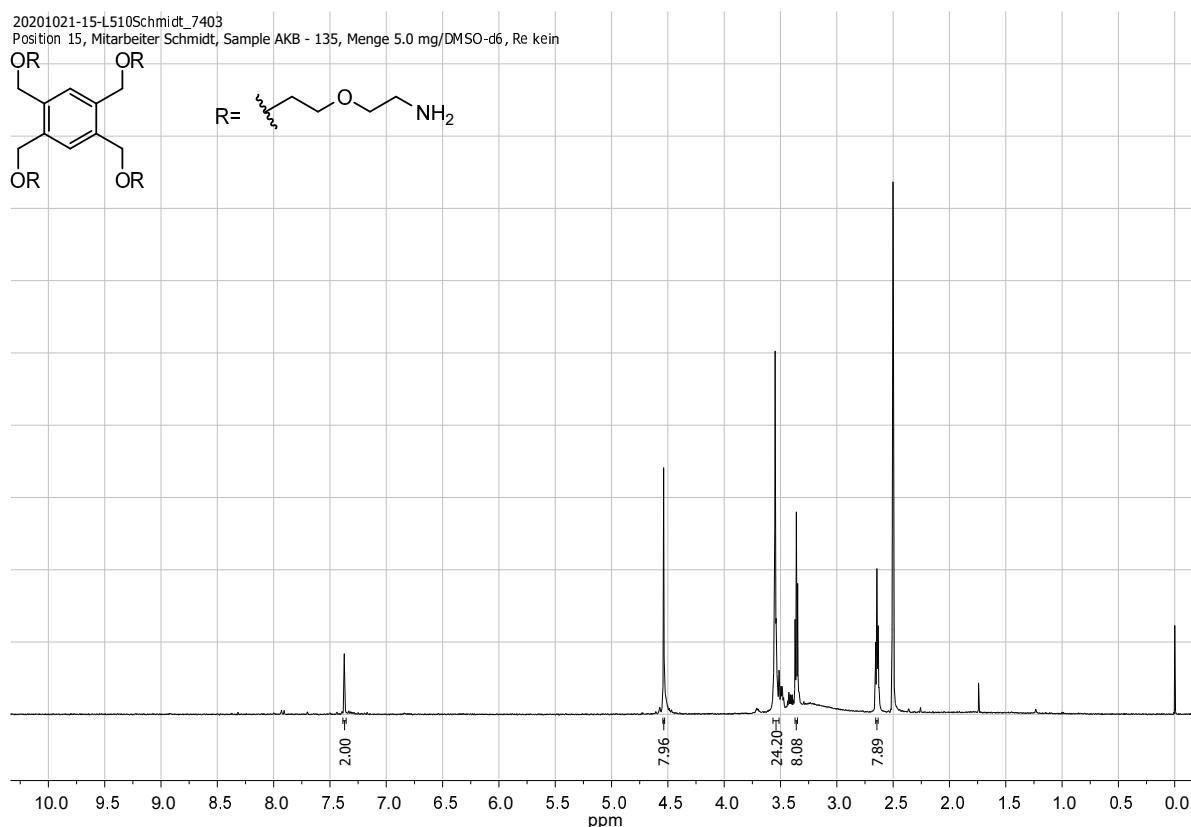
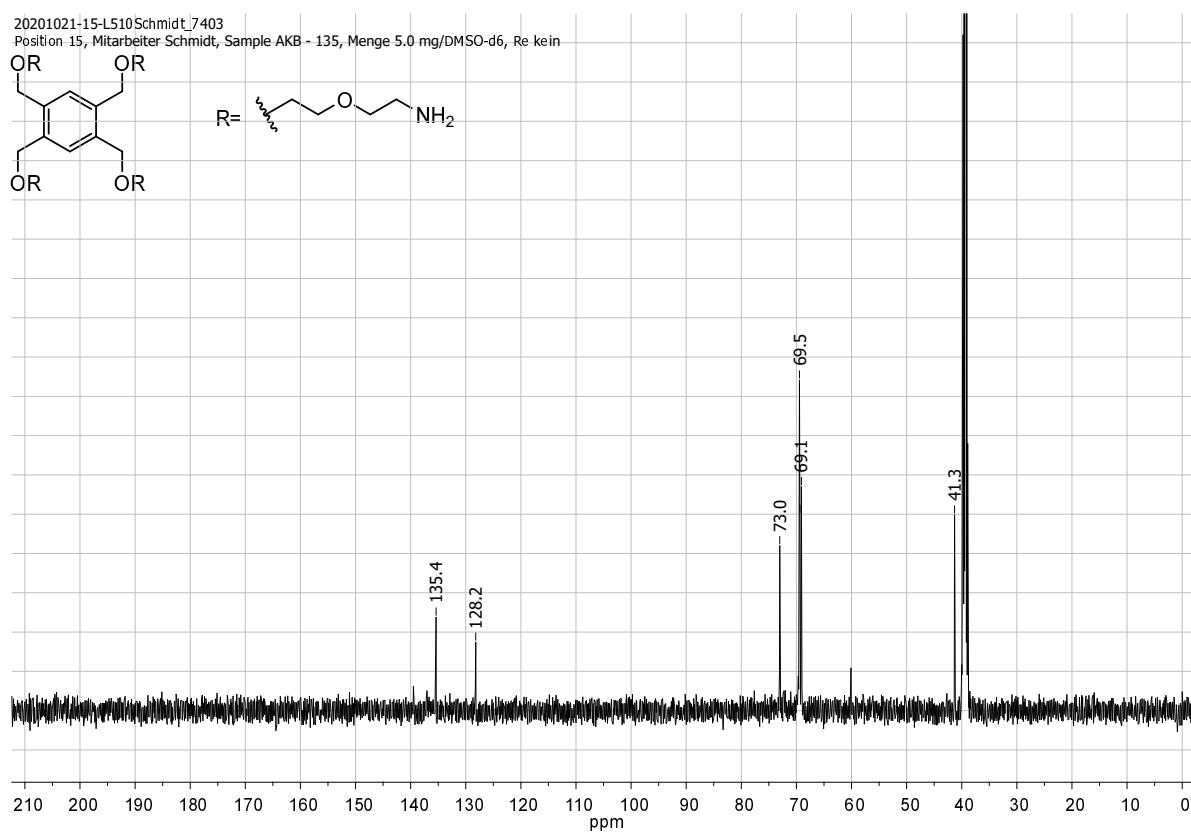
2,2',2'',2'''-[Benzen-1,2,4,5-tetrayltetrakis(3,6-dioxa-7,1-heptyl)]-tetrakis(isoindolin-1,3-dion) (76)

¹H-NMR-Spektrum



¹³C-NMR-Spektrum

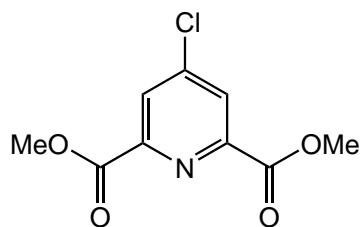


1,2,4,5-Tetrakis(7-amino-2,5-dioxaheptyl)benzen (77) **^1H -NMR-Spektrum** **^{13}C -NMR-Spektrum**

A.2. Vorschriften aus der eigenen Masterarbeit

Die folgenden Synthese-Vorschriften stammen aus der eigenen Masterarbeit^[47], sie wurden ohne Änderung oder Korrektur, mit Ausnahme leichter Formatierungsanpassung, übernommen. Die synthetisierten Verbindungen wurden während der Doktorarbeit aus dem Bestand der Masterarbeit ohne Vorbehandlung oder Reinigung verwendet.

4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (84)



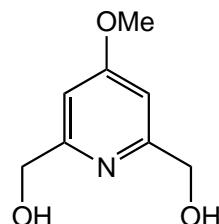
Unter Stickstoffatmosphäre wurde Chelidamsäure (4.90 g, 26.8 mmol) in 50 mL trockenem Chloroform gelöst. Zu der Lösung wurde im Gegenstrom Phosphorpentachlorid (24.4 g, 117 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wurde 20 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurden 50 mL Methanol hinzugegeben und 2 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde vollständig i. Vak. entfernt und der Rückstand in 24 mL Methanol gelöst. Das Gemisch wurde weitere 2 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Gemisch langsam auf 400 mL einer Wasser/Eis-Mischung gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit einer Methanol/Wasser-Mischung (1:1) gewaschen und i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3.75 g (16.3 mmol, 61 %)

(Lit.^[68]: 69 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (s, 2H, Py-H), 4.03 (s, 6H, OCH₃) ppm.

4-Methoxypyridin-2,6-dimethanol (85)



Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung aus Natrium (260 mg, 11.4 mmol) in 50 mL wasserfreiem Methanol portionsweise 4-Chlorpyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester (**84**, 2.00 g,

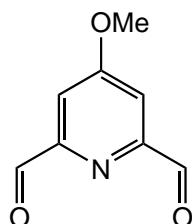
8.72 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde 3 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf 0°C wurde Natriumborhydrid (2.06 g, 54.5 mmol) im Gegenstrom portionsweise zugegeben. Das Gemisch wurde 1.5 h bei Raumtemp. und anschließend 16 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Zum Rückstand wurden 13 mL einer ges. Natriumhydrogencarbonat/Natriumcarbonat-Mischung (1:1) gegeben. Die wässr. Phase wurde 4.5 d mit 1 L Chloroform im Perforator extrahiert. Nach dem Abkühlen wurde die organische Phase abgetrennt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Methoxypyridindimethanol **85** wurde als ein hellgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.40 g (8.28 mmol, 95 %) (Lit.^[69]: 83 %).

Schmelzpunkt: 122°C (Lit.^[69]: 121-122°C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.70 (s, 2H, Py-H), 4.71 (s, 4H, CH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.05 (s, 2H, OH) ppm.

4-Methoxypyridin-2,6-dicarbaldehyd (**86**)



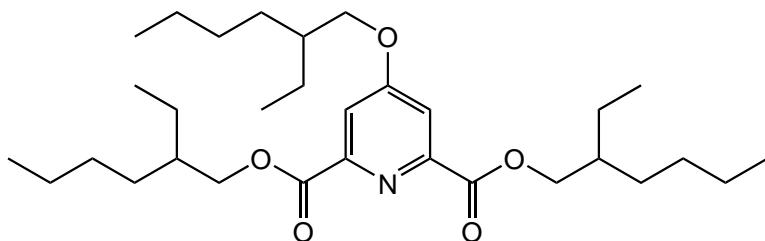
Unter Stickstoffatmosphäre wurde in 30 mL 1,4-Dioxan 4-Methoxypyridin-2,6-dimethanol (**85**, 986 mg, 5.72 mmol) gelöst. Im Gegenstrom wurde Selendioxid (670 mg, 6.04 mmol) zugegeben und es wurde unter Rückfluss 12 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde heiß durch Celite® filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Eine säulenchromatografische Reinigung an Kieselgel (Ethylacetat:Dichlormethan 3:1, R_f = 0.80) lieferte einen hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 770 mg (4.66 mmol, 82 %) (Lit.^[69]: 93 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 10.11 (s, 2H, CHO), 7.65 (s, 2H, Py-H), 3.99 (s, 3H, OCH₃) ppm.

IR (ATR): ν = 3084 (arom. CH), 2922, 2856 (aliph. CH), 1705 (C=O), 1586, 1557 (Pyridin-Valenz) cm⁻¹.

4-(2-Ethylhexoxy)pyridin-2,6-dicarbonsäure(2-ethylhexyl)ester (87)

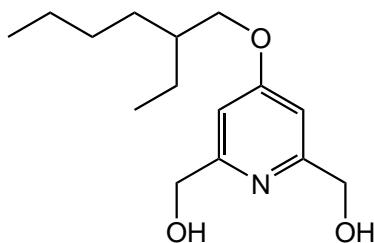


In 50 mL trockenem Tetrahydrofuran wurde unter Stickstoffatmosphäre Chelidamsäure (1.00 g, 4.98 mmol) gelöst und mit 2-Ethyl-1-hexanol (**91**, 2.75 mL, 17.6 mmol) und Triphenylphosphin (4.18 g, 15.9 mmol) versetzt. Unter Eiskühlung wurde Diisopropylazodicarboxylat (DIAD, 3.43 mL, 17.4 mmol) tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 5 mL einer 2 N Natronlauge wurden die Phasen getrennt und die wässr. Phase wurde dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt. Das entstandene Rohprodukt wurde in Cyclohexan gelöst und das ausgefallene Triphenylphosphid abgetrennt. Das Lösungsmittel wurde erneut i. Vak. entfernt. Eine säulenchromatografische Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan:Ethylacetat:Triethylamin 1000:167:1, $R_f = 0.67$) lieferte ein farbloses Öl.

Ausbeute: 989 mg (1.90 mmol, 38 %)

(Lit.^[39]: 60 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.73$ (s, 2H, Py-H), 4.33 (dd, ${}^2J = 10.9$ Hz, ${}^3J = 5.8$ Hz, 2H, COOCH_aH_b), 4.28 (dd, ${}^2J = 10.9$ Hz, ${}^3J = 6.4$ Hz, 2H, COOCH_aH_b) 4.00 (d, ${}^3J = 5.7$ Hz, 2H, Py-OCH₂), 1.86-1.72 (m, 3H, OCH₂CH), 1.58-1.26 (m, 24H, CH₂) 0.99-0.86 (m, 18H, CH₃) ppm.

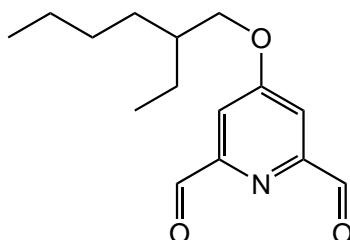
4-(2-Ethylhexoxy)pyridin-2,6-dimethanol (88)

In 30 mL trockenem Methanol wurde 4-(2-Ethylhexoxy)pyridin-2,6-dicarbonsäure(2-ethylhexyl)-ester (**87**, 950 mg, 1.90 mmol) gelöst. Unter Eiskühlung wurde Natriumborhydrid (2.60 g, 68.7 mmol) portionsweise im Gegenstrom hinzugegeben. Anschließend wurde 3 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurden 15 mL verd. Natriumcarbonatlösung zugegeben und weitere 30 min unter Rückfluss gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf Raumtemp. wurde Methanol i. Vak. entfernt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die wässr. Phase wurde abgetrennt und dreimal mit je 5 mL Chloroform gewaschen. Die vereinigte org. Phase wurde dreimal mit je 10 mL demin. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (Chloroform:Methanol:Triethylamin 600:25:1, $R_f = 0.18$) gereinigt und lieferte einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 346 mg (1.30 mmol, 68 %) (Lit.^[39]: 69 %).

Schmelzpunkt: 55°C (Lit.^[39]: 53°C).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.71$ (s, 2H, Py-H), 4.71 (s, 4H, CH_2OH), 3.91 (d, $^3J = 5.6$ Hz, 2H, Py-OCH₂), 2.76 (s, 2H, OH), 1.74 (sept., $^3J = 5.9$ Hz, 1H, OCH₂CH), 1.55-1.23 (m, 8H, CH₂), 0.98 - 0.85 (m, 6H, CH₃) ppm.

4-(2-Ethylhexoxy)pyridin-2,6-dicarbaldehyd (89)

Zu einer Lösung aus 4-(2-Ethylhexoxy)pyridin-2,6-dimethanol (**88**, 326 mg, 1.24 mmol) in 50 mL 1,4-Dioxan wurde Selendioxid (600 mg, 5.41 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h

unter Rückfluss gerührt und anschließend heiß durch Celite® filtriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatografisch an Kieselgel (Essigsäureethyl-ester:Dichlormethan:Triethylamin 600:200:1, $R_f = 0.82$) gereinigt. Der Ethylhexoxypyridindialdehyd **89** wurde als oranger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 317 mg (1.20 mmol, 97 %)

(Lit.^[39]: 98 %).

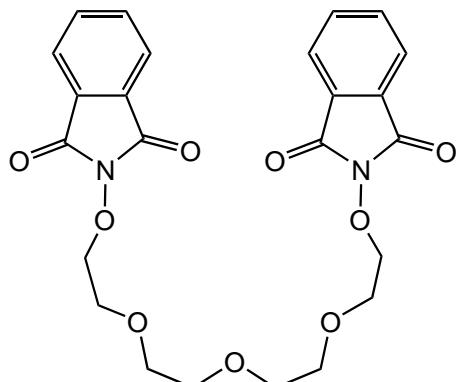
Schmelzpunkt: 30°C

(Lit.^[39]: 30°C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.11$ (s, 2H, CHO), 7.64 (s, 2H, Py-H), 4.03 (d, $^3J = 5.8$ Hz, 2H, OCH₂), 1.78 (sept, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, OCH₂CH), 1.58 – 1.25 (m, 8H, CH₂), 1.00 – 0.86 (m, 6H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 192.4$ (d, CHO), 167.4 (s, Py-4), 154.7 (s, Py-2,6), 111.5 (d, Py-3,5), 71.8 (OCH₂), 39.0 (d, CH), 30.3 (t, CHCH₂CH₂), 28.9 (t, CHCH₂CH₂), 23.7 (t, CHCH₂CH₃), 22.9 (quin., CH₂CH₂CH₃), 14.0 (q, CH₂CH₂CH₃), 11.0 (q, CHCH₂CH₃) ppm.

N,N'-(3,6,9-Trioxaundecan-1,11-dioxy)-bis(isoindolin-1,3-dion) (93)



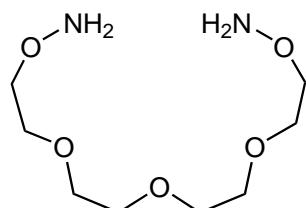
Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Lösung aus *N*-Hydroxyphthalimid (2.50 g, 15.4 mmol) und Diazabicycloundecen (DBU, 2.54 g, 2.50 mL, 16.7 mmol) in 15 mL wasserfreiem DMF bei 90°C 1,11-Dichlor-3,6,9-trioxaundecan (**92**, 1.22 mL, 6.23 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde 12 h bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurden 20 mL Dichlormethan hinzugegeben und anschließend wurde dreimal mit je 50 mL demin. Wasser sowie dreimal mit je 50 mL halb-gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die org. Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Produkt **93** wurde als beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.40 g (4.90 mmol, 79 %)

(Lit.^[40]: 99 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 – 7.68 (m, 8H, Isoindolin-H), 4.42 – 4.32 (m, 4H, CH₂ON), 3.91 – 3.79 (m, 4H, CH₂CH₂ON), 3.65 – 3.56 (m, 4H, OCH₂CH₂OCH₂CH₂O), 3.54 – 3.46 (m, 4H, OCH₂CH₂OCH₂CH₂O) ppm.

O,O'-3,6,9-Trioxaundecan-1,11-diyl-bis(hydroxylamin) (90)



In 20 mL wasserfreiem Methanol wurden unter Stickstoffatmosphäre *N,N'*-(3,6,9-Trioxaundecan-1,11-dioxy)-bis(isoindolin-1,3-dion) (**93**, 3.35 g, 6.91 mmol) und Hydrazinhydrat (1.06 g, 1.03 mL, 21.2 mmol) gelöst. Die Reaktionslösung wurde 1.5 h unter Rückfluss gerührt und anschließend 16.5 h bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit kaltem Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingeengt und ausfallender Feststoff wurde erneut abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittel wurde ein hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.10 g (4.89 mmol, 71 %) (Lit.^[40]: 48 %).

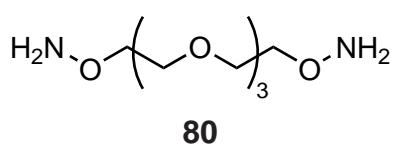
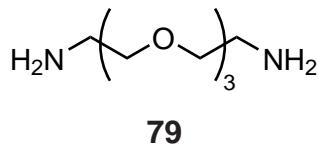
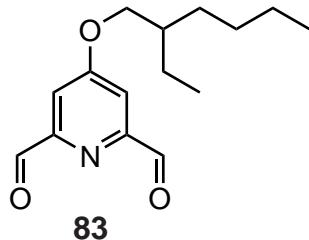
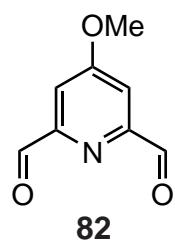
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 5.96 (s, 4H, NH₂), 3.63 - 3.61 (m, 4H, CH₂ONH₂), 3.53 - 3.51 (m, 4H, CH₂CH₂ONH₂), 3.50 (s, 8H, O(CH₂)₂O(CH₂)₂O) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 74.1 (t, CH₂ONH₂), 69.7 (t, O(CH₂)₂O(CH₂)₂O, 68.6 (t, CH₂-CH₂ONH₂) ppm.

MS (ESI+): *m/z* = 247 [M+Na]⁺.

A.3. Spektren aus den DCL-Versuchen

In diesem Abschnitt sind die ^1H -NMR-Spektren sowie UV-Chromatogramme aller Fraktionen der Bibliotheken DCL[82x80], DCL[83x79] und DCL[83x80] gezeigt. Die Bibliotheken wurden aus den folgenden Bausteinen aufgebaut:



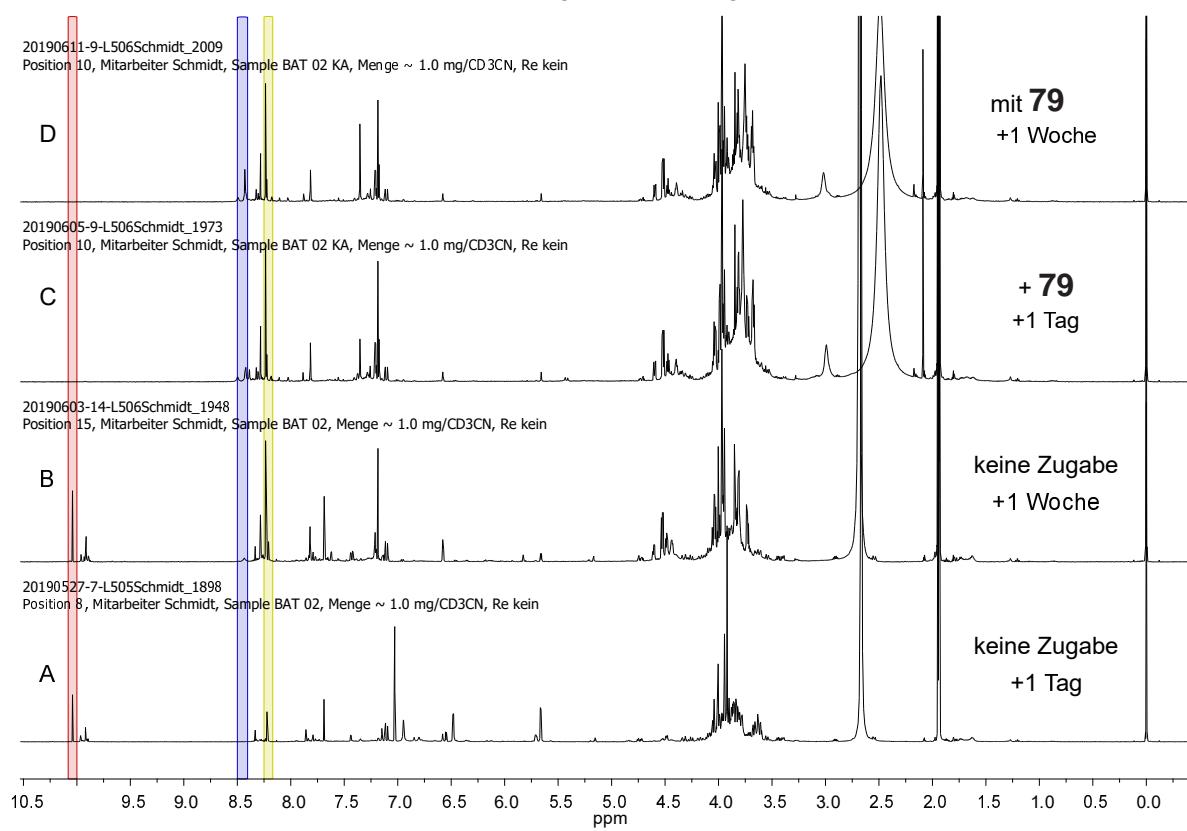
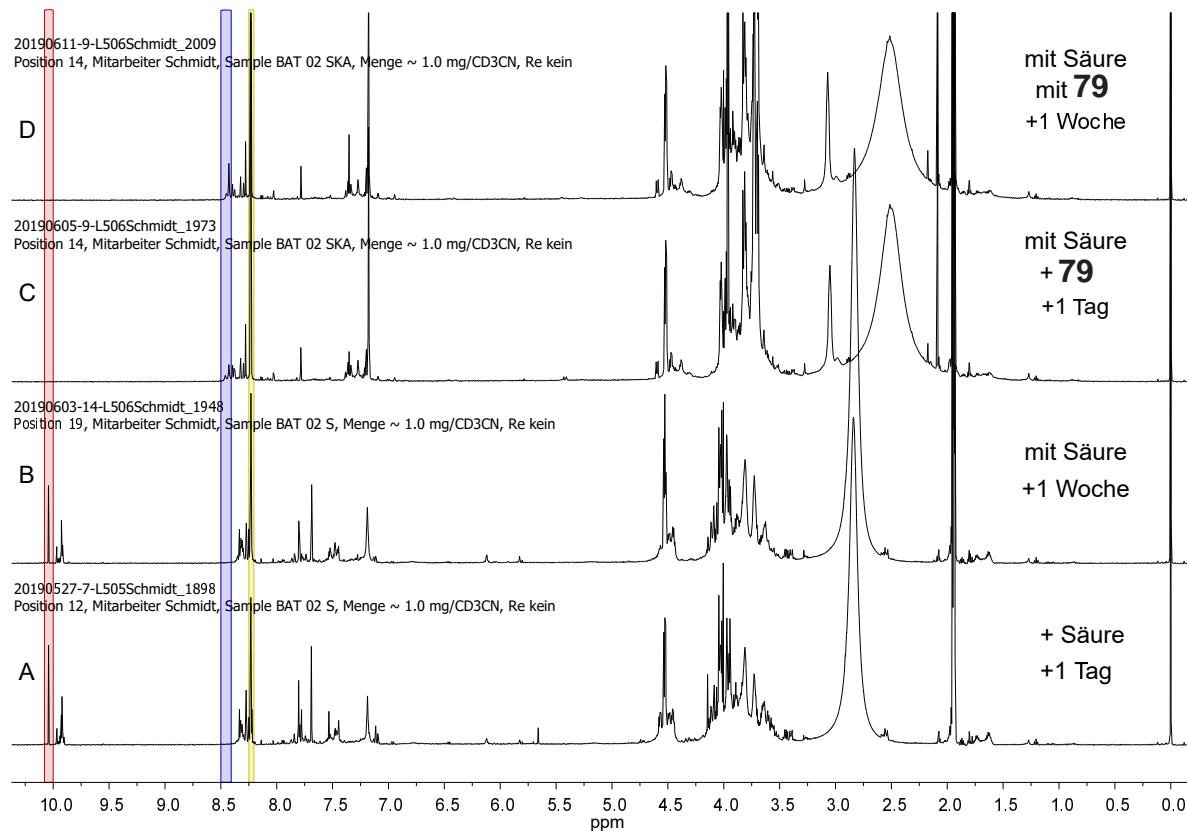
In den ^1H -NMR-Spektren sind bestimmte Signale wie folgt hervorgehoben:

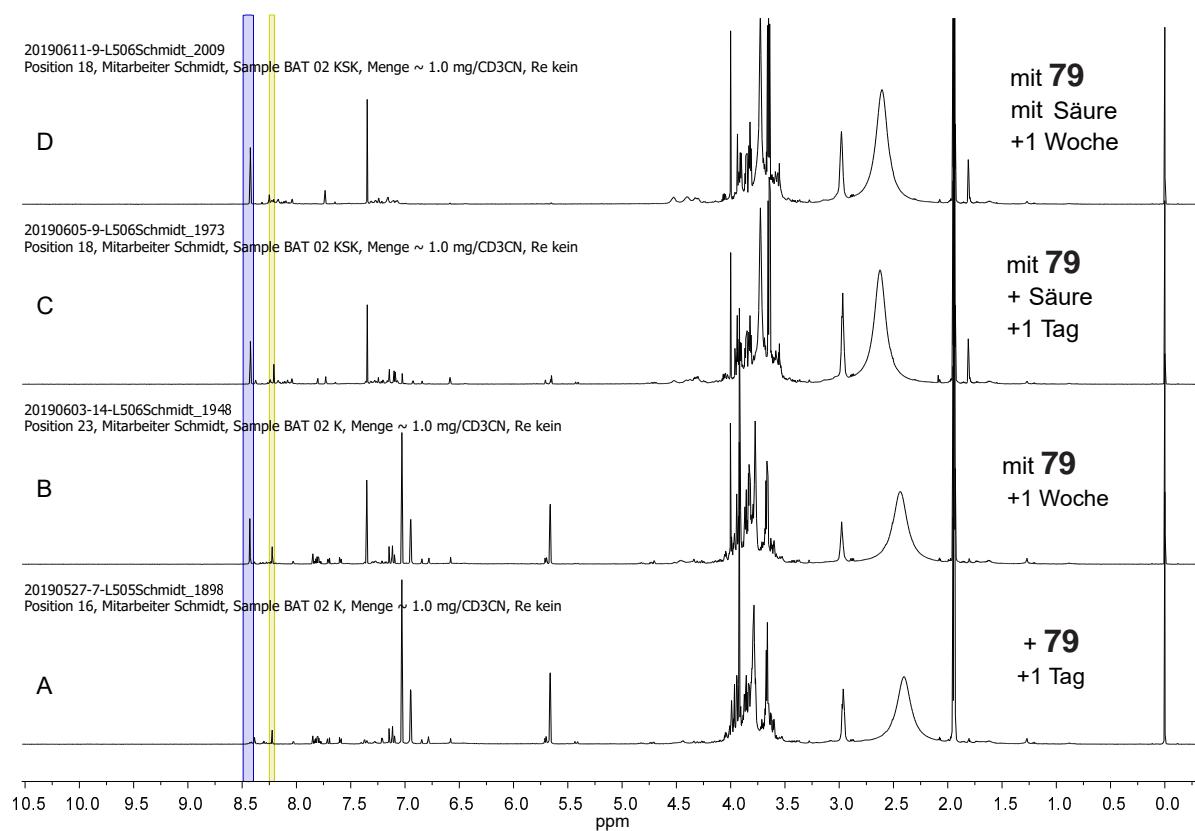
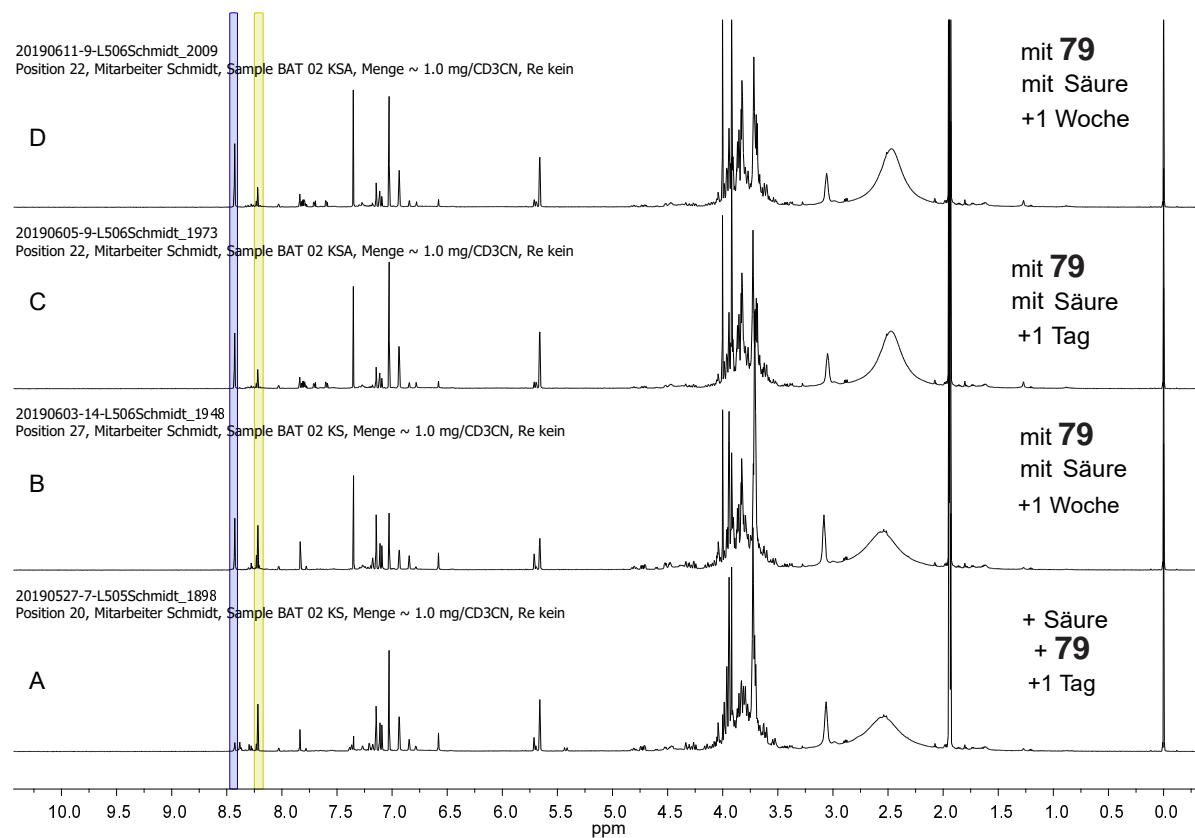
Aldehyd (CHO) = rot

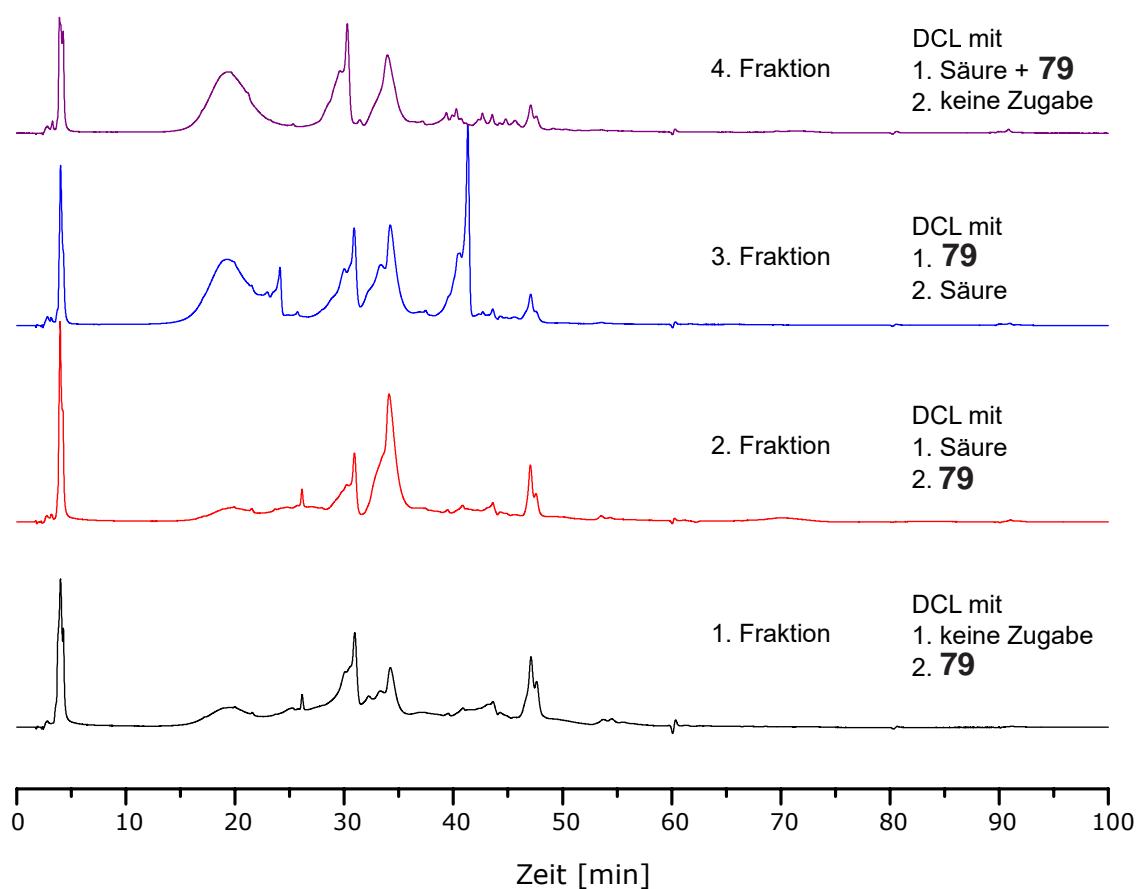
Imin ($\text{Ar}-\text{CH}=\text{N}$) = blau

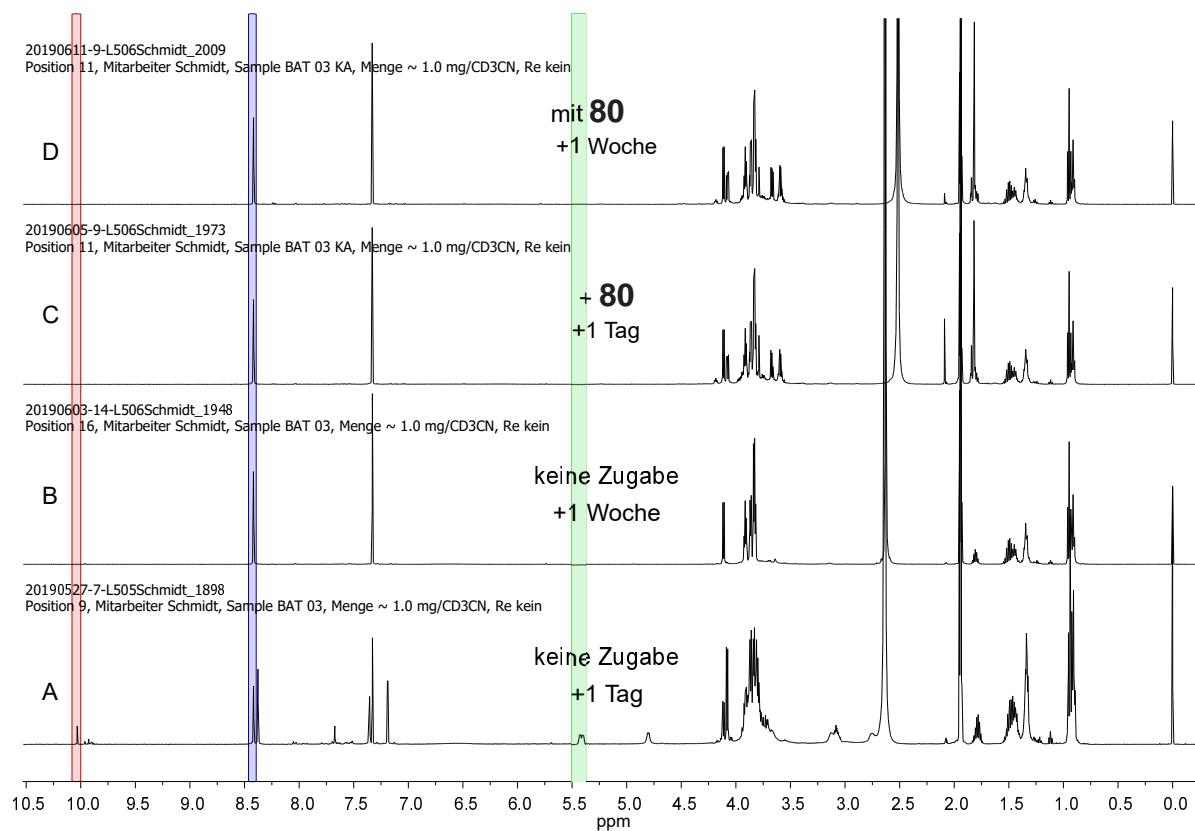
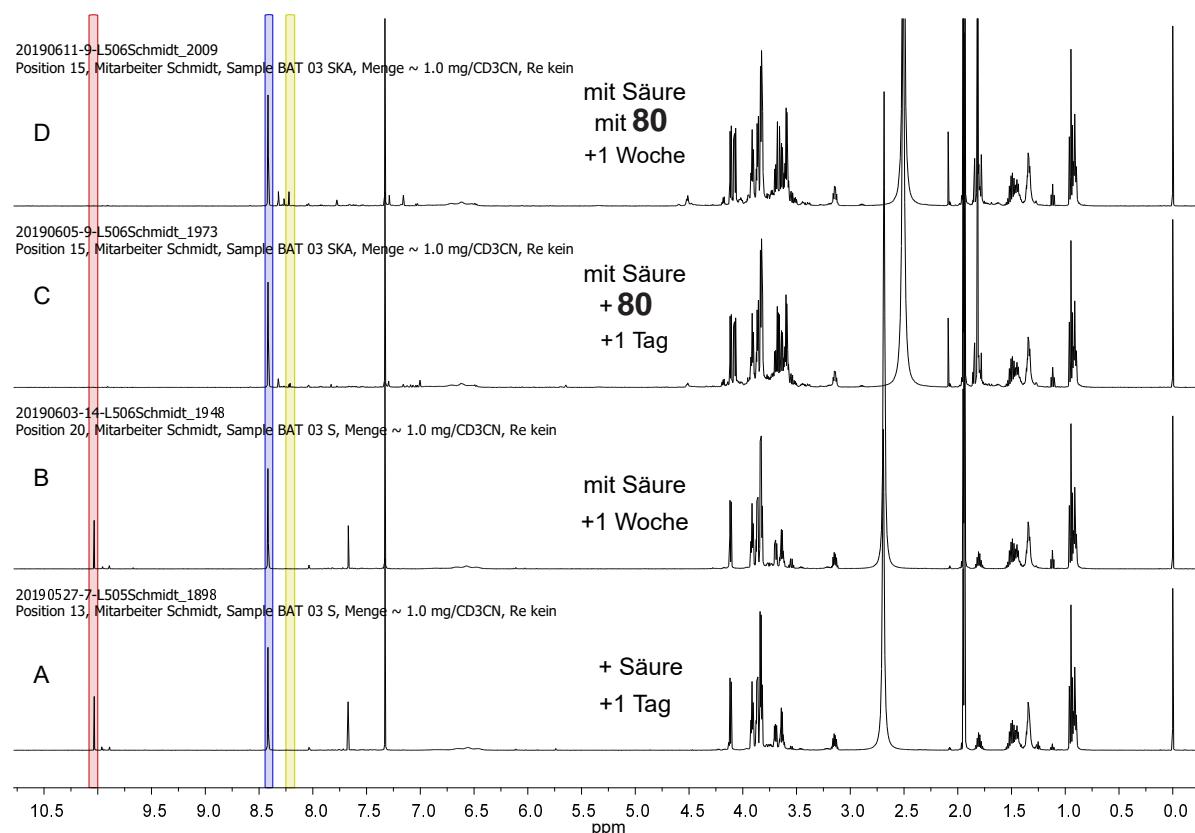
Oxim ($\text{Ar}-\text{CH}=\text{NO}$) = gelb

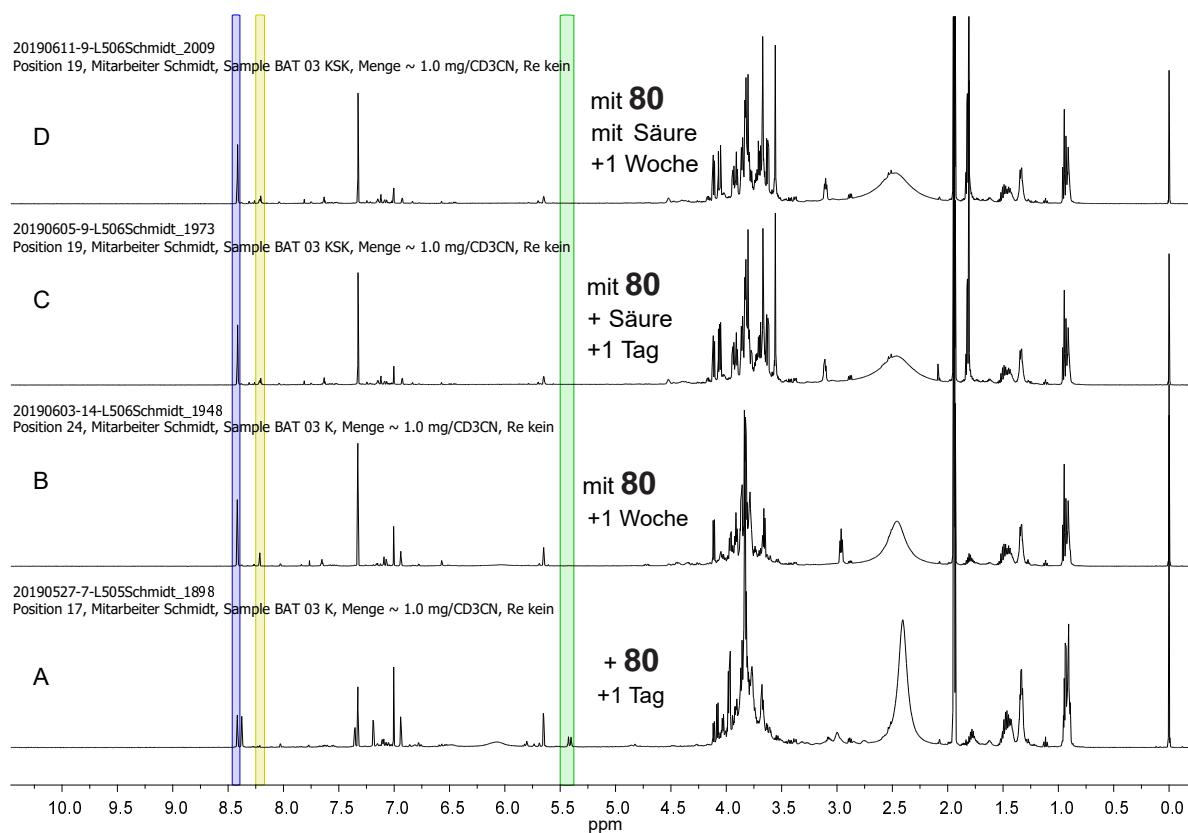
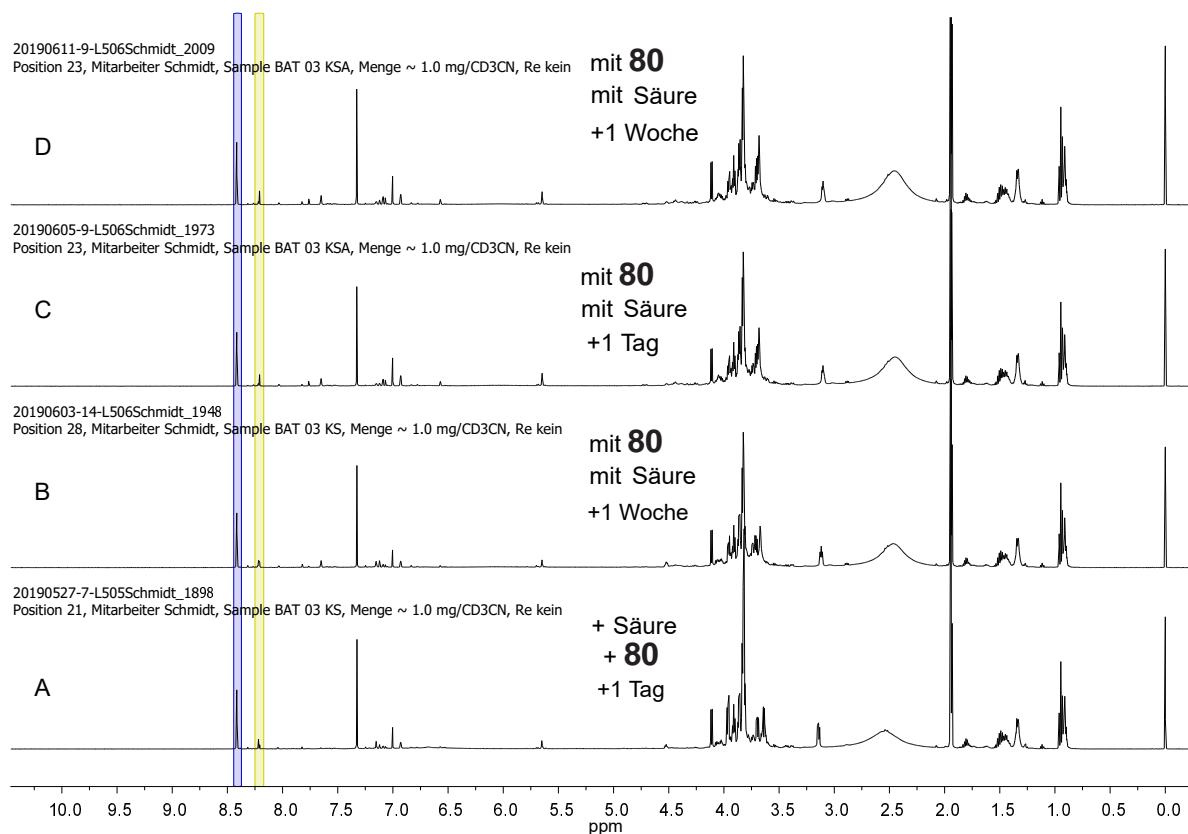
Halbaminal ($\text{Ar}-\text{CH}(\text{OH})\text{NH}$) = grün

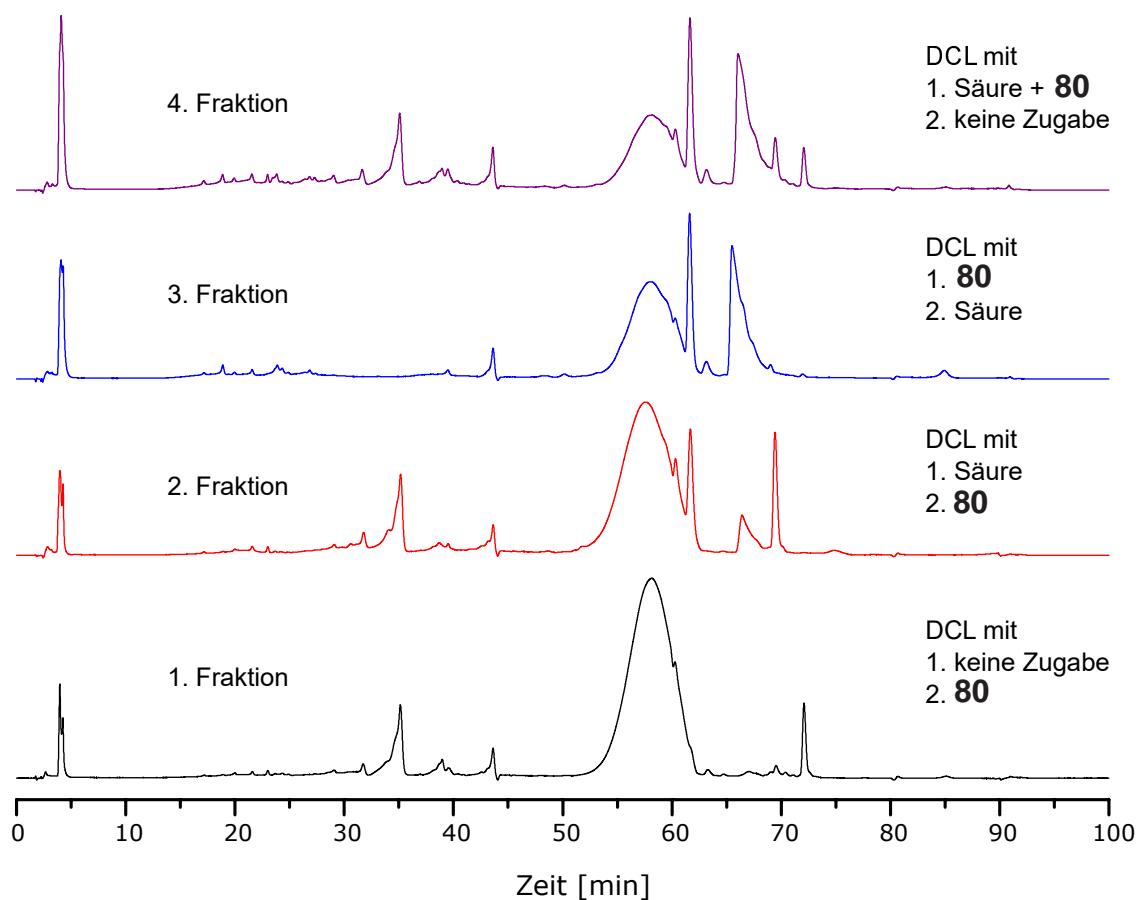
DCL[82x80]**DCL[82x80] - Erste Fraktion:** 1. Keine Zugabe 2. Zugabe von **79****DCL[82x80] - Zweite Fraktion:** 1. Zugabe von Säure 2. Zugabe von **79**

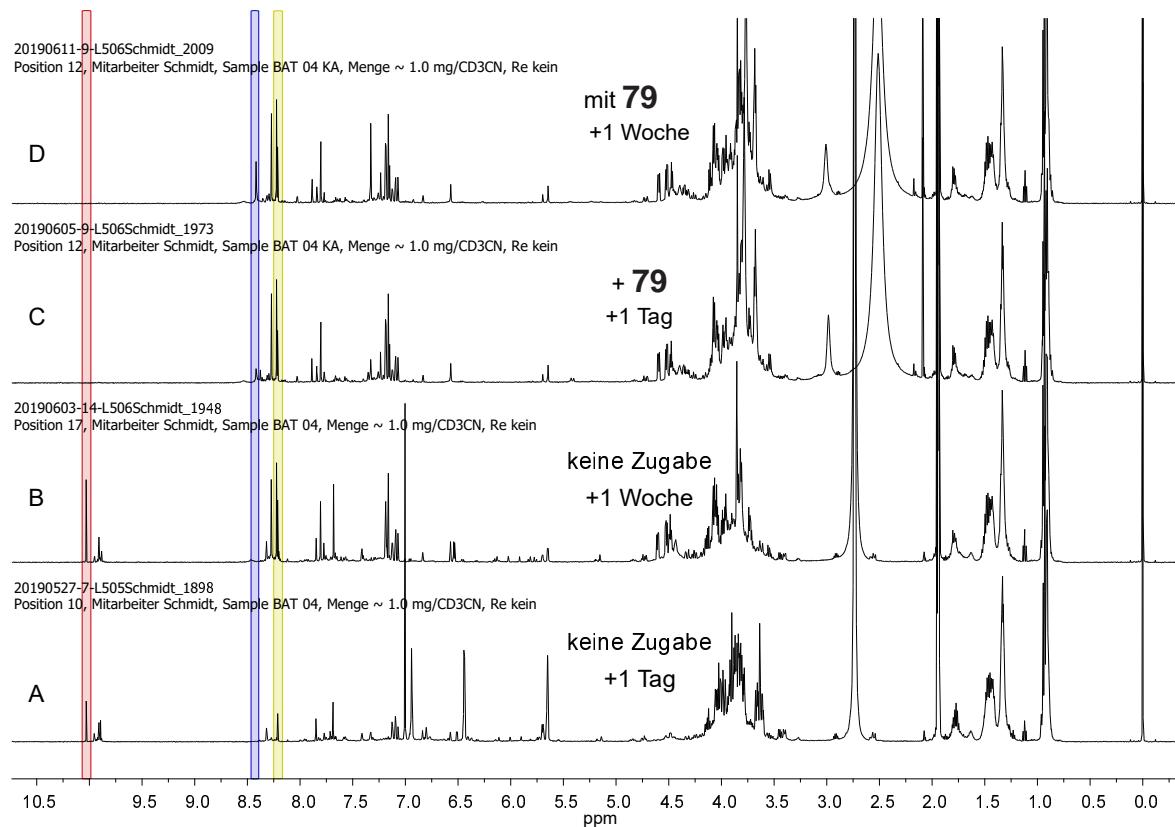
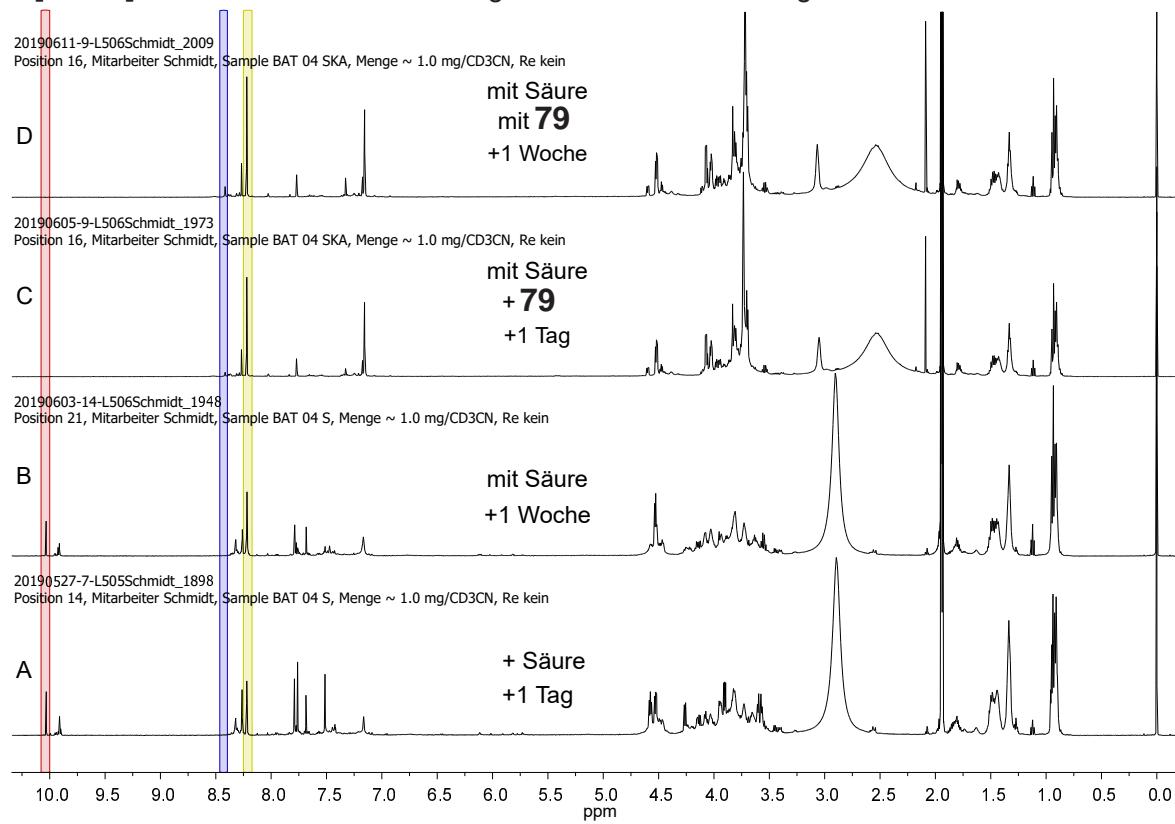
DCL[82x80] - Dritte Fraktion: 1. Zugabe von Säure 2. Zugabe von 79**DCL[82x80] - Vierte Fraktion:** 1. Zugabe von Säure und 79 2. Keine Zugabe

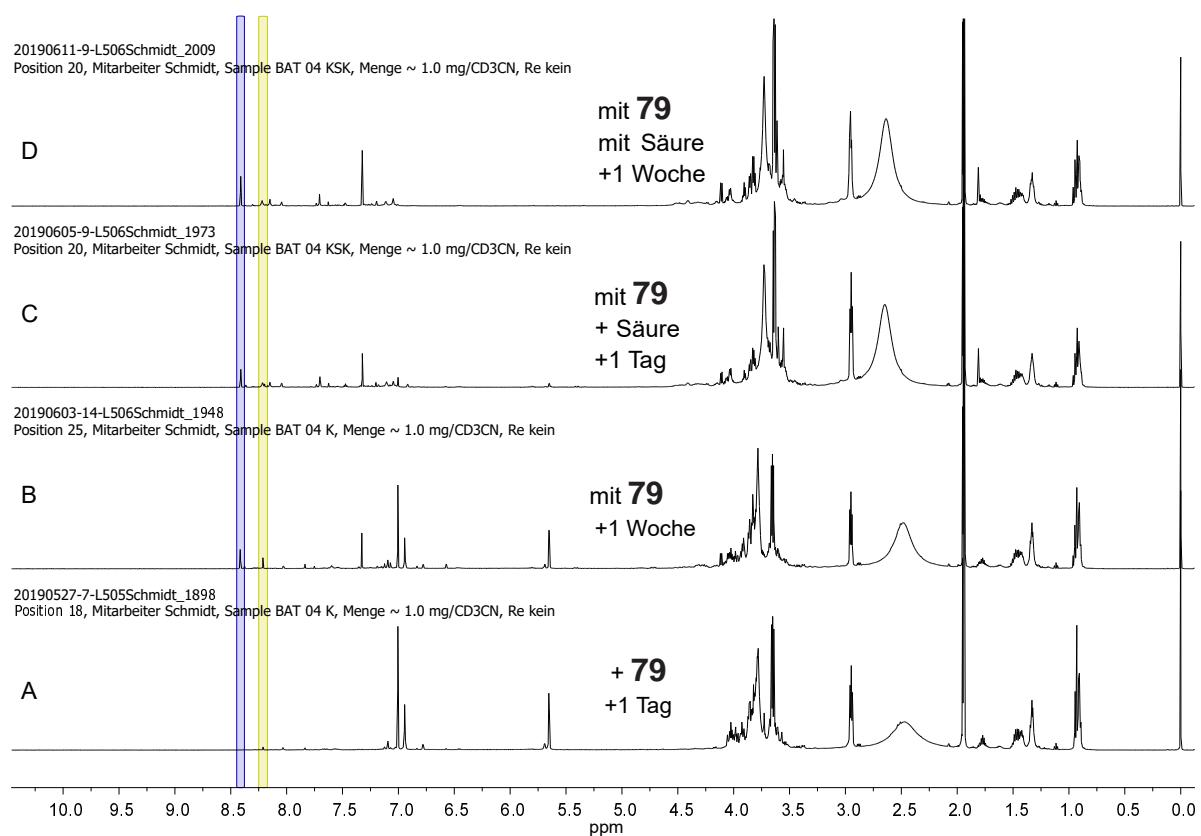
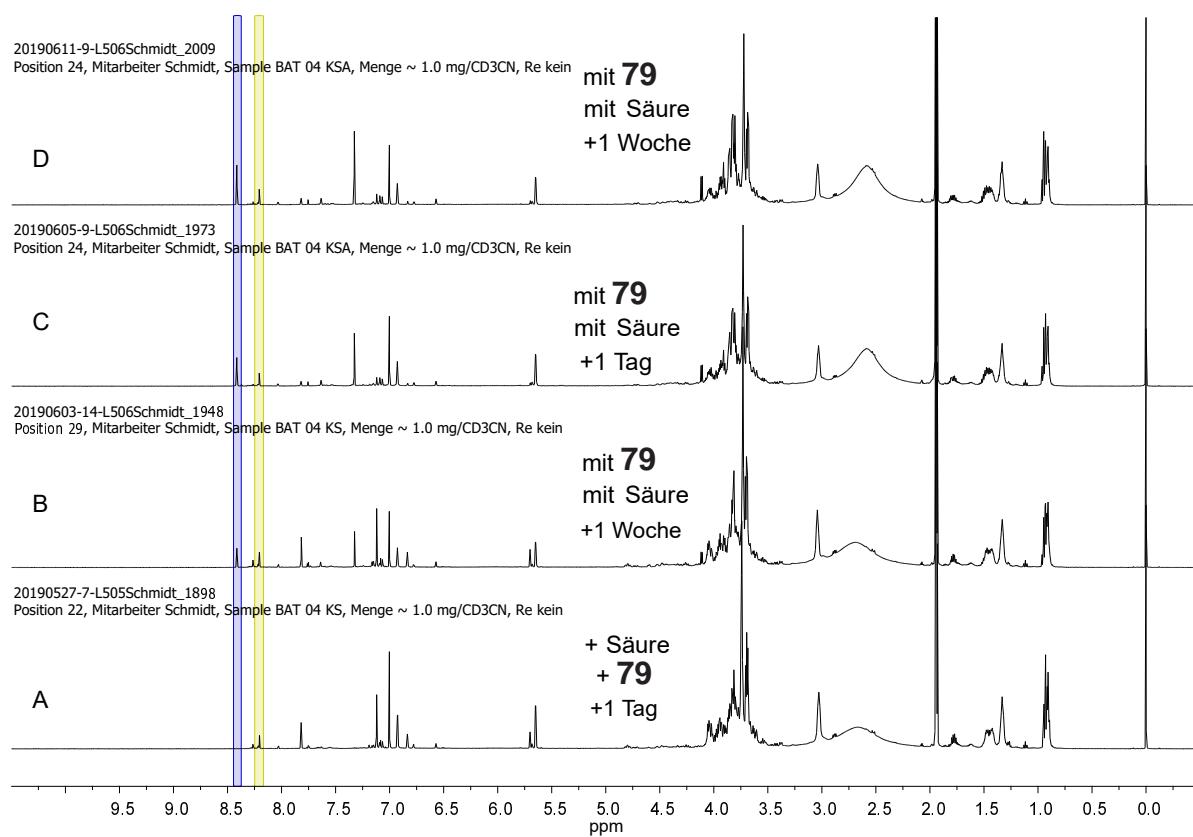
DCL[82x80] Alle Fraktionen - Chromatogramme

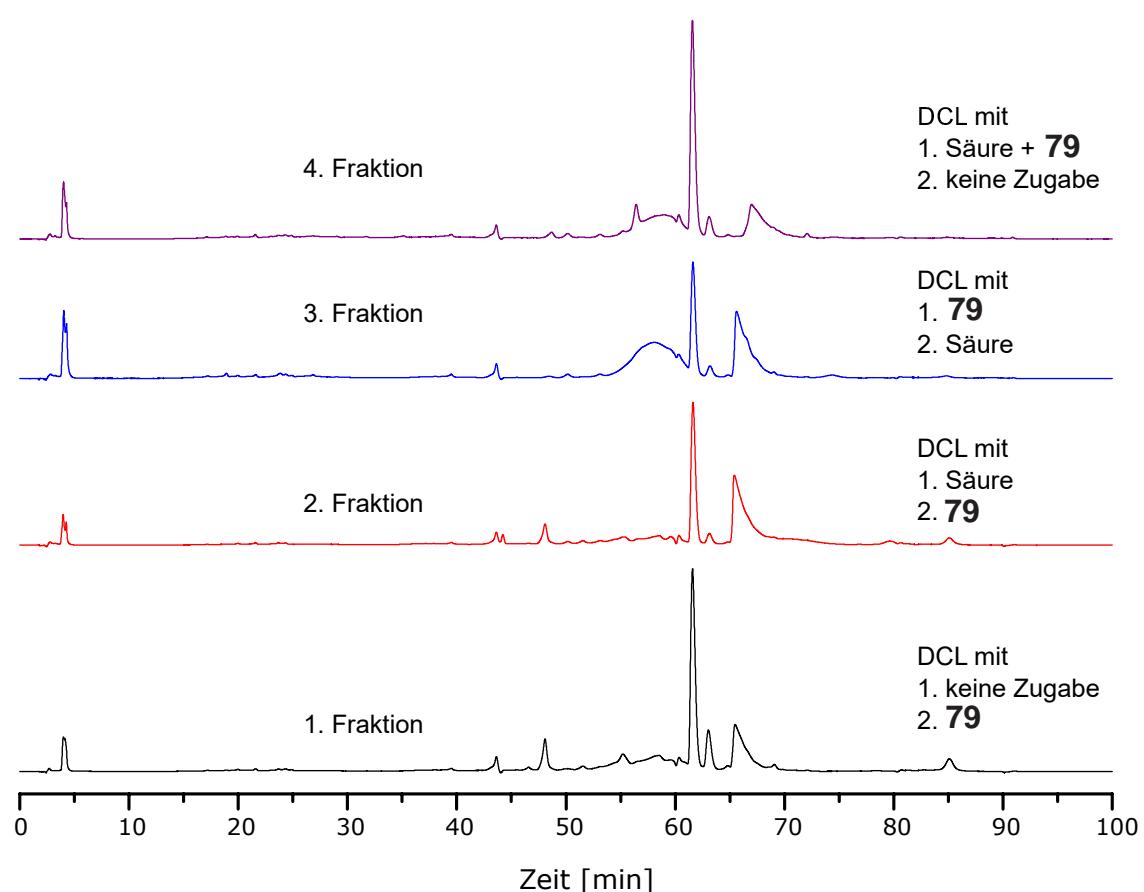
DCL[83x79]**DCL[83x79] - Erste Fraktion:** 1. Keine Zugabe 2. Zugabe von **80****DCL[83x79] - Zweite Fraktion:** 1. Zugabe von Säure 2. Zugabe von **80**

DCL[83x79] - Dritte Fraktion: 1. Zugabe von Säure 2. Zugabe von **80****DCL[83x79] - Vierte Fraktion:** 1. Zugabe von Säure und **80** 2. Keine Zugabe

DCL[83x79] Alle Fraktionen - Chromatogramme

DCL[83x80]**DCL[83x80] - Erste Fraktion:** 1. Keine Zugabe 2. Zugabe von **79****DCL[83x80] - Zweite Fraktion:** 1. Zugabe von Säure 2. Zugabe von **79**

DCL[83x80] - Dritte Fraktion: 1. Zugabe von **79** 2. Zugabe von Säure**DCL[83x80] - Vierte Fraktion:** 1. Zugabe von Säure und **79** 2. keine Zugabe

DCL[83x80] Alle Fraktionen - Chromatogramme

Literatur

- [1] J. M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 49–57.
- [2] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91–116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 89–112.
- [3] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495–2496.
- [4] C. J. Pedersen, H. K. Frensdorff, *Angew. Chem.* **1972**, *1*, 16–26; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 16–25.
- [5] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036.
- [6] C. Moore, B. C. Pressman, *Biochem. Biophys. Res. Co.* **1964**, *15*, 562–567.
- [7] E. Grell, T. Funck, F. Eggers, *Membranes* **1975**, *3*, 1–126.
- [8] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester **2009**.
- [9] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2885–2888.
- [10] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2889–2892.
- [11] J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6700–6707.
- [12] D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1041–1060; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 1039–1057.
- [13] D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1041–1052; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1009–1020.
- [14] K. N. Trueblood, C. B. Knobler, E. Maverick, R. C. Helgeson, S. B. Brown, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5594–5596.
- [15] D. J. Cram, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3657–3668.
- [16] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6752–6754.
- [17] C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1053–1059; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1021–1027.
- [18] Y. Jin, C. Yu, R. J. Denman, W. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6634–6654.
- [19] W. Zhang, Y. Jin, *Dynamic Covalent Chemistry*, Wiley, Hoboken **2018**.
- [20] F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2456–2467; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *33*, 2364–2374.
- [21] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem.* **1894**, *27*, 2985–2993.

-
- [22] G. M. Santerre, C. J. Hansrote, T. I. Crowell, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1254–1257.
- [23] M. Ciaccia, S. Di Stefano, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 646–654.
- [24] M. Ciaccia, R. Cacciapaglia, P. Mencarelli, L. Mandolini, S. Di Stefano, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2253–2261.
- [25] M. E. Belowich, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2003–2024.
- [26] H. Fu, Y. Liu, H. Zeng, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4127–4144.
- [27] P. A. Brady, R. P. Bonar-Law, S. J. Rowan, C. J. Suckling, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **1996**, 319–320.
- [28] P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3237–3254.
- [29] B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1987–1990; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1838–1840.
- [30] 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.
- [31] J. N. Reek, S. Otto, *Dynamic Combinatorial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim **2010**.
- [32] B. L. Miller, *Dynamic Combinatorial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim **2010**.
- [33] J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2455–2463.
- [34] O. Storm, U. Lüning, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 793–798.
- [35] V. Saggiomo, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4329–4333.
- [36] F. Schleef, U. Lüning, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2062–2065.
- [37] S. Fischmann, U. Lüning, *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 87–96.
- [38] M. Kołodziejski, A. R. Stefankiewicz, J.-M. Lehn, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 1836–1843.
- [39] S. Fischmann, *Masterarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2012**.
- [40] S. Fischmann, *Dissertation*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2015**.
- [41] A. Kato, Y. Nagatsuka, T. Hiratsuka, S. Kiuchi, Y. Iwase, Y. Okuno, T. Tsukamoto, Y. Kiran, N. Sakai, T. Konakahara, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4258–4272.
- [42] H. An, J. S. Bradshaw, K. E. Krakowiak, B. J. Tarbet, N. K. Dalley, X. Kou, C. Zhu, R. M. Izatt, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7694–7699.
- [43] M. P. Castaldi, S. E. Gibson, M. Rudd, A. J. P. White, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 138–148.
- [44] W. Ried, H. Bodem, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 2328–2331.
-

-
- [45] A.-T. Wu, W.-D. Liu, W.-S. Chung, *J. Chin. Chem. Soc.* **2002**, *49*, 77–82.
- [46] J. Nithyanandhan, N. Jayaraman, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6282–6285.
- [47] A. K. Bruns, *Masterarbeit*, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel **2016**.
- [48] J. C. Lauer, W.-S. Zhang, F. Rominger, R. R. Schröder, M. Mastalerz, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1816–1820.
- [49] J. K. Cherutoi, J. D. Sandifer, U. R. Pokharel, F. R. Fronczek, S. Pakhomova, A. W. Maverick, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 7791–7802.
- [50] R. Sadamoto, K. Niikura, T. Ueda, K. Monde, N. Fukuhara, S.-I. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3755–3761.
- [51] S. Hünig, P. Kreitmeier, G. Märkl, J. Sauer, *Arbeitsmethoden in der organischen Chemie*, Lehmanns, Berlin **2006**.
- [52] C. Vitry, J.-L. Vasse, G. Dupas, V. Levacher, G. Quéguiner, J. Bourguignon, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3087–3098.
- [53] J. de Abajo, J. G. de la Campa, E. Riande, J. M. Garcia, M. L. Jimeno, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 8669–8674.
- [54] N. G. Lukyanenko, T. I. Kirichenko, S. V. Scherbakov, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2347–2351.
- [55] W. Zeinyeh, Z. Mahiout, S. Radix, T. Lomberget, A. Dumoulin, R. Barret, C. Grenot, L. Rocheblave, E.-L. Matera, C. Dumontet, N. Walchshofer, *Steroids* **2012**, *77*, 1177–1191.
- [56] M. D. Lankshear, A. R. Cowley, P. D. Beer, *Chem. Commun.* **2006**, 612–614.
- [57] V. Chandrasekaran, T. K. Lindhorst, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7519–7521.
- [58] J. L. Gustafson, T. K. Neklesa, C. S. Cox, A. G. Roth, D. L. Buckley, H. S. Tae, T. B. Sundberg, D. B. Stagg, J. Hines, D. P. McDonnell, J. D. Norris, C. M. Crews, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 9795–9798; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9659–9662.
- [59] B. E.-D. M. El-Gendy, E. H. Ghazvini Zadeh, A. C. Sotuyo, G. G. Pillai, A. R. Katritzky, *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 577–582.
- [60] X.-G. Sun, C. L. Reeder, J. B. Kerr, *Macromolecules* **2004**, *37*, 2219–2227.
- [61] R. A. Bartsch, C. V. Cason, B. P. Czech, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 857–860.
- [62] T. Watanabe, T. Kinsho, K. Hasegawa, *Novel tertiary (meth)acrylates having lactone structure, polymers, resist compositions and patterning process*, **2005**, U.S. Patent US2005250924.

- [63] P. Holý, P. Sehnal, M. Tichý, J. Závada, I. Císařová, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3805–3810.
- [64] A. Benning, O. Grosskinsky, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 54–57.
- [65] J. M. Granda, O. Staszewska-Krajewska, J. Jurczak, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 12790–12795.
- [66] H. Fan, H. Sun, X. Peng, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 7671–7682.
- [67] S. J. Fretz, C. M. Hadad, D. J. Hart, S. Vyas, D. Yang, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 83–92.
- [68] D. G. Markees, G. W. Kidder, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4130–4135.
- [69] U. Lüning, R. Baumstark, K. Peters, H. G. von Schnering, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 129–143.