

# Synthese monofunktionalisierter Calix[5]arene

## Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

**Björn Ingenfeld**

aus

Alpen

Bonn 2016

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Arne Lützen
2. Gutachter: Prof. Dr. Sigurd Höger

Tag der Promotion: 15.07.2016

Erscheinungsjahr: 2016

## Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer modularen Syntheseroute für monofunktionalisierte Calix[5]arene. Im Hinblick auf den Aufbau supramolekularer Rezeptoren sollte diese Verbindungsklasse durch eine effiziente Synthese dargestellt werden. Die in der Literatur bisher bekannten Synthesewege für funktionalisierte Calix[5]arene sind entweder speziell auf ein System zugeschnitten oder eher langwierig.

Im Zuge dieser Arbeit ist eine verlässliche und effiziente Syntheseroute zur Darstellung monofunktionalisierter Calix[5]arene entwickelt worden. Zum Aufbau der Calixaren-Struktur wurde die Fragmentkondensation als Zyklisierungsmethode gewählt. Dabei konnten kurze Syntheserouten zu den benötigten Kondensationsbausteinen entwickelt und eine allgemeingültige Vorschrift für die abschließende Zyklisierungsreaktion ausgearbeitet werden. Es ist hervorzuheben, dass die Umsetzung des modularen Synthesepinzips in der Darstellung monofunktionalisierter Calix[5]arene mit der Vereinheitlichung der einzelnen Reaktionsschritte für verschiedene Funktionalisierungen und Alkyl-Substituenten erfolgreich gelungen ist. Dies ermöglichte die Darstellung von vier bislang unbekanntem Calix[5]arenen und dem nitrofunktonalisierten *tert*-Butylcalix[5]aren über die Fragmentkondensation in zufriedenstellenden Ausbeuten.

Alle Zielverbindungen konnten mit Hilfe von 2D-NMR-Experimenten und massenspektrometrischen Untersuchungen vollständig charakterisiert werden. Dabei konnte der Einfluss der verschiedenen Funktionalisierungen und Alkyl-Reste auf die elektronischen und konformativen Eigenschaften des *upper-rim* der Calix[5]arene ermittelt werden.

Hinsichtlich des Aufbaus größerer, supramolekularer Rezeptoren wurden verschiedene Versuche unternommen die Zielverbindungen durch unterschiedliche Kreuzkupplungen zu erweitern. Leider war es nicht möglich die monobromierten Calixarene in Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen umzusetzen. Vermutlich ist die Halogen-Kohlenstoff-Bindung zu stark abgeschirmt und somit nicht reaktiv genug für diese Reaktionen.

Am Ende zeigte sich, dass erst durch die Umpolung mittels *n*-BuLi ein Brom/Lithiumaustausch möglich war. Damit ist eine Aktivierung der Br-C-Bindung gelungen und prinzipiell der Weg zu einer breiten Vielfalt substituierter Calix[5]arene eröffnet worden. Die erfolgreiche Synthese des Azid-funktionalisierten Calix[5]arens aus dem Brom-funktionalisierten Calix[5]aren mittels *n*-BuLi bestätigt dieses Ergebnis.

## Danksagung

Mein Dank gilt zuallererst Herrn Prof. Dr. Arne Lützen für die interessante Aufgabenstellung, die freundliche Unterstützung und die hervorragende Betreuung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Sigurd Höger für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens sowie Herrn Prof. Dr. Werner Mader und Herrn Prof. Dr. Rainer Manthey für ihre Teilnahme an der Prüfungskommission.

Ich danke der analytischen Abteilung des Kekulé-Instituts für Organische Chemie und Biochemie für die Durchführung der NMR-spektroskopischen und der massenspektrometrischen Untersuchungen sowie der Elementaranalysen.

Ein besonderer Dank gilt allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für das gute und angenehme Arbeitsklima, die ständige Diskussionsbereitschaft und den vielen schönen, außeruniversitären Aktionen.

Dem „hinteren Labor“ möchte ich für die Hilfsbereitschaft und gute Laune bei der Laborarbeit danken.

Allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern unserer Fussballtruppe danke ich für den tollen Budenzauber, den dritten Halbzeiten im Séparée und den jedes Mal einmaligen Weihnachtsfeiern.

Meiner Familie, vor allem meinen Eltern und meiner Schwester Astrid und ihrem Mann Berthold danke ich für die stetige Unterstützung, die ich jederzeit bekam.

Besonders möchte ich mich bei Lisa für ihre Geduld, ihre tatkräftige Unterstützung und den Glauben an mich bedanken.

# Inhalt

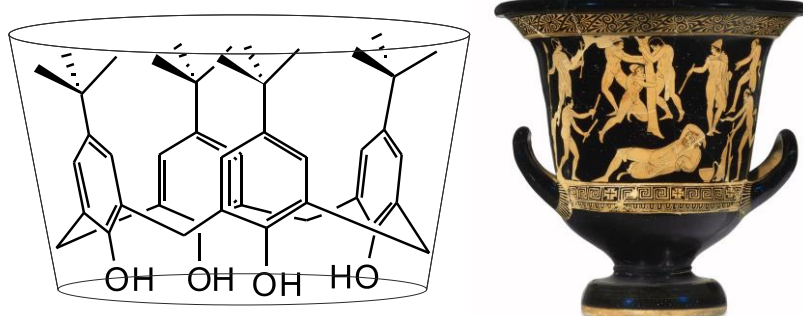
1. Einleitung.....	1
1.1 Calixarene .....	1
1.2 Cavitanden als Wirte in der supramolekularen Chemie .....	6
1.3 Wirt-Gast-Chemie von Calix[5]arenen .....	12
2. Motivation .....	17
3. Ergebnisse.....	18
3.1 Design monosubstituierter Calix[5]arene .....	18
3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra- <i>tert</i> -butylcalix[5]arene .....	24
3.3 Synthese monofunktionalisierter <i>Tetramethylcalix[5]arene</i> .....	64
3.4 Kreuzkupplungsreaktionen mit Bromocalix[5]aren .....	70
3.4.1 Suzuki-Kupplung mit Bromocalix[5]arenen.....	71
3.4.2 Buchwald-Hartwig-Kupplung mit Bromocalix[5]arenen .....	74
3.4.3 Sonogashira-Kupplung mit Bromocalix[5]arenen .....	75
3.5 Variationen der Heteroatome der Calix[5]arene .....	77
3.5.1 Finkelstein-Reaktion an Bromocalix[5]arenen .....	77
3.5.2 Ullmann-Reaktionen an Bromocalix[5]arenen.....	79
3.5.3 Umpolung an Bromocalix[5]arenen .....	80
4. Zusammenfassung/Ausblick.....	85
5. Experimenteller Teil .....	92
5.1 Allgemeine Angaben .....	92
5.2 Synthese .....	93
6. Literatur.....	122
7. Anhang.....	127

# 1. Einleitung

## 1. Einleitung

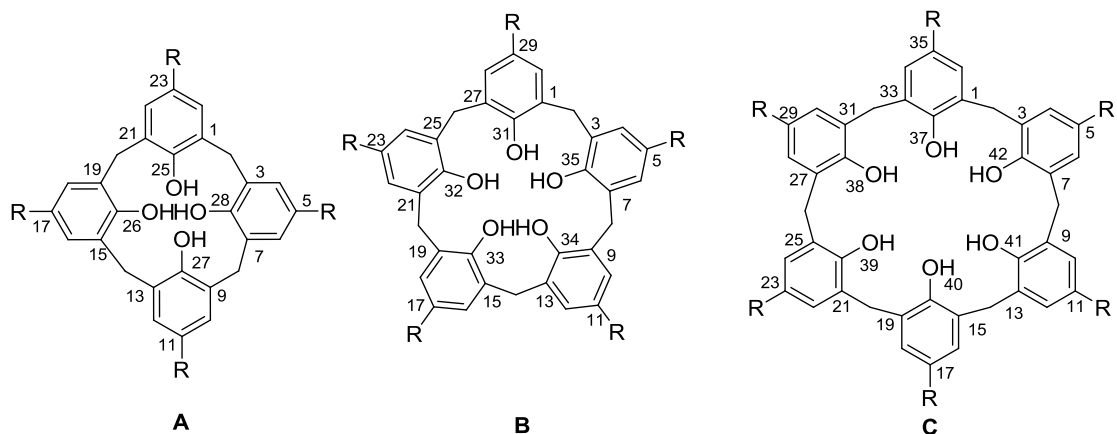
### 1.1 Calixarene

Der Terminus Calixaren ist ein künstlich gebildetes Wort aus der organischen Chemie, das erstmals 1978 von *C.D. Gutsche* verwendet wurde<sup>[1]</sup>. Er beschrieb damit die Struktur eines zyklischen Tetramers aus Phenol-Einheiten<sup>[2]</sup> und verglich diese mit der kelchartigen Struktur griechischer Vasen [*Calix* (griechisch) = der Kelch].



**Abb. 1.1:** Vergleich eines *tert*-Butylcalix[4]arens mit einer griechischen Vase von *Gutsche*<sup>[1]</sup>.

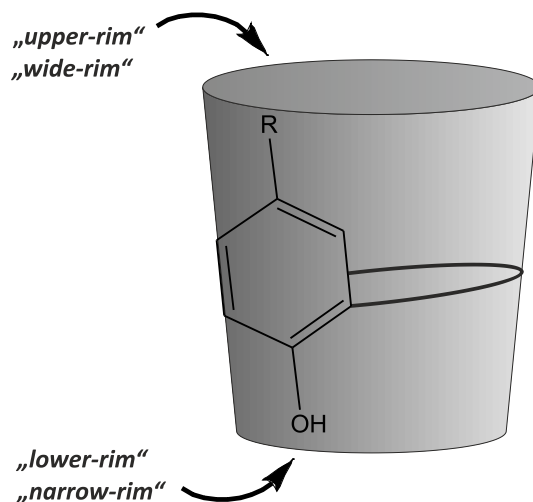
Strukturell handelt es sich bei den Calixarenen um  $[1_n]$ -Cyclophane. Anstatt der sehr komplexen Nomenklatur nach IUPAC, wird meist die vereinfachte Variante nach *Gutsche* bevorzugt. Bei dieser wird die Anzahl der phenolischen Einheiten des Makrozyklus in eckigen Klammern in das Wort eingefügt (Calix[n]aren) und die Spezifizierung der Substituenten R an den Wortanfang gesetzt<sup>[3]</sup>. Die Position der Substituenten kann zusätzlich über die IUPAC-Nummerierung festgelegt werden.



**Abb. 1.2:** Nummerierung eines A) Calix[4]arens, B) Calix[5]arens und C) Calix[6]arens nach IUPAC.

# 1. Einleitung

Zur leichteren Unterscheidung der beiden Öffnungen der Calixarenen führte *Böhmer* die Begriffe „*upper-rim*“ oder „*wide-rim*“ und „*lower-rim*“ oder „*narrow-rim*“ ein<sup>[4]</sup>. Am *upper-rim* befinden sich die *para*-ständigen Substituenten, am *lower-rim* die phenolischen Hydroxy-Gruppen.



**Abb. 1.3:** Bezeichnung des „*upper-rim*“- und „*lower-rim*“ der Calixarene<sup>[4]</sup>.

Die ersten Ergebnisse auf dem Gebiet der Calixaren-Synthese können *Adolph von Baeyer* zugeschrieben werden<sup>[5]</sup>. Er berichtete 1872 erstmals von den Reaktionen zwischen Phenolen und Aldehyden unter starksauren Bedingungen, wobei eine „rote, kittartige Verbindung“<sup>[5]</sup> entstand. Er postulierte zwar, dass sich bei dem Produkt um Phenolalkohole handeln müsse, aber die Isolierung einer Reinverbindung gelang ihm nicht. Zwanzig Jahre später erkannten *Lederer* und *Manasse* unabhängig voneinander, dass unter sauren Bedingungen die Alkohole zu „empfindlich“ waren und weiter reagierten, wohingegen durch die baseninduzierte Reaktionen die gewünschten Reinprodukte erhalten werden konnten<sup>[6]</sup>. Basierend auf diesen Grundlagen gelang es *Baekeland* Anfang des 20. Jahrhunderts die ersten vollsynthetischen Kunststoffe zu produzieren, die Phenoplasten<sup>[7]</sup>. Er entwickelte aus den von *von Baeyer*, *Lederer* und *Manasse* beschriebenen Reaktionen die Polykondensation von Phenolen und Formaldehyden, bei der unter basischen Bedingungen so genannte Resole und unter sauren Bedingungen Novolake entstehen. Diese wurden unter dem Namen „Bakelite“ vermarktet und finden noch heute Anwendung und Absatz. Diese Arbeiten von *Baekeland* weckten das Interesse der Forschung an Phenol-Formaldehyd-Reaktionen. *Zinke* und *Ziegler* waren 1941 schließlich die Ersten, die Calixaren gezielt synthetisierten. Sie nutzten *para*-Alkylphenole für die Synthese, sodass anstatt eines dreidimensionalen Oligomers eine lineare Kette gebildet wird. Sie konnten so eine weiße kristalline Substanz mit einem Schmelz-

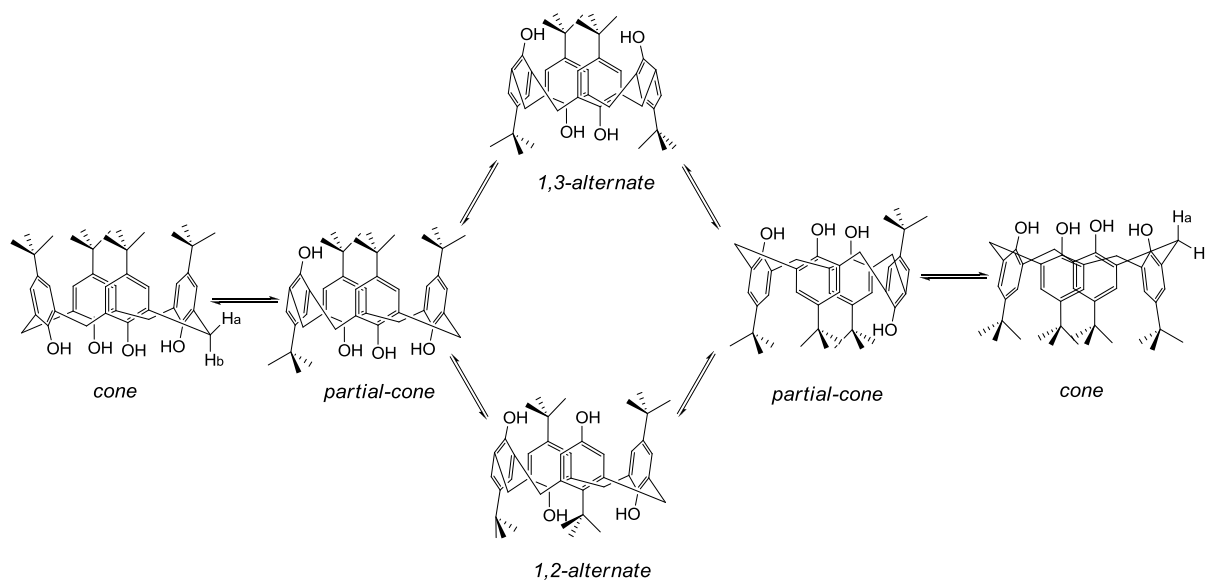
# 1. Einleitung

punkt von 300°C und der empirischen Summenformel  $(C_{11}H_{14}O)_n$  isolieren und postulierten daraus eine zyklische tetramere Struktur<sup>[8]</sup>. Zehn Jahre später stellte *Cornforth* in seinen Arbeiten fest, dass es sich hierbei nicht bloß um eine Verbindung handelt und stellte die These auf, dass sich vier Konformationsisomere gebildet haben<sup>[9]</sup>. Der Beweis der tetrameren Struktur gelang *Hayes* und *Hunter* durch den schrittweisen Aufbau eines Calix[4]arens aus *p*-Kresol<sup>[10]</sup>. Der endgültige Durchbruch der Calixaren-Chemie fand 1975 durch Arbeiten von *C. D. Gutsche* statt. Der spätere Namensgeber dieser Verbindungsklasse erkannte, dass sich die Herstellungsmethode oberflächenaktiver Verbindungen der *Petrolite Corporation*, das sogenannte „Petrolite-Verfahren“, auch für die „Eintopfsynthese“ von Calixarenen eignet<sup>[11]</sup>. Mit Hilfe dieses Verfahrens konnte *Gutsche* selektiv *p*-*tert*-Butylcalix[4]-, [6]-, und [8]-arene in großen Mengen und sehr guten Ausbeuten darstellen<sup>[1, 12]</sup>. Makrozyklen mit ungerader Anzahl an Phenoleinheiten und größere Systeme, sowie unterschiedlich substituierte Calixarene waren jedoch auf diese Weise schlecht bis gar nicht zugänglich. Hierfür entwickelte *Kämmerer* die Mehrstufensynthese von *Hayes* und *Hunter* weiter. Auf Grund der linearen Synthesesequenzen liefert sie allerdings geringere Ausbeuten als *Gutsches* „Eintopfsynthese“<sup>[13]</sup>. Eine deutliche Verbesserung dieser Reaktion erfolgte durch *Böhmer*, der einen divergenten Syntheseweg entwickelte. Die gewünschten Calixarene werden hierbei durch Fragmentkondensationsreaktionen dargestellt<sup>[14]</sup>. Heute werden für den Aufbau des Calixarens-Grundgerüsts fast nur noch die verbesserte Eintopfsynthesen nach *Gutsche* oder für speziellere Systeme die Fragmentkondensationsreaktionen genutzt. Auf die Details der Synthesewege und ihre Vor- und Nachteile wird im Abschnitt „Design monosubstituierter Calix[5]arene“ eingegangen.

Zur Strukturaufklärung der Calixarenen griff *Kämmerer* auf die temperaturabhängige <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie zurück. Auf diese Weise gelang es ihm, die genannte Annahme von *Cornforth* zu widerlegen und zu zeigen, dass es in dem untersuchten Calix[4]aren zu raschen Konformationsumwandlungen kommt<sup>[15]</sup>.



# 1. Einleitung



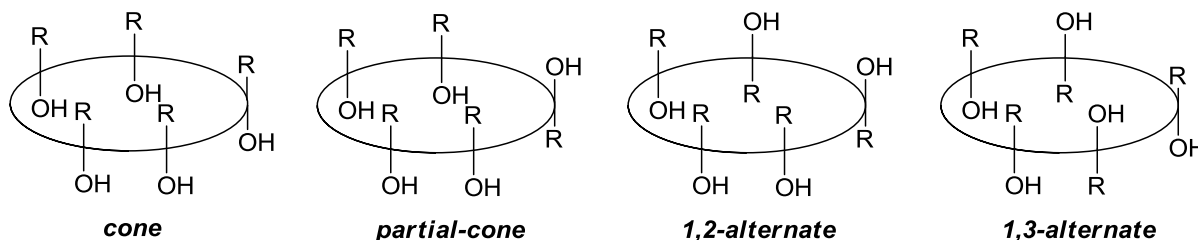
**Abb. 1.4:** Mögliche Konformationen der *p*-*tert*-Butyl-Calix[4]arene.

Infolge der freien Drehbarkeit der Phenylringe um die Bindungsachse zu den Methylengruppen, existieren vier verschiedene Konformere des Calix[4]arens. Darunter ist das *cone*-Konformer mit seiner kelchartigen Struktur die stabilste. Es konnte 1979 von *Pochini* als erste Kristallstruktur eines Calixarenes erhalten und damit die Struktur bestätigt werden<sup>[2]</sup>. Rotiert nur ein Aromat um  $180^\circ$  aus der Kelchstruktur heraus, entsteht aus dem *cone*- das *partial-cone*-Konformer. Dreht sich ein Weiterer, so kann entweder das *1,2-* oder *1,3-alternate*-Konformer entstehen. Bei weiterer Rotation der Aromaten liegt das Calixaren zunächst in der *partial-cone* Form vor, bis es schließlich zur vollständigen Inversion des Moleküls kommt. Die selektive Bildung eines der Konformere kann mit Hilfe von Metallkationen gesteuert werden. Das jeweilige Alkaliion der zur Bildung des Calixarens verwendeten Base übt einen Templat-Effekt aus und beeinflusst die bei der Bildung des Makrozyklus gebildete Ringstruktur<sup>[16]</sup>. Die Unterscheidung einzelner Konformere ist durch NMR-spektroskopische Analyse der Methylenbrücken möglich. Das Protonensignal der Methylenbrücken in der *cone*-Struktur spaltet zu einem Paar von Dubletts mit einer Kopplung von  $J = 12\text{--}14$  Hz auf. Der Grund dafür ist die geminale Kopplung zwischen dem axialen  $H_B$  und dem äquatorialen  $H_A$  (AB-System) an dieser Position<sup>[17]</sup>. Das  $^1\text{H-NMR}$  des *partial-cone*-Konformer zeigt vier Dubletts, das des *1,2-alternate*-Konformers zwei Dubletts und ein Singulett und das des *1,3-alternate*-Konformers nur ein Singulett. Ein Problem bei der Unterscheidung der Protonensignale ist die Dynamik des Systems, die dazu führt, dass die Signale als ein einziges Breites erscheinen können. *Prados* schlug deswegen vor, die  $^{13}\text{C}$ -Signale der Methylenbrücken zur

# 1. Einleitung

Bestimmung der Calixaren-Konformere in Lösung zu verwenden<sup>[18]</sup>. Auch die Kohlenstoffatome der Methylenbrücken unterscheiden sich in ihrer Ausrichtung, nur ist deren Frequenzbereich, in dem die Signale liegen, viel Größer. In der *syn*-Orientierung entsteht ein Signal bei 30-31 ppm, in der *anti* eines bei 37-40 ppm und im Gegensatz zu den Protonensignalen können diese <sup>13</sup>C-Signale der Methylenbrücken nicht zusammenfallen.

Calix[5]arene können ebenfalls in vier Konformeren auftreten. Ihre Struktur ähnelt denen des Calix[4]arens.

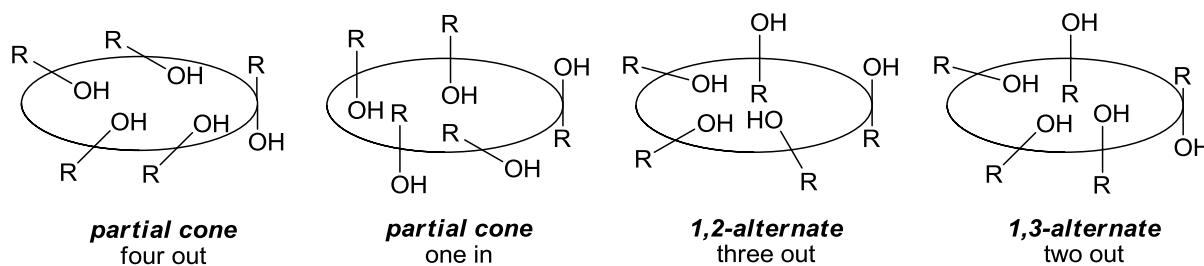


**Abb. 1.5:** Mögliche Konformere eines Calix[5]arens.

Auch für das Calix[5]aren konnte mittels temperaturabhängiger NMR-Spektroskopie und DFT-Rechnungen das *cone*-Konformer als stabilste Struktur identifiziert werden<sup>[2, 19]</sup>. Die Stabilität dieser Struktur ist auf die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den phenolischen Hydroxy-Gruppen zurückzuführen. Im Vergleich mit dem Calix[4]aren sind hier die Abstände jedoch größer, die Wasserstoffbrückenbindungen folglich schwächer und die Flexibilität des Moleküls nimmt zu.

Falls die Reste R klein genug sind und sich nicht gegenseitig behindern, können sie dadurch in den „Hohlraum“ hinein zeigen und diesen belegen. Im Falle des *tert*-Butyl-calix[5]arens sind die *tert*-Butylgruppen noch sperrig genug, um das „*cone-in*“-Konformer zu verhindern. Bei Calix[n]arenen mit  $n > 5$  ist der Makrozyklus so weit geweitet, dass sich die *para*-ständigen Alkyl-Reste oder die Hydroxy-Gruppen in das Innere der Kelchstruktur drehen<sup>[20]</sup>. Es entstehen die in Abbildung 1.5 gezeigten Strukturen.

# 1. Einleitung



**Abb. 1.6:** Eindrehen der Substituenten in die Kavität des Calix[5]arens<sup>[4]</sup>.

Ein freier Hohlraum ist jedoch essentiell, wenn andere Moleküle im Calixaren aufgenommen werden sollen. In der supramolekularen Chemie spricht man dann von einer Kavität für Wirt/Gast- beziehungsweise Rezeptor/Substrat-Chemie. Calixarene sind ideale Beispiele für solche Systeme, da sie durch ihre kelchartige Form einen definierten Hohlraum bilden. Die Veränderung der Kavität ist über die Ringgröße möglich. Wie gezeigt, ist bei Calix[4]- und [5]-arenen der Hohlraum noch durch die Wasserstoffbrückenbindungen am *lower-rim* stabilisiert. Bei größeren Systemen bedarf es dahingegen sterisch anspruchsvollere Substituenten am *upper-* und *lower-rim* um eine freie Kavität zu gewährleisten.

## 1.2 Kavitäten als Wirtmoleküle in der supramolekularen Chemie

Ein Fachgebiet der supramolekularen Chemie beschäftigt sich mit Verbindungen, die Hohlräume oder Nischen definierter Abmessung und Funktion besitzen, um Ionen oder Moleküle nach Art und Größe zu selektieren, reversibel zu binden, zu speichern oder deren Transport zu ermöglichen. Dabei kommt vor allem das in der Biologie ubiquitäre Prinzip der molekularen Erkennung zum Tragen. In Kombination mit der molekularen Selbstorganisation als zweitem Grundprinzip biologischer Systeme, kann es zum effektiven Aufbau komplexer supramolekularer Strukturen aus einfachen Basiskomponenten genutzt werden<sup>[21]</sup>. Dieses Forschungsgebiet wurde 1974 von *D. J. Cram* als „host-guest chemistry“ bezeichnet<sup>[22]</sup> und erhielt spätestens nach der Verleihung des Nobelpreises für die „Entwicklung von Molekülen mit strukturspezifischer Wechselwirkung von hoher Selektivität“ an *D. J. Cram*, *C. J. Pedersen* und *J. M. Lehn* 1987 weltweite Aufmerksamkeit<sup>[23]</sup>.

# 1. Einleitung

Cram definierte die „Wirt-Gast-Chemie“ wie folgt<sup>[24]</sup>:

- *Komplexe* bestehen aus zwei oder mehr Molekülen oder Ionen, die in einzigartigen strukturellen Beziehungen durch vornehmlich elektrostatische Kräfte und weniger durch rein kovalente Bindungen zusammengehalten werden.
- Molekülkomplexe werden gewöhnlich durch Wasserstoffbrückenbindungen, Ionenpaarbindungen,  $\pi$ -Säure- $\pi$ -Base-Wechselwirkungen, Metall-Ligand-Bindungen, *Van-der-Waals*-Anziehungskräfte, Lösungsmittel-Reorganisation oder partielle kovalente Bindungen zusammengehalten.
- Zu einer Wirt-Gast-Beziehung gehört eine komplementäre stereoelektronische Anordnung der Bindungsstellen von Wirt und Gast. Durch das Vorhandensein mehrerer Bindungsstellen wird eine hohe strukturelle Organisation des Molekülkomplexes erzielt, der aus mindestens einem Wirt und einem Gast besteht.
- Die Wirtverbindung ist als ein organisches Molekül oder Ion definiert, dessen Bindungsstellen *konvergieren*; die Gastkomponente ist ein beliebiges Molekül oder Ion, dessen Bindungsstellen im Komplex *divergieren*.

Topologisch gesehen erfolgt mit dieser Definition noch keine Einteilung. Diese erfolgte später durch *Weber*, der zwei Klassen von Wirtmolekülen unterschied<sup>[25]</sup>. Die Einen kapseln den Gast intramolekular in einen Hohlraum (Kavität) ein, und die Anderen schließen den Gast extramolekular in den Freistellen des Kristallgitters zwischen den Wirtmolekülen ein (Clathrate). Nach dieser Einteilung können Clathrate Gäste nur im kristallinen Zustand aufnehmen. Ihr Hohlraum ist nur im Festkörper existent. Dahingegen besitzen Kavitanen immer einen Hohlraum und können Gäste auch in Lösung und in der Gasphase aufnehmen.

# 1. Einleitung

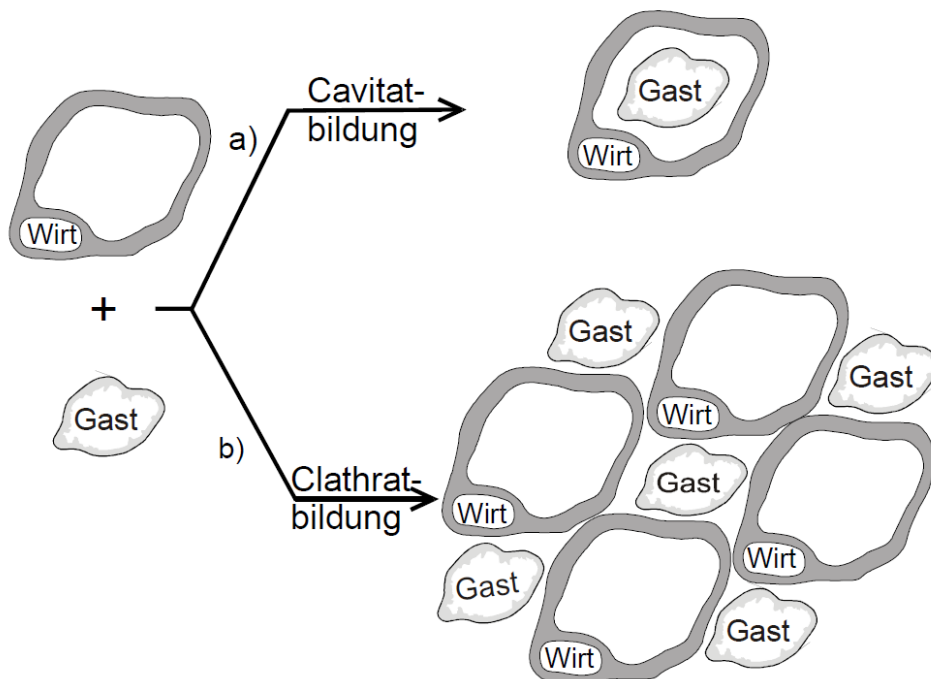


Abb. 1.7: Schematische Darstellung des Unterschieds zwischen Kavitationen und Clathraten. a) Einlagerung des Gastes in den Hohlraum des Wirtes. b) Einlagerung der Gäste in die Hohlräume des Gitters der Wirtmoleküle.

Als die einfachsten Kavitationen können die *Coronanden* (lat. Kranz oder Ring) und *Podanden* (griech. Fuß) aufgefasst werden<sup>[26]</sup>. Ihre bekanntesten Vertreter sind die Kronenether. Entdeckt und weiter erforscht von *Pedersen* führten diese zu den ersten Wirt-Gast-Verbindungen, die je nach Größe des Wirts unterschiedliche Kationen aufnehmen konnten<sup>[27]</sup>.

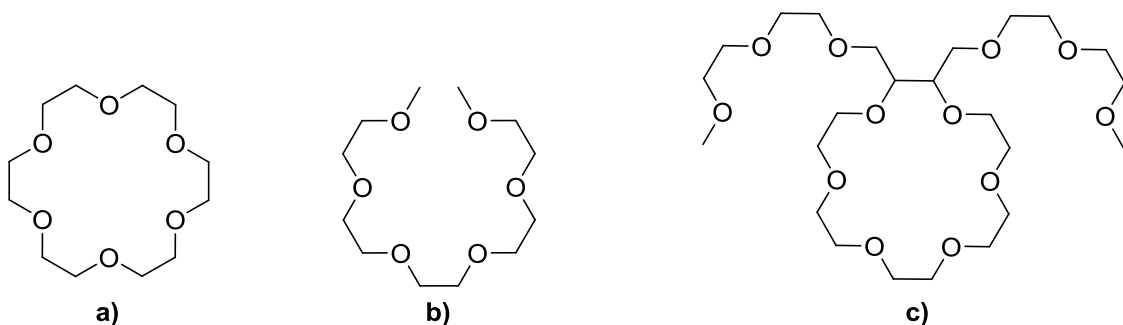


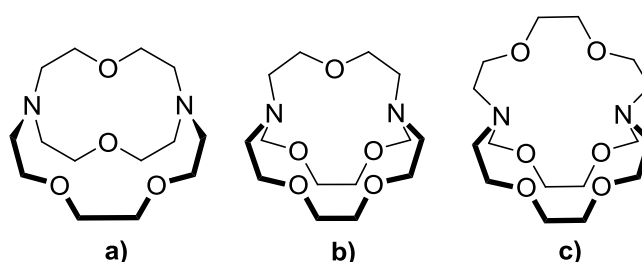
Abb. 1.8: Struktur eines a) *Coronanden* ([18]Krone-8), b) *Podanden* (offenkettige Form von a)) und c) *Lariat-Ethers*.

*Koronanden*, *Podanden* sowie *Lariat-Ether* haben die Gemeinsamkeit, dass die Gäste durch attraktive Ion-Dipol-Wechselwirkung einschließen. Hierbei besitzen die Kronenether eine eher starre Form und können nur einen ihrer Größe angemessenen Gast aufnehmen. *Po-*

# 1. Einleitung

*danden* hingegen können wegen ihrer offenkettigen Form Gäste umschließen und damit einen Pseudozyklus aufbauen<sup>[28]</sup>. Auf Grund des ungünstigen Enthalpie-Effektes sind die resultierenden Komplexe jedoch instabiler als die der *Coronanden*. Die Kombination beider Wirtstrukturen führte zu den *Lariat*-Ether (span. Lasso), die Kationen einfangen und ummanteln können und deswegen die stärkste Wirt-Gast-Bindung aufweisen<sup>[29]</sup>.

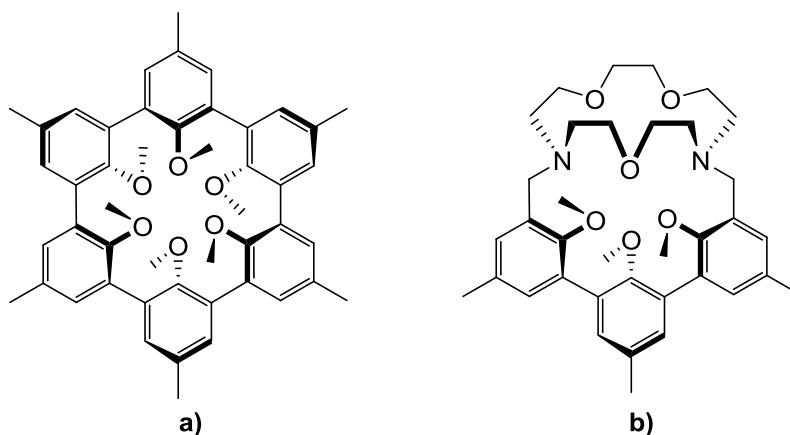
Dieses Konzept wurde kurze Zeit später von *Lehn* durch die Darstellung von *Kryptanden* erweitert. Diese sind bicyclischen oder polyzyklische Kronenether mit sphärischer Molekülstruktur und abgeschirmter Kavität<sup>[23, 30]</sup>.



**Abb. 1.9:** Bicyclische *Kryptanden* a) [2.1.1]-, b) [2.2.1]- und c) [2.2.2]-*Kryptand*.

Im Vergleich zu den Kronenethern und *Lariat*-Ether bilden *Kryptanden* noch stabilere Wirt-Gast-Komplexe. Auf Grund der zusätzlichen Verbrückung sind sie zwar unflexibler und ihre Anpassungsfähigkeit an den Gast geringer, gleichzeitig ist die Selektivität gegenüber möglichen Gästen dadurch aber höher.

Eine weitere Klasse von Kavitanen sind die von *Cram* entwickelten *Sphäranden*. Im Gegensatz zu *Coronanden*, *Podanden* und *Kryptanden*, besitzen *Sphäranden* eine räumlich vorgeordnete Bindungstasche, in der der Gast aufgenommen wird<sup>[23-24, 31]</sup>.

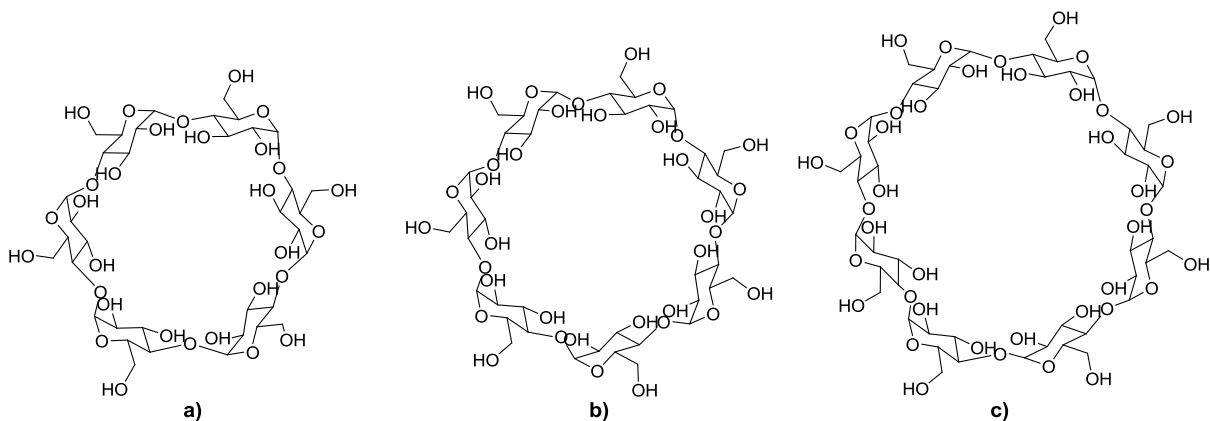


**Abb. 1.10:** Beispiele eines a) *Sphäranden* und b) *Cryptahemisphäranden*<sup>[32]</sup>.

# 1. Einleitung

Die in Abbildung 1.9 gezeigten Beispiele für *Sphäranden* besitzen einen annähernd runden Hohlraum, in dem Gäste durch die starre Präorganisation des Wirtmoleküls selektiv und stark gebunden werden. Damit stellen die *Sphäranden* ausgesprochen starke Komplexbildner mit außerordentlich hoher Selektivität dar.

Eine vorgeformte und rigide Bindungstasche besitzt auch die Verbindungsklasse der *Cyclodextrine*. Diese sind aus  $\alpha$ -1,4-glykosidisch verknüpften Glucopyranosid-Einheiten aufgebaut<sup>[33]</sup>.

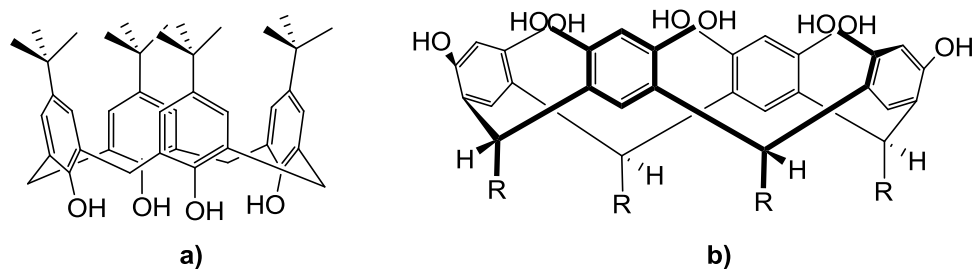


**Abb. 1.11:** Cyclodextrine aus a) sechs ( $\alpha$ ), b) sieben ( $\beta$ ) und c) acht  $\alpha$ -D-Glucoseeinheiten ( $\gamma$ ).

*Cyclodextrine* wurden erstmals von *Villiers* als Abbauprodukt der Stärke isoliert<sup>[34]</sup>, von *Schardinger* als zyklische Oligosaccharide identifiziert<sup>[35]</sup> und letztendlich von *Freudenberg* vollständig charakterisiert<sup>[36]</sup>. Die geometrische Form der *Cyclodextrine* wird als Kegelstumpf mit einer weiten und einer schmalen Öffnung beschrieben. Ihr Innendurchmesser beträgt für  $\alpha$  500 pm, für  $\beta$  620 pm und für  $\gamma$  800 pm<sup>[11]</sup>. Sie sind zum einen wasserlöslich und zum anderen in der Lage, unpolare Moleküle in ihrer hydrophoben chiralen Kavität aufzunehmen. Dieser kann Gäste deswegen nicht nur größenspezifisch, sondern auch stereoselektiv aufnehmen<sup>[37]</sup>.

Ähnlich wie die *Cyclodextrine* besitzen auch *Calixarene* eine vorgeformte Bindungstasche, welche die Aufnahme von Gästen begünstigt. Diese zeichnet sich, wie anfangs kurz beschrieben, durch ihre kelchförmige Struktur aus.

# 1. Einleitung



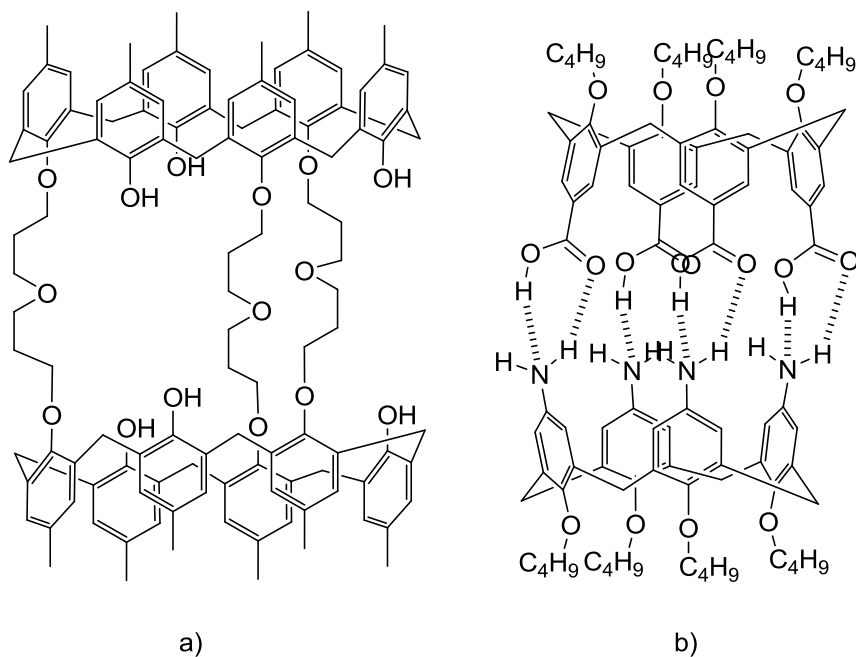
**Abb. 1.12:** Beispiel eines a) Calix[4]arens und b) Calix[4]resorcinarens.

Die Vielfältigkeit der Calixarene als Wirtstruktur zeigt sich in ihrer Fähigkeit sowohl Kationen, neutrale Gäste als auch Anionen zu binden<sup>[38]</sup>. Dabei werden diese entweder durch Kation- $\pi$ - oder CH- $\pi$ -Wechselwirkungen in der Kavität<sup>[39]</sup>, durch funktionellen Gruppen an den *upper-rim* oder, ähnlich wie die Sphäranden, durch Wechselwirkungen mit den Hydroxy- oder Methoxygruppen an den *lower-rim* gehalten<sup>[40]</sup>. Die Kavität der Calixarenen kann durch Kombination mit Kronenether zu sogenannten *Calixcrowns* erweitert werden<sup>[41]</sup>. Durch die gezielte Veretherung der phenolischen Hydroxy-Gruppen entstehen ein oder mehrere *Coronanden* am *lower-rim*. Als Folge nehmen die Bindungsstärke und die Selektivität des Systems gegenüber Gästen zu. Dies wird unter anderem zur Separation von Metallionen aus Lösung genutzt<sup>[42]</sup>.

Eine weitere Möglichkeit zur Vergrößerung der Kavität von Calixarenen ist die molekulare Verkapselung<sup>[43]</sup>. Diese kann über zwei Wege erreicht werden. Zum einen über kovalente Anbindung an ein zweites Calixarens (Calixarendimer)<sup>[44]</sup> und zum anderen über nicht-kovalente Wechselwirkungen. Letztere können entweder zwischen zwei aufeinander angepassten Calixarenen bestehen<sup>[45]</sup> oder durch Zusatz eines Additivs, beispielsweise zur Bildung von Ion-Ion- oder Wasserstoffbrückenwechselwirkung, erzeugt werden.



# 1. Einleitung



**Abb. 1.13:** Beispiele molekularer Kapseln mit a) kovalenter Bindung<sup>[44b]</sup> und b) Wasserstoffbrückenbindungen<sup>[45a]</sup>.

Für Calix[4]- und [6]arene gibt es zahlreiche Beispiele für Erkennungsexperimente, Komplexierungen und Kapselbildung<sup>[4, 46]</sup>. Der Bereich der Calix[5]arene ist dagegen eher spärlich erforscht, obwohl die wenigen durchgeführten Erkennungsexperimente faszinierende Ergebnisse geliefert haben. Ein großer Vorteil dieser ist, dass ihre definierte und starre Kavität größer ist die der Calix[4]arene, ohne dass sich wie bei den Calix[6]arenen „cone-in“-Konformere bilden, wenn die Substituenten nur sperrig genug sind.

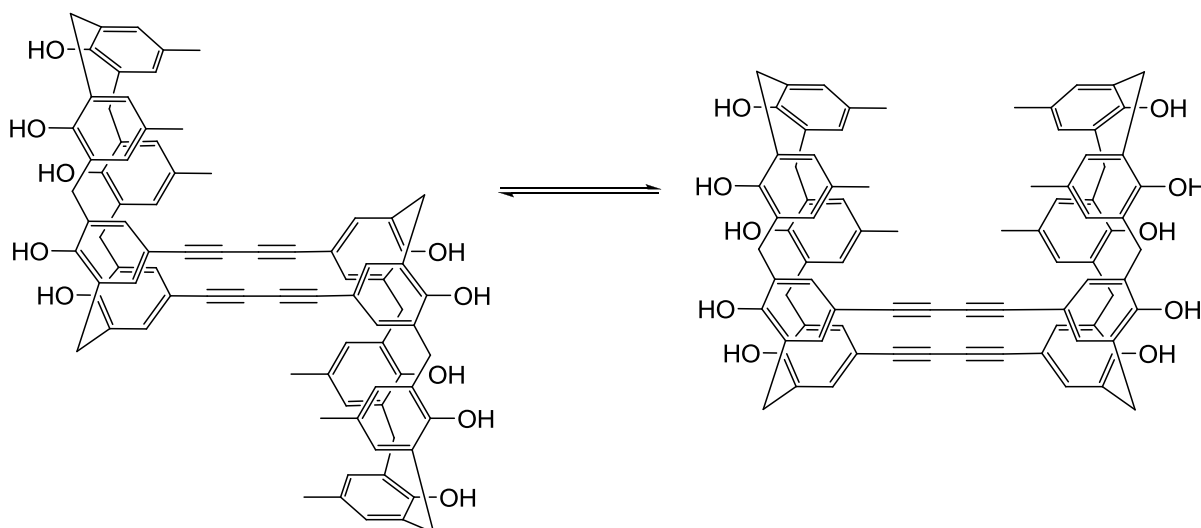
## 1.3 Wirt-Gast-Chemie von Calix[5]arenen

Allgemein sind Calix[n]arene für ihre Fähigkeit bekannt, Alkaliionen einzulagern, darunter besonders gut Cäsiumionen. Tatsächlich dient eines der ältesten Patente der Calixaren-Chemie aus dem Jahre 1984 zur Gewinnung von Cs<sup>+</sup> aus radioaktiven Abfällen<sup>[47]</sup>. Zehn Jahre später konnten *Arnaud-Neu et al.* zeigen, dass *Crown-Calix[5]arene* Cs<sup>+</sup> stark und hochselektiv binden, da ihre Bindungstasche dafür ideal vorgeformt ist<sup>[48]</sup>.

Des Weiteren können Calixarene zur Trennung von Fullerenen genutzt werden<sup>[49]</sup>. Gerade zu der nicht trivialen Auftrennung der C<sub>60</sub>- und des C<sub>70</sub>-Fullerene sind sie sehr gut geeignet. Dabei wird das Buckminsterfulleren C<sub>60</sub> vom Calixaren komplexiert, wohingegen das größere C<sub>70</sub> nicht in die Kavität passt. Der Calixaren-C<sub>60</sub>-Komplex kann anschließend in Toluol ausgefällt werden und die beiden Fullerene können dadurch voneinander getrennt werden. In

# 1. Einleitung

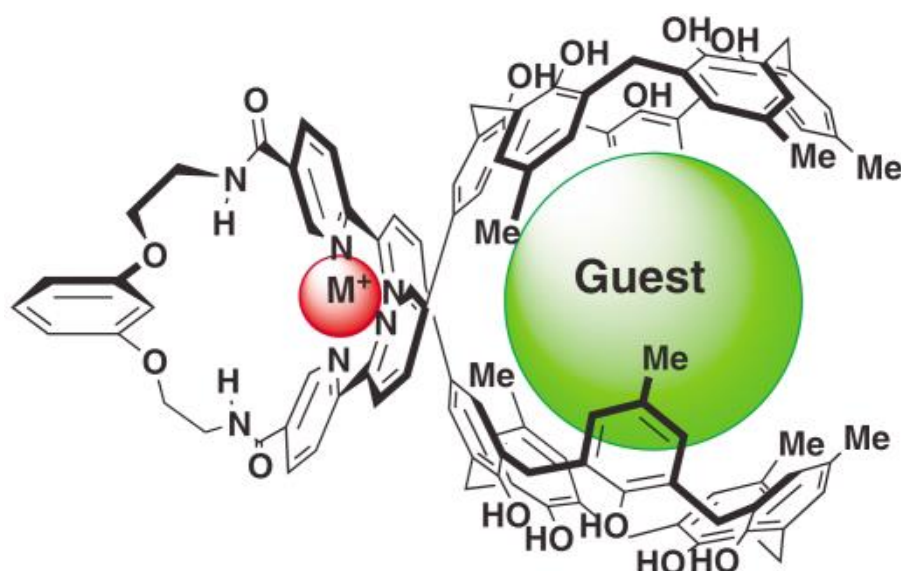
Hinblick auf diese Anwendung verglich *Atwood tert*-Butylcalix[6]- und [8]arene miteinander. Das größere Ringsystem erwies sich als das besser geeignete<sup>[50]</sup>. Neue Arbeiten von *Haino* zeigten jedoch, das Calix[5]arene wohl eine noch passendere Kavität für das Buckminsterfulleren besitzen<sup>[51]</sup>. Mit diesem bildeten sich Komplexe mit den bisher in diesem Bereich höchsten Bindungskonstanten. Darauf aufbauend entwickelte *Haino* seinen Fulleren-Rezeptor weiter, indem er molekulare Kapseln aus zwei Calix[5]arenen konstruierte. Analog zu den bereits bekannten Systemen der Calix[4]arene synthetisierte er kovalente<sup>[52]</sup> und nicht-kovalente<sup>[53]</sup> gebundenen Calix[5]arendimer-Rezeptoren, um die Kavität zu vergrößern und die Komplexierung zu verbessern.



**Abb. 1.14:** Kovalent gebundene Calix[5]arendimer-Kapsel<sup>[52]</sup>.

Der in Abbildung 1.14 gezeigte Rezeptor ist so konzipiert worden, dass der Gast zuerst durch eine Calixaren-Einheit fixiert wird, sich danach die zweite Einheit durch Rotation darüberlegt und so das Fulleren von beiden Seiten ummantelt wird. Dieser Rezeptor zeigt aber einen ausgeprägten induced-fit-Effekt, das heißt eine starke strukturelle Anpassung der Konformation an die Struktur des Gastes im Zuge des Erkennungsprozesses, um die attraktiven intermolekularen Wechselwirkungen zu optimieren. Auf Grund seiner größeren Kavität eignet sich der kapselförmige Rezeptor zur selektiven Einlagerung von  $C_{70}$ -Fulleren. Zudem wird durch seine abgeschlossene Struktur die Bindungsstärke zwischen Wirt und Gast erhöht.

## 1. Einleitung



**Abb. 1.15:** Nicht kovalent gebundene Calix[5]arendimer-Kapsel<sup>[54]</sup>.

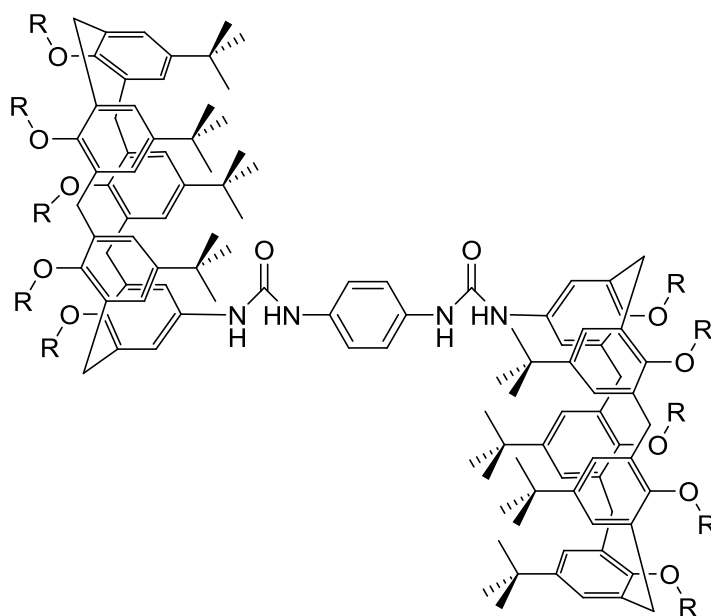
Die zweite von *Haino* entwickelte Calix[5]arenkapsel ist etwas anders konzipiert: hier wird ein allosterischer Effekt zur Bindung genutzt. Dabei entsteht größere Kavität erst durch Zugabe eines Metallions. Dieses wechselwirkt mit den zwei Bipyridinen des Rezeptors und sorgt so dafür, dass sich eine aus zwei Calix[5]arenen bestehende Kapsel bildet. Der Hohlraum dieser Kapsel ist jedoch etwas kleiner als der des Rezeptors in Abbildung 1.14 und bindet daher selektiv das C<sub>60</sub>-Fulleren anstatt des C<sub>70</sub>. Beide Rezeptoren sind so schöne Beispiele für die Anwendung von Calix[5]arenen in der selektiven Bindung unterschiedlicher Fullere auf Grund des Volumens ihrer Kavität unter Anwendung der Prinzipien des induced-fits und der allosterischen Kontrolle.

Ein weiteres attraktives Wirt-Gast-System bilden Calix[5]arene mit Aminen oder besser deren Ammonium-Ionen. Auf diesem Gebiet sind die Arbeiten von *Parisi* wegweisend. Mit der Idee Calix[5]arene als biomimetische Sensoren für  $\alpha$ -Aminosäuren,  $\gamma$ -Aminosäuren und aliphatische Di- und Polyamine zu verwenden, entwickelte er seine Rezeptorsysteme stetig weiter. Seine erste wichtige Entdeckung war, dass Calix[5]arene zur Erkennung von Ammoniumionen genutzt werden können, da ihr Hohlraum hierfür die ideale Größe besitzt. Dabei werden primäre, aliphatische Amine am stärksten gebunden. Die Bindungsstärke nimmt mit zunehmenden Verzweigungsgrad des Amins ab<sup>[55]</sup>. Diese experimentelle Befunde konnten auch durch semi-empirische AM1 Computerkalkulationen bestätigt werden<sup>[56]</sup>.

# 1. Einleitung

Des Weiteren erkannte *Parisi*, dass die Calix[5]aren-Rezeptoren in Anwesenheit von  $\alpha$ -Aminosäuren selektiv  $\gamma$ -Aminosäuren (GABA) und  $\varepsilon$ -Aminocapronsäure ( $\varepsilon$ -Ahx) aufnehmen<sup>[57]</sup>.

Ein Fortschritt auf dem Gebiet der Erkennung von Di- und Polyaminen stellte die Synthese eines Biscalix[5]arens dar (Abb. 1.16)<sup>[58]</sup>.



**Abb. 1.16:** Biscalix[5]aren-Rezeptor mit Bis(ureido)phenylen-Spacer zur selektiven Komplexierung von langkettiger Diamine<sup>[58]</sup>.

Bei diesen wurden zwei Calix[5]arene durch einen Bis(ureido)phenylen-Spacer verbunden. Analog zu den bereits beschriebenen Rezeptoren von *Haino* wird auch hier das Prinzip des induced-fits genutzt, um Diamine einzukapseln und diese stärker zu binden als Monoamine. Die nächste Weiterentwicklung zu einem Calix[5]aren-Rezeptor war das Anbringen dieses auf einer Siliciumoxid-Oberfläche zu einer Calix[5]aren-SAM Monolage. Erste UV-Vis-Messungen der modifizierten Oberfläche ergaben, dass die Detektion von *n*-Butylammoniumionen in biologisch relevanten Mengen möglich ist<sup>[59]</sup>.

Die in diesen Kapitel vorgestellten Beispiele zeigen eindrücklich das große Potential von Calix[5]aren für die Entwicklung effektiver Rezeptoren für unterschiedliche Substrate. Umso erstaunlicher ist es, dass bisher nur wenige verlässliche und effiziente Syntheserouten zur Darstellung funktionalisierter Calix[5]arene entwickelt wurden. Im Vergleich zu den geradzahigen Calix[*n*]aren-Verbindungen sind die Ausbeuten bei der Synthese der Ungeraden um ein Vielfaches geringer. Dabei ist es egal, ob die Synthese direkt im Eintopfverfahren o-

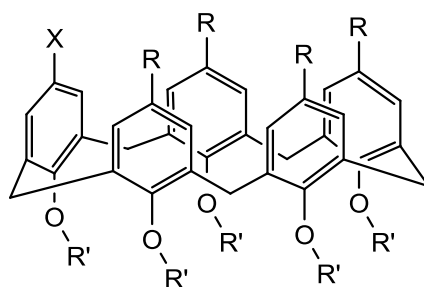
# 1. Einleitung

der stufenweise durch Fragmentkondensation erfolgt. Auch für mögliche Funktionalisierungen des *upper-* und *lower-rims* gibt es weitaus weniger Strategien. Eine vollständige Modifizierung der Hydroxy-Gruppen am *lower-rim* ist bei allen Calix[n]arenen auf die Art und Weise möglich. Diese werden mit einer starken Base vollständig deprotoniert und anschließend mit dem gewünschten Elektrophil O-alkyliert oder acyliert. Für die selektive Veretherung der Calix[5]arene gibt es im Gegensatz zu den geradzahligen Calixarenen nur einige wenige Studien<sup>[60]</sup>. Dasselbe gilt für mögliche Funktionalisierungen des *upper-rims*. Auch hier können die Reaktionen zur vollständige Substitution von den Calix[4]arenen übernommen werden<sup>[4]</sup>. Beispiele für selektive Veränderungen am *upper-rim* sind in der Literatur kaum zu finden und beziehen sich überwiegend auf zwei Methoden von Parisi<sup>[57, 61]</sup>. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Syntheseroute zu funktionalisierten Calix[5]arenen noch einiger Optimierungen bedarf, um diese für die Entwicklung neuer supramolekularer Rezeptoren interessanter zu machen.

## 2. Motivation

### 2. Motivation

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer effizienten Syntheseroute zur Darstellung monosubstituierter Calix[5]arene. Diese im Arbeitskreis bisher unbekannte Substanzklasse soll so als Grundbaustein für die Synthese neuer supramolekularer Rezeptoren zugänglich gemacht werden.



**Abb. 2.1:** Allgemeine Struktur der anvisierten monofunktionalisierten Calix[5]arens.

Idealerweise sollte die Syntheseroute eine modulare sein, damit für die Darstellung monosubstituierter Calix[5]arene mit unterschiedlichen Alkyl-Resten R und verschiedenster Funktionalisierungen X am *upper-rim* gleiche oder nur leicht abgewandelte Reaktionswege anwendbar sind. Durch die unterschiedliche Alkyl-Reste am *upper-rim* beziehungsweise die Hydroxy- ( $R' = H$ ) oder auch Alkoxy-Gruppen ( $R' = \text{Alkyl}$ ) am *lower-rim* soll neben der Löslichkeit des Calixarens auch die Struktur der Kavität beeinflusst werden.

Des Weiteren soll geprüft werden, inwieweit das Einbringen der verschiedenen funktionellen Gruppen X Auswirkungen auf das Ringsystem und somit auch die Kavität zeigen. Bestenfalls sollte diese keine Einflüsse auf den *upper-rim* und auf das aromatische Ringsystem haben.

Darauf aufbauend sollen die monofunktionalisierten Calix[5]arene die Möglichkeit eröffnen, größere supramolekulare Rezeptoren aufzubauen.

## 3. Ergebnisse

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Design monosubstituierter Calix[5]arene

Für die sich anschließenden Verknüpfungsreaktionen wären folgende drei funktionelle Gruppen von Interesse:

1. Monohalogenide
2. Monoazide
3. Monoamine

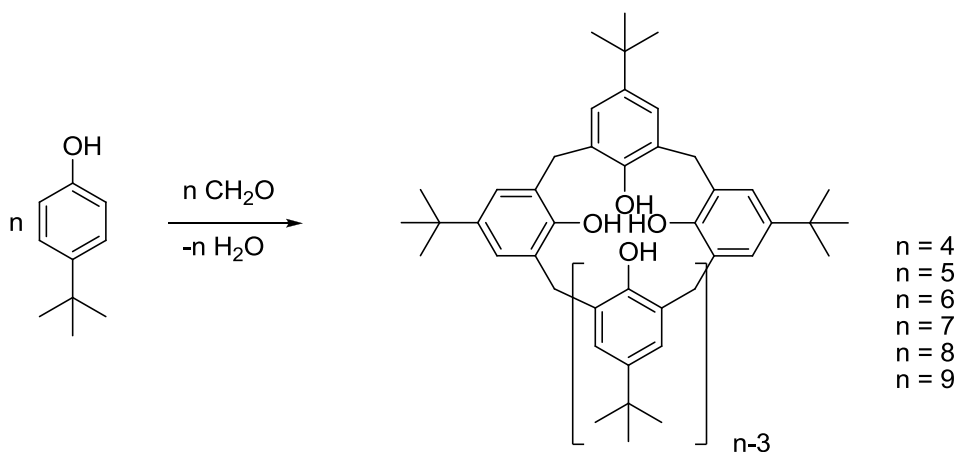
Die Monohalogenide können für moderne C-C-Kupplungsreaktionen genutzt werden, um größere Aggregate aufzubauen. Dabei soll wegen der Vielzahl an möglichen Kupplungen eine Bibliothek an möglichen Reaktionen erstellt werden. Die Monoazide könnten in Kupfer- oder Ruthenium-katalysierten Klickreaktionen eingesetzt werden. Hierbei wäre es möglich die Geometrie der entstehenden Systeme gezielt durch die Wahl des Katalysators zu steuern. Die Monoamine können für klassische Amidkondensationen genutzt werden, wie sie bereits in unserem Arbeitskreis in der Synthese allosterischer Rezeptorsysteme Anwendung finden<sup>[62]</sup>.

Nach der Überlegung welche monofunktionellen Gruppen sich an dem Calix[5]aren befinden sollen, muss für diese ein sinnvoller Syntheseweg konzipiert werden.

Zur Synthese eines monofunktionalisierten Calix[5]arens sind prinzipiell drei unterschiedliche Strategien vorstellbar. Eine Möglichkeit wäre zuerst das Calix[n]aren über eine „Eintopf“-Reaktion darzustellen und anschließend die Monofunktionalisierung durchzuführen<sup>[57, 61]</sup>. Eine andere wäre es das Molekül schrittweise mit früherer Einführung der Monofunktionalisierung aufzubauen und im letzten Schritt zum Calix[5]aren zu zyklisieren<sup>[23]</sup>. Als dritte Option wäre eine Fragmentkondensation denkbar<sup>[60b]</sup>.

Die erste Methode entspricht der ursprünglichen Calix[n]aren Synthese. Die von *Gutsche* entwickelte „Eintopf“-Methode bringt Calix[n]arene mit  $n = 4$  (50%)<sup>[63]</sup>,  $n = 6$  (85%)<sup>[64]</sup> und  $n = 8$  (63%)<sup>[65]</sup>, sowie in einer abgewandelten Form von *Bew* mit  $n = 8$  (78%) und  $n = 9$  (36%)<sup>[66]</sup> in guten bis sehr guten Ausbeuten hervor. Für  $n = 5$  (10-15%)<sup>[67]</sup> und  $n = 7$  (6%)<sup>[68]</sup> sind auf diese Weise allerdings keine guten Ausbeuten erreichbar.

### 3.1 Design monosubstituierter Calix[5]arene

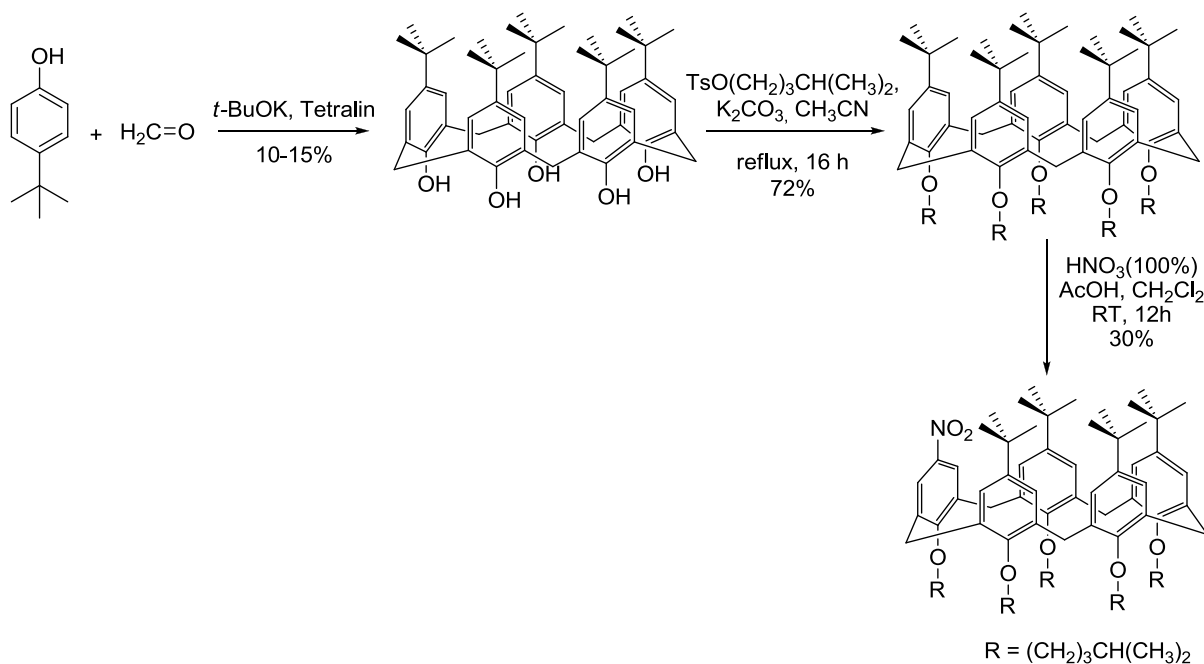


**Abb. 3.1.1:** „Eintopf“-Synthese zur *tert*-Butylcalix[*n*]arene<sup>[60b]</sup>.

Ein weiterer Nachteil dieser Syntheseroute ist, dass die Synthese beschränkt ist auf Calixarene aus *tert*-Butylphenolen und somit nicht dem gewünschten modularen Ansatz entspricht. Zudem müsste anschließend noch die Monofunktionalisierung durchgeführt werden und ein Alkyl-Substituent durch eine funktionelle Gruppe substituiert werden. Im Falle der *tert*-Butylgruppe könnte eine elektrophile *ipso*-Substitution durchgeführt werden. Bei dieser *De-tert*-butylierung kann mittels einer *Retro-Friedel-Crafts*-Alkylierung in einem reaktiven Solvens, wie Benzol, wieder freie  $\text{Ar-S}_{\text{E}}$ -aktive Stelle geschaltet werden<sup>[69]</sup>. Problematisch wird hier allerdings die Kontrolle einer selektiven einfach *De-tert*-butylierung und die Abtrennung möglicher mehrfach *ipso*-substituierter Produkte. Sowohl diese Problematik als auch die folgende  $\text{Ar-S}_{\text{E}}$ -Reaktion würden die Ausbeute der Reaktionssequenz weiter senken. Zwei solcher möglichen Synthesewege wurden von der Gruppe um *Parisi* durchgeführt. Beide Wege starten mit der Darstellung des Penta-*tert*-butyl-Calix[5]aren mit Hilfe der „Eintopf“-Synthese. Danach wird die *ipso*-Substitution einer *tert*-Butyl-Gruppe auf unterschiedlicher Weise erreicht.



### 3.1 Design monosubstituierter Calix[5]arene

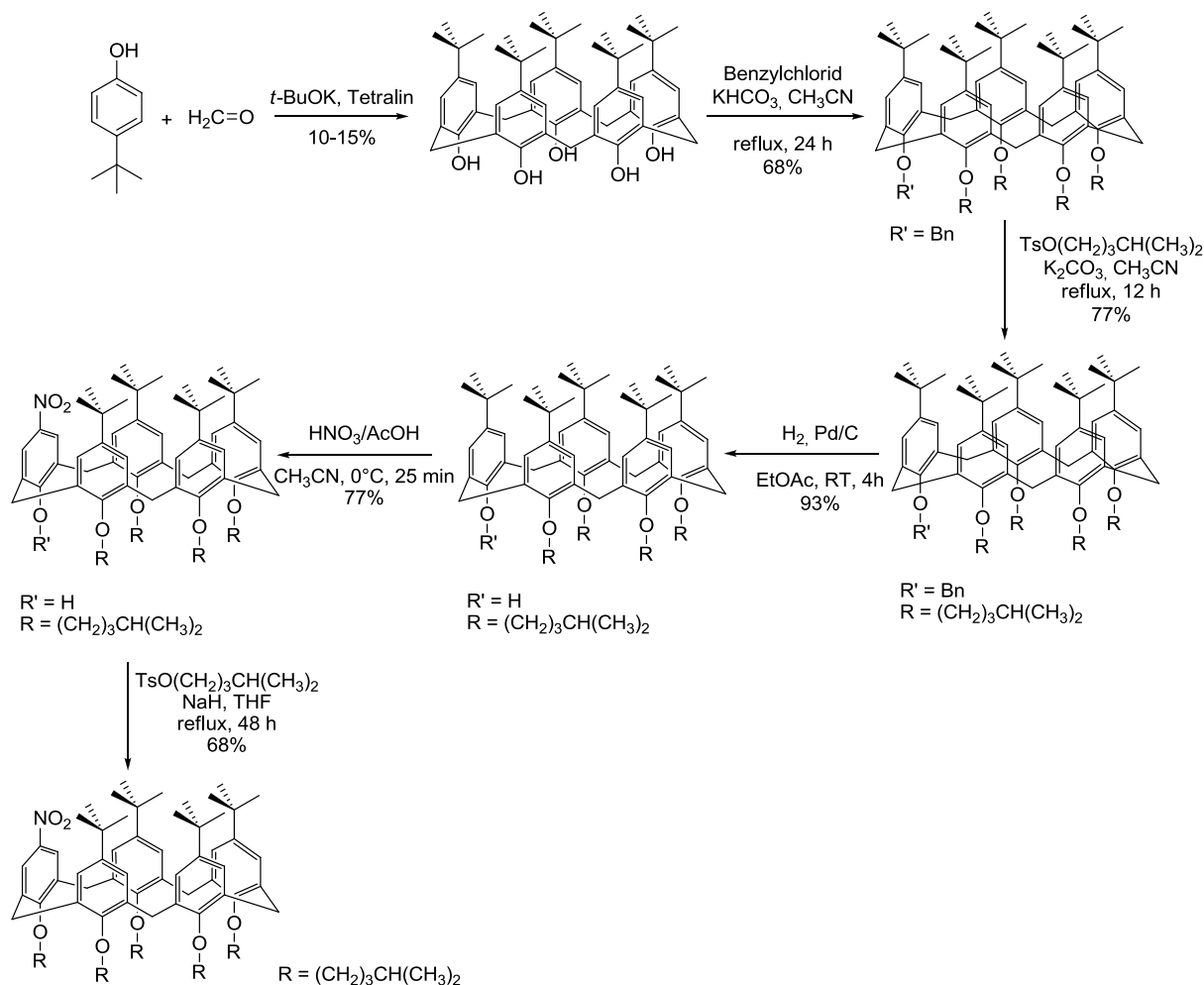


**Abb. 3.1.2:** mögliche Synthese eines monofunktionalisierten Calix[5]arens aus der Eintopfsynthese<sup>[57]</sup>.

Der Austausch einer *tert*-Butylgruppe gegen eine Nitro-Funktion gelingt bei diesem Reaktionsweg über eine milde *ipso*-Nitrierung, wobei das Monoprodukt säulenchromatographisch von den mehrfachnitrierten Produkten abgetrennt wird. Das gewünschte monofunktionalisierte Calix[5]aren wurde zwar synthetisiert, aber insgesamt gesehen ist dies keine effiziente Variante<sup>[57]</sup>.

Eine etwas elegantere Methode ist der andere Syntheseweg. Hierbei wird die Möglichkeit ausgenutzt, dass die *ipso*-Substitution einer *tert*-Butylgruppe gezielt durch unterschiedliche O-Alkylierung am *lower-rim* erreicht werden kann.

### 3.1 Design monosubstituierter Calix[5]arene



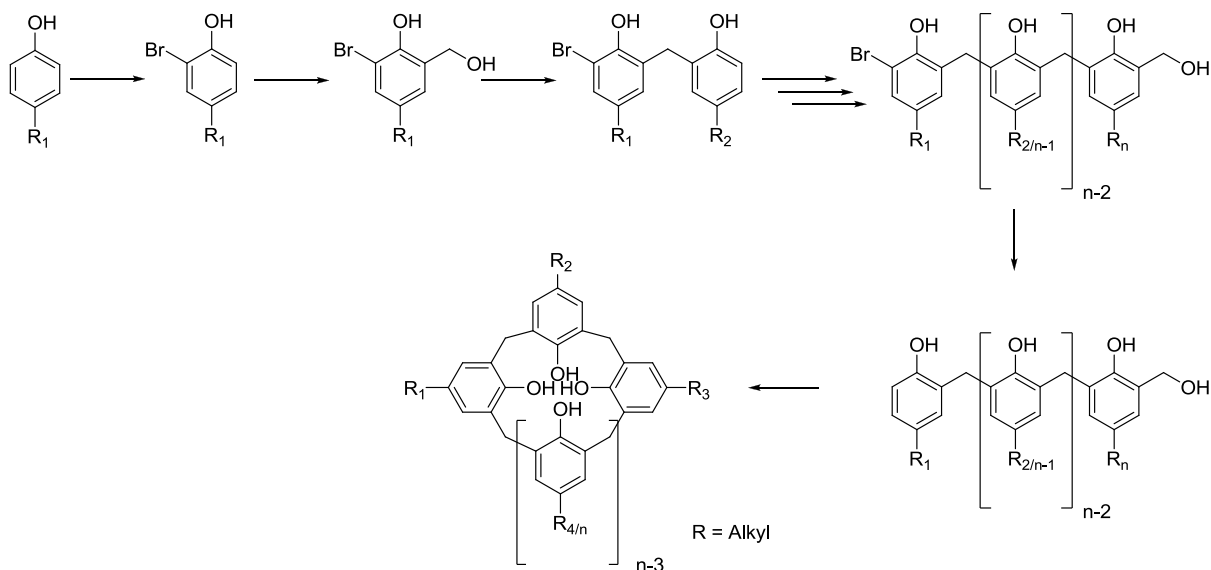
**Abb. 3.1.3:** Selektive *ipso*-Substitution der *tert*-Butylgruppe am Calix[5]aren mittels unterschiedlicher O-Alkyl-Funktionen am *lower-rim*<sup>[58, 70]</sup>.

Zwar ist der Syntheseaufwand bei dieser Methode um einiges höher als beim ersten Syntheseweg, jedoch ist auch die Ausbeute von dem Endprodukt etwas höher<sup>[58, 70]</sup>. Gleichzeitig ist hierbei noch zu erwähnen, dass über diesen Weg statt der Nitrierung auch eine gezielte *De-tert*-butylierung stattfinden könnte und damit wieder eine Position für andere  $\text{Ar}_\text{E}$ -Reaktion frei wäre. Deswegen ist die selektive *ipso*-Substitution mittels unterschiedlicher O-Alkyl-Funktionen am *lower-rim* die effizientere Möglichkeit monofunktionalisierte Calix[5]arene aus der „Eintopf“-Synthese darzustellen.

Der stufenweise Aufbau von Calixarenen wurde von *Hayes* und *Hunter*<sup>[10a]</sup> für Calix[4]arene entwickelt sowie von *Kämmerer* und *Happe*<sup>[13, 15b]</sup> verbessert und auch für größere Ring-systeme erprobt. Dieser verläuft nach einer divergenten Strategie und beginnt an einem Ausgangsmolekül, woran gezielt weitere Bausteine angebaut werden bis zur abschließenden

### 3.1 Design monosubstituierter Calix[5]arene

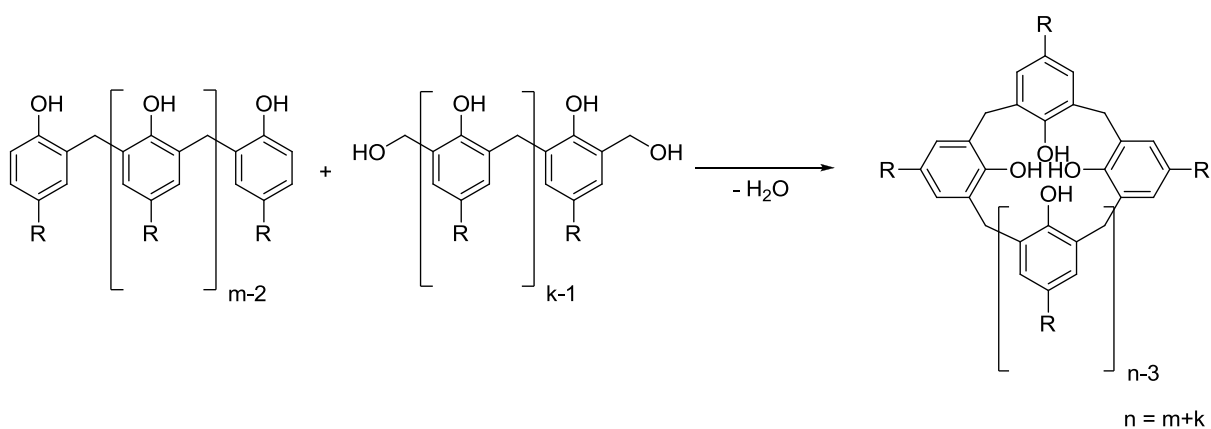
Zyklisierung.



**Abb. 3.1.4:** Lineare Synthese zu Calix[n]arenen<sup>[10a]</sup>.

Dabei waren die Ausbeuten der Zyklisierung mit bis zu 60% recht gut, jedoch führte die lange lineare Synthesesequenz zu einer immer noch schlechten Gesamtausbeute. Der große Vorteil dieser Syntheseroute ist allerdings ihr modularer Ansatz, mit dem es erstmals gelang Calixarene mit unterschiedlichen Alkylresten darzustellen.

Basierend auf diesen Synthesen wurde die divergenten [3+1]-<sup>[14, 71]</sup>, [2+2]-<sup>[72]</sup> und die [3+3]-<sup>[71]</sup> Fragmentkondensation zu Calix[4]- und Calix[6]arenen mit unterschiedlichen Alkylresten entwickelt. Später kam noch die [3+2]- Kondensation<sup>[73]</sup> zu Calix[5]arenen hinzu.



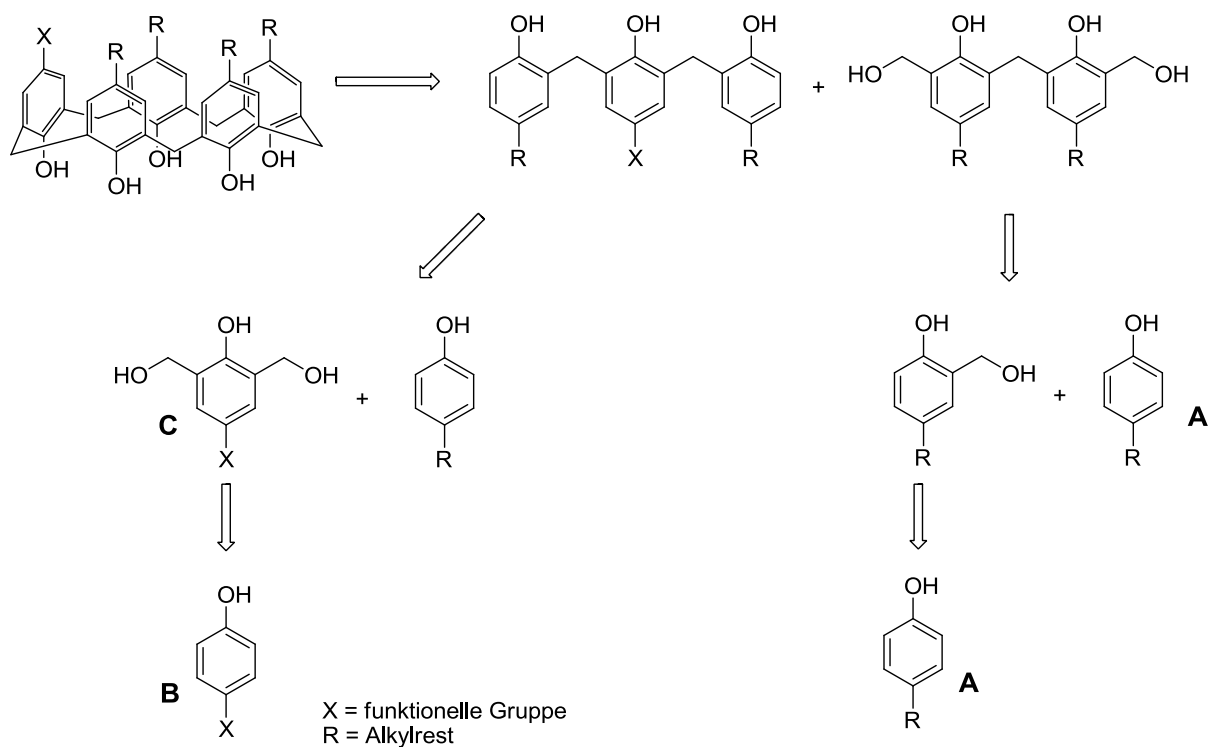
**Abb. 3.1.5:** Allgemeine Synthese über Fragmentkondensation<sup>[73]</sup>.

Zwar wurden in den intermolekularen Zyklisierungen der Fragmente nicht ganz die hohen Ausbeuten der intramolekularen, stufenweisen Syntheserouten erreicht, dennoch konnte

### 3.1 Design monosubstituierter Calix[5]arene

durch den divergent gestalteten Syntheseweg, die Gesamtausbeute gesteigert werden. Leider können für die Zyklisierung unterschiedlich großer substituierter Calix[4]-, Calix[5] und Calix[6]arene keine allgemeinen Reaktionsbedingungen formuliert werden. Je nach Molekülgröße und Alkylrest kommt es bei gleichen Reaktionsbedingungen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Aus diesem Grund muss für jedes einzelne Calix[n]aren der Reaktionsweg neu modifiziert und optimiert werden. Eine Verallgemeinerung oder Vereinheitlichung ist nicht möglich.

Diese allgemeine Betrachtung der Syntheseverarianten verdeutlicht, dass die Fragmentkondensation am besten zur Entwicklung einer effizienten Syntheseroute zu monofunktionalisierten Calix[5]arenen eignet. Besonders effizient ist dabei die [3+2]-Kondensation. Bei dieser Variante werden zunächst kürzere Aromatenketten aufgebaut, welche einfacher und effektiver darzustellen sind. Bisherige Untersuchungen legen nahe, dass die abschließende [3+2]-Zyklisierungen im Vergleich zu der [4+1]-Kondensation meist in höheren Ausbeuten gelingen<sup>[14]</sup>. Trotzdem sollten hier beide Strategien erprobt werden, wobei mit der vielversprechenderen [3+2]-Kondensation begonnen wurde.



**Abb. 3.1.6:** Retrosynthetische Betrachtung der [3+2]-Fragmentkondensation.

Nach dem Prinzip eines modularen Syntheseansatzes sollten die Reaktionen, die zu dem

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butyl-calix[5]arene

Zweier- und Dreierbaustein führen, bei unterschiedlichen Alkylresten und verschiedenen funktionellen Gruppen idealerweise gleich bleiben oder zumindest ähnlich verlaufen. Dabei kann der Zweierbaustein in fünf Reaktionsschritten dargestellt werden. Zuerst wird der Ausgangsaromat A einfach formyliert und anschließend zum Hydroxymethylphenol reduziert. Danach führt eine säurekatalysierte *Friedel-Crafts*-Reaktion mit dem Ausgangsaromaten A zu dem methylverbrückten Zweierbaustein. Abschließend wird dieser doppelt formyliert und reduziert.

Die Synthese des Dreierbausteines basiert auf ähnlichen Reaktionsschritten. Der zentrale Baustein ist hierbei ein *para*-funktionalisiertes Phenol B. Dieses wird doppelt formyliert und zu dem Dimethylhydroxyphenol C reduziert. Zum Schluss wird dieses ebenfalls in einer säurekatalysierten *Friedel-Crafts*-Reaktion mit zwei *para*-Alkylphenolen zu dem gewünschten Dreieraustein umgesetzt. Werden hierbei die gleichen Alkylphenole wie bei der Synthese des Zweierausteins verwendet, wird bei der abschließenden [3+2]-Kondensation ein einheitliches monofunktionalisiertes Calix[5]aren erhalten. Alternativ können auch andere Alkylreste an diesem Baustein angebracht sein, damit würde ein gemischtes Calixaren hergestellt werden. Sowohl einheitliche als auch gemischte Calix[5]arene stellen interessante Ausgangsmateriaverbindungen für neuartige supramolekulare Rezeptoren dar. Dabei wäre es von Interesse den Einfluss unterschiedlicher Substituenten und funktioneller Gruppen auf die Kavität und die damit zusammenhängende Bindungsfähigkeit des Rezeptors zu untersuchen.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butyl-calix[5]arene

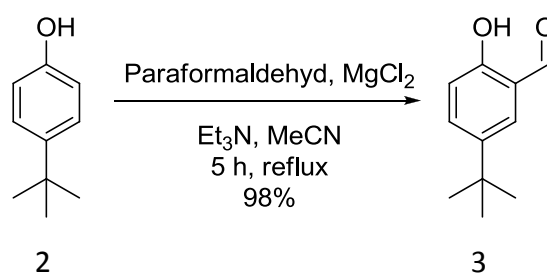
Ein interessanter Alkylsubstituent für Calix[5]arene ist aus mehreren Gründen die *tert*-Butylgruppe. Historisch gesehen wurden die ersten Calixarene auf dieser Basis von *tert*-Butylphenolen dargestellt. Damit ist ein konkreter Vergleich zwischen diesen und den in dieser Arbeit entwickelten Calixarenen möglich. Ein wichtiger Aspekt der *tert*-Butylgruppe ist ihr hoher sterischer Anspruch. Die vier *tert*-Butylgruppen am *upper-rim* schränken die Flexibilität des Moleküls stark ein und verringern die Möglichkeit der Bildung möglicher Konformere. Zusätzlich wird durch die dichtere Raumfüllung die Öffnung des Calixarens deutlich verkleinert und infolgedessen die Selektivität des Rezeptors erhöht.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butylcalix[5]arene

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die gute Löslichkeit der Moleküle in unpolaren Lösungsmitteln, wenn sie mit *tert*-Butylgruppen versehen sind. Dies kann bei vielen Reaktionen genutzt werden, um die Produkte durch Umkristallisation oder Ausfällen in hoher Reinheit zu erhalten. Auch spätere Rezeptoren sollten relativ unproblematisch in unpolaren Lösungsmitteln löslich sein.

Außerdem ist das *tert*-Butylphenol eine sehr preiswerte Ausgangsverbindung, da es in der Industrie in großem Maßstab für die Herstellung von Kunstharzen, Polycarbonaten, Phenolharzen und Epoxidharzen verwendet wird. Ein großer Vorteil ist die leichte Wiedergewinnung des *tert*-Butylphenols, da bei den *Friedel-Crafts*-Reaktionen das Edukt im großen Überschuss eingesetzt wird.

Für die Synthese des Zweierausteins wurde deswegen mit kommerziell erhältlichem *tert*-Butylphenol **2** begonnen.

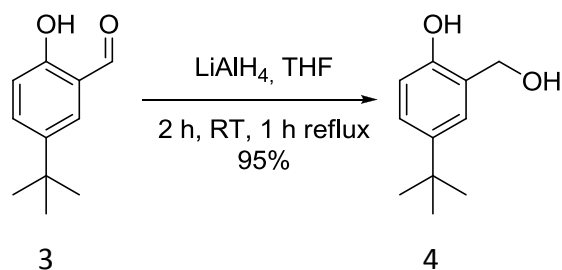


**Abb. 3.2.1:** Monoformylierung von **2** zu **3**.

Dieses wurde in einer sehr guten Ausbeute über eine aromatische elektrophile Substitution mit Paraformaldehyd, Magnesiumchlorid und Triethylamin in Acetonitril nach *Knight* zu 5-*tert*-Butyl-2-hydroxybenzaldehyd umgesetzt<sup>[74]</sup>.

Die anschließende Reduktion von **3** mittels borhaltiger Reduktionsmittel gelang nicht. Weder die von *Wong* beschriebene Methode mittels NaBH<sub>4</sub> bei 0°C in Methanol<sup>[75]</sup>, noch die Reaktion bei Raumtemperatur oder verlängerte Reaktionszeiten führten zum gewünschten Ergebnis. Auch der Wechsel zum *Borch*-Reagenz (NaBH<sub>3</sub>CN) bei verschiedenen Temperaturen brachte keinen Erfolg.

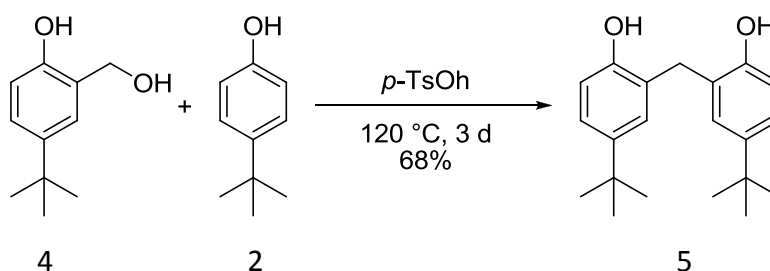
## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butyl-calix[5]arene



**Abb. 3.2.2:** Reduktion von 3 zu 4.

Erst durch den Wechsel des Reduktionsmittels zu LiAlH<sub>4</sub> nach einer modifizierten Literaturvorschrift von *Gisch* gelang die Reduktion von 3 zu 4<sup>[76]</sup>. Anfangs stellte die Aufarbeitung von Ansätzen über 5.0 g Probleme dar, konnte aber durch Rühren über Nacht in 1 M HCl gelöst werden und führte zu sehr guten Ausbeuten. Der größere Ansatz mit 20 g Edukt konnten ohne weiteres durchgeführt werden.

Danach wurde die säurekatalysierte *Friedel-Crafts*-Alkylierung von 2 mit 4 durchgeführt.



**Abb. 3.2.3:** Darstellung des methylenverbrückten Zweierbausteins 5 mittels *Friedel-Crafts*-Alkylierung.

Diese etwas abgewandelte Vorschrift nach *Hagenau* erzielte 68% und damit nicht die in der Literatur beschriebenen 75%<sup>[77]</sup>. Jedoch finden sich in der Literatur für ähnliche methylenverbrückte Aromaten hohe Schwankungen zwischen Ausbeuten von 60%<sup>[78]</sup> bis zu 82%<sup>[13]</sup>. Die etwas geringere Ausbeute ist somit akzeptabel. Vermutlich hängt die erzielte Ausbeute stark von der Ansatzgröße und der gewählten Aufarbeitungsmethode ab. Gerade die Aufarbeitung mittels aufwendiger Wasserdampfdestillation zur Abtrennung des überschüssigen *tert*-Butylphenol und das mehrmalige Umkristallisieren zu einem sauberen Produkt, lassen die Ausbeuten schwanken.

Für die spätere [3+2]-Kondensationsreaktion wurde der Zweierbaustein mit Methylhydroxyenden versehen. Dafür musste 5 im nächsten Schritt so doppelt formyliert werden, dass je Phenoleinheit eine *ortho*-ständige Aldehydfunktion entsteht.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

Dies wurde zunächst nach der anfangs beschriebenen Vorschrift von *Knight*<sup>[74]</sup> versucht, da es sich hier formal um eine Einfachformylierung pro Phenoleinheit handelt.

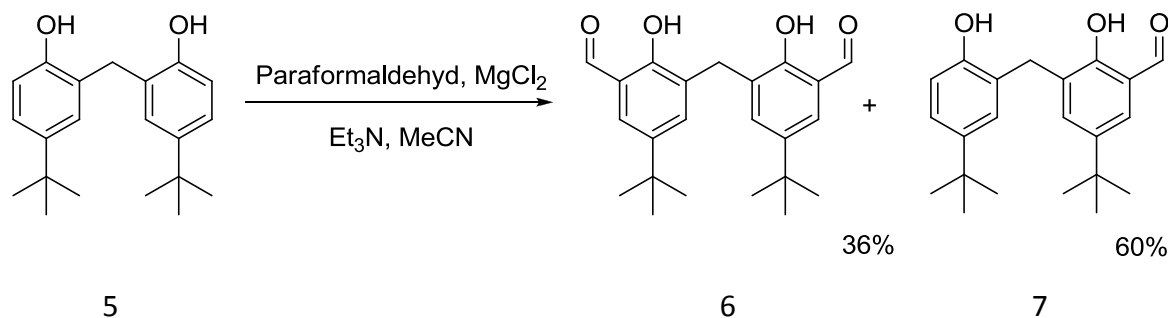


Abb. 3.2.4: Doppelformylierung von 5.

Diese Methode erzielte hier jedoch keine guten Ergebnisse. Vermutlich hat sich der benötigte Magnesiumphenolat-Präkursor so gebildet, dass das MgCl<sub>2</sub> zwischen den beiden deprotonierten Phenolen koordiniert vorliegt und sich damit nur ein Formaldehydmolekül anlagern konnte. Die beiden Produkte 6 und 7 ließen sich aber gut chromatographisch voneinander trennen und 7 nochmals einfachformylieren.

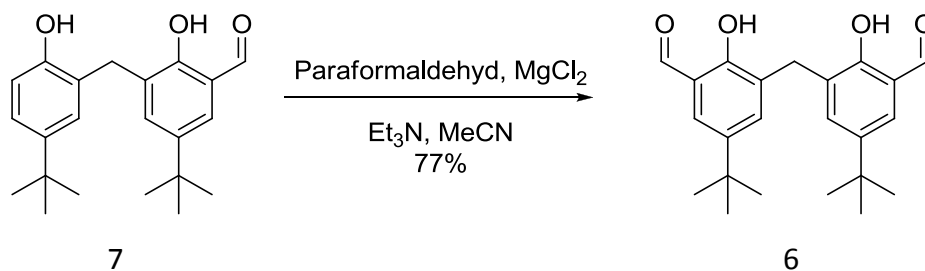


Abb. 3.2.5: Einfachformylierung von 7 zu 6.

Da diese Methode in der Summe nicht zufriedenstellend war und nicht zuletzt wegen der sehr aufwendigen Aufarbeitung eher ineffizient ist, wurde versucht als nächstes 5 mittels einer *Duff*-Reaktion doppelt zu formylieren<sup>[79]</sup>.



### 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

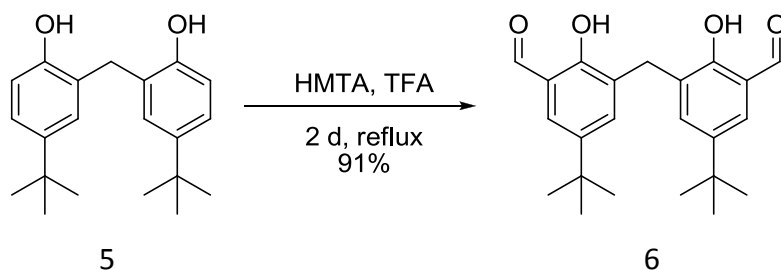


Abb. 3.2.6: Duff-Reaktion zum Dialdehyden 6.

Die von *Duff* entwickelte Reaktion ist eigentlich eine Methode zur mono-*ortho*-Formylierung von Phenolen<sup>[80]</sup>. Ursprünglich wurde sie in Wasser mit HMTA durchgeführt und ergab nur das einfach umgesetzte Produkt in moderaten Ausbeuten. Das Refluxieren in stärkeren Säuren mit höheren Siedepunkten verbesserte die Ausbeuten stark und es gelang, je nach Reaktionsführung auch das zweifach, formylierte Produkt zu erhalten<sup>[79]</sup>. Die heutzutage gängigen *Duff*-Reaktionen werden nur noch in TFA durchgeführt und ermöglichen sogar, die Formylierung elektronenarmer Aromaten. Ihr Vorteil ist die leichte Handhabung der Edukte und Reaktionsdurchführung im Vergleich zu anderen Formylierungen wie der *Vilsmeier-Haack*-Reaktion<sup>[81]</sup>, der *Reimer-Tiemann*-Reaktion<sup>[82]</sup> oder *Gattermann-Koch*-Synthese<sup>[83]</sup>. Die Darstellung von 6 über eine *Duff*-Reaktion gelang ausgesprochen gut.

Anschließend musste 6 reduziert werden, um den gewünschten Zweierbaustein zu erhalten. Dies wurde nach der bewährten Methode mit  $\text{LiAlH}_4$  durchgeführt und 8 wurde mit 95% in sehr guter Ausbeute erhalten.

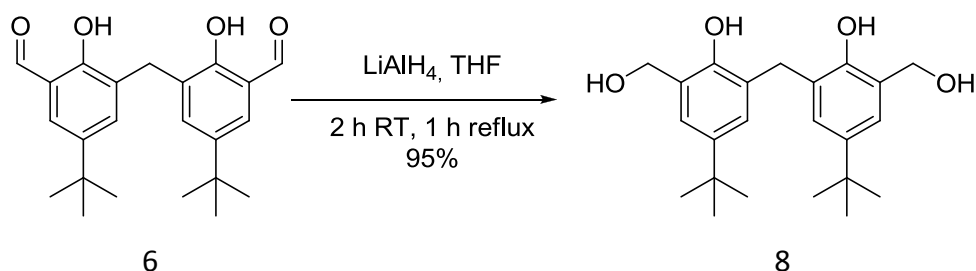
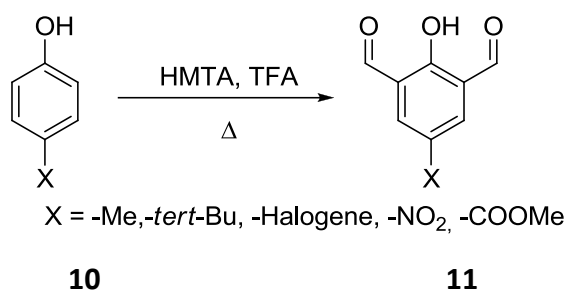


Abb. 3.2.7: Reduktion von 6 zu dem fertigen Zweierbaustein 8.

Wie in der retrosynthetischen Betrachtung beschrieben, sollte die funktionelle Gruppe des späteren Calix[5]arens an der mittleren Phenoleinheit des Dreierbausteins positioniert sein. Dieses Substitutionsmuster wurde unter anderen deshalb gewählt, da sich die *Duff*-Reaktion zur Formylierung unterschiedlichster *para*-substituierte Phenole unter einfachen Bedin-

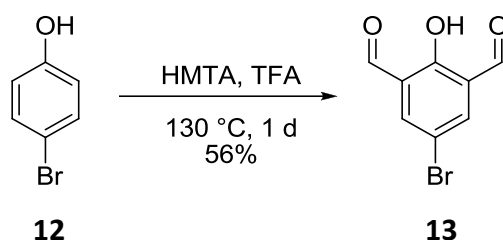
## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

gungen eignet <sup>[79, 84]</sup>.



**Abb. 3.2.8:** Modifizierte *Duff*-Reaktion zu doppelt formylierten *para*-substituierter Phenolen.

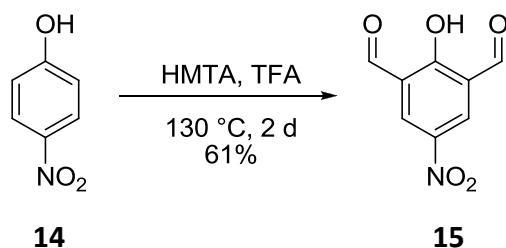
Hierbei wurde vor allem Augenmerk auf die Bromid-, Nitro- und Esterfunktionen gelegt, da sich diese für weitere Funktionalisierungen nutzen lassen.



**Abb. 3.2.9:** Optimierte Darstellung von **13**.

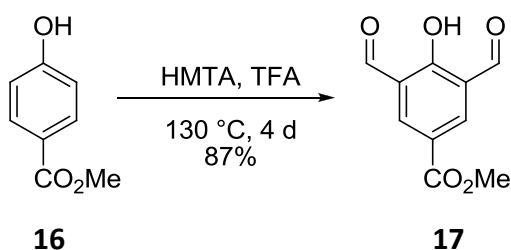
Bei der Darstellung von **13** gelang es, die Ausbeute von 41% auf 56% zu steigern. In verschiedenen Temperaturexperimenten zeigte sich, dass bei 90-100 °C hauptsächlich das monoformylierte Produkt gebildet wird und **13** nur als Nebenprodukt anfiel. Bei Erhöhung der Temperatur verschob sich die Ausbeute in Richtung des gewünschten Produktes, bis bei 130 °C das Optimum erreicht wurde. Ab Temperaturen von über 130°C wurde die Bildung eines schlecht löslichen, nicht identifizierbaren Stoffes beobachtet. Vermutlich kam es dabei zu einer Polymerisation des Aldehyds oder des Zersetzungsprodukts des HMTA. Eine Verlängerung der Reaktionszeit von einem auf bis zu drei Tage brachte keine nennenswerte Verbesserung.

### 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene



**Abb. 3.2.10:** Duff-Reaktion von **14** zu **15**.

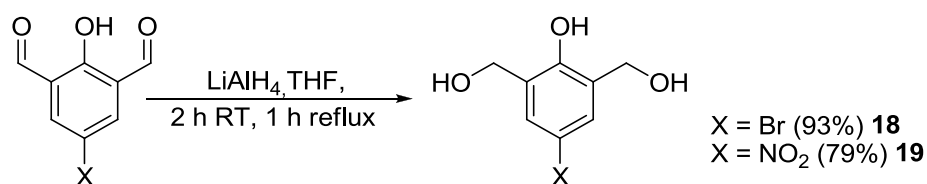
Die Darstellung von **15** gelang nach einer veränderten Duff-Reaktion beschrieben durch Hryniewicka<sup>[85]</sup>. Hierbei wurde die Reaktionszeit auf zwei Tage verlängert und es konnte eine gute Ausbeuten von 61% verzeichnet werden.



**Abb. 3.2.11:** Darstellung von **17** nach Routasalo<sup>[84a]</sup>.

**17** wurde nach einer modifizierten Synthese nach Routasalo<sup>[84a]</sup> dargestellt. Die Literaturausbeute von 87% konnte dabei bestätigt werden.

Die Reduktionen der Aldehydfunktionen wurden nach der üblichen Methode mit LiAlH<sub>4</sub> durchgeführt und **18** beziehungsweise **19** konnten in 93% und 79% erhalten werden.



**Abb. 3.2.12:** Reduktion zu den jeweiligen Methylhydroxy-Verbindungen.

Im Falle von **17** musste für die Reduktionsreaktion ein mildere Variante gewählt werden, da sonst die Gefahr einer Esterreduktion bestand. An dieser Stelle wurde erneut die Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> in MeOH getestet, wie sie von Routasalo<sup>[84a]</sup> beschrieben wurde. Erfreulicherweise gelang sie in ähnlich guten Ausbeuten.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butyl-calix[5]arene

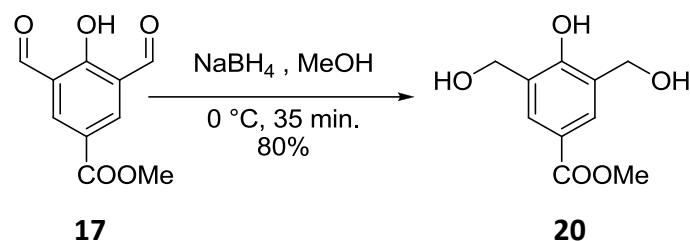


Abb. 3.2.13: Reduktion von **17** mittels NaBH<sub>4</sub>.

Hierbei war es vor allem wichtig die Reaktionstemperatur von 0 °C, die Reaktionszeit von 35 Minuten und den pH-Wert strikt einzuhalten.

Im letzten Schritt mussten die Dimethylhydroxy-Aromaten **18**, **19** und **20** mit *tert*-Butylphenol zu den jeweiligen Dreierbausteinen umgesetzt werden. Wie schon bei **5** wurde hierfür die säurekatalysierte *Friedel-Crafts*-Alkylierung genutzt.

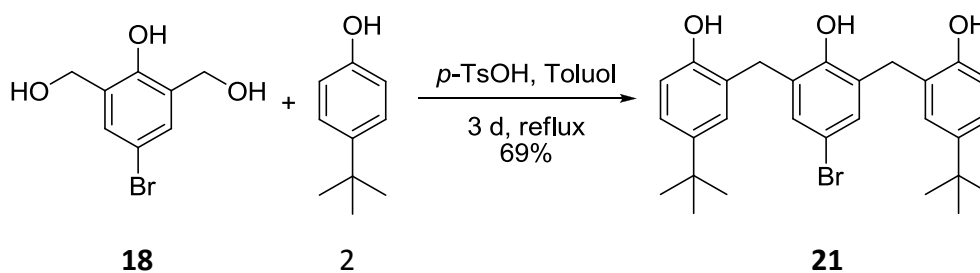
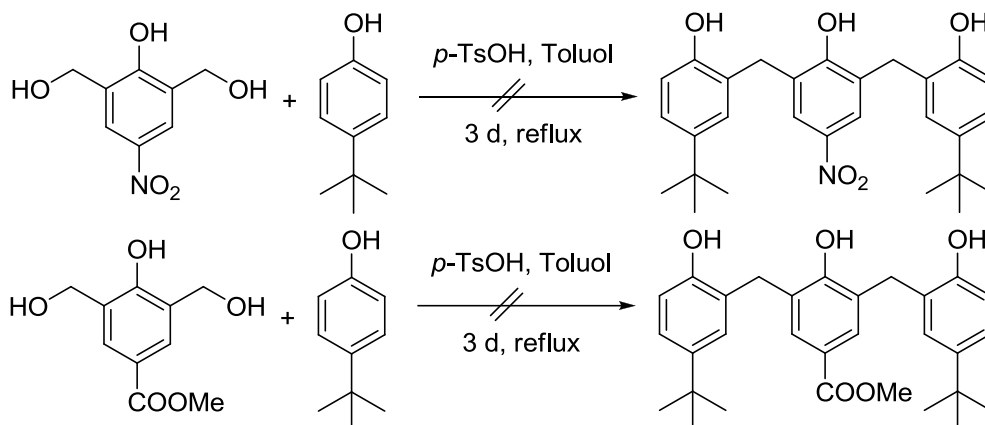


Abb. 3.2.14: Synthese des Brom-funktionalisierten Dreierbausteins **21**.

Im Falle des Brom-substituierten Bausteins konnte eine moderate Ausbeute von 69% erzielt werden, jedoch bei weitem nicht die von *No* beschriebenen 90%<sup>[73a]</sup>. Ähnlich wie bei der Synthese von **5** musste das Rohprodukt mehrmals umkristallisiert werden, um ein sauberes Produkt zu erhalten. Säulenchromatographische Aufreinigungsmethoden erzielten noch schlechtere Ergebnisse. Gerade bei den Endbausteinen, die anschließend in den [3+2]-Kondensationsreaktionen eingesetzt werden, ist eine hohe Reinheit der Verbindungen von herausragender Bedeutung. Mögliche Verunreinigungen wie überschüssiges *tert*-Butylphenol, würden unerwünschte Nebenreaktionen mit dem Zweierbaustein eingehen und damit andere Calixarene oder längere Aromatenketten bilden. Um dies zu vermeiden und aufwendigere Aufreinigungen nach der Kondensationsreaktion zu umgehen, wurden diese nur mit sehr reinen Bausteinen durchgeführt. Leider konnten die Nitro- und Esterfunktionalisierte Dreierbausteine nicht synthetisiert werden.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene



**Abb. 3.2.15:** Versuchte Darstellung des Dreierbausteins mit Nitro- und Esterfunktionen.

Bei den Reaktionen entstand meist ein schwarzes Rohprodukt, welches nicht weiter nutzbar war. Vermutlich kam es unter den Bedingungen der *Friedel-Crafts*-Alkylierung bei dem Benzoyl zu einer Esterspaltung und damit zu einer Konkurrenzreaktion der Carbonsäurefunktion. Eine Verkürzung der Reaktionszeit auf einen Tag oder eine Verlängerung auf fünf Tage war genauso erfolglos, wie der Wechsel zu HCl oder Versuchen ohne Katalysator.

Nach der gelungenen Darstellung des Zweierbausteins **9** und des Dreierbausteins **21** mussten nun die Reaktionsbedingungen für die [3+2]-Kondensation zum monobromierten Calix[5]aren **22** gefunden werden. Wie schon von *Böhmer*, beschrieben ist die Länge der Reaktionszeit, die Wahl des Lösungsmittels und die Abstimmung des Katalysators sowie anderer Additive entscheidend für Größe des Calixarensystems und die erreichbaren Ausbeuten<sup>[60b]</sup>.

Für die bevorzugten Systeme wie  $n = 4, 6$  und  $8$  reichen meist kürzere Reaktionszeiten von bis zu einem Tag aus. Bei größeren, geradzahligen Systemen werden heutzutage häufig Mikrowellenreaktionen genutzt, die auf Grund thermischer und speziellerer Mikrowellen-Effekte wesentlich kürzere Zeiten benötigen<sup>[66]</sup>. Bei den nicht bevorzugten, meist ungeraden Calixaren-Systemen wie  $n = 5$  oder  $n = 7$  werden deutlich längere Reaktionszeiten benötigt. Das Entscheidende hierbei ist, in der richtigen Konzentration zu arbeiten, damit die gewünschten Aggregate gebildet werden.

Die meisten Kondensationsreaktionen werden in Toluol oder Xylol durchgeführt. In seltenen Fällen wird Dioxan<sup>[86]</sup> oder Nitroethan<sup>[87]</sup> genutzt, also generell relativ hochsiedende Lösungsmittel.

Die Effizienz der Reaktion kann durch den Einsatz saurer Katalysatoren verbessert werden. Die Zugabe geringer Mengen HCl oder *para*-TsOH verringert hierbei die Reaktionszeit. Bei

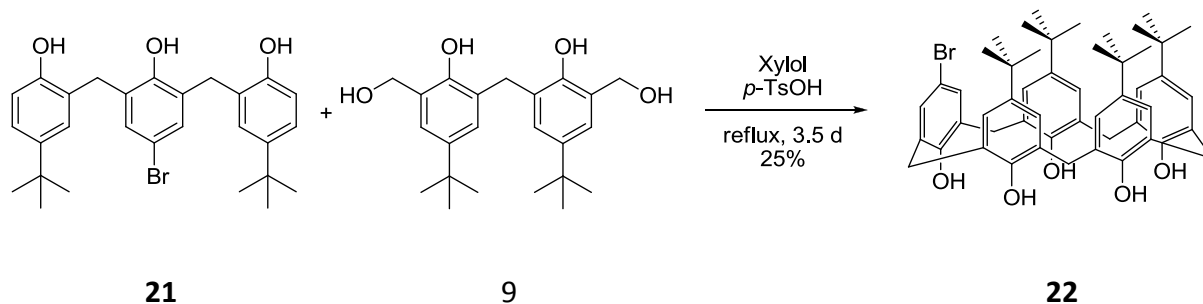
## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butyl-calix[5]arene

dem Einsatz von Lewisäuren, wie  $\text{TiCl}_4$  oder  $\text{SnCl}_4$ , kann die Bildung einzelner Systeme bevorzugt werden.  $\text{TiCl}_4$  begünstigt die Bildung von Calix[4]systemen und greift bei größeren Ringsystemen die Methylenbrücken an, spaltet diese und es entstehen wieder Calix[4]arene oder längere Aromatenketten. Bei Verwendung von  $\text{SnCl}_4$  entstehen vor allem Calix[8]- und Calix[9]arene<sup>[66]</sup>. Diese Lewisäure scheint ein idealer Katalysator für solche Ringgrößen zu sein. Interessanterweise bildet sich bei der [3+2]-Kondensation als Hauptprodukt unter zu sauren Bedingungen ein Calix[8]- und kein Calix[5]-system aus<sup>[88]</sup>. Versuche in TFA zeigten, dass das Calix[5]aren nur als geringes Nebenprodukt anfällt.

Ferner zeigte sich schon bei den Eintopfsynthesen, dass das Gegenion der Base sowie deren Menge Auswirkungen auf die Größe der gebildeten Ringsysteme haben<sup>[4]</sup>. Tests mit verschiedenen Alkalihydroxiden ergaben unterschiedliche Begünstigungen von Calix[n]arenen<sup>[78]</sup>, wobei die von *Gutsche* als „ungünstig“ bezeichneten Calix[5]- und Calix[7]-arene nicht auf über 15% bzw. 12% Ausbeute kamen. Auch die Stöchiometrie zwischen der Base und *tert*-Butylphenol spielt hierbei eine entscheidende Rolle<sup>[60b, 89]</sup>. Inspiriert dadurch wurden Untersuchungen durchgeführt, verschiedene Metallsalze in mikrowellenunterstützt Calixarenkondensationen zu zugeben, und es konnte gezeigt werden, dass sich bei unterschiedlichen Alkali- und Erdalkalitionen verschieden große Calixarene bilden<sup>[90]</sup>. Als Fazit lässt sich sagen, dass der Erfolg und die Effizienz Fragmentkondensationsreaktionen von vielen Faktoren abhängig ist, deren Effekte und vor allem Konzentrationswirkungen nicht wirklich verstanden sind.

Daher wurden sich als erster Ansatz bei der Calix[5]aren-Synthese für eine [3+2]-Kondensation refluxierend in Xylol mit *para*-Toluolsulfonsäure als Katalysator entschieden. Unter ähnlichen Bedingungen gelang es *Haino* ein gemischtes, difunktionalisiertes Calix[5]aren in 23% Ausbeute zu synthetisieren<sup>[52]</sup>.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene



**Abb. 3.2.15:** [3+2]-Kondensation von 9 und **21**.

Die Synthese von **22**, dem ersten mono-Brom-funktionalisierten Calix[5]aren gelang in 25% Ausbeuten. Bei der Reaktion hatte sich allerdings das Xylol in die Kavität eingelagert, welches auch nach mehreren Aufreinigungsschritten nicht entfernt werden konnte. Durch den Austausch von Xylol gegen Toluol ergaben sich aber gleiche Erträge und es wurde ein sauberes Produkt erhalten.

### 3.2.1 Calix[10]aren und Analytik

Die Menge des Lösungsmittels war ein entscheidender Faktor für das Gelingen der Reaktion. Bei einer zu hohen Konzentration von 9 und **21**, also einer zu geringen Verdünnung, kam es zu der Bildung des difunktionalisierten Calix[10]arens **23**. Die recht unscharfen Signale des Protonenspektrum von **23** wiesen schon auf ein sehr dynamisches System hin. Die Flexibilität der Methylenbrücken bei größeren Calixarensystemen scheint üblich zu sein, da die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Phenolen nicht stark genug sind, das Ringsystem zu stabilisieren und eine Rotation oder Faltung zu verhindern. Das Ergebnis eines dibromierten-Calix[10]arens als Kondensationsprodukt konnte durch massenspektrometrische Untersuchungen bestätigt werden. Die Massenspektren zeigten zwar ein Massesignal bei 833.0 m/z, jedoch ist dieses zweifach geladen. Des Weiteren sind im Spektrum bei 555.0 m/z ein dreifach geladenes und ein einfach geladenes Teilchen bei 1665.6 m/z zu erkennen. Eine weitere Möglichkeit wäre es, dass sich statt des Zehnerings ein Catenansystem aus zwei ineinander verschränkten Fünferingen gebildet hat.

### 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

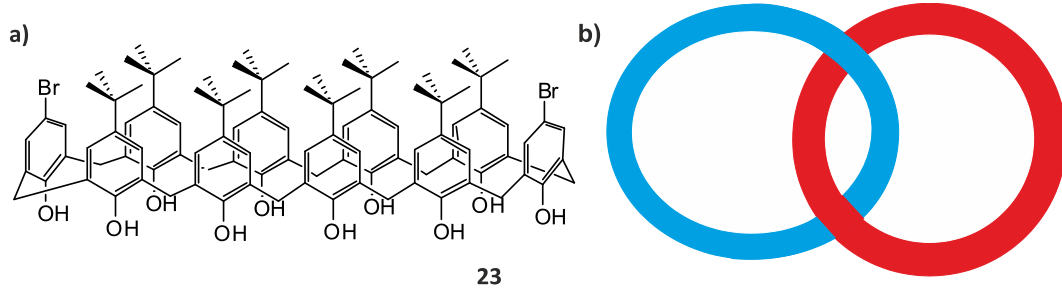


Abb. 3.2.16: Vergleich a) Calix[10]aren und b) Catenan-System.

Zur Unterscheidung dieser beiden Möglichkeiten wurde ein massenspektrometrisches Tandem-MS-Experiment am Q-TOF durchgeführt. Dabei werden die Ionen anfangs durch einen ESI-Prozess erzeugt und über einen Quadrupol geleitet. Die so isolierten Ionen werden dann nochmals mit einem Stoßgas beschossen und über einen weiteren Quadrupol geführt<sup>[91]</sup>. Dadurch können für die einzelnen Ionen gezielt Fragmentierungsschemata erstellt werden. Mit dieser Methode wurde das zweifach geladene Ion bei 832.3 m/z und ein einfach geladenes bei 1665.6 m/z untersucht. Für den Fall, dass sich das Catenan gebildet hätte, sollte sich ein einfach geladenes Teilchen bei 832.3 m/z mit einem Brom-Isotopenmuster zeigen, welches einem der Fünfferringe entsprechen würde.

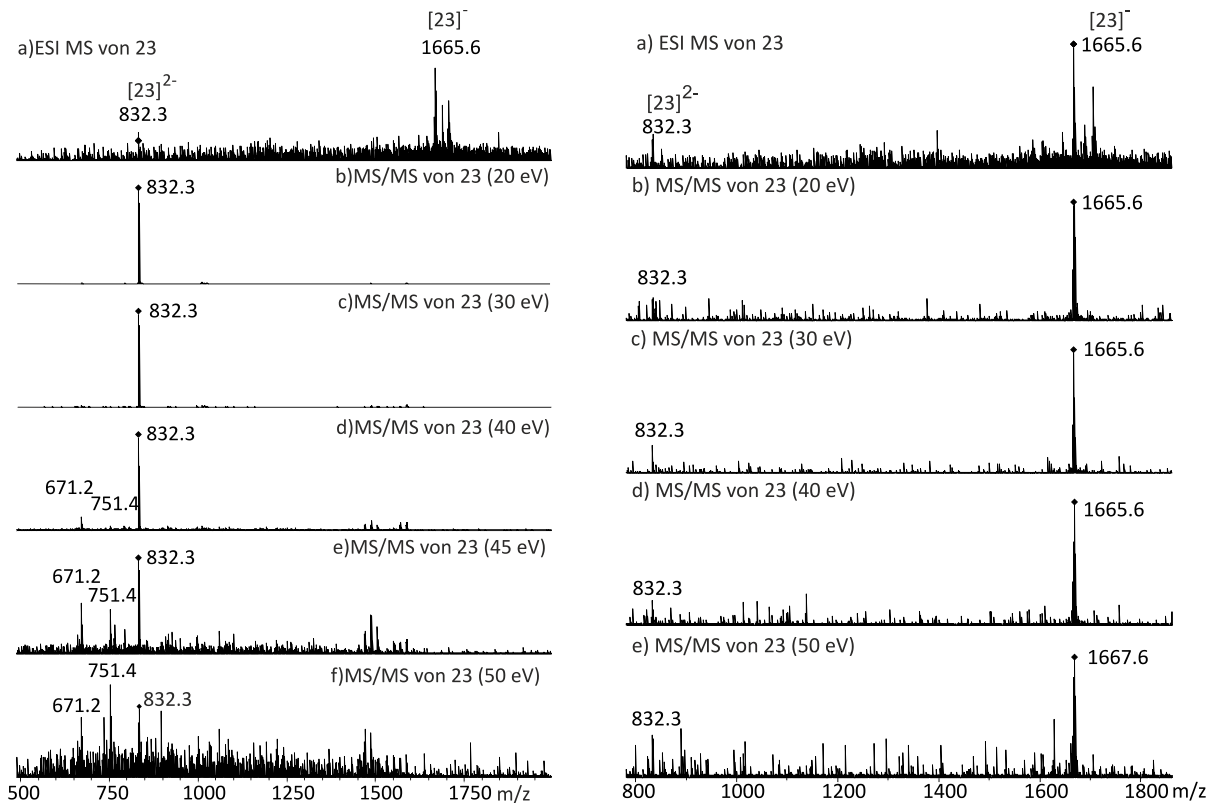


Abb. 3.2.17: ESI Spektren und anschließende MS/MS Experimente der Signale bei  $m/z = [832.3]^{2-}$  und  $m/z = [1665.6]^{-}$ .

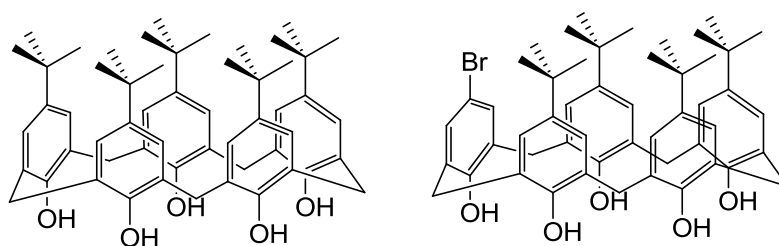


## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butylcalix[5]arene

Dieses konnten die Experimente nicht bestätigen. In beiden Fällen wurde nur ein zweifach geladenes Ion bei 832.3 m/z mit einem Isotopenmuster von zwei Bromatomen detektiert. Deswegen kann davon ausgegangen werden, dass bei der Kondensation das dibromierte Calix[10]aren entstanden ist.

### 3.2.2 Analytik der monofunktionalisierten Calix[5]arene

Allgemein kann gesagt werden, dass die anfangs im Kapitel 1 erwähnte stabilste *cone*-Struktur des Penta-*tert*-Butylcalix[5]arens ein sehr einfaches NMR-Spektrum auf Grund seiner  $C_{5v}$ -Symmetrie aufweist.



**Abb. 3.2.18:** Symmetrieunterschied zwischen Penta-*tert*-butylcalix[5]aren und dem Mono-brom-tetra-*tert*-Butylcalix[5]aren (**22**).

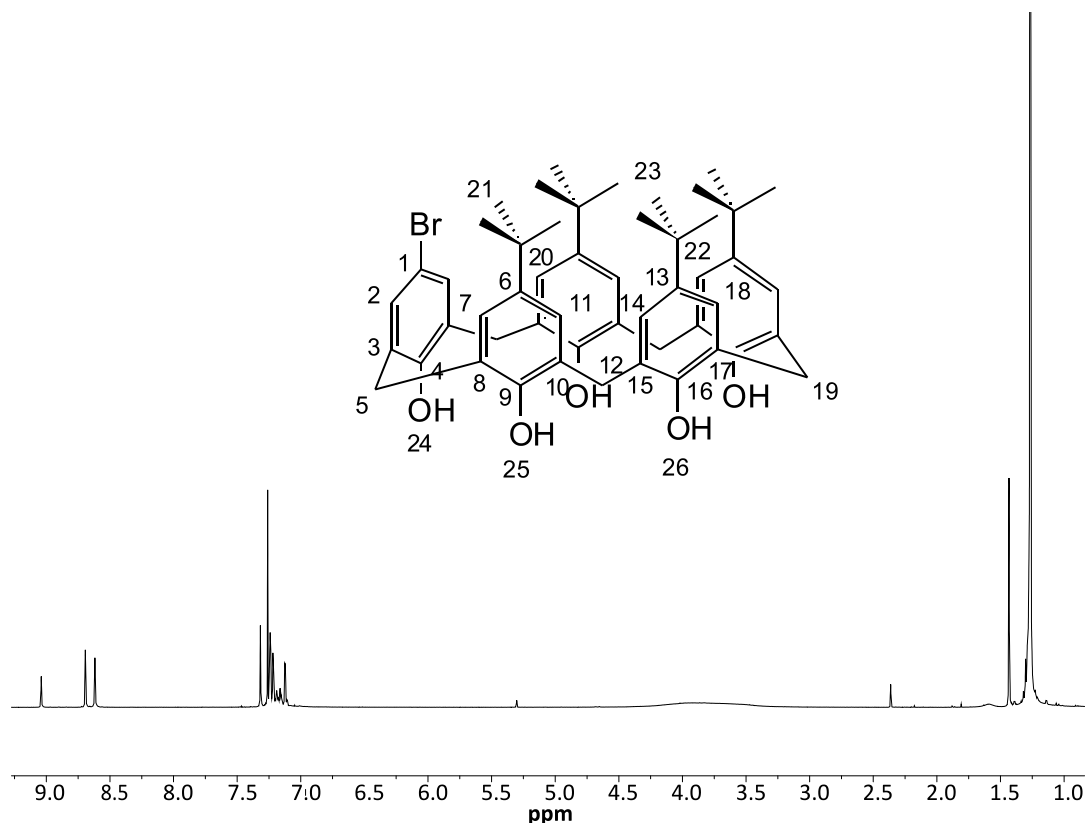
Allgemein kann gesagt werden, dass die anfangs im Kapitel 1 erwähnte stabilste *cone*-Struktur des Penta-*tert*-Butylcalix[5]arens ein sehr einfaches NMR-Spektrum auf Grund seiner  $C_{5v}$ -Symmetrie aufweist. Das  $^1\text{H}$ -Spektrum zeigt ein breites, phenolisches Signal bei 8.64 ppm, eins bei 7.15 ppm für die aromatischen Protonen, verschiedene für die Methylenbrücken bei 3.75 ppm und ein scharfes bei 1.18 ppm für die *tert*-Butylgruppen. Die Protonensignale der Methylenbrücken sind hierbei entscheidend für die Unterscheidung der Konformere. Je nach Aufspaltung können damit die *cone*-, *partial-cone*-, *1,2-alternate* und *1,3-alternate*-Struktur unterschieden werden<sup>[17]</sup>. Häufig erscheint hier aber auch ein gemitteltes breites Signal bei 3.75 ppm, da deren Beweglichkeit nicht vollständig eingeschränkt werden kann. Das sehr tieffeldverschobene Signal der phenolischen Protonen lässt sich mit den Wasserstoffbrückenbindungen untereinander erklären. Insgesamt lässt sich sagen, dass dieser geringe Signalsatz für spätere Erkennungsexperimente ideal ist, da Verschiebungen und

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butyl-calix[5]arene

neue Signale eindeutig sichtbar wären. Ähnlich einfach ist das  $^{13}\text{C}$ -Spektrum mit vier Signalen für die aromatischen C-Atome, den beiden charakteristischen der *tert*-Butylgruppe und die der Methylenbrücken, die nach *Prados* die eindeutigsten für die Unterscheidung der Konformere sind<sup>[18, 92]</sup>.

Tauscht man eine der fünf *tert*-Butylgruppen gegen einen anderen Substituenten aus, wird die  $\text{C}_{5v}$ -Symmetrie des Systems aufgebrochen und führt zu deutlich komplizierteren Spektren. Erwartet wird ein 1:2:2-Verhältnis von drei Signalgruppen, die jeweils den chemisch und magnetisch äquivalenten Phenoleinheiten zugeordnet werden können. Die eindeutigste Signalveränderung wird hierbei im Aromatenbereich erkennbar sein. Dabei müssten sich die Signale der monofunktionalisierten Phenoleinheit stark verändern und die beiden anderen geringfügig verschieben. Das Integralverhältnis von 1:2:2 wird sich auch bei den phenolischen Signalen und denen der Methylenbrücken zeigen, wenn diese im Spektrum sichtbar sind. Deutlich schwieriger ist die Auswertung, wenn die *cone*-Struktur nicht mehr stabil genug ist und es zur Bildung neuer Konformere kommt. Davon ist aber nicht auszugehen, da aus der Erfahrung der Literatur die *tert*-Butylgruppen an den Aromaten sterisch anspruchsvoll genug sind, um die *cone*-Struktur zu festigen<sup>[92]</sup>. Im Falle des Moleküls **22**, das über eine [3+2]-Kondensation dargestellt wurde, kann genau dieses Verhalten beobachtet werden.

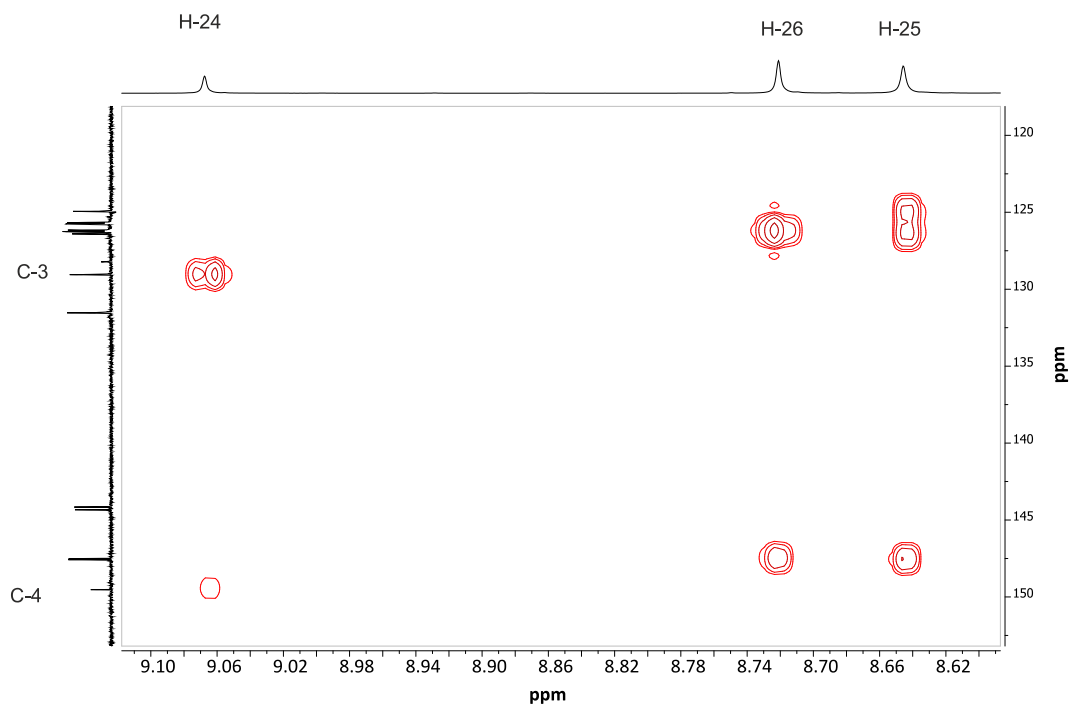
## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene



**Abb. 3.2.19:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **22**.

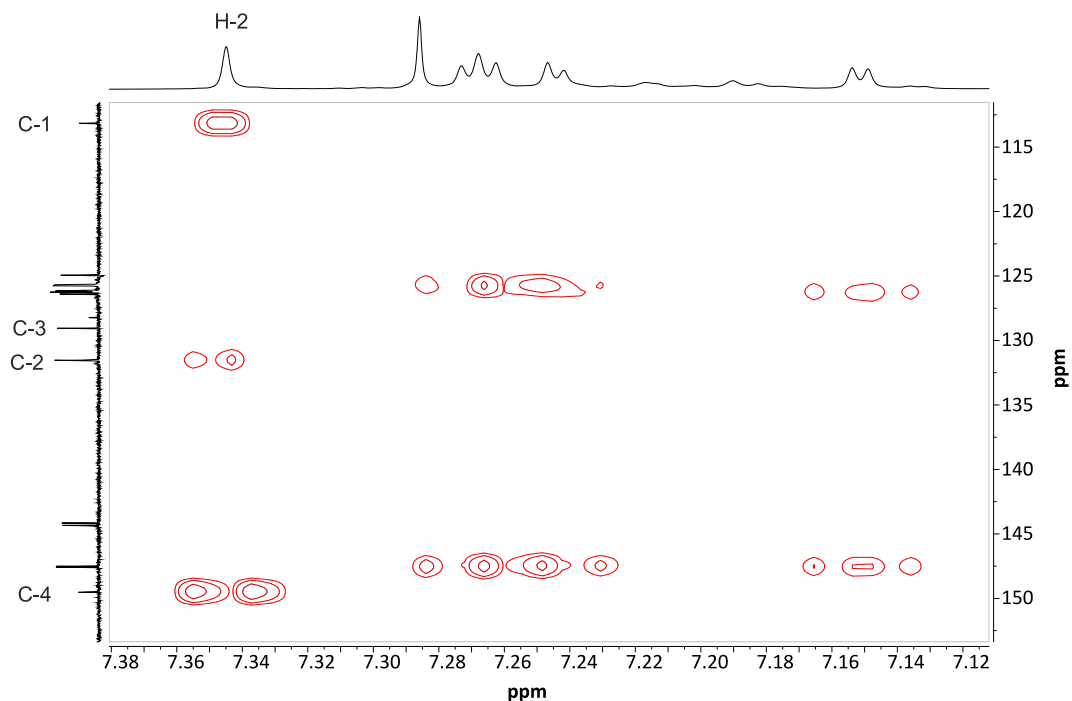
Die phenolischen Protonen-Signale spalten sich in drei auf. Das bei 9.04 ppm konnte auf Grund seines Integrals H-24 allein zugeordnet werden und steht im Verhältnis 1:2:2 zu H-25 und H-26. Die beiden anderen konnten über das  $^1\text{H-NMR}$  nicht eindeutig zugeordnet werden. Dieses 1:2:2 Verhältnis zeigte sich auch im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **22**. Dies bestätigt die Zuordnung des Signals bei 9.04 ppm zu H-24 und das Signal bei 149.6 ppm zu C-4. Durch diese eindeutigen Zuordnungen konnten das  $^1\text{H}$ -Signal H-2 und die  $^{13}\text{C}$ -Signale von C-1, -2, -3 und -4 mittels 2D-Experimenten zugewiesen werden.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene



**Abb. 3.2.20:** HMBC-Ausschnitt von 9.10 bis 8.62 ppm und von 150 bis 120 ppm von **22**.

Die Korrelation zwischen dem  $^1\text{H}$ -Signal bei 9.06 ppm und dem  $^{13}\text{C}$ -Signal bei 149.6 ppm bestätigt die erste Aussage.

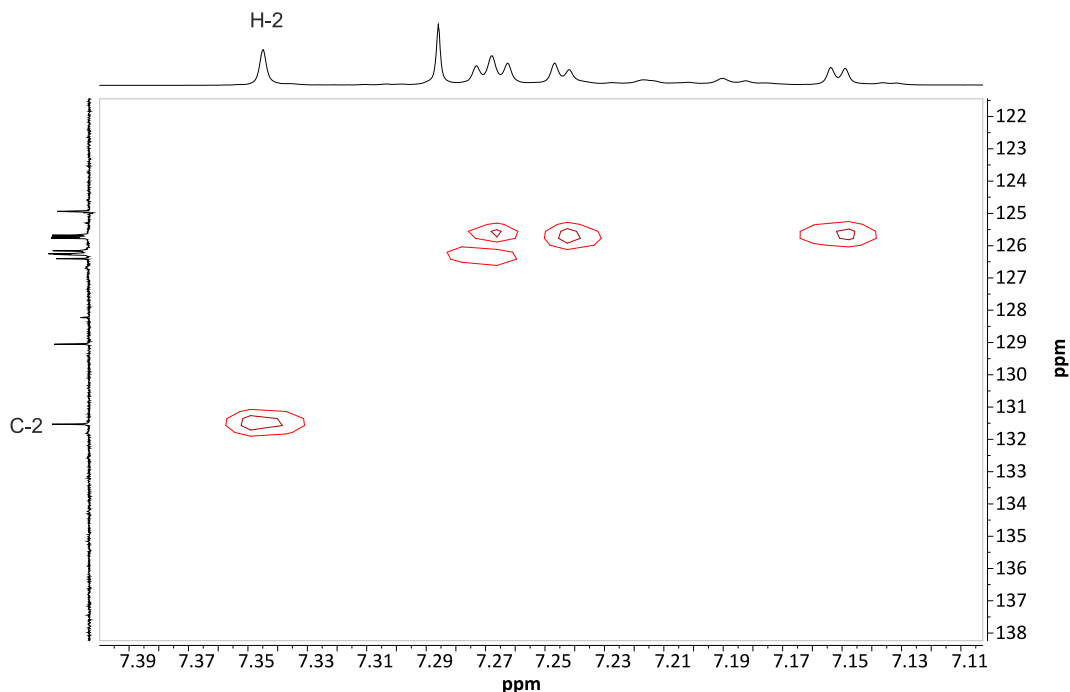


**Abb. 3.2.21:** HMBC-Ausschnitt von 7.38 bis 7.12 ppm und von 150 bis 115 ppm von **22**.

Zudem zeigt das HMBC-Spektrum Kopplungen zwischen den Signalen bei 131.6, 129.1 und 114.9 ppm und 7.35 ppm. Damit liegt C-1 bei 114.9 ppm, C-2 bei 131.6 ppm und H-2 bei 7.35

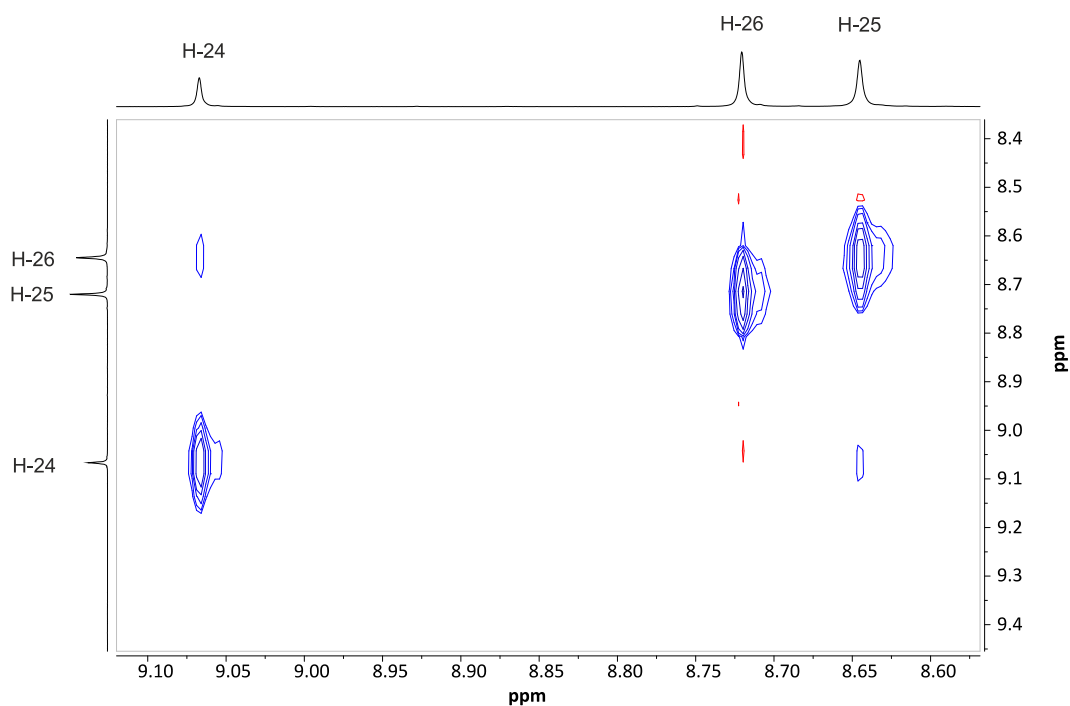
## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

ppm, C-3 bei 129.1 ppm, C-4 bei 149.6 ppm und H-1 bei 9.04 ppm. Zusätzlich verifizierte das HMQC in Abb. 3.2.20 die Wechselwirkungen zwischen dem Protonensignal bei 7.31 ppm und dem  $^{13}\text{C}$ -Signal bei 131.6 ppm und bestätigt die Ergebnisse des HMBC-Spektrums.



**Abb. 3.2.22:** HMQC-Ausschnitt von 7.38 bis 7.12 ppm und von 150 bis 115 ppm von **22**.

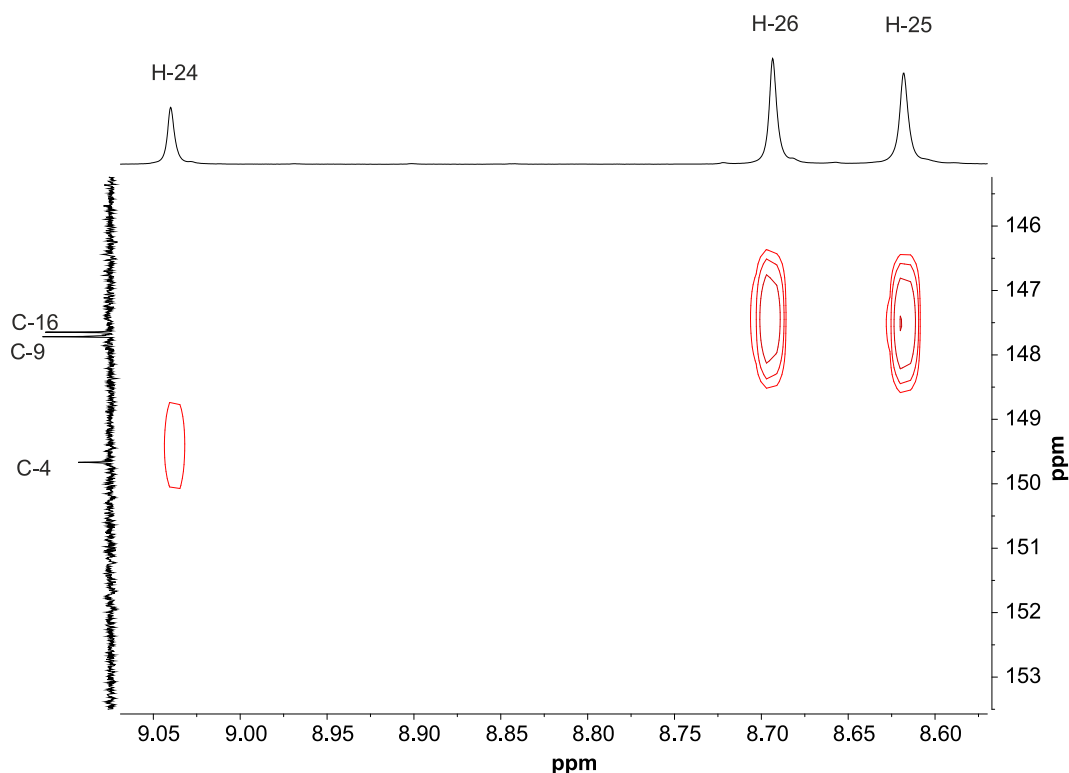
Des Weiteren konnten durch ein NOESY-Experiment die beiden anderen Protonen-Signale der Hydroxy-Gruppen voneinander unterschieden werden.



**Abb. 3.2.22:** NOESY-Ausschnitt von 9.4 bis 8.4 ppm von **22**.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

Das Protonensignal bei 8.61 ppm zeigt sowohl eine Wechselwirkung mit dem bei 9.04 ppm als auch mit dem bei 8.69 ppm und muss somit das H-25 sein. Nur dieses kann mit beiden anderen durch den Raum koppeln. Bestätigt wird dies auch dadurch, dass das Signal bei 8.69 ppm keine Wechselwirkung mit dem bei 9.04 ppm zeigt und es sich somit um H-26 handeln muss. Daraus konnte nachfolgend mit Hilfe des HMBC-Spektrum das  $^{13}\text{C}$ -Signal bei 147.7 ppm C-9 und das bei 147.6 ppm C-16 zugeordnet werden.



**Abb.2.24:** HMBC-Ausschnitt von 9.05 bis 8.60 ppm und von 153 bis 146 ppm von **22**.

Es konnten also alle Signale des Brom-substituierten Aromaten, die Protonen der Hydroxy-Gruppen sowie die daran gebundenen C-Atome mit Hilfe von 2D-NMR-Experimenten vollständig zugeordnet werden. Die Signale der übrigen Aromaten und der *tert*-Butylgruppen liegen zu eng beieinander, wodurch keine exakte Zuordnung möglich ist. Die Methylenbrücken ergeben wie erwartet ein sehr breites Signal, da es sich wie üblich bei dem Calix[5]arene um ein sehr dynamisches System handelt.

Da kein Kohlenstoff-Signal bei 37-40 ppm vorliegt kann nach der Regel von Prados<sup>[18]</sup> davon ausgegangen werden, dass es sich bei **22** um das *cone*-Konformer handelt.

Nach erfolgreicher Synthese und Charakterisierung von **22** wurden dessen Hydroxygruppen

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

mit Methyljodid verethert und damit für weitere Reaktionen geschützt. Laut Literatur<sup>[60b]</sup> sollte damit auch die *cone*-Struktur des Calixarenes weiter fixiert werden.

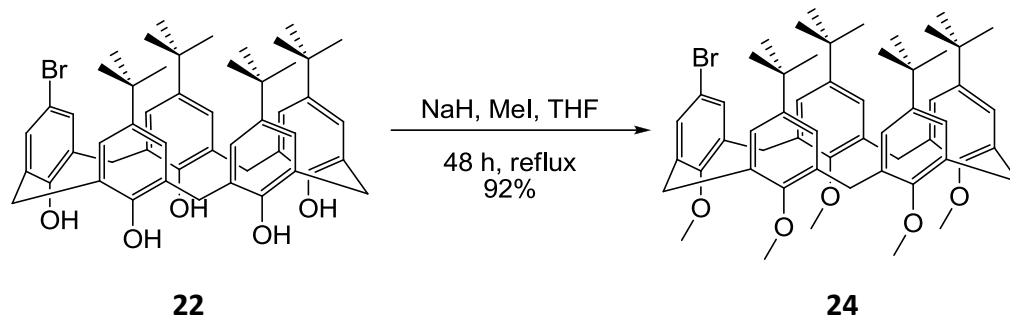


Abb. 3.2.25: Veretherung von **22** mit MeI.

Die Veretherung wurde nach einer Vorschrift von *Gutsche* durchgeführt und ergab **24** in sehr guter Ausbeute<sup>[93]</sup>. Der Vergleich der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Spektren von **22** und **24** zeigt, dass sich der Signalsatz entgegen der Erwartung stark verändert hat.

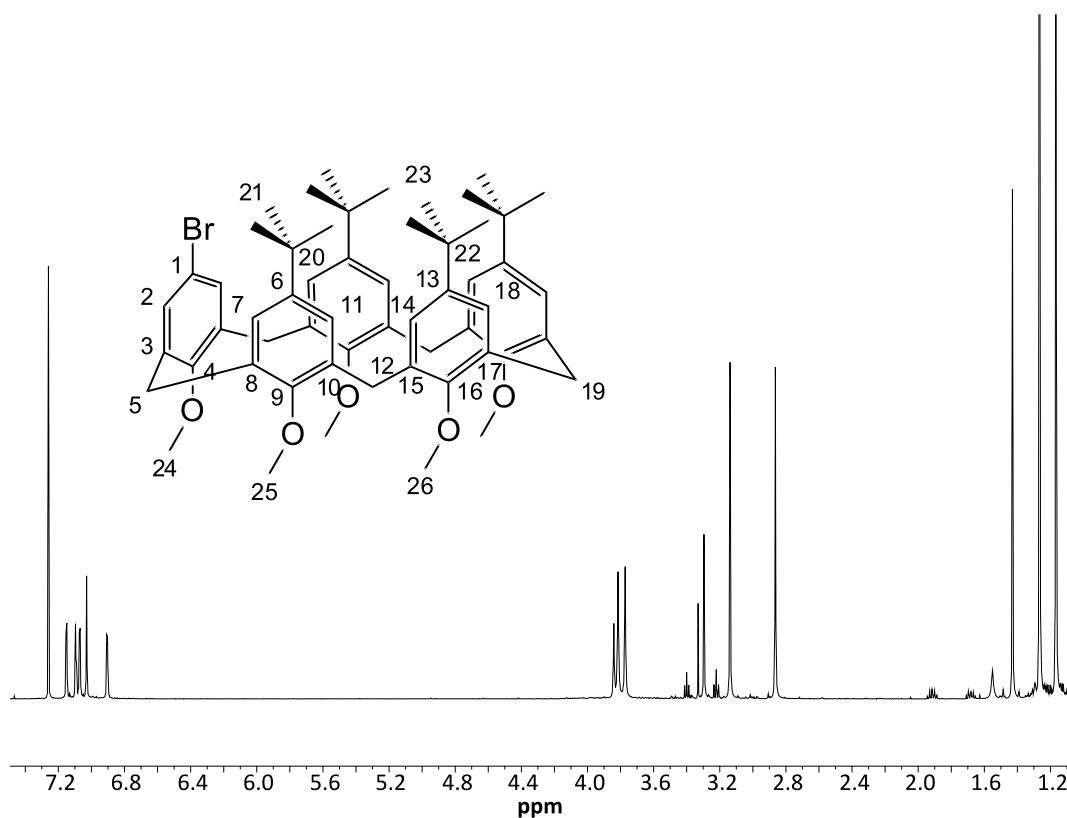


Abb. 3.2.26: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **24**.

Das System muss an Dynamik eingebüßt haben, da das bisher breite Methylenbrückensignal sich in drei schmalere aufgeteilt hat. Des Weiteren sind die aromatischen Signale schärfer

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butyl-calix[5]arene

und haben sich im Vergleich zu **22** Hochfeld verschoben, was auf Grund der Veretherung zu erwarten war. Auch die beiden *tert*-Butylsignale fallen nicht mehr zusammen, sondern sind deutlich voneinander getrennt. Man erkennt zum einem eindeutig die elektronischen Einflüsse des Brom-Substituenten und zum anderen, dass die Dynamik des Systems durch die Methoxygruppen eingeschränkt ist.

Auch vom Calixaren **24** wurden 2D-NMR-Spektren vermessen und hier konnte sogar eine vollständige Zuordnung der Signale erreicht werden. Anhand des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums konnten bereits einige konkrete Rückschlüsse auf die einzelnen Signale gezogen werden. Auf Grund der Werte der Integrale und ihrer Verhältnisse zueinander von 1:2:2 stammt das Signal bei 3.83 ppm bzw. 3.29 ppm von H-19 bzw. H-24. Die Signale der Methylenbrücken bei 3.77 ppm und 3.81 ppm von H-5 und H-12, sowie der Methoxygruppen bei 3.13 ppm und 2.86 ppm H-25 und H-26 konnten so nicht zweifelsfrei charakterisiert werden. Des Weiteren kann definitiv gesagt werden, dass das Signal bei 7.02 ppm von H-2 stammt, da dieses im Gegensatz zu den anderen aromatischen Signalen ein Singulett und kein Dublett ist. Die Dublett-Signale entstehen auf Grund der  $^4J$ -Kopplung mit den *meta*-ständigen Protonen der Aromaten und fallen im Brom-substituierten Aromaten nicht an.

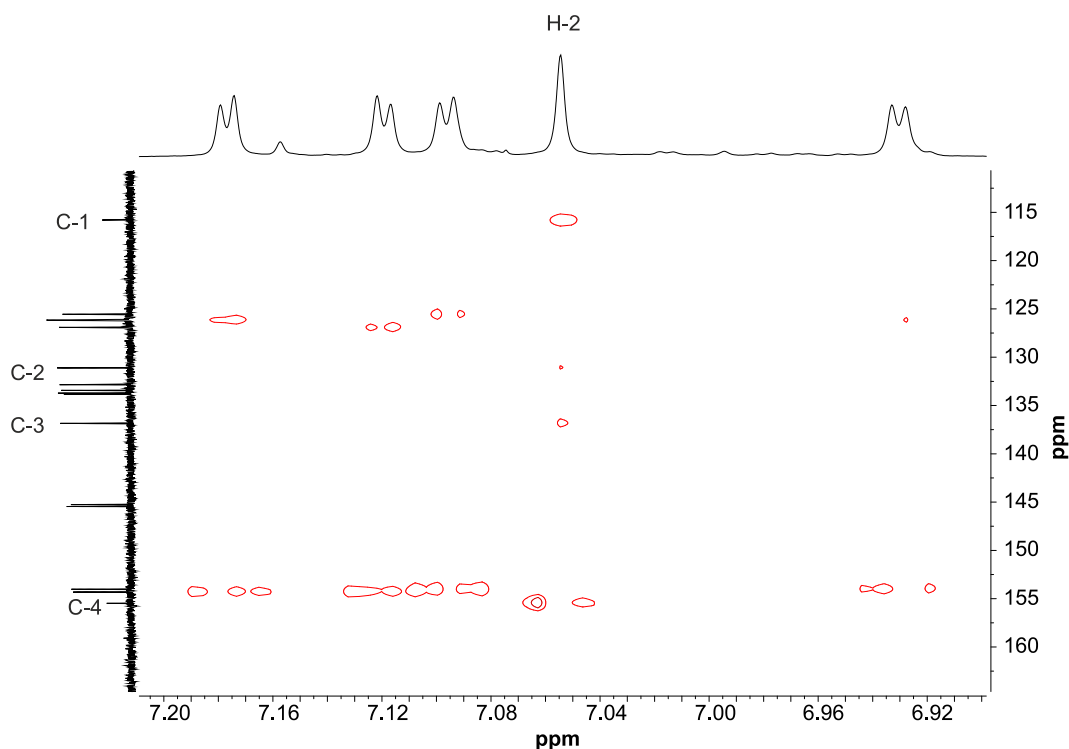


Abb. 3.2.27: HMBC-Ausschnitt von 7.20 bis 6.92 ppm und von 160 bis 115 ppm von **24**.

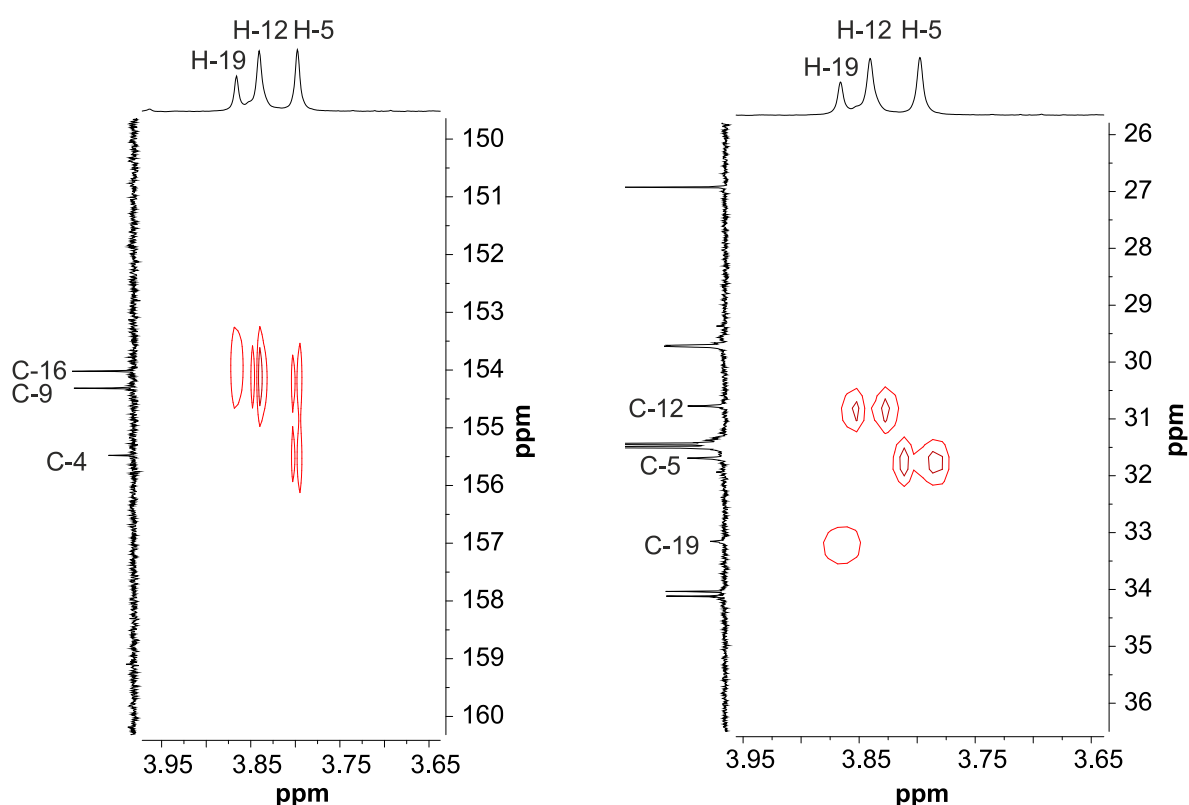


## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

Anhand der eindeutigen Zuordnung von H-2 konnten über die *long-range*-Kopplung des Protons im HMBC alle  $^{13}\text{C}$ -Atome des bromfunktionalisierten Aromaten charakterisiert werden. Somit konnte dieser, wie auch schon beim Calixaren **22** vollständig zugeordnet werden.

Das Proton H-2 koppelt mit vier aromatischen C-Atomen, mit den drei quartären von C-4 (155.6 ppm), C-3 (137.0 ppm) und C-1 (115.9 ppm) sowie mit C-2 (131.2 ppm).

Auch die Zuordnung der Methylenbrückenprotonen gelang über das HMBC-Spektrum.



**Abb. 3.2.28:** links) HMBC-Ausschnitt von 3.95 bis 3.65 ppm und von 160 bis 150 ppm, rechts) HMQC-Ausschnitt von 3.95 bis 3.65 ppm und von 36 bis 26 ppm von **24**.

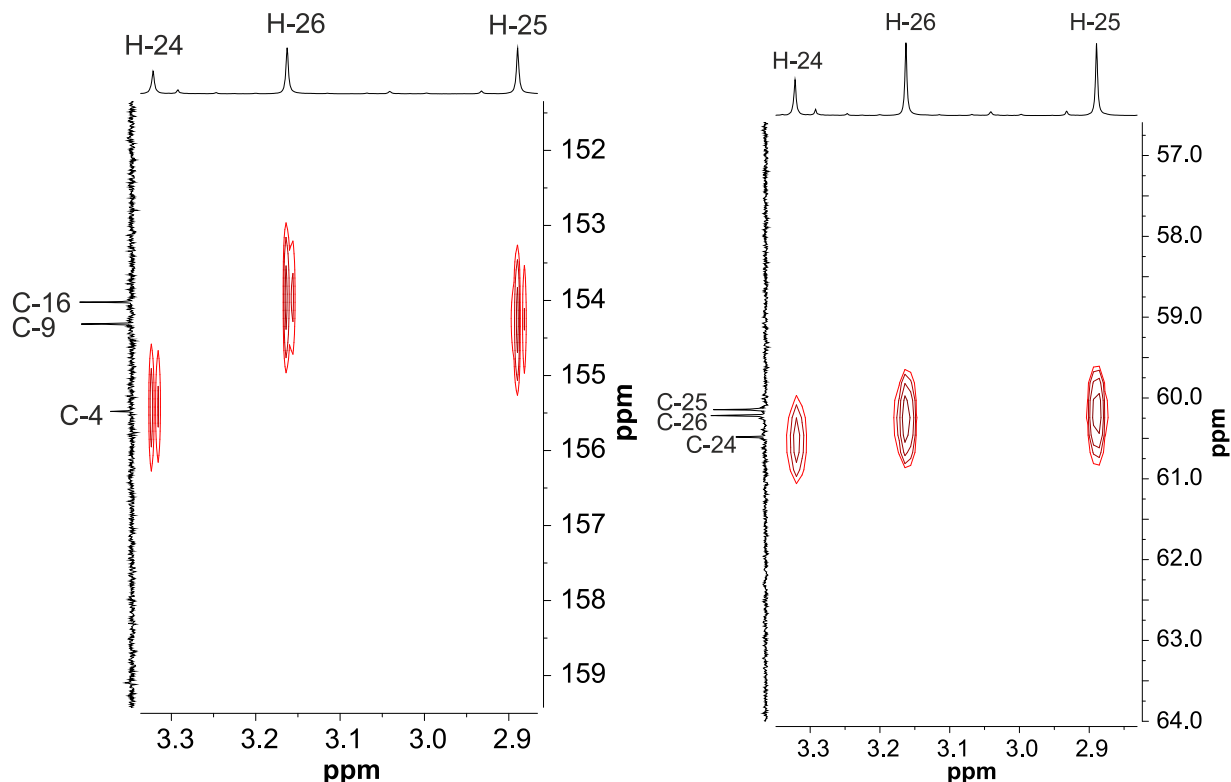
Ausgehend davon, dass das Signal bei 155.6 ppm zu C-4 gehört, dürfte es nur mit den Methylenbrückenprotonen H-5 koppeln und somit nur einen Peak im HMBC-Spektrum ergeben. Betrachtet man den HMBC-Ausschnitt zwischen 3.95 bis 3.65 ppm und 160 bis 150 ppm weiter, dürfte H-19, das Methylenbrücken-Signal mit dem kleinsten Integral der Methylenbrücken, auch nur mit einem  $^{13}\text{C}$ -Atom koppeln, nämlich mit C-16. Die beiden anderen müssten auf jeweils zwei Kopplungen zeigen, nämlich H-5 zu C-4 und C-9 und H-12 zu C-9 und C-16. Genau diese Kopplungen der Methylenbrückenprotonen zeigt Abb. 3.2.27.

Damit steht fest, dass das Signal bei 154.4 ppm von C-9 und bei 154.1 ppm von C-16, sowie

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

3.77 ppm von H-5 und 3.81 ppm von H-12 stammt.

Aus der HMQC-Messung rechts in der Abbildung 3.2.27 konnten aus den  $^1\text{H}$ -Signalen der Methylenbrücken die einzelnen  $^{13}\text{C}$ -Atome eindeutig zugeordnet werden: 31.8 ppm (C-5), 30.9 ppm (C-12), 33.3 ppm (C-19). Mit Hilfe der Fernkopplungen von C-4, C-9 und C-16, aus dem HMBC-Spektrum konnten die an diesen Kohlenstoffatomen gebundenen Methoxygruppen identifiziert werden.

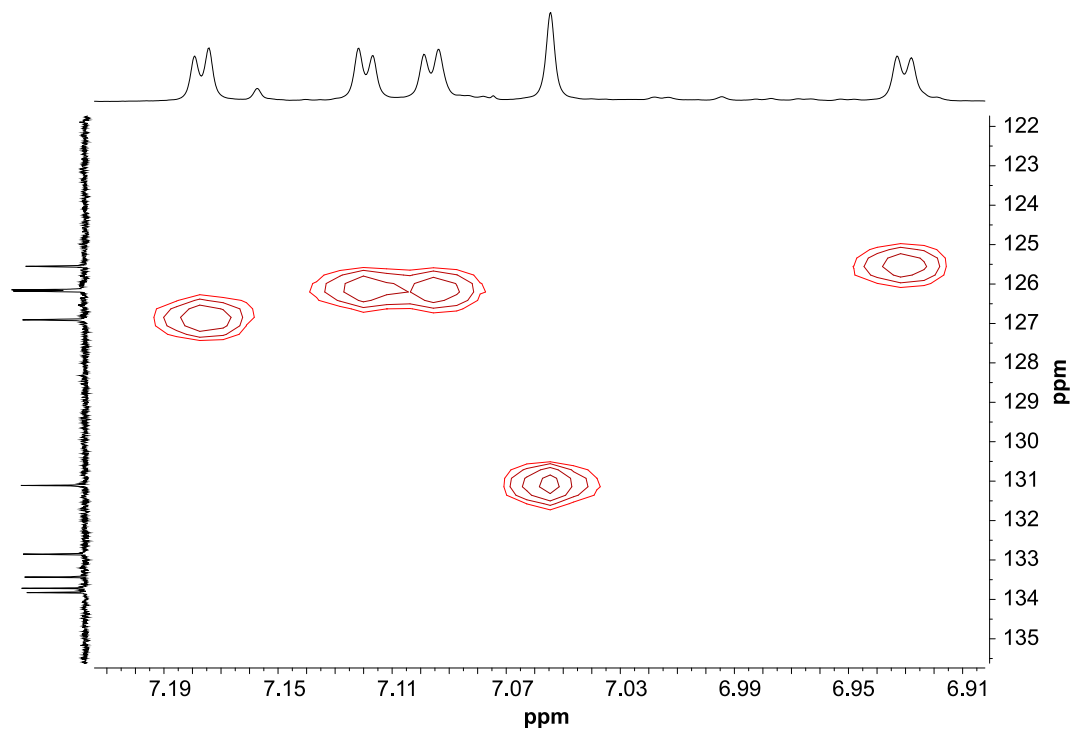


**Abb. 3.2.29:** links) HMBC-Ausschnitt von 3.3 bis 2.9 ppm und von 159 bis 152 ppm, rechts) HMQC-Ausschnitt von 3.3 bis 2.9 ppm und von 64 bis 57 ppm von **24**.

Die Auswertung des HMBC-Spektrums ergab, dass H-25 ein Signal bei 2.86 ppm und H-26 eines bei 3.13 ppm ergibt. Das Signal von H-24 bei 3.29 ppm konnte nochmals bestätigt werden. Aus der HMQC-Messung ergab sich die Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -Signale zu C-25 bei 60.2 ppm und C-26 bei 60.3 ppm.

Die Auswertung der übrigen aromatischen Signale war etwas aufwendiger.

### 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

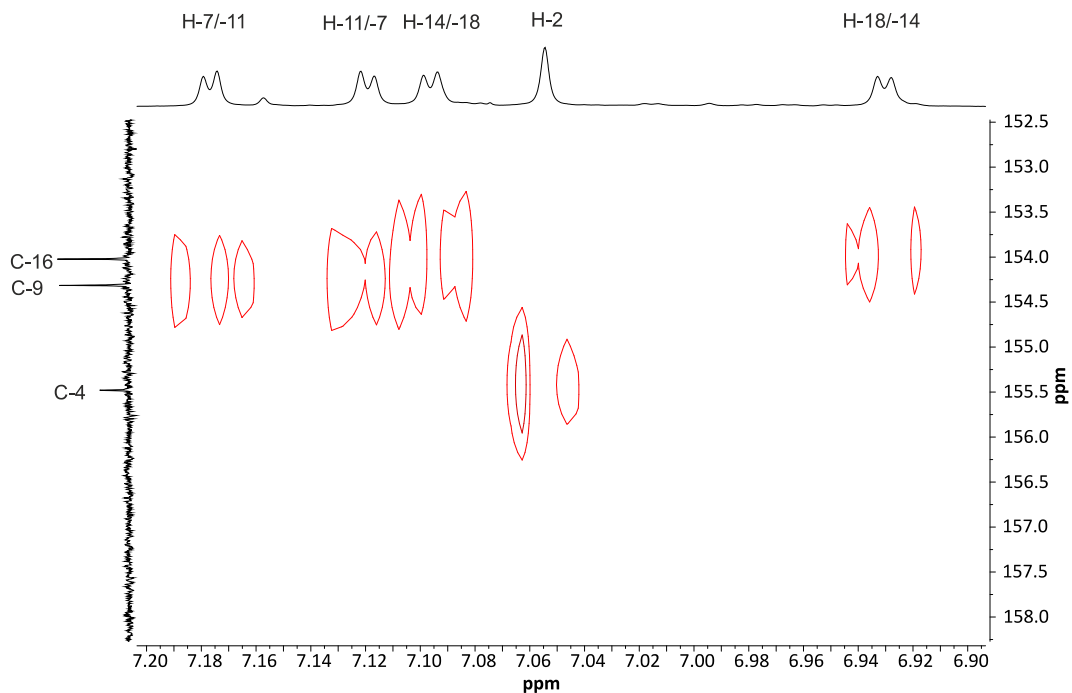


**Abb. 3.2.30:** HMBC-Ausschnitt von 7.19 bis 6.91 ppm und von 133 bis 124 ppm von **24**.

Aus dem Abb. 3.2.31 gezeigten HMBC-Ausschnitt konnten die aromatischen Protonensignale bei 7.15, 7.09, 7.07, 7.02 und 6.90 ppm zunächst in dieser Reihenfolge den  $^{13}\text{C}$ -Signalen bei 127.0, 126.3, 126.3, 131.2 und 125.7 ppm zugeteilt werden. Hieraus soll später, sobald entweder der H- oder C-Kern eindeutig identifiziert werden, eine konkrete Zuordnung erfolgen.

Weitere Informationen konnten indirekt über die Fernkopplungen aus dem HMBC-Experiment gewonnen werden.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

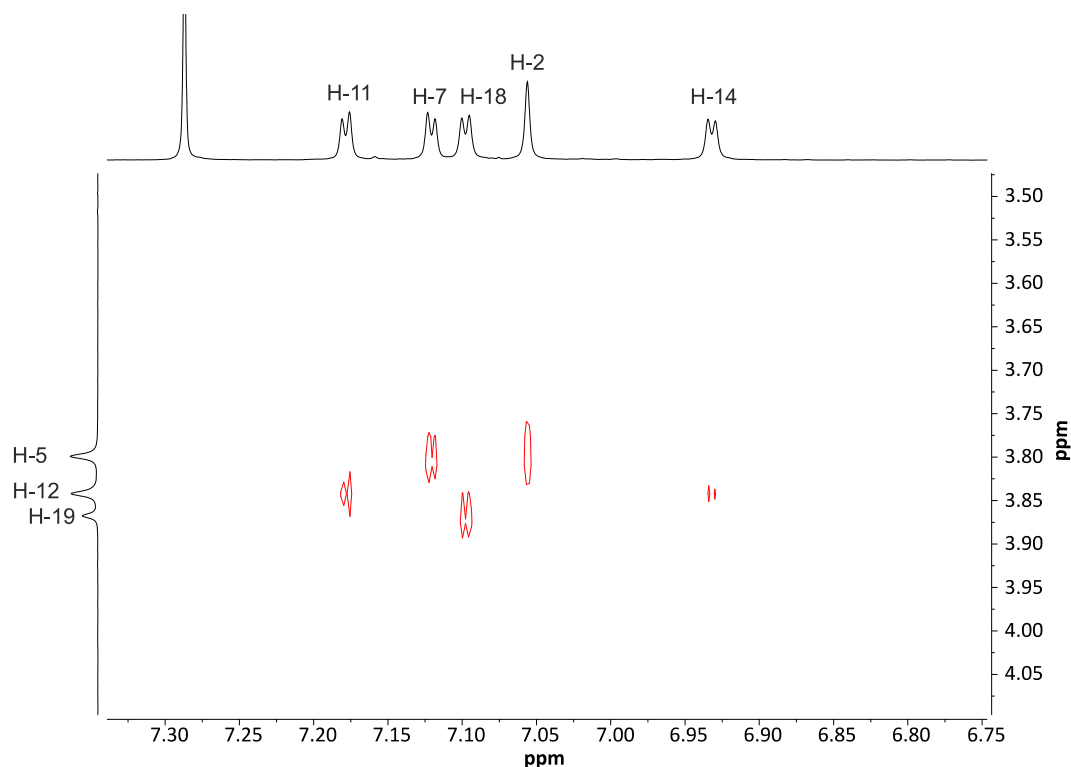


**Abb. 3.2.31:** : HMBC-Ausschnitt von 7.20 bis 6.90 ppm und von 152 bis 158 ppm von **24**.

Als nächstes ist mit Hilfe des HMBC-Ausschnitts von 7.20 bis 6.90 ppm und von 152 bis 158 ppm festgestellt worden, dass die Dublett-Paare bei 7.18 und 7.12 ppm zu einem Aromaten und die Dublett-Paare bei 7.09 und 6.92 ppm zu einem anderen Aromaten gehören, da diese mit dem jeweiligen Methoxykohlenstoff koppeln. Da C-9 und C-16 schon identifiziert wurden, muss es sich bei ersteren um H-7 und H-11 und bei den letzteren um H-14 und H-18 handeln.

Die vollständige Zuteilung der aromatischen Protonensignale hat ein NOESY-Experiment ermöglicht.

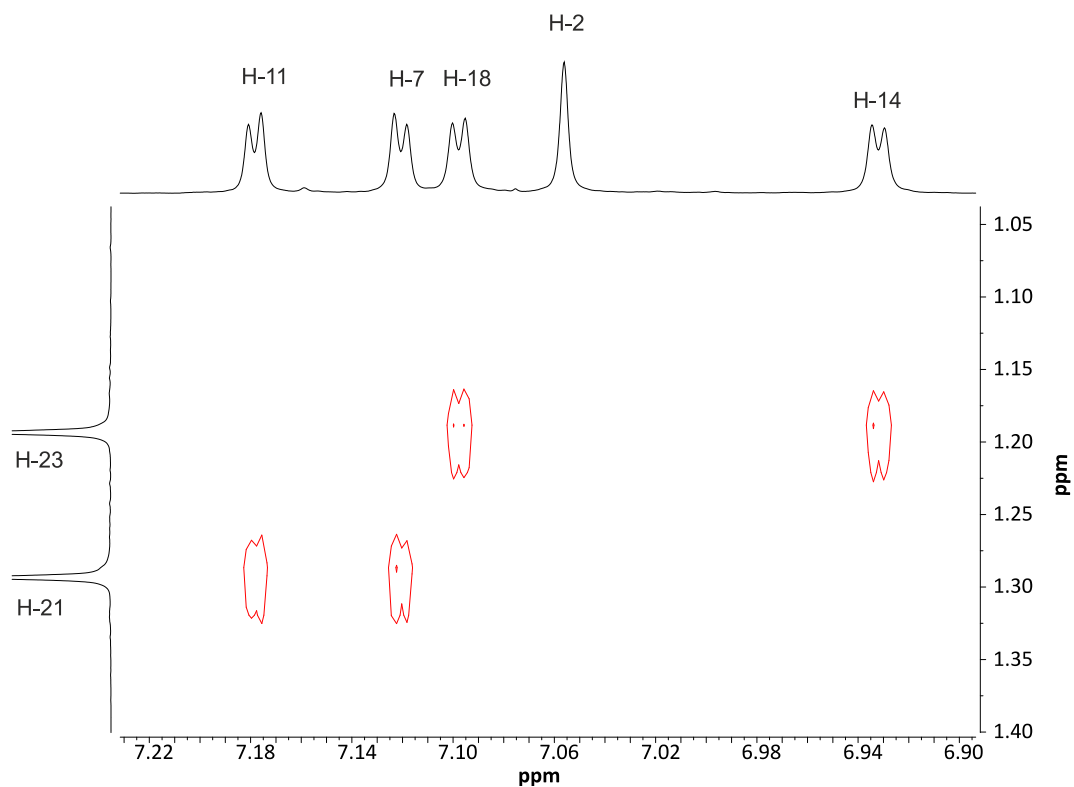
## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butylcalix[5]arene



**Abb. 3.2.32:** NOESY-Ausschnitt von 7.30 bis 6.75 ppm und von 4.05 bis 3.50 ppm von **24**.

Wird der Aufbau des Moleküls betrachtet müssen die Methylenbrücken bei H-5 und H-12 jeweils mit zwei aromatischen Signalen und H-19 nur mit einem durch den Raum koppeln. Genauer gesagt darf H-5 nur mit H-2 und H-7, H-12 nur mit H-11 und H-14 sowie H-19 nur mit H-18 räumlich wechselwirken. Die bereits erfolgte Zuordnung von H-5 (3.77 ppm) und H-2 (7.02 ppm) konnte über die Kopplungen im NOESY-Spektrum bestätigt werden. Zusätzlich wechselwirkt H-5 nur mit einem weiteren Signal, nämlich dem bei 7.09 ppm, welches somit nur von H-7 sein kann. Die letzten beiden Signale von H-11 und H-14 interagieren nur mit H-12 bei 3.81 ppm, was der räumlichen Beschreibung des Moleküls entspricht und die getroffene Auswertung verifiziert. Die genaue Zuteilung von H-11 und H-14 konnte mit Hilfe des HMBC-Ausschnittes der Abbildung 3.2.30 getroffen werden. Wie bereits erwähnt, kann dieser Abbildung entnommen werden, dass die Protonensignale bei 7.18 und 7.12 ppm von dem gleichen Aromaten stammen und da das Signal 7.12 ppm von H-7 stammt, ist das bei 7.18 ppm von H-11. Die gleiche Argumentation kann auch für den anderen Aromaten geführt werden. Somit ist das Signal bei 6.92 ppm von H-14. Die Ergebnisse der Auswertung der HMBC-; HMQC- und NOESY-Messungen können wie folgt zusammengefasst werden: 7.18 ppm (H-11), 7.12 (H-7), 7.09 ppm (H-18), 7.02 pp (H-2), 6.92 ppm (H-14), sowie 131.2 ppm (C-2), 127.0 ppm (C-11), 126.3 ppm (C-7), 126.3 ppm (C-18) und 125.7 ppm (C-14).

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butylcalix[5]arene

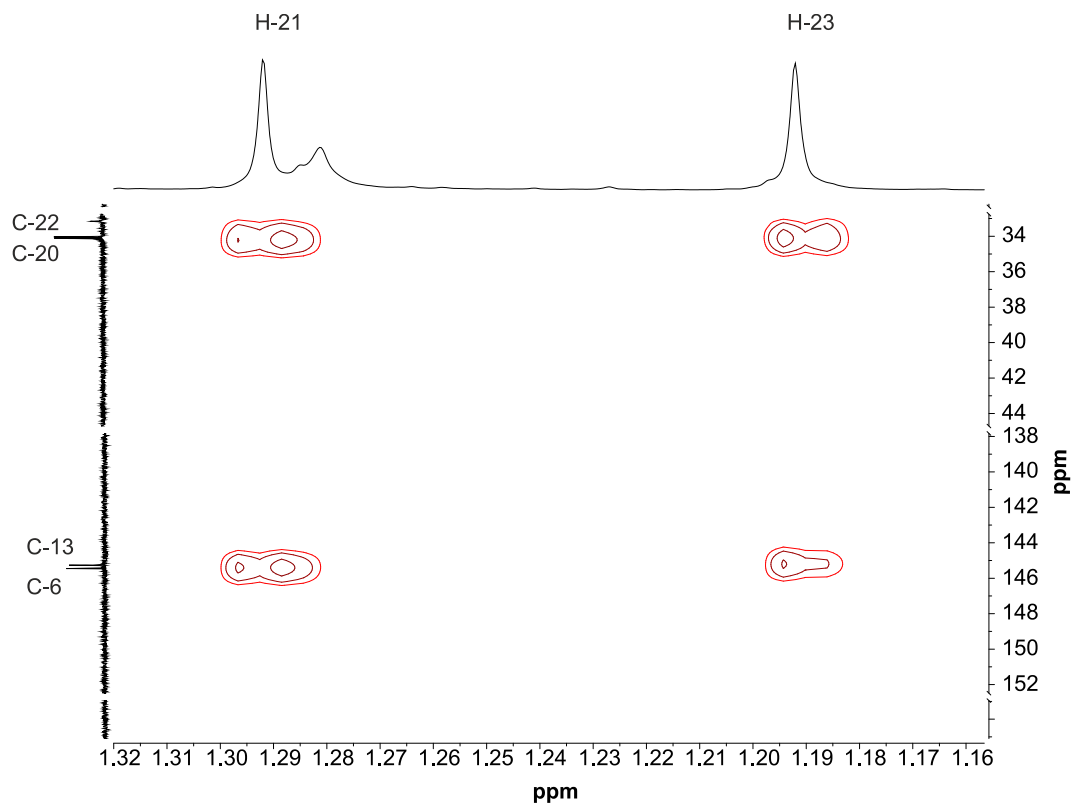


**Abb. 3.2.33:** NOESY-Ausschnitt von 7.22 bis 6.90 ppm und von 1.40 bis 1.05 ppm von **24**.

Über die aromatischen Protonen und mit Hilfe des das NOESY-Spektrums gelang anschließend die Zuordnung der *tert*-Butylgruppen. Durch deren räumliche Anordnung müssen H-7 und H-11 mit H-21 und H-14 sowie H-18 mit H-23 koppeln.

Das Protonensignal bei 1.26 ppm koppelt mit H-7 und H-11, das andere bei 1.15 ppm mit H-14 und H-18. Damit stammt ersteres von H-21, letzteres von H-23. Über das HMQC-Spektrum konnten auch die  $^{13}\text{C}$ -Signale von C-21 (31.6 ppm) und C-23 (31.6 ppm) zugeordnet werden.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butyl-calix[5]arene



**Abb. 3.2.34:** HMBC-Ausschnitte von 1.31 bis 1.15 ppm bei 44 bis 34 ppm und 152 bis 138 ppm von **24**.

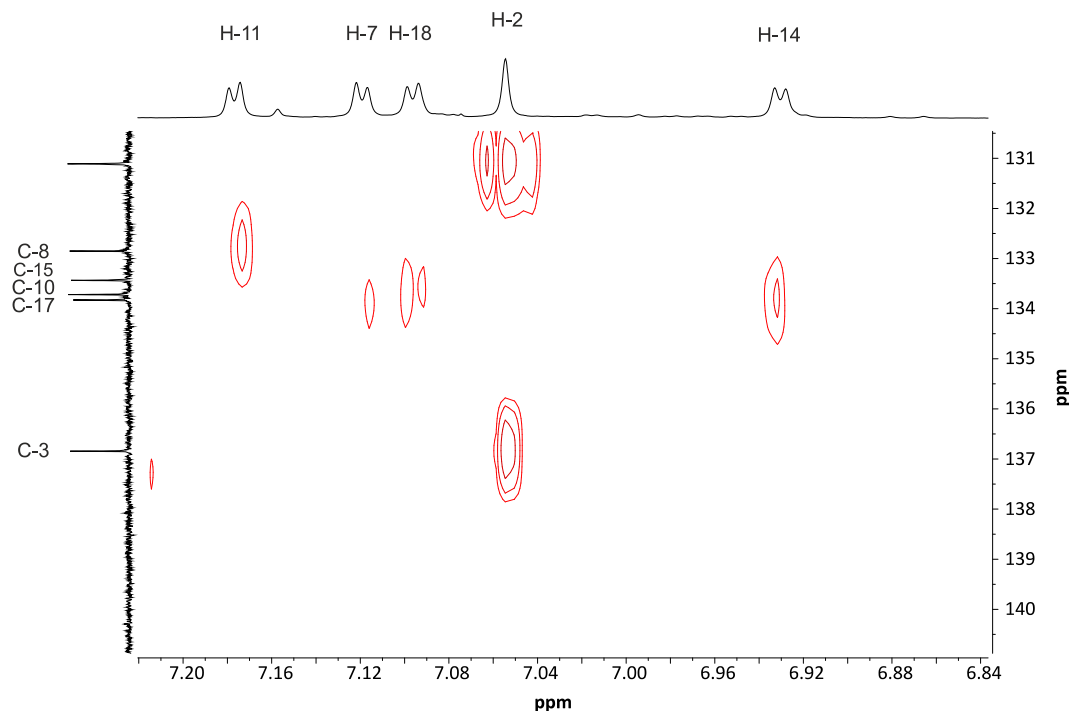
Die quartären Kohlenstoffatome der *tert*-Butylgruppen konnten durch die skalare Kopplung mit H-21 beziehungsweise H-23 im HMBC identifiziert werden. C-20 gibt das Signal bei 34.1 ppm und C-22 das bei 34.0 ppm.

Die zugehörigen Kohlenstoffatome der Aromaten, an denen die *tert*-Butylgruppen gebunden sind, können ebenfalls mit Hilfe des HMBC-Spektrums ermittelt werden.

C-6 koppelt mit H-21 und liegt somit bei 145.6 ppm, C-13 koppelt mit H-23 und erscheint bei 145.4 ppm.

Für die vollständige NMR-spektroskopische Auswertung von **24** fehlen nun nur noch die aromatischen Kohlenstoffatome, an denen die Methylenbrücken gebunden sind. Diese konnten durch die Betrachtung des HMBC-Ausschnittes von 7.20 bis 6.82 ppm und 140 bis 131 ppm entschlüsselt werden. Hier sind die Kopplungen zwischen den *para*-ständigen aromatischen Protonen mit den aromatischen Kohlenstoffatomen zu erkennen, an denen sich die Methylenbrücken befinden.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene



**Abb. 3.2.35:** HMBC-Ausschnitt von 7.20 bis 6.84 ppm und von 140 bis 131 ppm von **24**.

Die drei schon eindeutig zugeteilten aromatischen Kohlenstoffatome bestätigen dies. H-2 koppelt mit C-3 bei 137.0 ppm, H-11 mit C-8 bei 133.0 ppm und H-14 mit C-17 bei 133.8 ppm. Da H-7 mit dem Signal bei 134.0 ppm wechselwirkt und H-18 mit dem bei 133.6 ppm, handelt es sich hierbei um C-10 bzw. C-15.

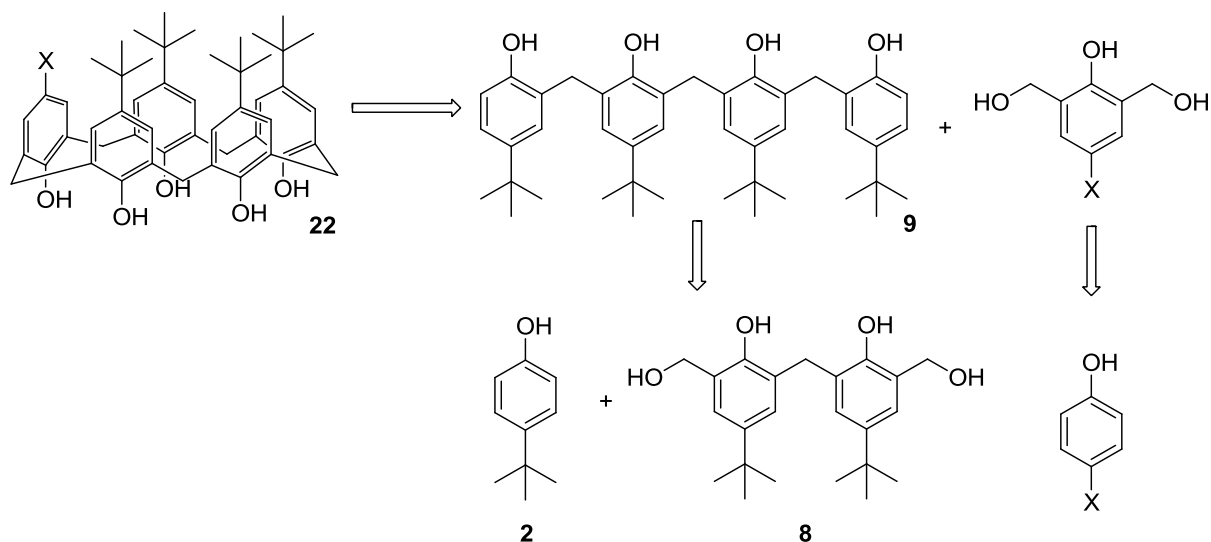
Anhand der vorgestellten 2D-NMR-Experimente, HMQC, HMBC und NOESY, konnten die recht komplizierten  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren von **24** vollständig entschlüsselt und eine eindeutige Zuordnung der Kerne getroffen werden. Dies dient zum einen einer vollständigen Charakterisierung von **24**. Zum anderen wird es bei späteren Erkennungsexperimenten hilfreich sein, um fest zustellen zu können, welche Atome des Calixarens beeinflusst werden. Diese Untersuchungen sind nur bei einer vollständigen Zuordnung der einzelnen Protonen- und Kohlenstoffsignale möglich.

Hervorzuheben ist, dass es erst für das veretherte Calix[5]aren **24** möglich war, die vollständige Aufklärung des Moleküls zu erzielen. Die Methoxygruppen schränken die Dynamik des Kavitätanden offensichtlich soweit ein, dass die Methylenbrücken scharfe Signale erzeugen. Die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxygruppen von **22** scheinen dahingegen nicht stark genug zu sein, um die Beweglichkeit des Moleküls zu verringern. Deswegen erzeugen die Methylenbrücken von **22** ein breites Signal über einen großen Verschiebungsbereich im Protonenspektrum von 4.42 bis 3.20 ppm.



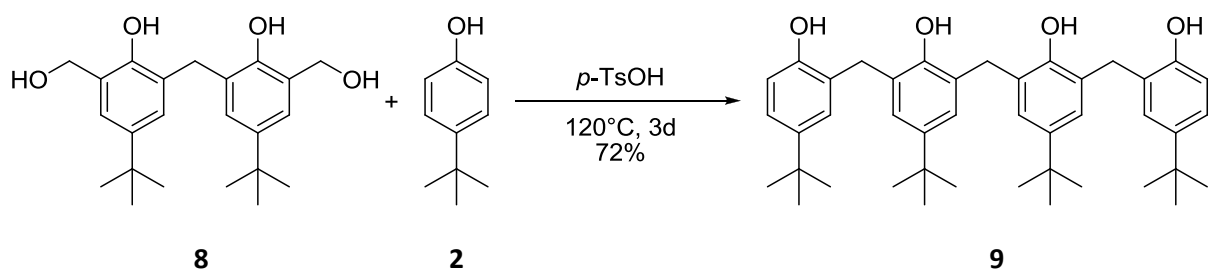
## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

In dieser Arbeit wurde zudem die Annahme überprüft, ob die [3+2] Kondensation effektiver ist als die [4+1]-Variante. Hierzu wurden die einzelnen Bausteine für den Vierer- und den Einerbaustein dargestellt.



**Abb. 3.2.36:** Retrosynthetische Betrachtung der [4+1]-Fragmentkondensation.

Ausgehend von den bereits dargestellten Bausteinen musste für die [4+1]-Kondensation nur 8 mittels säurekatalysierter *Friedel-Crafts*-Alkylierung mit 2 zu 9 umgesetzt werden. Durch die Kondensation von 9 mit dem Einerbaustein sollte das fertige Calix[5]aren erhalten werden können.



**Abb.3.2.37:** Darstellung des methylenverbrückten Viererbausteins 9 mittels *Friedel-Crafts*-Alkylierung.

Auch hier wurde wieder die leicht abgewandelte Synthesevorschrift nach *Hagenau* benutzt und 5 in 72% Ausbeute erhalten. Im Gegensatz zu 5 ließ sich 9 nach der Wasserdampfkondensation jedoch nicht durch mehrmaliges Umkristallisieren erhalten, sondern nur durch säulenchromatographische Aufreinigung.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

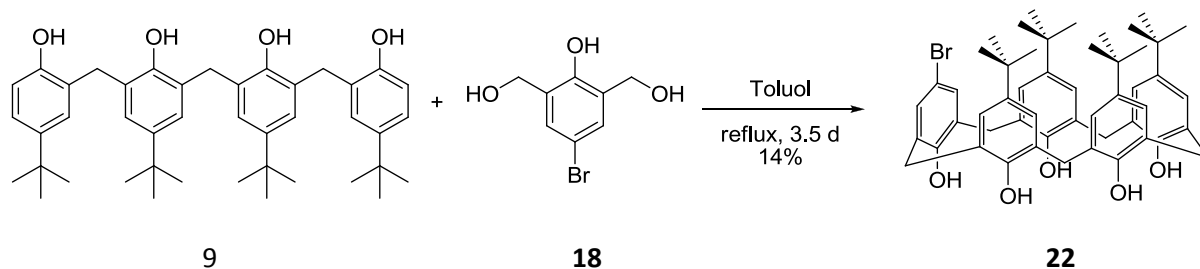


Abb. 3.2.38: [4+1]-Kondensation von 9 und 18.

Die anschließende [4+1]-Kondensation ergab unter modifizierten Bedingungen nach *Haino* eine Ausbeute von 14%. Auch diesmal zeigte sich, dass Toluol verglichen mit Xylol das geeignetere Lösungsmittel ist, da sich das Produkt von Xylol nicht mehr abtrennen ließ.

Zusammenfassend lässt sich durch direkten Vergleich sagen, dass die [3+2]-Kondensation die effizientere Synthesemethode zur Darstellung von Calix[5]arenen ist, da der letzte entscheidende Kondensationsschritt mit deutlich höherer Ausbeute verläuft.

Mit Hilfe der [3+2]-Kondensation konnte jedoch kein weiteres monofunktionalisiertes Calix[5]aren als **22** synthetisiert werden. Das Problem hierbei war, dass nur der monobromierte Dreierbaustein **21** erfolgreich dargestellt werden konnte, aber leider kein anderer. Die [3+2]-Kondensation konnte daher nur an **21** erprobt werden. Da jedoch die Vorstufen **19** und **20**, aus denen die Dreierbausteine dargestellt werden sollten vorhanden waren, sollte die [4+1]-Kondensation am Nitrobaustein **19** erprobt werden. Die Reaktion mit **20** wurde als nicht sinnvoll erachtet, da unter diesen Bedingungen der Methyl ester nicht stabil genug ist und so Konkurrenzreaktionen mit der freien Carbonsäure möglich sind. Dies hatte sich bereits in Experimenten zur Darstellung des Dreierbausteins aus dem Methylbenzoat **20** gezeigt.

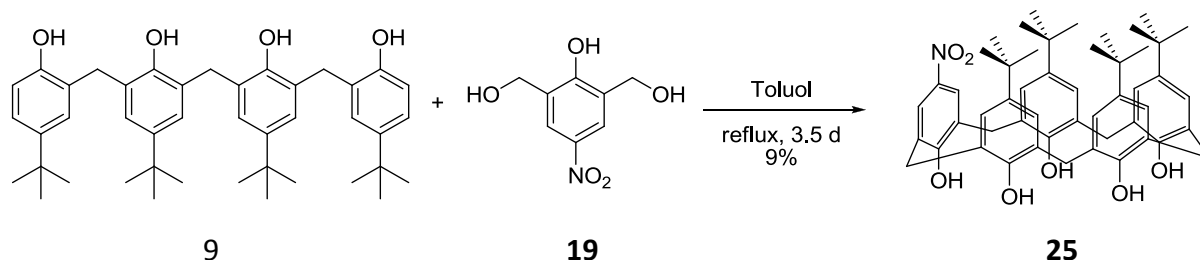


Abb. 3.2.39: [4+1]-Kondensation von 9 und 19 zu 25.

Mit der in Abbildung 3.2.39 gezeigten [4+1]-Kondensation ist es so gelungen, das mononitrierte Calix[5]aren **20** darzustellen. Wie schon bei **22 B** ist die Ausbeute mit 9% für einen letzten Syntheseschritt jedoch nicht besonders hoch.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butyl-calix[5]arene

Auch bei **25** war es nicht möglich, eine vollständige NMR-spektroskopische Charakterisierung des Moleküls zu erreichen, da es sich wie bei **22** offensichtlich wieder um ein konformativ sehr flexibles System handelt.

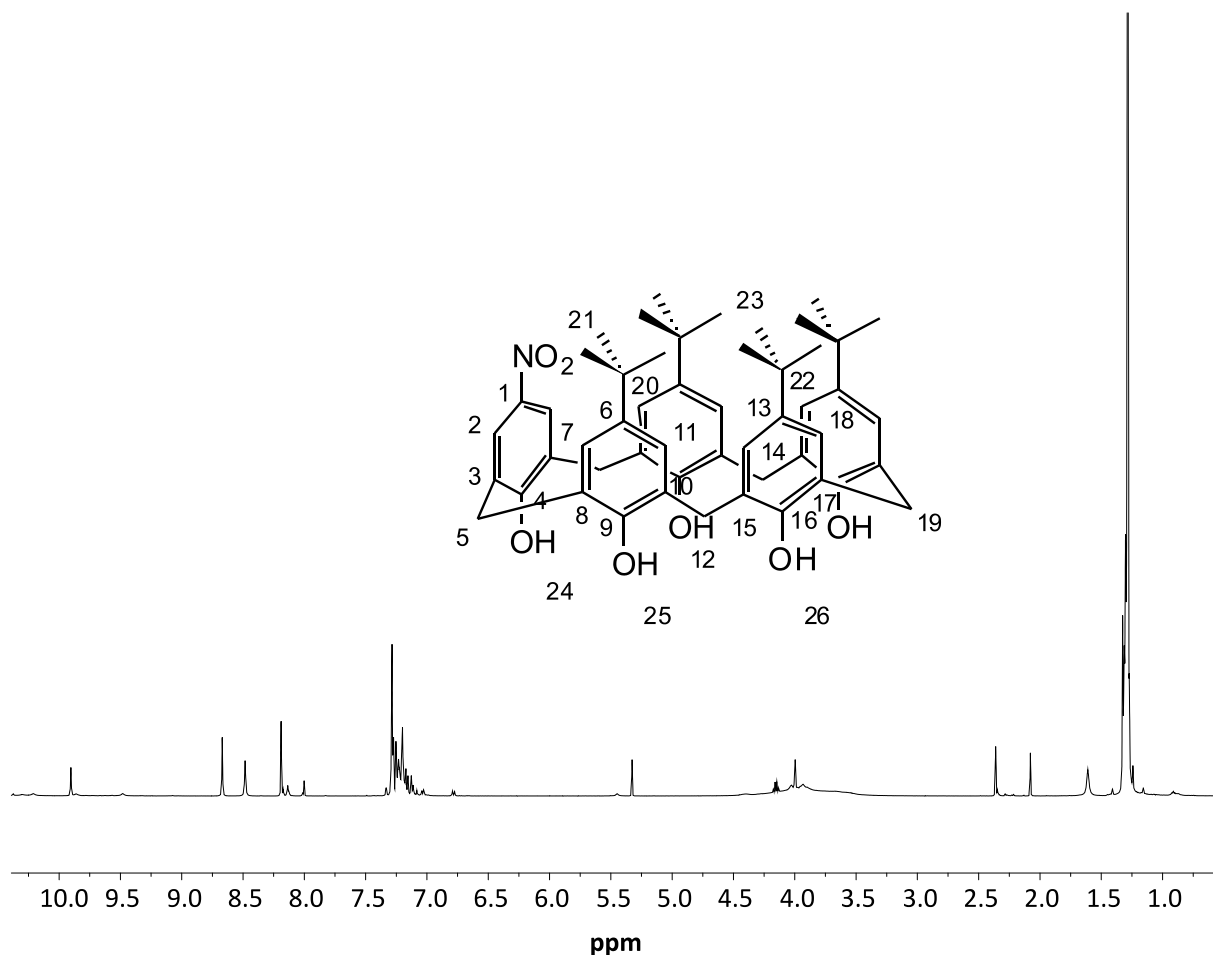


Abb. 3.2.40: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **25**.

Ähnlich wie bei **22** erscheinen auch hier die *tert*-Butylgruppen als ein Signal und die Methylgruppenbrücken als ein sehr breites Signal. Bis auf H-2 bilden die aromatischen Protonen ein Multiplett im Bereich zwischen 7.25 bis 6.99 ppm. H-2 ist auf Grund der Nitrogruppe im Vergleich zum monobromierten Calixaren **22** weiter ins Tieffeld verschoben und erscheint bei 8.18 ppm. Die Signale der phenolischen Hydroxy-Gruppen H-25 und H-26 liegen bei ähnlichen Werten von 8.65 und 8.46 ppm, wurden aber im Sinne einer eindeutigen Unterscheidung nicht weiter untersucht. H-24 verschiebt stark ins Tieffeld auf 9.89 ppm, welches wiederum auf den Einfluss der Nitrogruppe zurückzuführen ist. Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **25** ähnelt dem von **22** stark. Es sind lediglich leichte Verschiebungen zu beobachten, die mit der

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butyl-calix[5]arene

Variation der funktionellen Gruppe zusammenhängen. Da auch hier keine Peak zwischen 37 und 40 ppm erscheint, handelt es sich um das *cone*-Konformer.

Wie bereits mit **22** wurde auch mit **25** eine phenolische Veretherung durchgeführt, in der Annahme, dass dies auch hier zu einer Verringerung der Moleküldynamik führt und damit die vollständige NMR-Charakterisierung ermöglicht.

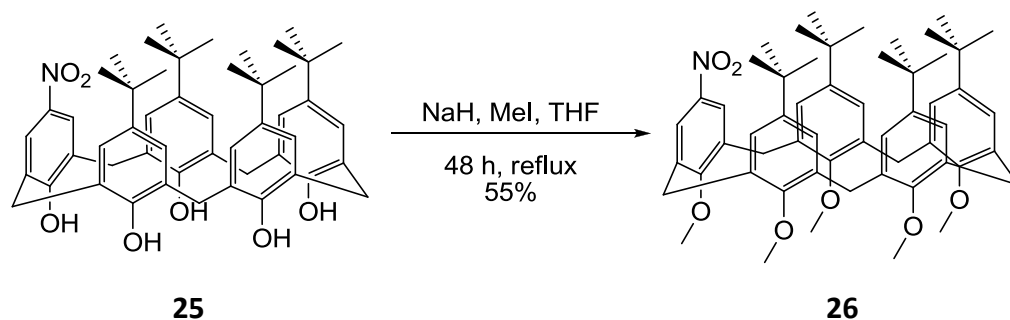
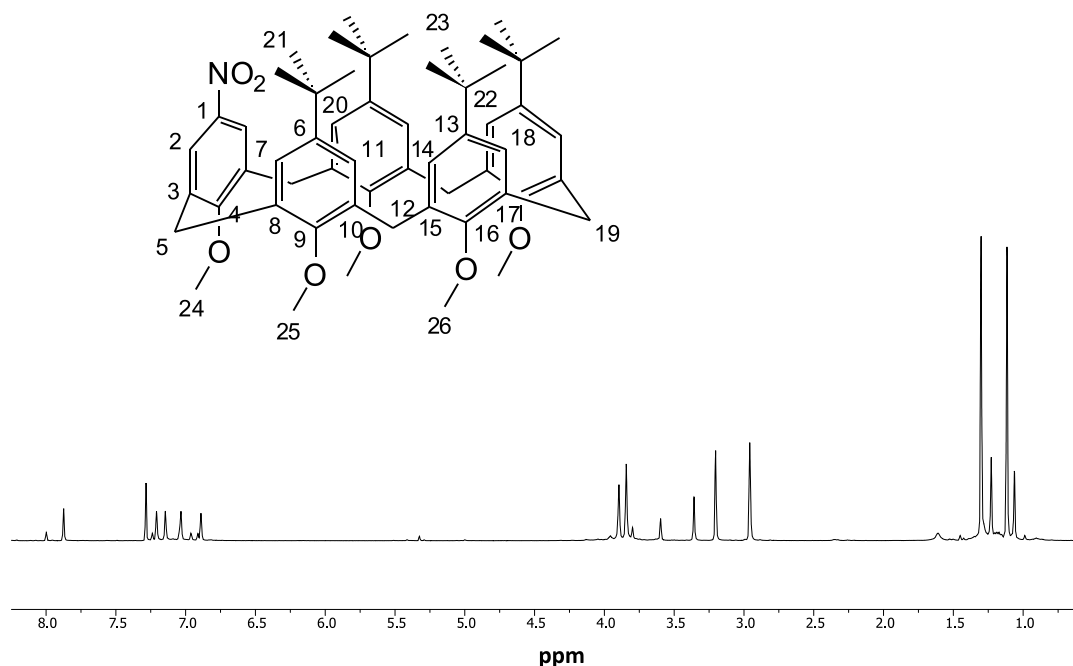


Abb. 3.2.41: Veretherung von **25** zu **26**.

Die Veretherung mit Methyljodid wurde erneut nach der Vorschrift von *Gutsche*<sup>[93]</sup> durchgeführt und ergab **26** in einer Ausbeute von 55%. Auch hier wird die konformative Flexibilität offensichtlich wieder stark eingeschränkt, so dass <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Spektren mit gut differenzierbaren Signalen erhalten wurden. Die zuvor flexiblen Methylenbrücken konnten durch Einführung der Methoxygruppen fixiert werden, wodurch das ehemals breite Signal in scharfe Peaks aufgespalten wird. Ebenso ergeben die *tert*-Butylgruppen nun zwei Signale. Auch die aromatischen Protonen erzeugen kein Multiplett mehr, sondern unterscheidbare Singulets. Einzig die Methylenbrücken wiesen nur zwei statt drei Signale auf. Dies konnte aber mit der Überlagerung von zweien erklärt werden.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene



**Abb. 3.2.42:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **26**.

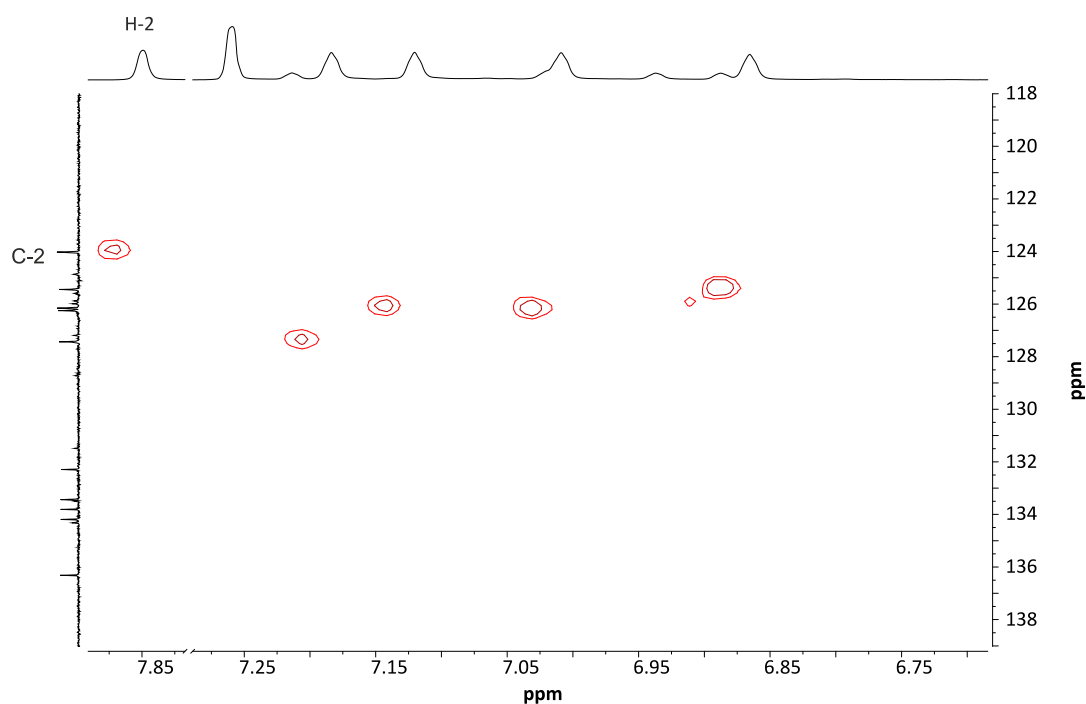
Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum lässt sich erkennen, dass die Substanz marginal verunreinigt ist. Dies hat die NMR-spektroskopische Charakterisierung des Stoffes aber nicht beeinflusst. Verschiedene weitere Aufreinigungsversuche zeigten allerdings keinen Erfolg. Die Vermutung, dass es sich bei dem Nebenprodukt um ein nur vierfach verethertes Calixaren handelt, wurde massenspektrometrisch bestätigt. Für eine gänzliche Veretherung sollte in Zukunft daher die Reaktionszeit von **25** verlängert werden.

Für **26** ist eine vollständige Zuordnung aller Protonen- und <sup>13</sup>C-Signale NMR-spektroskopisch erreicht worden. Diese gelang auf eine ähnliche Art und Weise wie bei **24** und die dabei getroffenen Annahmen über die konstitutionelle Anordnung konnten bestätigt werden. Auch hier wurden die komplexen NMR-Spektren mit Hilfe von 2D-Experimenten komplett gelöst und werden hier im Folgenden auf Grund der vorangegangenen detaillierten Beschreibung nur an den wichtigsten Stellen beschrieben.

Aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum konnten Signale auf Grund ihrer Verschiebung oder Integralgröße zugeordnet werden. Das Signal bei 7.84 ppm weist die höchste Tieffeldverschiebung der aromatischen Protonen auf und wurde dem Proton zugeordnet, das am Aromaten mit der Nitrogruppe sitzt, H-2. Das Integral des Methoxysignals bei 3.33 ppm entspricht drei Protonen und ist somit von H-24. Die beiden anderen Signale integrieren jeweils zu sechs Wasserstoffatome und stammen von H-25 und H-26. Verglichen mit dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **24**

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

zeigt das von **26** nur zwei Methylenbrückensignale. Das weiter ins Tieffeld verschobene hat ein Integral, das vier Protonen, während das andere ein Integral aufweist, das sechs Protonen entspricht. Somit fällt H-19 mit einem der beiden Signale von H-5 oder H-12 zusammen, vermutlich mit H-12, da H-5 erfahrungsgemäß noch am meisten von dem funktionalisierten Aromaten beeinflusst wird.

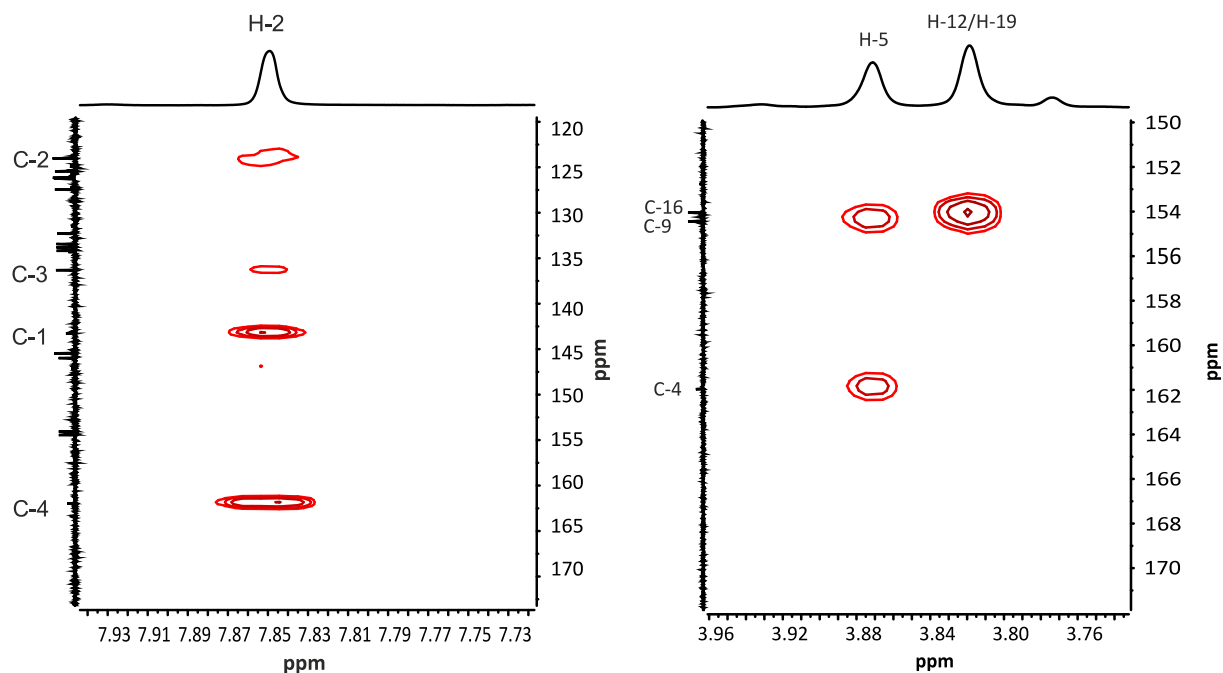


**Abb. 3.2.43:** HMBC-Ausschnitt von 7.85 bis 6.75 ppm und von 138 bis 118 ppm von **26**.

Über das HMBC-Experiment konnte H-2 das entsprechenden  $^{13}\text{C}$ -Signale zugewiesen werden. C-2 liegt bei 124.0 ppm. Aus der Abbildung 3.2.43 ist zusätzlich ersichtlich, dass den aromatischen Protonensignalen bei 7.18, 7.11, 7.00 und 6.86 ppm die Kohlenstoffsignale bei 127.4, 126.1, 126.2 und 125.4 ppm zugeordnet werden können.

Ausgehend von H-2 konnten alle vier magnetisch nicht äquivalenten  $^{13}\text{C}$ -Atome des Nitro-funktionalisierten Aromaten zugeteilt werden. Wie Abbildung 3.2.46 links zeigt, hat das Proton H-2 Fernkopplungen mit den  $^{13}\text{C}$ -Signalen bei 162.0, 143.3, 136.3 und 124.0 ppm.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene



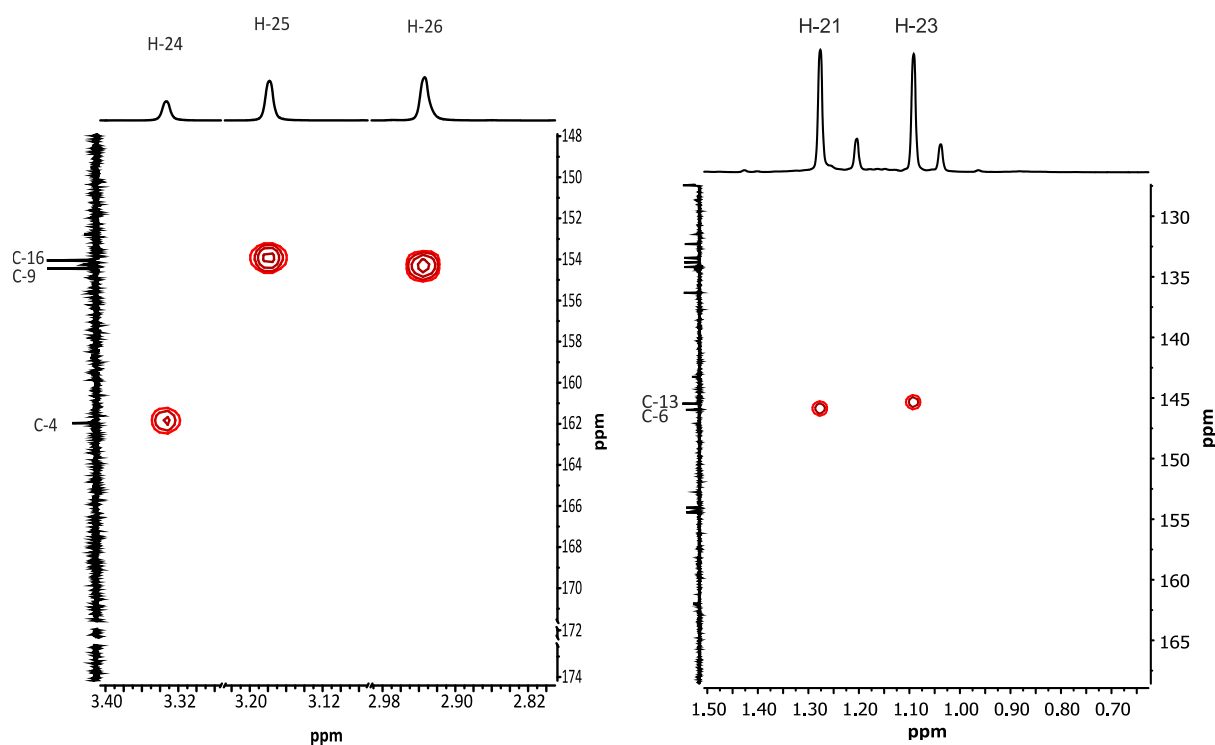
**Abb. 3.2.44:** links) HMBC-Ausschnitt von 7.93 bis 7.73 ppm und von 170 bis 120 ppm, rechts) HMBC-Ausschnitt von 3.96 bis 3.76 ppm und von 170 bis 120 ppm von **26**.

Die Kopplung mit dem Signal bei 124.0 ppm bestätigt die Zuordnung zu C-2 aus dem HMQC-Spektrum. Anhand der elektronischen Einflüsse der Nitro-, Methoxy- und Methylengruppen können die drei anderen Peaks folgendermaßen zugeordnet werden: Die höchste Tieffeldverschiebung wird das C-Atom an der Methoxygruppe erfahren (C-4) und liegt deswegen bei 162.0 ppm. C-1, gebunden an die Nitrogruppe, erscheint bei 143.3 ppm und besitzt, charakteristisch für ein solches quaternäres C-Atom, eine schwache Intensität. Zu C-3 gehört also das Signal bei 136.3 ppm.

Nach dieser Zuordnung wurden die Fernkopplungen der Methylenbrückenprotonen zu den aromatischen Kohlenstoffatomen an den Ethergruppen in Abbildung 3.2.46 rechts betrachtet. Auch hier konnten auf Grund der Konstitution Rückschlüsse auf die Wasserstoff- und Kohlenstoffatome gezogen werden. Entscheidend hierbei ist, dass C-4 nur mit den Protonen einer Methylenbrücke wechselwirkt, nämlich H-5, und diese wiederum auch mit C-9 koppeln.

C-4 zeigt eine Kopplung mit dem Signal bei 3.87 ppm, welches somit H-5 zugeteilt wurde. Verfolgt man dieses weiter, wechselwirkt es mit dem Signal bei 154.4 ppm, demzufolge C-9. Da sich die Signale von H-12 und H-19 überlagern, sollte damit dieses (3.81 ppm) mit C-9 und C-16 wechselwirken. C-16 muss also per Ausschlussverfahren bei 154.0 ppm liegen.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butyl-calix[5]arene



**Abb. 3.2.45:** links) HMBC-Ausschnitt von 3.40 bis 2.82 ppm und von 174 bis 148 ppm, rechts) HMBC-Ausschnitt von 1.5 bis 0.7 ppm und von 165 bis 130 ppm von **26**.

Die Identifikation der Methoxysignale gelang auch durch die skalare Kopplung mit C-4, C-9 und C-16. H-24 wurde schon auf Grund seines Integrals aus dem Protonenspektrum zugeordnet und kann durch den HMBC-Ausschnitt in Abbildung 3.2.45 links durch die Kopplung mit C-4 bestätigt werden. H-26 muss mit C-16 koppeln und liegt deswegen bei 3.17 ppm, wohingegen H-25 mit C-9 korreliert und somit dem Signal bei 2.93 ppm zugeteilt werden kann.

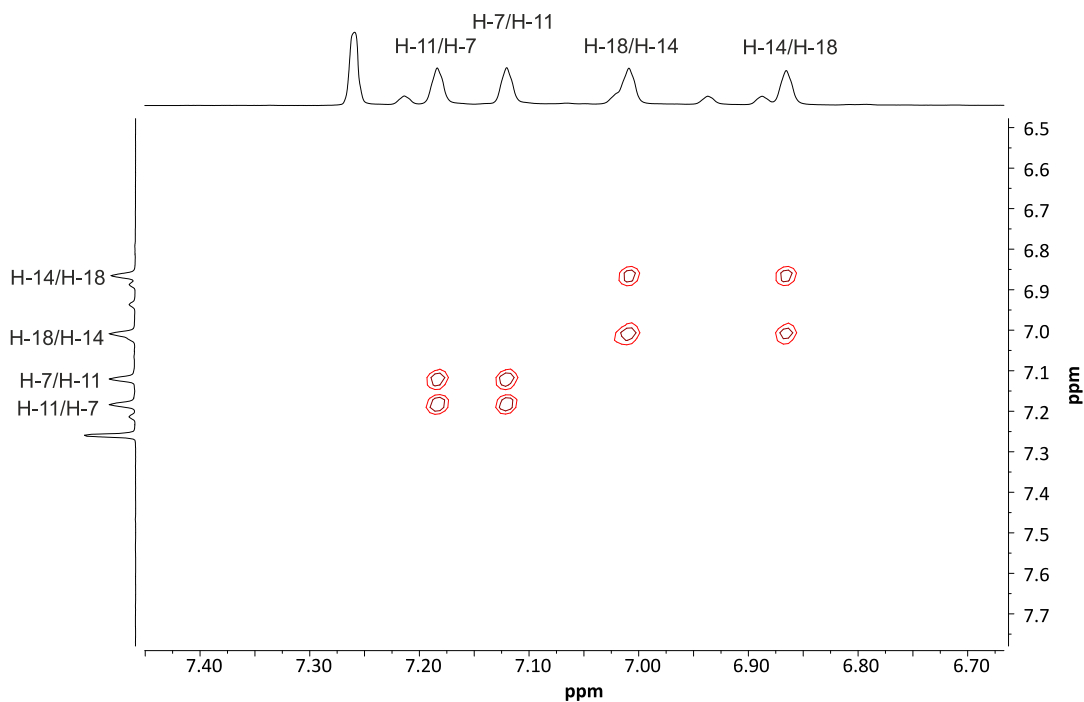
Der rechte HMBC-Ausschnitt von Abbildung 3.2.45 erläutert die Zuteilung der einzelnen *tert*-Butyl-Signale. Mit Hilfe der Zuordnung von C-6 und C-13 kann hiermit eindeutig gesagt werden, dass das Protonensignal bei 1.27 ppm von H-21 und das bei 1.09 von H-23 ist.

Damit fehlt zur vollständigen Beschreibung von **26** nur noch die Zuordnung der restlichen aromatischen Signale.

Durch ein [ $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ ]-COSY-Experiment konnten zunächst erst mal Rückschlüsse gezogen werden, welche aromatischen Protonensignale von denselben Aromaten stammen.



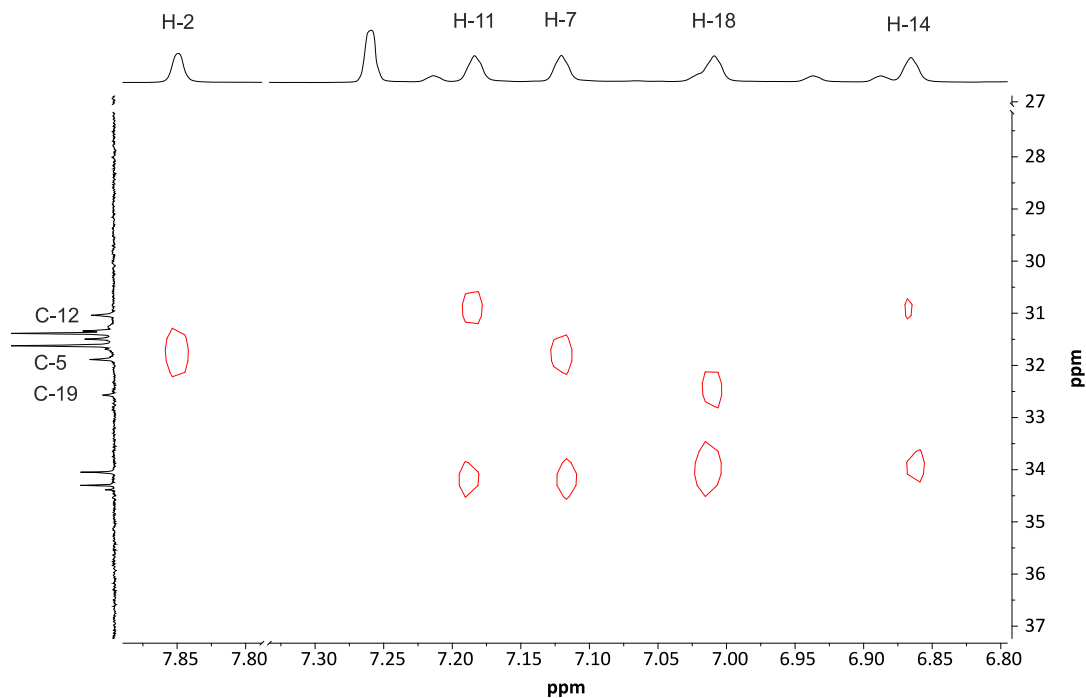
## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene



**Abb. 3.2.46:** [ $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ ]-COSY -Ausschnitt von 7.3 bis 6.5 ppm und von 7.7 bis 6.6 ppm von **26**.

Mittels der so analysierten *long range*-Wechselwirkung müssen die Signale bei 7.18 und 7.11 ppm, sowie die bei 7.00 und 6.86 ppm von dem gleichen Aromaten stammen. Mit dieser Information kann sobald eines der Signale zugeteilt ist, auf das andere geschlossen werden. Die eindeutige Zuordnung der aromatischen Protonen gelang anschließend durch Betrachtung der Fernkopplung zwischen den Methylenbrückenkohlenstoffatomen und den protonischen Aromatensignalen.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-*tert*-butyl-calix[5]arene

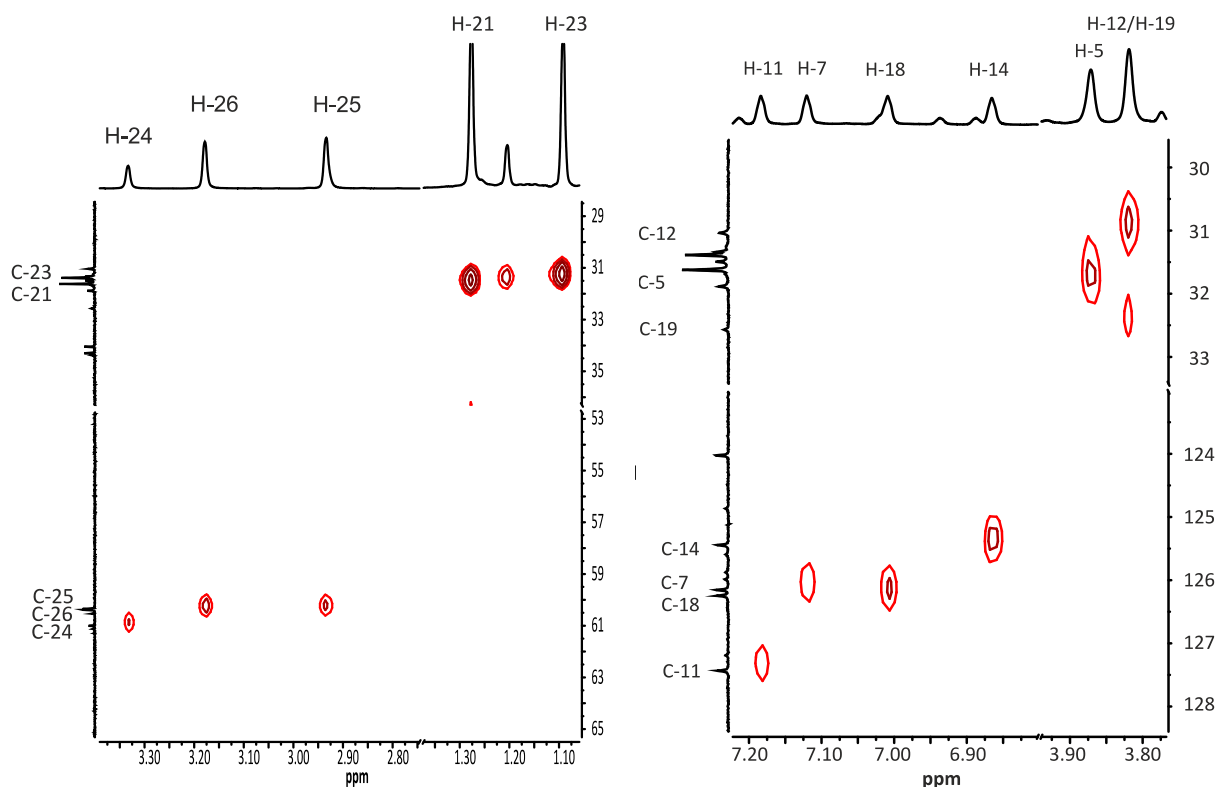


**Abb.3.2.47:** HMBC-Ausschnitt von 7.85 bis 6.80 ppm und von 37 bis 27 ppm von **26**.

H-2 und H-7 können nur mit C-5 wechselwirken. Der Peak von C-5 bei 31.8 ppm zeigt als einziger eine Kopplung mit H-2 und einem weiteren Protonensignal bei 7.11 ppm. Also ist dieses H-7 zuzuordnen. Damit stammt der Peak bei 7.18 ppm von H-11, da dessen Verbindung mit H-7 schon durch das  $[^1\text{H}, ^1\text{H}]$ -COSY in Abbildung 3.2.46 erklärt wurde. Verfolgt man diesen Kern weiter, koppelt er noch mit einem weiterem  $^{13}\text{C}$ -Signal, nämlich C-12 bei 31.0 ppm. Dieses wiederum wechselwirkt noch mit dem Protonensignal bei 6.86 ppm, welches damit als H-14 identifiziert werden kann. Somit stammt das verbleibende aromatische Signal bei 7.00 ppm von H-18 und koppelt mit C-19 (32.5 ppm). Hiermit ist die Zuordnung der Protonensignale der Aromaten abgeschlossen.

Die zugehörigen Kohlenstoffatome wurden durch das HMQC-Spektrum ermittelt: C-7 bei 127.4 ppm, C-11 bei 126.2 ppm, C-14 bei 126.1 und C-18 bei 125.4 ppm. Auf gleiche Weise gelang auch die Zuordnung der Kohlenstoffe der Methylenbrücken-, Methoxy- und *tert*-Butylgruppen, wie in Abbildung 3.2.48 gezeigt.

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene



**Abb. 3.2.48:** links) HMQC-Ausschnitt von 3.30 bis 1.10 ppm und von 29 bis 65 ppm, rechts) HMQC-Ausschnitt von 7.2 bis 3.8 ppm und von 128 bis 30 ppm von **26**.

Somit konnte auch das mononitrierte Calix[5]aren **26** vollständig NMR-spektroskopisch charakterisiert werden. Wie schon bei **24** gelang dies erst, nach Einführung der Methoxygruppen zur Verringerung der Flexibilität und der damit verbundenen Stabilisierung der *cone*-Struktur.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Fragmentkondensation gegenüber der „Eintopfsynthese“ nach Parisi<sup>[57-58]</sup> und dem divergenten, stufenweisen Aufbau nach Kämmerer und Happel<sup>[13, 15b]</sup> ein empfehlenswerter Reaktionsweg zur Darstellung monofunktionalisierter *tert*-Butyl-Calix[5]arene ist. Insgesamt konnte hiermit die Ausbeute für dessen Darstellung stark erhöht werden. Insgesamt gesehen war die [3+2]-Kondensation von **24** effizienter als die [4+1]-Kondensation, da die Abschlusszyklisierung eine höhere Ausbeuten lieferte. Da der Syntheseweg bis zu den unterschiedlichen Kondensationsbausteinen in etwa gleich ökonomisch und die Darstellung von **26** hierbei aber nur über die [4+1]-Kondensation möglich war, sollte diese jedoch nicht pauschal als ineffektiv ausgeschlossen werden. Es zeigt nur, dass die Abschlusszyklisierung schlecht zu generalisieren ist, wie schon anfangs in dem Design der monosubstituierten Calixarene beschrieben wurde. Die optimalen äußeren Bedingungen wie Temperatur, Lösungsmittel und Säure-Katalysatoren müssen wohl für jedes System neu er-

## 3.2 Synthese monofunktionalisierter Tetra-tert-butyl-calix[5]arene

probt werden. Eventuell ist auch die Zugabe von Metallkationen, die eine bestimmte Kavität vorformen und damit einen Templat-Effekt ausüben könnten, eine Möglichkeit die Bildung des Calixarens zu beschleunigen und zu verbessern.

## 3.3 Synthese monofunktionalisierter Tetramethylcalix[5]arene

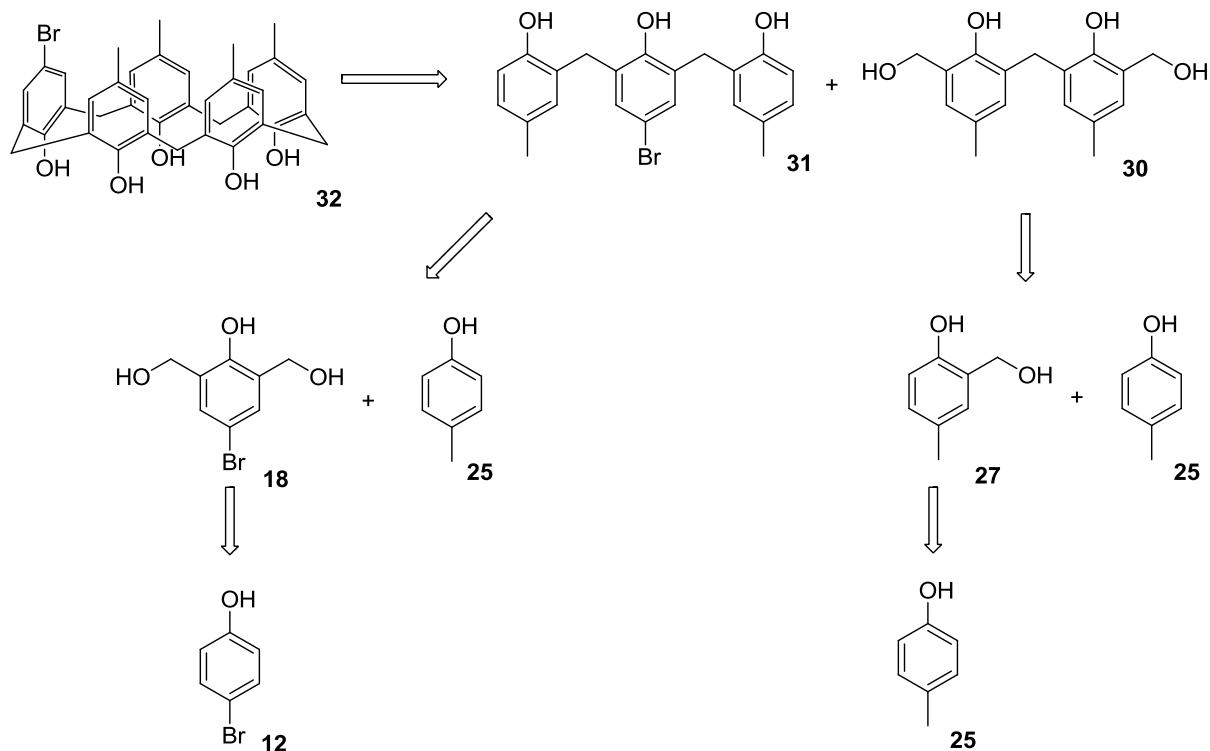
### 3.3 Synthese monofunktionalisierter Tetramethylcalix[5]arene

Aufbauend auf den Arbeiten zur Synthese der Tetra-*tert*-butylcalix[5]arenen, sollten auch monofunktionalisierte Tetramethylcalix[5]arene dargestellt werden. Auf diese Weise sollte der Einfluss unterschiedlicher Alkylreste untersucht werden. Dabei wurde angenommen, dass diese einen entscheidenden Einfluss auf Struktur, Eigenschaften und Rezeptorfähigkeiten des Calixarens haben. Vergleicht man alleine die Edukte, so schmilzt das *tert*-Butylphenol erst bei 100 °C, wohingegen das *para*-Kresol schon bei 35 °C flüssig wird. Der hohe sterische Anspruch der *tert*-Butylgruppen und sein Einfluss auf das Gesamtmolekül wurden bereits im vorherigen Kapitel diskutiert. Interessant ist nun die Frage, welche Auswirkungen die Verringerung dieses sterischen Anspruchs beim Übergang zu Methylresten hat. Im Hinblick auf spätere Erkennungsexperimente könnte sich diese Modifizierungsmöglichkeit als sehr wichtig erweisen, wenn so die Größe und Öffnung der Kavität gezielt variiert werden kann. Im Idealfall ließe sich dann die Selektivität des Rezeptors über die Größe und Sterik der Alkylreste steuern.

Ein weiterer Aspekt, der durch die Variation der Alkylreste beobachtet werden soll, ist die temperaturabhängige Konformerstabilität der Calix[5]arene. Am Beispiel der *tert*-Butylgruppen konnte der strukturelle Einfluss der Alkylreste des *upper-rims* auf die Molekülstruktur bereits gezeigt werden. Diese großen „Anker“-Gruppen engen die Flexibilität der Methylenbrücken so stark ein, dass das Molekül konformativ fixiert wird. Bei einer Verkleinerung des sterischen Anspruchs könnte diese Fixierung aufgehoben werden, die Methylenbrücken werden wieder beweglich und die Aromaten können sich gegeneinander verdrillen. Dabei entstehen verschiedene Konformere des Calixarens. Im ungünstigsten Fall würde die Kavität blockiert werden und es wäre keine Einlagerung von Gästen mehr möglich. Ob dieser Prozess temperaturbedingt gesteuert werden kann oder ob erst durch eine Einlagerung eines Gastes die Struktur des Calixarens stabilisiert wird, sind weitere interessante Aspekte.

Auf Grund der bisherigen Ergebnisse wurde sich bei der Synthese für eine [3+2]-Kondensation entschieden. Bei der Monofunktionalität sollte es sich zunächst um Brom handeln, um die dargestellten Moleküle besser vergleichen zu können.

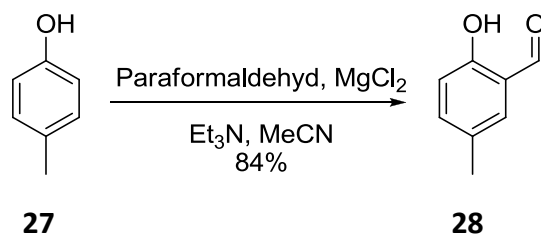
### 3.3 Synthese monofunktionalisierter Tetramethylcalix[5]arene



**Abb. 3.3.1:** Retrosynthetische Betrachtung der [3+2]-Fragmentkondensation zur Synthese des 5-Bromo-31,32,33,34,35-pentahydroxy-11,17,23,29-tetramethylcalix[5]arens.

Nach dem Prinzip des modularen Syntheseansatzes sollen die Grundkomponenten für die [3+2]-Kondensationsreaktion zu **32** ähnlich dargestellt werden wie schon bei seinem *tert*-Butyl Analogon **22**.

Der erste Schritt der Synthese zu **32** war die Monoformylierung von **27**.



**Abb. 3.3.2:** Monoformylierung von **27** zu **28**.

Wie sein *tert*-Butylanalogon **3** wurde auch **27** durch eine aromatische elektrophile Substitution mit Paraformaldehyd, Magnesiumchlorid und Triethylamin in Acetonitril einfach formyliert. Dies gelang in einer guten Ausbeuten von 84 %<sup>[94]</sup>.

**28** wurde anschließend nach einer Vorschrift von Gisch<sup>[76]</sup> mit LiAlH<sub>4</sub> zum Diol **29** reduziert. Dies gelang in sehr guten Ausbeuten.

### 3.3 Synthese monofunktionalisierter Tetramethyl-calix[5]arene

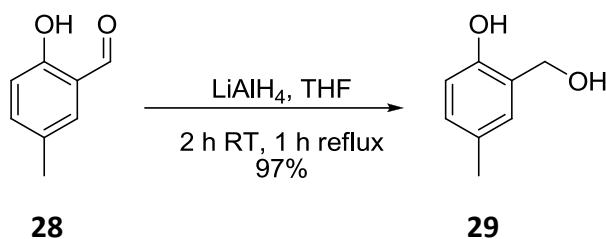


Abb. 3.3.3: Reduktion des Aldehyds **28** zu Diol **29**.

Im Anschluss wurde **29** mit einem dreifachen Überschuss an **27** in einer säurekatalysierten *Friedel-Crafts*-Alkylierung zu **30** umgesetzt.

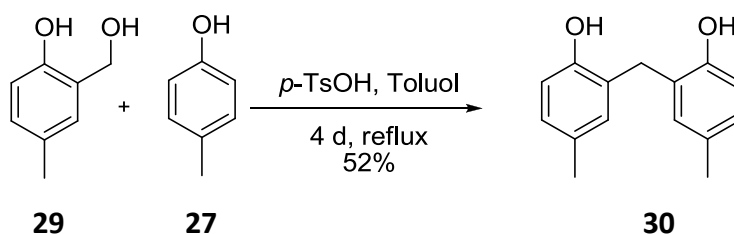


Abb. 3.3.4: Säurekatalysierte *Friedel-Crafts*-Alkylierung von **29** mit **27** zu **30**.

Die Darstellung von **30** gelang leider nur in einer mäßigen Ausbeuten von 52%. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur fiel ein weißer Feststoff aus, der als das Trimernebenprodukt identifiziert werden konnte und 7% der Gesamtausbeute ausmachte. Von der restlichen Reaktionslösung wurden das Lösungsmittel Toluol und das überschüssige Edukt **27** abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die Bildung des Trimers als Nebenprodukt könnte dieses darauf hindeuten, dass sich aus **29** auch weitere längerkettige, methylenverbrückte Aromaten gebildet haben und somit die mäßigen Ausbeuten erklären.

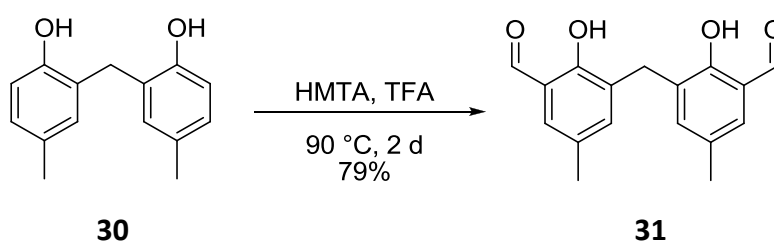


Abb. 3.3.5: Duff-Reaktion zum Dialdehyd **31**.

### 3.3 Synthese monofunktionalisierter Tetramethylcalix[5]arene

Für die Diformylierung von **30** wurde erneut auf die modifizierte *Duff*-Reaktion nach *Lindoy* zurückgegriffen, bei der unter Zugabe von TFA und längerem Rühren bei 90 °C das monoformylierte Produkt entstand. Die Synthese von **31** gelang so in guter Ausbeute von 79 %. Die anschließende Reduktion des Dialdehyds wurde erneut mit  $\text{LiAlH}_4$  nach einer Vorschrift von *Gisch*<sup>[76]</sup> durchgeführt und gelang in einer sehr guten Ausbeute von 92%.

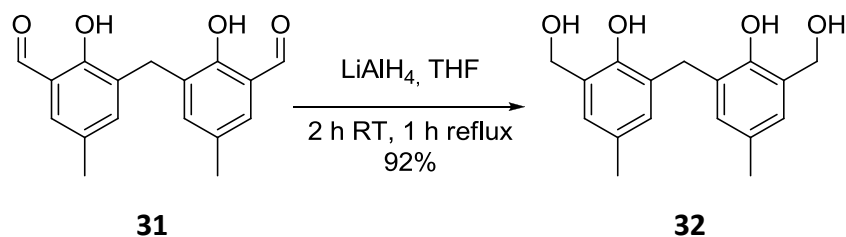


Abb. 3.3.6: Reduktion von **31** zu **32** mit  $\text{LiAlH}_4$ .

Für die Synthese des Dreierausteins wurde **18** säurekatalytisch mit dem fünffachen Überschuss an **27** umgesetzt.

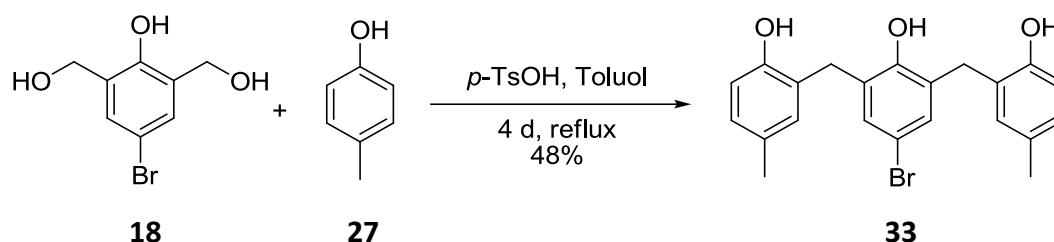


Abb. 3.3.7: Säurekatalytische Umsetzung von **18** und **27** zu **33**.

Auch hier fiel wie bei der Reaktion zu **30** nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur ein weißer Feststoff aus. Hierbei handelte es sich erneut um ein Trimer und zwar das Produkt **33**. Die Ausbeute mit 7% war jedoch viel zu gering. Daher wurde eine von *No* beschriebene Aufarbeitungsmethode getestet<sup>[73a]</sup>. Es wurde versucht, das Rohprodukt nach Entfernen des Lösungsmittels aus Cyclohexan und Chloroform umzukristallisieren. Dies blieb jedoch trotz mehrerer Versuche erfolglos. Effektiv war schließlich eine säulenchromatographische Aufreinigung, um das Produkt in akzeptabler Ausbeute von 48% zu erhalten. Vermutlich ist durch die vorangegangenen Aufreinigungsexperimente Produkt verloren gegangen. *No* erreichte zwar 87%, andere Literaturstellen berichten jedoch auch von deutlich geringeren Ausbeuten von um die 57%<sup>[95]</sup>.



### 3.3 Synthese monofunktionalisierter Tetramethylcalix[5]arene

Nach der erfolgreichen Darstellung des Zweierbausteins **32** und des Dreierbausteins **33** wurden diese in einer säurekatalysierten [3+2]-Kondensation nach Haino<sup>[52]</sup> verbunden. Nach den bei der Synthese von **24** gesammelten Erfahrungen wurde die Reaktion in Toluol und nicht wie angegeben in Xylol durchgeführt.

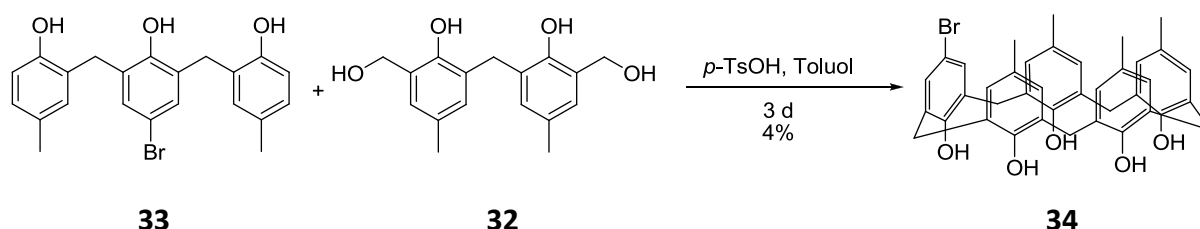


Abb. 3.3.8: [3+2]-Kondensation von **33** und **32** zu **34**.

Nach Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das gewünschte Calixaren **34** als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 4% isoliert werden.

Wie schon bei **22** wurden auch die phenolischen Hydroxygruppen von **34** mittels Methyljodid verethert. Damit verband sich wieder die Hoffnung, besser auswertbare NMR-Spektren zu erhalten, die eine genauere Zuordnung der einzelnen Signale ermöglichen würden.

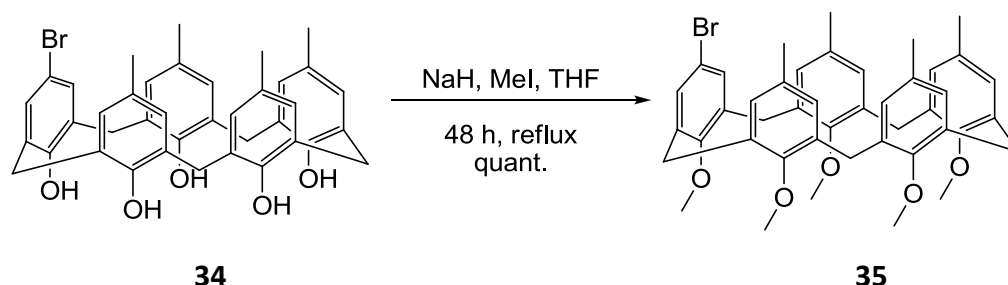


Abb. 3.3.9: Veretherung von **34** zu **35**.

Nach zwei Tagen Rühren unter Rückfluss und späterer säulenchromatographischer Aufreinigung wurde **35** quantitativ als weißer Feststoff erhalten. Das <sup>1</sup>H-Spektrum bestätigte, dass keine OH-Signale sichtbar sind und somit die Veretherung vollständig abgelaufen war. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt die erhoffte schärfere Auflösung. Zudem sind sowohl im <sup>1</sup>H- als auch <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum zweier Signalsätze im Verhältnis 2:1 sichtbar.

Dies bestätigt die anfangs getroffene Annahme, dass der Austausch von sperrigen *tert*-Butylalkylresten gegen die wesentlich kleineren Methylgruppen Einfluss auf die konformative Stabilität des Moleküls hat. So verringert sich die Rotationsbarriere der Methylenbrücken

### 3.3 Synthese monofunktionalisierter Tetramethylcalix[5]arene

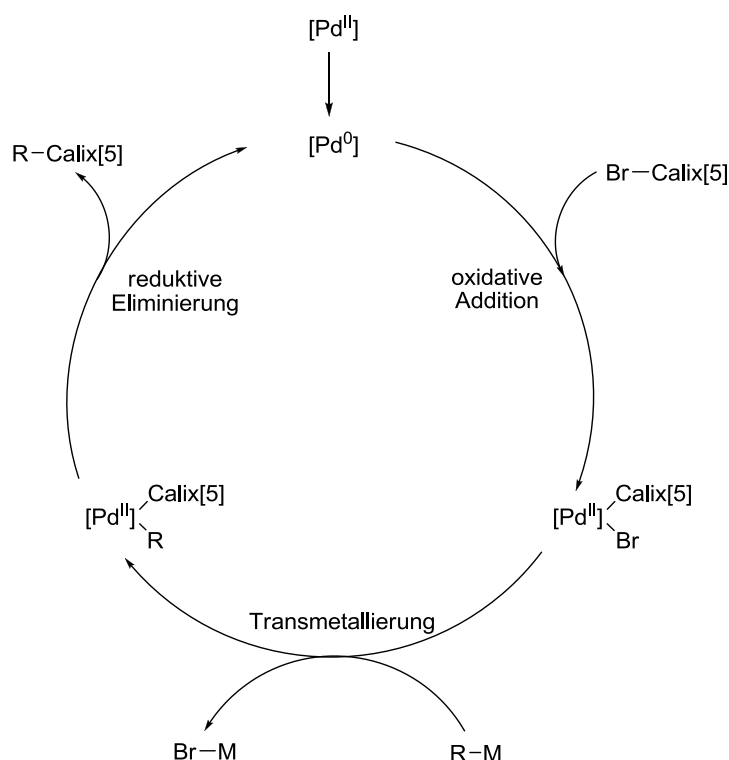
und es können sich neben dem stabilsten *cone*-Konformer weitere ausbilden. Die sperrigen *tert*-Butylgruppen scheinen diese Rotation vollständig zu verhindern. Bei den viel kleineren Methylgruppen scheint dies aber nicht der Fall zu sein und es kommt zur Bildung mindestens eines weiteren Konformers, da ein zusätzlicher Signalsatz hinzugekommen ist. Eine sperrige Ethergruppe an den aromatischen Hydroxygruppen hätte diese vielleicht verhindern können. Die beiden Konformere ließen sich säulenchromatographisch nicht voneinander trennen, somit war eine genauere Analyse beider leider nicht möglich. Es ist aber davon auszugehen, dass eines der beiden Konformere die stabile *cone*-Struktur besitzt. Eine genauere Aussage über das zweite Konformer konnte sich aber nicht treffen lassen. Sowohl aus dem Protonen- als auch das  $^{13}\text{C}$ -Spektrum ließen sich keine eindeutige Aussage über die Stellung der Methylenbrücken, wie es *Iqbal*<sup>[17d]</sup> und *Prados*<sup>[18]</sup> bei den Calix[4]arenen konnten, machen.

Dieses Ergebnis zeigt eindeutig, dass es über die Variation der Alkylreste möglich ist Einfluss auf die Struktur der Calixarene zu nehmen. Die räumliche Veränderung weist darauf hin, dass mit der Verminderung der sterischen Anspruch am *upper-rim* mehr Platz in der Kavität geschaffen wird und somit auch größere Gäste aufgenommen werden könnten. Dies kann bei späteren *Wirt-Gast*-Erkennungs-Experimenten ein wichtiger Aspekt für die Beeinflussung der Selektivität sein. Interessant wäre desweiteren die Untersuchung, ob die Struktur durch die Veretherung mit größeren Alkylresten weiter stabilisiert werden kann. In diesem Fall wäre auch für das veretherete Tetramethylcalix[5]aren eine konformative Stabilität erreichbar.

## 3.4 Kreuzkupplungsreaktionen mit Bromocalix[5]arenen

### 3.4 Kreuzkupplungsreaktionen mit Bromocalix[5]arenen

Nach der erfolgreichen Darstellung und Charakterisierung des Brom-funktionalisierten Calix[5]arenes sollten dieses in Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen mit ausgewählten Kupplungspartnern umgesetzt werden. Mit Hilfe dieser Reaktionen kann eine neue C-C, C-O- und C-N-Bindung ausgehend von einem Arylhalogenid und einem geeigneten Substrat geknüpft werden. Der Erfolg der Reaktion hängt stark von der Reaktivität des Arylhalogenids gegenüber dem Palladium-Katalysator ab und korreliert mit der Stärke der Abgangsgruppe X. Allgemein kann gesagt werden, dass die Reaktivität der Arylhalogenid von Chlor über Brom nach Iod aufsteigend ist<sup>[96]</sup>. Aus diesem Grund wäre für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen ein einfach iodiertes Calix[5]aren ideal gewesen. Allerdings sind Aryliodide weniger stabil als ihre Brom-funktionalisierten Analoga und letztere erzielen üblicherweise ebenfalls gute Resultate. Aus der großen Bandbreite an Kreuzkupplungsreaktionen wurden zur Umsetzung von Bromcalix[5]arenen drei Reaktionen exemplarisch untersucht: Suzuki-, Sonogashira- und Buchwald-Hartig-Kupplungen.



**Abb. 3.3.1** : Allgemeiner Reaktionsmechanismus der Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen.

Ein allgemeiner, vereinfachter Reaktionsmechanismus der Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen ist in Abbildung 3.31 gezeigt. In der Regel wird ein  $[Pd^0]$ -Katalysator eingesetzt oder dieser aus einem  $[Pd^{II}]$ -Vorläufer generiert. Durch eine oxidative Addition inseriert der

### 3.4 Kreuzkupplungsreaktionen mit Bromocalix[5]arenen

[Pd<sup>0</sup>]-Katalysator in die Halogen-Kohlenstoffbindung des Bromcalix[5]arens. Danach erfolgt eine Transmetallierung mit einem geeigneten Substrat, wobei der organische Rest des Transmetallierungsreagenz auf den Palladium-Calixaren-Komplex übertragen wird. Der letzte Schritt ist nun die reduktive Eliminierung, in dem der [Pd<sup>0</sup>]-Katalysator regeneriert und das Kupplungsprodukt abgespalten wird. Der allgemeine Katalysezyklus zeigt schon eine Möglichkeit die Kupplungsreaktion zu beeinflussen, nämlich mit der Wahl des Palladium-Katalysators. Diese können, je nach Auswahl der daran befindlichen Liganden unterschiedlich reaktiv und sterisch anspruchsvoll sein. Beides ist für die Insertion des Katalysators in die Brom-Calixaren-Bindung essentiell. Zusätzlich können weitere Faktoren wie Temperatur, Reaktionszeit, sterischer Anspruch der Reaktionspartner und je nach Kupplungsreaktion spezifische Elemente verändert werden. Diese einzelnen Faktoren wurden jeweils für jede der Reaktionen individuell eingestellt.

#### 3.4.1 Suzuki-Kupplung mit Bromocalix[5]arenen

In Suzuki-Kupplungen werden Bororganyle und Arylhalogeniden oder Halogen-Vinylverbindungen unter Einsatz katalytischer Mengen Palladium(0)-Komplexe in Anwesenheit einer Base miteinander zur Reaktion gebracht<sup>[97]</sup>. Es wurde versucht, monosubstituierte Bromocalix[5]arene mit dem in unserem Arbeitskreis bekannten Pyrrol-geschützten 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,2,3-dioxaborolan-2-yl)anilin **39**<sup>[98]</sup> umzusetzen.

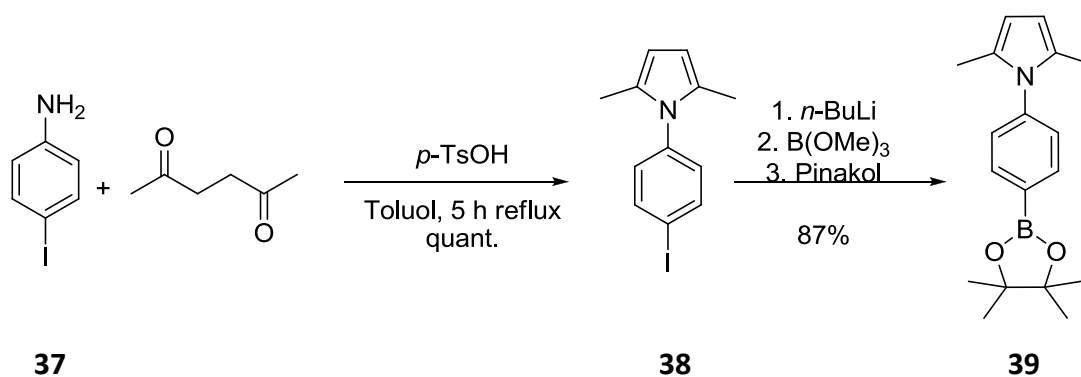
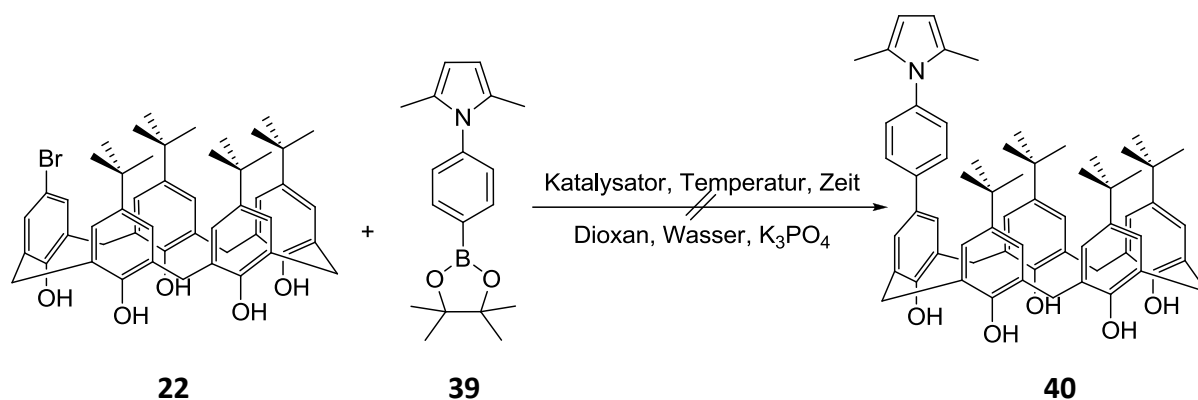


Abb. 3.4.1.1: Darstellung von **39** aus **37**.

Die ersten Kupplungsversuche wurden mit dem nicht geschützten Brom-funktionalisierten Calix[5]aren **22** und **39** unternommen. Leider entstand unter keiner der gewählten Bedingungen das Produkt **40**.

### 3.4 Kreuzkupplungsreaktionen mit Bromocalix[5]arenen



**Abb. 3.4.1.2:** Versuchte Suzuki-Kupplung von **22** und **39**.

Katalysator	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Zusatz	Ausbeute
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	80	24	-	-
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	100	24	-	-
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	100	48	-	-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	80	24	Tricyclohexylphosphin	-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	100	24	Tricyclohexylphosphin	-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	100	48	Tricyclohexylphosphin	-

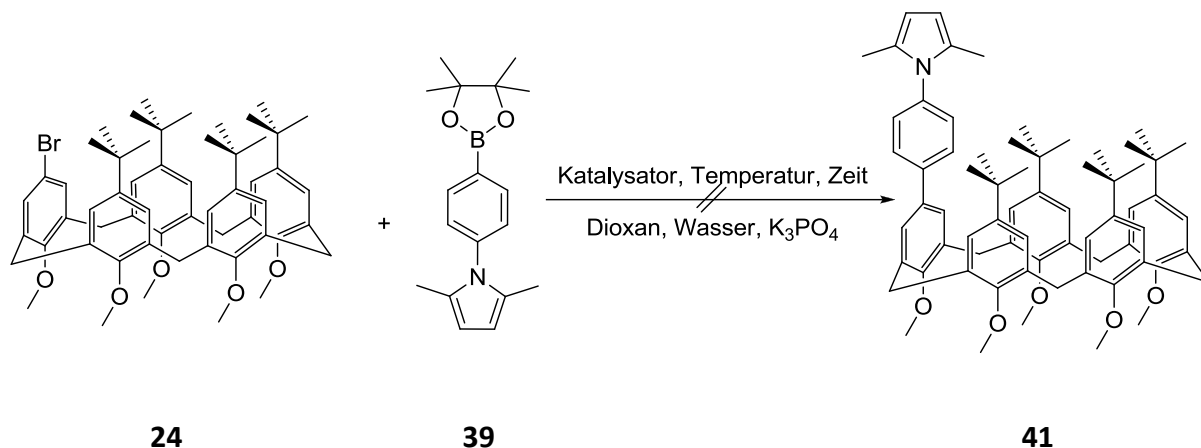
**Tabelle 3.1:** Tabelle der verschiedenen getesteten Katalysatoren, Temperaturen und Reaktionszeiten für die Suzuki-Kupplung von **22** und **39**.

Bei dem Versuch **22** und **39** zu **40** zu kuppeln wurden das Lösungsmittel (Dioxan) und Base (Kaliumphosphat) nicht variiert, sondern nur der Katalysator, die Temperatur und die Reaktionsdauer. Als Erstes wurde der Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)-Katalysator getestet, mit dem in verschiedenen anderen Suzuki-Kupplungen in unserem Arbeitskreis sehr gute Ergebnisse erzielt werden konnten. In diesem Fall konnte jedoch keine Umsetzung festgestellt werden. Auch eine Erhöhung der Temperatur und die Verlängerung der Reaktionszeit brachte keinen Erfolg ein. Es ist wahrscheinlich nicht zu der oxidativen Addition gekommen, da **22** größtenteils wieder zurück gewonnen werden konnte. Danach wurde der Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium-Katalysator getestet, mit der Vermutung, dass die Triphenylphosphingruppen des Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)-Katalysators zu ungünstigen sterischen Wechselwirkungen mit den großen *tert*-Butyl-Gruppen des Calixarenes eingehen und die C-Br-Bindung zu sehr abschirmen. Auch mit diesem Katalysator konnte

### 3.4 Kreuzkupplungsreaktionen mit Bromocalix[5]arenen

weder durch die Erhöhung der Temperatur noch durch die Verlängerung der Reaktionszeit das Produkt **40** isoliert werden. Auch hier wurde das Edukt **22** wieder reisoliert, was ebenfalls darauf hindeutet, dass es nicht zu einer oxidative Kupplung zwischen dem Bromcalixaren und dem Palladium-Katalysator gekommen ist.

In der Annahme, dass die Phenolgruppen des Calixarens die Reaktion stören könnten, wurde für weitere Kupplungsversuche das veretherte Brom-funktionalisierte Calix[5]aren **24** verwendet.



**Abb. 3.4.1.3:** Versuchte Suzuki-Kupplung von **24** und **39**.

Katalysator	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Zusatz	Ausbeute
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	80	24		-
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	100	24		-
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	100	48		-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	80	24	Tricyclohexylphosphin	-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	100	24	Tricyclohexylphosphin	-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	100	48	Tricyclohexylphosphin	-

**Tabelle 3.2:** Tabelle der verschiedenen getesteten Katalysatoren, Temperaturen und Reaktionszeiten für die Suzuki-Kupplung von **24** und **39**.

Allerdings ging auch das Methoxy-geschützte Calix[5]aren keine Reaktion ein. Auch unter Variation des Katalysators, der Reaktionstemperatur und Länge der Reaktionszeit konnte kein Produkt isoliert werden. Eine Suzuki-Kupplung zwischen **39** und einem monobromierten Calix[5]aren ist demnach unter diesen Bedingungen nicht möglich.

## 3.4 Kreuzkupplungsreaktionen mit Bromocalix[5]arenen

### 3.4.2 Buchwald-Hartwig-Kupplung mit Bromocalix[5]arenen

Die Buchwald-Hartwig-Kupplung ermöglicht die Arylamin-Synthese aus Arylhalogeniden und primären oder sekundären Aminen<sup>[99]</sup>. Anfänglich nur unter Einsatz von Zinnamiden, können heute direkte Aminierungen mit Hilfe eines Palladium(0)-Katalysators und NaO<sup>t</sup>-Bu oder K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Basenzusatz<sup>[100]</sup> durchgeführt werden. Zur Verbesserung der Katalysatoraktivität werden chelatisierende Liganden zugesetzt. Sie ermöglichen es, Aminierungen mit Anilinen, primären, sekundären und zyklischen Alkylaminen durchzuführen.

Wird die Buchwald-Hartwig Aminierung mit Benzophenonimin<sup>[101]</sup> durchgeführt und anschließend sauer hydrolysiert, können primäre Arylamine erzeugt werden<sup>[102]</sup>. Eine solche Reaktion wurde mit dem Bromocalix[5]aren **24** und **42** erprobt, um ein monofunktionalisiertes Aminocalix[5]aren zu generieren.

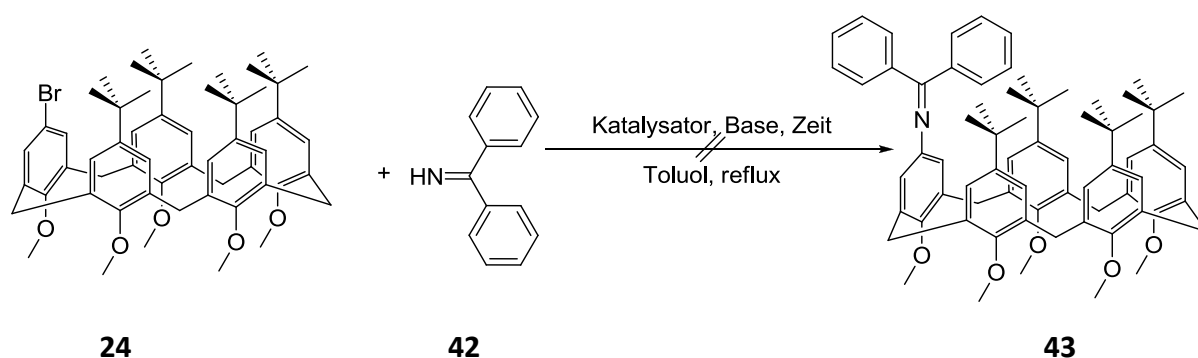


Abb. 3.4.2.1: Versuchte Buchwald-Hartwig-Kupplung von **24** und **42**.

Katalysator	Temperatur [°C]	Base	Zeit [h]	Ligand	Ausbeute
Pd(OAc) <sub>2</sub>	120	NaO <sup>t</sup> -Bu	24	DPPF	-
Pd(OAc) <sub>2</sub>	120	NaO <sup>t</sup> -Bu	48	DPPF	-
Pd(OAc) <sub>2</sub>	120	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24	DPPF	-
Pd(OAc) <sub>2</sub>	120	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	48	DPPF	-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	120	NaO <sup>t</sup> -Bu	24	BINAP	-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	120	NaO <sup>t</sup> -Bu	48	BINAP	-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	120	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24	BINAP	-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	120	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	48	BINAP	-

### 3.4 Kreuzkupplungsreaktionen mit Bromcalix[5]arenen

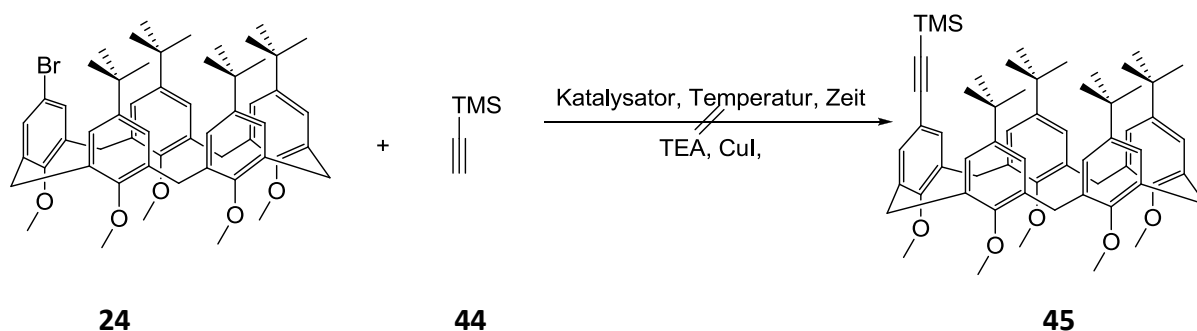
**Tabelle 3.3:** Tabelle der verschiedenen getesteten Katalysatoren, Basen und Reaktionszeiten für die Buchwald-Hartwig Aminierung von **24** und **42**.

Wie Tabelle 3.3 zeigt, wurden verschiedene Reaktionsbedingungen für die Buchwald-Hartwig-Aminierung getestet, es konnte jedoch unter keinen davon das Produkt **43** erhalten werden. Weder mit dem [Pd<sup>II</sup>]-Präkatalysator Pd(OAc)<sub>2</sub> noch mit dem etwas aktiveren Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>\*CHCl<sub>3</sub> war die Kupplung erfolgreich. Verglichen mit den bereits getesteten Suzuki-Kupplung beeinflusst auch der Wechsel von einem Bororganyl zu einem Imin als Reaktionspartner das Reaktionsergebnis nicht positiv. Wahrscheinlich kam es wieder nicht zu der oxidativen Kupplung zwischen dem Edukt und den Palladium-Katalysatoren, da wieder größtenteils **24** reisoliert werden konnte.

#### 3.4.3 Sonogashira-Kupplung mit Bromcalix[5]arenen

Bei der Sonogashira-Kupplung handelt es sich um eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen einem Arylhalogenid und einem endständigen Alkin. Sie wird in einem basischen Lösungsmittel, meist Triethylamin oder Diisopropylamin, unter Zugabe eines Kupfer(I)salzes durchgeführt<sup>[103]</sup>.

Für die Sonogashira-Kupplung mit Bromcalix[5]arenen wurde TMS-Acetylen als Kupplungspartner gewählt, da man nach Abspaltung der TMS-Schutzgruppe, erneut ein endständiges Alkin für weitere Reaktionen zur Verfügung hätte. So wurde sich hier nur auf die Variation des Katalysators und der Reaktionsdauer und -temperatur beschränkt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst.



**Abb. 3.4.3:** Versuchte Sonogashira-Kupplung von **24** und **44**.

Katalysator	Temperatur[°C]	Zeit [h]	Zusatz	Ausbeute
Pd(PPh <sub>3</sub> )Cl <sub>2</sub>	RT	24		-



### 3.4 Kreuzkupplungsreaktionen mit Bromocalix[5]arenen

Pd(PPh <sub>3</sub> )Cl <sub>2</sub>	RT	48		-
Pd(PPh <sub>3</sub> )Cl <sub>2</sub>	60	24		-
Pd(PPh <sub>3</sub> )Cl <sub>2</sub>	60	48		-
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	RT	24		-
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	RT	48		-
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	60	24		-
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	60	48		-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	RT	24	Tricyclohexylphosphin	-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	RT	48	Tricyclohexylphosphin	-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	60	24	Tricyclohexylphosphin	-
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> *CHCl <sub>3</sub>	60	48	Tricyclohexylphosphin	-

**Tabelle 3.4:** Tabelle der verschiedenen getesteten Katalysatoren, Temperaturen und Reaktionszeiten für die Sonogashira-Kupplung von **24** und **44**.

Unter keiner der getesteten Reaktionsbedingungen erbrachte die Sonogashira-Kupplung des monobromierten Calix[5]arens **24** das gewünschte Ergebnis. Der Wechsel zu einer Kreuzkupplungsreaktion mit einem sterisch weniger anspruchsvollen Kupplungspartner bewirkte keine Verbesserung. Als Nebenprodukt der Reaktion entstand zwar das Monokupplungsprodukt von **44**, jedoch wurde das TMS-Acetylen auch im Überschuss verwendet. In keinen der drei Kreuzkupplungsversuche konnte **24** sauber isoliert werden. Teilweise konnte festgestellt werden, dass das Calix[5]aren mit seiner Monofunktionalisierung noch vorhanden ist und damit die Br-C-Bindung nicht gebrochen werden konnte, aber die NMR-spektroskopischen Signalsätze waren immer leicht verändert oder verunreinigt. Zusätzlich ist es auch zur Zersetzung des Eduktes gekommen. Da sowohl verschiedene Reaktionstypen, als auch Kupplungspartner und Katalysatorsysteme getestet wurden, lässt sich abschließend vermuten, dass die oxidative Addition der problematische Schritt bei den Palladium-katalysierten Kupplungsversuchen ist. Vermutlich ist die Halogen-Kohlenstoff-Bindung bei dem monobromierten *tert*-Butylcalix[5]aren zu stark abgeschirmt und somit nicht reaktiv genug für diese Reaktionen. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch schon Arbeiten der Arbeitsgruppe zu monofunktionalisierten Resorcinarenen, deren Bromderivate zwar nicht völlig unreaktiv, aber doch relativ reaktionsträge waren<sup>[104]</sup>. Bei diesen Kavitanen zeigte sich, dass der Austausch von Brom gegen Iod zu deutlich besseren Ergebnissen führt. In dieser

Hinsicht ist es nötig und sinnvoll, das Heteroatom an Calix[5]arenen zu variieren.

### 3.5 Variationen des Heteroatoms der Calix[5]arene

Ausgehend von den bisherigen Ergebnissen aus den Kreuzkupplungsversuchen einerseits und dem erfolgreichen Syntheseweg zur Bromocalix[5]arene andererseits, wurde entschieden, den Brom-Substituenten durch verschiedene andere funktionelle Gruppen zu ersetzen. Hierfür wurden mehrere Reaktionen in Betracht gezogen. Eine ist die aromatische Finkelstein-Reaktion, die das Bromatom durch ein Iodatomen ersetzen könnte. Eine andere ist die Umpolung mit Hilfe von Lithiumorganyle und deren späteren Umsetzung mit einem anderen Elektrophil. Ein weitere ist die Ullmann-Reaktion, bei der Kupfer-katalysiert eine Kupplung zwischen einem Nukleophil und einem Arylhalogenid durchgeführt wird. Die ersten beiden Reaktionen sind im Arbeitskreis erprobt und haben sich für verschiedene Systeme bewährt<sup>[104-105]</sup>. Die Ullmann-Reaktion wurde im Arbeitskreis bisher noch nicht verwendet, in der Literatur finden sich aber auch Beispiele für komplexere Moleküle<sup>[105b, 105c]</sup>. Die Verwendung eines Lithiumorganyls ist eine relativ harsche Methode. Deswegen wurde entschieden, zuerst die beiden anderen Reaktionstypen zu testen und nur für den Fall, dass diese nicht das gewünschte Ergebnis erzielen, sollte die Umpolung mit Lithiumorganyle untersucht werden.

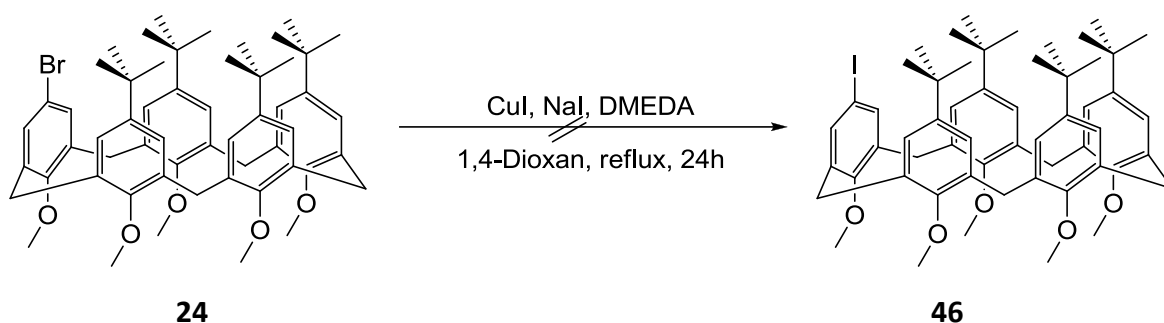
#### 3.5.1 Finkelstein-Reaktion an Bromocalix[5]arenen

Die normale Finkelstein-Reaktion ist eine  $S_N2$ -Reaktion bei der primäre Alkylhalogenide zum Austausch des Halogenatoms mit Alkalimetallhalogeniden umgesetzt werden<sup>[69]</sup>. Bei der Reaktion handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion, bei der Chlor- oder Brom-Atome durch das Iod ersetzt werden. Die Triebkraft der Reaktion ist die erheblich schlechtere Löslichkeit des neu gebildeten Alkalihalogenids im Vergleich mit dem eingesetzten Iodsalz in dem dafür ausgewählten Lösungsmittel, meist Aceton. Diese Reaktion funktioniert aus verschiedenen Gründen mit Arylhalogeniden leider nicht. Eine alternative wurde von *Buchwald* mit einer kupferkatalysierten Reaktion entwickelt<sup>[106]</sup>. Formal ist auch diese eher eine Kreuzkupplung, doch *Buchwald* gab dieser Reaktion den Namen „aromatische Finkelstein-

### 3.5 Variationen des Heteroatoms der Calix[5]arene

Reaktion“. Durch den Zusatz von Diamin-Liganden konnten die ehemals nötigen hohen Temperaturen von über 150 °C auf milde 100 °C gesenkt und das im Überschuss benötigte Kupfer(I)iodid auf katalytische Mengen reduziert werden.

Die aromatische Finkelstein-Reaktion wurde an **24** mit dem Ziel getestet, das monoiodierte Calix[5]aren **46** herzustellen.



**Abb. 3.5.1:** Versuchte Finkelstein-Reaktion von **24** zu **46**.

Katalysator	Ligand	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute
CuI	DMEDA	105	24	-
CuI	DMEDA	105	48	-
CuI	<i>N,N</i> -Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin	105	24	-
CuI	<i>N,N</i> -Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin	105	48	-

**Tabelle 3.5:** Tabelle der verschiedenen getesteten Liganden und Reaktionszeiten für die Finkelstein-Reaktion von **24**.

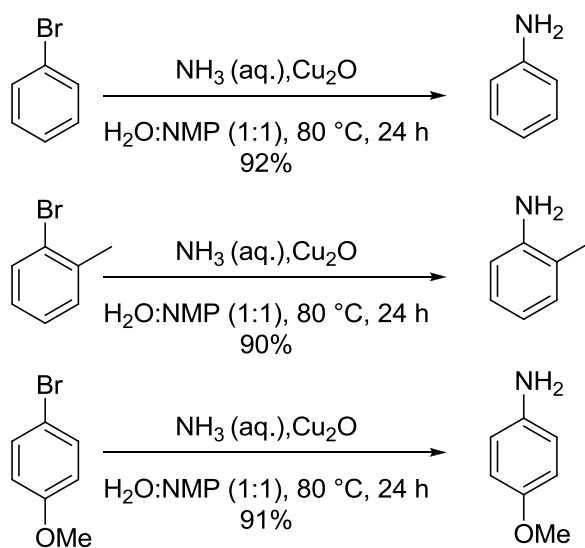
Wie Tabelle 3.5 zeigt, ist bei diesen Versuchen leider in keinem Fall das gewünschte Produkt entstanden. Auch hier konnte größtenteils nicht umgesetztes Edukt reisoliert werden. Weder eine Verlängerung der Reaktionszeit noch die Variation des Diamin-Liganden führten zum Erfolg. Wahrscheinlich ist auch hier wieder wie bei den Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen die Halogen-Kohlenstoff-Bindung zu stark abgeschirmt und damit zu unreaktiv für die Substitution des Halogens unter den getesteten Bedingungen.

## 3.5 Variationen des Heteroatoms der Calix[5]arene

### 3.5.2 Ullmann-Reaktionen an Bromocalix[5]arenen

Die Ullmann-Reaktion ist eine effiziente  $[\text{Cu}^I]$ -katalysierte Reaktion zur Knüpfung von C-C-, C-N- und C-O-Bindungen unter homogenen Bedingungen<sup>[105c]</sup>. Unter Verwendung von Amin-Liganden kann man zum Beispiel aus Arylhalogeniden und Ammoniumchlorid Anilin-Derivate erzeugen, so dass diese Reaktion eine Alternative zur Buchwald-Hartwig-Aminierung darstellt<sup>[107]</sup>. Mittlerweile können bei der Ullmann-Kupplung ähnlich gute und konstante Ausbeuten erreicht werden, wie bei den Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen, indem N-heterozyklische Basen als Lösungsmittel und wässrige Ammoniak-Lösungen bei 80 °C verwendet werden. Unter diesen Bedingungen können sogar kostengünstigere Cu(I)-Katalysatoren wie Cu(I)-Oxid eingesetzt werden<sup>[108]</sup>.

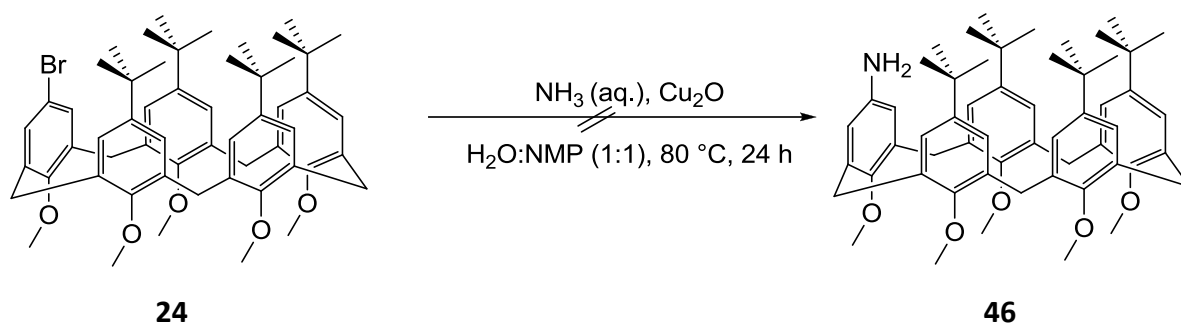
Da diese Reaktion im Arbeitskreis noch unbekannt war, wurden zuvor Testreaktionen an verschiedenen Arylhalogeniden durchgeführt.



**Abb. 3.5.2:** Testreaktionen zu der von Xu beschriebenen Ullmann-Reaktion<sup>[108]</sup>.

Alle drei Testreaktionen zeigten ähnlich gute Ergebnisse wie bei Xu<sup>[108]</sup>. Aus diesem Grund wurde unter diesen Reaktionsbedingungen versucht, aus **24** das Amin-funktionalisierte Calix[5]aren **46** darzustellen.

## 3.5 Variationen des Heteroatoms der Calix[5]arene



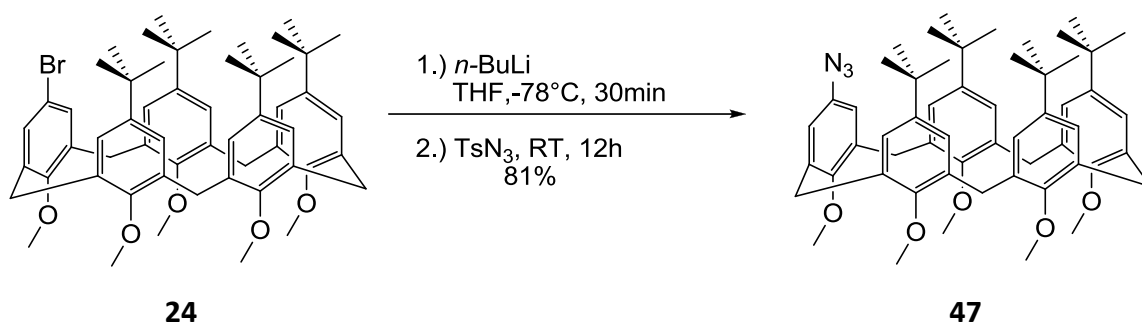
**Abb. 3.5.2:** Versuchte Ullmann-Reaktion von **24** zu **46**.

Die Umfunktionalisierung von Bromocalix[5]arenen hat jedoch auch mit dieser Reaktion nicht funktioniert. Weder eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 48 Stunden noch der Wechsel des Katalysators zu Kupfer(I)iodid brachte einen Erfolg. Da keine der bisher vorgestellten eher milden Substitutionsreaktionen funktioniert hat, wurde anschließend die Umpolung mit Lithiumorganyle an Bromocalix[5]arenen getestet.

### 3.5.3 Umpolung an Bromocalix[5]arenen

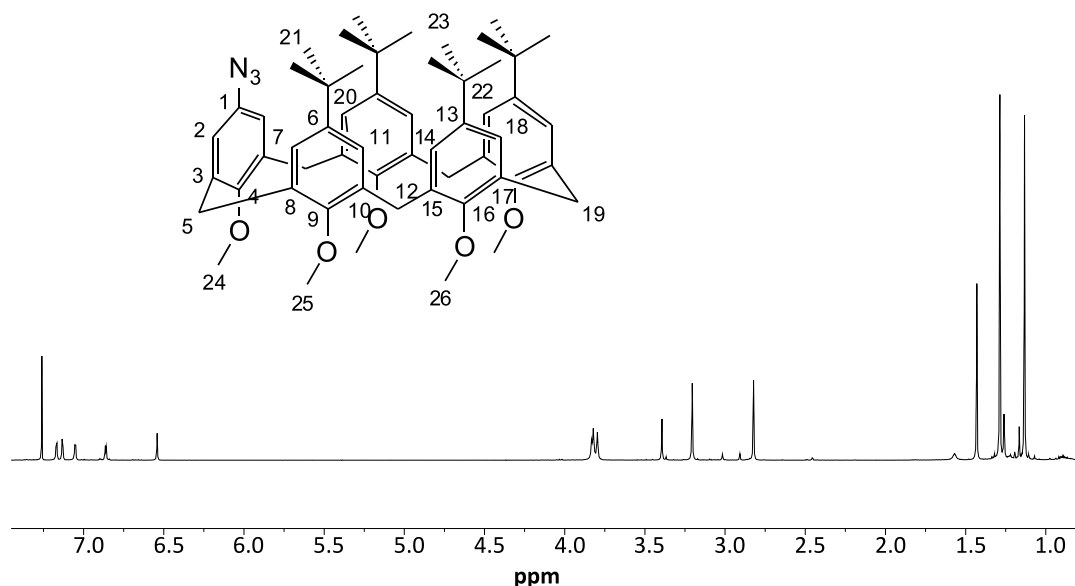
Bei der Umpolung an Aromaten können aus elektrophilen Arylhalogeniden nucleophile Arylmetallverbindungen generiert werden. In den häufigsten Fällen werden dabei Arylbromide mit Magnesium, Lithium oder Lithiumorganyle umgesetzt. Bei dem Einsatz von Lithiumorganyle findet zunächst ein Brom/Lithium-Austausch und es bildet sich die Metallarylverbindung. Dieser wird durch den elektrophilen Angriff des Lithiumkations an die Halogen-Kohlenstoff-Bindung initiiert und es bilden sich der lithiierte Aromat und das Bromorganyl. Die Triebkraft der Umpolung ist die Ausbildung der Kohlenstoff-Lithium-Bindung aufgrund der höheren Elektronegativität des  $sp^2$ -Kohlenstoffatoms des Aromaten<sup>[69, 109]</sup>. Der lithiierte Aromat kann als stark nucleophile Verbindung mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt werden, mit denen er sonst keine elektrophile aromatische Substitution eingehen würde<sup>[104, 110]</sup>. Deswegen wurde versucht das bisher so reaktionsträge Bromocalix[5]aren über einen Brom/Lithium-Austausch mit einem Elektrophil umzusetzen. Als Elektrophil wurde ein Azid in Form von Tosylazid gewählt. So sollte eine Azid-Funktion in das Calix[5]aren-Gerüst eingeführt werden, die zum Beispiel später in eine Amin-Funktion umgewandelt oder in [3+2]-Cycloadditionen eingesetzt werden könnte.

### 3.5 Variationen des Heteroatoms der Calix[5]arene



**Abb. 3.5.3:** Brom/Lithium-Austausch an **24** und anschließende Umsetzung mit TsN<sub>3</sub> zu **47**.

Die Synthese des Azid-funktionalisierten Calix[5]arens **47** erfolgte in einer guten Ausbeute von 81%. Massen- und IR-Spektren konnten die gelungene Umsetzung zeigen. Die exakte Masse bestätigte die Molmasse von 927.436 und im IR-Spektrum erschien eine für die Azid-Gruppe charakteristische Bande bei 2106 cm<sup>-1</sup>. Auch für diese Verbindung ist eine vollständige NMR-spektroskopische Charakterisierung mittels 2D-NMR-Experimenten gelungen. Dabei erfährt der Aromat, an dem die Azid-Gruppe eingeführt wurde, die stärkste chemische Verschiebung, wohingegen die anderen sich nicht signifikant, aber durchaus erkennbar veränderten.



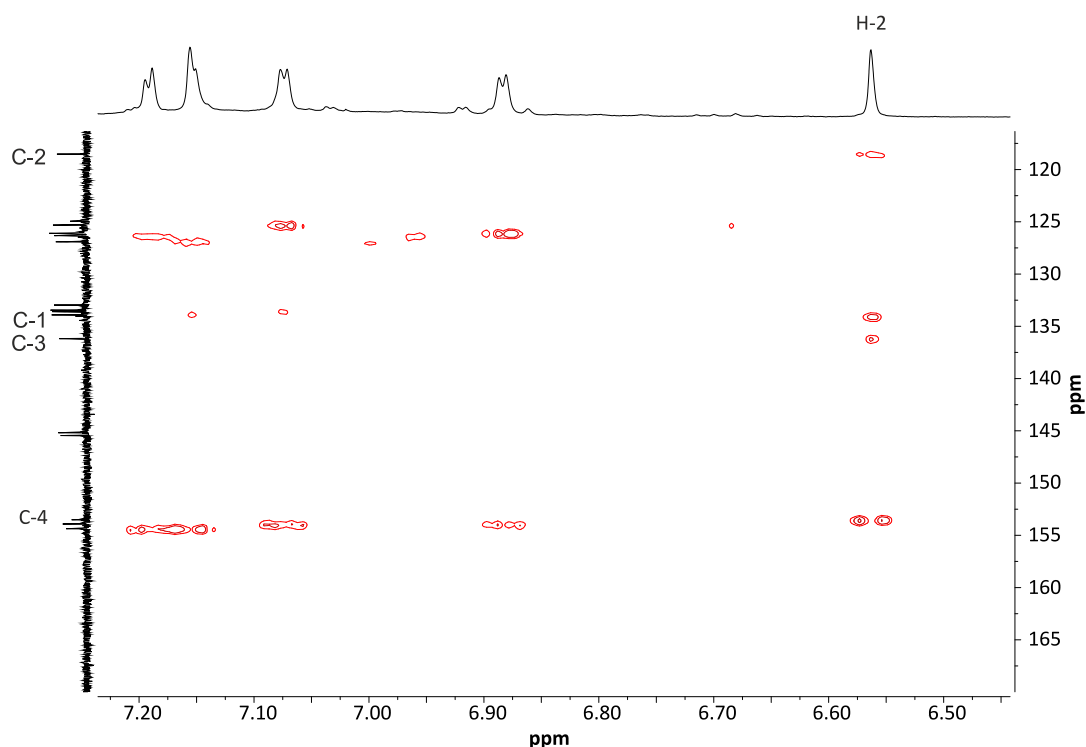
**Abb. 3.5.4:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **47**.

Die eindeutigste Änderung der chemischen Verschiebung erfährt das Protonensignal von H-2. Es wird durch den elektronischen Einfluss der benachbarten Azid-Gruppe stark Hochfeld verschoben.

Das Signal bei 6.54 ppm kann wieder für H-2 zugeordnet werden, da es sich um das einzige

### 3.5 Variationen des Heteroatoms der Calix[5]arene

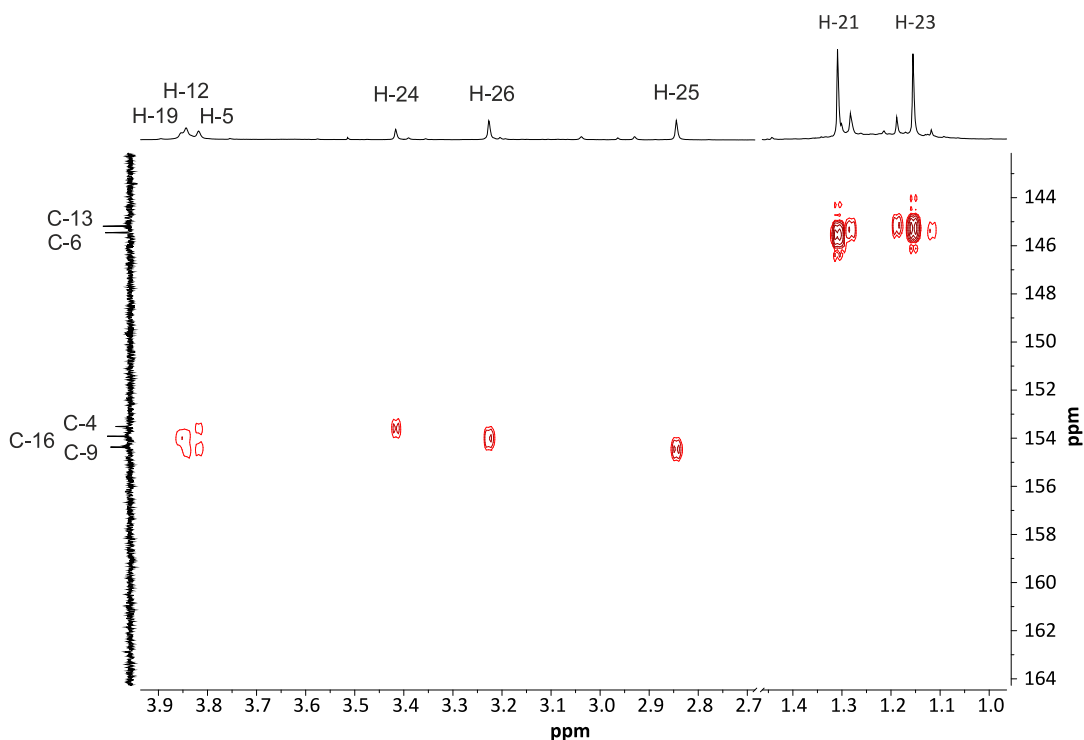
aromatische Singulett handelt. Auf Grund ihrer Integrale kann das breite Signal bei 3.83 ppm H-19 und das bei 3.39 ppm H-24 zugeordnet werden.



**Abb. 3.5.5:** HMBC-Ausschnitt von 7.20 bis 6.50 ppm und von 165 bis 120 ppm von **47**.

Auch hier gelang die vollständige Zuordnung aller <sup>13</sup>C-Atome des monofunktionalisierten Aromaten auf Grund der skalaren *long-range* Kopplungen ausgehend von der Betrachtung des Verhaltens des Protons H-2. Wie in Abbildung 3.5.5 eindeutig erkennbar liegt C-1 bei 134.2 ppm, C-2 bei 118.7 ppm, C-3 bei 136.4 ppm und C-4 bei 153.7 ppm. Die Protonen- und <sup>13</sup>C-Signale der anderen Aromaten konnten ebenfalls durch 2D-NMR-Experimente zugeordnet werden und bestätigten die Ergebnisse, die bei **24** und **26** erzielt wurden. Die Einführung der Azidfunktion über den Brom/Lithium-Austausch hatte kaum Auswirkung auf diese. Dasselbe gilt für die Methylenbrücken, den Methoxygruppen am *lower-rim* und die *tert*-Butylgruppen am *upper-rim*.

### 3.5 Variationen des Heteroatoms der Calix[5]arene



**Abb. 3.5.6:** HMBC-Ausschnitt von 3.9 bis 1.0 ppm und von 164 bis 144 ppm von **47**.

Die Protonensignale der Methylenbrücken von **47** sind etwas breiter und leicht ineinander verschoben als bei **24**, können aber trotzdem wieder eindeutig zugeordnet werden. H-19 koppelt nur mit C-16, H-12 mit C-9 und C-16 beziehungsweise H-19 mit C-4 und C-9. Damit ist H-19 bei 3.38 ppm, H-12 3.82 ppm und H-5 bei 3.79 ppm und C-9 bei 154.5 ppm, C-16 bei 154.2 ppm und C-4 bei 153.7 ppm.

wird die Auswertungen der NMR-Spektren von **24** und **47** verglichen, liegt der Schluss nahe, dass auf Grund der ähnlichen der Verschiebungen der einzelnen Signale und ihrer Multiplizität die beiden Verbindungen eine gleiche Konformation besitzen. Wahrscheinlich wird durch den hohen sterischen Anspruch der *tert*-Butyl- und der Methoxy-Gruppen die Form der Kavität beibehalten und es können sich bei der Reaktion von **24** zu **47** keine zusätzlichen Konformere bilden. Dies liegt wohl daran, dass die Reaktion an der Peripherie des Moleküls stattfindet und an dem Calixaren-Grundgerüst kaum etwas verändert wird. Die stabilisierenden Faktoren, nämlich die *tert*-Butyl- und die Methoxy-Gruppen, verändern sowohl ihre Lage als auch ihre chemische Verschiebung praktisch nicht. Ein möglicher Angriff auf die Methylenbrücken und das damit verbundene Aufbrechen der kelchförmigen Struktur des Moleküls wurde nicht beobachtet. Abschließend lässt sich sagen, dass die Umpolung mit *n*-BuLi eine erfolgreiche Methode ist, um das Azid-funktionalisierte Calix[5]aren **47** synthetisch zugänglich zu machen. Neben der Azid-Funktion sollte es zudem möglich sein auf diese Art weitere



### 3.5 Variationen des Heteroatoms der Calix[5]arene

funktionelle Gruppen wie Iodide, Hydroxide, Carboxyle oder Borsäureester einzuführen. Der entwickelte Syntheseweg eröffnet daher erstmals einen Zugang zu einer breiten Vielfalt an monofunktionalisierten Calix[5]arene.

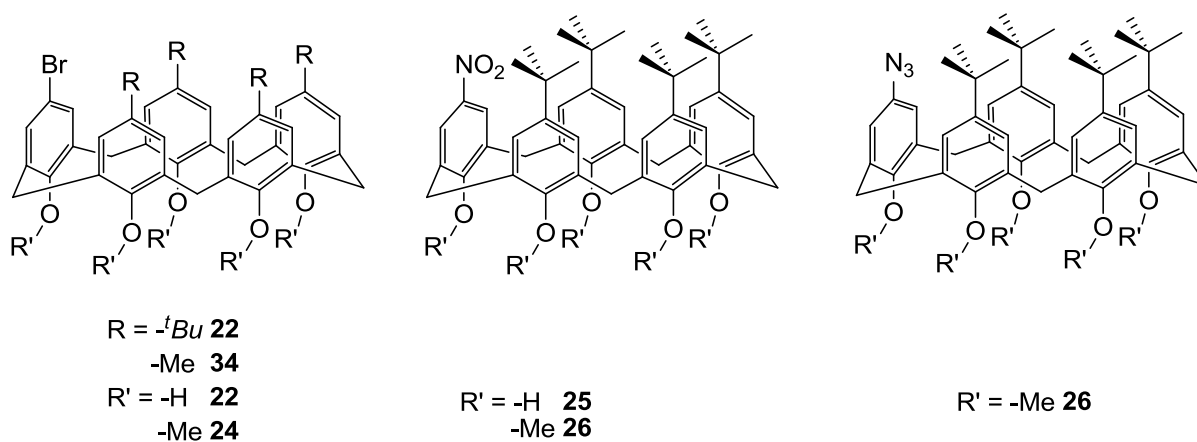
## 4. Zusammenfassung und Ausblick

### 4. Zusammenfassung und Ausblick

#### 4.1 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die modulare Synthese monofunktionalisierter Calix[5]arene. Zum Aufbau der Calixaren-Struktur wurde die Fragmentkondensation als Zyklisierungsmethode gewählt. Dabei konnten kurze Syntheserouten zu den benötigten Kondensationsbausteinen entwickelt und eine allgemeingültige Vorschrift für die abschließende Zyklisierungsreaktion ausgearbeitet werden. Es ist hervorzuheben, dass die Umsetzung des modularen Synthesepinzips in der Darstellung monofunktionalisierter Calix[5]arene mit der Vereinheitlichung der einzelnen Reaktionsschritte für verschiedene Funktionalisierungen und Alkyl-Substituenten erfolgreich gelungen ist.

Dies ermöglichte die Darstellung von fünf bislang unbekannten Calix[5]arenen und dem nitro-funktionalisierten *tert*-Butylcalix[5]aren über die Fragmentkondensation (siehe Abbildung 4.1).



**Abb. 4.1:** Erfolgreich dargestellte monofunktionalisierte Calix[5]arene **22**, **24**, **25**, **26**, **34** und **36**.

Die Zielverbindungen **22**, **24**, **25**, **26**, **34** und **36** konnten NMR- und massenspektrometrisch vollständig charakterisiert werden. Hierbei waren die 2D-NMR-Experimente [<sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H]-COSY, [<sup>13</sup>C,<sup>1</sup>H]-HMBC, [<sup>13</sup>C,<sup>1</sup>H]-HMQC und [<sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H]-NOSY ein wichtiges Werkzeug, um eine eindeutige Zuordnung der einzelnen Signale vornehmen zu können. Mit Hilfe dieser konnte der Einfluss der verschiedenen Funktionalisierungen und Alkyl-Reste auf die elektronischen und konformativen Eigenschaften des *upper-rim* der Calixarene ermittelt werden. Die Verände-

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Beeinflussung der Elektronendichte eines Aromaten hat das komplette Molekülsystem beeinflusst und wurde sichtbar in der Aufspaltung des Signalsatzes im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zu einem komplexeren System.

Durch die Veretherung der Hydroxyfunktionen am *lower-rim* wurde die konformative Flexibilität des Systems soweit eingeschränkt, dass eine Verdrillung der Methylenbrücken verhindert wurde. Die Erhöhung des sterischen Anspruchs ( $\text{Me} > \text{H}$ ) ist damit offensichtlich ein stärkerer konformativer Anker als die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxyfunktionen. Dies wird in den NMR-Spektren dadurch deutlich, dass die Methylenbrücken dieser Verbindungen scharfe Signalsätze ergeben, während die OH-freien dies nicht tun.

Durch Variation der Alkyl-Reste an Calix[5]arenen (*tert*-Butyl- und Methylreste) wurde erkannt, dass die Raumauffüllung im Falle der kleineren Methylreste zu gering ist, um eine Rotation der Methylenbrücken zu verhindern. Dahingegen ist bei den *tert*-butylsubstituierten Calix[5]arenen die Rotationsbarriere groß genug, um die Umwandlung der *cone*-Struktur in andere mögliche Konformere zu unterbinden.

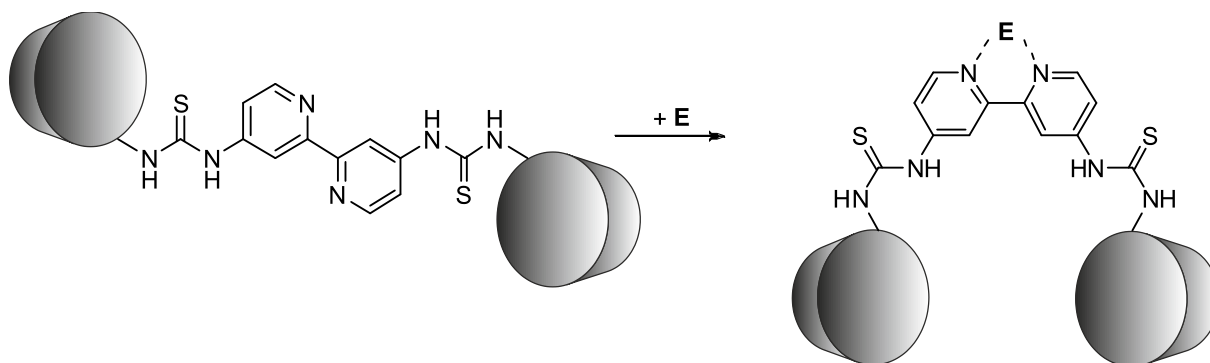
Zugleich ist der hohe sterische Anspruch der *tert*-Butylgruppen vermutlich aber auch für eine räumliche Abschirmung der Monofunktionalisierung verantwortlich. Im Falle von **22** und **24** gelang es daher bedauerlicherweise nicht, den Brom-Substituenten in Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen umzusetzen. Dabei wurden sowohl Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen als auch Kupfer-katalysierte *Ullmann*-artigen Reaktionen getestet. Vermutlich ist der kritische Schritt die oxidative Addition des Übergangsmetalls an das Substrat. Da entweder die Katalysator-Spezies nicht reaktiv genug ist oder aber die *tert*-Butylgruppen dem Katalysator nicht ausreichend Platz lassen, um in die Brom-Kohlenstoffbindung zu insertieren. Erst durch die Umsetzung des Brom-funktionalisierten Calix[5]arens mit *n*-BuLi gelang die Aktivierung der Br-C-Bindung für weitere Reaktionen. So konnte nach dem Brom-Lithium-Austausch am *upper-rim* die Azid-Gruppe eingebracht werden. Die erfolgreiche Synthese des Azid-funktionalisierten Calix[5]arens **36** zeigte, dass sich Brom-funktionalisierte Calixarene als Ausgangsverbindung zur Einführung weiterer funktioneller Gruppen eignen. Prinzipiell sollte damit die Synthese einer breiten Vielfalt substituierter Calix[5]arene möglich sein.

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

### 4.2 Ausblick

Eine möglich denkbare attraktive Folgereaktion wäre die Einführung eines Iod-Substituenten. So könnte die Reaktivität des Calixarens in Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen erhöht werden. Die Erfahrungen zeigen, dass sich auf diese Weise die Affinität gegenüber solchen Reaktionen stark erhöhen lässt. Dieses konnte in unserer Arbeitsgruppe schon am Beispiel der Resorcinaren von *O. Haß* gezeigt werden<sup>[104]</sup>. Als weiteres Beispiel seien die von *Haino et al.* erfolgreich durchgeführten *Sonogashira*-Reaktionen an zweifach iodierten Calix[5]arenen genannt<sup>[52]</sup>. Interessant ist dies vor allem, da diese Reaktion einen möglichen Weg zur Erweiterung von Calixaren zu größeren supramolekularen Systemen darstellt.

Aber auch das Azid-funktionalisierten Calix[5]aren **36** bietet Möglichkeiten zum Aufbau neuer Rezeptorsysteme. Eine davon ist die Reduktion zum entsprechenden Amin mittels *Staudinger*-Reaktion oder alternativ nach *Soai* mit Natriumborhydrid und Methanol<sup>[111]</sup>. Beide Reaktionen haben in unserem Arbeitskreis bereits gute Ergebnisse geliefert, wenn sterisch anspruchsvollere Azidverbindungen zu den entsprechenden Aminen reduziert werden sollten<sup>[62, 110a]</sup>. Aus den Amin-funktionalisierten Calixarenen und Diisothiocyanato-2,2'-bipyridinen könnten anschließend allosterische Rezeptoren aufgebaut werden.

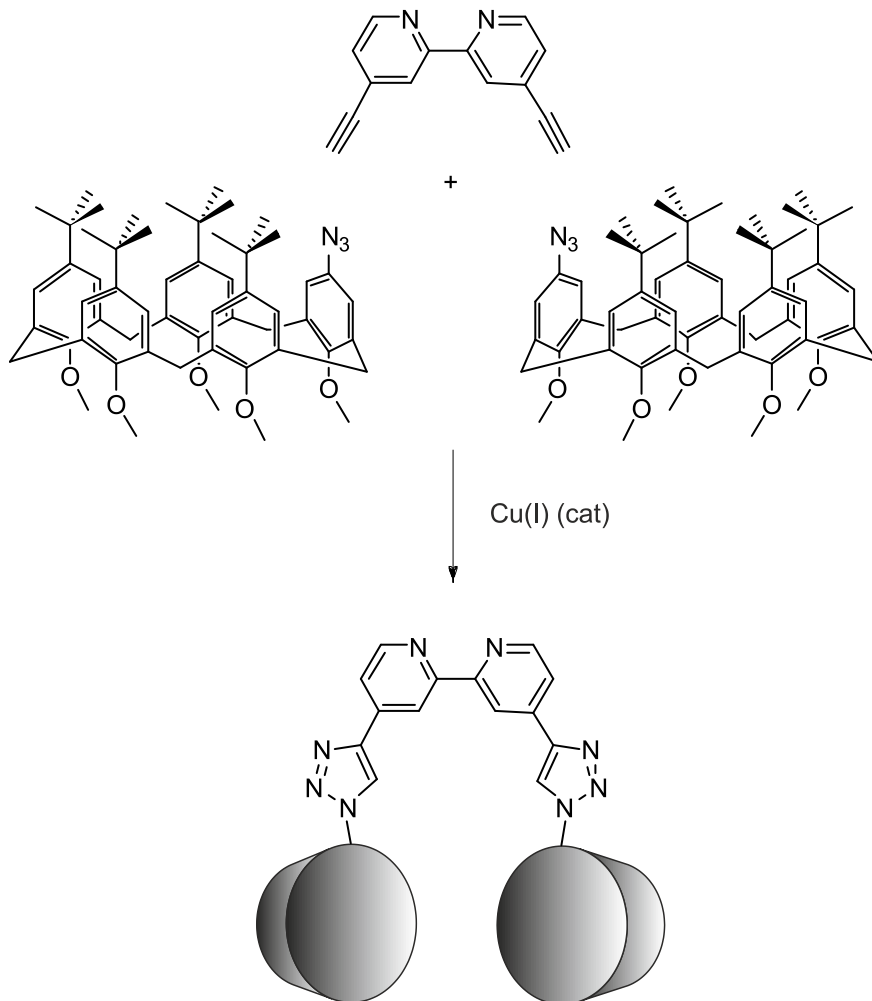


**Abb. 4.2:** Positive allosterische Funktionalität am Beispiel des Rezeptors in 4,4'-Substitution.

Arbeiten zu 2,2'-Bipyridinen als allosterische Zentren lieferten schon bei *Haß*<sup>[104]</sup> und *Kremer*<sup>[62]</sup> aus unserem Arbeitskreis sehr gute Ergebnisse. *Haß* kombinierte zwei Resorcinarene mit 2,2'-Bipyridinen so, dass die beiden schalenförmigen Moleküle übereinander angeordnet werden konnten und damit ein Adamantancarbonsäureadamantylester als neutrales Gastmolekül binden konnten. *Kremer* nutzte als Erkennungseinheit  $\beta$ -Cyclodextrine und verknüpfte diese über eine Diisothiocyanat-2,2'-bipyridin-Einheit miteinander. Diese besitzen eine schaltbare Kavität, in der Capsaicin gebunden werden kann.

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Eine alternative Möglichkeit Erkennungseinheit und allosterisches Zentrum miteinander zu verknüpfen, bieten 1,3-dipolare Cycloadditionen zwischen Aziden und Alkinen (Klickreaktionen nach Sharpless<sup>[112]</sup>). Damit könnte das Azid-funktionalisierte-Calix[5]aren **47** mit 4,4′-, 6,6′, oder 4,6′-Diethinyl-2,2′-Bipyridinen über eine 1,2,3-Triazol-Einheit verbunden werden. Je nach Auswahl des Katalysators werden dabei 1,4 oder 1,5-substituierte 1,2,3-Triazole gebildet.



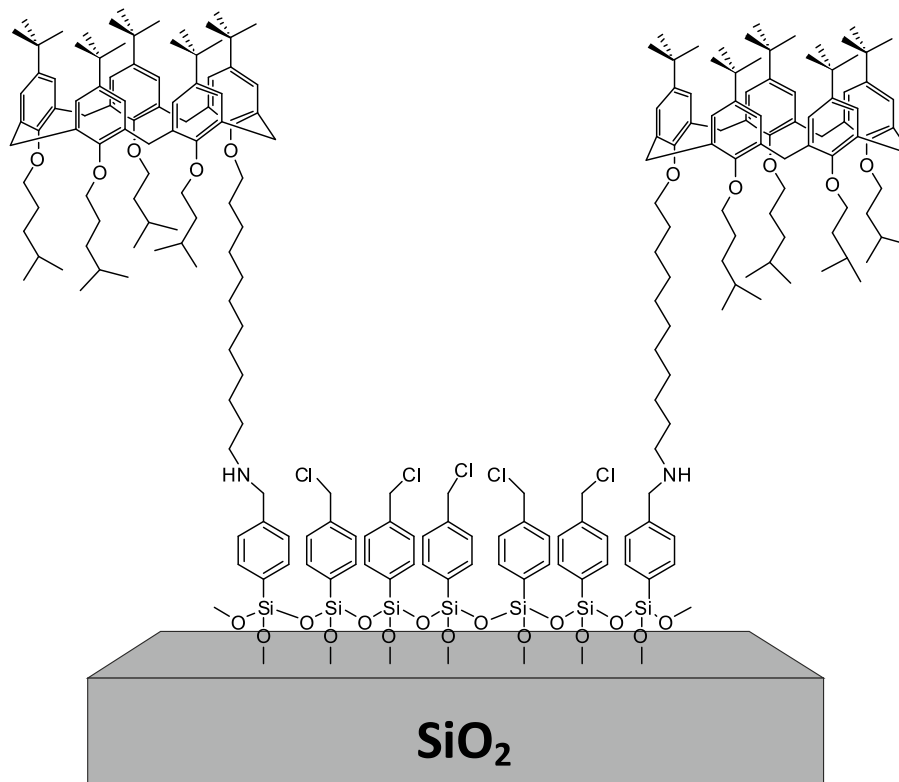
**Abb. 4.4:** Beispiel eines über 1,2,3-Triazole verknüpften Rezeptors.

Die hierfür benötigten Diethinyl-2,2′-Bipyridine sind entweder schon im Arbeitskreis synthetisiert worden<sup>[113]</sup> oder aus der Literatur bekannt<sup>[114]</sup>. Im Vergleich zu den Rezeptoren mit Thioharnstoff-Verknüpfung (Abb. 4.2) liegt bei den Triazol-verknüpften Rezeptoren ein anderer Abstand und Winkel zwischen den beiden Kavitäten vor. Die Wahl der Verknüpfungseinheit biete demnach eine weitere Möglichkeit die Selektivität des Rezeptors zu beeinflussen.

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Eine weitere mögliche Anwendung der in dieser Arbeit entwickelten Calix[5]arene wäre das Anbringen der Verbindungen auf Oberflächen, die dann zum Beispiel zur Sensorik verwendet werden könnte. Wie Arbeiten von *Gattuso et al.* zeigten, ist es möglich, Calix[5]arene auf funktionalisierte Siliciumdioxid-Oberflächen anzubringen.

Durch Röntgenphotoelektronenspektroskopie (XPS) und UV/VIS-Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die modifizierten Oberflächen als optische Sensoren für Ammoniumionen dienen können<sup>[59]</sup>. Die Immobilisierung der Calix[5]arene erfolgte dabei über endständige Amin-Funktionen an langen Alkylketten des *lower-rims* auf [4-(Chlormethyl)phenyl]silan-funktionalisierten Quartz-Oberflächen.



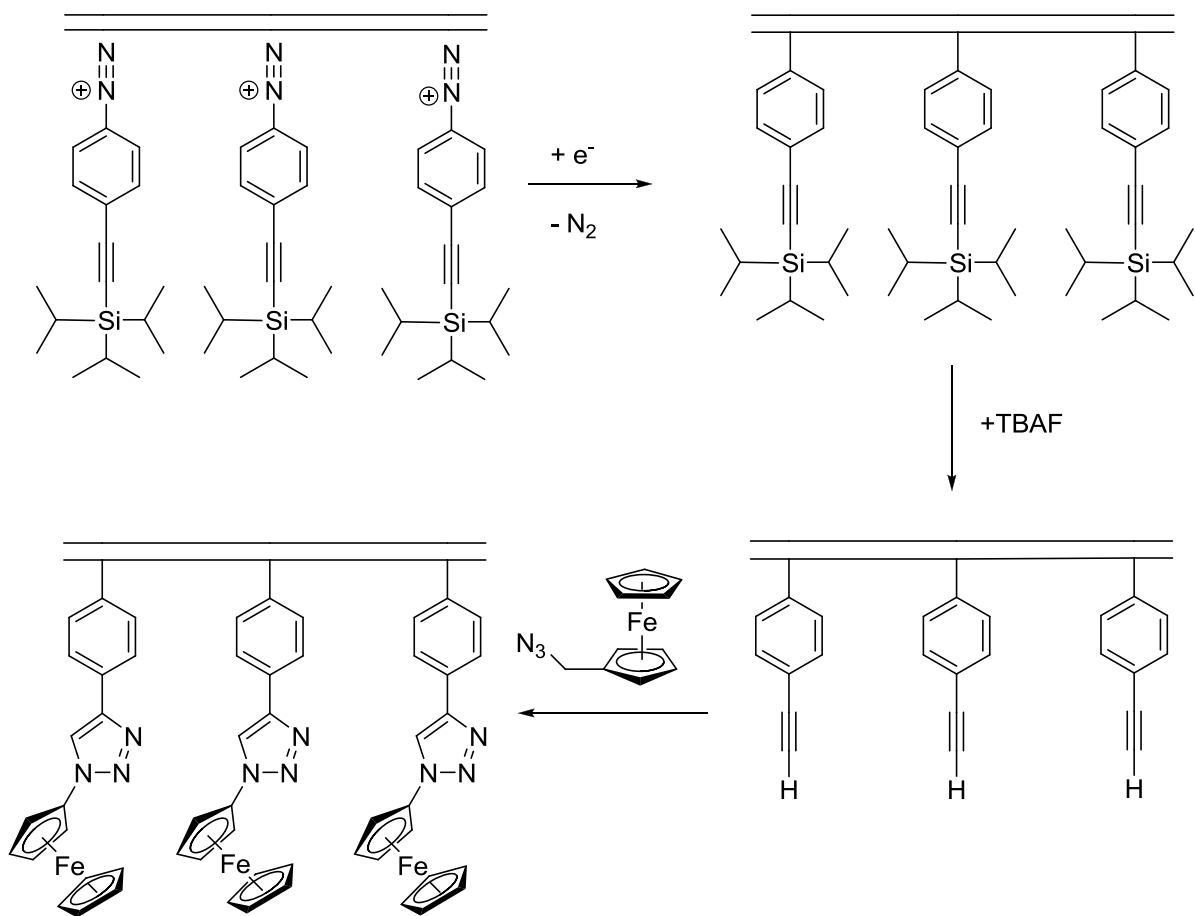
**Abb. 4.5:** Calix-SAM Oberfläche von *Gattuso*<sup>[59]</sup>.

Hinsichtlich der Sensorik sind Calix[5]arene nicht nur gute Wirtmoleküle für lineare Alkylammonium-Ionen, sondern auch ideal für die Detektion von  $\alpha$ - und  $\omega$ -Aminosäuren<sup>[115]</sup>, sowie aliphatische Di- und Polyamine in Lösung<sup>[55]</sup>.

Die Modifizierung funktionalisierter Oberflächen ist auch durch die 1,3-dipolare Cycloadditionen zwischen Aziden und Alkinen möglich (*Klick-Reaktionen*). *Podvorica* gelang es durch

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

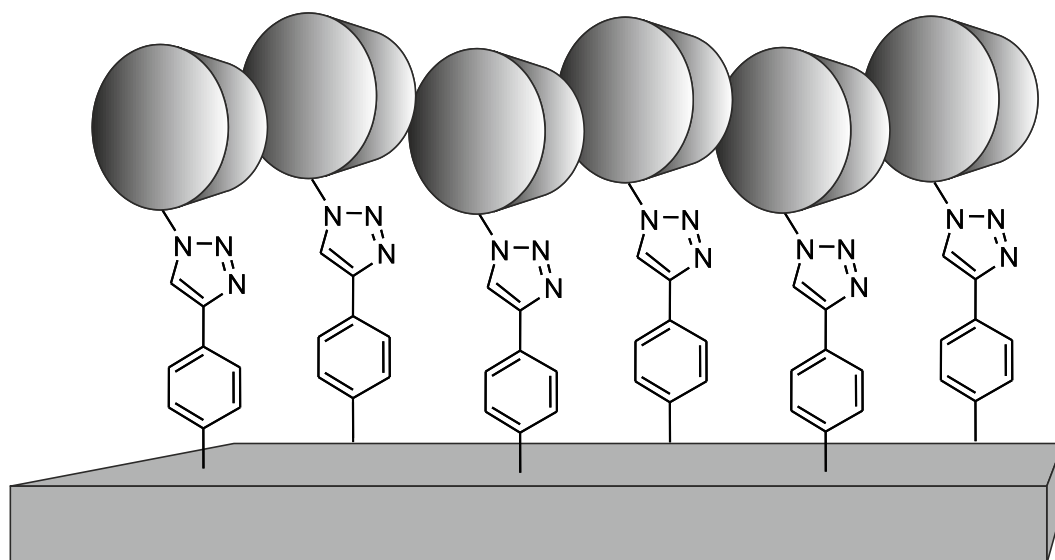
*electrografting* ultradünne, organische Schichten von einer Monolage auf Kupfer- und Kohlenstoff-Oberflächen mit sterisch anspruchsvollen Aryldiaziniumsalzen aufzutragen<sup>[116]</sup>. Dieses Konzept wurde von *Hapiot et al.* weiterentwickelt, um damit reaktive Ethinyl-Aryl-Monolagen auf Kohlenstoffoberflächen anzubringen<sup>[117]</sup>. Für den *grafting*-Prozess nutzte er das TIPS-geschützte Ethinyl-Aryldiamoniumsalz. Nach Entschützung mit TBAF war das endständige Alkin reaktiv genug, um unter Kupfer-Katalyse mit Azidomethylferrocen zum 1,2,3-Triazol-Bindung zu reagieren.



**Abb. 4.6:** Selektive Oberflächenfunktionalisierung zu Monolagen durch Postfunktionalisierung via *Klick-Chemie*<sup>[117]</sup>.

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Diese Strategie der Oberflächenfunktionalisierung wäre prinzipiell auch mit dem Azid-funktionalisiertencalix[5]aren **47** denkbar und würde interessante Anwendungsmöglichkeiten zum Beispiel im Bereich von Sensortechnik oder Filtern eröffnen. Im Vorfeld jedoch müssten die Reaktionsbedingungen zur Realisierung der CuAAC von **47** mit verschiedenen Substraten ermittelt werden.



**Abb. 4.7:** Mögliche Monolage von Calix[5]arenen auf einer Oberfläche via *Klick*-Chemie.



## 5. Experimenteller Teil

### 5. Experimenteller Teil

#### 5.1 Allgemeine Angaben

##### NMR-Spektroskopie

Die  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren, sowie die H,H-COSY-, HMBC-, HMQC- NOESY- und DOSY-NMR-Experimente wurden an einem *Avance DMX 500*-, *Avance DPX 400*- oder *Avance DPX 300*-Spektrometer der Firma *Bruker* aufgenommen. Zur Kalibrierung wurden in den  $^1\text{H}$ -Spektren die nicht-deuterten Anteile des Lösemittels und in den  $^{13}\text{C}$ -Spektren die deuterten Lösemittel als interne Standards verwendet.  $^{31}\text{P}$ -Spektren wurden mittels eines externen Standards ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) kalibriert. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe der Software *TopSpin 3* der Firma *Bruker*.

##### Massenspektrometrie

EI-Massenspektren wurden entweder an einem *MAT 95 XL*- oder einem *MAT 90*-Spektrometer der Firma *Thermo Finnigan* gemessen. ESI-Massenspektren wurden an einem *mircoTOF-Q*-Spektrometer der Firma *Bruker*. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe der Software *Compass* der Firma *Bruker*.

##### Chromatographie

Die säulenchromatographischen Trennungen erfolgten an Kieselgel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ) der Firma *Merck*. Die jeweiligen Laufmittel sind in den Reaktionsvorschriften angegeben.

Zur Reaktionskontrolle und Verfolgung der säulenchromatographischen Trennung wurden Aluminium-Chromatographie-Folien (Kieselgel *60F<sub>254</sub>* der Firma *Merck*) verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht der Wellenlängen 254 und 366 nm.

##### Lösemittel

Lösemittel wurden wie gekauft verwendet, vor dem Gebrauch destilliert oder nach literaturbekannten Vorschriften getrocknet.

## 5. Experimenteller Teil

### Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien wurden bei folgenden Firmen gekauft oder wurden kostenlos zur Verfügung gestellt:

*ABCR, Acros, Alfa Aesar, BASF, Fluorochem, Merck, Sigma-Aldrich, TCI, VWR.*

### Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre

Wasser- und/oder luftempfindliche Reaktionen wurden mit der Schlenktechnik durchgeführt. Dabei wurden die Glasapparaturen unter vermindertem Druck mehrfach ausgeheizt und mit getrocknetem Argon belüftet. Die Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt.

### Folgende Chemikalien wurden gemäß Literaturvorschriften hergestellt:

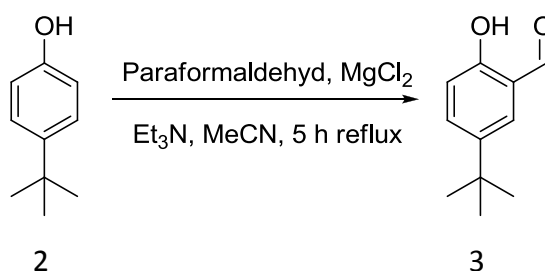
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)<sup>[118]</sup>

Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid<sup>[119]</sup>

Bis(triphenylphosphan)nickel(II)bromid<sup>[120]</sup>

## 5.2 Synthese

### 5-*tert*-Butyl-2-hydroxybenzaldehyd (**3**)<sup>[74]</sup>



**3** wurde nach der Vorschrift von *Knight* hergestellt<sup>[74]</sup>. Zu 300 mL trockenem Acetonitril wurden 10.0 g (66.7 mmol) **2**, 35 mL (250 mmol) trockenes Triethylamin und 8.50 g (90.0 mmol) MgCl<sub>2</sub> gegeben und für 15 Minuten gerührt. Danach wurden 13.5 g (450 mmol) *para*-Formaldehyd zugegeben und 5 Stunden unter Argonatmosphäre unter Rückfluss gerührt. Die Lösung färbte sich nach kurzer Zeit charakteristisch gelb. Nach Abkühlen auf Raum-

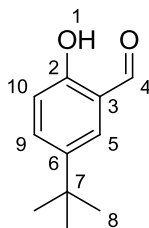
## 5. Experimenteller Teil

temperatur wurde die Lösung mit 5% HCl gequenchet und weitere 30 Minuten gerührt. Abschließend wurde die organische Phase mit Diethylether extrahiert, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Produkt wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 11.65 g (98 %, Lit.: 98 %<sup>[74]</sup>)

Summenformel:  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$

Molare Masse: 178.23 g/mol



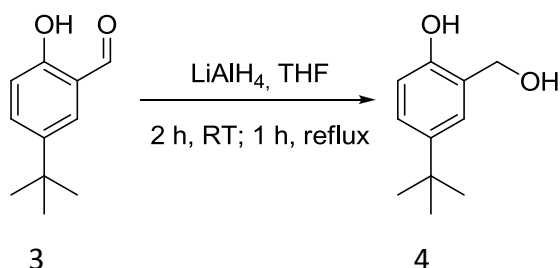
**$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , RT)  $\delta$  [ppm] = 10.86 (s, 1 H, H-1); 9.89 (s, 1 H, H-4); 7.58 (dd, 1 H,  $^3J_{9,10} = 8.8$  Hz,  $^4J_{9,5} = 2.5$  Hz, H-9); 7.51 (d, 1H,  $^4J_{5,9} = 2.5$  Hz, H-5); 6.94 Hz (d, 1H,  $^3J_{10,9} = 8.7$  Hz, H-10); 1.33 (s, 9 H, H-8).**

**$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , RT)  $\delta$  [ppm] = 197.0 (C-4); 159.8 (C-2); 143.0 (C-6); 134.8 (C-9) 129.9 (C-5); 120.2 (C-3); 117.3 (C-10); 34.2 (C-7); 31.7 (C-8).**

**MS: (EI)  $m/z$  (%) = 180 (28) [ $\text{M}^+$ ]; 165 (12) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ]; 162 (24) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ]; 147 (100) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$ ].**

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturdaten<sup>[74]</sup>.

### 4-tert-Butyl-2-(hydroxymethyl)phenol (4)<sup>[121]</sup>



Es wurden 3.51 g (92.6 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in 100 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre suspendiert und für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurden langsam 11.00 g (61.7 mmol) 3

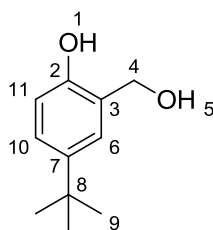
## 5. Experimenteller Teil

gelöst in 50 mL trockenem THF zugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur und 1 Stunde unter Rückfluss gerührt. Dann wurde die Suspension auf 0 °C gekühlt, vorsichtig mit 2 M Salzsäure angesäuert, mit Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Danach wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 10.6 g (95 %)

Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

Molare Masse: 180.24 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] = 7.22 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>10,6</sub> = 2.5 Hz, H-10); 7.05 (d, 1 H, <sup>4</sup>J<sub>6,10</sub> = 2.5 Hz, H-6); 6.82 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>11,10</sub> = 8.5 Hz, H-11); 4.83 (s, 2 H, H-4); 1.28 (s, 9 H, H-9).**

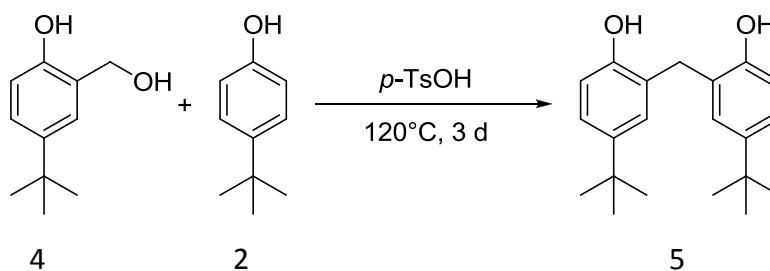
**<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] = 153.7 (C-2); 143.2 (C-7); 126.3 (C-10); 124.9 (C-6); 124.2 (C-3); 116.1 (C-11); 65.0 (C-4); 34.2 (C-8); 31.7 (C-9).**

**MS: (EI) m/z (%) = 180 (28) [M<sup>+</sup>]; 165 (12) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>]; 162 (24) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O]; 147 (100) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O].**

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturdaten<sup>[121]</sup>.

## 5. Experimenteller Teil

### 2,2'-Methylenbis-(4-*tert*-butylphenol) (5)<sup>[77]</sup>

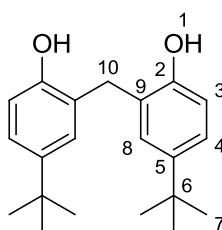


Es wurden 10.2 g (56.7 mmol) 4, 17.0 g (113.1 mmol) 2 und 0.30 g *p*-TsOH in 150 mL Toluol gelöst und drei Tage unter Rückfluss gerührt. Das überschüssige *tert*-Butylphenol wurde dann mittels Wasserdampfdestillation entfernt. Der rote Rückstand wurde mehrmals aus Hexan/CHCl<sub>3</sub> (3:1) umkristallisiert, wobei das Produkt als weißer Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 12.0 g (68 %)

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

Molare Masse: 312.45 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT)  $\delta$  [ppm] = 7.33 (d, 2 H, <sup>4</sup>J<sub>8,4</sub> = 2.5 Hz, H-8); 7.11 (dd, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4,8</sub> = 2.5 Hz, H-4); 6.77 (d, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8.4 Hz, H-3); 3.93 (s, 2 H, H-10); 1.29 (s, 18H, H-7).

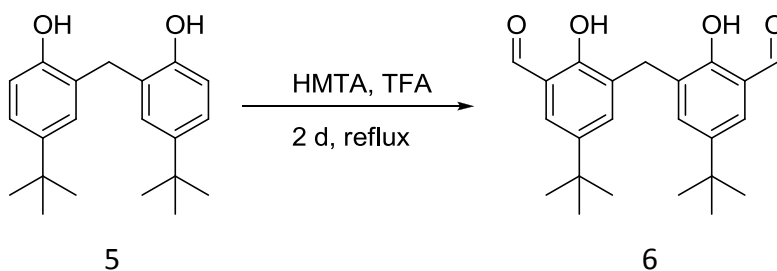
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT)  $\delta$  [ppm] = 150.3 (C-2); 144.3 (C-5); 127.7 (C-8); 126.6 (C-9); 124.8 (C-4); 115.5 (C-3); 34.2 (C-6); 31.7 (C-7); 31.0 (C-10).

**MS: (EI) m/z (%)** = 312 (48) [M<sup>+</sup>]; 297 (100) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>]; 257 (12) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]; 242 (60) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>]; 163 (16) [M<sup>+</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O]; 147 (48) [M<sup>+</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O-OH].

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturdaten<sup>[122]</sup>.

## 5. Experimenteller Teil

### 3,3'-Methylenbis(5-(*tert*-butyl)-2-hydroxybenzaldehyd) (6)

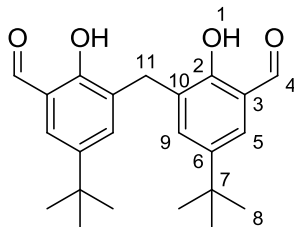


Es wurden 3.60 g (11.5 mmol) 5 und 6.46 g (67.9 mmol) Hexamethylentetramin in 20 mL TFA gelöst und zwei Tage bei 90 °C gerührt. Anschließend wurden 60 mL Wasser zugegeben und für vier Stunden bei 80 °C gerührt. Der entstandene hellgelbe Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei das Produkt erhalten wurde.

Ausbeute: 3.87 g (92 %)

Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>

Molare Masse: 368.47 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, RT)  $\delta$  [ppm] = 11.33 (s, 2 H, H-1); 9.99 (s, 2 H, H-4); 7.65 (m, 4 H, H-5, H-9); 4.04 (s, 2 H, H-11); 1.29 (s, 18 H, H-8).

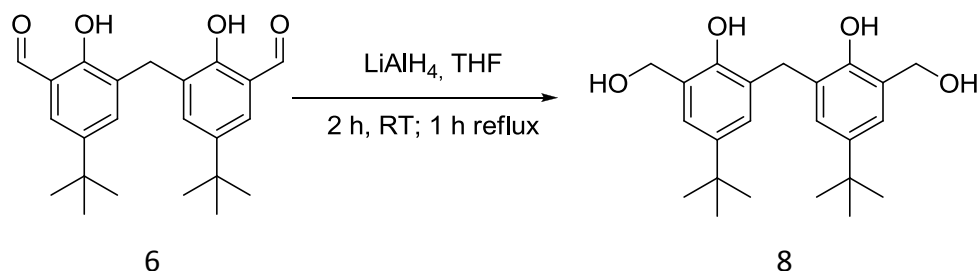
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, RT)  $\delta$  [ppm] = 199.8 (C-4), 159.0 (C-2), 143.8 (C-6), 137.3 (C-9), 130.1 (C-5), 129.2 (C-10), 121.6 (C-3), 35.4 (C-7), 32.2 (C-8), 29.7 (C-11).

**MS:** (ESI, (-))  $m/z$  (%) = 367.1 (100) [M]<sup>-</sup>.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturdaten<sup>[123]</sup>.

## 5. Experimenteller Teil

### 6,6'-Methylenbis(4-(*tert*-butyl)-2-(hydroxymethyl)phenol) (8)

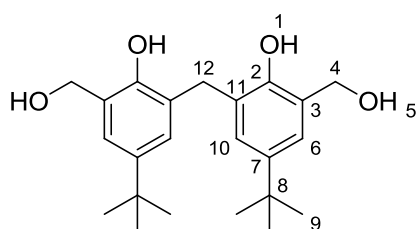


Es wurden 2.09 g (55.1 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in 50 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre suspendiert und für 15 Minuten gerührt. Innerhalb einer Stunde wurden dann 7.00 g (19.0 mmol) 6 gelöst in 75 mL THF zugetropft. Die graue Suspension wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur und eine Stunde unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension mit 2 M HCl vorsichtig angesäuert, mit 100 mL Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde fünfmal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wobei das Produkt als weißer Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 6.71 g (95 %)

Summenformel:  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$

Molare Masse: 372.50 g/mol



$^1\text{H-NMR}$ : (400 MHz, Aceton- $d_6$ , RT)  $\delta$  [ppm] = 7.26 (d, 2 H,  $^4J_{10,6} = 1.9$  Hz, H-10); 7.05 (d, 2 H,  $^4J_{6,10} = 1.9$  Hz, H-6); 4.78 (s, 4 H, H-4); 3.92 (s, 2 H, H-12); 1.23 (s, 18 H, H-9).

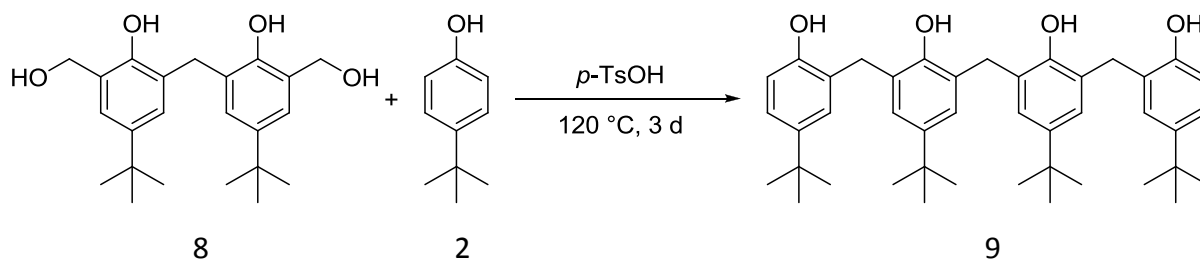
$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz, Aceton- $d_6$ , RT)  $\delta$  [ppm] = 152.3 (C-2); 143.7 (C-7); 128.8 (C-11); 128.1 (C-10); 127.3 (C-3); 123.9 (C-6); 64.8 (C-4); 35.4 (C-8); 32.7 (C-9); 31.3 (C-12).

MS: (ESI, (-))  $m/z$  (%) = 371.3 (100)  $[\text{M}]^-$ .

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturdaten<sup>[124]</sup>.

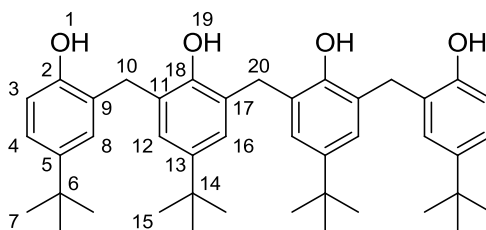
## 5. Experimenteller Teil

### 6,6'-Methylenbis(4-(*tert*-butyl)-2-(5-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylphenol) (9)



Es wurden 5.00 g (13.4 mmol) 8, 12.00 g (79.9 mmol) 2 und 0.30 g (1.75 mmol) *p*-TsOH in 100 mL Toluol gelöst und drei Tage unter Rückfluss gerührt. Das überschüssige *tert*-Butylphenol wurde dann mittels Wasserdampfdestillation entfernt. Das rötliche Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan : Ethylacetat 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 6.14 g (71.8 %)  
Summenformel: C<sub>43</sub>H<sub>56</sub>O<sub>4</sub>  
Molare Masse: 636.90 g/mol  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.46 (Cyclohexan : Ethylacetat 1:1)



<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, RT) δ [ppm] = 7.28 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>4-8</sub> = 2,4 Hz, H-4); 7.12 (d, 2H, <sup>3</sup>J<sub>16-12</sub> = 2,8 Hz, H-16); 7.10-7.07 (m, 4H, H-8, H-12); 6.81 (d, 2H, <sup>4</sup>J<sub>3-8</sub> = 9.1 Hz, H-3); 3.87 (b, 2H, H-20); 3.86 (b, 4H, H-10); 1.25 (s, 18H, H-7); 1.22 (s, 18H, H-15).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, RT) δ [ppm] = 150.0 (C-2); 146.5 (C-18); 144.4 (C-5); 144.2 (C-13); 127.7 (C-4); 127.4 (C-17); 126.9 (C-11, C-9)\*; 126.8 (C-9, C-11)\*; 125.8 (C-8, C-12)\*; 125.6 (C-16); 124.4(C-8, C-12)\*; 114.9 (C-3); 33.9 (C-6); 33.9 (C-14); 32.3 (C-20); 31.9 (C-10); 31.4 (C-7); 31.3 (C-15).

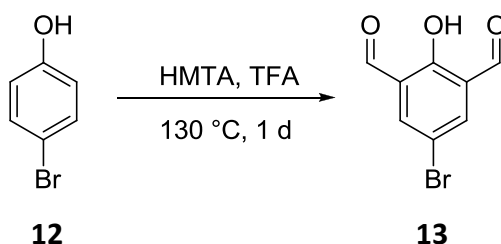
\*Zuordnung nicht eindeutig



## 5. Experimenteller Teil

MS: (ESI, (-)) m/z (%) = 635.6 (100) [M]<sup>-</sup>.

### 4-Brom-2,6-diformylphenol (**13**)<sup>[79]</sup>

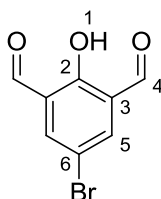


**13** wurde nach der Vorschrift von *Lindoy* hergestellt<sup>[79]</sup>. 8.00 g (46.2 mmol) **12** wurden mit 16.2 g (115,6 mmol) Hexamethylentetramin in 50 ml TFA gelöst und einen Tag lang bei 130 °C gerührt. Anschließend wurde die gelbliche Lösung mit 200 ml 4 M Salzsäure versetzt und über Nacht stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, aus einem Gemisch aus Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert und unter Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde als kristalliner, orangefarbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 5.93 g (56 %, Lit.: 41 %<sup>[79]</sup>)

Summenformel: C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrO<sub>3</sub>

Molare Masse: 229.03 g/mol



<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, RT) δ [ppm] = 10.18 (s, 2 H, H-4); 8.05 (2 H, H-5).

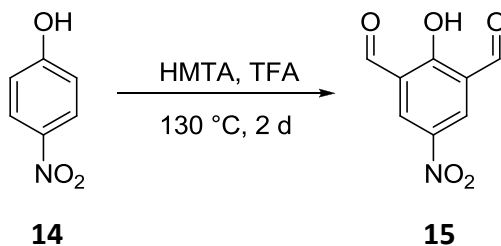
<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, RT) δ [ppm] = 192.0 (C-4), 162.2 (C-2), 139.9 (C-5), 125.4 (C-3), 111.9 (C-6).

MS: (EI) m/z (%) = 227 (50) [M<sup>+</sup>]; 199 (100) [M<sup>+</sup>-CO]; 181 (6) [M<sup>+</sup>-CO-H<sub>2</sub>O]; 171 (6) [M<sup>+</sup>-2 CO]; 155 (10) [M<sup>+</sup>-CO-H<sub>2</sub>O - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>]; 75 (17) [M<sup>+</sup>-CO-H<sub>2</sub>O-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Br].

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturdaten<sup>[79]</sup>.

## 5. Experimenteller Teil

### 4-Nitro-2,6-diformylphenol (**15**)<sup>[85]</sup>

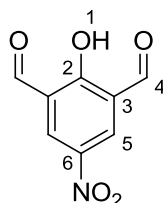


**15** wurde nach der Vorschrift von *Hryniewicka* hergestellt<sup>[85]</sup>. 5.00 g (36.0 mmol) **14** wurden mit 10.5 g (75.0 mmol) Hexamethylentetramin in 50 ml TFA gelöst und zwei Tage bei 130 °C gerührt. Anschließend wurde die gelbliche Lösung mit 200 ml 1 M Salzsäure versetzt und über Nacht stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, aus einem Gemisch aus Ethanol/Wasser (1:1) umkristallisiert und unter Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde als kristalliner, orangefarbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.33 g (61 %, Lit.: 64 %<sup>[85]</sup>)

Summenformel: C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>5</sub>

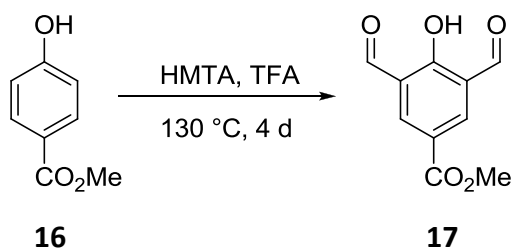
Molare Masse: 195.13 g/mol



Die analytischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[85]</sup>.

## 5. Experimenteller Teil

### Methyl-3,5-diformyl-4-hydroxybenzoat (**17**)<sup>[84a]</sup>



**17** wurde nach der Vorschrift von *Routasalo* hergestellt. 9.13 g (59.9 mmol) **16** und 34.9 g (249.0 mmol) Hexamethylentetramin wurden in 70 mL TFA gelöst und vier Tage unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 400 mL Wasser hinzugegeben und die Lösung für 30 Minuten unter Rückfluss gerührt. Danach wurde sie wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht stehen gelassen. Anschließend wurden die ausgefallenen gelb-braunen Kristalle abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei das Produkt als gelber Feststoff erhalten wurde.

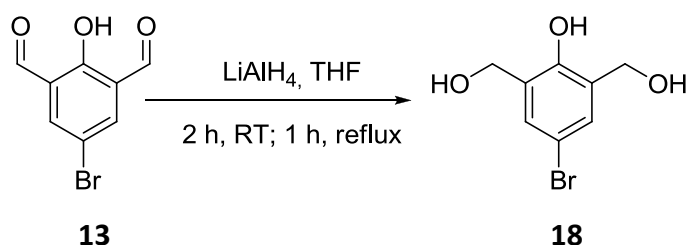
Ausbeute: 11.2 g (90 %, Lit.: 87 %<sup>[84a]</sup>)

Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>

Molare Masse: 208.16 g/mol

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[84a]</sup>.

### 4-Brom-2,6-dihydroxymethylphenol(**18**)



2.34 g (61.7 mmol) LiAlH<sub>4</sub> wurden in 50 mL trockenem THF suspendiert, 15 Minuten gerührt und innerhalb einer Stunde eine Lösung aus 4.68 g (20.4 mmol) **13** in 40 mL trockenem THF zugetropft. Die Suspension wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur und eine Stunde unter

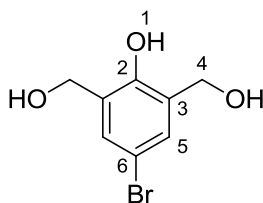
## 5. Experimenteller Teil

Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und vorsichtig mit 2 M HCl angesäuert und mit 150 mL Wasser versetzt. Die organische Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde dabei als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.45 g (93.4 %)

Summenformel: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>3</sub>

Molare Masse: 233.06 g/mol



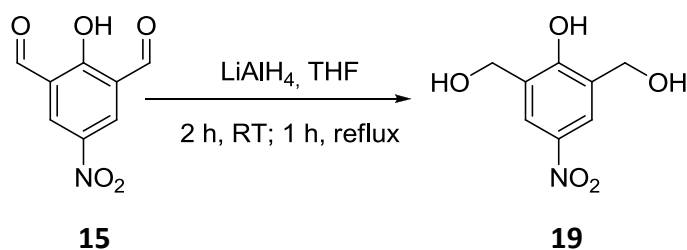
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, RT) δ [ppm] = 8.66 (s, 1 H, H-1); 7.29 (s, 2 H, H-5); 4.75 (s, 2H, H-4).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>, RT) δ [ppm] = 153.5 (C-2); 130.6 (C-3); 129.2 (C-5); 111.7 (C-6); 61.4 (C-4).

MS: (ESI(+)) m/z (%) = 255 (100) [M+Na]<sup>+</sup>; 237 (15) [M+Na-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[125]</sup>.

### 4-Nitro-2,6-dihydroxymethylphenol(19)



1.00 g (26.34 mmol) LAH wurden in 100 mL trockenem THF suspendiert, 15 min gerührt und innerhalb einer Stunde eine Lösung aus 2.00 g (10.24 mmol) **13** in 60 mL trockenem THF zu-

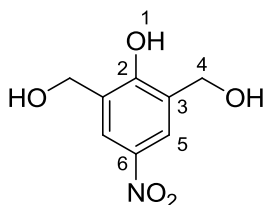
## 5. Experimenteller Teil

getropft. Die Suspension wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur und eine Stunde unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig mit 2 m HCl angesäuert und mit 150 mL Wasser versetzt. Die organische Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde dabei als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.61 g (79.1 %)

Summenformel: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>

Molare Masse: 199.16 g/mol



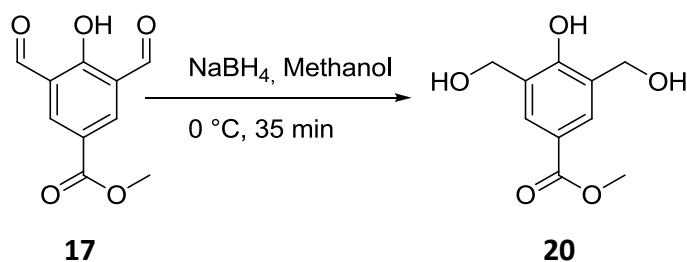
<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, RT) δ [ppm] = 9.71 (b, 1 H, H-1); 8.12 (s, 2 H, H-5); 4.87 (s, 4H, H-4).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, RT) δ [ppm] = 160.1 (C-2); 140.4 (C-6); 129.1 (C-3); 122.4 (C-5); 61.2 (C-4).

MS: (EI) m/z (%) = 198.9 (100) [M<sup>+</sup>].

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[71]</sup>.

### Methyl-4-hydroxy-3,5-dihydroxymethylbenzoat<sup>[84a]</sup> (20)



**20** wurde nach der Vorschrift von *Routasalo* hergestellt<sup>[84a]</sup>. Es wurden 3.90 g (18.7 mmol)

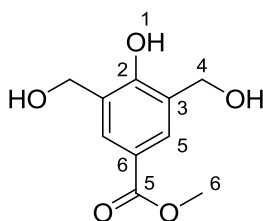
## 5. Experimenteller Teil

**17** in 230 mL Methanol gelöst und bei 0 °C 0.80 g (26.4 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 35 Minuten gerührt. Anschließend wurden 25 mL Wasser zugegeben und die Reaktionslösung unter verminderten Druck eingeeengt. Danach wurde der Rückstand mit 1 M HCl auf pH = 2 gebracht, fünfmal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei das Produkt als weißer Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 3.90 g (80 %; Lit.: 81 %<sup>[84a]</sup>)

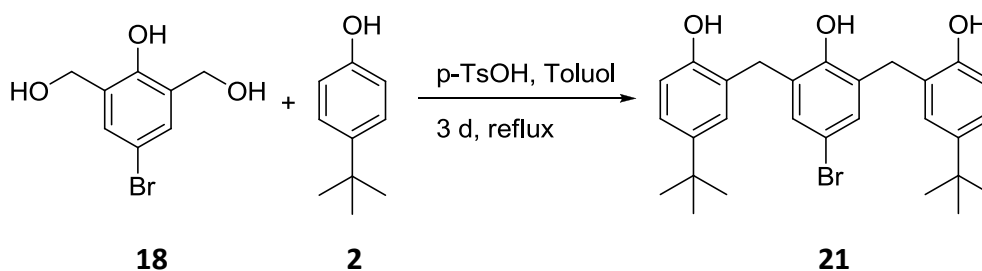
Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>

Molare Masse: 212.19 g/mol



Die analytischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[84a]</sup>.

### 2,2'-((5-Brom-2-2hydroxy-1,3-phenylen))bis(4-(*tert*-butyl)phenol) (**21**)<sup>[73a]</sup>



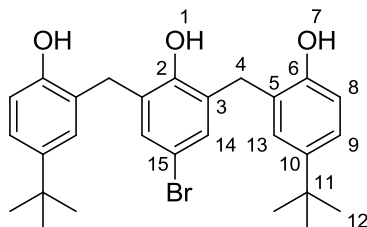
**21** wurde nach der Vorschrift von No hergestellt<sup>[73a]</sup>. Es wurden 4.00 g (17.3 mmol) **10**, 7.26 g (48.4 mmol) *tert*-Butylphenol und 0.10 g (0.23 mmol) p-TsOH in 110 mL Toluol gelöst und drei Tage unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde das überschüssige *tert*-Butylphenol mittels Wasserdampfdestillation entfernt. Der Rückstand wurde dann zweimal aus Hexan/CHCl<sub>3</sub> (2:1) umkristallisiert, wobei das Produkt als weißer Feststoff erhalten wurde.

## 5. Experimenteller Teil

Ausbeute: 5.95 g (69.1 %; Lit.:90 %<sup>[73a]</sup>)

Summenformel: C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>BrO<sub>3</sub>

Molare Masse: 497.46 g/mol



**<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] =** 9.47 (b, 1H, H-1); 8.52 (b, 2H, H-7); 7.32 (s, 2 H, H-14); 7.26 (d, 2 H, <sup>4</sup>J<sub>13,9</sub> = 2.5 Hz, H-13); 7.09 (dd, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>9,8</sub> = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>9,13</sub> = 2.4 Hz, H-9); 6.74 (d, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>8,9</sub> = 8.4 Hz, H-8); 3.90 (s, 4 H, H-4); 1.29 (s, 18 H, H-12).

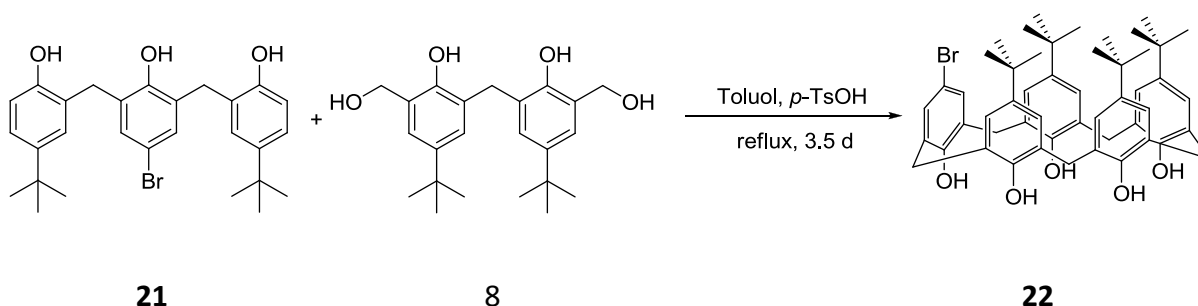
**<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] =** 149.5 (C-6); 149.2 (C-2); 144.8 (C-10); 131.7 (C-3); 130.1 (C-14); 127.7 (C-13); 125.7 (C-5); 125.4 (C-9); 115.7 (C-8); 113.6 (C-15); 34.2 (C-11); 31.7 (C-4); 31.6 (C-12).

**MS: (EI) m/z (%) =** 498 (100) [M<sup>+</sup>]; 440 (20) [M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]; 348 (90) [M<sup>+</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O]; 333 (80) [M<sup>+</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O-CH<sub>3</sub>]; 291 (40) [M<sup>+</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>].

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[73a]</sup>.

### 5-Brom-31,32,33,34,35-pentahydroxy-11,17,23,29-tetra-tert-butylcalix[5]aren (22)

Methode A



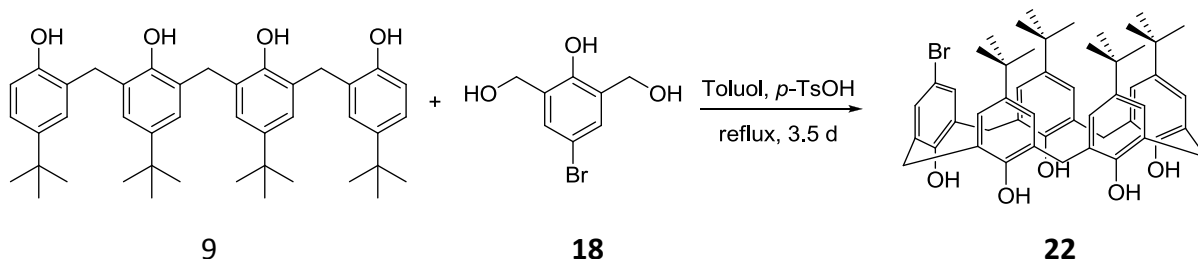
1.65 g (4.40 mmol) **8** wurden mit 2.2 g (4.40 mmol) **21** und einer 0.05 g (0.29 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure in 400 ml Toluol gelöst und drei Tage unter Rückfluss bei 120 °C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säu-

## 5. Experimenteller Teil

lenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan : Dichlormethan 1:1) gereinigt. Als Produkt wurde ein weißes Pulver erhalten.

Ausbeute: 0.89 g (24 %)

Methode B



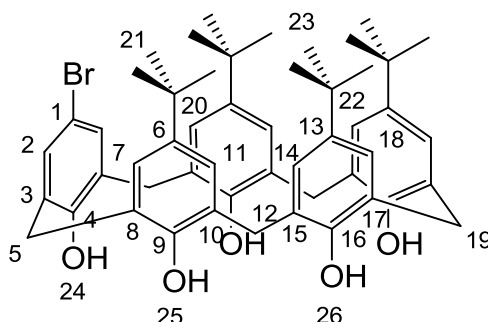
2.00 g (3.14 mmol) **9** wurden mit 0.75 g (3.14 mmol) **18** und einer 0.05 g (0.29 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure in 400 ml Toluol gelöst und drei Tage unter Rückfluss bei 120 °C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan : Dichlormethan 1:1) gereinigt. Als Produkt wurde ein weißes Pulver erhalten.

Ausbeute: 0.37 g (14 %)

Summenformel: C<sub>51</sub>H<sub>61</sub>BrO<sub>5</sub>

Molare Masse: 833.931 g/mol

R<sub>f</sub>-Wert: 0.82 (Cyclohexan : Dichlormethan 1:1)



<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] = 9.04 (s, 1 H, H-24); 8.69 (s, 2 H, H-26); 8.61 (s, 2 H, H-25); 7.31 (s, 2 H, H-2); 7.22-7.25 (m, 4 H, H-7, H-11)\*; 7.21 (d, 2 H, <sup>4</sup>J<sub>18,14</sub> = 2.4 Hz, H-18)\*; 7.12 (d, 2 H, <sup>4</sup>J<sub>14,18</sub> = 2.4 Hz, H-14)\*; 4.40-3.22 (b, 10 H, H-5, H-12, H-19); 1.27 (s, 2 H, H-21)\*;



## 5. Experimenteller Teil

1.26 (s, 18 H, H-23)\*.

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] = 149.6 (C-4); 147.7 (C-16); 147.6 (C-9); 144.4 (C-6)\*; 144.3 (C-13)\*; 131.6 (C-2); 129.1 (C-3); 126.5 (C-17)\*; 126.4 (C-10)\*; 126.4 (C-15)\*; 126.3 (C-8)\*; 125.9 (C-11)\*; 125.8 (C-7)\*; 125.8 (C-18)\*; 125.1 (C-14)\*; 115.5 (C-1); 34.1 (C-20)\*; 34.0 (C-22)\*; 31.7 (C-19)\*; 31.6 (C-12)\*; 31.6 (C-5)\*; 31.6 (C-23)\*; 31.5 (C-21)\*.

\*Zuordnung nicht eindeutig.

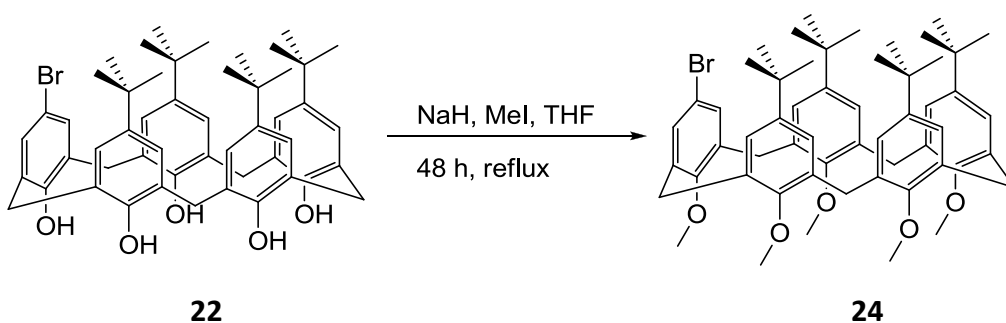
HR-MS (ESI(-)) [M]<sup>-</sup> m/z: berechnet: 833.3613; gefunden: 833.3615

Elementaranalyse (M + 1/2 Cyclohexan):

Berechnet: C 74.13%, H 7.70%,

Gefunden: C 74.55%, H 8.11%

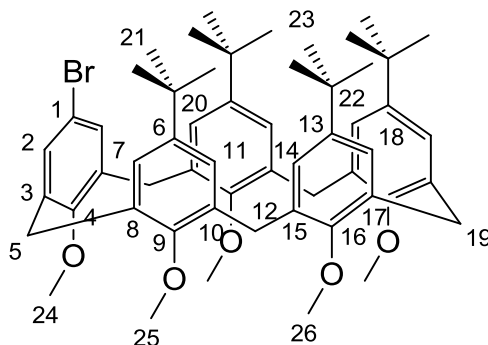
### 5-Brom-31,32,33,34,35-pentamethoxy-11,17,23,29-tetra-*tert*-butylcalix[5]aren (24)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus 40 mL THF, 5 mL DMF und 0.64 g (0.77 mmol) **22** wurden 0.48 g (20 mmol, 60% in Öl) NaH zugegeben. Diese Mischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 5.00 g (35.0 mmol) MeI versehen und 48 Stunden unter Rückfluss gerührt. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt, der Rückstand mit 20 mL Wasser versetzt, gerührt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wurde dann säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan : Dichlormethan 1:1). Als Produkt wurde ein weißer Feststoff erhalten.

## 5. Experimenteller Teil

Ausbeute:	0.64 g (92 %)
Summenformel:	C <sub>56</sub> H <sub>71</sub> BrO <sub>5</sub>
Molare Masse:	904.06 g/mol
R <sub>f</sub> -Wert:	0.55 (Cyclohexan : Dichlormethan 1:1)



**<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm]** = 7.15 (d, 2 H, <sup>4</sup>J<sub>11,7</sub> = 2.4 Hz, H-11); 7.09 (d, 2 H, <sup>4</sup>J<sub>7,11</sub> = 2.4 Hz, H-7); 7.07 (d, 2 H, <sup>4</sup>J<sub>18,14</sub> = 2.5 Hz, H-18); 7.02 (s, 2 H, H-2); 6.90 (d, 2 H, <sup>4</sup>J<sub>14,18</sub> = 2.5 Hz, H-14); 3.83 (b, 2 H, H-19); 3.81 (b, 4 H, H-12); 3.77 (b, 4 H, H-5); 3.29 (s, 3 H, H-24); 3.13 (s, 6 H, H-26); 2.86 (s, 6 H, H-25); 1.26 (s, 18 H, H-21); 1.15 (s, 18 H, H-23).

**<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm]** = 155.6 (C-4); 154.4 (C-9); 154.1 (C-16); 145.6 (C-6); 145.4 (C-13); 137.0 (C-3); 134.0 (C-10); 133.8 (C-17); 133.6 (C-15); 133.0 (C-8); 131.2 (C-2); 127.0 (C-11); 126.3 (C-7); 126.3 (C-18); 125.7 (C-14); 115.9 (C-1); 60.6 (C-24); 60.3 (C-26); 60.2 (C-25); 34.2 (C-20); 34.1 (C-22); 33.3 (C-19); 31.8 (C-5); 31.6 (C-21); 31.6 (C-23); 30.9 (C-12).

**HR-MS (ESI(+)) [M+Na]<sup>+</sup> m/z:** berechnet: 927.4361 gefunden: 927.4361

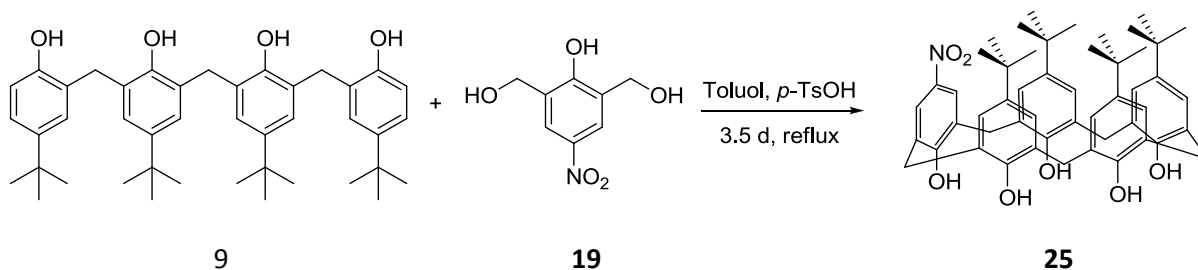
### Elementaranalyse (M + 2/3 Cyclohexan):

Berechnet: C 75.15%, H 8.16%,

Gefunden: C 75.40%, H 8.46%

## 5. Experimenteller Teil

### 5-Nitro-31,32,33,34,35-pentahydroxy-11,17,23,29-tetra-*tert*-butylcalix[5]aren (25)



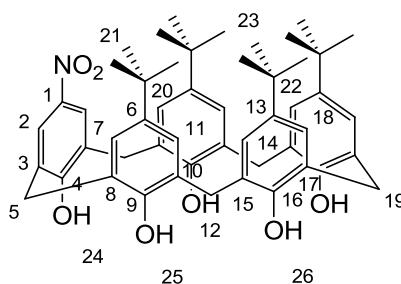
1.00 g (1.57 mmol) **9** wurden mit 0.35 g (1.75 mmol) **19** und einer 0.05 g (0.29 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure in 400 ml Toluol gelöst und drei Tage unter Rückfluss bei 120 °C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan : Dichlormethan 1:1) gereinigt. Als Produkt wurde ein gelbes Pulver erhalten.

Ausbeute: 0.13 g (9 %)

Summenformel: C<sub>51</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>7</sub>

Molare Masse: 800.03 g/mol

R<sub>F</sub>-Wert: 0.78 (Cyclohexan : Dichlormethan 1:1)



<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] = 9.87 (s, 1 H, H-24); 8.64 (s, 2 H, H-26) \*; 8.45 (s, 2 H, H-25); 8.16 (s, 2 H, H-2); 7.25-6.97 (m, 16 H, H-7, H-11, H-14, H-18)\*; 4.59-3.37 (b, 10 H, H-5, H-12, H-19); 1.25 (s, 36 H, H-21, H-23)\*.

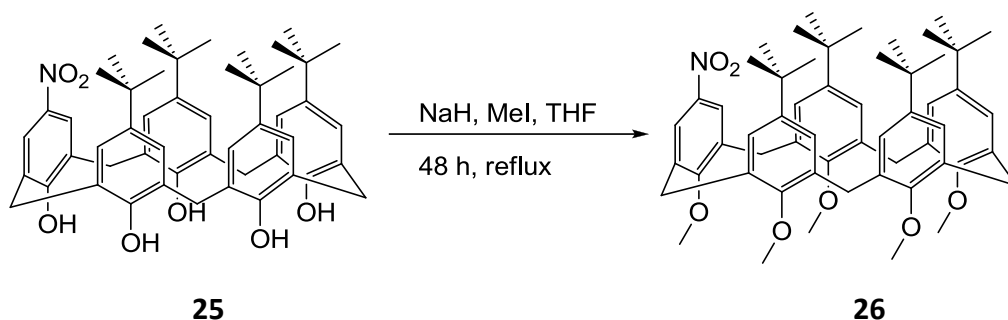
<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] = 156.4 (C-4); 147.5 (C-16)\*; 147.4 (C-9)\*; 144.9 (C-6)\*; 144.4 (C-13)\*; 141.7 (C-1); 129.9 (C-2)\*; 128.6 (C-3); 126.6 (C-17); 126.4 (C-10); 126.1 (C-15); 125.9 (C-8); 125.9 (C-11); 125.7 (C-7); 125.3 (C-18); 124.2(C-14); 34.3 (C-20)\*; 34.2 (C-22)\*; 34.1 (C-19); 34.1(C-12)\*, 34.0 (C-5)\*; 31.5 (C-21)\*; 31.5 (C-23)\*

## 5. Experimenteller Teil

\*Zuordnung nicht eindeutig.

HR-MS (ESI(+)) [M+Na]<sup>+</sup> m/z: berechnet: 822.4340; gefunden: 822.4343

### 5-Nitro-31,32,33,34,35-pentamethoxy-11,17,23,29-tetra-*tert*-butylcalix[5]aren (26)



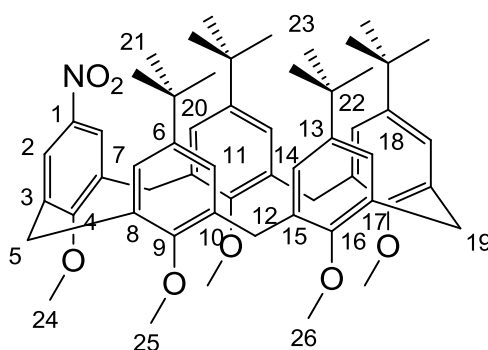
Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus 20 mL THF, 2.5 mL DMF und 0.10 g (0.11 mmol) **25** wurden 0.24 g (10.0 mmol, 60% in Öl) NaH zu gegeben. Diese Mischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 5.00 g (35 mmol) Mel versetzt und 48 Stunden unter Rückfluss gerührt. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt, der Rückstand mit 20 mL Wasser versetzt, gerührt und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan : Dichlormethan 1:1). Als Produkt wurde ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.06 g (55 %)

Summenformel: C<sub>56</sub>H<sub>71</sub>NO<sub>7</sub>

Molare Masse: 870.17 g/mol

R<sub>f</sub>-Wert: 0.15 (Cyclohexan : Dichlormethan 1:1)



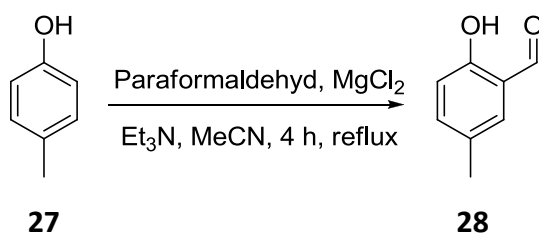
## 5. Experimenteller Teil

**<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] =** 7.84 (s, 2 H, H-2); 7.18 (s, 2 H, H-11); 7.11 (s, 2 H, H-7); 7.00 (s, 2 H, H-18); 6.86 (s, 2 H, H-14); 3.87 (b, 4 H, H-5); 3.83 (b, 2 H, H-19); 3.81 (b, 4 H, H-12); 3.33 (s, 3 H, H-24); 3.17 (s, 6 H, H-26); 2.93 (s, 6 H, H-25); 1.27 (s, 18 H, H-21); 1.09 (s, 18 H, H-23).

**<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] =** 162.0 (C-4); 154.4 (C-9); 154.0 (C-16); 146.0 (C-6); 145.4 (C-13); 143.3 (C-1); 136.3 (C-3); 133.8 (C-17); 134.2 (C-10); 133.4 (C-15); 132.3 (C-8); 124.0 (C-2); 127.4 (C-11); 126.2 (C-7); 126.2 (C-18); 125.4 (C-14); 61.0 (C-24); 60.4 (C-26); 60.3 (C-25); 34.3 (C-20); 34.0 (C-22); 32.5 (C-19); 31.8 (C-5); 31.6 (C-21); 31.3 (C-23); 31.0 (C-12).

**HR-MS (ESI(+)) [M+H]<sup>+</sup> m/z:** berechnet: 870.5303; gefunden: 870.5303.

### 5-Methyl-2-hydroxybenzaldehyd (**28**)<sup>[126]</sup>



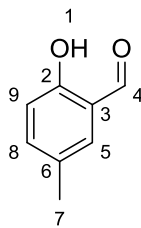
**28** wurde nach der Vorschrift von *Moon* durchgeführt<sup>[126]</sup>. Es wurden 6.96 mL (66.7 mmol) **27**, 35.0 mL (250 mmol) Et<sub>3</sub>N und 8.50 g (90.0 mmol) Magnesiumchlorid in 300 mL trockenem Acetonitril gelöst und für 15 Minuten gerührt. Danach wurden 13.5 g (450.0 mmol) Paraformaldehyd zugegeben und vier Stunden unter Rückfluss unter Argonatmosphäre gerührt. Es bildete sich dabei eine trübe, hellgelbe Lösung. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit fünfprozentiger Salzsäure angesäuert und weitere 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 7.71 g (84 %, Lit.: 95%<sup>[126]</sup>)

Summenformel: C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

Molare Masse: 136.15 g/mol

## 5. Experimenteller Teil



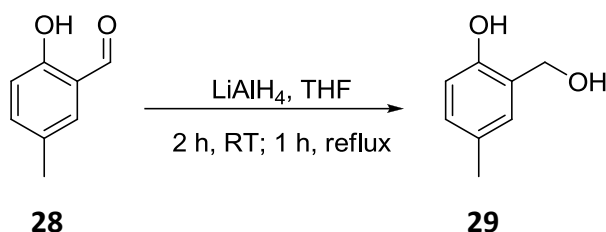
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] = 10.76 (s, 1 H, H-4); 9.78 (s, 1 H, H-1); 7.28 (d, 1 H, H-8); 7.19 (s, 1 H, H-5); 6.83 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>9,8</sub> = 9.1 Hz, H-9); 2.27 (s, 3 H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] = 196.7 (C-4); 159.7 (C-2); 138.2 (C-3); 133.5 (C-8); 130.2 (C-6); 129.3 (C-9); 120.5 (C-5); 115.2 (C-7).

**MS:** (ESI(-)) m/z (%) = 135 (100) [M-H]<sup>-</sup>.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[126]</sup>.

### 2-(Hydroxymethyl)-4-methylphenol (29)



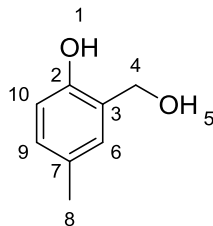
Unter Argonatmosphäre wurden 3.37 g (89.0 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 100 mL trockenem THF suspendiert und für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurden 7.50 g (55.1 mmol) **28** in 60 mL trockenem THF gelöst und innerhalb einer Stunde zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur und eine Stunde unter Rückfluss gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und vorsichtig mit 2 M HCl angesäuert, mit 200 ml Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Abschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

## 5. Experimenteller Teil

Ausbeute: 7.41 g (97 %)

Summenformel: C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>

Molare Masse: 138.17 g/mol



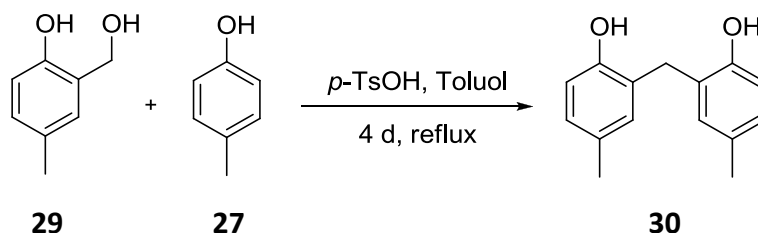
**<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, RT) δ [ppm] =** 8.18 (s, 1 H, H-1); 7.04 (d, 1 H, <sup>4</sup>J<sub>9,6</sub> = 2.2 Hz, H-6); 6.90 (dd, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>9,6</sub> = 2.2 Hz, H-9); 6.69 (d, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>10,9</sub> = 8.1 Hz, H-10); 4.71 (d, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 5.3 Hz, H-4); 4.37 (t, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 5.4 Hz, H-5); 2.22 (s, 3 H, H-8).

**<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, RT) δ [ppm] =** 154.1 (C-2); 129.1 (C-9); 128.8 (C-6); 128.8 (C-3); 127.8 (C-7); 115.8 (C-10); 61.9 (C-4), 20.4 (C-8).

**MS: (ESI, (+)) m/z (%) =** 137 (100) [M-H]<sup>+</sup>.

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[127]</sup>.

### 2,2'-Methylenbis-(4-methylphenol) (30)



Es wurden 7.41 g (53.7 mmol) **29**, 17.6 mL (168 mmol) **27** und 0.30 g (1.74 mmol) *p*-TsOH in 100 mL Toluol gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde vier Tage unter Rückfluss gerührt. Es bildete sich eine braune Lösung. Danach wurden das Toluol und das überschüssige *p*-Kresol abdestilliert. Anschließend wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan: Ethylacetat 7:1) und das Produkt als weißer Feststoff erhalten.

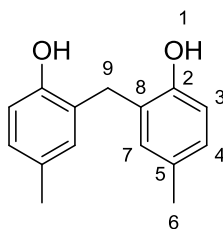
Ausbeute: 6.36 g (52 %)

Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

## 5. Experimenteller Teil

Molare Masse: 228.29 g/mol

R<sub>F</sub>-Wert: 0,22 (Cyclohexan: Ethylacetat 7:1)

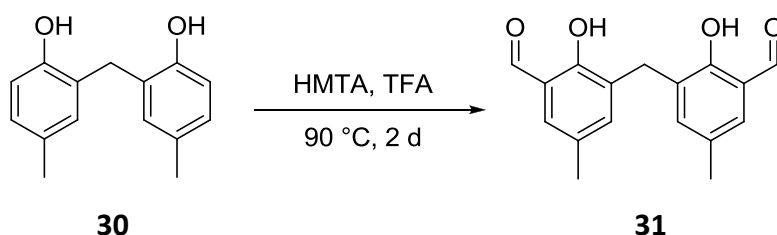


<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] = 7.09 (d, 2 H, <sup>4</sup>J<sub>7,4</sub> = 2.2 Hz, H-7); 6.88 (dd, 2 H, <sup>4</sup>J<sub>4,7</sub> = 2.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,3</sub> = 8.2 Hz, H-4); 6.72 (d, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8.1 Hz, H-3); 3.86 (s, 2 H, H-9); 2.27 (s, 6 H, H-6).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] = 150.4 (C-2); 131.4 (C-7); 130.8 (C-5); 128.6 (C-4); 126.9 (C-8); 115.9 (C-3); 31.2 (C-9); 20.7 (C-6).

MS: (EI) m/z (%) = 228 (88) [M<sup>+</sup>]; 211 (4) [M<sup>+</sup>-OH]; 195 (12) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>]; 121 (100) [M<sup>+</sup>-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O]; 108 (75) [M<sup>+</sup>-C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O].

### 3,3'-Methylenbis-(2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd) (31)



Es wurden 3.00 g (13.1 mmol) **30** und 5.52 g (39.4 mmol) Hexamethylentetramin in 20 mL TFA gelöst und zwei Tage bei 90 °C gerührt. Die Lösung färbte sich orange. Danach wurde 2 M HCl hinzugegeben und das Reaktionsgemisch zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert mit Wasser gewaschen und aus einem Ethanol-Wasser Gemisch (1:1) umkristallisiert. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

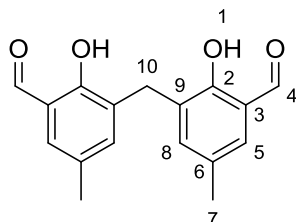


## 5. Experimenteller Teil

Ausbeute: 2.95 g (79 %)

Summenformel:  $C_{17}H_{16}O_4$

Molare Masse: 284.31 g/mol

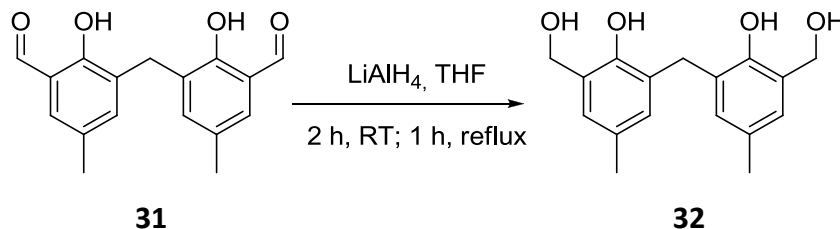


$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz, Aceton- $d_6$ , RT)  $\delta$  [ppm] = 11.28 (s, 2 H, H-1); 9.94 (s, 2 H, H-4); 7.44 (d, 2 H,  $^4J_{5,8} = 1.8$  Hz, H-5); 7.33 (d, 2 H,  $^4J_{8,5} = 1.8$  Hz, H-8); 3.98 (s, 2 H, H-10); 2.28 (s, 6 H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz, Aceton- $d_6$ , RT)  $\delta$  [ppm] = 198.7 (C-4); 158.1 (C-2); 139.6 (C-8); 133.0 (C-5); 129.8 (C-6); 128.9 (C-3); 121.2 (C-9); 29.2 (C-10); 20.2 (C-7).

MS: (EI)  $m/z$  (%) = 284 (100) [ $M^+$ ]; 256 (16) [ $M^+ - \text{CO}$ ]; 149 (64) [ $C_9H_9O_2^+$ ]; 121 (24) [ $C_8H_9O^+$ ].

### 6,6'-Methylenbis(4-methyl-2-(hydroxymethyl)phenol) (32)



Unter Argonatmosphäre wurden 0.87 g (22.9 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in 40 mL trockenem THF suspendiert und für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurden 2.18 g (7.67 mmol) **31**, gelöst in 60 mL trockenem THF, innerhalb einer Stunde zur Suspension getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur und eine Stunde unter Rückfluss gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und vorsichtig mit 2 M HCl angesäuert, mit 200 ml Wasser versehen und über Nacht gerührt. Abschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das

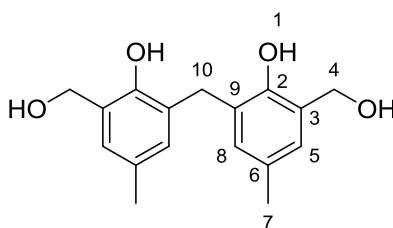
## 5. Experimenteller Teil

Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.02 g (92 %)

Summenformel:  $C_{17}H_{20}O_4$

Molare Masse: 288.34 g/mol



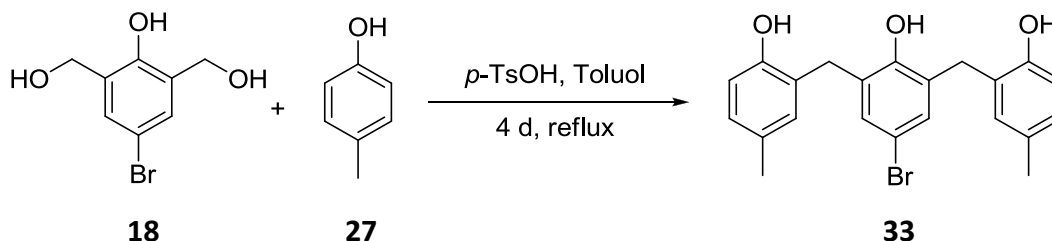
$^1\text{H-NMR}$ : (300 MHz, Aceton- $d_6$ , RT)  $\delta$  [ppm] = 8.31 (b, 2 H, H-1); 6.93 (d, 2 H,  $^4J_{5,8} = 1.8$  Hz, H-5); 6.80 (d, 2 H,  $^4J_{8,5} = 1.8$  Hz, H-8); 4.76 (s, 4 H, H-4); 3.85 (s, 2 H, H-10); 2.16 (s, 6 H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (75.5 MHz, Aceton- $d_6$ , RT)  $\delta$  [ppm] = 152.7 (C-2); 131.8 (C-8); 130.2 (C-6); 129.4 (C-3); 128.1 (C-9); 127.9 (C-5); 64.5 (C-4); 31.1 (C-10); 21.6 (C-7).

MS: (EI)  $m/z$  (%) = 288 (15) [ $M^+$ ]; 270 (44) [ $M^+ - H_2O$ ]; 252 (100) [ $C_{17}H_{16}O_2^+$ ]; 237 (30) [ $C_{16}H_{13}O_2^+$ ]; 209 (30) [ $C_{15}H_{13}O^+$ ].

Die analytischen Daten entsprechen der Literatur<sup>[128]</sup>.

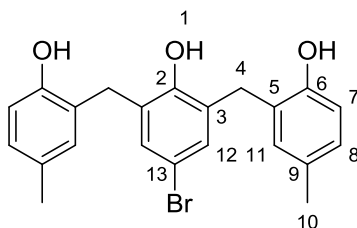
### 2,2'-((5-Brom-2-hydroxy-1,3-phenylen))bis(4-methylphenol) (33)



1.65 g (7,08 mmol) **18**, 3.82 g (35.4 mmol) **27** und 0.10 g (0.58 mmol)  $p$ -TsOH wurden in 100 mL Toluol gelöst und vier Tage unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel und das überschüssige  $p$ -Kresol abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch ( $SiO_2$ , Cyclohexan : Ethylacetat 6:1) gereinigt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

## 5. Experimenteller Teil

Ausbeute: 1.39 g (48 %)  
 Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>3</sub>  
 Molare Masse: 412.07 g/mol  
 R<sub>F</sub>-Wert: 0.15 (Cyclohexan : Ethylacetat 6:1)

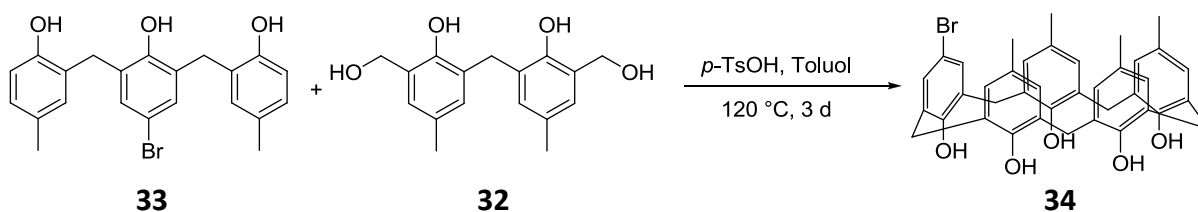


<sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, RT) δ [ppm] = 8.64 (s, 1 H, H-1); 7.00 (d, 2 H, <sup>4</sup>J<sub>11,8</sub> = 1.8 Hz, H-11); 6.87 (s, 2 H, H-12); 6.83 (dd, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>8,7</sub> = 7.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>8,11</sub> = 1.8 Hz, H-8); 6.75 (d, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub> = 7.8 Hz, H-7); 3.86 (s, 4 H, H-4); 2.16 (s, 6 H, H-10).

<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>, RT) δ [ppm] = 153.6 (C-2); 151.4 (C-6); 133.0 (C-12); 130.9 (C-11); 130.8 (C-13); 130.7 (C-9); 129.6 (C-8); 127.0 (C-5); 117.1 (C-7); 112.2 (C-13); 32.1 (C-4); 21.6 (C-10).

MS: (EI) m/z (%) = 412 (80) [M<sup>+</sup>].

### 5-Brom-11,17,23,29-tetramethyl-31,32,33,34,35-pentahydroxycalix[5]aren (**34**)

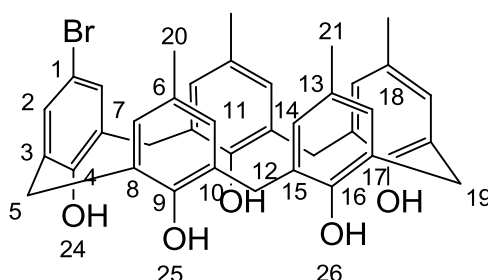


Es wurden 1.82 g (4.41 mmol) **32** und 1,27 g (4.41 mmol) **33** und mit 0.1 g (0.58 mmol) *p*-TsOH in 100 mL Toluol gelöst und für drei Tage unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

## 5. Experimenteller Teil

Es wurde ein grünliches Rohprodukt erhalten. Dieses wurde säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan : Dichlormethan 2:1) gereinigt, wobei das Produkt als weißer Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 0.115 g (4 %)  
Summenformel: C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>BrO<sub>5</sub>  
Molare Masse: 665,62 g/mol  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.48 (Cyclohexan : Dichlormethan 2:1)



<sup>1</sup>H-NMR: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] = 9.09 (s, 1 H, H-24); 8.75 (s, 2 H, H-26)\*; 8.68 (s, 2 H, H-25)\*; 7.30 (s, 2 H, H-2); 7.22-6.92 (m, 4 H, H-7, H-11, H-14, H-18)\*; 4.20-3.33 (b, 10 H, H-5, H-12, H-19); 2.25-2.22 (m, 12 H, H-20, H-21)\*.

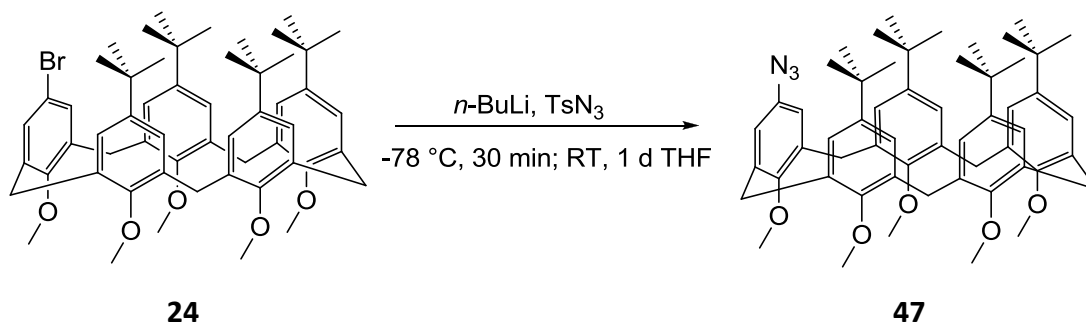
<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] = 149.7 (C-4); 147.9 (C-16)\*; 147.8 (C-9)\*; 131.7 (C-2)\*; 131.0 (C-6)\*; 130.8 (C-13)\*; 130.1 (C-3)\*; 129.8 (C-17)\*; 129.7 (C-10)\*; 129.7 (C-15)\*; 129.1 (C-8)\*; 126.7 (C-11)\*; 126.6 (C-7)\*; 126.4 (C-18)\*; 125.6 (C-14)\*; 113.3 (C-1); 31.4 (C-19)\*; 31.3 (C-12)\*; 29.8 (C-5)\*; 20.5 (C-20)\*; 20.5 (C-21)\*.

\*Zuordnung nicht eindeutig.

MS: (ESI, (-)) m/z (%) = 665.0 (100) [M]<sup>-</sup>.

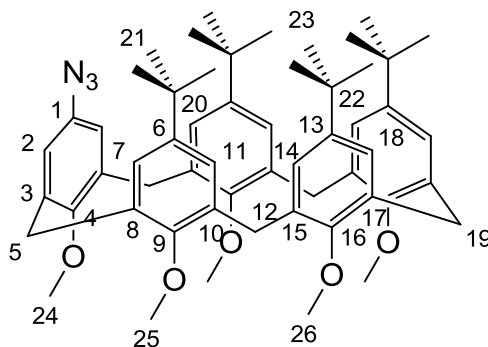
## 5. Experimenteller Teil

### 5-Azido-31,32,33,34,35-pentamethoxy-11,17,23,29-tetra-*tert*-butylcalix[5]aren (36)



Unter Argonatmosphäre wurden bei  $-78\text{ °C}$  zu 130 mg (0.14 mmol) **24** in 10 mL trockenem THF 0.20 mL *n*-BuLi (2.5 M in Hexan) getropft. Nach 30 Minuten wurden 0.07 mL (0.47 mmol) Tosylazid, gemischt in 10 mL trockenem THF, hinzuge tropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 10 mL Wasser versetzt, die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Cyclohexan : Dichlormethan 1:1) und das Produkt als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.10 g (81 %)  
Summenformel:  $\text{C}_{56}\text{H}_{71}\text{N}_3\text{O}_5$   
Molare Masse: 866.18 g/mol  
 $R_f$ -Wert: 0.5 (Cyclohexan : Dichlormethan 1:1)



$^1\text{H-NMR}$ : (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , RT)  $\delta$  [ppm] = 7.17 (d, 2 H,  $^4J_{11,7} = 2.4$  Hz, H-11); 7.13 (d, 2 H,  $^4J_{7,11} = 2.5$  Hz, H-7); 7.05 (d, 2 H,  $^4J_{18,14} = 2.5$  Hz, H-18); 6.86 (d, 2 H,  $^4J_{14,18} = 2.5$  Hz, H-14); 6.54

## 5. Experimenteller Teil

(s, 2 H, H-2); 3.83 (b, 2 H, H-19); 3.82 (b, 4 H, H-12); 3.79 (b, 4 H, H-5); 3.39 (s, 3 H, H-24); 3.20 (s, 6 H, H-26); 2.82 (s, 3 H, H-25); 1.30 (s, 18 H, H-21); 1.15 (s, 18 H, H-23).

**<sup>13</sup>C-NMR: (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, RT) δ [ppm] =** 154.5 (C-9); 154.2 (C-16); 153.7 (C-4); 145.6 (C-6); 145.3 (C-13); 136.4 (C-3); 134.2 (C-1); 134.1 (C-10); 133.7 (C-17); 133.6 (C-15); 133.1 (C-8); 127.1 (C-11); 126.5 (C-7); 126.3 (C-18); 125.5 (C-14); 118.7 (C-2); 60.8 (C-24); 60.4 (C-25); 60.3 (C-26); 34.2 (C-20); 34.1 (C-22); 32.8 (C-19); 31.8 (C-5); 31.6 (C-23); 31.4 (C-21); 30.9 (C-12).

**HR-MS (ESI(+)) [M+Na]<sup>+</sup> m/z:** berechnet: 927.4361 gefunden: 927.4361.

## 6. Literatur

### 6. Literatur

- [1] C. D. Gutsche, R. Muthukrishnan, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4905-4906.
- [2] G. D. Andreotti, R. Ungaro, A. Pochini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1005-1007.
- [3] S. Mullins, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1991**, *50*, 293-294.
- [4] C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited*, **1998**.
- [5] A. Baeyer, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1872**, *5*, 280-282.
- [6] a) L. Lederer, *J. Prakt. Chem.* **1894**, *50*, 223-226 ; b) O. Manasse, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2409-2413.
- [7] L. H. Baekeland, US Patent (942, 699), **1908**.
- [8] a) E. Ziegler, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1941**, *74*, 841-844 ; b) A. Zinke, E. Ziegler, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 264-272.
- [9] J. W. Cornforth, P. D. A. Hart, G. A. Nicholls, R. J. W. Rees, J. A. Stock, *Br. J. Pharmacol.* **1955**, *10*, 73-86.
- [10] a) B. Hayes, *J. appl. chem.* **1958**, *8*, 743-748 ; b) A. C. Davis, B. T. Hayes, R. F. Hunter, *J. appl. chem.* **1953**, *3*, 312-317 ; c) A. C. Davis, B. T. Hayes, R. F. Hunter, *J. appl. chem.* **1957**, *7*, 521-528.
- [11] F. Vögtle, 2. Auflage ed., Teubner Studienbücher Chemie, Stuttgart, **1992**.
- [12] C. D. Gutsche, M. Iqbal, D. Stewart, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 742-745.
- [13] H. Kämmerer, G. Happel, B. Mathiasch, *Makromol. Chem.* **1981**, *182*, 1685-1694.
- [14] V. Böhmer, P. Chhim, H. Kämmerer, *Makromol. Chem.* **1979**, *180*, 2503-2506.
- [15] a) H. Kämmerer, G. Happel, F. Caesar, *Makromol. Chem.* **1972**, *162*, 179-197 ; b) G. Happel, B. Mathiasch, H. Kämmerer, *Makromol. Chem.* **1975**, *176*, 3317-3334.
- [16] F. Arnaud-Neu, E. M. Collins, M. Deasy, G. Ferguson, S. J. Harris, B. Kaitner, A. J. Lough, M. A. McKerverey, E. Marques, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8681-8691.
- [17] a) C. Alfieri, *Gazz. Chim. Ital.* **1989**, *119*, 335-338 ; b) C. D. Gutsche, L. J. Bauer, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4763-4766 ; c) C. D. Gutsche, L. J. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6052-6059 ; d) M. Iqbal, T. Mangiafico, C. D. Gutsche, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4917-4930.
- [18] C. Jaime, J. De Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto, C. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3372-3376.
- [19] K. Kim, *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1893-1897.
- [20] a) O. Hideyuki, A. Koji, S. Toru, N. Kazuaki, S. Seiji, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7275-7278 ; b) J. P. M. van Duynhoven, R. G. Janssen, W. Verboom, S. M. Franken, A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, J. de Mendoza, P. M. Nieto, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5814-5822.
- [21] C. A. Schalley, A. Lützen, M. Albrecht, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1072-1080.
- [22] D. J. Cram, J. M. Cram, *Science* **1974**, *183*, 803-809.
- [23] *Presseerklärung zur Nobelpreisverleihung in Chemie: for palladium-catalyzed cross couplings in organic synthesis*, The Royal Swedish Academy of Sciences, **1987**.
- [24] a) D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1041-1060; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 1039-1057; b) D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1041-1052; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, *27*, 1009-1020; c) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry 2nd Edition*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, **2009**.
- [25] a) E. Weber, H. P. Josel, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1983**, *1*,

## 6. Literatur

- 79-85 ; b) F. Vögtle, H.-G. Löhr, J. Franke, D. Worsch, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 721-736; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1985**, *24*, 727-742.
- [26] F. Vögtle, E. Weber, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 813-837; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1979**, *18*, 753-776.
- [27] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495-2496.
- [28] C. C. Hines, C. B. Bauer, R. D. Rogers, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 762-769.
- [29] a) G. W. Gokel, D. M. Dishong, C. J. Diamond, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1053-1054 ; b) G. W. Gokel, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *21*, 39-47.
- [30] a) J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91-116; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, *27*, 89-112; b) B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2885-2888.
- [31] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6752-6754.
- [32] D. J. Cram, S. P. Ho, C. B. Knobler, E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2989-2998.
- [33] R. Breslow, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1075-1077.
- [34] A. Villiers, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1891**, 112.
- [35] F. Schardinger, *Zeitschr. f. Untersuchung d. Nahr.-u. Genußmittel* **1903**, *6*, 865-880.
- [36] a) K. Freudenberg, G. Blomqvist, L. Ewald, K. Soff, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 1258-1266 ; b) F. C. K. Freudenberg, *Z. Naturforsch.* **1948**, *3b*, 464-468.
- [37] a) V. Yeguas, M. Altarsha, G. Monard, R. López, M. F. Ruiz-López, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 11810-11817 ; b) G. Fukuhara, T. Mori, T. Wada, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8233-8243 ; c) H. Dodziuk, W. Koźmiński, A. Ejchart, *Chirality* **2004**, *16*, 90-105.
- [38] P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 502-532; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 486-516.
- [39] S. Shinkai, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8933-8968.
- [40] S. G. Bott, A. W. Coleman, J. L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1709-1710.
- [41] C. Alfieri, E. Dradi, A. Pochini, R. Ungaro, G. D. Andreetti, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1075-1077.
- [42] a) C. Tu, K. Surowiec, R. A. Bartsch, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4184-4189 ; b) B. W. Harmon, D. D. Ensor, L. H. Delmau, B. A. Moyer, *Solvent Extr. Ion Exch.* **2007**, *25*, 373-388.
- [43] F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. J. Rebek, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556-1578; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1488-1508.
- [44] a) B. C. Hamann, K. D. Shimizu, J. Rebek, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1425-1427; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 1326-1329; b) Y. K. Agrawal, S. K. Bhatt, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 551-557 ; c) J. Luo, L.-C. Shen, W.-S. Chung, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 464-467.
- [45] a) R. Zadmand, T. Schrader, T. Grawe, A. Kraft, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1687-1690 ; b) T. Iwasawa, E. Mann, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9308-9309.
- [46] W. Silwa, C. Kozlowski, *Calixarenes and Resorcinarenes*, WILEY-VCH, Weinheim, **2009**.
- [47] J. J. C. R. M. Izatt, R. T. Hawkins, US Patent (4,477,377), **1984**.
- [48] F. Arnaud-Neu, R. Arnecke, V. Bohmer, S. Fanni, J. L. M. Gordon, M.-J. Schwing-Weill, W. Vogt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 1855-1860.
- [49] A. Lützen, *CHEMKON* **2007**, *14*, 123-130.
- [50] J. L. Atwood, G. A. Koutsantonis, C. L. Raston, *Nature* **1994**, *368*, 229-231.
- [51] a) T. Haino, M. Yanase, Y. Fukazawa, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 288-290; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 259-260; b) J. L. Atwood, L. J. Barbour, M. W. Heaven, C. L.



## 6. Literatur

- Raston, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3376-3379; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3254-3257.
- [52] T. Haino, C. Fukunaga, Y. Fukazawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3545-3548.
- [53] T. Haino, Y. Yamanaka, H. Araki, Y. Fukazawa, *Chem. Commun.* **2002**, 402-403.
- [54] T. Haino, M. Kobayashi, M. Chikaraishi, Y. Fukazawa, *Chem. Commun.* **2005**, 2321-2323.
- [55] G. Ferguson, A. Notti, S. Pappalardo, M. F. Parisi, A. L. Spek, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1965-1968.
- [56] J.-I. Choe, *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2003**, *24*, 75-80.
- [57] F. P. Ballistreri, A. Notti, S. Pappalardo, M. F. Parisi, I. Pisagatti, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1071-1074.
- [58] D. Garozzo, G. Gattuso, A. Notti, A. Pappalardo, S. Pappalardo, M. F. Parisi, M. Perez, I. Pisagatti, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4970-4974; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4892-4896.
- [59] F. Lupo, C. Capici, G. Gattuso, A. Notti, M. F. Parisi, A. Pappalardo, S. Pappalardo, A. Gulino, *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 2829-2834.
- [60] a) S. Pappalardo, G. Ferguson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2407-2412 ; b) V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 785-818; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 713-745.
- [61] F. Arnaud-Neu, S. Fuangswasdi, A. Notti, S. Pappalardo, M. F. Parisi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 120-122; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 112-114.
- [62] C. Kremer, A. Lützen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8852-8855.
- [63] C. Gutsche, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 234-237.
- [64] C. Gutsche, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 238-242.
- [65] J. Munch, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 243-246.
- [66] S. P. Bew, S. V. Sharma, *Chem. Commun.* **2007**, 975-977.
- [67] A. Knop, V. Böhmer, L. A. Pilato, in *Comprehensive Polymer Science and Supplements*, Pergamon, Amsterdam, **1989**, 611-647.
- [68] Z. Asfari, J. Vicens, *Makromol. Chem.* **1989**, *10*, 181-183.
- [69] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, **2003**.
- [70] D. Garozzo, G. Gattuso, A. Notti, A. Pappalardo, S. Pappalardo, M. F. Parisi, M. Perez, I. Pisagatti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4892-4896.
- [71] J. De Mendoza, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 671-682.
- [72] K. No, *Bull. Kor. Chem. Soc.* **1993**, *14*, 753-755.
- [73] a) K. No, K. M. Kwon, *Synthesis* **1996**, 1293-1295 ; b) S. E. Biali, V. Bohmer, I. Columbus, G. Ferguson, C. Gruttner, F. Grynszpan, E. F. Paulus, I. Thondorf, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2261-2270.
- [74] P. D. Knight, P. N. O'Shaughnessy, I. J. Munslow, B. S. Kimberley, P. Scott, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *683*, 103-113.
- [75] W. W. H. Wong, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3463-3471.
- [76] N. Gisch, J. Balzarini, C. Meier, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6752-6760.
- [77] U. Hagenau, J. Heck, W. Kaminsky, A.-M. Schauwienold, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2000**, *626*, 1814-1821.
- [78] C. D. Gutsche, B. Dhawan, K. H. No, R. Muthukrishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3782-3792.
- [79] L. F. Lindoy, G. V. Meehan, N. Svenstrup, *Synthesis* **1998**, 1029-1032.
- [80] J. C. Duff, E. J. Bills, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1987-1988.
- [81] A. Vilsmeier, A. Haack, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 119-122.

## 6. Literatur

- [82] H. Wynberg, *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 169-184.
- [83] L. Gattermann, J. A. Koch, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 1622-1624.
- [84] a) T. Routasalo, J. Helaja, J. Kavakka, A. M. P. Koskinen, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3190-3199 ; b) E. Bouvier, **2003**.
- [85] A. Hryniewicka, A. Kozłowska, S. Witkowski, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *701*, 87-92.
- [86] Y. Fukazawa, K. Deyama, S. Usui, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5803-5806.
- [87] S. Pappalardo, G. Ferguson, J. F. Gallagher, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7102-7109.
- [88] O. M. Falana, P. M. Keehn, R. Stevenson, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3240-3242.
- [89] M. Makha, C. L. Raston, B. W. Skelton, A. H. White, *Green Chem.* **2004**, *6*, 158-160.
- [90] S. P. Bew, S. V. Sharma, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7076-7083.
- [91] J. H. Gross, *Massenspektrometrie*, Springer Verlag, Heidelberg, **2004**.
- [92] S. P. Bew, M. R. Cheesman, S. V. Sharma, *Chem. Commun.* **2008**, 5731-5733.
- [93] J. Wang, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4423-4429.
- [94] N. Hofsløkken, N. Hofsløkken, L. Skattebøl, F. Johansson, S. Bertilsson, P. Andersson, J. Møller, A. Senning, X.-K. Yao, H.-G. Wang, J. P. Tuchagues, M. Ögren, *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 258-262.
- [95] G.-Y. Lu, *Chin. J. Chem.* **1995**, *15*, 638-641.
- [96] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Oxford University Press* **2012**.
- [97] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [98] A. Osadnik, A. Lützen, *Arkivoc* **2014**, *2015*, 40.
- [99] J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154-2177; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2046-2067.
- [100] J.-F. Marcoux, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1568-1569.
- [101] R. Lundgren, A. Sappingo Kumankumah, M. Stradiotto, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1983-1991.
- [102] B. Qu, Y. Ma, Q. Ma, X. Liu, F. He, C. Song, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6867-6869.
- [103] K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49.
- [104] O. Hass, A. Schierholt, M. Jordan, A. Lützen, *Synthesis* **2006**, *2006*, 519-527.
- [105] a) G. Meyer-Eppler, L. Küchler, C. Tenten, C. Benkhäuser, S. Brück, A. Lützen, *Synthesis* **2014**, *46*, 1085-1090 ; b) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954-6971 ; c) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7088-7105.
- [106] A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844-14845.
- [107] J. Kim, S. Chang, *Chem. Commun.* **2008**, 3052-3054.
- [108] H. Xu, C. Wolf, *Chem. Commun.* **2009**, 3035-3037.
- [109] D. Seyferth, *Organometallics* **2006**, *25*, 2-24.
- [110] a) A. Jarzebski, C. Bannwarth, C. Tenten, C. Benkhäuser, G. Schnakenburg, S. Grimme, A. Lützen, *Synthesis* **2015**, *47*, 3118-3132 ; b) G. Meyer-Eppler, R. Sure, A. Schneider, G. Schnakenburg, S. Grimme, A. Lützen, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6679-6687.
- [111] K. Soai, S. Yokoyama, A. Ookawa, *Synthesis* **1987**, *1987*, 48-49.
- [112] K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126-2135; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2024-2032.
- [113] M. Hapke, H. Staats, I. Wallmann, A. Lützen, *Synthesis* **2007**, 2711-2719.
- [114] R. Ziesel, J. Suffert, M.-T. Youinou, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6535-6546.
- [115] F. Arnaud-Neu, S. Fuangwasdi, A. Notti, S. Pappalardo, M. F. Parisi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 112-114.
- [116] C. Combellas, D.-e. Jiang, F. Kanoufi, J. Pinson, F. I. Podvorica, *Langmuir* **2009**, *25*, 286-293.

- [117] Y. R. Leroux, H. Fei, J.-M. Noël, C. Roux, P. Hapiot, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14039-14041.
- [118] L. S. H. M. Schlosser, B. H. Lipschutz, J. A. Marshall, E. Nakamura, E. Negishi, M. T. Reetz, M. F. Semmelhack, K. Smith, H. Yamamoto, **2004**.
- [119] F. Faigl, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3369-3370.
- [120] L. Pei, X. Liu, H. Gao, Q. Wu, *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*, 455-459.
- [121] Y.-L. Wong, L. Tong, J. Dilworth, D. K. P. Ng, H. Lee, *Dalton transactions* **2010**, *39*, 4602-4611.
- [122] J. Ballmann, M. G. G. Fuchs, S. Dechert, M. John, F. Meyer, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 90-99.
- [123] J. A. Young, S. Karmakar, H. K. Jacobs, A. S. Gopalan, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10030-10039.
- [124] S.-y. Kim, *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2007**, *28*, 315-318.
- [125] J. Leroy, C. Wakselman, P. Lacroix, O. Kahn, *J. Fluorine Chem.* **1988**, *40*, 23-32.
- [126] N. G. Moon, A. M. Harned, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2218-2221.
- [127] Y. L. Choi, H. S. Lim, H. J. Lim, J.-N. Heo, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5102-5105.
- [128] T. Haino, K. Matsumura, T. Harano, K. Yamada, Y. Saijyo, Y. Fukazawa, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12185-12196.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

### 7. Abkürzungsverzeichnis

AcOH	Essigsäure
B(OMe) <sub>3</sub>	Borsäuretrimethylester
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
CH	Cyclohexan
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlormethan
CHCl <sub>3</sub>	Chloroform
COSY	Correlated Spectroscopy
CuAAC	Kupfer-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition
CuI	Kupfer(I)-iodid
DMEDA	N,N'-Dimethylethylendiamin
DOSY	Diffusion-Ordered Spectroscopy
DPPF	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
EE	Ethylacetat
ESI	Elektronensprayionisation
Et <sub>3</sub> N	Triethylamin
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HMTA	Hexamethyltetramin
HNO <sub>3</sub>	Salpetersäure
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kaliumcarbonat
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Kaliumphosphat
LiAlH <sub>4</sub>	Lithiumaluminiumhydrid
MeCN	Acetonitril
Mel	Methyliodid
MeOH	Methanol
MgCl <sub>2</sub>	Magnesiumchlorid
MS	Massenspektrometrie
NaBH <sub>3</sub> CN	Natriumcyanoborhydrid ( <i>Borch</i> -Reagenz)
NaBH <sub>4</sub>	Natriumborhydrid

## 7. Abkürzungsverzeichnis

NaCl	Natriumchlorid
NaH	Natriumhydrid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NH <sub>3</sub>	Ammoniak
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidin
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Palladium(II)acetat
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0)
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
Q-TOF	Quadrupole time-of-flight mass spectrometer
RT	Raumtemperatur
SiO <sub>2</sub>	Siliciumoxid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>t</i> -BuOK	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TiCl <sub>4</sub>	Titantetrachlorid
TMS	Tetramethylsilan
TsN <sub>3</sub>	Tosylazid
SnCl <sub>4</sub>	Zinntetrachlorid

**Erklärung**

Ich versichere, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie Zitate kenntlich gemacht habe. Außerdem versichere ich, dass die vorgelegte Arbeit weder in gleicher noch in anderer Form in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat. Ich habe früher, außer mit den im Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden, keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

---

Björn Ingenfeld, Bonn 2016