

**Synthese von funktionalisierten 2,2'-Bipyridinen
und Cavitanden und ihre Verwendung in der
Supramolekularen Chemie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades

eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. Nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität Bonn

vorgelegt von

Holger Staats

geboren in Berlin

Bonn, 2009

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

1. Gutachter: Prof. Dr. Arne Lützen
2. Gutachter: Prof. Dr. Christoph A. Schalley

Tag der Promotion: 13.07.2010

Erscheinungsjahr 2011

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Arne Lützen für die interessante Themenstellung, das Vertrauen in meine Fähigkeiten und die daraus resultierenden kreativen Freiheiten, die hervorragende Betreuung und stete Diskussionsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. Peter Köll gilt mein Dank für die hervorragenden Arbeitsbedingungen, die mir während der Arbeit in Oldenburg zur Verfügung gestellt wurden, und darüber hinaus seinem stetigen Interesse am Fortschritt meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Christoph Schalley danke ich für die Übernahme des 2. Gutachtens und der interessanten Kooperation während dieser Arbeit.

Desweiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Klaus Wandelt für die Übernahme des fachnahen Gutachters und Herrn Prof. Dr. Michael Gütschow für die des fachangrenzenden Gutachters.

Frau Dr. Marianne Engeser danke ich für die Möglichkeit zur Durchführung von ESI massenspektrometrischen Untersuchungen. Desweiteren möchte ich Herrn Dipl.-Chem. Torsten Weilandt und Herrn Dipl.-Chem. Shuxia Zhu für die Durchführung der Vielzahl an Messungen danken.

Zu besonderem Dank bin ich den ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern des Arbeitskreis Lützen verpflichtet. Durch die gute Zusammenarbeit und das sehr gute Arbeitsklima wurde einem das Bestehen verschiedener beruflicher und privater Schwierigkeiten erleichtert. Auch Tagungen gerieten so nicht nur zu trockenen Fachveranstaltungen. Die durchgehenden Diskussionen aller Art waren eine Bereicherung der Arbeitstage. So danke ich Dr. Marko Hapke für die Überzeugungsarbeit, meine Examensarbeit im Arbeitskreis durchzuführen und die hervorragende Betreuung dieser Arbeit, die mich erst zu der Durchführung dieser Arbeit veranlasste. Desweiteren bin ich ihm für die zahlreichen fachlichen Ratschläge dankbar, für die er auch nach Verlassen des Arbeitskreises zur Verfügung stand.

Herrn Dr. Frank Thiemann bin ich für unzählige praktische Ratschläge zu Dank verpflichtet. Herrn Dr. Oliver Haß muss ich für die guten Vorarbeiten zu dem Thema dieser Arbeit danken, durch die mein Interesse geweckt wurde und mir einige synthetische Probleme erspart blieben. Darüber hinaus bin ich ihm für die gute Zusammenarbeit und die, durch seine große Ordnungsliebe, Erleichterung beim Arbeiten im Labor zu Dank verpflichtet. Herrn Dr. Ulf Kiehne danke ich für die sehr angenehme Abzugnachbarschaft und gemeinsame Labornutzung, dem gemeinsamen Durchstehen der langwierigen Reinigung des Bonner Labors und den zugehörigen Einräum- und Aufbauarbeiten. Desweiteren danke ich ihm für die Erweiterung meines musikalischen Horizonts und dem gemeinsamen Durchleben verschiedener fußballerischer Hoch- und Tiefpunkte. Frau Dr. Manuela Schiek danke für die Einblicke in die physikalische Chemie und die vielen Bilder aus Dänemark, die einem immer wieder verdeutlichen, dass es auch schönere Institute gibt. Herrn Dipl.-Chem. Jens Bunzen bin ich für die vielen fachlichen Diskussionen zu gemeinsamen Syntheseproblemen dankbar, außerdem danke ich ihm für seine Bereicherung des Büroalltags mit unorthodoxen Witzen und die aufopferungsvollen Leitung einer arbeitsgruppeninternen Freizeitbeschäftigung. Herrn Dipl.-Chem. Torsten Piehler möchte ich für seine offene Art und seine stete Hilfsbereitschaft danken. Frau Dipl.-Chem. Susanne Heinze danke ich für ihr organisatorisches Talent, das an vielen Stellen im Alltag des Arbeitskreises zum Tragen kommt und dem problemlosen Tauschen verschiedener Termine bei der Betreuung des Medizinerpraktikums. Frau Dipl.-Chem. Ivonne Wallmann bin ich für ihre Arbeiten im Vertiefungspraktikum dankbar, dessen Ergebnisse meiner Arbeit zugute kamen. Herrn Dipl.-Chem. Jens Matthey gilt der Dank für die Übernahme und weiteren Bearbeitung einiger meiner Ideen. Herrn Dipl.-Chem. Christian Benkhäuser-Schunk und Herrn Dipl.-Chem. Christoph Gütz danke ich für die Vorsetzung einiger Traditionen im Arbeitskreis und Herrn cand. chem. Riccardo Behr für das Interesse und die Fortsetzung einiger meiner Arbeiten.

Desweiteren bedanke ich mich bei, Herrn Dr. Eike Harlos, Herrn Dipl.-Chem. Hergen Köhne, Herrn Dipl.-Chem. Alexander Schierholt, Herrn Dr. Markus Jordan und Herrn

Dipl.-Chem. Lars Brandt für die gute Zusammenarbeit und die vielfältigen Diskussionen in der Oldenburger Zeit.

Bedanken möchte ich mich auch ganz herzlich bei meinen Eltern und meinem Bruder für die durchgehende Unterstützung. Auch meinen Freunden möchte ich für die stetige Ermutigung und das Verständnis für die manchmal mangelnde Zeit danken.

Publizierte Ergebnisse:

- 1) A. Lützen, M. Hapke, H. Staats, J. Bunzen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3948-3957,
*„Synthesis of Differently Disubstituted 2,2'-Bipyridines by a Modified Negishi
Cross-Coupling Reaction“*
- 2) U. Kiehne, J. Bunzen, H. Staats, A. Lützen, *Synthesis* **2007**, 1061-1069,
*"Synthesis of substituted 2,2'-bipyridines from 2-chloro- or 2-bromopyridines
using [Pd(PPh₃)₄] as catalyst in a modified Negishi cross-coupling reaction"*
- 3) M. Hapke, H. Staats, I. Wallmann, A. Lützen, *Synthesis* **2007**, 2711-2719,
"Synthesis of Amino-functionalized 2,2'-bipyridines"
- 4) S. S. Zhu, H. Staats, K. Brandhorst, J. Grunenberg, F. Gruppi, E. Dalcanale,
A. Lützen, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 800-804;
Angew. Chem., Int. Ed. **2008**, 47, 788-792,
*"Anion Binding to Resorcinarene-Based Cavitands: The Importance of
C–H-Anion Interactions"*
- 5) S. Zahn, W. Reckien, H. Staats, J. Matthey, A. Lützen, B. Kirchner,
Chemistry **2009**, 15 (11), 2572-2580
*"Towards Allosteric Receptors: Adjustment of the Rotation Barrier of 2,2'-
Bipyridine Derivatives"*
- 6) H. Staats, F. Eggers, O. Haß, F. Fahrenkrug, J. Matthey, U. Lüning, A. Lützen,
Eur. J. Org. Chem. **2009**, zur Veröffentlichung angenommen
*„Towards Allosteric Receptors – Synthesis of Resorcinarene-Functionalized
2,2'-Bipyridines and their Metal Complexes“*

Beiträge zu nationalen und internationalen Tagungen:**Vorträge:**

- 1) H. Staats, Workshop „Supramolekulare Chemie“ im Rahmen des SFB 624
“Template – Vom Design chemischer Schablonen zur Reaktionssteuerung“,
Bonn, 26.07-28.07.2004,
"Synthese von Diamino-2,2'-bipyridinen und ihre Folgechemie“

- 2) H. Staats, Workshop „Supramolekulare Chemie“ im Rahmen des DFG Schwerpunktprogramms 1118
“Template – Vom Design chemischer Schablonen zur Reaktionssteuerung“,
Aachen, 18.01-20.01.2006,
„Synthesis of 4,6-Disubstituted 2,2'-Bipyridines as Allosteric Centrum for Hemicarcerands“
- 3) H. Staats, EUREGIO "Supramolecular axis" meeting (Leuven - Aachen - Bonn),
Aachen, 04.01.07,
"Synthesis of allosteric hemicarcerands and their recognition behavior "

Posterbeiträge:

- 1) H. Staats, M. Hapke, J. Bunzen, A. Lützen, "GDCh-Jahrestagung", München, 06.10. – 11.10. **2003**, Abstract ORG-ALL-O29,
“Synthese funktionalisierter Bipyridine“
- 2) H. Staats, J. Bunzen, M. Hapke, A. Lützen, "GDCh-JCF-Frühjahrssymposium **2004**", Heidelberg, 31.03 – 03.04.2004, Abstract P-44,
„Synthesis of differently disubstituted 2,2'-Bipyridines“
- 3) H. Staats, O. Haß, A. Lützen, „ICSS & T 2004“, Prag/Tschechien, 05.09 – 09.09.**2004**, Abstract 077-A1P-29,
"Synthesis and Recognition Behavior of Allosteric Hemicarcerands"
- 4) H. Staats, M. Hapke, J. Bunzen, A. Lützen, "ORCHEM 2004", Bad Nauheim, 09.09 - 11.09.**2004**, Abstract P 045,
"Synthese von disubstituierten 2,2'-Bipyridinen"
- 5) H. Staats, O. Haß, A. Lützen, GDCh-JCF Frühjahrssymposium, Berlin, 07.04. - 09.04.**2005**, Abstract P-10,
"Synthesis and Recognition Behavior of Allosteric Hemicarcerands"
- 6) H. Staats, O. Haß, A. Lützen, "GDCh-Jahrestagung", Düsseldorf, 11.09. – 14.09.**2005**, Abstract OC_028,
"Synthese und Erkennungsverhalten von allosterischen Hemicarceranden"

- 7) H. Staats, O. Haß, A. Lützen, *1st European Chemistry Congress*,
Budapest/Ungarn, 27.08. - 31.08.**2006**, Abstract D-PO-116,
"Synthesis and Recognition Behavior of Allosteric Hemicarcerands"
- 8) U. Kiehne, J. Bunzen, S. Heinze, T. Piehler, M. Schiek, H. Staats, I. Wallmann, A.
Lützen, *SFB 624 Templates "Complex Molecular Architectures on Surfaces"*,
Bonn, 12.10.**2006**,
"Approaching supramolecular functionality"
- 9) T. Piehler, H. Staats, J. Matthey, U. Kiehne, A. Lützen, *SFB 624 Templates*
„Complex Molecular Architectures on Surfaces“, Bonn, 13.-14.09.**2007**,
*Structural Control of Concave Templates Through Allosteric Effects And Self-
Assembly Processes"*

Posterpreis:

Posterpreis des GDCh-Frühjahrsymposiums in Heidelberg, 31.03. - 03.04.**2004**,
"Synthesis of differently disubstituted 2,2'-Bipyridines"

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Aufgabenstellung	17
3	Synthese von 2,2'-Bipyridinen	22
3.1	Synthese von 2,2'-Bipyridinen mit identischen Substituenten.....	28
3.1.1	Synthese von Diamino-2,2'-bipyridinen.....	28
3.1.2	Synthese weiterer substituierter 2,2'-Bipyridine.....	43
3.2	Synthese von 2,2'-Bipyridinen mit unterschiedlichen Substituenten.....	47
3.2.1	Triazene als Alternative zur Pyrrolschutzgruppe	47
3.2.2	Kombinationen von Amino-, Hydroxy-, Carboxysubstituenten.....	52
4	Synthese von funktionalisierten Cavitanden	63
4.1	Synthese monofunktionalisierter Resorcin[4]arene	66
4.2	Synthese tetrafunktionalisierter Resorcin[4]arene	72
5	Anwendung von tetrafunktionalisierten Cavitanden in der	
	Gasphasenerkennung von Anionen	76
5.1	Synthese deuterierter Cavitanden	79
5.2	Synthese eines Dicavitanden	82
6	Allosterische Systeme	84
6.1	2,2'-Bipyridine als allosterischen Zentren – konzeptionelle Aspekte.....	88
6.1.1	Design mittels DFT-Studien zur Energetik des Schaltens zwischen <i>syn</i> - und <i>anti</i> - Konformation	90
6.1.2	Molecular Modelling Studien zum konformativen Einfluss verschiedener Spacereinheiten	92
6.2	Baustein für verbesserte heterotope allosterische Rezeptoren.....	98
6.2.1	Synthesewege zum heterotopen Rezeptor über einzelne Bausteine.....	101
6.3	Das negativ allosterisches Rezeptorsystem	111
6.3.1	Synthese des allosterischen Rezeptors	113
6.3.2	Erkennungseigenschaften	115
6.3.3	Palladiumkomplexe des allosterischen Rezeptors.....	122
6.3.4	Rheniumkomplexe des allosterischen Rezeptors	124
6.3.5	Kupferkomplexe von Phenanthrolin und dem allosterischen Rezeptor.....	125

Inhaltsverzeichnis

6.3.6	Erkennungsexperimente mit verschiedenen Gästen	128
7	Zusammenfassung	139
8	Ausblick	143
9	Experimenteller Teil	149
9.1	Allgemeine Angaben	149
9.2	Lösungsmittel und Reagenzien	151
9.3	Synthese der verschiedenen Pyridinderivate	153
9.3.1	Synthese von Pyridinderivaten nach bekannten Vorschriften	153
9.3.2	Synthese von Pyridinderivaten nach neuen oder modifizierten Vorschriften	153
9.4	Synthese von funktionalisierten 2,2'-Bipyridinen.....	165
9.4.1	Kreuzkupplungsreaktionen zu unsymmetrischen 2,2'-Bipyridinderivaten.....	165
9.4.2	Homokupplung zu symmetrischen 2,2'-Bipyridinderivaten	181
9.4.3	Entschützung verschiedener funktioneller Gruppen an 2,2'-Bipyridinderivaten	184
9.4.4	Weitere Reaktionen an funktionalisierten 2,2'-Bipyridinderivaten.....	197
9.5	Synthese der Resorcin[4]arene	212
9.5.1	Synthese von Resorcin[4]arene nach bekannten Vorschriften	212
9.5.2	Synthese von Resorcin[4]arene nach neuen oder modifizierten Vorschriften	212
9.5.3	Synthese von monofunktionalisierten Resorcin[4]arenen	219
9.5.4	Synthese von tetrafunktionalisierten Resorcin[4]arenen.....	227
9.5.5	Synthese des Dicitanden	233
9.6	Synthese der allosterischen Rezeptoren.....	235
9.6.1	Synthese des homotopen allosterischen Rezeptors	235
9.7	Metallkomplexe des homotopen allosterischen Rezeptors	238
10	Literaturverzeichnis	241

1 Einleitung

Die Supramolekulare Chemie ist eines der spannendsten und dynamischsten Gebiete in der Chemie. Ihre Ursprünge gehen in die späten 60er Jahre zurück. Supramolekulare Chemie befasst sich mit „chemistry beyond the molecule“, also der Chemie, die über das Molekül hinaus geht, eine Bezeichnung die auf *Jean-Marie Lehn* zurück geht, der 1978 erstmals den Begriff „Supramolekulare Chemie“ einführte und ihn mit der „Chemie molekularer Komponenten und intermolekularer Bindungen“ definierte.^[1] Es handelt sich also um die Chemie der nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen zwei Molekülen, häufig Wasserstoffbrückenbindungen, CH- π -Wechselwirkungen, van-der-Waals-Wechselwirkungen oder Metall-Liganden-Bindungen, durch die diese Moleküle in eine Wirt-Gast-Beziehung treten. Der Wirt ist meist ein größeres kovalent aufgebautes Molekül, das eine oder mehrere Bindungsstellen für einen Gast, meist ein kleineres Molekül oder auch nur ein einatomiges Kation oder Anion, bietet.

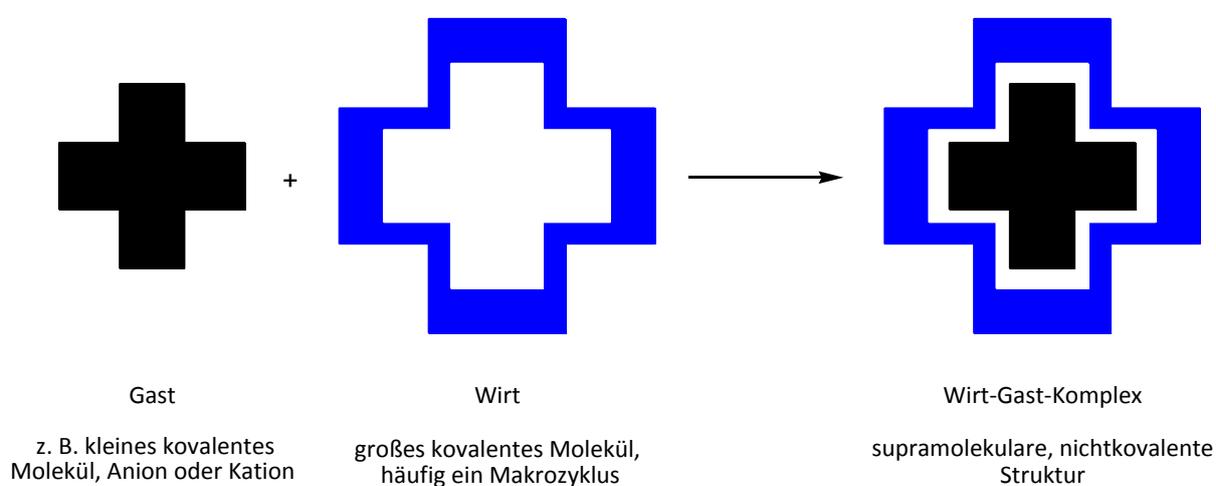


Abb. 1.1: Wirt-Gast-Wechselwirkung zum Aufbau einer supramolekularen Struktur

Frühe Arbeiten *Lehns* auf diesem Gebiet galten unter anderem der Erkennung von Metallkationen mittels Kryptanden. Kryptanden sind im Prinzip makrobicyclische Kronenether bei denen eine der offenen Seiten ebenfalls mit Ethylenoxyeinheiten überbrückt ist; als Brückenköpfe dienen Stickstoffatome. Ein gängiges Beispiel dieser Verbindungen ist [2.2.2]Kryptand (**1**) (Abbildung 1.2), wobei die Zahlen in der Klammer für

die Anzahl der Sauerstoffatome oder der gegebenenfalls anderen als Donorzentren dienenden Atome, wie Schwefel oder Stickstoff, in den Brücken steht.^[2,3]

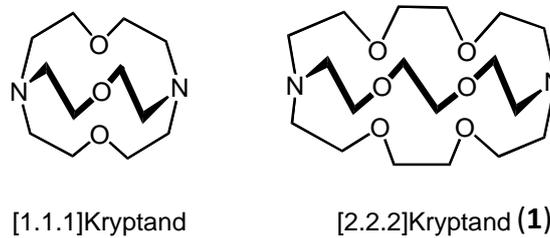


Abb. 1.2: Zwei Beispiele für Kryptanden

Verschiedene modifizierte Verbindungen dieser Art, die sich in der Größe der Brücken oder durch einzelne gegen Stickstoff ausgetauschte Sauerstoffatome unterscheiden, wurden eingehend bezüglich ihres Erkennungsverhaltens gegenüber Metallionen untersucht.^[4] So konnte festgestellt werden, dass mit zunehmendem Austausch von Sauerstoff gegen Stickstoff die Bindungsstabilität der Kryptanden gegenüber Alkali- oder Erdalkalimetallen abnimmt, hingegen würden nach dem HSAB-Konzept Schwermetallionen wie Cd^{2+} , Hg^{2+} und Pb^{2+} aber in sehr stabilen Komplexen gebunden werden.

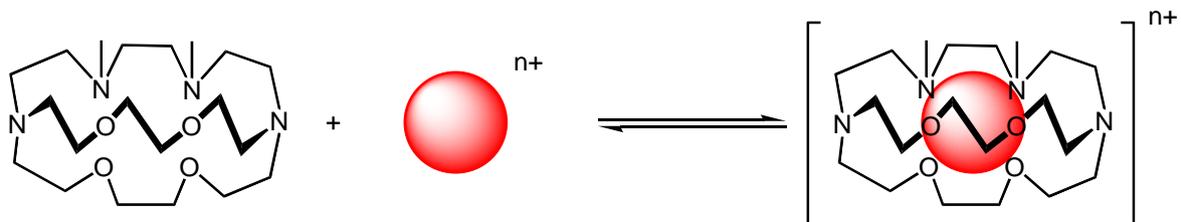


Abb. 1.3: Bindung von Metallionen mittels [2.2.2]Kryptand^[4]

Auch die Anpassung der Größe der Bindungstasche (Cavität) an den Ionenradius der Metalle durch Änderung der Brückenlänge hat einen entsprechenden Effekt auf die Bindungsstärke. So konnten mit [2.2.2]Kryptanden die zwei (2) bzw. vier (3) Stickstoffatome in ihren Brücken tragen (Abbildung 1.4) die Bindungseigenschaften so modifiziert werden, dass der Komplex durch die Größe der sich im Komplex bildenden Cavität und Art der verfügbaren Bindungsstellen mit den oben genannten toxischen Schwermetallionen um 10^6 - bis

10^{18} -fach stabiler ist, als ein entsprechender Komplex mit den kleineren biologisch aktiven Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- oder Zinkionen.

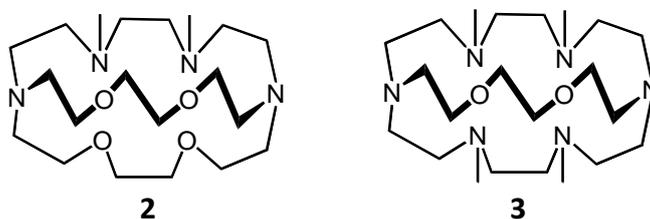


Abb. 1.4: Rezeptoren für toxische Schermetallionen^[4]

Mit dem genannten Erkennungsverhalten zeigen diese [2.2.2]Kryptanden wichtige Eigenschaften, wie Selektivität und Komplexstabilität, von Rezeptoren auf. Dies macht sie für Anwendungen in der Medizin und Pharmazie oder Umweltschutz zur Bekämpfung von Schwermetallbelastung interessant.

Obwohl diese grundlegenden Arbeiten aus den späten 70er Jahren stammen, sind die Verbindungsklassen und ihr Komplexierungsverhalten bis in die heutige Zeit Gegenstand aktueller Forschung, wie verschiedene Übersichtsartikel aus den letzten Jahren zeigen.^[5-7]

Neben *Lehn* machten sich *Charles Pedersen* und *Donald J. Cram* einen Namen auf dem Gebiet der Supramolekularen Chemie.

Während sich *Pedersen* mit der Synthese und dem Erkennungsverhalten von Kronenether-Rezeptoren beschäftigt, die in ihrem unkomplexiertem Zustand keine Cavität aufweisen, sondern diese erst mit der Komplexierung ausbilden,^[8] interessierte sich *Cram* für Verbindungen die eine präorganisierte Bindungsstelle aufwiesen und führte systematische Untersuchungen zum Einfluss der Präorganisation auf das Erkennungsverhalten durch.^[9]

Eine von *Cram* synthetisierte Struktur ist ein Makrozyklus aus sechs verknüpften Benzolringen, die in *para*-Stellung zueinander jeweils eine Methyl- und eine Methoxygruppe tragen (Abbildung 1.5). Durch diese Substituenten ist die Struktur fixiert, da ein Drehen einzelner Benzolringe sterisch nicht mehr möglich ist. Mit dieser festen Anordnung, in der drei Methoxygruppen oberhalb und drei unterhalb der Ebene des Makrozyklus stehen, wird eine oktaedrische Bindungstasche gebildet. Diese Struktur wurde von *Cram* Sphärand (**4**) genannt und die durch sie gebildeten Komplexe Sphäraplexe.^[9]

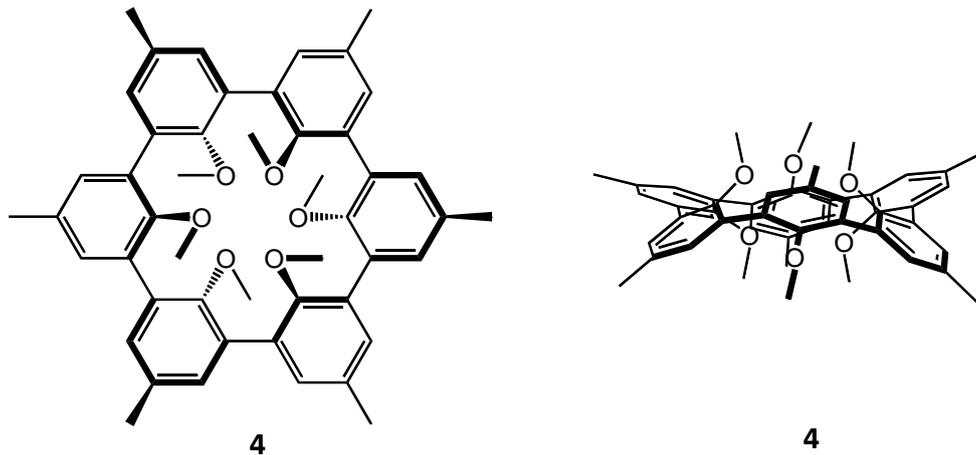


Abb. 1.5: Crams Sphärand (4) (links: Ansicht von oben; rechts: Ansicht von der Seite)

Um nun einen Vergleich mit Kryptanden und Kronenethern und einen unterschiedlichen Grad an Präorganisation zu erhalten, stellte Cram neben seinem Sphäranden auch noch Zwitter aus Sphärand, Kryptand und Kronenethern her: Kryptasphärand (5) und Hemisphärand (6) (Abbildung 1.6).

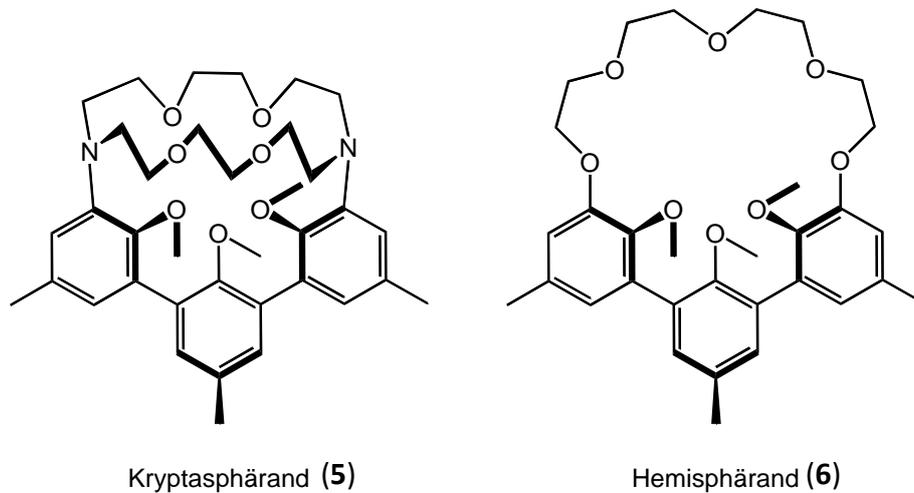


Abb. 1.6: Zwitter aus Sphärand und Kryptand (links) bzw. Kronenether (rechts)

Es konnte nun durch die frei werdende Bindungsenergie ($-\Delta G^\circ$) bei der Komplexbildung festgestellt werden, dass der Grad der Präorganisation ein entscheidender Faktor für die Bindungsstärke ist. Durch diese Erkenntnis konnte eine Reihe der Komplexstabilität von Sphärand > Kryptasphärand > Kryptand > Hemisphärand aufgestellt werden.^[10] Dies wird noch deutlicher, wenn man bedenkt, das Kryptasphärand und Hemisphärand in diesen Fällen

durch eine höhere Anzahl von Sauerstoffatomen in ihrer Struktur auch mehr Bindungsstellen zur Verfügung stellen.

Für einen guten Rezeptor ist neben der Präorganisation die Anpassung der Cavität an mögliche Gäste ein entscheidender Faktor, um eine hohe Selektivität zu erhalten. So hat zum Beispiel **4** eine um Faktor 10^{10} höhere Affinität zu Natriumionen im Vergleich zu den größeren Kaliumionen, der Kryptasphärand hingegen bindet Kaliumionen 11000fach besser als Natriumionen, da beim größeren Kaliumion alle Sauerstoffatome an der Bindung des Gastes teilnehmen können.^[10, 11]

Neben der Erkennung von Metallionen interessierte sich *Cram* auch für die Erkennung von Nichtmetallionen, Atomen oder Molekülen durch Einschluss in käfigartige Verbindungen, die von ihm als Carceranden (lat.: „carcer“ = Kerker, Gefängnis) und ihre Komplexe als Carceplexe bezeichnet werden.^[12]

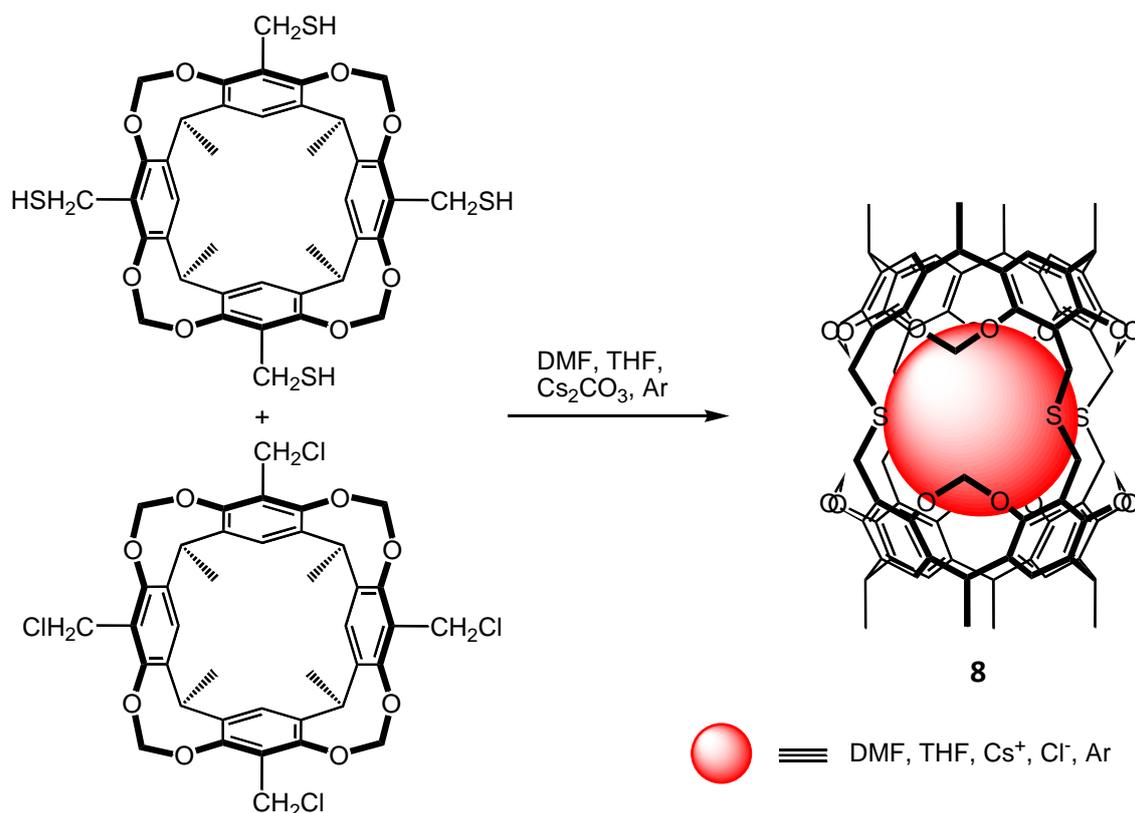


Abb. 1.7: Bildung eines Carceplex aus zwei Resorcin[4]arenschalen mit dem Einschluss von Lösungsmittel oder Nebenprodukten der Reaktion^[12]

Auch hier war wieder die Präorganisation der Cavität leitend für das Design der Wirtmoleküle. Als geeignet hierfür erwiesen sich in einer schalenförmigen Konformation

fixierte Resorcin[4]arene, die durch ihre interessante Cavität auch als Cavitanden bezeichnet werden.

Cram konnten nun zwei dieser Schalen über vier Thioether verknüpfen und so einen Carceranden (**7**) aufbauen. Beim Verknüpfen der Schalen wurden die sich in der Cavität befindlichen Lösungsmittelmoleküle oder Ionen aus der Reaktionslösung eingeschlossen (Abbildung 1.7). Diese Komplexe konnten im Anschluss massenspektrometrisch und über Elementaranalyse nachgewiesen werden.^[12]

Die Cavität der Resorcin[4]arene ist immer mit Lösungsmittelmolekülen oder Ionen aus der Reaktionslösung gefüllt. Der Cavitand selbst kann diese durch die starre Konformation nicht ausfüllen und da in kondensierter Phase diese Räume immer ausgefüllt sein müssen, nehmen die Lösungsmittelmoleküle oder Ionen aus der Reaktionslösung diesen Platz ein. Mit dem Schließen der vier Thioetherbrücken werden diese Moleküle oder Ionen dann im entstandenen Carceranden fest eingeschlossen, es wird somit hier immer direkt der Carceplex (**8**) gebildet (Abbildung 1.7).

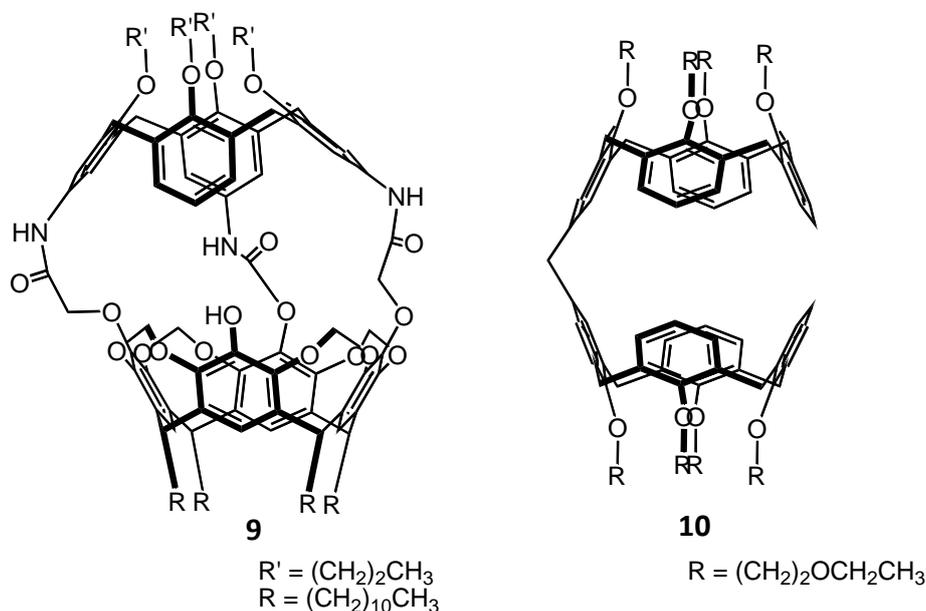


Abb. 1.8: Hemicarceranden von *Reinhoudt* (links)^[13] und *Shinkai* (rechts)^[14]

Neben den Carceranden von *Cram* oder auch von *Reinhoudt*,^[13] sind Hemicarceranden die meisterforschten Wirtverbindungen auf diesem Gebiet.^[15] Sie sind im Gegensatz zu den Carceranden nicht vollständig geschlossen, sondern verfügen über Öffnungen und lassen dadurch einen Gastaustausch zu. Neben den vielen auf Resorcin[4]aren basierenden

Beispielen von *Cram*, gibt es auch Beispiele von *Reinhoudt* oder *Shinkai*, die aus einer Kombination von Resorcin[4]aren und Calix[4]aren (**9**) (*Reinhoudt*) oder zwei Calix[4]arenen (**10**) (*Shinkai*) bestehen (Abbildung 1.8).^[13, 14]

Die Vielfältigkeit der Carceranden und vor allem der Hemicarceranden als Wirtverbindungen sind in mehreren Übersichtsartikeln gut beschrieben.^[15-19]

Diese Resorcin[4]aren basierenden Wirtverbindungen müssten aber nicht zwangsläufig kovalentgebunden aufgebaut werden. So veröffentlichte *Stang* ein zweifachsubstituiertes Resorcin[4]aren mit *para*-Pyridylsubstituenten auf den gegenüberliegenden Seiten der Schale (A,C-substituiertes Resorcinaren), das über Selbstorganisationsprozesse in eine den beschriebenen Hemicarceranden verwandte Struktur überführt werden kann.^[20]

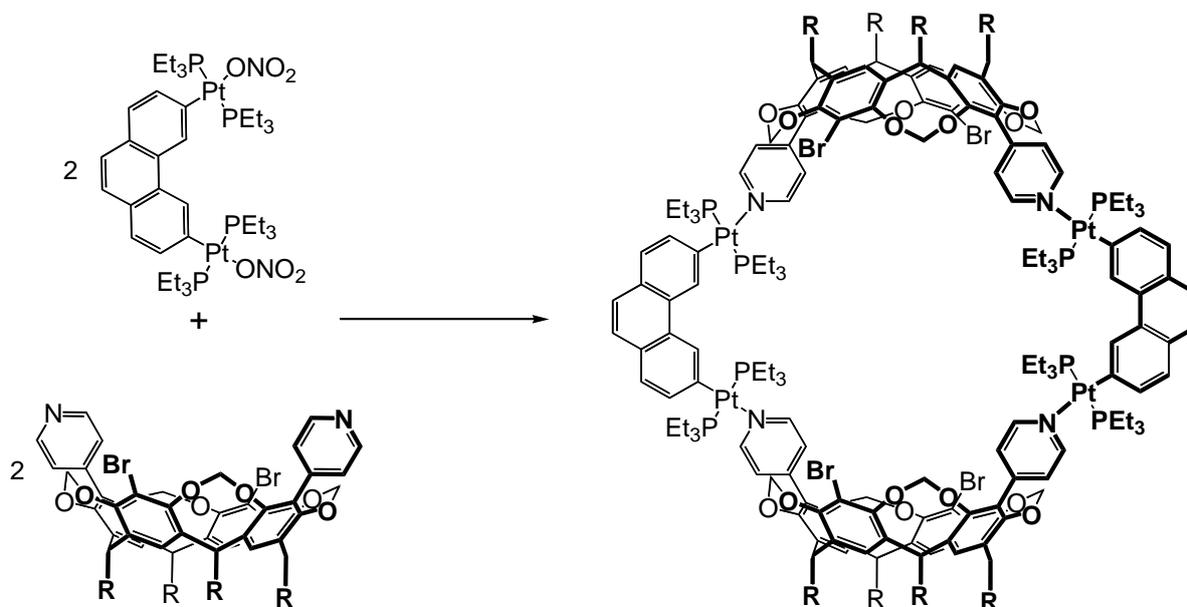


Abb. 1.9: Platinkomplex des Bispyridylcavitanden von *Stang* und *Sherburn*^[20]

Durch die feste Struktur des Cavitanden entsteht zwischen den beiden Stickstoff-Liganden ein Winkel von 60°. Das von *Stang* zur Bildung des Metallkomplexes verwendete 2,9-Phenanthren-*bis*(*trans*-ditriethylphosphannitroplatin(II)) weist ebenfalls einen Winkel von 60° auf, wodurch der gebildete Metallkomplex somit zu einer nichtkovalenten, den Hemicarceranden verwandeten Struktur führt.

Neben 2,9-Phenanthren-*bis*(*trans*-ditriethylphosphannitroplatin(II)) verwendete *Stang* ebenso 1,4-Benzol-*bis*(*trans*-ditriethylphosphannitroplatin(II)) und 4,4'-Biphenyl-*bis*(*trans*-

ditriethylphosphannitroplatin(II)) als planare Komplexbildner. In diesen beiden Fällen erhielt er „Dreiecke“ aus den Cavitanen und den dimetallierten Arylresten, die als Wirtverbindung für C_3 -symmetrische Gäste dienen können.^[20]

Eine derartige Selbstorganisation (self-assembly) ist in der Supramolekularen Chemie eine häufig angewandte Methode zum Aufbau komplexer Strukturen. Selbstorganisation beschreibt einen Prozess, bei dem verschiedene Komponenten unter bestimmten Voraussetzungen ein wohldefiniertes supramolekulares Aggregat bilden. Dieses Aggregat kann je nach Aufbau und Art der eingesetzten Komponenten eine unterschiedliche Struktur haben. So gibt es metallosupramolekulare Strukturen die die Form einer Leiter, eines Fadens, eines Gitters oder ähnlichem besitzen, auch alle möglichen geometrischen Figuren wie z.B. Dreiecke, Quadrate, Quader können durch Selbstorganisationsprozesse gezielt aufgebaut werden.^[21]

Für diese Metallkoordinationsverbindungen werden häufig substituierte 2,2'-Bipyridine als strukturbestimmendes Element verwendet.^[22]

Zu den gängigsten Formen, die als supramolekulare Struktur über Selbstorganisationsprozesse aufgebaut werden, zählen die Helicate. Dieser Begriff geht wieder auf *Lehn* zurück und beschreibt diskrete supramolekulare Komplexe, bei denen sich mindestens ein organischer Strang um die Achse des Metallkomplexes windet, die durch mindestens zwei Metallionen, an die das Molekül koordiniert ist, gebildet wird. Der Name leitet sich durch die entstehende Struktur ab, eine Spirale, im griechischen „Helix“.

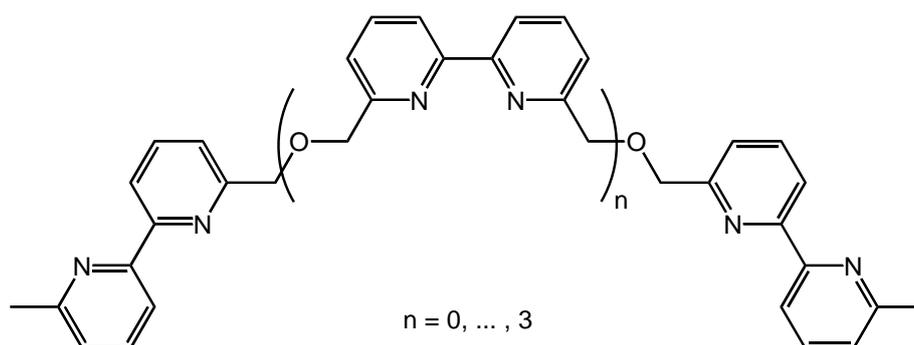


Abb. 1.10: *Lehns* erste Liganden zum Aufbau helicaler Strukturen^[23, 24]

Die von *Lehn* vorgestellten Liganden, die aus 2,2'-Bipyridineinheiten bestehen und über CH_2OCH_2 -Brücken verknüpft sind, sind in der Lage genau diese Strukturen zu bilden. Dabei verfügten *Lehns* Liganden über zwei bis fünf Bipyridineinheiten.^[23, 24] Durch die flexiblen

Etherbrücken zwischen den Bipyridinen sind die Liganden in der Lage sich um die Achse zu winden, gleichzeitig sind die Brücken aber kurz genug, um zu verhindern, dass zwei benachbarte Bipyridine an ein Metallion komplexiert werden. Bei der Verwendung der tetraedrisch koordinierenden Kupfer(I)- und Silber(I)-Ionen erhielt *Lehn* so Helicate, bei denen sich zwei organische Stränge um die Helicatachse winden, so genannte zweisträngige Helicate. *Lehn* begründete so ein weiteres, viel untersuchtes Interessengebiet der supramolekularen Chemie.^[25-28]

Einer der Pioniere auf dem Gebiet der Supramolekularen Chemie in Deutschland ist *Fritz Vögtle*. Neben vielen anderen Gebieten galt sein Interesse Catenanen und Rotaxanen.^[29] Catenane bestehen aus zwei oder mehr Makrozyklen, die ohne chemische Bindung untereinander durch schließen der Ringe mechanisch fest verbunden sind. Ihre Benennung erfolgt nach Anzahl der verbundenen Ringe, z. B. [2]Catenan für ein Catenan aus zwei Zyklen.

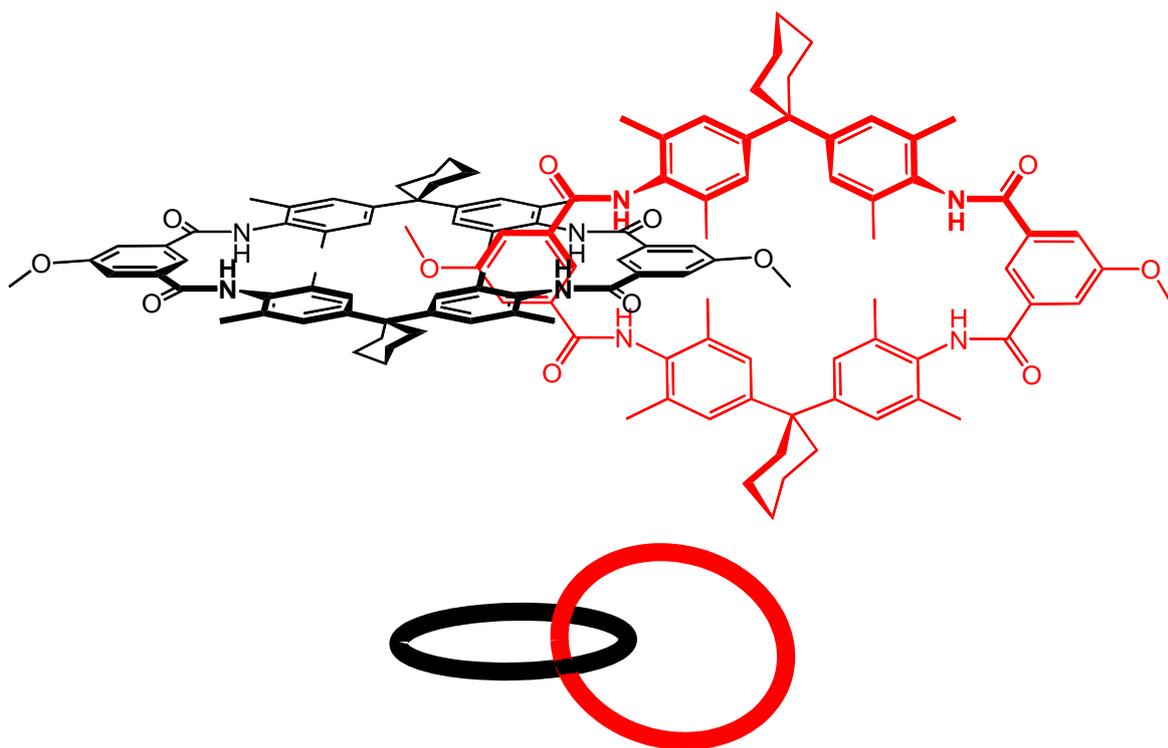


Abb. 1.11: Einfaches [2]Catenan von *Vögtle* (oben) und seine schematische Darstellung (unten)^[30]

Rotaxane bestehen aus einer Achse und einem Reif (Makrozyklus), der über diese Achse gestreift ist, ohne direkt mit ihr verbunden zu sein. Zusätzlich befinden sich noch sogenannte

Stopper an den Enden der Achsen, um das Abfädeln des Reifs von der Achse zu verhindern. Die Benennung erfolgt ähnlich wie bei Catenanen, eine Achse mit einem Reif heißt [2]Rotaxan, befinden sich zwei Ringe auf der Achse wird es als [3]Rotaxan bezeichnet. Ein System, von dem der Reif abfädeln kann, ohne dass chemische Bindungen gebrochen werden müssen, wird Pseudorotaxan genannt.

Verlängert man nun die Achsen der Rotaxane, ist es interessant festzustellen, an welcher Stelle sich der Reif auf der Achse befindet, ob er sich bewegt oder ob er sich gezielt bewegen lässt.

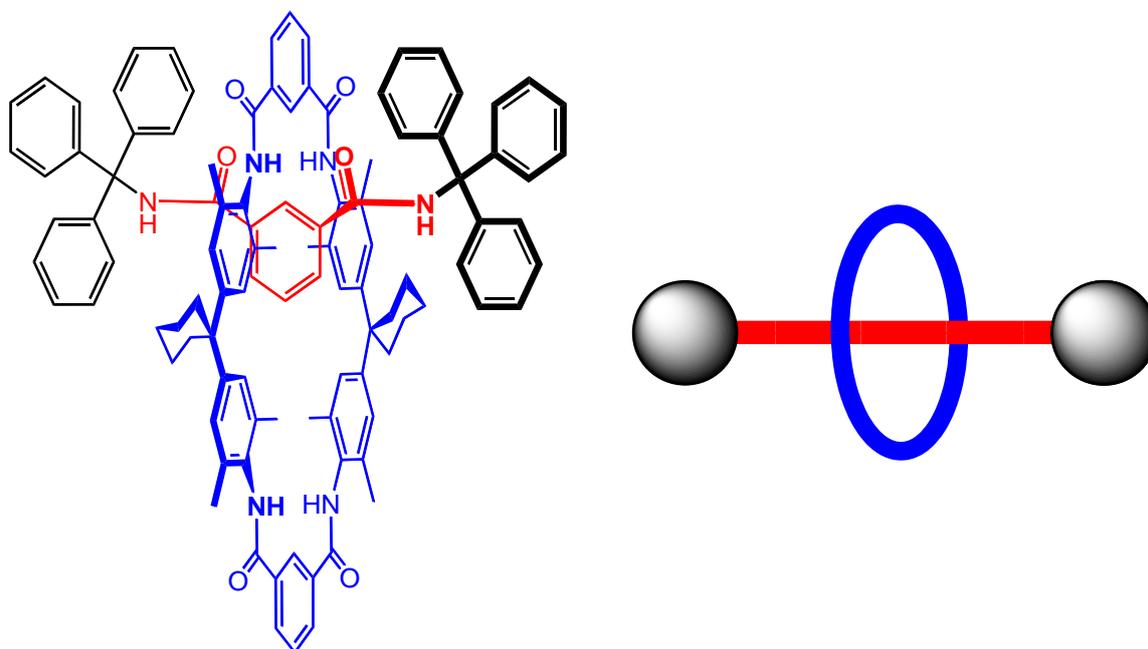


Abb. 1.12: Ein [2]Rotaxan (links) von Vögtle und seine schematische Darstellung (rechts)^[31]

Dieser Frage ging unter anderem *Stoddart* nach, der ein [2]Rotaxan mit zwei unterschiedlich elektronenreichen Bindungsstellen für den Makrozyklus auf der Achse herstellen konnte (Abbildung 1.12).^[32] Als Reif dient hier ein vierfach geladenes Kation, ein Cyclophan mit zwei überbrückten 4,4'-Bipyridineinheiten. ¹H-NMR-Untersuchungen ergaben, dass sich der Reif zu 84 % an der elektronenreicheren Bindungsstelle, der Benzidineinheit, befindet.

Um der Frage der gezielten Bewegung des Reifes nach zu gehen, mussten nun die Bindungsstellen dahingehend verändert werden, dass sich die Bevorzugung der Position

ändert. Dies wurde durch Protonierung der Bindungsstelle erreicht, wodurch die Elektronendichte stark abnimmt und die Biphenolateinheit nun zur bevorzugten Bindungsstelle wird. Folglich wandert der kationische Reif zu dieser Bindungsstelle. Der ganze Vorgang lässt sich durch Deprotonierung der Benzidineinheit wieder rückgängig machen, so dass man hier ein pH-schaltbares dynamisches supramolekulares System erhält.

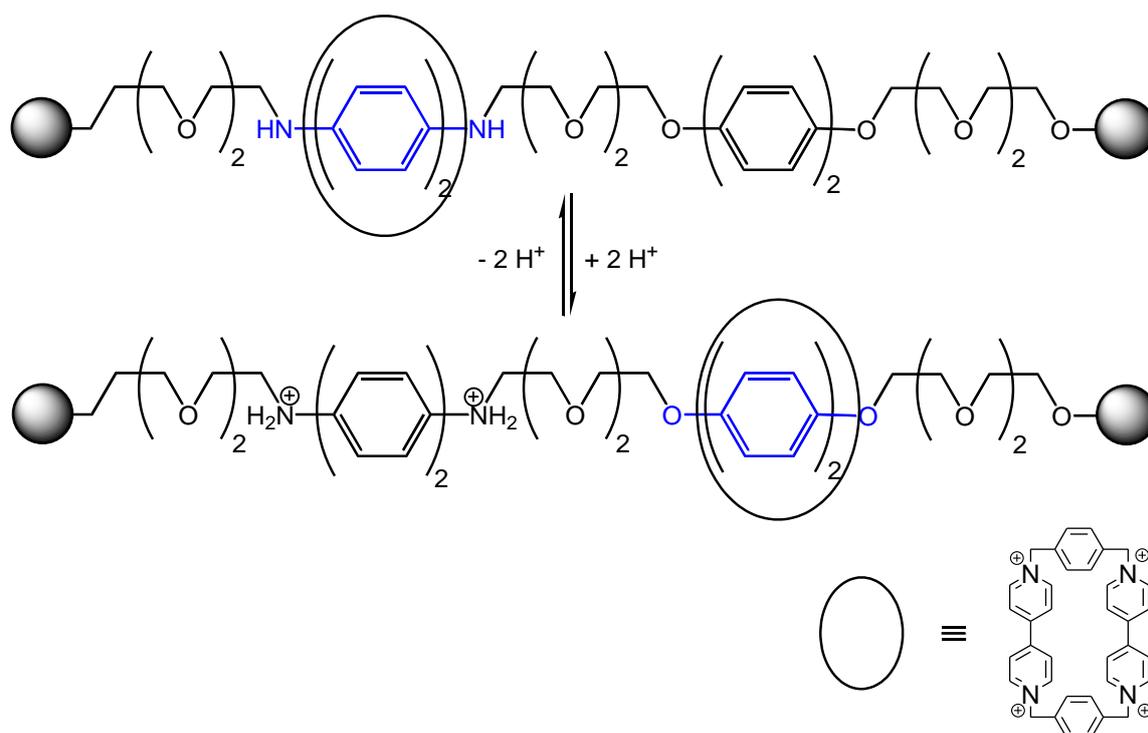


Abb. 1.13: pH-schaltbares [2]Rotaxan mit zwei unterschiedlichen Bindungsstellen für den Reif (bevorzugte in blau) von *Stoddart*^[32]

Der gleiche Effekt lässt sich auch durch elektrochemische Oxidation der Benzidineinheit zu einem Radikalkation erzeugen, auch hier ist wieder die Elektronendichte der Bindungsstellen treibende Kraft für die Schaltung des Systems, nur dass sie hier elektrochemisch und nicht pH-gesteuert durchgeführt wird.

Ähnliches lässt sich auch auf Catenane übertragen wie unter anderem wieder von *Stoddart* gezeigt werden konnte.^[32]

Schaltbaren Systemen gilt in der Supramolekularen Chemie ein besonderes Interesse, da über solche Systeme z. B. auch das Erkennungsverhalten beeinflusst werden kann bzw. sogar Bindungsstellen „ein-“ oder „ausgeschaltet“ werden können. Neben pH-gesteuerten und

elektrochemischen Schaltern stehen hierfür noch weitere Schaltmöglichkeiten zur Verfügung.

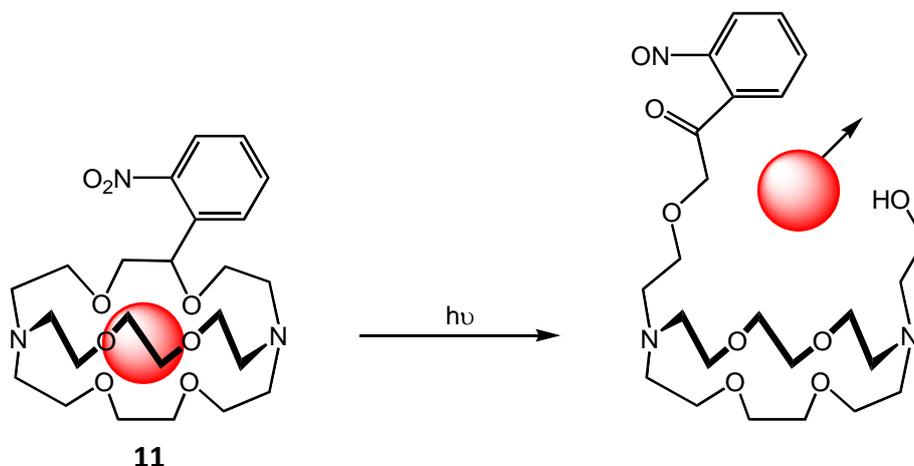


Abb. 1.14: Photochemische Schaltung des nitrophenylsubstituierten [2.2.2]Kryptanden (**11**)

So lässt sich zum Beispiel der nitrophenylsubstituierte [2.2.2]Kryptand **11** photochemisch öffnen, wodurch zur Erkennung nur noch der entsprechende Kronenether zur Verfügung steht, dessen Bindungsstärke gegenüber Kaliumionen um den Faktor von ca. 10^4 geringer ist und der das im Kryptanden noch gebundene Kaliumion aus der Bindung freilässt (Abbildung 1.12).^[33]

Während sich hier bei **11** die Bindung zum Gast nur „ausschalten“ lässt, gibt es auch reversible Systeme, so lässt sich z. B. ein Kronenether, in dessen Makrozyklus ein Azobenzol eingebunden ist, vom *trans*-Isomer (**12**), das aufgrund der Verdrillung keine Gastkomplexierung erlaubt, photochemisch in das *cis*-Isomer (**13**) überführen.

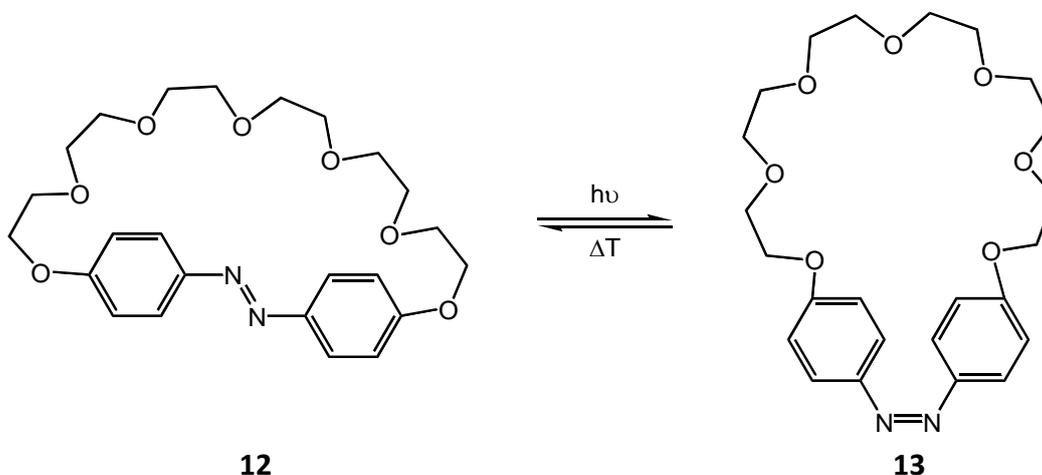


Abb. 1.15: Photochemisch schaltbarer Kronenether^[34]

Mit diesem ist nun durch die Umorientierung der Bindungsstelle die Komplexierung von Kationen möglich.^[34] Photochemisch oder thermisch lässt sich **13** wieder in das *trans*-Isomer zurück überführen und die Gastkomplexierung damit wieder ausschalten.

Einen ebenfalls schaltbaren Kronenether (**14**) veröffentlichte *Rebek jr.* 1979.^[35] Statt des Azobenzols ist hier ein 2,2'-Bipyridin und damit eine zweite Bindungsstelle, nämlich eine Bindungsstelle für Übergangsmetallionen, in den Makrozyklus eingebunden. Der Kronenether ist in 3,3'-Position an das Bipyridin gebunden, so dass das Molekül im unkomplexiertem Zustand durch die *anti*-Stellung der Stickstoffatome verdrillt ist.

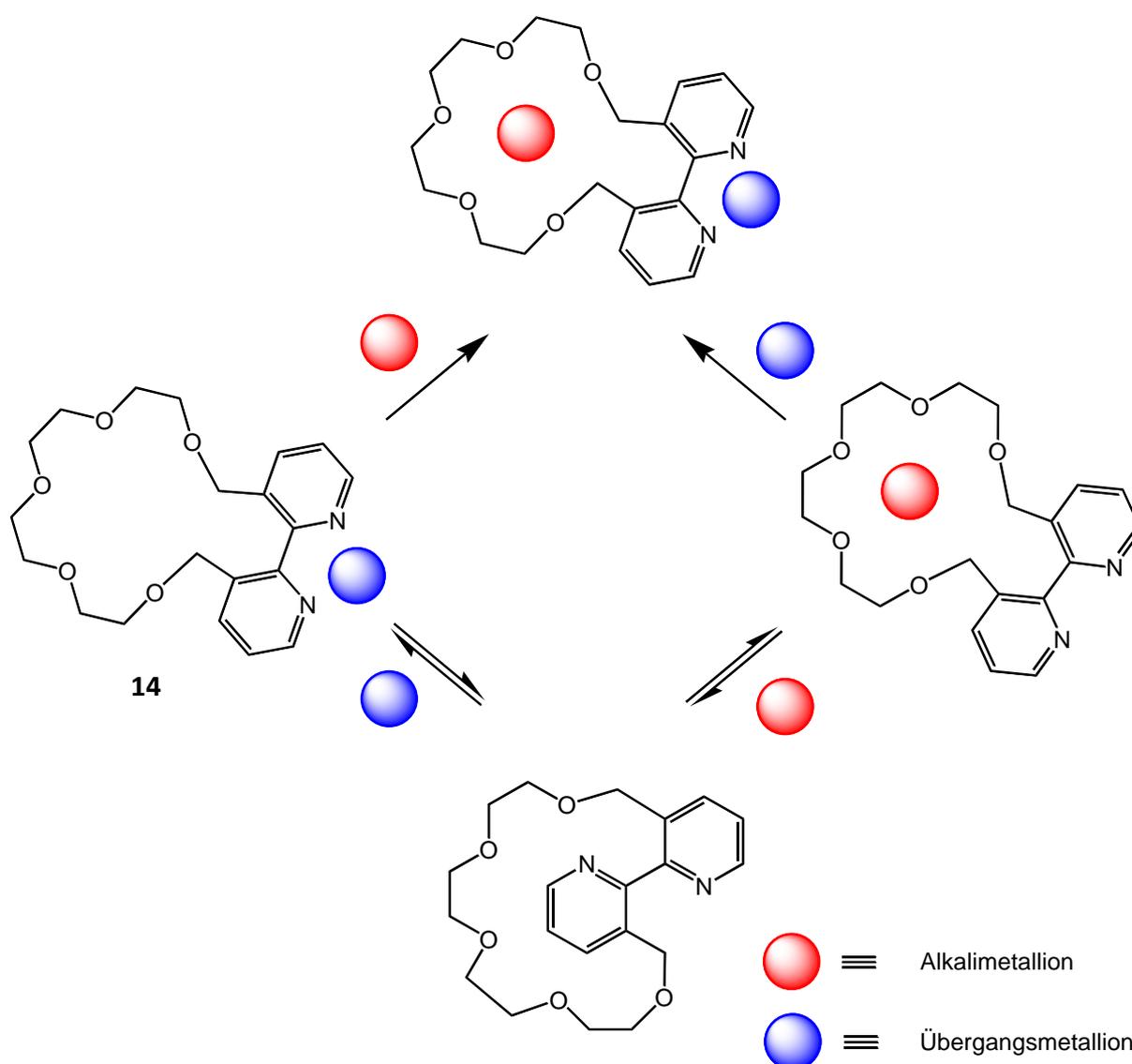


Abb. 1.16: Allosterischer Kronenether von *Rebek jr.*

Die Komplexierung eines Übergangsmetallions bewirkt nun eine ähnliche konformelle Änderung wie die photochemische Isomerisierung im Azobenzol **12** zu **13**, die Verdrillung

wird aufgehoben und eine Bindung eines Alkalimetallions vereinfacht. Rezeptorsysteme dieser Art, mit zwei oder mehr Bindungsstellen, bei denen die Bindung eines Gast eine konformelle Änderung auslöst, die Einfluss auf die Orientierung anderer Bindungsstellen und damit Einfluss auch das Bindungsverhalten gegenüber anderen Gästen hat, nennt man *allosterisch*.

Allosterie ist ein Begriff, der aus der Biochemie stammt, und setzt sich aus den griechischen Begriffen *allo* (anders) und *steros* (Ort) zusammen und heißt soviel wie „an einem anderen Ort“. In der Natur sind allosterische Effekte der am häufigsten genutzte Kontrollmechanismus biochemischer Prozesse.

Ein prominentes Beispiel für einen allosterischen Rezeptor ist das Hämoglobin, das Protein, das für den Sauerstofftransport in unserem Blut verantwortlich ist. Hämoglobin besteht aus vier Untereinheiten, zwei α -Einheiten und zwei β -Einheiten, die jeweils eine Bindungsstelle für Sauerstoff tragen, die Häm-Gruppe. Die Hämgruppe besteht aus einem Porphyrin, in das ein Eisen(II)-Ion gebunden ist, und ist über ein axialstehendes Histidin, das an das Eisen koordiniert, an das Protein gebunden.

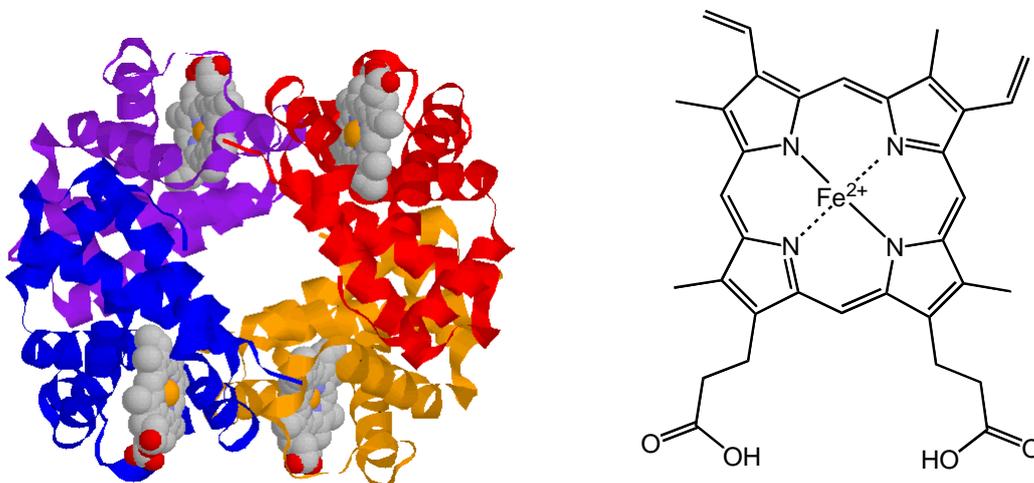


Abb. 1.17: Hämoglobin (links) und die Häm-Gruppe (rechts)

Die letzte freie Bindungsstelle des Eisens dient der Bindung von Sauerstoff, wobei sich durch die Bindung eines Sauerstoffmoleküls die Konformation aller Proteinuntereinheiten des Hämoglobins ändert; es geht von dem T-Zustand (niedrige Sauerstoffaffinität) in den R-Zustand (hohe Sauerstoffaffinität) über und kann so an den drei anderen Porphyrinen

Sauerstoff wesentlich einfacher binden. Das erste gebundene Sauerstoffmolekül ist also nicht nur ein Substrat sondern wirkt gleichzeitig auch als Effektor.

Der große Vorteil von allosterischen Systemen, wie hier dem Hämoglobin, liegt in der wiederholbaren Schaltung des Rezeptors, so dass die natürlichen Vorbilder großes Interesse in der supramolekularen Chemie weckten, da sie eine gezielte Steuerung der gewünschten intermolekularen Wechselwirkungen ermöglichen. So sind mittlerweile verschiedene artifizielle allosterische Rezeptorsysteme literaturbekannt.

Rowan stellte ein allosterisches Rezeptorsystem vor,^[36] das aus einem auf beiden Seiten überbrückten Porphyrin besteht und über zwei identische Erkennungseinheiten verfügt (Abbildung 1.18). Die Bindung eines Gastes hat Einfluss auf die zweite Bindungsstelle, die sich durch konformelle Änderungen bei der Gastbindung verkleinert, der erste Gast also einen negativen Einfluss auf die Bindungsmöglichkeit des zweiten Gastes hat.

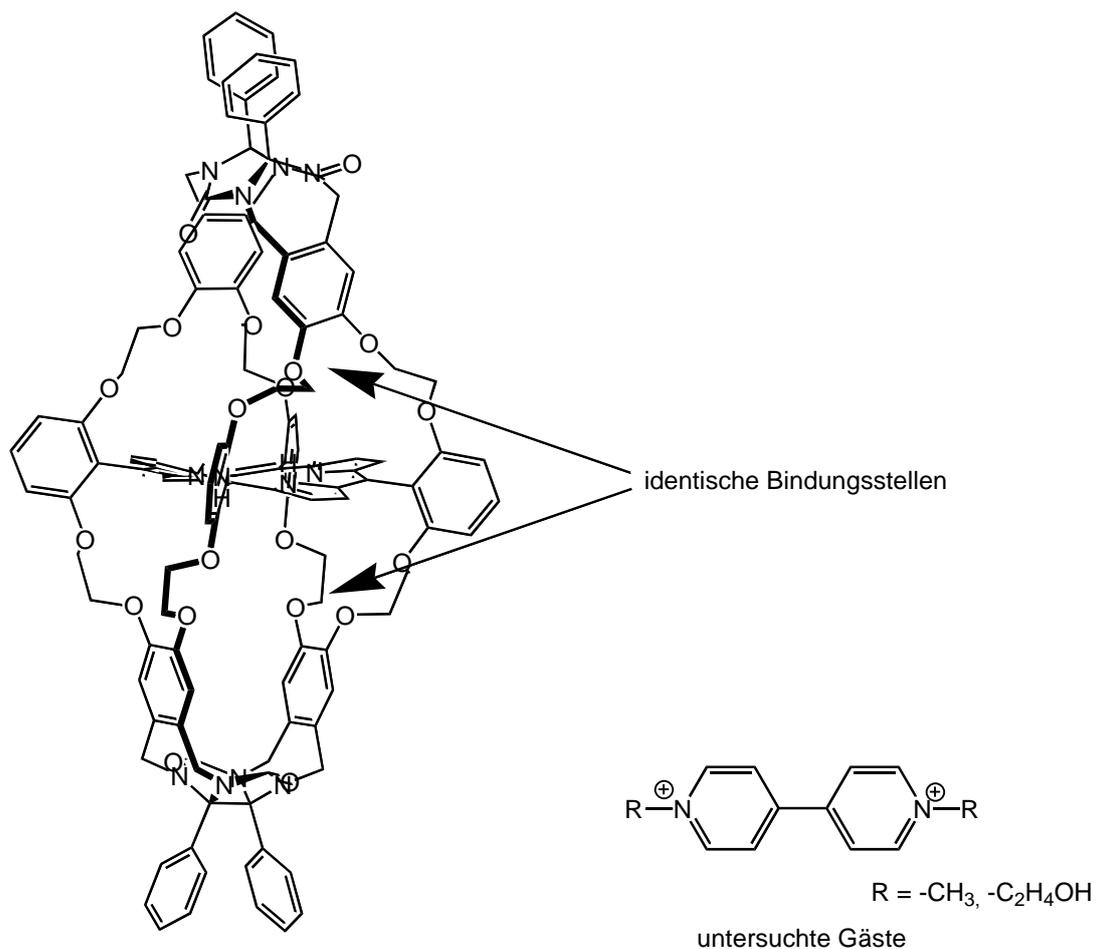


Abb. 1.18: Allosterischer Rezeptor von Rowan^[36]

Als weiteres System stellte *Beer* 1988 einen allosterischen Rezeptor vor,^[37] der sich ebenfalls wieder durch Metallkomplexierung an einem 2,2'-Bipyridin schalten lässt. (Abbildung 1.19). Dieses Beispiel verdeutlicht einmal mehr die vielfältige Verwendungsmöglichkeit substituerter 2,2'-Bipyridine in der Supramolekularen Chemie.

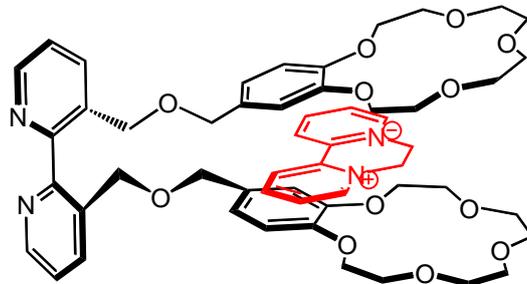


Abb. 1.19: Allosterischer Biskronether von *Beer* mit Gastmolekül^[37]

Der Rezeptor trägt als zweite Bindungsstelle zwei Benzo-15-Krone-5-Einheiten in 3,3'-Position am Bipyridin und ist nur im nichtkomplexierten Zustand in der Lage, das abgebildete Dikation zu erkennen. Im Bipyridin-Metallkomplex ordnen sich die Kronenethereinheiten direkt übereinander an, dadurch geht die Flexibilität des Systems verloren und eine Anpassung zur Erkennung des Dikations ist nicht mehr möglich.

Verschiedene Übersichtsartikel zeigen neben diesen beiden vorgestellten artifiziellen allosterischen Systemen viele weitere unterschiedliche Systeme.^[38-40]

2 Aufgabenstellung

Wie in einleitend beschrieben spielen substituierte 2,2'-Bipyridine und Cavitanden als Bausteine supramolekularer Architekturen eine große Rolle. Um diese Bausteine gezielt einsetzen zu können, müssen sie entsprechend funktionalisiert synthetisiert werden. Bei geschickter Funktionalisierung lassen sich die Moleküle als Bausteine in verschiedensten Architekturen verwenden. So verwenden z.B. *Flowers* und *Sherman* ein Tetrahydroxyresorcin[4]aren (**15**) um zwei völlig unterschiedliche Rezeptoren aufzubauen. Während *Flowers* einen Hemicaranden aus zwei kovalentgebundenen Resorcin[4]arenschalen aufbaut,^[41] verknüpft *Sherman* die beiden Resorcin[4]arenschalen über Wasserstoffbrückenbindungen.^[42]

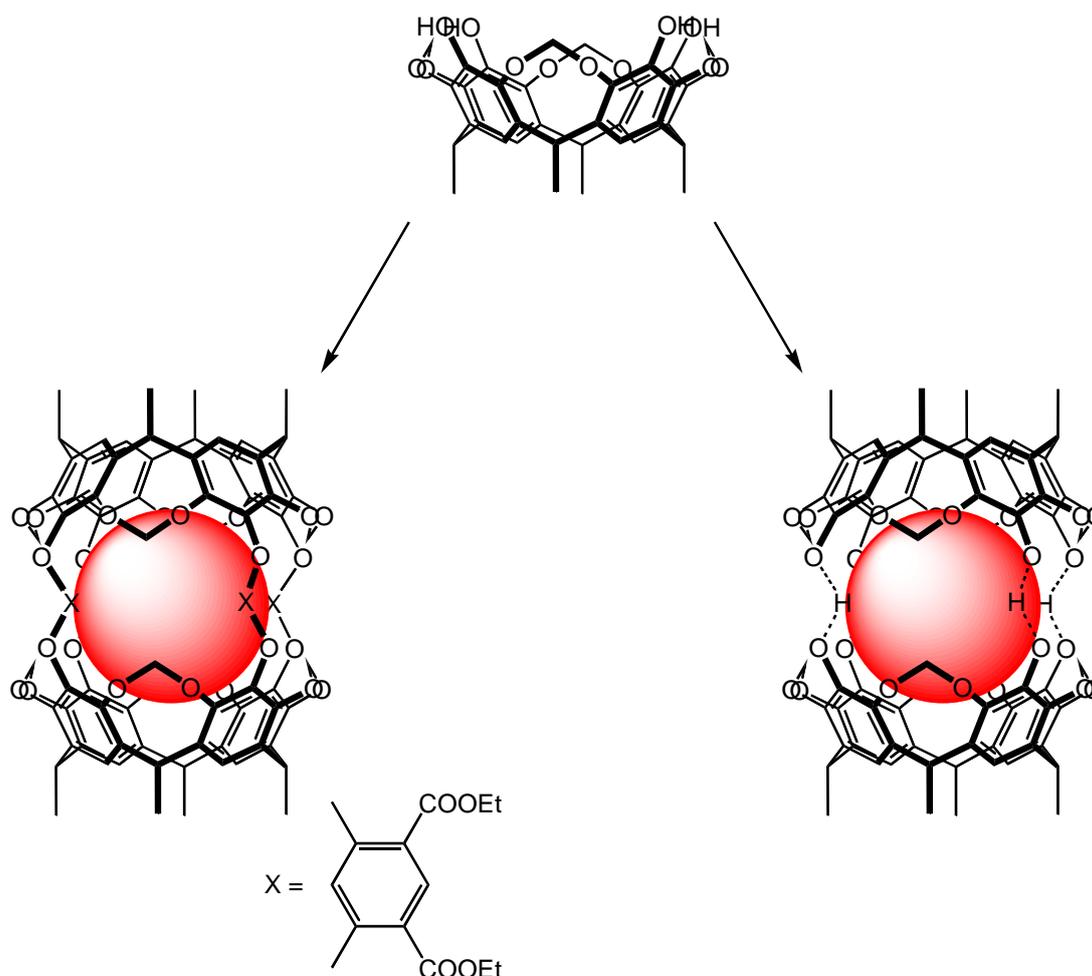


Abb. 2.1: Zwei aus Tetrahydroxyresorcin[4]aren aufgebaute Rezeptoren von *Flowers* (links) und *Sherman* (rechts)^[41, 42]

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich vor allem mit zwei der vorgestellten Interessengebiete aus der Supramolekularen Chemie. So haben sich *Marko Hapke* und *Ulf Kiehne* dem Aufbau von Helicaten gewidmet. Beiden haben C_2 -symmetrische Verbindungen mit monofunktionalisierten 2,2'-Bipyridinen verknüpft, um den organischen Strang eines Helicates aufzubauen. Während *Marko Hapke* Binol als C_2 -symmetrischen Baustein verwendete, galt das Interesse von *Ulf Kiehne* besonders den Trögerschen Basen.

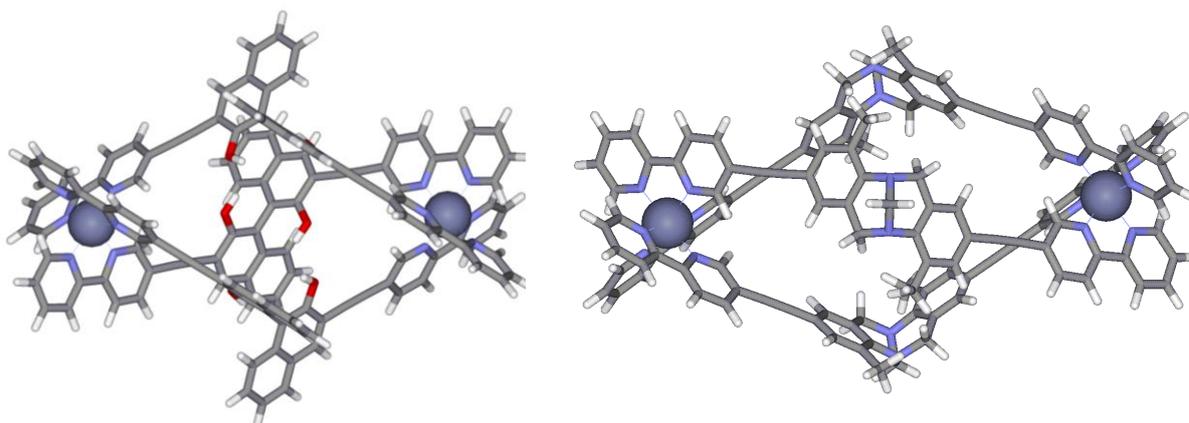


Abb. 2.2: Zweikernige dreisträngige Helicate von *Hapke* (links) und *Kiehne* (rechts) mit monofunktionalisierten 2,2'-Bipyridin als Ligandeneinheit

Jens Bunzen nutzte die Ergebnisse von *Hapke* um über disubstituierte 2,2'-Bipyridine zum einen das Löslichkeitsverhalten zu beeinflussen, zum anderen aber auch um zu komplexeren Helicatstrukturen zu gelangen. So konnte er einen organischen Strang synthetisieren, der in der Lage ist ein dreikerniges Helicat, also ein Helicat mit drei Metallzentren, zu bilden.

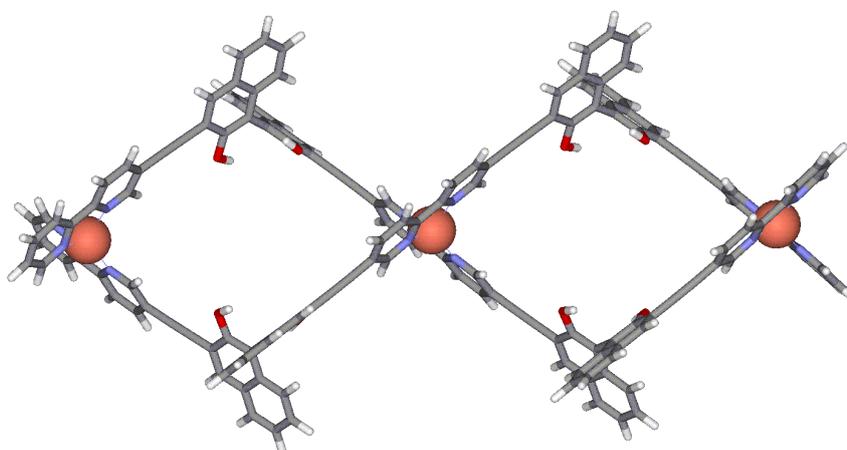


Abb. 2.3: Dreikerniges zweisträngiges Helicat von *Bunzen*

Oliver Haß beschäftigte sich bei seinen Arbeiten mit allosterischen Rezeptoren. Anders als bei den bisher in Kapitel 1 beschriebenen Rezeptoren ging es hier um die Erkennung von unpolaren, ungeladenen Gästen. Um dies zu erreichen wurde versucht, Rezeptorsysteme wie die von *Cram* vorgestellten Hemicarceranden mit einem molekularen Schalter zu verknüpfen, um so ein allosterisches System zu erhalten.

So konnte zum Beispiel *Oliver Haß* in seiner Diplomarbeit einen positiv allosterischen Rezeptor (Rezeptor 1) aus zwei monofunktionalisierten Resorcin[4]arenschalen, die über einen Ester in 4,4'-Position an 2,2'-Bipyridin gebunden sind, synthetisieren und mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie sein Erkennungsverhalten bezüglich Bisadamantylester (**16**) als Gast aufklären.^[43, 44]

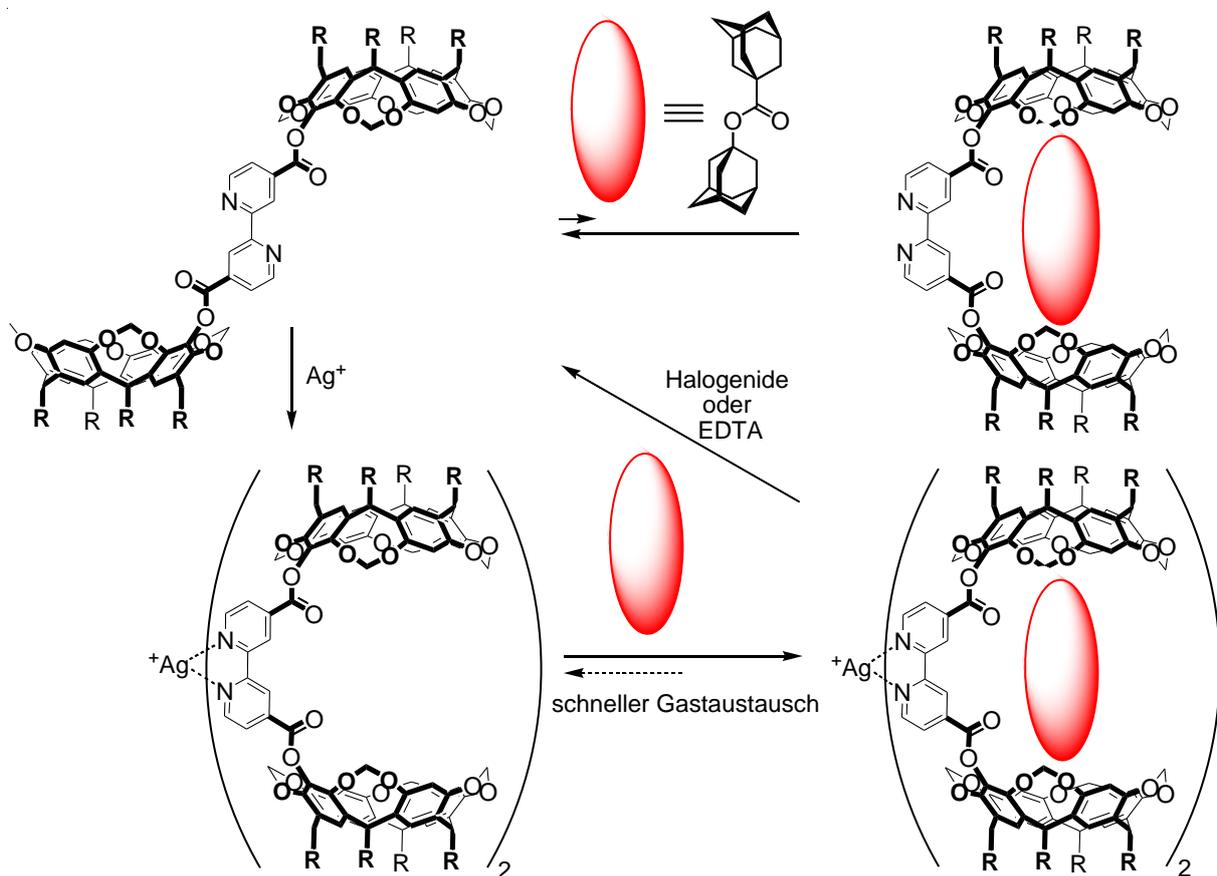


Abb. 2.4: Erkennungsverhalten des esterverbrückten allosterischen Rezeptor mit einem 4,4'-substituiertem 2,2'-Bipyridin als molekularem Schalter

Es konnte festgestellt werden, dass beim einfachen, also „ausgeschalteten“, Rezeptor, bei dem die Stickstoffe im Bipyridin und somit auch die Erkennungseinheiten *anti* zueinander stehen, keine Erkennung von **16** stattfindet. Der Gast alleine ist also nicht in der Lage, den

Rezeptor zu schalten. Erst mit der Bildung eines Metallkomplexes am Bipyridin, wodurch eine Drehung um die Bindungsachse im 2,2'-Bipyridin induziert wird, wird der Rezeptor „eingeschaltet“. Jetzt stehen die beiden Erkennungseinheiten auf derselben Seite des Bipyridins und bilden zusammen einen Hemicarceranden, der eine Erkennung von unpolaren Gästen wie **16** möglich macht. Das Metallion dient also nach dem Prinzip der Allosterie hier als der Effektor. Die Zerstörung des Metallkomplexes durch Zusatz von Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) oder von Halogenidionen stellt die Ausgangssituation wieder her, der Rezeptor ist ausgeschaltet und es findet keine Erkennung mehr statt.

Neben diesem Rezeptor konnte *Oliver Haß* in seiner Dissertation noch drei weitere Rezeptoren entwickeln; zum einen ein Analogon zu Rezeptor 1, der anstelle der Ester-Ethindiyldbrücken aufweist, dann einen ethindiyilverbrückten Rezeptor der als Schalter ein 6,6'-substituiertes 2,2'-Bipyridin enthält.

Als weiteres wurde ein Rezeptor mit zwei unterschiedlichen Erkennungseinheiten synthetisiert, auch hier ist wieder ein 4,4'-substituiertes 2,2'-Bipyridin als allosterisches Zentrum das zentrale Element, an das in diesem Fall nur eine Resorcin[4]areneinheit gebunden ist und das als weiteren Substituenten ein Pyridinamid trägt, wodurch eine Erkennung von polaren Gästen, insbesondere von Carbonsäuren, ermöglicht werden soll, da hier die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen möglich ist.

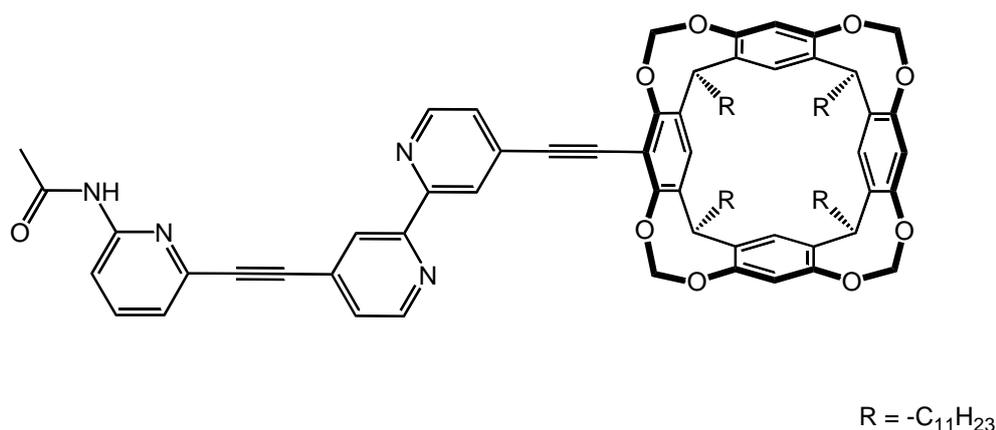


Abb. 2.5: Allosterischer Rezeptor von *Oliver Haß* mit unterschiedlichen Bindungsstellen^[45]

Allosterischen Rezeptoren dieser Art, die aus zwei unterschiedlichen Erkennungseinheiten die zweite Bindungsstelle des Rezeptors bilden, werden im allgemeinen als heterotope, die mit zwei gleichen Bindungsstellen als homotope Rezeptoren bezeichnet.

Ziel dieser Arbeit ist es, Syntheseverfahren für die Herstellung von funktionalisierten 2,2'-Bipyridinen und funktionalisierten Cavitanden zu entwickeln.

Auf der Basis der in der Arbeitsgruppe bislang entwickelten Methoden sollten vor allem Verfahren zur Darstellung von aminofunktionalisierten 2,2'-Bipyridinen etabliert werden. Besonderem Augenmerk sollte dabei auf der Herstellung von 4,6'-difunktionalisierten Bipyridinen gelegt werden.

Bezüglich der Cavitanden sollte eine allgemeine Strategie zur Funktionalisierung acetalgeschützter Resorcin[4]arenen entwickelt werden.

Um die Bedeutung dieser Bausteine für die Darstellung unterschiedlicher funktioneller Supramolekularer Systeme zu demonstrieren, sollten sie exemplarisch zum Aufbau eines allosterischen Rezeptors genutzt werden.

3 Synthese von 2,2'-Bipyridinen

Aufgrund ihrer breiten Anwendbarkeit zur Darstellung von Metallkomplexen,^[22] der Verwendung in der Photo- und Elektrochemie^[46-48] oder auch in katalytischen Reaktionen^[49, 50] sind in der Literatur mittlerweile ein Vielzahl disubstituierter 2,2'-Bipyridine bekannt.^[51] Mit der Verwendung in Solarzellen, stieg das Interesse an funktionalisierten 2,2'-Bipyridine stieg nochmals an. So wurden z. B. von Grätzel Kupfer- oder Ruthenium-Bipyridin-Komplexe in den nach ihm benannten Grätzel-Zellen verwendet.^[52-54] Er untersuchte unter anderem Kupferkomplexe von 6,6'-Diethyl-2,2'-bipyridin-4,4'-carbonsäure (**17**) und Rutheniumkomplexe von 4,4'-Bis[(*E*)-2-(3,4-ethyldioxythien-2-yl)vinyl]-2,2'-bipyridin (**18**) auf ihre Verwendbarkeit in Solarzellen.^[53, 54]

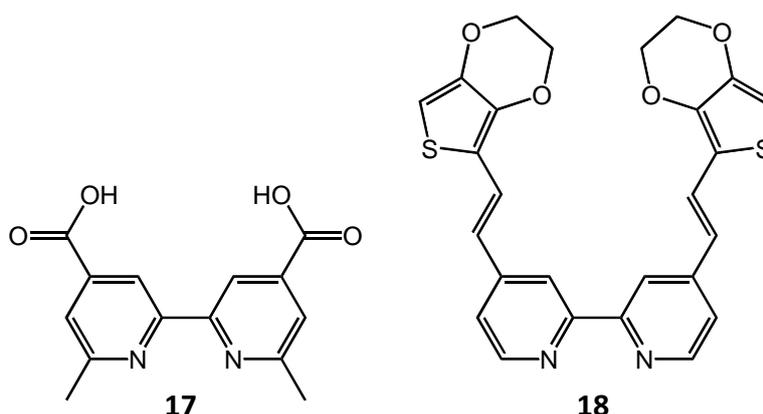


Abb. 3.1: Untersuchte Liganden in Grätzel-Zellen^[53, 54]

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Synthesewege zur Darstellung von substituierten 2,2'-Bipyridine entwickelt (Abbildung 3.2); eine Möglichkeit ist der Aufbau des Bipyridins durch Kondensationsreaktionen ausgehend von Pyridinvorstufen – die sogenannte *Kröhnke*-Synthese ist eine gute Möglichkeit unsymmetrische, disubstituierte 2,2'-Bipyridine durch Kondensationsreaktion aus Pyridinvorstufen darzustellen,^[55] hat aber den Nachteil, dass nur wenige funktionelle Gruppen toleriert werden, wodurch sie hier als Möglichkeit für ein generelles Syntheseverfahren ausscheidet.

Das älteste Verfahren ist die direkte Funktionalisierung von 2,2'-Bipyridin (**19**) – die direkte Funktionalisierung von **19** wird hauptsächlich zur Darstellung von 6,6'- und 4,4'-funktionalisierten 2,2'-Bipyridinen verwendet. Dabei muss man die 4-Position erst durch

die Bildung des 2,2'-Bipyridin-*N,N*-dioxid (**20**) aktivieren. Diese Verfahren wird eigentlich nur zum Aufbau symmetrischer 2,2'-Bipyridine verwendet. Allerdings wurde Anfang der achtziger Jahren eine Methode entwickelt, auch über die direkte Funktionalisierung unsymmetrische 2,2'-Bipyridine darzustellen.

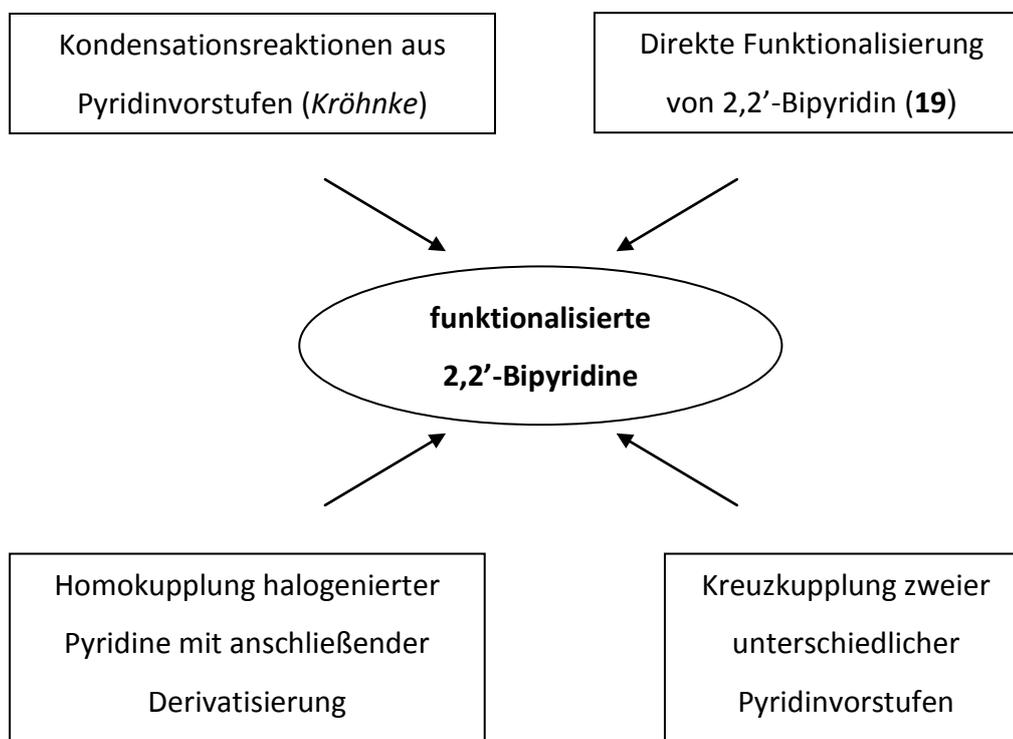


Abb. 3.2: Übersicht zu Synthesemöglichkeiten von funktionalisierten 2,2'-Bipyridinen

So konnte durch den Einsatz von *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) selektiv nur einer der beiden Pyridinringe zum *N*-Oxid oxidiert werden und so zum Beispiel 4-Methoxy-2,2'-bipyridin (**22**) und 4-Methoxy-4'-nitro-2,2'-bipyridin (**23**) synthetisiert werden.^[56]

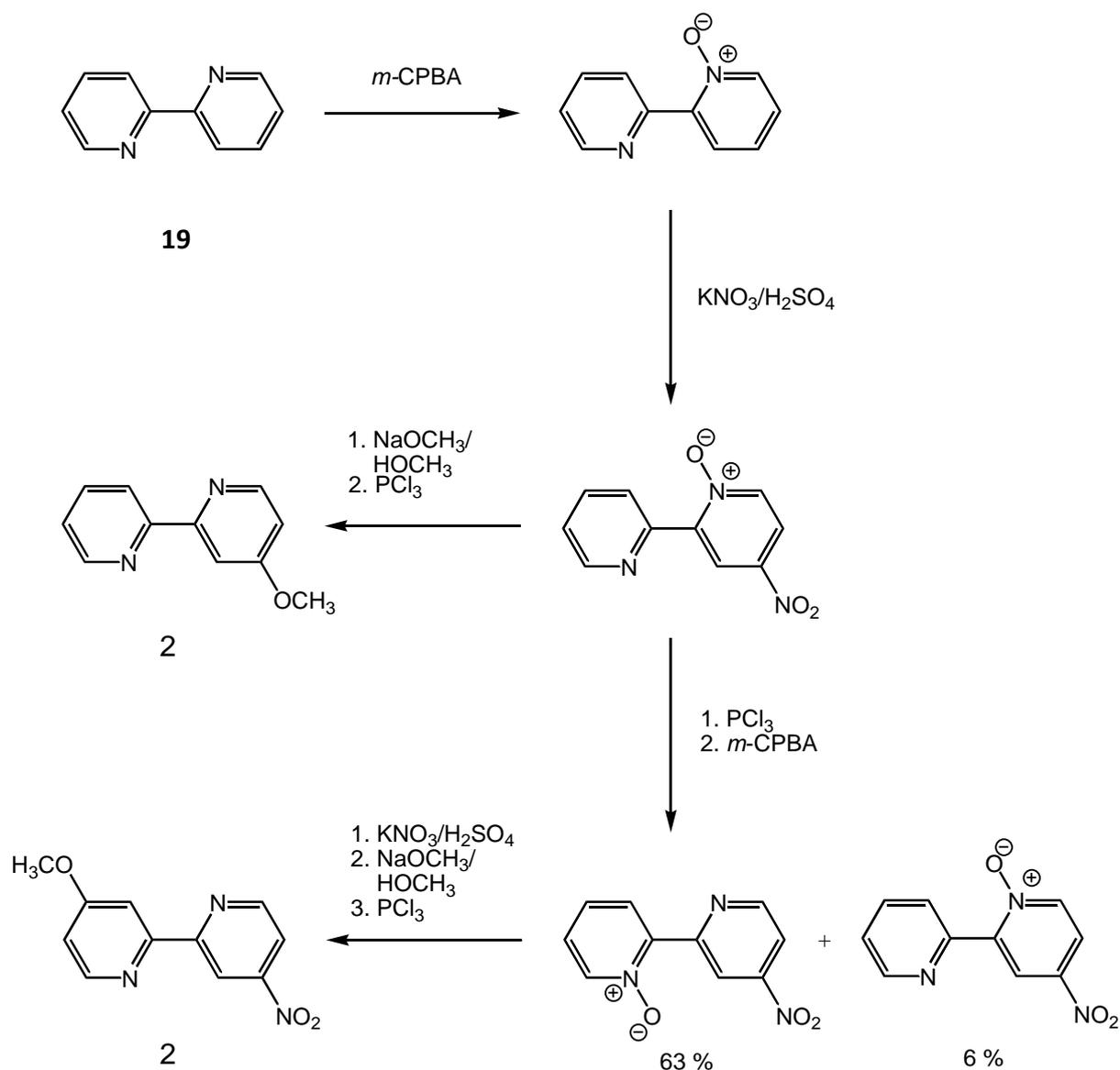


Abb. 3.3: Synthese von 4-Methoxy-2,2'-bipyridin (**22**) und 4-Methoxy-4'-nitro-2,2'-bipyridin (**23**) nach Wenkert und Woodward^[56]

Neben dieser Möglichkeit, unsymmetrische 2,2'-Bipyridine darzustellen, ist auch das erste literaturbekannte 4,6'-substituierte 2,2'-Bipyridin, 4,6'-Dichlor-2,2'-bipyridin (**21**), über die Methode der direkten Funktionalisierung synthetisiert worden; ausgehend von **20** wurde **21** bei der Umsetzung mit Phosphorylchlorid neben 4,4'-Dichlor-2,2'-bipyridin (**24**) und 6,6'-Dichlor-2,2'-bipyridin (**25**) in 20 % Ausbeute erhalten (Abbildung 4.5).^[57]

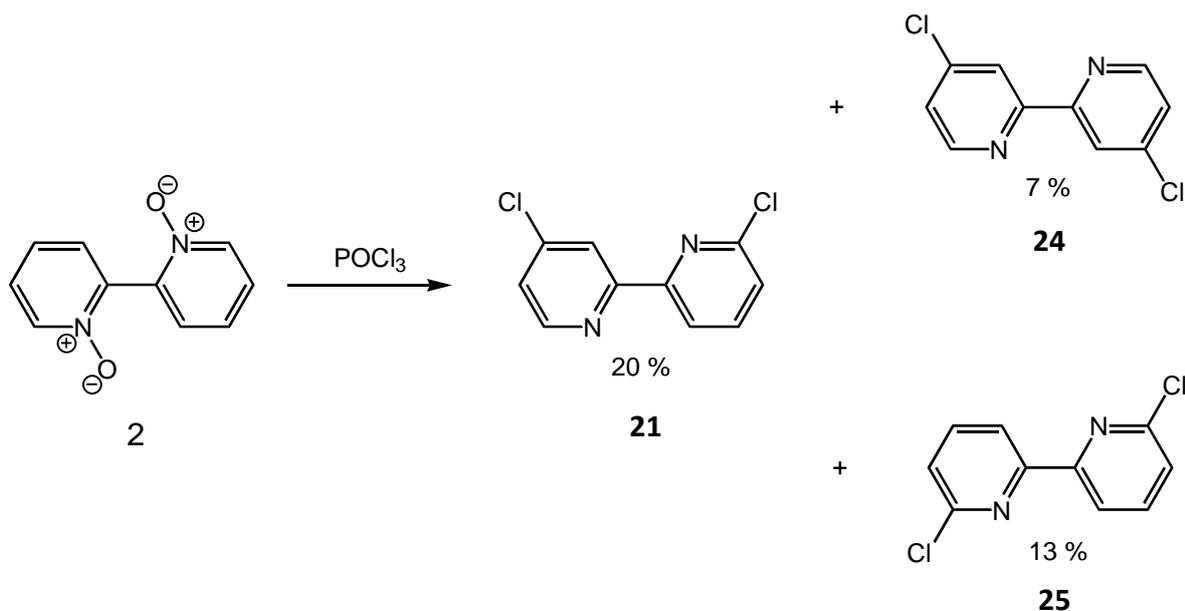


Abb. 3.4: Synthese von 4,6'-Dichlor-2,2'-bipyridin (**21**) ausgehend von 2,2'-Bipyridin-N,N-dioxid (**20**)^[57]

In Anlehnung an diese Reaktion wurde auch ein erster Syntheseversuch für ein weiteres 4,6'-disubstituiertes 2,2'-Bipyridin durchgeführt. Um einen Baustein zu erhalten, der in *Suzuki*- oder *Sonogashira*-Kupplungen umgesetzt werden kann, sollte das Bipyridin am Besten Iod oder Brom als Substituent tragen. Daher wurde versucht diese Reaktion mit Phosphorylbromid durchzuführen, um zu 4,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin (**26**) zu gelangen.

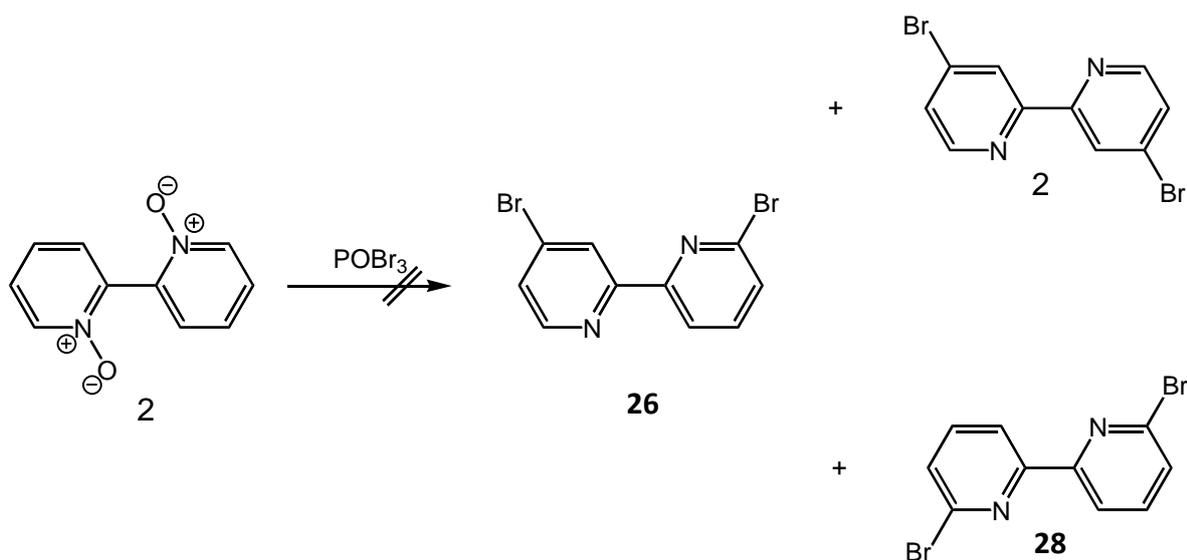


Abb. 3.5: Syntheseversuch von 4,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin (**26**) ausgehend von 2,2'-Bipyridin-N,N-dioxid (**20**)

Die in der Synthese ebenfalls erhaltenen 4,4'-Dibrom-2,2'-bipyridin (**27**) und 6,6-Dibrom-2,2'-bipyridin (**28**) könnten ebenfalls als Bausteine für weitere *Suzuki*- oder *Sonogashira*-Kupplungen verwendet werden. Leider ließen sich nach der Reaktion nur Spuren von monofunktionalisiertem 2,2'-Bipyridin isolieren (Abbildung 3.5).

Als modernere Möglichkeit zur Bipyridinsynthese ist die katalytische Homokupplung zu nennen. Hier werden zwei funktionalisierte Halogenpyridine durch eine Übergangsmetallkatalysierte Kupplung miteinander verknüpft. So zeigte die Arbeitsgruppe um *Iyoda*, dass unterschiedlich substituierte Chlorpyridine über eine nickelkatalysierte Kupplung in sehr guten Ausbeuten zu Bipyridinen umsetzen lassen.^[58]

Die vierte Synthesemethode, d.h. eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von zwei unterschiedlichen Pyridinderivaten ist die modernste und aussichtsreichste Methode. Über diese Methode wurde auch bereits 4,6-Dimethyl-2,2'-bipyridins (**29**), das einzige weitere Literatur bekannte 4,6-substituierte 2,2'-Bipyridin, dargestellt.^[59] In diesem Fall wird 2-Brom-6-methylpyridin (**31**) in einer *Stille*-Kupplung, mit einem aus 2-Brom-4-methylpyridin (**32**) hergestellten Zinnorganyl, in einer Ausbeute von 72 % umgesetzt (Abbildung 3.6).

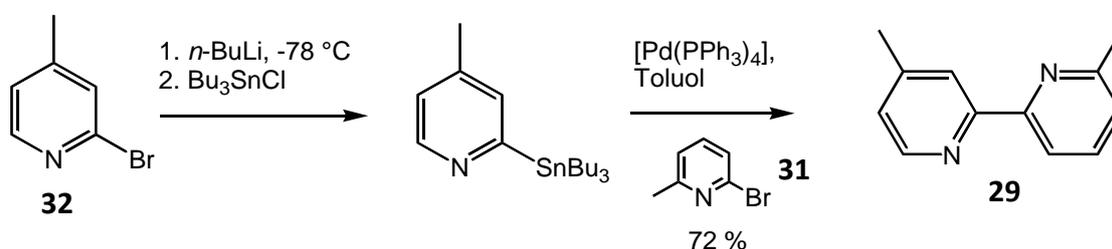


Abb. 3.6.: Die Synthese von 4,6-Dimethyl-2,2'-bipyridin mittels *Stille*-Kupplung^[59]

Da wir in vorangegangenen Arbeiten bereits gezeigt haben, dass man bei der Synthese von 5,5'-difunktionalisierten 2,2'-Bipyridinen anstatt der *Stille*-Kupplung mit den toxischen Zinnorganylen eine modifizierte *Negishi*-Kupplung durchführen kann, die die gewünschten Produkte in sehr guten Ausbeuten liefert (Abbildung 3.7),^[60, 61] lag es somit nahe, unsere Synthesemethode auch für weitere Substitutionsmuster zu testen. Da die *Negishi*-Kupplung geschützte Amino-, Hydroxy- und teilweise auch geschützte Carboxyfunktionen toleriert und man direkt unterschiedlich funktionalisierte 2,2'-Bipyridine synthetisieren kann, sollte hier die Möglichkeit bestehen, alle gewünschten 2,2'-bipyridinbasierenden Bausteine zu erhalten.

Die zunächst interessanteste Verbindung ist 4,6'-Diamino-2,2'-bipyridin (**33**), da über *Sandmeyer*-analoge Reaktionen neben **26** auch 4,6'-Diod-2,2'-bipyridin (**34**) zugänglich sein sollten, die beide in weiteren Kupplungsreaktionen eingesetzt werden könnten.

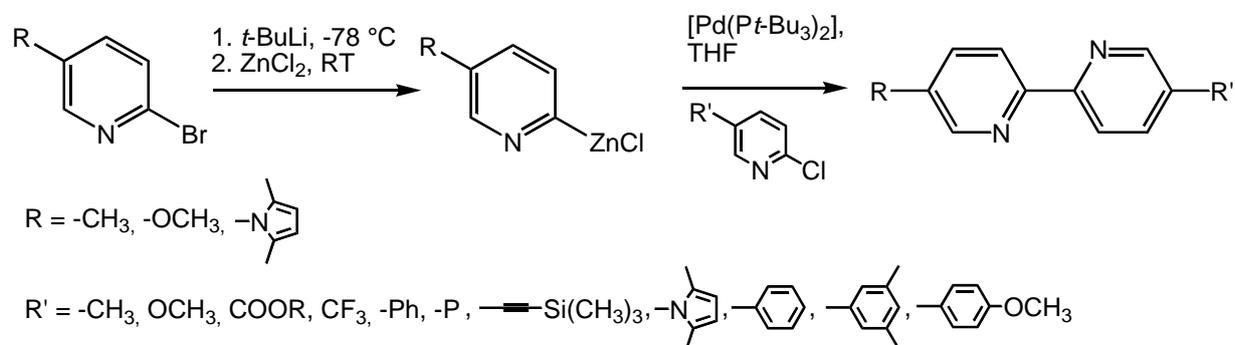


Abb. 3.7.: Reaktionsschema der modifizierten *Negishi*-Kupplung zur Darstellung von 5,5'-disubstituierten 2,2'-Bipyridinen^[61]

Da für dieses und die weiteren Substitutionsmuster die Aminopyridine kommerziell erhältlich sind oder einfach zu synthetisieren sein sollten, bot sich hier die Möglichkeit an, unsere Synthesemöglichkeiten für funktionalisierte 2,2'-Bipyridine zu erweitern und somit einen Zugang zu vielen interessanten Verbindungen aufzuzeigen, die in weiteren Synthesen einsetzbar sind.

3.1 Synthese von 2,2'-Bipyridinen mit identischen Substituenten

3.1.1 Synthese von Diamino-2,2'-bipyridinen

Diamino-2,2'-bipyridine können nicht nur als Ausgangsverbindung für weitere Synthese dienen, sondern finden auch mannigfaltige weitere Verwendungen. Zum Beispiel dienen sie, wie die meisten 2,2'-Bipyridine, als Liganden in Metallkomplexen,^[62, 63] aufgrund ihrer Fluoreszenzeigenschaften sind sie aber auch interessant für das Gebiet der Photochemie.^[64]

Bekannt sind allerdings bislang nur symmetrische Verbindungen, die auf verschiedenen Wegen synthetisiert wurden, häufig durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindungen^[65] oder durch die Umsetzung von symmetrischen Dihalogenbipyridinen in flüssigem Ammoniak.^[66]

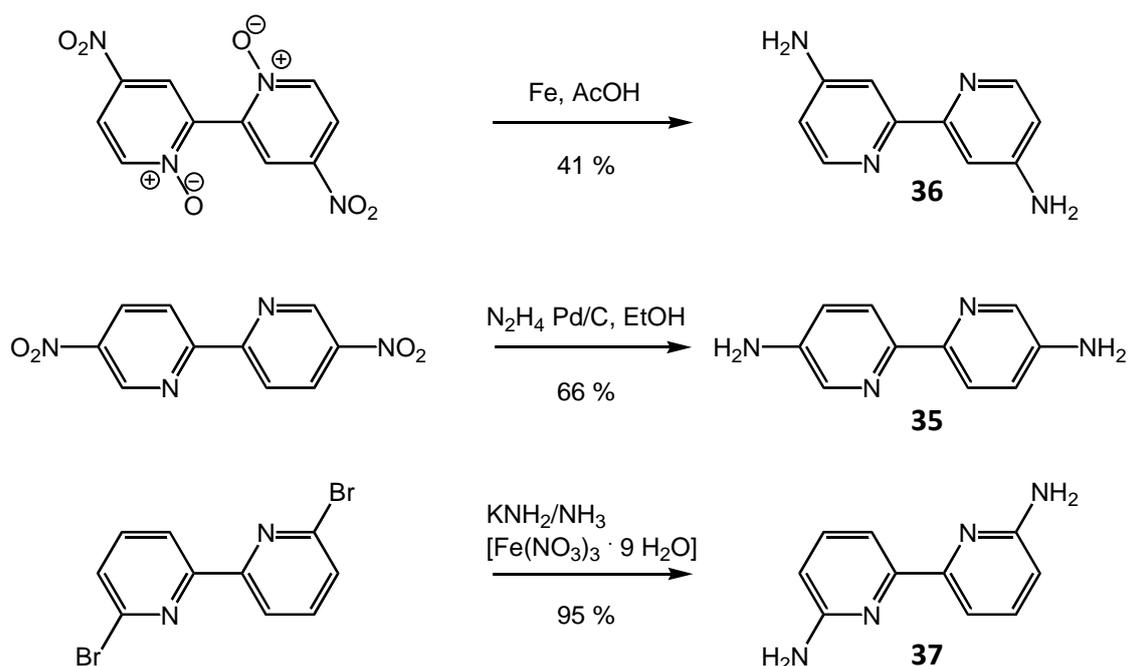


Abb. 3.8: Verschiedene Synthesewege zur Darstellung von symmetrischen Diamino-2,2'-bipyridinen^{[65],[66]}

Die Synthese durch übergangsmetallkatalysierte Kupplungen ist bislang nur für 5,5'-Diamino-2,2'-bipyridin (**35**) bekannt, die in unserem Arbeitskreis von *Marko Hapke* durchgeführt wurde.^[62] Die hier verwendete nickeltkatalysierte Kupplung wurde mit pyrrolgeschützten

Aminopyridinen durchgeführt und steigerte die Ausbeute auf 85 %. Die verwendete 2,5-Dimethylpyrrolgruppe diente bereits in *Ullmann*-Methoxylierungen^[67] und *Grignard*-Reaktionen^[68] als Schutzgruppe und lässt sich einfach in einer *Paal-Knorr*-Kondensation aus der Aminofunktion mit Acetylaceton synthetisieren. Pyridine mit dieser Schutzgruppe wurde auch bereits erfolgreich in *Negishi*-Kupplung eingesetzt.^[60, 61, 69] Auf diesem Syntheseweg sollten auch 4,4'-Diamino-2,2'-bipyridin (**36**) und 6,6'-Diamino-2,2'-bipyridin (**37**) über die herzustellenden pyrrolgeschützten Aminopyridinderivate zugänglich sein. Vorteil dieses Syntheseweges wäre die relativ geringe Anzahl an Syntheseschritten im Vergleich zu den bekannten Darstellungsmöglichkeiten, bei denen die Ausgangsverbindungen meist über mehrere Schritte hergestellt werden müssen. Zudem ist eine über einen Nickelkatalysator vermittelte Homokupplung eine kostengünstige Synthesemethode. Neben der erstmaligen Synthese von unsymmetrischen Diamino-2,2'-bipyridinen über die Kreuzkupplung wäre zusammen mit der Homokupplung so fast das ganze Spektrum an Substitutionsmustern für Diamino-2,2'-bipyridine über metallkatalysierte Kupplungsreaktionen zugänglich.

3.1.1.1 Synthese der pyrrolgeschützten Aminopyridine

Die für die Kreuz- und Homokupplungsreaktionen benötigten 2-Chlor- und 2-Bromaminopyridine sind in den verschiedenen Substitutionsmustern, wie bereits beschrieben, entweder kommerziell erhältlich oder in relativ einfachen Synthesen darstellbar. So wurde 5-Amino-2-brompyridin (**38**) ausgehend von 2-Hydroxy-5-nitropyridin (**39**) in einer zweistufigen Synthese erhalten.^[70]

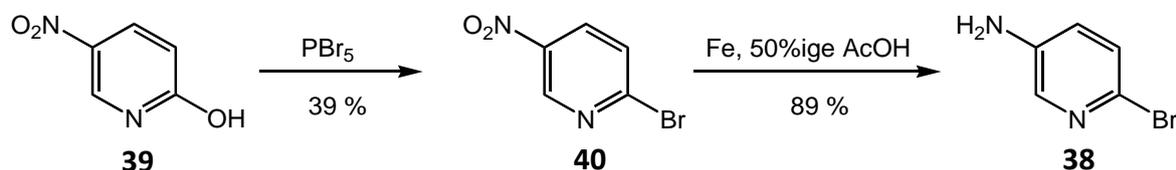


Abb. 3.9.: Synthese von 5-Amino-2-brompyridin (**38**)^[70]

39 wurde mit Phosphorpentabromid zu 2-Brom-5-nitropyridin (**40**) umgesetzt, das dann durch Reduktion mit Eisen in 50%iger Essigsäure in **38** mit einer Gesamtausbeute von 35 %

überführt wurde. Analog lässt sich 5-Amino-2-chlorpyridin (**41**) in einer Ausbeute von 96 % durch Reduktion mit Eisen und Ammoniumchlorid in Wasser aus dem kommerziell erhältlichen 2-Chlor-5-nitropyridin (**42**) erhalten.

Etwas aufwendiger ist die Synthese von 4-Amino-2-brompyridin (**43**), die erste Überlegung war hier in zwei Stufen ausgehend vom 4-Aminopyridin (**44**) direkt zur geschützten Verbindung von **43** zugelangen. Dafür wurde zunächst **44** mit Acetylaceton umgesetzt, um die Aminofunktion zu schützen, damit im Anschluss das in 68 % Ausbeute erhaltene 4-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (**45**) bromiert werden kann.

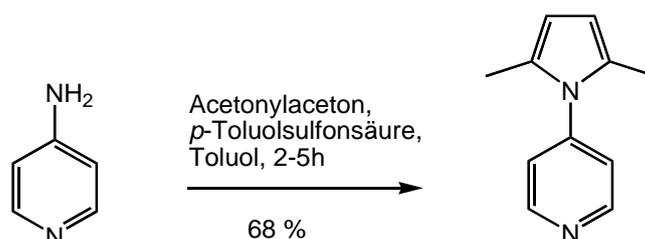
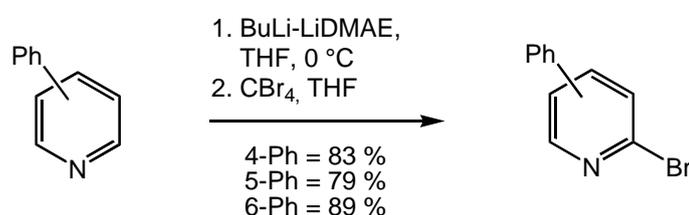


Abb. 3.10: Schützung von 4-Amino-2-brompyridin (**43**) mit Acetylaceton

Für die Halogenierung eines Pyridinrings in *ortho*-Position sind in der Literatur zwei vielversprechende Synthesen bekannt: zum einen über die Lithiierung mit Lithiumdimethylaminoethanolat (Abbildung 3.11) und zum anderen über eine *Grignard*-Verbindung, die durch Umsetzung von **45** mit 2,2,5,5-Tetramethylpiperidinmagnesiumchlorid erzeugt wird (Abbildung 3.12).^[71, 72] Die Lithiierung wurde mit verschiedenen einfach substituierten Pyridinen durchgeführt, die lithiierten Pyridine wurden anschließend mit verschiedenen Elektrophilen in guten Ausbeuten umgesetzt, u.a. mit Tetrabrommethan, um die 2-Bromderivate zu erhalten.



DMAE = Dimethylaminoethanolat

Abb. 3.11: Bromierung von verschiedenen Phenylpyridinen über die Lithiierung mit Lithiumdimethylaminoethanolat^[62]

Die Halogenierung über eine *Grignard*-Verbindung wurde in der Literatur zum Beispiel bei Isochinolin (**46**) und 3,5-Dibrompyridin (**47**) durchgeführt. Zur Herstellung des *Grignard*-Reagenz wurde zunächst *i*-PrMgCl · LiCl mit 2,2,5,5-Tetramethylpiperidin umgesetzt, um ein hochreaktives Mg/Li-Amid herzustellen, dass dann mit den entsprechenden Heterocyclen umgesetzt wurde. Die auf diese Weise erzeugten *Grignard*-Reagenzien wurde in einer anschließenden Iodolyse zum Iodchinolin (**48**) (92 % Ausbeute) und zu 3,5-Dibrom-2-iodpyridin (**49**) (89 % Ausbeute) umgesetzt (Abbildung 3.12).^[72]

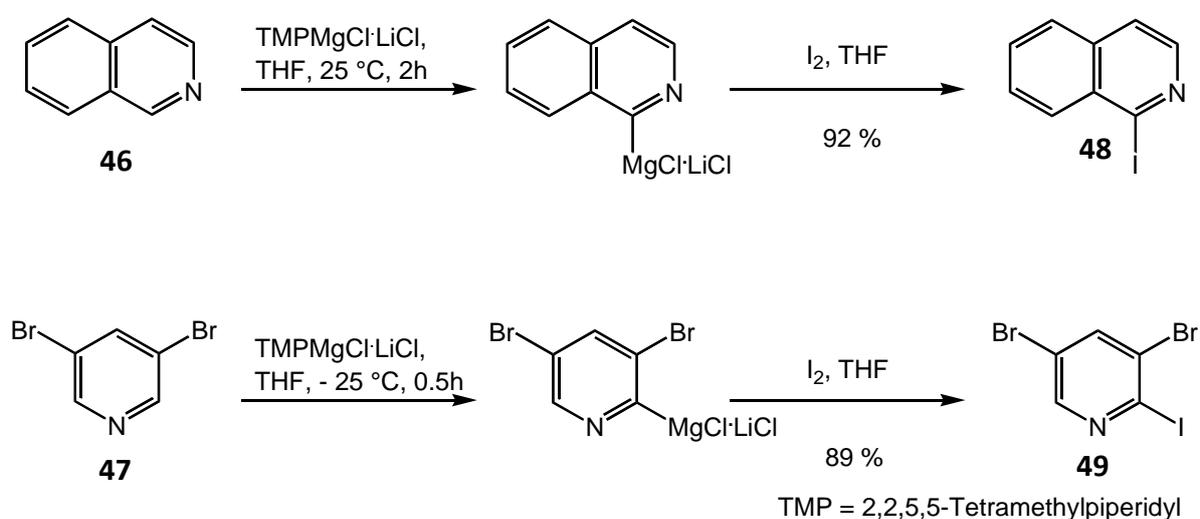


Abb. 3.12: Synthese funktionalisierter Heteroarylmagnesiumverbindungen und deren Iodolyse^[72]

Zur Synthese von 2-Brom-4-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (**54**) wurde zunächst der Weg über die Lithiierung von **45** getestet, bei dem **45** mit 3 Äquivalenten Lithiumdiaminoethanolat bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt wurde und im zweiten Schritt dann auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und nach Zugabe von 3.6 Äquivalenten Tetrabrommethan für 1 h bei dieser Temperatur gerührt wurde.

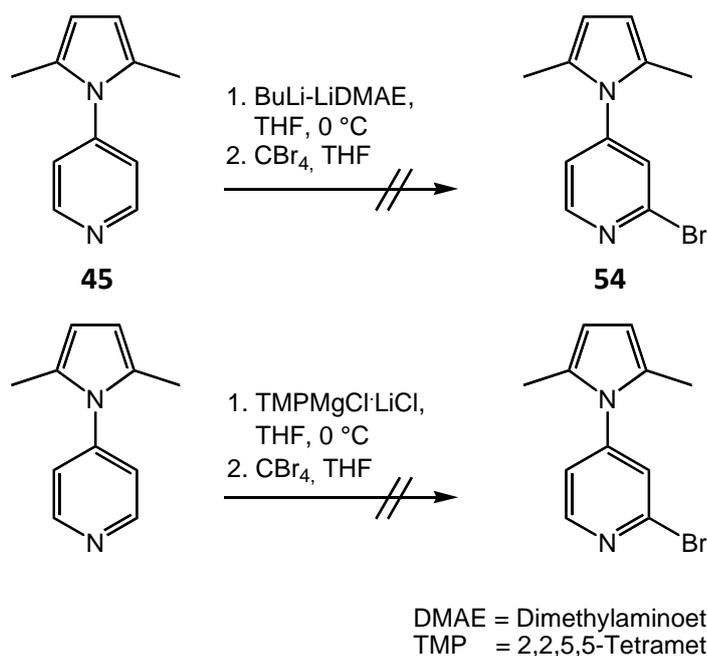


Abb. 3.13: verschiedene Halogenierungsversuche von 4-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (**45**)

Da nach der Aufarbeitung nur Edukt isoliert werden konnte, wurde auch der Syntheseweg über die *Grignard*-Verbindung ausprobiert; das benötigte Magnesiumorganyl wurde, wie oben beschrieben, frisch hergestellt und mit **45** bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Als Elektrophil wurde hier ebenfalls wieder Tetrabrommethan verwendet, das in THF gelöst nach 2h zu der *Grignard*-Verbindung zugespritzt wurde. Nach der Aufarbeitung der Reaktion konnte allerdings wieder nur **45** isoliert werden.

Alternativ wurde nun eine Synthese die über 3 Stufen verläuft ausprobiert. Sie geht von 2-Brompyridin (**51**) aus, das nach einer adaptierten Vorschrift mit Peressigsäure zu 2-Brompyridin-*N*-oxid (**52**) umgesetzt wurde.^[73] **52** wurde dann mit rauchender Salpetersäure in konzentrierter Schwefelsäure nitriert. 2-Brom-4-nitropyridin-*N*-oxid (**53**) lässt sich dann wieder analog zu anderen Nitroverbindungen reduzieren, wobei hier auch gleichzeitig das *N*-Oxid abgespalten wird und man **43** erhält.^[74] Diese Synthese verlief erfolgreich, hatte allerdings die Einschränkung, das der erste Schritt nur mit der mäßigen Ausbeute von 33 % ablief und so die Gesamtausbeute, auch wenn die folgenden Reaktion mit relativ guten Ausbeuten durchführbar sind, nicht in der gewünschten Höhe lag.

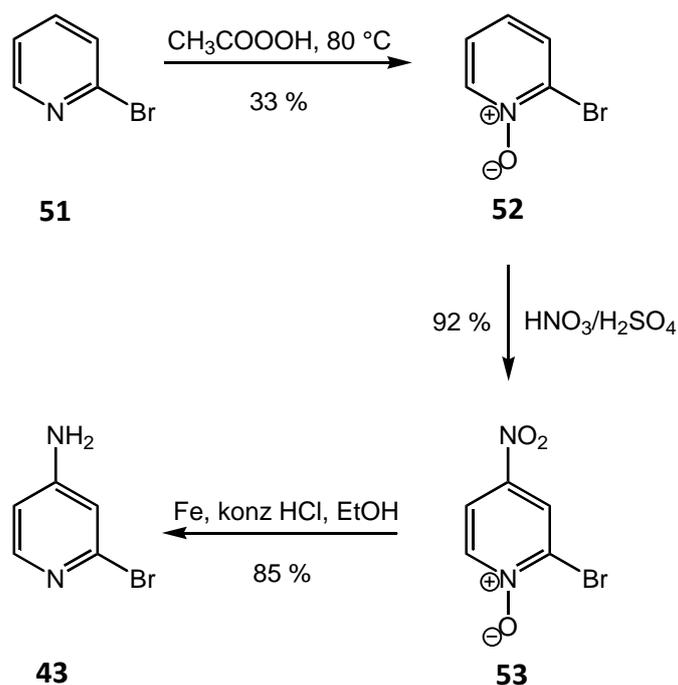
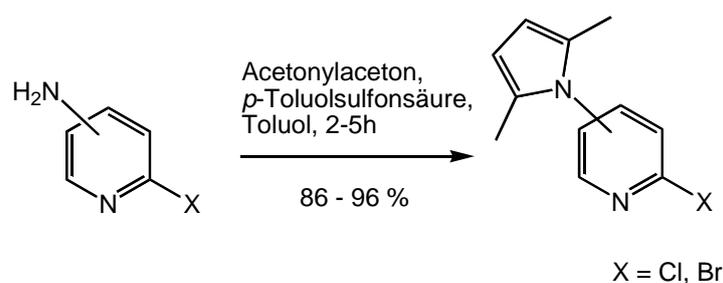


Abb. 3.14: Darstellung von 4-Amino-2-brompyridin^{[73],[74]}

Seit kurzem ist **43** aber auch kommerziell erhältlich. Dadurch verkürzte sich die Synthese zu **54** auf eine einzige Stufe, das Schützen von **43** mit Acetylaceton.

Neben **43** sind auch 4-Amino-2-chlorpyridin (**55**), 5-Amino-2-chlorpyridin (**41**), 6-Amino-2-chlorpyridin (**56**) und 6-Amino-2-brompyridin (**57**) kommerziell erhältlich, so dass sechs Derivate für Homo- und Kreuzkupplungsversuche zur Verfügung standen.

Die Schützung der Aminofunktionen mit Acetylaceton zu den (2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridinen verlief für alle Derivate problemlos in Ausbeuten von 86 – 97 % (Abbildung 3.15).



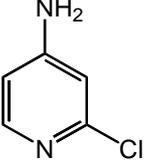
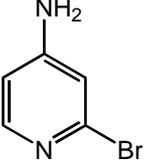
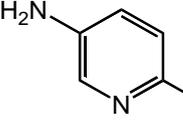
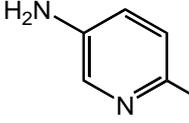
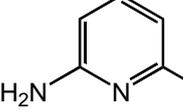
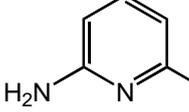
Ausgangsverbindung	Ausbeute	Ausgangsverbindung	Ausbeute
 55	93 % ^[61]	 43	86 %
 41	91 % ^[75]	 38	92 % ^[75]
 56	89 %	 57	96 % ^[45]

Abb. 3.15: Schützung der Aminogruppe mit Acetylaceton

3.1.1.2 Kreuzkupplungsversuche mit pyrrolgeschützten Aminopyridinen

Mit den dargestellten pyrrolgeschützten Aminopyridinen sollten sich 4,5'-, 4,6' und 5,6'-disubstituierte 2,2'-Bipyridine synthetisieren lassen. Um eine *Negishi*-Kreuzkupplung durchzuführen, muss zunächst das Zinkorganyl dargestellt werden, hierfür wurde zunächst das jeweilige Brompyridin mit *tert*-Butyllithium (*t*-BuLi) bei -78 °C in THF lithiiert und dann eine Transmetallierung mit Zinkchlorid durchgeführt. In die Lösung mit dem Zinkorganyl wurde dann eine Lösung des entsprechenden Chlorpyridins zusammen mit dem Katalysatorsystem in THF zugegeben und für 16 – 20 h bei 80 °C gerührt. Als Katalysatorsystem wurde Palladium mit Tri-*tert*-butylphosphan als Liganden verwendet. Dieses Katalysatorsystem ist von *Fu et al.* als besonders geeignet für Kreuzkupplungen mit Chloraromaten beschrieben worden und hat sich Vergleich mit anderen Katalysatorsystemen als das effektivste für diese Kreuzkupplungen erwiesen.^[60, 76] Es lässt sich *in situ* aus dem [Pd₂(dba)₃·CHCl₃]-Komplex (dba = Dibenzylidenaceton) und Tri-*tert*-butylphosphan herstellen oder kann als kurzzeitig luftstabiler *Bis*(tri-*tert*-

butylposphan)palladium-Komplex eingesetzt werden. Die reaktive Spezies ist in beiden Fällen ein 1:1-Komplex von Palladium und Ligand.^[76]

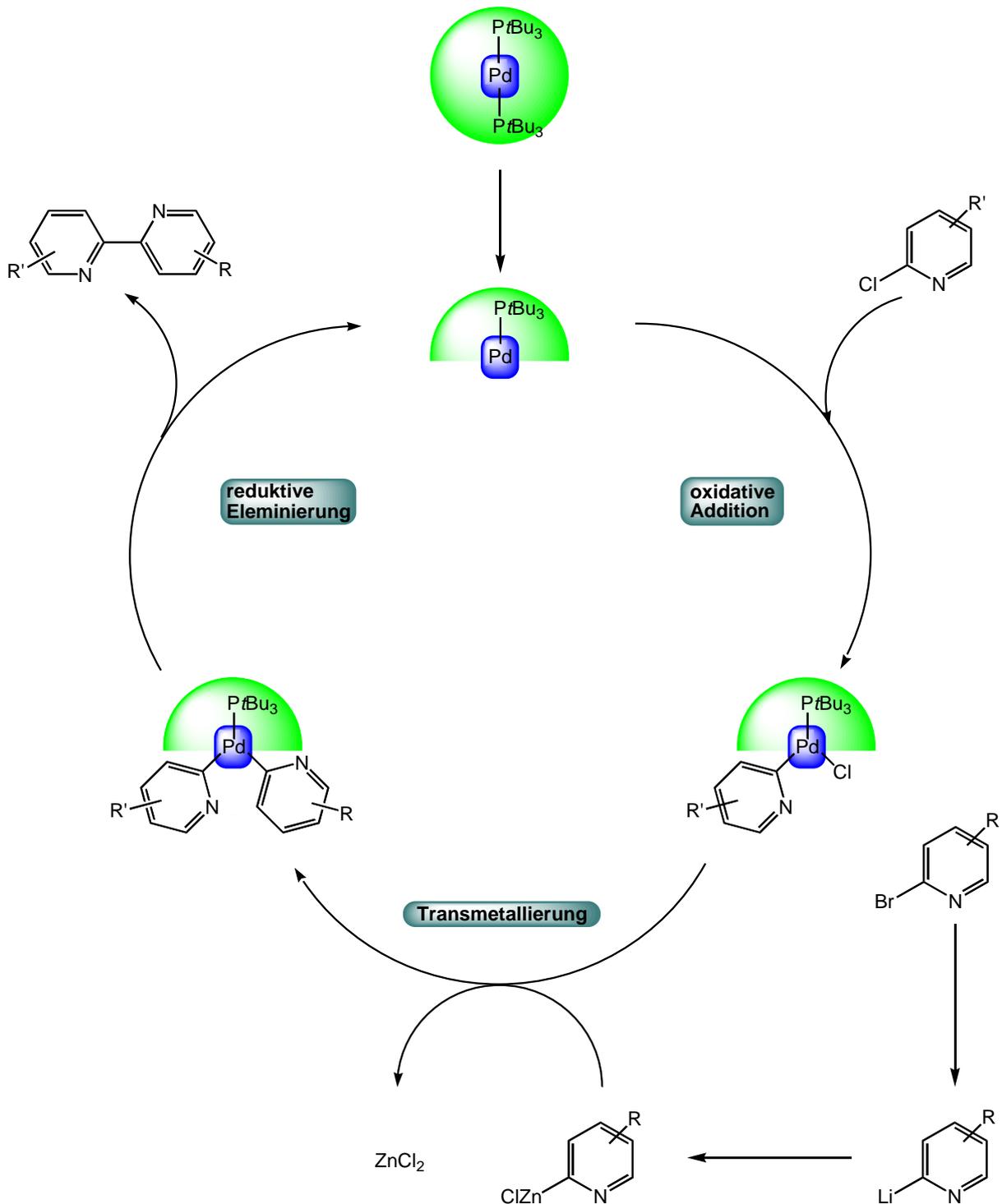
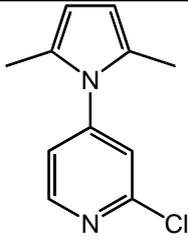
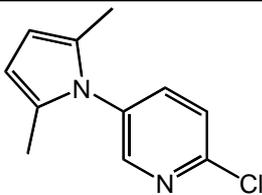
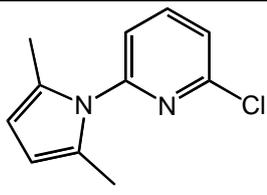
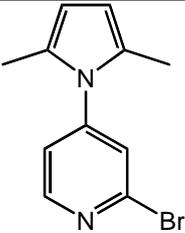
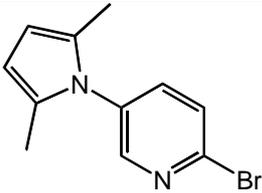
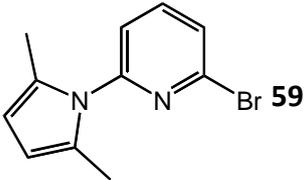


Abb. 3.16: Schema zum Mechanismus der *Negishi*-Kreuzkupplungen zu substituierten 2,2'-Bipyridinen

Die hohe Reaktivität dieses Katalysatorsystems lässt sich zum einen durch die hohe Elektronendichte erklären, die die oxidative Addition in der Kreuzkupplung erleichtert und somit auch nichtaktivierte Aromaten Kreuzkupplungen zugänglich macht, als auch durch den großen sterischen Anspruch des Liganden (der *Tolman*-Kegelwinkel des Tri-*tert*-butylphosphan liegt bei 182°, zum Vergleich: Triphenylphosphan 145°), wodurch die reduktive Eliminierung gefördert wird.

Neben diesem Katalysatorsystem zeigte sich in einigen Versuchen zu dieser Arbeit, dass sich auch *Tetrakis*(triphenylphosphan)palladium verwenden lässt,^[69] das zwar preiswerter ist, aber zum Teil zu geringeren Ausbeuten führen kann.

Um nun möglichst optimale Ergebnisse erzielen können, wurden die Kreuzkupplungen jeweils zweimal durchgeführt, so wurde zum Beispiel zur Synthese von 4,6'-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**58**) einmal 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (**59**) und einmal **54** in das Zinkorganyl überführt und dann jeweils mit dem entsprechenden Chlorpyridin umgesetzt. Dabei zeigte sich, dass das Substitutionsmuster des Chlorpyridins offensichtlich erheblichen Einfluss auf den Erfolg der Reaktion hat: so konnte **58** ausgehend von **54** nur in Spuren synthetisiert werden, während ausgehend von **59** eine gute Ausbeute von 70 % erzielt wurde. 2-Chlor-6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (**60**) scheint als Kupplungspartner nicht besonders geeignet zu sein, da auch in der Synthese von 5,6'-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**61**) nur eine Ausbeute von 44 % erzielt wurde; dagegen erhält man **61** bei der Kupplung von 2-Chlor-5-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (**62**) mit **59** in einer Ausbeute von 64 %. Dies mag unter anderem daran liegen, dass **60** nicht so stabil ist wie die anderen pyrrolgeschützten Aminopyridine: obwohl es nach der Synthese gut mittels Sublimierung gereinigt werden kann, verfärben sich die farblosen Kristalle nach ein paar Tagen braun und nach ein paar Wochen hat man eine schwarzbraune sirupöse Substanz, so dass **60** vor den Kreuzkupplungsversuchen jeweils frisch hergestellt wurde. Neben **58** wurde auch versucht, 4,5'-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**63**) über **54** darzustellen und mit 61 % wurde eine ausreichend gute Ausbeute erzielt, die sich allerdings deutlich verbessern lässt, wenn man **63** ausgehend von **59** und 2-Chlor-4-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (**64**) synthetisiert; hier wurde eine sehr gute Ausbeute von 75 % erreicht.

Lithierungskomponente	Kuplungspartner in der <i>Negishi</i> -Kupplung		
	 64	 62	 60
 54	X	61 %	0 %
 54	75 %	X	44 %
 59	70 %	64 %	X

Tab. 3.1.: Übersicht der Ausbeuten von Kreuzkupplungen zu pyrrolgeschützten Diamino-2,2'-bipyridinen

Damit lässt sich nun zusammenfassen, dass sich die drei unsymmetrisch substituierten 2,2'-Bipyridine bei der Wahl der richtigen Edukte in guten Ausbeuten von 64 – 75 % darstellen lassen.

3.1.1.3 Homokupplungsversuche mit pyrrolgeschützten Aminopyridinen

Symmetrisch substituierte 2,2'-Bipyridine lassen sich über Homokupplungen aus den entsprechenden 2-Chlor- oder 2-Brompyridinderivaten darstellen. So konnte zum Beispiel über 5,5'-(Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**65**) wie bereits beschrieben **35** ausgehend von **62** über eine nickelkatalysierte Homokupplung in der sehr guten Ausbeute von 85 % hergestellt werden.^[62] Mit den synthetisierten pyrrolgeschützten Aminopyridinderivate ließ sich diese Reaktion auch auf 4,4'- und 6,6'-Derivate ausweiten. Nachdem der erste Versuch

zur Darstellung von 4,4'-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**66**) ausgehend **64** von nur zu 55 % das gewünschte Produkt ergab, wurde zu der Reaktion Lithiumchlorid zugesetzt um das Zink stärker zu aktivieren, wie es in verschiedenen Reaktionen mit elementarem Zink durchgeführt wird.^[77, 78] Mit dieser Veränderung konnte **66** nun in einer beachtlichen Ausbeute von 99 % synthetisiert werden. Aufgrund dieser deutlichen Ausbeutenverbesserung wurde der Zusatz von Lithiumchlorid ebenfalls bei der Synthese von **65** getestet und hier konnte die ohnehin schon gute Ausbeute auf 94 % verbessert werden.

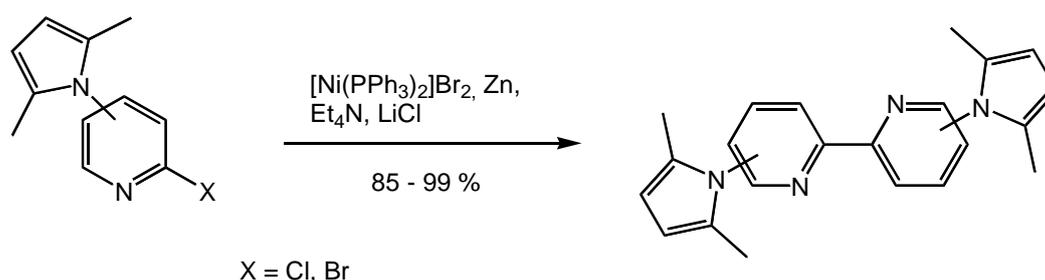
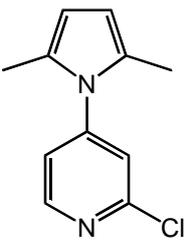
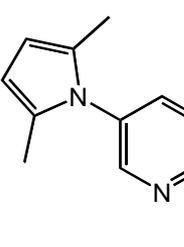
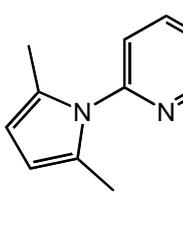


Abb. 3.17: Reaktionsschema der nickelkatalysierten Homokupplungen

Da in anderen Homokupplungen bereits festgestellt worden war, dass es nur geringfügige Unterschiede macht, ob man Brom- oder Chlorderivate für die Homokupplung verwendet,^[58] wurde für die Reaktionen jeweils das am besten zugängliche Pyridinderivat verwendet.

Ausgangsverbindung	 64	 62	 59
Ausbeute des Homokupplungsprodukts	99 % (66)	94 % (65)	91 % (67)

Tab. 3.2: Übersicht zu den Ausbeuten der Homokupplungen zu pyrrolgeschützten Diamino-2,2'-bipyridinen

So wurde 6,6'-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**67**) nicht ausgehend von **60** synthetisiert, das immer frisch vorher sublimiert werden müsste, sondern von dem stabileren **59**, das auch noch günstiger und somit wesentlich besser geeignet ist. Die Reaktion läuft hier ebenfalls mit einer sehr guten Ausbeute von 91 % ab.

Eine nickelkatalysierte Homokupplung ist somit eine sehr gute Möglichkeit, um zu symmetrischen pyrrolgeschützten 2,2'-Bipyridine zu gelangen, zumal in diesen drei Fällen die Aminopyridine kommerziell erhältlich sind.

3.1.1.4 Entschützen und Folgereaktionen der pyrrolgeschützten Aminobipyridine

Um die Diamino-2,2'-Bipyridine Folgereaktionen zugänglich zu machen, musste zunächst die Pyrrolgruppe reduktiv abgespalten werden, hierfür wurde das bereits aus anderen Arbeiten bekannte Protokoll verwendet, bei dem die zu entschützende Verbindung mit Hydroxylaminhydrochlorid und Triethylamin in einem Gemisch aus Ethanol/Wasser für 20 h unter Rückfluss gerührt wird. Da die pyrrolgeschützten Verbindungen in diesem Lösungsmittelgemisch weitgehend unlöslich sind, hat man zu Reaktionsbeginn eine Suspension, die sich mit zunehmender Reaktionsdauer in eine klare Lösung wandelte. DC-Kontrollen zeigten, dass mit dem Auflösen der Suspension auch die Reaktion vollständig abgelaufen ist. Die Entschützung verlief bei allen Bipyridinen problemlos, mit Ausnahme von **66**; in diesem Fall konnte im ersten Versuch kein Produkt isoliert. Da hier nach 20 h keine vollständige Lösung vorhanden war, aber die DC-Kontrolle auch kein Edukt mehr zeigte, wurde im zweiten Versuch solange unter Rückfluss gerührt, bis keine Feststoffe mehr im Reaktionsgemisch zu erkennen waren, das gewünschte 4,4'-Diaminopyridin (**36**) konnte so nach einer Reaktionszeit von 4 Tagen erhalten werden.

Ein Problem stellte die Reinigung der sehr polaren Diaminoverbindungen dar. Das literaturbekannte 5,5'-Diamino-2,2'-bipyridin (**35**) wurde als Hydrochlorid aus Ethanol ausgefällt und so sauber erhalten, diese Möglichkeit erwies sich aber für die anderen dargestellten Diaminobipyridine als nicht besonders geeignet, da der sich bildende Niederschlag so fein war, dass er nicht abgetrennt werden konnte.

Erste Versuche, die Verbindungen säulenchromatographisch an Kieselgel zu reinigen, brachten nur eine geringe Ausbeute, da immer Produkt auf der Säule blieb; dieses Problem

konnte erst durch Flashchromatographie mit wenig Kieselgel und dem Laufmittel Dichlormethan/Methanol 2:1 gelöst werden, in dem alle Verunreinigungen durch das Dichlormethan schnell von der Säule gespült wurden und das Produkt in einer sehr breiten Fraktion mit einem R_f -Wert von 0.1 sauber isoliert werden konnte.

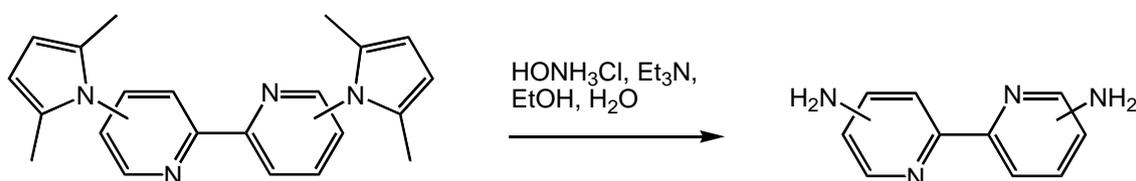


Abb. 3.18: Abspaltung der Pyrrolschutzgruppe zu den freien Diamino-2,2'-bipyridinen

So konnte zum Beispiel 4,6-Diamino-2,2'-bipyridin (**68**) in einer Ausbeute von 84 % erhalten werden, was eine Ausbeute von 92 % pro abgespaltener Pyrrolschutzgruppe entspricht. Auch 5,6'-Diamino-2,2'-bipyridin (**69**) konnte auf diese Weise in einer Ausbeute von 61 % erhalten werden. Für die übrigen Verbindungen ließ sich auch diese Reinigungsmethode nicht anwenden; auch die Verwendung von Aluminiumoxid (Alox) statt des Kieselgels brachte nicht den gewünschten Erfolg. Somit wurden hier die verunreinigten Produkte in wenig Ethanol aufgenommen, mit Diethylether versetzt und die Produkte mit einer Lösung von HCl in Diethylether als Dihydrochloride ausgefällt.

Produkt	Ausbeute
4,5'-Diamino-2,2'-bipyridin (70)	30 %*
4,6'-Diamino-2,2'-bipyridin (68)	84 %
5,6'-Diamino-2,2'-bipyridin (69)	61 %
4,4'-Diamino-2,2'-bipyridin (36)	94 %*
5,5'-Diamino-2,2'-bipyridin (35)	77 %* ^[62]
6,6'-Diamino-2,2'-bipyridin (37)	46 %*

* Als Dihydrochlorid isoliert

Tab. 3.3: Übersicht aller Diamino-2,2'-bipyridine

Da mit **37** und 4,5-Diamino-2,2'-bipyridin (**70**) schon verschiedene Reinigungsmethoden getestet wurden und bei den anderen Diaminoverbindungen auch schon festgestellt worden

war, dass bei der Wahl des falschen Laufmittels ein Teil des Produktes auf der Säule bleibt, konnten hier am Ende leider nur 46 % (**37**) bzw. 30 % (**70**) Ausbeute des Produkts isoliert werden. Im Fall von **36** konnte überhaupt kein Laufmittel für die Säulenchromatographie gefunden werden; hier war die Reinigungsmethode über die Fällung als Hydrochlorid der erste Reinigungsversuch. Trotz der Probleme bei der Entschützung von **66** konnte hier die sehr gute Ausbeute von 94 % erzielt werden. Insgesamt lässt sich festhalten, dass alle gewünschten Diamino-2,2'-bipyridine auf diesen Weg zugänglich sind und nach dem Lösen des Reinigungsproblems sollten **37** und **70** ebenfalls in guten Ausbeuten darstellbar sein.

Neben dem Interesse an einfachen Synthesen von Diamino-2,2'-bipyridinen, die aufgrund ihrer Eigenschaften wie bereits beschrieben in der Photochemie begehrt sind, sind natürlich auch die Folgereaktionen zu halogensubstituierten 2,2'-Bipyridinen interessant. Diese sind besonders als Bausteine geeignet, die in Kreuzkupplungsreaktionen umgesetzt werden sollen. Aber auch die Möglichkeit einer Amidknüpfung ist von besonderem Interesse, da sich z. B. die von allosterischen Rezeptoren aus unserer Arbeitsgruppe nicht über eine Ester, sondern auch über ein Amid knüpfen lassen sollten. So könnten sich diese Bipyridine auch als Bausteine zum Aufbau der allosterischen Rezeptoren verwenden lassen.

Da vor allem 4,6'-substituierte 2,2'-Bipyridine in der Literatur kaum bekannt sind, wurden die Folgereaktionen beispielhaft an **68** getestet.

Als erstes wurde eine Iodierung in Anlehnung an eine *Sandmeyer*-Reaktion ausprobiert; dabei wurde zunächst eine Diazotierung an **68** mit Natriumnitrit in 4 N Schwefelsäure durchgeführt und das Zwischenprodukt anschließend mit Kaliumiodid umgesetzt. **34** konnte so in einer Ausbeute von 33 % erhalten werden. Da die Ausbeute für eine Sandmeyer-Reaktion zwar in Ordnung ist, aber an dieser Stelle der Synthesesequenz eine höhere Ausbeute wünschenswert wäre, wurde daher ebenfalls versucht das entsprechende Dibromid **26** aus **68** zu synthetisieren. Um die höhere Ausbeute zu erreichen, wurde hier die Versuchsvorschrift zur Synthese von 2-Brom-5-methoxypyridin (**71**) adaptiert, in der das Aminopyridin in 62 %iger Bromwasserstoffsäure gelöst und mit elementarem Brom und Natriumnitrit umgesetzt wurde.^[79] Bei dieser Reaktion wurde **71** mit 69 % in einer guten Ausbeute erhalten.

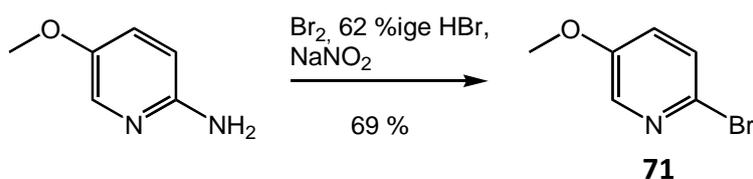


Abb. 3.19: Bromierung von 2-Amino-5-methoxypyridin (**71**)^[79]

Auch die Umsetzung von **68** verlief gut und das Produkt konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 49 % isoliert werden. Damit standen nun zwei Dihalogenbipyridine für die Umsetzung in weiteren Kreuzkupplungen zur Verfügung, die auch beispielhaft in einer *Suzuki*- bzw. einer *Sonogashira*-Kupplung ausprobiert werden sollte

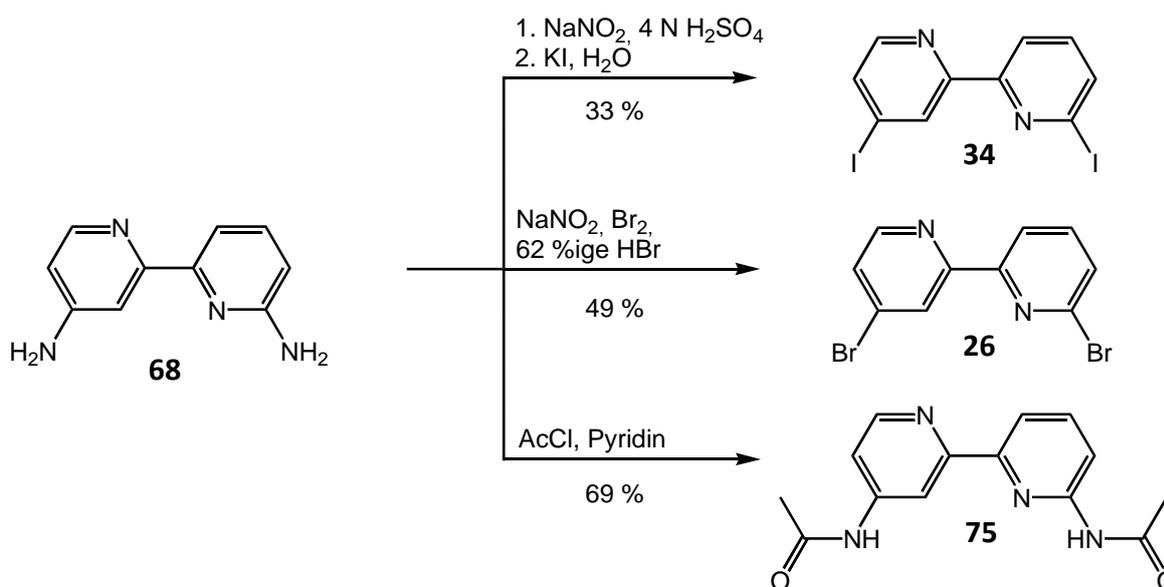


Abb. 3.20: Folgereaktionen am 4,6'-Diamino-2,2'-bipyridin (**68**)

Im Hinblick auf Bausteinsynthese sind Verbindungen wie 4,6'-Di-*para*-([4,4',5,5'-tetramethyl]-1,3-dioxaborolan-2-yl)phenyl-2,2'-bipyridin (**72**) und 4,6'-Di(trimethylsilyl)ethynyl-2,2'-bipyridin (**73**) besonders vielversprechend, da beide Verbindungen über weitere *Suzuki*- bzw. *Sonogashira*-Kupplungen in größere Architekturen eingebaut werden können.

Als nächstes wurde ausprobiert, ob **68** acyliert werden kann. Dafür wurde **68** mit Acetylchlorid in trockenem Pyridin umgesetzt und nach Aufarbeitung und

säulenchromatographischer Reinigung konnte das gewünschte 4,6'-Diacetamino-2,2'-bipyridin (**75**) in einer Ausbeute von 69 % isoliert werden (Abbildung 3.20).

Mit den drei erfolgreich durchgeführten Folgereaktionen an **68** konnte die Vielseitigkeit der hergestellten Diamino-2,2'-bipyridine noch einmal untermauert werden.

3.1.2 Synthese weiterer substituierter 2,2'-Bipyridine

Neben der Vielzahl interessanter 2,2'-Bipyridine, die sich aus Diamino-2,2'-bipyridinen synthetisieren lassen, gibt es noch viele weitere Substituenten, die direkt durch die Verwendung entsprechend funktionalisierter Pyridine in der *Negishi*-Kupplung oder durch Folgereaktionen an disubstituierten 2,2'-Bipyridinen, eingeführt werden können. Im Hinblick auf die Synthese esterverbrückter allosterischer Rezeptoren sind z. B. 4,6-Dihydroxy-2,2'-bipyridin (**76**) und 4,6-Dicarboxy-2,2'-bipyridin (**77**) als Bausteine interessant. Allerdings ist dies auch hier nicht die einzige Verwendungsmöglichkeit. Die Umsetzung von **76** zu einem Ditriflat (**78**) würde wiederum weitere Kreuzkupplungsreaktionen ermöglichen und wäre somit eine Ergänzung zu den beschriebenen Dihalogenbipyridinen.

76 sollte sich ausgehend von den entsprechenden Methoxypyridinen mittels *Negishi*-Kreuzkupplung und anschließender Entschützung darstellen lassen. Da 2-Brom-6-methoxypyridin (**79**) und ebenfalls 2-Chlor-4-methoxypyridin (**80**) kommerziell erhältlich sind, wurde zunächst die Kupplung dieser beiden Pyridine ausprobiert und 4,6-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (**81**) nach der bereits bekannten Vorschrift in einer Ausbeute von 71 % erhalten.

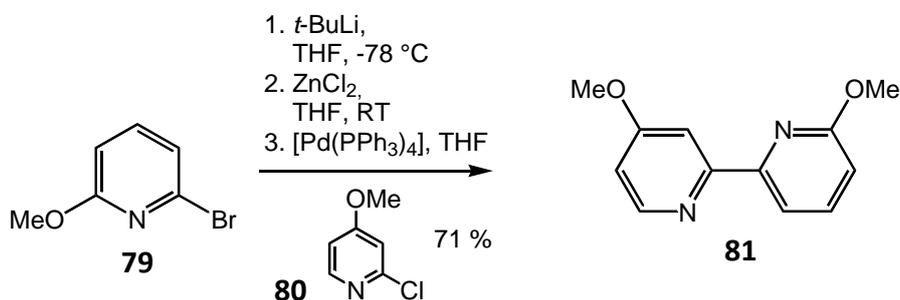


Abb. 3.21: Synthese von 4,6-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (**81**)

Da **80** relativ teuer ist,¹ wurde es für den nächsten Ansatz ausgehend von 2-Chlorpyridin (**82**) synthetisiert. Dabei wurde zunächst 2-Chlorpyridin-*N*-oxid (**83**) gebildet und nitriert.^[73, 74]

¹ 1 g kostet 174,- € bei Sigma-Aldrich (06.05.09)

² 500 µl kosten 604,- € bei Sigma-Aldrich (10.05.09)

2-Chlor-4-nitropyridin-*N*-oxid (**84**) wurde zum 2-Chlor-4-nitropyridin (**85**) reduziert,^[80] welches dann mit Natriummethanolat zur gewünschten Methoxyverbindung **80** umgesetzt wurde,^[81] die so in einer Gesamtausbeute von 49 % erhalten wurde. Somit ließ sich das methoxygeschützte Bipyridin **81** auch in einem größeren Ansatz günstig synthetisieren.

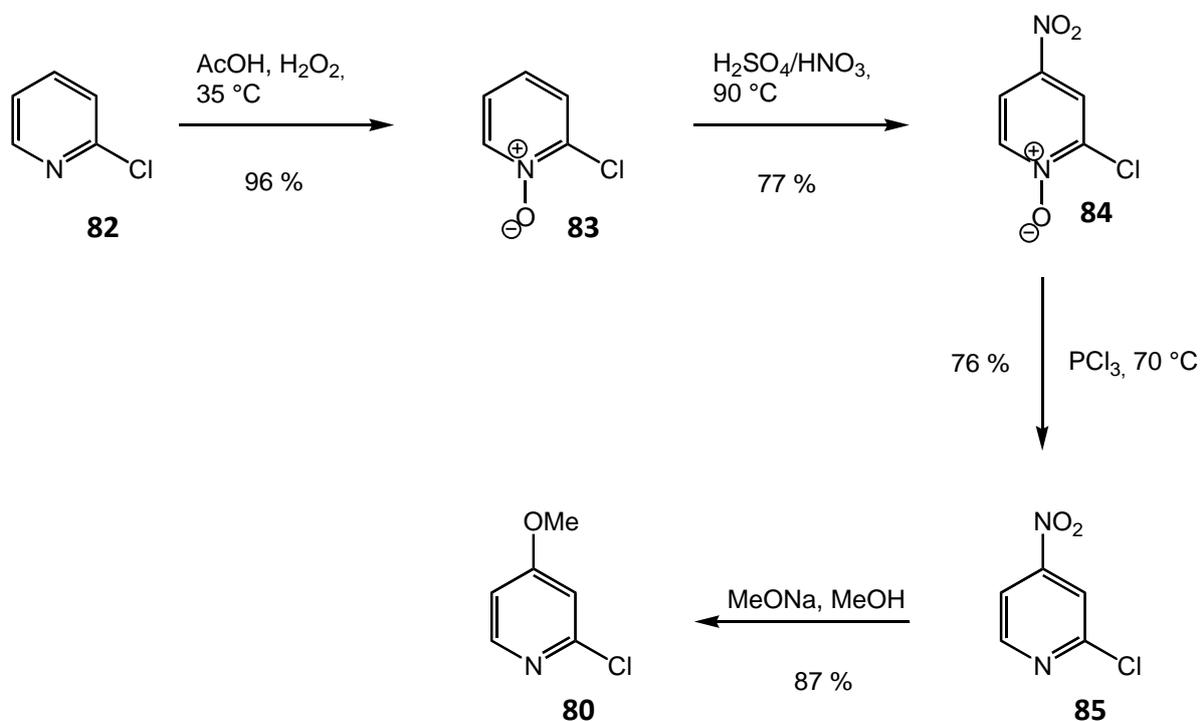


Abb. 3.22: Synthese von 2-Chlor-4-methoxypyridin (**80**)^{[73, 74],[80],[81]}

Um die entschützte Verbindung **76** zu erhalten, wurde zunächst versucht den Ether nach der üblichen Methode mit Bortribromid zu spalten.^[82] Leider war die Spaltung unter diesen Reaktionsbedingungen erfolglos und das Edukt wurde vollständig wieder zurückgewonnen.

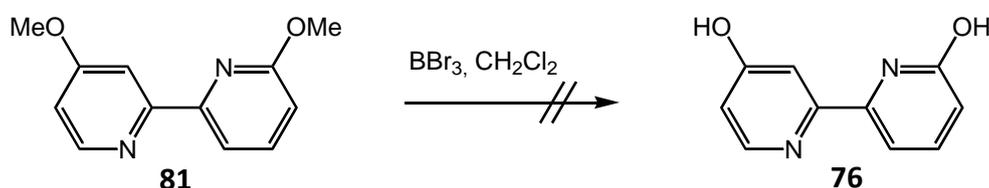


Abb. 3.23: Erfolgreiche Etherspaltung an 4,6'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (**81**)

Eine andere Möglichkeit, Methylether an Bipyridinen zu spalten, ist die Umsetzung des entsprechenden Bipyridins in Bromwasserstoff / Eisessig unter Rückfluss.^[83] Die Übertragung des Verfahrens auf **76** ergab im ersten Versuch nur einen Teilerfolg, da nicht beide

Methoxygruppen vollständig entschützt wurden, sondern als Hauptprodukt 6-Hydroxy-4'-methoxy-2,2'-bipyridin (**86**) erhalten wurde, neben dem nur ein geringer Teil des gewünschten **76** vorlag.

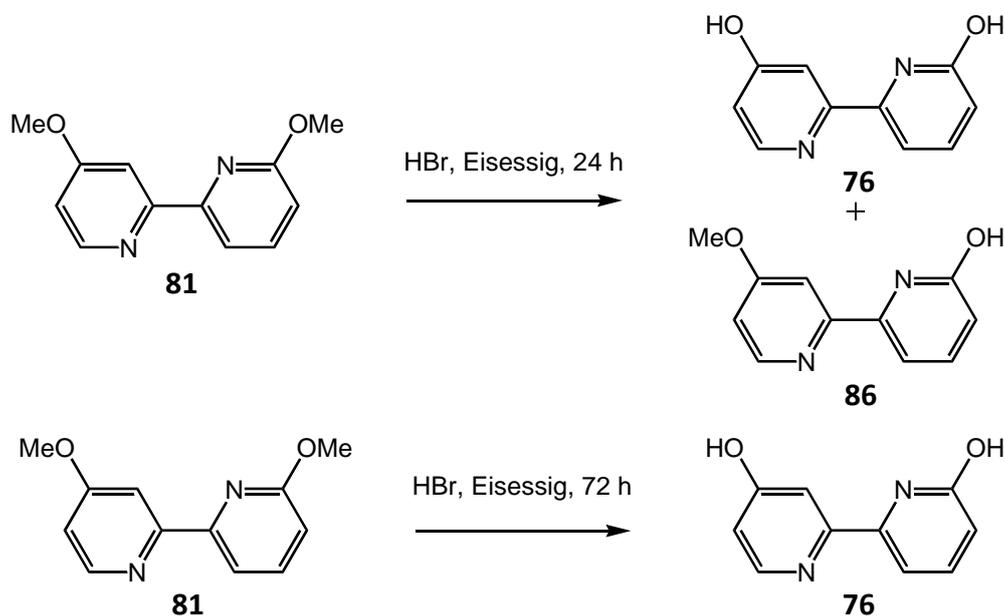


Abb. 3.24: Versuche zur Entschützung von 4,6'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (**81**)

Im zweiten Versuch wurde dann 48 h statt wie in der ursprünglichen Vorschrift vorgesehen 24 h erhitzt, auch hier wurde zunächst wieder ein Gemisch aus **76** und **86** erhalten. Erst nachdem **81** für 72 h in Bromwasserstoff / Eisessig erhitzt worden war, konnte ausschließlich die Dihydroxyverbindung **76** in einer sehr guten Ausbeute von 86 % isoliert werden.

Um die Dicarbonsäure **77** darzustellen, kann man leider nicht den Weg über als Methylester geschützte Carboxypyridine gehen, da hier bei der Lithiierung zur Darstellung des Zinkorganyls die Esterfunktion am Pyridin zu reaktiv ist und ebenfalls mit dem Lithiumorganyl reagiert. Daher wurde zur Synthese von **77** der Weg über das bereits vorgestellte Dimethylbipyridin **29** mit anschließender Oxidation der Methylgruppen gewählt. **29** wurde nicht über die Literatur bekannte *Stille*-Kupplung dargestellt, sondern ebenfalls wieder nach dem Protokoll der *Negishi*-Kupplung. Als Lithiierungskomponente wurde **31** gewählt, das dann mit 2-Chlor-4-methylpyridin (**87**) gekuppelt wurde, da diese beiden Komponenten kommerziell günstig erhältlich sind. Die Kupplung konnte sogar unter Verwendung von $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ statt $[\text{Pd}(\text{Pt-Bu}_3)_2]$ als Katalysatorsystem, das aufgrund der

Ansatzgröße bevorzugt wurde, in der sehr guten Ausbeute von 84 % durchgeführt werden, so dass sich ausreichend Substanz für die Folgereaktionen herstellen ließ.

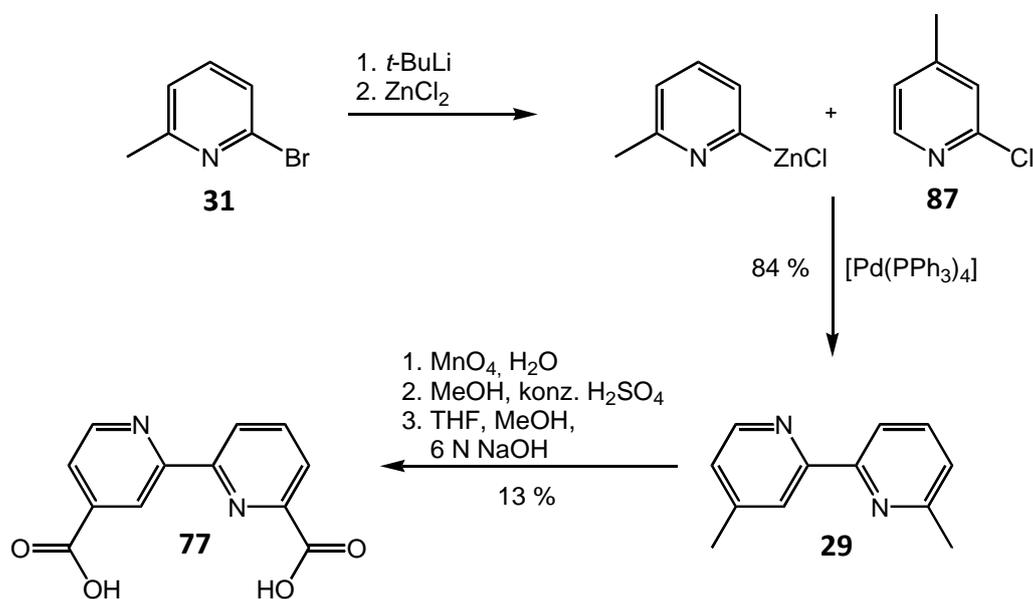


Abb. 3.25: Synthese von 4,6'-Dicarboxy-2,2'-bipyridins (77)

Die Oxidation von **29** wurde nach einer adaptierten Vorschrift mit Kaliumpermanganat in Wasser durchgeführt und das Rohprodukt anschließend mit Methanol verestert, um das Produkt säulenchromatographisch reinigen zu können.^[80] 4,6'-Dicarboxy-2,2'-bipyridin-dimethylester (**88**) konnte so in einer Ausbeute von 13 % erhalten werden und die anschließende Verseifung ergab quantitativ reines **77**.

Damit konnte hier das Substituentenspektrum der Bipyridinbausteine nach der erfolgreichen Synthese der Diaminobipyridine und ihrer Folgeverbindungen um zwei weitere Bausteine mit vielfältigen Verwendungsmöglichkeiten erweitert werden.

3.2 Synthese von 2,2'-Bipyridinen mit unterschiedlichen Substituenten

Bislang konnte gezeigt werden, dass die *Negishi*-Kreuzkupplung die Synthese von unsymmetrischen 2,2'-Bipyridinen mit gleichen Substituenten ermöglicht. Ihr vollständiges Potenzial wird aber erst mit der Synthese unsymmetrischer 2,2'-Bipyridine mit unterschiedlichen Substituenten ausgeschöpft. Diese unterschiedlichen Substituenten machen die Verbindungen als Bausteine besonders interessant, da sie nun stufenweise in eine Supramolekulare Architektur eingebaut werden können. Auch kann ausgehend von diesen Verbindungen der jeweils geeignete Spacer zum nächsten Baustein aufgebaut werden. Die bei den Folgereaktionen zu den Diaminobipyridinen begonnene Beschränkung auf ein 4,6'-Substitutionsmuster am 2,2'-Bipyridin wurde im Folgenden fortgesetzt, da dies, neben den bereits in einer Vielzahl bekannten 4,4'-, 5,5'- und 6,6'-Substitutionsmustern, am attraktivsten für Supramolekulare Bausteine erscheint. An einigen ausgewählten Verbindungen wurde allerdings ebenfalls versucht, die Reaktion auf 4,4'- oder 6,6'-Substitutionsmuster zu übertragen.

3.2.1 Triazene als Alternative zur Pyrrolschutzgruppe

Die Synthese der bisher dargestellten Diamino-2,2'-bipyridine zielte hauptsächlich daraufhin, sie in einer *Sandmeyer*-Reaktion zu halogenierten 2,2'-Bipyridinen umzusetzen. Ein Problem dabei ist, dass man weder beim Abspalten der Schutzgruppe noch bei der *Sandmeyer*-Reaktion eine Aminofunktion selektiv ansprechen kann und damit auch nicht in der Lage ist diese Bausteine in ein System mit zwei unterschiedlichen weiteren supramolekularen Bausteinen einzubauen. Eine Lösung für dieses Problem wäre zwei unterschiedliche Aminschutzgruppen zu verwenden. Triazene stellen eine interessante Alternative dar, weil sie als funktionelle Gruppe relativ stabil sind und sich doch vielfältig umsetzen lassen.^[84] So sind Triazene beispielsweise gegenüber Oxidationsmittel wie PDC (Pyridiniumdichromat), Wasserstoffperoxid oder Persäuren, gegenüber Metallhydride wie Lithiumaluminiumhydrid und Natriumborhydrid und gegenüber Lithierungsmittel wie *s*-BuLi, *t*-BuLi und LDA (Lithiumdiisopropylamid) stabil.^[85]

Ihre Synthese ist relativ einfach; so werden entweder Aminoverbindungen unter sauren Bedingungen diazotiert und mit einem sekundären Amin umgesetzt oder Arylhalogenide mit

Alkylaziden und den entsprechenden Grignard- und Alkylolithium-Verbindungen zur Reaktion gebracht.

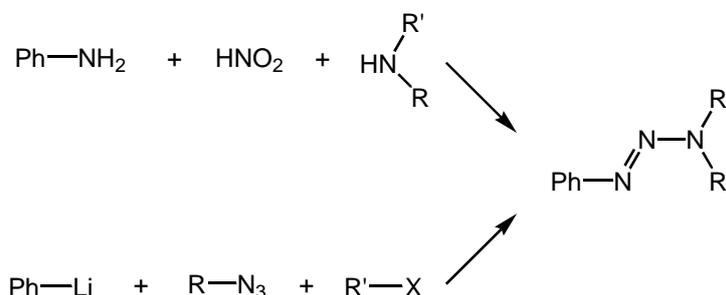


Abb. 3.26: Synthesemöglichkeiten für Triazene

Da Triazene schon seit über 100 Jahren bekannt sind, sind die meisten Synthesen schon vor 1930 optimiert worden und ihr Anwendungsgebiet ist sehr breit; es geht von der Verwendung in der Krebstherapie über die Verwendung als Schutzgruppe in der Naturstoffsynthese bis hin zur Bildung neuer Heterocyclen.^[84]

Aufgrund der vielfältigen bereits bekannten Verwendung sollte es gut möglich sein, geeignete Synthesevorschriften für die gewünschten Verbindungen zu entwickeln und die Triazengruppe sollte dann auch bei der Lithiierung und der *Negishi*-Kupplung als Substituent toleriert werden und nach der Kreuzkupplung direkt, ohne den bisher nötigen Schritt der Entschützung, zu den entsprechenden Halogenverbindungen umgesetzt werden können.

Für erste orientierende Versuche wurde zunächst das kommerziell erhältliche **55** zu zwei der in der Literatur gängigsten Triazene umgesetzt, dafür wurde zunächst mit Natriumnitrit in 4 N Schwefelsäure bei -5 °C das Diazoniumsalz von **55** hergestellt und die Reaktionslösung dann jeweils in eine auf 0 °C gekühlte Lösung von Diethylamin und beziehungsweise Pyrrolidin und Kaliumcarbonat in Wasser gegeben.

Im ersten Fall konnte 2-Chlor-4-*N,N*-diethyltriazenylpyridin (**89**) in einer Ausbeute von 85 % als blassgelbes Öl gewonnen werden. Die Reaktion mit Pyrrolidin ergab in 89 % Ausbeute 2-Chlor-4-(2-(pyrrolidin-1-yl)diazen-1-yl)pyridin (**90**) als hellbraunen Feststoff.

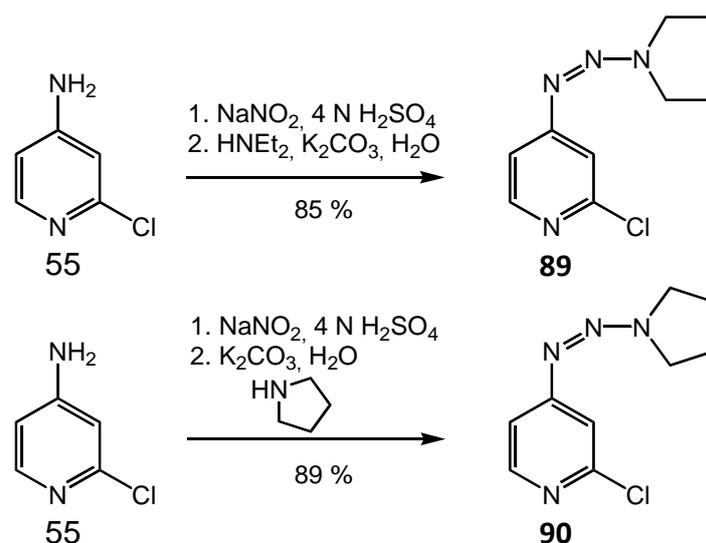


Abb. 3.27: Umsetzung von Aminopyridinen mit sekundären Aminen zu Triazenen

Nachdem mit dieser Versuchsvorschrift ein gangbarer Weg zur Darstellung der benötigten Pyridine gefunden schien, sollten zunächst eine *Negishi*-Kupplung ausprobiert werden, um die Stabilität und Reaktivität der Triazene zu testen. Als Triazen wurde das als erstes hergestellte **89** verwendet und als Kupplungspartner wurden das pyrrolgeschützte Pyridin **59** gewählt. So sollte ausgehend vom Produkt die Synthese eines Bipyridins möglich sein, das unterschiedliche Halogene oder ein Halogen und ein Triflat als Substituenten trägt. Sollte die Triazenfunktion stabil bei den Reaktionsbedingungen der Entschützung und der Halogenierung oder der Phenolverkochung und anschließender Umsetzung zum Triflat sein, hätte man hier eine Möglichkeit gefunden, ein Bipyridin gezielt in weiteren Kreuzkupplungsreaktionen mit unterschiedlichen Substituenten zu funktionalisieren, die einen flexibleren Einbau in komplexe Rezeptormoleküle erlauben würde.

Tatsächlich konnte die Kupplung zum Bipyridin auf diesem Weg durchgeführt und 4-*N,N*-Diethyltriazenyl-6'-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**91**) in einer guten Ausbeute von 70 % erhalten werden. Im nächsten Schritt wurde bei **91** die Pyrrolschutzgruppe nach der bekannten Vorschrift mit Hydroxylaminhydrochlorid und Triethylamin abgespalten und das freie Amin (**92**) in einer guten Ausbeute von 96 % erhalten, so dass nun eine Diazotierung und die Umsetzung zu 4-*N,N*-Diethyltriazenyl-6'-hydroxy-2,2'-bipyridin (**93**) durchgeführt werden konnte, dessen Hydroxyfunktion im Anschluss zum entsprechenden Triflat umgesetzt werden kann. Auch hier konnte das gewünschte Produkt isoliert werden und die Ausbeute lag bei guten 85 %. Die Triazengruppe erwies sich in beiden Reaktionen als

stabil, so dass eine Umsetzung dieser Gruppe nun zu den gewünschten Verbindungen führen könnte.

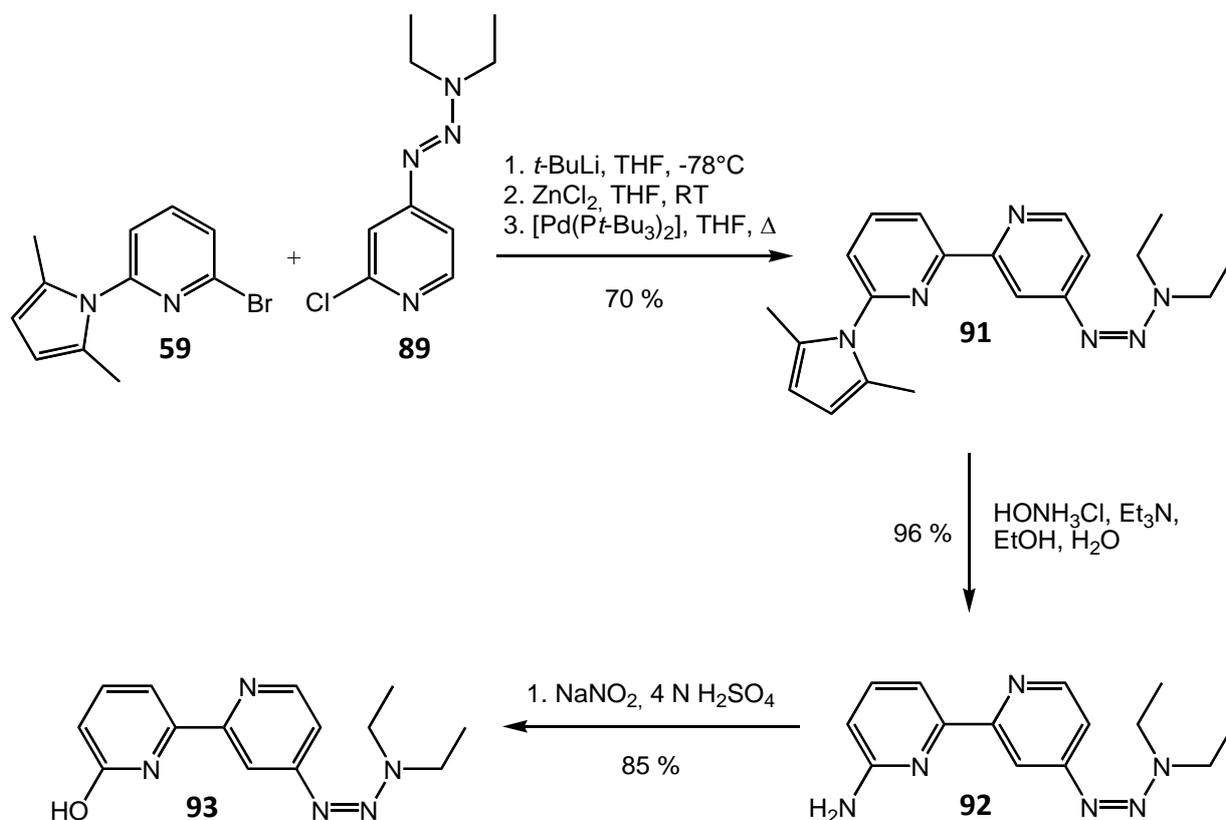


Abb. 3.28: Umsetzung von Aminopyridinen mit sekundären Aminen zu Triazenen

Für die Umsetzung von Triazenen zu Halogenverbindungen gibt es eine Vielzahl von Vorschriften, darunter allerdings keine für heteroaromatische Verbindungen. Daher wurde zunächst an den beiden synthetisierten Pyridinen **89** und **90** verschiedenen Vorschriften getestet, um eine vielversprechende Möglichkeit zur Umsetzung des Bipyridins zu finden.

Die gängigste Methode ist die Umsetzung mit Methyljodid, jedoch ist literaturbekannt, dass diese Umsetzung an Pyridinen zu einem unlöslichen Salz führt und keine iodierte Verbindung isoliert werden konnte.^[86] Somit wurden verschiedene andere Vorschriften mit üblicherweise guten Ausbeuten herausgesucht, um zu testen, welche sich am besten für Heteroaromaten anwenden lässt. *Fochi* hat zwei verschiedenen Vorschriften für einfache Aromaten mit unterschiedlichen Substituenten, unter anderem auch ein Dinitrobenzolderivat, also einen sehr elektronenarmen Aromaten, optimiert.

Diese Vorschriften wurden an **89** getestet, dabei wurde **89** zum einen mit 48 %igen Bromwasserstoffsäure und Kupfer, zum anderen mit Tetrabutylammoniumbromid, Kupfer und Methansulfonsäure über Nacht bei 60 °C in Acetonitril gerührt, aber beide Reaktionen führten nicht zu dem gewünschten Produkt. Zumindest konnte das Edukt vollständig wieder zurückgewonnen werden und stand somit für weitere Versuche zur Verfügung. Als nächstes wurde **89** mit Kupferbromid in 48 %iger Bromwasserstoffsäure erhitzt, aber auch hier wurde nach der Aufarbeitung wieder nur das Edukt gefunden (Abbildung 3.29)

Neben diesen Bromierungsreaktionen ist auch eine alternative Iodierungsreaktion, die nicht auf Methyljodid als Iodierungsmittel zurückgreift, bekannt. Daher wurde ebenfalls ein Versuch durchgeführt, bei **89** die Triazenfunktion durch Iod zu substituieren, wofür **89** über Nacht mit Natriumiodid und Trimethylsilylchlorid in Acetonitril bei 60 °C gerührt wurde. Auch diese Umsetzung zeigt wiederum keinen Erfolg und lediglich das Edukt wurde zurückgewonnen.

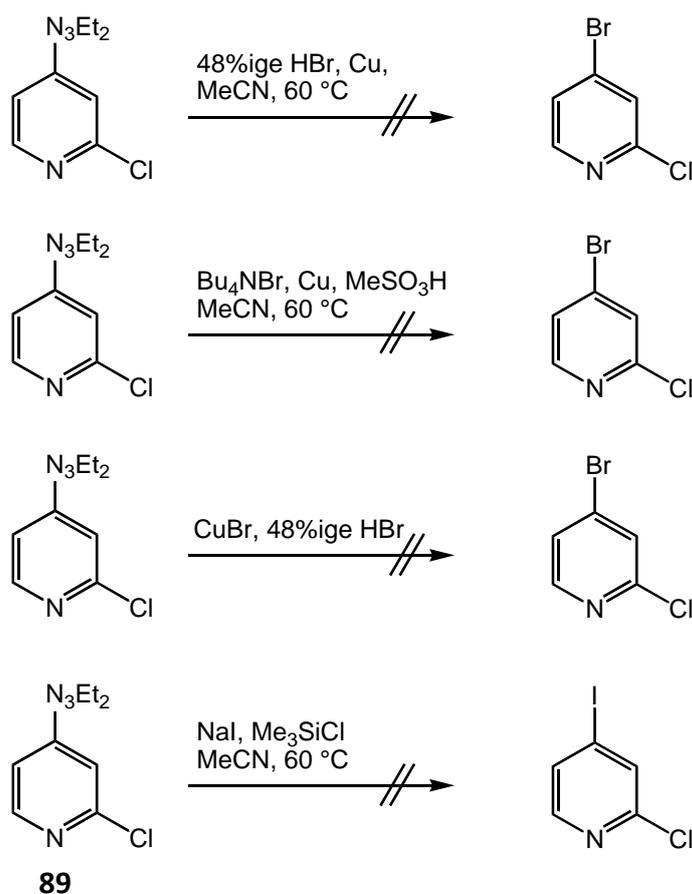


Abb. 3.29: Versuche zur Umsetzung der Triazengruppe

Alle vier Reaktionen wurden ebenfalls einmal an **90** ausprobiert, um eine mögliche unterschiedliche Reaktivität zu nutzen, zeigten aber auch bei dieser Verbindung nicht den gewünschten Erfolg.

Hier müssen in Zukunft noch weitere Versuche folgen. Es lässt sich aber festhalten, dass die Triazene, sollte eine Umsetzungsmöglichkeit gefunden werden, eine sehr interessante Alternative darstellen, da ihre Synthese relativ einfach in einer hohen Ausbeute durchführbar ist und die hohe Stabilität eine Vielzahl von Reaktionen zulässt.

3.2.2 Kombinationen von Amino-, Hydroxy-, Carboxysubstituenten

Zielte die Kombination von Amino- und Triazenfunktion auf die Möglichkeit ab, durch Kreuzkupplungsreaktionen gezielt verschiedene Funktionen an einem Bipyridin zu realisieren, so besteht natürlich auch die Möglichkeit direkt geschützte Pyridinderivate mit Amino-, Hydroxy- oder Carboxyfunktionen als Substrate zu verwenden. Amino- und Carboxyfunktionen lassen sich später zur Ausbildung von Amidspacern nutzen, Hydroxy- und Carboxyfunktion zur Knüpfung von Esterspacer. Die Aminofunktion böte außerdem die Option nach einer Halogenierung noch Kreuzkupplungsreaktionen durchzuführen.

Interessant sind aber besonders Bausteine die möglichst wenige Reaktionen nach der *Negishi*-Kupplung zur Synthese benötigen. Für die Kombination von z. B. Ethinyl- und Esterspacer wären somit die Verbindungen 4-Methoxycarbonyl-6'-trimethylsilylethinyl-2,2'-bipyridin (**94**) und 6-Methoxycarbonyl-4'-trimethylsilylethinyl-2,2'-bipyridin (**95**) besonders reizvoll.

In diesen Fällen könnte zunächst die TMS-Schutzgruppe abgespalten, über eine *Sonogashira*-Reaktion ein weiterer Baustein eingeführt werden und nach der Verseifung der Esterschutzgruppe ließe sich dann über eine Veresterung ein hydroxysubstituierter Baustein anknüpfen. Als Beispiel für die Verwendung eines solchen Bausteins ist in Abbildung 3.30 die mögliche Synthese eines heterotopen Rezeptors nach dem Vorbild des von *Oliver Haß* entwickelten Systems gezeigt.

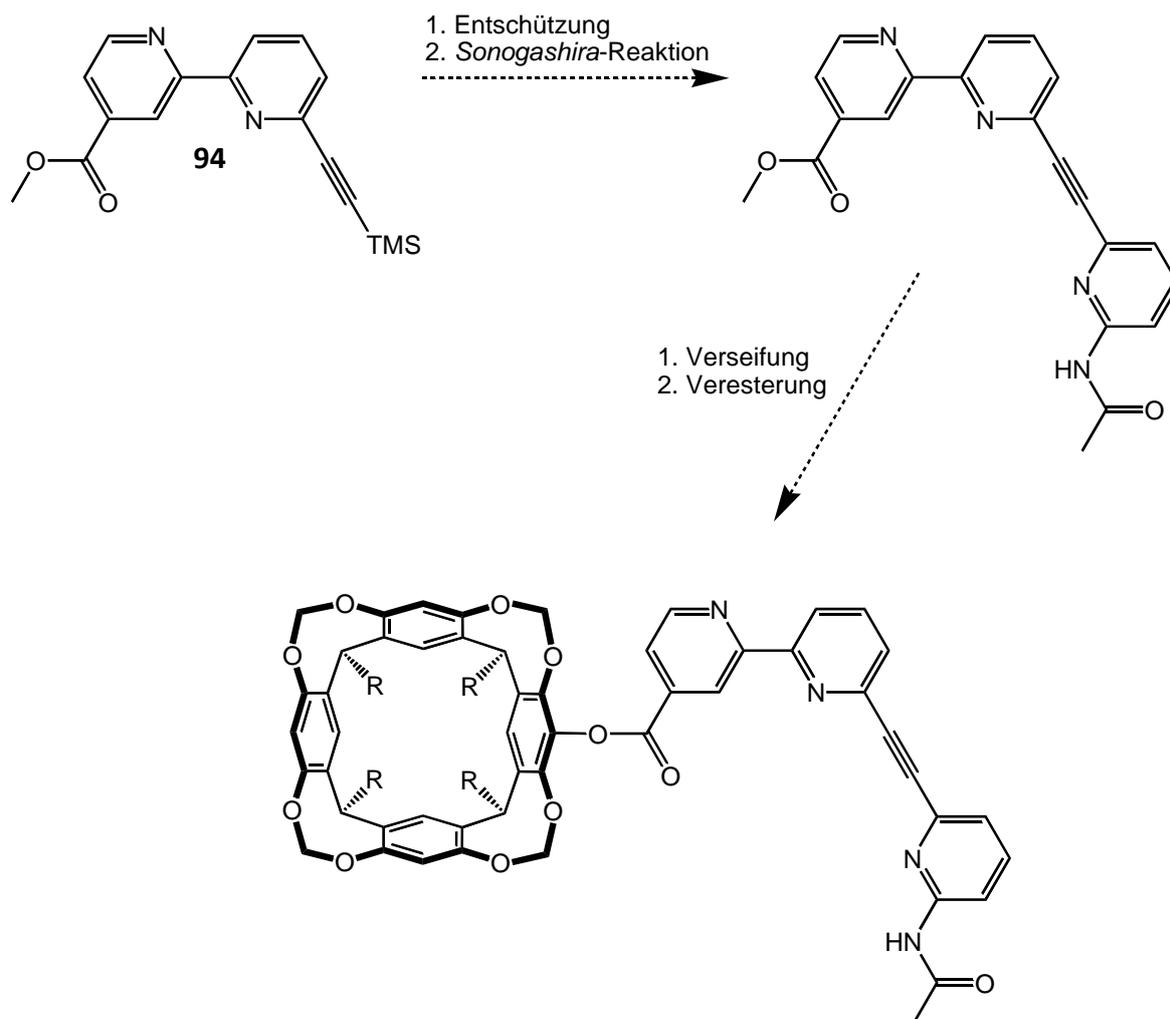


Abb. 3.30: Möglicher Einbau eines Bipyridinbaustein in einen heterotopen Rezeptor

Die für diesen Syntheseweg benötigten Pyridine waren der kommerziell erhältliche 6-Brompiccolinsäuremethylester (**97**) und der aus dem kommerziell erhältlichen 2-Brom-4-carboxypyridin (**98**) leicht synthetisierbare 2-Brom-4-carboxypyridinmethylester (**99**). Als Lithierungskomponente wurde 2-Brom-6-trimethylsilyethylpyridin (**100**), dessen Synthese auf verschiedenen Wegen literaturbekannt ist,^[87-89] und 2-Brom-4-trimethylsilylethylpyridin (**101**), das zwar nicht literaturbekannt ist, aber analog zu **100** zu synthetisieren sein sollte, identifiziert. Die *Negishi*-Kupplung sollte hier mit Brompyridinen durchgeführt werden um hier das deutlich günstigere *Tetrakis*(triphenylphosphin)palladium als Katalysatorsystem einsetzen zu können und gleichzeitig der etwas geringeren Reaktivität der geschützten Carboxypyridine entgegen zu wirken.

Die Synthese von **100** sollte ausgehend von 2,6-Dibrompyridin (**102**) mittels *Sonogashira*-Kupplung nach der literaturbekannten Vorschrift durchgeführt werden.^[87] Allerdings wurden

nach der Aufarbeitung der Reaktion nur 2,6-Di(trimethylsilylethynyl)pyridin (**103**) und entsprechendes Edukt gefunden.

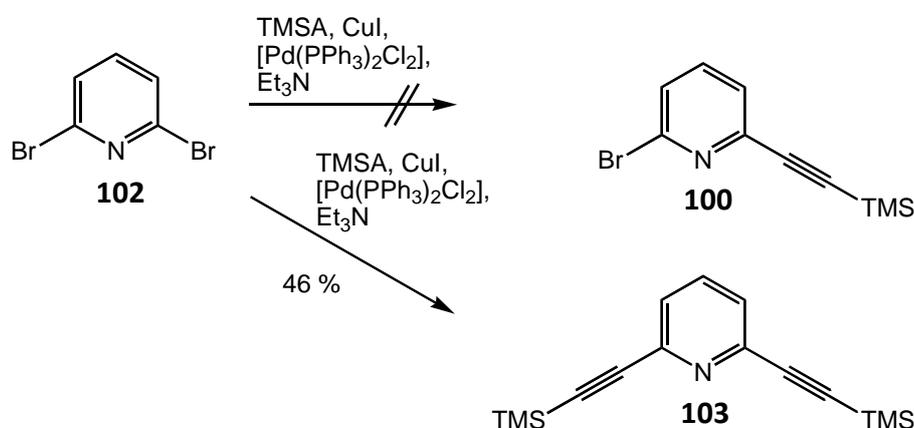


Abb. 3.31: Syntheseversuch von 2-Brom-6-trimethylsilylethynylpyridin (**100**)^[87]

Dieses Phänomen, nämlich das fast ausschließlich zwei Kreuzkupplungsreaktionen an einem Molekül stattfinden und nicht ein zu erwartendes statistisches Verhältnis auftritt, wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[90] Hier wurde, um zu den entsprechenden Zielverbindungen zu kommen, eine unterschiedliche Reaktivität genutzt, so dass im nächsten Versuch 2-Brom-6-iodpyridin (**104**), das aus **102** mittels Lithierung und anschließender Iodierung hergestellt wurde, Verwendung fand. Auch für diese Reaktion ist bereits ein Protokoll literaturbekannt,^[89] das eine Ausbeute von 67 % versprach. Aber wie im vorangegangenen Versuch konnte auch hier wieder nicht **100**, sondern wieder nur **103** zusammen mit dem Edukt isoliert werden. Da **100** nicht so einfach wie gedacht zugänglich war, wurde die Funktionalisierung vor der *Negishi*-Kupplung zunächst verworfen.

Um die Synthese dieser Bausteine trotzdem zu ermöglichen, mussten also Bipyridine mit einer Kombination von Amino- und Carboxysubstituenten synthetisiert werden. Als noch geschützte Verbindungen waren somit 4-Methoxycarbonyl-6'-(2,5-dimethyl-1-*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**105**) und 6-Methoxycarbonyl-4'-(2,5-dimethyl-1-*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**106**) das Ziel. Aus diesen Verbindungen könnten die entsprechenden iodierten Bipyridinen synthetisiert werden, an die dann über eine *Sonogashira*-Kupplung das TMS-geschützte Acetylen gebunden werden könnte. Auf diesem Weg hat man allerdings nach den *Negishi*-Kupplungen noch die allgemein nur mit mäßigen Ausbeuten verlaufende Iodierung durchzuführen.

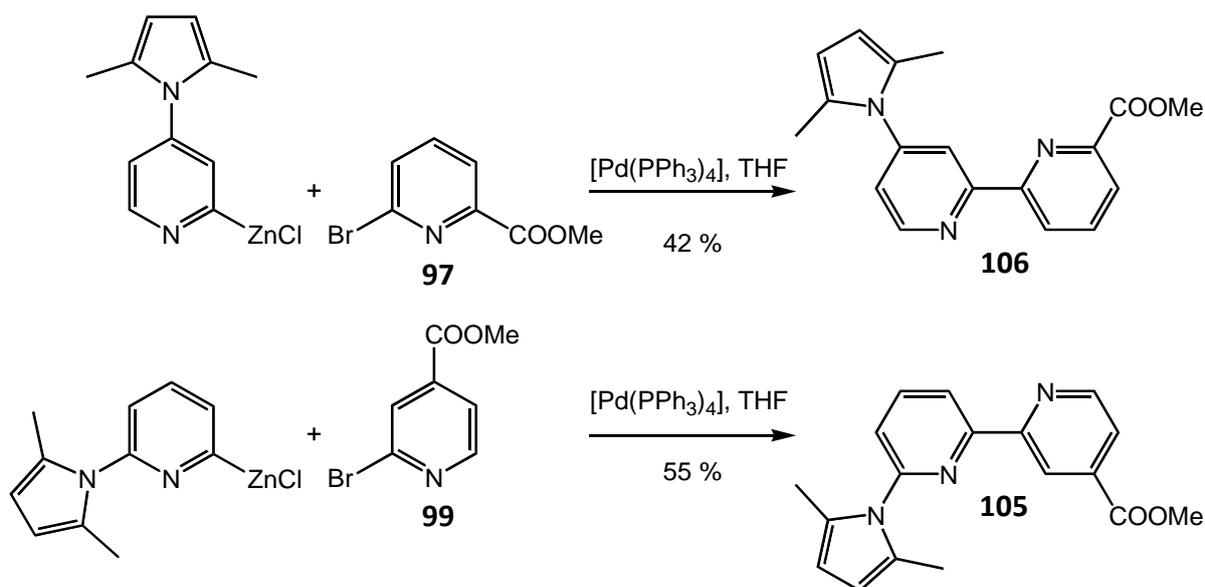


Abb. 3.32: Synthese von der beiden pyrrrolgeschützten Schaltervorstufen

Dem gegenüber steht der Vorteil, dass die beiden eingesetzten pyrrrolgeschützten Pyridine besser für die Lithiierung in der *Negishi*-Kupplung geeignet sind. Die benötigten Pyridine standen bis auf **99** bereits zur Verfügung. **99** konnte aus **98** durch eine Veresterung mit Methanol synthetisiert werden.

Die beiden *Negishi*-Kupplungen verliefen wie erwartet mit annehmbaren Ausbeuten von 55 % (**105**) und 42 % (**106**). Als nächster Schritt würde nun eigentlich die Entschützung der Aminofunktion kommen, um anschließend eine Iodierung durchführen zu können, so dass über eine *Sonogashira*-Kupplung das TMS-Acetylen eingeführt werden kann. Das Problem hierbei ist allerdings, dass unter den Standardbedingungen der Entschützung ebenfalls die Carboxyfunktion entschützt werden würde, was für die folgenden Reaktionen ungünstig ist. In unserer Arbeitsgruppe konnten aber bereits mehrere Umsetzungen von pyrrrolgeschützten Verbindungen direkt zu den iodierten Verbindungen durchgeführt werden, so dass man sich hier einen Reaktionsschritt sparen kann und gleichzeitig das Problem der Entschützung der Carboxyfunktion umgeht. Interessanterweise wurde beim ersten Versuch zur Iodierung allerdings nicht das gewünschte Iodipyridin, sondern das Aminobipyridin erhalten, woraus sich schließen lässt, dass die direkte Umsetzung der Pyrrolgruppe zum Iod über die Umsetzung der Pyrrolgruppe zum freien Amin verläuft (Abbildung 3.33 zeigt eine analoge Reaktion).

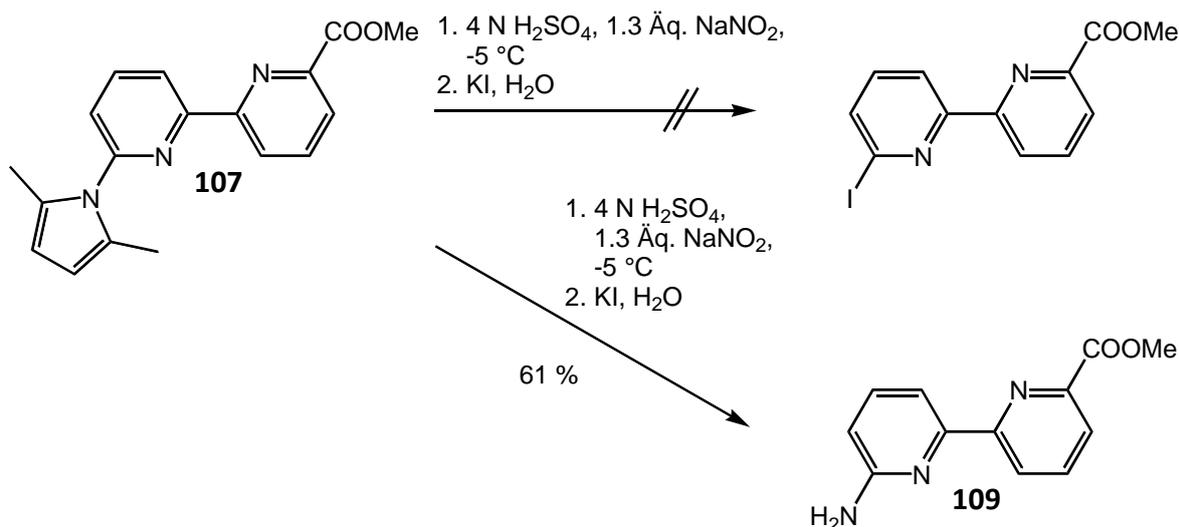


Abb. 3.33: Versuch der Iodierung an 6-Methoxycarbonyl-6'-(2,5'-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**107**)

Diese Reaktion wurde neben **105** und **106** auch mit 6-Methoxycarbonyl-6'-(2,5'-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**107**) durchgeführt. Die Durchführung mit 1.3 Äquivalenten Natriumnitrit zum Bipyridin ergab 6-Amino-6'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin (**109**) in einer Ausbeute von 61 %. Dies könnte im Hinblick auf ein alternatives Protokoll zur Entschützung optimiert werden, indem man nur einen geringen Überschuss an Natriumnitrit verwendet, da zur Entschützung offensichtlich nur ein Äquivalent Natriumnitrit benötigt wird und mit einem Überschuss die Diazotierung der Aminofunktion stattfindet. Mit diesem Protokoll wäre es auch möglich, eine Pyrrolschutzgruppe zu verwenden, wenn basenlabile Schutzgruppen oder Funktionen im Molekül vorhanden sind.

Um in der Synthese jetzt trotzdem den Schritt der Entschützung zu sparen, wurden im nächsten Versuch die Menge an Natriumnitrit deutlich erhöht, um nach der Umsetzung zur Aminofunktion noch ausreichend Natriumnitrit zur Diazotierung zur Verfügung zu haben, die im ersten Versuch weitgehend ausgeblieben ist. Diese Reaktion wurde zunächst an **106** getestet, dabei wurde ein sechsfacher Überschuss Natriumnitrit zum Edukt verwendet, aber es konnte nach der Aufarbeitung nur in Spuren Produkt isoliert werden. Da in anderen *Sandmeyer*-Reaktionen schon festgestellt wurde, dass man mit 1.3 Äquivalente Natriumnitrit zur entsprechenden Aminoverbindung die besten Ausbeuten erzielt und schon bei 2 Äquivalenten schlechtere Ausbeuten erzielt wurden, sollte im nächsten Versuch die Aminoverbindung isoliert und erst anschließend umgesetzt werden.

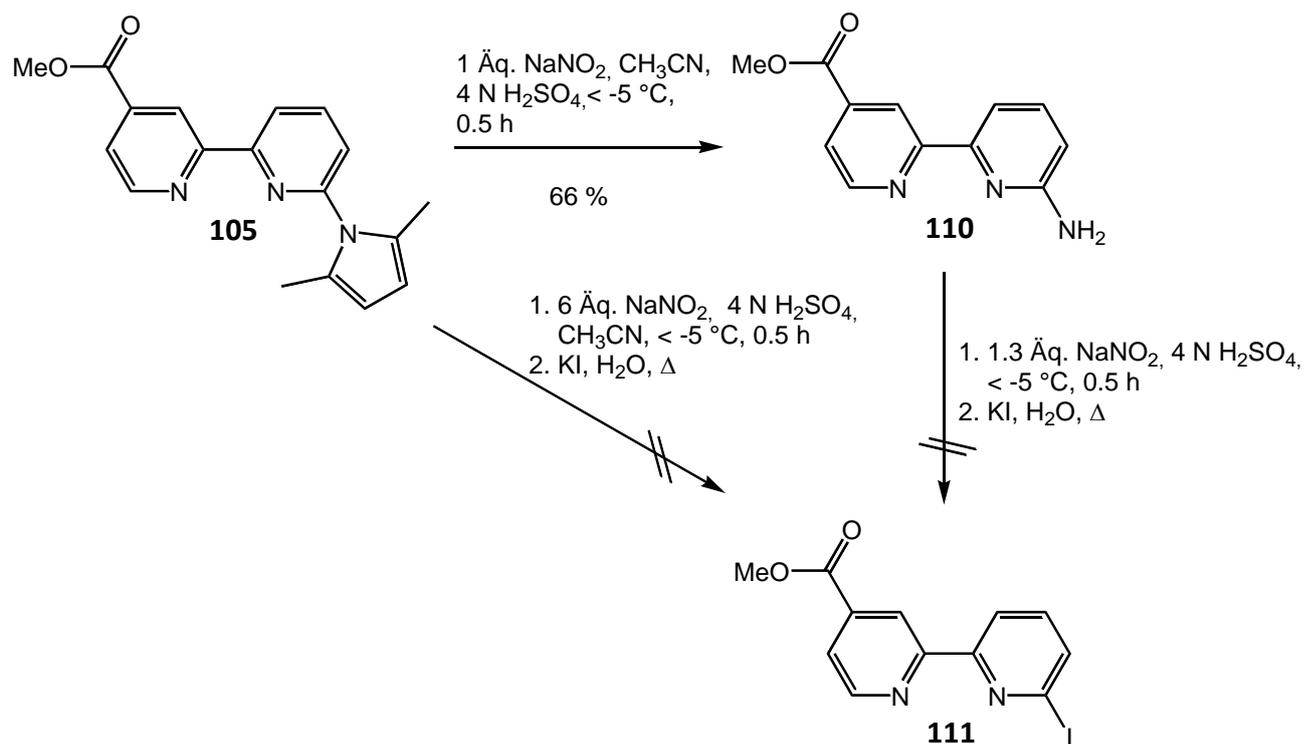


Abb. 3.34: Versuchte Synthese von 4-Methoxycarbonyl-6'-iod-2,2'-bipyridin (**111**)

Dafür wurde die pyrrolgeschützte Verbindung **105** mit einer äquimolaren Menge Natriumnitrit unter den gleichen Bedingungen wie bei einer *Sandmeyer*-Reaktion zur Reaktion gebracht. Die Aminoverbindung (**110**) konnte in einer Ausbeute von 66 % isoliert werden und sollte nun in einer *Sandmeyer*-Reaktion mit 1.3 Äquivalenten Natriumnitrit zu dem gewünschten 4-Methoxycarbonyl-6'-iod-2,2'-bipyridin (**111**) umgesetzt werden. Aber auch auf diesem Weg konnte das gewünschte Produkt nicht dargestellt werden, stattdessen wurde 6-Hydroxy-4'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin (**112**) isoliert. Dies wurde zunächst auf einen Fehler in der Reaktionsdurchführung zurückgeführt, aber auch eine zweite Durchführung lieferte wieder dasselbe Produkt in der für diese Reaktion sehr guten Ausbeute von 79 %.

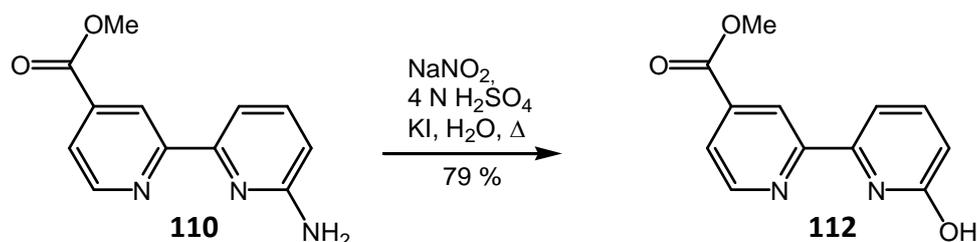


Abb. 3.35: Synthese von 6-Hydroxy-4'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin (**112**)

Vermutlich ist das Diazoniumsalz so instabil, dass es vor der Zugabe des Kaliumiodids zur Hydroxyverbindung abreagiert. Eine Lösung für dieses Problem könnte eine Bromierung nach der bereits für die Synthese des dibromierten Bipyridins **26** verwendeten Vorschrift sein, da hier die Aminoverbindung in mit Brom versetzter 62%iger Bromwasserstoffsäure vorgelegt und Natriumnitrit zugetropft wird, das gebildete Diazoniumsalz somit direkt zu 6-Brom-4'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin (**113**) abreagieren kann.



Abb. 3.36: Mögliche Synthese von 6-Brom-4'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin (**113**)

Die Hydroxyverbindung **112** kann aber auch in eine in Kreuzkupplungsreaktionen einsetzbare Verbindung überführt werden: Durch die Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in trockenem Dichlormethan konnte das gewünschte Triflat (**114**) in einer guten Ausbeute von 84 % gewonnen werden.

Auch wenn sich die Aminoverbindungen nicht zu den halogenierten Bipyridinen umsetzen ließen, so sind doch mit den Aminoverbindungen **109** und **110** und dem aus **106** ebenfalls synthetisierbaren 4-Amino-6-carboxy-2,2'-bipyridin (**115**) bereits vielversprechende Bausteine dargestellt worden.

Dies gilt im Besonderen auch für die Verbindungen **112** und **114**, es erscheint hier allerdings sinnvoll, sie auf einem alternativen Weg herzustellen. So wurde ausgehend von den vorhandenen Edukten **79** und **99** mittels *Negishi*-Kupplung 4-Methoxycarbonyl-6'-methoxy-2,2'-bipyridin (**116**) in einer sehr guten Ausbeute von 89 % hergestellt. Als nächstes folgt die Entschützung der Methoxyschutzgruppe nach dem bekannten Verfahren mit Eisessig und Bromwasserstoffsäure. Allerdings wird hierbei auch der Ester gespalten, wodurch man ein vollständig entschütztes Zwischenprodukt erhält, das für den weiteren Syntheseweg ungeeignet wäre. Um dies nun ohne großen Aufwand zu umgehen, wurden nach vollständiger Entschützung alle Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Methanol aufgenommen, mit wenig konzentrierter Schwefelsäure versetzt und direkt

wieder verestert. Auf diesem Weg konnte die Verbindung **112** in einer Ausbeute von 84 % hergestellt werden, wodurch man eine Gesamtausbeute von 72 % über die beiden Stufen ab der *Negishi*-Kupplung erhält - eine deutliche Steigerung bei vereinfachter Synthese gegenüber der Synthese auf erstem Weg mit einer Gesamtausbeute von 27 %. Die weitere Umsetzung von **112** zu **114** erfolgte nun auf dem bereits bekannten Weg.

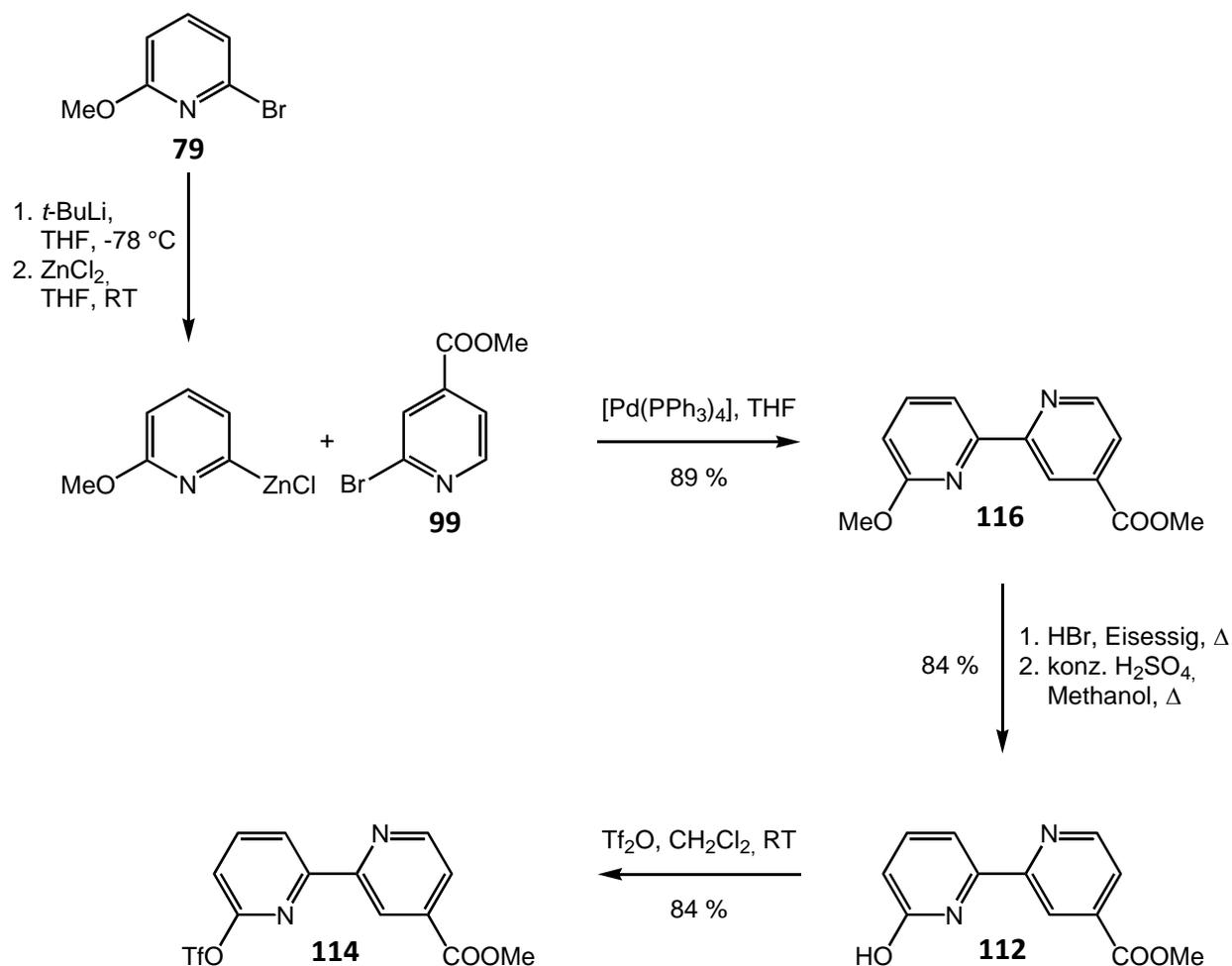


Abb. 3.37: Syntheseweg zum allosterischen Zentrum **114** mit einer Gesamtausbeute von 60 %

Dieser Weg sollte sich auch auf 6-Methoxycarbonyl-4-(trifluormethan)sulfoxy-2,2'-bipyridin (**117**) übertragen lassen. Das hierfür benötigte 2-Brom-4-methoxypyridin (**118**) lässt sich in zwei Schritten analog zum entsprechenden Chlorpyridin **80** aus mittlerweile kommerziell erhältlichen 2-Brom-4-nitropyridin-*N*-oxid (**53**) synthetisieren (Abbildung 3.38).

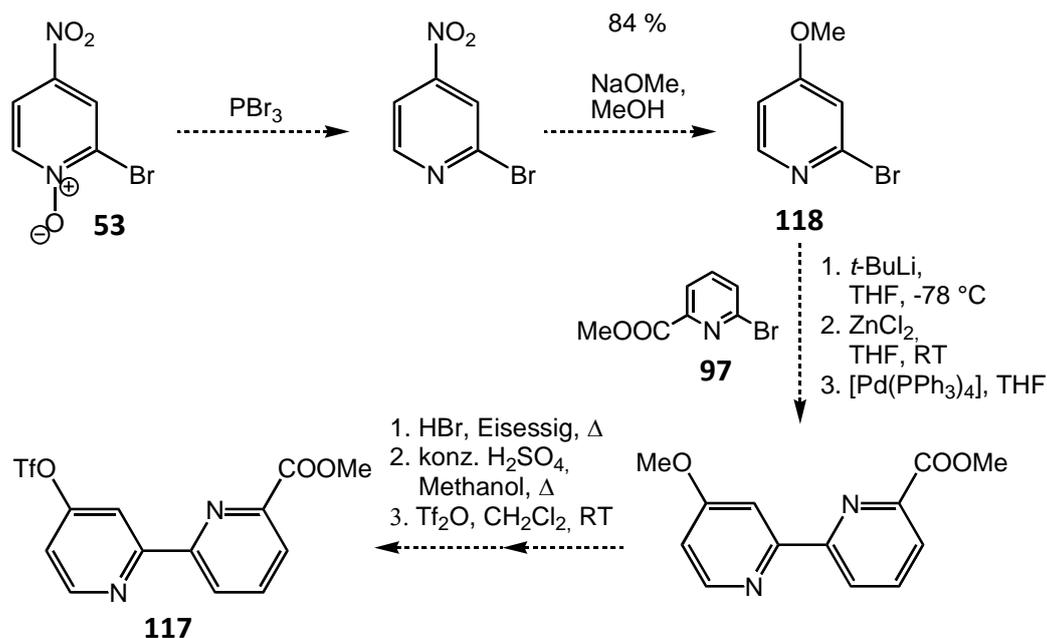


Abb. 3.38: Synthese von 2-Brom-4-methoxypyridin (**118**)

Damit ist die Synthese zu zwei Bausteinen, die sowohl über einer Veresterung als auch über eine Kreuzkupplung in komplexere Moleküle einbaubar sind, aufgezeigt. Aber auch die Vorläufer der beiden Triflatverbindungen **114** und **117** sind als Bausteine interessant, da sie über eine jeweils umgekehrte Veresterung selektiv mit einem hydroxy- und einem carboxysubstituierten Baustein verknüpft werden können.

Neben der Kombination von Amino- und Carboxyfunktion und Hydroxy und Carboxyfunktion besteht auch noch die Möglichkeit der Kombination von Amino- und Hydroxyfunktion. Daher wurde ebenfalls nach einem Syntheseweg für zwei Bipyridine gesucht, die anstatt der Methoxycarbonylgruppe eine Hydroxyfunktion tragen. Diese Synthese sollte bedeutend einfacher sein, da alle Edukte bereits aus den Synthesen des dipyrrolgeschützten Bipyridins **68** bzw. des dimethoxygeschützten Bipyridins **76** vorhanden sind.

So wurden die Methoxyverbindung **79** mit Pyrrolpyridin **64** und **59** mit **80** (Abbildung 3.39) in sehr guten Ausbeuten zu 6-Methoxy-4'-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (**119**) bzw. dem entsprechend umgekehrt substituierten Biipyridin (**120**) umgesetzt.

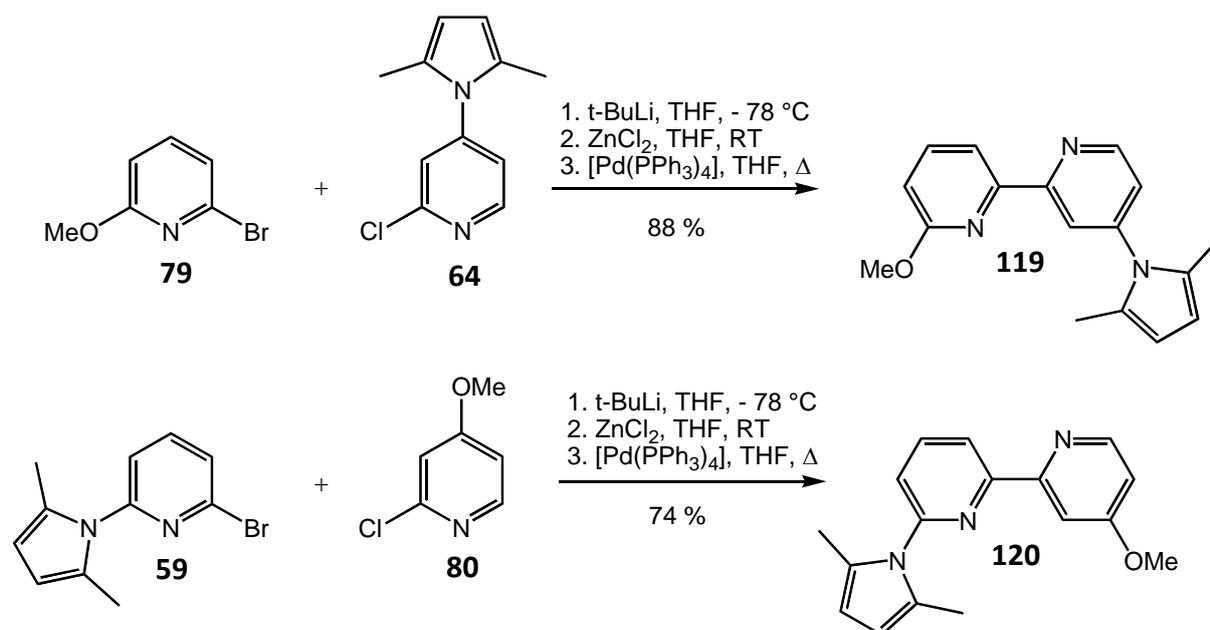


Abb. 3.39: Synthese der pyrrol- und methylethergeschützten Bipyridine **119** und **120**

Die Entschützung der Aminofunktion kann hier, wie bei den Diaminobipyridinen beschrieben, mit Hydroxylaminhydrochlorid durchgeführt werden, da der Methylether am Bipyridin unter diesen Bedingungen erhalten bleibt. Auch die *Sandmeyer*-Reaktion ist ohne besondere Rücksicht auf die Schutzgruppe möglich. Als nächstes muss die Methoxyschutzgruppe abgespalten werden, was unter den für **76** beschriebenen Bedingungen versucht werden sollte.

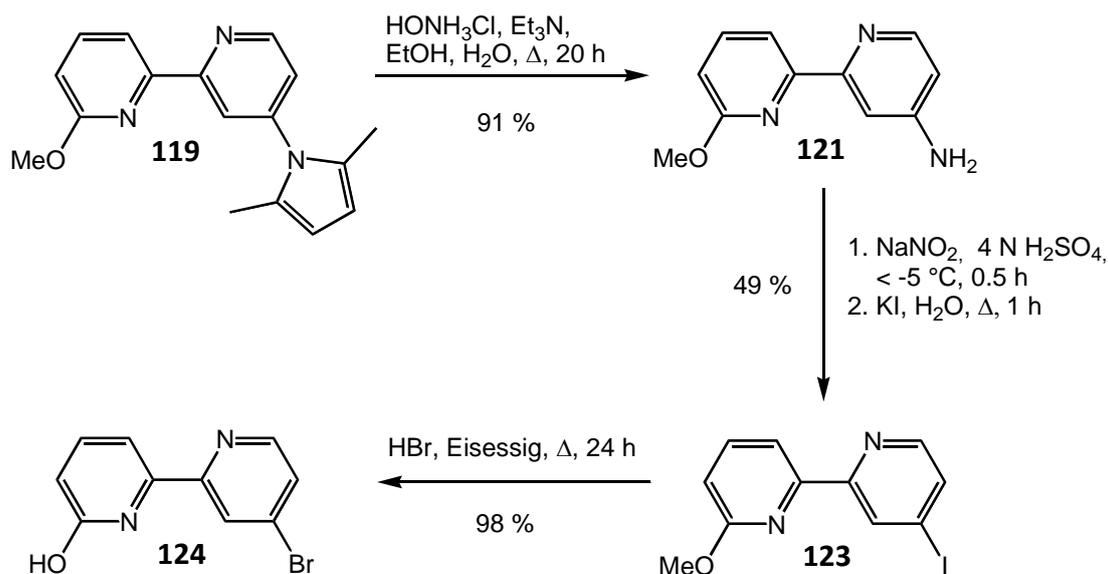


Abb. 3.40: Synthese von 6-Hydroxy-4'-iod-2,2'-bipyridin (**123**)

Dieser Syntheseweg wurden an **119** ausprobiert. So wurde die Aminoverbindung (**121**) mit 91 % Ausbeute erhalten, die anschließende Iodierung lieferte das gewünschte Produkt (**122**) mit 49 % in einer ebenfalls zufriedenstellenden Ausbeute. Abschließend wurde die Spaltung des Ethers zu 6-Hydroxy-4'-iod-2,2'-bipyridin (**123**) durchgeführt. Hier konnte gewünschtes **123** leider nicht erhalten werden, da es durch den Überschuss an eingesetztem Bromwasserstoff zu einem vollständigem Iod-Brom-Austausch kam und 6-Hydroxy-4'-brom-2,2'-bipyridin (**124**) als Produkt erhalten wurde. Da dieses als Edukt ebenfalls für eine *Sonogashira*-Kupplung in Frage kommt und die Ausbeute mit 98 % sehr gut ist, konnte hier der Austausch in Kauf genommen werden und die Synthesestrategie musste somit nicht geändert werden.

Für alle hier durchgeführten Reaktionen wurden die bereits in der Arbeit vorgestellten Protokolle verwendet, die ebenfalls zur Synthese von 4-Brom-6'-hydroxy-2,2'-bipyridins (**125**) anwendbar sein sollten.

Die Verbindungen **124** und **125** stellen besonders attraktive Verbindungen dar, mit ihnen ist nicht nur die Verknüpfung über einen Ester und eine Kreuzkupplung mit anderen Bausteinen möglich, sondern über sie sollte es auch möglich sein zunächst z. B. eine *Sonogashira*- oder *Suzuki*-Kupplung am Bromsubstituenten durchzuführen, anschließend die Hydroxyfunktion in ein Triflat zu überführen und somit einen Substituenten für eine weitere Kreuzkupplung zu erhalten.

4 Synthese von funktionalisierten Cavitanden

Resorcin[4]arene sind seit 1872 bekannt, als *A. Baeyer* in einer einstufigen Reaktion von Resorcin (**128**) und Benzaldehyd den Makrozyklus (**129**) darstellen konnte,^[91] dessen Struktur allerdings erst 1968 von *Högberg* aufgeklärt wurde,^[92] und bilden bei Verbrückung der Hydroxygruppen zum Beispiel durch die Bildung von Acetalen eine stabile Schale, die diese Verbindungen besonders interessant für die Supramolekulare Chemie machen.

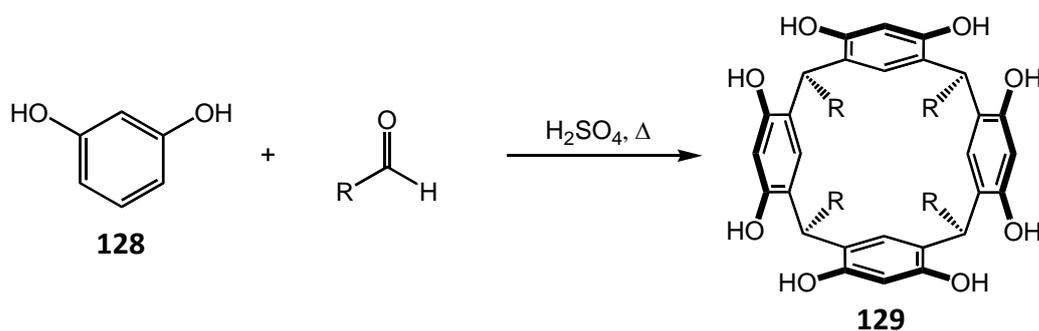


Abb. 4.1: Synthese von Resorcin[4]aren nach *A. Baeyer*^[91]

Durch die Vertiefung in der Schale (*Cavität*) und die Fixierung der Konformation werden diese Moleküle auch Cavitanden genannt, ein Begriff der von *Cram* geprägt wurde, der Resorcin[4]arene durch Bildung der Acetale erstmals in die stabile Konformation brachte,^[93] wie in Kapitel 2 bereits berichtet wurde. Ausgehend von diesen Cavitanden gibt es bereits eine Vielzahl an Arbeiten, die dieses Grundgerüst zum Aufbau von Carceranden und Hemicarceranden nutzen.^[15-17, 94-96] In den meisten Fällen sind hierfür Schalen interessant, die vierfach am oberen Rand (*upper-rim*) der Schale funktionalisiert sind. Diese Funktionalisierungen werden entweder bei der Verbrückung der Hydroxyfunktionen oder durch Funktionalisierung der vier aromatischen Positionen eingeführt. Über die Funktionalisierungen soll zum Beispiel die Cavität vertieft werden oder die Schalen verknüpfbar gemacht werden, so dass mit zwei Schalen die besagten Carceranden und Hemicarceranden gebildet werden können.

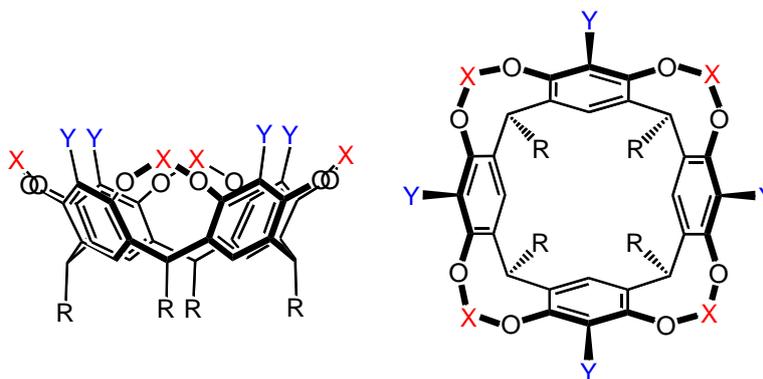


Abb. 4.2: Darstellung des fixierten Resorcin[4]arens und der für Funktionalisierungen geeigneten Positionen am *upper-rim*

Abbildung 4.45 zeigt zwei Beispiele für die Vertiefung der Cavität, Zum einen einen Cavitanden von *Rebek jr.* der iber vier relativ flexible „Arme“ verfugt (**130**), die mit einem weiteren Cavitanden iber Wasserstoff-Brückenbindungen an den Imideinheiten eine stabile molekulare Kapseln bilden können und eines der wenigen Beispiele für eine molekulare Reaktionskammer ist.^[97, 98] Der Cavitand von Gibb (**131**) besitzt dagegen eine starre Konformation, da er iber drei geschlossene Zyklen fixiert ist.^[99]

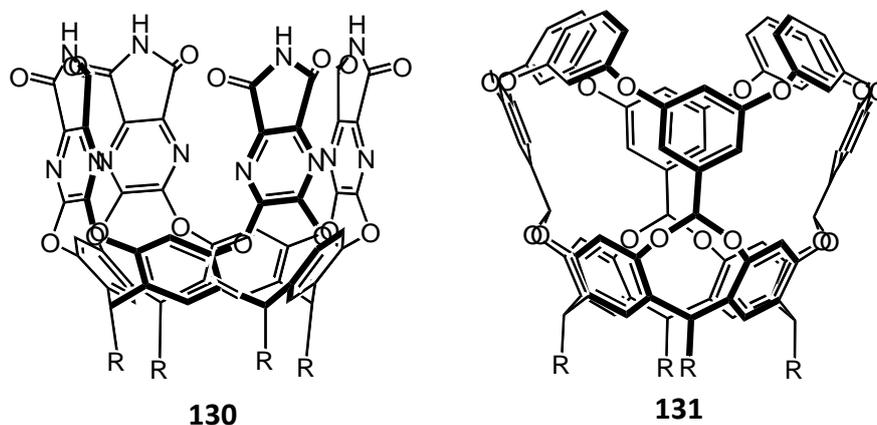


Abb. 4.3: Zwei Beispiele für die Vertiefung der Cavität von *Rebek jr.* (links)^[97, 98] und *Gibb* (rechts)^[99]

Während bei diesen beiden Beispielen Funktionalisierungen iber die Hydroxyfunktionen der Phenole eingeführt wurden, wurde von *Cram* iber die Synthese des an den Phenyleinheiten bromierten Resorcin[4]arens, des Tetrabromresorcin[4]arens (**132**) (Abbildung 4.46), ein Baustein geschaffen, iber den eine Vielzahl von Funktionalisierungen in dieser Position

möglich sind. So konnten ausgehend von **132** Resorcin[4]arenschalen mit Iod-, Carboxyl-, Hydroxyl- oder Formylfunktionen dargestellt werden.^[100]

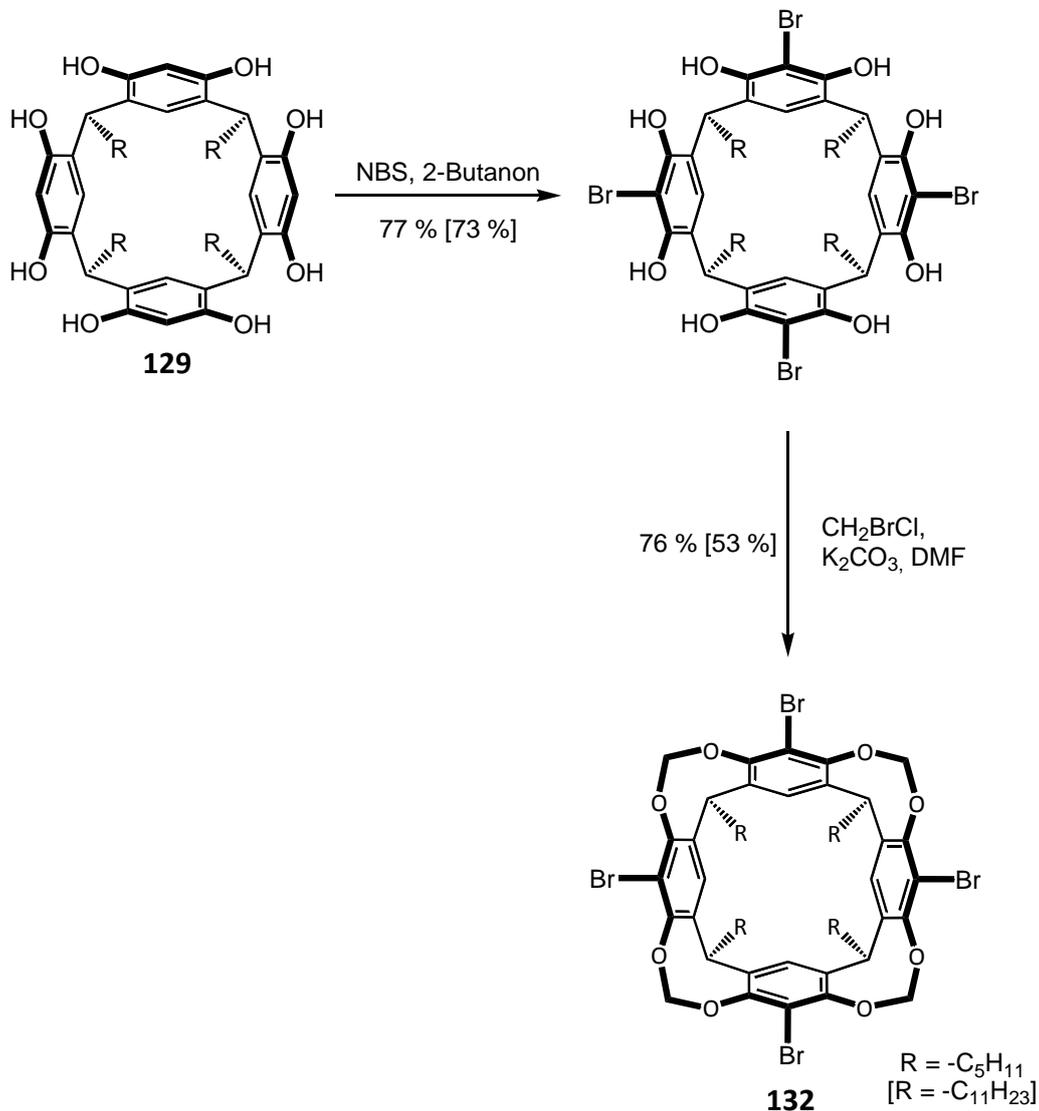


Abb. 4.4: Synthese des Tetrabromresorcin[4]rens (**132**) nach *Cram*^[101]

Ausgehend von diesen Cavitanden ließen sich die verschiedenen von *Cram* hergestellten Carceranden synthetisieren (siehe Abbildung 1.7).^[12] Aber auch unterschiedlich funktionalisierte Cavitanden sind über **132** darstellbar; so beschäftigte sich *Sherburn* zum Beispiel damit, wie man gezielt mono, di-, tri- und tetrafunktionalisierte Cavitanden herstellen kann.^[102, 103]

In unserer Arbeitsgruppe haben wir uns ebenfalls mit dieser Thematik beschäftigt; unser Interesse galt dabei den monofunktionalisierten Schalen und beschäftigte sich unter anderem mittels Kreuzkupplungsreaktionen Monobrom- (**133**) und Monoiodcavitanden

(**134**) weiter umzusetzen. So konnte *Alexander Schierholt* in seiner Diplomarbeit **133** und **134** aus einem unfunktionalisierten Cavitanen synthetisieren und diese weiter umsetzen.^[104] *Oliver Haß* und *Markus Jordan* konnten zeigen, dass über eine *Suzuki-Kupplung* an **133** Ethinyl- oder parasubstituierte Phenyleinheiten an die Schale gekuppelt werden können.^[105]

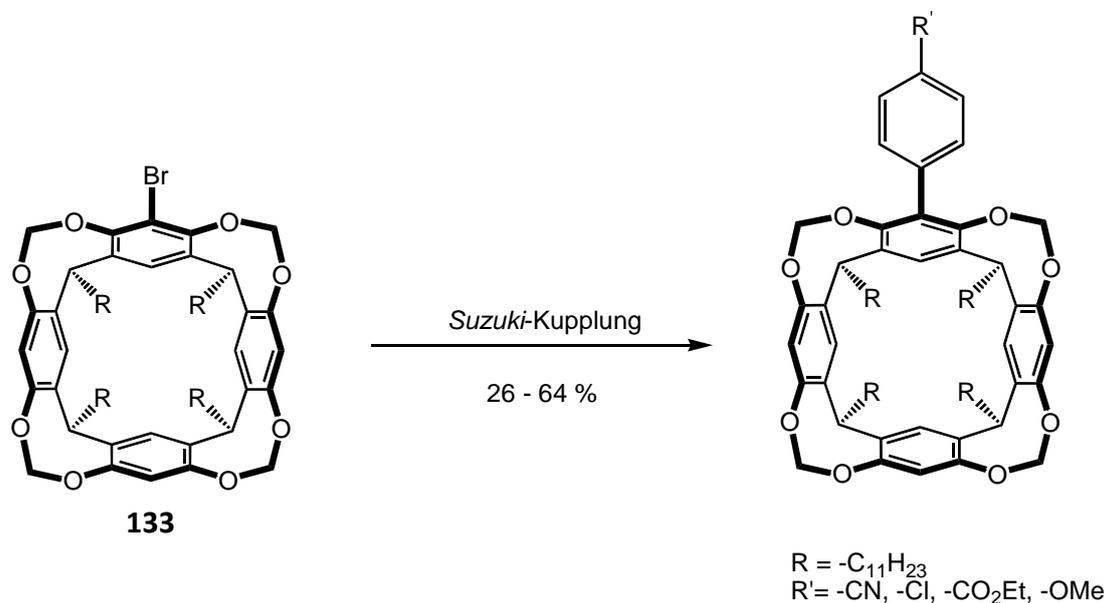


Abb. 4.5: Suzuki-Kupplungen an monofunktionalisierten Resorcin[4]arenschalen^[105]

4.1 Synthese monofunktionalisierter Resorcin[4]arene

Monofunktionalisierte Cavitanen lassen sich z. B. als Bausteine für die Herstellung allosterischer Rezeptoren verwenden, so dient ein monohydroxyfunktionalisiertes Resorcin[4]aren als Baustein des in Kapitel 2 vorgestellten Rezeptors von *Oliver Haß*. Aber auch andere Arbeitsgruppen interessieren sich für monofunktionalisierte Cavitanen, so baute die Arbeitsgruppe *Mattay* einen Rezeptor aus Cavitand und Kronenether auf, deren beiden Bausteine über eine CH₂-Brücke verknüpft sind.^[106]

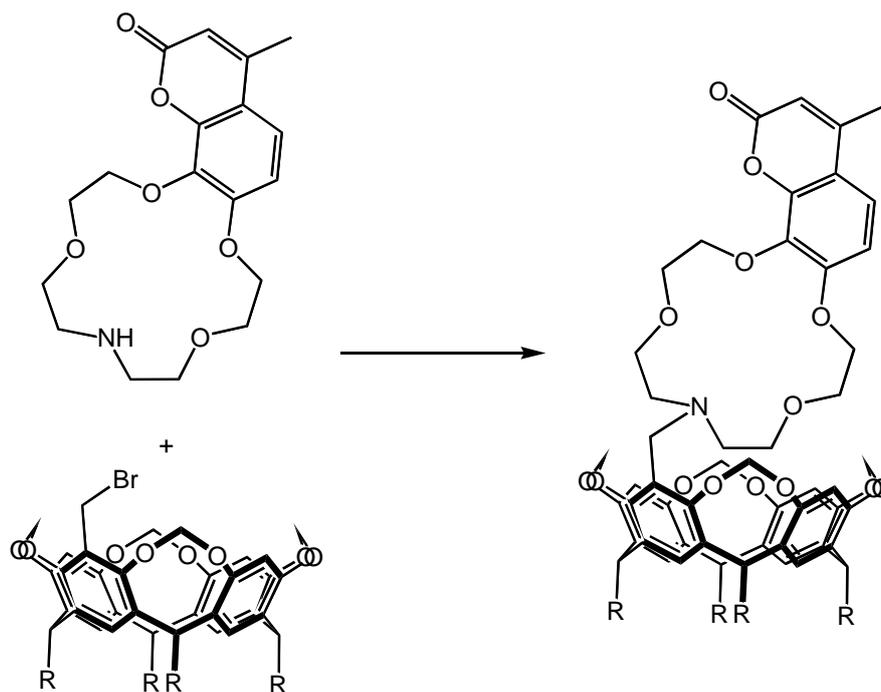


Abb. 4.6: Rezeptor von *Mattay* mit einem monofunktionalisiertem Resorcin[4]aren als Baustein^[106]

An den Ergebnissen von *Haß*, *Schierholt* und *Jordan* orientierend wurde die Synthese von monofunktionalisierten Resorcin[4]arene durchgeführt, dabei ist im Folgenden mit Resorcin[4]aren immer der acetalisierte Cavitand mit Pentylketten gemeint. So wurde zunächst der unfunktionalisierte durch Acetalbrücken fixierte Cavitand (**135**) nach den bekannten Vorschriften synthetisiert.^[107, 108] Die erste Stufe zur Bildung des Makrozyklus (**129**) gelang in der guten Ausbeute von 69 %, die ungefähr der Literatursausbeute entsprach.^[107]

Die im nächsten Schritt durchgeführte Acetalisierung dagegen verlief nur in der sehr dürftigen Ausbeute von 22 %, die allerdings über der literaturbekannten Ausbeute liegt.^[108] In den anderen bekannten Literaturvorschriften zur Acetalisierung wurde der Makrozyklus (**129**) zunächst bromiert, bevor der Cavitand durch die Acetale fixiert wurde, dadurch ist die Vorstufe reaktiver und die Ausbeute mit 49 % deutlich besser.^[109]

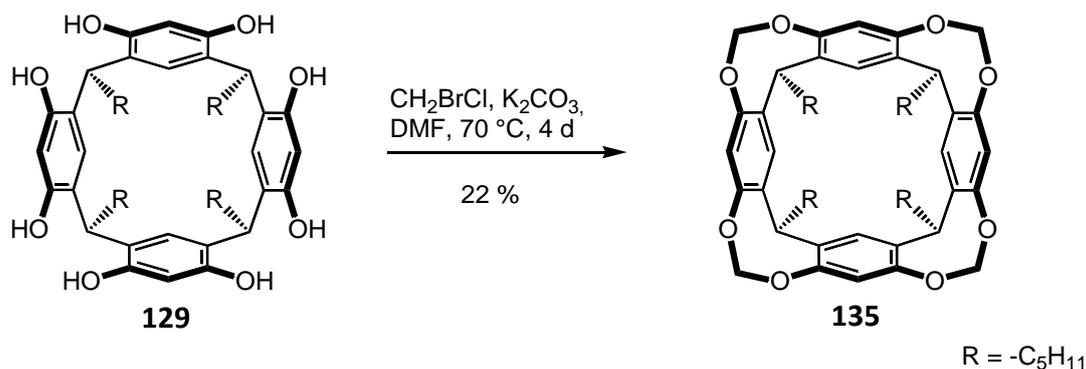


Abb. 4.7: Synthese des unfunktionalisierten Cavitanden (**135**)^[107, 108]

Da jedoch die Edukte relativ günstig und diese Stufen im großen Maßstab durchführbar sind, wurde der neue Syntheseweg beibehalten, da er die folgenden Synthesen vereinfacht.

Mit **135** stand nun ein Baustein zur Verfügung, der direkt monofunktionalisiert werden kann. Bislang wurde die direkte Monofunktionalisierung immer über eine Monolithierung mit anschließender Bromolyse durchgeführt. Da aber im Anschluss zum Beispiel für die Synthese des Monocarboxycavitanden (**136**) wieder ein Brom-Lithium-Austausch durchgeführt wird, wurde hier bei der Synthese von **136** auf die Halogenierung verzichtet. Da ein Wasserstoff-Lithium-Austausch nicht so leicht durchführbar ist wie ein Brom-Lithium-Austausch, wurde der Reaktionsmischung *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) zugesetzt, um die Oligomere, in denen *n*-BuLi vorliegt, aufzubrechen und somit die Reaktivität zu erhöhen. Zusätzlich wurden 1.5 statt 1.1 Äquivalente *n*-BuLi verwendet.

Unter diesen Änderungen wurde nun **135** mit Chlorameisensäuremethylester umgesetzt und der Methylester des Monocarboxyresorcin[4]arens (**137**) in einer Ausbeute von 59 % erhalten. Neben dem Produkt konnte das nicht umgesetzte **135** zurückgewonnen werden, mehrfach funktionalisierte Cavitanden wurden nur in vernachlässigbaren Spuren gefunden. Eine Erhöhung der Äquivalente *n*-Buli auf 2.0 verschlechterte die Ausbeute an gewünschtem Produkt, neben dem jetzt außer dem Edukt auch difunktionalisierter Cavitand isoliert wurde. Die Verseifung von **137** in einem Lösungsmittelgemisch von Methanol/THF mit 6 N Natronlauge ergab die gewünschte Säure (**136**), die aufgrund quantitativer Umsetzung direkt nach der Aufarbeitung als Reinstoff erhalten wurde.

Mit dem Monocarboxycavitanden (**136**) stand nun erster wichtiger Baustein zur Verfügung, der z. B. über eine Veresterung an ein allosterisches Zentrum geknüpft werden kann.

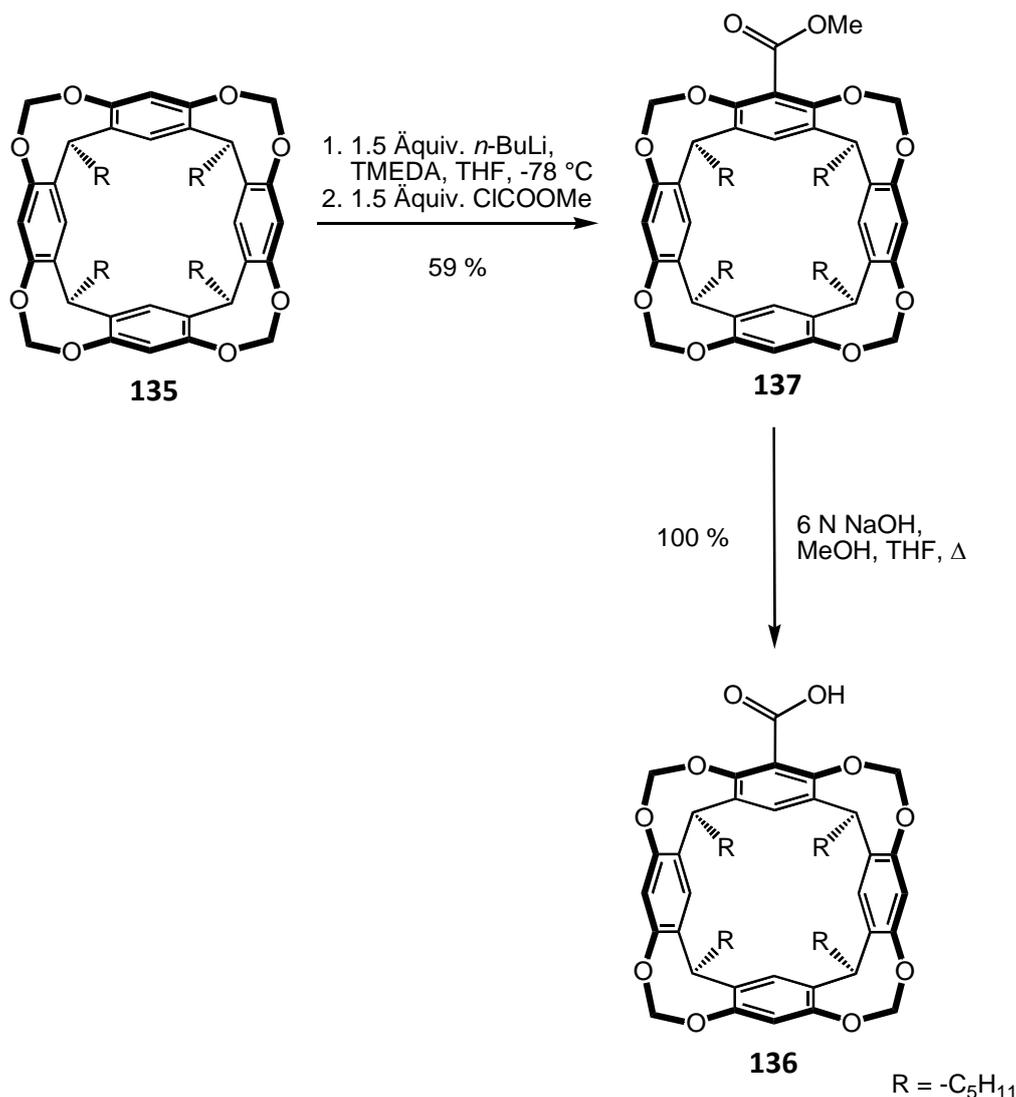


Abb. 4.8: Synthese des Monocarboxycavitanden (136)

Nachdem die Synthese des monolithiierten Cavitanden an **137** optimiert wurde, konnte dies für die Synthesen des entsprechenden Monohydroxy- (**138**) und Monobromresorcin[4]arens (**139**) übernommen werden.

Die Hydroxylierung wurde wieder ausgehend vom unfunctionalisierten Resorcin[4]aren (**135**) in Anlehnung an die von *Cram* durchgeführte Tetrahydroxylierung von **132** durchgeführt. Dabei wurde zunächst wieder analog zur Synthese von **137** lithiiert, eine anschließende Borylierung mit Trimethylborat ergab den Monoboronsäureester, der oxidativ über Bildung des Borats mit Wasserstoffperoxid und abschließender basischer Abspaltung zur Hydroxyfunktion umgesetzt wurde. Auf diesem Weg konnte auch der zur Carbonsäure **136** quasi komplementäre Baustein **138** ausgehend von **135** in einer Ausbeute von 49 % erhalten werden.

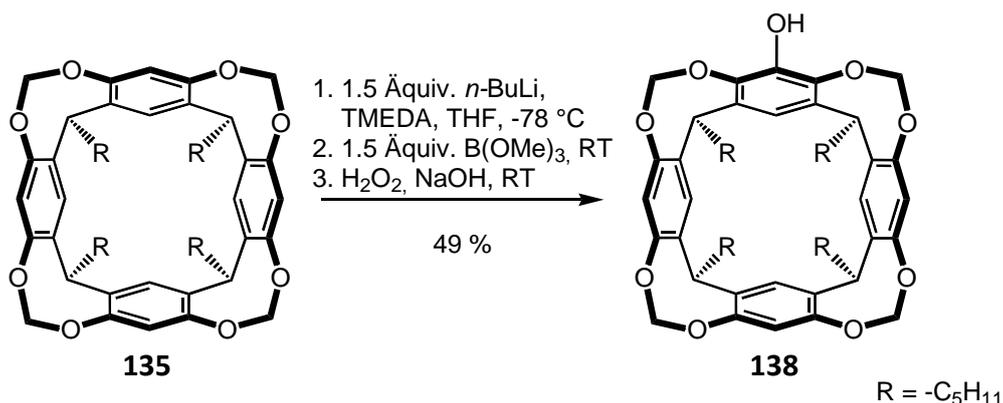


Abb. 4.9: Synthese des Monohydroxycavitanden (**138**)

Die Monobromierung eines Cavitanden mit Undecylresten (**133**) wurde wie schon beschrieben von *Schierholt* durchgeführt,^[104] dieser Syntheseweg sollte problemlos auf Cavitanden mit Pentylresten (**139**) übertragbar sein. Allerdings wurde hier für die Lithiierung auf Grund der guten Erfahrungen wieder die Vorschrift der anderen monofunktionalisierten Cavitanden übernommen. Durch Quenchen des lithiierten Resorcin[4]arens mit Brom wurde hier ebenfalls das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 52 % erhalten.

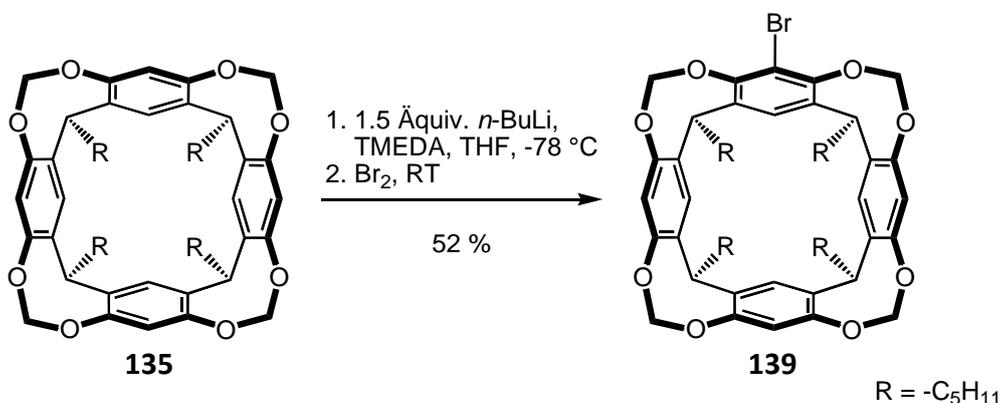


Abb. 4.10: Synthese des Monobromcavitanden (**139**)

Mit **139** stand nun eine Verbindung zur Verfügung, die über Kreuzkupplungsreaktionen in weiter funktionalisiert werden kann. Dies wurde exemplarisch am Beispiel der Akylierung erprobt: Bereits früher hatte *Haß* herausgefunden, dass monofunktionalisierte Cavitanden zwar *Suzuki*-Reaktionen eingehen, die Umsetzung unter mittels *Sonogashira*-Kupplung aber unter den von ihm gewählten Bindungen nicht funktioniert.^[45] Dementsprechend wurde für die Synthese von Monoethinylresorcin[4]aren (**140**) zunächst TMS-Acetylen mit *n*-BuLi

lithiiert und anschließend mit Trimethylborat boryliert. Die Reaktionslösung wurde anschließend direkt in eine Lösung des bromierten Cavitanden **139** und [Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)] in trockenem Toluol gespritzt. Nach Zugabe von wässrigem Natriumcarbonat als Base wurde für zwei Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung konnte das gewünschte, noch TMS-geschützte Produkt (**141**) erhalten werden, allerdings lag auch schon durch die Base entschütztes **140** vor. Nach dem Abtrennen von **140**, wurde **141** ebenfalls entschützt und **140** konnte insgesamt mit einer Ausbeute von 79 % über beide Stufen (*Suzuki-Kupplung* und Entschätzung) erhalten werden.

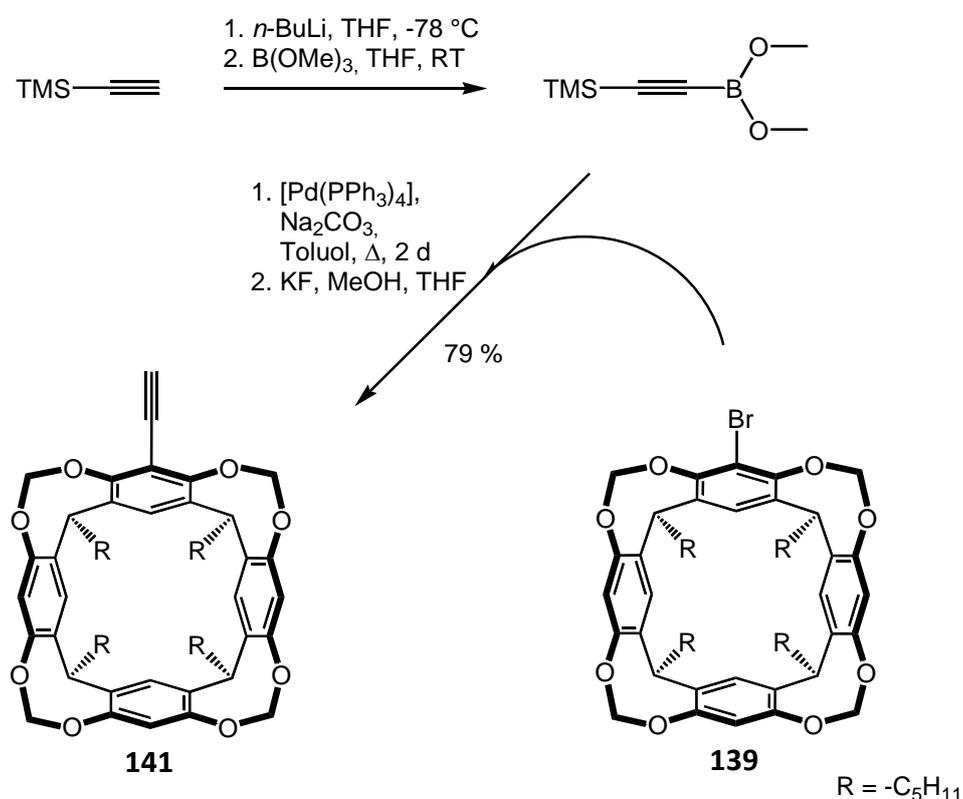


Abb. 4.11: Synthese des TMS-geschützten Monoyethinylresorcin[4]arens (**141**)

Damit konnten vier Cavitanden als Bausteine zur Verknüpfung über verschiedene Substituenten dargestellt werden.

4.2 Synthese tetrafunktionalisierter Resorcin[4]arene

Shuxia Zhu entdeckte, dass verschiedenen Cavitanden in der Länge sind, Anionen in der Gasphase zu binden. So untersuchte er acetalisierte Resorcin[4]arene mit Wasserstoff- oder *para*-Cyanophenylsubstituenten am *upper-rim* und Pentyl-, Hexyl oder Phenylethylresten am *lower-rim* auf die Bildung von Komplexen mit verschiedenen Anionen.

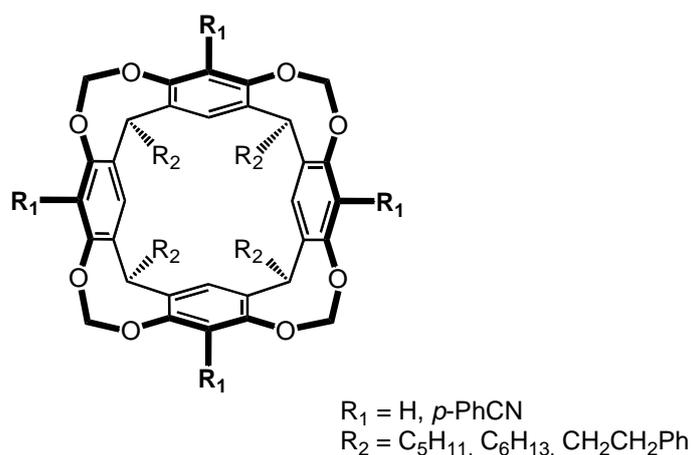


Abb. 4.12: Von *Shuxia Zhu* verwendete Cavitanden zur Anionenerkennung

Aus dieser Entdeckung wuchs eine Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Schalley*; so sollten ausgehend von Baustein **135** verschiedene tetrafunktionalisierte Resorcin[4]arene synthetisiert werden. An diesen sollte *Shuxia Zhu* im Anschluss massenspektrometrische Untersuchungen bezüglich ihrem Erkennungsverhalten gegenüber Anionen durchzuführen.

Tetrafunktionalisierte Resorcin[4]arene dieser Art sind u. a. durch die Arbeiten von Cram und Sherburn bereits literaturbekannt.^[100, 110-112] Um den synthetischen Aufwand jedoch so gering wie möglich zu halten, wurde versucht, ob auch ausgehend von Baustein **135** eine Reihe unterschiedlicher vierfach funktionalisierter Vertreter herzustellen sind. Ausgehend von **135** wurde der Tetracarboxylester (**143**) synthetisiert, indem **135** zunächst vierfach lithiiert und dann mit Chlorameisensäuremethylester umgesetzt wurde. Die Ausbeute von 54 % ist deutlich geringer als die literaturbekannte von 80 %, bei der in einer analogen Synthese Tetrabromresorcin[4]aren (**132**) eingesetzt wurde.^[100] Allerdings konnte hier die entsprechende Menge Edukt zurückgewonnen werden, das somit für erneute Synthesen zur Verfügung stand. Zur Synthese von Tetramethoxyresorcin[4]aren (**144**) wurde analog verfahren, die literaturbekannte Synthese des Tetrahydroxyresorcin[4]arens (**15**) wurde

dahingehend abgeändert, das **132** durch **135** substituiert wurde und die verwendeten Äquivalente des Lithierungsreagenz erhöht wurden.

Auf diese Weise synthetisiertes **15** wurde unter Annahme der vollständigen Umsetzung direkt mit Methyljodid unter Standardbedingungen geschützt,^[82] da die säulenchromatographische Reinigung des unpolaren **144** wesentlich einfacher ist und hier nun gegebenenfalls mono-, di-, oder trifunktionalisiertes Produkt abgetrennt werden kann. Das gewünschte Produkt konnte so in einer Ausbeute von 52 % isoliert werden.

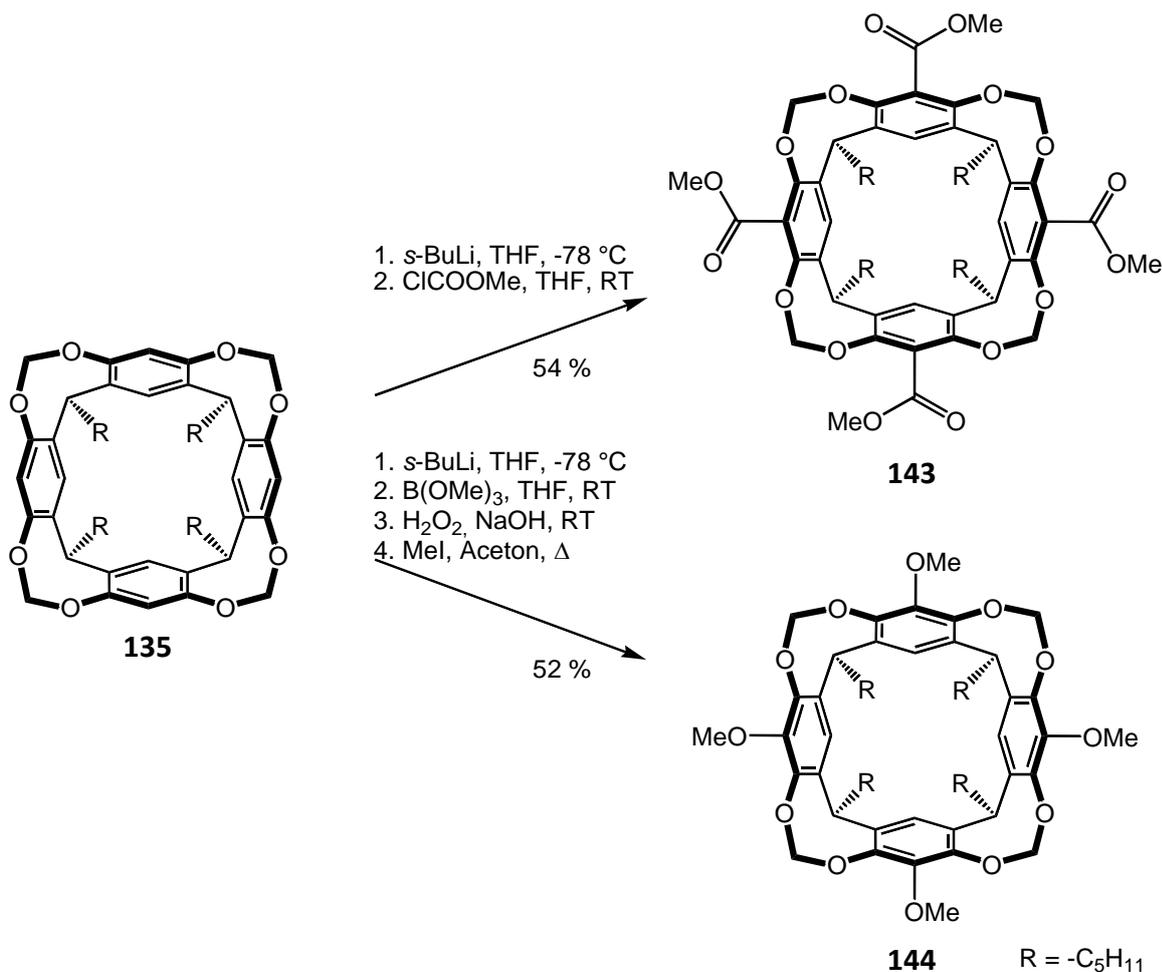


Abb. 4.13: Synthese der tetrafunctionalisierten Cavitanden **143** und **144**

Für die ebenfalls zu synthetisierenden Tetraiod- (**145**) und Tetracyanoresorcin[4]arene (**146**) wurde der Syntheseweg leicht verändert: zunächst wurde der tetrabromierte Cavitand **132** hergestellt, indem der Makrozyklus **129** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) bromiert und anschließend durch Acetalisierung mit Bromchlormethan der Cavitand **132** gebildet.^[109] **132** wurde anschließend lithiert und mit Iod umgesetzt, um **145** zu erhalten, das in einer Ausbeute von 42 % isoliert wurde. Der Tetraiodcavitand (**145**) wurde nun gemäß einer

adaptierten Vorschrift von *Maddaford* mit Zinkcyanid in einer palladiumkatalysierten Reaktion eingesetzt.^[113]

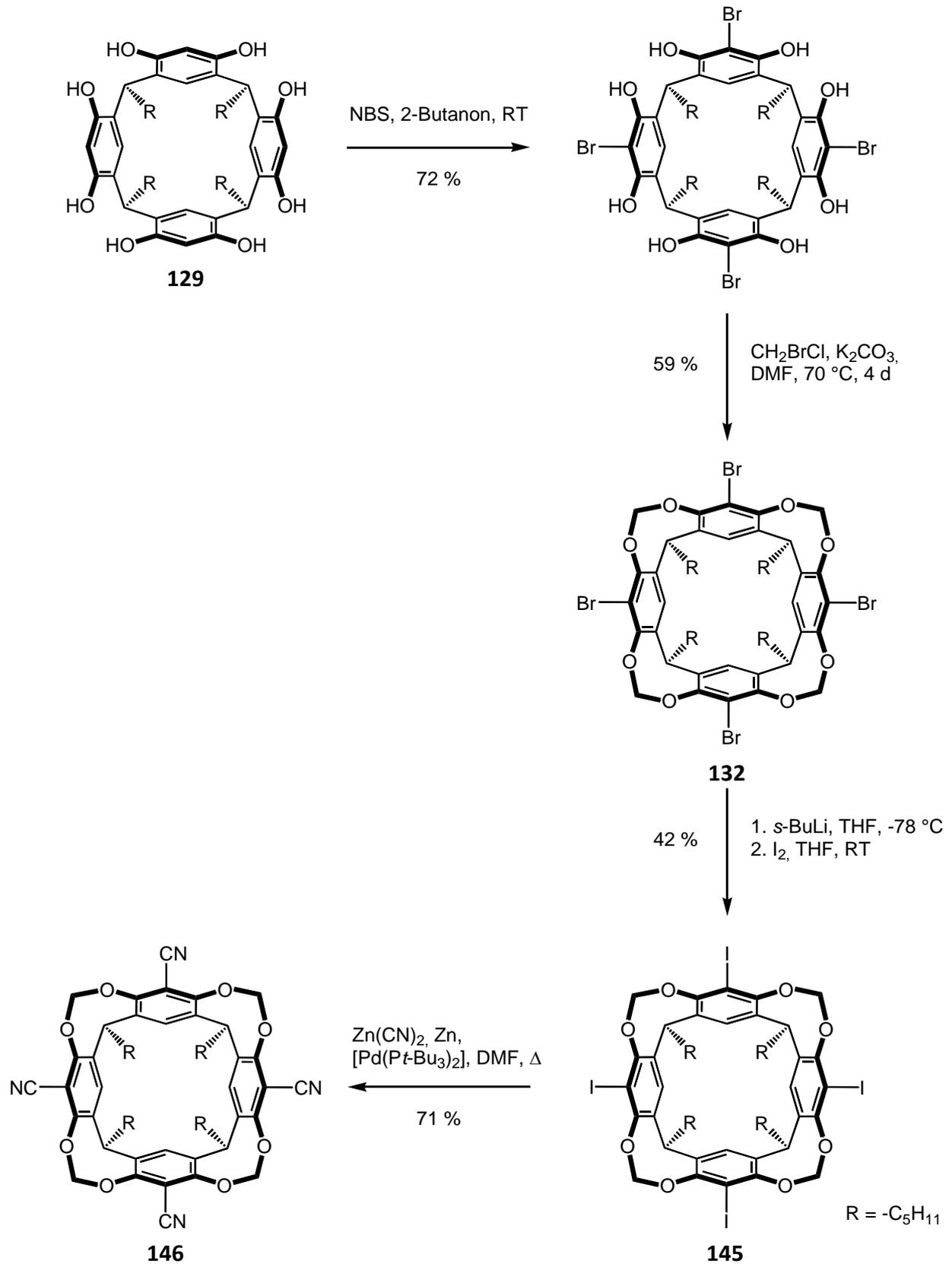


Abb. 4.14: Synthese der tetrafunctionalisierten Cavitanen **132**, **145** und **146**

Dabei zeigte sich, dass sehr lange Reaktionszeiten (insgesamt 32 h) und ein großer Überschuss an Zinkcyanid und Zink und eine erhebliche Menge Palladiumkatalysator nötig waren (die in jeweils zwei Chargen zu Beginn und nach 16 h zugegeben wurden), um eine weitestgehend vollständige Cyanierung zu erreichen. Nach dieser Zeit gelang die Isolierung der gewünschten tetracyanofunktionalisierten Cavitanden **146** in 71 % nach säulenchromatographischer Trennung von geringen Mengen des unkunktionalisierten Tricyanocavitanden.

Mit dieser schnellen und effektiven Synthese, mit der auf einfachem Weg in kurzer Zeit fünf tetrafunktionalisierte Cavitanden dargestellt werden konnten, lässt sich die Anwendung des Baukastensystems noch einmal eindrucksvoll untermauern.

5 Anwendung von tetrafunktionalisierten Cavitanden in der Gasphasenerkennung von Anionen

Resorcin[4]arene sind bereits seit langem als Rezeptor für Kationen, wie z. B. Ammoniumionen bekannt.^[114-118] Dabei dienen aber die nicht acetalisierten Vorläufer der hier beschriebenen Cavitanden, wie z. B. der Makrozyklus **129**, der über O-H...O-Brücken in seiner Schalenform fixiert ist, als Grundgerüst des Rezeptors. Bei der Untersuchungen zur Gasphasenerkennung von Kationen mittels Massenspektrometer stellte *Shuxia Zhu* fest, dass man bei der Untersuchung einer Lösung von **129** und Tetramethylammoniumhexafluorophosphat in Aceton wie erwartet das Signal für den Komplex $[(\text{CH}_3)_4\text{N}@129]^+$ im Massenspektrum erhält. Nimmt man allerdings eine Lösung des acetalgeschützten Cavitanden **135** und Tetramethylammoniumiodid in Aceton, so erhält man kein komplexspezifisches Signal im positiven Modus, allerdings zeigte das Spektrum in negativen Modus ein Signal für den Komplex von $[\text{PF}_6@135]$. Ein Signal, das wiederum bei den Versuchen mit **129** nicht in ähnlicher Form gefunden wurde.^[119]

Zhu konnte diese Beobachtung auch mit weiteren acetalgeschützten Resorcin[4]arenen machen. Aus diesem Grund bot es sich an, diesem Phänomen in einer Kooperation mit unseren anderen funktionalisierten Derivaten systematisch zu untersuchen, denn mit den fünf eben beschriebenen tetrafunktionalisierten Cavitanden ließ sich der Effekt von elektronenziehenden und elektronenschiebenden Substituenten auf die Bindung von Anionen massenspektrometrisch untersuchen.

Bei Komplexbildung eines Dianions, wie z. B. dem Dianion von Indigokamin (**147**), bilden sich in der Gasphase Dimerkomplexe mit den Cavitanden. Die Bildung dieser Komplexe nutzte *Zhu* aus, um die Bindungsaffinitäten zu den unterschiedlich substituierten Cavitanden zu ermitteln. Eine 1:1-Mischung verschiedenfunktionalisierter Cavitanden wurde zusammen mit dem Natriumsalz von **147** in Aceton im FTICR-Massenspektrometer (fourier-transform ion-cyclotron resonance) vermessen und die Ionen des Heterodimer-Komplex der Cavitanden mit **147** in der ICR-Zelle isoliert. In einem CID-Experiment (collision-induced decomposition) mit Argon als Stoßgas wurden dann die aus dem Heterodimer entstehenden Fragmente ermittelt. Abbildung 5.1 zeigt die Ergebnisse dieser Experimente.

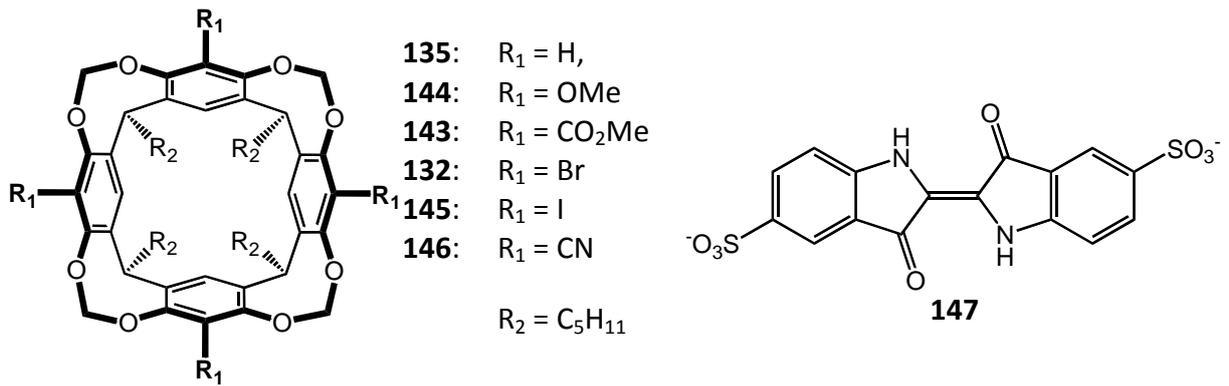


Abb. 5.1: Aufklärung der relativen Bindungsaffinitäten von funktionalisierten Cavitanen zu Indigocarmin mittels CID-Experimenten mit massenselektierten Heterodimer-Indigocarmin-Komplexen: a) $[147@132,146_1]^{2-}$, b) $[147@132,145_1]^{2-}$, c) $[147@143,145]^{2-}$, d) $[147@135,143_1]^{2-}$, e) $147@144,135_1]^{2-}$;^[119]

Zerfällt der Heterodimer-Komplex und verliert einen Cavitanden, so ist nur noch der Komplex von **147** mit dem verbliebenen Cavitanden im Spektrum sichtbar und aus den Intensitäten der Signal lässt sich die relative Bindungsaffinität der Cavitanden ermitteln, da der Komplex mit der stärker gebundenen Cavitanden erhalten bleibt.

So zeigt das Massenspektrum, das aus dem CID-Experiment mit dem Komplex $[\mathbf{147@132_1146_1}]^{2-}$ erhalten wurde, nur die Signale für den ursprünglichen Heterodimer-Komplex von $[\mathbf{147@132_1146_1}]^{2-}$ und das Signal für den Monomer-Komplex von $[\mathbf{147@146_1}]^{2-}$, der Monomer-Komplex von $[\mathbf{147@132_1}]^{2-}$ wird hingegen nicht beobachtet. Daraus lässt sich schließen, dass der Monomer-Komplex $[\mathbf{147@146_1}]^{2-}$ stabiler ist und die Bindungsaffinität des Anions zu **146** somit höher ist als zu **132** (Abbildung 5.1). Insgesamt ließen sich aus den durchgeführten CID-Experimenten folgende relative Bindungsaffinitäten zu den bereitgestellten Cavitanden ermitteln:^[119]

$$\mathbf{144} \leq \mathbf{135} \ll \mathbf{143} \ll \mathbf{132} \approx \mathbf{145} \ll \mathbf{146}$$

Die erhaltenen Ergebnisse legten weitere Untersuchungen nahe, für die es galt, weitere geeignete Cavitanden bereitzustellen. Da **135** in der Lage ist Anionen zu binden, der nicht acetalisierte Makrozyklus **129** jedoch nicht, stand eine genauere Untersuchung des Einflusses der Acetalbrücken an. Hierfür sollten zwei Cavitanden mit deuterierten Acetalbrücken synthetisiert werden, zum einen der unfunctionalisierte Cavitand (**148**), zum anderen der Tetracyanocavitand (**149**), der als nicht deuterierter Cavitand die höchste Bindungsaffinität aufwies.

Ferner sollte sich der Einfluss der Fixierung der Konformation als Cavitand durch die Ausbildung des markobicyclischen Systems ermitteln lassen, wenn man octa-*O*-methylgeschützte Derivate der einfachen Resorcin[4]aren in den Experimenten einsetzt.

Schließlich sollten sich auch die relativen Bindungsaffinitäten der Anionen zum Cavitand ermitteln lassen, wenn man einen Biscavitanden mit zwei identischen Bindungsstellen herstellt. Mit diesem sollten sich zwei Anionen binden lassen, von denen sich dann in CID-MS/MS-Studien wieder bevorzugt das schwächer gebundene Anion abgespalten werden sollte.

5.1 Synthese deuterierter Cavitanden

Die Synthese zu **148** wurde analog der Synthese für den unfunktionierten Cavitanden (**135**) durchgeführt und die gewünschte Verbindung konnte durch den Einsatz von deuteriertem Bromchlormethan in einer Ausbeute 24 % erhalten werden, die somit vergleichbar ist mit der von **135** (22 %).

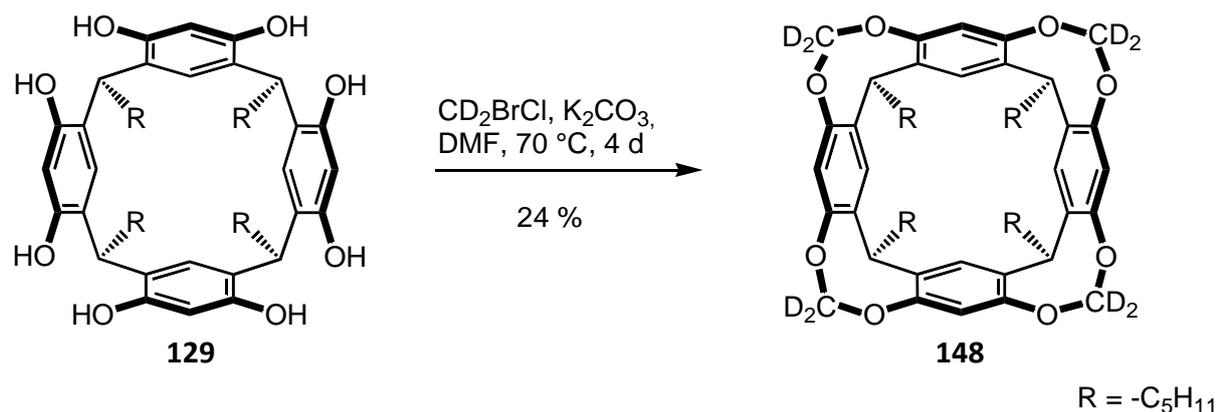


Abb. 5.2: Synthese des deuterierten Cavitanden **148**

Nach dieser erfolgreichen Synthese blieb noch die Synthese des tetrafunktionierten deuterierten Cavitanden **149**, der Cyanogruppen trägt. Um die Synthese nicht analog zu der des identisch funktionalisierten nichtdeuterierten Cavitanden **146** durchführen zu müssen, bei der nach der Acetalisierung noch zwei Folgereaktionen mit relativ geringer Ausbeute durchgeführt werden müssen, was aufgrund der hohen Kosten² für das deuterierte Bromchlormethan nicht wünschenswert ist, wurde nach einer alternativen Synthesemöglichkeit gesucht. Diese wurde in einer Veröffentlichung von *Kobuke* gefunden, der versuchte, aus einem unverbückten tetracyanierten Resorcin[4]aren mit Dodecylresten einen Ionenkanal aufzubauen.^[120] Dieses Verfahren schien auch deswegen sehr attraktiv, da es quasi „nebenher“ auch zwei der octa-*O*-methylierte Resorcin[4]aren liefert, die ebenfalls interessante Rezeptorstrukturen für Anionenerkennung darstellen. Analog des Syntheseweges von *Kobuke* wurde der bromierte Makrozyklus (**150**) zunächst achtfach mit Methyljodid in einer Ausbeute von 52 % geschützt und das geschützte Produkt (**151**) mit Kupfercyanid in DMF umgesetzt.

² 500 µl kosten 604,- € bei Sigma-Aldrich (10.05.09)

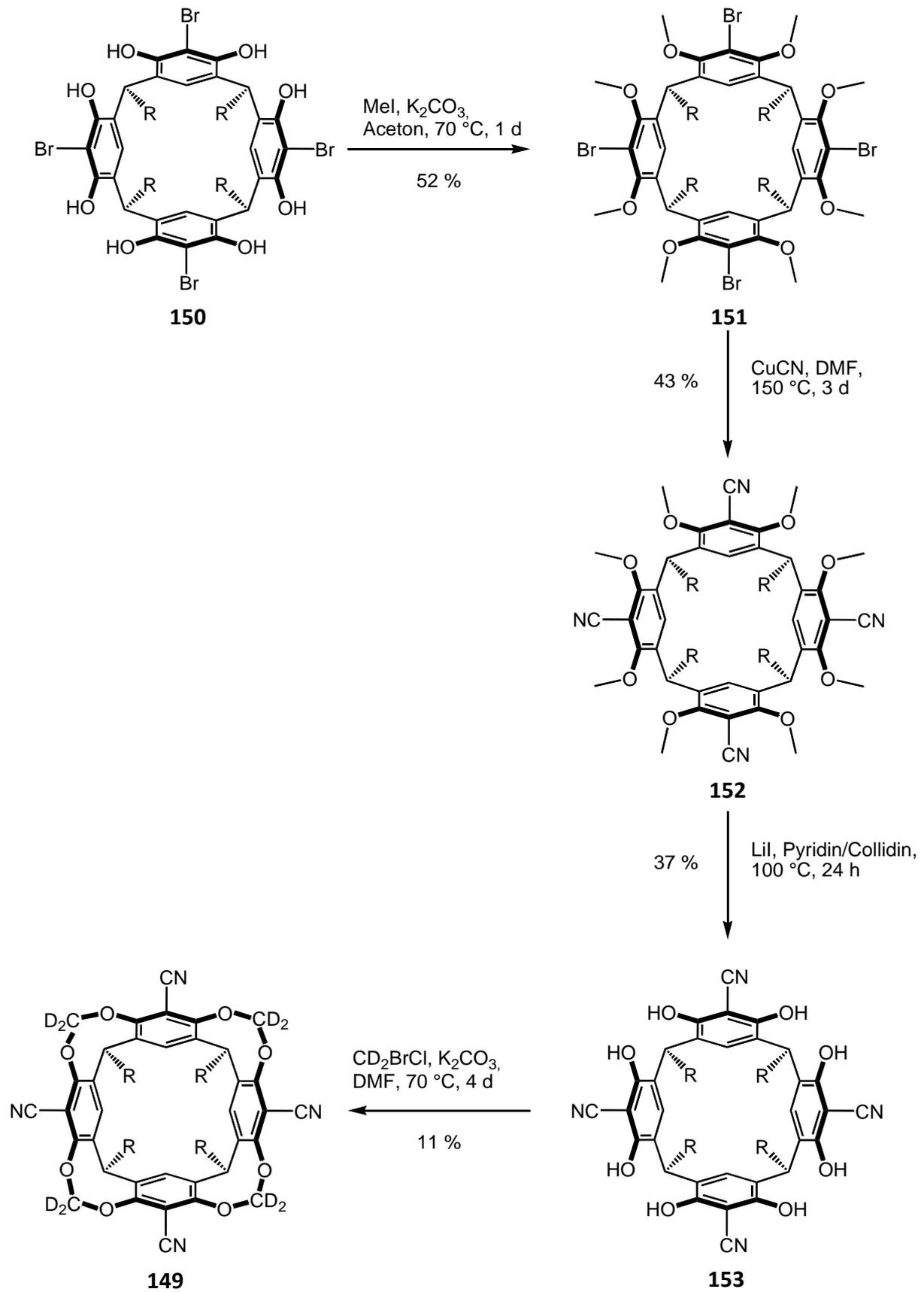


Abb. 5.3: Synthese des deuterierten Cyanocavitanden (149)

Der so in einer Ausbeute von 53 % erhaltene octa-*O*-methylgeschützte cyanierte Makrozyklus (**152**) wurde anschließend mit Lithiumiodid in einem Gemisch aus 2,4,6-Collidin und Pyridin in einer Ausbeute von 37 % wieder entschützt, so dass nun ein tetracyanierter Makrozyklus (**153**) zur Acetalisierung mit deuteriertem Bromchlormethan zur Verfügung stand. Die bekannte Acetalisierung ergab den deuterierten Tetracyanocavitanden **149** in einer Ausbeute von 11 %, so dass auch der zweite deuterierte Cavitand für die massenspektrometrischen Untersuchungen zu Verfügung gestellt werden konnte.

Neben den octa-*O*-methylgeschützte **151** und **152** sich aus den vorhandenen Bausteinen relativ einfach noch zwei weitere potentielle Rezeptoren synthetisieren, nämlich der achtfach geschützte unfunctionalisierte (**154**) und tetraiodierte (**156**) Makrozyklus (Abbildung 4.57).

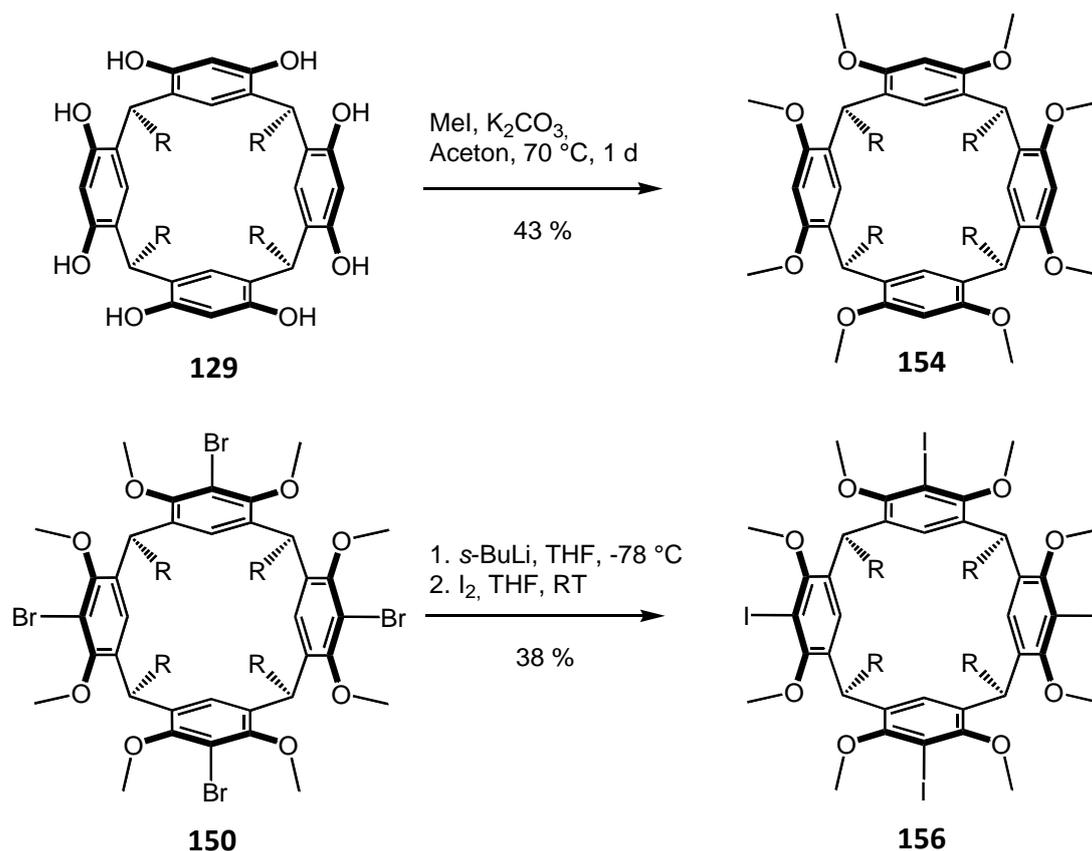


Abb. 5.4: Synthese des deuterierten Cyanocavitanden

Nach den bekannten Vorschriften wurden **154** ausgehend von dem Makrozyklus **129** durch die Schützung mit Methyljodid in einer Ausbeute von 43 % gewonnen und **156** wurde ausgehend von **151** durch Umsetzung mit *s*-BuLi und anschließendem Quenchen mit Iod, analog zur Synthese von **145**, mit 38 % Ausbeute erhalten.

5.2 Synthese eines Dicavitanden

Für Erkennungsexperimente mit denen die relative Bindungsaffinität unterschiedlicher Anionen zum Cavitanden untersucht werden sollte, musste wie bereits beschrieben ein Rezeptor mit zwei Erkennungseinheiten aufgebaut werden. Idealerweise sollte der Rezeptor einfach aus zwei verknüpften Cavitanden bestehen. Dies ließ sich am einfachsten über ein monofunktionalisierten Cavitanden realisieren, von denen mittlerweile eine größere Anzahl als Bausteine zur Verfügung stand. Ins Auge fällt hierbei direkt Baustein **138**, der bereits mit seiner Hydroxyfunktion zum Aufbau des Rezeptors von *Haß* über eine Veresterung diene.

Als Disäurechlorid, das zur Verknüpfung der beiden Cavitanden benötigt wird, wurde Adipinsäuredichlorid gewählt, da es lang und flexibel genug erschien, damit beide Cavitandeneinheiten quasi unabhängig von einander jeweils ein Anion binden können. Nebenbei hatte Adipinsäuredichlorid noch den Vorteil, dass es aufgrund der Verwendung in der Nylonsynthese kommerziell günstig erhältlich ist.

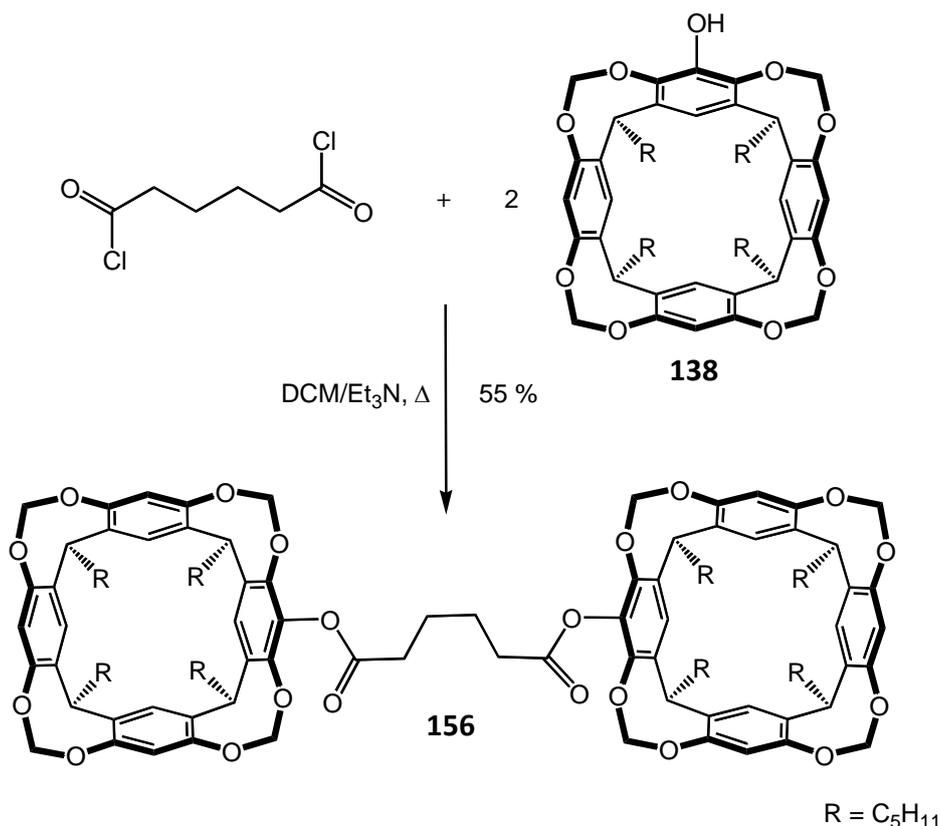


Abb. 5.5: Synthese des alkylverbrückten Doppelcavitanden (**156**)

In Anlehnung an das Protokoll zur Synthese des allosterischen Rezeptors von *Oliver Haß* die Veresterung durchgeführt und der gewünschte Dicavitand (**156**) konnte in einer Ausbeute von 55 % erhalten werden (Abbildung 5.5).

Somit konnten *Shuxia Zhu* alle Cavitanden zur Untersuchung zur Verfügung gestellt werden, die eingangs als interessant für die Fortsetzungen der Untersuchungen zur Anionenerkennung beschrieben wurden. Die Ergebnisse dieser Experimente stehen aber noch aus.

6 Allosterische Systeme

In Kapitel 1 wurden bereits verschiedene allosterische Systeme beschrieben, u. a. die Rezeptoren von *Rebek jr.*, *Rowan* und *Beer*. Betrachtet man diese Rezeptoren genauer, so erkennt man, dass sie sich in ihrer Funktionsweise unterscheiden.

Während sich bei den Rezeptoren von *Rebek jr.* und *Beer* die beiden Bindungsstellen für Substrat und Effektor unterscheiden, besitzt der Rezeptor von *Rowan* zwei identische Bindungsstellen, d. h. das Substrat fungiert auch als Effektor. Man spricht daher bei den Rezeptoren von *Rebek jr.* und *Beer* von heterotropen Rezeptoren und bei dem Rezeptor von *Rowan* von einem homotropen Rezeptor.

Aber auch die Rezeptoren von *Rebek jr.* und *Beer* unterscheiden sich nochmal in ihrer Funktionsweise. Bei dem Rezeptor von *Rebek jr.* (14) hat die Bindung eines Effektors einen positiven Effekt auf die Bindungsmöglichkeit eines zweiten Gastes, da hier die zweite Bindungsstelle präorganisiert wird und somit die Bindung des Erdalkalimetallions somit vereinfacht wird. Bei *Beer* hingegen hat die Bindung des Effektors einen negativen Einfluss und die Möglichkeit zur Bindung des Gastes geht verloren. Man kann hier also zwischen positiv und negativ allosterischen Systemen unterscheiden.

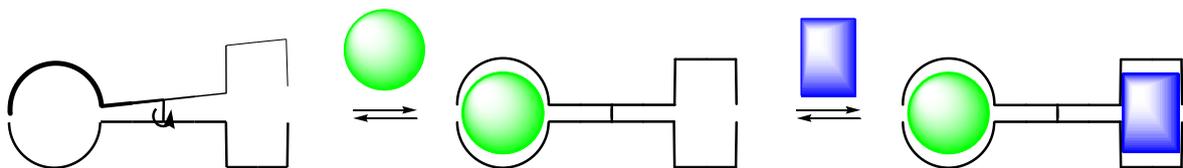


Abb. 6.1: Schematische Darstellung eines positiven, heterotropen Rezeptors (Beispiel von *Rebek jr.*)

Beim den vorgestellten natürlichen allosterischen Rezeptor, dem Hämoglobin, wird ein Sauerstoff an eine von vier gleichen Bindungsstellen gebunden und löst einen allosterischen Effekt aus, durch den weitere Sauerstoffmoleküle, also mit dem Effektor identische Moleküle, einfacher gebunden werden können. Man hat hier also ein positives (die Bindung weiterer Gäste wird erleichtert), homotropes (Effektor und weitere Gäste sind gleich) allosterisches System.

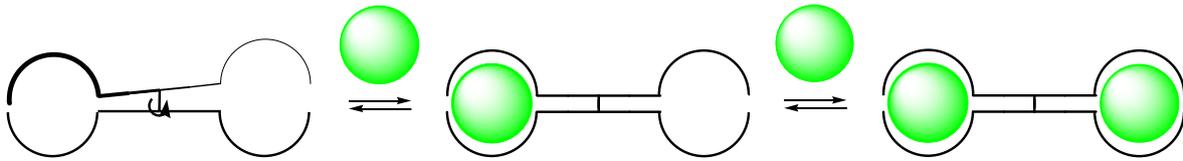


Abb. 6.2: Schematische Darstellung eines positiven, homotropen Rezeptors

Aber auch heterotrope, negativ allosterische Systeme sind in der Natur weit verbreitet. Über sie werden z. B. Stoffwechselprozesse reguliert. Ein Beispiel ist das Enzym *Aspartat-Carbamoyl-Transferase (ATCase)*, das die Bildung von Carbamoylaspartat aus Asparaginsäure und Carbamoylphosphat katalysiert. Endprodukt der nachfolgenden biochemischen Synthesekette ist schließlich Cytidintriphosphat (CTP), das an einer Untereinheit der *ATCase* gebunden werden kann. Hierdurch wird eine konformelle Änderung hervorgerufen, durch die Asparaginsäure und Carbamoylphosphat nicht mehr als Substrat an der katalytisch aktiven Untereinheit gebunden werden können. Somit wird die biochemische Synthesekette unterbrochen und eine Überproduktion von CTP verhindert – man spricht auch von einer Feedback-Hemmung.

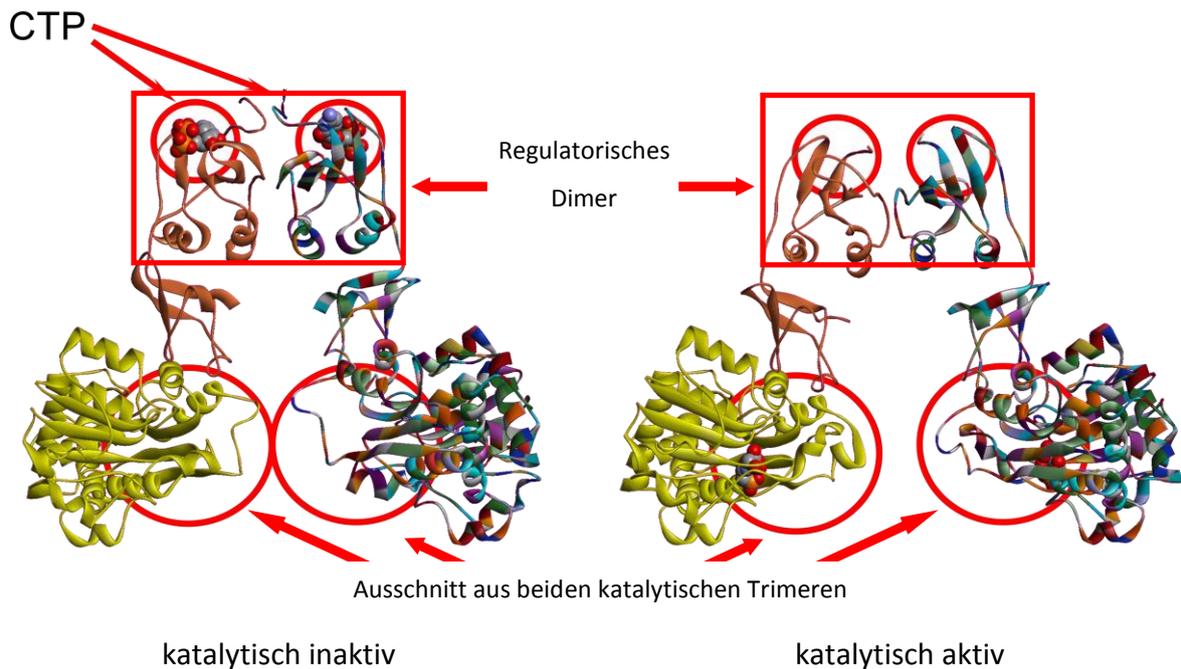


Abb. 6.3: Ausschnitt aus der Röntgenstruktur des Enzyms *ATCase* in seiner inaktiven ((T-)Zustand; links) und aktiven Form ((R-)Zustand; rechts)

Die von *William Lipscomb* aufgeklärte Röntgenstruktur (Abbildung 6.3) der *ATCase* zeigte, dass diese aus je sechs katalytischen und sechs regulatorischen Untereinheiten aufgebaut ist.

Die katalytischen Untereinheiten bilden zwei Trimere, die einen Komplex mit drei regulatorischen Dimeren bilden, bei denen jedes regulatorische Dimer zwei katalytische Untereinheiten in verschiedenen Trimeren bindet.

Für artifizielle negativ allosterische Rezeptorsysteme gibt es in der Literatur bislang wenige Beispiele, eins stellt das System von *Beer* dar.

Gängig sind hier aber vor allem homotrope Systeme, die nach einem ähnlichen Prinzip funktionieren wie bei dem von *Rowan* vorgestellten Rezeptor. *Akine* verknüpfte zum Beispiel zwei Calix[4]arene über zwei Biphenyleinheiten und erhielt so einen Rezeptor für Alkalimetallionen der zwei identische Bindungsstellen hat.^[121]

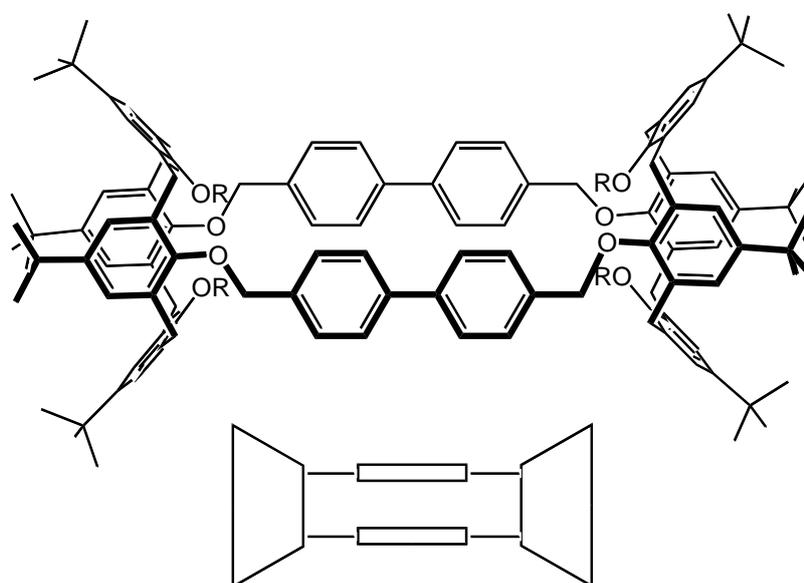


Abb. 6.4: Alkalimetallrezeptor von *Akine* als Molekül (oben) und schematisch (unten)^[121]

Dieser Rezeptor ist in der Lage, ähnlich wie z. B. Kronenether, Alkalimetalle an den Etherbrücken zu binden. Dabei wurde mittels NMR-Titration festgestellt, dass mit der Bindung eines Alkalimetallions die Bindungen eines Zweiten behindert wird. Diese Hinderung steigt mit der Größe der Ionen, so ist der Rezeptor bei den kleinen Lithiumionen noch in der Lage ein zweites Ion zu binden, bei Natriumionen ist es deutlich schwieriger und bei Kaliumionen ist die Bindung eines zweiten Ions nicht mehr möglich.

Der Rezeptor stellt also im Ausgangszustand zwar zwei identische Bindungsstellen zur Verfügung, die Bindung eines Ions übt aber einen Einfluss auf die Konformation der zweiten Bindungsstelle aus und erschwert die Bindung eines weiteren Ion, hat also einen negativen allosterischen Einfluss.

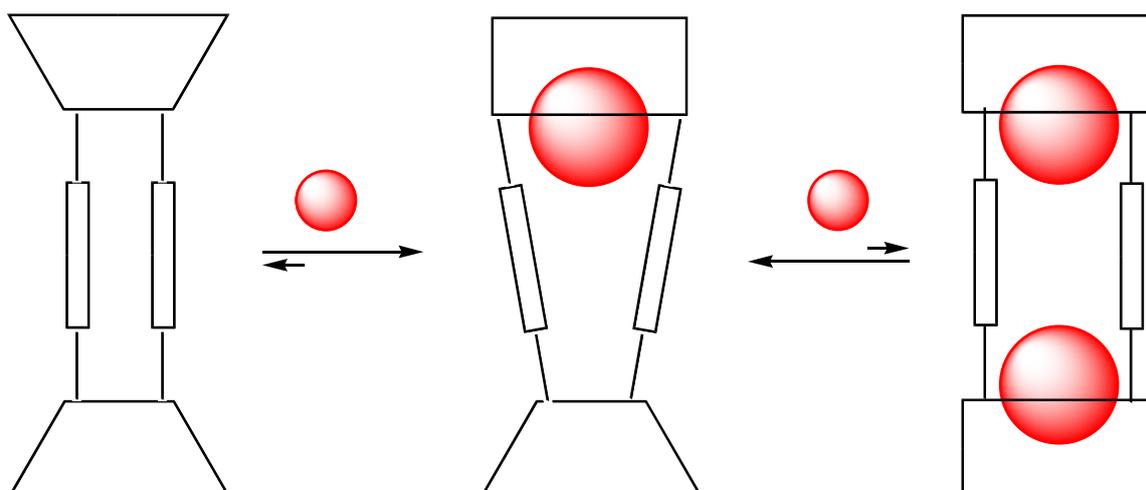


Abb. 6.5: Schematische Darstellung des Bindungsverhaltens des Rezeptors von *Akine*^[121]

Einen negativ allosterischen homotropen Anionenrezeptor, der sich auch wieder eines ähnlichen Systems bedient, wurde ein paar Jahre zuvor von *Stibor* veröffentlicht.^[122] Auch hier bildet ein Calix[4]aren das Grundgerüst, allerdings in der 1,3-alternierenden Konformation fixiert. Dieses Grundgerüst ist mit vier Phenylharnstoffresten substituiert und hat dadurch zwei mögliche Bindungsstellen für Anionen, die zwischen den gegenüberliegenden Harnstoffresten liegen (Abbildung 6.6).

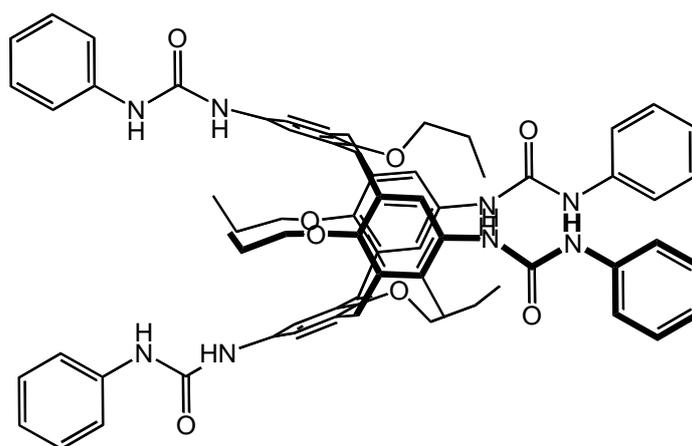


Abb. 6.6: Bild des Anionenrezeptors von *Stibor* mit den Bindungsstellen zwischen den gegenüberstehenden Harnstoffderivaten^[122]

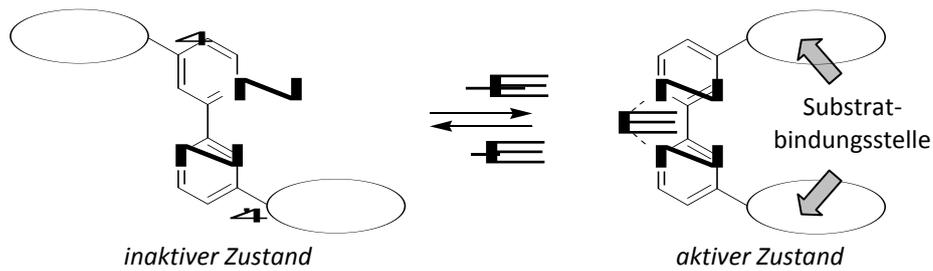
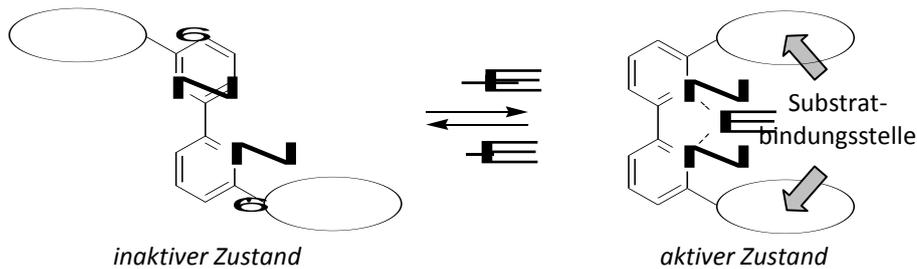
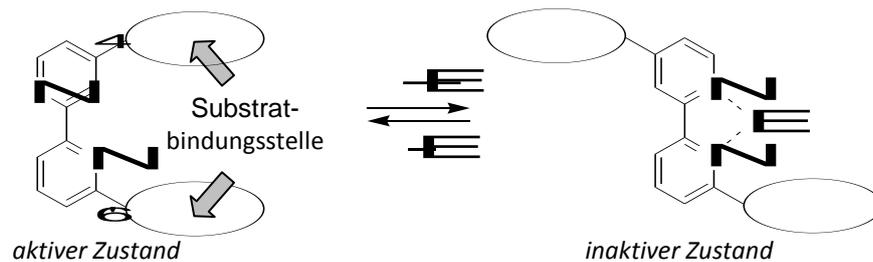
Der Effekt, der bei der Bindung eines Anions auftritt, ist vergleichbar, mit dem im Rezeptor von *Akine*: durch die Bindung wird die Konformation des Rezeptors dahingehend verändert, dass die zweite Bindungsstelle zu klein für eine Erkennung eines weiteren Anions ist, das erste Anion wirkt also als negativer Effektor.

Der aus unserer Arbeitsgruppe vorgestellte allosterische Hemicarcerand ist nach den hier beschriebenen Definitionen also ein heterotroper, positiv allosterischer Rezeptor. Als Effektor dienen hier Übergangsmetallionen, die mit dem 2,2'-Bipyridin eine Komplex bilden und dieses wie beschrieben von der *anti*- in die *syn*-Konformation schaltet. Das besondere an unserem Rezeptor ist, das er anders als die bisher beschriebenen Rezeptoren zur Erkennung von ungeladen, unpolaren Gästen dient.

6.1 2,2'-Bipyridine als allosterischen Zentren – konzeptionelle Aspekte

Das Design spielt eine große Rolle vor der Synthese von Rezeptormolekülen. So sind für das in unserer Arbeitsgruppe entworfene Rezeptorkonzept der Einbau 4,4'-, 6,6'- und 4,6'-substituierte 2,2'-Bipyridine denkbar. Aus diesen unterschiedlichen Schaltern ergeben sich verschiedene Schaltkonzepte: **Konzept A** – ein positiv allosterisches System mit einer Effektorbindungsstelle außerhalb des Hemicarceranden (4,4'-Substitution); **Konzept B** – ebenfalls ein positiv allosterisches System, diesmal nur mit der Effektorbindungsstelle innerhalb des gebildeten Hemicarceranden (6,6'-Substitution); **Konzept C** – ein negativ allosterisches Rezeptorsystem (4,6'-Substitution). Die verschiedenen Konzepte sind in Abbildung 6.7 vergleichend dargestellt.

Den Konzepte A und B galt das Interesse von *Oliver Haß*, der nach der Synthese seines esterverbrückten Rezeptors erfolgreich die Funktionsweise dieses Rezeptors nach der in Konzept A zugrunde gelegten Theorie zeigen konnte. Mit den in dieser Arbeit dargestellten 2,2'-Bipyridinen lässt sich jetzt auch Konzept C verfolgen

Konzept A – heterotrope, positiv kooperative allosterische Kontrolle**Konzept B – heterotrope, positiv kooperative allosterische Kontrolle****Konzept C – heterotrope, negativ kooperative allosterische Kontrolle****Abb. 6.7:** Schematischer Vergleich der drei Schaltkonzepte

Auch die Substituenten des Schalters sind beim Rezeptordesign ein entscheidender Faktor, da über sie nicht nur der Einbau in die Rezeptorarchitektur erfolgt, sondern über sie auch die Brücke zwischen Erkennungseinheit und Schalter gebildet wird, die großen Einfluss auf die Funktion des Rezeptors hat. Dies wird deutlich wenn man die bereits von *Oliver Haß* synthetisierten Rezeptoren betrachtet, der Rezeptor mit Esterbrücke zeigt das erwartete Erkennungsverhalten, das Analogon mit Ethindiyibrücke nicht.

Bevor man jetzt also Gedanken über die geeignete Zusammensetzung der Bausteine macht, muss man zwei grundlegende Dinge bedenken:

1. Welchen Einfluss üben die Substituenten auf das System *syn* ↔ *anti* Gleichgewicht eines 2,2'-Bipyridins aus?

2. Welche Verbindungselemente von 2,2'-Bipyridin und den anderen Erkennungseinheiten orientiert die Einheiten in einer Konformation, die für eine erfolgreiche kooperative Erkennung nötig ist?

Als sehr hilfreiches Werkzeug bei der Überprüfung dieser Fragestellungen können theoretische Studien dienen, mit deren Hilfe ein guter Hinweis auf die zu erwartenden Strukturen aber auch deren energetischer Unterschiede am Computer erhalten werden kann.

6.1.1 Design mittels DFT-Studien zur Energetik des Schaltens zwischen *syn*- und *anti*-Konformation

Der ersten Frage zum Einfluss der Spacer auf das Erkennungsverhalten und die Rezeptorstruktur wurden in einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Kirchner* nachgegangen. Das Prinzip des allosterischen Rezeptors bleibt nur erhalten, solange der zu erkennende Gast nicht in der Lage ist, den Rezeptor alleine zu schalten. Dies wäre der Fall, wenn die Energie, die durch die Gastbindung frei wird höher ist, als die Energie, die zum Schalten des 2,2'-Bipyridin von der *anti*- zur *syn*-Stellung benötigt wird.

Für den Energiebetrag gibt es allerdings kaum experimentelle Daten. Wir haben daher in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe *Kirchner* eine theoretische Studie angestellt, um Anhaltspunkte für die Energieunterschiede von *syn*- und *anti*-Konformation (ΔE_{syn}) von 2,2'-Bipyridinen und die Barrieren zwischen ihnen in Abhängigkeit von der Substitutionsart und dem -ort zu erhalten.^[123] Die in Abbildung 6.8 zeigen die Energieunterschiede ΔE_{syn} , die durch unterschiedlichen Spacer induziert werden. So stehen bei der Verwendung von Ester- statt Amidbrücken am 4,4'-substituieren 2,2'-Bipyridin 16.8 kJ/mol mehr als maximale Bindungsenergie für einen Gast zur Verfügung.

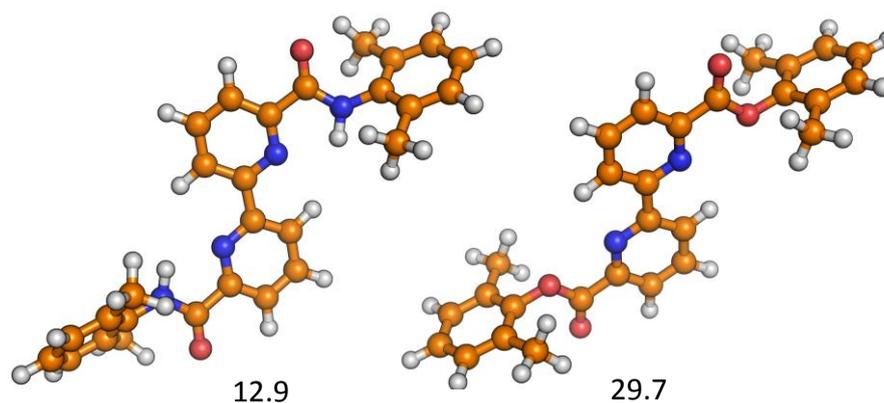
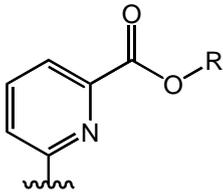
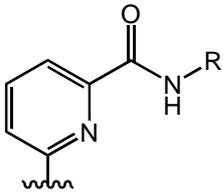
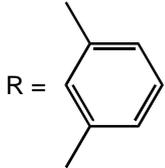


Abb. 6.8: Energievergleich ΔE_{syn} von Amid- (links) und Esterspacer (rechts) mit Dimethylphenylring zur Simulation der Erkennungseinheiten; Angabe ΔE_{syn} in kJ/mol^[123]

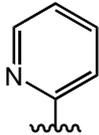
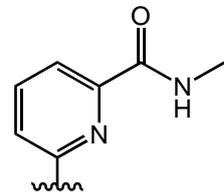
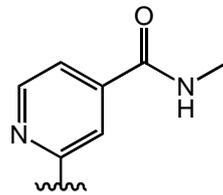
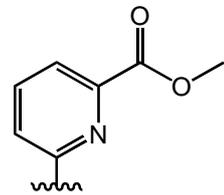
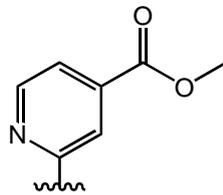
Abbildung 6.8 zeigt die Ergebnisse für ΔE_{syn} mit einem Dimethylphenylsubstituenten an der jeweiligen Brücke. Vergleicht man die hier erhaltenen Werte mit den berechneten Werten für die jeweils gleichen Schalter einer Methylgruppe statt der Dimethylphenylgruppe, so erhält man nahezu identische Werte (Tabelle 6.1).

		
	29.7 kJ/mol	12.9 kJ/mol
R = CH ₃	30.5 kJ/mol	12.9 kJ/mol

Tab. 6.1: Energievergleich ΔE_{syn} von Ester- (links) und Amidspacer (rechts) mit Dimethylphenylring und Methylgruppe als Resten^[123]

Das heißt für alle synthetischen Überlegungen müssen nur die funktionellen Gruppen direkt am 2,2'-Bipyridin berücksichtigt werden und die Erkennungseinheiten in der weiteren

Peripherie können vernachlässigt werden, da ihr Einfluss nur gering ist. Dies ist ein Vorteil, der umso größer einzuschätzen ist, wenn man bedenkt, dass bei größeren Molekülen die Rechenzeit deutlich ansteigt.

				
26.8 kJ/mol	12.9 kJ/mol	32.0 kJ/mol	30.5 kJ/mol	24.9 kJ/mol

Tab. 6.2: Energievergleich ΔE_{syn} in Abhängigkeit von Substitutionsmuster und im Vergleich zu 2,2'-Bipyridin (links)^[123]

Entscheidend für die Energiedifferenz ΔE_{syn} ist aber nicht die Art der Spacer allgemein, sondern die Art der Spacer in Verbindung mit ihrer Position am Bipyridin. In Tabelle 3.2 sind diese Unterschiede exemplarisch für die Amid- und Esterspacer aufgeführt. Der Vergleich der Energiedifferenzen zeigt, dass Amidverknüpfungen vor allem in 4-Position und Esterverknüpfungen in 6-Position geeignet sind. In beiden Fällen erhöht sich die Energiedifferenz im Vergleich zum unsubstituierten 2,2'-Bipyridin (Tabelle 6.2).

6.1.2 Molecular Modelling Studien zum konformativen Einfluss verschiedener Spacereinheiten

Um einen funktionierenden allosterischen Rezeptor zu entwickeln, muss aber nicht nur der Energieunterschied der *syn*- und *anti*-Konformation genügend groß sein, die als Erkennungseinheit dienenden Gruppen müssen auch eine günstige Orientierung zu Bipyridin einnehmen, d.h. die Spacereinheit muss die passende räumliche Anordnung sicher stellen. Wie wichtig dies ist zeigt der von *Oliver Haß* synthetisierte heterotope Rezeptor (Abbildung 6.9). Nach der erfolgreichen Synthese wurde hier ebenfalls das Erkennungsverhalten

aufgeklärt, leider aber zeigten NMR-Experimente mit verschiedenen Gästen bei allen drei Rezeptoren nicht die erwarteten Ergebnisse.

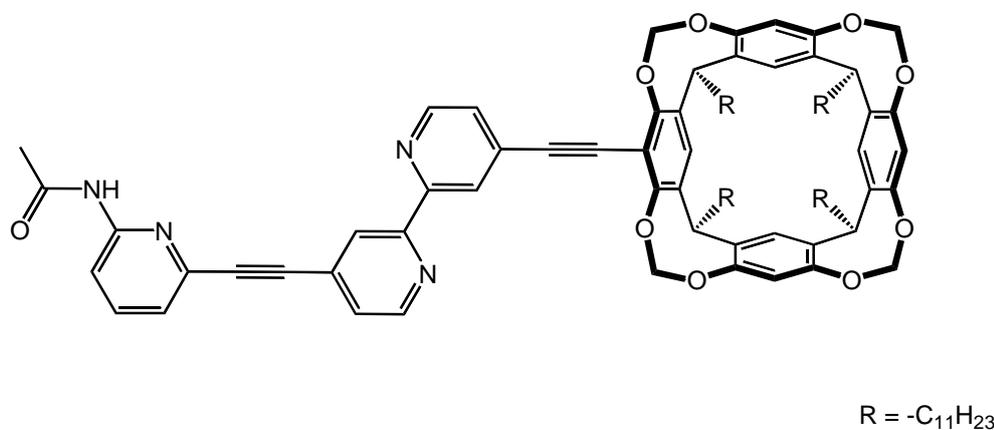


Abb. 6.9: Allosterischer Rezeptor von *Oliver Haß* mit unterschiedlichen Bindungsstellen^[45]

Um eine Erklärung zu finden, warum dieser Rezeptor nicht das erwartete Erkennungsverhalten zeigte, wurden an dem Kupfer(I)-Komplex des heterotopen Rezeptors Berechnungen auf dem dichtefunktionaltheoretischen *B3LYP*-Niveau durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten, dass die *PM3-TM*-Berechnung zwar eine Struktur mit lokalem Energieminimum zeigt, aber eine Struktur, bei der das Bipyridin und der Phenylring, über den das Resorcin[4]aren an das allosterische Zentrum gebunden ist, koplanar vorliegen, um 2.33 kcal/mol günstiger ist. Dies hat den Effekt, dass sich die Erkennungseinheiten nicht mehr direkt gegenüberstehen und sich somit keine Möglichkeit zum Gasteinschluss bietet (Abbildung 6.10).

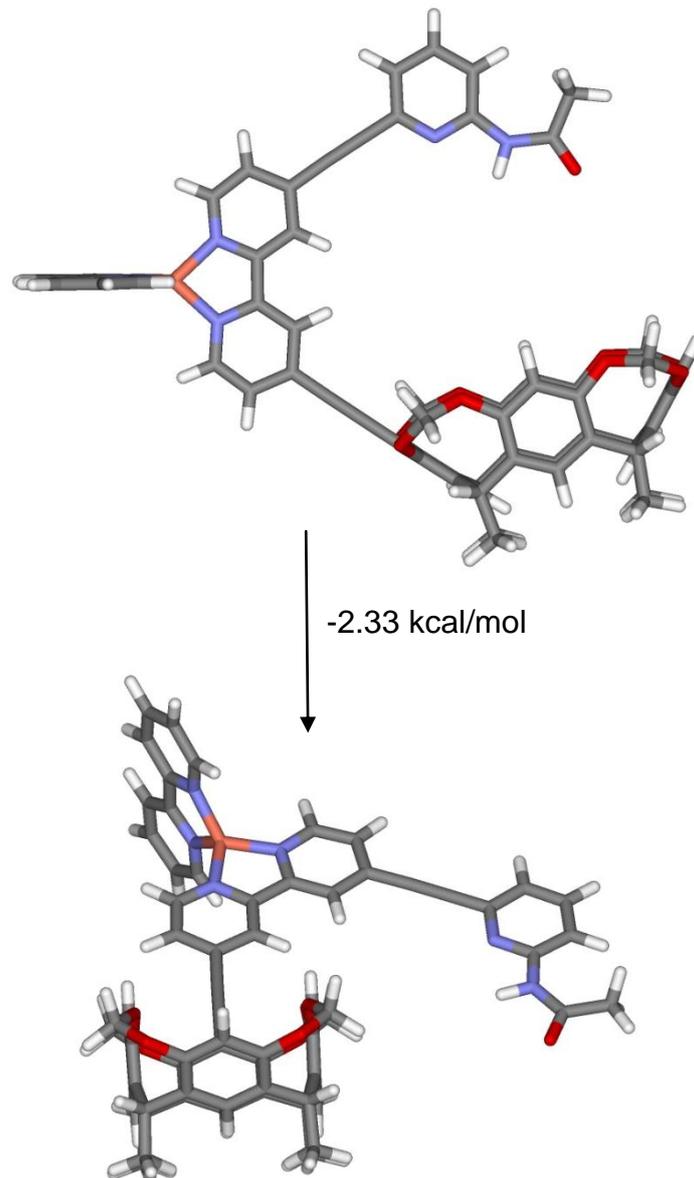


Abb. 6.10: Vergleich der auf *B3LYP/3-21G** Niveau berechneten Struktur des Kupfer(I)-Komplexes vom heterotopen Rezeptor (unten) mit der *PM3-TM*-optimierten Darstellung (oben), die als Startkonformation für die DFT-Berechnung verwendet wurde

Neben Ester- und Ethindylspacer kommen noch mit Amid- und *para*-Phenyl-Brücken noch weitere Spacer in Betracht. Um nicht in jedem Fall die gesamte Rezeptorstruktur auf diesem hohen Niveau zu berechnen, wurden Rechnungen auf dem höheren *B3LYP*-Niveau an einem Ausschnitt des Rezeptors durchgeführt, der die Stellung von Bipyridin und Phenylring zueinander klären sollten.

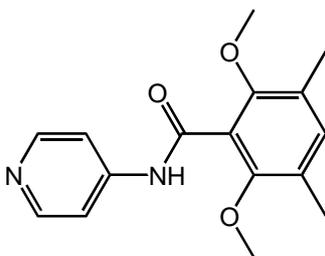


Abb. 6.11: Ausschnitt aus dem Rezeptor mit Amidspacer, an dem Berechnungen für die Konformation des Rezeptors durchgeführt wurden

Als Ausschnitt wurde ein Pyridinring gewählt, der über den entsprechenden Spacer an einen Phenylring mit zwei Methoxygruppen, zur Simulation der Acetalbrücken, und zwei Methylgruppen, die aufgrund der Verbrückung am unteren Ring des Resorcin[4]arens gewählt wurden, gebunden ist (Abbildung 6.11).

Um die Simulation der Acetalbrücken zu verstärken, wurde vor der Rechnung festgelegt, dass beide Methoxygruppen auf derselben Seite des Phenylrings liegen.

Dieses Molekül ist nun klein genug, um in angemessener Zeit auf dem hohen Niveau berechnet werden zu können und sollte eine ausreichende Information über die zu erwartende Konformation zwischen Bipyridin und Erkennungseinheit liefern.

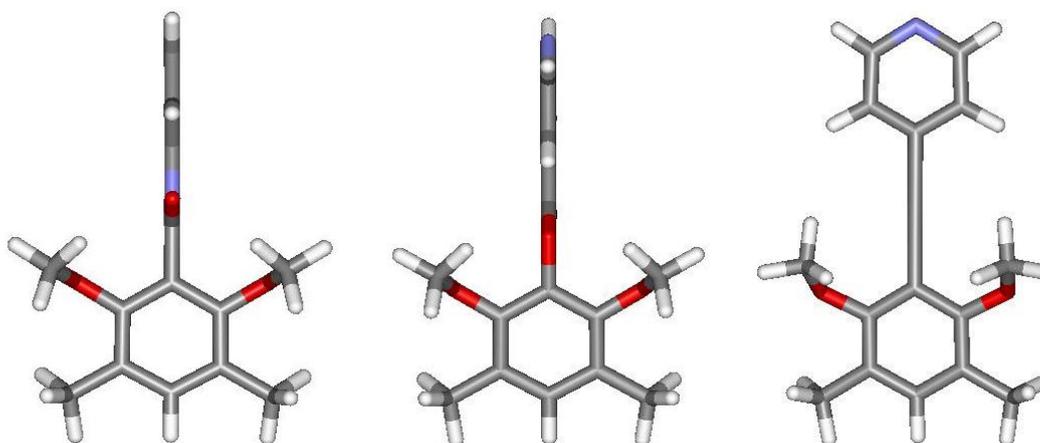


Abb. 6.12: Vergleich von Amid- (links), Ester- (mitte) und Ethinylspacer (rechts) anhand der auf B3LYP/6-21G⁺ Niveau berechneten Strukturen (Sicht von oben auf den Phenylring)

Ein Vergleich der berechneten Strukturen zeigt, dass Pyridin- und Phenylring bei Amid- und Esterspacer nahezu senkrecht zueinander stehen, während sie sich beim Ethindiylyspacer koplanar anordnen (Abbildung 6.12).

Diesen Ergebnissen zeigen, dass für die Synthese von allosterischen Rezeptoren mit auf Resorcin[4]arenen basierenden Erkennungseinheiten 2,2'-Bipyridinbausteine notwendig sind, die sich über eine Ester- oder Amidknüpfung in die Rezeptorarchitektur einbauen lassen.

Dies gilt aber nicht generell für jede Erkennungseinheit. Betrachtet man die Berechnung zur Struktur des heterotopen Rezeptors von *Oliver Haß* (Abbildung 6.10), so erkennt man, dass die koplanare Anordnung von Schalter und Phenylring im Fall der Erkennungseinheit für polare Gäste notwendig ist.

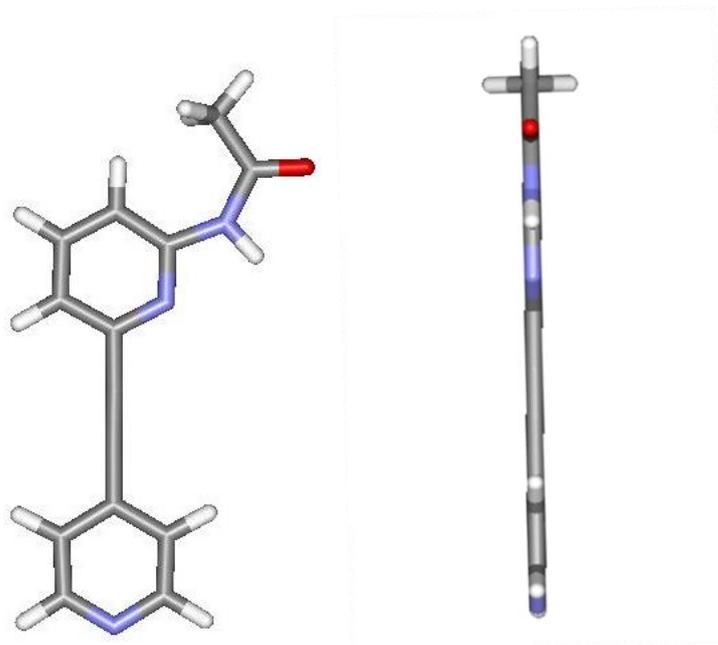


Abb. 6.13: Anordnung der Erkennungseinheit für polare Gäste zum Pyridinring des allosterischen Zentrums (Berechnung auf B3LYP/6-21G* Niveau); links: Ansicht auf die Erkennungseinheit, rechts: Seitenansicht.

Um die Voraussetzungen für eine kooperative Gasterkennung zu haben, müssen im heterotopen Rezeptor das Stickstoffatom aus dem Pyridinring der Erkennungseinheit und

das Wasserstoffatom des Amids auf die Cavität der unpolaren Erkennungseinheit zeigen. Dies trifft dann zu, wenn allosterisches Zentrum und Pyridinring der Erkennungseinheit in einer Ebene vorliegen. Nach den Berechnungen ist dieses dann gewährleistet, wenn man einen Ethindylspacer verwendet. Berechnungen, die zusätzlich noch mit der über einen Ethindylspacer an einen Pyridinring gebundenen polaren Erkennungseinheit gemacht wurden, zeigen dies ebenfalls noch mal (Abbildung 6.13).

Dies verkompliziert den Aufbau von heterotopen Rezeptoren, dieser sollte aber über die synthetisierten Bipyridinbausteine mit unterschiedlichen Substituenten trotzdem möglich sein. Daher wird im Folgenden nicht die Synthese zu einem negativ allosterischen Analogon zu *Haß* homotopen Rezeptor aufgezeigt, sondern auch ein Weg zu heterotopen allosterischen Rezeptoren gesucht, bei denen der strukturelle Fehler aus *Haß* Vorläufer behoben wird.

6.2 Baustein für verbesserte heterotope allosterische Rezeptoren

Für die Synthese eines verbesserten heterotopen Rezeptors wurde zunächst die Strategie verfolgt, von dem Bausteinprinzip etwas abzuweichen und ein Bipyridin aufzubauen, das die fast vollständige Erkennungseinheit für polare Gastfunktionen bereits als Substituenten trägt. Dies hätte den Vorteil, dass die aufwendige *Negishi*-Kupplung erst spät in der Synthesesequenz erfolgen würde.

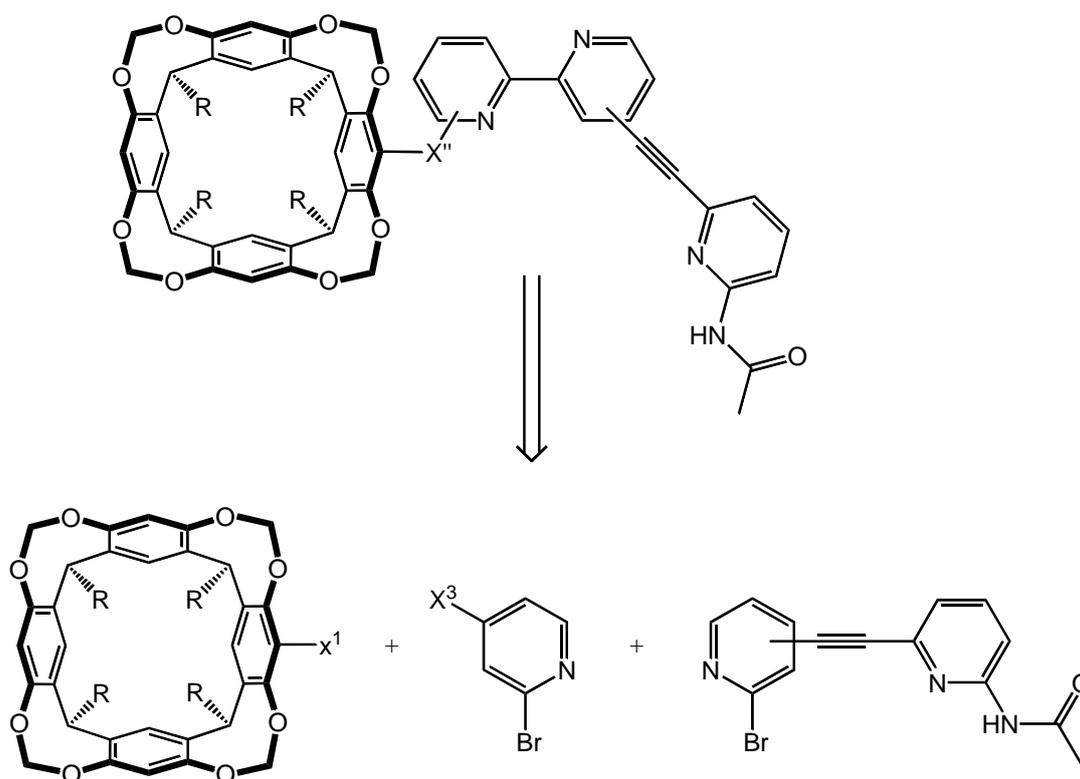


Abb. 6.14: Retrosynthetischer Analyse der verfolgten Synthesestrategie

Dafür wurde zunächst an dem pyrrolgeschützten Pyridin **59** eine *Sonogashira*-Kupplung mit TMS-Acetylen durchgeführt und das Produkt direkt zu 2-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6-ethinylpyridin (**158**) entschützt. Die Reaktion verlief in einer Ausbeute von 84 % und das Produkt konnte nun in einer weiteren *Sonogashira*-Reaktion mit dem kommerziell erhältlichen 2-Brom-4-iodpyridin (**159**) zu 2-Brom-4-(6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-2-yl)ethinylpyridin (**160**) umgesetzt werden, das ebenfalls in einer guten Ausbeute von 78 % erhalten werden konnte.

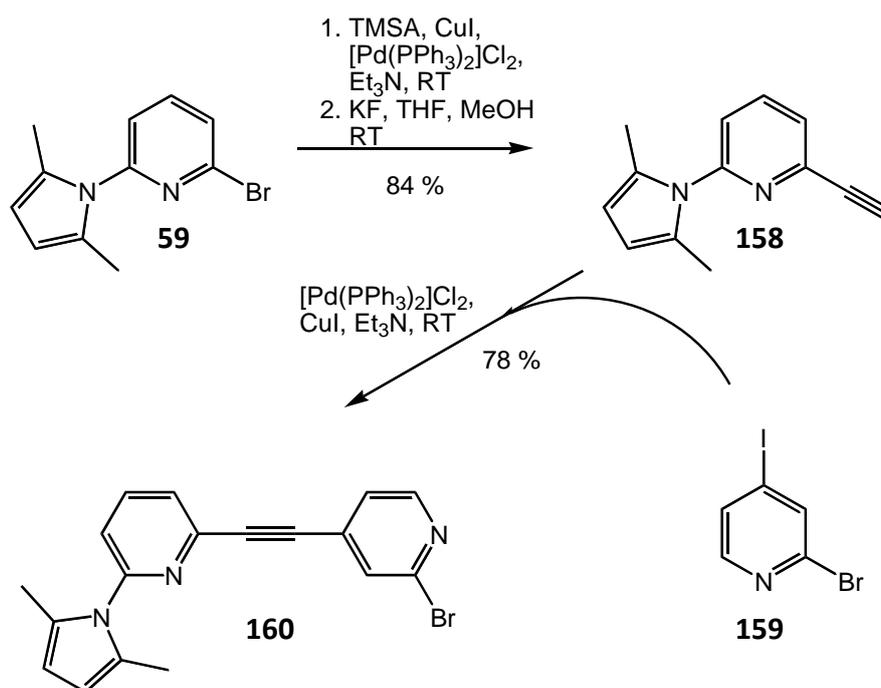


Abb. 6.15: Synthese von 2-Brom-4-(6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-2-yl)ethinylpyridin (**160**)

Die weitere Synthesesequenz sollte zunächst über eine *Negishi*-Kupplung mit einem estergeschützten Carboxypyridin, anschließender Abspaltung der Pyrrolschutzgruppe und Umsetzung des freien Amins mit Acetylchlorid zum Amid verlaufen. Im Anschluss musste dann noch die Esterspaltung am Bipyridin mit abschließender Veresterung mit dem Monohydroxycavitanden **138** durchgeführt werden, um zu dem gewünschten Rezeptor zu gelangen.

Der nächste Schritt war also nun die Kreuzkupplung. Da als Kupplungspartner das estergeschützte Carboxypyridin **97** dienen sollte, wurde **160** als Lithiierungskomponente eingesetzt, da es unter diesen Bedingungen stabiler sein sollte als der Ester. Leider konnte trotz einer verkürzten Lithiierungsdauer von nur 5 Minuten kein Produkt nach der Kreuzkupplung isoliert werden, und da auch **160** nicht dehalogeniert zurückgewonnen werden konnte, liegt die Vermutung nah, dass es sich unter diesen Bedingungen zersetzt hat. Um nun diese Synthesestrategie ganz ausschließen zu können, wurde auch versucht **97** als Lithiierungskomponente einzusetzen, diesmal nur mit 1.1 Äquivalenten *t*-BuLi statt, wie sonst üblich 2.15 Äquivalenten. Aber auch bei dieser Durchführung konnte kein Produkt erhalten werden (Abbildung 6.16).

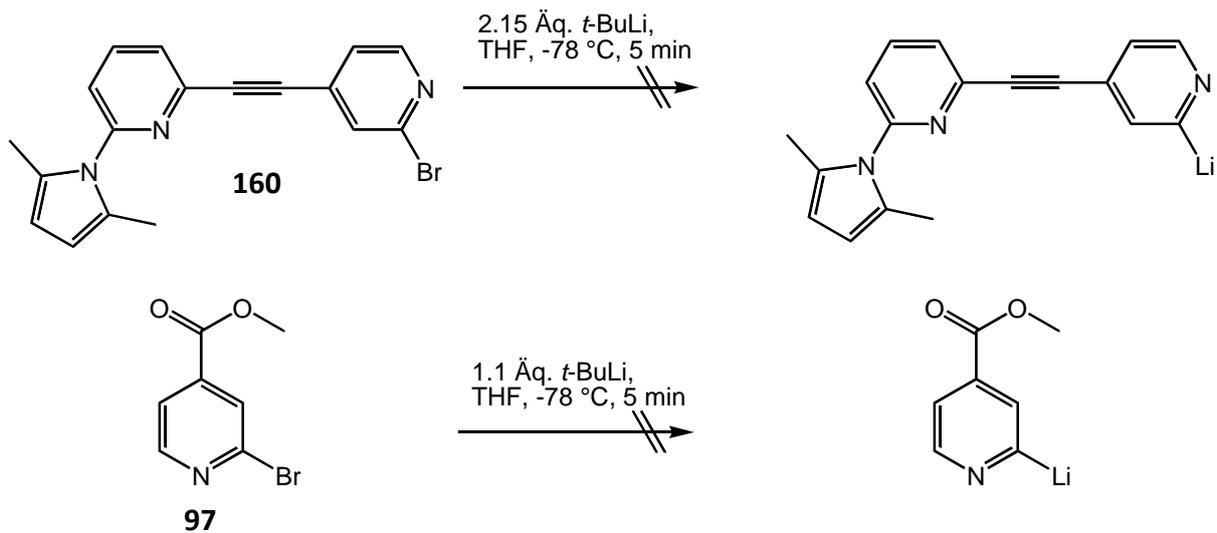


Abb. 6.16: Lithierungsversuche an **160** (oben) und **97** (unten)

Somit musste auf Aufbau über die Bausteine zurückgegriffen werden, bei der alle Erkennungseinheiten der Schalter einzeln synthetisiert werden und abschließend alle Bausteine zum Rezeptor zusammengesetzt werden.

6.2.1 Synthesewege zum heterotopen Rezeptor über einzelne Bausteine

Betrachtet man sich den heterotopen Rezeptor, unabhängig, ob als negativ oder positiv allosterisches System, so erkennt man, das man ihn retrosynthetisch in die jeweils unterschiedlichen Erkennungseinheiten und das 2,2'-Bipyridin aufspalten kann (Abbildung 6.17).

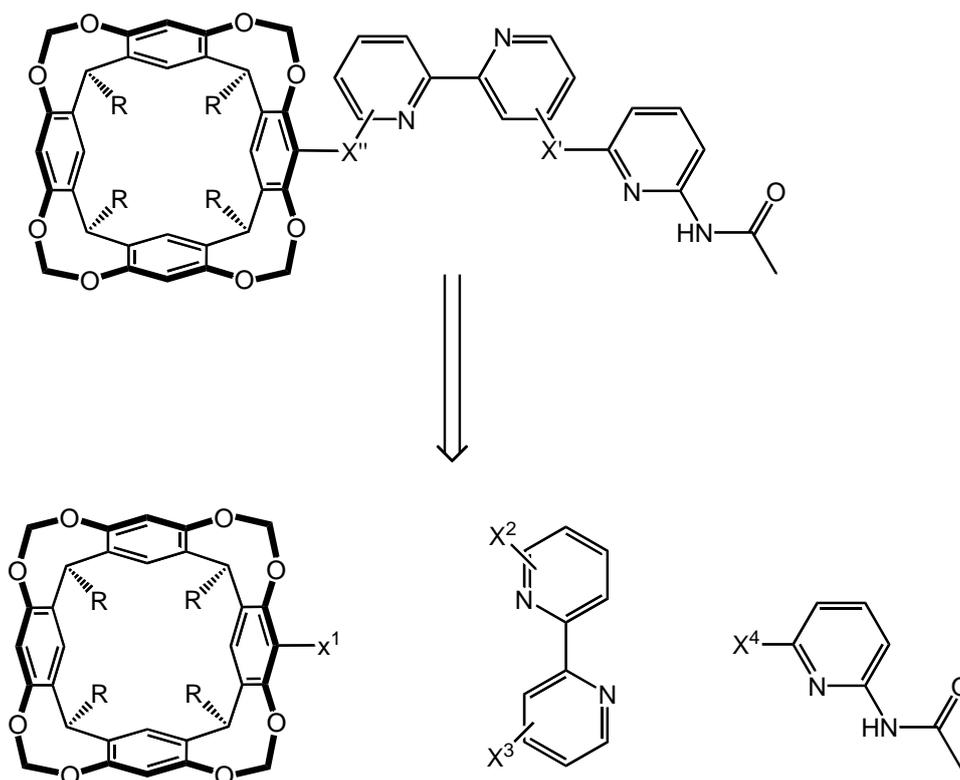


Abb. 6.17: Retrosynthetische Spaltung der heterotopen Rezeptoren in Erkennungseinheiten und allosterisches Zentrum

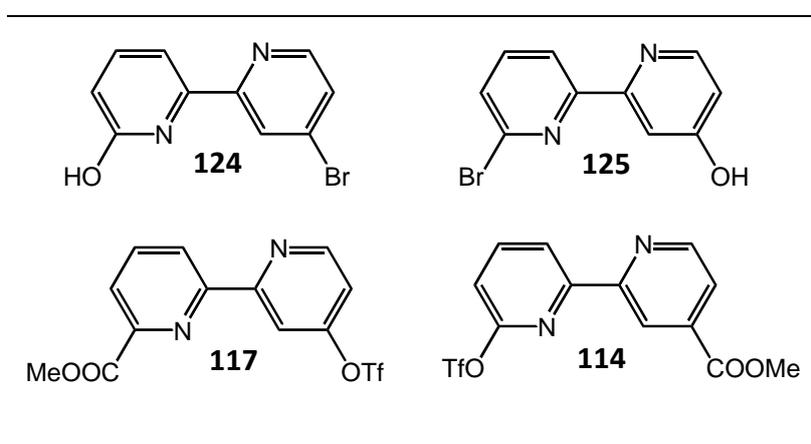
Für einen positiv allosterischen Rezeptor bräuchte man entweder ein 4,4'- oder ein 6,6'-substituiertes 2,2'-Bipyridin und für ein negativ allosterisches Analogon ein 4,6'-difunktionalisiertes 2,2'-Bipyridin. Um die richtige Orientierung des Cavitanden und der Amidpyridineinheit relativ zum Bipyridin zu gewährleisten, sollte das Pyridin über einen Alkinbrücke mit dem Bipyridin verbunden werden, während der Cavitand über eine Ester- oder Amidfunktion an das Bipyridin geknüpft werden sollte.

Somit sollte das Bipyridin als sinnvolle Substituenten sind auf der einen Seite eine Amino-, Hydroxy- oder Carboxyfunktion zum Aufbau einer Ester- oder Amidbrücke, die andere

Position sollte mit einem Halogen- oder Triflat besetzt sein, um über eine *Sonogashira*-Kupplung die zweite Erkennungseinheit einzuführen zu können.

Mit diesen Voraussetzungen erscheinen vier der synthetisierten Bipyridine als besonders vielversprechend für die Syntheseversuche. Zum einen die beiden Bipyridine **124** und **125** mit Hydroxy- und Bromsubstituenten, zum anderen die beiden Bipyridine **117** und **114** mit Carboxy- und Triflatsubstituenten.

Allosterische Zentren für mögliche heterotope Rezeptoren



Tab. 6.3: Übersicht der allosterischen Zentren für heterotope Rezeptoren

Betrachtet man **124** und **125** sollte man meinen, dass mit beiden nahezu identische Rezeptorsysteme aufgebaut werden, gleiches gilt für **117** und **114**. In beiden Fällen erhält man einmal einen Rezeptor mit der Esterbrücke in 6-Position am Bipyridin und dann der mit der Esterbrücke in 4-Position.

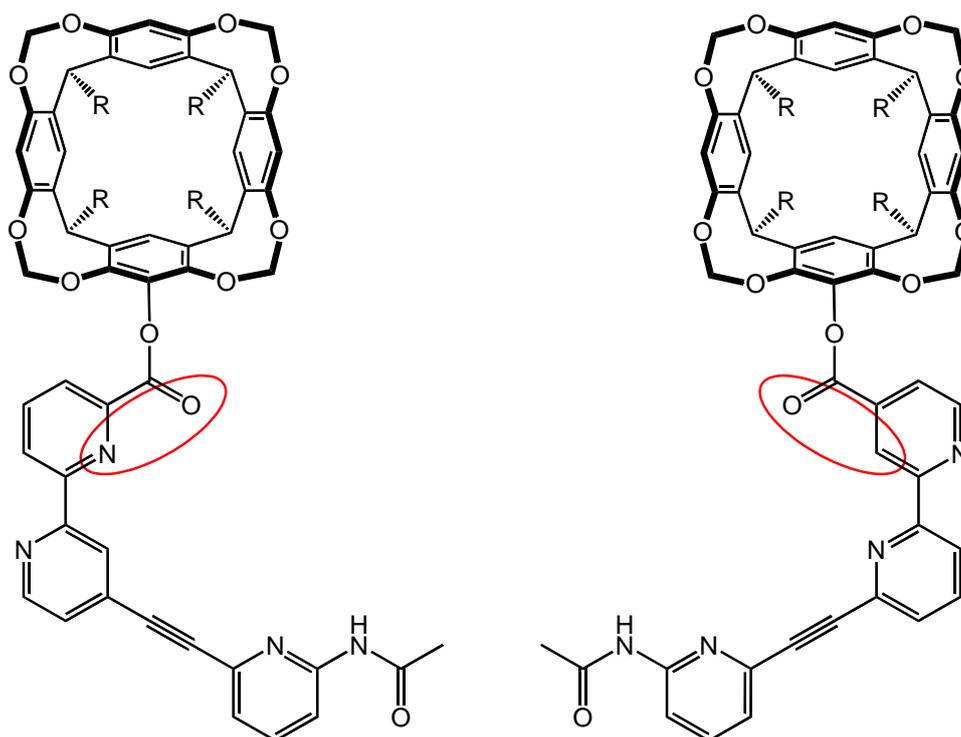


Abb. 6.18: Vergleich der beiden heterotopen Rezeptoren mit **117** und **114** als Schalter

Da die Nähe des Ester zum Ringstickstoff im ersten Rezeptor einen Einfluss auf die Struktur haben kann und auch im Erkennungsverhalten Unterschiede auftreten könnten (Abbildung 6.18). Sollte sich also über einen dieser Schalter ein Rezeptor aufbauen lassen, muss im Folgenden auch der entgegengesetzte Rezeptor synthetisiert werden, um genaue Aussagen zum Erkennungsverhalten und den Einfluss der Spacer treffen zu können.

Ausgehend von diesen Überlegungen wurde nun über Synthesestrategien nachgedacht, die auf einer sinnvollen Reihenfolge der Verknüpfung basieren.

Zunächst musste jedoch noch der Rezeptorarm zur Erkennung von polaren Gästen synthetisiert werden. Dieser wurde bereits in der Arbeit von *Oliver Haß* vorgestellt.^[45] Da hier, wie im Kapitel Design beschrieben, die Verknüpfung mit allosterischen Zentrum über ein Ethindylspacer beibehalten werden kann, konnte die Synthese direkt übernommen werden. So wurde zunächst 2-Amino-6-brompyridin (**57**) in Pyridin mit Acetylchlorid zum entsprechenden Amid (**96**) umgesetzt.

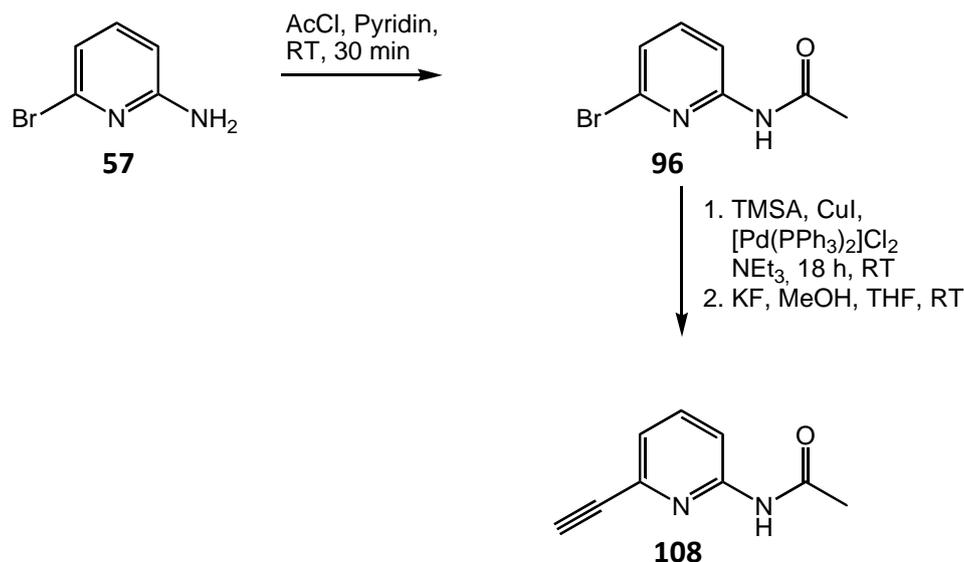


Abb. 6.19: Synthese einer Erkennungseinheit des heterotopen Rezeptors

Dies wurde nun teilweise in einer *Sonogashira*-Reaktion mit TMS-Acetylen umgesetzt, um nach Abspaltung der TMS-Gruppe *N*-(6-Ethynylpyridin-2-yl)-acetamid (**108**) zu erhalten, das wiederum in einer *Sonogashira*-Kupplung mit entsprechenden allosterischen Zentren verknüpft werden kann. Die Umsetzung zu **108** wurde nur mit einer Teilmenge von **96** durchgeführt, um die Möglichkeit zu behalten **96** direkt mit einem ethinylsubstituierten Bipyridin verknüpfen zu können.

Damit waren nun alle benötigten Bausteine vorhanden und konnten in die Überlegungen einbezogen werden. Erste Syntheseüberlegungen wurden ausgehen von Baustein **124** durchgeführt, dabei galt es besonders geschickt vorzugehen, da mehrere Schritte bis zur endgültigen Rezeptorstruktur notwendig sind und die Reihenfolge der Syntheseschritte entscheidend sein kann, ob man den gewünschten Rezeptor erhält oder nicht.

So ist für die Rezeptorsynthese ausgehend von dem allosterischen Zentrum **124** mit einer Bromid- und einer Hydroxyfunktion bzw. der methoxygeschützten Vorstufe **122** zunächst eine *Sonogashira*-Kupplung mit dem Pyridinamid **108** möglich. Dies hätte den Vorteil, dass der relativ aufwendig zu synthetisierende monofunktionalisierte Cavitand **136** erst in der letzten Synthesestufe eingeführt wird. Problematisch ist dagegen die freie Hydroxyfunktion von **124**, die in einer *Sonogashira*-Kupplung zu Problemen führen kann, und da mögliche Komplexierung des Palladiumkatalysators am Bipyridin ohnehin schon die zu erwartende Ausbeute mindert, wurde dieser Syntheseweg verworfen. Geht man von der geschützten

Verbindung **122** aus, tritt zwar das Problem der freien Hydroxyfunktion nicht auf, da aber im Anschluss noch die Demethylierung in Eisessig mit Bromwasserstoff durchgeführt werden muss, könnte an dieser Stelle eine elektrophile Addition des Bromwasserstoffs an den Ethindiy Spacer auftreten, womit auch dieser Syntheseweg verworfen wurde.

Damit bleibt nur die dritte Möglichkeit, nämlich über eine Veresterung den Monocarboxycavitanden (**136**) und 6-Hydroxy-4'-brom-2,2'-bipyridin (**124**) zu verknüpfen, um im Anschluss eine *Sonogashira*-Kupplung durchzuführen, die nun von keiner ungeschützten Hydroxyfunktion mehr gestört wird.

Für die Veresterung sollte **136** in ein Säurechlorid (**157**) überführt werden. Die Darstellung eines Tetracarboxylchloridcavitanden ist literaturbekannt, allerdings ist in dieser Veröffentlichung keine genaue Synthesevorschrift angegeben, lediglich die Bemerkung, dass ein Standardprotokoll verwendet wurde.^[124] Standardvorschriften zur Darstellung von Säurechloriden sind die Umsetzung der Carbonsäuren mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid.

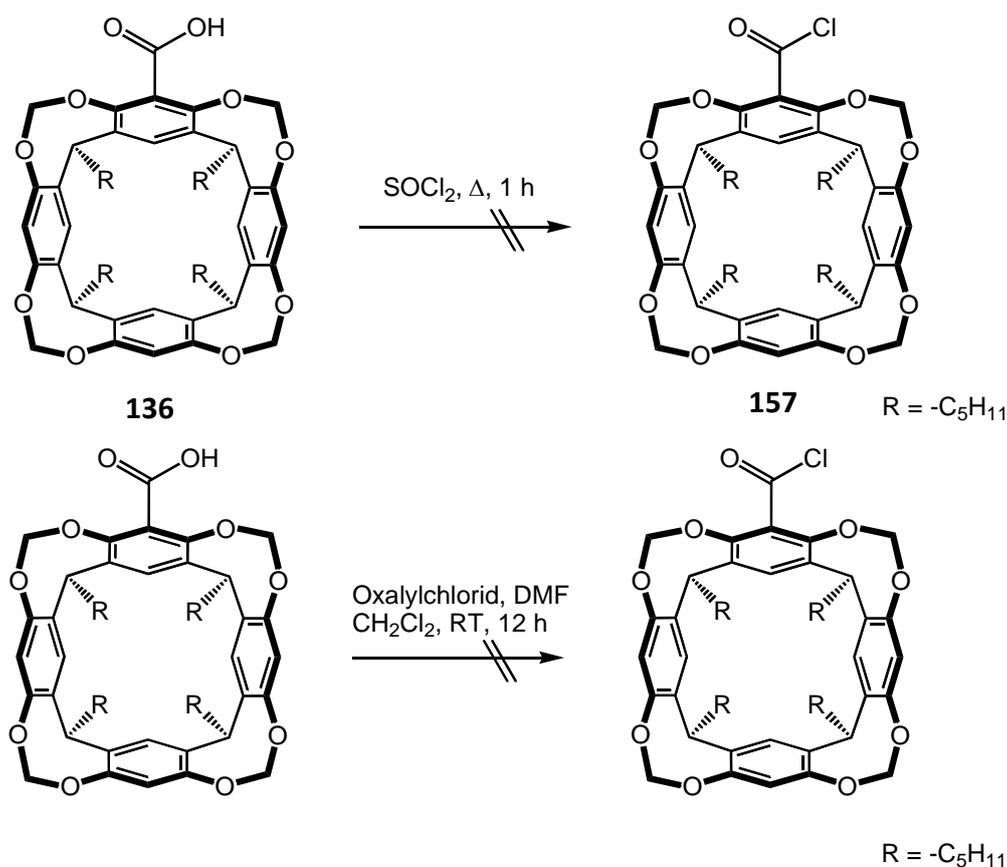


Abb. 6.20: Syntheseversuch des Säurechlorids **157** mittels Thionylchlorid

Es wurden beide Synthesevorschriften ausprobiert, aber sowohl die Umsetzung in Thionylchlorid als auch der Syntheseversuch mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen Dimethylformamid (DMF) führte nicht zu dem gewünschten Erfolg.

Aus beiden Synthesen konnten nur die Edukte zurückgewonnen werden, so dass diese zunächst verworfen wurden und über eine modulare Synthesestrategie ausgehend vom allosterischen Zentrum **114** nachgedacht wurde.

Die Synthesestrategie ausgehend von **114** sieht im ersten Schritt eine *Sonogashira*-Reaktion mit dem Rezeptorarm **108** vor, da eine Verseifung des Esters für eine Verknüpfung mit dem Monohydroxyresorcin[4]aren (**138**) auch die Abspaltung der Triflatgruppe zur Folge hätte. **114** wurde somit mittels $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ und Kupfer(I)iodid in THF und Diisopropylamin mit **108** zur Reaktion gebracht. Zur Verbesserung der Reaktivität wurde Lithiumchlorid zugegeben, wie es *Fraser* bei *Negishi*-Kupplungen mit Triflaten durchführt und wie es von *Jutand* in Studien zu Reaktionsmechanismen von palladiumkatalysierten Reaktion mit Triflaten beschrieben wird.^[125, 126]

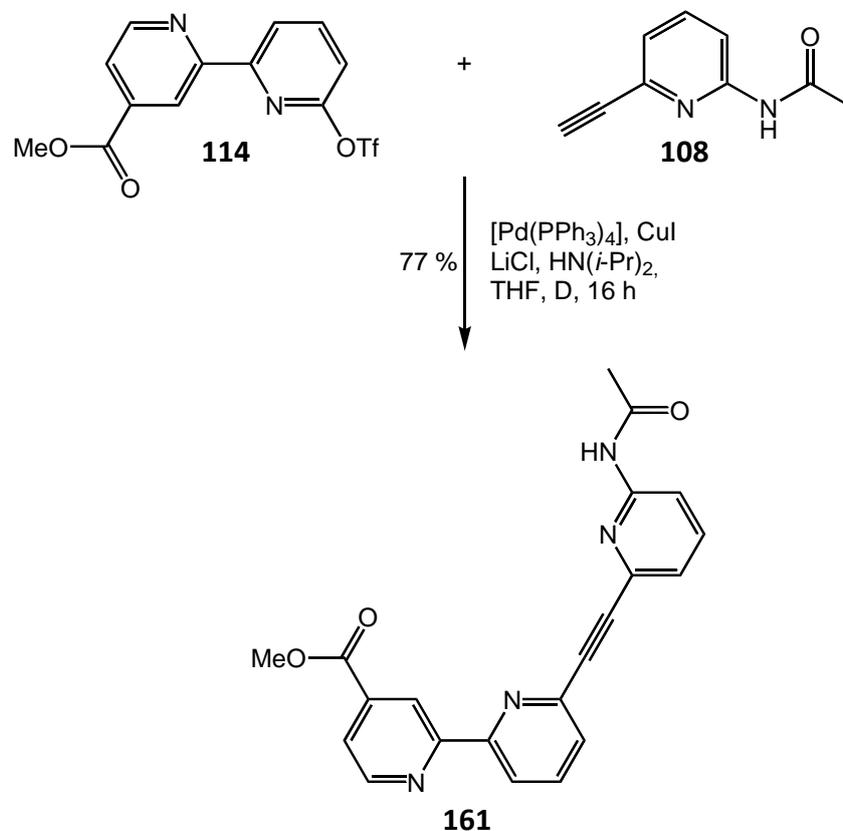


Abb. 6.21: Synthese der Vorstufe für den heterotopen Rezeptor mit Carboxyfunktion am Bipyridin

Die Reaktion verlief in der Ausbeute von 77 % und die geschützte Rezeptorvorstufe 6-(6-*N*-Acetaminopyridin-2-yl)ethinyl-4'-methoxy-carbonyl-2,2'-bipyridin (**161**) konnte somit wie gewünscht erhalten werden.

Bleibt die Entschützung des Esters, um die Verknüpfung mit dem monofunktionalisiertem Resorcinaren **138** durchführen zu können. Problem hierbei ist das Acetamid, das ebenfalls basisch gespalten werden kann. Daher wurde zur Spaltung des Esters **161** nur kurz in einem Lösungsmittelgemisch von Methanol und THF mit NaOH erhitzt. Bereits nach einer halben Stunde zeigte die DC-Kontrolle eine vollständige Umsetzung des Edukts. Aber nach der Isolierung des entstandenen Produktes, stellte sich heraus, dass es sich um 6-(6-Aminopyridin-2-yl)ethinyl-4'-carboxy-2,2'-bipyridin (**162**) handelt und das Acetamid somit zu labil ist, um **161** auf diesem Weg zu entschützen, obwohl es in der Literatur Vorschriften gibt, in denen ein Methylester in Gegenwart eines Acetamids auf diesem Weg entschützt wird.^[127]

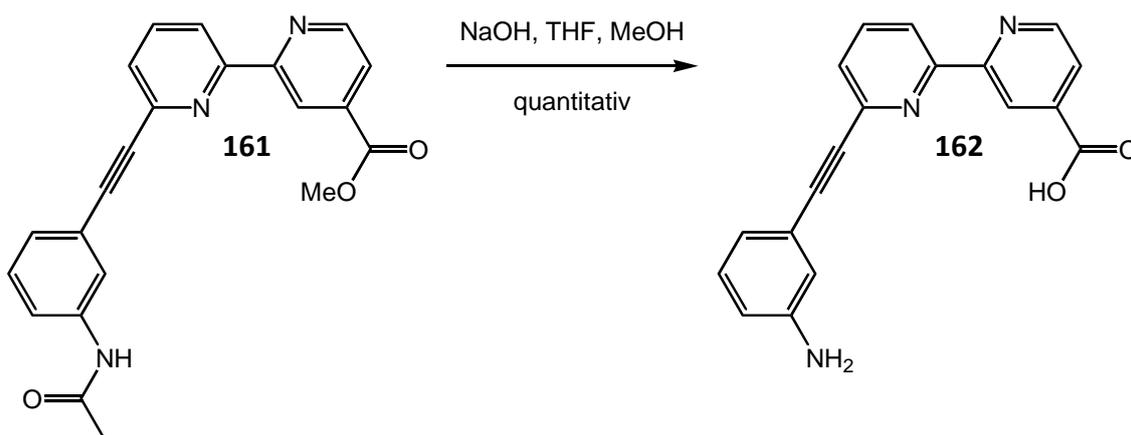


Abb. 6.22: 1. Versuch zur Entschützung des Esters in Gegenwart eines Amids

Auch ein Versuch **161**, ohne Erhitzen zu entschützen lieferte wieder die frei Aminofunktion; eine mildere Entschützung mit Lithiumhydroxid statt Natronlauge könnte hier eine Lösung sein; ein Weg der ebenfalls mehrfach in der Literatur beschrieben ist.^[128, 129] Neben dieser Möglichkeit könnte man durch Umsetzung von **162** mit Acetylchlorid das Amid wiederherzustellen und so das gewünschte 6-(6-*N*-Acetaminopyridin-2-yl)ethinyl-4'-carboxy-2,2'-bipyridin (**163**) erhalten.

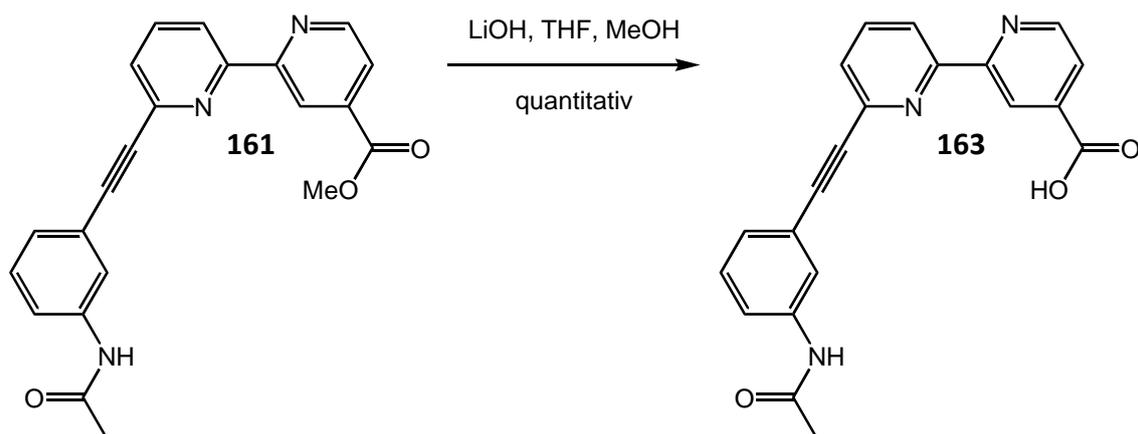


Abb. 6.23: Erfolgreicher Versuch zur Entschützung des Esters in Gegenwart eines Amids mit Lithiumhydroxid

Zunächst wurde die zweite Variante durchgeführt, damit in dieser späten Stufe der Synthesesequenz nicht das Produkt vollständig verloren geht. **162** wurde vorsichtig unter Eiskühlung mit Acetylchlorid umgesetzt und **163** konnte durch die säulenchromatographische Reinigung mit einem Gemisch aus Essigester/Methanol als polares Laufmittel erhalten werden. Da über diese Variante die Rezeptorvorstufe **163** nur schlecht zugänglich ist, wurde die Entschützung der Carboxyfunktion von **161** auch über den alternativen Weg mit Lithiumhydroxid getestet.

Hierfür wurde aus der ursprünglichen Vorschrift lediglich Natriumhydroxid durch Lithiumhydroxid ersetzt und nach zwei Stunden rühren bei Raumtemperatur zeigte die DC-Kontrolle nur noch Produkt, so dass **163** auf diesem Weg quantitativ erhalten werden konnte.

Die Ausgangssituation zur Synthese eines negativ allosterischen heterotopen Rezeptors mit zwei unterschiedlichen Erkennungseinheiten ist durch die erfolgreiche Synthese von **163** und **138** sehr gut. Der letztlich verbleibende Syntheseschritt ist die Veresterung der beiden Komponenten. Hierfür wurde wieder nach dem aus der Rezeptorsynthese von *Oliver Haß* bekannten Protokoll vorgegangen.^[43] Es wurde zunächst versucht, **163** mit Thionylchlorid zum Säurechlorid umzusetzen und dies im zweiten Syntheseschritt mit **138** zur Reaktion zu bringen. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Produkt ließ sich über NMR-Untersuchungen nicht eindeutig identifizieren und auch massenspektrometrische Untersuchungen ergaben

nicht den gewünschten Erfolg. Allerdings legt das NMR-Spektrum die Vermutung nahe, dass es sich nicht um den gewünschten Rezeptor handelt.

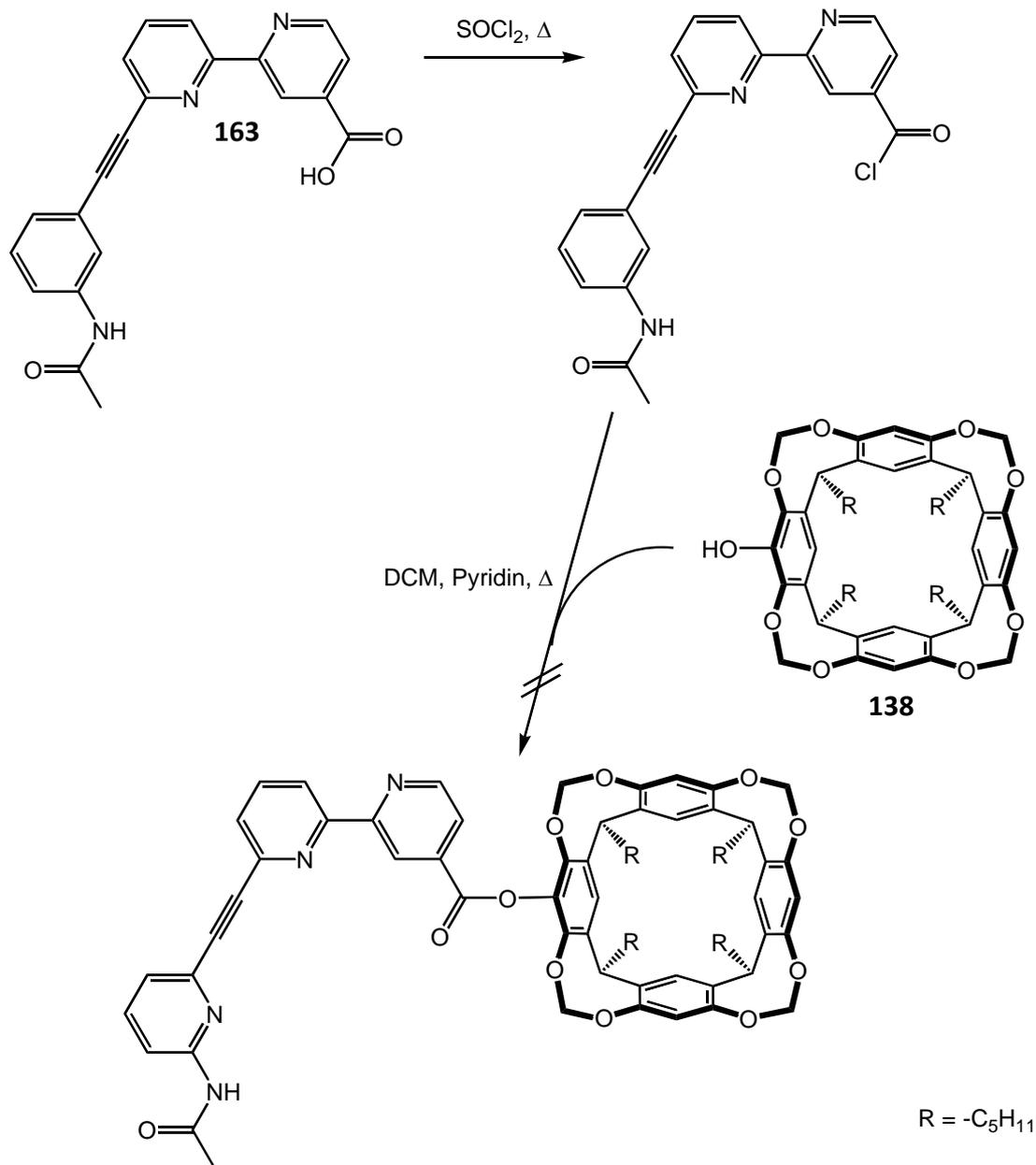


Abb. 6.24: Syntheseversuch des negativ allosterischen Rezeptors mit unterschiedlichen Erkennungseinheiten

Diese Synthesemöglichkeit ist natürlich hier nicht der einzige Weg, eine Veresterungen mit CDI (*Staabs-Reagenz*, Carbonyldiimidazol) oder DCC (*Steglich-Reagenz*, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid) wären nur zwei weitere Möglichkeiten, die hier noch sinnvoll erscheinen. Allerdings war durch den langen Syntheseweg zu **163** die Menge des

abschließend erhaltenen Produkts relativ gering, so dass nach dem ersten Synthesversuch kein weiteres Edukt für einen erneuten Veresterungsversuch mehr zur Verfügung stand. Da aber aufgrund der Vergleichbarkeit zu einem positiv allosterischen Rezeptor ein esterverbrückter homotoper Rezeptor wesentlich interessanter ist. Somit wurde im Folgenden die Aufmerksamkeit der Synthese eines solchen Rezeptors gewidmet.

6.3 Das negativ allosterische Rezeptorsystem

Als Abschluss sollte ein erster negativ allosterischer homotoper Rezeptor hergestellt werden. Dazu wurde wieder auf die modulare Synthesestrategie zurückgegriffen werden, um die Vorteile der Bausteinsynthese nochmals zu verdeutlichen.

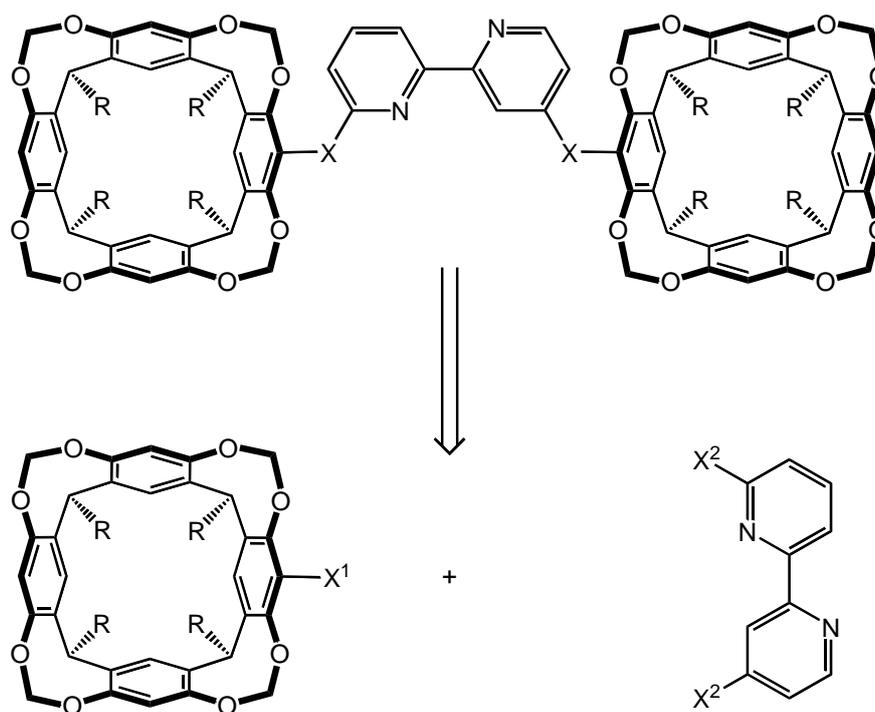
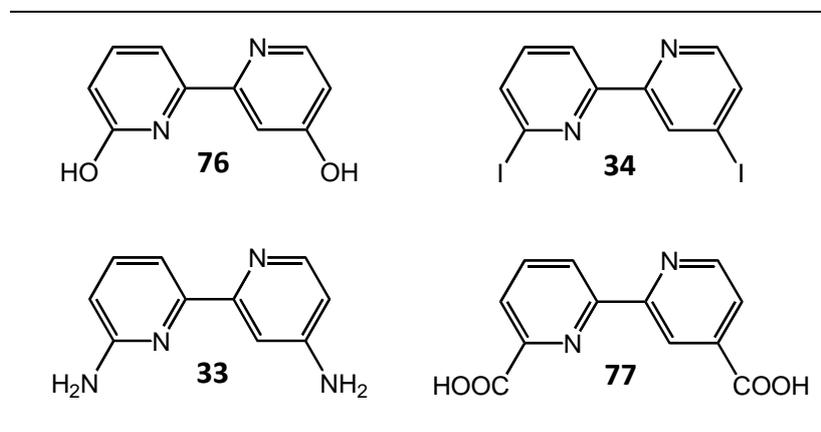


Abb. 6.25: Retrosynthetische Spaltung der homotopen Rezeptoren in Erkennungseinheiten und allosterisches Zentrum

Da identisch funktionalisierte Cavitanen mit dem Schalter verknüpft werden sollen, braucht dieser, anders als beim heterotopen Rezeptor, zwei identische Substituenten. Damit kommen 4 verschiedene in dieser Arbeit vorgestellte Bipyridine als potenzielle Schalter in Betracht (Tabelle 6.4.). Neben den in der Tabelle genannten Bipyridinen wären theoretisch auch das dibromiert Bipyridin **26** und einem aus dem Dihydroxybipyridin **76** herstellbarem Ditriflat (**78**) als Schalter denkbar, da diese aber für identische Reaktionen wie an **34** in Frage kommen, wurden sie aufgrund der geringeren Reaktivität in den Überlegungen zurückgestellt. Auch **34** fiel den Überlegungen aus dem Kapitel Design (6.1) zum Opfer, das diese Ethindyl- und *para*-Phenylspacer als geeignete Brücken für dieses Rezeptorsystem ausschlossen. Nach diesen Überlegungen blieben also zunächst **76**, **33** und **77**. Für alle drei

wurden mit **136** und **138** bereits Cavitandbausteine synthetisiert, die für eine Verknüpfung geeignet wären.

**Allosterische Zentren für mögliche
homotope Rezeptoren**



Tab. 6.4: Übersicht zu den synthetisierten allosterischen Zentren für homotope Rezeptoren

Das Bipyridin **77** wurde schließlich aus zwei Gründen für den Syntheseversuch ausgewählt:

1. Die Überführung von **136** in ein Säurechlorid hat bei der Synthese zum heterotopen Rezeptor nicht funktioniert und eine Veresterung mittels CDI und DCC wurde noch nicht erfolgreich durchgeführt, somit erscheint eine Verknüpfung mit **33** oder **76** nicht so erfolversprechend wie mit **77**.
2. Eine Verknüpfung über einen Ester mit der Carbonylgruppe am Bipyridin macht den negativ allosterischen Rezeptor besser mit dem positiv allosterischen System von *Haß* vergleichbar, da über die Einflüsse der Spacer auf das Erkennungsverhalten nur Vermutungen angestellt werden können.

Mit der Entscheidung für **77** bleibt die Frage, ob sich überhaupt eine Rezeptorstruktur bildet, die eine für Erkennungsversuche geeignete Präorganisation besitzt. Somit wurde mittels *molecular modelling* berechnet, ob sich eine für die Gasterkennung geeignete Struktur bildet. Die Berechnungen zeigten, wie in Abbildung 6.26 dargestellt, dass sich das Bipyridin planar in *anti*-Stellung der Stickstoffe anordnet und sich die Erkennungseinheiten direkt gegenüberstehen, die optimalen Voraussetzungen für eine erfolgreiche Gasterkennung also gegeben wären. Allerdings gibt diese Berechnung nur einen Hinweis darauf, dass sich die

gewünschte Rezeptorstruktur ausbilden könnte, wie die Berechnungen von *Oliver Haß* zu seinem heterotopen Rezeptor gezeigt haben.

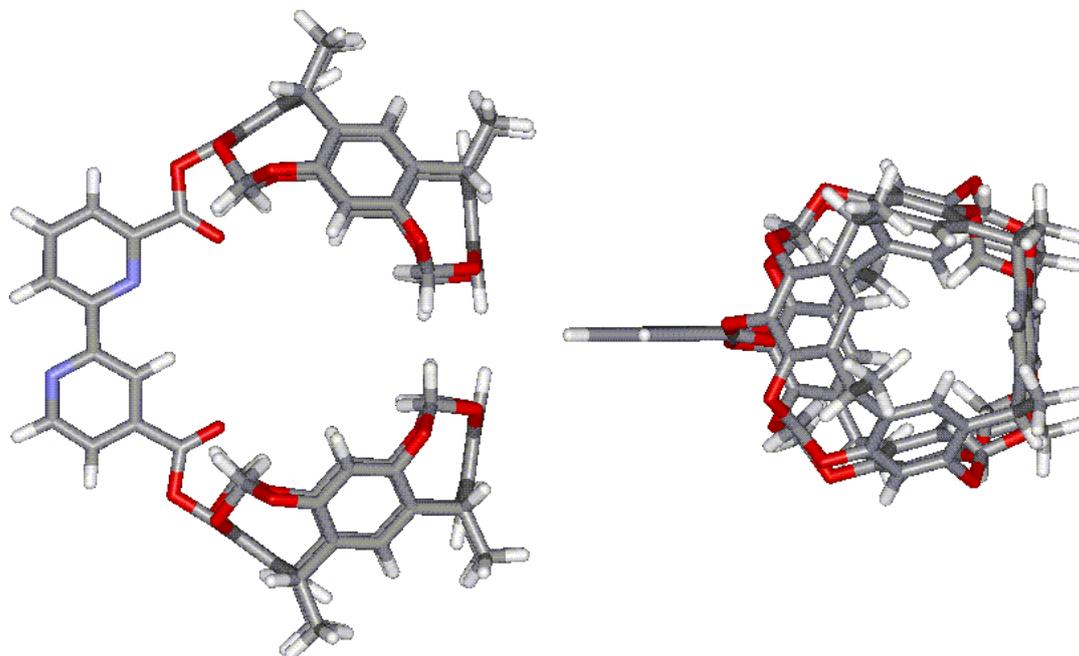


Abb. 6.26: *PM3-TM*-optimierte Darstellung eines negativ allosterischen Rezeptors mit Estergruppen als Spacer (links: Seitenansicht, rechts: Ansicht von oben)

Aber die Berechnung zeigt, dass die gewünschte Struktur zumindest ein lokales Energieminimum bildet und die Orientierung der Cavitanen für eine kooperative Erkennung nicht von vorneherein ausgeschlossen ist. Die Übertragung der Rezeptorstruktur mit einem 4,4'-substituierten 2,2'-Bipyridin als Schalter auf eine mit einem 4,6'-substituiertes 2,2'-Bipyridin als Schalter wurde somit versucht.

6.3.1 Synthese des allosterischen Rezeptors

Nach der Auswahl der Bausteine und der rechnerischen Überprüfung der erwarteten Struktur, blieb die Synthese des Rezeptors. Die vielversprechendeste Synthesemöglichkeit war das Protokoll nach dem der Rezeptor von *Oliver Haß* synthetisiert wurde. So wurde Dicarboxy-2,2'-bipyridin (**77**) mittels Thionylchlorid zum Disäurechlorid umgesetzt, das nach Entfernen des überschüssigen Thionylchlorids direkt in Dichlormethan und Triethylamin mit dem Monohydroxyresorcinaren (**138**) verestert wurde. Auf diesem Weg konnte der erste

negativ allosterische Rezeptor (**Rez**) in einer Ausbeute von 55 % erhalten werden (Abbildung 6.27).

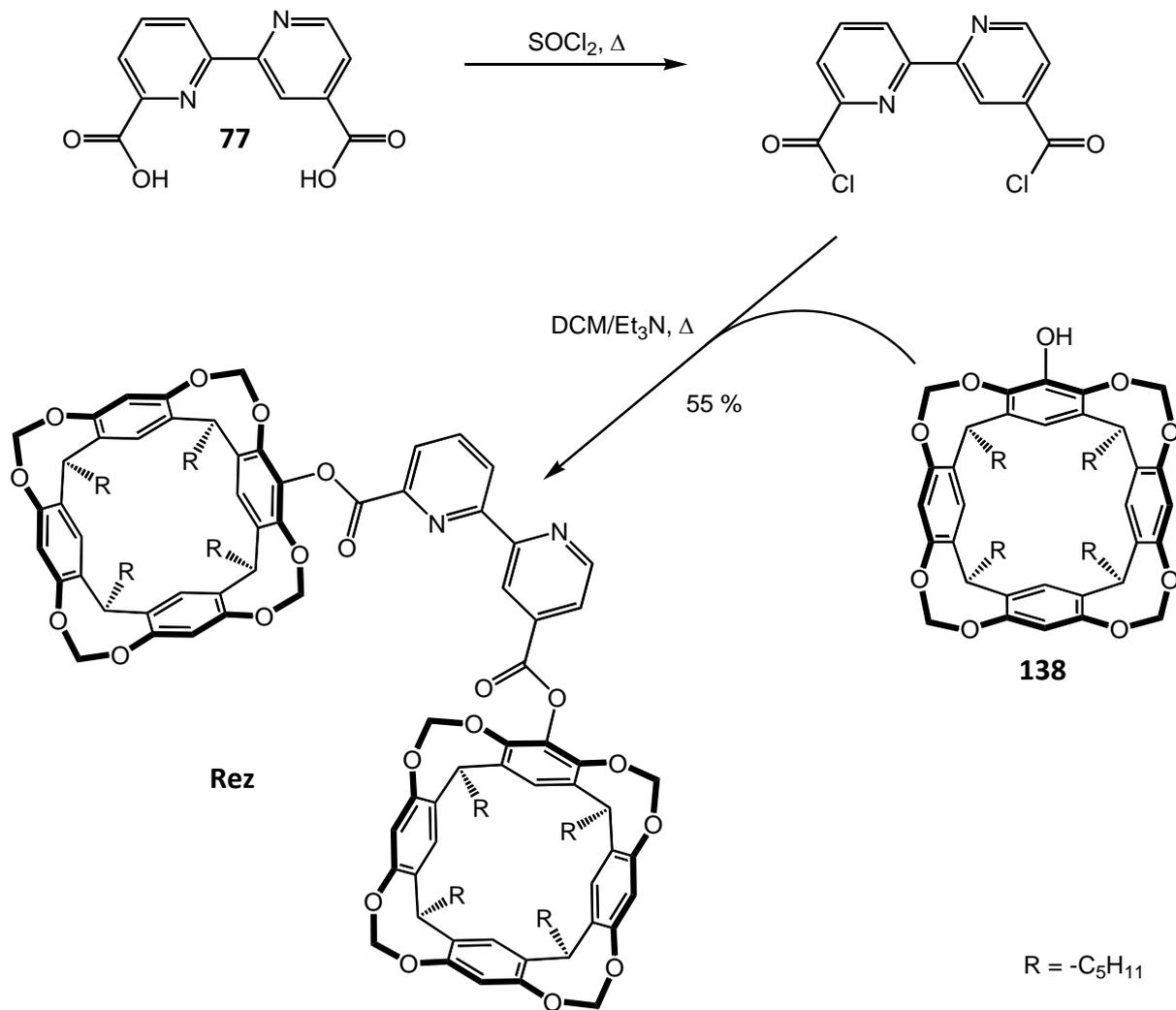


Abb. 6.27: Synthese des esterverbrückten negativ allosterischen Rezeptors (**Rez**)

6.3.2 Erkennungseigenschaften

Nach der Synthese des Rezeptors bleibt die Untersuchung seines Erkennungsverhaltens. Um das Erkennungsverhalten vollständig aufklären zu können, müssen Untersuchungen mit dem „eingeschaltetem“ und dem „ausgeschaltetem“ Rezeptor durchgeführt werden; daher muss vor der Erkennung geeigneter Gastmoleküle zunächst die Schaltbarkeit des Rezeptors untersucht werden.

6.3.2.1 Komplexierungsversuche mit verschiedene Metallsalzen

Um als allosterisches System wirken zu können, muss unser Rezeptor in der Lage sein, Metallionen als Effektoren unter Änderung seiner Konformation zu binden. *Oliver Haß* konnte mit seinem homotopen Rezeptor bereits die Schaltbarkeit durch die Komplexierung eines Silber(I)salzes zeigen.^[43, 44] Mit dem heterotopen Rezeptor zeigte er neben der Schaltbarkeit durch Zugabe von $[\text{Ag}(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$ ebenfalls die Komplexierung des Kupfer(I)salzes $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$.^[45] Im Fall des außen geschalteten Rezeptors erhielt er einen 2:1-Komplex von Ligand zu Metallion. Um nun eine 1:1-Stoichiometrie im Komplex zu erhalten hat *Oliver Haß* zwei mögliche Lösungswege eingeschlagen: Zum einen die Bildung eines Rheniumkomplexes ausgehend vom Pentacarbonyl-rheniumchlorid, das nur ein 1:1-Komplex mit den Bipyridin eingeht, während die anderen Koordinationsstellen mit drei Carbonyl und einem Chlorid besetzt sind. Dieser Komplex ist ungeladen ist und kann somit in den positiv allosterischen Rezeptoren von *Haß* keine diesbezüglichen Wechselwirkungen mit dem Gast eingehen. Ein Vorteil ist die hohe Stabilität; so ist der Komplex wasser- und luftstabil und lässt sich sogar säulenchromatographisch reinigen. Allerdings birgt diese Stabilität auch einen großen Nachteil, da die einfache Schaltbarkeit verloren geht.

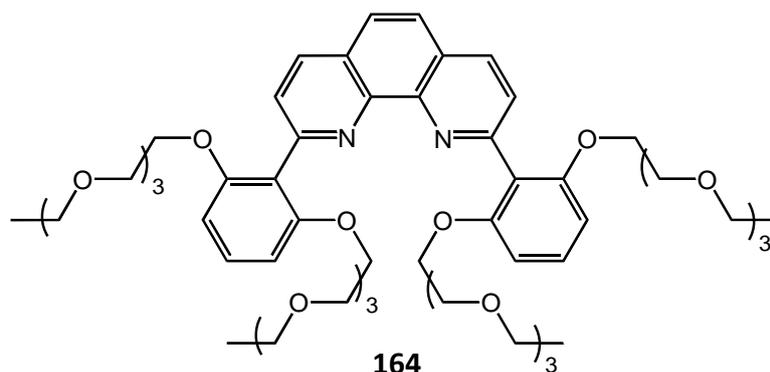


Abb. 6.28: Der in Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Lüning* synthetisierte Phenanthrolinligand

Zum anderen wurde in einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Lüning* aus Kiel ein sterisch anspruchsvolles Phenanthrolin (**164**) (Abbildung 6.28) synthetisiert, mit dem nun zwei Ziele verfolgt werden sollten. Als erstes sollte sich ein 1:1:1-Komplex aus Phenanthrolin, Rezeptor und Kupfer(I)-Ion bilden, wodurch zunächst das Ziel, einen Rezeptorkomplex mit nur einer Bindungstasche zu erhalten, erreicht wäre. Zweitens ist durch eine gezielte Funktionalisierung des Phenanthrolinliganden eine Veränderung im Löslichkeitsverhalten möglich. Auch würde hier im Gegensatz zum Rheniumkomplex die Schaltbarkeit erhalten bleiben.

Im Folgenden sollte nun der negativ allosterische Rezeptor (**Rez**) in seinem Komplexierungsverhalten gegenüber Kupfer(I)- und Silber(I)-salzen untersucht werden. Dabei sollte auch überprüft werden, ob sich mit **164** ein 1:1:1-Komplex von **Rez**, Kupfer(I) und Phenanthrolin bildet. Wichtig ist aber vor allem die Untersuchung des möglichen Rheniumkomplexes, da dieser als ungeladener Komplex in Mesitylen- d_{12} löslich sein sollte. Mesitylen- d_{12} ist so groß, dass es nicht in die von Rezeptor gebildete Cavität passt, somit steht das NMR-Lösungsmittel bei den Erkennungsexperimenten nicht in Konkurrenz zum Gastmolekül. Um eine abschließende Bewertung des Erkennungsverhaltens zu erhalten müssen auch Erkennungsexperimente mit dem Metallkomplex durchgeführt werden, um ausschließen zu können, dass dieser auch in der Lage ist Gastmoleküle zu binden. Dies ist natürlich nur möglich, wenn sich der Metallkomplex auch in dem Lösungsmittel löst, in den die Erkennungsexperimente mit „eingeschaltetem“ Rezeptor durchgeführt wurden.

6.3.2.2 Kupfer- und Silberkomplexe des allosterischen Rezeptors

Zunächst wurde das Komplexierungsverhalten gegenüber Kupfer(I)- und Silber(I)ionen untersucht. Dafür wurden zu einer Lösung des Rezeptors A in Benzol- d_6 ein bzw. ein halbes Äquivalent *Tetrakisacetonitrilkupfer(I)tetrafluoroborat* oder *Bisacetonitrilsilber(I)tetrafluoroborat* in Acetonitril- d_3 gegeben, um zu untersuchen, ob sich 2:1- oder 1:1-Komplexe ausbilden.

Nach der Zugabe des Kupfersalzes färbte sich die Lösung tiefrot, was auf eine erfolgreiche Komplexierung schließen ließ. Die Lösungen der Silberkomplexe zeigte kaum Verfärbungen. Zur Charakterisierung der Komplexe wurden jeweils $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Lösungen aufgenommen. Dabei zeigen die Spektren der Kupfer(I)komplexe durch ihre höhere Labilität die für sie typischen stark verbreiteteren Signale, während die Signale des Silber(I)komplexes relativ scharf sind. Insgesamt kann man aus den Spektren nicht nur die erfolgreiche Komplexbildung, sondern durch eine deutliche Verschiebung der Cavitandsignale auch konformelle Änderung, also die Schaltung des Rezeptors ablesen.

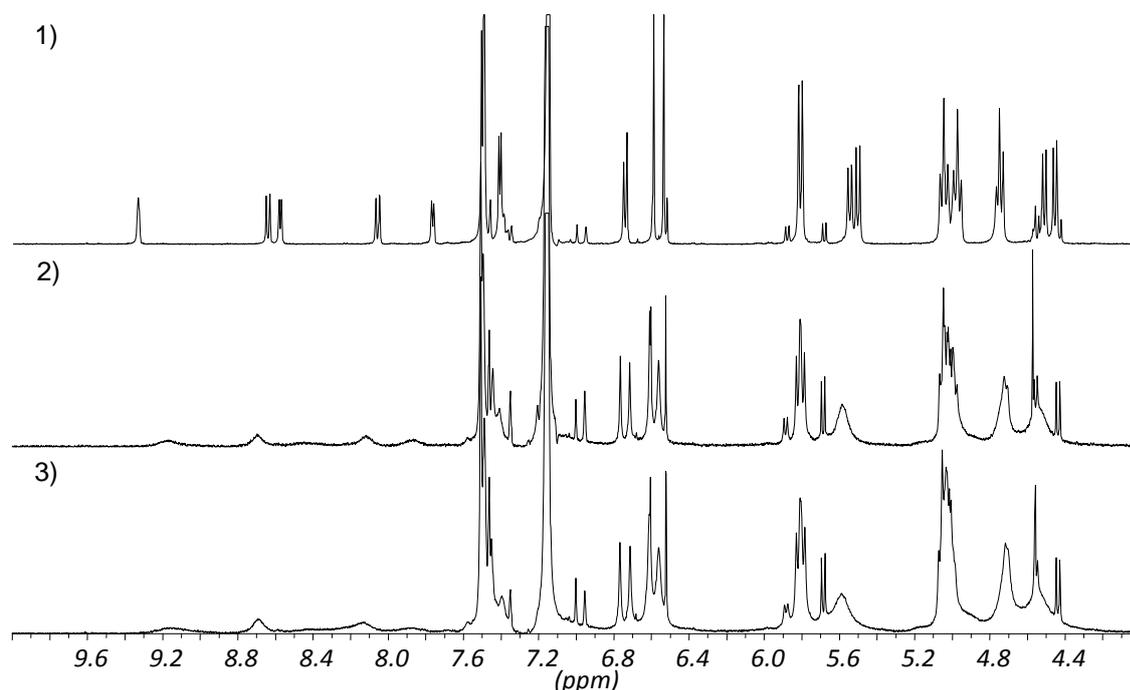


Abb. 6.29: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (400.1 MHz, RT, Benzol- d_6 /Acetonitril- d_3 8:1): 1) Rezeptor A, 2) Rezeptor A/ $[\text{Cu}(\text{CN})_4]\text{BF}_4$ 1:1, 3) Rezeptor A/ $[\text{Cu}(\text{CN})_4]\text{BF}_4$ 2:1

Allerdings lässt sich anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren allein nicht aufklären, ob es sich um einen 1:1- oder 2:1-Komplex handelt.

Im Fall der Kupfer(I)komplexe kann man zwischen den Signalen im Spektrum der 1:1-Mischung und denen im Spektrum der 2:1-Mischung keine weitere Verschiebung feststellen. Desweiteren sind im Spektrum der 2:1-Mischung keine Signale für den freien Liganden zu erkennen (Abbildung 6.29). Beides zusammen lässt auf einen 2:1-Komplex schließen, was aber noch durch massenspektrometrische Untersuchungen belegt werden muss.

Die NMR-Spektren der Silber(I)komplexe geben ein anderes Bild. Auch hier zeigt das Spektrum der 2:1-Mischung keinen freien Ligand, aber die Signale sind gegenüber denen im Spektrum der 1:1-Mischung deutlich verschoben, was auf gemittelte Signale und somit einen schnellen Austausch im Metallkomplex hinweist. Aus diesem Grund wurden ebenfalls NMR-Spektren einer Mischung 4:1 und einer Mischung 1:2 von Ligand zu Metallsalz aufgenommen (Abbildung 6.30).

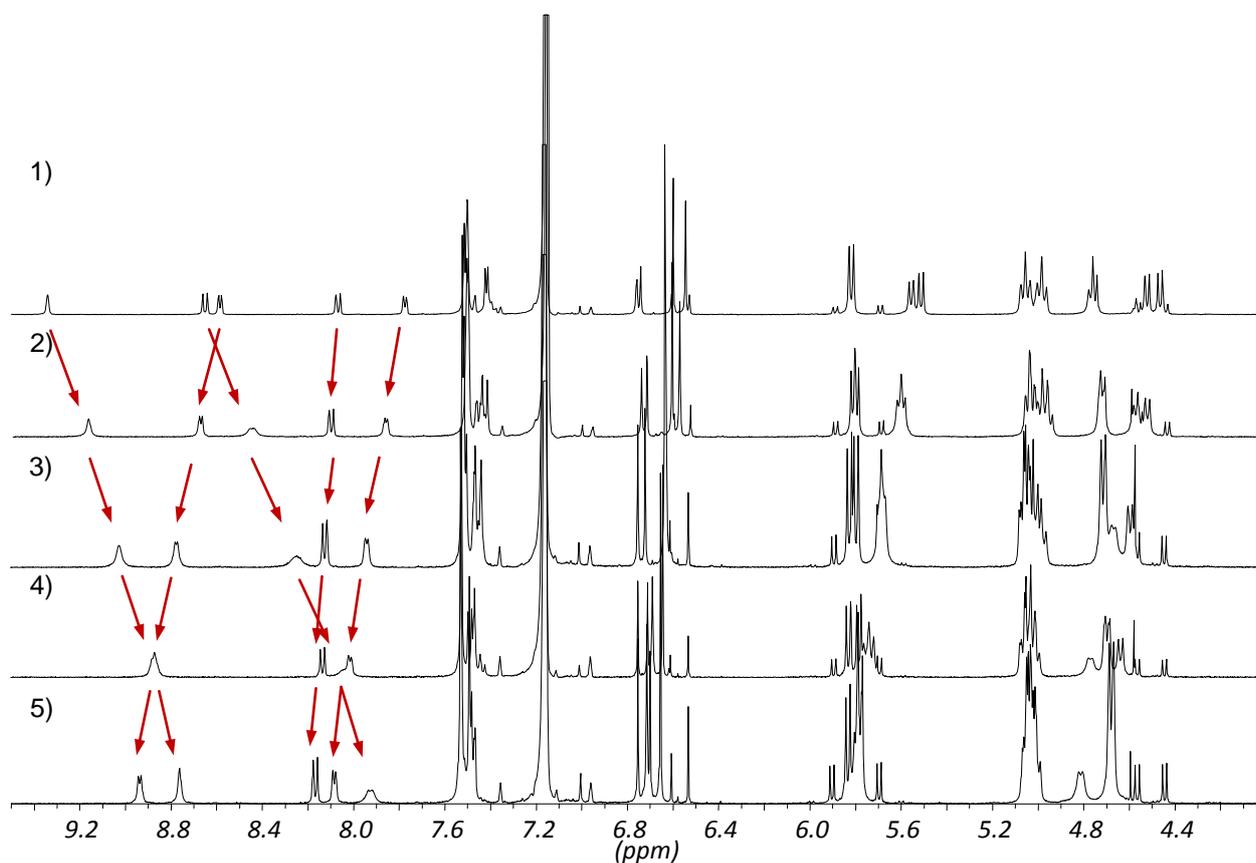


Abb. 6.30: ¹H-NMR-Spektren (400.1 MHz, RT, Benzol-*d*₆/Acetonitril-*d*₃ 8:1): 1) Rezeptor A, 2) Rezeptor A/[Ag(CN)₂]BF₄ 4:1, 3) Rezeptor A/[Ag(CN)₂]BF₄ 2:1, 4) Rezeptor A/[Ag(CN)₂]BF₄ 1:1, 5) Rezeptor A/[Ag(CN)₂]BF₄ 1:2

In allen Fällen lässt sich eine deutliche Verschiebung der Signale feststellen und ein Sättigungspunkt scheint auch in der 1:2-Mischung von Ligand zu Metall nicht erreicht zu sein.

Um nun genauere Aussagen über die Komplexstöchiometrie treffen zu können wurden massenspektrometrische Untersuchungen durchgeführt. Die Proben hierfür wurden zunächst durch Verdünnen der NMR-Proben mit Acetonitril hergestellt. Dabei zeigte sich, dass der Kupferkomplex vollständig seine Farbe verlor und sowohl Kupfer- als auch Silberkomplex kaum detektierbar waren. Aus diesem Grund wurden erneut Proben aus den NMR-Proben hergestellt und diesmal mit Dichlormethan verdünnt. Aus diesen Proben ließen sich nun Massenspektren mit ausreichender Intensität aufnehmen.

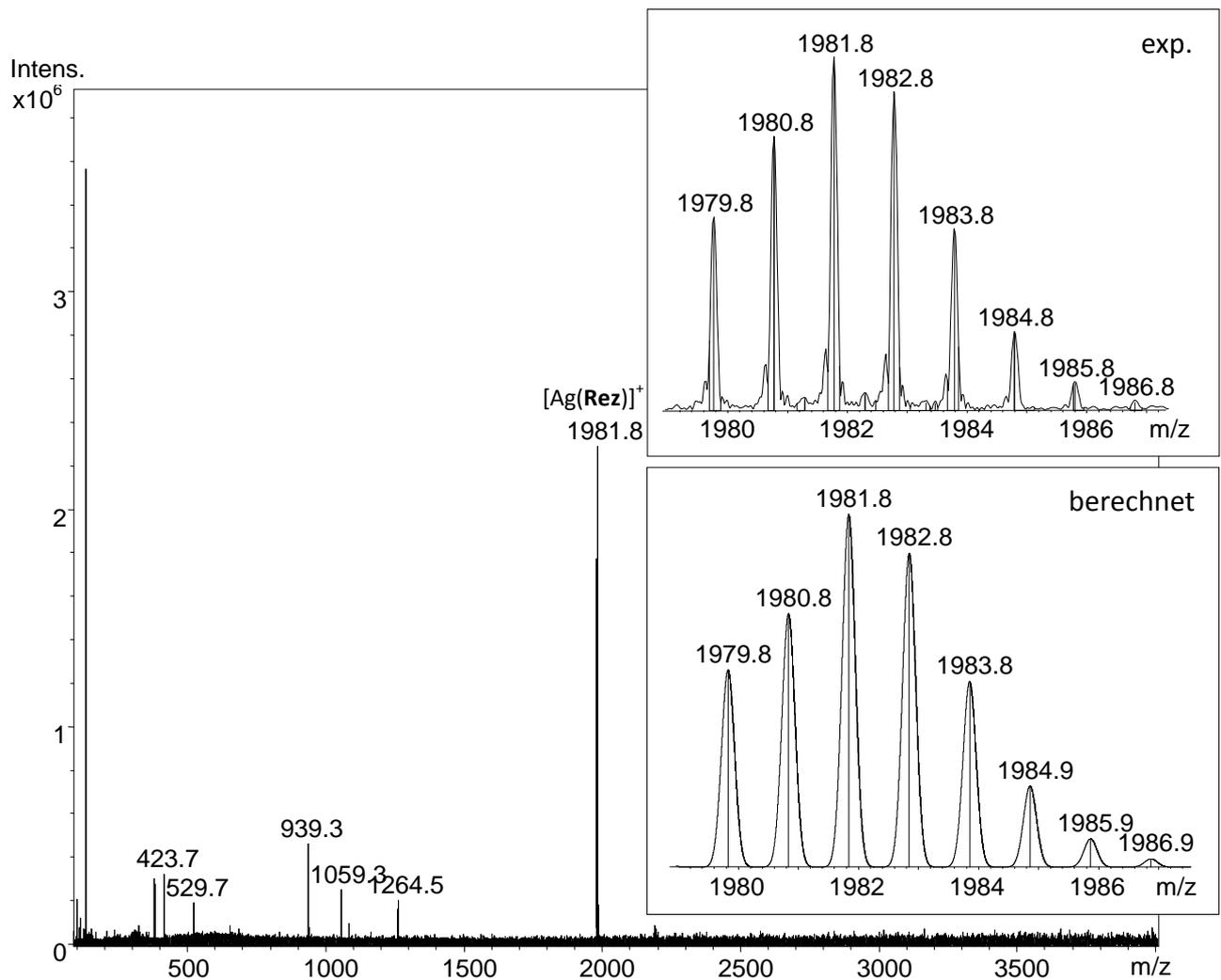


Abb. 6.31: ESI-Massenspektrum des [Ag(Rez)]⁺-Komplexes, rechts: gemessenes Isotopenmuster (oben) und berechnetes Isotopenmuster (unten) des 1:1-Silberkomplexes

Das Spektrum des Silberkomplexes zeigt einen Massepeak bei m/z 1981.8, der dem des [Ag(Rez)]⁺-Komplexes entspricht. Ein Peak für den [Ag(Rez)₂]⁺-Komplex ist nicht vorhanden (Abbildung 6.31). Dies ist kein Beleg dafür, dass der 2:1-Komplex nicht gebildet wird, da der Komplex relativ instabil ist und bei der Ionisierung möglicherweise direkt zerfällt, aber da

nicht mal ein Signal mit sehr geringer Intensität vorhanden ist, ist dies schon ein deutlicher Hinweis, dass der 1:1-Komplex bevorzugt gebildet wird.

Da sich Acetonitril bei der Erstellung der Proben zur massenspektrometrischen Untersuchung als nachteilhaft erwiesen hat, da es offensichtlich die Komplexbildung beeinträchtigt, wurden die Silberkomplexe nochmals unter Verwendung des Lösungsmittelgemisches Benzol- d_6 /DMF- d_7 hergestellt und NMR-spektroskopisch untersucht. Für die Kupferkomplexe kam dies nicht in Frage, da Kupfer(I)salze in DMF nicht lange stabil sind. Die aus diesen erneuten Experimenten gewonnenen NMR-Spektren sind in Abbildung 5.5 abgebildet.

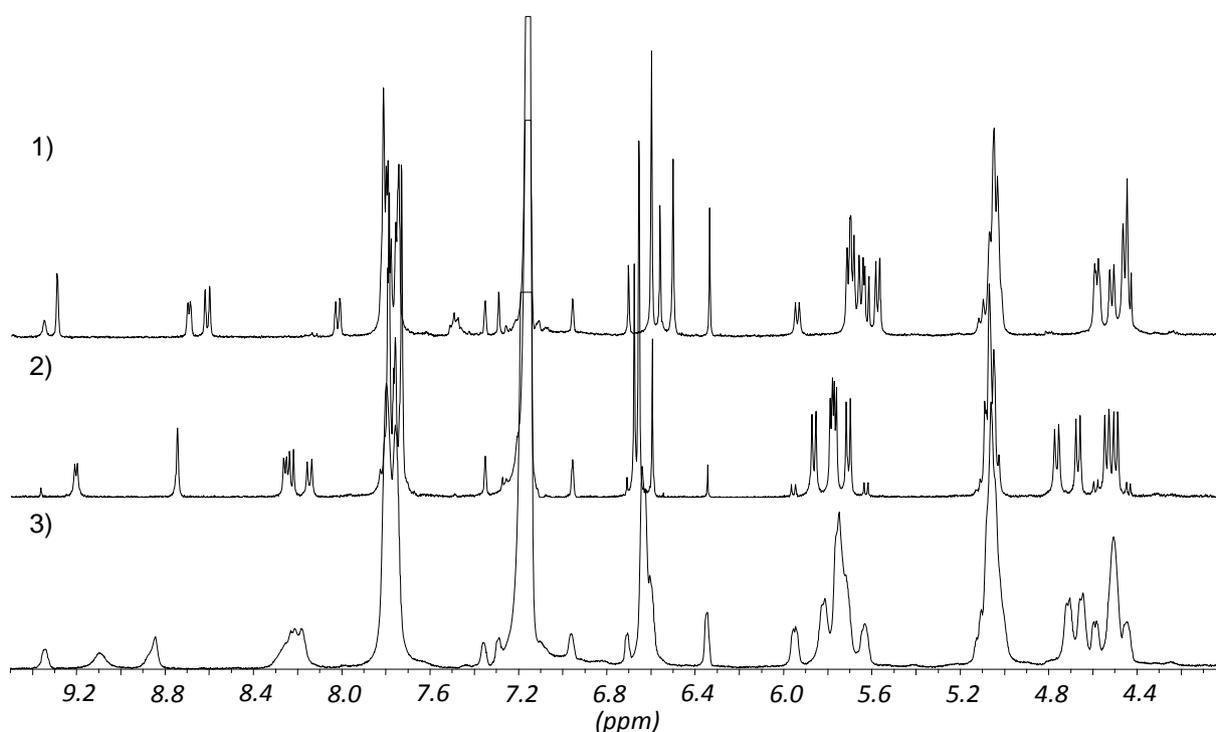


Abb. 6.32: ^1H -NMR-Spektren (400.1 MHz, RT, Benzol- d_6 /DMF- d_7 8:1): 1) Rezeptor A, 2) Rezeptor A/[Ag(CN) $_2$]BF $_4$ 1:1, 3) Rezeptor A/[Ag(CN) $_2$]BF $_4$ 2:1

Das Spektrum der 1:1-Mischung zeigt deutlich scharfe Signale, die auf einen stabileren Komplex hindeuten, als in dem Lösungsmittelgemisch mit Acetonitril. Das Spektrum der 2:1-Mischung zeigt hingegen breite Signale, die auf einen schnellen Austausch zwischen freiem Ligand und Komplex hindeuten könnten.

Bei der Untersuchung der noch fehlenden Massenspektren für die Kupferkomplexe ließ sich die Vermutung, dass es sich um 2:1-Komplexe handelt, nicht bestätigen. Die Spektren der 1:1- und 2:1-Mischung sind nahezu identisch. Abbildung 6.33 zeigt das Spektrum, das aus der

verdünnten NMR-Lösung mit der 2:1-Mischung von Rezeptor zu Kupfersalz aufgenommen wurde. Der Peak mit der höchsten Intensität zeigt den 1:1-Komplex. Ein Peak für den 2:1-Komplex ist nur in deutlich geringerer Intensität vorhanden. Somit lässt sich auch für den Kupferkomplex festhalten, dass bevorzugt der 1:1-Komplex gebildet wird und der fehlende freie Ligand im NMR-Spektrum der 2:1-Mischung ebenfalls auf einen schnellen Austausch zwischen freien Ligand und Komplex zurückzuführen ist.

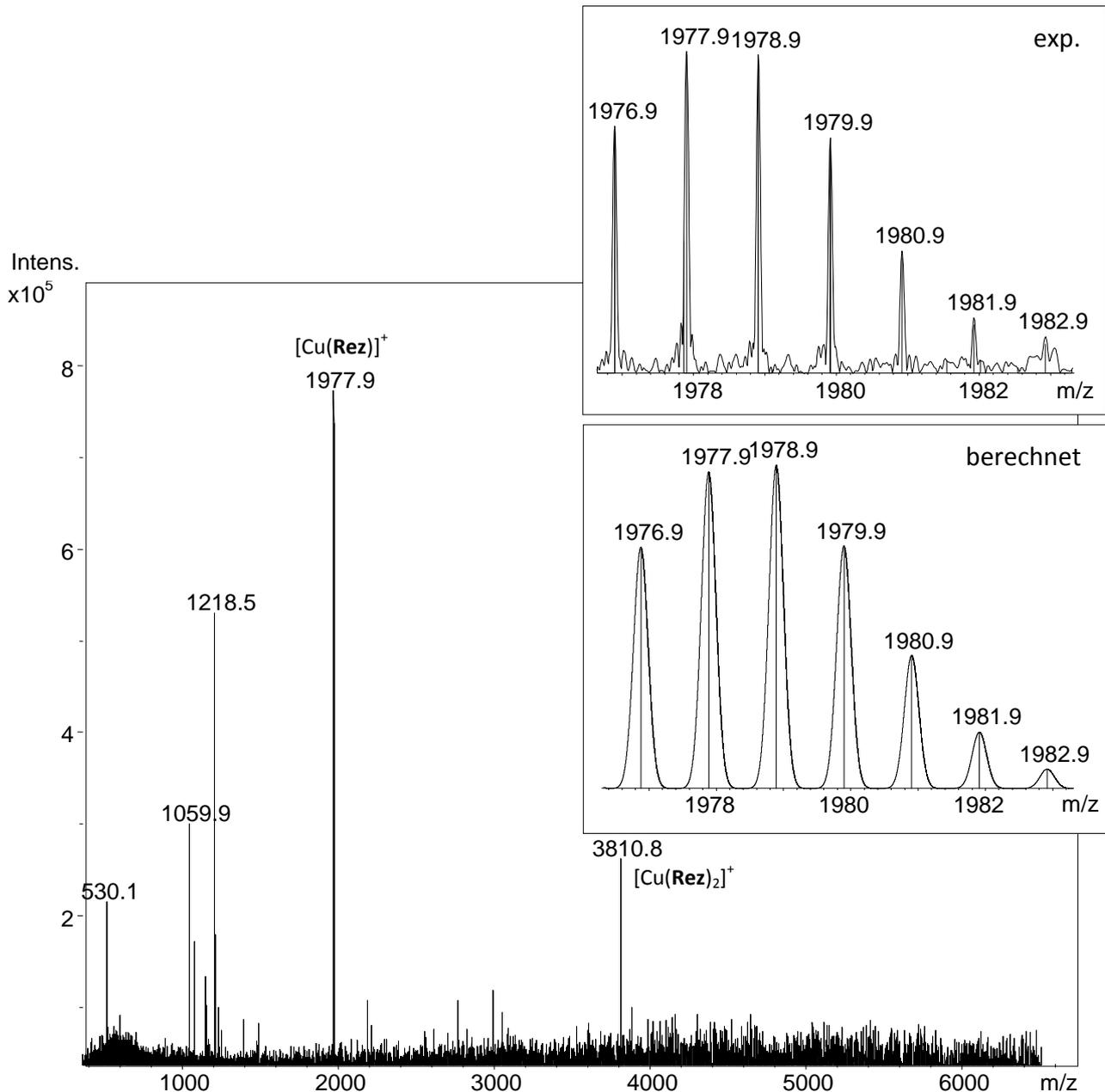


Abb. 6.33: ESI-Massenspektrum des $[\text{Cu}(\text{Rez})\text{CH}_3\text{CN}]^+$ -Komplexes, rechts: gemessenes Isotopenmuster (oben) und berechnetes Isotopenmuster (unten) des 1:1-Kupferkomplexes

Somit lässt sich der Rezeptor über die Komplexbildung von Kupfer(I)- und Silber(I)-Ionen schalten und es werden die gewünschten 1:1-Komplexe gebildet. In beiden Fällen findet ein schneller Austausch zwischen freiem Ligand und Komplex statt. Leider sind die Komplexe nicht in Mesitylen- d_{12} löslich, wodurch keine abschließende Untersuchung des Erkennungsverhaltens möglich ist.

6.3.3 Palladiumkomplexe des allosterischen Rezeptors

Neben den Kupfer- und Silberkomplexen wurden auch Palladiumkomplexe des Rezeptors untersucht. Dafür wurde analog zu Herstellung der bisherigen Komplexe zu einer Lösung des Rezeptors in Benzol- d_6 ein Äquivalent *Tetrakis*acetonitrilpalladiumtetrafluoroborat in Acetonitril- d_3 gegeben.

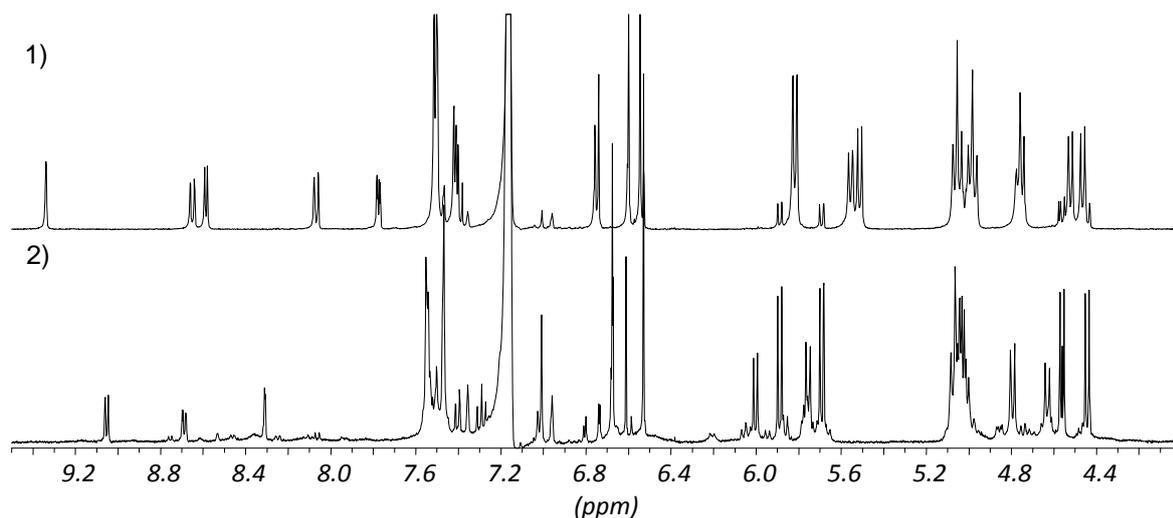


Abb. 6.34: ^1H -NMR-Spektren (400.1 MHz, RT, Benzol- d_6 /Acetonitril- d_3 8:1): 1) Rezeptor, 2) Rezeptor/[Pd(CH₃CN)₄]BF₄ 1:1

Das von dieser Lösung aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum zeigt durch die deutliche Verschiebung der Bipyridinsignale eine erfolgreiche Komplexbildung. Allerdings zeigen sich im NMR-Spektrum des Komplexes die Signale der im Spektrum des freien Liganden nur als minimale Verunreinigung enthaltenen Resorcin[4]arenschale deutlich verstärkt. Dies deutet auf einen Zerfall des Rezeptors hin (Abbildung 6.34).

Genau wie bei den Kupfer- und Silberkomplexen wurden auch hier wieder massenspektrometrische Untersuchungen durchgeführt. Dafür wurden wiederum die NMR-Proben mit Acetonitril verdünnt und dann mittels ESI-MS untersucht. Das Signal mit der höchsten Intensität zeigt einen 1:1-Komplex des einarmigen Liganden, bei dem eine

Resorcin[4]arenschale fehlt, mit Palladium und einem Acetonitrilmolekül (Abbildung 6.35). In deutlich geringer Intensität ist der $[\text{Pd}(\text{OH})(\text{Rez})\text{CH}_3\text{CN}]^+$ -Komplex zu finden. Somit findet man hier die Vermutung bestätigt, dass eine Esterbrücke des Rezeptors unter diesen Bedingungen gespalten wird. Das fehlende Signal für die dadurch frei gewordene Resorcin[4]arenschale lässt sich damit erklären, dass das Spektrum im positiven Modus aufgenommen wurde und die Resorcin[4]arenschalen nach den Untersuchungen von *Shuxia Zhu* besser im negativen Modus nach Zugaben von Anionen detektierbar sind.^[119]

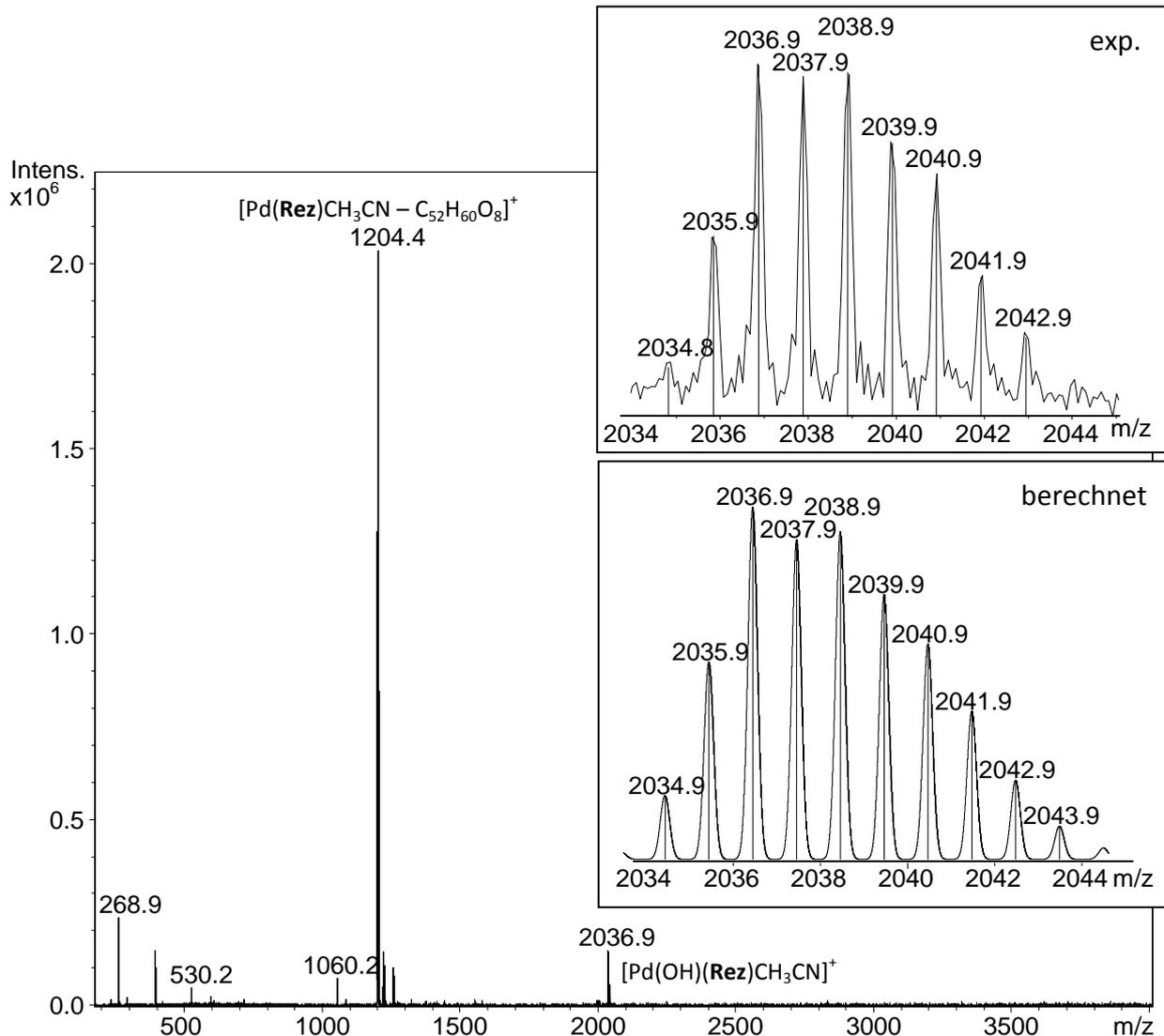


Abb. 6.35: ESI-Massenspektrum des $[\text{Pd}(\text{OH})(\text{Rez})\text{CH}_3\text{CN}]^+$ -Komplexes, rechts: gemessenes Isotopenmuster (oben) und berechnetes Isotopenmuster (unten) des 1:1-Palladiumkomplexes

Damit lässt sich festhalten, dass mit Palladium sich zwar die erwünschten 1:1-Komplexe bilden lassen, aber der Rezeptor unter den gewählten Bedingungen nicht stabil ist.

6.3.4 Rheniumkomplexe des allosterischen Rezeptors

Die Synthese des Rheniumkomplexes wurde analog der Synthesevorschrift von *Oliver Haß* durchgeführt.^[45] Dabei zeigte sich, dass der Komplex des negativ allosterischen Rezeptors nicht nach bereits einer Stunde vollständig gebildet wird und auch nicht stabil genug für eine säulenchromatographische Reinigung ist. Daher wurde die Vorschrift abgeändert und der Ligand für 24 h zusammen mit Pentacarbonylrheniumchlorid bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde auf die säulenchromatographische Reinigung verzichtet und die Reaktionslösung lediglich mit Wasser ausgeschüttelt. Der Rheniumkomplex konnte auf diese Weise in quantitativen 100 % erhalten werden und mittels NMR-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen werden.

Zur vollständigen Analytik wurde der Komplex auch massenspektrometrisch untersucht. Problem bei dieser Untersuchung war, dass es sich um einen ungeladenen Komplex handelt, der sich im ESI-MS schlecht ionisieren lässt. Aus diesem Grund war es *Oliver Haß* auch nicht möglich seine Rheniumkomplexe massenspektrometrisch nachzuweisen.^[45] Hier waren die Untersuchungsergebnisse von *Shuxia Zhu* wieder nützlich.^[119] Durch die Zugabe von Tetraethylammoniumbromid zur mit Acetonitril verdünnten NMR-Lösung des Rheniumkomplexes ließ sich der Komplex im negativ Modus des ESI-MS detektieren. Das zugehörige gemessene und berechnete Isotopenmuster ist in Abbildung 6.36 dargestellt.

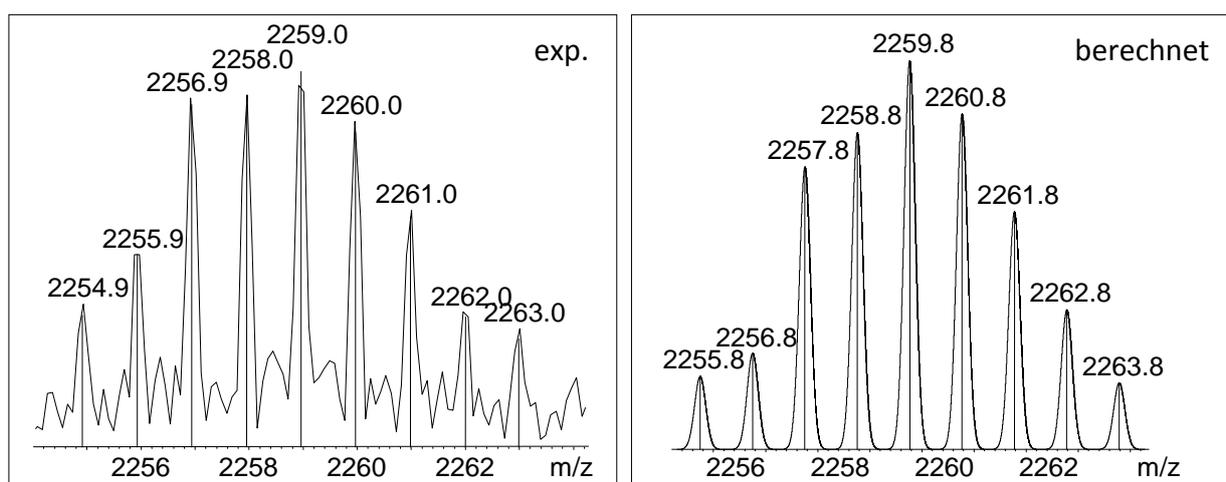


Abb. 6.36: $[\text{Re}(\text{Cl})(\text{CO})_3(\text{Rez})]@\text{Br}^-$ -Komplexes, links: gemessenes Isotopenmuster; rechts: berechnetes Isotopenmuster

Nach Abschluss aller Experimente mit dem Rheniumkomplex wurde, aufgrund der geringeren Stabilität, die sich bei der säulenchromatographischen Reinigung gezeigt hatte, versucht, den Ligand durch Waschen mit EDTA-Lösung zurückzugewinnen und damit auch die wiederholbare Schaltbarkeit des Rezeptors über einen Rheniumkomplex zu überprüfen. Im Gegensatz zu den sonst üblicherweise sehr stabilen Rheniumkomplexen, ließ sich der Rezeptor hier vollständig aus dem Komplex zurückgewinnen.

Damit ist der Rheniumkomplex nicht nur der ideale Komplex zur Untersuchung des Erkennungsverhaltens, sondern eignet sich, entgegen der ersten Annahmen, auch ideal zum Schalten des Rezeptors, wenn man von der relativ langen Synthese des Komplexes absieht.

6.3.5 Kupferkomplexe von Phenanthrolin und dem allosterischen Rezeptor

Abschließend wurde noch versucht einen Kupferkomplex von Rezeptor und **164** herzustellen und hier ebenfalls die Ergebnisse mit denen des Rezeptors von *Oliver Haß* zu vergleichen. Dabei war es zunächst erstmal fraglich, ob sich überhaupt ein 1:1:1-Komplex bildet, da der negativ allosterische Rezeptor im Komplex sterisch deutlich anspruchsvoller ist. Erste Versuche mit dem von *Jens Matthey* für das von *Haß* hergestellte positiv allosterische Analogon verwendetem Lösungsmittelgemisch Chloroform/Methanol 2:1 scheiterten. Die NMR-Untersuchungen dieser Proben ergaben, dass beim Rezeptor die Esterbrücken gespalten werden und sich die freien Resorcin[4]arenschalen in der Lösung wiederfinden. Zusätzlich durchgeführte massenspektrometrische Untersuchungen bestätigten dies und wiesen zusätzlich noch einen 1:1:1-Komplex von **164** und entstandenem **77** nach. Um die Zersetzung der Liganden zu vermeiden, wurde auf das bereits für die Silber- und Kupferkomplexe verwendete Lösungsmittelgemisch aus Benzol/Acetonitril 9:1 zurückgegriffen. Aufgrund der geringen Menge des verbliebenen **164** wurde lediglich ein NMR-Spektrum des Komplexes aufgenommen und mit dem Spektrum des freien Rezeptors verglichen (Abbildung 6.37). Hier wird die erfolgreiche Komplexbildung im Vergleich zum freien Rezeptor deutlich.

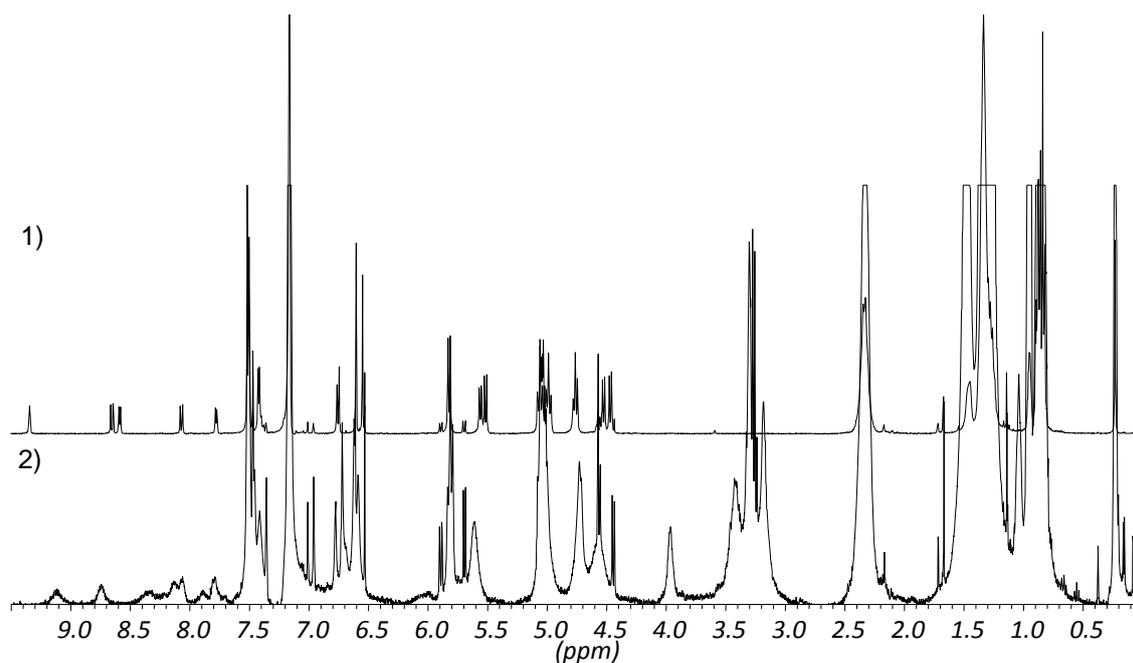


Abb. 6.37: ^1H -NMR-Spektren (400.1 MHz, RT, Benzol- d_6 /Acetonitril- d_3 8:1): 1) Rezeptor A, 2) Rezeptor A/[Cu(CN) $_2$]BF $_4$ /164 1:1:1

Um eine deutlicher Aussage über die Bildung des 1:1:1-Komplexes treffen zu können, wurden auch hier wieder massenspektrometrische Untersuchungen durchgeführt. Das erhaltene Spektrum zeigt als Peak mit der höchsten Intensität, bei m/z 1099.5 den [Cu(164)]-Komplex, der aus dem Zerfall des sterisch sehr anspruchsvollen 1:1:1-Komplexes hervorgegangen sein kann (Abbildung 6.38). Der Peak bei m/z 2158.9 ist, wie bereits bei den einfachen Kupferkomplexen beobachtet, auf die Abspaltung einer Resorcin[4]arenschale zurückzuführen.

Aber auch der vollständige 1:1:1-Komplex ist im Massenspektrum zu sehen. Dies läßt mit den NMR-Untersuchungen den Schluss zu, dass unter den gegebenen Bedingungen trotz der sterischen Hinderung der vollständige Komplex gebildet wird und die beiden angesprochen Signale Fragmente des vollständigen Komplexes sind, die sich unter den Messbedingungen gebildet haben.

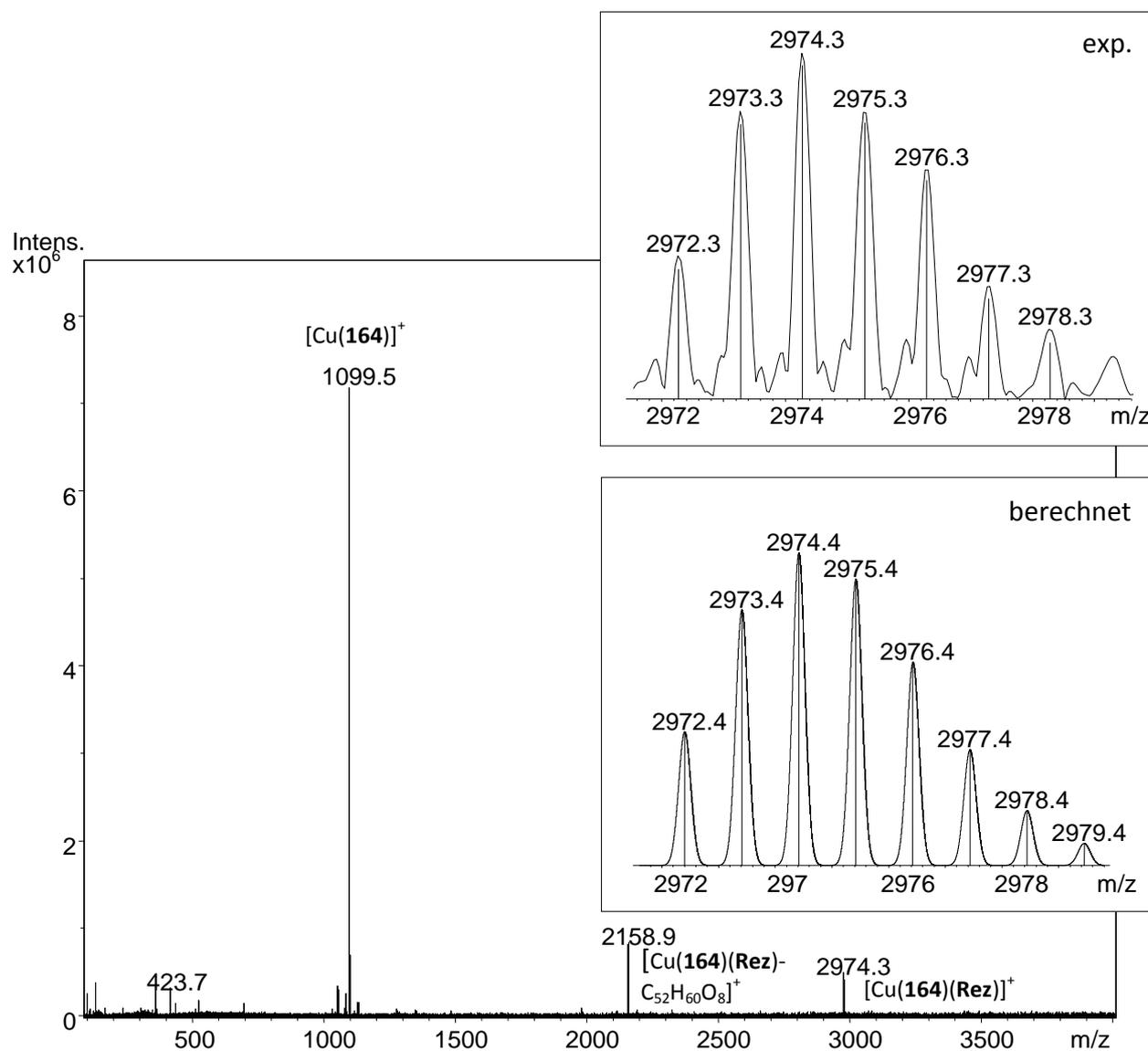


Abb. 6.38: ESI-Massenspektrum des $[\text{Cu}(164)(\text{Rez})]^+$ -Komplexes, rechts: gemessenes Isotopenmuster (oben) und berechnetes Isotopenmuster (unten) des 1:1:1-Kupferkomplexes

6.3.6 Erkennungsexperimente mit verschiedenen Gästen

6.3.6.1 Erkennungsexperimente mit „eingeschaltetem“ Rezeptor

Nach der Synthese und der Schaltung der Rezeptoren bleibt die Untersuchung ihres Erkennungsverhaltens. Im Prinzip liegt es nahe, das Erkennungsverhalten des homotopen Rezeptors mit dem gleichen Gast und unter den gleichen Bedingungen durchzuführen wie bei dem positiv allosterischen Analogon, doch bei genauerem Vergleich der Strukturen wird klar, dass dies nicht möglich ist.

Betrachtet man den positiv allosterischen Rezeptor 1 in seinem Metallkomplex, also seiner „eingeschalteten“ Form, so wird deutlich, dass das Bipyridin in seiner planaren *syn*-Stellung fest verankert ist und die Stickstoffatome durch die Bindung zum Metall zueinander hingezogen sind, wodurch die Resorcin[4]arenschalen weiter von einander weggezogen werden, die Erkennungseinheit also eine größere Cavität hat. Dies alles ist im negativ allosterischen Rezeptor nicht gegeben. Die berechnete Struktur zeigt zwar, dass das Bipyridin zwar planar in seiner *anti*-Stellung vorliegt, diese jedoch nicht so fest verankert ist wie im Metallkomplex. Zudem ist in diesem Rezeptor die Cavität nicht so groß, da hier die Resorcin[4]arenschalen nicht voneinander weggezogen werden.

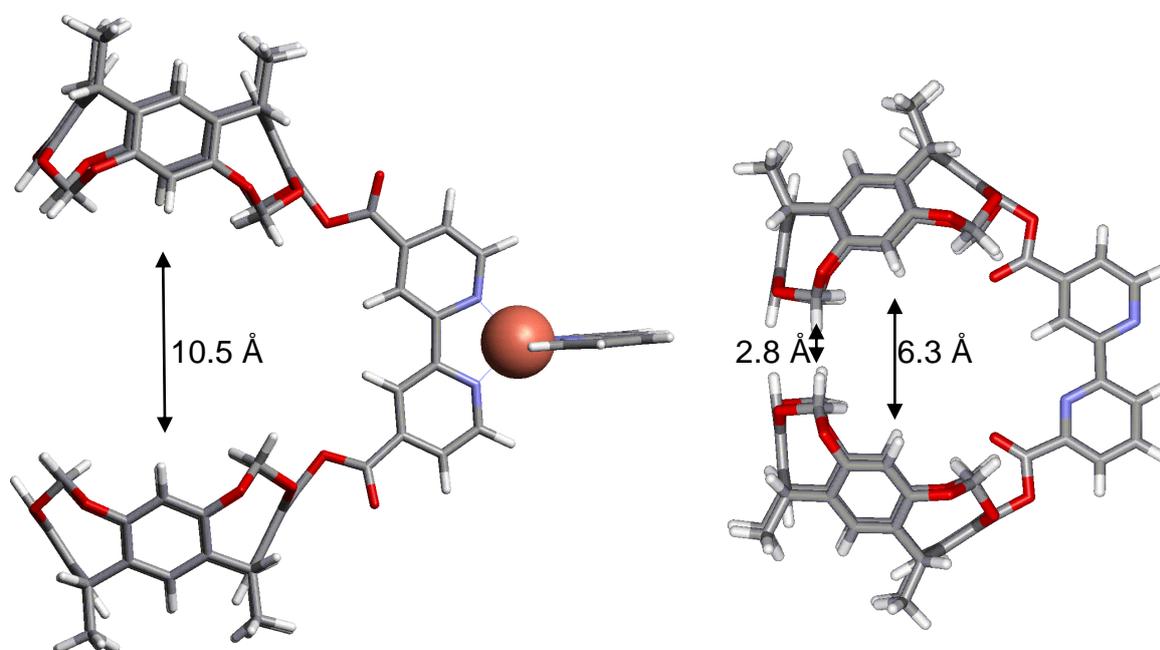


Abb. 6.39: Vergleich der Cavitäten von 2 möglichen Konformationen des positiven (links) und des negativen Rezeptors (rechts) anhand der *PM3-TM*-Strukturen

Vergleicht man den Abstand der Schalen in den Rezeptoren, so sieht man, dass er bei dem positiven Rezeptor 10.5 Å beträgt, während der negative nur 6.3 Å aufweist (Abbildung 6.39). Mit diesem Größenunterschied kommt Bisadamantylester **16** mit einer Länge von ca. 11 Å als Gast nicht in Betracht. Hingegen sollte Adamatan (**165**) einem Durchmesser von ca. 5 Å ein vergleichbar geeigneter Gast sein und auch *p*-Xylol (**166**) mit einer Länge von 6.6 Å könnte mit seinen Methylgruppen genau in die Cavität der beiden Schalen passen, wie Berechnungen mit Spartan™ zeigen (Abbildung 6.40).

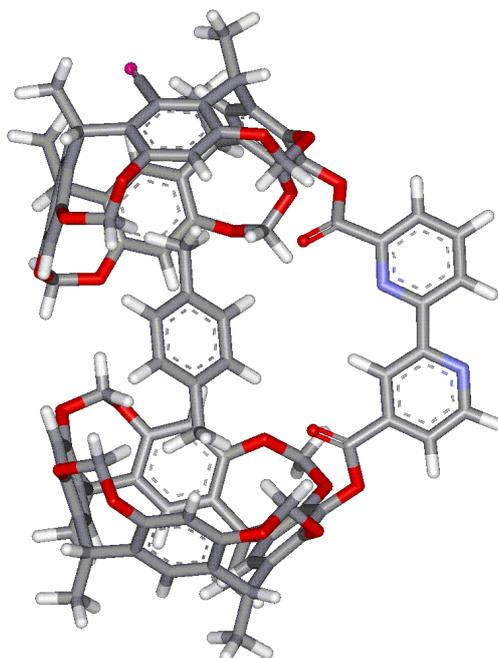


Abb. 6. 40: *PM3-TM*-Berechnung des negativen allosterischen Rezeptors mit *p*-Xylol als Gast

Bei den NMR-Experimenten liegt nun weiter das Problem vor, dass hier ein unpolarer Gast in einem unpolaren Lösungsmittel erkannt werden soll, das heißt, das Lösungsmittel steht bei der Erkennung in Konkurrenz zum gewünschten Gast, da es ebenfalls die Cavität ausfüllen kann. Das verwendete Lösungsmittel sollte also aufgrund des großen Überschusses gegenüber dem Gastmolekül möglichst nicht oder nur schlecht in die Cavität passen. Um dies zu erreichen, wurden die NMR-Experimente in Mesitylen- d_{12} durchgeführt, das wegen der fehlenden Achsensymmetrie nicht oder zumindest deutlich schlechter als zum Beispiel **166** in die Bindungsstelle passen sollte.

Für die NMR-Experimente wurden Proben des Rezeptors und des Gastes im Verhältnis 1:20 vermessen und mit den Spektren jeweils einzeln vermessenen Verbindungen verglichen. Die ersten Erkennungsexperimente von **165** und **166** mit dem Rezeptor zeigten leider nicht die

erhofften Ergebnisse: die erwartete Verschiebung der Protonensignale des *upper-rims* der Resorcin[4]arenschalen, also die Signale der Acetalbrücken, die bei einer erfolgreichen Erkennung zu beobachten sein müsste, lässt sich in beiden Fällen nicht feststellen (Abbildung 6.41 (**166**) und 6.42 (**165**)).

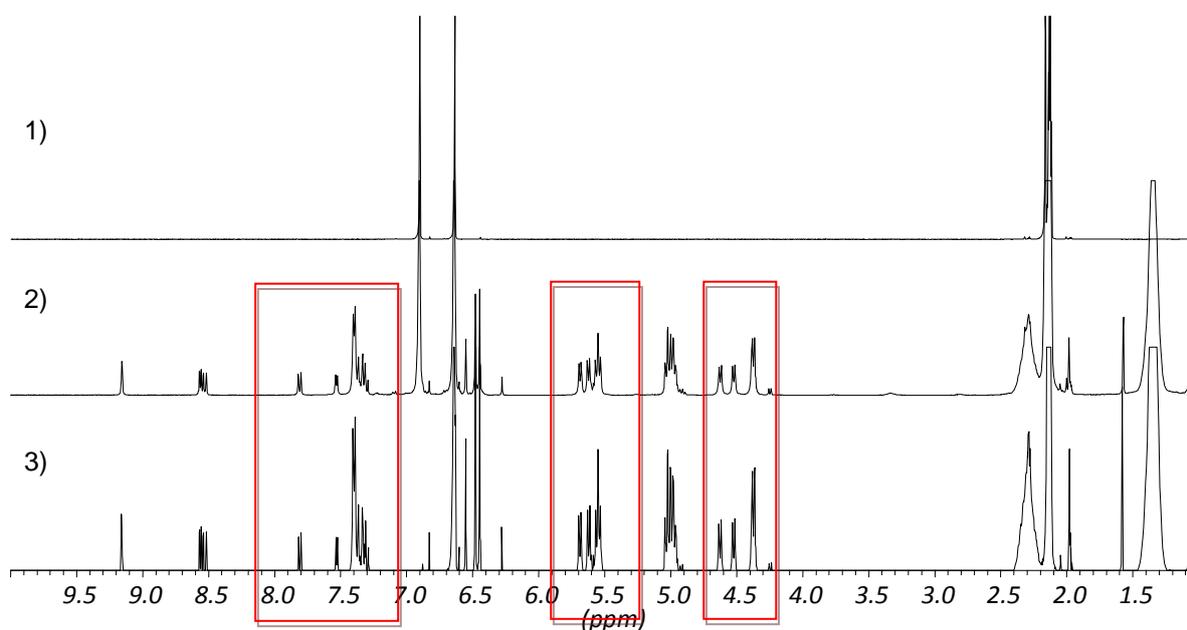


Abb. 6.41: ^1H -NMR-Spektren (400.1 MHz, RT) von 1) *p*-Xylol (**166**) in Mesitylen- d_{12} , 2) *p*-Xylol / **Rez** 20:1 in Mesitylen- d_{12} , 3) **Rez** in Mesitylen- d_{12}

Um nun überhaupt Untersuchungen zum Erkennungsverhalten mit dem Rezeptor durchführen zu können, musste zunächst weiter nach einem geeigneten Gast gesucht werden. Da die NMR-Spektren des Rezeptors auch nach tagelangem Trocknen im Hochvakuum immer noch Essigsäureethylester (**167**) aufwiesen, lag die Vermutung nah, dass dieser in dem ungelösten Rezeptor in der Cavität eingeschlossen ist. Somit wurde analog zu den Erkennungsexperimenten mit **165** und **166** auch ein Experiment mit **167** durchgeführt.

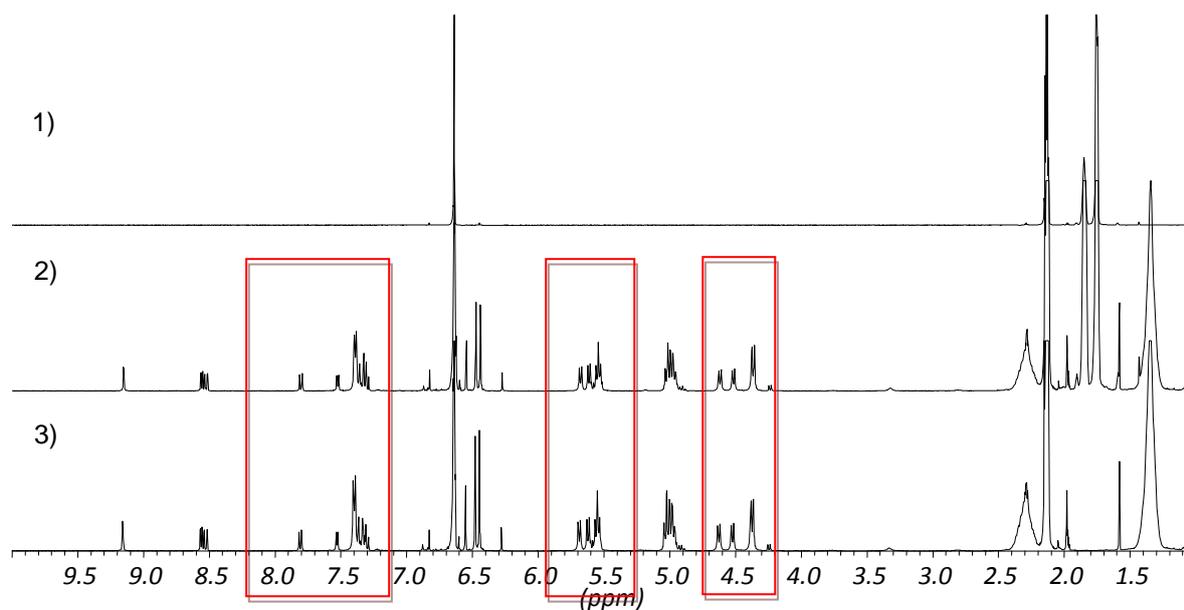


Abb. 6.42: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (400.1 MHz, RT) von 1) Adamantan (**165**) in Mesitylen- d_{12} , 2) Adamantan / Rez 20:1 in Mesitylen- d_{12} , 3) Rez in Mesitylen- d_{12}

Betrachtet man die in diesem Experiment erhaltenen NMR-Spektren, so sieht man im Spektrum des Gemisches aus Rezeptor und Gast eine deutliche Verschiebung der Signale für die Acetalbrücken des Rezeptors im Vergleich mit dem Spektrum des reinen Rezeptors (Abbildung 6.43).

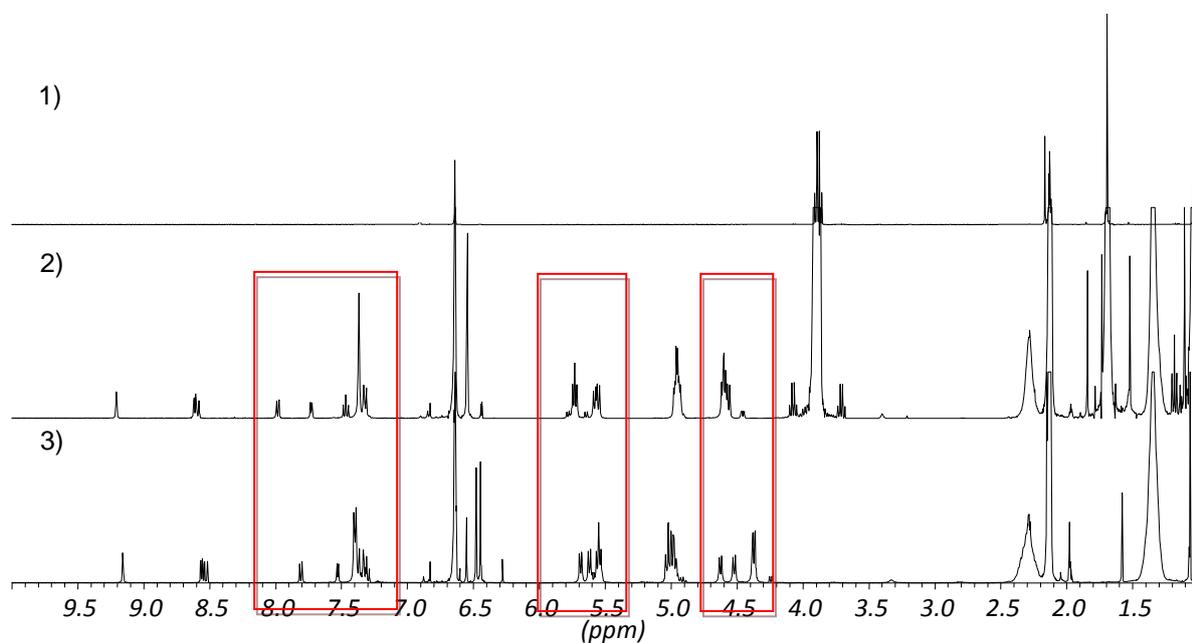
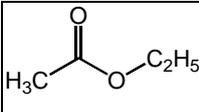
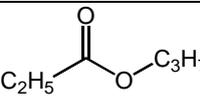
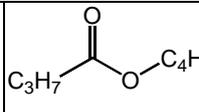
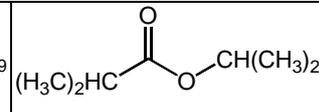
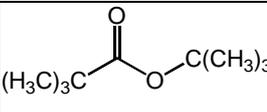


Abb. 6.43: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (400.1 MHz, RT) von 1) Essigsäureethylester (**167**) in Mesitylen- d_{12} , 2) Essigsäureethylester / Rez 20:1 in Mesitylen- d_{12} , 3) Rez in Mesitylen- d_{12}

Doch nicht nur bei den Signalen der Resorcin[4]arenschalen lässt sich eine Verschiebung erkennen, auch die Signale des Bipyridins des Hemicarceplexes unterliegen einer Tieffeldverschiebung gegenüber denen des Hemicarceranden. Das heißt, der Rezeptor wechselwirkt mit dem Gast und es findet ein schneller Gastaustausch statt, da keine Signale für den gebundenen Gast zu erkennen sind. Dieser schnelle Gastaustausch war aufgrund der geringen Wechselwirkungen zwischen Rezeptor und Gast auch zu erwarten.

Damit war zunächst ein geeigneter Gast gefunden, durch den sich nun weitere Experimente zur Untersuchung des Rezeptors ergeben. Zum einen sollte sich nun durch Variation des Esters eine ungefähre Größe der zur Verfügung stehenden Cavität und durch eine NMR-Titration die Bindungskonstante für **167** ermitteln lassen, zum anderen muss nach der Schaltbarkeit durch Metallkomplexe deren Einfluss auf das Erkennungsverhalten untersucht werden.

Um nun zunächst die Größe der Cavität zu ermitteln, wurden NMR-Experimente mit verschiedenen Estern, ausgehend von Essigsäureethylester (**167**) mit immer größeren Alkylresten bis hin zum Isopentylsäure-*tert*-butylester (**171**), durchgeführt.

				
Essigsäure- ethylester (167)	Propionsäure- propylester (168)	Buttersäure- butylester (169)	Isobutylsäure- isopropylester (170)	Isopentylsäure- <i>tert</i> -butylester (171)

Tab. 6.5: Übersicht der für die Erkennungsexperimente verwendeten Ester

Anhand dieser Experimente lässt sich nun gut erkennen, dass **170** und **171** mit ihren großen, sterisch anspruchsvollen Resten wie erwartet nicht mehr in die Cavität passen, aber auch **169** mit seinen wesentlich flexibleren Alkylketten wird schon nicht mehr erkannt.

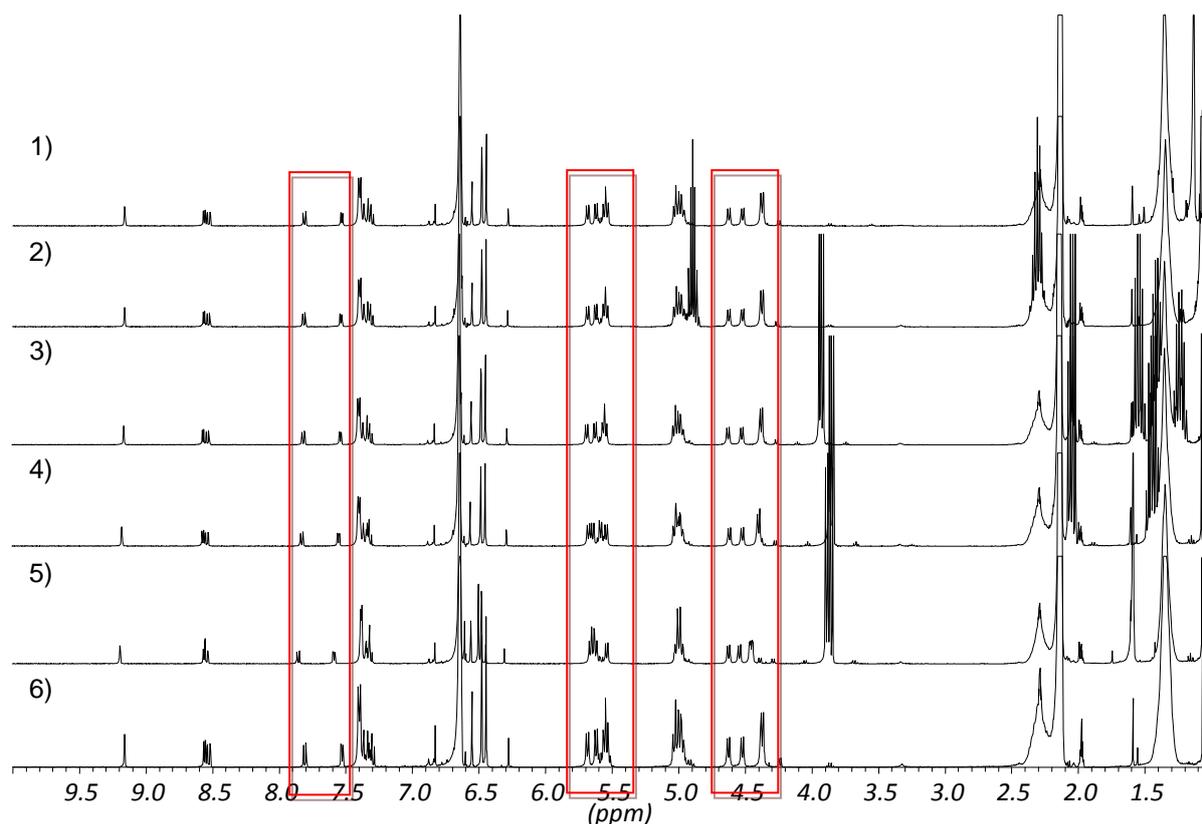


Abb. 6.44: ^1H -NMR-Spektren (400.1 MHz, RT, Mesitylen- d_{12}): 1) Isopentylsäure-*tert*-butylester (**171**) / **Rez** 15:1, 2) Isobutylsäureisopropylester (**170**) / **Rez** 15:1, 3) Buttersäurebutylester (**169**) / **Rez** 15:1, 4) Propionsäurepropylester (**168**) / **Rez** 15:1, 5) Essigsäureethylester (**167**) / **Rez** 15:1, 6) **Rez**

In allen drei Fällen lassen sich keine Signalverschiebungen der ^1H -Signale des Rezeptors beobachten (Abbildung 6.44). Das Spektrum mit **168** als Gast zeigt hingegen, genau wie das des Gastes **167**, eine deutliche Verschiebung der Signale der Acetalbrücken des Resorcin[4]arens und des Bipyridins.

Um eine Bindungskonstante (K_a) über eine NMR-Titration bestimmen zu können, muss zunächst klar sein, in welcher Stöchiometrie der Hemicarceplex vorliegt. Im Normalfall bestimmt man zunächst über eine *Job-Plot*-Analyse die genaue Stöchiometrie.^[130]

In diesem Fall kann man allerdings direkt von einer 1:1 Stöchiometrie ausgehen, da die Untersuchungen bezüglich der Größe der vorhandenen Cavität zeigen, dass diese zu klein ist, um zwei Essigsäureethylestermoleküle aufzunehmen, somit kann hier direkt die NMR-Titration durchgeführt werden.

Dazu wurde die Rezeptorkonzentration konstant gehalten und die Gastkonzentration schrittweise erhöht. Dabei sollte die Verschiebung der Bipyridinsignale des Rezeptors

beobachtet werden, da diese am Besten aufgelöst sind und somit die besten Ergebnisse liefern sollten.

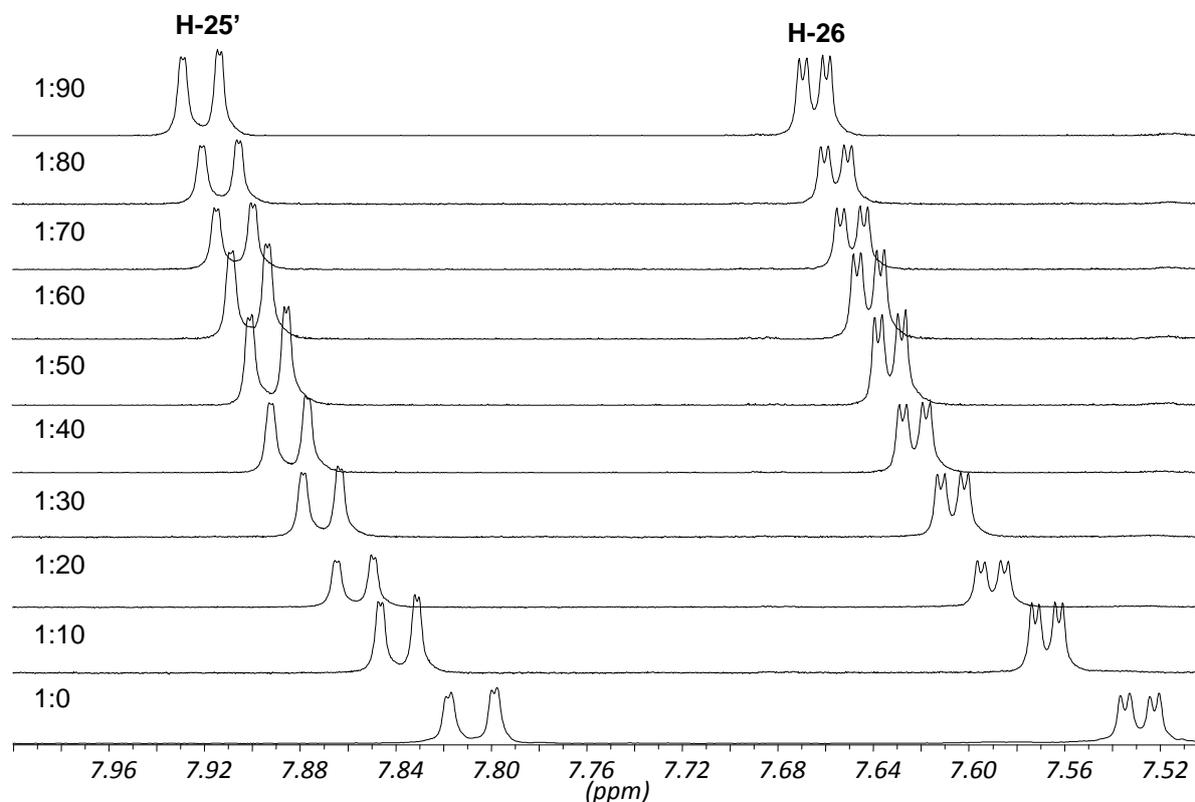


Abb. 6.45: Darstellung der NMR-Titration für **Rez** und Essigsäureethylester (**167**) in Mesitylen- d_{12} (500.1 MHz, RT)

Für eine aussagekräftige Titrationskurve wurde die Esterkonzentration schrittweise bis zu einem 90fachen Überschuss erhöht. Das Ergebnis der NMR-Titration für **Rez** und **167** in Mesitylene- d_{12} ist in Abbildung 6.45 dargestellt.

Um aus diesen Daten jetzt die Bindungskonstante zu bestimmen wurden die Werte der Differenz der chemischen Verschiebung für das Protonensignal H-25' des Rezeptors gegen die Konzentration des Gastes aufgetragen und mit dem Programm *Specfit* ausgewertet. Abbildung 6.46 zeigt das Diagramm mit den gemessenen Werten (schwarz) und den von *Specfit* berechneten idealen Kurvenverlauf (rot). Aus diesem Diagramm lässt sich ablesen, dass zwar Messfehler vorhanden sind, aber in einem Rahmen liegen, dass sich eine Aussage über die Bindungskonstante machen lässt.

Die über *Specfit* ermittelte Bindungskonstante liegt bei

$$K_a = 9 \text{ M}^{-1}.$$

Dieser geringe Wert ist in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Wechselwirkungen zwischen Rezeptor und Gast nicht besonders überraschend.

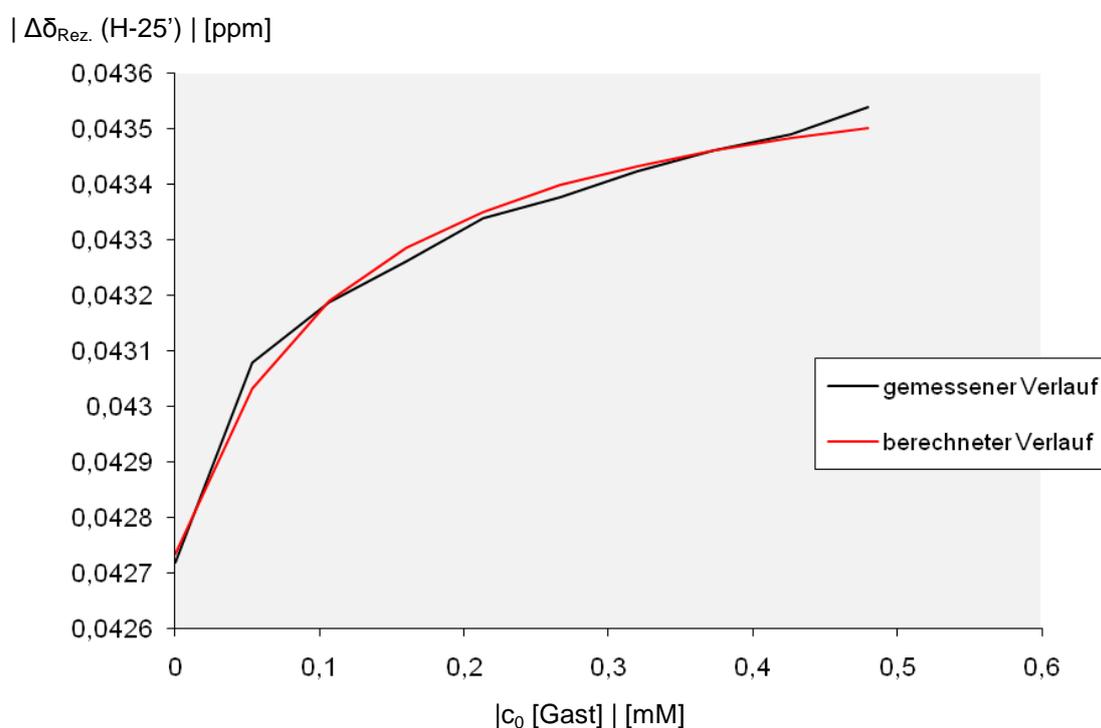


Abb. 6.46: Differenz der chemischen Verschiebung für **Rez** und Essigsäureethylester in Mesitylen- d_{12} (500.1 MHz, RT; c_0 [**Rez**] = 0.0053 mM)

Der Verlauf des zunehmend vorhandenen Hemicarceplexes und des abnehmenden freien Rezeptors ist im Diagramm in Abbildung 6.47 dargestellt und zeigt deutlich, dass trotz des hohen Überschusses an Gast durch den schnellen Gastaustausch noch keine vollständige Sättigung erreicht wird.

Insgesamt lässt sich bis hierhin sagen, dass der Rezeptor in der Lage ist, kleine unpolare Gäste zu erkennen, wobei die Komplexe eine sehr geringe Bindungskonstante aufweisen. Um nun abschließende Aussagen über das Erkennungsverhalten des Rezeptors treffen zu können, müssen noch Untersuchungen mit dem „ausgeschalteten“ Rezeptor durchgeführt werden.

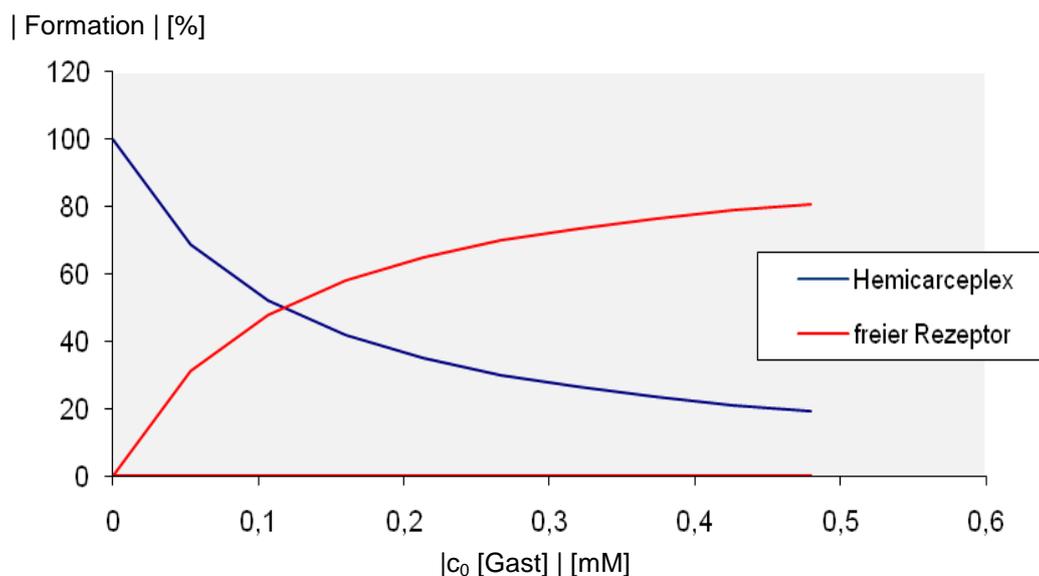


Abb. 6.47: Verlauf der Bildung des Hemicarceplexes ($c_0 [\text{Rez}] = 0.0053 \text{ mM}$)

6.3.6.2 Erkennungsexperimente mit „ausgeschaltetem“ Rezeptor

Ein „ausgeschalteter“ Rezeptor sollte, wenn er nach dem Prinzip funktioniert, dass dieser Arbeit zugrunde gelegt wurde, idealerweise das Gastmolekül nicht mehr bzw. deutlich schlechter erkennen können. Aus den Ergebnissen des vorangegangenen Kapitels bleibt also zu untersuchen, ob ein Rezeptor im Metallkomplex tatsächlich anders mit Essigsäureethylester wechselwirkt als der unkomplexierte. Der am besten für diese Untersuchungen geeignete Komplex ist der Rheniumkomplex, da dieser als einziger in Mesitylen- d_{12} löslich ist und somit vergleichbare Ergebnisse liefern kann. Analog der in Kapitel 6.3.6.1 durchgeführten Erkennungsexperimente wurde eine 15:1 Mischung aus Gastmolekül zu Metall-Rezeptor-Komplex NMR-spektroskopisch untersucht und mit dem Spektrum des reinen Metall-Rezeptor-Komplexes gleicher Konzentration verglichen (Abbildung 6.48).

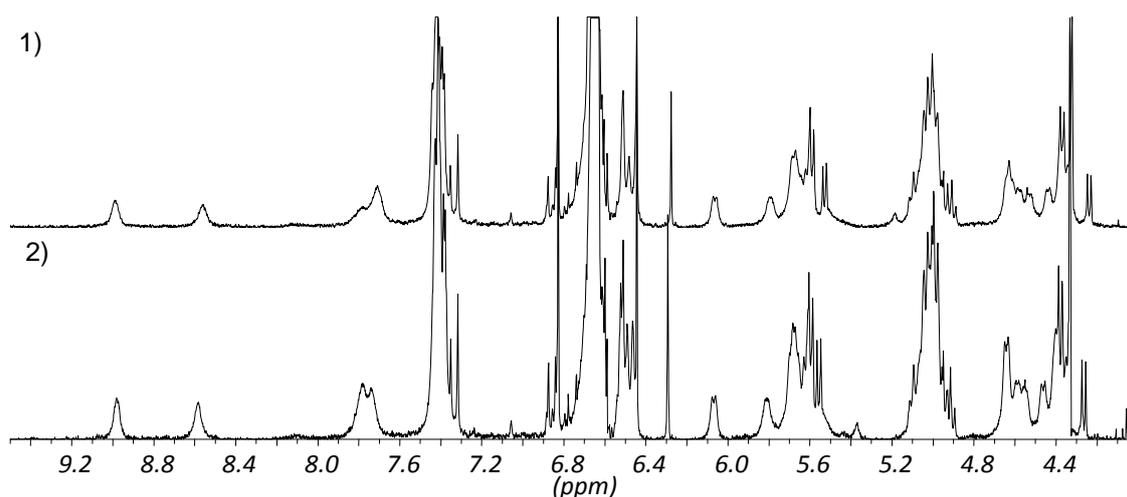


Abb. 6.48: ^1H -NMR-Spektren (400.1 MHz, RT) von 1) $[\text{Re}(\text{Cl})(\text{CO})_3(\text{Rez})]$ -Komplexes in Mesitylen- d_{12} , 2) Essigsäureethylester / $[\text{Re}(\text{Cl})(\text{CO})_3(\text{Rez})]$ -Komplexes 20:1 in Mesitylen- d_{12} ,

Bei der entsprechenden Titration ließ sich zwar eine Verschiebung der Bipyridinsignale im ^1H -NMR-Spektrum beobachten, diese erreicht aber keine Sättigung und liefert daher keine messbare Assoziationskonstante. Die Verschiebung ist hier also einzig auf die Veränderung des Lösungsmittels (Verdünnung mit dem Ester) zurückzuführen, die zu einer geringfügig veränderten Solvation des Rezeptors führt.

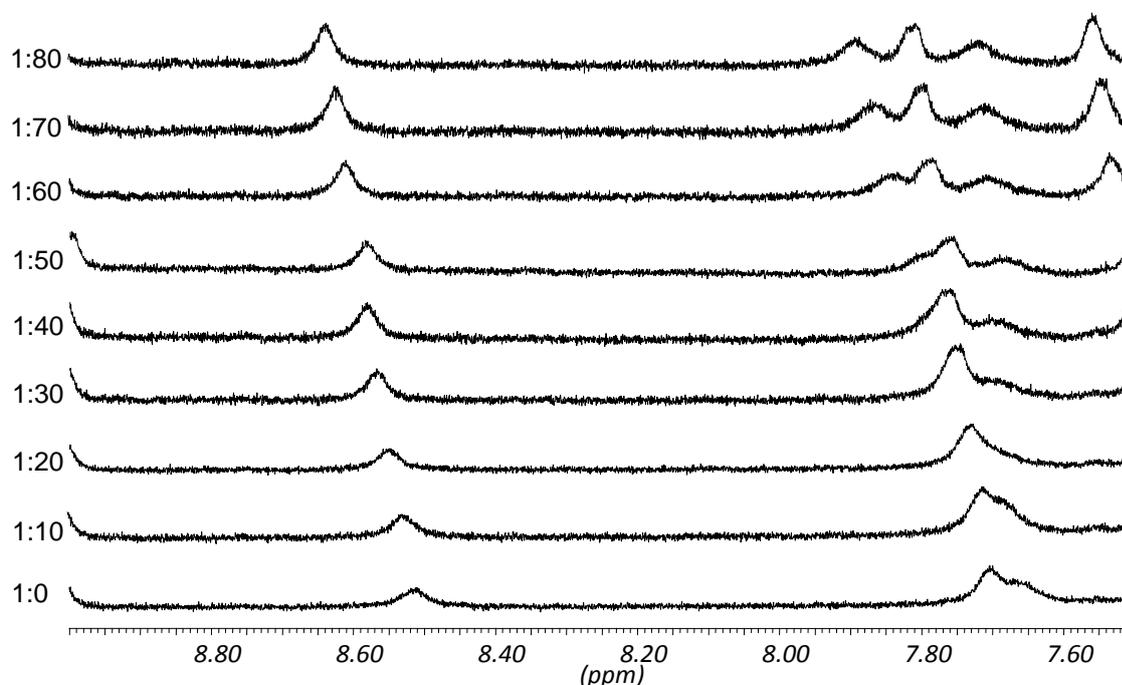


Abb. 6.49: Darstellung der NMR-Titration für $[\text{Re}(\text{Cl})(\text{CO})_3(\text{Rez})]$ -Komplexes und Essigsäureethylester (**167**) in Mesitylen- d_{12} (500.1 MHz, RT)

Der Rezeptor lässt sich also „ein-“ und „ausschalten“, womit die prinzipielle Funktionsweise des Rezeptors nachgewiesen wurde. Neben dem positiv allosterischen System von *Haß* konnte somit auch ein erster homotoper negativ allosterischer Hemicarcerand realisiert werden.

7 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Synthese von funktionalisierten 2,2'-Bipyridinen und funktionalisierten Cavitanden und das exemplarische Aufzeigen von Möglichkeiten zur Verwendung dieser Bausteine in der Supramolekularen Chemie.

Dabei konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass sich das in unserer Arbeitsgruppe entwickelte Konzept einer *Negishi*-Kreuzkupplung zur Synthese von 5,5'-unsymmetrisch substituierten 2,2'-Bipyridinen auch auf beliebige Substitutionsmuster mit den 4- und 6-Positionen übertragen lässt.

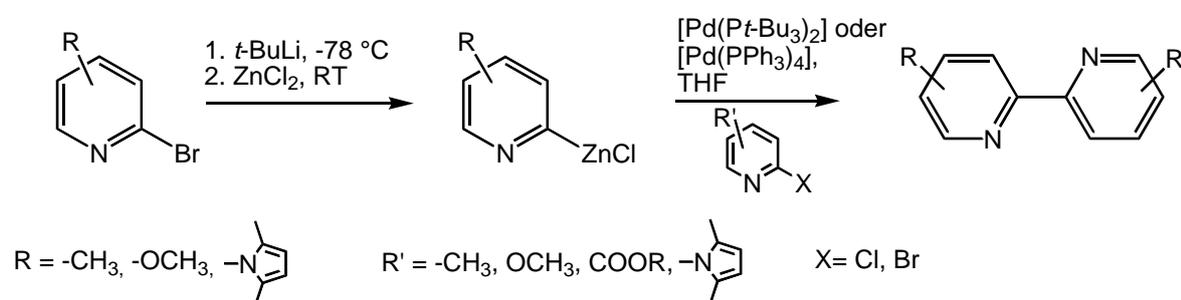


Abb. 7.1: Darstellung von unsymmetrischen 2,2'-Bipyridinen mittels *Negishi*-Kreuzkupplung

Dabei zeigte sich, dass man in vielen Fällen auch auf das deutlich günstigere Katalysatorsystem *Tetrakis*(triphenylphosphan)palladium zurückgreifen kann. Dadurch wurden größere Syntheseansätze möglich, die nötig waren, um mehrschrittige Folgesynthesen durchführen zu können, über die sich schließlich auch die vielfältig verwendbaren Bipyridinbausteine synthetisieren ließen, über die z. B. auch die Synthese der Rezeptorvorstufe für den heterotopen Rezeptor gelang.

Nebenbei gelang es ebenfalls eine Homokupplungsmethode von Chlorpyridinderivaten über ein Nickelkatalysatorsystem zur Darstellung von 5,5'-Diamino-2,2'-bipyridin (**35**) auf die Synthese der 4,4'- und 6,6'-Diaminoderivate auszuweiten und durch Zugabe von Lithiumchlorid zu verbessern.

Damit wurden die in unserer Arbeitsgruppe verwendeten Übergangsmetallkatalysierten Kupplungsreaktionen als generelle Synthesemöglichkeiten für 2,2'-Bipyridine mit unterschiedlichsten Substitutionsmuster etabliert.

Desweiteren konnten an den dargestellten Bipyridinen ausgewählte Folgereaktionen durchgeführt werden, die sie mit den eingeführten Substituenten zu interessanten

Bausteinen mit vielfältigen Verwendungsmöglichkeiten in der Supramolekularen Chemie machen. Insbesondere konnte mit der Einführung von Pyrrolschutzgruppen und der Bildung von Triazenen die sehr interessante Aminofunktion an Bipyridinen noch flexibler einsetzbar für Folgereaktionen machen, da die geschützten Aminofunktionen selektiv weiter umgesetzt werden können.

Auf dem Gebiet der Funktionalisierung von Cavitanden wurde eine Synthesestrategie entwickelt, die die Darstellung verschiedener mono- und tetrafunktionalisierter Cavitanden ermöglicht. Hierfür wird zunächst der unfunktionalisierte Cavitand aufgebaut und im letzten Schritt die benötigte Funktionalisierung eingeführt. Diese Synthesestrategie wurde an interessanten Beispielen erprobt. Besonderer Vorteil der Synthesestrategie ist, dass nicht vollständig umgesetztes Edukt der Funktionalisierung bei der Reinigung problemlos abgetrennt und für erneute Synthese eingesetzt werden kann.

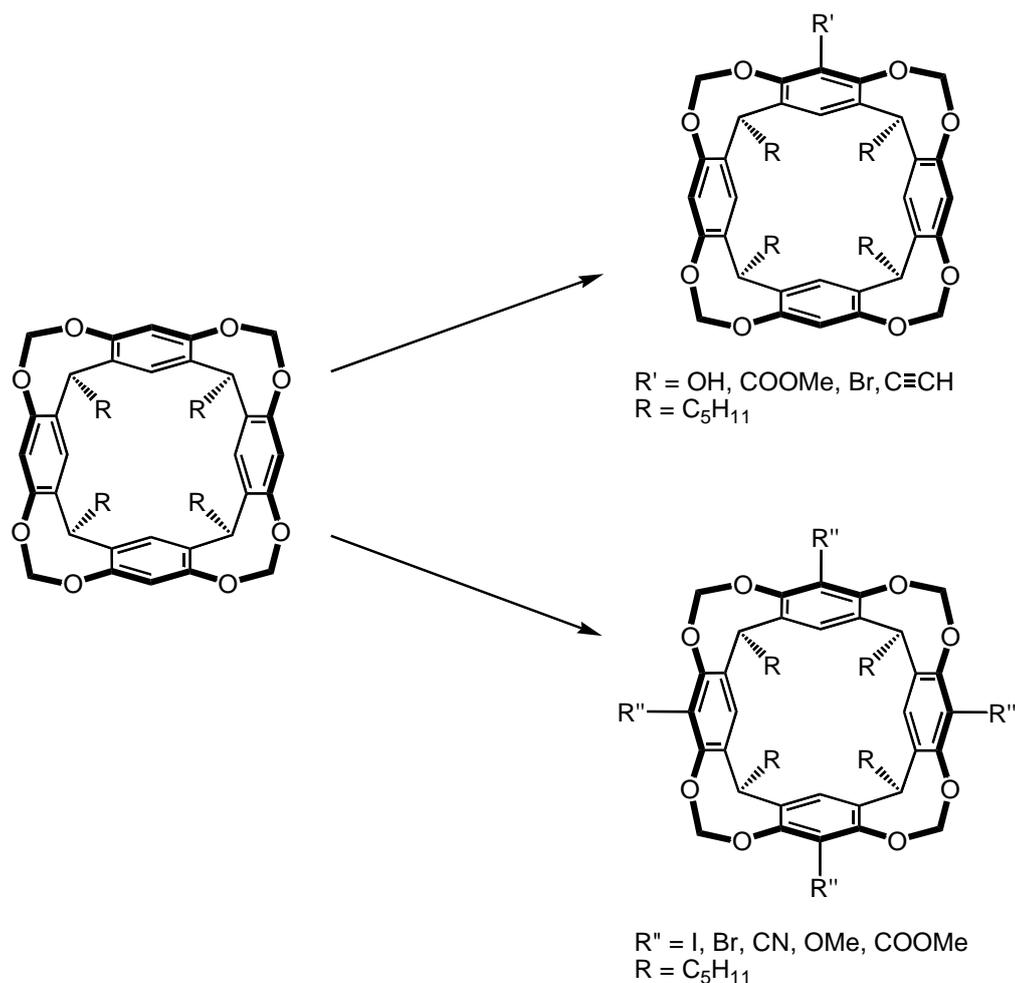


Abb. 7.2: Darstellung von mono- und tetrafunktionalisierten Resorcin[4]arenen

Die dargestellten Cavitanden sind nun nicht nur für den Aufbau von Carceranden und Hemicarceranden geeignet, sondern es konnte auch gezeigt werden, dass sich die tetrafunktionalisierten Cavitanden auch als Anionenrezeptor in der Gasphase verwenden lassen. Dabei konnte *Shuxia Zhu* nicht nur die Eignung massenspektrometrisch nachweisen, sondern auch die relativen Bindungsaffinitäten ermitteln. Auch für die sich aus diesen Ergebnissen ergebenden weiteren Experimente konnten verschiedene funktionalisierte octa-*O*-methylgeschützte Resorcin[4]aren und ein Biscavitand dargestellt werden.

Die Vielseitigkeit der dargestellten Bausteine für die Anwendung in der Supramolekularen Chemie wurde exemplarisch am Beispiel der Synthese eines negativ allosterischen Hemicarceranden demonstriert. Der Baustein 4,6'-Dicarboxy-2,2'-bipyridin (**77**) wurde als Schalter des allosterischen System verwendet und mit zwei Monohydroxycavitanden **138** als Bausteine für die Erkennungseinheiten verknüpft. Dieses Rezeptorsystem ist ein negativ allosterisches Analogon zu dem von *Oliver Haß* vorgestellten Rezeptor und wurde ausgehend von seinen Arbeiten synthetisiert.^[43-45]

Der synthetisierte negativ allosterische Rezeptor wurde abschließend auch auf seine supramolekularen Eigenschaften genauer untersucht (Abbildung 7.3). Dabei zeigen die Erkennungsexperimente sowohl mit dem in dieser Arbeit vorgestellten negativ allosterischem Rezeptor, als auch mit dem von *Oliver Haß* dargestellten positiv allosterischen Rezeptor, dass das zugrunde liegende Prinzip funktioniert.

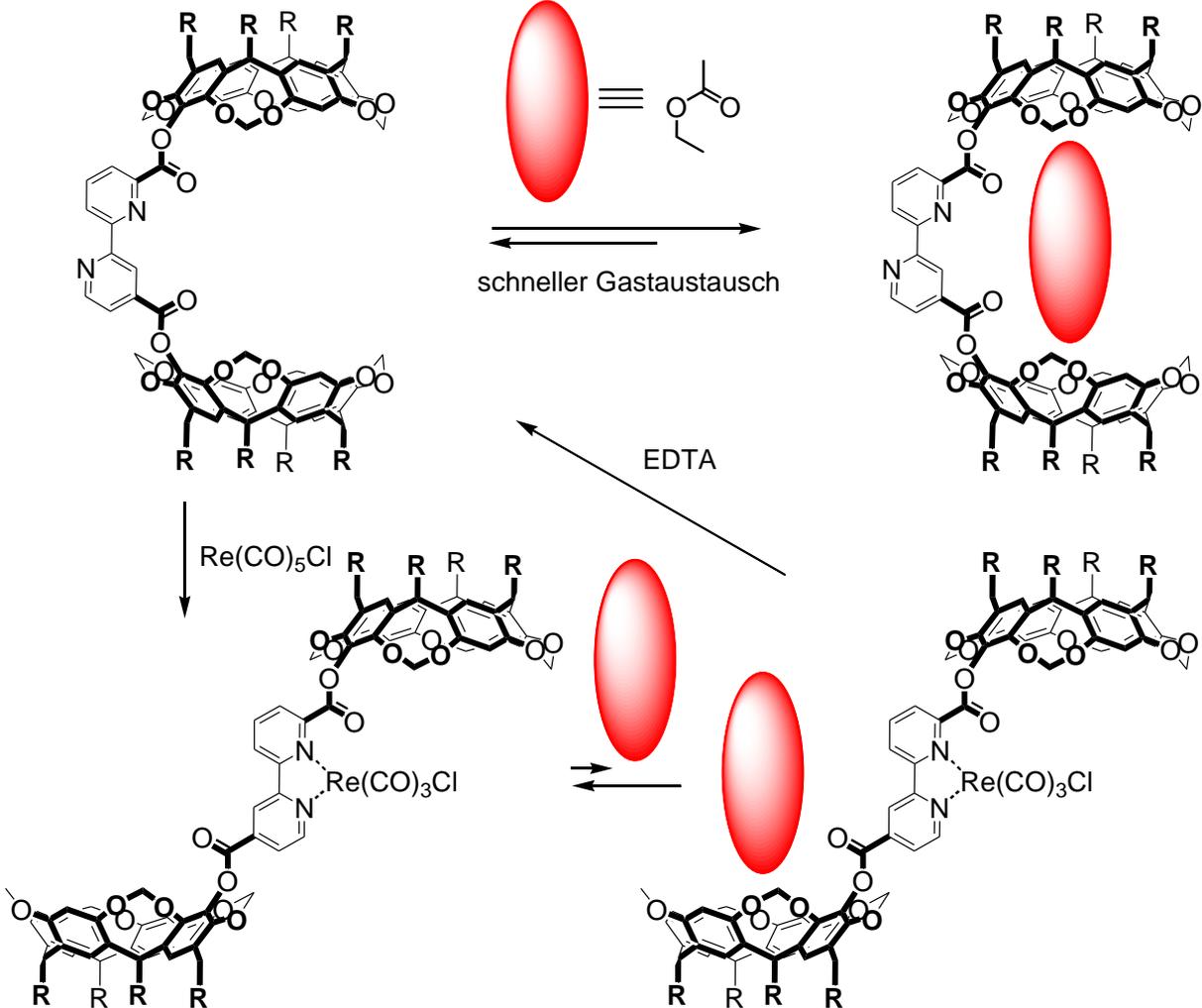


Abb. 7.3: Schematische Darstellung der Schaltbarkeit des negativ allosterischen Rezeptors

8 Ausblick

Auch wenn mit der *Negishi*-Kupplung nahezu das gesamte Spektrum an Substitutionsmustern abdeckbar ist, bleiben hier synthetisch noch weitere Wünsche offen. So wäre z. B. die Umsetzung einer freien Aminogruppe wünschenswert. Bislang muss für die Synthese die Aminofunktion vor der Kupplung durch die Pyrrolgruppe geschützt und direkt nach der Kupplung wieder entschützt werden, wodurch der synthetische Aufwand deutlich erhöht wird und, trotz der sehr guten Ausbeuten bei der Schützung und der Entschützung, muss so immer ein Ausbeuteverlust hingenommen werden. *Christoph Gütz* konnte mit einer *Suzuki*-Kupplung bereits zeigen, dass sich über diese Synthesemethode eine freie Aldehydfunktionen umsetzen lässt.^[131] Auch zur Umsetzung eines freien Aminopyridins mit einem Pyridinboronsäureester konnte er bereits einen viel versprechenden Versuch durchführen, hatte aber Probleme das entstandene Produkt zu isolieren. Trotzdem scheint diese Methode ein interessanter Weg zu sein, unsere synthetischen Möglichkeiten auch in diese Richtung zu erweitern.

Synthetisch bleibt auch noch das Problem der Triazenabspaltung zu lösen. Wie bereits beschrieben, ermöglicht vor allem die Kombination von Pyrrolschutzgruppe und Triazen einen flexiblen Einsatz der Verbindung in Folgesynthesen. Schon aus diesem Grund sind weitere Versuche zur Abspaltung der Triazengruppe sinnvoll. Hinzu kommt noch, dass die Gruppe, wie die Probleme bei der Abspaltung zeigen, so stabil ist, dass sie als Schutzgruppe in einer Vielzahl an Reaktionen einsetzen lässt, ein Vorteil, der bei der Pyrrolschutzgruppe nicht unbedingt gegeben ist, da sie sich z. B. unter den Bedingungen einer *Sandmeyer*-Reaktion zersetzt.

Die breiten Anwendungsmöglichkeiten der funktionalisierten 2,2'-Bipyridinen wurden bereits eingangs des zugehörigen Synthesekapitels erwähnt. Darüber hinaus beschreibt *Lehn* durch Licht, Temperatur oder Druck induzierte Spinübergänge bei einer supramolekularen $\text{Fe}_4^{\text{II}}[2 \times 2]$ -Gitterstruktur deren Ligand unter anderem aus eine 2,2'-Bipyridin aufgebaut ist.^[132] Diese sehr interessante Eigenschaft ist in verschiedenen weiteren Eisen(II)komplexen untersucht worden, u. a. auch an weiteren 2,2'-Bipyridin-Komplexen.^[133, 134] Auch *Jens Bunzen* konnte bei der Untersuchung einer Helicatstruktur eine von *low-spin* abweichende Elektronenkonfiguration eines Eisen(II)komplexes beobachten.^[135] Mit der in dieser Arbeit

dargestellten Synthesemethode lassen sich nun 2,2'-Bipyridine in verschiedensten Substitutionsmustern und Substituenten unterschiedlichster Eigenschaften darstellen, so dass die Möglichkeit besteht deren Effekte auf die Eisen(II)komplexe systematisch zu untersuchen.

Auch bei den Cavitanden sind synthetisch noch nicht alle Möglichkeiten ausgereizt. Als besonders interessanter Baustein fehlt zum Beispiel noch ein Cavitand mit Aminofunktion. Dieser könnte z. B. als Amid mit dem Dicarboxybaustein **77** verknüpft werden und so als Erkennungseinheit in ein allosterisches System eingebaut werden.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Verfahren zum Aufbau der Cavitandbausteine ermöglichen schnell einen vielfältigen Zugang zu in der Supramolekularen Chemie interessanten Verbindungen. Daher wäre es interessant zu überprüfen, ob sich dieses Verfahren auf ein weiteres Baukastensystem übertragen lässt. Von besonderem Interesse sind hier die Cavitanden von *Gibb*, die ebenfalls auf Resorcin[4]arenen basieren. Diese Cavitanden haben ebenfalls eine fixierte Schale, diese ist aber im Vergleich zu den in dieser Arbeit vorgestellten Cavitanden deutlich vertieft (Abbildung 8.1). Diese Cavitanden sind zur Übertragung des Baukastensystems daher interessant, da *Gibb* bereits zeigen konnte, dass sie an dem *upper-rim* ebenfalls monofunktionalisierbar sind.

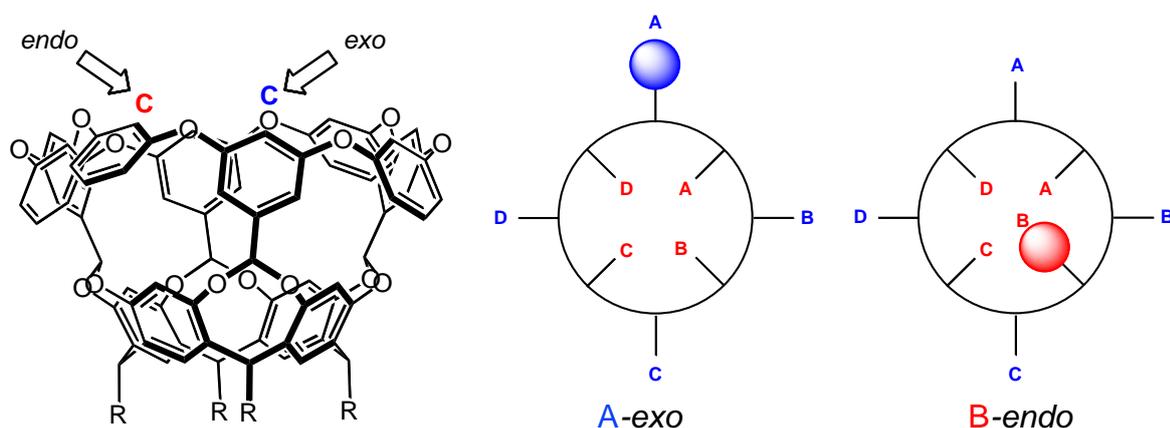


Abb. 8.1: Gibb-Cavitand und schematische Darstellung der funktionalisierbaren Positionen

Der von *Gibb* beschriebene Cavitand besitzt allerdings nun acht statt nur vier funktionalisierbare Positionen, vier nach innen gerichtete (*endo*) und vier nach außengerichtete (*exo*), die denen des kleineren Cavitanden entsprechen würden. *Gibb et al.* untersuchten zunächst mittels Lithiierung und Umsetzung mit DMF die gezielte Einführung

von Aldehydfunktionen an *exo*- und *endo*-Position,^[136] konnten im Weiteren aber auch selektiv durch elektrophile Substitution die *exo*-Positionen ansprechen.^[137] Die für den Einbau in Supramolekulare Architekturen besonders interessante Funktionalisierung der *exo*-Position mit Hydroxy- oder Carboxyfunktionen wurde ebenfalls bereits beschrieben.^[138]

Neben den in dieser Arbeit beschriebenen Anwendungen für die dargestellten Bausteine in der Anionenerkennung und dem Einbau in allosterische Rezeptoren gibt es für die Cavitanden natürlich noch eine Vielzahl weiterer Anwendungen. So ließen sich beispielsweise die tetrafunktionalisierten Hydroxy- (**15**) und der Carboxycavitanden miteinander verknüpfen um zu den von *Cram* beschriebenen Carceranden zu gelangen. Eine andere Möglichkeit wäre eine Verknüpfung zweier Tetrahydroxycavitanden (**15**) mittels Adipinsäuredichlorid nach der Vorschrift für den vorgestellten Biscavitanden, wodurch in einem weiteren Reaktionsschritt ein Hemicarcerand aufgebaut worden wäre. Über eine *Suzuki*-Kupplung ließen sich auch Metallbindungsstellen z. B. nach dem Vorbild von *Sherburn* an die halogenfunktionalisierten Cavitanden anfügen, über die sich dann weitere supramolekulare Architekturen aufbauen lassen. Diese einfachen Beispiele zeigen nur ausschnittsweise die Möglichkeiten, die mit den dargestellten Cavitandbausteine eröffnet werden.

Auch zu den bereits durchgeführten Anwendungen in der Supramolekularen Chemie gibt es noch einiges zu tun. So stehen z. B. noch die massenspektrometrischen Untersuchungen zu den octa-*O*-methylgeschützten Resorcin[4]arenen aus. Auch die relative Bindungsaffinität der Anionen sollte sich über den dargestellten Biscavitanden noch bestimmen lassen.

Die allosterischen Rezeptoren zeigen zwar die gewünschte Funktionsweise, aber die nach den theoretischen Berechnungen zur Verfügung stehende Bindungsenergie von ca. 20 – 30 kJ/mol (je nach Substitutionsmuster und –art), ab der der Gast in der Lage wäre den Rezeptor alleine zu schalten, sind mit unseren Erkennungseinheiten im Moment bei weitem noch nicht erreicht.

Um diese maximal verwertbare Energie auch stärker zu nutzen, ist ein Austausch der Erkennungseinheiten notwendig. Hierfür sind bereits zwei Konzepte Gegenstand weiterer Arbeiten. Dabei wird versucht, zum einen die Resorcin[4]arenschalen durch geeignete Cyclodextrineinheiten auszutauschen.

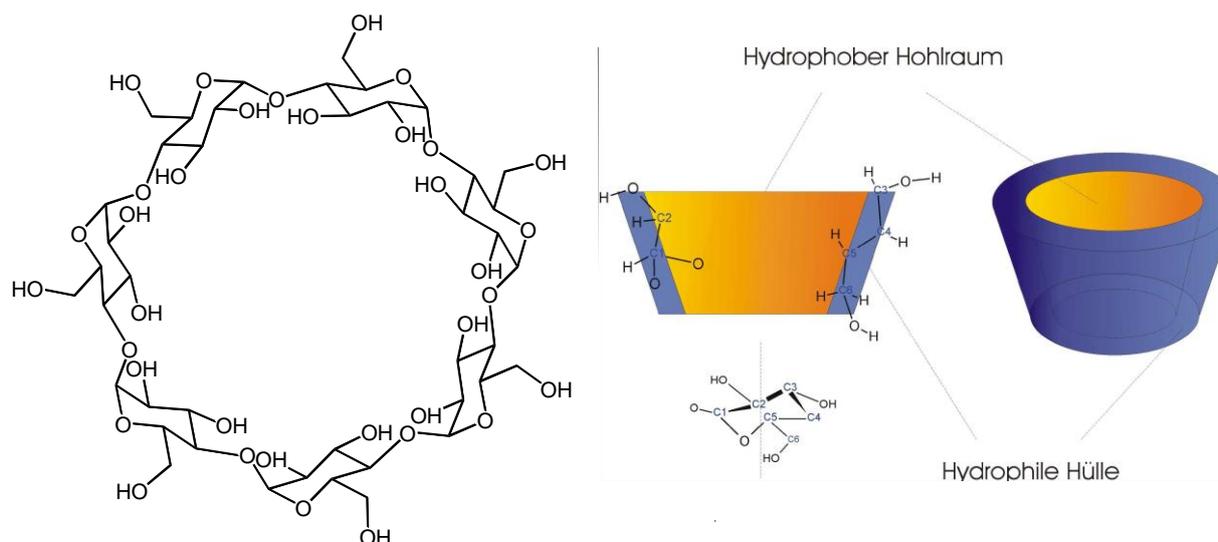


Abb. 8.2: β -Cyclodextrin (links) und eine schematische Darstellung der Cavität (rechts)

β -Cyclodextrin wurde bereits in vielen Beispielen in der Supramolekularen Chemie zur Erkennung von Anionen oder Molekülen verwendet. Auch als Grundgerüst einer molekularen Reaktionskammer wurde es bereits verwendet. Durch die hydrophile Hülle und den hydrophoben Innenraum bietet es große Vorteile auf dem Weg zu einem wasserlöslichen Rezeptor.

Ausgehend von dem homotopen Rezeptor von *Oliver Haß* sollen die Resorcin[4]arenschalen durch β -Cyclodextrin-Einheiten ausgetauscht werden, wobei diese statt über einen Ester über ein Amid, das sich nach den theoretischen Untersuchungen ebenfalls als Spacer gut eignet, an das Bipyridin geknüpft werden sollen. Ein geeignetes β -Cyclodextrin lässt sich aus dem von *Buncel et al.* vorgestelltem Derivat mit einer Epoxideinheit synthetisieren.^[139] Um die benötigte Aminofunktion zu erhalten, wird dieses Epoxid durch Umsetzung mit Ammoniak geöffnet. Diese Synthese wurde bereits von *Reinhoudt et al.* durchgeführt, die im Anschluss dieses Derivat auch über eine Amidbindung in 5,5'-Position an ein 2,2'-Bipyridin geknüpft haben.^[140] Somit sollte die Synthese des allosterischen Systems problemlos möglich sein.

Möchte man bei den Resorcin[4]aren als Erkennungseinheiten bleiben, sollte die Cavität vertieft werden.

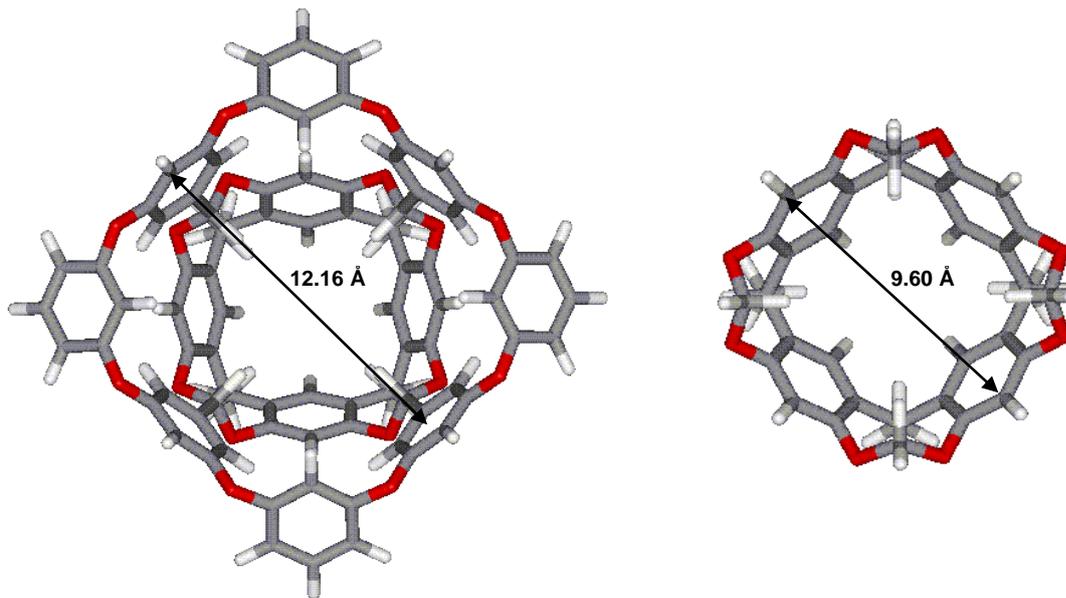


Abb. 8.3: Vergleich der AM1-Strukturen von *Gibb*-Cavitand (links) und unvertieftem Cavitand (rechts), der Blick von oben zeigt die größere Öffnung des *Gibb*-Cavitand (12.16 Å) gegenüber dem bisher verwendeten Cavitanden (9.60 Å).

Auch hier wären die bereits beschriebenen *Gibb*-Cavitanden und die Übertragung des Baukastensystems auf diese Cavitanden besonders interessant, da man mit diesen Cavitanden nicht nur eine tiefere Cavität, sondern auch eine wesentlich breitere erhält, wie man in Abbildung 8.3 erkennen kann.

Außerdem erhält man an den nach außen stehenden Phenylringen weitere Möglichkeiten, Funktionalisierungen einzuführen, über die das Löslichkeitsverhalten beeinflusst werden könnte, z. B. könnten vier Carboxyfunktionen zu einer Wasserlöslichkeit des Rezeptors führen, die bei der Erkennung von unpolaren Gästen ein enormer Vorteil wäre.

Abbildung 8.4 zeigt die berechnete Struktur eines Rheniumkomplexes des möglichen positiv allosterischen Rezeptors, der sich aus einer Verknüpfung eines 4,4'-substituierten 2,2'-Bipyridin mit zwei vertieften Cavitanden ergibt.

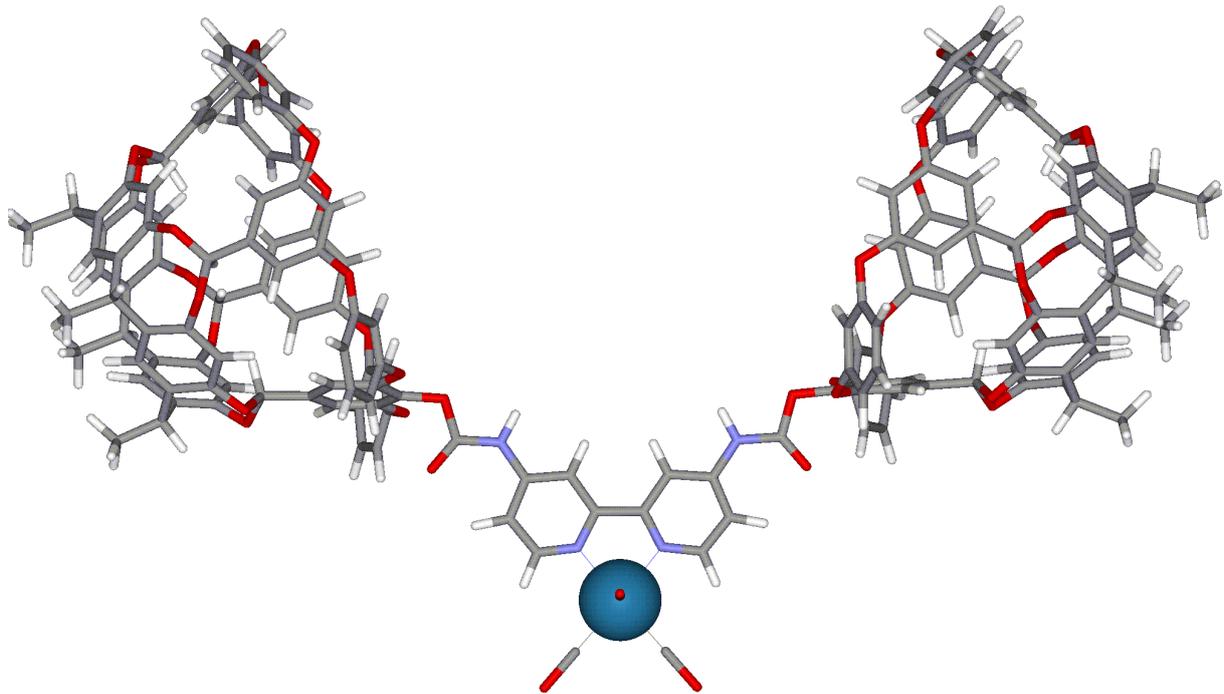


Abb. 8.5: MMFF-Berechnung des Rheniumkomplexes eines positiv allosterischen Rezeptors mit zwei *Gibb*-Cavitanden als Erkennungseinheiten

Aufgrund der in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse wird auch dieser Weg bereits weiterverfolgt. So versucht *Riccardo Behr* die Synthese von *Gibb* nachzuvollziehen und einen Weg zu einem vertieften allosterischen Rezeptor aufzuzeigen.

Wie der Ausblick zeigt, bieten die Ergebnisse dieser Arbeit eine Vielzahl von Ansatzpunkten, zu interessanten neuen supramolekularen Strukturen zu gelangen.

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeine Angaben

9.1.1 NMR-Spektroskopie

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem *Avance 300* (^1H : 300.1 MHz, ^{13}C : 75.5 MHz), einem *AM 400* (^1H : 400.1 MHz, ^{13}C : 100.6 MHz) oder einem *Avance 500* (^1H : 500.1 MHz, ^{13}C : 125.8 MHz) Spektrometer der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ wurde über die relative Lage zu den Lösungsmittelsignalen des nicht deuterierten Lösungsmittels (^1H) bzw. zu den Signalen des deuterierten Lösungsmittels (^{13}C) bestimmt.

Die Zuordnung der Signale erfolgte in den meisten Fällen über zweidimensionale Spektroskopieverfahren:

^1H - ^1H -korrelierte Spektren:	H,H-COSY	(C orrelated Spektroskopie)
^1H - ^{13}C -korrelierte Spektren:	HMOC	(H eutronuclear M ultipel- C orrelation)
	HMBC	(H eteronuclear M ultiple- B ond C onnectivities)

Die Aufspaltungen der Spektren werden im Folgenden mit s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, t = Triplett und m = Multipllett abgekürzt.

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Softwarepaket *1D Win NMR* bzw. *2D Win NMR* der Firma *Bruker* bzw. dem Programm *SpinWorks 2.5* von Kirk Marat.

9.1.2 Massenspektrometrie

Die CI-Massenspektren wurden an der Universität Oldenburg mit einem *Finnigan MAT 212* mit Datensystem *MMS* und Verarbeitungssystem *ICIS* oder einem *Finnigan MAT 95* mit Datenstation *DEC-Station 5000* aufgenommen. An der Universität Bonn wurden die EI-

Massenspektren auf einem *MS-50* der Firma *A.E.I.* und die ESI-Massenspektren auf einem *Bruker APEX IV* Fourier-Transform Ion-Cyclotron-Resonance (FT-ICR) Mass Spectrometer.

9.1.3 Elementaranalyse

Die C,H,N-Elementaranalysen wurden mit dem Analysegerät *EA 1108* der Firma *Fisons Instruments* (Universität Oldenburg) oder mit dem Gerät *Vario EL* der Firma *Heraeus* (Universität Bonn) durchgeführt.

Bei allen Verbindungen die ausgehend vom Resorcin[4]aren synthetisiert wurden, wurde auf eine Elementaranalyse verzichtet, da sich aufgrund der langen Alkylketten verschiedene Lösungsmittelmoleküle aus Synthese und Reinigung im Molekül verfangen, die eine aussagekräftige Elementaranalyse unmöglich machen.

9.1.4 Schmelz- und Siedepunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktbestimmungsgerät *MEL-TEMP* der Firma *Laboratory Devices*, dem Mikroskopheiztisch *SM-Lux* der Firma *Leitz* (Universität Oldenburg) oder mit dem Gerät *SMP-20* der Firma *Büchi* bestimmt (Universität Bonn) und wurden nicht korrigiert.

9.1.5 Chromatographie

Der Verlauf von Reaktionen und säulenchromatischen Trennungen wurden mit DC-Folien der Firma *Merck* verfolgt. Die Detektion erfolgte unter Verwendung von UV-Licht ($\lambda = 254$ nm und $\lambda = 366$ nm).

Die säulenchromatische Trennung der Rohprodukte erfolgte unter Verwendung von Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm oder 0.063-0.200 mm) der Firma *Merck*. Die verwendeten Laufmittelgemische sind jeweils angegeben.

Alle Lösungsmittel, die für die Säulenchromatographie verwendet wurden, wurden vor der Verwendung destilliert oder in der Reinheit „p.A.“ eingesetzt.

9.2 Lösungsmittel und Reagenzien

9.2.1 Aufbereitung von Lösungsmitteln

Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden frisch destilliert. Lösungsmittel, die unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss verwendet wurden, wurden nach bekannten Methoden getrocknet und unter Argon bei 0 °C und Lichtausschluss gelagert.^[74, 141]

THF, **Toluol** und ***n*-Hexan** wurden mit Benzophenon versetzt und über Natriumdraht unter Rückfluss bis zur Blaufärbung erhitzt und anschließend unter Argonatmosphäre destilliert. **Dichlormethan** wurde mit Phosphorpentoxid versetzt, 5 h unter Rückfluss erhitzt und unter Argonatmosphäre destilliert. **Triethylamin** wurde über Calciumhydrid mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argonatmosphäre destilliert. **DMF** wurde zunächst mit Wasser und Benzol versetzt, um etwaige Verunreinigungen durch azeotrope Destillation abzutrennen. Das feuchte DMF wurde anschließend über Calciumhydrid für mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt und abschließend unter Argonatmosphäre destilliert. **Pyridin** wurde mit 20 g Kaliumhydroxid pro Liter versetzt, mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt und danach unter Argonatmosphäre destilliert.

Die Konzentration der *n*-Butyllithium- und *t*-Butyllithium-Lösungen wurde vor Versuchsdurchführung über Titration mit *N*-Pivaloyl-*o*-toluidin bestimmt.^[142]

9.2.2 Durchführung von Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen und Arbeiten mit luftempfindlichen Metallorganyle oder Verbindungen

Alle Arbeiten mit luftempfindlichen Substanzen und alle Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, unter trockenem Argon in zuvor sorgfältig ausgeheizten oder 24 h bei 100 °C im Trockenschrank aufbewahrten Glasgeräten unter Anwendung von Schlenktechniken durchgeführt.

9.2.3 Käuflich erworbene Reagenzien

Folgende Ausgangsverbindungen wurden bei *Sigma-Aldrich*, *ABCR*, *Lancaster*, *Alfa Aesar*, *Fluka*, *Merck*, *Acros*, *Chempur* erworben:

2,2'-Bipyridin (**19**), 2-Hydroxy-5-nitropyridin (**39**), 2-Chlor-5-nitropyridin (**42**), 2-Brompyridin (**51**), 2-Chlorpyridin (**82**), 3-Amino-2-chlorpyridin, 4-Aminopyridin (**44**), 4-Amino-2-brompyridin (**43**), 4-Amino-2-chlorpyridin (**55**), 6-Amino-2-brompyridin (**57**), 6-Amino-2-chlorpyridin (**56**), Tri-*tert*-butylphosphan, Trimethylsilylacetylen, Pyrrolidin, Triethylamin, Hydroxylaminhydrochlorid, *n*-Butyllithium, *s*-Butyllithium, *t*-Butyllithium, Methyljodid, 2-Brom-6-methoxypyridin (**79**), 2-Brom-6-methylpyridin (**31**), 2-Chlor-4-methylpyridin (**87**), 6-Brompiccolinsäuremethylester (**97**), 2-Brom-4-carboxypyridin (**98**), 2,6-Dibrompyridin (**102**), Resorcin (**128**), Capronaldehyd, *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin, Chlorameisensäuremethylester, Trimethylborat, *N*-Bromsuccinimid, Bromchlormethan, Zinkcyanid, Iod, Brom, Thionylchlorid.

Alle Substanzen wurden, insofern nicht anders angegeben, wie erhalten eingesetzt.

9.2.4 Synthese von Katalysatorsystemen nach bekannten Vorschriften

Folgende Katalysatorsysteme wurden nach bekannten Vorschriften synthetisiert:

Bis(tri-*tert*-butylphosphan)palladium,^[143, 144] Bis(triphenylphosphan)nickeldibromid^[145]

9.3 Synthese der verschiedenen Pyridinderivate

9.3.1 Synthese von Pyridinderivaten nach bekannten Vorschriften

2-Chlor-4-(2,5-dimethyl-1-*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (**64**),^[61] 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1-*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (**59**), 5-Amino-2-chlorpyridin (**41**), 2-Chlor-5-(2,5-dimethyl-1-*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (**62**),^[60] 2-Brom-5-nitropyridin (**40**),^[70] 2-Brom-5-aminopyridin (**38**),^[70] 2-Brom-5-(2,5-dimethyl-1-*H*-pyrrol-1-yl)pyridin,^[61] 2-Brompyridin-*N*-oxid (**52**),^[73] 2-Brom-4-nitropyridin-*N*-oxid (**53**),^[74] 2-Brom-4-aminopyridin (**43**),^[74] 2,2'-Bipyridin-*N,N'*-dioxid (**20**),^[80] 2-Chlorpyridin-*N*-oxid (**83**),^[51] 2-Chlor-4-nitropyridin-*N*-oxid (**84**),^[52] 2-Chlor-4-nitropyridin (**85**),^[80] *N*-(6-Brompyridin-2-yl)-acetamid (**96**),^[45] *N*-(6-(Trimethylsilyl)ethinylpyridin-2-yl)-acetamid,^[45] *N*-(6-Ethinylpyridin-2-yl)-acetamid (**108**),^[45] wurden nach bekannten Vorschriften hergestellt. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

9.3.2 Synthese von Pyridinderivaten nach neuen oder modifizierten Vorschriften

Allgemein Arbeitsvorschrift (AAV 1) zur Schützung einer Aminofunktion als Dimethylpyrrol am Beispiel von 2-Brom-4-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)pyridin (**54**)

2.500 g (14.5 mmol) 4-Amino-2-brompyridin (**43**), 2.0 mL (17.3 mmol, 1.2 Äq.) Acetylaceton und 24 mg (0.14 mmol, 1 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure werden in 15 mL Toluol 2 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, fünfmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hex/EE 2:1 + 5 % EtN₃) gereinigt und ergab das Reinprodukt als orangebraunen Feststoff.

Ausbeute: 3.132 g (86 %)

C₁₁H₁₁BrN₂, 251.12 g/mol

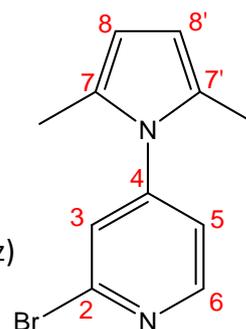
R_f-Wert: 0.74 Laufmittel: *n*-Hex/EE 2:1 + 5 % Et₃N

Fp.: 122 °C

NMR-Daten:

 ^1H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

2.09	(s,	6H, - CH_3)
5.93	(s,	2H, H-8, H-8')
7.13	(dd,	1H, H-5, $^3J_{5,6} = 5.5$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.7$ Hz)
7.37	(d,	1H, H-3, $^4J_{3,5} = 1.7$ Hz)
8.46	(d,	1H, H-6, $^3J_{5,6} = 5.5$ Hz)

 ^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

13.1 (2C, - CH_3), 108.1 (2C, C-8,C-8'), 121.9 (C-5), 126.9 (C-6), 128.3 (2C, C-7,C-7'), 142.6 (C-2), 148.3 (C-4), 150.7 (C-3)

MS (EI):

m/z (%)	252.0 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Br}^{81}\text{N}_2]^{+\bullet}$, $[\text{C}_{10}\text{C}^{13}\text{H}_{10}\text{Br}^{81}\text{N}_2]^{+\bullet}$, 100)
	250.0 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Br}^{79}\text{N}_2]^{+\bullet}$, $[\text{C}_{10}\text{C}^{13}\text{H}_{10}\text{Br}^{79}\text{N}_2]^{+\bullet}$, 99)
	251.0 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Br}^{81}\text{N}_2]^{+\bullet}$, $[\text{C}_{10}\text{C}^{13}\text{H}_{11}\text{Br}^{79}\text{N}_2]^{+\bullet}$, 86)
	249.0 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Br}^{79}\text{N}_2]^{+\bullet}$, 77)
	253.0 ($[\text{C}_{10}\text{C}^{13}\text{H}_{11}\text{Br}^{81}\text{N}_2]^{+\bullet}$, 12)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Br}^{79}\text{N}_2]^+$:	249.0022
gefunden:	249.0023

Elementaranalyse:

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$, 279.34 g/mol	Ber.	C 52.62 %, H 4.42 %, N 11.16 %
	Gef.	C 52.78 %, H 4.42 %, N 11.23 %

2-Chlor-3-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin

Nach **AAV 1** wurden 5.000 g (38.89 mmol) 3-Amino-2-chlorpyridin als 2-Chlor-3-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin geschützt. Das reine Produkt wurden nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittel *n*-Hex/EE 3:1 + 0.5 % Et_3N als dunkelbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7.476 g (93 %)

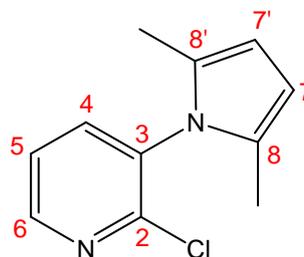
$C_{11}H_{11}ClN_2$, 206.67 g/mol

Fp.: 65 °C

NMR-Daten:

1H (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$):

1.96	(s, 6H, $-CH_3$)
5.95	(s, 2H, H-7, H-7')
7.39	(dd, 1H, H-5, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz, $^3J_{5,6} = 4.9$ Hz)
7.65	(dd, 1H, H-4, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.2$ Hz)
8.48	(dd, 1H, H-6, $^3J_{5,6} = 4.9$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.2$ Hz)



^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, $CDCl_3$):

12.5 ($-CH_3$), 106.6 (C-7, C-7'), 122.9 (C-5), 128.7 (C-8, C-8'), 133.8 (C-3),
139.1 (C-4), 149.3 (C-6), 151.4 (C-2)

MS (EI):

m/z (%): 205.1 ($[C_{11}H_{10}Cl^{35}N_2]^{•+}$, 100)
206.1 ($[C_{11}H_{11}Cl^{35}N_2]^{•+}$, 84)
207.1 ($[C_{11}H_{10}Cl^{37}N_2]^{•+}$, $[C_{10}C^{13}H_{11}Cl^{35}N_2]^{•+}$, 41)
208.1 ($[C_{11}H_{11}Cl^{37}N_2]^{•+}$, 29)

HR-MS (EI):

berechnet für $[C_{11}H_{10}ClN_2]^{•+}$: 205.0527
gefunden: 205.0536

Elementaranalyse:

$C_{11}H_{11}ClN_2 \cdot 1/6 C_6H_{14} \cdot 1/6 Et_3N$ Ber. C. 65.63 %; H. 6.71 %; N. 12.76 %
Gef. C. 65.57 %; H. 6.85 %; N. 13.31 %

2-Chlor-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin (60)

Die Schützung von 1.800 g (10.40 mmol) 2-Amino-6-chlorpyridin nach **AAV 1** ergab 2-Chlor-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin, das zur Reinigung bei 40 °C und $1.3 \cdot 10^{-1}$ mbar sublimiert wurde. Das Reinprodukt ist ein farbloser Feststoff.

Ausbeute: 2.575 g (89 %)

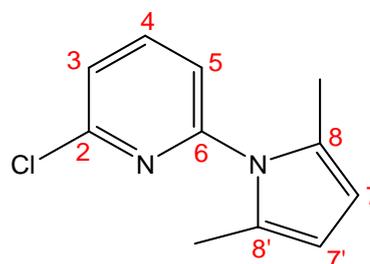
$C_{11}H_{11}ClN_2$, 206.67 g/mol

Fp.: 60 – 61 °C

NMR-Daten:

1H (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$):

2.15	(s,	6H, - $\underline{C}H_3$)
5.88	(s,	2H, H-7, H-7')
7.13	(d,	1H, H-5, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz)
7.32	(dd,	1H, H-3, $^3J_{3,4} = 7.7$ Hz)
7.77	(d,	1H, H-4, $^3J_{3,4} = 7.7$ Hz, $^4J_{4,5} = 7.7$ Hz)



^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, $CDCl_3$):

13.2 ($\underline{C}H_3$), 107.5 (C-7, C-7'), 120.0 (C-5), 122.6 (C-6), 128.7 (C-8, C-8'),
140.1 (C-4), 150.4 (C-3), 151.7 (C-2)

MS (EI):

m/z (%): 206.0 ($[C_{11}H_{11}Cl^{35}N_2]^{•+}$, 100)
205.0 ($[C_{11}H_{10}Cl^{35}N_2]^{•+}$, 82)
207.0 ($[C_{11}H_{10}Cl^{37}N_2]^{•+}$, $[C_{10}C^{13}H_{11}Cl^{35}N_2]^{•+}$, 40)
208.0 ($[C_{11}H_{11}Cl^{37}N_2]^{•+}$, 33)

HR-MS (EI):

berechnet für $[C_{11}H_{10}ClN_2]^{•+}$: 205.0527

gefunden: 205.0535

Elementaranalyse:

$C_{11}H_{11}ClN_2$, 206.67 g/mol Ber. C. 63.93 %; H. 5.36 %; N. 13.55 %

Gef. C. 64.22 %, H. 5.42 %, N. 13.77 %

4-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin (45)

2.000 g (21.25 mmol) 4-Aminopyridin wurden nach **AAV 1** zur Reaktion gebracht. Das 4-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin konnte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hex/EE 3:1 + 0.5 % Et₃N) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 2.502 g (68 %)

$C_{11}H_{12}N_2$, 173.23 g/mol

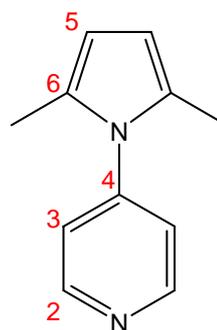
R_f-Wert: 0.61 Laufmittel: *n*-Hex/EE 3:1 + 0.5 % Et₃N

Fp.: 104 °C

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

2.08	(s,	6H, -CH ₃)
5.04	(s,	2H, H-5)
7.16	(d,	2H, H-3, ³ J _{2,3} = 5.5 Hz)
8.71	(d,	1H, H-3, ³ J _{2,3} = 5.5 Hz)



¹³C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl₃):

12.7 (-CH₃), 107.0 (C-5), 122.4 (C-3), 127.9 (C-6), 146.1 (C-4), 150.6 (C-2)

MS (EI):

m/z (%): 172.1 ([C₁₁H₁₂N₂]^{•+}, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für [C₁₁H₁₁N₂]^{•+}: 171.0922

gefunden: 171.0924

2-Chlor-4-*N,N*-diethyltriazenylpyridin (89)

1.000 g (7.78 mmol) 4-Amino-2-chlorpyridin wurden in 45 mL 2 N Schwefelsäure gelöst und auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu der Lösung wurde eine Lösung von 1.824 g (26.45 mmol, 3.4 Äq.) Natriumnitrit in 10 mL Wasser langsam zugetropft. Anschließend wurde 1.5 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann in eine kalte Lösung ($< 4\text{ }^{\circ}\text{C}$) von 5.375 g (38.89 mmol, 5 Äq.) Kaliumcarbonat und 4 mL (38.89 mmol, 5 Äq.) Diethylamin in 80 mL Wasser überführt und 1.5 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: *n*-Hex/EE 1:1 + 0.5 % Et_3N).

Ausbeute: 1.406 g (85 %)

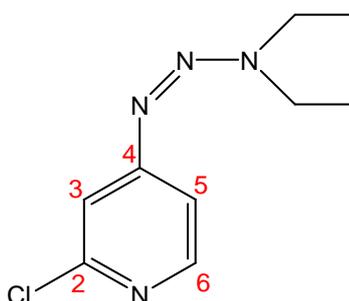
$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClN}_4$, 212.68 g/mol

R_f -Wert: 0.56 Laufmittel: *n*-Hex/EE 1:1 + 0.5 % Et_3N

NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

1.21, 1.35	(t, 6H, $-\text{CH}_3$, $^3J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7.1\text{ Hz}$)
3.77-3.83	(m, 4H, $-\text{CH}_2$)
7.18	(dd, 1H, H-5, $^3J_{5,6} = 5.5\text{ Hz}$, $^4J_{3,5} = 1.7\text{ Hz}$)
7.29	(d, 1H, H-3, $^4J_{3,5} = 1.7\text{ Hz}$)
8.22	(d, 1H, H-6, $^3J_{5,6} = 5.5\text{ Hz}$)



^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

11.0, 14.3 (2C, $-\text{CH}_3$), 42.0, 49.7 (2C, $-\text{CH}_2$), 114.6 (C-5), 114.9 (C-3), 149.7 (C-6), 151.9 (C-2), 159.7 (C-4)

MS (EI):

m/z (%): 140.0 ($[\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_3\text{Cl}]^+$, 100)

212.1 ($[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClN}_4]^{\bullet+}$, 66)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClN}_4]^{\bullet+}$: 212.0828

gefunden: 212.0820

Elementaranalyse:

 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClN}_4$, 212.68 g/mol Ber. C. 50.83 %, H. 6.16 %, N. 26.34 %

Gef. C. 50.46 %, H. 6.24 %, N. 26.11 %

2-Chlor-4-(2-(pyrrolidin-1-yl)diazen-1-yl)pyridin (90)

1.000 g (7.78 mmol) 4-Amino-2-chlorpyridin wurden in 45 mL 2N Schwefelsäure gelöst und auf $-5\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Eine Lösung von 1.824 g (26.45 mmol, 3.4 Äq.) Natriumnitrit in 10 mL Wasser wurde langsam mittels Tropftrichter zugetropft. Anschließend wurde zunächst 1.5 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, ehe die Reaktionslösung in eine kalte Lösung ($< 4\text{ }^\circ\text{C}$) von 5.38 g Kaliumcarbonat (38.89 mmol, 5 Äq.) und 3.25 mL Pyrrolidin (38.89 mmol, 5 Äq.) in 80 mL Wasser überführt und wiederum für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Anschließend wurde die Reaktionslösung zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hex/EE 1:1 + 0.5 % Et_3N) ergab das 2-Chlor-4-(2-(pyrrolidin-1-yl)diazen-1-yl)pyridin als blassgelben Feststoff.

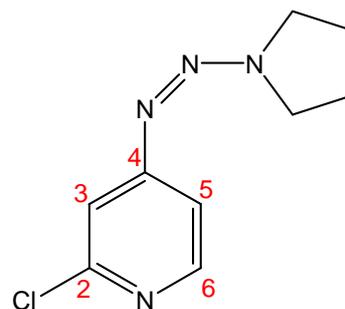
Ausbeute: 1.469 g (89 %)

 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_4$, 210.66 g/mol R_f -Wert: 0.61 Laufmittel: *n*-Hex/EE 3:1 + 0.5 % Et_3N

NMR-Daten:

 ^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl_3):

2.07	(dt, 4H, $-\underline{\text{CH}}_2$, $J = 6.4$ Hz)
3.68	(t, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2$, $J = 6.4$ Hz)
3.97	(t, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2$, $J = 6.4$ Hz)
7.19	(dd, 1H, H-5, $^3J_{5,6} = 5.5$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.7$ Hz)
7.30	(d, 1H, H-3, $^4J_{3,5} = 1.7$ Hz)
8.23	(d, 1H, H-6, $^3J_{5,6} = 5.5$ Hz)

 ^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl_3):

23.0, 23.4	(2C, $-\underline{\text{CH}}_2$),	46.6, 51.5	(2C, $-\underline{\text{CH}}_2$),	114.0	(C-3),	114.4
		149.5	(C-6),	151.7	(C-2),	159.3
					(C-4)	

MS (EI):

m/z (%)	112.0	($[\text{C}_5\text{H}_3\text{Cl}^{35}\text{N}]^+$, 100)
	210.1	($[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}^{35}\text{N}_4]^{\bullet+}$, 33)
	114.0	($[\text{C}_5\text{H}_3\text{Cl}^{37}\text{N}]^+$, 32)
	212.1	($[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}^{37}\text{N}_4]^{\bullet+}$, 11)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_4]^{\bullet+}$:	210.0672
gefunden:	210.0672

Elementaranalyse:

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_4$, 210.66 g/mol	Ber. C. 51.31 %, H. 5.26 %, N. 26.60%
	Gef. C. 51.25 %, H. 5.38 %, N. 26.08 %

4-Amino-2-brompyridin (43)

4.000 g (18.27 mmol) 2-Brom-4-nitropyridin-*N*-oxid wurden zusammen mit 5.101 g Eisenpulver (91.32 mmol, 5 Äq.) in 30 mL Ethanol suspendiert. 3 mL konzentrierte Salzsäure wurden zugegeben und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert und über Celite filtriert. Anschließend wurde mehrfach mit Essigester extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden mit gesättigter

Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgetrennt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit EE + 5 % Et₃N als Eluent gereinigt. Das Produkt ist ein blassbeiger Feststoff.

Ausbeute: 2.694 g (85 %)

C₅H₅BrN₂, 173.01 g/mol

R_f-Wert: 0.63 Laufmittel: EE + 5 % Et₃N

Fp.: 95 °C

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[146]

2-Chlor-4-methoxypyridin^[81] (**80**)

1.022 g (18.92 mmol, 1.5 Äq.) Natriummethanolat wurden in 15 mL Methanol gelöst. Eine Lösung von 2.000 g (12.61 mmol) 2-Chlor-4-nitropyridin (**85**) in 15 mL Methanol wurde langsam mittels Tropftrichter zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 0.5 h unter Rückfluss gerührt. (DC-Kontrolle mit n-Hex/EE 2:1 + 5% Et₃N). Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter überführt, mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die organische Phase wurde anschließend einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Danach wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels Kugelrohrdestillation (80 °C, 1.2 · 10⁻¹ mbar) gereinigt. 2-Chlor-4-methoxypyridin wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.576 g (87 %)

C₆H₆ClNO, 143.57 g/mol

R_f-Wert: 0.69 Laufmittel: n-Hex/EE 2:1 + 0.5 % Et₃N

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[147]

2-Ethynyl-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin (158)

1.00 g (3.98 mmol) 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin, 140 mg [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0.02 mmol, 5 mol%) und 65 mg Kupfer(I)iodid (0.034 mmol, 8.5 mol%) wurden in einem Schlenkkolben zweimal evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 20 mL trockenes Triethylamin und danach 0.62 mL (4.38 mmol, 1.1 Äq.) Trimethylsilylacetylen zugespritzt. Die Reaktionslösung wurde für 72 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde mit jeweils 15 mL Wasser und Dichlormethan versetzt, die org. Phase abgetrennt und einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde in 19 mL THF und 10 mL Methanol gelöst, 347 mg Kaliumfluorid (5.97 mmol, 1.5 Äq.) zugesetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurden die Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et₃N) gereinigt. Das reine Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 654 mg (84 %)

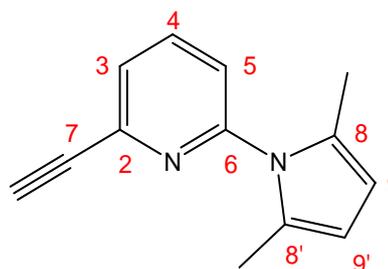
C₁₃H₁₂BrN₂, 196.25 g/mol

R_f-Wert: 0.74 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et₃N

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl₃):

2.13	(s,	(6H, -CH ₃)
3.16	(s,	(1H, -CH)
5.88	(s,	(2H, H-9, H-9')
7.20	(dd,	(1H, H-3, ³ J _{3,4} = 7.9 Hz, ⁴ J _{3,5} = 0.9 Hz)
7.47	(dd,	(1H, H-5, ³ J _{4,5} = 7.7 Hz, ⁴ J _{3,5} = 0.9 Hz)
7.79	(dd,	(1H, H-11, ³ J _{3,4} = 7.9 Hz, ⁴ J _{4,5} = 7.7 Hz)



¹³C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl₃):

13.2 (2C, -CH₃), 77.7 (-CH), 82.2 (C-7), 107.2 (2C, C-9,C-9'), 122.0 (C-3),
126.0 (C-5), 126.2 (C-10), 128.6 (2C, C-8,C-8'), 138.2 (C-4), 141.6 (C-2),

152.2 (C-6)

MS (ESI, positiver Modus):

m/z (%): 197.1 ($[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2]^+$, 100)

219.1 ($[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{Na}]^+$, 74)

HR-MS (ESI, positiver Modus):

berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{Na}]^+$: 219.0893

gefunden: 219.0893

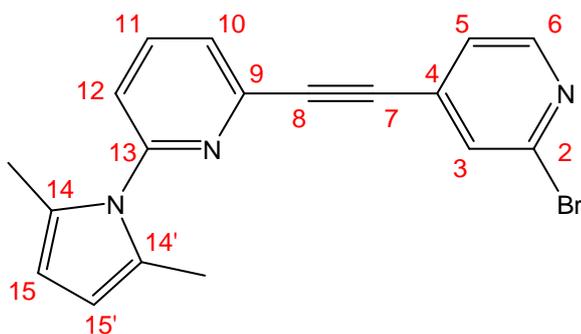
2-Brom-4-(6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin-2-yl)ethinylpyridin (160)

150 mg 2-Ethinyl-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin (0.76 mmol), 217 mg 2-Brom-4-iodpydrin (0.76 mmol), 27 mg $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (0.04 mmol, 5 mol%) und 12 mg Kupfer(I)iodid (0.07 mmol, 8.5 mol%) wurden in einem Schlenkkolben zweimal evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 5 mL trockenes Triethylamin zugespritzt. Die Reaktionslösung wurde für 72 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde mit jeweils 15 mL Wasser und Dichlormethan versetzt, die org. Phase abgetrennt und einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N) gereinigt. Das reine Produkt wurde als hellbraune siropöse Substanz erhalten.

Ausbeute: 208 mg (78 %)

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrN}_3$, 352.23 g/mol

R_f -Wert: 0.90 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N



NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl_3):

2.14	(s,	(6H, $-\text{CH}_3$)
5.89	(s,	(2H, H-15, H-15')
7.24	(dd,	(1H, H-12, $^3J_{11,12} = 8.1$ Hz, $^4J_{10,12} = 0.9$ Hz)
7.38	(dd,	(1H, H-5, $^3J_{5,6} = 5.2$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.4$ Hz)
7.54	(dd,	(1H, H-10, $^3J_{10,11} = 7.7$ Hz, $^4J_{10,12} = 0.9$ Hz)
7.64	(dd,	(1H, H-3, $^4J_{3,5} = 1.4$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.7$ Hz)
7.86	(dd,	(1H, H-11, $^3J_{10,11} = 7.7$ Hz, $^4J_{11,12} = 8.1$ Hz)
8.37	(dd,	(1H, H-6, $^3J_{5,6} = 5.2$ Hz, $^4J_{3,6} = 0.7$ Hz)

^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl_3):

13.3 (2C, $-\text{CH}_3$), 84.8 (C-7), 93.3 (C-8), 107.4 (2C, C-15, C-15'), 122.5 (C-12),
 124.8 (C-5), 126.2 (C-10), 128.6 (2C, C-14, C-14'), 130.0 (C-3), 132.8 (C-4),
 138.5 (C-11), 141.6 (C-9), 142.3 (C-2), 150.1 (C-6), 152.6 (C-13)

MS (EI):

m/z (%): 368.0 ($[\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{79}\text{BrN}_4]^{\bullet+}$, 100),
 370.0 ($[\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{81}\text{BrN}_4]^{\bullet+}$, 98),
 374.0 ($[\text{C}_{18}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_3\text{Na}]^+$, 54)
 376.0 ($[\text{C}_{18}\text{H}_{14}^{81}\text{BrN}_3\text{Na}]^+$, 48)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_3\text{Na}]^+$: 374.0263
 gefunden: 374.0259

9.4 Synthese von funktionalisierten 2,2'-Bipyridinen

9.4.1 Kreuzkupplungsreaktionen zu unsymmetrischen 2,2'-Bipyridinderivaten

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2) für eine Negishi-Kreuzkupplungsreaktion zur Darstellung von unsymmetrischen 2,2'-Bipyridinen am Beispiel von 4,6'-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'bipyridin (58)

Ein 100 mL Schlenkkolben wird zweimal evakuiert und mit Argon belüftet. Dann werden in diesem Kolben 10 mL trockenes THF vorgelegt, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit einer Spritze 5.02 mL (7.78 mmol einer 1.55 M Lösung in *n*-Pentan, 2.15 Äq.) *t*-BuLi zugegeben. In einem 50 mL Schlenkkolben werden 1 g (3.98 mmol, 1.1 Äq.) 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin (**59**) eingewogen, zweimal evakuiert und mit Argon belüftet. **59** wird mit wenig trockenem THF gelöst und per Spritze langsam in die *t*-BuLi-Lösung getropft. Diese Lösung wird 30 min. bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. In einem 50 mL Schlenkkolben werden 1.357 g (9.96 mmol, 2.75 Äq.) Zinkchlorid eingewogen, zweimal evakuiert und mit Argon belüftet und in 10 mL trockenem THF gelöst. Diese Lösung wurde mit einer Spritze langsam in die Reaktionslösung getropft. Die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. In einem 50 mL Schlenkkolben werden 61.0 mg (0.119 mmol, 3 mol%) $[\text{Pd}(\text{P}t\text{-Bu}_3)_2]$ und 746 g (3.62 mmol) 2-Chlor-4-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin (**64**) eingewogen, zweimal evakuiert und belüftet und dann in 5 mL trockenem THF gelöst und per Spritze zu der Reaktionslösung getropft. Dann wird unter Rückfluss über Nacht erhitzt ($80\text{ }^{\circ}\text{C}$ Ölbadtemperatur). In einem Erlenmeyerkolben wird eine Lösung von 8.67 g (29.87 mmol, 8.25 Äq.) EDTA in 150 mL Wasser hergestellt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird in den Erlenmeyerkolben gegeben und 15 min. gerührt. Dann wird die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf pH 8-9 gebracht, in einen Scheidetrichter überführt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Danach wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit *n*-Hex/EE 10:1 + 5 % Et_3N als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 866 mg (70 %)

$C_{22}H_{22}N_4$, 342.44 g/mol

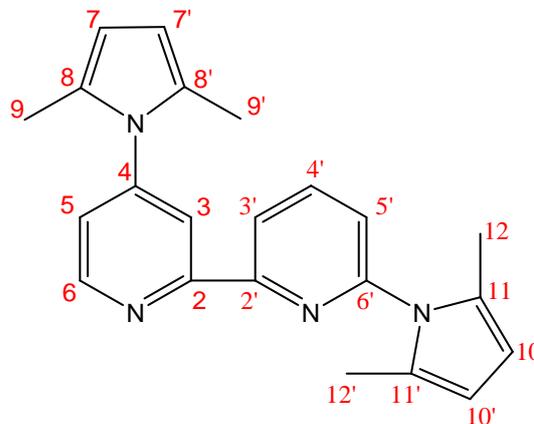
R_f -Wert: 0.50 Laufmittel: *n*-Hex/EE 10:1 + 5 % Et_3N

Fp.: 199 °C

NMR-Daten:

1H (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$):

2.11	(s,	6H, H-12, H-12')
2.19	(s,	6H, H-9, H-9')
5.92	(s,	2H, H-10, H-10')
5.93	(s,	2H, H-7, H-7')
7.19	(dd,	1H, H-5, $^3J_{5,6} = 5.3$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.9$ Hz)
7.26	(d,	1H, H-5', $^3J_{4',5'} = 7.5$ Hz)
7.97	(dd,	1H, H-4', $^3J_{4',5'} = 7.5$ Hz, $^3J_{3',4'} = 7.5$ Hz)
8.33	(d,	1H, H-3, $^4J_{3,5} = 1.9$ Hz)
8.50	(d,	1H, H-3', $^3J_{3',4'} = 7.5$ Hz)
8.77	(d,	1H, H-6, $^3J_{5,6} = 5.3$ Hz)



^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, $CDCl_3$):

13.2 (C-12,C-12'), 13.5 (C-9,C-9'), 107.2, 107.5 (C-7,C-7',C-10,C-10'), 119.3 (C-3'), 120.3 (C-3), 121.9 (C-5'), 122.8 (C-5), 128.3 (C-8,C-8'), 128.6 (C-11,C-11'), 138.9 (C-4'), 147.7 (C-4), 150.2 (C-6), 151.4 (C-6'), 155.0 (C-2'), 157.0 (C-2)

MS (EI):

m/z (%): 342.4 ($[C_{22}H_{22}N_4]^{•+}$, 100)

HR-MS (CI, Isobutan):

berechnet für $C_{22}H_{22}N_4$: 342.1844

gefunden: 342.1848

Elementaranalyse:

C₁₂H₁₂N₂O, 200.24 g/mol Ber. C. 77.16 %, H. 6.48 %, N. 16.36 %

Gef. C. 77.09 %, H. 6.74 %, N. 16.00 %

4,6'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (81)

Nach **AAV 2** wurden 1.000 g (5.81 mmol, 1.1 Äq.) 2-Brom-6-methoxypyridin und 759 mg (5.28 mmol) 2-Chlor-4-methoxypyridin zur Reaktion gebracht. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit *n*-Hex/EE 2:1 + 5 % Et₃N als Eluent ergab das Produkt als blassgelben sirupösen Feststoff.

Ausbeute: 814 mg (71 %)

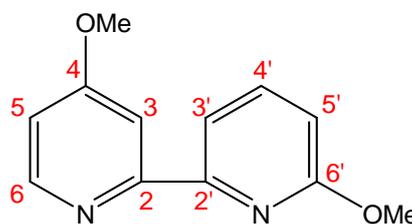
C₁₂H₁₂N₂O₂, 216.24 g/mol

R_f-Wert: 0.58 Laufmittel: *n*-Hex/EE 2:1 + 5 % Et₃N

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

3.92	(s	3H, C-4-OCH ₃)
4.03	(s	3H, C-6'-OCH ₃)
6.76	(d	1H, H-5', ³ J _{4',5'} = 7.7 Hz)
6.81	(dd	1H, H-5, ⁴ J _{3,5} = 2.2 Hz, ³ J _{5,6} = 5.5 Hz)
7.68	(dd	1H, H-4', ³ J _{3',4'} = 7.7 Hz, ³ J _{4',5'} = 7.7 Hz)
7.95	(d	1H, H-3, ³ J _{3,5} = 2.2 Hz)
8.00	(d	1H, H-3', ³ J _{3',4'} = 7.7 Hz)
8.48	(d	1H, H-6, ³ J _{4',5'} = 5.5 Hz)



¹³C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl₃):

53.2 (C-4-OCH₃), 55.2 (C-6'-OCH₃), 106.9 (C-3), 109.6 (C-5), 111.2 (C-5'),
114.0 (C-3'), 139.4 (C-4'), 150.2 (C-6), 153.0 (C-2'), 157.7 (C-2), 163.5 (C-6'), 166.7 (C-4)

MS (EI):

m/z (%): 215.1 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2]^{\bullet+}$, 100)
216.1 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2]^{\bullet+}$, 96)
186.1 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^{\bullet+}$, 52)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2]^{\bullet+}$: 215.0815
gefunden: 215.0820

Elementaranalyse:

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, 216.24 g/mol Ber. C 66.65 %, H 5.59 %, N 12.96 %
Gef. C 65.65 %, H 5.73 %, N 12.32 %

4,6'-Dimethyl-2,2'-bipyridin (29)

Aus 1.500 g (7.15 mmol, 1.1 Äq.) 2-Brom-6-methylpyridin und 829 mg (6.50 mmol) 2-Chlor-4-methylpyridin konnte nach **AAV 2** das gewünschte Produkt nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N als Laufmittel als farbloser sirupöser Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 1.104 g (84 %)

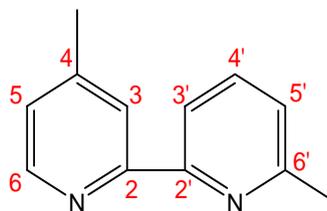
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$, 184.24 g/mol

R_f -Wert: 0.65 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N

NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

2.42	(s,	3H, C-4- CH_3)
2.63	(s,	3H, C-6'- CH_3)
7.10	(d	1H, H-5, $^3J_{5,6} = 4.9$ Hz)
7.14	(d	1H, H-5', $^3J_{4',5'} = 7.7$ Hz)
7.67	(dd	1H, H-4', $^3J_{3',4'} = 7.7$ Hz, $^3J_{4',5'} = 7.7$ Hz)
8.15	(d	1H, H-3', $^3J_{3',4'} = 7.7$ Hz)



8.22	(s	1H, H-3)
8.51	(d	1H, H-6, $^3J_{5,6} = 4.9$ Hz)

^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

21.2 (C-4- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 24.6 (C-6'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 118.2 (C-3'), 121.9 (C-3), 123.1 (C-5'),
124.5 (C-5), 137.0 (C-4'), 148.0 (C-4), 148.9 (C-6), 155.7 (C-2), 156.2 (C-2'),
157.8 (C-6')

MS (EI):

m/z (%): 184.1 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2]^{\bullet+}$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2]^{\bullet+}$: 183.0917

gefunden: 183.0923

Elementaranalyse:

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2 \cdot \frac{1}{4} \text{Et}_3\text{N}$ Ber. C 77.38 %, H 7.58 %, N 15.04 %

Gef. C 77.13 %, H 7.13 %, N 14.64 %

5,6'-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (61)

Nach **AAV 2** wurden 500 mg (1.99 mmol, 1.1 Äq.) 2-Brom-5-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin und 373 (1.81 mmol) 2-Chlor-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin zur Reaktion gebracht. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit *n*-Hex/EE 10:1 + 5 % Et_3N als Laufmittel ergab das Produkt als gelben sirupösen Feststoff.

Ausbeute: 234 mg (38 %)

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4$, 342.44 g/mol

500 mg (1.99 mmol, 1.1 Äquiv) 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin und 373 mg (1.81 mmol) 2-Chlor-5-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin ergaben nach **AAV 2** ebenfalls das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 419 mg (68 %)

$C_{22}H_{22}N_4$, 342.44 g/mol

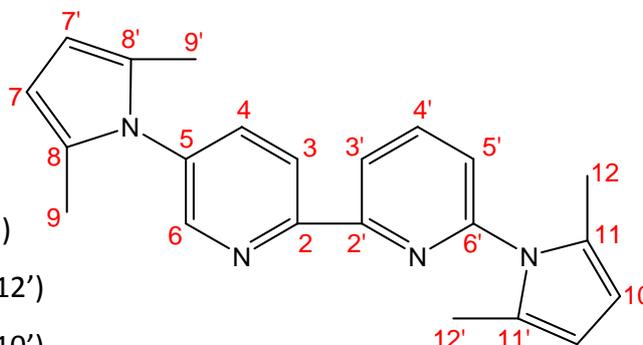
R_f -Wert: 0.75 Laufmittel: *n*-Hex/EE 10:1 + 5 % Et_3N

Fp.: 143 °C

NMR-Daten:

1H (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$):

2.09	(s,	6H, H-9, H-9')
2.23	(s,	6H, H-12, H-12')
5.95	(s,	2H, H-10, H-10')
5.96	(s,	2H, H-7, H-7')
7.26	(d,	1H, H-5', $^3J_{4',5'} = 7.7$ Hz)
7.66	(dd,	1H, H-4, $^3J_{3,4} = 8.3$ Hz, $^4J_{5,6} = 2.7$ Hz)
7.98	(dd,	1H, H-4', $^3J_{3',4'} = 7.7$ Hz, $^3J_{4',5'} = 7.7$ Hz)
8.49	(d,	1H, H-3', $^3J_{3',4'} = 7.7$ Hz)
8.56	(d,	1H, H-3, $^3J_{3,4} = 8.3$ Hz)
8.57	(s,	1H, H-6)



^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, $CDCl_3$):

13.0 (C-9,C-9'), 13.4 (C-12,C-12'), 106.9 (C-7,C-7'), 107.1 (C-10,C-10'),
 119.4 (C-3'), 121.6 (C-3), 121.9 (C-5'), 128.6 (C-5), 128.9 (C-11,C-11'),
 135.9 (C-8,C-8'), 136.5 (C-4), 139.0 (C-4'), 148.2 (C-6), 151.5 (C-6'), 154.2
 (C-2), 154.8 (C-2')

MS (EI):

m/z (%): 172.0 ($[C_{10}H_9N_3]^{\bullet+}$, 100)

342.1 ($[C_{22}H_{22}N_4]^{\bullet+}$, 10)

HR-MS (EI):

berechnet für $[C_{22}H_{22}N_4]^{\bullet+}$: 342.1844

gefunden: 342.1849

Elementaranalyse:

$C_{22}H_{22}N_4 \cdot \frac{1}{4} CH_2Cl_2$

Ber. C 73.48 %, H 6.24 %, N 15.41 %

Gef. C 74.12 %, H 6.39 %, N 15.46 %

4,5'-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (63)

500 mg (1.99 mmol, 1.1 Äq.) 2-Brom-4-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin wurden mit 373 mg (1.81 mmol) 2-Chlor-5-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin nach **AAV 2** zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographie an Kieselgel mit *n*-Hex /EE 10:1 + 5 % Et₃N als Laufmittel ergab 4,5'-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin als gelben sirupösen Feststoff.

Ausbeute: 376 mg (61%)

$C_{22}H_{22}N_4$, 342.44 g/mol

Das Produkt konnte ebenfalls ausgehend von 500 mg (1.99 mmol, 1.1 Äquivalent) 2-Brom-5-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin und 373 mg 2-Chlor-4-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin nach **AAV 2** dargestellt werden.

Ausbeute: 466 mg (75 %)

$C_{22}H_{22}N_4$, 342.44 g/mol

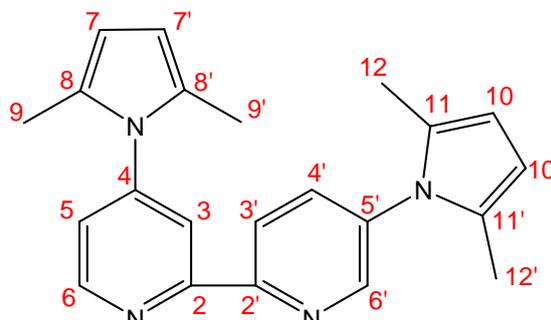
R_F-Wert: 0.68 Laufmittel: *n*-Hex/EE 10:1 + 5 % Et₃N

Fp.: 125 °C

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

2.09	(s,	6H, H-9, H-9')
2.15	(s,	6H, H-12, H-12')
5.96	(s,	4H, H-7, H-7', H-10, H-10')
7.21	(dd,	1H, H-5, ³ J _{5,6} = 5.5 Hz, ⁴ J _{3,5} = 1.1 Hz)
7.70	(d,	1H, H-4', ³ J _{3',4'} = 8.2 Hz, ⁴ J _{4',6'} = 2.2 Hz)



8.37	(dd	1H, H-3, $^4J_{3,5} = 1.1$ Hz)
8.55	(d,	1H, H-6', $^4J_{4',6'} = 2.2$ Hz)
8.60	(d,	1H, H-3', $^3J_{3',4'} = 8.2$ Hz)
8.79	(d,	1H, H-6, $^3J_{5,6} = 5.5$ Hz)

^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

13.0, 13.2 (4C, C-9,C-9',C-12,C-12'), 106.9, 107.4 (4C, C-10, C-10',C-7,C-7'), 120.4 (C-3), 121.4 (C-3'), 122.8 (C-5), 128.4, 128.9 (4C, C-8,C-8',C-11,C-11'), 136.0 (C-5'), 136.3 (C-4'), 147.8 (C-4), 148.5 (C-6'), 150.3 (C-6), 154.3 (C-2'), 157.0 (C-2)

MS (EI):

m/z (%): 342.3 ($[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4]^{\bullet+}$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4]^{\bullet+}$: 342.1844

gefunden: 342.1838

4-*N,N*-Diethyltriazenyl-6'-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (91)

Die Reaktion von 500 mg (1.99 mmol, 1.1 Äq.) 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol)pyridin mit 385 mg (1.81 mmol) 2-Chlor-4-*N,N*-diethyltriazenylpyridin wurde nach **AAV 2** durchgeführt. Das erwartete Reaktionsprodukt 4-*N,N*-Diethyltriazenyl-6'-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (Laufmittel *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N) als sirpöser gelber Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 438 mg (70 %)

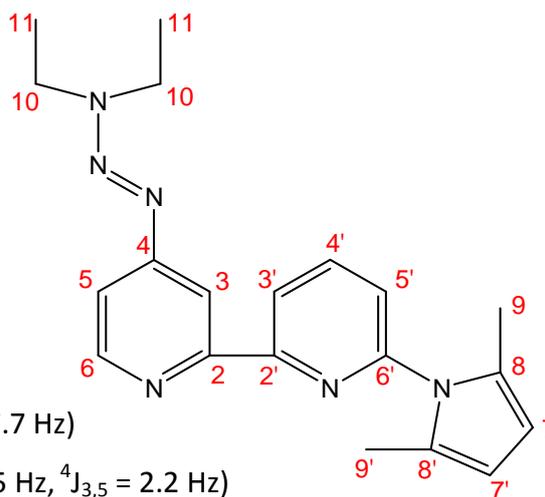
$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6$, 348.44 g/mol

R_f -Wert: 0.44 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N

NMR-Daten:

 ^1H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

1.23, 1.35	(m,	6H, H-11)
2.22	(s,	6H, H-9, H-9')
3.82	(m,	4H, H-10)
5.94	(s,	2H, H-7, H-7')
7.20	(d,	1H, H-5', $^3J_{4',5'} = 7.7$ Hz)
7.31	(dd,	1H, H-5, $^3J_{5,6} = 5.5$ Hz, $^4J_{3,5} = 2.2$ Hz)
7.92	(dd,	1H, H-4', $^3J_{4',5'} = 7.7$ Hz, $^3J_{3',4'} = 7.7$ Hz)
8.40	(d,	1H, H-3, $^4J_{3,5} = 2.2$ Hz)
8.43	(d,	1H, H-3', $^3J_{3',4'} = 7.7$ Hz)
8.56	(d,	1H, H-6, $^3J_{5,6} = 5.5$ Hz)

 ^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

11.1, 14.3 (2C, $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 13.4 (C-9), 41.6, 49.4 (2C, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 106.8 (2C, C-7, C-7'), 113.3 (C-3), 115.3 (C-5), 119.3 (C-3'), 121.3 (C-5'), 128.8 (2C, C-8, C-8'), 138.6 (C-4'), 149.8 (C-6), 151.2 (C-6'), 156.4 (2C, C-2, C-2'), 158.3 (C-4)

MS (EI):

m/z (%): 348.2 ($[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6]^{\bullet+}$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_6]^{\bullet+}$: 348.2062

gefunden: 348.2060

Elementaranalyse:

 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6$, 184.24 g/mol Ber. C. 68.94 %, H. 6.94 %, N. 24.12 %

Gef. C. 68.63 %, H. 7.00 %, N. 23.45 %

4-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6'-methoxy-2,2'-bipyridin (119)

1.000 g (5.32 mmol, 1.2 Äq.) 2-Brom-6-methoxypyridin und 916 mg (4.43 mmol) 2-Chlor-4-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin wurden nach **AAV 2** unter Verwendung von 154 mg (0.133 mmol, 3 mol%) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ als Katalysatorsystem zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographie an Kieselgel mit *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N als Eluent ergab das 4-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6'-methoxy-2,2'-bipyridin als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1.094 g (88 %)

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$, 279.34 g/mol

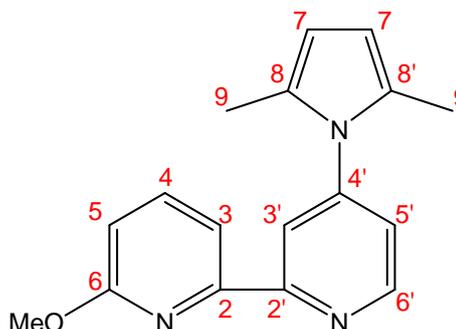
R_f -Wert: 0.61 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N

Fp.: 84 °C

NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

2.15	(s, 6H, - CH_3)
3.99	(s, 3H, - OCH_3)
5.98	(s, 2H, H-7, H-7')
6.81	(d, 1H, H-5, $^3J_{4,5} = 8.2$ Hz)
7.16	(dd, 1H, H-5', $^4J_{3',5'} = 1.7$ Hz, $^3J_{5',6'} = 5.5$ Hz)
7.73	(dd, 1H, H-4, $^3J_{3,4} = 7.7$ Hz, $^3J_{4,5} = 8.2$ Hz)
8.10	(d, 1H, H-3, $^3J_{3,4} = 7.7$ Hz)
8.31	(d, 1H, H-3', $^3J_{3',5'} = 1.7$ Hz)
8.75	(d, 1H, H-6', $^3J_{5',6'} = 5.5$ Hz)



^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

13.2 ($-\text{CH}_3$), 53.3 ($-\text{OCH}_3$), 107.4 (C-7,C-7'), 112.0 (C-5), 114.1 (C-3), 120.0 (C-3'), 122.2 (C-5'), 128.5 (C-8,C-8'), 139.5 (C-4), 147.5 (C-4'), 149.8 (C-6), 152.2 (C-2), 157.5 (C-2'), 163.6 (C-6')

MS (EI):

m/z (%): 279.2 ($[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}]^{\bullet+}$, 100)186.1 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^{\bullet+}$, 42)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}]^{\bullet+}$: 278.1288

gefunden: 278.1298

Elementaranalyse:

 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$, 279.34 g/mol Ber. C. 73.10 %; H. 6.13 %; N. 15.04 %

Gef. C. 72.52 %; H. 6.32 %; N. 14.64 %

4-Methoxy-6'-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (120)

1.091 g (4.34 mmol, 1.2 Äq.) 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin wurden mit 520 mg (3.62 mmol) 2-Chlor-4-methoxypyridin nach **AAV 2** unter Verwendung von 126 mg (0.109 mmol, 3 mol%) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ als Katalysatorsystem zur Reaktion gebracht. 4-Methoxy-6'-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin konnte nach der Säulenchromatographie an Kieselgel mit *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N als farblose sirupartige Substanz isoliert werden.

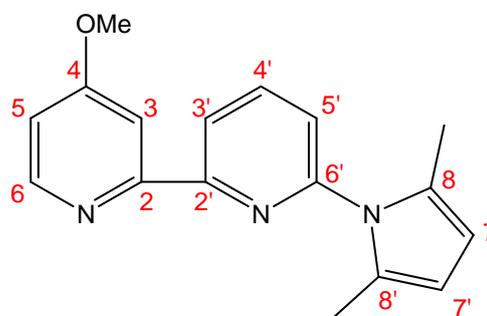
Ausbeute: 748 mg (74 %)

 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$, 279.34 g/mol R_f -Wert: 0.34 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N

NMR-Daten:

 ^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl_3):

2.21	(s,	6H, - CH_3)
3.91	(s,	3H, - OCH_3)
5.95	(s,	2H, H-7, H-7')
6.85	(dd,	1H, H-5, $^3J_{5,6} = 5.7$ Hz, $^4J_{3,5} = 2.7$ Hz)
7.22	(dd,	1H, H-5', $^3J_{4',5'} = 7.8$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.9$ Hz)
7.93	(dd,	1H, H-4', $^3J_{3',4'} = 7.8$ Hz, $^4J_{4',5'} = 7.8$ Hz)



7.99	(d,	1H, H-3, $^4J_{3,5} = 2.7$ Hz)
8.43	(dd,	1H, H-3', $^3J_{3',4'} = 7.8$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.9$ Hz)
8.49	(d,	1H, H-6, $^3J_{5,6} = 5.7$ Hz)

^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl_3):

13.5 (2C, $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 55.4 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 106.5 (C-3), 107.0 (2C, C-7,C-7'), 111.1 (C-5),
119.4 (C-3'), 121.7 (C-5'), 128.8 (2C, C-8,C-8'), 138.8 (C-4'), 150.3 (C-6),
151.2 (C-6'), 155.7 (C-2'), 157.3 (C-2), 166.8 (C-4)

MS (EI, 373 K):

m/z (%): 279.1 ($[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}]^{\bullet+}$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}]^{\bullet+}$: 278.1288

gefunden: 278.1295

Elementaranalyse:

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/6 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ Ber. C 70.25 %, H 5.95 %, N 14.32 %

Gef. C 70.87 %, H 6.07 %, N 14.42 %

4-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-6'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin (106)

Die Reaktion von 1.395 g (5.56 mmol, 1.2 Äq.) 2-Brom-6-(dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin und 1.000 g (4.63 mmol) 6-Brompicolinsäuremethylester wurden mit Hilfe von 160.5 mg (0.076 mmol, 3 mol%) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ zur Reaktion gebracht. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N) ergab das 6-Methoxycarbonyl-4'-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 732 mg (51 %)

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$, 307.35 g/mol

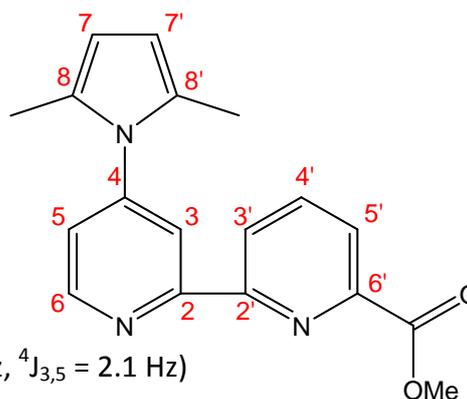
R_f -Wert: 0.61 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N

Fp.: 164 °C

NMR-Daten:

 ^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl_3):

2.13	(s,	6H, - CH_3)
4.00	(s,	3H, - OCH_3)
5.97	(s,	2H, H-7,H-7')
7.21	(dd,	1H, H-5, $^3J_{5,6} = 5.3$ Hz, $^4J_{3,5} = 2.1$ Hz)
7.98	(dd,	1H, H-4', $^3J_{3',4'} = 7.9$ Hz, $^4J_{4',5'} = 7.8$ Hz)
8.15	(dd,	1H, H-5', $^3J_{4',5'} = 7.8$ Hz, $^3J_{3',5'} = 1.1$ Hz)
8.45	(dd,	1H, H-3, $^4J_{3,5} = 2.1$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.6$ Hz)
8.65	(dd,	1H, H-3', $^3J_{3',4'} = 7.9$ Hz, $^5J_{3',5'} = 1.1$ Hz)
8.77	(dd,	1H, H-6, $^4J_{5,6} = 5.3$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.6$ Hz)

 ^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl_3):

13.3 (2C, - CH_3), 52.9 (- OCH_3), 107.3 (2C, C-7,C-7'), 120.7 (C-3), 123.1 (C-5),
 124.4 (C-3'), 125.4 (C-5'), 128.5 (2C, C-8,C-8'), 138.1 (C-4'), 147.8 (2, C-4,C-
 6'), 150.3 (C-6), 155.6 (C-2'), 157.1 (C-2), 165.8 (- COO)

MS (EI):

m/z (%): 307.1 ($[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2]^{+\bullet}$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2]^{+\bullet}$: 306.1243

gefunden: 306.1247

6-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-4'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin (105)

Die Reaktion von 1.000 g (4.00 mmol, 1.2 Äq.) 2-Brom-6-(dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin und 720 mg (3.33 mmol) 6-Brompicolinsäuremethylester wurden mit Hilfe von 116 mg (0.100 mmol, 3 mol%) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ zur Reaktion gebracht. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N) ergab das 6-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-4'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin als blassgelben Feststoff.

6-Methoxycarbonyl-6'-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (107)

Die Reaktion von 767 mg (3.05 mmol, 1.2 Äq.) 2-Brom-6-(dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin und 550 mg (2.55 mmol) 6-Brompicolinsäuremethylester wurden mit Hilfe von 88 mg (0.076 mmol, 3 mol%) [Pd(PPh₃)₄] nach **AAV2** zur Reaktion gebracht. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et₃N) ergab das 6-Methoxycarbonyl-6'-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin als blassgelben Feststoff.

Ausbeute: 394 mg (50 %)

C₁₈H₁₇N₃O₂, 307.35 g/mol

R_f-Wert: 0.65 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et₃N

Fp.: 102 °C

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl₃):

2.19	(s, 6H, -CH ₃)	
4.04	(s, 3H, -OCH ₃)	
5.94	(s, 2H, H-7, H-7')	
7.26	(dd, 1H, H-5', ³ J _{3',4'} = 7.8 Hz, ⁴ J _{3',5'} = 0.9 Hz)	
7.94	(dd, 1H, H-4, ³ J _{3,4} = 7.9 Hz, ³ J _{4,5} = 7.8 Hz)	
7.97	(dd, 1H, H-4', ³ J _{3',4'} = 7.8 Hz, ³ J _{4',5'} = 7.8 Hz)	
8.13	(dd, 1H, H-5, ³ J _{4,5} = 7.7 Hz, ⁴ J _{3,5} = 1.0 Hz)	
8.56	(dd, 1H, H-3', ³ J _{3',4'} = 7.8 Hz, ⁴ J _{3',5'} = 0.9 Hz)	
8.59	(dd, 1H, H-3, ³ J _{3,4} = 7.9 Hz, ⁴ J _{3,5} = 1.0 Hz)	

¹³C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl₃):

13.4 (2C, -CH₃), 52.9 (-OCH₃), 107.1 (2C, C-7, C-7'), 119.1 (C-3'),
 122.1 (C-5'), 124.6 (C-3), 125.3 (C-5), 128.7 (2C, C-8, C-8'), 138.0 (C-4),
 139.1 (C-4'), 147.6 (C-6), 151.4 (C-6'), 155.1 (C-2), 155.8 (C-2'),
 165.8 (-COO-)

MS (EI):

m/z (%): 307.2 ($[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2]^{\bullet+}$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2]^{\bullet+}$: 306.1237

gefunden: 306.1244

Elementaranalyse:

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/5 \text{ EE} \cdot 1/5 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ Ber. C 66.74 %, H 5.60 %, N 12.29 %

Gef. C 66.67 %, H 5.77 %, N 11.82 %

4-Methoxycarbonyl-6'-methoxy-2,2'-bipyridin (116)

836 mg (4.44 mmol, 1.2 Äq.) 2-Brom-6-methoxypyridin wurde unter Verwendung von **AAV2** mit 800 mg (3.70 mmol) 6-Brompicolinsäuremethylester mittels 128 mg (0.111 mmol, 3 mol%) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ zur Reaktion gebracht. 4-Methoxycarbonyl-6'-methoxy-2,2'-bipyridin wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hex/EE 10:1 + 5 % Et_3N) als blassroter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 805 mg (89 %)

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, 244.25 g/mol

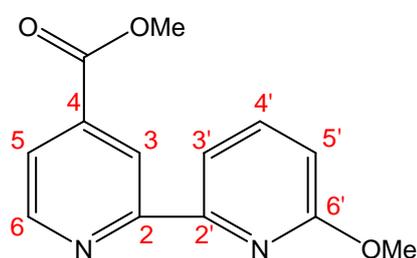
R_f -Wert: 0.59 Laufmittel: *n*-Hex/EE 10:1 + 5 % Et_3N

Fp.: 119 °C

NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl_3):

3.98	(s,	3H, -COOCH ₃)
4.06	(s,	3H, -OCH ₃)
6.79	(dd,	1H, H-5', $^3J_{4',5'} = 7.4 \text{ Hz}$, $^4J_{3',5'} = 0.8 \text{ Hz}$)
7.70	(dd,	1H, H-4', $^3J_{3',4'} = 7.4 \text{ Hz}$, $^3J_{4',5'} = 7.4 \text{ Hz}$)
7.81	(dd,	1H, H-5, $^3J_{5,6} = 4.9 \text{ Hz}$, $^4J_{3,5} = 1.6 \text{ Hz}$)
8.01	(dd,	1H, H-3', $^3J_{3',4'} = 7.4 \text{ Hz}$, $^4J_{3',5'} = 0.8 \text{ Hz}$)



8.77	(dd, 1H, H-6, $^3J_{5,6} = 4.9$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.8$ Hz)
8.88	(dd, 1H, H-3, $^4J_{3,5} = 1.5$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.8$ Hz)

^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl_3):

52.7 ($-\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 53.4 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 111.7 (C-5'), 114.0 (C-3'),
120.3 (C-3), 122.5 (C-5), 138.3 (C-4), 139.5 (C-4'), 149.9 (C-6), 152.7 (C-2'),
157.4 (C-2), 163.7 (C-6'), 166.0 ($-\underline{\text{C}}\text{OO}-$)

MS (EI):

m/z (%): 243.1 ($[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3]^{\bullet+}$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3]^{\bullet+}$: 243.0770

gefunden: 243.0773

Elementaranalyse:

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	Ber. C 63.93 %, H 4.95 %, N 11.47 %
	Gef. C 63.90 %, H 5.00 %, N 11.35 %

9.4.2 Homokupplung zu symmetrischen 2,2'-Bipyridinderivaten

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3) für Nickel katalysierte Homokupplungen zur Darstellung von symmetrischen 2,2'-Bipyridinderivaten am Beispiel von 4,4'-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (66)

In einem Zweihalskolben werden 721 mg (0.97 mmol, 20 mol%) $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2]\text{Br}_2$, 538 mg (8.23 mmol, 1.7 Äq.) Zinkpulver, 349 mg (8.23 mmol, 1.7 Äq.) Lithiumchlorid und 1.245 g (4.84 mmol, 1 Äq.) Tetraethylammoniumiodid in 20 mL trockenem THF suspendiert. In einem Schlenkkolben werden 1.000 g (4.84 mmol) 2-Chlor-4-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin in 10 mL trockenem THF gelöst und mittels Spritze in den Zweihalskolben überführt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach vollständiger Umsetzung werden 20 mL konz. Ammoniaklg. (25 %), 15 mL Wasser und 60 mL Dichlormethan zugegeben und 15 min. gerührt. Die festen Rückstände werden abfiltriert und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mehrfach mit

Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit Wasser und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et₃N als Eluent gereinigt und das gewünschte Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 819 mg (99 %)

C₂₂H₂₂N₄, 342.44 g/mol

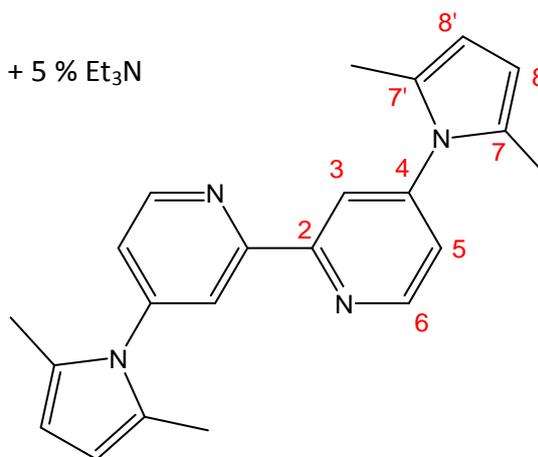
R_f-Wert: 0.64 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et₃N

Fp.: 243-245°C

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl₃):

2.15	(s,	12H, -CH ₃)
5.97	(s,	4H, H-8, H-8')
7.20	(dd,	2H, H-5, ³ J _{5,6} = 4.9 Hz, ⁴ J _{3,5} = 1.6 Hz)
8.41	(d,	2H, H-3, ⁴ J _{3,5} = 1.6 Hz)
8.75	(d,	2H, H-6, ³ J _{5,6} = 4.9 Hz)



¹³C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl₃):

13.2 (-CH₃), 107.4 (C-8,C-8'), 120.3 (C-3), 123.0(C-5), 128.4 (C-7,C-7'),
147.7 (C-4), 150.3 (C-6), 156.9 (C-2)

MS (CI, Isobutan):

m/z (%): 342.8 ([C₂₂H₂₃N₄]⁺, 100),
398.9 (C₂₂H₂₃N₄+ *iso*-Butan)⁺, 20)

HR-MS (CI, Isobutan):

berechnet für [C₂₂H₂₃N₄]⁺: 343.1923

gefunden: 343.1923

Elementaranalyse:

$C_{22}H_{22}N_4 \cdot \frac{1}{2} H_3CCOOC_2H_5$ Ber. C 74.58 %, H 6.78 %, N 14.50 %
Gef. C 74.87 %, H 6.68 %, N 14.71 %

5,5'-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (65)

721 mg (0.97 mmol, 20 mol%) $[Ni(PPh_3)_2]Br_2$, 538 mg (8.23 mmol, 1.7 Äq.) Zinkpulver, 349 mg (8.23 mmol, 1.7 Äq.) Lithiumchlorid, 1.245 g (4.84 mmol, 1 Äq.) Tetraethylammoniumiodid und 1.000 g (4.84 mmol) 2-Chlor-5-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin wurden nach **AAV 3** zur Reaktion gebracht. Säulenchromatographie an Kieselgel mit *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N als Eluent ergab das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 782 mg (94 %)

$C_{22}H_{22}N_4$, 342.44 g/mol

R_f -Wert: 0.80 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et_3N

Die massenspektrometrischen und NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[62]

6,6'-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (67)

Die Reaktion von 594 mg (0.80 mmol, 20 mol%) $Ni(PPh_3)_2Br_2$, 443 mg Zinkpulver (6.77 mmol, 1.7 Äq.) 287 mg (6.77 mmol, 1.7 Äq.) Lithiumchlorid und 1.023 g (3.98 mmol, 1 Äq.) Tetraethylammoniumiodid mit 1 g (3.98 mmol) 2-Brom-6-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridin nach **AAV 3** ergab 6,6'-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin nach säulenchromatographischer Reinigung.

Ausbeute: 683 mg (91 %)

$C_{22}H_{22}N_4$, 342.44 g/mol

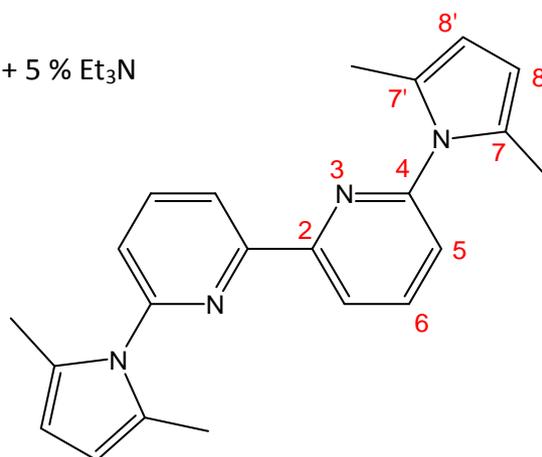
R_f-Wert: 0.80 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et₃N

Fp.: 172 °C

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl₃):

2.23	(s, 12H, -CH ₃)
5.96	(s, 4H, H-8, H-8')
7.24	(dd, 2H, H-5, ³ J _{4,5} = 7.8 Hz, ⁴ J _{3,5} = 0.9 Hz)
7.93	(dd, 2H, H-4, ³ J _{3,4} = 7.8 Hz, ³ J _{4,5} = 7.8 Hz)
8.46	(dd, 2H, H-3, ³ J _{3,4} = 7.8 Hz, ⁴ J _{3,5} = 0.9 Hz)



¹³C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl₃):

13.5 (-CH₃), 107.1 (C-8,C-8'), 119.5 (C-3), 121.9 (C-5), 128.7 (C-7,C-7'),
138.9 (C-4), 151.4 (C-6), 155.1 (C-2)

MS (EI):

m/z (%): 342.1 ([C₂₂H₂₂N₄]^{•+}, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für [C₂₂H₂₂N₄]^{•+}: 342.1844

gefunden: 342.1843

9.4.3 Entschützung verschiedener funktioneller Gruppen an 2,2'-Bipyridinderivaten

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4) für die Abspaltung der Pyrrolschutzgruppe mit Hydroxylaminhydrochlorid am Beispiel von 4,6'-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin (33)

1.063 g (3.10 mmol) 4,6'-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin und 4.31 g (62.08 mmol, 20 Äq.) Hydroxylaminhydrochlorid werden in 30 mL Ethanol und 15 mL Wasser suspendiert, 2.6 mL (18.23 mmol, 6 Äq.) Triethylamin werden zugesetzt und die Reaktionsmischung für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wird die Lösung langsam auf

Raumtemperatur abgekühlt und 80 mL 1 N Salzsäure zugegeben. Anschließend wird einmal mit Diisopropylether gewaschen und mit 6 N Natronlauge auf pH 9-10 gebracht und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit CH₂Cl₂/CH₃OH 2:1 als Eluent gereinigt. 4,6'-Diamino-2,2'-bipyridin wurde als gelber sirupöser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 486 mg (84 %)

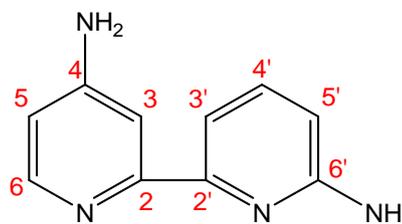
C₁₀H₁₀N₄, 186.21 g/mol

R_f-Wert: 0.12 Laufmittel: CH₂Cl₂/CH₃OH 2:1

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

5.81	(bs, 2H, C-6'-NH ₂)
6.00	(bs, 2H, C-4-NH ₂)
6.42-6.45	(m, 2H, H-5, H-5')
7.41-7.45	(m, 3H, H-3, H-3', H-4')
8.01	(d, 1H, H-6)



¹³C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl₃):

105.7 (C-3), 108.7, 109.0 (2C, C-5, C-5'), 109.4 (C-3'), 138.0 (C-4'),
148.9 (C-6), 154.4 (C-2), 155.6 (C-4), 156.1 (C-2'), 159.5 (C-6')

MS (EI):

m/z (%): 186.0 ([C₁₀H₁₀N₄]^{•+}, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für [C₁₀H₁₀N₄]^{•+}: 186.0905

gefunden: 186.0909

Elementaranalyse:

$C_{10}H_{10}N_4 \cdot \frac{1}{2} CH_3OH \cdot \frac{1}{4} CH_2Cl_2$ Ber. C 57.38 %, H 5.64 %, N 25.07 %
 Gef. C 57.64 %, H 6.04 %, N 25.03 %

4,5'-Diamino-2,2'-bipyridin Dihydrochlorid (70)

730 mg (2.13 mmol) 4,5'-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin wurden mit 2.963 g (42.63 mmol, 20 Äq.) Hydroxylaminhydrochlorid, 1.77 mL (12.79 mmol, 6 Äq.) Triethylamin in 20 mL Ethanol und 10 mL Wasser nach **AAV 4** entschützt. Das Rohprodukt wurde in wenig Ethanol gelöst und mit 15 mL Ether versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde mit 2.13 mL (4.26 mmol, 2 Äq.) HCl in Ether (2.0 mol/L) versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Das reine Produkt wurde so als roter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 179 mg (30 %)

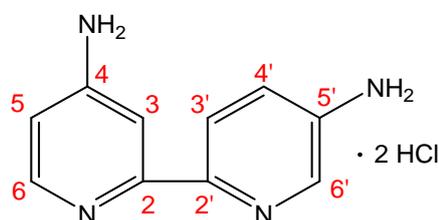
$C_{10}H_{12}N_4Cl_2$, 259.14 g/mol

Fp.: >250 °C

NMR-Daten:

1H (δ [ppm], 400.1 MHz, D_2O):

6.77	(dd, 1H, H-5, $^3J_{5,6} = 7.0$ Hz, $^4J_{3,5} = 2.4$ Hz)
7.07	(d, 1H, H-3, $^4J_{3,5} = 2.4$ Hz)
7.46	(dd, 1H, H-4', $^3J_{3',4'} = 8.7$ Hz, $^4J_{4',6'} = 2.7$ Hz)
7.79	(dd, 1H, H-3', $^3J_{3',4'} = 8.7$ Hz, $^5J_{3',6'} = 0.4$ Hz)
7.95	(d, 1H, H-6, $^3J_{5,6} = 7.0$ Hz)
8.21	(dd, 1H, H-6', $^4J_{4',6'} = 2.7$ Hz, $^5J_{3',6'} = 0.4$ Hz)



^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, D_2O):

105.3 (C-3), 108.5 (C-5), 123.8 (C-3'), 125.8 (C-4'), 136.4 (C-6), 136.6 (C-5'),
 139.6 (C-6'), 144.0 (C-2'), 145.6 (C-2), 160.3 (C-4)

MS (EI):

m/z (%): 186.1 ($[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4]^{\bullet+}$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4]^{\bullet+}$: 186.0905

gefunden: 186.0905

5,6'-Diamino-2,2'-bipyridin (69)

700 mg (2.04 mmol) 5,6'-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin wurden mit 2.841 g (40.88 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid, 1.70 mL Triethylamin (12.26 mmol) in 20 mL Ethanol und 10 mL Wasser nach **AAV 4** entschützt. Nach säulenchromatograpischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 2:1) ergab 314 mg (1.68 mmol) 5,6'-Diamino-2,2'-bipyridin als braunen Feststoff.

Ausbeute: 233 mg (61 %)

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4$, 186.21 g/mol

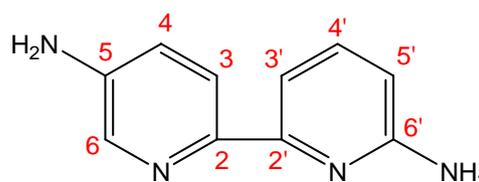
R_f -Wert: 0.12 Laufmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 2:1

Fp.: 167 °C

NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

5.49	(bs, 2H, C-5-NH ₂)
5.77	(bs, 2H, C-6'-NH ₂)
6.34	(d, 1H, H-5', $^3J_{4',5'} = 7.7$ Hz)
6.96	(dd, 1H, H-4, $^3J_{3,4} = 8.2$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.8$ Hz)
7.33	(d, 1H, H-3', $^3J_{3',4'} = 7.7$ Hz)
7.38	(dd, 1H, H-4', $^3J_{3',4'} = 7.7$ Hz, $^3J_{4',5'} = 7.7$ Hz)
7.93	(d, 1H, H-3, $^3J_{3,4} = 8.2$ Hz)
7.95	(d, 1H, H-6, $^4J_{4,6} = 2.8$ Hz)



^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

106.4 (C-5'), 107.1 (C-3'), 119.9 (C-4), 120.6 (C-3), 135.3 (C-6), 137.5 (C-4'),

144.1 (C-2), 144.8 (C-5), 154.4 (C-2'), 158.9 (C-6')

MS (EI):

m/z (%): 186.0 ($[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4]^{\bullet+}$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4]^{\bullet+}$: 186.0905

gefunden: 186.0906

Elementaranalyse:

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4$, 186.21 g/mol Ber. C 64.50 %, H 5.41 %, N 30.09 %

Gef. C 63.44 %, H 5.65 %, N 29.14 %

4,4'-Diamino-2,2'-bipyridin Dihydrochlorid (36)

360 mg (1.05 mmol) 4,4'-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin wurden mit 1.46 g (21.00 mmol, 20 Äq.) Hydroxylaminhydrochlorid, 0.90 mL (6.30 mmol, 6 Äq.) Triethylamin in 15 mL Ethanol und 7 mL Wasser nach **AAV 4** entschützt. Das Rohprodukt wurde in wenig Ethanol gelöst und mit 15 mL Ether versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde mit 1.05 mL (2.10 mmol, 2 Äq.) HCl in Ether (2.0 mol/L) versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Das reine Produkt wurde so als blass beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 254 mg (94 %)

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{Cl}_2$, 259.14 g/mol

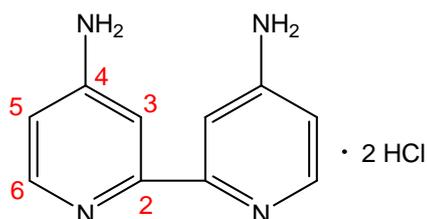
Fp.: >250 °C

NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, D_2O):

7.02 (dd, 1H, H-5, $^3J_{5,6} = 7.1$ Hz, $^4J_{3,5} = 2.5$ Hz)

7.22 (d, 2H, H-3, $^4J_{3,5} = 2.5$ Hz)



8.16 (d, 1H, H-6, $^3J_{5,6} = 7.1$ Hz)

^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, D_2O):

111.8 (C-3), 112.3 (C-5), 143.4 (C-6), 144.7 (C-2), 162.7 (C-4)

MS (EI):

m/z (%): 186.1 ($[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4]^{\bullet+}$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_4]^{\bullet+}$: 186.0822

gefunden: 185.0828

6,6'-Diamino-2,2'-bipyridin Dihydrochlorid (37)

550 mg (1.61 mmol) 6,6'-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridin wurden mit 2.232 g (32.12 mmol, 20 Äq.) Hydroxylaminhydrochlorid, 1.70 mL (9.64 mmol, 6 Äq.) Triethylamin in 20 mL Ethanol und 10 mL Wasser nach **AAV 4** entschützt. Das Rohprodukt wurde in wenig Ethanol gelöst und mit 20 mL Ether versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde mit 1.61 mL (3.22 mmol, 2 Äq.) HCl in Ether (2.0 mol/L) versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Das reine Produkt wurde so als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 191 mg (46 %)

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{Cl}_2$, 259.14 g/mol

Fp.: >250 °C

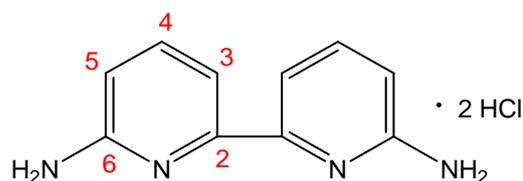
NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, D_2O):

7.09 (d, 1H, H-5, $^3J_{4,5} = 8.9$ Hz)

7.25 (d, 2H, H-3, $^3J_{3,4} = 8.8$ Hz)

7.94 (dd, 1H, H-4, $^3J_{3,4} = 8.8$ Hz, $^3J_{4,5} = 8.9$ Hz)



^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, D_2O):

115.1 (C-3), 117.8 (C-5), 141.1 (C-2), 146.0 (C-4), 157.6 (C-6)

MS (EI):

m/z (%): 186.1 ($[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4]^{\bullet+}$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4]^{\bullet+}$: 186.0905

gefunden: 186.0905

Elementaranalyse:

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{Cl}_2$, 259.14 g/mol Ber. C 46.35 %, H 4.67 %, N 21.62 %

Gef. C 46.94 %, H 4.49 %, N 20.07 %

4-Amino-6'-methoxy-2,2'-bipyridin (121)

1.000 g (3.58 mmol) 4-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-6'-methoxy-2,2'-bipyridin wurden nach **AAV 4** mit 2.488 g (35.80 mmol, 10 Äq.) Hydroxylaminhydrochlorid und 1.49 mL (10.74 mmol, 3 Äquiv) Triethylamin entschützt. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit dem Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 2:1 ergab das 4-Amino-6'-methoxy-2,2'-bipyridin als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 663 mg (92 %)

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$, 201.22 g/mol

R_f -Wert: Laufmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 2:1

Fp.: 186 °C

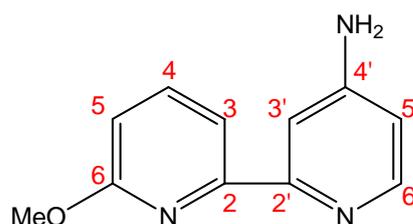
NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

3.97 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$)

6.17 (s, 2H, $-\text{NH}_2$)

6.50 (dd, 1H, H-5', $^4J_{3',5'} = 1.7$ Hz, $^3J_{5',6'} = 5.5$ Hz)



6.81	(d,	1H, H-5, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz)
7.57	(d,	1H, H-3', $^3J_{3',5'} = 1.7$ Hz)
7.77	(dd,	1H, H-4, $^3J_{3,4} = 7.7$ Hz, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz)
7.89	(d,	1H, H-3, $^3J_{3,4} = 7.7$ Hz)
8.07	(d,	1H, H-6', $^3J_{5',6'} = 5.5$ Hz)

^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

52.8 ($-\text{OCH}_3$), 105.7 (C-3'), 109.0 (C-5'), 110.4 (C-5), 113.4 (C-3), 139.5 (C-4), 149.0 (C-6'), 153.7, 154.9, 155.2 (C-4,C-2',C-2), 162.8 (C-6)

MS (CI, Isobutan):

m/z (%): 202.1 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}]^+$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}]^{\bullet+}$: 200.0818

gefunden: 200.0829

Elementaranalyse:

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$, 201.22 g/mol Ber. C 73.10 %, H 6.13 %, N 15.04 %

Gef. C 72.52 %, H 6.32 %, N 14.64 %

6-Amino-4'-diethyltriazenyl-2,2'-bipyridin (92)

Die Entschützung von 300 mg (0.86 mmol) 6-(2,5-Dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-4'-N,N-diethyltriazenyl-2,2'-bipyridin mit 598 mg Hydroxylaminhydrochlorid (8.61 mmol) und 261 mg (0.36 mL, 2.58 mmol, 6 Äq.) Triethylamin nach **AAV 4** ergab 223 mg des gewünschten Produkts nach säulenchromatograpischer Reinigung an Kieselgel.

Ausbeute: 223 mg (96 %)

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6$, 270.33 g/mol

R_f -Wert: 0.08 Laufmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 2:1

NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

1.18-1.39	(m, 6H, $-\text{CH}_3$)
3.79-3.83	(m, 4H, $-\text{CH}_2-$)
4.56	(bs, 2H, $-\text{NH}_2$)
6.50	(dd, 1H, H-5, $^3J_{3,4} = 8.1$ Hz, $^4J_{3,5} = 0.8$ Hz)
7.26	(dd, 1H, H-5', $^3J_{5',6'} = 5.4$ Hz, $^4J_{3',5'} = 2.0$ Hz)
7.53	(dd, 1H, H-4, $^3J_{3,4} = 8.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 8.1$ Hz)
7.68	(dd, 1H, H-3, $^3J_{3,4} = 8.1$ Hz, $^4J_{3,5} = 0.8$ Hz)
8.21	(dd, 1H, H-3', $^4J_{3',5'} = 2.0$ Hz, $^5J_{3',6'} = 0.6$ Hz)
8.53	(dd, 1H, H-6', $^3J_{5',6'} = 5.4$ Hz, $^5J_{3',6'} = 0.6$ Hz)

^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

11.1, 14.4 (2C, $-\text{CH}_3$), 41.6, 49.5 (2C, $-\text{CH}_2-$), 108.7 (C-5),
111.8 (C-3), 112.9 (C-3'), 114.8 (C-5'), 138.5 (C-4), 149.9 (C-6'), 155.1 (C-2),
157.4 (C-2'), 158.1 (2C, C-4', C-6)

MS (EI):

m/z (%): 170.1 ($[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3]^{\bullet+}$, 100)
270.2 ($[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6]^{\bullet+}$, 28)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6]^{\bullet+}$: 270.1593
gefunden: 270.1594

Elementaranalyse:

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_3\text{CCOOC}_2\text{H}_5$ Ber. C 61.13 %, H 7.05 %, N 26.73 %
Gef. C 61.07 %, H 7.00 %, N 26.57 %

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 5) für die Abspaltung der Pyrrolschutzgruppe mit Natriumnitrit am Beispiel von 6-Amino-6'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin (109)

300 mg (0.98 mmol) 6-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-6'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin werden in 10 mL Acetonitril gelöst, 10 mL 4 N H₂SO₄ werden zugegeben und die Lösung auf -5 °C gekühlt. Unter Rühren wird eine Lösung von 88 mg (1.27 mmol, 1.3 Äq.) Natriumnitrit in 5 mL Wasser bei < -5 °C zugetropft. Die Reaktionslösung wird zunächst 30 min bei 0 °C gerührt und danach noch 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und fünfmal mit 50 mL Portionen Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung und anschließend mit 15 mL Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittel *n*-Hex/EE 1:2 + 5 % Et₃N gereinigt. Das 6-Amino-6'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin wurde gelbe sirupartige Substanz erhalten.

Ausbeute: 137 mg (60 %)

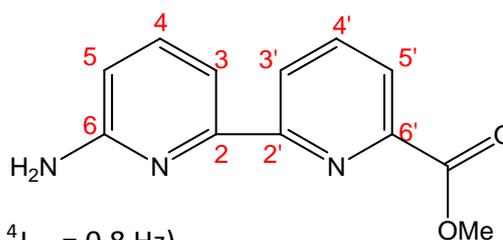
C₁₂H₁₁N₃O₂, 229.23 g/mol

R_F-Wert: 0.44 Laufmittel: *n*-Hex/EE 1:2 + 5 % Et₃N

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl₃):

3.99	(s, 3H, -OCH ₃)
4.59	(bs, 2H, -NH ₂)
6.53	(dd, 1H, H-5, ³ J _{4,5} = 8.2 Hz, ⁴ J _{3,5} = 0.8 Hz)
7.55	(dd, 1H, H-4, ³ J _{3,4} = 8.2 Hz, ³ J _{4,5} = 8.2 Hz)
7.83	(dd, 1H, H-3, ³ J _{3,4} = 8.2 Hz, ⁴ J _{3,5} = 0.8 Hz)
7.88	(dd, 1H, H-4', ³ J _{3',4'} = 7.8 Hz, ³ J _{4',5'} = 7.8 Hz)
8.06	(dd, 1H, H-5', ³ J _{4',5'} = 7.8 Hz, ⁴ J _{3',5'} = 1.1 Hz)
8.44	(dd, 1H, H-3', ³ J _{3',4'} = 7.8 Hz, ⁴ J _{3',5'} = 1.1 Hz)



^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl_3):

52.8 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 109.5 (C-5), 112.2 (C-3), 124.2 (C-3'), 124.6 (C-5'),
137.7 (C-4'), 138.7 (C-4), 147.5 (C-6), 153.6 (C-2'), 156.7 (C-2), 158.1 (C-6'),
166.0 ($-\underline{\text{C}}\text{O}\text{O}-$)

MS (EI):

m/z (%): 229.1 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2]^{\bullet+}$, 100),

171.1 ($[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3]^{\bullet+}$, 72)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2]^{\bullet+}$: 229.0851

gefunden: 229.0848

6-Amino-4'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin (110)

Nach **AAV 6** wurden 390 mg (1.27 mmol) 6-(2,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-4'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin mit 88 mg (1.27 mmol, 1 Äq.) Natriumnitrit entschützt. Das reine Produkt wurde nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hex/EE 2:1 + 5 % Et_3N) als farbloser sirupöser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 191 mg (66 %)

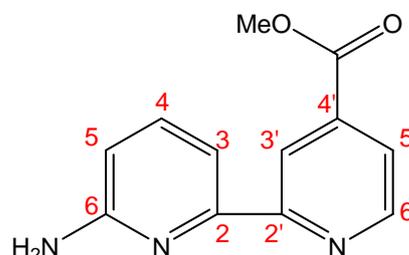
$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$, 229.23 g/mol

R_f -Wert: 0.48 Laufmittel: *n*-Hex/EE 2:1 + 5 % Et_3N

NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl_3):

3.97	(s,	3H, $-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$)
4.58	(bs,	2H, $-\underline{\text{N}}\text{H}_2$)
6.55	(dd,	1H, H-5, $^3J_{4,5} = 8.1$ Hz, $^4J_{3,5} = 0.8$ Hz)
7.56	(dd,	1H, H-4, $^3J_{3,4} = 8.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 8.1$ Hz)
7.72	(dd,	1H, H-3, $^3J_{3,4} = 8.1$ Hz, $^4J_{3,5} = 0.8$ Hz)
7.79	(dd,	1H, H-5', $^3J_{5',6'} = 4.9$ Hz, $^4J_{3',5'} = 1.6$ Hz)



8.77	(dd, 1H, H-6', $^3J_{5',6'} = 4.9$ Hz, $^5J_{3',6'} = 0.9$ Hz)
8.80	(dd, 1H, H-3', $^4J_{3',5'} = 1.6$ Hz, $^5J_{3',5'} = 0.9$ Hz)

^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl_3):

52.8 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 109.5 (C-5), 112.2 (C-3), 124.2 (C-3'), 124.6 (C-5'),
137.7 (C-4'), 138.7 (C-4), 147.5 (C-6), 153.6 (C-2'), 156.7 (C-2), 158.1 (C-6'),
166.0 ($-\underline{\text{C}}\text{OO}-$)

MS (EI):

m/z (%): 229.1 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2]^{\bullet+}$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2]^{\bullet+}$: 229.0851

gefunden: 229.0854

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 6) für die Entschützung der Hydroxyfunktionen an Bipyridinen am Beispiel der Herstellung von 4,6'-Dihydroxy-2,2'bipyridin (76)

830 mg (3.84 mmol) 4,6'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin werden in 50 mL Eisessig gelöst. Danach werden per Spritze 6.5 mL (38.38 mmol, 10 Äquiv) 48 %ige Bromwasserstoffsäure zugegeben und die Reaktionslösung 3 d unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel vollständig im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Ammoniaklösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, anschließend werden die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1) gereinigt. Der rötliche Feststoff wird anschließend in wenig Ethanol gelöst und mit Toluol wieder ausgefällt und das Produkt so in reiner Form als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 623 mg (86 %)

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$, 188.18 g/mol

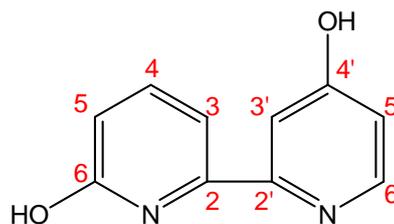
R_f-Wert: 0.64 Laufmittel: CHCl₃/CH₃OH 9:1

Fp.: > 250 °C

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 400.1 MHz, CD₃OD):

6.89	(d, 1H, H-5, ³ J _{4,5} = 7.8)
7.14	(dd, 1H, H-5', ³ J _{5',6'} = 6.7 Hz, ⁴ J _{3',5'} = 2.1 Hz)
7.59	(d, 1H, H-3, ³ J _{5',6'} = 6.7 Hz)
7.68	(s, 1H, H-3')
7.86	(dd, 1H, H-4, ³ J _{3,4} = 7.8, ³ J _{4,5} = 7.8)
8.44	(d, 1H, H-6', ³ J _{5',6'} = 6.7 Hz)



¹³C (δ [ppm], 100.6 MHz, CD₃OD):

111.8 (C-3'), 111.9 (C-3), 113.8 (C-5'), 116.1 (C-5), 142.6 (C-4), 144.6 (C-6),
145.4 (C-2), 150.8 (C-2'), 165.5 (C-6), 174.0 (C-4')

MS (CI, Isobutan):

m/z (%): 188.1 ([C₁₀H₈N₂O₂]⁺, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für [C₁₀H₈N₂O₂]^{•+}: 188.0586

gefunden: 188.0591

Elementaranalyse:

C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂ · H ₂ O · 1/3 CHCl ₃	Ber.	C 50.45 %; H 4.23 %; N 11.39 %;
	Gef.	C 50.63 %; H 4.19 %; N 11.73 %;

6-Hydroxy-4-brom-2,2'-bipyridin (124)

Nach **AAV 6** wurden 150 mg (0.48 mmol) 4-Iod-6'-methoxy-2,2'-bipyridin mit 0.4 mL 48 %ige Bromwasserstoffsäure in Eisessig entschützt. Nach 12 h war das Edukt vollständig umgesetzt. Das 6-Hydroxy-4-brom-2,2'-bipyridin wurde nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit CH₂Cl₂/MeOH als 5:1 Eluent als blassgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 118 mg (98 %)

$C_{10}H_7BrN_2O$, 251.08 g/mol

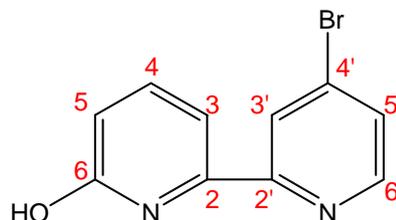
R_f -Wert: 0.70 Laufmittel: $CHCl_3/MeOH$ 5:1

Fp.: > 250 °C

NMR-Daten:

1H (δ [ppm], 400.1 MHz, $DMSO-d_6$):

6.89	(d,	1H, H-5, $^3J_{4,5} = 7.8$)
7.14	(dd,	1H, H-5', $^3J_{5',6'} = 6.7$ Hz, $^4J_{3',5'} = 2.1$ Hz)
7.59	(d,	1H, H-3, $^3J_{5',6'} = 6.7$ Hz)
7.68	(s,	1H, H-3')
7.86	(dd,	1H, H-4, $^3J_{3,4} = 7.8$, $^3J_{4,5} = 7.8$)
8.44	(d,	1H, H-6', $^3J_{5',6'} = 6.7$ Hz)



^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, $DMSO-d_6$):

111.8 (C-3'), 111.9 (C-3), 113.8 (C-5'), 116.1 (C-5), 142.6 (C-4), 144.6 (C-6'),
145.4 (C-2), 150.8 (C-2'), 165.5 (C-6), 174.0 (C-4')

MS (CI, Isobutan):

m/z (%): 252.0 ($[C_{10}H_7^{81}BrN_2O]^+$, 100),
250.0 ($[C_{10}H_7^{79}BrN_2O]^+$, 99),

HR-MS (EI):

berechnet für ($[C_{10}H_7BrN_2O]^{\bullet+}$): 249.9742

gefunden: 249.9746

9.4.4 Weitere Reaktionen an funktionalisierten 2,2'-Bipyridinderivaten

4,6'-Diiod-2,2'-bipyridin (**34**)

Eine Lösung von 250 mg (1.34 mmol) 4,6'-Diamino-2,2'-bipyridin (**33**) in 10 mL 4 N H_2SO_4 wurde auf -10 °C gekühlt. Eine Lösung von 241 mg Kaliumidid (3.48 mmol, 2.6 Äq.) in 3 mL

Wasser wurde langsam zugetropft, so dass die Temperatur unter 0 °C blieb. Anschließend wurde 0.5 h bei 0 °C gerührt. Dann wird eine Lösung von 4.01 g (24.17 mmol, 18 Äq.) Kaliumiodid in 5 mL Wasser zugegeben. Danach wurde noch 45 min bei RT gerührt und dann für 1 h auf 80 °C erwärmt. Dann wird die Reaktionslösung abgekühlt, mit NaHCO₃-Lösung neutralisiert und fünfmal mit 50 mL Portionen Dichlormethan extrahiert, bis sich der Feststoff gelöst hatte. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. Na₂S₂O₃-Lösung bis zur Farblosigkeit gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Ausbeute: 192 mg (33 %)

C₁₀H₆N₂I₂, 407.98 g/mol

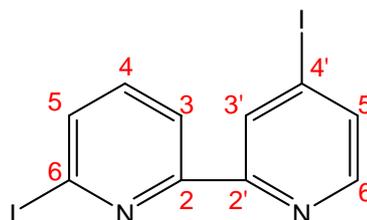
R_f-Wert: 0.63 Laufmittel: CHCl₃/CH₃OH 9:1

Fp.: 184 °C

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl₃):

6.64	(dd, 1H, H-5, ³ J _{4,5} = 9.2 Hz, ⁴ J _{3,5} = 0.8 Hz)
6.76	(dd, 1H, H-3, ³ J _{3,4} = 6.9 Hz, ⁴ J _{3,5} = 0.8 Hz)
7.46	(dd, 1H, H-4, ³ J _{3,4} = 9.2 Hz, ³ J _{4,5} = 6.9 Hz)
7.70	(dd, 1H, H-5', ³ J _{5',6'} = 5.2 Hz, ⁴ J _{3',5'} = 2.5 Hz)
8.16	(dd, 1H, H-3', ⁴ J _{3',5'} = 2.5 Hz, ⁵ J _{3',6'} = 0.7 Hz)
8.28	(dd, 1H, H-6', ³ J _{3,4} = 5.2 Hz, ⁵ J _{3',6'} = 0.7 Hz)



¹³C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl₃):

103.4 (C-3), 106.4 (C-4'), 122.9 (C-5), 129.1 (C-3'), 133.6 (C-5'), 140.3 (C-6),
140.4 (C-4), 148.8 (C-2'), 149.4 (C-6'), 162.7 (C-2)

MS (CI, Isobutan):

m/z (%): 407.9 ([C₁₀H₆N₂I₂]⁺, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für [C₁₀H₆N₂I₂]^{•+}: 407.8620

gefunden: 407.8630

4,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin (26)

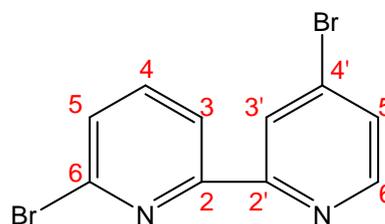
200 mg (1.07 mmol) 4,6-Diamino-2,2'-bipyridin (**33**) wurden in 5 mL 62%iger Bromwasserstoffsäure gelöst und auf -10 °C gekühlt, bei dieser Temperatur wurden 858 mg (0.3 mL, 5.37 mmol, 5 Äq.) Brom zugegeben. Eine Lösung von 371 mg (5.37 mmol, 5 Äq.) Natriumnitrit in 2 mL Wasser wurde langsam in die Reaktionslösung getropft und die Temperatur dabei unter -5 °C gehalten. Anschließend wurde langsam auf RT erwärmt und für 0.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde wieder auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 2.4 g Natriumhydroxid in 5 mL Wasser langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan als Laufmittel ergab das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 163 mg (49 %)

$C_{10}H_6N_2Br_2$, 313.98 g/mol

R_f -Wert: 0.56 Laufmittel: CH_2Cl_2

Fp.: 108 °C



1H (δ [ppm], 400.1 MHz, $CDCl_3$):

7.48	(dd, 1H, H-5, $^3J_{4,5} = 5.2$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.9$ Hz)
7.51	(dd, 1H, H-5', $^3J_{4',5'} = 7.8$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.9$ Hz)
7.66	(dd, 1H, H-4', $^3J_{3',4'} = 7.8$ Hz, $^3J_{4',5'} = 7.8$ Hz)
8.35	(dd, 1H, H-3', $^3J_{5',6'} = 7.8$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.9$ Hz)
8.45	(d, 1H, H-6, $^4J_{5,6} = 5.2$ Hz)
8.58	(d, 1H, H-3, $^3J_{3,4} = 1.9$ Hz)

^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, $CDCl_3$):

120.1 (C-3'), 124.8 (C-3), 127.5 (C-5'), 128.7 (C-5), 134.1 (C-4), 139.3 (C-4'),
141.7 (C-6'), 149.9 (C-6), 155.8 (C-2), 156.0 (C-2')

MS (EI):

m/z (%): 313.9 ($[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{Br}^{79}\text{Br}^{81}]^{\bullet+}$, 100),
 232.9 ($[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{Br}^{79}]^{\bullet+}$, 56),
 234.9 ($[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{Br}^{81}]^{\bullet+}$, 53),
 311.9 ($[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{Br}_2^{79}]^{\bullet+}$, 53),
 315.9 ($[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{Br}_2^{81}]^{\bullet+}$, 50).

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{Br}_2^{79}]^{\bullet+}$: 311.8898
 gefunden: 311.8900

Elementaranalyse:

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{Br}_2$, 313.98 g/mol Ber. C 38.25 %; H 8.92 %; N 1.93 %
 Gef. C 38.77 %; N 8.76 %; H 2.10 %

4,6'-Diacetamino-2,2'-bipyridin (75)

200 mg (1.07 mmol) 4,6-Diamino-2,2'-bipyridin (**33**) wurden in einem Schlenkcolben eingewogen, zweimal evakuiert und mit Argon belüftet und in 10 mL trockenem Pyridin gelöst. In die Reaktionslösung wurden 0.17 mL (2.36 mmol, 2.2 Äq.) Acetylchlorid getropft. Anschließend wurde über Nacht bei RT gerührt.

Ausbeute: 199 mg (69 %)

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$, 270.29 g/mol

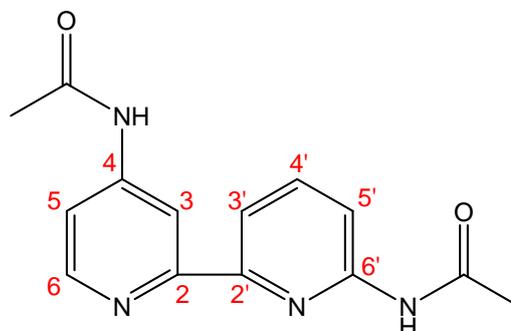
R_F-Wert: 0.36 Laufmittel: EE + 5 % Et₃N

Fp.: > 250 °C

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

2.12, 2.15 (s, 6H, C-4-CH₃, C-6'-CH₃)
 7.55 (dd, 1H, H-5, ³J_{5,6} = 5.4 Hz, ⁴J_{3,5} = 2.1 Hz)



7.88	(dd, 1H, H-4', $^3J_{3',4'} = 7.8$ Hz, $^3J_{4',5'} = 7.8$ Hz)
8.02	(dd, 1H, H-5', $^3J_{4',5'} = 7.8$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.9$ Hz)
8.08	(dd, 1H, H-3', $^3J_{3',4'} = 7.8$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.9$ Hz)
8.51	(d, 1H, H-6, $^3J_{5,6} = 5.4$ Hz)
8.52	(d, 1H, H-3, $^4J_{3,5} = 2.1$ Hz)
10.47	(bs, 2H, -NH)

^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

24.4, 24.6 (2C, $-\underline{\text{CH}}_3$), 110.5 (C-3), 113.8 (C-5), 114.5 (C-3'), 116.6 (C-5'),
139.4 (C-4'), 147.2 (C-4), 150.4 (C-6), 152.0 (C-6'), 154.5
(C-2'), 156.4 (C-2), 169.9 (2C, $-\underline{\text{C}}\text{O}$)

MS (EI):

m/z (%): 228.1 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}]^{\bullet+}$, 100),
270.1 ($[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2]^{\bullet+}$, 62),
186.1 ($[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4]^{\bullet+}$, 58).

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2]^{\bullet+}$: 270.1117
gefunden: 270.1117

Elementaranalyse:

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \frac{1}{4} \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \frac{1}{4} \text{H}_2\text{O}$	Ber.	C 57.82 %, H 5.11 %, N 18.93 %
	Gef.	C 57.02 %, H 5.79 %, N 18.64 %

4,6'-Dicarboxy-2,2'-bipyridin-dimethylester (88)

1.000 g (5.43 mmol) 4,6-Dimethyl-2,2'-bipyridin (**29**) und 6.007 g KMnO_4 (38.01 mmol, 7 Äq.) wurden in 100 ml Wasser suspendiert. Anschließend wurde auf 70 °C erwärmt und für 24 h bei dieser Temperatur gerührt.

Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung filtriert und der braun gefärbte Filtrückstand mit 20 mL 1 N Natronlauge gewaschen. Das Filtrat wurde anschließend dreimal mit Dichlormethan gewaschen, um eventuell nicht umgesetztes Edukt abzutrennen.

Die wässrige Lösung wurde mit 2 N Salzsäure neutralisiert und vollständig eingeeengt. Dann wurden 200 mL Methanol und 3 mL konz. H₂SO₄ zugegeben und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde weitgehend eingeeengt, mit Essigester aufgenommen und mehrfach mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 193 mg (13 %)

C₁₄H₁₂N₂O₄, 272.26 g/mol

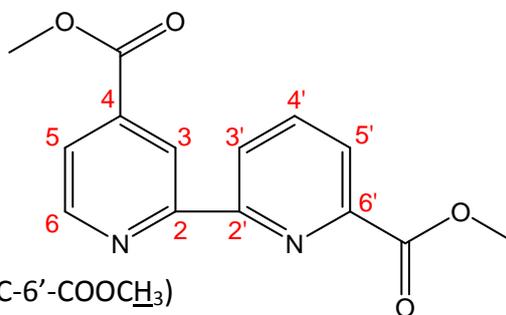
R_f-Wert: 0.81 Laufmittel: 2:1 *n*-Hex/EE + 5 % Et₃N

Fp.: 205 °C

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

3.99, 4.04	(s,	6H, C-4-COOCH ₃ , C-6'-COOCH ₃)
7.89	(d,	1H, H-5, ³ J _{5,6} = 4.9 Hz)
7.98	(dd,	1H, H-4', ³ J _{3',4'} = 7.7 Hz, ³ J _{4',5'} = 7.7 Hz)
8.16	(d,	1H, H-5', ³ J _{4',5'} = 7.7 Hz)
8.60	(d,	1H, H-3', ³ J _{3',4'} = 7.7 Hz)
8.82	(d,	1H, H-6, ³ J _{5,6} = 4.9 Hz)
9.00	(s,	1H, H-3)



¹³C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl₃):

52.74, 52.87 (2C, -OCH₃), 121.05 (C-3), 123.33 (C-5), 124.58 (C-3'),
 125.42 (C-5'), 138.05 (C-4'), 138.87 (C-4), 147.81 (C-6'), 149.77 (C-6),
 155.46 (C-2'), 156.31 (C-2), 165.54 (C-4-COO-), 165.71 (C-6'-COO-)

MS (EI):

m/z (%): 214.1 ([C₁₂H₁₀N₂O₂]^{•+}, 100)

272.1 ([C₁₄H₁₂N₂O₄]^{•+}, 10)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4]^{\bullet+}$: 272.0797

gefunden: 272.0797

4-Iod-6'-methoxy-2,2'-bipyridin (122)

In eine vorgekühlte Lösung von 200 mg (1.00 mmol) 4-Amino-6'-methoxy-2,2'-bipyridin (**121**) in 15 mL 4N Schwefelsäure wurde unter Rühren eine Lösung von 89 mg (1.29 mmol, 1.3 Äq.) Natriumnitrit in 5 mL Wasser getropft, dabei wurde die Temperatur der Reaktionslösung unter 0 °C gehalten. Anschließend wurde dann 30 min bei 0 °C gerührt. Danach wurde eine Lösung von 747 mg Kaliumiodid (8.95 mmol) in 2 mL Wasser zugegeben und wiederum für 45 min. bei Raumtemperatur gerührt, bevor für 1 h auf 80 °C erwärmt wurde. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und fünfmal mit 50 mL Portionen Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung bis zur Farblosigkeit und anschließend nochmals mit 15 mL Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Es wurde über Natriumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel wurden entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: *n*-Hex/EE 2:1 + 5 % Et₃N). Das 4-Iod-6-methoxy-2,2'-bipyridin wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 162 mg (49 %)

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}$, 312.11 g/mol

R_F-Wert: 0.65 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1 + 5 % Et₃N

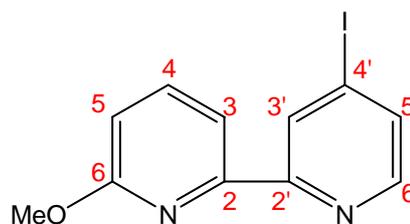
0.84 *n*-Hex/EE 2:1 + 5 % Et₃N

Fp.: 92 °C

NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl_3):

4.04	(s,	3H, -OCH ₃)
6.78	(d,	1H, H-5, $^3J_{4,5} = 8.2$ Hz)
7.64	(dd,	1H, H-5', $^4J_{3',5'} = 1.6$ Hz, $^3J_{5',6'} = 4.9$ Hz)
7.68	(dd,	1H, H-4, $^3J_{3,4} = 7.7$ Hz, $^3J_{4,5} = 8.2$ Hz)
7.97	(d,	1H, H-3, $^3J_{3,4} = 7.7$ Hz)
8.28	(d,	1H, H-3', $^4J_{3',5'} = 4.9$ Hz)
8.75	(d,	1H, H-6', $^3J_{5',6'} = 1.6$ Hz)



^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl_3):

53.4 (-OCH₃), 106.4 (C-4'), 111.7 (C-5), 114.1 (C-3), 130.3 (C-6'), 132.5 (C-5'), 139.4 (C-4), 149.3 (C-3), 152.0 (C-2'), 156.7 (C-2), 163.6 (C-6)

MS (CI, Isobutan):

m/z (%): 312.9 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}]^{\bullet+}$: 310.9676

gefunden: 310.9683

6-Hydroxy-4'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin (**112**)

130 mg (0.57 mmol) 6-Amino-6'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin (**110**) wurden in 10 mL 4N H_2SO_4 und die Lösung auf -5 °C gekühlt. Unter Rühren wurde eine Lösung von 51 mg (0.74 mmol, 1.3 Äq.) Natriumnitrit in 5 mL Wasser bei < 0 °C zugetropft. Die Reaktionslösung wurde dann 30 min bei 0 °C gerührt. Danach wurde noch 45 min. bei Raumtemperatur gerührt und dann für 1 h auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und fünfmal mit 15 mL Portionen Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden anschließend mit 15 mL Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem

Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 2:1 gereinigt. Das 6-Hydroxy-4'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin wurde als blassgelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 104 mg (79 %)

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$, 230.22 g/mol

Das Produkt konnte ebenfalls über die Entschützung von 750 mg (3.07 mmol) 4-Methoxycarbonyl-6-methoxy-2,2'-bipyridin mit 2.6 mL (15.35 mmol, 4 Äq.) Bromwasserstoffsäure in 30 mL Eissessig erhalten werden. Der Reaktionsansatz wurde für 24 h und Rückfluss erhitzt, anschließend wurde bis zur Trockene im Vakuum eingengt und der Rückstand in Methanol aufgenommen, mit 1 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter überführt, mit 50 mL Wasser versetzt, mehrfach mit Dichlormethan extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt und das Reinprodukt als blassgelber Feststoff erhalten

Ausbeute: 573 mg (81 %)

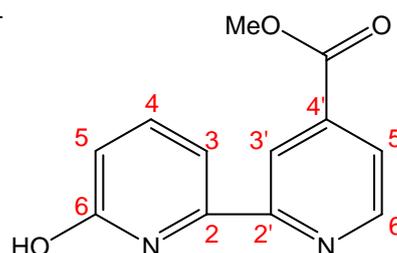
$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$, 230.22 g/mol

R_f -Wert: 0.38 Laufmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 2:1

NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl_3):

3.98	(s, 3H, -OCH ₃)
6.64	(dd, 1H, H-5, $^3J_{4,5} = 9.2$ Hz, $^4J_{3,5} = 0.8$ Hz)
6.89	(dd, 1H, H-3, $^3J_{3,4} = 6.9$ Hz, $^4J_{3,5} = 0.8$ Hz)
7.48	(dd, 1H, H-4, $^3J_{3,4} = 9.2$ Hz, $^4J_{3,5} = 6.9$ Hz)
7.86	(dd, 1H, H-5', $^3J_{4',5'} = 4.9$ Hz, $^4J_{3',5'} = 1.4$ Hz)
8.34	(dd, 1H, H-3', $^3J_{3',4'} = 1.4$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.9$ Hz)
8.76	(dd, 1H, H-6', $^3J_{5',6'} = 4.9$ Hz, $^4J_{3',6'} = 0.9$ Hz)
10.61	(s, 1H, -OH)



^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl_3):

53.0 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 105.0 (C-3), 119.3 (C-3'), 122.1 (C-5), 123.7 (C-5'),
139.0 (C-4'), 141.1 (C-2), 141.3 (C-4), 148.8 (C-2'), 150.2 (C-6'), 163.3 (C-6),
164.9 ($-\underline{\text{C}}\text{OO}-$)

MS (EI):

m/z (%): 230.0 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3]^{\bullet+}$, 100)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2]^{\bullet+}$: 230.0691

gefunden: 230.0694

4-*N,N*-Diethyltriazenyl-6'-hydroxy-2,2'-bipyridin (93)

150 mg (0.55 mmol) 6-Amino-4'-*N,N*-diethyltriazenyl-2,2'-bipyridin wurden in 10 mL 4 N H_2SO_4 und die Lösung auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Unter Rühren wurde eine Lösung von 51 mg (0.74 mmol, 1.3 Äq.) Natriumnitrit in 5 mL Wasser bei $< 0\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft. Die Reaktionslösung wurde dann 30 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Danach wurde noch 45 min. bei Raumtemperatur gerührt und dann für 1 h auf $80\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und fünfmal mit 15 mL Portionen Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden anschließend mit 15 mL Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1 gereinigt. Das reine Produkt wurde als gelber sirupöser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 127 mg (85 %)

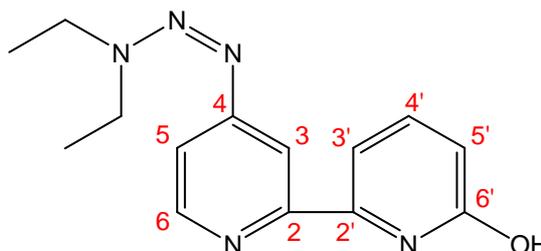
$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$, 270.31 g/mol

R_f -Wert: 0.40 Laufmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$

NMR-Daten:

 ^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl_3):

1.37, 1.24	(t	6H, - CH_3)
3.79-3.87	(m	4H, - CH_2 -)
6.59	(dd,	1H, H-5', $^3J_{4',5'} = 9.1$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.8$ Hz)
6.81	(dd,	1H, H-3', $^3J_{3',4'} = 6.9$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.8$ Hz)
7.31	(dd,	1H, H-5, $^3J_{5,6} = 5.4$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.8$ Hz)
7.45	(dd,	1H, H-4', $^3J_{4',5'} = 9.1$ Hz, $^3J_{3',4'} = 6.9$ Hz)
7.75	(dd,	1H, H-3, $^4J_{3,5} = 1.8$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.5$ Hz)
8.46	(dd,	1H, H-6, $^3J_{5,6} = 5.4$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.5$ Hz)
10.73	(s,	1H, - OH)

 ^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl_3):

11.1, 14.4 (2C, - CH_3), 42.0, 49.8 (2C, - CH_2 -), 102.5 (C-3'), 111.5 (C-3), 115.9 (C-5), 121.6 (C-5'), 140.7 (C-4'), 142.5 (C-2'), 148.6 (C-2), 149.8 (C-6), 158.5 (C-4), 162.9 (C-6')

MS (EI):

m/z (%): 271.1 ($[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}]^{\bullet+}$, 100)171.0 ($[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}]^{\bullet+}$, 99)

HR-MS (EI):

berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}]^{\bullet+}$: 271.1433

gefunden: 271.1436

Elementaranalyse:

 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O} \cdot 1/8 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ Ber. C 60.17 %, H 6.17 %, N 24.84 %

Gef. C 60.24 %, H 6.52 %, N 24.44 %

4-Methoxycarbonyl-6'-(trifluormethyl)sulfonyl-2,2'-bipyridin (114)

160 mg (0.71 mmol) 6-Hydroxy-4'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin wurden in einen 25 mL Schlenk Kolben eingewogen und in 5 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung

wurden 0.24 mL trockenes Triethylamin (1.74 mmol, 2.5 Äq.) gegeben. Danach wurde auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und eine Lösung von 0.24 mL Trifluormethansäureanhydrid (1.38 mmol, 2 Äq.) in 5 mL trockenem Dichlormethan wurde mittels Spritze langsam zugetropft. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und über Nacht bei RT gerührt.

Die Lösung wurde in kaltes Wasser gegeben und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bis zum Ausbleiben einer Gasentwicklung gewaschen, anschließend wurde noch einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit *n*-Hex/EE 2:1 + 5 % Et₃N als Eluent gereinigt. Das reine Produkt ist ein blassgelber Feststoff.

Ausbeute: 214 mg (84 %)

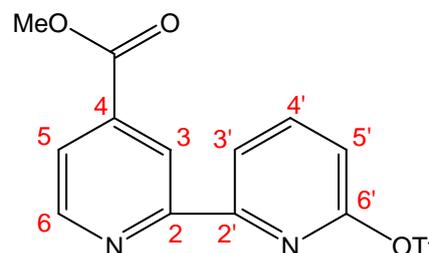
C₁₃H₉F₃N₂O₅S, 362.28 g/mol

R_f-Wert: 0.70 Laufmittel: *n*-Hex/EE 2:1 + 5 % Et₃N

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl₃):

4.00	(s, 3H, -OCH ₃)
7.22	(dd, 1H, H-3', ³ J _{3',4'} = 7.9 Hz, ⁴ J _{3',5'} = 0.6 Hz)
7.90	(dd, 1H, H-5, ³ J _{5,6} = 5.0 Hz, ⁴ J _{3,5} = 1.6 Hz)
8.03	(dd, 1H, H-4', ³ J _{3',4'} = 7.9 Hz, ³ J _{4',5'} = 7.7 Hz)
8.54	(dd, 1H, H-5', ³ J _{4',5'} = 7.7 Hz, ⁴ J _{3',5'} = 0.6 Hz)
8.81	(dd, 1H, H-6, ³ J _{5,6} = 5.0 Hz, ⁵ J _{3,6} = 0.8 Hz)
8.84	(dd, 1H, H-3, ⁴ J _{3,5} = 1.6 Hz, ⁵ J _{3,6} = 0.5 Hz)



¹³C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl₃):

52.9 (-OCH₃), 115.3 (C-3'), 118.8 (-CF₃, ¹J_{C,F} = 321 Hz), 120.8 (C-3), 121.3 (C-5'), 123.8 (C-5), 138.9 (C-4), 142.0 (C-4'), 150.2 (C-6), 154.9, 155.1, 155.5 (3C, C-2, C-2', C-6'), 165.5 (-COO-)

^{19}F (δ [ppm], 282.4 MHz, CDCl_3):

73.2 ($-\text{CF}_3$)

MS (ESI):

m/z (%): 385.0 ($[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}]^+$, 100),

363.0 ($[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}]^+$, 26)

HR-MS (ESI):

berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}]^+$: 385.0076

gefunden: 385.0075

6-(6-*N*-Acetaminopyridin-2-yl)ethinyl-4'-methoxycarbonyl-2,2'-bipyridin (161)

100 mg (0.28 mmol) 4-Methoxycarbonyl-6'-(trifluormethyl)sulfonyl-2,2'-bipyridin, 67 mg (0.42 mmol, 1.5 Äq.) *N*-(6-Ethinylpyridin-2-yl)acetamid, 32 mg (0.028 mmol, 10 mol%) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, 9 mg (0.045 mmol, 16 mol%) Kupfer(I)iodid und 36 mg (0.84 mmol, 3 Äq.) Lithiumchlorid wurden in einem Schlenk Kolben zweimal evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 5 mL trockenes THF und danach 1 mL *Diisopropylamin* zugespritzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei 80 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde mit jeweils 5 mL Wasser und Dichlormethan versetzt, die organische Phase abgetrennt und einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurden die Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit *n*-Hex/EE 2:1 + 5 % Et_3N als Eluent gereinigt. Das Produkt ist ein farbloser Feststoff.

Ausbeute: 77 mg (74 %)

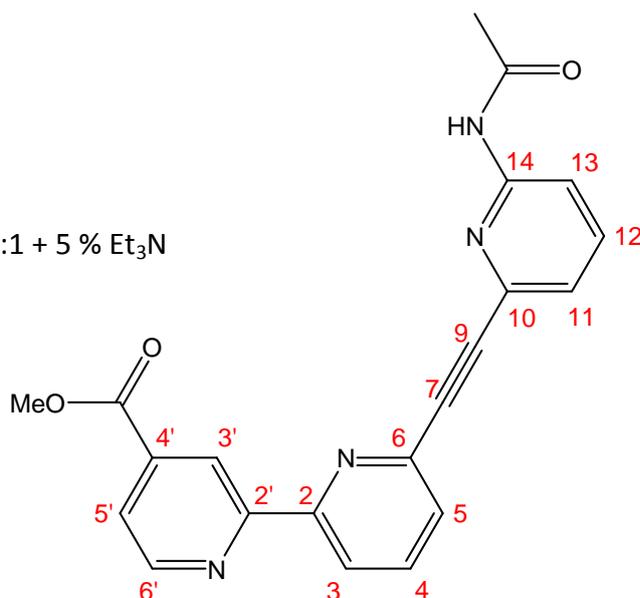
$C_{21}H_{16}N_4O_3$, 372.38 g/mol

R_f -Wert: 0.20 Laufmittel: *n*-Hex/EE 2:1 + 5 % Et_3N

NMR-Daten:

1H (δ [ppm], 400.1 MHz, $CDCl_3$):

2.22	(s	3H, - \underline{CH}_3)
3.99	(s	3H, - \underline{OCH}_3)
7.40	(dd,	1H, H-11, $^3J_{11,12} = 7.8$ Hz, $^4J_{11,13} = 0.7$ Hz)
7.61	(dd,	1H, H-5, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.0$ Hz)
7.73	(dd,	1H, H-12, $^3J_{11,12} = 7.8$ Hz, $^3J_{12,13} = 8.1$ Hz)
7.83	(dd,	1H, H-4, $^3J_{3,4} = 7.9$ Hz, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz)
7.87	(dd,	1H, H-5', $^3J_{5',6'} = 5.0$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.7$ Hz)
8.24	(dd,	1H, H-13, $^3J_{12,13} = 8.1$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.7$ Hz)
8.36	(bs,	1H, - \underline{NH} -)
8.42	(dd	1H, H-3, $^3J_{3,4} = 7.9$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.0$ Hz)
8.80	(dd	1H, H-6', $^3J_{5',6'} = 5.0$ Hz, $^5J_{3',6'} = 0.6$ Hz)
9.00	(dd,	1H, H-3', $^4J_{3',5'} = 1.0$ Hz, $^5J_{3',6'} = 0.6$ Hz)



^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, $CDCl_3$):

23.7 (- \underline{CH}_3), 51.7 (- \underline{OCH}_3), 86.0 (C-9), 87.1 (C-7), 113.2 (C-13), 119.8 (C-3'),
 120.1 (C-3), 122.2 (C-5'), 122.8 (C-11), 127.5 (C-5), 136.3 (C-4), 137.5 (C-4')
 137.8 (C-12), 139.3 (C-10), 140.9 (C-6), 148.9 (C-6'), 150.5 (C-14), 154.9 (C-
 2'), 155.5 (C-2), 164.7 (- \underline{CO}), 167.9 (- \underline{COO} -)

MS (ESI):

m/z (%): 395.1 ($[C_{21}H_{16}N_4O_3Na]^+$, 100),
 373.1 ($[C_{21}H_{17}N_4O_3]^+$, 48),

HR-MS (ESI):

berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}]^+$: 373.1295

gefunden: 373.1295

9.5 Synthese der Resorcin[4]arene

9.5.1 Synthese von Resorcin[4]arene nach bekannten Vorschriften

2,8,14,20-Tetrapentylpentacyclo[19.3.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-octacosa-(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecan-4-6-10-12-16-18-22-24-octol (**129**),^[107] 2,8,14,20-Tetrapentylpentacyclo [19.3.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-octacosa-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecan-4-6-10-12-16-18-22-24-octol (**150**),^[101] 7,11,15,28 – Tetrabromo - 1,21,23,25-tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno – 1 *H* , 21 *H* , 23 *H* , 25 *H* – bis [1,3]dioxocino-[5,4-*i*:5',4'-*i'*]benzo[1,2-*d*:5,4-*d'*]bis[1,3]benzodioxocin (**132**),^[101] wurde nach bekannten Vorschriften hergestellt. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

9.5.2 Synthese von Resorcin[4]arene nach neuen oder modifizierten Vorschriften

Octa-O-methyl-2,8,14,20-tetrapentylpentacyclo[19.3.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-octacosa-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecan-4-6-10-12-16-18-22-24-octol (154)

1.00 g (1.30 mmol) des Makrozyklus **129** wurden zusammen mit 0.97 mL (15.62 mmol, 12 Äq.) Methyljodid und 2.97 g (20.81 mmol, 16 Äq.) Kaliumcarbonat in einem 100 mL Einhalskolben eingewogen. Nach Zugabe von 50 mL Aceton wurde über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Reaktionsende wurden die Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 50 mL Dichlormethan und mit 50 mL Wasser versetzt, kurze Zeit gerührt und das Gemisch in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Abschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Dichlormethan als Laufmittel ergab das reine gewünschte Produkt.

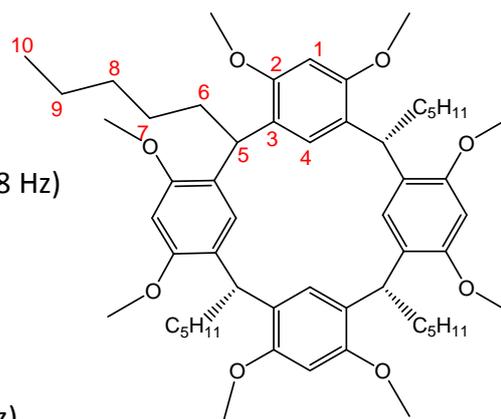
Ausbeute: 494 mg (43 %)

C₅₆H₈₀O₈, 881.23 g/mol

NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl_3):

0.84	(t,	12H, H-10, $^3J_{9,10} = 6.8$ Hz)
1.25-1.28	(m,	24H, H-7 – H-9)
1.77-1.83	(m,	8H, H-6)
3.59	(s	24H, $-\text{OCH}_3$)
4.44	(t,	4H, H-5, $^3J_{5,6} = 7.5$ Hz)
6.31	(s,	4H, H-1)
6.61	(s,	4H, H-4)



^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl_3):

14.2 (C-10), 22.7 (C-9), 27.9 (C-8), 32.2 (C-6), 34.7 (C-7), 35.4 (C-5),
56.2 ($-\text{OCH}_3$), 97.2 (C-1), 126.1 (C-4), 126.4 (C-3), 155.9 (C-2).

MS (ESI, positiver Modus):

m/z (%): 903.6 ($[\text{C}_{56}\text{H}_{80}\text{O}_8\text{Na}]^+$, 100)

HR-MS (ESI, positiver Modus):

berechnet für $[\text{C}_{56}\text{H}_{80}\text{O}_8\text{Na}]^+$: 903.5745

gefunden: 903.5778

Octa-*O*-methyl-7,11,15,28-tetrabrom-2,8,14,20-tetrapentylpentacyclo[19.3.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-octacos-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecan-4-6-10-12-16-18-22-24-octol (151)

1.10 g (1.38 mmol) des Makrozyklus **150** wurden zusammen mit 1.05 mL (16.56 mmol, 12 Äq.) Methyljodid und 3.05 g (22.08 mmol, 16 Äq.) Kaliumcarbonat in einem 250 mL Einhalskolben eingewogen. Nach Zugabe von 100 mL Aceton wurde über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Reaktionsende wurden die Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 50 mL Dichlormethan und mit 50 mL Wasser versetzt, kurze Zeit gerührt und das Gemisch in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen

wurden mit 30 mL Methanol versetzt und das Dichlormethan abdestilliert. Der gebildete blassgelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen, in Dichlormethan gelöst und wieder mit 15 mL Methanol versetzt. Das Dichlormethan wurde wiederum abdestilliert und der gebildete farblose Niederschlag abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Das gewünschte Produkt konnte so sauber als farbloser Feststoff erhalten werden.

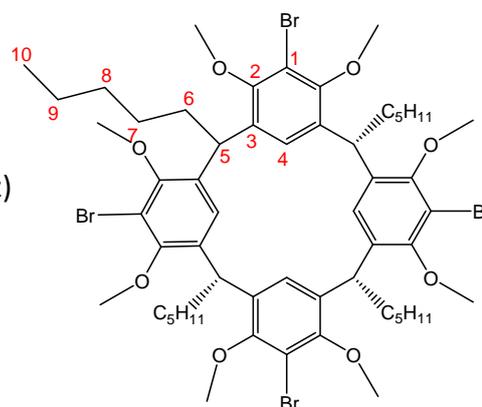
Ausbeute: 864 mg (52 %)

$C_{56}H_{76}Br_4O_8$, 1196.81 g/mol

NMR-Daten:

1H (δ [ppm], 400.1 MHz, $CDCl_3$):

0.84	(t,	12H, H-10, $^3J_{9,10} = 7.0$ Hz)
1.25-1.32	(m,	24H, H-7 – H-9)
1.82-1.88	(m,	8H, H-6)
3.65	(s	24H, $-OCH_3$)
4.45	(t,	4H, H-5, $^3J_{5,6} = 7.3$ Hz)
6.53	(s,	4H, H-4)



^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, $CDCl_3$):

14.5 (C-10), 22.6 (C-9), 28.1 (C-8), 32.0 (C-6), 35.0 (C-7), 38.6 (C-5), 60.6 ($-OCH_3$), 113.2 (C-1), 125.6 (C-4), 134.7 (C-3), 154.4 (C-2).

MS (ESI, positiver Modus):

m/z (%): 1292.3 ($[C_{56}H_{76}Br_4O_8 + C_6H_{14}N]^+$, 100)

HR-MS (ESI, positiver Modus):

berechnet für $[C_{56}H_{76}Br_4O_8Na]^+$: 1215.2166

gefunden: 1215.2159

Octa-*O*-methyl-7,11,15,28-tetracyano-2,8,14,20-tetrapentylpentacyclo[19.3.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-octacosan-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecan-4-6-10-12-16-18-22-24-octol (152)

1.10 g (0.92 mmol) des Makrozyklus **151** wurden unter Argonatmosphäre zusammen mit 659 mg (7.35 mmol, 8 Äq.) Kupfer(I)cyanid in einem 100 mL Zweihalskolben eingewogen und in 30 mL trockenem DMF gelöst. Die Reaktionslösung wurde für 36 h bei 150 °C gerührt, dann wurden erneut 659 mg (7.35 mmol, 8 Äq.) Kupfer(I)cyanid zugegeben und weitere 36 h bei 150 °C gerührt. Nach Reaktionsende wurde der Ansatz mit 50 mL Wasser versetzt und mit Dichlormethan in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan als Eluent gereinigt. Das erhaltene Reinprodukt ist ein farbloser Feststoff.

Ausbeute: 386 mg (43 %)

C₆₀H₇₆N₄O₈, 981.27 g/mol

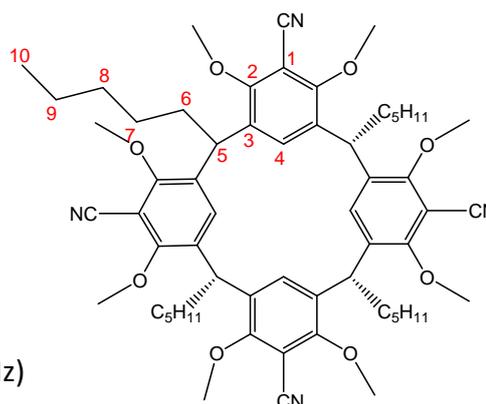
NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl₃):

0.86	(t,	12H, H-10, ³ J _{9,10} = 7.0 Hz)
1.24-1.35	(m,	24H, H-7 – H-9)
1.76-1.84	(m,	8H, H-6)
3.85	(s	24H, -OCH ₃)
4.42	(t,	4H, H-5, ³ J _{5,6} = 7.3 Hz)
6.71	(s,	4H, H-4)

¹³C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl₃):

14.0 (C-10), 22.5 (C-9), 27.5 (C-8), 31.8 (C-6), 34.5 (C-7), 36.4 (C-5),
61.7 (-OCH₃), 99.9 (C-1), 114.2(-CN), 130.6 (C-4), 132.9 (C-3), 159.5 (C-2).



MS (ESI, negativer Modus):

m/z (%): 1015.5 ($[\text{C}_{60}\text{H}_{76}\text{ClN}_4\text{O}_8]^-$, 100)

HR-MS (ESI, negativer Modus):

berechnet für $[\text{C}_{60}\text{H}_{76}\text{ClN}_4\text{O}_8]^-$: 1015.5357

gefunden: 1015.5276

7,11,15,28-Tetracyano-2,8,14,20-tetrapentylpentacyclo[19.3.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-octacosan-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecan-4-6-10-12-16-18-22-24-octol (153)

360 mg (0.37 mmol) des Tetracyanomakrozyklus **152** wurden zusammen mit 3.14 g (23.48 mmol, 64 Äq.) Lithiumiodid in 15 mL Pyridin und 15 mL Collidin gelöst. Im Anschluss wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Reaktion wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Produkt wurde so als reiner dunkelbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 118 mg (37 %)

$\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_8$, 869.05 g/mol

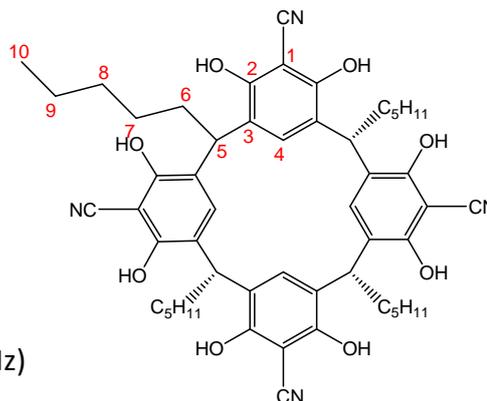
NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, CD_3OD , 0.1 mL Et_3N):

0.89	(t,	12H, H-10, $^3J_{9,10} = 7.0$ Hz)
1.25-1.36	(m,	24H, H-7 – H-9)
2.05-2.10	(m,	8H, H-6)
4.36	(t,	4H, H-5, $^3J_{5,6} = 7.3$ Hz)
7.02	(s,	4H, H-4)

^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, CD_3OD , 0.1 mL Et_3N):

14.5 (C-10), 23.9 (C-9), 29.3 (C-8), 33.1 (C-6), 33.3 (C-7),
 35.8 (C-5), 92.7 (C-1), 120.7 (-CN), 125.1 (C-4), 127.6 (C-3),
 163.0 (C-2).



MS (ESI, positiver Modus):

m/z (%): 891.4 ($[\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}]^+$, 21)

HR-MS (ESI, positiver Modus):

berechnet für $[\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}]^+$: 891.4303

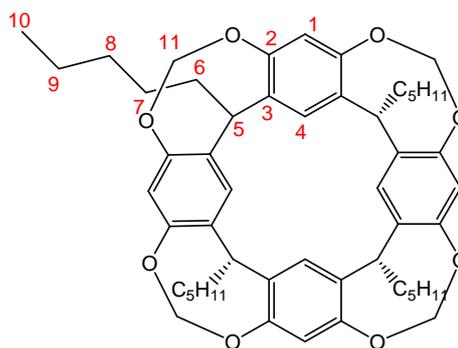
gefunden: 891.4298

1,21,23,25-Tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1*H*,21*H*,23*H*,25*H*-bis[1,3]dioxocino[5,4-*i*:5',4'-*i'*]benzo[1,2-*d*:5,4-*d'*]bis[1,3]benzodioxocin (135)

7.69 g (10.0 mmol) des Makrozyklus **129** wurden unter Argonatmosphäre in 150 mL trockenem DMF gelöst und 22.11 g (160 mmol, 16 Äq.) wasserfreies Kaliumcarbonat wurden zugegeben. Danach wurden 6.5 mL (100 mmol, 10 Äq.) Bromchlormethan zugegeben und die Reaktionslösung wurde für vier Tage auf 70 °C erhitzt. Jeden Morgen wurden weiter 10 Äquivalente Bromchlormethan zugegeben. Anschließend wurde gesättigte Natriumchloridlösung zugesetzt und filtriert. Der Filtrerrückstand wurde in reichlich Dichlormethan aufgenommen und erneut filtriert. Das Filtrat wurde mehrfach mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurden der Lösung 15 mL Methanol zugesetzt und die Lösungsmittel abdestilliert bis das Produkt als blassbrauner Feststoff ausfiel. Durch abfilterieren und trocknen im Hochvakuum wurde das reine Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.72 g (22 %)

$\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{O}_8$, 817.06 g/mol



Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[108]

1,21,23,25-Tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1*H*,21*H*,23*H*,25*H*-bis[1,3]dioxocino[5,4-*i*:5',4'-*i'*]benzo[1,2-*d*:5,4-*d'*]bis[1,3]benzodioxocin-*d*₈

177 g (10.0 mmol) des Makrozyklus **129** wurden mit 1.20 g (9.13 mmol, 16 Äq.) wasserfreiem Kaliumcarbonat unter Argonatmosphäre in einem Zweihalskolben eingewogen und in 5 mL trockenem DMF suspendiert. Danach wurden 300 mg (2.28 mmol, 10 Äq.) Bromchlormethan-*d*₂ zugegeben und die Reaktionslösung wurde für vier Tage auf 70 °C erhitzt. Jeden Morgen wurden weiter 10 Äquivalente Bromchlormethan-*d*₂ zugegeben. Anschließend wurde das DMF entfernt und der Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel unter Verwendung von DCM/MeOH 9:1 als Laufmittel ergab leicht verunreinigtes Produkt, das durch eine erneute säulenchromatographische Reinigung mit dem Laufmittel *n*-Hex/EE 2:1 gereinigt werden konnte.

Ausbeute: 45 mg (24 %)

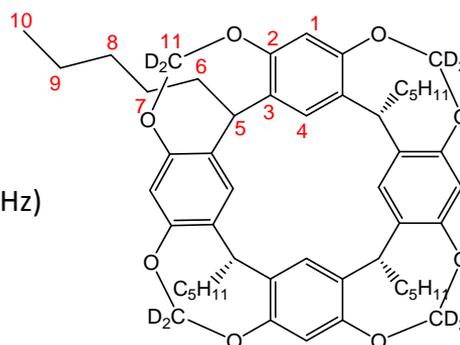
C₅₂H₅₂O₈D₈, 825.06 g/mol

R_F-Wert: 0.65 Laufmittel: DCM/MeOH 9:1

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl₃):

0.91	(t,	12H, H-10, ³ J _{9,10} = 7.2 Hz)
1.31-1.45	(m,	24H, H-7 – H-9)
2.18-2.24	(m,	8H, H-6)
4.71	(t,	4H, H-5, ³ J _{5,6} = 8.1 Hz)
6.47	(s,	4H, H-1)
7.10	(s,	4H, H-4)



¹³C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl₃):

14.3 (C-10), 22.8 (C-9), 27.7 (C-8), 30.0 (C-6), 32.2 (C-7), 36.5 (C-5), 116.6 (C-1), 120.8 (C-4), 138.6 (C-3), 154.9 (C-2).

MS (ESI, negativer Modus):

m/z (%): 859.5 ($[\text{C}_{52}\text{H}_{56}\text{D}_8\text{O}_8\text{Cl}]^-$, 100)

HR-MS (ESI, negativer Modus):

berechnet für $[\text{C}_{52}\text{H}_{56}\text{D}_8\text{O}_8\text{Cl}]^-$: 859.4797

gefunden: 859.4830

9.5.3 Synthese von monofunktionalisierten Resorcin[4]arenen

7-Brom-1,21,23,25-tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1*H*,21*H*,23*H*,25*H*-bis[1,3]dioxocino[5,4-*i*:5',4'-*i'*]benzo[1,2-*d*:5,4-*d'*]bis[1,3]benzo-dioxocin^[105] (**133**)

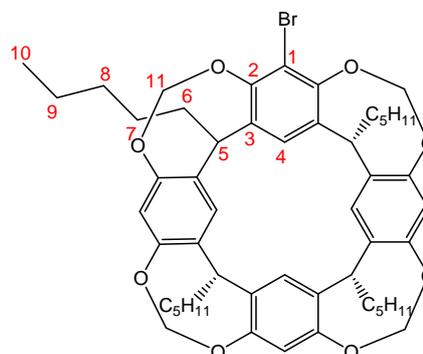
1.200 g (1.47 mmol) unfunktionalisierter Cavitand **135** wurden in 20 mL trockenem THF gelöst und die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Anschließend wurde bei 80°C für eine weitere Stunde evakuiert. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt.

Die 1.200 g **135** wurden in 20 mL wasserfreiem THF gelöst, die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und 1.04 mL (1.62 mmol, einer 1.55 M Lösung in *n*-Hexan, 1.1 Äq.) *n*-BuLi wurden schnell zugegeben. Nach einer Viertelstunde wurden das Kältebad entfernt und 0.08 mL (1.62 mmol, 1.1 Äq.) Brom zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 10 mL gesättigte Natriumthiosulfatlösung zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden entfernt und das Produkt durch säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Flashgel, Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hex}$ 5:1 / 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 686 mg (52 %)

$\text{C}_{52}\text{H}_{63}\text{BrO}_8$, 895.96 g/mol

R_f -Wert: 0.41 Laufmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-Hex}$ 5:1



Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[111]

7-(Trimethylsilyl)ethinyl-1,21,23,25-tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1H,21H,23H,25H-bis[1,3]dioxocino[5,4-i:5',4'-i']benzo[1,2-d:5,4-d']bis[1,3]benzo-dioxocin^[105] (141)

0.32 mL (2.3 mmol, 15 Äq.) Trimethylsilylacetylen wurden zu 4.7 mL trockenem THF gegeben und die Mischung wurde auf -78 °C gekühlt. In einem weiteren Kolben wurden 1.44 mL (2.3 mmol einer 1.6M Lösung in *n*-Hexan, 15 Äq.) *n*-BuLi mit 3.5 mL trockenem THF verdünnt. Die BuLi-Lösung wurde dann tropfenweise zu der gekühlten Trimethylsilylacetylenlösung gegeben. Nach beendeter Zugabe wurden 0.26 mL wasserfreies Trimethylborat in 4.75 mL trockenem THF zugegeben, woraufhin das Kühlbad entfernt wurde und bei Raumtemperatur noch weitere 15 min gerührt wurde.

200 mg (0.22 mmol) **133** wurden zusammen mit 12.7 mg (0.011 mmol, 5 mol%) [Pd(PPh₃)₄] in 10 mL trockenem Toluol gelöst. Zu dieser Lösung wurden dann bei Raumtemperatur 1.76 mL (0.88 mmol, 4 Äq.) der nach obiger Vorschrift hergestellten Lösung zugespritzt. Der Ansatz wurde mit 0.5 mL 2 M wässriger Natriumcarbonatlösung versetzt und für 2 Tage auf 110 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde dann zweimal mit Wasser, danach mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumcarbonat getrocknet. Abschließend erfolgte eine säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Laufmittel *n*-Hex/EE 3:1).

Ausbeute: 157 mg (79 %)

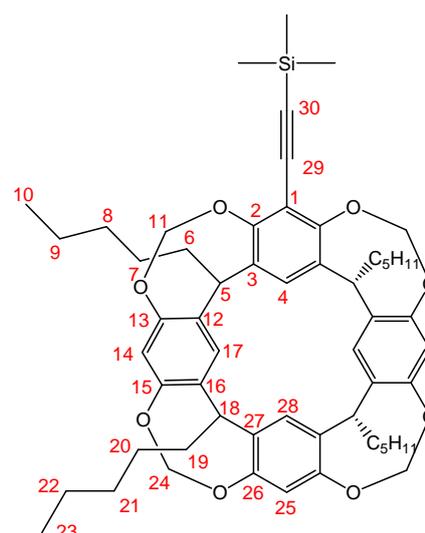
C₅₇H₇₂O₈Si, 913.26 g/mol

R_F-Wert: 0.17 Laufmittel: *n*-Hex/EE 3:1

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 500.1 MHz, CDCl₃):

0.18	(s	9H, -SiCH ₃)
0.90	(t,	12H, H-10, H-23, ³ J _{9/22,10/23} = 8.2 Hz)
1.29-1.41	(m,	24H, H-7 – H-9, H-20 – H-22)
2.14-2.25	(m,	8H, H-6, H-19)
4.43	(d,	2H, H-11 ^{innen} , ² J _{11innen,11 außen} = -7.2 Hz)



4.45	(d	2H, H-24 ^{innen} , ² J _{24 innen,24 außen} = -7.2 Hz)
4.70	(t	2H, H-5, ³ J _{5,6} = 8.1 Hz)
4.75	(t,	2H, H-18, ³ J _{5,6} = 8.1 Hz)
5.73	(d,	2H, H-11 ^{außen} , ² J _{11innen,11 außen} = -7.2 Hz)
5.80	(d,	2H, H-24 ^{außen} , ² J _{24 innen,24 außen} = -7.2 Hz)
6.48	(s,	1H, H-25)
6.49	(s,	2H, H-14)
7.07	(s,	4H, H-4, H-17, H-28)

¹³C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl₃):

0.0 (Si-CH₃), 14.2 (C-10, C-23), 22.8 (C-9,C-22), 27.6 (C-8,C-21), 29.7 (C-19),
29.9 (C-6), 32.0 (C-7), 32.1 (C-20), 36.4 (C-18), 36.5 (C-5), 96.9 (C-30), 98.7
(C-24), 99.5 (C-11), 103.5 (C-29), 112.7 (C-1), 116.7 (3C, C-14, C-25), 120.4,
120.6, 120.8 (3C, C-4, C-17, C-28), 138.4, 138.5, 138.7, (8C, C-3, C-12, C-
16, C-27), 154.8, 154.9, 155.0 (6C, C-2, C-13, C-15), 155.8 (2C, C-26)

MS (ESI, positiver Modus):

m/z (%): 935.5 ([C₅₇H₇₂O₈SiNa]⁺, 100)

HR-MS (ESI, positiver Modus):

berechnet für [C₅₇H₇₂O₈SiNa]⁺: 935.4889

gefunden: 935.4892

7-Ethynyl-1,21,23,25-tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1H,21H,23H,25H-bis[1,3] dioxocino[5,4-i:5',4'-i']benzo[1,2-d:5,4-d']bis[1,3]benzo-dioxocin^[105] (140)

100 mg der trimethylsilylgeschützten Verbindung **141** (0.11 mmol) wurden in 10 mL einer 1:1 Mischung aus THF und Methanol gelöst. Zu der Lösung wurden 7 mg Kaliumfluorid (0.12 mmol, 1.1 Äq.) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) mit 30 mL Dichlormethan in einen Scheidetrichter überführt und je einmal mit Wasser und ges. Kochsalzlösung gewaschen. Die organische

Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das reine Produkt wurde als farbloser Feststoff ohne weitere Reinigung erhalten.

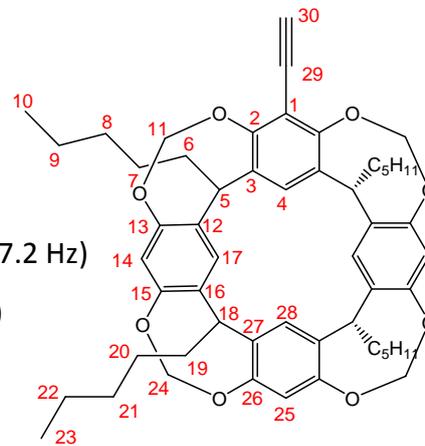
Ausbeute: 91 mg (100 %)

$C_{54}H_{64}O_8$, 841.08 g/mol

NMR-Daten:

1H (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$):

0.91	(t,	12H, H-10, H-23, $^3J_{9/22,10/23} = 7.2$ Hz)
1.24-1.45	(m,	24H, H-7 – H-9, H-20 – H-22)
2.18-2.24	(m,	8H, H-6, H-19)
3.29	(s,	1H, -CH)
4.44	(d,	2H, H-11 ^{innen} , $^2J_{11innen,11au\beta en} = -7.2$ Hz)
4.45	(d,	2H, H-24 ^{innen} , $^2J_{24innen,24au\beta en} = -7.2$ Hz)
4.70-4.78	(m,	2H, H-5, H-18)
5.74	(d,	2H, H-11 ^{au\beta en} , $^2J_{11innen,11au\beta en} = -7.2$ Hz)
5.83	(d,	2H, H-24 ^{au\beta en} , $^2J_{24innen,24au\beta en} = -7.2$ Hz)
6.49	(s,	1H, H-25)
6.50	(s,	2H, H-14)
7.09	(s,	3H, H-17, H-28)
7.11	(s,	1H, H-4)



^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, $CDCl_3$):

13.7 (C-10, C-23), 22.3 (2C, C-9,C-22), 27.1, 27.2 (2C, C-8,C-21), 29.3 (C-19), 29.5 (C-6), 31.6 (2C, C-7,C-20), 36.0 (2C, C-5,C-18), 76.2 (C-30), 84.7 (C-29), 98.6 (C-24), 99.1 (C-11), 116.2 (C-4), 120.1, 120.3 (4C, C-14,C-20,C-17,C-23); 137.9, 138.0, 138.1, 138.2 (8C, C-3, C-12, C-16, C-27), 154.3, 154.5, 154.6 (6C, C-2, C-13, C-15), 155.7 (2C, C-26).

MS (ESI, positiver Modus):

m/z (%): 863.5 ($[C_{54}H_{64}O_8Na]^+$, 100)

HR-MS (ESI, positiver Modus):

berechnet für $[C_{54}H_{64}O_8Na]^+$: 863.4493

gefunden: 863.4493

7-Carboxy-1,21,23,25-tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1H,21H,23H,25H-bis[1,3]dioxocino[5,4-i:5',4'-i']benzo[1,2-d:5,4-d']bis[1,3]benzo-dioxocin-methylester^[105]
(137)

1.300 g (1.59 mmol) unfunktionalisierter Cavitand **135** wurden in 20 mL trockenem THF gelöst und die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Anschließend wurde bei 80 °C für eine weitere Stunde evakuiert. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt.

Dann wurde **135** wieder in 10 mL trockenem THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 1.6 mL (2.39 mmol einer 1.55 M Lösung in *n*-Hexan, 1.5 Äq.) *n*-BuLi langsam zugespritzt und für eine halbe Stunde bei -78 °C gerührt. 0.18 mL (2.39 mmol, 1.5 Äq.) Chlorameisensäuremethylester wurden in 20 mL trockenem THF aufgenommen und über einen Zeitraum von 90 min in die auf -78 °C gekühlte Reaktionslösung gespritzt. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Kältebad entfernt und die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Die resultierende Lösung wurde in 5%ige Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, mit Natriumchlorid versetzt und gegen Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel mit *n*-Hex/EE 5:1 als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 822 mg (59 %)

$C_{55}H_{66}O_{10}$, 875.10 g/mol

R_f -Wert: 0.68 Laufmittel: *n*-Hex/EE 2:1

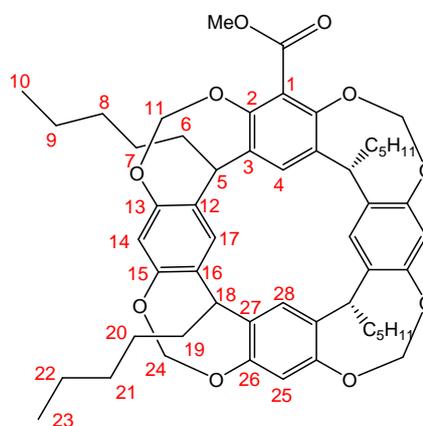
0.19 *n*-Hex/EE 5:1

NMR-Daten:

1H (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$):

0.89-0.92 (m, 12H, H-10, H-23)

1.30-1.45 (m, 24H, H-7 – H-9, H-20 – H-22)



2.15-2.25	(m,	8H, H-6, H-19)
3.87	(s,	3H, -OCH ₃)
4.38	(d,	2H, H-24 ^{innen} , ² J _{24innen,24außen} = -7.1 Hz)
4.52	(d,	2H, H-11 ^{innen} , ² J _{11innen,11außen} = -7.1 Hz)
4.71	(t,	2H, H-18, ³ J _{5,6} = 8.2 Hz)
4.73	(t,	2H, H-5, ³ J _{5,6} = 7.7 Hz)
5.67	(d,	2H, H-24 ^{außen} , ² J _{24innen,24außen} = -7.1 Hz)
5.73	(d,	2H, H-11 ^{außen} , ² J _{11innen,11außen} = -7.1 Hz)
6.46	(s,	2H, H-14)
6.55	(s,	1H, H-25)
7.07	(s,	3H, H-17, H-28)
7.18	(s,	1H, H-4)

¹³C (δ [ppm], 125.8 MHz, CDCl₃):

14.1 (4C, C-10, C-23), 22.7 (4C, C-9,C-22), 27.5 (4C, C-8,C-21),
29.7 (2C, C-19), 29.8 (2C, C-6), 31.9 (2C, C-7), 32.0 (2C, C-20),
36.3 (4C, C-18,C-5), 53.0 (-OCH₃), 99.4 (4C, C-24,C-11), 116.6 (C-25),
116.9 (2C, C-14), 120.3, 120.5 (3C, C-17,C-28), 121.7 (C-4), 123.6 (C-1),
137.8, 138.3, 138.7, 138.8 (8C, C-3,C-12,C-16,C-27), 150.8 (2C, C-2),
154.5 (2C, C-13), 155.0 (4C, C-15,C-26), 167.1 (-OCH₃).

MS (EI):

m/z (%): 874.7 ([C₅₄H₆₆O₁₀]^{•+}, 100)

HR-MS (ESI, positiver Modus):

berechnet für [C₅₄H₆₆O₁₀Na]⁺: 897.4548

gefunden: 897.4543

**7-Carboxy-1,21,23,25-tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1H,21H,23H,25H-bis
[1,3]dioxocino[5,4-i:5',4'-i']benzo[1,2-d:5,4-d']bis[1,3]benzodioxocin^[105] (136)**

200 g (0.228 mmol) **137** wurden in 10 mL THF gelöst, 10 mL Methanol und 5 mL 6 N NaOH zugegeben und über drei Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Reaktion

(DC-Kontrolle: DCM/*n*-Hex 20:1) wurde mit 1 N HCl neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt brauchte nicht weiter gereinigt werden.

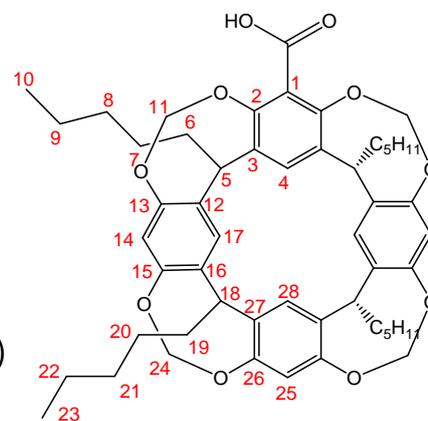
Ausbeute: 196 mg (100 %)

$C_{53}H_{64}O_{10}$, 861.07 g/mol

NMR-Daten:

1H (δ [ppm], 500.1 MHz, $CDCl_3$):

0.89-0.92	(m,	12H, H-10, H-23)
1.30-1.45	(m,	24H, H-7 – H-9, H-20 – H-22)
2.17-2.26	(m,	8H, H-6, H-19)
4.43	(d,	2H, H-11 ^{innen} , $^2J_{11\text{innen},11\text{au\ss en}} = -7.1$ Hz)
4.50	(d,	2H, H-24 ^{innen} , $^2J_{24\text{innen},24\text{au\ss en}} = -7.1$ Hz)
4.70-4.76	(m,	4H, H-5, H-18)
5.72-5.74	(m,	4H, H-24, H-11)
6.47	(s,	2H, H-14)
6.53	(s,	1H, H-25)
7.08	(s,	3H, H-17, H-28)
7.22	(s,	1H, H-4)



^{13}C (δ [ppm], 125.8 MHz, $CDCl_3$):

14.1 (C-10, C-23), 22.7 (C-9,C-22), 27.5 (C-8,C-21), 29.7 (C-19), 29.9 (C-6),
 31.9 (C-7), 32.0 (C-20), 36.3 (C-18,C-5), 99.5 (C-24,C-11), 116.6 (C-25),
 116.9 (C-14), 120.3, 120.5 (C-17,C-28), 122.4 (C-4), 123.6 (C-1), 137.7,
 138.3, 138.8, 139.0 (C-3,C-12,C-14,C-27), 150.8 (C-2), 154.5 (C-13), 155.0
 (C-15,C-26), 168.5 (-COOH).

MS (ESI, positiver Modus):

m/z (%): 883.4 ($[C_{53}H_{64}O_{10}Na]^+$, 100)

HR-MS (ESI, positiver Modus):

berechnet für $[\text{C}_{53}\text{H}_{64}\text{O}_{10}\text{Na}]^+$: 883.4392

gefunden: 883.4394

1,21,23,25-Tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1*H*,21*H*,23*H*,25*H*-bis[1,3]dioxocino[5,4-*i*:5',4'-*i'*]benzo[1,2-*d*:5,4*d'*]bis[1,3]benzodioxocin-7-monool^[43, 112] (138)

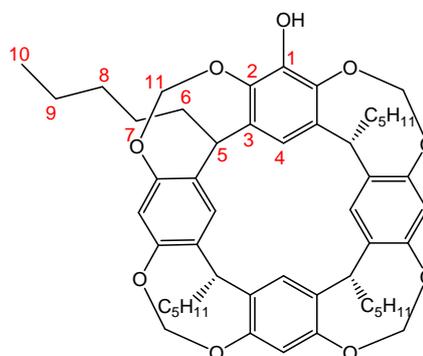
3.000 g (3.67 mmol) unfunktionalisiertes Resorcin[4]aren **135** wurden in 20 mL trockenem THF gelöst und die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Anschließend wurde bei 80 °C für eine weitere Stunde evakuiert. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt.

Dann wurden die 3.000 g **135** in 60 mL trockenem THF gelöst, 0.60 mL TMEDA (4.04 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 2.61 mL (4.04 mmol einer 1.55 M Lösung in *n*-Hexan, 1.1 Äq.) *n*-BuLi langsam zugespritzt und für eine halbe Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend wurden 0.46 mL (4.04 mmol, 1.1 Äq.) Trimethylborat zugegeben und die Reaktionslösung wurde durch Entfernen des Kältebades auf Raumtemperatur erwärmt und bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt. Nach Zugabe eines 1:1 Gemisches aus 3 mL 3 N Natriumhydroxidlösung und 3 mL 30%iger Wasserstoffperoxidlösung wurde bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Der Reaktionsansatz wurde in 10%ige Natriumdisulfitlösung gegeben, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel *n*-Hex/EE 2:1) ergab das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 1.497 g (49 %)

$\text{C}_{52}\text{H}_{64}\text{O}_9$, 833.06 g/mol

R_f -Wert: 0.32 Laufmittel: *n*-Hex/EE 2:1



Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[43]

9.5.4 Synthese von tetrafunktionalisierten Resorcin[4]arenen

7,11,17,23-Tetraiod-1,21,23,25-tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1H,21H,23H,25H-bis[1,3]dioxocino[5,4-i:5',4'-i']benzo[1,2-d:5,4d']bis[1,3]-benzodioxocin^[105] (145)

400 mg (0.35 mmol) tetrabromiertes Resorcin[4]aren wurden unter Argonatmosphäre in 5 mL trockenem THF gelöst, das Lösungsmittel wurde im Vakuum wieder entfernt und dieser Vorgang ein weiteres mal wiederholt.

Das Resorcin[4]aren wurde wiederum in 5 mL trockenem THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. 1.41 mL (2.12 mmol, 6 Äq.) *n*-BuLi (1.5 M in *n*-Hexan) wurde zugegeben und 0.5 h bei dieser Temperatur gerührt. 717 mg (2.83 mmol, 8 Äq.) Iod wurden in 5 mL trockenem THF gelöst und langsam bei -78 °C in die Reaktionslösung getropft. Das Kältebad wurde entfernt und die Reaktionslösung 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 20 mL Dichlormethan versetzt und die organische Phase mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung, zweimal mit Wasser und einmal mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das reine Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 194 mg (42 %)

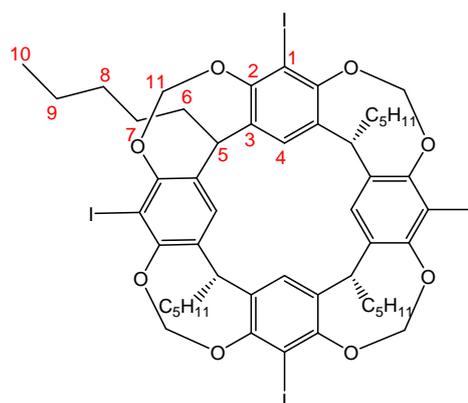
C₅₂H₆₀I₄O₁₂, 1320.65 g/mol

R_F-Wert: 0.93 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 300.1 MHz, CDCl₃):

0.90	(t,	12H, H-10, ³ J _{9,10} = 7.1 Hz)
1.27-1.46	(m,	24H, H-7 – H-9)
2.15-2.22	(m,	8H, H-6)
4.31	(d	4H, H-11 ^{innen} , ² J _{11innen,11außen} = -7.1 Hz)
4.84	(t,	4H, H-5, ³ J _{5,6} = 8.1 Hz)
5.96	(d,	4H, H-11 ^{außen} , ² J _{11innen,11außen} = -7.1 Hz)
7.05	(s,	4H, H-4)



^{13}C (δ [ppm], 75.5 MHz, CDCl_3):

14.1 (C-10), 22.7 (C-9), 27.5 (C-8), 30.1 (C-6), 31.9 (C-7), 38.0 (C-5), 93.1 (C-1), 98.8 (C-11), 120.7 (C-4), 138.8 (C-3), 154.9 (C-2).

MS (ESI, negativer Modus):

m/z (%): 1355.0 ($[\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{I}_4\text{Cl}]^-$, 100)

HR-MS (ESI, negativer Modus):

berechnet für $[\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{O}_8\text{I}_4\text{Cl}]^-$: 1355.0140

gefunden: 1355.0161

7,11,17,23-Tetramethoxy-1,21,23,25-tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1H,21H,23H,25H-bis[1,3]dioxocino[5,4-i:5',4'-i']benzo[1,2-d:5,4d']bis[1,3]-benzodioxocin^[82, 112] (144)

500 mg (0.61 mmol) unfunktionalisiertes Resorcin[4]aren wurden unter Argonatmosphäre in 10 mL trockenem THF gelöst, das THF wurde wieder abgezogen und dieser Vorgang nochmals wiederholt. Dann wurde das Resorcin[4]aren wieder in 10 mL trockenem THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 4.08 mL (6.12 mmol, 10 Äq.) *s*-BuLi langsam zugespritzt und für eine halbe Stunde bei -78°C gerührt. Anschließend wurden 0.69 mL (6.12 mmol, 10 Äq.) Trimethylborat zugegeben und die Reaktionslösung wurde durch Entfernen des Kühlbades auf Raumtemperatur erwärmt und bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt. Nach Zugabe eines 1:1 Gemisches aus 4 mL 3 N Natriumhydroxidlösung und 4 mL 35%iger Wasserstoffperoxidlösung wurde bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Der Reaktionsansatz wurde in 10%ige Natriumsulfitlösung gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Das Rohprodukt wurde zusammen mit 520 mg (3.66 mmol, 6 Äq.) Methyljodid und 674 mg (4.88 mmol, 8 Äq.) Kaliumcarbonat in einem 50 mL Einhalskolben eingewogen. Nach Zugabe von 15 mL Aceton wurde unter Rückfluss gerührt. Nach Reaktionsende wurden die Lösungsmittel abgetrennt, der Rückstand mit Essigsäureethylester aufgenommen und mehrfach mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über

Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1) und das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 298 mg (52%)

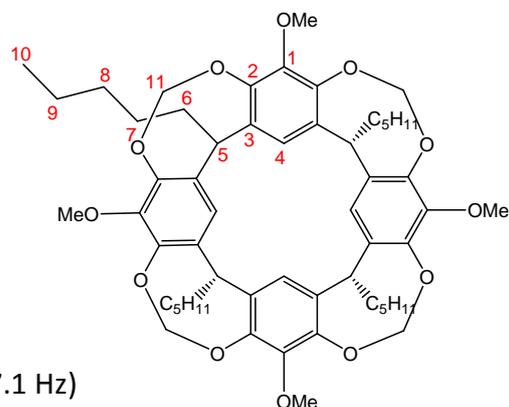
$C_{56}H_{72}O_{12}$, 937.16 g/mol

R_f -Wert: 0.26 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1

NMR-Daten:

1H (δ [ppm], 400.1 MHz, $CDCl_3$):

0.91	(t,	12H, H-10, $^3J_{9,10} = 7.1$ Hz)
1.32-1.43	(m,	24H, H-7 – H-9)
2.13-2.19	(m,	8H, H-6)
3.76	(s,	12H, $-OCH_3$)
4.36	(d	4H, H-11 ^{innen} , $^2J_{11innen,11au\beta en} = -7.1$ Hz)
4.70	(t,	4H, H-5, $^3J_{5,6} = 8.1$ Hz)
5.84	(d,	4H, H-11 ^{au\beta en} , $^2J_{11innen,11au\beta en} = -7.1$ Hz)
6.78	(s,	4H, H-4)



^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, $CDCl_3$):

14.2 (C-10), 22.7 (C-9), 27.6 (C-8), 29.9 (C-6), 32.1 (C-7), 37.0 (C-5),
61.1 ($-OCH_3$), 99.7 (C-11), 114.1 (C-4), 139.0 (C-3), 145.3 (C-1), 148.2 (C-2).

MS (ESI, negativer Modus):

m/z (%): 971.5 ($[C_{56}H_{72}O_{12}Cl]^-$, 100)

HR-MS (ESI, negativer Modus):

berechnet für $[C_{56}H_{72}O_{12}Cl]^-$: 971.4718

gefunden: 971.4715

7,11,17,23-Tetracyano-1,21,23,25-tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1*H*,21*H*,23*H*,25*H*-bis[1,3]dioxocino[5,4-*i*:5',4'-*i'*]benzo[1,2-*d*:5,4*d'*]bis[1,3]-benzodioxocin (146)

150 mg (0.11 mmol) tetraiodiertes Resorcin[4]aren, 96 mg (0.82 mmol, 7.2 Äquiv) Zinkcyanid, 2.4 mg (0.036 mmol, 32 mol%) Zink und 12 mg (0.023 mmol, 20 mol%) [Pd(Pt-Bu₃)₂] wurden in einem Schlenkkolben eingewogen, zweimal evakuiert und mit Argon belüftet und in 5 mL trockenem DMF gelöst. Anschließend wurde über Nacht bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das DMF im Vakuum entfernt, 5 mL Dichlormethan und 5 mL Wasser zugegeben, kurze Zeit gerührt, anschließend wurde die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan gewaschen, die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung mit *n*-Hex/EE 5:1 als Eluent ergab das reine Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 72 mg (71%)

C₅₆H₆₀N₄O₈, 917.10 g/mol

R_f-Wert: 0.57 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1

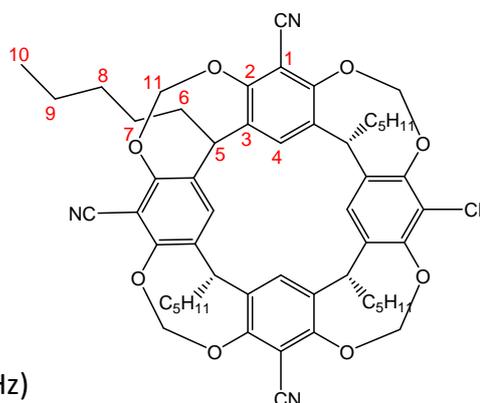
NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl₃):

0.90	(t,	12H, H-10, ³ J _{9,10} = 7.2 Hz)
1.31-1.41	(m,	24H, H-7 – H-9)
2.19-2.24	(m,	8H, H-6)
4.58	(d	4H, H-11 ^{innen} , ² J _{11innen,11außen} = -7.4 Hz)
4.80	(t,	4H, H-5, ³ J _{5,6} = 8.1 Hz)
6.08	(d,	4H, H-11 ^{außen} , ² J _{11innen,11außen} = -7.4 Hz)
7.28	(s,	4H, H-4)

¹³C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl₃):

13.0 (C-10), 21.6 (C-9), 26.2 (C-8), 28.1 (C-6), 30.7 (C-7), 35.3 (C-5), 97.8 (C-11), 103.4 (C-1), 111.0 (-CN), 123.7 (C-4), 138.1 (C-3), 155.7 (C-2).



MS (ESI, negativer Modus):

m/z (%): 951.4 ($[\text{C}_{56}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_8\text{Cl}]^-$, 100)

HR-MS (ESI, negativer Modus):

berechnet für $[\text{C}_{56}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_8\text{Cl}]^-$: 951.4105

gefunden: 951.4091

7,11,17,23-Tetracyano-1,21,23,25-tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1H,21H,23H,25H-bis[1,3]dioxocino[5,4-i:5',4'-i']benzo[1,2-d:5,4d']bis[1,3]-benzodioxocin- d_8

100 mg (0.11 mmol) des Makrozyklus **153** wurden mit 243 mg (1.76 mmol, 16 Äq.) wasserfreiem Kaliumcarbonat unter Argonatmosphäre in einem Zweihalskolben eingewogen und in 5 mL trockenem DMF suspendiert. Danach wurden 151 mg (1.14 mmol, 10 Äq.) Bromchlormethan- d_2 zugegeben und die Reaktionslösung wurde für vier Tage auf 70 °C erhitzt. Jeden Morgen wurden weiter 10 Äquivalente Bromchlormethan- d_2 zugegeben. Anschließend wurde das DMF entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel unter Verwendung von DCM/MeOH 9:1 als Laufmittel ergab das Produkt in leicht verunreinigter Form, das durch eine erneute säulenchromatographische Reinigung mit dem Laufmittel *n*-Hex/EE 2:1 gereinigt werden konnte.

Ausbeute: 11 mg (11%)

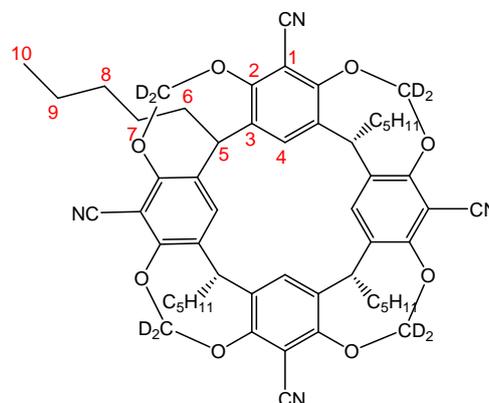
$\text{C}_{56}\text{H}_{52}\text{D}_8\text{N}_4\text{O}_8$, 925.15 g/mol

R_f -Wert: 0.57 Laufmittel: *n*-Hex/EE 2:1

NMR-Daten:

^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl_3):

0.90	(t,	12H, H-10, $^3J_{9,10} = 7.2$ Hz)
1.31-1.41	(m,	24H, H-7 – H-9)
2.19-2.24	(m,	8H, H-6)
4.80	(t,	4H, H-5, $^3J_{5,6} = 8.1$ Hz)



7.28 (s, 4H, H-4)

^{13}C (δ [ppm], 100.6 MHz, CDCl_3):

13.0 (C-10), 21.6 (C-9), 26.2 (C-8), 28.1 (C-6), 30.7 (C-7), 35.3 (C-5), 103.4 (C-1), 111.0 ($-\underline{\text{C}}\text{N}$), 123.7 (C-4), 138.1 (C-3), 155.7 (C-2).

MS (ESI, negativer Modus):

m/z (%): 1003.4 ($[\text{C}_{56}\text{H}_{52}\text{D}_8\text{N}_4\text{O}_8\text{Br}]^-$, 100)

HR-MS (ESI, negativer Modus):

berechnet für $[\text{C}_{56}\text{H}_{52}\text{D}_8\text{N}_4\text{O}_8\text{Br}]^-$: 1003.4102

gefunden: 1003.4126

7,11,17,23-Tetracarboxy-1,21,23,25-tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1H,21H,23H,25H-bis[1,3]dioxocino[5,4-i:5',4'-i']benzo[1,2-d:5,4d']bis[1,3]benzodioxocin-tetramethylester (143)

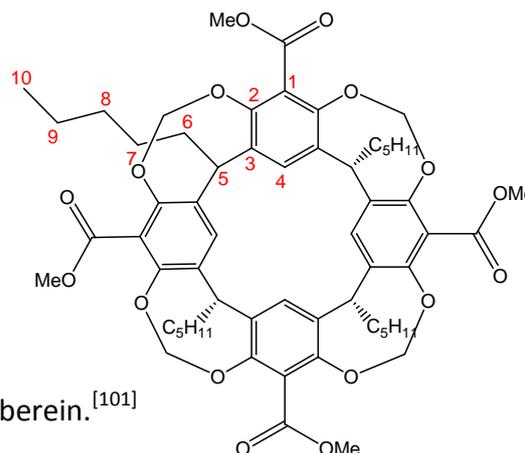
500 mg (0.61 mmol) unfunktionalisiertes Resorcin[4]aren wurden in 20 mL trockenem THF gelöst und die Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Anschließend wurde bei 80 °C für eine weitere Stunde evakuiert. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt.

Dann wurde das Resorcin[4]aren wieder in 10 mL trockenem THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 4.1 mL (6.12 mmol einer 1.5 M Lösung in *n*-Hexan, 10 Äq.) *s*-BuLi langsam zugespritzt und für eine halbe Stunde bei -78 °C gerührt. 578 mL (0.47 mL, 2.39 mmol, 10 Äq.) Chlorameisensäuremethylester wurden langsam in die auf -78 °C gekühlte Reaktionslösung gespritzt. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Kältebad entfernt und die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Die resultierende Lösung wurde in 5%ige Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, mit Natriumchlorid versetzt und gegen Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 344 mg (54 %)

$\text{C}_{60}\text{H}_{72}\text{O}_{16}$, 1049.20 g/mol

R_F-Wert: 0.31 Laufmittel: *n*-Hex/EE 5:1



Die NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[101]

MS (ESI, negativer Modus):

m/z (%): 1083.5 ([C₆₀H₇₂O₁₆Cl]⁻, 100)

HR-MS (ESI, negativer Modus):

berechnet für [C₆₀H₇₂O₁₆Cl]⁻: 1083.4514

gefunden: 1083.4586

9.5.5 Synthese des Dicavitanden

Adipinsäure-bis(1,21,23,25-tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1*H*,21*H*,23*H*,25*H*-bis[1,3]dioxocino[5,4-*i*:5',4'-*i'*]benzo[1,2-*d*:5,4*d'*]bis[1,3]-benzodioxocin-7-methyl)ester

In einem Zweihalskolben wurden 100 mg Monohydroxyresorcin[4]aren (0.120 mmol, 2.2 Äquiv) eingewogen, zweimal evakuiert und mit Argon belüftet und in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden 22 mg Adipinsäurechlorid in einer Spritze eingewogen und in das Reaktionsgemisch gegeben. Danach wurden 5 mL Triethylamin zugegeben und Reaktionslösung über 2 Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan in einen Scheidetrichter überführt, mehrfach mit Wasser und anschließend einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit *n*-Hex/EE 2:1 als Eluent gereinigt. Das Reinprodukt ist ein farbloser Feststoff.

Ausbeute: 118 mg (55 %)

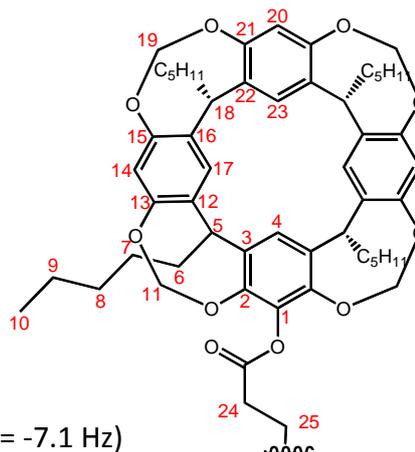
C₁₁₀H₁₃₄O₂₀, 1776.23 g/mol

R_f-Wert: 0.26 Laufmittel: *n*-Hex /EE 2:1

NMR-Daten:

¹H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl₃):

0.88-0.93	(m,	24H, H-10)
1.33-1.43	(m,	48H, H-7-H-9, H-25)
2.16-2.26	(m,	12H, H-6, H-24)
4.40	(d	2H, H-11 ^{innen} , ² J _{11innen,11außen} = -7.1 Hz)
4.64	(d	4H, H-19 ^{innen} , ² J _{19innen,19außen} = -7.1 Hz)
4.70-4.74	(m,	8H, H-5, H-18)
5.62	(d	4H, H-11 ^{außen} , ² J _{11innen,11außen} = -7.1 Hz)
5.71	(m,	4H, H-19 ^{außen} , ² J _{19innen,19außen} = -7.1 Hz)
6.42	(s,	4H, H-14)
6.55	(s,	2H, H-20)
7.02	(s,	2H, H-4)
7.10	(s,	6H, H-17, H-23)



MS (ESI, negativer Modus):

m/z (%): 1809.9 ([C₁₁₆H₁₃₂ClN₂O₂₀]⁻, 62)

923.5 ([C₁₁₆H₁₃₂N₂O₂₀ Cl₂]²⁻, 23)

9.6 Synthese des allosterischen Rezeptors

9.6.1 Synthese des homotopen allosterischen Rezeptors

4,6'-Dicarboxy-2,2'-bipyridin-bis(1,21,23,25-tetrapentyl-2,20:3,19-di-metheno-1H,21H,23H,25H-bis[1,3]dioxocino[5,4-i:5',4'-i']benzo[1,2-d:5,4d']bis[1,3]-benzodioxocin-7-methyl)ester (Rez)

22 mg 4,6'-Dicarboxy-2,2'-bipyridin (0.232 mmol) wurden zweimal evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 10 mL Thionylchlorid mittels Spritze zugegeben und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wurde das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum entfernt und anschließend wird mit Argon belüftet.

In einem Schlenkkolben wurden 400 mg Monohydroxyresorcin[4]aren (0.480 mmol, 2.2 Äquiv) eingewogen, zweimal evakuiert und mit Argon belüftet, in 15 mL trockenem Dichlormethan gelöst und anschließend mittels Spritze zu dem Carbonsäurechlorid überführt. Danach wurden 5 mL Triethylamin zugegeben und Reaktionslösung über 2 Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan in einen Scheidetrichter überführt, mehrfach mit Wasser und anschließend einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit *n*-Hex/EE 2:1 als Eluent gereinigt. Das Reinprodukt ist ein farbloser Feststoff.

Ausbeute: 224 mg (55 %)

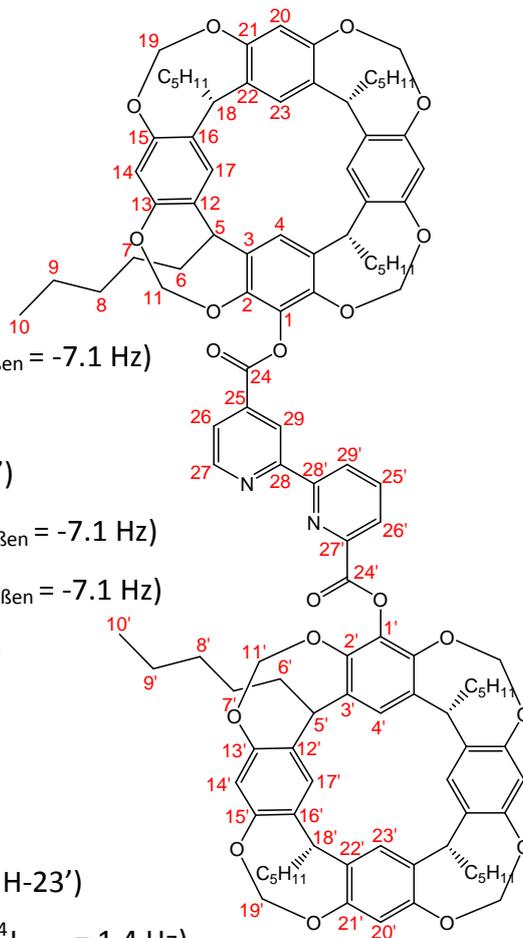
C₁₁₆H₁₃₂N₂O₂₀, 1874.29 g/mol

R_F-Wert: 0.30 Laufmittel: *n*-Hex /EE 2:1

NMR-Daten:

 ^1H (δ [ppm], 400.1 MHz, CDCl_3):

0.88-0.94	(m,	24H, H-10, H-10')
1.33-1.43	(m,	48H, H-7-H-9, H-7'-H-9')
2.20-2.24	(m,	16H, H-6, H-6')
4.35	(d,	2H, H-11 ^{innen} , $^2J_{11\text{innen},11\text{au\ss en}} = -7.1$ Hz)
4.40	(d,	2H, H-19 ^{innen} , $^2J_{19\text{innen},19\text{au\ss en}} = -7.1$ Hz)
4.63-4.65	(m,	4H, H-11' ^{innen} , H-19' ^{innen})
4.70-4.76	(m,	8H, H-5, H-18, H-5', H-18')
5.56	(d,	2H, H-11 ^{au\ss en} , $^2J_{11\text{innen},11\text{au\ss en}} = -7.1$ Hz)
5.60	(d,	2H, H-19 ^{au\ss en} , $^2J_{19\text{innen},19\text{au\ss en}} = -7.1$ Hz)
5.70-5.74	(m,	4H, H-11' ^{au\ss en} , H-19' ^{au\ss en})
6.41, 6.43	(2 s,	2 · 2H, H-14, H-14')
6.55, 6.56	(2 s,	2 · 1H, H-20, H-20')
7.08, 7.09	(2 s,	2 · 1H, H-4, H-4')
7.12, 7.13	(2 s,	2 · 2H, H-17, H-23, H-17', H-23')
7.96	(dd,	1H, H-26, $^3J_{26,27} = 4.8$ Hz, $^4J_{26,29} = 1.4$ Hz)
8.06	(dd,	1H, H-25', $^3J_{25',26'} = 7.2$ Hz, $^3J_{25',29'} = 7.2$ Hz)
8.26	(d,	1H, H-26', $^3J_{25',26'} = 7.2$ Hz)
8.71	(d,	1H, H-29', $^3J_{25',29'} = 7.2$ Hz)
8.91	(d,	1H, H-27, $^3J_{26,27} = 4.8$ Hz)
9.07	(d,	1H, H-29)

 ^{13}C (δ [ppm], 125,8 MHz, CDCl_3):

14.1 (8C, C-10,C-10'), 22.7, 27.6, 32.1 (24C, C-7-C-9,C-7'-C-9'), 29.9 (8C, C-6,C-6'), 36.4, 36.7 (8C, C-5,C-18,C-5'-C-18'), 99.3 (4C, C-11',C-19'), 99.8 (4C, C-11,C-19), 116.9 (6C, C-14,C-20,C-14',C-20'), 117.4, 117.8 (2C, C-4,C-4'), 120.5 (6C, C-17,C-23,C-17',C-23'), 121.7 (C-29), 123.7 (C-26), 125.4 (C-29'), 126.5 (C-26'), 136.9 (C-25), 137.6, 138.7, 138.8, 139.1, 139.3 (16C, C-3,C-12, C-16,C-22,C-3',C-12',C-16',C-22') 138.3 (C-25'), 146.3 (C-27'), 150.3 (C-27), 154.7, 155.0 (16C, C-2,C-13,C-15,C-

21,C-2',C-13',C-15',C-21'), 155.8 (C-28'), 156.6 (C-28), 164.0 (C-24'),
164.6 (C-24)

MS (ESI, positiver Modus):

m/z (%): 1875.0 ($[\text{C}_{116}\text{H}_{133}\text{N}_2\text{O}_{20}]^+$, 8)

HR-MS (ESI, positiver Modus):

berechnet für $\text{C}_{116}\text{H}_{133}\text{N}_2\text{O}_{20}$: 1874.9480

gefunden: 1875.0090

9.7 Metallkomplexe des homotopen allosterischen Rezeptors

Rheniumkomplex des allosterischen Rezeptors

50 mg **Rez** (0.027 mmol) wurden mit 22.2 mg (0.027 mmol, 1 Äq.) Pentacarbonylrheniumchlorid in 5 mL Chloroform gelöst und für 24 h auf 60 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan in einen Scheidetrichter überführt und zweimal mit Wasser extrahiert. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel und Trocknen im Hochvakuum wurden 58 mg des reinen Rheniumkomplexes erhalten.

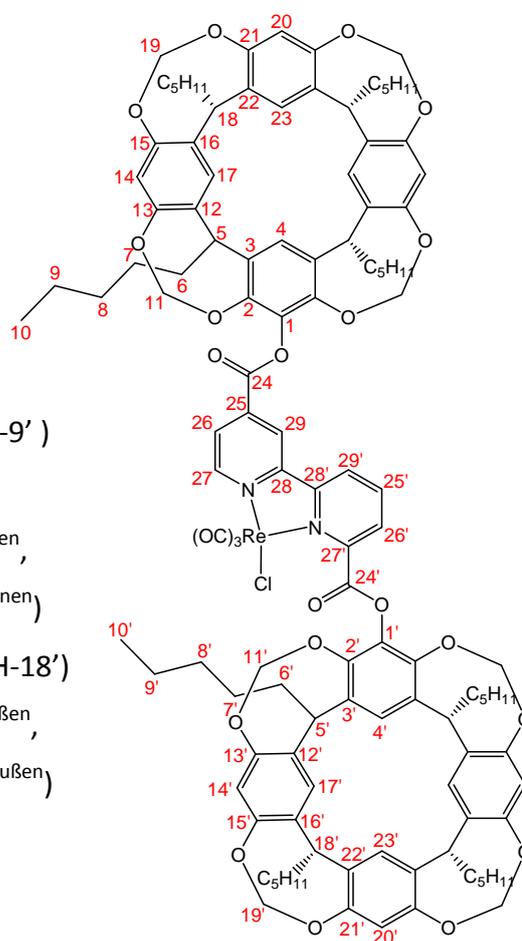
Ausbeute: 58 mg (100 %)

$C_{119}H_{132}ClN_2O_{23}Re$, 2179.98 g/mol

NMR-Daten:

1H (δ [ppm], 400.1 MHz, $CDCl_3$):

0.88-0.94	(m,	24H, H-10, H-10')
1.33-1.43	(m,	48H, H-7-H-9, H-7'-H-9')
2.20-2.24	(m,	16H, H-6, H-6')
4.32, 4.38,	(4 d,	8H, H-11 ^{innen} , H-19 ^{innen} ,
4.47		H-11' ^{innen} , H-19' ^{innen})
4.63-4.82	(m,	8H, H-5, H-18, H-5', H-18')
5.58, 5.59,	(4 d	2H, H-11 ^{außen} , H-19 ^{außen} ,
5.69, 5.77		H-11' ^{außen} , H-19' ^{außen})
6.42, 6.51	(2 s,	2 · 2H, H-14, H-14')
6.57, 6.58	(2 s,	2 · 1H, H-20, H-20')
7.10-7.14	(m,	6H, H-4, H-4', H-17,
		H-23, H-17', H-23')
8.13	(dd,	1H, H-26, $^3J_{26,27} = 4.8$ Hz, $^4J_{26,29} = 1.4$ Hz)
8.33	(dd,	1H, H-25', $^3J_{25',26'} = 7.2$ Hz, $^3J_{25',29'} = 7.2$ Hz)
8.48	(d,	1H, H-29', $^3J_{25',29'} = 7.2$ Hz)
8.59	(d,	1H, H-26', $^3J_{25',26'} = 7.2$ Hz)
8.89	(d,	1H, H-29, $^4J_{26,29} = 1.4$ Hz)



9.35 (d, 1H, H-27, $^3J_{26,27} = 4.8$ Hz)

MS (ESI, negativer Modus):

m/z (%): 2259.0 ($[\text{C}_{119}\text{H}_{132}\text{ClN}_2\text{O}_{23}\text{ReBr}]^-$, 27)

HR-MS (ESI, negativer Modus):

berechnet für $[\text{C}_{119}\text{H}_{132}\text{ClBrN}_2\text{O}_{23}\text{Re}]^-$:

gefunden:

Silberkomplex des allosterischen Rezeptors

2:1-Komplex Rezeptor/Metall:

20.0 mg (10.7 μmol) **Rez** wurden eingewogen, in 2 mL Benzol- d_6 gelöst und aus dieser Lösung 800 μL (8 mg, 4.3 μmol) entnommen und in ein NMR-Röhrchen abgefüllt. 5.9 mg (21.4 μmol) $[\text{Ag}(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$ wurden ebenfalls eingewogen und in 1 mL DMF- d_7 gelöst. Aus dieser Lösung wurden 100 μL (0.6 mg, 2.1 μmol) entnommen und zu der Lösung des Liganden im NMR-Röhrchen gegeben und die resultierende Lösung gut gemischt. Dabei blieb die Lösung nahezu farblos.

1:1-Komplex Rezeptor/Metall:

Durchführung analog zum 2:1-Komplex, nur das statt 800 μL nur 400 μL (4 mg, 2.1 μmol) der Lösung von **Rez** verwendet wurden und weitere 400 μL Benzol- d_6 zum Gemisch hinzugefügt wurden. Die Lösung blieb ebenfalls nahezu farblos.

MS (ESI, positiver Modus):

m/z (%): 1981.0 ($[\text{C}_{116}\text{H}_{132}\text{N}_2\text{O}_{20}\text{Ag}]^+$, 100)

Das gemessene Isotopenmuster stimmt mit dem berechneten überein.

Kupferkomplex des allosterischen Rezeptors

2:1-Komplex Rezeptor/Metall:

Analog zum Silberkomplex wurden aus der Stammlösung von 20.0 mg (10.7 μmol) **Rez** in 2 mL Benzol- d_6 800 μL (8 mg, 4.3 μmol) entnommen und mit 100 μL (0.7 mg, 2.1 μmol) einer

Stammlösung von 6.7 mg (21.4 μmol) $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ in 1 mL CD_3CN im NMR-Röhrchen gemischt. Die resultierende Lösung wies eine starke rotbräunliche Färbung auf.

1:1-Komplex Rezeptor/Metall:

Analog zum Silberkomplex wurden aus der Stammlösung von 20.0 mg (10.7 μmol) **Rez** in 2 mL Benzol- d_6 400 μL (4 mg, 2.1 μmol) entnommen in ein NMR-Röhrchen gefüllt und mit 400 μL Benzol- d_6 verdünnt. Anschließend wurden 100 μL (0.7 mg, 2.1 μmol) einer Stammlösung von 6.7 mg (21.4 μmol) $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ in 1 mL CD_3CN zugegeben und die Lösungen im NMR-Röhrchen gemischt. Die resultierende Lösung wies eine starke rotbräunliche Färbung auf.

MS (ESI, positiver Modus):

m/z (%): 1977.9 ($[\text{C}_{116}\text{H}_{132}\text{N}_2\text{O}_{20}\text{Cu} + \text{CH}_3\text{CN}]^+$, 100)

Das gemessene Isotopenmuster stimmt mit dem berechneten überein.

Kupferkomplex von Rezeptor und 164

Analog zum 1:1 Kupferkomplex wurden aus der Stammlösung von 20.0 mg (10.7 μmol) **Rez** in 2 mL Benzol- d_6 400 μL (4 mg, 2.1 μmol) entnommen in ein NMR-Röhrchen gefüllt. Anschließend wurden 400 μL (2.2 mg, 2.1 μmol) einer Stammlösung von 4 mg (3.8 μmol) **164** in 720 μL Benzol entnommen und ebenfalls in das NMR-Röhrchen überführt. Danach wurden 100 μL (0.7 mg, 2.1 μmol) der Stammlösung von 6.7 mg (21.4 μmol) $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{BF}_4$ in 1 mL CD_3CN zugegeben und die Lösungen im NMR-Röhrchen gemischt. Die resultierende Lösung wies eine starke rotbräunliche Färbung auf.

MS (ESI, positiver Modus):

m/z (%): 1099.5 ($[\text{C}_{56}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{16}\text{Cu}]^+$, 100)

2158.9 ($[\text{C}_{120}\text{H}_{150}\text{N}_4\text{O}_{28}\text{Cu}]^+$, 12)

2974.3 ($[\text{C}_{172}\text{H}_{212}\text{N}_4\text{O}_{36}\text{Cu}]^+$, 8)

Das gemessene Isotopenmuster stimmt mit dem berechneten überein.

10 Literaturverzeichnis

- [1] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, WILEY-VCH, Weinheim, **2000**.
- [2] B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2885-2888.
- [3] B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2889-2892.
- [4] J. M. Lehn, F. Montavon, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 67-82.
- [5] B. Bag, P. Mukhopadhyay, P. K. Bharadwaj, *Curr. Sci.* **2006**, 91, 1166-1175.
- [6] A. Hossain, S. O. Kang, K. Bowman-James, *Macrocycl. Chem.* **2005**, 173-188.
- [7] Y. Marcus, *Rev. Anal. Chem.* **2004**, 23, 269-302.
- [8] C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1053-1059; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, 27, 1021-1027.
- [9] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6752-6754.
- [10] D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1041-1060; *Angew. Chem.* **1986**, 25, 1039-1057.
- [11] D. J. Cram, S. P. Ho, C. B. Knobler, E. Maverick, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2989-2998.
- [12] D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2575-2576.
- [13] P. Timmerman, W. Verboom, F. C. J. M. van Veggel, W. P. van Hoorn, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1313-1315; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33, 1292-1295.
- [14] K. Araki, K. Hisaichi, T. Kanai, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1995**, 569-570.
- [15] A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 931-967.
- [16] R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 95-105.
- [17] J. C. Sherman, *Tetrahedron* **1995**, 51, 3395-3422.
- [18] D. M. Rudkevich, Y. Kang, A. V. Leontiev, V. G. Organo, G. V. Zyryanov, *Supramol. Chem.* **2005**, 17, 93-99.
- [19] E. Maverick, D. J. Cram, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, J.-M. Lehn, J. L. Atwood, J. E. D. Davis, D. D. MacNicol, F. Vögtle (Editoren) **1996**, 2, 367-418.
- [20] H. Jude, D. J. Sinclair, N. Das, M. S. Sherburn, P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4155-4163.
- [21] G. F. Swiegers, T. J. Malefetse, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3539.
- [22] C. Kaes, A. Katz, M. W. Hosseini, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3553-3590.
- [23] J. M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1987**, 84, 2565-2569.
- [24] J. M. Lehn, A. Rigault, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1121-1122.
- [25] E. C. Constable, *Compr. Supramol. Chem.* **1996**, 9, 213-252.
- [26] C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2005-2062.
- [27] M. Albrecht, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3457-3497.
- [28] M. J. Hannon, L. J. Childs, *Supramol. Chem.* **2004**, 16, 7-22.
- [29] F. Vögtle, T. Duennwald, T. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 451-460.
- [30] F. Vögtle, S. Meier, R. Hoss, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1628-1631; *Angew Chem, Int Ed*, **1992**, 31, 1619-1622).
- [31] F. Vögtle, M. Haendel, S. Meier, S. Ottens-Hildebrandt, F. Ott, T. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 739-743.

- [32] V. Balzani, M. Gomez-Lopez, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 405-414.
- [33] R. Warmuth, E. Grell, J. M. Lehn, J. W. Bats, G. Quinkert, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 671-681.
- [34] S. Shinkai,
- [35] J. Rebek, Jr., J. E. Trend, R. V. Wattley, S. Chakravorti, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4333-4337.
- [36] P. Thordarson, E. J. A. Bijsterveld, J. A. A. W. Elemans, P. Kasak, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1186-1187.
- [37] P. D. Beer, A. S. Rothin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 52-54.
- [38] M. Takeuchi, M. Ikeda, A. Sugasaki, S. Shinkai, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 865-873.
- [39] L. Kovbasyuk, R. Kramer, *Chem Rev* **2004**, *104*, 3161-3187.
- [40] S. Shinkai, M. Ikeda, A. Sugasaki, M. Takeuchi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 494-503.
- [41] E. L. Piatnitski, R. A. Flowers, II, K. Deshayes, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 999-1006.
- [42] R. G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9818-9826.
- [43] O. Hass, *Diplomarbeit*, Universität Oldenburg, **2001**.
- [44] A. Lützen, O. Hass, T. Bruhn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1807-1811.
- [45] O. Hass, *Dissertation*, Universität Oldenburg, **2006**.
- [46] V. Balzani, F. Barigelletti, L. De Cola, *Top. Curr. Chem.* **1990**, *158*, 31-71.
- [47] I. M. Dixon, J.-P. Collin, J.-P. Sauvage, L. Flamigni, S. Encinas, F. Barigelletti, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 385-391.
- [48] F. Barigelletti, L. Flamigni, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 1-12.
- [49] N. C. Fletcher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, 1831-1842.
- [50] G. Chelucci, R. P. Thummel, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3129-3170.
- [51] G. R. Newkome, A. K. Patri, E. Holder, U. S. Schubert, *Euro. J. Org. Chem.* **2004**, 235-254.
- [52] J. J. Lagref, M. K. Nazeeruddin, M. Graetzel, *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 735-745.
- [53] T. Bessho, E. C. Constable, M. Graetzel, A. Hernandez Redondo, C. E. Housecroft, W. Kylberg, M. K. Nazeeruddin, M. Neuburger, S. Schaffner, *Chem. Commun.* **2008**, 3717-3719.
- [54] A. Abbotto, C. Barolo, L. Bellotto, F. De Angelis, M. Graetzel, N. Manfredi, C. Marinzi, S. Fantacci, J.-H. Yum, M. K. Nazeeruddin, *Chem. Commun.* **2008**, 5318-5320.
- [55] F. Kröhnke, *Synthesis* **1976**, 1-24.
- [56] D. Wenkert, R. B. Woodward, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 283-289.
- [57] E. C. Constable, K. R. Seddon, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 291-295.
- [58] M. Iyoda, H. Otsuka, K. Sato, N. Nisato, M. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 80-87.
- [59] U. S. Schubert, C. Eschbaumer, M. Heller, *Organic Letters* **2000**, *2*, 3373-3376.
- [60] A. Lützen, M. Hapke, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2292-2297.
- [61] A. Lützen, M. Hapke, H. Staats, J. Bunzen, *Euro. J. Org. Chem.* **2003**, 3948-3957.
- [62] M. Albrecht, I. Janser, A. Luetzen, M. Hapke, R. Froehlich, P. Weis, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5742-5748.
- [63] N. Kishii, K. Araki, S. Shiraishi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 373-378.

- [64] K. Araki, T. Mutai, Y. Shigemitsu, M. Yamada, T. Nakajima, S. Kuroda, I. Shimao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 613-617.
- [65] G. Maerker, F. H. Case, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2745-2748.
- [66] M. E. Thibault, K. L. Luska, M. Schlaf, *Synthesis* **2007**, 791-794.
- [67] J. A. Ragan, B. P. Jones, M. J. Castaldi, P. D. Hill, T. W. Makowski, *Org. Synth.* **2002**, *78*, 63-72.
- [68] J. E. Macor, B. L. Chenard, R. J. Post, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7496-7498.
- [69] U. Kiehne, J. Bunzen, H. Staats, A. Lützen, *Synthesis* **2007**, 1061-1069.
- [70] A. Binz, O. v. Schickh, *Chem. Ber.*, **1935**, *68*, 315-324.
- [71] D. Martineau, P. Gros, Y. Fort, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7914-7918.
- [72] A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024-3027; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958-2961.
- [73] U. N. Rao, R. Sathunuru, J. A. Maguire, E. Biehl, *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 13-21.
- [74] Autorenkollektiv, *Organikum*, WILEY-VCH, 22. Auflage, **2004**.
- [75] M. Hapke, *Dissertation*, Universität Oldenburg, Shaker Verlag Aachen, **2003**.
- [76] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350-4386; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211.
- [77] A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186-6190; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040-6044.
- [78] N. Boudet, S. Sase, P. Sinha, C.-Y. Liu, A. Krasovskiy, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12358-12359.
- [79] P. D. Leeson, J. C. Emmett, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1988**, 3085-3096.
- [80] G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, M. Hoogenraad, G. Verspui, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. & Cat.* **2003**, *345*, 497-505.
- [81] M. A. Walters, J. J. Shay, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7575-7578.
- [82] T. G. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3 ed., Wiley & Sons, **1999**.
- [83] Y.-R. Hong, C. B. Gorman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9019-9025.
- [84] S. Bräse, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 805-816.
- [85] M. Barbero, I. Degani, N. Diulgheroff, S. Dughera, R. Fochi, *Synthesis* **2001**, 2180-2190.
- [86] Z. Wu, J. S. Moore, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5539-5542.
- [87] B. H. Dana, B. H. Robinson, J. Simpson, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *648*, 251-269.
- [88] S. Kobayashi, Y. Yamaguchi, T. Wakamiya, Y. Matsubara, K. Sugimoto, Z.-i. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1469-1472.
- [89] Y. Takayama, T. Hanazawa, T. Andou, K. Muraoka, H. Ohtani, M. Takahashi, F. Sato, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4253-4256.
- [90] D. J. Sinclair, M. S. Sherburn, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3730-3733.
- [91] A. Baeyer, *Ber.* **1872**, *5*, 25-26.
- [92] H. Erdtman, S. Hogberg, S. Abrahamsson, B. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1679-1682.
- [93] D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1041-1052; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, *27*, 1009-1020.
- [94] J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2104-2115; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2068-2078.
- [95] E. S. Barrett, J. L. Irwin, A. J. Edwards, M. S. Sherburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16747-16749.
- [96] P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2663-2704.

- [97] D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Euro. J. Org. Chem.* **1999**, 1991-2005.
- [98] T. Amaya, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14149-14156.
- [99] R. Laughrey Zachary, L. D. Gibb Corinne, T. Senechal, C. Gibb Bruce, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 130-139.
- [100] E. E. Dueno, K. S. Bisht, *Tetrahedron* **2004**, 60, 10859-10868.
- [101] J. A. Bryant, M. T. Blanda, M. Vincenti, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2167-2172.
- [102] J. L. Irwin, M. S. Sherburn, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 602-605.
- [103] E. S. Barrett, J. L. Irwin, P. Turner, M. S. Sherburn, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8227-8229.
- [104] A. Schierholt, *Diplomarbeit*, Universität Oldenburg, **2005**.
- [105] O. Hass, A. Schierholt, M. Jordan, A. Lützen, *Synthesis* **2006**, 519-527.
- [106] I. Stoll, R. Brodbeck, S. Wiegmann, J. Eberhard, S. Kerruth, B. Neumann, H.-G. Stammler, J. Mattay, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5231-5238.
- [107] Y. Aoyama, Y. Tanaka, S. Sugahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5397-5404.
- [108] D. J. Cram, L. M. Tunstad, C. B. Knobler, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 528-535.
- [109] C. B. Aakeroey, N. Schultheiss, J. Desper, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2607-2610.
- [110] R. C. Helgeson, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 307-308.
- [111] T. M. Altamore, E. S. Barrett, P. J. Duggan, M. S. Sherburn, M. L. Szydzik, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3489-3491.
- [112] J. L. Irwin, M. S. Sherburn, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5846-5848.
- [113] J. Ramnauth, N. Bhardwaj, P. Renton, S. Rakhit, S. P. Maddaford, *Synlett* **2003**, 2237-2239.
- [114] H. J. Schneider, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1419-1439; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1991**, 30, 1417-1436.
- [115] A. Shivanyuk, K. Rissanen, E. Kolehmainen, *Chem. Commun.* **2000**, 1107-1108.
- [116] A. Shivanyuk, J. J. Rebek, *Chem. Commun.* **2001**, 2374-2375.
- [117] H. Mansikkamaeki, M. Nissinen, K. Rissanen, *Chem. Commun.* **2002**, 1902-1903.
- [118] H. Mansikkamaeki, M. Nissinen, C. A. Schalley, K. Rissanen, *New J. Chem.* **2003**, 27, 88-97.
- [119] S. S. Zhu, H. Staats, K. Brandhorst, J. Grunenberg, F. Gruppi, E. Dalcanale, A. Lützen, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 800-804; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 788-792.
- [120] W.-H. Chen, M. Nishikawa, S.-D. Tan, M. Yamamura, A. Satake, Y. Kobuke, *Chem. Commun.* **2004**, 872-873.
- [121] T. Nabeshima, T. Saiki, K. Sumitomo, S. Akine, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6761-6763.
- [122] J. Budka, P. Lhotak, V. Michlova, I. Stibor, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1583-1586.
- [123] S. Zahn, W. Reckien, B. Kirchner, H. Staats, J. Matthey, A. Luetzen, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2572-2580.
- [124] H. J. Choi, D. Buhning, M. L. C. Quan, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1733-1735.
- [125] S. A. Savage, A. P. Smith, C. L. Fraser, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 10048-10051.
- [126] A. Jutand, *App. Organometallic Chem.* **2004**, 18, 574-582.

- [127] Y. Hirokawa, H. Harada, T. Yoshikawa, N. Yoshida, S. Kato, *Chem. & Pharm. Bulletin* **2002**, *50*, 941-959.
- [128] G. M. Coppola, P. J. Kukkola, J. L. Stanton, A. D. Neubert, N. Marcopulos, N. A. Bilci, H. Wang, H. C. Tomaselli, J. Tan, T. D. Aicher, D. C. Knorr, A. Y. Jeng, B. Dardik, R. E. Chatelain, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6696-6712.
- [129] A. Haskel, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7861-7865.
- [130] P. Job, *Annali di Chimica Applicata* **1928**, *9*, 113-203.
- [131] C. Gütz, *Diplomarbeit*, Universität Bonn, **2009**.
- [132] E. Breuning, M. Ruben, J.-M. Lehn, F. Renz, Y. Garcia, V. Ksenofontov, P. Gutlich, E. Wegelius, K. Rissanen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2563-2566; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2504-2507.
- [133] D.-Y. Wu, O. Sato, Y. Einaga, C.-Y. Duan, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1503-1506; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1475-1478
- [134] M. Nihei, M. Ui, M. Yokota, L. Han, A. Maeda, H. Kishida, H. Okamoto, H. Oshio, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6642-6645; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6484-6487.
- [135] J. Bunzen, *Dissertation*, Universität Bonn, **2009**.
- [136] Z. R. Laughrey, B. C. Gibb, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1289-1294.
- [137] K. Srinivasan, B. C. Gibb, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 745-748.
- [138] K. Srinivasan, Z. R. Laughrey, B. C. Gibb, *Euro. J. Org. Chem.* **2008**, 3265-3271.
- [139] M. J. Pregel, E. Bunzel, *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 130-137.
- [140] F. Venema, C. M. Baselier, E. van Dienst, B. H. M. Ruel, M. C. Feiters, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, R. J. M. Nolte, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1773-1776.
- [141] D. D. Perrin, W. L. F. Armarege, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Auflage ed., Pergamon Press, Oxford, **1980**.
- [142] J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509-510.
- [143] C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719-2724.
- [144] G. P. Cestarcic, *Dissertation*, Universität Düsseldorf, **1999**.
- [145] L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, H. D. Verkruisje, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, **1999**.
- [146] M. Malinowski, L. Kaczmarek, *J. Prakt. Chem.* **1988**, *330*, 154-158.
- [147] S. J. Connon, A. F. Hegarty, *Euro. J. Org. Chem.* **2004**, 3477-3483.