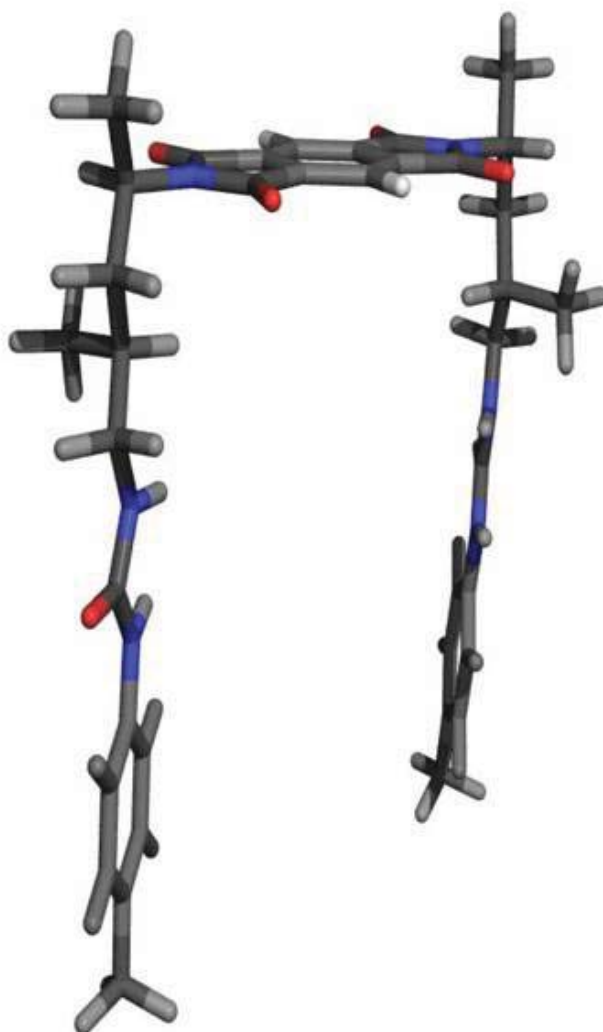


Philipp Reiß

**FLEXIBLE, KONFORMATIONELL PRÄORGANISIERTE
STRUKTURELEMENTE**

-

KONFORMATIONSSINDUKTION UND ANIONENREZEPTOREN



Cuvillier Verlag Göttingen

FLEXIBLE, KONFORMATIONELL PRÄORGANISIERTE
STRUKTURELEMENTE

-

KONFORMATIONSSINDUKTION UND ANIONENREZEPTOREN

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn
vorgelegt von

Philipp Reiß

aus Berlin

Marburg/Lahn 2002

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Reiß, Philipp:

Flexible, Konformationell Präorganisierte Strukturelemente - Konformationsinduktion und Anionenrezeptoren / vorgelegt von Philipp Reiß. -

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2002

Zugl.: Marburg/Lahn, Univ., Diss., 2002

ISBN 3-89873-406-4

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg als Dissertation

angenommen am: 11.04.2002

Erstgutachter: Prof. R.W. Hoffmann

Zweitgutachter: Prof. T. Schrader

Tag der mündlichen Prüfung: 15. April 2002

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2002

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2002

Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-89873-406-4

Für
ASTRID
und
JUSTUS WILHELM

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 1998 bis Januar 2002 unter der Leitung von Prof. Dr. R.W. Hoffmann am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn.

Herrn Prof. R.W. Hoffmann danke ich für die Bereitstellung der Themen, die wissenschaftlichen Diskussionen und die stets wohlwollende Unterstützung.

Herrn Prof. T. Schrader bin ich für die Diskussionen zur Bestimmung von Rezeptoreigenschaften zu Dank verpflichtet.

Bei meinen Kollegen aus dem Arbeitskreis Prof. Hoffmann bedanke ich mich für die freundliche Atmosphäre und die vielen Diskussionen, in die jeder seine chemische Erfahrung einbrachte. Dieses gilt insbesondere für meinen Laborkollegen Dr. Frank Hettche.

Den Mitarbeitern der Abteilungen für NMR-Spektroskopie und der Abteilung für CHN-Analytik des Fachbereichs Chemie sowie der Abteilung für Massenspektrometrie des Fachbereichs Pharmazie danke ich für die sorgfältige Anfertigung der Analysen.

Weiterhin danke ich Dr. Henner Knust und Dr. Frank Hettche für das sorgfältige Korrekturlesen meiner Arbeit.

Meiner Frau Astrid danke ich für ihr Verständnis und ihre Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit und unserem kleinen Justus Wilhelm dafür, daß er mich während der Nächte hat schlafen und während der Tage hat arbeiten lassen.

1. Vorwort	1
2. Erster Teil: Konformationelle Induktion.....	9
2.1 Einleitung in den ersten Teil	9
2.2 Aufgabenstellung	12
2.3 Kraftfeldrechnungen.....	15
2.4 Vorarbeiten.....	17
2.5 Synthese	18
2.5.1 Retrosynthese	18
2.5.2 Synthese	19
2.5.2.1 Synthese der Seitenkette.....	19
2.5.2.2 Kupplung von Seitenkette und Ringsystem	28
2.5.2.3 Dehydroxylierung des Alkohols 6	29
2.5.2.4 Analyse der Ursachen für das Diastereomerenverhältnis.....	34
2.5.2.4 Versuch der Synthese über Umkehrung der Polarität	38
2.6 Zusammenfassung des ersten Teils	41
3. Zweiter Teil: Präorganisierte Anionenrezeptoren	43
3.1 Einführung in den zweiten Teil	43
3.2 Aufgabenstellung	51
3.3 Synthese	54
3.3.1 Retrosynthese	54
3.3.2 Synthese	55
3.3.2.1 Synthese der Seitenkette 41	55
3.3.2.2 Synthese des Rezeptormodells 33	57
3.3.2.3 Synthese des Rezeptors 34	50
3.3.2.4 Versuch der Synthese des Rezeptors 35 durch Azidreduktion	60
3.3.2.4.1 Azidreduktion durch Metall-Katalyse	62
3.3.2.4.2 Azidreduktion durch STAUDINGER-Reaktionen	69
3.3.2.4.3 Azidreduktion durch Thiole	70
3.3.2.4.4 Azidreduktion durch Hydrierungsmittel	71
3.3.2.4.5 Reduktionen unter Verwendung eines <i>charge-transfer</i> -Komplexes.....	73
3.3.2.5 Versuch der Synthese des Rezeptors 35 durch finale Imidsynthese	75
3.3.2.5.1 Imidsynthese durch saure Aktivierung.....	76
3.3.2.5.2 Thermische Methoden zur Imidsynthese	79
3.3.2.5.3 Imidsynthese durch Chlorierungsmittel	80
3.3.2.5.4 Methoden zur Imidsynthese aus der Proteinchemie.....	82
3.3.2.6 Versuch der Synthese des HAT-Rezeptors	85
3.4 Ergebnisse	89
3.4.1 Bestimmung der Konformation der Rezeptoren	89
3.4.1.1 Vorbemerkungen.....	89
3.4.1.2 Experimentelle Bestimmung der Kopplungskonstanten	91
3.4.2 Bindungsstudien.....	94

3.4.2.1 Grundlagen	94
3.4.2.1.1 Job-Plot-Experimente	95
3.4.2.1.2 NMR-Titration	97
3.4.2.1.3 Vorbemerkungen zur Durchführung der Bindungsstudien	100
3.4.2.2 Bindungsstudien am C ₁ -symmetrischen Rezeptormodell 33	101
3.4.3 Bindungsstudien am C ₂ -symmetrischen Rezeptor 34	103
3.4.3 Folgerungen für große Rezeptoren	108
3.5 Zusammenfassung des zweiten Teils	109
3.6 Ausblick	111
4. Experimenteller Teil	113
4.1. Allgemeine Vorbemerkungen	113
4.1.1 Allgemeines	113
4.1.2 Lösungsmittel	113
4.1.3 Gehaltsbestimmung metallorganischer Reagenzien	114
4.1.4 Chromatographie	114
4.1.5 Ozonolysen	115
4.1.6 Schmelzpunkte	115
4.1.7 Elementaranalysen	115
4.1.8 Kernresonanzspektren	115
4.1.9 Massenspektrometrie	116
4.2 Experimente zum ersten Teil	117
4.2.1 Synthese von <i>meso</i> -2,4-Dimethylglutarsäuredimethylester (14)	117
4.2.2 Synthese von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethylglutarsäure-1-methylester (10)	118
4.2.3 Alternativer Versuch der Synthese von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethylglutarsäure-1-methylester (10)	119
4.2.4 Anreicherung des Enantiomerenüberschusses von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethylglutarsäure-1-methylester (10)	120
4.2.5 Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethylglutarsäure-1-methylester (10)	121
4.2.6 Synthese von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethyl-5-hydroxypentansäuremethylester (9)	122
4.2.7 Erste Synthese von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethyl-5-methoxypentansäuremethylester (19)	123
4.2.8 Zweite Synthese von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethyl-5-methoxypentansäuremethylester (19)	124
4.2.9 Umsetzung des Lactons 18 zum (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethyl-5-methoxypentansäuremethylester (19)	125
4.2.10 Synthese von (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-Dimethyl-1-methoxypentan-5-ol (20)	126
4.2.11 Synthese von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethyl-1-iodo-5-methoxypentan (21)	127
4.2.12 Stufentrocknen von Certrichlorid (67)	128
4.2.13 Synthese von (+)-Menthon (8)	128
4.2.14 Synthese von (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-Isopropyl-1-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethyl-5-methoxypentan-1-yl]-5-methylcyclohexanol (6)	129

4.2.15	Synthese von (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-Isopropyl-1-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethyl-5-methoxypentan-1-yl]-5-methylcyclohexan (3)	131
4.2.16	Versuch der Reinigung von (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-Isopropyl-1-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethyl-5-methoxypentan-1-yl]-5-methylcyclohexan (3)	132
4.3.	Experimente zum zweiten Teil.....	134
4.3.1	Synthese von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethyl-5-azidopentansäuremethylester (43).....	134
4.3.2	Synthese von (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-Dimethyl-5-azidopentansäure (42)	135
4.3.3	Synthese von N-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-Azido-2-methylpent-4-yl]-O-[2-Trimethylsilylethyl]- carbamat (44).....	136
4.3.4	Synthese von (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-Amino-1-azido-2-methylpentan (41) durch saure Entschützung.....	137
4.3.5	Synthese von N-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-Azido-2-methylpent-4-yl]-phthalsäureimid (46).....	138
4.3.6	Zweite Synthese von N- [(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-Azido-2-methylpent-4-yl]-phthalsäureimid (46)	140
4.3.7	Synthese von N-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-Amino-2-methylpent-4-yl]-phthalsäureimid (47) durch palladiumkatalysierte Reduktion	140
4.3.8	Synthese von N-(4-Butylphenyl)-N'-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-phthalimido-2-methylpent-1-yl]-harnstoff (33)	141
4.3.9	Versuch der Synthese von N-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-Amino-2-methylpent-4-yl]-phthalsäureimid (47) durch Amalgamreduktion.....	143
4.3.10	Versuch der Synthese von N-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-Amino-2-methylpent-4-yl]-phthalsäureimid (47) durch Reduktion unter Katalyse eines Zinn-Komplexes	143
4.3.11	Synthese von N-(4-Butylphenyl)-N'-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-phthalimido-2-methylpent-1-yl]-harnstoff (33)	144
4.3.12	Synthese von Mellithsäureanhydrid (50)	145
4.3.13	Erste Synthese von N, N', N''-Tris[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-azido-2-methylpent-4-yl]-mellithsäuretrisimid (51).....	146
4.3.14	Zweite Synthese von N, N', N''-Tris[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-azido-2-methylpent-4-yl]-mellithsäuretrisimid (51).....	148
4.3.15	Erster der Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-butylphenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch palladiumkatalysierte Reduktion	149
4.3.16	Zweiter Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-butylphenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch palladiumkatalysierte Reduktion	150
4.3.17	Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-butylphenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch Nickel-katalysierte Reduktion	151
4.3.18	Erster Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-butylphenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch STAUDINGER-Reaktion	152
4.3.19	Zweiter Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-butylphenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch STAUDINGER-Reaktion	153

4.3.20	Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-4-phenyl-sulfonylamino-1,3- dimethyl-but-1-yl))-mellithsäuretrisimid (52) durch Ultraschall-Aktivierung	154
4.3.21	Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-phenyl-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch Reduktion mit Natriumborhydrid	155
4.3.22	Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch Dimercaptopropan.....	156
4.3.23	Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) mit Ammoniumformiat als Hydridonor	157
4.3.24	Synthese von N, N'-Bis[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-azido-2-methylpent-4-yl]-pyromellithsäurediimid (48)	158
4.3.25	Synthese von N,N' Bis((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-pyromellithsäurebisimid (34)	160
4.3.26	Synthese von N-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-Amino-2-methylpent-4-yl]-O-[2-Trimethylsilylethyl]-carbammat (53).....	161
4.3.27	Synthese von N-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-Butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-O-(2-trimethylsilyleth-1-yl]-carbammat (54)	162
4.3.28	Synthese von N-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-Amino-2-methyl-pent-1-yl)]-N'-(4-Butylphenyl)-harnstoff (55)	163
4.3.29	Synthese von N-(4-Butylphenyl)-N'-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-phthalimido-2-methylpent-1-yl]-harnstoff (33)	164
4.3.30	Erster Versuch der thermischen Synthese von N-(4-Butylphenyl)-N'-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-phthalimido-2-methylpent-1-yl]-harnstoff (33).....	165
4.3.31	Zweiter Versuch der thermischen Synthese von N-(4-Butylphenyl)-N'-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,4-dimethyl-4-phthalimidobut-1-yl)-harnstoff (33).....	166
4.3.32	Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35)	167
4.3.33	Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch HOBt/HBTU-Katalyse	168
4.3.34	Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch saure Katalyse...	169
4.3.35	Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch Aktivierung mit Essigsäureanhydrid.....	170
4.3.36	Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35)	171
4.3.37	Synthese von 2,3,5,6-Tetrahydroxy-cyclohexan-1,4-dion (58)	172
4.3.38	Synthese von Hexaazatriphenylen-octahydrat (59).....	173
4.3.39	Synthese von Hexaazatriphenylenhexacarbonitril (60).....	173
4.3.40	Synthese von Hexaazatriphenylenhexacarboxamid (61)	174
4.3.41	Synthese von Hexaazatriphenylenhexacarbonsäuremethylester (62)	175
4.3.42	Synthese von Hexaazatriphenylenhexacarbonsäure (63).....	176

4.3.43	Synthese von Hexaazatriphenylenhexacarbonsäuretrisanhydrid (64)	177
4.3.44	Versuch der Synthese von N, N', N''-Tris[1 <i>R</i> ,3 <i>S</i> -dimethyl-4-azidobut-1-yl]-Hexaazatriphenylenhexacarbonsäuretrisisimid (65).....	178
5.	Anhang	179
5.1	Liste der Abkürzungen	179
5.2	NMR-Titrationsen.....	180
5.2.1	Allgemeine Vorbemerkungen	180
5.2.2	Durchführung	181
5.2.3.	Ergebnisse	181
5.2.3.1	Monoharnstoff 33	181
5.2.3.1.1	NBu ₄ Cl	181
5.2.3.1.2	NBu ₄ Br	182
5.2.3.1.3	NBu ₄ NO ₃	182
5.2.3.1.4	NBu ₄ H ₂ PO ₄	183
5.2.3.2	Bisharnstoff 34	183
5.2.3.2.1	NBu ₄ Cl	183
5.2.3.2.2	NBu ₄ Br	184
5.2.3.2.3	NBu ₄ NO ₃	184
5.2.3.2.4	NBu ₄ H ₂ PO ₄	185
6.	Literatur.....	186

1. Vorwort

Verfolgt man die Entwicklungen in der pharmazeutischen Chemie während letzten Jahre, so unterliegt die Art der Suche nach Wirkstoffen einem deutlichen Wandel.

Aus verschiedenen Gründen ist es notwendig, neue Wege in der Wirkstoffsuche zu beschreiten. Seit langer Zeit steigt die Mobilität der Weltbevölkerung, so daß viele vorher exotische Krankheiten (Ebola, AIDS) in Regionen vordringen, in denen sie vorher nicht vorhanden und nur einzelnen Wissenschaftlern bekannt waren. Gleichzeitig werden alte, scheinbar besiegte Krankheiten durch resistente Erreger wieder zu ernstzunehmenden Gefahren, die nur durch neue Medikamente bekämpft werden können. Zudem existieren trotz aller Erfolge der letzten Jahrzehnte noch immer sehr viele Krankheiten, die bestenfalls gelindert, jedoch nicht kuriert werden können.

Die konventionelle Vorgehensweise bei der Wirkstoffsuche besteht in der Synthese einzelner Substanzen und dem nachfolgenden Testen an Zellen, Organen oder Tieren. Das ist sehr zeit- und kostenaufwendig und deshalb nicht mehr das Mittel der Wahl.

Um diese Probleme zu lösen, wurden Methoden entwickelt, die es ermöglichen, in kürzerer Zeit mehr Substanzen zu synthetisieren und ihre Wirksamkeiten zu analysieren. Am meisten verbreitet sind kombinatorische bzw. parallele Synthesen in Kombination mit dem *high-throughput-screening*. Doch diese neuere Vorgehensweise ändert nichts am grundlegenden Prinzip der Wirkstoffsuche, dem Testen von möglichst vielen Substanzen, um schließlich zu der einen Verbindung zu gelangen, die als Medikament alle Anforderungen erfüllt.

Diese Art der Wirkstoffsuche hat diverse intrinsische Nachteile, denn alle Substanzen müssen synthetisiert werden, obwohl der weitaus größte Teil keine Aktivität zeigt oder toxisch und somit wertlos ist. Hohe Kosten und lange Entwicklungszeiten sind die Folge.

Eine Alternative zu den konventionellen Verfahren stellt das *de novo*-Design dar^[1]. Mit diesem Begriff ist ein Verfahren gemeint, das aufgrund theoretischer Betrachtungen bzw. Überlegungen die Struktur eines Wirkstoff konstruiert.

Die Grundlage für ein solches Vorgehen liefert das Schlüssel-Schloß-Prinzip, das erstmals 1894 von FISCHER formuliert wurde^[2].

Diejenigen funktionellen Gruppen des Wirkstoffes und des Rezeptors, auf denen die Bindung basiert, stehen sich diesem Prinzip zufolge komplementär gegenüber und passen wie ein Schlüssel (Wirkstoff) und ein Schloß (Rezeptor) zueinander^[3].



The chemical structure of Steroid 10 is a pentacyclic steroid nucleus. It features a ketone group at C3, a double bond between C5 and C6, and a hydroxyl group at C14. Methyl groups are attached at C10, C13, and C14.

C/C=C/[C@H](O)CC[C@@H](O)[C@H](C)/C=C/[C@H](O)[C@H](C)[C@H](COc1ccccc1)c2ccccc2

Zudem ergäbe sich ein weiteres Problem: Eine Bindung an einen Rezeptor und damit Festlegung auf eine der vielen Konformationen würde zu einem massiven Verlust an Freiheitsgra-

den führen, was gemäß der Definition der Gibb'schen Freien Enthalpie die Stärke der Bindung vermindert.

Hier nutzt die Natur bestimmte Prinzipien, die dazu führen, daß nicht alle Konformere energetisch gleich sind, sondern daß es zwischen ihnen beträchtliche, energetische Unterschiede gibt. Die Folge dieser Unterschiede ist eine deutliche Bevorzugung gewisser Konformationen, wodurch selbst ein konformativ flexibles Molekül mit vielen, frei drehbaren Bindungen im Idealfall nur wenige Konformationen nennenswert populierte^[5, 6].

Um die Konformation einer Kohlenstoffkette zu beschreiben, wird der Diederwinkel der beiden Atome betrachtet, die von beiden Enden einer Bindung aus die Kette fortführen. Diederwinkel von $+60^\circ$ bezeichnet man als g^+ (*gauche*⁺), solche von -60° entsprechend als g^- (*gauche*⁻). Die anti-periplanare Anordnung der Atome wird mit t (*trans*) oder ap (*anti-periplanar*) beschrieben.

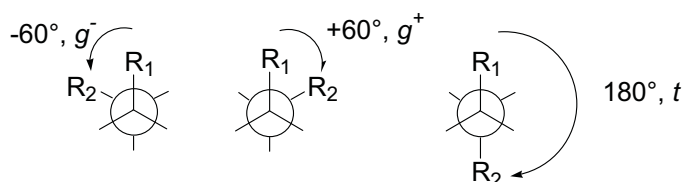


Abb. 1-3: Definition der Diederwinkel

Die beiden Anordnungen *gauche* und *trans* unterscheiden sich bezüglich ihrer Energie.

Betrachtet man das Energiediagramm für die Drehung um die mittlere Bindung im n-Butan, so ergibt sich folgendes Schema:

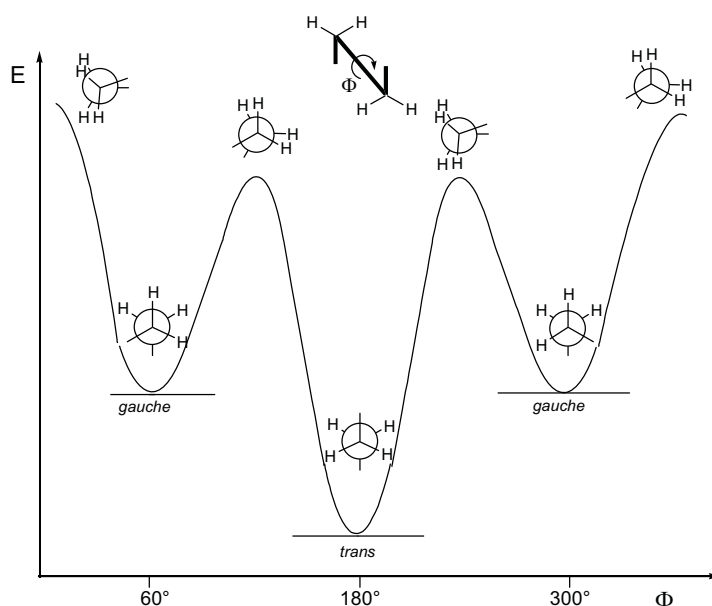


Abb. 1-4: Energiediagramm einer Drehung um eine σ -Bindung

Die Energiedifferenz zwischen der *trans*-Anordnung *t* und einer der beiden *gauche*-Anordnungen *g* beträgt 2-3 kJ/mol^[7, 8], was zu einer leichten Bevorzugung der *trans*-Anordnung von Kohlenstoffketten führt.

Der geringe Energieunterschied ist jedoch nicht ausreichend, um ein Molekül mit mehreren, konformativ flexiblen Bindungen auf eine einzelne Konformation festzulegen.

Befindet sich eine Verbindung in einer Konformation, in der sie einer *gauche*-Wechselwirkung unterliegt, so kann die Verbindung die daraus resultierende Energie durch Aufweitung der Bindungswinkel minimieren^[8].

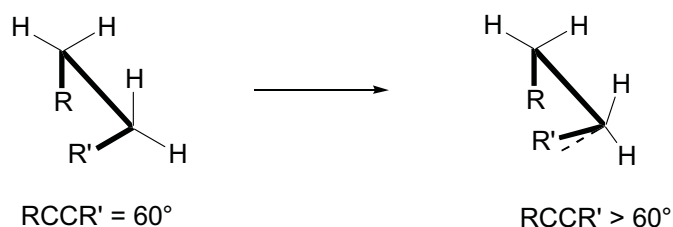


Abb. 1-5: Aufweitung der Diederwinkel bei einer *gauche*-Wechselwirkung

Unterliegt ein Substituent mehreren *gauche*-Wechselwirkungen, so addieren sich die daraus resultierenden Energien. MENZEL^[9] hat darüber hinaus Hinweise gefunden, daß in bestimmten Systemen mit *iso*-Pentanstruktur die Energie noch höher liegt, wenn das Molekül eine Aufweitung der Bindungswinkel nicht so leicht toleriert.

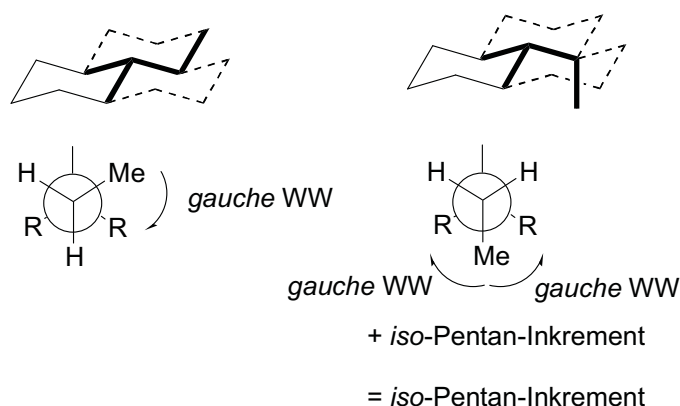


Abb. 1-6: *iso*-Pentan-Wechselwirkung¹

¹ Die hier verwendete Definition für die *iso*-Pentan-Wechselwirkung weicht von der ab, die MENZEL eingeführt hat.

Die von MENZEL beschriebene *iso*-Pentan-Wechselwirkung beruht auf zwei *gauche*-Wechselwirkungen sowie einem zusätzlichen Term, dem *iso*-Pentan-Inkrement, das die Destabilisierung der Konformation durch die mangelnde Aufweitung der Bindungswinkel beschreibt.

Neben den angeführten Effekten, die zwar relativ gering sind, aber dafür die Konformation aller Kohlenwasserstoffe beeinflussen, gibt es auch Einflüsse in der Nachbarschaft von Doppelbindungen.

Bei Olefinen können sich die Rotamere der vinylischen σ -Bindung energetisch beträchtlich unterscheiden. Die energetischen Unterschiede sind vor allem bei den Olefinen relevant, die auf Derivate des Z-2-Butens zurückzuführen sind. In zwei der drei energieärmsten Konformationen kommt es zu einer sterischen Wechselwirkung zwischen zwei Resten R und R_z (siehe folgende Abbildung), die diese Konformationen destabilisiert^[10-13].

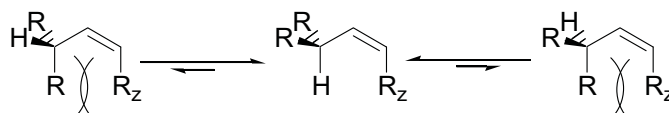


Abb. 1-7: destabilisierende 1,3-Allylspannung

Ein weiterer Bindungstyp, der in der Natur häufig vorkommt, ist die Amidbindung. Bei ihr führt eine partielle Elektronendelokalisation zu einer hohen Rotationsbarriere und damit zur Stabilisierung einer Konformation, in der alle vier benachbarten Atome der Amidbindung in einer Ebene liegen^[14].

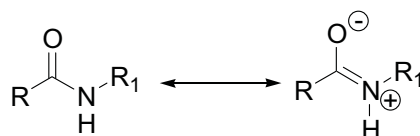


Abb. 1-8: Grenzstrukturen der Amidbindung

Die hohe Rotationsbarriere von ca. 84 kJ/mol ist einer der Gründe dafür, daß sich in Peptiden mit einer Vielzahl von Einfachbindungen in der Kette trotzdem eine definierte räumliche Gestalt ausbildet (Sekundärstruktur). Auch für diese Art der partiell ausgebildeten Doppelbindung gilt, daß bei entsprechender Substitution eine 1,3-Allylspannung auftreten kann und die Energie der verschiedenen Konformere so zusätzlich beeinflusst wird.

Von einer *syn*-Pentan-Wechselwirkung spricht man, wenn die beiden endständigen C-C-Bindungen eines Pentanmoleküls parallel zueinander stehen^[15-17]. Eine solche Konformation

führt zu einer destabilisierenden, räumlichen Nähe der beiden Methylgruppen, ähnlich einer 1,3-diaxialen Wechselwirkung in substituierten Cyclohexanringen.

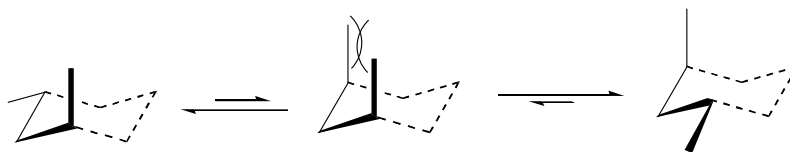


Abb. 1-9: destabilisierende syn-Pentan-Wechselwirkung

Analog der Verhältnisse bei der *gauche*-Wechselwirkung kann die destabilisierende Wirkung einer *syn*-Pentan-Wechselwirkung durch Aufweitung der Bindungswinkel minimiert werden (,relaxierte *syn*-Pentan-Wechselwirkung' analog der relaxierten *gauche*-Wechselwirkung, vgl. S. 4).

Unsubstituiertes n-Pentan besitzt neben dem günstigsten *all-trans*-Konformer und zwei Konformeren mit *syn*-Pentan-Wechselwirkung noch weitere, leicht destabilisierte Konformere, bei denen ein oder zwei *gauche*-Wechselwirkungen zum Tragen kommen.

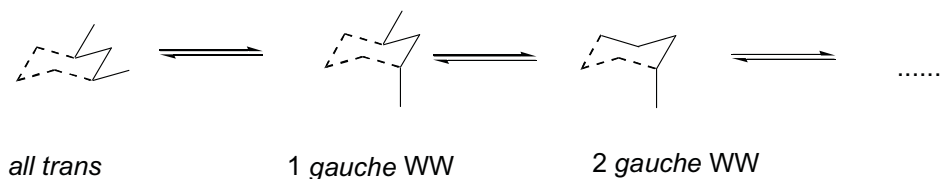


Abb. 1-10: multikonformationelles Verhalten von Pentan

Da sich die Konformere energetisch nicht stark unterscheiden, sind sie zu einem beträchtlichen Teil populiert. Man sagt, Pentan ist multikonformationell.

Bei Pentan, das in 2- und 4-Stellung durch zwei identische Gruppen unter Erhalt der σ -Symmetrie des Gesamtmoleküls substituiert ist, werden sieben der neun Diamantgitteranalogen Konformere durch *syn*-Pentan-Wechselwirkungen destabilisiert. Folglich existieren nur noch zwei Konformere, in denen keine *syn*-Pentan-Wechselwirkung auftritt, nämlich die energetisch äquivalenten *tg*- und *gt*-Konformere.

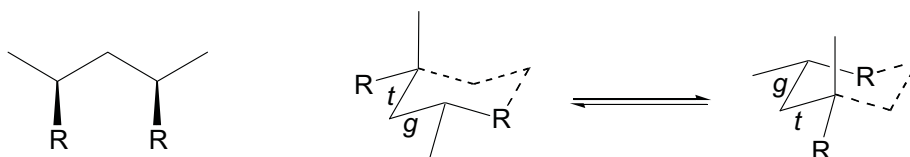


Abb. 1-11: bikonformationelle Verteilung bei 2,4-disubst. Pentan

Da das Ziel eines Konformationsdesigns aber eine möglichst monokonformationelle Verbindung ist, muß nach Wegen gesucht werden, beide Konformere weiter zu differenzieren.

Eine Möglichkeit dazu besteht in der Verschiebung der Konformerenpopulation durch unterschiedliche Reste in 2,4-Position des Pentans.

STENKAMP^[18] hat 2,4-disubstituierte Pentane mit verschiedenen Resten synthetisiert und deren Vorzugskonformation bestimmt und war so in der Lage, den sterischen Anspruch verschiedener Reste zu bestimmen. Als Beispiel läßt sich anführen, daß Stickstoff- und Sauerstoffs substituenten einen geringeren sterischen Anspruch besitzen als Methylengruppen. Das führt zum einen dazu, daß Stickstoff- und Sauerstoffgruppen gegenüber Methylengruppen die abgeknickte Stellung bevorzugen, zum anderen, daß *syn*-Pentan-Wechselwirkungen gegenüber N- und O-Substituenten energetisch nicht so ungünstig sind wie *syn*-Pentan-Wechselwirkungen zwischen zwei Kohlenstoffen.

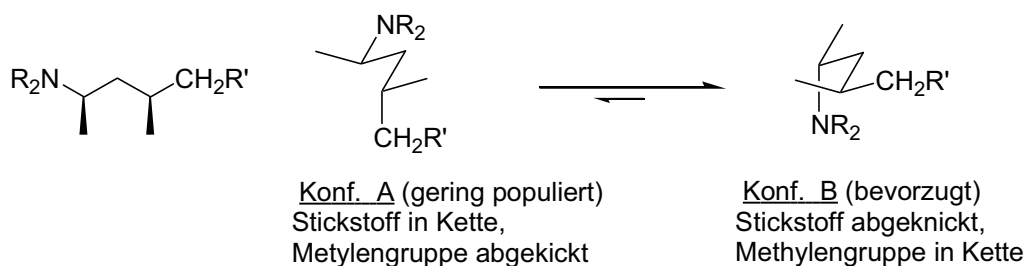


Abb. 1-12: Stickstoffsubstituenten bevorzugen gegenüber einer Methylengruppe die abgeknickte Position

Eine Übersicht der Energien der Wechselwirkungen, die die Konformation flexibler Moleküle beeinflussen, zeigt die folgende Abbildung.

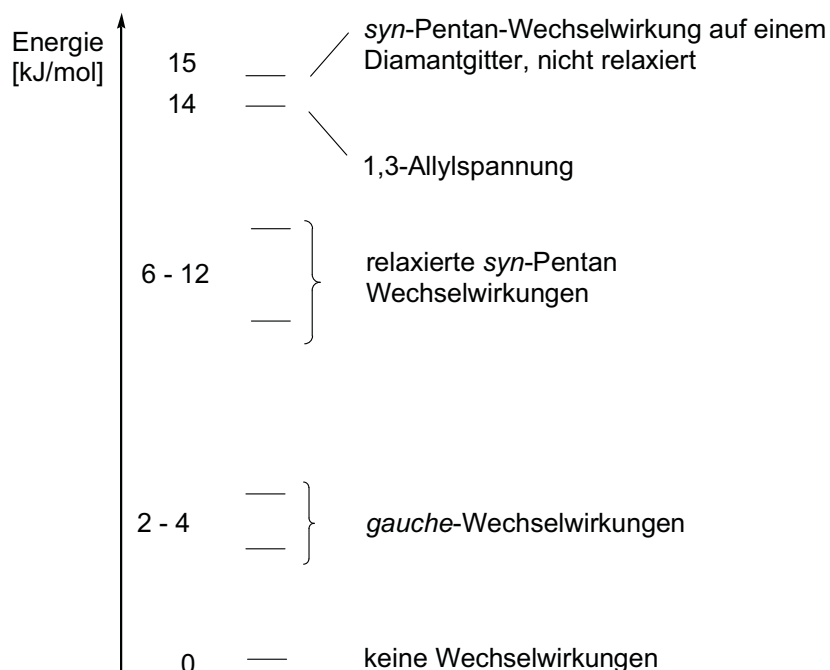


Abb. 1-13: Übersicht der Energien der betrachteten Wechselwirkungen

Anhand der oben abgebildeten Übersicht wird deutlich, daß für das Design von konformativ präorganisierten, flexiblen Molekülen vor allem 1,3-Allylspannung und *syn*-Pentan-Wechselwirkungen eine Rolle spielen. Diese Wechselwirkungen führen zu hohen Energieunterschieden zwischen einzelnen Konformeren, so daß sich deren Population deutlich unterscheidet und man dem angestrebten Ziel, einem monokonformationellen System, nahekommt.

Es sollte also möglich sein, flexible Moleküle durch die Anwendung der vorgestellten Prinzipien so zu gestalten, daß sie eine Vorzugskonformation besitzen. Dabei können sie noch während des Prozesses der Bindung an einen Rezeptor in einem Wechselspiel zwischen Rezeptor und Ligand dynamisch ihre Konformation ändern (*induced fit*) und so die für die Bindung optimale Gestalt annehmen.

Zudem haben sie gegenüber den anfangs vorgestellten, rigiden Molekülen einen weiteren Vorteil, denn viele Bindungstaschen sind im Inneren oder in Furchen großer Proteinkomplexe verborgen. Ein flexibles Molekül ist deshalb eher als ein rigides in der Lage, an den für die biologische Wirksamkeit entscheidenden Ort zu gelangen^[19].

Eine Untersuchung der Prinzipien, die das konformative Verhalten flexibler Moleküle beeinflussen, kann somit zu wertvollen Hinweisen für die Entwicklung zukünftiger Wirkstoffe führen.

Im ersten Teil dieser Dissertation soll deswegen eine eingehende Untersuchung der oben beschriebenen Prinzipien, durch die sich die Konformation flexibler Moleküle steuern lässt, durchgeführt werden. Besonders interessant ist die Übertragung auf Systeme mit längeren, flexiblen Abschnitten ohne konformativ rigide Bereiche.

Im zweiten Teil sollen Rezeptoren synthetisiert und untersucht werden, die flexible, aber konformativ präorganisierte Strukturelemente nutzen, um beobachtbare Größen, wie die Komplexbildungskonstante und die Selektivität bei zwischenmolekularen Wechselwirkungen zu beeinflussen.

Mit erfolgreichen Untersuchungen dieser Art wäre ein großer Schritt getan, um von dem bisher eher beobachtend-deskriptiven Bereich der Konformationsforschung zu praktischen Anwendungen im Bereich der Rezeptorforschung zu gelangen.

2. Erster Teil: Konformationelle Induktion

2.1 Einleitung in den ersten Teil

Wie im Vorwort dieser Arbeit beschrieben wurde, ist die Vermeidung von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen eines der zentralen Prinzipien des Konformationsdesigns.

meso-2,4-Disubstituierte Pentanderivate besitzen zwei niederenergetische Konformationen, sie sind bikonformationell.

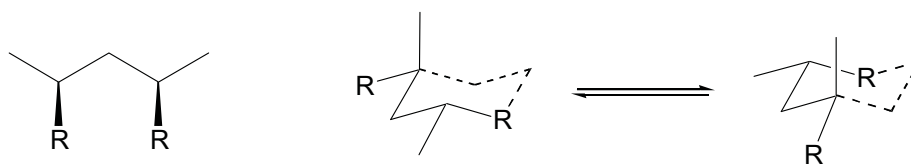


Abb. 2-1: bikonformationelle Verteilung bei 2,4-disubst. Pentan

Eine Möglichkeit zur energetischen Differenzierung der Konformere in einem bikonformationellen System ist die Einführung eines weiteren Restes an der 1-Position, fixiert in *trans*-Stellung zum Rest in 2-Position.

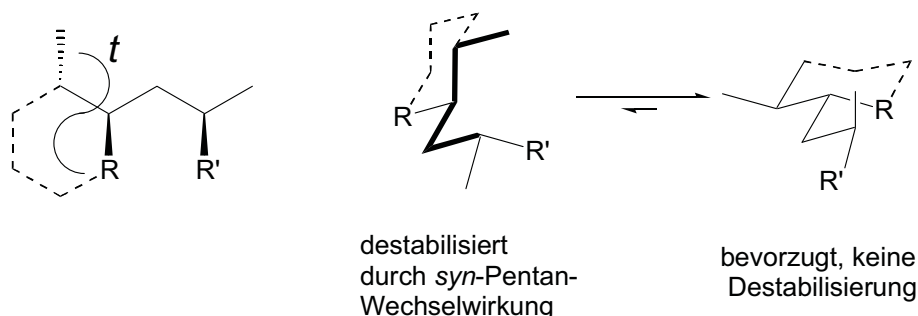


Abb. 2-2: monokonformationelles System durch einen Substituenten in *t*-Stellung

Dieser Rest, der sich, wie in der Abbildung angedeutet, durch ein Ringsystem in *trans*-Stellung fixieren läßt, sorgt dafür, daß in einem der vorher energetisch gleichen Konformere eine *syn*-Pentan-Wechselwirkung hervorgerufen und das Konformer dadurch energetisch deutlich ungünstiger wird. Es läßt sich folglich eine monokonformationelle Situation im ersten Segment erwarten. Die Konformation im ersten Segment, die eine definierte Stellung der Methylgruppe dieses Segments beinhaltet, bestimmt anschließend die Konformation eines zweiten Segments, das sich an das erste anschließt.

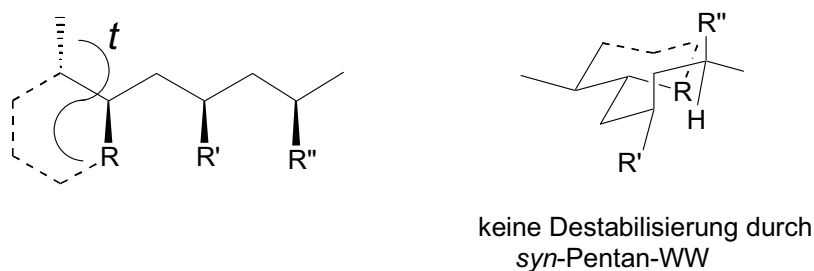


Abb. 2-3: monokonformationelles System mit zwei Segmenten

SCHOPFER^[20] hat in diesem Zusammenhang von einer Konformations-Induktion gesprochen. Durch die *trans*-Stellung im Ring wird im ersten Segment eine Vorzugskonformation induziert, die wiederum die Konformation im zweiten Segment festlegt. Ein solches System läßt sich noch weiter ausbauen, denn das zweite Segment kann als Induktor für ein drittes Segment wirken, so daß es zu einer Induktionsübertragung kommt.

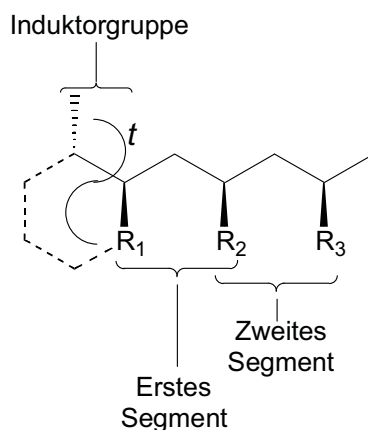


Abb. 2-4

Dabei lässt sich für jedes einzelne Segment eine eigenständige Konformationspräferenz bestimmen. Die Gesamtkonformationspräferenz berechnet sich aus dem Produkt der einzelnen Präferenzen. Es ist zu erwarten, daß die Präferenz von Segment zu Segment abnimmt, da jede Abweichung von der Vorzugskonformation auf das nächste Segment übertragen wird und sich so alle Abweichungen von der erwarteten Konformation addieren.

Die Tragfähigkeit dieses Konzeptes hat SCHOPFER in seiner Dissertation nachgewiesen ^[20].

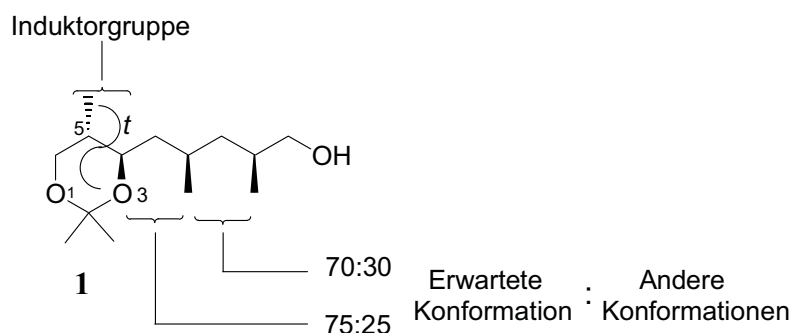


Abb. 2-5: Induktionsmodell von Schopfer

An dem dargestellten System **1** konnte die Wirkung einer Induktorgruppe nachgewiesen und die Möglichkeit einer Induktionsübertragung gezeigt werden.

SCHOPFER fand für das erste Segment ein Verhältnis von 75:25 zwischen der erwarteten Konformation, in der keine *syn*-Pentan-Wechselwirkung vorhanden war, und den beiden anderen Konformationen. In der Induktorgruppe, einem Dioxanylring, steht die Methylgruppe an der 5-Position immer *trans* zu der Seitenkette (=fixiertes Segment, Konformererverteilung 100:0). Bei der Induktion von der Induktorgruppe in das erste Segment tritt eine Abweichung von 25% auf (100:0 → 75:25).

Die vom ersten zum zweiten Segment auftretende Abweichung ist dagegen mit nur 5 % deutlich geringer (75:25 → 70:30).

Dieses Phänomen wird durch Arbeiten von KLEINPETER erklärt^[21], der für eine C-C-*syn*-Pentan-Wechselwirkung mehr als 8 kJ/mol, für eine C-O-*syn*-Pentan-Wechselwirkung aber nur 3,5 kJ/mol angibt.

Die Arbeiten von SCHOPFER haben Belege für das Prinzip der Induktion erbracht, das einen neuen Weg zur konformativen Steuerung langer Kohlenwasserstoffketten aufzeigt. Die unbefriedigenden Konformationspräferenzen lassen sich durch die energetisch zu geringe *syn*-Pentan-Wechselwirkung zwischen dem Sauerstoff und dem Kohlenstoff im ersten Segment erklären, die die beiden Konformationen im ersten Segment energetisch nicht hinreichend differenziert.

Soll das Konzept von SCHOPFER Bestand haben, so sollte der Wechsel von einer C-O- zu einer C-C-*syn*-Pentan-Wechselwirkung zu einer höheren Population der Vorzugskonformation im ersten Segment und folglich im gesamten Molekül führen.

2.2 Aufgabenstellung

Im Rahmen des ersten Teils dieser Arbeit sollte eine Verbindung synthetisiert werden, an der sich das Ausmaß der Konformations-Induktion durch die Vermeidung von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen studieren und bewerten läßt. Um eine hohe Konformerenpräferenz zu erreichen, sollten alle zur Destabilisierung unerwünschter Konformere eingesetzten *syn*-Pentan-Wechselwirkungen solche zwischen Methyl- bzw. Methylengruppen sein.

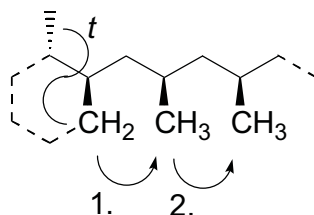
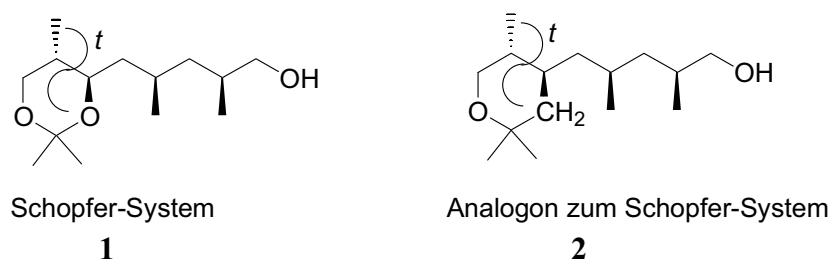


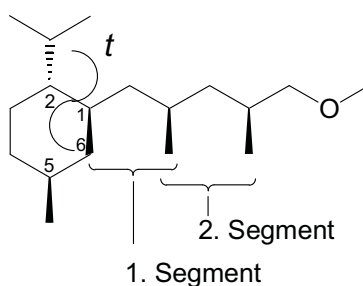
Abb. 2-6: Induktionskette

Ein denkbare System für die Untersuchung zu dem von SCHOPFER untersuchten System **1**^[20], ist das direkte Analogon **2**, bei dem das 1,3-Dioxanylsystem durch einen Tetrahydropyranring ersetzt ist.

**Abb. 2-7**

Die Synthese eines solchen Produkts ist jedoch mit einem hohen präparativen Aufwand verbunden, so daß nach alternativen Systemen gesucht wurde.

Der Sauerstoff im Ring des Analogons **2** hat keine Auswirkungen auf die Konformationspräferenz des Moleküls. Eine Struktur, die folglich geeignet ist, den Effekt der Induktion über *syn*-Pentan-Wechselwirkungen durch Methyl- und Methylengruppen zu studieren, ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

**Abb. 2-8: Zielmolekül 3**

In Verbindung **3** sorgt die Isopropylgruppe an 2-Position im Ring, in *trans*-Stellung zu Methylengruppe 6, für die Konformations-Induktion im ersten Segment. Diese Konformation im ersten Segment bestimmt dann die Konformation im zweiten Segment der Seitenkette. Die Methylgruppe in 5-Position hat für die Konformation des Moleküls keine Auswirkungen, abgesehen davon, daß sie als zusätzlicher Konformationsanker die Sesselkonformation des Cyclohexylrings stabilisiert.

Das Zielmolekül **3** sollte am Ende der Seitenkette eine Methyletherfunktion an Stelle der Hydroxygruppe des SCHOPFER-Modells **1** tragen. Ausschlaggebend dafür war eine Vereinfachung der Synthese, da eine freie Hydroxyfunktion für die Konformationsbestimmung nicht notwendig ist, aber während der Synthese Probleme bereitet hätte. Der Einsatz einer Methoxy- an Stelle einer Hydroxygruppe führt zu zusätzlichen Konformeren des Zielmoleküls und verringert somit den Anteil der Vorzugskonformation. Diese Variation sollte jedoch keine Auswirkungen auf das Konformerenverhalten der ersten beiden Segmente der Seitenkette des Zielmoleküls **3** haben und stört die durchzuführenden Untersuchungen somit nicht.

2.3 Kraftfeldrechnungen

Um erste Informationen über die zu erwartenden Konformationspräferenzen des Zielmoleküls **3** zu gewinnen und um das Konformationsdesign zu bewerten, wurden Kraftfeldrechnungen mit dem Programm MACROMODEL 6.5^[22] unter Verwendung des implementierten MM3*-Kraftfeldes^[23, 24] durchgeführt. Dieses Kraftfeld ist für die Suche nach Konformeren unpolarer Moleküle optimiert worden. Seine Leistungsfähigkeit auf diesem Gebiet wurde durch die korrekte Vorhersage von Moleküleigenschaften in mehreren Projekten unseres Arbeitskreises unter Beweis gestellt.

Zur Analyse des Konformationsraums der Moleküle wurde eine MONTE CARLO-Konformationssuche^[25] unter Erzeugung von 2000 Strukturen durchgeführt. Die erzeugten Strukturen wurden bis zur Konvergenz gegen einen Gradienten von 0.01 Å minimiert. Strukturen, die weniger als 25 kJ/mol über dem energetisch niedrigsten Konformer lagen, wurden gespeichert. Die Berechnung der Konformerpopulation erfolgte aus den Energien der gespeicherten Konformere unter Anwendung einer BOLTZMANN-Verteilung für eine Temperatur von 300 K.

Die Konformationssuche zeigte, daß das folgende Konformer das globale Minimum darstellt.

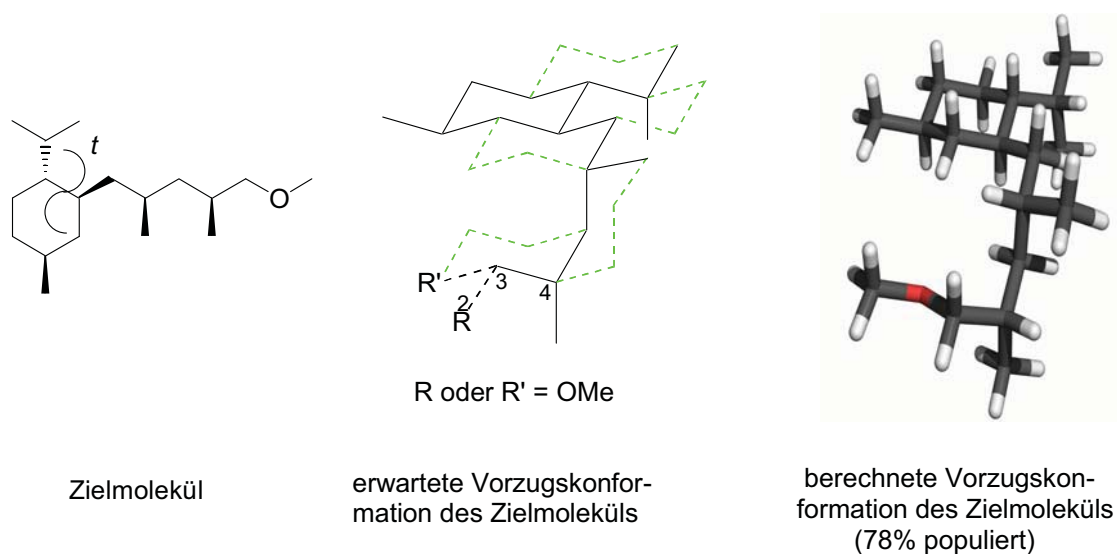


Abb. 2-11: Vorzugskonformation des Zielmoleküls

Die Konformation, die nach der Rechnung das globale Minimum auf der Potentialhyperfläche bildet, entspricht der Konformation, die aufgrund konformativer Überlegungen vorhergesagt worden war.

Neben der berechneten Konformation existiert ein energetisch 1,5 kJ/mol höher liegendes Rotamer (Rotation C³-C⁴), das sich in der Stellung der Methylethergruppe von der Vorzugskonformation unterscheidet. Da die Konformation der Rotamere in den beiden zu messenden Segmenten der Seitenkette identisch ist, müssen sie im Rahmen der hier vorzunehmenden Untersuchungen nicht unterschieden werden.

Der energetische Abstand zum nächst höheren Konformer beträgt 4,7 kJ/mol, was eine hohe Konformationspräferenz zugunsten der berechneten Vorzugskonformation erwarten läßt. Diese beträgt bei 300 K 78 %, so daß nahezu Vierfünftel aller Moleküle bei Raumtemperatur in der gewünschten Konformation vorliegen.

Vergleicht man diesen Wert mit dem entsprechenden Wert, den SCHOPFER für sein System ermittelte und bei dem nur gut die Hälfte der Moleküle in der gewünschten Konformation vorlagen, wird die signifikante Verbesserung der Konformationssteuerung deutlich.

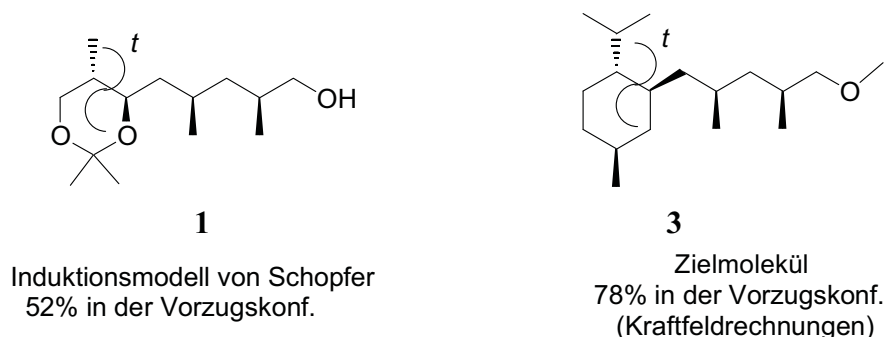


Abb. 2-12: Vergleich des Schopfer-Modells mit dem Zielmolekül 3

Das Ergebnis der Konformerensuche durch Kraftfeldrechnungen belegt somit die Wirksamkeit des verwendeten Konformationsdesigns und zeigt, daß sich durch die Anwendung des Prinzips der Vermeidung von C-C-*syn*-Pentan-Wechselwirkungen nahezu monokonformationelle Systeme aufbauen lassen.

2.4 Vorarbeiten

Der geplanten Synthese des Zielmoleküls **4** gingen zahlreiche Vorarbeiten voraus, die im Rahmen meiner Diplomarbeit^[26] durchgeführt wurden.

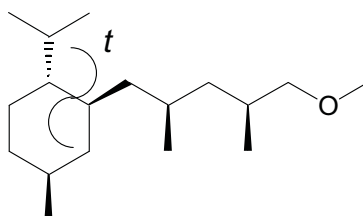


Abb. 2-13: Zielmolekül

Ziel der Vorarbeiten war es zum einen, die Zugangswege zu Cyclohexan-Derivaten, die in 1,2-Position eine Seitenkette und eine Isopropylgruppe tragen, zu optimieren. Zudem sollte die zu erreichende Konformerenpräferenz abgeschätzt werden.

Beide Ziele wurden durch die Synthese und die Untersuchung des folgenden Modellsystems erreicht.

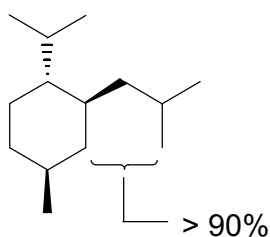


Abb. 2-14: Modellsystem 5

Die an dem dargestellten Modellsystem gemessene, konformationelle Präferenz ist größer als 90% und damit signifikant höher als im SCHOPFER-Modell **1**, das durch C-O-*syn*-Pentan-Wechselwirkung im ersten Segment nur zu einer Präferenz von 75% gelangt.

Das untersuchte Modellsystem **5** zeigt, daß die Vermeidung von C-C-*syn*-Pentan-Wechselwirkungen im Gegensatz zur Vermeidung von C-O-*syn*-Pentan-Wechselwirkungen tatsächlich das Mittel der Wahl ist, um zu einem monokonformationellen System zu gelangen.

2.5 Synthese

2.5.1 Retrosynthese

Retrosynthetische Überlegungen legen nahe, das Zielmolekül **3** durch stereoselektive Dehydroxylierung des Alkohols **6** darzustellen. Die Verbindung **6** sollte durch Umsetzung eines Metallorganyls **7** mit Menthon **8** aufgebaut werden.

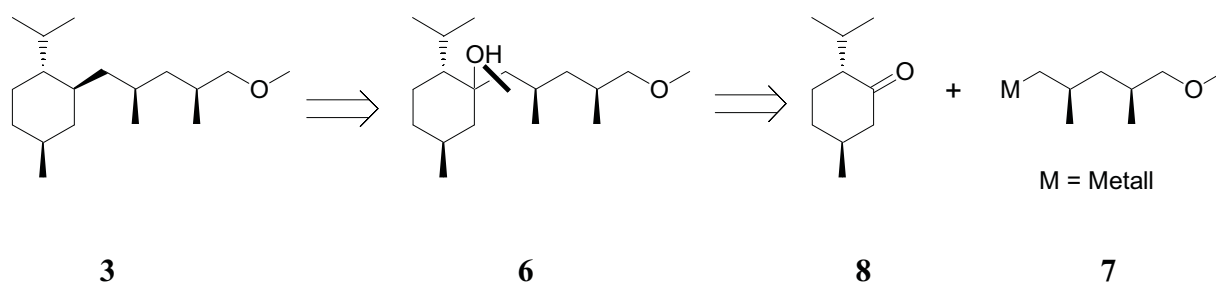


Abb. 2-15: Retrosynthese des Zielmoleküls

Der metallierte Seitenarm **7** sollte durch einen Halogen-Metall-Austausch aus dem Iodid **9** und letzteres durch weitere FGI-Schritte aus dem literaturbekannten Halbester **10**^[27, 28] hergestellt werden. Der enantiomerenreine Halbester **10** sollte durch Desymmetrisierung aus *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid^[24, 29-32] **11** hervorgehen.

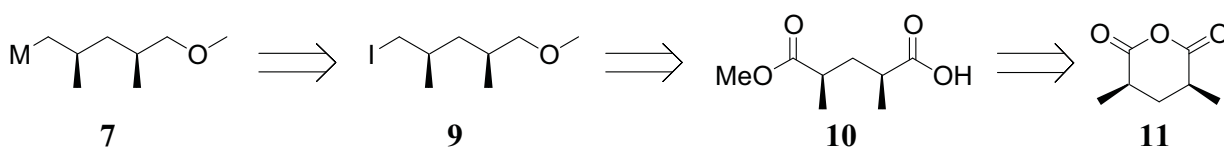


Abb. 2-16: Retrosynthese des Seitenarms

2.5.2 Synthese

2.5.2.1 Synthese der Seitenkette

Der Syntheseplan sah vor, als erstes die Seitenkette **9** zu synthetisieren, die nach einem Iod-Metall-Austausch mit Menthon **8** umgesetzt werden sollte.

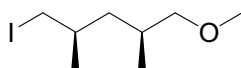


Abb. 2-17: Seitenkette **9**

Als Ausgangsmaterial für die Synthese der Seitenkette wurde das *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid **11** gewählt. Es wurde nach einem literaturbekannten Verfahren in vier Stufen aus dem kommerziell erhältlichen Methylmalonsäurediethylester dargestellt.^[26, 30-33]

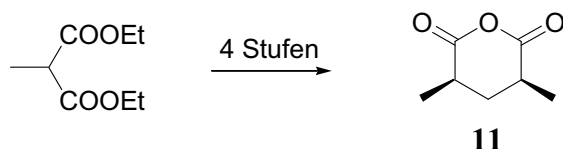


Abb. 2-18: Synthese von *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid **11**

Der weitere Syntheseverlauf verlangte eine Desymmetrisierung des Anhydrids **11**.

Prinzipiell lassen sich die beiden enantiotopen Carbonylgruppen des *meso*-Anhydrids **11** durch ein chirales Reagenz oder durch enzymatische Katalyse chemisch differenzieren.

Zuerst sollte die enzymatische Katalyse getestet werden. Dafür boten sich zwei verschiedene Wege an.

Zum einen kann das *meso*-Anhydrid **11** durch Reduktion in das *meso*-Diol **12** überführt werden. Eine der dabei entstehenden, enantiotopen Hydroxylgruppen des Diols **12** könnte durch eine enantioselektive Acylierung umgesetzt und so die enantiomerenreine Verbindung **13** dargestellt werden (Weg I). Dieses Verfahren war bereits von SCHOPFER genutzt worden^[20].

Zum anderen ist es möglich, das Anhydrid **11** zum *meso*-Diester **14** umzusetzen und eine der beiden resultierenden, enantiotopen Esterfunktionen enantioselektiv zu verseifen. Man erhält in diesem Fall den Monoester **10** (Weg II).

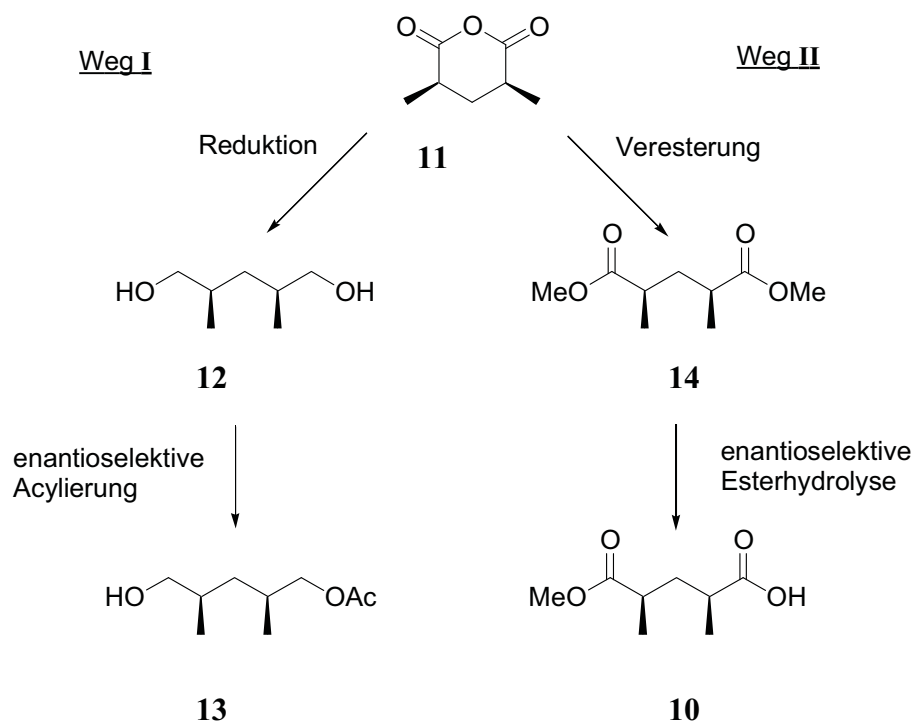


Abb. 2-19: Möglichkeiten der chemischen Unterscheidung der enantiotopen Carbonylgruppen des *meso*-Anhydrids 11 durch enzymatische Katalyse

Zunächst wurde der Weg I beschriftet, indem das Anhydrid 11 zum Diol 12 reduziert und dieses Diol dann mit Vinylacetat unter Katalyse einer Lipase aus Schweine-Pankreas (Sigma Crude PPL, Typ II) enantioselectiv acyliert wurde.

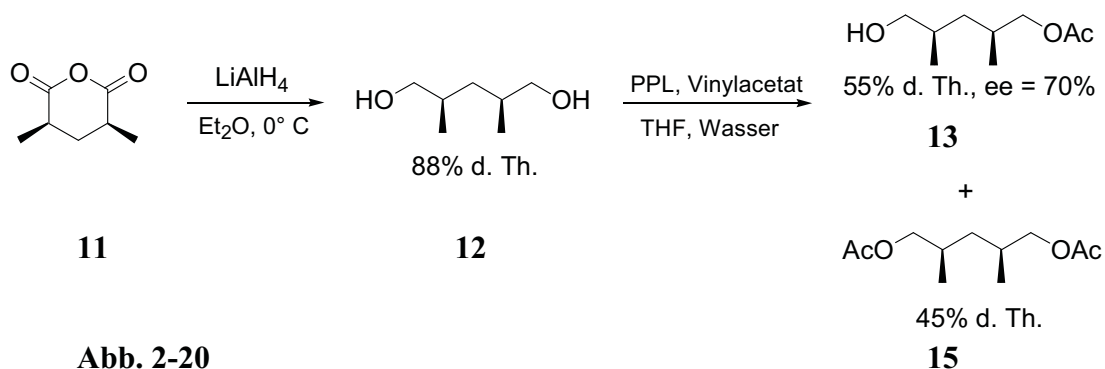


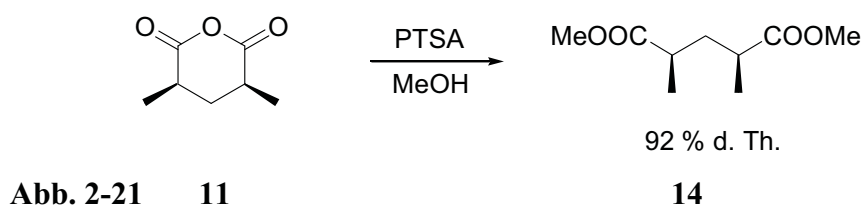
Abb. 2-20

Die Reaktion lieferte neben dem monoacylierten Produkt 13 einen großen Anteil des entsprechenden diacylierten Produkts 15. Zudem war der Enantiomerenüberschuß des Produkts 13 mit nur ca. 70% unbefriedigend.

Da diverse Versuche der Optimierung der Reaktion zu keiner Verbesserung führten, mußte ein anderer Weg eingeschlagen werden.

Statt der enantioselektiven Acylierung des Diols wurde eine enantioselektiven Verseifung des Diesters als Möglichkeit zur Differenzierung getestet.

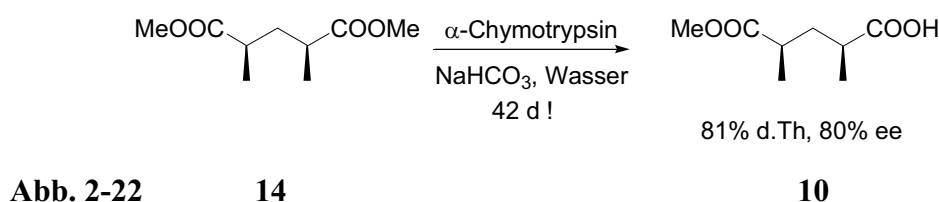
Zur Synthese des dazu benötigten Diesters wurde das Anhydrid **11** durch Erhitzen in Methanol unter Katalyse von *para*-Toluolsulfonsäure in *meso*-Dimethylglutarsäuredimethylester **14** überführt^[27].



Anschließend mußten die beiden Estergruppen differenziert werden.

Entsprechende Arbeiten wurden unter anderem von SEEBACH^[27] im Rahmen der Totalsynthese des Makrodiols (+)-Conglobatin durchgeführt².

Zur enantioselektiven Veresterung wurde der Diester **14** mit dem Enzym α -Chymotrypsin in einer mit Natriumhydrogencarbonat gepufferten, wäßrigen Lösung umgesetzt.



Die Ausbeute hing stark von der Reaktionszeit ab. Nach sechs Wochen Rühren bei Raumtemperatur wurden 81% der theoretisch möglichen Ausbeute erreicht, wobei selbst lange Reaktionszeiten nicht zur Bildung der *meso*-2,4-Dimethylglutarsäure führten.

Das änderte sich, als versucht wurde, die lange Reaktionszeit durch eine Erhöhung der Temperatur auf 37° C zu verkürzen. Unter diesen Bedingungen wurde nach einer Woche bereits mehr von der entsprechenden Disäure als von dem monoverseiften Produkt **10** nachgewiesen. Folglich stellt eine Erhöhung der Temperatur keine nutzbare Option zur Beschleunigung der enantioselektiven Verseifung dar.

² Die Benennung der Verbindung **10** in der Literatur^[27] als (2*S*,4*R*)-2,4-Dimethylglutarsäure-monoethylester ist nicht korrekt.

Mit der enantioselektiven Verseifung von **14** mit α -Chymotrypsin bei Raumtemperatur war eine Reaktion gefunden worden, die einen akzeptablen Zugang zu den gewünschten Monoestern darstellt. Da die lange Reaktionsdauer von sechs Wochen und der Enantiomerenüberschuß von 80% aber noch kein Syntheseoptimum darstellten, wurde nach weiteren Wegen zur Darstellung des Halbesters **10** gesucht.

Neben den bisher getesteten enzymatischen Katalysen sollte die Desymmetrisierung mit einem chiralen Reagenz versucht werden.

Zum Thema der Desymmetrisierung von *meso*-Anhydriden wurde im Jahr 1999 eine Arbeit von BOLM veröffentlicht.^[34]

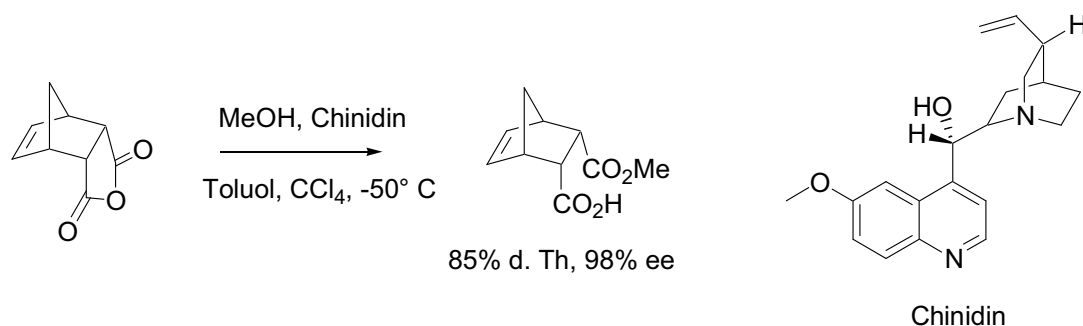


Abb. 2-23: Desymmetrisierung eines *meso*-Anhydrids nach BOLM

Aufgrund der in dieser Arbeit erwähnten hohen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse sowie der kurzen Reaktionszeiten wurde die Öffnung des Anhydrids **11** zum Monoester **10** unter den von BOLM beschriebenen Bedingungen getestet.

Nach Lösen des Anhydrids in einem Gemisch aus Toluol und Tetrachlorkohlenstoff wurde das Gemisch mit Chinidin und Methanol versetzt und drei Tage bei -50°C gerührt. Weil zu diesem Zeitpunkt kein Umsatz festzustellen war, wurde das Gemisch erst auf 0°C und dann auf Raumtemperatur erwärmt.

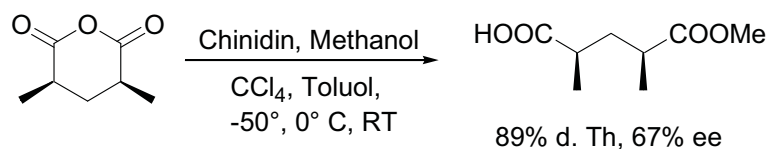


Abb. 2-24 11

10

Die Analyse der Reaktionsprodukte zeigte, daß der Monoester **10** in einer Ausbeute erhalten wurde, die etwas über der der Reaktion mit dem α -Chymotrypsin lag. Allerdings war der Enantiomerenüberschuß signifikant geringer.

Die von BOLM verwendeten Anhydride waren ausschließlich Fünfring-Anhydride, die an weitere Ringsysteme geknüpft waren. Diese reagieren offenbar bereits bei tieferer Temperatur (-50°C) unter Chinidin-Katalyse mit dem in der Lösung vorhandenen Methanol, was zu höheren Selektivitäten führt als eine Reaktion bei 0°C oder Raumtemperatur.

Da zudem der Katalysator quantitativ hinzugefügt werden muß, wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

Wir wendeten uns also wieder der Monoester-Gewinnung via α -Chymotrypsin-Katalyse zu. Der Enantiomerenüberschuss von $ee = 80\%$ für den Monoester **10** war jedoch für die weitere Synthese nicht ausreichend. Der Syntheseplan sah in der zweiten Hälfte der Synthese die Verknüpfung der Seitenkette mit dem Menthon **8** vor, das ebenfalls stereogene Zentren enthält. Bei Einsatz von nicht enantiomerenreinen Edukten käme es dadurch zur Bildung von Diastereomeren. Unterschiedliche Diastereomere zeigen jedoch ein unterschiedliches Konformationsverhalten und besitzen unterschiedliche ^1H -NMR-Signalsätze, die sich im entsprechenden Spektrum überlagern würden.

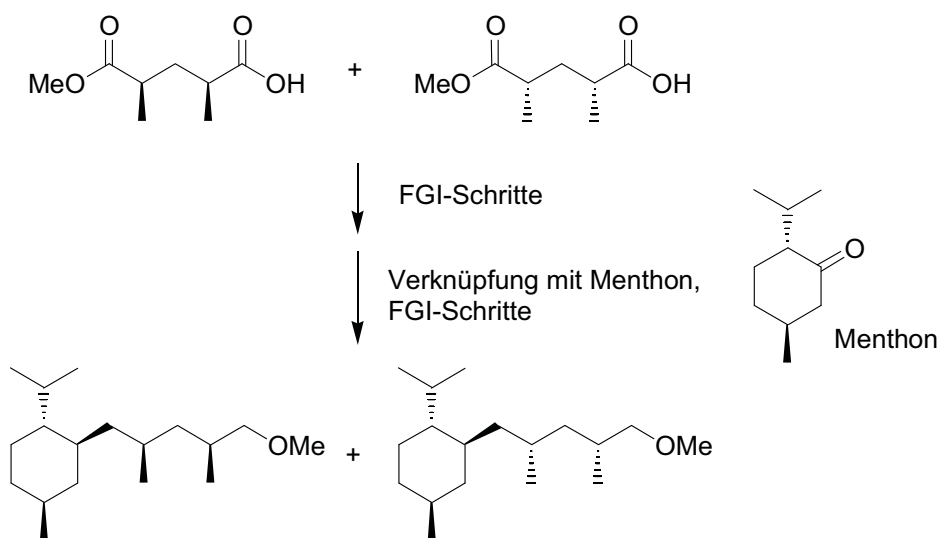


Abb. 2-25: Bildung eines Diastereomerengemisches

Ein großer Anteil des unerwünschten Minderenantiomers hätte folglich die geplante Konformationsanalyse gefährdet.

Deswegen wurde ein Weg gesucht, den Enantiomerenüberschuß von $ee = 80\%$ zu erhöhen. Dazu wurde der Monoester **10** mit *R*-(+)-Phenylethylamin zum entsprechenden Salz umgesetzt und die beiden entstandenen, diastereomeren Salze durch Kristallisation voneinander getrennt. ^[35]

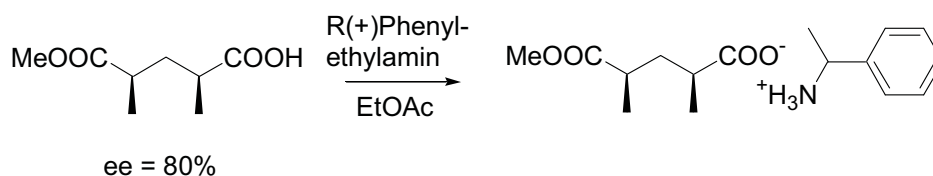


Abb. 2-26

10

16

Nach mehrfachem Umkristallisieren wurde die Säure wieder freigesetzt und der erreichte Enantiomerenüberschuß bestimmt. Dies geschah durch Darstellung des entsprechenden Amids 17.

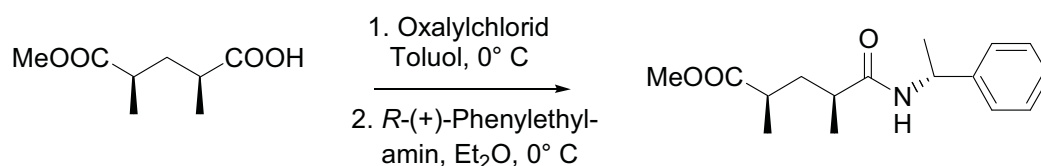


Abb. 2-27

10

17

Die Analyse mittels ¹H-NMR-Spektroskopie (500 MHz) zeigte einen Enantiomerenüberschuß von $ee = 98,5\%$, der sich für die folgenden Reaktionen als ausreichend erwies. Somit gelang die Darstellung des Monoesters 10 mit einem Enantiomerenüberschuß von $ee = 98\%$ aus dem Anhydrid 11 in einer Gesamtausbeute von 60%.

Für den weiteren Syntheseverlauf mußte die Carbonsäurefunktion in einen Alkohol überführt werden. Als Reduktionsmittel, das Ester toleriert, wurde Boran-Dimethylsulfid-Komplex gewählt, das den Monoester 10 nahezu quantitativ zum Hydroxyester 9 umsetzte^[36].

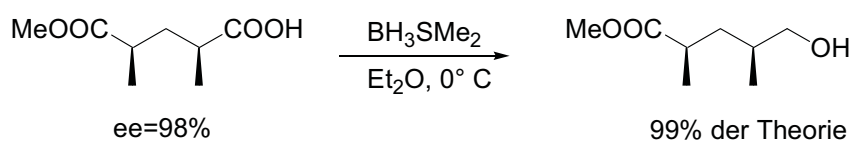


Abb. 2-28

10

9

Nach dem Aufkonzentrieren des Rohproduktes erhielt man ein farbloses Öl, das mit einigen farblosen Kristallen versetzt war. Die Menge der Kristalle nahm im Laufe einiger Stunden erkennbar zu. Ursache dafür war die Lactonisierung von 9 zu 18.

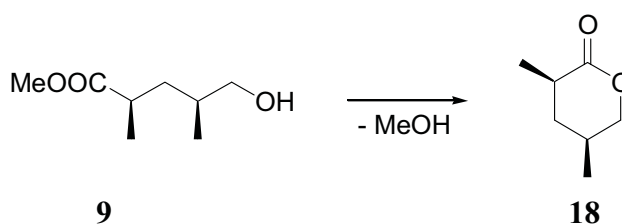


Abb. 2-29

9

18

Um die Lactonisierung so weit wie möglich zu vermeiden, wurde bei Wiederholung der Reduktion das Rohprodukt der Reduktion sofort und ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Als nächster Schritt in der Synthese war geplant, den in der vorangegangenen Stufe erzeugten Alkohol in einen Methylether umzusetzen.

Die meisten Reaktionen zur Überführung eines Alkohols in einen Ether folgen dem Reaktionsweg der WILLIAMSON'schen Ethersynthese. Man deprotoniert den Alkohol mit einer starken Base (z.B. NaH), um das entstandene Alkoholat dann mit einem Elektrophil, wie Methyljodid, umzusetzen.^[37]

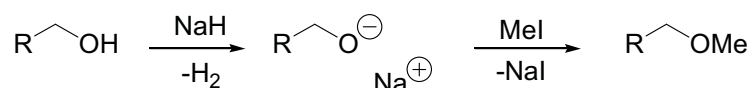


Abb. 2-30: Beispiel einer basischen Ethersynthese

Der skizzierte Weg hätte nicht zum Ziel geführt, da nach dem Deprotonieren die intramolekulare Cyclisierung zum Lacton **18** mit der intermolekularen Substitution konkurriert und erstere sich dabei wahrscheinlich durchgesetzt hätte.

Eine Reaktion im stark sauren Milieu verbot sich ebenfalls, da der Alkohol **9** auch durch Säurekatalyse lactonisiert wäre.^[20]

Daher wurde versucht, die Reaktion im leicht sauren Milieu mit Trichloracetimid säuremethylester unter Katalyse von BF₃-Etherat durchzuführen^[38-40]. Sie scheiterte allerdings genauso wie die Umsetzung im leicht basischen mit DMAP, Imidazol und Methyljodid.

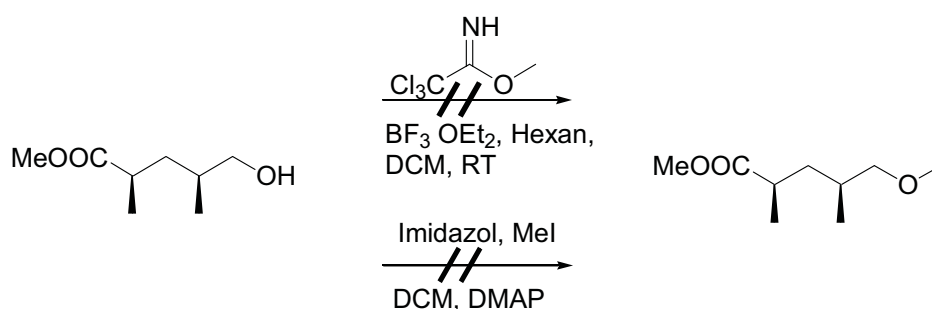


Abb. 2-31 **9**

19

Bei den beschriebenen Versuchen wurden nur Mischungen aus dem Edukt **9** sowie dem Cyclisierungsprodukt **18** erhalten. Deswegen wurde nach Methylierungsbedingungen gesucht, die auf eine Katalyse durch Säuren und Basen verzichten.

Eine Methylethersynthese, die unter neutralen Bedingungen abläuft, ist die Umsetzung mit Silber(I)-oxid in Methyljodid als Lösungsmittel.^[41]

Somit wurde der Alkohol **9** mit frisch hergestelltem Silber(I)-oxid versetzt und in Methyljodid zum Rückfluß erhitzt. Man erhielt den Methylether **19** in einer Ausbeute von 43% sowie das Lacton **18** in der gleichen Menge.

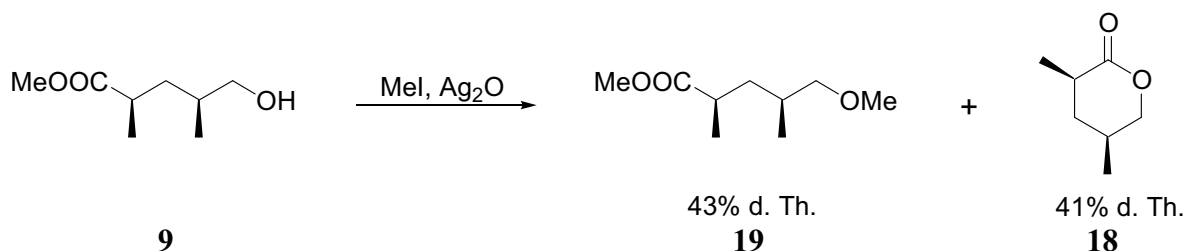


Abb. 2-32

Die Reaktion erwies sich als praktikabel, abgesehen von zwei gravierenden Nachteilen: Zum einen blieb die Ausbeute hinter den Erwartungen zurück, um so mehr, als daß kein Edukt zurückgewonnen wurde, sondern nur das Lacton **18**. Zum anderen ist das Reagenz Silber(I)-oxid zu teuer, um es auf einer so frühen Stufe einer Synthese in großer Menge zu verwenden.

Aus diesen Gründen wurde eine von MERZ^[42] entwickelte Methode zur Methylierung mit Hilfe eines Zweiphasensystems getestet.

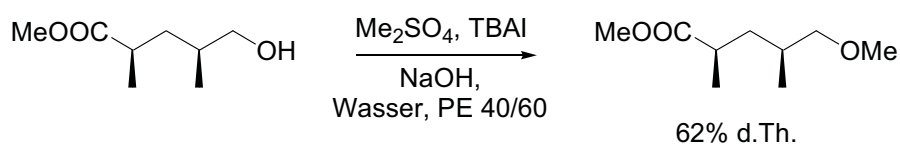


Abb. 2-33

Gemäß der Reaktionsvorschrift wurde der Alkohol **9**, gelöst in Petrolether, von geringen Mengen einer Base deprotoniert, die durch einen Phasentransferkatalysator in die organische Phase transportiert wurden. Das gebildete Alkoholat wurde sofort danach durch das langsam zutropfte Dimethylsulfat abgefangen.

Nach einigen Versuchen der Optimierung, vor allem in Bezug auf die Mengen an Base und Dimethylsulfat sowie die Zutropfgeschwindigkeit des Methylierungsmittels, erhielt man eine Ausbeute von 62% und als Nebenprodukt das Lacton **18** (ca. 25%).

Aufgrund der höheren Ausbeute, geringerer Kosten sowie der einfachen Trennung der beiden Produkte wurde bei weiteren Umsetzungen dieser Weg gewählt.

Um die Reaktion weiter zu optimieren, wurde versucht, erhaltenes Lacton auf gleiche Weise zum Methylether **19** umzusetzen.

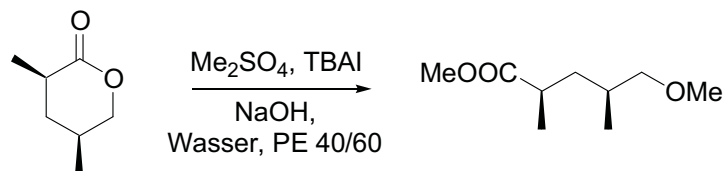


Abb. 2-34

18**19**

Die Umsetzung des Lactons **18** analog der vorangegangenen Methylethersynthese ergab eine Ausbeute von 41% bei Reisolierung von 36% des Lactons; somit war das zwischenzeitig unvermeidlich gebildete Lacton nicht für die weitere Synthese verloren.

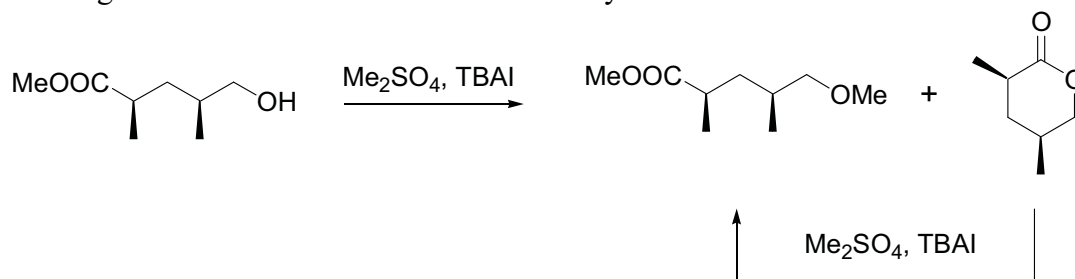


Abb. 2-35: Methylierung: direkt und durch Umsetzung des Nebenproduktes

Nachdem in Form des Methylethers eine funktionelle Gruppe vorhanden war, die die in der späteren Synthese geplanten Reaktionsbedingungen toleriert, sollte der verbleibende Ester reduziert werden.

Der zu reduzierende Ester im System **19** besitzt ein stereogenes Zentrum in der α -Position. α -Chirale Ester sind dafür bekannt, daß sie vor allem im Verlauf von Reduktionen, die üblicherweise in einem basischen Milieu stattfinden, epimerisierungsempfindlich sind.

Aus diesem Grund wurde als Reduktionsmittel Lithiumborhydrid verwendet, das α -chirale Ester ohne Epimerisierung reduziert^[43].

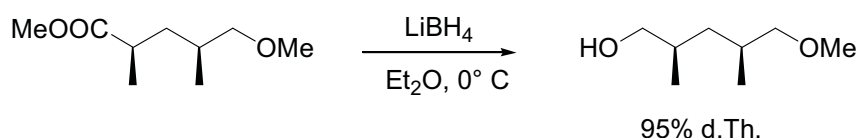


Abb. 2-36

19**20**

Man erhielt den Alkohol **20** in einer Ausbeute von 95%, der anschließend mit Triphenylphosphin, Iod und Imidazol zum entsprechenden Iodid weiter umgesetzt wurde.^[44]

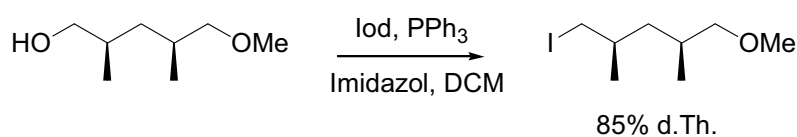


Abb. 2-37

20**21**

Die Synthese der Seitenkette **21** gelang somit in einer Gesamtausbeute von 21% in sechs Stufen, ausgehend vom *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid **11**.

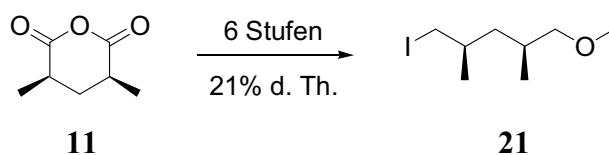


Abb. 2-38

2.5.2.2 Kupplung von Seitenkette und Ringsystem

Die Syntheseplanung sah vor, die Seitenkette **21** an Menthon **8** zu koppeln.

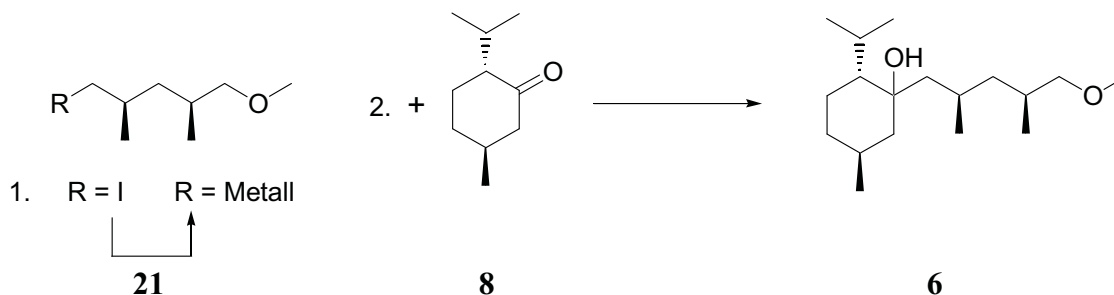


Abb. 2-39

Eine direkte Umsetzung der aus dem Iodid **21** einfach zu gewinnenden lithium-organischen Verbindung mit Menthon gelang nicht, da das Menthon von dieser schneller deprotoniert wird, als es sie addiert^[45].

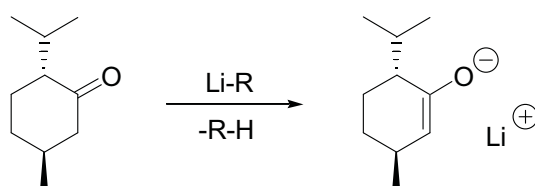


Abb. 2-40: Deprotonierung des Menthons

Folglich mußte die im ersten Schritt erzeugte lithiumorganische Verbindung so ummetalliert werden, daß eine weniger basische, aber noch ausreichend nukleophile Spezies entstand.

Eine Möglichkeit dafür ist die Umsetzung mit Certrichlorid zur cerorganischen Verbindung. Von diesen Verbindungen ist bekannt, daß sie nur als Nukleophil und nicht als Base wirken^[46].

Das dafür zu verwendende Certrichlorid muß selbstverständlich wasserfrei sein, um das intrinsische Ablöschen der metallorganischen Verbindung zu verhindern. Da kommerziell erhältliches, „wasserfreies“ Certrichlorid nicht reaktiv genug ist und deshalb nicht eingesetzt werden kann, wurde das Heptahydrat des Certrichlorids verwendet und nach einer literaturbekannten Methode getrocknet^[47].

Zur Synthese des Kupplungsproduktes **6** wurde das Iodid **21** mit *tert*-Butyllithium bei -78°C umgesetzt und dann auf -40°C erwärmt. Ohne die Erwärmung war der Umsatz des Iod-Lithiumaustauschs nicht vollständig. Das Produkt wurde anschließend durch Certrichlorid ummetalliert und an Menthon **8** addiert.

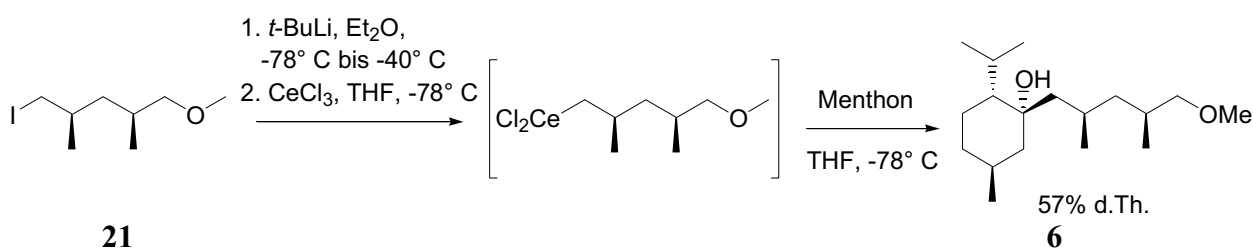


Abb. 2-41

Man erhielt das Produkt in einer Ausbeute von 57% in diastereomerenreiner Form. Die Konfiguration des neu gebildeten stereogenen Zentrums wurde nicht explizit bestimmt. Da der rückseitige Angriff auf die Carbonylgruppe des Menthons durch die benachbarte, sterisch anspruchsvolle Isopropylgruppe behindert wird, ist anzunehmen, daß die Seitenkette äquatorial und der neue gebildete Alkohol axial steht.

2.5.2.3 Dehydroxylierung des Alkohols **6**

Die Syntheseplanung sah als letzte Reaktion zur Synthese der Zielverbindung **3** die Dehydroxylierung des Alkohols **6** vor.

Dabei mußte das Proton, das an Stelle der Hydroxygruppe tritt, so eingeführt werden, daß die Seitenkette nach dem Ende der Reaktion äquatorial.

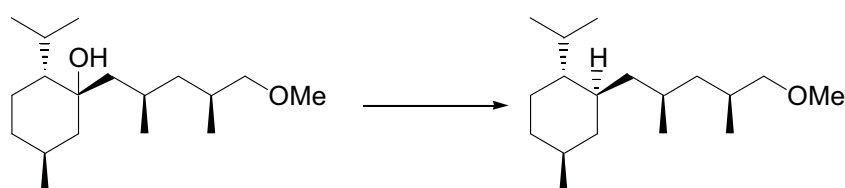


Abb. 2-42

Die meisten Dehydroxylierungen tertiärer Alkohole verlaufen über Carbokationen als Zwischenstufen^[48]. Dabei wird der Alkohol in eine gute Abgangsgruppe überführt und dann abgespalten. Das entstehende Carbokation wird anschließend mit Hilfe einer Hydridquelle abgefangen.

Im Falle der Verbindung **6** könnte auf die Überführung der Hydroxylgruppe in eine bessere Abgangsgruppe verzichtet und die Hydroxylgruppe sauer eliminiert werden, da das entstehende Kation tertiär ist und somit gut stabilisiert wird.

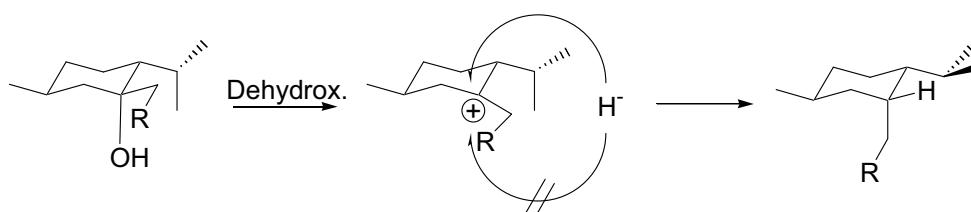


Abb. 2-43: Hydridangriff auf Carbokation: Abschirmung der Unterseite

Der Angriff des Hydrids auf das Kation wird von der in α -Stellung äquatorial stehenden Isopropylgruppe gelenkt. Diese schirmt die Unterseite ab und erzwingt so den Angriff von der Oberseite. Ein solcher Reaktionsverlauf führt zu dem ungewünschten Produkt, bei dem die Seitenkette axial und nicht äquatorial steht.

Diese Modellvorstellung wird durch Untersuchungen von GANEM^[49] bestätigt, die sich mit der Steuerung eines Hydridangriffs auf ein sp^2 -Zentrum in einem Cyclohexanring befassen.

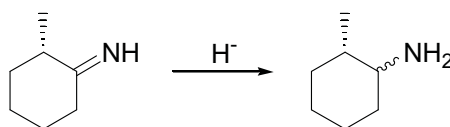


Abb. 2-44: Steuerung des Hydridtransfers

Diese Untersuchung ergab, daß bereits eine Methylgruppe in α -Stellung ausreicht, um bei Natriumcyanoborhydrid als Hydridquelle ein Verhältnis von 33:67 ($H_{ax} : H_{äq}$) zu erreichen, bei sterisch anspruchsvolleren Hydridendonatoren stieg das Verhältnis sogar bis auf 3:97 ($H_{ax} : H_{äq}$).

Da die in unserem System dirigierende Isopropylgruppe einen noch höheren sterischen Anspruch als die von GANEM zur Steuerung des Hydridangriffs genutzte Methylgruppe besitzt, war der dargestellte Weg der Dehydroxylierung nicht gangbar.

Ein Carbokation sowie alle Systeme, die leicht zu einem solchen führen, bergen aber noch eine weitere Gefahr in sich.

Carbokationen können sich durch Eliminierung eines Protons in ein Olefin umwandeln. Dabei entsteht bevorzugt das am höchsten substituierte Produkt (s. Abb. 2-45).

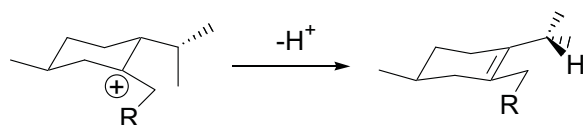


Abb. 2-45: Eliminierung

Der äquatoriale Angriff des Hydrids einerseits und die Neigung zur Olefin-Bildung andererseits machen somit eine Eliminierung des Alkohols via S_N1 -Reaktion, also über ein Carbokation, für unsere Zwecke ungeeignet.

Eine radikalische Eliminierung, durch die die aufgeführten Probleme vermieden worden wären, war bereits im Rahmen meiner Diplomarbeit^[26] untersucht worden. Die Umsetzung von 1-Isopropylmenthol mit Chlorthioameisensäure-O-phenylester (BARTON-Desoxygenierung) zeigte keinen Umsatz, so daß der für die Radikalreaktion nötige Vorläufer nicht gewonnen wurde. Bei einem Versuch der Umsetzung des Bromids **22**, das durch Umsetzung des Alkohols **23** mit Bromwasserstoff gewonnen wurde, mit Tributylstannan und AIBN wurde ein hoher Anteil des ungewünschten Diastereomers mit axial stehender Seitenkette gefunden.

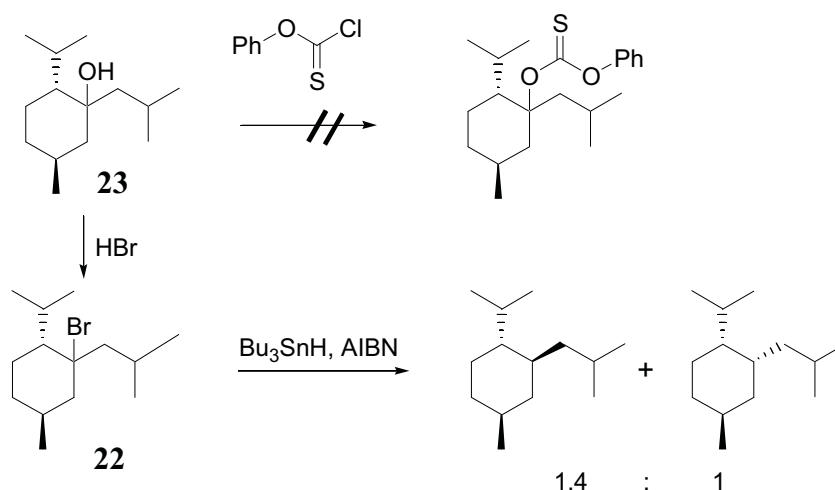


Abb. 2-46: Versuche zur radikalischen Dehydroxylierung

Als dritter Weg neben der kationischen und der radikalischen Dehydroxylierung wurde eine anionische Dehydroxylierung getestet.

Da sich ein Anion am einfachsten durch einen Halogen-Metall-Austausch erzeugen läßt, sollte die Hydroxyfunktion in ein Bromid überführt werden.

Dazu wurde der Alkohol **6** mit gasförmigem Bromwasserstoff umgesetzt.

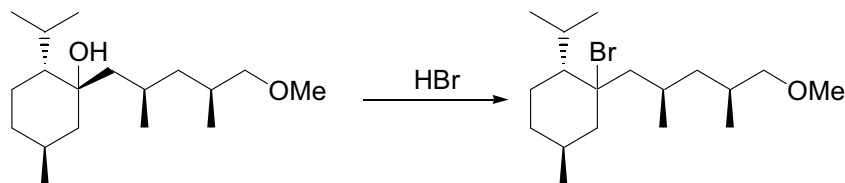


Abb. 2-47 **6**

22

Aufgrund der Tatsache, daß das entstandene Produkt, ein tertiäres Bromid, wie oben beschrieben stark zur Eliminierung neigt, wurde es sofort weiter umgesetzt.

Für die folgenden Umsetzungen gingen wir von der Vorstellung aus, daß sich ein aus dem Bromid erzeugtes Anion wie in Abb. 2-48 anordnet.

Wir hofften, daß sich bei tiefen Temperaturen ein Gleichgewicht ausbilden würde, bei dem der größere Rest, also die Seitenkette, die sterisch günstigere äquatoriale Position einnimmt und diese Position auch nach der Addition eines Protons beibehält.

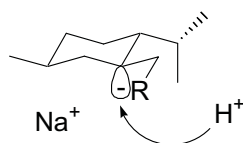


Abb. 2-48: erwartete reaktive Zwischenstufe

Der Halogen-Metall-Austausch wurde mit elementarem Natrium in THF durchgeführt und das Reaktionsgemisch bei -100°C mit Methanol abgelöscht.

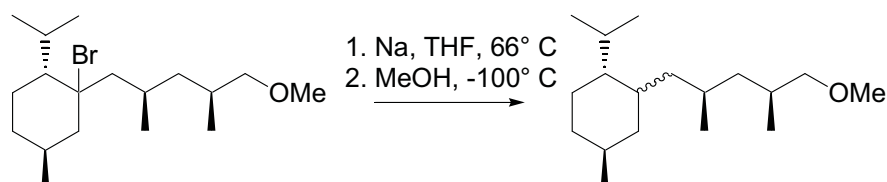


Abb. 2-49

22

3

Man erhielt ein Produktgemisch, das säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnte.

Allerdings waren im ^{13}C -NMR-Spektrum drei Signale im Doppelbindungsbereich vorhanden. Dies zeigte, daß mindestens zwei Eliminierungsprodukte entstanden waren. Um sie abzutrennen, wurde das Produktgemisch mit Ozon und anschließend mit Triphenylphosphin behandelt. Die Nebenprodukte, die Doppelbindungen enthielten, wurden auf diese Weise zur entsprechenden Dicarbonylverbindung oxidiert.

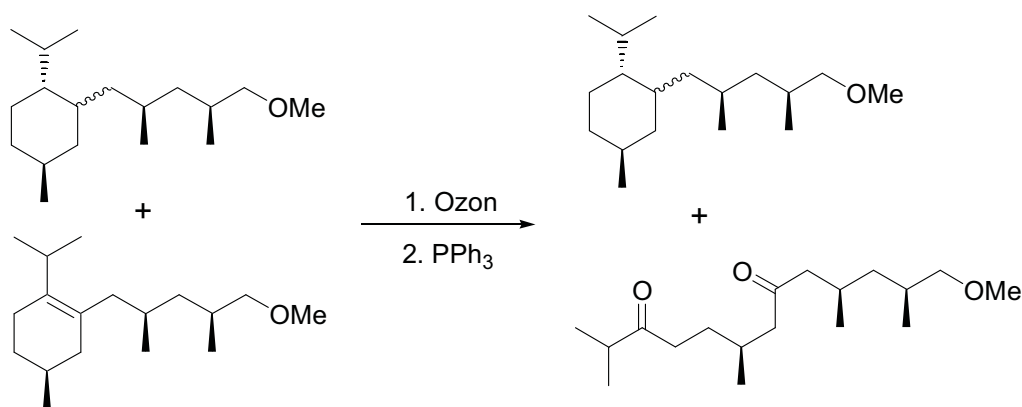


Abb. 2-50: Oxidation der durch Eliminierung entstandenen Nebenprodukte

Die Oxidationsprodukte ließen sich anschließend leicht chromatographisch abtrennen. Nach der Abtrennung blieb aber immer noch ein Produktgemisch zurück, wobei das exakte Verhältnis der beiden Diastereomere *R*- und *S*-3 mangels sicherer Zuordnung nicht bestimmt werden konnte. Die Diastereomere lagen jedoch in ungefähr gleichem Verhältnis vor.

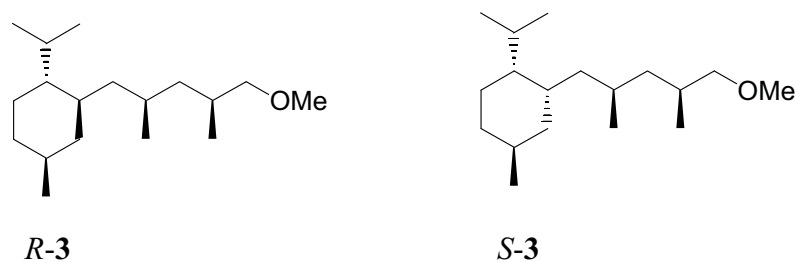


Abb. 2-51: Diastereomerengemisch

Zur Aufreinigung wurden präparative RP-HPLC, HPLC und MPLC getestet. Es wurde jedoch keine Trennung beobachtet.

Die Ursache dafür ist die Tatsache, daß die Polarität der Diastereomere *R*-3 und *S*-3 hauptsächlich durch die Methyletherfunktion bestimmt wird, während die unterschiedliche Konfiguration des zuletzt aufgebauten Stereozentrums am Menthylring keinen signifikanten Einfluß auf die Polarität besitzt. Dadurch ist jede chromatographische Trennung, die auf Polaritätsunterschieden beruht, bei diesem Diastereomerengemisch nicht durchführbar.

Eine Trennung mittels Destillation war aufgrund des geringen Siedepunktsunterschieds ebenfalls nicht erfolgreich.

Da sich eine Trennung der Diastereomere als unmöglich erwies, wurde durch Optimierung der Reaktionsbedingungen versucht, das Zielmolekül **3** mit einem möglichst hohen Diastereomerenüberschuß zu synthetisieren. Es wurden verschiedene Änderungen der Reaktionsbedingungen getestet, zum Beispiel eine Erhöhung der Temperatur, bei der die natriumorganische Verbindung mit Methanol umgesetzt wird, auf -78°C .

Diese Änderung führte, wie auch die Verwendung von Naphthylsodium statt elementarem Natrium als Metallierungsmittel, zu keinem besseren Ergebnis in Bezug auf das Diastereomerenverhältnis von *R*-**3** und *S*-**3**.

2.5.2.4 Analyse der Ursachen für das Diastereomerenverhältnis

Die festgestellte, geringe Selektivität in Bezug auf die Stellung des addierten Protons am Ring steht auf den ersten Blick in Widerspruch zu dem Ergebnis, daß dieselbe Reaktionsführung am Modellsystem **22** im Rahmen meiner Diplomarbeit reproduzierbar zu einem Diastereomerenverhältnis von 3,6:1 geführt hat.

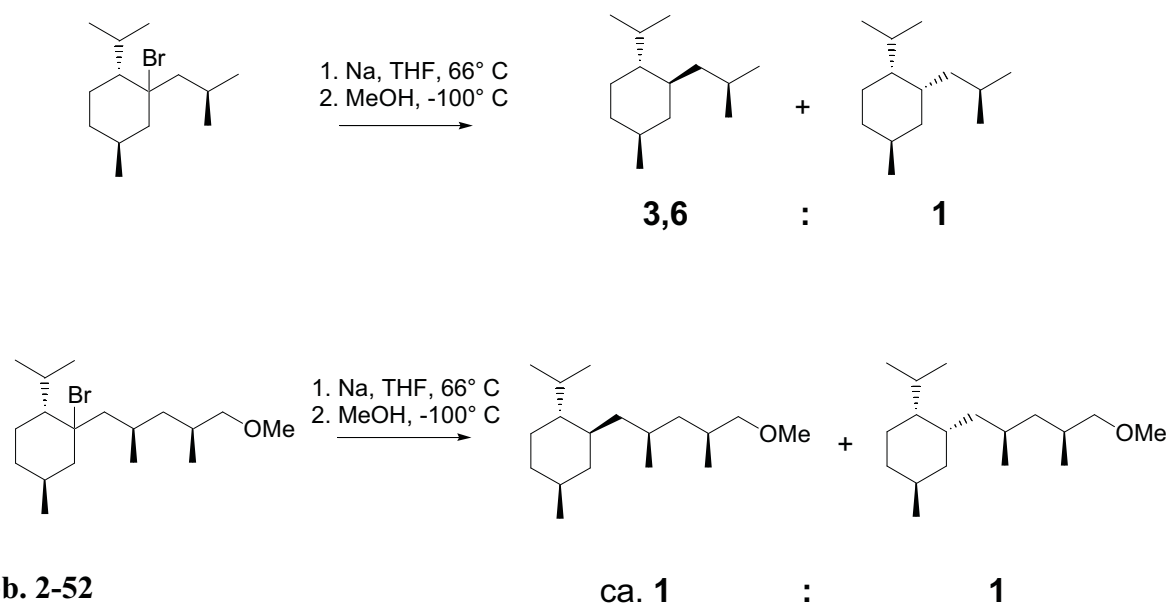


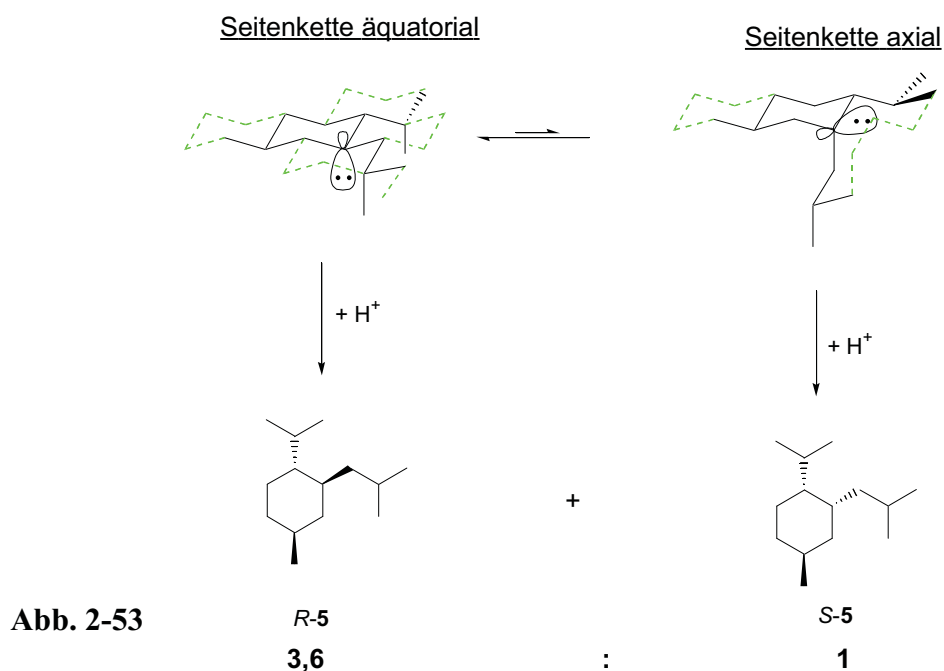
Abb. 2-52

Eine Erklärung für die geringe Selektivität liefert die Betrachtung des Zwischenprodukts, das die Konfiguration des Stereozentrums an C-1 bestimmt. Das entscheidende Zwischenprodukt ist das Anion, also die natriumorganische Verbindung.

Die Addition des Protons an das durch den Brom-Natrium-Austausch erzeugte Carbanion erfolgt üblicherweise unter Retention, so daß sich die Konformationen des Produktes und des Zwischenprodukts gleichen.

Entscheidend für die Konfiguration des neu entstandenen Stereozentrums ist somit, ob sich die Seitenkette der carbanionischen Spezies äquatorial oder axial stellt. Die Verhältnis von Anionen mit äquatorialer und axialer Seitenkette hängt davon ab, welches der beiden Anionen energetisch günstiger ist.

Es wurde erwartet, daß sich in einem Gleichgewicht die Seitenkette in die sterisch günstigere, äquatoriale Position begibt. Die Synthese der Verbindung **5** in meiner Diplomarbeit ergab ein Verhältnis von *R*-**5** und *S*-**5** von 3,6:1. In der Synthese dieser Verbindung war die Steuerung der Stellung der Seitenkette offensichtlich erfolgreich.



Das Diastereomerenverhältnis beim Umsetzen der natriumorganischen Verbindung mit Methanol zu der Verbindung (*R,S*)-**3** zeigt aber, daß es noch weitere Faktoren gibt, die die Lage des Gleichgewichts zwischen den beiden carbanionischen Spezies beeinflussen.

Eines der konformationsbestimmenden Prinzipien von Kohlenwasserstoffketten ist, daß die sterisch anspruchsvollste Gruppe die Position *trans* zum Rest der Kette bevorzugt. Ein Abknicken der Kette ist damit energetisch ungünstig.

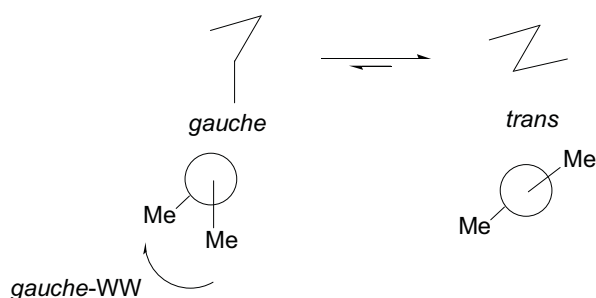


Abb. 2-54: Bevorzugung einer Kette in *trans*-Stellung

Um zu vergleichen, in wie weit die einzelnen Anionen destabilisiert werden, soll die Zahl der *gauche*-Wechselwirkungen in den flexiblen Bereichen der beiden Systeme bestimmt werden.

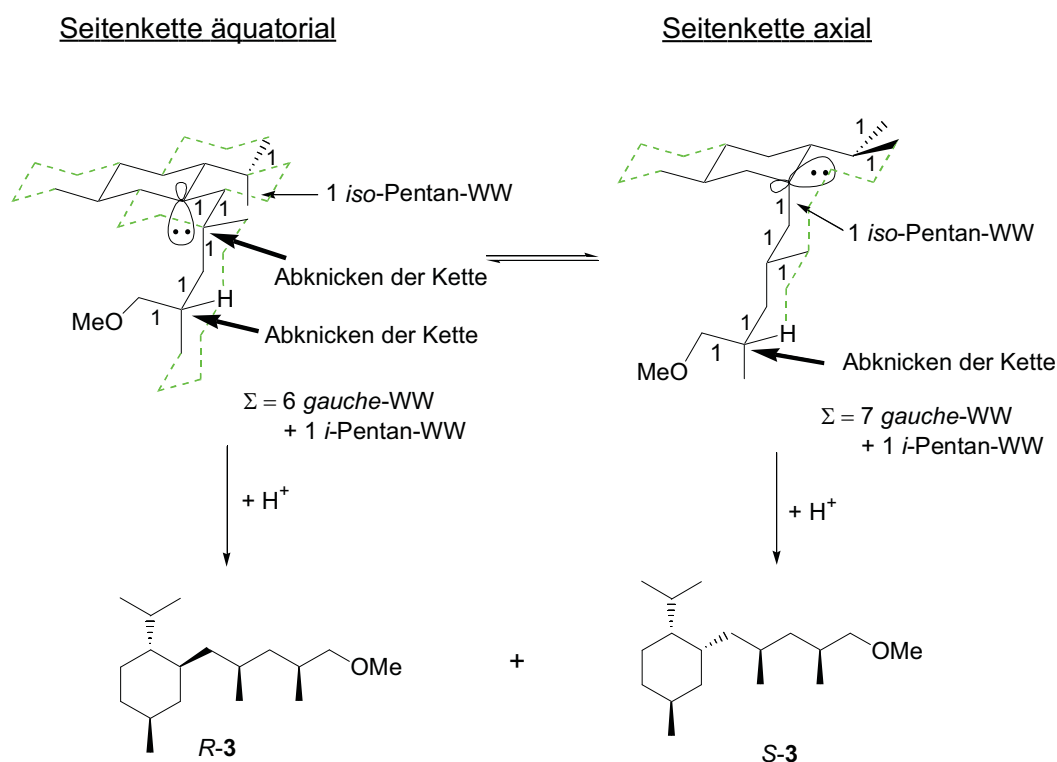


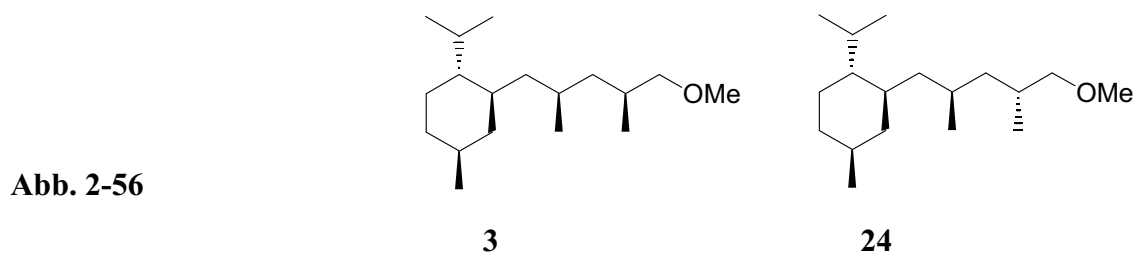
Abb. 2-55: Unterschiedliche Wechselwirkungen, die die beiden Anionen destabilisieren

Werden die Summen der destabilisierenden Wechselwirkungen betrachtet, so resultiert, daß im Anion mit äquatorialer Seitenkette 6 *gauche*- und 1 *iso*-Pentan-Wechselwirkungen wirksam sind. Das Anion mit axialer Seitenkette zeigt demgegenüber 7 *gauche*- und 1 *iso*-Pentan-Wechselwirkungen. Somit beträgt die Differenz der destabilisierenden Wechselwirkungen der beiden Anionen nur 1 *gauche*-Wechselwirkung.

Dieser Unterschied ist mit 2-4 kJ/mol (s. S.7) zu gering, um ein nennenswerte Bevorzugung des Anions mit äquatorialer Seitenkette zu bewirken.

Allerdings ergibt der Vergleich der Zahl der *gauche*-Wechselwirkungen alleine kein vollständiges Bild der Destabilisierung zweier Konformationen. Um abzuschätzen, ob es energetisch relevant ist, wie häufig eine Seitenkette bei gleicher Zahl an *gauche*-Wechselwirkungen abknickt, wie häufig also der die Kette fortführende Rest einer *gauche*-Wechselwirkung unterliegt, wurden die folgenden MONTE-CARLO-Simulationen durchgeführt.

Berechnet wurden die Konformerenverteilungen der Moleküle **3** und **24**, die sich in der Konfiguration eines stereogenen Zentrums unterscheiden. Die unterschiedliche Konfiguration führt in der Verbindung **3** dazu, daß die Kette im Grundzustand zweimal abknickt, während es im Grundzustand der Verbindung **24** nur einmal der Fall ist.



Häufigkeit des Abknickens der Seitenkette	2	1
Population des Grundzustandes [%]	77,9	82,7
Abstand zum nächst höheren Konformer [kJ/mol]	4,73	5,88

Die Verbindung **24**, in der die Kette nur einmal abknickt, weist einen höheren Abstand zwischen Grundzustand und nächst höherem Konformer auf als die Verbindung **3**. Der höhere Abstand führt zu einer stärkeren Population des Grundzustandes.

Überträgt man diese Betrachtungen auf das Gleichgewicht der Anionen mit axialer bzw. äquatorialer Seitenkette (s. S. 36), so erkennt man, daß im Anion mit äquatorialer Seitenkette diese zweimal, im Anion mit axialer Seitenkette diese nur einmal abknickt. Dieser Unterschied destabilisiert das Anion mit äquatorialer Seitenkette um zusätzlich ca. 1 kJ/mol, so daß die geschätzte Energiedifferenz der Anionen von 2-4 kJ/mol auf 1-3 kJ/mol sinkt. Dieser geringe Unterschied läßt jedoch keine merkliche Bevorzugung eines der beiden Diastereomere erwarten.

Somit ist das ungünstige Diastereomerenverhältnis zwischen *R*-**3** und *S*-**3** auf konformative Einflüsse zurückzuführen.

Da es sich im Rahmen der Synthese zeigte, daß das Zielmolekül **3** nicht diastereomerenrein zu erhalten war und das Diastereomerengemisch (*R,S*)-**3** nicht aufgereinigt werden konnte, sollte versucht werden, die Konformation der Verbindung *R*-**3** anhand des Diastereomerengemisches zu ermitteln.

Es existieren in der NMR-Spektroskopie diverse Möglichkeiten, auch aus Produktgemischen, deren Signale sich im ^1H -NMR-Spektrum überlagern, die Kopplungskonstanten zu bestimmen.

Zu diesem Zweck wird das gekoppelte SELINCOR (Selective Inverse H, C Correlation via $^1J(\text{C,H})$)^[50] genutzt.

In diesem Experiment wird ein Kohlenstoffatom durch Einstrahlen seiner Frequenz selektiert und die direkt daran gebundenen Protonen durch Messung der ^{13}C -Satelliten analysiert.

Die Grenzen der Methode liegen darin, daß das eingestrahlte Signal eine gewisse Breite besitzt. Somit stören ^{13}C -Signale, die im Spektrum näher als 3 ppm zum selektierten Signal liegen, da sie zusammen angeregt werden.

Das synthetisierte System besitzt 18 Kohlenstoffatome, von denen 16 keinen Kontakt zu Heteroatomen aufweisen. Da zudem durch die Diastereomere zwei Signalsätze von annähernd gleicher Höhe vorhanden sind, zeigte das Spektrum 36 Signale zwischen 15 und 40 ppm. Die daraus resultierende Überlagerung der Kohlenstoff-Signale verhinderte eine Anwendung der SELINCOR-Methode.

2.5.2.4 Versuch der Synthese über Umkehrung der Polarität

Die Synthese der Zielverbindung **3** mittels der in der Retrosynthese skizzierten Reaktionsfolge führte zu einem Diastereomerengemisch, an dem die geplante Konformationsanalyse nicht durchführbar war. Deswegen wurde ein anderer Syntheseweg erprobt. Statt eines nukleophilen Angriffs der Seitenkette an ein elektrophiles Zentrum am Menthon, gefolgt von einer Dehydroxylierung, sollte eine Umkehrung der Polaritäten versucht werden.

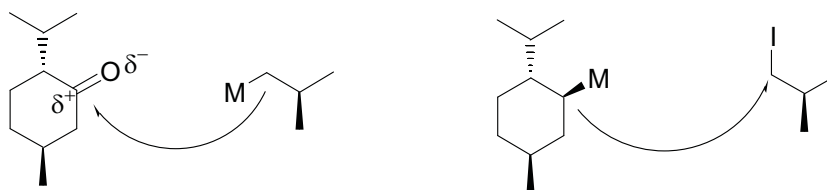
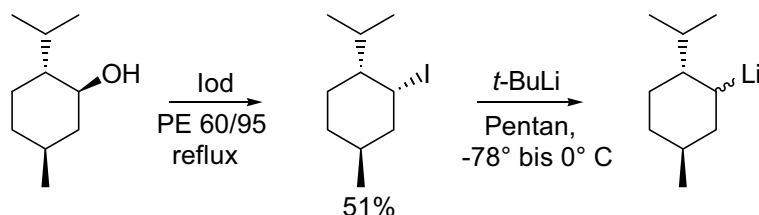


Abb. 2-57: Umkehrung der Polaritäten bei der Verknüpfung von Seitenkette und Ringsystem

Von der Umkehrung der Polaritäten wurde eine Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses erhofft. Es wurde erwartet, daß sich die vermutete äquatoriale Stellung des Metalls M am Ring im Diastereomerenverhältnis des Produktes wiederfindet.

Um diese Synthesevariante zu erproben wurde Isobutylmenthan **25** als Modellverbindung gewählt, weil dessen spektroskopische Daten aus meiner Diplomarbeit^[26] bekannt waren.

Abb. 2-58 **26****27****28**

Menthol wurde mit elementarem Iod umgesetzt, worauf man unter Inversion das Iodid **27** erhielt. Daraufhin wurde durch einen Iod-Lithium-Austausch Menthylolithium **28** erzeugt. Es wurde erwartet, daß sich ein Gleichgewicht zwischen den Isomeren mit einer axialen und einer äquatorialen Stellung des Lithiums ausbildet.

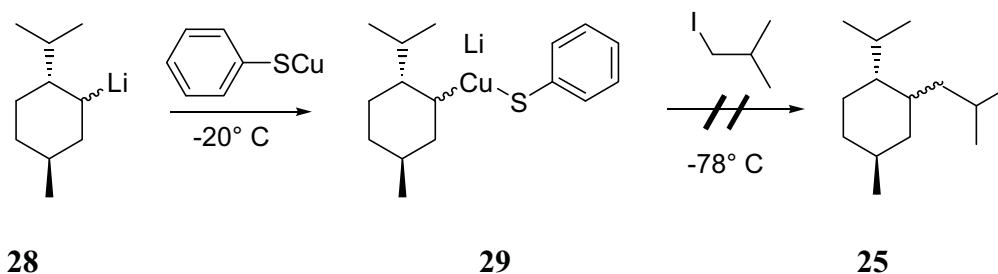
**28****29****25**

Abb. 2-59

Einer Vorschrift von POSNER folgend^[51] wurde das Menthylolithium **28** nacheinander mit frisch synthetisiertem Kupferthiophenolat^[52] und Isopropyliodid umgesetzt, ohne daß ein Produkt erhalten wurde.

Die erhoffte Verknüpfung von Ringsystem und Seitenkette durch Umkehrung der Polaritäten führte nicht zum Produkt **25** und stellte somit keinen gangbaren Weg zur Synthese des Zielmoleküls **3** dar.

Eine zu diesem Zeitpunkt noch nicht veröffentlichte Reaktionsführung von KNOCHEL würde evtl. eine Möglichkeit zur Synthese des Produktes **3** bieten. Auch dieser Weg beruht, verglichen mit der in der Retrosynthese angestrebten Methode, auf einer Umkehrung der Polaritäten.^[53]

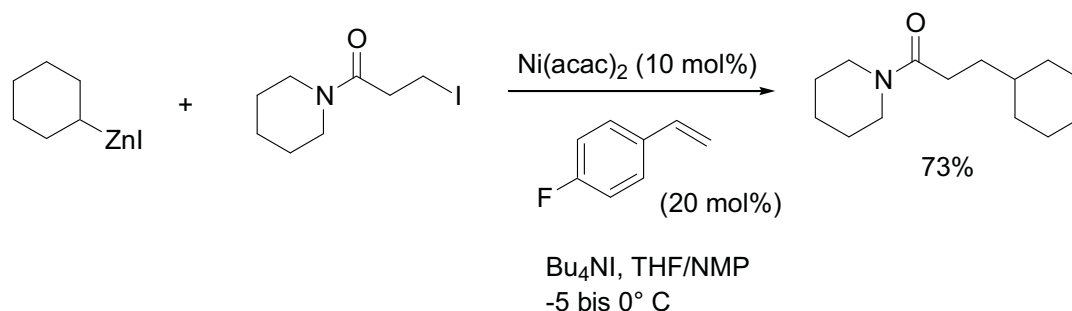


Abb. 2-60: alternativer Reaktionsweg nach Knochel^[53]

Der zuerst getestete Reaktionsweg führte zu einem Diastereomergemisch (*R,S*)-**3**.

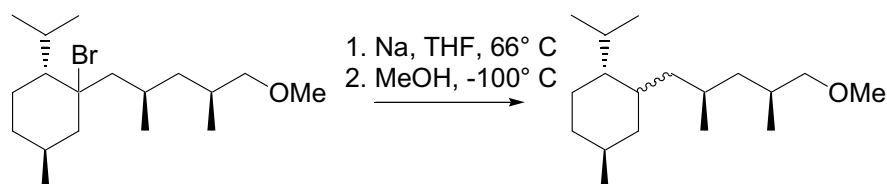


Abb. 2-61 22

(*R,S*)-**3**

Es erwies sich als unmöglich, dieses Gemisch der Diastereomere (*R,S*)-**3** zu trennen oder soweit anzureichern, daß eine Konformationsanalyse möglich war.

Da weitere Versuche der Synthese der enantiomerenreinen Verbindung **3** ohne Aussicht auf Erfolg waren, wurde zu diesem Zeitpunkt beschlossen, das Projekt zu beenden.

2.6 Zusammenfassung des ersten Teils

Ziel des ersten Teils dieser Arbeit war die Untersuchung der Konformation flexibler Kohlenwasserstoffketten.

In flexiblen Ketten, die im 1,3,5...-Abstand isotaktisch substituiert sind, tritt eine konformationelle Induktion auf, bei denen eine Gruppe der Kette die Konformation der anderen Bereiche der Kette bestimmt.

Die ersten Arbeiten auf diesem Gebiet waren durch SCHOPFER anhand von Systemen durchgeführt worden, bei denen sich die Induktion über eine Vermeidung von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen zwischen Sauerstoff- und Kohlenstoffatomen fortpflanzte.

Als Induktorgruppe diente dabei ein substituierter 1,3-Dioxanring. Durch die energetisch günstige Sesselkonformation des Rings stehen dessen Substituenten in einer definierten Anordnung zueinander. Diese Anordnung steuert die Konformation des Bereichs der Kette, der an das Ringsystem geknüpft ist. Die so festgelegte Konformation steuert wiederum die Konformation des folgenden Teils der Kette.

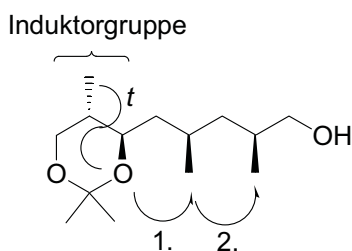


Abb. 2-62: Induktionsübertragung

Anhand der untersuchten Systeme konnte von SCHOPFER die Wirksamkeit der Induktion nachgewiesen werden, es wurden jedoch unbefriedigende Konformationspräferenzen gemessen.

Ursache für die geringen Präferenzen war die *syn*-Pentan-Wechselwirkung zwischen Kohlenstoff und Sauerstoff, die eine geringere Steuerungsfähigkeit besitzt als eine *syn*-Pentan-Wechselwirkung zwischen zwei Kohlenstoffatomen.

Um ein System mit einer Induktion über C-C-*syn*-Pentan-Wechselwirkungen zu untersuchen, sollte die folgende Verbindung synthetisiert und ihre Konformation bestimmt werden.

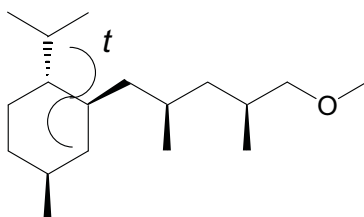


Abb. 2-63: Zielmolekül

Durch Kraftfeldrechnungen konnte für die Zielverbindung eine Konformerenpräferenz von 78% bestimmt und somit gezeigt werden, daß die dem Modell der Induktion zugrunde liegenden Modellvorstellungen theoretisch zutreffend sind.

Die Synthese der Zielverbindung **3** gelang in neun Stufen ausgehend von *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid **11** mit einer Gesamtausbeute von 7%, wobei ein Diastereomengemisch erhalten wurde.

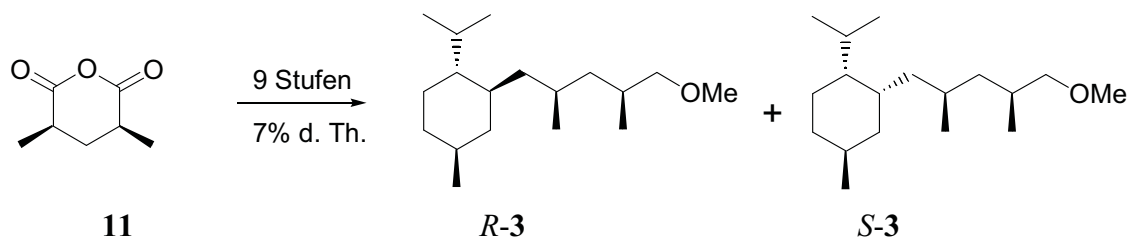


Abb. 2-64

Das erhaltene Diastereomengemisch ließ sich aufgrund der sehr ähnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften nicht aufreinigen und eine Analyse der konformativen Eigenschaften von **R-3** erwies sich im Gemisch mit **S-3** als nicht durchführbar.

Aus diesen Gründen konnte eine experimentelle Bestätigung der berechneten konformativen Eigenschaften des Zielmoleküls **3** nicht erhalten werden.

Eine Untersuchung der konformativen Eigenschaften von Systemen, die eine noch größere Zahl von Segmenten besitzen als das synthetisierte Zielmolekül, erschien vor dem Hintergrund der erhaltenen Ergebnisse als nicht durchführbar.

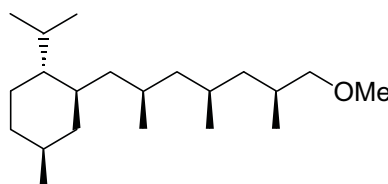


Abb. 2-65: Modell zur Induktion über drei Segmente

Um die in diesem Teil gewonnenen Erfahrungen mit der Synthese von *syn*-2,4-Dimethylpentyl-Derivaten weiter nutzen zu können, wurde beschlossen, sie in ein anderes Projekt unseres Arbeitskreises einzubringen, das ebenfalls auf der Konformationspräferenz von 2,4-dimethylierten Alkanketten beruht, der Synthese und Untersuchung von flexiblen, aber konformativ präorganisierten C_n-symmetrischen Rezeptoren.

3. Zweiter Teil: Präorganisierte Anionenrezeptoren

3.1 Einführung in den zweiten Teil

Bei nahezu allen Stoffwechselvorgängen im Körper von Lebewesen spielen Anionen eine wesentliche Rolle.

Die daran beteiligten Ionen haben die unterschiedlichsten Symmetrien. Man findet sphärische Ionen (z.B. Chlorid), planare C_3 -symmetrische Ionen (z.B. Nitrat und Carbonat) und tetraedrische Ionen (z.B. Phosphat). Neben diesen anorganischen Ionen existieren im Körper große, organische Anionen, von denen Adenosintriphosphat im Energiestoffwechsel die zentrale Rolle spielt. Insgesamt gehören mehr als die Hälfte der Substrate und Cofaktoren von Enzymen ebenfalls der Gruppe der Anionen an. ^[54]

Viele Stoffwechselvorgänge *in vivo* sind auf optimale Konzentrationen bzw. Konzentrationsgradienten der beteiligten Ionen angewiesen. Treten Abweichungen auf, so können die Prozesse nur eingeschränkt oder gar nicht ablaufen. Erkrankungen bis hin zum Tod sind die Folge. Ein Beispiel dafür ist die Stoffwechselkrankheit Mukoviszidose^[55-58], bei der eine zu hohe Chloridionen-Konzentration in der Lunge zu einer starken Schleimabsonderung führt. Die davon betroffenen Personen leiden unter Erstickungsanfällen und haben eine deutlich verringerte Lebenserwartung.

Ein weiteres Anion, das dem Körper Probleme bereiten kann, ist das Nitrat, welches als Folgeprodukt von Konservierungsmitteln oder infolge von Überdüngung durch Lebensmittel in den menschlichen Körper gelangt und im Verdacht steht, Krebserkrankungen zu begünstigen. Somit ist es eine lohnende Aufgabe, nach Möglichkeiten zu suchen, bestimmte Ionen in Lösung gezielt zu komplexieren und so Einfluß auf ihre Konzentration zu nehmen.

Grundbedingung für jede Erkennung von Molekülen ist eine Wechselwirkung der beteiligten Partner. Diese kann bei Anionen im Körper in der Regel auf einer Wasserstoffbrückenbindung mit einer so genannten Haftgruppe des Rezeptors beruhen.

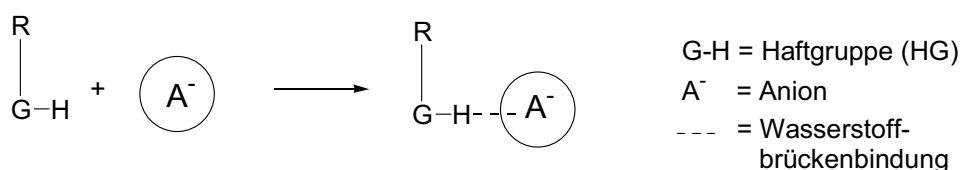


Abb. 3-1: Bindung eines Anions an eine Haftgruppe

Als Haftgruppen werden neben Pyrrolen üblicherweise Amide oder Harnstoffe verwendet, die durch das Anbringen elektronenziehender Gruppen in ihrer Bindungsstärke noch verbessert werden können.

Neben diesen ungeladenen Haftgruppen findet man, vor allem bei künstlichen Rezeptoren, geladene Haftgruppen genutzt. Beispiele hierfür sind Ammoniumfunktionen und Guanidiniumgruppen, bei denen zusätzlich zu Wasserstoffbrückenbindungen elektrostatische Wechselwirkungen die Bindung an Anionen stabilisieren.

Die meisten in der Literatur beschriebenen Rezeptoren nutzen zudem einen Chelateffekt, indem sie mehrere Haftgruppe kooperativ nutzen, um einen Gast komplexieren.

Während sich die verwendeten Haftgruppen auf eine vergleichsweise übersichtliche Gruppe beschränken, sind die genutzten Rezeptorgrundgerüste sehr unterschiedlich.

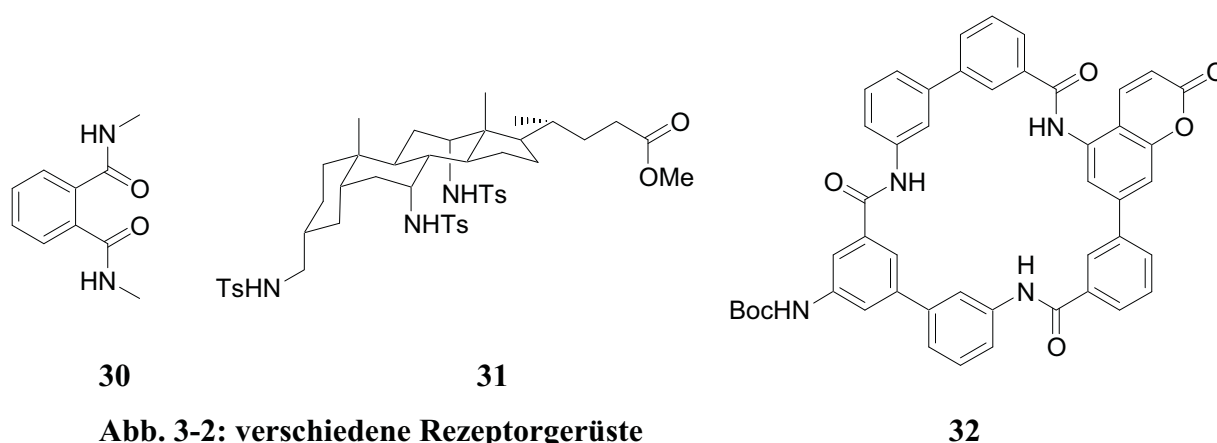


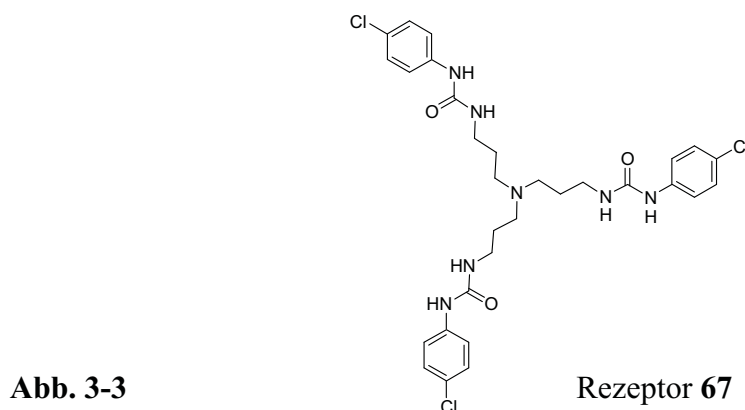
Abb. 3-2: verschiedene Rezeptorgerüste

Die hier dargestellten Rezeptoren mit planarem (30) ^[59], tripodalen (31) ^[60] und makrocyclischen Gerüst (32) ^[61] gehören zur Gruppe der präorganisierten, rigiden Wirte. Ihre Haftgruppen nehmen immer dieselbe Position zueinander ein, ohne daß diese von äußeren Einflüssen oder dem komplexierten Gast signifikant beeinflußt wird. Der von den Haftgruppen aufgespannte Raum ist somit klar definiert und nahezu unveränderbar.

Die Bindung eines Anions, für das die vorgegebene Haftgruppenanordnung nicht der optimalen Bindungsgeometrie entspricht, kann somit nicht die maximal mögliche Bindungsstärke erreichen. Andererseits ist eine Anpassung des Rezeptors an den Liganden im Verlauf der Bindung, wie sie bei vielen Enzym-Substrat-Bindungen in der Natur vorkommt (*induced fit*) ^[62], bei rigiden Rezeptoren nicht möglich.

Als Alternative zu den Rezeptoren mit rigidem Grundgerüst wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen Rezeptoren untersucht, deren Haftgruppen in ihrer relativen Anordnung zueinander flexibel sind und die so ihre Position im Wirt-Gast-Komplex an den Liganden anpassen können.

Die folgende Zeichnung zeigt das Beispiel eines C_3 -symmetrischen, flexiblen und konformativ nicht präorganisierten Rezeptors (**67**)^[59].



Die vom zentralen Amin („Plattform“) ausgehenden Kohlenwasserstoffketten („Seitenarme“) sind konformativ flexibel. Diese Anordnung hat den Vorteil, daß der Rezeptor im Verlauf der Bindung an ein Anion seine räumliche Gestalt ändern kann und sich so optimal an einen Gast anpaßt.

Die Flexibilität der Position der Haftgruppen hat jedoch auch Nachteile.

Im ungebundenen Rezeptor sind alle Seitenarme frei beweglich und die Bindungen frei drehbar, während diese im Komplex durch die Bindung an ein gemeinsames Anion konformativ fixiert sind. Diese Organisation der Haftgruppen führt zu einer Verringerung der Entropie und damit zu einer Verringerung der Triebkraft der Komplexierung des Gasts.

Zudem sorgt eine zu hohe Flexibilität der Haftgruppen dafür, daß sich der Rezeptor an verschiedene Anionen optimal anpassen kann und er demzufolge eine geringe Selektivität zeigt.

Um diese Nachteile zu vermeiden und dennoch die Vorteile flexibler Rezeptoren nutzen zu können, werden in unserer Arbeitsgruppe flexible, präorganisierte Rezeptoren untersucht.

Zur Simulation des Verhaltens der angestrebten Rezeptoren sowie zum besseren Verständnis der unterschiedlichen Faktoren, die auf die Bindungsstärke und Selektivität Einfluß nehmen, ist ein Modell nötig, das das Verhalten eines Rezeptors bei der Bindung eines Gast-Moleküls beschreibt.

Zu diesem Zweck soll der Verlauf der Bindung in vier Stufen unterteilt werden.

Zugrunde gelegt wird ein C_3 -symmetrischer, konformativ flexibler und nicht präorganisierter Anionenrezeptor.

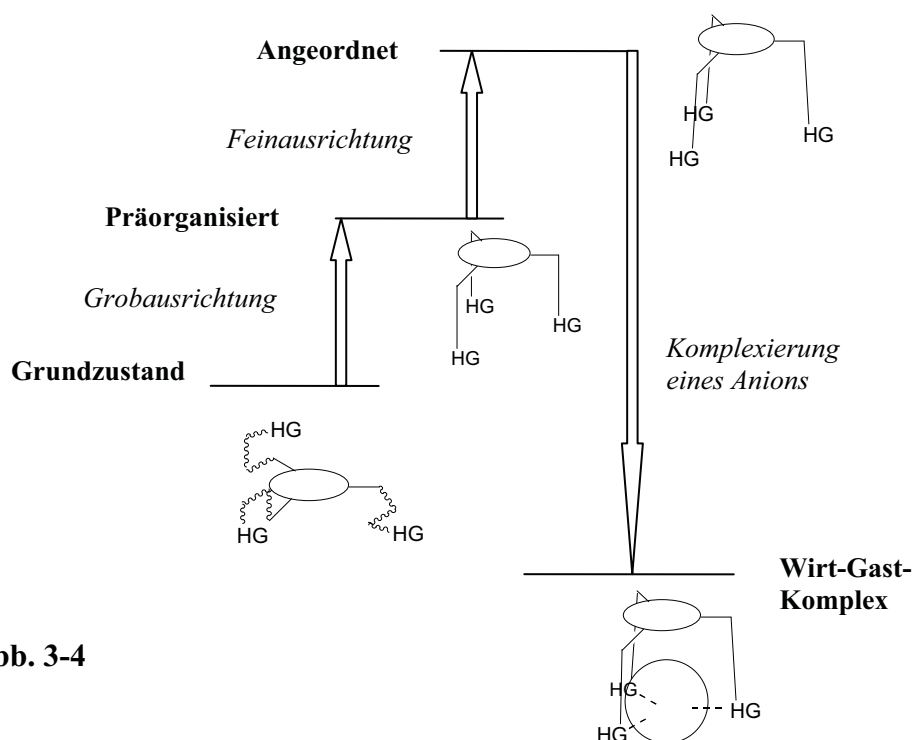


Abb. 3-4

Ausgangspunkt der Betrachtung ist der **Grundzustand**. In diesem Zustand ist der Rezeptor durch Gast-Moleküle noch unbeeinflusst und nimmt die für sich energieärmste Konformation (globales Minimum) ein.

Abgesehen von Einflüssen, die während der Bindung konstant bleiben, wie zum Beispiel Lösungsmittel und Temperatur, hängt dieser Zustand nur von der Konstitution und Konfiguration des Rezeptors ab.

Im nächsten Schritt auf dem Weg zum Wirt-Gast-Komplex nimmt der konformativ flexible Rezeptor bereits ‚grob‘ die Form an, die zur Bindung notwendig ist. Alle Seitenarme zeigen in dieselbe Richtung und sind gestreckt. Diese Konformation, die hier **präorganisiert** genannt werden soll, stellt ein lokales, energetisches Minimum dar. Sie wird durch den später zu komplexierenden Gast noch nicht beeinflusst, so daß der Energieunterschied zwischen dem Grundzustand und dem präorganisierten Zustand nur vom Aufbau des Rezeptors abhängt.

Um die Bindung zwischen den verschiedenen Haftgruppen des Rezeptors und dem Gast zu ermöglichen und um eine maximale Bindungsstärke zu erreichen, muß sich der Rezeptor aber

noch weiter verändern. Die Haftgruppen müssen sich so ausrichten, daß sie das in diesem Modell erst später interagierende Anion optimal komplexieren. Für eine optimale Bindung ist zudem erforderlich, daß der durch den präorganisierten Rezeptor aufgespannte Raum genau mit den sterischen Ansprüchen des Gasts übereinstimmt. Deswegen werden sich die Bindungs- und Diederwinkel des Rezeptors verändern, bis er exakt die Form einnimmt, die er im späteren Wirt-Gast-Komplex auch inne hat. Diese Konformation, die kein lokales Minimum auf einer Energiehyperfläche sein muß und deswegen ohne Randbedingungen durch Simulationen nicht gefunden werden kann, soll hier als **angeordnet** bezeichnet werden.

Der Energieunterschied zum präorganisierten Zustand hängt bei gegebenem Rezeptor davon ab, inwieweit Wirt und Gast räumlich zusammen passen, d.h. ob sich die Konformation des Rezeptors stark verändern muß, damit die Haftgruppen die optimalen Bindungspositionen einnehmen.

Alle bisherigen Schritte sind enthalpisch ungünstig, da sie den Rezeptor vom energetisch günstigsten Zustand entfernen. Der letzte Schritt ist als einziger energetisch günstig und folglich der, der die Komplexbildung antreibt: Der Gast wird so in den Wirt im angeordneten Zustand eingefügt, daß die Energie des entstehenden **Komplexes** minimiert ist. In diesem Modell ist es nicht nötig, daß sich die Konformation des Rezeptors ändert, da er bereits in der für die Komplexierung optimalen Konformation vorliegt. Durch die resultierenden Wasserstoffbrückenbindungen sowie Coulomb-Wechselwirkungen wird Energie freigesetzt.

Der Betrag der in diesem Schritt gewonnenen Energie hängt letztendlich davon ab, inwieweit Wirt und Gast elektronisch und elektrostatisch interagieren können, d.h. wieviel Energie bei der Bildung der Wasserstoffbrückenbindungen und Coulomb-Wechselwirkungen frei wird.

Die einzelnen Effekte werden in der folgenden Abbildung anhand eines Vergleichs der energetischen Bindungsverläufe eines sterisch schlecht und eines sterisch gut passenden Anions verdeutlicht. Die präorganisierte Konformation des betrachteten Rezeptors dient dabei als Ausgangspunkt.

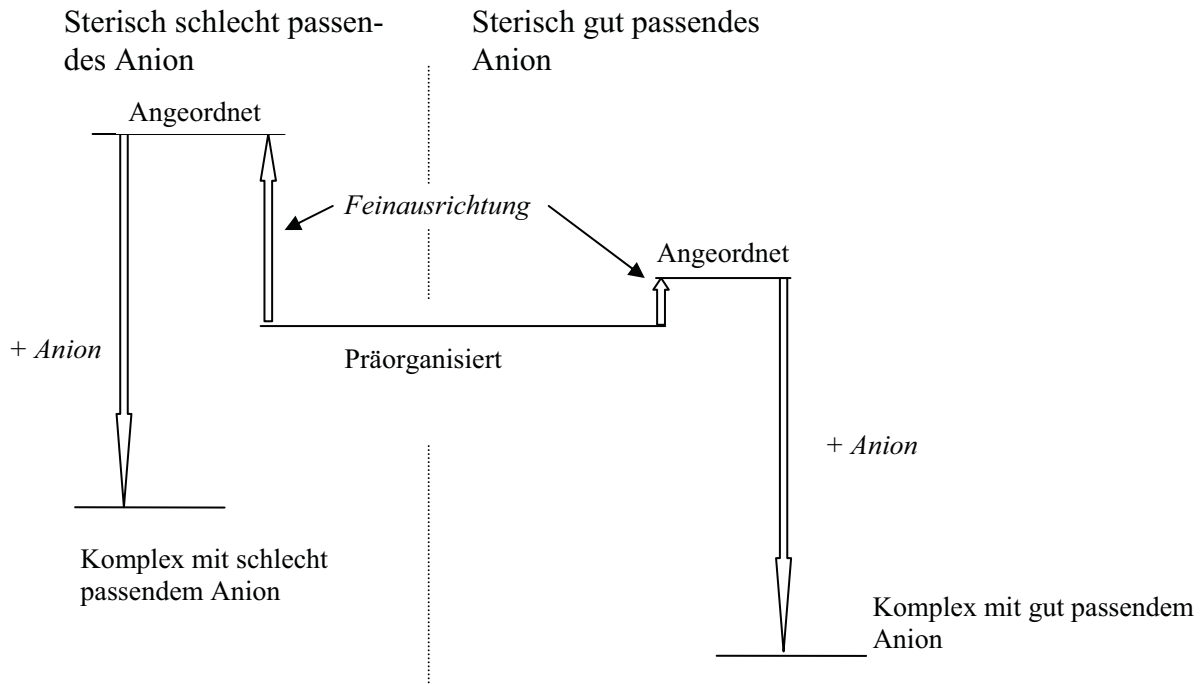


Abb. 3-5 Komplexbildung eines sterisch schlecht bzw. gut passenden Anions

Ausgehend von der präorganisierten Konformation eines flexiblen Rezeptors verlangt der Übergang in die angeordnete Konformation zur Bindung eines sterisch schlecht passenden Anions eine deutliche Änderung der vorliegenden Rezeptorkonformation (Feinausrichtung). Bei einem sterisch gut passendem Anion erfordert die Feinausrichtung nur eine geringe Anpassung der Konformation des Rezeptors. Unter der Voraussetzung, daß die bei der Ausbildung der Komplexbindungen gewonnene Energie bei beiden Anionen identisch oder zumindest ähnlich ist, ist der Gesamtenthalpiegewinn und damit die Komplexbildungskonstante im Fall des sterisch schlecht passenden Anions geringer als beim gut passenden.

Das beschriebene Modell geht von einem konformativ flexiblen, nicht präorganisierten Rezeptor aus. Ein ebenfalls konformativ flexibler, jedoch präorganisierter Rezeptor unterscheidet sich dadurch, daß die präorganisierte Konformation der Grundzustand des Systems ist.

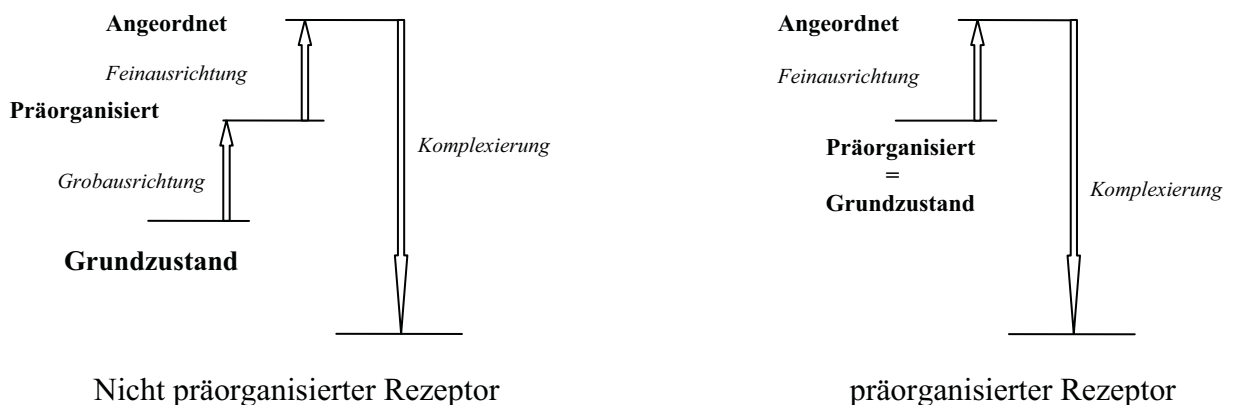


Abb. 3-6 Vergleich von nicht präorganisiertem und präorganisiertem Rezeptor

Durch die Präorganisation des Rezeptors entfällt im Vergleich zu einem analogen, nicht präorganisierten Rezeptor der Beitrag der Grobausrichtung. Folglich ist der Gesamtenthalpiegewinn und damit auch die Komplexierungskonstante größer als bei einem nicht präorganisierten Rezeptor.

Ein weiterer Vorteil eines Rezeptors mit präorganisierten Seitenarmen ist, daß mehr Energie erforderlich ist, um sie aus ihrer bevorzugten Konformation auszulenken. Die Ursache hierfür sind die verwendeten konformationsbestimmenden Gruppen, die alle Konformationen bis auf die Grundzustands-Konformation energetisch deutlich destabilisieren. Die Feinausrichtung bei einem sterisch schlecht passenden Anion ist somit enthalpisch ungünstiger als bei einem nicht präorganisierten Rezeptor und demselben Anion. Folglich lassen präorganisierte Rezeptoren eine höhere Selektivität als die entsprechenden nicht präorganisierten Rezeptoren erwarten.

Um eine für die selektive Erkennung geeignete Präorganisation zu erreichen, gibt es verschiedene Abschnitte im Rezeptor, deren Konformation festgelegt werden muß. Eine Möglichkeit für einen flexiblen, konformativ präorganisierten Rezeptor stellt das folgende Rezeptordesign dar.

1. Die von der Plattform ausgehenden Arme sollten abknicken und im rechten Winkel aus der Ebene der Plattform herausragen. Eine Möglichkeit dazu ist die Verwendung einer Imidgruppe mit einer geeignet substituierten Alkylkette. In dieser Gruppe wirken die im Vorwort beschriebenen Prinzipien der Konformationssteuerung.

Der partielle Doppelbindungscharakter von Imidbindungen fixiert aufgrund einer potentiellen 1,3-Allylspannung zwischen dem Carbonylsauerstoff als formalen Z-Substituenten und der Alkylkette am Imidstickstoff (s. Vorwort) eine Konformation der Seitenkette. In dieser Konformation stellt sich der kleinste Rest des an den Imidstickstoff gebundenen Kohlenstoffs, in diesem Fall ein Wasserstoffatom, in die Ebene des Imidrings^[63].

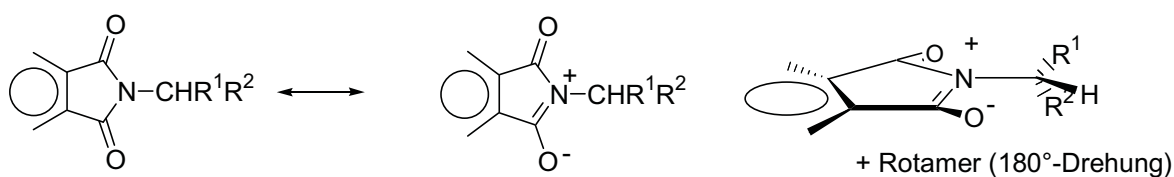


Abb. 3-8: Abknicken einer Seitenkette aus der Ebene eines Imidrings

2. Die Konformation innerhalb der Kohlenstoffkette C^1 bis C^3 muß durch ein entsprechendes Substitutionsmuster so weit wie möglich festgelegt werden. Das soll durch die bereits im Vorwort beschriebene Vermeidung von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen geschehen.

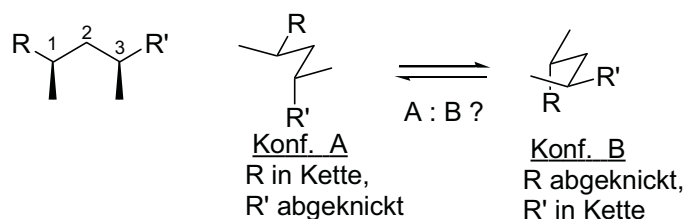


Abb. 3-9: unterschiedliche Neigung zur Einnahme der abgeknickten Position

In diesem Zusammenhang haben Untersuchungen gezeigt, daß Stickstoff-Substituenten bevorzugt die aus der Kette abgeknickte Position einnehmen, während Methylen-Einheiten die Position in Kette präferieren. So kommt es zu einer Bevorzugung eines der beiden Konformere ohne *syn*-Pentan-Wechselwirkung, wodurch die Konformation festgelegt wird.

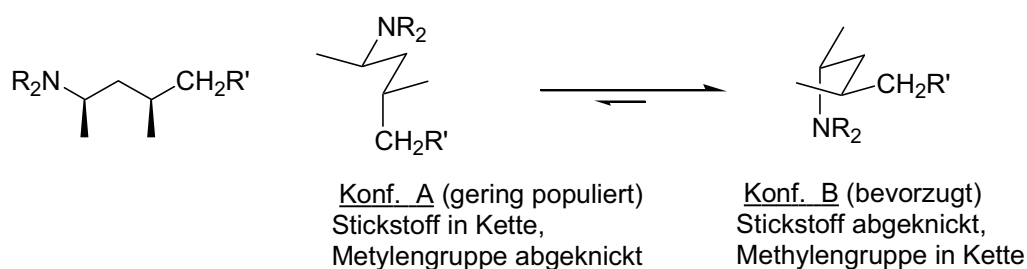


Abb. 3-10: Imide bevorzugen gegenüber Methylengruppen die abgeknickte Position

Die nachfolgende Abbildung gibt eine Übersicht über die erwartete Konformation der Seitenkette sowie die steuernden Elemente wieder.

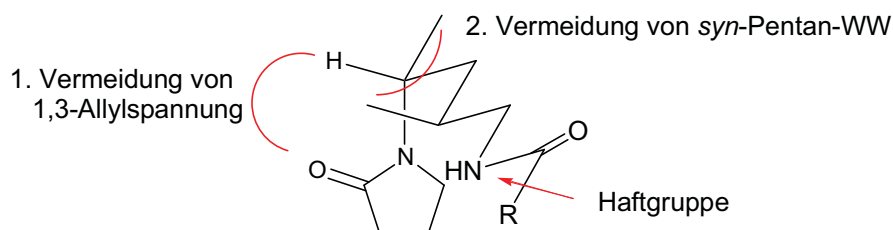


Abb. 3-11: Zusammenfassung: Steuerung der Kettenkonformation

3.2 Aufgabenstellung

Ziel des zweiten Teils dieser Arbeit war die Darstellung von Anionenrezeptoren, welche alle eine identische Konformation in den Seitenketten aufweisen, sich aber in der Anzahl der Haftgruppen und der Größe und Symmetrie der Plattform unterscheiden sollten. In der Untersuchung der Rezeptoren sollte der Einfluß der erwähnten Faktoren auf die Stärke und die Selektivität von Anionenbindungen geklärt werden.

Die Haftgruppen sollten eine Löslichkeit in Chloroform gewährleisten, denn dieses kann als ein Modell für die Polaritätsverhältnisse in biologischen Membranen genutzt werden^[64-67].

Das strukturell einfachste Modell für die zu synthetisierenden Rezeptoren stellt der C_1 -symmetrische Harnstoff **33** dar.

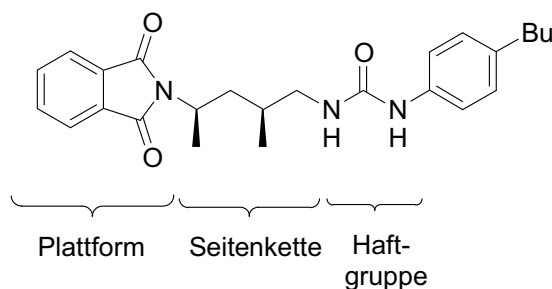


Abb. 3-12: Rezeptormodell 33

Die gedankliche Weiterentwicklung führt zu den C_2 - und ein C_3 -symmetrischen Rezeptoren **34** und **35**.

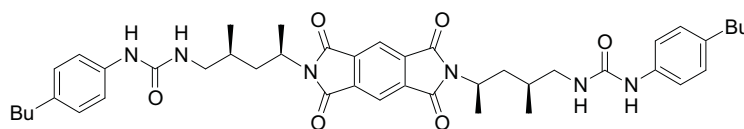
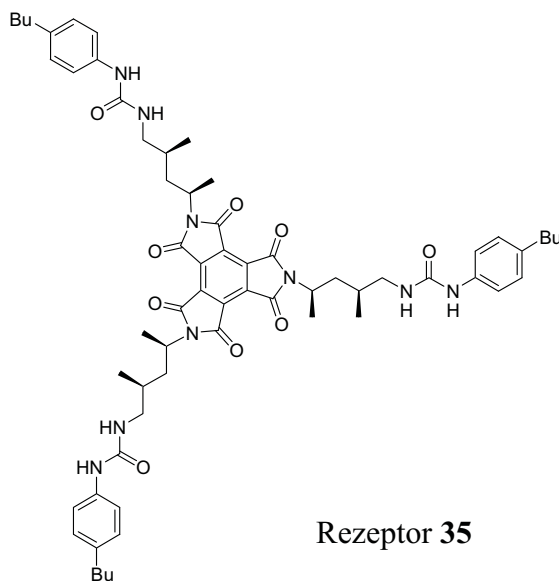


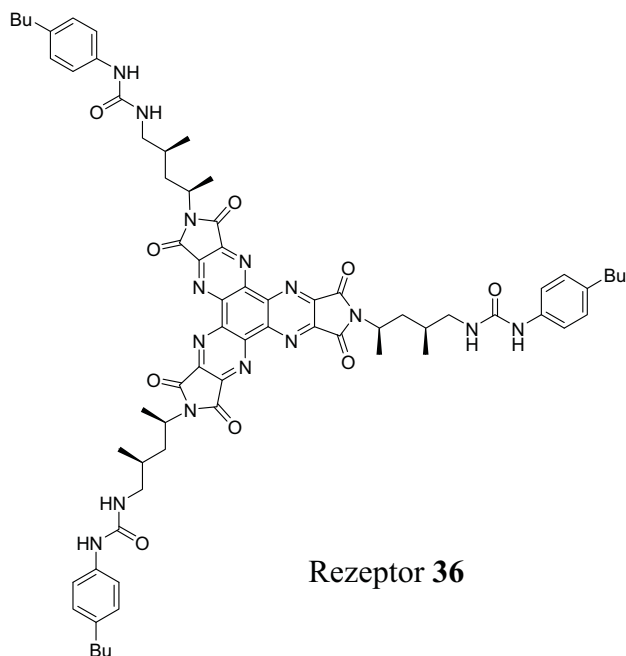
Abb. 3-13: Rezeptor 34

Abb. 3-14



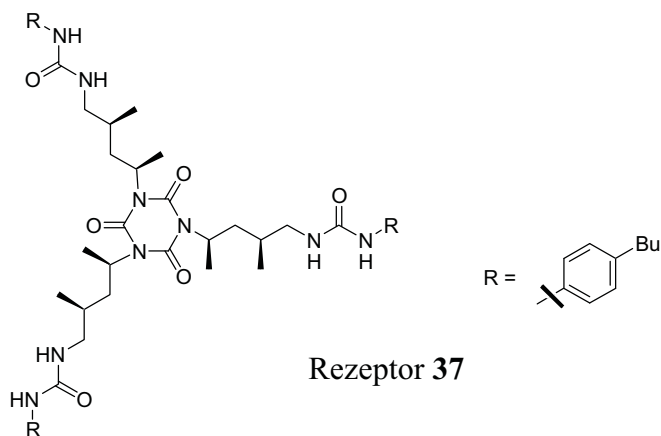
Durch die Synthese des Rezeptors **36** und die Bestimmung der Komplexbildungskonstanten sollte der Einfluß der Plattformgröße auf die Stärke und Selektivität von Anionenbindungen untersucht werden.

Abb. 3-15



Diese Rezeptoren sollten mit von HETTICHE ^[35.] untersuchten Rezeptoren des Typs **37** verglichen werden, in denen ein Isocyanurat die zentrale Plattform bildet.

Abb. 3-16



Diese Plattform sorgt für einen bestimmten, verglichen mit den in dieser Arbeit zu synthetisierenden Rezeptoren, kleineren, Abstand der Seitenarme. Der Rezeptor **37** zeigt eine ausgeprägte Präferenz für Chlorid gegenüber Bromid, Dihydrogenphosphat und Nitrat.

3.3 Synthese

3.3.1 Retrosynthese

Die Haftgruppen in den Rezeptoren **33**, **34** und **35** sollten durch den nukleophilen Angriff einesamins **38** auf ein Isocyanat dargestellt werden. Das Amin **38** sollte durch Reduktion aus einem Azid **39** gewonnen werden, welches aus der Reaktion eines Anhydrids **40** mit dem Aminazid **41** hervorgehen sollte.

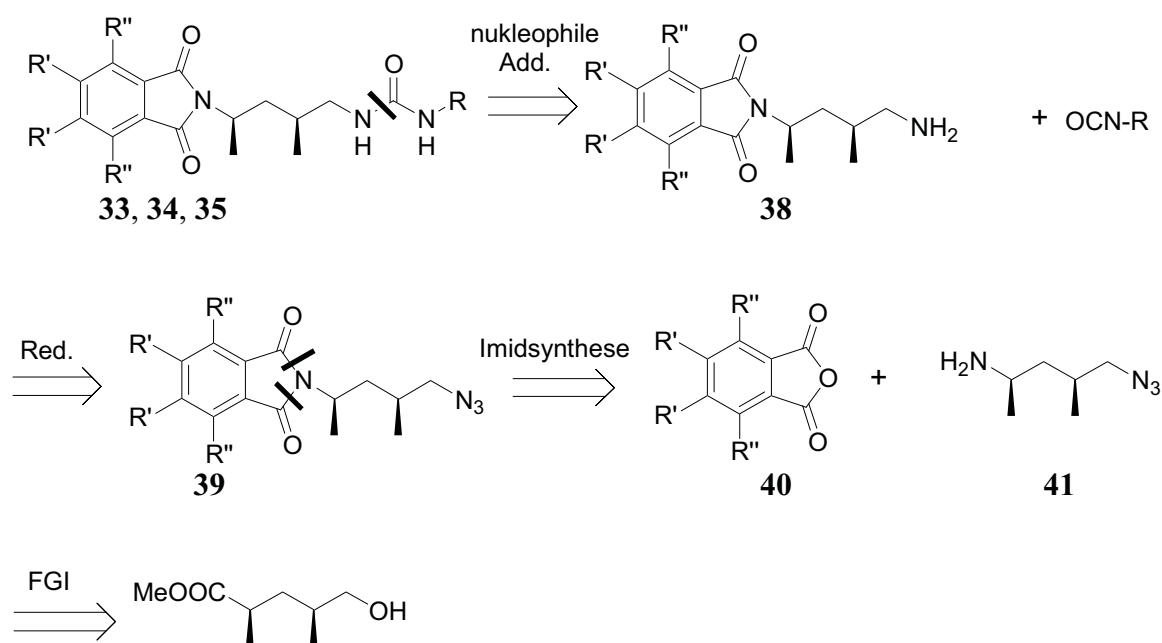


Abb. 3-17 **9**

Aminazid **41** lässt sich auf den enantiomerenreinen Ester **9** zurückführen, dessen Synthese im ersten Abschnitt dieser Arbeit gelungen war.

3.3.2 Synthese

3.3.2.1 Synthese der Seitenkette 41

Die Syntheseplanung sah eine Überführung des Esters **9** in das Aminazid **41** vor.

Der Ester **9** basiert auf einem Dimethylpentan-Gerüst, während das Grundgerüst des Aminazids **41** ein dimethyliertes Butan darstellt. Der Schlüsselschritt dieses Syntheseabschnitts besteht folglich aus einer Verkürzung der zugrunde liegenden Alkylkette um eine Kohlenstoffgruppe bei gleichzeitiger Gewinnung eines stereochemisch einheitlichen Amins. Um diese Umsetzung zu erreichen, sollte ein Curtius-Abbau^[68] eingesetzt werden.

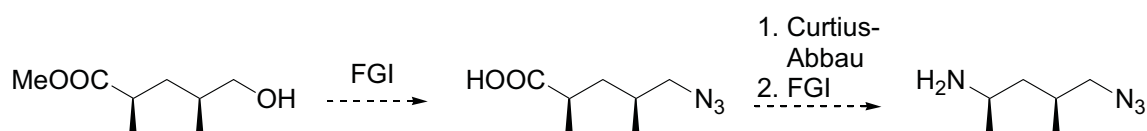


Abb. 3-18 **9**

42

41

Der Alkohol **9** (s. Abschnitt 2.5.2.1) wurde direkt in das Azid **43** überführt^[35].

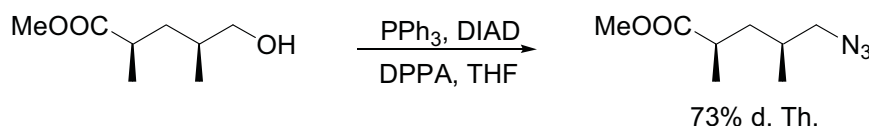


Abb. 3-19

9

43

Dieses Azid dient hier als einfach zu synthetisierender Vorläufer für ein Amin, denn ein freies Amin hätte bei den folgenden Umsetzungen, vor allem bei der geplanten Imidsynthese, gestört.

Der Methylester wurde nach einer Vorschrift von Hettche^[35] anschließend verseift und so die Carbonsäure **42** gewonnen.

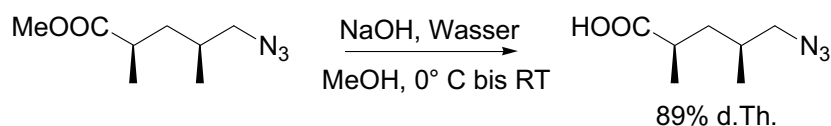


Abb. 3-20

43

42

Die Carbonsäure **42** besitzt jedoch noch ein Kohlenstoffatom zuviel. Unter Beibehaltung der Konfiguration am benachbarten, stereogenen Zentrum wurde die Carbonsäure **42** mittels Curtius-Abbau in das Carbamat **44** überführt.

Dabei wurde mit DPPA die Carbonsäure **42** in ein Carbonsäureazid überführt, das nach Abgabe von N_2 in ein Isocyanat umlagerte.

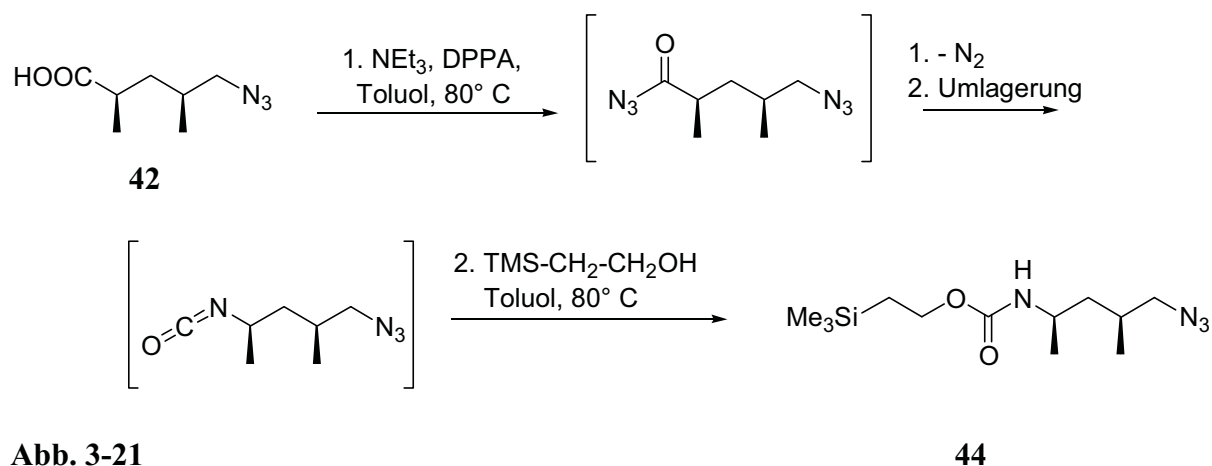


Abb. 3-21

44

Dieses intermediär entstandene Isocyanat wurde durch 2-Trimethylsilylethanol zum Carbamat **44** abgefangen.

Mit Hilfe des Curtiusabbaus gelang somit in einem Schritt die Überführung der Carbonsäure **42** in das Teoc-geschützte Amin **44**, das, wie in der Syntheseplanung vorgesehen, in der zentralen Alkylkette ein Kohlenstoffatom weniger als die Säure **42** aufweist.

Die Standardmethode zum Entschützen eines Teoc-geschützten Amins ist die Behandlung mit TBAF, die in diesem Fall aber zu schlechten Ausbeuten und uneinheitlichen Produkten führte. Deswegen wurde die Schutzgruppe unter sauren Bedingungen entfernt und man erhielt bei hohen Ausbeuten ein einheitliches Produkt.

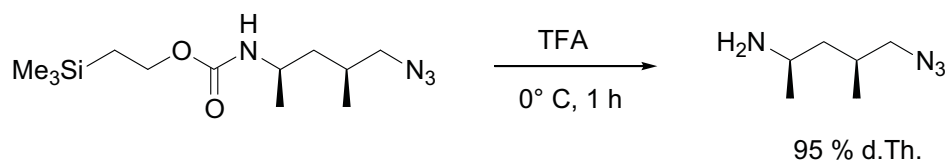


Abb. 3-22

44**41**

Das Amin **41** wurde damit, ausgehend von der Säure **9**, in einer Ausbeute von 56% in vier Stufen dargestellt.

Mit der Synthese von **41** wurde die Verbindung gewonnen, die nach der Syntheseplanung an verschiedene Plattformen addiert werden sollte.

3.3.2.2 Synthese des Rezeptormodells **33**

Die Imidsynthese, die die Syntheseplanung zur Anbindung der Seitenkette **41** an die verschiedenen Plattformen vorsah (s. Kapitel 3.3.1), wurde an Phthalsäurederivaten optimiert, da hier der geringste Einsatz des Amins **41** nötig war. Zudem konnten so einige, störende Effekte, wie unvollständige Umsetzung, vermieden werden.

Zur Imidsynthese wurde Phthalsäureanhydrid **45** mit dem Amin **44** umgesetzt und so in *ortho*-Stellung zueinander ein Amid und eine Carbonsäure erzeugt, die anschließend durch Essigsäureanhydrid in einer Ausbeute von 70% zum Imid **46** cyclisiert wurden.

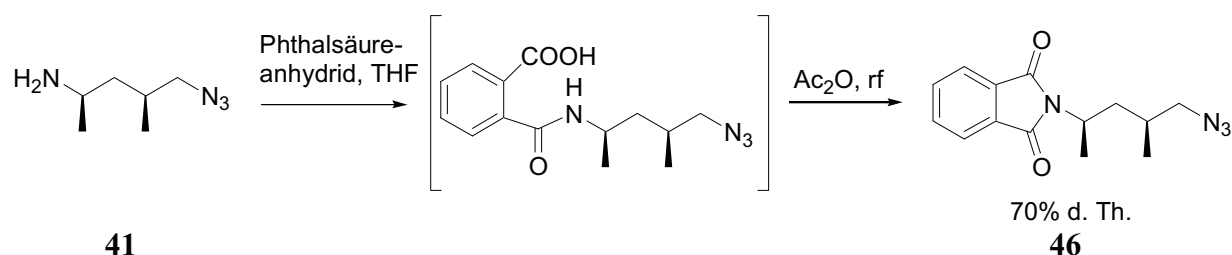


Abb. 3-23

Eine weitere Möglichkeit der Synthese des Imids **46**, bei der die Entschützung des Aminvorläufers **44** in einer Ein-Topf-Reaktion integriert ist, ist Umsetzung von Phthalsäureanhydrid **45** und des Teoc-geschützten Amins **44** in siedendem Eisessig. Die Ausbeute vom 60% war hier jedoch etwas geringer als bei den zwei vorher beschriebenen, aufeinander folgenden Reaktionen.

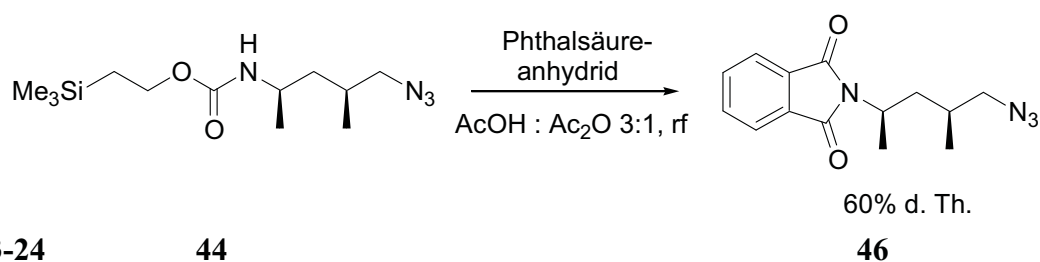


Abb. 3-24

Anschließend wurde das Azid **46** durch Reduktion in das Amin **47** überführt, wobei mit der Kombination aus PEARLMAN-Katalysator und THF die besten Ergebnisse erzielt wurden.

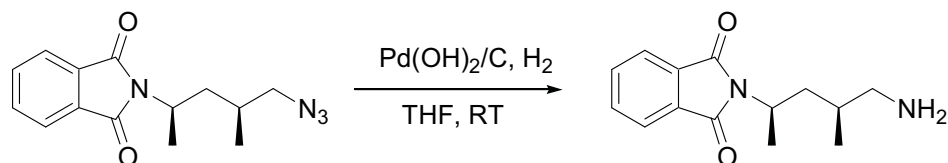


Abb. 3-25

46**47**

Das Amin **47** wurde in akzeptabler Reinheit gewonnen, so daß das Rohprodukt weiter umgesetzt wurde.

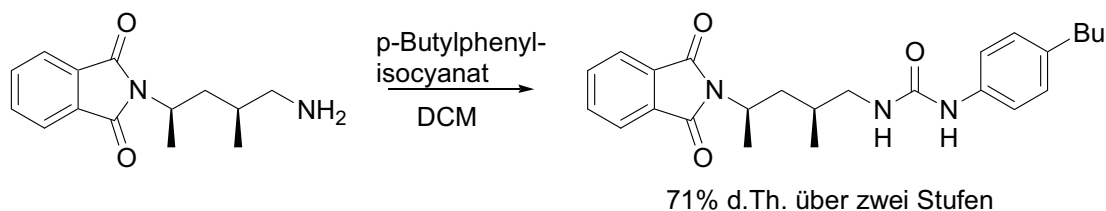


Abb. 3-26

47**33**

Mit der Addition des Amins **47** an *para*-Butylphenylisocyanat wurde die Synthese des C₁-symmetrischen Rezeptormodells **33** erfolgreich abgeschlossen.

Ausgehend von einem Verfahren von CHANDRASEKHAR^[69] ließ sich der Harnstoff **33** sogar noch in etwas höheren Ausbeuten in einem Schritt aus dem Azid **46** darstellen.

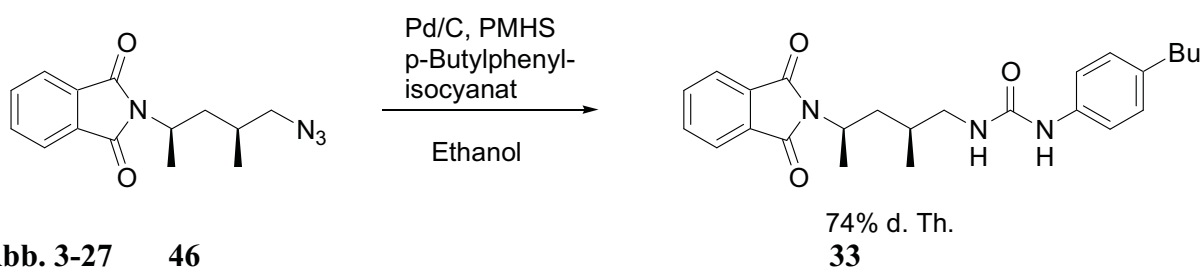


Abb. 3-27

46**33**

Die Verbindung **33** wurde in einer Gesamtausbeute von 52% in zwei Stufen aus dem Amin **41** synthetisiert.

Damit war ein Rezeptormodell vorhanden, das nur eine Haftgruppe trägt und an dem deswegen Komplexbildungskonstanten bestimmt werden können, die ohne den Einfluß weiterer Gruppen zustande kommen.

Außerdem schien mit der erfolgreichen Synthese des Harnstoffs **33** ein Weg gefunden zu sein, die weiteren, geplanten Rezeptoren zu synthetisieren.

3.3.2.3 Synthese des Rezeptors **34**

Die Synthese des Rezeptors **34** erfolgte analog zu der Synthese des einarmigen Rezeptormodells **33**.

Pyromellithsäureanhydrid **23** wurde mit dem Teoc-geschützten Amin **44** zum Bisazid **48** umgesetzt. Die Ausbeute von 55% war für die bidirektionale Reaktion akzeptabel.

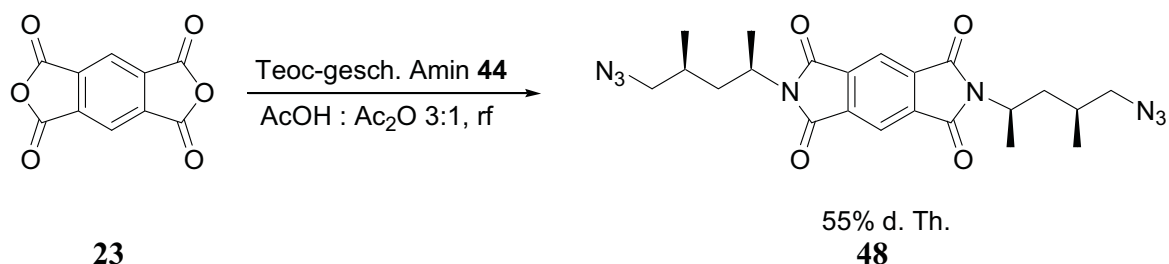


Abb. 3-28

Der so gewonnene Rezeptorvorläufer wurde in einem Schritt in das Bisharnstoffderivat, den zweiarmigen Rezeptor **34**, überführt.

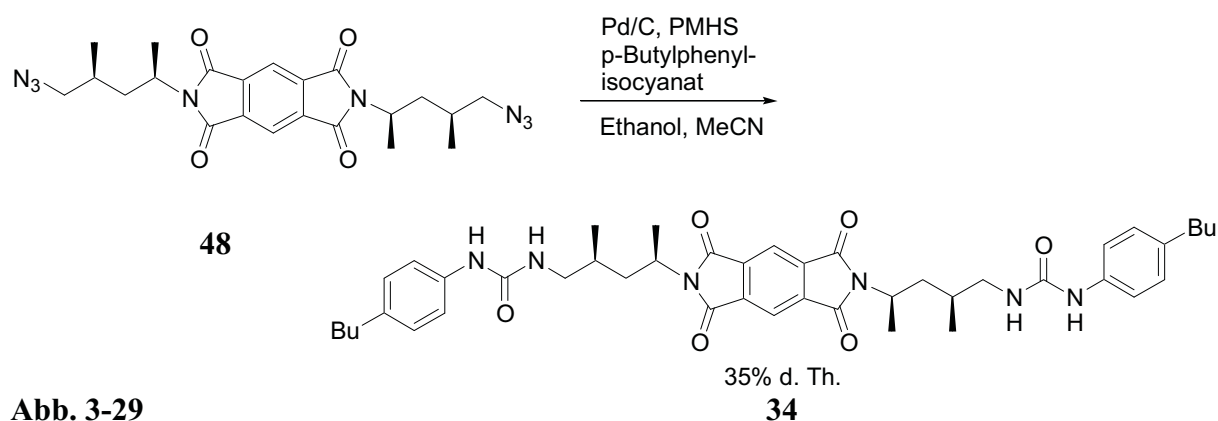


Abb. 3-29

Die Darstellung des zweiarmigen Rezeptors **34** gelang somit in zwei Stufen aus dem Teocgeschützten Amin **44** in einer Gesamtausbeute von 19%.

Durch die erfolgreiche Synthese des Rezeptors **34** konnte gezeigt werden, daß sich die anhand der Darstellung des Rezeptors **33** optimierten Reaktionsbedingungen auf größere Systeme übertragen lassen.

Der Rezeptor **34** trägt zwei Haftgruppen, die, wenn das angewandte Konformationsdesign korrekt ist (s. Kapitel 3.1), in einer definierten Position zueinander stehen.

Diese definierte Position der Haftgruppen sollte es dem Rezeptor erlauben, Anionen selektiv zu erkennen und nach ihrem sterischen Anspruch zu unterscheiden.

3.3.2.4 Versuch der Synthese des Rezeptors **35** durch Azidreduktion

Nach der erfolgreichen Darstellung des C_1 -symmetrischen Rezeptormodells **33** (s. Kapitel 3.3.2.2) und des C_2 -symmetrischen Rezeptors **34** (s. Kapitel 3.3.2.3) sollte der C_3 -symmetrische Rezeptor **35** synthetisiert werden.

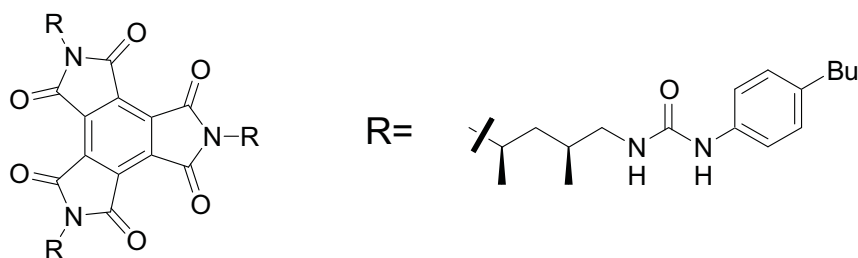


Abb. 3-30

Rezeptor **35**

Die Synthese der Rezeptoren **33** und **34** ging von den Anhydriden der Phthal- bzw. der Pyromellithsäure aus.

Das analoge Startmaterial für die Synthese des Rezeptors **35**, das Anhydrid der Mellithsäure, ist nicht kommerziell erhältlich. Aus diesem Grund wurde es durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid aus der Mellithsäure **49** synthetisiert^[70-72].

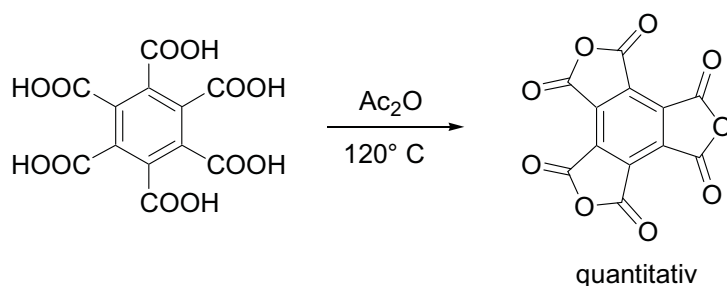


Abb. 3-31

49

50

Die Umsetzung von Mellithsäureanhydrid mit dem freien Amin **41** lieferte zwei Produkte, die aufgrund ihrer ähnlichen Polarität nur schwer voneinander zu trennen waren. Das gewünschte Produkt, das Trisimid **51**, wurde nur in unbefriedigender Ausbeute erhalten.

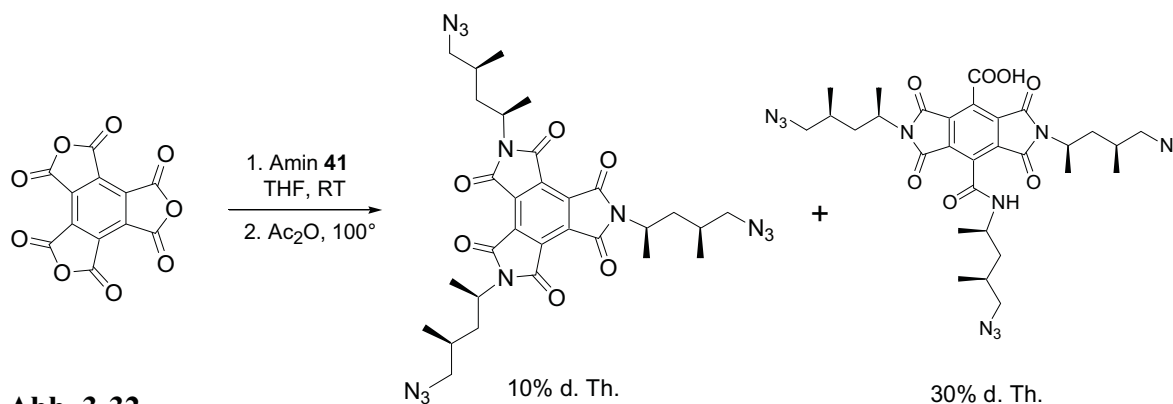


Abb. 3-32

Ursache dafür ist die zweistufige Reaktionsführung, die zuerst zu einem Gemisch von Trisamid-trisäuren führt.

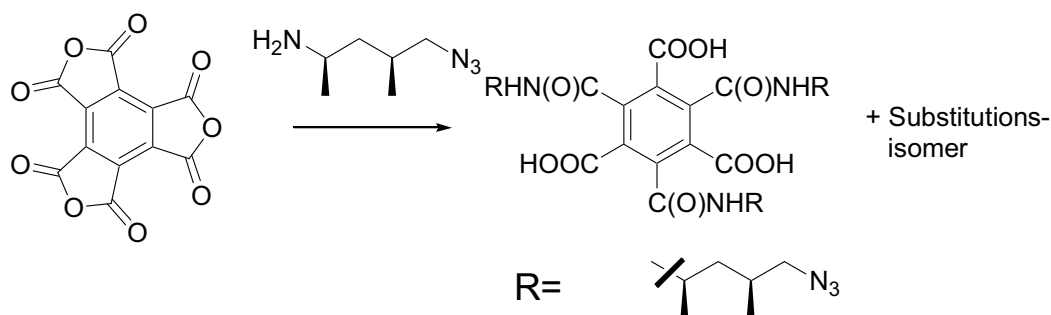


Abb. 3-33

Bei der nachfolgenden Behandlung mit Acetanhydrid werden die Carbonsäuren in die gemischten Anhydride überführt und so die Imide gebildet. Bei der Bildung des zweiten der drei möglichen Imide kann der Ringschluß in zwei Richtungen vollzogen werden.

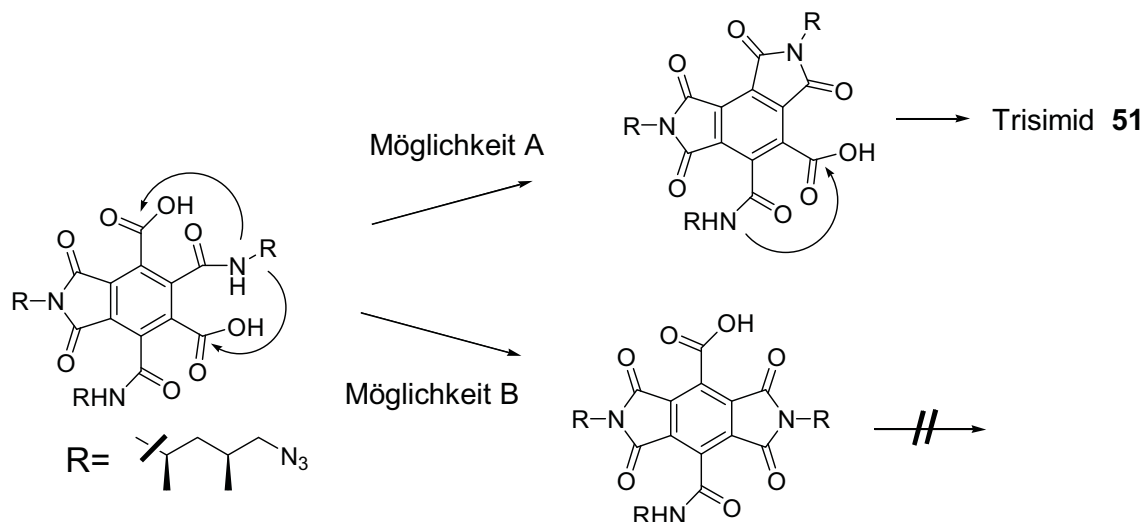
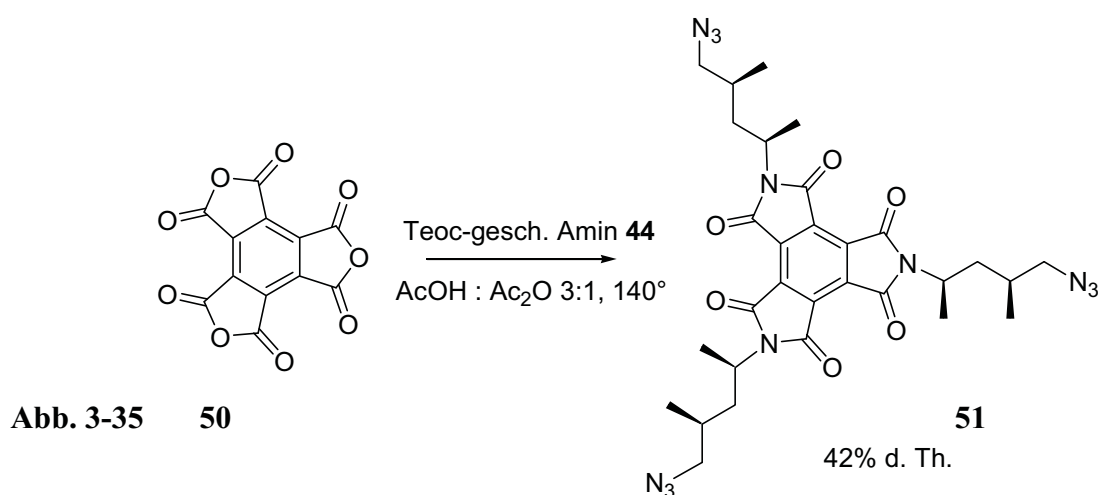


Abb. 3-34: Möglichkeiten des zweiten Ringschlusses

Ein Ringschluß nach Möglichkeit A führt zu zwei Imidringssystemen in 1,2- und 3,4-Position, die einen weiteren Ringschluß in 5,6-Position möglich machen. Dieser Reaktionsverlauf resultiert in der Synthese des gewünschten Trisazids **51**.

Möglichkeit B zufolge wird nach einem 1,2-Ringschluß das nächste Ringsystem in 4,5-Position geschlossen, was einen weiteren Ringschluß unmöglich macht. Diese Nebenreaktion wird bei allen Mellithsäuretrisimidbildungen, die zweistufig ablaufen, ein Problem darstellen. Allerdings konnte in dem beschriebenen Fall die Nebenreaktion durch die bei der Synthese des Bisazids **48** angewandte Methode der Teoc-Entschützung und Imidbildung in einem Schritt zurückgedrängt werden.



Mit der erfolgreichen Darstellung des Trisazids **51** war das Grundgerüst des Rezeptors **35** aufgebaut. Zur Fertigstellung des Rezeptors fehlte nur noch der Aufbau der Harnstofffunktionen, die im Rezeptor als Haftgruppen fungieren sollten. Trisazid **51** sollte deswegen abschließend durch Reduktion der Azidfunktionen und die Umsetzung der entstandenen Amine mit 4-Butylphenylisocyanat in den Trisharnstoff **35** überführt werden.

Zur Reduktion der Azidfunktionalitäten wurden die folgenden Reaktionen getestet.

3.3.2.4.1 Azidreduktion durch Metall-Katalyse

Zuerst wurde der Weg erprobt, auf dem bereits der Monoharnstoff **33** und der Bisharnstoff **34** erfolgreich synthetisiert wurden.

In dieser Synthesesequenz wurde das Edukt in Ethanol und etwas Acetonitril gelöst und mit Palladium auf Kohle mit Polymethylhydrosiloxan (PMHS) als Hydridquelle reduziert. Das gleichzeitig anwesende Isocyanat wird vom Lösungsmittel nur verhältnismäßig langsam angegriffen, so daß das durch Reduktion entstehende Amin sofort das Elektrophil angreifen kann. Diese Reaktionsführung verhinderte zum einen Nebenreaktionen des freienamins, zum anderen wurde die Aufarbeitung desamins an der Luft vermieden, wo es evtl. zur Oxidation hätte kommen können.

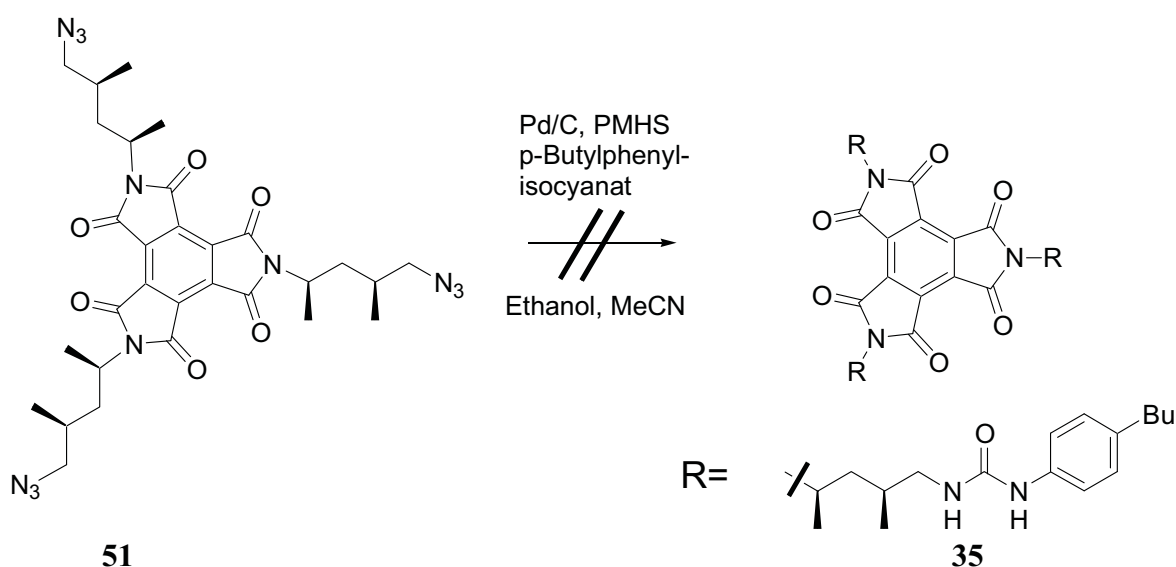
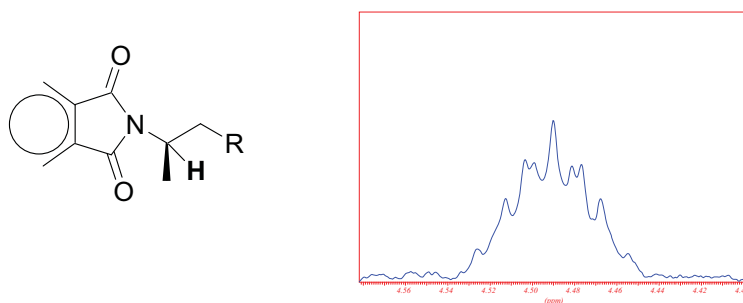


Abb. 3-36

Im Gegensatz zu den Darstellungen der Rezeptoren **33** und **34** führte dieser Weg der Synthese nicht zum Produkt. Man erhielt nur Nebenprodukte, die offensichtlich aus den Seitenarmen und dem Elektrophil hervorgegangen waren.

Der wichtigste Hinweis darauf, daß das erwartete Produkt nicht entstanden war, war das Fehlen des für diese Imide typische Multipllett bei 4,5 ppm im ^1H -NMR-Spektrum.

Abb. 3-37: Multipllett des Methinprotons in α -Position zum Imidstickstoff

Das dem Imid-Stickstoff benachbarte Methinproton koppelt mit drei Protonen der Methylgruppe sowie mit den zwei diastereotopen Protonen der benachbarten Methylengruppe, was zu einem *dqd* mit den Kopplungskonstanten von ca. 11, 7 und 3 Hz führt, das normalerweise zu einem Multiplett verschmolzen ist. Dieses Signal liegt in allen aufgenommenen Spektren zwischen 4,3 und 4,5 ppm und wird auch durch Bindung des Rezeptors an ein Anion nicht wesentlich beeinflusst.

Somit ist ein Fehlen des Signals ein deutliches Zeichen dafür, daß die Imidbindung und damit die Bindung des Seitenarms an die Plattform zerstört wurde.

Als nächstes wurde versucht, Reduktion und Harnstoffsynthese in aufeinanderfolgenden, einzelnen Reaktionen durchzuführen, wie es bei der Synthese des Rezeptors **33** optimiert worden war.

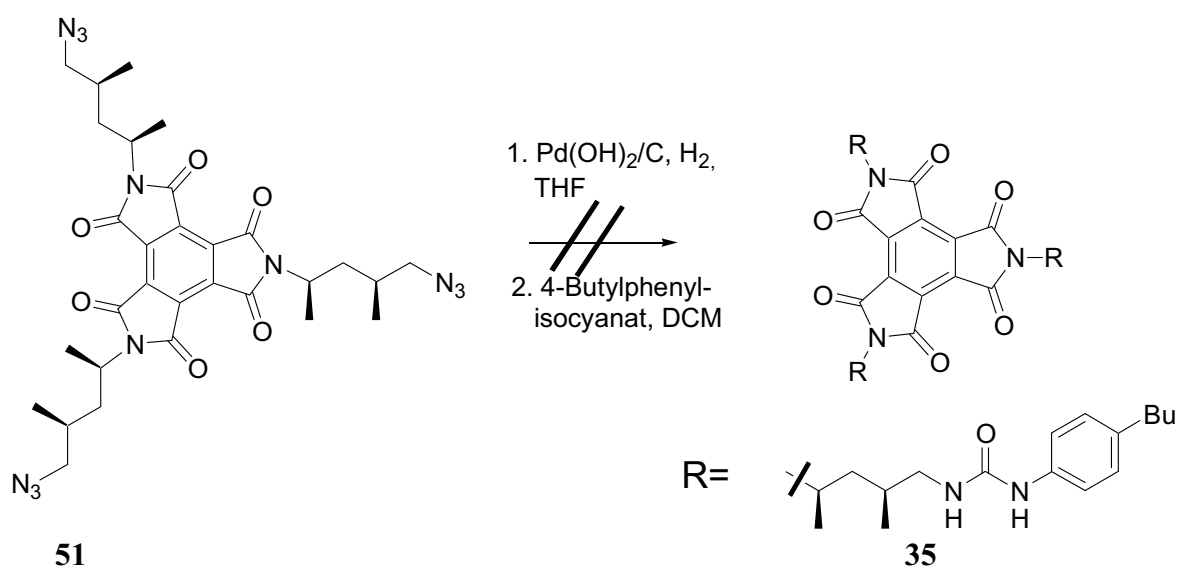


Abb. 3-38

Das Trisazid **51** wurde unter PEARLMAN-Katalyse mit Wasserstoff reduziert.

Ein NMR-Spektrum des Reduktionsproduktes war, ähnlich wie es beim Einarmamin **47** der Fall war, nicht auszuwerten. Deswegen wurde das Reduktionsprodukt in DCM gelöst und mit 4-Butylphenylisocyanat umgesetzt.

Ein vom Rohprodukt angefertigtes ^1H -NMR-Spektrum zeigte zwar Signale, die für die Seitenkette typisch sind, wie zum Beispiel die beiden Dubletts der Methylgruppen des Seiten-

arms und die Signale des *para*-substituierten Aromaten der Endgruppe, jedoch nicht das Signal im ^1H -NMR-Spektrum, das für diese Art von Imiden typisch ist.

Neben dieser Reduktion wurden noch eine ganze Reihe von Metall-katalysierten Reduktionen mit Wasserstoff als Hydridquelle untersucht, ohne daß das gewünschte Produkt erhalten wurde.

Katalysator	Reduktionslösungsmittel	Additionslösungsmittel
$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$	MeOH	DCM
Pd/C	MeOH	DCM
Pd/C	THF	DCM
$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$	THF	THF
Pt	THF	THF

Um auszuschließen, daß der zweite Teil der Reaktion, nämlich die Synthese der Haftgruppe aus dem durch Reduktion gewonnenen Amin, das Problem der Synthese darstellte, wurden Phenylisocyanat bzw. Tosylchlorid als Elektrophil verwendet. Es wurde ebenfalls kein Produkt erhalten.

Nachdem die häufig verwendeten Azidreduktionen unter Katalyse durch Metalle der Platingruppe nicht zum gewünschten Produkt führten, wurde nach weiteren Möglichkeiten gesucht, Azide in Amine und diese anschließend in potentielle Haftgruppen zu überführen.

CHANDRASEKHAR hat eine direkte Umwandlung von Aziden in Sulfonamide beschrieben. Dabei werden sowohl Aryl- als auch Alkylazide bei Raumtemperatur unter Eisenkatalyse mit Ultraschall behandelt und die entstehenden Amine durch gleichzeitig anwesende Sulfonsäurechloride in die entsprechenden Sulfonamide umgewandelt.

Da Sulfonamide ebenfalls als Haftgruppen fungieren können, wurde diese Reduktion in Anwesenheit von Tosylchlorid durchgeführt. Trotz einer Erhöhung der Temperatur von in der Literatur beschriebenen 25°C auf 45°C und einer Verlängerung der Reaktionszeit wurde kein Umsatz erzielt.

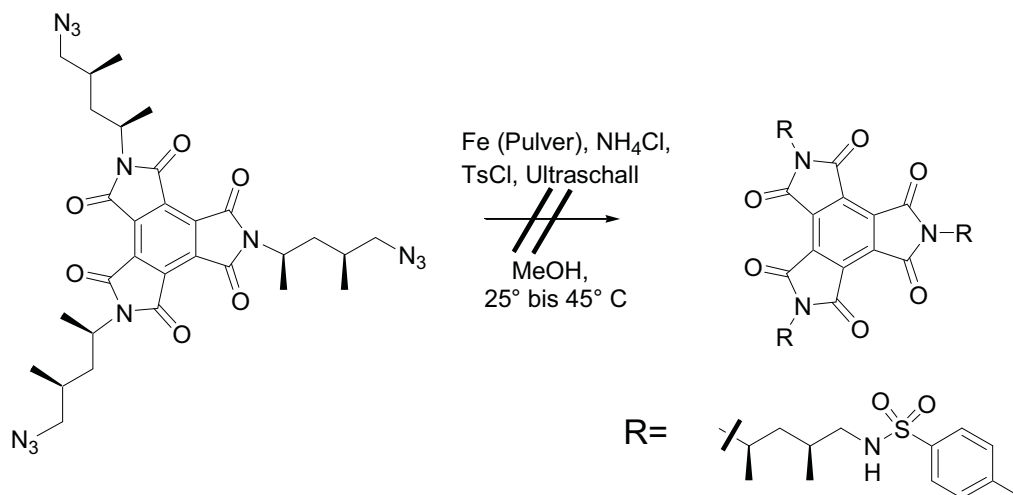


Abb. 3-39 51

52

Bei der Anwendung dieser Methode auf das Einarmazid **46** wurde ein vollständiger Umsatz erreicht, aber das gewünschte Produkt nicht erhalten. Somit war die beschriebene Methode zur Darstellung des Rezeptors **35** nicht geeignet.

Ein weiteres metallisches Reduktionsmittel, das bisher allerdings nicht zur Azid-Reduktion verwendet worden war, ist Natriumamalgam.

Zum Testen dieser Methode wurde das Einarmazid **46** verwendet, dessen Folgeprodukte bekannt sind.

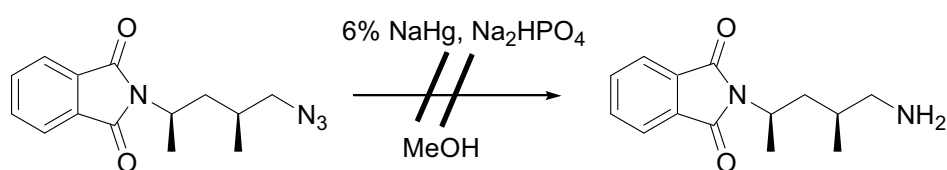


Abb. 3-40 46

47

Man erhielt eine Vielzahl von Produkten, die sich als Zerfallsprodukte der Seitenkette erwiesen, jedoch nicht das gewünschte Produkt.

Das Scheitern dieser Reduktionsmethode beim Einarmazid **46** schließt einen Erfolg beim sehr empfindlichen Trisazid **51** nahezu aus. Deswegen wurde diese Methode dort nicht eingesetzt.

Nachdem eine große Zahl von Reaktionsbedingungen, die bei anderen Systemen zur Azidreduktion eingesetzt werden, bei der Umsetzung des Trisazids **51** nicht zum gewünschten Produkt geführt haben, wurde nach möglichen Erklärungen für diese Diskrepanz gesucht.

Betrachtet man den Ablauf der Reduktion eines Azids, so kann man von einem Ein-Elektronen-Transfer in das LUMO des Azids als erstem Schritt ausgehen, während das Proton erst in einem zweiten Schritt übertragen wird.

Dieser Reaktionsablauf, der bei der Reduktion des Azids **46** und des Bisazids **48** in guten bis akzeptablen Ausbeuten zum gewünschten Produkt führte, führte beim Trisazid **51** zur Bildung eines Produktes, das keine Imidbindung mehr aufwies.

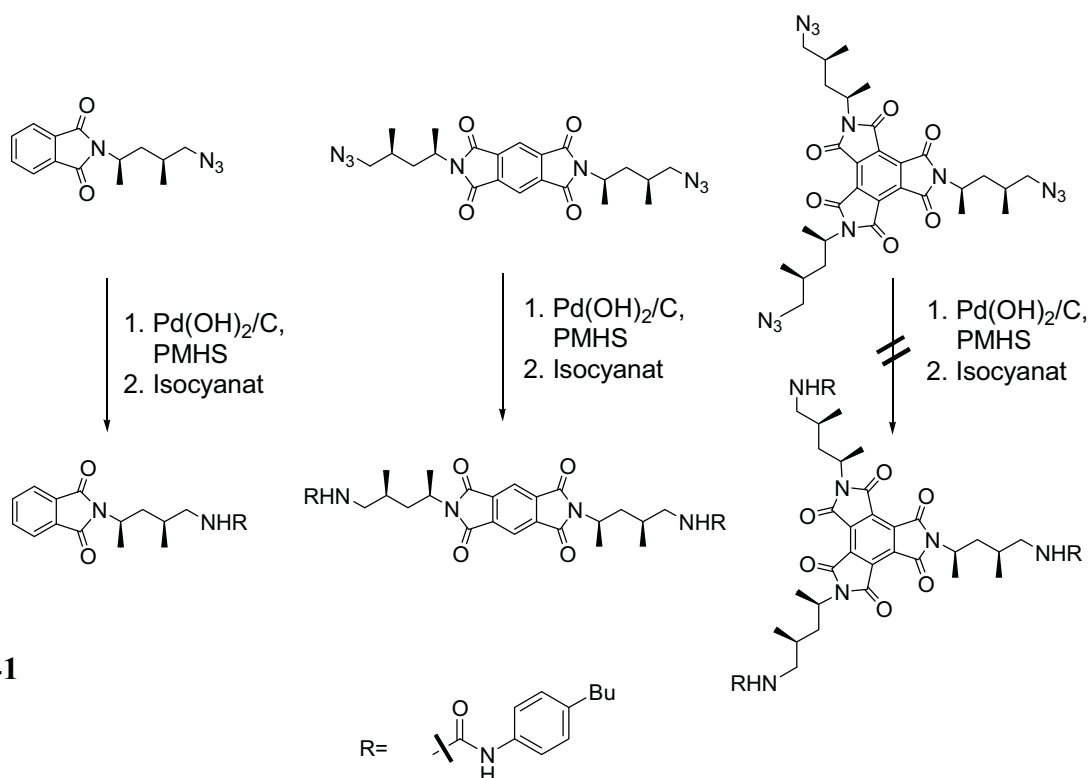
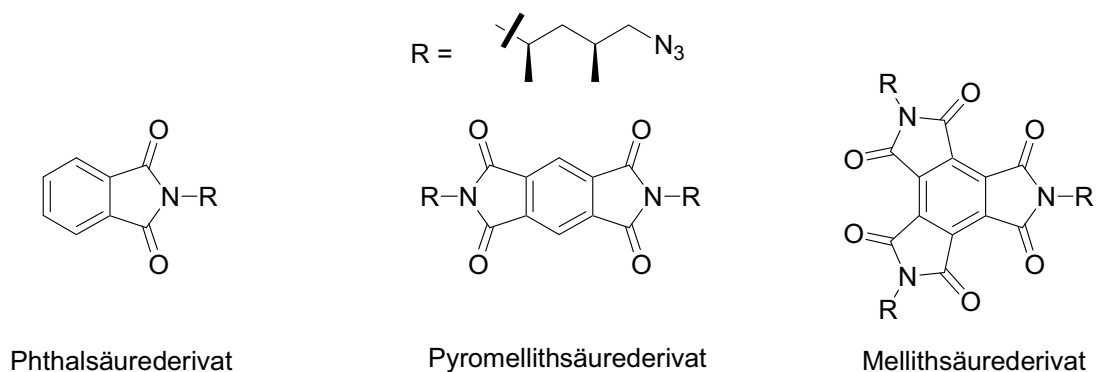


Abb. 3-41

Die Zerstörung der Imidfunktionen weist auf einen Angriff auf das zentrale Ringsystem hin, weswegen nach Ursachen für das chemisch unterschiedliche Verhalten der Aromaten während einer Reduktion gesucht wurde.

In der Sequenz Phthalsäure, Pyromellithsäure und Mellithsäure nimmt die Substitution des Aromaten durch Carbonylgruppen zu. Das führt dazu, daß eine zunehmende Anzahl elektronenziehender Gruppen Elektronendichte aus dem Ring entzieht. Dadurch wird das LUMO des Aromaten abgesenkt und könnte dann möglicherweise tiefer als das LUMO des Azids zu liegen kommen. Die Folge ist, daß beim Ein-Elektronen-Transfer vom Metall der Aromat und nicht das Azid reduziert wird.



**Abb. 3-42 zunehmende Zahl elektronenziehender Carbonylgruppen
an der Rezeptorplattform**

Einen Beleg für die Fähigkeit von Mellithsäurederivaten, als Elektronenakzeptor zu wirken, liefert eine Arbeit von HAMILTON^[73]. Dort wird gezeigt, daß Mellithsäurederivate sogar bis zu drei einzelne Elektronen nacheinander aufnehmen und so vom neutralen Molekül über das Radikalanion und das Dianion zum Radikaltrisanion gelangen können.

Da die so erzeugten Anionen von den Carbonylgruppen stabilisiert werden, können sie eine hinreichend lange Zeitspanne existieren, um Nebenreaktionen einzugehen und so die Plattform zu zerstören.

Die geringe Elektronendichte im Aromaten hat noch einen zweiten Effekt.

Durch die Nachbarschaft zum elektronenarmen Aromaten ist die positive Partialladung der Carbonylkohlenstoffe der Mellithsäurederivate größer, als es bei den entsprechenden Zentren der Phthal- oder Pyromellithsäurederivaten der Fall ist. Dieses führt zu einer größeren Elektrophilie und damit zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, daß die Carbonylgruppen durch Hydride reduziert zu werden.

Damit zeigt das Mellithsäurederivat zwei Effekte, die in dieser Stärke bei den Phthal- und Pyromellithsäurederivaten und den von HETTICHE synthetisierten Isocyanurat-Rezeptoren nicht auftreten, nämlich einerseits die Tendenz als Elektronenakzeptor zu fungieren und andererseits die leichtere Reduzierbarkeit der Carbonylverbindungen.

Die Effekte erschweren die Reduktion eines Azids in Anwesenheit eines Mellithsäuretrismids.

Eine Reduktion, bei der angenommen wird, daß sie ohne Elektronenübertragung, sondern durch reine Hydridübertragung abläuft, ist die Reduktion mit Ammoniumformiat^[74, 75] oder Ameisensäure als Hydriddonor und Palladium auf Kohle als Katalysator.

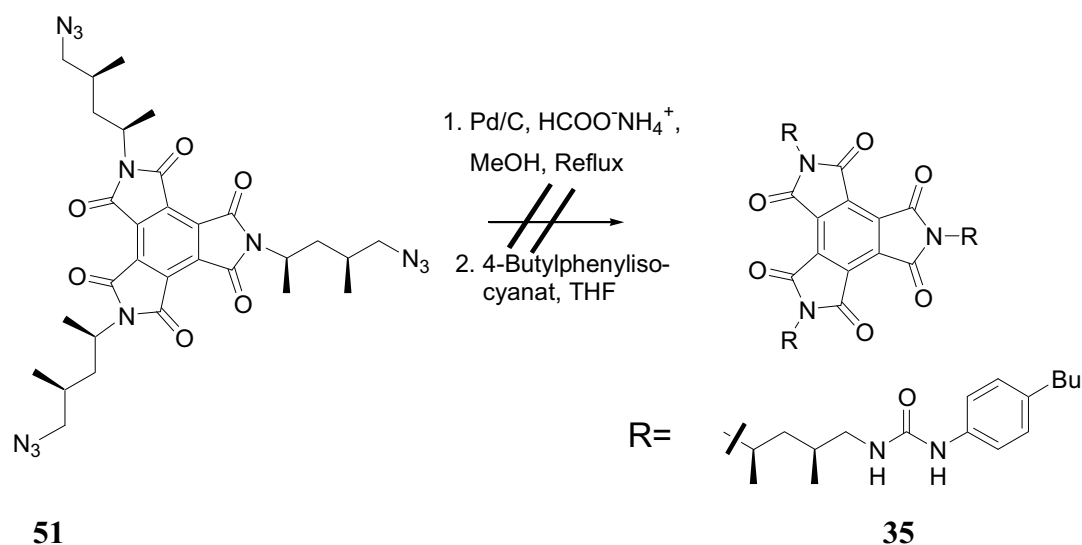


Abb. 3-43

Nach der Umsetzung mit 4-Butylphenylisocyanat und der anschließenden Aufarbeitung gab es keine Anzeichen für die erfolgreiche Darstellung des erwarteten Rezeptors. Zudem fehlte das für Imide typische Multipllett im ¹H-NMR-Spektrum.

Im Verlauf der Reaktion färbte sich die Lösung kirschrot, was bereits auf einen Angriff auf die Mellithsäurefunktion schließen ließ.

Versuche unter Verwendung von Ameisensäure als Hydriddonor scheiterten ebenfalls.

3.3.2.4.2 Azidreduktion durch STAUDINGER-Reaktionen

Ein anderer Weg zur Umsetzung von Aziden zu Aminen ist die STAUDINGER-Reaktion. Diese wurde von HETTICHE ^[35] genutzt, um seine Rezeptoren zu synthetisieren. Nachdem die metallkatalysierten Azidreduktionen nicht zum gewünschten Produkt **35** geführt hatten, wurde die von HETTICHE verwendete Reaktionsführung getestet.

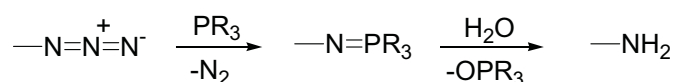


Abb. 3-44: Verlauf der STAUDINGER-Reaktion

HETTCHÉ hat bei der Reduktion seiner Verbindungen mit der STAUDINGER-Reaktion deutlich höhere Ausbeuten und Reinheiten erzielt als bei metallkatalysierten Reduktionen. Die Umsetzung des Trisazids **51** mit Trimethylphosphin-Lösung und die anschließende Umsetzung mit Wasser und 4-Butylphenylisocyanat ergab das gleiche Ergebnis wie bei den bisherigen Versuchen. Man erhielt kein Produkt und es war auch kein Signal des α -Imid-Protons im ^1H -NMR-Spektrum detektierbar.

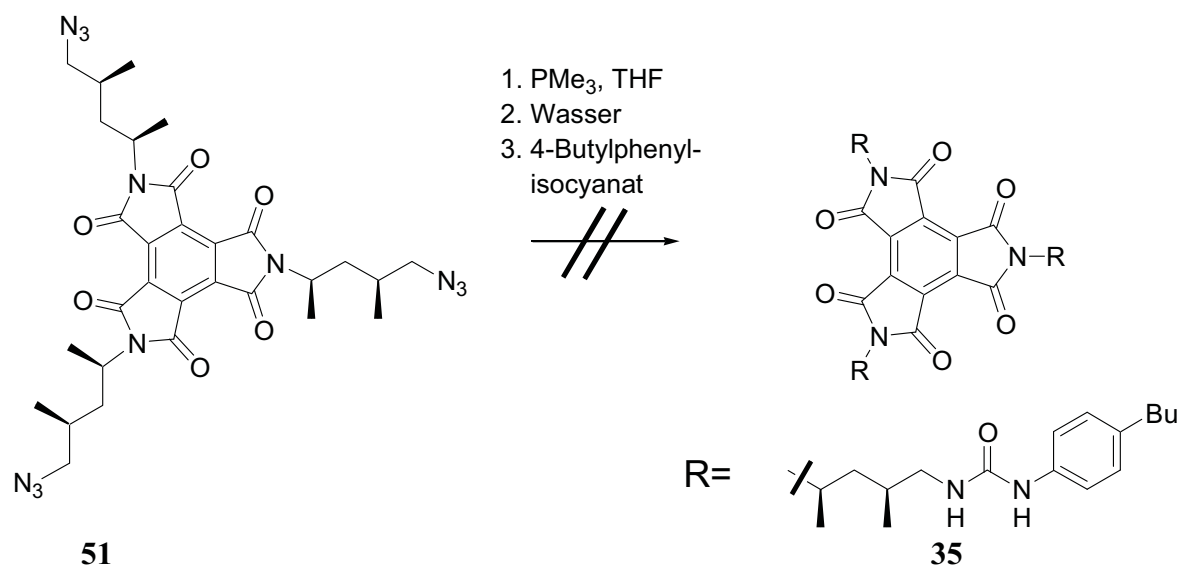


Abb. 3-45

Während der Reaktion des Azids mit der Phosphin-Lösung kam es zu einem Farbenspiel, das bei den von HETTCHÉ durchgeführten Reduktionen nicht aufgetreten war. Es deutet auf einen Angriff des Phosphins am zentralen Aromaten hin.

Der Wechsel von Trimethylphosphin zu dem unreaktiveren Triphenylphosphin änderte ebenfalls nichts am Resultat.

3.3.2.4.3 Azidreduktion durch Thiole

Reduktionen von Aziden durch Thioverbindungen sind in der Literatur weit verbreitet.

Verglichen mit den metallkatalysierten Reaktionen haben sie den Vorteil, daß die Menge an Hydridüberträger genau dosiert werden kann und ein Filtrieren während der Reaktion überflüssig ist.

Propandithiol sowie das entstehende 1,2-Dithiolan können im ÖPV fast vollständig entfernt werden.

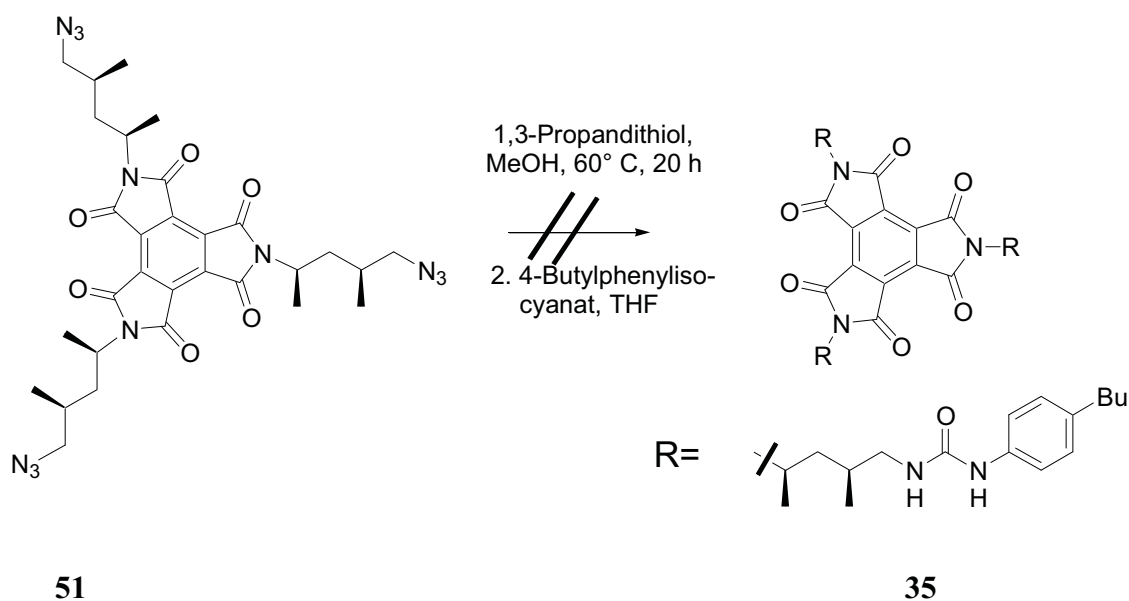


Abb. 3-46

Doch auch diese Reaktion führte zu einer großen Zahl von Nebenprodukten, die sich chromatographisch nur schwer trennen ließen. Das gewünschte Produkt wurde nicht erhalten.

Die Variierung der Temperatur und der Reaktionsdauer änderte nichts am Ergebnis.

3.3.2.4.4 Azidreduktion durch Hydrierungsmittel

Da die metallkatalysierten und die phosphinbasierten Reaktionsführungen nicht zum Erfolg geführt hatten, wurde nach Reduktionsmitteln gesucht, die Elektronenübertragungen so weit wie möglich ausschließen und statt dessen Hydride übertragen.

Die Anwendung von Lithiumborhydrid ergab ein nicht definiertes, unpolareres Reduktionsprodukt, während der Einsatz von Natriumborhydrid nach intensivem Farbwechsel und Umsetzung mit einem Isocyanat nur zu dem üblichen Befund führte. Man erhielt kein definiertes Produkt und die Imidsignale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fehlten.

VILARRASA^[76] hat eine Variante der NaBH₄-Reduktion beschrieben, bei der das Hydrid von einem Zinn-Komplex³ übertragen wird.

Dabei postuliert VILARRASA folgenden Reaktionsverlauf:

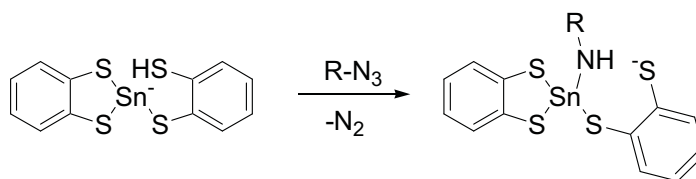


Abb. 3-47 Ausschnitt aus dem Katalysezyklus

Als Testsystem wurde in diesem Fall das Einarmazid **46** gewählt.

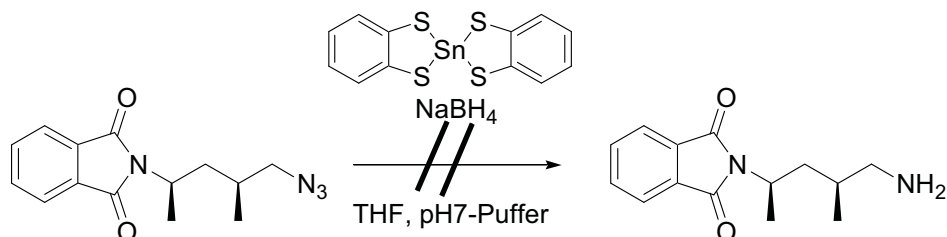


Abb. 3-48

46

47

Obwohl die Reaktionszeit im Vergleich zur Originalvorschrift verlängert wurde, wurde nur ein geringer Umsatz erzielt und das erhaltene Produkt entsprach nicht dem zuvor durch Reduktion mit Palladium auf Kohle und Wasserstoff erhaltenen Amin. Der von VILARRASA hergestellte Katalysator war folglich nicht in der Lage, das einfache Modellazid **46** zu reduzieren. Aus diesem Grund wurde auf einen Test am Trisazid **51** verzichtet.

³ Für die Bereitstellung des Katalysators bin ich Prof. Vilarassa zu Dank verpflichtet.

3.3.2.4.5 Reduktionen unter Verwendung eines charge-transfer-Komplexes

Die Schwierigkeiten, das Trisazid **51** reduktiv in das entsprechende Trisamin zu überführen, basieren offenbar auf der geringen Elektronendichte im zentralen Mellithsäurearomaten (s. Kapitel 3.3.2.4.1). Die geringe Elektronendichte ist gleichbedeutend mit einem niedrigen LUMO, das dann im Laufe einer Reduktion in Konkurrenz zum niedrig liegenden LUMO des Azids tritt und als Elektronenakzeptor zu Nebenreaktionen führt.

Ein Weg zur Unterdrückung dieser Nebenreaktionen, die zur Zerstörung des zentralen Mellithsäureimidsystems führen, ist die Erhöhung der Elektronendichte im Aromaten.

Um die Lage des LUMO des Mellithsäuretrisimids zu erhöhen, wurde der Versuch unternommen, einen *charge-transfer*-Komplex zwischen dem elektronenarmen π -System der Plattform und einem elektronenreichen Aromaten zu erzeugen.

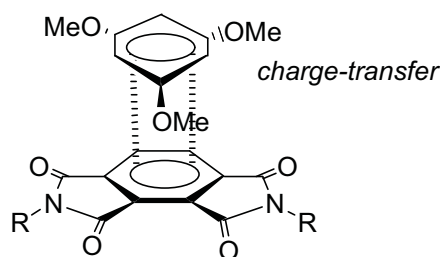


Abb. 3-49: Modell des ct-Komplexes (ohne den hinteren Imidring)

Als geeignete Verbindung wurde 1,3,5-Trimethoxybenzol gewählt. Das π -System ist durch den +M-Effekt der drei Methoxygruppen elektronenreich. Die sterische Anordnung der beiden π -Systeme sollte aufgrund der drei sterisch nicht sehr anspruchsvollen Gruppen möglich sein und durch die C_3 -Symmetrie beider Moleküle noch erleichtert werden.

Um zu testen, ob der Aufbau eines *charge-transfer*-Komplexes den Angriff auf das zentrale π -System verhindern kann, wurden die beiden Reaktionen gewählt, die bereits erfolgreich zur Synthese anderer Rezeptoren eingesetzt worden waren.

Zuerst wurde die von HETTICHE verwendete Methode der STAUDINGER-Reaktion modifiziert. Dazu wurde eine Lösung des Trisazids mit 1,3,5-Trimethoxybenzol versetzt, was innerhalb von einer Sekunde zu einer Gelbfärbung führte

Da beide Einzellösungen farblos sind, ist die Farbe der Mischung ein deutliches Zeichen für einen *ct*-Komplex.

Anschließend wurde Trimethylphosphin zugegeben. Das bei der Reaktion ohne π -Elektronen-Donor beobachtete Farbenspiel blieb aus, wurde aber evtl. durch die bereits vorhandene Färbung überdeckt.

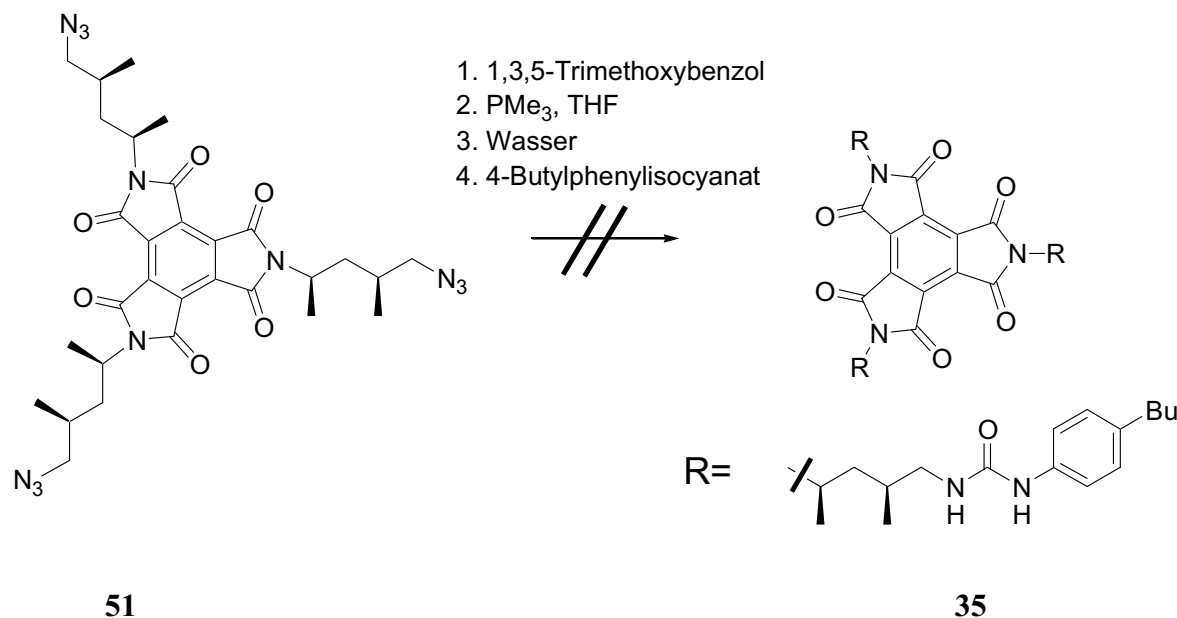


Abb. 3-50

Nach der weiteren Umsetzung und Aufarbeitung wurde das für diese Imide typische Methinproton nicht detektiert und der erwartete Rezeptor folglich nicht erhalten.

Der geplante *ct*-Komplex wurde offensichtlich gebildet und blieb im Laufe der Reaktion bestehen. Dennoch wurde kein Rezeptor erhalten, was darauf schließen läßt, daß die Wirkung des *ct*-Komplexes als Elektronendonator für die Mellithsäureplattform nicht ausreicht, um Nebenreaktionen zu unterdrücken.

Die Reduktion mit Palladium auf Kohle und PMHS, durch die die Ein- und Zweiarmprezeptoren **33** und **34** synthetisiert worden waren, wurde ebenfalls mit dem *ct*-Komplex durchgeführt. Die auch hier entstehende, gelbe Farbe des *ct*-Komplexes wurde nach einigen Stunden von der grünen Farbe des Zerfallsproduktes des Mellithsäuresystems überdeckt.

Nach Beendigung der Reaktion erhielt man nur Zerfallsprodukte der Seitenkette sowie Nebenprodukte des Isocyanats, aber keinen Rezeptor. Das Signal des α -Imid-Protons wurde nicht detektiert, was zeigt, daß auch bei dieser Reaktion der Einfluß des *ct*-Komplexes nicht ausreichend war, um das zentrale π -System vor einer Reduktion zu schützen.

3.3.2.5 Versuch der Synthese des Rezeptors 35 durch finale Imidsynthese

Alle Versuche, das Trisazid **51** zum Trisamin zu reduzieren und so den Rezeptor **35** zu synthetisieren, führten zur Zerstörung der zentralen Mellithsäureimidplattform. Somit war dieser Rezeptor nicht auf dem Weg zu synthetisieren, der in der Retrosynthese (s. Kapitel 3.3.1) geplant worden war und auf dem die Verbindungen **33** und **34** erfolgreich dargestellt werden konnten.

Folglich wurde ein anderer Weg gesucht, um den gewünschten Rezeptor **35** darzustellen.

Als Möglichkeit bot sich die Umkehrung der Reihenfolge an, in der die verschiedenen Elemente des Rezeptors miteinander verknüpft werden sollten.

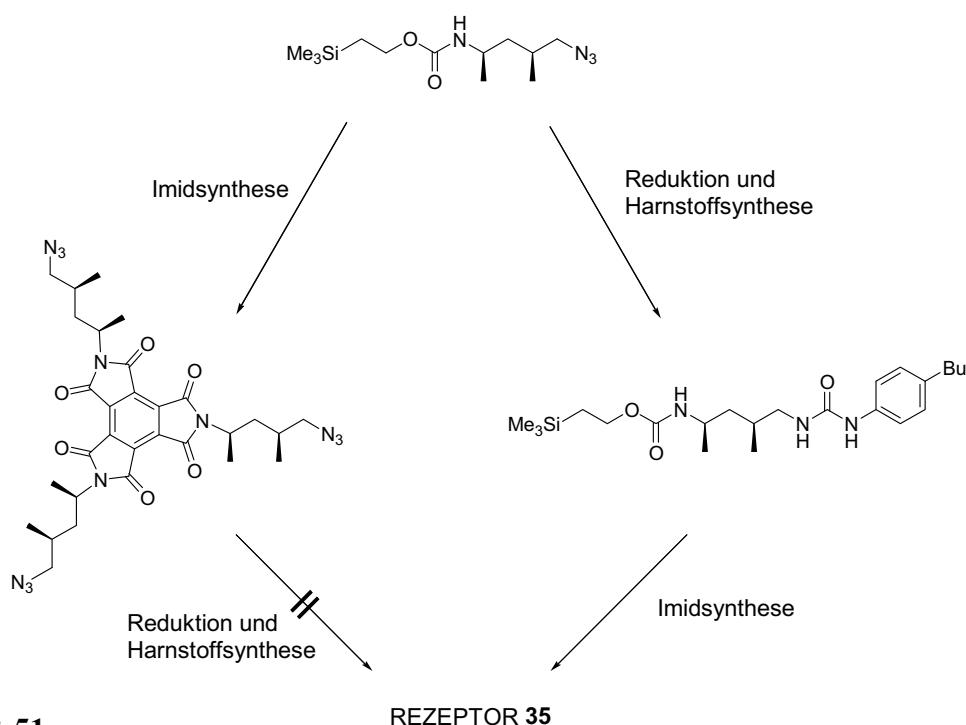


Abb. 3-51

Die Methoden zur Azidreduktion in Abwesenheit des elektronenarmen Aromaten sind bekannt und wurden bereits bei der Synthese der Rezeptoren **33** und **34** erfolgreich angewandt, so daß die sich anschließende Imidsynthese die eigentliche Herausforderung darstellte.

Dazu wurde das Azid **44** durch Reduktion mit den am Einarmazid **46** optimierten Methoden zum Amin reduziert und dieses mit 4-Butylphenylisocyanat umgesetzt. Die Methode, die zur Synthese der beiden Rezeptoren verwendet wurde, nämlich die Reduktion mit Palladium auf Kohle in Anwesenheit des Elektrophils, führte ebenfalls in hohen Ausbeuten zum Produkt.

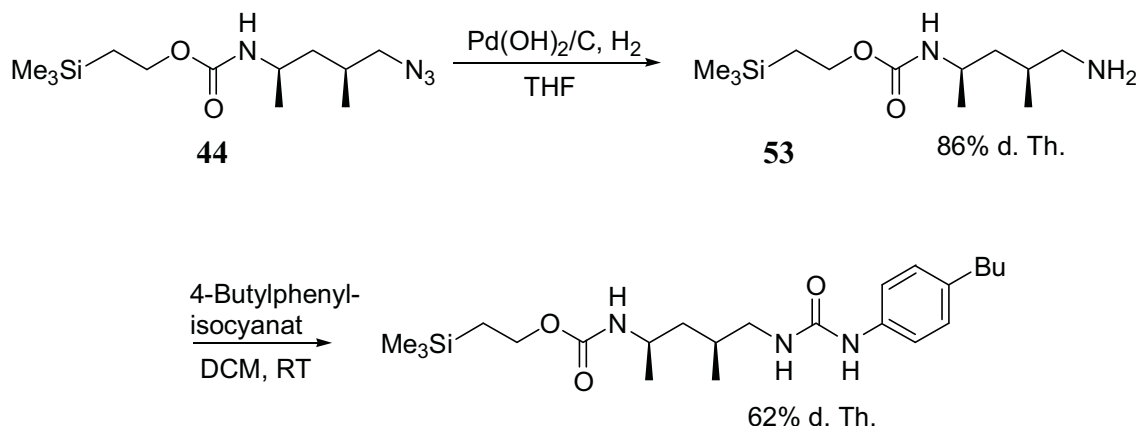


Abb. 3-52

54

Mit diesem Molekül gelang die Darstellung des Äquivalents des Teoc-geschützten Amins **44**, mit dem die Synthese des Mellithsäuretrisimids in hohen Ausbeuten gelungen war.

3.3.2.5.1 Imidsynthese durch saure Aktivierung

Es wurde versucht, die Synthese des Rezeptors **35** analog der Ein-Topf-Synthese des Trisazids **51** durchzuführen. Dazu wurde das Teoc-geschützte Amin **54** zusammen mit Mellithsäureanhydrid in einem Gemisch aus Essigsäure und Essigsäureanhydrid umgesetzt und zum Sieden erhitzt.

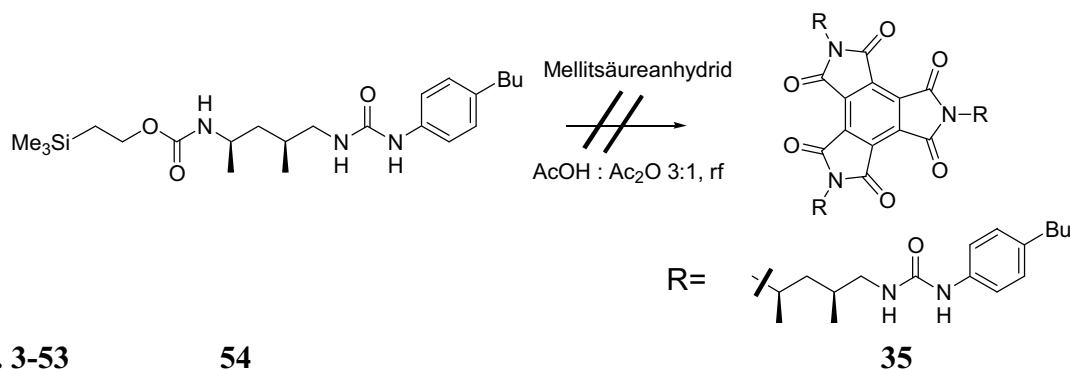


Abb. 3-53

54

35

Nach Beendigung der Reaktion bestätigte sich, daß die Imidsynthese erfolgreich war, denn das charakteristische Multipllett bei 4,5 ppm im ^1H -NMR-Spektrum und die ^{13}C -NMR-Signale für den zentralen Aromaten und die Imidcarbonylgruppen waren vorhanden.

Nach der chromatographischen Trennung zeigte sich jedoch, daß die Haftgruppe zerstört worden war, denn Mellithsäuregruppe und Seitenarm gehörten einer Verbindung an und der butylsubstituierte Aromat einer anderen.

Ursache für die Zerstörung der Harnstoffgruppe ist ihre Säurelabilität. In siedender Essigsäure wird die energetisch eigentlich günstigere Amidbindung gespalten und die entstehenden Amine werden acyliert.

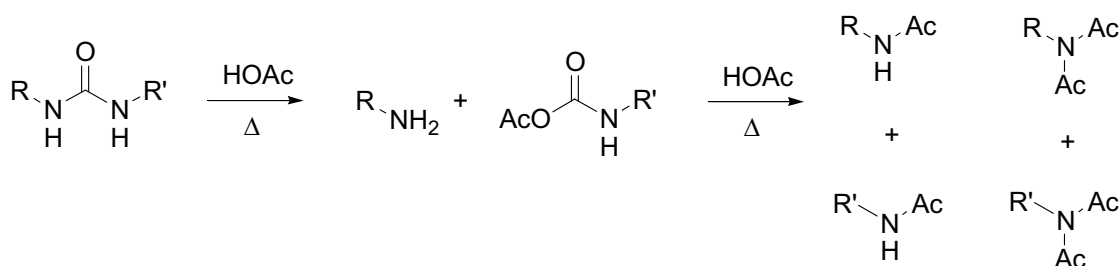
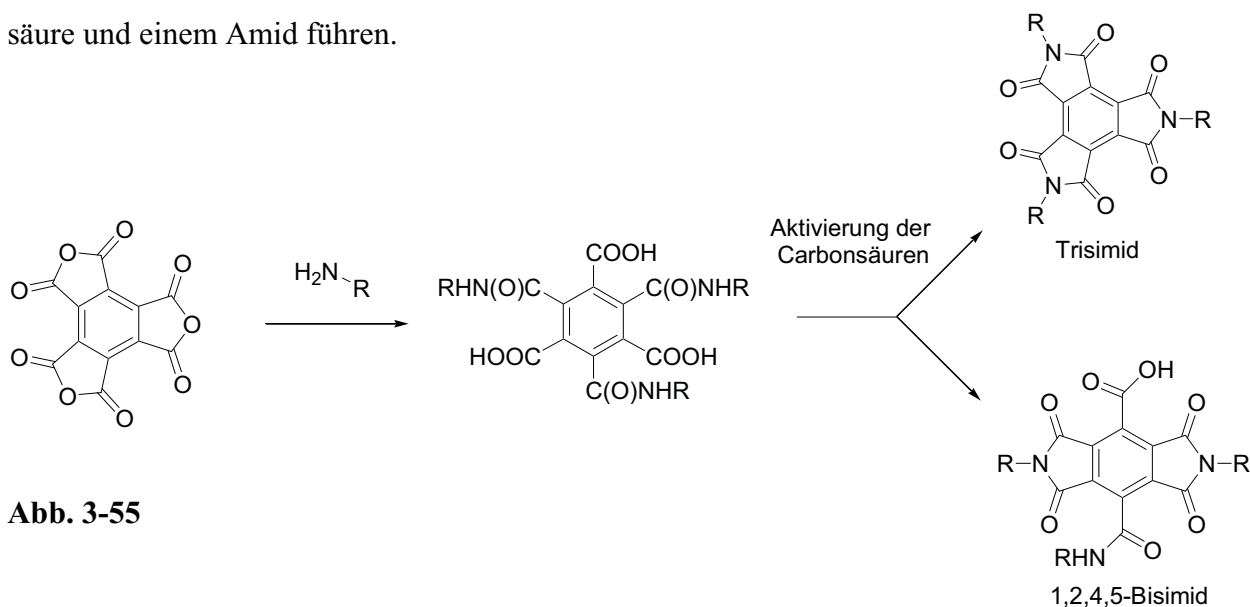


Abb. 3-54

Die Reaktionsparameter, die zur Zerstörung der Harnstoffgruppe führen, d.h. die Temperatur und das Eisessig/Essigsäureanhydrid-Gemisch, können allerdings kaum geändert werden. Das begründet sich darin, daß zum einen die Teoc-Gruppe gespalten werden muß, zum anderen zur Bildung des gemischten Anhydrids, das zur Aktivierung der Carbonsäure benötigt wird, eine hohe Reaktionstemperatur erforderlich ist.

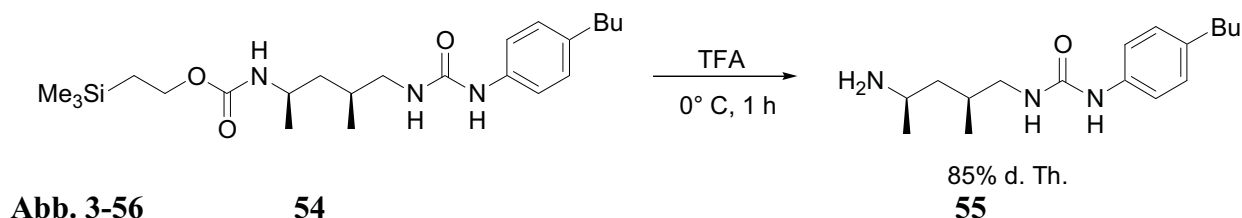
Die Anwendung der einstufigen Imidsynthese ausgehend von einem Teoc-geschützten Amin war somit nicht erfolgreich, so daß zweistufige Verfahren getestet werden sollten.

Die zweistufigen Verfahren haben allerdings den bereits angesprochenen Nachteil, daß sie üblicherweise zu einem Gemisch aus Trisimid und 1,2,4,5-Bisimid mit einer freien Carbonsäure und einem Amid führen.



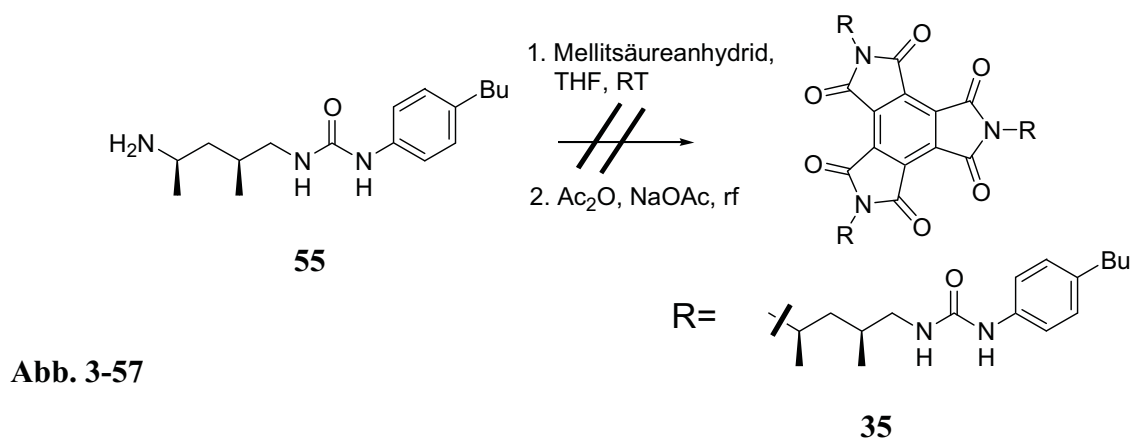
Die zweistufigen Imidsynthesen setzten das Vorhandensein eines freien Amins voraus, weswegen das Teoc-Amin **54** entschützt wurde.

Die Entschützung gelang trotz der Säurelabilität der Harnstofffunktion in hohen Ausbeuten bei 0° C.



Anschließend wurde die zweistufige Imidsynthese getestet. Dabei wurden in der ersten Stufe Mellithsäureanhydrid und drei Äquivalente des Amins **55** zur Reaktion gebracht und so ein intermediäres Trisäure-trisamid erhalten. Die Carbonsäurefunktionalitäten wurden anschließend durch siedendes Essigsäureanhydrid aktiviert und die Imide durch Ringschluß aufgebaut.

Die Reaktionsbedingungen waren nicht annähernd so sauer wie in dem Versuch, der die Entschützung des Teoc-Amins mit einschloß, denn es entstanden nur zwei Äquivalente Essigsäure pro Imidring, die zudem durch das vorher zugesetzte Natriumacetat abgepuffert wurden.



Wie auch im vorangegangenen Versuch der Rezeptorsynthese gelang die Imidsynthese, was durch das charakteristische Multipllett bei 4,5 ppm im ¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen wurde. Die Haftgruppe wurde hingegen zerstört.

Ursache dürfte in diesem Fall weniger die saure als die stark acylierende Wirkung der Reaktionsmischung sein, die zu einer N- oder O-Acylierung und somit zur Spaltung der Haftgruppe führte.

Nach dem Scheitern der bis zu diesem Zeitpunkt getesteten Imidsynthesen wurde nach Reaktionsbedingungen gesucht, unter denen Imide ohne stark saure oder acylierende Bedingungen entstehen.

3.3.2.5.2 Thermische Methoden zur Imidsynthese

Eine in der Literatur beschriebene Methode verzichtet vollständig auf Katalyse oder Aktivierung der Carbonsäuren, sondern setzt darauf, die vergleichsweise unreaktiven Gruppen Amid und Carbonsäure durch Erhitzen in ein Imid zu überführen^[73].

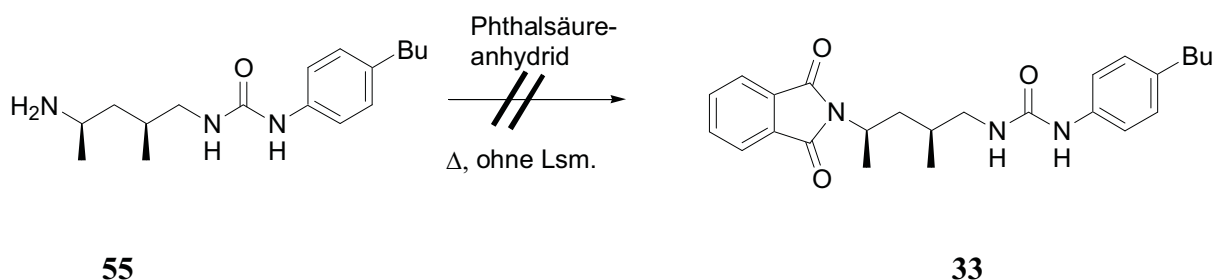


Abb. 3-58

Zur Vereinfachung der Analytik wurde hier Phthalsäureanhydrid eingesetzt und mit dem Amin **55** erhitzt. Bei einer Reaktionstemperatur von 150° C und 16 h Reaktionsdauer zeigte sich nach der Aufarbeitung, daß die für Imide typischen Signale vorhanden waren, die Harnstofffunktion diese Bedingungen jedoch nicht tolerierte.

Folglich wurden mildere Bedingungen getestet, wofür sich sowohl eine Erniedrigung der Temperatur als auch eine Verkürzung der Reaktionszeit anboten.

Eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 45 min bei gleichbleibender Temperatur und eine Reduzierung der Temperatur auf 100° C bei 14 Stunden Reaktionszeit führten zu Produktgemischen, in denen kein Imid vorhanden war, die Haftgruppen aber zumindest teilweise zerfallen waren.

Da die Haftgruppen offenbar bei Temperaturen zerstört werden, bei denen Imide noch nicht entstehen, wurde diese Methode nicht weiterverfolgt.

In der Literatur werden Methoden zur thermischen Imidsynthese beschrieben, die den Einsatz eines Lösungsmittels vorsehen.

Das in der Literatur verwendete *m*-Kresol hat einen Siedepunkt von 204° C und erlaubt so eine hohe Reaktionstemperatur. Gleichzeitig führt das Gemisch zu einer Pufferung, da *m*-Kresol und Isochinolin ein Säure-Base-System bilden.

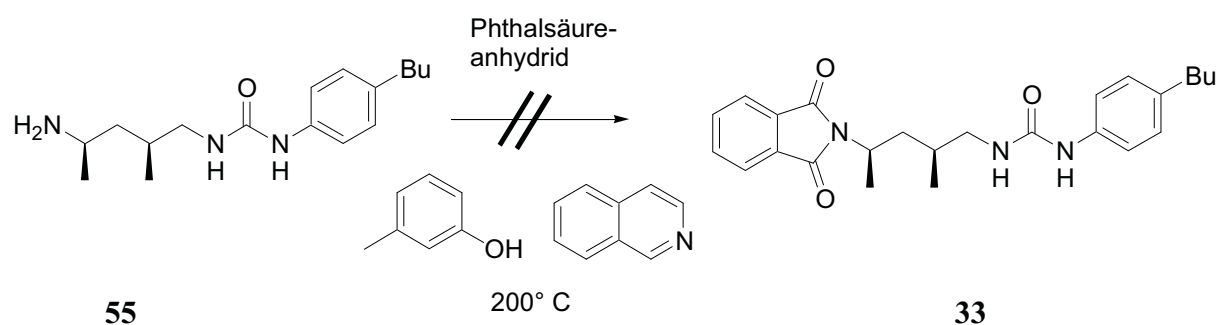


Abb. 3-59

Doch die Anwendung dieser Methode auf ein Gemisch aus Phthalsäureanhydrid und Amin **55** führte zum Zerfall der Edukte, ohne daß Imide gebildet wurden. Auch eine Erniedrigung der Temperatur auf 150° C änderte nichts am Ergebnis.

Weitere Untersuchungen zeigten, daß Temperaturen über 110° C langsam zum Zerfall der Edukte führten.

Damit sind diejenigen Methoden, die aufgrund der Abwesenheit von Aktivierungsmitteln hohe Temperaturen erfordern, für die Synthese der Rezeptoren nicht geeignet.

3.3.2.5.3 Imidsynthese durch Chlorierungsmittel

Eine der ältesten Methoden zur Aktivierung von Carbonsäuren ist die Überführung in Carbonsäurechloride^[77].

Viele der Reagenzien zur Chlorierung sind sterisch deutlich weniger anspruchsvoll als die im Abschnitt 3.3.2.5.4 beschriebenen Aktivierungsreagenzien, so daß eine Anwendung hier erfolgversprechend schien.

Ein vergleichsweise mildes Chlorierungsmittel ist Oxalylchlorid, das in THF und unter DMF-Katalyse zur Aktivierung eingesetzt wurde.

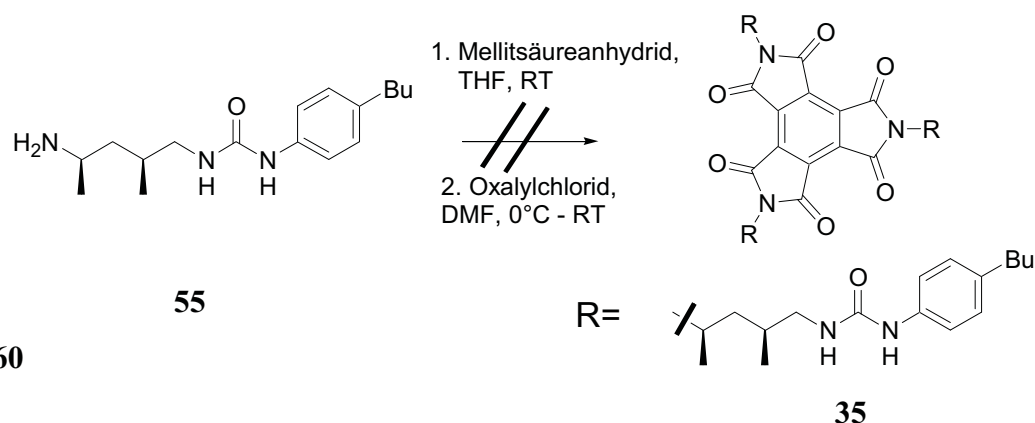


Abb. 3-60

Es fand jedoch auch hier keine Imidsynthese statt und die Haftgruppen wurde abermals zerstört.

Der Grund für diese Zerstörung der Haftgruppen war die Bildung des im folgenden dargestellten Produkts.

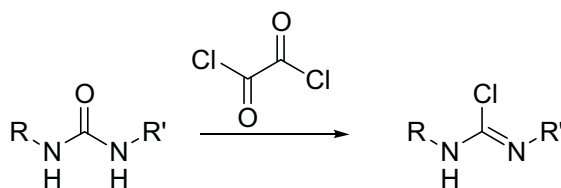


Abb. 3-61: Zerstörung der Haftgruppe durch Chlorierungsmittel

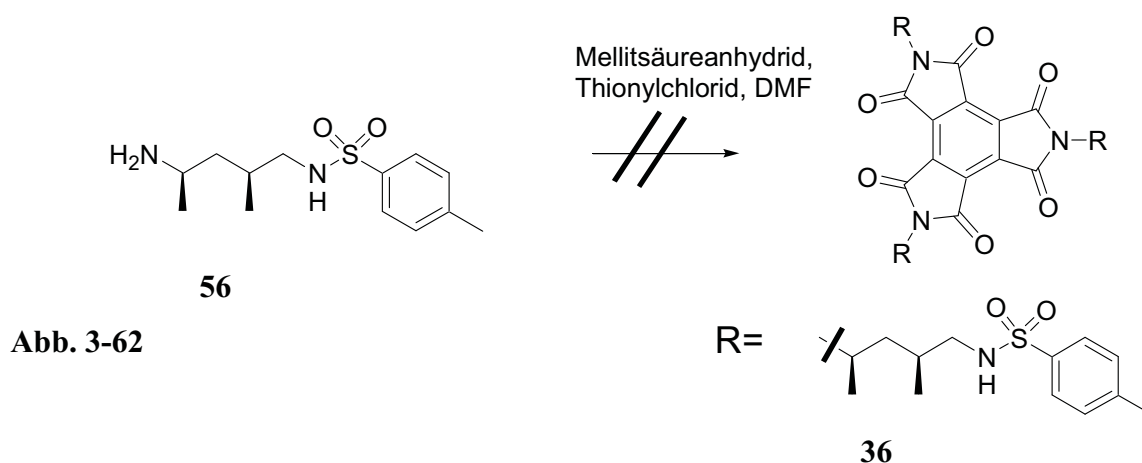
Die Synthese einer Spezies, die zu unreaktiv ist, den Harnstoff umzusetzen, stellt eine Möglichkeit zur Vermeidung dieser Nebenreaktion dar.

Aus diesem Grund wurde die VILSMEIER-Reaktion getestet. Das dabei agierende Chlorimmonium-Ion sollte nicht in der Lage sein, die Haftgruppe auf die beschriebene Art zu zerstören.

Um die vollständige Umwandlung des verwendeten Thionylchlorids in das Chlorimmonium-Ion zu gewährleisten, wurde das Chlorierungsmittel vor der Umsetzung fünf Minuten in DMF gerührt.

Doch auch der Versuch der Imidsynthese durch die VILSMEIER-Reaktion schlug fehl, denn die Harnstofffunktionalität wurde zerstört, ohne daß das Imid aufgebaut wurde.

Um zu testen, ob ein Sulfonamid, eine andere häufig genutzte Haftgruppe, die Reaktionsbedingungen toleriert, wurde versucht, einen Seitenarm mit einer entsprechenden Haftgruppe via VILSMEIER-Reaktion mit Mellithsäureanhydrid zum Trissulfonamid **36** umzusetzen.



Im ^1H -NMR-Spektrum war ein schwaches Multipllett bei 4,5 ppm vorhanden, was darauf hindeutete, daß die Methode generell zur Synthese von Mellithsäuretrisimiden geeignet ist. Die Isolierung des angestrebten Produktes erwies sich jedoch als nicht möglich, da kein Produkt gefunden wurde, das im ^1H -NMR-Spektrum sowohl das charakteristische Multipllett bei 4,5 ppm und die für die Tosylgruppe zu erwartenden zwei Dubletts im aromatischen Bereich zeigte. Das läßt auf eine Zerstörung der Haftgruppe schließen. Dieses verwundert insofern, daß in der Literatur Umsetzungen von Verbindungen, die eine Sulfonamid-Gruppe enthalten, mit Thionylchlorid bekannt sind. ^[78-80]

Die Bildung der Imidgruppe beweist jedoch die generelle Wirksamkeit der VILSMEIER-Reaktion.

3.3.2.5.4 Methoden zur Imidsynthese aus der Proteinchemie

Ein zentrales Anliegen der Arbeiten auf dem seit Jahren wachsenden Forschungsgebiet der Proteinchemie ist die Knüpfung von Amidbindungen. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Methoden für die unterschiedlichsten Problemstellungen entwickelt.

Die meisten Reaktionen beziehen sich allerdings auf die Knüpfung von Amidbindungen primärer Amine, während sekundäre Amine seltener und aromatische Imide, soweit bekannt, noch nie mit diesen Methoden synthetisiert wurden.

Demzufolge gab es keine Vorschrift, deren Anwendung zwingend oder in besonderem Maße erfolgversprechend erschien.

Eine bereits seit längerem eingesetzte Methode ist die Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) unter Katalyse von DMAP^[81].

Diese Methode wurde zuerst an einem Gemisch aus Phthalsäureanhydrid und dem Amin **55** getestet und führte in akzeptablen Ausbeuten zum gewünschten Produkt.

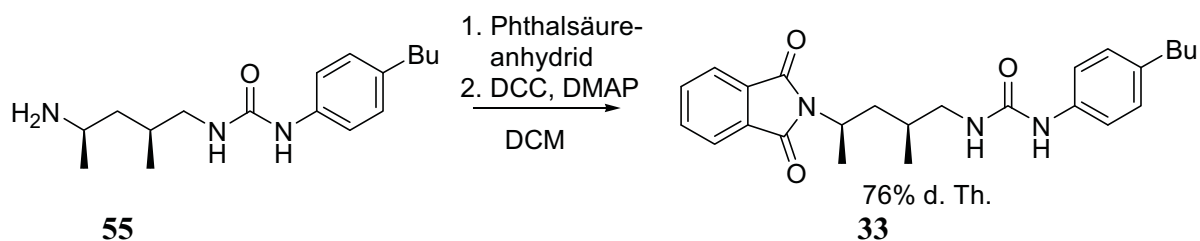


Abb. 3-63

Anschließend wurde dieselbe Methode am Mellithsäuresystem getestet, wo jedoch auch nach dem Versuch der Optimierung der Reaktionsbedingungen keine Anzeichen für eine Imidsynthese vorhanden waren.

Ursache hierfür dürfte der sterische Anspruch der Aktivierungsmittel sein, denn der an allen sechs Positionen substituierte Aromat ist verglichen mit dem Phthalsäurederivat sterisch deutlich stärker gehindert.

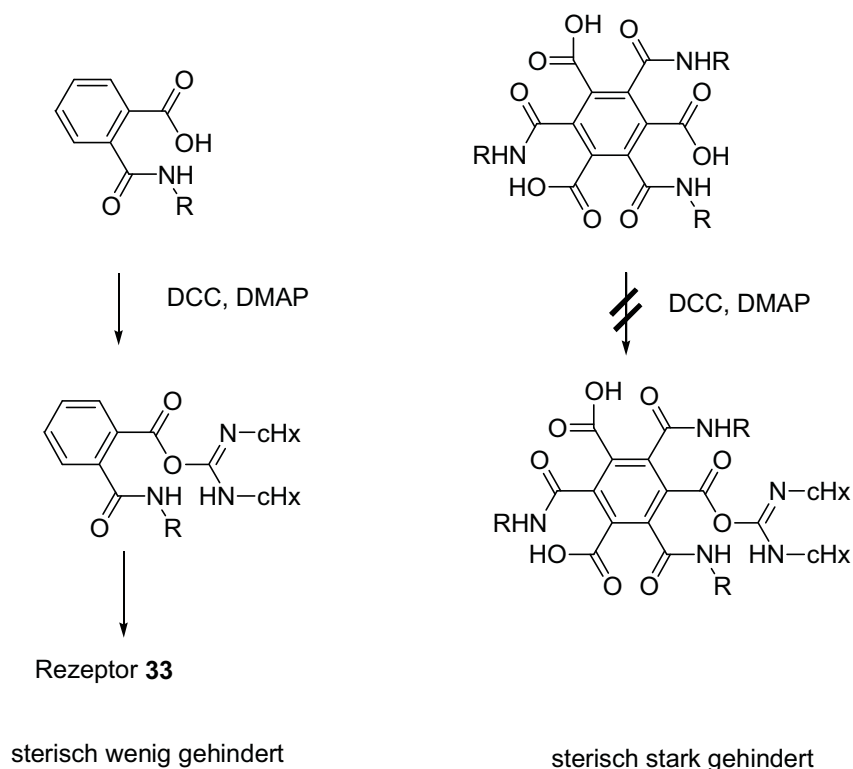


Abb. 3-64

Diese dargestellten, unterschiedlichen Ergebnisse zeigten, daß weitere Testreaktionen mit der Phthalsäure nicht sehr aussagekräftig sein würden, da die Übertragbarkeit auf die Mellithsäure nicht gegeben ist.

Deswegen wurden die Cyclisierungsversuche mit reaktiveren Mitteln direkt an der Mellithsäure durchgeführt.

In der Proteinchemie wurden Reagenzien entwickelt, die reaktiver sind als DCC und DMAP und die deswegen noch an Systemen Amidbindungen knüpfen können, an denen sich DCC und DMAP als unreaktiv erwiesen hatten.

Ein erster Versuch bestand in der Anwendung von HOBT und HBTU^[82], die zu einem vorher zur Reaktion gebrachten Gemisch aus Mellithsäureanhydrid und dem Amin **55** gegeben wurden. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes wurden anschließend allerdings keinerlei Signale gefunden, die auf die erfolgreiche Synthese von Imiden hindeuteten.

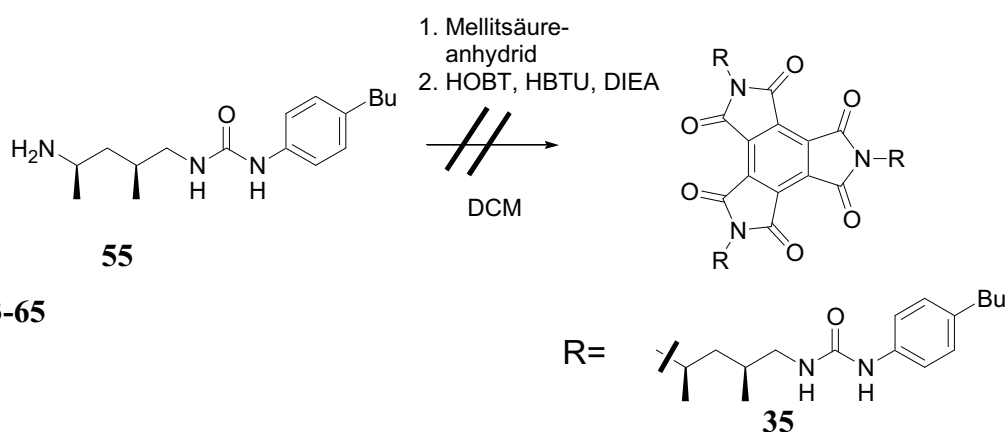


Abb. 3-65

Nachdem dieser Versuch zu keinem Erfolg führte, sollten zur Imidsynthese noch reaktivere Reagenzien getestet werden.

Zu diesem Zweck wurden HOAT und HATU^[82] verwendet, durch die es aber ebenfalls nicht zur Synthese von Imiden kam.

Auch eine Erhöhung der Temperatur von 0° C auf Raumtemperatur und eine Verlängerung der Reaktionszeit von 2 auf 16 Stunden änderte das Ergebnis nicht.

Nach diesen Reaktionen wurden weitere Versuche mit in der Proteinchemie verwendeten Reagenzien eingestellt. Wie die erfolgreiche Umsetzung zum Phthalsäureimid zeigt, sind diese Reagenzien nicht grundsätzlich ungeeignet und werden von der Harnstoffgruppe toleriert. Sie wurden allerdings nicht auf eine Umsetzung in einer sterisch stark gehinderten Umgebung optimiert, so daß eine Reaktion mit den Mellithsäurederivaten ausblieb.

3.3.2.6 Versuch der Synthese des HAT-Rezeptors

Neben der Synthese von Rezeptoren auf Pyromellith- und Mellithsäurebasis sollte auch ein Rezeptor auf der Basis eines Hexaazatriphenylen-Ringsystems (HAT) dargestellt werden.

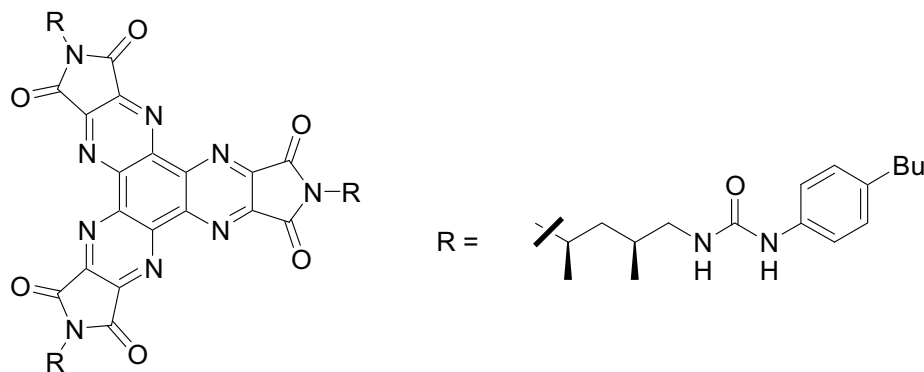


Abb. 3-66 **36**

Die HAT-Plattform des Rezeptors **36** führt zu einem größeren Abstand der Seitenarme, als es bei den Rezeptoren **34** und **35** der Fall ist. Deshalb sollten die Haftgruppen des Rezeptors **36** einen größeren Raum aufspannen und eine andere Selektivität aufweisen als die kleineren Rezeptoren **34** und **35**.

Zur Synthese des HAT-Rezeptors (HAT = Hexaazatriphenylen) wurde auf Arbeiten von CZARNIK^[83, 84] zurückgegriffen, der intensiv auf dem Gebiet der Synthese dieser Strukturen geforscht hat.

Der Aufbau des Grundgerüsts sollte in drei Stufen aus dem kommerziell erhältlichen Glyoxal durchgeführt werden.

Glyoxal **57** wurde durch Einwirken von Luftsauerstoff zum 2,3,5,6-Tetrahydroxy-cyclohexan-1,4-dion **58** trimerisiert und dieses dann oxidativ in Hexaoxocyclohexan **59** überführt. Nach der Umsetzung mit Diaminomaleinsäuredinitril erhielt man das Hexaazatriphenylencarbonitril **60**, in dem das HAT-Gerüst bereits vorhanden war. Die von mir erreichten Ausbeuten waren, sieht man von der ersten Ringbildung ab, für tridirektionale Reaktionen befriedigend und entsprachen den aus der Literatur bekannten Ausbeuten.

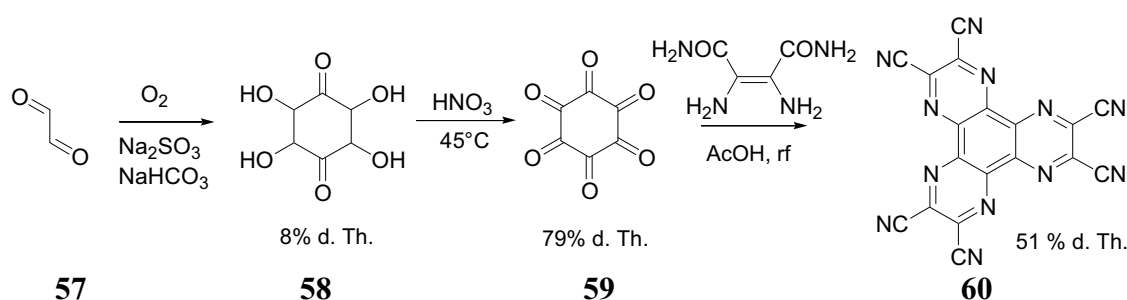


Abb. 3-67

Nach der Synthese des Grundgerüsts mußten die entstandenen Nitril-Gruppen in Carbonsäuren überführt werden, um nach einer sich anschließenden Anhydridsynthese zu einem Trisimid gelangen zu können.

Zu diesem Zweck wurde das Hexanitril **60** sauer zum Hexaamid **61** umgesetzt und dieses unter Säurekatalyse mit Methanol in den Hexacarbonsäuremethylester **62** überführt.

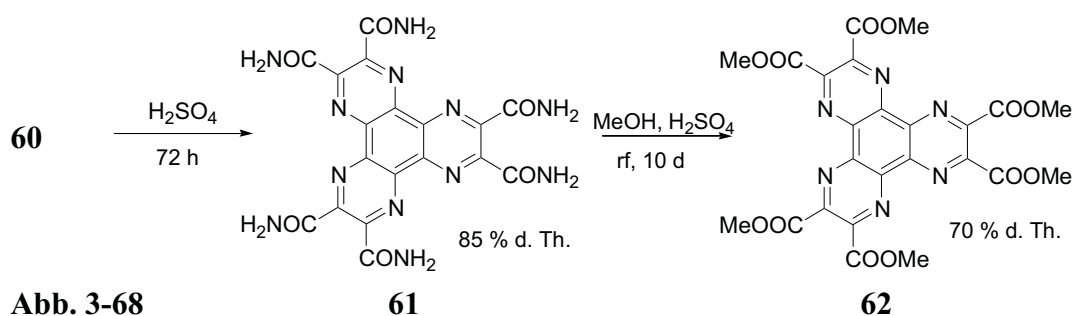


Abb. 3-68

Nach Verseifung des Hexaesters **62** erhielt man die Hexasäure **63**, die in das entsprechende Anhydrid **64** überführt wurde^[83].

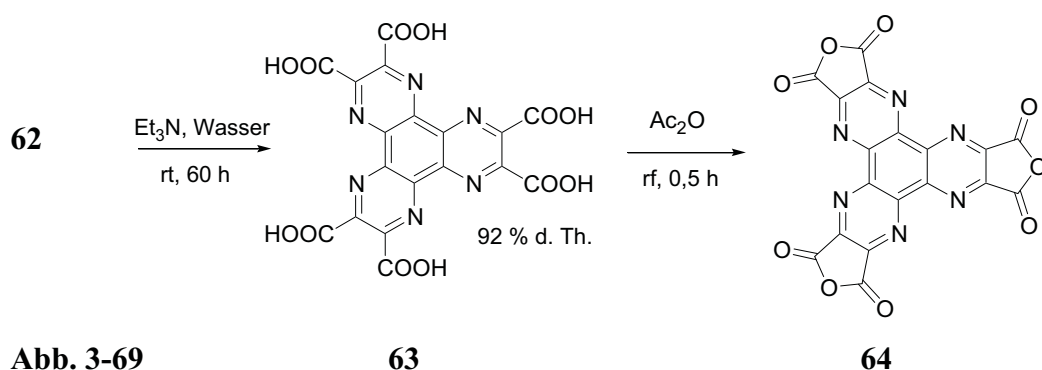


Abb. 3-69

Das Anhydrid **64** diente als Basis für die Versuche der Synthese des Rezeptors **36**.

Der erste Versuch der Synthese des HAT-Rezeptors **36** sollte dem bei der Synthese der Rezeptoren **33** und **34** beschrittenen Weg folgen. Die Seitenketten mit der Azid-Endgruppe sollten an die Plattform gebunden und anschließend die Haftgruppen synthetisiert werden.

Zuerst wurde die zweistufige Synthese mit dem freien Amin **41** getestet. Dieses erschien unproblematisch, da hier die Nebenreaktion, die sich bei der Mellithsäuretrisimid-Bildung als problematisch erwies, nicht stattfinden konnte.

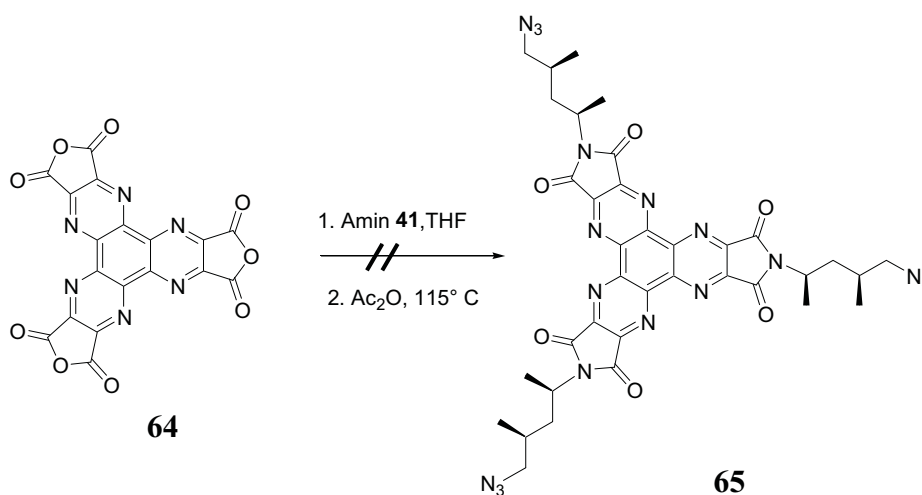


Abb. 3-70

Das Spektrum des Rohproduktes zeigte zwar Anzeichen für eine Imidsynthese, doch es gelang nicht, das Trisimid zu isolieren.

Auch die einstufige Synthese ausgehend vom Teoc-geschützten Amin **44** mit einem siedenden Gemisch aus Eisessig und Essigsäureanhydrid führte nicht zu dem gewünschten Trisazid **65**.

Da das Trisazid **65**, das durch Reduktion und Umsetzung mit einem Isocyanat in den Rezeptor **36** hätte überführt werden können, nicht gewonnen wurde, wurde nach anderen Wegen zur Darstellung des Rezeptors **36** gesucht.

Eine Imidsynthese aus Phthalsäureanhydrid und dem Amin **55**, das aus dem Seitenarm mit der bereits vorhandenen Haftgruppe besteht, hatte mit DCC und DMAP als Reagenzien zur Synthese des Rezeptors **33** geführt (s. Kapitel 3.3.2.5.4).

HAT-Anhydrid **64** wurde zuerst mit dem Amin **55** und dann mit DCC und DMAP umgesetzt.

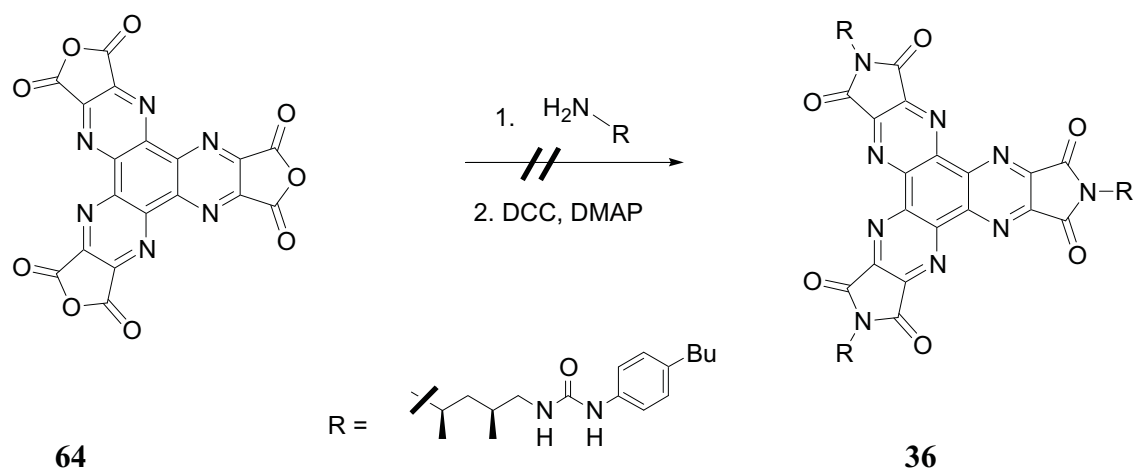


Abb. 3-71

Nach der Aufarbeitung wurde das erwartete Produkt, der Rezeptor **36**, jedoch nicht gewonnen.

Eine mögliche Erklärung bietet die Tatsache, daß mit zunehmender Plattformgröße die Rezeptoren polarer und somit schwerer löslich werden, so daß dieser Effekt eine Reaktion verhindert haben könnte. Dieses wäre schwierig zu erkennen, da der aus dem DCC entstehende Harnstoff ebenfalls schwerlöslich ist und im Laufe der Reaktion ausfällt.

Die Synthese des geplanten Rezeptors **36** erwies sich somit nicht als erfolgreich, obwohl die Synthese der Vorstufen, wie des Anhydrids **64** und die Darstellung der Amine **44** und **55**, erfolgreich war.

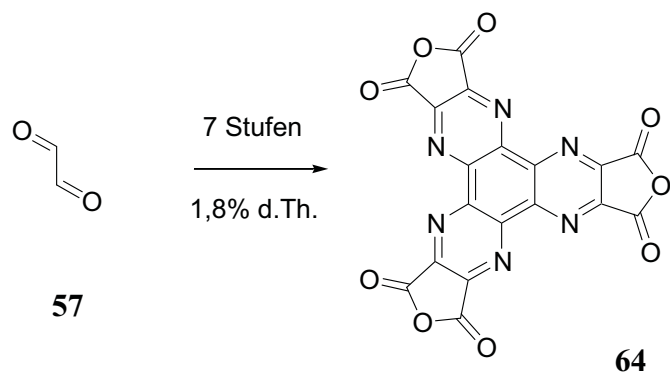


Abb. 3-72

3.4 Ergebnisse

3.4.1 Bestimmung der Konformation der Rezeptoren

3.4.1.1 Vorbemerkungen

Im zweiten Teils dieser Dissertation wurden Rezeptoren synthetisiert, die eine Vorzugskonformation einnehmen sollen. Ähneln sich die Konformationen des freien und des gebundenen Rezeptors, so sind die enthalpischen und entropischen Kosten, die für die Änderung der Rezeptorkonformation während der Komplexierung eines Anions anfallen, gering. Die Vorzugskonformation des freien Rezeptors soll folglich der Konformation des Rezeptors im Wirt-Gast-Komplex nahekommen. In dieser gewünschten Konformation, die hier als präorganisiert bezeichnet wird (s. Kapitel 3.1), knicken alle Seitenarme im rechten Winkel zur selben Seite der Plattform ab und sind gestreckt.

Für den C_2 -symmetrischen Rezeptor **34** wurde somit im folgenden dargestellte Vorzugskonformation angestrebt⁴.

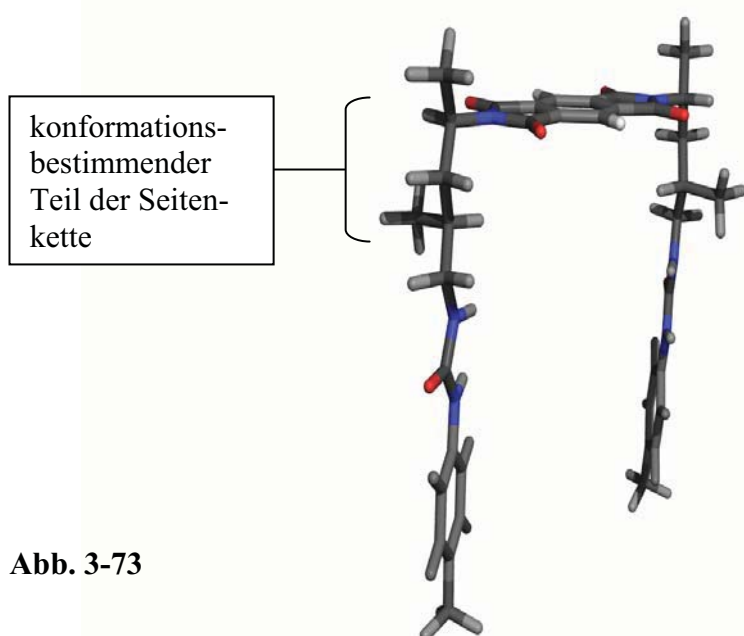


Abb. 3-73

Wie man sieht, hängt die Konformation des Rezeptors vor allem von der Konformation der ersten zwei C-C- σ -Bindungen auf der Imidseite der Seitenkette ab (siehe Abbildung).

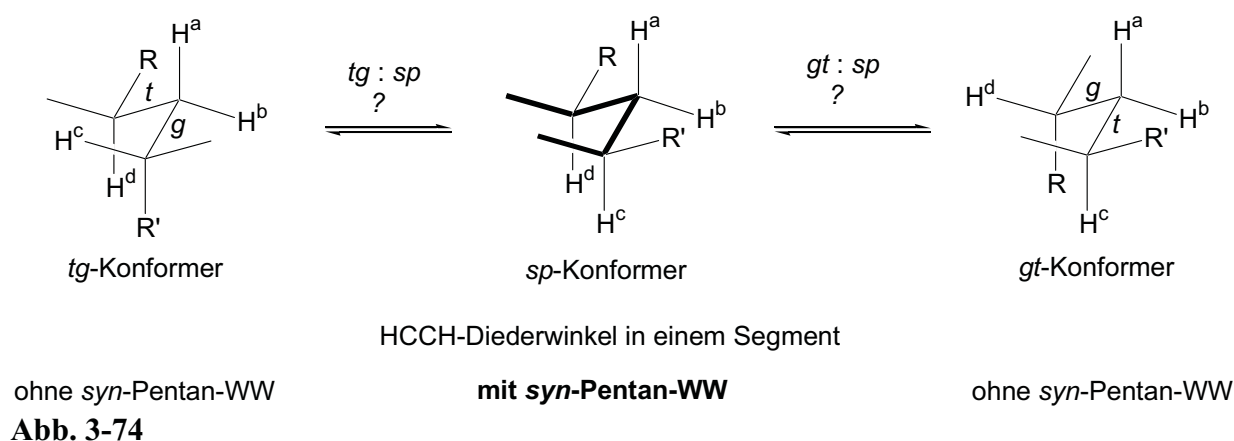
⁴ Die aromatischen Butylgruppen sind in der Zeichnung durch Methylgruppen ersetzt worden.

Um zu prüfen, ob das Konformationsdesign, auf dem die Synthese der Rezeptoren beruht, zu der gewünschten Vorzugskonformation führt, ist folglich die Bestimmung der Konformation im gezeigten Kettenabschnitt nötig.

Zur Bestimmung der Konformation in einem Kettenabschnitt hat sich die Analyse der $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten in Verbindung mit Experimenten zur Bestimmung von $^3J_{\text{H,C}}$ -Kopplungskonstanten^[85-87] bewährt.

Diese Kopplungskonstanten sind vom Diederwinkel der koppelnden Protonen abhängig^[88, 89]. Bei einem Winkel von 60° (*gauche*) mißt man eine Kopplungskonstante von ca. 2 bis 3 Hz, während ein Winkel von 180° (*trans*) zu einer Kopplungskonstante von ca. 12 Hz führt.

Bei voll flexiblen Bindungen ohne jede Vorzugskonformation mitteln sich beide Extrema zu einer Kopplungskonstante von ca. 7 Hz.



	<i>tg</i> -Konformer	<i>sp</i> -Konformer	<i>gt</i> -Konformer
$\text{H}^a\text{-H}^c$	<i>gauche</i> , 2-3 Hz	<i>trans</i> , 12 Hz	<i>trans</i> , 12 Hz
$\text{H}^a\text{-H}^d$	<i>trans</i> , 12 Hz	<i>trans</i> , 12 Hz	<i>gauche</i> , 2-3 Hz

Diederwinkel der koppelnden Protonen und erwartete Kopplungskonstanten

In den oben gezeigten Systemen zeigt das Proton H^a neben der geminalen Kopplung zwei weitere Kopplungskonstanten.

Im Fall des *tg*- und des *gt*-Konformers, die keine *syn*-Pentan-Wechselwirkung aufweisen, zeigt sich eine hohe Alternanz dieser Kopplungskonstanten (2-3 und 12 Hz).

Sind allerdings beide Konformere gleichzeitig beträchtlich populiert, so sinkt die Alternanz der Kopplungskonstanten. Ein hoher Anteil des Konformers mit *syn*-Pentan-Wechselwirkung führt zu zwei großen (ca. 12 Hz) bzw. zwei kleinen (ca. 3 Hz) Kopplungskonstanten.

Eine hohe Alternanz belegt zwar, daß eine Vorzugskonformation ohne *syn*-Pentan-Wechselwirkung vorliegt, es sind aber weitere Experimente notwendig, um eine Unterscheidung zwischen dem *tg*- und dem *gt*-Konformer zu ermöglichen.

3.4.1.2 Experimentelle Bestimmung der Kopplungskonstanten

Die im vorangegangenen Abschnitt beschriebene Bestimmung der Konformation mit Hilfe von $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten soll hier noch einmal am Beispiel des konformationsbestimmenden Abschnitts eines Rezeptorarms demonstriert werden. Die dargestellte Konformation wurde aufgrund der Ergebnisse von Arbeiten, die in unserer Arbeitsgruppe durchgeführt worden waren^[90], erwartet.

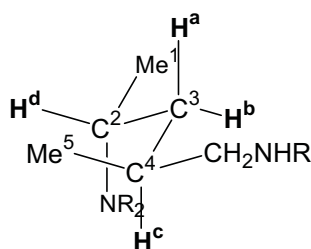


Abb. 3-75: erwartete Konformation der Seitenkette

Die Methylenprotonen H^a und H^b koppeln, der obigen Abbildung entsprechend, mit den Methinprotonen H^c und H^d , wobei im Fall der erwarteten Vorzugskonformation aufgrund der Diederwinkel von 180° ($\text{H}^a\text{--H}^c$ und $\text{H}^b\text{--H}^d$) und 60° ($\text{H}^a\text{--H}^d$ und $\text{H}^b\text{--H}^c$) eine große Alternanz der Kopplungskonstanten (2-4 und 10-12 Hz) zu erwarten ist.

Messungen zur Bestimmung der Konformation wurden an einem Rezeptorvorläufer, dem Monoazid **46**, durchgeführt. Bei dieser Verbindung ist aufgrund der geringen Polarität der Endgruppe keine gegenseitige Beeinflussung der Arme zu erwarten.

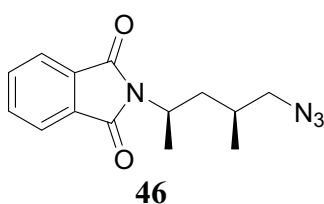


Abb. 3-76

Die gemessenen Kopplungskonstanten eines der Methylenprotonen (H^a oder H^b) zeigen die erwartete, hohe Alternanz (3,4 und 10,9 Hz). Das Signal des zweiten Protons wird vom Signal einer der beiden Methylgruppen überdeckt.

Die Kopplungskonstanten beweisen eine hohe Konformationspräferenz und ein Abknicken der Kette in dem gemessenen Segment. Aus den Meßergebnissen geht allerdings noch nicht hervor, ob die Imidfunktion oder die die funktionelle Gruppe tragende Methyleneinheit abknickt.

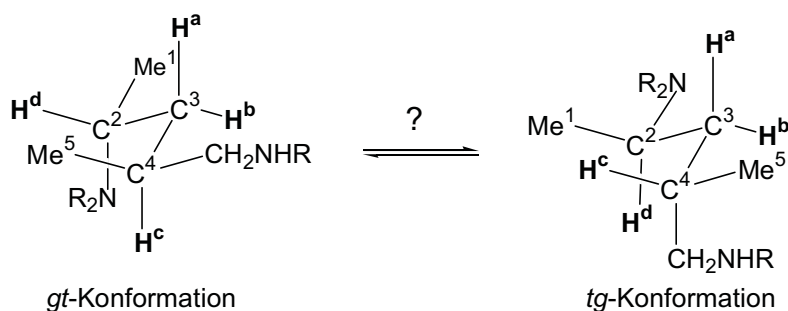


Abb. 3-77

Abknicken der Imidfunktion

Abknicken der Methylenfunktion

	<i>gt</i> -Konformation	<i>tg</i> -Konformation
Me^5-H^a	<i>gauche</i> , 2-3 Hz	<i>gauche</i> , 2-3 Hz
Me^5-H^a	<i>trans</i> , 6-8 Hz	<i>gauche</i> , 2-3 Hz

Diederwinkel der koppelnden Gruppen und erwartete Kopplungskonstanten

Um festzustellen, ob die Seitenkette in der *gt*- oder der *tg*-Konformation vorliegt, wurden $^3J_{H,C}$ -Kopplungen zwischen den Methylgruppen Me^1 bzw. Me^5 und den Methylenprotonen H^a und H^b bestimmt.

Die gemessene Kopplungskonstante zwischen Me^5 und einem der beiden Methylenprotonen ist mit 6,6 Hz für eine $^3J_{H,C}$ -Kopplung groß und zeigt somit eine *trans*-Stellung zwischen der Methylgruppe Me^5 und dem Methylenproton. Das ist nur in der *gt*-Konformation mit abknickender Imidfunktion der Fall, denn in der Konformation mit abknickender Methylengruppe steht diese Methylgruppe Me^5 zu beiden Protonen H_a und H_b in *gauche*-Stellung.

Nachdem die Konformation der Azide eindeutig belegt wurde, sollte die Vorzugskonformation der Rezeptoren bestimmt werden.

Hier zeigten sowohl der Einarmrezeptor **33** als auch der Zweiarmrezeptor **34** durch eine hohe Alternanz der Kopplungskonstanten (siehe nachfolgende Tabelle), daß diese Rezeptoren in der unkomplexierten Form die gewünschte *gt*-Konformation einnehmen.

Das Konformationsdesign erfüllt seine Aufgabe jedoch nur, wenn die Konformation des freien Rezeptors im Komplex erhalten bleibt.

Ob das der Fall ist, galt es für die synthetisierten Rezeptoren untersuchen.

In diesem Zusammenhang wurden die Kopplungskonstanten des bereits erwähnten Methylenprotons in drei Lösungen der Rezeptoren **33** und **34** gemessen. Eine Probe bestand aus einer reinen Rezeptorlösung und eine weitere aus einer Rezeptorlösung, die 0,30 Äquivalente Bromid-Ionen enthielt. In der dritten Probe war der Rezeptor mit einem deutlichen Überschuß von Bromid-Ionen versetzt worden, so daß man davon ausgehen kann, daß nahezu alle Rezeptoren in Wirt-Gast-Komplexen gebunden waren (s. Kap. 3.4.2.1.2 und 3.4.2.2).

Rezeptor	Ohne Br ⁻	+ 30% Br ⁻	+ Br ⁻ -Überschuß
33	3,1	3,1	3,6
	11,2	11,3	11,6
34	2,6	2,8	2,8
	11,9	11,7	11,4

Gemessene $^3J_{\text{H,H}}$ -Kopplungskonstanten eines Methylenprotons [Hz]

Wie die Ergebnisse zeigen, behalten die Kopplungskonstanten ihre hohe Alternanz auch im Laufe der Komplexierung eines Anions bei, was darauf schließen läßt, daß die erwartete Konformation auch während der Komplexierung erhalten bleibt.

Nachdem es das Ziel des Projekts war, mit Hilfe konformativ steuernder Gruppen eine Vorzugskonformation des Rezeptors zu erzeugen, die der Konformation im Wirt-Gast-Komplex möglichst nahe kommt, belegen diese Ergebnisse die Wirksamkeit des Konformationsdesigns.

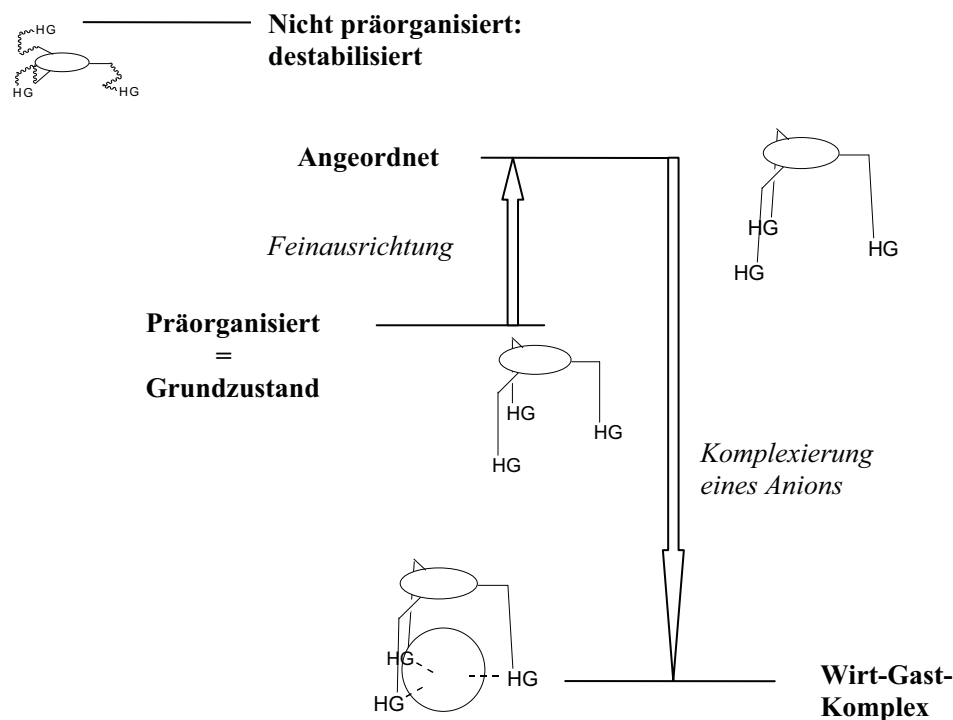


Abb. 3-78

3.4.2 Bindungsstudien

3.4.2.1 Grundlagen

Nach der Synthese der Verbindungen **33** und **34** sollten deren Rezeptoreigenschaften charakterisiert werden.

Die Eigenschaften von Rezeptoren werden durch zwei Größen beschrieben, die Komplexbildungskonstante K_{ass} und die Bindungsstöchiometrie.

Die Stöchiometrie beschreibt das Verhältnis, in dem sich Wirt und Gast miteinander verbinden, wobei sich diese als Folge von Konzentrationsänderungen durchaus ändern kann. Für jede der Stöchiometrien kann eine eigene Komplexbildungskonstante bestimmt werden.

Ein Vergleich der Komplexbildungskonstanten verschiedener Ionen oder Rezeptoren mit unterschiedlicher Bindungsstöchiometrie ist nicht möglich.

Es können jedoch auch mehrere Stöchiometrien nebeneinander vorkommen, wobei dann für jede Komplexstöchiometrie



eine eigene Komplexierungskonstante

$$K_{\text{ass}} = \frac{[W_a G_b]}{[W]^a * [G]^b}$$

bestimmt werden muß.

Eine einfache und gleichzeitig sehr genaue Methode, mit der sowohl Komplexierungskonstanten als auch Stöchiometrien bestimmt werden können, ist die ^1H -NMR-Spektroskopie.

Voraussetzung für die Anwendung ist das Vorhandensein einer Sonde im Rezeptor, also eines Signals im Spektrum, das im freien Rezeptor eine andere chemische Verschiebung δ als im Wirt-Gast-Komplex hat. Bestimmt man die Änderung der chemischen Verschiebung $\Delta\delta$ für verschiedene Kombinationen aus freiem Wirt, Gast und Komplex, so lassen sich aus unterschiedlichen Meßverfahren sowohl Stöchiometrie als auch Komplexierungskonstante bestimmen.

3.4.2.1.1 Job-Plot-Experimente

Das Experiment zur Bestimmung der Komplexstöchiometrie stellt das Job-Plot-Experiment dar.

Dieses Verfahren wird auch als *method of continuous variations* ^[91-94] bezeichnet, denn im Laufe der Meßreihe ändern sich die Konzentrationen sowohl des Wirts als auch des Gasts in gleichmäßigen Schritten in entgegengesetzter Richtung, so daß die Gesamtkonzentration beider Stoffe konstant bleibt.

Die beobachtete, chemische Verschiebung δ_{obs} des als Sonde verwendeten Signals setzt sich aus der ursprünglichen Verschiebung des freien Rezeptors sowie einer Verschiebung zusammen, die auf Rezeptormoleküle in Wirt-Gast-Komplexen zurückzuführen ist.

$$\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{W}} + \frac{[W_A G_B] * \Delta\delta_{\text{max}}}{[W]_{\text{T}}} \quad (1)$$

δ_{W} : chem. Verschiebung des reinen Wirts

$\Delta\delta_{\text{max}}$: Differenz der chem. Verschiebung vom reinem Wirt und reinem Komplex

$[W_A G_B]$: Konzentration des Komplexes

$[W]_{\text{T}}$: Gesamtkonzentration des Wirts

Gleichung 1 wird nach der Komplexkonzentration $[W_A G_B]$ umgeformt:

$$[W_A G_B] = \frac{(\delta_{\text{obs}} - \delta_W) * [W]_T}{\Delta\delta_{\text{max}}} \quad (2).$$

Durch Ersetzen der Änderung der chemischen Verschiebung $\Delta\delta = (\delta_{\text{obs}} - \delta_W)$ (3) folgt Gleichung

$$[W_A G_B] = \frac{\Delta\delta * [W]_T}{\Delta\delta_{\text{max}}} \quad (4).$$

Teilt man diesen Ausdruck durch $[Q] = [W]_T + [G]_T$ (5), der Summe von Gast- und Wirtkonzentration, so kommt man zum Ausdruck

$$\frac{[W_A G_B]}{[Q]} = \frac{\Delta\delta * [W]_T}{\Delta\delta_{\text{max}} * [Q]} \quad (6).$$

Der Quotient $[W]_T/[Q]$ entspricht dem Molenbruch x_W des Wirts W

$$\frac{[W]_T}{[Q]} = \frac{[W]_T}{[W]_T + [G]_T} = x_W \quad (7) \quad \text{und kann durch ihn ersetzt werden:}$$

$$\frac{[W_A G_B]}{[Q]} = \frac{\Delta\delta}{\Delta\delta_{\text{max}}} * x_W \quad (8).$$

Da $\Delta\delta_{\text{max}}$, die Differenz der chemischen Verschiebungen von Komplex und freiem Wirt, eine Konstante ist und $[Q]$, die Gesamtkonzentration, in diesem Experiment ebenfalls konstant gehalten wird, folgt daraus folgende Proportionalitätsbeziehung:

$$[W_A G_B] \propto \Delta\delta * x_W \quad (9).$$

Für die Auswertung der bei dem Job-Experiment gewonnenen Daten trägt man das Produkt aus dem Molenbruch des Wirts und der chemischen Verschiebung $x_W * \Delta\delta$ über dem Molen-

bruch des Wirts oder des Gasts auf und erhält typischerweise eine Kurve mit einem Extrem, das das Verhältnis zwischen Wirt und Gast im Komplex angibt.

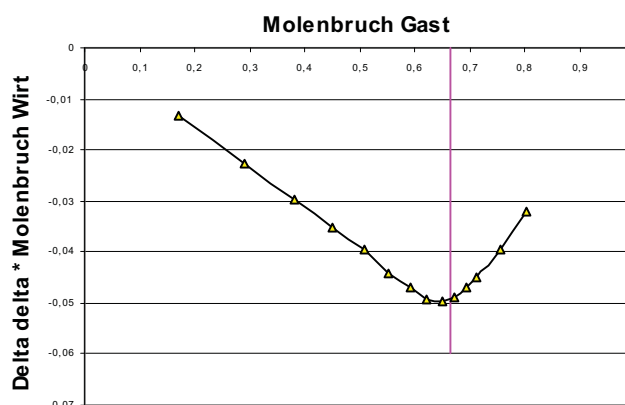


Abb. 3-79

Das obige Beispiel zeigt den Job-Plot des Rezeptors **34**, der einen Dihydrogenphosphat in einem 1:2 (W:G)- Verhältnis bindet.⁵

3.4.2.1.2 NMR-Titration

Die NMR-Titration dient der Bestimmung der Komplexbildungskonstanten.^[94, 95]

Es wird von der im vorangegangenen Kapitel verwendeten Gleichung für die chemische Verschiebung eines Signals ausgegangen.

$$\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{W}} + \frac{[W_A G_B] * \Delta\delta_{\text{max}}}{[W]_{\text{T}}} \quad (1)$$

Um den Term $[W_A G_B]$ zu substituieren, geht man vom Massenwirkungsgesetz aus. Für einen 1:1-Komplex gilt

$$K_{\text{ass 1:1}} = \frac{[WG]}{[W][G]} \quad (10).$$

Führt man die Konzentrationen $[W]$ und $[G]$ auf die Gesamtkonzentrationen zurück

$$[W] = [W]_{\text{T}} - [WG] \quad (11) \quad \text{und} \quad [G] = [G]_{\text{T}} - [WG] \quad (12),$$

⁵ Durch das Job-Plot-Experiment kann nur das relative Verhältnis $[W_{\text{xA}} W_{\text{xB}}]$ ($x=1, 2, 3..$), nicht aber das absolute Verhältnis bestimmt werden.

so erhält man als Lösung für die entstehende quadratische Gleichung folgendes Ergebnis:

$$[WG] = 0.5 * \left(\frac{1}{K_{\text{ass } 1:1}} + [W]_{\text{T}} + [G]_{\text{T}} - \sqrt{\left(\frac{1}{K_{\text{ass } 1:1}} + [W]_{\text{T}} + [G]_{\text{T}} \right)^2 - 4[W]_{\text{T}}[G]_{\text{T}}} \right) \quad (13)$$

Ersetzt man $[WG]$ in Gleichung (1) durch den Ausdruck in (13) so gelangt man zu einem Ausdruck, der die chemische Verschiebung δ_{obs} eines Wirtsignals als Funktion der Gesamtkonzentrationen von Wirt und Gast beschreibt.

$$\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{W}} + \frac{\Delta\delta_{\text{max}}}{2[W]_{\text{T}}} \left(\frac{1}{K_{\text{ass } 1:1}} + [W]_{\text{T}} + [G]_{\text{T}} - \sqrt{\left(\frac{1}{K_{\text{ass } 1:1}} + [W]_{\text{T}} + [G]_{\text{T}} \right)^2 - 4[W]_{\text{T}}[G]_{\text{T}}} \right) \quad (14)$$

.

Die Gleichung (14) beschreibt aufgrund der vorgenommenen Substitution mit Hilfe des Massenwirkungsgesetzes nur 1:1-Komplexe, so daß für Komplexe mit einer davon abweichenden Stöchiometrie andere Ausdrücke zur Berechnung von K_{ass} bestimmt werden müssen.

Zur Auswertung werden die gemessenen Änderungen der chemischen Verschiebungen über die Konzentration des zugegebenen Gasts aufgetragen.

Man erhält einen Graphen, der der in folgender Abbildung gezeigten Auftragung für die Titration des Rezeptors **33** mit Chlorid (1:1 Komplex) ähnelt.

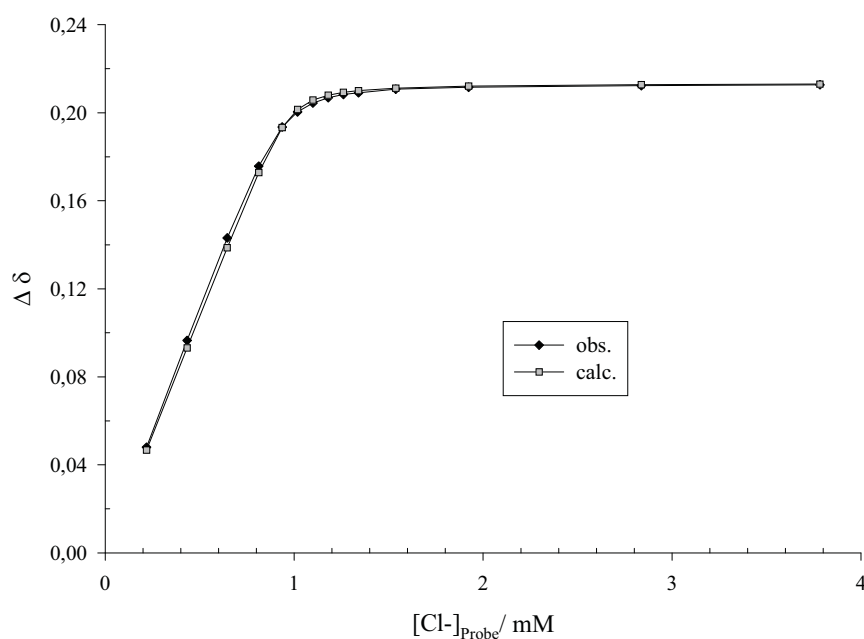


Abb. 3-80

Man kann den Verlauf der Funktion in drei Abschnitte unterteilen: Am Anfang steigt die Funktion rasch und hat einen fast linearen Verlauf. Es werden nahezu alle zugegebenen Gastmoleküle vom vorhandenen großen Überschuß an Wirtmolekülen komplexiert. Anschließend folgt ein Bereich mit stärkerer Krümmung, in dem die Zahl der Komplexe, die bei jeder Zugabe von Anionen neu entstehen, mit jedem Mal deutlich sinkt. Der letzte Abschnitt zeigt wieder eine fast lineare Funktion, die annähernd parallel zur x-Achse verläuft. In diesem Bereich sind die meisten, anfangs vorhandenen Wirtmoleküle bereits in Komplexen gebunden, so daß sich durch weitere Gastzugaben das Verhältnis von gebundenem und freiem Wirt nicht mehr signifikant ändert.

Der für die Bestimmung der Komplexierungskonstante maßgebliche Bereich ist der der Krümmung, in dem Wirt und Gast in ungefähr gleichem Verhältnis vorliegen.

Dabei ist die Stärke der Krümmung das Maß für die Größe der Komplexierungskonstanten.

Eine starke Krümmung zeigt eine starke Komplexierungskonstante. Ein Verlauf, bei dem die beiden linearen Abschnitte am Anfang und am Ende wegfallen und die Funktion aus einer einzigen Kurve mit schwacher Krümmung besteht, ist ein Beweis für eine geringe Komplexierungskonstante.

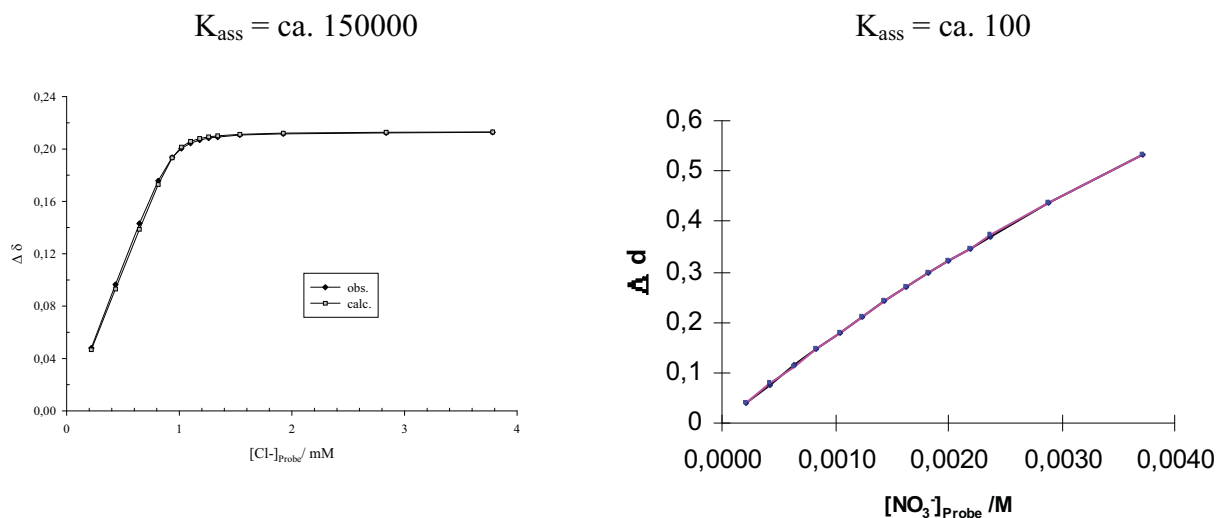


Abb. 3-81: Beispiel für Titrationskurven mit unterschiedlicher Krümmung

Anhand des Graphen kann zudem die Komplexstöchiometrie abgeschätzt werden. Dazu wird der Punkt der größten Krümmung (also das Minimum der zweiten Ableitung der Funktion nach der Gastzugabe) bestimmt und aus dem zugehörigen Wert für die Gastzugabe das Wirt-Gast-Verhältnis berechnet. Dieses Wirt-Gast-Verhältnis entspricht der Komplexstöchiometrie. Die Möglichkeit, die Stöchiometrie des gebildeten Wirt-Gast-Komplexes anhand der Krümmung abzuschätzen, ergibt sich aus der oben beschriebenen Änderung des Konzentrations-

verhältnisses von Wirt und Gast während der Titration. Die stärkste Krümmung ist der Übergang zwischen dem annähernd linearen Anfangsbereich mit einem Überschuß an Wirtmolekülen und dem annähernd linearen Endbereich mit einem Gastüberschuß. Im Bereich der stärksten Krümmung liegt keine der beiden Molekülsorten im Überschuß vor, sondern Wirt- und Gastmoleküle sind zum größten Teil in den Wirt-Gast-Komplexen gebunden. Aus diesem Grund kann anhand der maximalen Krümmung die Komplexstöchiometrie abgeschätzt werden.

3.4.2.1.3 Vorbemerkungen zur Durchführung der Bindungsstudien

Die dargestellten Rezeptoren sollten bezüglich ihrer Bindungseigenschaften gegenüber den anionischen Gästen Chlorid, Bromid, Nitrat und Dihydrogenphosphat untersucht werden. Ziel war die ^1H -NMR-spektroskopische Bestimmung der Komplexstöchiometrie und der Komplexbildungskonstante in Chloroform- d_1 .

Als Sonden für die Titrationsen wurden die Signale im ^1H -NMR-Spektrum der folgenden Protonen genutzt.

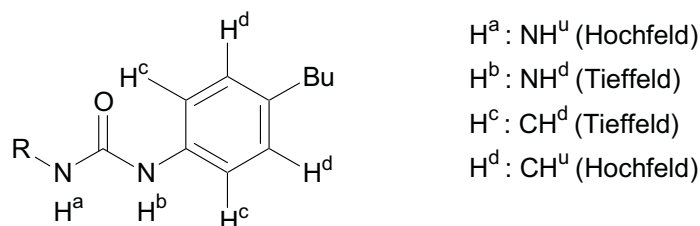


Abb. 3-82: Definition der Sonden für die NMR-Titration

Die als Gäste wirkenden Anionen wurden in Form ihrer Tetrabutylammoniumsalze eingesetzt. Tetrabutylammoniumsalze zeigen eine gute Löslichkeit in Chloroform und bilden Solvens getrennte Ionenpaare^[96], was die Wechselwirkungen zwischen Anionen und Kationen minimiert und deshalb die Bindungsstudien erleichtert.

Die durch die Titrations gewonnen Daten wurden mit den folgenden Programmen ausgewertet:

Job-Plot-Experimente: SigmaPlot2000^[97]

NMR-Titrations: Microsoft® Excel2000^[98] und SigmaPlot2000^[97], jeweils in Verbindung mit speziell implementierten Routinen zur iterativen Bestimmung von 1:1-Komplexkonstanten

3.4.2.2 Bindungsstudien am C₁-symmetrischen Rezeptormodell 33

Die Bindungsstudien an Harnstoff **33** wurden durchgeführt, um Aussagen über das Bindungsverhalten eines Rezeptors mit einer einzelnen Haftgruppe in einem derartigen System treffen zu können.

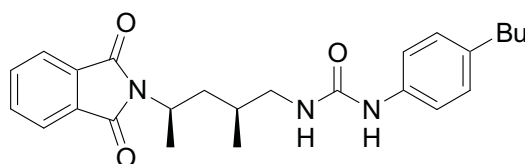


Abb. 3-83: Rezeptormodell 33

Man erhielt folgende Meßergebnisse (300 K, CDCl₃):

Gast	K _{ass} [M ⁻¹] (Std.Err/ M ⁻¹)	Sonde	Komplexstöchiometrie
Chlorid	624 (±42) 641 (±36)	N-H ^u C-H ^u	1:1
Bromid	79 (±2,8)	N-H ^u	1:1
Nitrat	103 (±1,5)	N-H ^u	1:1
Dihydrogenphosphat	803 (±24)	N-H ^u	1:1

Das auffälligste Ergebnis ist das Verhältnis der Komplexbildungskonstanten von Chlorid und Bromid, die sich um den Faktor 8,0 unterscheiden.

Geht man von dem in der Einführung entworfenen Modell aus (s. Kapitel 3.1), so wird klar, daß die Feinausrichtung hier entfällt, weil nur ein Arm pro Rezeptor existiert und eine Winkelauflösung der Bindungen im Rezeptor mangels sterischer Hinderungen nicht nötig ist.

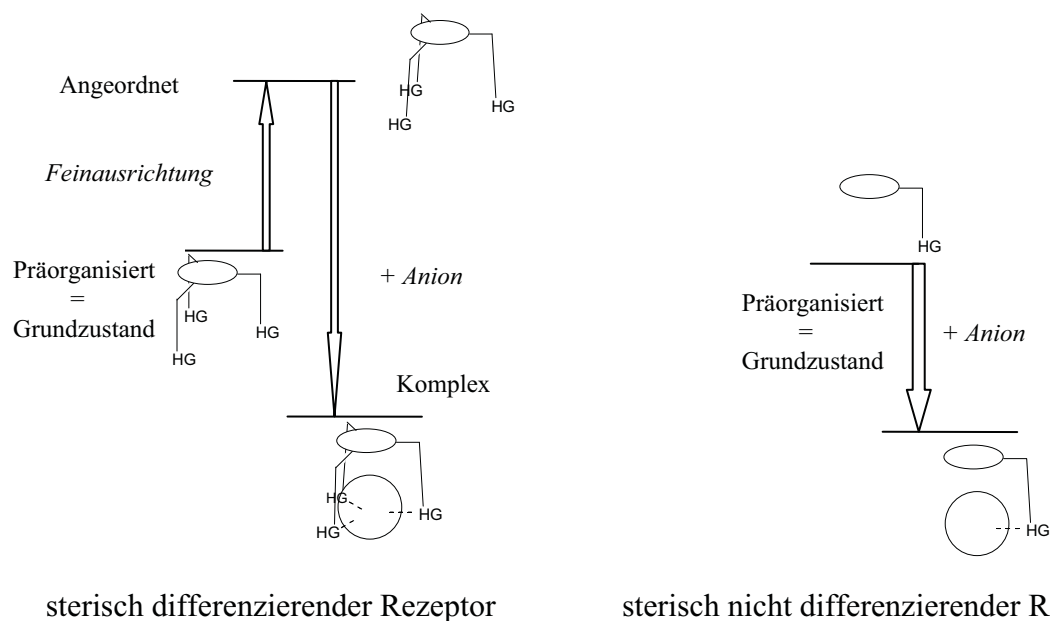


Abb. 3-84

Die gemessenen Komplexierungskonstanten basieren folglich allein auf der Enthalpie, die beim Aufbau der Wasserstoffbrückenbindungen und evtl. bei der Coulomb-Wechselwirkung mit dem Aromaten entsteht. Dieser Wert bildet eine Grundlage für den Selektivitätsvergleich anderer Rezeptoren, denn Selektivitäten dieser Größenordnung sind nicht notwendigerweise auf das sterische Design zurückzuführen, sondern auf die intrinsische, elektronische Selektivität.

Die Komplexierungskonstante des C_3 -symmetrischen Nitrats liegt in derselben Größenordnung wie die des Bromids.

Das Dihydrogenphosphat wird um den Faktor 8,0 stärker gebunden. Eine Ursache hierfür könnte die Bindung über zwei Wasserstoffbrücken zwischen zwei Sauerstoffen mit negativer Partialladung und den zwei Harnstoffprotonen sein.

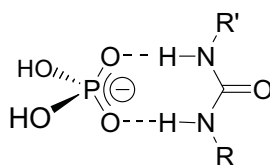


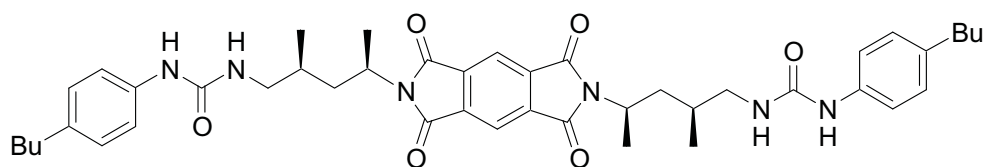
Abb. 3-85: denkbare Dihydrogenphosphat-Chelatisierung

Ein Verhalten, das alle Systeme zeigen, ist die Bildung von 1:1-Komplexen.

Offenbar ist die Bindung eines zweiten Rezeptors an einen Gast trotz des anfänglich hohen Überschusses des Wirts energetisch ungünstig.

3.3.4.3 Bindungsstudien am C₂-symmetrischen Rezeptor 34

Die Haftgruppen des zweiarmigen Rezeptors **34** spannen im Gegensatz zum einarmigen Rezeptormodell **33** einen definierten Raum auf. Aus diesem Grunde sollten sich sterisch differenzierende Effekte in den Bindungskonstanten niederschlagen.



Rezeptor **34**

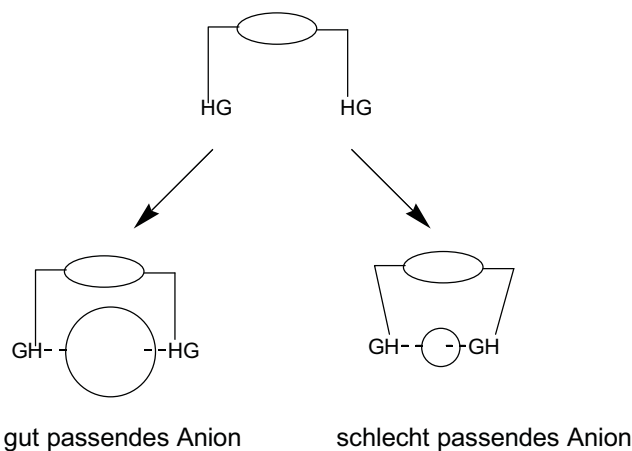


Abb. 3-86

Es wurden folgende Komplexbildungskonstanten bestimmt (CDCl₃, 300 K).

Gast	$K_{\text{ass}}/\text{M}^{-1}$ (Std.Err/ M^{-1})	Sonde	Komplexstöchiometrie
Chlorid	---	C-H ^u	Variabel (siehe Text)
Bromid	$426 \text{ M}^{-1} (\pm 20 \text{ M}^{-1})$	N-H ^u	1:1
Nitrat	$982 \text{ M}^{-1} (\pm 52 \text{ M}^{-1})$	N-H ^u	1:1
Dihydrogenphosphat	ca. 65000 M^{-2}	C-H ^d	1:2 (W:G)

Die anionischen Gäste Chlorid⁶ und Dihydrogenphosphat bilden mit dem Rezeptor **34** keine 1:1-Komplexe.

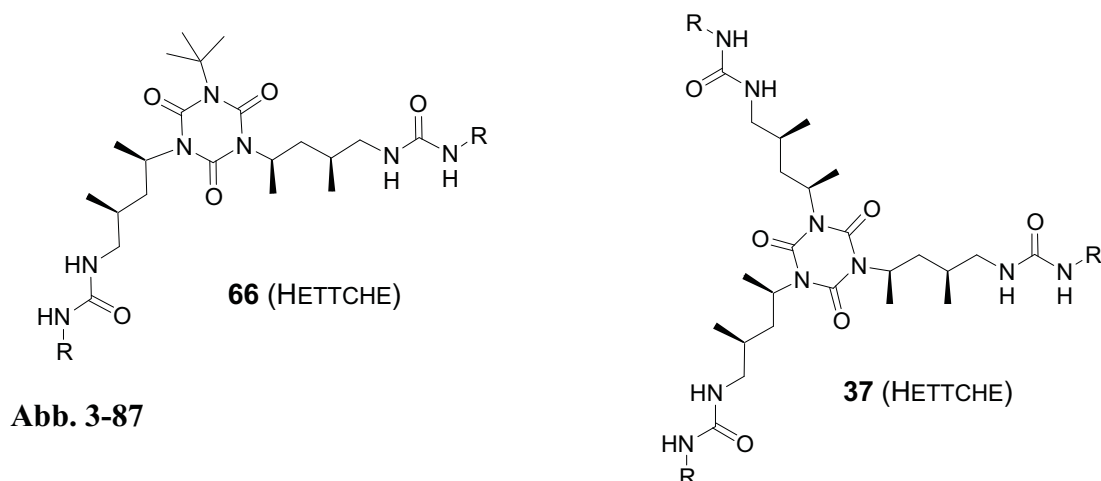
Bromid und Nitrat hingegen bilden mit dem Bisharnstoff **34** 1:1-Komplexe und zeigen mit $K_{\text{ass}} = 426$ bzw. $K_{\text{ass}} = 982$ eine höhere Bindungsstärke als mit dem Rezeptormodell **33**.

Der Vergleich mit dem Monoharnstoff **33** ist aufschlußreich. Die Komplexbildungskonstante des Nitrats ist auch beim Einarmrezeptor **33** höher als die des Bromids, aber nur um 30% (Faktor 1,3). Allein die Enthalpie der gebildeten Bindungen ist dort ausschlaggebend für die Gesamtenthalpie der Komplexbildung und damit für die Komplexbildungskonstante.

Beim Zweiarmpolymere **34** dagegen müssen sich zwei Haftgruppen gegenüber dem Anion so anordnen, daß die Wasserstoffbrückenbindungen ihre maximale Stärke erreichen können. Das erfordert bei einem zu großen oder zu kleinen Ion eine Aufweitung der Diederwinkel in den Seitenarmen. Diese Aufweitung führt zu einer Verminderung der Triebkraft der Bindung und somit zu einer meßbar kleineren Komplexbildungskonstante.

Dieser auf dem sterischen Anspruch der Anionen beruhende Effekt ist hier nachweisbar. Die Komplexbildungskonstante für das Nitrat ist um den Faktor 2,3 größer als die für das Bromid. Die Selektivität ist damit signifikant höher als im Falle des einarmigen Rezeptors **33**, bei dem sie 1,3 beträgt.

Interessant ist auch der Vergleich mit den zwei folgenden, von HETTCHÉ synthetisierten Rezeptoren.



⁶ Zur Bestimmung der beiden Komplexbildungskonstanten $K_{1:1}$ und $K_{1:2}$ sind spezielle Titrationsen nötig. Diese sind derzeit noch in Arbeit.

	33	66 (HETTCHE)	34	37 (HETTCHE)
Nitrat	103	511	982	818
Bromid	79	589	426	2214
Selektivität S K(Nitrat) / K(Bromid)	1,3	0,9	2,3	0,37
Verhältnis der Selektivitäten S	$S(33)/S(66) = 1,5$		$S(34)/S(37) = 6,2$	

Der Harnstoff **33** kann Gäste offensichtlich nicht nach sterischen Gesichtspunkten differenzieren, da er nur eine Haftgruppe besitzt. Aufgrund der geringen Größe der zentralen Isocyanurat-Plattform und deren Substitutionsmuster kann man erwarten, daß die Haftgruppen des Rezeptors **66** sehr dicht beieinander stehen. Da sie zudem wahrscheinlich vergleichsweise flexibel in Bezug auf eine Drehung um die Achse der gestreckten Seitenarme, ist anzunehmen, daß sie sowohl große als auch kleine Anionen komplexieren können, ohne daß eine Winkeländerung im konformationsbestimmenden Teil der Seitenkette nötig ist. Das führt wie bei dem Monoharnstoff **33** dazu, daß sich Nitrat und Bromid in ihren Komplexierungskonstanten nahezu nicht unterscheiden. Der Unterschied der Selektivitäten ist gering (Faktor 1,5). Ein signifikanter Unterschied besteht jedoch in dem Verhalten der Rezeptoren **37** und **34**.

Der auf einem Isocyanurat basierende Rezeptor **37** bevorzugt deutlich das kleinere Bromid (Faktor 2,7), während der Rezeptor **34**, der auf Pyromellithsäure basiert, das größere Nitrat besser bindet (Faktor 2,3). Das sich daraus ergebende Verhältnis der Selektivitäten von 6,2 ist ein Beleg dafür, daß die Größe der Plattform durch die präorganisierten Arme effektiv auf den durch die Haftgruppen aufgespannten Raum übertragen wird und somit ein Hinweis auf die Wirksamkeit des Konformationsdesigns.

Im Gegensatz zum Monoharnstoff **33** bilden zwei der vier Anionen mit dem Bisharnstoff **34** keine reinen 1:1-Komplexe. Beim Dihydrogenphosphat ist diese Tatsache leicht verständlich, denn wenn es über die beiden Sauerstoffe bindet, über die die negative Ladung delokalisiert ist, so bleiben noch zwei OH-Funktionen unkomplexiert. Diese tragen zum einen nicht die Partialladung der ersten beiden Sauerstoffe, was eine schwächere Bindung erwarten läßt. Zum anderen stehen sie zu diesen in tetraedischer Stellung und sind folglich ohne eine Änderung der Rezeptorkonformation für eine Bindung durch die zweite Haftgruppe des Rezeptors **34**,

die im präorganisierten Zustand in derselben Ebene wie die erste Haftgruppe liegt, wenig geeignet.

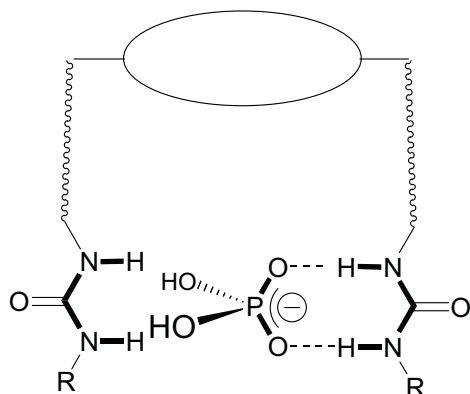


Abb. 3-88: Die tetraedrische Symmetrie von H_2PO_4^- verhindert eine doppelte Komplexierung

Demzufolge wirken die beiden Haftgruppen des Rezeptors **34** in Bezug auf Dihydrogenphosphat wie zwei getrennte Haftgruppen und komplexieren je ein Anion.

Im Falle des Chlorids zeigt sich ein davon abweichendes Komplexierungsverhalten.

Ein Job-Plot-Experiment ergab folgenden Komplexierungsverlauf:

Job-Plot Rez. 34 mit TBACl

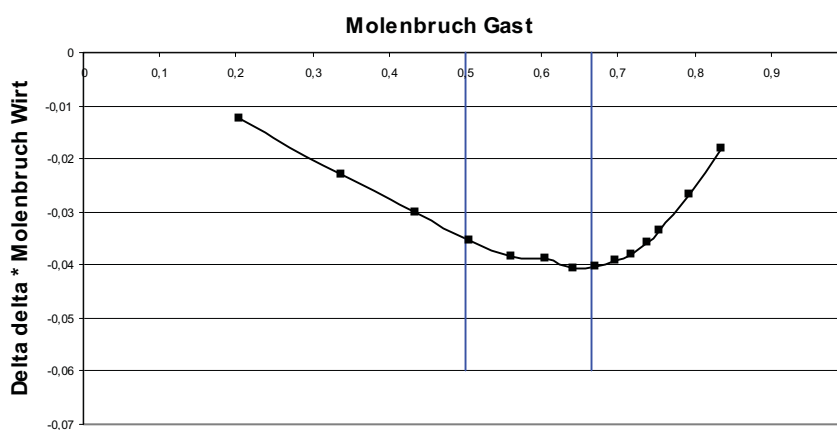


Abb. 3-89

Man erkennt, daß das Extremum zwar einen 2:1-Komplex kennzeichnet, sich aber zuvor ein Komplex mit einer geringeren Stöchiometrie ausbildet.

Im ersten Teil der Job-Titration liegt der Rezeptor im Überschuß gegenüber dem Gast vor, so daß sich ein 1:1-Komplex bildet.

Bei einem zunehmenden Chlorid-Gast Verhältnis reagiert ein 1:1-Komplex mit einem weiteren Chlorid-Ion zu einem 1:2-Komplex.

Für die sequentielle Addition zweier Chlorid-Ionen an den Rezeptor **34** gibt es zwei Modelle. Zum einen wäre es möglich, daß jedes Ion zu jedem Zeitpunkt nur von höchstens einer Haftgruppe komplexiert wird. Der Chelatisierungseffekt, als die Komplexbildung durch die zweite Haftgruppe desselben Rezeptors, würde durch den verhältnismäßig großen Raum, den die Haftgruppen aufgrund der großen Pyromellithsäureplattform und der präorganisierten Seitenarme aufspannen, verhindert.

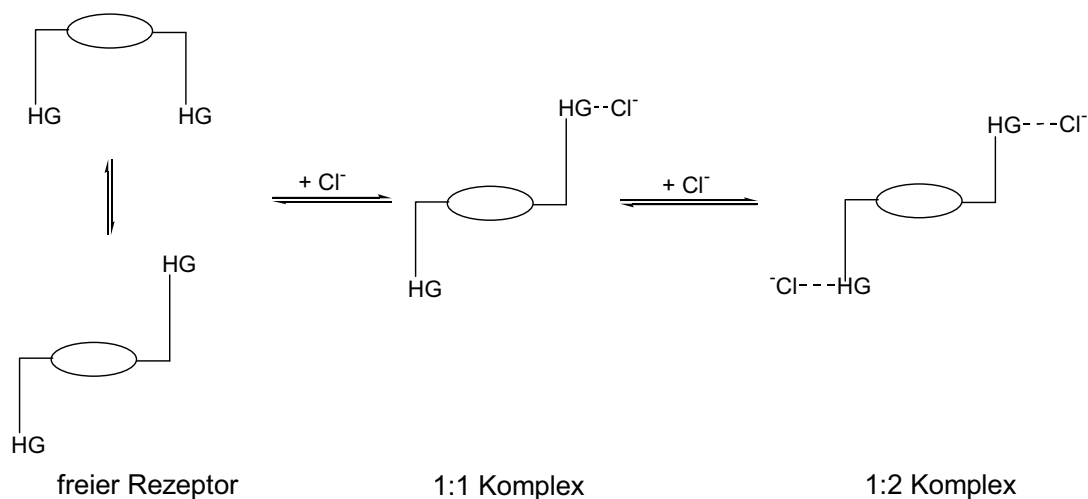


Abb. 3-90: unabhängige sequentielle Addition von Chlorid-Ionen an Rezeptor 34

Findet eine solche Wechselwirkung statt, so sollten bei Komplexbildungskonstanten ungefähr gleich groß sein, da die erste Bindung an ein des Rezeptors an ein Ion die zweite Bindung nicht nennenswert beeinflussen würde.

Da der Job-Plot (s. Abb. 3-89) jedoch keinen stete Funktion bis zum Extremum beinhaltet, sondern auf einen zumindest intermediär stabilen Komplex mit geringerer Stöchiometrie hindeutet, erscheint ein zweites Modell denkbar.

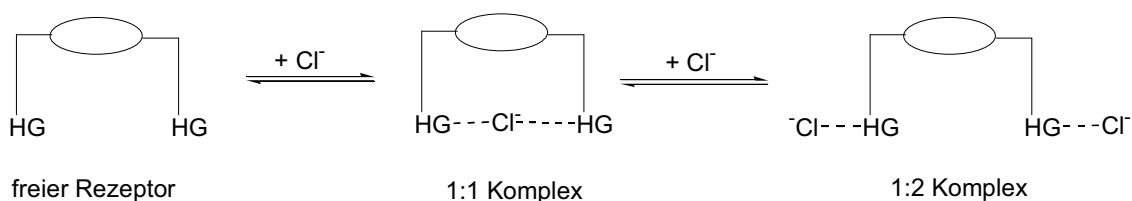


Abb. 3-91: sequentielle Addition von Chlorid-Ionen an Rezeptor 34

Die Bindung eines zweiten Anions erscheint zunächst ungünstig, weil ein hohes Maß an freier Enthalpie aufgebracht werden muß. Zwei der vier Wasserstoffbrückenbindungen müssen aufgebrochen werden und der Rezeptor muß seine Konformation so verändern, daß er zwei Ionen komplexieren kann. Durch die Bindung an einen Rezeptor kommen sich die zwei Anionen vergleichsweise nahe und unterliegen deshalb der Coulomb-Abstoßung. Das zweite Chlorid-Ion verliert zudem seine Translationsfreiheitsgrade.

Die Bindung eines zweiten Chlorids an den Rezeptor **34** läßt sich dadurch erklären, daß die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen einer zweiten Harnstoffgruppe und dem Ion zu einem geringeren Enthalpiegewinn führt als die Bindung der ersten Harnstofffunktion an das Anion.

Eine eindeutige Unterscheidung zwischen den beiden Modellvorstellungen wird erst nach dem Abschluß der erwähnten, zusätzlichen Titrations und der Bestimmung der beiden Komplexierungskonstanten $K_{1:1}$ und $K_{1:2}$ möglich sein.

3.4.3 Folgerungen für große Rezeptoren

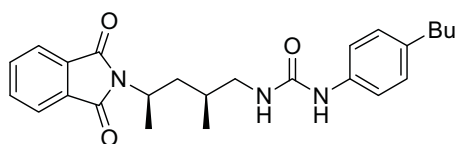
Vergleicht man die beiden hier synthetisierten Rezeptoren und die von HETTCHE dargestellten, kleineren Systeme miteinander, so zeichnet sich eine Tendenz ab, die für die Planung größerer Rezeptoren Folgen hat.

Am Beispiel des Chlorids läßt sich diese Tendenz besonders gut erkennen. Chlorid bildet mit den kleinen Rezeptoren (HETTCHE) und dem Monoharnstoff **33** 1:1-Komplexe, was mit dem größeren Bisharnstoff **34** nicht der Fall ist. Die Tendenz, daß Rezeptoren mit einem großen Raum, der zwischen den Haftgruppen aufgespannt wird, auf sterisch kleine Ionen wie mehrere unabhängige Rezeptoren wirken, wird sich bei zunehmender Größe der Rezeptoren auch auf andere Ionen auswirken.

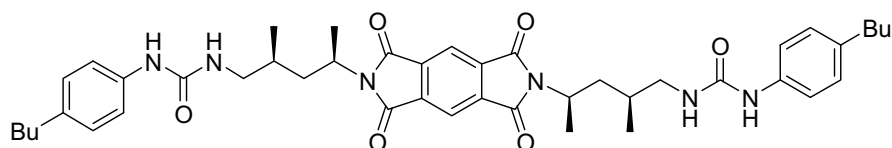
Deswegen ist es zweifelhaft, ob ein sehr großer Rezeptor in einer Lösung, die neben großen Anionen auch kleine, stark bindende Anionen, wie z.B. Chloride, enthält, das große, zu seiner Sterik passende Anion binden würde. Es ist zu vermuten, daß ein Komplex mit einer höheren Stöchiometrie enthalpisch günstiger wäre.

3.5 Zusammenfassung des zweiten Teils

Im Rahmen des zweiten Teils dieser Arbeit konnten die zwei im folgenden dargestellten Rezeptoren synthetisiert und untersucht werden.



Rezeptor **33**



Rezeptor **34**

Abb. 3-92

Am einarmigen Harnstoff **33** konnte die Selektivität einer einzelnen Harnstoffgruppe gegenüber verschiedenen Anionen bestimmt werden. Dabei zeigte dieses einfache System eine erstaunlich hohe Selektivität von $K_{\text{Chlorid}}/K_{\text{Bromid}} = 8,0$ zwischen den beiden sphärischen Ionen Chlorid und Bromid.

Gast	$K_{\text{ass}} / \text{M}^{-1}$ (Sonde)
Chlorid	624 (N-H) 641 (C-H)
Bromid	79 (N-H)

Der Rezeptor **34** spannt im Gegensatz zum Rezeptormodell **33** einen definierten Raum auf und kann deswegen Anionen entsprechend ihres sterischen Anspruchs differenzieren. Diese Fähigkeit wurde anhand eines Vergleichs der Selektivitäten des Rezeptors **34** mit denen des C_3 -symmetrischen Rezeptors **37** bestätigt, der von HETTCHÉ untersucht wurde und der mit seinen Haftgruppen einen kleineren Raum aufspannt.

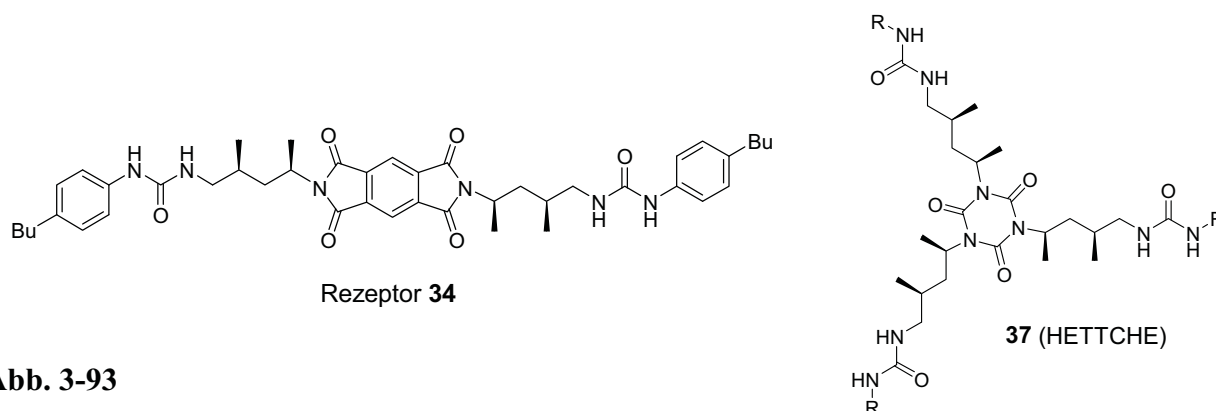


Abb. 3-93

	$K_{\text{ass}} / \text{M}^{-1}$ 34	K_{ass} 37 / M^{-1} (HETTCHE)
Nitrat	982	818
Bromid	426	2214
Selektivität $K_{\text{ass}}(\text{Nitrat}) / K_{\text{ass}}(\text{Bromid})$	2,3	0,37

Der Rezeptor **34** mit der großen Pyromellithsäure-Plattform bevorzugt das große Anion Nitrat, während der auf einer kleineren Isocyanurat-Plattform basierende Rezeptor **37** das kleinere Bromid präferiert.

Die deutlich unterschiedlichen Selektivitäten trotz gleicher Haftgruppen zeigen, daß die flexiblen, aber konformativ präorganisierten Seitenarme effektiv in der Lage sind, die Größe der Plattform auf den durch die Haftgruppen aufgespannten Raum zu übertragen.

Zudem wurde das konformative Verhalten der Rezeptoren **33** und **34** bestimmt.

Durch die ^1H -NMR-spektroskopische Bestimmung der Konformation sowohl der freien Rezeptoren als auch der Wirt-Gast-Komplexe konnte gezeigt werden, daß der freie Rezeptor in einer Vorzugskonformation vorliegt und diese auch in der komplexierten Form beibehält.

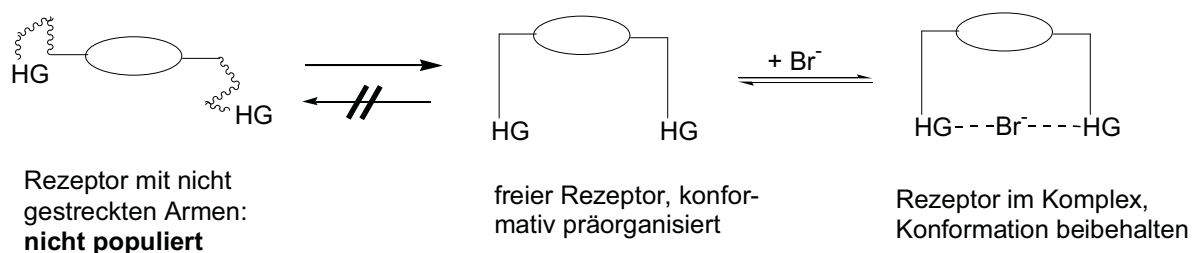


Abb. 3-94

Das veranschaulichte Ergebnis war neben den gemessenen Selektivitäten ein weiterer Beleg für die Wirksamkeit des Konformationsdesigns, auf dem dieser Teil der Dissertation beruhte.

3.6 Ausblick

Die im zweiten Teil der Arbeit durchgeführten und erfolgreich abgeschlossenen Arbeiten zeigen, daß das Konzept eines Anionenrezeptors, der mit Hilfe von flexiblen, präorganisierten Seitenketten einen Raum aufgespannt, tragfähig ist und ausgehend von den von HETTCHÉ durchgeführten Arbeiten auf größere Systeme übertragen werden kann.

Leider war der Zugang zu den direkten Analoga zu HETTCHÉs Rezeptoren, den Mellithsäuretrsimidrezeptoren, aufgrund der Reduktionsempfindlichkeit der Mellithsäuretrsimid-Gruppe einerseits und der Acylierungsempfindlichkeit der Harnstofffunktion andererseits versperrt.

Ein denkbarer Weg, dennoch zu solchen Rezeptoren zu gelangen, besteht in der Auswahl anderer Haftgruppen, die stark acylierende Bedingungen tolerieren. Die Synthese eines Rezeptors mit anderen Haftgruppen würde allerdings die Vergleichbarkeit mit den vorangegangenen Arbeiten einschränken.

Dennoch sind weitere Arbeiten wünschenswert, um C_3 -symmetrische Rezeptoren zu synthetisieren, die größere C_3 -symmetrische Anionen, wie Nitrate und Carbonate, komplexieren.

Rezeptoren, die mit ihren Haftgruppen einen noch größeren Raum als die untersuchten Harnstoffe aufspannen, scheinen nach den in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnissen mit Problemen behaftet zu sein. Bei Anionen, die zu klein sind, um den von den Haftgruppen aufgespannten Raum auszufüllen, sind Komplexe mit einer höheren Stöchiometrie als 1:1 zu erwarten.

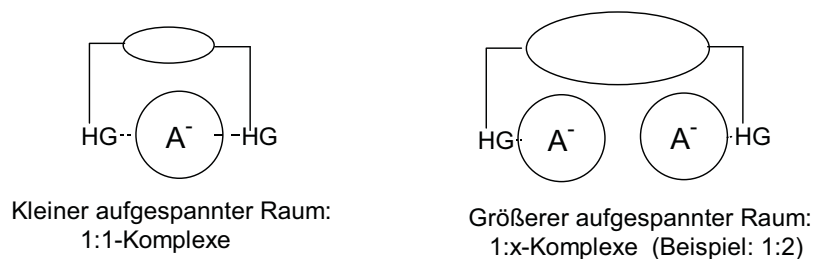


Abb. 3-95: große Rezeptoren: Neigung zu Komplexen mit höherer Stöchiometrie

Anionenrezeptoren mit Haftgruppen an flexiblen, aber präorganisierten Seitenketten, die einen größeren Raum als die von HETTCHE synthetisierten Rezeptoren aufspannen, bleiben somit ein schwieriges, aber doch spannendes und lohnenswertes Forschungsgebiet.

4. Experimenteller Teil

4.1. Allgemeine Vorbemerkungen

4.1.1 Allgemeines

Alle Reaktionen wurden, sofern in der Versuchsvorschrift nicht anders angegeben, in Glasgeräten durchgeführt, die zuvor im Ölpumpenvakuum (ÖPV; 3×10^{-2} mbar) ausgeheizt und anschließend mit trockenem Argon (Messer-Griesheim, Argon 4.8) befüllt wurden.

Kanülen und Spritzen wurden vor Gebrauch dreimal mit trockenem Argon gespült.

Die angegebenen Temperaturen sind nicht korrigiert.

4.1.2 Lösungsmittel

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden wie folgt gereinigt, getrocknet, und unter Schutzgasatmosphäre aufbewahrt:

Diethylether wurde zur Vortrocknung eine Woche über Kaliumhydroxid gelagert und anschließend über fein verteiltem Natrium (Suspension in Paraffin) bis zur charakteristischen Violettfärbung von Benzophenon refluxiert und destilliert.

Methanol wurde mit Magnesiumspänen (5 g / l) bis zu deren Auflösung gerührt, anschließend zwei Tage refluxiert und destilliert.

Methylenchlorid wurde drei Tage über Calciumhydrid refluxiert und anschließend destilliert.

Pyridin wurde mehrere Tage über Calciumhydrid refluxiert und anschließend fraktioniert destilliert.

Tetrahydrofuran wurde zur Vortrocknung mehrere Wochen über Kaliumhydroxid gelagert und anschließend zweimal über Kalium bis zur charakteristischen Violett-färbung von Benzophenon refluxiert und destilliert.

Toluol wurde mit konzentrierter Schwefelsäure ausgeschüttelt, bis sich diese nicht mehr gelb färbte, anschließend zweimal mit 10%iger wäßriger Kaliumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Kalium-Natrium-Legierung bis zur charakteristischen Violett-färbung von Benzophenon refluxiert und destilliert.

4.1.3 Gehaltsbestimmung metallorganischer Reagenzien

Der Gehalt von n-Butyllithium wurde nach der Methode von SUFFERT^[99] bestimmt.

4.1.4 Chromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 auf Glas (mit Fluoreszenzindikator F-254) der Firma Merk (Darmstadt) verwendet. Die Dünnschichtchromatogramme wurden nach der Betrachtung unter UV-Licht durch Eintauchen in eine 5%ige Lösung von Molybdätosphorsäure in Ethanol oder eine Lösung von Molybdätosphorsäure und Cer(IV)-sulfat (5 g Molybdätosphorsäure, 2 g Cer(IV)-sulfat-Tetrahydrat, 12 ml Schwefelsäure, 235 ml Wasser) und anschließendes Erwärmen mittels eines Heißluftföns angefärbt.

Für die Flash-Chromatographie wurde Kieselgel der Firma Merk (Korngröße 40-63 µm, 230-400 mesh ASTM) bzw. der Firma ICN (Silitech 32-63, 60 A) verwendet. Die jeweiligen Durchmesser der Säulen sowie die erforderlichen Mengen an Kieselgel wurde nach den von STILL^[100] erarbeiteten Parametern gewählt.

Gradientensäulen:

Viele Substanzgemische mit teilweise mehreren polaren Gruppen zeigten das Phänomen, daß sich Produktgemische zwar gut per DC analysieren ließen und dort eine befriedigende Tren-

nung erreicht wurde, dieses aber nicht mit präparativ unter den gleichen Bedingungen zu wiederholen war. In einem solche Fall wurden Gradientensäulen verwendet. Dazu wurde eine Säule mit Chloroform naß gepackt und dann nacheinander je 50 ml Chloroform, Chloroform mit 0,2 % Methanol, mit 0,4%, 0,6%, 0,8%, 1,0%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 5%, 10% Methanol als Laufmittel verwendet.

4.1.5 Ozonolysen

Alle Ozonolysen wurden mit einem Ozongenerator des Typs OZ 503 der Firma Fischer durchgeführt.

4.1.6 Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsgerät nach Dr. TOTTOLI der Firma Büchi gemessen und sind nicht korrigiert.

4.1.7 Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden in der analytischen Abteilung des Fachbereichs Chemie mit einem Gerät des Typs CHN-Rapid der Firma Heraeus angefertigt.

4.1.8 Kernresonanzspektren

Kernresonanzspektren wurden an den Geräten ARX-200, AC-300, WH-400 sowie AMX-500 der Firma Bruker gemessen. Die chemischen Verschiebungen wurden auf den Restprotonengehalt des verwendeten deuterierten Lösungsmittels oder auf das zugegebene Tetramethylsilan ($\delta = 0,00$) bezogen^[101]:

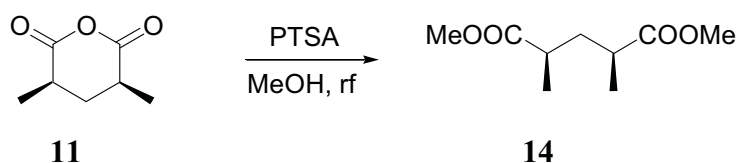
	¹ H-NMR-Spektren	¹³ C-NMR-Spektren
Chloroform	$\delta = 7,26$	$\delta = 77,0$
Dimethylsulfoxid	$\delta = 2,54$	$\delta = 40,45$
Methanol	$\delta = 3,31$	$\delta = 49,0$

4.1.9 Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden im Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg an einem CH-7-A-Spektrometer der Firma Varian bzw. an einem Gerät des Typs AutoSpec der Firma Micromass durchgeführt.

4.2 Experimente zum ersten Teil

4.2.1 Synthese von *meso*-2,4-Dimethylglutarsäuredimethylester (14) ^[27]



Zu einer Lösung von 0,50 g (2,9 mmol) wasserfreier *para*-Toluolsulfonsäure in 110 ml Methanol wurden 5,0 g (35 mmol) *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid^[24, 29-32] gegeben und die Lösung 5 h am Rückfluß erhitzt.

Anschließend wurde der größte Teil des Methanols am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 60 ml Et₂O gelöst. Diese Lösung wurde nacheinander mit 20 ml ges. wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Fraktionierte Destillation des Rückstands (90-91°C, 16 mbar) lieferte 5,9 g (2,7 mmol, 92% d. Th., Lit.: 97% d. Th. ohne Dest.) des Diesters als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

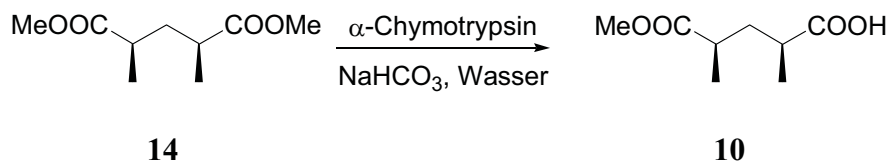
δ = 1,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,43 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,06 (dt, *J* = 13,8, 7,8 Hz, 1H), 2,46 (sxt, 7,2 Hz, 2H), 3,63 (s, 6H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

δ = 17,2 (2C), 37,2 (3C), 51,5 (2C), 176,4 (2C).

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren stimmen mit der Literatur^[27] überein.

4.2.2 Synthese von (2*R*,4*S*)-2,4-Dimethylglutarsäure-1-methylester (**10**)



Zu einer Mischung von 5,8 g (31 mmol) des Diesters **14** mit 62 ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurden 0,31 g α -Chymotrypsin („from borine pancreas“, Boehringer Mannheim, Nr. 103314) gelöst in 62 ml Wasser gegeben und in einem verschlossenen Gefäß unter Normalatmosphäre gerührt. An die trüber Mischung wurde täglich für 30 min ein Unterdruck von 65 mbar angelegt, um gebildetes CO₂ zu entfernen. Im Laufe der Reaktion klärte sich die Reaktionsmischung.

Nach 6 Wochen wurde die Lösung mit ca. 8 ml 10%iger wäßriger Natriumhydroxid-Lösung auf pH = 9 gebracht und diese zweimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert.

Die wäßrige Phase wurde mit ca. 9 ml konzentrierter Salzsäure auf pH = 2 gebracht und dann dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Man erhielt 4,4 g (25 mmol, 81 % d. Th.) des Produktes als farblose Flüssigkeit.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3,63^\circ \quad (c=19,4, \text{CHCl}_3)$$

Drehwert des reinen Enantiomers laut Literatur:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,60^\circ \quad (c = 11,9, \text{Chloroform})^{[35]} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,83^\circ \quad (c = 7,0, \text{Chloroform})^{[28]}$$

Aus dem Drehwert wurde ein Enantiomerenüberschuß von ee = ca. 80% bestimmt.

Neben dem Produkt wurden 0,64 g (11% d. Th.) des Edukts aus dem Extrakt der basischen Lösung reisoliert.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ = 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,49 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,45-2,61 (m, 2H), 3,68 (s, 3H).

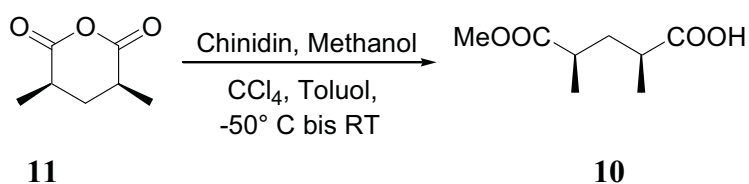
Das Signal der Carbonsäure wurde nicht detektiert.

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

$\delta = 17,1, 17,2, 36,9, 37,2$ (2C), 51,7, 176,5, 182,4.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren stimmen mit der Literatur^[27] überein.

4.2.3 Alternativer Versuch der Synthese von (2*R*,4*S*)-2,4-Dimethylglutarsäure-1-methylester (10)



In einem Gemisch aus 20 ml Toluol und 6 ml Tetrachlorkohlenstoff wurden 1,0 g (7,0 mmol) *meso*-2,4-Dimethylglutarsäureanhydrid^[24, 29-32] und 2,5 g Chinidin (7,7 mmol) suspendiert und auf -50°C abgekühlt. Zu dieser trüben Mischung wurden 0,68 g (21 mmol) Methanol getropft und diese dann 3 d bei -50°C gerührt. Anschließend wurde die immer noch trübe Mischung 12 h bei 0°C und dann 2 d bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel der nun fast klaren Lösung wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wurde zweimal mit je 20 ml 2N Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Man erhielt 1,1 g (6,2 mmol, 89% d. Th.) des Produktes.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren stimmen mit denen unter 4.2.2 ermittelten überein.

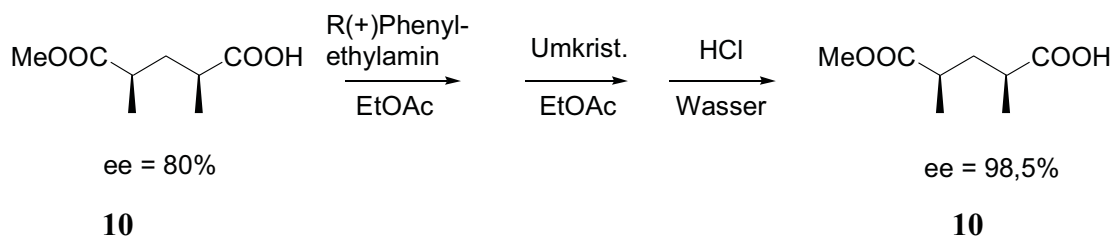
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3,06^\circ$ ($c=20,0$, CHCl_3)

Drehwert (Literatur^[102]):

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4,56^\circ$ ($c=7,05$, CHCl_3)

Aus dem Drehwert wurde ein Enantiomerenüberschuß von ca. 67% des unerwünschten Enantiomers 2*S*,4*R*-Dimethylglutarsäure-1-methylester festgestellt.

4.2.4 Anreicherung des Enantiomerenüberschusses von (2*R*,4*S*)-2,4-Dimethylglutarsäure-1-methylester (**10**)



Eine Lösung von 2,67 g (15,3 mmol) des Monoesters **10** in 2 ml Essigsäureethylester wurde unter Verzicht auf eine Schutzgasatmosphäre auf 0° C gekühlt und unter Rühren 1,86 g (15,3 mmol) *R*-(+)-Phenylethylamin langsam zugetropft, wobei ein weißer voluminöser Feststoff ausfiel.

Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Anschließend wurde der abfiltrierte und mit 2 ml Essigsäureethylester gewaschene Feststoff aus 30 ml Essigsäureethylester umkristallisiert, ohne dabei über 50° C erwärmt zu werden.

Nach fünfmaligem Umkristallisieren wurde das Salz mit 2 ml *tert*-Butyl-methylether gewaschen, um möglicherweise gebildetes Amid zu entfernen, in 50 ml Dichlormethan gelöst und die organische Phase mit 50 ml Wasser überschichtet. Unter Rühren wurde soviel konz. Salzsäure dazugegeben, bis die wäßrige Phase einen pH = 2 erreichte.

Nach der Trennung der Phasen wurde die wäßrige Phase durch Zugabe von festem Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die einzelnen organischen Phasen wurden nacheinander mit 20 ml verdünnter Salzsäure (pH = 2) und 20 ml ges. wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und dann vereinigt.

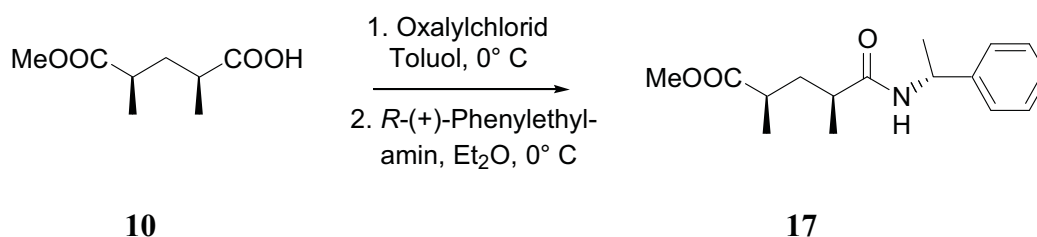
Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer blieben 1,98 g (11,3 mmol, 74 % d. Th.) des Monoesters **10** als klare und farblose Flüssigkeit.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,49^{\circ} \quad (c=19,4, \text{CHCl}_3)$$

Drehwerte Literatur: s. Kap. 4.2.2

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren stimmen mit denen unter 4.2.2 ermittelten überein.

4.2.5 Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von (2*R*,4*S*)-2,4-Dimethylglutarsäure-1-methylester (**10**) ^[103]



Zu einer Lösung von 52 mg (0,30 mmol) des Monoesters **10** in 1 ml Toluol wurden bei 0° C 45 mg (0,36 mmol) Oxalylchlorid zugetropft und 6 h bei 0° C gerührt. Anschließend wurden Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid im ÖPV bei 0° C entfernt und der Rückstand in 3 ml Diethylether gelöst. Zu dieser Lösung wurden bei 0° C 0,11 g (0,90 mmol) *R*-(+)-Phenylethylamin getropft, 1 h im Eisbad gerührt und dann auf RT erwärmt. Nach dem Rühren über Nacht wurden 5 ml Wasser und 5 ml Diethylether dazugegeben, die wäßrige Phase abgetrennt, und die organische Phase nacheinander mit je 5 ml 1N Salzsäure, Wasser, ges. wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Man erhielt 84 mg (0,29 mmol, 97% d. Th.) des Produktes **17** als weißen, schleimigen Feststoff.

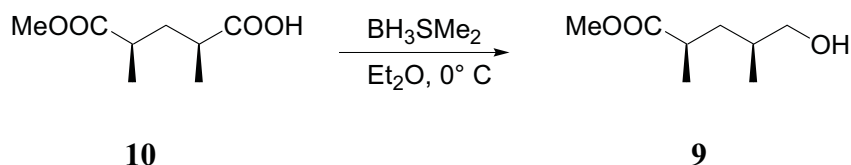
Durch Integration der Methylestersignale bei 3,61 und 3,57 ppm im ¹H-NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl₃) wurde gezeigt, daß der Enantiomerenüberschuß des eingesetzten Monoesters **10** ee = 98 % betrug.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,36-1,47 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,01 (ddd, *J* = 13,8 Hz, *J* = 8,2 Hz, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,15 (psex, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,49 (psex, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 5,07 (quin *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,86 (d(p), *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,16-7,31 (m, 5H).

Die ¹H-NMR-Spektren stimmen mit der Literatur^[103] überein.

4.2.6 Synthese von (2*R*,4*S*)-2,4-Dimethyl-5-hydroxypentansäuremethylester (9)



Zu einer Lösung von 2,00g (11,5 mmol) des Monoesters **10** in 15 ml Diethylether wurden innerhalb von fünf Minuten 1,13 g (14,9 mmol) Boran-Dimethylsulfid-Komplex zugetropft, 40 min bei 0° C gerührt und dann auf RT erwärmt. Nach 1 h Rühren wurde wieder auf 0° C gekühlt, eine Spatelspitze Kaliumhydrogencarbonat und 15 ml eines 3:1 Gemisches aus Wasser und Glycerin dazugegeben, wobei sich die Lösung trübte.

Die wässrige Phase wurde mit festem Natriumchlorid gesättigt, und dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die einzelnen org. Phasen mit 20 ml ges. wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und vereinigt. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt 1,83 g eines Gemisches aus dem Alkohols **9** als farblose Flüssigkeit und einer geringen Menge farbloser Kristalle.

Stehen über Nacht führte zu einer deutlichen Vergrößerung der Menge an Kristallen.

Flüssigkeit = Alkohol **9**:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ = 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,10-1,23 (m, 1H), 1,51-1,69 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H), 2,50-2,66 (m, 2H), 3,43 (dd, *J* = 5,8 Hz, *J* = 2,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

δ = 16,6, 18,1, 33,9, 37,2, 37,4, 51,5 67,7 177,5.

Aufgrund der Cyclisierungstendenz wurde keine CH-Analyse und keine Massenanalyse durchgeführt.

Kristalle **18**:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

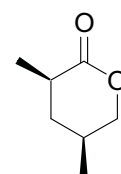
$\delta = 0,91$ (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,10-1,23 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,91-2,18 (m, 2H), 2,38-2,60 (m, 1H), 3,82 (dd, $J = 11,0$ Hz, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,26 (ddd, $J = 11,0$ Hz, $J = 4,8$ Hz, $J = 2,2$ Hz 1H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

$\delta = 16,9, 17,3, 28,7, 35,3, 36,7, 74,9, 174,6$.

Da dieses Nebenprodukt nur verunreinigt erhalten wurde, wurde keine weitere Analyse durchgeführt.

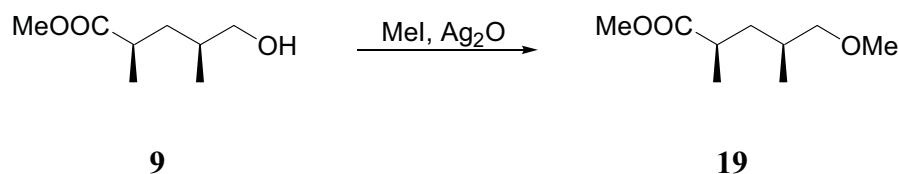
Durch Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten mit der Literatur^[104] wurde festgestellt, daß es sich bei den Kristallen um das Lacton **18** handelt.



Lacton **18**

Da der Alkohol **9** während der Lagerung langsam in das Cyclisierungsprodukt **18** übergeht, wurde **9** sofort und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

4.2.7 Erste Synthese von (2R,4S)-2,4-Dimethyl-5-methoxypentansäuremethylester (19)



Zu einer Lösung von 0,10 g (0,62 mmol) des Alkohols **9** in 3 ml Methyljodid wurden bei Raumtemperatur 0,15 g (0,62 mmol) frisch aus AgNO_3 und NaOH hergestelltes Silberoxid gegeben und dann 6 h am Rückfluß gekocht. Anschließend wurde auf RT abgekühlt und über Nacht gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgur (1* 5 cm) filtriert mit 20 ml Diethylether nachgespült und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Flash, Eluent: Pentan: Diethylether = 5:1).

Man erhielt 46 mg (0,27 mmol, 43% d. Th.) des Produktes als farblose Flüssigkeit.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0,92$ (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), $1,16$ (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), $1,12$ - $1,23$ (m, 1H), $1,62$ - $1,87$ (m, 2H), $2,48$ - $2,64$ (m, 1H), $3,08$ - $3,24$ (m, 2H), $3,31$ (s, 3H), $3,67$ (s, 3H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

$\delta = 17,0, 18,1, 31,4, 37,2, 38,1, 51,5, 58,7, 78,3, 177,3$.

R_f (Pentan:Diethylether 5:1) = 0,28.

$[\alpha]_D^{20} = -3,67^\circ$ ($c=7,2$, CHCl_3)

Eine korrekte CH-Analyse konnte nicht erhalten werden.

4.2.8 Zweite Synthese von (2R,4S)-2,4-Dimethyl-5-methoxypentansäuremethylester (19)



Eine Lösung von 130 mg (3,25 mmol) Natriumhydroxid in 200 μl Wasser wurde bei Raumtemperatur ohne Schutzgasatmosphäre mit 1 ml Petrolether 40/60, 4,6 mg (13 μmol) Tetrabutylammoniumiodid und 200 mg (1,25 mmol) Alkohol **9** versetzt und stark gerührt. Über einen Zeitraum von 1 h wurden 472 mg (3,75 mmol) Dimethylsulfat zugetropft und anschließend über Nacht gerührt.

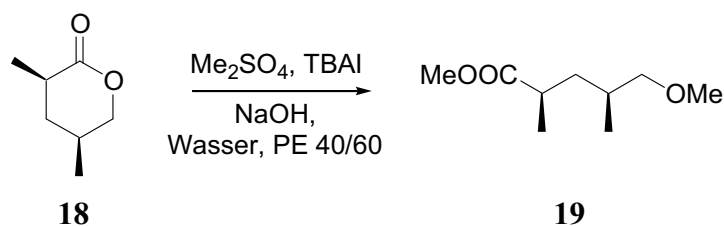
Zum Reaktionsgemisch wurde 1 ml konz. Ammoniak getropft, 1 h gerührt und dann in 10 ml Wasser eingegossen. Die wäßrige Phase wurde viermal mit je 10 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Flash, Eluent: Pentan:Diethylether 5:1).

Man erhielt 135 mg (2,02 mmol, 62% d. Th.) des Produktes als farblose Flüssigkeit.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren stimmen mit denen unter 4.2.7 ermittelten überein.

4.2.9 Umsetzung des Lactons **18 zum (2*R*,4*S*)-2,4-Dimethyl-5-methoxypentansäuremethylester (**19**)**



Eine Lösung von 550 mg (13,8 mmol) Natriumhydroxid in 600 µl Wasser wurde bei Raumtemperatur ohne die Verwendung einer Schutzgasatmosphäre mit 5 ml Petrolether 40/60, 13 mg (35 µmol) Tetrabutylammoniumiodid und 550 mg (1,25 mmol) Lacton **18** versetzt und stark gerührt. Über einen Zeitraum von 1 h wurden 1,58 g (12,5 mmol) Dimethylsulfat zuge tropft und anschließend über Nacht gerührt.

Zum Reaktionsgemisch wurde 5 ml konz. Ammoniak getropft, 1 h gerührt und dann in 30 ml Wasser eingegossen. Die wäßrige Phase wurde viermal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 30 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

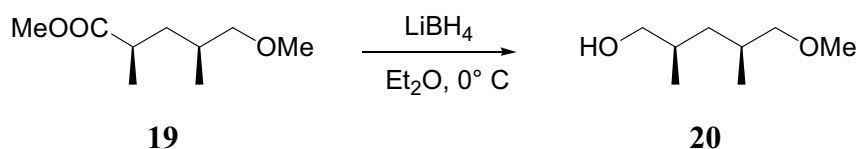
Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Flash, Eluent: Pentan:Diethylether 5:1).

Man erhielt 310 mg (5,65 mmol, 41% d. Th.) des Produktes als farblose Flüssigkeit.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren stimmen mit denen unter 4.2.7 ermittelten überein.

Zudem konnten 200 mg (4,97 mmol, 36% d. Th.) des Edukts reisoliert werden.

4.2.10 Synthese von (2S,4R)-2,4-Dimethyl-1-methoxypentan-5-ol (**20**)



Eine Lösung von 600 mg (3,48 mmol) des Ethers **19** in 16 ml Diethylether wurde auf 0° C gekühlt und dann 113 mg (5,19 mmol) Lithiumborhydrid dazugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt.

Die Lösung wurde dann wieder auf 0° C gekühlt, überschüssiges Lithiumborhydrid mit 10 ml Wasser abgelöscht und nach 0,5 h Rühren dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 ml ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Destillation gereinigt (Kugelrohr, ÖPV, 95-100° C).

Man erhielt 483 mg (3,31 mmol, 95% d. Th.) des Produkts als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ = 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,90-1,01 (m, 1H), 1,39-1,52 (m, 1H), 1,63-1,90 (m, 2H), 2,14 (s(b), 1H), 3,18 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,20 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,42-3,53 (m, 2H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

δ = 17,6, 17,9, 30,8, 33,1, 37,6, 58,7 67,7, 78,4.

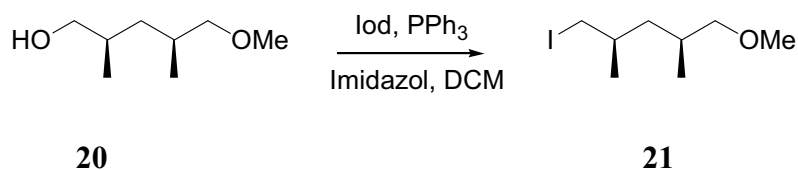
Massen-Analyse: (ESI-HR)

Molekülion + Na⁺

Ber.: C₈H₁₈O₂Na 169,120450

Gef.: C₈H₁₈O₂Na 169,123877 (Abweichung = -3,4 mDa)

[α]_D²⁰ = 3,88° (c=6,4, CHCl₃)

4.2.11 Synthese von (2*R*,4*S*)-2,4-Dimethyl-1-iodo-5-methoxypentan (21)

Zu einer Lösung von 215 mg (0,821 mmol) Triphenylphosphin in 2 ml Dichlormethan wurden nacheinander 70 mg (1,0 mmol) Imidazol und 234 mg (0,923 mmol) Iod gegeben und dann 100 mg (0,684 mmol) des Alkohols **20**, gelöst in 1 ml Dichlormethan, hinzu getropft.

Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in einem Minimum Dichlormethan aufgenommen und mittels Flashchromatographie (Eluent Pentan:EtOAc 3:1) gereinigt.

Man erhielt 179 mg (0,698 mmol, 85% d. Th.) des Produkts als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ = 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,95-1,10 (m, 1H), 1,2-1,55 (m, 2H), 1,58-1,83 (m, 1H), 3,08-3,29 (m, 4H), 3,33 (s, 3H).

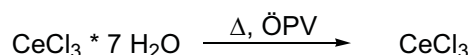
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

δ = 17,4, 17,8, 21,4, 30,7, 31,8, 40,6, 58,7, 78,3.

$[\alpha]_D^{20}$ = 10,13° (c=5,3, CHCl₃)

Eine korrekte CH-Analyse konnte nicht erhalten werden.

4.2.12 Stufentrocknen von Certrichlorid (67) ^[47]



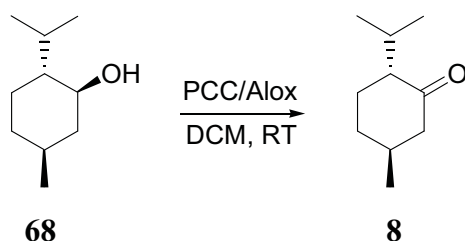
Kommerziell erhältliches Certrichlorid-heptahydrat wurde unter Rühren im ÖPV erhitzt, wobei zur Schonung der Ölpumpe drei Kühlfallen vorgeschaltet wurden.

Dabei wurde die Temperatur stufenweise gesteigert:

Temperatur [° C]	Dauer [h]
50	5
60	5
70	5
80	6
120	3
140	6

Trotz dieser langsamen Steigerung der Temperatur konnte im Kondensat der ersten Kühlfalle eine geringe Menge HCl nachgewiesen werden, was eine teilweise Hydrolyse des Chlorids belegt.

4.2.13 Synthese von (+)-Menthon (8)



In einer Lösung von 9,38 g (60,0 mmol) (+)-Menthol in 150 ml Dichlormethan wurden 50 g basisches Aluminiumoxid suspendiert und portionsweise 32,3 g (150 mmol) Pyridinium-Chlorochromat zugegeben. Nach dem Rühren über Nacht wurde über eine Kieselgur (3 * 5 cm) filtriert, dreimal mit je 50 ml Dichlormethan nachgespült und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Destillation des Rückstands (88-89° C, 18 mbar) lieferte 7,9 g (51 mmol, 85% d. Th.) des Menthons als farblose Flüssigkeit.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3):

δ = 0,78 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,19-1,41 (m, 2H), 1,60–2,15 (m, 6H), 2,28 (dm, J = 5,6 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

δ = 18,6, 21,1, 22,2, 25,8, 27,8, 33,8, 35,4, 50,8, 55,8, 212,2.

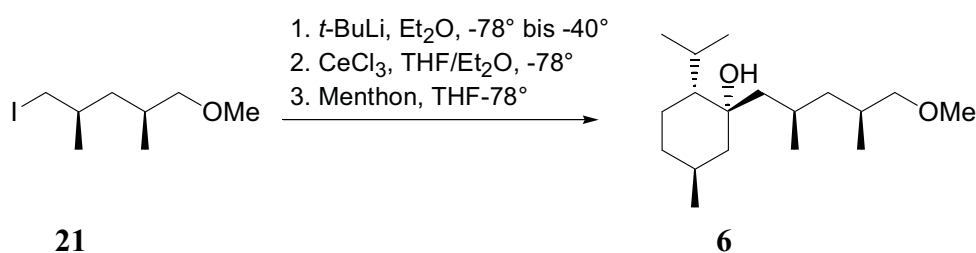
Die ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur^[26].

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20,7^\circ$ ($c=5,0$, CHCl_3)

Lit^[105]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20,7^\circ$ (Konz. nicht angegeben)

.

4.2.14 Synthese von (1S,2R,5S)-2-Isopropyl-1-[(2R,4S)-2,4-Dimethyl-5-methoxypentan-1-yl]-5-methylcyclohexanol (6)



Zu 1,61 ml (2,34 mmol) einer 1,45 molaren Lösung von *tert*-Butyllithium in Pentan wurden bei -78°C 300 mg (1,17 mmol) des Iodids **21** in 3 ml Diethylether innerhalb von 10 min zutropft. Nach 10 min Rühren bei -78°C wurde die Lösung auf -40°C erwärmt, 1 h bei dieser Temperatur gerührt und dann wieder auf -78°C gekühlt.

Parallel dazu wurden 310 mg (1,17 mmol) Certrichlorid **67** in 2 ml THF suspendiert und 1 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde auf -78°C gekühlt und die lithiumorganische Verbindung dazugegeben, wobei sich die Suspension gelb-orange färbte. Nach 1 h Rühren bei -78°C wurde eine Lösung von 199 mg (1,29 mmol) Menthon **8** in 2 ml THF zugegeben und 2 h bei -78°C gerührt.

Anschließend wurden 3 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe der Menge an Wasser, die zur Lösung des Cersalzes nötig war (ca. 30 ml), wurde sechsmal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Flash, Eluent Pentan:Diethylether 25:1). Man erhielt 138 mg (0,631 mmol, 54% d. Th.) des Produktes als farblose Flüssigkeit.

R_f (Pentan:Diethylether 10:1) = 0,26.

Es wurde nur ein Diastereomer erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

δ = 0,64-1,03 (m, 15H), 1,27-1,32 (m, 2H), 1,47-1,77 (m, 13H), 2,10-2,20 (m, 1H), 3,15-3,28 (m, 2H), 3,32 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

δ = 18,1, 18,4, 20,7, 22,6, 23,0, 23,7, 25,6, 25,9, 28,0, 31,0, 35,2, 43,5, 47,2, 48,0, 49,6, 58,7, 75,4, 78,3.

Massen-Analyse: (EI-HR)

Molekülion

Ber.: $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$ 284,271531

Gef.: $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$ 284,270157 (Abweichung = 1,4 mDa)

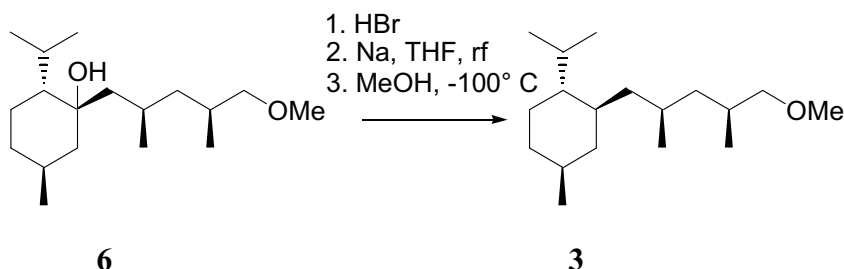
CH-Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$

Ber. C 76,00 H 12,76

Gef. C 75,44 H 12,62

$[\alpha]_D^{20} = -10,3^\circ$ (c=3,3, CHCl_3)

4.2.15 Synthese von (1S,2R,5S)-2-Isopropyl-1-[(2R,4S)-2,4-Dimethyl-5-methoxypentan-1-yl]-5-methylcyclohexan (3)



HBr wurde durch Zutropfen von Brom zu Tetralin bei 35° C erzeugt und durch eine auf -60° C gekühlte Kühlfalle geleitet, um mitgerissenes Brom auszukondensieren. Der so erzeugte HBr-Strom wurde in einen Spitzkolben geleitet, der 25 mg (0,088 mmol) des Alkohols **69** enthielt. Nach 1,25 h Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch mit 5 ml Et₂O verdünnt, mit 3 ml verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 3 ml ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in 2 ml THF gelöst, 100 mg Natrium (fest) hinzugefügt und 1 h am Rückfluß gekocht.

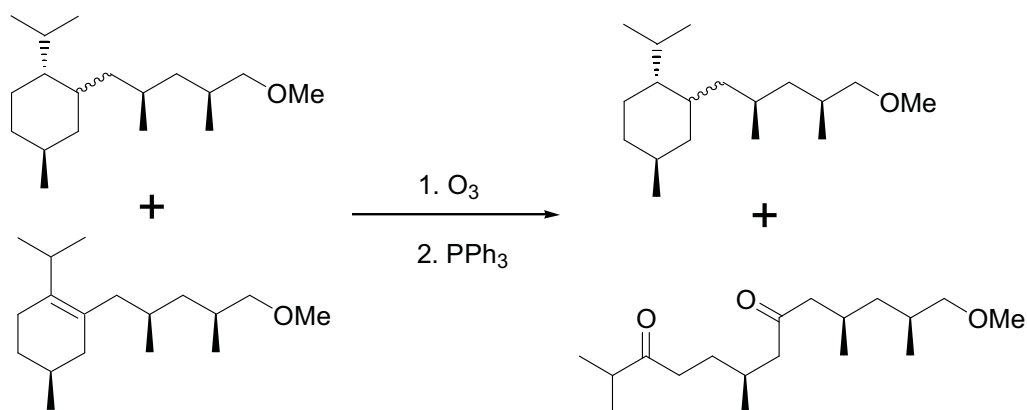
Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden größere Stücke an metallischem Natrium aus dem Reaktionsgemisch entfernt und die Lösung dann auf -100° C gekühlt. Es wurde 30 min bei dieser Temperatur gerührt und dann über einen Zeitraum von 1 h 1 ml Methanol zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, mit 5 ml Wasser verdünnt, je 2 mal mit 5 ml Pentan und 5 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde chromatographisch (Flash, Eluent: Pentan → Pentan:Et₂O 5:1) gereinigt. Man erhielt 19 mg einer farblosen Flüssigkeit.

R_f (Pentan) = 0,19.

¹H- und ¹³C-NMR-Spektren zeigten, daß es sich bei der erhaltenen Flüssigkeit um ein Gemisch des Produkt, eines Nebenproduktes, bei dem das Stereozentrum am Ring axial aufgebaut war sowie mindestens eines Eliminierungsprodukts handelte.

4.2.16 Versuch der Reinigung von (1S,2R,5S)-2-Isopropyl-1-[(2R,4S)-2,4-Dimethyl-5-methoxypentan-1-yl]-5-methylcyclohexan (3)



20 mg des Produktgemisches, das bei Synthese von **3** entstanden war (s. 3.2.15), wurden in 2 ml DCM gelöst und auf -78°C gekühlt.

Durch die Lösung wurde solange ein Strom aus Ozon geleitet, bis die Lösung sichtbar blau wurde. Dann wurde der Strom aus Ozon abgestellt und nach 1 min noch vorhandenes Ozon durch einen Strom aus Sauerstoff entfernt. Zu der noch kalten Reaktionsmischung wurden 99 mg (0,38 mmol) Triphenylphosphin gegeben, 1 h bei -78°C gerührt und dann langsam auf RT erwärmt.

Noch vorhandenes Triphenylphosphin wurde durch Zugabe von 2 ml Wasserstoffperoxid-Lösung (30%ig) und anschließendem starken Rühren (10 min) zum Triphenylphosphinoxid oxidiert.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand chromatographisch (Flash, Eluent: Pentan $\rightarrow$ Pentan:Et₂O 5:1) gereinigt. Man erhielt 14 mg eines Produktgemisches, in dem die Signale der Doppelbindung nicht mehr vorhanden waren, aber noch mindestens 2 Produkte detektiert wurden.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum zeigten sich zwei Signalsätze im Verhältnis von ca. 1: 1.

$R_f(\text{Pentan}) = 0,19$.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 15,4, 17,6, 19,1, 20,1, 20,8, 21,8, 22,0, 23,0, 23,1, 24,7, 25,3, 26,3, 26,5, 27,1, 28,0, 29,2, 31,2, 31,4, 31,5, 32,0, 33,0, 35,6, 36,3, 36,9, 38,4, 41,0, 42,3, 42,4, 43,3, 48,5, 48,6, 58,5, 77,7, 78,8.

Eine eindeutige Zuordnung der Zahl der Kohlenstoffe pro Signal war nicht möglich.

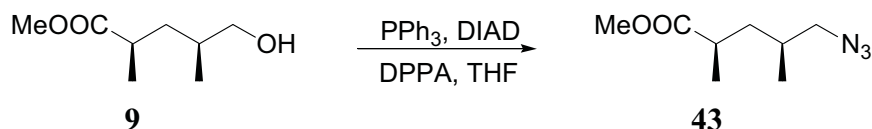
Es wurden diverse weitere Methoden zur Aufreinigung getestet, darunter *reverse-phase-MPLC* und *reverse-phase-HPLC*. Da das Produkt mangels entsprechender Gruppen keinerlei Absorption im UV-Vis-Spektrum aufweist, wurden die Apparaturen mit einem Differential-Refraktometer gekoppelt.

Bei keiner der Methoden konnte eine Trennung oder auch nur Antrennung erreicht werden.

Eine Destillation in der Kugelrohrdestille führte ebenfalls zu keiner Trennung.

4.3. Experimente zum zweiten Teil

4.3.1 Synthese von (2*R*,4*S*)-2,4-Dimethyl-5-azidopentansäuremethylester (43)



Eine Lösung von 40,6 g (153 mmol) Triphenylphosphin in 500 ml THF wurde auf 0° C gekühlt, 31,1 g (168 mmol) N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DIAD) dazugegeben und 15 min im Eisbad gerührt, wobei ein gelblicher Niederschlag ausfiel. Dann wurden nacheinander 20,6 g (129 mmol) des Alkohols **9**, gelöst in 100 ml THF, und 41,3 g (15,0 mmol) Phosphorsäurediphenylester-azid (DPPA) zugegeben und bei 0° C weitergerührt. Die Lösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur gebracht.

Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das zurückbleibende Öl mit Hilfe von 200 ml Dichlormethan auf 200 g Kieselgel gezogen und säulenchromatographisch (Flash, Säulendurchmesser 8 cm, Pentan:Diethylether 5:1) vorgereinigt.

Da sich das Produkt als nicht sauber erwies, wurde die flashchromatographische Reinigung wiederholt (Flash, Pentan:Diethylether 20:1).

Man erhielt 17,4 g (94,2 mmol, 73% d. Th.) des Azids **43** als eine farblose Flüssigkeit.

R_f (Pentan:*tert*-Butyl-methylether 20:1) = 0,17.

$[\alpha]_D^{20} = -26,7$ ($c = 3,64$, Chloroform)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)

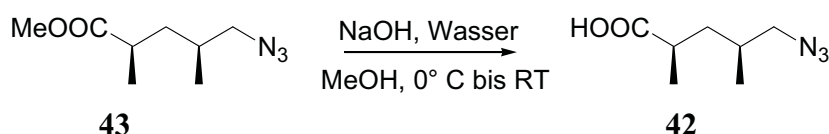
$\delta = 0,96$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,15-1,25 (m, 1H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,62-1,79 (m, 2H), 2,49-2,58 (m, 1H), 3,11 (dd, $J = 12,0, 6,4$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 12,0, 5,7$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)

$\delta = 17,5, 18,1, 31,7, 37,1, 38,4, 51,6, 57,8, 176,8$.

Die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR- spektroskopischen Daten sowie der Drehwert stimmen mit der Literatur überein^[35].

4.3.2 Synthese von (2R,4S)-2,4-Dimethyl-5-azidopentansäure (42)



Eine Lösung von 17,5 g (94,5 mmol) des Esters **43** wurde in 100 ml Methanol gelöst und auf 0° C gekühlt.

Zu dieser Lösung wurden 189 ml (189 mmol) einer 1 molaren wäßrige Natronlauge getropft und die Lösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur gebracht.

Anschließend wurde der größte Teil des Methanols am Rotationsverdampfer abdestilliert, die verbleibende Lösung zweimal mit je 100 ml Diethylether gewaschen, um so eventuell noch vorhandenes Edukt wiederzugewinnen.

Die wäßrige Phase wurde anschließend mit konz. Salzsäure auf pH = 1 gebracht, viermal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Man erhielt 14,4 g (84,1 mmol, 89 % d. Th.) der Säure **42** als eine farblose Flüssigkeit.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1,01$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), $1,24$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), $1,25$ (m, 1H), $1,74$ - $1,86$ (m, 2H), $2,50$ - $2,71$ (m, 1H), $3,16$ (dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 6,3$ Hz, 1H), $3,23$ (dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 6,3$ Hz, 1H).

Das Signal des Carbonsäureprotons wurde nicht detektiert.

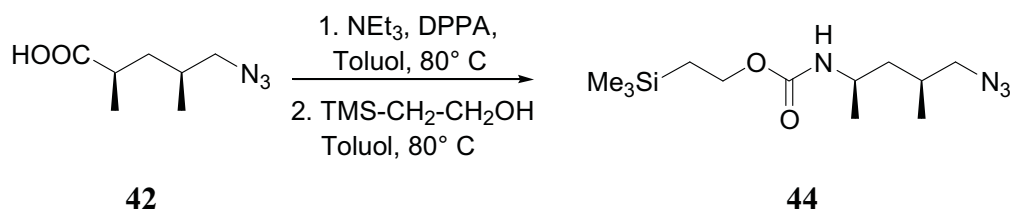
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

$\delta = 17,4, 17,9, 31,6, 37,1, 38,1, 57,7, 183,0$.

Eine korrekte CHN-Analyse wurde nicht erhalten.

Aus dem Extrakt der sauren wäßrigen Phase wurden 0,5 g (3% d. Th.) des Eduktes reisoliert.

4.3.3 Synthese von N-[(2S,4R)-1-azido-2-methylpent-4-yl]-O-[2-Trimethylsilylethyl]-carbamate (**44**)



Zu einer Lösung von 1,43 g (0,835 mmol) der Säure **42** in 6 ml Toluol wurden nacheinander 0,845 g (0,835 mmol) Triethylamin und 2,30 g (0,835 mmol) Phosphorsäurediphenylester-azid (DPPA) zugegeben. Die Lösung wurde aus Sicherheitsgründen hinter einer Schutzscheibe auf 80° C erhitzt, wobei eine deutliche Gasentwicklung beobachtet wurde, und nach 2 h Rühren wurden 1,98 g (1,67 mmol) 2-Trimethylsilylethanol zugetropft.

Nach weiteren 6 h bei 80° C wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und am Rotationsverdampfer das Toluol abdestilliert.

Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Flash, Pentan:Diethylether 7:1) gereinigt. Man erhielt 2,03 g (0,752 mmol, 90% d. Th.) des Carbamats **44** als eine farblose Flüssigkeit.

R_f (Pentan: Diethylether 7:1) = 0,23

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ = 0,02 (s, 9H), 0,92-1,02 (m, 2 H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,17-1,26 (m, 1H), 1,44-1,55 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 1H), 3,17 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,47 (s (b), 1H), 4,12 (d (b), J = 7,0 Hz, 2H), 4,37 (d (b), J = 6,5 Hz, 1H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

δ = -1,5 (3C), 17,5, 17,7, 22,5, 30,7, 42,0, 44,6, 58,0, 62,8, 156,3.

Massen-Analyse: (ESI-HR)

Molekülion + Na⁺

Ber.: C₁₂H₂₆N₂NaO₂Si 309,172274

Gef.: C₁₂H₂₆N₂NaO₂Si 309,169179 (Abweichung = -3,1 mDa)

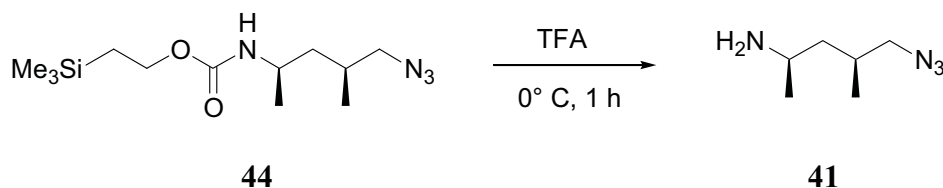
CHN-Analyse: C₁₂H₂₆N₄O₂Si M= 272,31

Ber. C 50,32 H 9,15 N 19,56

Gef. C 50,25 H 9,10 N 19,82

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0,54^{\circ}$ (c=7,4, CHCl₃)

4.3.4 Synthese von (2S,4R)-4-Amino-1-azido-2-methylpentan (41) durch saure Entschützung



Zu 0,20 g (0,70 mmol) des Teoc-geschützten Amins **44** wurden bei 0° C 2,0 ml Trifluoressigsäure gegeben und 1 h im Eisbad weitergerührt, wobei eine geringe Gasentwicklung beobachtet wurde. Anschließend wurde die klare Lösung mit gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung auf pH = 9 gebracht und die trübe wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert, wobei wegen des erwarteten niedrigen Siedepunktes des Produkts das Wasserbad auf 40° C eingestellt war und der Druck nicht unter 100 mbar gesenkt wurde.

Man erhielt 95 mg (0,67 mmol, 95% d. Th.) des Amins als eine farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ = 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,08-1,15 (m, 1H), 1,26 (s(b), 2H), 1,26-1,38 (m, 1H), 1,74-1,91 (m, 1H), 2,88-2,97 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 11,7 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 12,0 Hz, J = 6,3 Hz, 1H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

$\delta = 17,4, 25,0, 30,7, 44,1, 44,5, 58,2$.

Eine korrekte CHN-Analyse konnte nicht erhalten werden.

Massen-Analyse: (ESI-HR)

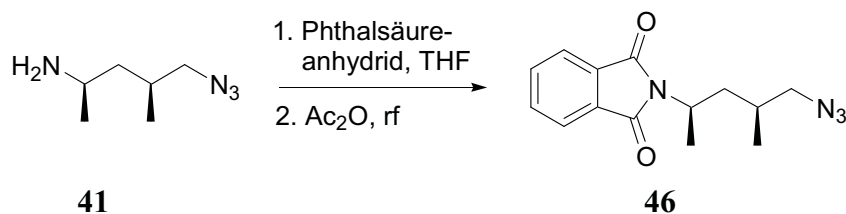
Molekülion

Ber.: $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_4$ 143,129672

Gef.: $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_4$ 143,128738 (Abweichung = 0,9 mDa)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10,9^\circ$ ($c=2,1$, CHCl_3)

4.3.5 Synthese von N-[(2S,4R)-1-azido-2-methylpent-4-yl]-phthalsäureimid (46)



Zu einer Lösung von 1,04 g (7,03 mmol) Phthalsäureanhydrid in 10 ml THF wurde eine Lösung von 1,00 g (7,03 mmol) des Amins **41** in 3 ml THF gegeben, wobei sich die Lösung leicht erwärmte, und über Nacht gerührt. Am nächsten Morgen wurde das Lösungsmittel im ÖPV entfernt, der Rückstand in 3 ml Essigsäureanhydrid aufgenommen und 0,58 g (7,0 mmol) trockenes Natriumacetat zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 3 h am Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Zu der leicht gelben Lösung wurde bis zur basischen Reaktion ges. wäßrige Natriumcarbonat-Lösung gegeben und dann dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 ml ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde flash-chromatographisch (Pentan:Diethylether 3:1) gereinigt.

Man erhielt 1,35 g (4,92 mmol, 70% d. Th.) des Imids **46** als farblose Flüssigkeit.

R_f (Pentan:Diethylether 3:1) = 0,41

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ = 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,40 (ddd, J = 14,0 Hz, J = 10,1 Hz J = 4,3 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,53 (m, 1H), 2,38 (ddd, J = 14,0 Hz, J = 10,9 Hz J = 4,3 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 12,0 Hz, J = 6,6 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 12,0 Hz, J = 5,9 Hz, 1H), 4,45-4,50 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ = 17,0, 19,3, 31,0, 37,8, 44,7, 57,9, 123,1(2C), 131,8(q, 2C), 133,9(2C), 168,4(q,2C).

CHN-Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ M = 272,31

Ber.	C 61,75	H 5,92	N 20,58
------	---------	--------	---------

Gef.	C 61,77	H 5,96	N 19,66
------	---------	--------	---------

$[\alpha]_D^{20} = -6,3^\circ$ ($c=1,1$, CHCl_3)

Massen-Analyse: (ESI-HR)

Moleküliondimer + Na^+ :

Ber.: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{NaO}_4$ 567,244422

Gef.: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{NaO}_4$ 567,245361 (Abweichung = -0,9 mDa)

Zu einer Lösung von 200 mg (0,734 mmol) des Azids **46** in 10 ml THF wurden 40 mg (20 Gew.%) PEARLMAN-Katalysator gegeben und die Suspension unter einer Wasserstoffatmosphäre über Nacht stark gerührt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen, durch eine Membranfiltration vom Katalysator getrennt und das Lösungsmittel des Filtrats am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Man erhielt 175 mg eines klaren Öls.

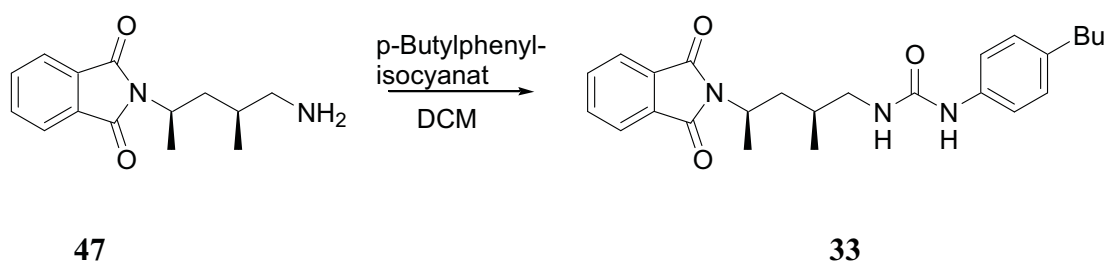
Eine säulenchromatographische Reinigung konnte nicht durchgeführt werden, da sich das Produkt als zu polar erwies.

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

$\delta = 17,4, 24,7, 29,8, 44,1, 44,2, 44,6, 123,1(2\text{C}), 131,9(\text{q}, 2\text{C}), 133,8(2\text{C}), 168,6 (\text{q}, 2\text{C}).$

Eine CHN- und eine Masse-Analyse wurden nicht durchgeführt.

4.3.8 Synthese von N-(4-Butylphenyl)-N'-[(2S,4R)-4-phthalimido-2-methylpent-1-yl]-harnstoff (33)



Zu einer Lösung von 175 mg (71 mmol) des Amins **47** in 2 ml Dichlormethan wurden 162 mg (93 mmol) von frisch destilliertem 4-Butylphenylisocyanat gegeben und die Lösung 40 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit Diethylether nachgespült und das Lösungsmittel des Filtrats am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Flash, Pentan:Diethylether 1:1 $\rightarrow$ Diethylether) gereinigt.

Man erhielt 71 mg (0,17 mmol, ca. 23% über 2 Stufen) eines farblosen Öls, das im Laufe einiger Tage kristallisierte.

R_f (Pentan:Diethylether 1:1) = 0,06

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ = 0,90-0,94 (m, 7H), 1,29-1,37 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,44-1,50 (m, 1H), 1,52-1,59 (m, 2H), 2,43 (ddd, J = 13,8 Hz, J = 11,3 Hz J = 2,7 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,00-3,07 (m, 1H), 3,10-3,16 (m, 1H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,64 (s, 1H, N-H), 6,03 (s, 1H, N-H), 7,12 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,66-7,68 (m, 2H), 7,76-7,78 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

δ = 13,9, 17,4, 22,3, 22,6, 30,0, 33,6, 34,9, 41,8, 43,5, 44,2, 121,2 (2C), 123,2 (2C), 128,8 (2C), 131,9 (2C), 133,9 (2C), 136,5, 137,7, 155,9, 168,7 (2C).

Massen-Analyse: (EI-HR)

Molekülion

Ber.: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ 421,236542

Gef.: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ 421,237511 (Abweichung = -1,0 mDa)

CHN-Analyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$

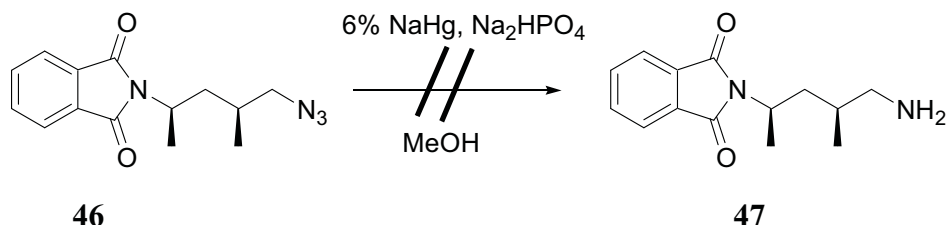
Ber. C 71,23 H 7,41 N 9,97

Gef. C 71,11 H 7,12 N 9,95

$[\alpha]_D^{20} = 31,6^\circ$ ($c=0,73$, CHCl_3)

Smp.: 85-87° C

4.3.9 Versuch der Synthese von N-[(2S,4R)-1-amino-2-methylpent-4-yl]-phthalsäureimid (47) durch Amalgamreduktion

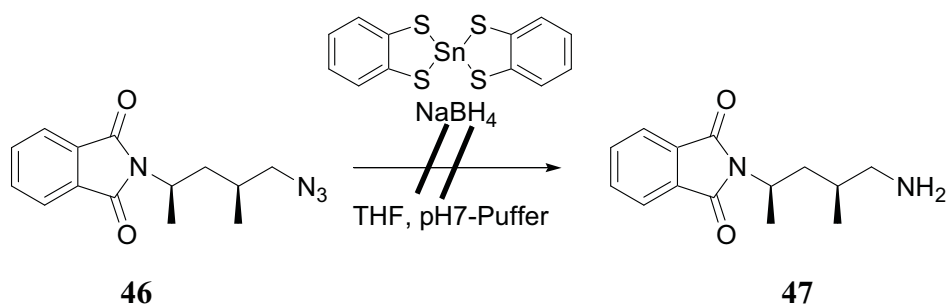


Eine Lösung von 60 mg (0,22 mmol) des Azids **46** in 2,5 ml Methanol wurde bei -20° C unter starkem Rühren mit 227 mg (1,61 mmol) Dinatriumhydrogenphosphat und 0,95 mg Natriumamalgam (6%ig) versetzt. Es wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 5 ml Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dekantiert und die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Dichlormethan und zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 ml ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden ein ¹H- und ein ¹³C-NMR-Spektrum des Rohproduktes aufgenommen.

Man erhielt ein ¹³C-NMR-Spektrum, das diverse, auf dem Edukt basierende Nebenprodukte, aber mangels der charakteristischen drei Signale von 44,1 bis 44,6 ppm nicht das gewünschte Amin **47** zeigte.

4.3.10 Versuch der Synthese von N-[(2S,4R)-1-amino-2-methylpent-4-yl]-phthalsäureimid (47) durch Reduktion unter Katalyse eines Zinn-Komplexes



Zu einer Lösung von 60 mg (0,22 mmol) des Azids **46** in 2 ml THF, die von einem Wasserbad auf 10 bis 15° C gekühlt wurde, wurden 9 mg (0,02 mmol) Bis (1,2-benzoldithiolat)-Zinn-Komplex gegeben und die entstehende rote Suspension stark gerührt. Dazu wurde eine bei 0° C hergestellte Mischung von 13 mg (0,33 mmol) Natriumborhydrid in 0,3 ml pH7-Puffer (NaH₂PO₄/Na₂HPO₄) gegeben, wobei die Suspension ihre Farbe nur leicht in Richtung orange änderte.

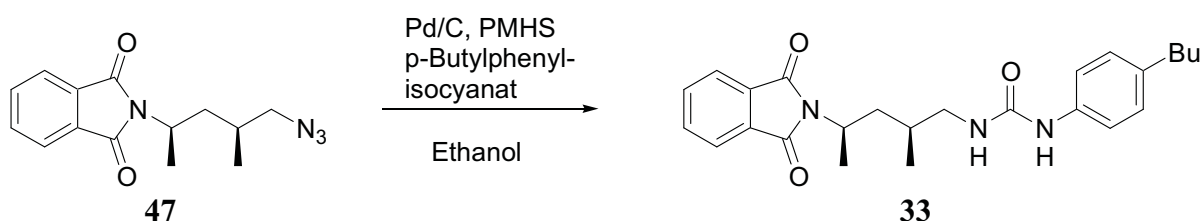
Nach 1 h Rühren wurde das THF am Rotationsverdampfer entfernt, 4 ml ges. wäßrige Natriumchlorid-Lösung zugegeben und die wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Chloroform und dreimal mit je 10 ml Essigsäureethylester extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Der Rückstand wurde ein NMR-spektroskopisch untersucht.

Man erhielt ein ¹³C-NMR-Spektrum, das diverse, auf dem Edukt basierende Nebenprodukte sowie Reste des Eduktes, aber mangels der charakteristischen drei Signale von 44,1 bis 44,6 ppm nicht das gewünschte Amin **47** zeigte.

4.3.11 Synthese von N-(4-Butylphenyl)-N'-[(2S,4R)-4-phthalimido-2-methylpent-1-yl]-harnstoff (33)



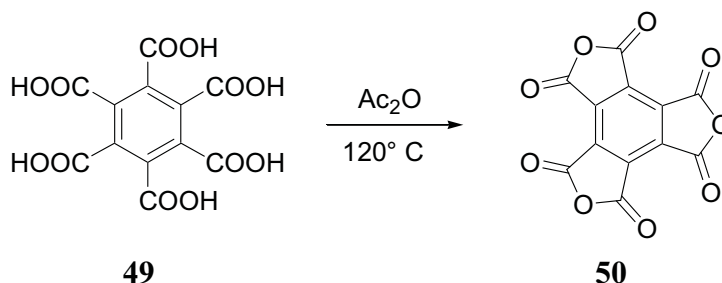
Zu einer Lösung von 200 mg (0,734 mmol) des Azids **47** in 2 ml Ethanol wurden nacheinander 20 mg Palladium auf Kohle (5 Gew%), 634 mg (3,67 mmol) 4-Butylphenylisocyanat und 87 mg (1,5 mmol) Polymethylhydrosiloxan gegeben. Nach Rühren über Nacht wurde durch einen Membranfilter filtriert, mit insgesamt 25 ml Methanol nachgespült und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Flash, Pentan:Diethylether 1:1 → Diethylether) gereinigt.

Man 224 mg (0,531 mmol, ca.74% d. Th.) eines farblosen Öls, das im Laufe einiger Tage kristallisierte.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren stimmen mit denen unter 4.3.8 ermittelten überein.

4.3.12 Synthese von Mellithsäureanhydrid (50)



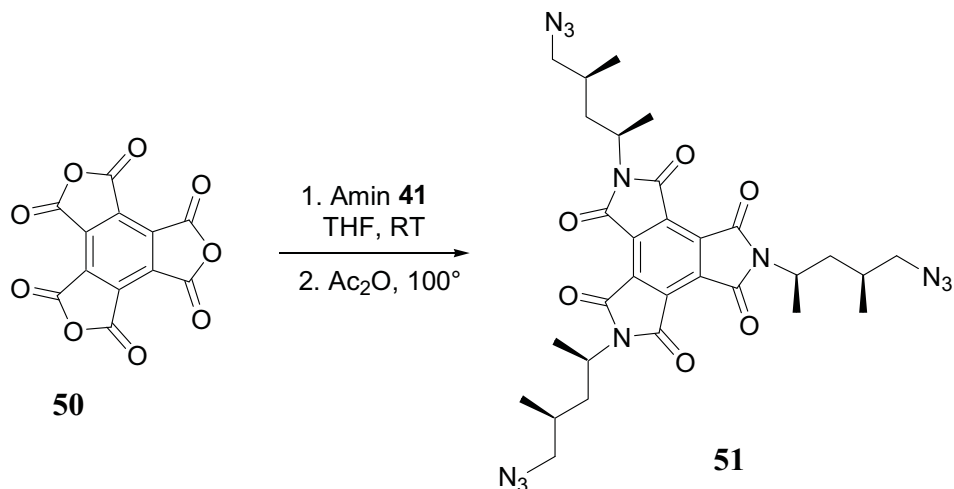
Eine Suspension von 486 mg Mellithsäure in 6 ml Essigsäureanhydrid wurde 16 h auf 120° C erhitzt, wobei eine schwarze Lösung entstand. Nach dem Abkühlen wurden Essigsäureanhydrid sowie die entstandene Essigsäure am ÖPV bei 40 bis 50° C entfernt.

Der verbleibende grüne Feststoff wurde im Argon-Gegenstrom mit einem Spatel zerkleinert und weitere 6 h am ÖPV in der Wärme getrocknet, um Essigsäure und Essigsäureanhydrid möglichst vollständig zu entfernen.

Smp. > 300° C

Die Tatsache, daß der Schmelzpunkt über 300° C liegt, und die charakteristische Farbe stimmen mit der Literatur überein^[70-72].

4.3.13 Erste Synthese von N, N', N''-Tris[(2S,4R)-1-azido-2-methylpent-4-yl]-mellithsäuretrisimid (51)



Zu einer Lösung von 108 mg (0,375 mmol) Mellithsäureanhydrid in 1,5 ml THF wurde eine Lösung von 160 mg (1,13 mmol) des Amins **41** in 0,5 ml THF gegeben und 24 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im ÖPV entfernt, der Rückstand mit 3 ml Essigsäureanhydrid gemischt und 94 mg (1,1 mmol) trockenes Natriumacetat zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 16 h am Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Zu der leicht gelben Lösung wurde ges. wäßrige Natriumcarbonat-Lösung gegeben, bis sie basisch reagierte, und die Lösung dann dreimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 ml ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde flash-chromatographisch (Pentan:Diethylether 1:3) gereinigt.

Man erhielt zwei Produkte:

R_f(Pentan:Diethylether 1:2)= 0,22

24 mg (0,036 mmol, 10% d. Th.) als farblose Kristalle

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ = 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 9H), 1,40 (ddd, *J* = 14,0 Hz, *J* = 10,1 Hz *J* = 4,3 Hz, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,9 Hz, 9H), 1,47-1,58 (m, 3H), 2,38 (ddd, *J* = 14,0 Hz, *J* = 10,9 Hz *J* = 4,3 Hz, 3H), 3,11 (dd, *J* = 12,0 Hz, *J* = 6,6 Hz, 3H), 3,17 (dd, *J* = 12,0 Hz, *J* = 5,9 Hz, 3H), 4,50-4,59 (m, 3H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

$\delta = 17,2(3\text{C}), 19,1(3\text{C}), 31,0(3\text{C}), 37,6(3\text{C}), 46,6(3\text{C}), 57,7(3\text{C}), 133,2(6\text{C}), 162,5(6\text{C})$.

CHN-Analyse: $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_{12}\text{O}_6$

Ber.	C 54,54	H 5,49	N 25,44
Gef.	C 54,60	H 5,59	N 25,34

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12,4^\circ$ ($c=1,9$, CHCl_3)

Smp.: 138-140° C

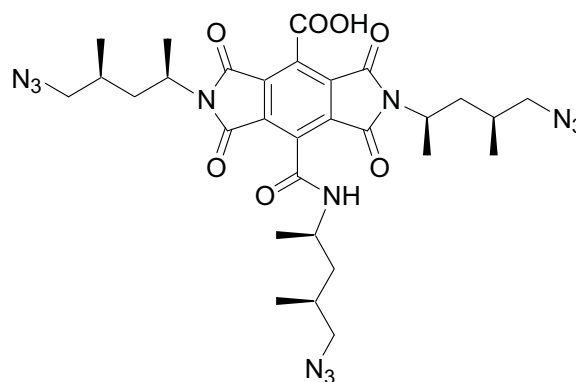
$R_f(\text{Pentan:Diethylether } 1:2) = 0,19$

Ca. 60 mg (ca. 0,091 mmol, 24% d. Th.) als farbloses Öl

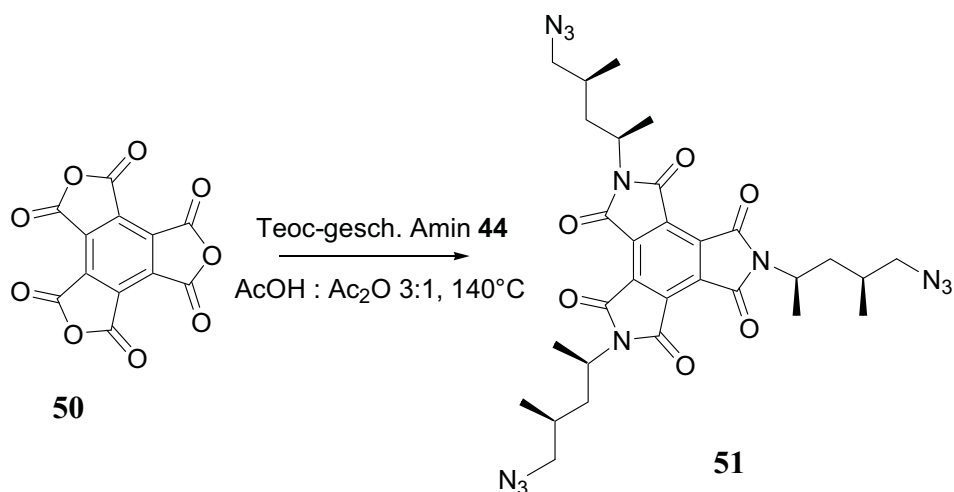
Diese Produkt konnte nicht rein, sondern nur mit dem Produkt **51** verunreinigt gewonnen werden. Die ^1H - und ^{13}C - Spektren weisen Ähnlichkeiten mit denen des höher laufenden Produktes auf, zeigen jedoch deutlich mehr Signale.

Ein aufgenommenes IR-Spektrum zeigte, daß die Substanz neben der Imid-Schwingung bei 1724 cm^{-1} noch weitere Carbonylschwingungen aufweist, und zwar 1724 cm^{-1} (Carbonsäure) und 1653 cm^{-1} (sekund. Amid).

Damit handelt es sich bei dieser Substanz um ein Mellithsäurederivat, bei dem wie bei einem Pyromellithsäurebisimid zwei diametral entgegengesetzte Imidfünfringe entstanden sind und zudem eine Carbonsäure und ein Amid in *para*-Stellung zueinander stehen.



4.3.14 Zweite Synthese von N, N', N''-Tris[(2S,4R)-1-azido-2-methylpent-4-yl]-mellithsäuretrisimid (**51**)



Zu 288 mg (1,00 mmol) Mellithsäureanhydrid wurden 1,00 g (3,50 mmol) des Teoc-geschützten Amins **44** gegeben und dann 6,0 ml Eisessig und 2,0 ml Essigsäureanhydrid zugegeben.

Die Mischung wurde über Nacht am Rückfluß zum Sieden erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Essigsäure und Essigsäureanhydrid wurden im ÖPV entfernt, der schwarze Rückstand mit 3 ml konz. wäßriger Natriumcarbonat versetzt, und die Mischung dann dreimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15 ml ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde flash-chromatographisch (Pentan:Diethylether 1:3) gereinigt.

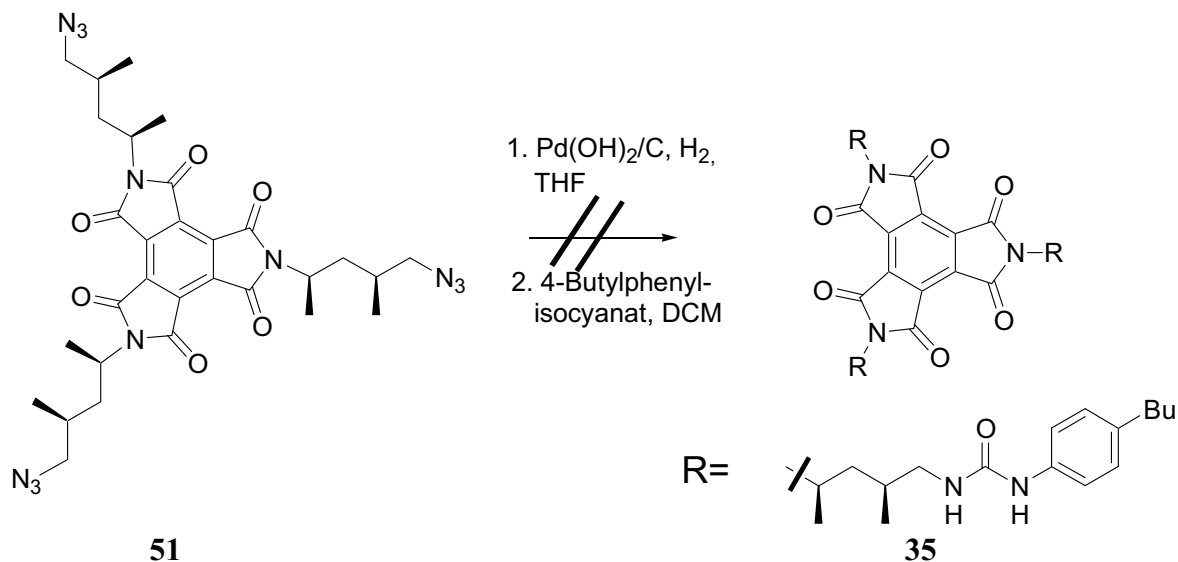
Die Fraktionen, in denen das Produkt mittels DC nachgewiesen wurde, wurden am Rotationsverdampfer fast bis zur Trockene eingengt, wobei das Produkt als farblose Nadeln ausfiel. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit 2 ml Lösungsmittel (Pentan:Diethylether 3:1) nachgespült.

Im leicht gelben Filtrat konnten neben Spuren des Produkts geringe Mengen des in der ersten Synthese beobachteten niedriger laufenden Nebenproduktes nachgewiesen werden.

Man erhielt 276 mg (0,418 mmol, 42% d. Th.) des Trisimids **51** als farblose Nadeln.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren stimmen mit denen unter 4.3.13 ermittelten überein.

4.3.15 Erster Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2R,4S)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (**35**) durch palladiumkatalysierte Reduktion



Zu einer Suspension von 84 mg (0,13 mmol) des Trisazids **51** in 1,5 ml THF wurden 17 mg PEARLMAN-Katalysator gegeben und über Nacht unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dabei färbte sich der vorher farblose Überstand grün.

Anschließend wurde der Katalysator über einen Membranfilter abfiltriert und mit 15 ml Methanol nachgespült. Das Lösungsmittel wurde bei Raumtemperatur im ÖPV entfernt und ein ^1H -NMR-Spektrum des Rückstands in DMSO- d_6 aufgenommen.

Allerdings zeigte dieses Spektrum nur sehr breite, nicht zu identifizierende Signale, was auf die erwartete schlechte Löslichkeit des Trisamins oder auf Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen ist.

Zu einer Lösung von 41 mg des Rohprodukts (0,061 mmol, gerechnet als ‚Trisamin‘) in 1 ml Dichlormethan wurden dann 41 mg (0,24 mmol) 4-Butylphenylisocyanat gegeben und 3 d gerührt.

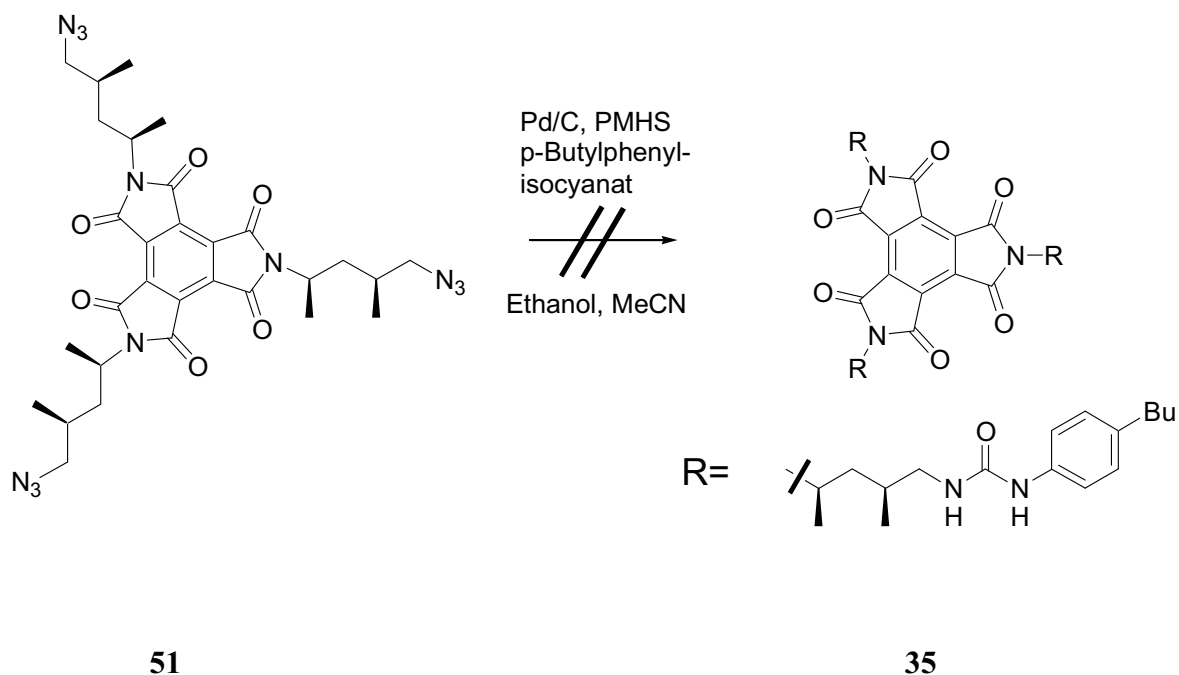
Ein ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte, daß das im Edukt vorhandene, für diese Art von Imiden typische Multiplett bei 4,5 ppm im Rohprodukt nicht mehr vorhanden war und daß die typischen Signale eines Harnstoffes fehlten.

Somit ist nicht davon auszugehen, daß eine detektierbare Menge an Produkt entstanden ist.

Mehrere Wiederholungen mit den folgenden Reaktionsbedingungen führten zum selben Ergebnis:

Katalysator	Reduktionslösungsmittel	Additionslösungsmittel
Pd(OH) ₂ /C	MeOH	DCM
Pd/C	MeOH	DCM
Pd/C	THF	DCM
Pd(OH) ₂ /C	THF	THF
Pt	THF	THF

4.3.16 Zweiter Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2R,4S)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch palladiumkatalysierte Reduktion



Zu 50 mg (0,076 mmol) des Azids **51** wurden 2 ml Ethanol gegeben und zu der entstandenen Suspension so lange tropfenweise Acetonitril gegeben (ca. 0,7 ml), bis eine klare Lösung entstand.

Dazu wurden nacheinander 10 mg Palladium auf Kohle, 119 mg (0,68 mmol) 4-Butylphenylisocyanat und 27 mg (0,46 mmol) Polymethylhydrosiloxan gegeben, wobei sich die Lösung nach einigen Minuten grün färbte. Nach Rühren über Nacht wurde durch einen Membranfilter

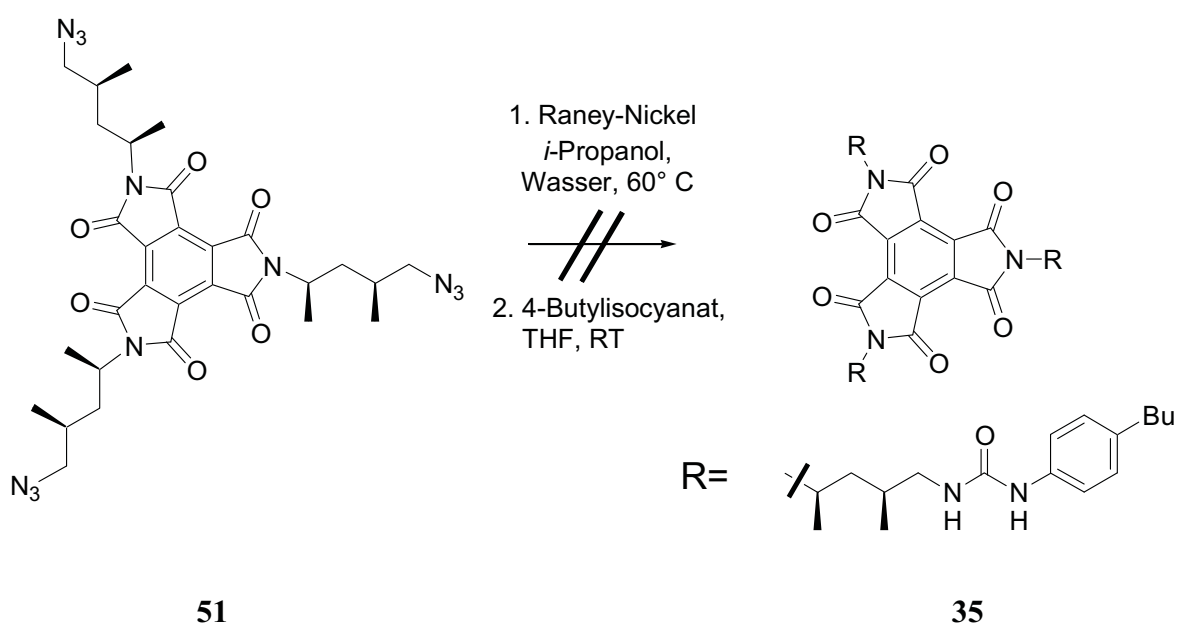
filtriert, wobei die Farbe der Lösung von grün nach rot wechselte, mit insgesamt 25 ml Methanol nachgespült und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Flash, Pentan:Diethylether 1:3 → Diethylether, Chloroform, Chloroform + 20% Methanol) gereinigt.

Man erhielt kein identifizierbares Produkt und in keiner Fraktion wurde das typische Multipllett bei 4,5 ppm detektiert.

Eine Wiederholung des Versuchs, bei dem vor der Zugabe des Katalysators noch 200 mg (1,19 mmol) 1,3,5-Trimethoxybenzol zugegeben wurden, führte zu einer Gelbfärbung der Lösung durch einen entstandenen *charge-transfer*-Komplex, änderte aber das Ergebnis nicht.

4.3.17 Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2R,4S)-5-[3-(4-butylphenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch Nickel-katalysierte Reduktion



Zu 50 mg (0,076 mmol) des Trisazids **51** in 1 ml *iso*-Propanol wurden bei 60° C 125 mg wasserfeuchtes RANEY-Nickel portionsweise zugegeben und die Suspension noch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem anschließenden Abkühlen bei Raumtemperatur wurde mittels Membranfiltration vom Katalysator abfiltriert, mit insgesamt 10 ml *iso*-Propanol nachgespült und dann das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und anschließend im ÖPV ent-

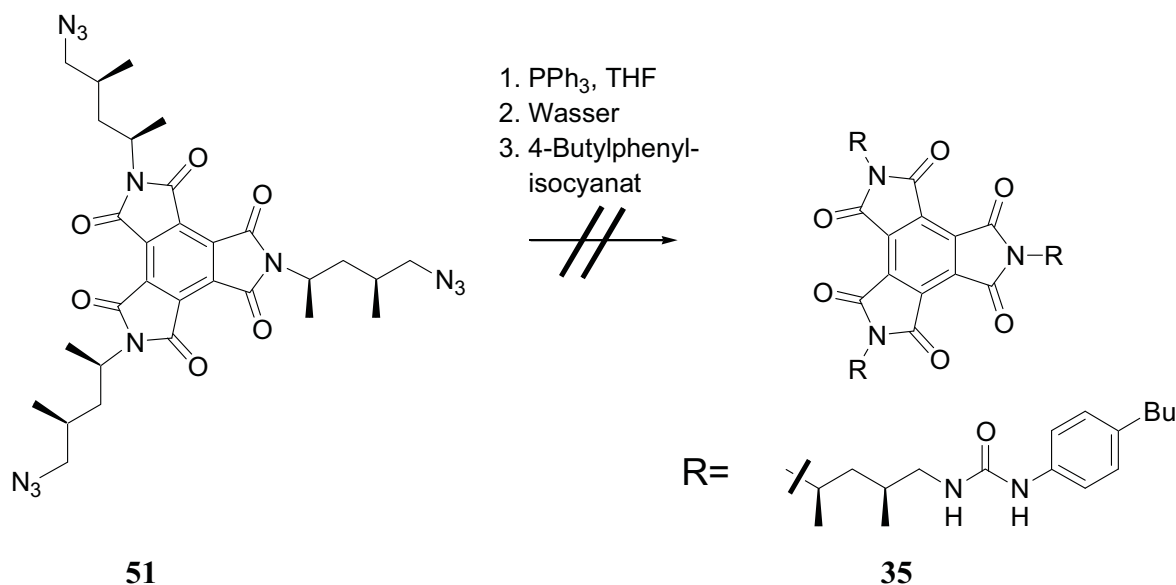
fernt. Der Rückstand wurde in 3 ml THF aufgenommen, mit 175 mg (1,00 mmol) 4-Butylphenylisocyanat versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt; zum Rückstand wurden 5 ml Wasser gegeben und die Wasserphase dreimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ein ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte, daß das im Edukt vorhandene, für diese Art von Imiden typische Multiplett bei 4,5 ppm nicht vorhanden war und die typischen Signale eines Harnstoffes fehlten.

4.3.18 Erster Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2R,4S)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch STAUDINGER-Reaktion



Eine Lösung von 50 mg des Trisazids **51** (0,076 mmol) in 2,5 ml THF wurde bei Raumtemperatur vorgelegt und 89 mg (0,34 mmol) Triphenylphosphin zugegeben. Nach 1,5 h wurden 33 mg (1,86 mmol) Wasser zugegeben und weitere 14 h gerührt.

Zu der trüben Lösung wurden anschließend 115 mg (0,657 mol) 4-Butylphenylisocyanat zugegeben und 72 h weitergerührt, wobei sich die Lösung wieder fast völlig klärte.

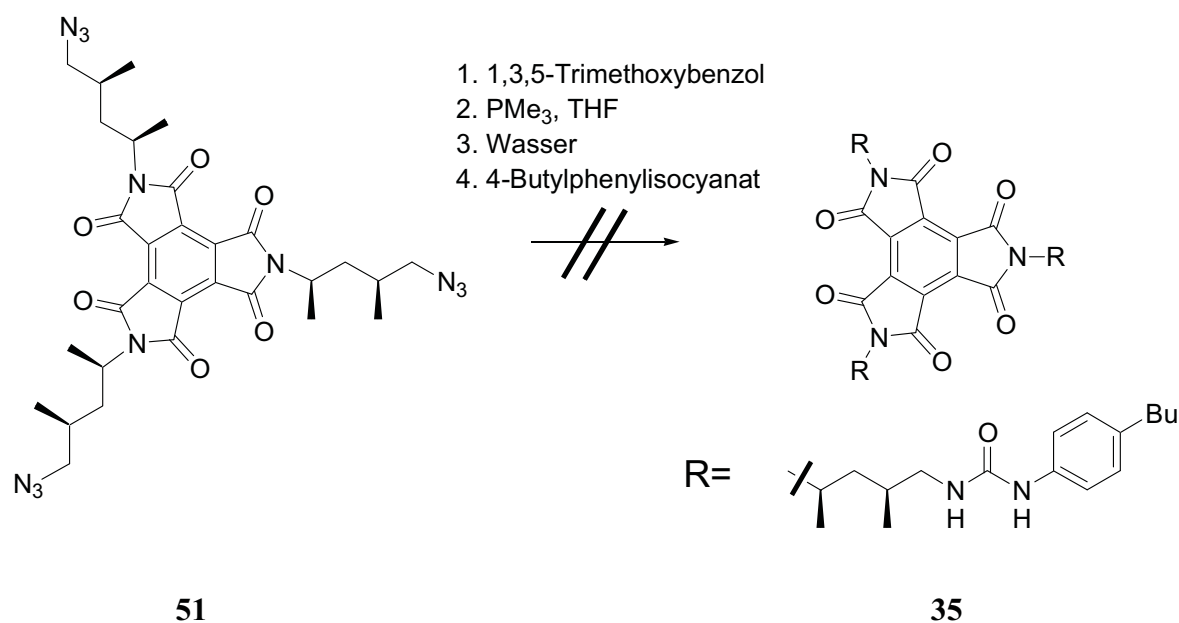
Nach dem anschließenden Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Flash, Diethylether:Essigsäureethylester 3:1, dann DCM:MeOH 20:1)

Man erhielt mehrere Produktgemische, die sich als Folgeprodukte des Phosphins und des Isocyanats sowie als Abbauprodukt des Edukts erwiesen.

Bei einer Wiederholung der Reaktion mit Trimethylphosphin zeigten sich innerhalb von ca. 10 min nach Zugabe des Phosphins mehrere Farbumschläge von rot über orange nach grün; allerdings erhielt man auch hier nicht das gewünschte Produkt.

Auch zwischenzeitliches Erwärmen nach Zugabe des Wasser bzw. des Isocyanats änderte am Ergebnis nichts.

4.3.19 Zweiter Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2*R*,4*S*)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch STAUDINGER-Reaktion



Eine Lösung von 12 mg (0,018 mmol) des Trisazids **51** in 2 ml THF wurde bei Raumtemperatur vorgelegt und 200 mg (1,19 mmol) 1,3,5-Trimethoxybenzol zugegeben, worauf sich die Lösung gelb färbte. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur wurden 70 μl (0,070 mmol)

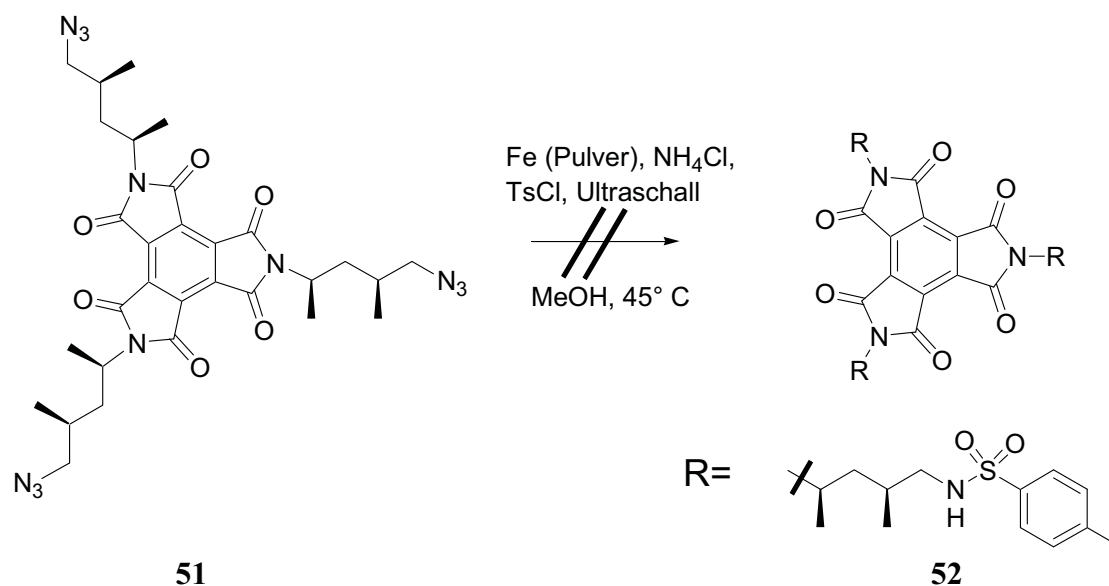
einer 1 molaren Lösung von Trimethylphosphin in THF zugegeben. Nach 1,5 h wurden 5 mg (0,28 mmol) Wasser zugegeben und weitere 14 h gerührt.

Zu der Lösung wurden anschließend 100 mg (0,571 mol) 4-Butylphenylisocyanat zugegeben und 72 h weitergerührt.

Nach dem anschließenden Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Gradientenchromatographie).

Man erhielt mehrere Produktgemische, die sich als Folgeprodukte des Isocyanats sowie als Abbauprodukt des Edukts erwiesen; allerdings konnte nirgends das charakteristische Multiplett bei 4,5 ppm detektiert werden.

4.3.20 Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((1*R*,3*S*)-4-phenyl-sulfonyl-amino-1,3- dimethyl-but-1-yl))-mellithsäuretrisimid (52) durch Ultraschall-Aktivierung



Zu einer Suspension von 40 mg (0,061 mmol) des Trisazids **51** und 31 mg (0,55 mmol) Eisen-Pulver in 1 ml Methanol wurden nacheinander 39 mg (0,20 mmol) 4-Methylphenylsulfonsäurechlorid und 33 mg (0,92 mmol) Ammoniumchlorid gegeben und 12 h im Ultraschallbad auf 45° C erhitzt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 4 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 5 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten

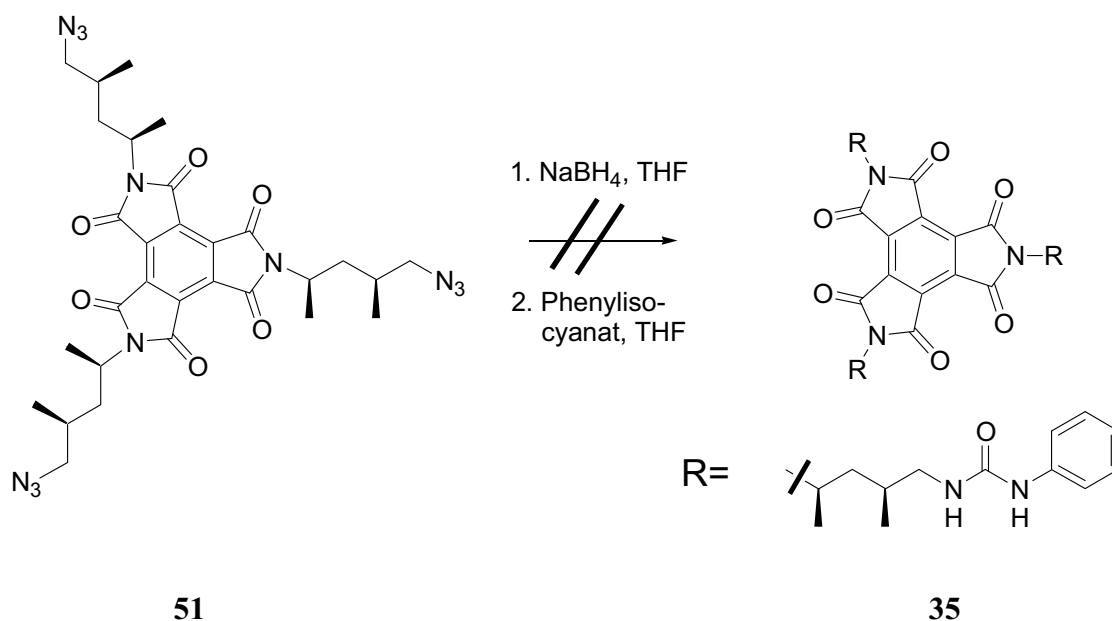
org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch getrennt (Flash, Pentan:Diethylether 1:3).

Man erhielt 23 mg eines Öls, das sich nach einer Analyse mittels ^1H -NMR-Spektroskopie als verunreinigtes Edukt erwies, jedoch mangels Signalen im arom. Bereich keinerlei Anzeichen für eine Kupplung mit dem Tosylchlorid zeigte.

Um mangelnde Löslichkeit in Methanol als Ursache für das Fehlschlagen der Reaktion auszuschließen, wurde der Versuch mit 50 mg (0,18 mmol) des Azids **47**, das sich problemlos mit Methanol mischt, wiederholt. Dabei zeigte sich, daß nach 12 h nur noch wenig Edukt, dafür aber große Mengen eines Nebenproduktes vorhanden waren.

4.3.21 Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2R,4S)-5-[3-phenylureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch Reduktion mit Natriumborhydrid



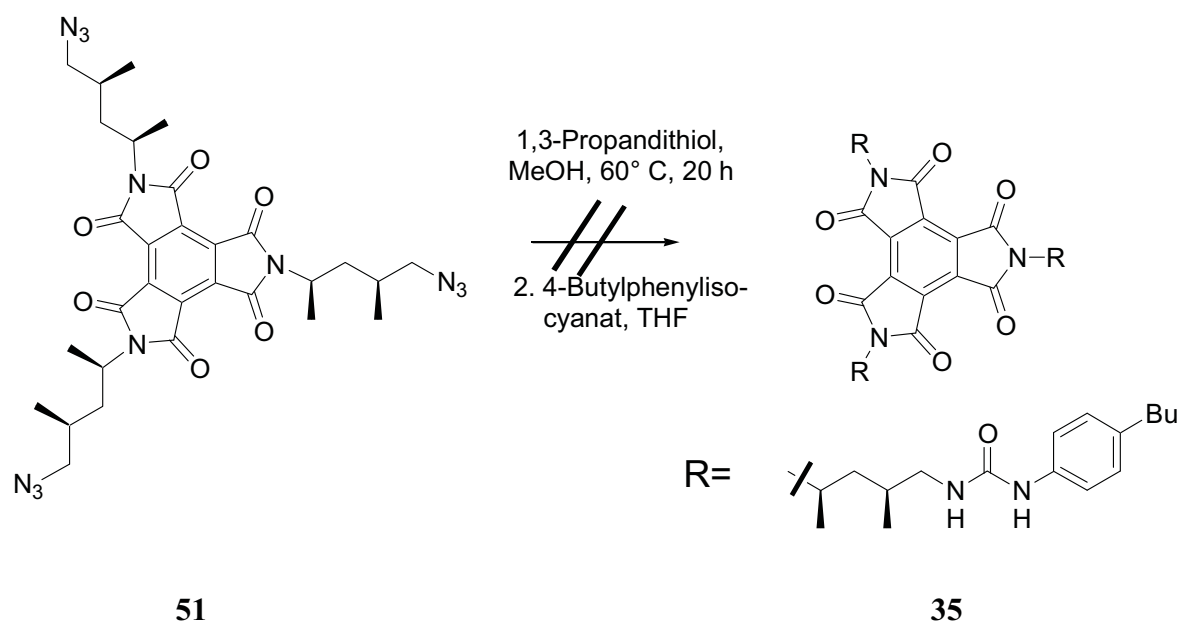
Eine Lösung von 40 mg (0,061 mmol) des Trisazids **51** in 2 ml THF wurde auf 0° C gekühlt und 15 mg (0,27 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Nach wenigen Sekunden begann die farblose Lösung über rot und orange nach grün umzuschlagen. Nach 1 h Rühren bei 0° C wurden 119 mg (1,00 mmol) Phenylisocyanat zugegeben.

Nach weiteren 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurden bei 0° C 1 ml Methanol addiert, mit 4 ml Wasser verdünnt und die wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert.

Die vereinigten org. Phasen wurden nacheinander mit je 5 ml Wasser und ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde flash-chromatographisch aufgetrennt (Gradientensäule), wobei jedoch keine der Fraktionen das gewünschte Produkt, sondern nur Nebenprodukte des Phenylisocyanats sowie Zerfallsprodukte des Edukts enthielt.

4.3.22 Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2R,4S)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch Dimercap-topropan



Eine Suspension von 37 mg (0,056 mmol) des Trisazids **51** in 3 ml Methanol wurde mit 54 mg 1,3-Propandithiol versetzt und 20 h zum Rückfluß erhitzt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel im ÖPV entfernt, der Rückstand in 1 ml THF aufgenommen und 75 mg 4-Butylphenylisocyanat zugegeben. Die Lösung wurde auf 70° C erhitzt und 48 h bei dieser Temperatur gerührt.

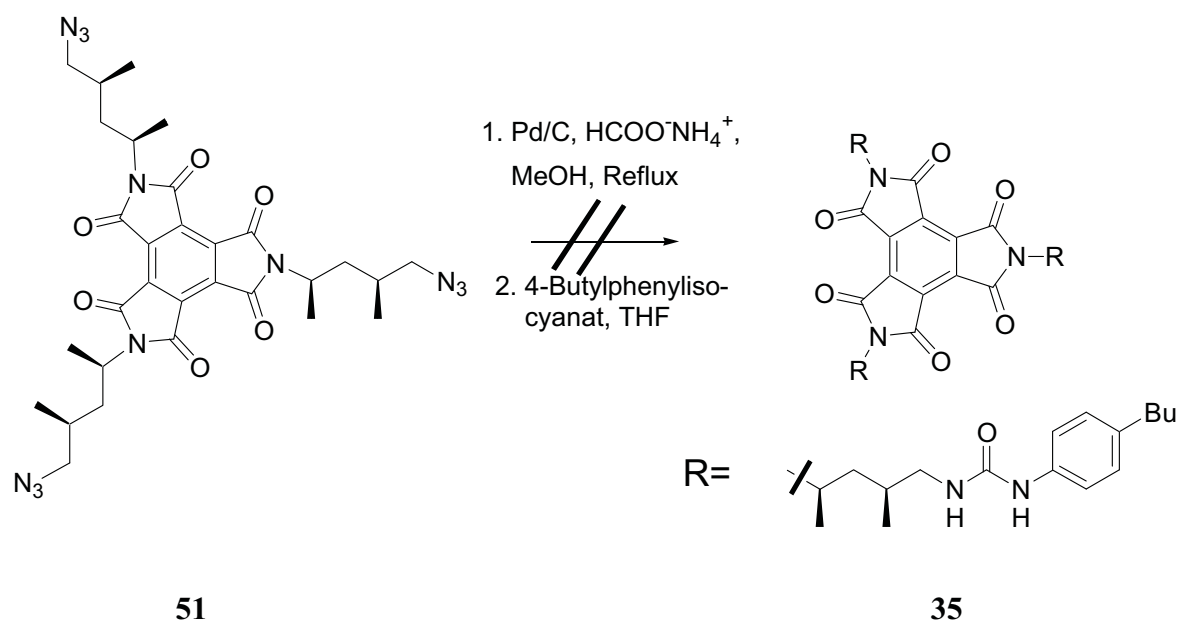
Anschließend wurde mit 10 ml Wasser verdünnt und die wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert.

Die vereinigten org. Phasen wurden nacheinander mit je 10 ml Wasser und ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde flash-chromatographisch aufgetrennt (Diethylether:Essigsäureethylester 4:1, dann 1:1; dann Chloroform:MeOH 95:5, dann 4:1), wobei jedoch keine der Fraktionen das gewünschte Produkt enthielt.

Eine Wiederholung der Reaktion bei Raumtemperatur änderte das Ergebnis nicht.

4.3.23 Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2R,4S)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) mit Ammoniumformiat als Hydriddonor



Zu einer Suspension von 30 mg (0,045 mmol) des Trisazids **51** und 5 mg Palladium auf Kohle (5 Gew%) in 2 ml Methanol wurden 43 mg (0,68 mmol) Ammoniumformiat gegeben und die Suspension am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 4 h wurde die Mischung auf Raumtempe-

ratur gekühlt und der Katalysator durch Membranfiltration entfernt, wobei sich zeigte, daß sich die Reaktionsmischung rot gefärbt hatte.

Nach Entfernen des Lösungsmittels im ÖPV wurde der Rückstand in THF aufgenommen, mit 72 mg (0,41 mmol) 4-Butylphenylisocyanat versetzt und 2 d bei Raumtemperatur gerührt.

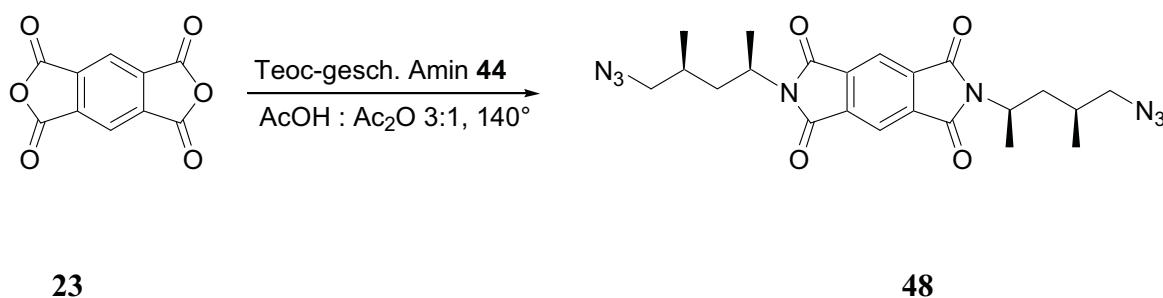
Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit 10 ml Wasser gemischt und die wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert.

Die vereinigten org. Phasen wurden nacheinander mit je 10 ml Wasser und ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ein $^1\text{H-NMR}$ des Rohprodukts zeigte, daß die vorher vorhandenen Signale, die für die Imidgruppe typisch sind, nicht mehr vorhanden waren.

Eine Wiederholung des Versuches mit Ameisensäure statt des Ammoniumformiats ergab das gleiche Ergebnis.

4.3.24 Synthese von N, N'-Bis[(2S,4R)-1-azido-2-methylpent-4-yl]-pyromellithsäurediimid (48)



Eine Mischung von 218 mg (1,00 mmol) Pyromellithsäure und 715 mg (2,50 mmol) des Teoc-geschützten Amins **44** wurde mit 2 ml Essigsäureanhydrid und 6 ml Eisessig versetzt und anschließend 14 h am Rückfluß erhitzt (Ölbadtemperatur 140° C).

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der größte Teil der Essigsäure und des Essigsäureanhydrids im ÖPV bei 50° C abdestilliert, der Rückstand mit 3 ml ges. wäßriger Natriumcarbonat-Lösung versetzt, und die Mischung dann dreimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15 ml ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde flash-chromatographisch (Pentan:Diethylether 2:1) gereinigt.

Man erhielt 255 mg (0,547 mmol, 55% d. Th.) des Bisimids **48** als ein farbloses Öl, das im Laufe einiger Tage kristallisierte.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ = 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,40 (ddd, J = 14,0 Hz, J = 10,1 Hz J = 4,3 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,48-1,57 (m, 2H), 2,38 (ddd, J = 14,0 Hz, J = 10,9 Hz J = 4,3 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 12,0 Hz, J = 6,6 Hz, 2H), 3,17 (dd, J = 12,0 Hz, J = 5,9 Hz, 2H), 4,43-4,51 (m, 2H), 8,16 (s, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 17,0(2C), 19,1(2C), 30,9(2C), 37,6(2C), 44,4(2C), 57,9(2C), 118,0(2C), 136,9(4C), 166,2(q,4C).

Massen-Analyse: (ESI-HR)

Molekülion + Na

Ber.: C₂₂H₂₆N₈NaO₄ 489,197471

Gef.: C₂₂H₂₆N₈NaO₄ 489,195269 (Abweichung = 2,2 mDa)

CHN-Analyse: C₂₃H₄₁N₃O₂Si

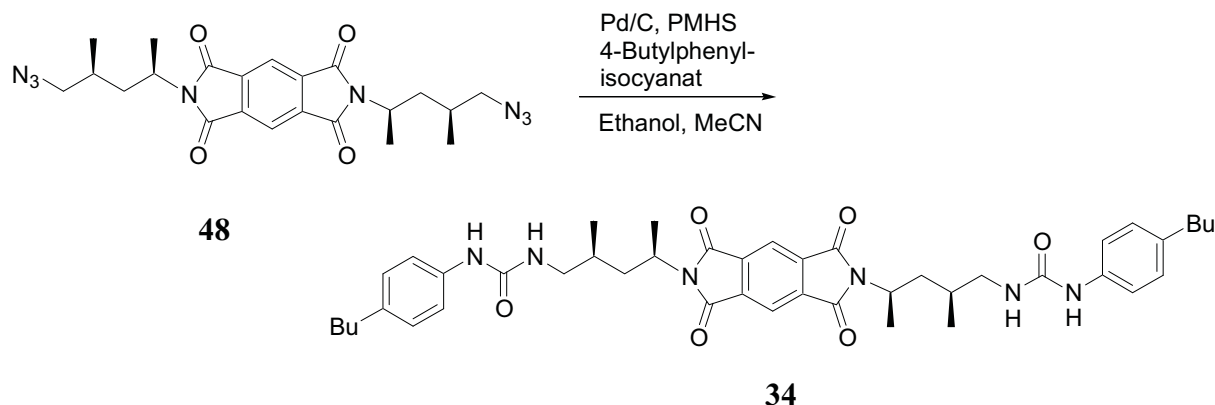
Ber. C 55,64 H 5,62 N 24,02

Gef. C 55,85 H 6,02 Ein richtiger Stickstoffwert konnte nicht erhalten werden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10,4^{\circ}$ (c=1,6, CHCl₃)

Smp.: 110-112° C

4.3.25 Synthese von N,N' Bis((2*R*,4*S*)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-pyromellithsäurebisimid (**34**)



Zu 50 mg (0,11 mmol) des Azids **48** wurden 2 ml Ethanol gegeben und zu der entstandenen Suspension so lange tropfenweise Acetonitril gegeben (ca. 0,7 ml), bis eine klare Lösung entstand.

Dazu wurden nacheinander 10 mg Palladium auf Kohle, 634 mg (3,67 mmol) 4-Butylphenylisocyanat und 87 mg (1,45 mmol) Polymethylhydrosiloxan gegeben. Nach Rühren über Nacht wurde durch einen Membranfilter filtriert, mit insgesamt 25 ml Methanol nachgespült und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Flash, Pentan:Diethylether 1:1 → Diethylether) gereinigt.

Man 29 mg (0,038 mmol, ca. 35 % d. Th.) eines leicht gelben Öls.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ = 0,92 (m, 12H), 1,19-1,24 (m, 2H), 1,32-1,39 (m, 4H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,51-1,54 (m, 2H), 1,55-1,61 (m, 4H), 2,41 (ddd, J = 13,9 Hz, J = 11,9 Hz J = 2,6 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 2,72-2,77 (m, 2H), 3,01-3,05 (m, 2H), 4,44-4,48 (m, 2H), 4,97 (s, 2H, N-H), 6,97 (s, 2H, N-H), 7,04 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 7,11 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 8,04 (s, 2H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

δ = 13,9(2C), 17,6(2C), 19,3(2C), 22,4(2C), 31,1(2C), 33,6(2C), 35,0(2C), 37,6(2C), 46,1(2C), 46,2(2C), 117,7(2C), 121,8(4C), 129,2(2C), 135,9(4C), 136,7(4C), 138,6(2C), 156,6(2C), 166,5(4C).

Massen-Analyse: (EI-HR)

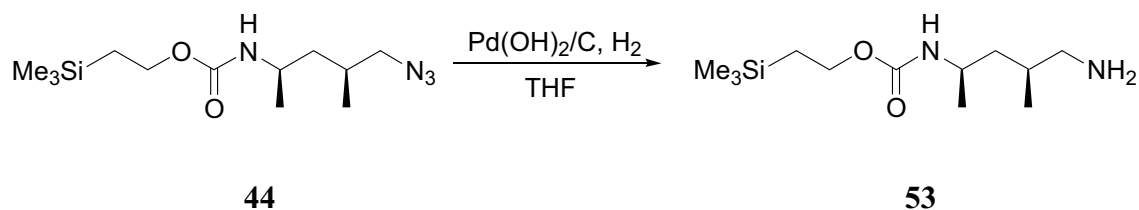
Molekülion+H

Ber.: $\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_6$ 765,433959

Gef.: $\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_6$ 765,434906 (Abweichung = -0,9 mDa)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 79,7^\circ$ ($c=0,48$, CHCl_3)

4.3.26 Synthese von N-[(2S,4R)-1-amino-2-methylpent-4-yl]-O-[2-Trimethylsilylethyl]-carbamat (53)



Zu einer Lösung von 3,00 g (10,5 mmol) des Azids **44** in 60 ml THF wurden 0,30 g Palladiumhydroxid auf Kohle gegeben und diese Suspension unter einer Wasserstoffatmosphäre stark gerührt, bis eine DC-Kontrolle die völlige Umsetzung des Edukts zeigte (2,5 h). Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und durch einen Membranfilter vom Katalysator getrennt. Im Gegensatz zu vorangegangenen Versuchen war die Trennung jedoch nicht vollständig, sondern ein Teil des Katalysators wurde mit durch den Filter geschleppt. Auch ein anschließendes Filtrieren über 2*5 cm Kieselgur führte zu keiner Verbesserung des Ergebnisses.

Das Produkt wurde säulenchromatographisch (Flash, Pentan:Diethylether 2:1 +1% Triethylamin, dann 3:2, dann 1:1, dann Diethylether, dann DCM: MeOH 5:1) gereinigt.

Mann erhielt 2,36 g (ca. 9,1 mmol, ca. 86%) eines grün-braunen Öls, das leicht verunreinigt war, aber in dieser Form für die weitere Synthese genutzt wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

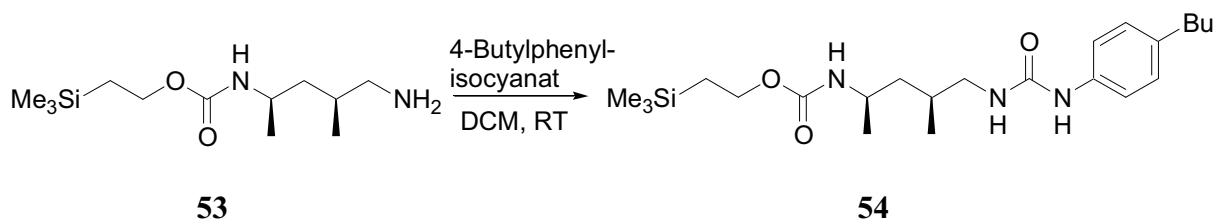
Die Signale des Spektrums waren zu stark verbreitet, um eine Auswertung durchzuführen.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

δ = -1,5 (3C), 17,7, 17,8, 22,4, 32,7, 42,0, 44,8, 48,0, 62,6.

Das Signal der Carbonylgruppe wurde nicht detektiert.

4.3.27 Synthese von N-[(2*R*,4*S*)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl)]-O-(2-trimethylsilyl-eth-1-yl)-carbammat (54)



Eine Lösung von 1,5 g (ca. 5 mmol) des verunreinigten Amins **53** wurde in 30 ml Dichlormethan gelöst und mit 1,3 g (7,5 mmol) 4-Butylphenylisocyanat versetzt.

Nach 16 h wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (Flash, Eluent Pentan: Diethylether 1:2) gereinigt.

Man erhielt 1,36 g (3,12 mmol, ca. 62% d. Th.) des Harnstoffes **54** als ein hochviskoses Öl, das im Laufe einiger Wochen anfang zu kristallisieren.

R_f (Pentan: Diethylether 1:2) = 0,17.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ = -0,01 (s, 9H), 0,84-1,08 (m, 12H), 1,28-1,75 (m, 6H), 2,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,05 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,62-3,85 (m, 1H), 4,04-4,15 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

$\delta = -1,57$ (3C), 13,9, 17,7, 17,9, 22,0, 22,2, 30,8, 33,7, 34,9, 41,8, 45,0, 46,0, 62,9, 120,1 (2C), 128,9 (2C), 136,6, 137,7, 156,7 (2C).

Massen-Analyse: (EI-HR)

Molekülion

Ber.: $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ 435,291721

Gef.: $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ 435,291130 (Abweichung = 0,6 mDa)

CHN-Analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$

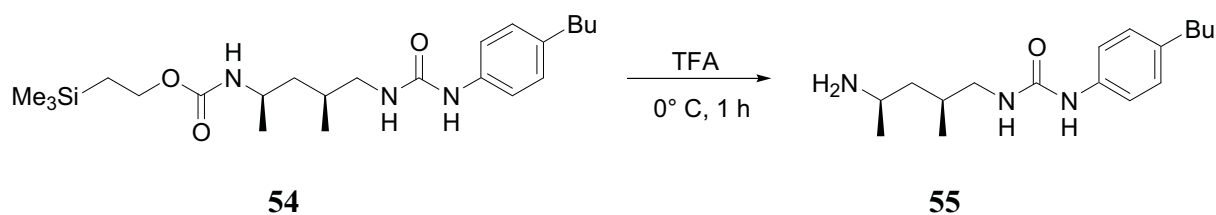
Ber. C 63,41 H 9,41 N 9,64

Gef. C 63,66 H 9,43 N 9,36

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3,14^\circ$ ($c=2,7$, CHCl_3)

Smp.: 67-70° C

4.3.28 Synthese von N-[(2S,4R)-4-amino-2-methyl-pent-1-yl]-N'-(4-Butyl-phenyl)-harnstoff (55)



Zu 557 mg (0,70 mmol) des Teoc-geschützten Amins **54** wurden bei 0° C 4,0 ml Trifluor-essigsäure gegeben und 1 h im Eisbad weitergerührt, wobei eine geringe Gasentwicklung beobachtet wurde. Anschließend wurde die klare Lösung mit gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung auf pH = 9 gebracht und die trübe wässrige Phase dreimal mit Chloroform extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Man erhielt 316 mg (0,595 mmol, 85% d. Th.) des Amins **55** als leicht gelblichen schleimigen Feststoff mit dem typischen Geruch eines Amins.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ = 0,81 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,0-1,13 (m, 1H), 1,25-1,37 (m, 3H), 1,43-1,63 (m, 4H), 2,511 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

δ = 13,9, 17,9, 22,1, 25,2, 30,8, 33,7, 34,9, 41,8, 44,8, 46,0, 120,1 (2C), 128,5 (2C), 136,6, 137,6, 156,7.

Massen-Analyse: (EI-HR)

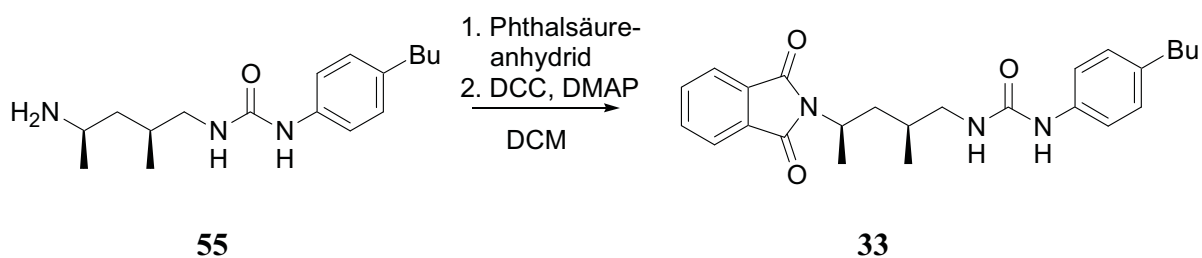
Molekülion

Ber.: C₁₇H₂₉N₃O 291,231063

Gef.: C₁₇H₂₉N₃O 291,231613 (Abweichung = -0,6 mDa)

$[\alpha]_D^{20} = -13,5^\circ$ (c=1,0, CHCl₃)

4.3.29 Synthese von N-(4-Butylphenyl)-N'-[(2S,4R)-4-phthalimido-2-methylpent-1-yl]-harnstoff (33)



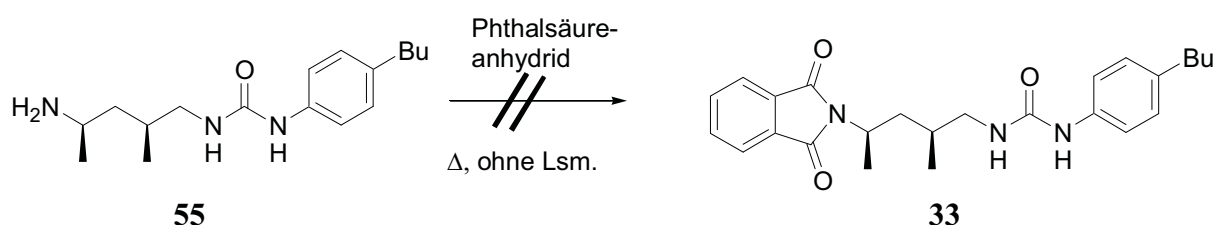
Zu einer Mischung von 10 mg (0,069 mmol) Phthalsäureanhydrid und 20 mg (0,069 mmol) des Amins **55** wurde 1 ml Dichlormethan gegeben und zur entstehenden Suspension so lange THF getropft, bis eine klare Lösung entstand (ca. 0,2 ml). Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurden 17 mg (0,083 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 13 mg (0,10 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin zugegeben. Nach weiteren 2 h begann ein Feststoff auszufallen. Nach insgesamt 24 h wurde das Reaktionsgemisch vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Flash, Eluent Pentan: Diethylether 1:2) gereinigt

Man erhielt 22 mg (0,052 mmol, 76% d. Th.) des Harnstoffs **33** als kristallisierendes Öl.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren stimmen mit denen unter 4.3.8 ermittelten überein.

4.3.30 Erster Versuch der thermischen Synthese von N-(4-Butylphenyl)-N'-[(2S,4R)-4-phthalimido-2-methylpent-1-yl]-harnstoff (33)



In einem Spitzkolben wurden 20 mg (0,069 mmol) des Amins **55** und 10 mg (0,069 mmol) Phthalsäureanhydrid zusammengegeben und dann 16 h ohne Rühren auf 150° C erhitzt. Dabei wurde aus der anfänglichen Suspension eine klare Flüssigkeit.

Nach dem Abkühlen wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Flash, Pentan: Diethylether 2:1 $\rightarrow$ 1:1).

Man erhielt zwei Produkte:

R_f (Pentan: Diethylether 1:1) = 0,73

Das Spektrum zeigte alle Signale eines *para*-substituierten Aromaten mit einer n-Butylgruppe; Signale des anderen Substituenten waren nicht erkennen.

R_f (Pentan: Diethylether 1:1) = 0,40

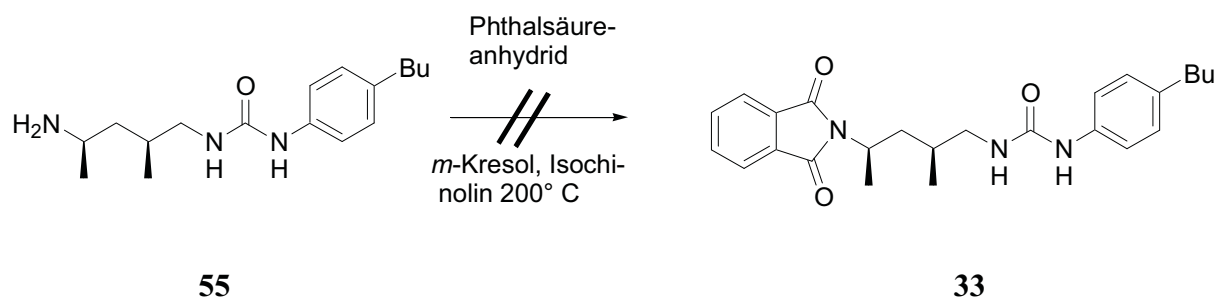
Das Spektrum ähnelte stark dem des Azids **46**, mit dem Unterschied, daß die Signale der Methylenprotonen, die dem Stickstoff auf Rezeptorseite der Seitenkette benachbart sind, um ca. 0,3 ppm tieffeldverschoben sind. Auch hier sind keine Signale des sich an den Stickstoff anschließenden Substituenten zu erkennen.

Zwar ist diese Methode zur Synthese von Imiden geeignet, sie wird aber offenbar nicht von der Harnstofffunktionalität toleriert.

Eine Wiederholung des Versuches unter den folgenden, milderen Bedingungen führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt.

Reagenzien	Temperatur [° C]	Dauer [h]	Bemerkungen
ohne Lösungsmittel	150	0,75	Keine Imidbildung, aber Zerfallsprodukte
ohne Lösungsmittel	100	14	Keine Imidbildung, aber Zerfallsprodukte

4.3.31 Zweiter Versuch der thermischen Synthese von N-(4-Butylphenyl)-N'-[(2S,4R)-2,4-dimethyl-4-phthalimidobut-1-yl]-harnstoff (33)



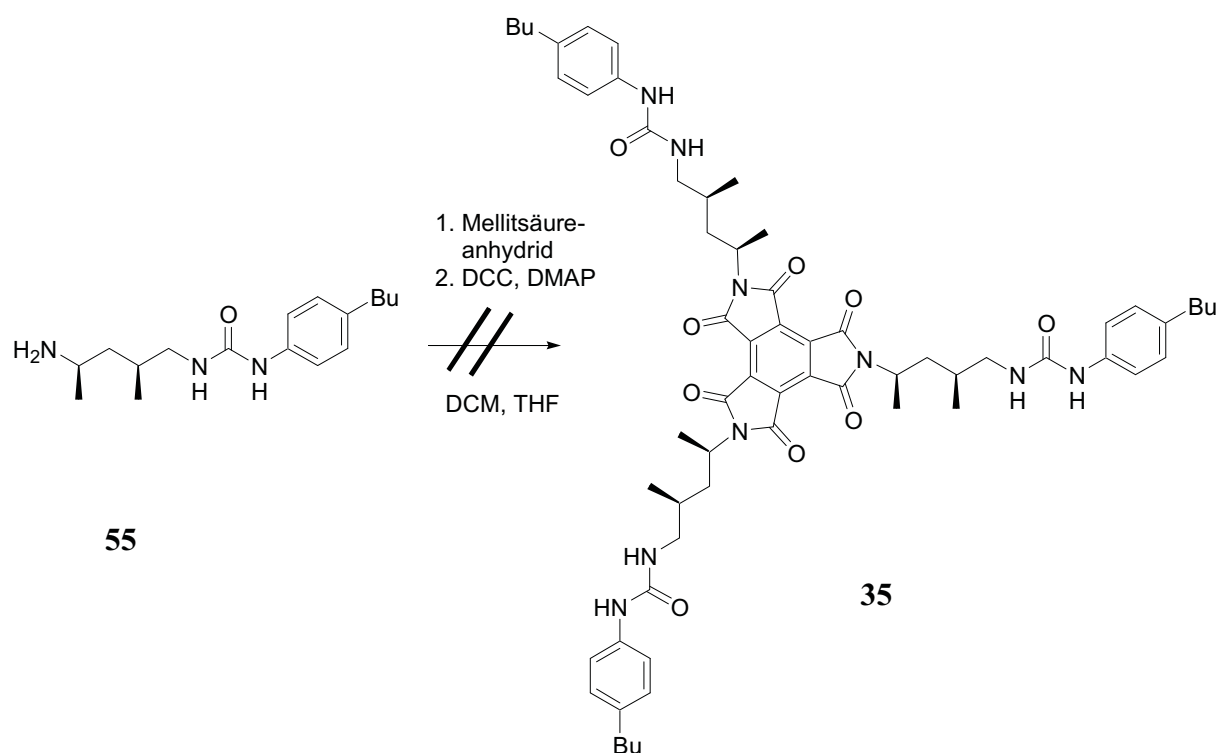
Eine Suspension von 15 mg (0,10 mmol) Phthalsäureanhydrid und 30 mg (0,10 mmol) des Amins **55** in einem Gemisch aus 1 ml frisch destilliertem *m*-Kresol und 0,03 ml Isochinolin wurde auf 200° C erhitzt und klärte sich dabei. Nach 14 h bei 150° C wurden das Lösungsmit-

tel und der Katalysator in einer Kugelrohrdestille im ÖPV bei 100° C abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (Flash, Pentan: Diethylether 2:1 → 1:1).

Während eine der Fraktionen die charakteristischen Signale eines n-butyl-substituierten Aromaten aufwies, zeigte keine der erhaltenen Fraktionen das für die Imidbildung typische Multiplett bei 4,5 ppm.

Eine Wiederholung des Versuchs bei 150° C zeigte das gleiche Ergebnis: Zerstörung der Harnstofffunktionalität ohne Aufbau des Imids.

4.3.32 Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2R,4S)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35)



Zu 20 mg (0,069 mmol) Mellithsäure in einem Gemisch aus 1,5 ml Dichlormethan und 1,5 ml THF wurden 71 mg (0,24 mmol) des Amins **55** gegeben und dann 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 60 mg (0,29 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 44 mg (0,36 mmol) DMAP gegeben und dann über Nacht gerührt. Weil nach 24 h ein DC keinen Umsatz zeigte, wurden noch einmal die gleichen Mengen DCC und DMAP zugegeben, 2 weitere ml THF zugegeben und 16 h auf 70° C erhitzt.

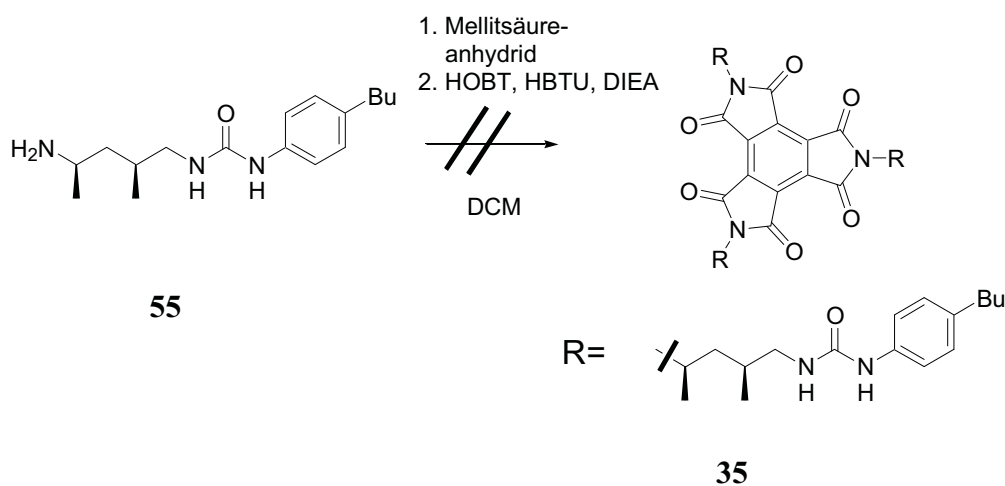
Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Flash, Chloroform:MeOH:Triethylamin = 94:5:1) gereinigt.

Die Aufreinigung erwies sich als sehr schwierig, da diverse Produkte entstanden waren, die sich säulenchromatographisch nicht trennen ließen.

In einer Fraktion, die die Produkte zwischen $R_f = 0,05$ und $0,20$ enthielt, war neben vielen anderen Signalen ein Multiplett bei 4,45 zu erkennen. Dieses ist typisch für das Methylenproton des Kohlenstoffs, der direkt dem Imid-Stickstoff benachbart ist.

Aufgrund der vielen Nebenprodukte, die ebenfalls die Signale des Edukts zeigen, ist höchstens eine sehr geringe Ausbeute des Trisimids zu erwarten und das Produkt wurde verworfen.

4.3.33 Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2R,4S)-5-[3-(4-butylphenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch HOBT/ HBTU-Katalyse



Eine Lösung von 13 mg (0,047 mmol) Mellithsäureanhydrid **50** in 1 ml THF wurde mit 50 mg (0,16 mmol) des Amins **55** versetzt und die dunkelbraune Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Nach dem Entfernen des THF im ÖPV wurde der Rückstand in 1 ml Dichlormethan aufgenommen, 0,2 ml DMF zugegeben, auf 0° C gekühlt und nacheinander 55 mg (0,41 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, gelöst in 0,2 ml DMF, und 53 mg (0,41 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben. Nach 5 min wurden 95 mg (0,25 mmol) O-(Benzotriazol-1'-yl)-1,1,3,3,-teramethyl-uronium-hexafluorophosphat zugegeben und je 2 h bei 0° und bei +5° C gerührt.

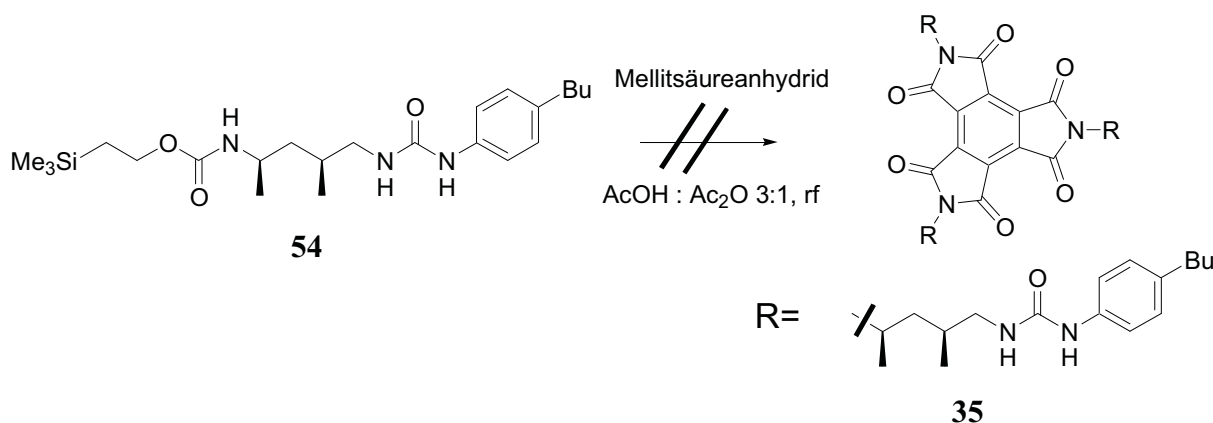
Anschließend wurde die Lösung mit 5 ml Dichlormethan verdünnt, über Watte filtriert, und nacheinander mit je 2 ml ges. wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, und ges.

wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Man erhielt 45 mg eines schwarzen Öls, das NMR-spektroskopisch untersucht wurde.

Das Fehlen des typischen Multipletts des Methinprotons (^1H -NMR-Spektrum), das an das Kohlenstoffatom neben dem Imid-Amin gebunden ist, zeigt, daß keine detektierbare Menge an Imid entstanden ist.

4.3.34 Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2R,4S)-5-[3-(4-butylphenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch saure Katalyse



Zu 29 mg (0,10 mmol) Mellithsäureanhydrid wurden 152 mg (0,350 mmol) des Teocgeschützten Amins **54** gegeben und dann 2,0 ml Eisessig und 0,7 ml Essigsäureanhydrid zugegeben.

Die Mischung wurde 16 h am Rückfluß zum Sieden erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Essigsäure und Essigsäureanhydrid wurden im ÖPV entfernt, der schwarze Rückstand mit 3 ml ges. wäßriger Natriumcarbonat-Lösung versetzt, und die Mischung dann dreimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 ml ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

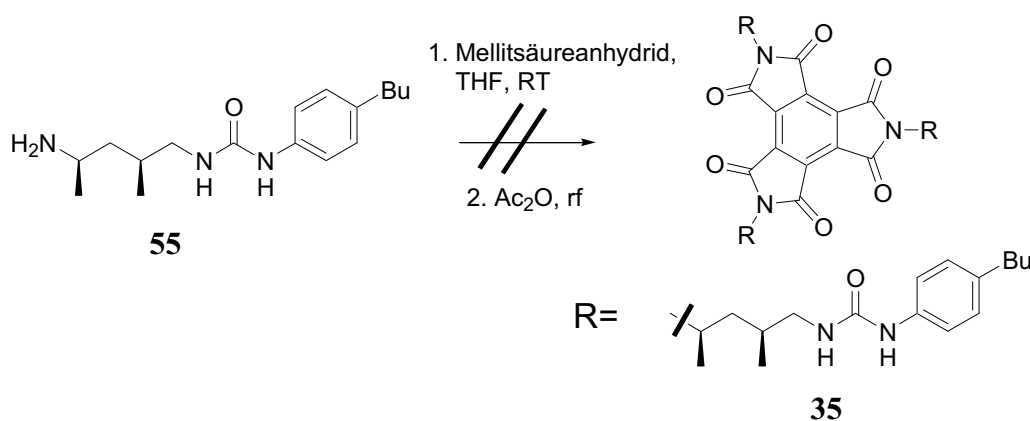
Ein ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte das zu erwartende Multiplett des Methinprotons nächst der Imidgruppe.

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mittels einer Gradientensäule getrennt.

Dabei ließ sich das Produkt, das neben dem ‚Imid-Multiplett‘ auch die charakteristischen Signale der Seitenarme enthielt, und das Produkt, das das Signal des 1,4-disubstituierten Aromaten enthielt, von einander trennen.

Somit ist die Seitenkette wahrscheinlich an der Harnstofffunktion gespalten worden.

4.3.35 Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2R,4S)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35) durch Aktivierung mit Essigsäureanhydrid



Zu einer Lösung von 29 mg (0,10 mmol) Mellithsäureanhydrid in 1,5 ml THF wurde eine Lösung von 120 mg (0,350 mmol) des Amins **55** gegeben und 15 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im ÖPV entfernt, der Rückstand mit 2 ml Essigsäureanhydrid gemischt und 94 mg (1,1 mmol) trockenes Natriumacetat zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde 16 h am Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der größte Teil des Lösungsmittels wurde bei 50° C im ÖPV entfernt und zum dunkelbraunen Rückstand 3 ml ges. wäßrige Natriumcarbonat-Lösung gegeben. Die Mischung wurde anschließend dreimal mit je 15 ml Chloroform extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15 ml ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

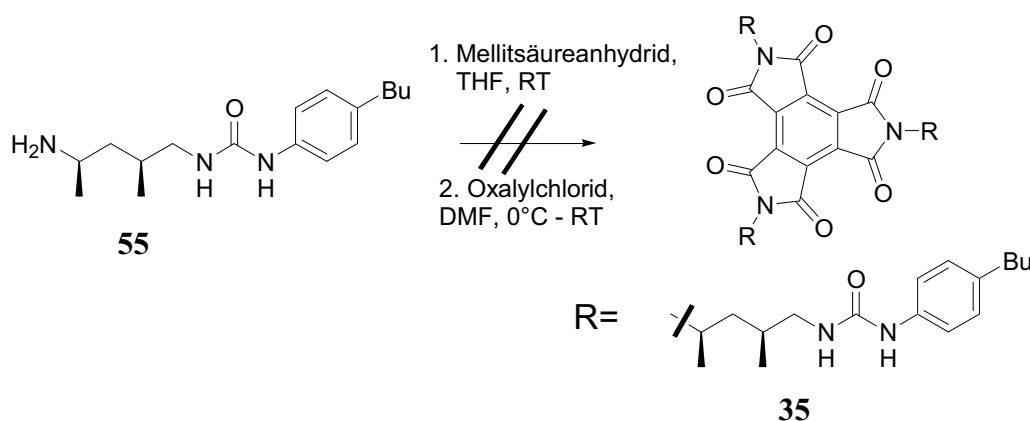
Ein ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte das zu erwartende Multiplett des Methinprotons nächst der Imidgruppe.

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mittels einer Gradientensäule getrennt.

Auch hier zeigte sich, daß die Signale des Imids und der Kette von einem anderen Produkt stammten als die, die den Aromaten trug, der Mit der Harnstofffunktion eingeführt worden war.

Somit ist die Seitenkette wahrscheinlich wiederum an der Harnstofffunktion gespalten worden.

4.3.36 Versuch der Synthese von N,N',N'' Tris((2R,4S)-5-[3-(4-butyl-phenyl)-ureido]-4-methyl-pent-2-yl))-mellithsäuretrisimid (35)



Zu einer Lösung von 23 mg (0,080 mmol) Mellithsäureanhydrid in 1,5 ml THF wurde eine Lösung von 81 mg (0,28 mmol) des Amins **55** gegeben und 15 h gerührt.

Anschließend wurde die Lösung auf 0°C gekühlt und unter Rühren nacheinander 61 mg (0,48 mmol) Oxalylchlorid und 1 Tropfen DMF zugetropft, wonach eine leichte Gasentwicklung zu erkennen war.

Nach 30 min Rühren bei 0° C wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 4 h gerührt.

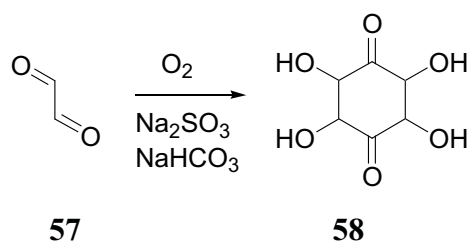
Zu der dunkelbraunen Lösung wurden 10 ml ges. wäßrige Natriumcarbonat-Lösung gegeben.

Die Mischung wurde anschließend dreimal mit je 15 ml Chloroform extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15 ml ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ein ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte nicht das zu erwartende Multiplett des Methinprotons nächst der Imidgruppe.

Da das Produkt offenbar nicht entstanden war, wurde auf eine weitere Aufarbeitung oder Aufreinigung verzichtet.

4.3.37 Synthese von 2,3,5,6-Tetrahydroxy-cyclohexan-1,4-dion (58) ^[83, 84]

In einem 4-l-Dreihalskolben mit einem Glasrohr ($\varnothing$ 10 mm), das ca. 1 cm über dem Kolbenboden endete, einem Thermometer sowie einem Absaugstück auf einem Kühler wurden 563 g (4,46 mol) wasserfreies Natriumsufit und 211 g (2,52 mol) Natriumhydrogencarbonat in 2,5 l Wasser gelöst und auf 40° C Innentemperatur erhitzt. Dazu wurden 254 g (4,38 mol) Glyoxal, als kommerziell erhältliche Lösung, gegeben und mittels einer Membranpumpe große Mengen Luft durch die Lösung gezogen.

Die Lösung wurde innerhalb einer Stunde auf 80-85° C erwärmt, wobei sie sich dunkelgrün färbte und ein dunkelgrüner Feststoff ausfiel. Danach wurde das Durchleiten von Luft gestoppt, die Lösung 30 min so erhitzt, daß sie leicht siedete.

Anschließend wurde sie auf 50° C abgekühlt und der ausgefallenen Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde nacheinander mit je 70 ml kalter 15%iger wäßriger Natriumchlorid-Lösung, einer kalten Mischung aus Methanol und Wasser (1:1) und kaltem Methanol gewaschen.

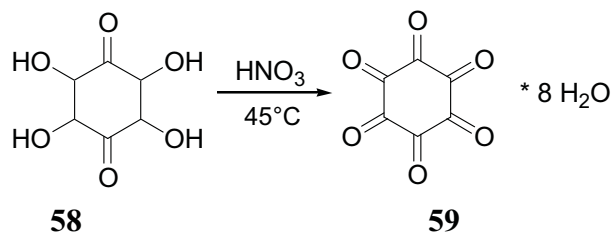
Das entstandene Dinatriumsalz wurde in 300 ml 2N Salzsäure gelöst und kurz zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde dann auf 0° C gekühlt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Nach dem Waschen mit 50 ml kaltem Wasser und Trocknen erhielt man 20,2 g (11,5 mmol, 7,8 % d. Th.) des Produktes **58** als dunkelgrüne Kristalle.

Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung für die weitere Synthese eingesetzt.

Schmp.: kein Schmelzen und keine Zersetzung des Produktes bis 250° C

Die Tatsache, daß der Schmelzpunkt über 250° C liegt, und die ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein^[83, 84].

4.3.38 Synthese von Hexaoxocyclohexan-octahydrat (**59**) ^[83, 84]



Zu 300 ml 25 %iger Salpetersäure wurden unter starken Rühren portionsweise 20,0 g (114 mmol) 2,3,5,6-Tetrahydroxy-cyclohexan-1,4-dion **58** gegeben; dabei wurde die Temperatur der heftigen Reaktion mittels eines Eisbades auf 40-50° C gehalten.

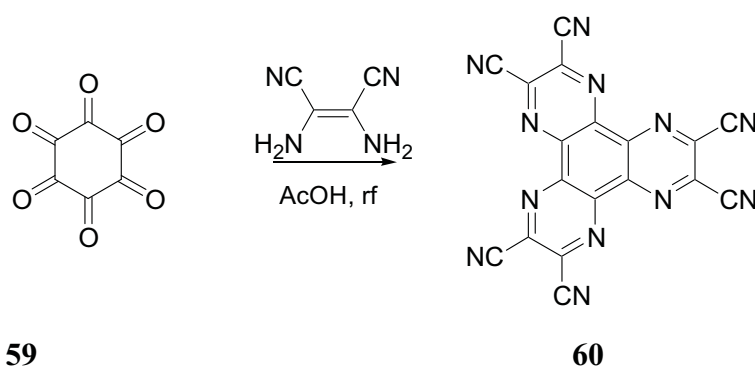
Nach Ende der Zugabe wurde 1 h bei 45° C gerührt und die klare gelbe Lösung dann auf 5° C abgekühlt. Dabei fielen farblose Kristalle aus, die abfiltriert und dann dreimal mit je 50 ml kaltem Wasser gewaschen wurden.

Man erhielt 20,3 g (85,5 mmol, 75% d. Th.) farbloser Kristalle des Hexaoxocyclohexan-octahydrat **59**.

Schmp.: 93-94° C

Der Schmelzpunkt entspricht der Literatur^[83].

4.3.39 Synthese von Hexaazatriphenylenhexacarbonitril (**60**) ^[83, 84]



Eine Mischung von 9,5 g (30 mmol) Hexaoxocyclohexan-octahydrat **59** und 24,7 g (229 mmol) Diaminomaleinsäuredinitril in 1,14 l Eisessig suspendiert und dann 2 h am Rückfluß gekocht, wobei sich das Reaktionsgemisch schwarz färbte.

Die noch heiße Lösung wurde filtriert, der erhaltene Feststoff dreimal mit je 150 ml heißem Eisessig gewaschen und anschließend bei 150° C im ÖPV getrocknet.

Man erhielt 9,8 g (25 mmol, 83% d. Th.) des Hexanitrls **60** als einen braunen Feststoff.

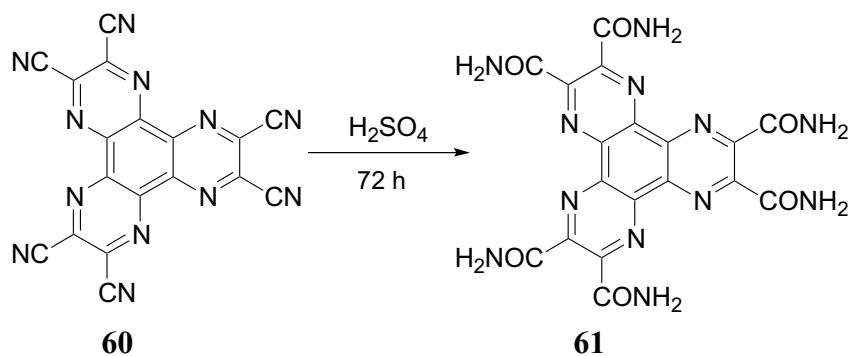
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO):

$\delta = 114,5(\text{b}), 135,7, 142,6$.

Schmp.: kein Schmelzen und keine Zersetzung des Produktes bis 250° C

Die Tatsache, daß der Schmelzpunkt über 250° C liegt, und die ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein^[83, 84].

4.3.40 Synthese von Hexaazatriphenylenhexacarboxamid (61) ^[83, 84]



Eine Lösung von 9,8 g (26 mmol) des Hexanitrids **60** wurde in 200 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und 72 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde die Lösung vorsichtig unter Rühren in 5 l Eiswasser gegeben, wobei ein Feststoff ausfiel, der durch Filtrieren abgetrennt und dann dreimal mit je 200 ml Wasser und dreimal mit je 200 ml Aceton gewaschen wurde. Nach dem Trocknen bei 100° C im ÖPV erhielt man 11,2 g (23 mmol, 89 % d. Th.) des Hexaamids **61** als einen schwarzen Feststoff.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

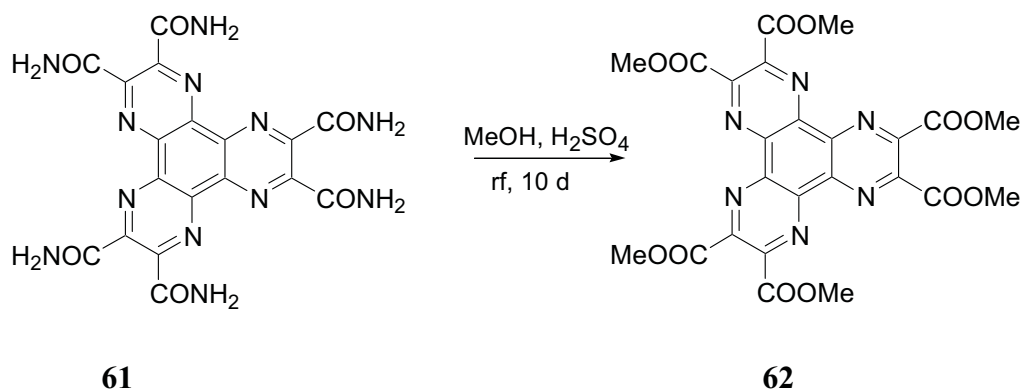
$\delta = 142,1, 143,2, 167,3$.

Schmp.: kein Schmelzen und keine Zersetzung des Produktes bis 250° C

Die Tatsache, daß der Schmelzpunkt über 250° C liegt, und die ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein^[83, 84].

4.3.41 Synthese von Hexaazatriphenylhexacarbonsäuremethylester

(62) ^[83, 84]



Eine Suspension von 13,6 g (27,6 mmol) des Hexaamids **61** in einem Gemisch aus 500 ml Methanol und 24 ml konzentrierter Schwefelsäure wurde 10 d am Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde die bräunlich-gelbe Suspension filtriert, der gewonnene Feststoff dreimal mit je 100 ml Methanol gewaschen und das Produkt im ÖPV getrocknet.

Man erhielt 11,7 g (19,9 mmol, 72 % d. Th.) des Hexamethylesters als braunen Feststoffs.

Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung weiter für die Synthese eingesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, Acetonitril-d₃):

δ = 4,14 (s).

¹³C-NMR (75 MHz, Acetonitril-d₃):

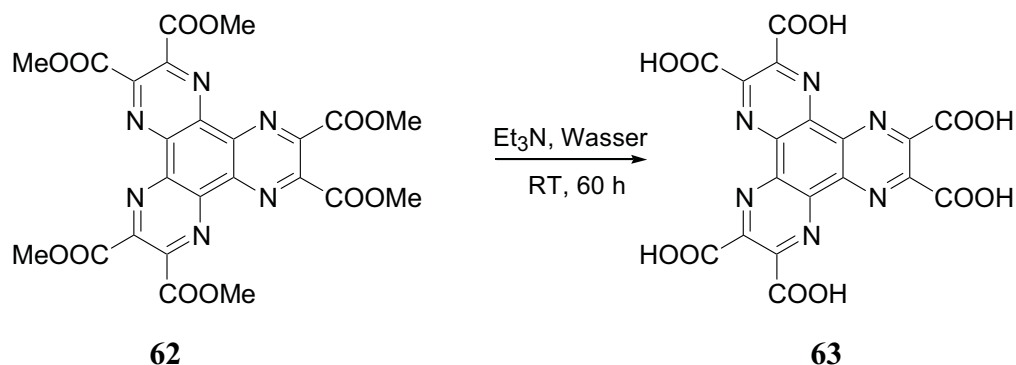
δ = 54,6(6C), 143,1(6C), 147,3(6C).

Das Signal der Carbonylgruppen wurde aufgrund der geringen Löslichkeit des Produkts in Acetonitril und der daraus resultierenden geringen Konzentration nicht detektiert.

Schmp.: kein Schmelzen und keine Zersetzung des Produktes bis 250° C

Die Tatsache, daß der Schmelzpunkt über 250° C liegt, und die ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein^[83, 84].

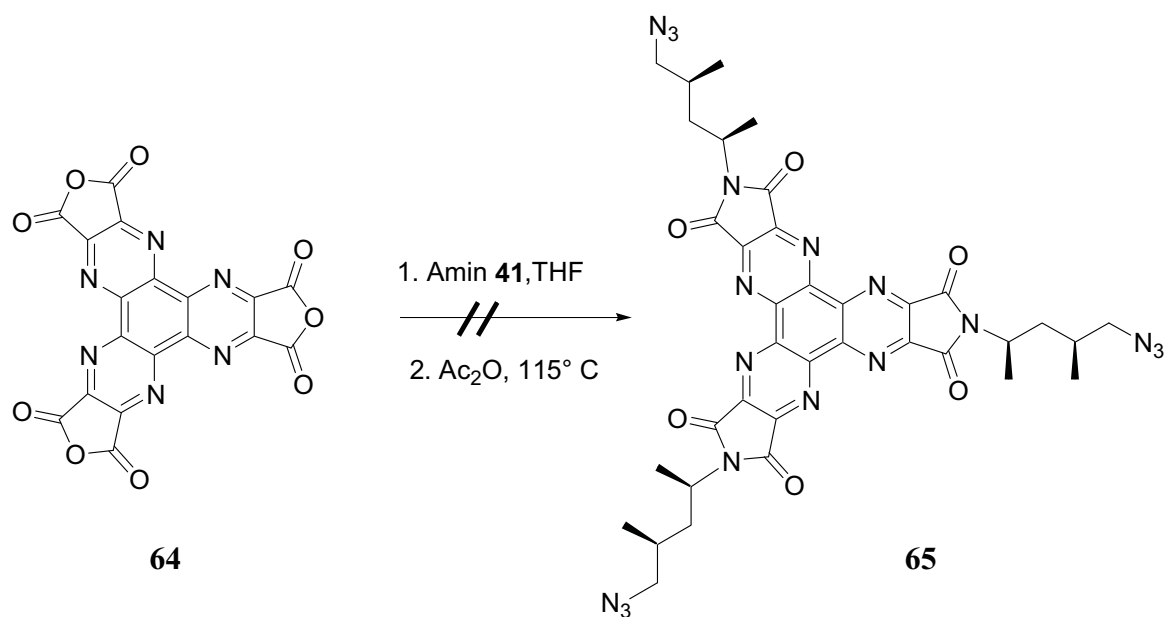
4.3.42 Synthese von Hexaazatriphenylenhexacarbonsäure (**63**) ^[83, 84]



(64) [83]

Die Tatsache, daß der Schmelzpunkt über 300° C liegt, und die IR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein^[83].

4.3.44 Versuch der Synthese von N, N', N''-tris[1*R*,3*S*-Dimethyl-4-azido-but-1-yl]-Hexaazatriphenylenhexacarbonsäuretrisimid (**65**)



Zu einer Suspension von 100 mg (0,225 mmol) HAT-anhydrid **64** in 1 ml THF wurde eine Lösung von 112 mg (0,788 mmol) des Amins **41** in 1 ml THF gegeben und über Nacht gerührt. Am nächsten Morgen wurde das Lösungsmittel im ÖPV entfernt, der Rückstand mit 3 ml Essigsäureanhydrid gemischt und 65 mg (7,0 mmol) trockenes Natriumacetat zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h auf 115°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt und Essigsäure sowie Essigsäureanhydrid bei 50° C im ÖPV entfernt. Anschließend wurden 3 ml ges. wäßrige Natriumcarbonat-Lösung zugegeben, und diese dann dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 15 ml ges. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde flash-chromatographisch (Pentan:Diethylether 3:1) gereinigt.

Obwohl ein ^1H -NMR des Rohprodukts zeigte, daß zumindest teilweise Imidfunktionen entstanden waren, gelang es nicht, ein sauberes Produkt zu erhalten.

Aus diesem Grund wurden die Produkte verworfen.

5. Anhang

5.1 Liste der Abkürzungen

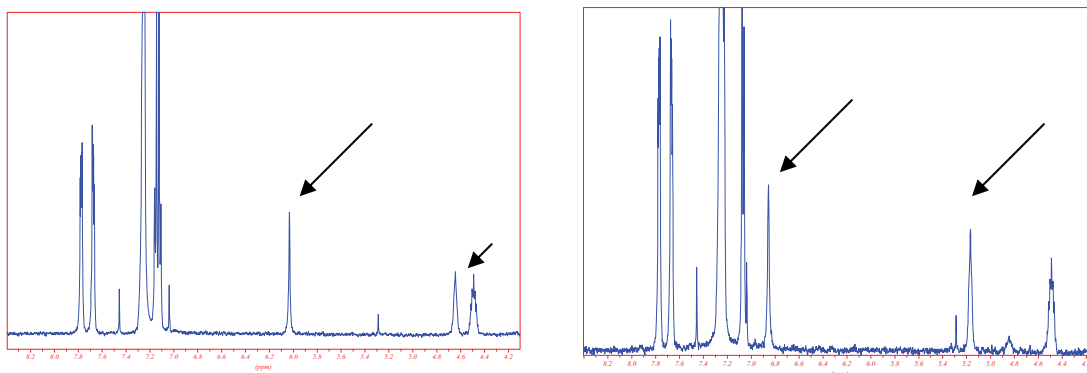
Bu	Butyl
DCM	Dichlormethan
DMAP	(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DIAD	Di- <i>iso</i> -propyl-azodicarboxylat
DPPA	Diphenyl-azidophosphat
Et	Ethyl
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektroskopie
Lit.	Literatur
Me	Methyl
MPV	Membranpumpenvakuum
NMR	Magnetische Kernresonanz
ÖPV	Ölpumpenvakuum
Ph	Phenyl
PMHS	Polymethylhydrosiloxan
R _f	Retentionsfaktor
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TMS	Trimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonyl
vgl.	vergleiche
WW	Wechselwirkung

5.2 NMR-Titrationen

5.2.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Alle Bindungsstudien wurden NMR-spektroskopisch bei 300 K durchgeführt. Hierbei untersuchte man an einem AMX-500 Spektrometer der Firma Bruker bei einer Meßfrequenz von 500 MHz den Kern ^1H .

Dabei wurde die Änderung der chemischen Verschiebung bestimmter Protonen-Signale beobachtet, die als Sonde für das Verhältnis von freiem Wirt und Wirt-Gast-Komplex dienten (s. Kapitel 3.4.2.1.3).



Beispiel einer Titration: Änderung der chemischen Verschiebung zweier N-H-Protonen-Signale

Das in den Bindungsstudien verwendete **Lösungsmittel** Chloroform- d_1 wurde von den Firmen ALDRICH bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Es wies einen Deuterierungsgrad $\geq 99.6\%$ auf.

Die **Tetrabutylammoniumsalze** der untersuchten Anionen wurden von den Firmen ALDRICH und MERCK bezogen und wiesen eine Reinheit von $\geq 98\%$ auf. Sie wurden ebenfalls ohne weitere Reinigung verwendet.

Zur Auswertung wurde der NMR-Titrations wurde die folgende **Computerprogramme** eingesetzt.

Microsoft® Excel2000 und SigmaPlot2000, jeweils in Verbindung mit speziell implementierten Routinen zur iterativen Bestimmung von 1:1-Komplexkonstanten

5.2.2 Durchführung

Bei einer NMR-Titration ging man von einer Rezeptorprobe der Konzentration $[Wirt]_{Probe\ ini}$ sowie des Volumens $V_{Probe\ ini}$ aus und gab sukzessive das angegebene Volumen einer Gastlösung der Konzentration $[Gast]_{Stamm}$ zu.

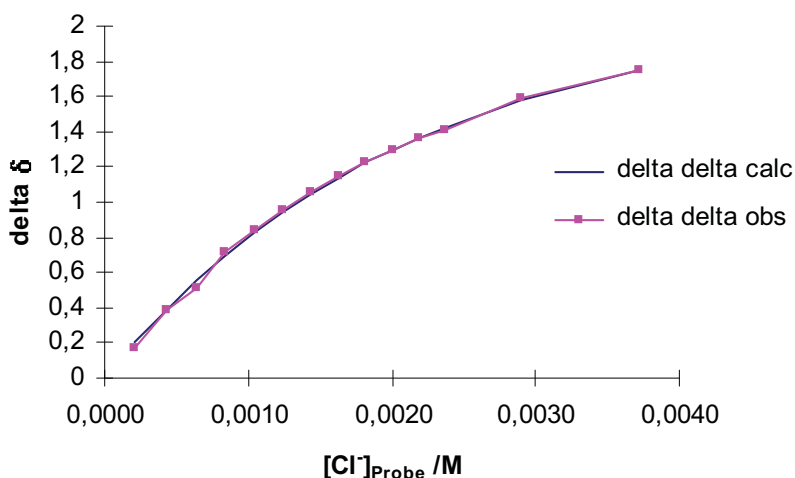
Aus den erhaltenen Werten für die Änderung der chemischen Verschiebung des Wirts $\Delta\delta$ in Abhängigkeit von der Gastkonzentration in der Probe konnte im Anschluß mit Hilfe der oben genannten Software die 1:1-Bindungskonstante K_{ass} des untersuchten Komplexes bestimmt werden.

In mehreren Fällen konnten eine oder mehrere Sonden nicht zur Bindungskonstanten-Ermittlung genutzt werden. Die Ursache hierfür lag entweder in einer zu kleinen Änderung der chemischen Verschiebung ($\Delta\delta < 0.05$) oder in Signal-Überlagerungen.

5.2.3. Ergebnisse

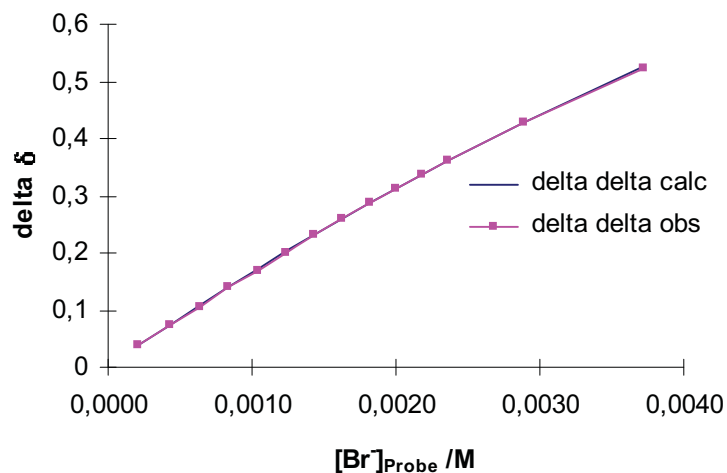
5.2.3.1 Monoharnstoff 33

5.2.3.1.1 NBu_4Cl



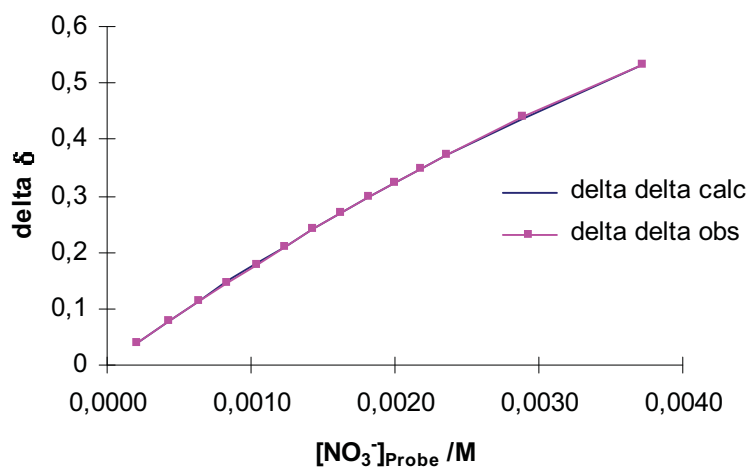
Lösungsmittel	$CDCl_3$
$V_{Probe\ ini}/\mu L$	600
$[Wirt]_{Probe\ ini}/mM$	1.05
$[Gast]_{Stamm}/mM$	26.04
Σ zugegebene Gastlösung/ μL	5,10,15,20,25, 30,35,40,45, 50,55,60,75,100

$K_{ass\ 1:1}/M^{-1}$ (Std.Err/ M^{-1}), Sonde	624 (± 42), $N-H^u$	641 (± 36), $C-H^u$
--	----------------------------------	---------------------------

5.2.3.1.2 NBu_4Br 

Lösungsmittel	CDCl_3
$V_{\text{Probe ini}} / \mu\text{L}$	600
$[\text{Wirt}]_{\text{Probe ini}} / \text{mM}$	1.05
$[\text{Gast}]_{\text{Stamm}} / \text{mM}$	26.04
Σ zugegebene	5,10,15,20,25,
Gastlösung/ μL	30,35,40,45, 50,55,60,75,100

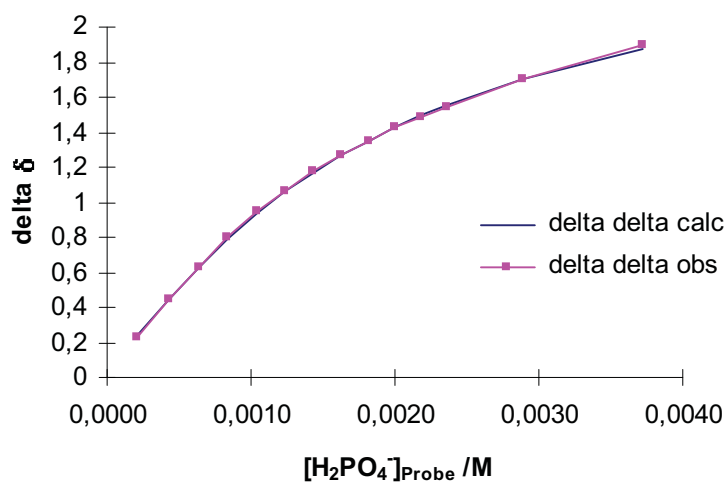
$K_{\text{ass 1:1}} / \text{M}^{-1}$ (Std.Err/ M^{-1}), Son- de	79 ($\pm 2,8$), N-H^u
--	---

5.2.3.1.3 NBu_4NO_3 

Lösungsmittel	CDCl_3
$V_{\text{Probe ini}} / \mu\text{L}$	600
$[\text{Wirt}]_{\text{Probe ini}} / \text{mM}$	1.05
$[\text{Gast}]_{\text{Stamm}} / \text{mM}$	26.04
Σ zugegebene	5,10,15,20,25,
Gastlösung/ μL	30,35,40,45, 50,55,60,75,100

$K_{\text{ass 1:1}} / \text{M}^{-1}$ (Std.Err/ M^{-1}), Son- de	103 ($\pm 1,5$), N-H^u
--	--

5.2.3.1.4 $\text{NBu}_4\text{H}_2\text{PO}_4$

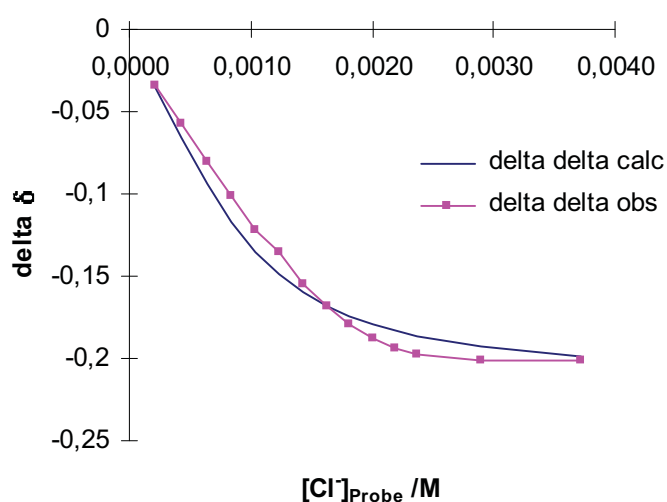


Lösungsmittel	CDCl_3
$V_{\text{Probe ini}} / \mu\text{L}$	600
$[\text{Wirt}]_{\text{Probe ini}} / \text{mM}$	1.05
$[\text{Gast}]_{\text{Stamm}} / \text{mM}$	26.04
Σ zugegebene	5,10,15,20,25,
Gastlösung/ μL	30,35,40,45, 50,55,60,75,100

$K_{\text{ass 1:1}} / \text{M}^{-1}$ (Std.Err/ M^{-1}), Son- de	803 (± 24), N-H^u
--	---

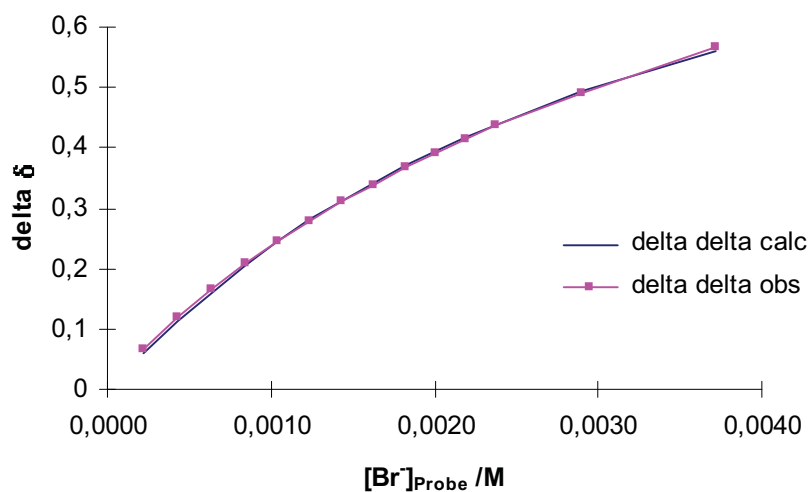
5.2.3.2 Bisharnstoff 34

5.2.3.2.1 NBu_4Cl



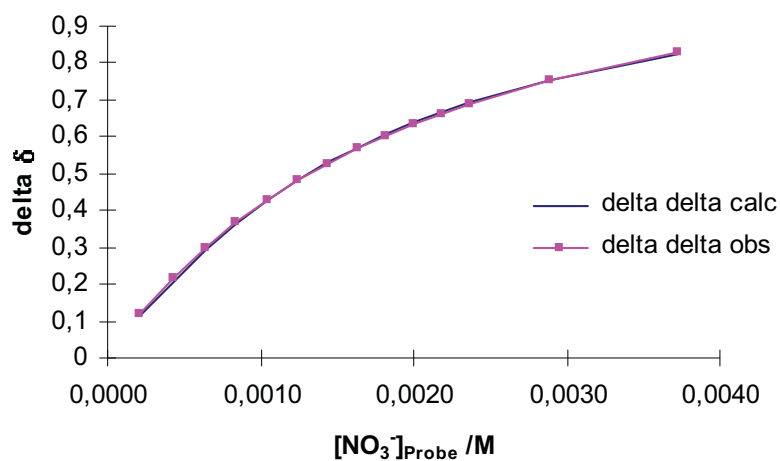
Lösungsmittel	CDCl_3
$V_{\text{Probe ini}} / \mu\text{L}$	600
$[\text{Wirt}]_{\text{Probe ini}} / \text{mM}$	1.05
$[\text{Gast}]_{\text{Stamm}} / \text{mM}$	26.04
Σ zugegebene	5,10,15,20,25,
Gastlösung/ μL	30,35,40,45, 50,55,60,75,100

$K_{\text{ass 1:1}} / \text{M}^{-1}$ (Std.Err/ M^{-1}), Sonde	Nicht bestimmbar (variable Komplexstöchiometrie), N-H ^u
--	--

5.2.3.2.2 NBu_4Br 

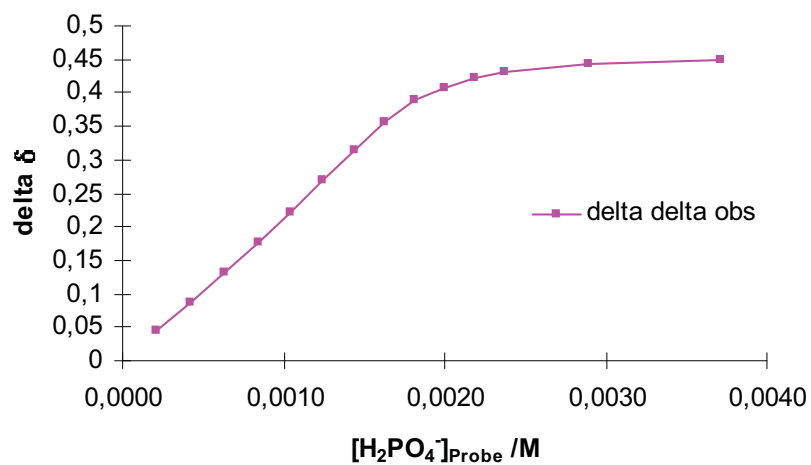
Lösungsmittel	CDCl_3
$V_{\text{Probe ini}} / \mu\text{L}$	600
$[\text{Wirt}]_{\text{Probe ini}} / \text{mM}$	1.05
$[\text{Gast}]_{\text{Stamm}} / \text{mM}$	26.04
Σ zugegebene	5,10,15,20,25,
Gastlösung/ μL	30,35,40,45, 50,55,60,75,100

$K_{\text{ass 1:1}} / \text{M}^{-1}$ (Std.Err/ M^{-1}), Sonde	426 (± 20), N-H^u
---	---

5.2.3.2.3 NBu_4NO_3 

Lösungsmittel	CDCl_3
$V_{\text{Probe ini}} / \mu\text{L}$	600
$[\text{Wirt}]_{\text{Probe ini}} / \text{mM}$	1.05
$[\text{Gast}]_{\text{Stamm}} / \text{mM}$	26.04
Σ zugegebene	5,10,15,20,25,
Gastlösung/ μL	30,35,40,45, 50,55,60,75,100

$K_{\text{ass 1:1}} / \text{M}^{-1}$ (Std.Err/ M^{-1}), Sonde	982 (± 52), N-H^u
---	---

5.2.3.2.4 $\text{NBu}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 

Lösungsmittel	CDCl_3
$V_{\text{Probe ini}} / \mu\text{L}$	600
$[\text{Wirt}]_{\text{Probe ini}} / \text{mM}$	1.05
$[\text{Gast}]_{\text{Stamm}} / \text{mM}$	26.04
Σ zugegebene	5,10,15,20,25,
Gastlösung/ μL	30,35,40,45, 50,55,60,75,100

$K_{\text{ass } 1:1} / \text{M}^{-1}$ (Std.Err/ M^{-1}), Sonde	Ca. 65000 , (1:2-Komplex) C-H^{d}
--	--

6. Literatur

1. H. Kubinyi, H.-J. Böhm, G. Klebe, *Wirkstoffdesign*. 1996: Spektrum Akademischer Verlag.
2. E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**, 27, 2985-2993.
3. H. Kubinyi, *Pharmazie in unserer Zeit*, **1994**, 23, 158.
4. S.L. Schreiber, D.T. Hung, J.B. Nerenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 11054, zit. Lit.
5. R.W. Hoffmann, *Angew. Chemie*, **1992**, 104, 1147.
6. R.W. Hoffmann, R. Göttlich, B.C. Kahrs, J. Krüger, *Chem. Commun.*, **1997**, 247.
7. L. Colombo, G. Zerbi, *J. Chem. Phys.*, **1980**, 73, 2013.
8. J. Wiberg, M.A. Murcko, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8029.
9. K. Menzel, Diss. Marburg/Lahn **2001**.
10. B.W. Gung, M.A. Wolf, Z. Zhu, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3350.
11. F. Johnson, *Chem. Rev.*, **1968**, 68, 375.
12. R.W. Hoffmann, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1841.
13. Hoffmann, R.W., J.L. Broecker, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5006.
14. K.B. Wiberg, L.E. Laiding, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5935.
15. S. Tsuzuki, L. Schäfer, H. Goto, E.D. Jemmis, H. Hosoya, K. Siam, K. Tanabe, E. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 4665.
16. C.A. Kingsbury, *J. Chem. Ed.*, **1979**, 56, 431.
17. P.W. Smith, W.C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 7917.
18. Stenkamp, D., Diss. Marburg/Lahn **1998**.
19. R.J.P. Williams, *Angew. Chemie*, **1977**, 89, 805.
20. U. Schopfer, *Funktionalisierte Alkanketten als Peptidmimetika*. 1997, Marburg.
21. E. Kleinpeter, R. Meusinger, Ch. Duschek, R. Borsdorf, *Magn. Res. Chem.*, **1987**, 25, 990.
22. M. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caulfield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comp. Chem.*, **1990**, 11, 440.
23. N.L. Allinger, J.-H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8566 und 8576.
24. N.L. Allinger, Y. H. Yuh, J.-H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8552.
25. M. Lipton, W. C. Still, *J. Comp. Chem.*, **1988**, 9, 343.
26. P. Reiß, *Untersuchungen zum Einsatz von Cyclohexanringen als Induktorguppe für die Konformation flexibler Moleküle*. 1998: Diplomarbeit, Marburg/Lahn.

27. D. Seebach, Ch. Schregenberger, *Liebigs Ann. Chem*, **1986**, 2081-2103.
28. P. Mohr, N. Waespe-Sarcevic, and C. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 2501.
29. K.P. Shelly, L. Weiler, *Can. J. Chem.*, **1988**, 66, 1359.
30. K. Ruhl, *Z. Naturf.*, **1949**, 4b, 199.
31. D. Hoch, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, **1954**, 37, 397.
32. K. Auwers, J.F. Thorpe, *Liebigs Ann.*, **1895**, 285, 310.
33. N.L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc*, **1959**, 81, 232.
34. C. Bolm, A. Gerlach, Ch.L. Dinter, *Synlett*, **1999**, 2, 195.
35. F. Hettche, Diss. Marburg/Lahn **2001**.
36. R.W. Hoffmann, et al., *Chem. Ber.*, **1982**, 115, 2357.
37. T.M. Willson, P. Kocienski et al., *Tet.*, **1990**, 46, 1767.
38. N.J. Turner, J.A. Ctosby, J.S. Parrat, *Tet.: Asymm.*, **1992**, 3, 1547.
39. D.R. Bundle, H.-P. Wessel, T. Iversen, *J.C.S. Perkin I*, **1985**, 2247.
40. F.W. Jackson, A. Armstrong et al., *Tet. Lett.*, **1988**, 29, 2483.
41. A. Schuemacher, Diss. Philipps-Universität Marburg **2000**.
42. A. Merz, *Angew. Chemie*, **1973**, 85, 868-869.
43. M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*. Vol. 14. 1989, New York: John Wiley and Sons. 191.
44. A.G. Myers, B.H. Yang et al., *J. Am. Chem. Soc*, **1997**, 119, 6496.
45. R.W. Hoffmann, unveröff. Ergebnisse.
46. T. Imamoto, *Comp. Org. Synth.* Vol. I, 231.
47. V. Dimitrov, K. Kostova, M. Genov., *Tet. Lett.*, **1996**, 37, 6787.
48. F.A. Carey, H.S. Tremper, *J. Org. Chem*, **1971**, 36, 758.
49. B. Ganem, J.E. Wrobel, *Tet. Lett.*, **1981**, 22, 3447.
50. S. Berger, *J. Magn. Reson.*, **1989**, 81, 561.
51. G.H. Posner, D.J. Brunelle, L. Sinoway, *Synthesis*, **1974**, 662.
52. H.H. Gibbs, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc*, **1957**, 79, 170.
53. P. Knochel, A.E. Jensen, *J. Org. Chem*, **2002**, 67, 79.
54. L.G. Lange III, J.F. Riordan, and B.L. Vallee, *Biochemistry*, **1974**, 13, 4361.
55. J.R. Riordan, *Annu. Rev. Physiol.*, **1993**, 609.
56. M.J. Welsh, A.E. Smith, *Cell*, **1993**, 73, 1251.
57. J.L. Sessler, et al., *Mukoviszidose Übersicht*, in *The supramolecular chemistry of anions*, A. Bianchi, K. Bowman-James, and E. Garcia-España, Editors. 1997, Wiley-VCH: New York. p. 363.

58. F.S. Collins, *Science*, **1992**, 256, 774.
59. H.-J. Schneider, Werner, F., *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 465-478.
60. A.P. Davis, J.J. Perry, and R.P. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 1793.
61. K. Choi, A.D. Hamilton, *Angew. Chem.*, **2001**, 113, 4030.
62. H. Kesser, *Angew. Chemie*, **1982**, 94, 509.
63. J.L. Broeker, R.W. Hoffmann, and K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5006.
64. H. Furuta, K. Furuta, and J.L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 4706.
65. I. Tabushi, Y. Kobuke, and J.-i. Imuta, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 6152.
66. I. Spasojevic, A.L. Crumbliss, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1998**, 4021.
67. T. Li, F. Diederich, *J. Org. Chem*, **1992**, 57, 3449.
68. P.A. Smith, *Org. React.*, **1946**, 3, 337.
69. S. Chandrasekhar, L. Chandraiah, Ch. Raji Reddy, M. Venkat Reddy, *Chem. Lett.*, **2000**, 780.
70. H. Meyer, K. Steiner, *Chem. Ber.*, **1930**, 63, 2010.
71. H. Meyer, H. Raudnitz, *Chem. Ber.*, **1913**, 46, 813.
72. G.A. Adamson, C.W. Rees, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1996**(1996), 1535.
73. D.G. Hamilton, K.A.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 6453.
74. S. Baskaran, P. Ganapati Reddy, G.D. Kishore Kumar, *Tet. Lett.*, **2000**, 41, 9149.
75. X. Wu, et.al., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6279.
76. J. Vilarrasa, I. Bosch, A.M. Costa, M. Martín, F. Urpí, *Org. Lett.*, **1999**, 2, 397-399.
77. Autorenkollektiv, *Organikum*. 16. Aufl. ed. 1986.
78. E. Schroeter, *Liebigs Ann.*, **1909**, 367, 158.
79. T. Proctor, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2312.
80. C. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 2464.
81. J. Jones, *The Chemical Synthesis of Peptides*. Vol. 23. 1994, Oxford: Oxford University.
82. U. Koert, A. Schrey, A. Vescovi, A. Knoll, C. Rickert, *Angew. Chemie*, **2000**, 112, 928.
83. A.W. Czarnik, K. Kanakarajan, *J. Org. Chem*, **1986**, 51, 5241.
84. A.W. Czarnik, J.T. Rademacher, K. Kanakarajan, *Synthesis*, **1993**, 378.
85. Z. Szabo, J. Marton, and S. Hosztafi, *Magn. Res. Chem*, **1995**, 33, 913.
86. A.A. van Beuzekom, F.A.A.M. de Leeuw, and C. Altona, *Magn. Res. Chem*, **1990**, 28, 1990.
87. G. Zhu, D. Live, and A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 8370.

-
88. M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, **1959**, 30, 11.
 89. M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2870.
 90. R.W. Hoffmann, F. Caturla, M.A. Lazaro, E. Framery, M.C. Bernabeu, I. Valacogne, C.A.G.N. Montalbetti, *New J. Chem.*, **2000**, 24, 187.
 91. P. Job, *Ann. Chim.*, **1928**, 9, 113.
 92. K.A. Connors, *Binding constants*, ed. K.A. Connors. 1987, New York: Wiley Interscience. 24.
 93. M.T. Blanda, J.H. Horner, and N. M., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4626.
 94. L. Fielding, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6151.
 95. C. Wilcox, in *Frontiers in supramolecular organic chemistry and photochemistry*, H.-J. Schneider and H. Dürr, Editors. 1991, VCH: Weinheim. p. 123.
 96. R. Shukla, T. Kida, and B.D. Smith, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3099.
 97. SigmaPlot2000, © SPSS incl. 2000.
 98. Excel2000, M., © Microsoft Corporation. 1999.
 99. J. Suffert, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 509.
 100. W.C. Still, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923.
 101. H.E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7512.
 102. J.A. Robinson, U.C. Dyer., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1988**, 53.
 103. F. Hettche, Diplomarbeit, Marburg **1998**.
 104. R.W. Hoffmann, H.-J. Zeiß, W. Ladner, S. Tabche, *Chem. Ber.*, **1982**, 115, 2357.
 105. T. Ravindranathan, R.B. Menon, M.A. Kumar, *Tet. Lett.*, **1987**, 28, 5313.

