

Institut für Chemie
Arbeitsgruppe Prof. Dr. Pablo Wessig

Untersuchung zur Synthese und Eigenschaften von komplexen Oligospiroketalen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
„doctor rerum naturalium“
(Dr. rer. nat.)
in der Wissenschaftsdisziplin „Organische Chemie“

eingereicht an der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Potsdam

von Roswitha Merkel

Potsdam, 2014

Dieses Werk ist unter einem Creative Commons Lizenzvertrag lizenziert:
Namensnennung – Weitergabe unter gleichen Bedingungen 4.0 International
Um die Bedingungen der Lizenz einzusehen, folgen Sie bitte dem Hyperlink:
<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

Online veröffentlicht auf dem
Publikationsserver der Universität Potsdam:
URL <http://opus.kobv.de/ubp/volltexte/2015/7256/>
URN <urn:nbn:de:kobv:517-opus-72561>
<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:kobv:517-opus-72561>

Erklärung:

Ich versichere, dass ich die vorliegende Doktorarbeit im Zeitraum vom 06.2009 bis 07.2014 am Institut für Chemie der Universität Potsdam selbstständig durchgeführt habe und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe. Die Arbeit wurde bisher an keiner anderen Hochschule eingereicht.

Danksagung

Mein Dank gilt:

Herrn Prof. Wessig, für das interessante Thema, das er mir zur Verfügung gestellt hat, für die nette Betreuung der Arbeit, für die stete Unterstützung und dafür, dass er zu jeder Zeit bereit war, fachliche Diskussionen zu führen;

Herrn Prof. Schmidt dafür, dass er sich als Zweitgutachter zur Verfügung gestellt hat;

Herrn Prof. Margaretha für seine Zusage, als Drittgutachter zur Verfügung zu stehen;

den anderen lieben Kollegen und Exkollegen des Arbeitskreises für die gute Motivation und ein nettes Arbeitsklima;

den guten studentischen Hilfskräften (Phillip Bruhns, Marc von Czapiewski, Victoria Latza).

Außerdem gilt mein Dank den Frauen aus dem Arbeitskreis der Analytischen Chemie:

Frau Kritshka für die Messung zahlreicher NMR-Spektren, sowie Frau Dr. Starke und Frau Fürstenberg für die aufgenommen MS-Spektren und die hilfreichen Erläuterungen.

Ebenso möchte ich dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Herrmann der Humboldt-Universität zu Berlin danken, insbesondere Herrn Dr. Müller für die Durchführung und Betreuung der hier aufgeführten biologischen Experimente.

Mein Dank geht außerdem an Herrn Bagdahn und Herrn Kärgell aus dem Arbeitskreis der Anorganischen Chemie der Universität Potsdam von Prof. Taubert für die Aufnahme von TGA und DSC Messungen, die leider unsere Erwartungen nicht bestätigten und hier deshalb nicht aufgeführt sind.

Abstract

Es ist in dieser Arbeit gelungen, starre Oligospiroketal(OSK)-Stäbe als Grundbausteine für komplexe 2D- und 3D-Systeme zu verwenden. Dazu wurde ein difunktionalisierter starrer Stab synthetisiert, der mit seines Gleichen und anderen verzweigten Funktionalisierungseinheiten in Azid-Alkin-Klickreaktionen eingesetzt wurde.

An zwei über Klickreaktion verknüpften OSK-Stäben konnten mittels theoretischer Berechnungen Aussagen über die neuartige Bimodalität der Konformation getroffen werden. Es wurde dafür der Begriff Gelenkstab eingeführt, da die Moleküle um ein Gelenk gedreht sowohl gestreckt als auch geknickt vorliegen können.

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen konnte gezeigt werden, dass nicht nur gezielt große Polymere aus bis zu vier OSK-Stäben synthetisiert werden können, sondern es auch möglich ist, durch gezielte Änderung von Reaktionsbedingungen der Klickreaktion auch Cyclen aus starren OSK-Stäben herzustellen.

Die neu entwickelte Substanzklasse der Gelenkstäbe wurde im Hinblick auf die Steuerung des vorliegenden Gleichgewichts zwischen geknicktem und gestrecktem Gelenkstab hin untersucht. Dafür wurde der Gelenkstab mit Pyrenylresten in terminaler Position versehen. Es wurde durch Fluoreszenzmessungen festgestellt, dass das Gleichgewicht z. B. durch die Temperatur oder die Wahl des Lösungsmittels beeinflussbar ist.

Für vielfache Anwendungen wurde eine vereinfachte Synthesestrategie gefunden, mit der eine beliebige Funktionalisierung in nur einem Syntheseschritt erreicht werden konnte.

Es konnten photoaktive Gelenkstäbe synthetisiert werden, die gezielt zur intramolekularen Dimerisierung geführt werden konnten.

Zusätzlich wurde durch Aminosäuren ein Verknüpfungselement am Ende der Gelenkstäbe gefunden, das eine stereoselektive Synthese von Mehrfachfunktionalisierungen zulässt.

Die Synthese der komplexen Gelenkstäbe wurde als ein neuartiges Gebiet aufgezeigt und bietet ein breites Forschungspotential für weitere Anwendungen z. B. in der Biologie (als molekulare Schalter für Ionentransporte) und in der Materialchemie (als Ladungs- oder Energietransporteure).

Abstract

In this dissertation the use of rigid Oligospiroketal (OSK)-rods as basic model for 2D- and 3D-systems was shown. For that purpose a bifunctionalized rigid rod was synthesized and was used in Azide-Alkine-clickreaction with itself and with other branched functionalized units.

By theoretical calculations a statement about the novel bimodulation of the conformation of two OSK-rods which are linked by a clickreaction could be made. "Articulated rod" was introduced as new term, because the molecules could exist elongated or buckled.

Based on this knowledge it became apparent that not only the size selective synthesis of polymers by using up to four OSK-rods is possible but also cycles with OSK-rods by using different click-reaction conditions can be synthesized.

The newly developed group of "articulated rod" substances was examined regarding the equilibrium between buckled and elongated "articulated rod". That for the articulated rod was functionalized with pyrenyl moieties in terminal position. By fluorescence measurements of these rods it could be shown that the equilibration is influenced by different temperatures and different solvents.

For multiple applications a simplified strategy for synthesis with a wide range of functionalization in only one step of synthesis could be achieved.

Photoactive articulated rods were synthesized, that could be selectively intramolecular dimerized.

Additionally, amino acids were introduced as linker at the end of a articulated rod. By this a stereoselective synthesis of multiple functionaliations is possible.

By the synthesis of complex articulated rods a novel field of research was found. There is a wide potential of research for more applications for example in biology (as molecular switch for transportation of ions) and in materials chemistry (as transporter for charge or energy).

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Zielstellung	4
3. Theoretische Grundlagen.....	6
3.1 Komplexe Makromoleküle	6
3.1.1 Definitionen und Verwendung	6
3.1.2 Makrocyclen	7
3.1.3 Synthesen von Oligomeren.....	8
3.2 [3+2]-Cycloaddition	9
3.2.1 Klick-Chemie	10
3.2.2 Azid-Alkin-Cycloaddition.....	11
3.2.3 Kupferkatalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition (CuAAC)	12
3.2.4 Alternativen zur CuAAC	16
3.3 Photochemie	17
3.3.1 Theoretische Grundlagen zur Spektroskopie.....	17
3.3.2 Photochemie in der Anwendung	19
3.3.3 Photophysik von Pyren.....	20
3.3.4 Photochemie von Anthracen.....	23
3.3.5 Photochemie von Zimtsäure	25
4. Ergebnisse und Diskussion.....	27
4.1 Grundlegende Synthesebausteine und Syntheseoptimierung.....	27
4.1.1 Aufbau eines difunktionalisierten Stabes	27
4.1.2 Building Block Oligomere	32
4.1.3 Bedingungen für die Klick-Reaktion.....	33
4.1.4 Aufbau des Verbindungsstücks	36
4.2 Verhalten triazolverbrückter OSK-Stäbe.....	41
4.2.1 Theoretische Berechnungen	41
4.3 Synthesen von komplexen OSK-Systemen	43
4.3.1 Aufbau von Oligomeren	43
4.3.2 Aufbau von Makrocyclen	45
4.3.3 Synthese eines löslichen Makrocyclus	47
4.4 Vereinfachte Synthese von Gelenkstäben	52
4.4.1 Funktionalisierung an Einzelbausteinen (A)	52
4.4.2 Funktionalisierung am Gelenkstab mit Z-Gruppen in terminaler Position (B).....	57
4.4.3 Funktionalisierung über Acetalisierung am Gelenk (C).....	58
4.4.4 Funktionalisierung am Gelenkstab mit Chloracetyl-Gruppen in terminaler Position (D1-D3)	61
4.5 Anwendung für difunktionalisierte Stäbe.....	66
4.5.1 Mit 1-Pyrenylacetyl funktionalisierter Gelenkstab, Eigenschaften, biologische Anwendungen.....	66

4.5.2 Mit Cinnamoyl funktionalisierter Gelenkstab, unterschiedliche Kupplungen am Gelenkstab und Bestrahlung.....	78
4.5.3 Mit 9-Anthrylacetyl funktionalisierter Gelenkstab, Bestrahlung.....	84
4.5.4 Verknüpfter mit 9-Anthrylacetyl und Histidin funktionalisierter Gelenkstab, Ionenkomplexierung.....	86
4.5.5 Diimidazolstab, übergeordnete Strukturen.....	95
5. Zusammenfassung und Ausblick.....	100
6. Experimenteller Teil.....	105
7. Abkürzungen.....	188
8. Literaturverzeichnis.....	190

1. Einleitung

Molekulare Stäbe gewinnen immer mehr an wissenschaftlicher Bedeutung. Sie finden umfangreiche Anwendungen z. B. als starre Spacer zwischen zwei funktionalisierten Enden. In der Nanotechnologie sind sie sehr interessant wegen der oft vorkommenden Eigenschaft von Ladungs- oder Energietransfer. So werden sie beispielsweise als molekulare Drähte eingesetzt^[1, 2]. Auch in der Biologie werden starre Stäbe eingesetzt, unter anderem als Peptidmimetika, Fettsäureimitate oder auch zum Einsatz in der Membran^[3, 4] oder als Abstandshalter für FRET-Messungen^[5].

Als molekulare Stäbe werden dabei Verbindungen bezeichnet, die konformative Rigidität aufweisen, ein großes Aspekt-Verhältnis (Länge/Breite) aufweisen und sich wenig bis kaum um eigene Bindungen drehen können. Dabei entsteht ein wohldefinierter Abstand zwischen den einzelnen Einheiten.

Es gibt mannigfaltige Möglichkeiten, molekulare Stäbe zu bilden. Es sind z. B. Oligoalkyne (**1**), Oligobenzylene (**2**), Oligothiophene (**3**), Oligofluorene (**4**) oder auch vielfältige Co-Oligomere^[2] (Abb. 1) bekannt.

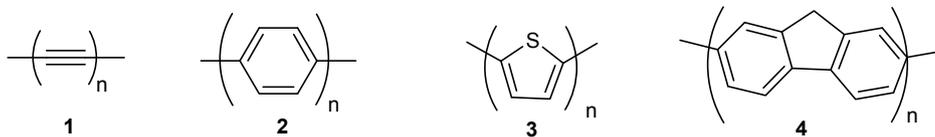


Abb. 1: Mögliche molekulare Stäbe auf Basis von aromatischen Systemen

Die ersten Oligospiroketal(OSK)-Grundgerüste wurden 1928 synthetisiert^[6, 7]. Die gezielte Synthese stabförmiger Moleküle mit OSK-Grundgerüst (Abb. 2), im folgenden OSK-Stäbe genannt, wurden ab 2007 erforscht^[8]. Da reine Carbospiroverbindungen, wie alle auf reinem Kohlenstoff basierende Oligomere, synthetisch schlecht zugänglich und Acetale aus Aldehyden sehr hydrolyseempfindlich sind, wurde nach Alternativen gesucht. Dabei stieß man auf OSK-Stäbe, als neue Chance für stabile molekulare Stäbe^[8, 9], die durch ihre Sauerstoffatome leicht zugänglich sind. Durch ihre geringe Reaktivität bieten sie einen Vorteil gegenüber Acetylenen und Benzylenen, die leicht reduziert werden können.

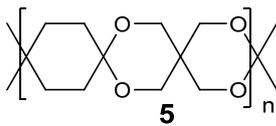


Abb. 2: Allgemeine Struktur der OSK-Stäbe

Für einen 3 Å großen OSK-Stab wurde schon im Hinblick auf spätere Anwendung an der Membran gezeigt, dass er sich in biologische Membranen einbauen kann^[4, 10]. Mögliche Agglomerationen von mehreren Stäben aneinander wurden durch Labelung mit Pyren ausgeschlossen^[11].

Mittlerweile wurden die Synthesen der OSK-Stäbe gut erforscht, stoßen allerdings an einigen Stellen an ihre Grenzen. Die Stäbe wurden ab einer bestimmten Länge unlöslich. Der längstmögliche OSK-Stab ohne löslichkeitsvermittelnde Gruppen verfügt über sieben Cyclen^[8] (Abb. 3).

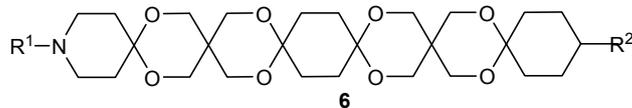


Abb. 3: Längstmöglicher OSK-Stab ohne löslichkeitsvermittelnde Gruppen

Um dieses Problem zu umgehen, wurden bereits löslichkeitsvermittelnde Gruppen (meist Alkylgruppen) sowohl an den Enden des Stabes als auch in der Mitte, so genannte Muffen, eingesetzt. Stäbe mit löslichkeitsvermittelnden Gruppen an den Enden des Stabes sind synthetisch leicht zugänglich. Allerdings sind sie für weitere Anwendungen nicht verwendbar, da eine zusätzliche Funktionalisierung am Ende nicht mehr möglich ist.

Löslichkeitsvermittelnde Gruppen in der Mitte des Stabes sind wegen ihrer langen Synthesewege sehr viel schwerer zugänglich^[12]. In Abb. 4 sind möglichen Strukturen (7-10) dieser löslichkeitsvermittelnden Gruppen zu sehen.

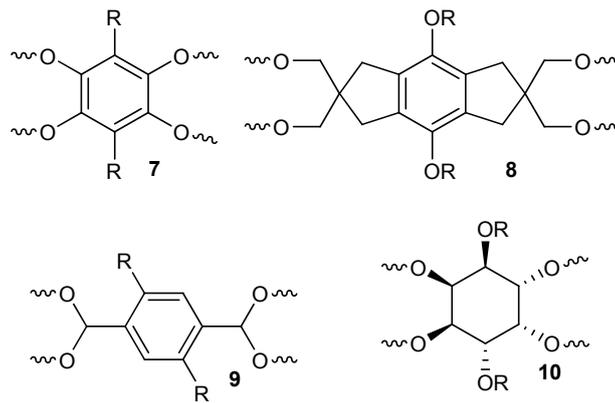


Abb. 4: Mögliche löslichkeitsvermittelnde Gruppen zur Anbringungen in der Mitte der OSK-Stäbe^[12]

Die OSK-Stäbe bieten trotz einiger Schwierigkeiten in der Synthese eine gute Voraussetzung rigider Strukturen. Die große Zahl an Veröffentlichungen in den vergangenen Jahren bietet einen guten Ausgangspunkt zur Synthese größerer und komplexerer Strukturen.

2. Zielstellung

Nachdem die einzelnen OSK-Stäbe bisher im Aufbau der Acetalisierungseinheiten und der Wahl löslichkeitsvermittelnder Gruppen gut untersucht wurden, ist das Thema der vorliegenden Dissertation der Aufbau komplexer Oligospiroketale. Es soll geklärt werden, welche Strukturen sich durch Verknüpfung mehrerer Stäbe miteinander aufbauen lassen und welche Eigenschaften sie aufweisen.

Die Synthese eines OSK-Stabes soll dahingehend verändert werden, dass ein difunktionalisierter Stab geschaffen wird, der in weiteren Synthesen fähig ist, an den Enden zur Azid-Alkin-Cycloaddition eingesetzt zu werden.

Dafür müssen die besten Bedingungen und ein geeigneter Katalysator für eine Klick-Reaktion mit Oligospiroketalen ausgewählt werden. Zusätzliche Funktionalisierungen müssen dabei stabil am Molekül bleiben und es muss eine hohe Ausbeute bei der Klickreaktion erzielt werden.

Der difunktionalisierte Stab soll dann mit seines Gleichen oder kurz gewählten Verknüpfungselementen reagieren können und damit als Grundbaustein für den Aufbau von 2D- oder 3D-Strukturen dienen. Dabei sollen die neu entstehenden Molekülstrukturen löslich bleiben. Die bisherige Synthese von großen OSK-Systemen mit mehreren Acetalisierungsschritten und einer löslichen Muffe soll umgangen werden, da der synthetische Aufwand zu groß wäre. Es wird also eine dreier Spiroeinheit als Ausgangselement gewählt. Um unkontrollierte Polymerbildung zu vermeiden, muss der difunktionalisierte Stab selektiv geschützt und entschützt werden (Abb. 5).

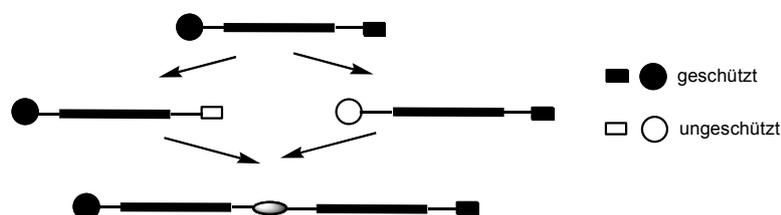


Abb. 5: Selektive Entschützung von zwei unterschiedlich funktionalisierten Enden eines OSK-Stabes zur Bildung von Oligomeren

Dafür müssen passende Schutzgruppen gewählt werden, die zum einen die Bedingungen des Aufbaus des Stabes nicht behindern. Das betrifft die Acetalisierung im Sauren. Zum anderen dürfen auch keine Alkohole oder Ketone bei der Acetalisierung an den Enden

sitzen. Auch darf bei der Entschützung der OSK-Stab nicht zerstört werden. So fallen Entschützung im sauren Milieu weg. Beide Enden sollten selektiv funktionalisiert werden können, so dass die andere Seite bestehen bleibt.

Es sollen mehrere Stäbe über ihre Enden miteinander verknüpft werden. Auch geprüft wird, ob eine Bildung von Cyclen mit OSK-Stäben möglich ist und wie diese aussähe.

Um die neuen Systeme zur Anwendung zu bringen, soll ein Verknüpfungselement synthetisiert werden, das drei Funktionalisierungen trägt. Mindestens ein Ende wird an den OSK-Stab gekuppelt, die anderen Reste können nach Wahl entweder wieder einen Stab tragen, zur gewünschten Anwendung funktionalisiert (FG) werden oder zur Löslichkeitsvermittlung (LG) beitragen (Abb. 6).

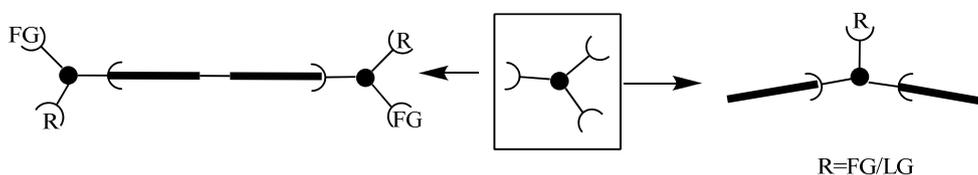


Abb. 6: Möglichkeiten zur Verknüpfung eines beliebigen Verknüpfungselementes x mit Stäben, funktionellen Gruppen (FG) und löslichkeitsvermittelnden Gruppen (LG)

Das Verknüpfungselement soll dabei nicht zu lang gewählt werden, da sonst die Fähigkeit der Rigidität des Stabes in den Hintergrund gerät. Auch dürfen keine zusätzlichen Isomere entstehen, also muss ein möglichst starres Gerüst gewählt werden.

Durch die Verknüpfungseinheiten können neue Flexibilitäten zwischen den starren Stäben geschaffen werden (semiflexible Stäbe). Diese flexiblen Verknüpfungseinheiten können zusätzlich auch zur Löslichkeitsvermittlung oder zur gewünschten Funktionalisierung genutzt werden. Außerdem wird durch den Übergang von starren Stäben zum flexiblen Verknüpfungselement eine neue Form der Beweglichkeit gewonnen, die in ihren Eigenschaften und Anpassungsfähigkeiten an verschiedene Umgebungen untersucht werden soll. Ob diese Bewegung im Molekül gezielt steuerbar ist, soll geprüft werden. Das heißt, es werden Berechnungen erstellt und auch das Verhalten in verschiedenen Lösungsmitteln getestet, um zu sehen, welche gewünschten Konformationen erreicht werden können. Um die komplexen OSK-Stäbe zur Anwendung zu bringen, sollen die terminalen Gruppen der komplexen Oligospiroketale neue Funktionalisierungen erhalten.

3. Theoretische Grundlagen

3.1 Komplexe Makromoleküle

3.1.1 Definitionen und Verwendung

Makromoleküle werden laut IUPAC beschrieben als Moleküle von relativ hoher molekularer Masse. Ihre Struktur zeigt mehrere Untereinheiten von Molekülen mit einer kleinen molekularen Masse^[13]. Von Makromolekülen wird normalerweise ab einer molaren Masse von 10.000 Dalton gesprochen. Streng genommen müsste daher in der folgenden Diskussion über kleinere Moleküle öfter von Oligomermolekülen gesprochen werden, allerdings wird der Einfachheit halber der Begriff Makromolekül beibehalten.

Makromoleküle können aus verschiedenen Einheiten aufgebaut sein oder aus immer derselben Untereinheit. Moleküle mit mehreren Untereinheiten sind in Ihrer Länge begrenzt, da sie durch immer weiterführende Synthesesequenzen (divergente Synthesen) aufgebaut werden.

Bei Reaktionen immer derselben Untereinheit kann das Problem der begrenzten Anzahl an verknüpften Einheiten durch zu viele Syntheseschritte auch auftreten. Dieses Problem tritt auf, wenn abwechselnd nur eine terminale Einheit reagiert. Es muss also ein Monomer mit unterschiedlichen Enden existieren. Dann spricht man von Bifunktional Building Blocks (BfBB)^[14]. Vorteil des Aufbaus von Oligomeren über BfBB besteht in der bestimmten Anzahl von Oligomeren, die genau berechnet und synthetisch gezielt hergestellt werden können. Moleküle, die aus immer derselben Untereinheit bestehen und an beiden Seiten gleichzeitig polymerisiert werden, sind wesentlich besser synthetisch zugänglich, da sie durch gängige Polymersynthesen aufgebaut werden können (siehe 3.1.2). Allerdings werden hier immer Gemische von verschieden großen Polymeren erreicht.

Makromoleküle auf Basis langer Synthesefrequenzen finden Anwendung in der Biologie als Grundlage von Pharmazeutika, als Rezeptoren, Sensoren oder molekulare Motoren oder Schalter. Kay et al.^[15] schufen 2007 eine Definition für molekulare Schalter und

Motoren. Sie sagten, dass ein Schalter ein System beeinflusst durch seine Zustandsänderung. Bei der Rückkehr in seine Ausgangsformation werden Effekte, die er auf seine Umgebung hatte, wieder aufgehoben. Ein Motor dagegen beeinflusst ein System durch seine Trajektorie und geht bei der Rückkehr in seinen ursprünglichen Zustand einen neuen Weg, so dass seine Arbeit nicht wieder rückgängig gemacht wird.

Molekulare Schalter können durch verschiedene Auslöser beeinflusst werden. Wichtig ist dabei, dass das Gleichgewicht von beiden Seiten steuerbar bleibt, das heißt, dass die Reaktion reversibel bleibt. Möglich sind hierfür Temperaturänderungen, pH-Wertänderungen, Redoxpotentialnutzung, Zugabe von externen Stimulanzen wie z. B. Ionen oder auch das Aussetzen von Licht bestimmter Wellenlängen.

3.1.2 Makrocyclen

Makromoleküle können, meist die, die durch Monomere aufgebaut werden, übergeordnete Strukturen ohne chemische Bindungsknüpfung, allein durch physikalische Kräfte, bilden.

Sie werden besonders interessant, wenn sie sich miteinander zu größeren Strukturen organisieren. Besonders bei polaren molekulare Strukturen ist dies bekannt. So bilden bipolare Moleküle oder Bolaamphiphile, das sind Moleküle mit einem hydrophoben Skelett und zwei hydrophilen Gruppen am Ende, z. B. Micellen und Vesikeln^[16]. Werden hochstabile Stränge synthetisiert, so werden diese oft agglomeriert, um sie mit DNA Strukturen zu vergleichen. Es gibt aber auch einfache Polymere, die flüssigkristalline Strukturen bilden^[17], also richtungsabhängige Eigenschaften aufweisen, und aus Farbdisplays bekannt sind.

Auch Makrocyclen sind in gängiger Forschung immer mehr von Interesse^[18]. Sie besitzen hohe Bindungsanteile, die die Energie des gesamten Systems anheben, aber gleichzeitig auch viele flexible Bereiche. Dabei finden sie Anwendung in verschiedenen Bereichen der Arzneimittelchemie, wegen ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit einigen Proteinen, aber auch in der Materialchemie durch ihre teils flächenartigen Strukturen, die als Plattform

für den senkrechten Aufbau von Molekülen genutzt werden können. Auch in der supramolekularen Chemie sind sie durchaus interessant.

Typische Makrocyclen auf Basis von Monomeren sind Systeme wie Calixarene, Cyclodextrine (Abb. 7) oder Kronenether, die in verschiedenen Größen bekannt sind und genutzt werden^[19].

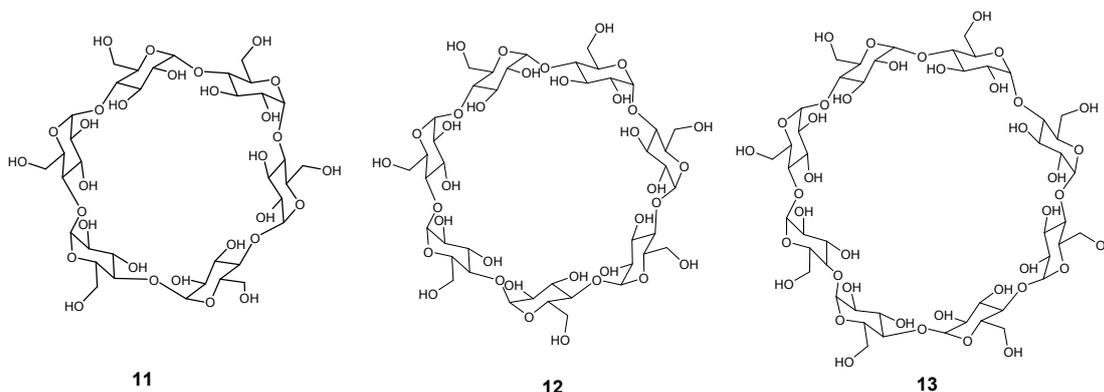


Abb. 7: α , β und γ Cyclodextrine als Beispiele für Makrocyclen, die aus mehreren Monomeren aufgebaut sind.

Gerade von den letzten beiden ist bekannt, dass sie supramolekulare Systeme^[20] bilden können, also Moleküle die durch Assoziation zu übergeordneten Strukturen führen, wie z. B. Rotaxane oder Catenane. Diese können teilweise über Schalter bewegt werden.

Neben der Anwendung für Schalter bieten Cyclen die Möglichkeit, eine Ebene aufzuspannen für davon abgehende Reste. Wenn die Möglichkeit besteht, diese Reste in gezieltem Winkel anzubringen, dann ist es möglich, durch spezifische Abstände angebrachte Reste zu erzeugen, die biologische Wirkungen auslösen können^[21].

3.1.3 Synthesen von Oligomeren

Für die effektive Synthese von Oligomeren sind Synthesen mit großen Umsätzen und wenigen Nebenprodukten unbedingt nötig. Gängige Methoden für die klassische Polymerisierung sind anionische, kationische, radikalische oder metallkatalysierte Polymerisation^[22]. Es bieten sich aber auch Reaktionen wie Amidkupplungen und Klickreaktionen (siehe 3.2.1) an.

Die Trennung der Produkte bildet dabei eine große Herausforderung. Gängige Polymere können über Gelpermeationschromatographie (GPC), die häufig auch als

Größenausschlusschromatographie (Size Exclusion, SEC) bezeichnet wird, getrennt werden^[23]. Hier wird durch eine poröse stationäre Phase nach dem hydrodynamischen Radius aufgetrennt, also dem Radius des Moleküls in Umgebung von Lösungsmittel.

Wenn mit flexiblen Oligomeren gearbeitet wird, besteht immer auch die Möglichkeit der parallelen oder gezielten Cyclenbildung. Die Trennung von gleichgroßen Ringen und Ketten ist dabei schon aufwendiger. Neuere Literatur zeigt dazu ein Verfahren namens LACCC, Flüssigchromatographie unter kritischen Bedingungen der Adsorption (liquid chromatographie at critical conditions of adsorption)^[24]. Dabei heben sich die entropischen und enthalpischen Beiträge bei einer bestimmten Temperatur auf und die Moleküle werden nur nach ihrer chemischen Zusammensetzung und nicht nach ihren Massen getrennt. Damit eluiert das gesamte Polymer zu einer anderen Zeit als die Cyclen. Auch ist es sinnvoll mit hohen regio- wenn nicht sogar stereoselektiven Reaktionen zu arbeiten, um immer gleiche Einheiten und Regelmäßigkeiten zu erreichen. Dies kann besonders bei metallkatalysierten Reaktionen verwirklicht werden. Außerdem werden gerne irreversible Bindungsknüpfungen benutzt, um den Reaktionsverlauf zu beschleunigen. Dies ist zum Beispiel bei Bildung von Amidknüpfungen in der Peptidchemie nicht immer der Fall (es sei denn, Wasser wird dem System entzogen oder Kupplungsreagenzien werden benutzt).

Es können je nach Verknüpfung 2D- oder auch 3D-Systeme erreicht werden. Wird eine hohe Flexibilität des Polymers gewünscht, sollte das Polymer mit flexiblen Einheiten aufgebaut werden. Bei der Synthese von 3D-Molekülen ist es jedoch oft je nach Anwendung wichtig, die entstehenden Hohlräume gleich groß werden zu lassen. Dies kann erreicht werden durch starre Monomere. Dafür es wünschenswert, effektive Synthesen zu suchen

3.2 [3+2]-Cycloaddition

Eine [3+2]-Cycloaddition führt durch Bildung eines Cyclopentangerüsts, das geringe Bildungsenergie benötigt, stets zu einem Energiegewinn. In dieser Arbeit wird speziell auf die Azid-Alkin-Cycloaddition eingegangen. Als effektive vollständige

Bindungsverknüpfung von Oligomeren ist sie bereits vielfach in Benutzung. Im Folgenden sollen mit dieser Cycloaddition bekannte Begriffe und die Variationsmöglichkeiten der Synthese näher erläutert werden.

3.2.1 Klick-Chemie

Der ursprüngliche allgemeine Begriff der “Klick-Chemie” entstand 2001 durch Sharpless et al.^[25]. Mit dem Ziel Heteroatombindungen (C-X-C) leistungsfähig und mit hoher Zuverlässigkeit aufzubauen, schufen sie diesen Begriff. Dabei muss eine Reaktion, die den Namen Klick-Reaktion trägt, folgende Bedingungen erfüllen: Die Reaktion muss modular und vielseitig anwendbar sein. Das heißt, dass möglichst viele funktionelle Gruppen toleriert werden müssen, die nicht an der Reaktion teilnehmen. Sie muss zu hohen Ausbeuten führen. Das schließt die meisten Gleichgewichtsreaktionen aus, und heißt gleichzeitig, dass ein großer Energiegewinn aus der thermodynamisch getriebenen Reaktion hervorgehen sollte. Störende Nebenprodukte sollten nicht entstehen und wenn überhaupt, sollten nur unbedenkliche Lösungsmittel verwendet werden. Um den Aufwand gering zu halten, ist eine Aufreinigung ohne Chromatographie das Ziel, also durch Umkristallisation oder Destillation. Es sollen zusätzlich nur leicht erhältliche Ausgangsverbindungen und Reagenzien benötigt werden. Die Reaktion muss unter einfachen Bedingungen ablaufen, also keine hohen Temperaturen fordern, keine hohen apparativen Aufwand benötigen und Luft und Wasser gegenüber unempfindlich sein. Außerdem muss die Reaktion stereospezifisch (nicht notwendigerweise enantioselektiv) sein.

Als Beispiele für solche Reaktionen wurden damals von Sharpless et al.^[25] folgende vorgeschlagen:

- 1.) nucleophile Substitutionen, besonders Reaktionen, die zur Ringöffnung von gespannten heterocyclischen Systemen führen wie z. B. Epoxiden,
- 2.) Additionen an C-C-Mehrfachbindungen, wie z. B. Dihydroxylierungen oder Michael-Additionen,
- 3.) Cycloadditionen ungesättigter Verbindungen, wie z. B. Diels-Alder-Reaktion oder 1,3-dipolare Cycloaddition.

Die zuletzt genannte 1,3-dipolare Cycloaddition wird unter Betrachtung der Kriterien der Klick-Reaktion im Folgenden genauer beschrieben.

3.2.2 Azid-Alkin-Cycloaddition

Die Azid-Alkin-Cycloaddition ist schon seit langem bekannt. 1963 brachte Huisgen erstmals dazu den Begriff der 1,3-dipolaren Cycloaddition hervor^[26]. Er berichtete von zwei Komponenten. Es reagiert ein 1,3-dipol a-b-c, mit einem Mehrfachbindungssystem d=e, dem Dipolarophil, zu einem 5-gliedrigen Ring (Abb. 8). Als 1,3-dipolare Moleküle kommen z. B. folgende Moleküle in Frage: Azide, Ozon, Nitrilimine oder Diazomethan.

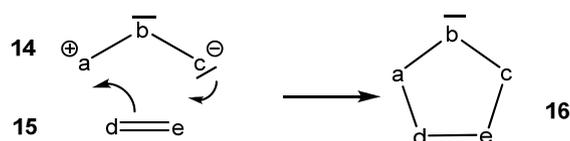


Abb. 8: Reaktionsschema der 1,3-dipolaren Cycloaddition^[26]

Eine vielverfolgte 1,3-dipolare Cycloaddition ist die 1,2,3-Triazolsynthese aus Alkylaziden und Acetylenen. Sie findet zunächst nur unter hohen Temperaturen statt und führt unselektiv sowohl zu 1,4-substituierten als auch zu 1,5-substituierten 1,2,3-Triazolen (Abb. 9).

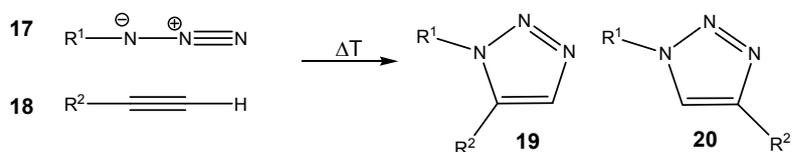


Abb. 9: Unselektive Alkin-Azid-Cycloaddition

Obwohl sowohl die harschen Bedingungen als auch die unselektive Reaktionsführung nicht gerade für eine Klickreaktion sprachen, führten andere positive Eigenschaften dieser Reaktion dazu, dass sie immer weiter verfolgt und optimiert wurde. So sind Alkylazide zwar manchmal sehr explosiv, jedoch sehr beständig gegenüber Hydrolyse, Dimerisierung und Luftsauerstoff. Nebenreaktionen sind bei der Reaktion nicht zu beobachten und viele funktionelle Gruppen werden toleriert.

Die Reaktion mit dem Alkin ist deshalb erschwert, weil dieses nur ein schwacher 1,3-dipolarer Akzeptor ist. Es wurden verschiedene Wege entwickelt, um die Reaktivität der Alkine zu erhöhen. Aromatische Alkine sind reaktiver als aliphatische Alkine. Auch die relative Inertheit des Azids hat zur Folge, dass die Cycloaddition sehr langsam verläuft. Eine Variante, die Reaktivität der Reaktion zu erhöhen, ist die Zugabe von geeigneten Katalysatoren. Dabei steigt die Reaktionsgeschwindigkeit der Azid-Alkinkopplung so stark an, dass es meist möglich ist, die Reaktionen bei milden Bedingungen durchzuführen. Es kommt zu fast vollständigen Umsätzen. Zusätzlich sorgen die Katalysatoren meist für eine Stereospezifität.

3.2.3 Kupferkatalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition (CuAAC)

Unabhängig voneinander fanden Rostovtsev et al.^[27] und Torneo et al.^[28] 2002 als effektiven Katalysator für die Alkin-Azid-Cycloaddition die Spezies der Cu(I)-Ionen. Die Reaktionen sind damit bei Raumtemperatur durchführbar und die Reaktionszeit wird beschleunigt. Außerdem kann durch nur geringe Mengen an Kupfer die Regioselektivität der Reaktion auf die Seite des 1,4-Triazols auf über 90 % gebracht werden (Abb. 10). Funktionelle Gruppen wie ungeschützte Alkohole, Carbonsäuren oder Amine zeigen dabei keine Nebenreaktionen.

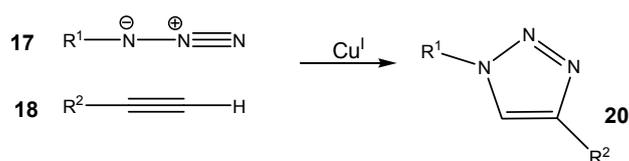


Abb. 10: Selektive CuAAC

Diese Cu-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC), nun auch allgemein unter Klick-Reaktion bekannte Addition, wurde bereits in großem Maße erforscht^[29, 30]. Im weiteren Verlauf wird deshalb im Rahmen der CuAAC nur noch von Klick-Reaktion gesprochen.

Die thermische Cycloaddition von Aziden und Alkinen verläuft nach einem konzertierten Mechanismus. Berechnungen mit der Dichtefunktionaltheorie (DFT) zeigen unter Einsatz eines Kupferkatalysators jedoch einen schrittweisen Mechanismus. Das setzt die

Aktivierungsbarriere gegenüber dem konzertierten Mechanismus um 11 kcal/mol herab^[31].

Es ist aus experimentellen Daten zu sehen, dass interne aliphatische Alkine keine Reaktivität in dieser Cyclisierung zeigen^[27]. Das zeigt sich auch aus dem Mechanismus, der erstmalig von Bock et al.^[29] 2006 postuliert wurde (Abb. 11). So lagert sich das Kupfer-Atom in die Acetylenbindung ein. Dies kann nur an endständigen Alkinen erfolgen.

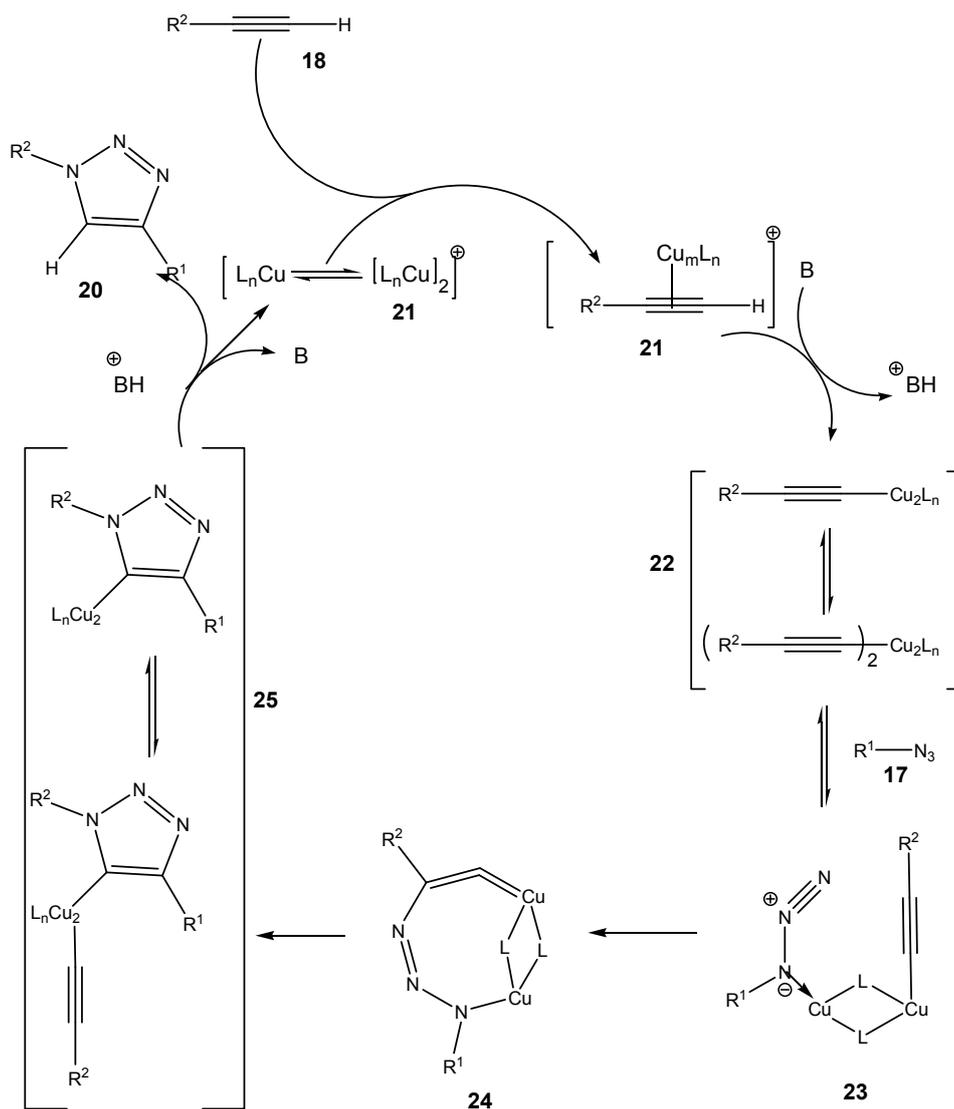


Abb. 11: Mechanismus der Klick-Reaktion^[29]

Der stufenweise verlaufende Mechanismus beginnt mit der Bildung der koordinativ gebundenen Kupfer(I)-Acetylid-Spezies **21**. Berechnungen zeigen, dass die Kupfer-Koordination an das Acetylen in Form des π -Komplexes den pK_a -Wert der C-H Bindung

auf 9,8 pH-Einheiten (pK_a von Propin bei ~ 25) verringert^[31]. Das ermöglicht meist eine Deprotonierung ohne Zusatz von Basen und eine kovalente Bindung zwischen Acetylid und Cu (**22**). Kinetische Studien haben gezeigt, dass der katalytische Prozess in zweiter Ordnung vom Kupfer abhängt. Das heißt, dass mindestens zwei Cu(I)-Spezies direkt an der Reaktion beteiligt sind (**23**). Allerdings nimmt die Reaktivität der Reaktion mit steigender Kupfer-Konzentration ab, weil sich weniger reaktive Aggregate bilden^[32]. Die Aktivität des Acetylids wird durch die Bindung an Cu stark erhöht durch die Reduzierung der Alkin-Elektronendichte. So wird es zum guten Akzeptor des freien Elektronenpaares am Azid und bildet Zwischenprodukt **24**. Azid und Alkin müssen während der Reaktion nicht zwangsläufig an dasselbe Cu-Ion gebunden sein.

Bei einem Überschuss an Cu in der Lösung wird die Reaktion beschrieben als Reaktion zwischen erster und zweiter Ordnung des Alkins, so dass es durchaus sein kann, dass das entstandene Triazol durch ein verbrücktes Cu-Atom ein weiteres Alkin komplexiert (**25**). Die Protonierung des Triazol-Kupfer-Übergangszustandes folgt. Der Katalysator wird zurückgewonnen und das fertige Triazol **20** entsteht.

Die katalytisch aktive Spezies ist Cu(I). Cu(II) ist bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition katalytisch inaktiv.

In wässriger Lösung disproportionieren Cu^+ -Ionen zu Cu und Cu^{2+} -Ionen. Diese sind in wässriger Lösung sehr viel stabiler. Das Disproportionierungsgleichgewicht wird dabei durch Komplexbildung und Löslichkeit beeinflusst. Die in Abb. 11 gezeigten Liganden des Kupfers können entweder koordinierende Lösungsmittelmoleküle, Basen-Moleküle oder auch reale Liganden sein wie (Tris[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amin=TBTA (**26**) oder Bathophenanthrolin (**27**)) (Abb. 12).

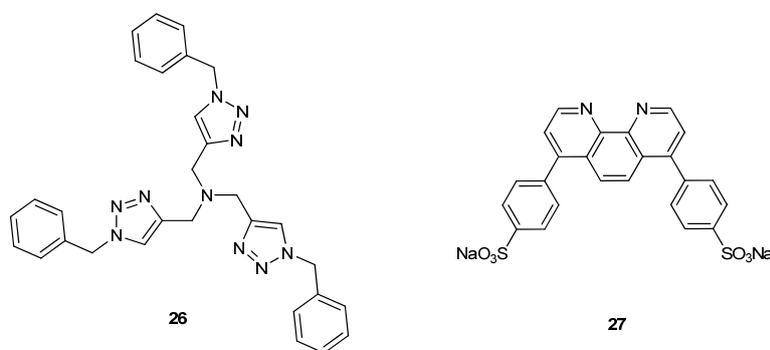


Abb. 12: Mögliche Liganden zu Stabilisierung von Cu(I)-Spezies

Diese beinhalten meist viele Stickstoffzentren, um die Cu(I)-Spezies zusätzlich zu stabilisieren und durch die damit vermehrt entstandenen aktiven Komplexe die Ausbeute zu erhöhen^[29, 30].

Cu(I)-Salze, speziell die Halogenide, sind schwer löslich^[33]. Während viele aktive Kupfer(I)-Spezies direkt eingesetzt werden können (CuI, CuOTf·C₆H₆ oder Cu(NCCH₃)₄][PF₆], kann die Spezies auch erst in situ durch Reduktion einer inaktiven Kupfer(II)-Spezies (z. B. CuSO₄·5H₂O) hergestellt werden, die meist billiger und reiner sind. Damit gewinnt der Katalysator an Reaktivität. Außerdem muss hier nicht in inerter Atmosphäre gearbeitet werden. Zusätzlich wird meistens Natriumascorbat (neuer auch: Tris(2-carboxyethyl)phosphan Hydrochlorid=TCEP) in 3-10fachem Überschuss als reduzierendes Agens zugegeben. Der Überschuss ist nötig, weil die Cu(I)-Spezies sehr instabil ist und durch Sauerstoff oder Disproportionierung leicht wieder zu Cu(II) reagiert.

Reaktionen mit direkt eingesetzten Cu(I)-Spezies können leichter aufgearbeitet werden, da keine Koreagenzien erforderlich sind. Meist ist jedoch dann die Zugabe von einem Äquivalent einer nitrogenen Base (2,6-Lutidin, Triethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin) nötig^[27]. Ohne Basenzugabe verläuft die Reaktion viel langsamer, weil die Bildung des aktiven Kupferacetylidkomplexes viel schwieriger ist. Oft wird der Cu(I)-Oxidationszustand auch durch Zugabe einer Stickstoff-Base stabilisiert. Es kommt dann weniger zur Oxidation oder Disproportionierung.

Eine heterogene Quelle von Cu(I)-Spezies bietet z. B. die „Kupfer-Kohle“ (Cu/C)^[34]. Hier wird Aktivkohle im wässrigen Milieu mit Cu(NO₃)₂ versetzt. Daraus entsteht ein Katalysator in Nanopartikelgröße, der mit CuO und Cu₂O (0,05 %) besetzt ist, also mit Cu(I) und Cu(II)-Spezies. Der Vorteil in der Anwendung des Cu/C-Katalysators besteht darin, dass keine weiteren Liganden zugegeben werden müssen und der Katalysator leicht durch Filtration wieder abtrennbar ist. Die Cu(I)-Spezies ist hier so stabil, dass die Reaktion auch unter Luftsauerstoff durchgeführt werden kann.

Die meisten Alkin-Azid-Kupplungen laufen so vollständig ab, dass keine Nebenprodukte gefunden werden. In wenigen Ausnahmen wird das Homokupplungsprodukt der Alkine (**28**) isoliert^[27], das aus der Glaser-Kupplung^[35] (Abb. 13) entsteht.

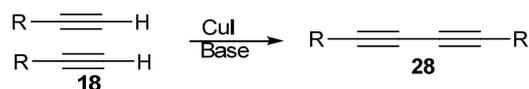


Abb. 13: Seltene Nebenreaktion der CuAAC, die Glaser Kupplung

Selten ist auch eine Sättigung der Koordinationssphäre der Cu(I) Spezies durch die Chelatisierung von mehreren Alkinen in unmittelbarer Nähe gegeben, die die Reaktivität der Cu(I)-Spezies herabsetzt. Dies wurde z. B. an mit Alkinen funktionalisierten Calixarenen beobachtet, die in enger Nachbarschaft stehen^[36].

Neben vielen weiteren Möglichkeiten der CuAAC (mikrowellenkatalysiert oder Oxidation aus Cu(0), Festphasen-Cu-katalysiert^[29]) sind auch andere Varianten der Azid-Alkin-Cycloaddition bekannt, die Reaktivität des Alkins zu erhöhen.

3.2.4 Alternativen zur CuAAC

Gerade mit Blick auf Anwendungen im biologische Bereich ist es oft wünschenswert, ohne Zugabe von Kupfer oder anderen Metallen zu arbeiten^[37], da diese cytotoxisch wirken.

Baskin et al. haben 2007 eine neue Variante der Alkin-Azid-Kupplung ohne Cu-Ionen beschrieben^[38]. Sie setzen statt endständiger Alkine Cyclooctine ein (Abb. 14). Da der Cyclooctinring einer starken Ringspannung unterliegt, kommt es durch Reaktion mit dem Azid zu einer Entspannung des Systems und damit zum reaktionsantreibenden Energiegewinn (strain-promoted [3+2] Azide-alkyne cycloaddition, SPAAC). Reine Cyclooctine haben im Vergleich zur CuAAC immer noch eine geringe Reaktionsgeschwindigkeit. Substituiert man jedoch die Ringe in Nachbarschaft zum Alkin, insbesondere geht das durch Difluorierung, dann wird das Alkin-LUMO durch elektronenziehende Substituenten abgesenkt, was zu wesentlich höheren Reaktionsgeschwindigkeiten führt. Die Synthese der Cyclooctine ist jedoch sehr anspruchsvoll.

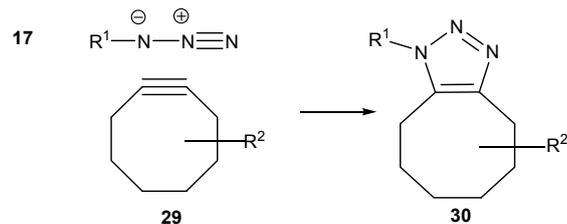


Abb. 14: Ansatz zur kupferfreien Azid-Alkin-Cycloaddition

Weitere Beispiele zur kupferfreien Reaktion von Aziden mit Alkinen wären die Reaktion mit aktivierten Alkinen (Alkine in Nachbarschaft zu einem Fischer-Carbenkomplexen)^[39] oder auch eine Reaktion mit elektronenarmen Alkinen^[40], die hier nicht weiter besprochen werden.

Da die Azid-Alkin-Cycloaddition bereits umfassend untersucht wurde und breite Anwendung findet, wird sie auch in dieser Arbeit als Verknüpfungsreaktion gewählt.

3.3 Photochemie

Die Photochemie erfährt immer größere Beliebtheit, da sie Veränderungen im Molekül ohne die Zugabe von Reagenzien möglich macht, die Verunreinigungen verursachen und im Nachhinein wieder abgetrennt werden müssen. Gerade für Anwendungen im biologischen Bereich ist dies durchaus wünschenswert, um das lebenden System keinen zusätzlichen Chemikalien auszusetzen.

3.3.1 Theoretische Grundlagen zur Spektroskopie

Generell gilt für jede Art von Energie:

$$E = h \cdot \nu = h \cdot c / \lambda \quad (\mathbf{I})$$

Dabei steht h für das Plancksche Wirkungsquantum, ν für die Frequenz, c für die Lichtgeschwindigkeit und λ für die Wellenlänge des Lichts.

Die Möglichkeiten der Photochemie lassen sich allgemein durch ein Termschema beschreiben, das bereits 1933 von Jablonski aufgestellt wurde^[41]. Wie in Abb. 15 gezeigt,

gibt es verschiedene spektrale Übergänge. Dabei steht S für Energieniveaus im Singulett Zustand, T für Energieniveaus im Triplett Zustand.

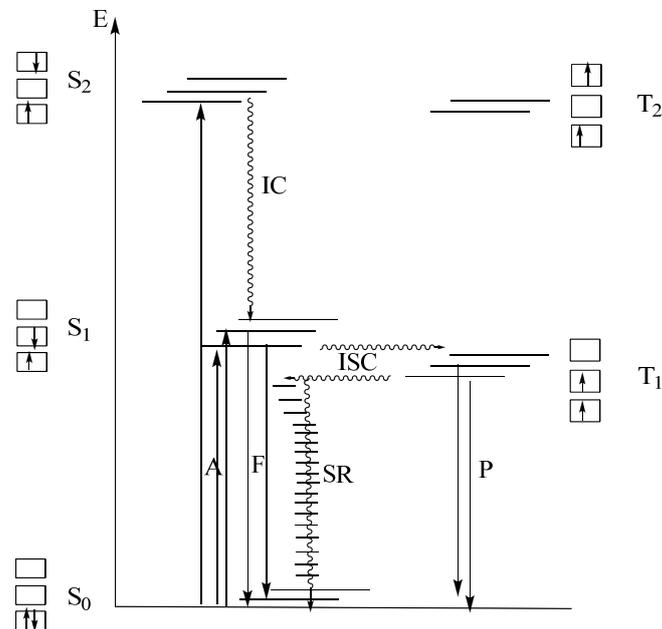


Abb. 15: Jablonski Termschema; → Strahlungsprozesse, ~→ strahlungslose Prozesse

Eine Bestrahlung mit UV-Licht führt zu einer elektronischen Anregung im Molekül. Die Absorption (A) bezeichnet die Energie, die von einem Molekül aufgenommen wird, um aus dem elektronischen Grundzustand in einen höher angeregten Zustand mit gleicher Spinmultiplizität zu gelangen. Dabei kann auch in verschiedene Schwingungszustände angeregt werden. Die Absorption wird am Besten durch das Lambert-Beersches-Gesetz beschrieben^[42]:

$$E(\lambda) = c \cdot d \cdot \epsilon(\lambda) \quad (\text{II})$$

E steht dabei für die Extinktion bei einer bestimmten Wellenlänge λ , c steht für die Konzentration der Substanz in mol/L, d bezeichnet die Schichtdicke der Küvette und wird in m angegeben, ϵ beschreibt den molaren dekadischen Extinktionskoeffizienten. Dieser trägt die Einheit m^2/mol und ist auch je nach Wellenlänge unterschiedlich.

In Abb. 15 ist auch die Fluoreszenz (F) dargestellt. Diese bezeichnet die Energie, die nach der Bestrahlung und Absorption einer bestimmten Wellenlänge (meist mit der Wellenlänge des Maximums der Absorption) von der Substanz wieder abgegeben wird. So gelangen die Elektronen wieder in den energetischen Grundzustand. Die Fluoreszenz wird durch folgende Gleichung beschrieben:

$$F(\lambda)=2,3 \cdot I_0 \cdot \Phi \cdot \varepsilon(\lambda) \cdot b \cdot c \text{ (III)}$$

F steht dabei für die Fluoreszenz-Intensität, I_0 ist die Intensität der Anregungsquelle, ε beschreibt die molare Absorption (in m^2/mol) und ist auch je nach Wellenlänge unterschiedlich, Φ ist die Fluoreszenz-Quantenausbeute, b ist die Weglänge des Lichtstrahls durch die Probe und c ist die molare Konzentration (in mol/L)^[43]. Beruhend auf das Franck-Condon-Prinzip erfolgt der Übergang vom Grund- in den angeregten Zustand vertikal in das leicht verschobene nächste Niveau^[44, 45]. Das hat zur Folge, dass das Fluoreszenz-Spektrum immer ein Spiegelbild des Absorptionsspektrums ist. Die Fluoreszenz hat dabei immer eine kleinere Frequenz als die Absorption, weil das Molekül einen Teil seiner Energie an die Umgebung abgibt.

Diese Energie, die durch Stöße mit der Umgebung entsteht, stellt eine strahlungslose Desaktivierung dar. Es kommt zur Schwingungsrelaxation (SR). Auch möglich ist eine interne Konversion (IC), ein strahlungsloser Übergang zwischen zwei angeregten Zuständen.

Ein anderer strahlungsloser Übergang ist das Intersystem Crossing (ISC). Dabei wird der Elektronenspin entkoppelt und das Molekül geht in einen Triplettzustand über. Aus diesem Zustand erfolgt die Phosphoreszenz. Sie hält viel länger an als die Fluoreszenz, manchmal einige Sekunden. Die Fluoreszenz klingt oft schnell ab (10^{-9} s)^[46].

3.3.2 Photochemie in der Anwendung

Für photochemische Anwendungen haben sich in den letzten Jahren folgende Fluorophore durchgesetzt: Anthracen (**31**), Zimtsäurederivate (**32**) und Pyren (**33**) (Abb. 16).

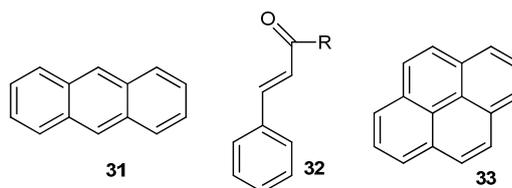


Abb. 16: Mögliche Fluorophore: Anthracen, Zimtsäurederivate, Pyren

Für die Eigenschaften dieser Moleküle wurde 2003 von Dürr et al. der Begriff Photochromie eingeführt^[47]. Photochromie ist demnach die reversible Umwandlung einer chemischen Spezies zwischen zwei Konformationen mit verschiedenen Absorptionsspektren, die in einer oder in beide Richtungen durch elektromagnetische Strahlung ausgelöst wird.

Pyren geht unter Bestrahlung nicht wirklich chemische Veränderungen ein, sondern wird vielmehr benutzt, um sich und seine Umgebung anzuzeigen. Es bildet mit sich selbst nur Excimere.

Anthracen bildet nur schwer sichtbare Excimere. Anthracen und Zimtsäure können dafür leicht unter Bestrahlung dimerisieren. Auch das Aufbrechen des Dimers zurück zum Monomer ist durch Bestrahlung möglich.

Die drei Moleküle sollen im weiteren Verlauf genauer betrachtet werden.

3.3.3 Photophysik von Pyren

Den Effekt von Excimerbildung am Pyren beobachteten Förster und Kasper 1955^[48]. Sie schufen den Begriff Excimer, der ein angeregtes Dimer (excited Dimer) beschreibt^[49], nachdem sie entdeckten, dass sich das Emissionsspektrum von Pyren in Konzentrationsabhängigkeit veränderte. Mit Konzentrationen von $\sim 10^{-4}$ mol/L wurde die bekannte Fluoreszenz mit einem Maximum bei 377 nm beobachtet, wird die Konzentration erhöht, ist eine Excimeremission mit einem Maximum bei 483 nm zu sehen.

Ein Excimer entsteht demnach, wenn ein nicht angeregtes Molekül im Grundzustand mit einem ein durch Licht angeregtes Molekül A^* (im niedrigsten angeregten Singulettzustand) ein angeregtes Dimer-Assoziat bildet (Abb. 17).



Abb. 17: Bildung eines angeregten Dimers nach Förster^[49]

Für Pyren ist so ein Schema in Abb. 18 gezeigt.

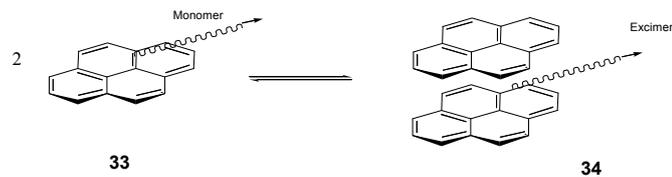


Abb. 18: Excimerenbildung von Pyren

Sind zwei Pyrene weit voneinander entfernt, zeigen sie ein Monomerspektrum in der Fluoreszenz; werden sie einander angenähert, z. B. durch erhöhte Konzentration, entsteht ein Excimeren-Spektrum (Abb. 19).

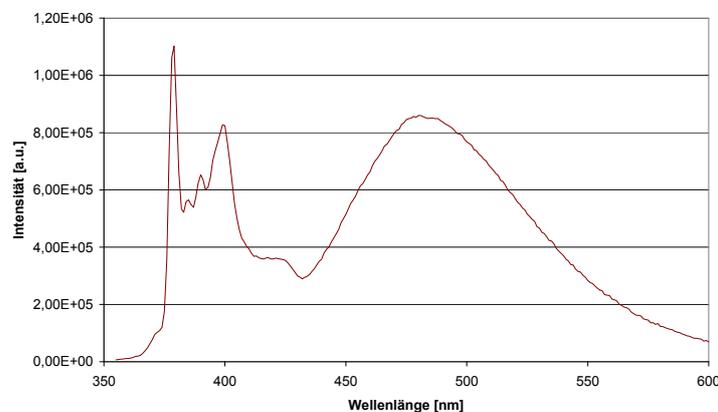


Abb. 19: Fluoreszenzspektrum der Monomer- (370-430 nm) und Excimer-Emission (430-600 nm) von Pyren

Das Pyrenexcimer hat einen hohen Extinktionskoeffizienten und eine extrem lange Lebensdauer von 50-90 ns^[50]. Diese Eigenschaften sind der Grund, warum Pyren-Excimere in der Literatur gern benutzt werden, um Rückschlüsse auf Molekülabstände zu ziehen^[51]. Die Lebensdauer des Excimers nimmt allerdings bei höheren Temperaturen wieder ab, da der angeregte Zustand an Stabilität verliert^[52].

Abgesehen von der Bildung eines Excimers, besitzt Pyren eine weitere interessante Eigenschaft. Die Schwingungsfeinstruktur von Pyren zeigt vier große, je nach Lösungsmittel verschobene, Schwingungsbanden bei ~377, 382, 388 und 397 nm (Abb. 20). Diese zeigen die $\pi \rightarrow \pi^*$ Übergänge von Pyren. Die Bande bei 377 nm zeigt den Übergang von den Schwingungszuständen 0-0, die Bande bei 388 nm den Übergang von 0-2. Das Intensitätsverhältnis dieser beiden Schwingungsbanden ändert sich durch geringen Einfluss der Polarität in der Umgebung. Die Bande bei 388 nm zeigt ansteigende Intensität bei unpolarer Umgebung^[53, 54].

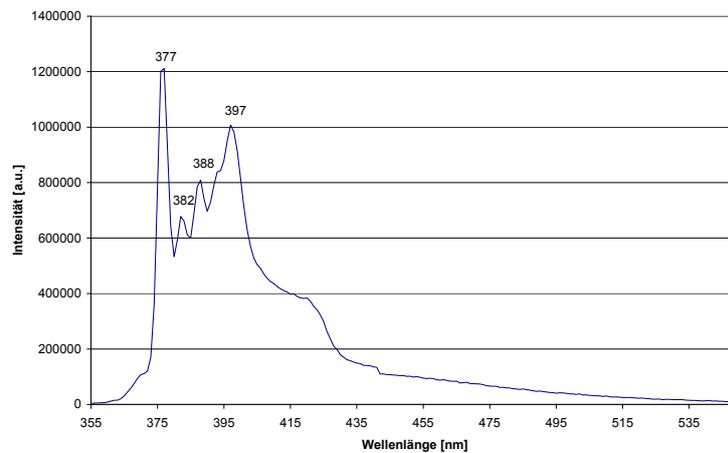


Abb. 20: Typisches Fluoreszenzspektrum von Pyren mit vier charakteristischen Schwingungsbanden

Diese Eigenschaft wird genutzt, indem Pyren z. B. als Sonde für die Messung von kritischen Micellbildungskonstanten (cmc) benutzt wird^[55, 56]. Die cmc bezeichnet dabei die Konzentration, ab der amphiphile Moleküle (Moleküle mit lipophilen und hydrophilen Einheiten) Micellen, also kugelförmige Strukturen, ausbilden können. Dabei lagert sich Pyren in die gebildeten Micellen ein, die Umgebung des Pyrens ändert sich von dem polaren Medium (Wasser) zu unpolaren Micellen und damit ändert sich auch das Fluoreszenzspektrum des Pyrens.

Außerdem hängt die Excimerenbildung von der Viskosität des Lösungsmittels ab. Es ist bekannt, dass mit steigender Viskosität des Lösungsmittels eine Abnahme der Excimerenemission zu beobachten ist^[57].

Die Fluoreszenz von Pyren kann durch Zugabe schwerer Atome, wie z. B. Iod die Fluoreszenzquantenausbeute erheblich gesenkt bzw. das Fluoreszenzsignal gequenchet werden, so dass sie ganz verschwindet^[58, 59]. Dabei wird das Überlappen der Spinorbitale des Excimers gestört und das ISC steigt an, weil der Spin umgekehrt wird^[60, 61]. Quenchen von Fluoreszenzsignalen kann auch durch Anwesenheit von Sauerstoff auftreten.

3.3.4 Photochemie von Anthracen

Schon 1867 entdeckte Fritsche erstmals einen unlöslichen Kristall, der aus einer Anthracenlösung bei Bestrahlung mit Sonnenlicht auskristallisierte^[62]. Hengstenberg konnte an Kristallen durch Röntgenbeugung 1932 die Struktur des Dimers **36** (R=H) beweisen^[63].

Anthracen geht unter Bestrahlung von Licht eine [4+4]-Cycloaddition ein (Abb. 21).

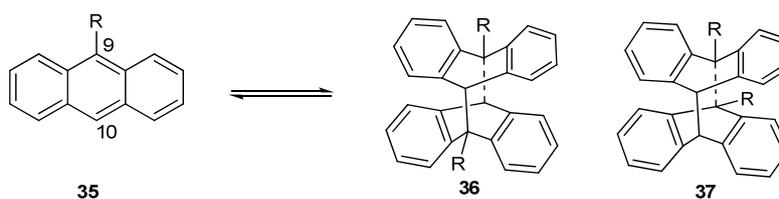


Abb. 21: Reversible Dimerisierung von Anthracen

Die Bildung des Cyclisierungsproduktes über einen konzertierten Mechanismus der [4+4]-Cycloaddition ist thermisch verboten (Woodworth-Hoffmann-Regel^[22]). Es muss also eine elektronische Anregung des Anthracens stattfinden^[64].

Da die Photocyclisierung mit einer Reduzierung des cyclischen Systems einhergeht, absorbiert das Photoprodukt keine Energie über 300 nm mehr^[65]. Zur Dimerisierung wird daher mit Wellenlängen über 300 nm bestrahlt. Es können die in Abb. 21 gezeigten zwei Isomere entstehen. Dabei sei an dieser Stelle erwähnt, dass neben den Photocyclisierungsprodukten in 9 und 10 Stellung (**36** und **37**) auch Nebenprodukte entstehen können, die durch intermolekulare Cyclisierung an den seitlichen Aromaten entstehen können. Ebenso sind Addukte mit angeregtem Sauerstoff bekannt^[66], weswegen die Bestrahlung immer unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt werden muss.

Die Rückreaktion ist ebenfalls durch Bestrahlung herbeizuführen. Hierbei wird allerdings eine Wellenlänge von 250-290 nm benutzt. Da das Monomer hier auch absorbieren kann, kommt es bei der Rückbestrahlung zu der Einstellung eines Gleichgewichts von Monomer und Dimer. Die Rückreaktion erfolgt also nicht mehr vollständig.

Es ist allerdings auch eine thermische Dissoziation möglich, die vollständig verlaufen kann^[65]. Die benötigten Temperaturen sind je nach Ausgangssubstanz unterschiedlich.

Das charakteristische Absorptionsspektrum von Anthracen zeigt die Schwingungsfineinstruktur, die für lineare aromatische Verbindungen typisch ist. Es entsteht durch die Delokalisierung der π -Elektronen^[22].

Die experimentellen Daten für Anthracenexcimere sind schwierig zu zeigen, da sie mit der sehr effizienten Dimerisierung konkurrieren und die Anthracen-Excimere auch nur eine sehr kurze Lebensdauer haben (1,6-8 ns). So waren sie lange Zeit nicht unter normalen Laborbedingungen zu sehen. McVey berichtete bereits 1976 von einem schwachen Excimeren-Signal, das der erste direkte Beweis für ein solches Auftreten beim Anthracen war^[67].

Ebenfalls 1976 zeigten Hayashi et al. verschiedene Excimeren-Typen von Anthracen (Abb. 22). Das eine Excimer zeigt bei RT ein Fluoreszenzmaximum bei 460 nm mit 60 ns Lebensdauer. Dabei liegen die Anthracenmoleküle nicht direkt übereinander, sondern sind leicht gegeneinander verschoben. So kann kein sonst bevorzugtes Dimer entstehen. Das andere Signal erscheint bei 77 K mit einer Wellenlänge von 530 nm. Dieses scheint die Vorstufe für die Bildung des Photoadduktes zu sein, da es bei RT nur schwer beobachtet wird^[68]. Im Folgenden wurden immer öfter Anthracen-Excimerbildungen durch Komplexierung mit Ionen gezeigt^[69-71].

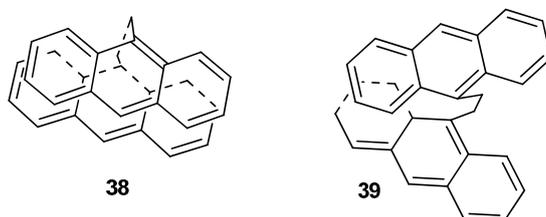


Abb. 22: Unterschiedliche Typen von Anthracenexcimeren, Fluoreszenzmaximum von **38** bei 530 nm, Fluoreszenzmaximum von **39** bei 460 nm

Dimerisiertes Anthracen kann im NMR-Spektrum und mittels UV-Spektroskopie nachgewiesen werden. Die Protonen in 9 und 10 Position werden im NMR-Spektrum in den aliphatischen Bereich verschoben und das UV-Signal bei Wellenlängen unter 300 nm wird nicht mehr beobachtet.

3.3.5 Photochemie von Zimtsäure

Zimtsäure führt unter Bestrahlung eine [2+2]-Cycloaddition aus (Abb. 23). Die Chemie wurde 1964 weitgehend aufgeklärt^[72, 73]. Diese Reaktion ist reversibel.

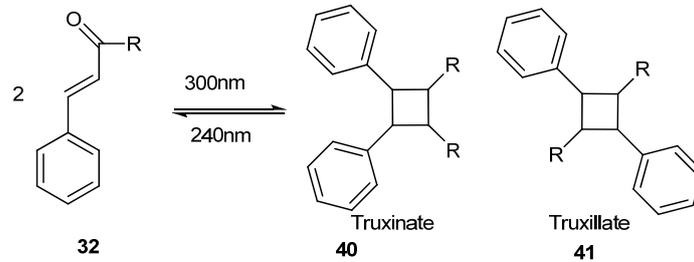


Abb. 23: Dimerisierung von Zimtsäure

Bei der Bestrahlung von Zimtsäure können verschiedene Isomere entstehen. Zum einen Truxinate (Kopf-Kopf-Isomere) und zum anderen Truxillate (Kopf-Schwanz-Isomere) (Abb. 24).

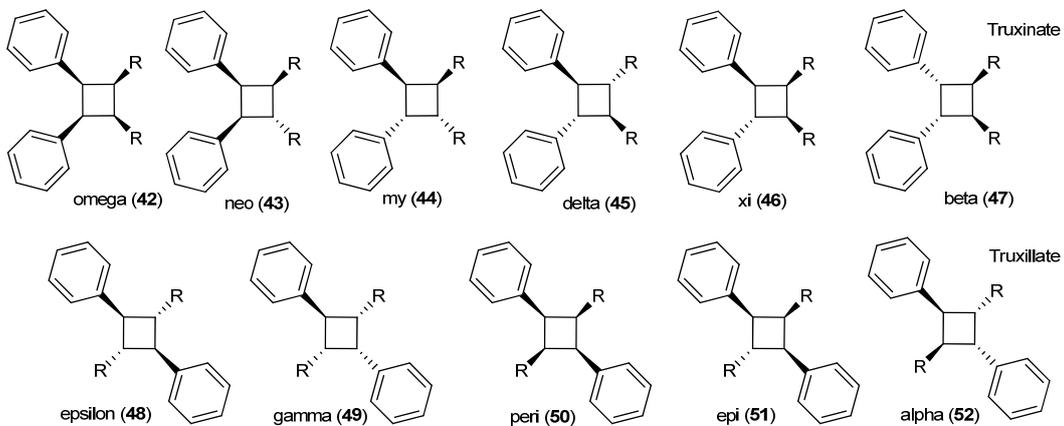


Abb. 24: Mögliche Isomere durch die Dimerisierung zweier Zimtsäurederivate^[74]

Bei der Zimtsäuredimerisierung in Lösung kommt es, im Gegensatz zur Zimtsäuredimerisierung im Feststoff, immer zur Bildung von cis und trans Produkten^[74], weil die Isomerisierung sehr viel schneller verläuft als die Dimerisierung. Dadurch bilden sich mehr Isomere aus, die hinterher schlecht voneinander zu trennen sind. Trotzdem sind durchaus Dimerisierungen in Lösung bekannt^[75, 76].

Im Feststoff bzw. Kristall ist leicht eine Dimerisierung möglich. Aus dem Abstand im Kristallgitter lässt sich sagen, dass diese Reaktion abläuft, wenn die Doppelbindungen ca. 4 Å voneinander entfernt sind^[77].

Dimerisierte Zimtsäureverbindungen können durch Verschiebung der Alkensignale in den aliphatischen Bereich leicht im NMR-Spektrum nachgewiesen werden.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Grundlegende Synthesebausteine und Syntheseoptimierung

4.1.1 Aufbau eines difunktionalisierten Stabes

Die Synthese von difunktionalisierten Stäben ausgehend von monofunktionalisierten Stäben ist schlecht realisierbar, da die Trennung von entstehenden Mischprodukten und weiterhin vorhandenen Monoprodukten schlecht durchzuführen ist. Beginnt man die Stäbe schon vorher aus zwei unterschiedlichen Bausteinen aufzubauen, umgeht man dieses Problem (Abb. 25).

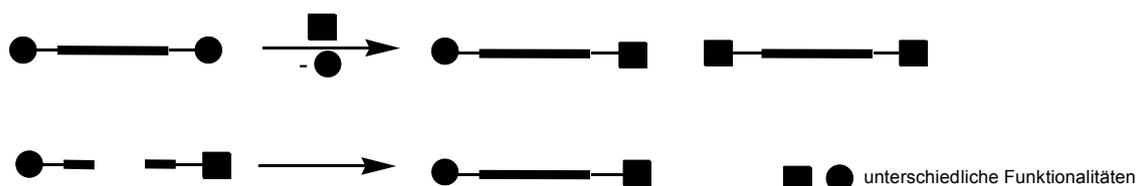


Abb. 25: Synthesemöglichkeiten für difunktionalisierte Stäbe

Zuerst wurde ein difunktionalisierter Stab synthetisiert. Dieser sollte an der einen Seite eine Vorstufe zum Azid besitzen und auf der anderen Seite ein geschütztes Alkin.

Es wurde im Vorfeld festgelegt, dass der aufzubauende difunktionalisierte Stab eine Länge von einem Trispiran nicht überschreiten sollte.

Bei grundlegenden Überlegungen der Synthese musste die Schutzgruppen-Strategie so gewählt werden, dass der säurelabile Stab immer bestehen bleibt und die Enden selektiv und leicht entschützt werden können. Als Vorläufer für ein Azid wurde ein Alkohol gewählt, der später mittels Mitsunobu-Reaktion zum Azid reagieren kann. Als Schutzgruppe für das Alkin sollten Silylschutzgruppen dienen. Diese sind entweder mit Fluoridionen oder mit Basen abspaltbar. Da die mit Fluorid-Ionen abspaltbaren Silylgruppen meist schwierig in der Einführung sind, fiel die Wahl auf Trimethylsilyl (TMS) als Schutzgruppe, die dann im basischen Milieu abspaltbar ist (Stab **53** Abb. 26).

Als Vorstufe dafür wurden zwei Modelle entworfen, Stab **54** und **59** (Abb. 26), bei denen für einen effektiven Acetalisierungsschritt die Alkoholgruppe geschützt vorliegt. Es wurde dabei Benzyl (Bn) und *p*-Methoxybenzyl (PMB) als Schutzgruppe gewählt.

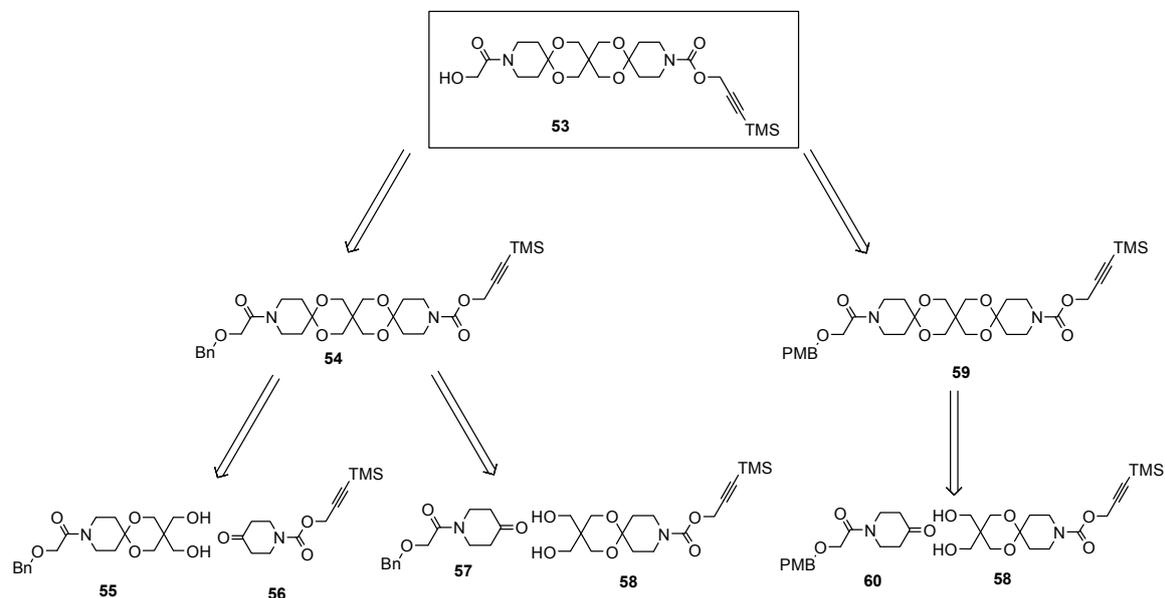


Abb. 26: Retrosynthesen für einen difunktionalisierten Zielstab **53**

Der Vorläuferstab **54** wurde aus den Teilstücken **55** und **56** bzw. **57** und **58** aufgebaut. Die Synthese der Teilstücke ist in Abb. 27 und Abb. 28 gezeigt. Die Umsetzung mit 4-Hydroxypiperidin **61**, die folgende Oxidation und die Acetalisierung folgte jeweils bekannten Versuchsvorschriften zu ähnlichen Stabbausteinen^[9]. Für die Acetalisierung nur einer Seite des Pentaerythritols wurde die klassische Variante der Säurekatalyse in einem Benzol/DMF-Gemisch^[78] mit angeschlossenem Wasserabscheider genutzt. Für den benzylgeschützten Baustein **55** gelang die Synthese über 3 Stufen mit insgesamt 51 %.

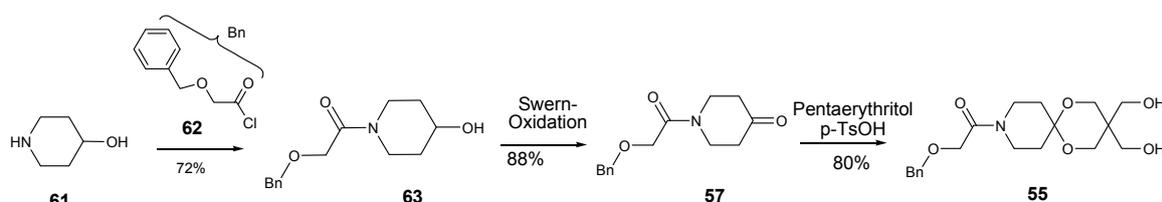


Abb. 27: Synthese der Teilstücke **57** und **55**

Für das Alkin-OSK-Teilstück ist die Synthese (Abb. 28) von **65** und **66** literaturbekannt^[79, 80]. Für die Synthese der alkingeschützten Bausteine **56** und **58** entfiel die Möglichkeit der Kupplung an 4-Hydroxypiperdin **61** über ein Chloroformiat, das aus **65** und Phosgen aufgebaut werden kann. Das Chloroformiat wies in der Synthese große Schwierigkeiten auf. Es musste mit Phosgen in Toluol gearbeitet werden, das danach vollständig zu entfernen war. Da das Chloroformiat selbst leicht flüchtig ist, ist es schwierig, das Produkt zu reinigen. Zudem sollten die Gefahren beim Umgang mit Phosgen vermieden werden.

66 konnte durch Flashsäulenchromatographie gereinigt werden, obwohl es sich bei längerer Einwirkung auf dem sauren Säulenmaterial (Kieselgel) zersetzte. Die Oxidation von **67** musste über die Dess-Martin-Oxidation laufen, da eine Reaktion unter den Bedingungen einer Swern-Oxidation ein zu basisches Milieu zeigte. Sie führte zu Nebenprodukten bedingt durch die basenlabile CH₂-Gruppe am Alkin, die Allen-Zwischenprodukte hervorrief. Die Synthese des Bausteins **58** (Abb. 28) gelang über insgesamt 5 Stufen mit einer Ausbeute von 41 %.

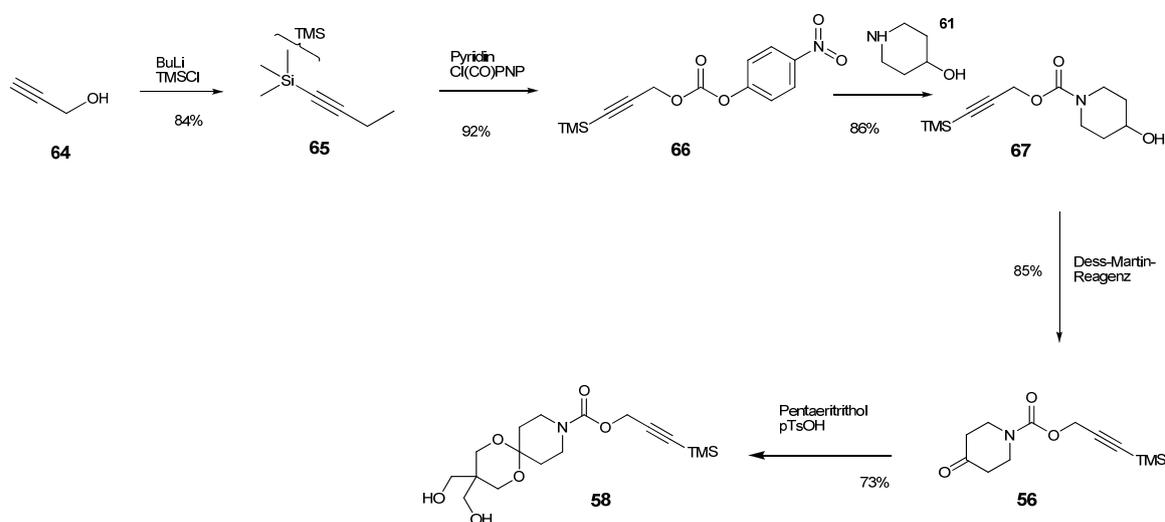


Abb. 28: Synthese der Teilstücke **56** und **58**

Für die weitere Acetalisierung zum OSK-Stab **54** wurde die Doppelaktivierung mit NaH, TMSCl und TMSOTf genutzt^[8].

Die Acetalisierung der Teilstücke zu Stab **54** erwies sich als schwierig, wenn das alkingeschützte Teil als Keton vorlag (**56**) und der benzylgeschützte Teil als Diol (**55**) (Abb. 29). So wurden nur 20 % Ausbeute erhalten. Grund war wahrscheinlich auch hier,

dass die CH-Acidität der CH₂-Gruppe am Propargylrest bei Zugabe von Base zur Entstehung eines Allen führt, das durch das benachbarte Sauerstoffatom stabilisiert wird. Dieses Allen ist bereit für eine Reihe von Nebenreaktionen.

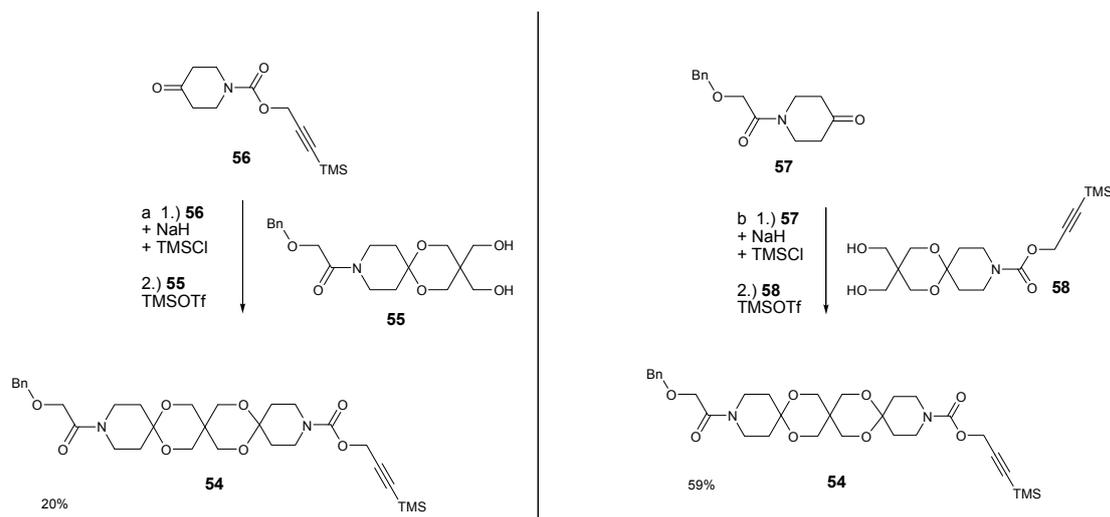


Abb. 29: Synthese Stab **54**

Es wurde stattdessen der umgekehrte Syntheseweg gewählt mit **58** und **57**. Dieser führte zu einer Ausbeute von 59 % der Acetalisierung.

Der entstandene Stab **54** konnte leider nur in geringer Ausbeute zu Stab **53** entschützt werden (Abb. 30), obwohl verschiedene Ansätze zur Entschützung verfolgt wurden (siehe Tab. 1).

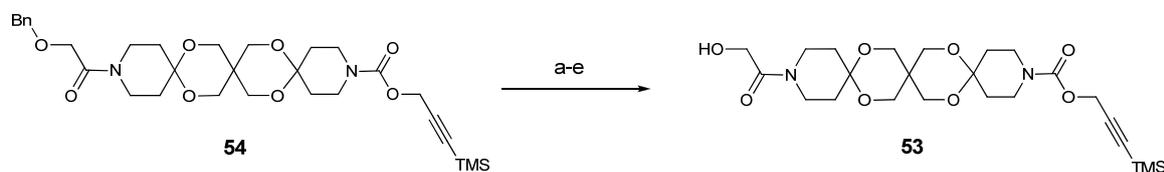


Abb. 30: Versuch der Synthese von Stab **53**

Bei Entschützung mit Wasserstoff wäre in diesem Fall von einer Hydrierung des Alkins auszugehen, weswegen diese Entschützung nicht verwendet wurde. Es wurde auf andere Methoden zurückgegriffen. Mit BCl₃*SMe₂ wurde in geringer Menge (15 %) zwar Produkt erhalten, es ließ sich ein Zerfall der Acetale jedoch nicht verhindern. Dies wurde in sofern nicht erwartet, weil die Literatur hierbei von einer milden Lewis Säure spricht^[81]

und auch bekannt ist, dass Acetale mit dieser Lewis-Säure bestehen bleiben. Es wurden verschiedene Temperaturen variiert, um den Zerfall der Acetale bei tiefen Temperaturen zu verhindern. Zwar zeigte sich dabei, dass die Acetale nicht mehr so stark angegriffen wurden, aber auch der generelle Umsatz verringerte sich und führte im Bestfall von -20 °C zu einer Ausbeute von 15 %. Literatur, die die Entschützung der Benzylschutzgruppe mit DDQ beschreibt^[82, 83], wurde verfolgt, um auch hier zur Entschützung zu kommen. Leider war diese Variante nicht erfolgreich. Obwohl die Acetale nicht angegriffen wurden, wurde nur eine Ausbeute von 17 % erhalten. Die sehr milde Transferhydrierung mit Triethylsilan^[84] zeigte gar keinen Umsatz.

Tab. 1: Versuche zur Synthese von Stab **53**

	Reagenz	Temperatur [°C]	Äq	Zeit	Ausbeute
a	+ BCl ₃ *SMe ₂	0	1	2h	10% + 90% Zerfall der Acetale
b	+ BCl ₃ *SMe ₂	-20	1	2h	15% + 75 % Zerfall der Acetale
c	+ BCl ₃ *SMe ₂	-70	1	4,5h	geringer Umsatz
d	+DDQ, ACN/Wasser	23	10	2 d	17%
e	Et ₃ SiH, PdCl ₂ , Et ₃ N	80	4	4h	kein Umsatz

Wegen des geringen Umsatzes wurde der benzylgeschützte Stab **54** nicht weiter verfolgt. Die Stabsynthese wurde geringfügig geändert, so dass die Benzylschutzgruppe durch *p*-methoxybenzyl (PMB) ersetzt wurde.

Dazu wurde ein weiteres Teilstück **60** synthetisiert (Synthese siehe Abb. 31).

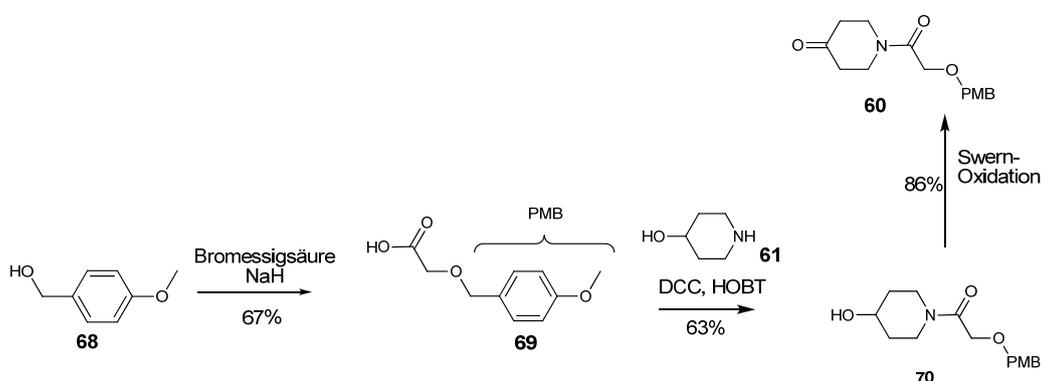


Abb. 31: Synthese von Teilstab **60**

69 ist literaturbekannt^[85] und wurde aus dem PMB-Alkohol und Bromessigsäure hergestellt. Es folgte die Peptidkupplung mit dem 4-Hydroxypiperidin **61** zu **70**. Zur

Oxidation musste hier die Swern-Oxidation gewählt werden, da die Dess-Martin-Oxidation zu sauren Bedingungen bringt, unter denen die PMB-Schutzgruppe abgespalten werden würde. Eine Acetalisierung unter sauren Bedingungen war dadurch nicht durchführbar.

Ausgehend von den Teilstücken **58** und **60** wurde der Stab **59** wieder über Acetalisierung mit Doppelaktivierung hergestellt (Abb. 32). Dabei verlief die Acetalisierung mit 77 % wesentlich besser als beim benzyl-geschützten Stab mit 43 % (Abb. 29)

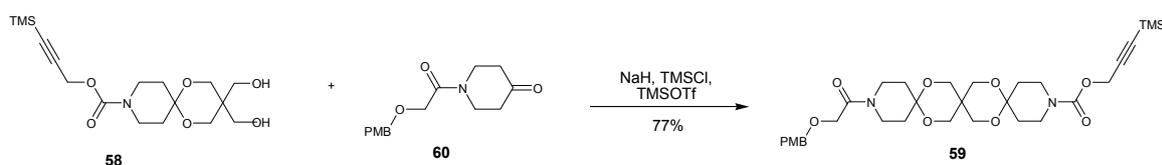


Abb. 32: Synthese von Stab **59**

Stab **59** konnte mit 89 % Ausbeute durch DDQ-Entschützung zu Stab **53** umgesetzt werden (Abb. 33). Diese Synthese schont den säurelabilen Oligospiroketalstab sowie die basenlabile Schutzgruppe. Die Abspaltung mit Säure hätte in diesem Fall zur Zersetzung des Stabes geführt.

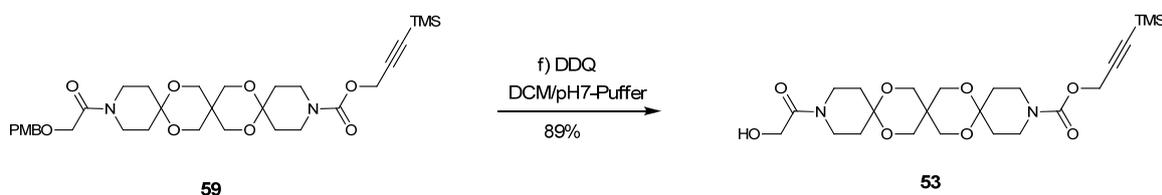


Abb. 33: Endgültige Synthese von Stab **53**

Damit ist die Synthese des difunktionalisierten Stabes **53** gelungen. Dieser Stab kann als Bifunctional Building Block bezeichnet werden und befähigt zur intermolekularen Verknüpfung und damit zur weiteren Oligomersynthese.

4.1.2 Building Block Oligomere

Zur selektiven Entschützung wurde Stab **53** mit K_2CO_3 in MeOH selektiv an der Alkinseite zu Stab **72** mit 93 % Ausbeute entschützt. Der Alkohol konnte selektiv mit der

Appel-Variante^[86] zum Azid **71** mit 71 % Ausbeute umgesetzt werden (Abb. 34). Diese Azidierung hat als Nebenreaktion die Staudingerreaktion, weswegen die Reaktion zum Azid wahrscheinlich nicht vollständig abläuft. Das Produkt der Staudingerreaktion, ein Amin, entsteht dabei durch Reaktion des Azids mit PPh₃.

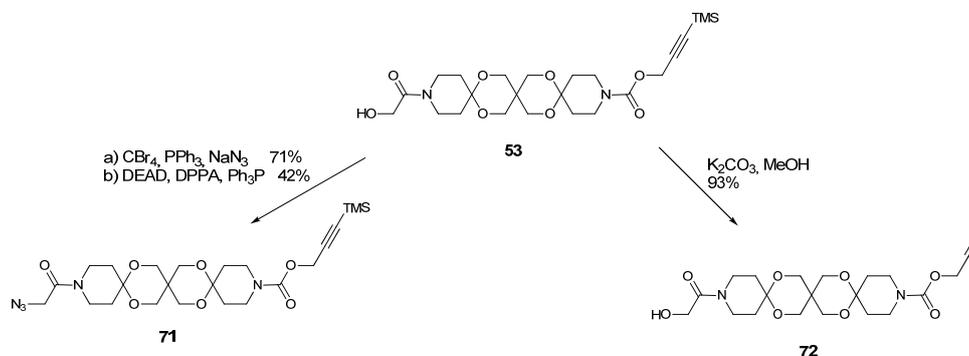


Abb. 34: Selektive Entschützung von Stab **53**

Die Azidierung über die Mitsunobu-Variante^[87] führte mit 42 % zu wesentlich geringerer Ausbeute und wurde nicht eingesetzt.

Wie in Abb. 34 gezeigt, ist es möglich, den einfachen difunktionalisierten OSK-Stab mit zwei unterschiedlich funktionalisierten Enden selektiv nur auf einer Seite zu entschützen. Damit ist die Grundvoraussetzung zur Bildung von komplexen Oligospiroketalen erfüllt.

4.1.3 Bedingungen für die Klick-Reaktion

Verschiedene Methoden zur Klickreaktion wurden an der Reaktion von Stab **71** mit Stab **72** getestet (Abb. 35 und Tab. 2).

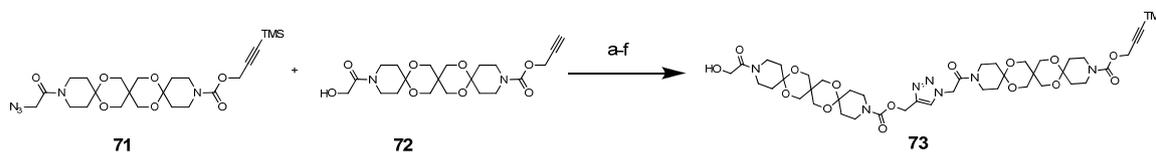


Abb. 35: Klickreaktion von zwei OSK-Stäben miteinander

Es wurde zunächst der Cu/C-Katalysator gewählt, da dieser unter Luftsauerstoff mit ungetrockneten Lösungsmitteln verwendet werden kann und nach der Reaktion leicht abtrennbar ist. Er wurde durch Ultraschallbehandlung von Aktivkohle (C_{akt}) mit Cu(II)nitrat in Wasser hergestellt (Abb. 36)^[34].

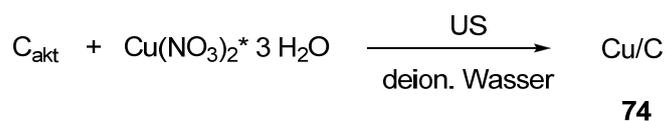


Abb. 36: Synthese des Cu/C Katalysators

Tab. 2: Klickreaktionsvarianten am System aus Abb. 35

	Katalysator	Lösungsmittel	Zusätze	Reaktionszeit	Ausbeute
a	Cu/C	Toluol		2 Tage	-
b	Cu/C	DCM/MeOH 1/1		2 Tage	-
c	Cu/C	DCM/MeOH 1/1	Et ₃ N	4h	62%
d	Cu/C	DCM/MeOH 1/1	Et ₃ N	1 Tag	82%
e	Cu/C	Toluol	Et ₃ N	1 Tag	57%
f	Cu(MeCN) ₄ PF ₆	DCM/MeOH 1/1		2 Tage	66%

Bei der Synthese von Di-OSK-Stab **73** zeigte sich die beste Ausbeute mit dem Cu/C Katalysator bei einer Reaktionszeit von einem Tag, in DCM/MeOH 1/1. Toluol als Lösungsmittel war in diesem Fall nicht geeignet. Wahrscheinlich hatte das Lösungsmittel einen Einfluss auf die Stabilisierung der Cu-Ligand-Alkin Spezies. Dass das Lösungsmittel koordiniert, wurde bereits mit ACN festgestellt^[88]. Toluol wäre unter dieser Annahme nicht zur Koordination des OSK-Stabes geeignet. Stattdessen war der Zusatz von Triethylamin nötig, um den Cu(I)-Zustand zu stabilisieren.

In DCM/MeOH wurde zwar das Alkin zu 12 % entschützt, trotzdem erhielt man die beste Ausbeute mit insgesamt 82 %. Wurde als Katalysator hingegen Cu(MeCN)₄PF₆ genommen, der in der Literatur bekannt dafür ist, dass die TMS-Schutzgruppe bei der Klickreaktion unberührt bleibt^[79], wurde nur eine Ausbeute von 66 % über zwei Tage erreicht. Der Cu/C-Katalysator bietet hier mit seinen mehreren Zentren auf engem Raum anscheinend eine bessere Ausbeute. Dies ist verständlich, wenn man den in Abb. 11 besprochenen Mechanismus betrachtet, wonach die Klickreaktion eine Reaktion zweiter Ordnung von Cu ist, wo die Cu-Zentren auf sehr engem Raum zusammen kommen müssen.

Dass die TMS-Schutzgruppe abgespalten wurde, ist durch den vorübergehend entstehenden Cu(I)-Komplex zu erklären. Das silylgeschützte Alkin reagiert hier ähnlich zu einem ungeschützten Alkin. Für ein ungeschütztes Alkin wird die Acidität im

Komplex erhöht bzw. den pK_a -Wert verringert^[31]. Die Beweglichkeit des Wasserstoffatoms wird dadurch erhöht und der geringere pK_a -Wert sorgt dann dafür, dass bei Anwesenheit von Base (Et_3N) ein Wasserstoffion abstrahiert wird. Da Silane häufig in ihren Eigenschaften mit Wasserstoffatomen verglichen werden, wird hier angenommen, dass auch die Beweglichkeit der Silylgruppe im Cu(I)-Komplexes zunimmt und so die Abspaltung der Schutzgruppe bei Zugabe von Basen erleichtert wird.

Um zu sehen, ob funktionalisierte Stäbe, also sekundäre Azide mit Funktionalisierung an der benachbarten CH_2 -Gruppe, ähnlich gute Ausbeuten wie primäre Azide während der Klickreaktion erzielen, wurde zum Test ein sekundäres Azid **75** (Synthese siehe Abb. 51) mit Propargylalkohol **64** als Klickpartner unter den oben genannten Reaktionsbedingungen zu **76** umgesetzt (Abb. 37).

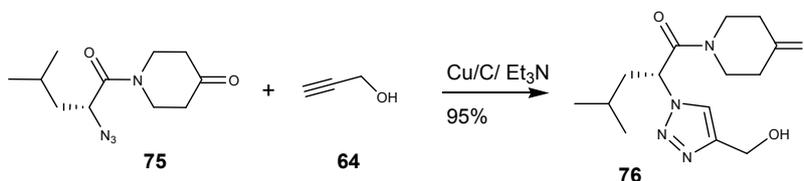


Abb. 37: Klickreaktion am sekundären Azid

Anhand der Ausbeute von 95 % zeigte sich, dass bei funktionalisierten Aziden keine Beeinträchtigung in der Effektivität der Klickreaktion festzustellen war.

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte gezeigt werden, dass für den difunktionalisierten OSK-Stab die Azid-Alkin-Cycloaddition den Ansprüchen einer Klickreaktion entspricht. Es wurden hohe Ausbeuten auch beim Einsatz von funktionalisierten Resten erhalten. Die Alkoholgruppe und größtenteils auch die TMS-Alkingruppe blieben bestehen, auch die Acetale wurden nicht angegriffen. Die Reaktion wurde immer bei RT und unter Luftsauerstoff durchgeführt. Das führte zu keiner aufwendigen Reaktionsdurchführung. Die Aufarbeitung war hier durch Abfiltrieren auch sehr einfach. Trotz der nicht auftretenden Nebenprodukte musste eine säulenchromatographische Aufreinigung erfolgen, da geringe Reste an Edukten und Produkten bei den großen Stäben sonst schwer voneinander zu trennen waren.

4.1.4 Aufbau des Verbindungsstücks

Es sollte ein Verbindungsstück gewählt werden, das drei selektiv funktionalisierbare Einheiten trägt. So können an zwei Einheiten zwei Stäbe miteinander verknüpft werden, ohne dass es zur Polymerisierung kommt. Zusätzlich ist es möglich, das dritte Ende zur Funktionalisierung zu nutzen. Hier könnten entweder löslichkeitsvermittelnde Gruppen oder auch Träger von Ionensensoren oder Fluoreszenz-Sonden zur weiteren Anwendung eingesetzt werden. Möglich wäre es, mit dem dreifachen Verbindungsstück auch zwei beliebige Reste an ein Ende eines difunktionalisierten Stabes zu bringen.

Als Ausgangsstoff wurde hierzu 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**77**) gewählt. Es sollten ein geschütztes Alkin, ein freies Alkin und ein geschützter Alkohol erreicht werden. Das Alkin wurde TMS-geschützt, der Alkohol sollte in diesem Fall aus der Vorstufe des Esters entstehen (Abb. 38). Diese Synthese ist literaturbekannt^[89, 90].

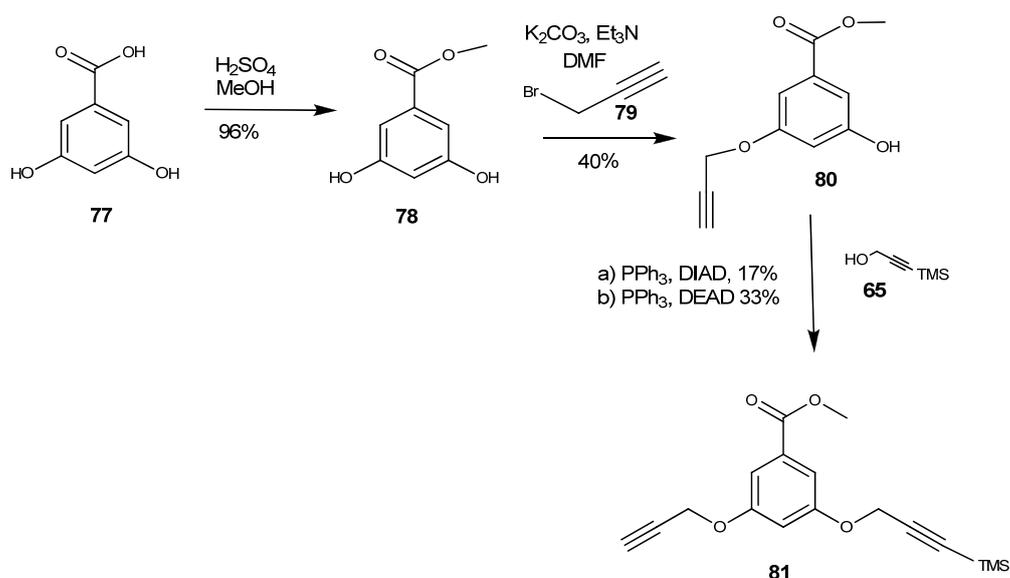


Abb. 38: Synthese eines ersten Verbindungsstückes

Der erste Schritt bestand in der Veresterung der Dihydroxycarbonsäure mit Methanol. Der zweite Schritt, die Veretherung nur eines Propargylbromids an eine der freien Alkoholgruppen, erfolgte mit 40 %. Das Einführen der geschützten Alkingruppe auf der anderen Seite durch eine Mitsunobu-Reaktion erwies sich als schwierig. Mit DIAD wurde eine Ausbeute von 18 % erreicht, mit DEAD 33 %.

Wegen der geringen Ausbeuten wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt.

Stattdessen wurde eine Alternativroute gewählt (Abb. 39), die auch von **77** ausgeht. Die Schützung der Carbonsäureeinheit mit Methyl entspricht der vorherigen Synthesesequenz. Im Folgenden wurden diesmal beide Alkoholgruppen mit Propargylbromid zu 94 % verethert. Auch die Reduktion zum Alkohol wurde mit 94 % erreicht. Bis hierhin konnten sogar höhere Ausbeuten als die in der Literatur bekannten erzielt werden^[91].

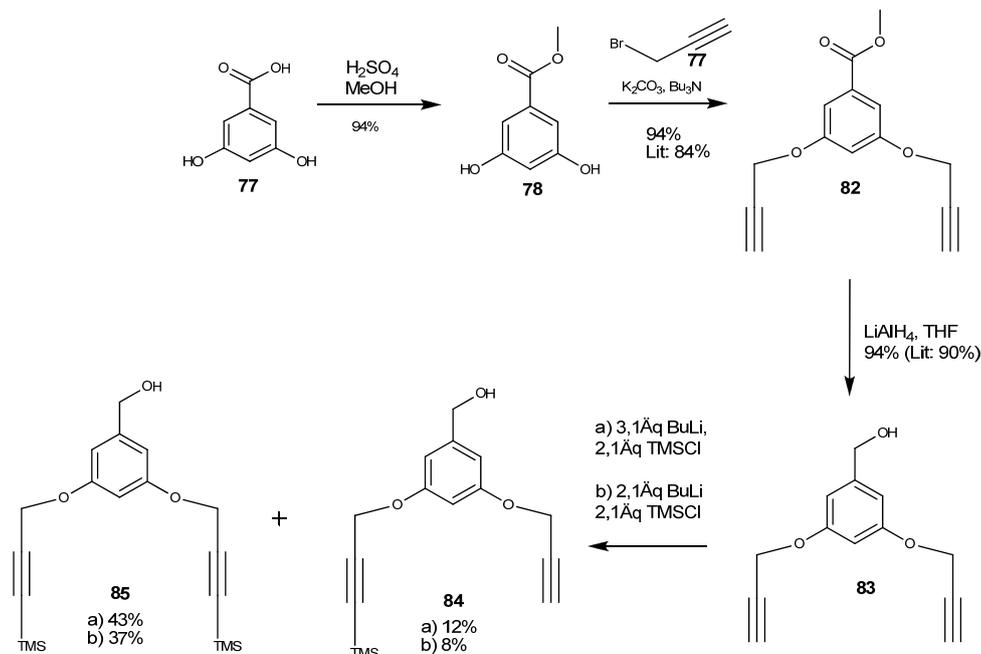


Abb. 39: Synthese eines alternativen Verbindungsstückes

Leider gelang weder die selektive Schützung nur eines Alkins von **83** zu **84** (Abb. 39) noch die selektive Entschützung von zwei geschützten Alkinen **85** zu **84** (Abb. 40) in guten Ausbeuten.

Die selektive Schützung wurde mit BuLi und TMSCl vorgenommen. Da der Alkohol in diesem Fall reaktiver ist als die Alkine, musste beides mindestens im Verhältnis 2/1 zum Alkin eingesetzt werden. Wurden exakt zwei Äquivalente BuLi bei -60 °C zugegeben und zwei Äquivalente TMSCl eingesetzt, wurde 8 % gewünschtes Monoprodukt erhalten. Gleichzeitig wurden 37 % digeschütztes Produkt **85** gefunden. Auch ein leichter Überschuss an TMSCl, da dieses nicht sehr reaktiv ist, brachte keine Verbesserung des Ergebnisses. Wählte man drei Äquivalente BuLi und zwei Äquivalente TMSCl, um sicherzugehen, dass alle Alkine deprotoniert werden, aber nur ein Äquivalent sich umsetzt, erhöhte sich die Ausbeute nur geringfügig auf 12 % Monoprodukt **84**. Auch die Ausbeute des Diproduktes stieg auf 43 %. Hier ist also die TMS-Schützung ein solch

schneller Prozess, dass die doppelte Schützung gegenüber der einseitigen Schützung immer bevorzugt wird.

In der Annahme, dass die Rückreaktion vielleicht selektiver verläuft, wurde das als Nebenprodukt entstandene digeschützte Alkin **85** versucht einseitig zu entschützen (Abb. 40).

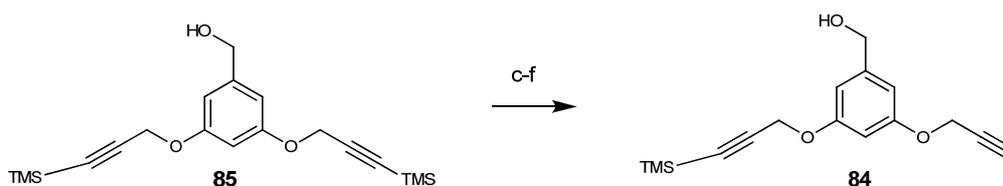


Abb. 40: Selektive Entschützung des Verbindungsstückes **85**, Bedingungen siehe Tab. 3

Es wurden verschiedene Basen bei verschiedenen Temperaturen eingesetzt. Verwendet wurden DBU, K_2CO_3 und Bu_4NF . Es wurde immer nur ein Äquivalent Base eingesetzt. Auch wurde eine kurze Reaktionszeit gewählt. Allerdings stellte sich heraus, dass diese Rückreaktion noch unselektiver verläuft als die Hinreaktion. Es konnte in keinem der Fälle das Monoprodukt isoliert werden, egal welche Base gewählt wurde. Es entstand immer und nur das dientschützte Produkt.

Tab. 3: Variierte Bedingungen zur selektiven Entschützung von **85**

	Base	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Äquivalente
c	K_2CO_3	MeOH	RT	2h	1
d	DBU	THF	RT	1h	1
e	Bu_4NF	THF	RT	2h	1
f	Bu_4NF	THF	-55 °C	0,5h	0,4

Das in nur geringen Ausbeuten erhaltene Verbindungsstück **84** wurde zur Probe weiter umgesetzt. Es sollte sich dabei zeigen, wie selektiv die Klickreaktionen mit zwei geschützten Einheiten ablaufen würden, ob die Schutzgruppen gut gewählt, stabil und gut abspaltbar waren. Da es zur Verzweigung an den Enden eines OSK-Stabes dienen sollte, wurde ein vereinfachtes Modell gesucht.

Dazu wurde der bereits bekannte vereinfachte Azidstab **90** synthetisiert^[92] (Abb. 41).

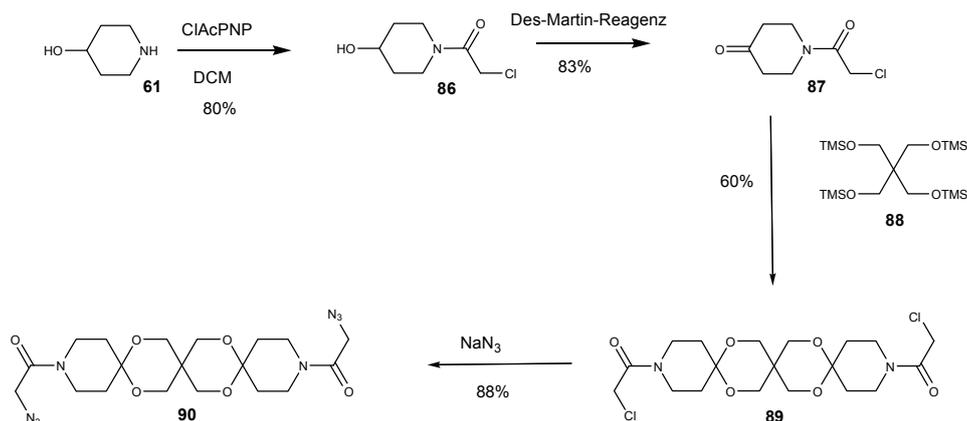


Abb. 41: Synthese eines vereinfachten OSK-Stabes **90**

Es wurde in diesem Fall die Acetalisierung nach Noyori^[93] gewählt, da hier keine Nebenprodukte zu erwarten sind. Durch Umsetzen des Chloracetylstabes mit NaN_3 wurde das vereinfachte Stabmodell **90** mit 88 % erhalten.

Beim Umsetzen des Verbindungsstückes **84** mit dem vereinfachten Diazidstab **90** (Abb. 42) zeigte sich, dass nur 31 % des gewünschten zweifach geklickten Produktes **92** entstanden. Es wurde auch ein nur einfach geklicktes Produkt erhalten mit einem Stab und einem Verbindungsstück. Daneben wurden schwer zu trennende Nebenprodukte erhalten, die dieselben Strukturen mit nur einer fehlenden TMS-Schutzgruppe und auch mit zwei fehlenden Gruppen aufwiesen. Unter diesen Klickbedingungen wurde also neben der nicht vollständigen Klickreaktion auch eine Abspaltung der Alkin-Schutzgruppe beobachtet.

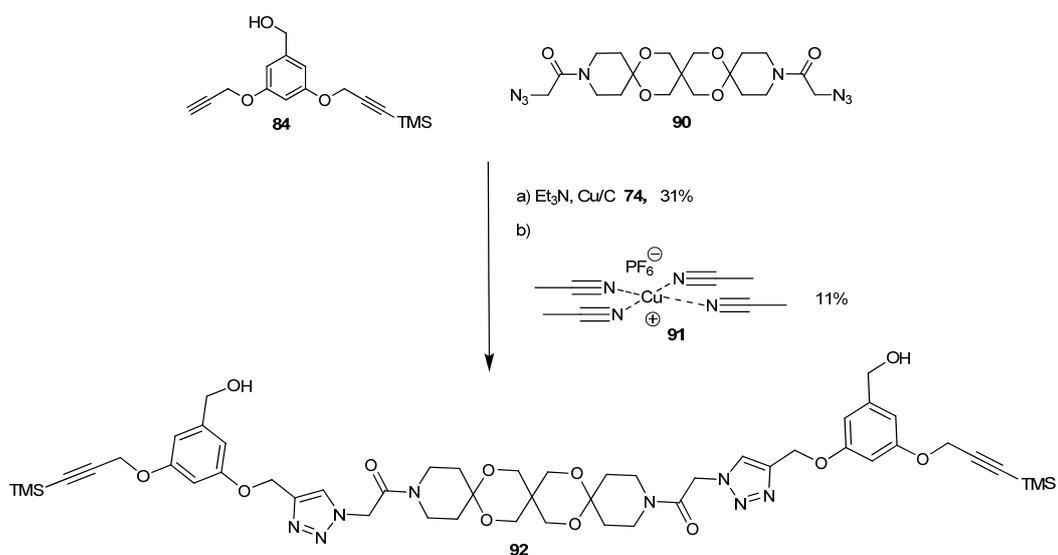


Abb. 42: Probeverknüpfung des Verbindungsstückes

Die Klickreaktion verläuft unvollständig, weil der Angriff des Azids durch die zweite Alkingruppe am Verbindungsstück **84** in sterisch benachbarter Stellung erschwert ist (Absättigung siehe 3.2.3).

Zu bemerken ist, dass beim Klicken zweier Stäbe miteinander zum Di-OSK-Stab **73** (siehe 4.1.3), sich geringe Mengen eines TMS-entschützten Nebenproduktes zeigten, das aber trotzdem abgetrennt werden konnte. Während der Synthese von **92** zeigten sich sehr viel größere Mengen an Nebenprodukten mit ungeschützten Alkinanteilen, die nur schwer voneinander zu trennen waren. Bei dieser Synthese verlief die Abspaltung der TMS-Gruppe am Alkin also schneller (2 h) als beim Klicken (1 d) zweier OSK-Stäbe miteinander. Kupfer kann hierbei an beide Alkine gleichzeitig koordinieren, wegen der räumlichen Nähe durch den verbrückenden Aromaten. Dass Alkine mit Reaktion zweiter Ordnung an der Reaktion beteiligt sind, ist bekannt. Über den Mechanismus der Silylabspaltung während der Cu-katalysierten Klickreaktion wurde bereits vorangehend diskutiert (4.1.3). In unmittelbarer Nähe von zwei Alkinen steigt die Möglichkeit an, dass an einem der Alkine Kupfer komplexiert wird und eines der Alkine dabei entschützt wird. Es ist möglich mit anderen Katalysatoren gegen die Alkinentschätzung zu steuern^[79]. Ein Katalysator mit Hexafluorophosphat, der an das Kupferion komplexiert (**91**), zeigte, dass die TMS-Schutzgruppe bei der Klickreaktion erhalten bleibt. Leider wurde auch hier kein vollständiger Umsatz erhalten. Das gewünschte Diklickprodukt **92** entstand mit nur 11 %, das einfach geklickte Produkt wurde mit 21 % erhalten. Damit konnte zwar die TMS-Entschätzung verhindert werden, es wurde aber auch die Gesamtreaktivität der Reaktion herabgesetzt. Also ist die Klickreaktion unter diesen Bedingungen nicht empfehlenswert.

Auf Grund der nur schlecht zu verwirklichenden Synthese hin zum Verbindungsstück, basierend auf einem aromatischen stabilen Linker, und auch der darauf aufbauenden Kopplung an den Stab, die nur schlecht zu realisieren ist, wurde dieses Stück nicht weiter favorisiert.

Als Alternative wäre es möglich, eine andere Schutzgruppe zu verwenden, wie zum Beispiel Triisopropylsilyl (TIPS). Ein ähnliches Verbindungsstück, das zum einen starrer und zum anderen stabiler in der Schutzgruppenwahl ist (**93**), ist in Abb. 43 zu sehen. Dieses ist bereits literaturbekannt^[94].

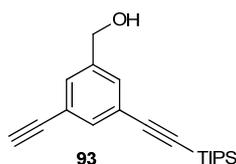


Abb. 43: alternatives Verbindungsstück

4.2 Verhalten triazolverbrückter OSK-Stäbe

4.2.1 Theoretische Berechnungen

Die Eigenschaften der OSK-Stäbe mit einer verbrückten Triazoleinheit sollten zunächst theoretisch untersucht werden. Dafür wurden Molecular Dynamics (MD)-Berechnungen (20 ns, alle 10 ps ein Schnappschuss) bei 600 K durchgeführt mit einem mmff94x-Kraftfeld (merck molecular force field)^[95, 96].

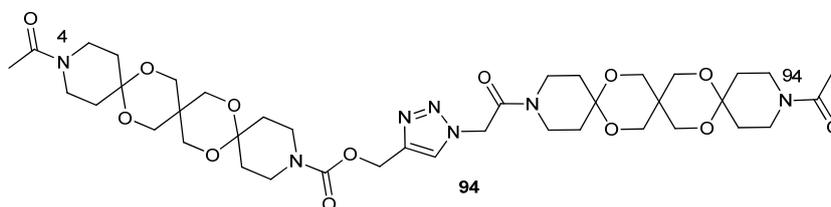


Abb. 44: Modell-Gelenkstab für MD-Simulationen

Die MD-Berechnungen für den flexiblen Di-OSK-Stab **94** (Abb. 44) zeigten eine bimodale Verteilung des Abstandes der Atome 4 und 94 zueinander (Abb. 45):

Ein häufig gemessener Abstand war für $r \approx 27 \text{ \AA}$ zu erkennen und ein anderer für $r \approx 7 \text{ \AA}$. $R \approx 27 \text{ \AA}$ zeigte eine relativ große Streckung des Moleküls. Es zeigte sich aber auch, dass mindestens genauso oft, wie die gestreckte Konformation, ein sehr kleiner Abstand gemessen wurde. Dieser zeigte in seiner Konformation fast parallel vorliegende Stäbe, die um den Triazolring geknickt vorliegen (Abb. 46).

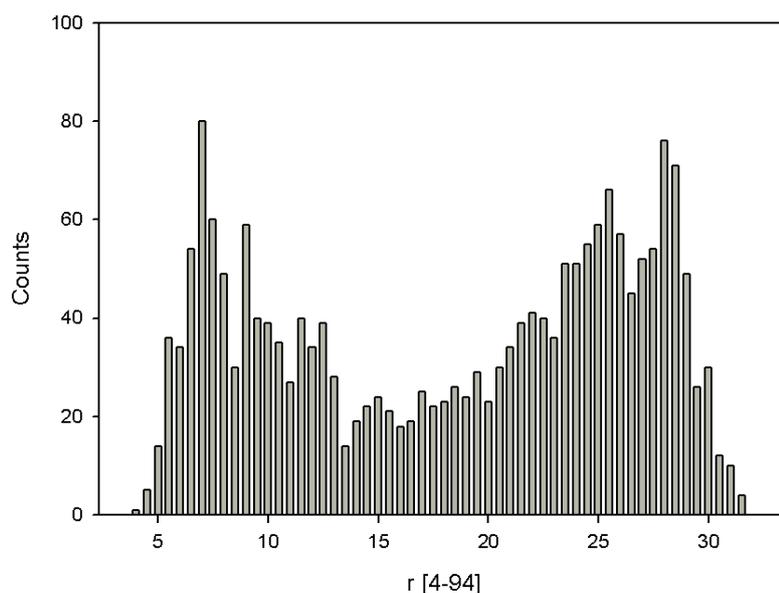


Abb. 45: Abstandsverteilung von zwei Enden zweier über Triazol verknüpfter Stabenden des Di-OSK-Stabes **94**

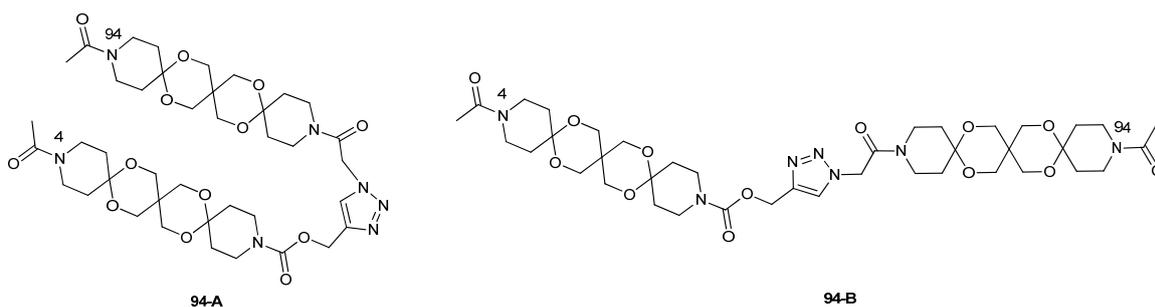


Abb. 46: Zwei stabile Konformere des Distabes **94**

Man kann also von einer konformativen Bistabilität reden. Dies zeigt, dass dieser Di-OSK-Stab zwar innerhalb der OSK-Einheiten rigide ist, zusätzlich aber auch gut cyclisierbar sein sollte. Das ermöglicht unter anderem einen selektiven Aufbau von Cyclen bestimmter Größe.

Aufbauend auf diesen Berechnungen wird ein neuer Begriff festgelegt. Die über Triazol verbrückten OSK-Stäbe werden als **Gelenkstäbe** bezeichnet. Das Gelenk beinhaltet dabei das Triazol und die benachbarten CH₂-Gruppen sowie Carbonylgruppen. Die Gelenkstäbe sind eine neue Substanzklasse mit einer Reihe von möglichen Anwendungen, die im Weiteren noch genauer diskutiert werden sollen.

4.3 Synthesen von komplexen OSK-Systemen

4.3.1 Aufbau von Oligomeren

Nachdem gezeigt wurde, dass der difunktionalisierte Stab selektiv in einer Klickreaktion um eine Einheit verlängert werden kann, wurde geprüft, ob mit dieser Selektivität längere Ketten aus OSK-Stäben und Triazolverbrückungen aufgebaut werden können.

Dazu wurde der Gelenkstab **73** selektiv entschützt (Abb. 47). Allerdings führte die selektive Entschützung am Distab zu geringeren Ausbeuten als am Monostab. Das freie Alkin **95** wurde mit 87 % (statt 93 % beim Monostab) erhalten, das Azid **96** entstand mit 54 % (statt 70 %).

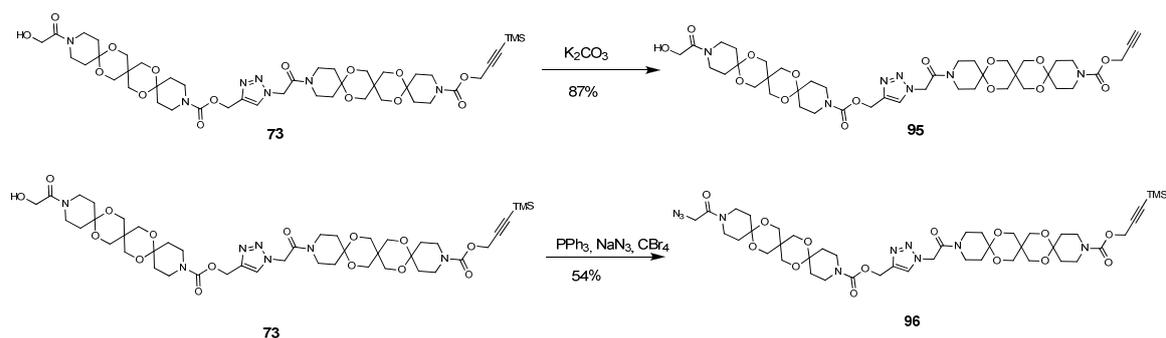


Abb. 47: Selektive Entschützung am Di-OSK-Stab **73**

Grund für die schlechteren Ausbeuten könnte die Beweglichkeit um das Triazolgelenk sein, durch die die Enden sich immer wieder stark annähern können und einen Angriff von außen an die Enden des Moleküls erschwert wird.

Die Reaktion der zwei Di-OSK-Stäbe **95** und **96** zu einem vierer-OSK-Stab **97** zeigte unter Klickbedingungen eine Ausbeute von 60 % (Abb. 48). Grund hierfür ist wahrscheinlich die hohe Komplexität des Systems, die den Angriff des Kupferatoms erschwert. Auch hier ist wieder zu beachten, dass durch Annäherung der Enden im geknickten Zustand die neu entstehenden Triazole sterischer Hinderung unterliegen, wodurch die Klickreaktion langsamer bzw. nicht vollständig verläuft.

In geringem Maße wurde auch hier die TMS-Schutzgruppe abgespalten, weswegen das Gemisch auf der Silikagelsäule nicht mehr trennbar war. Auf der HPLC-Säule war es allerdings möglich, beide voneinander zu trennen. Das Oligomer **97** ist immer noch gut in DCM löslich, was die OSK-Stäbe ohne Triazolverknüpfung, nur mit Löslichkeitsvermittelnden Gruppen in der Mitte, in dieser Länge nicht mehr leisten können.

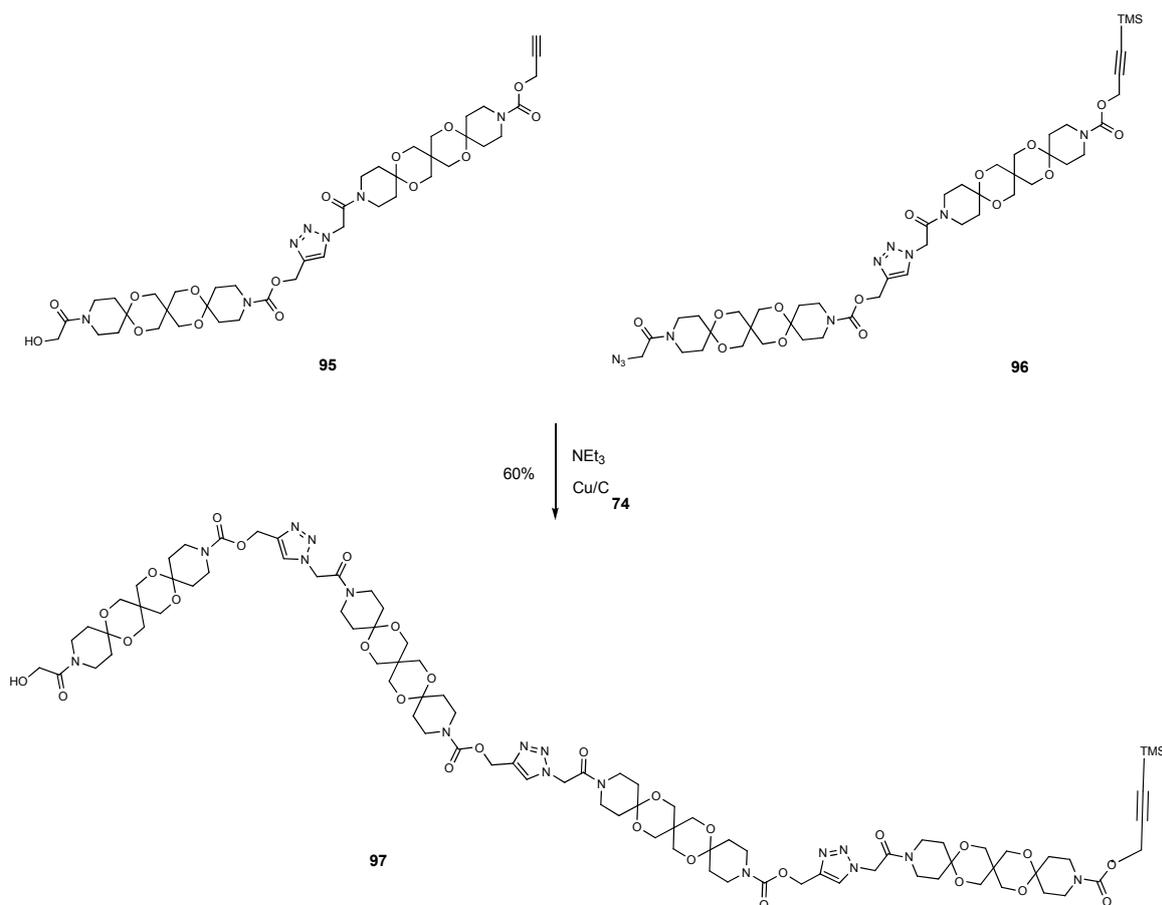


Abb. 48: Klickreaktion von zwei Di-OSK-Stäben zu einem Oligomer

Es konnte gezeigt werden, dass mit Gelenkstäben als Grundbausteine ein selektiver Aufbau von Oligomeren möglich ist. Das große Gerüst aus rigiden und mobilen Teilstücken bietet eine neue Möglichkeit zum Aufbau semiflexibler Stäbe mit building block Einheiten.

4.3.2 Aufbau von Makrocyclen

Die Berechnungen (vgl. 4.2.1) haben gezeigt, dass mit dem Gelenkstab **98** theoretisch eine Cyclisierung möglich sein sollte (Abb. 50).

98 wurde über die bereits am Monostab angewendete Azidierung aus **95** hergestellt (Abb. 49).

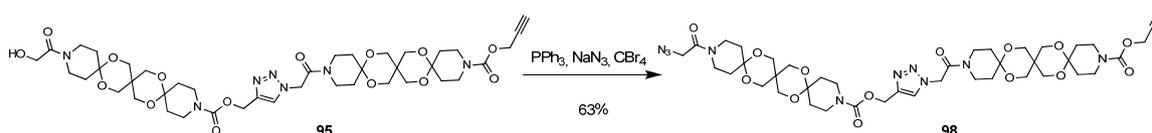


Abb. 49: Synthese des Ausgangsproduktes für eine Cyclisierung

Es wurde mit verschiedenen Konzentrationen und Katalysatoren getestet, welche Bedingungen für die in Abb. 50 gezeigte intramolekulare Klickreaktion von **98** nötig sind (Tab. 4).

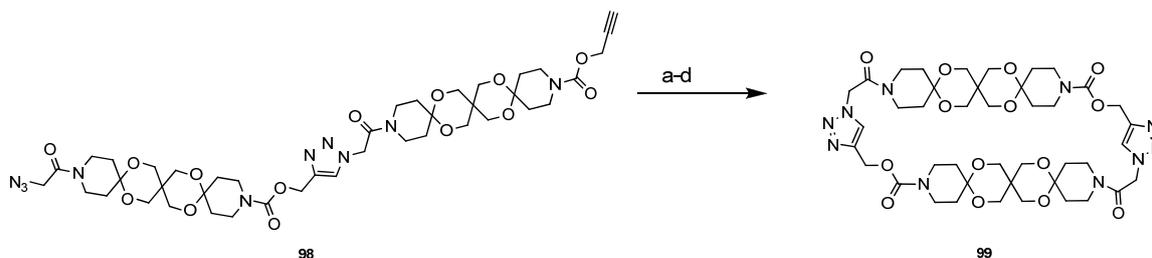


Abb. 50: Cyclisierung des Gelenkstabs **98**

Tab. 4: Klickbedingungen zur Cyclisierung von Gelenkstab **98**

	Katalysator (Kat) / LM	Konz.	Zugabe 98 zu Kat	Bedingungen	Ergebnis	Analytik
a	Cu/C DCM/MeOH	0,5M	zusammen	über Nacht, RT	vollst. Umsatz, zähe Masse	Maldi (Rohprodukt): Polymere
b	Cu/C DCM/MeOH	0,5M	über 1h	3h, RT	kein vollst. Umsatz, leicht verklumpt	Maldi: Polymere
c	Cu/C DCM/MeOH	0,05M	Zugabe über 5h	über Nacht, RT	kein vollst. Umsatz, keine zähe Masse	NMR: nur geringe Cyclisierung, viel Polymer
d	CuBr DCM	0,0016M	zusammen	1 Tag, RT	fast vollst. Umsatz, keine zähe Masse	IR: keine Polymermassen, Cyclus

Nach einer chromatographischen Trennung der Produkte über eine Gelchromatographie (SephadexTM LH20) zeigte sich im Maldispektrum folgendes Ergebnis: Unter den in 4.1.3 optimierten Klickbedingungen mit Cu/C in 0,5 M Konzentration trat hauptsächlich Polymerisierung von **98** auf, aber kein Cyclus.

Wurde das Edukt über einen Zeitraum von einer Stunde langsam zur Lösung mit dem Katalysator zugetropft, dann sollte, wenn die Klickreaktion schnell genug verläuft, das Edukt sofort der Klickreaktion unterliegen und abreagieren. Da nur wenig Edukt vorhanden war, war zu hoffen, dass das Edukt unter diesen Bedingungen intramolekular reagiert. Es wurde zunächst für die Spritzenpumpe ein Zeitraum von einer Stunde gewählt. Bereits nach 3h Stunden weiterer Reaktionszeit wurde die Lösung leicht klumpig und das Gemisch wieder einer Gelchromatographie unterzogen. Es zeigte sich im Maldi-Massenspektrum, dass immer noch viele Polymere entstanden sind (1854 (Dimer), 2781 (Tetramer), 4171 (Hexamer)).

Schon bei einer Verdünnung von 1/10, war die Klickreaktion über den gleichen Zeitraum nicht mehr vollständig, d.h. Edukt blieb zurück. Trotz der Verlängerung der Reaktionszeit (über Nacht), führten die Bedingungen, wie NMR-Messungen zeigten, immer noch vermehrt zur Polymerisation: das Triazol-H-Atom bei 7,79 ppm nimmt an Intensität gegenüber den CH₂-Gruppen neben dem Triazol zu und das freie Alkin-H-Atom sowie die freie Azid-CH₂-Gruppe sind noch zu sehen.

Der Cu/C-Katalysator ist also für die Cyclisierung nicht geeignet. Da hier die Klickreaktion mit der geringen Beladung von Cu auf der Aktivkohle in Verdünnung nicht mehr für genügend Bizentren sorgt, die für den vollständigen Umsatz nötig sind.

Da immer noch Polymere vorhanden waren, aber eine weitere Verdünnung nötig war, erschien diese mit Cu/C als Katalysator nicht mehr sinnvoll.

Beim Vergleich mit anderen Veröffentlichungen^[97, 98], in denen durch Klickreaktionen cyclisiert wurde, wurde CuBr als Katalysator gewählt. Dabei ist auch eine Konzentration von 1,6 mM noch möglich, da Cu äquimolar eingesetzt wird. Die untersuchte Klickreaktion führte nun, wie das Ergebnis von IR-Messungen zeigte, zu Cyclisierungsprodukten. Der Peak der Azidbande bei 2100 cm⁻¹ verschwand nahezu vollständig. Das Azid hat sich also zum Triazol umgesetzt und ist nicht mehr als freie terminale Gruppe von Polymeren zu sehen.

Leider konnte keine Isolierung und weitere Analytik vorgenommen werden, da das Produkt unlöslich wurde. Entgegen den Polymeren, die noch in großen Systemen so

löslich sind, dass sie weitere Analytik zulassen, scheinen cyclische Verbindungen der Gelenkstäbe deutlich schlechter löslich zu sein. Die Polymere der Gelenkstäbe sind noch deutlich flexibel und beweglich. Dass mit der Cyclisierung plötzlich eine sehr starke Unlöslichkeit auftritt, zeigt, dass der Makrocyclus nun deutlich starrer ist und die Gelenkstäbe in Ihrer Beweglichkeit stark eingeschränkt sind.

4.3.3 Synthese eines löslichen Makrocyclus

Da die Synthese eines Cyclus aus **99** zu sehr schlecht löslichen cyclischen Produkten führte, sollte eine Löslichkeitsvermittelnde Gruppe am Gelenkstab eingesetzt werden. Die Möglichkeit eines Verbindungsstückes, das die Löslichkeitsvermittelnde Einheit trägt, wurde auf Grund der Ergebnisse aus 4.1.4, verworfen. Als neuer Ansatz wurde ein Stabelement mit einer Löslichkeitsvermittelnden Gruppe synthetisiert.

Hierbei wurde auf enantiomerenreine Aminosäuren als Ausgangsmoleküle zurückgegriffen, weil diese gut zugänglich sind.

Als Löslichkeitsvermittelnde Gruppe wurde Isobutyl gewählt, das am späteren Cyclus dann zweimal vorhanden ist. Ausgehend von Leucin konnte die Synthese so gesteuert werden, dass die Carbonsäure-Gruppe wieder über Peptidkupplung an das 4-Hydroxypiperidin gekoppelt wird und das Amin das spätere Azid bildete, das in der Klickreaktion verwendet wurde (Abb. 51). Das Amin wurde dabei zuerst in einen geschützten Alkohol überführt, um die selektive Entschützung am späteren Stab realisieren zu können.

Ausgehend von L-Leucin fand eine Nitrosierung und folgende Ansäuerung zum Alkohol **105** statt. Diese Reaktion ist literaturbekannt^[99]. Da die Carbonsäuregruppe reaktiver ist als der Alkohol, wurde die Carbonsäure durch Veresterung geschützt. Dann folgte die Schützung des Alkohols mit PMB-Trichloracetamidat (TCAA). Diese Schutzgruppe hatte sich in 4.1.1 als gut abspaltbar erwiesen. Das Produkt war nicht sehr stabil und die Reaktion führte deshalb auch nur zu mäßigen Ausbeuten in dieser Stufe. **103** wurde zwar durch Säulenchromatographie leicht gereinigt, aber trotz verbleibender Verunreinigungen gleich für die nächste Stufe eingesetzt. Es folgte die Entschützung der Carbonsäure durch Zugabe von Base (KOH).

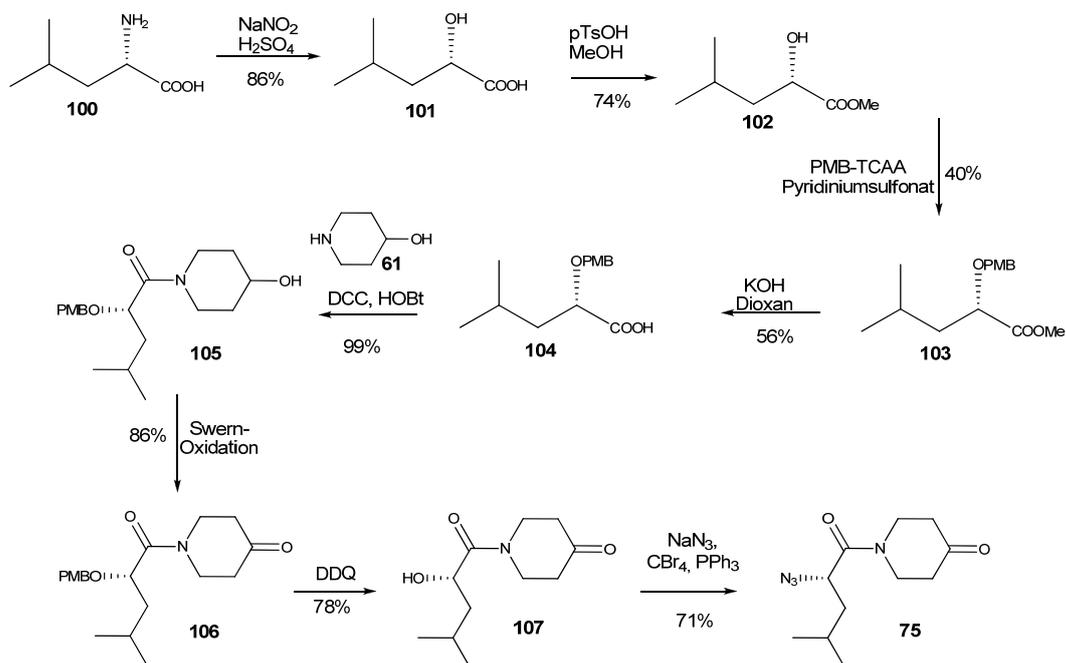


Abb. 51: Synthese des Baustein zur weiteren Nutzung eines löslichen Cyclus

Nun konnte das 4-Hydroxypiperidin **61** über Amidkupplung angreifen und die entstandene Verbindung **105** über eine Swern-Oxidation zu **106** oxidiert werden. Es wurden für diese beiden Schritte dieselben Bedingungen gewählt wie bei dem Baustein ohne Isobutylgruppe (**60**). Der Baustein **106** wurde zur weiteren Acetalisierung verwendet.

Um vorherige Klickbedingungen am sekundären Azid zu testen (vgl. 4.1.3), wurden die Entschützung des Alkohols mit DDQ und die Azidierung abgeschlossen.

Um die Synthese des Azids zu verkürzen, wäre es auch denkbar, das Amin sofort in ein Azid zu überführen; wie zum Beispiel mit Imidazol-1-sulfonylazid^[100] oder mit Triflat und Natriumazid einschließlich nachfolgender Behandlung mit CuSO_4 und K_2CO_3 ^[101]. Dann könnte die Carbonsäure direkt mit 4-Hydroxypiperidin gekuppelt werden. Da aber Baustein **106** bereits bestand, wurde zur Synthese des Azids auf diesen zurückgegriffen.

Um für spätere größere Makrocyclen einheitliche Synthesen zu garantieren, wurde eine stereoselektive Synthese für Verbindung **73** gewählt. Bis Verbindung **104** ist die Synthese als enantiomerenrein beschrieben^[102]. Dabei wird das Stereozentrum nur in der ersten Stufe angegriffen (Abb. 52). Aus dem Amin entsteht zuerst durch Nitrosierung und anschließende Abspaltung von Wasser **109**. Nach Abspaltung von Stickstoff, stabilisiert

die OH-Gruppe der benachbarten Carbonsäure die positive Ladung durch inversiven Angriff des Sauerstoffatoms und Bildung des Oxoniumions **110**. Das Wasser kann nun von der gegenüberliegenden Seite angreifen und es kommt zur Retention.

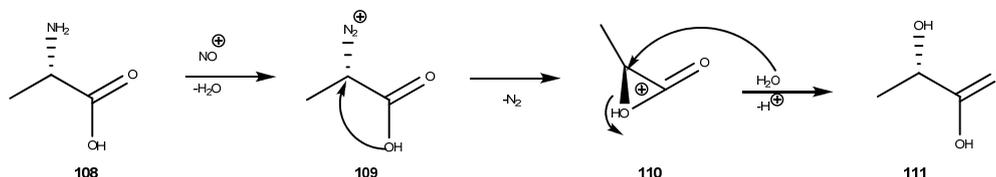


Abb. 52: Mechanismus zur Beschreibung der Retention von **100** zu **101**

Für die Reaktion zum Azid gibt es für dieselben Reaktionsbedingungen bereits Literatur, die ebenfalls eine vollständige Retention bestätigt^[86]. Als Grund wird hier ein Nachbargruppeneffekt angeführt. So kann auch hier die benachbarte Carbonylgruppe zwischenzeitlich das Oxoniumion **113** bilden (Abb. 53).

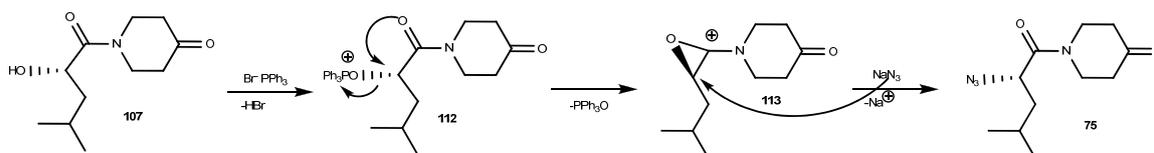


Abb. 53: Mechanismus zur Beschreibung der Retention von **107** zu **75**

Für Synthesebaustein **106** und Azid **75** wurden zur Überprüfung der Isomerenreinheit deren Drehwerte bestimmt, die bestätigen, dass das Hauptisomer das angezeigte ist (Abb. 51). Damit wurde ein Racemat in jedem Fall ausgeschlossen. Anschließend wurden beide Verbindungen auf einer chiralen Phase mittels HPLC vermessen. Im HPLC-Spektrum wurde nur ein scharfer Peak gesehen. Also wurde von Isomerenreinheit ausgegangen.

Veränderungen der einzelnen Synthesestufen sind im NMR-Spektrum aufgefallen: Von Alkohol **107** zum Azid **75** spalten die Methylgruppen der Isobutylgruppe nicht mehr so stark auf. Während beim Alkoholrest die Aufspaltung im NMR ein Dublett vom Dublett zeigt, ist beim Azid nur ein Triplet zu sehen. Grund hierfür ist, dass sich das Azid frei drehen kann und der Alkohol wahrscheinlich, über eine H-Brückenbindung stabilisiert, fest steht und deshalb zu einer größeren Aufspaltung führt.

Der Stabbaustein mit löslicher Isobutylgruppe **106** stand zur weiteren Reaktion mit Ziel eines löslichen Cyclus zur Verfügung (Abb. 54).

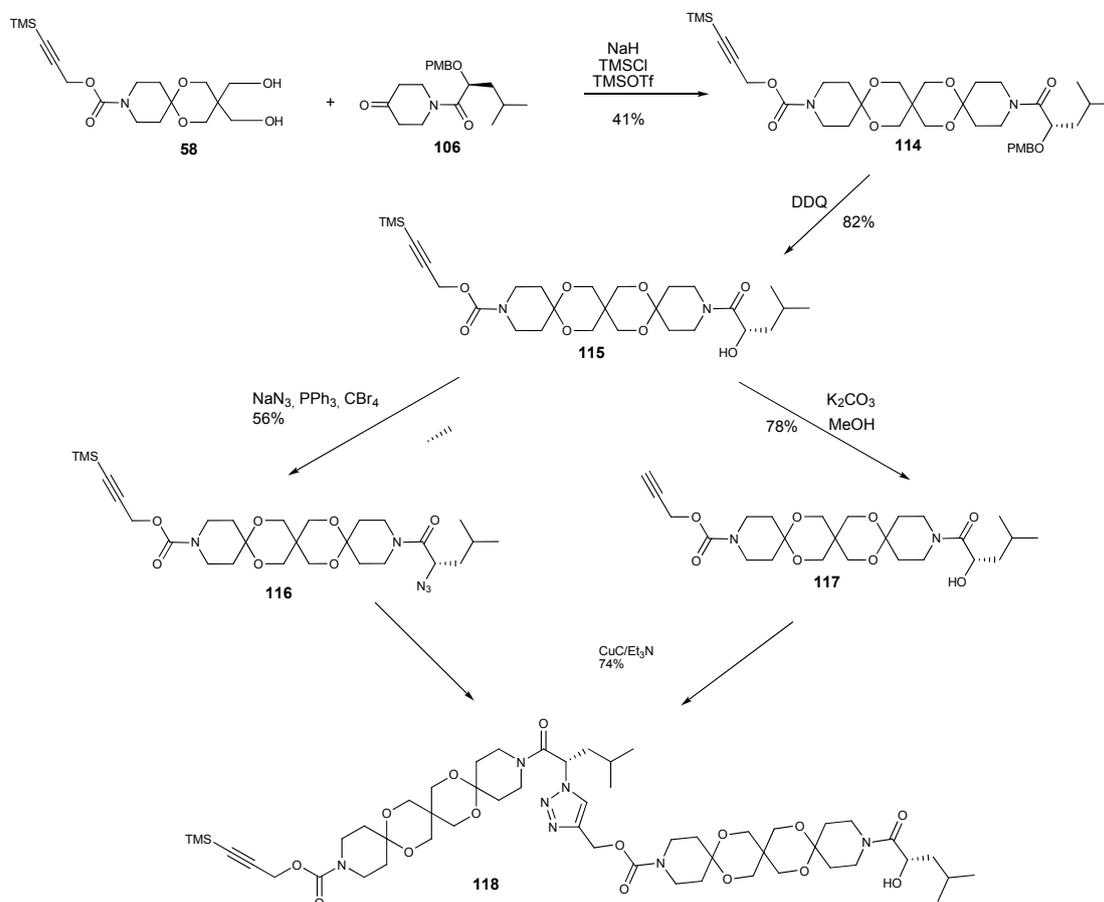


Abb. 54: Syntheschema zum Aufbau von löslichen OSK-Stäben

Zuerst wurde eine Acetalisierung mit dem bereits oben beschriebenen Teilstück **58** durchgeführt. Dabei war hier schon die bessere Löslichkeit des Stabes zu erkennen. Der Stab **114** war besser in Ether löslich als der vergleichbare Stab ohne Isobutylrest (**59**). Die normale Acetalisierung in Ether beruht darauf, dass das Produkt in Ether ausfällt und die beiden Edukte löslich sind, so verschiebt sich das Gleichgewicht auf Seite des Produktes. Im Falle des löslichen Stabes **114** war in Lösung mehr Umacetalisierung möglich und es wurde mit 40 % eine schlechtere Ausbeute bei der Acetalisierung erhalten als beim vergleichbaren Stab **59** (77 % Ausbeute).

Grundsätzlich waren die anschließenden Ausbeuten der Funktionalisierungsreaktionen zu **115**, **116** und **117** mit Isobutylgruppe schlechter als die Ausbeuten ohne Isobutylgruppen.

Dies liegt wahrscheinlich an dem erschwerten Angriff an der Alkoholgruppe durch den in der Nachbarstellung eingeführten Isobutylrest.

Gerade die sterische Hinderung führte während der Klickreaktion zu **118** zur Ausbeuterniedrigung^[34]. Auch die Funktionalisierungsschritte zu **119** und **120** sind mit 79 % und 75 % nicht vollständig abgelaufen (Abb. 55). Im gesamten Überblick des Syntheseaufbaus sind die Ausbeuten jedoch alle zufrieden stellend und größtenteils über 70 %.

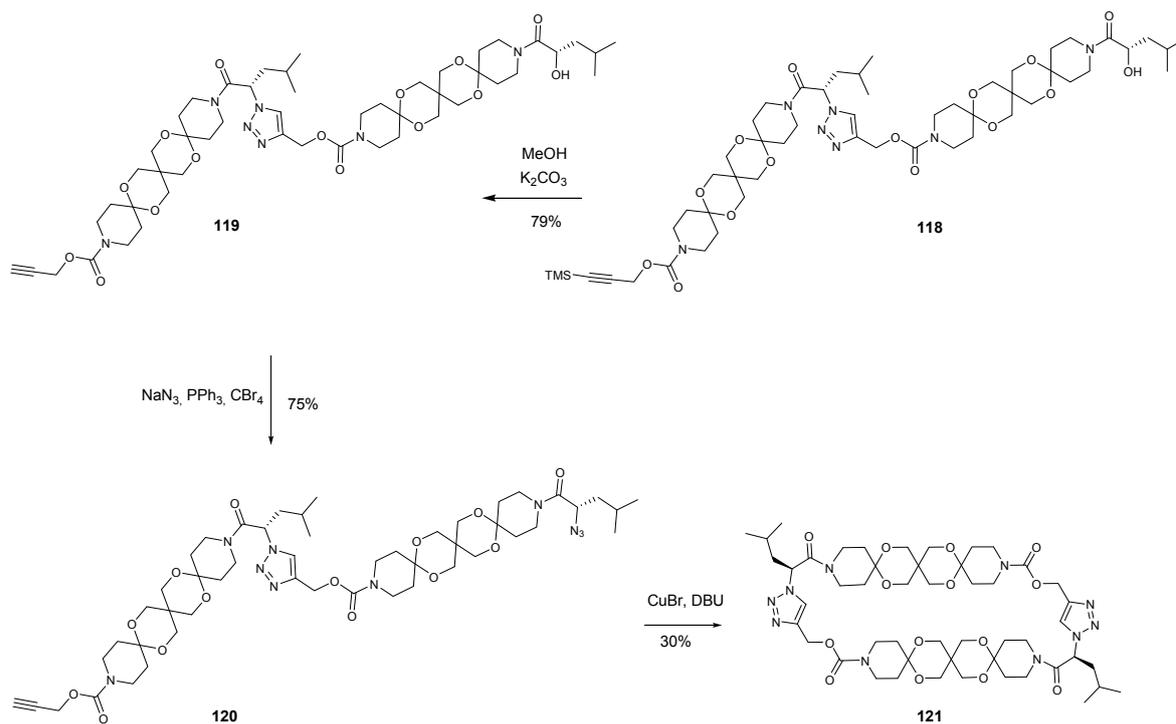


Abb. 55: Syntheschema zum Aufbau eines löslichen Cyclus auf Basis von OSK-Stäben

Die Synthese der letzten Stufe (Cyclisierung) wurde den Bedingungen, die bei dem gleichen System ohne Isobutylgruppen optimiert wurden (4.3.2), angepasst. Die Synthese eines Makrocyclus aus einem Di-OSK-Stab war durch Umsetzen mit CuBr und DBU mit 33 % erfolgreich. Die theoretischen Berechnungen konnten also bestätigt werden. Es wurde in guten Ausbeuten ein Ringschluss von nur zwei Stäben miteinander möglich und zwar durch die Beweglichkeit am Triazolring.

Hiermit wurde eine Methode gezeigt, den Gelenkstab irreversibel zu schließen. Im Folgenden (s. 4.5) werden Methoden erläutert, ihn reversibel zu schließen.

Die hier synthetisierten Cyclen könnten als dicke Stabbündel verwendet werden, da sie nahezu parallel zueinander angeordnet sind. Die parallele Anordnung der Stäbe im

globalen Minimum ist nach Konformationsanalyse mit dem Kraftfeld MMFF94x^[95, 96] (Programm MOE2012, lowModeMD) zu sehen (Abb. 56). So könnten mehrere Cyclen aus zwei oder mehr OSK-Stäben in Kette geschaltet werden. Polymere, die als Untereinheit zwei parallele Stäbe beinhalten, sind als sehr rigide Strukturen zu sehen.

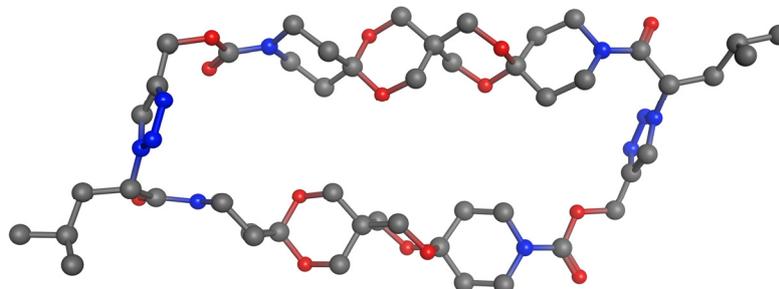


Abb. 56: Geometrie des globalen Minimums des Cyclus 121

4.4 Vereinfachte Synthese von Gelenkstäben

Um möglichst viele Anwendungen für Gelenkstäbe zu erproben, wurde ein universaler Syntheseweg gesucht, der in möglichst wenigen und einfachen Syntheseschritten und einfacher Aufarbeitung viele Funktionalisierungen an den Enden ermöglicht. Im Folgenden werden vier Ansätze gezeigt.

4.4.1 Funktionalisierung an Einzelbausteinen (A)

Die erste Möglichkeit, Gelenkstäbe aufzubauen, ist, sie aus ihren Einzelbausteinen zusammenzusetzen. Dabei kann auf bekannte Bausteine zurückgegriffen werden, wie auf **126**, dessen Synthese in Abb. 57 abgebildet ist^[9].

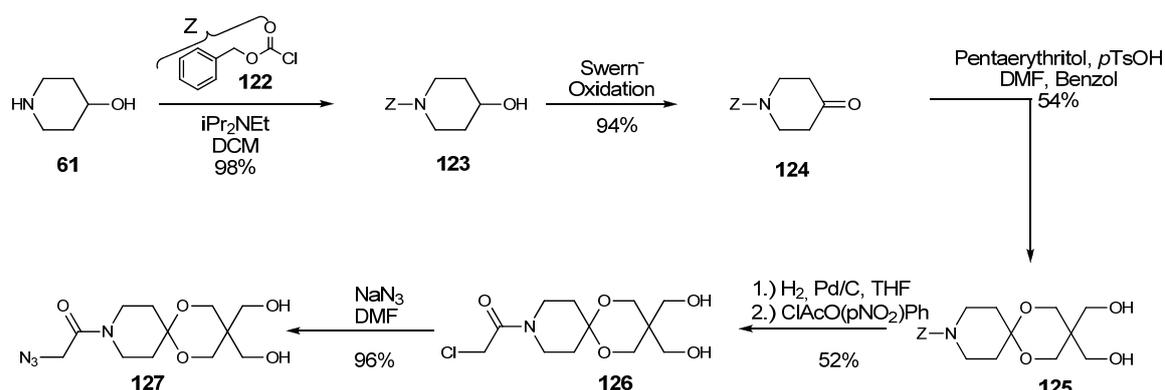


Abb. 57: Synthese des Stabbausteins **127**

Das mit Alkin funktionalisierte Diol **128**, das in diesem Fall nicht mehr extra geschützt werden musste, da Mehrfachklickungen für den Digelenkstab nicht mehr stattfinden können, konnte in einer Stufe aus dem bereits oben beschriebenen geschützten Baustein **58** durch basische Entschützung erhalten werden (Abb. 58).

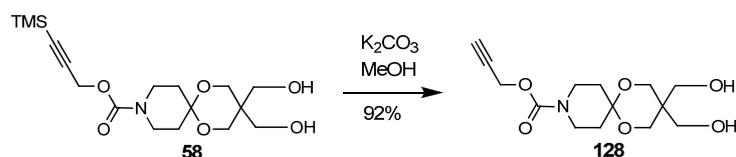


Abb. 58: Synthese eines ungeschützten Alkinbausteines

Dabei war das betreffende neu funktionalisierte Teilstück **130** zuerst durch mindestens zwei Reaktionen aufzubauen (Abb. 59). Der erste Schritt, die Kupplung eines gewünschten Restes an das 4-Hydroxypiperidin **61**, kann im basischen Milieu über eine Carbonsäure erfolgen. Möglich wäre auch das Einbringen über ein Säurechlorid (wie für Z-piperidin Baustein **123**), wobei hier zur Schützung des entstehenden Amids vor der freiwerdenden Salzsäure auch Base zugesetzt werden muss. Die dritte Möglichkeit wäre die Einführung über einen aktivierten Ester, der eine gute Abgangsgruppe trägt, wie z. B. PNP (wie z. B. Chlorketon). Im zweiten Schritt muss der Alkohol oxidiert werden. Ist der Rest R auch mit einer Alkoholgruppe oder einer anderen Funktionalisierung versehen, so muss dieser meist noch vorher geschützt werden.

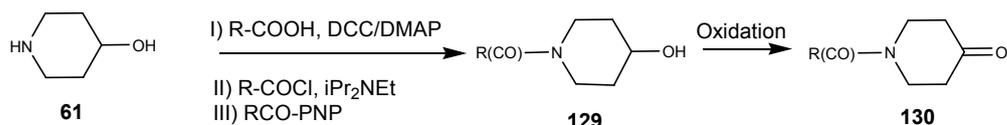


Abb. 59: Synthese eines beliebigen terminalen Bausteines **130** in zwei Stufen

Es folgen zwei Acetalisierungen (die Edukte können wieder gewonnen werden), wobei meist wegen der Gleichgewichtsreaktion nur mit der Hälfte der Ausbeute gerechnet werden kann und die optimierte Klickreaktion (Abb. 60).

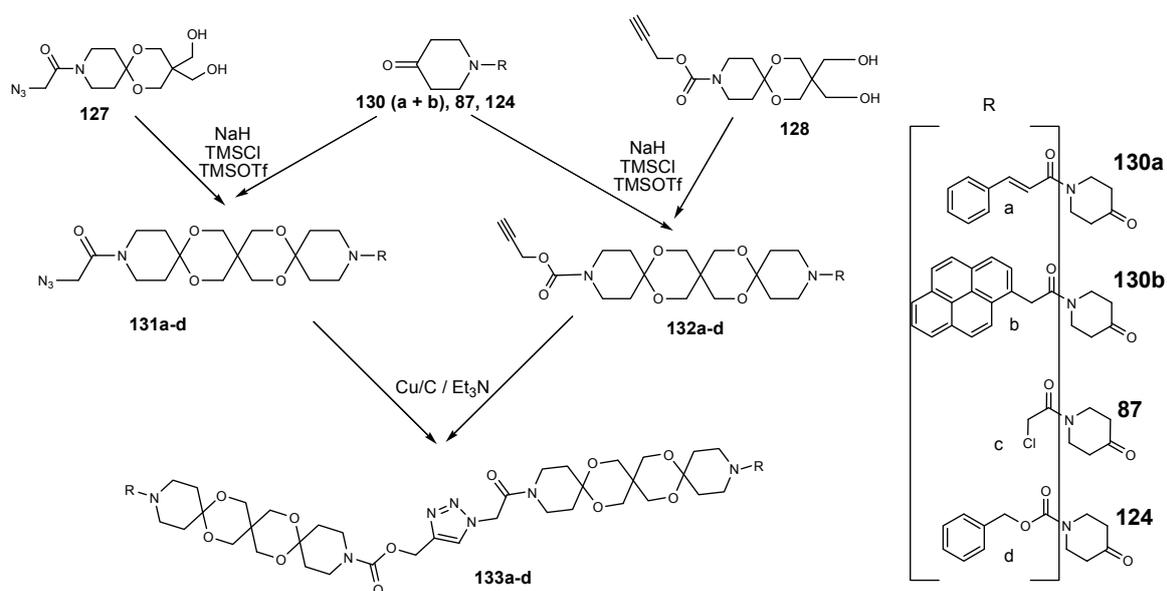


Abb. 60: Syntheseweg A für einen variierenden Gelenkstab

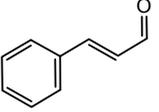
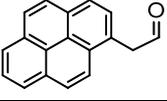
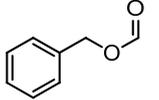
Diese Synthese wurde mit verschiedenen Funktionalisierungen a-d durchgeführt: Cinnamoyl, 1-Pyrenylacetyl, Chloroacetyl, Benzyloxycarbonyl(Z)-säure. Die Ausbeuten dazu sind in Tab. 5 zu finden.

Die Klickreaktion verlief nun nicht mehr vollständig. Zum einen wurden die Moleküle sehr groß und für Ansätze in der geforderten Konzentration von 0,5 M wurde diese große Masse in immer weniger LM gelöst. Dadurch wurde das Gemisch schneller zur zähen Lösung und die Reaktanden konnten sich nicht mehr finden. Außerdem wurden die Moleküle aromatischer und konnten dadurch auch selbst zu einer Absättigung der Cu(I)-Spezies führen, indem sie selbst an das Kupfer komplexierten und den Angriff des Alkins erschwerten.

Grundsätzlich fiel auf, dass die Acetalisierung mit Azid-Diol **124** effektiver verläuft als die Acetalisierung mit Alkin-Diol **125**. Dies kann auf eine schlechtere Löslichkeit des

Azid-Produktes in Ether zurückzuführen sein. Wenn das Produkt ausfällt, zieht dies das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite des Produktes.

Tab. 5: Ausbeuten für Syntheseweg A

	R	129	130	131	132	133
a		94 % (II ¹)	86 %	59 %	45 %	66 %
b		68 % (I ¹)	89 %	62 %	46 %	48 %
c		--- ²	--- ²	47 %	60 %	41 %
d		--- ³	--- ³	67 %	43 %	44 %

¹: Erklärung siehe Abb. 59

²: Ausbeuten siehe Abb. 41

³: Ausbeuten siehe Abb. 57

Nachteil bei dieser Variante ist, dass die Synthese jedes Mal von Neuem begonnen werden muss und damit viele Syntheseschritte für die Funktionalisierung durchlaufen werden müssen, die eine hohe Ausbeuteneinbuße fordern, wie hier die Acetalisierungen.

Vorteil ist, dass das gewünschte Ende in verschiedenen Ausgangschemikalien vorliegen und eingesetzt werden kann. Außerdem sind die Produkte der einzelnen Stufen im Vergleich zu den folgenden Methoden leicht von Nebenprodukten zu trennen.

Diese Synthese ist nicht für alle gewünschten Funktionalisierungen möglich. Speziell für eine Funktionalisierung mit Anthracen (Abb. 61) ergab sich eine Schwierigkeit in der Oxidation am 4-Hydroxypiperidin, da das Anthracen selbst gut oxidiert wurde. Es entstanden meist unerwünschte Anthrachinonderivate^[103].

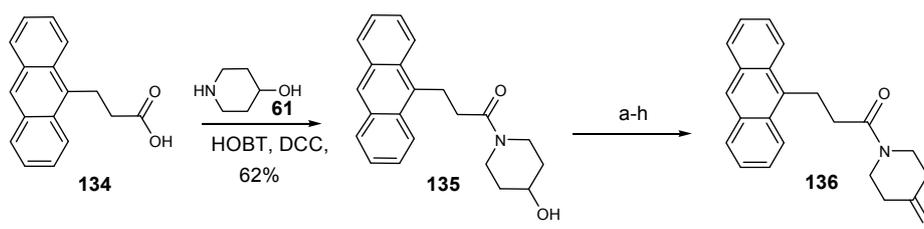


Abb. 61: Synthese eines terminalen Bausteins funktionalisiert mit Anthracen

Es wurden verschiedene Oxidationsmethoden untersucht (Tab. 1). Dabei war die erfolgreichste Variante eine milde Oxidation mit DMSO und Essigsäureanhydrid (Ac_2O) (g) und einer Ausbeute von 40 %. Gängige Methoden wie die Swern-Oxidation, Dess-Martin-Oxidation oder Varianten der Oxidation mit Chrom führten dabei nicht zum gewünschten Produkt. Hier wurde sehr oft das Oxidationsprodukt von Anthracen, also Anthrachinon vorgefunden.

Tab. 6: Oxidationsvarianten für **136**

	Oxidationsmethode	Ausbeute (unrein)
a	Swern-Oxidation	0,3 %
b	Dess-Martin-Oxidation	-
c	Corey-Schmidt-Oxidation	-
d	Corey-Suggs-Oxidation	-
e	Oppenauer-Oxidation	29 %
f	Oxidation mit Shvo-Kat ^[104]	-
g	DMSO + Ac_2O (1/1)	40 %
h	DMSO + 2 äq Ac_2O	17 %

Der mögliche Mechanismus während der Oxidation von **135** zu Anthrachinonderivaten ist am vereinfachten Molekül **137** in Abb. 62 zu sehen. Durch Abgabe eines Elektrons und folgender Wasserstoffstoffabstraktion kann **138** das Vinylanalogon **139** abspalten. Das Anthracen kann dann ohne Reste durch Oxidation zu **142** reagieren.

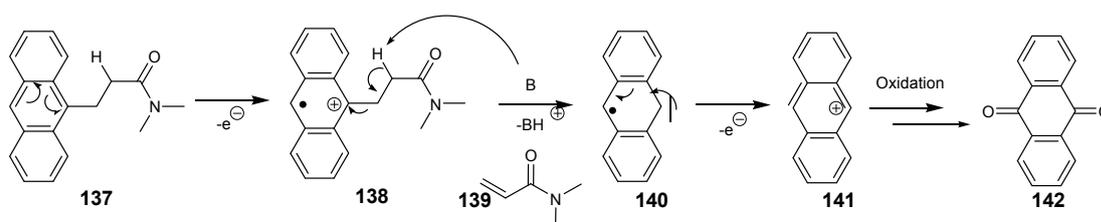


Abb. 62: Mechanismus während der Oxidation von **135**

Die Oppenauer Oxidation führte zu 29 % Ausbeute, konnte aber nicht gesteigert werden. Die Variante der Oxidation mit DMSO und Ac_2O ist in Ausbeuten bei weitem nicht zu vergleichen mit Ausbeuten der oben genannten Funktionalisierungen (Tab. 5). Grund war hier die Acylierung des Alkohols als Nebenreaktion^[105]. Zusätzlich zu den schlechten Ausbeuten, ist zu bemerken, dass das Produkt für keine angegebene Variante vollständig von den Nebenprodukten getrennt werden konnte.

Dieser Weg der Anthracenfunktionalisierung über Einzelbausteine wurde wegen der schlechten Ausbeute nicht weiter verfolgt.

Um generell die Anzahl der Synthesestufen mit funktionalisiertem Ende zu minimieren und andere Funktionalisierungen zu ermöglichen, wurden weitere Syntheseansätze eines universellen Gelenkstabes verfolgt.

4.4.2 Funktionalisierung am Gelenkstab mit Z-Gruppen in terminaler Position (B)

Ein anderer Ansatz für vielfältig funktionalisierte Gelenkstäbe war, den difunktionalisierten Stab über den gerade beschriebenen Weg A als Di-Z-Gelenkstab **133d** aufzubauen. Daran anknüpfend würde die Funktionalisierung durch eine Entschützung mit Wasserstoff und Palladium erfolgen (Abb. 63) und ein beliebiger Rest könnte an das freie Amin gekoppelt werden in gleicher Flexibilität wie in Abb. 59 dargestellt.

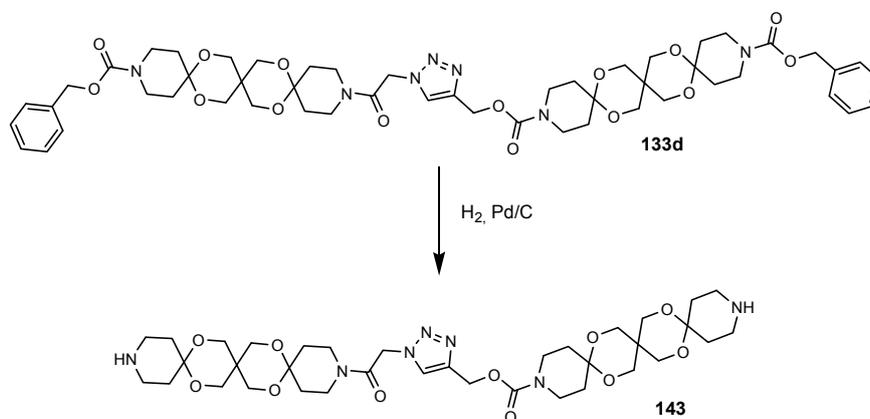


Abb. 63: Syntheseweg B für einen variierenden Gelenkstab

Die Entschützung auf beiden Seiten des Gelenkstabes gelang jedoch nicht. Es konnte nur eine Seite entschützt werden und das nicht reproduzierbar. Das entstandene Mischprodukt konnte nicht von dem Reinprodukt getrennt werden.

Es ist anzunehmen, dass die Entschützung mit Pd/C zu kleine Poren für die großen Gelenkstäbe aufweist. So ist dieser Katalysator nur für kleine, leicht zugängliche Moleküle anwendbar. Da die Entschützung von **133d** parallel und identisch zur Entschützungsreaktion von Z-Diol **125** stattfand, sind präparative Fehler auszuschließen. Das Z-Diol wurde quantitativ umgesetzt. Vergleiche mit der Literatur zeigen auch unzuverlässige Synthesen mit Pd/C^[106]. Dies wird begründet mit unterschiedlicher Beladung der Kohleporen und mit einer unterschiedlich großen aktiven Oberfläche der Kohle, die durch unterschiedliche Aufheizraten zustande kommt. Diese Unsicherheiten und die damit verschiedenen Beladungen der Kohle erklären die schlechte Reproduzierbarkeit der Entschützung mit diesem Katalysator. Deswegen wurde dieser Weg verworfen.

4.4.3 Funktionalisierung über Acetalisierung am Gelenk (C)

Eine weitere Möglichkeit ist, das Gelenk in Form eines Diketons zuerst aufzubauen und dann die terminal funktionalisierten Reste einzuführen.

Das Gelenk wurde dafür wie folgt hergestellt: Der bereits verwendete Chlorketon-Baustein **87** wurde in einem Schritt mit NaN₃ zum Azid **144** umgesetzt (Abb. 64).

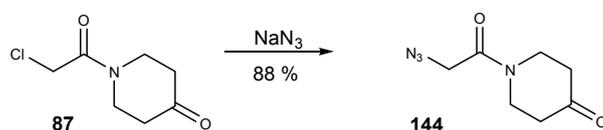


Abb. 64: Synthese des Teilstücks **144** für Syntheseweg C

Das freie Alkin-Keton **147** musste ähnlich wie der Baustein **55** in Abb. 28 über drei Stufen hergestellt werden (Abb. 65).

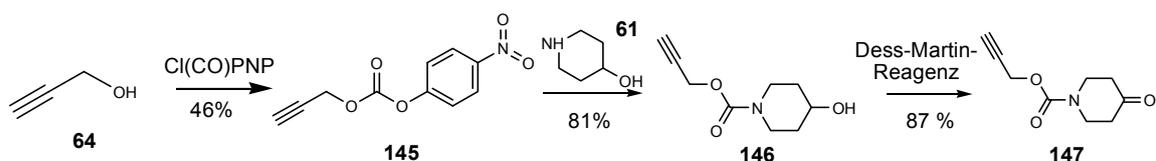


Abb. 65: Synthese des Teilstücks **147** für Syntheseweg C^[107]

Die Verwendung des entsprechenden TMS-geschützten Ketonbausteins **56** war hier nicht möglich, da bei der geplanten Entschützung zu **147** durch Einsatz der dafür nötigen Base auch das Keton enolisiert werden würde und eine Aldoladdition hervorgerufen würde.

Das Gelenk **148** wurde durch Klickreaktion von **144** mit **147** synthetisiert. Zur beliebigen Funktionalisierung würden dann zwei Stufen folgen. Der erste Schritt besteht aus der Entschützung von **125** direkt folgender Neufunktionalisierung. Darauf folgt die Acetalisierung zum beliebigen Gelenkstab **150** (Abb. 66).

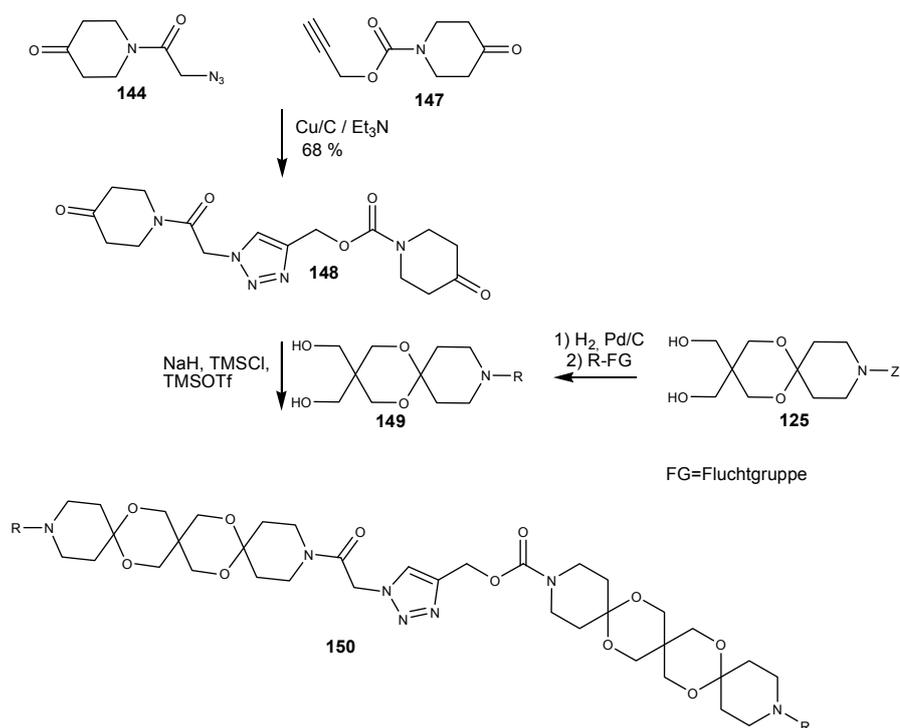


Abb. 66: Syntheseweg C für einen variierenden Gelenkstab

Zur schnellen Prüfung des Syntheseweges C wurde ein zusätzlicher Funktionalisierungsschritt von **125** zu **149** ausgelassen und eine Acetalisierung direkt mit

dem Z-Diol **125** durchgeführt. Allerdings führte die Acetalisierung mit Doppelaktivierung, wie in Abb. 67 gezeigt, nur zu 5 % Ausbeute an Gelenkstab **133d**.

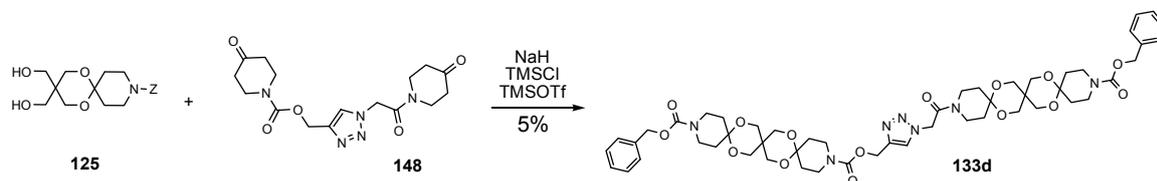


Abb. 67: Synthese über Syntheseweg C

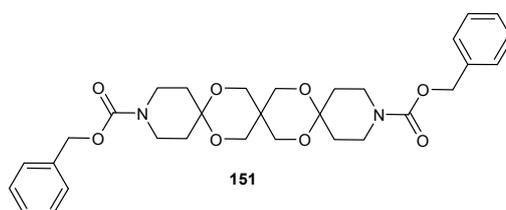


Abb. 68: Nebenprodukt durch Reaktion aus Abb. 67

Als Nebenprodukt entstand durch Umacetalisierung der Trispiroketalstab **151** (Abb. 68) mit Z-Resten in terminaler Position in viel größerer Menge als der große Gelenkstab (**133d** 5 %, **151** 25 %). Die beiden Produkte sind sehr gut voneinander trennbar, aber die schlechte Ausbeute macht diesen Weg trotzdem nicht empfehlenswert.

Die Gesamtausbeute an acetalisiertem Produkt mit 30 % ist nicht zufrieden stellend. Grund für den geringen Umsatz ist hier wohl die schlechte Löslichkeit des Diketongelenks, das damit nicht nennenswert an der Reaktion beteiligt sein kann. Selbst in dem hierfür erprobten Lösungsmittelgemisch aus Isopropanol/Diethylether/DCM 1/4/1^[92] sind keine guten Ausbeuten zu erzielen.

Die Beweglichkeit des Diketongelenkes führt zusätzlich dazu, dass die OSK-Stäbe zum Teil parallel nebeneinander liegen und sehr gut umacetalisieren kann^[108]. Deshalb sieht man so viel mehr **151** gegenüber dem großen **133d**. Dieses Phänomen ist bereits bei einem ähnlichen beweglichen Element aufgetreten.

Auch andere Acetalisierungsvarianten werden auf Grund von vergleichbaren Studien^[108] nicht in Betracht gezogen. Somit muss dieser Weg auch ausgeschlossen werden.

Möglich wäre es hier Thioacetale aufzubauen und zusätzlich löslichkeitsvermittelnde Gruppen am Gelenk anzubringen. Die Thioacetale sollten nicht säurelabil sein und damit nicht zur Umacetalisierung neigen.

4.4.4 Funktionalisierung am Gelenkstab mit Chloracetyl-Gruppen in terminaler Position (D1-D3)

Da die Synthese einer Verzweigungseinheit nicht in guten Ausbeuten möglich war (vgl. 4.1.4) und die Enden des Gelenkstabes zukünftig zur Löslichkeitsvermittlung verlängert werden müssten, weil eine direkte Verknüpfung keine Anwendung ermöglicht (vgl. 4.5.2), wurde auf ein anderes System zurückgegriffen. Dieses System sollte sowohl die Synthese verschiedener Gelenkstäbe vereinfachen, als auch eine verzweigende Synthese an den Enden erleichtern. Die längeren Enden ermöglichen zusätzlich eine bessere Photoreaktion an den Enden (siehe 4.5.2).

Es wird als Grundbaustein zur Funktionalisierung ein Gelenkstabsystem gewählt, das aus Chloracetyleinheiten (**133c** siehe Abb. 69) besteht. Dieses wurde über Syntheseweg A synthetisiert.

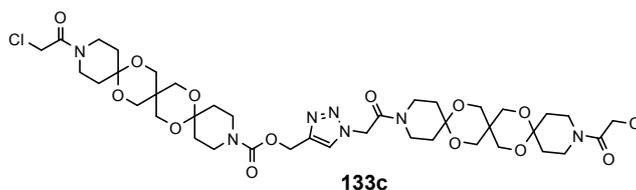


Abb. 69: Gelenkstab, der zur weiteren Funktionalisierung befähigt ist

Ausgehend von dem Gelenkstab **133c** wären mehrere weiterführende Reaktionen möglich:

1.) Funktionalisierung mit Carbonsäuren

Hierbei wird eine beliebige Carbonsäure im wässrigen Milieu mit Base umgesetzt, bis zur vollständigen Trockne eingengt und hinterher in wasserfreiem Lösungsmittel Acetonitril (ACN) mit dem Gelenkstab unter Erhitzen umgesetzt (Abb. 70).

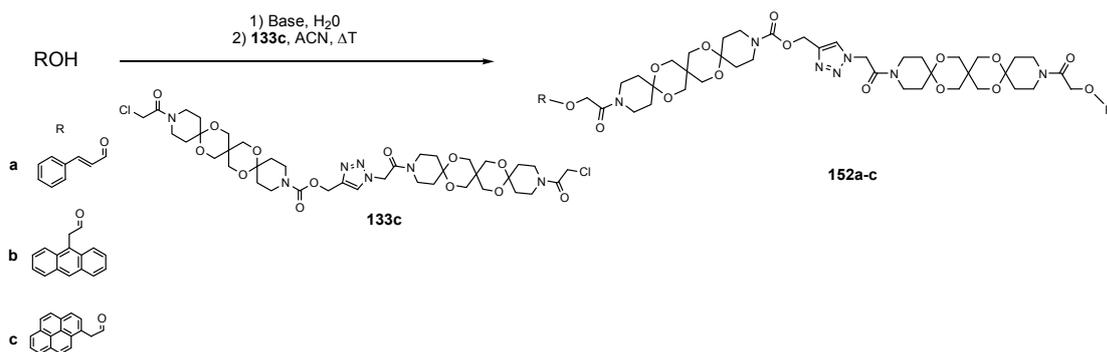


Abb. 70: Syntheseweg D1 für einen variierenden Gelenkstab

Zur Syntheseoptimierung wurde hier Pyren-1-yl-essigsäure an den verkürzten Chloracetylstab gekoppelt (Abb. 71).

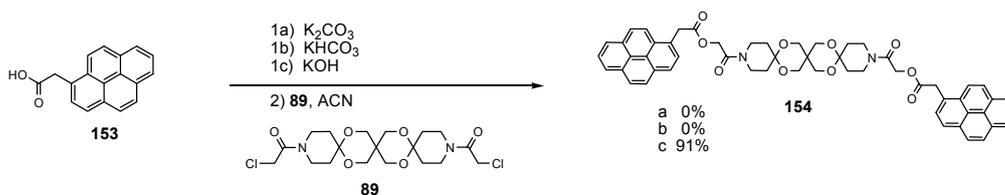


Abb. 71: Vereinfachtes Modell zur Optimierung der Synthese eines großen funktionalisierten Gelenkstabes

Hierbei wurde mit K_2CO_3 und KHCO_3 fast kein Umsatz erkannt. Mit KOH kam es zur vollständigen Deprotonierung und es wurde ein Umsatz von 91 % registriert.

Für den großen Gelenkstab wurden nach dieser Optimierung verschiedene Carbonsäuren zur Funktionalisierung eingesetzt. Die Anthracen-9-yl-essigsäure bedurfte dafür einiger Vorstufen (Abb. 72)^[109, 110].

Die Carbonsäure konnte durch Reduktion des vorliegenden Aldehyds **155** hergestellt werden. Es folgte eine Chlorierung mit Thionylchlorid und ein Austausch zum Cyanid. Dieses wird ohne Aufreinigung und Analytik weiter umgesetzt. Im Basischen entsteht dann die Carbonsäure.

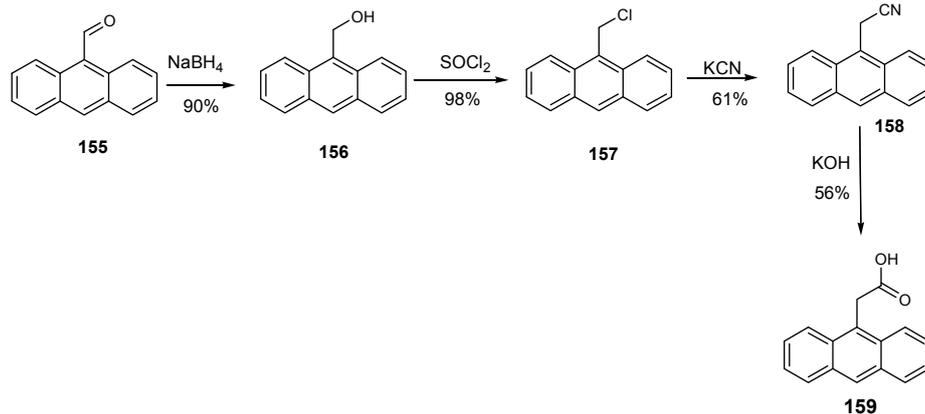


Abb. 72: Synthese der Anthracen-9-ylacessigsäure

Die Funktionalisierung des Gelenkstabs **133c** (Abb. 70) wurde für verschieden Reste, zu sehen in Tab. 7, durchgeführt.

Tab. 7: Ausbeuten für Abb. 70

	R-OH	Ausbeute 152
a	Zimtsäure	56 %
b	Anthracen-9-ylsäure	39 %
c	Pyren-1-yl-essigsäure	78 %

Vorteil dieses Syntheseweges ist die leichte Zugänglichkeit und Handhabbarkeit dieser Methode.

Das Problem ist, dass die Produkte schwierig voneinander zu trennen sind. Es entsteht, da die Umsetzung nicht vollständig verläuft, auch monoumgesetztes Produkt. Möglich wäre hier die Wahl der Äquivalente an Carbonsäure und Base noch mehr zu erhöhen. Die basischen Bedingungen sind allerdings nicht für alle einföhrbaren Reste geeignet.

2.) Funktionalisierung über CuAAC

Für diese Methode werden die Chloridreste in terminaler Posotion in Azide überführt und mit einem Alkin, das einen beliebigen Rest trägt, durch CuAAC geklickt.

Hier wurde der Farbstoff Perylen gewählt, der als löslichkeitsvermittelnde Gruppe die tert.-Butyl-phenyl-Einheit enthält (Abb. 73). Diese Verbindung (**161**) ist literaturbekannt^[111].

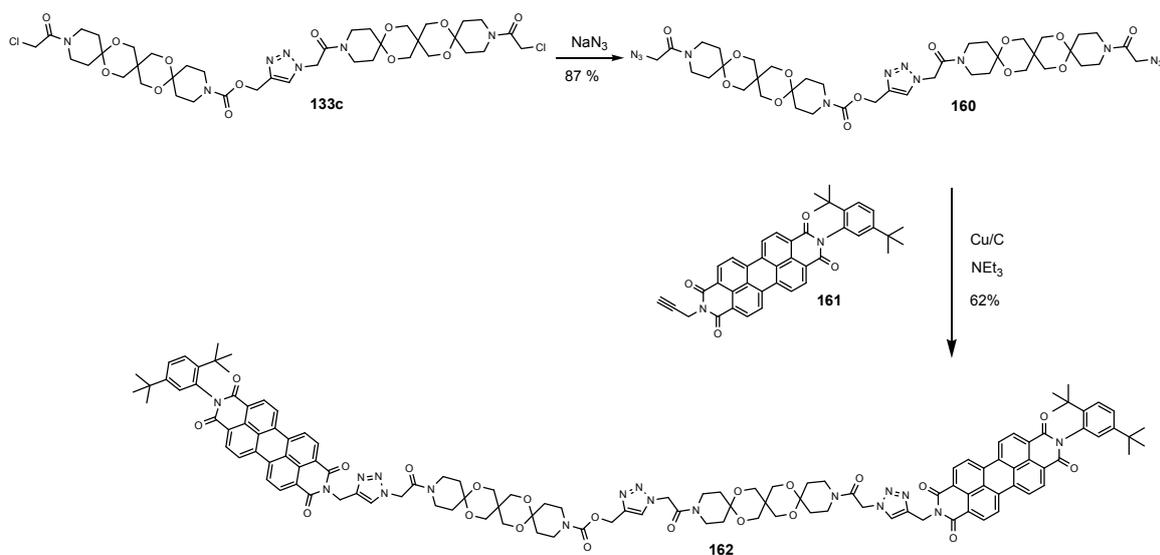


Abb. 73: Syntheseweg D2 für einen variierenden Gelenkstab über CuAAC

Hierbei ist zwar als zusätzlicher Schritt die Azidierung nötig, aber da diese in guter Ausbeute realisiert werden konnte, ist damit eine weitere Möglichkeit der Funktionalisierung geschaffen, die nun auch für empfindliche Endgruppen geeignet ist. Es wird im neutralen Milieu und bei RT gearbeitet. Nebenreaktionen sind hier nicht zu erwarten. Allerdings ist wegen unvollständiger Klickreaktion immer noch das Problem der Trennung von mono- und di-umgesetztem Produkt gegeben. Da die Klickreaktion mit Cu/C hoch konzentriert abläuft, könnte dies zusätzlich ein Problem für den Umgang mit kleinen Ansätzen geben.

Der Perylenstab blieb trotz seiner löslichkeitsvermittelnden Gruppen immer noch schwer löslich. Der in nur 96 μL durchgeführte Ansatz musste mit 300 mL DCM gespült werden, um das Produkt zu isolieren. Die Ausbeute von 62 % ist in diesem Fall auf die schlechte Löslichkeit zurückzuführen, so dass nach Abfiltrieren des Cu/C -Katalysators nicht das ganze Produkt wieder in Lösung gebracht werden konnte.

3.) Funktionalisierung über Staudinger Ligation

Diese Variante erfordert zwei zusätzliche Syntheseschritte im Vergleich zu Syntheseweg D1. Die Azidierung zu **160** erfolgte wie in Abb. 73 gezeigt. Zusätzlich ist eine Funktionalisierung des einzubauenden Restes mit Phosphanylphenol **163** nötig. Dabei

sind basische Bedingungen erforderlich, die nicht alle funktionellen Gruppen tolerieren. Die zweite Stufe muss unter Ausschluss von Sauerstoff durchgeführt werden, da sonst das Staudinger-Reagenz **165** zerstört wird (Syntheschema Abb. 74).

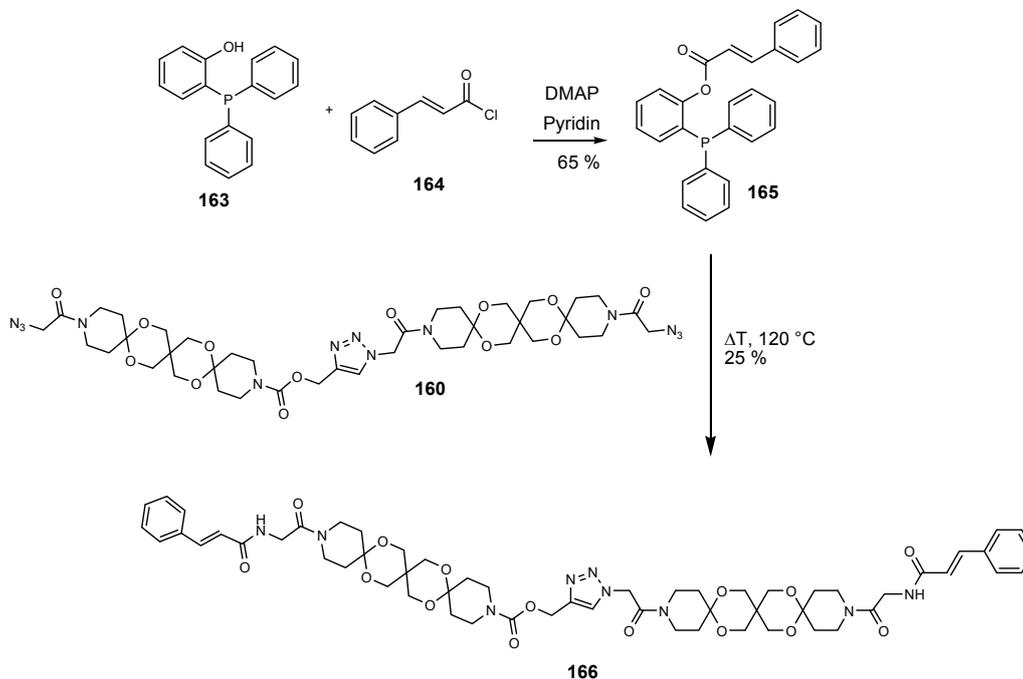


Abb. 74: Syntheseweg D3 für einen variierenden Gelenkstab über Staudinger Ligation

Für dieses System wurde Zimtsäure zur Funktionalisierung gewählt. In dieser Variante wurde während der Staudinger-Ligation das Reaktionsgemisch noch höher erhitzt als in Variante D1 (90 °C). Die Ausbeute belief sich dabei auf 25 %.

Diese Variante zur Funktionalisierung des Chloracteylgelenkstabes wird wegen zu harscher Bedingungen und schlechter Ausbeute am wenigsten favorisiert.

An sich zeigt sich aber der Chloracteylgelenkstab **133c** als ein sehr flexibler Grund-Gelenkstab-Baustein, der durch verschiedene Reaktionen zur Funktionalisierung befähigt ist. Die Variante von Funktionalisierung durch Carbonsäuren (Syntheseweg D1) ist eine gut zugängliche Methode, für mildere Bedingungen kann alternativ auch eine Klickreaktion über Variante D2 gewählt werden.

Weitere Verzweigungen an den funktionalisierten Enden sind denkbar auf Basis von Aminosäuren. Diese sind stereoselektiv aufbaubar und bedürfen weniger Vorsynthesen.

4.5 Anwendung für difunktionalisierte Stäbe

Im Folgenden sollen die Eigenschaften der Gelenkstäbe und die getesteten Anwendungen diskutiert werden.

Dabei werden die Eigenschaften an Hand eines mit Pyren gelabelten Gelenkstabes aufgezeigt.

Die Möglichkeit der reversiblen steuerbaren Schließung eines Distabsystemes wird anhand von verschiedenen lichtgesteuerten Cyclisierungen gezeigt.

Eigenschaften der Steuerung des Gleichgewichtes zwischen offenem und geschlossenem System durch Zugabe von Reagenzien bzw. Triggern am Gelenkstab selbst (Histidin oder Cyclodextrin) und Anordnungen zu höheren Systemen werden am Schluss dieses Abschnitts besprochen.

4.5.1 Mit 1-Pyrenylacetyl funktionalisierter Gelenkstab, Eigenschaften, biologische Anwendungen

Pyren hat die Eigenschaft Excimere zu bilden, das heißt, unter Anregung mit Licht entstehen kurzzeitig instabile Dimere (vgl. 3.3.3). Die Emissionsspektren des Monomers und des Excimers unterscheiden sich deutlich voneinander, so dass man einige Aussagen über das Molekül **133b** treffen kann.

Ähnlich zu dem Gelenkstab **133b** mit Pyrenresten in terminaler Position wurde bereits ein Pyren-OSK-Stab hergestellt mit etwa selber Länge. Damals sollte geklärt werden, ob dieser Agglomerationen bildet^[11] und diese beim Einbau in die Zellen nicht beobachtet werden. Der damalige Stab bildete keine Agglomerationen.

Nun sollen an Hand des Gleichgewichts zwischen gestrecktem Gelenkstab **133b-A** und geknicktem Gelenkstabes **133b-B** (Abb. 75) Monomer- und Excimerspektren verfolgt werden.

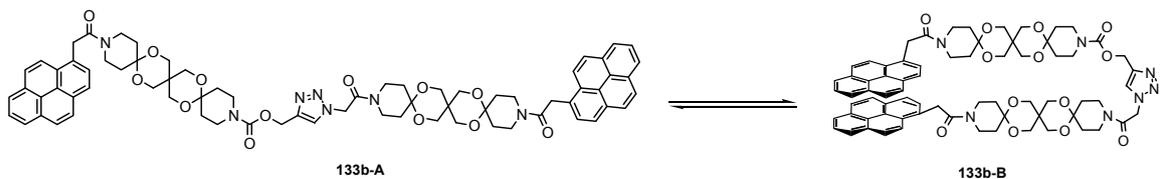


Abb. 75: Vorliegendes Gleichgewicht des Gelenkstabs **133b**

Der Gelenkstab mit Pyrenylresten in terminaler Position wurde in verschiedenen Konzentrationen auf seine Fluoreszenz untersucht. (0,01524 mmol/L bis 0,001124 mmol/L).

Die Abnahme der Absorptionsbande wurde bei steigender Verdünnung beobachtet, beispielhaft gezeigt an MeOH (Abb. 76).

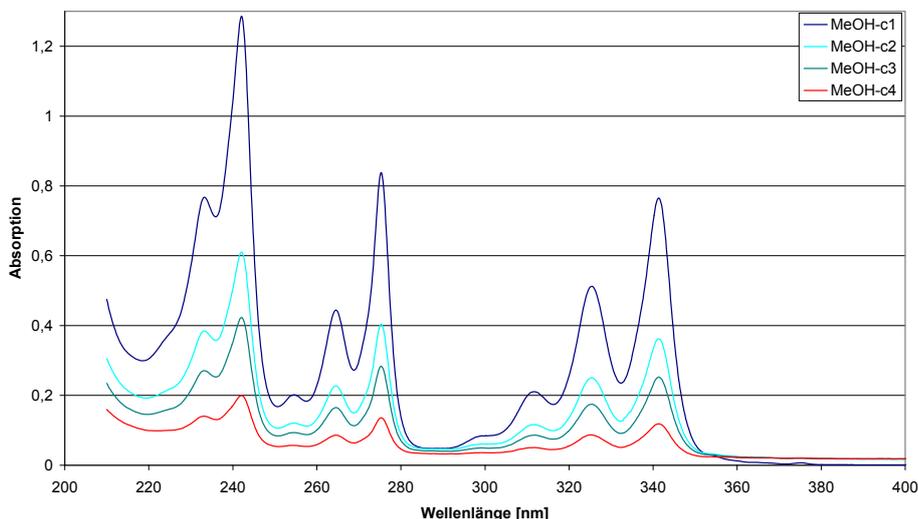


Abb. 76: UV-Spektrum des Gelenkstabs **133b** bei Konzentrationen von 0,0011 mmol/L bis 0,015 mmol/L

Es wurde die langwelligste Absorptionsbande (342nm) zur Anregung der Fluoreszenzmessung benutzt. Die entstandenen Fluoreszenzspektren wurden bei 377 nm normiert.

Es zeigte sich, dass egal in welchem Lösungsmittel gemessen wurde (ACN, MeOH, Toluol, DCM), bei unterschiedlichen Konzentrationen, dasselbe Spektrum gemessen wurde (beispielhaft an MeOH gezeigt in Abb. 77). Dabei sah man im Bereich von 360-430 nm die Monomer-Emission von Pyren (bzw. Pyrenstab) und bei 430-550 nm die Excimer-Emission. Grundsätzlich waren sowohl Monomere als auch Excimere zu sehen aber immer das gleiche Verhältnis der beiden zueinander.

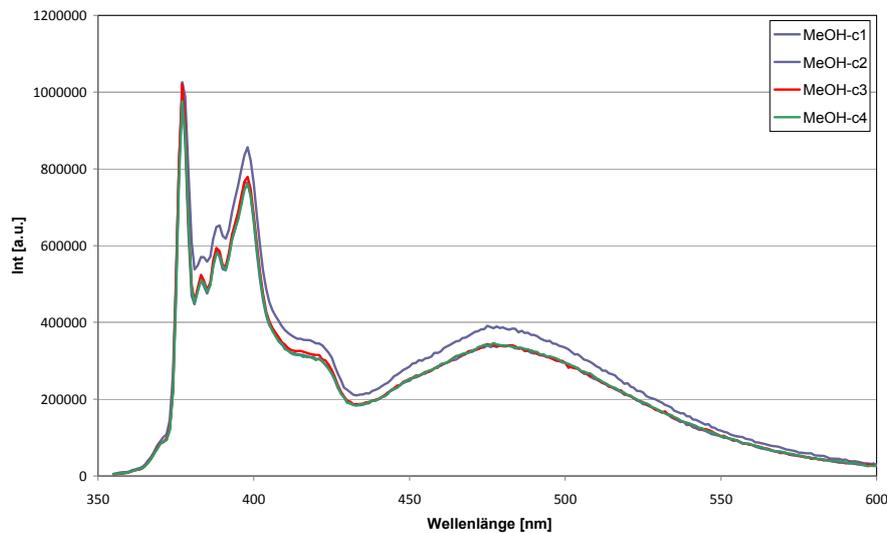


Abb. 77: Fluoreszenzspektrum von **133b** (Anregung bei 342 nm) bei Konzentrationen von 0,0011 mmol/L bis 0,015 mmol/L

Für die Excimerbildung kommen in diesem Fall zwei Arten von Excimeren in Frage: die gestreckten Stäbe, die intermolekular Excimere bilden, und die geknickten Stäbe, die intramolekular Excimere bilden. Würden die Excimere intermolekular gebildet, so müsste bei sinkender Konzentration die Intensität der Excimerenbande abnehmen, da sich weniger Moleküle treffen. Dies war im gemessenen Konzentrationsbereich nicht der Fall. Somit kann aus dem Spektrum geschlossen werden, dass die Excimere bei Gelenkstäben nur aus angeregten intramolekularen geknickten Stäben (wie in **133b-A** gezeigt) bestehen. Im Folgenden wurden Versuche durchgeführt, die zeigen sollten, ob es möglich ist, das Gleichgewicht zwischen gestreckter und geknickter Anordnung in eine bestimmte Richtung zu lenken. Dazu wurde der Einfluss der Temperatur, des Lösungsmittels und zusätzlicher Reagenzien getestet. Dabei muss beachtet werden, dass die beobachtete Monomer- und Excimer-Emission eigentlich nur Rückschlüsse auf das Gleichgewicht im angeregten Zustand der Gelenkstabes zulässt. Trotzdem lassen sich im Folgenden Vergleiche zum reinen Pyren (ohne Gelenkstab) ziehen.

Der Gelenkstab wurde bei verschiedenen Temperaturen in einem Lösungsmittel gemessen, in dem es möglich war, stark abzukühlen, und das Lösungsmittel gleichzeitig optisch durchsichtig blieb. Dafür wurde das Gemisch EPA (Et₂O/Isopentan/EtOH 5/5/2) benutzt, das glasartig erstarrt^[42] (Abb. 78). Man sah, dass bei Stickstoffkühlung und 77 K nur Monomer-Emission zu sehen war. Wurde dem System Energie zugefügt, also die

Temperatur erhöht auf 0 °C, so wurde bemerkt, dass das System beweglicher wurde und sich um das Gelenk drehen konnte, und dass nun auch Excimer-Emission zu sehen war, also die geknickte Stabkonformation vorlag. Erwärmte man auf Raumtemperatur, so war noch mehr Excimer-Emission zu sehen.

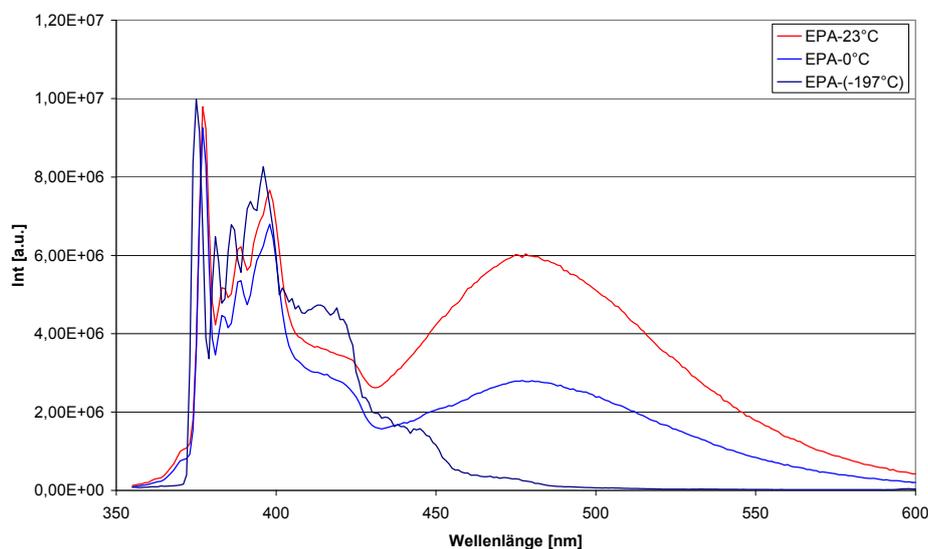


Abb. 78: Fluoreszenzspektrum des Gelenkstabes **133b** bei unterschiedlichen Temperaturen in EPA-Matrix

Die Steigerung der Excimer-Emission durch Erhöhung der Temperatur ist hier insofern besonders, weil das Pyrenexcimer eigentlich dafür bekannt ist, dass es bei steigender Temperatur zerstört wird^[52]. Dieser Effekt ist also wirklich durch den Gelenkstab verursacht.

Wählt man verschiedene Lösungsmittel (LM), so fällt auf, dass das Verhältnis der Monomer-/Excimer-Emission sich je nach LM ändert (Abb. 79). Bei den folgenden Fluoreszenzmessungen wurde darauf geachtet, dass vor der Messung mit N₂ entgast wurde. Außerdem wurden alle Spektren auf ihr Maximum bei 377 nm zum besseren Vergleich normiert. Die Konzentration wurde dabei innerhalb des Konzentrationsfensters belassen, das zuvor gezeigt hatte, dass die zu sehenden Excimer-Emission intramolekularer Natur ist.

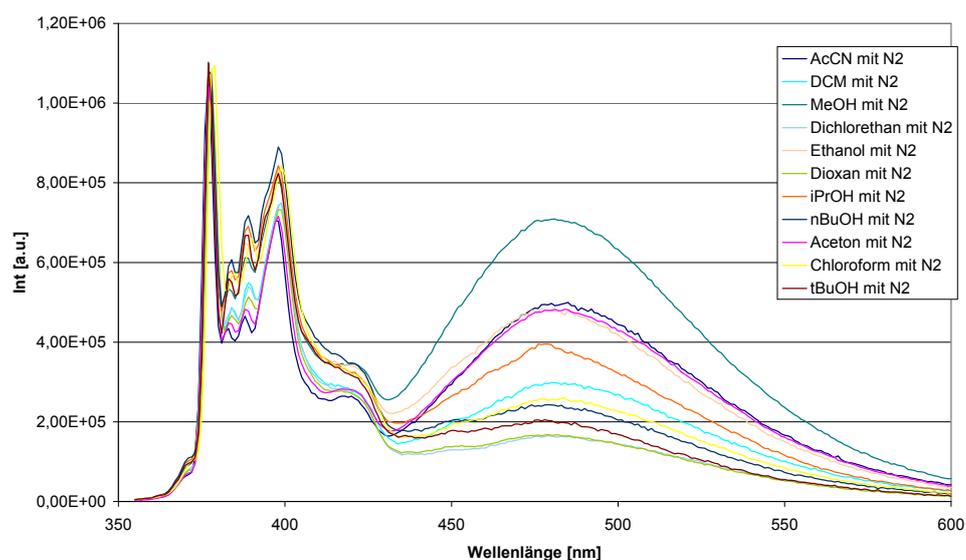


Abb. 79: Fluoreszenzspektren von Gelenkstab **133b** in verschiedenen LM, normiert bei 377 nm, unter Stickstoffatmosphäre gemessen

Wurde nach protischen und aprotischen LM unterschieden, war deutlich ein Zusammenhang zwischen Viskosität und Excimerenfluoreszenz zu sehen (Abb. 80). Dabei wurden die Fluoreszenzsignale gegen ihre Viskositätswerte^[42] aufgetragen (Tab. 8). Die Viskosität bei Alkoholen nimmt mit steigender Kettenlänge, mit steigender Wertigkeit sowie mit steigender Verzweigung zu.

Tab. 8 ^[42]: Viskositätswerte verschiedener Lösungsmittel

LM	Viskosität η [mPa*s] 20 °C
Aceton	0,30
ACN	0,35
DCM	0,44
CHCl ₃	0,57
MeOH	0,60
DCE	0,79
EtOH	1,20
Dioxan	1,26
iPrOH	2,39
nBuOH	2,59
tertBuOH	3,30

Je höher das Verhältnisse der Monomer-/Excimer-Emission ist, das heißt je mehr Monomer-Emission zu sehen ist, desto viskoser ist das Lösungsmittel (Abb. 80). Es ist von reinem Pyren bereits bekannt, dass, wenn das Lösungsmittel viskoser wird, der Excimeranteil sinkt^[57]. Die Pyrene können sich durch die hohe Viskosität nicht mehr gut, bzw. nur langsam annähern und es bilden sich keine weiteren Excimere mehr.

Für den Gelenkstab kann hier davon ausgegangen werden, dass im angeregten Zustand das Gleichgewicht zwischen gestrecktem und geknicktem Gelenkstab in sehr viskosen Lösungsmitteln auf der Seite des gestreckten Gelenkstabes liegt.

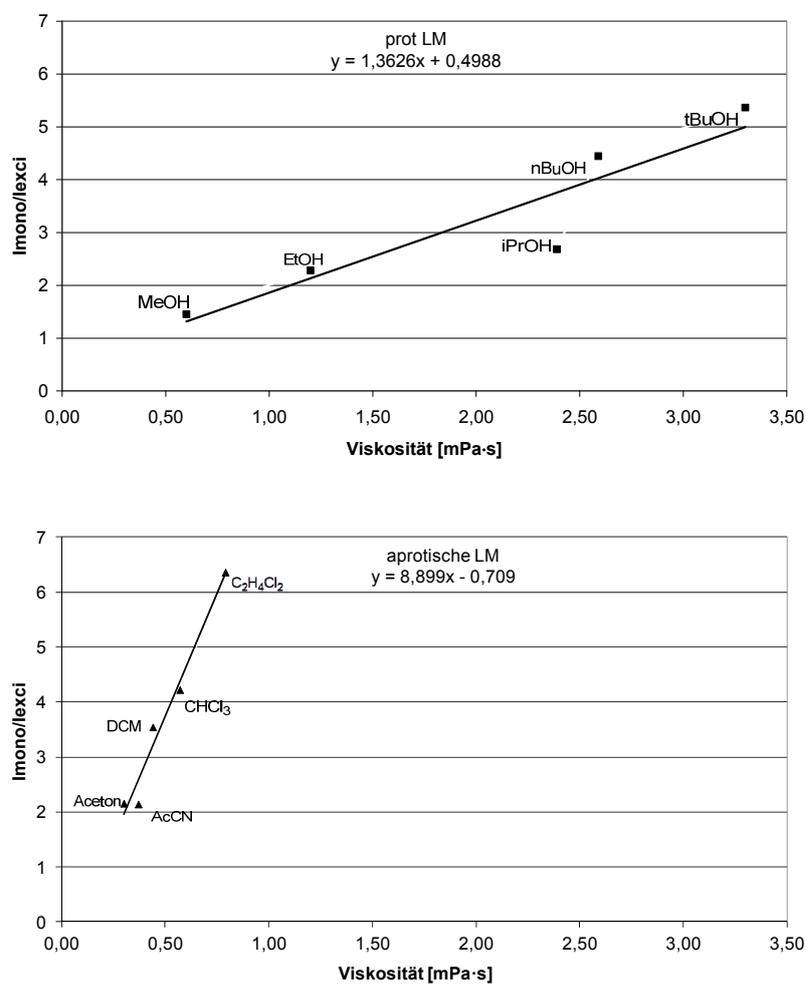


Abb. 80: Vergleich des Verhältnisses der Monomer-/Excimer-Emission in verschiedenen Lösungsmitteln

Die Unterscheidung von protischen und aprotischen LM zeigt, dass im protischen LM sehr viel mehr Excimer-Emission vorliegt bei gleich bleibender Viskosität. Das heißt,

dass neben der Viskosität im protischen Lösungsmittel ein anderer Faktor dafür verantwortlich ist, vermehrt Excimere-Emission, also geknickte Stäbe, zuzulassen.

Eine größere Anzahl an geknickten Konformationszuständen in protischen Medien weist darauf hin, dass der Gelenkstab **133b** mit seinem hydrophoben OSK-Stab und dem eher hydrophilen Triazol sich so anordnet, dass die hydrophoben Teile am wenigsten mit dem protischen LM in Kontakt kommen: also geknickt. Deshalb beobachtet man in protischen LM mehr Excimer-Emission.

Die Abweichungen von der Gerade in Abb. 80 können verschiedene Ursachen haben. Die Lösungsmittel unterscheiden sich auch in der Acidität, Polarität und der Länge der Lösungsmittelmoleküle (MeOH gegen BuOH).

Um zu versuchen, das Gleichgewicht des Gelenkstabes zu steuern, wurde der mit Pyren gelabelte Gelenkstab mit verschieden großen Cyclodextrinen gemischt. Erwartet wurden dafür unterschiedliche Effekte. Da die Cyclodextrine sich in ihrem Durchmesser unterscheiden, sollte sich in ein β -Cyclodextrin (β -CD) ein Pyren einlagern können. Zwei Pyrene sollten sich in das um eine Glucose-Einheit größere γ -Cyclodextrin (γ -CD) einlagern. Mit α -Cyclodextrin (α -CD) sollte nichts passieren, da dies um eine Glucose-Einheit kleiner ist als β -CD und damit zu klein, als dass Pyren sich darin einlagern könnte. Dementsprechend sollte mit β -CD und Gelenkstab **133b** ein Pseudorotaxan entstehen, also ein stabförmiges Modell, auf dem sich β -CD über eine Pyreneinheit streift. Der CD-Ring, der auf dem Gelenkstab aufliegt, könnte dann die gestreckte Konformation des Gelenkstabes stabilisieren und es wäre mehr Monomer-Emission als Excimer-Emission zu sehen. Mit γ -CD sollte mehr Excimer-Emission vorliegen. Da hier der geknickte Zustand stabilisiert wird, in dem zwei Pyrene übereinander liegen. α -CD sollte der Blindwert sein.

Für die Messung mit Gelenkstab **133b** und α -CD bestätigte sich diese Vermutung. Abb. 81 zeigte keine signifikante Veränderung des Fluoreszenzspektrums.

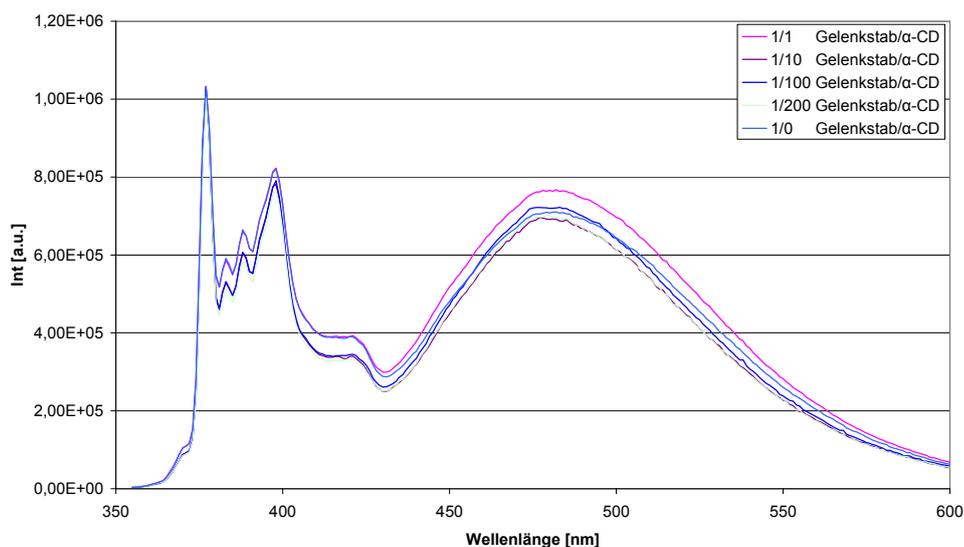


Abb. 81: Fluoreszenzspektrum von **133b** mit Zugabe von α -CD in einer Gelenkstabkonzentration von $9 \mu\text{mol/L}$ in MeOH

Allerdings zeigte auch die Zugabe von γ -CD keine Auswirkungen auf das Spektrum des Gelenkstabes (Abb. 82). Anscheinend konnte der Gelenkstab im angeregten Zustand nicht lang genug zum Knick gezwungen werden. Obwohl vergleichbare Studien zeigen, dass Pyren sich durchaus als Excimer auch im γ -CD anlagern kann^[112, 113].

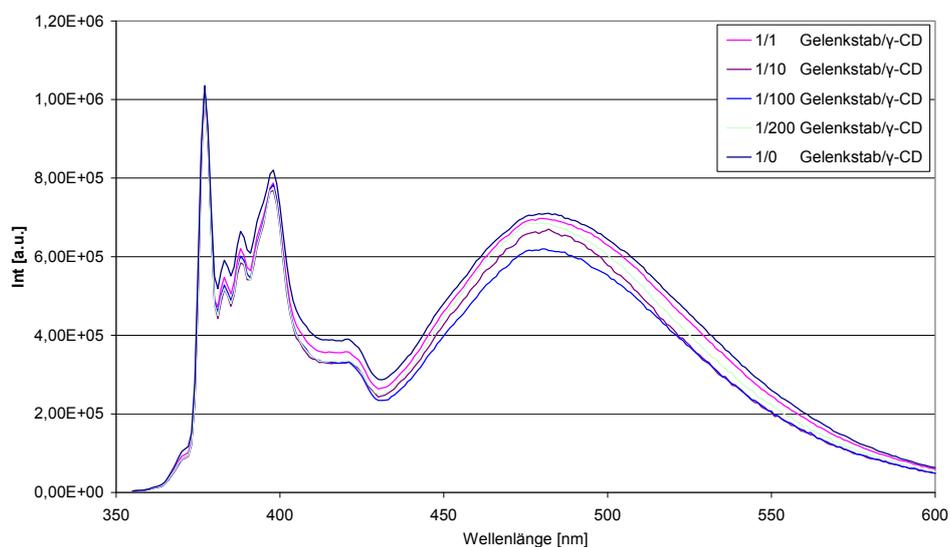


Abb. 82: Fluoreszenzspektrum von **130b/162** mit Zugabe von γ -CD in einer Gelenkstabkonzentration von $9 \mu\text{mol/L}$ in MeOH

Um einen Effekt mit β -CD zu sehen, wurden zunächst Spektren mit methyliertem β -CD (Me- β -CD) aufgenommen (Abb. 83), da dieses eine bessere Löslichkeit aufweist als

reines β -CD. Hier zeigte sich deutlich, dass bei Zugabe von Me- β -CD das Excimerensignal abnimmt (Abb. 83).

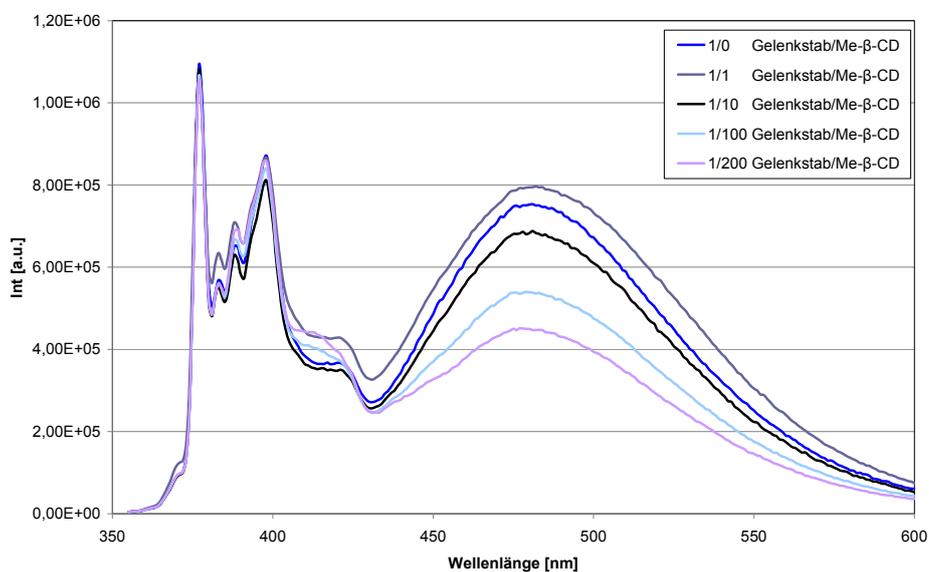


Abb. 83: Fluoreszenzspektrum von **133b** mit Zugabe von Me- β -CD in einer Gelenkstabkonzentration von 9 μ mol/L in MeOH

Um auszuschließen, dass dieser Effekt nur durch die auch zusätzlich vorhandenen Methylgruppen entstand, wurden auch Spektren mit reinem β -CD aufgenommen (Abb. 84)

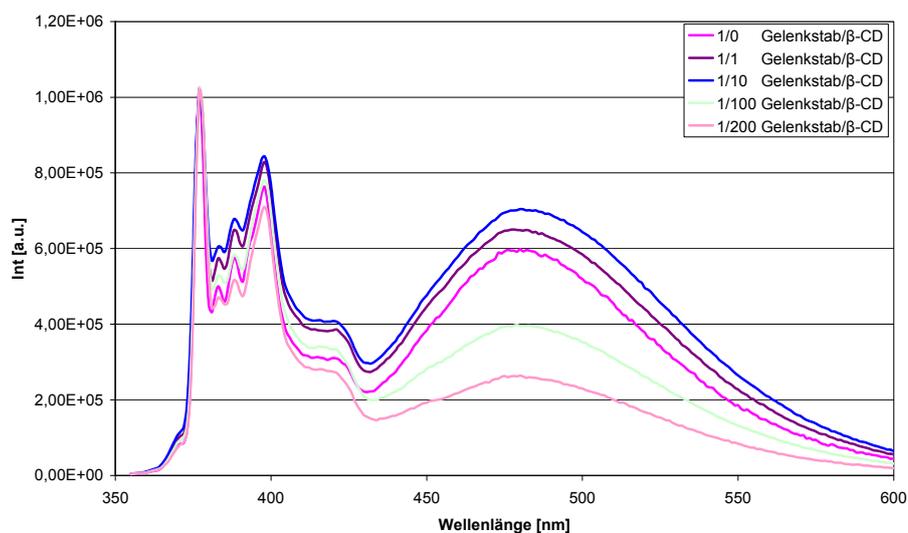


Abb. 84: Fluoreszenzspektrum von **133b** mit Zugabe von β -CD in einer Gelenkstabkonzentration von 9 μ mol/L in MeOH

Auch dieses zeigte die Abnahme des Excimerensignals bei steigender Äquivalentanzahl des β -CD. Es kann also vermutet werden, dass sich ein Pseudorotaxan bilden, mit einem oder mehreren CD Ringen. Leider konnte dieses nicht durch Massenspektren bewiesen werden, hier war immer nur die Masse des reinen Gelenkstabes zu sehen. Allerdings zeigte sich eine Veränderung im NMR-Spektrum des Pyrengelenkstabes mit und ohne Zugabe von β -CD (Abb. 85). Die CH_2 -Gruppe am Pyren, die ohne β -CD eine Verschiebung von 4,32 ppm aufzeigte, verschob sich bei Zugabe von β -CD auf 4,44 ppm. Damit ist gezeigt, dass sich der Gelenkstab mit Zugabe von β -CD in seiner Konformation ändert.

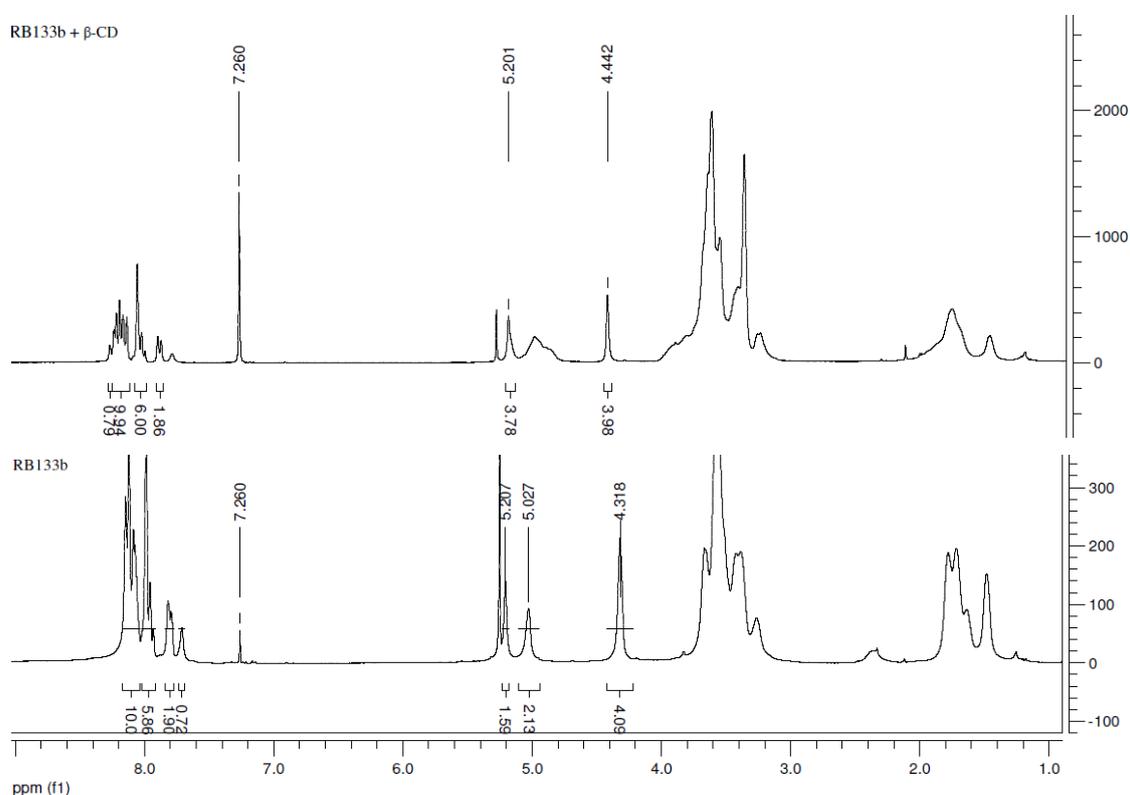


Abb. 85: NMR-Spektren von 133b mit und ohne Zugabe von β -CD

Bei nur wenig Zugabe von CD zum Gelenkstab wurde sowohl mit β -CD Zugabe als auch mit seinem methylierten Partner eine anfängliche Zunahme der Excimerenbande beobachtet.

Es ist anzunehmen, dass sich zuerst der geknickte Stab stabilisiert. Dieses Phänomen könnte man wie in Abb. 86 gezeigt, beschreiben.

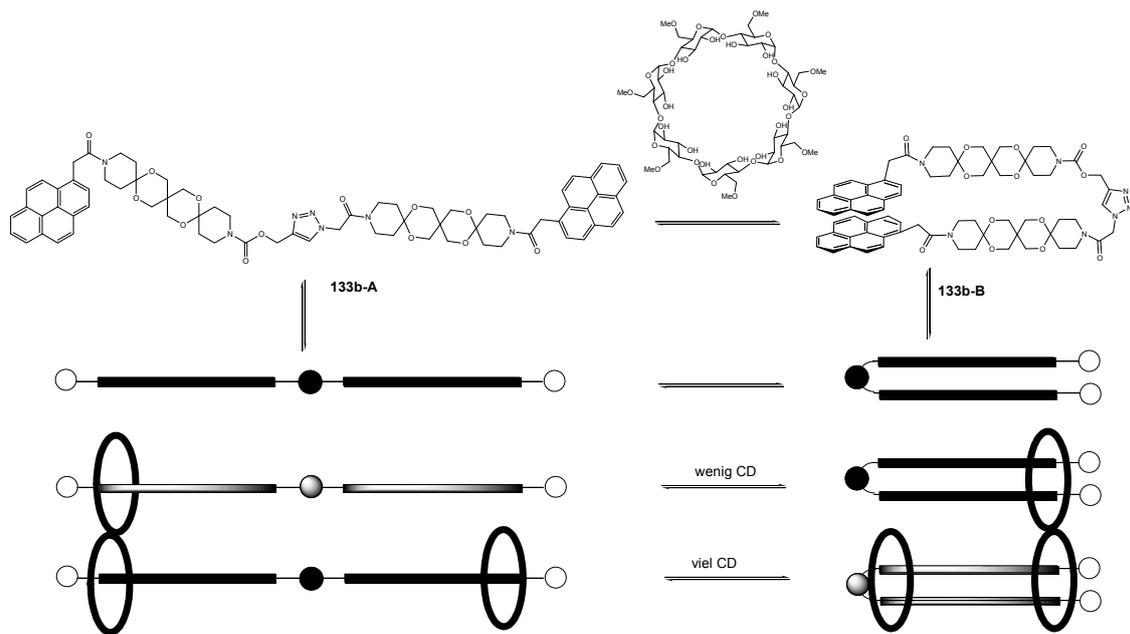


Abb. 86: Schematische Darstellung der herrschenden Gleichgewichte der Pyrengelenkstabs mit β -CD; **■** vorherrschende Spezies, **■** Spezies mit geringem Anteil

Um das Phänomen als realen Effekt zu beweisen, bot sich der Jobplot an^[114] (Abb. 87). Dabei wurde die Gesamtkonzentration der beiden Reaktanden gleich gelassen und nur das Konzentrationsverhältnis zueinander geändert, also der Molenbruch χ .

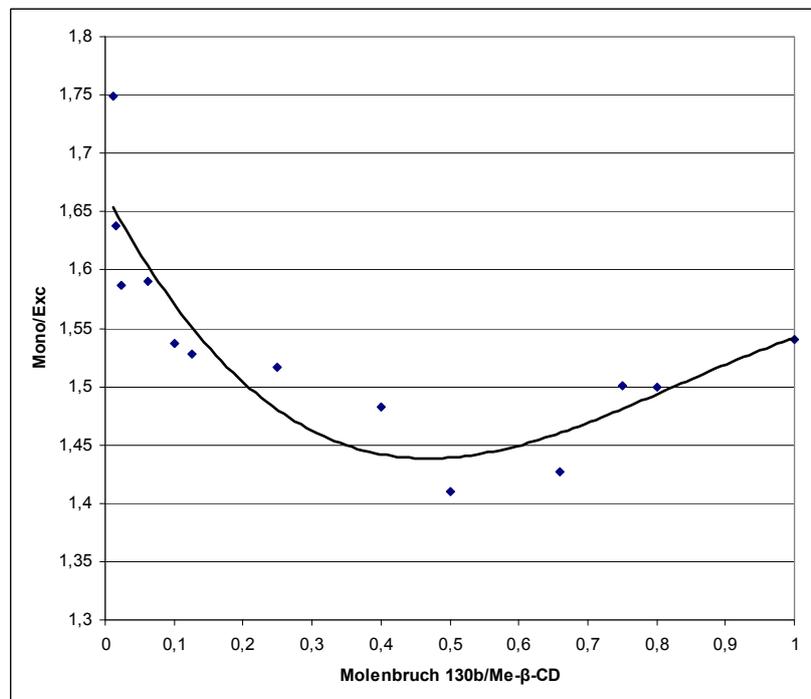


Abb. 87: Jobplot von Pyrengelenkstab mit Me- β -CD

Diese Messung konnte nur mit Me- β -CD aufgenommen werden, da die Löslichkeit von reinem β -CD in MeOH nicht ausreichte, um gleiche Konzentrationen wie beim Stab zu erreichen. Es zeigte sich ein Minimum bei einem Verhältnis von 1/1 von Gelenkstab zu CD, $\chi=0,5$. Somit ist ein Rückschluss auf ein zwischendurch vorliegendes Verhältnis 1/1 und dessen Maximum gegeben und das oben gezeigte Gleichgewicht weiter bestätigt.

Da eine mögliche biologische Anwendung für den Gelenkstab angestrebt wird, wurde in einigen Vorversuchen die Wechselwirkung des Pyrengelenkstabes **130b** mit Membranen untersucht.

Dafür wurde der Gelenkstab zuerst mit verschiedenen Konzentrationen des Detergens Triton-X-100 vermischt und die Pyrenspektren wurden aufgenommen. Triton X-100 liegt bei geringen Konzentrationen (unterhalb der cmc) nur als Monomer vor, während oberhalb der cmc das Detergens zusätzlich in Micellen organisiert ist. Es sollte untersucht werden, inwieweit sich der Pyrenstab in diese Micellen einbaut.

Wie in Abb. 88 zu sehen war, war bei kleiner Triton-Konzentration, also als noch keine Micellen gebildet wurden, Monomer- und Excimersignal zu sehen. Je mehr Triton X-100 zugegeben wird, desto mehr Monomersignal wurde erhalten. Das heißt, dass sich der Stab hier in die Micellen einbaut und zwar nur in gestreckter Form. Das Monomersignal steigt sogar bei höherer Lipidkonzentration noch mehr an und das Excimersignal verschwindet ganz. Das lässt den Gelenkstab als mögliche cmc-Sonde in Betracht kommen.

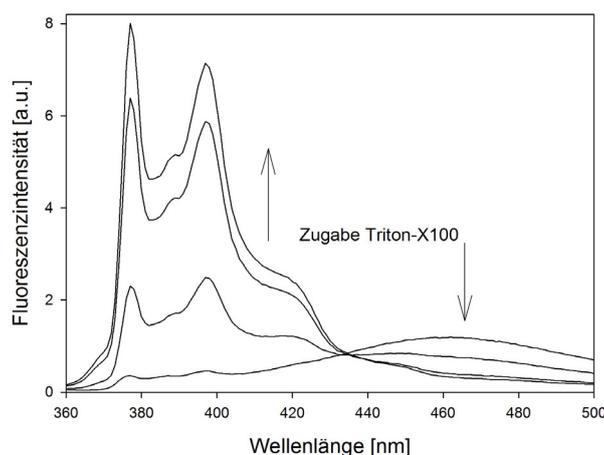


Abb. 88: Fluoreszenzspektren des Gelenkstabes **133b** mit Zugabe verschiedener Detergenskonzentrationen

Zusätzlich wurde das Verhalten des Stabes in einer Lipidmodellmembran untersucht. Hierzu wurde der Stab mit DOPC (1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin) vermischt, und es wurden multilamellare Vesikel hergestellt. Die Spektren (Abb. 89) zeigten bei verschiedenen molaren Verhältnissen Gelenkstab/DOPC nur Monomerensignale, welche eine gesteckte Orientierung des Stabes in den Membranen andeutet. Aufgrund von früheren Messungen am langen OSK-Stab^[10], kann vermutet werden, dass sich der Gelenkstab transversal in die Membran einbaut, das heißt, die Membran durchsetzt, und nicht an der Membranoberfläche aufliegt. Je mehr DOPC und je weniger Stab eingesetzt wird, also je kleiner das Stab/DOPC Verhältnis wird, desto weniger Signal ist dabei für das Pyren zu sehen.

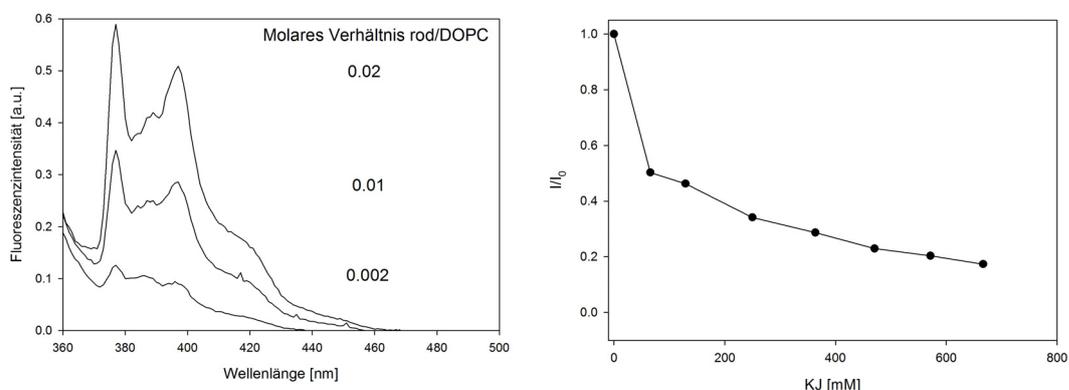


Abb. 89: links: Fluoreszenzspektren des Gelenkstabes **133b** in verschiedenen Verhältnissen zur Lipidmodellmembran mit DOPC; rechts: Intensitätsverhältnis vor Zugabe von KI und bei verschiedenen Konzentrationen von KI Zugabe

Gibt man zu der DOPC/Gelenkstab-Mischung KI als Quencher zu, so ist sofort eine Abnahme um 50 % des Signals zu erkennen. Diese Zahl bestätigt die Annahme, dass der Stab die Membran durchsetzt. Denn es können nur die Pyrensignale gequencht werden, die außen liegen. Das ist immer die Hälfte des Stabes, also 50 % des Signals von Pyren.

4.5.2 Mit Cinnamoyl funktionalisierter Gelenkstab, unterschiedliche Kupplungen am Gelenkstab und Bestrahlung

Zimtsäurederivate können in Lösung dimerisieren. Durch Bestrahlen von Zimtsäure kommt es zu einer [2+2]-Cycloaddition. Diese wurde auch für den mit Zimtsäure

funktionalisierten Gelenkstab getestet. Ziel sollte hier eine Schließung des Gelenkstabes zum Cyclus nur durch Bestrahlung sein (Abb. 90).

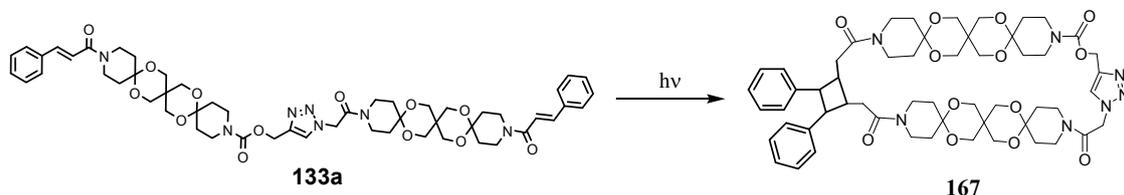


Abb. 90: Mögliche intramolekulare Dimerisierung des mit Zimtsäure funktionalisierten Gelenkstabes

Das Bestrahlen des mit Cinnamoyl funktionalisierten Gelenkstabes fand in ACN statt. Die cis-/trans-Isomerisierung, die zusätzlich bei der Bestrahlung auftritt, wurde hier in Kauf genommen. Bei einer Konzentration von 0,01413mmol/L wurde davon ausgegangen, dass die sich bildenden Dimere intramolekular vorlagen. Somit wurde bei der Bestrahlung von intramolekularen Cyclisierungsreaktionen ausgegangen und nicht von intermolekularen Polymeren.

Es zeigte sich bei der Bestrahlung von Gelenkstab **133a** mit Wellenlängen über 300 nm, dass bereits nach 15 Min. keine Veränderung des Absorptionsspektrums mehr zu sehen war (Abb. 91).

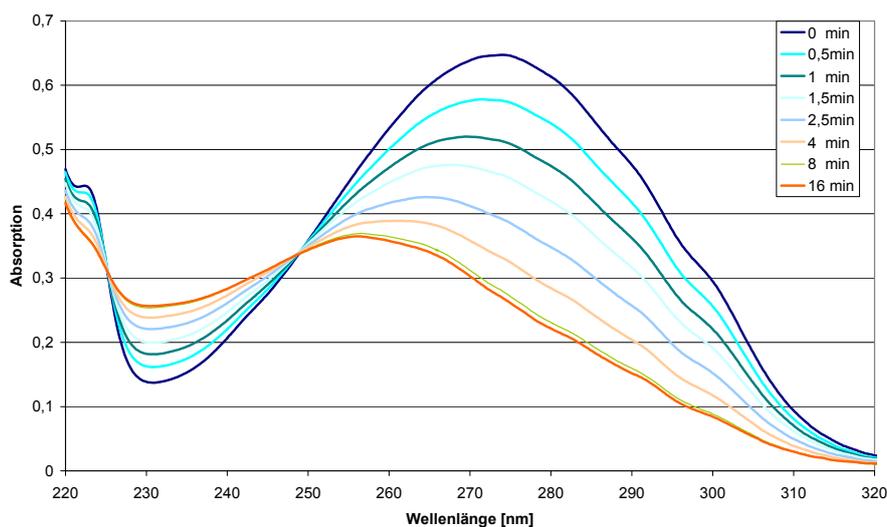


Abb. 91: UV-Spektren während der Bestrahlung von Gelenkstab **133a** in ACN mit einer Konzentration von 0,01413 mmol/L

Es war eine Verschiebung des Maximums zu beobachten. Das Spektrum verschob sich hin zu niedrigeren Wellenzahlen. Außerdem war ein isosbestischer Punkt bei $\lambda=249$ nm zu sehen. Damit ist klar, dass ein mehrstufiger Umsatz zu Polymeren nicht abläuft.

Diese Dimerisierung konnte nur im kleinen Maßstab in ACN gezeigt werden. Schon ein Ansatz von 80 mg konnte nicht mehr zur Umsetzung unter Bestrahlung reagieren. Im NMR zeigte sich nach nur 5 h Bestrahlung bereits eine Umsetzung vom trans- zum cis-Isomer. Dies ist nicht untypisch, da bekannt ist, dass die cis/trans-Isomerisierung meist sehr viel schneller verläuft als die Dimerisierung^[74].

Es konnte auch nach längerer (18 h) und intensiverer (am Rayonet) Bestrahlung keine Dimerbildung gezeigt werden. Wahrscheinlich wird die Verdrillung der Piperidineinheiten, die nötig ist um diesen Stab zu cyclisieren, zu stark energetisch gehindert. Das heißt, dass der Abstand zwischen Gelenkstab und Cyclisierungspunkt länger gewählt werden muss.

Zur Verlängerung des Spacers zwischen Zimtsäure und Gelenkstab und damit die Verdrillung von Piperidin verhindert wird, wurde ein neuer Gelenkstab (**162a**) auf Basis von Funktionalisierung mit Chloracetyl (**133c**) hergestellt und auf seine Cyclisierungsfähigkeit durch Bestrahlung untersucht (Abb. 92).

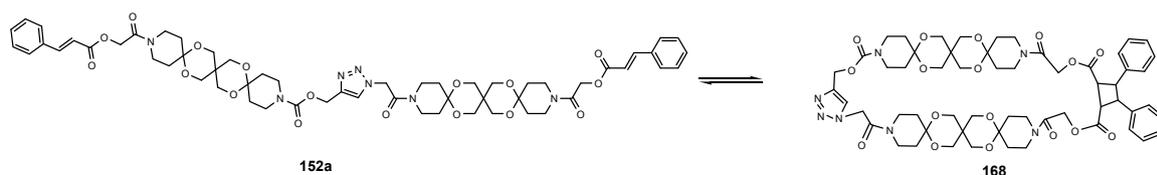


Abb. 92: Verlängerter über Ester verknüpfter Zimtsäuregelenkstab

Im analytischen Maßstab konnte hier gezeigt werden, dass der Abbau des Absorptionssignals vom Gelenkstab **143a** mit der verlängerten Kettenlänge viel einfacher und damit schneller verläuft als mit kurzem Spacer.

Statt der für den verkürzten Stab **130a** benötigten 16 Min. ist bei gleicher Konzentration für den verlängerten Stab **143a** in ACN eine Zeit von nur 1 Min. nötig, nach der sich das Spektrum nicht mehr ändert.

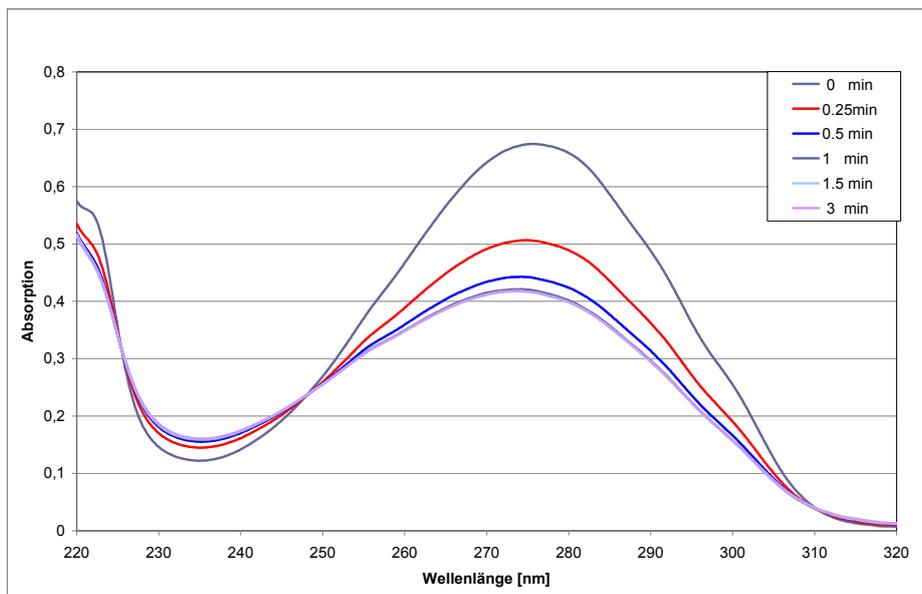


Abb. 93: UV-Spektren während der Bestrahlung von Gelenkstab **152a** in ACN mit einer Konzentration von 0,01413 mmol/L

Trotz der Verlängerung der Seitenkette führte die Bestrahlung mit einem 300 nm-Filter im quantitativen Maßstab (20 mg) nicht zum gewünschten cyclischen Produkt. Grund ist, dass durch den eingebauten Filter die Energie nicht ausreicht, um das Ergebnis im großen Ansatz (20 mg) zu wiederholen. Deutlich wird dies bei Betrachtung des Absorptionsspektrums in Abb. 93, das über 300 nm nur noch geringe Absorption zeigt.

Die Dimerisierung gelang jedoch mit einer kürzeren Wellenlänge von 254 nm im 20 mg Maßstab. Der Eduktspot verschwand und es bildet sich ein unlöslicher Feststoff, der in der DC einen sehr geringen R_F -Wert zeigt. Leider konnte das Produkt wegen der Unlöslichkeit nicht isoliert werden. An Hand eines Roh-Massenspektrums und eines Roh-NMRs konnte gezeigt werden, dass die Masse konstant blieb, aber die Signale der Doppelbindung verschwinden.

Im Falle der Gelenkstäbe sind ausschließlich Truxinate (Kopf-Kopf-Isomere) zu erwarten, da der Gelenkstab sonst eine zu große Drehung vollziehen müsste. Außerdem ist während der Bestrahlung mit einer cis-/trans-Isomerisierung zu rechnen. Leider konnte durch die große Anzahl der Gemische keine Zuordnung der Isomere getroffen werden. Die hohe Anregungsenergie, die zur Schließung des Cyclus geführt hatte, hat zur Folge, dass eine Öffnung durch Bestrahlung nicht gezeigt werden kann.

Dieses System eignet sich gut zur selektiven Schließung des Gelenkstabes.

Zum weiteren Vergleich der benötigten Bestrahlungsdauer zur Cyclisierung von Gelenkstäben, an denen die Zimtsäure über einen Spacer gebunden ist, wurde ein dritter funktionalisierter Gelenkstab **166** hergestellt (Abb. 94). Diesmal wurde die Zimtsäure über eine Amidbindung an den Stab geknüpft.

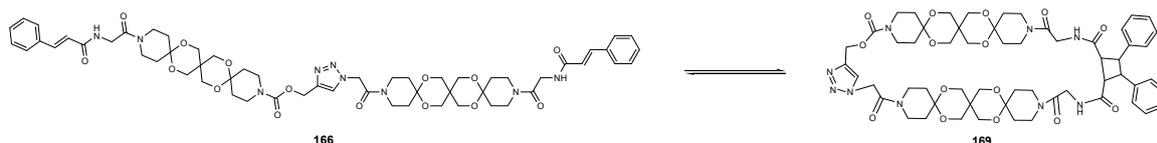


Abb. 94: Verlängerter über Amid verknüpfter Gelenkstab

Im Gegensatz zu den vorherigen Stäben war bei diesem Gelenkstab unter Bestrahlung mit einem 300 nm Filter kein isobestischer Punkt zu sehen. Dieser Stab wurde 8,5 h bestrahlt (Abb. 95). Es zeigte sich, dass weniger Energie zur Dimerisierung der Zimtsäure aufgebracht werden muss und damit die Energie ausreichte, um einen vollständigen Abbau des Absorptionsmaximum zu erreichen. Auf Grund der geringen Konzentration wird hier davon ausgegangen, dass eine intramolekulare Cyclisierung stattfindet.

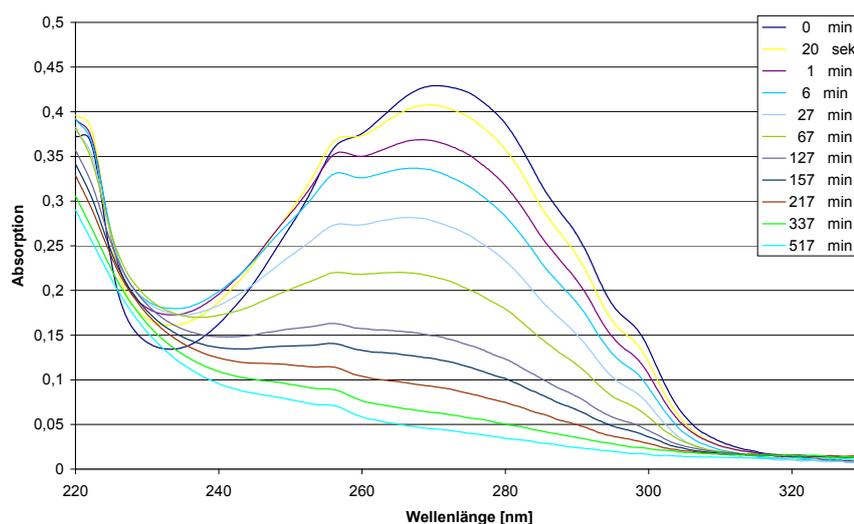


Abb. 95: UV-Spektren während der Bestrahlung von Gelenkstab **166** in ACN mit einer Konzentration von 0,01413 mmol/L

Vergleicht man, wann etwa die Hälfte der Ausgangsintensität erreicht ist, und damit die Konzentration um etwa die Hälfte abnimmt, so kann man hier 27 Min. ablesen. Das ist deutlich länger als am direkt verknüpften Stab **133a** (Abb. 90). Begründet werden kann dies mit möglichen H-Brücken zwischen Amin und gegenüber benachbarten Carbonylgruppen. Diese verhindern wahrscheinlich sterisch die Cyclisierung der Zimtsäure, so dass es länger dauert, bis die Cyclisierung der Bindungen stattfindet. Außerdem ist der Gelenkstab durch das Stickstoffatom an sich starrer und kann sich weniger drehen im Vergleich zur Bindung über ein Sauerstoffatom. Somit dauert es länger bis das Zimtsäureamid-Absorptionsmaximum halbiert ist.

Vermutlich ist hier der geknickte Zustand des Gelenkstabes stabilisiert. Die Bestrahlung des analytischen Ansatzes dauert aber mit 8,5 h immer noch zu lang, als dass sie für einen quantitativen Ansatz praktikabel wäre.

Ein Vergleich des Abbaus der Absorptionsmaxima für die mit Cinnamoyl verschieden verknüpften Gelenkstäbe ist zusammenfassend in Abb. 96 gezeigt.

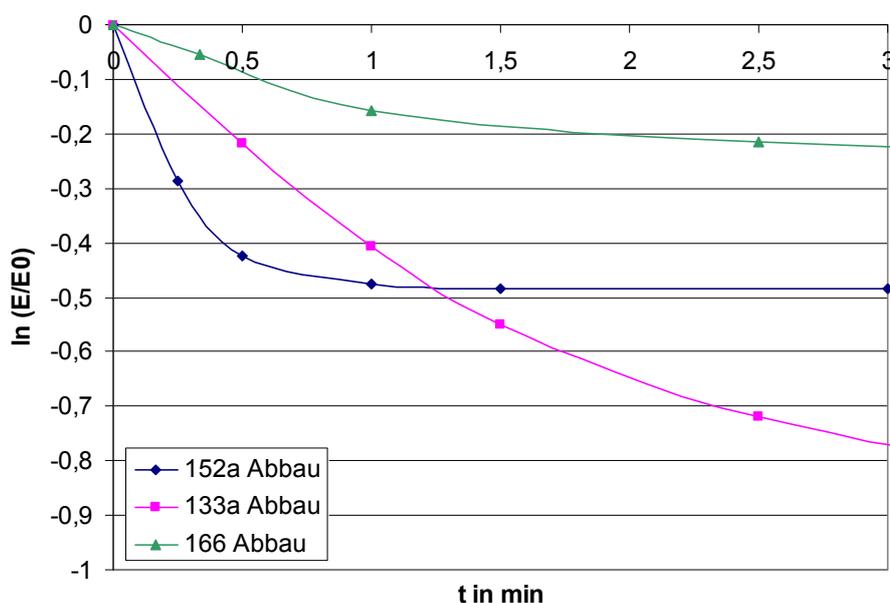


Abb. 96: Bestrahlungsvergleiche der unterschiedlichen Zimtsäuregelenkstäbe. Vergleich des Abbaus der Absorptionsmaxima von **152a** bei 275,6 nm; von **133a** bei 272,8 nm; von **166** bei 270,6 nm.

Die Rückbestrahlung von Cyclus **169** zurück zu **166** im Mini-Küvettenmaßstab zeigte einen Anstieg des Zimtsäuresignals. Nach 4,5 h wurde wieder ein deutliches Signal bei 270 nm gesehen. Das beweist zum einen, dass der ursprüngliche Gelenkstab durch die

Bestrahlung nicht zerstört wurde. Zum anderen bietet diese Art der Verknüpfung die Möglichkeit eines schaltbaren Systems. Allerdings müssten für genauere Analysen löslichkeitsvermittelnde Gruppen eingebaut werden und durch weitere Optimierung lange Reaktionszeiten verkürzt werden.

4.5.3 Mit 9-Anthrylacetyl funktionalisierter Gelenkstab, Bestrahlung

Die Synthese eines Gelenkstabs mit Anthracen-Funktionalisierung ohne verlängerte Kette so wie beim Gelenkstab **133a**, der mit Cinnamoyl funktionalisiert, wurde, aufgrund der hohen Oxidierbarkeit vom Anthracen selbst (4.4.1), nicht erreicht. Es wurde der verlängerte Stab **152b** (Abb. 97) synthetisiert. Außerdem ist aufgrund der Ergebnisse vom Zimtsäurestab davon auszugehen, dass der direkt mit Anthracen verbrückte Stab für die Cyclisierung eine zu starke Verdrillung der Piperidineinheiten erreichen müsste.

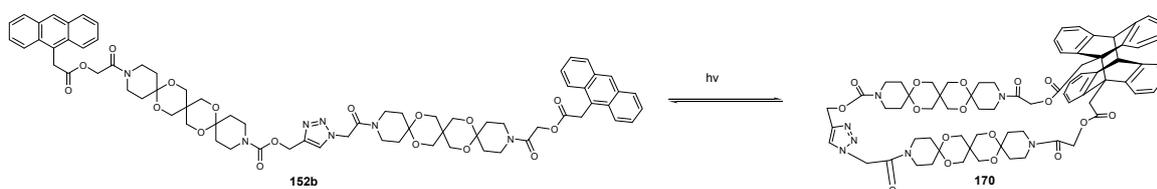


Abb. 97: Mögliche intramolekulare Dimerisierung des mit Anthracen funktionalisierten Gelenkstabs

Der analytische Ansatz von **152b** zu **170** zeigte nach einer Bestrahlung von 12 Min. einen fast vollständigen Abbau des Schwingungsfeinspektrums (Abb. 98). Diese Dimerisierung der Anthraceneinheiten ist damit schnell genug, um sie weiter zu verfolgen.

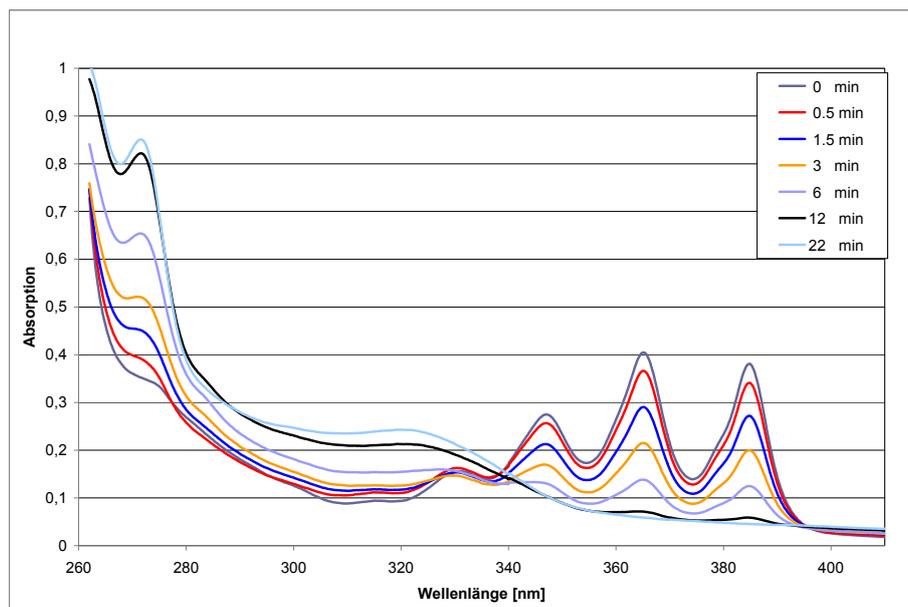


Abb. 98: UV-Spektrum des Gelenkstabs **170** während der Bestrahlung mit $\lambda \geq 300$ nm

Bei der Bestrahlung ($\lambda \geq 300$ nm) eines 15 mg Ansatzes zeigte sich eine deutliche Abnahme des Eduktes **152b** (wie schon in Abb. 98 gezeigt) und es entstand in Dünnschichtchromatographie ein neuer Spot, der fluoreszierte. Es wurde unter Ausschluss von Luftsauerstoff und in der gleichen geringen Konzentration in ACN gearbeitet, die für den mit Pyren funktionalisierten Gelenkstab nur intramolekulare Wechselwirkung anzeigte (4.5.1). Daher wurde bei Abnahme des Absorptionsspektrums von einer Cyclisierung, wie in Abb. 97 gezeigt, ausgegangen. Das heißt, hier reicht im Gegensatz zum Zimtsäureadäquat **168** die Absorption über 300 nm aus, um zur Dimerisierung zu führen.

Das entstandene Produkt war ähnlich wie beim Cyclus **99** schlecht löslich. Es zeigte sich im NMR-Spektrum deutlich eine Verschiebung der Aromatensignale ins Hochfeld (vorher 8,4-7,4; nachher 8,2-6,8). Dies bestätigt die Dimerisierung von Anthracen.

Die Rückreaktion (Öffnung des Ringes) bei einer Wellenlänge von 254 nm zeigte in geringen Mengen offenes Edukt. Die nicht vollständige Rückreaktion ist auf die Unlöslichkeit des cyclisierten Produktes zurückzuführen. Diese hat zur Folge, dass das cyclisierte Produkt nur schwer der Bestrahlung in Lösung zur Öffnung ausgesetzt werden kann.

Grundsätzlich bietet dieser Stab aber die Möglichkeit, sich selektiv zu einem Cyclus zu schließen und zum Stab zu öffnen. Dies gibt die Möglichkeit zur weiteren Anwendung. Allerdings werden Löslichkeitsvermittelnde Gruppen benötigt.

4.5.4 Verknüpfte mit 9-Anthrylacetyl und Histidin funktionalisierter Gelenkstab, Ionenkomplexierung

Nachdem die Steuerung der Öffnung und der Schließung des Gelenkstabes **152b** mit Anthracenfunktionalisierung gezeigt wurde, sollte eine zusätzliche Funktionalität an den Enden des Gelenkstabes angebracht werden, die eine Anwendung ermöglicht. Da die Synthese von einzelnen Verbindungsstücken keine hohen Ausbeuten brachte (4.1.4) wurden für Verzweigungen am Ende des Gelenkstabes Aminosäuren favorisiert.

Es wurde eine Synthese ausgehend von L-Histidin begonnen. Dieses ist als Methylester in HCl als Salz (**171**) kommerziell erhältlich und wurde über Kupplung durch Einsatz von Pybop mit Anthranylelessigsäure **159** umgesetzt. Auf Grund der im Edukt vorhandenen HCl wurden hierbei entsprechend mehr Äquivalente Triethylamin benutzt. Dabei blieb das Stereozentrum erhalten und es entstand Verbindung **173**.

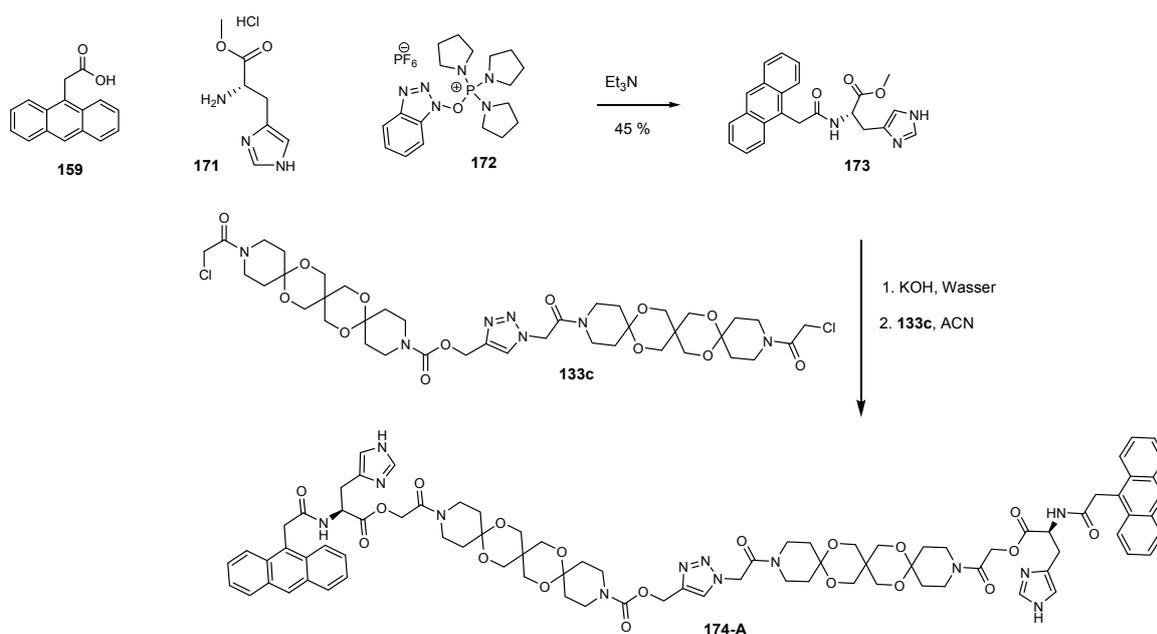


Abb. 99: Synthese eines verzweigten Gelenkstabes mit Anthracen zur Dimerisierung und Histidin zur Komplexierung von Ionen

Beim folgenden Umsatz mit KOH (Abb. 99) wurde zuerst die Carbonsäure verseift. Es wurde anschließend mit dem Chloracetylstab **133c** umgesetzt und das Produkt fiel unlöslich aus. Nur in MeOH war es ein wenig löslich.

Der Gelenkstab wurde auf seine Reaktion bei Zugabe von Metallionen geprüft. Das Imidazol sollte dabei in der Lage sein, Ionen zu komplexieren (Abb. 100). Die Komplexierung würde dann in verdünnter Lösung den geknickten Zustand begünstigen. Beobachtet werden sollte diese Theorie an Hand von Absorptions- und Fluoreszenzspektren von Anthracen.

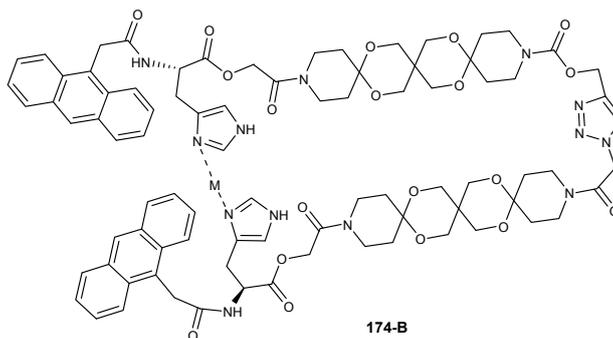


Abb. 100: Darstellung des komplexierten geknickten Gelenkstabes unter Zugabe von Metallionen (M)

Der Gelenkstab wurde trotz geringer Löslichkeit in ACN gelöst und unter Zugabe verschiedener Ionen wurden zunächst Absorptionsspektren gemessen. Dabei wurde mit 0,0139 mmol/L deutlich unter der Konzentration gearbeitet, die bisher für Cyclisierungsbeobachtungen verwendet wurde.

Es wurden verschiedene Metallionen zur Lösung gegeben (in Form von Chloriden). Dabei zeigte sich mit Ionen wie Zn, Pb, Co oder Na kein nennenswerter Unterschied in den Absorptionsspektren (Abb. 101). Dagegen war bei Zugabe von CaCl_2 und MgCl_2 eine leichte Verschiebung des Absorptionsmaximums zu sehen. Der Übersicht halber sind in Abb. 101 nur Na, Ca und Mg gezeigt.

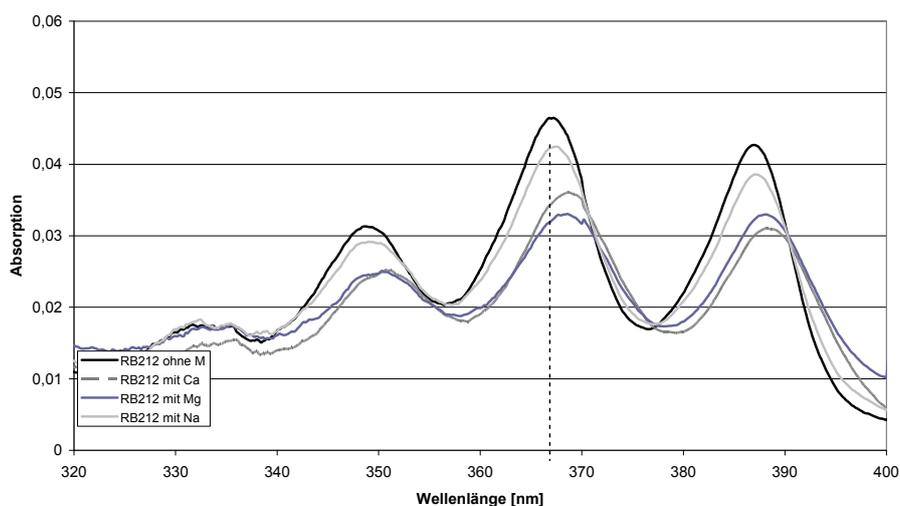


Abb. 101: UV-Spektrum des Gelenkstabs **174** bei Zugabe von Metallionen

Es zeigte sich bei Zugabe von Ca-Ionen ein bathochromer Shift von 1,8 nm, für Mg-Ionen 1,4 nm. Es kam also zu einer stärkeren Delokalisierung der π -Elektronen und damit zu einer Energieerniedrigung.

Dieser Effekt entsteht durch die Komplexierung der Ionen mit Imidazol und die vier in Nachbarschaft befindlichen Carbonylgruppen, die die Komplexierung unterstützen. Bei CaCl_2 ist dieser Effekt größer, da es durch seine schwerere Masse eine dative Bindung zum Anthracen zusätzlich unterstützt.

Um zu prüfen, ob auftretende Änderungen bei Zugabe von Metallionen wirklich auf die Komplexierung zweier verzweigter Enden zurückzuführen sind, wurde ein verkürztes Vergleichsmolekül **175** untersucht, dessen Synthese in Abb. 102 zu sehen ist.

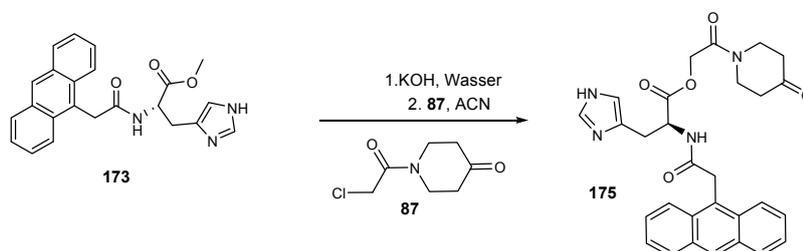


Abb. 102: Synthese einer vereinfachten Kontrollsubstanz **175** zu Gelenkstab **174**

Die Vergleichssubstanz **175** wurde bei gleicher Konzentration mit den oben benannten Ionen gemischt und es wurden Absorptionsspektren aufgenommen (Abb. 103). Eine

Verschiebung des Absorptionsmaximums betrug hier nur 0,2 nm. Außerdem deutete sich die Verschiebung an der verschobenen Linie zu Beginn der Peaks mit Mg- und Ca-Ionen, die Abklingkurven der Maxima liegen aber wieder aufeinander.

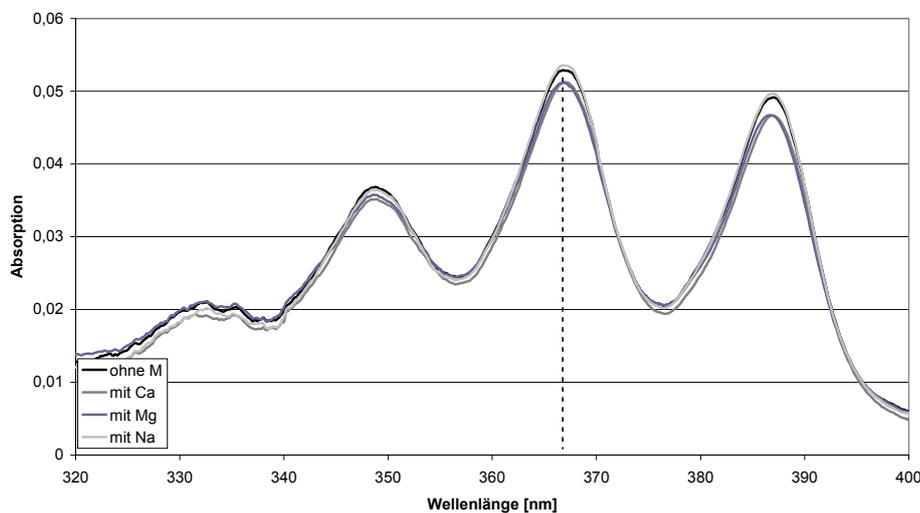


Abb. 103: UV-Spektren von **175** mit Ionen

Der Gelenkstab **174** zeigte im Vergleich mit dem vereinfachten Modell **175** bei Zugabe von Ionen deutlichere Effekte in den Absorptionsspektren. Das lässt darauf schließen, dass die Komplexierung im Gelenkstab größer ist, weil die Ionen von zwei Anthracen/Histidin Einheiten komplexiert werden, und in der Vergleichssubstanz nur von einer Einheit bzw. intermolekular komplexieren. Die Ionen werden also durch den geknickten Gelenkstab komplexiert, wie in Abb. 100 dargestellt.

Im Weiteren wurde untersucht, ob eine intramolekulare Cyclisierung durch die Komplexierung beschleunigt werden kann (gemäß der Abb. 104). Dieses wurde im analytischen Maßstab an Hand der Absorptionsspektren verfolgt.

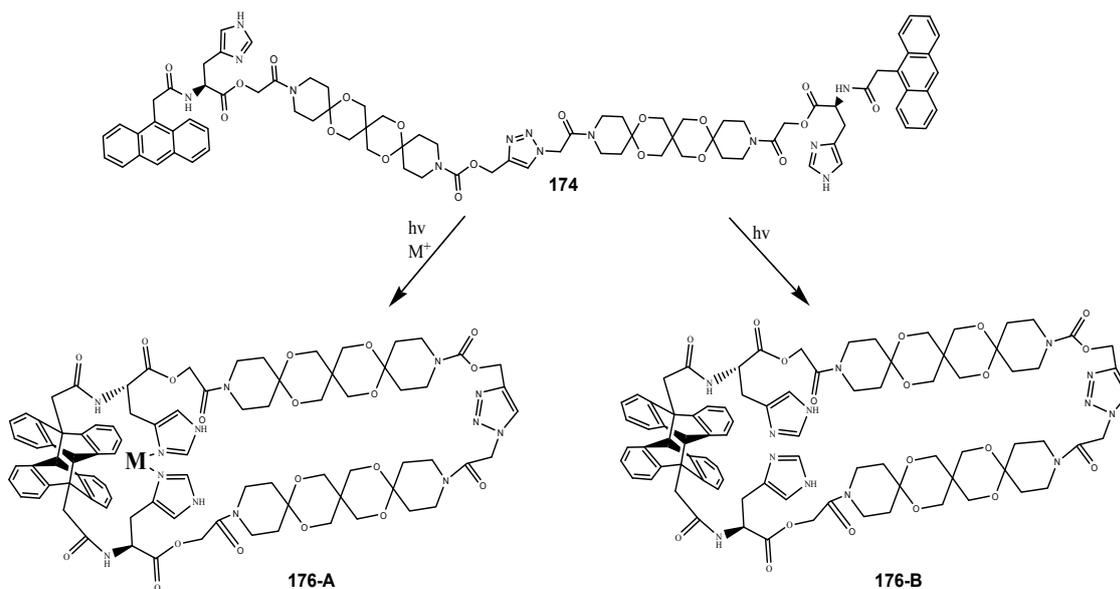


Abb. 104: Cyclisierung des Gelenkstabs **174** mit und ohne Ionen

Eine Bestrahlung mit einer Lichtquelle mit $\lambda \geq 300$ nm zeigte für reinen Gelenkstab **174** einen Abbau der Anthracen-Schwingungsfeinstruktur nach 15 Min. (Abb. 105).

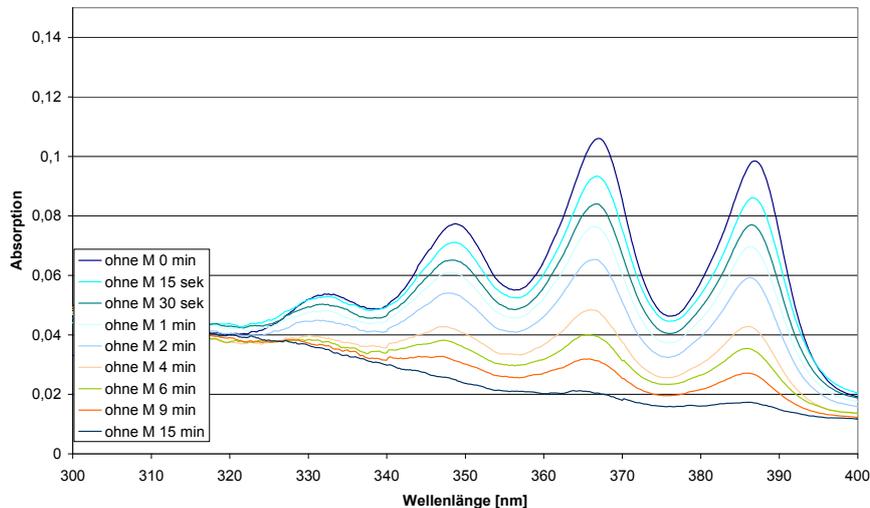


Abb. 105: Abbau der Absorptionsspektrums von reinem **174** unter Bestrahlung mit $\lambda \geq 300$ nm

Wurden in der gleichen Konzentration des Gelenkstabs Ca-Ionen zur Lösung gegeben und diese Mischung bestrahlt, baute sich die Bande der Schwingungsfeinstruktur bereits nach 3 Min. ab (Abb. 106).

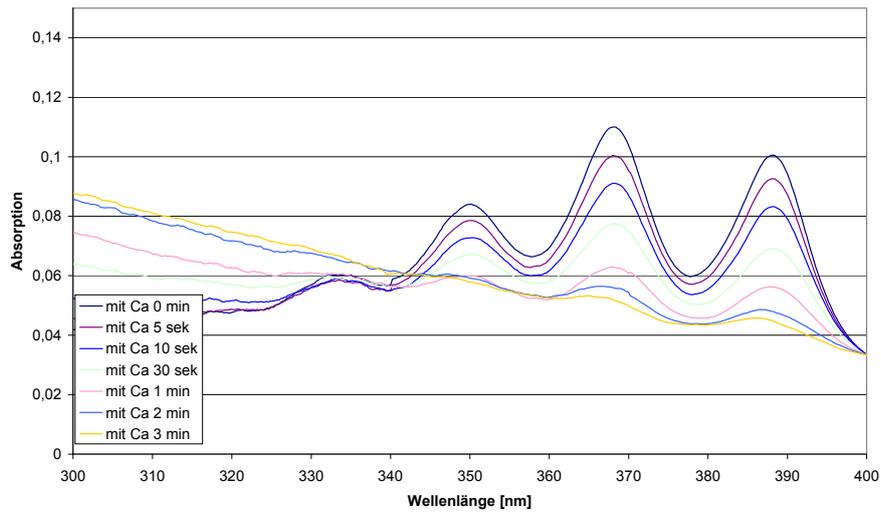


Abb. 106: Abbau des Absorptionsspektrums von **174** mit Ca-Ionen unter Bestrahlung mit $\lambda \geq 300$ nm

Gleiches war zu sehen bei der Zugabe von Mg-Ionen (Abb. 107). Nach 3-4 Min. war alles Anthracen dimerisiert.

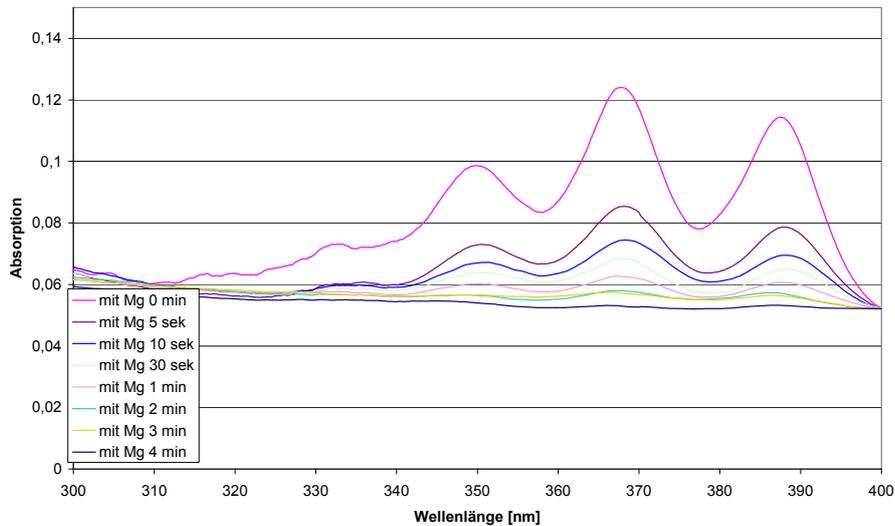


Abb. 107: Abbau des Absorptionsspektrums von **174** mit Mg-Ionen unter Bestrahlung mit $\lambda \geq 300$ nm

Die Geschwindigkeit der Abnahme der Absorptionsmaxima (für reinen Stab bei 366,6 nm, für Ca bei 368,4 nm, für Mg bei 376,6 nm) ist in Abb. 108 gegen die Zeit t aufgetragen. Dabei ist deutlich zu sehen, dass mit Mg-Ionen die schnellste Dimerisierung stattfindet. Mit Ca-Ionen verläuft diese schon etwas langsamer und ohne Zugabe von Ionen dann noch langsamer.

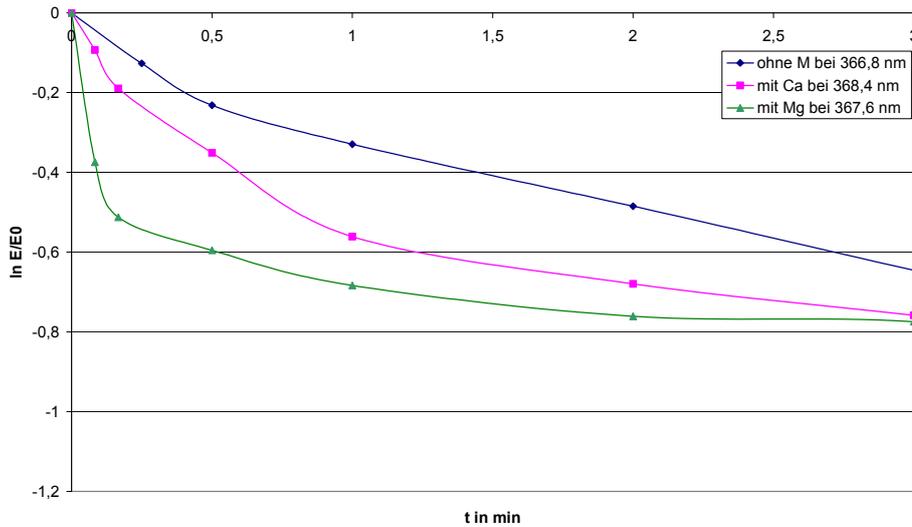


Abb. 108: Vergleich der Dimerisierungsgeschwindigkeit des verzweigten Gelenkstabs **174** mit und ohne Zugabe von Ionen

Auch die Fluoreszenzspektren wurden bei Zugabe von Metallionen beobachtet, um zu sehen, ob mit oder ohne Ionen Veränderungen auftreten. Dabei wurden zuerst, nur um das Ausmaß der Veränderung zu sehen, Metallsalze in die ACN Lösungen des Gelenkstabs gegeben. Dafür wurden die Spektren normiert und ein Anstieg der Fluoreszenz ab 400 nm beobachtet (Abb. 109), so dass anzunehmen ist, dass bei ca. 460 nm unter dem Fluoreszenzspektrum eine Excimerenbande^[68] liegt.

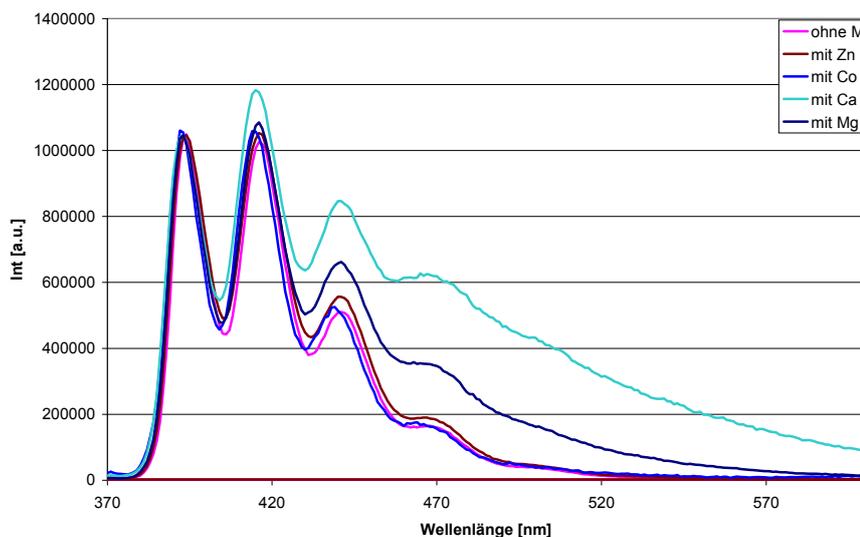


Abb. 109: Fluoreszenzspektrum von **174** unter Zugabe von Metallsalzen. Normierung bei 393 nm

Dies lässt auf eine Überlappung der Anthracene schließen. Allerdings tritt dieser Effekt wieder nur mit Ca- und Mg-Ionen auf. Mit Pb, Na oder Zn ist dies nicht zu beobachten. In Abb. 109 ist beispielhaft für alle anderen Metallionen (M) nur Zn zur besseren Übersicht gezeigt.

Um eine Konzentrationsaussage zu treffen, wurde eine verdünnte Lösung von **174** und dem entsprechenden Salz in ACN/H₂O 9/1 hergestellt. Ohne Normierung konnte dieser Excimerenanstieg nicht mehr so drastisch beobachtet werden (Abb. 110).

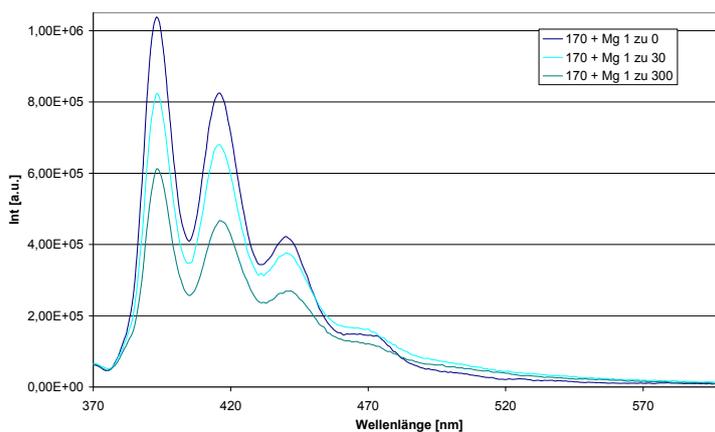


Abb. 110: Fluoreszenzspektren von **174** in ACN/H₂O 9/1 mit verschieden hoher Mg-Ionen Konzentration

Mit Zugabe von Mg-Ionen wurde auch eine Abnahme des Monomersignals bei 394 nm und eine leichte Zunahme bei 460 nm beobachtet. Es verschwand die deutlich zu sehende Stufe der Monomerbande im Spektrum bei 484 nm durch das darunter liegende Excimer. Mit steigendem Überschuss von Mg nahm das Monomersignal des Anthracen stärker ab.

Ähnliches war zu beobachten in Lösungen mit verschiedenen Konzentrationen von Ca-Ionen (Abb. 111). Zusätzlich trat hier eine Excimerenbande bei 534 nm auf.

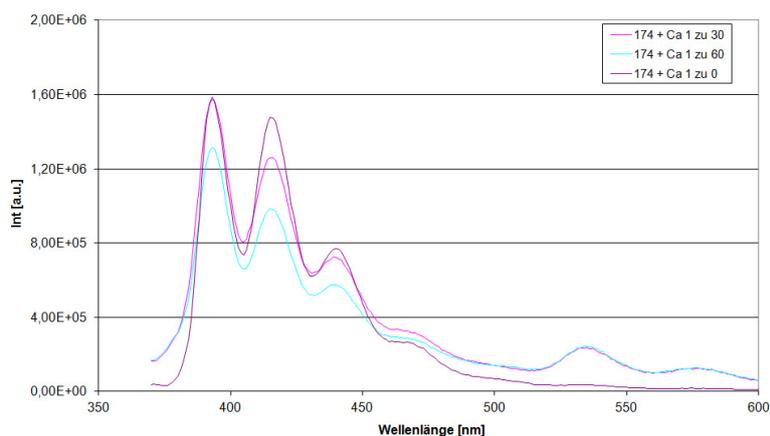


Abb. 111: Fluoreszenzspektren von **174** in ACN/H₂O 9/1 mit verschieden hoher Ca-Ionen Konzentration

Aus der Literatur^[68] ist bekannt, dass das Excimer bei 534 nm die Vorstufe zum Dimer bildet (3.3.4). Die Abnahme des Monomersignals sowie die Zunahme des Fluoreszenzsignals bei 460 nm, die durch vermehrten Überschuss an Ca-Ionen verstärkt wurden, ließen die Vermutung zu, dass sich die beiden intramolekularen Anthracene durch Metallionenzugabe einander annähern.

Ein Überblick über die wichtigen Absorptions und Fluoreszenzbanden des Anthracens ist in Abb. 112 zu sehen.

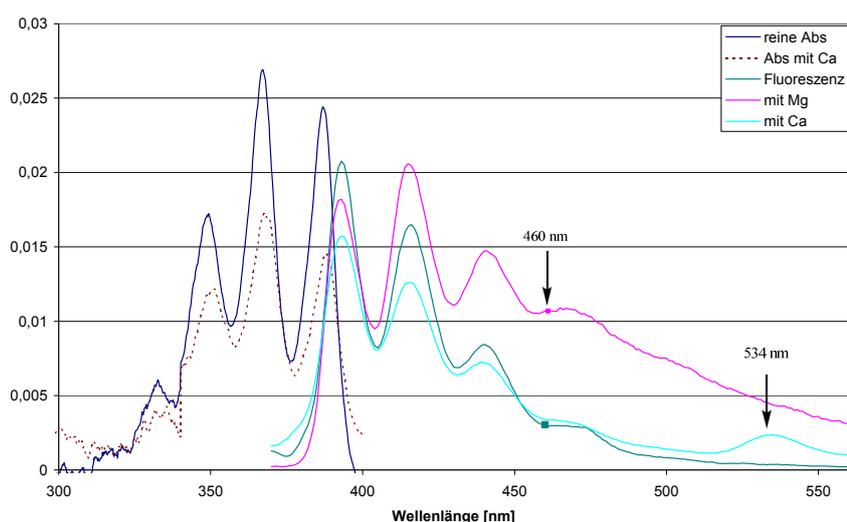


Abb. 112: Überblick der Absorptions und Fluoreszenzbanden von **174** mit und ohne Ionenzugabe. Vergleichsmessungen mit der Substanz **175** zeigten bei gleicher Konzentration der Substanz keine Änderung im Fluoreszenzspektrum bei Zugabe von Ca- und Mg-Ionen

(Abb. 113). Einen Einfluss auf die Anthracenfluoreszenz allein durch die Komplexbildung der benachbarten Carbonylgruppen ist damit auszuschließen.

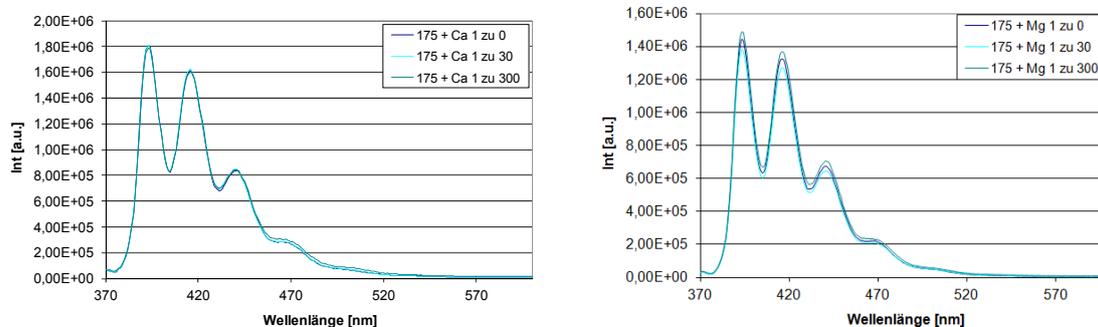


Abb. 113: Fluoreszenzspektren der Vergleichsubstanz **175** bei Zugabe von Mg- und Na-Ionen

Daher ist die zu beobachtende Fluoreszenz von **174** auf einen intramolekularen Effekt zurückzuführen und nicht auf einen intermolekularen. Dass die geknickte Konformation des Gelenkstabes zur Komplexbildung von Ionen führt, konnte damit gezeigt werden. Das Anthracensignal wird dabei entweder durch den entstandenen Komplex oder durch die Zugabe von Ionen infolge der Bestrahlung in der Küvette gelöscht.

Die Schwierigkeit der Beobachtung der Excimerbande ist bekannt^[68] und auch, dass die Länge der Kohlenstoffatomkette zwischen den beiden Monomeren dafür entscheidend ist, wie die Anthracene zueinander (gerade oder verschoben) liegen (Abb. 22).

Ein zu **174** ähnliches System wurde in der Vergangenheit bereits untersucht^[5]. Dieses beruhte allerdings nur auf einem sich abbauenden Fluoreszenzsignal. Bei dem vorliegenden System erhöht sich das Excimerensignal bei Zugabe von Ionen. Das bietet den Vorteil, dass Effekte, die natürlicherweise zum Löschen des Signals führen, nicht weiter in Betracht gezogen werden müssen.

4.5.5 Diimidazolstab, übergeordnete Strukturen

Um zu prüfen, ob der Gelenkstab übergeordnete Strukturen bildet, wurde **133c** mit Methyl-Imidazol umgesetzt (Abb. 114). Es entstand der zweifach positiv geladene Stab **178**.

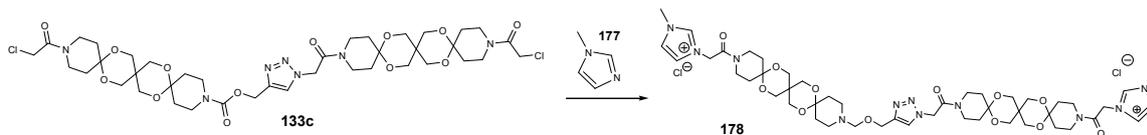


Abb. 114: Synthese eines bolaamphiphilen Gelenkstabes

Diese Synthese wird auch zur Funktionalisierung von Flüssigkristallen verwendet und ist dort weit verbreitet^[115]. Hier entspricht das so synthetisierte Molekül **178** mit seinen polaren Endgruppen und dem dazwischenliegenden langen hydrophoben OSK-Stab einem Bolaamphiphil^[16].

Durch das in der Mitte stehende Gelenk sollte es theoretisch möglich sein, mit diesem Gelenkstab Micellen bilden zu können, die aus geknickten Gelenkstäben bestehen und nach außen polar sind.

Der Schnellversuch zum Sichtbarmachen von Partikeln wie Micellen besteht darin, eine verdünnte Probe mit einem Laserstrahl zu bestrahlen. Entstehende Partikel, die einen Durchmesser in etwa der gleiche Größenordnung wie die Wellenlänge des Lichtes besitzen, können das Licht des Laserstrahls streuen. Man nennt diese Streuung Mie-Streuung. Sie beruht auf dem Tyndall-Effekt. Somit wird der Strahl in der Probe sichtbar. Dieses passierte mit **178**, als der Gelenkstab in Wasser, unter zu Hilfenahme von Ultraschall, gelöst wurde und mit einem Laser angestrahlt wurde.

Um zu zeigen, ab welchen Konzentrationen solch übergeordnete Strukturen gebildet werden können, wurde versucht, eine cmc zu bestimmen.

Als erste Methode zur cmc Bestimmung wurde hierfür die Lebensdauer eines Farbstoffes **178** gemessen, der sich in Micellen aus geknicktem Gelenkstab **178** einlagert^[116]. Der Farbstoff sollte in reinem Wasser eine Lebensdauer (τ) von ~ 1 ns haben. Wenn er sich in das unpolare Micelleninnere oder in andere unpolare übergeordnete Strukturen einbaut, sollte sich seine Lebensdauer drastisch erhöhen.

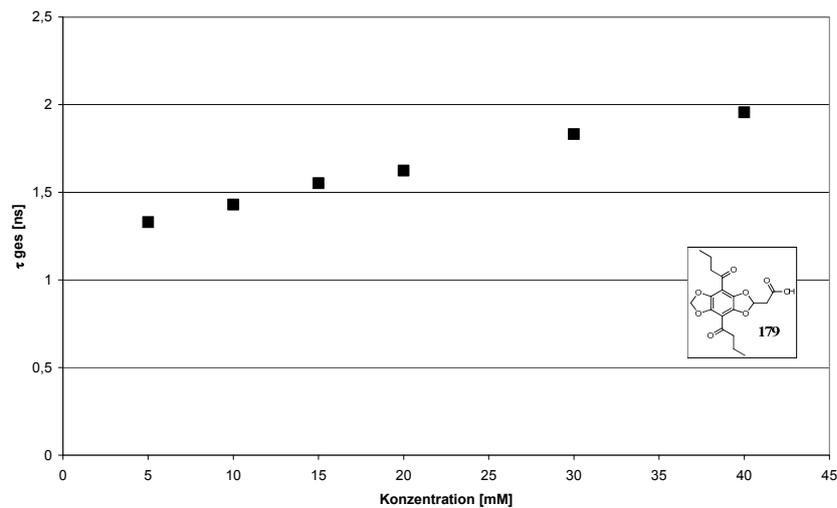


Abb. 115: Versuch der cmc Bestimmung über Farbstoff 179

Für Konzentrationswerte des Gelenkstabes zwischen 5 mM und 45 mM zeigte sich hier kein Wendepunkt, der eine cmc ablesen ließe (Abb. 115). Damit ist die Micellenbildung zwar nicht ausgeschlossen, aber es wird klar, dass diese Methode zur Bestimmung der cmc hier nicht angewendet werden kann. Da die Lebensdauer schon in 5 mM Verdünnung nur noch 1,3 ns entsprach und in reiner wässriger Lösung Werte zwischen 1,1 ns und 1,3 ns bekannt sind, ist es nicht zu erwarten, einen guten Wendepunkt mit dieser Methode zu finden. Die Steigung der Lebensdauer ist hier wahrscheinlich eher auf die steigende Viskosität der Lösung zurückzuführen, die bedeutet, dass der Farbstoff in seiner Umgebung mehr Gelenkstäbe hat.

Sollte eine cmc existieren, so liegt diese unter 5 mM. Die Änderung der Gesamtlebensdauer wäre hier zu klein, so dass kein Wert bestimmbar wäre.

Dass hier keine cmc bestimmt werden konnte, kann mehrere Gründe haben. Möglich ist, dass der angenommene innen liegende Triazolring einen zu kleinen Wert der Änderung der Polarität zu Wasser zeigt, so dass die Lebensdauer hier in der Micelle zu gering wird. Es kann aber auch sein, dass die Micelle selbst Wasser einlagert oder dass die Micelle nicht stabil genug ist und sich zu schnell öffnet, so dass keine cmc bestimmt werden kann.

Um zu untersuchen, ob bei geringeren Konzentrationen eine cmc bestimmt werden kann, wurde als zweite Methode die cmc-Messung durch Pyrenzugabe angewandt. Dabei wurde das Fluoreszenzspektrum von Pyren und das Intensitätsverhältnis der Maxima von 373 nm zu 383 nm beobachtet. Die Intensität bei 383 nm nimmt bei polarer Umgebung zu

und die bei 373 nm nimmt ab. Beim Einbau in eine unpolare übergeordnete Struktur des Gelenkstabs müsste das Verhältnis I373/I383 also immer kleiner werden.

Zu unterschiedlichen Konzentrationen des Gelenkstabs **178** in bidestilliertem Wasser wurde Pyren so zugegeben, dass seine Konzentration mit $4,94 \cdot 10^{-7}$ mol/L immer gleich blieb. Es wurde mit einer Wellenlänge von 325 nm angeregt. Die gemessenen Fluoreszenzspektren sind in Abb. 116 zu sehen.

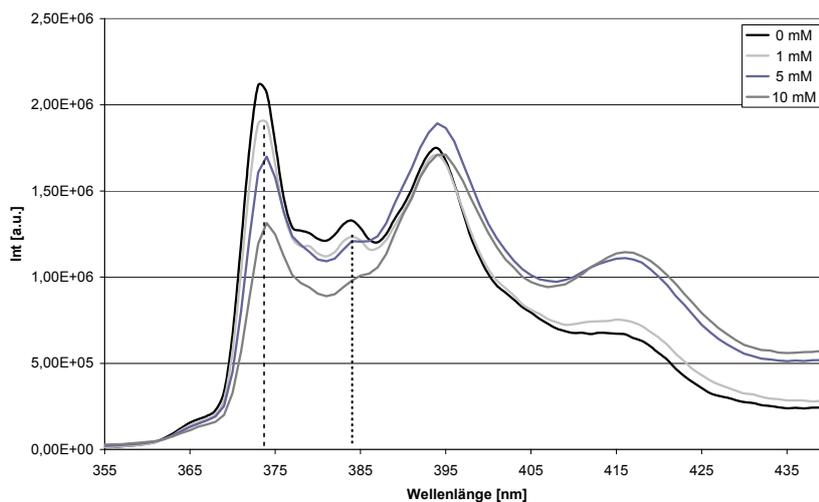


Abb. 116: Fluoreszenzspektren von Pyren in wässrigen Lösungen des Gelenkstabs **178**

Zur Auswertung der Daten wurde der negative dekadische Logarithmus der Konzentration gegen das Intensitätsverhältnis der Fluoreszenzmaxima aufgetragen. Mit der Software Origin wurde ein sigmoidaler Ausgleich vorgenommen und es wurden zwei Tangenten angelegt. Der Schnittpunkt dieser beiden Geraden zeigte die cmc mit 2,4 mM (Abb. 117).

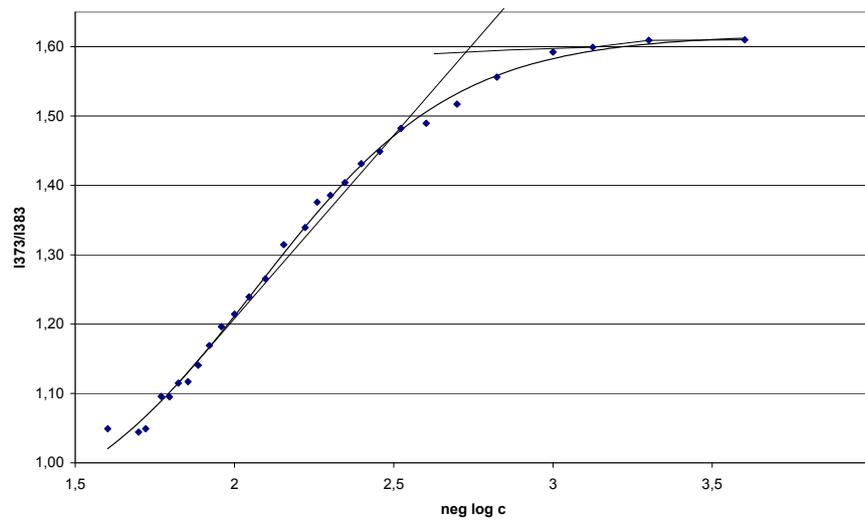


Abb. 117: Cmc Bestimmung des bolaamphiphilen Gelenkstabs **178** mit Pyren in einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-7}$ mol/L

Es bildeten sich also schon ab einer Konzentration von 2,4 mM übergeordnete nach innen unpolare Strukturen, in die sich das Pyren einlagert. Diese Fluoreszenz Messung bestätigt die Streuexperimente. Damit ändert sich die Umgebung des Pyrens, das vorher nur von polarem Wasser umgeben war und jetzt von unpolaren Überstrukturen des Bolaamphiphilstabes umgeben ist, die sich strukturiert vom Wasser abkapseln.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Es ist gelungen ausgehend von OSK-Stäben diese als Grundbausteine für komplexe 2D- und 3D-Systeme zu nutzen. So wurde der kurze OSK-Stab erfolgreich difunktionalisiert. Er konnte selektiv entschützt werden und mit Azid-Alkin-Klickreaktion mit seines Gleichen verbunden werden. Als beste Vorstufen eigneten sich dafür die PMB-geschützte Alkoholgruppe und die TMS-geschützte Alkingruppe. Die Klickreaktion konnte durch Variationen der Reaktionsbedingungen in ihrer Ausbeute optimiert werden. Es wurde gezeigt, dass so selektiv Oligomere an OSK-Stäben entstehen können (bis zu 4 siehe Abb. 118).

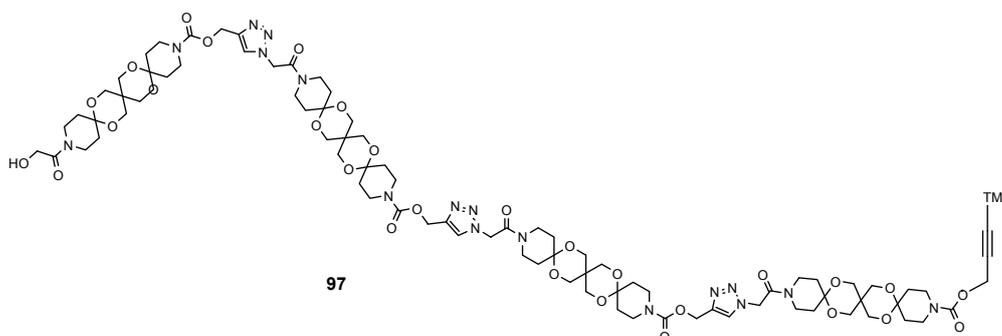


Abb. 118: Selektiv aufgebauter Oligo-OSK-Stab

Zwei OSK-Stäbe, die über eine Triazoleinheit miteinander verknüpft sind, wurden auf ihre Eigenschaften hin geprüft. Dabei wurde festgestellt, dass das System sowohl in geknicktem als auch in gestrecktem Zustand vorliegen kann. Dies wurde durch theoretische Simulationen gezeigt. Damit ist eine grundlegend neue Molekülklasse entwickelt worden, die Eigenschaften eines molekularen Schalters trägt. Diese bekamen in dieser Arbeit den Namen „Gelenkstäbe“, wobei das Gelenk aus der Triazoleinheit und den benachbarten CH₂- bzw. Carbonylgruppen besteht.

Aufbauend auf diese Berechnungen konnte gezeigt werden, dass nicht nur Polymere synthetisiert werden können, sondern es auch möglich ist, durch gezielte Änderung der Reaktionsbedingungen der Klickreaktion, Cyclen herzustellen. Zur Gewährung der Löslichkeit reicht ein Einführen von einer Isobutylgruppe pro OSK-Stab. Cyclus **121** wurde erfolgreich synthetisiert (Abb. 119).

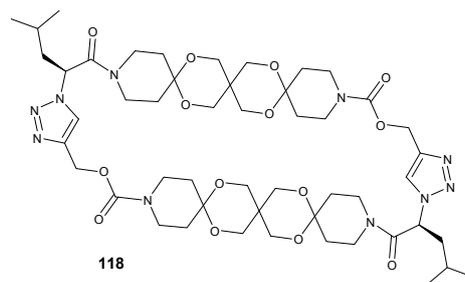


Abb. 119: Synthetisierter Cyclus

Die neue entwickelte Substanzklasse wurde im Hinblick auf ihr im angeregten Zustand vorliegendes Gleichgewicht und dessen Beeinflussung hin untersucht. Dafür wurde der Gelenkstab mit Pyrenfunktionalisierung versehen (Abb. 120).

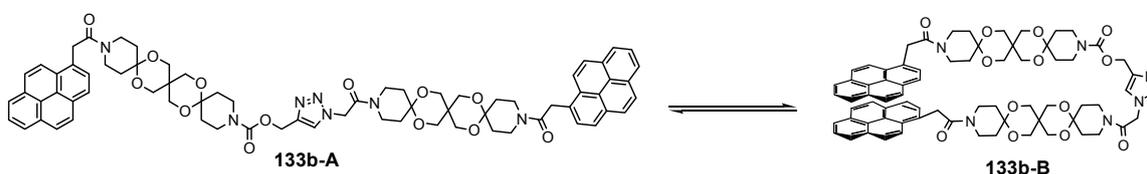


Abb. 120: Steuerbares Gleichgewicht der Gelenkstäbe

Durch Konzentrationsmessungen wurde zunächst festgestellt, dass die beobachtete Excimer-Emission intramolekularer Natur ist und demnach der geknickten Konfiguration des Gelenkstabes zugeordnet werden kann.

Es wurde gezeigt, dass bei steigender Temperatur die Excimer-Emission von Pyren und damit bei Anregung die geknickte Konfiguration zunimmt. Weiterhin lässt sich das in Abb. 120 zu sehende Gleichgewicht nach Anregung durch die Wahl des Lösungsmittels beeinflussen. In sehr viskosen Lösungsmitteln war mehr Monomer-Emission vorherrschend, in sehr protischen Lösungsmitteln die Excimer-Emission. Außerdem bilden sich durch Zugabe von β -Cyclodextrinen Pseudorotaxane, die das Gleichgewicht auch auf die Seite des gestreckten Gelenkstabes ziehen können.

Für weitere Anwendungen wurde es nötig, eine vereinfachte Synthesestrategie zu finden, mit der eine Funktionalisierung in nur wenigen Stufen erreicht werden konnte. Es wurde dafür ein Gelenkstab mit Chloracetylgruppen in terminaler Position synthetisiert (Abb. 121), der zu mehrfacher Weiterreaktion befähigt ist. Es werden nun sowohl einfache Kupplungen von Carbonsäuren, als auch Azidreaktionen oder Staudinger Ligationen möglich, die auf ihre Vor- und Nachteile in den Reaktionsbedingungen untersucht

wurden. Dabei wurde die Variante der Kupplung der reinen Carbonsäure als beste Verknüpfungsmethode bestimmt.

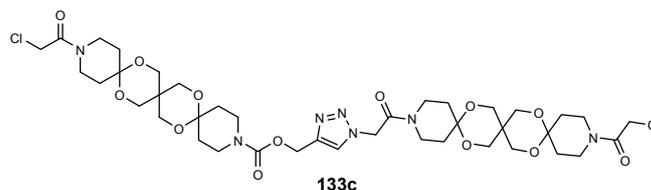


Abb. 121: Vielfältig funktionalisierbarer Gelenkstab

Es konnten durch dieses Ausgangsmolekül photoaktive Gelenkstäbe synthetisiert werden, die gezielt zur intramolekularen Dimerisierung geführt werden konnten. Dieses wurde mit Zimtsäure- und Anthracensäure-Funktionalisierung gezeigt.

Zusätzlich wurde ein weiteres Verknüpfungselement gesucht, das am Ende der Gelenkstäbe eine mehrfache Funktionalisierung zulässt. Verknüpfungselemente auf Basis von Aromaten, die in weiterer Funktionalisierung auf Klickchemie beruhen, konnten für diese Anwendung ausgeschlossen werden. Hier konnten die Nebenreaktionen nicht unterbunden werden. Es wurden stattdessen Verknüpfungselemente gewählt, die Aminosäuren als Vorstufen besitzen (Leucin und Histidin), wobei stereoisomerenreine Verbindungen erhalten werden konnten.

Als Beispiel eines doppelt funktionalisierten Gelenkstabses wurde ein System hergestellt, das als komplexierende Einheit Imidazol trägt und als dimerisierende Einheit Anthracen (Abb. 122).

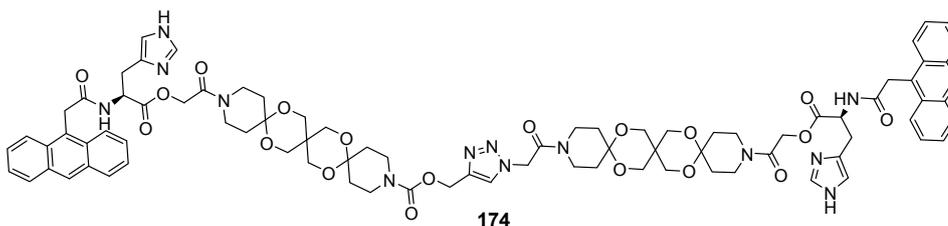


Abb. 122: Doppelt funktionalisierter Gelenkstab

Es konnte gezeigt werden, dass mit Zugabe von Metallionen die Dimerisierung schneller verläuft als ohne, was auf die Komplexierung der Metallionen im geknickten Zustand des Gelenkstabses hinweist.

In der Zukunft ist es möglich, diese Komplexbildung der Ionen sich in biologischen Zellen zunutze zu machen. Es könnte im Hinblick auf mögliche Anwendungen in diesem Bereich gezeigt werden, dass der Gelenkstab sich in biologische Membranen einbaut und sogar selbst als cmc-Sonde eingesetzt werden kann.

Außerdem ist die Bildung eines Bolaamphiphils auf Basis der Gelenkstäbe gelungen. Erste Versuche zeigten eine Konzentration, ab der sich größere übergeordnete Strukturen bilden. Dieses kann für spätere Anwendungen in der Materialchemie interessant sein.

Für zukünftige Anwendungen wäre die Ausweitung der Synthese auf Amphiphile für die Elektrochemie interessant. Das Gleichgewicht zwischen gestreckter und geknickter Konformation kann für amphiphile Gelenkstäbe durch Anlegung eines elektrischen Feldes von außen beeinflusst werden (Abb. 123). Wird ein Feld angelegt, so werden die verschiedenen geladenen Enden des Gelenkstabes vom jeweils gegensätzlich geladenen Pol angezogen und der Gelenkstab streckt sich. Wirkt kein elektrisches Feld von außen, so können die Ladungen am Gelenkstab intramolekular angezogen werden.

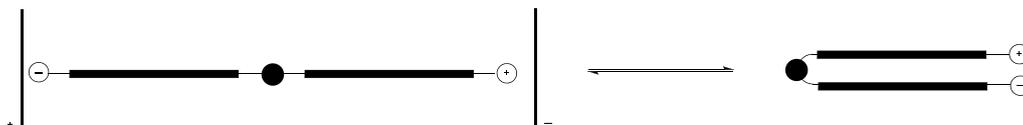


Abb. 123: Mögliche zukünftige Anwendung von ladungstragenden Gelenkstäben in der Elektrochemie

Aber auch andere Funktionalisierungen sind für die Zukunft möglich. So können z. B. Makrocyclen wie Cyclodextrine direkt an den Enden des Gelenkstabes angebracht werden, um so größere Einheiten oder Moleküle zu komplexieren. Gleichzeitig könnte das gezielte Annähern oder Entfernen der terminalen Reste im Bereich der Katalyse angewendet werden. Es sind Katalysen bekannt, die nur aktiv werden, wenn zwei Einheiten sich annähern (z.B. Histidin gesteuerte Katalyse von Hydroxynitrilen).

Zur Ausweitung des Systems der Gelenkstäbe ist außerdem auch eine Verlängerung der kurzen Stäbe mit Bausteinen wie **180** statt Pentaerythritol denkbar (Abb. 124).

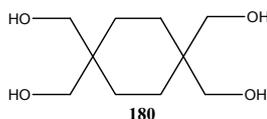


Abb. 124: Vorschlag eines verlängerten Stabbausteins

Statt einzelne Bausteine zu verlängern, wäre auch grundsätzlich die Anwendung bereits bestehender Stäbe mit eingebauter Löslichkeitsvermittelnder Gruppe (Abb. 4) denkbar. Sollte zusätzliche Stabilität gewünscht sein, wäre auch ein Ersatz der Sauerstoffatome durch Schwefelatome denkbar.

Da die Synthese der Gelenkstäbe ein neuartiges Gebiet bildet, ist ein breites Forschungspotential für weitere Anwendungen vorhanden.

6. Experimenteller Teil

Alle kommerziell erhältlichen **Chemikalien** wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Alle luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden mit getrockneten Lösungsmitteln unter N_2 als Schutzgas in ausgeheizten Apparaturen durchgeführt

Die Reaktionen wurden mit **Dünnschichtchromatographie (DC)** auf Kieselgel-Aluminiumfolien (Merck, Silica Gel 60 F254) verfolgt und anschließend detektiert. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht (254 nm) oder durch Eintauchen in nachfolgende Lösung und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftfön:

3 g $KMnO_4$, 5 mL 5 %ige NaOH-Lsg., 20 g K_2CO_3 , 300 mL dest. H_2O .

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Rohprodukte mit $MgSO_4$ getrocknet. Die Lösungen wurden am Rotationsverdampfer im Vakuum bei einer Wassertemperatur von $40\text{ }^\circ\text{C}$ entfernt und wenn nötig wurden verbleibende Reste im Hochvakuum ($1 \cdot 10^{-1}$ mbar) entfernt.

Präparative Säulenchromatographie (SC) wurde mit Kieselgel von Merck Geduran Si 60, 40-63 μm und Luftdruck in Glassäulen mit G3 Glasfrittenboden durchgeführt.

Verwendete Lösungen:

Dess-Martin-Waschlösung (DM-Waschlösung): Es wurden 250 g $Na_2S_2O_3$ in dest. Wasser gelöst. Es wurde zusätzlich so viel $NaHCO_3$ zugegeben bis die Lösung gesättigt war. Das Ganze wurde auf einen Liter aufgefüllt, wobei darauf geachtet wurde, dass die Sättigung erhalten blieb.

pH7-Puffer Lösung: Als Lösung A wurden 9,078 g KH_2PO_4 in 1 L dest. Wasser gelöst. Lösung B bestand aus 11,876 g Na_2HPO_4 in 1 L dest. Wasser. Für die Puffer-Lösung wurden 61,2 mL der Lösung B vorgelegt und mit Lösung A auf 100 mL aufgefüllt.

Verwendete Geräte:

Kernspinresonanzspektren (NMR-Spektren) von Flüssigsubstanzen in deuterierten Lösungsmitteln: am Gerät Bruker AVANCE 300 bzw. Bruker AVANCE 500; geeicht auf 7,20 ppm (1H) und 77,0 (13C) in Chloroform (CDCl₃); Dimethylsulfoxid (DMSO) geeicht auf 2,50 ppm (1H), 39,43 ppm (13C); Methanol (MeOH-d₆) geeicht auf 3,31 (1H), 49,05 ppm (13C); Acetonitril (ACN-d₃) geeicht auf 1,94 ppm, 1,24 ppm (13C); die Signale werden als Singulett (s), duplett (d), triplett (t), multipllett (m) bezeichnet; die Kopplungskonstante werden in Hertz (Hz) angegeben; für alle unbekanntenen Substanzen wurden COSY und HMQC Spektren aufgenommen, wenn nötig auch APT. Dabei erfolgte die Nummerierung für die Zuordnung der Signale nicht nach Iupac Norm, sondern willkürlich.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden an einem Quadrupol Flugzeitanalysator (Q-TOF) micro-Massenspektrometer der Firma Micromass Manchester Waters INC. aufgenommen mit Elektronenspray-Ionisation (ESI); EI (Elektronenstoß-Ionisation) Spektren wurden am GC-TOF-Massenspektrometer der Firma Micromass Manchester Waters INC.; Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation (MALDI) mit Flugzeitanalysator (Maldi-TOF) erfolgte am Mass Spektrometer AXIMA Assurance von Shimatzu Biotech.

Infrarotspektren (IR-Spektren) wurden an dem Gerät Perkin Elmer 881 gemessen; Schwingungsfrequenzen ν sind als charakteristische Banden ohne Zuordnung angegeben; Feststoffe wurden als KBr Pessling vermessen, Flüssigkeiten oder Öle als kapillare Schicht zwischen NaCl –Einkristallen

Unkorrigierte **Schmelzpunkte** wurden an Electrothermal 9100 gemessen.

Drehwertmessungen erfolgten an einem Jasco P-2000 Polarimeter mit Auswertung durch die Software Spektra Manager; Es wurden immer fünf Messwerte gemessen und gemittelt; Angabe als $[\alpha]_D^T$, die Angabe der Konzentration (c) erfolgte in g/L.

Fluoreszenz-Spektren wurden aufgenommen an einem Horiba Jobin Yvon Fluoromax-4; zur Bestimmung der Lebenszeit wurde ein Horiba Jobin Yvon single Photon Counting Controller Fluorohub an das Fluorometer angeschlossen. Zur Auswertung diente das Programm DataStation sowie DAS6 von Horiba.

Absorption: die UV Spektren wurden an einem Jasco V-630 aufgenommen und mit Hilfe des Spektra Managers ausgewertet.

Bestrahlung erfolgte an einem Bestrahlungsstand von LotOriël, bzw. im Rayonet-Reaktor.

Analytische Bestrahlung und speziell benannte Reaktionen wurden in einem Testbestrahlungsstand durchgeführt. Für analytische Bestrahlungen wurde dabei eine Quarzküvette mit 1 cm Schichtdicke benutzt, die durch eine wasserdurchfließende Kühlung gehalten wurde. Für größere Ansätze wurde ein an der Eintrittsseite abgeflachtes 2-Hals-Gefäß aus Normalglas verwendet. Beide Male wurde ein Rührwerk von unten dazugestellt. Eine 500 W Hg-Hochdrucklampe (HBO 500, Firma Osram) diente als Strahlungsquelle. Wenn nötig wurde ein Steilkantenfilter (WG 295, Firma Schott) benutzt, um Wellenlängen über 300 nm auszublenden.

Andere Bestrahlungsexperimente wurden im Rayonet-Reaktor durchgeführt. Je nach Wahl mit einer 354 nm oder 250 nm Lampe.

Waage: Ab 100 mg wurde das Gewicht an einer Sartorius BP 210D bestimmt; als Feinwaage wurde eine AA-200 DS der Firma Denver Instrument Company verwendet.

Gelchromatographie

Autosampler Pharmacia Biotech, Duper Frac, Injector Kontrom Instrument, Knauer UV Detektor K-2501, Knauer Interface box. Knauer HPLC Pump 64.

Stationäre Phase Sephadex LH-20

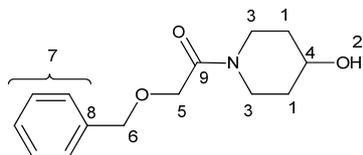
HPLC präparativ für **97**: Jasco PU987; Säule von Eurosphere 100 (32*250), Auswertung mit Jasco ChromPass; Fraktionssammler CHF 122 SC, Programm Fracoll; Detektor UV 230 nm, UV 2075; DCM/MeOH = 10/1, 1mL/min, 20°C.

HPLC analytisch für **75** & **106**: Jasco co-2060-Plus; Säule Chiracel^RODH (Daicel); Detektor: Photodiode Array Detector WaterTM996; Fluss 1 mL/min, T=20 °C, Laufmittel Hexan/iPrOH 90/10; t_R (**75**) = 14,4 min; t_R (**106**) = 19,8 min.

Vorschrift für **CMC Messung mit Pyren**:

Es wurde eine Lösung aus 20 mg Pyren in 100 mL Aceton ($9,88 \cdot 10^{-4}$ mol/L) hergestellt. Aus dieser Lösung wurden 50 µL entnommen und auf 100 mL mit dest. Wasser aufgefüllt ($4,94 \cdot 10^{-7}$ mol/L). In diese Lösung wurde die jeweils nötige Menge an **130b** als Feststoff zugegeben und vermessen.

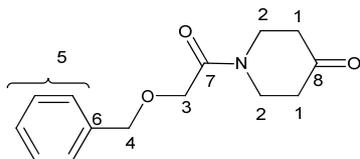
1-(2-(Benzyloxy)acetyl)-piperidin-4-ol (63)



1,37 g (13,54 mmol) 4-Hydroxypiperidin wurden in 50 mL tr. DCM gelöst und nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C wurden 2,3 mL (13,54 mmol) Hünig-Base zugetropft. Danach wurden 2,50 g (12,86 mmol) 95 %iges (Benzyloxy)acetylchlorid zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und dann mit Wasser gequenchet. Es wurde 2x mit 25 mL 0,2 M HCl und 2x mit 20 mL ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach Reinigung mit SC (DCM/MeOH 100/4) wurde Verbindung **63** mit 2,32 g (9,31 mmol, 72 %) als farbloses Öl erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/4) = 0,15; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,51 (m, 2H, H-1), 1,84 (m, 2H, H-1), 1,95 (s, 1H, H-2), 3,20 (m, 2H, H-3), 3,76 (m, 1H, H-3), 3,91 (m, 1H, H-4), 4,01 (m, 1H, H-3), 4,17 (s, 2H, H-5), 4,59 (s, 2H, H-6), 7,34 (m, 5H, H-7); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 33,8 (C-1), 34,5 (C-1), 39,2 (C-3), 42,2 (C-3), 66,9 (C-4), 69,5 (C-5), 73,2 (C-6), 127,9 (C-7), 128,4 (C-7), 137,2 (C-8), 167,5 (C-9); IR: 3408, 2945, 2869, 1762, 1633, 1456, 1362, 1332, 1266, 1220, 1078, 1026, 739, 700 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₁₄H₁₉NO₃Na [M+Na]⁺: 272,1263, gefunden: 272,1248.

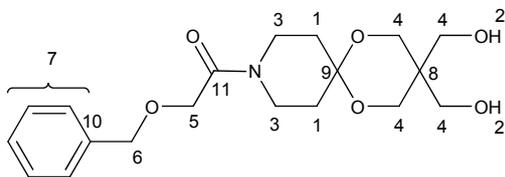
1-[(Benzyloxy)acetyl]piperidin-4-on (57)



Für die Oxidation wurden 10 mL tr. DCM vorgelegt und mit Hilfe von Isopropanol und Trockeneis auf $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Langsam wurden 205 μL (2,41 mmol) Oxalylchlorid und 228 μL (3,21 mmol) tr. DMSO zugetropft und 30 min gerührt. 400 mg (1,60 mmol) des Alkohols **63** wurde in 1 mL tr. DCM gelöst und langsam zugetropft. Nach weiteren 45 min wurden 1,16 mL (8,02 mmol) tr. Et_3N zugetropft. Wieder wurde eine halbe Stunde, diesmal bei RT gerührt. Das entstandene trübe Gemisch wurde 1x mit ges. NaCl-Lösung und 1x mit 20 %iger Weinsäurelösung gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO_4 und Einengen am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt durch SC gereinigt. Es wurde **57** als farbloses Öl mit 348 mg (1,41 mmol, 88 %) erhalten.

$R_f(\text{DCM}/\text{MeOH } 100/4) = 0,35$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2,45 (m, 4H, H-1), 3,75 (m, 2H, H-2), 3,85 (m, 2H, H-2), 4,24 (s, 2H, H-3), 4,61 (s, 2H, H-4), 7,34 (m, 5H, H-5); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 40,7 (C-1), 41,2 (C-1), 43,8 (C-2), 69,8 (C-3), 73,5 (C-4), 128,0 (C-5), 128,1 (C-5), 128,5 (C-5), 136,9 (C-6), 168,0 (C-7), 206,6 (C-8); IR: 2870, 1717, 1650, 1451, 1363, 1312, 1266, 1231, 1087, 981, 746 cm^{-1} ; HRMS (ES): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$: 247,1203, gefunden: 247,1220.

2-(Benzyloxy)-1-[3,3-bis(hydroxymethyl)-1,5-dioxo-9-azaspiro[5.5]undec-9-yl]ethanon (55)

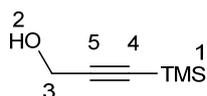


Es wurde ein Gemisch aus Benzol/DMF 3/2 hergestellt. In 5 mL dieses Gemisches wurden 324 mg (1,31 mmol) **57**, 268 mg (1,97 mmol) Pentaerythritol und 11 mg (65 μmol) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Mit einem Wasserabscheider wurde 4 h bei einer Öltemperatur von $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Zum Neutralisieren wurden 7 mg (65 μmol) NaHCO_3 zugegeben. Die Lösung wurde eingengt und nach vollständiger Trocknung im HV durch

SC (CHCl₃/MeOH 100/8) gereinigt. Verbindung **55** wurde mit 384 mg (1,05 mmol, 80 %) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (DCM/MeOH 10/1) = 0,08; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,84 (m, 4H, H-1), 2,41 (s, 2H, H-2), 3,68 (m, 2H, H-3), 3,62 (m, 2H, H-3), 3,74 (m, 8H, H-4), 4,18 (s, 2H, H-5), 4,59 (s, 2H, H-6), 7,34 (m, 5H, H-7); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 31,6 (C-1), 33,5 (C-1), 38,8 (C-3), 39,3 (C-8), 41,8 (C-3), 62,1 (C-4), 64,6 (C-4), 69,5 (C-5), 73,2 (C-6), 96,6 (C-9), 128,0 (C-7), 128,5 (C-7), 137,2 (C-10), 167,6 (C-11); F_p = 89,9-92,1 °C; IR: 3386, 2962, 2874, 1717, 1663, 1632, 1463, 1357, 1265, 1227, 1143, 1102, 1045, 954, 736, 696 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₁₉H₂₈NO₆ [M+H]⁺: 366,1917, gefunden: 366,1888.

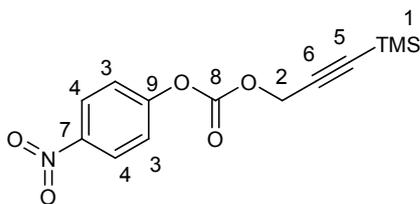
3-(Trimethylsilyl)-2-propyn-1-ol (**65**)



4 g (71,35 mmol) Propargylalkohol wurden in 600 mL tr. THF gelöst und abgekühlt auf -60 °C. Nach Zugabe von 98,1 mL (156,97 mmol) Butyllithium wurde das Gemisch 30 min gerührt. Es folgte die Zugabe von 20,06 mL (156,97 mmol) Trimethylsilylchlorid und es wurde weitere 2 h bei RT gerührt. Die Aufarbeitung wurde mit 180 mL 2 M HCl unter Eiskühlung durchgeführt. Es wurde 1 h gerührt. Nachdem die Phasen voneinander getrennt wurden, wurde die wässrige Phase 2x mit 88 mL Et₂O gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden 2x mit ges. NaHCO₃-Lösung und 1x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Einengen des Gemisches bis 60 mbar folgte eine säulenchromatographische Trennung (DCM). Das Produkt **65** wurde als weißgelbe Flüssigkeit mit 7,71 g (60,12 mmol, 84 %) erhalten.

R_f (DCM) = 0,27 ; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,16 (s, 9H, H-1), 2,29 (s, 1H, H-2) 4,24 (s, 2H, H-3); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ -0,3 (C-1), 51,4 (C-3), 90,5 (C-4), 103,9 (C-5).

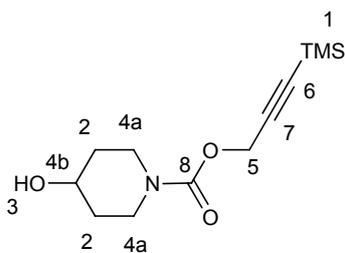
4-Nitrophenyl-3-(trimethylsilyl)-prop-2-ynylcarbonat (66)



1,41 g (11,01 mmol) **65** wurden in 60 mL tr. DCM gelöst. Unter Eiskühlung wurden 1,33 mL (16,52 mmol) Pyridin und 2,22 g (11,01 mmol) *p*-Nitrophenyl-chloroformiat zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 48 h gerührt. Anschließend wurde mit 20 mL 1 M HCl-Lösung angesäuert. Die entstandenen Phasen wurden voneinander getrennt und die wässrige Phase 2x mit 40 mL DCM gewaschen. Nach dem Trocknen der vereinigten org. Phasen wurde am die Lösung eingengt und durch FC (DCM/Hex 7/12) gereinigt. Das Produkt **66** wurde mit 2,96 g (10,09 mmol, 92 %) als weißer FS erhalten.

R_f (DCM/Hexan 7/12) = 0,31; ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 0,18 (s, 9H, H-1), 4,90 (s, 2H, H-2), 7,46 (d, ³J = 9 Hz, 2H, H-3), 8,29 (d, ³J = 9 Hz, 2H, H-4); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CD₃OD, ppm): δ -0,4 (C-1), 58,0 (C-2), 94,0 (C-5), 99,1 (C-6), 123,1 (C-3), 126,2 (C-4), 146,9 (C-7), 153,4 (C-8), 156,9 (C-9).

3-(Trimethylsilyl)-prop-2-ynyl-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (67)

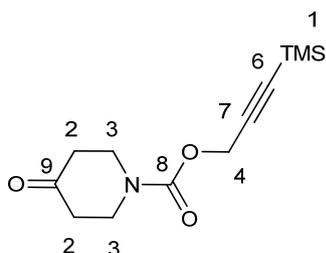


2,14 g (21,14 mmol) 4-Hydroxypiperidin wurden in 250 mL tr. DCM gelöst. Unter Eiskühlung wurden 6,2 g (21,14 mmol) von **66** vorsichtig zugegeben. Während über Nacht bei RT gerührt wurde, färbte sich die Lösung gelb und ein Niederschlag (*p*-Nitrophenol) bildete sich. Das Gemisch wurde eingengt und kurz vor dem vollständigen Einengen über Celite filtriert. Nachdem durch SC (DCM/MeOH 100/2) gereinigt wurde, wurden 4,65 g (18,21 mmol, 86 %) der Verbindung **67** als leicht gelbliches Öl erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/4) = 0,22; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,16 (s, 9H, H-1), 1,46 (m, 2H, H-2), 1,76 (s, 1H, H-3), 1,83 (m, 2H, H-2), 3,13 (m, 2H, H-4a), 3,84 (m, 3H, H-4a, H-4b), 4,67 (s, 2H, H-5); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,3 (C-1), 33,9 (C-

2), 41,3 (C-2), 53,7 (C-5), 67,1 (C-4b), 91,5 (C-6), 99,9 (C-7), 154,4(C-8) ; IR: 2949, 2184, 1682, 1471, 1270, 1220, 1074, 1026, 839, 760 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 256,1369, gefunden: 256,1356.

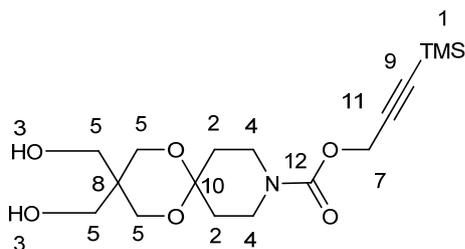
3-(Trimethylsilyl)prop-2-ynyl-piperidin-4-om-1-carboxylat (56)



4,6 g (18,01 mmol) **67** wurden in 350 mL tr. DCM gelöst. Unter Eiskühlung wurden 7,64 g (18,01 mmol) Dess-Martin-Periodinan langsam zugegeben. Nach einer halben Stunde bildete sich ein weißer Niederschlag. Nach weiteren eineinhalb Stunden bei RT wurde 7x mit DM-Waschlösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde getrocknet mit MgSO_4 und eingeengt. Es folgte eine SC (DCM/MeOH 100/1). Verbindung **56** wurde mit 3,89 g (15,38 mmol, 85 %) als farbloses Öl erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/2) = 0,27; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,18 (s, 9H, H-1), 2,36 (t, $^3J = 6$ Hz, 4H, H-2), 3,78 (t, $^3J = 6$ Hz, 4H, H-3), 4,74 (s, 2H, H-4); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ -0,3 (C-1), 41,0 (C-2), 43,2 (C-3), 54,2 (C-4), 92,1 (C-6), 99,4 (C-7), 154,4 (C-8), 207,0 (C-9) ; IR: 2961, 2183, 1694, 1473, 1271, 1249, 1067, 859, 762 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 254,1212, gefunden: 254,1219.

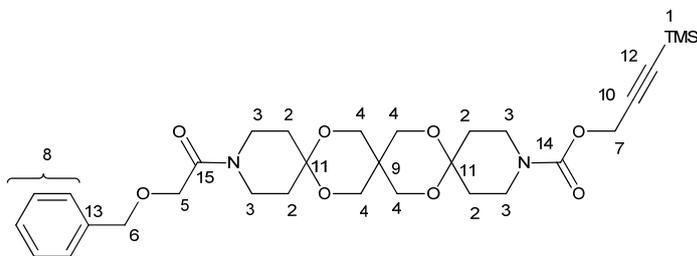
3-(Trimethylsilyl)prop-2-ynyl-3,3-bis(hydroxymethyl)-1,5-dioxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-carboxylat (58)



Es wurde ein Gemisch aus Benzol/DMF 3/2 hergestellt. In 85 mL dieses Gemisches wurden 2,57 g (10,11 mmol) **56**, 2,07 g (15,2 mmol) Pentaerythritol und 96,5 mg (506,77 μmol) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Mit einem Wasserabscheider wurde 3 h bei einer Öltemperatur von 140 °C gerührt. Zum Neutralisieren wurden 45 mg (506,77 μmol) NaHCO_3 zugegeben. Die Lösung wurde eingeeengt und nach vollständiger Trocknung im HV durch SC (DCM/MeOH 100/4) gereinigt. Verbindung **58** wurde mit 2,74 g (7,39 mmol, 73 %) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/4) = 0,11 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,17 (s, 9H, H-1), 1,83 (s, 4H, H-2), 2,62 (m, 2H, H-3), 3,50 (t, $^3J = 6$ Hz, 4H, H-4), 3,73 (s, 8H, H-5), 4,69 (s, 2H, H-7); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ -0,3 (C-1), 32,0 (C-2), 32,6 (C-2), 39,3 (C-8), 40,8 (C-4), 53,8 (C-7), 62,1 (C-5), 64,7 (C-5), 91,6 (C-9), 96,7 (C-10), 99,8 (C-11), 154,4 (C-12); Fp = 121,5-123 °C; IR: 2963, 2865, 2184, 1692, 1470, 1433, 1357, 1275, 1247, 1232, 1113, 1068, 1028, 840 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 372,1842, gefunden: 372,1852.

3-(Trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl-15-[(benzyloxy)acetyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5]12.29.26]heneicosan-3-carboxylat (**54**)



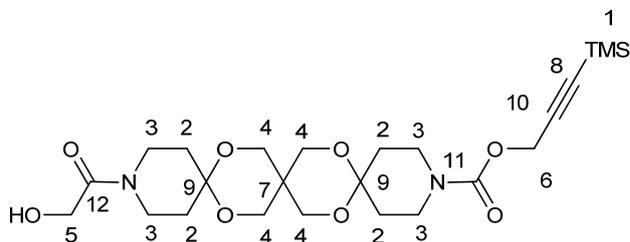
a) 42 mg (164 μmol) des Ketons **56** wurden in 4 mL tr. Et_2O gerührt bis alles gelöst war. Daraufhin wurde die Lösung mit einem Eisbad gekühlt und 7 mg (175 μmol) 60 %iges NaH zugegeben. Zusätzlich wurden 21 μL (164 μmol) TMSCl zugetropft. Das Gemisch wurde 1h gerührt bevor 60 mg (164 μmol) des Diols **55** zugegeben wurden. Ein Tropfen TMSOTf wurde als Katalysator zugetropft. Über Nacht entstand ein neuer NS. Die Lösung wurde am nächsten Tag eingeeengt und durch SC (CHCl_3/EE 2/1) getrennt. Verbindung **54** wurde mit 20 mg (33 μmol , 20 %) als weißer FS erhalten.

b) 1,52 g (6,19 mmol) des Ketons **57** wurden in 180 mL tr. Et_2O gerührt bis alles gelöst war. Daraufhin wurde die Lösung mit einem Eisbad gekühlt und 248 mg (6,19 mmol) 60 %iges NaH zugegeben. Zusätzlich wurden 791 μL (6,19 mmol) TMSCl zugetropft.

Das Gemisch wurde 1h gerührt bevor 2,30 g (6,19 mmol) des Diols **58** zugegeben wurden. Ein Tropfen TMSOTf wurde als Katalysator zugetropft. Über Nacht entstand ein neuer NS. Die Lösung wurde am nächsten Tag eingeeengt und durch SC (CHCl₃/EE 2/1) getrennt. Verbindung **54** wurde mit 2,20 g (3,66 mmol, 59 %) als weißer FS erhalten.

R_f (CHCl₃/EE 2/1) = 0,29; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,17 (s, 9H, H-1), 1,8 (m, 8H, H-2), 3,49 (m, 6H, H-3), 3,58 (m, 2H, H-3), 3,73 (m, 8H, H-4), 4,16 (s, 2H, H-5), 4,57 (s, 2H, H-6), 4,68 (s, 2H, H-7), 7,32 (m, 5H, H-8); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ -0,3 (C-1), 31,2 (C-2), 33,1 (C-9), 33,5 (C-2), 38,6 (C-3), 40,7 (C-3), 41,7 (C-3), 53,7 (C-7), 63,4 (C-4), 69,5 (C-5), 73,1 (C-6), 91,5 (C-10), 96,9 (C-11), 99,8 (C-12), 127,9 (C-8), 128,4 (C-8), 137,2 (C-13), 154,3 (C-14), 167,4 (C-15); Fp = 121,5-122,2 °C; IR: 2960, 2869, 1703, 1645, 1468, 1439, 1361, 1248, 1230, 1165, 1138, 1095, 1039, 844, 760 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₃₁H₄₅N₂O₈Si [M+H]⁺: 601,2945, gefunden: 601,2906.

3-(Trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl-15-(hydroxyacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (**53a-e**)



a) 90 mg (150 μmol) **54** wurden in 10 mL tr. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Vorsichtig wurden 75 μL (150 μmol) der 2 M BCl₃*SMe₂ zugegeben. Nach 2 h weiterer Kühlung wurde die Reaktion beendet. Es wurden 20 mL ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Nach Phasentrennung wurde weitere zweimal die wässrige Phase mit 20 mL DCM ausgeschüttelt. Es wurde getrocknet, eingeeengt und durch SC gereinigt (DCM/MeOH 100/6). Es wurden 7,6 mg (15 μmol, 10 %) **55** und 33 mg (133 μmol, 89 %) des Ketons **57** erhalten.

b) 90 mg (150 μmol) **54** wurden in 10 mL tr. DCM gelöst und auf -20 °C gekühlt. Vorsichtig wurden 75 μL (150 μmol) der 2 M BCl₃*SMe₂ zugegeben. Nach 2 h weiterer Kühlung wurde die Reaktion beendet. Es wurden 20 mL ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben. Nach Phasentrennung wurde weitere zweimal die wässrige Phase mit 20 mL

DCM ausgeschüttelt. Es wurde getrocknet, eingengt und durch SC gereinigt (DCM/MeOH 100/6). Es wurden 11 mg (23 μmol , 15 %) **53** und 26 mg (105 μmol , 70 %) des Ketons **57** erhalten.

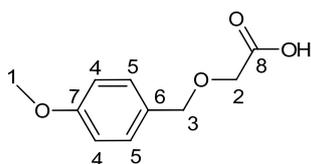
c) 90 mg (150 μmol) **54** wurden in 10 mL tr. DCM gelöst und auf $-70\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Vorsichtig wurden 75 μL (150 μmol) der 2 M $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$ zugegeben. Nach 2 h weiterer Kühlung wurde die Reaktion beendet. Es wurden 20 mL ges. NaHCO_3 -Lösung zugegeben. Nach Phasentrennung wurde weitere zweimal die wässrige Phase mit 20 mL DCM ausgeschüttelt. Es wurde getrocknet, eingengt und chromatographisch gereinigt (DCM/MeOH 100/6). Es konnte keine analytisch große Menge **53** isoliert werden, allerdings auch kein Ketons **57** erhalten werden.

d) 90 mg (150 μmol) **54** wurden in 13 mL ACN gelöst und zusätzlich mit 1,5 mL Wasser versehen. Zu dem Gemisch wurden 136 mg (599 μmol) DDQ gegeben. Das Gemisch wurde zwei Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 11 mg NaHCO_3 zugegeben und das Gemisch wurde eingengt. Der Rückstand wurde in 20 mL ges. NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und zweimal mit 40 mL DCM gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Nach Reinigung mittels SC (DCM/MeOH 100/6) wurden 13 mg (26 μmol , 17 %) der Verbindung **53** erhalten.

e) 102 mg (166 μmol) **54** und eine Spatelspitze PdCl_2 wurden in 300 μL Triethylsilan gelöst. Nach Zugabe eines Tropfens Et_3N wurde das Gemisch bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ Ölbadtemperatur gerührt. Nach Erhitzen über Nacht wurde mit MeOH gequentscht. Ein RohDC zeigte keinen signifikanten Umsatz zu **53**.

Analytik siehe **55f**

2-(4-Methoxybenzyloxy)essigsäure (**69**)

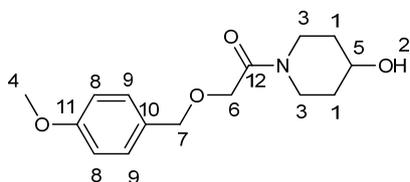


3,62 g (90,47 mmol) 60 %iges NaH wurden in 100 mL tr. THF suspendiert. Unter Eiskühlung wurden langsam (~ 30 min) 5,03 g (36,19 mmol) Bromessigsäure portionsweise zugegeben. Anschließend wurde bei RT gerührt bis die Gasentwicklung abnahm. Während erneut auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt wurde, wurde eine Lösung aus 5,00 g

(36,19 mmol) *p*-Methoxy-benzylalkohol und 90 mL tr. THF über etwa 1 h zugetropft. Zusätzlich wurden 583 mg (1,81 mmol) Tetrabutylammoniumbromid zugegeben. Das Gemisch wurde 4 h unter Rückfluss gekocht und im Anschluss mit 100 mL EtOH gequenchet. Daraufhin wurde am Rotationsverdampfer bis zu einem Druck von 100 mbar eingengt. Der Rückstand wurde dann in 200 mL Et₂O aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lsg gewaschen. Die org. Phase wurde verworfen und die wässrige Phase wurde auf pH=1 mit 80 mL 10 %iger H₂SO₄ angesäuert. Der NS konnte mit 80 mL Et₂O aufgelöst werden. Weitere 2x wurde die saure Phase mit Et₂O gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde in 6,5 mL Et₂O gelöst und zur Umkristallisation über Nacht im Tiefkühler aufbewahrt. Verbindung **69** wurde mit 4,79 g (24,41 mmol, 67 %) als leicht rosa FS erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3,81 (s, 3H, H-1), 4,11 (s, 2H, H-2), 4,58 (s, 2H, H-3), 6,88 (d, ³J = 9 Hz, 2H, H-4), 7,27 (d, ³J = 9 Hz, 2H, H-5); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 55,3 (C-1), 66,236 (C-2), 73,1 (C-3), 114,0 (C-4), 128,6 C-5), 129,8 (C-6), 159,7 (C-7), 174,8 (C-8); Fp = 50,8-51,8 °C

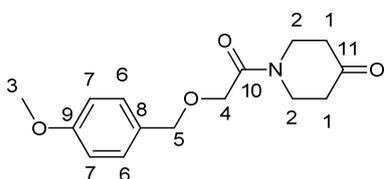
1-(2-(4-Methoxybenzyloxy)acetyl)piperidin-4-ol (**70**)



In eine Lösung von 150 mL tr. DMF wurden 7,10 g (36,18 mmol) **69**, 4,48 g (33,16 mmol) HOBT und 3,05 g (30,15 mmol) 4-Hydroxypiperidin gelöst. Nachdem eine halbe Stunde gerührt wurde, wurden 6,84 g (33,15 mmol) DCC zur Lösung gegeben. Es entstand ein NS und es wurde über Nacht weiter gerührt. Der Harnstoff konnte dann abgesaugt und mit 100 mL EE gewaschen werden. Nachdem das Gemisch vollständig eingengt wurde, wurde das orangene Öl in 180 mL EE ausgenommen und je mit 135 mL 0,01 M HCl, mit 150 mL ges. NaHCO₃-Lösung und mit 100 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ und erneutem Einengen konnte das Rohprodukt mit SC (DCM/MeOH 100/3) gereinigt werden. Es entstand 6,87 g (24,60 mmol, 63 %) **70** als leicht gelbes Öl.

R_f (DCM/MeOH 100/4) = 0,11; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,51 (m, 2H, H-1), 1,73 (s, 1H, H-2), 1,85 (m, 2H, H-2), 3,20 (m, 2H, H-3), 3,72 (m, 1H, H-3), 3,92 (s, 3H, H-4), 4,04 (m, 1H, H-5), 4,14 (m, 1H, H-3), 4,14 (s, 2H, H-6), 4,52 (s, 2H, H-7), 6,86 (d, $^3J = 8$ Hz, 2H, H-8), 7,26 (d, $^3J = 8$ Hz, 2H, H-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 33,9 (C-1), 34,5 (C-1), 42,3 (C-3), 55,3 (C-4), 67,0 (C-5), 69,3 (C-6), 72,8 (C-7), 113,9 (C-8), 129,4 (C-10), 129,7 (C-9), 159,5 (C-11), 167,7 (C-12); IR: 3391, 2934, 2861, 1618, 1512, 1448, 1245, 1075, 1028, 818 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280,1549, gefunden: 280,1536.

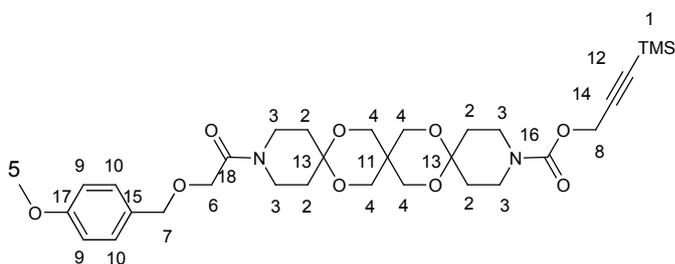
1-(2-(4-Methoxybenzyloxy)acetyl)piperidin-4-on (60)



90 mL tr. DCM wurden vorgelegt und auf -60 °C gekühlt. Nacheinander wurden 2,39 mL (33,67 mmol) tr. DMSO und 2,15 mL (25,26 mmol) Oxalylchlorid zugetropft. Das Gemisch wurde zunächst 45 min gerührt, bevor 4,70 g (16,84 mmol) des Alkohols **70** in 10 mL tr. DCM langsam zugetropft wurden. Nachdem weitere 45 min gerührt wurde, wurden 12,17 mL (84,18 mmol) tr. Et_3N zugefügt und die weiße Suspension auf RT erwärmt. Nachdem eine weitere Stunde gerührt wurde, konnte 2x mit 20 %iger Weinsäurelösung (40 mL, 20 mL) gewaschen werden. Es wurde mit MgSO_4 getrocknet und eingeeengt bevor eine Reinigung durch SC (DCM/MeOH 100/2) vorgenommen wurde. Verbindung **60** wurde mit 4,04 g (14,55 mmol, 86 %) als weißer FS erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/2) = 0,13 ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2,44 (m, 4H, H-1), 3,75 (m, 2H, H-2), 3,80 (s, 3H, H-3), 3,85 (m, 2H, H-2), 4,21 (s, 2H, H-4), 4,54 (s, 2H, H-5), 6,86 (d, $^3J = 8$ Hz, 2H, H-6), 7,25 (d, $^3J = 8$ Hz, 2H, H-7); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 40,8 (C-1), 41,4 (C-1), 43,9 (C-2), 55,3 (C-3), 69,6 (C-4), 73,15 (C-5), 113,9 (C-7), 129,0 (C-8), 129,7 (C-6), 159,6 (C-9), 168,1 (C-10), 206,6 (C-11); IR: 2934, 2868, 1714, 1646, 1611, 1512, 1446, 1243, 1082, 1030, 819 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278,1392, gefunden: 278,1392.

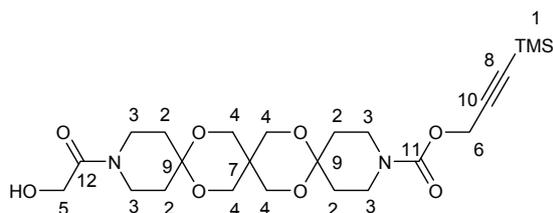
3-(Trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl-15-[[4-(4-methoxybenzyl)oxo]acetyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2.9.2.6]heneicosan-3-carboxylat (59)



3,9 g (14,1 mmol) des Ketons **60** wurden in 450 mL tr. Et₂O suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 564 mg (14,10 mmol) 60 %igem NaH und 1,8 mL (14,10 mmol) TMSCl wurde eine Stunde bei RT gerührt. Daraufhin wurden 5,24 g (14,10 mmol) des Diols **58** und ein Tropfen TMSOTf zugegeben und über Nacht gewartet bis ein NS entstand. Dieser wurde abgesaugt und man erhielt 6,87 g (10,90 mmol, 77 %) des weißen FS **59**.

R_f (CHCl₃/EE 2/1) = 0,30; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,12 (s, 9H, H-1), 1,76 (m, 8H, H-2), 3,39 (m, 2H, H-3), 3,44 (m, 4H, H-3), 3,54 (m, 2H, H-3), 3,68 (t, ³J = 10 Hz, 8H, H-4), 3,73 (s, 3H, H-5), 4,07 (s, 2H, H-6), 4,44 (s, 2H, H-7), 4,63 (s, 2H, H-8), 6,80 (d, ³J = 9 Hz, 2H, H-9), 7,19 (d, ³J = 9 Hz, 2H, H-10); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,1 (C-1), 31,7 (C-2), 33,5 (C-11), 33,9 (C-2), 39,0 (C-3), 41,2 (C-3), 42,1 (C-3), 54,1 (C-8), 55,6 (C-5), 63,8 (C-4), 69,6 (C-6), 73,2 (C-7), 91,9 (C-12), 97,3 (C-13), 100,3 (C-14), 114,2 (C-10), 129,7 (C-15), 130,0 (C-9), 154,7 (C-16), 159,8 (C-17), 168,0 (C-17); Fp = 96-100 °C; IR: 2959, 2866, 2183, 1706, 1653, 1610, 1511, 1468, 1437, 1360, 1345, 1248, 1228, 1095, 1036, 846cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₃₂H₄₆N₂O₉NaSi [M+Na]⁺: 653,1870, gefunden: 653,2815.

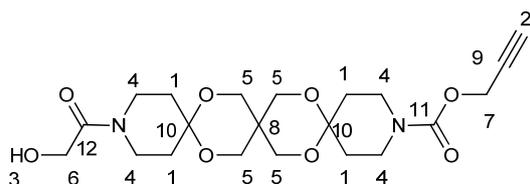
3-(Trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl-15-(hydroxyacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (53f)



In ein Gemisch aus 840 mL DCM/pH7-Puffer (9/1) wurden 5,20 g (8,56 mmol) **59** und 9,72 g (42,80 mmol) DDQ gelöst und über Nacht gerührt. Das schwarze Gemisch bildete eine schwarze wässrige und rote org. Phase. Beide Phasen wurden mit 200 mL ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Zusätzlich wurde die wässrige Phase mit 150 mL DCM gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden mit je 250 mL ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen entstand ein rotes Öl, das durch SC (DCM/MeOH 100/2) gereinigt wurde. Es entstanden 3,89 g (7,62 mmol, 89 %) festes **53**.

R_f (DCM/MeOH 100/4) = 0,29; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,16 (s, 9H, H-1), 1,61 (m, 8H, H-2), 3,32 (m, 2H, H-3), 3,49 (m, 4H, H-3), 3,65 (m, 2H, H-3), 3,78 (m, 8H, H-4), 4,14 (s, 2H, H-5), 4,68 (s, 2H, H-6); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ -0,3 (C-1), 31,1 (C-2), 33,2 (C-7), 39,2 (C-3), 40,1 (C-3), 40,8 (C-3), 53,7 (C-6), 59,7 (C-5), 63,5 (C-4), 91,6 (C-8), 97,0 (C-9), 99,9 (C-10), 154,3 (C-11), 169,9 (C-12); Fp = 169-171 °C; IR: 2961, 2862, 2190, 1701, 1637, 1483, 1469, 1423, 1364, 1347, 1251, 1228, 1090, 1039, 844cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₂₄H₃₉N₂O₈Si [M+H]⁺: 511,2476, gefunden: 511,2454.

Prop-2-in-yl-15-(hydroxyacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (72)

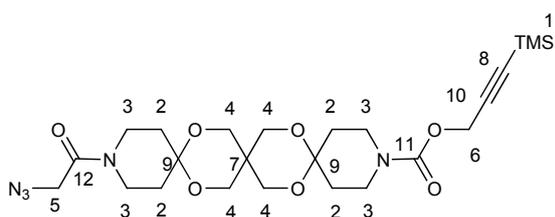


In 45 mL MeOH wurden 1,80 g (3,52 mmol) der Verbindung **53** und 729 mg (4,22 mmol) K₂CO₃ gelöst und gerührt. Nach 3 h wurden zur Aufarbeitung 18 mL pH7-Puffer zugegeben. Es wurde 2x mit 130 mL DCM gewaschen und die vereinigten org. Phasen wurden zusätzlich mit 90 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen der Lösung wurde das Rohprodukt über eine kurze SC (100/3) gereinigt. Es wurden 1,43 g (3,26 mmol, 93 %) **72** in Form eines weißen FS erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/5) = 0,26; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,85 (m, 8H, H-1), 2,24 (t, ³J = 2,4 Hz, 1H, H-2), 3,24 (m, 3H, H-3, H-4), 3,48 (m, 4H, H-4), 3,64 (m, 2H, H-4), 3,73 (m, 8H, H-5), 4,13 (s, 2H, H-6), 4,66 (s, 2H, H-7); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃,

ppm): δ 31,0 (C-1), 31,5 (C-1), 33,1 (C-8), 39,1 (C-4), 40,1 (C-4), 40,7 (C-4), 52,9 (C-7), 59,6 (C-6), 63,4 (C-5), 74,4 (C-2), 78,4 (C-9), 96,6 (C-10), 96,9 (C-10), 154,2 (C-11), 169,8 (C-12); Fp = 151 °C; IR: 2959, 2869, 2119, 1698, 1630, 1471, 1440, 1381, 1362, 1269, 1232, 1164, 1096, 888 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 461,1900, gefunden: 461,1897.

3-(Trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl-15-(azidoacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (71)



b) In 90 mL tr. DMF wurden 1,85 g (3,62 mmol) **53**, 353 mg (5,42 mmol) Natriumazid, 1,80 g (5,43 mmol) Tetrabrommethan und 1,43 g (5,43 mmol) Triphenylphosphan gelöst und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde eingengt und im HV getrocknet. Die Reinigung erfolgte über eine lange SC (DCM/MeOH 100/2) und es wurden 1,37 g (2,56 mmol, 71 %) **71** als weißer FS erhalten.

b) In 20 mL tr. THF wurden 1,16 g (4,41 mmol) Triphenylphosphan auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 691 μL (4,41 mmol) DEAD wurde 10 min gerührt. Es folgte die Zugabe von 750 mg (1,47 mmol) **53** und es wurde weitere 15 min gerührt. Als Letztes wurden 952 μL (4,41 mmol) DPPA zugetropft. Das Gemisch wurde anschließend auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 mL NH_4Cl zugegeben. Es wurde mit 100 mL DCM extrahiert. Die org. Phase wurde mit je 30 mL Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend getrocknet. Nach Einengen erfolgte die Reinigung über eine lange SC (DCM/MeOH 100/2) und es wurden 330 mg (616 μmol , 42 %) **71** als weißer FS erhalten.

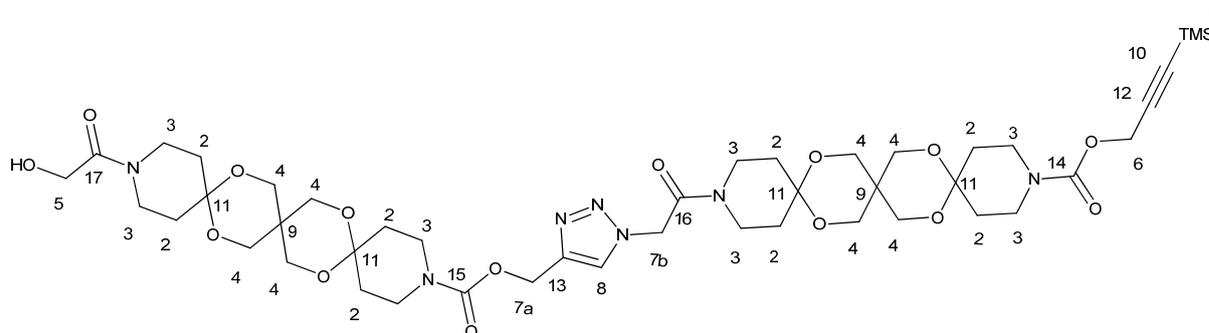
R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,22; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,18 (s, 9H, H-1), 1,83 (m, 8H, H-2), 3,37 (m, 2H, H-3), 3,50 (m, 4H, H-3), 3,64 (m, 2H, H-3), 3,75 (m, 8H, H-4), 3,93 (s, 2H, H-5), 4,70 (s, 2H, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ -0,3 (C-1), 31,0 (C-2), 33,1 (C-7), 33,5 (C-2), 38,9 (C-3), 40,7 (C-3), 41,8 (C-3), 50,7 (C-5), 53,7 (C-6), 63,4 (C-4), 91,5 (C-8), 96,6 (C-9), 99,9 (C-10), 154,3 (C-11), 169,4 (C-12); Fp = 47-50 °C; IR: 2963, 2870, 2183, 2106, 1701, 1657, 1438, 1359, 1231, 1094, 1037,

847 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₂₄H₃₇N₂O₇NaSi [M+Na]⁺: 558,2360, gefunden: 558,2331.

Cu/C-Katalysatorherstellung (74)

50 g Aktivkohle (25 % H₂O) wurden in 100 mL deionisiertes Wasser gegeben und mit 11,11 g (46 mmol) Cu(NO₃)₂·3H₂O gemischt. Diese Mischung wurde 30 min unter Normalatmosphäre gerührt und anschließend 7 h in ein Ultraschallbad gestellt. Anschließend wurde abfiltriert und mit Toluol gewaschen. Es wurde im HV getrocknet, so dass 41 g des Cu/C-Katalysators (Beladung: 1,01 mmol/g) erhalten wurden.

(1-{2-Oxo-2-[15-({[3-trimethylsilyl]prop-2-in-1-yl}oxy}carbonyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl]ethyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-15-(hydroxyacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (73)



- 30 mg (68 μmol) **72** und 37 mg (68 μmol) **71** wurden in 274 μL Toluol gelöst. Die Reaktion wurde 2 Tage über DC kontrolliert und zeigte keine Umsetzung der Edukte.
- 30 mg (68 μmol) **72** und 37 mg (68 μmol) **71** wurden in 274 μL DCM/MeOH (1/1) gelöst. Es wurden 3 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) zugegeben. Die Reaktion wurde 2 Tage über DC kontrolliert und zeigte keine Umsetzung der Edukte.
- 25 mg (57 μmol) **72** und 31 mg (57 μmol) **71** wurden in 274 μL DCM/MeOH (1/1) gelöst. Es wurden 7,9 μL (57 μmol) Et₃N und 6 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) zugegeben. Das Gemisch wurde 4 h gerührt und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung durch SC (DCM/MeOH 100/5) gereinigt. Es wurden 33 mg (34 μmol, 62 %) des weißen FS **73** erhalten.

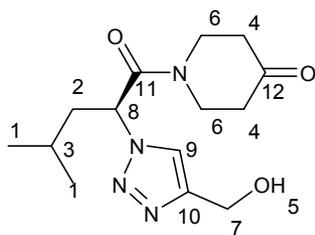
d) 800 mg (1,82 mmol) **72** und 987 mg (1,84 mmol) **71** wurden in 3,6 mL DCM/MeOH (1/1) gelöst. Es wurden 260 μ L (1,88 mmol) Et₃N und 73 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und am folgenden Tag eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung durch SC (DCM/MeOH 100/5) gereinigt. Es wurden 1,45 g (1,49 mmol, 82 %) des weißen FS **73** erhalten.

e) 120 mg (274 μ mol) **72** und 149 mg (274 μ mol) **71** wurden in 2 mL Toluol gelöst. Es wurden 158 μ L (287 μ mol) Et₃N und 13 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und am folgenden Tag eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung durch SC (DCM/MeOH 100/5) gereinigt. Es wurden 153 mg (157 μ mol, 57 %) des weißen FS **73** erhalten.

f) 25 mg (57 μ mol) **72** und 31 mg (57 μ mol) **71** wurden in 274 μ L DCM/MeOH (1/1) gelöst. Es wurde eine Spatelspitze Cu(MeCN)₄PF₆ zugegeben. Das Gemisch wurde zwei Tage gerührt und am folgenden Tag eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung durch SC (DCM/MeOH 100/5) gereinigt. Es wurden 37 mg (38 μ mol, 66 %) des weißen FS **73** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/5) = 0,18; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,17 (s, 9H, H-1), 1,83 (m, 16H, H-2), 3,24 (m, 2H, H-3), 3,47 (m, 10H, H-3), 3,69 (m, 20H, H-3, H-4), 4,14 (s, 2H, H-5), 4,68 (s, 2H, H-6), 5,21 (s, 4H, H-7a,H-7b), 7,79 (s, 1H, H-8); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ -0,3 (C-1), 31,1 (C-2), 33,1 (C-9), 39,179 (C-3), 40,1 (C-3), 40,6 (C-3), 42,1 (C-3), 51,0 (C-7b), 53,7 (C-6), 58,3 (C-7a) 59,6 (C-5), 63,4 (C-4), 91,5 (C-10), 96,9 (C-11), 99,8 (C-12), 125,5 (C-8), 143,6 (C-13), 154,3 (C-14), 154,8 (C-15), 163,0 (C-16), 169,8 (C-17); Fp = 127-128 °C; IR: 2962, 2866, 2183, 1697, 1653, 1470,1440, 1363, 1344, 1269, 1231, 1095, 1037, 846 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₄₅H₆₈N₇O₁₅Si [M+H]⁺: 974,4543, gefunden: 974,4628.

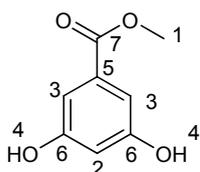
1- {(2S)-2-[4-Hydroxymethyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl]-4-methylpentanoyl}piperidin-4-on (**76**)



41 mg (172,90 μmol) des Azids **75** und 9,9 μL (172,90 μmol) Propargylalkohol wurden in 400 μL DCM gelöst. Zusätzlich wurden 25 μL (216,11 μmol) Et_3N und 10 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, am folgenden Tag über Celite abfiltriert und mit DCM gespült. Es wurde mit 40 mL DCM verdünnt und mit 10 mL 0,02 M HCl gewaschen. Die wässrige Phase wurde 2x mit 5 mL DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen wurde das Rohprodukt durch SC (DCM/MeOH 100/6) gereinigt. Es wurden 48 mg (164,09 μmol , 95 %) des weißen Öls **76** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/6) = 0,33; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,97 (d*d, $^3J = 21$ Hz, $^4J = 6,6$ Hz, 6H, H-1), 1,36 (m, 1H, H-2), 2,03 (m, 2H, H-2, H-3), 2,45 (m, 4H, H-4), 3,10 (s, 1H, H-5), 3,67 (m, 1H, H-6), 3,82 (m, 1H, H-6), 4,05 (m, 1H, H-6), 5,87 (d*d, $^3J = 9,3$ Hz, $^4J = 6,0$ Hz, 1H, H-8), 7,86 (s, 1H, H-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 21,7 (C-1), 22,7 (C-1), 24,5 (C-3), 40,305 (C-4), 40,8 (C-2), 41,6 (C-4), 44,2 (C-2), 56,3 (C-7), 57,6 (C-8), 120,7 (C-9), 148,2 (C-10), 167,0 (C-11), 205,6 (C-12); $[\alpha]_D^{23} = -19,5$ (c=0,25, CH_2Cl_2); IR: 3425, 2959, 1713, 1649, 1465, 1439, 1363, 1230, 1133, 1094, 1044, 844, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 217,1590, gefunden: 217,1613.

3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (**78**)

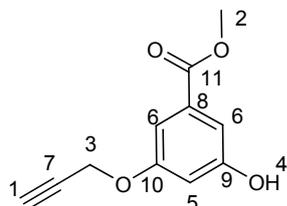


6,01 g (38,93 mmol) der 3,5-Dihydroxybenzoesäure wurden in 100 mL MeOH gelöst und mit zwei Tropfen konzentrierter H_2SO_4 versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss gerührt und nach Abkühlen am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in 150 mL EE aufgenommen und mit je 80 mL ges. NaHCO_3 -Lösung, Wasser und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die org. Lösung wurde getrocknet und erneut eingengt. Verbindung **78** wurde als weißer Feststoff mit 6,29 g (37,41 mmol, 96 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 3,77 (s, 3H, H-1), 6,43 (t, $^3J = 2,1$ Hz, 1H, H-2), 6,81 (d, $^3J = 2,1$ Hz, 2H, H-3), 9,74 (s, 2H, H-4); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CD_3OD , ppm): δ

61,6 (C-1), 116,8 (C-3), 116,8 (C-2), 140,9 (C-5), 168,1 (C-6), 175,9 (C-7); Fp = 165-169°C.

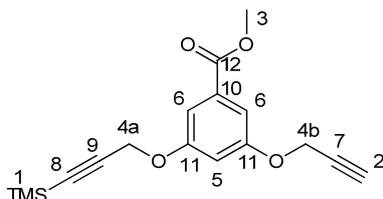
3-Hydroxy-5-(prop-2-in-1-yloxy)benzoesäuremethylester (**80**)



1,49 g (8,86 mmol) **78**, 123 μ L Et₃N und 2,47 g (17,84 mmol) K₂CO₃ wurden in 30 mL tr. DMF gelöst. 950 mg (6,82 mmol) 80 %iges Propargylbromid wurden langsam zutropft. Die leicht bräunlich trübe Lösung wurde 18 h bei RT gerührt und färbte sich grün. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde unter Kühlung mit 30 mL 1 M NaHSO₄-Lösung gequenchet. Im Folgenden wurde das Gemisch 3x mit 38 mL EE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit je 45 mL ges. NaHCO₃-Lösung, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocken und Einengen (Hochvakuum) der Lösung wurde das Rohprodukt über SC (DCM/MeOH 100/2) gereinigt. Produkt **80** wurde mit 740 mg (3,59 mmol, 40 %) erhalten.

R_f(DCM/MeOH 100/2) = 0,26; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2,52 (t, ³J = 2,4 Hz, 1H, H-1), 3,89 (s, 3H, H-2), 4,69 (d, ³J = 2,4 Hz, 2H, H-3), 5,91 (s, 1H, H-4), 6,72 (m, 1H, H-5), 7,20 (m, 2H, H-6); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 52,2 (C-2), 56,1 (C-3), 75,7 (C-1), 78,2 (C-7), 107,6 (C-6), 110,3 (C-6), 132,1 (C-8), 157,4 (C-9), 158,7 (C-10), 166,8 (C-11).

3-(Prop-2-in-1-yloxy)-5-{{3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl}oxy}benzoesäuremethylester (**81**)

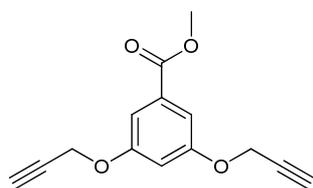


a) Eine Lösung von 30 mL tr. THF wurde vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurden 944 mg (3,60 mmol) Triphenylphosphan und 564 µL (3,60 mmol) DEAD gegeben. Nach 10 min Rühren wurden 422 µL (2,88 mmol) Propargylalkohol zugetropft und 495 mg (2,40 mmol) **80** zugegeben. Nach vollendeter Reaktionszeit (20 min) wurde das Gemisch mit 100 mL DCM versehen und mit 15 mL ges. NH₄Cl-Lösung, 50 mL Wasser und 50 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die erhaltene Lösung wurde getrocknet und eingeeengt. Anschließend konnte das Rohprodukt durch SC (Hex/EE 5/1) gereinigt werden. Es wurden 250 mg (790 mol, 33 %) der Verbindung **81** erhalten.

b) Eine Lösung von 20 mL tr. THF wurde vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurden 392 mg (1,49 mmol) Triphenylphosphan, 294 µL (1,49 mmol) DIAD, 190 µL (1,30 mmol) Propargylalkohol und 206 mg (998 µmol) **80** gegeben. Nach Rühren über Nacht wurde das Gemisch eingeeengt. Anschließend konnte das Rohprodukt durch SC (Hex/EE 5/1) gereinigt werden. Es wurden 55 mg (174 µmol, 17 %) der Verbindung **81** erhalten.

R_f (Hex/EE 5/1) = 0,18; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,17 (s, 9H, H-1), 2,54 (t, ³J = 2,4 Hz, 1H, H-2), 3,90 (s, 3H, H-3), 4,70 (m, 4H, H-4a, H-4b), 6,80 (m, 1H, H-5), 7,30 (m, 2H, H-6); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ -0,4 (C-1), 52,2 (C-3), 56,1 (C-4a), 57,1 (C-4b), 75,9 (C-2), 78,0 (C-7), 107,6 (C-5), 108,9 (C-6), 109,1 (C-6), 132,1 (C-10), 158,5 (C-11), 158,8 (C-11), 166,4 (C-12); HRMS (ESI): berechnet für C₁₉H₂₉O₃Si₂ [M+H]⁺: 361,1655, gefunden: 361,1622.

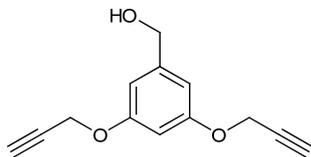
3,5-Bis(prop-2-yn-1-yloxy)benzoesäuremethylester (**82**)



In 100 mL tr. Aceton wurden 5,50 g (32,71 mmol) **78** und 13,56 g (98,11 mmol) K₂CO₃ vorgelegt. 8,46 mL (98,11 mmol) Propargylbromid wurden vorsichtig zugetropft. Die leicht rötlich gefärbt Lösung wurde 4 h unter Rückfluss gerührt. Nach DC-Kontrolle und abkühlen wurde der Feststoff abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Der Rückstand wurde in 35 mL MeOH umkristallisiert und erneut abfiltriert. Der weiße FS **82** wurde mit 7,48 g (30,62 mmol, 94 %) erhalten.

Fp = 110°C^[91]

[3,5-Bis(prop-2-in-1-yloxy)phenyl]methanol (**83**)

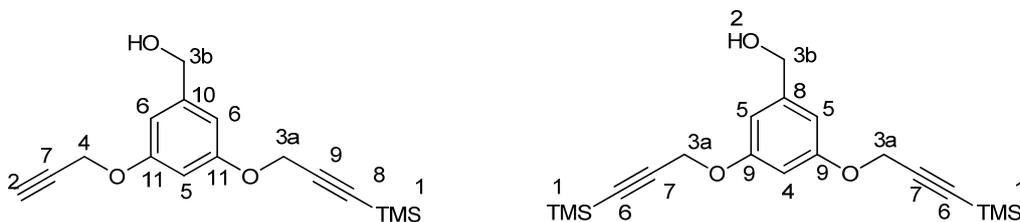


In 25 mL tr. THF wurden 342 mg (9,01 mmol) LiAlH₄ vorgelegt. Unter Eiskühlung wurde eine Lösung aus 2,00 g (8,19 mmol) **82** in 20 mL tr. THF zugetropft. Nachdem 2,5 h bei RT gerührt wurde, wurde mit 4-5 Tropfen Wasser gequencht. Damit der Niederschlag sich auflöste wurden etwa 25 mL 10 %ige H₂SO₄ zugetropft. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase 3x mit 50 mL DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden dann mit 50 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und anschließend eingengt. Es wurde eine Reinigung durch SC vorgenommen (Hex/EE 2/1) und Verbindung **83** wurde mit 1,66 g (7,68 mmol, 94 %) erhalten.

R_f (Hex/EE 2/1) = 0,21; Fp = 69-70°C^[91]

[3-(Prop-2-in-1-yloxy)-5-{3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl}oxy]phenyl]methanol (**84**) und

[3,5-Bis{3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl}oxy]phenyl]methanol (**85**)



a) 205 g (948 μmol) **83** wurden in 15 mL tr. THF gelöst und auf -60 °C gekühlt. Nach Zugabe von 1,8 μL (2,84 mmol) BuLi wurde das Gemisch 45 min gerührt. Danach folgte die Zugabe von 236 μL (1,85 mmol) TMSCl und nach 15 min weiteren Rührens wurde das Gemisch bei RT weitere 2 h gerührt. Es wurde mit 10 mL 1 M HCl aufgearbeitet und wieder 1 h gerührt. Daraufhin wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde 2x mit 5 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit je 5 mL ges.

NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen wurde das Rohprodukt über SC (Hex/EE 3/1) gereinigt. Es wurden 32,81 mg (114 µmol, 12 %) der Verbindung **84** und 117 mg (408 µmol, 43 %) **85** erhalten.

b) 121 mg (560 µmol) **83** wurden in 10 mL tr. THF gelöst und auf -60 °C gekühlt. Nach Zugabe von 736 µL (1,18 mmol) BuLi wurde das Gemisch 45 min gerührt. Danach folgte die Zugabe von 151 µL (1,18 mmol) TMSCl und nach 15 min weiteren Rührens wurde das Gemisch bei RT weitere 2 h gerührt. Es wurde mit 6 mL 1 M HCl aufgearbeitet und wieder 2 h gerührt. Daraufhin wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde 2x mit 3 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit je 3 mL ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen wurde das Rohprodukt über SC (Hex/EE 3/1) gereinigt. Es wurden 32,81 mg (44,80 µmol, 8 %) der Verbindung **84** und 117 mg (207 µmol, 37 %) **85** erhalten.

c) 125 mg (347 µmol) **85** und 24 mg (174 µmol) K₂CO₃ wurden in 4 mL tr. MeOH gelöst. Bereits nach 2 h Reaktionszeit wurde per DC eine Entschützung nur zum zweifach entschützten Produkt gezeigt.

d) 47 mg (130 µmol) **85** und 21 µL (130 µmol) DBU wurden in 2 mL tr. THF gelöst. Bereits nach 1 h Reaktionszeit wurde per DC eine Entschützung nur zum zweifach entschützten Produkt gezeigt.

e) 123 mg (333 µmol) **85** und 333 µL (333 µmol) einer 1 M Bu₄NF-Lösung wurden in 5 mL tr. THF gelöst. Bereits nach 2 h Reaktionszeit wurde per DC eine Entschützung nur zum Dientschützten Produkt gezeigt.

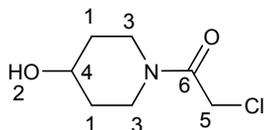
f) 56 mg (155 µmol) **85** wurden in 2 mL tr. THF gelöst und auf -55 °C gekühlt. 62 µL (62 µmol) einer 1 M Bu₄NF-Lösung wurden vorsichtig zugetropft. Bereits nach einer halben Stunde Reaktionszeit wurde per DC eine Entschützung nur zum zweifach entschützten Produkt gezeigt.

84 R_f(Hex/EE 3/1) = 0,19; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,17 (s, 9H, H-1), 2,52 (t, ³J = 2,4 Hz, 1H, H-2), 4,62 (s, 2H, H-3), 4,64 (s, 2H, H-3), 4,66 (d, ³J = 2,4 Hz, 2H, H-4), 6,52 (m, 1H, H-5), 6,61 (m, 2H, H-6); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ -0,3 (C-1), 55,9 (C-4), 56,9 (C-3a), 65,1 (C-3b), 75,6 (C-2), 78,4 (C-7), 92,9 (C-8), 99,9 (C-9), 101,6 (C-5), 106,3 (C-6), 106,4 (C-6), 143,5 (C-10), 158,8 (C-11), 159,1 (C-11).

85 R_f(Hex/EE 3/1) = 0,30; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,17 (s, 18H, H-1), 2,23 (s, 1H, H-2), 4,58 (s, 2H, H-3), 4,62 (s, 4H, H-3), 6,50 (m, 1H, H-4), 6,58 (m, 2H, H-4);

^{13}C -NMR (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ -0,3 (C-1), 56,6 (C-3a), 65,2 (C-3b), 92,8 (C-6), 99,9 (C-7), 101,7 (C-4), 106,3 (C-5), 143,3 (C-8), 159,1 (C-9).

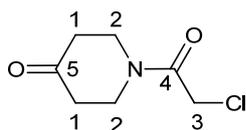
1-(Chloracetyl)-4-hydroxypiperidin (**86**)



7,00 g (69,21 mmol) 4-Hydroxypiperidin wurden in 190 mL tr. DCM gelöst und mittels Eisbad gekühlt. Dazu wurden 14,96 g (69,39 mmol) Chloressigsäure-(4-Nitrophenylester) gegeben. Nachdem das Gemisch über Nacht gerührt wurde, wurde das Gemisch eingengt. Das ölige gelbe Rohprodukt wurde mittels SC (DCM/MeOH 100/4) gereinigt, so dass 9,87 g (55,6 mmol, 80 %) **86** als farbloses Öl erhalten wurden.

R_f (DCM/MeOH 100/6) = 0,35; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,56 (m, 2H, H-1), 1,90 (m, 2H, H-1), 2,32 (d, $^3J = 3,6$ Hz, 1H, H-2), 3,30 (m, 2H, H-3), 3,71 (m, 1H, H-4), 3,96 (m, 2H, H-3), 4,06 (s, 2H, H-5); ^{13}C -NMR (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 33,5 (C-1), 34,2(C-2), 39,4 (C-3), 41,0 (C-5), 43,4 (C-3), 66,4 (C-4), 165,0(C-6).

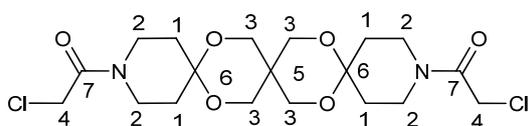
1-(Chloracetyl)piperidin-4-on (**87**)



200 mL tr. DCM wurden auf -78°C gekühlt. Dazu wurden 4,83 mL (68,00 mmol) tr. DMSO und 4,34 mL (51 mmol) Oxalylchlorid getropft. Das Gemisch wurde bei anhaltender Kühlung 30 min gerührt. Nachdem 8,00 g (45 mmol) des Alkohols **86** in 30 mL DCM separat gelöst wurden, wurde weitere 30 min unter Kühlung gerührt. Danach folgte die Zugabe von 24,6 mL (170 mmol) tr. Et_3N . Es wurde nach weiteren 15 min die Kühlung entfernt. Nach vollständiger Erwärmung auf RT wurde das Gemisch 2x mit 20 %iger Weinsäurelösung (90 mL und 50 mL) gewaschen. Es wurde getrocknet und eingengt und eine Aufreinigung mittels SC (DCM/MeOH 100/2) vorgenommen. Verbindung **87** wurde mit 6,61 g (37,64 mmol, 83 %) als FS erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/2) = 0,22; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2,36 (d*, $^3J = 6,1$ Hz, 4H, H-1), 3,83 (d*, $^3J = 6,3$ Hz, 4H, H-2), 4,13 (s, 2H, H-3); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 40,3 (C-1), 40,8 (C-1), 40,9 (C-3), 41,3 (C-2), 44,7 (C-2), 165,3 (C-4), 205,8 (C-5).

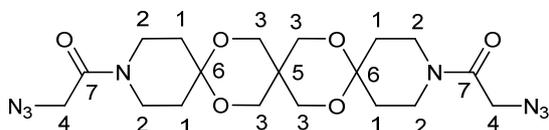
1,1'-Bis(chloracetyl)-7,11,18,21-Tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]henocisan (89)



In 700 mL tr. Et_2O wurden 7,25 g (17,06 mmol) TMS geschütztes Pentaerythritol gelöst. Unter Eiskühlung wurden 6,04 g (34,17 mmol) **87** zugegeben. Nach Aufwärmen auf RT wurden zusätzlich zwei Tropfen TMSOTf zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, eingengt und über SC (DCM/MeOH 100/3) gereinigt. Es wurden 4,68 g (10,37 mmol, 60 %) des weißen FS **89** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,19; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,89 (m, 8H, H-1), 3,51 (m, 4H, H-2), 3,6 (m, 4H, H-2), 3,72 (m, 4H, H-3), 3,80 (m, 4H, H-3), 4,07 (s, 4H, H-4); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,1 (C-1), 33,2 (C-5), 33,4 (C-1), 39,0 (C-2), 41,0 (C-4), 43,1 (C-2), 63,3 (C-3), 96,8 (C-6), 164,9 (C-7); Fp = 172-173 °C.

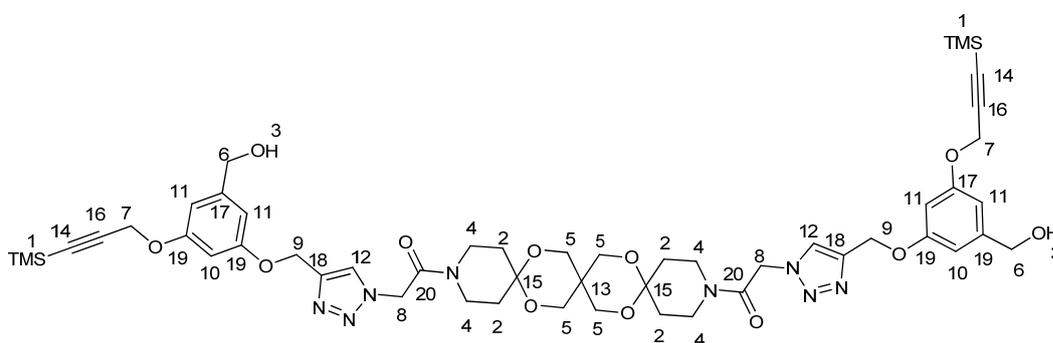
1,1'-Bis(azidoacetyl)-7,11,18,21-Tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan (90)



4,44 g (9,84 mmol) **89** wurden in 30 mL tr. DMF gelöst und mit 1,41 g (21,64 mmol) NaN_3 versetzt. Es wurde 2 h bei RT gerührt, wobei ein NS ausfiel. Das Gemisch wurde eingengt und im HV getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit 15 mL ges. NaCl-Lösung versetzt, 3x mit 30 mL DCM gewaschen und anschließend mit MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgte über SC (DCM/MeOH 100/5). Es wurden 4,00 g (8,62 mmol, 88 %) der Verbindung **90** als weißes FS erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,19; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,84 (m, 8H, H-1), 3,35 (m, 4H, H-2), 3,61 (m, 4H, H-2), 3,69 (m, 4H, H-3), 3,78 (m, 4H, H-3), 3,92 (s, 4H, H-4); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,0 (C-1), 33,1 (C-5), 33,5 (C-1), 38,8 (C-2), 41,8 (C-2), 50,7 (C-4), 63,37 (C-3), 96,6 (C-6), 165,4 (C-7); Fp = 170 °C.

1,1-(7,11,18,21-Tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3,15diyl)bis[2-(4-{{[3-(hydroxymethyl)-5-{{[3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl]oxy}phenoxy]methyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl]ethanon] (92)

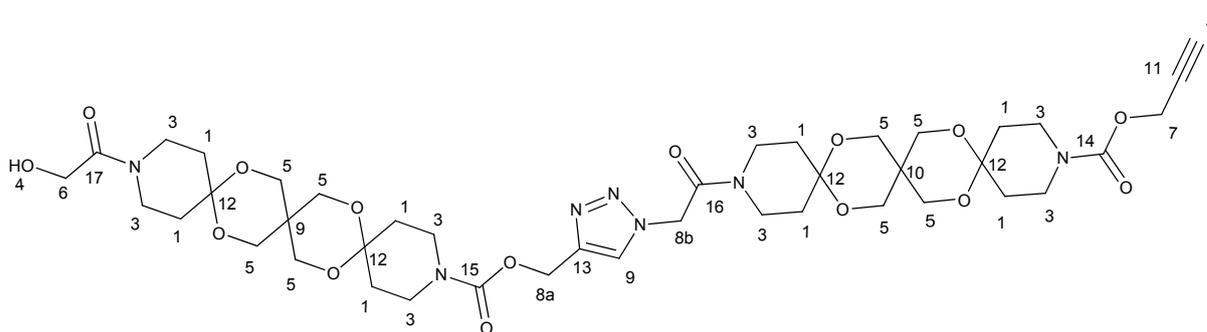


- a) 117 mg (406 μmol) von **84** wurden mit 94 mg (202 μmol) **90**, 28 μL Et_3N und 19 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) wurden in 760 μL DCM/MeOH 1/1 gelöst. Nachdem das Gemisch 2 h bei RT gerührt wurde, wurde es eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung durch SC (DCM/MeOH 100/6) gereinigt. Es wurden 65 mg (62 μmol , 31 %) des weißen FS **92** erhalten.
- b) 116 mg (402 μmol) von **84** wurden mit 93 mg (201 μmol) **90** und 30 mg (80 μmol) $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ in 11,3 mL DCM/MeOH (1/1) gelöst. Nach Rühren über Nacht wurde das abgekühlte Produkt über eine P4 Fritte abgesaugt. Nach Einengen der Lösung wurde das Rohprodukt über SC (DCM/MeOH 100/6) gereinigt. Es wurden 23 mg (22 μmol , 11 %) des weißen FS **92** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/7) = 0,29; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,16 (s, 18H, H-1), 1,81 (m, 8H, H-2), 3,03 (s, 2H, H-3), 3,56 (m, 8H, H-4), 3,73 (m, 8H, H-5), 4,55 (s, 4H, H-6), 4,60 (s, 4H, H-7), 5,11 (s, 4H, H-8), 5,2 (s, 4H, H-9), 6,46 (m, 2H, H-10/H-11), 6,54 (m, 2H, H-10/H-11), 6,59 (m, 2H, H-10/H-11), 7,74 (s, 1H, H-12); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ -0,3 (C-1), 31,2 (C-2), 33,0 (C-13), 39,2 (C-4), 42,0 (C-4), 51,0 (C-8), 56,8 (C-7), 61,8 (C-9), 63,3 (C-5), 64,7 (C-6), 92,8 (C-14), 96,5 (C-15), 99,9 (C-16), 101,4 (C-10), 106,1 (11), 127,0 (C-12), 143,9 (C-17), 149,4 (C-18), 159,0 (C-19), 163,1

(C-20); IR: 3423, 2960, 2871, 1656, 1597, 1450, 1367, 1248, 1151, 1091, 1051, 941, 844, 756, 703 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{51}\text{H}_{69}\text{N}_8\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1041,4574, gefunden: 1041,4590.

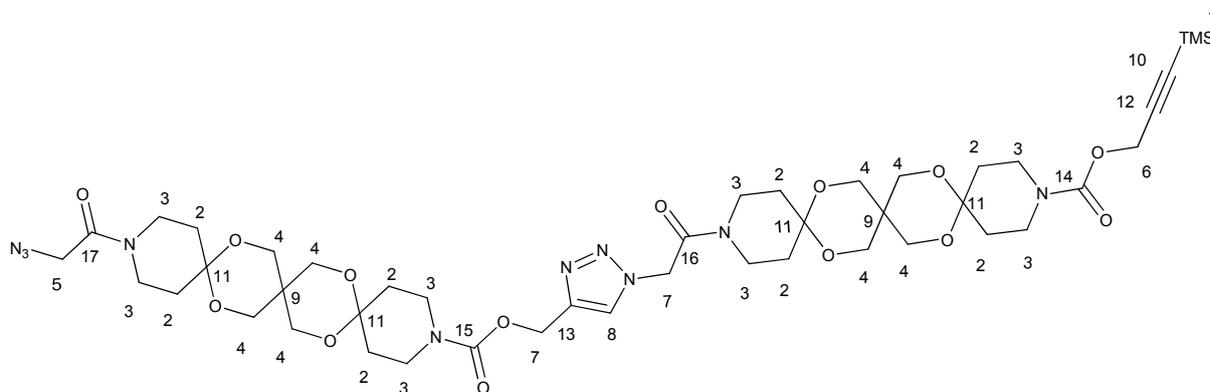
[1-(2-Oxo-2-{15-[(prop-2-in-1-yloxy)carbonyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl}ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-15-(hydroxyacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (95)



503 mg (516,77 μmol) von **73** wurden in 13 mL MeOH vorgelegt und mit 142 mg (1,03 mmol) K_2CO_3 versetzt. Die trübe Lösung klarte auf und es bildete sich ein neuer NS. Die Lösung wurde mit 5 mL pH7-Puffer Lösung gequenchet und daraufhin eingengt. Es folgte eine kurze Reinigung durch SC (DCM/MeOH 100/3). Das feste weiße Produkt **95** wurde mit 406 mg (450,04 μmol , 87 %) erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/7) = 0,31; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,81 (m, 16H, H-1), 2,45 (t, $^3J = 2,4$ Hz, 1H, H-2), 3,23 (m, 2H, H-3), 3,48 (m, 11H, H-3, H-4), 3,63 (m, 4H, H-3), 3,72 (m, 16H, H-5), 4,13 (s, 2H, H-6), 4,66 (s, 2H, H-7), 5,21 (m, 4H, H-8a, H-8b), 7,78 (s, 1H, H-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,0 (C-1), 31,1 (C-1), 32,9 (C-10), 39,0 (C-3), 40,5 (C-3), 40,6 (C-3), 41,9 (C-3), 50,8 (C-8b), 52,8 (C-7), 58,3 (H-8a), 59,5 (C-6), 63,1 (C-5), 63,3 (C-5), 74,4 (C-2), 78,4 (C-11), 96,3 (C-12), 96,5 (C-12), 96,7 (C-12), 125,3 (C-9), 143,5 (C-13), 154,0 (C-14), 154,7 (C-15), 163,0 (C-16), 169,7 (C-17); Fp = 125-126 $^\circ\text{C}$; IR (in CHCl_3): 3013, 2940, 2869, 2123, 1695, 1654, 1472, 1441, 1362, 1274, 1233, 1166, 1092, 891 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{N}_7\text{O}_{15}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 902,4147, gefunden: 902,4119.

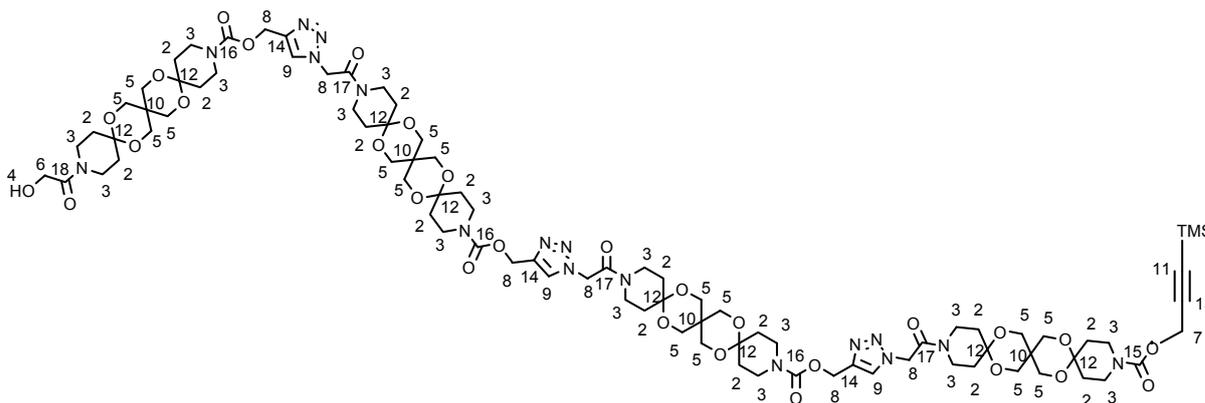
(1-{2-Oxo-2-[15-({3-trimethylsilyl}prop-2-in-1-yl)oxy}carbonyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl]ethyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-15-(azidoacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (96)



In 7 mL tr. DMF wurden 250 mg (256,64 μmol) **73**, 50 mg (769,11 μmol) Natriumazid, 128 mg (386,01 μmol) Tetrabrommethan und 101 mg (386,01 μmol) Triphenylphosphan gelöst und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde eingeeengt und im HV getrocknet. Die Reinigung erfolgte über SC (DCM/MeOH 100/5) und es wurden 139 mg (139,14 μmol , 54 %) **96** als weißer FS erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/7) = 0,36; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,17 (s, 9H, H-1), 1,83 (m, 16H, H-2), 3,36 (m, 2H, H-3), 3,48 (m, 10H, H-3), 3,62 (m, 4H, H-3), 3,73 (m, 16H, H-4), 3,92 (s, 2H, H-5), 4,69 (s, 2H, H-6), 5,21 (s, 4H, H-7), 7,79 (s, 1H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ -0,3 (C-1), 29,6 (C-2), 31,0 (C-2), 33,1 (C-9), 33,6 (C-2), 39,2 (C-3), 40,7 (C-3), 41,8 (C-3), 50,7 (C-7), 51,0 (C-5), 53,8 (C-6), 58,3 (C-7), 63,4 (C-4), 91,6 (C-10), 96,9 (C-11), 99,8 (C-12), 125,5 (C-8), 143,6 (C-13), 154,3 (C-14), 154,9 (C-15), 163,0 (C-16), 165,4 (C-17); Fp = 115-120 °C; IR: 2968, 2777, 2106, 1698, 1537, 1468, 1439, 1363, 1231, 1198, 1094, 1037, 889, 845 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{67}\text{N}_{10}\text{O}_{14}\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 999,4608, gefunden: 999,4656.

{1-[2-Oxo-2-(15-{{(1-{2-oxo-2-[15-{{(1-(2-oxo-2{15-{{(3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl}oxy)carbonyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl}ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy}carbonyl}-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methoxy}carbonyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]henios-3-yl}ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl-15-(hydroxyacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶] heneicosan-3-carboxylat (97)

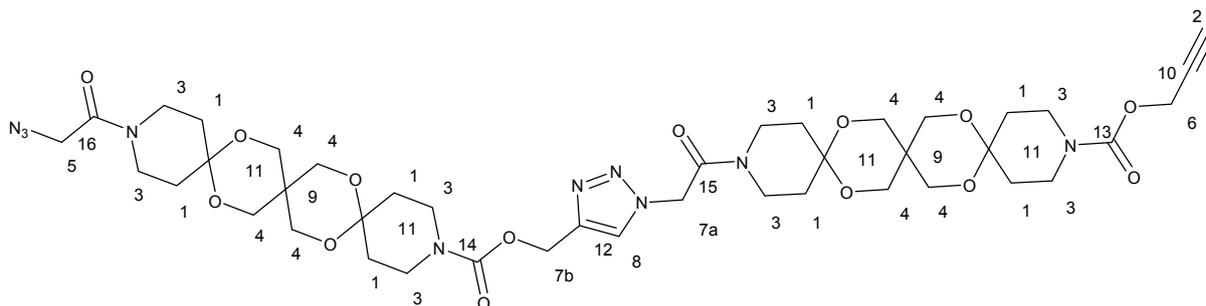


60 mg (60 μ mol) **96** und 54 mg (60 μ mol) **95** wurde in 137 μ L DCM/MeOH 1/1 gelöst. Zusätzlich wurden 8,9 μ L (60 μ mol) Et₃N und 64 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und am folgenden Tag mit 1 M HCl aufgearbeitet. Die wässrige Phase wurde 2x mit DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen wurde das Rohprodukt zuerst durch SC (DCM/MeOH 100/8, 1,5 L) gereinigt. Wegen weiterer Verunreinigungen wurde an der präparativen HPLC weiter aufgereinigt. Es wurden 68,44 mg (36 μ mol, 60 %) des weißen FS **97** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/8) = 0,38; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,15 (s, 5,5 H, H-1a), 1,80 (m, 32H, H-2), 3,23 (m, 2H, H-3), 3,43 (m, 21H, H-3, H-4), 3,60 (m, 8H, H-3), 3,71 (m, 34H, H-3, H-4), 4,13 (s, 2H, H-6), 4,66 (s, 2H, H-7), 5,18 (m, 12H, H-8), 7,77 (s, 3H, H-9); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ -0,4 (C-1), 31,2 (C-2), 33,0 (C-10), 39,1 (C-3), 40,6 (C-3), 42,0 (C-3), 50,9 (C-8), 53,4 (C-7), 58,4 (C-8) 59,6 (C-6), 63,4 (C-5), 91,3 (C-11), 96,4 (C-12), 96,9 (C-12), 99,5 (C-13), 125,4 (C-9), 143,6 (C-14), 154,3 (C-15), 154,8 (C-16), 163,0 (C-17), 169,8 (C-18); F_p = 217-220 °C; IR: 2966, 2870,

2245, 1697, 1656, 1471,1440, 1363, 1342, 1269, 1232, 1095, 847cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₈₇H₁₂₆N₁₇O₂₉Si [M+H]⁺: 1900,8677, gefunden: 1900,8661.

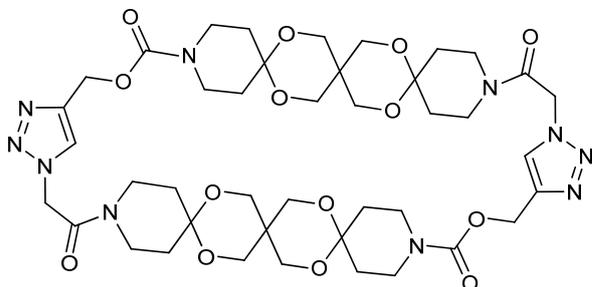
[1-(2-Oxo-2-{15-[(prop-2-in-1-yloxy)carbonyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl}ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-15-(azidoacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (98)



In 8 mL tr. DMF wurden 270 mg (298,99 μ mol) **95**, 29,16 mg (448,50 μ mol) Natriumazid, 297 mg (896,98 μ mol) Tetrabrommethan und 118 mg (448,50 μ mol) Triphenylphosphan gelöst und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde eingengt und im HV getrocknet. Die Reinigung erfolgte über SC (DCM/MeOH 100/5) und es wurden 174 mg (188,10 μ mol, 63 %) **98** als weißer FS erhalten.

R_f(DCM/MeOH 100/7) = 0,38; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,83 (m, 16H, H-1), 2,45 (t, ³J = 2,4 Hz, 1H, H-2), 3,35 (m, 2H, H-3), 3,45 (m, 10H, H-3), 3,50 (m, 4H, H-3), 3,72 (m, 16H, H-4), 3,92 (s, 2H, H-5), 4,67 (d, ³J = 2,4 Hz, 2H, H-6), 5,22 (m, 4H, H-7a, H-7b), 7,79 (s, 1H, H-8); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 31,2 (C-1), 31,3 (C-1), 33,0 (C-9), 33,0 (C-1), 38,8 (C-3), 39,1 (C-3), 40,6 (C-3), 42,0 (C-3), 50,9 (C-5), 51,3 (C-7a), 52,9 (C-6), 58,4 (H-7b), 63,3 (C-4), 74,4 (C-2), 78,4 (C-10), 96,4 (C-11), 96,8 (C-11), 125,4 (C-8), 143,5 (C-12), 154,1 (C-13), 154,8 (C-14), 163,0 (C-15), 165,3 (C-16); Fp = 155 °C; IR (in CHCl₃): 2965, 2871, 2362, 2107, 1695, 1658, 1471, 1442, 1363, 1274, 1232, 1166, 1094, 891 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₄₂H₅₉N₁₀O₁₄ [M+H]⁺: 927,4212, gefunden: 927,4190.

2,6,18,24,28,40,50,53,59,62-Decaoxa-10,13,14,15,20,32,35,36,37,42-decaazaundecacyclo[40.2.2.2^{1,4}.2^{4,7}.2^{7,10}.2^{20,23}.2^{23,26}.2^{26,29}.2^{29,32}.1^{13,16}.1^{35,38}]dohexaconta-14,16(56),36,38(47)-tetraen-11,19,33,41-tetron (99)



a) 53 mg (55 μ mol) **98** wurden in 110 μ L DCM/MeOH (1/1) gelöst. Es wurden 7,6 μ L (548 μ mol) Et₃N und 3 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und am folgenden Tag eingengt. Das DC (DCM/MeOH 100/5) zeigte vollständigen Umsatz. Das Rohprodukt wurde über Gelchromatographie (Sephadex LH-20) getrennt und im Maldi-Massenspektrometer analysiert.

M (MALDI): 1854 (Dimer), 2781 (Quadrumer), 4171 (Sexamer)

b) Zu einer Lösung von 210 μ L DCM/MeOH (1/1) wurden 18 μ L (129 μ mol) Et₃N und 7 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) gegeben. 120 mg (129 μ mol) **98** wurden in 200 μ L DCM gelöst und über eine Spritzenpumpe innerhalb einer Stunde zugetropft. Nach 6 h wurde die Reaktion unterbrochen und das Gemisch wurde abfiltriert und eingengt. Nach einer Gelchromatographie wurden die einzelnen Fraktionen im Maldi-Massenspektrometer analysiert.

M (MALDI): 1854 (Dimer), 2781 (Tetramer), 4171 (Hexamer)

c) Zu einer Lösung von 2,4 mL DCM/MeOH (1/1) wurden 18 μ L (129 μ mol) Et₃N und 7 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) gegeben. 110 mg (119 μ mol) **98** wurden in 200 μ L DCM gelöst und über eine Spritzenpumpe innerhalb von fünf Stunden zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und anschließend abfiltriert und eingengt. Vom Rohprodukt wurde ein NMR-Spektrum gemessen. Nach einer Gelchromatographie wurden die einzelnen Fraktionen im Maldi-Massenspektrometer analysiert.

M (MALDI): 1854 (Dimer), 2781 (Tetramer), 4171 (Hexamer)

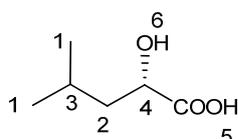
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3,93 (s, 2H, CH₂-Azid) 4,90 (s, 2H, CH₂-Alkin), 5,22 (s, 4,95H, CH₂-Triazol), 7,79 (s, 1,23H, CH-Triazol).

d) In 40 mL tr. DCM wurden 29 μ L (194 μ mol) DBU und 10 mg (194 μ mol) CuBr gelöst. Diese Lösung wurde vor Lichteinfluss geschützt. Mit 1 mL/h wurden 60 mg

(65 μmol) **98** gelöst in 2 mL tr. DCM zugetropft. Nachdem alles zugegeben war, wurde das Gemisch über Nacht gerührt. Es wurde filtriert und mit je 20 mL 2 M HCl, ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde getrocknet, eingengt und ein IR des unlöslichen Rohprodukts aufgenommen.

IR: 2965, 2871, 2362, 1695, 1658, 1471, 1442, 1363, 1274, 1232, 1166, 1094, 891.

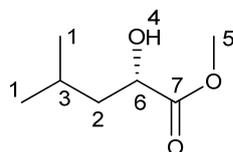
(2S)-2-Hydroxy-4-methylpentansäure (**101**)



8,00 g (60,99 mmol) L-Leucin wurden in 240 mL 0,5 M H_2SO_4 gelöst und auf 0 °C gekühlt. 25,25 g (365,90 mmol) Natriumnitrit gelöst in 90 mL Wasser wurden über zwei Stunden langsam zugetropft und die Kühlung wurde so lange beibehalten bis die blaue Farbe verschwunden war. Das Gemisch wurde über Nacht auf RT gebracht und gerührt. Weiterhin wurde dreimal mit Et_2O (1x 150 mL, 2x 100 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden zweimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Umkristallisieren in Et_2O wurden 6,97 g (52,74 mmol, 86 %) **101** erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,95 (m, 6H, H-1), 1,60 (m, 2H, H-2), 1,87 (m, 1H, H-3), 4,28 (m, 1H, H-4), 7,64 (s, 1,5H, H-5, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 21,4 (C-3), 23,1 (C-1), 24,4 (C-1), 43,0 (C-2), 69,0 (C-6), 179,9 (C-5); $\text{Fp} = 74\text{-}75$ °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -13,3$ ($c=0,25$, CH_2Cl_2).

(2S)-2-hydroxy-4-methylpentansäuremethylester (**102**)

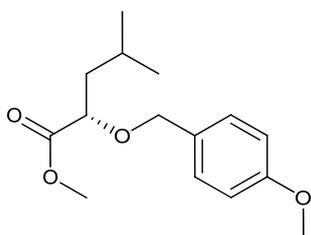


6,97 g (52,74 mmol) **101** wurden in 88 mL MeOH gelöst und mit 300 mg (1,58 mmol) *p*-TsOH \cdot H $_2$ O versetzt. Es wurde 12 h bei RT gerührt und die Lösung nicht weiter als 100 mbar eingengt. Der Rückstand wurde in 130 mL EE aufgenommen und mit je 50 mL dest. H $_2$ O und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden noch zweimal mit 70 mL EE ausgeschüttelt bevor mit MgSO_4 getrocknet und eingengt wurde.

Durch Destillieren bei 13,4 mbar und 71 °C wurden 5,71 g (39,06 mmol, 74 %) von **102** erhalten.

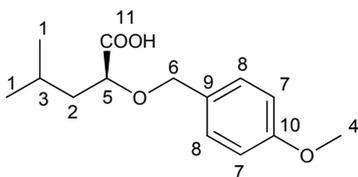
Sdp_{17 mbar}: 76 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,91 (m, 6H, H-1), 1,51 (m, 2H, H-2), 1,84 (m, 1H, H-3), 2,87 (s, 1H, H-4), 3,73 (s, 3H, H-5), 4,17 (m, 1H, H-6); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 21,5 (C-3), 23,1 (C-1), 24,3 (C-1), 43,4 (C-2), 52,2 (C-5), 69,0 (C-6), 176,2 (C-7).

(2S)-2-[(4-methoxybenzyl)oxo]-4-methylpentansäuremethylester (**103**)



6,5 g (44,68 mmol) von **102** wurden in 170 mL tr. DCM gelöst und mit 112 mg (447,46 µmol) Pyridinium-*p*TsOH-Salz versetzt. Nachdem die Lösung auf -20 °C gekühlt wurde, wurden 13,92 mL (67,01 mmol) frisches PMB-TCAA zugegeben. Über Nacht wurde auf RT aufgewärmt und gerührt. Die entstandene gelbe Lösung wurde mit 80 mL Wasser gewaschen und anschließend getrocknet und eingeeengt. Nachdem das Rohprodukt auf Kieselgel gezogen wurde, wurde eine säulenchromatographische Reinigung (Hex/EE 9/1) durchgeführt. Das gelbe zähe Produkt **103** wurde mit 4,731 g (17,76 mmol, 40 %) erhalten und sofort weiter zu **104** umgesetzt.

(2S)-2-[(4-Methoxybenzyl)oxo]-4-methylpentansäure (**104**)

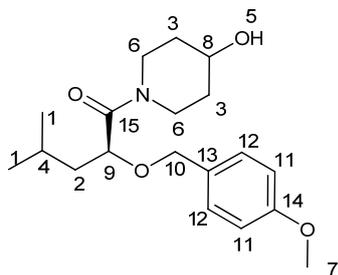


Es wurde ein Gemisch aus 25 mL THF und 7 mL Wasser hergestellt. Darin wurden 2,53 g (9,5 mmol) **103** und 2 g LiOH·H₂O gelöst. Nachdem das Gemisch über Nacht bei einer Ölbadtemperatur von 85 °C unter Rückfluss gerührt wurde, wurde es mit DCM verdünnt und mit 15 mL 10%iger H₂SO₄ versetzt. Es wurde 3x mit 25 mL DCM

ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden einmal mit 15 mL NaCl-Lösung gewaschen und im Anschluss mit MgSO₄ getrocknet und eingengt. Gereinigt wurde das Rohprodukt über SC (DCM/MeOH 100/5). Es wurden 1,44 g (5,71 mmol, 56 %) **104** als gelbes Öl erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/8) = 0,31; ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 0,85 (d*d, ³J = 28,2 Hz, ⁴J = 6,6 Hz, 6H, H-1), 1,50 (m, 1H, H-2), 1,68 (m, 1H, H-2), 1,83 (m, 1H, H-3), 3,80 (s, 3H, H-4), 3,98 (d*d, ³J = 9,6 Hz, ⁴J = 4,1 Hz, 1H, H-6), 4,31 (d*d, ³J = 93,6 Hz, ⁴J = 11,4 Hz, 2H, H-6) 6,90 (d, ³J = 8,7 Hz, 2H, H-7), 7,28 (d, ³J = 8,7 Hz, 2H, H-8); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CD₃OD, ppm): δ 21,9 (C1), 21,9 (C-1), 23,6 (C-3), 43,1 (C-2), 55,7 (C-4), 72,9 (C-6), 77,1 (C-5), 114,8 (C-7), 131,0 (C-9), 131,1 (C-8), 161,0 (C-10), 177,0 (C-11); [α]_D²⁴ = -41,4 (c=3,3, CH₂Cl₂).

**(2S)-1-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)-2-[(4-methoxybenzyl)oxo]-4-methylpentan-1-on
(105)**

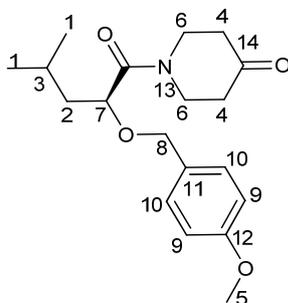


In einer Lösung von 16 mL tr. DMF wurden 1,95 g (7,22 mmol) **104**, 730 mg (7,22 mmol) 4-Hydroxypiperidin und 1,07 g (7,94 mmol) HOBt gelöst. Nach einer halben Stunde Rühren, wurden 1,64 g (7,94 mmol) DCC zugegeben. Das Gemisch mit dem entstandenen Niederschlag wurde über Nacht gerührt. Der Harnstoff wurde abgesaugt und mit EE gewaschen. Die vereinten LM wurden abrotiert. Nachdem der Rückstand im HV getrocknet wurde, wurde er in 20 mL EE aufgenommen und zuerst mit 14 mL 0,01 M HCl, dann mit 15 mL ges. NaHCO₃-Lösung und schließlich mit 15 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde getrocknet und erneut eingengt. Das Rohprodukt konnte über SC (DCM/MeOH 100/4 gereinigt werden und **105** wurde als weißes Öl mit 2,40 g (7,16 mmol, 99 %) erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/4) = 0,17; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,84 (d*d, ³J = 24,8 Hz, ⁴J = 6,5 Hz, 6H, H-1), 1,42 (m, 3H, 1*H-2, 2*H-3), 1,77 (m, 4H, 1*H-2,

2*H-3, H-4), 2,25 (s, 1H, H-5), 3,25 (m, 2H, H-6), 3,79 (s, 3H, H-7), 4,02 (m, 3H, H-6, H-8), 4,20 (d*d, $^3J=9,6$ Hz, $^4J=4,2$ Hz, 1H, H-9), 4,32 (m, 1H, H-10), 4,53 (m, 1H, H-10), 6,84 (d, $^3J=8,7$ Hz, 2H, H-11), 7,22 (d, $^3J=8,7$ Hz, 2H, H-12); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 21,6 (C1), 23,16 (C-1), 24,7 (C-4), 34,2 (C-3), 39,6 (C-6), 41,5 (C-2), 41,9 (C-6), 55,2 (C-7), 67,1 (C-8), 71,4 (C-10), 78,0 (C-9), 113,8 (C-11), 129,6 (C-12), 129,7 (C-13), 159,3 (C-14), 170,7 (C-15); $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -36,9$ (c=4,7, CH_2Cl_2); IR: 3412, 2952, 2867, 1631, 1512, 1463, 1364, 1300, 1247, 1173, 1081, 1031, 819 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 336,2175, gefunden: 336,2194.

1-{(2S)-2-[(4-Methoxybenzyl)oxo]-4-methylpentanoyl}piperidin-4-on (106)

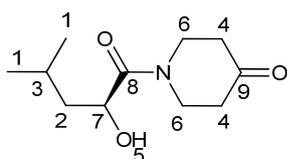


33 mL tr. DCM wurden vorgelegt und auf -60 °C gekühlt. Nacheinander wurden 810 μL (11,40 mmol) tr. DMSO und 1,49 mL (8,56 mmol) Oxalylchlorid zugetropft. Das Gemisch wurde zunächst 30 min gerührt, bevor 1,91 g (5,70 mmol) des Alkohols **105** in 3,5 mL tr. DCM langsam zugetropft wurden. Nachdem weitere 30 min gerührt wurde, wurden 4,12 mL (28,50 mmol) tr. Et_3N zugefügt und die weiße Suspension auf RT erwärmt. Nachdem eine weitere halbe Stunde gerührt wurde, wurde 2x mit 20 %iger Weinsäurelösung (15 mL, 8 mL) und einmal mit 10 mL ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen werden. Es wurde mit MgSO_4 getrocknet und eingeeengt bevor eine Reinigung durch SC (DCM/MeOH 100/2) vorgenommen wurde. Verbindung **106** wurde mit 1,63 g (4,89 mmol, 86 %) als farbloses Öl erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/2) = 0,19; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,88 (d*d, $^3J=22,8$ Hz, $^4J=6,3$ Hz, 6H, H-1), 1,48 (m, 1H, H-2), 1,81 (m, 2H, H-2, H-3), 2,35 (m, 4H, H-4), 3,79 (s, 3H, H-5), 3,92 (m, 4H, H-6), 4,25 (d*d, $^3J=4,5$ Hz, $^4J=9,6$ Hz, 1H, H-7), 4,42 (d*d, $^3J=41,7$ Hz, $^4J=11,3$ Hz 2H, H-8), 6,85 (d, $^3J=8,7$ Hz, 2H, H-9), 7,24 (d, $^3J=8,7$ Hz, 2H, H-10); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 21,7 (C1), 23,1 (C-1), 24,8 (C-3), 41,0 (C-4), 41,3 (C-4), 41,5 (C-2), 41,9 (C-6), 41,4 (C-6), 55,3 (C-5), 71,8 (C-

8), 78,9 (C-7), 113,9 (C-9), 129,3 (C-10), 129,6 (C-11), 159,5 (C-12), 171,2 (C-13), 206,8 (C-14); $[\alpha]_D^{22} = -30,4$ ($c=4,7$, CH_2Cl_2); IR: 2955, 2868, 1718, 1637, 1512, 1439, 1364, 1302, 1247, 1173, 1084, 1032, 820 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 334,2018, gefunden: 336,2019.

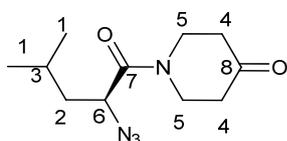
1-[(2S)-2-Hydroxy-4-methylpentanoyl]piperidin-4-on (107)



730 mg (2,19 mmol) **106** wurden in 450 mL DCM/pH7-Puffer 9/1 gelöst und mit 2,49 g (10,95 mmol) DDQ versetzt. Die grün-schwarz gefärbte Lösung färbte sich über Nacht rot. Die Phasen wurden am nächsten Tag getrennt und die wässrige Phasen wurde mit 100 mL DCM ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen wurden nacheinander 2x mit ges. NaHCO_3 -Lösung (150 mL, 100 mL) und einmal mit ges. NaCl -Lösung (150 mL) gewaschen. Es wurde über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das entstandene rote Öl wurde über SC (DCM/MeOH 100/3) gereinigt. Es wurden 364 mg (1,71 mmol, 78 %) der Verbindung **107** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,17; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,95 (d*d, $^3J = 10,7\text{ Hz}$, $^4J = 6,8\text{ Hz}$, 6H, H-1), 1,28 (m, 1H, H-2), 1,48 (m, 1H, H-2), 1,98 (m, 1H, H-3), 2,49 (m, 4H, H-4), 3,48 (s, 1H, H-5), 3,62 (m, 1H, H-6), 3,71 (m, 2H, H-6), 4,04 (m, 1H, H-6), 4,43 (d*d, $^3J = 10,2\text{ Hz}$, $^4J = 2,4\text{ Hz}$, 1H, H-7); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 21,3 (C1), 23,5 (C-1), 24,5 (C-3), 40,6 (C-4), 40,8 (C-4), 41,6 (C-6), 43,2 (C-6), 44,5 (C-2), 66,6 (C-7), 174,0 (C-8), 205,7 (C-9); $[\alpha]_D^{23} = -26,1$ ($c=3,0$, CH_2Cl_2); IR: 3425, 2953, 2869, 1719, 1654, 1467, 1396, 1365, 1314, 1268, 1231, 1140, 1075, 978 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214,1443, gefunden: 214,1457.

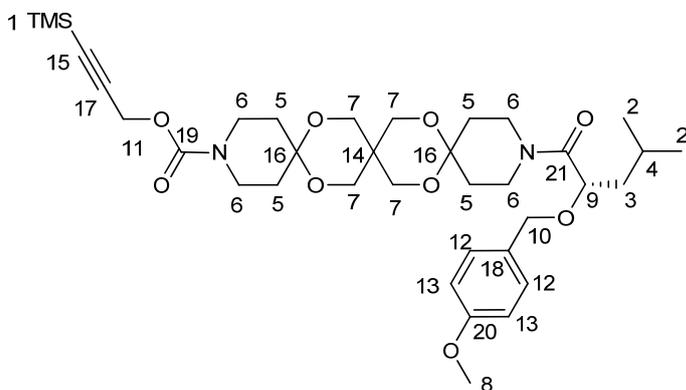
1-[(2S)-2-Azido-4-methylpentanoyl]piperidin-4-on (75)



Es wurden 32 mL tr. DMF vorgelegt. Darin wurden 262 mg (1,23 mmol) **107**, 483 mg (1,84 mmol) Triphenylphosphan und 120 mg (1,84 mmol) Natriumazid gelöst. Das Gemisch wurde mit 611 mg (1,84 mmol) Tetrabrommethan versetzt und über Nacht gerührt. Nach Einengen der Lösung und Trocknen im HV wurde das Produkt über SC (DCM/MeOH 100/1) gereinigt. Verbindung **75** wurde mit 209 mg (87,28 mmol, 71 %) erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/2) = 0,20; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,95 (t, $^3J = 6,2$ Hz, 6H, H-1), 1,63 (m, 1H, H-2), 1,80 (m, 2H, H-2, H-3), 2,49 (m, 4H, H-4), 3,71 (m, 3H, H-5), 3,96 (m, 1H, H-6), 4,03 (m, 1H, H-5); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 21,8 (C1), 22,8 (C-1), 25,0 (C-3), 39,3 (C-2), 40,7 (C-4), 41,1 (C-4), 41,4 (C-5), 43,9 (C-5), 57,1 (C-6), 168,8 (C-7), 205,8 (C-8); $F_p = 57,7\text{-}58,9$ °C; $[\alpha]_D^{23} = -68,5$ (c=2,2, CH_2Cl_2); IR: 2960, 2110, 1716, 1637, 1454, 1370, 1319, 1262, 1227, 1204, 1137, 1085, 979, 911, 831, 723 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 239,1508, gefunden: 239,1516.

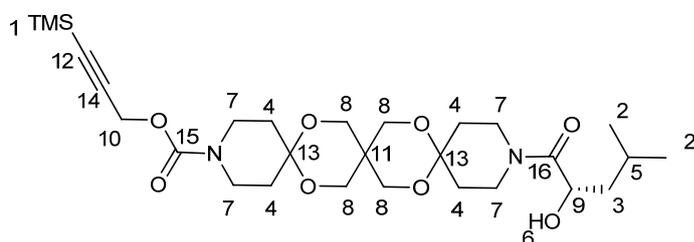
3-(Trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl-15-{2-[(4-methoxybenzyl)oxo]-4-methylpentanoyl}-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (114**)**



2,24 g (6,73 mmol) des Ketons **106** wurden in 200 mL tr. Et_2O suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 269 mg (6,73 mmol) 60 %igem NaH und 860 μL (6,73 mmol) TMSCl wurde eine Stunde bei RT gerührt. Daraufhin wurden 2,5 g (6,73 mmol) des Diols **58** und ein Tropfen TMSOTf zugegeben. Am nächsten Tag wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand durch SC (CHCl_3/EE 2/1) gereinigt. Es wurden 1,90 g (2,75 mmol, 41 %) des weißen FS **114** erhalten.

R_f(CHCl₃/EE 2/1) = 0,32; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,17 (s, 9H, H-1), 0,84 (d*d, ³J = 24,3 Hz, ⁴J = 6,3 Hz, 6H, H-2), 1,39 (m, 1H, H-3), 1,82 (m, 10H, H-3, H-4, H-5), 3,50 (m, 5,5H, H-6), 3,65 (m, 3,5H, H-6), 3,74 (m, 8H, H-7), 3,79 (s, 3H, H-8), 4,19 (d*d, ³J = 9,5 Hz, ⁴J = 4,0 Hz, 1H, H-9), 4,34 (d*d, ³J = 67,8 Hz, ⁴J = 11,4 Hz 2H, H-10), 4,687 (s, 2H, H-11), 6,87 (d, ³J = 8,7 Hz, 2H, H-12), 7,23 (d, ³J = 8,4 Hz, 2H, H-13); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ -0,3 (C-1), 21,7 (C-2), 23,1 (C-2), 24,7 (C-4), 31,5 (C-5), 33,1 (C-14), 33,6 (C-5), 39,1 (C-6), 40,7 (C-6), 41,2 (C-6), 41,5 (C-3), 53,7 (C-11), 55,2 (C-8), 63,4 (C-7), 71,4 (C-10), 78,3 (C-9), 91,5 (C-15), 96,9 (C-16), 99,8 (C-17), 113,8 (C-12), 129,6 (C-13, C-18), 154,3 (C-19), 159,2 (C-20), 170,7 (C-21); F_p = 57-60 °C; [α]_D²⁴ = -19,0 (c=4,5, CH₂Cl₂); IR: 2958, 2868, 1704, 1636, 1512, 1467, 1438, 1362, 1248, 1231, 1095, 1035, 844, 760 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₃₆H₅₅N₂O₉Si [M+H]⁺: 687,3677, gefunden: 687,3674.

3-(Trimethylsilyl)prop-2-in-yl-15-[(2S)-2-hydroxy-4-methylpentanoyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (115)

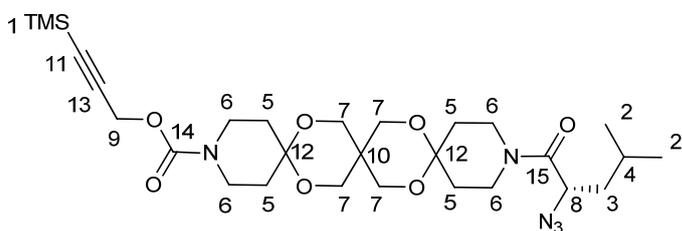


In ein Gemisch aus 528 mL DCM/pH7-Puffer (9/1) wurden 1,81 g (2,63 mmol) **114** und 2,99 g (13,32 mmol) DDQ gelöst. Das schwarz-grüne Gemisch wurde über Nacht gerührt und mit 176 mL ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Nach einer Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit 117 mL DCM gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden mit je 180 mL ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen wurde das Rohprodukt durch SC (DCM/MeOH 100/3) gereinigt. Es entstanden 1,22 g (2,15 mmol, 82 %) weißer FS **115**.

R_f(DCM/MeOH 100/3) = 0,24; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,18 (s, 9H, H-1), 0,95 (d*d, ³J = 11,7 Hz, ⁴J = 6,6 Hz, 6H, H-2), 1,25 (m, 1H, H-3), 1,43 (m, 1H, H-3), 1,85 (m, 8H, H-4), 1,99 (m, 1H, H-5), 2,24 (m, 1H, H-6), 3,36 (m, 2H, H-7), 3,49 (m, 4H, H-7), 3,76 (m, 10H, H-7, H-8), 4,40 (m, 1H, H-9), 4,70 (s, 2H, H-10); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ -0,3 (C-1), 21,4 (C-2), 23,6 (C-2), 24,6 (C-5), 31,3 (C-4), 33,1 (C-

11), 40,7 (C-7), 44,4 (C-3), 53,8 (C-10), 63,3 (C-8), 66,4 (C-9), 91,6 (C-12), 96,7 (C-13), 99,8 (C-14), 154,3 (C-15), 173,4 (C-16); Fp = 72 °C; $[\alpha]_D^{24} = -11,5$ (c=3,0, CH₂Cl₂); IR: 3425, 2959, 2875, 1703, 1640, 1468, 1438, 1363, 1249, 1230, 1142, 1095, 1038, 844, 761 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₂₈H₄₆N₂O₈NaSi [M+Na]⁺: 589,2911, gefunden: 589,2921.

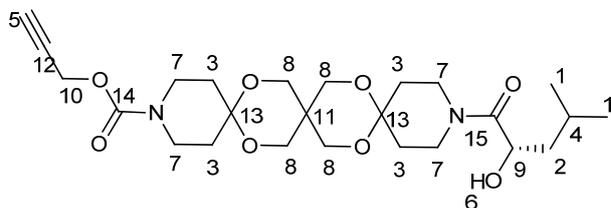
3-(Trimethylsilyl)prop-2-in-1-yl-15-[(2S)-2-azido-4-methylpentanoyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2. 5¹².2⁹.2⁶] heneicosan-3-carboxylat (116)



Es wurden 30 mL tr. DMF vorgelegt. Darin wurden 733 mg (1,29 mmol) **115**, 506 mg (1,93 mmol) Triphenylphosphan und 126 mg (1,93 mmol) Natriumazid gelöst. Das Gemisch wurde mit 641 mg (1,93 mmol) Tetrabrommethan versetzt und über Nacht gerührt. Nach Einengen der Lösung und Trocknen im HV wurde das Produkt über SC (DCM/MeOH 100/2) gereinigt. Das Produkt **116** wurde mit 424 mg (716,50 mmol, 56 %) erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/2) = 0,36; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 0,17 (s, 9H, H-1), 0,954 (d*d, ³J = 6,0 Hz, ⁴J = 6,0 Hz, 6H, H-2), 1,56 (m, 1H, H-3), 1,82 (m, 10H, H-3, H-4, H-5), 3,496 (m, 8H, H-6), 3,75 (m, 8H, H-7), 3,91 (m, 1H, H-8), 4,69 (s, 2H, H-9); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ -0,29 (C-1), 21,803 (C-2), 22,9 (C-2), 25,1 (C-4), 31,2 (C-5), 33,1 (C-10), 33,8 (C-5), 39,1 (C-6), 39,1 (C-3), 40,7 (C-6), 42,2 (C-6), 53,8 (C-9), 57,0 (C-8), 63,5 (C-7), 91,6 (C-11), 96,7 (C-12), 97,0 (C-12), 99,9 (C-13), 154,3 (C-14), 168,5 (C-15); Fp = 63 °C; $[\alpha]_D^{25} = -36,0$ (c=3,0, CH₂Cl₂); IR: 2961, 2870, 2107, 1703, 1650, 1468, 1439, 1363, 1249, 1230, 1140, 1094, 1038, 844, 761 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₂₈H₄₅N₅O₇NaSi [M+Na]⁺: 614,2986, gefunden: 614,2983.

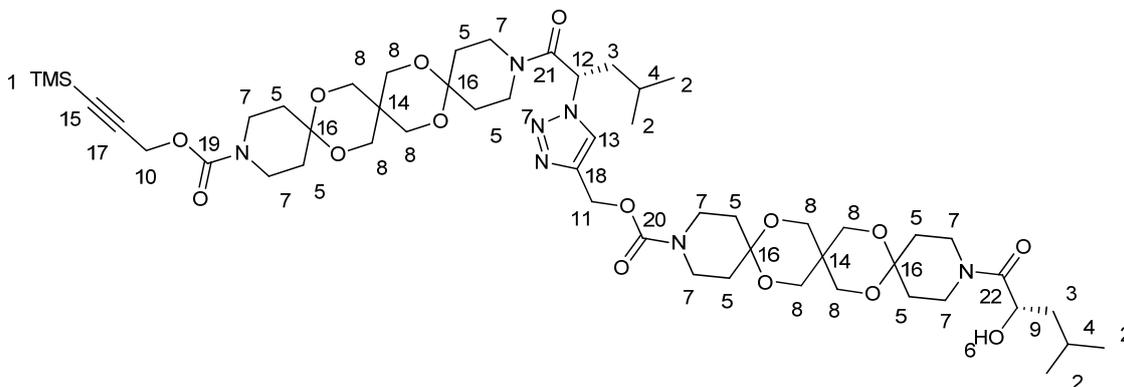
Prop-2-in-1-yl-15-[(2S)-2-hydroxy-4-methylpentanoyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro [5.2.2.5¹².2⁹.2⁶] heneicosan-3-carboxylat (117)



In 10 mL MeOH wurden 522 mg (921,02 μmol) der Verbindung **115** und 153 mg (1,11 mmol) K_2CO_3 gelöst und gerührt. Nach 100 min wurde zur Aufarbeitung 0,01 M HCl zugegeben. Es wurde zweimal mit 15 mL DCM gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden zusätzlich mit 10 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen der Lösung wurde das Rohprodukt über eine kurze SC (100/3) gereinigt. Es wurden 355 mg (717,38 μmol , 78 %) **117** in Form eines weißen FS erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,2; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,93 (d*d, $^3J = 11,4$ Hz, $^4J = 6,6$ Hz, 6H, H-1), 1,23 (m, 1H, H-2), 1,41 (m, 1H, H-2), 1,84 (m, 8H, H-3), 1,95 (m, 1H, H-4), 2,45 (t, $^3J = 2,4$ Hz, 1H, H-5) 3,01 (s, 1H, H-6), 3,49 (m, 6H, H-7), 3,74 (m, 10H, H-7, H-8), 4,35 (d*d, $^3J = 10,2$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, 2H, H-9), 4,67 (d, $^3J = 2,4$ Hz, 2H, H-10); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 21,3 (C-1), 23,6 (C-1), 24,6 (C-4), 31,3 (C-3), 33,1 (C-11), 39,2 (C-7), 40,6 (C-7), 40,7 (C-7), 41,3 (C-9), 44,4 (C-4), 52,9 (C-10), 63,3 (C-8), 63,4 (C-8), 66,4 (C-9), 74,4 (C-5), 78,4 (C-12), 96,7 (C-13), 96,9 (C-13), 154,2 (C-14), 173,4 (C-15); Fp = 70-72 °C; $[\alpha]_D^{24} = -13,7$ (c=4,7, CH_2Cl_2); IR: 3418, 2956, 2869, 1699, 1637, 1515, 1468, 1439, 1363, 1232, 1141, 1096, 1038, 940, 891, 763 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 517,2526, gefunden: 517,2516.

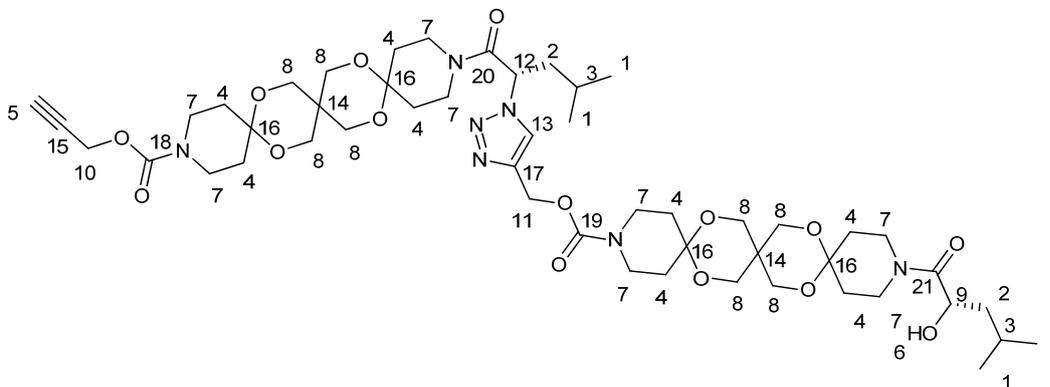
(1-{(2S)-4-Methyl-1-oxo-1-[15-({[3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl]oxy}carbonyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl]pentan-2-yl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl) methyl-15-[(2S)-2-hydroxy-4-methylpentanoyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶] heneicosan-3-carboxylat (118)



329 mg (665,20 μmol) **117** und 398 mg (671,87 μmol) **116** wurden in 1,33 mL DCM gelöst. Es wurden 95 μL (686,63 μmol) Et_3N und 33 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und am folgenden Tag eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung durch SC (DCM/MeOH 100/4) gereinigt. Es wurden 533 mg (490,61 μmol , 74 %) des weißen FS **118** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/4) = 0,26; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,15 (s, 9H, H-1), 0,93 (m, 12H, H-2), 1,22 (m, 3H, H-3), 1,59 (m, 1H, H-3), 1,81 (m, 18H, H-4, H-5), 2,82 (m, 1H, H-6), 3,47 (m, 12H, H-7), 3,72 (m, 20H, H-7, H-8), 4,37 (m, 1H, H-9), 4,66 (s, 2H, H-10), 5,17 (s, 2H, H-11), 5,79 (t, $^3J = 7,5$ Hz, 1H, H-12), 7,86 (s, 1H, H-13); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ -0,3 (C-1), 21,3 (C-2), 21,7 (C-2), 22,5 (C-2), 23,6 (C-2), 24,5 (C-4), 24,6 (C-4), 31,3 (C-5), 31,6 (C-5), 33,0 (C-14), 39,3 (C-7), 40,6 (C-7), 41,3 (C-7), 41,8 (C-3), 42,6 (C-7), 44,4 (C-3), 53,7 (C-10), 57,7 (C-12), 58,4 (C-11), 63,2 (C-8), 66,3 (C-9), 91,5 (C-15), 96,9 (C-16), 99,8 (C-17), 122,6 (C-13), 143,6 (C-18), 154,2 (C-19), 154,8 (C-20), 166,1 (C-21), 173,3 (C-22); $F_p = 111\text{-}115$ $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{27} = -27,6$ ($c=4,2$, CH_2Cl_2); IR: 3448, 2960, 2870, 2105, 1699, 1653, 1469, 1439, 1363, 1231, 1166, 1141, 1094, 1039, 940, 892, 845, 762 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{53}\text{H}_{84}\text{N}_7\text{O}_{15}\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1086,5795, gefunden: 1086,5739.

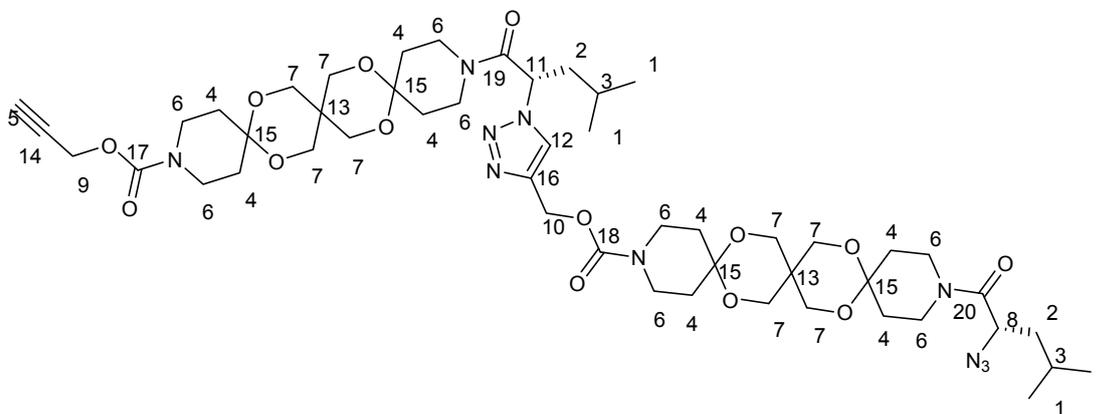
{1-[2S)-4-Methyl-1-oxo-1-{15-[prop-2-in-1-yloxy)carbonyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl}pentan-2-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl-15-[(2S)-2-hydroxy-4-methylpentanoyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶] heneicosan-3-carboxylat (119)



In 7 mL MeOH wurden 520 mg (478,67 μmol) der Verbindung **118** und 79 mg (574,40 μmol) K_2CO_3 gelöst und gerührt. Nach 60 min wurden zur Aufarbeitung 2 mL 0,01 M HCl zugegeben. Es wurde zweimal mit 15 mL DCM gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden zusätzlich mit 10 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen der Lösung wurde das Rohprodukt über eine kurze SC (100/4) gereinigt. Es wurden 390 mg (384,54 μmol , 79 %) **119** in Form eines weißen FS erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/4) = 0,25; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,91 (m, 12H, H-1), 1,22 (m, 3H, H-2, H-3), 1,57 (m, 1H, H-2, H-3), 1,81 (m, 18H, H-2, H-3, H-4), 2,44 (t, $^3J = 2,4$ Hz, 1H, H-5), 2,96 (s, 1H, H-6), 3,46 (m, 14H, H-7), 3,71 (m, 20H, H-7, H-8), 4,36 (m, 1H, H-9), 4,65 (d, $^3J = 2,4$ Hz, 2H, H-10), 5,17 (s, 2H, H-11), 5,78 (t, $^3J = 7,5$ Hz, 1H, H-12), 7,86 (s, 1H, H-13); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 21,3 (C-1), 21,7 (C-1), 22,5 (C-1), 23,5 (C-1), 24,5 (C-2), 31,3 (C-4), 31,6 (C-4), 33,0 (C-14), 39,3 (C-7), 40,6 (C-7), 41,3 (C-7), 41,8 (C-3), 42,5 (C-7), 44,3 (C-3), 52,9 (C-10), 57,7 (C-12), 58,4 (C-11), 63,4 (C-8), 66,3 (C-9), 74,4 (C-5), 78,4 (C-15), 96,6 (C-16), 122,6 (C-13), 143,6 (C-17), 154,2 (C-18), 154,7 (C-19), 166,1 (C-20), 173,3 (C-21); Fp = 106-108 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{27} = -24,9$ (c=2,8, CH_2Cl_2); IR: 3457, 2960, 2870, 1703, 1642, 1469, 1439, 1363, 1273, 1232, 1166, 1142, 1094, 1041, 940, 892, 847, 796, 763, 730, 651 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{76}\text{N}_7\text{O}_{15}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1014,5399, gefunden: 1014,5380.

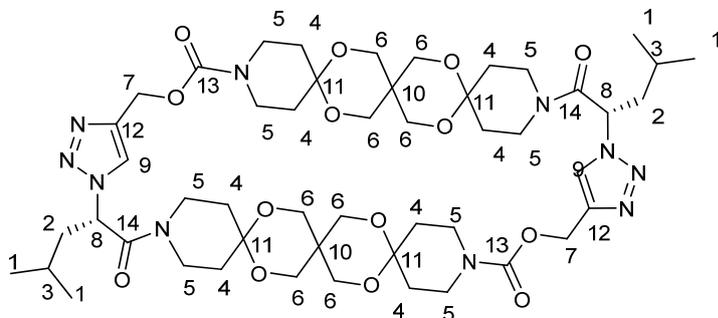
[1-(4-Methyl-1-oxo-1-{15-[(prop-2-in-1-yloxy)carbonyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl}pentan-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-15-[(2S)-2-azido-4-methylpentanoyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (120)



Es wurden 9 mL tr. DMF vorgelegt. Darin wurden 350 mg (345,11 μmol) **119**, 136 mg (517 μmol) Triphenylphosphan und 67,3 mg (517 μmol) Natriumazid gelöst. Das Gemisch wurde mit 172 mg (517 μmol) Tetrabrommethan versetzt und zwei Stunden gerührt. Nach Einengen der Lösung und Trocknen im HV wurde das Produkt über SC (DCM/MeOH 100/4) gereinigt. Das Produkt **120** wurde mit 270 mg (260 μmol , 75 %) erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/5) = 0,38; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 0,92 (m, 12H, H-1), 1,30 (m, 1,5H, H-2, H-3), 1,56 (m, 2,5H, H-2, H-3), 1,79 (m, 18H, H-2, H-3, H-4), 2,44 (t, $^3J = 2,25$ Hz, 1H, H-5), 3,46 (m, 13H, H-6), 3,71 (m, 19H, H-6, H-7), 3,89 (m, 1H, H-8), 4,65 (d, $^3J = 2,1$ Hz, 2H, H-9), 5,17 (s, 2H, H-10), 5,78 (t, $^3J = 6,6$ Hz, 1H, H-11), 7,86 (s, 1H, H-12); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 21,7 (C-1), 22,496 (C-1), 22,8 (C-1), 24,5 (C-2), 25,0 (C-2), 31,2 (C-4), 31,6 (C-4), 33,0 (C-13), 33,6 (C-4), 39,3 (C-6), 39,4 (C-6), 40,6 (C-6), 41,7 (C-3), 42,5 (C-3), 52,9 (C-9), 56,9 (C-8), 57,6 (C-11), 58,4 (C-10), 63,2 (C-7), 74,4 (C-5), 78,4 (C-14), 96,8 (C-15), 122,6 (C-12), 143,6 (C-16), 154,1 (C-17), 154,7 (C-18), 166,1 (C-19), 168,4 (C-20); Fp = 88-90 °C; $[\alpha]_D^{25} = -50,5$ (c=3,5, CH_2Cl_2); IR: 2961, 2870, 2104, 1699, 1655, 1468, 1440, 1363, 1272, 1231, 1198, 1140, 1093, 1042, 940, 892, 795, 762, 729 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{75}\text{N}_{10}\text{O}_{14}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1039,5459, gefunden: 1039,5457.

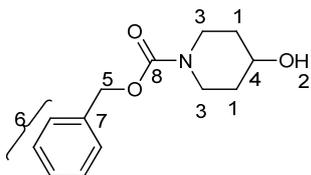
(12S,34S)-12,34-Bis(2-methylpropyl)-2,6,18,24,28,40,50,53,59,62-decaoxa-10,13,14,15,20,32,35,36,37,42-decaazaundecacyclo[40.2.2.2^{1,4}.2^{4,7}.2^{7,10}.2^{20,23}.2^{23,26}.2^{26,29}.2^{29,32}.1^{13,16}.1^{35,38}]dohexaconta-14,16(56),36,38(47)-tetraen-11,19,33,41-tetron (121)



In 24 mL tr. DCM wurden 8,8 μL (57,7 μmol) DBU und 8 mg (57,7 μmol) CuBr gelöst. Diese Lösung wurde vor Lichteinfluss geschützt und mit 1 mL/h wurden 61 mg (57 μmol) **120** gelöst in 2 mL zugetropft. Nachdem alles zugegeben war, wurde das Gemisch über Nacht gerührt. Es wurde filtriert und mit je 10 mL 0,01 M HCl, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde getrocknet, eingengt und mit SC (DCM/MeOH 10/1) gereinigt. Das weiße Produkt **121** wurde mit 18 mg (17,42 μmol ; 30 %) erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/5) = 0,34; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,00 (d*d, ³J = 31,1 Hz, ⁴J = 6,5 Hz, 12H, H-1), 1,26 (m, 4H, H-2, H-3), 1,56 (m, 2H, H-2, H-3), 1,92 (m, 16H, H-4), 2,78 (m, 1,5H, H-5), 3,10 (m, 2H, H-5), 3,27 (m, 4H, H-5), 3,56 (m, 23H, H-5, H-6), 4,41 (m, 1,5H, H-5), 5,11 (m, 4H, H-7), 5,67 (m, 1H, H-8), 7,65 (s, 2H, H-9); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 22,3 (C-1), 23,1 (C-1), 24,7 (C-2), 30,1 (C-4), 32,6 (C-4), 33,4 (C-10), 40,1 (C-5), 40,8 (C-5), 42,8 (C-3), 42,8 (C-5), 58,6 (C-7), 58,9 (C-8), 63,5 (C-6), 97,3 (C-11), 122,1 (C-9), 144,2 (C-12), 154,9 (C-13), 165,4 (C-14); [α]_D²³ = 31,7 (c=2,9, CH₂Cl₂); IR: 2959, 2869, 1694, 1649, 1437, 1365, 1233, 1141, 1093, 1040, 943, 896, 801, 751, 662 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₅₀H₇₅N₁₀O₁₄ [M+H]⁺: 1039,5459, gefunden: 1039,5452.

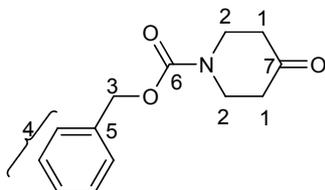
N-(Benzyloxycarbonyl)-4-hydroxypiperidin (123)



5,07 g (49,96 mmol) 4-Hydroxypiperidin wurden in 100 mL tr. DCM gelöst und nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C wurden 8,49 mL (50,00 mmol) Hünig Base zugetropft. Danach wurden 15 mL (50,00 mmol) 50 %iges (Benzyloxy)acetylchlorid (in Toluol) zugetropft. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und dann mit Wasser gequenchet. Es wurde 2x mit 25 mL 0,2 M HCl und 2x mit 20 mL ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Reinigung mit SC (DCM/MeOH 100/4) wurde Verbindung **123** mit 11,52 g (48,96 mmol, 98 %) als farbloses Öl erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/4) = 0,17; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,49 (m, 2H, H-1), 1,86 (m, 2H, H-1), 2,46 (s, 1H, H-2), 3,19 (m, 2H, H-3), 3,86 (m, 3H, H-3, H-4), 5,12 (s, 2H, H-5), 7,35 (m, 5H, H-6); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 33,7 (C-1), 41,1 (C-3), 66,8 (C-5), 66,9 (C-4), 127,5 (C-6), 128,2 (C-6), 136,5 (C-7), 155,0 (C-8).

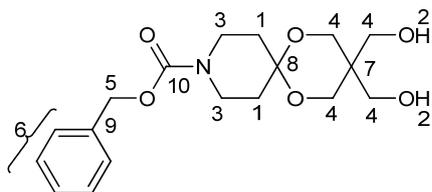
N-(Benzyloxycarbonyl)-4-piperidinon (124)



Für die Oxidation wurden 350 mL tr. DCM vorgelegt und mit Hilfe von Isopropanol und Trockeneis auf -70 °C gekühlt. Langsam wurden 7,5 mL (88,73 mmol) Oxalylchlorid und 8,5 mL (119,86 mmol) tr. DMSO zugetropft und 30 min gerührt. 14,10 g (60 mmol) des Alkohols **123** wurde in 35 mL tr. DCM gelöst und langsam zugetropft. Nach weiteren 30 min wurden 43 mL (297,50 mmol) tr. Et₃N zugetropft. Wieder wurde eine halbe Stunde, diesmal bei RT gerührt. Das entstandene trübe Gemisch wurde 2x mit 20 %iger Weinsäurelösung (1x 150 ml, 1x 75 mL) gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ und Einrotieren am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt durch SC gereinigt. Es wurde **124** als farbloses Öl mit 13,15 g (56,40 mmol, 94 %) erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/2) = 0,26; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2,45 (m, 4H, H-1), 3,79 (m, 4H, H-2), 5,18 (s, 2H, H-3), 7,36 (m, 5H, H-4); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 40,9 (C-1), 43,0 (C-2), 67,5 (C-3), 127,9 (C-4), 128,1 (C-4), 128,5 (C-4), 136,3 (C-5), 155,0 (C-6), 207,0 (C-7).

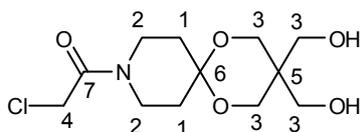
3,3-Bis(hydroxymethyl)-1,5-dioxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-carbonsäurebenzylester (125)



Es wurde ein Gemisch aus Benzol/DMF 3/2 hergestellt. In 180 mL dieses Gemisches wurden 9,70 g (41,61 mmol) **124**, 8,61 g (63,24 mmol) Pentaerythritol und 358 mg (2,01 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Mit einem Wasserabscheider wurde 4 h bei einer Öltemperatur von 120 °C gerührt. Zum Neutralisieren wurden 169 mg (2,01 mmol) NaHCO_3 zugegeben. Die Lösung wurde eingeeengt und nach vollständiger Trocknung im HV durch SC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100/8) gereinigt. Verbindung **125** wurde mit 7,90 g (22,47 mmol, 54 %) als weißer Feststoff erhalten.

R_f (DCM/MeOH 10/1) = 0,38; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,82 (m, 4H, H-1), 2,92 (m, 2H, H-2), 3,51 (m, 4H, H-3), 3,72 (m, 8H, H-4), 5,12 (s, 2H, H-5), 7,34 (m, 5H, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,5 (C-1), 36,6 (C-1), 39,3 (C-3), 40,7 (C-3, C-7), 62,0 (C-4), 64,3 (C-4), 67,1 (C-5), 96,7 (C-8), 127,8 (C-6), 128,4 (C-6), 136,4 (C-9), 155,2 (C-10); Fp = 107-108 °C.

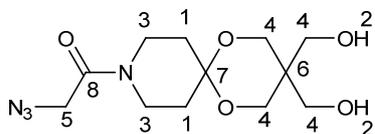
1-[3,3-Bis(hydroxymethyl)-1,5-dioxa-9-azaspiro[5.5]undec-9-yl]-2-chlorethanon (126)



6,59 g (18,75 mmol) **125** wurden in 700 mL tr. THF gelöst und mit 580 mg Pd/C-Katalysator (10 %ige Beladung) versetzt. Der Kolben mit der Lösung wurde evakuiert, unter Wasserstoffatmosphäre gesetzt und über Nacht gerührt. Es entstand ein grauer NS. Die Lösung wurde abermals evakuiert und unter Stickstoffatmosphäre gebracht. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C wurden 4,72 g (21,80 mmol) 4-Nitrophenylchloracetat zugegeben. Es wurde erneut über Nacht gerührt und der entstandene NS über Celite abfiltriert. Nach Einengen konnte das Produkt über SC (DCM/MeOH 100/7) getrennt werden. Es wurden 2,86 g (9,75 mmol, 52 %) des weißen FS **126** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/6) = 0,16; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 1,98 (m, 4H, H-1), 3,63 (m, 8H, H-2, H-3), 3,81 (m, 4H, H-3), 4,30 (s, 2H, H-4); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CD_3OD , ppm): δ 33,0 (C-1), 34,1 (C-1), 39,5 (C-3), 41,8 (C-5), 42,1 (C-4), 44,3 (C-2), 62,9 (C-3), 97,3 (C-4), 167,5 (C-7).

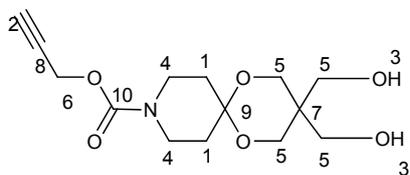
2-Azido-1-[3,3-bis(hydroxymethyl)-1,5-dioxo-9-azaspiro[5.5]undec-9-yl]ethanon
(**127**)



2,85 g (9,72 mmol) **125** wurden in 30 mL tr. DMF gelöst und mit 758 mg (11,66 mmol) NaN_3 versetzt. Es wurde 2 h bei RT gerührt, wobei ein NS ausfiel. Das Gemisch wurde eingengt und an der HV getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit 15 mL ges. NaCl-Lösung versetzt, 3x mit 30 mL DCM gewaschen und anschließend mit MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgte über SC (DCM/MeOH 100/6). Es wurden 2,80 g (9,31 mmol, 96 %) der Verbindung **127** als weißes FS erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/8) = 0,33; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , ppm): δ 1,88 (m, 4H, H-1), 3,30 (m, 1H, H-2), 3,40 (m, 2H, H-3), 3,58 (m, 6H, H-3, H-4), 3,76 (s, 4H, H-4), 4,10 (s, 2H, H-5); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CD_3OD , ppm): δ 33,1 (C-1), 34,0 (C-1), 40,3 (C-6), 40,8 (C-3), 43,0 (C-3), 62,7 (C-4), 97,4 (C-7), 168,1 (C-8).

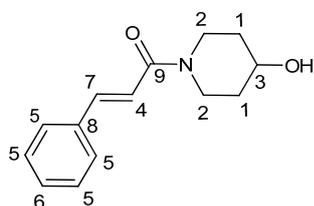
Prop-2-in-1-yl-3,3-bis(hydroxymethyl)-1,5-dioxa-9-azaspiro[5.5]undecan-9-carboxylat (128)



In 100 mL MeOH wurden 3 g (8,08 mmol) der Verbindung **58** und 1,34 g (9,69 mmol) K_2CO_3 gelöst und gerührt. Nach 3 h wurde die Lösung eingengt. Zur Aufarbeitung wurden 40 mL 0,01 M HCl zugegeben. Es wurde zweimal mit 200 mL DCM gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden zusätzlich mit 100 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen der Lösung wurde das Rohprodukt über eine kurze SC (100/5) gereinigt. Es wurden 2,28 g (7,44 mmol, 92 %) **128** in Form eines weißen FS erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/5) = 0,22 ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1,81 (m, 4H, H-1), 2,46 (s, 1H, H-2), 2,76 (s, 2H, H-3), 3,48 (m, 4H, H-4), 3,71 (s, 8H, H-5), 4,67 (s, 2H, H-6); ^{13}C -NMR (75,5 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 32,8 (C-1), 32,8 (C-1), 33,5 (H-4), 39,7 (C-7) , 41,2 (C-4), 53,4 (C-6), 62,5 (C-5), 63,8 (C-5), 64,9 (C-5), 75,0 (C-2), 78,8 (C-8), 97,0 (C-9), 154,73 (C-10); Fp = 106,9°C; IR: 3276, 2962, 2883, 2128, 1706, 1468, 1417, 1356, 1269, 1225, 1137, 1056, 999, 952, 937, 899, 880, 766, 71, 665 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $C_{14}H_{21}NNaO_6$ $[M+Na]^+$: 322,1261, gefunden: 322,1249.

(2E)-1-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (129a)

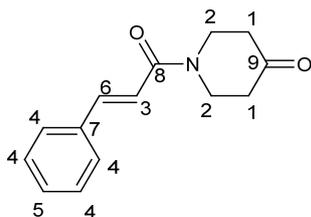


20 mL tr. DCM wurden auf 0 °C gekühlt. Darin wurden 1 g (9,89 mmol) 4-Hydroxypiperidin und 1,73 mL (9,89 mmol) Hünigbase gelöst. Vorsichtig wurden 1,42 mL (9,89 mmol) *t*-Zimtsäurechlorid zugetropft und bei RT über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung folgte mit 10 mL 0,02 M HCl. Nach Phasentrennung wurde erneut mit HCl und im Folgenden zweimal mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Getrocknet wurde mit

MgSO₄. Nach Einengen der Lösung wurde mit SC (DCM/MeOH 100/3) gereinigt. Der zähe weiße FS **129a** wurde mit 2,15 g (9,30 mmol, 94 %) erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/4) = 0,19; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,59 (m, 2H, H-1), 1,92 (m, 2H, H-1), 3,37 (m, 2H, H-2), 4,01 (m, 3H, H-2, H-3), 6,92 (d, ³J = 15,3 Hz, 1H, H-4), 7,35 (m, 3H, H-5, H-6), 7,50 (m, 2H, H-5), 7,67 (d, ³J = 15,3 Hz, 1H, H-7) ; ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 33,9 (C-1), 3,5 (C-2), 43,0 (C-2), 66,4 (C-3), 117,2 (C-5), 127,5 (C-5), 128,6 (C-5), 129,4 (C-6), 135,0 (C-8), 142,4 (C-7), 165,4 (C-9); IR: 3399, 2941, 2867, 1640, 1585, 1495, 1454, 1438, 1363, 1279, 1254, 1216, 1113, 1084, 1021, 972, 758, 701 cm⁻¹; HRMS (EI): berechnet für C₁₄H₁₇O₂N [M]⁺: 231,1259, gefunden: 231,1254.

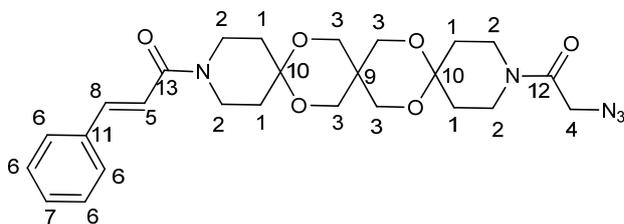
1-[(2E)-3-Phenylprop-2-enoyl]piperidin-4-on (**130a**)



1,6 g (6,90 mmol) **129a** wurden in 140 mL tr. DCM gelöst. Unter Eiskühlung wurden 3,67 g (8,65 mmol) Dess-Martin-Periodinan langsam zugegeben. Nach eineinhalb Stunden Rühren bei RT wurde 7x 200 mL DM-Waschlösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde getrocknet mit MgSO₄ und eingengt. Es folgte eine SC (DCM/MeOH 100/2). Verbindung **130a** wurde mit 1,37 g (5,97 mmol, 86 %) als weißer FS erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/2) = 0,18; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2,52 (m, 4H, H-1), 3,95 (m, 4H, H-2) 6,95 (d, ³J = 15,3 Hz, 1H, H-3), 7,36 (m, 3H, H-4, H-5), 7,53 (m, 2H, H-4), 7,75 (d, ³J = 15,6 Hz, 1H, H-7) ; ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 41,0 (C-1), 44,2 (C-2), 116,3 (C-3), 127,8 (C-4), 128,8 (C-4), 129,8 (C-5), 134,9 (C-7), 143,7 (C-6), 165,7 (C-8), 206,5 (C-10); Fp = 106-108 °C; IR: 2964, 1710, 1640, 1599, 1458, 1438, 1357, 1273, 1258, 1229, 1192, 1093, 977, 765, 682 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₁₄H₁₆O₂N [M+H]⁺: 230,1176, gefunden: 230,1181.

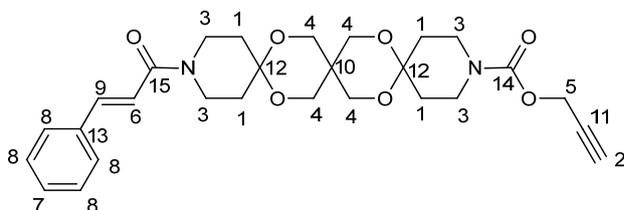
(2E)-1-[15-Azidoacetyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl]-3-phenylprop-2-en-1-on (131a)



191 mg (832,97 μmol) des Ketons **130a** wurden in 25 mL tr. Et₂O suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 33 mg (832,97 μmol) 60 %igem NaH und 106 μL (832,97 μmol) TMSCl wurde eine Stunde bei RT gerührt. Daraufhin wurden 250 mg (832,50 μmol) des Diols **127** und ein Tropfen TMSOTf zugegeben. Am nächsten Tag wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand durch SC (DCM/MeOH 100/2) gereinigt. Es wurden 250 mg (488,69 μmol , 59 %) des weißen FS **131a** erhalten.

R_f(DCM/MeOH 100/3) = 0,16; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,83 (m, 8H, H-1), 3,31 (m, 2H, H-2), 3,68 (m, 14H, H-2, H-3), 3,89 (s, 2H, H-4), 6,88 (d, ³J = 15,3 Hz, 1H, H-5), 7,31 (m, 3H, H-6, H-7), 7,46 (m, 2H, H-6), 7,62 (d, ³J = 15,3 Hz, 1H, H-8); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 31,0 (C-1), 33,0 (C-9), 33,3 (C-1), 38,8 (C-2), 41,6 (C-2), 50,5 (C-4), 63,2 (C-3), 96,5 (C-10), 96,9 (C-10), 117,1 (C-5), 127,5 (C-6), 128,6 (C-6), 129,4 (C-7), 135,1 (C-11), 142,5 (C-8), 165,2 (C-12), 165,3 (C-13); Fp = 80,4-82,8 °C; IR: 2934, 2869, 2105, 1645, 1603, 1438, 1362, 1219, 1165, 1144, 1090, 1060, 1036, 977, 940, 763, 705 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₂₆H₃₄N₅O₆ [M+H]⁺: 512,2504, gefunden: 512,2507.

Prop-2-in-1-yl-15-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro [5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (132a)

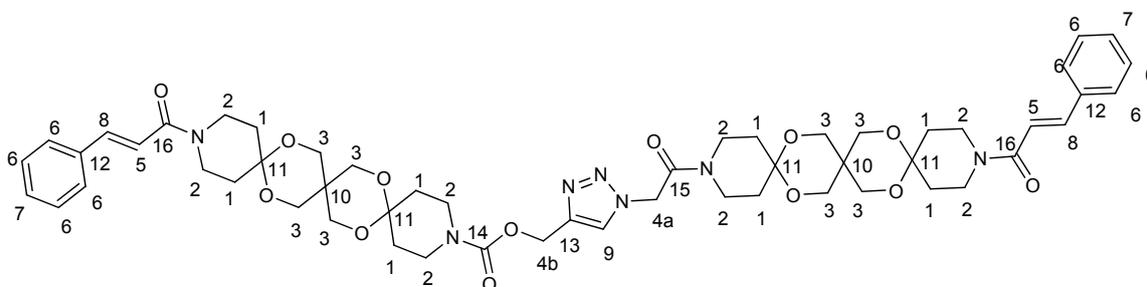


268 mg (1,17 mmol) des Ketons **130a** wurden in 35 mL tr. Et₂O suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 47 mg (1,17 mmol) 60 %igem NaH und 150 μL (1,17 mmol) TMSCl wurde eine Stunde bei RT gerührt. Daraufhin wurden 350 mg (1,17 mmol) des

Diols **128** und ein Tropfen TMSOTf zugegeben. Am nächsten Tag wurde die Lösung eingengt und der Rückstand durch SC (DCM/MeOH 100/2) gereinigt. Es wurden 267 mg (522,91 μmol , 45 %) des weißen FS **132a** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,27; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,84 (m, 8H, H-1), 2,45 (t, 2,4 Hz, 1H, H-2), 3,46 (m, 4H, H-3), 3,72 (m, 12H, H-3, H-4), 4,64 (d, 2,4 Hz, 2H, H-5), 6,88 (d, $^3J = 15,6$ Hz, 1H, H-6), 7,31 (m, 3H, H-7, H-8), 7,5 (m, 2H, H-8), 7,6 (d, $^3J = 15,6$ Hz, 1H, H-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,3 (C-1), 32,6 (C-1), 33,0 (C-10), 40,6 (C-3), 52,8 (C-5), 63,3 (C-4), 74,4 (C-2), 78,4 (C-11), 96,9 (C-12), 117,1 (C-6), 127,6 (C-8), 128,6 (C-8), 129,4 (C-7), 135,1 (C-13), 142,5 (C-9), 154,1 (C-14), 165,3 (C-15); Fp = 83,8-85,0 °C; IR: 3246, 2937, 2869, 1699, 1645, 1604, 1438, 1362, 1231, 1199, 1165, 1094, 1037, 976, 940, 894, 762, 705 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 511,2439, gefunden: 511,2441.

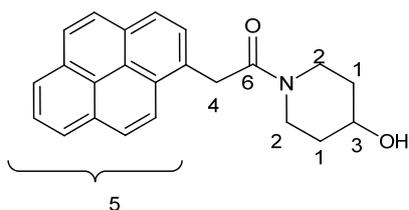
[1-(2-Oxo-2-{15-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15,diazatrispiro[[5.2.2. 5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl}ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]methyl-15-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (133a**)**



200 mg (391,70 μmol) des Azids **131a** und 200 mg (391,70 μmol) des Alkins **132a** wurden in 1,28 mL DCM gelöst. Zusätzlich wurden 54 μL (391,70 μmol) Et_3N und 19 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, am folgenden Tag über Celite abfiltriert und mit 5 mL DCM gespült. Es wurde mit 5 mL 0,02 M HCl und mit 5 mL ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen wurde das Rohprodukt durch SC (DCM/MeOH 100/3) gereinigt. Es wurden 264 mg (258,32 μmol , 66 %) des weißen FS **133a** erhalten.

R_f(DCM/MeOH 100/5) = 0,26; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,82 (m, 16H, H-1), 3,42 (m, 5H, H-2), 3,71 (m, 27H, H-2, H-3), 5,19 (s, 4H, H-4), 6,88 (d, ³J = 15,3 Hz, 2H, H-5), 7,30 (m, 6H, H-6, H-7), 7,45 (m, 4H, H-6), 7,62 (d, ³J = 15,3 Hz, 2H, H-8), 7,76 (s, 1H, H-9); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 31,1 (C-1), 31,7 (C-1), 32,1 (C-1), 32,9 (C-10), 33,6 (C-1), 39,0 (C-2), 40,5 (C-2), 41,9 (C-2), 42,3 (C-2), 50,7 (C-4a), 58,3 (C-4b), 63,2 (C-3), 96,3 (C-11), 96,8 (C-11), 117,1 (C-5), 125,3 (C-9), 127,5 (C-6), 128,6 (C-6), 129,4 (C-7), 135,1 (C-12), 142,5 (C-8), 143,5 (C-13), 154,7 (C-14), 162,9 (C-15), 165,2 (C-16); Fp = 166,8-172 °C; IR: 2962, 2868, 1696, 1645, 1601, 1468, 1438, 1363, 1230, 1199, 1165, 1143, 1090, 976, 939, 895, 763, 706 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₅₄H₆₈N₇O₁₃ [M+H]⁺: 1022,4870, gefunden: 1022,4864; ε (ACN, 274,2 nm) = 50118,723 L/(mol*cm).

1-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)-2-(pyren-1-yl)ethanon (129b)

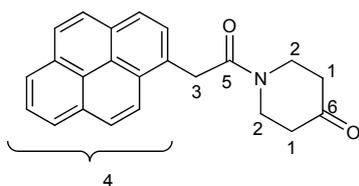


In einer Lösung von 11 mL tr. THF wurden 1,42 g (5,44 mmol) Pyren-1-ylelessigsäure, 500 mg (4,94 mmol) 4-Hydroxypiperidin und 735 mg (5,44 mmol) HOBt gelöst. Nach einer halben Stunde Rühren, wurden 1,12 g (5,44 mmol) zugegeben. Das Gemisch mit dem entstandenen NS wurde über Nacht gerührt. Der Harnstoff wurde abgesaugt und mit EE gewaschen. Die vereinten LM wurden eingengt. Der Rückstand wurde in 13 mL EE aufgenommen und zuerst mit 10 mL 0,01 M HCl, dann mit 10 mL ges. NaHCO₃-Lösung und schließlich mit 10 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde getrocknet und erneut eingengt. Das Rohprodukt konnte über SC (DCM/MeOH 100/3) gereinigt werden und **129b** wurde als FS mit 1,16 g (3,37 mmol, 68 %) erhalten.

R_f(DCM/MeOH 100/3) = 0,12; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,12 (m, 1H, H-1), 1,39 (m, 2H, H-1), 1,69 (m, 2H, H-1), 2,97 (m, 1H, H-2), 3,11 (m, 1H, H-2), 3,60 (m, 2H, H-2, H-3), 4,03 (m, 1H, H-2), 4,28 (s, 2H, H-4), 7,79 (m, 1H, H-5), 7,99 (m, 3H, H-5), 8,09 (m, 5H, H-5); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 33,8 (C-1), 38,6 (C-4), 39,2 (C-2), 43,1 (C-2), 66,5 (C-3), 122,8 (C_{ar}H), 124,6 (C_{ar}), 124,8 (C_{ar}H), 124,9 (C_{ar}), 125,0 (C_{ar}H), 125,2 (C_{ar}H), 125,9 (C_{ar}H), 126,8 (C_{ar}H), 127,1 (C_{ar}H), 127,3 (C_{ar}H), 127,8

(C_{ar}H), 129,0 (C_{ar}), 129,0 (C_{ar}), 130,4 (C_{ar}), 130,7 (C_{ar}), 131,2 (C_{ar}), 169,5 (C-6); Fp = 68-72 °C; IR: 3399, 3040, 2924, 2855, 1619, 1447, 1362, 1329, 1263, 1210, 1181, 1113, 1073, 1022, 977, 930, 845, 756, 710 cm⁻¹; HRMS (EI): berechnet für C₂₃H₂₁O₂N [M]⁺: 343,1572, gefunden: 343,1570.

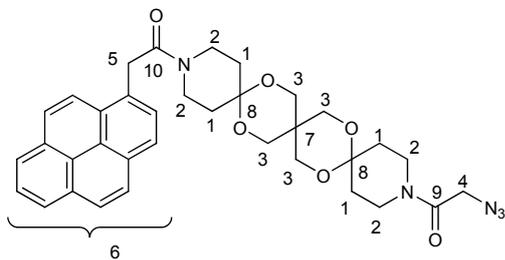
1-(Pyren-1-ylacetyl)piperidin-4-on (130b)



824 mg (2,4 mmol) **129b** wurden in 50 mL tr. DCM gelöst. Unter Eiskühlung wurden 137 mg (3,1 mmol) Dess-Martin-Periodinan langsam zugegeben. Nach einer halben Stunde bildete die sich ein weißer Niederschlag. Nach einer weiteren Stunde bei RT wurde 7x mit doppeltem Volumen an DM-Waschlösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde getrocknet mit MgSO₄ und eingengt. Dann folgte eine SC (DCM/MeOH 100/2). Verbindung **130b** wurde mit 726 mg (2,1 mmol, 89 %) als FS erhalten.

R_f(DCM/MeOH 100/2) = 0,18; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2,02 (t, ³J = 5,9 Hz, 2H, H-1), 2,41 (t, ³J = 6 Hz, 2H, H-1), 3,63 (t, 2H, ³J = 6 Hz, H-2), 3,92 (t, 2H, ³J = 6 Hz, H-2), 4,39 (s, 2H, H-3), 7,84 (m, 1H, H-4), 7,86 (m, 3H, H-4), 8,12 (m, 2H, H-5), 8,17 (m, 3H, H-4); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 38,9 (C-3), 40,7 (C-1), 41,1 (C-2), 44,4 (C-2), 122,6 (C_{ar}H), 124,6 (C_{ar}), 124,8 (C_{ar}H), 125,0 (C_{ar}), 125,1 (C_{ar}H), 125,3 (C_{ar}H), 126,0 (C_{ar}H), 126,7 (C_{ar}H), 127,2 (C_{ar}H), 127,3 (C_{ar}H), 128,1 (C_{ar}H), 128,3 (C_{ar}), 129,0 (C_{ar}), 130,5 (C_{ar}), 130,6 (C_{ar}), 131,2 (C_{ar}), 169,9 (C-5), 206,3 (C-6); Fp = 171-173 °C; IR: 3037, 2955, 1714, 1651, 1438, 1375, 1315, 1270, 1222, 1194, 1085, 980, 849, 834, 749, 710 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₂₃H₂₀O₂N [M+H]⁺: 342,1489, gefunden: 342,1491.

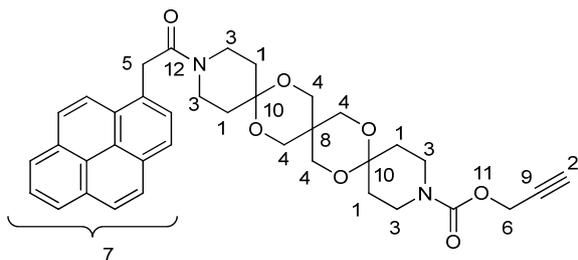
**2-Azido-1-[15-(pyren-1-ylacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro
[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl]ethanon (131b)**



231 mg (675,68 μmol) des Ketons **130b** wurden in 20 mL tr. Et₂O suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 27 mg (675,00 μmol) 60 %igem NaH und 85 μL (675,00 μmol) TMSCl wurde eine Stunde bei RT gerührt. Daraufhin wurden 200 mg (665,98 μmol) des Diols **127** und ein Tropfen TMSOTf zugegeben. Am nächsten Tag wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand durch SC (DCM/MeOH 100/2) gereinigt. Es wurden 258 mg (413,66 μmol , 62 %) des weißen FS **131b** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,21; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,49 (m, 2H, H-1), 1,79 (m, 6H, H-1), 3,19 (m, 2H, H-2), 3,39 (m, 2H, H-2), 3,59 (m, 12H, H-2, H-3), 3,83 (s, 2H, H-4) 4,35 (s, 2H, H-5); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 31,0 (C-1), 31,4 (C-1), 31,4 (C-1), 32,9 (C-7), 33,1 (C-2), 38,6 (C-5), 38,7 (C-2), 41,5 (C-2), 42,6 (C-2), 50,5 (C-4), 63,1 (C-3), 96,4 (C-8), 96,7 (C-8), 122,7 (C_{ar}H), 124,6 (C_{ar}), 124,8 (C_{ar}H), 124,9 (C_{ar}), 125,0 (C_{ar}H), 125,1 (C_{ar}H), 125,9 (C_{ar}H), 126,7 (C_{ar}H), 127,0 (C_{ar}H), 127,2 (C_{ar}H), 127,8 (C_{ar}H), 128,9 (C_{ar}), 128,9 (C_{ar}), 130,3 (C_{ar}), 130,6 (C_{ar}), 131,2 (C_{ar}), 165,2 (C-9), 169,3 (C-10); Fp = 110 °C; IR: 2867, 2104, 1645, 1440, 1362, 1245, 1221, 1165, 1144, 1090, 1036, 940, 908, 888, 847, 796, 711 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₃₅H₃₈N₅O₆ [M+H]⁺: 624,2817, gefunden: 624,2815.

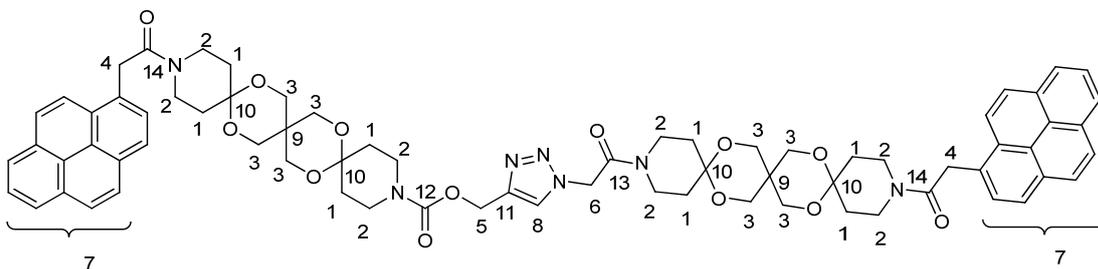
**Prop-2-in-1-yl-15-(pyren-1-ylacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro
[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (132b)**



227 mg (666,86 μmol) des Ketons **130b** wurden in 20 mL tr. Et₂O suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 27 mg (675,00 μmol) 60 %igem NaH und 85 μL (675,00 μmol) TMSCl wurde eine Stunde bei RT gerührt. Daraufhin wurden 200 mg (668,23 μmol) des Diols **128** und ein Tropfen TMSOTf zugegeben. Am nächsten Tag wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand durch SC (DCM/MeOH 100/3) gereinigt. Es wurden 192 mg (308,33 μmol , 46 %) des weißen FS **132b** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,27; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,47 (m, 2H, H-1), 1,76 (m, 6H, H-1), 2,47 (t, ³J = 2,6 Hz, 1H, H-2), 3,46 (m, 7H, H-3), 3,61 (m, 9H, H-3, H-4), 4,35 (s, 2H, H-5), 4,69 (d, ³J = 2,4 Hz, 2H, H-6); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 31,4 (C-1), 32,9 (C-8), 32,9 (C-1), 38,7 (C-5), 40,6 (C-3), 42,6 (C-3), 52,8 (C-6), 63,2 (C-4), 74,4 (C-2), 78,4 (C-9), 96,7 (C-10), 122,7 (C_{ar}H), 124,6 (C_{ar}), 124,8 (C_{ar}H), 124,9 (C_{ar}), 125,0 (C_{ar}H), 125,1 (C_{ar}H), 125,9 (C_{ar}H), 126,6 (C_{ar}H), 127,0 (C_{ar}H), 127,3 (C_{ar}H), 127,8 (C_{ar}H), 128,9 (2C_{ar}), 130,3 (C_{ar}), 130,6 (C_{ar}), 131,2 (C_{ar}), 154,1 (C-11), 169,3 (C-12); Fp = 115-116 °C; IR: 3249, 2934, 2868, 1702, 1640, 1438, 1361, 1230, 1093, 940, 890, 846, 760, 711 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₃₇H₃₉N₂O₇ [M+H]⁺: 623,2752, gefunden: 623,2753.

(1-{2-Oxo-2-[15-(pyren-1-ylacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl]ethyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-15-(pyren-1-ylacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (133b)

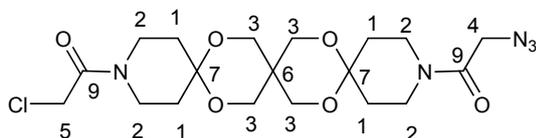


150 mg (240,90 μmol) des Azids **131b** und 150 mg (240,90 μmol) des Alkins **132b** wurden in 682 μL DCM gelöst. Zusätzlich wurden 33 μL (240,90 μmol) Et₃N und 12 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt, am folgenden Tag über Celite abfiltriert und mit DCM gespült. Es wurde mit 0,02 M HCl und mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen wurde das

Rohprodukt durch SC (DCM/MeOH 100/3) gereinigt. Es wurden 144 mg (115,53 μmol , 48 %) des weißen FS **133b** erhalten.

R_f (DCM:MeOH 100:5) = 0,27; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,48 (m, 4H, H-1), 1,72 (m, 12H, H-1), 3,58 (m, 32H, H-2, H-3), 4,32 (s, 4H, H-4), 5,03 (s, 2H, H-5), 5,21 (s, 2H, H-6), 7,71 (m, 1H, H-7), 7,82 (m, 2H, H-7, H-8), 7,99 (m, 6H, H-7), 8,12 (m, 10H, H-7); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,0 (C-1), 31,3 (C-1), 31,5 (C-1), 32,0 (C-1), 32,6 (C-9), 38,4 (C-4), 38,8 (C-2), 40,4 (C-2), 42,5 (C-2), 50,5 (C-5), 58,2 (C-6), 63,0 (C-3), 96,1 (C-10), 96,6 (C-10), 122,6 (C_{arH}), 124,4 (C_{ar}), 124,7 (C_{arH}), 124,7 (C_{ar}), 124,9 (C_{arH}), 125,0 (C_{arH}), 125,3 (C-8), 125,8 (C_{arH}), 126,6 (C_{arH}), 126,9 (C_{arH}), 127,2 (C_{arH}), 127,7 (C_{arH}), 128,8 (C_{ar}), 128,9 (C_{ar}), 130,1 (C_{ar}), 130,5 (C_{ar}), 131,0 (C_{ar}), 143,3 (C-11), 154,6 (C-12), 162,8 (C-13), 169,2 (C-14); Fp = 199,8-210 $^\circ\text{C}$; IR: 3041, 2962, 2868, 1696, 1644, 1467, 1439, 1362, 1233, 1198, 1165, 1143, 1093, 1037, 940, 890, 847, 797, 730, 711, 650 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{72}\text{H}_{76}\text{N}_7\text{O}_{13}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1246,5496, gefunden: 1246,5496; ϵ (MeOH, 341,4 nm) = 89125,094 L/(mol*cm).

2-Azido-1-[15-(chloracetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-yl]ethanon (**131c**)

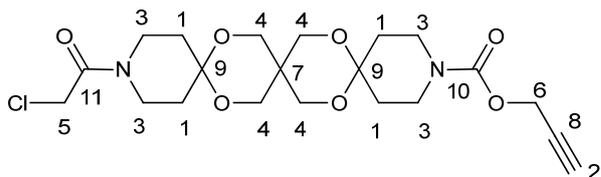


1,17 g (6,66 mmol) des Ketons **87** wurden in 200 mL tr. Et_2O suspendiert und auf 0 $^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe von 266 mg (6,66 mmol) 60 %igem NaH und 850 μL (6,66 μmol) TMSCl wurde eine Stunde bei RT gerührt. Daraufhin wurden 2,00 g (6,66 mmol) des Diols **127** und ein Tropfen TMSOTf zugegeben. Am nächsten Tag wurde die Lösung eingengt und der Rückstand durch SC (DCM/MeOH 100/2) gereinigt. Es wurden 1,43 g (3,12 mmol, 47 %) des weißen FS **131c** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,18; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,83 (m, 8H, H-1), 3,35 (m, 2H, H-2), 3,47 (m, 2H, H-2), 3,58 (m, 4H, H-2), 3,69 (m, 4H, H-3), 3,76 (m, 4H, H-3), 3,91 (s, 2H, H-4), 4,04 (s, 2H, H-5); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,0 (C-1), 31,1 (C-1), 33,0 (C-6), 33,2 (C-1), 33,4 (C-1), 38,8 (C-2), 38,9 (C-2), 40,9 (C-5), 41,7 (C-2), 42,9 (C-2), 50,6 (C-4), 63,3 (C-3), 96,6 (C-7), 164,8 (C-9), 165,3 (C-9); Fp = 160 $^\circ\text{C}$; IR: 2966, 2871, 2106, 1649, 1443, 1363, 1266, 1223, 1198, 1165, 1147, 1091,

1036, 940, 887, 793 729 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 458,1801, gefunden: 458,1798.

Prop-2-in-1-yl-15-(chloracetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (132c)



763 mg (4,35 mmol) des Ketons **87** wurden in 130 mL tr. Et_2O suspendiert und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe von 174 mg (4,35 mmol) 60 %igem NaH und 555 μL (4,35 mmol) TMSCl wurde 45 min bei RT gerührt. Daraufhin wurden 1,3 g (4,34 mmol) des Diols **128** und ein Tropfen TMSOTf zugegeben. Am nächsten Tag wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand durch SC (DCM/MeOH 100/2) gereinigt. Es wurden 1,20 g (2,63 mmol, 60 %) des weißen FS **132c** erhalten.

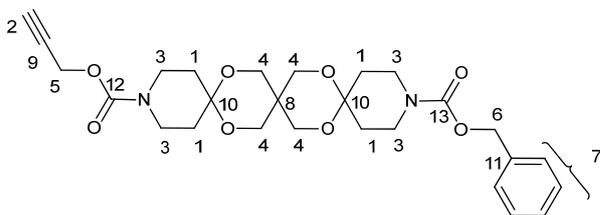
R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,26; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,79 (m, 8H, H-1), 2,44 (t, $^3J = 2,1$ Hz, 1H, H-2) 3,47 (m, 6H, H-3), 3,58 (m, 2H, H-3), 3,72 (m, 8H, H-4), 4,04 (s, 2H, H-5), 4,65 (d, $^3J = 2,1$ Hz, 2H, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,07 (C-1), 33,01 (C-7), 33,25 (C-1), 38,9 (C-3), 40,7 (C-3), 40,9 (C-5), 43,0 (C-3), 52,8 (C-6), 63,2 (C-4), 74,4 (C-2), 78,4 (C-8), 96,8 (C-9), 154,1 (C-10), 164,8 (C-11); Fp = 53-55 $^\circ\text{C}$; IR: 3289, 2966, 2869, 1700, 1649, 1469, 1439, 1363, 1275, 1231, 1199, 1166, 1143, 1094, 1036, 940, 888, 788 762, 730, 656 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457,1736, gefunden: 457,1744.

(1-{2-[15-(Chloracetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl]-2-oxoethyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-

und der Rückstand durch SC (DCM/MeOH 100/3) gereinigt. Es wurden 821 mg (1,59 mmol, 43 %) des weißen FS **131d** erhalten.

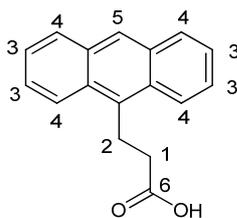
R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,26; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,81 (m, 8H, H-1), 3,35 (m, 2H, H-2), 3,51 (m, 4H, H-2), 3,63 (m, 2H, H-2), 3,74 (m, 8H, H-3), 3,92 (s, 2H, H-3), 5,11 (s, 2H, H-5), 7,34 (m, 5H, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,0 (C-1), 33,1 (C-7), 33,6 (C-1), 38,9 (C-2), 40,6 (C-2), 41,8 (C-2), 50,7 (C-4), 63,4 (C-3), 67,1 (C-5), 96,6 (C-8), 97,0 (C-8), 127,8 (C-6), 128,0 (C-6), 128,4 (C-6), 136,7 (C-9), 155,1 (C-10), 165,4 (C-11); Fp = 45 °C; IR: 2963, 2871, 2104, 1700, 1657, 1468, 1427, 1363, 1271, 1231, 1165, 1142, 1096, 1037, 940, 887, 795, 763, 732 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 516,2458, gefunden: 516,2445.

Benzyl-prop-2-in-a-yl-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3,15-dicarboxylat (**132d**)



1,26 g (5,38 mmol) des Ketons **124** wurden in 160 mL tr. Et_2O suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 136 mg (5,38 mmol) 60 %igem NaH und 688 μL (5,38 mmol) TMSCl wurde eine Stunde bei RT gerührt. Daraufhin wurden 1,61 g (5,38 mmol) des Diols **128** und ein Tropfen TMSOTf zugegeben. Am nächsten Tag wurde die Lösung eingengt und der Rückstand durch SC (DCM/MeOH 100/3) gereinigt. Es wurden 2,11 g (3,60 mmol, 67 %) des weißen FS **132d** erhalten.

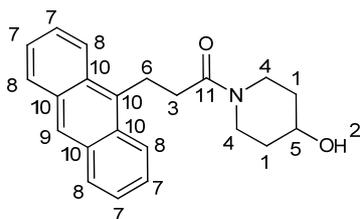
R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,32; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,80 (m, 8H, H-1), 2,45 (t, 2,4 Hz, 1H, H-2), 3,50 (m, 8H, H-3), 3,73 (m, 8H, H-4), 4,68 (d, 2,4 Hz, 2H, H-5), 5,11 (s, 2H, H-6), 7,33 (m, 5H, H-7); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,3 (C-1), 33,1 (C-8), 40,6 (C-3), 52,9 (C-5), 63,3 (C-4), 67,1 (C-6), 74,4 (C-2), 78,5 (C-9), 96,9 (C-10), 127,8 (C-7), 127,8 (C-7), 128,4 (C-7), 136,7 (C-11), 154,2 (C-12), 155,1 (C-13); Fp = 47-83 °C; IR: 2940, 2870, 1700, 1469, 1439, 1362, 1276, 1232, 1166, 1136, 1097, 1038, 940, 891, 698 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 515,2393, gefunden: 515,2376.



3,68 g (17,84 mmol) Anthracen-9-carbaldehyd wurden in 125 mL Ameisensäure (86 %)/tr. Et₃N (2/5) erhitzt auf 120 °C (Ölbadtemperatur). Als die Temperatur erreicht war, wurden 2,83 g (19,63 mmol) Meldrumsäure in die heiße Lösung gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gekocht und am nächsten Tag auf 356 mL Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und über Nacht an der Vakuumpumpe getrocknet. Es wurde mit 200 mL Wasser und 700 mg NaH versetzt. Gewaschen wurde 1x mit EE. Daraufhin wurde mit 10 mL HCl angesäuert und das Produkt mit EE extrahiert. Nach Einengen wurden 3,11 g (12,44 mmol, 70 %) des FS **134** erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2,87 (t, ³J = 8,5 Hz, 2H, H-1), 4,01 (t, ³J = 8,5 Hz, 2H, H-2) 7,51 (m, 4H, H-3), 8,05 (d, ³J = 8,4 Hz, 2H, H-4), 8,30 (d, ³J = 8,7 Hz, 2H, H-4), 8,40 (s, 1H, H-5); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 23,0 (C-1), 35,0 (C-2), 123,7 (CH-Ar), 125,0 (CH-Ar), 126,0 (CH-Ar), 126,5 (C-Ar), 129,4 (CH-Ar), 129,5 (C-Ar), 131,6 (C-Ar), 131,9 (C-Ar), 178,6 (C-6).

3-(Anthracen-9-yl)-1-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propan-1-on (135)

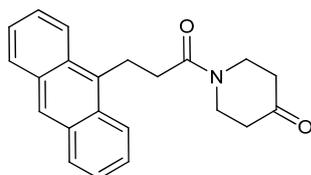


In einer Lösung von 23 mL tr. DMF wurden 2,50 g (9,99 mmol) 3-(Anthracen-9-yl)propansäure **134**, 1,00 g (9,99 mmol) 4-Hydroxypiperidin und 1,48 g (10,99 mmol) HOBt gelöst. Nach einer halben Stunde Rühren, wurden 2,27 g (10,99 mmol) DCC zugegeben. Das Gemisch mit dem entstandenen Niederschlag wurde über Nacht gerührt. Der Harnstoff wurde abgesaugt und mit 30 mL EE gewaschen. Die vereinten LM wurden abrotiert und zur Restrockne im HV getrocknet. Der Rückstand wurde in 30 mL EE aufgenommen und zuerst mit 20 mL 0,01 M HCl, dann mit 23 mL ges. NaHCO₃-Lösung und schließlich mit 23 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde getrocknet und erneut

eingengt. Das Rohprodukt konnte über SC (DCM/MeOH 100/3) gereinigt werden und **135** wurde als FS mit 2,11 g (6,60 mmol, 62 %) erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/4) = 0,1; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,11 (m, 1H, H-1), 1,45 (m, 2H, H-1), 1,75 (m, 1H, H-1), 2,47 (s, 1H, H-2), 2,78 (t, $^3J = 8,0$ Hz, 2H, H-3), 2,85 (m, 1H, H-4), 3,16 (m, 1H, H-4), 3,35 (m, 1H, H-4), 3,77 (m, 1H, H-5), 3,98 (t, $^3J = 8,1$ Hz, 2H, H-6), 4,06 (m, 1H, H-6), 7,47 (m, 4H, H-7), 7,98 (m, 2H, H-8), 8,27 (m, 2H, H-8), 8,31 (s, 1H, H-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 23,4 (C-6), 33,6 (C-1), 33,8 (C-4), 34,0 (C-1), 38,9 (C-2), 42,6 (C-2), 66,6 (C-5), 123,9 (C-8), 124,8 (C-7), 125,8 (C-7), 126,0 (C-9), 129,1 (C-8), 129,4 (C_{ar}), 131,4 (C_{ar}), 133,2 (C_{ar}) 170,7 (C-11); Fp = 59,0-61,3 °C; IR: 3436, 2941, 2924, 1620, 1329, 1263, 1076, 884, 840, 782, 732 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333,1729, gefunden: 333,1719.

1-[3-{Anthracen-9-yl}propanoyl]piperidin-4-on (**136**)



a) Für die Swern-Oxidation wurden 32 mL tr. DCM vorgelegt und mit Hilfe von Isopropanol und Trockeneis auf -70 °C gekühlt. Langsam wurden 690 μL (8,1 mmol) Oxalylchlorid und 770 μL (10,80 mmol) tr. DMSO zugetropft und 30 min gerührt. 1,8 g (5,40 mmol) des Alkohols **135** wurden in 3,2 mL tr. DCM gelöst und langsam zugetropft. Nach weiteren 30 min wurden 3,9 mL (26,99 mmol) tr. Et_3N zugetropft. Wieder wurde eine halbe Stunde, diesmal bei RT gerührt. Das entstandene trübe Gemisch wurde 2x mit 20 %iger Weinsäurelösung (1x 14 mL, 1x 7 mL) gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO_4 und Einrotieren am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt durch SC (DCM/MeOH 100/2) gereinigt. Es wurde **136** mit 5 mg (15,69 mmol, 0,3 %) erhalten.

b) 200 mg (560 μmol) **135** wurden in 12 mL tr. DCM gelöst. Unter Eiskühlung wurden 305 mg (720 μmol) Dess-Martin-Periodinan langsam zugegeben. Nach zwei Stunden bei RT wurde 8x mit 20 mL DM-Waschlösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde getrocknet mit MgSO_4 und eingengt. Dann folgte eine SC (DCM/MeOH 100/2). Verbindung **136** konnte nicht erhalten werden. Der DC konnte zwar entnommen

werden, dass das gesammte Edukt verbraucht wurde, aber keine der gewonnenen Fraktionen konnte dem gewünschten Produkt zugeordnet werden.

c) 100 mg (0,3 mmol) **135** wurden in 2 mL tr. DCM gelöst. Unter Eiskühlung wurden 339 mg (0,9 mmol) Pyridiniumdichromat (PDC) langsam zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei RT wurde das dunkelgrüne Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert und eingengt. Dann folgte eine SC (DCM/MeOH 100/1). Verbindung **136** konnte nicht erhalten werden. Es wurden 2 Fraktionen erhalten, die dem oxidierten Anthracen zugeordnet werden konnten (¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,32 (m, 4H), 7,8 (m, 4H); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 183,15 (Ar-C=O)).

d) 100 mg (0,3 mmol) **135** wurden in 7 mL tr. DCM gelöst. Unter Eiskühlung wurden 130 mg (0,6 mmol) Pyridiniumchlorochromat (PCC) langsam zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei RT wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgel filtriert, 4x mit 0,1 M HCl, zweimal mit Wasser, einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde getrocknet mit MgSO₄ und eingengt. Dann folgte eine SC (DCM/MeOH 100/2). Verbindung **136** konnte nicht erhalten werden. Es wurden 2 Fraktionen erhalten, die dem oxidierten Anthracen zugeordnet werden konnten (siehe c).

e) 100 mg (0,3 mmol) **135** wurden in 3 mL Aceton gelöst und mit 123 mg (0,5 mmol) Aluminium-tert-butanolat in 6 mL Toluol versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Erkalten der Lösung wurde einmal mit 10 mL Wasser gewaschen. Da die Waschflüssigkeit neutral war, wurde die org. Phase getrocknet und eingengt. Dann folgte eine SC (DCM/MeOH 100/2). Verbindung **136** konnte verunreinigt mit 28,9 mg erhalten werden.

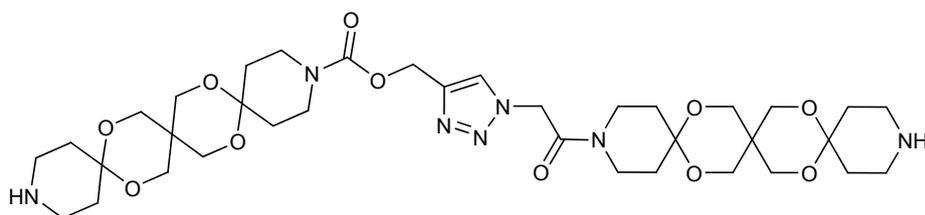
f) 350 mg (1,05 mmol) **135** wurden in 5 mL Aceton gelöst und mit einer Spatelspitze (η^5 -Ph₄C₄COH)Ru(CO)₂Cl versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Erkalten der Lösung wurde eingengt. Durch DC konnte kein Umsatz erkannt werden und nur Edukt detektiert werden.

g) 100 mg (300 μ mol) **135** wurden in einem Gemisch aus 3 mL tr. DMSO und 3 mL tr. Ac₂O gelöst und über Nacht gerührt. Am folgenden Tag wurde eingengt. Dann folgte eine SC (Hex/EE 1/2). Das Edukt wurde vollständig umgesetzt und Verbindung **136** wurde unrein mit 66 mg erhalten.

h) 90 mg (270 μ mol) **135** wurden in 4 mL tr. DMSO und mit 51 μ L EE umgesetzt. Am folgenden Tag wurde eingengt. Dann folgte eine SC (Hex/EE 1/1). Verbindung **136** wurde unrein mit 17 mg erhalten.

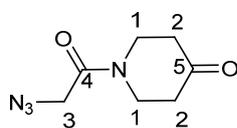
R_f (DCM/MeOH 100/5) = 0,3; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1,76 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 8,01 (m, 2H), 8,31 (m, 2H), 8,38 (s, 1H); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): 24,0, 34,2, 41,2, 44,4, 124,4-133,3, 171,8, 207,0; IR: 2966, 2908, 2106, 1716, 1657, 1448, 1426, 1264, 1225, 1133, 1101, 1052, 981, 899, 796 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₇H₁₁N₄O₂ [M+H]⁺: 183,0877, gefunden: 183,0877.

{1-[2-Oxo-2-(7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl}ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (143)



100 mg (18,75 mmol) **133d** wurden in 4 mL tr. THF gelöst und mit einer Spatelspitze Pd/C-Katalysator (10 %ige Beladung) versetzt. Der Kolben mit der Lösung wurde evakuiert, unter Wasserstoffatmosphäre gesetzt und über Nacht gerührt. Es entstand ein grauer NS. Nach Einrotieren wurde per DC nur geringer Umsatz detektiert, der nicht reproduziert werden konnte.

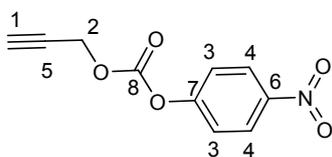
1-(Azidoacetyl)piperidin-4-on (144)



1,95 g (11,11 mmol) **87** wurden in 35 mL tr. DMF gelöst und mit 795 mg (12,23 mmol) NaN₃ versetzt. Es wurde über Nacht bei RT gerührt, wobei ein NS ausfiel. Das Gemisch wurde eingengt und an der HV getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit 17 mL Wasser versetzt, 3x mit 35 mL DCM gewaschen und anschließend mit MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung erfolgte über SC (DCM/MeOH 100/2). Es wurden 1,78 g (9,77 mmol, 88 %) der Verbindung **144** als Öl erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/4) = 0,29; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2,48 (m, 4H, H-1), 3,66 (m, 2H, H-2), 3,87 (m, 2H, H-2), 4,01 (s, 2H, H-3); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): 40,5 (C-1), 40,7 (C-1), 41,1 (C-2), 43,4 (C-2), 47,6 (C-3), 166,0 (C-4), 205,7 (C-9); IR: 2966, 2908, 2106, 1716, 1657, 1448, 1426, 1264, 1225, 1133, 1101, 1052, 981, 899, 796 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 183,0877, gefunden: 183,0877.

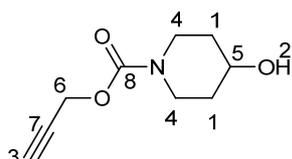
4-Nitrophenyl-prop-2-in-1-ylcarbonat (145)



3,00 g (53,51 mmol) Propargylalkohol wurden in 300 mL tr. DCM gelöst. unter Eiskühlung wurden 10,8 g (53,51 mmol) 4-Nitrophenylchloroformiat zugegeben. Nachdem über Nacht bei RT gerührt wurde, wurde erneut gekühlt und mit 50 mL 1 M HCl gequench. Nach Phasentrennung wurde noch einmal mit 100 mL DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde über SC (DCM/Hexan 1/2) gereinigt und **145** wurde mit 5,42 g (24,52 mmol, 46 %) erhalten.

R_f (DCM/Hexan 1/2) = 0,19; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- d_6 , ppm): δ 3,24 (t, $^3J = 2,55$ Hz, 1H, H-1), 4,97 (d, $^3J = 2,4$ Hz, 2H, H-2), 7,59 (d, $^3J = 9$ Hz, 2H, H-3), 8,37 (d, $^3J = 9,3$ Hz, 2H, H-4); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, Aceton- d_6 , ppm): δ 58,2 (C-2), 78,6 (C-1), 79,0 (C-5), 124,1 (C-3), 127,1 (C-4), 147,6 (C-6), 153,8 (C-7), 157,5 (C-8).

Prop-2-in-1-yl-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (146)

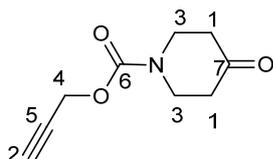


2,40 g (23,72 mmol) 4-Hydroxypiperidin wurden in 350 mL tr. DCM gelöst und mittels Eisbad gekühlt. Dazu wurden 5,30 g (23,97 mmol) **145** gegeben. Nachdem das Gemisch über Nacht gerührt wurde, wurde das Gemisch eingengt. Kurz vor vollständiger Trockne

wurde das ausgefallene PNP über Celite abfiltriert und die restliche Lösung eingengt. Das gelbe Rohöl wurde mittels SC (DCM/MeOH 100/2) gereinigt, so dass 3,50 g (19,1 mmol, 81 %) **146** als farbloses Öl erhalten wurden.

R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,19; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,48 (m, 2H, H-1), 1,80 (m, 2H, H-1), 2,28 (s, 1H, H-2), 2,45 (t, $^3J = 2,55$ Hz, 1H, H-3), 3,12 (m, 2H, H-4), 3,83 (m, 3H, H-4, H-5), 4,66 (d, $^3J = 2,40$ Hz, 2H, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 33,8 (C-1), 41,3 (C-4), 52,9 (C-6), 67,0 (C-4), 74,4 (C-3), 78,4 (C-7), 154,3 (C-8); IR: 3431, 3291, 2946, 2870, 2124, 1698, 1439, 1353, 1270, 1224, 1128, 1079, 1025, 936, 763, 664 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 184,0968, gefunden: 184,0967.

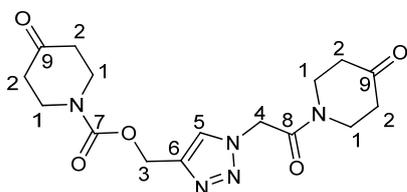
Prop-2-in-1-yl-4-oxopiperidin-1-carboxylat (**147**)



3,43 g (18,72 mmol) **146** wurden in 375 mL tr. DCM gelöst. Unter Eiskühlung wurden 9,53 g (22,47 mmol) Dess-Martin-Periodinan langsam zugegeben. Nach einer halben Stunde bildete sich ein weißer NS. Nach weiteren eineinhalb Stunden Rühren bei RT wurde 8x mit insgesamt 1 L DM-Waschlösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Es wurde getrocknet mit MgSO_4 und eingengt. Es folgte eine SC (DCM/MeOH 100/1). Verbindung **147** wurde mit 2,94 g (16,22 mmol, 87 %) als leicht gelblicher FS erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/2) = 0,33; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2,47 (m, 5H, H-1, H-2), 3,77 (t, $^3J = 6,3$ Hz, 4H, H-3), 4,73 (d, $^3J = 2,4$ Hz, 2H, H-4); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 40,9 (C-1), 43,1 (C-1), 53,3 (C-4), 74,8 (C-2), 78,1 (C-5), 154,2 (C-6), 206,7 (C-7); IR: 3240, 2924, 2907, 2118, 1688, 1443, 1357, 1319, 1277, 1239, 1118, 1011, 913, 765 680 cm^{-1} ; HRMS (EI): berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{N}$ $[\text{M}]^+$: 181,0739, gefunden: 181,0736.

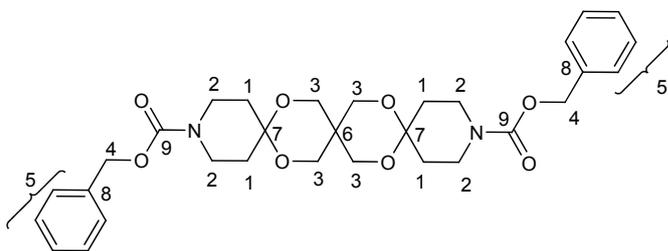
{1-[2-Oxo-2-(4-oxopiperidin-1-yl)ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat (148)



1,60 g (8,83 mmol) **147** und 1,69 g (9,27 mmol) **144** wurden in 17,7 mL DCM gelöst. Es wurden 1,22 mL (8,80 mmol) Et₃N und 437 mg Cu/C-Katalysator (1,01 mmol/g) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und am folgenden Tag eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufarbeitung auf Kieselgel gezogen und durch SC (DCM/MeOH 100/5) gereinigt. Es wurden 2,19 g (6,03 mmol, 68 %) des weißen FS **148** erhalten.

R_f(DCM/MeOH 100/5) = 0,24; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 2,39 (m, 6H, H-1), 2,53 (m, 2H, H-1), 3,68 (m, 4H, H-2), 3,81 (m, 4H, H-2), 5,20 (s, 2H, H-3), 5,59 (s, 2H, H-4), 8,08 (s, 1H, H-5); ¹³C-NMR (75,5 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 39,8 (C-1), 40,1 (C-1), 40,2 (C-2), 42,1 (C-2), 50,6 (C-4), 58,3 (C-3), 126,2 (C-5), 142,1 (C-6), 154,3 (C-7), 164,5 (C-8), 206,9 (C-9); F_p = 181,8-184,2 °C; IR: 3139, 2951, 2912, 1714, 1690, 1660, 1468, 1442, 1409, 1316, 1273, 1238, 1220, 1114, 1053, 991, 819 cm⁻¹; HRMS (EI): berechnet für C₁₆H₂₁N₅O₅ [M]⁺: 363,1543, gefunden: 363,1545.

7,11,18,21-Tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]henocisan-3,15-dicarbonsäuredibenzylester (151)

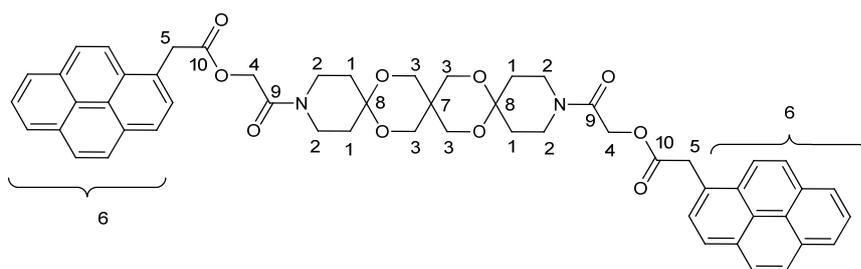


155 mg (427 μmol) des Diketons **148** wurden in 15 mL eines Gemisches aus iPrOH/Et₂O/DCM (1/4/1) suspendiert. Daraufhin wurde die Lösung mit einem Eisbad gekühlt und 17 mg (427 μmol) 60 %iges NaH zugegeben. Zusätzlich wurden 55 μL (427 μmol) TMSCl zugetropft. Das Gemisch wurde 40 min gerührt bevor 150 mg (427 μmol) des Diols **125** zugegeben wurden. Ein Tropfen TMSOTf wurde als

Katalysator zugetropft. Die Lösung wurde am nächsten Tag eingeeengt und durch SC (DCM/MeOH 100/8) getrennt. Verbindung **151** wurde mit 60 mg (107 μmol , 25 %) als weißer FS erhalten.

R_f (DCM/MeOH 10/1) = 0,71; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,80 (m, 8H, H-1), 3,50 (m, 8H, H-2), 3,72 (m, 8H, H-3), 5,11 (s, 4H, H-4), 7,33 (m, 10H, H-5); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): 31,6 (C-1), 32,6 (C-1), 33,0 (C-6), 40,6 (C-2), 63,3 (C-3), 67,1 (C-4), 96,9 (C-7), 127,8 (C-5), 127,9 (C-5), 128,4 (C-5), 136,7 (C-8), 155,1 (C-9); Fp = 129-131 $^\circ\text{C}$; IR: 2932, 2858, 1694, 1466, 1420, 1357, 1336, 1248, 1228, 1170, 1138, 1099, 1061, 1035, 698 cm^{-1} ; EA: berechnet: C 65,71 %, H 6,76 %, N 4,94 %, gemessen: C 65,96 %, H 6,74 %, N 4,835 %.

7,11,18,21-Tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-15-diylbis-2-oxoethan-2,1-diylbis(pyren-1-ylacetat) (154**)**



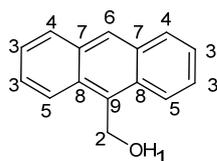
a) 12 mg (86 μmol) K_2CO_3 und 46 mg (177 μmol) Pyren-1-yllessigsäure wurden in 3 mL Wasser gelöst. Nachdem über Nacht bei RT gerührt wurde, wurde die Lösung eingeeengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wurde in 3 mL tr. ACN aufgenommen und im Ultraschallbad angelöst. Unter Stickstoff wurden 40 mg (89 μmol) **89** zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und am nächsten Tag ohne weitere Aufarbeitung eingeeengt. Nach Aufreinigung des Rohproduktes durch SC (DCM/MeOH 100/3) konnte keine signifikante Menge an **154** erhalten werden.

b) 18 mg (177 μmol) KHCO_3 und 46 mg (177 μmol) Pyren-1-yllessigsäure wurden in 3 mL Wasser aufgelöst. Nachdem über Nacht bei RT gerührt wurde, wurde die Lösung eingeeengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wurde in 3 mL tr. ACN aufgenommen und im Ultraschallbad angelöst. Unter Stickstoff wurden 40 mg (89 μmol) **89** zugegeben. Das Gemisch wurde bei über Nacht gerührt und am nächsten Tag ohne weitere Aufarbeitung eingeeengt. Nach Aufreinigung des Rohproduktes durch SC (DCM/MeOH 100/3) konnte keine signifikante Menge an **154** erhalten werden.

c) 18 mg (265 μmol) 85 %iges KOH und 69 mg (265 μmol) Pyren-1-yllessigsäure wurden in 3 mL Wasser aufgelöst. Nachdem über Nacht bei RT gerührt wurde, wurde die Lösung eingengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wurde in 3 mL tr. ACN aufgenommen und im Ultraschallbad angelöst. Unter Stickstoff wurden 43,7 mg (89 μmol) **89** zugegeben. Das Gemisch wurde zuerst über Nacht bei RT gerührt. Da der Umsatz nicht ganz vollständig war, wurde dann bei 90 °C Ölbad unter Rückfluss über Nacht gerührt und am nächsten Tag ohne weitere Aufarbeitung eingengt. Nach Aufreinigung des Rohproduktes durch SC (DCM/MeOH 100/3) wurden 73 mg (81 μmol , 91 %) des FS **154** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/3) = 0,33; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,424 (m, 4H, H-1), 1,707 (m, 4H, H-1), 3,035 (m, 4H, H-2), 3,364 (m, 4H, H-2), 3,457 (m, 8H, H-3), 4,471 (s, 4H, H-4), 4,682 (s, 4H, H-5), 7,979-8,254 (m, 18H, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,386 (C-1), 31,298 (C-1), 32,618 (C-1), 38,658 (C-7), 38,995 (C-4), 41,008 (C-2), 61,962 (C-5), 62,963 (C-3), 96,385 (C-8), 123,155-131,151 (C-Ar, CH-Ar), 164,481 (C-9), 170,972 (C-10); Fp = 139-141,8 °C; IR: 3043, 2934, 2868, 1740, 1662, 1457, 1443, 1362, 1245, 1226, 1147, 1092, 1060, 887, 844, 730, 711 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{55}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 899,3538, gefunden: 899,3568; ϵ (ACN, 310,4nm) = 14791 L/(mol*cm).

Anthracen-9-ylmethanol (**156**)

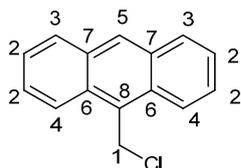


1,5 g (7,27 mmol) Anthracen-9-carbaldehyd und 688 mg (18,19 mmol) NaBH_4 wurden in 15 mL tr. THF suspendiert. Das Gemisch wurde eine halbe Stunde bei 76 °C Ölbad unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 150 mL Wasser gequentscht und das Produkt wurde abgesaugt. Der Niederschlag wurde wieder in DCM aufgelöst, mit MgSO_4 getrocknet und eingengt. Das Produkt **156** wurde mit 1,36 g (6,53 mmol, 90 %) in Form von gelben Nadeln erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,87 (s, 1H, H-1), 5,60 (s, 2H, H-2), 7,51 (m, 4H, H-3), 8,00 (d, $^3J = 7,5$ Hz, 2H, H-4), 8,38 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 2H, H-5), 8,44 (s, 1H, H-6); ^{13}C -

NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 57,3 (C-2), 123,8 (CH-Ar), 125,0 (CH-Ar), 126,4 (CH-Ar), 128,3 (C-6), 129,1 (CH-Ar), 130,2 (C-Ar), 131,0 (C-Ar), 131,0 (C-Ar), 131,5 (C-Ar).

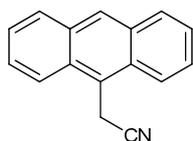
9-(Chlormethyl)anthracen (157)



500 mg (2,40 mmol) des Alkohols **156** wurden in 10 mL tr. DCM gelöst. Vorsichtig wurden 174 μ L (2,40 mmol) Thionylchlorid zugetropft. Das Gemisch wurde 1,5 h unter Rückfluss gerührt, abgekühlt und eingengt. Das Produkt **157** wurde mit 535 mg (2,36 mmol, 98 %) als gelb-braune Nadeln erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 5,61 (s, 2H, H-1), 7,54 (m, 4H, H-2), 8,05 (d, ³J = 8,4 Hz, 2H, H-3), 8,34 (d, ³J = 8,7 Hz, 2H, H-4), 8,48 (s, 1H, H-5); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 39,0 (C-1), 123,4 (CH-Ar), 125,2 (CH-Ar), 126,9 (CH-Ar), 127,7 (CH-Ar), 129,2 (CH-Ar), 129,3 (CH-Ar), 129,9 (C-Ar), 131,4 (C-Ar).

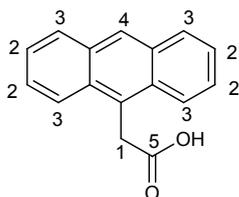
Anthracen-9-ylacetonitril (158)



Es wurden 91 mL tr. DMSO mit 1,51 g (23,19 mmol) KCN vorgelegt. Die Lösung wurde auf 70 °C erwärmt. Dazu wurden 4,78 g (21,01 mmol) **157** gelöst in 45 mL tr. DMSO gegeben. Nach 40 min Rühren wurde die Lösung mit einem Eisbad auf Raumtemperatur gebracht. Es wurde mit 40 mL ges. NaCl-Lösung gequench und 3x mit 75 mL Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Das Produkt **158** wurde mit 2,8 g (12,89 mmol, 61 %) erhalten und ohne weitere Analytik weiter umgesetzt.

Zum Arbeiten mit KCN wurde eine reine H₂O₂-Lösung soweit mit KOH umgesetzt bis der pH-Wert auf 10-11 eingestellt war. Alles, was mit KCN in Berührung kam, wurde darin gewaschen.

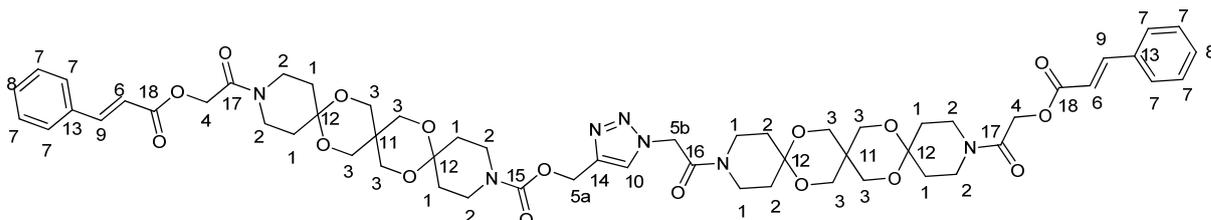
Anthracen-9-yllessigsäure (**159**)



2,8 g (12,89 mmol) des Nitrils **158** wurden in 143 mL Ethylenglykol gelöst. Dazu wurde eine Lösung aus 2,89 g (51,55 mmol) KOH in 29 mL Wasser gegeben. Das Gemisch wurde für 24 h unter Rückfluss bei 140 °C Ölbadtemperatur gerührt. Die heiße Lösung wurde filtriert und nach Abkühlen mit HCl angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Es wurden 1,70 g (7,19 mmol, 56 %) des Produktes **159** erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 4,63 (s, 2H, H-1), 7,54 (m, 4H, H-2), 8,00 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 2H, H-3), 8,24 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, H-3), 8,73 (s, 1H, H-4); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 33,6 (C-1), 124,1-134,1 (C-Ar, CH-Ar), 175,6 (C-5).

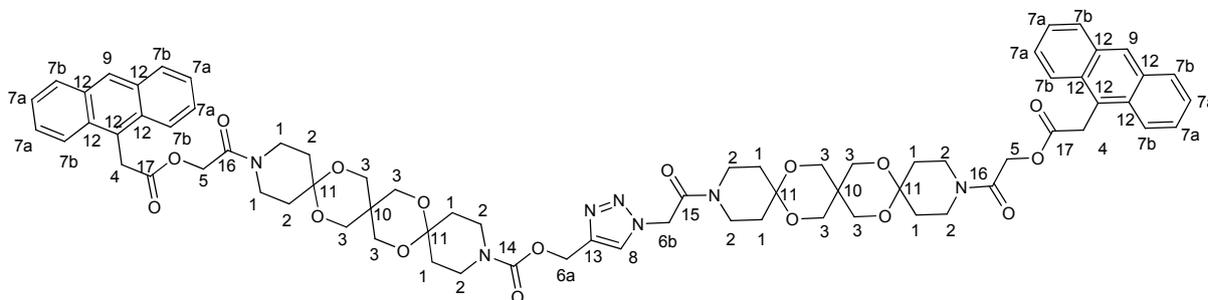
(1-{2-Oxo-2-[15-(((2E)-3-phenylprop-2-enoyl)oxy)acetyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl]ethyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-15-(((2E)-3-phenylprop-2-enoyl)oxy)acetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶] heneicosan-3-carboxylat (**152a**)



13 mg (191 μmol) KOH und 28 mg (191 μmol) t-Zimtsäure wurden in 3 mL Wasser gelöst. Nachdem über Nacht bei RT gerührt wurde, wurde die Lösung eingengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wurde in 3 mL tr. ACN aufgenommen und im Ultraschallbad angelöst. Unter Stickstoff wurden 70 mg (76,50 μmol) **133c** zugegeben. Das Gemisch wurde bei 90 °C Ölbadtemperatur über Nacht gerührt und am nächsten Tag ohne weitere Aufarbeitung eingengt. Nach Aufreinigung des Rohproduktes durch SC (DCM/MeOH 100/5) wurden 48 mg (42,52 μmol , 56 %) des weißen FS **152a** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/6) = 0,34; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,87 (m, 16H, H-1), 3,45 (m, 8H, H-2), 3,54 (m, 2H, H-2), 3,75 (m, 22H, H-2, H-3), 4,86 (s, 4H, H-4), 5,23 (s, 4H, H-5), 6,57 (d, $^3J = 15$ Hz, 2H, H-6), 7,40 (m, 6H, H-7, H-8), 7,53 (m, 4H, H-7), 7,75 (d, $^3J = 15,6$ Hz, 3H, H-9, H-10); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,0 (C-1), 31,2 (C-1), 33,1 (C-11), 33,1 (C-11), 33,3 (C-1), 33,54 (C-1), 38,8 (C-2), 39,2 (C-2), 40,7 (C-2), 41,3 (C-2), 42,2 (C-2), 51,0 (C-5b), 58,4 (C-5a), 61,5 (C-4), 63,4 (C-3), 96,5 (C-12), 96,9 (C-12), 117,0 (C-6), 125,6 (C-10), 128,2 (C-7), 128,9 (C-7), 130,5 (C-8), 134,2 (C-13), 143,7 (C-14), 146,1 (C-9), 154,9 (C-15), 163,0 (C-16), 164,9 (C-17), 166,4 (C-18); $F_p = 133$ °C; IR: 2963, 2870, 1704, 1664, 1576, 1446, 1363, 1229, 1312, 1230, 1199, 1166, 1093, 940, 888, 767, 729, 710 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{58}\text{H}_{72}\text{N}_7\text{O}_{17}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1138,4979, gefunden: 1138,4961; ϵ (ACN, 277 nm) = 57543,994 L/(mol*cm).

{1-[2-(15-{{(Anthracen-9-ylacetyl)oxy}acetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl]-2-oxoethyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-15-{{(anthracen-9-ylacetyl)oxy}acetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶] heneicosan-3-carboxylat (152b)

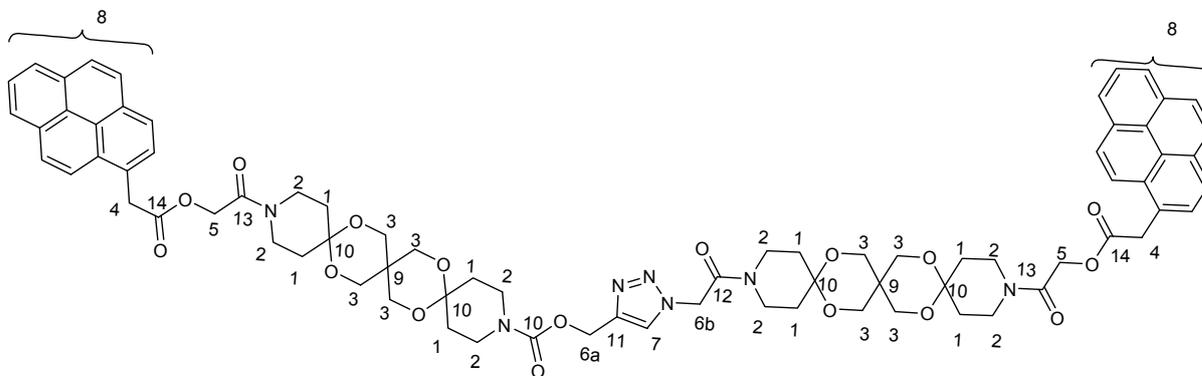


10 mg (150 μmol) KOH und 36 mg (150 μmol) **159** wurden in 3 mL Wasser gelöst. Nachdem über Nacht bei RT gerührt wurde, wurde die Lösung eingengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wurde in 3 mL tr. ACN aufgenommen und im Ultraschallbad angelöst. Unter Stickstoff wurden 55 mg (60 μmol) **133c** zugegeben. Das Gemisch wurde bei 90 °C Ölbadtemperatur unter Rückfluss über Nacht gerührt und am nächsten Tag ohne weitere Aufarbeitung eingengt. Nach Aufreinigung des Rohproduktes durch SC (DCM/MeOH 100/5) wurden 31 mg (22,75 μmol , 39 %) des weißen FS **152b** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/8) = 0,41; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,61 (m, 2H, H-1), 1,78 (m, 14H, H-1), 3,17 (m, 4H, H-2), 3,51 (m, 9H, H-2), 3,69 (m, 19H, H-2, H-3), 4,70

(s, 4H, H-4), 4,78 (s, 4H, H-5), 5,20 (s, 4H, H-6a, H-6b), 7,47 (m, 4H, H-7a), 7,56 (m, 4H, H-7a), 7,79 (s, 1H, H-8), 8,02 (d, $^3J = 5,1$ Hz, 4H, H-7b), 8,32 (d, $^3J = 5,4$ Hz, 4H, H-7b), 8,44 (s, 2H, H-9); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,1 (C-1), 31,2 (C-1), 32,9 (C-1), 33,0 (C-10), 33,1 (C-10), 33,3 (C-1), 33,7 (C-5), 38,8 (C-2), 39,2 (C-2), 40,7 (C-2), 41,1 (C-2), 42,1 (C-2), 51,0 (C-6b), 58,4 (C-6a), 61,9 (C-4), 63,3 (C-3), 96,6 (C-11), 96,7 (C-11), 124,3 (C-7b), 125,0 (C-7a), 125,5 (C-8), 126,3 (C-7a), 127,5 (C-9), 128,2 (C-12), 128,9 (C-12), 129,1 (C-7b), 130,6 (C-12), 131,5 (C-12), 144,8 (C-13), 154,9 (C-14), 163,0 (C-15), 164,6 (C-16), 171,0 (C-17); Fp = 148-153 °C; IR: 2933, 2868, 1740, 1694, 1663, 1443, 1362, 1230, 1198, 1163, 1092, 939, 887, 791, 732 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{72}\text{H}_{79}\text{N}_7\text{NaO}_{17}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1336,5425, gefunden: 1336,5542; ϵ (ACN, 393,4 nm) = 10232,9 L/(mol*cm).

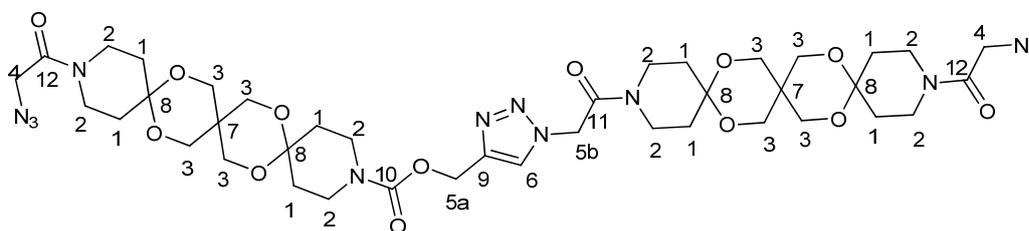
{1-[2-Oxo-2-(15-{{(pyren-1-ylacetyl)oxy}acetyl}-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl)ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-1}methyl-15-{{(pyren-1-ylacetyl)oxy}acetyl}-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (152c)



12 mg (180 μmol) 85 %iges KOH und 47 mg (180 μmol) Pyren-1-ylessigsäure wurden in 3 mL Wasser gelöst. Nachdem über Nacht bei RT gerührt wurde, wurde die Lösung eingengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wurde in 3 mL tr. ACN aufgenommen und im Ultraschallbad angelöst. Unter Stickstoff wurden 55 mg (60 μmol) **133c** zugegeben. Das Gemisch wurde bei 90 °C Ölbadtemperatur unter Rückfluss über Nacht gerührt und am nächsten Tag ohne weitere Aufarbeitung eingengt. Nach Aufreinigung des Rohproduktes durch SC (DCM/MeOH 100/5) wurden 64 mg (47 μmol , 78 %) des weißen FS **152c** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/8) = 0,43; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,44 (m, 4H, H-1) 1,72 (m, 12H, H-1), 3,06 (m, 4H, H-2), 3,59 (m, 28H, H-2, H-3)), 4,45 (s, 4H, H-4), 4,69 (s, 4H, H-5), 5,12 (s, 2H, H-6a), 5,22 (s, 2H, H-6b), 7,76 (s, 1H, H-7), 7,96-8,27 (m, 20H, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,2 (C-1), 31,2 (C-1), 31,5 (C-1), 32,4 (C-9), 38,7 (C-2), 39,0 (C-4), 39,1 (C-2), 40,6 (C-2), 42,0 (C-2), 50,8 (C-6b), 58,4 (C-6a), 62,1 (C-5), 63,1 (C-3), 96,5 (C-10), 96,8 (C-10), 123,2-125,2 (C-Ar), 125,4 (C-7), 125,9-131,2 (C-Ar), 143,6 (C-11), 154,8 (C-10), 163,0 (C-12), 164,5 (C-13), 171,0 (C-14); Fp = 170 °C; IR: 2927, 2856, 1739, 1693, 1662, 1440, 1362, 1339, 1229, 1163, 1146, 1092, 1047, 939, 889, 845, 729 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{76}\text{H}_{79}\text{N}_7\text{NaO}_{17}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1384,5425, gefunden: 1384,5417.

(1-{2-[15-(Azidoacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl]-2-oxoethyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-15-(azidoacetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (160)

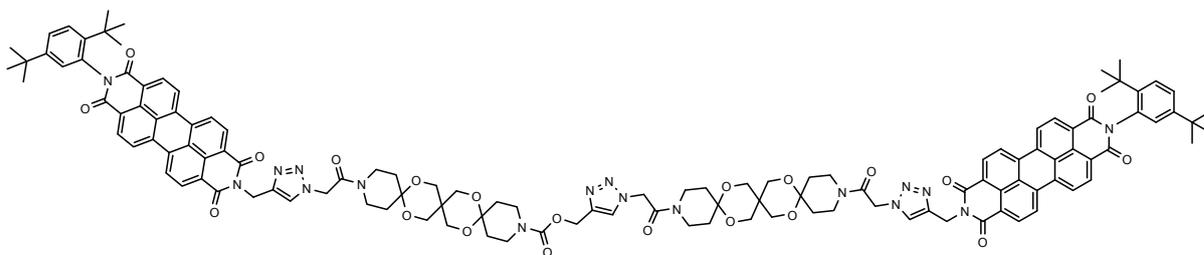


Es wurden 50 mg (54,66 μmol) des Di-OSK-Stabs **133c** und 9 mg NaN_3 in 200 μL tr. DMF gelöst. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und anschließend eingengt. Nach Reinigung mittels SC (DCM/MeOH 100/6) wurden 44 mg (47,41 μmol , 87 %) des weißen FS **160** erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/6) = 0,20; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,85 (m, 16H, H-1), 3,36 (m, 4H, H-2), 3,46 (m, 4H, H-2), 3,54 (m, 2H, H-2), 3,62 (m, 6H, H-2), 3,73 (m, 16H, H-3), 3,93 (s, 2H, H-4), 5,21 (m, 4H, H-5a, H-5b), 7,79 (s, 1H, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,0 (C-1), 31,2 (C-1), 33,1 (C-7), 33,2 (C-1), 33,5 (C-1), 38,9 (C-2), 39,2 (C-2), 40,6 (C-2), 41,8 (C-2), 42,1 (C-2), 50,7 (C-4), 50,9 (C-5b), 58,4 (C-5a), 63,4 (C-3), 96,7 (C-8), 96,9 (C-8), 125,4 (C-6), 143,6 (C-9), 154,8 (C-10), 163,0 (C-11), 165,4 (C-12); Fp = 121,9-123°C; IR: 2962, 2871, 2105, 1693, 1653, 1443, 1364,

1340, 1228, 1198, 1165, 1144, 1092, 1037, 940, 909, 886, 796, 729 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{N}_{13}\text{O}_{13}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 928,4272, gefunden: 928,4270.

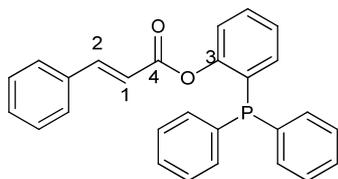
**[1-(2-{15-[(4-{[9-(2,5-Di-tert-butylphenyl)-2,8,9,10-tetrahydroisochino
[4',5',6':6,5,10]anthra[2,1,9-def]isochinolin-2(1H)-yl]methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-
yl)acetyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl}-2-
oxoethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-15-[(4-{[9-(2,5-di-tert-butylphenyl)-3,8,9,10-
{N-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]glycyl}-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-tetrahydroisochino
[4',5',6':6,5,10]anthra[2,1,9-def]isochinolin-2(1h)-yl]methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-
yl)acetyl]-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶] heneicosan-3-
carboxylat (162)**



11 mg (12 μmol) von **161** wurden zusammen mit 15 mg (24 μmol) **160** wurden in 96 μL DCM gelöst. 4,5 μL (32 μmol) Et_3N und eine Spatelspitze Cu/C-Katalysator (Beladung: 1,01 mmol/g) wurde zugegeben. Nachdem über Nacht gerührt wurde, wurde die die Kohle abfiltriert. Um das Produkt wieder aufzulösen, wurde der Feststoff mit 300 mL DCM versehen. Nach Einengen der Lösung wurde das Rohprodukt durch SC (DCM/MeOH 100/5) gereinigt und es wurden 16 mg (7,5 μmol , 62 %) des roten FS **162** erhalten.

MS (Maldi, CN): berechnet für $\text{C}_{122}\text{H}_{121}\text{N}_{17}\text{NaO}_{21}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 2185 gefunden: 2187;
Absorptionsmaximum 527 nm, Fluoreszenzmaximum 538 nm.

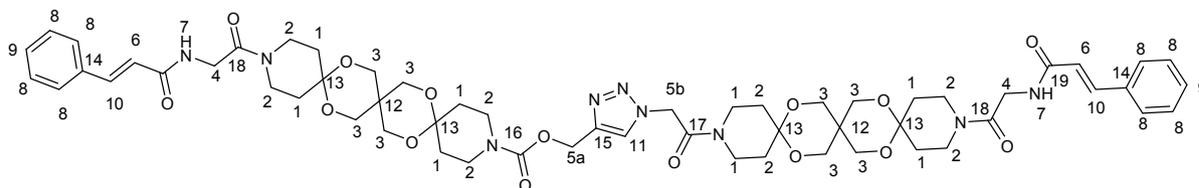
2-(Diphenylphosphan)phenyl-(2E)-3-phenylprop-2-enoat (165)



500 mg (1,80 mmol) von (Diphenylphosphanyl)phenol wurden in 12 mL tr. Pyridin gelöst. In die Lösung wurden 359 mg (2,16 mmol) E-Zimtsäurechlorid und 22 mg (180 μ mol) DMAP gegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei RT gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Trocknen im HV wurde der Rückstand in 50 mL DCM aufgenommen und mit 40 mL 10 %iger HCl und ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und erneutem Einengen wurde eine Reinigung über SC (DCM/MeOH 100/2) durchgeführt. Das Produkt **165** wurde mit 480 mg (1,18 mmol, 65 %) als weißer FS erhalten.

R_f (DCM/MeOH 100/4) = 0,65; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6,40 (d, ³J = 16,2 Hz, 2H, H-1), 6,89 (m, 1H, H-Ar), 7,36 (m, 19H, H-Ar); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 116,9 (C-1), 122,5-135,7 (CH-Ar, C-Ar), 146,2 (C-2), 152,9 (C-3), 164,4 (C-4); ³¹P-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ -14,2. Fp = 143,5-145 °C; IR: 3055, 1728, 1631, 1431, 1306, 1190, 1127, 1063, 965, 749, 697 cm⁻¹; HRMS (EI): berechnet für C₂₇H₂₁O₂P₁ [M+H]⁺: 408,1279, gefunden: 408,1298.

{1-[2-Oxo-2-(15-{N-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]glycyl}-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl)ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}methyl-15-{N-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]glycyl}-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶] heneicosan-3-carboxylat (166)

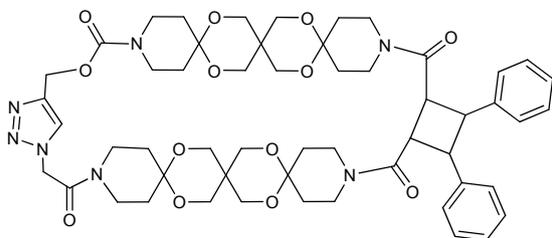


Es wurden 20 mg (21,5 μ mol) des Di-OSK-Stabes **160** zusammen mit 22 mg (53,9 μ mol) **165** in 1 ml DMF gelöst. Nachdem das Gemisch 3 h unter Rückfluss (Ölbad 120 °C)

erhitzt wurde, wurde mit Wasser gequenchet. Das Gemisch wurde über SC (DCM/MeOH 100/5) gereinigt. Der weiße FS **166** wurde mit 6 mg (5,3 μmol , 25 %) erhalten.

$R_f(\text{DCM/MeOH } 100/8) = 0,38$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1,86 (m, 16H, H-1), 3,45 (m, 6H, H-2), 3,60 (m, 5H, H-2), 3,67 (m, 5H, H-2, H-3), 3,76 (m, 16H, H-3), 4,19 (s, 4H, H-4), 5,23 (m, 4H, H-5a, H-5b), 6,50 (d, $^3J = 9,3$ Hz, 2H, H-6), 6,81 (s, 2H, H-7), 7,37 (m, 6H, H-8, H-9), 7,52 (m, 4H, H-8), 7,61 (d, $^3J = 9,3$ Hz, 2H, H-10), 7,80 (s, 1H, H-11); $^{13}\text{C-NMR}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 31,7 (C-1), 32,9 (C-1), 33,2 (C-12), 34,4 (C-1), 38,9 (C-2), 40,7 (C-2), 41,2 (C-2), 41,5 (C-4), 51,1 (C-5b), 58,4 (C-5a), 63,4 (C-3), 96,7 (C-13), 96,7 (C-13), 120,2 (C-6), 125,5 (C-11), 127,8 (C-8), 128,8 (C-8), 129,8 (C-9), 134,7 (C-14), 141,2 (C-10), 146,6 (C-15), 154,9 (C-16), 163,06 (C-17), 165,7 (C-18), 166,2 (C-19); IR: 2926, 1654, 1443, 1341, 1222, 1090, 939, 891, 803, 748, 663 cm^{-1} ; HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{58}\text{H}_{74}\text{N}_9\text{O}_{15}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1136,5299, gefunden: 1136,5327; ϵ (ACN, 271 nm) = 27542,3 L/(mol*cm).

13,14-Diphenyl-2,6,21,25,37,47,50,55,58-nonaoxa-10,17,29,32,33,34,39-heptaazaundecacyclo[37.2.2.2^{1,4}.2^{4,7}.2^{7,10}.2^{17,20}.2^{20,23}.2^{23,26}.2^{26,29}.1^{32,35}.0^{12,15}]octapentaconta-33,35(44)-dien,11,16,30,38-tetron (167)



Analytischer Ansatz:

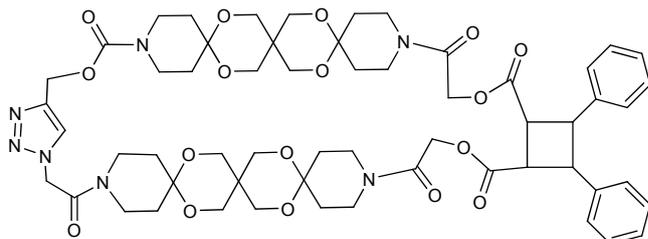
133a wurde in einer Konzentration von 0,01413 mmol/L in 3 mL ACN bestrahlt ($\lambda > 300$ nm). Die Umsetzung wurde im Absorbtionsspektrum verfolgt. Nach 16 min wurde keine Veränderung des Spektrums ersichtlich.

Quantitativer Ansatz:

80 mg (78 μmol) **133a** wurde in 100 mL ACN am offenen Bestrahlungsstand bestrahlt ($\lambda > 300$ nm). Nach 2,5 h zeigte das Roh-NMR-Spektrum keine Zyklisierungsprodukte, aber eine teilweise Isomerisierung vom cis- zum trans-Edukt. Um die Zyklisierung zu beschleunigen, wurde die Bestrahlung im Rayonet-Reaktor 18 h fortgeführt. Leider konnte kein neuer Spot per DC detektiert werden.

Daten des trans Produktes: R_f (DCM:MeOH 100:5) = 0,28; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 6,0 (d, $^3J = 12,3$ Hz), 6,6 (d, $^3J = 12,3$ Hz).

38,39-Diphenyl-2,6,18,24,28,35,42,52,55,61,64-undecaoxa-10,13,14,15,20,32,45-heptaazaundecacyclo[43.2.2.2^{1,4}.2^{4,7}.2^{7,10}.2^{20,23}.2^{23,26}.2^{26,29}.2^{29,32}.1^{13,16}.0^{37,40}]tetrahexaconta-14,16(58)-dien,11,19,33,36,41,44-hexon (168)



Analytischer Ansatz:

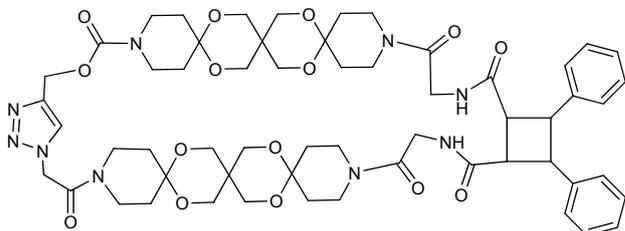
152a wurde in einer Konzentration von 0,01413 mmol/L in 3 mL ACN bestrahlt ($\lambda > 300$ nm). Die Umsetzung wurde im Absorbtionspektrum verfolgt. Nach 3 min wurde keine Veränderung des Spektrums mehr ersichtlich.

Quantitativer Ansatz:

20 mg (18 μmol) **152a** wurde in 100 mL ACN am offenen Bestrahlungsstand bestrahlt ($\lambda > 300$ nm). Nach 6 h zeigte das DC keine Umsetzung. Um die Zyklisierung zu beschleunigen, wurde die Bestrahlung mit einem Filter von 200 nm fortgesetzt. Nach 6,5 h konnte hier ein neuer Spot auf der Grundlinie mit anderer Absorption detektiert werden. Wegen geringer Löslichkeit konnte das Produkte nicht isoliert werden.

R_f (DCM/MeOH 10/1) = 0; Roh- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ACN-d_3 , ppm) roh: δ 1,81, 3,54, 3,75, 4,21, 4,28, 5,16, 7,37, 8,04; MS (ESI): berechnet für $\text{C}_{58}\text{H}_{71}\text{N}_7\text{O}_{17}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1160, gefunden: 1160.

38,39-Diphenyl-2,6,18,24,28,52,55,61,64-nonaoxa-10,13,14,15,20,32,35,42,45-nonaazaundecacyclo[43.2.2.2^{1,4}.2^{4,7}.2^{7,10}.2^{20,23}.2^{23,26}.2^{26,29}.2^{29,32}.1^{13,16}.0^{37,40}]tetrahexacon-14,16(58)-dien,11,19,33,36,41,44-hexon (169)

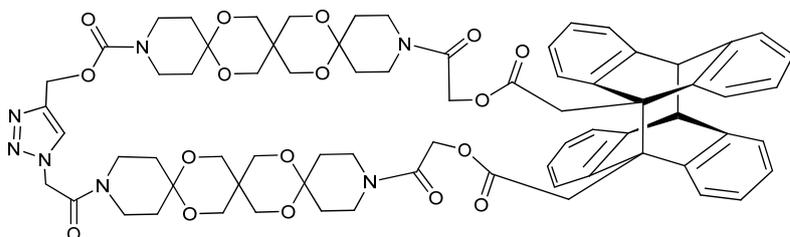


Analytischer Ansatz:

166 wurde in einer Konzentration von 0,01413 mmol/L in 3 mL ACN bestrahlt ($\lambda > 300$ nm). Die Umsetzung wurde im Absorptionsspektrum verfolgt. Nach 8,5 h ist das ursprüngliche Absorptionsmaximum auf beinahe 0 gesunken. Wegen zu langer Reaktionszeiten konnte dieser Ansatz nicht vergrößert werden und es wurde keine Analytik aufgenommen.

Die Rückbestrahlung der gerade entstandenen Lösung mit einem Filter von 200 nm zeigte deutlich das Anfangsspektrum in der UV-Absorption der Verbindung **166**.

Anthranyleclus 170



Analytisch:

152b wurde in einer Konzentration von 0,01413 mmol/L in 3 mL ACN bestrahlt ($\lambda > 300$ nm). Die Umsetzung wurde im Absorptionsspektrum verfolgt. Nach 12 min wurde keine Veränderung des Spektrums mehr ersichtlich.

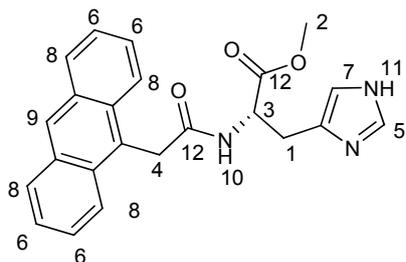
Quantitativer Ansatz:

15 mg (13 μ mol) **152b** wurden in 50 mL ACN am offenen Bestrahlungsstand bestrahlt ($\lambda > 300$ nm). Nach 5 h zeigte die DC eine komplette Umsetzung. Wegen geringer Löslichkeit konnte das Produkt nicht isoliert werden. Ein Roh-NMR zeigte deutlich die Verschiebung der Aromatensignale.

R_f(DCM/MeOH 10/1) = 0; Roh-¹H-NMR (300 MHz, DMSO, ppm): δ 6,89-8,24 (H_{ar}).

Nach Rückbestrahlung (λ > 254 nm) in die offene Form, konnte in geringem Maße wieder die offene Verbindung **152b** isoliert werden.

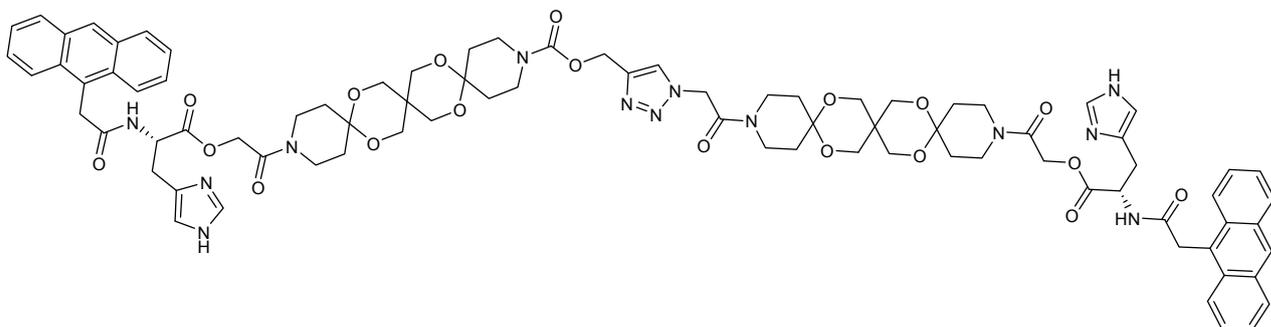
N-(anthracen-9-ylacetyl)-L-histidinmethylester (**173**)



400 mg (1,69 mmol) der Carbonsäure **159** wurden in 5 mL DMA gelöst. Dazu wurden 410 mg (1,69 mmol) L-Histidin-methylester Dihydrochlorid, 1,06 g (2,03 mmol) Pybop und 1,15 mL (6,77 mmol) DIEA gegeben und über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit 6 mL Wasser gequenchet und 2x mit DCM (20 und 10 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄, Einengen im HV wurde das Produkt mittels SC (DCM/MeOH 100/6) gereinigt. Das Produkt **173** wurde als Feststoff mit 295 mg (0,76 mmol, 45 %) erhalten.

R_f(DCM/MeOH 100/8) = 0,15; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2,96 (m, 2H, H-1), 3,57 (s, 3H, H-2), 4,50 (m, 1H, H-3), 4,55 (s, 2H, H-4), 6,88 (s, 1H, H-5), 7,53 (m, 5H, H-5, H-6), 8,06 (d, ³J = 9,6 Hz, 2H, H-8), 8,24 (d, ³J = 9,3 Hz, 2H, H-8), 8,53 (s, 1H, H-9), 8,77 (d, ³J = 7,5 Hz, 1H, H-10); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CDCl₃, ppm): δ 28,9 (C-1), 34,0 (C-4), 51,7 (C-2), 52,5 (C-3), 116,5 (C-5), 124,9 (CH-Ar), 125,6 (CH-Ar), 126,1 (C-9), 128,4 (C-Ar), 128,6 (CH-Ar), 130,27 (C-Ar), 130,9 (C-Ar), 133,1 (C-Ar), 134,8 (CH-Ar), 170,0 (C-12), 172,0 (C-12); Fp = 198-206,5 °C; [α]_D²³ = -0,6 (c=0,44, DMSO); IR: 3185, 3010, 2888, 1729, 1647, 1590, 1562, 1523, 1488, 1442, 1362, 1296, 1255, 1230, 1175, 1155, 1085, 1005, 980, 947, 841, 731, 620 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₂₃H₂₂N₃O₃ [M+H]⁺: 388,1656, gefunden: 388,1656.

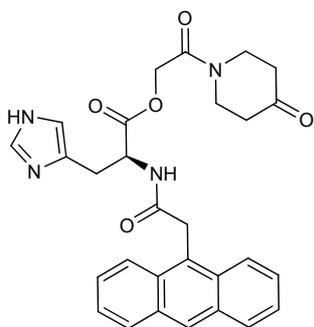
(1-{2-[15-({[(2R)-2-[(Anthracen-9-ylacetyl)amino]-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoyl]oxy}acetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl]-2-oxoethyl}-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl-15-({[(2S)-2-[(anthracen-9-ylacetyl)amino]-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoyl]oxy}acetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicosan-3-carboxylat (174)



26 mg (394 μmol) KOH und 153 mg (395 μmol) **173** wurden in 8 mL Wasser gelöst. Nachdem über Nacht unter Rückfluss gerührt wurde, wurde die Lösung eingengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wurde in 8 mL tr. ACN aufgenommen und im Ultraschallbad angelöst. Unter Stickstoff wurden 120 mg (131 μmol) **130c** zugegeben. Das Gemisch wurde bei 90 °C Ölbadtemperatur unter Rückfluss über Nacht gerührt und anschließend abfiltriert. Nach Waschen mit ACN wurde das Produkt **170** als Feststoff mit 208 mg (131 μmol , quantitativ) erhalten.

Wegen starker Löslichkeitsprobleme wurde hier nur ein Massenspektrogramm aufgenommen.
M(MALDI, CN): berechnet für $\text{C}_{84}\text{H}_{94}\text{N}_{13}\text{O}_{19}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1588,6789, gefunden: 1588,6.

2-Oxo-2-(4-oxopiperidin-1-yl)ethyl-N-(anthracen-9-ylacetyl)-L-histidinat (175)

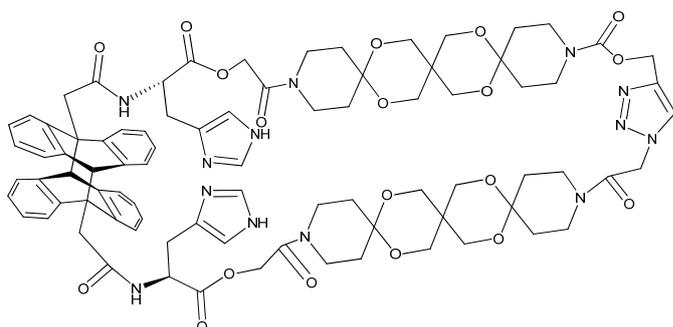


11 mg (188 μmol) KOH und 73 mg (188 μmol) **173** wurden in 3 mL Wasser gelöst. Nachdem über Nacht unter Rückfluss gerührt wurde, wurde die Lösung eingengt und im HV getrocknet. Der Rückstand wurde in 3 mL tr. ACN aufgenommen und im

Ultraschallbad angelöst. Unter Stickstoff wurden 30 mg (171 μmol) **87** zugegeben. Das Gemisch wurde bei 90 °C Ölbadtemperatur unter Rückfluss über Nacht gerührt und anschließend abfiltriert. Nach Waschen mit ACN wurde das Produkt **175** als Feststoff mit 87 mg (171 μmol , quantitativ) erhalten.

HRMS (ESI): berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 513,2132, gefunden: 513,2131.

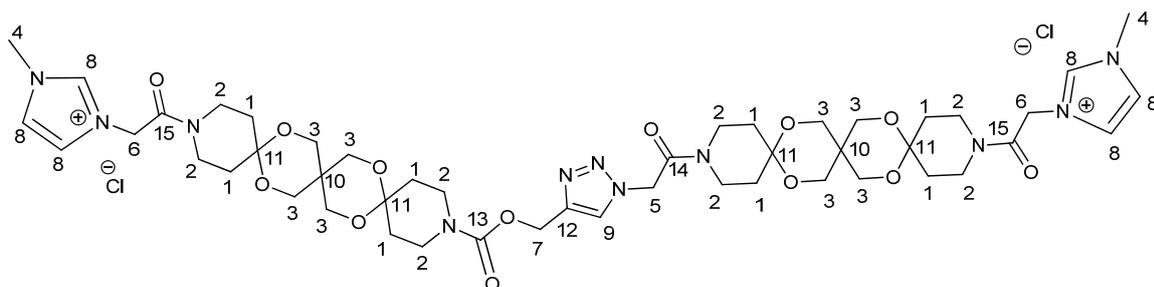
Cyclus 176 ohne Metallionen, mit Ca, mit Mg



Analytischer Ansatz:

170 wurde mit 300 Äquivalenten des Metalldichlorids versetzt und in einer Konzentration von 0,0139 mmol/L in 3 mL ACN bestrahlt ($\lambda > 300$ nm). Die Umsetzung wurde im Absorptionsspektrum verfolgt.

1-Methyl-3-(2-((15-((4-(((15-((1-methyl-1H-imidazol-3-ium-3-yl)acetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl}carbonyl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetyl)-7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5¹².2⁹.2⁶]heneicos-3-yl)-2-oxoethyl)-1H-imidazol-3-iumdichlorid (**178**)



250 mg (0,27 mmol) des Di-OSK-Stabs **133c** wurden in 2 mL tr. ACN gelöst. Nach Zugabe von 56 mg (0,68 mmol) 1-Methylimidazol wurde das Gemisch über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wurde der Überstand entfernt. Der übrige FS wurde erneut in ACN suspendiert und abfiltriert. Es wurden 262 mg (0,25 mmol, 91 %) des FS **178** erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 1,92 (m, 10H, H-1), 2,03 (m, 6H, H-1), 3,64 (m, 16H, H-2), 3,86 (m, 16H, H-3), 4,00 (s, 6H, H-4), 5,23 (s, 2H, H-5), 5,43 (s, 4H, H-6), 5,55 (s, 2H, H-7), 7,60 (m, 4,5H, H-8), 8,05 (s, 1H, H-9); ¹³C-NMR (75,5 MHz, CD₃OD, ppm): δ 32,9 (C-1), 33,3 (C-1), 33,7 (C-1), 33,7 (C-1), 34,0 (C-10), 34,0 (C-1), 36,6 (C-4), 40,5 (C-2), 40,6 (C-2), 42,0 (C-2), 42,9 (C-2), 43,1 (C-2), 51,5 (C-6), 52,2 (C-5), 59,5 (C-7), 64,2 (C-3), 64,3 (C-3), 97,9 (C-11), 98,0 (C-11), 124,2 (C-8), 125,4 (C-8), 127,6 (C-9), 144,5 (C-12), 156,5 (C-13), 165,06 (C-14), 165,9 (C-15); Fp = 222-243 °C; IR: 3088, 2963, 2860, 1689, 1664, 1572, 1474, 1434, 1362, 1339, 1268, 1233, 1198, 1168, 1148, 1095, 1055, 1036, 943, 886, 808, 765, 622 cm⁻¹; HRMS (ESI): berechnet für C₄₈H₆₉N₁₁O₁₃ ([M]/2)²⁺: 503,7533, gefunden: 503,7539.

7. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACN	Acetonitril
Bn	Benzyl
ClAcPNP	Chloressigsäure-(4-Nitrophenylester)
CD	Cyclodextrin
CMC	kritische Micellbildungskonzentration
CN	α -CyanoZimtsäure
CuAAC	kupferkatalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition
Cu/C	Kupfer auf Aktivkohle
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
dest.	destilliert
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIEA	Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DM	Dess Martin
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DPPA	Diphenylphosphorylazid
EA	Elementaranalyse
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenionisation
EPA	Et ₂ O/Isopentan/EtOH 5/5/2
ESI	Elektronensprayionisation
FC	(präparative) Flashchromatographie

Fp	Schmelzpunkt
FS	Feststoff
Ges.	gesättigt
Hex	Hexan
HOBt	<i>N</i> -Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochaufgelöstes Massenspektrum
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
IR	Infrarot
LM	Lösungsmittel
Lsg	Lösung
MALDI	Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrum
NMR	Kernspinresonanz
NS	Niederschlag
OSK	Oligospiroketal
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PNP	<i>p</i> -Nitrophenol
Pybop	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
<i>p</i> -TsOH	Paratoluolsulfonsäure
RT	Raumtemperatur
SC	(präparative) Säulenchromatographie
Tab.	Tabelle
TMS	Trimethylsilyl
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
Tr.	trocken
Z	Benzyloxycarbonyl

8. Literaturverzeichnis

1. P. F. H. Schwab, M. D. Levin, J. Michl, *Chemical Reviews*, **1999**, *99*, 1863-1933.
2. P. F. H. Schwab, J. R. Smith, J. Michl, *Chemical Reviews*, **2005**, *105*, 1197-1279.
3. P. Müller, J. Nikolaus, S. Schiller, A. Herrmann, K. Möllnitz, S. Czapla, P. Wessig, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2009**, *48*, 4433-4435.
4. J. Nikolaus, S. Czapla, K. Möllnitz, C. T. Höfer, A. Herrmann, P. Wessig, P. Müller, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, **2011**, *1808*, 2781-2788.
5. P. Wessig, S. Czapla, U. Schedler, *Helvetica Chimica Acta*, **2008**, *91*, 1166-1176.
6. P. Pfeiffer, P. Backes, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1928**, *61*, 434-435.
7. P. Pfeiffer, R. Seydel, A. Hansen, *Journal für Praktische Chemie-Leipzig*, **1929**, *123*, 347-350.
8. P. Wessig, K. Möllnitz, C. Eiserbeck, *Chemistry European Journal*, **2007**, *13*, 4859-4872.
9. P. Wessig, K. Möllnitz, *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *73*, 4452-4457.
10. C. Grimm, T. Meyer, S. Czapla, J. Nikolaus, H. A. Scheidt, A. Vogel, A. Herrmann, P. Wessig, D. Huster, P. Mueller, *Chemistry-a European Journal*, **2013**, *19*, 2703-2710.
11. L. Wang, *Diplomarbeit*. 2008: Humboldt-Universität zu Berlin.
12. P. Wessig, K. Möllnitz, *Journal of Organic Chemistry*, **2012**, *77*, 3907-3920.
13. *IUPAC Compendium of Chemical Terminologie*. 26.4.2014. Eintrag macromolecule.
14. D. D. S. Binauld, D. Damiron, L. A. Connal, C. J. Hawker, D. E., *Macromolecular Rapid Communications*, **2011**, *147-168*.
15. E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2007**, *46*, 72-191.
16. J.-H. Fuhrhop, T. Wang, *Chemical Reviews*, **2004**, *104*, 2901-37.
17. H. Finkelmann, *Angewandte Chemie-International Edition*, **1987**, *26*, 816-824.
18. L. A. Wessjohann, D. G. Rivera, O. E. Vercillo, *Chemical Reviews*, **2009**, *109*, 796-814.
19. F. Davis, S. Higson, *Macrocycles Construction, Chemistry and Nanotechnology Applications*. **2011**: Wiley 34-70 & 90-244.
20. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, **2009**: Wiley, 114-117 & 327-336.
21. H. Wennemers, M. Conza, M. Nold, P. Krattiger, *Chemistry-a European Journal*, **2001**, *7*, 3342-3347.
22. K. P. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 4.Auflage. **2005**: Wiley-VCH. 601-605, 759.
23. D. C. Harris, *Lehrbuch der quantitativen Analyse*. **2002**: Springer. 786-791.
24. A. S. Goldmann, D. Quemener, P.-E. Millard, T. P. Davis, M. H. Stenzel, C. Barner-Kowollik, A. H. E. Wuller, *Polymer*, **2008**, *49*, 2274-2281.
25. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2001**, *40*, 2004-2021.
26. R. Huisgen, *Angewandte Chemie-International Edition*, **1963**, *75*, 604-637.

27. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2002**, *41*, 2596-2599.
28. C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *Journal of Organic Chemistry*, **2002**, *67*, 3057-3064.
29. V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *European Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 51-68.
30. M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chemical Reviews*, **2008**, *108*, 2952-3015.
31. F. Himoto, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 210-216.
32. V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2005**, *44*, 2210-2215.
33. E. Riedel, *Anorganische Chemie*, Auflage. **2004**: Walter de Gruyter. 732-735.
34. B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2006**, *45*, 8235-8238.
35. C. Glaser, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 2*, **1869**, 422.
36. E. H. Ryu, Y. Zhao, *Organic Letters*, **2005**, *7*, 1035-1037.
37. C. R. Becer, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2009**, *48*, 4900-4908.
38. J. M. Baskin, C. R. Bertozzi, *QSAR Combinatorial Science*, **2007**, *26*, 1211-1219.
39. S. Sawoo, P. Dutta, A. Chakraborty, R. Mukhopadhyay, O. Bouloussa, A. Sarkar, *Chemical Communications*, **2008**, 5957-5959.
40. S. S. van Berkel, A. J. Dirks, S. A. Meeuwissen, D. L. L. Pinggen, O. C. Boerman, P. Laverman, F. L. van Delft, J. J. L. M. Cornelissen, F. P. J. T. Rutjes, *ChemBioChem*, **2008**, *9*, 1805-1815.
41. A. Jablonski, *Nature*, **1933**, *131*, 839-840.
42. H. G. O. Becker, *Einführung in die Photochemie*. **1991**: DVW Verlag. S.448.
43. K. A. Connors, *Binding Constants*. **1987**: Wiley. 340.
44. E. Condon, *Physical Review*, **1926**, *28*, 1182-1201.
45. J. Franck, *Transactions of the Faraday Society*, **1926**, *21*, 0536-0542.
46. P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, 3. Auflage. **2001**: Wiley-VCH. 563-565.
47. H. Bouas-Laurent, H. Durr, *Organic photochromism - (IUPAC technical report)*. Photochromism: Molecules and Systems, **2003**, Amsterdam: Elsevier Science Bv. XXVII-LIII.
48. T. Forster, K. Kasper, *Zeitschrift für Elektrochemie*, **1955**, *59*, 976-980.
49. T. Forster, *Angewandte Chemie-International Edition*, **1969**, *8*, 333-343.
50. P. Somerharju, *Chemistry and Physics of Lipids*, **2002**, *116*, 57-74.
51. G. K. Bains, S. H. Kim, E. J. Sorin, V. Narayanaswami, *Biochemistry*, **2012**, *51*, 6207-6219.
52. O. L. Gijzeman, W. Vanleeuw, J. Langelaar, J. Vanvoors, *Chemical Physics Letters*, **1971**, *11*, 528-531.
53. D. S. Karpovich, G. J. Blanchard, *Journal of Physical Chemistry*, **1995**, *99*, 3951-3958.
54. A. Nakajima, *Spectrochimica Acta Part A-Molecular Biomolecular Spectroscopy*, **1982**, *38*, 693-695.
55. E. D. Goddard, N. J. Turro, P. L. Kuo, K. P. Ananthapadmanabhan, *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids*, **1985**, *1*, 352-355.
56. M. Wilhelm, C. L. Zhao, Y. C. Wang, R. L. Xu, M. A. Winnik, J. L. Mura, G. Riess, M. D. Croucher, *Macromolecules*, **1991**, *24*, 1033-1040.
57. K. Kaspar, *Zeitschrift für physikalische Chemie, neue Folge*, **1957**, *12*.

58. J. M. G. Martinho, *Journal of Physical Chemistry*, **1989**, *93*, 6687-6692.
59. J. M. G. Martinho, A. Sousa, M. E. O. Torres, A. Fedorov, *Chemical Physics*, **2001**, *264*, 111-121.
60. R. S. Davidson, R. Bonneau, J. Jousotdubien, K. R. Trethewey, *Chemical Physics Letters*, **1980**, *74*, 318-320.
61. T. Medinger, F. Wilkinson, *Transactions of the Faraday Society*, **1965**, *61*, 620-630.
62. J. Fritzsche, *Bulletin de l'Académie Impériale des Sciences de St.-Petersbourg*, **1967**, *11*, 385-397.
63. J. Hengstenberg, J. Palacios, *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, **1932**, *5*, 916.
64. G. W. Breton, X. Vang, *Journal of Chemical Education*, **1998**, *75*, 81-82.
65. H. Bouas-Laurent, A. Castellán, J. P. Desvergne, R. Lapouyade, *Chemical Society Reviews*, **2001**, *30*, 248-263.
66. C. S. Foote, *Accounts of Chemical Research*, **1968**, *1*, 104-110.
67. J. K. McVey, D. M. Shold, N. C. Yang, *Journal of Chemical Physics*, **1976**, *65*, 3375-3376.
68. T. Hayashi, T. Suzuki, N. Mataga, Y. Sakata, S. Misumi, *Chemical Physics Letters*, **1976**, *38*, 599-601.
69. Y. Kakizawa, T. Akita, H. Nakamura, *Chemistry Letters*, **1993**, 1671-1674.
70. G. Nishimura, H. Maehara, Y. Shiraishi, T. Hirai, *Chemistry-a European Journal*, **2008**, *14*, 259-271.
71. L. D. Shirtcliff, H. Xu, F. Diederich, *European Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 846-855.
72. J. Bregman, G. M. J. Schmidt, K. Osaki, F. I. Sonntag, *Journal of the Chemical Society*, **1964**, 2021-2030.
73. M. D. Cohen, G. M. J. Schmidt, F. I. Sonntag, *Journal of the Chemical Society*, **1964**, 2000-2013.
74. W. Horspool, F. Lenci, *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2. Edition **2004**: CRC Press. 456.
75. D. Haag, H. D. Scharf, *Journal of Organic Chemistry*, **1996**, *61*, 6127-6135.
76. H. Yuasa, M. Nakatani, H. Hashimoto, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2006**, *4*, 3694-3702.
77. G. W. Coates, A. R. Dunn, L. M. Henling, J. W. Ziller, E. B. Lobkovsky, R. H. Grubbs, *Journal of the American Chemical Society*, **1998**, *120*, 3641-3649.
78. M. C. Murguia, S. E. Vaillard, R. J. Grau, *Synthesis*, **2001**, 1093-1097.
79. V. Aucagne, D. A. Leigh, *Organic Letters*, **2006**, *8*, 4505-4507.
80. M. Y. Hu, J. Q. Li, S. Q. Yao, *Organic Letters*, **2008**, *10*, 5529-5531.
81. M. S. Congreve, E. C. Davison, M. A. M. Fuhry, A. B. Holmes, A. N. Payne, R. A. Robinson, *Synlett*, **1993**, 663-664.
82. S. Baek, H. Jo, H. Kim, H. Kim, S. Kim, D. Kim, *Organic Letters*, **2005**, *7*, 75-77.
83. N. Ikemoto, S. L. Schreiber, *Journal of the American Chemical Society*, **1992**, *114*, 2524-2536.
84. L. Birkofer, E. Bierwirth, A. Ritter, *Chemische Berichte-Recueil*, **1961**, *94*, 821-824.
85. N. P. Probst, A. Haudrechy, K. Ple, *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, *73*, 4338-4341.
86. S. Shuto, S. Ono, Y. Hase, N. Kamiyama, H. Takada, K. Yamasihita, A. Matsuda, *Journal of Organic Chemistry*, **1996**, *61*, 915-923.

87. B. Lal, B. N. Pramanik, M. S. Manhas, A. K. Bose, *Tetrahedron Letters*, **1977**, 1976-1980.
88. I. M. Kolthoff, J. F. Coetzee, *Journal of the American Chemical Society*, **1957**, *79*, 1852-1858.
89. R. Burai, J. Chatwichien, B. R. McNaughton, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2011**, *9*, 5056-5058.
90. Y. Zou, J. Yin, *ChemBioChem*, **2008**, *9*, 2804-2810.
91. P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Frechet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2004**, *43*, 3928-3932.
92. K. Möllnitz, *Dissertation*. **2012**: Universität Potsdam.
93. T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Letters*, **1980**, *21*, 1357-1358.
94. J. Sakamoto, A. D. Schlueter, *European Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 2700-2712.
95. T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 490-519.
96. T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.*, **1999**, *20*, 720-729.
97. A. D. Pehere, A. D. Abell, *Organic Letters*, **2012**, *14*, 1330-1333.
98. B. A. Laurent, S. M. Grayson, *Journal of the American Chemical Society*, **2011**, *133*, 13421-13429.
99. N. Franz, L. Menin, H.-A. Klok, *European Journal of Organic Chemistry*, **2009**, 5390-5405.
100. E. D. Goddard-Borger, R. V. Stick, *Organic Letters*, **2007**, *9*, 3797-3800.
101. J. T. Lundquist, J. C. Pelletier, *Organic Letters*, **2001**, *3*, 781-783.
102. M. Kobayashi, M. Kurosu, W. Q. Wang, I. Kitagawa, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1994**, *42*, 2394-2396.
103. V. Latza, *Bachelorarbeit*. **2013**: Universität Potsdam.
104. M. L. S. Almeida, P. Kocovsky, J. E. Backvall, *Journal of Organic Chemistry*, **1996**, *61*, 6587-6590.
105. S. T. Lin, H. J. Tien, J. T. Chen, *Journal of Chemical Research*, **1998**, 626-627.
106. J. G. Young, W. H. Hartung, H. H. Daniels, *Journal of Organic Chemistry*, **1953**, *18*, 229-234.
107. D. Budach, *Diplomarbeit*. **2010**: Universität Potsdam.
108. T. Unger, *Masterarbeit*. **2013**: Universität Potsdam.
109. J. R. Shah, P. D. Mosier, B. L. Roth, G. E. Kellogg, R. B. Westkaemper, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2009**, *17*, 6496-6504.
110. C. Fowelin, B. Schuepbach, A. Terfort, *European Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 1013-1017.
111. A. Techen, S. Czaplá, K. Möllnitz, D. Budach, P. Wessig, M. U. Kumke, *Helvetica Chimica Acta*, **2013**, *96*, 2046-2067.
112. A. Ueno, I. Suzuki, T. Osa, *Analytical Chemistry*, **1990**, *62*, 2461-2466.
113. A. Ueno, I. Suzuki, T. Osa, *Journal of the American Chemical Society*, **1989**, *111*, 6391-6397.
114. J. S. Renny, L. L. Tomasevich, E. H. Tallmadge, D. B. Collum, *Angewandte Chemie-International Edition*, **2013**, *52*, 11998-12013.
115. C. S. C. J. Dupont, P. A. Z. Suarez, R. F. de Souza, *Organic Syntheses*, **2002**, *79*, 236.
116. R. Wawrzinek, P. Wessig, K. Möllnitz, J. Nikolaus, R. Schwarzer, P. Müller, A. Herrmann, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2012**, *22*, 5367-5371.