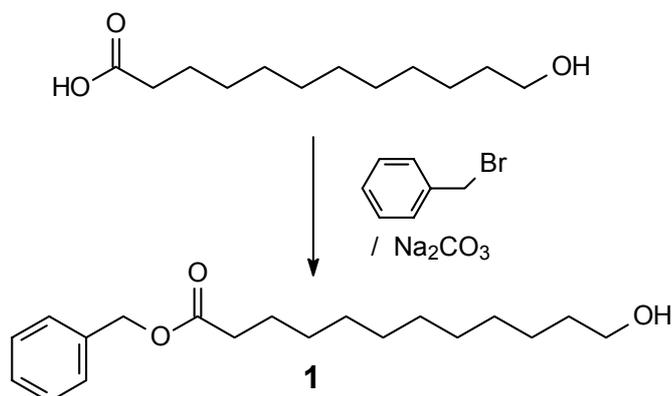


2. Synthese und Charakterisierung

2.1 Synthese des Michael-Bolaamphiphils (8)

Voraussetzung für die Synthese unsymmetrisch substituierter Bolaamphiphile ist die Blockade eines Reaktionszentrums durch eine geeignete Schutzgruppe, für die Blockade als Carboxylgruppe wurde Benzylierung²⁵ gewählt. Die Vorteile der Benzylester sind eine ausreichende Säuren-, Basen- und Oxidationsstabilität und die Möglichkeit des Abspaltens unter milden Bedingungen²⁶.

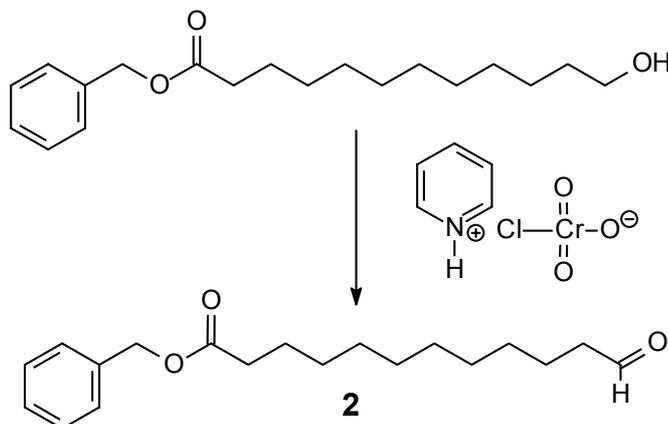
Zur Veresterung wurde 12-Hydroxydodecansäure in DMF mit Benzylbromid und Natriumbicarbonat umgesetzt. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und kurzer Aufarbeitung wurde der Benzylester **1** in Methanol umkristallisiert.



Das ¹H-NMR-Spektrum des 12-Hydroxydodecansäurebenzylesters **1** (o.Abb.) zeigt ein Singulett der fünf aromatischen Wasserstoffe bei 7.38 ppm. Gefolgt von dem Singulett der beiden benzylichen Wasserstoffe bei 5.11 ppm und einem Triplett der zur Hydroxylgruppe α -ständigen Methylengruppe bei 3.63 ppm. Die zum Ester α -ständige Methylengruppe erzeugte ein Triplett bei 2.38 ppm. Hinzu kommt ein breites Multiplett, der zum Ester und der zur Hydroxylgruppe β -ständigen Methylengruppen bei 1.57 ppm. Die verbleibenden mittleren acht Methylengruppen liefern ein Singulett bei 1.36 ppm. Der erwartete Molpeak bei 306 (m/z) konnte im Massenspektrum (EI) identifiziert werden.

Im zweiten Reaktionsschritt wurde der primäre Alkohol **1** zum Aldehyd **2** oxidiert. Zuerst wurde die Methode von Swern²⁷ angewendet, die auch das gewünschte Ergebnis lieferte (65 % Ausbeute). Als noch effektiver und einfacher erwies sich aber das oxidieren mit Pyridiniumchlorochromat²⁸ (PCC). Bei dieser Methode war eine säulenchromatische

Aufreinigung nicht mehr notwendig und die Ausbeuten waren höher (91 % d. Th.). Der Alkohol **1** wurde in trockenem Dichlormethan gelöst, mit 1.5 Äquivalenten PCC versetzt und bei Raumtemperatur 1.5 Stunden gerührt. Abschließend wurde eine Filtration mit Florisil[®] durchgeführt. Eine weitere Aufreinigung war nicht mehr notwendig. Das erhaltene Öl wurde direkt weiter verwendet.



Das ¹H-NMR-Spektrum von 12-Oxo-dodecansäurebenylester **2** zeigt das Singulett des Aldehydprotons bei 9.77 ppm. Die Signale der α -Methylengruppe der Aldehydfunktion und der α -Methylengruppe der Esterfunktion fallen zu einem Multipllett bei 2.40 ppm zusammen. Die Signale der β -Methylengruppen zeigen ebenfalls ein gemeinsames Signal bei 1.57 ppm.

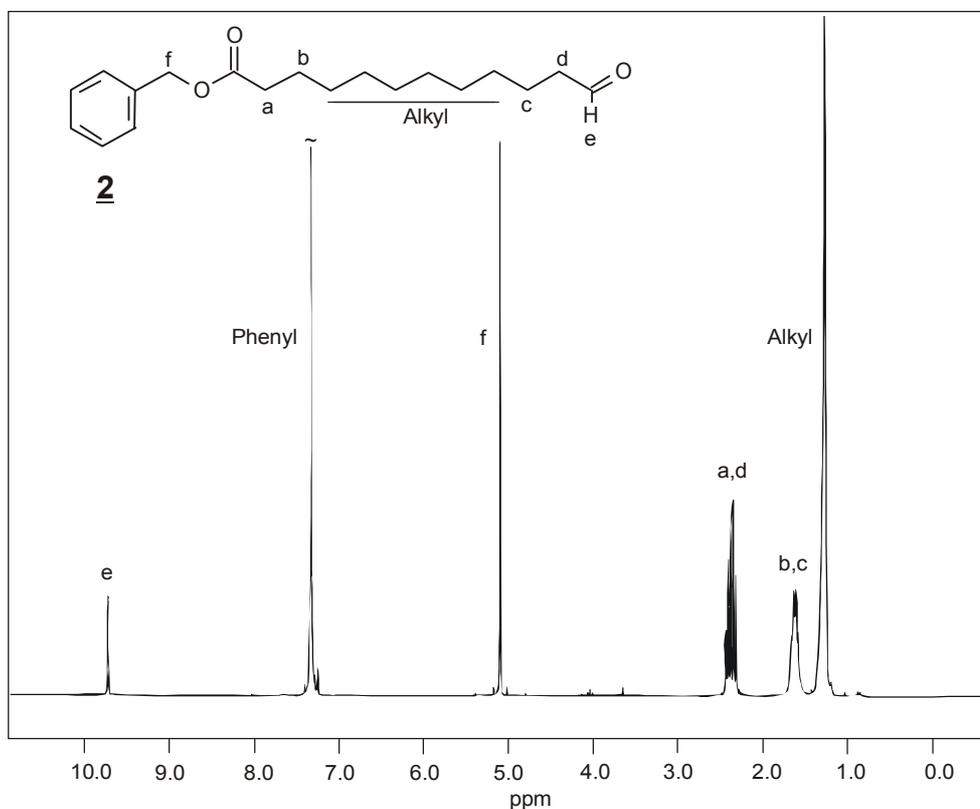
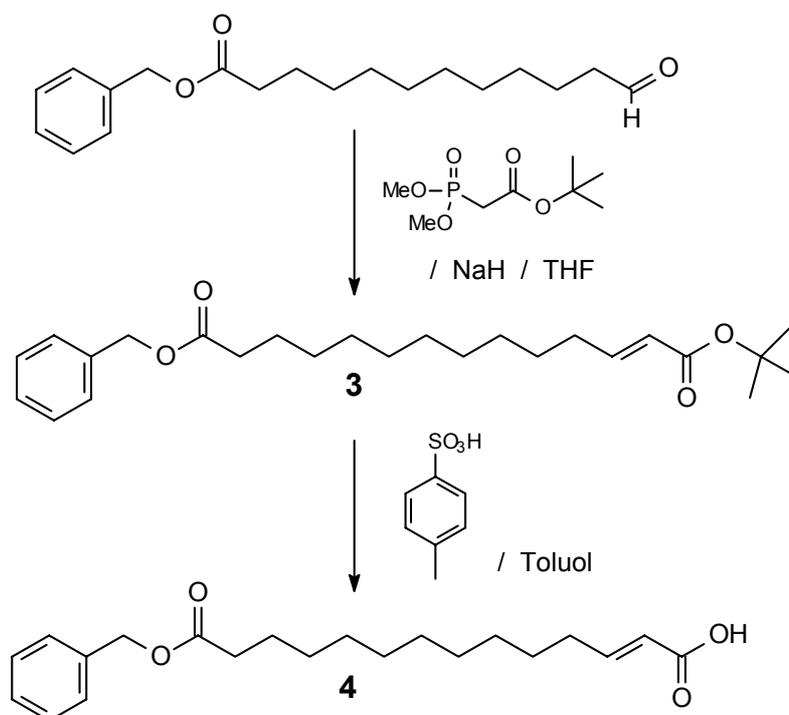


Abb. 1: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von 12-Oxo-dodecansäurebenylester **2**

Der α,β -ungesättigte *tert*-Butylester **3** konnte durch eine Horner-Emmons-Reaktion^{29,30} hergestellt werden. Hierzu wurde *tert*-Butyl P,P-dimethylphosphonoacetat in THF mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit dem Aldehyd **2** umgesetzt. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde aufgearbeitet und mit Hexan umkristallisiert.



Das ¹H-NMR-Spektrum von **3** (o. Abb.) zeigt ein Singulett der neun *tert*-Butylprotonen bei 1.44 ppm. Das α -Vinylproton erzeugt ein Dublett bei 5.73 ppm und das β -Vinylproton ein Triplet von einem Dublett bei 6.87 ppm. Die Kopplungskonstante zeigt mit 11 Hz eine *trans*-Doppelbindung an. Die allylische Methylengruppe erzeugt zusammen mit der α -Methylengruppe des Benzylesters eine Multipllett bei 2.30 ppm.

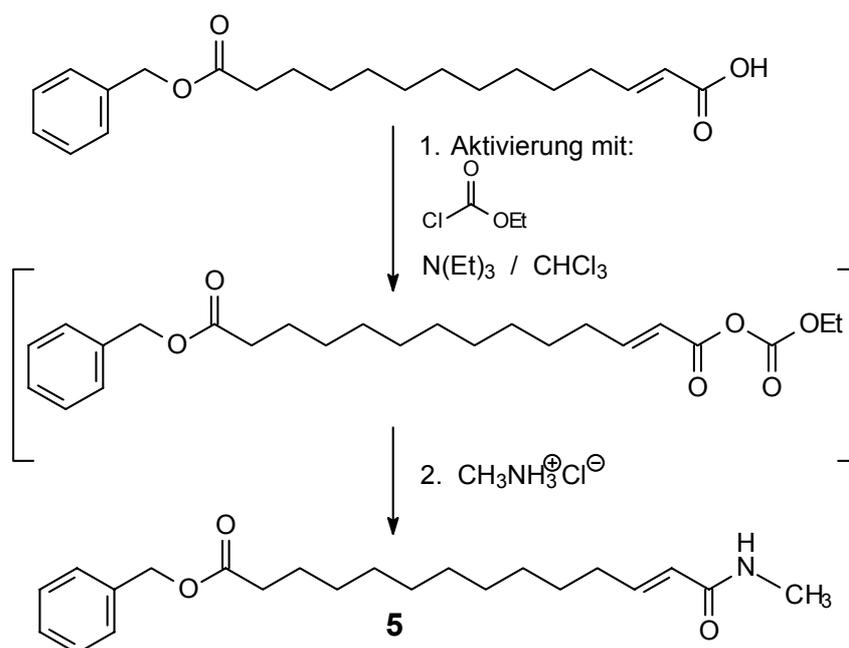
Die *tert*-Butylschutzgruppe der Carboxylgruppe ließ sich leicht mit *p*-Toluolsulfonsäure abspalten³¹. Die Spaltungsverfahren ist so gewählt worden, daß der Benzylester nicht angegriffen wurde. Der Benzylester läßt sich erst unter reduktiven Bedingungen oder durch starke Basen abspalten²⁶. Auch durch die Anwendung von Säuren ist es möglich, den Benzylester zu spalten. Hierzu sind aber stärkere Säuren und protischen Lösungsmittel notwendig, als beim wesentlich säureempfindlicheren *tert*-Butylester²⁶.

Der *tert*-Butylester wurde in Toluol gelöst und mit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 30 Minuten Rückflußkochen, wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Toluol wurde im Vakuum entfernt und die entstandene

Carbonsäure in Natriumbicarbonat-Lösung aufgenommen. Bei der anschließenden Filtration blieben nicht umgesetztes Ausgangsprodukt und sonstige organische Verunreinigungen zurück. Das Filtrat wurde mit verd. HCl angesäuert. Ab einem pH-Wert von 4 fiel ein weißer Niederschlag der Carbonsäure **4** aus, die in der protonierten Form nicht mehr im Wasser löslich war. Abfiltrieren des Niederschlags ergab das Rohprodukt. Eine bessere Ausbeute zeigte aber die Extraktion mit Chloroform, Verdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Umkristallisation mit Chloroform/Hexan. Hierfür wurde das Produktgemisch in ca. 50 ml Chloroform aufgenommen und solange Hexan hinzugefügt (ca. 200 ml), bis sich ein Niederschlag bildete. Anschließend wurde der Niederschlag im Wasserbad aufgelöst und über Nacht bei -20°C umkristallisiert. Dieser Methode hat den großen Vorteil, daß die Polarität des Lösungsmittels optimal auf das umzukristallisierende Produkt eingestellt werden konnte.

Im Unterschied zu **3** zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **4** (o.Abb) kein Signal mehr für die neun *tert*-Butylprotonen bei 1.44 ppm. Zusätzlich erscheint ein breites Signal für das Säureproton bei 11.60 ppm.

Für die Synthese der Methylamidverbindung **5** wurde auf die Aktivierung zum gemischten Anhydrid zurückgegriffen, die Aktivierung erfolgte hierbei mit Ethylchloroformat (bzw. Chlorameisensäureethylester)^{32,33}. Die Carbonsäure **4** wurde bei -10°C in Chloroform gelöst und mit Ethylchloroformat umgesetzt. Zu dem gebildeten Anhydrid wurde in situ eine Lösung von Methylammoniumchlorid in Ethanol/ Triethylamin/ Wasser langsam hinzuge tropft. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde aufgearbeitet und aus Chloroform/Hexan umkristallisiert.



Das ^1H -NMR-Spektrum von **5** in CDCl_3 erzeugt ein breites Signal des Amidwasserstoffs bei 5.52 ppm und ein Dublett der Methylgruppe bei 2.86 ppm.

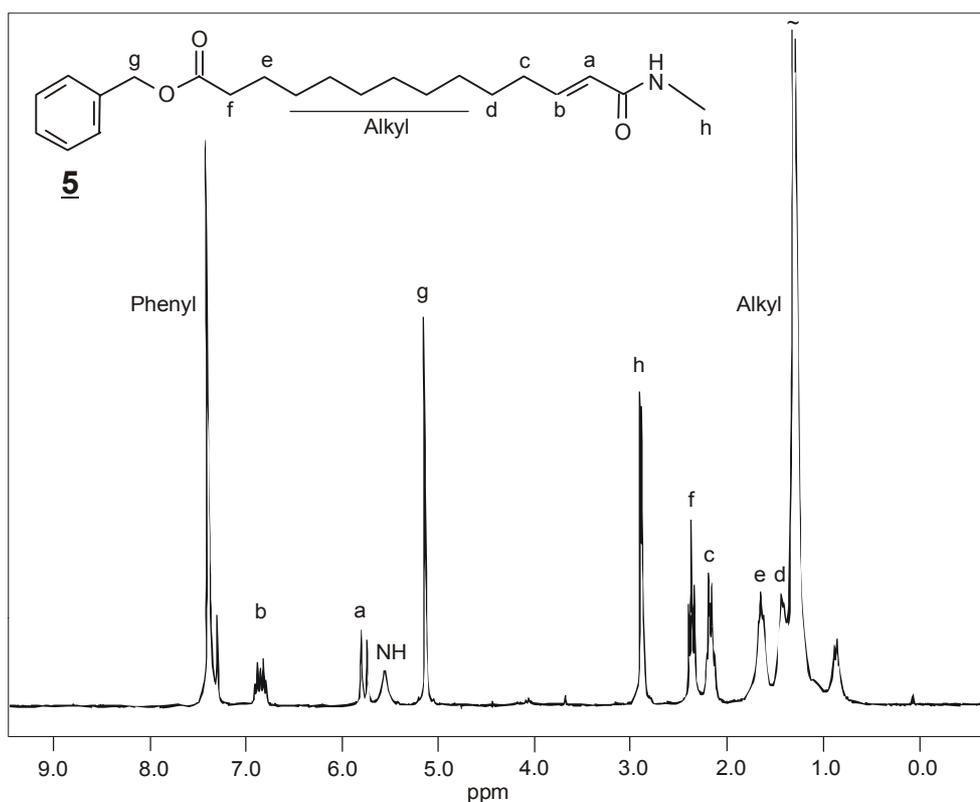
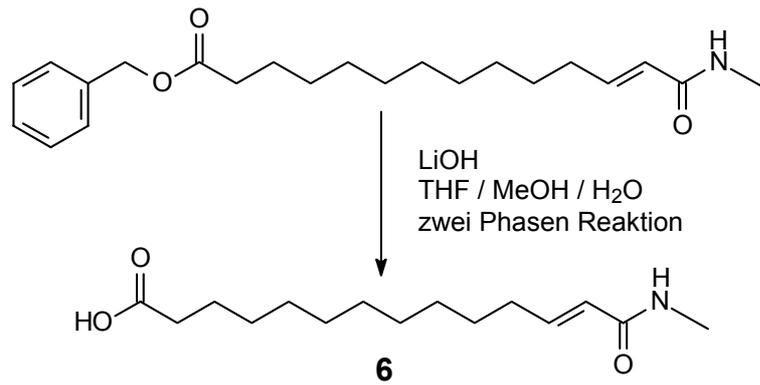


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von **5**

Zur Abspaltung des Benzylesters konnte nicht auf die Standardmethode, das Hydrieren unter Pd/Kohle-Katalyse³⁴, zurückgegriffen werden, da hier die Doppelbindung reduziert wurde (Probeversuch). Ebenfalls ungeeignet sind viele Methoden die starke Basen oder Säuren verwenden. Die Doppelbindung würde auch hier angegriffen werden.

Erfolgreich war die Methode von Corey et al.³⁵. Bei dieser sehr milden Reaktion wurde der Benzylester mit LiOH in einer zwei Phasen-Reaktion verseift. 100 ml einer 1M LiOH Suspension (60 ml THF/ 20 ml Methanol/ 20 ml Wasser) wurden mit dem Benzylester **5** versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Konzentration des Lithiumhydroxids war zwar relativ hoch, durch die zwei Phasen wurde die Wirkung der Base aber abgeschwächt. Die Doppelbindung und die Methylamidgruppe des Bolaamphiphils wurden nicht angegriffen und der Benzylester fast vollständig zur Carbonsäure **6** gespalten.



Im Unterschied zum Benzylester **5** fehlen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Carbonsäure **6** das Singulett der fünf aromatischen Wasserstoffe bei 7.38 ppm und das Singulett der beiden benzyliischen Wasserstoffe bei 5.11 ppm.

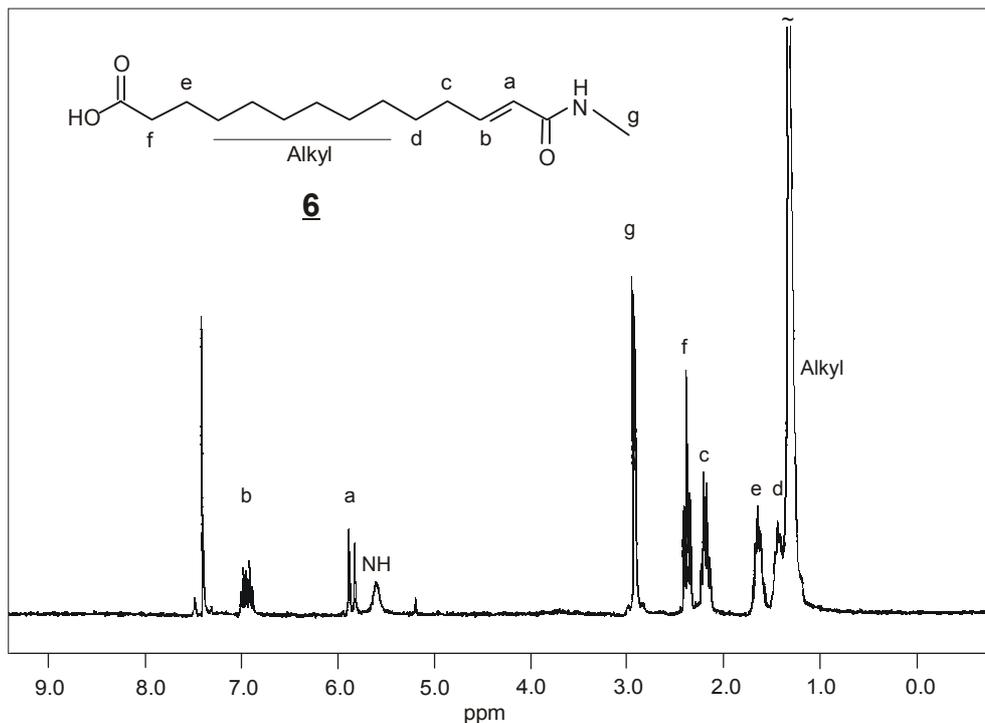
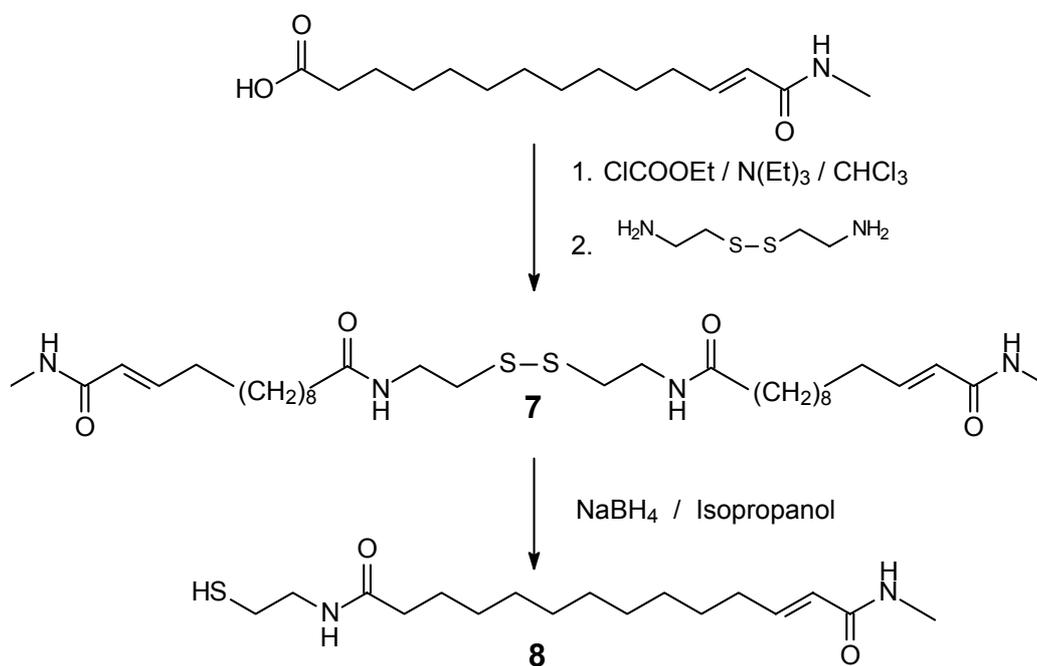


Abb. 3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) von **6**

Die entstandene Carbonsäure **6** wurde als gemischtes Anhydrid aktiviert und mit Cystamin amidiert³⁶. Das entstandene Disulfid **7** war nicht mehr in Chloroform oder Essigsäureethylester löslich, sondern nur noch in stark polaren Lösungsmitteln wie Methanol und DMSO. Da sich bei einer Extraktion mit Wasser und den stark polaren Lösungsmitteln nur eine Phase ausbilden würde, war eine Aufreinigung durch eine Extraktion nicht möglich. Im Unterschied zur Methylamidsynthese **5** wurde nach dem Entfernen des Lösungsmittels im

Vakuum der Rückstand mit Wasser gerührt und abgefiltriert. Anschließend wurde der Rückstand getrocknet und aus Methanol umkristallisiert.



Das ¹H-NMR-Spektrum von **7** in DMSO-d₆ (o.Abb.) zeigt zwei breite Signale der Amidwasserstoffprotonen bei 7.83 und 7.63 ppm. Die zum Stickstoff der Amidfunktion benachbarte Methylengruppe erzeugt ein Multiplett bei 3.30 ppm und die zum Schwefel benachbarte Methylengruppe ein Triplet bei 2.78 ppm.

Durch Reduktion des Disulfid **7** mit Natriumborhydrid in Isopropanol³⁷ wurde das Michael-Bolaamphiphil **8** erhalten. Die ersten Versuche das Disulfid bei Raumtemperatur, bzw. 50°C, zu spalten, führten nicht zum Erfolg. Erst ein mehrstündiges Rückflußkochen reichte aus, um das Disulfid zu spalten. Das entstandene Thiol mußte unter Schutzgas gelagert werden, um eine Oxidation durch Luftsauerstoff zum Disulfid zu verhindern.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **8** zeigt ein fast identisches Spektrum wie das Disulfid **7**, bis auf eine leichte Verschiebung der Signale.

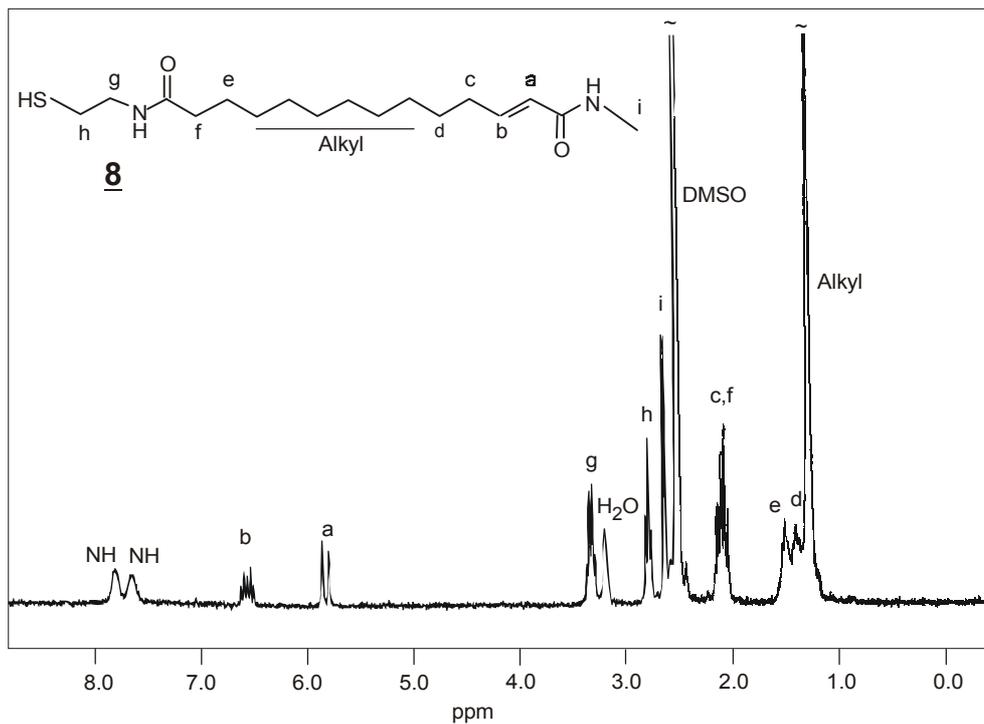


Abb. 4: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO-d_6) des Michael-Bolaamphiphils **8**

Im IR-Spektrum des Bolaamphiphils **8** ist die Carbonyl-Valenzschwingung der Amide bei 1639 cm^{-1} und die NH-Valenzschwingung bei 3300 cm^{-1} zu erkennen. Im Massenspektrum (FAB) wurde der Molpeak von **8** bei 329 (m/z) detektiert und die Elementaranalyse bestätigte die Struktur.

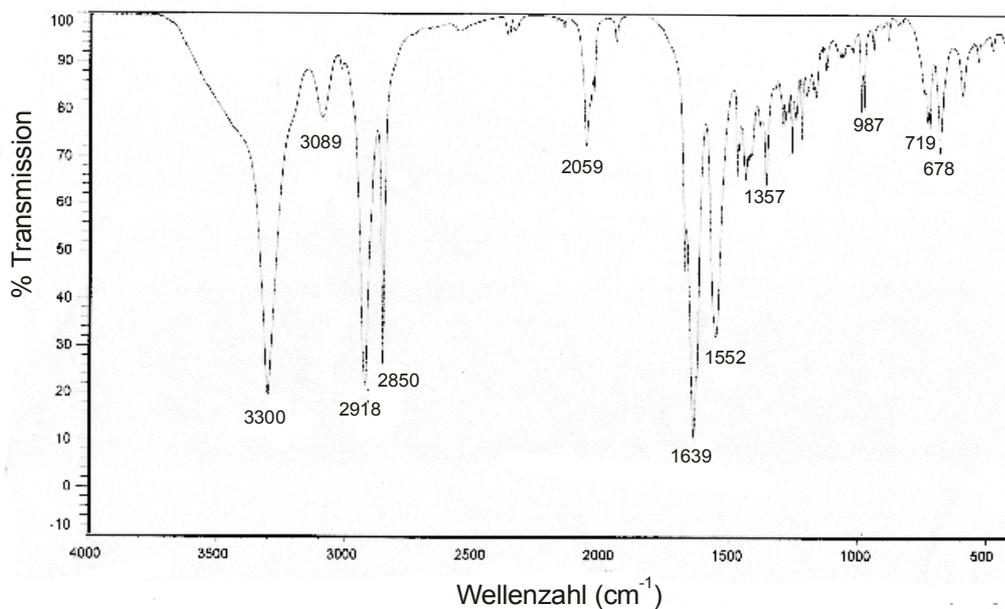
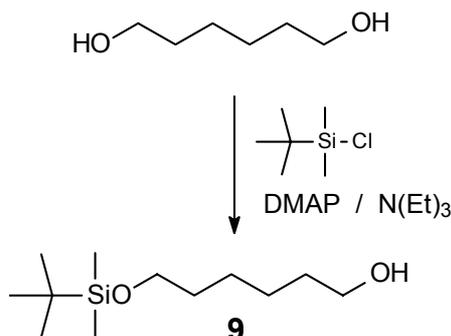


Abb. 5: IR-Spektrum (in KBr) des Michael-Bolaamphiphils **8**

2.2 Synthese des Alken-Bolaamphiphils (17)

Um das zweite unsymmetrisch substituierte Bolaamphiphil herzustellen, wurde 1,6-Hexandiol durch *tert*-Butyldimethylsilylchlorid einseitig silyliert³⁸. Das Silylchlorid wurde im starken Unterschub hinzugefügt, wodurch ein beidseitiges Schützen der Hydroxylgruppen minimiert werden konnte. Anschließend wurde das Silanyloxyhexanol **9** säulenchromatisch aufgereinigt.



Das ¹H-NMR-Spektrum des Silanyloxyhexanols **9** in CDCl₃ zeigt ein Singulett der sechs Protonen der Dimethylsilylgruppe bei -0.05 ppm und ein Singulett der neun *tert*-Butylsilylprotonen bei 1.32 ppm. Die zur Hydroxylgruppe und zum Silylether α -ständigen Methylengruppen erzeugen ein Triplett bei 3.58 ppm. Ein Multiplett der β -ständigen Methylengruppe wird bei 1.49 ppm erzeugt und die γ -ständigen Methylengruppe lassen sich einem Multiplett bei 1.34 ppm zuordnen.

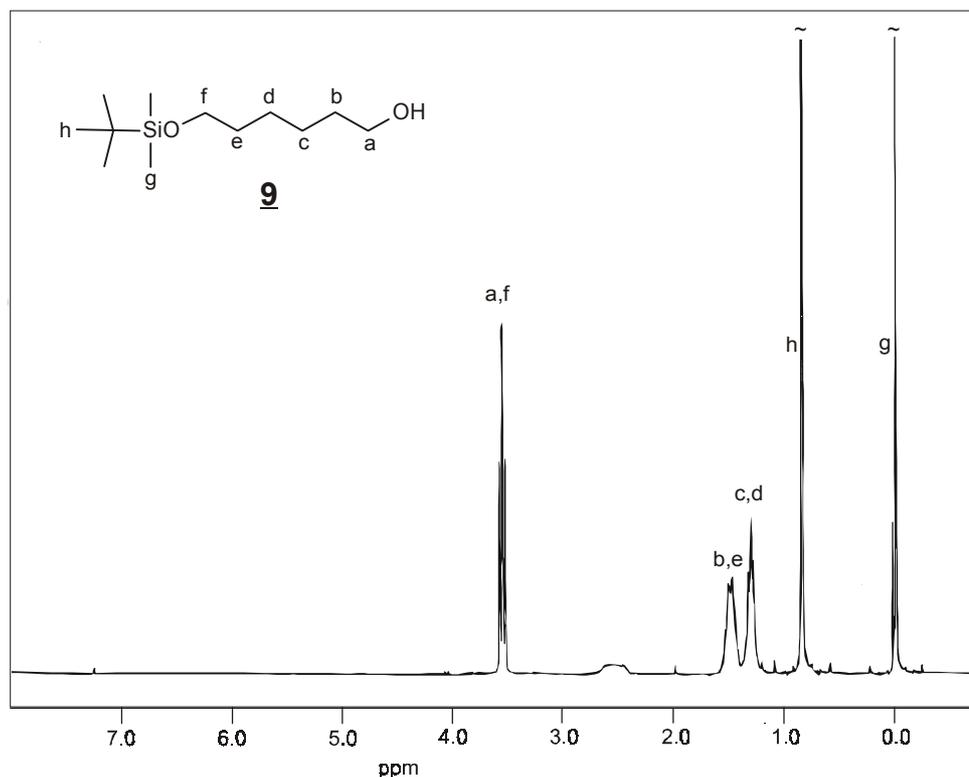
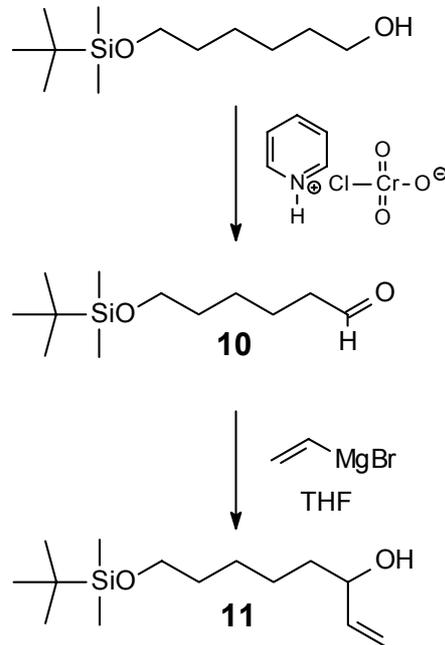


Abb. 6: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) des Silanyloxyhexanol **9**

Der Aldehyd **10** wurde durch Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) hergestellt. Das Oxidationsmittel griff die Silylschutzgruppe nicht an, im Gegensatz zu vielen anderen Chromoxidantien³⁹.



Im Unterschied zu **9** zeigt das ¹H-NMR-Spektrum vom Silanyloxyhexanal **10** ein Signal für das Aldehydproton bei 9.70 ppm. Die zur Carbonylgruppe α-ständigen Methylengruppen erzeugt ein Triplett bei 2.42 ppm und die benachbarte β-ständigen Methylengruppe ein Multipllett bei 1.58 ppm.

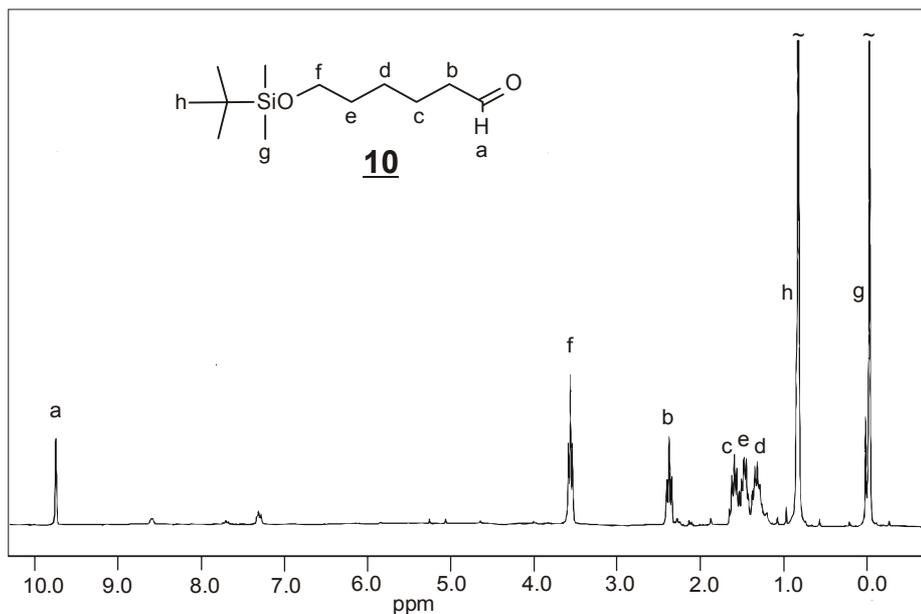


Abb. 7: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) des Silanyloxyhexanal **9**

Durch eine Grignardreaktion⁴⁰ wurde aus dem Aldehyd **10** der Allylalkohol **11** hergestellt. Unter Schutzgas wurden Magnesiumspähne, eine katalytische Menge Jod und frisch destilliertes THF im Reaktionskolben eingebracht. Aus einem mit Trockeneis gekühlten Tropftrichter wurde Vinylbromid langsam hinzuge tropft. Durch Handwärme und vorsichtiges Erwärmen mit einem Föhn wurde die Reaktion gestartet, bis die Lösung kontrolliert siedete. Durch Zutropfen von THF konnte die Reaktion verlangsamt werden und durch Wärme beschleunigt, wodurch eine Steuerung möglich war. Nach 2 Stunden wurde der Aldehyd **10** hinzugefügt, 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und aufgearbeitet. Nach säulenchromatischer Trennung auf Kieselgel (Hexan/Essigester 2:1), wurde der Allylalkohol **11** in einer Ausbeute von 82% erhalten.

Das ¹H-NMR-Spektrum vom Allylalkohol **11** in CDCl₃ zeigt ein Multiplett des zur Hydroxylgruppe β-ständigen Vinylprotonen bei 5.81 ppm und ein Dublett von einem Dublett des *cis*-endständigen Allylprotons bei 5.19 ppm. Das *trans*-endständige Allylproton bei 5.05 ppm zeigt ebenfalls ein Dublett von einem Dublett und das zur Hydroxylgruppe α-ständige Methinproton ein Multiplett bei 4.07 ppm.

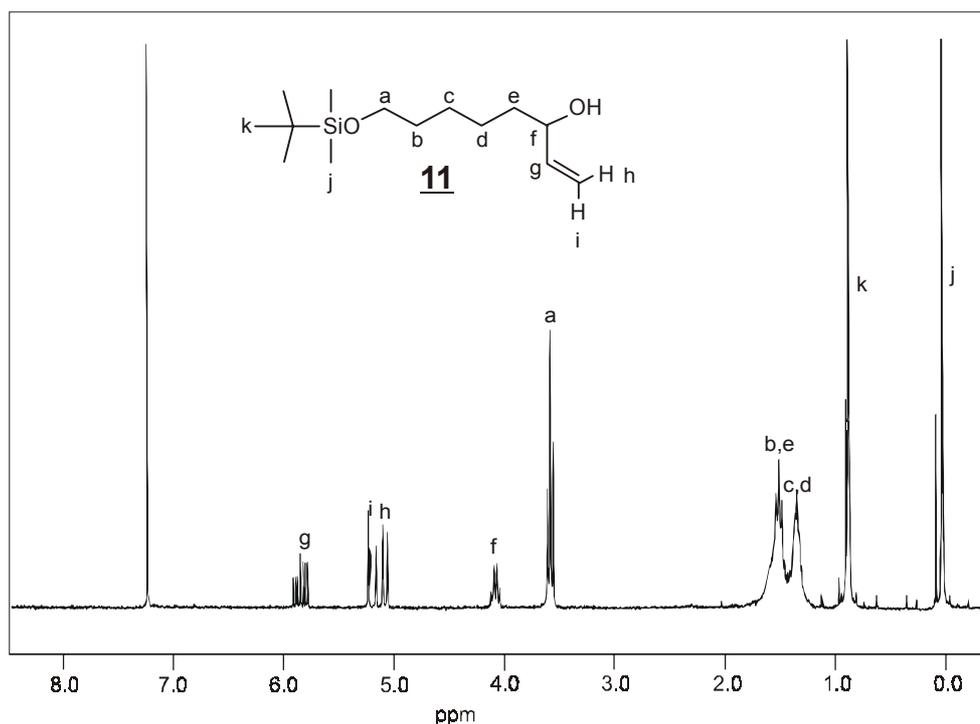
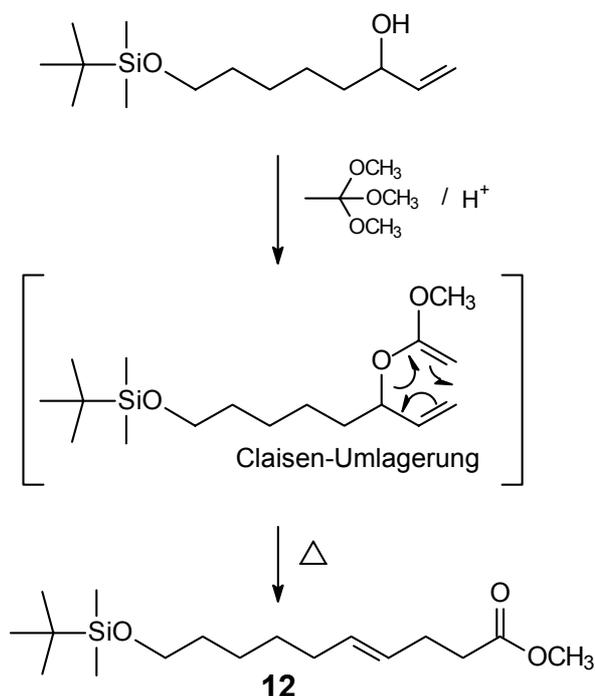


Abb. 8: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von **11**

Die Wittig-Reaktion funktionieren oft nur bei der Synthese von α,β -ungesättigten Carbonsäureestern. Bei einer Einführung der Doppelbindung an einer anderen Position im Molekül zeigt diese Methode in vielen Fällen keinen Erfolg. Für die Darstellung des γ,δ -ungesättigten Carbonsäureesters wurde auf eine Claisen-Umlagerung^{41,42} zurückgegriffen. Der Allylkohol **11** wurde mit einer katalytischen Menge Propionsäure und einem großen Überschuß Orthoessigsäuretrimethylester 3 Stunden Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeitung mit anschließender säulenchromatischer Trennung auf Kieselgel, wurde der γ,δ -ungesättigten Methylester **12** erhalten.



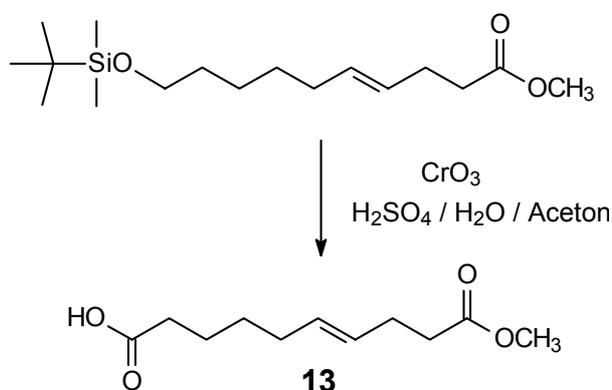
Das ¹H-NMR-Spektrum des Silanyloxydecensäuremethylesters **12** in CDCl₃ (o.Abb.) zeigt ein Multiplett der beiden Vinylprotonen bei 5.40 ppm und ein Singulett der Methylprotonen bei 3.66 ppm. Die zum Ester α - und β -ständigen Methylengruppen erzeugen ein Multiplett bei 2.33 ppm.

Die Carbonsäure wurde nach der Methode von Liu et al.⁴³ und Evans et. al.⁴⁴ synthetisiert. Als Oxidationsmittel wurde Jones-Reagenz (Chromtrioxid/ Schwefelsäure/ Aceton/ Wasser) verwendet. Bei der Methode von Liu wird noch Natriumfluorid zugegeben, um den Silylether in situ zu spalten. Evans hat in einer Arbeit gezeigt, daß dieser Zusatz auch weggelassen werden konnte.

Eine andere Möglichkeit besteht in einer Reaktion in zwei Schritten. Hier wird zuerst die Schutzgruppe durch Fluorid abgespalten²⁶ und anschließend der entstandene Alkohol im zweiten Reaktionsschritt mit Jones-Reagenz⁴⁵ zur Carbonsäure oxidiert. Bei dieser

Reaktionsführung sind viele Nebenprodukte möglich, z.B. wird bei der Oxidation des Alkohols als Zwischenprodukt der Aldehyd gebildet, welcher mit dem Alkohol ein Halbacetal ausbildet, der dann vom Chromtrioxid zum Ester oxidiert wird. Bei einer Reaktion ohne zuvoriges Abspalten der Schutzgruppe sind diese Nebenreaktionen praktisch nicht möglich, wodurch größere Ausbeuten erzielt werden.

Der Silylether **12** wurde in Aceton gelöst, auf -10°C gekühlt und mit dem Jones-Reagenz versetzt. Nach einer Stunde wurde Isopropanol hinzugefügt, um das überschüssige Reagenz zu zerstören und die Reaktionsmischung wurde durch Celite gefiltert. Die Aufarbeitung erfolgte durch das Ausnutzen der Lösungseigenschaften der Carbonsäure **13**, in der unprotonierten und protonierten Form.



Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Decendisäuremethylesters **13** in CDCl_3 zeigt ein Multipllett der beiden zu den Carboxylgruppen α -ständigen Methylengruppen und der zur Ester β -ständigen Methylengruppe bei 2.35 ppm.

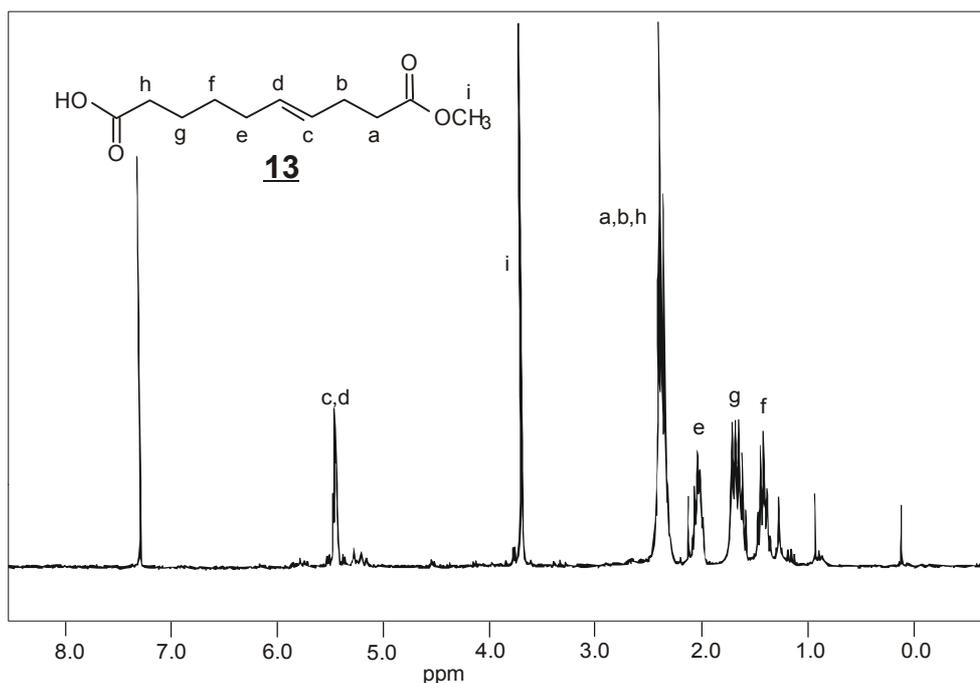
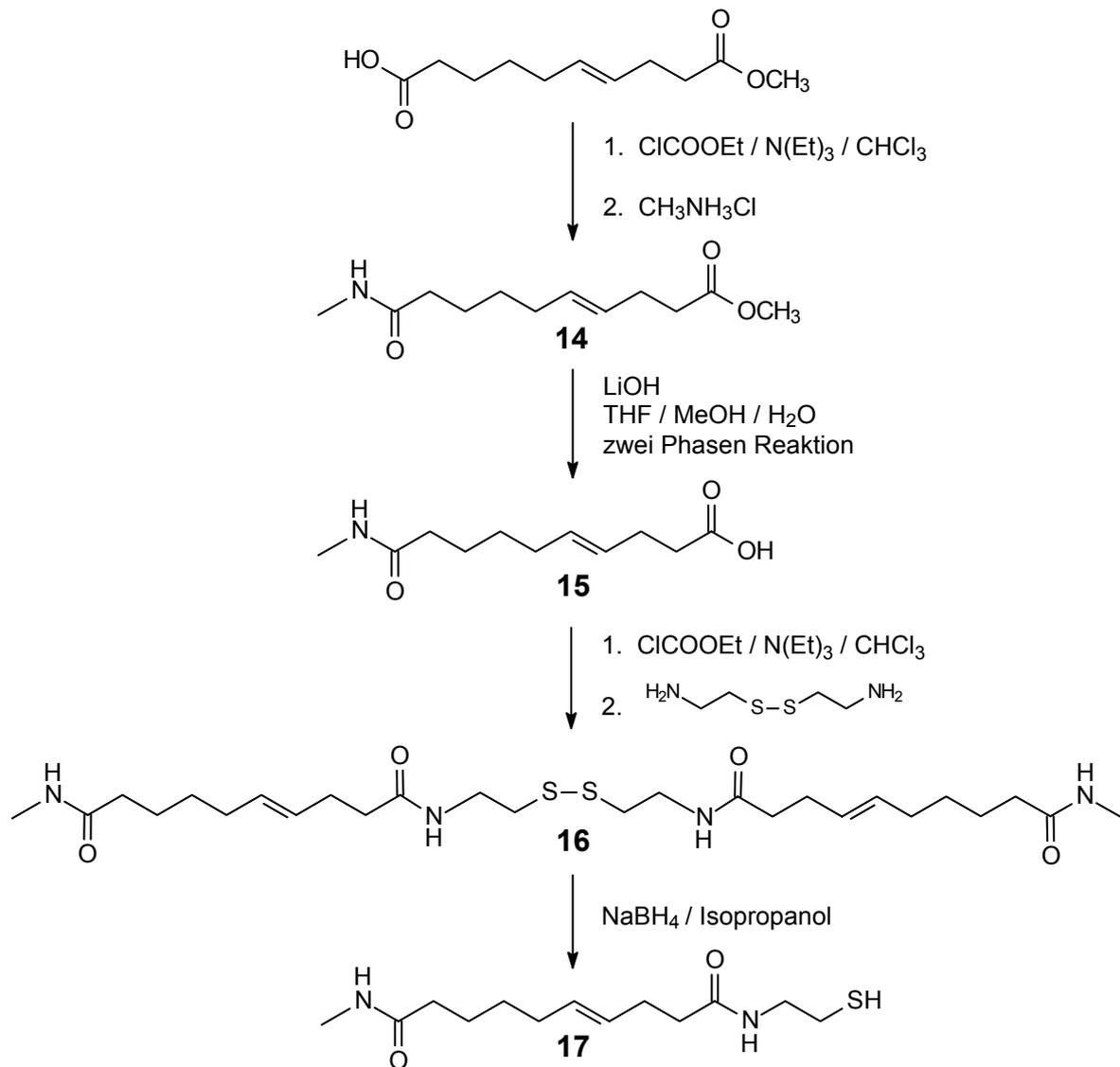
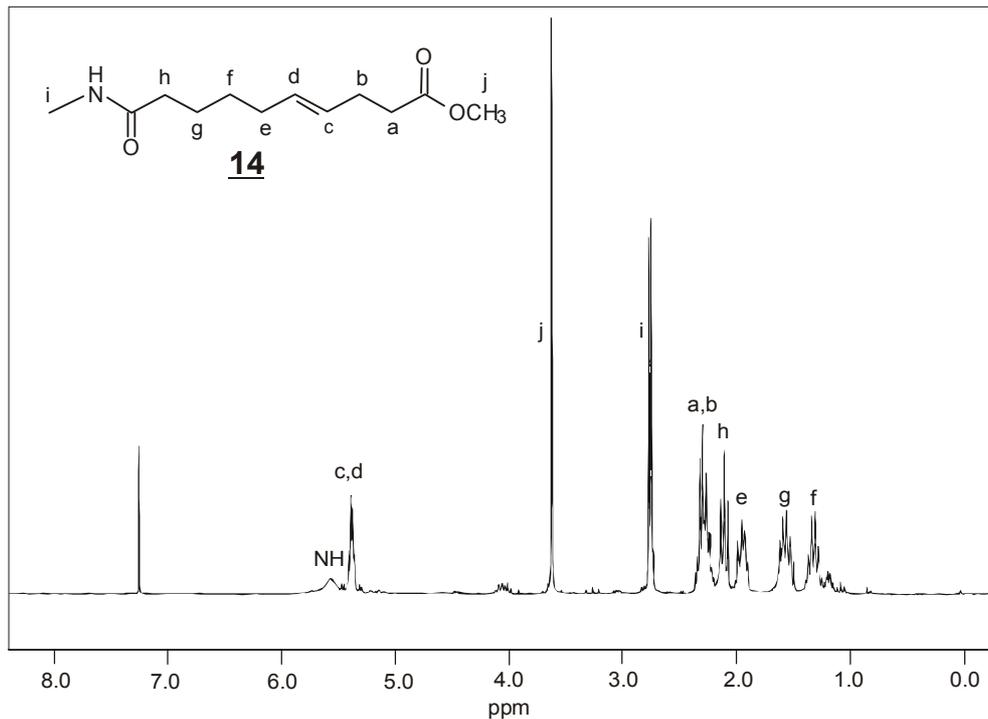


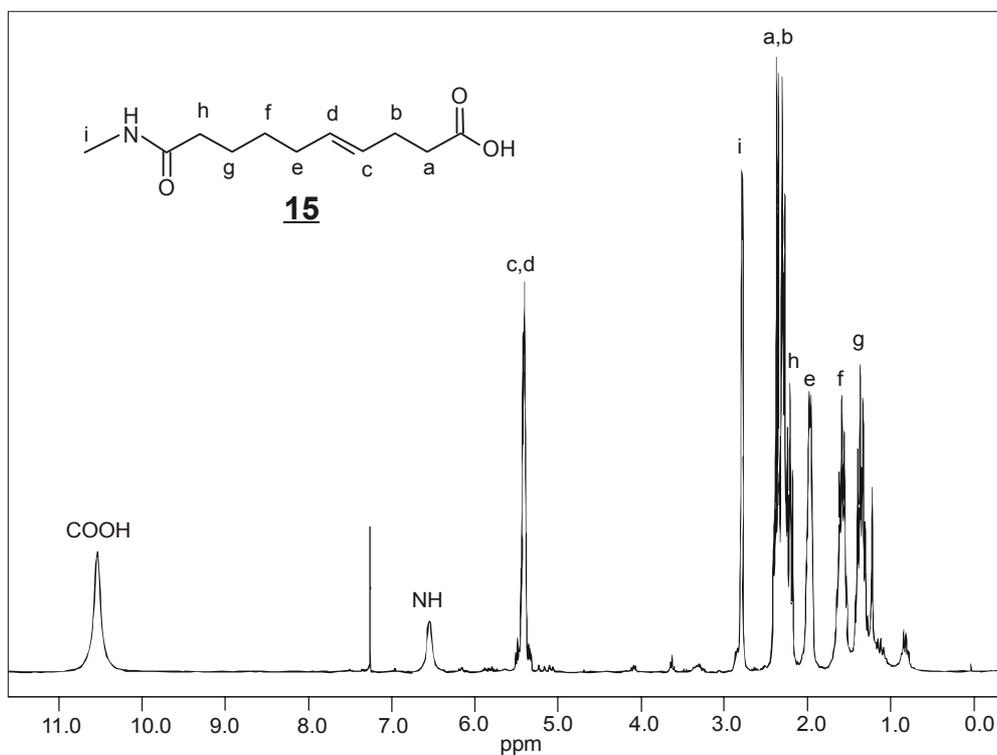
Abb. 9: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) von **13**



Das Methylamid **14** wurde durch Überführung der Carbonsäure **13** in das gemischte Anhydrid und anschließender Reaktion mit Methylammoniumchlorid dargestellt. Zur Abspaltung des Methylesters **14** wurde erneut auf die zwei Phasen-Verseifung mit LiOH von Corey et al.³⁵ zurückgegriffen. Auch der im Vergleich zum Benzylester schwerer zu spaltende Methylester ließ sich schon bei Raumtemperatur vollständig verseifen. Die entstandene Carbonsäure **15** wurde mit Ethylchloroformat aktiviert und mit Cystamin zu Disulfid **16** umgesetzt, daß anschließend mit Natriumborhydrid zum Bolaamphiphil **17** reduziert wurde.

Abb. 10: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von **14**

Das ¹H-NMR-Spektrum des Methylamids **14** in CDCl₃ zeigt ein breites Signal des Amidwasserstoffs bei 6.50 ppm und ein Dublett der Methylgruppe bei 2.82 ppm.

Abb. 11: ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) von **15**

Im Unterschied zu **14** zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von **15** kein Signal mehr für die Methylprotonen des Esters. Ein breites Signal des Carbonsäureprotons ist bei 10.53 ppm zu erkennen.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **16** in DMSO- d_6 (o.Abb.) zeigt zwei breite Signale der Amidwasserstoffprotonen bei 7.61 und 7.91 ppm. Die zum Stickstoff der Amidfunktion benachbarte Methylengruppe erzeugt ein Multiplett bei 3.37 ppm und die zum Schwefel benachbarte Methylengruppe ein Triplet bei 2.83 ppm.

Das ^1H -NMR von **17** in CDCl_3 zeigt ein fast identisches Spektrum, wie **16** in DMSO- d_6 . Die Signale sind leicht verschoben, was hauptsächlich auf Lösungsmittelleffekte zurückzuführen ist.

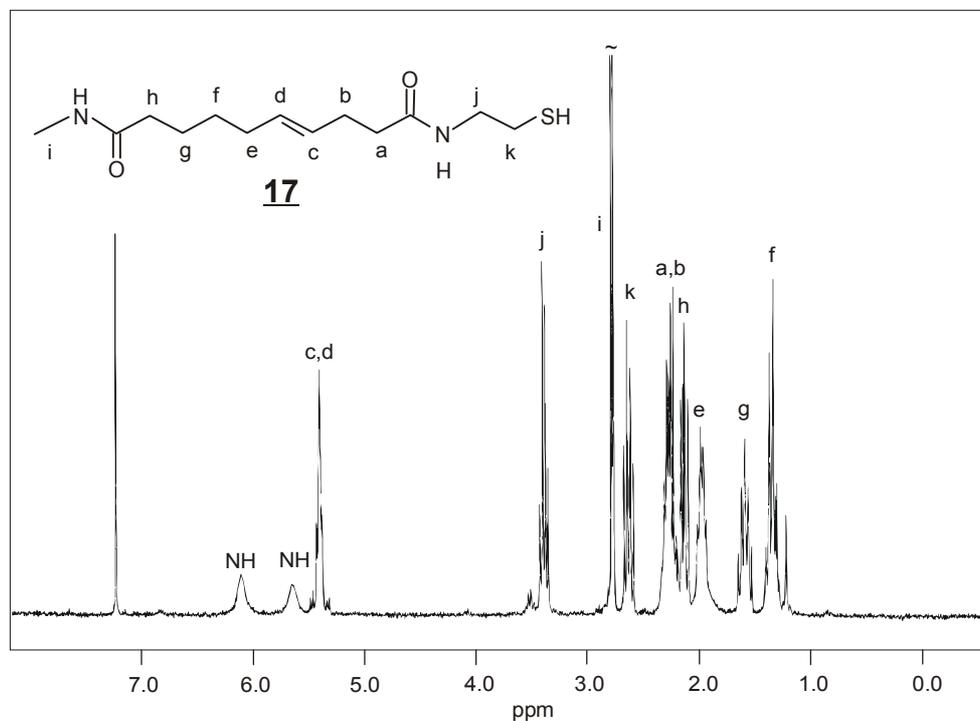


Abb. 12: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) des Alken-Bolaamphiphils **17**

Im IR-Spektrum des Bolaamphiphils **17** ist die Carbonyl-Valenzschwingung der Amide bei 1640 cm^{-1} (Amid I) und die NH-Beugeschwingung bei 1552 cm^{-1} (Amid II) zu erkennen. Außerdem zeigt das Spektrum die NH-Valenzschwingung bei 3304 cm^{-1} und die olefinische CH-Valenzschwingung bei 3081 cm^{-1} . Die C=C-Valenzschwingung ist von den Amid-Schwingungen (Amid I und II) überdeckt.

Im Massenspektrum (FAB) wurde der Molpeak von **17** bei 273 (m/z) detektiert und die Elementaranalyse bestätigte die Struktur.

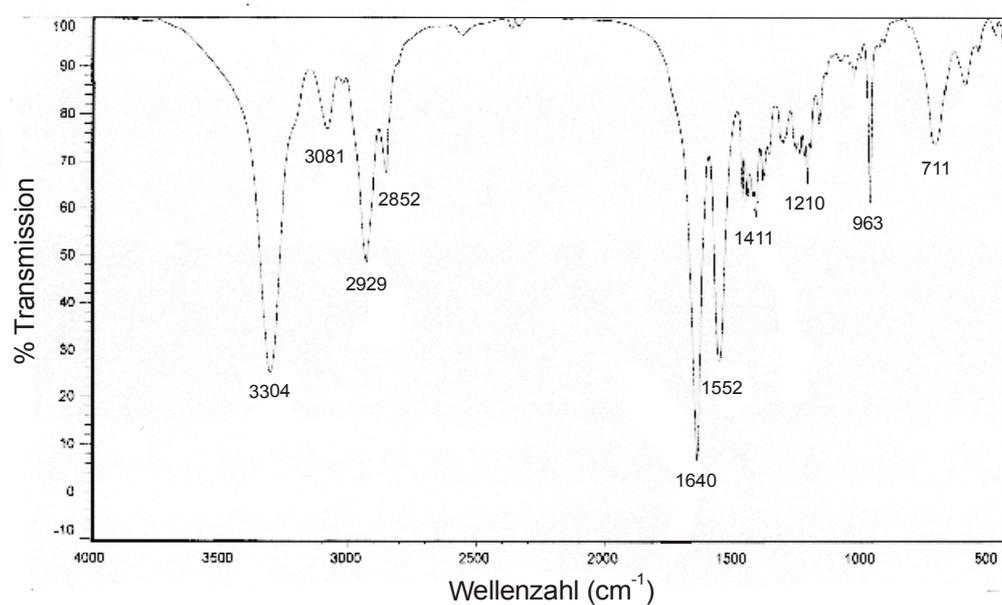
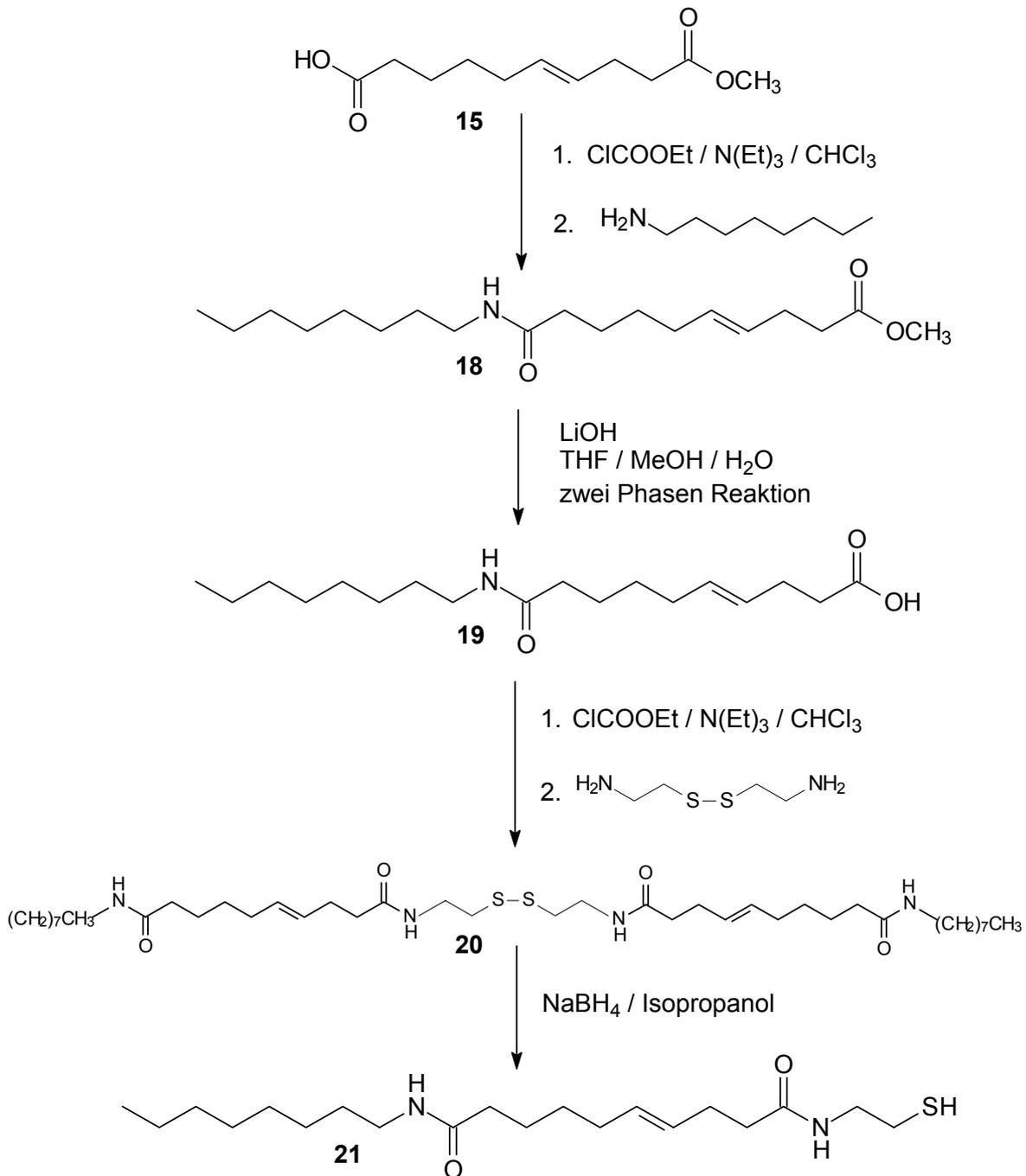


Abb. 13: IR-Spektrum (in KBr) des Alken-Bolaamphiphils **17**

2.3 Synthese des Octyl-Bolaamphiphils (21)

Um das Bolaamphiphil **17** mit einer Octylkette, anstatt mit einer Methylgruppe aufzubauen, wurde von der Zwischenverbindung **15** ausgegangen. Diese Verbindung wurde analog zur Synthese des Bolaamphiphils **17** mit Octylamin umgesetzt. Die zuvor verwendeten Syntheseschritte konnten direkt übertragen werden.



Das ^1H -NMR-Spektrum des Octylamids **18** in CDCl_3 zeigt ein Multiplett der zehn in der Mitte der Octylkette gelegenen Methylenprotonen bei 1.23 ppm und ein Triplett der endständigen Methylgruppe der Octylkette bei 0.83 ppm.

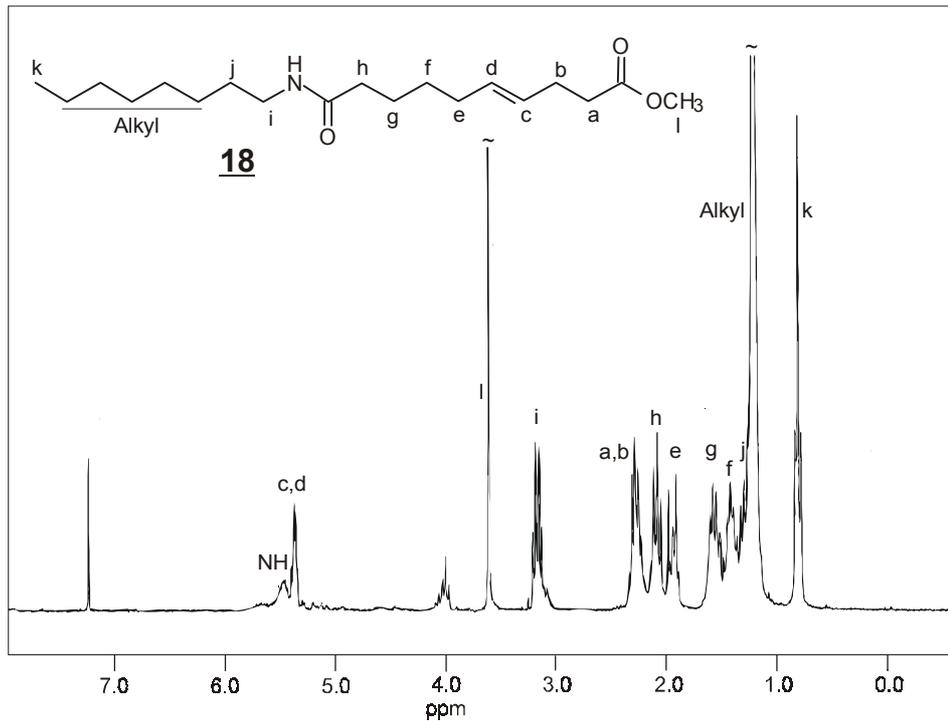


Abb. 14: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von **18**

Das ^1H -NMR-Spektrum der Octylamidcarbonsäure **19** in CDCl_3 zeigt ein breites Signal des Säureprotons bei 9.40 ppm.

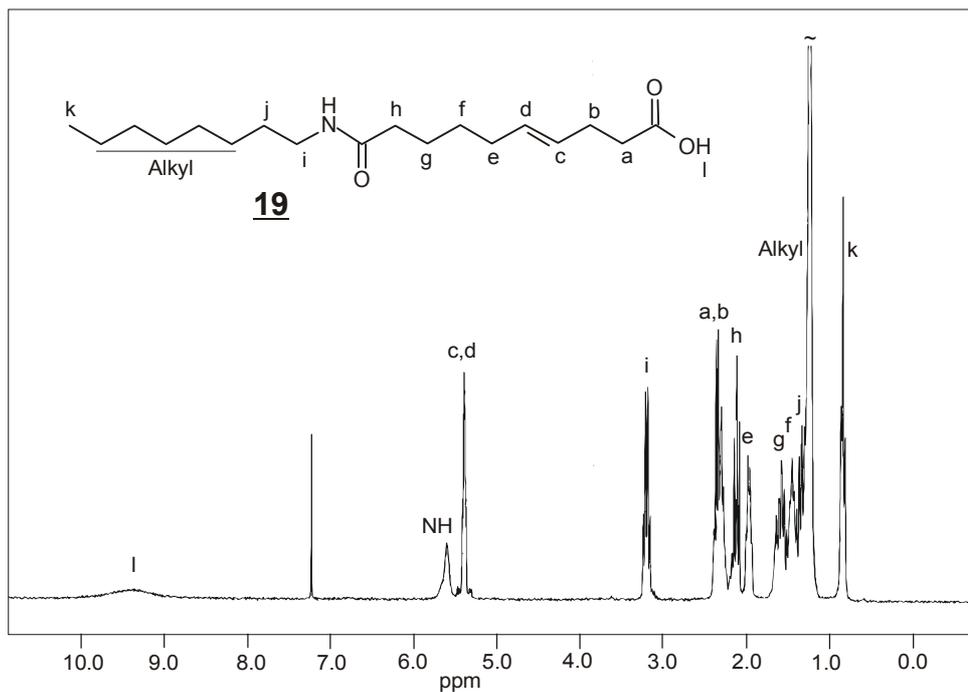


Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von **19**

Das ^1H -NMR-Spektrum des Octyl-Bolaamphiphils **21** in CDCl_3 entspricht den Erwartungen. Im Massenspektrum (FAB) konnte der Molpeak von **21** bei 326 (m/z) detektiert werden.

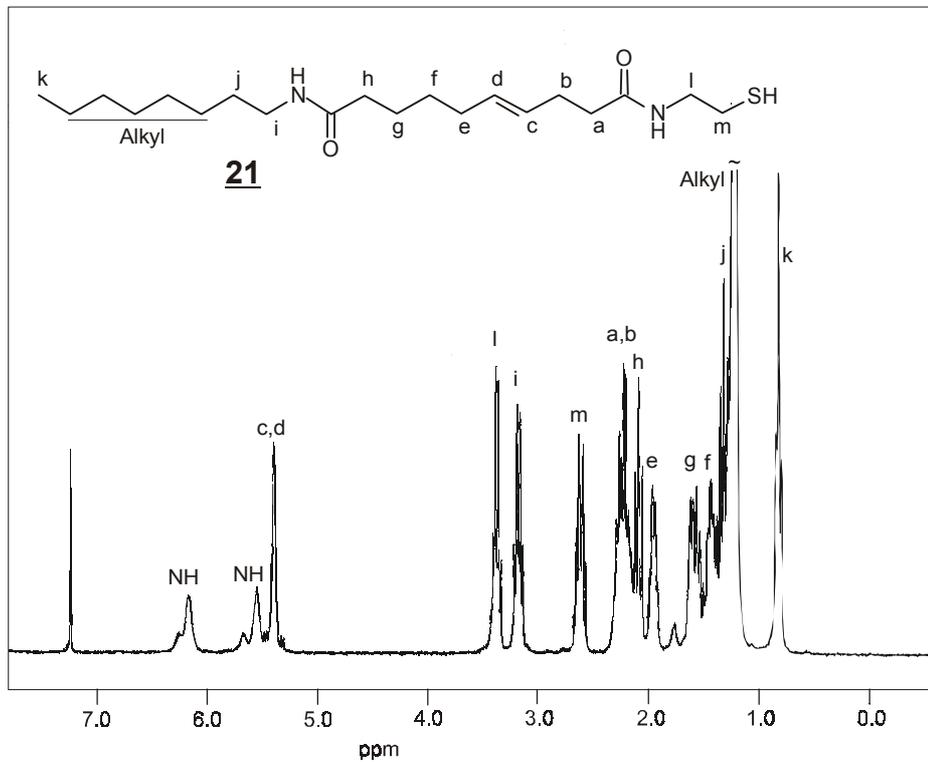


Abb. 16: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von **21**

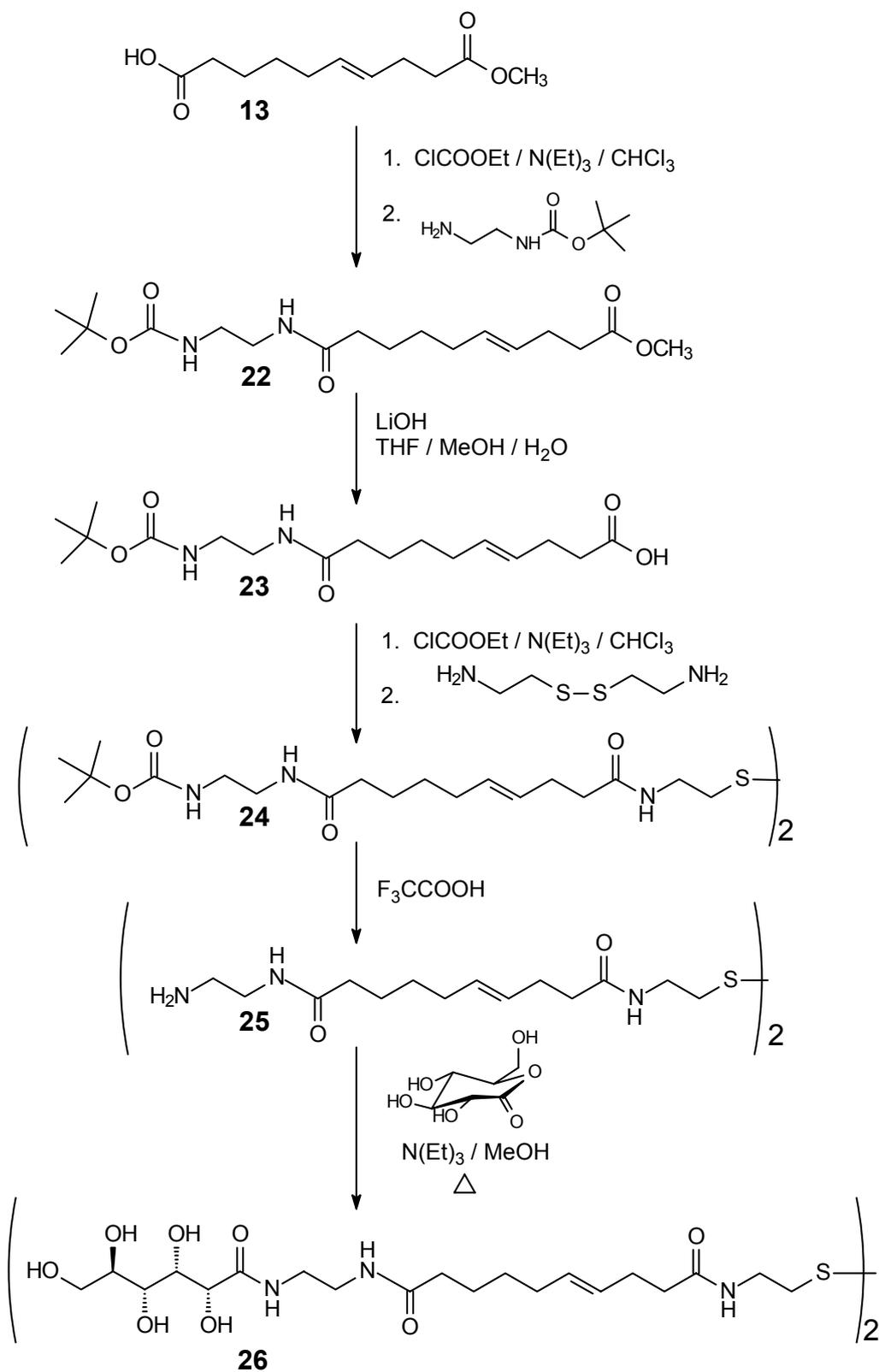
2.4 Synthese des Gluconamid-Bolaamphiphils (26)

Um das Bolaamphiphil **17** mit einer Gluconamidgruppe, anstatt mit einer Methylamidgruppe aufzubauen, ist erneut von der Zwischenverbindung **15** ausgegangen worden.

In der ersten Stufe wurde die Carbonsäure **15** mit Ethylchloroformat aktiviert und mit N-BOC-Ethylendiamin gekoppelt. Die Umsetzung mit einem großen Überschuß an Ethylendiamin zeigte keinen Erfolg.

Anschließend wurde der Methylester durch Lithiumhydroxid zur Carbonsäure **23** verseift und mit Ethylchloroformat und Cystamin zum Dimer verbunden. Zur Abspaltung der BOC-Schutzgruppe kamen reduktive Bedingungen aufgrund der Doppelbindung nicht in Betracht. Das BOC-geschützte-Dimer **24** wurde vorsichtig mit eisgekühlter Trifluoressigsäure überschichtet und über Nacht stehen gelassen⁴⁶. Nach Trocknen im Vakuum konnte das Amin **25** erhalten werden. Abschließend wurde **25** mit einem großen Überschuß des (+)Gluconsäure- δ -lactons und Triethylamin in Methanol Rückfluß gekocht⁴⁷.

Das Produkt **26** wurde durch Filtration und Umkristallisation gewonnen. Da die Gluconamidgruppe die Löslichkeitseigenschaften der Substanz stark beeinflusste, wurde diese Gruppe erst im letzten Schritt eingebaut. Eine Aufreinigung, wie sie in den zuvor genannten Stufen erfolgte, durch Extraktion mit Wasser/Chloroform, ist mit dieser stark hydrophilen Gruppe nicht mehr möglich. Hinzu kommt, daß die Spaltung der Disulfidgruppe mit Natriumborhydrid nicht angewendet werden konnte, da das entstandene Thiol nicht von den entstandenen Salzen zu trennen war.



Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **22** in CDCl_3 zeigt ein Singulett der neun *tert*-Butylprotonen bei 1.43 ppm und zwei Signale der beiden eingeführten Methylengruppen bei 3.26 und 3.36 ppm.

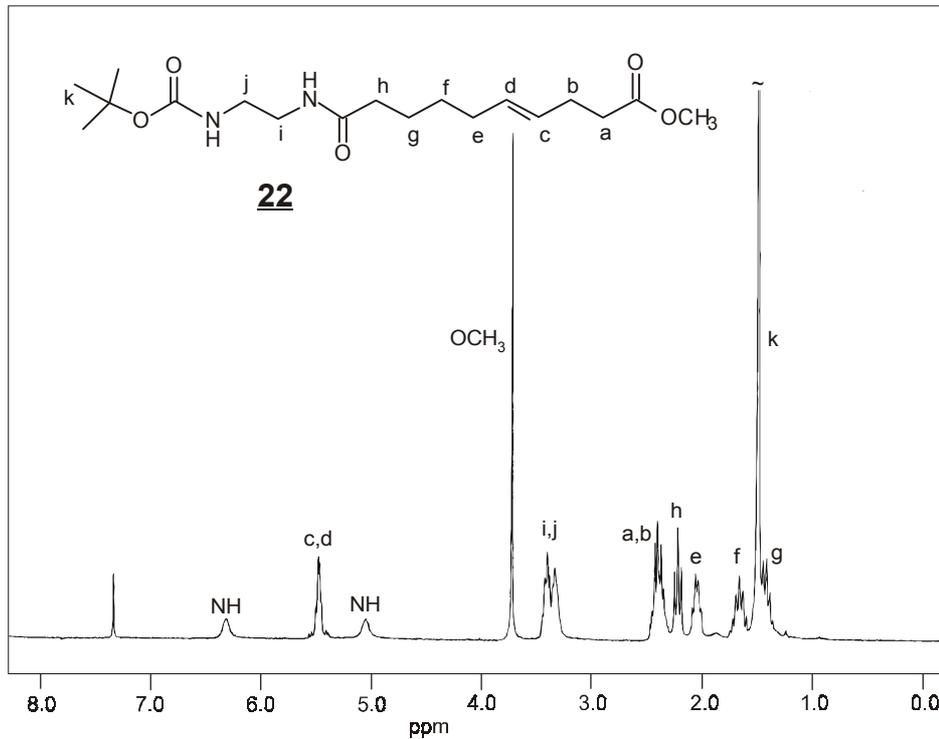


Abb. 17: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) von **22**

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **24** in CDCl_3 entspricht den Erwartungen. Das Massenspektrum (FAB) zeigt den Molpeak bei 801 (m/z) an, höhere Massen wurden nicht detektiert.

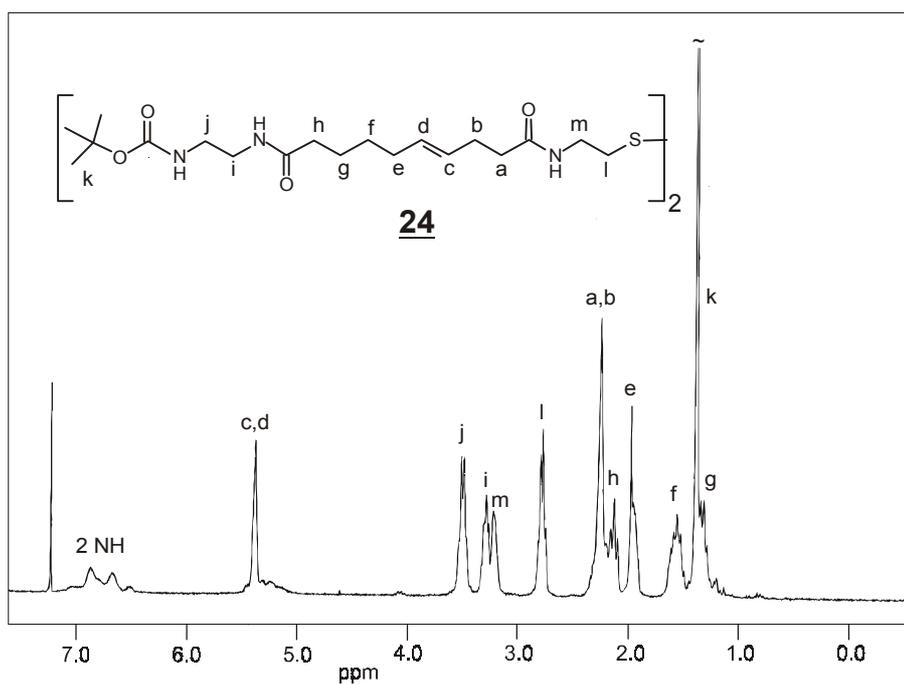


Abb. 18: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) von **24**

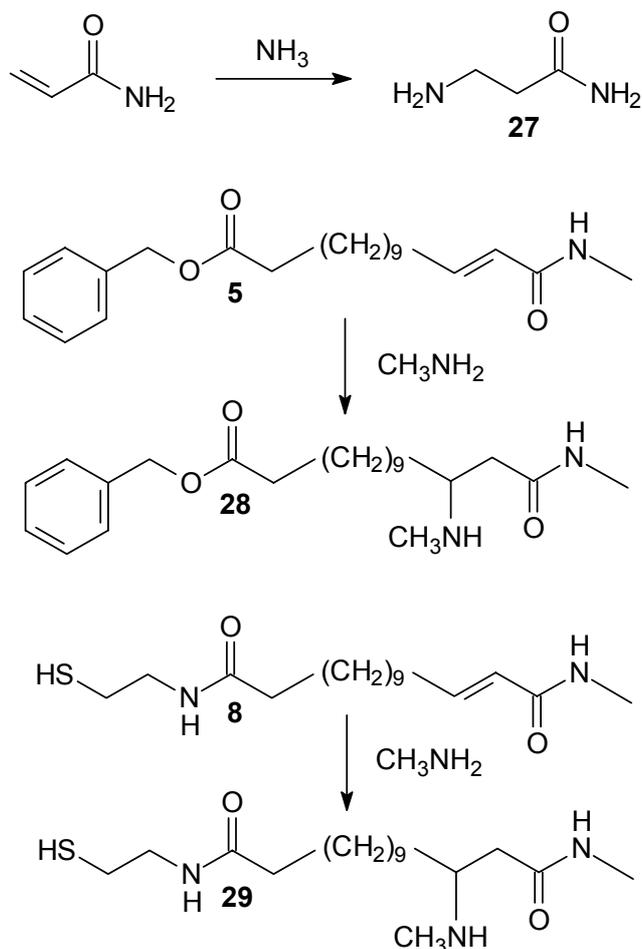
Das ^1H -NMR-Spektrum in DMSO-d_6 (o.Abb.) zeigt im Bereich von 3.8 bis 4.6 ppm die zu den Hydroxylgruppen α -ständigen Methin- und Methylenprotonen der eingeführten Gluconamidgruppe. Außerdem zeigt das Spektrum zwei Signale 7.81 und 8.02 ppm, die drei Amidprotonen zuzuordnen sind. Das Massenspektrum (FAB(-)) zeigt den Molpeak bei 955 (m/z) an, höhere Massen wurden nicht detektiert.

2.5 Funktionalisierung der Bolaamphiphile

Die geplante Funktionalisierung der Bolaamphiphile **8** und **17** an den Wänden der Porphyrinlücken sollte in Wasser durchgeführt werden, um die zuvor aufgebaute Nanostruktur nicht zu beschädigen. Zuvor mußten aber Probeversuche in Lösung durchgeführt werden. Da beide Bolaamphiphile in Wasser unlöslich sind, wurden die Probeversuche in einer Mischung aus Methanol/ Wasser durchgeführt, bei der anschließenden Übertragung der Funktionalisierungsmethode auf die Monoschichten konnte dann das Methanol weggelassen werden.

2.5.1 Funktionalisierung des Michael-Bolaamphiphils (**8**)

Der erste Probeversuch wurde mit Acrylamid durchgeführt⁴⁸. Die Verbindung reagierte mit einer wäßrigen Ammoniaklösung (32%) innerhalb einer Stunde quantitativ zur 3-Aminoverbindung **27**. Im ^1H -NMR (o.Abb.) zeigten zwei Triplets von ungefähr gleicher Intensität (2.09 und 2.63ppm) und das Fehlen eines Signals bei 6.0ppm (<5%) eine quantitative Aminierung.



Weitere Probeversuche wurden mit Methylamin und einer Vorstufe des Michael-Bola-amphiphils **5** durchgeführt⁴⁹. Diese Verbindung hat gegenüber dem Michael-Bola **8** den Vorteil, daß im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im Bereich der neu zu erwartenden Peaks kaum Signale vorhanden sind. Für die Reaktion wurde die Vorstufe **5** in einer Mischung aus Methanol/Wasser gelöst, mit einer wäßrigen Methylaminlösung versetzt, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Molpeak von **28** wurde im Massenspektrum (FAB) bei 391 (m/z) detektiert. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt ein Dublett bei 2.86 ppm die drei Protonen der eingeführten Methylgruppe an. Außerdem ist ein Multiplett bei 2.23 ppm entstanden, welches dem zur Aminogruppe α -ständigen Methinprotonen zuzuordnen ist. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt aber auch noch Signale des Eduktes **5**. Aus einem Vergleich der Integrale des β -Vinylprotons bei 6.81 ppm und der Methylenprotonen der Alkylkette bei 1.17 ppm kann man einen Umsatz von ca. 60 % errechnen.

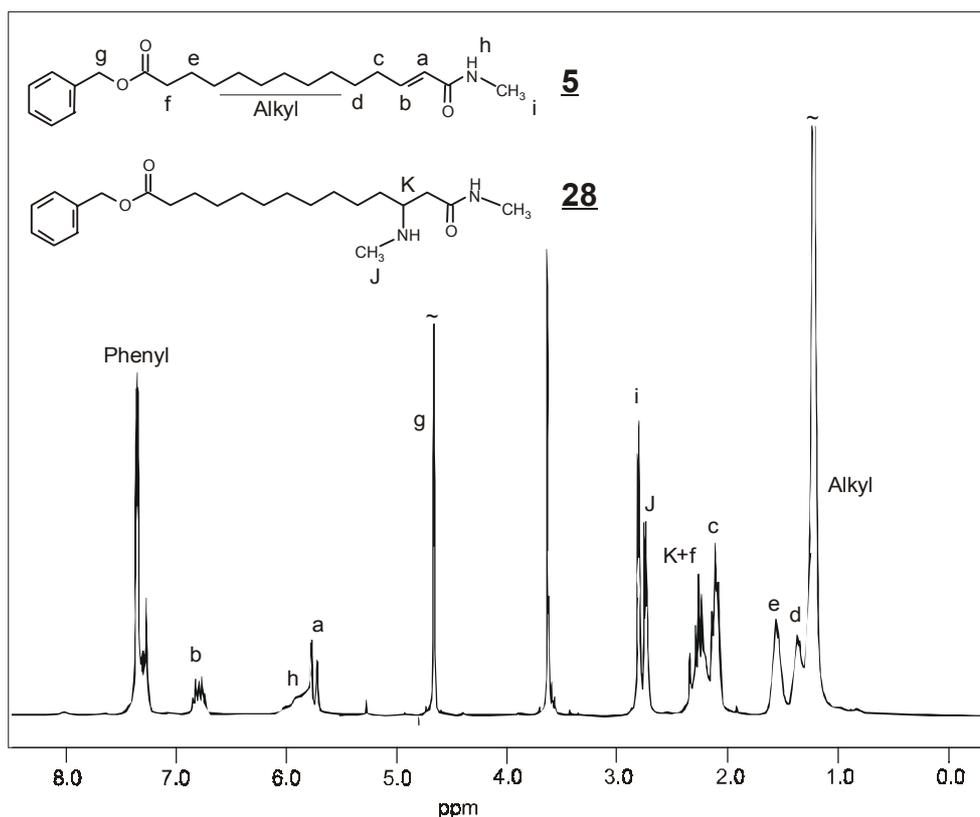


Abb. 19: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (DMSO-d_6) von **5** und **28**

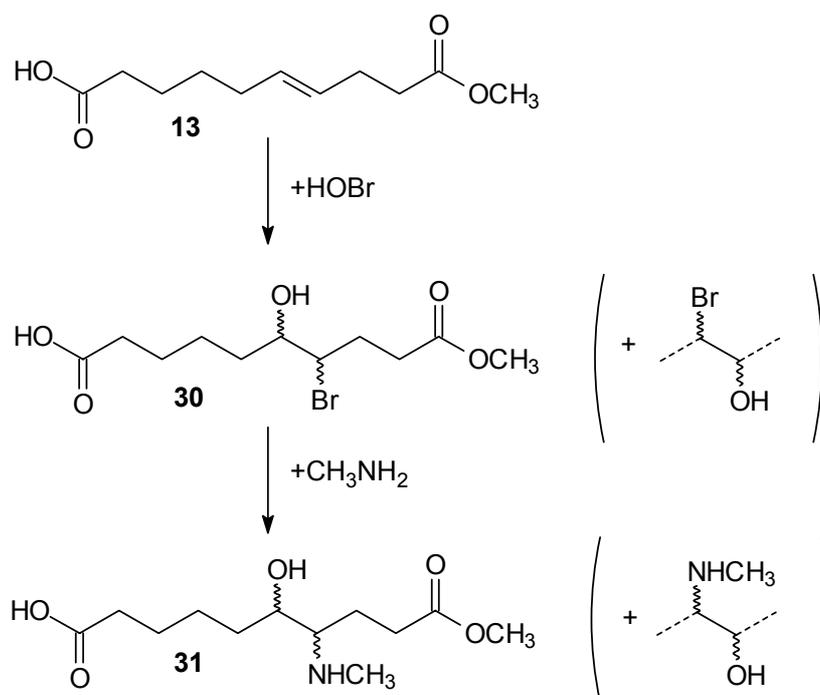
Auch durch die Verwendung von stärkeren Nucleophilen, wie Dimethylamin oder Alkanthiolen⁵⁰, konnte die Ausbeute der Michael-Addition nicht gesteigert werden. Die Ausbeute war aber für eine Funktionalisierung der Porphyrinlücken ausreichend, da es nicht nötig ist, daß alle Bolaamphiphile reagieren, um die Lücke zu verschließen.

Die Michael-Addition des Methylamins ließ sich auf das Bolaamphiphil **8** übertragen. Im Massenspektrum (FAB) konnte der Molpeak des aminierten Bolaamphiphil **29** bei 360 (m/z) nachgewiesen werden. Weiterhin zeigte die Dünnschichtchromatographie (Kieselgel; CHCl_3 :Methanol) das Edukt ($R_f=0.35$) und zwei Produkte vergleichbarer Mobilität ($R_f=0.20$ und 0.25). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **29/8** zeigt vergleichbare Ergebnisse wie das des Gemisches von **28/5**.

2.5.2 Funktionalisierung des Alken-Bolaaamiphils (17)

Die Funktionalisierung der nicht aktivierten Doppelbindung des Alken-Bolaaamiphils **17** war schwerer durchzuführen. Versuche mit Kaliumpersulfat⁵¹, oder Wasserstoffperoxid⁵² führten zu einem Produktgemisch. Die Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure⁵³ ergab in Lösung das gewünschte Epoxid, daß sich mit Methylamin auch zum Amin öffnen ließ. Die Gold-Schwefel-Bindung wurde aber in den Versuchen mit den Membranlücken durch die m-Chlorperbenzoesäure zerstört. Die Oxidation des Modell-Bolaaamiphils mit Osmiumtetroxid⁵⁴ führte zum gewünschten Diol, es ließen sich mit dieser Methode aber keine funktionellen Membranlücken erzeugen.

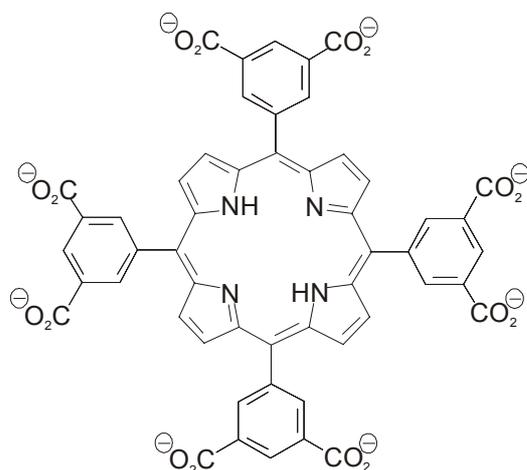
Erfolg hatte die Methode der Funktionalisierung des Modellbolaamiphils **13** mit Natriumhypochlorit⁵⁶. Im Massenspektrum (FAB) ist der Molpeak von **30** bei 311 (313 Isotop)(m/z) zu erkennen. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt zwei Multipletts der zu den Hydroxyl- und Bromidresten α -ständigen Methinprotonen bei 4.05 und 4.45 ppm. Die Signale der Vinylprotonen des Eduktes bei ca. 5.5 ppm waren nicht mehr vorhanden. Die Reaktion ist folglich quantitativ abgelaufen.



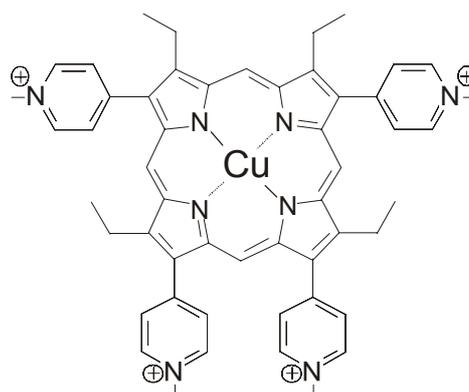
Im zweiten Reaktionsschritt wurde das Bromid **30** durch Methylamin substituiert. Das Massenspektrum (FAB) zeigte den Molpeak von **31** bei 262 (m/z). Der wichtigste Beweis für die Einführung einer Aminogruppe in die Doppelbindung zeigte sich im $^1\text{H-NMR}$. Hier war durch die in die Verbindung eingeführte Methylgruppe ein Dublett bei $\delta = 2.56$ ppm mit einem Integral von 13.5 entstanden, was verglichen mit dem Integral von 29.6 der acht Methylenprotonen ($\delta = 1.2$ und 1.4 ppm) eine Ausbeute von mehr als 90 % anzeigte.

2.6 Verwendete Porphyrine

Für den Aufbau der funktionellen Lücken wurden verschiedene Porphyrine gebraucht. Fudickar⁵⁶ hat für den Aufbau seiner Porphyrinlücken das Octacarbonsäureporphyrin **32** als "Platzhalter" (Template) verwendet (siehe Einleitung). Dieses Porphyrin wurde ebenfalls benutzt, da es ein Ziel dieser Arbeit war, die von Fudickar erzielten Ergebnisse auf die neu synthetisierten Bolaamphiphile zu übertragen.



Octacarbonsäureporphyrin **32**



Kupfer-pyridiniumporphyrin **34**

Als Fluoreszenzlöcher wurde das von Endisch⁵⁷ synthetisierte Kupfer-pyridiniumporphyrin **34** verwendet. Dieses Porphyrin bildet aufgrund der enthaltenen positiven Ladungen mit dem negativ geladenen Octacarbonsäureporphyrin **32** Heterodimere aus⁵⁸. Die entstehenden Ionenpaarbildungen bringen das Porphyrin **34** in direkten Kontakt zu dem

Octacarbonsäureporphyrin **32**, wodurch dessen Fluoreszenz durch das enthaltene Kupfer gelöscht wird. Eine zweite wichtige Bedingung an das Kupfer-pyridiniumporphyrin **34** ist die Größe. Es ist klein genug, um entlang der steifen Wände bis zu dem Boden der nicht funktionalisierten Lücken vorzudringen. In dem Fall der Funktionalisierung durch Ammoniumgruppen sollte das positiv geladene Kupfer-pyridiniumporphyrin **34** von den ebenfalls positiv geladenen Ammoniumresten abgestoßen werden, die Fluoreszenz des Octacarbonsäureporphyrins **32** würde nicht mehr gelöscht werden (Abb.20). Ein weiterer Vorteil des Kupfer-pyridiniumporphyrins **34** ist die unabhängig von pH-Wert enthaltene positive Ladung. Bei basischen Meßbedingungen würden die Ammoniumreste in den Lücken deprotoniert, wodurch es zu keiner Ladungsabstoßung mehr kommt. Tritt in diesem Fall ebenfalls keine Fluoreszenzlöschung auf, dann würde der Eintritt des Kupfer-pyridiniumporphyrins **34** nur aufgrund der Größendiskriminierung verhindert.

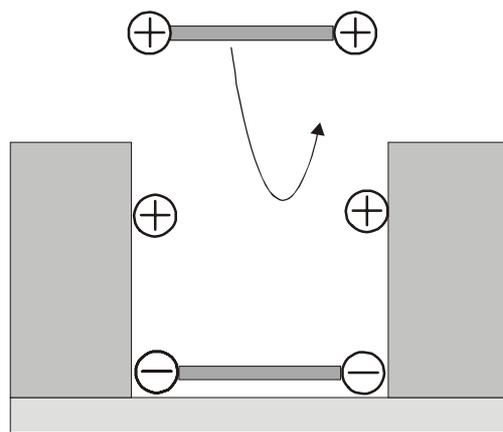


Abb.20:
Schema der Porphyrinlücke nach
der Funktionalisierung und der
Abstoßung des Fluoreszenzlöschers

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war der Verschluß der Lücken mit "Deckelporphyrinen". Negativ geladene Porphyrine sollten nach der Funktionalisierung mit den Wand-Ammoniumgruppen Ionenpaarbindungen ausbilden (Abb.21). In diesem Fall könnten andere Moleküle nicht mehr in die verschlossene Porphyrinlücke eindringen.

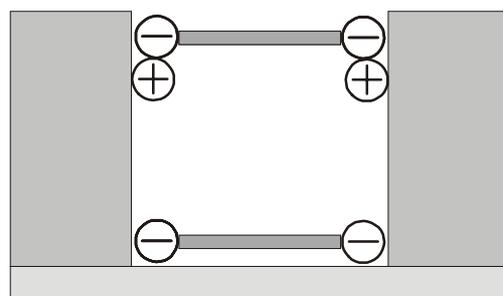
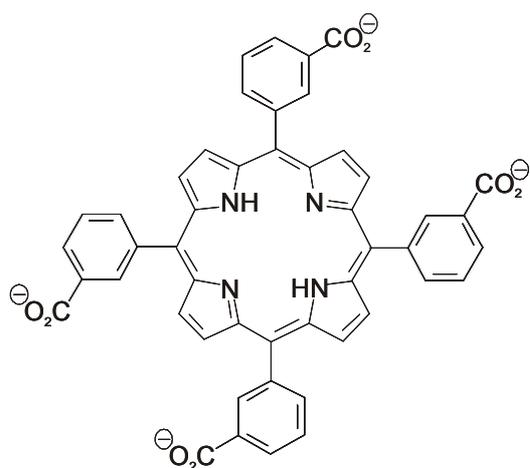
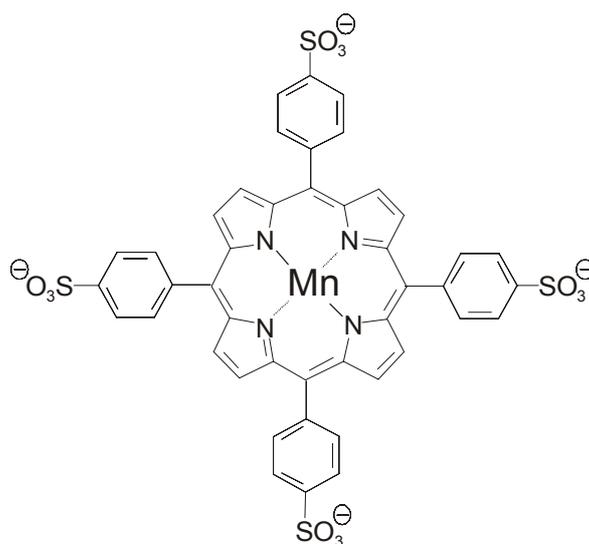


Abb.21:
Schema der Porphyrinlücke nach
der Funktionalisierung und der
Ionenpaarbindung

Ein weiteres Kriterium an das "Deckelporphyrin" ist dessen Größe, insbesondere bei dem Alken-Bolaamphiphil **17** liegt die Doppelbindung und damit auch der Funktionalisierungsrest tief in der Porphyrinlücke. Um in die Lücke eindringen zu können und Ionenpaarbindungen auszubilden, darf das "Deckelporphyrin" nicht zu groß sein. Andererseits darf der "Deckel" aber auch nicht zu klein sein, da sonst das Eindringen von Fremdmolekülen nicht verhindert werden wird. Diese Bedingungen erfüllt das Tetracarbonsäureporphyrin **33**, daß fast die gleiche Größe wie der "Platzhalter", das Octacarbonsäureporphyrin **32**, aufweist.

Tetracarbonsäureporphyrin **33**Mangan-tetrasulfonsäureporphyrin **35**

Als zweiter "Deckel" wurde das Mangan-tetrasulfonsäureporphyrin **35** verwendet, dieses Porphyrin weist mit dem Kupfer-pyridiniumporphyrin **34** eine Bindungskonstante von: $K_{\text{Dimer}} = 1,3 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ auf⁵⁸. Außerdem zeigt das Porphyrin **35** im Vergleich zum Octacarbonsäureporphyrin **32** die Soretbande im höheren Wellenlängenbereich, wodurch die Möglichkeit besteht, das "Deckelporphyrin" in der Lücke durch die UV/Vis-Reflektions-Absorptionsspektroskopie nachzuweisen.