

## ***4.6 Variation der Seitenketten***

### ***4.6.1 Allgemeines***

Mit der Synthese des Rutheniumkomplexes **92a** konnte gezeigt werden, daß Cyclus **88a** zur Komplexbildung befähigt ist (Abschn. 4.5). Der ionische Komplex **92a** war jedoch nur in Acetonitril und Pyridin gut, in vielen anderen gängigen Lösemitteln dagegen schlecht oder nicht löslich. Durch Variation der an die Cyclen angehefteten Seitenketten könnte die Löslichkeit der metallbestückten Cyclen in sehr verschiedenen Medien gewährleistet werden. Da die Seitenketten zudem Einfluß auf das Aggregationsverhalten nehmen können, ist ihre Variation ein integraler Bestandteil des Gesamtkonzepts.

Die Synthese von Cyclus **88a** sollte deswegen so modifiziert werden, daß ein Set von Cyclen mit verschiedenen Seitenketten dargestellt werden kann. Dafür stehen zwei Wege offen. Die Seitenkette kann auf der Stufe des Benzylalkohols **57** eingeführt werden, um dann mit der Seitenkette jeweils die vielstufige Synthese bis zum Cyclus durchzuführen. Eine andere Möglichkeit ist das Schützen des Benzylalkohols **57** mit einer Schutzgruppe, die dann nach erfolgter Synthese des Cyclus abgespalten und gegen eine beliebige andere Seitenkette ausgetauscht werden kann.

Der Vorteil der letztgenannten Variante liegt auf der Hand, da die Charakterisierung der einzelnen Zwischenprodukte und die Optimierung der einzelnen Reaktionen so nur für die Synthese eines Cyclus durchgeführt werden muß. Mit der geschilderten Strategie sollte auch die Anknüpfung von solchen Seitenketten möglich sein, die von den bei der Ringsynthese verwendeten Reaktionen nicht toleriert werden.

Von besonderem Interesse ist die Anknüpfung von Oligo(ethylenoxy)-Ketten oder Seitenketten mit ionischen Gruppen, die den Cyclen eine gewisse Wasserlöslichkeit vermitteln könnten. Es ist sicher sinnvoll, diese Seitenketten erst nach erfolgter Cyclisierung anzuknüpfen, da so die Aufarbeitung und Reinigung der jeweils wasserlöslichen Zwischenprodukte vermieden werden kann. Im folgenden werden deshalb die Synthese von Cyclen mit THP- und MOM-Schutzgruppen und die Versuche zu deren Austausch gegen andere Seitenketten beschrieben.

### 4.6.2 Synthese von Cyclen mit Schutzgruppen

In Abb. 38 sind die Cyclen **88b** und **88c** abgebildet, die MOM- und THP- geschützte Benzylalkoholfunktionalitäten besitzen.

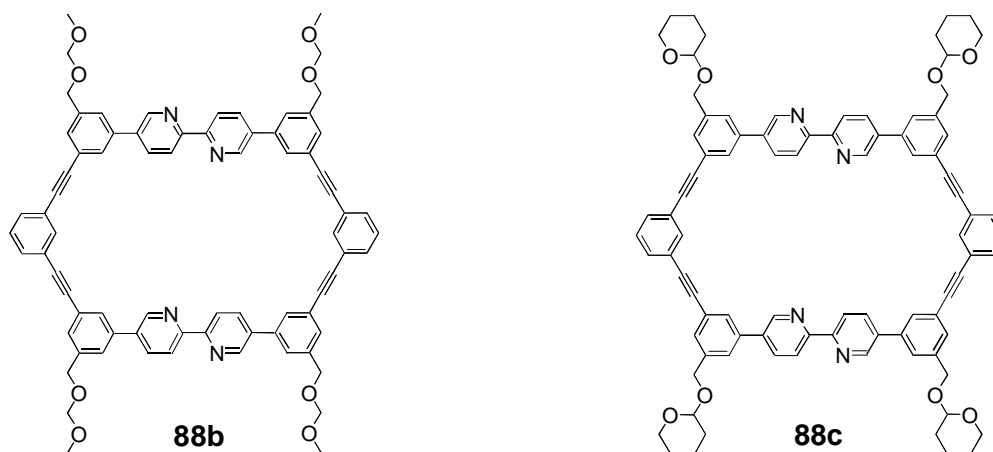
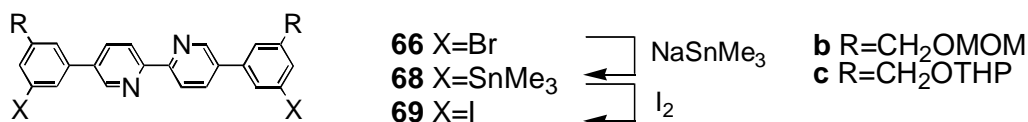


Abb. 38: Die Cyclen **88b** und **88c**.

Für ihre Synthese wurden aus den Bausteinen **66b** und **66c** (Abschn. 4.3.3) THP- und MOM-geschützte Ringvorläuferverbindungen dargestellt. Die Iod-funktionalisierten Bausteine **69b** und **69c** konnten durch Stannylierung/Iodierung erhalten werden (Schema 47).

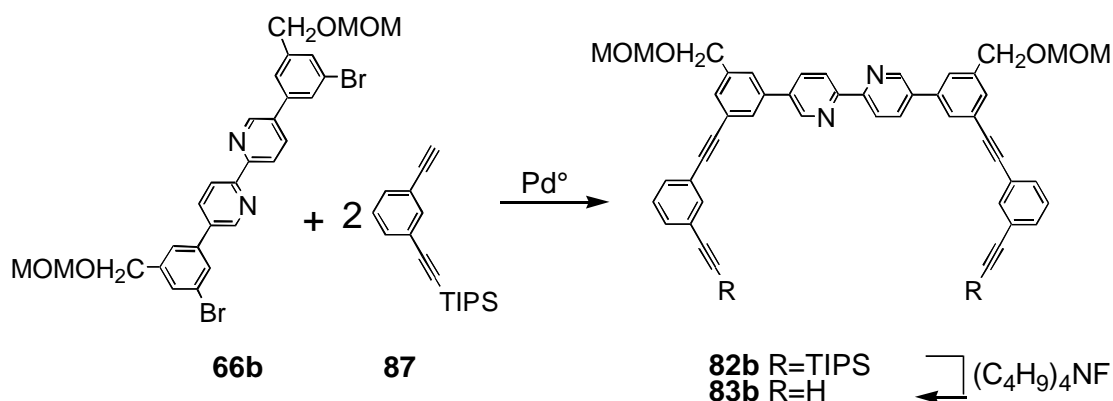


Schema 47: Stannylierung/Iodierung von **66b** und **66c**.

Durch Kupplung von **66b** mit **87** wurde der Acetylenprecursor **82b** in Analogie zum hexyloxymethylsubstituierten Baustein **82a** dargestellt (Schema 48). Durch Behandeln mit Tetrabutylammoniumfluorid ließ sich die TIPS-Gruppe abspalten. Der Verlust der TIPS-Gruppe verursachte eine Abnahme der Löslichkeit.

Die Ringschlußreaktion zwischen **69b** und **83b** wurde unter den für Cyclus **88a** optimierten Bedingungen durchgeführt (Abschn. 4.4.5). Obwohl Cyclus **88b** massespektrometrisch nachgewiesen werden konnte, war die Abtrennung aus dem nach der Cyclisierung erhaltenen Rohprodukt nicht möglich. Das muß auf die sehr schlechte Löslichkeit des erhaltenen Rohmaterials bei der GPC-Trennung zurückgeführt werden. Der

Wechsel von Hexyloxymethyl- gegen Methoxymethoxymethyl-Seitenketten hatte eine Abnahme der Löslichkeit zur Folge.



Schema 48: Darstellung von **83b**.

Aus dieser Beobachtung ergab sich unmittelbar die Schlußfolgerung, daß ein Cyclus nach Abspaltung der MOM- oder THP-Seitenketten eine noch geringere Löslichkeit aufweisen muß. Um diesem Problem zu begegnen, sollte ein Cyclus mit zwei verschiedenen Seitenketten generiert werden. Dann könnten die Seitenketten einer Art abgespalten werden, während der Cyclus durch die noch vorhandenen Seitenketten in Lösung gehalten würde. In Abb. 39 sind die für diese Strategie geeigneten Cyclen **88d** und **88e** dargestellt, deren Darstellung im folgenden beschrieben wird.

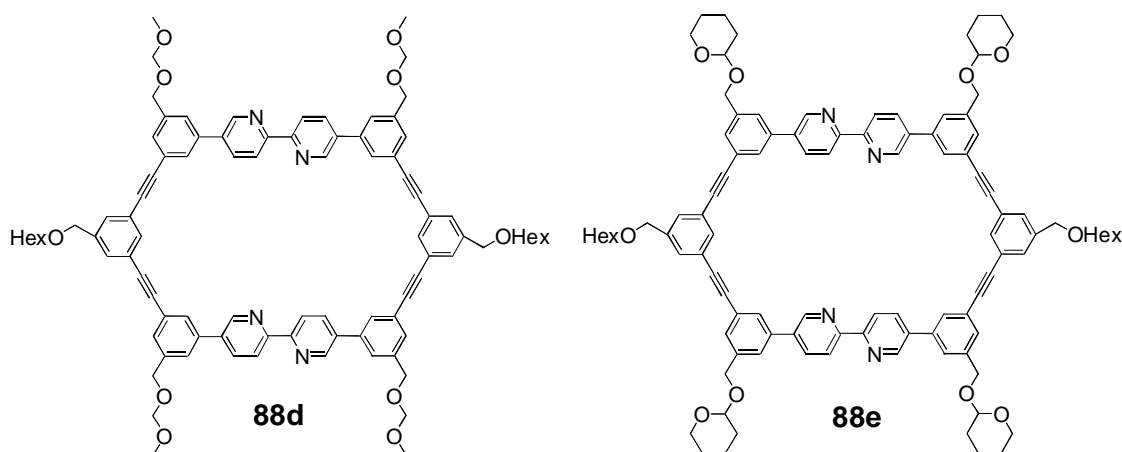
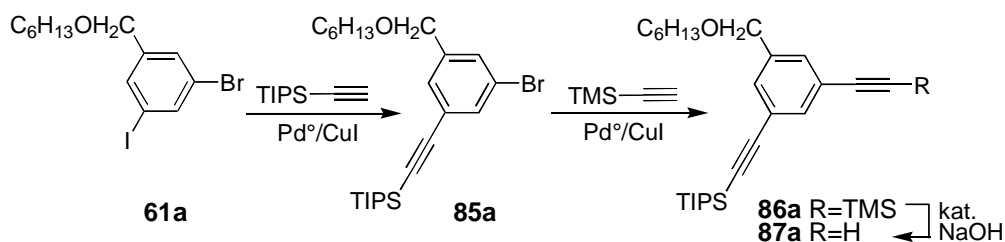


Abb. 39: Cyclen mit zwei verschiedenen Seitenkettenarten.

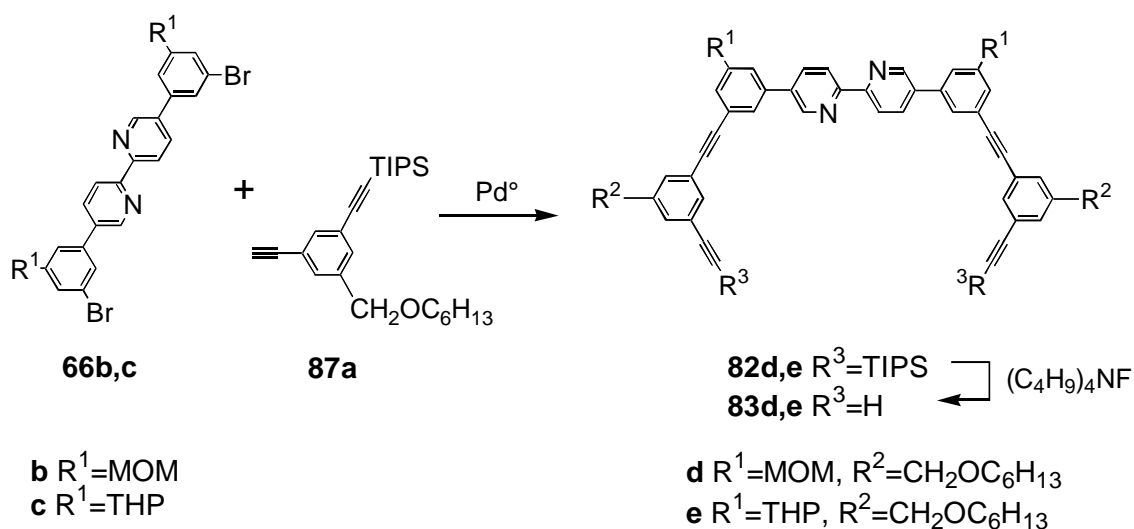
Für die Synthese der Cyclen **88d** und **88e** wurde ein neuer Schenkelbaustein **87a** benötigt. Dieser konnte in Analogie zu **87** dargestellt werden (Schema 49). Dabei erwies es sich als vorteilhaft, zuerst die Kupplung von **61a** mit TIPS-Acetylen durchzuführen. Wegen der nach

Einführung der voluminösen TIPS-Gruppe resultierenden Polaritätsänderung konnte **85a** säulenchromatographisch gereinigt werden. Neben der säulenchromatographischen Trennung war aufgrund der Molmassenunterschiede auch eine destillative Reinigung von **85a** möglich. **85a** wurde dann mit einem Überschuß an TMS-Acetylen zu **86a** umgesetzt. Der Versuch, die Acetylene in umgekehrter Reihenfolge anzuknüpfen, führte zu Problemen bei der Aufreinigung der jeweiligen Produkte.



Schema 49: Darstellung von **87a**.

Die Darstellung von **87a** erfolgte durch Abspaltung der TMS-Gruppe mit katalytischen Mengen Natriumhydroxid (Schema 49). Der so erhaltene Schenkelbaustein **87a** konnte mit guten Ausbeuten an die MOM- und THP- geschützten Bipyridinbausteine **66b** und **66c** angeknüpft werden (Schema 50). **82d** und **82e** wurden durch Behandeln mit Tetrabutylammoniumfluorid in die Verbindungen **83d** und **83e** mit terminalen Acetylenen überführt.

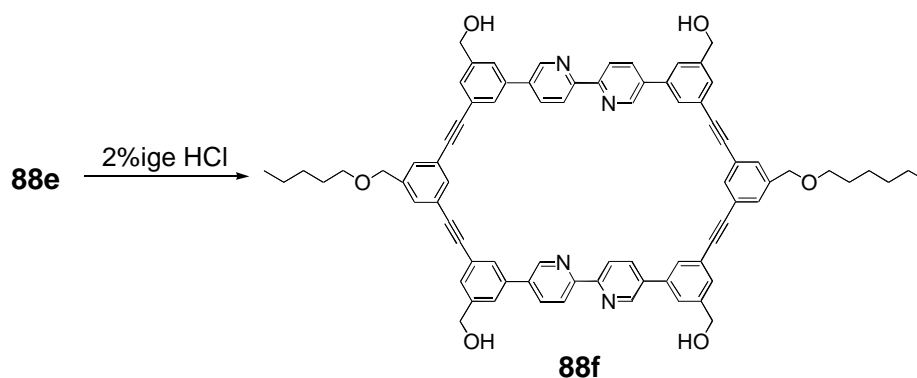


Schema 50: Darstellung von **83d** und **83e**.

Die Ringschlußreaktionen zu den Cyclen **88d** und **88e** wurden unter den für Cyclus **88a** optimierten Bedingungen durchgeführt (Abschn. 4.4.5). Die Cyclen **88d** und **88e** konnten mit präparativer GPC aus dem erhaltenen Rohprodukt abgetrennt werden und wurden in isolierten Ausbeuten von 25 % (**88d**) und 14 % (**88e**) erhalten.

#### 4.6.3 Abspaltung der Schutzgruppen

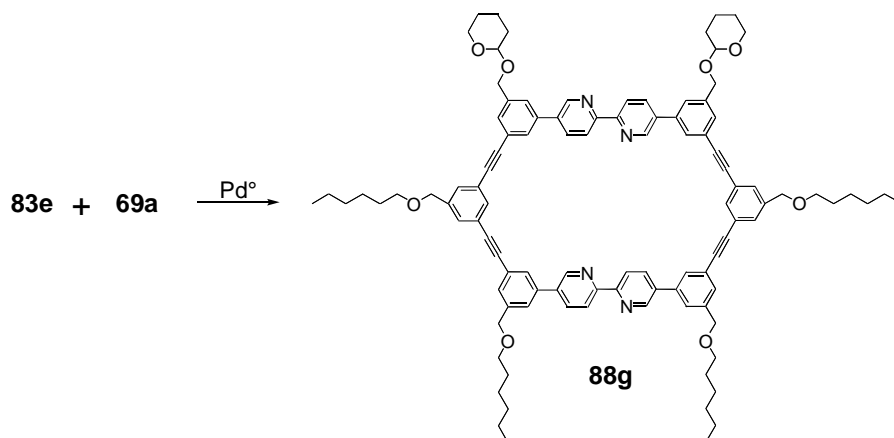
Mit **88d** und **88e** standen nun zwei Cyclen für Versuche zur Abspaltung der Schutzgruppen zur Verfügung. Wegen der ausgeprägten Säurelabilität der THP-Schutzgruppe wurden einer Abspaltung der THP-Gruppen von Cyclus **88e** die größten Chancen eingeräumt (Schema 51).



Schema 51: Abspaltung der THP-Gruppen von Cyclus **88e**.

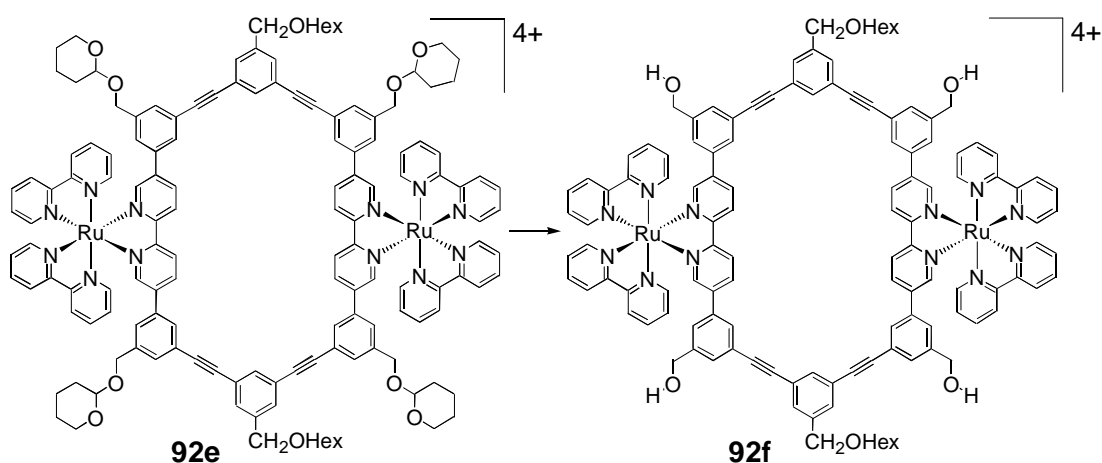
Bei Zugabe von geringen Mengen einer 2%igen methanolischen HCl zu einer Lösung von **88e** in Dichlormethan wurde ein schwerlöslicher Niederschlag gebildet, der trotz Wärme- und Ultraschallbehandlung mit keinem gängigen organischen Solvens oder Wasser zu lösen war. Für dieses Phänomen gab es zwei naheliegende Erklärungen. Zum einen kann der Verlust der Seitenketten, zum anderen die Bildung eines Bipyridinsalzes für diesen Löslichkeitsverlust verantwortlich sein. Bei einem bestimmten pH-Wertes sollte die an das Bipyridin gebundene Säure freigesetzt werden können. Versuche in dieser Richtung hatten jedoch keinen Erfolg.

Die Veränderung des Verhältnisses von Hexyloxymethylketten zu THP-Schutzgruppen sollte die Löslichkeit in jedem Falle verbessern. Deshalb wurde durch Kombination der Ringvorläufer **83e** und **69a** ein Cyclus **88g** generiert, der vier Hexyloxymethyl- und nur zwei THP-Schutzgruppen besitzt (Schema 52). Die Ringschlußreaktion erfolgte in Analogie zu der für Cyclus **88a** beschriebenen (Abschn. 4.4.5). Die isolierte Ausbeute nach präparativer GPC-Trennung betrug 20 %. Aber auch Cyclus **88g** lieferte bei Behandlung mit 2%iger methanolischer HCl ein unlösliches Material.



Schema 52: Darstellung von Cyclus **88g**.

Aufgrund dieses Ergebnisses wurde die Bildung von Bipyridinsalzen als Erklärung für das Ausfallen bei Säurezugabe favorisiert. Um die Bildung dieser Salze zu verhindern, mußte die Bipyridineinheit blockiert werden. Was lag näher, als das durch eine Komplexierung mit dem zur Verfügung stehenden Rutheniumkomplex **89** zu versuchen? Nach dem für die Synthese von **92a** beschriebenen Verfahren wurde Komplex **92e** erhalten, bei dem beide Bipyridineinheiten komplexiert waren (Schema 53). Der in Acetonitril und Pyridin gut lösliche Komplex **92e** wurde nur in geringen Mengen dargestellt. Die erhaltene leicht verunreinigte Charge wurde deshalb nicht durch nochmaliges Umfällen aufgereinigt. Die Auswertung des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums läßt aber keinen Zweifel an der Bildung des Komplexes **92e** zu (Abb. 40a).



Schema 53: Abspaltung der THP-Gruppe, dargestellt ist das  $\Lambda$ ,  $\Lambda$ -Enantiomer.

Außer den zwei Ru-Stereozentren besitzt der Komplex vier asymmetrische Kohlenstoffatome an den THP-Schutzgruppen, so daß eine Mischung aus 45 verschiedenen

Stereoisomeren vorliegt. Deshalb wurde auf eine Zuordnung der Signale verzichtet. Insbesondere die Auswertung des  $^{13}\text{C}$ -Spektrums wurde nicht vorgenommen. Der Komplex **92e** konnte massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

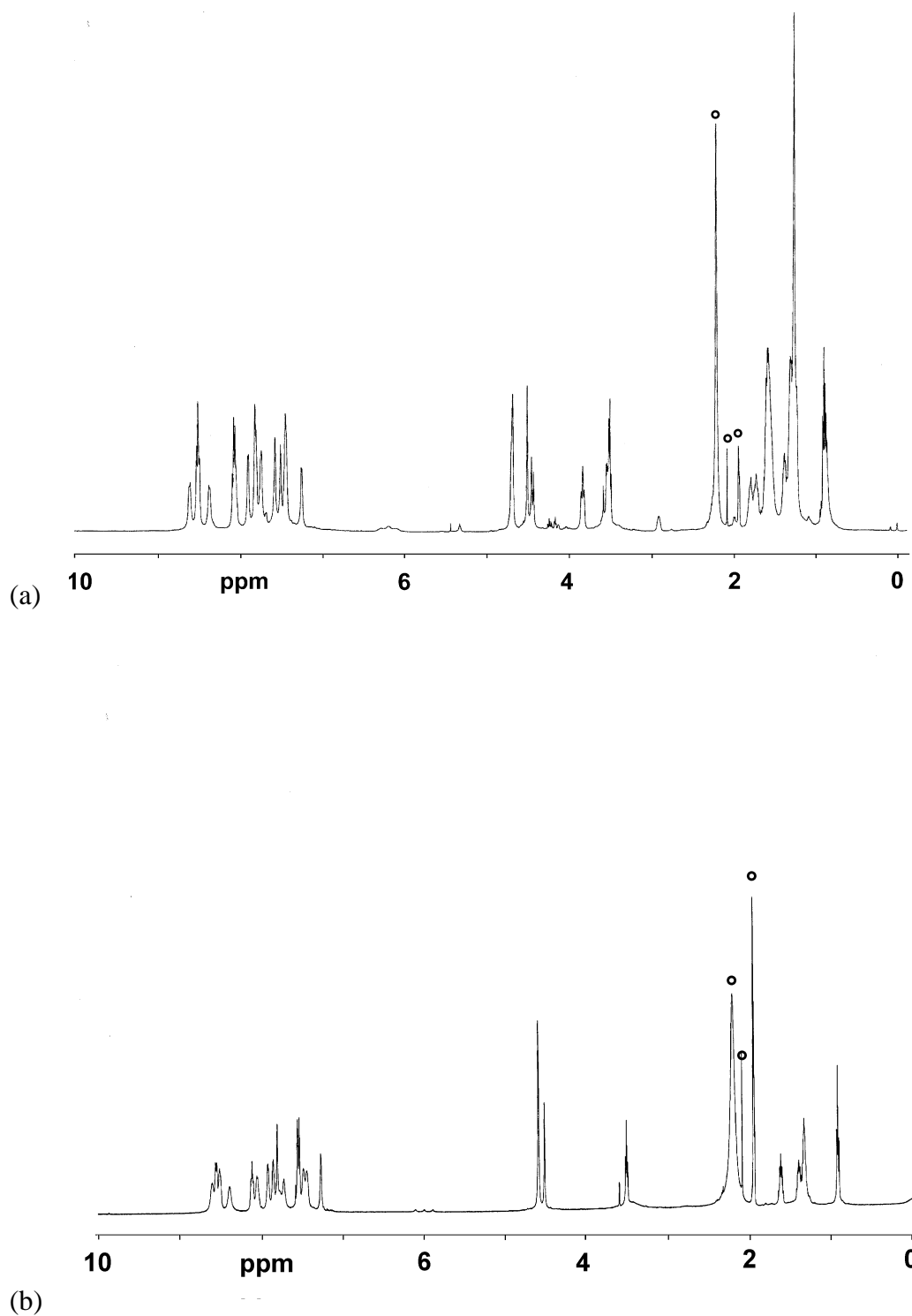


Abb. 40: (a)  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **92e**, (b)  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **92f** (jeweils in Acetonitril, o=Acetonitril, Wasser, Aceton).

Durch Zugabe von geringen Mengen einer 2%igen methanolischen HCl zu einer Lösung von **92e** in Acetonitril konnten die THP-Gruppen nun abgespalten werden (Schema 53). Dadurch gehen vier Stereozentren verloren, und man erhält ein Gemisch aus zwei Enantiomeren und der meso-Verbindung. Die gegenübergestellten  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **92e** und **92f** lassen die erfolgte Abspaltung der THP-Schutzgruppen deutlich erkennen (Abb. 40). Die wegen des THP-Stereozentrums vorher diastereotopen benzyllischen Protonen sind nach der Abspaltung der THP-Gruppe nun jeweils homotop zueinander und werden als Singulett detektiert. Außerdem fehlen im Spektrum 40b die Signale, die den Protonen der THP-Gruppe zugeordnet werden konnten. Insbesondere ein Nachweis der erfolgten Abspaltung mit der Massenspektrometrie war möglich.

An die Benzylalkoholfunktionalitäten von **92f** können nun verschiedene Seitenketten angeknüpft werden. Diese Versuche konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden und bleiben späteren Arbeiten vorbehalten.