



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Studien zu kontrolliert spaltbaren Linkerstrukturen für Nanohydrogelpartikel

Dissertation

zur Erlangung des Grades

"Doktor der Naturwissenschaften"

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität

in Mainz

vorgelegt von

JANA MARIE STAHLHOFEN

Geboren in Ludwigshafen am Rhein

Mainz, Februar 2018

Dekan:

Erster Gutachter:

Zweiter Gutachter:

Fachnahes Mitglied der Prüfungskommission:

Datum der Promotionsprüfung: 22. Juni 2018

D77 (Dissertation Universität Mainz)

Everything is going to be fine in the end.

If it's not fine, it's not the end.

Oscar Wild

Danksagung

(Personenbezogene Daten)

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	TUMORIMMUNTHERAPIE	1
1.1.1	<i>siRNA als Wirkstoffklasse</i>	2
1.1.2	<i>Transportsysteme für siRNA</i>	3
1.1.3	<i>Spaltbare Nanohydrogelpartikel</i>	6
1.2	CYCLOPHANE	9
1.2.1	<i>Chinon-basierte Cyclophane</i>	10
1.2.2	<i>Stickstoff-verbrückte Cyclophane</i>	13
2	AUFGABENSTELLUNG	16
3	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	17
3.1	SYNTHESE DER CHINONBAUSTEINE	17
3.1.1	<i>Unsubstituiertes Di(brommethyl)benzochinon</i>	17
3.1.2	<i>Kernmethyliertes Di(brommethyl)benzochinon</i>	17
3.1.3	<i>Hochskalierung und Optimierung der Chinonsynthese</i>	18
3.1.4	<i>CV-Messungen der Chinonbausteine</i>	22
3.1.5	<i>Weitere substituierte Di(brommethyl)benzochinone</i>	24
3.1.6	<i>Oxidationen mit Cer(IV)-ammoniumnitrat</i>	25
3.2	STUDIEN ZUR SYNTHESE VON LINKERSTRUKTUREN FÜR NANOHYDROGELPARTIKEL	30
3.2.1	<i>Linkersynthese mit tertiären Diaminen</i>	30
3.2.2	<i>Linkersynthese mit einfach geschützten primären Diaminen</i>	31
3.2.3	<i>Linkersynthese mit einfach geschützten tertiären Diaminen</i>	39
3.2.4	<i>Linkersynthese mit einfach geschützten sekundären Diaminen</i>	41
3.2.5	<i>Linkersynthese mittels reduktiver Aminierung</i>	47
3.3	CYCLOPHANSYNTHESE ^[120]	56
3.3.1	<i>Optimierung der Reaktionsbedingungen</i>	57
3.3.2	<i>Untersuchung verschiedener Chinonkomponenten</i>	63
3.3.3	<i>Untersuchung verschiedener Aminkomponenten</i>	66
3.3.4	<i>Mögliche Anwendungen der Cyclophanderivate</i>	69
4	ZUSAMMENFASSUNG	72
5	AUSBLICK	76

6	EXPERIMENTELLER TEIL	79
6.1	ALLGEMEINE METHODEN.....	79
6.2	SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG.....	82
6.2.1	2,5-Di(brommethyl)-1,4-dimethoxybenzol (17).....	82
6.2.2	2,5-Di(brommethyl)-1,4-benzochinon (45).....	82
6.2.3	2,5-Dimethyl-1,4-hydrochinon (47).....	83
6.2.4	1,4-Dimethoxy-2,5-dimethylbenzol (48).....	83
6.2.5	1,4-Di(brommethyl)-2,5-dimethoxy-3,6-dimethylbenzol (49).....	84
6.2.6	2,5-Di(brommethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon (50).....	84
6.2.7	2,5-Di(chlormethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon (52).....	85
6.2.8	2,5-Diisopropyl-1,4-dimethoxybenzol (56).....	85
6.2.9	2,5-Diphenyl-1,4-hydrochinon (60).....	86
6.2.10	1,4-Dimethoxy-2,5-diphenylbenzol (61).....	86
6.2.11	4-Brommethyl-2,5-dimethoxybenzaldehyd (64).....	87
6.2.12	1,2-Di(brommethyl)-4,5-dimethoxybenzol (71).....	87
6.2.13	2-Brommethyl-4,5-dimethoxybenzaldehyd (74).....	88
6.2.14	2-(1,1-Dimethylethyloxy-carbonylamino)-ethylamin (85).....	88
6.2.15	4-(1,1-Dimethylethyloxy-carbonylamino)-butylamin (90).....	89
6.2.16	3,10-Di-(2-ammoniummethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen-Trifluoracetat (93).....	90
6.2.17	3-(1,1-Dimethylethyloxy-carbonylamino)-1-(dimethylamino)-propan (98).....	90
6.2.18	N'-Methyl-N-trifluoracetyl-1,2-ethandiamin (109).....	91
6.2.19	3,6-Dimethyl-2,5-bis(2-(trifluoracetamido)ethyl(methylamino)-methyl)-1,4-benzochinon (110).....	91
6.2.20	2,5-Dimethoxyterephthalaldehyd (113).....	92
6.2.21	1,4-Dimethoxy-2,5-bis(5-(dimethylethyloxy-carbonylamino)-ethylaminomethyl)-benzol (118).....	92
6.2.22	1,4-Dimethoxy-2,5-bis(5-(dimethylethyloxy-carbonylamino)-ethyl-(dimethylamino)methyl)-benzol-Diiodid (119a).....	93
6.2.23	1,4-Dimethoxy-2,5-bis(5-(dimethylethyloxy-carbonylamino)-ethyl-(dimethylamino)methyl)-benzol-Di(methylsulfat) (119b).....	93
6.2.24	1,4-Dimethoxy-2,5-bis(5-(dimethylethyloxy-carbonylamino)-ethyl-(dimethylamino)methyl)-benzol-Di(tetrafluorborat) (119c).....	94

6.2.25	2-Acetamidoethylamin (123).....	94
6.2.26	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Cyclophanen (AAV 1)	95
6.2.27	3,10-Dipropyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraen (127).....	95
6.2.28	3,10-Dibenzyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen (128).....	96
6.2.29	3,10-Bis(2-(1,1-dimethylethyloxycarbonylamino)-ethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen (88).....	98
6.2.30	3,10-Bis(4-(1,1-dimethylethyloxycarbonylamino)-butyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen (91).....	100
6.2.31	3,10-Di(2-acetamidoethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17), 12(16)-tetraen (124).....	101
6.2.32	3,10-Dimethyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen (138).....	103
6.2.33	3,10-Allyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraen (140)	104
6.2.34	3,10-Propargyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraen (142).....	104
6.2.35	3,10-Di(5-hydroxypentyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17), 12(16)-tetraen (144).....	105
6.2.36	3,10-Di(2-(2S-1-hydroxybutyl))-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17), 12(16)-tetraen (146).....	105
6.2.37	pR- (148a) und pS-3,10-Di(2-(2S-1-hydroxy-3-methylbutyl))-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen (148b).....	107
6.2.38	3,10-Dipropyl-6,17-dihydroxy-7,14,16,18-tetramethyl-13,15-dioxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),6,8(17),12(16)-pentaen (152).....	112
7	ANHANG	113
7.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	113
7.2	LITERATURVERZEICHNIS	115
7.3	LEBENS LAUF	123
7.4	PUBLIKATION	127

1 Einleitung

Nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen ist damit zu rechnen, dass in 15-20 Jahren Krebs die häufigste Todesursache in Deutschland sein wird.^[1] Bereits heute erkranken jeder zweite Mann und zwei von fünf Frauen im Laufe ihres Lebens an Krebs.^[2] Diese drastischen Zahlen machen deutlich, wie wichtig die Forschung nach besseren Diagnose- und Therapiemethoden für Krebserkrankungen ist. Zurzeit wird der Großteil der Patienten mit den etablierten Methoden: operative Entfernung, Chemotherapie und Bestrahlung behandelt.^[2] Doch besonders die Chemo- und Strahlentherapie können, aufgrund ihrer Zytotoxizität auch gegenüber gesunden Körperzellen, zu massiven Nebenwirkungen führen.^[3] Daher besteht immer noch ein besonderer Bedarf nach effektiven Therapiemethoden mit hoher Tumorselektivität, die gesunde Körperzellen nicht schädigen.^[3]

1.1 Tumorimmuntherapie

Bereits seit langer Zeit existiert die Idee, das körpereigene Immunsystem für die Behandlung von Krebserkrankungen auszunutzen. Denn es konnte nachgewiesen werden, dass das Immunsystem prinzipiell in der Lage ist, maligne Zelle zu erkennen und auszuschalten.^[4] Diese Prämisse wurde erstmalig von *Burnet* und *Thomas* unter dem Begriff *immunosurveillance* (Immunüberwachung) veröffentlicht.^[5] Allerdings können Tumorzellen auch diverse Mechanismen entwickeln, um der Immunerkennung und -kontrolle zu entgehen; dieses Verhalten bezeichnet man als *immune escape*.^[6] Zum Beispiel sind die auf den Krebszellen exprimierten Tumorantigene oft nur wenig immunogen, werden mutiert oder gehen aufgrund von starken Mutationen ganz verloren. Des Weiteren können Tumorzellen verschiedene Inhibitoren ausschütten oder auf ihrer Oberfläche tragen. Diese führen dazu, dass die Reifung oder Aktivität von Immunzellen gebremst wird oder die Produktion von regulatorischen T-Zellen gesteigert wird. Regulatorische T-Zellen sind sogenannte Suppressorzellen und verhindern ungewollte Immunreaktionen, dadurch wird dann auch die Immunantwort gegen die entarteten Krebszellen unterdrückt. Zudem sind in Tumorzellen selten geeignete Entzündungsbotenstoffe vorhanden, die wichtig für die Initiierung einer erfolgreichen Immunreaktion sind. Aus diesen Gründen ist eine erfolgreiche Tumorimmuntherapie vor allem dann möglich, wenn die Behandlung verschiedene Targets gleichzeitig adressiert.^[4]

Mit dieser Thematik beschäftigt sich unter anderem der Sonderforschungsbereich (SFB) 1066 „Nanodimensionale polymere Therapeutika für die Tumortherapie“. Hier soll eine kombinierte Immuntherapie gegen das maligne Melanom als immunogenen Modelltumor^[7] entwickelt werden. Diese kombinierte Tumorimmuntherapie baut auf drei Bestandteile auf: I) der Stimulation einer Immunantwort, II) der Aufhebung der Toleranzmechanismen des Tumors und III) der Induktion einer Entzündung im Tumorgewebe. Der Therapieansatz ist besonders geeignet, um auch minimale Resterkrankungen, sogenannte versteckte

Metastasen, zu bekämpfen und einen körpereigenen Schutz, wie durch eine Impfung, gegen die Bildung entarteter Zellen zu generieren. Hierfür ist es notwendig unterschiedlichste Wirkstoffklassen, wie zum Beispiel DNA, RNA oder Peptide, einzusetzen. Um diese potenten aber fragilen Biomoleküle als Wirkstoffe nutzbar zu machen, müssen geeignete Trägermaterialien zum Einsatz kommen.^[8] Denn besonders die Nucleinsäuren würden im Körper sofort durch Hydrolyse oder enzymatischen Abbau zerstört werden. Außerdem können DNA und RNA, wegen ihres negativ geladenen Phosphatrückrads, die Zellmembran nicht ohne geeignetes Trägersystem überwinden, um ihre Wirkorte im Zellinneren zu erreichen.^[9]

1.1.1 siRNA als Wirkstoffklasse

Für die Aufklärung des Mechanismus der RNA-Interferenz (RNAi) erhielten *Fire* und *Mello* im Jahr 2006 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin.^[10] Bei RNAi handelt es sich um einen natürlichen zellulären Mechanismus, der zur gezielten Abschaltung von Genen führt: eine posttranskriptionale Variante des *gene silencing* (Gen-Stilllegung). Der Mechanismus findet im Cytosol statt (Abbildung 1.1). Zuerst werden größere, doppelsträngige RNA-Moleküle (dsRNA) mittels Ribonukleasen in kurze, doppelsträngige RNA-Fragmente, sogenannte *small interfering RNA* (siRNA), geschnitten. Anschließend erfolgt deren Spaltung in Einzelstränge. Dieser RNA-Einzelstrang wird dann in den *RNA-induced silencing complex* (RISC) aufgenommen und aktiviert ihn. Zum Schluss erfolgt erst die Bindung, gefolgt von der Spaltung und dem Abbau, eines zur siRNA komplementären mRNA-Strangs.^[11]

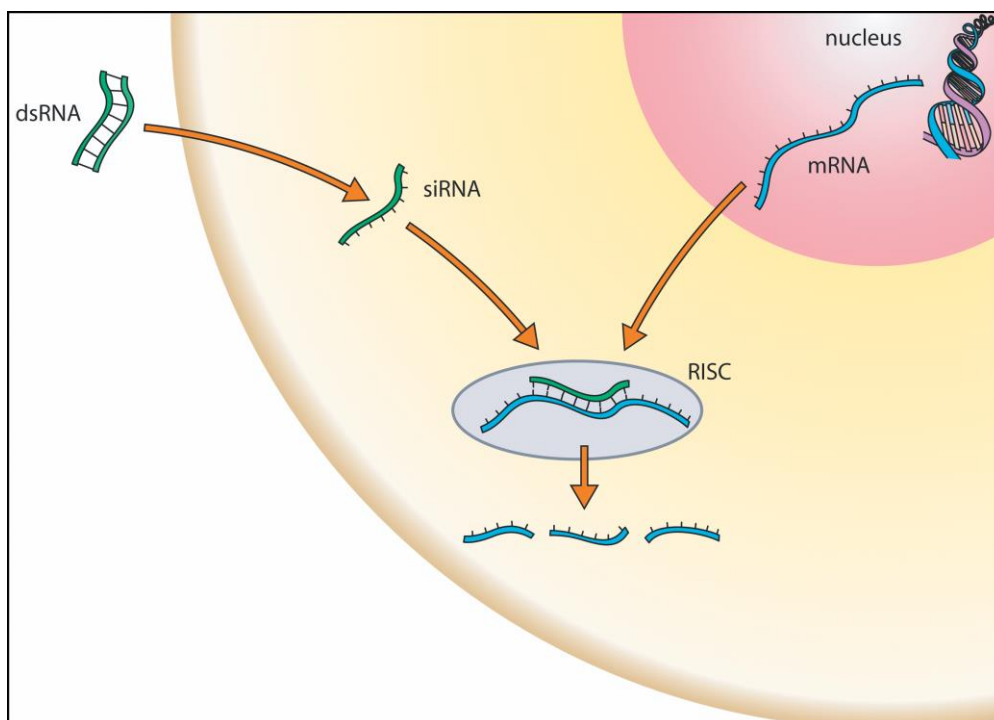


Abbildung 1.1: Mechanismus der RNAi.^[12]

Insgesamt führt dieser Mechanismus also dazu, dass eine genetische Information, in Form von mRNA, nicht in ein Protein überführt wird. Daher ist der Mechanismus auch exzellent geeignet, um spezifisch unerwünschte Genprodukte auszuschalten. Zunächst wurde versucht dsRNA für diesen Zweck als Wirkstoff einzusetzen. Dadurch wurde in Säugerzellen meist eine antivirale Interferon-Immunantwort ausgelöst, welche in der Regel zum Zelltod führt. Weitere Untersuchungen brachten die Erkenntnis, dass der Einsatz von synthetischer siRNA mit nur 21–28 Nukleotiden zu einem effektiven, sequenzspezifischen Abbau von mRNA führt.^[13]

Daher eignet sich siRNA besonders gut als Wirkstoff für die Tumormimmuntherapie, ebenso wie für den im SFB angestrebten Therapieansatz. Denn mit Hilfe von siRNA können gezielt Proteine inhibiert werden, die verantwortlich sind für das Tumorwachstum oder die Resistenz des Tumors gegenüber pharmakologischer Wirkstoffe. Außerdem kann die Produktion von Effektormolekülen oder Transkriptionsfaktoren, die zur Immuntoleranz des Tumors beitragen, unterdrückt werden.^[14] Die Verwendung von siRNA-basierten Wirkstoffen kann also, durch das Auslösen von RNA-Interferenz, gleichzeitig zur Stimulation einer Immunantwort gegen den Tumor sowie zur Aufhebung von Toleranzmechanismen des Tumors beitragen. Ein weiterer Vorteil der Verwendung von siRNA ist, dass sie zu einer posttranskriptionalen Genabschaltung führt und nicht dauerhaft in das Wirtsgenom eingebaut wird. Daher kommt es nicht zu einer permanenten Inhibition, zum Beispiel von immunologischen Toleranzmechanismen, welche das Risiko von Autoimmunreaktionen erhöhen würde.

Die größte Herausforderung der Verwendung von siRNA-basierten Wirkstoffen ist jedoch deren zielgerichteter Transport in die Zelle. Ohne geeignetes Transportsystem würden die Oligonukleotide direkt von Nukleasen im Blut abgebaut werden oder können zu unerwünschten Immunreaktionen führen. Eine weitere Barriere stellt die Zellmembran dar, denn aufgrund der Größe der siRNA von circa 14 kDa und der negativen Ladung ihres Phosphatrückgrats kann eine Zellaufnahme nicht ohne Transporter erfolgen.^[15] Deshalb sollen solche geeigneten Transportsysteme, auch im Rahmen des SFB, entwickelt werden, um das Konzept der siRNA-Wirkstoffe, als „*magic bullet*“^[16] in der Pharmakotherapie, zu verwirklichen.^[9]

1.1.2 Transportsysteme für siRNA

Es wurden bereits diverse Versuche unternommen, um siRNA pharmakologisch nutzbar zu machen.^[15] Ein relativ simpler Ansatz ist beispielsweise die Modifikation der siRNA in 2'-Position. Durch Einführung von 2'-Fluor oder einer 2'-Methoxygruppe wurde der Abbau der Nukleotide durch Nukleasen oder Hydrolyse erfolgreich verhindert, wodurch die Halbwertszeit im Serum deutlich verlängert wurde. Des Weiteren wurde durch die 2'-Modifikation auch die Erkennung durch das angeborenen Immunsystem und somit das

Auslösen einer ungewollten Immunreaktion unterdrückt.^[17] Für eine erfolgreiche Zellaufnahme der siRNA war diese chemische Modifizierung allerdings nicht ausreichend.

Eine weitere Möglichkeit des siRNA-Transports beruht auf der Ausnutzung ihrer elektrostatischen Interaktion mit kationischen Nanostrukturen. Dadurch kommt es zur Komplexierung der negativ geladenen siRNA. Die meisten Fortschritte auf diesem Gebiet wurden bisher bei der Verwendung von kationischen Lipiden erzielt. Hierbei wurde die siRNA mit geeigneten Lipidstrukturen versetzt. Es kommt zu elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen dem anionischen Transportgut und den kationischen Endgruppen der Lipide. Die hydrophoben Lipidketten führen zur Selbstaggregation der Partikel.^[18] Diese Methode hat jedoch auch gravierende Nachteile. Die Partikelform und -größe hängt dabei maßgeblich vom eingeschlossenen Transportgut ab. Außerdem waren die gebildeten Partikelsysteme nach Seruminjektion nicht ausreichend stabil, da es zu Interaktionen mit diversen Serumbestandteilen kommt. Zusätzlich besteht die Gefahr von unerwünschten Nebenwirkungen, durch die potenziell membrantoxischen kationischen Lipide.^[15]

Aus diesen Gründen sind Transportsysteme wünschenswert, die eine erhöhte Stabilität aufweisen, zum Beispiel durch kovalente Verknüpfung, um ihre Lebensdauer vor allem im biologischen Milieu zu verlängern.^[15] Im Arbeitskreis *Zentel* der Johannes Gutenberg-Universität wurden zu diesem Zweck neuartige kationische Nanohydrogelpartikel entwickelt (Abbildung 1.2).^[9] Die generierten Partikel wurden durch kovalente Vernetzung des Kerns stabilisiert und diese Stabilität sowie die Größe und Form der Partikel sind nicht abhängig von dem zu transportierenden Gut, der siRNA.

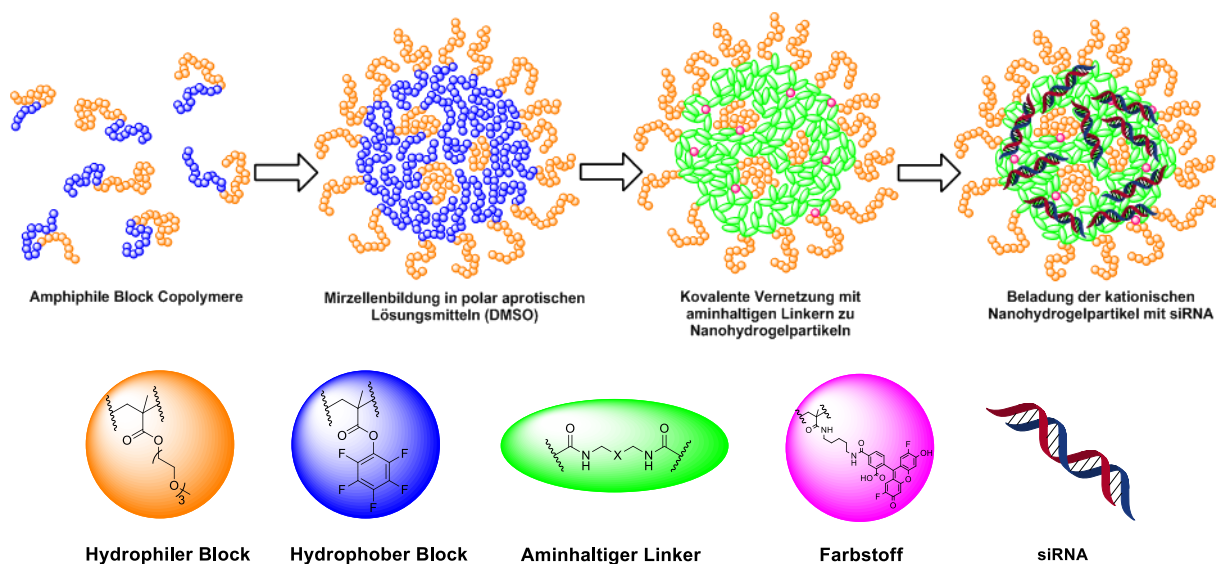
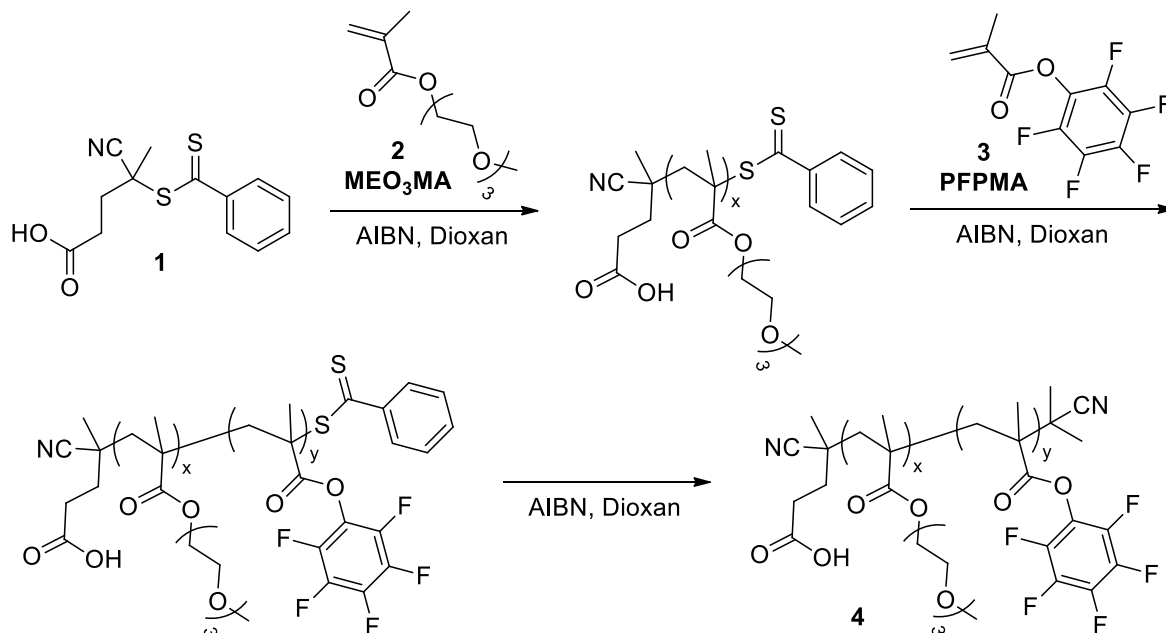


Abbildung 1.2: Konzept zur Synthese kationischer Nanohydrogelpartikel.^[9]

Die Synthese der Partikel erfolgte ausgehend von Block-Copolymeren mit einem hydrophilen und einem hydrophoben Block.^[9,15] Der hydrophile Block besteht aus dem wasserlöslichen und biokompatiblen Tri(ethylenglycol)-methylethermethacrylat (MEO₃MA, **2**), Pentafluorphenylmethacrylat (PFMA, **3**) dient als hydrophober Reaktivesterblock. Die Herstellung der Block-Copolymerere erfolgte über die reversible Additions-Fragmentierungs Kettenüber-

tragungs-Polymerisation (RAFT), als Kettentransferreagenz wurde 4-Cyano-4-((phenylthio-carbonyl)thio)-pentansäure (**1**) eingesetzt (Schema 1.1). Mit dieser Methode konnten Block-Copolymere (**4**) mit enger Verteilung, einstellbarem Molekulargewicht und variablen Blocklängen synthetisiert werden.

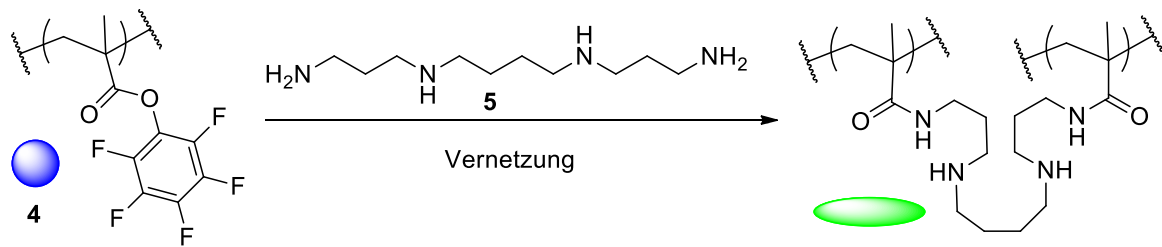


Schema 1.1: Synthese der Block-Copolymere **4** mittels RAFT-Polymerisation.^[15]

Ausgehend von den amphiphilen Block-Copolymeren (**4**) erfolgte die Bildung von Mizellenstrukturen durch Selbstaggregation in aprotischen polaren Lösungsmitteln, wie Dimethylsulfoxid (DMSO, Abbildung 1.2). Die Größe der erhaltenen Partikel ist abhängig vom verwendeten Block-Copolymer. Im nächsten Schritt wurde der hydrophobe Reaktivster-Kern durch bifunktionelle, aminhaltige Linkermoleküle kovalent vernetzt. So entstanden formstabile Nanohydrogelpartikel. Bei einem physiologischen pH-Wert von 7.4^[19] weisen die Partikel, aufgrund der aminhaltigen Verknüpfungseinheiten, einen kationischen Kern auf. In diesem Kern kann die siRNA zum Transport komplexiert werden, wobei der Einschluss der siRNA keinen Einfluss auf die Größe oder Struktur der Partikel hat.

Im Rahmen des Teilprojektes A4 „Kontrolliert spaltbare kationische Nanohydrogelpartikel als Trägermaterial für Oligonukleotide in der Krebsimmuntherapie“ des SFB sollten die Synthese und die Anwendung der Nanohydrogelpartikel als siRNA-Transporter weiter untersucht und optimiert werden. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Linkerstrukturen gelegt, da diese maßgeblichen Einfluss auf die Eigenschaften der Nanohydrogelpartikel haben.

Im ursprünglichen Partikelsystem wurde Spermin (**5**) als Verknüpfungseinheit verwendet.^[9] Das natürlich vorkommende Oligoamin^[20] führte zu einer erfolgreichen kovalenten Vernetzung der Partikel, durch die Ausbildung von Amidbindungen mit den Pentafluorphenylestern im Kern (Schema 1.2). Außerdem wurde mit den fertigen Partikeln die vollständige Komplexierung der siRNA bei einem Massenverhältnis von 25:1 (Nanopartikel: siRNA) erreicht.^[9]



Schema 1.2: Kovalente Vernetzung der Partikel mit Spermin (5).^[9]

Des Weiteren wurde die erfolgreiche Zellaufnahme, sowohl der mit siRNA beladenen als auch der unbeladenen Partikel, bestätigt. Die gezielte Genabschaltung durch die transportierte siRNA konnte in ersten Untersuchungen jedoch nicht gezeigt werden. Dies lag vermutlich daran, dass die Nanohydrogelpartikel bisher keinen Abbaumechanismus beinhalten und die siRNA folglich auch nach der Zellaufnahme im Partikel komplexiert blieb.^[9]

Deshalb ist es für zukünftige Partikelgenerationen unabdingbar, dass sie eine Bioabbaubarkeit aufweisen. Diese Eigenschaft ist aus zwei Gründen essenziell. Zum einen, um die Freisetzung der siRNA am gewünschten Zielort zu gewährleisten, damit diese tatsächlich zur Genabschaltung führen kann. Und zum anderen, um eine spätere Ausscheidung der Partikel aus dem Körper zu ermöglichen und keine zusätzliche Nanotoxizität verursacht wird.^[21]

Bei weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass auch nicht abbaubare Nanohydrogelpartikel zu einer gezielten Genabschaltung führen können. Wie sich herausgestellt hat, ist dies abhängig von der Größe der verwendeten Partikel. Bei den ersten Untersuchungen wurden Partikel mit einem Durchmesser von circa 100 nm eingesetzt, die nach der Zellaufnahme hauptsächlich im Lysosom agglomerieren. Dort wurde die siRNA vermutlich sofort abgebaut. Im Gegensatz dazu wurden Partikel mit einem Durchmesser von 40 nm über einen nicht-lysosomalen Weg in die Zelle aufgenommen und führten zu einer erfolgreichen Genabschaltung.^[22] Dennoch kann die fehlende Abbaubarkeit dieser Nanohydrogelpartikel zu Problemen bei der *in vivo*-Anwendung führen.

1.1.3 Spaltbare Nanohydrogelpartikel

Es gibt zwei verschiedenen Stimuli, die ausgenutzt werden können, um zu einer kontrollierten Spaltung der Nanohydrogelpartikel in der Zelle zu führen. Dies sind zum einen der pH-Wert und zum anderen reduktive Eigenschaften. Durch die kontrollierte Spaltung der Nanopartikel kann nicht nur die Bioabbaubarkeit gewährleistet werden, sondern auch der Freisetzungsort der siRNA beeinflusst werden (Abbildung 1.3).

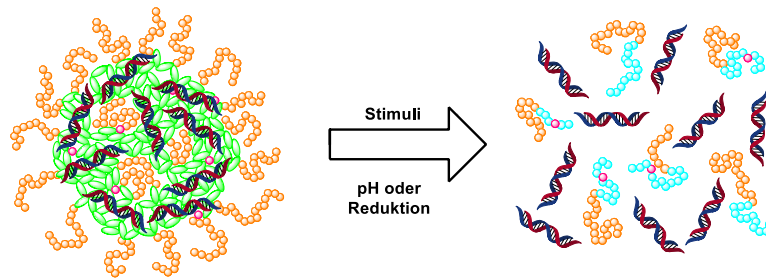
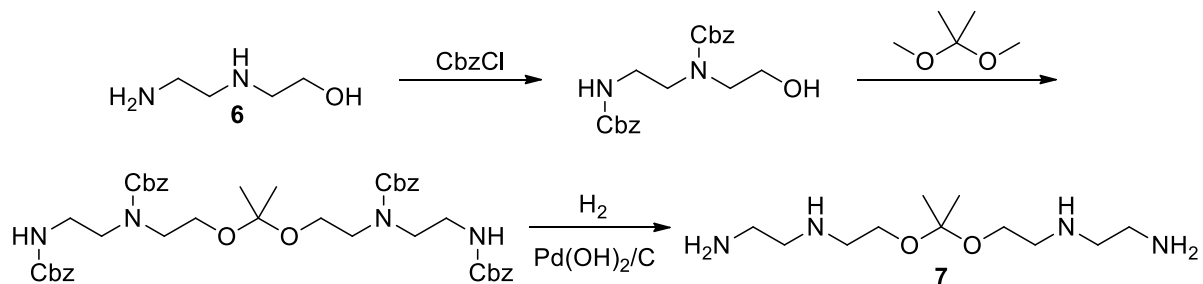


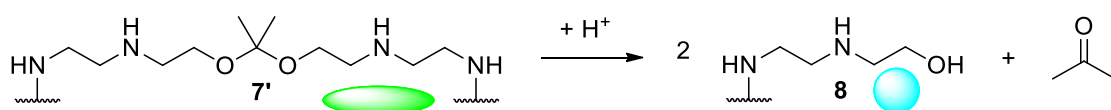
Abbildung 1.3: Stimuli-responsive Spaltung der Nanohydrogelpartikel.^[15]

Bei der Verwendung von pH-labilen Linkerstrukturen erfolgt die Spaltung in sauren Zellkompartimenten wie dem Endosom (pH = 5.0-5.5) oder dem Lysosom (pH = 4.0-4.5).^[23] Hierfür eignen sich ketal- oder acetalbasierte Linker. Im Arbeitskreis Zente/ wurde eine solche ketalbasierte Verknüpfungseinheit (**7**) ausgehend von 2-(2-Aminoethyl)amino)-ethanol (**6**) in einer dreistufigen Synthese hergestellt (Schema 1.3).^[24]



Schema 1.3: Synthese eines ketalbasierten Linkers (**7**).^[24]

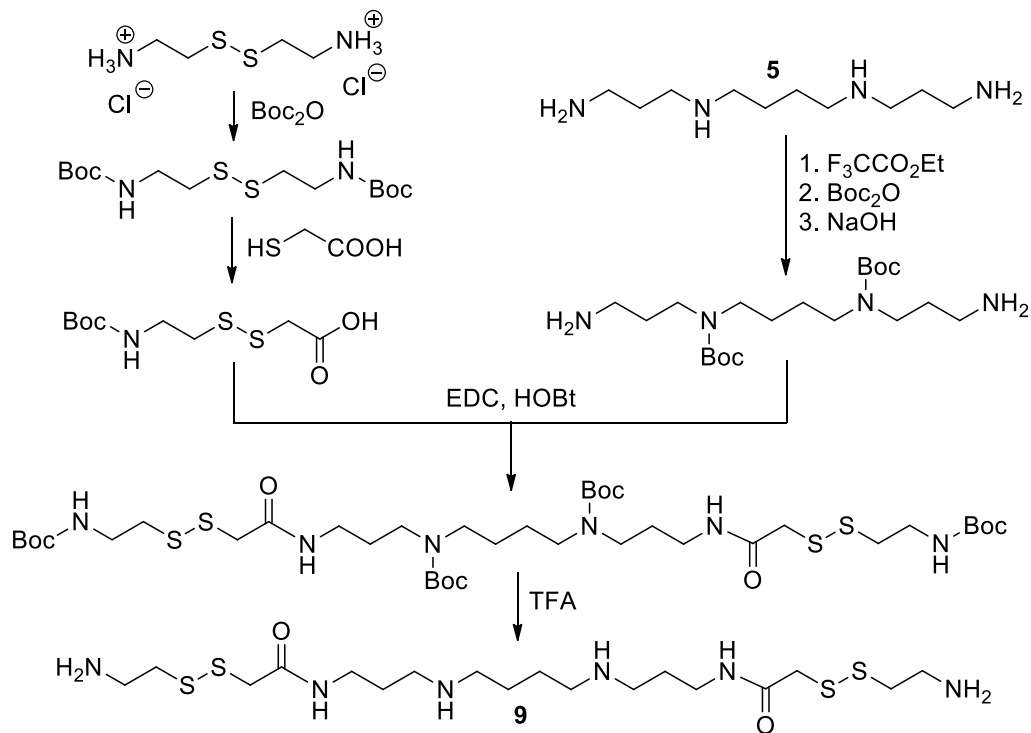
Leber *et al.* konnten nachweisen, dass diese Verknüpfungseinheit (**7**) geeignet ist, um stabile kationische Nanohydrogelpartikel der zweiten Generation zu synthetisieren.^[24] Die vollständige Komplexierung der siRNA wurde bei diesen Partikeln bei einem Massenverhältnis von 30:1 (Nanopartikel:siRNA) erreicht. Dies ist begründet in der geringeren Kationendichte im ketalbasierten Linkermolekül (**7**) im Vergleich zum Spemin-Linker (**5**).^[24] Des Weiteren konnten auch die Zellaufnahme sowie die erfolgreiche siRNA-induzierte Genabschaltung *in vitro* wie auch *in vivo* nachgewiesen werden. Bei der Spaltung des Linkers (**7'**) unter endolysosomalen Bedingungen (pH = 4) kommt es zur Zersetzung des Ketals (Schema 1.4). Die hierbei entstehenden Block-Copolymere mit kationischen Seitenketten (**8**) können noch immer zu partiellen Interaktionen mit der siRNA führen. Es wurde angenommen, dass diese Wechselwirkungen und die Membrandestabilisierung durch die kationischen Block-Copolymere (**8**) zur Freisetzung der siRNA ins Cytosol führen.^[24] Denn bei einer Freisetzung im Lysosom besteht die Gefahr einer sofortigen Zersetzung der siRNA.^[15]



Schema 1.4: Spaltung des ketalbasierten Linkers (**7'**).

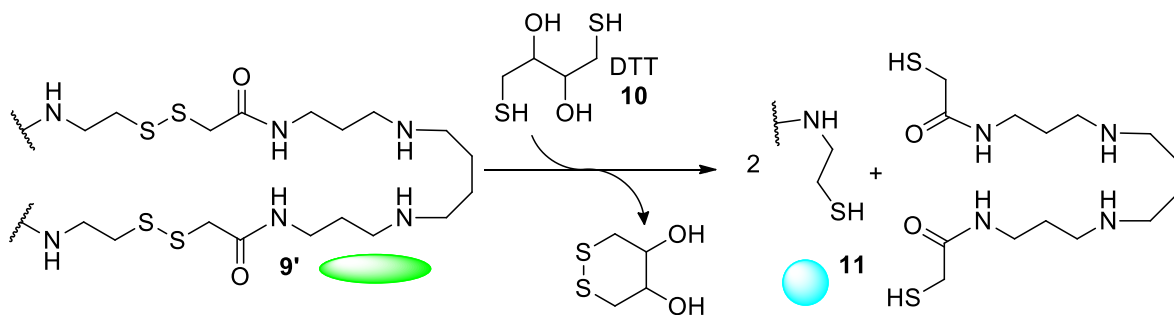
Um eine direkte Freisetzung der siRNA im Cytosol zu erreichen, müssen redoxlabile Nanohydrogelpartikel eingesetzt werden, da hier reduktive Bedingungen vorherrschen.^[25]

Für die Synthese redoxlabiler Bausteine hat sich die Verwendung von Disulfiden etabliert, die dann im Cytosol durch Glutathion zum entsprechenden Thiol reduziert und somit gespalten werden. *Nuhn et al.* haben für diesen Zweck einen Disulfid-modifizierten Spermin-Linker (**9**) synthetisiert.^[26] In einer fünfstufigen Synthese wurde die Linkerstruktur ausgehend von Spermin (**5**) aufgebaut (Schema 1.5).



Schema 1.5: Synthese eines Disulfid-modifizierten Spermin-Linkers (**9**).^[26]

Mit dieser modifizierten Spermin-Verknüpfungseinheit (**9**) konnten erfolgreich kovalent vernetzte Nanohydrogelpartikel (**9'**) hergestellt werden. Aufgrund der erhöhten Hydrophobizität des Linkermoleküls (**9'**) wurde eine vollständige Komplexierung der siRNA erst bei einem Massenverhältnis von 100:1 (Nanopartikel:siRNA) erreicht.^[26] Die Spaltung der Nanohydrogelpartikel wurde zunächst mit Dithiothreitol (DTT, **10**) als Reduktionsmittel untersucht, da es einen ähnlichen Mechanismus aufweist wie Glutathion, ein Reduktionsäquivalent im Cytosol (Schema 1.6).



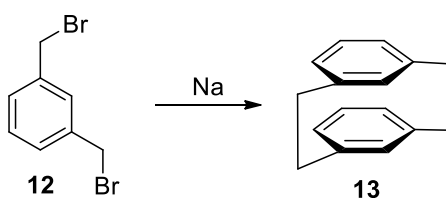
Schema 1.6: Spaltung des Disulfid-modifizierten Linkers (**9'**) mittels DTT (**10**).^[26]

Aufgrund der Struktur der Verknüpfungseinheit (**9'**) werden nach der Spaltung nur neutrale Block-Copolymerfragmente (**11**) erhalten, sodass es zu keinen weiteren Wechselwirkungen mit der siRNA kommen kann. So kann die siRNA nach dem kontrollierten Partikelabbau effektiv und vollständig ins Cytosol abgegeben werden.^[26]

Ein Nachteil der Verwendung von Disulfiden als spaltbare Targets ist, dass der Spaltungsmechanismus potenziell reversibel ist. Die Bildung von Disulfidbrücken, zur Rückvernetzung der Partikel, ist ein gängiger Prozess im Cytoplasma.^[27] Um *in vivo* eine vollständige und irreversible Spaltung der Nanohydrogelpartikel zu erreichen, wäre ein Linkermolekül, welches auf einer anderen Grundstruktur als dem Disulfid beruht, erstrebenswert.

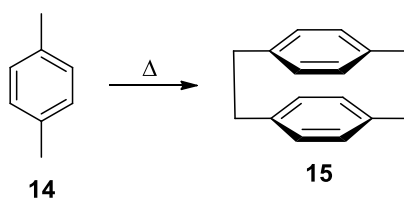
1.2 Cyclophane

Die erste Synthese eines Cyclophanmoleküls wurde im Jahr 1899 von *Pellegrin* veröffentlicht.^[28] Über eine *Wurtz*-Reaktion ausgehend von 1,3-Di(brommethyl)-benzol (**12**) erfolgte die Darstellung von [2.2]-*meta*-Cyclophan (**13**, Schema 1.7).



Schema 1.7. Erste Cyclophansynthese nach *Pellegrin*.^[28]

Das eigentliche „Cyclophan-Zeitalter“^[29] begann allerdings genau 50 Jahre später, als *Brown* und *Farthing* aus den Pyrolyseprodukten von *p*-Xylol (**14**) das [2.2]-*para*-Cyclophan (**15**) isolierten (Schema 1.8).^[30] Dieses Molekül (**15**) ist bis heute der wohl bedeutendste Vertreter der Cyclophan-Stoffklasse.^[31]



Schema 1.8: Gewinnung von [2.2]-*para*-Cyclophan (**15**) durch Pyrolyse.^[30]

Die erste gezielte Synthese des [2.2]-*para*-Cyclophans (**15**) gelang *Carm* und *Steinberg* im Jahre 1951 durch eine intramolekulare *Wurtz*-Reaktion.^[32] Heute ist das Paracyclophan (**15**) kommerziell erhältlich und kann zum Beispiel in einer Hofmann-1,6-Eliminierung nach *Winberg* ausgehend von *p*-Methylbenzyltrimethylammoniumhydroxid hergestellt werden.^[33] Eine weitere Synthesestrategie ist die Verwendung von Dithia[3.3]-*para*-Cyclophanen als Edukte, die nach der Ringverengung ebenfalls das gewünschte Paracyclophan (**15**) liefern.^[34] *Cram* begründete außerdem eine Nomenklatur für Cyclophane^[32] unabhängig von der oft komplexen Nomenklatur der *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC),

diese wurde dann unter anderem von *Vögtle* und *Neumann* erweitert.^[35,36] In diesem Zusammenhang entstand auch eine bis heute gültige Definition der Stoffklasse der (Cyclo)phane: diese cyclischen Verbindungen bestehen aus mindestens einem aromatischen Kern sowie mindestens einer aliphatischen Brücke (Abbildung 1.4).^[35] Das Präfix „Cyclo“ wird verwendet, wenn ein Benzolring den aromatischen Kern darstellt.^[36] Außerdem erfolgte die Einteilung in Heterophane, deren aromatischer Kern ein Heteroaren ist, sowie Heteraphane, welche ein Heteroatom in der aliphatischen Brücke tragen (Abbildung 1.4).^[35]

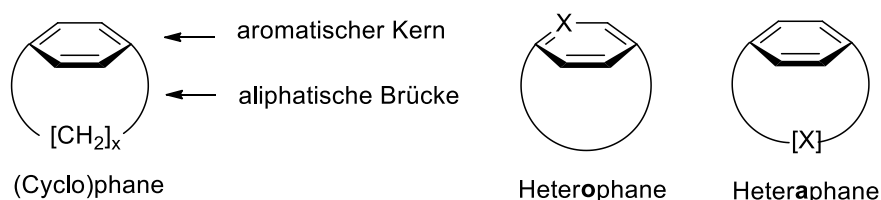


Abbildung 1.4: Definition und schematische Einteilung der Phane.^[35]

Cram beschrieb bereits sehr früh die besonderen Eigenschaften, die Cyclophane aufgrund ihrer einzigartigen Struktur aufweisen: es kommt zu elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen *face-to-face* angeordneten aromatischen Kernen, diese beeinflussen Substitutionsreaktionen an den Aromaten; intramolekulare *Charge-Transfer*-Komplexe können gebildet werden und die Cyclophanstrukturen weisen Ringspannungen, sterische Spannungen und transannulare Wechselwirkungen auf.^[29,37] Alle diese Aussagen konnten im Laufe der Zeit verifiziert werden.

An der Molekülstruktur des Paracyclophans (**15**) wird besonders die Torsionsspannung im Molekül deutlich sichtbar, denn die sonst planaren Benzolringe sind nachweislich aus der Ebene verzerrt und liegen in einer Art Wannen-Konformation vor (Abbildung 1.5).^[37,38]

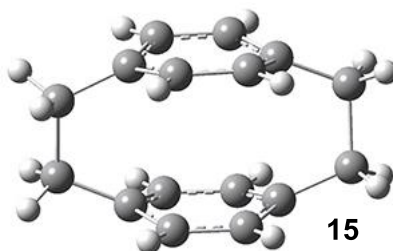


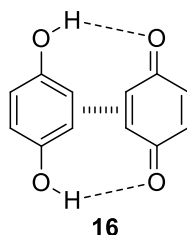
Abbildung 1.5: Molekülstruktur des [2.2]-*para*-Cyclophans (**15**).^[38]

Heute finden Cyclophane in fast allen Bereichen der Chemie Anwendung, zum Beispiel in der asymmetrischen Synthese,^[39] den Materialwissenschaften^[40] und der Photochemie.^[41]

1.2.1 Chinon-basierte Cyclophane

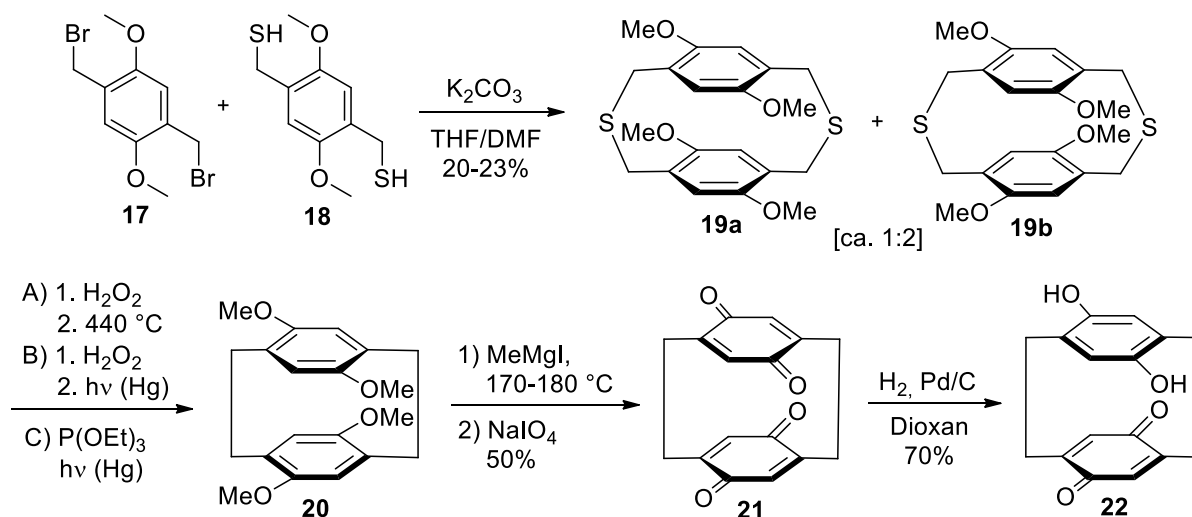
Chinone finden bereits seit langer Zeit Anwendung in *Charge-Transfer*-Komplexen.^[42–45] Heute ist das Interesse an solchen Verbindungen größer denn je, da ihre vielversprechenden Eigenschaften besonders interessant sind für viele Bereiche der Molekularelektronik, wie Supraleiter, Fotoleitfähigkeit und alle Arten von Redox-Reaktionen.^[46]

Chinone kommen dabei vor allem in Form von Chinhydronen (**16**) zum Einsatz, einem Molekülkomplex aus einem Hydrochinon und einem Benzochinon (Schema 1.9).^[46,47]



Schema 1.9: Chinhydrone (**16**).

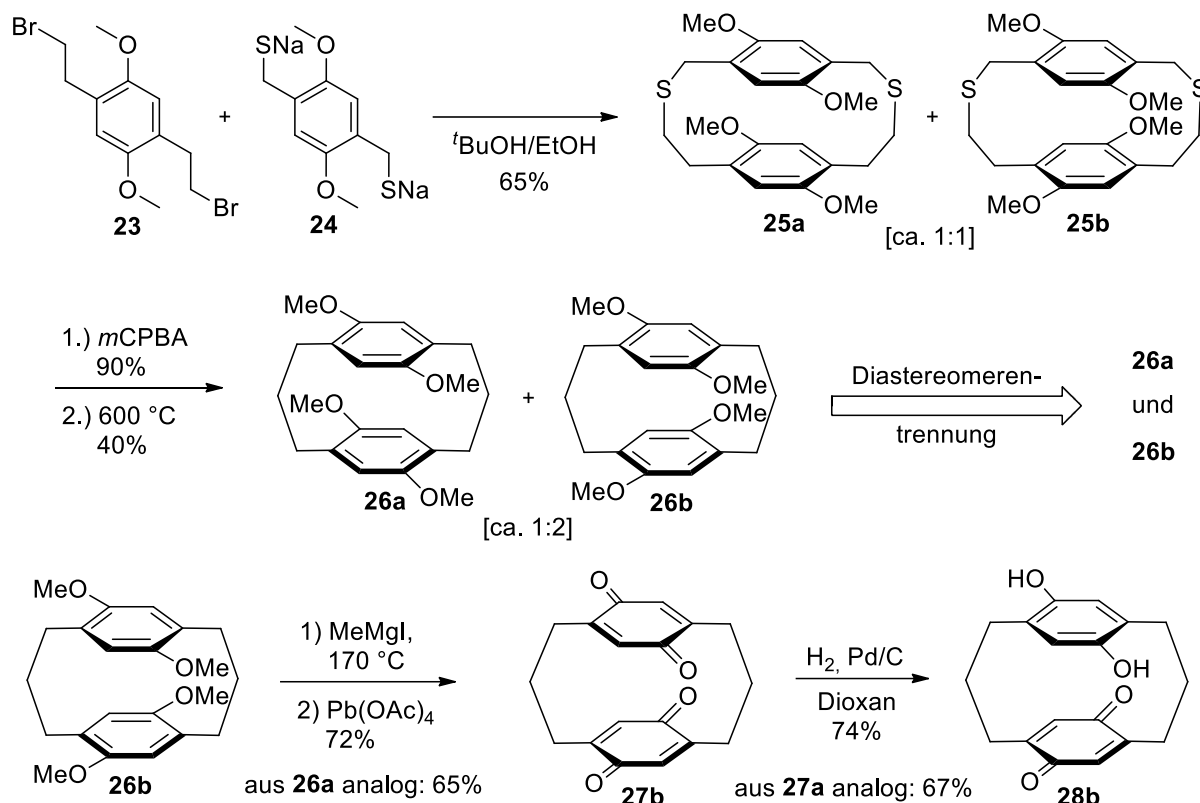
Die Gruppe von *Staab* hat sich intensiv mit der Untersuchung intramolekularer Chinhydronen befasst, die in Form eines Cyclophans fest in einem Molekül angeordnet sind.^[48–50] Diese Strukturen sind besonders geeignet, um den Einfluss der räumlichen Orientierung auf den *Charge-Transfer* zu erforschen.^[51] Zunächst untersuchte *Staab* Chinhydronen in einem [2.2]-*para*-Cyclophan-Gerüst (**22**). Die Synthese dazu erfolgte ausgehend von 1,4-Di(brommethyl)-2,5-dimethoxybenzol (**17**) und 1,4-Di(mercaptomethyl)-2,5-dimethoxybenzol (**18**, Schema 1.10). Die Zyklisierung lieferte das Dithia[3.3]-*para*-Cyclophan in der pseudo-geminalen (**19a**) sowie der pseudo-*ortho* Form (**19b**) im Verhältnis von etwa 1:2 mit mäßigen Ausbeuten von 20–23%. Im Anschluss erfolgte die Ringverengung, diese kann über drei verschiedene Routen erreicht werden. Bei den ersten beiden Varianten wurden zunächst die Schwefel-Brückenatome zu Disulfonen oxidiert und anschließend die Ringverengung mittels Gasphasenpyrolyse (Schema 1.10, Variante A) oder Photolyse (Variante B) durchgeführt. In der dritten Variante wurde eine direkte photolytische Desulfurierung in Triethylphosphit erreicht (Variante C). Alle Varianten der Ringverengung führten ausschließlich zum Produkt mit der pseudo-*ortho* Konfiguration (**20**). *Staab* begründete dies mit dem Ablauf der Ringverengung über einen zweistufigen Radikalmechanismus, der immer zur Bildung des sterisch günstigeren und somit thermodynamisch stabileren Stereoisomers führt.^[49] In den letzten Stufen der Synthesesequenz erfolgte erst die Demethylierung und dann die direkte Oxidation zum stabilen Dichinon[2.2]-*para*-Cyclophan (**21**), daraus erhält man nach partieller Reduktion das gewünschte intramolekulare Chinhydrone (**22**).



Schema 1.10: Synthese intramolekularer Chinhydrone im [2.2]-*para*-Cyclophan (**22**).^[48]

Das erhaltene Chinhydrone (**22**) war jedoch relativ oxidationsempfindlich und konnte bereits durch Luftsauerstoff wieder zum entsprechenden Dichinon (**21**) oxidiert werden. Die verwendete Synthesesequenz beinhaltete oft drastische Reaktionsbedingungen und lieferte eine maximale Gesamtausbeute von 5%.^[48] Für die Synthese des pseudo-geminalen Chinhydrone musste eine alternative Syntheseroute ausgehend von 1,4-Dibrom-2,5-dimethoxy-3,6-dimethylbenzol angewendet werden.^[49]

Des Weiteren wurden auch [3.3]-*para*-Cyclophan-Chinhydrone (**28a** & **b**) von *Staab* hergestellt und untersucht.^[50] Die Synthese gelang über eine ähnliche Route wie die der [2.2]-*para*-Cyclophane (**22**), als Ausgangsverbindungen dienten 1,4-Di(bromethyl)-2,5-dimethoxybenzol (**23**) und das Natriumsalz des Dimercaptobenzols (**24**, Schema 1.11). Bei der Ringverengung durch Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (mCPBA) und anschließender Gasphasenpyrolyse erhielt man hier beide Stereoisomere (**26a** & **b**) im Verhältnis 1:2. Durch fraktionierte Kristallisation konnten die beiden Isomere getrennt werden. Die finalen Stufen zu den beiden Chinhydrone-Isomeren (**28a** & **b**) erfolgten analog zur zuvor beschriebenen Route (Schema 1.10), lediglich mit Blei(IV)-acetat als Oxidationsmittel. Das pseudo-*ortho* Derivat (**28b**) wurde mit einer maximalen Ausbeute von 12% erhalten, das pseudo-geminale (**28a**) mit maximal 10%.^[50]



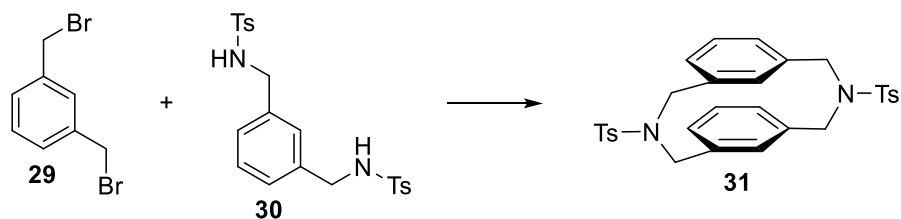
Schema 1.11: Synthese intramolekularer Chinhydrone im [3.3]-*para*-Cyclophan (**28a & b**).^[50]

Durch diese Synthesen ist es gelungen verschiedenen Chinon- und Chinhydrone-basierte Cyclophane darzustellen. Anhand der Substrate konnte *Staab* die Orientierungsabhängigkeit der *Charge-Transfer*-Absorption bei Chinhydrone mit Hilfe von Elektronenspektren nachweisen.^[50–52]

1.2.2 Stickstoff-verbrückte Cyclophane

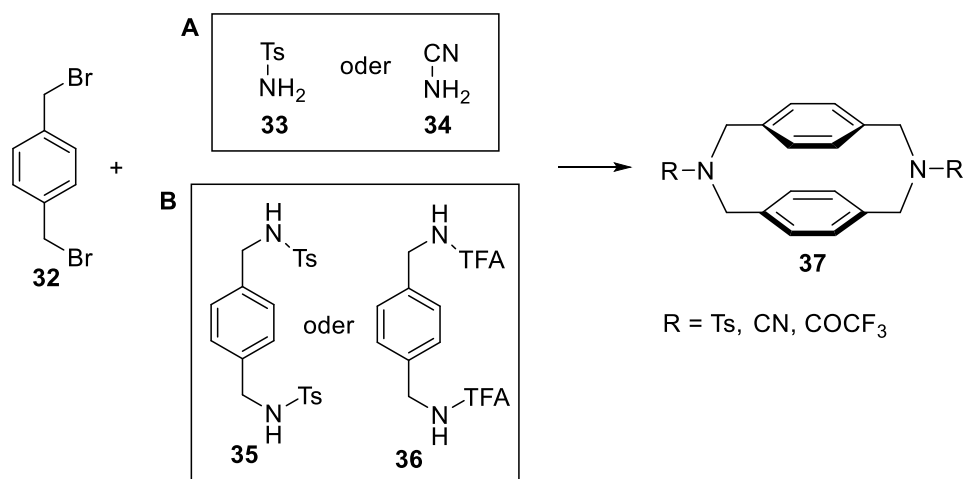
Schwefel kommt häufig als Brückenatom in Cyclophanen vor,^[53,54] wie zum Beispiel in den bereits beschriebenen Synthesen von *Staab* (Kapitel 1.2.1), denn Dithiacyclophane dienen oft als Zwischenprodukte bei der Herstellung von Kohlenstoff-basierten Cyclophanen.^[29] Wohingegen Stickstoff-verbrückte Spezies bisher eher selten sind. Die ersten Diazacyclophane wurden 1970 von *Vögtle* beschrieben.^[55] Größere Stickstoff-verbrückte Cyclophanensysteme wurden 1984 von *Takemura* synthetisiert.^[56] Ein interessanter Aspekt der Stickstoff-verbrückten Systeme sind ihre stärkeren Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Kernen,^[57] aufgrund der kürzeren Stickstoff-Kohlenstoff-Einfachbindung (147 pm) im Vergleich zu einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindung (154 pm).^[58] Daher sind diese Verbindungen vor allem für photochemische Anwendungen von Interesse.^[57]

Die Synthese von *Vögtle* erfolgte ausgehend von 1,3-Di(brommethyl)-benzol (**29**) und dem *N,N'*-Ditosyl-*m*-xyloldiamin (**30**, Schema 1.12).^[55]



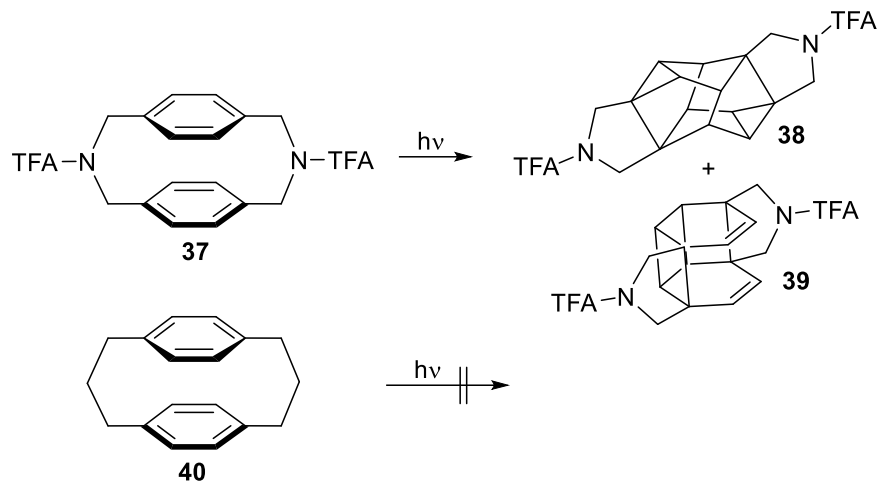
Schema 1.12: Erste Synthese *N*-verbrückter Cyclophane (**31**) nach Vögtle.^[55]

Auch andere Syntheserouten von Stickstoff-verbrückten Cyclophanen (**37**) basierten häufig auf aktivierten Aminen als Ausgangsverbindungen. So verwendete *Bottino* ebenso Tosylamine (**33**) als Edukt,^[59] *Shinmyozu* gebrauchte *N*-substituierte Trifluoracetamide (**36**)^[60] und Cyanamide (**34**) wurden zum Beispiel von *Wen et al.* eingesetzt.^[61] Dabei beruhten diese Syntheserouten grundsätzlich auf zwei unterschiedlichen Ansätzen: A) der Kupplung von aktivierten Amidinen (**33, 34**) mit Xylidendihalogeniden (**32**) oder B) der Zyklisierung von Amid-aktivierten Diaminen (**35, 36**) mit Xylidendihalogeniden (**32**).^[57,62]



Schema 1.13: Syntheserouten zu *N*-verbrückten Cyclophanen (**37**).^[57,62]

Okamoto untersuchte das Verhalten von *N*-verbrückten [3.3]-Cyclophanen (**37**) in Photoreaktionen, hierbei wurde die Bildung von zwei Photoprodukten (**38** & **39**) beobachtet (Schema 1.14). Als Hauptprodukt mit 33% Ausbeute erhielt man ein Octahedran-Derivat (**38**), dabei handelte es sich um die erste photochemische Octahedransynthese.^[63] Das Kohlenstoff-verbrückte Analogon (**40**) war hingegen nahezu photochemisch inert und lieferte kein Octahedran.

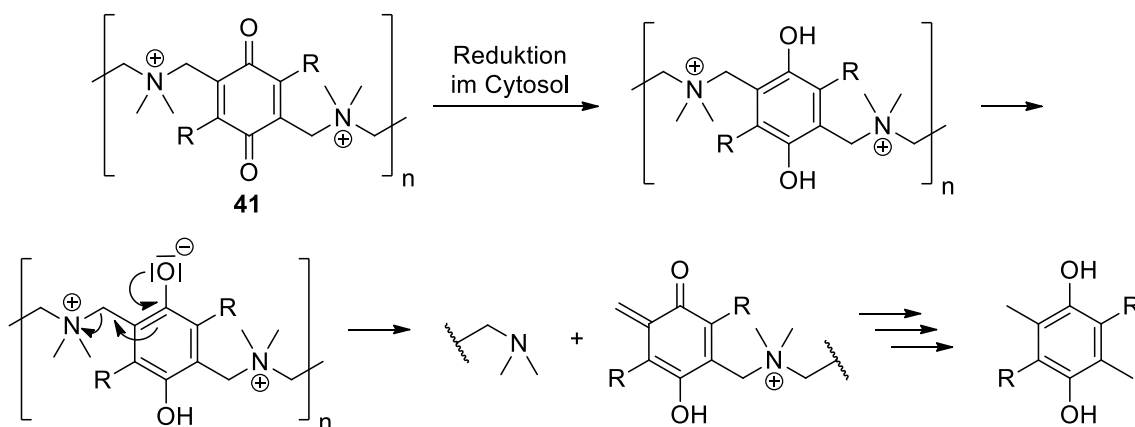


Schema 1.14: Photolyse von Cyclophanen nach Okamoto.^[63]

Diese Beobachtung zeigt, dass die Eigenschaften von Cyclophanen durch die Variation von Brückenatomen maßgeblich beeinflusst werden können.

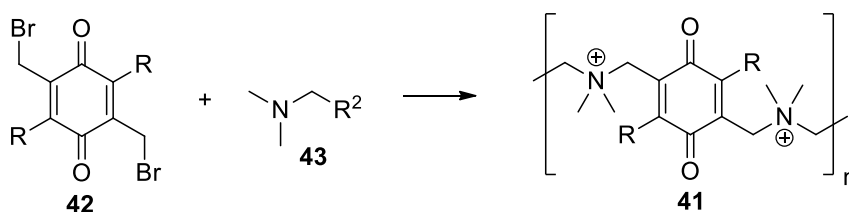
2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war die Synthese einer redoxlabilen Linkerstruktur (**41**) für die kovalente Vernetzung und kontrollierte irreversible Spaltung von Nanohydrogelpartikeln nach erfolgreicher Zellaufnahme. Für die Gewährleistung der kovalenten Anbindung in die Partikel durch Amidbindungsknüpfung benötigt die Verknüpfungseinheit zwei terminale primäre Aminogruppen. Um einen irreversiblen reduktiven Spaltungsmechanismus zu erreichen, sollte das Linkermolekül auf einer Chinongrundstruktur aufbauen. Nach Endocytose der Nanohydrogelpartikel sollte deren irreversible Spaltung im Cytosol infolge der Reduktion des Chinons durch biogene Hydridtransfer-Cofaktoren erfolgen (Schema 2.1). Kationische Ammoniumseitenketten sollten zum einen die irreversible Spaltung der Nanohydrogelpartikel sicherstellen und zum anderen zu einer optimalen Komplexierung des siRNA-Wirkstoffstoffs im Partikel beitragen.



Schema 2.1: Postulierter irreversibler Spaltungsmechanismus des redoxlabilen Linkers (**41**).

Die Synthese der Verknüpfungseinheit (**41**) sollte durch nukleophile Substitution eines bromsubstituierten 1,4-Benzochinonbausteins (**42**) mit tertiären Aminen (**43**) erfolgen (Schema 2.2). Die Redox Eigenschaften der Linkerstruktur (**41**) kann mit Hilfe von Cyclovoltammetrie untersucht werden. Durch Variation der Substituenten am Chinongerüst (R) kann das Redoxpotential optimal auf die Bedingungen in der Zelle angepasst werden.



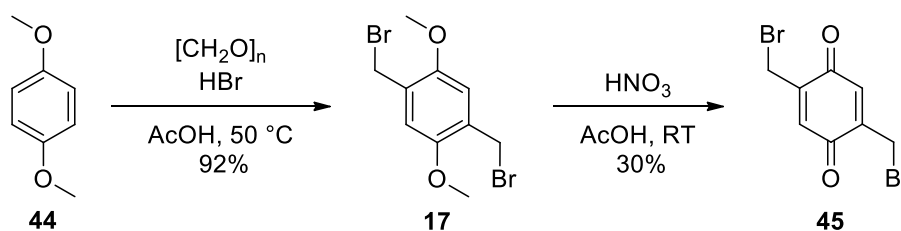
Schema 2.2: Synthese der redoxlabilen Linkerstruktur (**41**).

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthese der Chinonbausteine

3.1.1 Unsubstituiertes Di(brommethyl)benzochinon

Für die angestrebte Synthese von reaktiv spaltbaren Linkerstrukturen über eine *N*-Alkylierung wurden symmetrische Chinonderivate mit Brommethylresten benötigt. Die Synthese des einfachsten, unsubstituierten Chinonderivates (**45**) erfolgte über eine literaturbekannte, zweistufige Route ausgehend von 1,4-Dimethoxybenzol (**44**).^[64–66] In der ersten Stufe wurden beide Brommethylgruppe in einer *Blanc*-artige Reaktion mit Paraformaldehyd und Bromwasserstoffsäure eingeführt,^[64,65] das gewünschte 2,5-Di(brommethyl)-1,4-dimethoxybenzol (**17**) wurde in einer Ausbeute von 92% erhalten und konnte ohne Aufreinigung weiter umgesetzt werden. Die Oxidation zum 2,5-Di(brommethyl)-1,4-benzochinon (**45**) erfolgte mit Salpetersäure (65%) in 30%iger Ausbeute.^[66] Über beide Stufen erhielt man eine Gesamtausbeute von 28% (Schema 3.1).



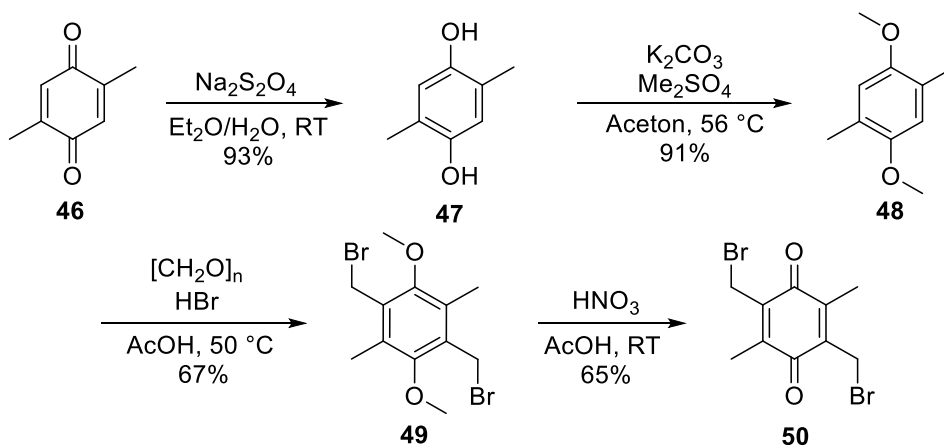
Schema 3.1: Synthese von 2,5-Di(brommethyl)-1,4-benzochinon (**45**).^[64–66]

Die Oxidation zum Benzochinon kann nach *Witiak et al.* sowohl mit Salpetersäure als auch mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) durchgeführt werden.^[66] Bei der Verwendung von CAN als Oxidationsmittel wurde jedoch, neben der Bildung des gewünschten Produkts (**45**), auch die einfache Oxidation einer Brommethylgruppe zum Aldehyd (**64**) beobachtet. Diese Reaktion war bisher nicht bekannt und wurde daher intensiver untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse wurden in Kapitel 3.1.6 erläutert.

3.1.2 Kernmethyliertes Di(brommethyl)benzochinon

Des Weiteren wurde auch das kernmethylierte Derivat (**50**) hergestellt, um eine Varianz in den Redox Eigenschaften der Chinonbausteine zu erhalten. Die Synthese erfolgte in einer vierstufigen Sequenz ausgehend von 2,5-Dimethyl-1,4-benzochinon (**46**). Als Erstes erfolgte die Reduktion zum entsprechenden Hydrochinon (**47**) mit Natriumdithionit in sehr guten Ausbeuten von 93%.^[67,68] Im Anschluss wurde die Methylierung mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat mit 91%iger Ausbeute durchgeführt.^[68,69] In der nächsten Stufe wurden die beiden Brommethylgruppen eingeführt. Dies gelang mit einem variierten Protokoll der Brommethylierung von 1,4-Dimethoxybenzol (**44**). Da das methylierte Edukt (**48**) wesentlich weniger reaktiv war, mussten hier sowohl Reaktionstemperatur als auch –zeit deutlich erhöht

werden. Nach drei Tagen bei 50 °C erhielt man das gewünschte Produkt (**49**) in 67%iger Ausbeute. Im letzten Schritt wurde das Chinon (**50**) durch Oxidation mit Salpetersäure (65%) dargestellt. Die Ausbeute betrug 65%. Auch dieser Schritt erforderte eine deutlich längere Reaktionszeit als bei der Synthese des unsubstituierten Chinonbausteins (**45**), satt über Nacht wurde hier drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Gesamtausbeute der Synthese über die vier Stufen betrug 37%, alle Stufen waren einfach durchzuführen und skalierbar (Schema 3.2).



Schema 3.2: Vierstufige Synthese von 2,5-Di(bromomethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinon (**50**).

3.1.3 Hochskalierung und Optimierung der Chinonsynthese

Bei Hochskalieren der Oxidation zu 2,5-Di(bromomethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinon (**50**) auf eine Ansatzgröße von 20 mmol, wurde die Bildung von zwei bisher unbekannt Nebenprodukten (NP1 & NP2) mittels Gaschromatographie (GC) festgestellt (Abbildung 3.1). Eine Auftrennung des Produktgemisches durch Säulenchromatographie oder Destillation war nicht möglich.

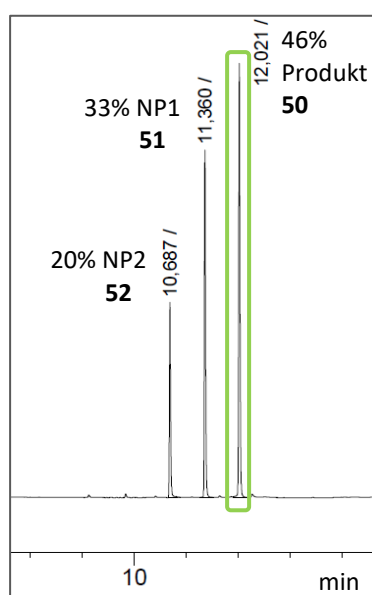


Abbildung 3.1: Gaschromatogramm der Oxidationsreaktion, relative GC-Integrale. Grün: Signal des gewünschten Produkts (**50**).

Via $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie war es zunächst nicht möglich, die Struktur der entstandenen Nebenprodukte aufzuklären. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte sich ein doppelter Satz der für das Produkt (**50**) erwarteten Signale (Abbildung 3.2). Im Gegensatz zur Gaschromatographie, deutete dies auf das Vorhandensein von lediglich einem Nebenprodukt hin.

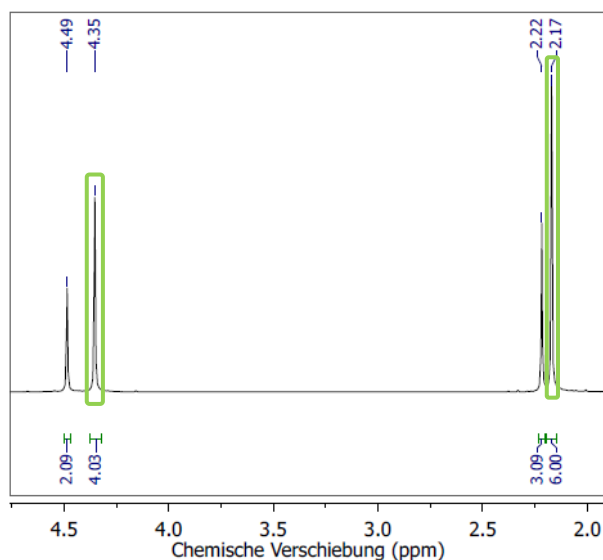
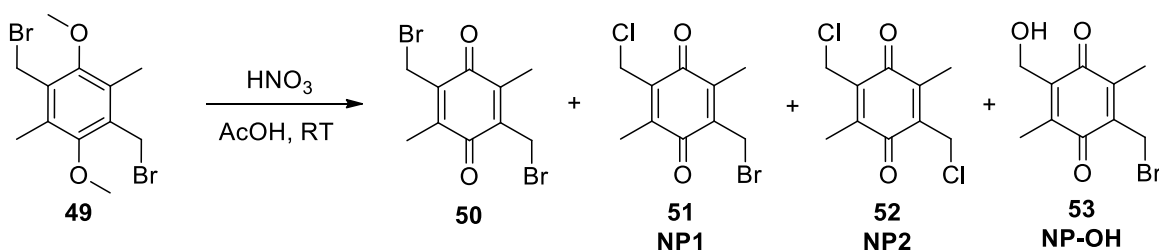


Abbildung 3.2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Oxidationsreaktion. Grün: Signale des gewünschten Produkts (**50**).

Schließlich konnte mit Hilfe von Massenspektrometrie auf die Struktur der entstandenen Nebenprodukte geschlossen werden. Es handelte sich dabei um das Mono- (NP1, **51**) bzw. Dichloridderivat (NP2, **52**) des gewünschten Produktes, wobei Bromsubstituenten während der Oxidationsreaktion durch Chlorid ausgetauscht wurden (Schema 3.3).

Nach der Identifikation der Nebenprodukte wurden die Reaktionsbedingungen der Oxidation intensiv untersucht, um die Ursache der Nebenreaktion auszumachen. Bisher wurde das Edukt (**49**) in Essigsäure gelöst, mit Salpetersäure (65%) versetzt und dann drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und anschließender Säulenchromatographie wurde das gewünschte 2,5-Di(brommethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinon (**50**) erhalten. Als Erstes wurde die Zusammensetzung des Rohprodukts nach der wässrigen Aufarbeitung mittels Gaschromatographie untersucht. Dabei wurde noch ein weiteres Nebenprodukt (NP-OH, **53**), bei dem ein Bromrest durch eine Hydroxylgruppe substituiert wurde, identifiziert (Schema 3.3).



Schema 3.3: Nachgewiesene Nebenprodukte der Oxidationsreaktion.

Das hydrolysierte Nebenprodukt (NP-OH, **53**) wurde erst jetzt nachgewiesen, da es bei der Säulenchromatographie vollständig vom Produkt (**50**) abgetrennt wurde.

Nach der Aufklärung aller detektierten Nebenprodukte, wurde die wässrige Ausarbeitung genauer untersucht, da hier die Ursache für die Bildung der Nebenprodukte vermutet wurde. Dazu wurde die Aufarbeitung im kleinen Maßstab in unterschiedlichen Varianten durchgeführt. Es wurde jeweils ein Teil (1-2 mL) der Reaktionslösung (R1) nach beendeter Oxidation entnommen und, wie in Tabelle 3.1 zusammengefasst, aufgearbeitet.

Tabelle 3.1: Untersuchung der Aufarbeitung der Oxidationsreaktion.¹

Eintrag	Reihenfolge der Zugabe	Extraktion	Ausbeute		
			Prod. 50	NP1 (51)	NP-OH (53)
1	Eis + H ₂ O + R1	Ethylacetat	87%	2%	11%
2	R1 + H ₂ O	Ethylacetat	86%	3%	10%
3	R1 + H ₂ O + NaCl-Lösung	Ethylacetat	83%	9%	8%
4	R1 + H ₂ O + NaHCO ₃ -Lösung	Ethylacetat	85%	4%	9%
5	R1 + H ₂ O + T ^{↑2}	Ethylacetat	92%	<1%	8%
6	R1 + Ethylacetat	H ₂ O	86%	2%	10%

Diese Untersuchung zeigte, dass der größte Anteil an monochloriertem Nebenprodukt (**51**) bei der Zugabe von gesättigter NaCl-Lösung zur Aufarbeitung entstanden ist (Tabelle 3.1, Eintrag 3). Durch die stark sauren Konditionen in der Reaktionslösung, wurde die Substitution von Brom durch Chlor erleichtert und es kam zu einer Reaktion mit der sonst wenig reaktiven NaCl-Lösung. Da die Kohlenstoff-Chlor-Bindung mit einer Bindungsenergie von 339 kJ/mol stärker ist als die Kohlenstoff-Brom-Bindung (Bindungsenergie: 285 kJ/mol),^[70] sind die entstehenden Nebenprodukte (**51** & **52**) stabiler als das angestrebte Produkt (**50**).

Die Bildung der chlorierten Nebenprodukte trat erst bei der Hochskalierung auf. Denn hier wurde, aufgrund der großen Menge an Essigsäure in der Reaktionslösung, zur besseren Phasentrennung gesättigte NaCl-Lösung bei der wässrigen Aufarbeitung zugegeben. Je nach Menge und Zeitpunkt, wann die NaCl-Lösung zur Reaktionslösung gegeben wurde, variierte der Anteil an Nebenprodukten. Besonders wenn die Zugabe direkt zum Abbruch der Reaktion erfolgte, war der chlorierte Anteil sehr hoch.

Bei der Analyse der Aufarbeitung wurden jedoch, auch wenn keine NaCl-Lösung zugegeben wurde, kleine Mengen (bis 4%) des monochlorierten Nebenprodukts (**51**) nachgewiesen. Dies

¹ Relative Produktverhältnisse mittels Gaschromatographie bestimmt.

² Lösung wurde 1 min mit dem Heißluftfön erhitzt.

lies vermuten, dass im verwendeten Wasser oder in der Essigsäure Spuren von Chlorid vorhanden waren, die bereits in kleinem Umfang zur Nebenreaktion führten. Daher wurde bei allen zukünftigen Durchführungen dieser Reaktion Reinstwasser verwendet.

Neben den chlorierten Nebenprodukten (**51** & **52**) wurde bei der Untersuchung der Aufarbeitung auch das hydrolysierte Nebenprodukt (**53**) bei allen Varianten in einem gleichbleibenden Anteil von 8-11% nachgewiesen. Vermutlich trat diese Hydrolyse auch aufgrund der stark sauren Bedingungen bei der wässrigen Aufarbeitung auf. Auch wenn dieses Nebenprodukt (**53**) durch Säulenchromatographie vollständig vom gewünschten Produkt (**50**) getrennt werden konnte, führte seine Bildung doch zu einer beträchtlichen Verminderung der Ausbeute. Da keine der Aufarbeitungsvarianten zu einer vollständigen Unterdrückung der Hydrolyse führte, wurde die Reaktionsführung weiter untersucht.

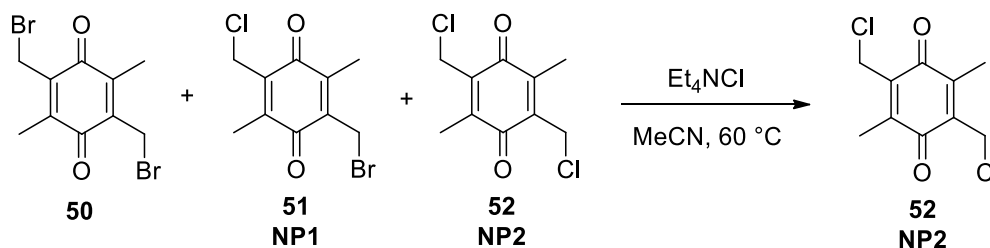
Dabei wurde die Produktverteilung mittels Gaschromatographie bestimmt und in Tabelle 3.2 zusammengefasst. Die Reaktionslösung wurde nach beendeter Oxidation erst mit Eis gekühlt, dann mit Reinstwasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels erhielt man das Rohprodukt 1. Die Bildung des chlorierten Nebenprodukts (**51**) konnte so praktisch vollständig unterdrückt werden. Im nächsten Schritt sollte das entstandene Hydrolyseprodukt (**53**, GC: 12%) zurückgewonnen werden. Dazu wurde Rohprodukt 1 in wenig Essigsäure gelöst und mit einem Äquivalent Bromwasserstoffsäure versetzt, um die Hydroxylgruppen unter sauren Bedingungen wieder durch Brom zu substituieren. Anschließend erfolgte erneut eine wässrige Aufarbeitung, wie zuvor beschrieben. Wie in Tabelle 3.2 dargestellt, konnte das hydrolysierte Nebenprodukt (**53**) vollständig in das gewünschte Produkt (**50**) zurück überführt werden. Da praktisch keine weiteren Nebenprodukte mehr in Rohprodukt 2 enthalten waren, erhielt man nach einer einfachen Filtrationssäule das 2,5-Di(brommethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon (**50**) als Endprodukt. Durch diese optimierte Aufarbeitungsstrategie konnte die Ausbeute der Oxidationsreaktion von 65% auf 93% gesteigert werden.

Tabelle 3.2: Optimierung der Aufarbeitung der Oxidation.³

Stufe	Durchführung	Ausbeute		
		Prod. 50	NP1 (51)	NP-OH (53)
Rohprodukt 1	Eiskühlung, Zugabe Reinst-H ₂ O, Extraktion mit Ethylacetat	86%	1%	12%
Rohprodukt 2	Essigsäure + 1 äq. HBr Aufarbeitung wie bei Rohprod. 1	100%	0%	0%
Endprodukt	Filtersäule	99%	1%	0%

³ Produktverhältnisse mittels Gaschromatographie bestimmt.

Um die Identität der chlorierten Nebenprodukte zweifelsfrei nachzuweisen, wurde das aus der Hochskalierung erhaltene Produktgemisch mit Tetraethylammoniumchlorid versetzt, um eine vollständige Chlorierung zu erreichen (Schema 3.4). Durch Reaktionskontrolle mittels Gaschromatographie konnte beobachtet werden, wie das einfach- (**51**) und das zweifachbromierte Derivat (**50**) kontinuierlich abnahmen und nach 7.5 h Reaktionszeit nur noch das dichlorierte Chinon (**52**) vorhanden war. Das 2,5-Di(chlormethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon (**52**) wurde dann mittels ^1H - und ^{13}C -NMR sowie mit Massenspektrometrie und Elementaranalyse eindeutig nachgewiesen.



Schema 3.4: Vollständiger Chlorideinbau in den Chinonbaustein.

3.1.4 CV-Messungen der Chinonbausteine

Die Chinonbausteine sollten als Kernkomponente der reduktiv spaltbaren Linkerstruktur dienen und nach ihrer Reduktion zum Hydrochinon die Spaltung der Verknüpfungseinheit einleiten. Der postulierte Spaltungsmechanismus wurde in der Aufgabenstellung im Schema 2.1 beschrieben.

Die Redox Eigenschaften der Linkerstrukturen können durch unterschiedlichen Substituenten an den Chinonbausteinen optimal auf die Bedingungen in der Zelle angepasst werden. Um bereits vor der vollendeten Linkersynthese einen Eindruck vom Einfluss der Substituenten auf die Redox Eigenschaften der Chinone zu erhalten, wurden Cyclovoltammetriemessungen (CV) von den beiden dargestellten Chinonderivaten (**45** & **50**) durchgeführt (Abbildung 3.3).

Als Vergleichssubstanz wurde 1,4-Benzochinon (**54**, rote Linie) verwendet. Das Cyclovoltammogramm zeigte den erwarteten Verlauf mit zwei reversiblen Redoxwellen. Bei den Peakpotentialen -0.57 und -0.85 V vs. Ag/AgNO_3 finden die beiden Ein-Elektronen-Reduktionen statt. Die entsprechenden Oxidations-Reaktionen finden bei -0.51 und -0.28 V vs. Ag/AgNO_3 statt. Insgesamt entspricht der Verlauf den literaturbekannten Daten.^[71]

Der unsubstituierte Benzochinonbaustein (**45**, gelbe Linie) zeigte im Gegensatz dazu einen irreversiblen Verlauf. Es gibt nur eine Reduktionswelle mit einem Peakpotential bei -0.49 V vs. Ag/AgNO_3 . Auch das kernmethylierte Derivat (**50**, grüne Linie) zeigte eine irreversible Reduktion mit einem deutlich verschobenen Peakpotential bei -0.67 V vs. Ag/AgNO_3 . Der Einfluss der Methylsubstituenten auf die Redox Eigenschaften des Chinonbausteins konnte durch diese CV-Messungen eindeutig nachgewiesen werden. Die Veränderung der Substituenten führte zu einer Verschiebung des Peakpotentials um 0.18 V.

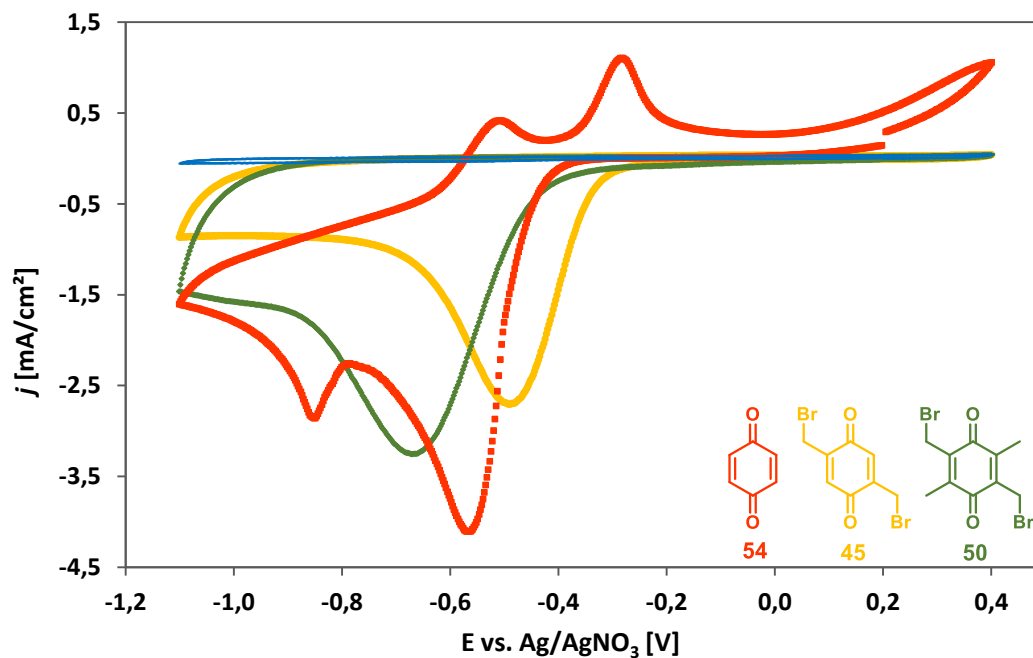
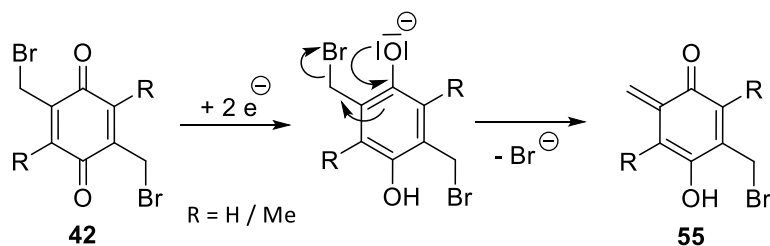


Abbildung 3.3: Cyclovoltammogramm von 0.1 M LiClO₄ in CH₃CN (blau); 10 mM Benzochinon (**54**, rot); 10 mM **45** (gelb); 10 mM **50** (grün). Arbeitselektrode: Glaskohlenstoff (r = 1mm), Gegenelektrode: Glaskohlenstoffstab; Elektrolyt: 0.1 M LiClO₄ in CH₃CN; Scanrate: 100 mV/s.

Der irreversible Verlauf der Reduktion der brommethylierten Chinone (**45** & **50**) entsprach den Erwartungen. Es wurde davon ausgegangen, dass nach der Reduktion zum entsprechenden Hydrochinon eine 1,4-Eliminierung eines Bromids stattfindet die zum 1,4-Chinonmethid (**55**) führt (Schema 3.5). Somit ist nicht die eigentliche Reduktion irreversibel, sondern der darauffolgende Eliminierungsmechanismus. Dieser Mechanismus ähnelt dem postulierten Mechanismus für die reduktive Spaltung der angestrebten Linkerstrukturen (Schema 2.1). Außerdem ist diese spontane Eliminierung von einem Phenol zum entsprechenden Chinonmethid aus diversen selbstabbaubaren Linkern und Dendrimeren, wie zum Beispiel von *Shabat et al.*, bekannt.^[72]



Schema 3.5: Irreversibler Reduktions-Eliminierungs-Mechanismus.

Beim Wiederholen der CV-Messungen der Chinonbausteine (**45** & **50**) konnte kein Peakpotential mehr detektiert werden. Dies lässt darauf schließen, dass sich ein Belag auf der Oberfläche der Arbeitselektrode gebildet hat. Nach dem Polieren der Arbeitselektrode konnte das Ergebnis der ersten Messungen wieder reproduziert werden. In Abbildung 3.4 ist

dies exemplarisch für das Derivat **45** gezeigt. Diese Beobachtung deutet ebenfalls auf den beschriebenen irreversiblen Reduktionsmechanismus hin.

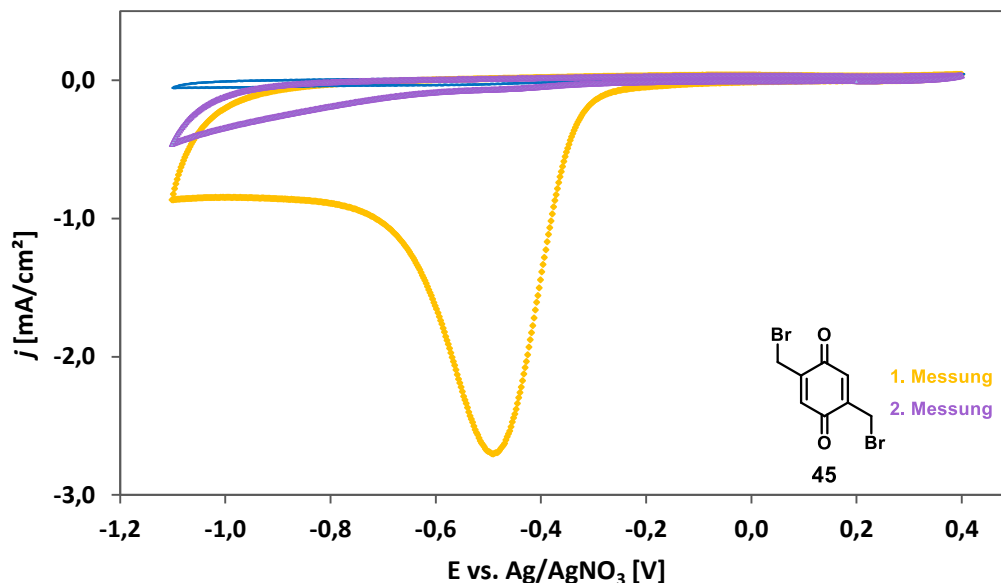
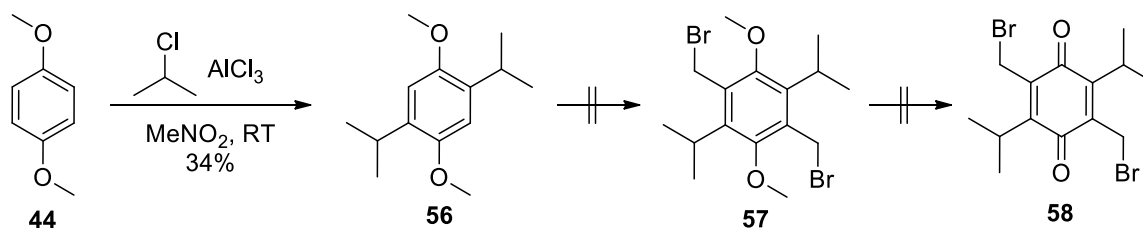


Abbildung 3.4: Cyclovoltammogramm von 0.1 M LiClO₄ in CH₃CN (blau); 10 mM **45** 1. Messung (gelb); 10 mM **45** 2. Messung ohne Polieren (violett). Arbeitselektrode: Glaskohlenstoff ($r = 1$ mm), Gegenelektrode: Glaskohlenstoffstab; Elektrolyt: 0.1 M LiClO₄ in CH₃CN; Scanrate: 100 mV/s.

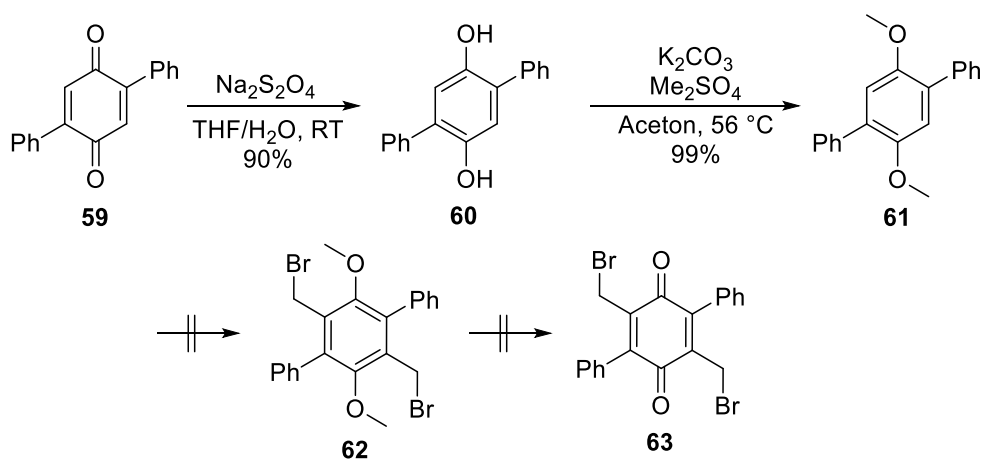
3.1.5 Weitere substituierte Di(brommethyl)benzochinone

Um die Eduktbreite zu erweitern und so noch größere Varianz in den Redoxeigenschaften der Chinonbausteine zu erhalten, sollten weitere substituierte Derivate synthetisiert werden. Zunächst wurde die Herstellung eines isopropylierten Derivats (**58**) untersucht. In einer dreistufigen Synthese sollten zunächst ausgehend von 1,4-Dimethoxybenzol (**44**) die Isopropylgruppen eingeführt werden, um dann mit Hilfe der bereits etablierten Protokolle die Brommethylierung und die Oxidation durchzuführen (Schema 3.6). Die Einführung der Isopropylgruppen erfolgte nach einem modifizierten Protokoll von *Olah et al.* mit 2-Chlorpropan und Aluminiumtrichlorid.^[73] Man erhielt das gewünschte Produkt (**56**) in 34%iger Ausbeute. Es wurde ebenfalls eine Methode von *Rathore et al.* angewendet, die 2-Propanol und Schwefelsäure als Reagenzien einsetzt.^[74] Hier wurde das Produkt (**57**) jedoch nur in einer Ausbeute von 11% erhalten. Die Einführung der Brommethylgruppen mit Paraformaldehyd und Bromwasserstoffsäure nach der zuvor etablierten Methode war nicht erfolgreich. Trotz langer Reaktionszeiten (3 Wochen), großem Überschuss der Reagenzien (12 äq. Bromwasserstoff und 8 äq. Paraformaldehyd) und erhöhter Temperatur (bis zu 80 °C) konnte das gewünschte Produkt (**57**) nicht nachgewiesen werden. Anschließend wurde versucht, zunächst zwei Hydroxymethylgruppen einzuführen, um danach eine Substitution mit Brom durchzuführen. Dieser Ansatz war jedoch ebenfalls nicht erfolgreich. Vermutlich war, aufgrund des großen sterischen Anspruchs der Isopropylgruppen, eine Einführung der ebenfalls voluminösen Brommethylgruppen nicht möglich.



Schema 3.6: Synthese eines isopropylierten Chinonbausteins (58).

Des Weiteren wurde die Synthese eines Phenyl-substituierten Chinonbausteins (63) untersucht. Dazu wurde eine vierstufige Syntheseroute analog zu Herstellung des methylierten Bausteins (50) ausgehend von 2,5-Diphenyl-1,4-benzochinon (59) gewählt (Schema 3.7). In der ersten Stufe erfolgte die Reduktion zum entsprechenden Hydrochinon (60). Aufgrund der geringen Löslichkeit des Edukts (59) wurde hier als Lösungsmittel Tetrahydrofuran verwendet und eine sukzessive Zugabe des Reduktionsmittels gewählt. Man erhielt das Produkt (60) in einer Ausbeute von 90%. Anschließend erfolgte die Methylierung unter den bekannten Bedingungen in quantitativer Ausbeute. Die Einführung der Brommethylgruppen wurde nach dem etablierten Protokoll durchgeführt, zur Verbesserung der Löslichkeit des Edukts (61) wurde Propionsäure zugegeben. Nach zehn Tagen Reaktionszeit konnte praktisch kein Umsatz beobachtet werden (laut GC noch 90% Edukt vorhanden), außerdem konnte das gewünschte Produkt (62) nicht nachgewiesen werden. Es wurde vermutet, dass, wie beim Isopropyl-Derivat (56), eine Einführung der Brommethylgruppen aus sterischen Gründen nicht möglich war.

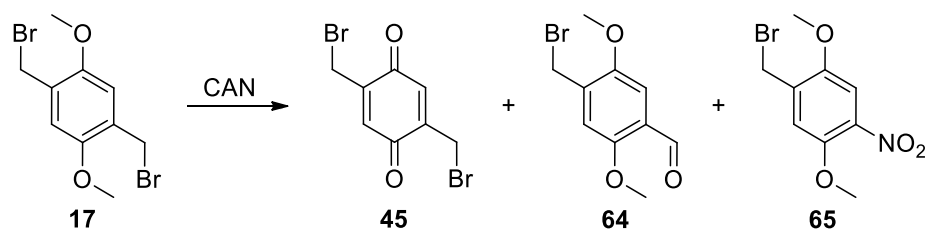


Schema 3.7: Syntheseroute zu einem Phenyl-substituierten Chinonbaustein (63).

3.1.6 Oxidationen mit Cer(IV)-ammoniumnitrat

Bei der Oxidation zum 2,5-Di(brommethyl)-1,4-benzochinon (45) mit Cer(IV)-ammoniumnitrat^[66] wurde erstmals die Bildung eines bisher nicht bekannten Aldehyds (64) beobachtet. Dabei wurde nur eine der beiden Brommethylgruppe zur Carbonylgruppe oxidiert. Da diese selektive Oxidation nur einer reaktiven Gruppe für die Funktionalisierung vieler Strukturen von großem Interesse ist, wurde die Reaktion intensiver untersucht.

Bei der Verwendung von CAN als Oxidationsmittel wurde neben dem literaturbekannten Chinon (**45**) und dem neuartigen Aldehyd (**64**) noch eine Nitroverbindung (**65**) als Nebenprodukt identifiziert (Schema 3.8).



Schema 3.8: Oxidation von 2,5-Di(bromomethyl)-1,4-dimethoxybenzol (**17**) mit CAN.

Zunächst wurde diese Reaktion bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt, um die Ausbeute zugunsten des Aldehyds (**64**) zu optimieren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3 zusammengefasst. Als Erstes wurde die Reaktion nach dem Protokoll von *Witiak et al.* durchgeführt,^[66] hier erhielt man den Aldehyd (**64**) mit 17% Ausbeute (Tabelle 3.3, Eintrag 1). Allerdings verlief die Umsetzung nicht vollständig, 15% des Edukts (**17**) wurden zurückgewonnen. Anschließend wurde die doppelte Menge CAN eingesetzt, der Umsatz des Eduktes (**17**) ist nun vollständig und man erhielt den Aldehyd (**64**) in 21%iger Ausbeute (Eintrag 2). Die Verwendung von Essigsäure als Lösungsmittel (Eintrag 3), welches häufig für die Seitenkettenoxidation mit CAN eingesetzt wird,^[75,76] führte nicht zu einer Steigerung der Ausbeute (8%). Bei den Einträgen 1, 2 und 3 enthielt das Produkt (**64**) noch Verunreinigungen durch die Nitroverbindung (**65**). Eine vollständige Abtrennung des Nebenprodukts (**65**) war hier mittels Säulenchromatographie nicht möglich. Bei der Verwendung von Essigsäure enthielt das Produkt (**64**) mit 30% den größten Anteil der Nitroverbindung (**65**). Durch ein Senken der Reaktionstemperatur auf RT bzw. 0 °C (Eintrag 4 & 5), gelang es erstmals, den gewünschten Aldehyd (**64**) ohne Verunreinigung zu isolieren. Jedoch führte dies auch zu einer Verringerung der Ausbeute auf 16% bzw. 7%. Die Verwendung von Aceton als Lösungsmittel führte nicht zum gewünschten Produkt (**64**) (Eintrag 6).

Tabelle 3.3: Optimierung der Reaktionsbedingungen der Oxidation von **17** mit CAN.

Eintrag	CAN [äq.]	Lösungsmittel	Temperatur	Produkt 64	Verunreinigt durch 65 ⁴	Nebenprodukt 45
1	2	Acetonitril	RT	17% ⁵	12%	0%
2	4	Acetonitril	RT – 50 °C	21%	10%	0%
3	2	Essigsäure	RT – 60 °C	8%	30%	0%
4	4	Acetonitril	RT	16%	0%	6%

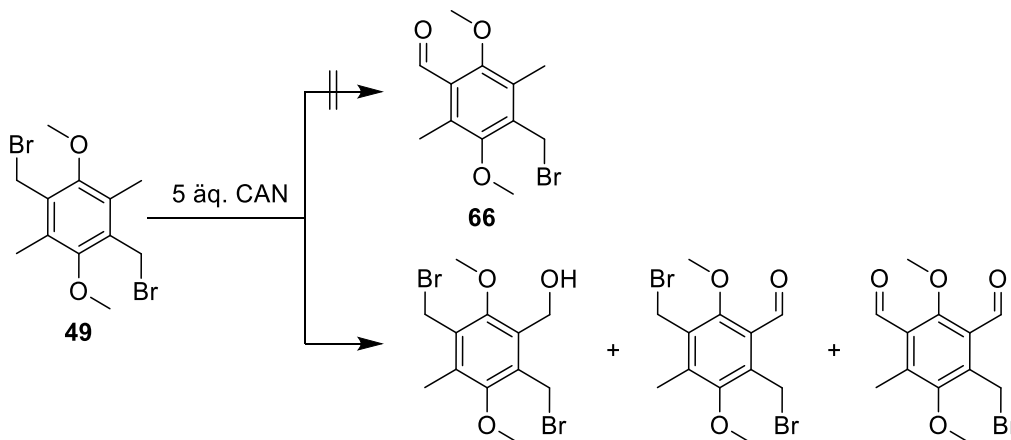
⁴ Bezogen auf die Ausbeute von **64**, bestimmt mittels GC.

⁵ Reaktion nicht vollständig, 15% des Edukts (**17**) werden zurückgewonnen.

5	4	Acetonitril	0 °C	7%	0%	16%
6	4	Aceton	RT	-	-	-

Zusammenfassend ist es gelungen, den durch Oxidation nur einer Brommethylgruppe entstandene Aldehyd (**64**) frei von Nebenprodukten zu isolieren. Jedoch blieb die Ausbeute bei alle untersuchten Varianten relativ niedrig ($\leq 21\%$). Daher wurde die Verwendung weiterer potenzieller Edukte untersucht.

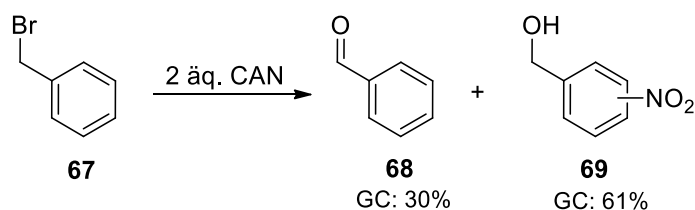
Zunächst wurde 2,5-Di(brommethyl)-1,4-dimethoxy-3,6-dimethylbenzol (**49**) als weitere mögliche Ausgangsverbindung eingesetzt (Schema 3.9). Hier konnte jedoch nicht die gewünschte einfache Oxidation an einer Brommethylgruppe zum entsprechenden Aldehyd (**66**) beobachtet werden. Stattdessen fand die Oxidation an den Methylgruppen statt. Insgesamt enthielt das Rohprodukt ein Gemisch aus mindestens sechs Substanzen, drei davon konnten mittels GC-MS identifiziert werden und sind in Schema 3.9 gezeigt. Eine säulenchromatische Auftrennung des Produktgemischs war nicht möglich. Die Oxidation von aliphatischen Seitenketten mit CAN zum entsprechenden Aldehyd wurde bereits von *Syper* und *Trahanovsky* beschrieben.^[75,77] Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass unter den verwendeten Bedingungen die Reaktivität der Methylgruppen gegenüber CAN wider Erwarten größer ist, als die der Brommethylgruppen.



Schema 3.9: Umsetzung von 2,5-Di(brommethyl)-1,4-dimethoxy-3,6-dimethylbenzol (**49**) mit CAN.

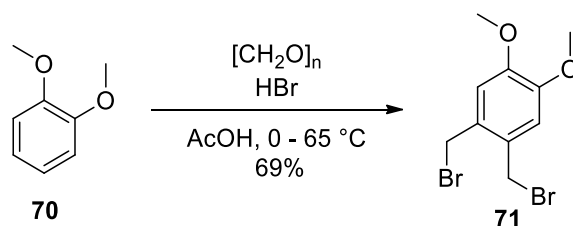
Aufgrund dieser Ergebnisse schieden kernmethylierte Derivate als mögliche Edukte für die Oxidation mit CAN aus.

Als weiteres Testsubstrat wurde Benzylbromid (**67**) eingesetzt (Schema 3.10). Das Rohprodukt wurde mittels Gaschromatographie und GC-MS analysiert. Durch Referenzmessung mit Benzaldehyd (**68**) konnte festgestellt werden, dass dies zu 30% (laut GC) entstanden ist. Als Hauptprodukt wurde jedoch ein Nitrobenzylalkohol (**69**) mit 61% (laut GC) erhalten. Das Rohprodukt wurde nicht weiter aufgearbeitet.



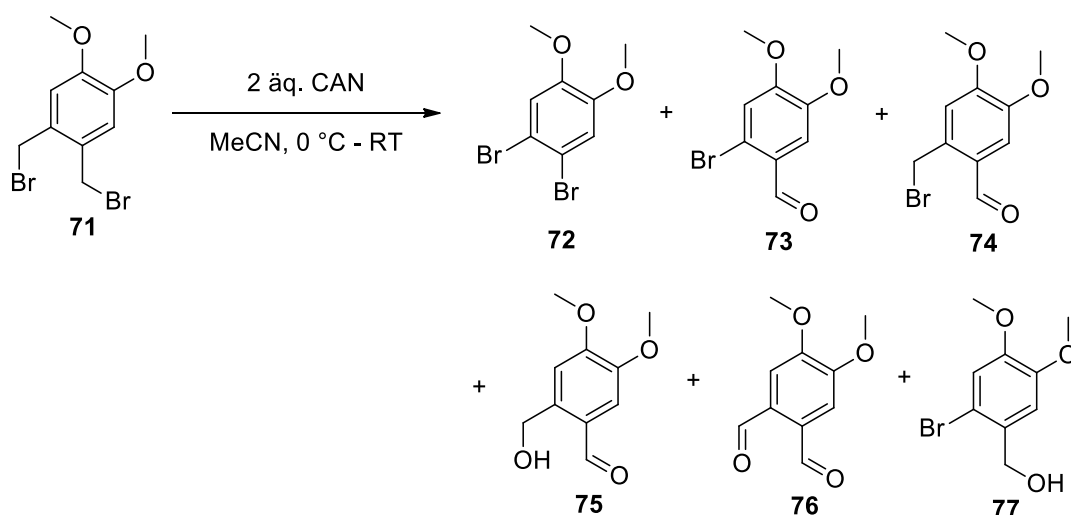
Schema 3.10: Umsetzung von Benzylbromid (**67**) mit CAN.

Als letztes Substrat wurde 1,2-Di(brommethyl)-4,5-dimethoxybenzol (**71**) verwendet, um zu untersuchen, ob es hier auch zur Oxidation nur einer Brommethylgruppe kommt. Das Edukt (**71**) wurde nach einer Methode von *Stubba et al.* ausgehend von Veratrol (**70**) mit Bromwasserstoff und Paraformaldehyd hergestellt (Schema 3.11).^[78]



Schema 3.11: Synthese von 1,2-Di(brommethyl)-4,5-dimethoxybenzol (**71**).^[78]

Zunächst wurde die Oxidation mit zwei Äquivalenten CAN durchgeführt. Hier wurden insgesamt sechs verschiedene Produkte isoliert und identifiziert, sie sind in Schema 3.12 dargestellt. Mittels NMR konnte auch die Bildung des gewünschten Benzaldehydderivats (**74**) nachgewiesen werden. Ein Nachweis dieser Verbindung mittels GC oder Massenspektrometrie war nicht möglich. Außerdem wurden das Dialdehyd (**76**), Hydroxymethyl-Verbindungen (**75** & **77**) und kernbromierte Verbindungen (**72** & **73**) identifiziert. Die entsprechenden Ausbeuten sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst.



Schema 3.12: Umsetzung von 1,2-Di(brommethyl)-4,5-dimethoxybenzol (**71**) mit CAN.

Tabelle 3.4: Übersicht der Produkte der Oxidation von **71** mit CAN.

Eintrag	CAN [äq.]	Dauer	Ausbeute					
			72	73	74	75	76	77
1	2	6 + 16 h	7%	19%	5%	14%	13%	8%
2	4.4	0.5 h	- ⁶	- ⁶	25%	-	14%	-

In einem weiteren Versuch wurde die Reaktion mit 4.4 Äquivalenten CAN und einer Reaktionszeit von nur 30 min durchgeführt. Dabei konnte die Ausbeute des gewünschten Aldehyds (**74**) von 5% auf 25% gesteigert werden, allerdings betrug der Anteil des Dialdehyds (**76**) auch 14%. Eine selektive Oxidation nur einer Brommethylgruppe war bei diesem Derivat nicht möglich.

Zusammenfassend konnte für verschiedene Derivate gezeigt werden, dass die Oxidation einer Brommethylgruppe unter Verwendung von Cer(IV)-ammoniumnitrat durchgeführt werden konnte. Auch die Oxidation nur einer von zwei Brommethylgruppen im Molekül war bei zwei Derivaten möglich, allerdings wurde auch die Bildung diverser Nebenprodukte beobachtet. Die Methode tolerierte keine Methylgruppen am Aromaten, da diese sonst bevorzugt oxidiert wurden.^[75,77] Insgesamt waren die erzielten Ausbeuten vergleichsweise gering und die Reaktion wenig selektiv. Da es in der Literatur bereits diverse Beispiele für die Oxidation von Halogenmethylarenen zu den entsprechenden Benzaldehyden gibt,^[79] wurde die Methode nicht weiter untersucht.

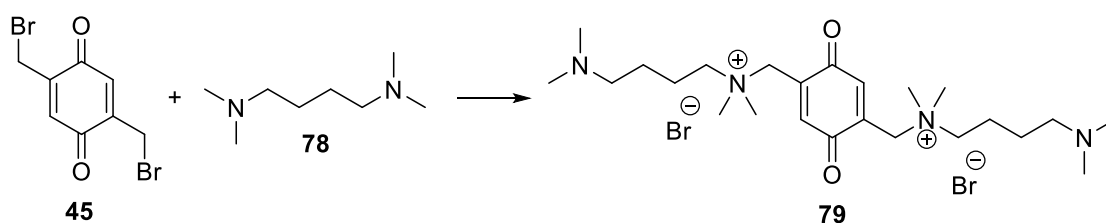
⁶ Spuren in GC und DC, nicht isoliert.

3.2 Studien zur Synthese von Linkerstrukturen für Nanohydrogelpartikel

Für die kovalente Vernetzung von Nanohydrogelpartikeln sollten reaktiv spaltbare Linkermoleküle durch eine nukleophile Substitution bromsubstituierter Chinonbausteine mit tertiären Diaminen dargestellt werden (Schema 2.2).

3.2.1 Linkersynthese mit tertiären Diaminen

Für die ersten Versuche wurde das im Antrag des SFB vorgeschlagene *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,4-diaminobutan (**78**) als Aminkomponente verwendet. Zunächst wurde dies mit dem unsubstituierten Chinonbaustein (**45**) im stöchiometrischen Verhältnis 1:2 umgesetzt, um das diaminierte Produkt (**79**) zu erhalten (Schema 3.13). Dazu wurde das Chinon (**45**) in Acetonitril gelöst und zu einer Lösung desamins (**78**) getropft.



Schema 3.13: Linkersynthese mit Tetramethyldiaminobutan (**78**).

Die Reaktion wurde bei unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt, diese sind in Tabelle 3.5 zusammengefasst. Bei allen drei Varianten färbte sich die Lösung bei der Zugabe des Chinons (**45**) sofort braun und ein Niederschlag entstand. Die erhaltenen Produkte waren in unpolaren Lösungsmitteln unlöslich, in Methanol und DMSO mäßig und nur in Wasser relativ gut löslich. Die Ergebnisse aus NMR und Massenspektrometrie deuteten darauf hin, dass höhermolekulare Produktgemische entstanden waren. Bei den erhaltenen Massenspektren waren auch Peaks des gewünschten diaminierten Produkts (**79**) vorhanden, allerdings in der Form $[M(\mathbf{79})+3H]^+$ sowie $[M(\mathbf{79})-Br^-+2H]^+$. Dies sprach dafür, dass das Diamin in der Hydrochinonform vorlag. Auch in den ^{13}C -NMR-Spektren war kein Carbonyl-Signal erkennbar, welches auf das Vorhandensein eines Benzochinons hindeuten würde. Bei allen drei Ansätzen konnte das gewünschte Produkt (**79**) nicht isoliert werden. Warum es anscheinend zur Reduktion des Chinons gekommen war, konnte nicht abschließend geklärt werden.

Tabelle 3.5: Reaktionsbedingungen der Linkersynthese mit Tetramethyldiaminobutan (**78**).

Eintrag	Amin (78)	Lösungsmittel		Temperatur	Ausbeute
	[äq.]	Amin (78)	Chinon (45)		
1	2	Acetonitril	Acetonitril	RT	-
2	4	Acetonitril	Acetonitril	RT	-
3	2	Acetonitril	Methanol	RT	-

4 ⁷	2	Acetonitril	Acetonitril	RT	-
----------------	---	-------------	-------------	----	---

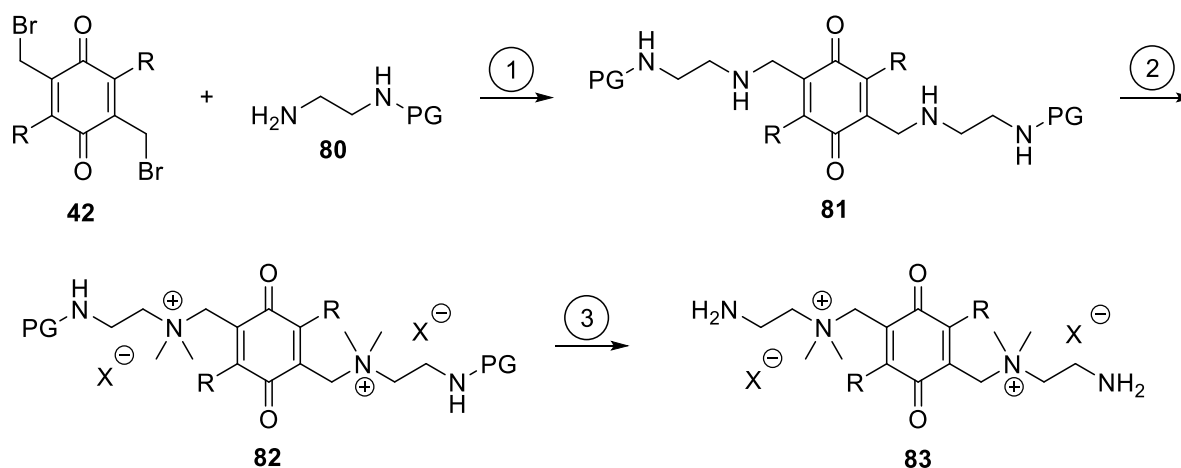
Die Synthese wurde ebenfalls mit dem kernmethylierten Chinonbaustein (**50**) durchgeführt (Tabelle 3.5, Eintrag 4). Die Löslichkeit des entstandenen Rohprodukts war jedoch so gering, dass keine Massenspektrometrie durchgeführt werden konnte. Auch die aufgenommenen NMR-Spektren gaben aufgrund der geringen Konzentration keinen Aufschluss über das entstandene Produkt.

Insgesamt sprechen die schlechte Löslichkeit und die erhaltenen analytischen Daten dafür, dass anstatt der gewünschten diaminierten Produkte (**79**) vor allem höhermolekulare Produkte entstanden sind. Dies konnte damit erklärt werden, dass beide eingesetzten Edukte jeweils über zwei reaktive Gruppen verfügten. Ein weiterer Nachteil des verwendeten Aminbausteins (**78**) war das Fehlen einer terminalen, primären Aminogruppe, die für die spätere kovalente Vernetzung mit dem Block-Copolymer benötigt wird. Um dies zu gewährleisten, müsste eine weitere Funktionalisierung der Verknüpfungseinheit vorgenommen werden. Aus diesen Gründen wurde für die folgenden Synthesen eine alternative Aminkomponente angestrebt und die Verwendung von bifunktionalen Aminen nicht weiter untersucht.

3.2.2 Linkersynthese mit einfach geschützten primären Diaminen

Als alternativer Aminbaustein wurde das kommerziell erhältliche Ethylendiamin (**84**) ausgewählt, wobei eine Aminofunktion mit einer Schutzgruppe (PG) versehen wurde. Durch das Einführen der Schutzgruppe, stand bei der Linkersynthese nur noch eine reaktive Gruppe zur Verfügung, was die Bildung von Oligomeren unterbinden sollte. Außerdem würde die Abspaltung der Schutzgruppe nach der Linkersynthese zur Freisetzung primärer Aminogruppen führen, welche dann zur kovalenten Verknüpfung der Nanohydrogelpartikel zur Verfügung stehen. Zunächst sollte die Synthese einer diaminierten Linkervorstufe (**81**) durch nukleophile Substitution ausgehend von einem Chinonbaustein (**42**) und dem einfach geschützten Ethylendiamin (**80**) erfolgen (Schema 3.14, Stufe 1). Danach sollten die sekundären Amine durch Quaternisierung in Ammoniumionen (**82**) überführt werden (Stufe 2). Zum Schluss sollten durch die Abspaltung der Schutzgruppen die terminalen, primären Amine freigesetzt werden (Stufe 3). Über diese dreistufige Synthesesequenz sollte ein Linkermolekül (**83**) synthetisiert werden, welches alle funktionellen Bestandteile aufweist, um erst die kovalente Verknüpfung der Nanopartikel zu ermöglichen und dann eine reduktive Spaltung eingehen kann.

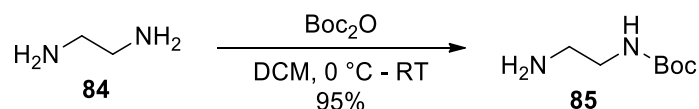
⁷ Es wurde das kernmethylierte Chinon (**50**) als Edukt verwendet.



Stufe ① Nucleophile Substitution; Stufe ② Quaternisierung; Stufe ③ Entschützung.

Schema 3.14: Linkersyntheseroute mit einfach geschützten Diaminen (80).

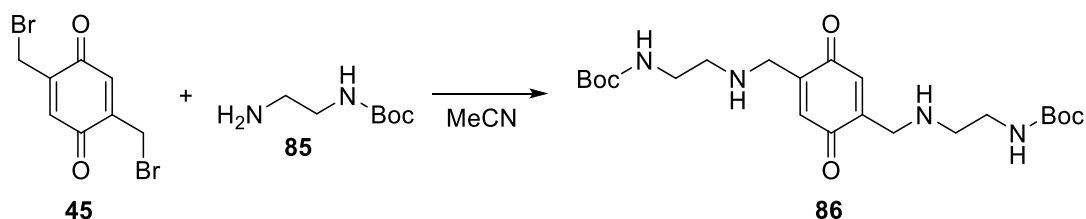
Als Schutzgruppe wurde die 1,1-Dimethylethoxy-carbonyl-Gruppe (Boc) ausgewählt, da diese einfach einzuführen und unter vielen Reaktionsbedingungen stabil ist, sowie nicht reaktiv abgespalten werden muss.^[80] Dies ist wichtig, damit bei der Entfernung der Schutzgruppen die Benzochinoneinheit im Linkermolekül erhalten bleibt. Die Boc-Gruppe wurde gemäß literaturbekannter Protokolle in 95%iger Ausbeute eingeführt (Schema 3.15).^[81]



Schema 3.15: Synthese von 2-(1,1-Dimethylethoxy-carbonylamino)-ethylamin (85).^[81]

3.2.2.1 Nucleophile Substitution zur Linkervorstufe (Stufe 1)

Zunächst wurde die Synthese der Linkervorstufe (86) mit dem unsubstituierten Chinonbaustein (45) untersucht (Schema 3.16).



Schema 3.16: Synthese der diaminierten Linkervorstufe (86) ausgehend von 45.

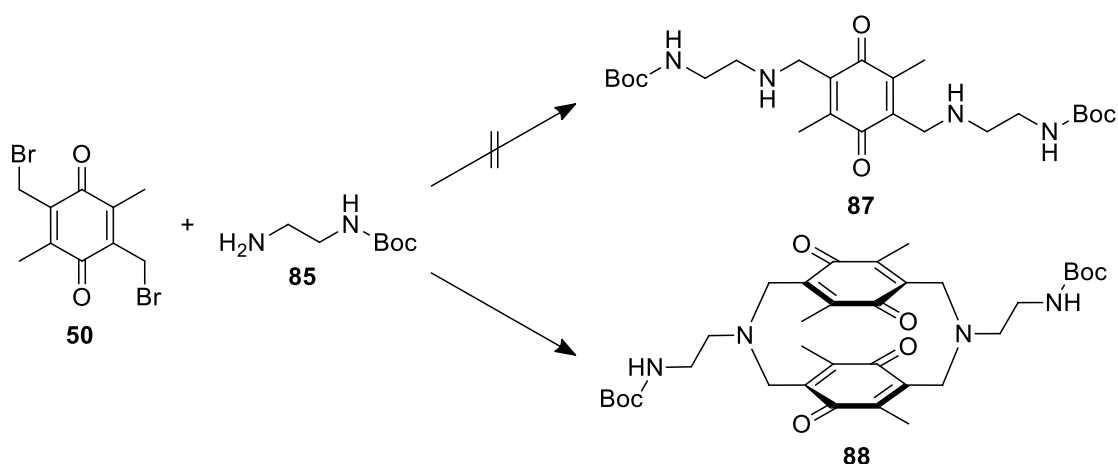
Die nucleophile Substitution wurde bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt, diese sind in Tabelle 3.6 zusammengefasst. Beim ersten Ansatz konnte das gewünschte Produkt (86) im Massenspektrum nachgewiesen werden (Eintrag 1). Allerdings wiesen sowohl das Massenspektrum als auch die NMR-Spektren starke Verunreinigungen auf. Daher wurde die Reaktion im Anschluss bei Eiskühlung durchgeführt (Eintrag 2), um Nebenreaktionen zu unterbinden. Dies führte jedoch nicht zu einem verbesserten Ergebnis.

Anschließend wurde ein großer Überschuss des Amins (**85**) eingesetzt (Eintrag 3), um die Bildung des sekundären Amins (**86**) zu forcieren.^[82,83] Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt (**86**) jedoch nicht nachgewiesen werden. Danach wurde die Reaktion im stöchiometrischen Verhältnis 1:1 und mit Kaliumcarbonat als Hilfsbase durchgeführt (Eintrag 4), aber auch diese Variante führte nicht zur gewünschten Linkervorstufe (**86**).

Tabelle 3.6: Reaktionsbedingungen der Synthese der Linkervorstufe (**86**).

Eintrag	Äq. (85)	Temperatur	Hilfsbase	Ausbeute 86
1	2	RT	-	-
2	2	0 °C	-	-
3	20	60 °C	-	-
4	1	RT	K ₂ CO ₃ (10 äq.)	-

Außerdem wurde die Synthese auch mit dem kernmethylierten Chinonbaustein (**50**) durchgeführt (Schema 3.17). Hier konnte erstmalig ein definiertes Produkt isoliert werden. Nach ausführlicher Analytik stellte sich heraus, dass es sich bei dem dargestellten Produkt nicht um die lineare, diaminierte Linkervorstufe (**87**) handelte. Stattdessen kam es durch zweifache Alkylierung der Aminedukte zur Bildung von tertiären Aminen in Form eines Cyclophans (**88**). Die Struktur des Cyclophans (**88**) konnte mittel Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 3.5).



Schema 3.17: Synthese der Linkervorstufe ausgehend von **50**.

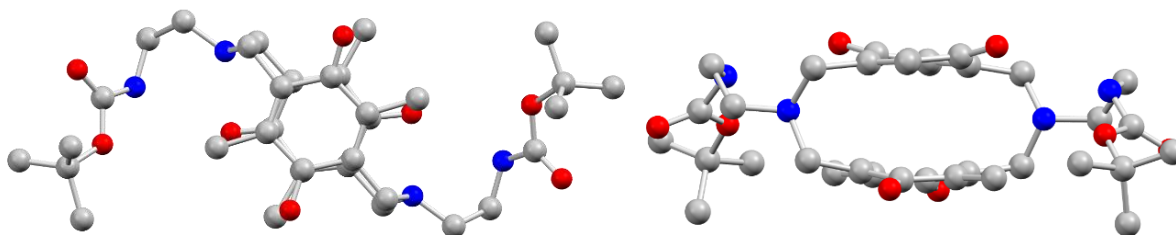


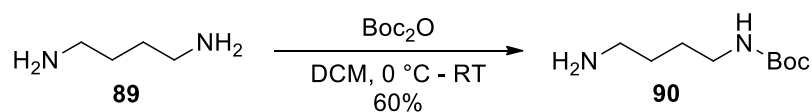
Abbildung 3.5: Molekülstruktur des Cyclophans (**88**).

Die Reaktion wurde bei unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt (Tabelle 3.7), bei drei Varianten wurde jeweils nur das Cyclophan (**88**) als Produkt erhalten und nicht die angestrebte lineare Linkervorstufe (**87**). Die beste Ausbeute mit 24% wurde bei einem stöchiometrischen Verhältnis der Edukte von 1:1, der Zugabe von Kaliumcarbonat als Hilfsbase und Acetonitril als Lösungsmittel erreicht (Eintrag 3). In einem weiteren Ansatz (Eintrag 4) wurde versucht, die Reaktion in Richtung des linearen, sekundären Amins (**87**) zu beeinflussen. Hierfür wurde ein großer Überschuss des Amins (**85**) eingesetzt und in einer verdünnten Lösung ohne Hilfsbase gearbeitet.^[82,83] Das gewünschte lineare Produkt (**87**) konnte jedoch nur in Spuren im Massenspektrum nachgewiesen und nicht isoliert werden. Die Bildung des Cyclophans (**88**) wurde bei diesen Bedingungen allerdings vollständig unterdrückt.

Tabelle 3.7: Reaktionsbedingungen der Cyclophansynthese.

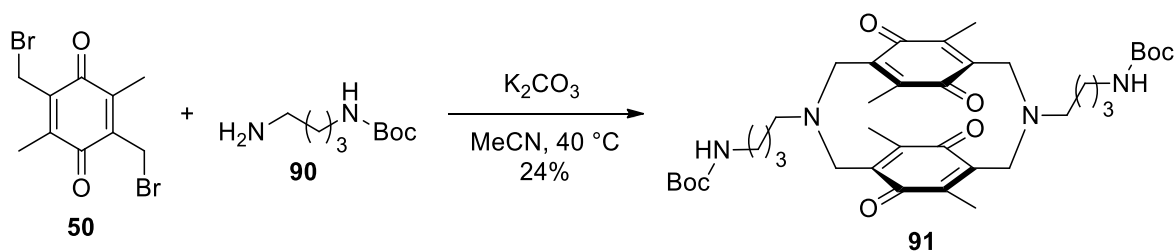
Eintrag	Äq. (85)	Lösungsmittel	Hilfsbase	Ausbeute 88	Ausbeute 87
1	2	Acetonitril	-	20%	-
2	3	Dichlormethan	-	14%	-
3	1	Acetonitril	K ₂ CO ₃ (10 äq.)	24%	-
4	10	Acetonitril	-	0%	Spuren in MS

Bei der Verwendung von Ethylenabstandshaltern besteht jedoch bei der reduktiven Spaltung die Gefahr einer Eliminierung, als unerwünschte Nebenreaktion. Daher wurde die Synthese auch mit Butan-1,4-diamin (**89**) als Ausgangsverbindung durchgeführt. Hier wurde ebenfalls eine Aminofunktion mit einer Boc-Gruppe geschützt (Schema 3.18). Diese literaturbekannte Synthese verlief mit guter Ausbeute von 60%.^[84,85]



Schema 3.18: Synthese von 2-(1,1-Dimethylethoxy carbonylamino)-butylamin (**90**).^[84,85]

Die Synthese der Linkervorstufe mit Butylenabstandshaltern (**90**) wurde unter den zuvor gefundenen optimalen Reaktionsbedingungen (Tabelle 3.7, Eintrag 3) durchgeführt. Man erhielt das entsprechende Cyclophan (**91**) in 24%iger Ausbeute (Schema 3.19).



Schema 3.19: Synthese der Linkervorstufe mit Butylenabstandshaltern (**90**).

Um bereits in diesem frühen Stadium der Synthese einen Eindruck vom Redoxverhalten der potenziellen Linkervorstufe (**88**) zu gewinnen, wurde eine CV-Messung durchgeführt (Abbildung 3.6). Das erhaltene Cyclovoltammogramm zeigte einen irreversiblen Verlauf mit einer Reduktionswelle mit einem Peakpotential bei -0.96 V vs. Ag/AgNO₃.

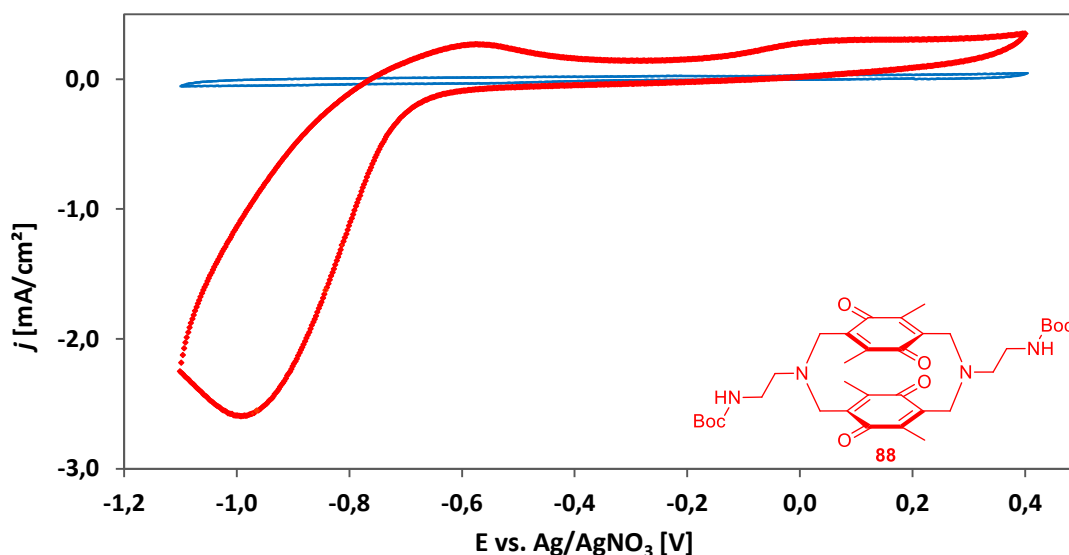
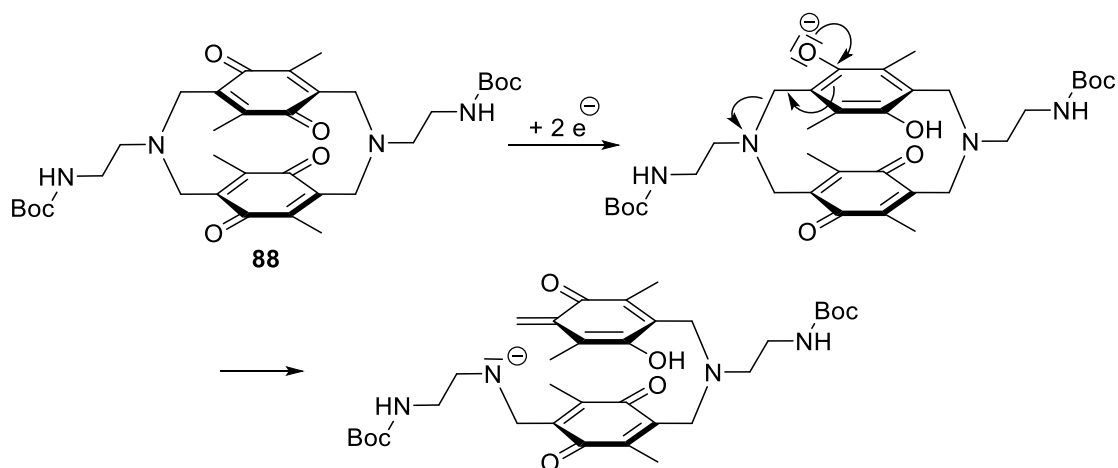


Abbildung 3.6: Cyclovoltammogramm von 0.1 M LiClO₄ in CH₃CN (blau); 10 mM Cyclophan (**88**, rot). Arbeitselektrode: Glaskohlenstoff (r = 1mm), Gegenelektrode: Glaskohlenstoffstab; Elektrolyt: 0.1 M LiClO₄ in CH₃CN; Scanrate: 100 mV/s.

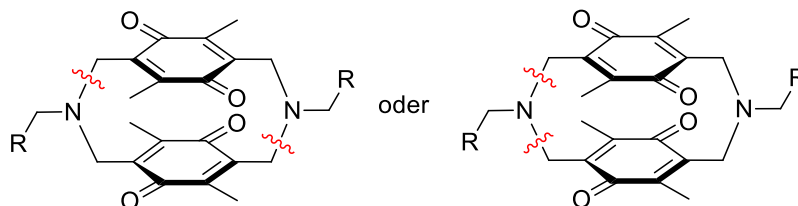
Der irreversible Verlauf der Reduktion spricht dafür, dass diese ähnlich abläuft wie bei den brommethylierten Chinonedukten (**45** & **50**, Kapitel 3.1.4). Es wurde angenommen, dass auf die Reduktion zum Hydrochinon eine 1,4-Eliminierung mit Spaltung der Bindung zum Stickstoffbrückenatom folgt (Schema 3.20). Die eigentliche Reduktionsreaktion ist also nicht irreversibel, lediglich die darauffolgende Eliminierung. Diese Ergebnisse lieferten ein erstes Indiz dafür, dass auch auf Grundlage der Cyclophanstruktur (**88**) die Synthese einer reduktiv spaltbaren Verknüpfungseinheit möglich ist.



Schema 3.20: Irreversibler Reduktions-Eliminierungs-Mechanismus des Cyclophans (**88**).

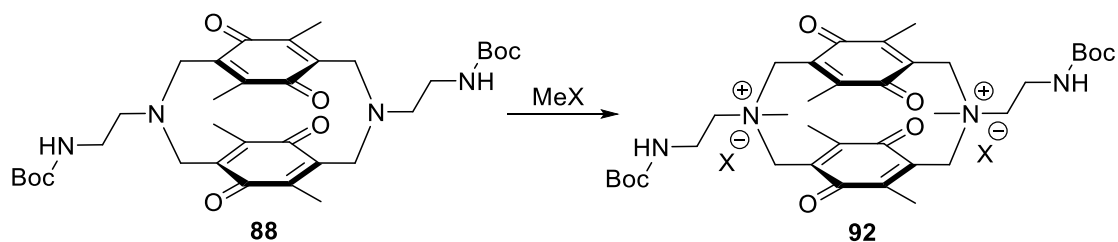
3.2.2.2 Quaternisierung der cyclophanartigen Linkervorstufe (Stufe 2)

Um später in den Nanohydrogelpartikeln mit der Cyclophan-basierten Linkerstruktur (**88**) eine vollständige Spaltung zu erreichen, müssten mindestens zwei gegenüberliegende Bindungen im Cyclophan gespalten werden (Schema 3.21).



Schema 3.21: Notwendige Bindungsspaltungen.

Zur Gewährleistung dieser reduktiven Spaltung sind möglichst gute Abgangsgruppen in den Chinonseitenketten essentiell. Durch Quaternisierung der Aminseitenketten sollten solche Abgangsgruppen eingeführt werden. Daher wurde die Methylierung des Cyclophans (**88**) unter verschiedenen Bedingungen untersucht (Schema 3.22).



Schema 3.22: Quaternisierung des Cyclophans (**88**).

Die verwendeten Methylierungsmittel und Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 3.8 zusammengefasst. Neben den gängigen Reagenzien Methyljodid^[86,87] und Dimethylsulfat^[88] wurden auch Trimethyloxoniumtetrafluorborat (Meerwein-Salz)^[89,90] und Methyltriflat^[91,92] verwendet. Bei allen untersuchten Reaktionen konnte das gewünschte Produkt (**92**) trotz teilweise großem Reagenzüberschuss und langen Reaktionszeiten nur in Spuren im Massenspektrum nachgewiesen werden. Eine Isolation des Produkts (**92**) oder ein Nachweis

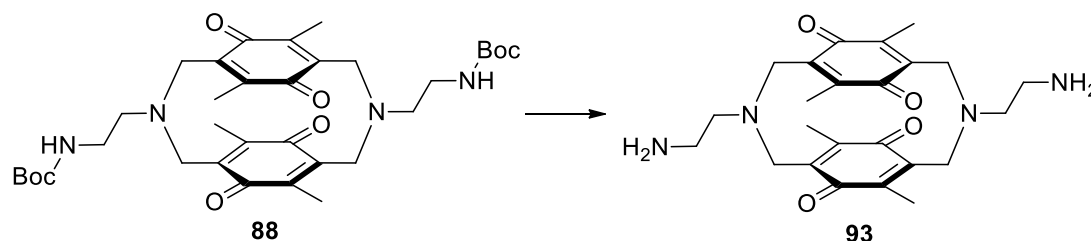
via NMR-Spektroskopie waren nicht möglich. Da die Quaternisierung auch mit sehr potenten Methylierungsreagenzien, wie Methyltriflat, nicht erfolgreich war, ist davon auszugehen, dass diese aufgrund der großen sterischen Spannung im Cyclophan (**88**) nicht möglich ist.

Tabelle 3.8: Reaktionsbedingungen der Quaternisierung des Cyclophans (**88**).

Eintrag	Reagenz	Äq.	Temperatur	Dauer	Ausbeute 92
1	MeI	162.5	RT – 42 °C	96 h	-
2	MeOTf	11.0	RT – 40 °C	30 h	-
3	Me ₂ SO ₄	6.0	RT – 40 °C	26 h	-
4	Me ₃ OBF ₄	4.4	RT	21 h	-

3.2.2.3 Entschützung der cyclophanartigen Linkervorstufe (Stufe 3)

Für die Verwendung der potenziellen Linkerstrukturen in der Nanohydrogelpartikel-Synthese, müssen diese über terminale, primäre Aminofunktionen verfügen. Daher wurde die Abspaltung der Boc-Gruppe zur Freisetzung der Amine am Cyclophan (**88**) untersucht (Schema 3.23).



Schema 3.23: Abspaltung der Boc-Gruppen am Cyclophan (**88**).

Die Entschützung wurde mit unterschiedlichen Reagenzien durchgeführt, die Ergebnisse sind in Tabelle 3.9 aufgelistet. Bei der Verwendung von CAN^[93] oder in der Siedehitze in Wasser^[94] kam es zu keiner Reaktion und das Edukt (**88**) wurde zurückgewonnen. Auch in etherischer Salzsäure^[80] wurde das gewünschte Amin (**93**) nicht erhalten. Erst die Verwendung von Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan führte zur gewünschten Abspaltung der Boc-Gruppen (Einträge 4-6). Nach einer Reaktionszeit von 4.5 Stunden wurde laut Massenspektrometrie ein Gemisch aus dem gewünschten Amin (**93**) und dem einfach entschützten Intermediat erhalten. Die Abspaltung der Boc-Gruppen war nach 24 Stunden Reaktionszeit vollständig und das gewünschte primäre Amin (**93**) wurde in quantitativer Ausbeute als TFA-Salz erhalten.

Tabelle 3.9: Reaktionsbedingungen der Entschützung des Cyclophans (**88**).

Eintrag	Reagenz ⁸	Lösungsmittel	Temperatur	Dauer	Ausbeute 93
1	CAN	MeCN	85 °C	2 d	- ⁹
2	-	H ₂ O, MeCN	100 °C	2 h	- ⁹
3	HCl	Et ₂ O	RT	5 h	-
4	TFA (1:1)	DCM	RT	0.75 h	-
5	TFA (1:9)	DCM	RT	4.5 h	Produktgemisch
6	TFA (1:1)	DCM	RT	24 h	96% ¹⁰

Da bei der Synthese der Nanohydrogelpartikel ein großer Überschuss Base eingesetzt wird,^[9,24,26] wurde davon ausgegangen, dass es unkritisch ist, den Linker als Salz einzusetzen.

3.2.2.4 Fazit

Durch die Verwendung von einfach geschützten primären Diaminen als Aminkomponenten und dem kernmethylierten Chinonbaustein (**50**) ist es erstmals gelungen eine potenzielle Linkervorstufe (**88**) zu synthetisieren. Jedoch wurde an Stelle des gewünschten linearen Moleküls (**87**) ein tertiäres Amin mit cyclophanartiger Struktur (**88**) erhalten. Bisher ist es nicht gelungen, die Synthese mit den angegebenen Edukten auf der Stufe des sekundärenamins (**87**) zu halten. Mit Hilfe von Cyclovoltammetrie konnte gezeigt werden, dass die erhaltene Struktur (**88**) dennoch reduziert und auch potenziell gespalten werden kann. Aufgrund der käfigartigen Struktur des Moleküls wäre für eine vollständige Spaltung jedoch die Trennung von mindestens zwei Bindungen notwendig (Schema 3.21). Um die reduktive Spaltung im Partikel zu begünstigen, werden möglichst gute Abgangsgruppen in den Aminseitenketten benötigt. Hierfür sollten die tertiären Amine in quartäre Ammoniumgruppen überführt werden. Diese Quaternisierung war mit allen verwendeten Reagenzien nicht erfolgreich. Für die kovalente Anbindung des Linkermoleküls in den Nanohydrogelpartikeln benötigt dieses primäre Aminogruppen. Durch die erfolgreiche Abspaltung der Boc-Gruppen mit Trifluoressigsäure konnten die primären Amine (**93**) erfolgreich generiert werden.

Aufgrund der fehlenden quartären Ammoniumgruppen und der käfigartigen Struktur des Moleküls (**88**) wäre eine zuverlässige Spaltung der Linkerstruktur im Partikel fraglich.

⁸ In Klammer: Verhältnis Reagenz zu Lösungsmittel.

⁹ Keine Reaktion, Edukt wurde zurückgewonnen.

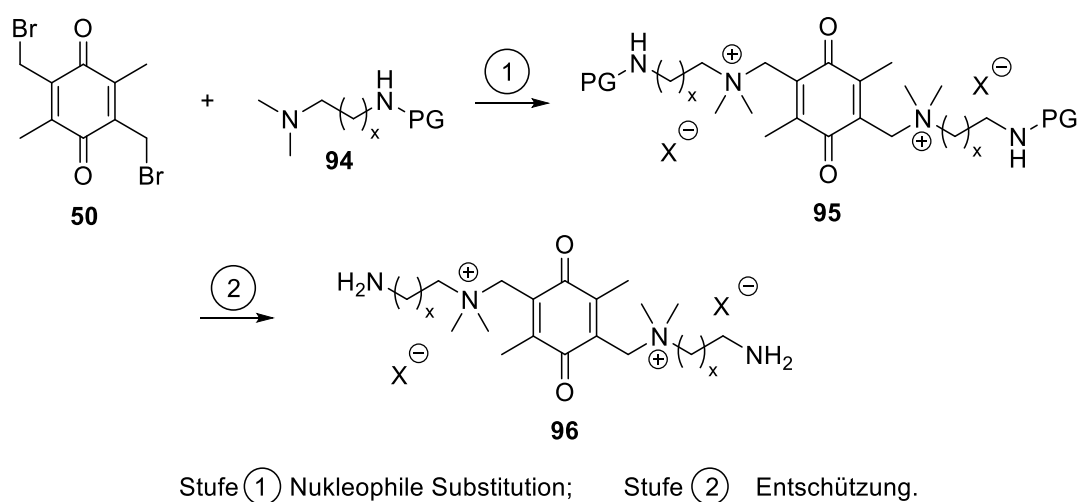
¹⁰ Das Produkt wurde als TFA-Salz erhalten.

Außerdem führt das Fehlen der positiven Ladung der Ammoniumgruppen zu einer reduzierten Komplexierungskapazität für die negativ geladene siRNA. Aus diesen Gründen war die gewonnene Cyclophanstruktur (**88**) insgesamt eher ungeeignet für den weiteren Einsatz als Verknüpfungseinheit.

Da die einfache Synthese des Cyclophangerüsts bisher noch nicht bekannt war und für weitere Anwendungen von Interesse sein könnte, wurde sie weiter untersucht. Die Ergebnisse dazu wurden im Kapitel 3.3 erläutert. Für die Synthese eines geeigneten Linkermoleküls wurden andere Syntheserouten untersucht.

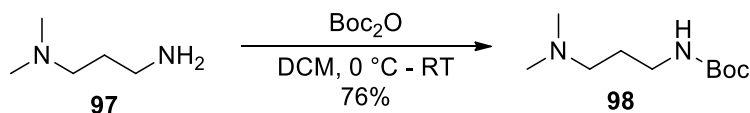
3.2.3 Linkersynthese mit einfach geschützten tertiären Diaminen

Bei der Verwendung von einfach geschützten primären Diaminen als Aminkomponenten ist es nicht gelungen, eine lineare Linkervorstufe zu synthetisieren. Als bevorzugtes Produkt war ein tertiäres Amin in Form eines Cyclophans entstanden. Um bei den weiteren Synthesen die Bildung eines linearen Produkts zu forcieren, sollte eine einfach geschützte tertiäre Aminkomponente (**94**) als Edukte eingesetzt werden (Schema 3.24). Mit diesem Edukt wäre die Bildung eines Cyclophans nicht möglich. Außerdem bietet der Einsatz von tertiären Aminedukten den Vorteil, dass im Zuge der nukleophilen Substitution (Stufe 1) direkt eine quartäre Ammoniumverbindung (**95**) entsteht; in Analogie zur ursprünglich geplanten Verwendung von *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,4-diaminobutan (**78**). Insgesamt könnte so die Synthese zur gewünschten Verknüpfungseinheit (**96**) in nur zwei Stufen erfolgen. Als Chinonbaustein wurde zunächst das kernmethylierte Derivat (**50**) eingesetzt, da dies bei den vorherigen Reaktionen die besten Ergebnisse geliefert hat.



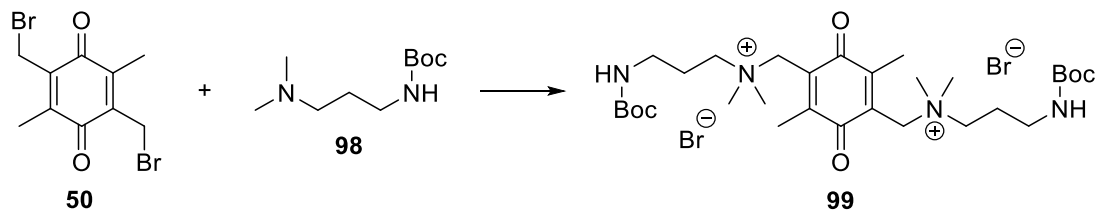
Schema 3.24: Linkersyntheseroute mit einfach geschützten tertiären Diaminen (**94**).

Für erste Untersuchungen wurde das kommerziell erhältliche 3-Dimethylamino-1-propylamin (**97**) verwendet. Die primäre Aminofunktion gewährleistet die Anbindung des Linkers im Partikel und wurde zunächst mit der bereits etablierten Boc-Gruppe geschützt (Schema 3.25). Die Synthese verläuft nach literaturbekanntem Protokoll mit guten Ausbeuten von 76%.^[95]



Schema 3.25: Synthese von 3-(1,1-Dimethylethoxy-carbonylamino)-1-(dimethylamino)-propan (**98**).^[95]

Anschließend wurde die Umsetzung des einfach geschützten tertiären Diamins (**98**) mit dem kernmethylierten Chinon (**50**) untersucht (Schema 3.26). Dabei wurden zwei Äquivalente des Amins (**98**) mit einem Äquivalent des Chinons (**50**) bei verschiedenen Bedingungen umgesetzt, diese sind in Tabelle 3.10 zusammengefasst.



Schema 3.26: Umsetzung des Chinons (**50**) mit dem tertiären Aminedukt (**98**).

Bei der ersten Reaktion (Eintrag 1) wurden die beiden Edukte in Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur für 20 Stunden gerührt. Als Rohprodukt erhielt man einen schwerlöslichen braunen Niederschlag. Es wurde versucht, das Rohprodukt in folgenden Lösungsmitteln zu lösen: Wasser, Methanol, Chloroform, Dichlormethan, Acetonitril, Ethylacetat, Aceton, Natronlauge (10% aq.), Trifluoressigsäure, Chlorbenzol, Dimethylformamid (DMF), DMSO, Pyridin und *N*-Methyl-2-pyrrolidon. In keinem der untersuchten Lösungsmittel konnte die Probe vollständig gelöst werden. Daher wurden lediglich die löslichen Bestandteile des Rohprodukts in der Analytik untersucht. Mittels NMR und Massenspektrometrie wurde das protonierte Aminedukt $[M(\mathbf{98})+H]^+$ nachgewiesen. Weder das eingesetzte Chinon (**50**) noch das gewünschte Produkt (**99**) konnten detektiert werden. Beim zweiten Ansatz (Eintrag 2) wurde die Reaktionszeit auf 3.5 Stunden verkürzt. Das hier erhaltene Rohprodukt war in DMSO und Methanol löslich, die Analytik lieferte jedoch dasselbe Ergebnis wie bei Eintrag 1. Bei einem letzten Versuch (Eintrag 3) wurden die beiden Edukte in ein NMR-Röhrchen gegeben und zu unterschiedlichen Zeitpunkten vermessen. Auch hier konnte das gewünschte Produkt (**99**) nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 3.10: Reaktionsbedingungen der Umsetzung mit dem tertiären Amin (**98**).

Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur	Dauer	Ausbeute 99
1	MeCN	RT	20 h	-
2	MeCN	RT	3.5 h	-
3 ¹¹	DMSO-d ₆	RT	3 h	-

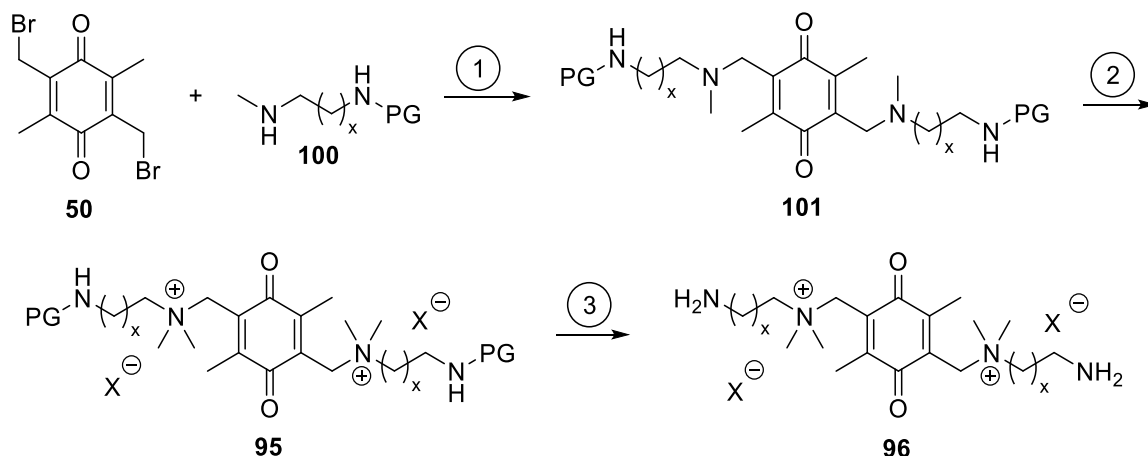
¹¹ Durchführung im NMR-Röhrchen.

Es konnte nicht geklärt werden, warum bei diesen Versuchen lediglich das protonierte Amin (**98**) nachgewiesen werden konnte, jedoch nicht das eingesetzte Chinon (**50**). Denn bei der Aufarbeitung der Reaktionsmischungen wurde lediglich das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine mögliche Erklärung wäre, dass aus dem Chinonedukt (**50**) ein hochmolekulares Nebenprodukt entsteht, welches praktisch unlöslich ist und daher bei der durchgeführten Analytik nicht detektiert werden konnte.

Insgesamt konnte durch den Einsatz eines einfach geschützten tertiären Diamins nicht die gewünschte lineare Linkervorstufe (**99**) synthetisiert werden, ebenso wie bei der Verwendung von *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,4-diaminobutan (**78**) in Kapitel 3.2.1. Daher erschienen tertiäre Amine als Ausgangsstoffe für die angestrebte Synthese einer Verknüpfungseinheit als eher ungeeignet und wurden nachfolgend nicht weiter eingesetzt.

3.2.4 Linkersynthese mit einfach geschützten sekundären Diaminen

Als nächster Schritt wurde die Verwendung von einfach geschützten sekundären Diaminen (**100**) als Aminkomponenten untersucht. So sollte die Bildung einer linearen Linkervorstufe (**101**) an Stelle einer Cyclophanstruktur ermöglicht werden. Bei der hier angestrebten Syntheseroute waren drei Stufen nötig: erst die nukleophile Substitution zum linearen Grundgerüst (**101**), gefolgt von der Quaternisierung der Aminogruppen und anschließender Entschützung (Schema 3.27).

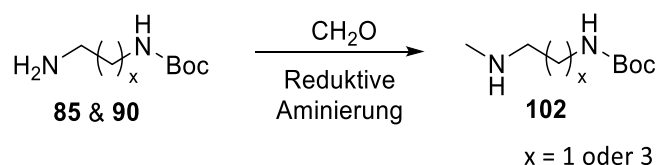


Stufe ① Nukleophile Substitution; Stufe ② Quaternisierung; Stufe ③ Entschützung.

Schema 3.27: Geplante Synthesesequenz mit sekundären Aminedukten (**100**).

3.2.4.1 Synthese sekundärer Amine als Ausgangsverbindungen

Zunächst sollten die entsprechenden sekundären Amine (**102**) als Edukte für die angestrebte Syntheseroute dargestellt werden. Als Erstes wurde die Einführung einer Methylgruppe mittels reduktiver Aminierung bei den bereits synthetisierten, einfach geschützten primären Diaminen (**85 & 90**) untersucht (Schema 3.28). Die Reaktion wurde bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt, diese sind in Tabelle 3.11 zusammengefasst.



Schema 3.28: Synthese sekundärer Amine (**102**) mittels reduktiver Aminierung.

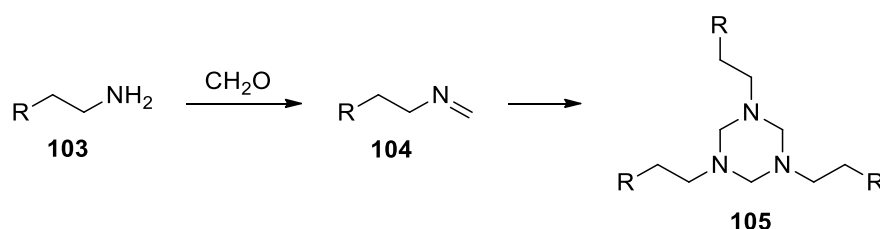
Als erstes Edukt wurde das einfach geschützte Butandiamin (**90**) eingesetzt. Nach einem Protokoll von *da Silva et al.* wurde die reduktive Aminierung mit wässriger Formaldehydlösung und Zinkstaub als Reduktionsmittel durchgeführt (Eintrag 1 & 2).^[96] Im ersten Ansatz wurden zunächst alle Reagenzien außer dem Reduktionsmittel vereinigt und drei Stunden bei 30 °C gerührt, um zunächst die Iminbildung zu ermöglichen. Bei zweiten Ansatz wurden direkt alle Reagenzien vereinigt. Bei beiden Reaktionen konnten mittels NMR und Massenspektrometrie lediglich Reste des Edukts (**90**) sowie das entsprechende Imin detektiert werden. Das gewünschte sekundäre Amin (**102**) wurde bei beiden Ansätze nicht nachgewiesen. Bei den nächsten Versuchen diente das einfach geschützte Ethylendiamin (**85**) als Ausgangsverbindung (Eintrag 3-5). Bei Eintrag 3 wurde nach einer Methode von *Thanigaimalai et al.* verfahren, wobei Natriumborhydrid als Reduktionsmittel verwendet wurde.^[97] Es wurde ein Produktgemisch aus dem gewünschten sekundären Amin (**102**), dem entsprechenden Imin, Resten des Edukts (**85**) sowie unbekanntem Verunreinigungen erhalten. Aufgrund der sehr ähnlichen Siedepunkte konnte das gewünschte Produkt (**102**) jedoch nicht isoliert werden. Im folgenden Versuch wurde angestrebt, zuerst das Imin zu bilden und dies im Anschluss an eine erste Aufarbeitung zu reduzieren (Eintrag 4). Dieser zweistufige Reaktionsansatz wurde außerdem unter Verwendung von Paraformaldehyd als C1-Baustein durchgeführt (Eintrag 5). Beide Versuche waren nicht erfolgreich und das gewünschte Produkt (**102**) wurde nicht erhalten. Anschließend wurde auch noch 1-Propylamin (**103**, R = CH₃) als Edukt eingesetzt (Eintrag 6 & 7), um einen störenden Einfluss der Boc-Gruppe sowie der Amidfunktion auszuschließen. Hierbei wurde nur die Synthese des Imins (**104**) in Anlehnung an eine Vorschrift von *Boudou et al.* untersucht,^[98] zum einen mit Paraformaldehyd sowie mit Formaldehydlösung. Das gewünschte Imin (**104**, R = CH₃) konnte jedoch bei beiden Varianten nicht nachgewiesen werden, sondern lediglich ein aus dem Imin entstandenes cyclisches Trimer (**105**, R = CH₃).

Tabelle 3.11: Reaktionsbedingungen der reduktiven Aminierung zum sekundären Amin.

Eintrag	Amin	CH ₂ O	Lösungsmittel	Reduktionsmittel	Hilfsreagenz	Ausbeute 102
1	90	37% aq.	Wasser	Zn	NaH ₂ PO ₄	-
2	90	37% aq.	Wasser	Zn	NaH ₂ PO ₄	-
3	85	37% aq.	Methanol	NaBH ₄	TEA	Produktgemisch
4	85	37% aq.	Methanol	NaBH ₄	TEA	-

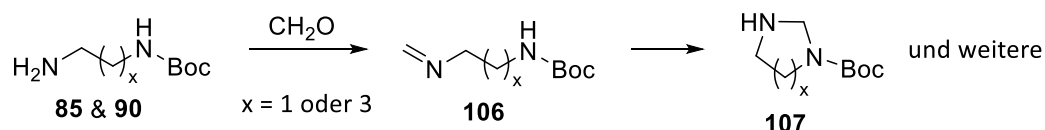
5	85	$[\text{CH}_2\text{O}]_n$	Methanol	NaBH_4	-	-
6	Propylamin	$[\text{CH}_2\text{O}]_n$	Methanol / DCM	-	-	Trimer (105)
7	Propylamin	37% aq.	Methanol	-	-	Trimer (105)

Es ist bekannt, dass Imine (**104**) aus primären Aminen und Formaldehyd zur Trimerisierung neigen (Schema 3.29).^[99] Bei dieser Kondensation entstehen Hexahydro-1,3,5-triazine (**105**). Die Darstellung der reinen Imine (**104**) oder deren Reduktion zu Methylaminderivaten (**102**) ist daher sehr herausfordernd.



Schema 3.29: Trimerisierung von Iminen.

Eben dieses Verhalten wurde bei den Reaktionen von Propylamin (**103**, $\text{R} = \text{CH}_3$) beobachtet (Tabelle 3.11, Eintrag 6 & 7). Bei der reduktiven Aminierung der einfach geschützten Diamine (**85** & **90**) war die Bildung von Trimeren (**105**) als Nebenprodukte ebenfalls möglich. Außerdem konnte es bei den Diaminedukten (**85** & **90**) auch zur Bildung von diversen weiteren Nebenprodukten kommen, die durch intramolekulare Ringbildung entstehen (Schema 3.30).



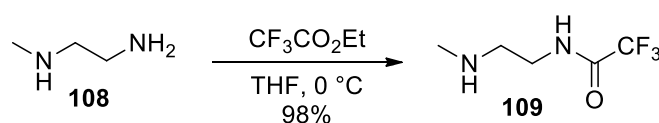
Schema 3.30: Mögliche Nebenprodukte bei der Umsetzung von Diaminen mit Formaldehyd.

Diese Kondensationen von Diaminen und Formaldehyd zur Bildung von *N*-Heterozyklen (**107**) sind literaturbekannt^[100] und wurden zum Beispiel auch für die Synthese von Imidazolidinderivaten eingesetzt.^[101]

Aufgrund der vielen möglichen Nebenreaktionen war die Methylierung der einfach geschützten Diamine (**85** & **90**) mittels reduktiver Aminierung sehr herausfordernd und hat unter den angewendeten Bedingungen nicht zum Erfolg geführt. Die Einführung der Methylgruppe über eine nukleophile Substitution mit klassischen Methylierungsreagenzien wurde nicht untersucht, da davon auszugehen war, dass die Reaktion aufgrund der bekannten Tendenz zur Bildung von tertiären und quartären Aminen führen würde.^[83,102]

Um die angestrebte Synthesestrategie (Schema 3.27) trotzdem zu ermöglichen, wurde auf das kommerziell erhältliche *N*-Methylethylendiamin (**108**) als Ausgangsverbindung zurück-

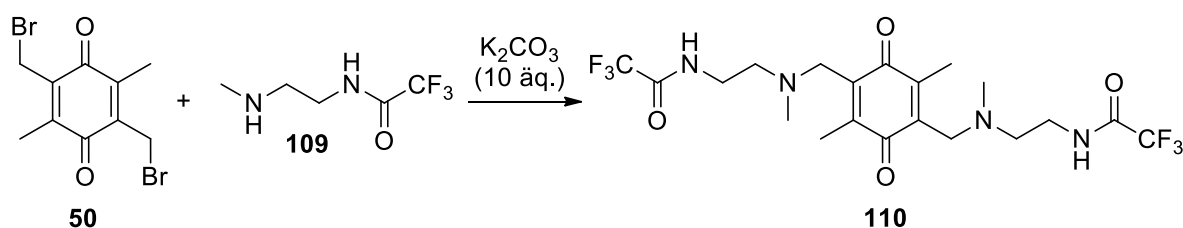
gegriffen. Zunächst sollte nun selektiv die primäre Aminofunktion mit einer Schutzgruppe versehen werden. Aus der Literatur war bekannt, dass die bisher verwendete Boc-Gruppe nicht geeignet war, um eine selektive Schützung eines primären Amins in einem *N*-Alkyldiamin zu erreichen.^[103] Stattdessen würde man hier ein Gemisch aus Regioisomeren erhalten. Dies wurde in einer Testreaktion bestätigt. Daher wurde Trifluoressigsäureethylester, als geeignetes Reagenz für die selektive Schützung einer primären Aminogruppe in Gegenwart eines sekundären Amins, eingesetzt (Schema 3.31).^[80,103,104] Die Einführung der Trifluoracetyl-Gruppe verlief in quantitativer Ausbeute unter sehr milden Bedingungen. Zur Aufarbeitung wurden lediglich das Lösungsmittel und die entstehenden Nebenprodukte unter vermindertem Druck entfernt. Außerdem kann die Schutzgruppe später unter milden basischen Bedingungen wieder abgespalten werden.^[80]



Schema 3.31: Synthese von *N'*-Methyl-*N*-trifluoracetyl-1,2-ethandiamin (**109**).

3.2.4.2 Nukleophile Substitution zur Linkervorstufe (Stufe 1)

Nach erfolgreicher Synthese der benötigten sekundären Aminkomponente (**109**) sollte nun die nukleophile Substitution zu einer linearen Linkervorstufe (**110**) erfolgen (Schema 3.32). Als Chinonbaustein wurde das kernmethylierte Derivat (**50**) eingesetzt, da dies bei den vorherigen Synthesen die besseren Ergebnisse geliefert hat. Es wurden ähnliche Reaktionsbedingungen wie bei der nukleophilen Substitution mit primären Aminedukten angewendet (Tabelle 3.7).



Schema 3.32: Synthese der linearen Linkervorstufe ausgehend von sekundären Aminen (**109**).

Die Reaktion wurde bei unterschiedlichen Bedingungen untersucht, diese sind in Tabelle 3.12 zusammengefasst. Bereits beim ersten Ansatz mit Acetonitril als Lösungsmittel konnte die gewünschte lineare Linkervorstufe (**110**) nach einer Stunde Reaktionszeit mit einer Ausbeute von 15% erhalten werden. Durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 18 Stunden konnte die Ausbeute auf 30% gesteigert werden (Eintrag 3). Offensichtlich war die Reaktion bei den ersten beiden Versuchen noch nicht abgeschlossen. Außerdem wurde die Synthese auch in Dichlormethan durchgeführt, so konnte die Ausbeute nochmals auf 32% gesteigert werden (Eintrag 4). Allerdings war hier eine Reaktionszeit von einer Woche nötig. Da die Ausbeutesteigerung jedoch nur gering war, der Zeitaufwand aber deutlich erhöht, kann die Reaktion sowohl in Dichlormethan als auch in Acetonitril durchgeführt werden.

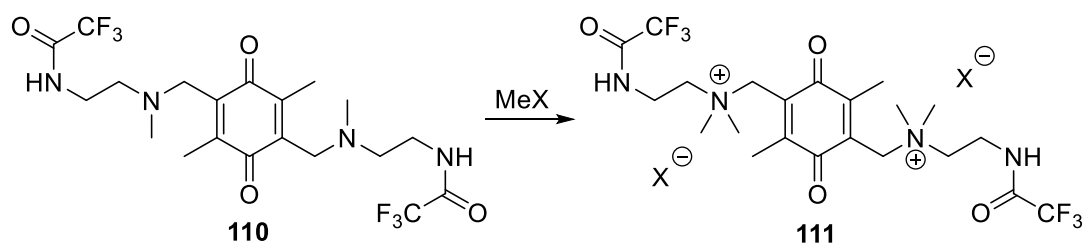
Tabelle 3.12: Reaktionsbedingungen der nukleophilen Substitution mit sekundärem Amin (**109**).

Eintrag	Äq. (109)	Lösungsmittel	Dauer	Ausbeute 110
1	2	Acetonitril	1 h	15%
2	2	Acetonitril	2 h	21%
3	2	Acetonitril	18 h	30%
4	2	Dichlormethan	7 d	32%

Die erste Stufe der geplanten Synthesesequenz mit sekundären Aminkomponenten konnte erfolgreich durchgeführt werden.

3.2.4.3 Quaternisierung der linearen Linkervorstufe (Stufe 2)

In der zweiten Stufe sollte nun die Quaternisierung der Aminseitenketten durchgeführt werden (Schema 3.33), die für die spätere Funktion der Verknüpfungseinheiten im Partikel essentiell ist. Die untersuchten Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 3.13 zusammengefasst.

**Schema 3.33:** Quaternisierung der linearen Linkervorstufe (**110**).

Zunächst wurde Methyljodid als Reagenz eingesetzt (Eintrag 1).^[86,87] Das gewünschte quartäre Produkt (**111**) konnte jedoch auch nicht mittels Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Anschließend wurde Dimethylsulfat als Methylierungsreagenz verwendet (Eintrag 2).^[88] Auch nach der Zugabe von sechs Äquivalenten des Reagenz, war das Edukt (**110**) noch mittels Dünnschichtchromatographie nachweisbar. Im Massenspektrum konnten Spuren des gewünschten Produkts (**111**) nachgewiesen werden. Ein Nachweis mittels NMR oder die Isolation des quartären Produkts (**111**) waren allerdings nicht möglich.

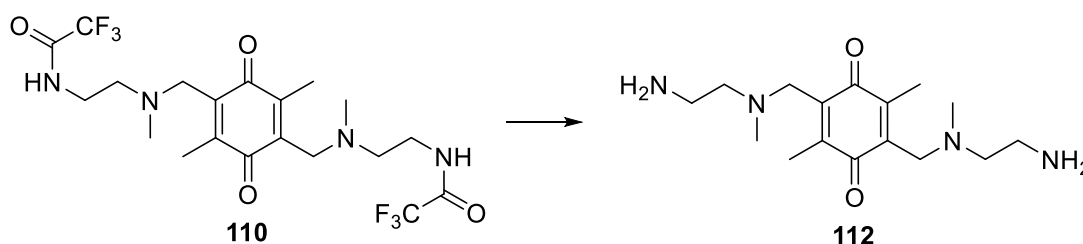
Tabelle 3.13: Reaktionsbedingungen der Quaternisierung der linearen Linkervorstufe (**110**).

Eintrag	Reagenz	Äquivalente	Lösungsmittel	Dauer	Ausbeute 111
1	MeI	4.2	Acetonitril	5 d	-
2	Me ₂ SO ₄	6.0	Dichlormethan	6 d	Spuren in MS

Mit den bisher untersuchten Methylierungsreagenzien war eine Quaternisierung der Aminogruppen nicht möglich. Weitere mögliche Optionen wären die Verwendung von Trimethyloxoniumtetrafluorborat (Meerwein-Salz)^[89,90] oder Methyltriflat.^[91,92]

3.2.4.4 Entschützung der linearen Linkervorstufe (Stufe 3)

Zur Freisetzung der primären Aminogruppen für die kovalente Verknüpfung mit den Nanohydrogelpartikeln, wurde die Entschützung der Linkervorstufe (**110**) untersucht (Schema 3.34). Die Trifluoracetamide sind bekannt dafür, dass sie unter milden basischen Bedingungen gespalten werden können.^[80]



Schema 3.34: Abspaltung der Trifluoracetyl-Gruppe.

In Tabelle 3.14 sind die untersuchten Reaktionsbedingungen für die Abspaltung der Schutzgruppe zusammengefasst. Zunächst wurde Kaliumcarbonat in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Wasser verwendet (Eintrag 1).^[80,103,105] Hier konnte das gewünschte Produkt (**112**) in Spuren im Massenspektrum nachgewiesen, jedoch nicht isoliert werden. In einem zweiten Ansatz wurde die Entschützung mit der doppelten Menge Carbonat in Methanol durchgeführt, um die Aufarbeitung zu vereinfachen. Hier konnte das gewünschte primäre Amin (**112**) nicht detektiert werden. In einem weiteren Ansatz wurde die Entschützung mit Ammoniak in 2-Propanol untersucht (Eintrag 3).^[80,106] Auch hier konnte das angestrebte Produkt (**112**) nicht mittels Massenspektrum nachgewiesen werden. Jedoch war auch nach langer Reaktionszeit noch Edukt vorhanden.

Tabelle 3.14: Reaktionsbedingungen für die Abspaltung der Trifluoracetyl-Gruppe.

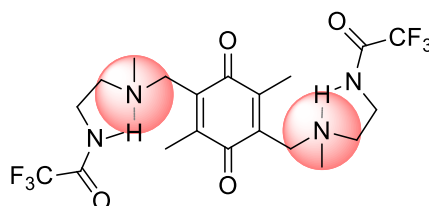
Eintrag	Reagenz	Äq.	Lösungsmittel	Temperatur	Dauer	Ausbeute 112
1	K ₂ CO ₃	5	MeOH / H ₂ O	RT	19 h	Spuren in MS
2	K ₂ CO ₃	10	MeOH	RT	3.5 h	-
3	NH ₃	80	2-Propanol	RT	15 d	-

3.2.4.5 Fazit

Durch den Einsatz eines einfach geschützten sekundären Diamins (**109**) als Ausgangsverbindung, konnte die angestrebte lineare Vorstufe für eine Verknüpfungseinheit

synthetisiert werden. Bei der Herstellung des benötigten Aminedukts stellte sich die selektive Monomethylierung der bereits dargestellten einfach geschützten Diamine (**85 & 90**) als nicht erfolgversprechend heraus. Daher wurde eine Alternative für die Synthese der benötigten Aminkomponente gewählt. Diese erfolgte ausgehend vom kommerziell erhältlichen *N*-Methylethylendiamin (**108**). Um eine selektive Schützung der primären Aminogruppe in Gegenwart des sekundären Amins zu erreichen, wurde anstatt der bisher verwendeten Boc-Gruppe die Trifluoracetyl-Gruppe eingesetzt. So konnte die angestrebte Aminkomponente als Startmaterial für diese Syntheseroute in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

Die erste Stufe der Syntheseroute, die nukleophile Substitution des kernmethylierten Chinonbausteins (**50**) zur linearen Linkervorstufe (**110**), konnte erfolgreich mit Ausbeuten bis zu 32% durchgeführt werden. In der zweiten Stufe sollte die Quaternisierung der Aminogruppen erfolgen. Als Methylierungsreagenzien wurden Methyljodid und Dimethylsulfat eingesetzt, jedoch konnte, trotz Reagenzüberschuss und langer Reaktionszeiten, nicht die gewünschte Quaternisierung erreicht werden. Eine potenzielle Erklärung dafür wäre, dass es zur Ausbildung einer Wasserstoffbrücke vom Amid zum Amin kommt und die beiden umgebenden Methylgruppen das Amin zusätzlich abschirmen (Schema 3.35). Dies könnte möglicherweise dazu führen, dass die Abschirmung der Aminogruppe so groß ist, dass keine weitere Methylgruppe eingeführt werden kann.



Schema 3.35: Mögliche Abschirmung des Amins in der linearen Linkervorstufe (**110**).

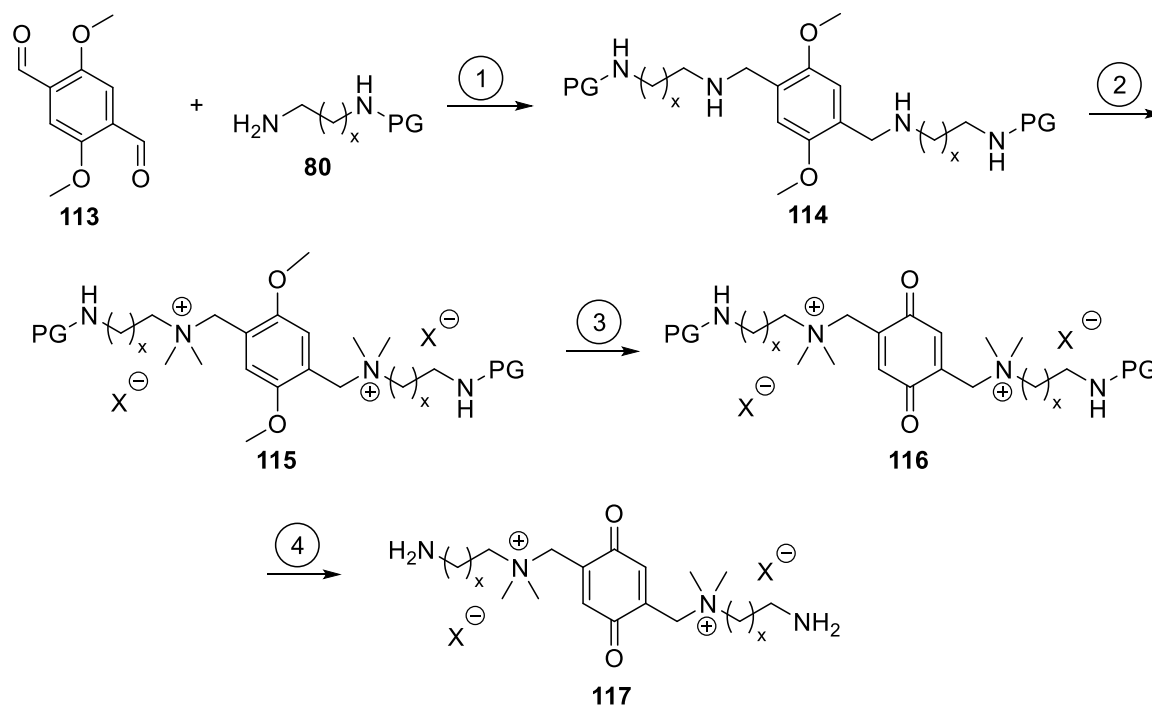
Auch wenn die zweite Stufe der angestrebten Syntheseroute bisher nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde die Abspaltung der Schutzgruppe ebenfalls untersucht. In der Literatur gilt die Trifluoracetamid-Gruppe als eines der nützlichsten Amide, da sie unter milden basischen Bedingungen gespalten werden kann.^[80] Hier wurden Kaliumcarbonat und Ammoniak als Reagenzien für die Entschützung eingesetzt. Das gewünschte freie Amin konnte jedoch nur in Spuren mittels Massenspektrometrie nachgewiesen, aber nicht isoliert werden.

Zusammenfassend war also bisher nur die erste Stufe der hier geplanten dreistufigen Synthesesequenz erfolgreich. Daher wurde für die weiteren Untersuchungen eine alternative Route für den Zugang zu einer linearen Verknüpfungseinheit gewählt.

3.2.5 Linkersynthese mittels reduktiver Aminierung

Die Synthese einer linearen Linkervorstufe sollte nun auch über eine alternative Methode untersucht werden. Dabei sollte die Darstellung eines sekundären Amins mittels reduktiver Aminierung erfolgen (Schema 3.36). Für diesen Ansatz wurde allerdings ein neuer

Eduktbaustein, ein Terephthalaldehyd (**113**), benötigt. Dieses könnte dann mit den bereits dargestellten einfach geschützten primären Diaminen (**80**) zur angestrebten linearen Linkervorstufe (**114**) umgesetzt werden (Stufe 1). In der zweiten Stufe sollte die Quaternisierung der Aminseitenketten erfolgen. Die Oxidation des Kerns zum Benzochinon (**116**) wurde in der dritten Stufe angestrebt, gefolgt von der Entschützung in der letzten Stufe.

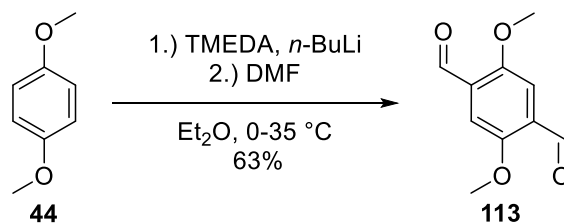


Schema 3.36: Syntheseroute zur Verknüpfungseinheit via reduktive Aminierung.

Mit dieser Route könnte die gewünschte Verknüpfungseinheit (**117**) in einer vierstufigen Synthese erhalten werden. Als Aminkomponenten konnten bereits synthetisierte einfach geschützte Diamine (**85** & **90**) eingesetzt werden. Das benötigte Dialdehyd (**113**) musste jedoch hergestellt werden.

3.2.5.1 Synthese des Dialdehyds als Ausgangsverbindung

Als Edukt für diese Syntheseroute wurde 2,5-Dimethoxyterephthalaldehyd (**113**) eingesetzt. Es konnte hier nicht, wie bei den bisher untersuchten Sequenzen, von einem Benzochinonderivat ausgegangen werden. Denn in der ersten Stufe, der reduktiven Aminierung, würde das Benzochinon ebenfalls reduziert werden. Um diese Nebenreaktion zu verhindern, wurde eine Dimethoxyverbindung eingesetzt, die später zum Benzochinon oxidiert werden sollte. Die Synthese des 2,5-Dimethoxyterephthalaldehyds (**113**) erfolgte in einer einstufigen Reaktion ausgehend von 2,5-Dimethoxybenzol (**44**) durch Lithiierung und anschließende Formylierung mit DMF in guter Ausbeute von 63%.^[107,108]

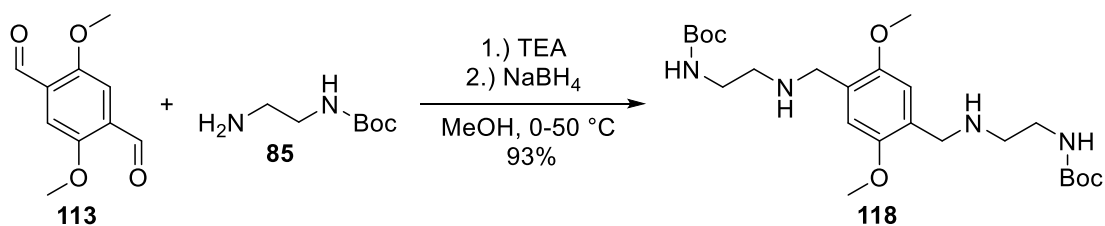


Schema 3.37: Synthese des 2,5-Dimethoxyterephthalaldehyds (**113**).^[107,108]

Für spätere Untersuchungen wäre es ebenfalls denkbar, ein kernmethyliertes Dialdehyd, ausgehend von dem bereits dargestellten 1,4-Dimethoxy-2,5-dimethylbenzol (**48**), zu synthetisieren.

3.2.5.2 Reduktive Aminierung zur linearen Linkervorstufe (Stufe 1)

Nach der einfachen Synthese des benötigten Dialdehydedukts (**113**) sollte nun die Darstellung der linearen Linkervorstufe (**118**) durch reduktive Aminierung erfolgen. Als Aminkomponente wurde zunächst das etablierte Mono-Boc geschützte Ethylendiamin (**85**) eingesetzt. Die Synthese wurde in Anlehnung an eine Methode von *Thanigmaimalai et al.* mit Natriumborhydrid als Reduktionsmittel in Methanol durchgeführt (Schema 3.38).^[97] Da die Methode das gewünschte Produkt (**118**) in sehr guter Ausbeute von 93% lieferte, war keine weitere Reaktionsoptimierung nötig.

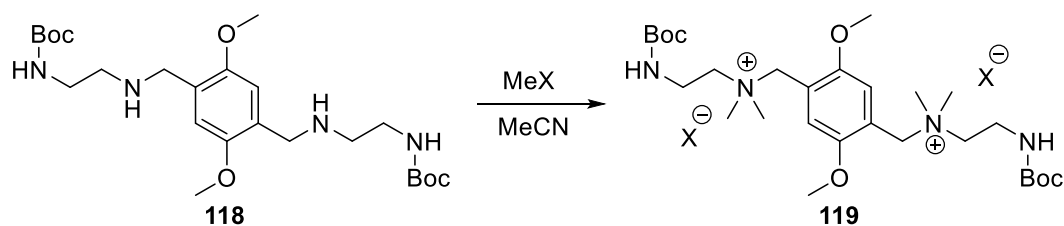


Schema 3.38: Reduktive Aminierung zur Darstellung einer linearen Linkervorstufe (**118**).

Eine säulenchromatographische Aufarbeitung der Linkervorstufe (**118**) stellte sich als nicht zielführend heraus. Das Produkt wurde bei allen untersuchten Laufmittelgemischen (Cyclohexan:Ethylacetat 0:1-1:1 mit 1-10% TEA) über einen sehr weiten Bereich von der Säule eluiert und die mittels ¹H-NMR ermittelte Reinheit blieb unverändert. Des Weiteren wurde eine Aufreinigung durch Fällen mit etherischer Salzsäure untersucht, dies führte jedoch zur teilweisen Abspaltung der Boc-Gruppen. Da das Produkt (**118**) nach der wässrigen Aufarbeitung im ¹H-NMR nur geringfügige Verunreinigungen zeigte, wurde es ohne weitere Aufreinigungen verwendet.

3.2.5.3 Quaternisierung der linearen Linkervorstufe (Stufe 2)

In der zweiten Stufe der Synthesesequenz sollte die Quaternisierung der Aminseitenketten durch die Einführung von jeweils zwei Methylgruppen erfolgen (Schema 3.39). Dafür wurden verschiedene Methylierungsreagenzien untersucht und in Tabelle 3.15 zusammengefasst.



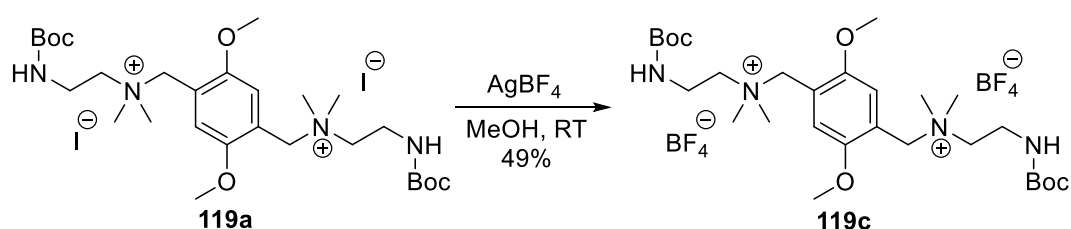
Schema 3.39: Quaternisierung der linearen Vorstufe (**118**).

Alle Quaternisierungsreaktionen wurden bei Raumtemperatur in Acetonitril durchgeführt. Zunächst wurde nach einem Protokoll von *Matsuo et al.* Methyljodid als Reagenz zusammen mit einem Überschuss an Kaliumcarbonat verwendet (Eintrag 1),^[109] dies lieferte das angestrebte quartäre Produkt (**119a**) in quantitativer Ausbeute. Die Reaktion wurde ebenfalls ohne Basenzugabe durchgeführt (Eintrag 2),^[86] dabei wurde jedoch keine vollständige Quaternisierung erreicht, sondern ein Gemisch aus allen möglichen Methylierungsstufen erhalten. Aus diesem Grund wurde für die weiteren Reaktionen jeweils ein zehnfacher Überschuss Kaliumcarbonat verwendet. Als nächstes wurde *para*-Toluolsulfonsäuremethylester (pTSME) eingesetzt (Eintrag 3),^[110] das gewünschte Produkt (**119**) konnte mittels Massenspektrometrie und NMR nachgewiesen werden, allerdings waren auch diverse unbekannte Verunreinigungen enthalten. Das reine Produkt konnte bislang nicht isoliert werden. Des Weiteren wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von *Fattori et al.* Dimethylsulfat verwendet (Eintrag 4).^[111] Das quartäre Produkt (**119b**) wurde mit einer Ausbeute von 80% erhalten, allerdings wies das ¹H-NMR noch Verunreinigungen (VU, ≤20%) auf. Es wurde versucht das Produkt durch Ausfällen mit Diethylether aus Methanol aufzureinigen, dies führte allerdings nicht zu einer verbesserten Reinheit. Zuletzt wurde die Verwendung von Trimethyloxoniumtetrafluorborat (Meerwein-Salz) analog zu einem Protokoll von *Denmark et al.* untersucht (Eintrag 5).^[90] Hier wurde das vollständig quaternisierte Produkt (**119c**) nur in Spuren mittels Massenspektrometrie nachgewiesen. Als Nebenprodukte wurde unter anderem das quartäre Produkt mit nur einer Boc-Gruppe detektiert. Diese partielle Entschützung konnte durch freiwerdende Tetrafluorborsäure verursacht worden sein.

Tabelle 3.15: Reaktionsbedingungen der Quaternisierung von **118**.

Eintrag	Reagenz	Äq.	Base	Dauer	Ausbeute 119
1	Mel	4.4	K ₂ CO ₃ (10 äq.)	22 h	95%
2	Mel	10.0	-	40 h	Produktgemisch
3	pTSME	4.4	K ₂ CO ₃ (10 äq.)	1.25 h	Produktgemisch
4	Me ₂ SO ₄	4.4	K ₂ CO ₃ (10 äq.)	22 h	80% (≤20% VU)
5	Me ₃ OBF ₄	4.4	K ₂ CO ₃ (10 äq.)	24 h	Spuren in MS

Auch wenn die Verwendung von Methyljodid das beste Ergebnis bei der Quaternisierung lieferte, war das Iodid als Gegenion für die weitere geplante Syntheseroute eher ungeeignet. In der nächsten Stufe sollte die Oxidation zum Benzochinon erfolgen. Aufgrund des niedrigen Standardpotentials von Iod ($E^\circ(\text{I}_2 / 2\text{I}^-) = 0.5355 \text{ V}^{[112]}$) konnte es hierbei zu einer Oxidation der Iodidionen zu elementarem Iod kommen. Da der Einsatz der anderen Methylierungsreagenzien jedoch nicht zu einer vollständigen Quaternisierung führte oder verunreinigte Produkte lieferte, wurde zusätzlich ein Anionenaustausch untersucht. Es wurde ein Austausch vom Iodid zum weniger oxidationsempfindlichen Tetrafluorborat unter Verwendung des Silbersalzes in Methanol durchgeführt (Schema 3.40), wie er beispielsweise von *Soberats* beschrieben wurde.^[113] Dieser lieferte das quartäre Produkt als Tetrafluorborat-Salz (**119c**) in einer Ausbeute von 49%.

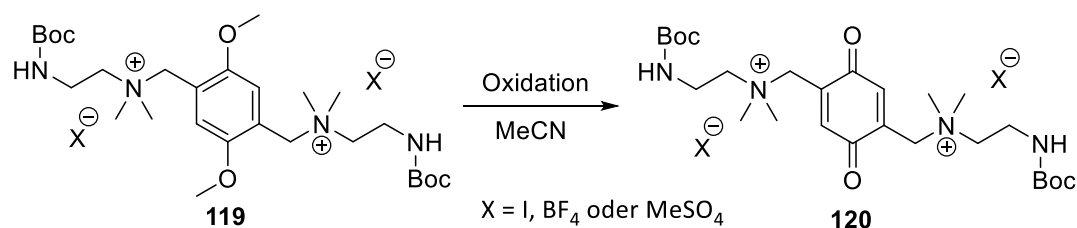


Schema 3.40: Anionenaustausch vom Iodid zum Tetrafluorborat.

Durch den erfolgreichen Anionenaustausch konnte die gewünschte quartäre Linkervorstufe sowohl als Iodid- (**119a**) als auch als Tetrafluorborat-Salz (**119c**) dargestellt werden.

3.2.5.4 Oxidation zum Benzochinonkern (Stufe 3)

In der dritten Stufe sollte die Oxidation des Dimethoxybenzolkerns zum Benzochinon (**120**) erfolgen. Dieser Schritt wurde erst nach erfolgter Quaternisierung durchgeführt, um eine mögliche Oxidation der Aminseitenketten auszuschließen. Als Ausgangsverbindungen für die Oxidation wurden die quartären Linkervorstufen (**119**) mit Iodid, Tetrafluorborat und Methylsulfat¹² als Gegenionen eingesetzt (Schema 3.41).



Schema 3.41: Oxidation der quartären Vorstufe (**119**).

Die Oxidation zum Benzochinon (**120**) wurde unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführt, diese sind in Tabelle 3.16 zusammengefasst. Als Lösungsmittel diente Acetonitril und die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Als erstes Reagenz

¹² Für eine Testreaktion wurde das Rohprodukt mit $\leq 20\%$ Verunreinigungen eingesetzt.

wurde CAN eingesetzt. Wie bereits in Kapitel 3.1.1 beschrieben, berichteten unter anderen *Witiak*^[66] sowie *Jacob*^[114] über die Verwendung von CAN zu Oxidation von *p*-Dimethoxybenzol-Derivaten zu den entsprechenden Benzochinonen. Zunächst wurde die Oxidation der quartären Linkervorstufe mit Iodid (**119a**) mit unterschiedlichen Äquivalenten CAN untersucht (Eintrag 1 & 2). Wie zu erwarten, färbten sich beide Reaktionslösungen bereits nach kurzer Zeit tief rotbraun, was auf die Bildung von elementarem Iod hindeutete. Diese Beobachtung konnte mit dem deutlich höheren Standardpotential von Cer(IV) ($E^\circ(\text{Ce}^{4+} / \text{Ce}^{3+}) = 1.72 \text{ V}^{[112]}$) im Vergleich zu Iod begründet werden. Das gewünschte Chinon (**120**) konnte bei beiden Varianten nicht nachgewiesen werden. Auch nicht nach der Zugabe eines Überschusses an CAN, welcher sowohl für die Oxidation der Iodidionen als auch des Benzolkerns ausreichend wäre. In einem nächsten Versuch wurde das Tetrafluorborat-Derivat (**119c**) als Edukt verwendet (Eintrag 3), um eine Nebenreaktion durch Oxidation des Gegenions auszuschließen. Hierbei konnten nach fünf Tagen Reaktionszeit Spuren des oxidierten Produkts (**120**) mittels Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Allerdings wurden als Hauptprodukte Fragmente des Edukts mit ein oder zwei abgespaltenen Boc-Gruppen detektiert. *Hwu et al.* berichteten bereits 1996 über die Verwendung von CAN für die gezielte Abspaltung von Boc-Gruppen.^[93] Das gewünschte Oxidationsprodukt (**120**) konnte nicht isoliert werden. Als nächstes Oxidationsmittel wurde Salpetersäure (65%) verwendet (Eintrag 4), da diese bereits erfolgreich bei der entsprechenden Oxidationsreaktion zur Synthese der Chinonbausteine (Kapitel 3.1) eingesetzt wurde.^[66] Das angestrebte Produkt (**120**) konnte allerdings nicht dargestellt werden, es wurde ebenfalls hauptsächlich das entschützte Edukt nachgewiesen. Dies konnte mit der Säurelabilität der Boc-Gruppe erklärt werden.^[80] Zuletzt wurde noch 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) als Oxidationsmittel angewendet (Eintrag 5), wie es beispielsweise von *Lowell* und *Shimbashi* für die Oxidation zu Benzochinonkernen beschrieben wurde.^[115] Als Ausgangsverbindung wurde hier das Methylsulfat-Derivat (**119b**) verwendet.¹² Jedoch konnte auch hier das gewünschte Produkt (**120**) nicht mittels Massenspektrometrie nachgewiesen werden.

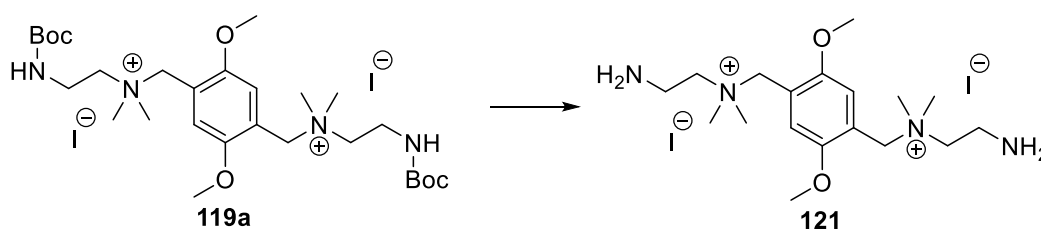
Tabelle 3.16: Reaktionsbedingungen der Oxidationsreaktion.

Eintrag	Edukt	Gegenion	Oxidationsmittel	Äq.	Dauer	Ausbeute 120
1	119a	I ⁻	CAN	2.0	1 h	-
2	119a	I ⁻	CAN	6.0	7 d	-
3	119c	BF ₄ ⁻	CAN	2.0	5 d	Spuren in MS
4	119c	BF ₄ ⁻	HNO ₃	10.0	8 d	-
5 ¹²	119b	MeSO ₄ ⁻	DDQ	2.2	6 d	-

Mit den bisher untersuchten Oxidationsmitteln ist die gewünschte Darstellung einer Chinon-basierten Linkervorstufe (**120**) nicht gelungen. Eine weitere Option wäre hier beispielsweise die Verwendung von Cer(IV)-Ammoniumsulfat als Oxidationsmittel.^[116] Außerdem bestünde die Möglichkeit, die Oxidation in einer zweistufigen Sequenz durchzuführen, dabei würden zunächst die Methylgruppen abgespalten werden und im Anschluss daran würde oxidiert werden.^[117,118]

3.2.5.5 Entschützung der quartären Linkervorstufe (Stufe 4)

Auch wenn die Oxidation in der dritten Stufe der Synthesesequenz noch nicht erfolgreich war, wurde die Abspaltung der Schutzgruppen in einer ersten Testreaktion am Iodid-Derivat (**119a**) untersucht (Schema 3.42). Als Reagenz wurde, wie bei der erfolgreichen Abspaltung der Boc-Gruppen in Kapitel 3.2.2.3, Trifluoressigsäure eingesetzt. Als Lösungsmittel wurde diesmal jedoch Acetonitril anstelle von Dichlormethan verwendet, um eine bessere Löslichkeit der Ausgangsverbindung (**119a**) zu erreichen. Nach dem Rühren über Nacht wies die Lösung eine charakteristische rotbraune Färbung auf, die für die Bildung von elementarem Iod sprach. Daher wurde dieser Ansatz nicht weiter aufgearbeitet.



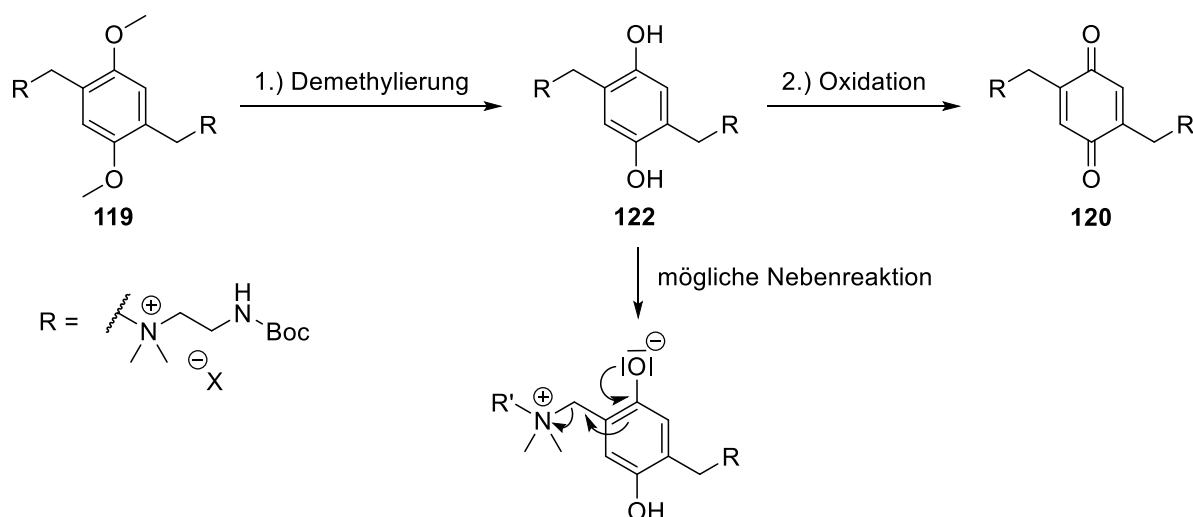
Schema 3.42: Abspaltung der Schutzgruppen der quartären Linkervorstufe (**119a**).

Diese Nebenreaktion zeigte, dass das Iodid als Gegenion auch bei der Entschütungsreaktion unter den angewendeten Bedingungen keine ausreichende Stabilität aufwies. Für weitere Untersuchungen der Abspaltung der Boc-Gruppen wäre es daher angebracht, Ausgangsverbindungen mit stabileren Gegenionen, wie zum Beispiel das Tetrafluorborat-Derivat (**119a**), einzusetzen.

3.2.5.6 Fazit

In der hier untersuchten Synthesesequenz ist es erfolgreich gelungen, eine lineare Linkervorstufe (**118**) zu synthetisieren. Durch die Anwendung einer neuen Methode, der reduktiven Aminierung, konnte das bereits dargestellte einfach geschützte primäre Diamin (**85**) als Edukt eingesetzt werden. Außerdem wurde das gewünschte Produkt (**118**) in sehr guter Ausbeute von 93% erhalten. Die hierfür benötigte Dialdehyd-Ausgangsverbindung (**113**) konnte in einer einstufigen Synthese hergestellt werden. In der zweiten Stufe wurde die Quaternisierung der Linkervorstufe (**118**) ebenfalls erfolgversprechend durchgeführt. Besonders gut ist dies mit dem Reagenz Methyljodid gelungen, hier konnte das quartäre Produkt (**119a**) in quantitativer Ausbeute und ohne Nebenprodukte erhalten werden. Allerdings war das Iodid als Gegenion aufgrund seiner Oxidationslabilität^[112] für die weitere Syntheseroute eher ungeeignet. Daher

wurde auch die direkte Einführung eines stabileren Tetrafluorborat-Gegenions durch Methylierung mit einem Meerwein-Salz untersucht.^[90] Hier konnte das gewünschte quartäre Produkt (**119c**) jedoch nicht erhalten werden. Deshalb wurde ausgehend vom Iodid-Derivat (**119a**) ein Anionenaustausch durchgeführt, so konnte die quartäre Linkervorstufe mit dem gewünschten, stabilen Tetrafluorborat-Gegenion (**119c**) in 49%iger Ausbeute erhalten werden. In der dritten Stufe sollte die Oxidation zum Benzochinonkern erfolgen. Die Durchführung an dritter Stelle der Syntheseroute hatte zwei Gründe: I) bei der reduktiven Aminierung in der ersten Stufe konnten reduktionsempfindliche Ausgangsverbindungen zu unerwünschten Nebenreaktionen führen; II) die sekundären Aminseitenketten konnten vor der Quaternisierung ebenfalls Substrat der Oxidation werden.^[119] Als Oxidationsmittel wurden CAN, Salpetersäure und DDQ verwendet. Das gewünschte Chinon-basierte Produkt (**120**) wurde jedoch bei den untersuchten Reaktionsbedingungen nur in Spuren mittels Massenspektrometrie nachgewiesen. Um die geplante Oxidation noch zu verwirklichen, könnten entweder die Reaktionsbedingungen verschärft werden (z.B. längere Reaktionszeit und höhere Temperatur), weitere Oxidationsmittel eingesetzt werden (z.B. Cer(IV)-Ammoniumsulfat^[116]) oder die Reaktion in einer zweistufigen Sequenz durchgeführt werden. In einem zweistufigen Ansatz würden zuerst die Methylgruppen abgespalten werden (Schema 3.43), dies ist zum Beispiel mit Bortribromid möglich.^[117,118] Ausgehend von der Hydrochinon-Spezies (**122**) könnte dann die Oxidation erfolgen. Eine denkbare Problematik dieser stufenweisen Reaktionsführung, wäre die Abspaltung der quartären Aminseitenketten ausgehen von der deprotonierten Hydrochinon-Spezies, wie sie für die Spaltung der Vernetzungseinheit in den Partikeln angedacht ist (Schema 2.1).



Schema 3.43: Zweistufige Oxidationssequenz mit potenzieller Nebenreaktion.

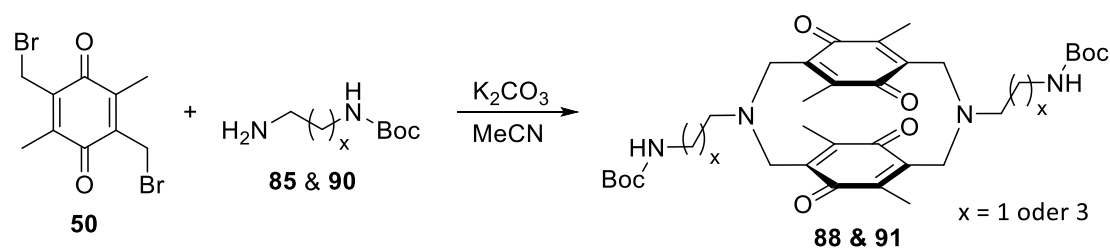
Nach erfolgter Oxidation steht in der vierten Stufe noch die Abspaltung der Boc-Gruppen an. In einer ersten Testreaktion hatte die Entschützung mittels Trifluoressigsäure zur Oxidation der Iodidionen zu elementarem Iod geführt. Daher sollte für zukünftige Entschützungsreaktionen das Derivat mit Tetrafluorborat verwendet werden. Zusammenfassend konnten über diese neue Syntheseroute die ersten beiden Stufen bereits erfolgreich und mit sehr

guten Ausbeuten durchgeführt werden. Die Oxidationsreaktion stellte sich als sehr herausfordernd dar. Es ist davon auszugehen, dass die Abspaltung der Boc-Gruppen in der vierten Stufe bei Verwendung des stabilen Tetrafluorborat-Derivats unter den bereits in Kapitel 3.2.2.3 etablierten Bedingungen umsetzbar ist.

3.3 Cyclophansynthese^[120]

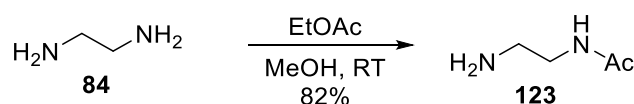
Im Zuge der Untersuchungen zur Synthese von kontrolliert spaltbaren Verknüpfungseinheiten für Nanohydrogelpartikel wurde eine bisher nicht bekannte Cyclophanstruktur hergestellt. Die Struktur erwies sich als nicht geeignet für die Anwendung als Linkerstruktur, allerdings ist sie aufgrund der einfachen Synthese und der strukturellen Eigenschaften von Interesse für andere Anwendungen in der Organischen Chemie.

Wie bereits in Kapitel 3.2.2.1 beschrieben, konnten bisher zwei Cyclophanstrukturen (**88** & **91**) basierend auf einem kernmethylierten Chinonbaustein (**50**) und zwei verschiedenen einfach Boc-geschützten Diaminen (**85** & **90**) synthetisiert werden (Schema 3.44).



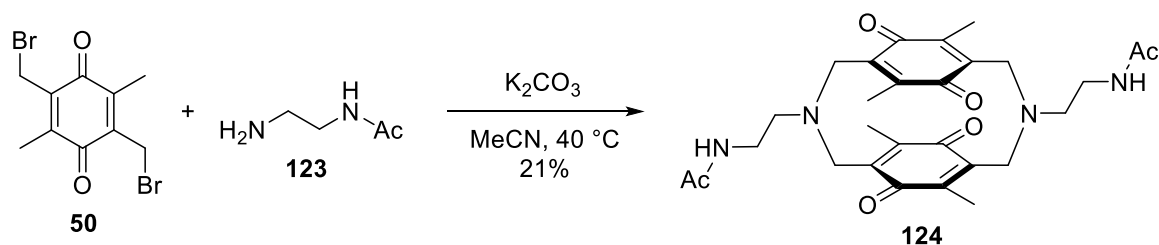
Schema 3.44: Erstmalige Synthese einer neuen Cyclophangrundstruktur.

In weiteren Reaktionen sollte nun zunächst untersucht werden, ob auch andere Aminkomponenten für die Cyclophansynthese eingesetzt werden können. Hierfür wurde zuerst Ethylendiamin mit einer weiteren Schutzgruppe untersucht. Eine Aminofunktion des Diamins (**84**) wurde mit einer Acetyl-Gruppe geschützt, dies gelang nach einem literaturbekanntem Protokoll in guter Ausbeute von 82% (Schema 3.45).^[121]



Schema 3.45: Synthese von 2-Acetamidoethylamin (**123**).^[121]

Mit diesem Aminderivat (**123**) war die Cyclophansynthese ebenfalls erfolgreich, das Produkt (**124**) wurde in 21%iger Ausbeute erhalten (Schema 3.46).



Schema 3.46: Darstellung des Cyclophans **124**.

Die Struktur konnte mittels Röntgenstrukturanalyse von geeigneten Einkristallen bestätigt werden (Abbildung 3.7). In der Molekülstruktur wurden auch die Auswirkungen der starken Torsionsspannung im Cyclophan-System sichtbar, diese führten zu einer Verzerrung der

Chinon-Einheiten aus der Ebene. Bei diesem Molekül (**124**) war das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe um maximal 13° aus der Ebene gedreht. Das Kohlenstoffatom, das mit der Brücke verbunden ist, war um maximal 6° aus der Ebene verzerrt.

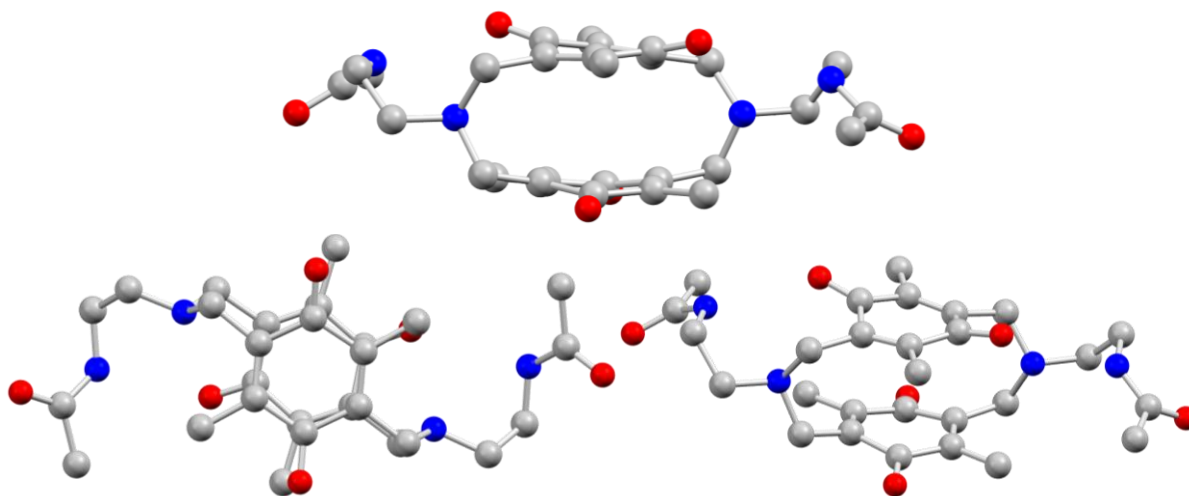
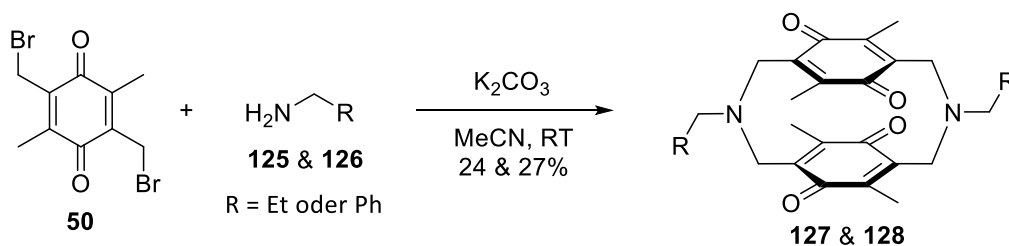


Abbildung 3.7: Molekülstruktur des Cyclophans **124**.

Des Weiteren wurde die Verwendung von einem aliphatischen und einem aromatischen Amin als Ausgangsverbindungen untersucht. Hierfür wurden die kommerziell erhältlichen Edukte *n*-Propylamin (**125**) und Benzylamin (**126**) eingesetzt. Auch ausgehend von diesen beiden Aminen konnten erfolgreich Cyclophanderivate (**127** & **128**) synthetisiert werden (Schema 3.47).



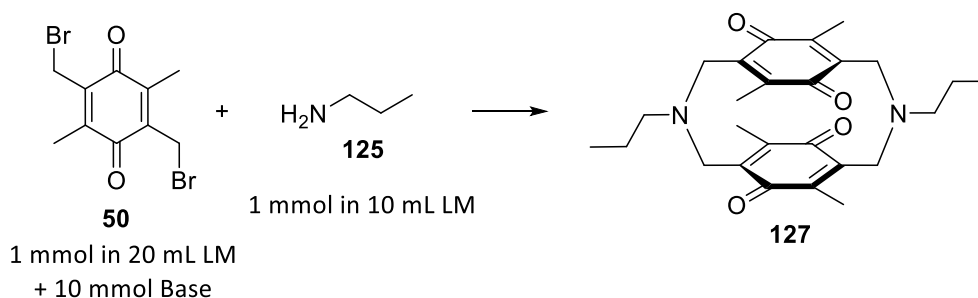
Schema 3.47: Synthese der Cyclophanderivate **127** & **128**.

Vor der Untersuchung weiterer möglicher Ausgangsverbindungen, sollten zunächst die Reaktionsbedingungen optimiert werden.

3.3.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Für die ausführliche Untersuchung der Reaktionsbedingungen wurde *n*-Propylamin (**125**) als leicht erhältliche Aminkomponente eingesetzt, da hier für die Aufreinigung des Produktes (**127**) ein besonders einfaches Chromatographie-Verfahren etabliert wurde. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Optimierungsreaktionen unter den in Schema 3.48 zusammengefassten Bedingungen durchgeführt. Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden alle Reaktionen mit je einem Millimol der Edukte durchgeführt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet, sobald kein

Chinonedukt (**50**) mehr nachgewiesen werden konnte, wurde die Reaktion aufgearbeitet. Da eine Detektion der Cyclophane mittels Gaschromatographie nicht möglich war, handelt es sich bei allen angegebenen Werten um isolierte Ausbeuten.



Schema 3.48: Allgemeine Reaktionsbedingungen der Cyclophansynthese.

3.3.1.1 Optimierung durch Variation des Lösungsmittels

Als erster Parameter wurde das Lösungsmittel (LM) untersucht, als Base wurde hierfür Kaliumcarbonat verwendet und die Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt. Alle Ergebnisse sind in Tabelle 3.17 zusammengefasst. Die beste Ausbeute mit 24% wurde mit Dichlormethan als Lösungsmittel erzielt. Bei diesem Ansatz war die Reaktionszeit mit drei Tagen die Längste. Vermutlich führte der langsame Umsatz zu einer höheren Selektivität bei der Bildung des gewünschten Produkts (**127**) gegenüber der Bildung von oligomeren Nebenprodukten. Die Zugabe einer geringen Menge Wasser verbesserte die Ausbeute nicht (Eintrag 3). Der Einsatz von Aceton und 1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol (HFIP) führte nicht zur Bildung des gewünschten Cyclophans (**127**). Aufgrund der hohen Polarität von HFIP^[122] löste sich das verwendete Kaliumcarbonat fast vollständig darin und führte zu einer Zersetzung des Chinonedukts (**50**). Dies war an der zügigen Verfärbung der Reaktionslösung von gelb zu dunkelbraun zu erkennen. In Acetonitril konnte das Produkt in moderaten Ausbeuten von 17% dargestellt werden. Auch in DMF und THF wurde das Cyclophan erhalten, allerdings nur in geringen Ausbeuten von 9% bzw. 6%.

Tabelle 3.17: Optimierung der Cyclophansynthese durch Variation des Lösungsmittels.

Eintrag	Lösungsmittel	Dauer	Ausbeute 127
1	Acetonitril	3 h	17%
2	Dichlormethan	3 d	24%
3	Dichlormethan + 1% H ₂ O	3 d	10%
4	DMF	1.5 h	9%
5	THF	2 d	6%
6	HFIP	2 d	-
7	Aceton	2 d	-

3.3.1.2 Optimierung durch Variation von Reaktionsdauer und -temperatur

Als Nächstes wurden die optimale Reaktionszeit und –temperatur genauer untersucht, die Ergebnisse sind in Tabelle 3.18 dargestellt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Synthese in Acetonitril bereits nach drei Stunden abgeschlossen ist. Da eine Verlängerung der Reaktionszeit auf einen Tag die gleiche Ausbeute von 17% lieferte. In Dichlormethan erhielt man bei einem Tag Reaktionsdauer ebenfalls eine Ausbeute von 17%, die Reaktion war hier allerdings noch nicht abgeschlossen. Denn nach drei Tagen erhielt man das Cyclophan (**127**) in 24%iger Ausbeute. Des Weiteren wurde die Synthese in Dichlormethan auch bei 40 °C durchgeführt. Dies führte jedoch nicht zu einer Steigerung der Ausbeute und man erhielt das Cyclophan (**127**) nur mit 12% Ausbeute. Durch diese Untersuchungen konnten die Ergebnisse aus der Optimierung durch Variation des Lösungsmittels (Kapitel 3.3.1.1) bestätigt werden.

Tabelle 3.18: Optimierung durch Variation der Reaktionsdauer und –temperatur.

Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur	Dauer	Ausbeute 127
1	Acetonitril	RT	3 h	17%
2	Acetonitril	RT	1 d	17%
3	Dichlormethan	RT	1 d	17%
4	Dichlormethan	RT	3 d	24%
5	Dichlormethan	40 °C	1 d	12%

3.3.1.3 Optimierung durch Variation der Konzentration der Reaktionslösung

In der nächsten Reihe wurden die Konzentrationen der Eduktlösungen untersucht, dies ist in Tabelle 3.19 zusammengefasst. Bisher wurde das Chinon (**50**) in einer 0.05 molaren Lösung vorgelegt und das Amin (**125**) in einer 0.1 molaren Lösung zugegeben (Eintrag 1). Nun wurden auch die doppelte (Eintrag 2) sowie die halbe Konzentration der Lösungen (Eintrag 3) untersucht. Dies führte nicht zu einer verbesserten Ausbeute. Die bisher angewendeten Konzentrationen lieferten mit 24% die höchste Ausbeute.

Tabelle 3.19: Optimierung durch Variation der Lösungskonzentrationen.

Eintrag	Lösungsmittel	Konzentration		Ausbeute 127
		Chinon (50)	Amin (125)	
1	Dichlormethan	0.05 M	0.1 M	24%
2	Dichlormethan	0.1 M	0.2 M	10%
3	Dichlormethan	0.025 M	0.05 M	20%

3.3.1.4 Optimierung durch Variation der Base

In Tabelle 3.20 sind die Ergebnisse der Cyclophansynthesen mit verschiedenen Basen aufgelistet. Dabei wurde festgestellt, dass gut lösliche Basen wie Kalium-*tert*-butanolat (KOtBu), Triethylamin und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) zu einer direkten Zersetzung des Chinons (**50**) führten. Die Zersetzung konnte anhand einer sofortigen Farbänderung der Reaktionslösung von gelb nach dunkelbraun bis schwarz beobachtet werden. Mit den wenig löslichen, anorganischen Basen Kaliumcarbonat, Kaliumacetat und Kaliumhydroxid konnte das gewünschte Produkt (**127**) dargestellt werden. Das beste Ergebnis wurde bei der Verwendung von Kaliumcarbonat erzielt. Außerdem wurde ein Ansatz ohne zusätzlichen Base mit einem zehnfachen Überschuss desamins (**125**) durchgeführt (Eintrag 7), diese Bedingungen führten jedoch nicht zur Bildung des gewünschten Cyclophans (**127**).

Tabelle 3.20: Optimierung der Cyclophansynthese durch Variation der Base.

Eintrag	Base (10 äq.)	Dauer	Ausbeute 127
1	K ₂ CO ₃	3 d	24%
2	KOAc	3 d	7%
3	KOH	1 d	<10% ¹³
4	KOtBu	1 h	-
5	TEA	1 h	-
6	DBU	1 h	-
7	10 äq. Amin (125)	1 h	-

In einer weiteren Reaktion wurde DBU (10 äq.) zusammen mit einem Überschuss der Aminkomponente (**125**, 10 äq.) in Lösung vorgelegt und die Lösung des Chinons (**50**) sehr langsam zugetropft. Diese veränderte Ansatzreihenfolge führte jedoch auch nicht zur Bildung des gewünschten Cyclophans (**127**).

3.3.1.5 Untersuchung weiterer Methoden der Reaktionsführung

Eine typische Reaktionsbedingung für die Synthese von Makrozyklen ist die Hochverdünnung.^[123] Um diesen Aspekt zu untersuchen, wurden verschiedenen Ansätze mit Hilfe einer Spritzenpumpe durchgeführt, diese sind in Tabelle 3.21 dokumentiert. Dafür wurde eine Suspension aus Kaliumcarbonat in Dichlormethan vorgelegt und die beiden Edukte in Lösung (je 0.05 M) zeitgleich sukzessive zugeführt. Es wurden Ansätze bei RT, 40 °C und 80 °C sowie über unterschiedliche Zeiträume durchgeführt. Durch die sehr langsame Zugabe der Edukte,

¹³ Produkt wurde nicht isoliert, da die Masse des Rohprodukts bereits geringer als 10% war.

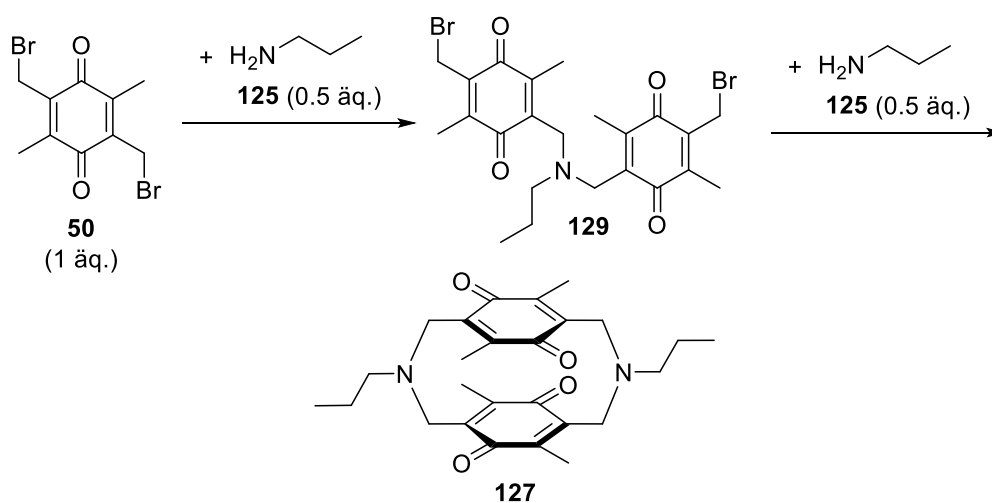
lagen diese in der Reaktionslösung stark verdünnt vor. Bei der Reaktion von Eintrag 4 wurde sowohl Kaliumcarbonat als auch des Chinon (**50**) vorgelegt und lediglich das Amin (**125**) mit der Spritzenpumpe über 22 Stunden zugegeben, im Anschluss wurde zwei Tage nachgerührt. Bei den vier durchgeführten Synthesen konnte keine Ausbeutesteigerung im Gegensatz zu der bisher angewendeten Reaktionsführung als Eintopfreaktion erreicht werden.

Tabelle 3.21: Synthese mit Hilfe einer Spritzenpumpe.

Eintrag	Dauer	Temperatur	Ausbeute 127
1	40 min	80 °C	8%
2	2.75 h	40 °C	11%
3	23 h	RT	8%
4	22 h + 2 d	RT	9%

Als weitere Methode wurde die Mikrowellensynthese untersucht. Hierfür wurden beide Edukte (je 0.3 mmol) sowie Kaliumcarbonat (3 mmol) in Acetonitril (6 mL) suspendiert und für 30 min bei 50 °C und 200 Watt in der Mikrowelle bestrahlt. Das gewünschte Cyclophan (**127**) konnte so jedoch nicht dargestellt werden.

Zusätzlich wurde eine stufenweise Reaktionsführung überprüft (Schema 3.49). Ziel war zunächst die zweifache Alkylierung desamins (**125**), um dadurch die Vorkoordination zweier Chinone (**50**) in einem Molekül (**129**) zu erreichen. Mit Zugabe der zweiten Portion Amin sollte der Ringschluss zum Cyclophan (**127**) erfolgen. Dafür wurden zu der Eintopfreaktion zunächst 0.5 Äquivalente desamins (**125**) zugegeben und ein Tag bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden erneut 0.5 Äquivalente *n*-Propylamin (**125**) zugegeben und für 5 h zum Sieden erhitzt. Bei dieser Reaktion konnte das Cyclophan (**127**) in 17%iger Ausbeute erhalten werden.



Schema 3.49: Stufenweise Cyclophansynthese.

3.3.1.6 Reaktionsoptimierung mit Benzylamin

Da *n*-Propylamin (**125**) aufgrund seines Siedepunkts (Sdp.) von 49-50 °C für Synthesen bei erhöhten Temperaturen nicht optimal geeignet war,^[124] wurden auch noch Optimierungsreaktionen mit Benzylamin (**126**, Sdp. = 184-187 °C) durchgeführt.^[125] Die untersuchten Bedingungen sind in Tabelle 3.22 zusammengefasst. Bei der Verwendung von Benzylamin (**126**) musste die säulenchromatographische Aufarbeitung mit Toluol erfolgen, um alle Verunreinigungen abzutrennen. Für die Cyclophansynthese mit Benzylamin (**126**) wurden verschiedene Lösungsmittel bei unterschiedlichen Temperaturen untersucht. In Aceton, HFIP und Methanol konnte das gewünschte Produkt (**128**) nicht erhalten werden. In Methanol war das Kaliumcarbonat, wie in HFIP, relativ gut löslich und führte zu einer Zersetzung des Chinons (**50**). Um auch Reaktionen in einem erhöhten Temperaturbereich durchführen zu können, wurden 1,2-Dichlorethan (DCE) und Chlorbenzol als Lösungsmittel verwendet. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Reaktionsführung bei erhöhten Temperaturen nicht zu einer Ausbeutesteigerung führte. In DCE bei 83 °C erhielt man das Cyclophan (**128**) mit einer Ausbeute von 12% (Eintrag 8), in Chlorbenzol bei 132 °C wurde das Produkt nicht gebildet (Eintrag 10). Die Durchführung bei Raumtemperatur führte in beiden Lösungsmitteln zu höheren Ausbeuten von 18% bzw. 16% (Eintrag 7 & 9). Die beste Ausbeute konnte allerdings auch beim Benzylderivat (**128**) in Dichlormethan erzielt werden, diese betrug 27%. Somit wurden die mit Propylamin (**125**) erhaltenen Ergebnisse bestätigt.

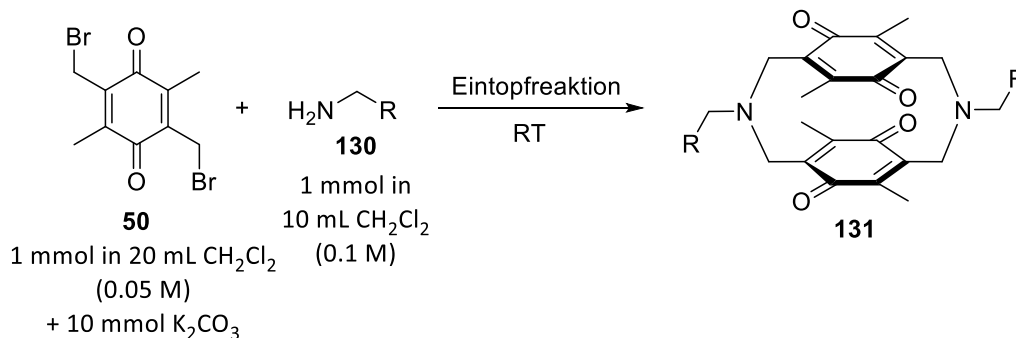
Tabelle 3.22: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Synthese mit Benzylamin (**126**).

Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur	Dauer	Ausbeute 128
1	Acetonitril	RT	2 h	15% ¹⁴
2	Dichlormethan	RT	22 h	22% ¹⁴
3	Dichlormethan	RT	2 d	27%
4	Aceton	RT	23 h	-
5	HFIP	RT	20 h	-
6	MeOH	RT	3.5 h	-
7	DCE	RT	2 d	18%
8	DCE	83 °C	1 d	12%
9	Chlorbenzol	RT	7 d	16%
10	Chlorbenzol	132 °C	25.5 h	-

¹⁴ Säulenchromatographie mit Cyclohexan:Ethylacetat, Produkt enthielt noch Verunreinigungen.

3.3.1.7 Optimale Reaktionsbedingungen

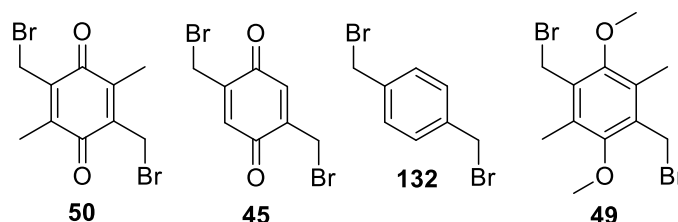
Die nach den umfangreichen Untersuchungen gefundenen optimalen Bedingungen für die Cyclophansynthese sind in Schema 3.50 dargestellt. Unter diesen Bedingungen wurden die nachfolgenden Reaktionen durchgeführt.



Schema 3.50: Optimale Reaktionsbedingungen für die Cyclophansynthese.

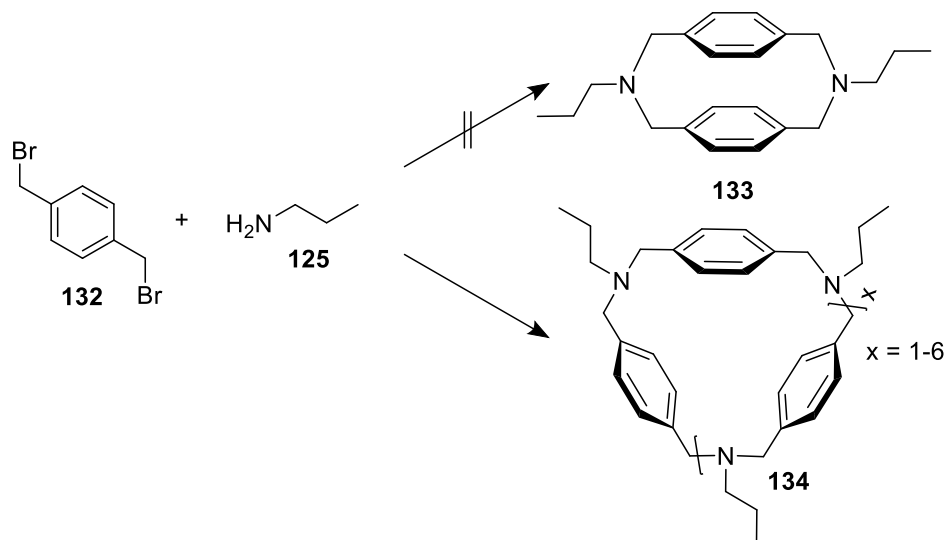
3.3.2 Untersuchung verschiedener Chinonkomponenten

Bei den folgenden Untersuchungen sollte die Anwendbarkeit von alternativen brommethylierten Kernen als Ausgangsverbindungen für die Cyclophansynthese untersucht werden. Alle untersuchten Edukte sind in Schema 3.51 dargestellt. Bisher konnte nur das kernmethylierte Chinon (**50**) erfolgreich eingesetzt werden. Als Aminkomponente wurde für die Testreaktionen *n*-Propylamin (**127**) verwendet.



Schema 3.51: Untersuchte brommethylierte Edukte für die Cyclophansynthese.

Zunächst wurde die Verwendung des unsubstituierten Chinons (**45**) untersucht. Bereits nach drei Stunden konnte ein vollständiger Umsatz des Edukts mittels Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Das gewünschte Cyclophan konnte jedoch weder im Massenspektrum noch mit NMR detektiert werden. Durch die freien Positionen am Chinongerüst können diverse Nebenreaktionen stattfinden und die Bildung des Cyclophans blieb aus. Anschließend wurde 1,4-Di(bromomethyl)benzol (**132**) als Edukt eingesetzt (Schema 3.52). Bei dieser Reaktion konnte das angestrebte Cyclophan (**133**), bestehend aus jeweils zwei Aminbausteinen (**125**) und zwei aromatischen Kernen (**132**), ebenfalls nicht detektiert werden.



Schema 3.52: 1,4-Di(bromomethyl)benzol (**132**) als Edukt für die Cyclophansynthese.

Mittels Massenspektrometrie konnte allerdings die Bildung diverser höhermolekularer Cyclophane (**134**), bestehend aus drei bis acht Eduktpaaren, nachgewiesen werden (Abbildung 3.8).

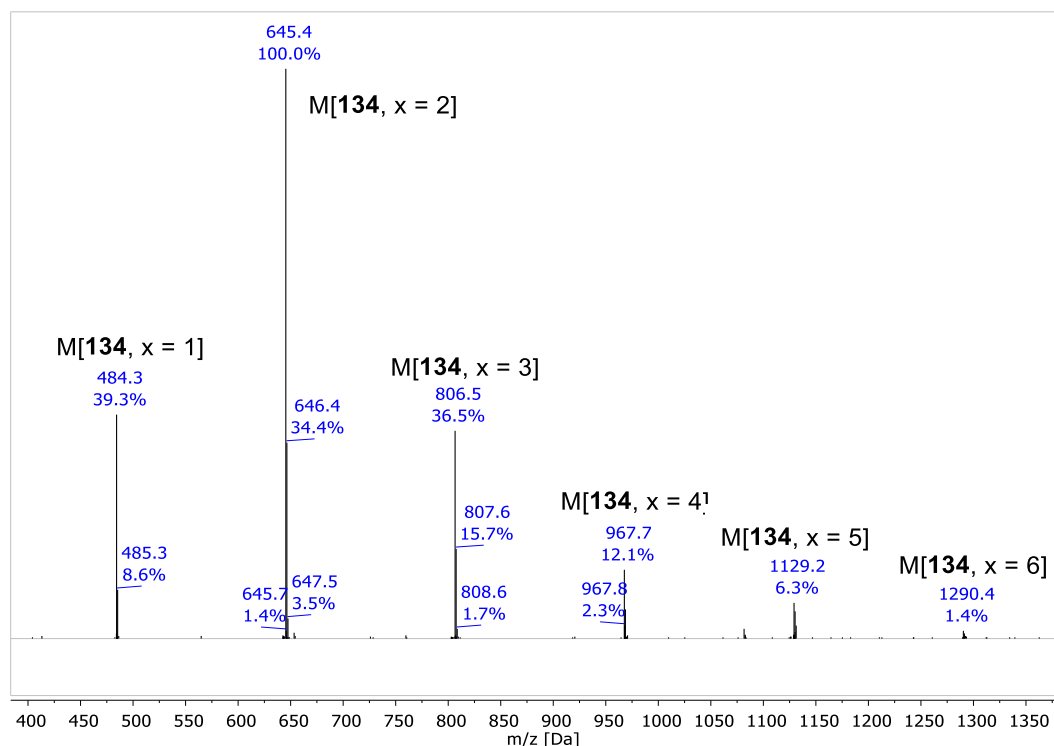
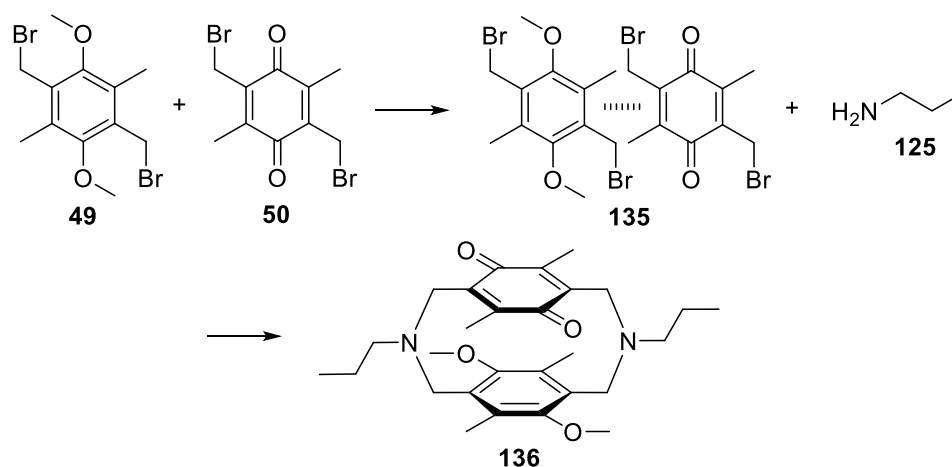


Abbildung 3.8: Massenspektrum der Cyclophansynthese mit 1,4-Di(bromomethyl)benzol (**132**).

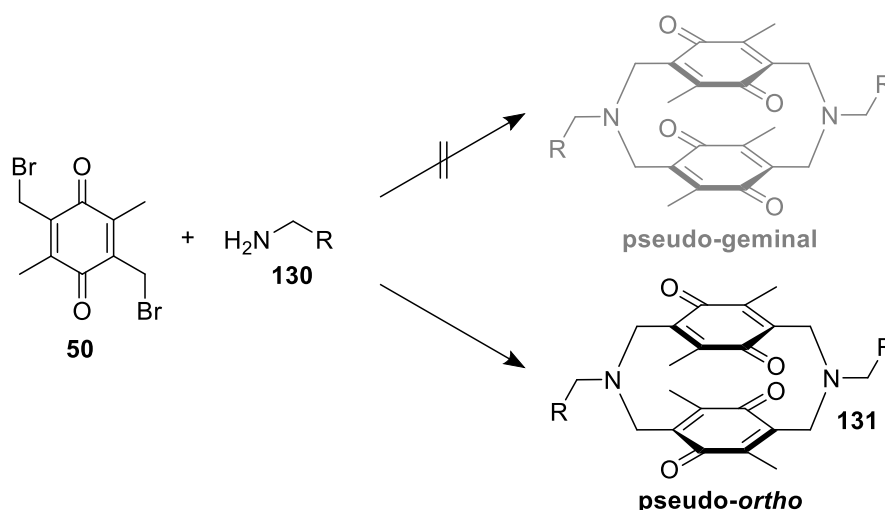
Des Weiteren wurde die Vorstufe des bisher verwendeten Chinons, 1,4-Di(bromomethyl)-2,5-dimethoxy-3,6-dimethylbenzol (**49**), als Ausgangsverbindung verwendet. Das gewünschte Cyclophan konnte dabei im Massenspektrum nachgewiesen, aber nicht isoliert werden. Allerdings wurden auch hier höhermolekulare Cyclophane detektiert, bestehend aus drei bis fünf Edukteinheiten. Zusätzlich wurde eine Synthese ausgehend von einem 1:1-Gemisch aus dem bisher verwendeten Chinon (**50**) und dessen Dimethoxy-Vorstufe (**49**) durchgeführt. Ziel

des Ansatzes war es, eine Chinhydron-artige Vorkoordinierung der beiden Edukte (**135**) zu erreichen, um die anschließende Bildung des Cyclophans (**136**) zu erleichtern (Schema 3.53). Bei dieser Reaktion wurde ein Gemisch aus diversen Produkten erhalten. Das bereits bekannte Cyclophan (**127**), ausschließlich bestehend aus Edukt **50**, konnte in 4%iger Ausbeute isoliert werden. Alle weiteren Produkte konnten lediglich im Massenspektrum nachgewiesen werden. Hier wurden neben dem angestrebten gemischten Cyclophan (**136**) und dem Cyclophan ausschließlich aus Edukt **49** auch verschiedene höhermolekulare Produkte aus bis zu fünf Edukteinheiten nachgewiesen. Diese Makrozyklen waren aus beide Ausgangsverbindungen (**49 & 50**) aufgebaut.



Schema 3.53: Cyclophansynthese über Chinhydron-artiges Eduktgemisch.

Die Cyclophansynthese konnte, ausgehend von den untersuchten Reaktionen, nur mit dem etablierten 2,5-Di(brommethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon (**50**) erfolgreich durchgeführt werden. Die Ergebnisse ließen darauf schließen, dass die Methylgruppen am Chinonkern einen wesentlichen Einfluss auf die Bildung des Cyclophans haben. Denn die Verwendung des unmethylierten Edukts (**45**) führte nicht zu dem entsprechenden Cyclophan. Außerdem tragen die Methylgruppen vermutlich dazu bei, dass bei der gefundenen Synthesemethode nur eines der beiden möglichen Diastereomere, nämlich die *pseudo-ortho* Form, gebildet wurde (Schema 3.54). Das Vorhandensein nur eines Diastereomers konnte durch die erhaltenen NMR-Spektren und Molekülstrukturen aus der Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden.



Schema 3.54: Mögliche Cyclophan-Diastereomere.

Dieses Resultat konnte mit der elektrostatischen Abstoßung der Carbonylgruppen sowie dem hohen sterischen Anspruch der Methylgruppen am Kern begründet werden (Abbildung 3.9).

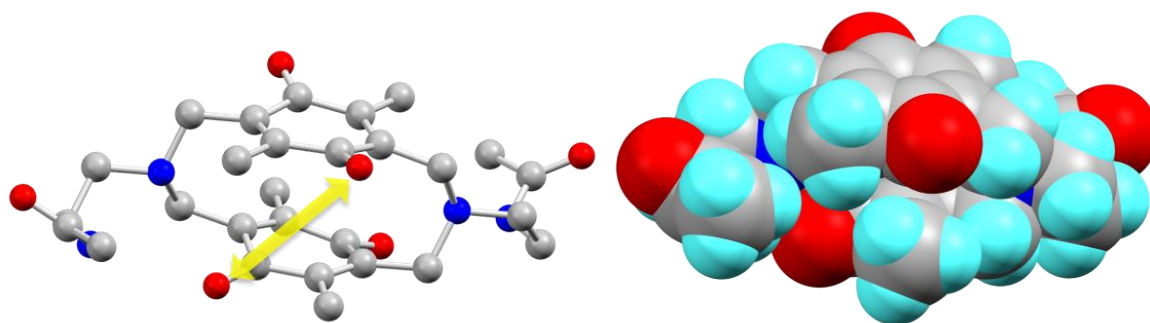


Abbildung 3.9: Strukturelle Eigenschaften der Cyclophangrundstruktur (124).

Wohingegen die Synthese von Kohlenstoff-verbrückten [3.3]-Cyclophanen ohne Kernmethylierung nach *Staab et al.* beide Diastereomere lieferte.^[50]

3.3.3 Untersuchung verschiedener Aminkomponenten

Im folgenden Abschnitt wurde die Anwendbarkeit verschiedener Aminkomponenten für die Cyclophansynthese untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 3.23 aufgelistet. Für diese Synthesen wurden die gefundenen optimalen Reaktionsbedingungen angewendet (Kapitel 3.3.1.7). Es wurden auch die bereits eingesetzten Aminderivate nochmals unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt (Tabelle 3.23, Eintrag 1-5). Hierbei konnte mit Benzylamin (126) die beste Ausbeute von 35% erzielt werden. Die Molekülstruktur dieses Cyclophans (128) konnte außerdem mittels Röntgenstrukturanalyse von geeigneten Einkristallen bestätigt werden (Abbildung 3.10). Bei diesem Derivat lag eine besonders starke Torsionsspannung vor. Das führte zu einer Verzerrung des Kohlenstoffatoms der Carbonylgruppe um maximal 17° aus der Ebene. Das Kohlenstoffatom, das mit der Brücke verbunden ist, war um maximal 15° aus der Ebene gedreht.

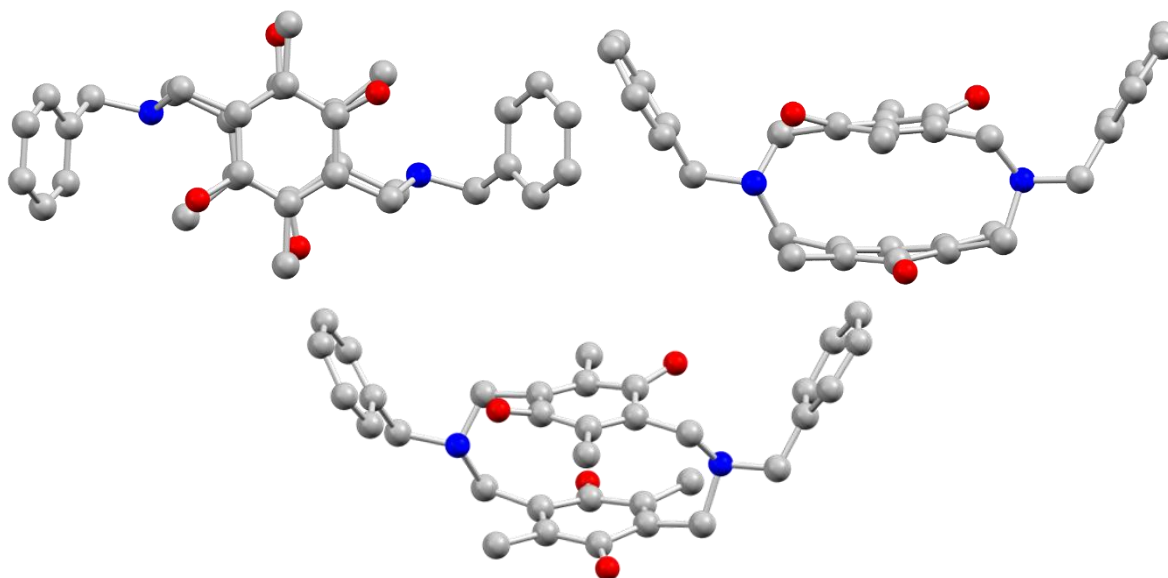
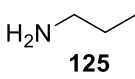
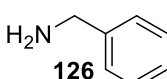
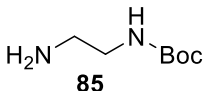
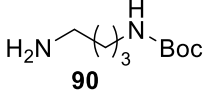
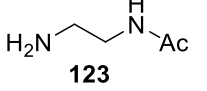
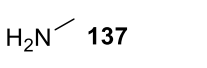
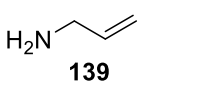
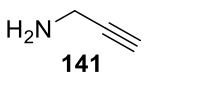
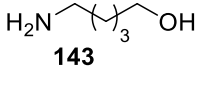
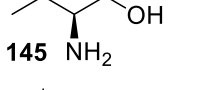
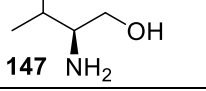


Abbildung 3.10: Molekülstruktur des Cyclophans **128**.

Bei den Reaktionen mit besonders polaren Aminen, wie zum Beispiel den einfach geschützten aliphatischen Diaminen (Eintrag 3-5), hat sich herausgestellt, dass die Synthese sowohl in Dichlormethan als auch in Acetonitril durchgeführt werden konnte. Die Ausbeuteschwankungen waren nur minimal. Der Vorteil der Verwendung von Acetonitril war die deutliche Verringerung der Reaktionsdauer. Die vollständige Umsetzung des Mono-Boc geschützten Ethylendiamins (**85**) dauerte in Acetonitril nur 17 h, in Dichlormethan hingegen vier Tage (Eintrag 3). Beide Ansätze lieferten die gleiche Ausbeute von 23%. Auch das kleinste aliphatische Amin, Methylamin (**137**), konnte erfolgreich für die Cyclophansynthese eingesetzt werden (Eintrag 6). Als Ausgangsverbindung wurde hier Methylamin-Hydrochlorid verwendet. Des Weiteren war auch die Verwendung von aliphatischen Aminen mit terminalen Doppel- (**139**) oder Dreifachbindungen (**141**) möglich (Eintrag 7-8). Die so erzeugten Cyclophane könnten später mit Hilfe von Click-Chemie^[126,127] oder Cycloadditionen^[128] in größere Systeme eingebettet werden. Außerdem konnten auch Aminderivate mit einer Hydroxylgruppe erfolgreich umgesetzt werden, sowohl optisch aktive als auch achirale Verbindungen (Eintrag 9-11). Lediglich die Verwendung der Aminosäure Valin als Ausgangsverbindung hat sich als nicht erfolgreich erwiesen. Das war vermutlich auf die schlechte Löslichkeit der Aminosäure in organischen Lösungsmitteln zurückzuführen.^[129]

Tabelle 3.23: Cyclophansynthesen mit verschiedenen Aminkomponenten.

Eintrag	Amin	Produkt	Lösungsmittel	Dauer	Ausbeute
1	 125	127	Dichlormethan	3 d	24%
2	 126	128	Dichlormethan	2 d	35%

3		88	Dichlormethan Acetonitril	4 d 17 h	23% 23%
4		91	Dichlormethan	4 d	19%
5		124	Acetonitril	2 d	20%
6		138	Dichlormethan Acetonitril	6 d 7.5 h	6% 8%
7		140	Dichlormethan	6 d	24%
8		142	Dichlormethan	7 d	18%
9		144	Acetonitril	1 d	17%
10		146	Dichlormethan	6 d	14%
11		148a & b	Dichlormethan	4 d	13% 148a 7% 148b

Bei der Verwendung von optisch aktiven Ausgangsverbindungen konnte die Bildung von zwei diastereomeren Produkten beobachtet werden (Eintrag 10-11). Mit Valinol (**147**) als Edukt war es möglich, beide entstandenen Diastereomere (**148a & b**) zu trennen und zu charakterisieren. In Abbildung 3.11 sind die Molekülstrukturen beider Konformere dargestellt, sie unterscheiden sich durch die Orientierung der Chinone im Kern der Cyclophanstruktur. Diese sind um 180° gedreht.

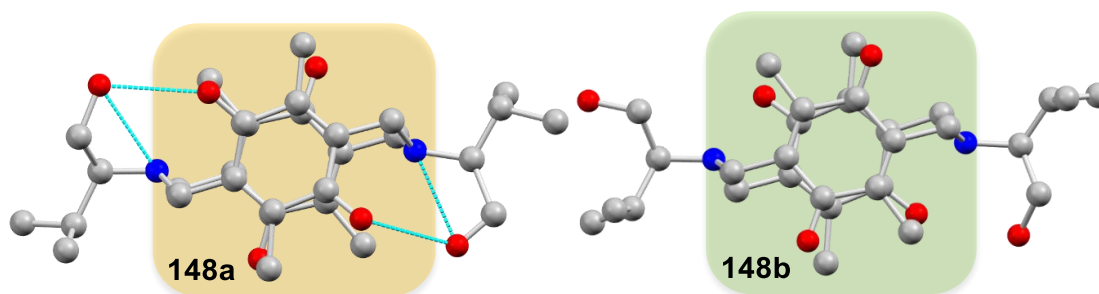


Abbildung 3.11: Molekülstrukturen der beiden Diastereomere **148a & b**.

Des Weiteren war in der kristallinen Packung eine unterschiede Ausrichtung der Wasserstoffbrücken der beiden Strukturen zu beobachten (Abbildung 3.12). Wohingegen beim Hauptprodukt (**148a**) nur intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet wurden, gibt

es beim Diastereomer (**148b**) auch intermolekulare H-Brücken. Diese führten zu seiner linearen Ausrichtung der Cyclophane im Kristall.

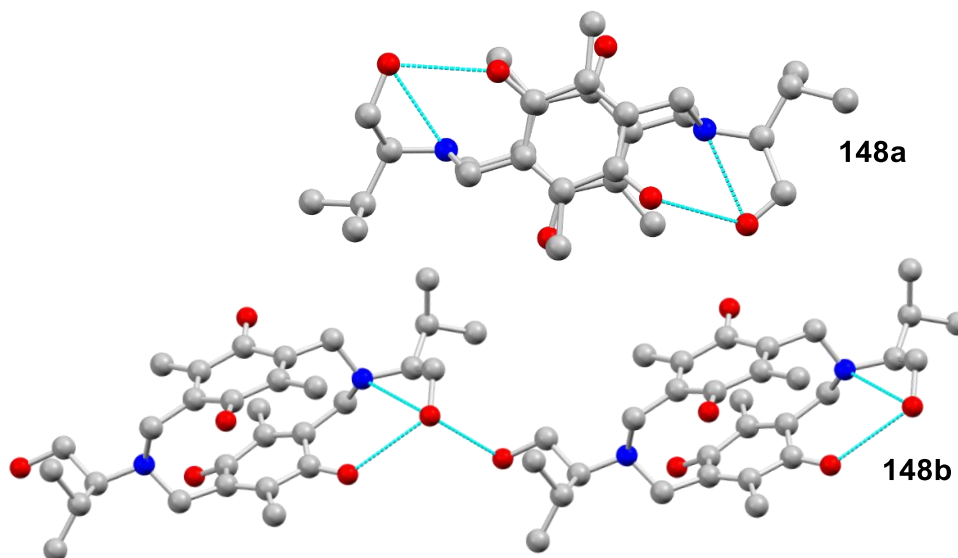
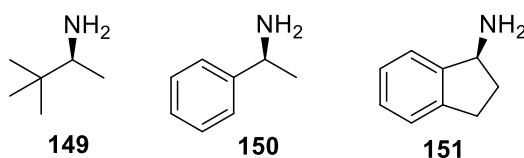


Abbildung 3.12: Molekülstrukturen mit Wasserstoffbrückenbindungen.

Es wurden noch drei weitere optisch aktive Aminkomponenten für die Cyclophansynthese eingesetzt (Schema 3.55). Mit diesen Ausgangsverbindungen war es ebenfalls möglich Cyclophane darzustellen. Die Produkte konnte mittels Massenspektroskopie und NMR nachgewiesen werden. Jedoch konnten die entstandenen Diastereomere nicht vollständig voneinander getrennt werden, um die einzelnen Moleküle zu charakterisieren.



Schema 3.55: Optisch aktive Edukte für die Cyclophansynthese.

3.3.4 Mögliche Anwendungen der Cyclophanderivate

Es ist gelungen eine einfach durchzuführende Cyclophansynthese ausgehend von 2,5-Di-(brommethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon (**50**) und einem primären Amin zu etablieren. Die Methode toleriert diverse funktionelle Gruppen an den Aminbausteinen, wie Mono-Boc- oder Acetyl-geschützte Amineinheiten, Doppel- und Dreifachbindungen sowie Hydroxygruppen, ebenso aliphatische und aromatische Reste. Die variable Funktionalisierung der Cyclophane ermöglicht deren Derivatisierung ebenso wie die Einbindung in größere Systeme. Dies kann durch Click-Chemie,^[126,127] Cycloadditionen^[128] oder Amidbindungen^[130] erfolgen.

Von besonderem Interesse sind die Cyclophane auch aufgrund der redox-aktiven Eigenschaften der Chinonkerne. Wie bereits in Kapitel 1.2.1 beschrieben, sind Chinone und Chinhydrone für die Anwendung in *Charge-Transfer-Komplexen* geeignet.^[42] Um das Reduktionsverhalten der dargestellten Cyclophane näher zu untersuchen, wurden

Cyclovoltammetriemessungen durchgeführt (Abbildung 3.13). Hierfür wurde exemplarisch das Propylderivat (**127**) eingesetzt. Wie im Cyclovoltammogramm zu sehen, erfolgte die Reduktion des Cyclophans (**127**) in zwei Stufen, bei Potentialen von -1.0 und -1.1 V vs. Ag/AgNO₃. Dabei handelte es sich augenscheinlich um irreversible Reduktionsprozesse. Es besteht die Möglichkeit, dass nach der Reduktion intramolekulare Bindungsbildungen oder Fragmentierungsprozesse auftreten, die eine Rückreaktion verhindern. Ähnliche Prozessen wurden beispielsweise, wie in Schema 1.14 gezeigt, von *Okamoto et al.* bei der photochemischen Umsetzung von Stickstoff-verbrückten Cyclophanen (**37**) beobachtet.^[63] Auch *Staab et al.* beschrieb die Bildung von intramolekularen Bindungen nach der Bestrahlung eines Chinon-basierten Cyclophans.^[50] Die Oxidation des Cyclophans erfolgte bei einem Potential von 0.0 V vs. Ag/AgNO₃, dies kann der anodischen Umsetzung der Amin-Einheiten zugeordnet werden.

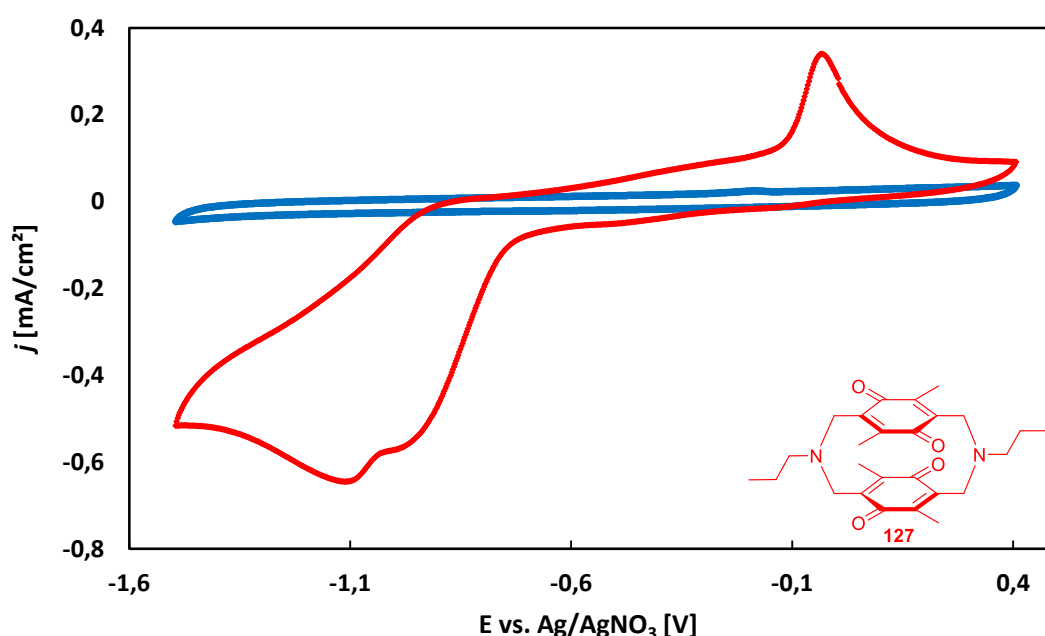
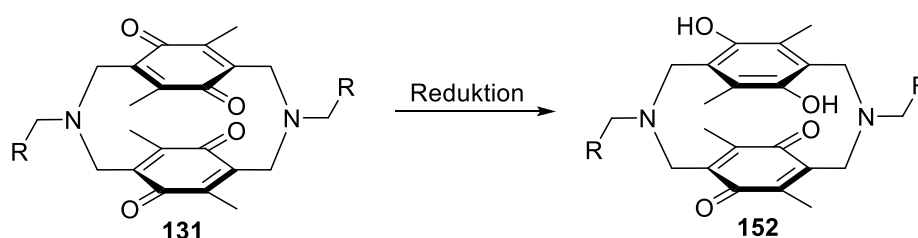


Abbildung 3.13: Cyclovoltammogramm von 0.1 M LiClO₄ in CH₃CN (blau); 1.0 mM Cyclophan (**127**, rot). Arbeitselektrode: Glaskohlenstoff (r = 1mm), Gegenelektrode: Glaskohlenstoffstab; Elektrolyt: 0.1 M LiClO₄ in CH₃CN; Scanrate: 100 mV/s.

Des Weiteren wurde die Reduktion der Cyclophane auch präparativ untersucht (Schema 3.56). Dabei sollte überprüft werden, ob sich die dargestellten Cyclophane als Ausgangsverbindungen für die Herstellung von Chinhydronen (**152**) eignen, wie sie von *Staab et al.* synthetisiert wurden.^[48–52,54]



Schema 3.56: Reduktion der Cyclophane.

Die angewendeten Reduktionsmittel und Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 3.24 zusammengefasst. Als erstes Reagenz wurde Natriumdithionit eingesetzt, wie es auch bei der Reduktion des Chinonbausteins in der Eduktsynthese verwendet wurde (Schema 3.2).^[67,68] Das gewünschte Chinhydron (**152**) konnte hier jedoch nicht mittels NMR detektiert werden (Eintrag 1). Bei der nächsten Reaktion wurde Natriumborhydrid als Reduktionsmittel verwendet (Eintrag 2). Das angestrebte Produkt (**152**) wurde mit einer Rohausbeute von 128% erhalten und mittels ¹H-NMR nachgewiesen. Da das Rohprodukt noch Reste des Reduktionsmittels enthielt, wurde es über Kieselgel filtriert. Im anschließend aufgenommenen NMR-Spektrum wurde neben dem Chinhydron (**152**) auch das durch Rückreaktion entstandene Edukt (**131**) nachgewiesen (12% laut NMR). Diese Beobachtung zeigte, dass das entstandene Chinhydron, wie erwartet, sehr oxidationsempfindlich war. Daher wurde bei der nächsten Reduktion die doppelte Menge Natriumborhydrid eingesetzt (Eintrag 3). Aber auch hier enthielt das Produkt (**152**) laut NMR 30% des Edukts (**131**). Ein Überschuss des Reduktionsmittels hat sich als nicht zielführend herausgestellt.

Tabelle 3.24: Reaktionsbedingungen der Reduktion der Cyclophane.

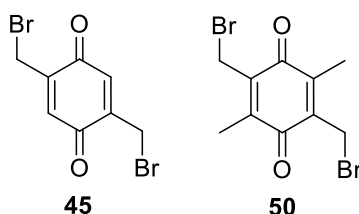
Eintrag	Edukt	Reagenz	Äq.	Lösungsmittel	Dauer	Ausbeute 152
1	88	Na ₂ S ₂ O ₄	10.0	Ether / Wasser	1 h	-
2	127	NaBH ₄	1.0	Methanol	1 h	68% (12% Edukt)
3	127	NaBH ₄	2.2	Methanol	1.5 h	118% (30% Edukt)

Mit den durchgeführten Reaktionen konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der Cyclophane zum entsprechenden Chinhydron möglich ist. Die Handhabung des Produkts (**152**) gestaltete sich allerdings schwierig, da es an der Luft sehr schnell wieder zur Ausgangsverbindung oxidiert wurde. Dieser Umstand zeigt, dass die hier ablaufende Reduktion, im Gegensatz zu der im CV beobachteten Reduktion (Abbildung 3.13), reversibel ist. Eine vollständige Reduktion des Cyclophans zur Dihydrochinon-Spezies konnte nicht beobachtet werden. Dies liegt vermutlich daran, dass das entsprechende Produkt noch wesentlich empfindlicher gegenüber einer Oxidation wäre.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die neue Cyclophanspezies prinzipiell für den Einsatz in Elektronen-Transfer-Prozessen eignet. Aufgrund der Tolerierung verschiedener funktioneller Gruppen im Cyclophangerüst, könnten diese für die spätere Anwendung problemlos in größere Systeme eingebettet werden. Außerdem könnte die chirale Information der Cyclophane für deren zukünftige Anwendung von Interesse sein.

4 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die Synthese einer redoxlabilen Verknüpfungseinheit zur kovalenten Vernetzung und kontrollierten irreversiblen Spaltung von Nano-hydrogelpartikeln ausgearbeitet werden. Hierfür wurden erfolgreich zwei bromsubstituierte 1,4-Benzochinonbausteine als Ausgangsverbindungen für den Aufbau der Linkermoleküle dargestellt (Schema 4.1).



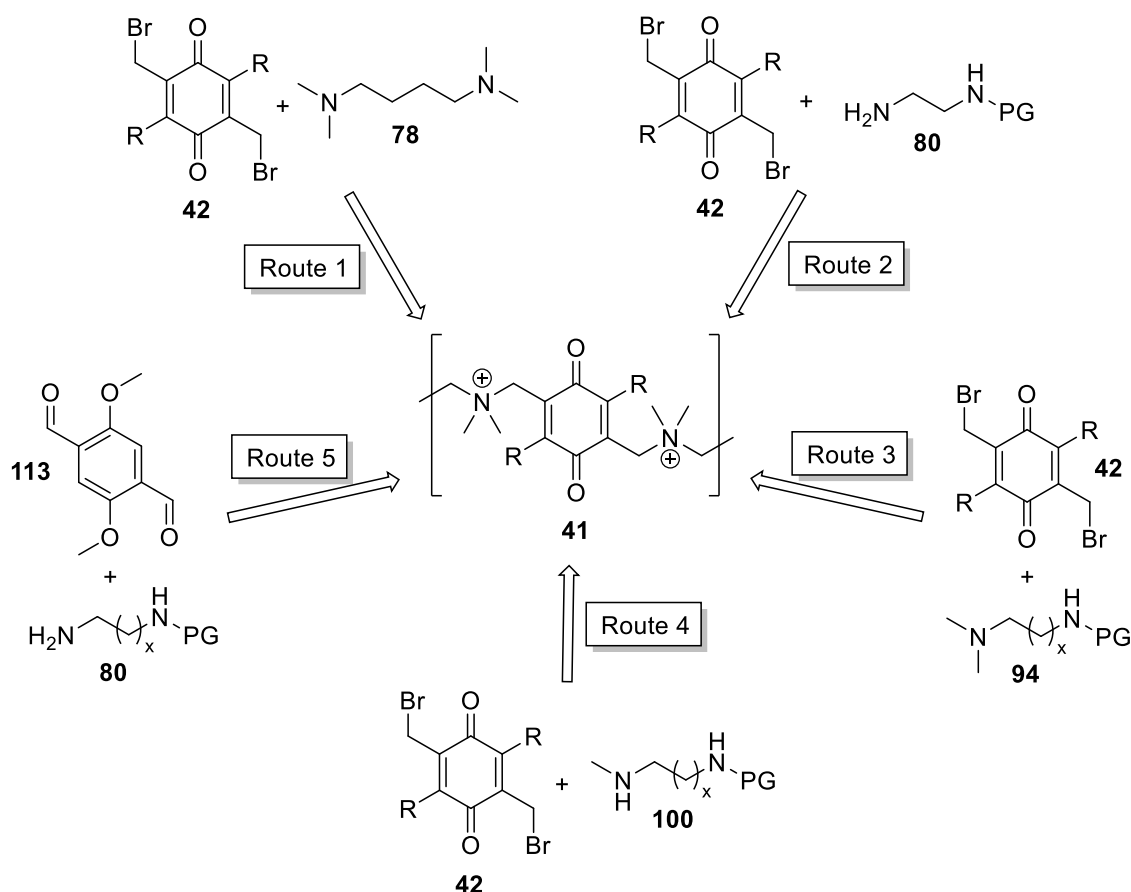
Schema 4.1: Chinonbausteine für die Linkersynthese.

Die Synthese des kernmethylierten Chinonderivats (**50**) konnte während der Untersuchungen in der finalen Oxidationsreaktion erfolgreich optimiert werden, dies führte zu einer Ausbeutesteigerung von 65% auf 93%. Hierfür wurden alle entstehenden Nebenprodukte identifiziert sowie deren Bildung untersucht. Dabei wurde beobachtet, dass es bei der wässrigen Aufarbeitung aufgrund der sauren Bedingungen zu einem Austausch der benzyliischen Bromide mit Chloriden kommt. Durch Anpassung der Aufarbeitung konnte diese Nebenreaktion fast vollständig unterbunden und die Ausbeute deutlich gesteigert werden. Des Weiteren wurde mittels CV-Messungen belegt, dass durch Variation der Substituenten am Chinongerüst das Redoxpotential der Chinonderivate variiert werden kann. Der Wechsel vom Wasserstoffsubstituenten zur Methylgruppe bedingt eine Verschiebung des Peakpotentials der Reduktion um 0.18 V. Dieses Verhalten ermöglicht eine Anpassung des Redoxpotentials der Verknüpfungseinheit auf die Bedingungen in der Zelle. Außerdem zeigten die Reduktionen im Cyclovoltammogramm einen irreversiblen Verlauf, wie es für die spätere Spaltung der Linkerstrukturen angedacht ist. Die Synthese von weiteren Benzoquinonbausteinen mit Isopropyl- sowie mit Benzyl-Substituenten wurde ebenfalls untersucht. In beiden Fällen war jedoch die Einführung der Brommethyl-Gruppen, vermutlich aus sterischen Gründen, nicht möglich.

Nach der erfolgreichen Darstellung und Charakterisierung der benötigten Ausgangsverbindungen wurde die Synthese der redoxlabilen Linkerstruktur (**41**) über verschiedene Routen untersucht (Schema 4.2). Bei der ersten Route wurde neben dem Chinonbaustein (**42**) ein tertiäres Diamin (**78**) als Edukt eingesetzt. Die von den Rohprodukten erhaltenen analytischen Daten sprachen dafür, dass ausschließlich höhermolekulare Produkte entstanden waren. Dies konnte mit dem Vorhandensein von jeweils zwei reaktiven Gruppen in beiden Ausgangsverbindungen erklärt werden.

Um diese Oligomerisierung zu vermeiden, wurde für die zweite Syntheseroute Ethylendiamin als Edukt (**80**) verwendet, wobei eine Aminofunktion mit einer Schutzgruppe versehen wurde.

Dadurch stand für die Synthese der Verknüpfungseinheit nur eine reaktive Gruppe im Amin zur Verfügung. Die spätere Abspaltung der Schutzgruppe führte zur Freisetzung einer primären Aminogruppe, die zur kovalenten Anbindung des Linkers in die Nanohydrogelpartikel benötigt wird. Über diese Route 2 gelang die Synthese einer interessanten Cyclophan-basierten Linkervorstufe. Deren Aminseitenketten konnten jedoch, vermutlich aufgrund des hohen sterischen Anspruchs, nicht quaternisiert werden. Durch CV-Messungen konnte gezeigt werden, dass die Linkervorstufe reduziert und somit auch potenziell gespalten werden kann. Das Fehlen der quartären Ammoniumgruppen und die käfigartige Struktur des Moleküls machen eine zuverlässige Spaltung der Verknüpfungseinheit im Partikel jedoch fraglich. Da die gefundene Synthese einer Cyclophanstruktur besonders leicht durchzuführen und für weitere Anwendungen, wie zum Beispiel für *Charge-Transfer*-Komplexe, von Interesse war, wurde sie in weiteren Untersuchungen ausgearbeitet.



Schema 4.2: Untersuchte Syntheserouten für die Darstellung einer Verknüpfungseinheit.

Bei der dritten Route sollte die Bildung einer linearen Verknüpfungseinheit forciert werden. Dafür wurde als Ausgangsverbindung ein tertiäres Diamin mit einer Schutzgruppe (**94**) gewählt. Auf diese Weise wurden die Vorteile der beiden ersten Routen vereint: die direkte Bildung quartärer Ammoniumgruppen sowie die Bereitstellung endständiger, primärer Amine nach Abspaltung der Schutzgruppen. Mit diesem Ansatz konnte die gewünschte lineare Linkereinheit jedoch nicht erhalten werden. Die analytischen Daten deuteten, wie bereit bei Route 1, auf die Bildung höhermolekularer Produkte hin.

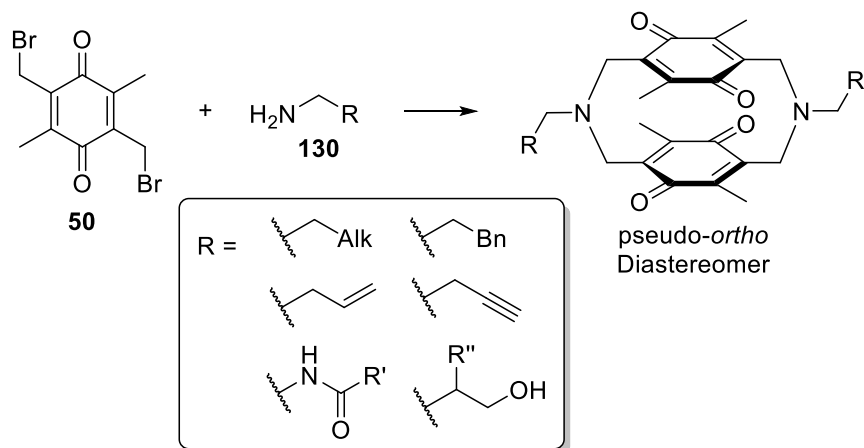
In der vierten Syntheseroute wurde von einem sekundären Diamin mit Schutzgruppe (**100**) ausgegangen. Damit konnte die gewünschte lineare Linkervorstufe erfolgreich dargestellt werden. Die anschließende Quaternisierung der Aminseitenketten sowie die Abspaltung der Schutzgruppe führten jedoch bislang nicht zum angestrebten Produkt.

Die fünfte Syntheseroute sollte über eine reduktive Aminierung zur Darstellung einer linearen Linkervorstufe führen. Zu diesem Zweck wurde ein neues Edukt (**113**) basierend auf einem Dialdehyd benötigt. Das Edukt konnte nicht wie bisher, auf einem Benzochinonkern aufbauen, da dieser bei der reduktiven Aminierung ebenfalls umgesetzt werden würde. Als Aminkomponente konnte das primäre Diamin (**80**) aus Route 2 verwendet werden. Die reduktive Aminierung lieferte die gewünschte lineare Linkervorstufe in quantitativer Ausbeute. Die anschließende Quaternisierung der Aminseitenketten konnte ebenfalls in guten Ausbeuten durchgeführt werden. Es wurden verschiedene Methylierungsreagenzien eingesetzt, da für die anschließende Oxidationsreaktion ein möglichst oxidationsstabiles Gegenion benötigt wurde. Die quartäre Zwischenstufe konnte mit Iodid, Tetrafluorborat und Methylsulfat als Gegenion dargestellt werden. In der folgenden Oxidation sollte die Darstellung des Chinogrunderkörpers aus der *para*-Dimethoxyeinheit erfolgen. Trotz Anwendung verschiedener Reagenzien konnte das angestrebte Produkt (**41**) nicht erhalten werden.

Die Synthese der redoxlabilen Verknüpfungseinheit wurde insgesamt über fünf unterschiedliche Routen mit diversen Reagenzien untersucht. Das angestrebte Linkermolekül (**41**) konnte dabei bisher nicht erhalten werden.

Zusätzlich wurde die gefundene Cyclophansynthese ausführlich untersucht (Schema 4.3).^[120] Als Erstes erfolgte eine intensive Optimierung der Reaktionsbedingungen. Folgende Parameter wurden variiert: das Lösungsmittel, die Reaktionsdauer und -temperatur, die Konzentration der Reaktionslösung, die Hilfsbase sowie die Methode der Reaktionsführung. Es konnte gezeigt werden, dass die Synthese sehr einfach durchführbar ist und weder inerte noch wasserfreie Bedingungen benötigt. Unter den gefundenen optimalen Konditionen wurde die Anwendbarkeit verschiedener brommethylierter Derivate als Ausgangsverbindungen untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass die Reaktion lediglich mit dem etablierten 2,5-Di-(brommethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon (**50**) zu Cyclophanbildung führt. Das Vorhandensein der Methylsubstituenten am Kern trägt vermutlich maßgeblich zu Bildung der Cyclophane ebenso wie zu deren räumlicher Orientierung bei, da diese Synthesemethode ausschließlich eines der beiden möglichen Diastereomere liefert. Anschließend wurde der Einsatz verschiedener Aminderivate (**130**) als Edukte überprüft. Dabei konnte gezeigt werden, dass diese Cyclophansynthese eine große Bandbreite an funktionellen Gruppen bei der Aminkomponente toleriert (Schema 4.3). Durch die diversen Reste können die Cyclophane im Anschluss sowohl weiter funktionalisiert als auch in größere Systeme eingebettet werden. Von besonderem Interesse sind die reduktiven Eigenschaften dieser Cyclophangrundstruktur. An einem Testsubstrat konnte gezeigt werden, dass die

Überführung zu einem intra-molekularen Chinhydron möglich ist. Außerdem wurde mit CV-Messungen die mögliche Reduktion bestätigt. Daher ist eine potenzielle Verwendung der Cyclophane, zum Beispiel in *Charge-Transfer*-Komplexen, denkbar. Des Weiteren kann die generierte chirale Information für spätere Anwendungen von Interesse sein.



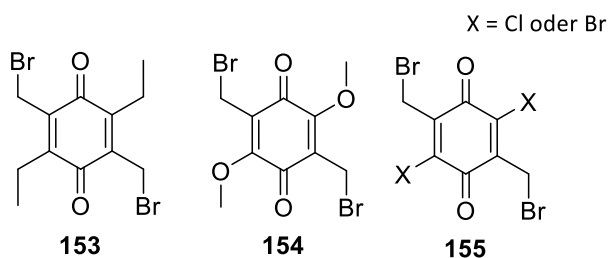
Schema 4.3: Cyclophansynthese mit tolerierten funktionellen Gruppen.

Es könnte eine neue und einfach durchzuführende Cyclophansynthese, ausgehend von 2,5-Di(bromomethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinon (**50**) und primären Aminen (**130**), etabliert werden. Die Methode liefert in einer robusten Eintopfreaktion den Zugang zu Diazacyclophanen und toleriert diverse funktionelle Gruppen.

5 Ausblick

Auf der Grundlage der in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse bieten sich weitere Möglichkeiten für die Darstellung von redoxlabilen Verknüpfungseinheiten sowie für die Anwendung und Ausweitung der gezeigten Cyclophansynthese.

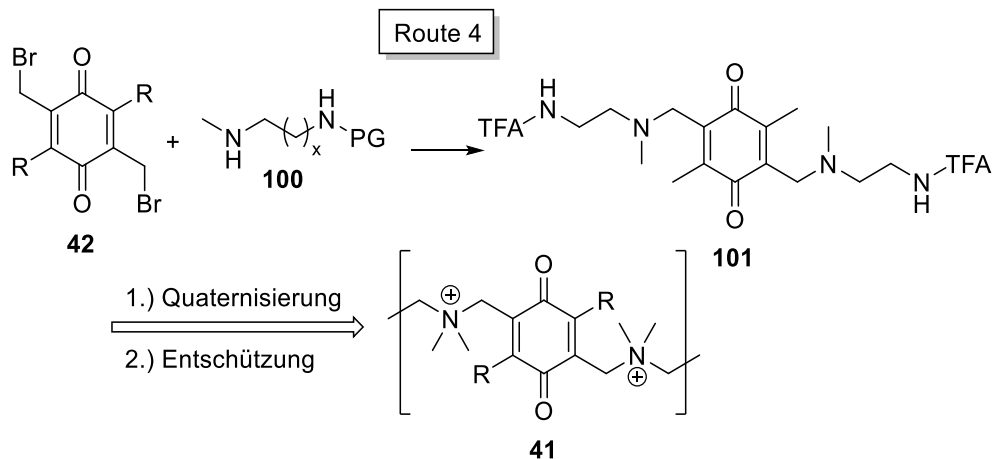
Zunächst wäre es denkbar, neben den beiden dargestellten bromsubstituierten 1,4-Benzoquinonbausteinen, noch weitere Derivate als Ausgangsverbindungen für die Bildung der Verknüpfungseinheit zu synthetisieren. Da sich sterisch anspruchsvolle Reste, wie Isopropyl- oder Benzyl-Gruppen, als nicht geeignet herausgestellt haben, wären kleinere Reste, wie Ethyl- (**153**), Methoxy- (**154**) oder Halogen-Reste (**155**) vorstellbar (Schema 5.1).



Schema 5.1: Denkbare Chinonbausteine für die Linkersynthese.

Mit einer größeren Vielfalt an Substituenten am Chinongerüst wäre eine noch genauere Anpassung des Redoxpotentials der Linkerstruktur an die Bedingungen in der Zelle möglich.

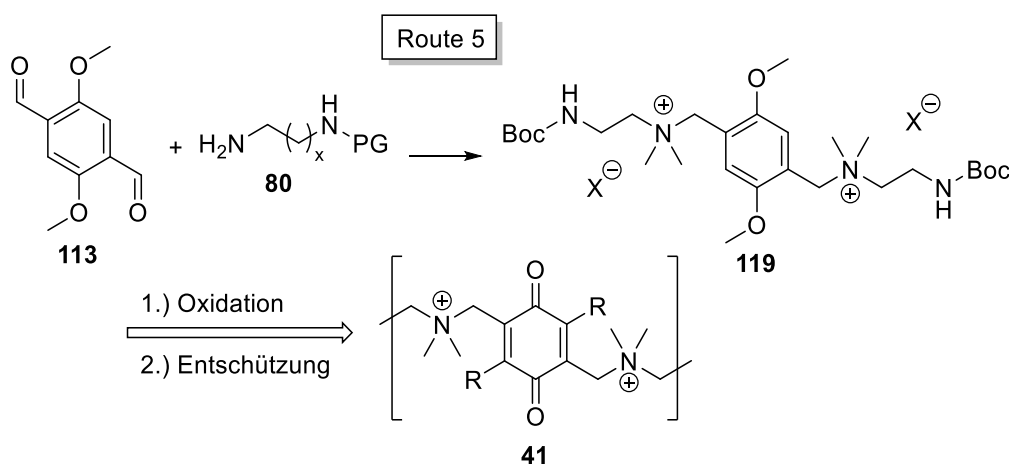
Auch wenn es mit den bisher untersuchten Syntheserouten noch nicht gelungen ist, die angestrebte redoxlabile Verknüpfungseinheit für Nanohydrogelpartikel darzustellen, wurden wichtige Fortschritte bei deren Synthese gemacht. Besonders mit Route 4 und 5 konnten vielversprechende Vorläufermoleküle für eine Linkerstruktur dargestellt werden. Über Route 4 konnte eine lineare Linkervorstufe (**101**) ausgehend vom kernmethylierten Chinonbaustein (**42**, R = Me) und einem sekundären einfach geschützten Diamin (**100**, x = 1, PG = TFA) dargestellt werden. Bis zum angestrebten Linkermolekül (**41**) muss die Vorstufe (**101**) noch quaternisiert und entschützt werden (Schema 5.2).



Schema 5.2: Übersicht der Route 4 zur angestrebten Verknüpfungseinheit.

Mögliche Ansätze, um die Quaternisierung wie auch die Abspaltung der Schutzgruppe zu ermöglichen, wären sowohl drastischere Reaktionsbedingungen als auch die Verwendung von alternativen Edukten. Bei der Methylierung könnten noch weitere Reagenzien, wie Trimethyloxoniumtetrafluorborat (Meerwein-Salz)^[89,90] oder Methyltriflat,^[91,92] eingesetzt werden. Die Variation der Länge der Alkylkette in der Aminkomponente (x in **100**) könnte dazu beitragen, dass die Aminogruppe weniger abgeschirmt ist und so erfolgreich quaternisiert werden kann. Für die Abspaltung der Trifluoracetyl-Schutzgruppe stehen noch diverse weitere Methoden zur Verfügung.^[80] Auch die Verwendung einer alternativen Schutzgruppe würde neue Chancen für diese Syntheseroute bieten.^[131]

Über die Syntheseroute 5 konnte ebenfalls eine erfolgsversprechende Vorstufe (**119**) für eine redoxlabile Verknüpfungseinheit dargestellt werden (Schema 5.3). Die Synthese erfolgte über eine reduktive Aminierung ausgehend von einem Dialdehyd (**113**) und einem einfach geschützten Diamin (**80**, $x = 1$, PG = Boc). Die Vorstufe (**119**) konnte in sehr guter Ausbeute dargestellt und die Seitenketten quaternisiert werden. Bis zum finalen Linkermolekül (**41**) stehen noch die Oxidation zum Chinonkern sowie die Abspaltung der Schutzgruppen aus.



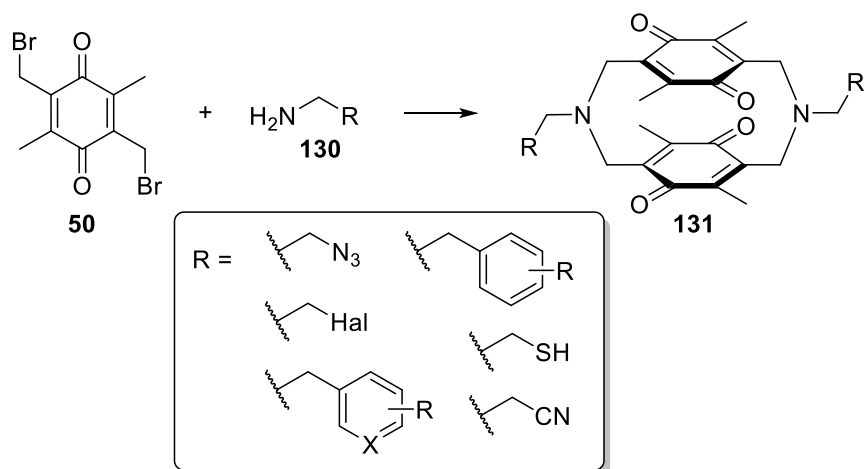
Schema 5.3: Übersicht der Route 5 zur angestrebten Verknüpfungseinheit.

Bisher hatte sich vor allem die Oxidationsreaktion als herausfordernd dargestellt. Hier könnten noch diverse weitere Oxidationsmittel eingesetzt werden, wie zum Beispiel: Hypervalente Iodverbindungen,^[132] Cer(IV)-Ammoniumsulfat,^[116] Silber(I)-oxid^[133] oder Mangandioxid.^[134] Auch eine elektrochemische Oxidation zum Benzochinon wäre denkbar.^[135] Die Abspaltung der Boc-Gruppen konnte bei einem Cyclophan-basierten Derivat bereits erfolgreich umgesetzt werden. Auch bei dieser Struktur (**119**) sollte die Entschützung unter den geeigneten Reaktionsbedingungen^[80,136] durchführbar sein.

Mit diesen vielfältigen Möglichkeiten ist eine erfolgreiche Synthese der redoxlabilen Verknüpfungseinheit (**41**) weiterhin realisierbar.

Auch im Bereich der aufgezeigten Cyclophansynthese gibt es noch ein großes Potenzial für Weiterentwicklungen. Es konnte bereits belegt werden, dass die Methode eine Vielzahl an funktionellen Gruppen in der Aminkomponente (**130**) toleriert.^[120] Hier könnten noch

zusätzliche Funktionalitäten untersucht werden, um dadurch weitere Derivatisierungen der Cyclophane (**131**) zu ermöglichen. Vorstellbar wären beispielsweise Azide, Halogene, Thiole, Cyanide sowie verschiedene aromatische oder heteroaromatische Reste (Schema 5.4).



Schema 5.4: Cyclophansynthese mit möglichen funktionellen Resten.

Des Weiteren ist die Anwendung der Chinon-basierten Cyclophane (**131**) im Elektronen-Transfer von besonderem Interesse und bietet viele Optionen für weitere Untersuchungen. Chinone kommen in diesem Bereich bereits vielseitig zum Einsatz.^[43–45] Die rigide Struktur der Chinone im Cyclophangerüst sowie die chirale Umgebung könnten diverse Möglichkeiten für zukünftige Einsätze liefern.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Methoden

Alle **Reagenzien** und **Lösungsmittel** wurden in analysenreiner oder ausreichend hoher Qualität verwendet und aus kommerziellen Quellen bezogen. Falls nötig, wurden Lösungsmittel mit Hilfe von Standardmethoden getrocknet und aufgereinigt.^[137] Des Weiteren wurden trockene Lösungsmittel aus einem MB SPS 800 Lösungsmittelsystem (M. Braun Inertgas-Systeme, Garching, Deutschland) bezogen. Reinstwasser wurde aus einem Simplicity Wasseraufbereitungssystem (MILLIPORE S. A. S., Molsheim, Deutschland) erhalten.

Dünnschichtchromatographie wurde mit DC Kieselgel 60 F₂₅₄ Platten auf Aluminium (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) durchgeführt. Die Verbindungen wurden mit UV-Licht (254 nm oder 366 nm) oder Anfärbereagenzien detektiert. Als Anfärbereagenzien kamen 2,4-Dinitrophenylhydrazin (1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 25 mL Ethanol, 5 mL konz. Schwefelsäure und 8 mL Wasser) und Ninhydrin (0.3 g Ninhydrin in 100 mL Butanol und 3 mL Essigsäure) zum Einsatz.^[102] Die Anfärbung erfolgte durch kurzes Eintauchen in die Lösung und gegebenenfalls anschließendes Erhitzen mit dem Heißluftfön.

Präparative Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm, Macherey-Nagel GmbH & Co, Düren, Deutschland) durchgeführt. Die Trennungen wurden entweder manuell in Glassäulen mit einem maximalen Druck von 0.6 bar oder mit einem präparativen Chromatographiesystem (BÜCHI-Labortechnik GmbH, Essen, Deutschland) mit einem maximalen Druck von 10.0 bar durchgeführt. Das Chromatographiesystem besteht aus der Steuerungseinheit (BÜCHI Control Unit C-620), einem UV-Detektor (BÜCHI UV Photometer C-635), einem Fraktionssammler (BÜCHI Fraction Collector C-660) und zwei Lösungsmittelpumpen (BÜCHI Pump Modules C-605). Hier wurden Cyclohexan und Ethylacetat als Lösungsmittel mit variablem Gradienten verwendet. Bei der manuellen Trennung wurden außerdem Toluol, Methanol und Dichlormethan eingesetzt.

Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsgerät von Stuart™ SMP 3 (Stuart Scientific, Staffordshire, Großbritannien) gemessen und sind nicht korrigiert. Die Aufheizrate betrug jeweils 1 °C/min.

Spezifische Drehwerte (α) wurden mit einem P-2000 Digital Polarimeter (JASCO Deutschland GmbH, Pfungstadt, Deutschland) gemessen. Die Messungen wurden unter Verwendung der Natrium D-Linie (589 nm) in einer 100 mm-Küvette durchgeführt.

Elementaranalysen wurden mit einem Vario MICRO cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Hanau, Deutschland) durchgeführt.

Einkristall-Röntgenstrukturanalysen wurden an einem STOE IPDS-2T Diffraktometer (STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Deutschland) unter Verwendung eines Mo-K α -Graphitmonochromators ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) angefertigt. Die Auswertung erfolgte mit den Programmen SIR-

2004 (Direkte Methoden) oder SHELXT-2014, die Verfeinerung mit dem Programm SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren).^[138] Alle zusätzlichen Röntgenstrukturdaten wurden bei The Cambridge Crystallographic Data Center [www.ccdc.cam.ac.uk/data_räq.uest/cif] hinterlegt. Die Ablagenummern wurden bei den jeweiligen Charakterisierungen der Substanzen angegeben.

Massenspektrometrie wurde mittels Elektrosprayionisation oder Felddesorption gemessen. Elektrosprayionisation-Massenspektren (MS ESI+) und hochaufgelöste Massenspektren (HRMS ESI+) wurden an einem QToF Ultima 3 (Waters, Milford, MA, USA) aufgenommen. Felddesorptions-Massenspektren (MS FD) wurden an einem Finnigan MAT 95 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) angefertigt. Angegeben wurde der relative prozentuale Anteil eines Masse-Ladungs-Verhältnisses (m/z). Der Molpeak ist mit $[M]^{+}$, $[M+H]^{+}$ bzw. $[M+Na]^{+}$ gekennzeichnet. Bei hochaufgelösten Massenspektren wurde der berechnete und gefundene Wert angegeben.

NMR-Spektroskopie wurde an den Geräten Avance II 400 oder Avance III 600 (Bruker, Karlsruhe, Deutschland) bei 25 °C durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen (δ) der ^1H - und ^{13}C -Spektren wurden in *parts per million* (ppm) relativ zu dem Restgehalt an nicht deuteriertem Lösungsmittel (CHCl_3 oder DMSO-d_5) angegeben. Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale erfolgte teilweise mit Hilfe von H,H-COSY, H,C-HSQC und H,C-HMBC-Spektren. Für die Multiplizitäten der NMR-Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), p (Pentett), sept (Septett) und m (Multiplet). Alle Kopplungskonstanten (J) wurden in Hertz (Hz) angegeben.

Cyclische Voltametrie (CV) wurde unter Argon mit einem Metrohm 663 VA Stand und einem μ -Autolab Type III Potentiostaten (Metrohm AG, Herisau, Schweiz) durchgeführt. Als Arbeitselektrode wurde Glaskohlenstoff (CG, $d = 2$ mm), als Gegenelektrode ein Glaskohlenstoff-Stab und als Referenzelektrode eine Ag/AgNO_3 -Elektrode (Silberdraht in 0.1 M Bu_4NBF_4 in CH_3CN ; 0.01 M AgNO_3 , $E_0 = 87$ mV gegen Fc/FcH^{+})^[139] verwendet. Als Lösungsmittel wurde Acetonitril und als Leitsalz LiClO_4 (0.1 M) eingesetzt. Die Substratkonzentration betrug 1.0 oder 10.0 mM und die Scanrate 100 mV/s.

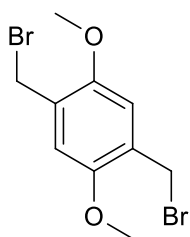
Gaschromatographische Analysen wurden an einem Shimadzu GC-2025 Gaschromatograph (Shimadzu, Koyoto, Japan) durchgeführt. Es wurde eine Zebron™ ZB-5MSi Kapillarsäule (Phenomenex, Torrance, CA, USA; Länge: 30 m, Innendurchmesser: 0.25 mm, Schichtdicke der stationären Phase: 0.25 μm ; Trägergas: Wasserstoff/Luft) verwendet. Charakterisierungen mittels GC-MS wurden an einem Shimadzu GC-2010 Gaschromatograph (Shimadzu, Koyoto, Japan) gekoppelt mit einem Shimadzu GCMS-QP2010 Massenspektrometer (Shimadzu, Koyoto, Japan) durchgeführt. Es wurde eine Zebron™ ZB-5MSi Kapillarsäule (Phenomenex, Torrance, CA, USA; Länge: 30 m, Innendurchmesser: 0.25 mm, Schichtdicke der stationären Phase: 0.25 μm ; Trägergas: Helium) verwendet.

Die vorliegende Arbeit wurde mit dem **Textverarbeitungsprogramm** Word 2016 (Microsoft, Redmond, WA, USA) angefertigt. **Graphische Auswertungen** wurden mit Excel 2016

(Microsoft, Redmond, WA, USA) durchgeführt. Die **Formelschemata** wurden mit ChemDraw Ultra 12.0 und 14.0 (PerkinElmer, Waltham, MA, USA) erstellt. **Literaturverwaltung** und Archivierung erfolgte mit dem Programm Citavi 5 (Swiss Academic Software GmbH, Wädenswil, Schweiz). Für die Darstellung der **Molekülstrukturen** wurde die Software Mercury CSD 3.9 (The Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, Großbritannien) verwendet.

6.2 Synthese und Charakterisierung

6.2.1 2,5-Di(brommethyl)-1,4-dimethoxybenzol (**17**)



Die Einführung der Brommethylgruppen erfolgt in Anlehnung an literaturbekannte Protokolle.^[64,65] In einem 250 mL-Rundkolben werden 10.30 g (74.55 mmol, 1.00 äq.) 1,4-Dimethoxybenzol (**44**) und 4.93 g (164 mmol, 2.20 äq.) Paraformaldehyd vorgelegt und in 50 mL Essigsäure suspendiert. Es werden 28.7 mL (164 mmol, 2.20 äq.) Bromwasserstoffsäure (33% in Essigsäure) zugetropft. Die orange Suspension wird 1.5 h bei 50 °C gerührt.

Nach wenigen Minuten fällt ein farbloser Niederschlag aus. Es werden 100 mL Wasser zugegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser (50 mL) gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Man erhält das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff (92%, 24.15 g, 68.42 mmol). Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 9:1) = 0.70.

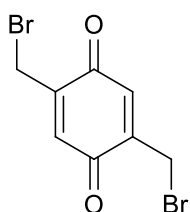
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.87 (s, 6H), 4.54 (s, 4H), 6.87 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 28.8, 56.4, 114.0, 127.5, 151.4.

MS (FD): m/z (%) = 321.9/323.8/325.9 (50/100/50) $[\text{M}]^{+*}$.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[64,65]

6.2.2 2,5-Di(brommethyl)-1,4-benzochinon (**45**)



Die Oxidation zum Benzochinon wird in Anlehnung an literaturbekannte Protokolle durchgeführt.^[66,140] In einem 250 mL-Rundkolben werden 2.50 g (7.72 mmol, 1.00 äq.) 2,5-Di(brommethyl)-1,4-dimethoxybenzol (**17**) in 80 mL Essigsäure suspendiert. 35 mL Salpetersäure (65%) werden zügig zugetropft. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird auf 400 mL

Wasser gegossen und der Niederschlag abgesaugt. Nach der Umkristallisation aus Cyclohexan:Ethylacetat (2:1) erhält man das gewünschte Produkt als gelben, kristallinen Feststoff (30%, 0.69 g, 2.35 mmol).

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 5:1) = 0.35.

Smp. = 122.5–125.3 °C (Cyclohexan:Ethylacetat); (Lit.: 123–126 °C).^[66]

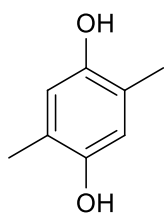
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.25 (d, J = 1.1 Hz, 4H), 6.93 (t, J = 1.1 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 24.3, 134.5, 144.8, 185.2.

MS (FD): m/z (%) = 291.7/293.8/295.8 (50/100/50) $[\text{M}]^{+*}$.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[66]

6.2.3 2,5-Dimethyl-1,4-hydrochinon (47)



Die Reduktion des kommerziell erhältlichen 2,5-Dimethyl-1,4-benzochinons (**46**) wird in Anlehnung an literaturbekannte Protokolle durchgeführt.^[67,68] In einem Scheidetrichter wird eine Lösung aus 12.60 g (72.4 mmol, 7.5 äq.) Natriumdithionit in Wasser (80 mL) vorgelegt. Eine Lösung aus 1.31 g (9.65 mmol, 1.0 äq.) 2,5-Dimethyl-1,4-benzochinon (**46**) in Diethylether (80 mL) wird zugegeben. Die Mischung wird so lange kräftig geschüttelt, bis die organische Phase nahezu farblos ist. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 x 30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält das Produkt als nahezu farblose Kristalle (93%, 1.25 g, 9.01 mmol). Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung verwendet.

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 2:1) = 0.18.

Smp. = 212.5–214.1 °C (Diethylether); (Lit.: 213–215 °C).^[141]

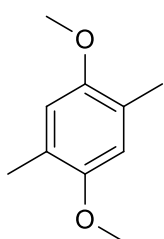
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.99 (s, 6H), 6.45 (s, 2H), 8.32 (s, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ = 15.8, 116.9, 121.1, 147.5.

MS (FD): m/z (%) = 138.3 (100) [M]⁺.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[67,68,141]

6.2.4 1,4-Dimethoxy-2,5-dimethylbenzol (48)



Die Methylierung des Hydrochinons (**47**) wird gemäß literaturbekannter Protokolle durchgeführt.^[68,69] Zu einer Lösung aus 2.04 g (14.55 mmol, 1.0 äq.) 2,5-Dimethyl-1,4-hydrochinon (**47**) in Aceton (165 mL) werden 18.36 g (132.82 mmol, 9.0 äq.) K₂CO₃ und 8.4 mL (88.55 mmol, 6.00 äq.) Dimethylsulfat zugegeben. Die Suspension wird 4 h zum Rückfluss erhitzt und dann auf RT abgekühlt. Es werden 90 mL Ammoniak-Lösung (25% aq.) zugegeben. Die Lösung wird mit Wasser (100 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach dem Filtrieren über Kieselgel (Cyclohexan:Ethylacetat 9:1) erhält man das Produkt als farblose Kristalle (91%, 2.22 g, 13.37 mmol).

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 9:1) = 0.83.

Smp. = 106.4–108.1 °C (Ethylacetat); (Lit.: 107–108 °C).^[142]

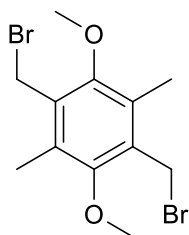
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.21 (s, 6H), 3.79 (s, 6H), 6.66 (s, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 16.2, 56.2, 113.8, 124.4, 151.5.

MS (FD): m/z (%) = 166.3 (100) [M]⁺.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[68,69,142]

6.2.5 1,4-Di(brommethyl)-2,5-dimethoxy-3,6-dimethylbenzol (49)



In einem 50 mL-Rundkolben werden 2.64 g (15.88 mmol, 1.0 äq.) 1,4-Dimethoxy-2,5-dimethylbenzol (**48**) und 1.43 g (47.64 mmol, 3.0 äq.) Paraformaldehyd in 15 mL Essigsäure suspendiert. Es werden 8.4 mL (47.64 mmol, 3.0 äq.) Bromwasserstoff (33% in Essigsäure) zugetropft. Die Suspension wird 3 d bei 50 °C gerührt und dann auf RT abgekühlt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser (100 mL) versetzt, der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser (50 mL) gewaschen. Präparative Säulenchromatographie (Cyclohexan:Ethylacetat 99:1) lieferte das gewünschte Produkt als farblose Kristalle (67%, 3.73 g, 10.60 mmol).

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 9:1) = 0.63.

Smp. = 171.0–172.8 °C (Ethylacetat).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.35 (s, 6H), 3.86 (s, 6H), 4.64 (s, 4H).

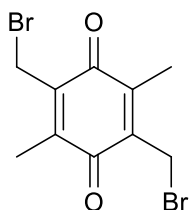
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 11.8, 26.4, 61.4, 129.7, 131.6, 153.7.

MS (FD): m/z (%) = 350.1/352.1/354.1 (52/100/50) [M]⁺.

Elementaranalyse für C₁₂H₁₆Br₂O₂: berechnet: C: 40.94%, H: 4.58%;

gefunden: C: 41.08%, H: 4.58%.

6.2.6 2,5-Di(brommethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon (50)



In einem 250 mL-Rundkolben werden 2.37 g (6.73 mmol, 1.0 äq.) 1,4-Di(brommethyl)-2,5-dimethoxy-3,6-dimethylbenzol (**49**) mit Essigsäure (80 mL) versetzt. 20.7 mL Salpetersäure (≥ 65%) werden zugegeben und die Reaktionsmischung wird 3 d bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Eis gekühlt, mit Reinstwasser (450 mL) versetzt und mit Ethylacetat (5 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird in Essigsäure (50 mL) gelöst und mit 1.0 mL (6.73 mmol, 1.0 äq.) Bromwasserstoff (33% in Essigsäure) versetzt. Die Lösung wird 3 h bei RT gerührt und anschließend mit Eis gekühlt. Es wird Reinstwasser (300 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (4 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie (Cyclohexan:Ethylacetat 9:1) des Rohprodukts liefert das gewünschte Produkt als gelbe Kristalle (93%, 2.02 g, 6.27 mmol).

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 5:1) = 0.39.

Smp. = 102.3–104.3 °C (Ethylacetat).

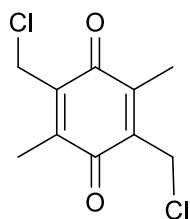
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.14 (s, 6H), 4.32 (s, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 12.4, 22.0, 140.0, 143.3, 184.4.

MS (FD): m/z (%) = 320.0/322.0/324.0 (47/100/47) $[\text{M}]^{+\bullet}$.

Elementaranalyse für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$: berechnet: C: 37.30%, H: 3.13%;
 gefunden: C: 37.27%, H: 3.15%.

6.2.7 2,5-Di(chlormethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon (52)



In einem 100 mL-Rundkolben werden 430 mg (1.34 mmol, 1.0 äq.) 1,4-Di-(brommethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon (**50**) in 20 mL Acetonitril gelöst. Es werden 920 mg (5.01 mmol, 3.7 äq.) Tetraethylammoniumchlorid-Monohydrat zugegeben. Die Lösung wird 7.5 h bei 60 °C gerührt und dann auf RT abgekühlt. Es werden 20 mL Wasser zugegeben und die Lösung wird mit Ethylacetat (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

werden mit Wasser (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält das Produkt als gelbe Kristalle (99%, 308 mg, 1.32 mmol).

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 5:1) = 0.41.

Smp. = 110.4–112.8 °C (Ethylacetat).

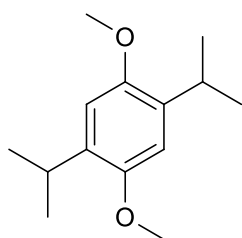
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.19 (s, 6H), 4.46 (s, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 12.4, 35.5, 139.4, 144.1, 184.8.

MS (FD): m/z (%) = 232.4/234.3/236.3 (100/57/5) $[\text{M}]^{+\bullet}$.

Elementaranalyse für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$: berechnet: C: 51.53%, H: 4.32%;
 gefunden: C: 51.74%, H: 4.11%.

6.2.8 2,5-Diisopropyl-1,4-dimethoxybenzol (56)



Die Einführung der Isopropylgruppen erfolgt nach einem modifizierten Protokoll von Olah *et al.*^[73] Es werden 628 mg (4.55 mmol, 1.00 äq.) 1,4-Dimethoxybenzol (**44**) und 1.82 g (13.64 mmol, 3.00 äq.) Aluminiumchlorid unter Argon-Atmosphäre in 30 mL Nitromethan gelöst. Zu der tiefgrünen Lösung wird unter Wasserkühlung eine Lösung aus 1.07 g (13.64 mmol, 3.00 äq.) 2-Chlorpropan in 6.0 mL Nitromethan getropft.

Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 50 mL Wasser versetzt und mit Dichlormethan (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (instrumentell, Cyclohexan) aufgereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt als hellgelbe Kristalle (34%, 347 mg, 1.56 mmol).

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 9:1) = 0.90.

Smp. = 46.9 – 48.1 °C (Cyclohexan); (Lit.: 45–46 °C).^[74]

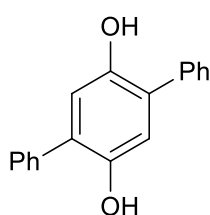
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H), 3.28 (sept, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 6.73 (s, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 23.0, 26.9, 56.6, 109.9, 135.0, 151.1.

MS (FD): *m/z* (%) = 222.3 (100) [M]⁺.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[74]

6.2.9 2,5-Diphenyl-1,4-hydrochinon (60)



Eine Lösung aus 2.95 g (14.55 mmol, 7.5 äq.) Natriumdithionit in Wasser (20 mL) wird in eine 100 mL-Rundkolben vorgelegt. Eine Lösung aus 505 mg (1.94 mmol, 1.0 äq.) 2,5-Diphenyl-1,4-benzochinon (**59**) in THF (40 mL) wird binnen 1 h zugetropft. Es werden weitere 5 mL THF zugegeben und 15 min bei RT nachgerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (instrumentell, Cyclohexan:Ethylacetat 9:1 für 5 min, 9:1–87:13 in 40 min, 87:13 für 5 min, 87:13–3:1 in 20 min, dann 3:1) erhält man das Produkt als nahezu farblosen Feststoff (90%, 459 mg, 1.75 mmol).

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 5:1) = 0.25.

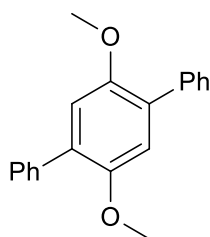
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6.85 (s, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 4H), 7.52-7.60 (m, 4H), 8.94 (s, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ = 117.4, 126.5, 127.4, 128.0, 128.9, 138.4, 147.0.

MS (FD): *m/z* (%) = 262.3 (100) [M]⁺.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[143]

6.2.10 1,4-Dimethoxy-2,5-diphenylbenzol (61)



Zu einer Lösung aus 348 mg (1.33 mmol, 1.0 äq.) 2,5-Diphenyl-1,4-hydrochinon (**60**) in Aceton (20 mL) werden 1.65 g (11.95 mmol, 9.0 äq.) K₂CO₃ und 756 µL (8.00 mmol, 6.00 äq.) Dimethylsulfat zugegeben. Die Suspension wird 4 h zum Rückfluss erhitzt und dann auf RT abgekühlt. Es werden 8 mL Ammoniak-Lösung (25% aq.) zugegeben. Die Lösung wird mit Wasser (50 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach

dem Filtrieren über Kieselgel (Cyclohexan:Etylacetat 9:1) erhält man das Produkt als hellgelben Feststoff (99%, 385 mg, 1.33 mmol).

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 9:1) = 0.71.

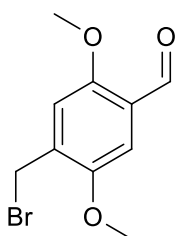
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.79 (s, 6H), 6.66 (s, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 4H), 7.57-7.62 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 56.6, 114.9, 127.3, 128.3, 129.6, 130.5, 138.5, 150.8.

MS (FD): m/z (%) = 290.5 (100) $[\text{M}]^{+*}$.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[144]

6.2.11 4-Brommethyl-2,5-dimethoxybenzaldehyd (64)



In einem 100 mL-Rundkolben werden 111 mg (0.34 mmol, 1.00 äq.) 2,5-Di(brommethyl)-1,4-dimethoxybenzen (**17**) in 40 mL Acetonitril gelöst. Bei RT wird eine Lösung aus 745 mg (1.36 mmol, 4.00 äq.) CAN in 6 mL Wasser binnen 10 min zugetropft. Die Lösung färbt sich sofort gelb. Es wird insgesamt 1 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit 50 mL Wasser versetzt und mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach der Säulenchromatographie (Cyclohexan:Ethylacetat 1:0–98:2) erhält man das Produkt als gelben Feststoff (16%, 14 mg, 0.05 mmol). Außerdem werden 6 mg (6%, 0.02 mmol) des 2,5-Di(brommethyl)-1,4-benzochinons (**45**) erhalten.

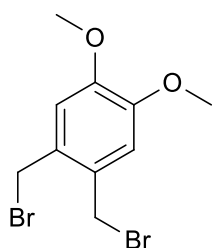
R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 5:1) = 0.39.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 10.42 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 27.8, 56.3, 56.4, 109.4, 114.7, 125.2, 134.3, 151.5, 156.4, 189.2.

MS (FD): m/z (%) = 257.9/259.9 (100/100) $[\text{M}]^{+*}$.

6.2.12 1,2-Di(brommethyl)-4,5-dimethoxybenzol (71)



Die Synthese erfolgt nach einer literaturbekannten Vorschrift.^[78] Es werden 2.94 g (21.27 mmol, 1.0 äq.) 1,2-Dimethoxybenzol (**70**) und 1.28 g (42.53 mmol, 2.0 äq.) Paraformaldehyd in 13 mL Essigsäure suspendiert. Unter Eiskühlung werden 9.3 mL (53.16 mmol, 2.5 äq.) Bromwasserstoff (33% in Essigsäure) binnen 1 h zugetropft. Die Suspension wird 20 h bei RT gerührt und dann 1 h auf 65 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die

Lösung auf Eis gegossen, der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser (200 mL) gewaschen. Man erhält das gewünschte Produkt als farblosen Feststoff (69%, 4.78 g, 14.76 mmol).

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 3:1) = 0.68.

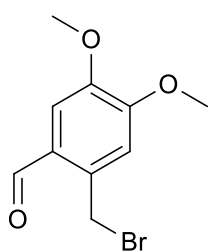
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.89 (s, 6H), 4.63 (s, 4H), 6.84 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 30.8, 56.2, 113.7, 129.1, 149.5.

MS (FD): m/z (%) = 322.2/324.2/326.2 (49/100/47) $[\text{M}]^{+}$.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[78]

6.2.13 2-Brommethyl-4,5-dimethoxybenzaldehyd (74)

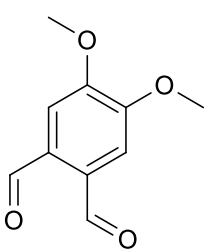


Es werden 162 mg (0.50 mmol, 1.0 äq.) 1,2-Di(brommethyl)-4,5-dimethoxybenzol (**71**) in 20 mL Acetonitril gelöst. Eine Lösung aus 1.21 g (2.20 mmol, 4.4 äq.) CAN in 5 mL Wasser wird zugegeben. Es wird 30 min bei RT gerührt. Die Lösung wird mit 50 mL Wasser versetzt und mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (instrumentell, Cyclohexan:Ethylacetat 95:5 für 5 min, in 10 min auf 90:10, dann 20 min 90:10, 90:10–85:15 in 10 min, dann 85:15) erhält man das Produkt als dunkelgrünen bis schwarzen Feststoff (25%, 32 mg, 0.12 mmol).

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 3:1) = 0.40.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 29.1, 56.3, 56.4, 113.3, 113.6, 126.5, 134.2, 149.5, 153.6, 189.6.



Außerdem werden bei der Reaktion 14 mg (6%, 0.02 mmol) des 4,5-Dimethoxy-*ortho*-phthalaldehyds (**76**) erhalten.

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 3:1) = 0.24.

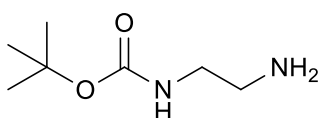
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.03 (s, 6H), 7.47 (s, 2H), 10.58 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 56.6, 111.8, 131.2, 153.3, 190.3.

HRMS (ESI+) für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: berechnet: 195.0646; gefunden: 195.0652.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[145]

6.2.14 2-(1,1-Dimethylethoxy-carbonylamino)-ethylamin (85)



Die Einführung der Boc-Gruppe wird gemäß literaturbekannter Protokolle durchgeführt.^[81] In einem 250 mL-Rundkolben wird eine Lösung aus 7.5 mL (112.08 mmol, 6.0 äq.) Ethylendiamin (**84**) in 80 mL Dichlormethan vorgelegt und mit Eis gekühlt. Eine Lösung aus 4.0 mL (18.68 mmol,

1.0 äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat in 40 mL Dichlormethan wird über 2 h unter starkem Rühren zugetropft. Über Nacht wird die Lösung bei RT gerührt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck konzentriert und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (100 mL) versetzt. Es wird mit Dichlormethan (4 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man das gewünschte Produkt als farbloses Öl (95%, 2.84 g, 17.73 mmol).

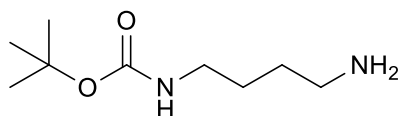
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.10 (bs, 2H), 1.41 (s, 9H), 2.76 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.99 (bs, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 28.5, 42.0, 43.5, 79.2, 156.3.

HRMS (ESI+) für C₇H₁₇N₂O₂ [M+H⁺]: berechnet: 161.1290; gefunden: 161.1285.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[81]

6.2.15 4-(1,1-Dimethylethyloxycarbonylamino)-butylamin (90)



Die Einführung der Boc-Gruppe wird gemäß literaturbekannter Protokolle durchgeführt.^[84,85] In einem 500 mL-Rundkolben wird eine Lösung aus 5.52 g (62.56 mmol, 6.0 äq.) Butylendiamin (**89**) in 170 mL Dichlormethan vorgelegt und mit Eis gekühlt. Eine Lösung aus 2.4 mL (10.43 mmol, 1.0 äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat in 60 mL Dichlormethan wird über 3 h unter starkem Rühren zugetropft. Über Nacht wird die Lösung bei RT gerührt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck konzentriert und mit Wasser (100 mL) versetzt. Es wird mit Dichlormethan (4 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck und anschließender Kurzwegdestillation (70 °C, 6 x 10⁻³ mbar) erhält man das gewünschte Produkt als farbloses Öl (60%, 1.18 g, 6.24 mmol).

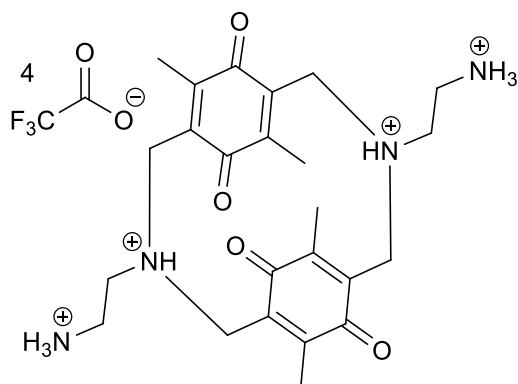
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.23 (bs, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.42-1.55 (m, 4H), 2.68 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.09 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.73 (bs, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 27.6, 28.5, 31.0, 40.5, 41.9, 79.1, 156.1.

HRMS (ESI+) für C₉H₂₁N₂O₂ [M+H⁺]: berechnet: 189.1603; gefunden: 189.1600.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[84,85]

6.2.16 3,10-Di-(2-ammoniummethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen-Trifluoracetat (93)



Es werden 50 mg (0.08 mmol, 1.00 äq.) des Cyclophans (**88**) in 1 mL Dichlormethan gelöst und mit Eis gekühlt. Es wird 1 mL Trifluoressigsäure zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach insgesamt 24 h Reaktionszeit wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan (1 mL) im Ultraschall suspendiert und erneut vollständig getrocknet. Man erhält das Produkt als

braunen Feststoff (96%, 67 mg, 0.07 mmol).

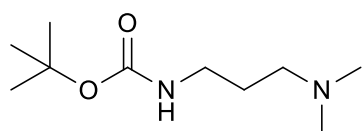
R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 1:1) = 0.00.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.73 (s, 12H), 2.79-2.84 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H), 3.79 (d, *J* = 13.7 Hz, 4H), 7.80 (bs, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.9, 36.3, 49.8, 53.4, 111.4 (q, *J* = 297 Hz), 139.3, 144.0, 157.9 (q, *J* = 35 Hz), 184.2.

MS (ESI): *m/z* (%) = 441.3 (100) [M-4CF₃CO₂⁻-3H⁺].

6.2.17 3-(1,1-Dimethylethoxy-carbonylamino)-1-(dimethylamino)-propan (98)



Die Einführung der Boc-Gruppe wird gemäß literaturbekannter Protokolle durchgeführt.^[95] In einem 50 mL-Rundkolben werden 1.0 mL (8.00 mmol, 1.00 äq.) 3-Dimethylamino-1-propylamin (**97**) in 5 mL Dichlormethan gelöst. Unter

Eiskühlung wird eine Lösung aus 1.7 mL (8.00 mmol, 1.00 äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat in 15 mL Dichlormethan langsam zugetropft. Die Lösung wird über Nacht auf RT kommen lassen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 10 mL Wasser versetzt. Es wird mit Dichlormethan (4 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Kurzwegdestillation (50 °C, 4 x 10⁻³ mbar) aufgereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt als farbloses, viskoses Öl (76%, 1.23 g, 6.10 mmol).

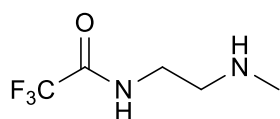
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.44 (s, 9H), 1.63 (tt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.17 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 5.11 (bs, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 27.7, 28.6, 39.8, 45.7, 58.0, 79.1, 156.2.

MS (FD): m/z (%) = 202.2 (100) [M]⁺.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[95]

6.2.18 *N'*-Methyl-*N*-trifluoracetyl-1,2-ethandiamin (**109**)



Die Einführung der Trifluoracetyl-Gruppe erfolgt nach literaturbekanntem Protokoll.^[104] In einem 50 mL-Rundkolben werden 116 mg (1.57 mmol, 1.00 äq.) *N*-Methyl-1,2-ethandiamin (**108**) in 11 mL THF gelöst. Unter Eiskühlung werden 186 μ L (1.57 mmol, 1.00 äq.) Ethyltrifluoroacetat langsam zugetropft. Die Lösung wird 2 h bei Eiskühlung gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und man erhält das gewünschte Produkt als farbloses, viskoses Öl (98%, 262 mg, 1.54 mmol).

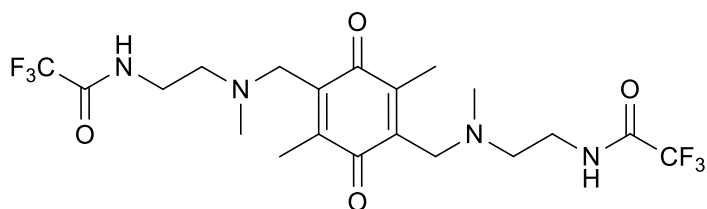
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2.26 (s, 3H), 2.58 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.5 Hz, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 35.7, 39.0, 49.7, 116.0 (q, J = 288 Hz), 156.3 (q, J = 36 Hz).

MS (ESI): m/z (%) = 171.2 (100) [M+H⁺].

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[103]

6.2.19 3,6-Dimethyl-2,5-bis(2-(trifluoroacetamido)ethyl(methylamino)-methyl)-1,4-benzochinon (**110**)



In einem 50 mL-Rundkolben werden 258 mg (0.80 mmol, 1.0 äq.) 2,5-Di-(brommethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon (**50**) und 1.11 g (8.02 mmol, 10.0 äq.) K₂CO₃ mit

16 mL Dichlormethan versetzt. Eine Lösung aus 273 mg (1.61 mmol, 2.0 äq.) *N'*-Methyl-*N*-trifluoracetyl-1,2-ethandiamin (**109**) in 16 mL Dichlormethan wird zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 7 d bei RT gerührt. Das K₂CO₃ wird abfiltriert und mit Dichlormethan (10 mL) gewaschen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (instrumentell, Cyclohexan: Ethylacetat 6:4–1:1 in 60 min) erhält man das gewünschte Produkt als orangenen Feststoff (32%, 128 mg, 0.26 mmol).

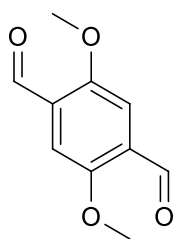
R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 1:2) = 0.44.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.10 (s, 6H), 2.20 (s, 6H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.40 (s, 4H), 3.50 (q, J = 5.3 Hz, 4H), 7.50 (bs, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 12.4, 37.1, 42.4, 51.3, 56.0, 116.1 (q, J = 288 Hz), 120.4, 139.9, 143.7, 157.3 (q, J = 37 Hz), 187.7.

HRMS (ESI⁺) für C₂₀H₂₇F₆N₄O₄ [M+H⁺]: berechnet: 501.1937; gefunden: 501.1929.

6.2.20 2,5-Dimethoxyterephthalaldehyd (**113**)



Die Synthese erfolgt in Anlehnung an literaturbekannte Protokolle.^[107,108] In einem 100 mL-Dreihalskolben werden 589 mg (4.26 mmol, 1.0 äq.) 1,4-Dimethoxybenzol (**44**) vorgelegt und unter Argon in 15 mL trockenem Diethylether gelöst. Unter Eiskühlung werden 3.2 mL (21.31 mmol, 5.0 äq.) *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin und 8.7 mL (21.74 mmol, 5.1 äq.) *n*-Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) zugetropft. Die Suspension wird 16 h unter Argon bei 35 °C gerührt. Anschließend werden unter Eiskühlung 1.87 mL (24.30 mmol, 5.7 äq.) DMF langsam zugetropft. Es wird 30 min bei Eiskühlung und 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 25 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung und 100 mL Wasser wird die Lösung mit Ethylacetat (5 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach der Säulenchromatographie (Cyclohexan:Dichlormethan 1:1) erhält man das Produkt als gelben Feststoff (63%, 518 mg, 2.67 mmol).

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 2:1) = 0.58.

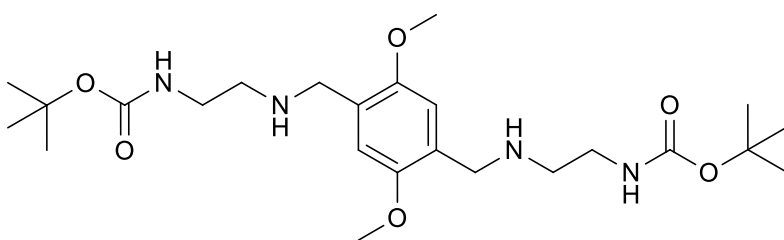
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.95 (s, 6H), 7.46 (s, 2H), 10.51 (s, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 56.4, 111.1, 129.3, 155.9, 189.4.

MS (FD): m/z (%) = 194.3 (100) [M]⁺⁺.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[108]

6.2.21 1,4-Dimethoxy-2,5-bis-(5-(dimethylethoxy-carbonylamino)-ethylaminomethyl)-benzol (**118**)



In einem 100 mL-Rundkolben werden 237 mg (1.48 mmol, 2.0 äq.) 2-(1,1-Dimethylethoxy-carbonylamino)-ethylamin (**85**) vorgelegt und in 30 mL Methanol gelöst. Es

werden 205 µL (1.48 mmol, 2.0 äq.) TEA zugegeben und anschließend mit Eis gekühlt. Eine Suspension aus 144 mg (0.74 mmol, 1.0 äq.) 2,5-Dimethoxyterephthalaldehyd (**113**) in 70 mL Methanol wird zugegeben. Es wird 25 min bei Eiskühlung und 16 h bei 50 °C gerührt. Unter erneuter Eiskühlung werden 112 mg (2.96 mmol, 4.0 äq.) NaBH₄ binnen 1 h zugegeben. Die Reaktionslösung wird mit HCl (1 M) von pH 9-10 auf pH 2-3 gebracht und mit Diethylether gewaschen (3 x 40 mL). Die wässrige Phase wird mit NaHCO₃ neutralisiert (pH 7) und mit Dichlormethan (4 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Man erhält das Produkt als hellgelbes zähflüssiges Öl (93%, 331 mg, 0.69 mmol).

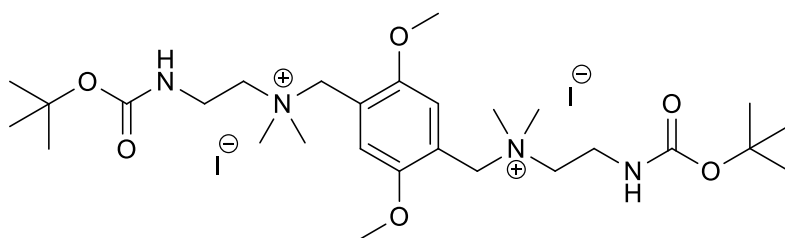
R_f (Cyclohexan:Ethylacetat:TEA 10:9:1) = 0.21.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.37 (s, 18H), 2.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 3.22-3.26 (m, 4H), 3.64 (s, 4H), 3.74 (s, 6H), 6.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.96 (s, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ = 28.7, 40.3, 47.4, 48.9, 56.3, 77.9, 112.4, 127.5, 151.1, 156.1.

HRMS (ESI+) für C₂₄H₄₂N₄O₆ [M+H⁺]: berechnet: 483.3183; gefunden: 483.3194.

6.2.22 1,4-Dimethoxy-2,5-bis-(5-(dimethylethoxy-carbonylamino)-ethyl-(dimethylamino)methyl)-benzol-Diiodid (119a)



In einem 50 mL-Rundkolben werden 211 mg (0.44 mmol, 1.0 äq.) 1,4-Dimethoxy-2,5-bis-(5-(dimethylethoxy-carbonylamino)-ethylamino-methyl)-benzol (**118**) und

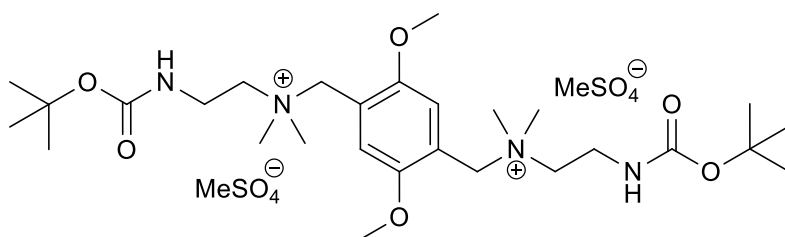
604 mg (4.37 mmol, 10.0 äq.) K₂CO₃ vorgelegt und in 15 mL Acetonitril suspendiert. Es werden 120 µL (1.92 mmol, 4.4 äq.) Methyljodid zugegeben und 22 h bei RT gerührt. Anschließend wird das K₂CO₃ abfiltriert und mit Acetonitril (30 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Man erhält das Produkt als hellgelben Feststoff (95%, 330 mg, 0.42 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.40 (s, 18H), 3.04 (s, 12H), 3.38-3.41 (m, 4H), 3.46-3.49 (m, 4H), 3.85 (s, 6H), 4.55 (s, 4H), 7.21 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.38 (s, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ = 28.2, 34.3, 49.9, 56.4, 61.4, 62.8, 78.6, 118.5, 119.2, 152.3, 155.7.

HRMS (ESI+) für C₂₈H₅₂N₄O₆I₂ [M-I⁻]: berechnet: 667.2926; gefunden: 667.2950.

6.2.23 1,4-Dimethoxy-2,5-bis-(5-(dimethylethoxy-carbonylamino)-ethyl-(dimethylamino)methyl)-benzol-Di(methylsulfat) (119b)



In einem 50 mL-Rundkolben werden 94 mg (0.20 mmol, 1.0 äq.) 1,4-Dimethoxy-2,5-bis-(5-(dimethylethoxy-carbonylamino)-ethylamino-methyl)-benzol (**118**) und

270 mg (1.95 mmol, 10.0 äq.) K₂CO₃ vorgelegt und in 10 mL Acetonitril suspendiert. Es werden 81 µL (0.86 mmol, 4.4 äq.) Dimethylsulfat zugegeben und 22 h bei RT gerührt. Anschließend

wird das K_2CO_3 abfiltriert und mit Acetonitril (30 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Das Rohprodukt wird mit Diethylether (3 x 5 mL) gewaschen. Man erhält das Produkt mit leichten Verunreinigungen als hellgelben Feststoff (80%, 119 mg, 0.16 mmol; $\leq 20\%$ Verunreinigungen laut 1H -NMR).

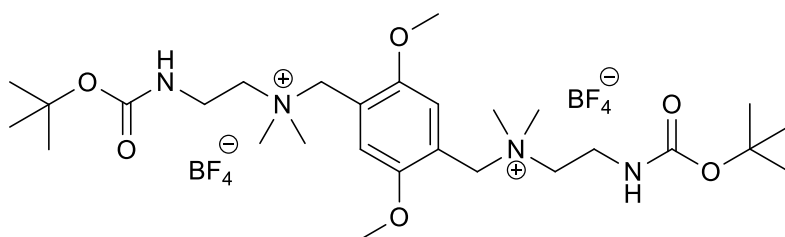
Eine weitere Aufreinigung mittels Kristallisation war nicht erfolgreich.

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 1.45 (s, 18H), 3.15 (s, 12H), 3.51 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.67 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 4.62 (s, 4H), 7.35 (s, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_3OD) δ = 28.7, 35.8, 51.1, 55.1, 57.0, 63.9, 64.7, 81.0, 119.5, 120.8, 154.4, 158.2.

HRMS (ESI+) für $C_{29}H_{55}N_4O_{10}S$ [$M-SO_4CH_3^-$]: berechnet: 651.3639; gefunden: 651.3643.

6.2.24 1,4-Dimethoxy-2,5-bis-(5-(dimethylethoxy-carbonylamino)-ethyl-(dimethylamino)methyl)-benzol-Di(tetrafluorborat) (119c)



In einem 50 mL-Rundkolben werden 330 mg (0.42 mmol, 1.0 äq.) 1,4-Dimethoxy-2,5-bis-(5-(dimethylethoxy-carbonylamino)ethyl-(dimethylamino)methyl)-

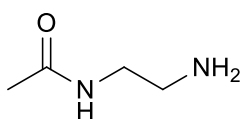
benzol-Diiodid (**119a**) in 20 mL Methanol gelöst. Binnen 1 h wird bei RT eine Lösung aus 162 mg (0.83 mmol, 2.0 äq) $AgBF_4$ in 20 mL Methanol zugegeben. Es wird 30 min bei RT nachgerührt. Die Suspension wird über einen 0.45 μm -Spritzenfilter filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das Produkt als hellgelbes, zähflüssiges Öl (49%, 144 mg, 0.20 mmol).

1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 1.45 (s, 18H), 3.14 (s, 12H), 3.49 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.95 (s, 6H), 4.60 (s, 4H), 7.33 (s, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_3OD) δ = 28.7, 35.8, 51.1, 56.9, 64.0, 64.6, 80.9, 119.5, 120.8, 154.3, 158.2.

HRMS (ESI+) für $C_{28}H_{52}N_4O_6BF_4$ [$M-BF_4^-$]: berechnet: 627.3916; gefunden: 627.3906.

6.2.25 2-Acetamidoethylamin (123)



Die Einführung der Acetyl-Gruppe wurde gemäß einem literaturbekanntem Protokoll durchgeführt.^[121] Zu einer Lösung aus 2.7 mL (40.00 mmol, 4.0 äq.) Ethylendiamin (**84**) in 25 mL Methanol wird 1.0 mL (10.00 mmol, 1.0 äq.) Ethylacetat zugegeben. Die Lösung wird 4 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel und die Nebenprodukte werden am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das gewünschte Produkt als farbloses Öl (82%, 833 mg, 8.16 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.28 (bs, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.78 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.24 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 6.37 (bs, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 23.3, 41.4, 42.2, 170.6.

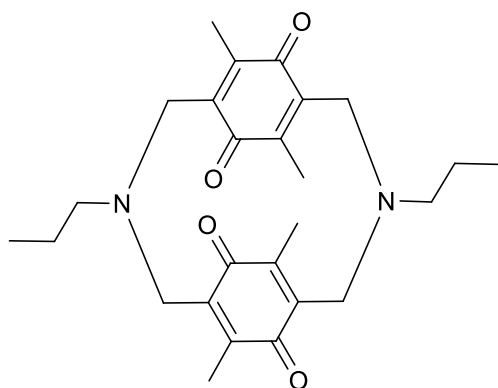
HRMS (ESI+) für $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: berechnet: 103.0871; gefunden: 103.0872.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[146]

6.2.26 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Cyclophanen (AAV 1)

In einem 100 mL-Rundkolben werden 322 mg (1.00 mmol, 1.0 äq.) 2,5-Di(brommethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon (**50**) und 1.38 g (10.00 mmol, 10.0 äq.) K_2CO_3 mit 20 mL Acetonitril oder Dichlormethan versetzt. Eine Lösung aus dem entsprechenden Amin (1.00 mmol, 1.0 äq.) in 10 mL Lösungsmittel (Acetonitril oder Dichlormethan) wird zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei RT gerührt (7.5 h – 7 d) bis kein Edukt (**50**) mehr mittels DC nachgewiesen werden kann. Das K_2CO_3 wird über Kieselgel (1 cm) abfiltriert, mit Ethylacetat (50 mL) gewaschen und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.

6.2.27 3,10-Dipropyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraen (127)



Die Synthese wird nach AAV 1 durchgeführt. Dichlormethan wird als Lösungsmittel eingesetzt und Propylamin (**125**, 82 μL , 59 mg) als Edukt. Die Reaktion wird 3 d bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (instrumentell, Cyclohexan:Ethylacetat 1:0–97:3 in 30 min, dann 97:3) erhält man das gewünschte Produkt als orangenen Feststoff (24%, 53 mg, 0.12 mmol).

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 5:1) = 0.62.

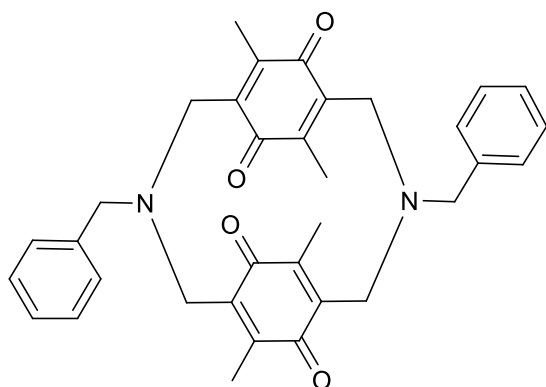
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.56–1.74 (m, 4H), 1.82 (s, 12H), 2.56–2.68 (m, 4H), 3.11 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 3.74 (d, J = 13.2 Hz, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 11.5, 12.2, 20.6, 51.5, 61.7, 139.9, 145.7, 185.2.

HRMS (ESI+) für $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: berechnet: 439.2597; gefunden: 439.2604.

Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4 \times \frac{1}{4} \text{H}_2\text{O}$: berechnet: C: 70.48%, H: 7.85%, N: 6.32%;
gefunden: C: 70.24%, H: 7.71%, N: 6.22%.

6.2.28 3,10-Dibenzyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen (128)



Die Synthese wird nach AAV 1 durchgeführt. Dichlormethan wird als Lösungsmittel eingesetzt und Benzylamin (**126**, 109 μL , 107 mg) als Edukt. Die Reaktion wird 2 d bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Toluol) erhält man das gewünschte Produkt als orangenen Feststoff (35%, 93 mg, 0.17 mmol). Die Struktur wurde durch die Röntgenstrukturanalyse eines geeigneten Einkristalls

bestätigt. Der Einkristall wurde durch einen Diffusionsansatz aus 4 mg Produkt (**128**) gelöst in 0.5 mL Dichlormethan umgeben von 2.5 mL Pentan bei RT gewonnen.

R_f (Toluol) = 0.21.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.75 (s, 12H), 3.14 (d, J = 13.1 Hz, 4H), 3.72 (d, J = 13.1 Hz, 4H), 3.73 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 12.8 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 11.6, 51.3, 64.2, 127.8, 128.3, 129.9, 137.9, 140.1, 145.2, 184.8.

HRMS (ESI+) für $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: berechnet: 535.2597; gefunden: 535.2580.

Elementaranalyse für $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4 \times \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: berechnet: C: 75.11%, H: 6.49%, N: 5.15%;
gefunden: C: 75.09%, H: 6.12%, N: 5.10%.

Tabelle 6.1: Kristalldaten der Verbindung **128**.

Summenformel	$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$
Molgewicht	534.63 g/mol
Raumgruppe	P 1 (triklin)
Absorptionskoeffizient	$\mu = 0.085 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.220 x 0.49 x 0.56 mm^3 ; brauner Block
Gitterkonstanten	$a = 6.580(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 96.149(10)^\circ$ $b = 9.700(5) \text{ \AA}$, $\beta = 90.926(12)^\circ$ $c = 11.398(6) \text{ \AA}$, $\gamma = 108.490(11)^\circ$
Volumen (Elementarzelle)	685.0(6) \AA^3
Z	1
F(000)	284

Temperatur	173 K
Dichte (berechnet)	$\rho_{\text{rön}} = 1.296 \text{ gcm}^{-3}$
Strahlung	Mo-K $_{\alpha}$ Graphitmonochromator, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
Messbereich	$2^{\circ} \leq \theta \leq 28^{\circ}$, $2\theta_{\text{max}} = 56^{\circ}$ $-8 \leq h \leq 8$, $-12 \leq k \leq 12$, $0 \leq l \leq 15$
Reflexzahl:	gemessen 12891 unabhängige 3373 ($R_{\text{int}} = 0.0765$) beobachtete 2344 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)
Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	SHELXT-2014
Verfeinerung	SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren) $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1752 \cdot P)^2 + 0.57 \cdot P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.3368$ ($R1 = 0.1282$ für beobachtete Reflexe, 0.1626 für alle Reflexe)
Fitgüte	1.183
CDCC-Ablagenummer	1567665

Die Strukturdaten der Verbindung sind unter der Bezeichnung JST-137 in der Kristallstrukturanalyse Abteilung im Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz).

Die Kristallstruktur besteht aus einem unabhängigen Molekül ohne Lösungsmittel. In der Kristallstruktur sind die Chinon-Einheiten aufgrund der hohen sterischen Spannung im Cyclophansystem aus der Ebene gedreht. Das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe ist um maximal 16.51° aus der Ebene gedreht. Das Kohlenstoffatom, das mit der Brücke verbunden ist, ist um maximal 14.62° aus der Ebene gedreht.

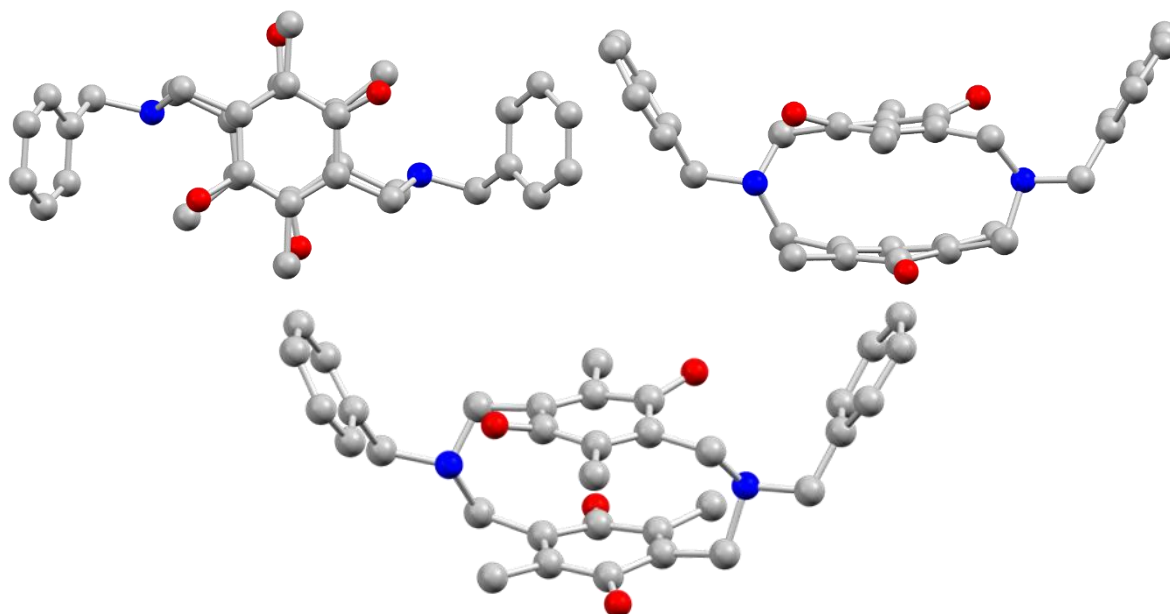
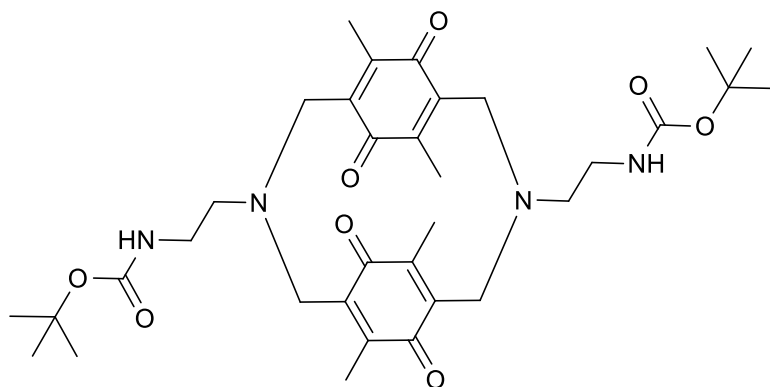


Abbildung 6.1: Molekülstruktur von **128** in einer Draufsicht (oben links), in einer Seitenansicht (oben rechts), in einer gedrehten Seitenansicht (unten).

6.2.29 3,10-Bis(2-(1,1-dimethylethoxy-carbonylamino)-ethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen (88)



Die Synthese wird nach AAV 1 durchgeführt. Acetonitril wird als Lösungsmittel eingesetzt und 2-(1,1-Dimethylethoxy-carbonylamino)-ethylamin (**85**, 160 mg) als Edukt. Die Reaktion wird 17 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung

(instrumentell, Cyclohexan:Ethylacetat 4:1 für 20 min, 4:1–2:1 in 20 min) erhält man das gewünschte Produkt als orangenen Feststoff (23%, 75 mg, 0.12 mmol).

Mit Dichlormethan als Lösungsmittel liefert die Reaktion die gleiche Ausbeute in einer Reaktionszeit von 4 d.

Die Struktur wurde durch die Röntgenstrukturanalyse eines geeigneten Einkristalls bestätigt. Der Einkristall wurde durch einen Diffusionsansatz aus 4 mg Produkt (**88**) gelöst in 0.5 mL Dichlormethan umgeben von 2.5 mL Pentan bei RT gewonnen.

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 2:1) = 0.27.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.44 (s, 18H), 1.79 (s, 12H), 2.61 (dt, J = 12.7, 3.5 Hz, 2H), 2.75-2.87 (m, 2H), 3.06 (d, J = 13.4 Hz, 4H), 3.12-3.24 (m, 2H), 3.47-3.59 (m, 2H), 3.80 (d, J = 13.4 Hz, 4H), 6.00 (d, J = 4.8 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 11.6, 28.6, 38.2, 51.1, 57.7, 78.8, 140.4, 145.1, 156.4, 185.0.

HRMS (ESI+) für $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_8$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: berechnet: 641.3550; gefunden: 641.3525.

Elementaranalyse für $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8 \times \text{H}_2\text{O}$: berechnet: C: 61.99%, H: 7.65%, N: 8.50%;
gefunden: C: 61.87%, H: 7.65%, N: 8.50%.

Tabelle 6.2: Kristalldaten der Verbindung **88**.

Summenformel	$\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8, \text{CH}_2\text{Cl}_2$
Molgewicht	725.69 g/mol
Raumgruppe	P -1 (triklin)
Absorptionskoeffizient	$\mu = 0.227 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.14 x 0.20 x 0.24 mm ³ ; brauner Block
Gitterkonstanten	$a = 13.0320(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 102.890(4)^\circ$ $b = 16.3540(8) \text{ \AA}$, $\beta = 102.044(4)^\circ$ $c = 18.4596(9) \text{ \AA}$, $\gamma = 90.367(4)^\circ$
Volumen (Elementarzelle)	3744.9(3) \AA^3
Z	4
F(000)	1544
Temperatur	193 K
Dichte (berechnet)	$\rho_{\text{rön}} = 1.287 \text{ gcm}^{-3}$
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
Messbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$, $2\theta_{\text{max}} = 56^\circ$ $-17 \leq h \leq 17$ $-21 \leq k \leq 21$ $-24 \leq l \leq 24$
Reflexzahl:	gemessen 38582
	unabhängige 18525 ($R_{\text{int}} = 0.0507$)
	beobachtete 7970 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)
Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	SIR-2004 (Direkte Methode)
Verfeinerung	SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren) $w = 1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.2 \cdot P)^2]$ wobei $P = (\text{Max}(\text{Fo}^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$

Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.3825 (R1 = 0.1125 für beobachtete Reflexe, 0.2006 für alle Reflexe)
Fitgüte	1.106
CDCC-Ablagenummer	1567666

Die Strukturdaten der Verbindung sind unter der Bezeichnung JST-053 in der Kristallstrukturanalyse Abteilung im Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz).

Die Kristallstruktur besteht aus zwei unabhängigen Molekülen und dem Lösungsmittel Dichlormethan. In der Kristallstruktur sind die Chinon-Einheiten aufgrund der hohen sterischen Spannung im Cyclophansystem aus der Ebene gedreht. Das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe ist um maximal 10.99° aus der Ebene gedreht. Das Kohlenstoffatom, das mit der Brücke verbunden ist, ist um maximal 6.00° aus der Ebene gedreht.

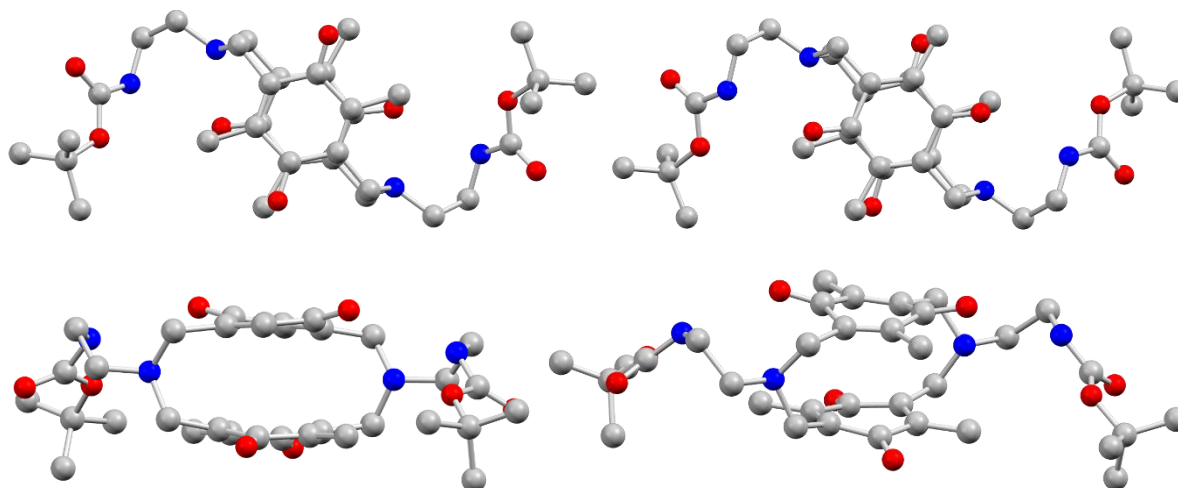
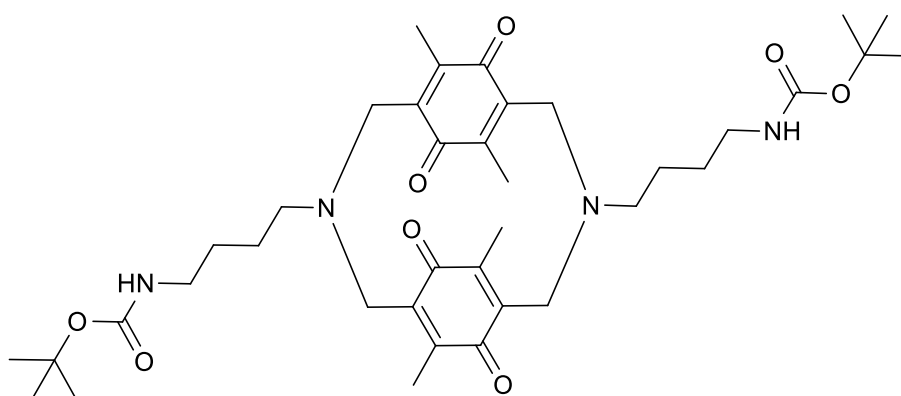


Abbildung 6.2: Molekülstrukturen von **88** in einer Draufsicht (oben), eine Seitenansicht von Struktur 1 (unten links) und eine gedrehte Seitenansicht von Struktur 1 (unten rechts).

6.2.30 3,10-Bis(4-(1,1-dimethylethoxy-carbonylamino)-butyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen (91)



Die Synthese wird nach AAV 1 durchgeführt. Dichlormethan wird als Lösungsmittel eingesetzt und 2-(1,1-Dimethylethoxy-carbonylamino)-butylamin (**90**,

188 mg) als Edukt. Die Reaktion wird 4 d bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (instrumentell, Cyclohexan:Ethylacetat 9:1 für 5 min, 9:1–4:1 in 10 min, dann 4:1) erhält man das gewünschte Produkt als orangenen Feststoff (19%, 65 mg, 0.09 mmol).

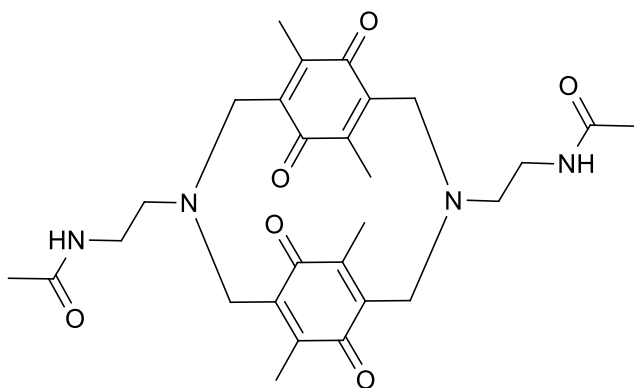
R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 2:1) = 0.33.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.41 (s, 18H), 1.51-1.73 (m, 8H), 1.78 (s, 12H), 2.64 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 3.06 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 3.17 (q, J = 6.1 Hz, 4H), 3.71 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 4.74 (t, J = 6.1 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 11.5, 24.6, 27.9, 28.5, 40.5, 51.5, 59.0, 79.1, 139.9, 145.4, 156.2, 184.9.

HRMS (ESI+) für $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_8$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: berechnet: 697.4176; gefunden: 697.4160.

6.2.31 3,10-Di(2-acetamidoethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen (124)



Die Synthese wird nach AAV 1 durchgeführt. Acetonitril wird als Lösungsmittel eingesetzt und 2-Acetamidoethylamin (**123**, 102 mg) als Edukt. Die Reaktion wird 2 d bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat:Methanol 9:1) erhält man das gewünschte Produkt als orangenen Feststoff (20%, 53 mg, 0.10 mmol).

Die Struktur wurde durch die Röntgenstrukturanalyse eines geeigneten Einkristalls bestätigt. Der Einkristall wurde durch einen Diffusionsansatz aus 9 mg Produkt (**124**) gelöst in 1.0 mL Dichlormethan umgeben von 2.5 mL Pentan bei RT gewonnen.

R_f (Ethylacetat:Methanol 9:1) = 0.30.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.82 (s, 12H), 2.10 (s, 6H), 2.66 (dt, J = 12.7, 4.0 Hz, 2H), 2.81-2.91 (m, 2H), 3.12 (d, J = 13.1 Hz, 4H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.72-3.79 (m, 2H), 3.82 (d, J = 13.1 Hz, 4H), 7.34 (d, J = 3.8 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 11.6, 23.4, 36.9, 51.0, 57.2, 140.6, 145.0, 170.4, 184.9.

HRMS (ESI+) für $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: berechnet: 547.2533; gefunden: 547.2518.

Tabelle 6.3: Kristalldaten der Verbindung **124**.

Summenformel	$4(\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6)$, CH_2Cl_2 , H_2O
Molgewicht	2201.37 g/mol

Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (orthorhombisch)
Absorptionskoeffizient	$\mu = 0.140 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.08 x 0.24 x 0.37 mm ³ ; braune Platte
Gitterkonstanten	a = 16.5400(3) Å b = 25.4977(4) Å c = 26.2574(4) Å
Volumen (Elementarzelle)	11073.6(3) Å ³
Z	4
F(000)	4688
Temperatur	193 K
Dichte (berechnet)	$\rho_{\text{rön}} = 1.32 \text{ gcm}^{-3}$
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator, $\lambda = 0.71073 \text{ Å}$
Messbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$, $2\theta_{\text{max}} = 56^\circ$ $-21 \leq h \leq 21$ $-33 \leq k \leq 33$ $-32 \leq l \leq 34$
Reflexzahl:	gemessen 207867 unabhängige 26356 ($R_{\text{int}} = 0.0345$) beobachtete 20144 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)
Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	SIR-2004 (Direkte Methode)
Verfeinerung	SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren) $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.691 \cdot P)^2 + 4.69 \cdot P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$
Diskrepanzfaktor	$wR_2 = 0.1549$ ($R_1 = 0.0543$ für beobachtete Reflexe, 0.0785 für alle Reflexe)
Fitgüte	1.044
CDCC-Ablagenummer	1567667

Die Strukturdaten der Verbindung sind unter der Bezeichnung JST-072 in der Kristallstrukturanalyse Abteilung im Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz).

Die Kristallstruktur besteht aus vier unabhängigen Molekülen und den Lösungsmitteln Dichlormethan und Wasser. In der Kristallstruktur sind die Chinon-Einheiten aufgrund der hohen sterischen Spannung im Cyclophansystem aus der Ebene gedreht. Das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe ist um maximal 13.30° aus der Ebene gedreht. Das

Kohlenstoffatom, das mit der Brücke verbunden ist, ist um maximal 6.37° aus der Ebene gedreht.

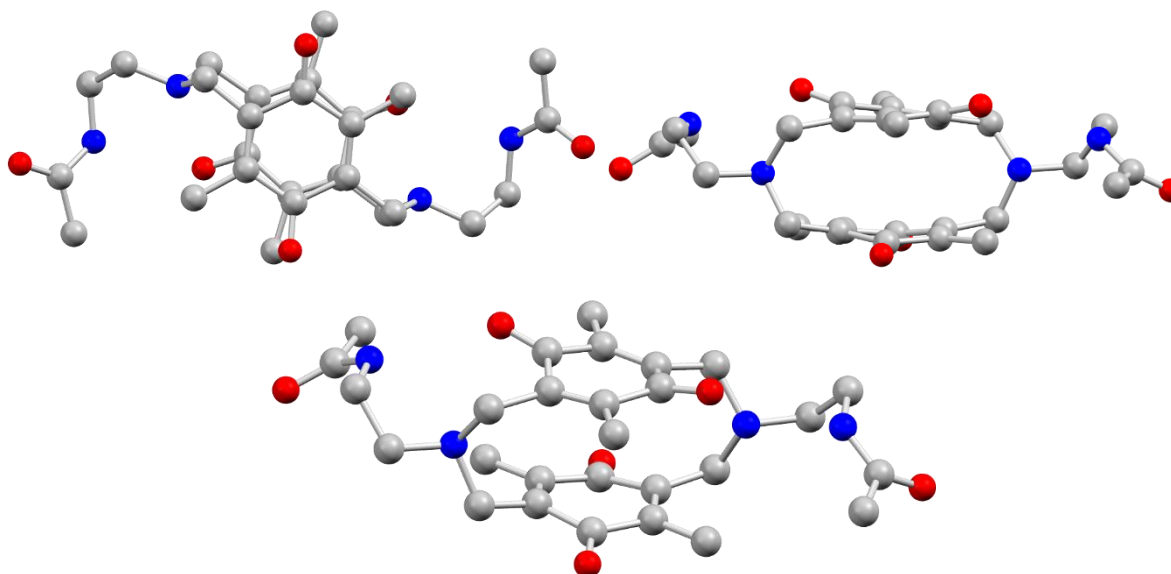
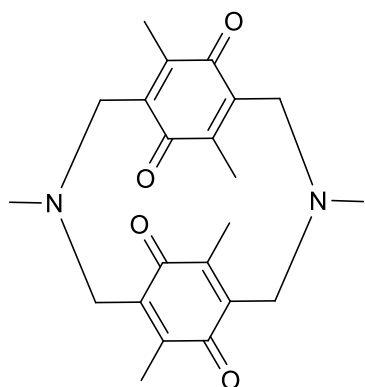


Abbildung 6.3: Molekülstruktur von **124** in einer Draufsicht (oben links), in einer Seitenansicht (oben rechts), sowie in einer gedrehten Seitenansicht (unten).

6.2.32 3,10-Dimethyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen (**138**)



Die Synthese wird abweichend von AAV 1 durchgeführt. In einem 100 mL-Rundkolben werden 322 mg (1.00 mmol, 1.0 äq.) 2,5-Di(brommethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzochinon (**50**) und 1.38 g (10.00 mmol, 10.0 äq.) K_2CO_3 mit 30 mL Acetonitril versetzt. 102 mg (1.50 mmol, 1.5 äq.) Methylamin-Hydrochlorid (**137**) werden auf einmal zugegeben und der Kolben mit einem Septum verschlossen. Die Reaktion wird 7.5 h bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (instrumentell, Cyclohexan:Ethylacetat 1:0–97:3 in 5 min, 97:3 für 15 min, 97:3–95:5 in 15 min, dann 95:5) erhält man das gewünschte Produkt als orangenen Feststoff (8%, 16 mg, 0.04 mmol).

Wird Dichlormethan als Lösungsmittel eingesetzt, erhält man nach 6 d Reaktionszeit das gewünschte Produkt in 6% Ausbeute.

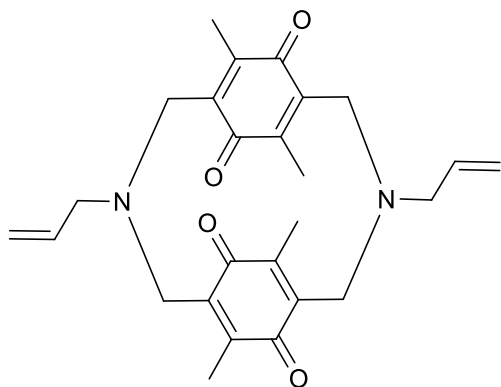
R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 5:1) = 0.33.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.82 (s, 12H), 2.55 (s, 6H), 3.08 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 3.65 (d, J = 13.2 Hz, 4H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.6, 47.6, 53.4, 140.1, 145.1, 185.1.

HRMS (ESI+) für $C_{22}H_{27}N_2O_4$ [$M+H^+$]: berechnet: 383.1971; gefunden: 383.1969.

6.2.33 3,10-Allyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraen (140)



Die Synthese wird nach AAV 1 durchgeführt. Dichlormethan wird als Lösungsmittel eingesetzt und Allylamin (**139**, 75 μ L, 57 mg) als Edukt. Die Reaktion wird 6 d bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (instrumentell, Cyclohexan:Ethylacetat 1:0–97:3 in 30 min, dann 97:3) erhält man das gewünschte Produkt als orangenen Feststoff (24%, 52 mg, 0.12 mmol).

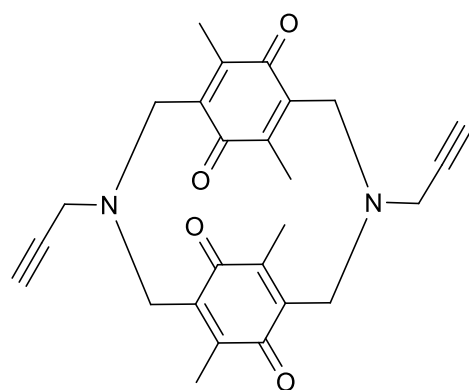
R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 5:1) = 0.63.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.79 (s, 12H), 3.13 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 3.28 (qd, J = 13.3, 6.7 Hz, 4H), 3.69 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 5.18–5.31 (m, 4H), 6.05 (ddt, J = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.5, 50.9, 62.7, 118.7, 135.4, 139.9, 145.4, 185.0.

HRMS (ESI+) für $C_{26}H_{31}N_2O_4$ [$M+H^+$]: berechnet: 435.2278; gefunden: 435.2270.

6.2.34 3,10-Propargyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraen (142)



Die Synthese wird nach AAV 1 durchgeführt. Dichlormethan wird als Lösungsmittel eingesetzt und Propargylamin (**141**, 64 μ L, 55 mg) als Edukt. Die Reaktion wird 7 d bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (instrumentell, Cyclohexan:Ethylacetat 1:0–97:3 in 30 min, 97:3 für 10 min, 97:3–95:5 in 20 min, dann 95:5) erhält man das gewünschte Produkt als orangenen Feststoff (18%, 38 mg, 0.09 mmol).

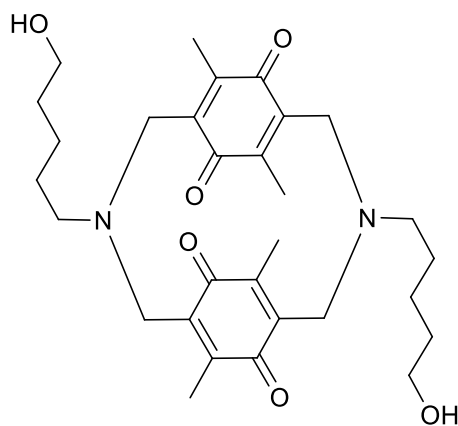
R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 5:1) = 0.34.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.82 (s, 12H), 2.38 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 3.56–3.68 (m, 4H), 3.79 (d, J = 13.3 Hz, 4H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.6, 48.4, 50.2, 74.4, 78.3, 140.5, 144.7, 184.9.

HRMS (ESI+) für $C_{26}H_{37}N_2O_4$ [$M+H^+$]: berechnet: 431.1965; gefunden: 431.1956.

6.2.35 3,10-Di(5-hydroxypentyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen (144)



Die Synthese wird nach AAV 1 durchgeführt. Acetonitril wird als Lösungsmittel eingesetzt und 5-Amino-1-pentanol (**143**, 103 mg) als Edukt. Die Reaktion wird 1 d bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (instrumentell, Cyclohexan:Ethylacetat 4:1 für 2 min, 4:1–53:47 in 28 min, dann 53:47) erhält man das gewünschte Produkt als orangenen Feststoff (17%, 46 mg, 0.09 mmol).

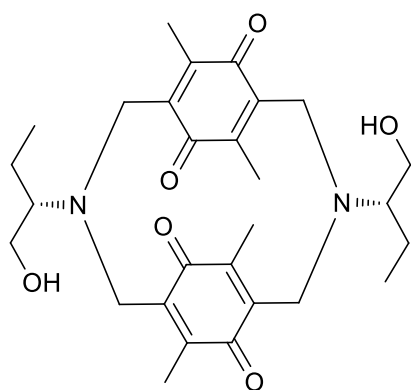
R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 1:2) = 0.32.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.39-1.49 (m, 2H), 1.56-1.75 (m, 10H), 1.81 (s, 12H), 2.66 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.08 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 3.65-3.72 (m, 4H), 3.74 (d, J = 13.3 Hz, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 11.6, 23.5, 27.0, 32.7, 51.5, 59.5, 62.7, 140.0, 145.6, 185.1.

HRMS (ESI+) für $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: berechnet: 527.3121; gefunden: 527.3121.

6.2.36 3,10-Di(2-(2S-1-hydroxybutyl))-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen (146)



Die Synthese wird nach AAV 1 durchgeführt. Dichlormethan wird als Lösungsmittel eingesetzt und (S)-2-Amino-1-butanol (**145**, 89 mg) als Edukt. Die Reaktion wird 6 d bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (instrumentell, Cyclohexan:Ethylacetat 80:20 für 5 min, 80:20–78:22 in 30 min, dann 82:22) erhält man das gewünschte Produkt als orangenen Feststoff (14%, 34 mg, 0.07 mmol).

Die Struktur wurde durch die Röntgenstrukturanalyse eines geeigneten Einkristalls bestätigt. Der Einkristall wurde durch einen Diffusionsansatz aus 4 mg Produkt (**146**) gelöst in 0.5 mL Dichlormethan umgeben von 2.5 mL Pentan bei RT gewonnen.

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 1:1) = 0.46.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +790.68^\circ$ ($c = 3.44$ mg/mL, Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.15–1.22 (m, 2H), 1.71–1.79 (m, 2H), 1.82 (s, 12H), 2.85 (tt, J = 10.1, 4.2 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 13.5 Hz,

4H), 3.64 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 13.5$ Hz, 4H), 4.17 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.9, 12.1, 17.7, 47.1, 62.0, 69.9, 141.0, 145.5, 185.3$.

HRMS (ESI+) für $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: berechnet: 499.2808; gefunden: 499.2792.

Tabelle 6.4: Kristalldaten der Verbindung **146**.

Summenformel	$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$
Molgewicht	498.3 g/mol
Raumgruppe	P $2_12_12_1$ (orthorhombisch)
Absorptionskoeffizient	$\mu = 0.09 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.04 x 0.12 x 0.84 mm^3 ; braune Nadel
Gitterkonstanten	a = 6.8047(2) Å b = 25.5833(6) Å c = 23.6848(12) Å
Volumen (Elementarzelle)	2511.54(18) Å ³
Z	4
F(000)	1072
Temperatur	193 K
Dichte (berechnet)	$\rho_{\text{rön}} = 1.319 \text{ gcm}^{-3}$
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator, $\lambda = 0.71073$ Å
Messbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28.5^\circ$, $2\theta_{\text{max}} = 57^\circ$ $-9 \leq h \leq 8$ $-20 \leq k \leq 20$ $-31 \leq l \leq 31$
Reflexzahl:	gemessen 22209 unabhängige 6297 ($R_{\text{int}} = 0.0276$) beobachtete 4989 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)
Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	SIR-2004 (Direkte Methode)
Verfeinerung	SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren) $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0608 * P)^2 + 0.52 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2)/3$
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1221$ ($R1 = 0.0447$ für beobachtete Reflexe, 0.0638 für alle Reflexe)
Fitgüte	1.044
CDCC-Ablagenummer	1567668

Die Strukturdaten der Verbindung sind unter der Bezeichnung JST-242 in der Kristallstrukturanalyse Abteilung im Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz).

Die Kristallstruktur besteht aus einem unabhängigen Molekül ohne Lösungsmittelmoleküle. Das Kohlenstoffatom 37 ist fehlgeordnet im Verhältnis 65:35, wie in Abbildung 6.4 zu sehen. In der Kristallstruktur sind die Chinon-Einheiten aufgrund der hohen sterischen Spannung im Cyclophansystem aus der Ebene gedreht. Das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe ist um maximal 9.81° aus der Ebene gedreht. Das Kohlenstoffatom, das mit der Brücke verbunden ist, ist um maximal 5.57° aus der Ebene gedreht.

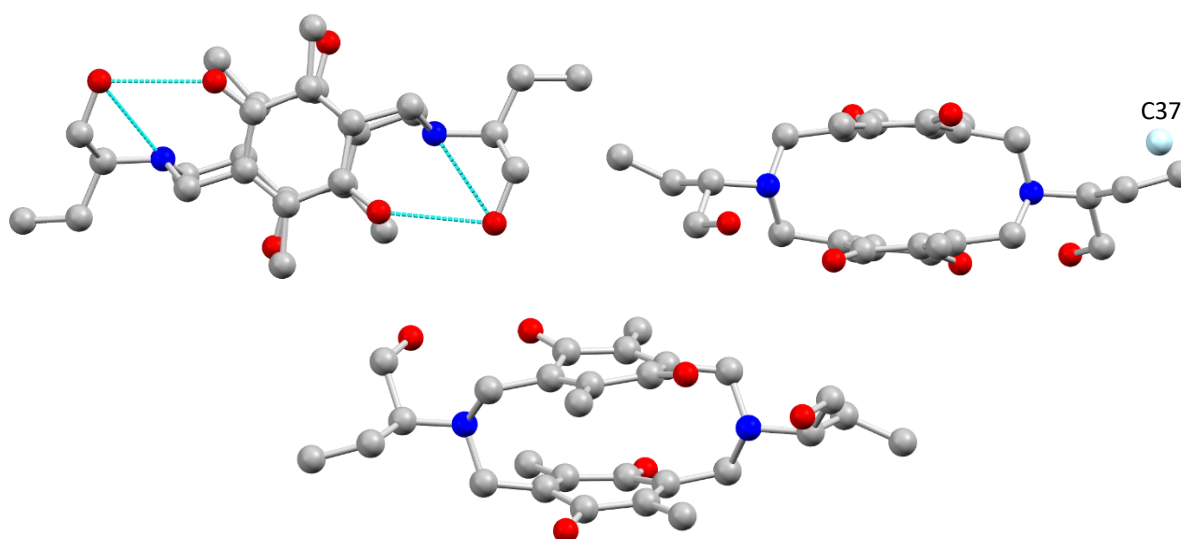
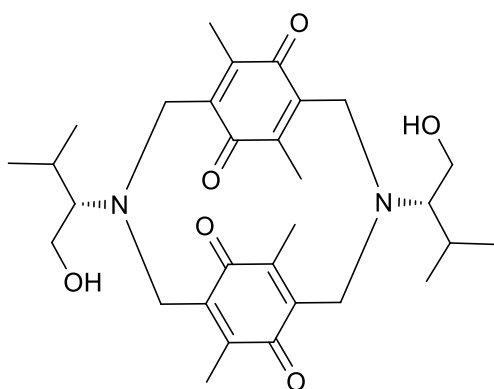


Abbildung 6.4: Molekülstruktur von **146** in einer Draufsicht mit Wasserstoffbrücken (oben links), in einer Seitenansicht mit dem fehlgeordneten C 37 (oben rechts), sowie in einer gedrehten Seitenansicht (unten).

6.2.37 *pR*- (148a**) und *pS*-3,10-Di(2-(2*S*-1-hydroxy-3-methylbutyl))-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraen (**148b**)**



Die Synthese wird nach AAV 1 durchgeführt. Dichlormethan wird als Lösungsmittel eingesetzt und (*S*)-2-Amino-3-methyl-1-butanol (**147**, 103 mg) als Edukt. Die Reaktion wird 4 d bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (instrumentell, Cyclohexan:Ethylacetat 85:15 für 5 min, 85:15–80:20 in 30 min, 80:20 für 45 min) erhält man das gewünschte Produkt als orangenen Feststoff. Das Produkt wird in Form von zwei separaten

Diastereomeren erhalten (**148a**: 13%, 33 mg, 0.06 mmol; **148b**: 7%, 19 mg, 0.04 mmol).

148a:

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 1:1) = 0.48.

$[\alpha]_D^{22} = +632.30^\circ$ ($c = 3.87$ mg/mL, Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.94$ (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.83 (s, 12H), 2.09 (dq, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 2H), 2.72 (ddd, $J = 9.9, 5.6, 4.1$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J = 13.5$ Hz, 4H), 3.70 (ddd, $J = 12.5, 11.2, 4.1$ Hz, 2H), 3.81 (ddd, $J = 12.4, 10.0, 2.3$ Hz, 2H), 3.95 (dd, $J = 11.2, 2.5$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 13.5$ Hz, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 12.0, 20.2, 23.5, 27.0, 47.8, 60.2, 73.7, 141.0, 145.9, 185.4$.

HRMS (ESI+) für $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: berechnet: 527.3116; gefunden: 527.3123.

Die Struktur wurde durch die Röntgenstrukturanalyse eines geeigneten Einkristalls bestätigt. Der Einkristall wurde durch einen Diffusionsansatz aus 4 mg Produkt (**148a**) gelöst in 0.5 mL Dichlormethan umgeben von 2.5 mL Pentan bei RT gewonnen.

Tabelle 6.5: Kristalldaten der Verbindung **148a**.

Summenformel	$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$
Molgewicht	526.3 g/mol
Raumgruppe	$P 2_1$ (monoklin)
Absorptionskoeffizient	$\mu = 0.09 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.05 x 0.22 x 0.36 mm^3 ; hellbraune Platte
Gitterkonstanten	$a = 12.9234(15) \text{ \AA}$ $b = 6.8719(10) \text{ \AA}, \beta = 109.045(9)^\circ$ $c = 16.2805(19) \text{ \AA}$
Volumen (Elementarzelle)	1366.7(3) \AA^3
Z	2
F(000)	568
Temperatur	193 K
Dichte (berechnet)	$\rho_{\text{rön}} = 1.28 \text{ gcm}^{-3}$
Strahlung	Mo- K_α Graphitmonochromator, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
Messbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ, 2\theta_{\text{max}} = 56^\circ$ $-16 \leq h \leq 17 \quad -9 \leq k \leq 9 \quad -21 \leq l \leq 21$
Reflexzahl:	gemessen 9760
	unabhängige 6634 ($R_{\text{int}} = 0.1134$)
	beobachtete 2377 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)
Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	SIR-2004 (Direkte Methode)

Verfeinerung	SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren) $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0564 \cdot P)^2 + 4.2 \cdot P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.3431 (R1 = 0.1342 für beobachtete Reflexe, 0.3019 für alle Reflexe)
Fitgüte	1.044
CDCC-Ablagenummer	1567669

Die Strukturdaten der Verbindung sind unter der Bezeichnung JST-259-S1 in der Kristallstrukturanalyse Abteilung im Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz).

Die Kristallstruktur besteht aus einem unabhängigen Molekül ohne Lösungsmittelmoleküle. Das Kohlenstoffatom 37 und das Sauerstoffatom 38 sind fehlgeordnet, wie in Abbildung 6.5 zu sehen. In der Kristallstruktur sind die Chinon-Einheiten aufgrund der hohen sterischen Spannung im Cyclophansystem aus der Ebene gedreht. Das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe ist um maximal 11.75° aus der Ebene gedreht. Das Kohlenstoffatom, das mit der Brücke verbunden ist, ist um maximal 5.41° aus der Ebene gedreht.

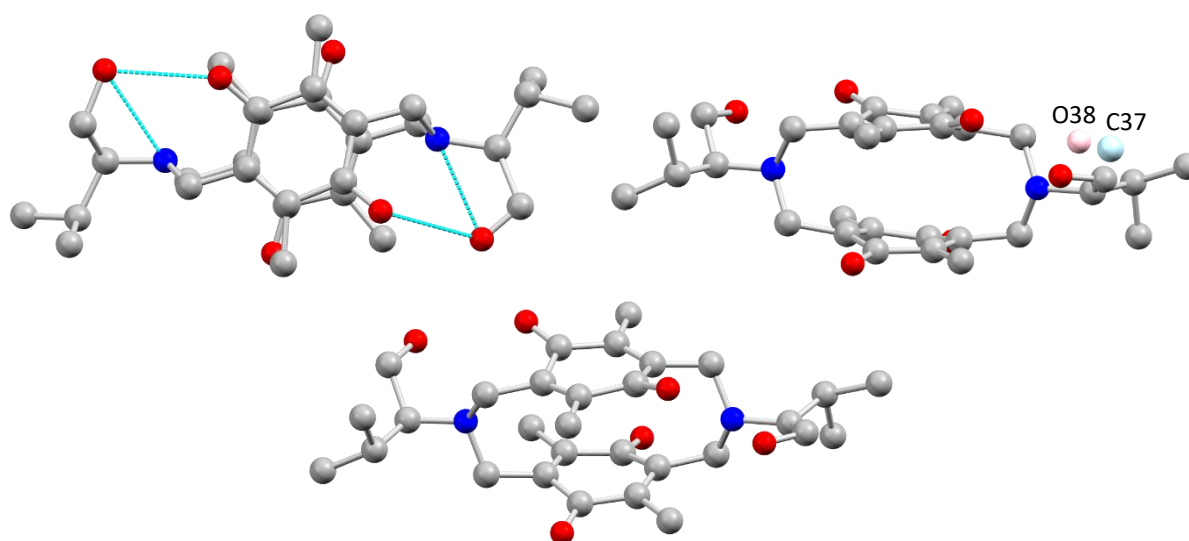


Abbildung 6.5: Molekülstruktur von **148a** in einer Draufsicht mit Wasserstoffbrücken (oben links), in einer Seitenansicht mit dem fehlgeordneten C 37 und O38 (oben rechts), in einer gedrehten Seitenansicht (unten).

148b:

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 1:1) = 0.38.

$[\alpha]_D^{22} = -555.65^\circ$ ($c = 2.26$ mg/mL, Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.95$ (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.83 (s, 12H), 1.98 (dq, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 2H), 2.66 (ddd, $J = 10.3, 9.0, 3.6$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 13.3$ Hz, 4H), 3.73 (td,

$J = 10.7, 3.6 \text{ Hz, 2H}$), $3.84 \text{ (d, } J = 9.8 \text{ Hz, 2H)}$, $3.90 \text{ (d, } J = 13.3 \text{ Hz, 4H)}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.3, 20.9, 23.4, 28.5, 47.8, 60.7, 76.4, 140.8, 144.8, 184.6$.

HRMS (ESI+) für $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: berechnet: 527.3116; gefunden: 527.3106.

Die Struktur wurde durch die Röntgenstrukturanalyse eines geeigneten Einkristalls bestätigt. Der Einkristall wurde durch einen Diffusionsansatz aus 3.3 mg Produkt (**148b**) gelöst in 0.5 mL Dichlormethan umgeben von 2.5 mL Pentan bei RT gewonnen.

Tabelle 6.6: Kristalldaten der Verbindung **148b**.

Summenformel	$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$
Molgewicht	526.3 g/mol
Raumgruppe	$P 2_1$ (monoklin)
Absorptionskoeffizient	$\mu = 0.09 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	$0.18 \times 0.22 \times 0.42 \text{ mm}^3$; brauner Block
Gitterkonstanten	$a = 12.1609(7) \text{ \AA}$ $b = 6.6850(3) \text{ \AA}$, $\beta = 103.496(4)^\circ$ $c = 17.1229(10) \text{ \AA}$
Volumen (Elementarzelle)	$1353.58(12) \text{ \AA}^3$
Z	2
F(000)	568
Temperatur	193 K
Dichte (berechnet)	$\rho_{\text{rön}} = 1.292 \text{ gcm}^{-3}$
Strahlung	Mo- K_α Graphitmonochromator, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
Messbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$, $2\theta_{\text{max}} = 56^\circ$ $-16 \leq h \leq 16$ $-8 \leq k \leq 8$ $-21 \leq l \leq 22$
Reflexzahl:	gemessen 10749
	unabhängige 6622 ($R_{\text{int}} = 0.0292$)
	beobachtete 5129 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)
Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur
Lösung	SHELXT-2014
Verfeinerung	SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren) $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0767 \cdot P)^2 + 0.89 \cdot P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1696$ ($R1 = 0.0603$ für beobachtete Reflexe, 0.0854 für alle Reflexe)

Fitgüte	1.034
CDCC-Ablagenummer	1567670

Die Strukturdaten der Verbindung sind unter der Bezeichnung JST-259-S2 in der Kristallstrukturanalyse Abteilung im Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz hinterlegt (Dr. D. Schollmeyer, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz).

Die Kristallstruktur besteht aus einem unabhängigen Molekül ohne Lösungsmittelmoleküle. In der Kristallstruktur sind die Chinon-Einheiten aufgrund der hohen sterischen Spannung im Cyclophansystem aus der Ebene gedreht. Das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe ist um maximal 13.13° aus der Ebene gedreht. Das Kohlenstoffatom, das mit der Brücke verbunden ist, ist um maximal 7.57° aus der Ebene gedreht.

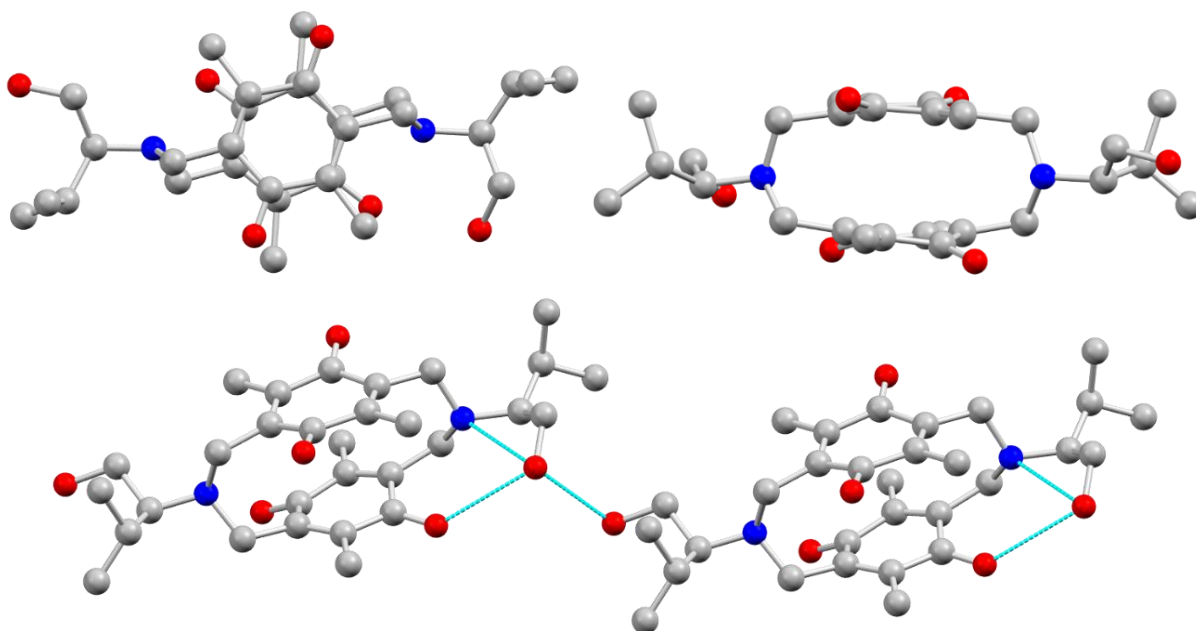
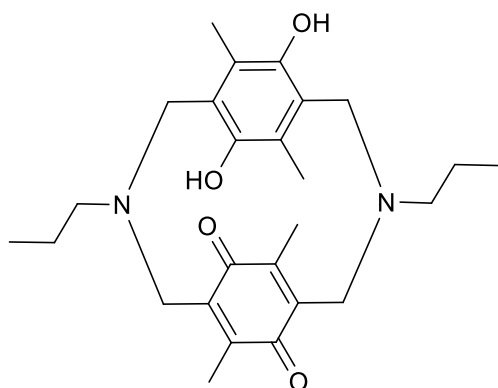


Abbildung 6.6: Molekülstruktur von **148b** in einer Draufsicht (oben links), in einer Seitenansicht (oben rechts), sowie in einer gedrehten Seitenansicht mit Wasserstoffbrücken (unten).

6.2.38 3,10-Dipropyl-6,17-dihydroxy-7,14,16,18-tetramethyl-13,15-dioxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),6,8(17),12(16)-pentaen (152)



Es werden 25 mg (0.06 mmol, 1.0 äq.) des Cyclophans (**127**) in THF (1 mL) gelöst und mit Methanol (1 mL) versetzt. Bei Eiskühlung werden 2 mg (0.06 mmol, 1.0 äq.) Natriumborhydrid zugegeben und 30 min gerührt. Anschließend wird noch 30 min bei RT gerührt. Die Lösung wird filtriert, mit THF (5 mL) gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Danach wird das Rohprodukt in Chloroform (2 mL) gelöst und

über Kieselgel (1 cm) filtriert. Man erhält das gewünschte Produkt als braunen Feststoff (68%, 17 mg, 0.04 mmol; enthält $\leq 12\%$ Edukt **127** laut $^1\text{H-NMR}$).

R_f (Cyclohexan:Ethylacetat 5:1) = 0.51.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.69–1.78 (m, 4H), 1.83 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 2.60–2.67 (m, 4H), 3.28 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 9.73 (s, 2H).

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
äq.	Äquivalent(e)
aq.	wässrig
Boc	1,1-Dimethylethoxy-carbonyl (<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
CV	Cyclovoltammetrie
d	Durchmesser
δ	chemische Verschiebung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dsRNA	doppelsträngige RNA
DTT	Dithiothreitol
EE	Ethylacetat
ESI	Elektrospray-Ionisation
FD	Felddesorption
GC	Gaschromatographie
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel

kDa	Kilodalton
KOtBu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
M	molar
M	molare Masse
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MEO ₃ MA	Tri(ethylenglycol)-methylethermethacrylat
MHz	Megahertz
mL	Milliliter
mmol	Millimol
m/z	Masse-zu-Ladungs-Verhältnis
mRNA	<i>messenger RNA</i>
MS	Massenspektrometrie
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernspinresonanz
PFPMA	Pentafluorphenylmethacrylat
PG	Schutzgruppe
pTSM	<i>para</i> -Toluolsulfonsäuremethylester
RAFT	Reversible Additions-Fragmentierungs Kettenübertragung
R _f	Retentionsfaktor
RISC	<i>RNA-induced silencing complex</i>
RNA	Ribonukleinsäure
RNAi	RNA-Interferenz
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
SFB	Sonderforschungsbereich
siRNA	<i>small interfering RNA</i>
Smp.	Schmelzpunkt
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

7.2 Literaturverzeichnis

- [1] N. Becker, J. Wahrendorf, *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990*, Springer, Berlin Heidelberg New York, **1998**.
- [2] Robert Koch-Institut, *Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*, **2016**.
- [3] S. Lang, *Dissertation*, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, **2003**.
- [4] S. Farkona, E. P. Diamandis, I. M. Blasutig, *BMC Med.* **2016**, *14*, 73.
- [5] a) F. M. Burnet, *Prog. Exp. Tumor Res.* **1970**, *13*, 1–27; b) L. Thomas, *Yale J. Biol. Med.* **1982**, *55*, 329–333.
- [6] a) A. Bhatia, Y. Kumar, *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2014**, *10*, 41–62; b) G. L. Beatty, W. L. Gladney, *Clin. Cancer Res.* **2015**, *21*, 687–692; c) B. Seliger, C. Huber, *Onkologe* **1999**, *5*, 668–678.
- [7] a) J. B. A. G. Haanen, *EJC Suppl.* **2013**, *11*, 97–105; b) M. Maio, *Ann. Oncol.* **2012**, *23 Suppl 8*, viii10-4.
- [8] K. Miyata, N. Nishiyama, K. Kataoka, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2562–2574.
- [9] L. Nuhn, M. Hirsch, B. Krieg, K. Koynov, K. Fischer, M. Schmidt, M. Helm, R. Zentel, *ACS Nano* **2012**, *6*, 2198–2214.
- [10] A. Fire, S. Xu, M. K. Montgomery, S. A. Kostas, S. E. Driver, C. C. Mello, *Nature* **1998**, *391*, 806–811.
- [11] Y. Dorsett, T. Tuschl, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 318–329.
- [12] R. Robinson, *PLoS Biol.* **2004**, *2*, e28.
- [13] a) S. M. Hammond, E. Bernstein, D. Beach, G. J. Hannon, *Nature* **2000**, *404*, 293–296; b) S. M. Elbashir, J. Harborth, W. Lendeckel, A. Yalcin, K. Weber, T. Tuschl, *Nature* **2001**, *411*, 494–498.
- [14] a) A. Fire, *Trends Genet.* **1999**, *15*, 358–363; b) J. Goodchild, *Therapeutic Oligonucleotides*, Humana Press, Totowa, NJ, **2011**.
- [15] N. Leber, L. Nuhn, R. Zentel, *Macromol. Biosci.* **2017**, *17*.
- [16] D. Cejka, D. Losert, V. Wacheck, *Clin. Sci.* **2006**, *110*, 47–58.
- [17] a) Y.-L. Chiu, T. M. Rana, *RNA* **2003**, *9*, 1034–1048; b) D. V. Morrissey, J. A. Lockridge, L. Shaw, K. Blanchard, K. Jensen, W. Breen, K. Hartsough, L. Machemer, S. Radka, V. Jadhav, N. Vaish, S. Zinnen, C. Vargeese, K. Bowman, C. S. Shaffer, L. B. Jeffs, A. Judge, I. MacLachlan, B. Polisky, *Nat. Biotechnol.* **2005**, *23*, 1002–1007.
- [18] a) R. Kanasty, J. R. Dorkin, A. Vegas, D. Anderson, *Nat. Mater.* **2013**, *12*, 967–977; b) S. C. Semple, A. Akinc, J. Chen, A. P. Sandhu, B. L. Mui, C. K. Cho, D. W. Y. Sah, D. Stebbing, E. J. Crosley, E. Yaworski, I. M. Hafez, J. R. Dorkin, J. Qin, K. Lam, K. G. Rajeev, K. F. Wong, L. B. Jeffs, L. Nechev, M. L. Eisenhardt, M. Jayaraman, M. Kazem, M. A. Maier, M. Srinivasulu, M. J. Weinstein, Q. Chen, R. Alvarez, S. A. Barros, S. De, S. K. Klimuk, T. Borland, V. Kosovrasti, W. L. Cantley, Y. K. Tam, M. Manoharan, M. A. Ciufolini, M. A. Tracy, A. de Fougères, I. MacLachlan, P. R. Cullis, T. D. Madden, M. J. Hope, *Nat. Biotechnol.* **2010**, *28*, 172–176; c) T. S. Zimmermann, A. C. H. Lee, A. Akinc, B. Bramlage,

- D. Bumcrot, M. N. Fedoruk, J. Harborth, J. A. Heyes, L. B. Jeffs, M. John, A. D. Judge, K. Lam, K. McClintock, L. V. Nechev, L. R. Palmer, T. Racie, I. Röhl, S. Seiffert, S. Shanmugam, V. Sood, J. Soutschek, I. Toudjarska, A. J. Wheat, E. Yaworski, W. Zedalis, V. Koteliansky, M. Manoharan, H.-P. Vornlocher, I. MacLachlan, *Nature* **2006**, *441*, 111–114.
- [19] L. Hermansen, J. B. Osnes, *J. Appl. Physiol.* **1972**, *32*, 304–308.
- [20] J. L. Urdiales, M. A. Medina, F. Sánchez-Jiménez, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2001**, *13*, 1015–1019.
- [21] R. Duncan, R. Gaspar, *Mol. Pharm.* **2011**, *8*, 2101–2141.
- [22] a) L. Nuhn, *RNA Dis.* **2015**, e469; b) L. Nuhn, S. Tomcin, K. Miyata, V. Mailänder, K. Landfester, K. Kataoka, R. Zentel, *Biomacromolecules* **2014**, *15*, 4111–4121.
- [23] S. J. Lee, K. H. Min, H. J. Lee, A. N. Koo, H. P. Rim, B. J. Jeon, S. Y. Jeong, J. S. Heo, S. C. Lee, *Biomacromolecules* **2011**, *12*, 1224–1233.
- [24] N. Leber, L. Kaps, M. Aslam, J. Schupp, A. Brose, D. Schäffel, K. Fischer, M. Diken, D. Strand, K. Koynov, A. Tuettenberg, L. Nuhn, R. Zentel, D. Schuppan, *J. Controlled Release* **2017**, *248*, 10–23.
- [25] a) H. R. López-Mirabal, J. R. Winther, *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, *1783*, 629–640; b) D. Steinhilber, A. L. Sisson, D. Mangoldt, P. Welker, K. Licha, R. Haag, *Adv. Funct. Mater.* **2010**, *20*, 4133–4138.
- [26] L. Nuhn, L. Braun, I. Overhoff, A. Kelsch, D. Schaeffel, K. Koynov, R. Zentel, *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35*, 2057–2064.
- [27] a) M. J. Saaranen, L. W. Ruddock, *Antioxid. Redox Signaling* **2013**, *19*, 46–53; b) C. S. Sevier, C. A. Kaiser, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, *3*, 836–847.
- [28] M. Pellegrin, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1899**, *18*, 457–465.
- [29] F. Vögtle, *Cyclophan-Chemie. Synthesen, Strukturen, Reaktionen; Einführung und Überblick*, Teubner, Stuttgart, **1990**.
- [30] C. J. Brown, A. C. Farthing, *Nature* **1949**, *164*, 915–916.
- [31] H. Hopf, *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 18–19.
- [32] D. J. Cram, H. Steinberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5691–5704.
- [33] H. E. Winberg, F. S. Fawcett, W. E. Mochel, C. W. Theobald, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1428–1435.
- [34] a) W. D. Rohrbach, V. Boekelheide, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3673–3678; b) R. S. Givens, R. J. Olsen, P. L. Wylie, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1608–1613; c) M. Brink, *Synthesis* **1975**, 807–808.
- [35] F. Vögtle, P. Neumann, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5847–5873.
- [36] F. Vögtle, P. Neumann, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 5329–5334.
- [37] D. J. Cram, J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 204–213.
- [38] H. Wolf, D. Leusser, R. V. J. Mads, R. Herbst-Irmer, Y.-S. Chen, E.-W. Scheidt, W. Scherer, B. B. Iversen, D. Stalke, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7048–7053.

- [39] a) C. Braun, S. Bräse, L. L. Schafer, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1760–1764; b) F. C. Falk, R. Fröhlich, J. Paradies, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11095–11097; c) F. C. Falk, P. Oechsle, W. R. Thiel, C.-G. Daniliuc, J. Paradies, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3637–3645; d) L. Greb, P. Oña-Burgos, A. Kubas, F. C. Falk, F. Breher, K. Fink, J. Paradies, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 9056–9060; e) J. Paradies, *Synthesis* **2011**, 3749–3766; f) C. Sarcher, A. Lühl, F. C. Falk, S. Lebedkin, M. Kühn, C. Wang, J. Paradies, M. M. Kappes, W. Klopper, P. W. Roesky, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 5033–5042; g) J. F. Schneider, F. C. Falk, R. Fröhlich, J. Paradies, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2265–2269.
- [40] a) E. Elacqua, L. R. MacGillivray, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6883–6894; b) A. Ito, *J. Mater. Chem. C* **2016**, 4, 4614–4625; c) T. Kobashi, D. Sakamaki, S. Seki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 8634–8638; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 8776–8780.; d) Y. Sagara, C. Weder, N. Tamaoki, *Chem. Mater.* **2017**, 29, 6145–6152.
- [41] a) A. Marrocchi, I. Tomasi, L. Vaccaro, *Isr. J. Chem.* **2012**, 52, 41–52; b) K. Mutoh, Y. Nakagawa, A. Sakamoto, Y. Kobayashi, J. Abe, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5674–5677; c) S. Nishigaki, M. Fukui, H. Sugiyama, H. Uekusa, S. Kawauchi, Y. Shibata, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 7227–7231; d) P. Spentst, F. Würthner, *J. Photochem. Photobiol., C* **2017**, 31, 114–138.
- [42] B. R. Eggins, J. Q. Chambers, *J. Electrochem. Soc.* **1970**, 117, 186.
- [43] A. Dreuw, G. A. Worth, L. S. Cederbaum, M. Head-Gordon, *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 19049–19055.
- [44] J. Gangopadhyay, S. C. Lahiri, *Z. Phys. Chem.* **2001**, 215, 21.
- [45] J. Kruk, K. Strzafka, *Chem. Phys. Lipids* **1994**, 70, 199–204.
- [46] Y. Tsuji, A. Staykov, K. Yoshizawa, *J. Phys. Chem. C* **2011**, 116, 2575–2580.
- [47] J. Kruk, *Biophys. Chem.* **1988**, 30, 143–149.
- [48] W. Rebafka, H. A. Staab, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 776–777; *Angew. Chem.* **1973**, 85, 831–832.
- [49] W. Rebafka, H. A. Staab, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 203–204; *Angew. Chem.* **1974**, 86, 234–235.
- [50] H. A. Staab, C. P. Herz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 799–801; *Angew. Chem.* **1977**, 89, 839–840.
- [51] H. A. Staab, W. Rebafka, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 3333–3350.
- [52] H. A. Staab, C. P. Herz, H.-E. Henke, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 3351–3357.
- [53] a) P. G. Ghasemabadi, T. Yao, G. J. Bodwell, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 6494–6518; b) A. Kannan, H. Hopf, I. Dix, P. G. Jones, L. Ernst, *Can. J. Chem.* **2017**, 95, 278–285; c) D. Müller, M. Böhme, M. Nieger, K. Rissanen, F. Vögtle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 172, 2937–2943; d) A. Shimizu, K. Nagasaki, Y. Inoue, T. Mori, *Chirality* **2017**; e) J. Xia, Y.-P. Ou, Di Wu, G.-J. Jin, J. Yin, G.-A. Yu, S. H. Liu, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 14212–14222; f) J.-W. Xu, T.-T. Lin, Y.-H. Lai, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2431–2440.
- [54] H. A. Staab, M. Jörns, C. Krieger, M. Rentzea, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 796–813.
- [55] F. Vögtle, P. Neumann, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 115–118.

- [56] H. Takemura, M. Suenaga, K. Sakai, H. Kawachi, T. Shinmyozu, Y. Miyahara, T. Inazu, *J. Inclusion Phenom.* **1984**, *2*, 207–214.
- [57] H. Okamoto, M. Yamaji, K. Satake, *Synlett* **2008**, 1931–1945.
- [58] M. A. Fox, J. K. Whitesell, *Organische Chemie. Grundlagen, Mechanismen, bioorganische Anwendungen*, Spektrum, Heidelberg, **1995**.
- [59] F. Bottino, M. Di Grazia, P. Finocchiaro, F. R. Fronczek, A. Mamo, S. Pappalardo, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3521–3529.
- [60] T. Shinmyozu, N. Shibakawa, K. I. Sugimoto, H. Sakane, H. Takemura, K. Sako, T. Inazu, *Synthesis* **1993**, *1993*, 1257–1260.
- [61] G. Wen, M. Matsunaga, T. Matsunaga, H. Takemura, T. Shinmyozu, *Synlett* **1995**, *1995*, 947–948.
- [62] H. Okamoto, H. Takemura, K. Satake, *Synthesis* **2008**, 39–44.
- [63] H. Okamoto, K. Satake, H. Ishida, M. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16508–16509.
- [64] I. Brehm, S. Hineschiedt, H. Meier, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3162–3170.
- [65] H. Irngartinger, R. Herpich, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 595–604.
- [66] D. T. Witiak, J. T. Loper, S. Ananthan, A. M. Almerico, V. L. Verhoef, J. A. Filppi, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1636–1642.
- [67] S. Ciampi, M. James, G. Le Saux, K. Gaus, J. Justin Gooding, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 844–847.
- [68] M. C. Redondo, M. Veguillas, M. Ribagorda, M. C. Carreno, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 370–374; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 376–380.
- [69] J. Huang, L. Su, J. A. Kowalski, J. L. Barton, M. Ferrandon, A. K. Burrell, F. R. Brushett, L. Zhang, *J. Mater. Chem. A* **2015**, *3*, 14971–14976.
- [70] F. Neufingerl, O. Urban, M. Viehause, *Chemie 1. Allgemeine und anorganische Chemie*, Jugend & Volk, Troisdorf, **2006**.
- [71] D. P. Valencia, P. D. Astudillo, A. Galano, F. J. González, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 318–325.
- [72] a) C. A. Blencowe, A. T. Russell, F. Greco, W. Hayes, D. W. Thornthwaite, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 773–790; b) S. Gnaim, D. Shabat, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2970–2984.
- [73] G. A. Olah, J. A. Olah, T. Ohyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5284–5290.
- [74] R. Rathore, J. S. Kim, J. K. Kochi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2675.
- [75] L. Syper, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4493–4498.
- [76] a) W. S. Trahanovsky, L. B. Young, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5777–5778; b) W. S. Trahanovsky, L. B. Young, G. L. Brown, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3865–3868.
- [77] W. S. Trahanovsky, L. B. Young, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2033–2035.
- [78] D. Stubba, G. Lahm, M. Geffe, J. W. Runyon, A. J. Arduengo, T. Opatz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14187–14189; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 14394–14396.
- [79] a) S. A. Dake, R. S. Kulkarni, A. B. Rode, P. S. Shinde, S. K. Ghumbre, R. L. Magar, R. P. Pawar, *LOC* **2010**, *7*, 491–494; b) B. Khumraksa, W. Phakhodee, M. Pattarawarapan, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1983–1986; c) Q. Liu, M. Lu, F. Yang, W. Wei, F. Sun, Z. Yang,

- S. Huang, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1106–1114; d) M. Tabata, K. Moriyama, H. Togo, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3402–3410.
- [80] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, **2002**.
- [81] J. Hoffmann, U. Kazmaier, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11356–11360; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11538–11542.
- [82] M.-P. Teulade-Fichou, D. Perrin, A. Boutorine, D. Polverari, J.-P. Vigneron, J.-M. Lehn, J.-S. Sun, T. Garestier, C. Hélène, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9283–9292.
- [83] R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785–7811.
- [84] A. Mitrović, N. Todorović, A. Žekić, D. Stanković, D. Milić, V. Maslak, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2188–2193.
- [85] T. Schröder, K. Schmitz, N. Niemeier, T. S. Balaban, H. F. Krug, U. Schepers, S. Bräse, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 342–354.
- [86] D. R. Tortolani, M. A. Poss, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1261–1262.
- [87] I. Yudovin-Farber, I. Gurt, R. Hope, A. J. Domb, E. Katz, *Antiviral Chem. Chemother.* **2009**, *20*, 87–98.
- [88] B. Elsler, A. Wiebe, D. Schollmeyer, K. M. Dyballa, R. Franke, S. R. Waldvogel, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12321–12325.
- [89] S. Palit, S. Bera, M. Singh, D. Mondal, *Synthesis* **2015**, *47*, 3371–3384.
- [90] S. E. Denmark, D. C. Forbes, D. S. Hays, J. S. DePue, R. G. Wilde, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1391–1407.
- [91] M. R. Biscoe, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12718–12719.
- [92] J. T. Reeves, D. R. Fandrlick, Z. Tan, J. J. Song, H. Lee, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4388–4391.
- [93] J. R. Hwu, M. L. Jain, S.-C. Tsay, G. H. Hakimelahi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2035–2038.
- [94] C. Zinelaabidine, O. Souad, J. Zoubir, B. Malika, A. Nour-Eddine, *Int. J. Chem.* **2012**, *4*, 73–79.
- [95] P. A. Woodfield, Y. Zhu, Y. Pei, P. J. Roth, *Macromolecules* **2014**, *47*, 750–762.
- [96] R. A. da Silva, I. H.S. Estevam, L. W. Bieber, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7680–7682.
- [97] P. Thanigaimalai, K.-C. Lee, S.-C. Bang, J.-H. Lee, C.-Y. Yun, E. Roh, B.-Y. Hwang, Y. Kim, S.-H. Jung, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 1135–1142.
- [98] C. Boudou, M. Berges, C. Sagnes, J. Sopkova-de Oliveira Santos, S. Perrio, P. Metzner, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5403–5406.
- [99] E. Müller, R. Kettler, M. Wiessler, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, *1984*, 1468–1493.
- [100] J. Dale, T. Sigvartsen, J. Sandström, C. M. Nielsen, H. B. Dunford, N. Å. Frøystein, G. W. Francis, B. Karlsson, *Acta Chem. Scand.* **1991**, *45*, 1064–1070.
- [101] M. K. Denk, S. Gupta, J. Brownie, S. Tajammul, A. J. Lough, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4477–4486.

- [102] H. G. O. Becker, R. Beckert, *Organikum. Organisch-chemisches Grundpraktikum*, Wiley-VCH-Verlag, Weinheim, **2009**.
- [103] T. T. Shawe, L. P. Hepler, A. M. Chong, J. N. Fulmer, D. B. Hansen, J. L. Watkins, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3633–3636.
- [104] D. Xu, K. Prasad, O. Repic, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7357–7360.
- [105] a) S. P. Allwein, J. C. McWilliams, E. A. Secord, D. R. Mowrey, T. D. Nelson, M. H. Kress, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6409–6412; b) D. L. Boger, D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2498–2502.
- [106] M. Imazawa, F. Eckstein, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2039–2041.
- [107] U. S. Hiremath, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3419–3423.
- [108] K. Grudzień, M. Malinska, M. Barbasiewicz, *Organometallics* **2012**, *31*, 3636–3646.
- [109] T. Matsuo, T. Yoshida, A. Fujii, K. Kawahara, S. Hirota, *Organometallics* **2013**, *32*, 5313–5319.
- [110] H. J. Davis, M. T. Mihai, R. J. Phipps, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12759–12762.
- [111] D. Fattori, C. Rossi, C. I. Fincham, V. Caciagli, F. Catrambone, P. D'Andrea, P. Felicetti, M. Gensini, E. Marastoni, R. Nannicini, M. Paris, R. Terracciano, A. Bressan, S. Giuliani, C. A. Maggi, S. Meini, C. Valenti, L. Quartara, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 550–565.
- [112] D. R. Lide (Ed.) *CRC handbook of chemistry and physics. A ready-reference book of chemical and physical data*, CRC Taylor & Francis, Boca Raton, FL, **2008**.
- [113] B. Soberats, M. Yoshio, T. Ichikawa, X. Zeng, H. Ohno, G. Ungar, T. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13212–13215.
- [114] P. Jacob, P. S. Callery, A. T. Shulgin, N. Castagnoli, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3627–3629.
- [115] a) A. N. Lowell, M. W. Fennie, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6488–6502; b) A. Shimbashi, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1545–1548; c) A. Shimbashi, A. Tsuchiya, M. Imoto, S. Nishiyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 61–65.
- [116] C. F. C. Lam, A. N. Pearce, S. H. Tan, M. Kaiser, B. R. Copp, *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 3472–3499.
- [117] C.-S. Chan, A. K.-S. Tse, K. S. Chan, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6084–6089.
- [118] S. Hünig, K. Sinzger, M. Kemmer, U. Langohr, H. Rieder, S. Söderholm, J.-U. von Schütz, H.-C. Wolf, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1977–1988.
- [119] S. S. Rawalay, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3129–3131.
- [120] J. M. Stahlhofen, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 7226–7230.
- [121] M. Jasiński, G. Mlostoń, P. Mucha, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1765–1780.
- [122] I. Colomer, A. E. R. Chamberlain, M. B. Haughey, T. J. Donohoe, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 88.
- [123] a) S. Kotha, M. E. Shirbhate, G. T. Waghule, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1274–1331; b) V. Martí-Centelles, M. D. Pandey, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8736–8834.
- [124] R. P. Koob, J. G. Miller, A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5775–5777.

- [125] L. J. Exner, M. J. Hurwitz, P. L. de Benneville, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1103–1105.
- [126] J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249–1262.
- [127] H. C. Kolb, K.B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128–1137.
- [128] M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49–92.
- [129] C. Zhang, B. Liu, X. Wang, H. Wang, H. Zhang, *J. Chem. Eng. Data* **2014**, *59*, 2732–2740.
- [130] a) C. A.G.N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827–10852; b) E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606–631.
- [131] a) H. Yueh, A. Voevodin, A. B. Beeler, *J. Flow Chem.* **2015**, *5*, 155–159; b) B. M. Kim, J. H. Cho, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5333–5336; c) A. Ilangovan, R. G. Kumar, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2938–2943; d) R. Enugala, L. C. R. Carvalho, M. J. Dias Pires, M. M. B. Marques, *Chem. - Asian J.* **2012**, *7*, 2482–2501.
- [132] a) T. Yakura, Y. Yamauchi, Y. Tian, M. Omoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1632–1634; b) T. Yakura, M. Omoto, Y. Yamauchi, Y. Tian, A. Ozono, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5833–5840; c) H. Tohma, H. Morioka, Y. Harayama, M. Hashizume, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6899–6902.
- [133] a) H. A. Staab, W. R. K. Reibel, C. Kreiger, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1230–1253; b) F. B. H. Ahmad, J. M. Bruce, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1263–1271.
- [134] a) B. Errazuriz, R. Tapia, J. A. Valderrama, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 819–822; b) R. Cassis, J. A. Valderrama, *Synth. Commun.* **2006**, *13*, 347–356.
- [135] V. M. Shanmugam, K. Kulangiappar, M. Ramaprakash, D. Vasudevan, R. Senthil Kumar, D. Velayutham, T. Raju, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2294–2297.
- [136] a) J. M. López-Soria, S. J. Pérez, J. N. Hernández, M. A. Ramírez, V. S. Martín, J. I. Padrón, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 6647–6651; b) B. Li, R. Bemish, R. A. Buzon, C. K.-F. Chiu, S. T. Colgan, W. Kissel, T. Le, K. R. Leeman, L. Newell, J. Roth, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8113–8115; c) R. Belghiche, Z. Cheraiet, M. Berredjem, M. Abbessi, N.-E. Aouf, *Eur. J. Chem.* **2012**, *3*, 305–309.
- [137] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of laboratory chemicals*, Elsevier, Amsterdam, **2013**.
- [138] G. M. Sheldrick, *SHELXS97 and SHELXL97: Programm for the Refinement of Crystal*, Dept. of Structural Chemistry, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [139] V. V. Pavlishchuk, A. W. Addison, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *298*, 97–102.
- [140] G. Schill, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *691*, 79–87.
- [141] D. L. Fields, J. B. Miller, D. D. Reynolds, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2749–2753.
- [142] B. W. Bycroft, J. A. Knight, J. C. Roberts, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5148.
- [143] a) K.-i. Hayashi, A. Yamazoe, Y. Ishibashi, N. Kusaka, Y. Oono, H. Nozaki, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5331–5344; b) A. Ortega, Á. Rincón, K. L. Jiménez-Aliaga, P. Bermejo-Bescós, S. Martín-Aragón, M. T. Molina, A. G. Csáký, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2183–2187.
- [144] J. L. Bolliger, C. M. Frech, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1075–1080.
- [145] C. L. Tung, C. T. T. Wong, E. Y. M. Fung, X. Li, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2600–2603.

[146] Z. Zhou, M. E. Meyerhoff, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 780–789.

7.3 Lebenslauf

(Personenbezogene Daten)

7.4 Publikation

J. M. Stahlhofen, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *One-Pot Synthesis to Quinone-based Diaza[3.3]cyclophanes*, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 48, 7226–7230.

Supporting Information, S1-S32.

Cyclophanes

One-Pot Synthesis to Quinone-Based Diaza[3.3]cyclophanes

Jana Marie Stahlhofen,^[a] Dieter Schollmeyer,^[a] and Siegfried R. Waldvogel^{*[a]}

Abstract: A simple one-pot synthesis to [3.3]cyclophanes that involves quinone moieties was found. The protocol tolerates a variety of amines that include aliphatic and aromatic structures with different functional groups, such as hydroxy groups, amides, and terminal double and triple bonds. The straightforward synthesis can be performed by a twofold *N*-alkylation reaction with 2,5-bis(bromomethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone

(**1**). Neither anhydrous nor inert conditions are required. Various amines can be employed without any activating groups, several functionalities at end groups are tolerated, and the cyclophanes generated can be easily modified or embedded into larger molecular architectures. The redox-active nature of these cyclophanes allows their use in electron-transfer processes.

Introduction

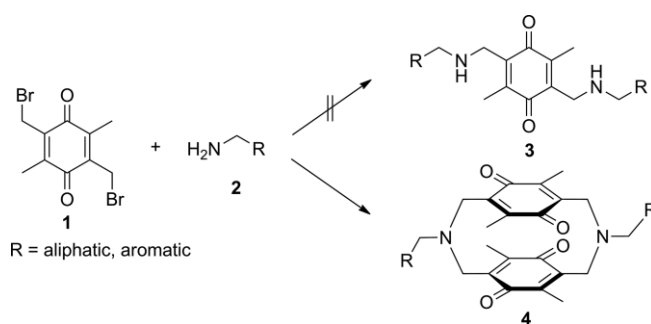
The first synthesis of a cyclophane architecture was reported more than one century ago.^[1] Since then, cyclophanes have been of significant interest in various fields in chemistry because of their unique structure and properties. In particular, a face-to-face interaction of non-planar aromatic systems is created as a consequence of the strained architecture.^[2] The specific structural features of cyclophanes are exploited, e.g. in molecular structures,^[3] asymmetric synthesis,^[4] materials science,^[5,6] and photochemistry.^[7] Staab et al. established various protocols for the synthesis of [2.2] and [3.3]cyclophanes that involve quinones and quinhydrones to study their properties as charge-transfer complexes. The synthesis thereof comprises several steps, like a ring contraction reaction by vapor-phase pyrolysis, and is non-selective as a result of formation of two products with different configuration.^[8,9]

Interestingly, nitrogen-bridged cyclophanes have been less intensively studied. Although, it is expected that such structures will exhibit stronger interactions between the two aromatic cores, because of the shorter nitrogen-carbon bond relative to the corresponding carbon-carbon bond,^[5,10] whereas cyclophanes that contain sulfur as bridge atoms are more common.^[11]

Results and Discussion

In the course of studies of reductively cleavable linker structures for nanohydrogel particles,^[12] we discovered a new method for the direct synthesis of nitrogen-bridged [3.3]paracyclophane-quinones **4**. Initially, we intended to construct linear amine-linked quinone **3** by alkylative amination reaction of di(bromo-

methyl) quinone **1**. However, we observed the generation of paracyclophanes **4** for the first time (Scheme 1). Our group is generally interested in new molecular architectures for supramolecular sensing.^[13]



Scheme 1. Direct synthesis of paracyclophanes **4**.

The existence of a cyclophane structure was verified by crystal structure determination as shown in Figure 1. As a result of strong torsion forces in the cyclophane system, the quinone moiety is bent out of plane. The carbon atom that carries the carbonyl group is twisted by 11° maximum out of the plane.

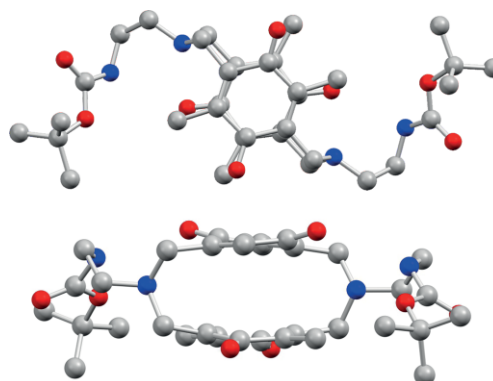


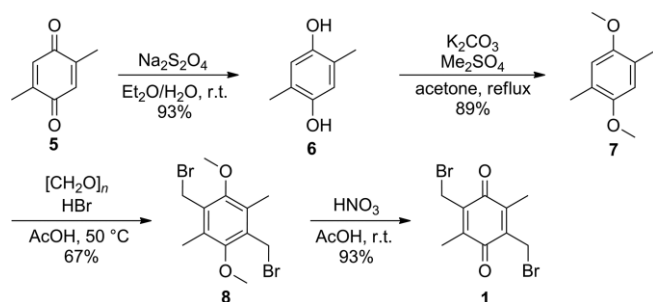
Figure 1. Top view of the molecular structure of cyclophane **14** (top) and a side view (below). Hydrogen atoms are omitted for clarity.

[a] *Institute of Organic Chemistry, Johannes Gutenberg University Mainz, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz, Germany*
E-mail: waldvogel@uni-mainz.de
<http://www.chemie.uni-mainz.de/OC/AK-Waldvogel/>

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701124>.

The carbon atom connected to the bridge is twisted by 6° maximum.

The starting material for this cyclophane synthesis, 2,5-bis(bromomethyl)-3,6-dimethyl-1,4-quinone (**1**), can be prepared in a straightforward manner in a four-step sequence. This transformation starts with reduction of commercially available 2,5-dimethyl-1,4-benzoquinone (**5**) to corresponding hydroquinone **6**,^[14,15] followed by methylation with dimethyl sulfate.^[14,16] Both bromomethyl groups were installed by a *Blanc*-type reaction with paraformaldehyde and hydrogen bromide in acetic acid.^[17] In the final step, quinone **1** was re-established by nitric acid (Scheme 2). In general, all steps are easy to conduct and scalable.



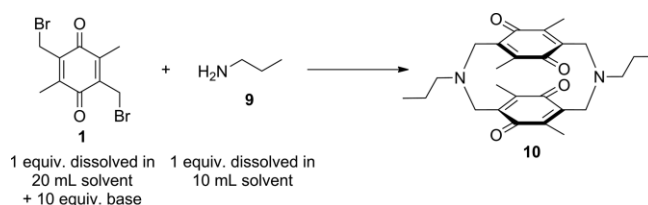
Scheme 2. Synthesis of quinone starting material **1**.

If the final oxidation reaction was scaled up (up to 20 mmol), we found the co-formation of two unknown by-products that were detected by gas chromatography. Separation by column chromatography or distillation was not possible. By NMR and mass spectrometry, both by-products were identified as mono- and dichloro derivatives, whereby bromo substituents were displaced by chloride in the last step. After an extensive study of the reaction conditions, we identified the aqueous workup as the source for the generation of the by-products. Therein, brine was used to force phase separation, which turned out to be challenging because of the large amount of acetic acid in the reaction media. The amount of by-products increased relative to the amount and time at which brine was added to the reaction mixture. In particular, when brine was added first to quench the reaction mixture the formation of by-products was high; the strong acetic conditions in the reaction solution facilitated substitution of bromide by chloride. Because the carbon–chlorine bond, with a binding energy of 339 kJ/mol, is stronger than the carbon–bromine congener, with a binding energy of 285 kJ/mol,^[18] the by-product is more stable. Formation of mono-chlorinated by-product was also observed in traces when only distilled water was used to quench the reaction. By-product formation could be totally suppressed by employing pure water for the reaction workup. However, chloromethylated quinones can also serve as starting materials. As anticipated, the reaction proceeds more slowly as a result of the lower reactivity of the chloro derivative.

After the first detection of the cyclophane as product, we studied various reaction conditions to optimize the synthesis. For this optimization, propylamine (**9**) was used as a readily available starting material. In addition, we established an easy

chromatographic protocol for the purification of cyclophane **10**. In Table 1, the generally used reaction conditions and a selection of the screened variations are summarized. First, we investigated different solvents, reaction time, and temperature (Table 1, Entries 1–10). We observed the best yield with dichloromethane as solvent at room temperature. Under these conditions, the longest reaction time took 3 days for full conversion. Presumably, as a result of the slow reaction, selectivity of desired product formation relative to oligomeric by-products is increased. Afterwards, we investigated the influence of various bases (Table 1, Entries 11–15). Only specific bases led to the formation of the desired cyclophane. In particular, easily soluble bases, like Et₃N, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), and KOtBu immediately led to decomposition of the di(bromomethyl)quinone as starting material **1**. Decomposition resulted in a rapid color change of the originally yellow solution to brown or black. Cyclophane generation was observed in the presence of potassium carbonate, potassium acetate, or potassium hydroxide. The best result was found by the application of potassium carbonate to give the product in 24 % yield. Furthermore, we carried out a reaction without additional base but with a tenfold excess of amine (Table 1, Entry 16). No product formation was found in this case. Similarly, the reaction performed under microwave conditions resulted in none of the desired product being formed.

Table 1. General reaction conditions and optimization.



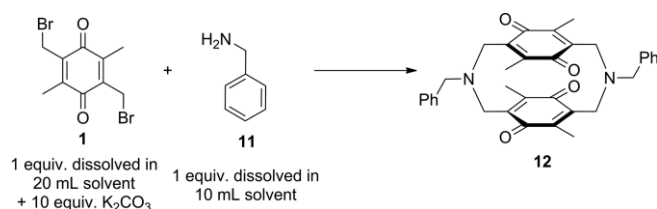
Entry	Base	Solvent	Temp.	Time	Yield
1	K ₂ CO ₃	acetonitrile	r.t.	3 h	17 %
2	K ₂ CO ₃	acetonitrile	r.t.	1 d	17 %
3	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	r.t.	3 d	24 %
4	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	r.t.	1 d	17 %
5	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	40 °C	1 d	12 %
6	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂ + 1 % H ₂ O	r.t.	3 d	10 %
7	K ₂ CO ₃	DMF	r.t.	1.5 h	9 %
8	K ₂ CO ₃	THF	r.t.	2 d	6 %
9	K ₂ CO ₃	HFIP	r.t.	2 d	–
10	K ₂ CO ₃	acetone	r.t.	2 d	–
11	KOAc	CH ₂ Cl ₂	r.t.	3 d	7 %
12	KOH	CH ₂ Cl ₂	r.t.	1 d	< 10 % ^[a]
13	KOtBu	CH ₂ Cl ₂	r.t.	1 h	–
14	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	r.t.	1 h	–
15	DBU	CH ₂ Cl ₂	r.t.	1 h	–
16	10 equiv. amine	CH ₂ Cl ₂	r.t.	1 h	–

[a] Product was not isolated by column chromatography because the yield of the crude product was already less than 10 %, product was identified by TLC. DMF = dimethylformamide, THF = tetrahydrofuran, and HFIP = hexafluoroisopropanol.

Typically, reaction conditions for the construction of macrocycles, are elevated temperature and high dilution conditions.^[8,10,19] Starting material **1** and potassium carbonate were suspended in dichloromethane and a solution of the amine was

slowly added by a syringe pump. We considered different temperatures (room temp., 40 °C, and 80 °C) over various periods of time (40 min, 2.75 h, and 23 h) for this setup, but the yield did not improve relative to the previous reaction parameters. Because propylamine (**9**) exhibits a boiling point of 49–50 °C it was not suitable for reactions at elevated temperatures.^[20] To elucidate this parameter we employed benzylamine (**11**; b.p. 184–187 °C), which is also readily available.^[21] The results of this series are summarized in Table 2. Reactions carried out at 83 °C or higher did not increase the yield. The best result was obtained in dichloromethane at room temperature. This is consistent with the screening data with propylamine (**9**).

Table 2. General reaction conditions and optimization at elevated temperatures.



Entry	Solvent	Temp.	Time	Yield
1	acetonitrile	r.t.	2 h	15 % ^[a]
2	CH ₂ Cl ₂	r.t.	22 h	22 % ^[a]
3	CH ₂ Cl ₂	r.t.	2 d	27 %
4	acetone	r.t.	23 h	–
5	HFIP	r.t.	20 h	–
6	MeOH	r.t.	3.5 h	–
7	DCE	r.t.	2 d	18 %
8	DCE	83 °C	1 d	12 %
9	chlorobenzene	r.t.	7 d	16 %
10	chlorobenzene	132 °C	5.5 h	–

[a] Colum chromatography was performed with cyclohexane and ethyl acetate, still impurities in product fraction. DCE = 1,2-dichloroethene.

With the optimized reaction conditions, the protocol was applied to a collection of amines (Table 3). Besides propylamine (**9**) and benzylamine (**11**), various other aliphatic amines were successfully converted. Aliphatic diamines with one *tert*-butoxycarbonyl (Boc) group (**13**, **17**) or acetyl moiety (**15**) as protecting groups led to the corresponding cyclophanes in yields of 19 and 23 %, respectively. It appears that synthesis with more polar amine components can be carried out either in dichloromethane or acetonitrile with only small variation in yield (Table 3, Entries 3 and 6). The advantage of the use of acetonitrile is the distinct acceleration of the reaction. Cyclophane formation is also possible with the smallest aliphatic amine, methylamine (**19**). Methylamine hydrochloride was used as starting material in this case. Moreover, aliphatic amines with a terminal double (**21**) or triple bond (**23**) can serve as starting materials. The generated cyclophanes can subsequently be embedded into larger structures by using click chemistry^[22] or cycloaddition reactions.^[23] In addition, both optically active (**27**, **29**) and achiral (**25**) amine compounds that contain a hydroxy group were used. Valine as starting material was not successful. No turnover to the desired product was observed, probably as a result of the poor solubility of the amino acid.

Table 3. Scope.

Entry	Amine compound	Product	Solvent	Time	Yield
1	9	10	CH ₂ Cl ₂	3 d	24 %
2	11	12	CH ₂ Cl ₂	2 d	35 %
3	13	14	CH ₂ Cl ₂	4 d	23 %
			acetonitrile	17 h	23 %
4	15	16	acetonitrile	2 d	20 %
5	17	18	CH ₂ Cl ₂	4 d	19 %
6	19	20	CH ₂ Cl ₂	6 d	6 %
			acetonitrile	7.5 h	8 %
7	21	22	CH ₂ Cl ₂	6 d	24 %
8	23	24	CH ₂ Cl ₂	7 d	18 %
9	25	26	acetonitrile	1 d	17 %
10	27	28	CH ₂ Cl ₂	6 d	14 %
11	29	30a & b	CH ₂ Cl ₂	4d	13 % a 7 % b

By using optically active starting materials, the formation of two diastereomeric products was observed. With valinol (**29**) as starting material, it was possible to separate and characterize both diastereomers (**30a** and **30b**; Figure 2). The two conformers differ by the orientation of the quinones in the core of the cyclophane structures, which is twisted by 180°.

In further studies, the protocol was applied to bis(bromomethyl)quinone as starting material for the cyclophane synthesis (Scheme 3). By NMR and mass spectrometry, no product formation was noted. Due to the free positions at the benzoquinone scaffold, a variety of side reactions can take place and no cyclophane is formed. The methyl groups on the quinone scaffold (**1**) led to the formation of cyclophane structures, and also contributed to the building of only one diastereomer, pseudo-*ortho* form **4**. This outcome can be rationalized by the high steric demand of the methyl groups and the electrostatic repulsion of the carbonyl groups, so that the pseudo-geminal fashion (**31**) is not preferred. Whereas the synthesis of carbon-

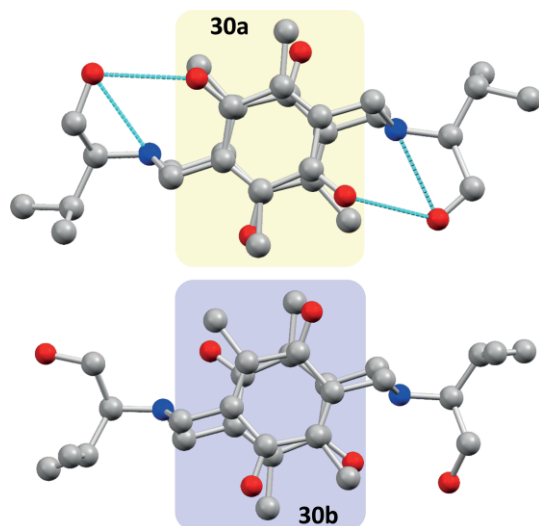
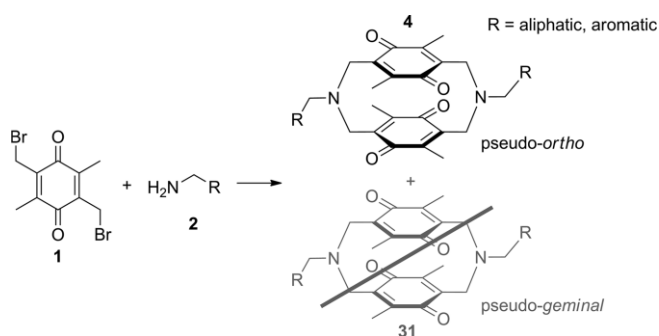


Figure 2. Top view of the molecular structure of cyclophane **30a** that shows hydrogen bonding (top) and top view of cyclophane **30b** (below). Hydrogen atoms are omitted for clarity.

bridged [3.3]paracyclophanes with non-substituted quinones reported by Staab et al. led to the formation of both diastereomers.^[8]



Scheme 3. Possible cyclophane diastereomers.

Subsequently, we considered the synthesis of further substituted quinones, for example, with isopropyl- or phenyl groups instead of methyl groups. However, for both derivatives, it was not possible to introduce two bromomethyl groups through this established route.

By means of cyclic voltammetry we evaluated the reduction behavior of the cyclophanes with propyl derivative **10** as test substrate (Figure 3). Reduction of the cyclophane occurs at a potential of -1.0 V and -1.1 V versus Ag/AgNO₃. The cyclic voltammogram indicates an irreversible reduction process. It is possible, that after reduction intramolecular bond formation between the two quinone moieties or a fragmentation process might occur such that the back reaction is impeded. Similar reactions have been observed for photochemical conversions of comparable structures.^[8,24] Oxidation of the cyclophane takes place at a potential of 0.0 V versus Ag/AgNO₃. This might be attributed to the anodic conversion of the amine moiety.

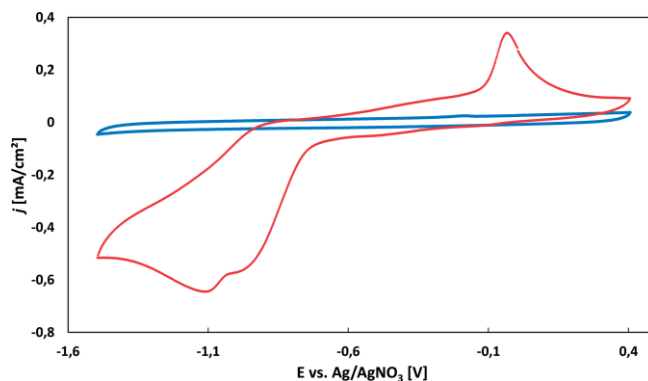


Figure 3. Cyclic voltammograms of LiClO₄/CH₃CN (0.1 M; blue line) and cyclophane (1.0 mM; red line). WE: GC, CE: GC, electrolyte: LiClO₄/CH₃CN (0.1 M); scan rate: 100 mV/s.

Conclusions

A new and easy to perform cyclophane synthesis was established by employing 2,5-bis(bromomethyl)-3,6-dimethyl-1,4-quinone (**1**) and primary amines as starting materials. Although the yields are moderate the access to the diazacyclophane is quick, versatile, and allows incorporation of specific amino substrates. The transformation is compatible with protected Boc and acetyl amino moieties, hydroxy groups, and terminal double or triple bonds. We established a new cyclophane scaffold, which might be of particular interest because of the redox characteristic and potential chiral information generated with this robust one-pot synthesis.

Experimental Section

CCDC 1567666 (for **14**), 1567669 (for **30a**), and 1567670 (for **30b**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Experimental details and analytical data.

Acknowledgments

Financial support from the German Research Foundation (DFG) Collaborative Research Center SFB 1066 (project A4) is highly appreciated.

Keywords: Cyclophanes · Quinones · Amines · Cyclization · Alkylation

- [1] M. Pellegrin, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1899**, *18*, 457–465.
 [2] a) F. Diederich, *Cyclophanes*; Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**; b) F. Vögtle, *Cyclophan-Chemie: Synthesen, Strukturen, Reaktionen, Einführung und Überblick*; Teubner, Stuttgart, **1990**; c) H. Hopf (Ed.), *Special Issue: Cyclophanes*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2012**; d) H. Hopf, R. Gleiter, *Modern cyclophane chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**; e) H. Takemura, *Cyclophane chemistry for the 21st century*; Research Signpost, Trivandrum, **2002**; f) E. Weber (Ed.), *Cyclophanes*; Springer, Berlin, Heidelberg, **1994**.
 [3] a) E. J. Dale, N. A. Vermeulen, M. Juriček, J. C. Barnes, R. M. Young, M. R. Wasielewski, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 262–273; b) I. Castro,

- W. P. Barros, M. L. Calatayud, F. Lloret, N. Marino, G. de Munno, H. O. Stumpf, R. Ruiz-García, M. Julve, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *315*, 135–152; c) Z. Liu, S. K. M. Nalluri, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2459–2478; d) F. Diederich in *Supramolecular Chemistry* (Eds.: V. Balzani, L. de Cola), Springer Netherlands, Dordrecht, **1992**, pp. 119–136; e) V. Göker, S. R. Kohl, F. Rominger, G. Meyer-Eppler, L. Volbach, G. Schnakenburg, A. Lützen, A. S. K. Hashmi, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *795*, 45–52; f) G. Meyer-Eppler, F. Topić, G. Schnakenburg, K. Rissanen, A. Lützen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2495–2501; g) J. Schneider, R. Fröhlich, J. Paradies, *Synthesis* **2010**, 3486–3492.
- [4] a) F. C. Falk, R. Fröhlich, J. Paradies, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11095–11097; b) F. C. Falk, P. Oechsle, W. R. Thiel, C.-G. Daniliuc, J. Paradies, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3637–3645; c) L. Greb, P. Oña-Burgos, A. Kubas, F. C. Falk, F. Breher, K. Fink, J. Paradies, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 9056–9060; d) J. Paradies, *Synthesis* **2011**, 3749–3766; e) C. Sarcher, A. Lühl, F. C. Falk, S. Lebedkin, M. Kühn, C. Wang, J. Paradies, M. M. Kappes, W. Klopfer, P. W. Roesky, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 5033–5042; f) J. F. Schneider, F. C. Falk, R. Fröhlich, J. Paradies, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2265–2269; g) C. Braun, S. Bräse, L. L. Schafer, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1760–1764.
- [5] A. Ito, *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 4614–4625.
- [6] a) E. Elacqua, L. R. MacGillivray, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6883–6894; b) T. Kobashi, D. Sakamaki, S. Seki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8634–8638; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 8776–8780; c) Y. Sagara, C. Weder, N. Tamaoki, *Chem. Mater.* **2017**, *29*, 6145–6152.
- [7] a) A. Marrocchi, I. Tomasi, L. Vaccaro, *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 41–52; b) K. Mutoh, Y. Nakagawa, A. Sakamoto, Y. Kobayashi, J. Abe, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5674–5677; c) S. Nishigaki, M. Fukui, H. Sugiyama, H. Uekusa, S. Kawauchi, Y. Shibata, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7227–7231; d) P. Spenst, F. Würthner, *J. Photochem. Photobiol. C* **2017**, *31*, 114–138.
- [8] H. A. Staab, C. P. Herz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 799–801; *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 839–840.
- [9] H. A. Staab, W. Rebačka, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3333–3350.
- [10] H. Okamoto, M. Yamaji, K. Satake, *Synlett* **2008**, 39–44.
- [11] a) J.-W. Xu, T.-T. Lin, Y.-H. Lai, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2431–2440; b) J. Xia, Y.-P. Ou, D. Wu, G.-J. Jin, J. Yin, G.-A. Yu, S. H. Liu, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 14212–14222; c) A. Shimizu, K. Nagasaki, Y. Inoue, T. Mori, *Chirality*, <https://doi.org/10.1002/chir.22740>; d) D. Müller, M. Böhme, M. Nieger, K. Rissanen, F. Vögtle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2937–2943; e) A. Kannan, H. Hopf, I. Dix, P. G. Jones, L. Ernst, *Can. J. Chem.* **2017**, *95*, 278–285.
- [12] a) L. Nuhn, L. Braun, I. Overhoff, A. Kelsch, D. Schaeffel, K. Koynov, R. Zentel, *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35*, 2057–2064; b) L. Nuhn, M. Hirsch, B. Krieg, K. Koynov, K. Fischer, M. Schmidt, M. Helm, R. Zentel, *ACS Nano* **2012**, *6*, 2198–2214; c) N. Leber, L. Kaps, M. Aslam, J. Schupp, A. Brose, D. Schaeffel, K. Fischer, M. Diken, D. Strand, K. Koynov, A. Tuettenberg, L. Nuhn, R. Zentel, D. Schuppan, *J. Controlled Release* **2017**, *248*, 10–23.
- [13] a) M. Brutschy, M. W. Schneider, M. Mastalerz, S. R. Waldvogel, *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 6049–6052; b) M. Brutschy, M. W. Schneider, M. Mastalerz, S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8398–8400; c) M. Girschikofsky, M. Rosenberger, S. Belle, M. Brutschy, S. R. Waldvogel, R. Hellmann, *Sensors* **2012**, *12*, 2018–2025; d) A. Kirste, G. Schnakenburg, F. Stecker, A. Fischer, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 971–975; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 983–987; e) A. Linke, S. H. Jungbauer, S. M. Huber, S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 2040–2043; f) D. Lubczyk, M. Grill, M. Baumgarten, S. R. Waldvogel, K. Müllen, *ChemPlusChem* **2012**, *77*, 102–105; g) R. Orghici, P. Lützow, J. Burgmeier, J. Koch, H. Heidrich, W. Schade, N. Welschhoff, S. Waldvogel, *Sensors* **2010**, *10*, 6788–6795; h) I. Pyka, J. Nikl, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3501–3504; i) D. Rylvlin, O. Dumele, A. Linke, D. Fankhauser, W. B. Schweizer, F. Diederich, S. R. Waldvogel, *ChemPlusChem* **2017**, *82*, 493–497; j) C. Siering, B. Beermann, S. R. Waldvogel, *Supramol. Chem.* **2006**, *18*, 23–27; k) C. Siering, H. Kerschbaumer, M. Nieger, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1471–1474; l) C. Loholter, M. Brutschy, D. Lubczyk, S. R. Waldvogel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2821–2833.
- [14] M. C. Redondo, M. Veguillas, M. Ribagorda, M. C. Carreno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 370–374; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 376–380.
- [15] S. Ciampi, M. James, G. Le Saux, K. Gaus, J. J. Gooding, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 844–847.
- [16] J. Huang, L. Su, J. A. Kowalski, J. L. Barton, M. Ferrandon, A. K. Burrell, F. R. Brushett, L. Zhang, *J. Mater. Chem. A* **2015**, *3*, 14971–14976.
- [17] I. Brehm, S. Hinneschiedt, H. Meier, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3162–3170.
- [18] F. Neufingerl, O. Urban, M. Viehause, *Chemie 1. Allgemeine und anorganische Chemie; Jugend & Volk, Troisdorf*, **2006**.
- [19] a) S. Kotha, M. E. Shirbhate, G. T. Waghule, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1274–1331; b) V. Martí-Centelles, M. D. Pandey, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8736–8834.
- [20] R. P. Koob, J. G. Miller, A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5775–5777.
- [21] L. J. Exner, M. J. Hurwitz, P. L. de Benneville, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1103–1105.
- [22] a) H. C. Kolb, K. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128–1137; b) J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249–1262.
- [23] M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49–92.
- [24] H. Okamoto, K. Satake, H. Ishida, M. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16508–16509.

Received: August 11, 2017

Eur. J. Org. Chem. **2017** • ISSN 1099–0690

<https://doi.org/10.1002/ejoc.201701124>

SUPPORTING INFORMATION

Title: One-Pot Synthesis to Quinone-Based Diaza[3.3]cyclophanes

Author(s): Jana Marie Stahlhofen, Dieter Schollmeyer, Siegfried R. Waldvogel*

Contents

General information	3
Synthesis of intermediates.....	4
2,5-Dimethyl-1,4-hydroquinone (6)	4
1,4-Dimethoxy-2,5-dimethylbenzene (7)	4
1,4-Di(bromomethyl)-2,5-dimethoxy-3,6-dimethylbenzene (8)	4
2,5-Di(bromomethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (1)	4
2,5-Di(chloromethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone.....	5
2-(1,1-Dimethylethoxy-carbonylamino)-ethylamine (13).....	5
2-Acetamidoethylamine (15).....	5
4-(1,1-Dimethylethoxy-carbonylamino)-butylamine (17).....	5
General protocol for synthesis of cyclophanes	6
3,10-Dipropyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraene (10)	6
3,10-Dibenzyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (12)	6
3,10-Bis(2-(1,1-dimethylethoxy-carbonylamino)-ethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15, 17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (14)	7
3,10-Di(2-acetamidoethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (16)	9
3,10-Bis(2-(1,1-dimethylethoxy-carbonylamino)-butyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15, 17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (18)	10
3,10-Dimethyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (20)	11
3,10-Allyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraene (22)	11
3,10-Propargyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraene (24)	12
3,10-Di(5-hydroxypentyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (26)	12
3,10-Di(2-(1-hydroxybutyl))-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (28)	13
3,10-Di(2-(1-hydroxy-3-methylbutyl))-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (30)	14
NMR Spectra.....	17
1,4-Di(bromomethyl)-2,5-dimethoxy-3,6-dimethylbenzene (8)	17
2,5-Di(bromomethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (1)	18
2,5-Di(chloromethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone.....	19
3,10-Dipropyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraene (10)	20

3,10-Dibenzyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (12)	21
3,10-Bis(2-(1,1-dimethylethylloxycarbonylamino)-ethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15, 17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (14)	22
3,10-Di(2-acetamidoethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (16)	23
3,10-Bis(2-(1,1-dimethylethylloxycarbonylamino)-butyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15, 17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (18)	24
3,10-Dimethyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (20)	25
3,10-Allyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraene (22)	26
3,10-Propargyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraene (24)	27
3,10-Di(5-hydroxypentyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (26)	28
3,10-Di(2-(1-hydroxybutyl))-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (28)	29
3,10-Di(2-(1-hydroxy-3-methylbutyl))-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2 ^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (30)	30
References.....	32

General information

All reagents were used in analytical grades and were obtained from commercial sources. Solvents were purified by standard methods.^[1] Pure water was prepared by a Simplicity water purification system (MILLIPORE S. A. S., Molsheim, Germany).

Column chromatography was performed on silica gel 60 M (0.040-0.063 mm, Macherey-Nagel GmbH & Co, Düren, Germany) with a maximum pressure of 2.0 bar. Either a regular glass column or a preparative chromatography system (Büchi-Labortechnik GmbH, Essen, Germany) were used with a Büchi Control Unit C-620, an UV detector Büchi UV photometer C-635, Büchi fraction collector C-660 and two Pump Modules C-605 for adjusting the solvent mixtures. As eluents, mixtures of cyclohexane and ethyl acetate or pure toluene were used. Silica gel 60 sheets on aluminium (F₂₅₄, Merck, Darmstadt, Germany) were employed for thin layer chromatography.

Melting points were determined by a Stuart™ melting point apparatus SMP3 (Stuart Scientific, Staffordshire, U.K.) using a heating rate of 1 °C/min and are uncorrected.

Microanalysis was performed on a VarioMICRO cube (Elementar Analysensysteme, Hanau, Germany).

Optical rotations were measured on a Jasco P-2000 digital polarimeter using the sodium D line at 589 nm in a 100 mm cell.

Cyclic voltammetry was performed with a Metrohm 663 VA Stand equipped with a μ Autolab type III potentiostat (Metrohm AG, Herisau, Switzerland). *WE*: glassy carbon electrode tip, 2 mm diameter; *CE*: glassy carbon rod; *RE*: Ag/AgNO₃ (silver wire in 0.1 M Bu₄NBF₄, 0.01 M AgNO₃, E₀ = 87 mV vs. FcH/FcH⁺).^[2] Solvent: acetonitrile. Electrolyte: 0.1 M LiClO₄/CH₃CN, c(substrate) = 1.0 mM; scan rate: 100 mV/s.

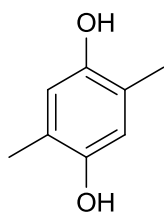
Spectroscopy and spectrometry: ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded at 25 °C by using a Bruker Avance II 400 or a Bruker Avance III 600 (Analytische Messtechnik, Karlsruhe, Germany). Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) relative to TMS as internal standard or traces of CHCl₃ or d₅-DMSO in the corresponding deuterated solvent. Electrospray ionization (ESI, positive ion mode) mass spectra and high resolution mass spectra (HRMS) were obtained using a QToF Ultima 3 (Waters, Milford, MA, USA). Field desorption (FD) mass spectra were obtained using a Finnigan MAT 95 instrument (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA).

X-ray analysis: All data were collected on a STOE IPDS-2T diffractometer (Oxford Cryostream 700er series, Oxford Cryosystems, Oxford, United Kingdom) using graphite monochromated Mo K α radiation (λ = 0.71073 Å). Intensities were measured using fine-slicing ω - and ϕ -scans and corrected for background, polarization and Lorentz effects. The structures were solved by direct methods and refined anisotropically by the least-squares procedure implemented in the SHELX program system.^[3]

The supplementary crystallographic data for this paper can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Center via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. Deposition numbers and further details are given with the individual characterization data.

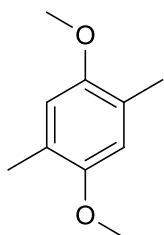
Synthesis of intermediates

2,5-Dimethyl-1,4-hydroquinone (6)



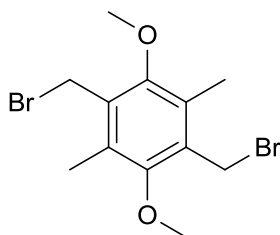
Reduction of commercially available 2,5-dimethyl-1,4-benzoquinone (**5**) to the corresponding hydroquinone was carried out according to reported protocols.^[4,5]

1,4-Dimethoxy-2,5-dimethylbenzene (7)



Methylation of the hydroquinone (**6**) was accomplished according to literature reports.^[5,6]

1,4-Di(bromomethyl)-2,5-dimethoxy-3,6-dimethylbenzene (8)

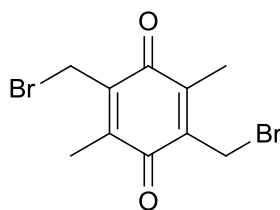


In a 50 mL round-bottom flask 2.64 g (15.88 mmol, 1.0 eq) 1,4-dimethoxy-2,5-dimethylbenzene (**7**) and 1.43 g (47.64 mmol, 3.0 eq) paraformaldehyde were suspended in acetic acid (15 mL). 8.4 mL (47.64 mmol, 3.0 eq) hydrogen bromide (33% in acetic acid) were added dropwise. The suspension was stirred for 3 d at 50 °C and then cooled to rt. Water (100 mL) was added and the obtained precipitate was filtered off and washed with water (50 mL). Column chromatography of the residue (cyclohexane:ethyl acetate 99:1) yielded the desired product as colorless crystals (67%, 3.73 g, 10.60 mmol).

R_f (cyclohexane:ethyl acetate 9:1) = 0.63; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.35 (s, 6H), 3.86 (s, 6H), 4.64 (s, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 11.84, 26.41, 61.35, 129.72, 131.62, 153.66; MS (FD): m/z (%) = 350.08/352.08/354.08 (52/100/50%) $[\text{M}]^+$; m.p. = 171.0–172.8 °C (ethyl acetate); Elemental anal. for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_2$ calc.: C: 40.94%, H: 4.58%, found: C: 41.08%, H: 4.58%.

Previous reports on this particular compound provide neither analytical data nor protocols for preparation.^[7]

2,5-Di(bromomethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (1)

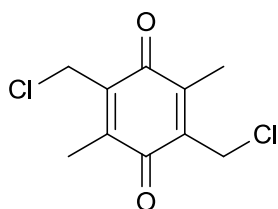


In a 250 mL round-bottom flask 2.37 g (6.73 mmol, 1.0 eq) 1,4-di(bromomethyl)-2,5-dimethoxy-3,6-dimethylbenzene (**8**) was mixed in acetic acid (80 mL). 20.7 mL nitric acid ($\geq 65\%$) was added and the reaction mixture was stirred for 3 d at rt. The solution was chilled with ice water, pure water (450 mL) was added and the solution was extracted with ethyl acetate (5 x 50 mL). The combined organic fractions were dried over MgSO_4 and the solvent was removed in vacuo. The crude product was dissolved in acetic acid (50 mL) and 1.0 mL (6.73 mmol, 1.0 eq) hydrogen bromide (33% in acetic acid) was added. The solution was stirred for 3 h at RT. The solution was cooled with ice water, pure water (300 mL) was added and the solution was extracted with ethyl acetate (4 x 30 mL). The combined organic fractions were dried over MgSO_4 and the solvent was removed in vacuo. Column chromatography of the residue

(cyclohexane:ethyl acetate 9:1) yielded the desired product as yellow crystals (93%, 2.02 g, 6.27 mmol).

R_f (cyclohexane:ethyl acetate 5:1) = 0.39; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.14 (s, 6H), 4.32 (s, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 12.36, 21.97, 139.97, 143.28, 184.42; MS (FD): m/z (%) = 319.96/321.97/323.98 (47/100/47%) $[\text{M}]^+$; m.p. = 102.3–104.3 °C (ethyl acetate); Elemental anal. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$ calc.: C: 37.30%, H: 3.13%, found: C: 37.27%, H: 3.15%.

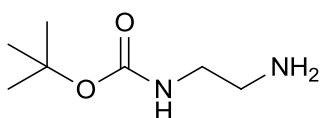
2,5-Di(chloromethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone



In a 100 mL round-bottom flask 430 mg (1.34 mmol, 1.0 eq) 1,4-di-(bromomethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (**1**) were dissolved in acetonitrile (20 mL). 920 mg (5.01 mmol, 3.7 eq) tetraethylammonium chloride monohydrate was added. The solution was stirred for 7.5 h at 60 °C and then cooled to rt. Water (20 mL) was added and the solution was extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). The combined organic fractions were washed with water (20 mL) and brine (20 mL). After drying over MgSO_4 and removing of the solvent in vacuo the desired product was obtained as yellow crystals (99%, 308 mg, 1.32 mmol).

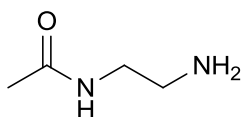
R_f (cyclohexane:ethyl acetate 5:1) = 0.41; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.19 (s, 6H), 4.46 (s, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 12.43, 35.52, 139.40, 144.05, 184.79; MS (FD): m/z (%) = 232.35/234.33/236.34 (100/57/5%) $[\text{M}]^+$; m.p. = 110.4–112.8 °C (ethyl acetate); Elemental anal. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$ calc.: C: 51.53%, H: 4.32%, found: C: 51.74%, H: 4.11%.

2-(1,1-Dimethylethyloxycarbonylamino)-ethylamine (13)



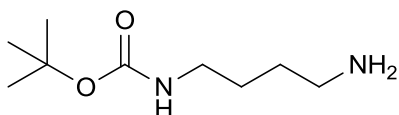
Installation of Boc moiety on ethylenediamine was done referring to literature procedure.^[8]

2-Acetamidoethylamine (15)



Installation of acetyl moiety on ethylenediamine was done referring to literature procedure.^[9]

4-(1,1-Dimethylethyloxycarbonylamino)-butylamine (17)

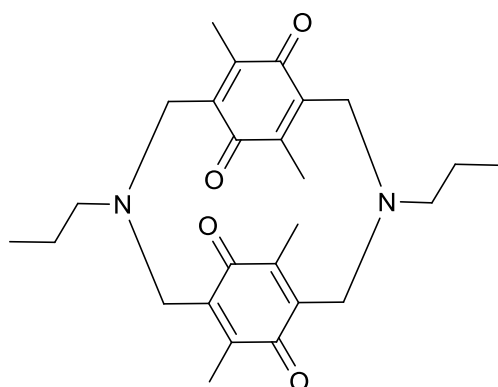


Installation of Boc moiety on 1,4-butandiamine was done referring to literature procedure.^[10]

General protocol for synthesis of cyclophanes

In a 100 mL round-bottom flask 322 mg (1.0 mmol, 1.0 eq) of 2,5-di-(bromomethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (**1**) and 1.38 g (10.0 mmol, 10.0 eq) K_2CO_3 were mixed in 20 mL of dichloromethane or acetonitrile. A solution of the corresponding amine (1.0 mmol, 1.0 eq) in 10 mL solvent (dichloromethane or acetonitrile) was added. The reaction mixture was stirred at rt (7.5 h – 7 d) until no more starting material could be detected by TLC. The solid was filtered off, washed with solvent (30 mL) and the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified via column chromatography.

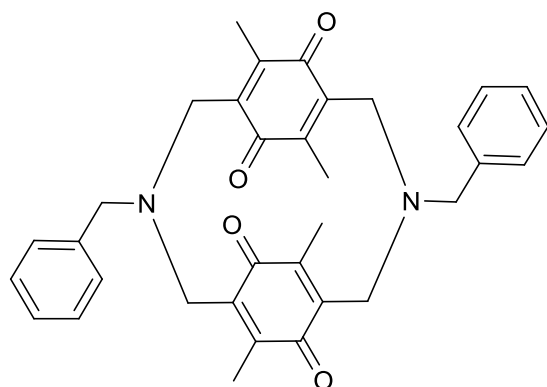
3,10-Dipropyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraene (10)



The reaction was carried out according to the general protocol for synthesis of cyclophanes. Dichloromethane was used as solvent and propylamine (**9**, 82 μ L, 59 mg) as starting material. The reaction mixture was stirred for 3 d at rt. Column chromatography of the residue (apparatus program: cyclohexane:ethyl acetate 1:0–97:3 in 30 min, then 97:3) yielded the desired product as orange solid (yield: 24%, 53 mg, 0.12 mmol).

R_f (cyclohexane:ethyl acetate 5:1) = 0.62; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.56–1.74 (m, 4H), 1.82 (s, 12H), 2.56–2.68 (m, 4H), 3.11 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 3.74 (d, J = 13.2 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.53, 12.18, 20.57, 51.48, 61.71, 139.87, 145.66, 185.16; HRMS (ESI+) for $C_{26}H_{35}N_2O_4$ [$M+H^+$]: calc.: 439.2597, found: 439.2604; Elemental anal. for $C_{26}H_{34}N_2O_4 \cdot 1/4 H_2O$ calc.: C: 70.48%, H: 7.85%, N: 6.32% found: C: 70.24%, H: 7.71%, N: 6.22%.

3,10-Dibenzyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (12)



The reaction was carried out according to the general protocol for synthesis of cyclophanes. Dichloromethane was used as solvent and benzylamine (**11**, 109 μ L, 107 mg) as starting material. The reaction mixture was stirred for 2 d at rt. Column chromatography of the residue (toluol) yielded the desired product as orange solid (yield: 35%, 93 mg, 0.17 mmol).

R_f (toluene) = 0.21; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.75 (s, 12H), 3.14 (d, J = 13.1 Hz, 4H), 3.72 (d, J = 13.1 Hz, 4H), 3.73 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 12.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.62, 51.27, 64.16, 127.77, 128.34, 129.90, 137.88, 140.10, 145.19, 184.79; HRMS (ESI+) for $C_{34}H_{35}N_2O_4$ [$M+H^+$]: calc.: 535.2597, found: 535.2580; Elemental anal. for $C_{34}H_{34}N_2O_4 \cdot 1/2 H_2O$ calc.: C: 75.11%, H: 6.49%, N: 5.15% found: C: 75.09%, H: 6.12%, N: 5.10%.

Crystal structure determination of **12**: $C_{34}H_{34}N_2O_4$, $M = 534.63$ g/mol; brown block like crystal ($0.22 \times 0.49 \times 0.56$ mm³), triclinic space group P 1, $a = 6.580(3)$ Å, $\alpha = 96.149(10)^\circ$, $b = 9.700(5)$ Å, $\beta = 90.926(12)^\circ$, $c = 11.398(6)$ Å, $\gamma = 108.490(11)^\circ$, $V = 685.0(6)$ Å³, $z = 1$, $F(000) = 284$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.296$ g/cm³, $\mu = 0.085$ mm⁻¹, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073$ Å, $T = 173$ K, $2\theta_{\text{max}} = 56^\circ$, no. of measured reflections = 12891, no. of independent reflections = 3373 ($R_{\text{int}} = 0.0765$), no. of observed reflections = 2344 ($|F|/\sigma(F) > 4.0$), $R1 = 0.1282$ [observed reflections], $R1 = 0.1626$ [all reflections], $wR2 = 0.3368$, corrections = Lorentz- and polarization correction, solution = SHELXL-2014, refinement = SHELXL-2014 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1752 * P)^2 + 0.57 * P]$ while $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2)/3$, residual electron density = 0.66, -0.43 eÅ⁻³, CDCC deposition number = 1567665.

The crystal structure consists of one independent molecule without any solvent. In the solid state, the quinone structure is twisted out of the plane because of the strong torsion in the cyclophane system. The carbon atom carrying the carbonyl group is twisted by 16.51° maximum out of the plane. The carbon atom connected to the bridge is twisted by 14.62° maximum out of the plane.

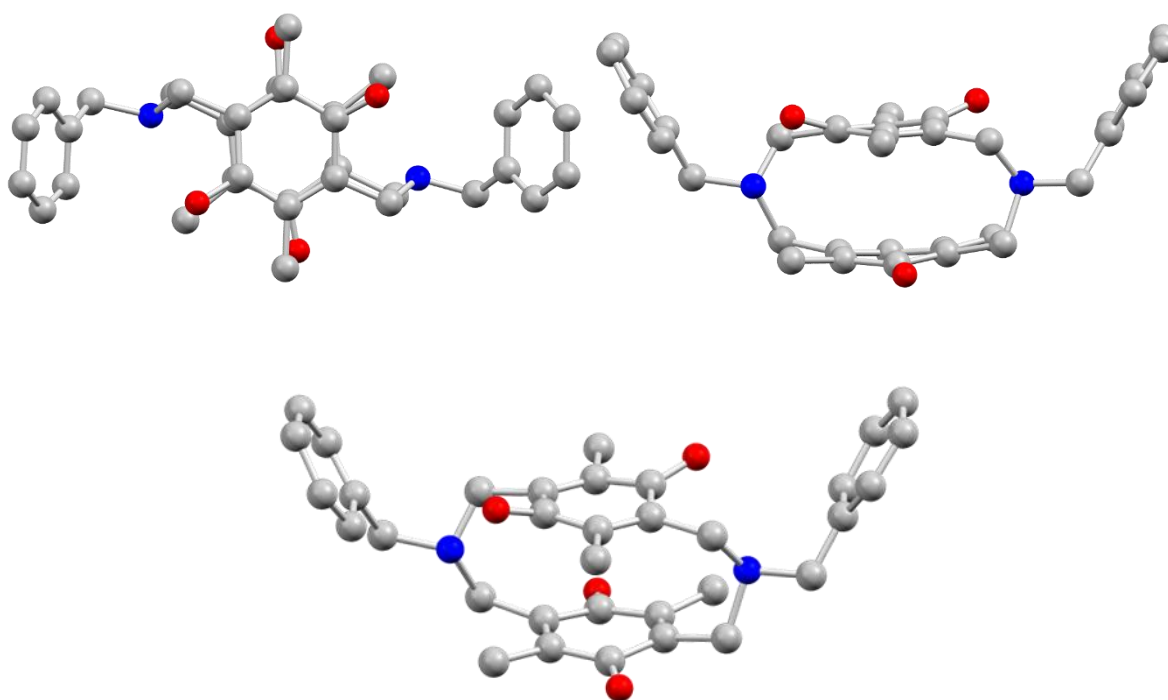
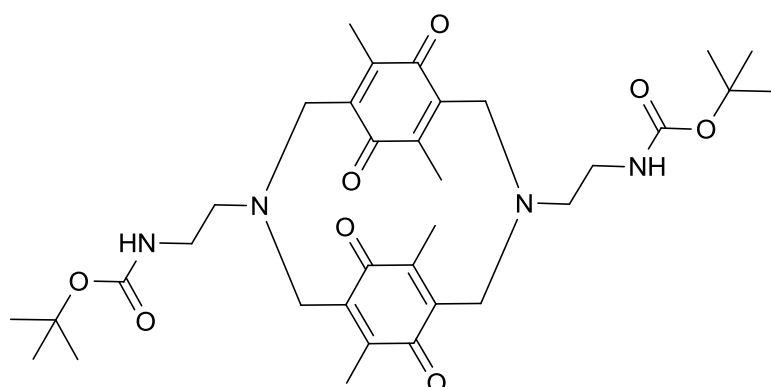


Figure 1: Molecular structure of **12** by a top view (top left), side view (top right) and angled side view (below).

3,10-Bis(2-(1,1-dimethylethoxy-carbonylamino)-ethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (14)



The reaction was carried out according to the general protocol for synthesis of cyclophanes. Acetonitrile was used as solvent and 2-(1,1-dimethylethoxy-carbonylamino)-ethylamine (**13**, 160 mg) as starting material. The reaction mixture was stirred for 17 h at rt. Column chromatography of the residue (apparatus program:

cyclohexane:ethyl acetate 4:1 for 20 min, 4:1–2:1 in 20 min) yielded the desired product as orange solid (yield: 23%, 75 mg, 0.12 mmol).

Using dichloromethane as solvent delivered the same amount of product in 4 d reaction time.

R_f (cyclohexane:ethyl acetate 2:1) = 0.27; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.44 (s, 18H), 1.79 (s, 12H), 2.61 (dt, J = 12.7, 3.5 Hz, 2H), 2.75–2.87 (m, 2H), 3.06 (d, J = 13.4 Hz, 4H), 3.12–3.24 (m, 2H), 3.47–3.59 (m, 2H), 3.80 (d, J = 13.4 Hz, 4H), 6.00 (d, J = 4.8 Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 11.58, 28.55, 38.22, 51.08, 57.72, 78.78, 140.42, 145.13, 156.40, 185.02; HRMS (ESI+) for $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: calc.: 641.3550, found: 641.3525; Elemental anal. for $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ calc.: C: 61.99%, H: 7.65%, N: 8.50% found: C: 61.87%, H: 7.65%, N: 8.50%.

Crystal structure determination of **14**: $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$; M = 725.69 g/mol; brown block like crystal (0.140 x 0.200 x 0.240 mm³), triclinic space group P -1, a = 13.0320(7) Å, α = 102.890(4)°, b = 16.3540(8) Å, β = 102.044(4)°, c = 18.4596(9) Å, γ = 90.367(4)°, V = 3744.9(3) Å³, z = 4, $F(000)$ = 1544, ρ_{calcd} = 1.287 g/cm³, μ = 0.227 mm⁻¹, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha)$ = 0.71073 Å, T = 193 K, $2\theta_{\text{max}}$ = 56°, no. of measured reflections = 38582, no. of independent reflections = 18525 (R_{int} = 0.0507), no. of observed reflections = 7970 ($|F|/\sigma(F)$ > 4.0), $R1$ = 0.1125 [observed reflections], $R1$ = 0.2006 [all reflections], $wR2$ = 0.3825, corrections = Lorentz- and polarization correction, solution = SIR-2004 (direct method), refinement = SHELXL-2014 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.2 * P)^2]$ while $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2)/3$, residual electron density = 0.52, -0.89 eÅ⁻³, CDCC deposition number = 1567666.

The crystal structure consists of two independent molecules and the solvent dichloromethane. In the solid state, the quinone structure is twisted out of the plane because of the strong torsion in the cyclophane system. The carbon atom carrying the carbonyl group is twisted by 10.99° maximum out of the plane. The carbon atom connected to the bridge is twisted by 6.00° maximum out of the plane.

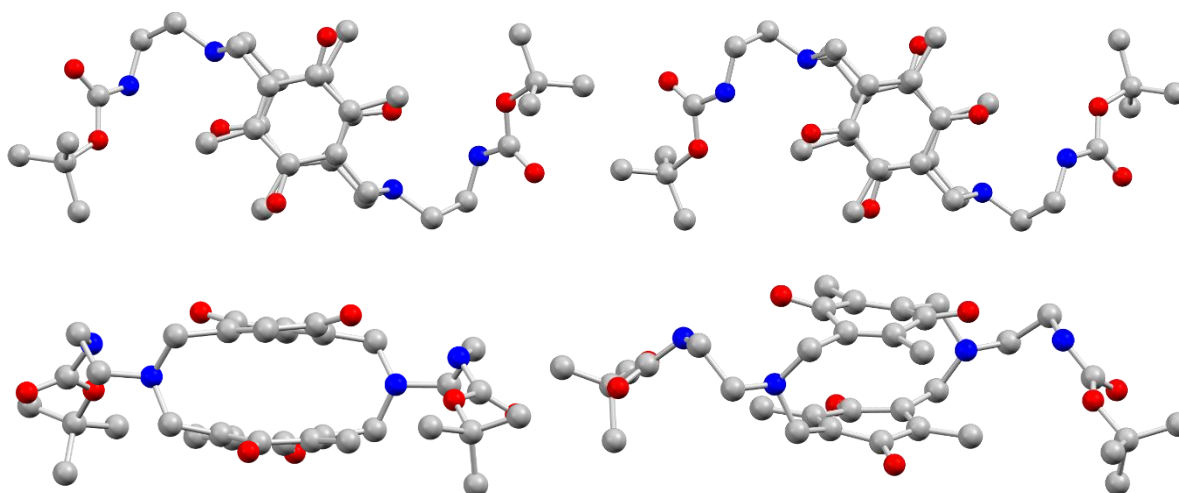
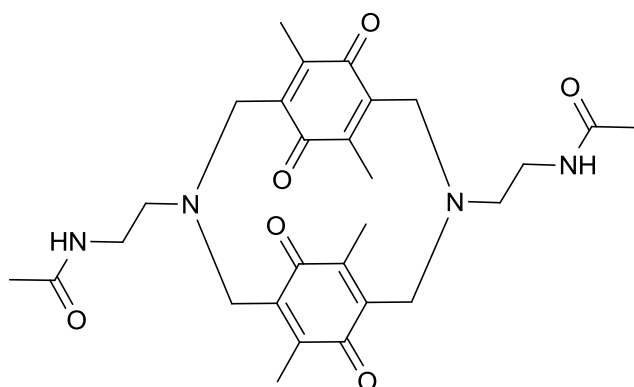


Figure 2: Molecular structures of **14** by a top view (top), side view of structure 1 (bottom left) and angled side view structure 1 (bottom right).

3,10-Di(2-acetamidoethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (16)



The reaction was carried out according to the general protocol for synthesis of cyclophanes. Acetonitrile was used as solvent and 2-acetamidoethylamine (**15**) (102 mg) as starting material. The reaction mixture was stirred for 2 d at rt. Column chromatography of the residue (ethyl acetate:methanol 9:1) yielded the desired product as orange solid (yield: 20%, 53 mg, 0.10 mmol).

R_f (ethyl acetate:methanol 9:1) = 0.30; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.82 (s, 12H), 2.10 (s, 6H), 2.66 (dt, J = 12.7, 4.0 Hz, 2H), 2.81-2.91 (m, 2H), 3.12 (d, J = 13.1 Hz, 4H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.72-3.79 (m, 2H), 3.82 (d, J = 13.1 Hz, 4H), 7.34 (d, J = 3.8 Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 11.55, 23.41, 36.90, 51.04, 57.21, 140.56, 144.96, 170.40, 184.90; HRMS (ESI+) for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: calc.: 547.2533, found: 547.2518.

Crystal structure determination of **16**: $4(\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; $M = 2201.37$ g/mol; brown plate-like crystal (0.080 x 0.240 x 0.370 mm³), orthorhombic space group $P 2_12_12_1$, $a = 116.5400(3)$ Å, $b = 25.4977(4)$ Å, $c = 26.2574(4)$ Å, $V = 11073.6(3)$ Å³, $z = 4$, $F(000) = 4688$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.32$ g/cm³, $\mu = 0.140$ mm⁻¹, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073$ Å, $T = 193$ K, $2\theta_{\text{max}} = 56^\circ$, no. of measured reflections = 207867, no. of independent reflections = 26356 ($R_{\text{int}} = 0.0345$), no. of observed reflections = 20144 ($|F|/\sigma(F) > 4.0$), $R1 = 0.0543$ [observed reflections], $R1 = 0.0785$ [all reflections], $wR2 = 0.1549$, corrections = Lorentz- and polarization correction, solution = SIR-2004 (direct method), refinement = SHELXL-2014 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.691 * P)^2 + 4.69 * P]$ while $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2)/3$, residual electron density = 0.42, -0.31 eÅ⁻³, CDCC deposition number = 1567667.

The crystal structure consists of four independent molecules together with dichloromethane and water within the lattice. In the solid state, the quinone structure is twisted out of the plane because of the strong torsion in the cyclophane system. The carbon atom carrying the carbonyl group is twisted by 13.30° maximum out of the plane. The carbon atom connected to the bridge is twisted by 6.37° maximum out of the plane.

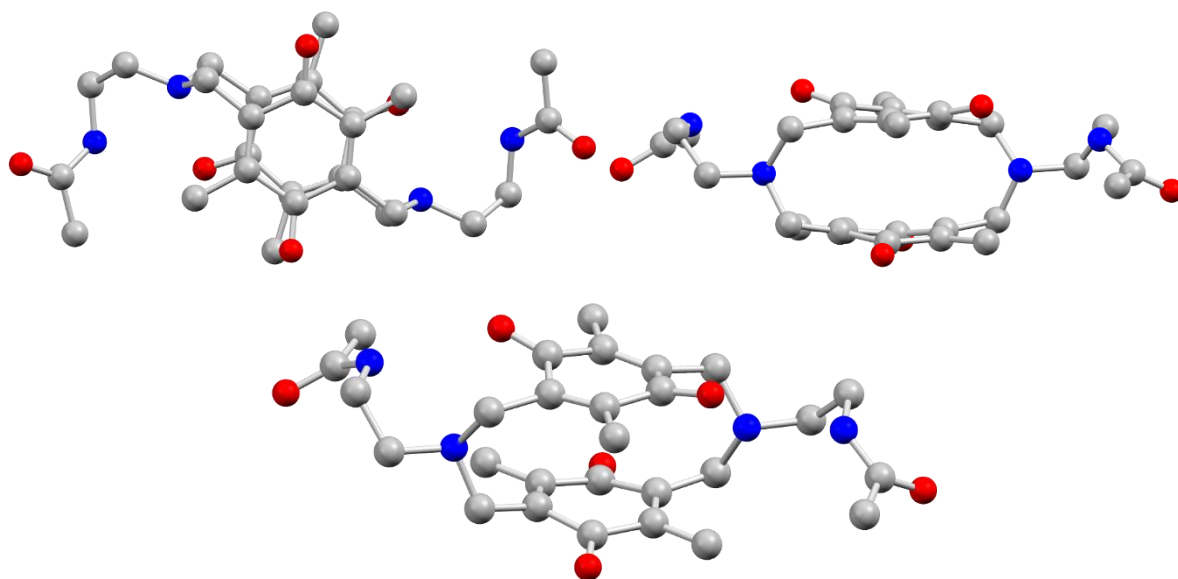
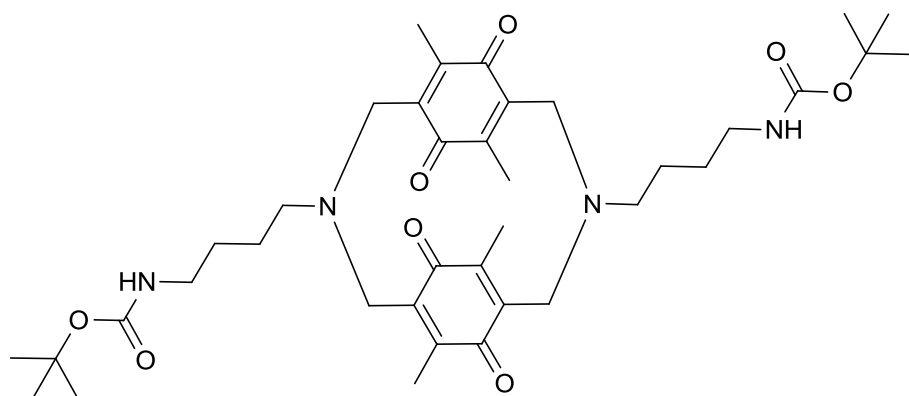


Figure 3: Molecular structure of **16** by a top view (top left), side view (top right) and angled side view (below).

3,10-Bis(2-(1,1-dimethylethoxy-carbonylamino)-butyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (18)

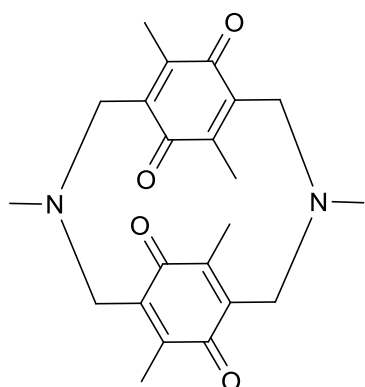


The reaction was carried out according to the general protocol for synthesis of cyclophanes. Dichloromethane was used as solvent and 4-(1,1-dimethylethoxy-carbonylamino)-butyl-amine (**17**, 188 mg) as starting material. The reaction mixture was

stirred for 4 d at rt. Column chromatography of the residue (apparatus program: cyclohexane:ethyl acetate 9:1 for 5 min, 9:1–4:1 in 10 min, then 4:1) yielded the desired product as orange solid (yield: 19%, 65 mg, 0.09 mmol).

R_f (cyclohexane:ethyl acetate 2:1) = 0.33; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.41 (s, 18H), 1.51-1.73 (m, 8H), 1.78 (s, 12H), 2.64 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 3.06 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 3.17 (q, J = 6.2 Hz, 4H), 3.71 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 4.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 11.52, 24.58, 27.91, 28.54, 40.51, 51.45, 59.04, 79.08, 139.88, 145.39, 156.18, 184.93; HRMS (ESI+) for $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_8$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: calc.: 697.4176, found: 697.4160.

3,10-Dimethyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (20)

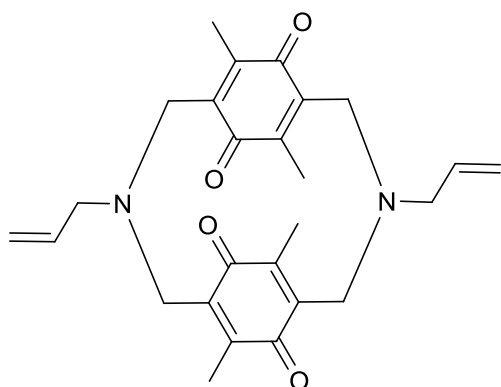


The reaction was carried out varying from the general protocol for synthesis of cyclophanes. In a 100 mL round-bottom flask 322 mg (1.0 mmol, 1.0 eq) of 2,5-di-(bromomethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (**1**) and 1.38 g (10.0 mmol, 10.0 eq) K_2CO_3 were mixed in 30 mL of acetonitrile. 102 mg (1.5 mmol, 1.5 eq) methylamine hydrochloride (**19**) were added all at once and the flask was sealed by a septum. The reaction mixture was stirred for 7.5 h at rt. Column chromatography of the residue (apparatus program: cyclohexane: ethyl acetate 1:0–97:3 in 5 min, 97:3 for 15 min, 97:3–95:5 in 15 min, then 95:5) yielded the desired product as orange solid (yield: 8%, 16 mg, 0.04 mmol).

Using dichloromethane as solvent led to a yield of 6% within 6 d reaction time.

R_f (cyclohexane:ethyl acetate 5:1) = 0.33; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.82 (s, 12H), 2.55 (s, 6H), 3.08 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 3.65 (d, J = 13.2 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.55, 47.56, 53.38, 140.09, 145.09, 185.08; HRMS (ESI+) for $C_{22}H_{27}N_2O_4$ [$M+H^+$]: calc.: 383.1971, found: 383.1969.

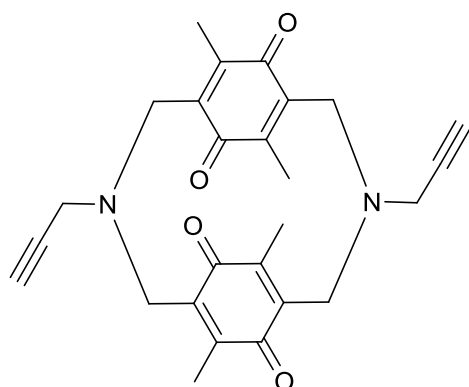
3,10-Allyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraene (22)



The reaction was carried out according to the general protocol for synthesis of cyclophanes. Dichloromethane was used as solvent and allylamine (**21**, 75 μ L, 57 mg) as starting material. The reaction mixture was stirred for 6 d at rt. Column chromatography of the residue (apparatus program: cyclohexane:ethyl acetate 1:0–97:3 in 30 min, then 97:3) yielded the desired product as orange solid (yield: 24%, 52 mg, 0.12 mmol).

R_f (cyclohexane:ethyl acetate 5:1) = 0.63; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.79 (s, 12H), 3.13 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 3.28 (qd, J = 13.3, 6.7 Hz, 4H), 3.69 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 5.18–5.31 (m, 4H), 6.05 (ddt, J = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.50, 50.94, 62.66, 118.65, 135.38, 139.94, 145.39, 184.97; HRMS (ESI+) for $C_{26}H_{31}N_2O_4$ [$M+H^+$]: calc.: 435.2278, found: 435.2270.

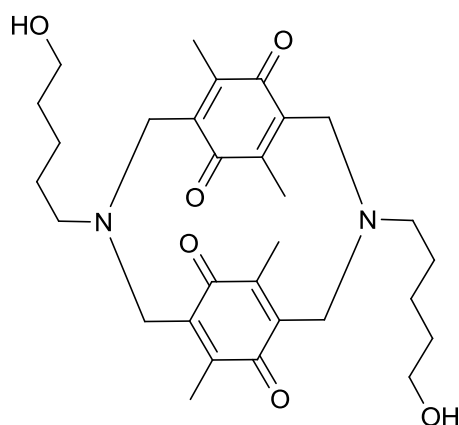
3,10-Propargyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraene (24)



The reaction was carried out according to the general protocol for synthesis of cyclophanes. Dichloromethane was used as solvent and propargylamine (**23**, 64 μ L, 55 mg) as starting material. The reaction mixture was stirred for 7 d at rt. Column chromatography of the residue (apparatus program: cyclohexane:ethyl acetate 1:0–97:3 in 30 min, 97:3 for 10 min, 97:3-95:5 in 20 min, then 95:5) yielded the desired product as orange solid (yield: 18%, 38 mg, 0.09 mmol).

R_f (cyclohexane:ethyl acetate 5:1) = 0.34; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.82 (s, 12H), 2.38 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 3.56-3.68 (m, 4H), 3.79 (d, J = 13.3 Hz, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 11.60, 48.43, 50.24, 74.38, 78.26, 140.46, 144.67, 184.94; HRMS (ESI+) for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: calc.: 431.1965, found: 431.1956.

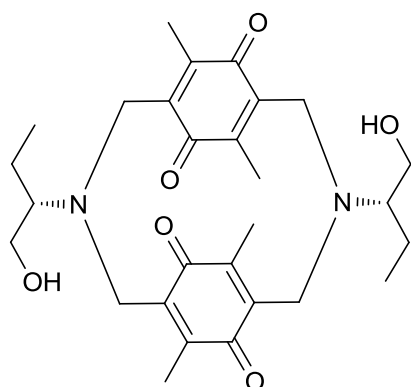
3,10-Di(5-hydroxypentyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (26)



The reaction was carried out according to the general protocol for synthesis of cyclophanes. Acetonitrile was used as solvent and 5-amino-1-pentanol (**25**, 103 mg) as starting material. The reaction mixture was stirred for 1 d at rt. Column chromatography of the residue (apparatus program: cyclohexane:ethyl acetate 4:1 for 2 min, 4:1–53:47 in 28 min, then 53:47) yielded the desired product as orange solid (yield: 17%, 46 mg, 0.09 mmol).

R_f (cyclohexane:ethyl acetate 1:2) = 0.32; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.39-1.49 (m, 2H), 1.56-1.75 (m, 10H), 1.81 (s, 12H), 2.66 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.08 (d, J = 13.3 Hz, 4H), 3.65-3.72 (m, 4H), 3.74 (d, J = 13.3 Hz, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 11.57, 23.51, 26.99, 32.65, 51.53, 59.45, 62.70, 139.95, 145.58, 185.11; HRMS (ESI+) for $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: calc.: 527.3121, found: 527.3121.

3,10-Di(2-(1-hydroxybutyl))-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (28)



The reaction was carried out according to the general protocol for synthesis of cyclophanes. Dichloromethane was used as solvent and (*S*)-2-amino-1-butanol (**27**, 89 mg) as starting material. The reaction mixture was stirred for 6 d at rt. Column chromatography of the residue (apparatus program: cyclohexane:ethyl acetate 80:20 for 5 min, 80:20–78:22 in 30 min, then 82:22) yielded the desired product as orange solid (yield: 14%, 34 mg, 0.07 mmol).

R_f (cyclohexane:ethyl acetate 1:1) = 0.46; $[\alpha]_D^{22} = +790.68^\circ$ ($c = 3.44$ mg/mL, dichloromethane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.97$ (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.15–1.22 (m, 2H), 1.71–1.79 (m, 2H), 1.82 (s, 12H), 2.85 (tt, $J = 10.1, 4.2$ Hz, 2H), 3.10 (d, $J = 13.5$ Hz, 4H), 3.64 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.69–3.77 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 13.5$ Hz, 4H), 4.17 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.92, 12.07, 17.72, 47.13, 62.04, 69.87, 141.04, 145.53, 185.29$; HRMS (ESI+) for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: calc.: 499.2808, found: 499.2792.

Crystal structure determination of **28**: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$; $M = 498.3$ g/mol; brown needle ($0.04 \times 0.12 \times 0.84$ mm³), orthorhombic space group $P 2_12_12_1$, $a = 6.8047(2)$ Å, $b = 25.5833(6)$ Å, $c = 23.6848(12)$ Å, $V = 2511.54(18)$ Å³, $z = 4$, $F(000) = 1072$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.319$ g/cm³, $\mu = 0.09$ mm⁻¹, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073$ Å, $T = 193$ K, $2\theta_{\text{max}} = 57^\circ$, no. of measured reflections = 22209, no. of independent reflections = 6297 ($R_{\text{int}} = 0.0276$), no. of observed reflections = 4989 ($|F|/\sigma(F) > 4.0$), $R1 = 0.0447$ [observed reflections], $R1 = 0.0638$ [all reflections], $wR2 = 0.1221$, corrections = Lorentz- and polarization correction, solution = SIR-2004 (direct method), refinement = SHELXL-2014 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0608 * P)^2 + 0.52 * P]$ while $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2)/3$, residual electron density = 0.32, -0.19 eÅ⁻³, CDCC deposition number = 1567668.

The crystal structure consists of one independent molecule without any solvent. Carbon atom 37 is malpositioned with a ratio of 65:35 as shown in figure 4. In the solid state, the quinone structure is twisted out of the plane because of the strong torsion in the cyclophane system. The carbon atom carrying the carbonyl group is twisted by 9.81° maximum out of the plane. The carbon atom connected to the bridge is twisted by 5.57° maximum out of the plane.

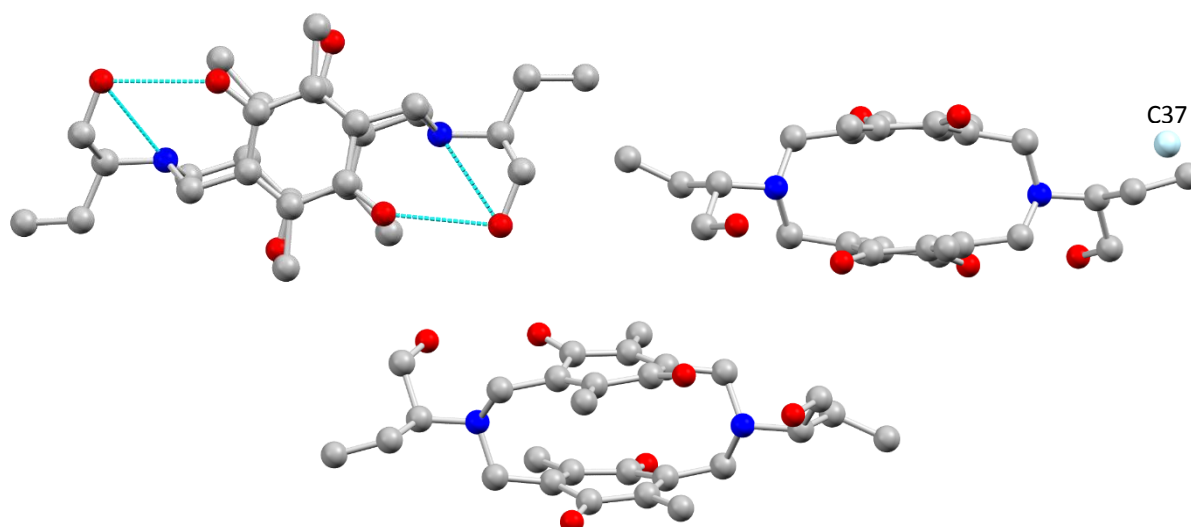
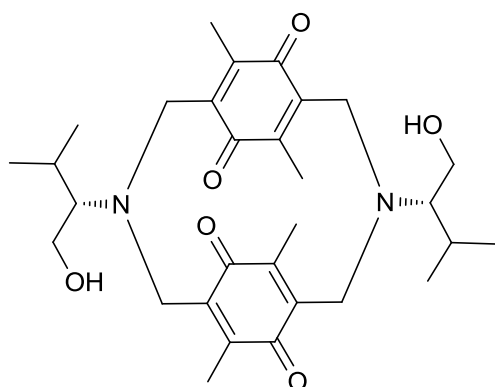


Figure 4: Molecular structure of **28** by a top view with indicated hydrogen bonding (top left), side view with malpositioned C37 in light blue (top right) and angled side view (below).

3,10-Di(2-(1-hydroxy-3-methylbutyl))-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (30)



The reaction was carried out according to the general protocol for synthesis of cyclophanes. Dichloromethane was used as solvent and (*S*)-2-amino-3-methyl-1-butanol (**29**, 103 mg) as starting material. The reaction mixture was stirred for 4 d at rt. Column chromatography of the residue (apparatus program: cyclohexane:ethyl acetate 85:15 for 5 min, 85:15–80:20 in 30 min, 80:20 for 45 min) yielded the desired product as orange solid. The product was obtained as two separated diastereomers (**30a** yield: 13%, 33 mg, 0.06 mmol; **30b** yield: 7%, 19 mg, 0.04 mmol).

30a:

R_f (cyclohexane:ethyl acetate 1:1) = 0.48; $[\alpha]_D^{23} = +632.30^\circ$ ($c = 3.87$ mg/mL, dichloromethane); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.94$ (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.83 (s, 12H), 2.09 (dq, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 2H), 2.72 (ddd, $J = 9.9, 5.6, 4.1$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J = 13.5$ Hz, 4H), 3.70 (ddd, $J = 12.5, 11.2, 4.1$ Hz, 2H), 3.81 (ddd, $J = 12.4, 10.0, 2.3$ Hz, 2H), 3.95 (dd, $J = 11.2, 2.5$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 13.5$ Hz, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 12.04, 20.18, 23.49, 27.02, 47.75, 60.18, 73.70, 141.02, 145.88, 185.38$; HRMS (ESI+) for $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: calc.: 527.3116, found: 527.3123.

Crystal structure determination of **30a**: $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$; $M = 526.3$ g/mol; light brown plate (0.05 x 0.22 x 0.36 mm³), monocline space group $P 2_1$, $a = 12.9234(15)$ Å, $b = 6.8719(10)$ Å, $\beta = 109.045(9)^\circ$, $c = 16.2805(19)$ Å, $V = 1366.7(3)$ Å³, $z = 2$, $F(000) = 568$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.28$ g/cm³, $\mu = 0.09$ mm⁻¹, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073$ Å, $T = 193$ K, $2\theta_{\text{max}} = 56^\circ$, no. of measured reflections = 9760, no. of independent reflections = 6634 ($R_{\text{int}} = 0.1134$), no. of observed reflections = 2377 ($|F|/\sigma(F) > 4.0$), $R1 = 0.1342$ [observed reflections], $R1 = 0.3019$ [all reflections], $wR2 = 0.3431$, corrections = Lorentz- and polarization correction, solution = SIR-2004 (direct method), refinement = SHELXL-2014 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0564 * P)^2 + 4.2 * P]$ while $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$, residual electron density = 0.45, -0.27 eÅ⁻³, CDCC deposition number = 1567669.

The crystal structure consists of one independent molecule without any solvent. Carbon atom 37 and oxygen atom 38 are malpositioned as shown in figure 5. In the solid state, the quinone structure is twisted out of the plane because of the strong torsion in the cyclophane system. The carbon atom carrying the carbonyl group is twisted by 11.75° maximum out of the plane. The carbon atom connected to the bridge is twisted by 5.41° maximum out of the plane.

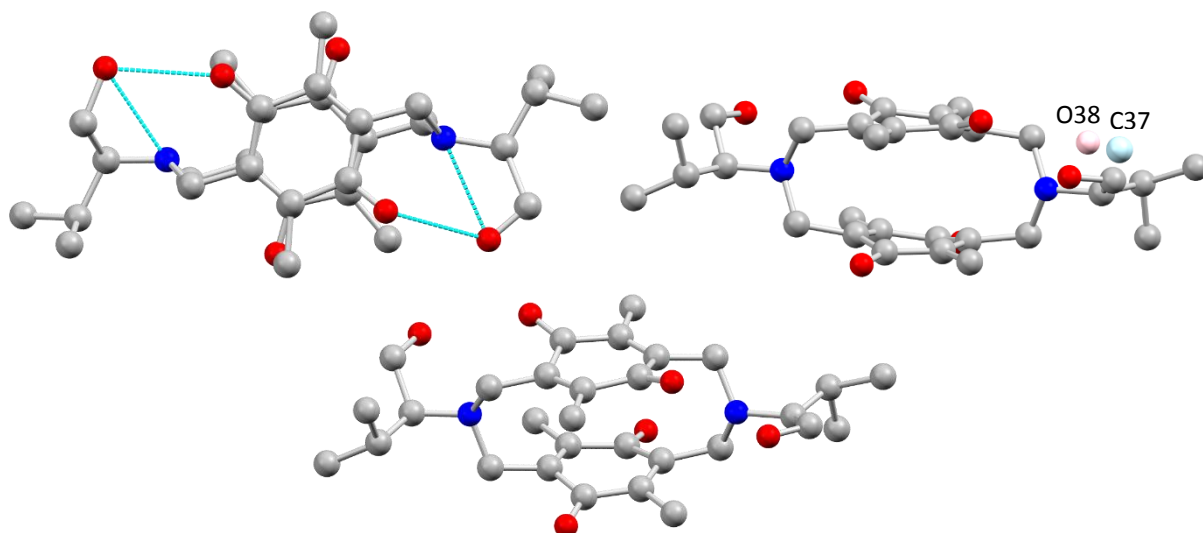


Figure 5: Molecular structure of **30a** by a top view with indicated hydrogen bonding (top left), side view with malpositioned C37 in light blue and O38 in light red (top right) and angled side view (below).

30b:

R_f (cyclohexane:ethyl acetate 1:1) = 0.38; $[\alpha]_D^{23} = -555.65^\circ$ ($c = 2.26$ mg/mL, dichloromethane); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.95$ (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.83 (s, 12H), 1.98 (dq, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 2H), 2.66 (ddd, $J = 10.3, 9.0, 3.6$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 13.3$ Hz, 4H), 3.73 (td, $J = 10.7, 3.6$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 13.3$ Hz, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.25, 20.89, 23.36, 28.48, 47.77, 60.72, 76.44, 140.82, 144.83, 184.63$; HRMS (ESI+) for $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: calc.: 527.3116, found: 527.3106.

Crystal structure determination of **30b**: $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$; $M = 526.3$ g/mol; brown block (0.18 x 0.22 x 0.42 mm³), monocline space group $P 2_1$, $a = 12.1609(7)$ Å, $b = 6.6850(3)$ Å, $\beta = 103.496(4)^\circ$, $c = 17.1229(10)$ Å, $V = 1353.58(12)$ Å³, $z = 2$, $F(000) = 568$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.292$ g/cm³, $\mu = 0.09$ mm⁻¹, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073$ Å, $T = 193$ K, $2\theta_{\text{max}} = 56^\circ$, no. of measured reflections = 10749, no. of independent reflections = 6622 ($R_{\text{int}} = 0.0292$), no. of observed reflections = 5129 ($|F|/\sigma(F) > 4.0$), $R1 = 0.0603$ [observed reflections], $R1 = 0.0854$ [all reflections], $wR2 = 0.1696$, corrections = Lorentz- and polarization correction, solution = SHELXT-2014, refinement = SHELXL-2014 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0767*P)^2 + 0.89*P]$ while $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2*F_c^2)/3$, residual electron density = 0.47, -0.33 eÅ⁻³, CDCC deposition number = 1567670.

The crystal structure consists of one independent molecule without any solvent. In the solid state, the quinone structure is twisted out of the plane because of the strong torsion in the cyclophane system. The carbon atom carrying the carbonyl group is twisted by 13.13° maximum out of the plane. The carbon atom connected to the bridge is twisted by 7.57° maximum out of the plane.

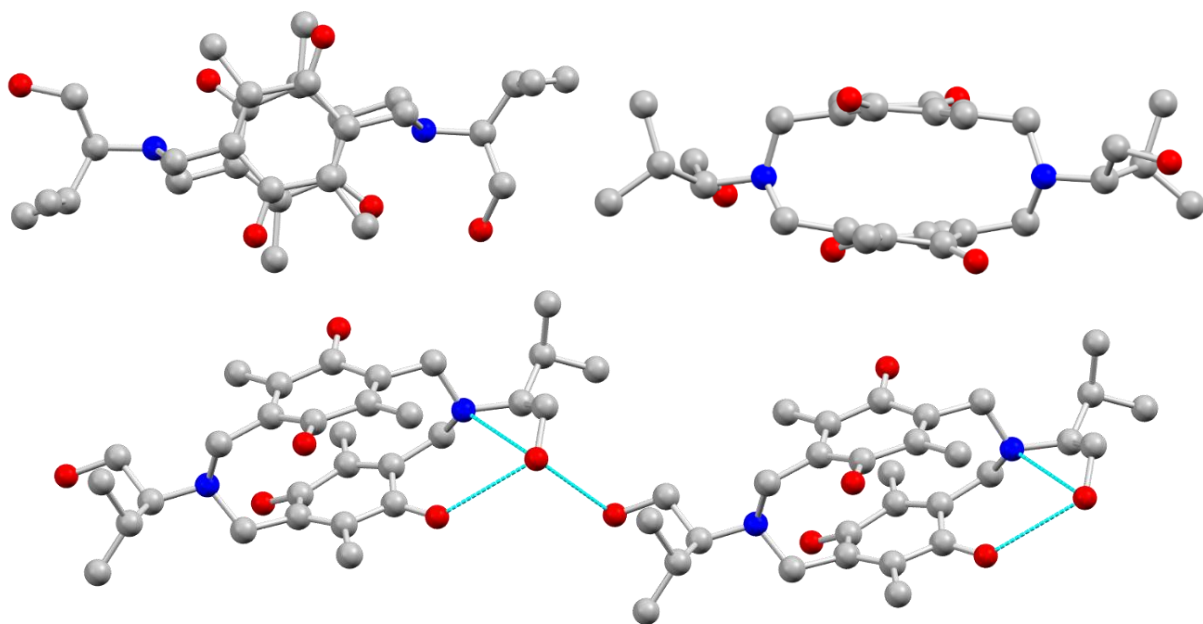
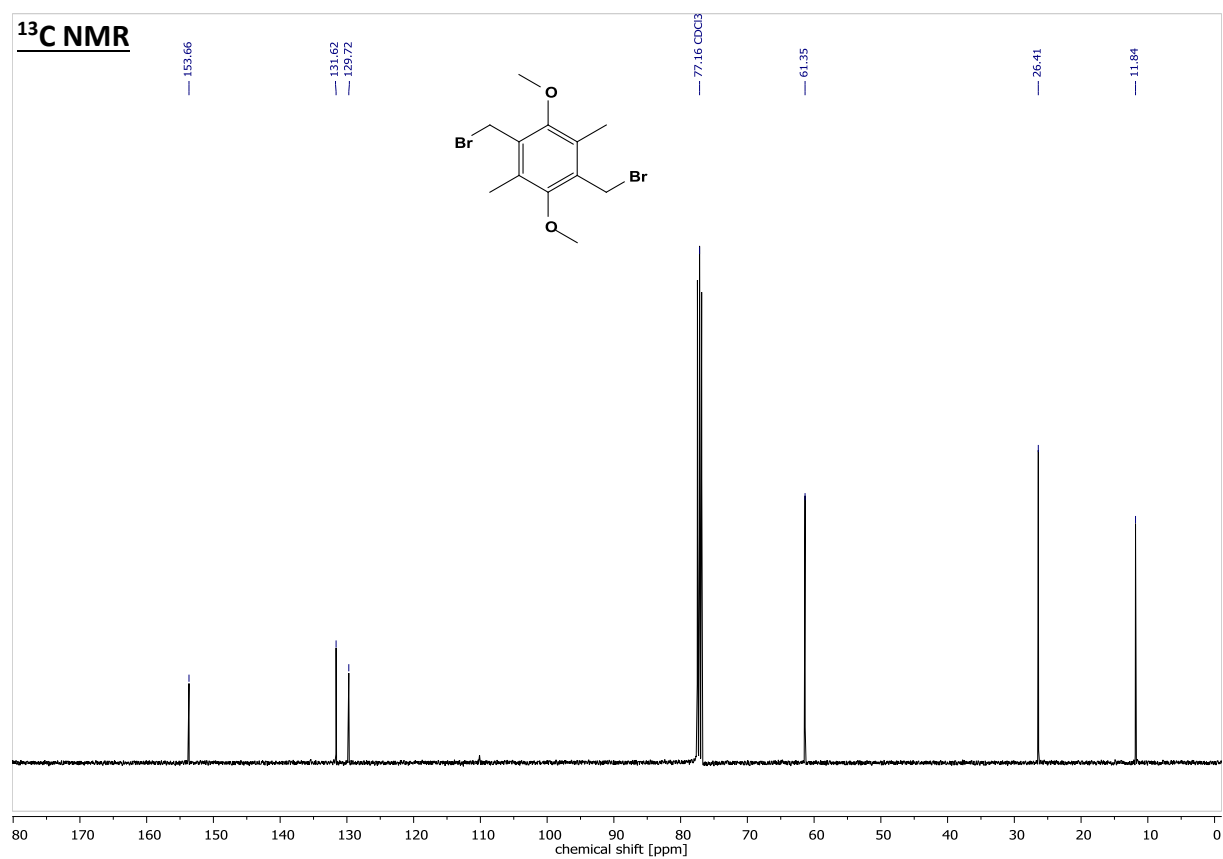
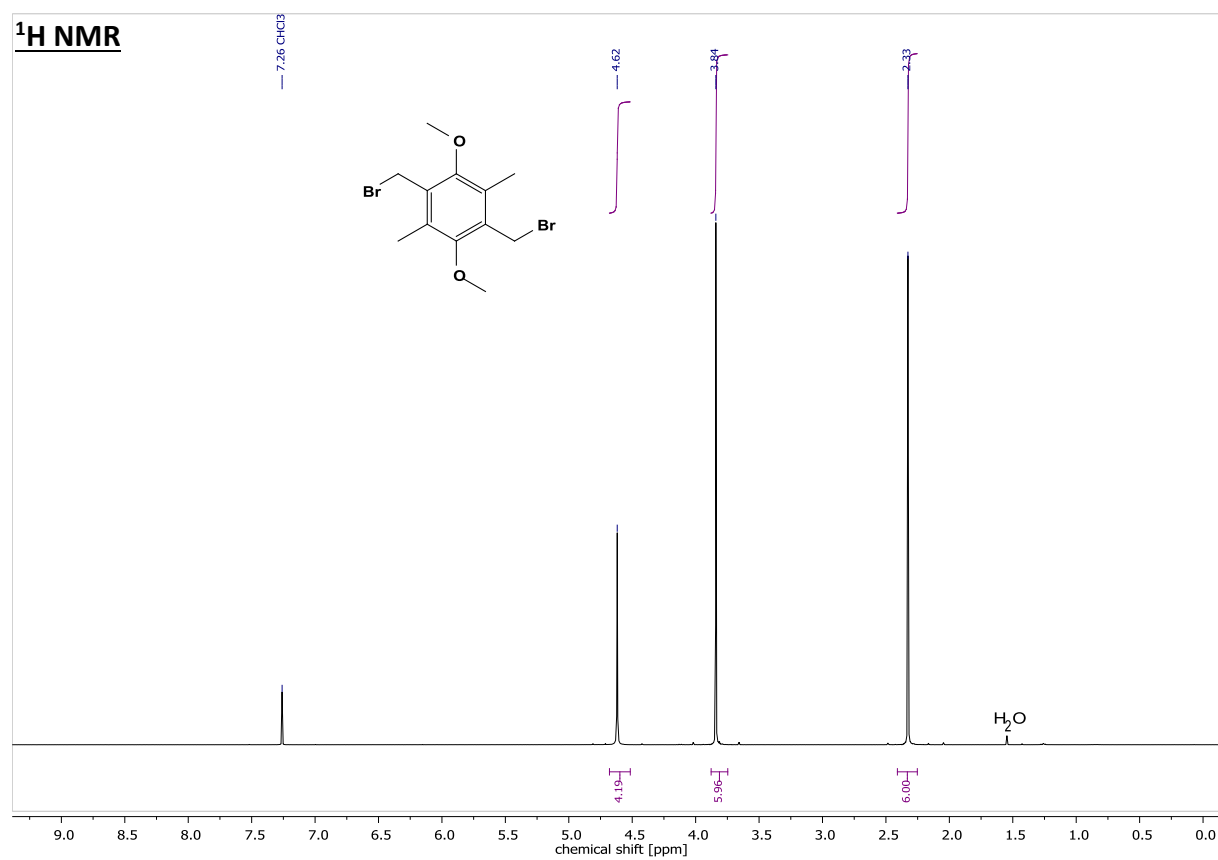


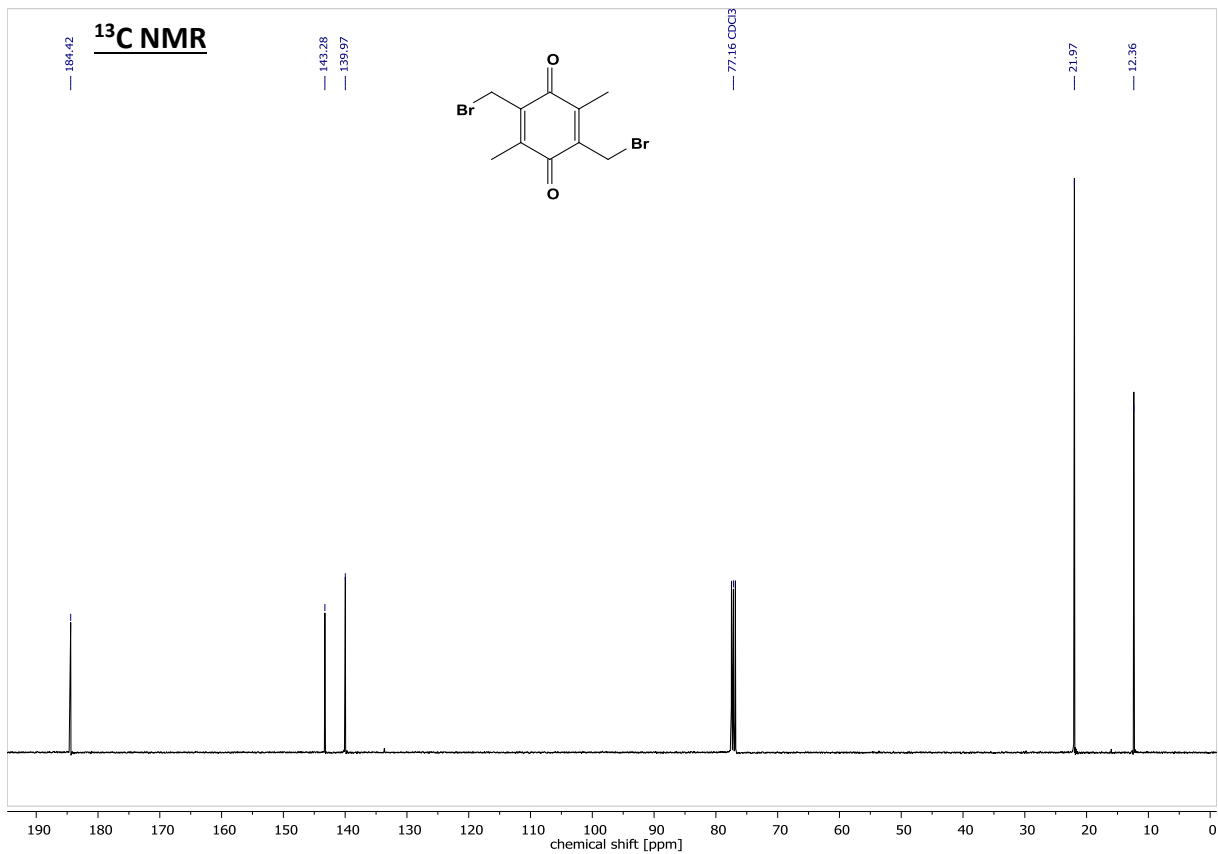
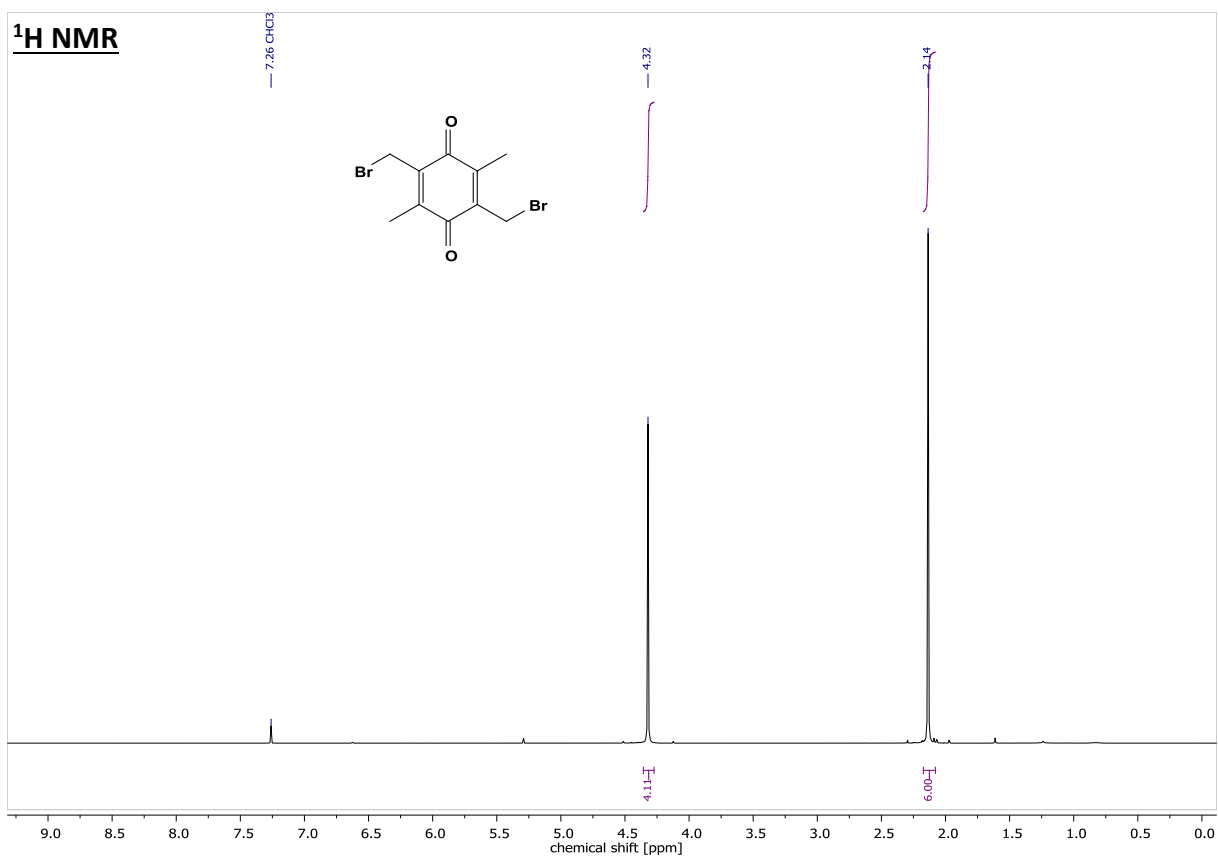
Figure 6: Molecular structure of **30b** by a top view (top left), side view (top right) and angled side view indicated hydrogen bonding (below).

NMR Spectra

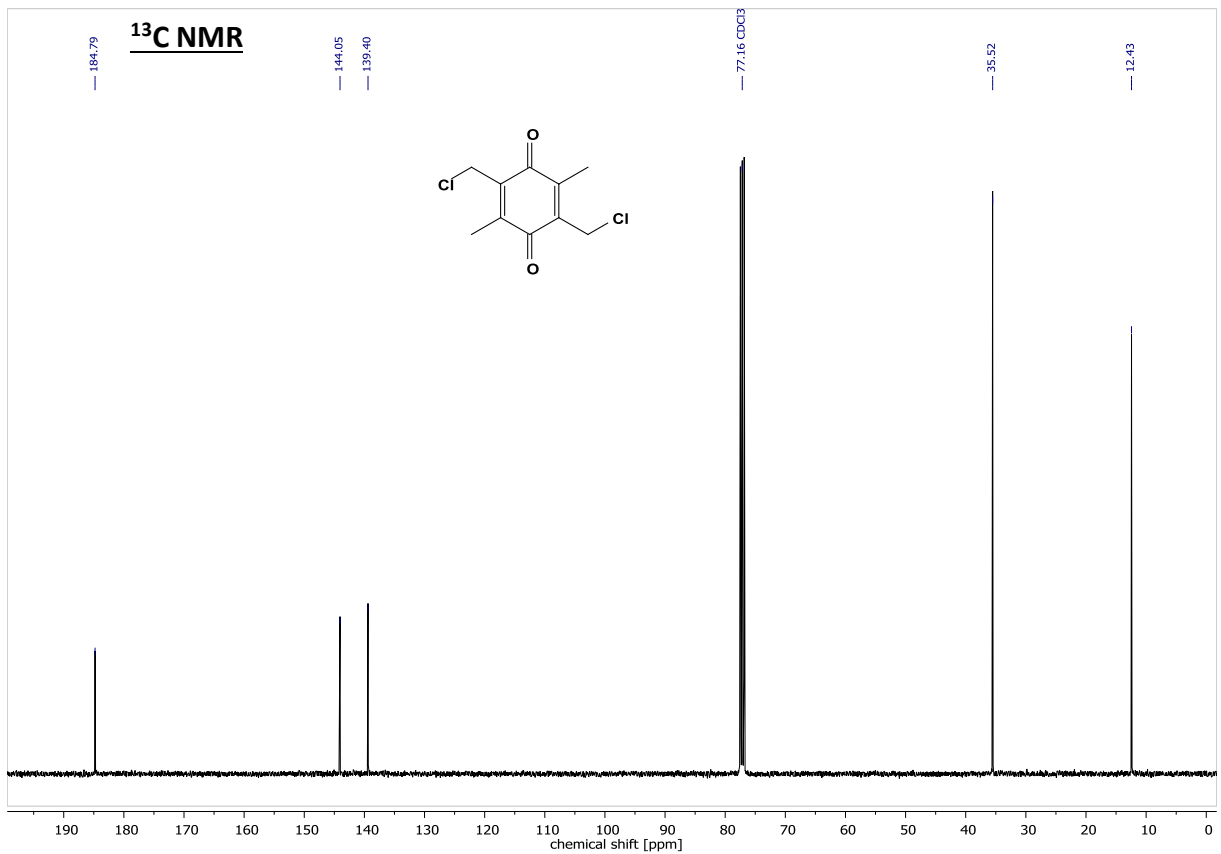
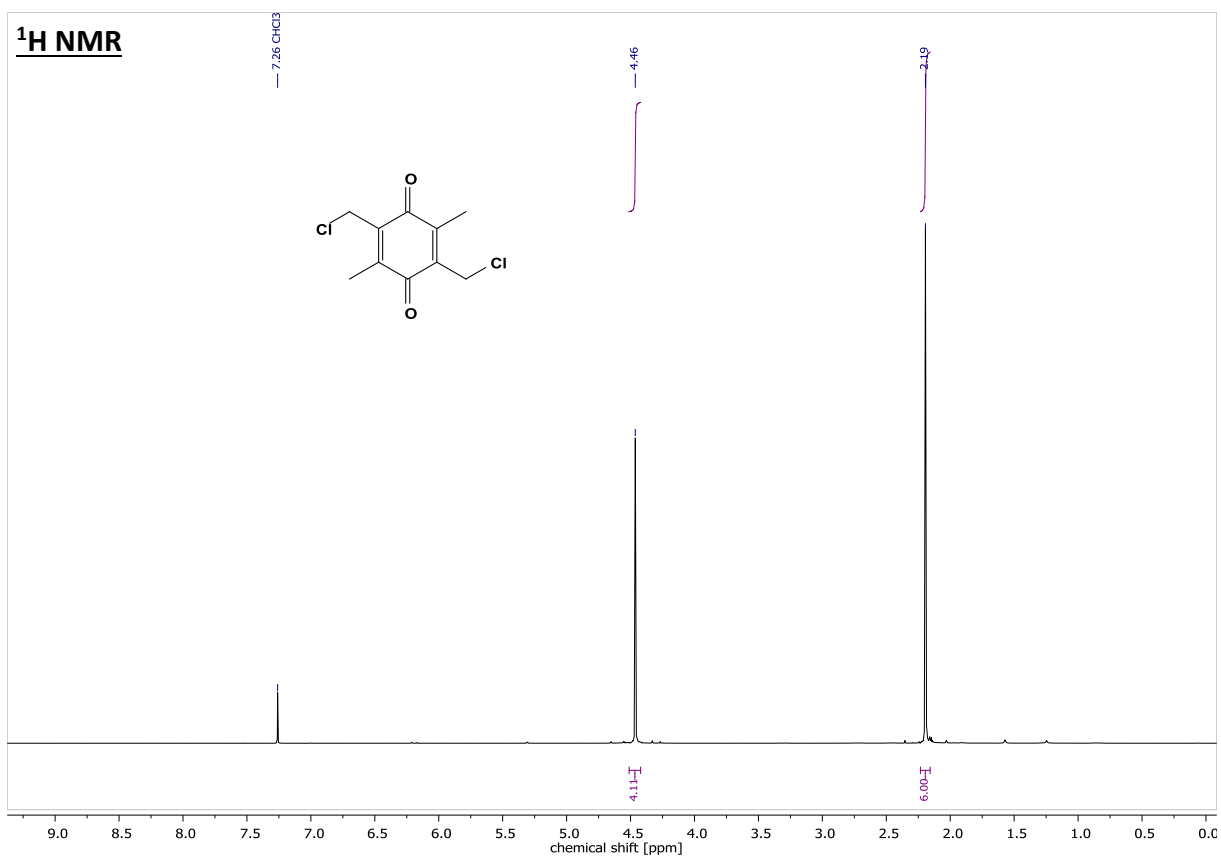
1,4-Di(bromomethyl)-2,5-dimethoxy-3,6-dimethylbenzene (8)



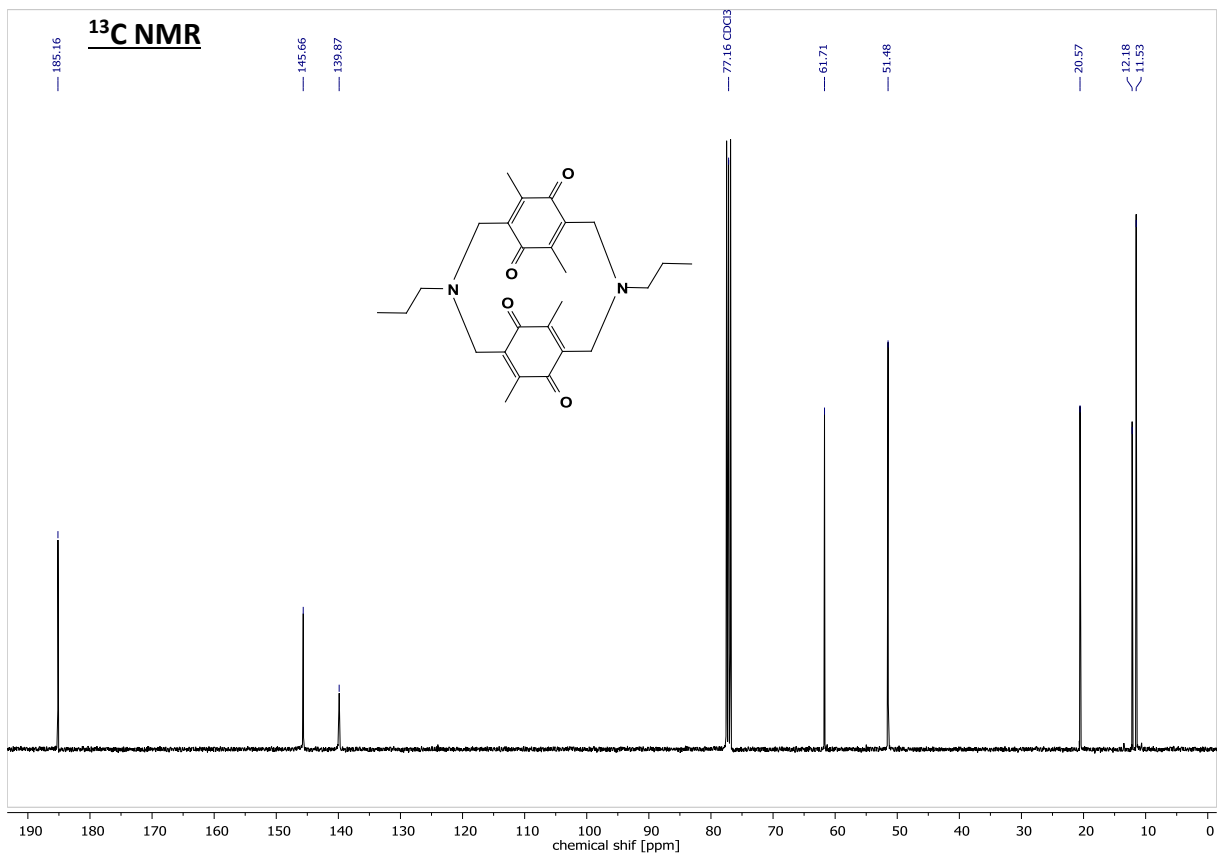
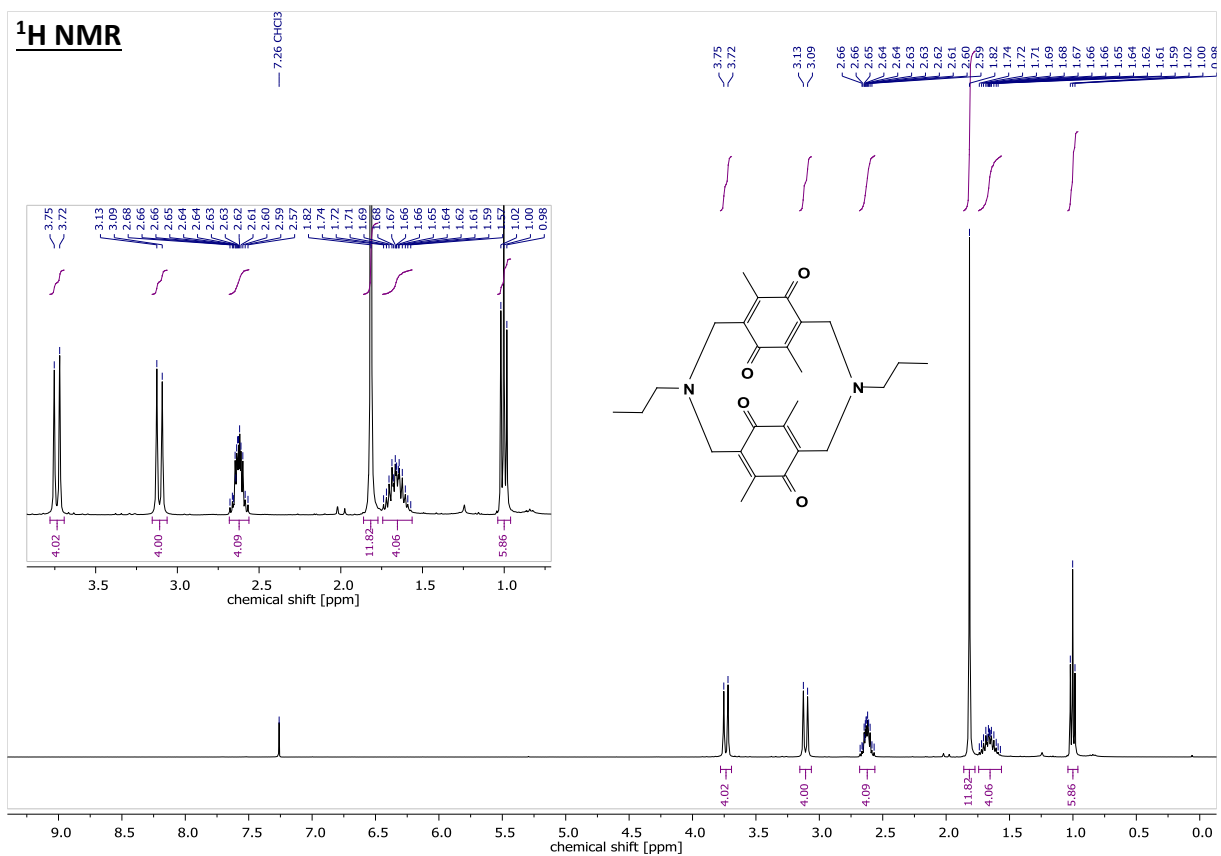
2,5-Di(bromomethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (1)



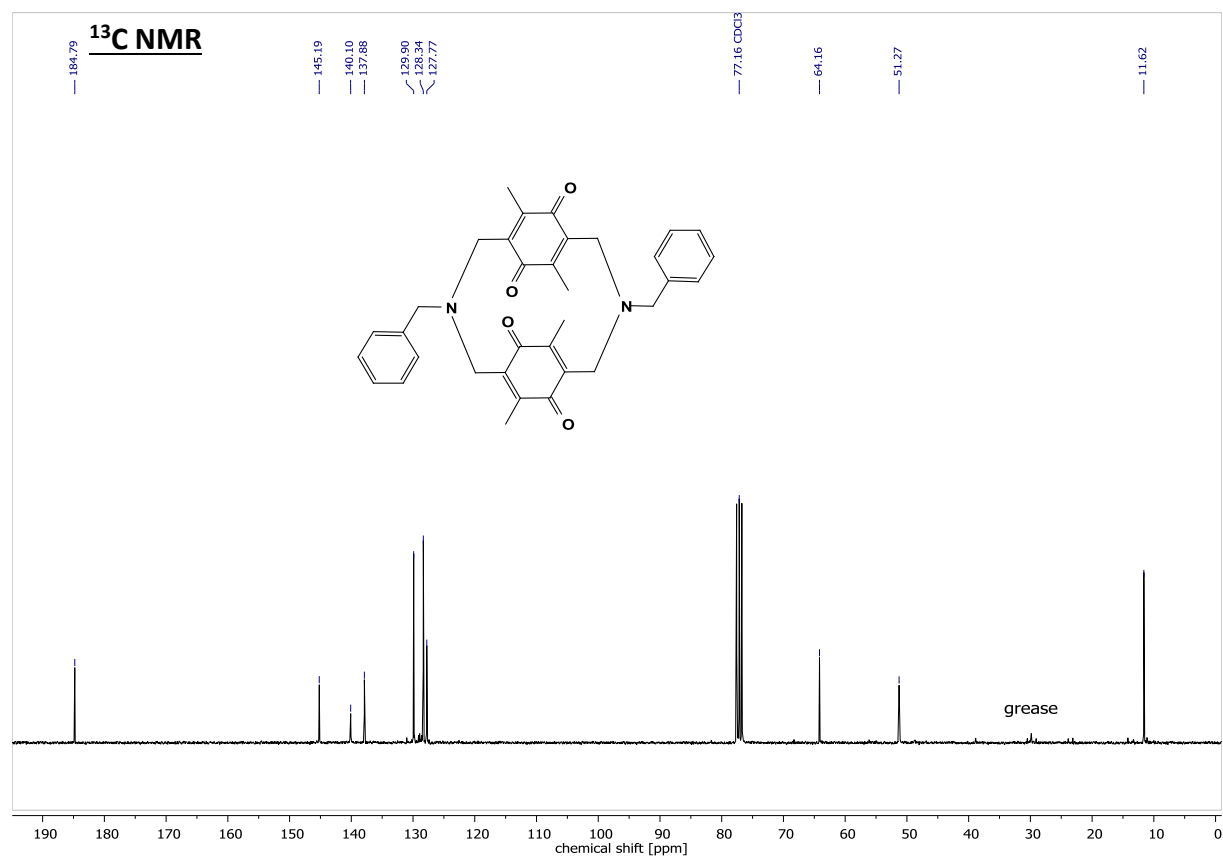
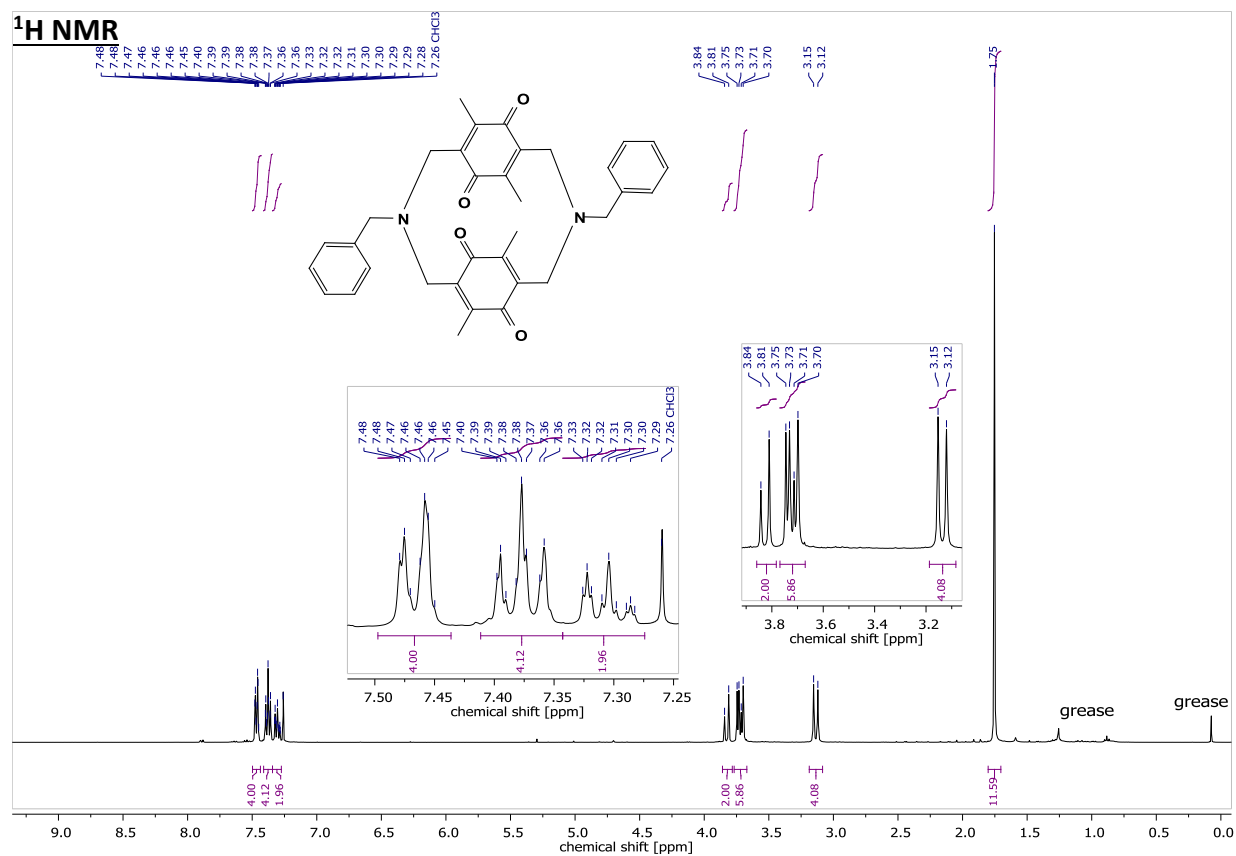
2,5-Di(chloromethyl)-3,6-dimethyl-1,4-benzoquinone



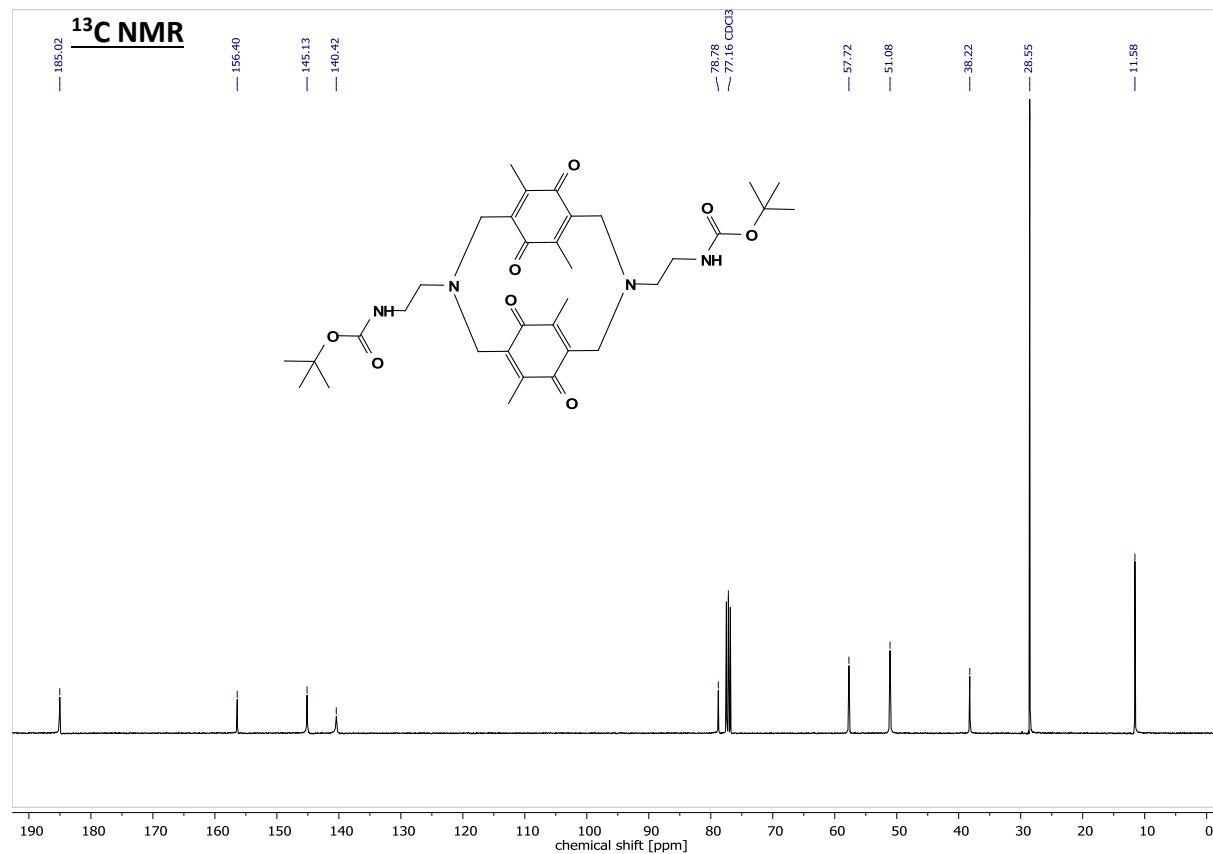
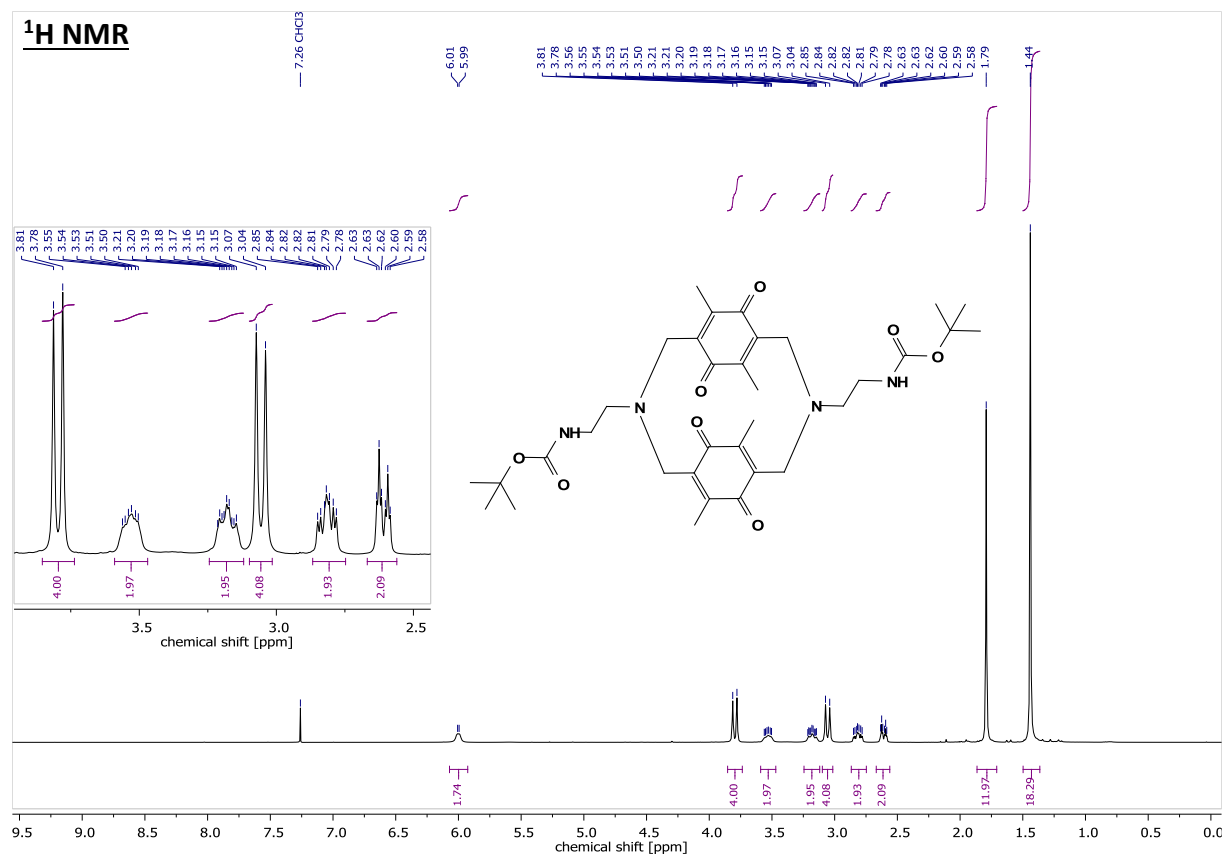
3,10-Dipropyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraene (10)



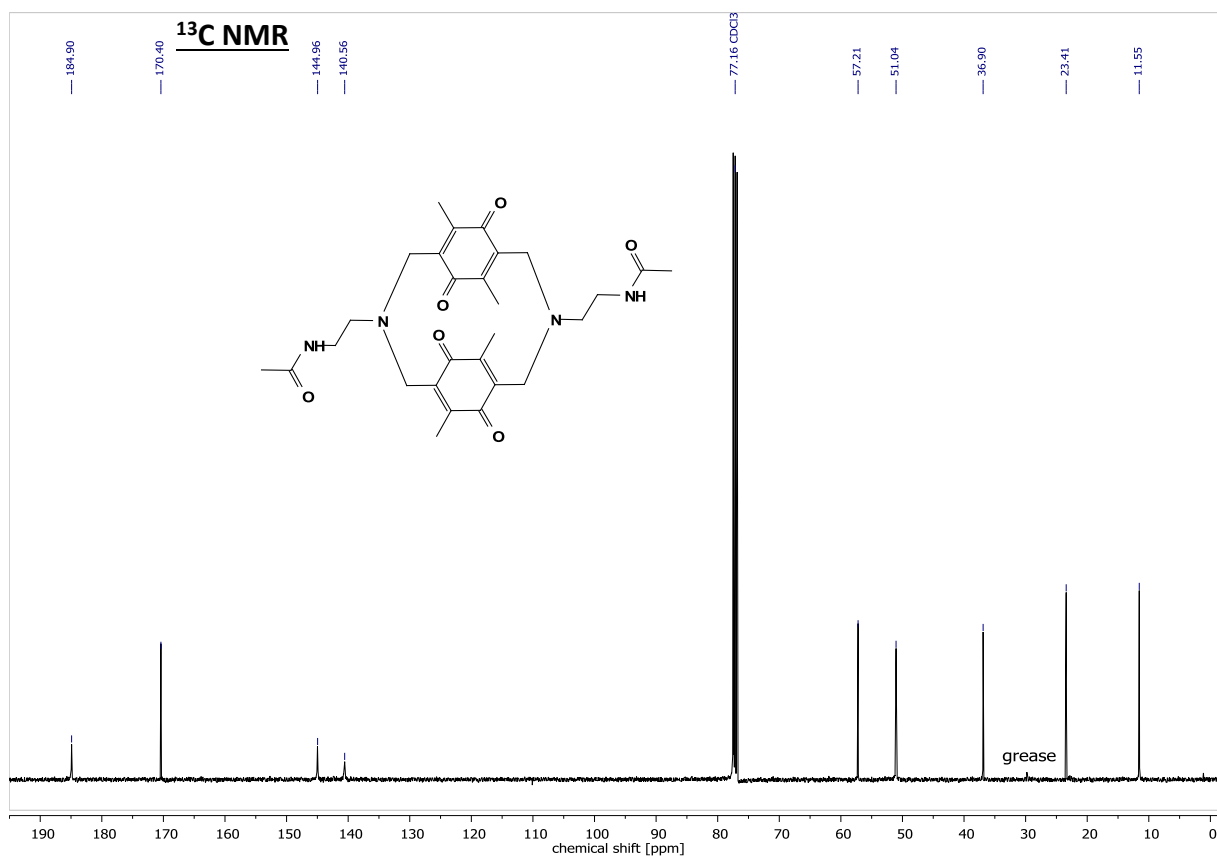
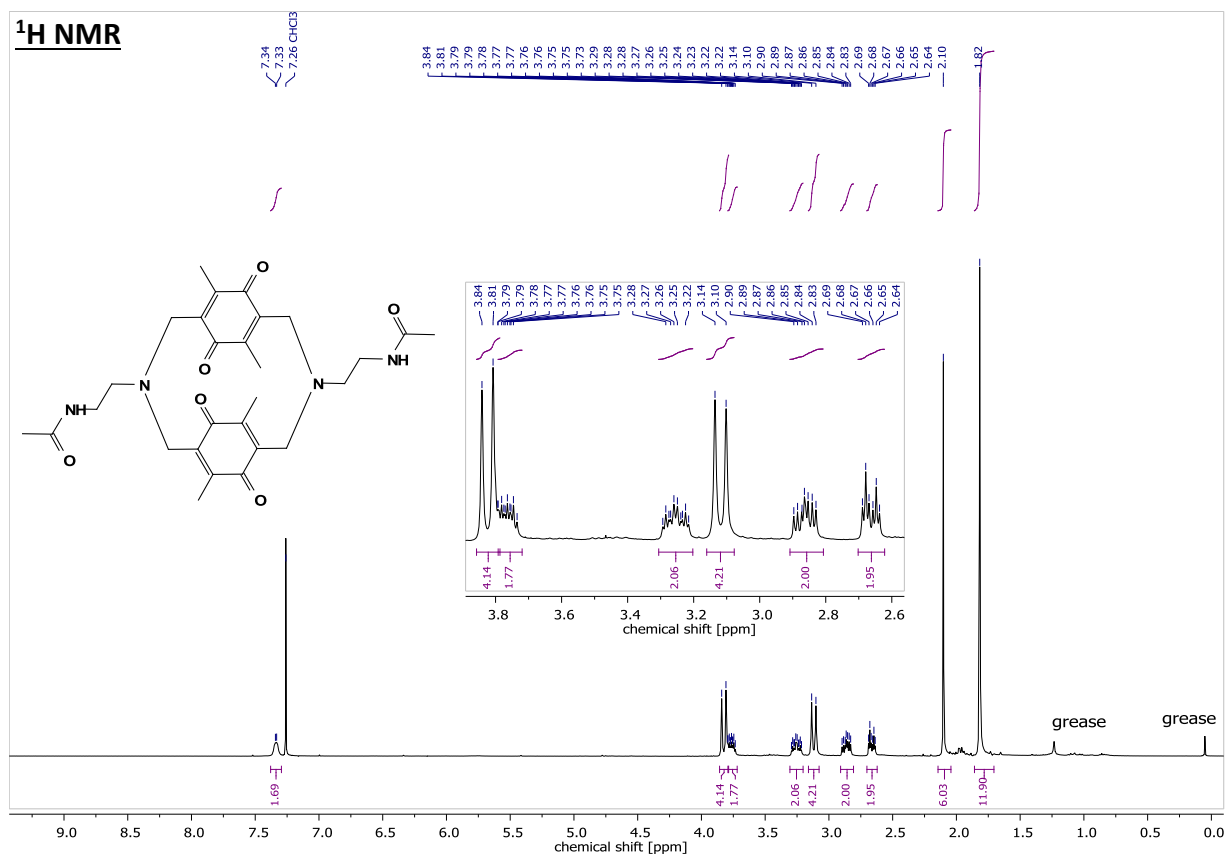
3,10-Dibenzyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (12)



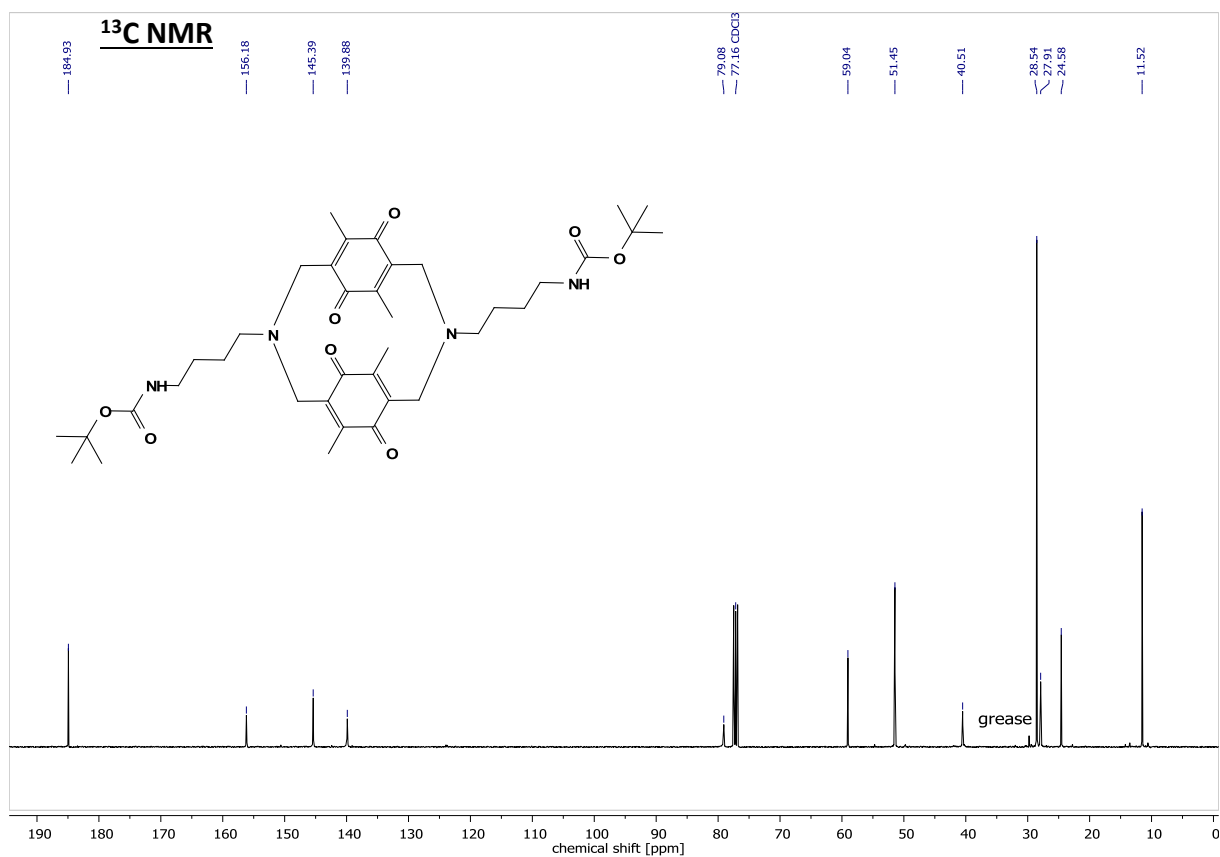
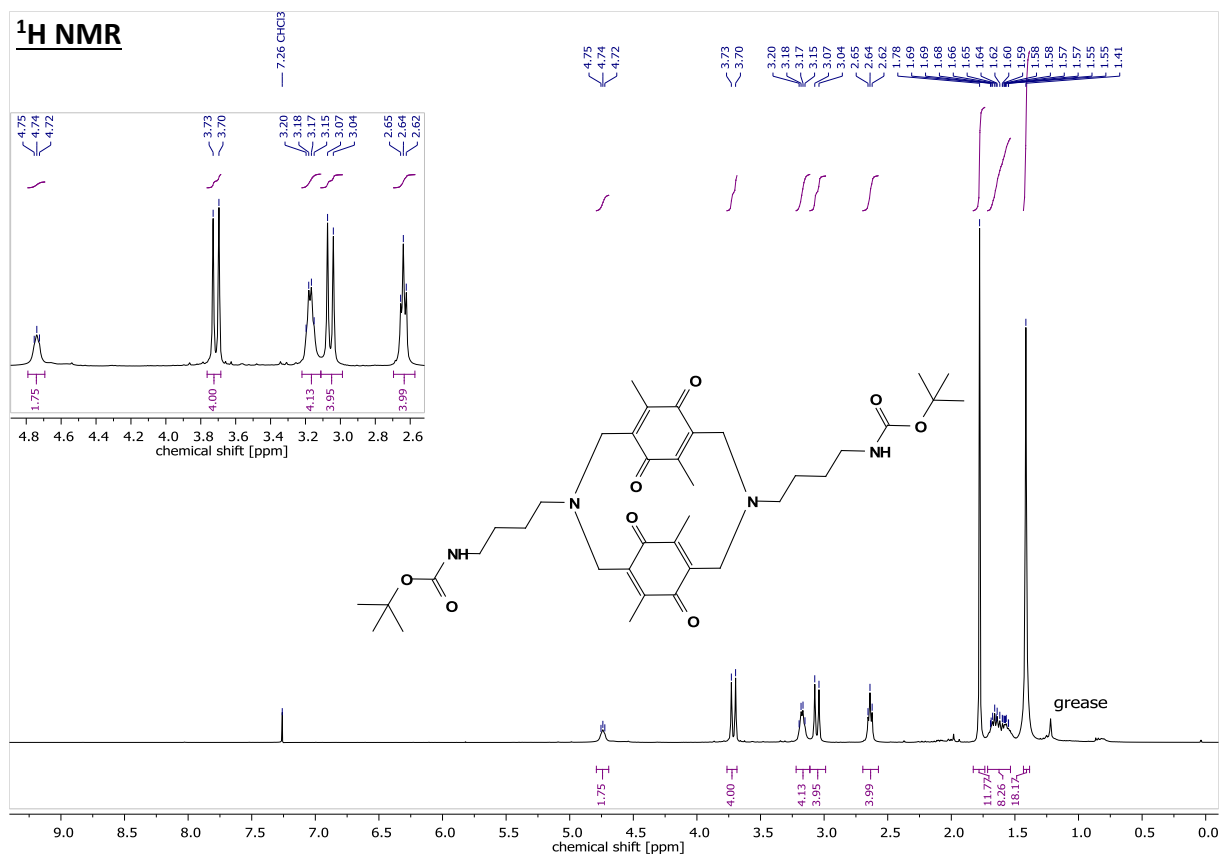
3,10-Bis(2-(1,1-dimethylethylloxycarbonylamino)-ethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (14)



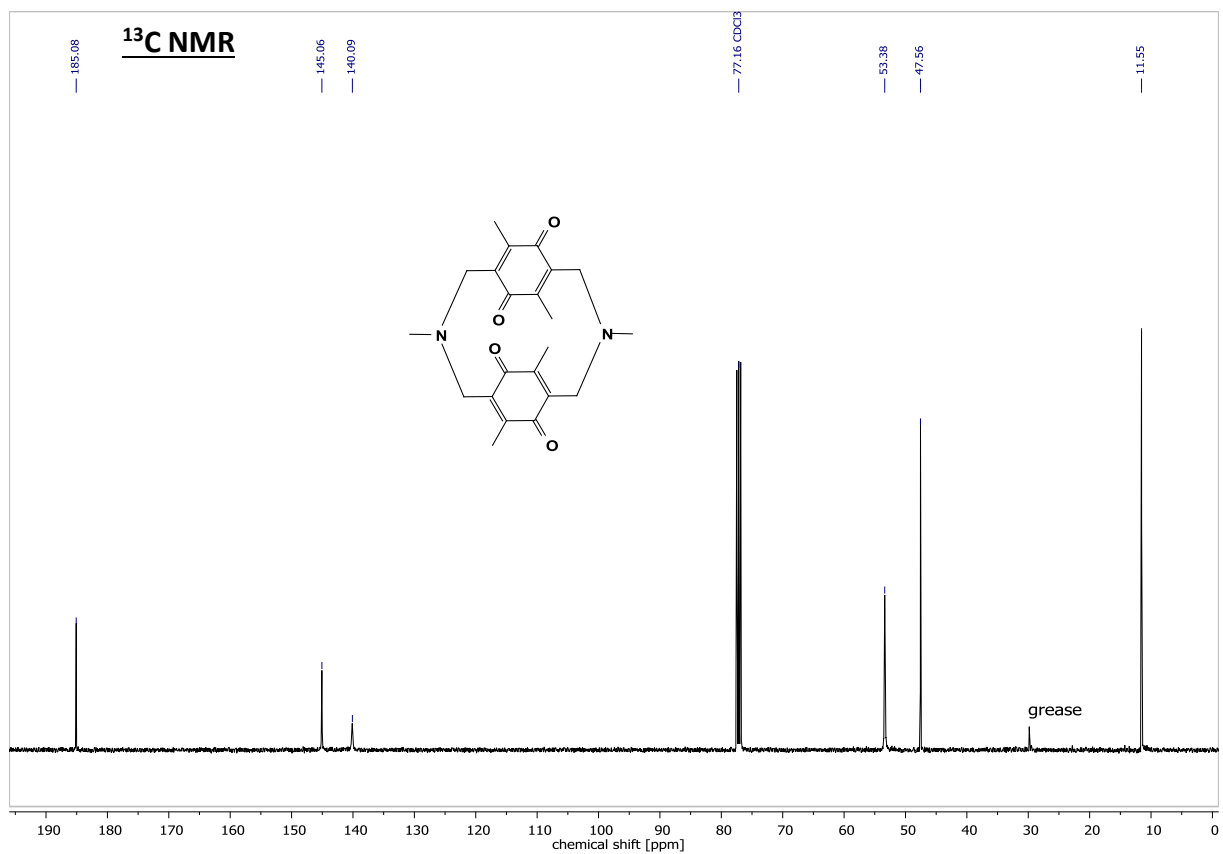
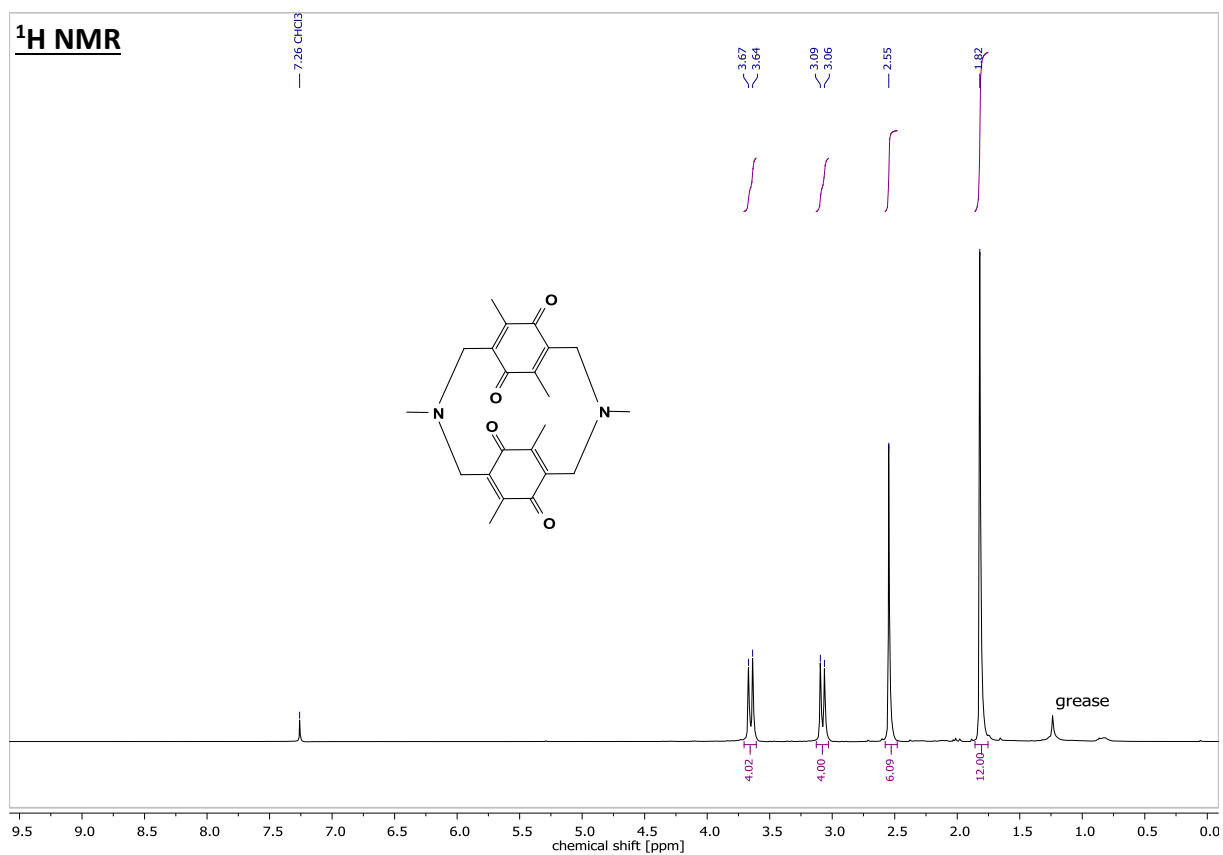
3,10-Di(2-acetamidoethyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (16)



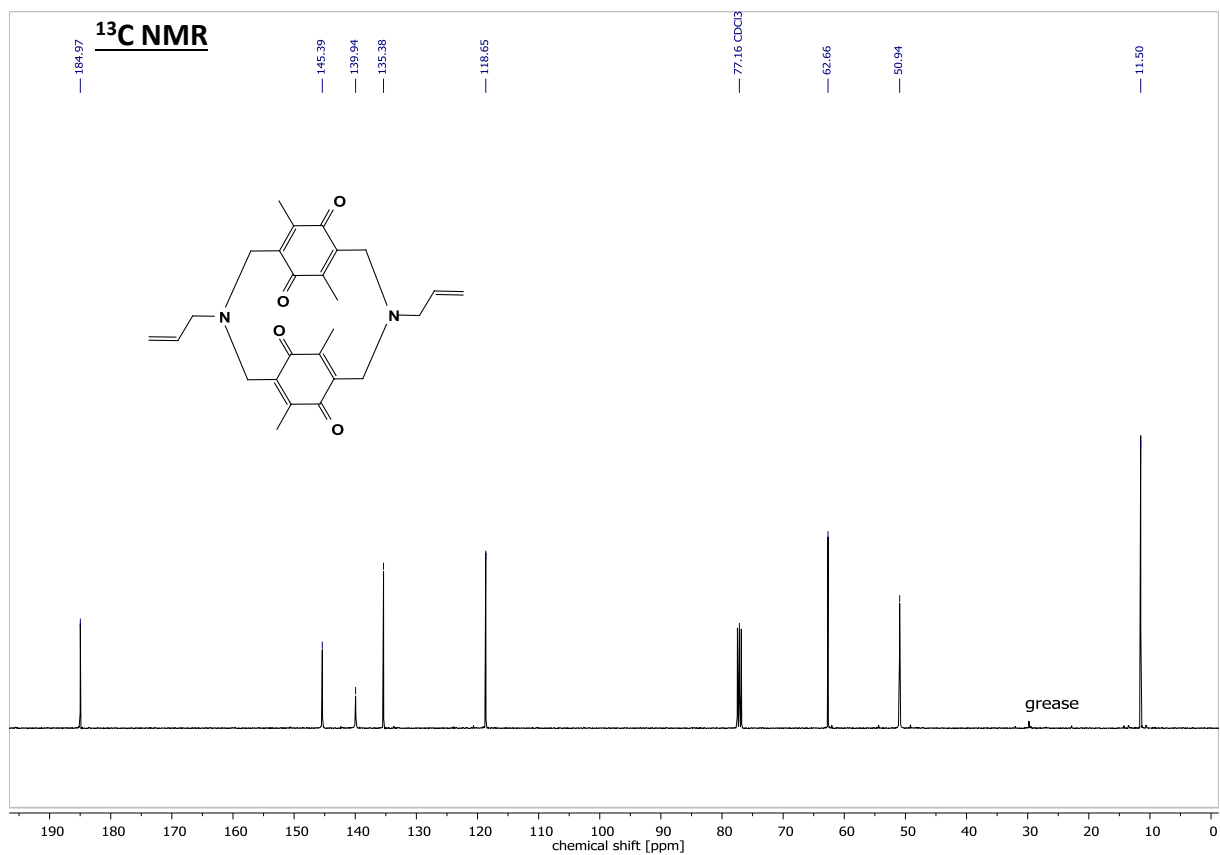
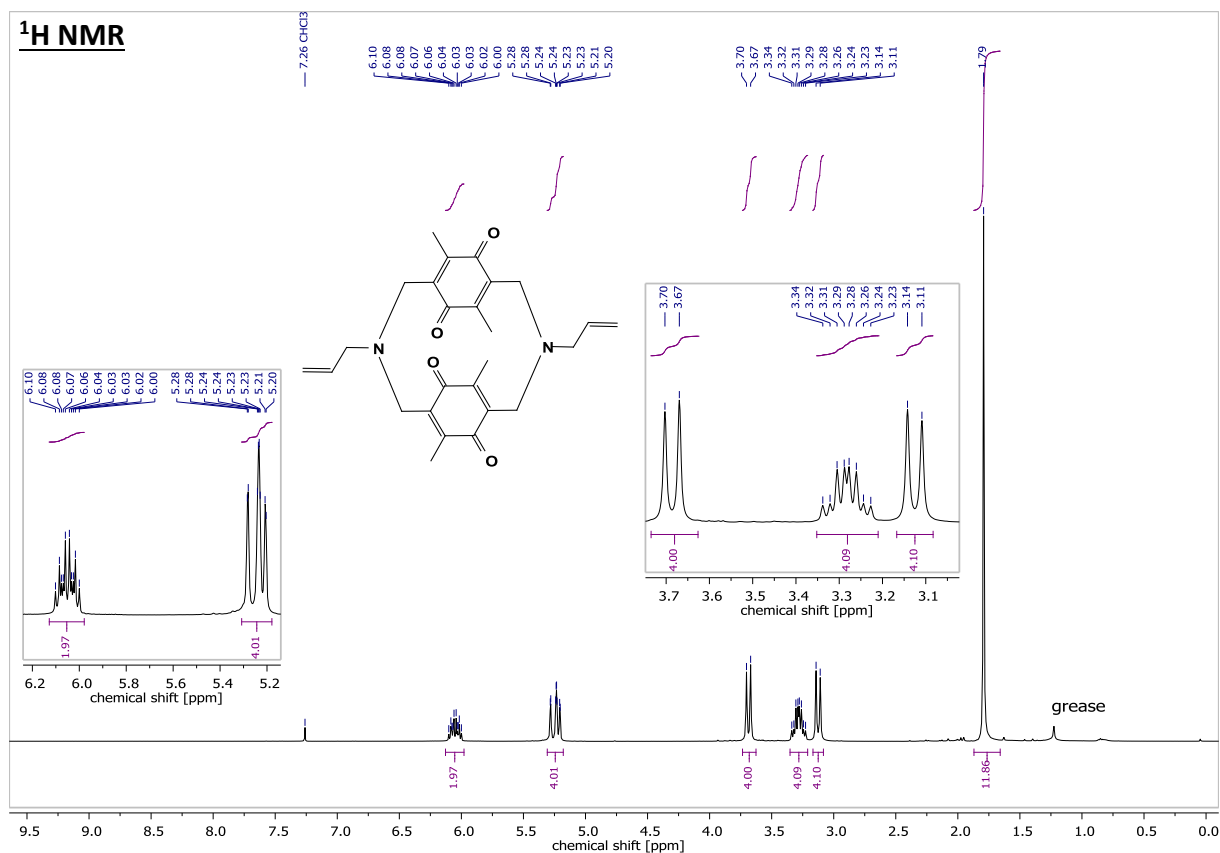
3,10-Bis(2-(1,1-dimethylethylloxycarbonylamino)-butyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (18)



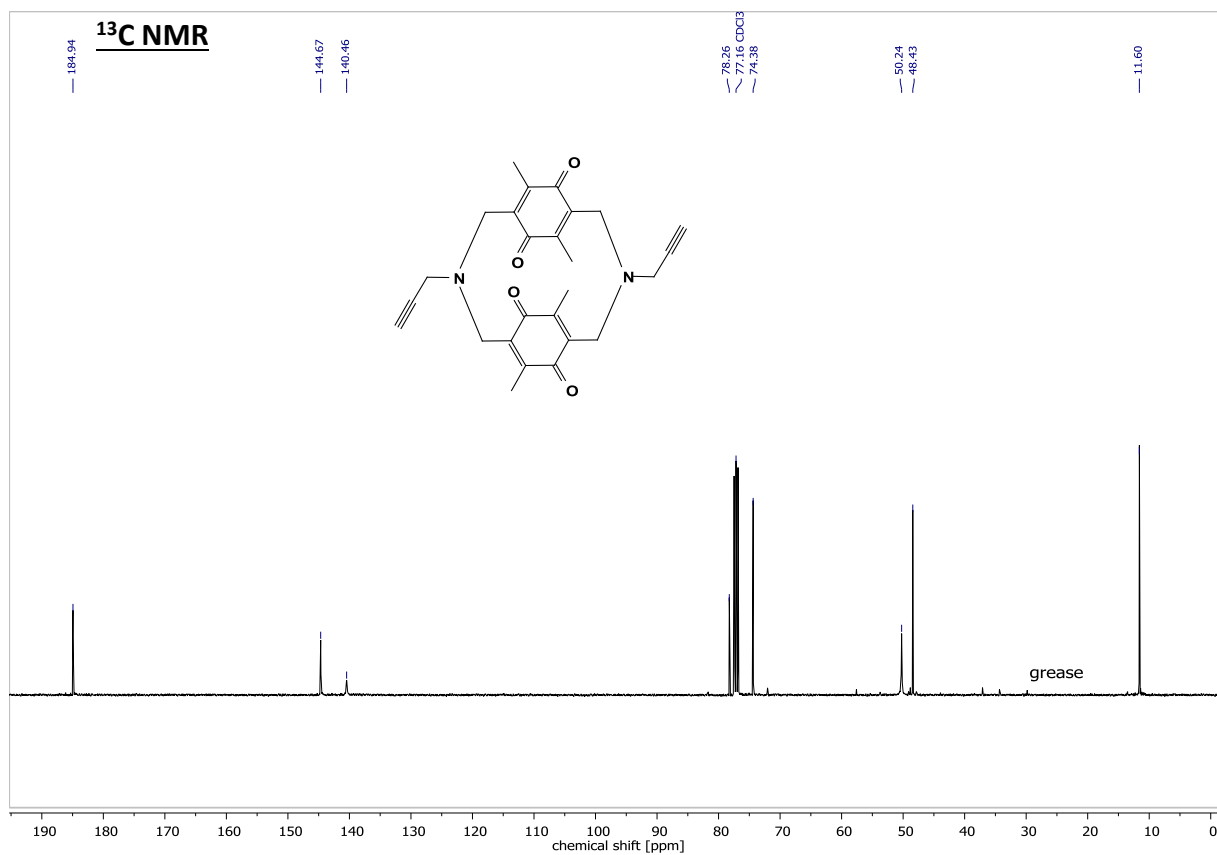
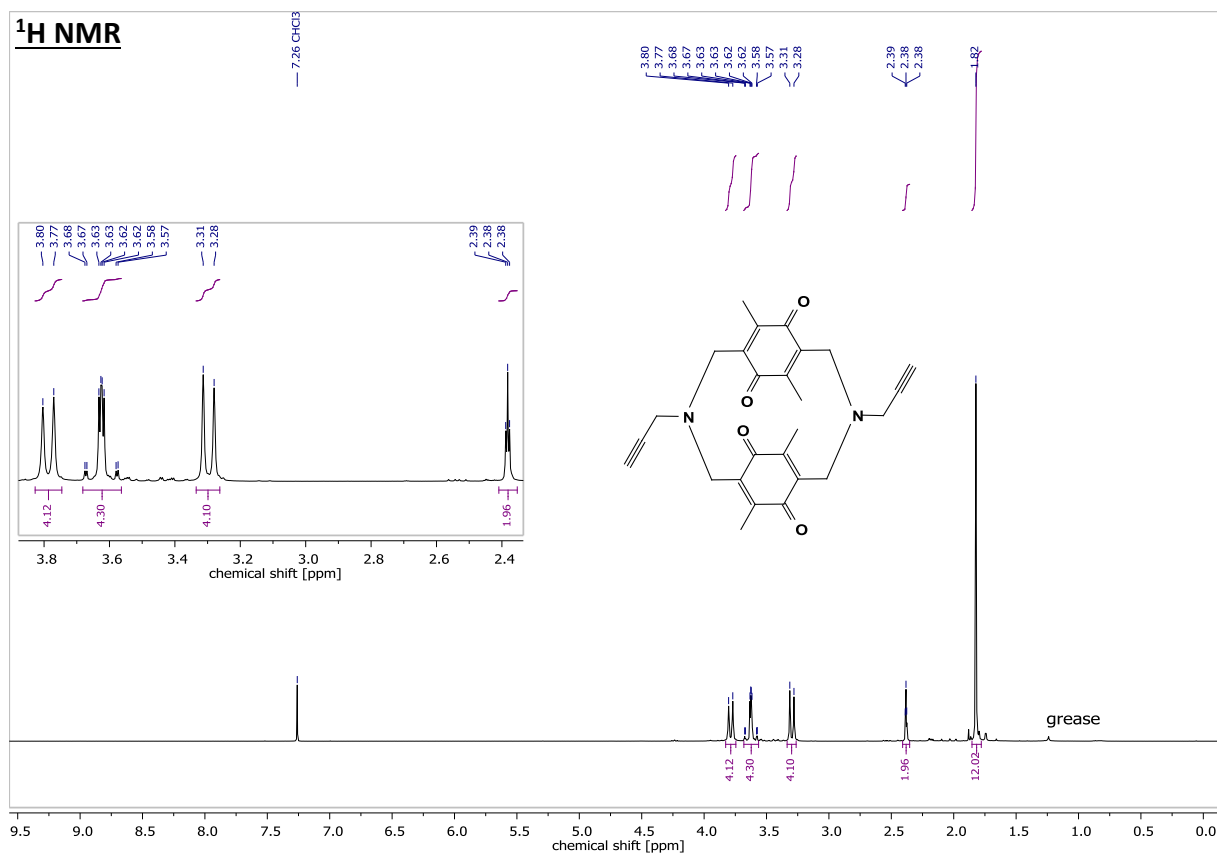
3,10-Dimethyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.25,8]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (20)



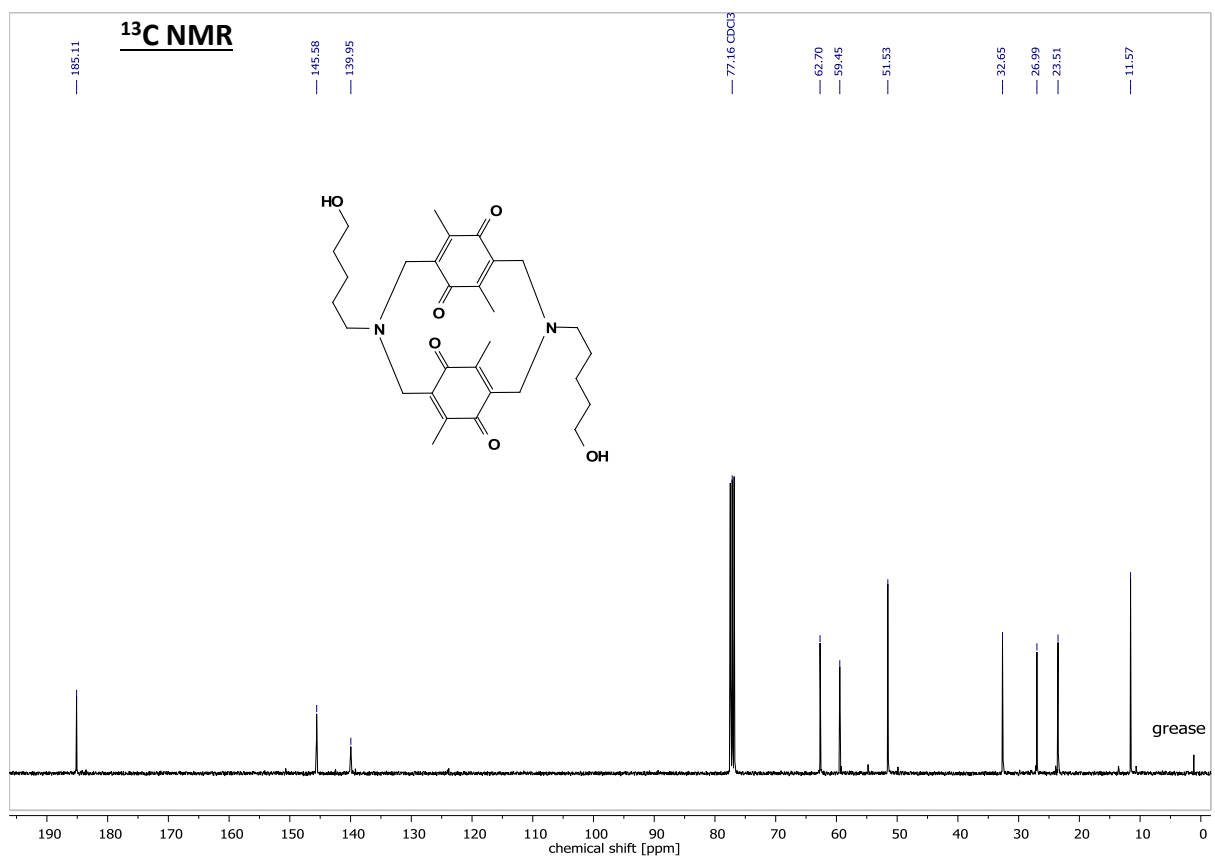
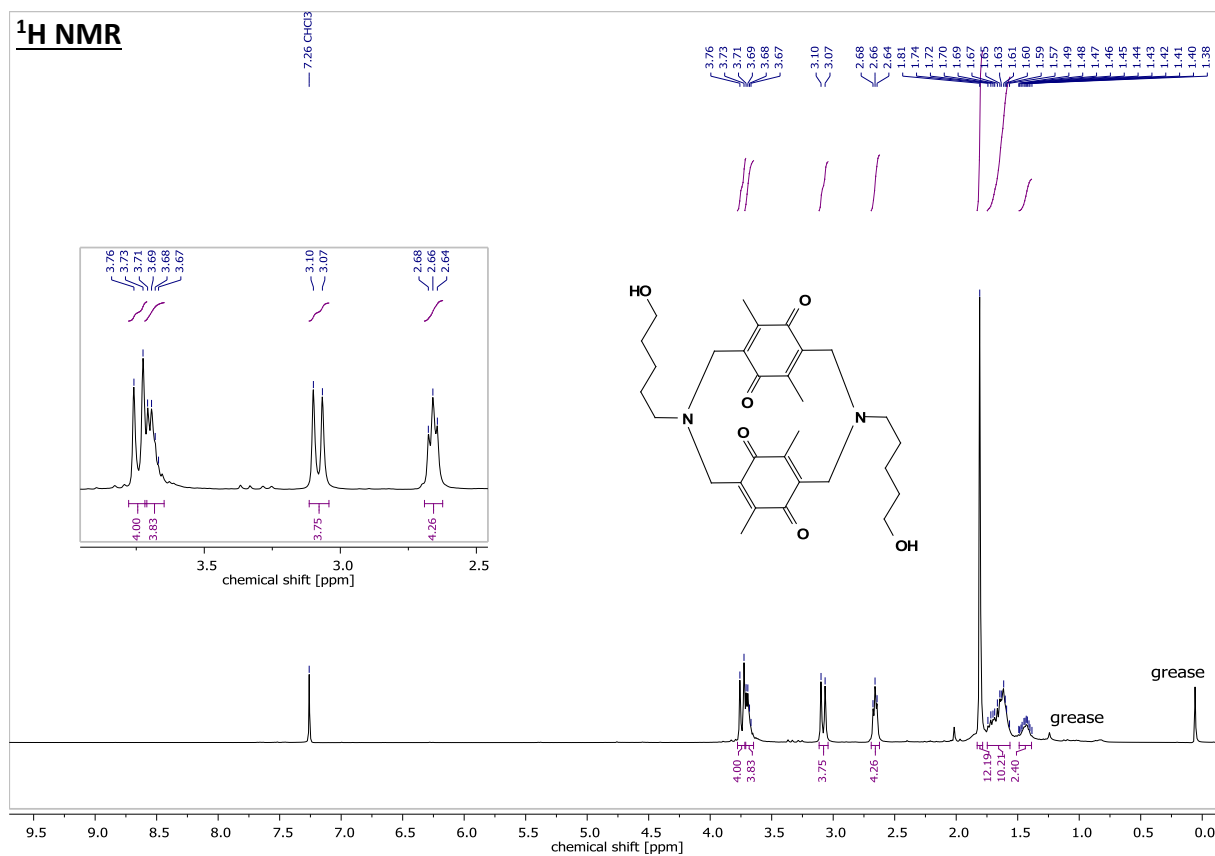
3,10-Allyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraene (22)



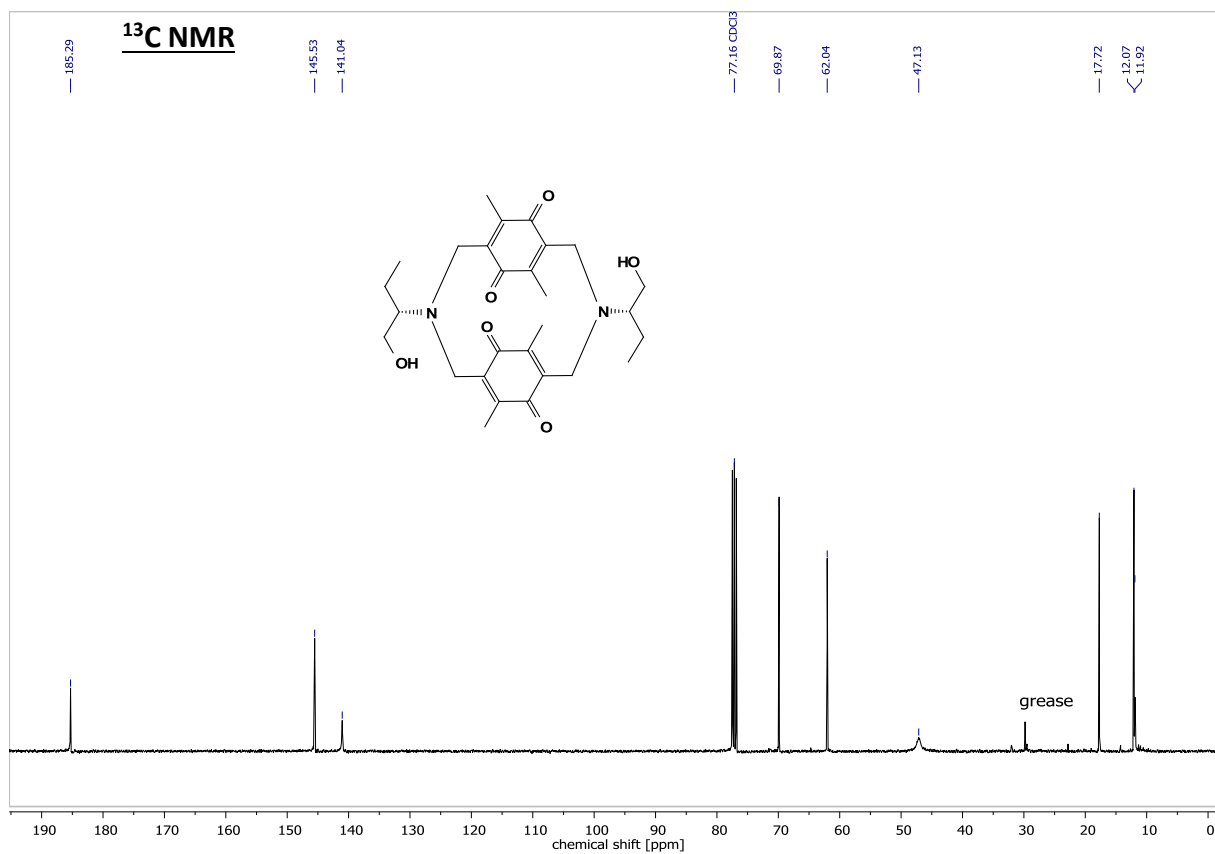
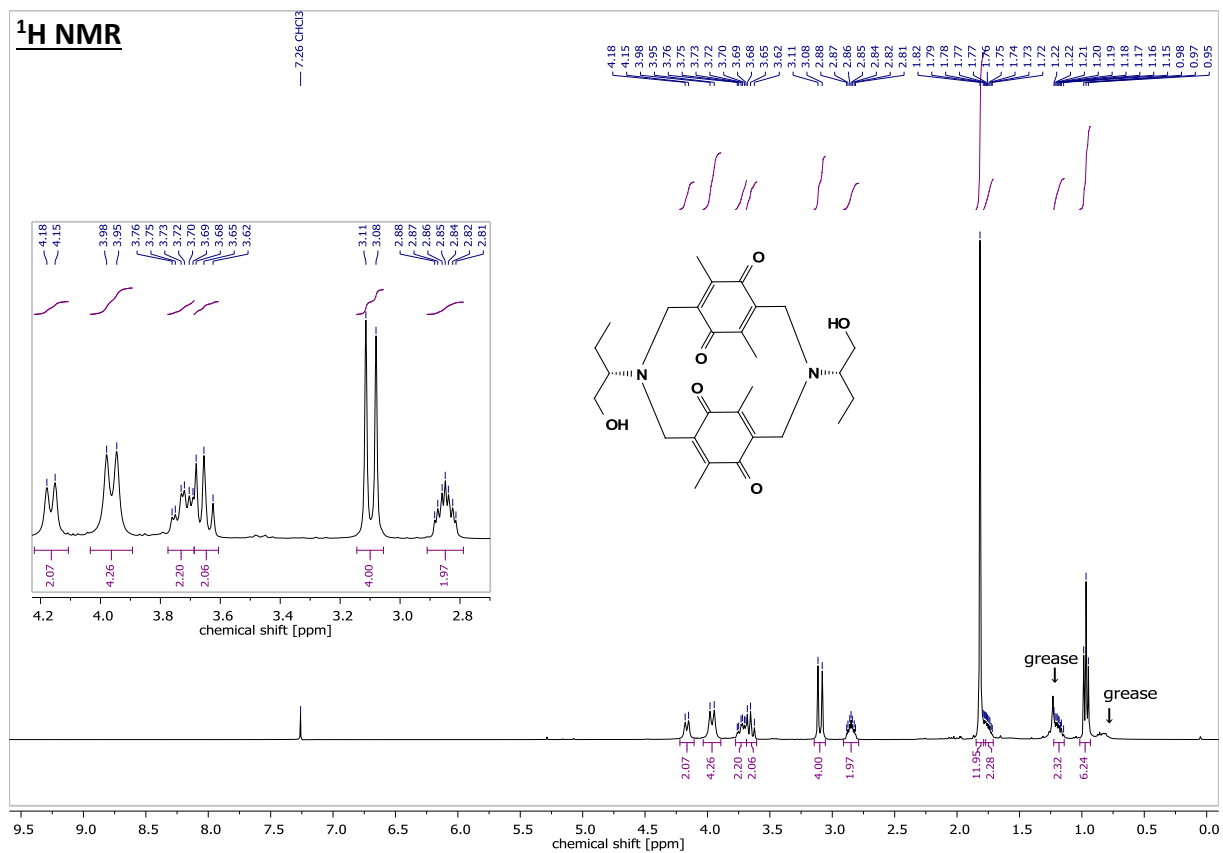
3,10-Propargyl-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5(18),7,12(16)-tetraene (24)



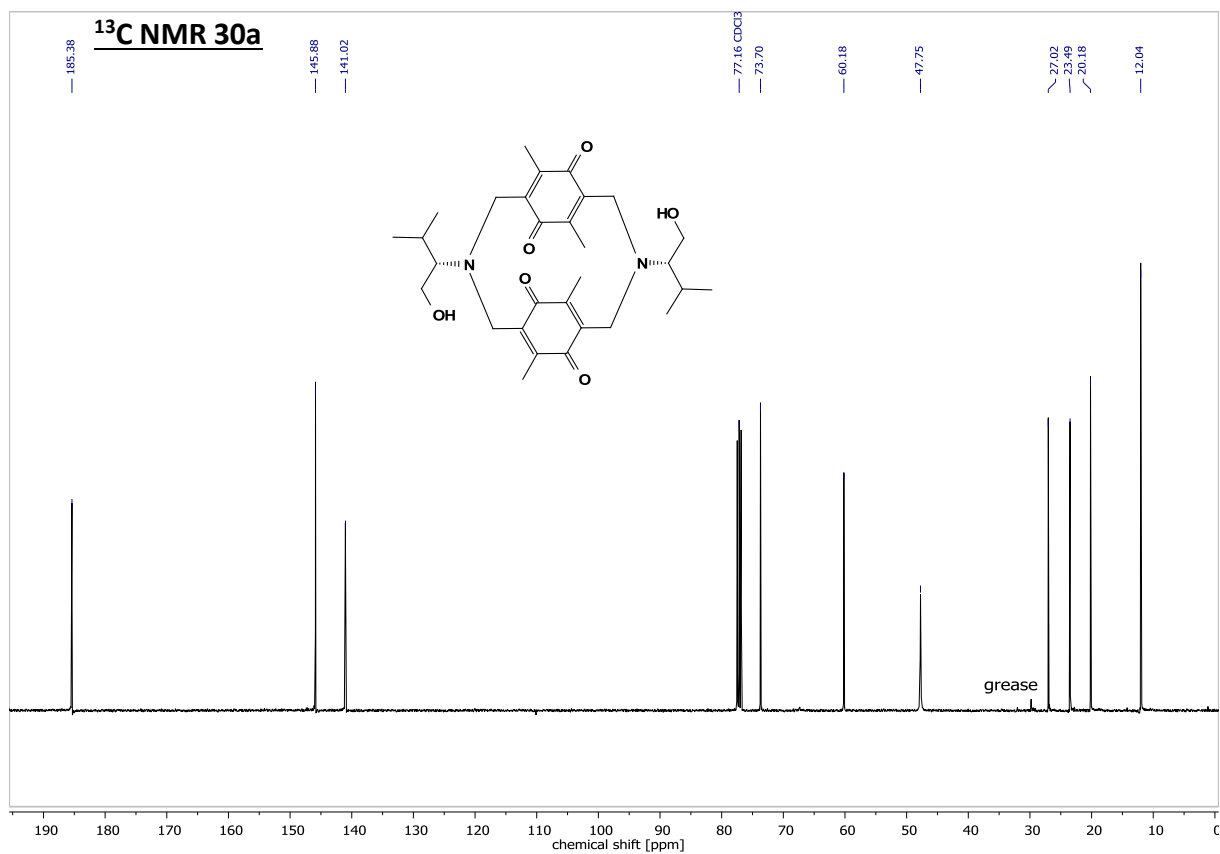
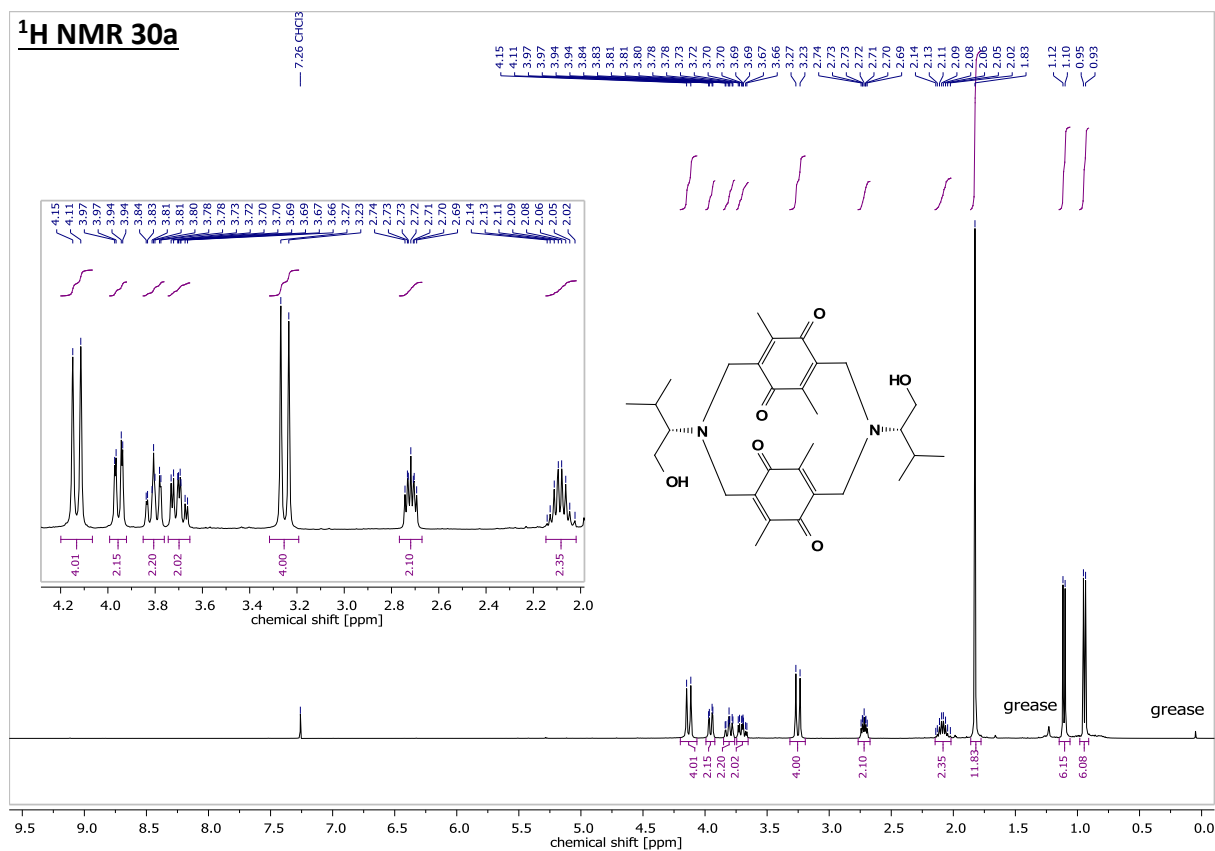
3,10-Di(5-hydroxypentyl)-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (26)

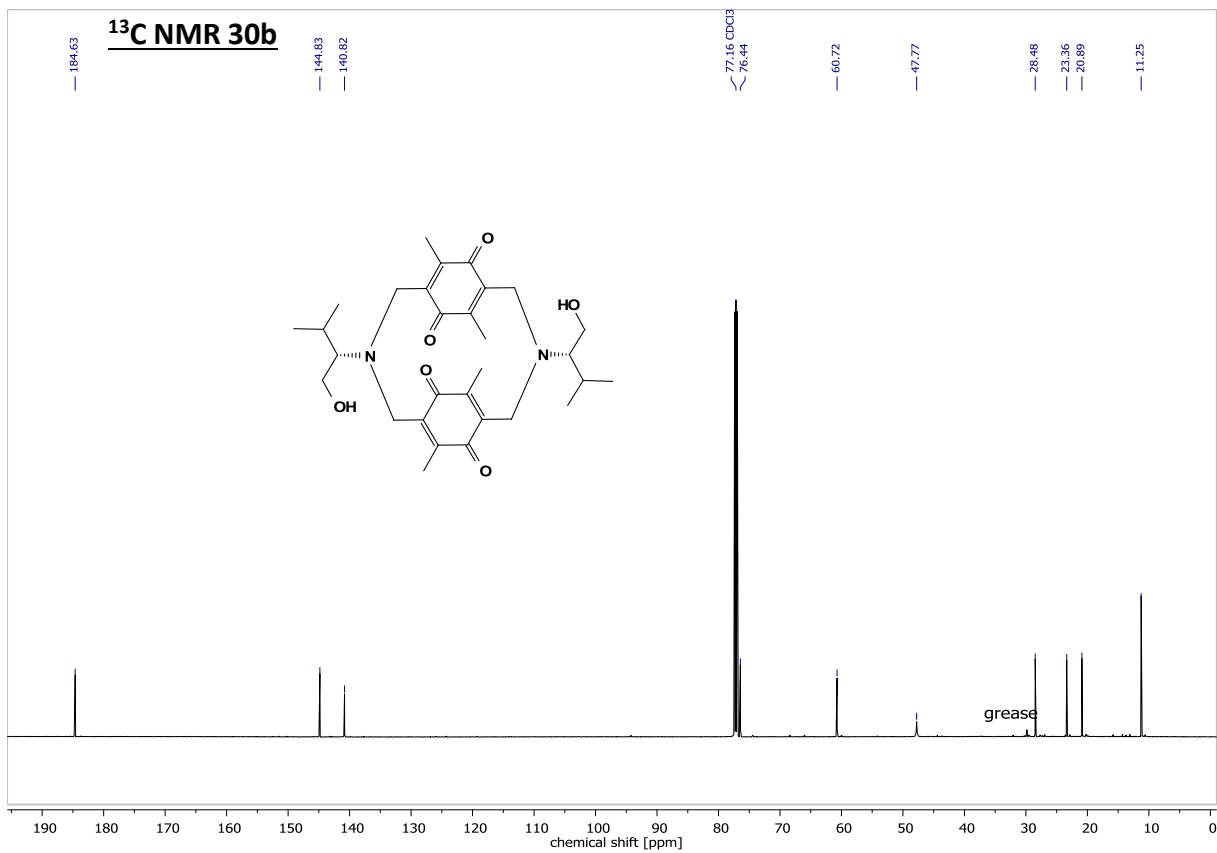
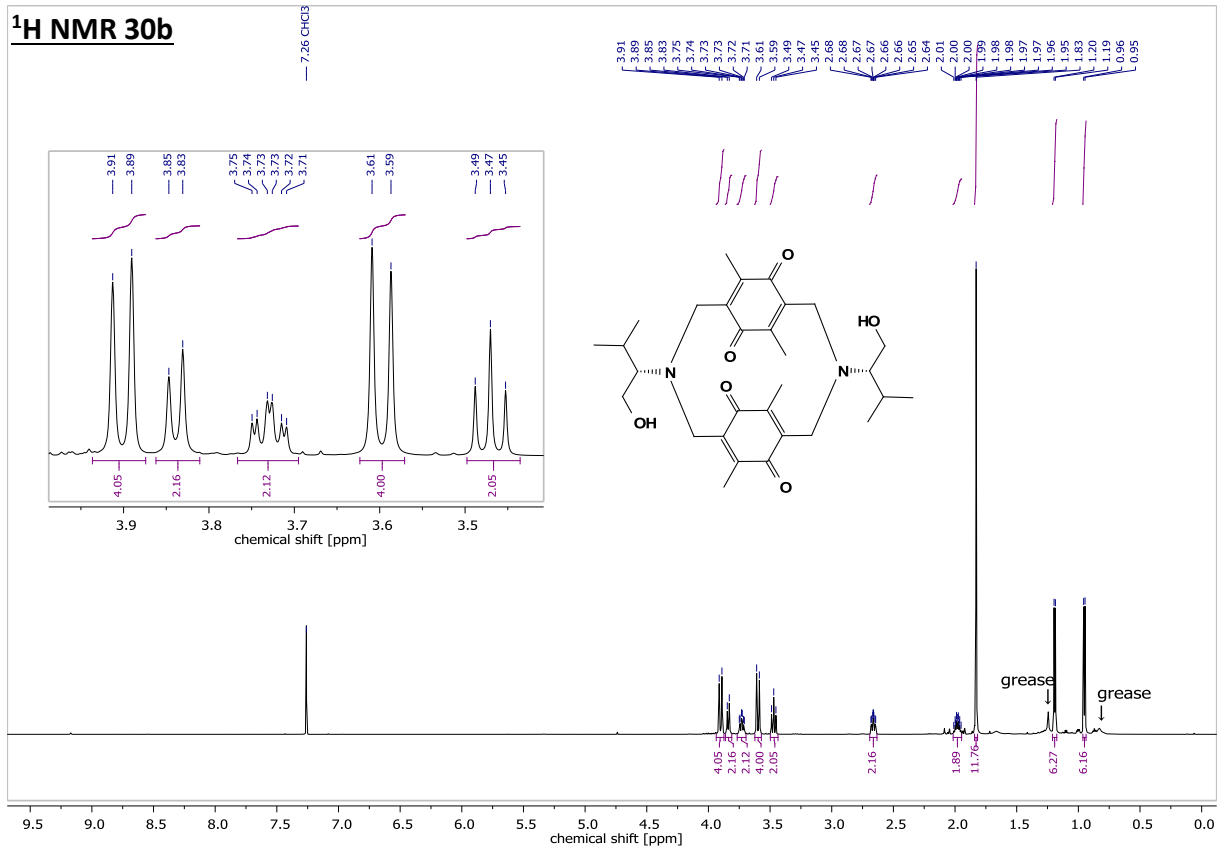


3,10-Di(2-(1-hydroxybutyl))-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo[10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (28)



3,10-Di(2-(1-hydroxy-3-methylbutyl))-7,14,16,18-tetramethyl-6,13,15,17-tetraoxo-3,10-diazatricyclo [10.2.2.2^{5,8}]-octadeca-1(14),5,8(17),12(16)-tetraene (30)





References

- [1] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of laboratory chemicals*, Elsevier, Amsterdam, **2013**.
- [2] V. V. Pavlishchuk, A. W. Addison, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *298*, 97–102.
- [3] G. M. Sheldrick, *SHELXS97 and SHELXL97: Programm for the Refinement of Crystal*, Dept. of Structural Chemistry, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [4] S. Ciampi, M. James, G. Le Saux, K. Gaus, J. Justin Gooding, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 844–847.
- [5] M. C. Redondo, M. Veguillas, M. Ribagorda, M. C. Carreno, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 370–374; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 376–380.
- [6] J. Huang, L. Su, J. A. Kowalski, J. L. Barton, M. Ferrandon, A. K. Burrell, F. R. Brushett, L. Zhang, *J. Mater. Chem. A* **2015**, *3*, 14971–14976.
- [7] L. Syper, J. Młochowski, *Synthesis* **1984**, 747–752.
- [8] J. Hoffmann, U. Kazmaier, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11356–11360.
- [9] a) M. Jasiński, G. Młostoń, P. Mucha, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1765–1780; b) Z. Zhou, M. E. Meyerhoff, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 780–789.
- [10] a) A. Mitrović, N. Todorović, A. Žekić, D. Stanković, D. Milić, V. Maslak, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2188–2193; b) T. Schröder, K. Schmitz, N. Niemeier, T. S. Balaban, H. F. Krug, U. Schepers, S. Bräse, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 342–354.