

Lehrstuhl für Organische Chemie und Biochemie der
Technischen Universität München

Neue temperaturschaltbare Phasentransferliganden für
Palladium-katalysierte C-C-Kreuzkupplungen
Konzept, Darstellung und grundlegende energetische Evaluation

Andreas Pfletschinger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. H. Schmidbaur

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. F.P. Schmidtchen
2. Univ.-Prof. Dr. K. Köhler

Die Dissertation wurde am 30.09.2002 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 23.10.2002 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 1999 bis September 2002 am Lehrstuhl für Organische Chemie und Biochemie der TU München angefertigt.

Meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. F.P. Schmidtchen, danke ich für die intensive Betreuung und die wertvollen Diskussionen und Ratschläge während dieser Arbeit.

Meinen Kollegen Elena Berger-Nicoletti, Marco Bonizzoni, Manal Haj-Zaroubi, Thordis Hinnekeuser, Claudia Huber, Vladimír Král, Marzena Lewinska und Bettina Richter danke ich für die gute Zusammenarbeit und die tatkräftige Unterstützung.

Allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für Organische Chemie und Biochemie und des Lehrstuhls für Biotechnologie, sowie den Angestellten im Hause danke ich für ihre Hilfe und erwiesene Kollegialität.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Frau Daniela für die Unterstützung in allen Lebenslagen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Zielsetzung	1
2 Allgemeiner Teil	
2.1 Verfahren zur Rückgewinnung des Katalysators	6
2.2 Supramolekulare Chemie	21
2.3 Guanidinsynthese	24
2.4 Untersuchungsmethoden	27
2.5 Modellreaktionen	29
3 Ergebnisse und Diskussion	
3.1 Synthesen	30
3.1.1. Aminotriphenylphosphine	32
3.1.2. Aufbau der Guanidine am Phosphin	34
3.1.3. Synthese der linearen Guanidine	36
3.1.4. Synthese der zyklischen Guanidine	46
3.1.5. Kupplung der Oligoguanidine an Aminophenylphosphine	55
3.1.6. Entschützung der Boran-Addukte und Herstellen der Komplexlösungen	60
3.1.7. Synthese von Oligophosphaten	61
3.1.8. Kurzschreibweisen	63
3.2 Modellreaktionen	65

3.3 <i>Transferversuche</i>	72
3.4 <i>ITC-Titrationsen</i>	80
3.5 <i>Schlussfolgerung und Ausblick</i>	93
4 Experimenteller Teil	
4.1 <i>Geräte und Materialien</i>	96
4.2 <i>Synthesevorschriften</i>	98
4.3 <i>Modellreaktionen</i>	127
5 Zusammenfassung	129
6 Literaturverzeichnis	132

abs.	absolut
Boc	tert.-Butoxycarbonyl
CE	Kapillarelektrophorese
DABCO	Diaza-bicyclo[2.2.2]octan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDIPA	Ethyldiisopropylamin
ESI	Elektrospray-Ionisation
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ITC	Isothermale Titrationskalorimetrie
konz.	konzentriert
LSD	Lichtstreuendetektor
MALDI-TOF	Matrix-Assisted-Laser-Desorption-Ionisation, Time-of-Flight
MLCC	Multi-Layer-Coil-Counter-Current-Chromatography
MS	Massenspektrometrie
NMM	N-Methylmorpholin
RP	Reversed Phase
RT	Raumtemperatur
R_v	Retentionsvolumen
SEC	Size-Exclusion-Chromatography
SPE	Solid-Phase-Extraction
SDS	Natrium-Dodecylsulfat
TAPS	N-Tris(hydroxymethyl)-methyl-3-aminopropansulfonsäure
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
TFMSA	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TPP	Triphenylphosphin
TPPTS	Tris(m-sulfonatophenyl)phosphin
Z	Benzyloxycarbonyl

1 Einleitung und Zielsetzung

Die Untersuchung von katalytischen Systemen und die Forschung nach neuen und verbesserten Methoden zur Steigerung der Aktivität und Selektivität ist ein von vielen Arbeitsgruppen erforschtes Gebiet. In den letzten Jahren wurden dabei viele Fortschritte auch im Hinblick auf die Verwendung von reaktionsträgen Substraten gemacht. Daneben rückte die Suche nach Verfahren zur effizienteren Rückgewinnung der eingesetzten Katalysatoren immer mehr in den Vordergrund. Die Bedeutung dieser Bemühungen ergibt sich zum einen aus den relativ hohen Kosten für die verwendeten Edelmetalle wie Pt, Pd, Rh u.a. und zum anderen dadurch, dass auch die Liganden, die in oft aufwändigen Synthesen hergestellt werden, zu einem beachtlichen Kostenpunkt geworden sind.

Im Prinzip gibt es eine Einteilung der Katalyse mit Metallen, insbesondere Übergangsmetallen, in zwei Bereiche. Klassisch ist dies auf der einen Seite die Heterogenkatalyse und auf der anderen Seite die Homogenkatalyse. Die Katalyse in heterogenen Systemen ist heute ein in der Industrie häufig angewandter Prozess zur Produktion verschiedener Chemikalien. Die Vorteile liegen vor allem in der gut ausgearbeiteten Technologie und einer einfachen Trennung von Produkt und Katalysator.

Allerdings gibt es auch einige Nachteile. Meist sind die Reaktionsbedingungen recht extrem, das bedeutet, dass hohe Temperaturen und hohe Drücke und somit ein hoher apparativer Aufwand nötig sind. Die Steuerung der Selektivität ist oft nicht möglich, so dass zusätzliche Trennverfahren zur Aufarbeitung der Produkte notwendig sind. Durch das Fehlen von organischen Liganden ist es nicht möglich, die elektronischen Eigenschaften am aktiven Metallzentrum zu kontrollieren. Normalerweise ist auch wenig bekannt über den Mechanismus der Reaktionen.

Einige der genannten Nachteile können durch homogen vorliegende Übergangsmetallkomplexe vermieden werden. Neben der Möglichkeit, durch gezielte Synthese bzw. dem Design von Liganden zu bestimmten Selektivitätsvorteilen zu gelangen, kann man den Metallkomplexen durch geeignete Wahl der Liganden bestimmte Eigenschaften übertragen, die schließlich eine einfache Trennung gewährleisten.

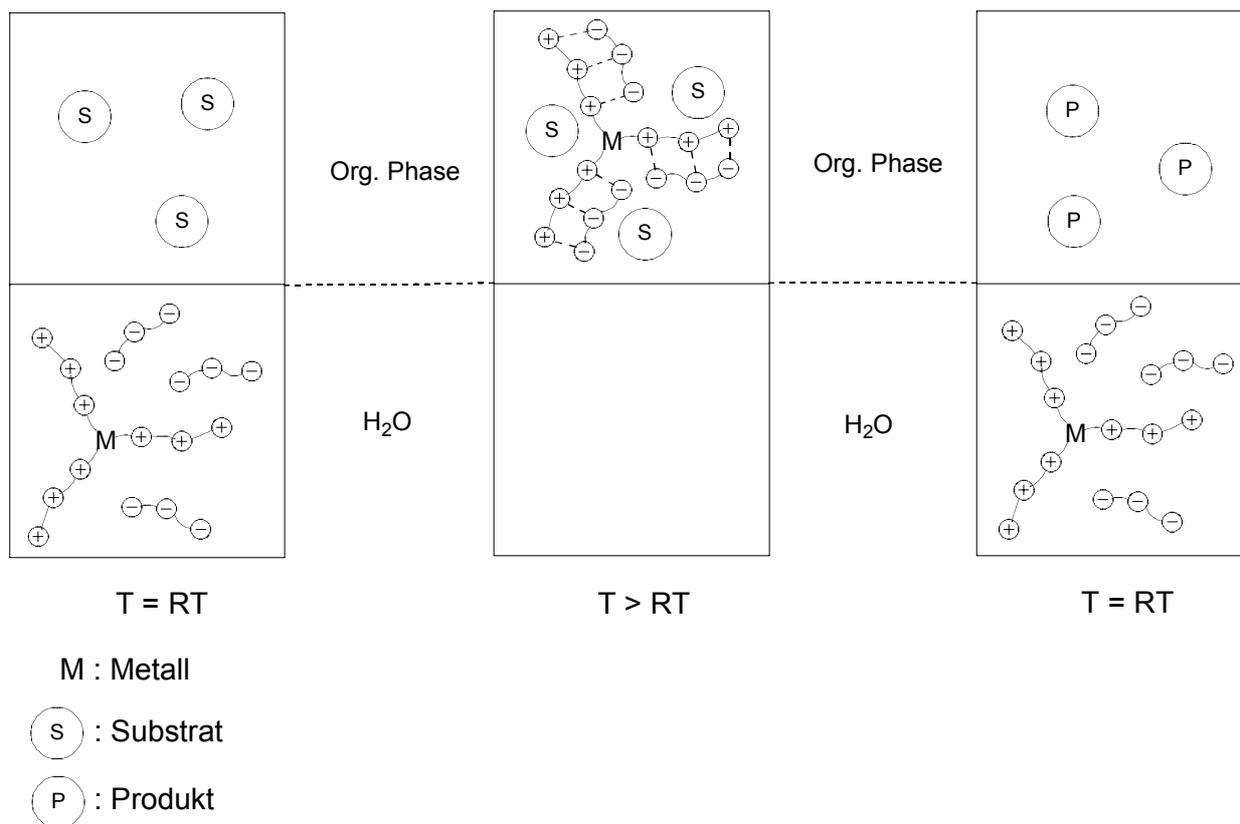
Das bekannteste Beispiel in dieser Hinsicht ist sicherlich die Entwicklung, die die Hydroformylierungsreaktion in industriellem Maßstab genommen hat. In seiner Pionierarbeit¹ verwendete Roelen 1938 Cobalt-carbonylkomplexe in homogener Phase. Er ist somit der Entdecker der Homogenkatalyse. Über den Austausch des Metallatoms von Cobalt zu Rhodium und der Verwendung von Phosphin- statt Carbonyl-Liganden im Wilkinson-Katalysator gelangte man zur Verwendung von anionischen Liganden, zunächst im SHOP-Verfahren und schließlich zum heute großtechnisch angewandten Rhône-Poulenc-Prozess. Durch die Wasserlöslichkeit der ionischen Metallkomplexe konnte in einem Zweiphasensystem aus Wasser und organischem Lösungsmittel gearbeitet werden, so dass sich die Trennung von Produkt und Katalysator auf eine einfache Phasentrennung reduzierte.

Mittlerweile existieren verschiedene Ansätze für effektive Trennverfahren, die später vorgestellt werden.

In der vorliegenden Arbeit sollte ein neues Konzept für die homogene Zweiphasen-Übergangsmetallkatalyse entwickelt werden. Das besondere dabei ist die Verknüpfung der Entwicklungen der Katalysatorforschung mit den Erkenntnissen und Möglichkeiten der Supramolekularen Chemie.

Die Grundlage der Strukturen der Supramolekularen Chemie ist nicht die kovalente Bindung, sondern es sind die ionischen, Dipol-Dipol- oder auch Dispersionswechselwirkungen. Aufgrund dieser speziellen Bindungsverhältnisse in supramolekularen Strukturen sollte es gelingen, Liganden bzw. Übergangsmetallkomplexe zu synthetisieren, die ein inverses Temperaturverhalten zeigen. Dabei sollte die Löslichkeit der Liganden eine Abhängigkeit von der Temperatur zeigen, und zwar so, dass bei niedriger Temperatur die Liganden vollständig in der Wasserphase gelöst sind und bei Temperaturerhöhung in die organische Phase transferiert werden (Abbildung 1).

Abbildung 1



Die Rückgewinnung des Katalysators in einem solchen System wäre denkbar einfach, da nach erfolgter Umsetzung der Substrate in der organischen Phase bei erhöhter Temperatur das Reaktionsgefäß nur abgekühlt werden muss, und der Katalysator bei niedrigerer Temperatur sich wieder vollständig in der wässrigen Phase befindet. Nach einer einfachen Phasentrennung steht die Katalysatorphase für die nächste Umsetzung zur Verfügung.

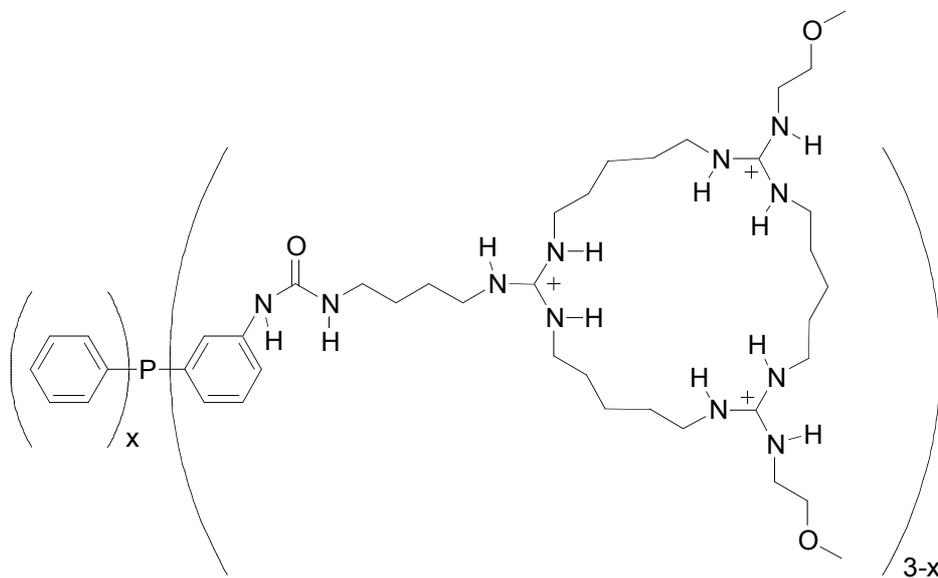
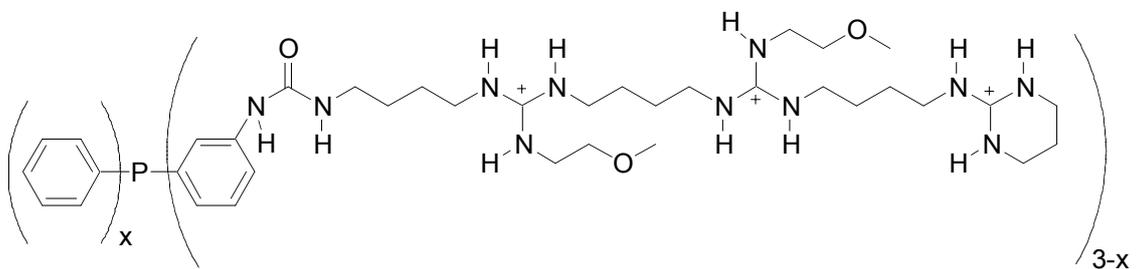
Dieser Ansatz könnte verwirklicht werden durch den Einsatz von hochgeladenen, kationischen Phosphinliganden. Bei der Assoziation mit Oxoanionen werden die Ladungen an den Liganden kompensiert und somit die Liganden deutlich lipophiler und besser löslich in der organischen Phase. Dieser Assoziationsprozess sollte durch Temperaturveränderung geschaltet werden. Assoziationsprozesse, die bei RT exotherm verlaufen, werden bei Temperaturerhöhung weniger ausgeprägt sein. Bei dem in dieser Arbeit vorgestellten Ansatz sollte aber erst bei höherer Temperatur eine Assoziation stattfinden, während bei RT die kationischen Phosphinliganden dissoziiert von den zugegebenen Oxoanionen vorliegen. Damit ein solches inverses, Temperaturverhalten, das heißt, stärkere Assoziation bei höherer Temperatur, möglich ist, muss der Assoziationsprozess bei Raumtemperatur endothermer Natur

sein. Dann wird erst bei Temperaturerhöhung die Assoziation begünstigt und der Phasentransfer kann stattfinden.

Moleküle mit einer oder mehreren Guanidinium-Gruppen sind in der Lage, mit Oxoanionen endotherme Assoziationsprozesse einzugehen. Somit sollten kationische Oligoguanidinophosphine gute Erfolgsaussichten bieten.

Die Zielstrukturen waren lineare Oligoguanidinophosphine bzw. deren cyclische Analoga (Abbildung 2).

Abbildung 2



Der Vorteil eines solchen Verfahrens ist, dass man nicht auf eine ausreichende Wasserlöslichkeit der Substrate angewiesen ist, da die Umsetzung in der organischen Phase stattfindet. Zudem wird der Katalysator über die Phasengrenze transferiert, was bedeutet, dass der Reaktionspartner, der ohnehin in geringer Konzentration vorliegt, transferiert wird und nicht die Substrate.

Die synthetisierten Liganden sollten in verschiedenen C-C-Kreuzkupplungsreaktionen wie Suzuki-, Sonogashira- und Heck-Reaktionen getestet.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Verfahren zur Rückgewinnung des Katalysators

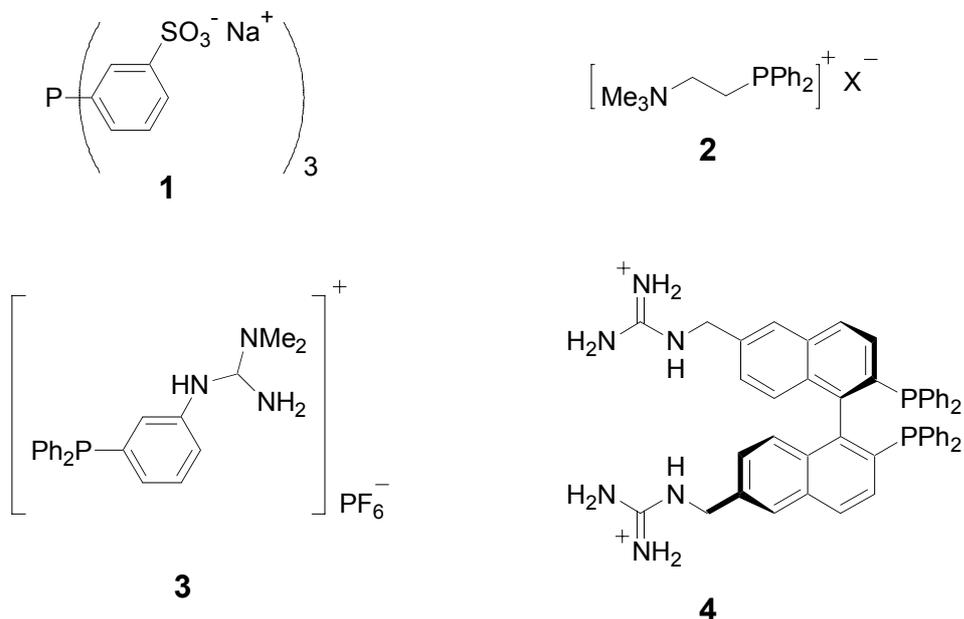
Neben der Erhöhung der Aktivität und der Selektivität (Chemoselektivität, Regioselektivität, Enantioselektivität) ist eines der wichtigsten Ziele bei der Optimierung von katalytischen Prozessen, insbesondere für die industrielle Anwendung, eine einfache und möglichst vollständige Trennung von Katalysator und Produkten. Dies erlaubt zugleich eine direkte Wiederverwendung des Katalysators ohne aufwändige Aufarbeitung. In den letzten dreißig Jahren wurden sowohl verschiedene Verfahren zur Optimierung der bestehenden Systeme als auch neue Techniken und Reaktionsmedien entwickelt. Im Folgenden werden die wichtigsten und erfolgversprechendsten Methoden vorgestellt.

1) Immobilisierung in einem Zweiphasengemisch

Wie schon in der Einleitung erwähnt, beruhte das erste und bekannteste Verfahren, das eine einfache Trennung von Produkt und Katalysator ermöglichte, auf der Verwendung eines Zweiphasengemischs. Dieses besteht aus einem organischen Lösungsmittel mit den Edukten bzw. bei der Hydroformylierung auch aus dem umzusetzenden organischen Substrat und Wasser. In der Wasserphase befindet sich der Katalysator. Um den Katalysatorkomplex in Wasser in Lösung zu bringen, verwendet man ionische Liganden. Solche Liganden wurden zuerst in der Hydroformylierungsreaktion eingesetzt. Im Shell-Higher-Olefin-Process (SHOP) waren dies Carboxylat-substituierte Phosphine² und später im Rhône-Poulenc-Verfahren mehrfach sulfonierte Triphenylphosphane^{3;4}. Diese Verfahren wurden bzw. werden auch großtechnisch eingesetzt zur Hydroformylierung von Olefinen.

Sulfonierte Triphenylphosphane, vor allem TPPTS **1**, wurden in C-C-Kreuzkupplungsreaktionen unter zweiphasigen Bedingungen erfolgreich getestet und angewandt^{5;6}. Es gibt auch Untersuchungen zur Verwendung von TPPTS in nichtwässrigen Zweiphasengemischen aus Toluol und Ethylenglycol⁷.

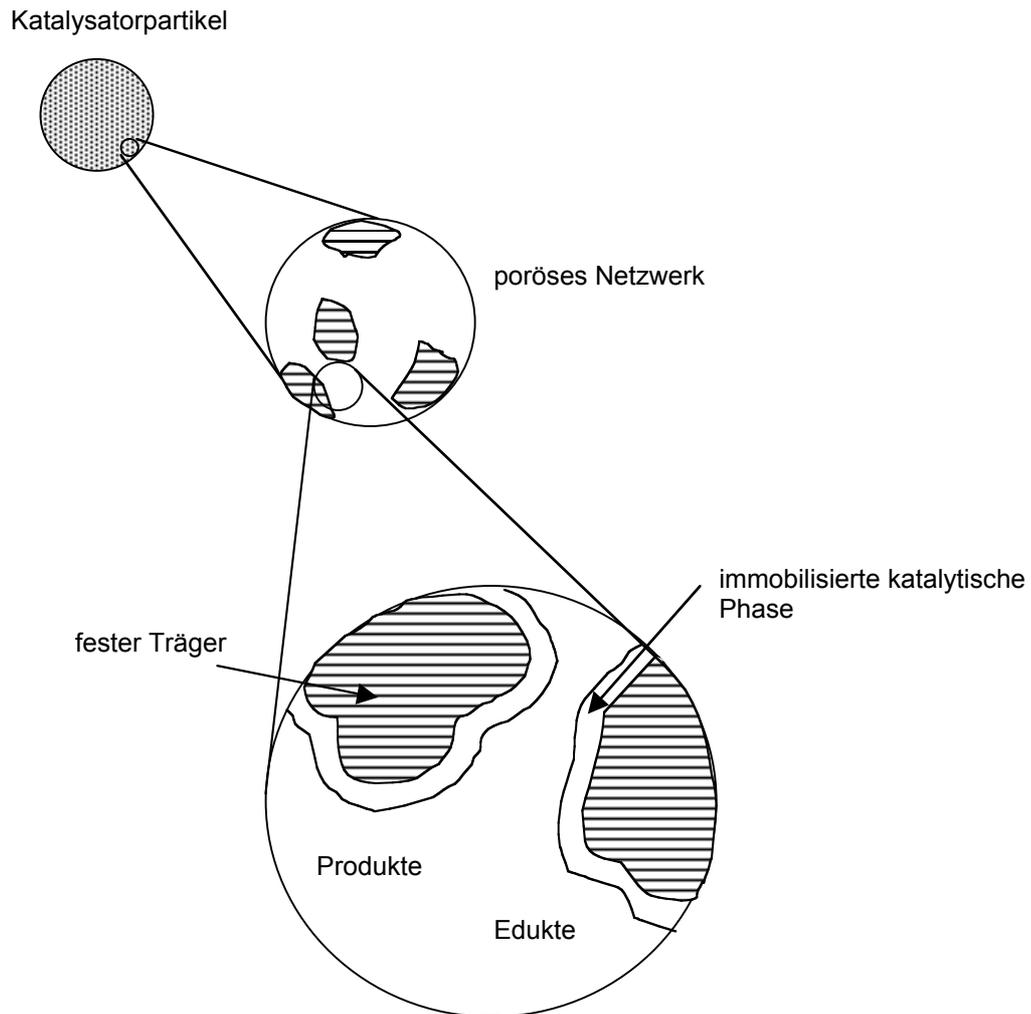
Mittlerweile wurden auch kationisch-substituierte Liganden entwickelt, z.B. Phosphine mit quartären Ammoniumgruppen **2**⁸⁻¹⁰. Von Stelzer und Schmidtchen wurden Phosphine mit Guanidin-Funktionen **3**, entweder an Aryl-Alkyl-Phosphinen¹¹ oder in m-Stellung an Triarylphosphinen¹² entwickelt. Es wurde gezeigt, dass solche Liganden in C-C-Kreuzkupplungsreaktionen eingesetzt werden können¹¹⁻¹⁴. Genêt et al.¹⁵ synthetisierten ein Guanidino-BINAP-Derivat **4**, das in einer asymmetrischen Hydrierung hohe ee-Werte (>96%) lieferte. Bisher gibt es aber keine Berichte über den Einsatz dieser Guanidin-Liganden unter zweiphasigen Bedingungen.



2) Immobilisierung des Katalysators an einem festen Träger

Es liegt nahe, sich die vorteilhaften Eigenschaften von Homogenkatalysatoren unter heterogenen Bedingungen zu eigen zu machen. Dazu werden aus homogenen Systemen bekannte Metallkomplexe an festen Trägern heterogenisiert. Dies wird zum Beispiel verwirklicht durch sogenannte *supported aqueous phase catalysts* (SAPC)¹⁶ (Abbildung 3).

Abbildung 3



Dazu wird ein fester Träger wie bspw. Kieselgel mit einem Wasserfilm, in dem der Katalysatorkomplex gelöst ist, imprägniert. Zur Reaktion wird das so behandelte Kieselgel mit dem im organischen Lösungsmittel befindlichen Substrat in Kontakt gebracht. Durch Diffusion gelangt das Substrat zu der Phasengrenzfläche, wo es zu den Produkten umgesetzt wird. Durch die große Oberfläche des Kieselgelmateriale ergibt sich ebenfalls eine große Phasengrenzfläche, so dass die Diffusionsgeschwindigkeit der Moleküle in der Lösung für die Reaktionsgeschwindigkeit keine Rolle spielen sollte.

Es besteht auch die Möglichkeit, an organische (Polystyrol) oder anorganische (Polysiloxane) Polymere durch entsprechende Derivatisierung Liganden kovalent anzuknüpfen. Diese Liganden können Metallatome komplexieren und bilden somit eine katalytisch aktive Oberfläche mit definierter Molekülstruktur. Das Hauptproblem dabei ist das *leaching*, das Ausbluten des Katalysators. Durch Dissoziation der Liganden vom Metallzentrum wird das Metallatom in die Lösung freigesetzt und zusammen mit den Produkten ausgewaschen. Dies führt zur Abnahme der Reaktivität und zur Kontamination der Produktphase mit dem Metall. Neuere Beispiele aus der Literatur mit Phosphinliganden berichten zwar von hoher Effizienz der Katalysator-Rückgewinnung^{17;18}, doch gibt es keine Untersuchungen über das leaching. Erfolgversprechender hierbei sind eventuell N-heterocyclische Carben-Liganden (Abbildung 4), die im Gegensatz zu Phosphinliganden nicht vom Metallzentrum abdissoziieren¹⁹.

Abbildung 4

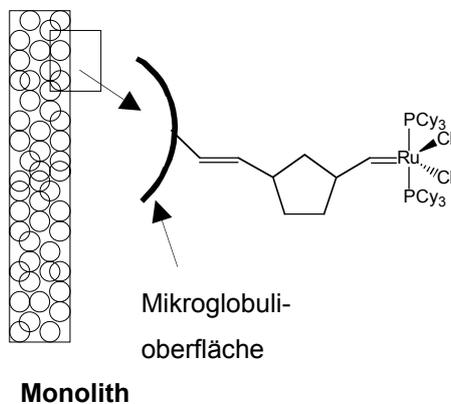


Gleichzeitig muss gewährleistet werden, dass Diffusionsbeschränkungen nicht die katalytische Reaktivität herabsetzen. Ein Lösungsansatz von Buchmeister et al.²⁰ beschreibt die Verankerung eines Ruthenium-Carbenkomplexes an einem monolithischen Material mit genügend hoher Makroporosität und einer sehr geringen Mikroporosität. Der Monolith wird durch ringöffnende Metathese-Copolymerisation von Norbornen (NBE) mit 1,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-1,4,5,8-exo-endo-dimethanonaphthalin (DMN-H6) in einer Glassäule hergestellt (Abbildung 5).

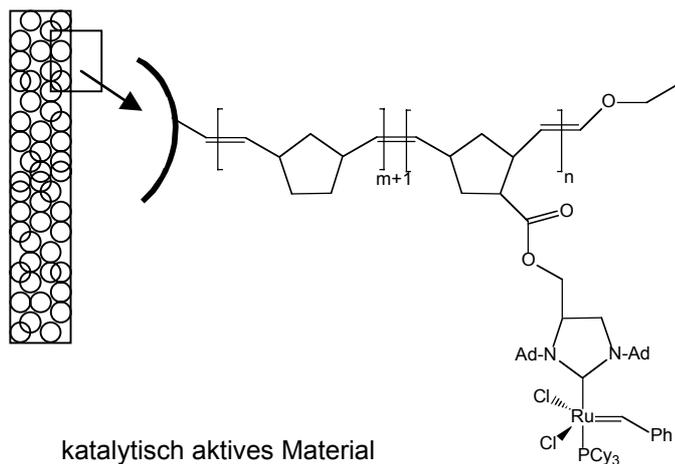
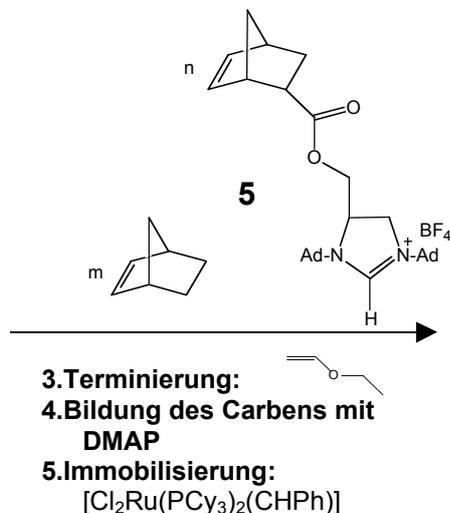
Die Ruthenium-Enden werden mit **5** belegt. Mit DMAP wird ein Carben gebildet, an dem im letzten Schritt der Ruthenium-Komplex immobilisiert wird. Das verwendete Material ist ein aktiver Metathesekatalysator in der RCM und in der ROMP. Der Ru-Gehalt der Cyclisierungsprodukte betrug weniger als 70 ppm.

Abbildung 5

1.Synthese der monolithischen Struktur



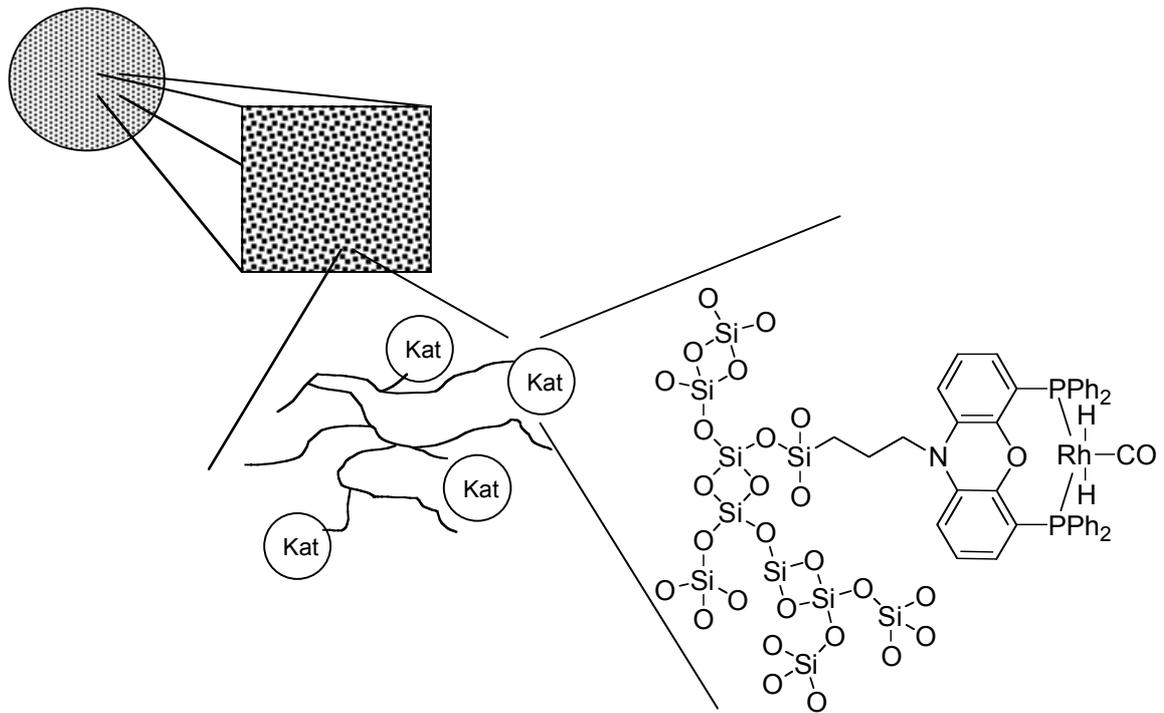
2.Derivatisierung



Ein letztes Beispiel zur Immobilisierung von aktiven Metallspezies ist die Anwendung eines Sol-Gel-Prozesses. Baiker et al.²¹ und van Leeuwen et al.²² kondensierten hierzu Phosphin-Liganden, die Silylether-Gruppen enthalten, mit Tetramethoxysilan bzw. Tetraethoxysilan. Man erhält ein Kieselgelnetzwerk mit kovalent gebundenen Phosphin-Liganden. Um das Ausbluten zu minimieren werden bidentate Liganden mit höherer Stabilität eingesetzt. In der Arbeit von van Leeuwen wurde ein silylierter Xantphos-Ligand hergestellt, der durch

Kondensation in ein Netzwerk eingebunden wurde (Abbildung 6). Das Material wurde erfolgreich in der Hydroformylierung von 1-Octen getestet, wobei das Rh-Ausbluten weniger als ein Prozent betrug.

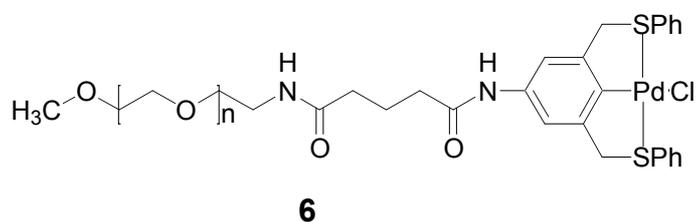
Abbildung 6



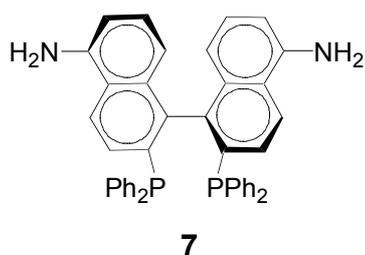
3) Immobilisierung an einem löslichen Träger

Wie schon erwähnt ist der systemimmanente Nachteil der Heterogenisierung der aktiven Spezies wie oben beschrieben, abgesehen vom leaching, das Auftreten von Diffusionsbeschränkungen. Ist der Katalysator homogen in Lösung, gibt es keinen Einfluss von Diffusionseffekten. Eine mögliche Lösung ist die Verankerung von herkömmlichen Homogenkatalysatoren an Makromolekülen, die in bestimmten Lösungsmitteln löslich sind. So gelingt es, die zunächst heterogenisierten Komplexe wieder in Lösung zu bringen und somit zu prinzipiell homogen vorliegenden Katalysatoren zu machen. Erste Arbeiten von Bergbreiter et al. auf diesem Gebiet verwendeten funktionalisierte Polyethylen-Oligomere^{23;24}. Später wurden auch Poly-(ethylenoxide), Poly-(N-isopropylacrylamide) und Polyfluoracrylate verwendet^{25;26}. Als Liganden wurden Phosphin-Derivate

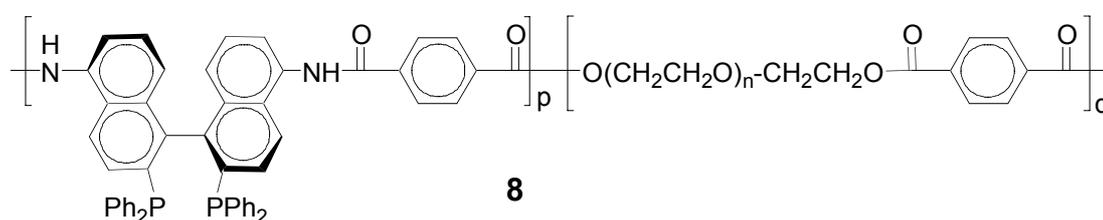
eingesetzt. Die leichte Oxidierbarkeit dieser Phosphine bereitete einer effektiven Rezyklisierung des katalytischen Materials große Schwierigkeiten. In den meisten Fällen erfolgt die Rückgewinnung des Katalysators durch Fällern bei Zugabe von Diethylether. Der Rückstand wird abgetrennt und steht direkt für den nächsten Zyklus zur Verfügung. In einer neueren Arbeit von Bergbreiter wird die Verwendung von sogenannten Pincer-Liganden **6**, die kovalent an ein lösliches Polymer verankert werden, in Heck-Reaktionen beschrieben²⁷. Solche Pincer-Liganden zeigen eine deutlich höhere Stabilität gegenüber Oxidation, so dass der Katalysator dreimal ohne Abnahme der katalytischen Aktivität rezyklisiert werden konnte.



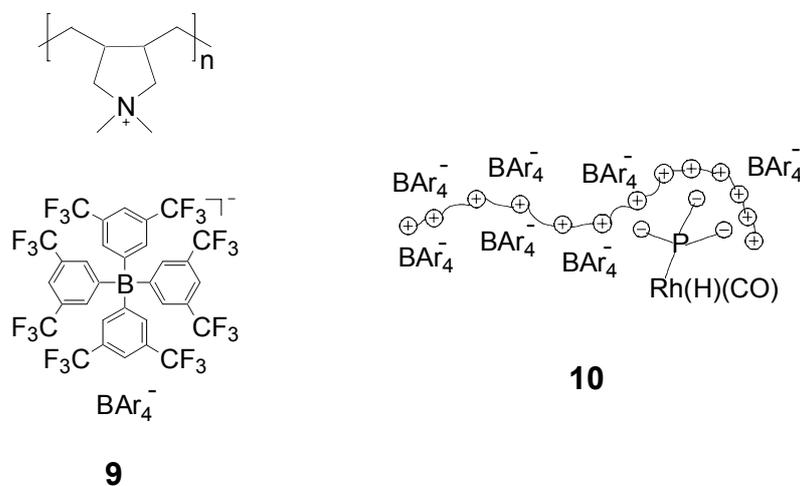
Diese Strategie der Katalysatorrückgewinnung wurde aber auch erfolgreich mit phosphinischen Liganden durchgeführt. Von Chan wurde das Diamino-BINAP-Derivat **7** zum einen an ein Polyester geknüpft und in der Hydrierung eines Acrylsäurederivats konnte der Katalysator bis zu zehnmal rezyklisiert werden ohne Abnahme der Aktivität²⁸.



Zum anderen wurde das BINAP-Derivat an einem Polyethylenglycol verankert (**8**) und in einer zweiphasigen (Ethylacetat/Wasser) Hydrierung eines Acrylsäurederivats getestet²⁹, wobei sowohl der Umsatz als auch der Enantiomerenüberschuss geringer waren als unter einphasigen Bedingungen in Methanol.



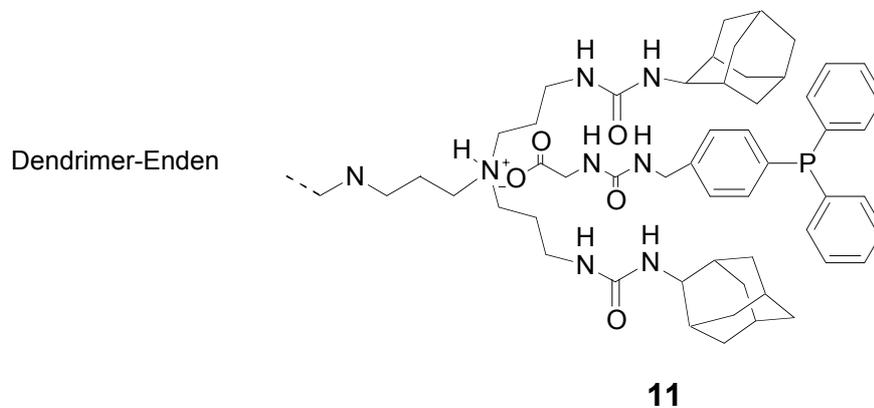
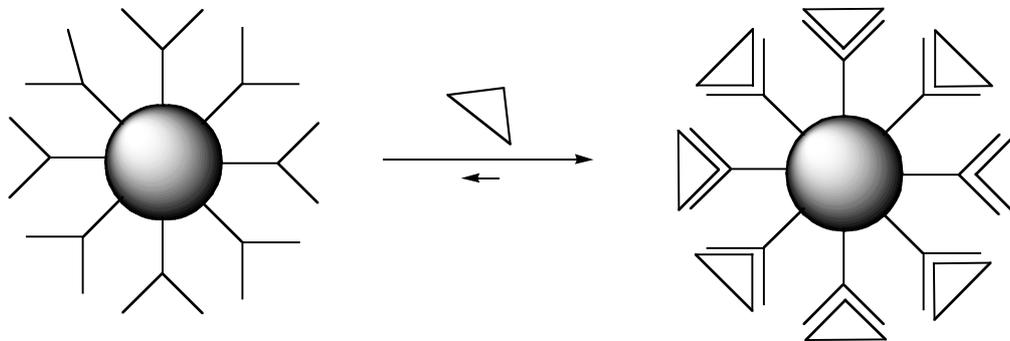
Der Einsatz von nichtkovalenten Bindungen bringt den großen Vorteil mit sich, dass die Bindungen prinzipiell reversibel sind. Somit ist es denkbar, dass ein Katalysator, der über ionische Wechselwirkungen an einem Polymer verankert wird, leicht von diesem Polymer abgelöst werden kann. Man kann sich einen Prozess vorstellen, bei dem verschiedene katalytische Reaktionen mit unterschiedlichen aktiven Metallzentren ablaufen. Auch sollte es im Prinzip möglich sein, die Beladung des Polymers mit dem Katalysator zu steuern, so dass die katalytische Aktivität je nach den Bedürfnissen eingestellt werden kann. Die Idee der ionischen Verknüpfung eines aktiven Komplexes wurde in zwei verschiedenen Konzepten verwirklicht. Zum einen wurde von Mecking et al.³⁰ das bekannte TPPTS an das kationische Polymer Poly(diallyldimethylammonium)tetrakis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)borat **9** über ionische Wechselwirkungen gebunden und das Assoziat **10** konnte in der Hydroformylierung von 1-Hexen mit 98% des eingesetzten Rhodiums durch Ultrafiltration zurückgewonnen werden.



Zum anderen wurde von Reek, Meijer et al.³¹ ein dendritisches Material eingesetzt, das in der Lage ist, einen anionischen Liganden reversibel zu binden (Abbildung 7). Das Dendrimer trägt an den Endpunkten eine Ammoniumgruppe und zusätzlich wurde über eine Harnstofffunktion ein Adamantylrest angehängt, um bei der Wechselwirkung mit dem entsprechend entworfenen Phosphin eine gewisse Komplementarität zu erhalten (**11**)³¹. Im Vergleich mit einem Esteranalogon des Phosphins zeigte der Dendrimer-Katalysator ähnlich gute

Ergebnisse. Der Katalysator konnte mittels SEC abgetrennt werden und auch der Einsatz in einem Durchfluss-Membran-Reaktor wurde untersucht.

Abbildung 7

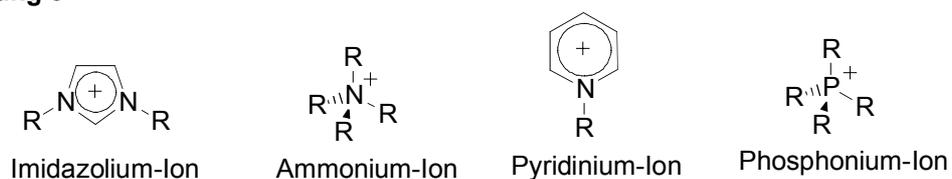


4) Ionische Flüssigkeiten

Die Verwendung von ionischen Flüssigkeiten in Metall-katalysierten Reaktionen ist noch nicht so intensiv erforscht wie die anderen bisher vorgestellten Verfahren zur Optimierung von katalytischen Prozessen.

Ionische Flüssigkeiten sind salzartige Verbindungen von quartären Ammonium- oder Phosphonium-Kationen (Abbildung 8), die die besondere Eigenschaft zeigen, dass sie bei Temperaturen unter 100°C in flüssiger Form vorliegen.

Abbildung 8

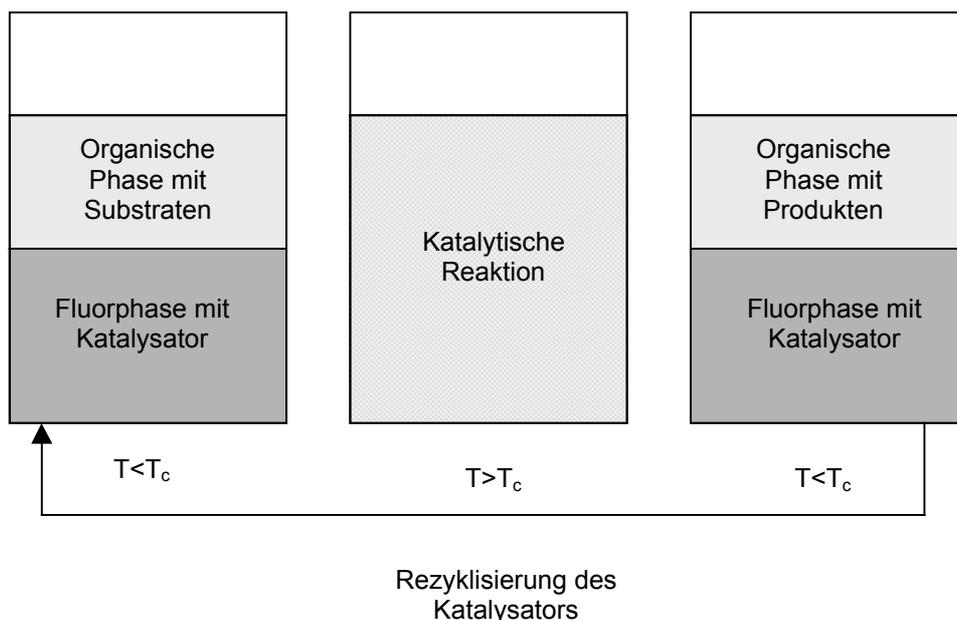


Sie sind im allgemeinen nicht mischbar mit herkömmlichen organischen Lösungsmitteln. Sie sind aber in der Lage, organometallische Verbindungen zu lösen. Diese beiden Eigenschaften führten dazu, dass sie als Ersatz von Wasser in zweiphasigen Katalysereaktionen eingesetzt wurden. Gegenüber organischen Lösungsmitteln bieten sie den Vorteil, dass sie unterhalb ihrer Zersetzungstemperatur praktisch keinen Dampfdruck besitzen und somit ökologisch und sicherheitstechnisch unbedenklich sind. In homogenen Übergangsmetallkatalysen wurden die ionischen Flüssigkeiten erstmals von Chauvin et al. und Wilkes et al. eingesetzt³²⁻³⁴. Mittlerweile gibt es einige Berichte über den Einsatz von ionischen Flüssigkeiten bspw. in der Hydroformylierung³⁵, in Tsuji-Trost-Reaktionen³⁶ und in Heck-Reaktionen³⁷. Bisher wurden aber nicht speziell für diese Bedingungen entwickelte Katalysatoren verwendet, sondern schon bekannte Systeme wie TPPTS³⁶ oder Pd/C³⁷.

5) Perfluorierte Lösungsmittel

Die vollständige oder teilweise Substitution aller Wasserstoffatome an Kohlenwasserstoffen durch Fluoratome führt zu perfluorierten Verbindungen, deren physikalische Eigenschaften sich dramatisch von denen der nichtfluorierten Analoga unterscheiden. Sie sind im Allgemeinen nicht nur nicht mischbar mit Wasser, sondern auch bei Raumtemperatur wenig mischbar mit vielen Kohlenwasserstoffen. Dies macht sie zu idealen Kandidaten für den Ersatz von Wasser in zweiphasigen Reaktionen. Hinzu kommt, dass die Mischungslücke oberhalb einer bestimmten Temperatur aufgehoben wird, so dass eine einphasige Mischung entsteht. Diese Eigenschaften führten zu der Verwendung solcher perfluorierten Verbindungen in katalytischen Reaktionen. Horváth et al. beschrieben die Hydroformylierung von 1-Decen unter FBS-Bedingungen (fluorous biphase system)³⁸ (Abbildung 9).

Abbildung 9

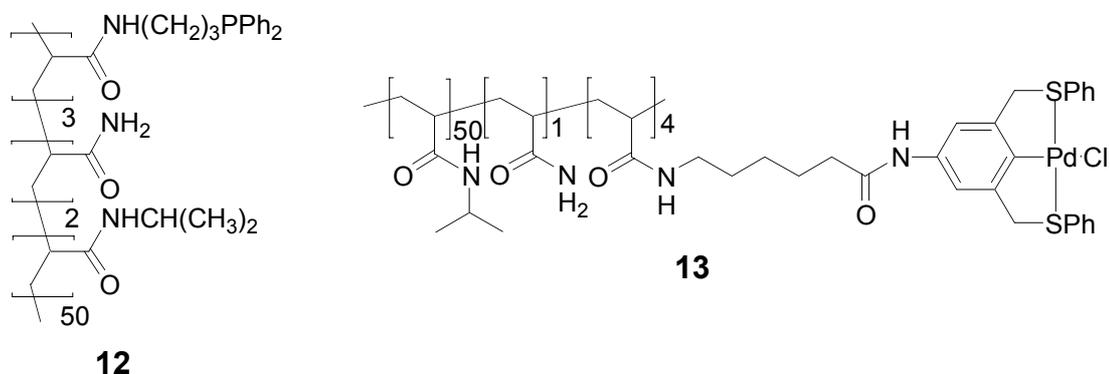


Um den Katalysatorkomplex in der Fluorphase in Lösung zu bringen, ist es erforderlich, dass die Liganden ebenfalls perfluoriert sind. Meist werden perfluorierte Alkylreste eingesetzt, da bei diesen die oben genannten Eigenschaften am ausgeprägtesten sind. Mittlerweile gibt es einige Beispiele, die die Anwendung der Fluorphasentechnik beschreiben. Dabei wurde das Spektrum der Reaktionen von der Hydroformylierung auf andere Reaktionen wie Hydrierung^{39;40}, Hydroborierung⁴¹, Stille-Kupplung⁴² und Suzuki-Kupplung⁴³ ausgeweitet.

6) Katalysatoren mit thermoregulierbaren Eigenschaften

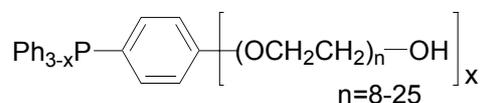
Um ein thermoregulierbares katalytisches System zu erhalten, ist es nicht unbedingt erforderlich, teil- oder perfluorierte Lösungsmittel zu verwenden. Es gibt verschiedene Kombinationen von nichtwässrigen Lösungsmitteln, die ein temperaturabhängiges Mischungsverhalten zeigen, z.B. DMF und Heptan oder Acetonitril und Heptan. Das Trennungsproblem reduziert sich somit ebenfalls auf eine Phasentrennung. Die Schwierigkeit, die sich allerdings bei einem Gemisch aus zwei organischen Lösungsmitteln auftut, ist, dass die Löslichkeit der meisten Komplexkatalysatoren aufgrund der organischen Struktur der Liganden in beiden Lösungsmitteln begrenzt ist. Bei einer Phasentrennung werden demnach, je nach

Löslichkeit des Katalysators, beträchtliche Mengen an Katalysator mit der Produktphase aus dem System entfernt. Zudem ist natürlich die Produktphase mit dem Katalysator kontaminiert und eine weitere Aufarbeitung notwendig. Trotz dieser Schwierigkeiten wurden inzwischen verschiedene Anwendungen eines thermoregulierbaren oder thermomorphen Gemisches zweier organischer Lösungsmittel vorgestellt. Die Grundidee basiert auf der Verwendung von polymeren Liganden, die erstmals von Bergbreiter et al. vorgestellt wurden⁴⁴ und als „smart ligands“ bezeichnet wurden. Die Voraussetzung für die Anwendung in einem Zweiphasensystem ist, dass die Löslichkeit der Liganden in der Substrat- bzw. Produkt-enthaltenden Phase praktisch gleich Null ist. Zunächst wurden Blockcopolymerer aus PEO und PPO eingesetzt, die in der weiteren Entwicklung durch Poly(N-isopropylacrylamide) ersetzt wurden^{45;46}. Phosphine oder SCS-Einheiten wurden mit den Polymeren verknüpft und die daraus erhaltenen polymeren Liganden bzw. Katalysatoren **12** und **13** in Ethanol/Heptan- oder DMA/Heptan-Zweiphasengemischen getestet.



Dabei zeigten sich meist sehr gute Umsätze, die vergleichbar waren mit den monomeren Katalysatoren. Die polymeren Katalysatoren konnten mehrmals wiederverwendet werden.

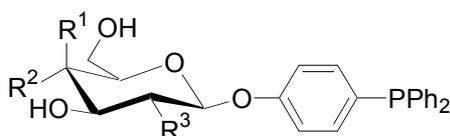
Andere Arbeitsgruppen um Jin und Fell entwickelten ebenfalls thermoregulierbare Systeme auf der Basis von Polymeren⁴⁷⁻⁵⁰. Sie verwendeten die PEO-verknüpften Phosphinliganden **14**.



14

Die Rezyklisierung kann entweder durch Ausfallen des Katalysators bei niedriger Temperatur erfolgen oder indem man ein Zweiphasengemisch aus Wasser und organischem Lösungsmittel bzw. dem organischen Substrat einsetzt. PEO-Polymere zeigen eine gute Wasserlöslichkeit bei Raumtemperatur, während bei Temperaturerhöhung die Löslichkeit wohl aufgrund der Zerstörung der Wasserstoffbrückenbindungen abnimmt. Die Katalysatorkomplexe sollen dann in der organischen Phase löslich sein und dort die Reaktion katalysieren. In Hydroformylierungsexperimenten konnten mit solchen Systemen gute Ergebnisse erzielt werden, was Umsatz und Rezyklisierung betrifft. Es wurde aber nicht untersucht, ob eventuell andere Effekte wie Reaktionen an der Phasengrenzfläche oder erhöhte Mischbarkeit bei höheren Temperaturen für die Effekte verantwortlich sind.

Ein direkter Nachweis eines Phasentransfers gelang Beller et al.⁵¹ mit den kohlenhydrat-substituierten Arylphosphinen **15**. Dabei wird der gleiche Effekt wie bei den oben genannten PEO-Liganden ausgenutzt. Durch den Abbau der Hydrathülle bei höherer Temperatur werden die Kohlenhydrat-Einheiten hydrophob. Werden nun Triarylphosphine mit solchen Kohlenhydraten derivatisiert, so kann direkt ein Phasentransfer des Liganden nachgewiesen werden. Außerdem ergaben sich bei Suzuki-Kupplungen und Heck-Reaktionen etwas höhere Ausbeuten und TON's mit diesen Liganden im Vergleich mit TPPTS.

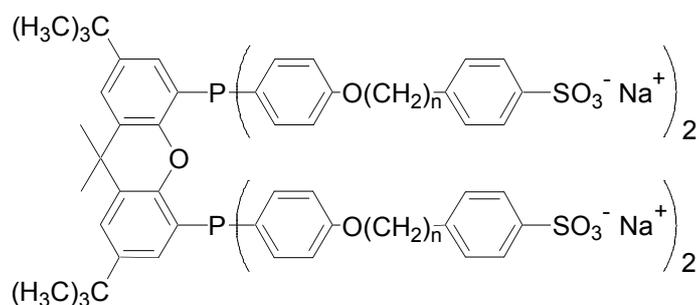


15

7) Katalyse mit Einschlussverbindungen

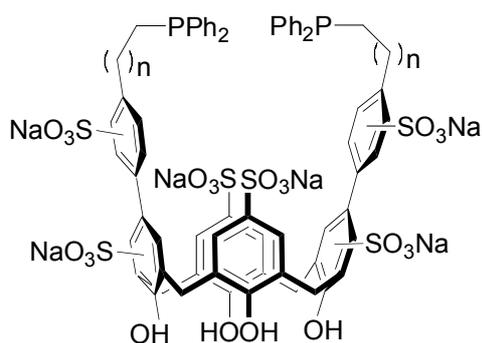
Die bekanntesten und auch in biologischen Systemen häufig anzutreffenden Einschlussverbindungen sind Micellen. Micellen bestehen aus Molekülen mit amphiphilem Charakter, d.h., sie besitzen einen polaren, hydrophilen Kopf und einen apolaren, hydrophoben Schwanz. In Wasser sind die Micellen so angeordnet, dass die hydrophilen Köpfe nach außen, d.h. zum Wasser zeigen, während im Inneren die hydrophoben Reste eine Umgebung für den Einschluss von organischen Molekülen schaffen. Somit können organische Moleküle in der wässrigen Umgebung „solvatisiert“ werden. Für den Einsatz von Tetraalkylammonium-Salzen in C-C-Kreuzkupplungsreaktionen, speziell in Heck-Reaktionen, gibt es eine Reihe von Beispielen⁵²⁻⁵⁴. Oehme et al. zeigten, dass solche Micellbildner auch in zweiphasigen Systemen in der Suzuki-Reaktion zu einer Erhöhung der Ausbeute beitragen können⁵⁵.

Neben Micellen können amphiphile Moleküle auch Vesikel bilden. Diese Möglichkeit nutzten van Leeuwen et al.⁵⁶. Sie synthetisierten das Xantphos-Derivat **16**, an dem die Phenylgruppen in para-Stellung mit amphiphilen Sulfonat-Ketten substituiert wurden.



Diese Liganden bilden in Wasser Vesikel, in deren hydrophobem Innenraum organische Moleküle eingeschlossen werden können. In der zweiphasigen Hydroformylierung von Octen zeigten diese Liganden deutlich höhere TOF als der unsubstituierte Xantphos-Ligand bei gleichbleibendem n/i-Verhältnis.

Hydrophobe Hohlräume innerhalb einer hydrophilen Umgebung ergeben sich aber nicht nur durch ein Ensemble von vielen Einzelmolekülen, sondern auch innerhalb eines einzelnen Moleküls kann sich ein solcher Hohlraum bilden. Shimizu et al. synthetisierten die wasserlösliche Calix[4]aren-Derivate **17**, die mit Arylphosphin-Gruppen verknüpft wurden^{57;58}. In der Hydroformylierung von internen Octenen zeigten die entsprechenden Rhodiumkomplexe unter wässrigen zweiphasigen Bedingungen deutlich höhere Umsätze und Ausbeuten als TPPTS.



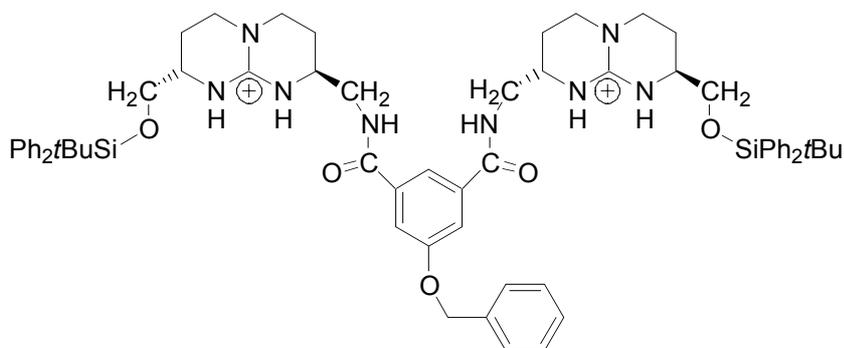
17

2.2 Supramolekulare Chemie

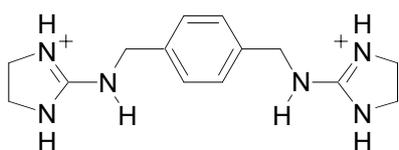
Der Begriff der Supramolekularen Chemie wurde von Jean-Marie Lehn in die Literatur eingeführt⁵⁹⁻⁶². Das neuartige und wesentliche der Supramolekularen Chemie ist, dass große Moleküle nicht durch immer weitere kovalente Verknüpfungen aufgebaut werden, sondern es werden kleine Moleküleinheiten durch im Prinzip reversible Wechselwirkungen elektrostatischer Natur zu größeren Molekülverbänden zusammengefügt. Ein wichtiger Punkt ist das richtige Design der Grundbausteine, so dass sich beim Assoziationsprozess eine wohlgeordnete Überstruktur ausbilden kann. Als bindungsvermittelnde Wechselwirkungen werden häufig Wasserstoffbrückenbindungen verwendet, aber prinzipiell stehen auch Coulomb-Wechselwirkung, Dipol-Dipol- oder Dispersionswechselwirkungen zur Verfügung. Für welche Wechselwirkung man sich entscheidet, hängt hauptsächlich davon ab, in welcher Umgebung, das heißt, in welchem Lösungsmittel die Assoziation stattfinden soll. Die verschiedenen Bindungsarten führen in unterschiedlichen Lösungsmitteln zu unterschiedlich hohen Bindungsenergien. So sind ionische Wechselwirkungen oder Wasserstoffbrückenbindungen in apolaren Lösungsmitteln begünstigt, während van-der-Waals-Kräfte eher in polaren Lösungsmitteln zum Tragen kommen.

Ein oft nicht genügend beachteter Gesichtspunkt ist der Entropiebeitrag zur Gesamtbindungsenergie gemäß der Gibbs-Helmholtz-Gleichung. Besonders in stark solvatisierenden Lösungsmitteln kann der Entropiebeitrag den Hauptausschlag für eine positive oder eine negative freie Bindungsenergie ergeben. Wird bei einem Assoziationsprozess von gut solvatisierten Molekülen in einem protischen Lösungsmittel die Solvatationshülle teilweise oder vollständig abgebaut, so führt dies zunächst zu einer ungünstigen, das heißt, wenig negativen oder sogar positiven Bindungsenthalpie, da viel Energie zum Abbau der Solvatationshülle benötigt wird. Trotzdem kann der Gesamtprozess mit einer deutlich negativen freien Bindungsenergie versehen sein, wenn aus dem Abbau der Solvatationshülle ein hoher Entropiegewinn durch Freisetzen von Lösungsmittelmolekülen resultiert. Eine solche Enthalpie-Entropiekompensation wurde schon öfter beobachtet. Berger und Schmidtchen⁶³ stellten den Guanidinrezeptor **18** vor, bei dem die Bindung von Sulfat in Methanol deutlich entropie-getrieben ist. Ähnliche Ergebnisse erzielten

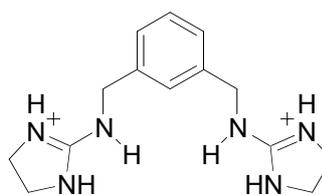
Hamilton et al. mit den Diguanidinorezeptoren **19** und **20** bei der Assoziation mit Dicarboxylaten⁶⁴. Sammartano et al.^{65,66} zeigten, dass eine entropie-begünstigte Assoziation auch mit Polyammonium-Kationen möglich ist. Außerdem stellten sie eine lineare Abhängigkeit der freien Bindungsenergie von der Anzahl der Ladungen fest.



18



19



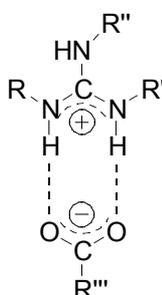
20

Die Voraussetzung für ein solches Phänomen ist demnach, dass die Zielmoleküle gut solvatisiert sein müssen und zudem in dem entsprechenden Lösungsmittel eine Assoziation stattfinden kann. In protischen Lösungsmitteln sind ionische Moleküle im allgemeinen gut solvatisiert. Allerdings konkurrieren die Lösungsmittelmoleküle auch sehr stark mit den zu assoziierenden Molekülen um die Bindungsstellen, so dass eine effektive Bindung erschwert wird. Eine Struktureinheit, die in protischen Lösungsmitteln zum einen gut solvatisiert ist und zum anderen die Möglichkeit zu hohen Bindungskonstanten bietet, ist die Guanidin-Funktion. Sie bietet gegenüber einer Ammonium-Gruppe den Vorteil, dass sie sehr basisch ist. Sie bleibt unter den Bedingungen der Übergangsmetallkatalyse, wo der Einsatz von Basen notwendig ist, protoniert und verliert somit nicht die Fähigkeit der Assoziation mit Oxoanionen.

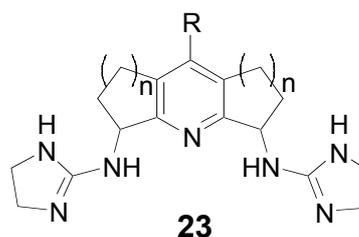
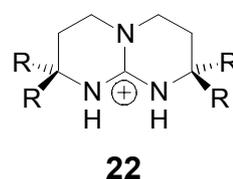
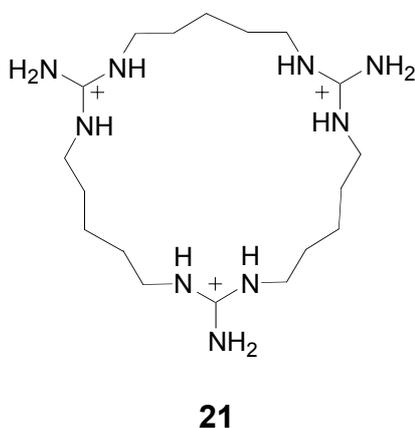
Die Guanidinium-Gruppe ist eine Struktureinheit, die sehr häufig in Peptiden und Proteinen in der Seitenkette von Arginin zu finden ist. Außerdem wurden auch viele Alkaloide und andere Naturstoffe isoliert, die eine oder mehrere Guanidinium-Gruppen enthalten^{67;68}.

Guanidine besitzen ein besonderes Bindungsmuster, das sie speziell zur Bindung von Oxoanionen befähigt. Neben der Möglichkeit, über die Wasserstoffatome an den Stickstoffatomen zwei Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, ergibt sich eine zusätzliche attraktive ionische Wechselwirkung durch die positive Ladung am zentralen Kohlenstoffatom. Zudem ist eine räumliche Präorganisation gegeben (Abbildung 10).

Abbildung 10



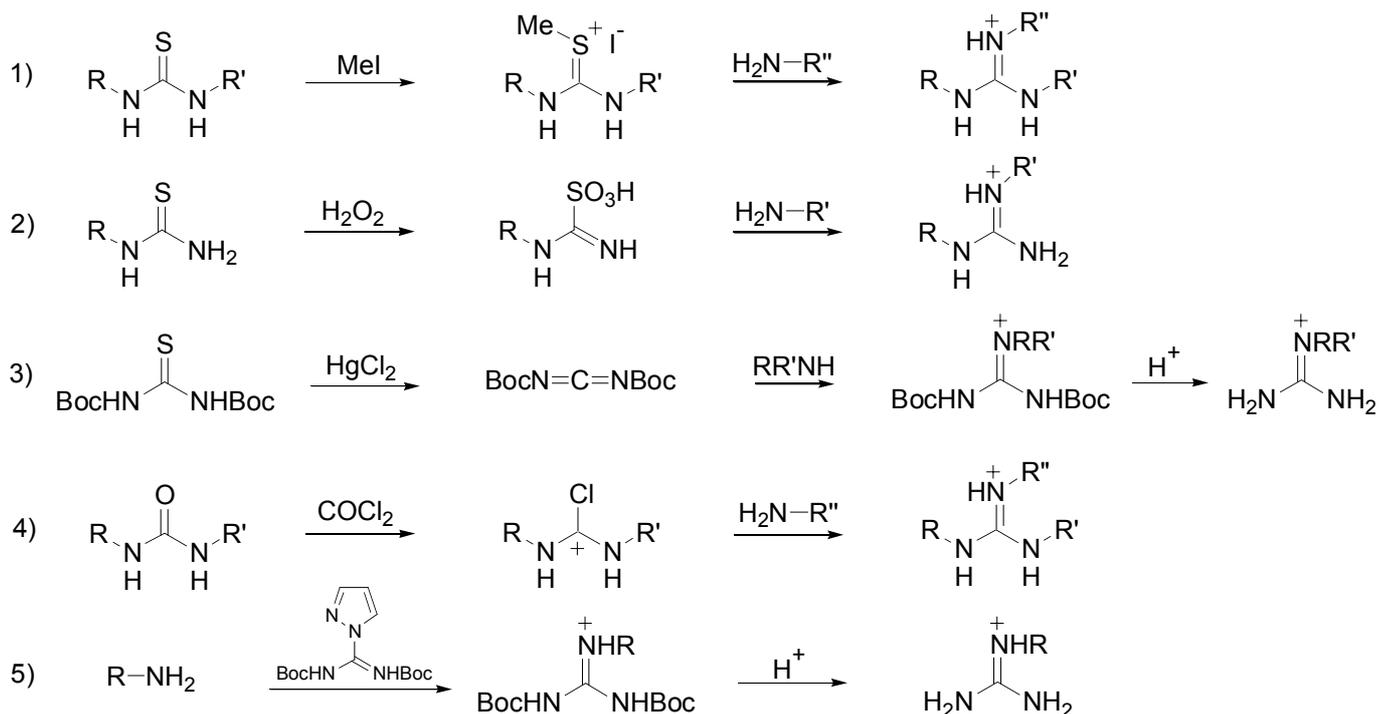
In der Literatur gibt es viele Beispiele, wo eine oder mehrere Guanidin-Funktionen als Bindungsstellen in künstlichen Rezeptoren für Anionen wirken⁶⁹. Einer der ersten Wirte mit Guanidinium-Gruppen, der Zyklus **21** mit drei Guanidineinheiten, wurde von Lehn et al. synthetisiert⁷⁰. Danach gelang es Schmidtchen, das substituierte bicyclische Guanidin **22** zu synthetisieren⁷¹. Alkylguanidinium-Moleküle **23** wurden unter anderem von Anslyn und Mitarbeitern vorgestellt⁷².



2.3 Guanidinsynthese

Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur Synthese von Guanidinen. In der Literatur werden meist fünf verschiedene Methoden und deren Variationen verwendet (Abbildung 11).

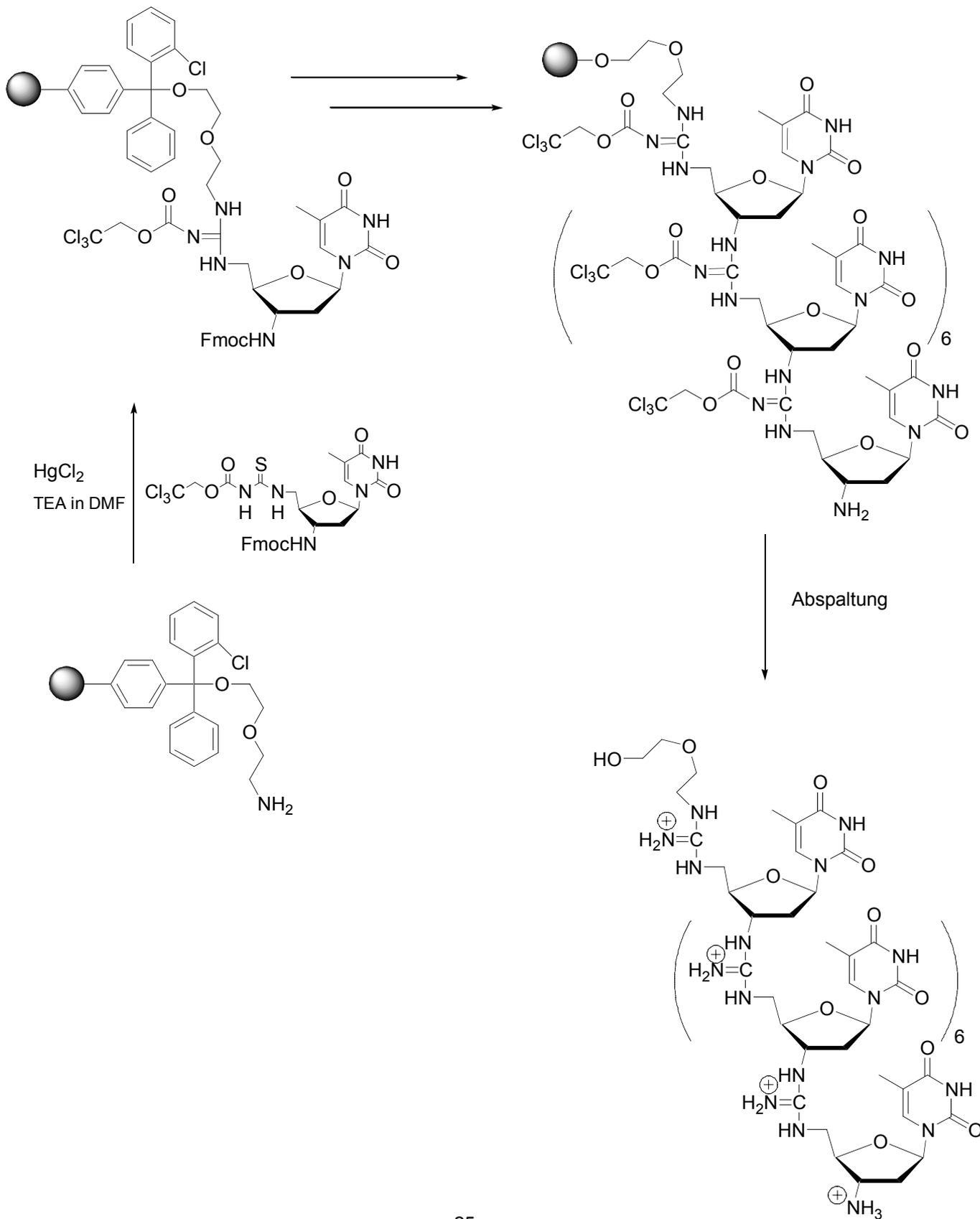
Abbildung 11



Es gibt bislang wenige Berichte über die Synthese von Oligo- oder Polyguanidinen mit mehr als zwei Guanidinium-Gruppen, bei denen die Guanidine direkt über eine Alkylkette miteinander verbunden sind. Der oben erwähnte Zyklus von Lehn ist ein Beispiel dafür. Bruce und Ansyn stellten Festphasensynthesen vor, mit denen es ihnen gelang, ein Octaguanidin bzw. ein Tetraguanidin zu synthetisieren⁷³⁻⁷⁵. Bruce verwendete dazu eine Variante der dritten in Abbildung 11 beschriebenen Methode (Abbildung 12). Eine Aktivierung auf einer Seite des Thioharnstoffs ist ausreichend, um die Guanidierung mit HgCl_2 und einem primären Amin erfolgreich durchführen zu können. Als feste Phase diente ein Rink-Amid-Harz, das mit einer primären Aminofunktion versehen wurde. Diese primäre Aminofunktion konnte dann umgesetzt werden mit dem ersten aktivierten Thioharnstoff-Derivat. Nach der Fmoc-Entschützung der primären Aminofunktion wird das nächste Thioharnstoff-

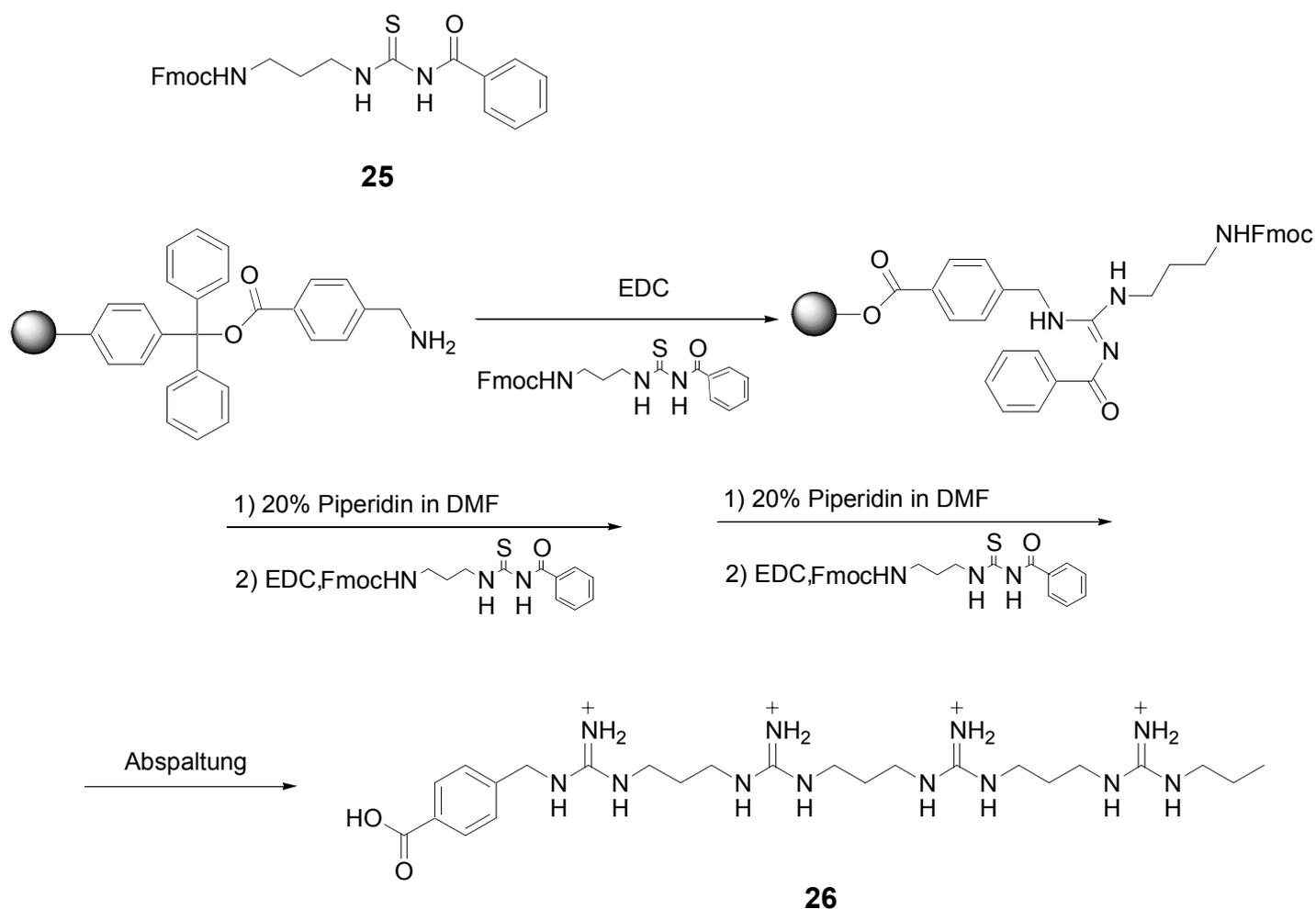
Derivat angeknüpft. Nach mehrmaliger Wiederholung dieser Schritte erhält man schließlich ein Octaguanidin. Die Gesamtmenge des Produkts **24** war mit 1.6mg allerdings sehr gering.

Abbildung 12

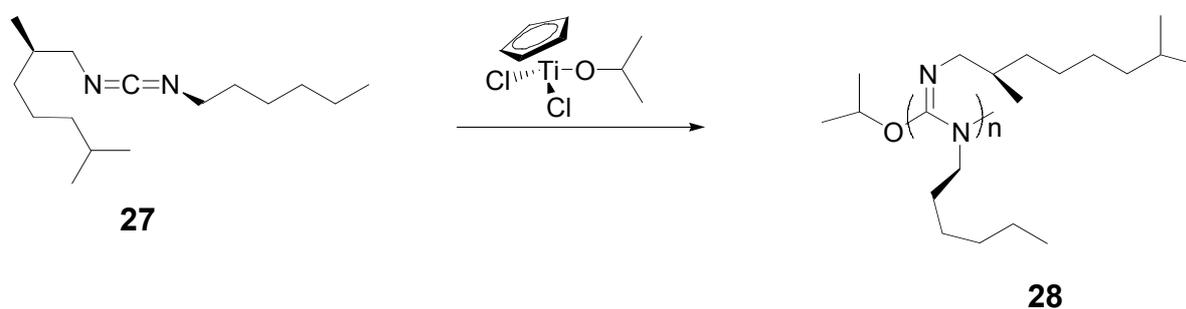


Ebenfalls eine Festphasen-Synthese beschreiben Anslyn et al. (Abbildung 13). Sie verwendeten die sogenannte EDC-Kupplungsmethode, die ebenfalls eine Variante der oben beschriebenen Methode ist. Nach der Synthese des aktivierten Thioharnstoff-Monomers **25** wurde dieses mit der EDC-Methode an ein Wang-Harz geknüpft. Nach Entfernen der Fmoc-Schutzgruppe steht wieder ein primäres Amin zu Verfügung, an das ein weiteres Monomer angehängt werden kann. Auf diese Weise gelang es, das Tetraguanidin **26** zu synthetisieren. Der Nachteil der beiden Methoden ist jedoch neben den geringen Mengen, dass die erhaltenen Guanidine nicht vollständig substituiert sind. Nach Entfernen der Schutz- bzw. Aktivierungsgruppen erhält man eine unsubstituierte Seite.

Abbildung 13



Eine Synthese eines Polyguanidins stellten Novak et al. vor⁷⁶. Sie polymerisierten das Carbodiimid-Monomer **27** mit Titan(IV)-isopropoxid zum Polymer **28**. Das erhaltene Polyguanidin ist zwar vollständig substituiert, doch ist die Länge des Polymers, das heißt die Anzahl der Guanidin-Einheiten nicht definiert. Bei Zugabe von enantiomerenreiner Camphersulfonsäure entsteht aus dem zunächst racemischen Gemisch ein Überschuss einer Helix-Form, was auf der Bildung von Assoziaten zwischen den protonierten Guanidinen-Einheiten von **28** und den Säureanionen zurückzuführen ist.



2.4 Untersuchungsmethoden

Für die Untersuchung supramolekularer Strukturen gibt es verschiedene Techniken wie bspw. UV- und CD-Spektroskopie, NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie sowie Verfahren, die bestimmte elektrische Eigenschaften ausnutzen wie Potentiometrie, Voltametrie oder Konduktometrie.

In den letzten Jahren hat sich die Isothermale Titrationskalorimetrie (ITC) als eine der wichtigsten Untersuchungsmethoden in der Supramolekularen Chemie herauskristallisiert. Sie bietet den Vorteil, dass die bei Assoziationsprozessen auftretende Wärmetönung direkt gemessen werden kann und aus den Messergebnissen neben den Reaktionsenthalpien auch die Bindungskonstante und somit auch die Entropie bestimmt werden kann. Das Instrument besteht aus einer Messzelle, in die eine Lösung einer definierten Konzentration des Wirtes eingefüllt wird. Während der Messung werden über eine Spritze bestimmte Volumina einer Lösung mit definierter Konzentration an Gast zugegeben. Die Messzelle ist

zusammen mit der Referenzzelle, die mit dem gleichen Lösungsmittel gefüllt wird, in einem isolierten, adiabatischen Gefäß untergebracht. Die bei der Titration entstehenden Wärmemengen sorgen für einen Temperaturunterschied in den beiden Zellen. Durch einen diesem Temperaturunterschied proportionalen Strom wird die Messzelle geheizt, um den Temperaturunterschied zwischen Mess- und Referenzzelle sehr gering zu halten. Ein diesem Strom proportionales Signal (CFB) ist das eigentliche Messsignal des Instruments. Aus der Integration dieses Signals über die Zeit erhält man die bei der Reaktion entstandenen oder verbrauchten Wärmemengen. Daraus lassen sich mit Hilfe der bekannten Konzentrationen und durch iterative Verfahren die molaren Enthalpien sowie die Bindungskonstanten errechnen. Wichtig für die Verlässlichkeit der erhaltenen Daten ist, dass die vermutete Stöchiometrie der Assoziation auf fundierten Annahmen basiert. Ein einfacher Fall liegt bei einer 1/1-Stöchiometrie vor. Komplizierter werden die Verhältnisse, wenn Wirte mit mehr als zwei oder drei Bindungsstellen mit Gästen mit ebenfalls mehreren Bindungsstellen titriert werden und Aussagen über die Stöchiometrie schwierig sind. Eine Anpassung der experimentellen Ergebnisse an ein theoretisches Modell ist durch eine Erhöhung der Zahl der Parameter zwar meist möglich, doch ist die Aussagekraft solcher Manipulationen eher gering. Man sollte deshalb versuchen, mit der kleinstmöglichen Anzahl an Parametern zu vernünftigen Ergebnissen zu kommen.

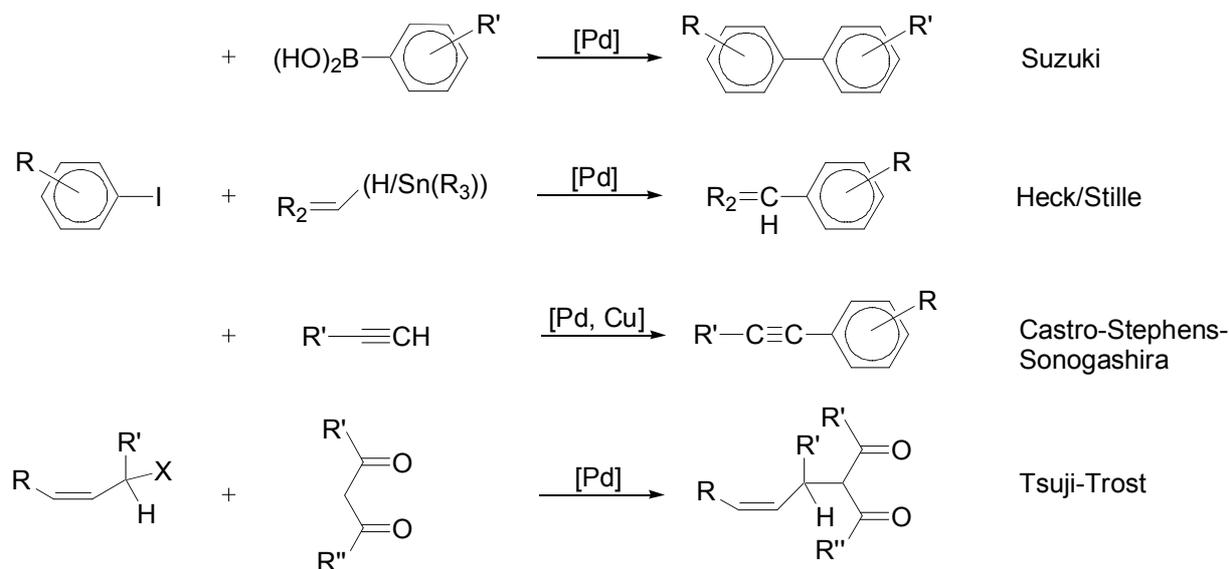
In der hier vorliegenden Arbeit wurde die ITC hauptsächlich dazu benutzt, qualitative Aussagen über die Assoziationsprozesse der Guanidinliganden mit verschiedenen Oxoanionen zu erhalten. Die Quantifizierung der Ergebnisse stellte sich aufgrund der unklaren Stöchiometrien als schwierig heraus.

2.5 Modellreaktionen

Homogene Übergangsmetallkatalysatoren werden heutzutage in vielen verschiedenen katalytischen Reaktionen eingesetzt. Die größte Menge an Produkten in industriellem Maßstab liefert hierbei die Hydroformylierungsreaktion mit einer Produktion von 6.6Mio t im Jahre 1995⁷⁷.

Für die Synthese von Feinchemikalien und auch für viele Synthesen im Labormaßstab stehen klassische Kreuzkupplungsreaktionen zur Verfügung. Die bekanntesten sind sicherlich die Heck-, Castro-Stephens-Sonogashira-, Stille-, Tsuji-Trost- und die Suzuki-Reaktion (Abbildung 14).

Abbildung 14



Am besten funktionieren diese Reaktionen mit aktivierten Substraten wie z.B. elektronenarmen Aromaten und Aryliodiden.

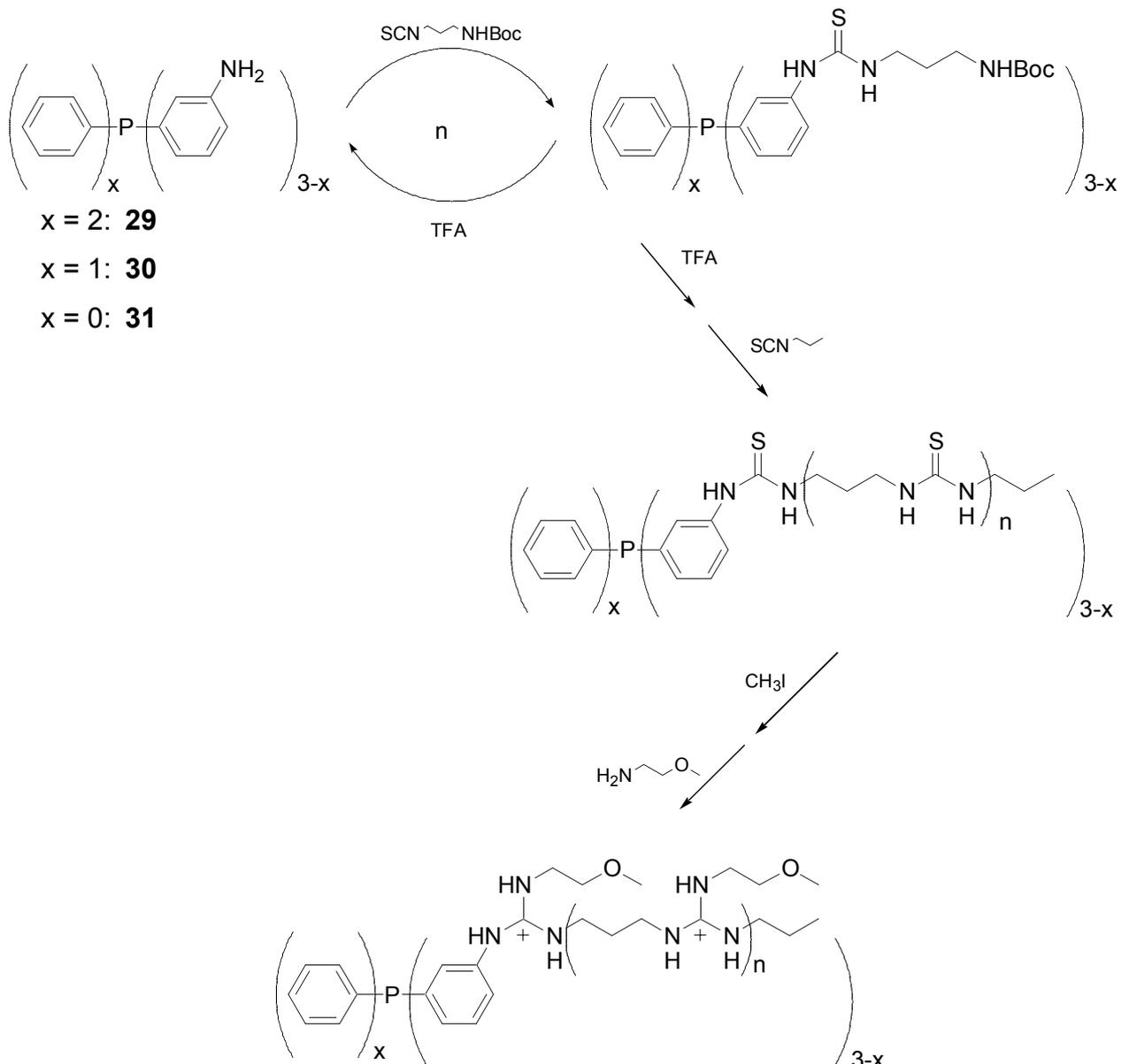
In der vorliegenden Arbeit wurden die synthetisierten Liganden hauptsächlich in Suzuki- und Sonogashira-Reaktionen verwendet.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthesen

Für die Synthese der gewünschten Zielmoleküle standen zunächst mehrere Synthesewege zur Auswahl. Zwei davon sind in Abbildung 15 und 16 dargestellt.

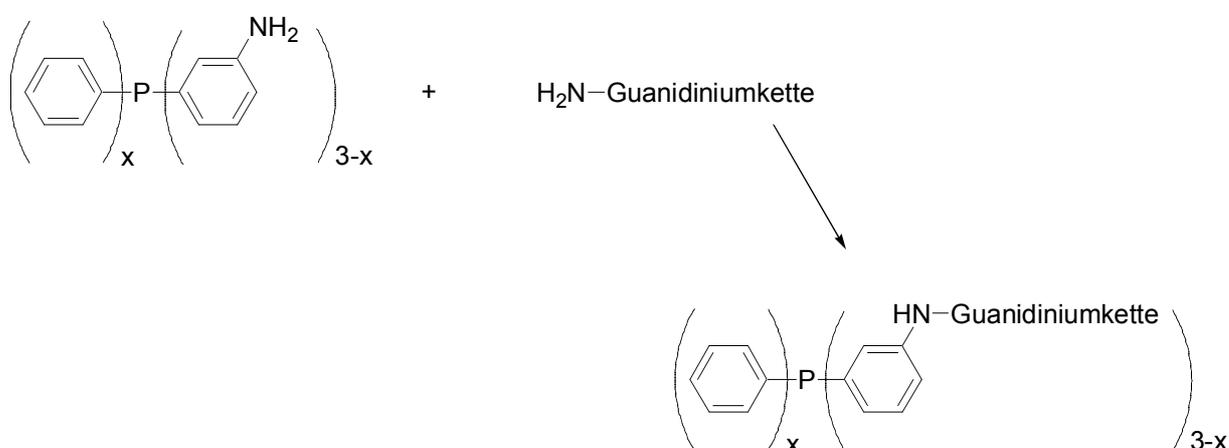
Abbildung 15



Ausgehend von den schon bekannten Aminoarylphosphinen **29**, **30** und **31** sollte es gelingen, an die freie Aminofunktion ein N-Boc-geschütztes Isothiocyanat über eine Thioharnstofffunktion anzuhängen. Nach Entfernen der Schutzgruppe wird

ein weiteres Molekül des Isothiocyanats angehängt. Ist die Kette von Thioharnstoffen beendet, könnte man den entstandenen Oligothioharnstoff guanidieren und auf diese Weise zu einer längeren Kette von Guanidinen, verknüpft mit einem Triarylphosphin, gelangen. Die andere Möglichkeit (Abbildung 16) bestand darin, erst die Guanidine aufzubauen und diese in einer letzten Kupplungsreaktion mit den Aminophosphinen zu verbinden. Schon nach ersten Versuchen zeigte sich, dass die zweite Möglichkeit den besseren und erfolgversprechenderen Zugang zu den Zielmolekülen bot.

Abbildung 16

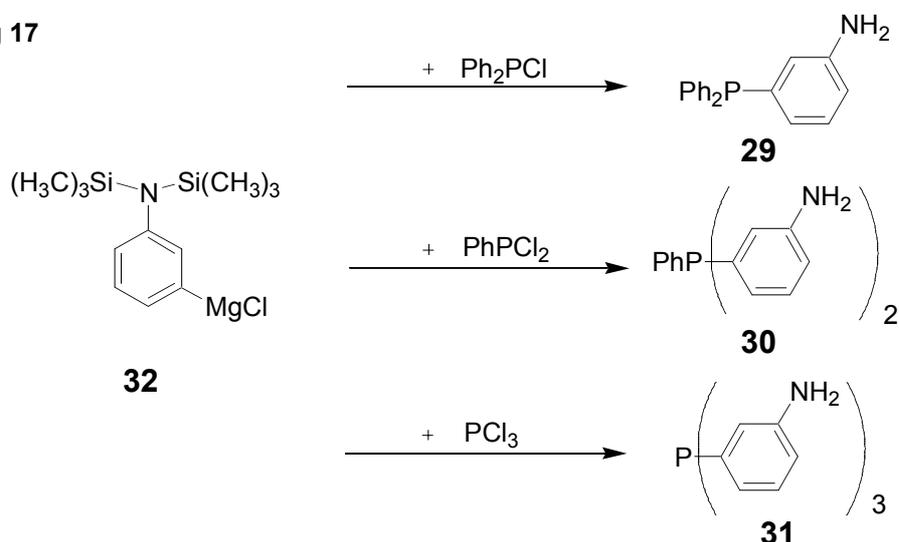


Die Synthese der Oligoguanidine stellte sich komplizierter heraus als zunächst angenommen. Es wurden verschiedene Möglichkeiten ausprobiert (siehe unten). Letztendlich gelang die Synthese der Guanidine über einen schrittweisen Aufbau, indem drei Reaktionsschritte (Synthese zum Thioharnstoff, Methylierung des Thioharnstoffs, Guanidierung mit primärem Amin) mehrfach wiederholt wurden.

3.1.1. Aminotriphenylphosphine

Die Synthese der Aminotriphenylphosphine wurde wie von Dibowski⁷⁸ beschrieben durchgeführt (Abbildung 17).

Abbildung 17

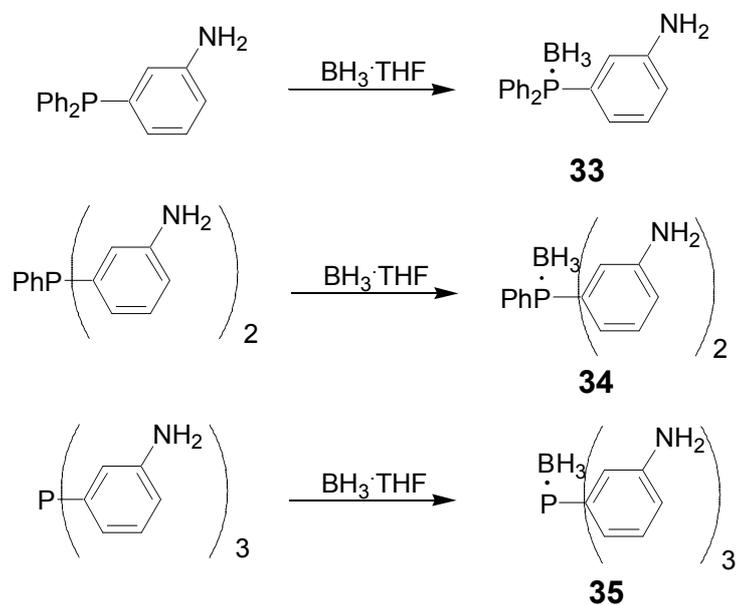


Man geht aus von dem Grignard-Reagenz **32**, das mit verschiedenen Phosphinchloriden umgesetzt werden kann. Nach Aufarbeiten und Abspalten der Trimethylsilylschutzgruppen am Stickstoff erhält man die Triphenylphosphine **29**, **30** und **31**. Um eine Oxidation des Phosphors zu verhindern, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Dibowski⁷⁸ zeigte, dass prinzipiell eine Schwefelung des Phosphors mit anschließender Entschwefelung durch Raney-Nickel eine Alternative ist. Problematisch ist aber, dass nach erfolgter Entschwefelung ein weiterer Trennungsschritt nötig ist, so dass wieder die Gefahr der Oxidation besteht. Es wurden auch verschiedene Verfahren zu Reduktion von Phosphin-Oxiden beschrieben, z.B. durch Lithiumaluminiumhydrid⁷⁹, mit Trichlorsilan⁸⁰, mit Certrichlorid/ LiAlH_4 ⁸¹ oder mit Alan⁸². Alle diese Methoden besitzen aber den entscheidenden Nachteil, dass die Reaktionsbedingungen wenig kompatibel mit den Guanidingruppen in den Zielmolekülen sind.

Eine sehr elegante Methode des Oxidationsschutzes ist die Bildung eines Boranaddukts. Die in einigen Veröffentlichungen beschriebene Verwendung von Boranen zur Aktivierung⁸³ und zum Schutz^{84;85} von Phosphin-Funktionen bietet mehrere Vorteile. Sie lässt sich leicht einführen, ist inert unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen und kann einfach mit Aminen wieder

abgespalten werden⁸⁶. Nach der Synthese der Aminophenylphosphine wurden diese demnach sofort in die entsprechenden Boranaddukte **33**, **34** und **35** übergeführt (Abbildung 18).

Abbildung 18

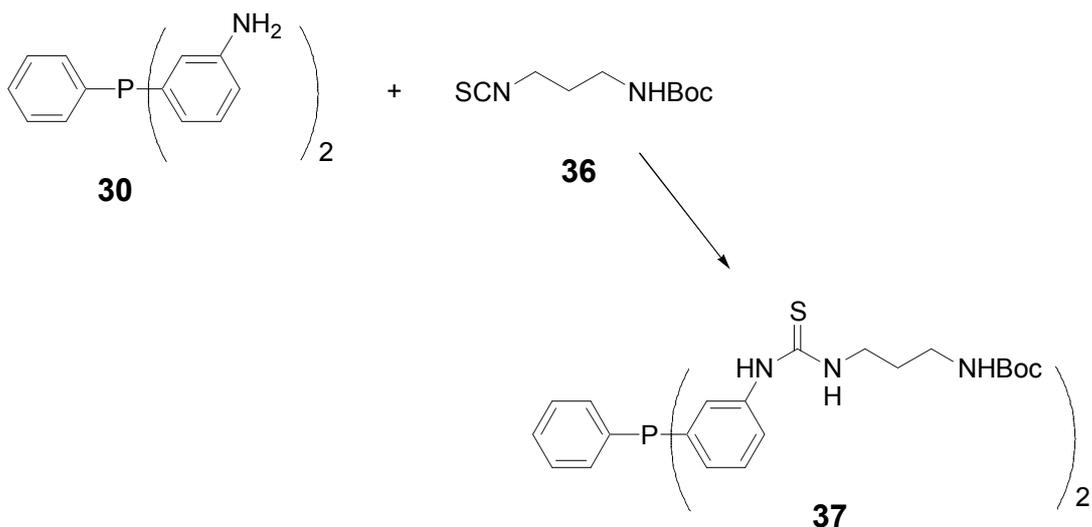


Dies gelingt sehr einfach mit einer Lösung von Boran BH₃ in THF. Nach kurzen Reaktionszeiten von ca. 1h ist die Umsetzung vollständig, wobei die Reaktivität des Phosphors gegenüber BH₃ unter diesen Bedingungen deutlich höher ist als die des Stickstoffs, so dass kein Schutz der Aminofunktion notwendig ist.

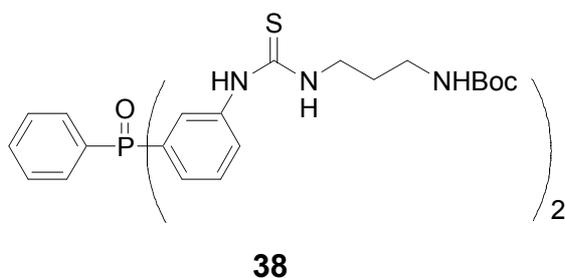
3.1.2. Aufbau der Guanidine am Phosphin

Die Synthese der Guanidinophosphine wurde mit der Methode in Abbildung 15 begonnen (Abbildung 19).

Abbildung 19



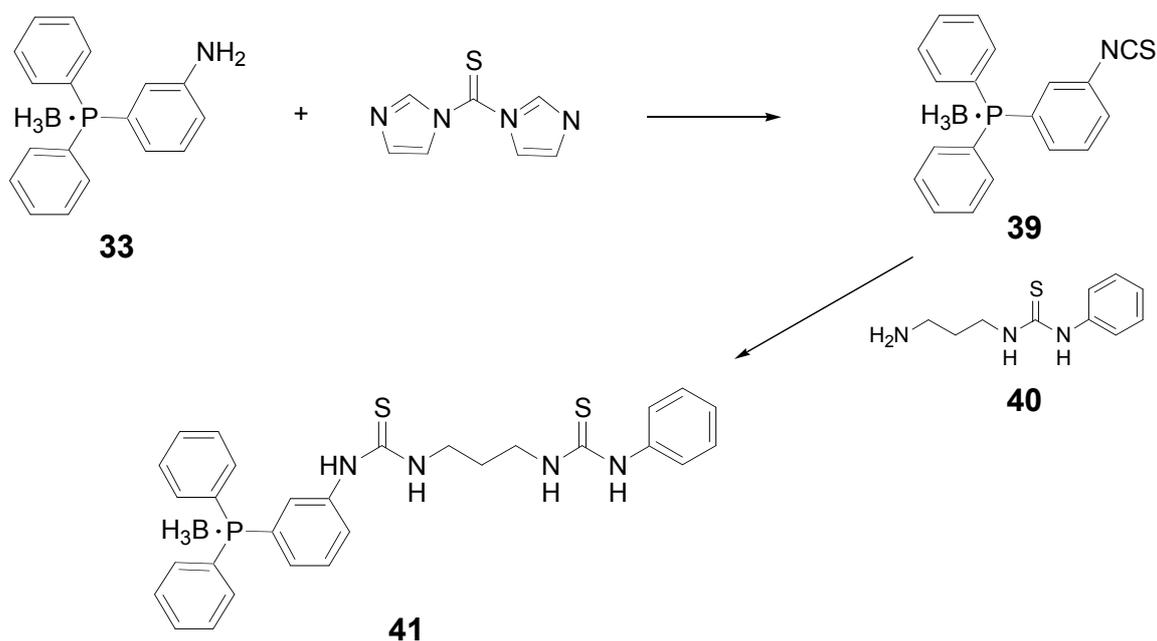
Dazu wurde das ungeschützte Diaminophenylphosphin **30** eingesetzt. Durch Reaktion mit dem käuflichen Isothiocyanat **36** erhielt man nach längerer Reaktionszeit von mehr als 24h mehrere Produkte, wobei eines das Hauptprodukt darstellte. Die Trennung mittels MLCC lieferte zwei Fraktionen mit sauberem Produkt. Die Ausbeute war mit weniger als 10% aber sehr gering. Wie sich im NMR zeigte, war das isolierte Produkt auch nicht das freie Phosphin **37**, sondern das entsprechende Phosphinoxid **38**.



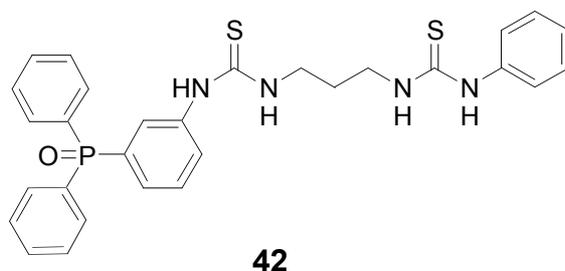
Dieses Ergebnis führte dazu, dass alle weiteren Synthesen mit den Aminophosphinen nur mit deren Boranaddukten durchgeführt wurden. Außerdem war die Reaktionszeit für die eigentlich sehr einfache und im allgemeinen gut funktionierende Reaktion zwischen einem primären Amin und einem Isothiocyanat zu einem Thioharnstoff sehr lange. Dies liegt wohl daran, dass die primären Aminofunktionen der Aminoarylphosphine deutlich deaktiviert sind.

Deswegen wurde das Muster der funktionellen Gruppen umgekehrt. Eine Isothiocyanatfunktion an einem Phenylphosphin sollte bei der Reaktion mit einem primären Amin eine gute Reaktivität zeigen. Die Synthese (Abbildung 20) des entsprechenden Isothiocyanatotriphenylphosphins **39** gelang problemlos, indem man das Monoaminotriphenylphosphin **33** mit Thiocarbonyldiimidazol in 25proz. Überschuss in 3h umsetzt. Ohne Reinigung wurde das entstandene Isothiocyanat für die Reaktion mit dem Aminothioharnstoff **40** verwendet.

Abbildung 20



Schon nach kurzer Zeit entstand ein Hauptprodukt. Die Reaktion wurde weiter verfolgt, da noch Edukt vorhanden war. Dabei entstand ein weiteres Produkt mit kürzerer Retentionszeit. Die Vermutung lag nahe, dass es sich um das analoge Phosphinoxid **42** handeln könnte. Diese Vermutung wurde nach der Trennung der Produkte mittels MLCC bestätigt.



Das Resultat dieser Versuche war, dass es zum einen besser ist, zunächst eine Kette von Guanidinen aufzubauen und diese schließlich an die Aminophenylphosphine über die entsprechenden Isothiocyanate anzuknüpfen. Zum anderen muss die Reaktionszeit der Kupplungsreaktion möglichst kurz gehalten werden, da ansonsten die Gefahr besteht, dass der Boranschutz abgespalten wird und das freie Phosphin wieder sehr leicht oxidiert werden kann.

3.1.3. Synthese der linearen Guanidine

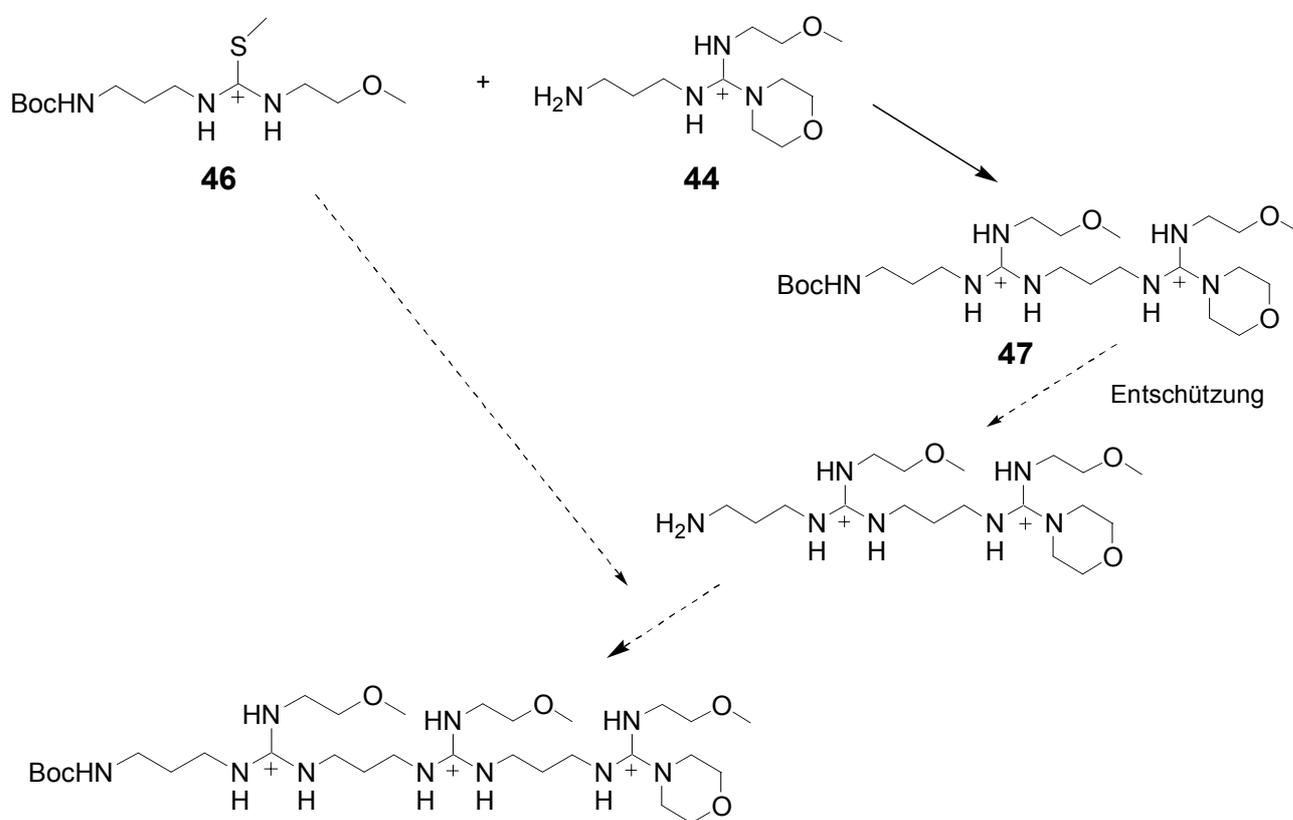
Guanidine können mit denen in Kapitel 2.3 vorgestellten Methoden in oft guten Ausbeuten hergestellt werden. Schwierigkeiten ergeben sich dann, wenn das Molekül nicht nur eine sondern mehrere Guanidinium-Gruppen enthalten soll. In der vorliegenden Arbeit stellte sich die Frage, wie mit möglichst einfachen Synthesen, die zudem auch noch gute Ausbeuten liefern sollten, Moleküle hergestellt werden können, die mehr als zwei nur durch Alkylketten miteinander verbundene Guanidin-Funktion enthalten. Um diese Oligoguanidine mit den oben beschriebenen Methoden an die Aminophenylphosphine zu knüpfen, ist es notwendig, dass die Moleküle auf einer Seite bzw. an einem Ende eine funktionelle Gruppe besitzen. Der Aufbau muss demzufolge asymmetrisch erfolgen, das heißt, dass von einem Ende begonnen werden muss und durch

mehrere Syntheseschritte mehrere Guanidinium-Gruppen angefügt werden. Die von Anslyn und Bruice (siehe Kapitel 2.3) vorgestellten Verfahren zur Synthese von Oligoguanidinen sind mit den hier verfolgten Zielen nicht kompatibel. Die Synthese an fester Phase ist in großem Maßstab, das heißt in g-Mengen, mit hohen Kosten verbunden. Zudem liefern diese Synthesen keine vollständig substituierten Guanidine.

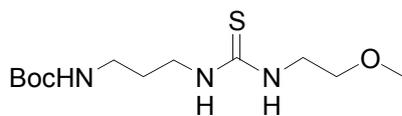
Durch diese Vorgaben ergaben sich letztlich zwei mögliche Synthesewege.

In dem Verfahren in Abbildung 21 sollte durch iterative Kupplung der sich aufbauenden Kette mit einem Isothioharnstoff ein stetiges Kettenwachstum erfolgen.

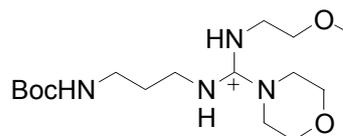
Abbildung 21



Die Synthese der Edukte ist relativ einfach. Ausgehend von dem entsprechenden Thioharnstoff gelangt man durch Methylierung des Schwefels mit Methyljodid und anschließender Guanidierung mit mono-N-Boc-geschütztem Propandiamin zum Guanidin **43**.



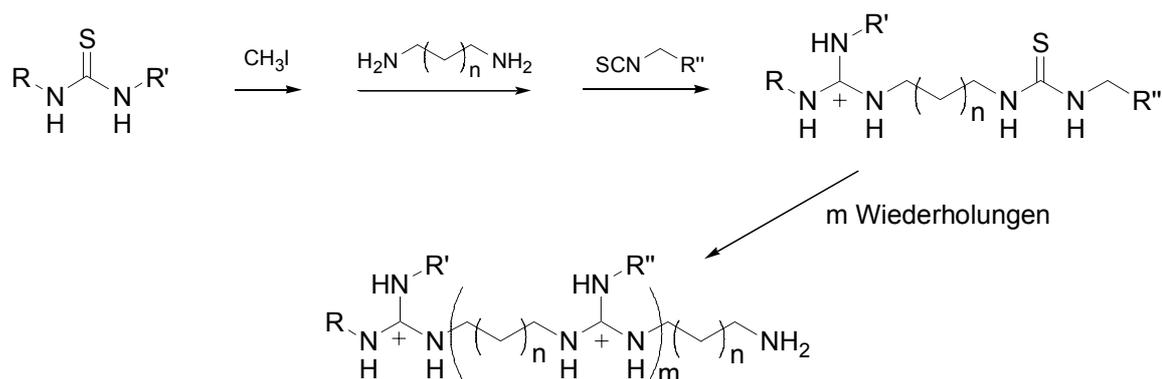
45



43

Nach Abspalten der Boc-Gruppe mit TFA steht das Aminoguanidin **44** für die Kupplung zur Verfügung. Den Isothioharnstoff **46** stellt man aus dem entsprechenden Thioharnstoff **45** ebenfalls durch Methylieren mit Methyljodid her. Die Kupplungsreaktion wurde zunächst in Isopropanol und mit TEA als Base durchgeführt. Nach 30h bei 80°C zeigte sich praktisch kein Umsatz. Das Isopropanol wurde abrotiert und die Reaktion mit DMF bei 120°C fortgesetzt. Nach weiteren 15h waren die Edukte nahezu verschwunden und es gab mehrere Produktpeaks. Das Reaktionsgemisch wurde auf einer Kationenaustauschersäule getrennt. Man konnte das gewünschte Produkt **47** sauber erhalten, doch war die Ausbeute an **47** mit ca. 4% nicht zufriedenstellend. Der Grund für die schlechte Ausbeute liegt zum einen wahrscheinlich an der geringen Reaktivität der primären Aminogruppe des Aminoguanidins **44**. Zum anderen ist eine Annäherung der beiden Moleküle durch die positiven Ladungen erschwert, so dass Nebenreaktionen eher ablaufen als die gewünschte Kupplungsreaktion. Es wurde versucht, die Reaktion zu optimieren, doch obwohl verschiedene Lösungsmittel (Acetonitril, DMSO), Temperaturen (von 80°C bis 160°C) und Basen (TEA, NMM) getestet wurden, gelang es nicht, eine höhere Ausbeute zu erzielen. Die Synthesestrategie wurde deshalb geändert. Es wurde nunmehr das Verfahren gemäß Abbildung 22 versucht. Diese Synthesesequenz hat den Nachteil, dass zum Aufbau von längeren Guanidinium-Ketten die Anzahl der einzelnen Syntheseschritte stark zunimmt gegenüber dem ersten Verfahren. Der große Vorteil liegt jedoch darin, dass zur Guanidierung ein primäres Amin eingesetzt wird, dessen Reaktivität deutlich höher als das im ersten Verfahren verwendete sein sollte.

Abbildung 22

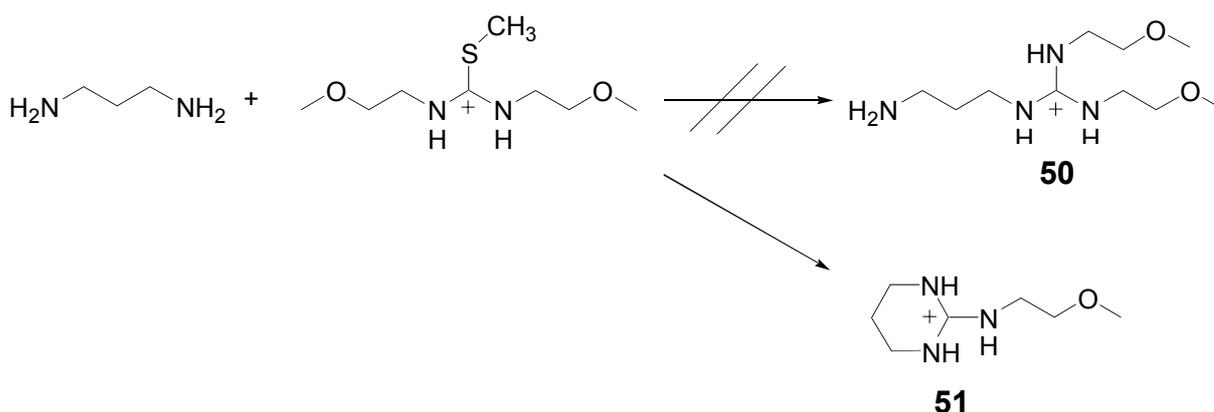


Zunächst wurde der Thioharnstoff **48** hergestellt, der durch Methylieren mit Methyljodid in das entsprechende Isothiuroniumsalz **49** überführt wurde. Durch einen Überschuss an Propandiamin sollte es gelingen, nur eine Seite des Diamins zu substituieren.



Es wurde ein zehnfacher Überschuss an Propandiamin eingesetzt (Abbildung 23).

Abbildung 23



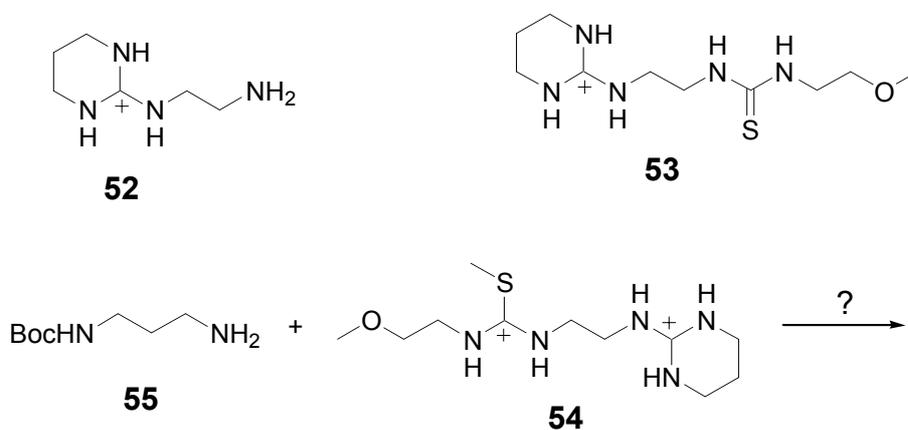
Die Reaktionskontrolle mittels HPLC zeigte nach 15h die Entstehung eines Produkts, was zunächst als positiver Reaktionsverlauf gewertet wurde. Der Überschuss an Diamin wurde im Hochvakuum entfernt. Überraschenderweise ergab sich im ESI-MS ein Molekülpeak mit einer Masse von 158, während die

gesuchten 233 des gewünschten Moleküls **50** nicht zu finden waren. Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum entsprach die Anzahl der gefundenen Signale (6) nicht der für das Molekül erwarteten Anzahl (7). Die einzig mögliche Schlussfolgerung war, dass eine Zyklisierung zu dem Molekül **51** stattgefunden hatte.

Die Anzahl von drei Methylengruppen zwischen den Stickstoffatomen begünstigt offensichtlich sehr die Ringschlussreaktion zu einem Sechsring. Außerdem werden die relativ frei beweglichen Methoxyethyl-Substituenten leicht durch das eintretende primäre Amin verdrängt.

Als Grundbaustein der Oligoguanidinokette wurde nun das im Arbeitskreis vorhandene Aminoguanidin **52** eingesetzt⁸⁷. Es bietet den Vorteil, dass die erste Guanidin-Einheit schon gebildet ist. Aus diesem Aminoguanidin erhält man mit Methoxyethylisothiocyanat den Thioharnstoff **53**. Dieser wird mit Methyljodid zum Isothiuronium-Salz **54** umgesetzt. In ähnlicher Weise wie in Abbildung 23 sollte dieses Isothiuronium-Salz nun mit einem primären Amin zu einem Guanidin umgesetzt werden. Um eventuelle Ringschlussreaktionen zu vermeiden, wurde nicht das beidseitig freie Propandiamin eingesetzt, sondern das Mono-N-Boc-Propandiamin **55** (Abbildung 24).

Abbildung 24

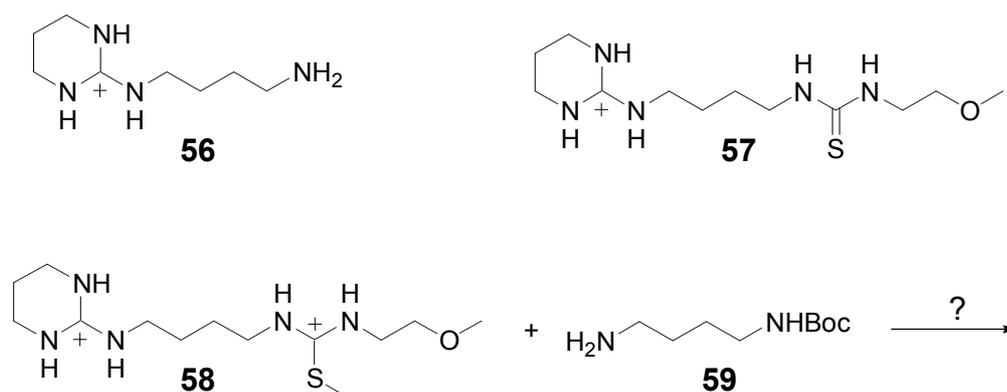


Die Reaktion wurde unter Zusatz von TEA bei 70°C durchgeführt. In der Beobachtung des Reaktionsverlaufs mit HPLC konnte man jedoch nicht die Entstehung eines neuen Produkts erkennen, während die Edukte praktisch unverändert blieben. Da eventuell die RP-C18-Phase nicht geeignet erschien für die Analytik dieser Art von Verbindungen, wurde versucht, mit Hilfe von Kapillarelektrophorese (CE) ein eindeutigeres Bild des Reaktionsverlaufs zu

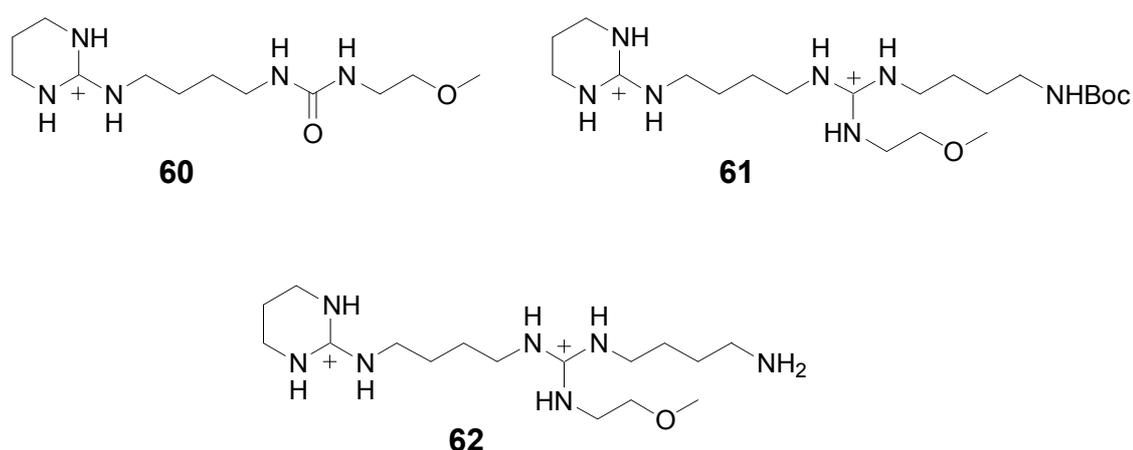
bekommen. Doch auch im Elektropherogramm sah man mehrere Peaks ohne Hinweis auf Produktbildung. Die Reaktion wurde anschließend in Wasser mit NaOH als Base durchgeführt, doch auch hier konnte das Produkt nicht gefunden werden. Es wurde vermutet, dass die geringe Reaktivität des Amins durch die Schutzgruppe auf der einen Seite verursacht wurde und somit keine Reaktion oder bestenfalls Nebenreaktionen eher ablaufen als die gewünschte Reaktion. Allerdings konnte man wie aus oben beschriebenen Versuchen hervorgeht nicht mit ungeschütztem Propandiamin arbeiten, da es sonst zu Ringschlussreaktionen kommen kann. Die Alternative war, statt Propandiamin Butandiamin zu verwenden. Zum einen sollte ungeschütztes Butandiamin keine eingeschränkte Reaktivität besitzen. Zum anderen sollten Ringschlussreaktionen aufgrund der Bildung von Siebenringen sehr ungünstig sein. Bei der Umsetzung des Isothiuronium-Salzes **54** mit Butandiamin war in der HPLC schon nach 15min bei 50°C ein deutlicher Umsatz zu erkennen, doch gab es auch hier mehrere Produkte ohne eindeutiges Hauptprodukt. In der CE konnte man die Bildung von mindestens vier Produkten erkennen. Zusätzlich wurde eine analytische Kationenaustauschersäule in der HPLC eingesetzt. Man erhielt zwar eine gute Trennung der verschiedenen Substanzen, doch die Interpretation war aufgrund fehlender Vergleichssubstanzen schwierig. Das Reaktionsgemisch wurde auf einer präparativen Kationenaustauschersäule getrennt. Aber in keiner der erhaltenen Fraktionen konnte das gewünschte Produkt nachgewiesen werden. Um auszuschließen, dass die Verwendung von Diaminen die Probleme verursacht, wurde die Reaktion mit Methoxyethylamin durchgeführt. Man erhält nach 4h bei RT einen vollständigen Umsatz des Isothiuronium-Salzes und es entsteht ein Hauptprodukt. Die Analytik in der ESI-MS zeigt jedoch nicht den gewünschten Molekülpeak. Die gefundene Molmasse ist deutlich kleiner als der für das Molekül erwartete Wert. Dies spricht für eine teilweise Zersetzung des Ausgangsprodukts. Offensichtlich ist der Abstand von zwei Methylengruppen zwischen den Guanidinium-Gruppen nicht groß genug. Es scheint, dass ein Molekül mit zwei positiven Ladungen in unmittelbarer Nähe auf diese Weise nicht hergestellt werden kann. Die logische Konsequenz war eine Verlängerung der Alkylkette zwischen den Guanidinium-Gruppen. Um erstens sicher zu gehen, dass der Abstand auch groß genug ist, und um zweitens ein einheitliches Molekül mit immer dem gleichen Abstand zwischen den Guanidinium-Gruppen zu erhalten,

wurde das Aminoguanidin **56** synthetisiert. Die Synthese erfolgte analog zu dem niederen Homologen. Nach der Umsetzung mit Methoxyethylisothiocyanat zum Thioharnstoff **57** erhält man auf bekannte Weise mit Methyljodid das Isothiuronium-Salz **58**. Es wurde zunächst versucht, dieses mit mono-N-Boc-geschütztem Butandiamin **59** umzusetzen (Abbildung 25).

Abbildung 25



Sowohl auf der RP-C18-Säule als auch auf der Kationenaustauschersäule konnte man die Entstehung von zwei Produkten beobachten. Die von der analytischen Säule eluierenden Produktfraktionen wurden aufgefangen und mittels MALDI-TOF-MS und ESI-MS untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass in der 1. Fraktion nicht das gesuchte Produkt enthalten war, sondern der Harnstoff **60**.

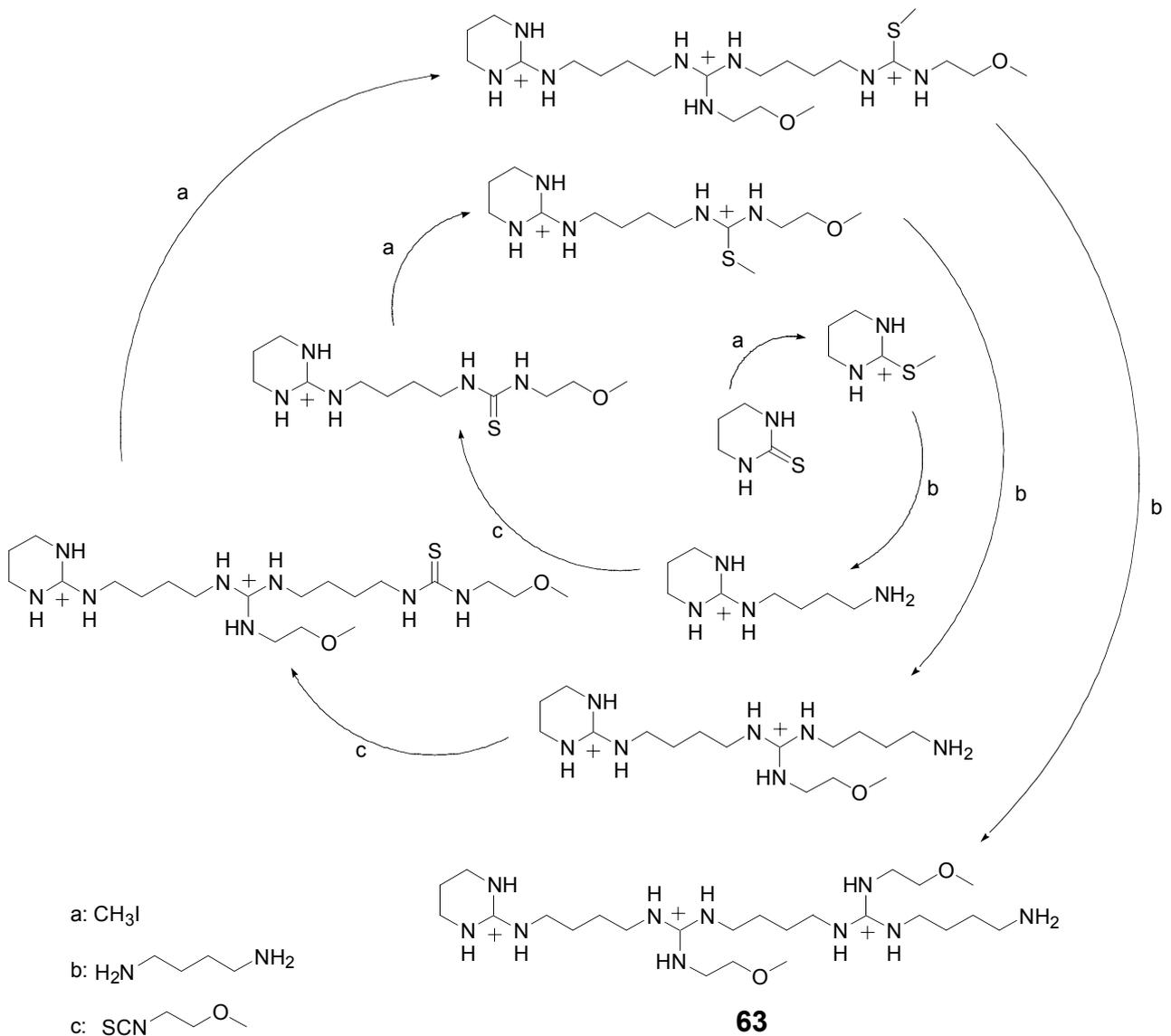


Die zweite Fraktion enthielt das gewünschte Produkt **61** mit der Molekülmasse von 442. Das Reaktionsgemisch wurde auf einer Kationaustauschersäule getrennt. Die Gesamtausbeute des Produkts **61** war allerdings mit ca. 8% sehr gering. Große Mengen Edukt waren nicht umgesetzt worden. Da wie schon erwähnt die Zyklisierung bei der Reaktion mit ungeschütztem Butandiamin keine Rolle spielen sollte, wurde die Guanidierung des Isothiuronium-Salzes **58** mit freiem Butandiamin in 10fachem Überschuss durchgeführt. In der HPLC zeigte sich die Entstehung eines Peaks, der eine identische Retentionszeit hatte wie das nach der Abspaltung der Boc-Gruppe erhaltene Produkt **62** von **61**. Diese Pilotreaktion wurde schließlich in größerem Maßstab durchgeführt. Auf diese Weise konnte man erstmals größere Mengen des Diguandins **62** herstellen. Für eine erfolgreiche Synthese ist es erforderlich, einen großen Überschuss von Butandiamin, der meist sieben Äquivalente betrug, einzusetzen. Bei der Produktisolierung wurde zunächst versucht, diesen Überschuss destillativ am Hochvakuum zu entfernen. Damit lassen sich zwar große Teile des Überschusses abtrennen, während das Produkt im Kolben zurückbleibt. Doch zum einen ist die Destillation nicht vollständig, da Reste von Butandiamin zurückbleiben. Zum anderen darf die Temperatur im Destillationskolben nicht über 80-90°C steigen, da es sonst zur Zersetzung des Produkts kommt. Ein gutes Verfahren zur Trennung des Produkts vom Überschuss an Butandiamin stellt die Verwendung des Kationenaustauschermaterials Amberlite IRC 50 (mit Carboxylaten als austauschaktiven Gruppen) dar. Das nach der Guanidierungsreaktion erhaltene Gemisch aus Produkt und Butandiamin wird in Wasser gelöst und mit NaOH wird ein pH von 11 eingestellt. Gleichzeitig wird das zur Trennung benötigte Austauschermaterial ebenfalls mit NaOH auf einen pH von 11 konditioniert. Gibt man die Produktlösung auf dieses Material, so wird nur das Produkt auf dem Tauscher zurückgehalten, während das bei pH 11 unprotonierte und damit ungeladene Amin in Lösung bleibt. Nach Waschen des Tauschers wird dieser in eine wässrige HCl-Lösung mit pH 2 gebracht, um das Produkt abzulösen. Nach Abtrennen des Tauschers und Lyophilisieren der wässrigen Lösung erhält man ein Gemisch aus NaCl und dem Produkt, aus dem das Produkt durch Extraktion mit absolutem Ethanol herausgelöst werden kann.

Mit dieser Synthesesequenz (Abbildung 26) hatte man nun ein Werkzeug in der Hand, mit dem in relativ einfachen Reaktionen mit guten Ausbeuten

Oligoguanidine hergestellt werden konnten, bei denen die Guanidinium-Gruppen nur über eine Alkylkette miteinander verbunden waren. Die Synthese wurde bis zum Triguanidin **63** fortgesetzt. Prinzipiell sollte es möglich sein, auf diesem Wege auch noch höhere Oligoguanidine zu synthetisieren. Wahrscheinlich werden die Reaktionszeiten weiter zunehmen, denn schon bei der Synthese des Triguanidins **63** war die Zeit bis zum vollständigen Umsatz länger als bei der Synthese des Diguanidins **62**. Die Reinigung des Triguanidins **63** erfolgte mit Hilfe des oben beschriebenen Trennverfahrens. Nach der Trennung erhielt man das Chlorid-Salz des Triguanidins in 76% Ausbeute, bezogen auf die Menge des eingesetzten Aminobutylguanidins **56**.

Abbildung 26



Im ^{13}C -NMR (Abbildung 27) erkennt man, dass sich zwei der drei Guanidinsignale überlagern. Die anderen Signale lassen sich gruppenweise (C-O-, C-N- und C-C-Signale) zuordnen.

Das ESI-MS (Abbildung 28) zeigt den $(\text{M}+\text{H})^+$ -Peak als Hauptpeak. Die Peaks bei 257 und 549 entsprechen $(\text{M}+2\text{H})^{2+}$ bzw. $(\text{M}+2\text{H}+\text{Cl})^+$.

Abbildung 27

^{13}C -NMR von **63** in Methanol. Erklärung siehe Text

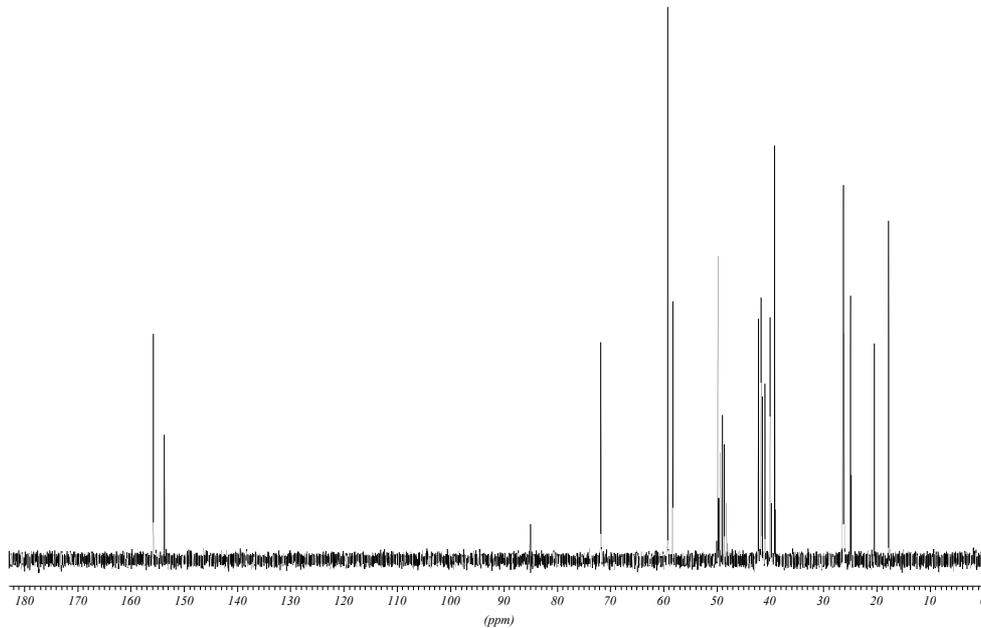
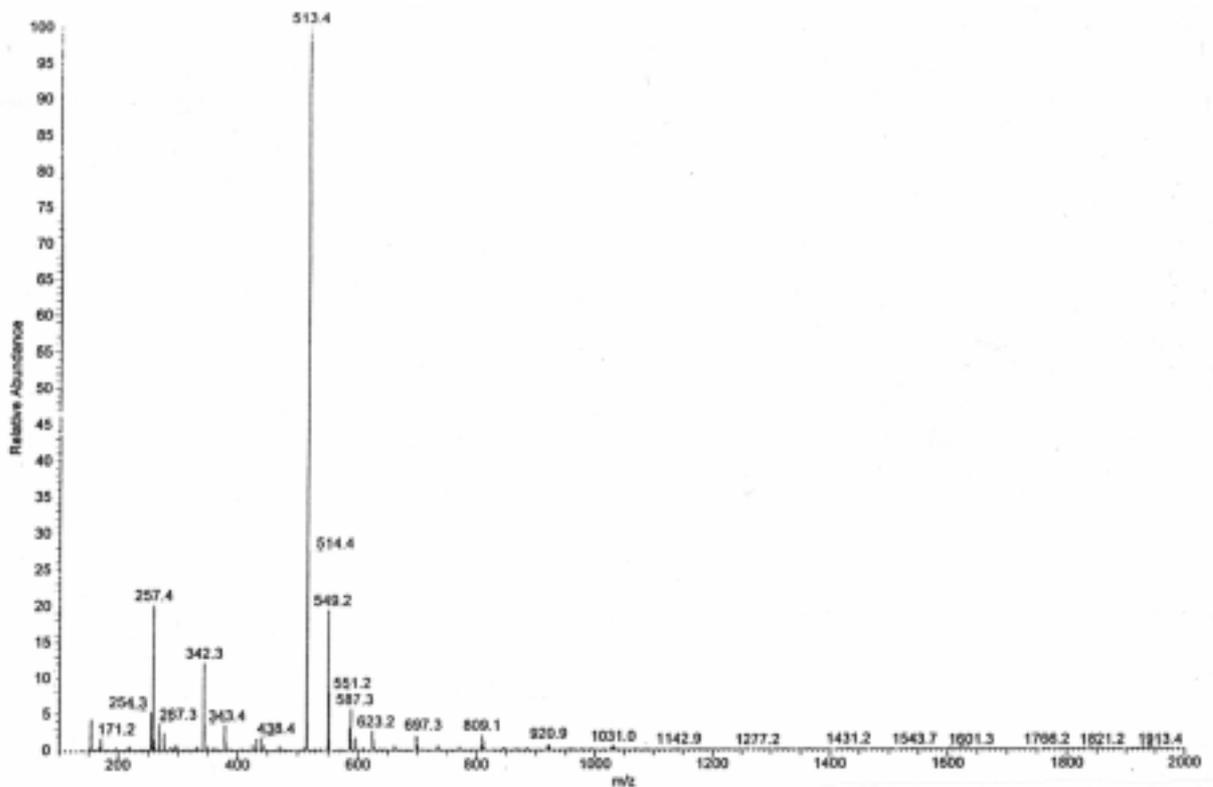


Abbildung 28

ESI-MS von **63**. Erklärung siehe Text



3.1.4. Synthese der zyklischen Guanidine

Eine zyklische Struktur mit mehreren Guanidinen sollte wesentlich weniger Bewegungsfreiheitsgrade besitzen als die analogen linearen Oligoguanidine. Dies bedeutet, dass der Entropieverlust bei der Assoziation mit Oxoanionen deutlich verringert sein sollte, da von vornherein schon eher konformelle Beschränkungen vorhanden sind.

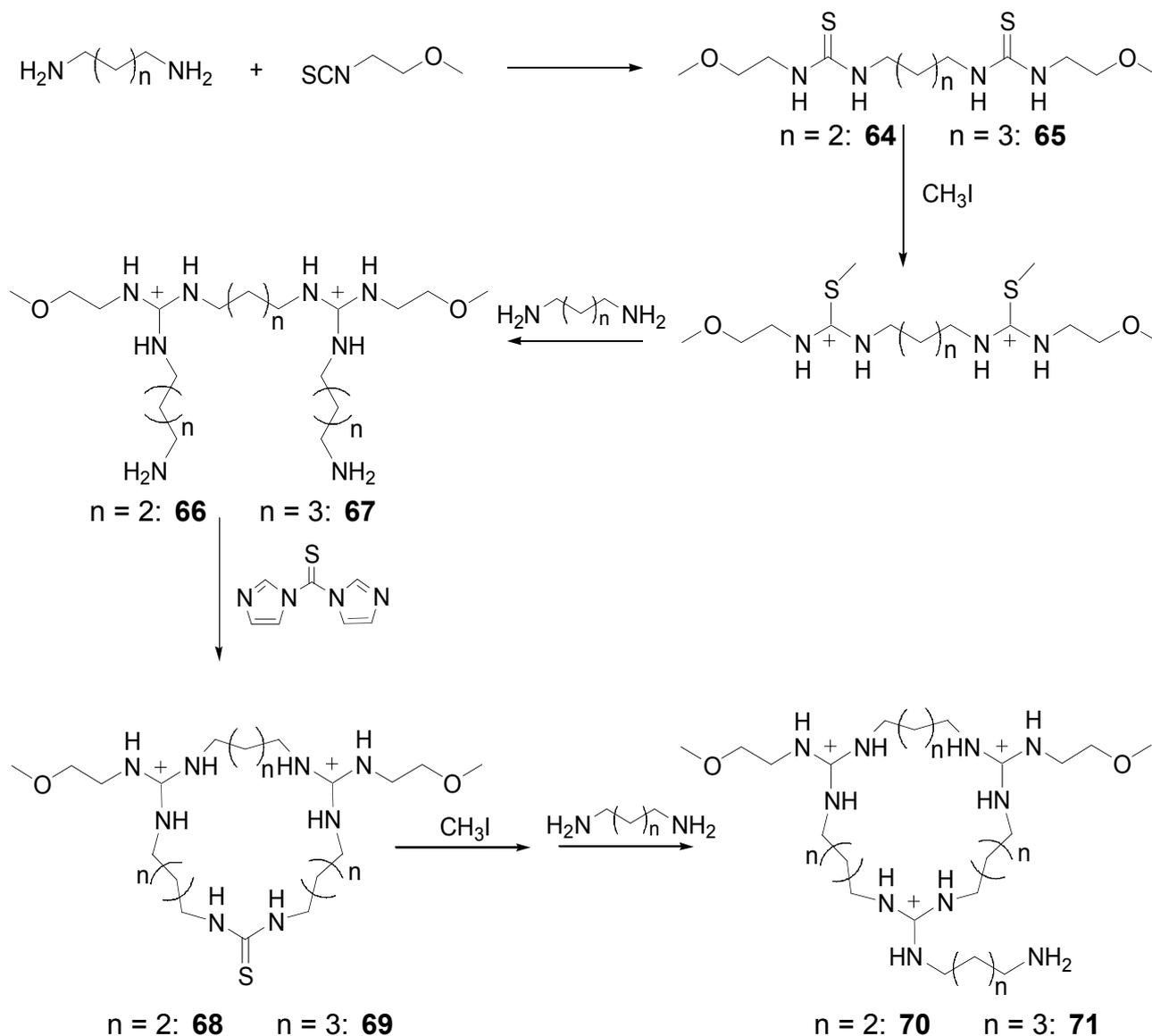
Für die Synthese von zyklischen Guanidinen gibt es in der Literatur einige Beispiele. Neben den schon in der Einleitung erwähnten Zyklen von Lehn et al. gibt es wenige Berichte über makrozyklische Strukturen, die eine oder mehrere Guanidinium-Gruppen enthalten^{87;88}. Die Forderung an die im Rahmen dieser Arbeit zu synthetisierenden Moleküle war aber, dass analog zu den linearen Guanidinen die einzelnen Guanidinium-Gruppen nur über Alkylketten miteinander verbunden sein sollten. Außerdem sollten ebenfalls drei Guanidin-Funktionen pro Molekül vorliegen. Die Analogie der Strukturen zwischen linearen und zyklischen Guanidinen war wichtig, um möglichst aussagekräftige Vergleiche der beiden Strukturklassen anstellen zu können.

Für die Synthese der zyklischen Guanidine konnte auf die Erfahrungen der Synthesen der linearen Guanidine zurückgegriffen werden. Es boten sich zwei Wege an. Der erste Weg (Abbildung 29) bietet den Vorteil, dass er insgesamt nur aus sechs Syntheseschritten besteht. Der Nachteil ist, dass die Variationsmöglichkeiten der Struktur ziemlich eingeschränkt sind. Im zweiten Weg (Abbildung 33) besteht prinzipiell die Möglichkeit einer großen Variationsbreite. Im besten Fall ist es denkbar, einen Zyklus zu erhalten, der aus drei verschiedenen Alkylketten bzw. Spacern zwischen den Guanidinium-Gruppen besteht. Nachteilig wirkt sich die beinahe doppelte Anzahl an Syntheseschritten aus, wobei die meisten Reaktionen, speziell die Einführung der Schutzgruppen und deren Entfernung, jedoch relativ einfach sind.

Zunächst wurde der in Abbildung 29 beschriebene Weg beschritten. Der Thioharnstoff **64** bzw. **65** wurde nach Methylierung mit Methyljodid mit einem 10fachen Überschuss an Butandiamin zum Diaminodiguanidin **66** bzw. **67** umgesetzt. Die Reaktion liefert praktisch nur ein Produkt. Der Überschuss an Butandiamin wird dadurch entfernt, dass man eine wässrige Lösung der Reaktionsmischung herstellt und diese mit HCl auf einen pH von 7 bringt. Die

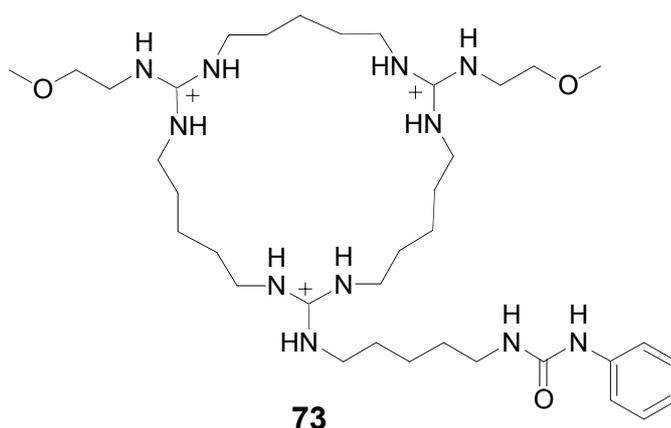
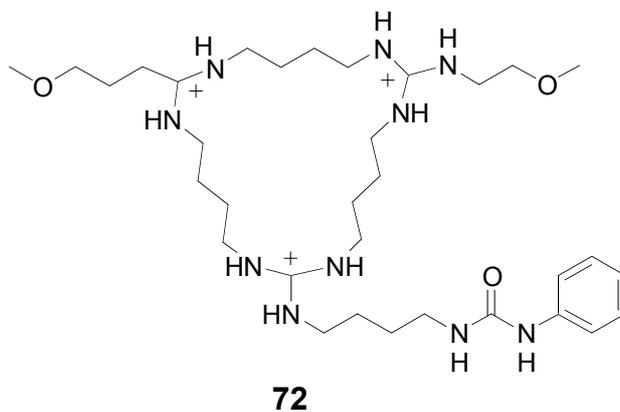
Lösung wird einrotiert und aus dem zurückbleibenden Salz wird das Produkt mit absolutem Ethanol extrahiert. Man erhält eine Ausbeute von 66%.

Abbildung 29



Dieses Produkt kann nun gemäß Abbildung 29 mit Thiocarbonyldiimidazol zyklisiert werden. Laut HPLC erhält man ein Hauptprodukt, das als der gewünschte Zyklus **68** bzw. **69** identifiziert wurde. Um die hydrophoberen Nebenprodukte abzutrennen, wird eine wässrige Lösung des Rückstands nach Einrotieren der Reaktionslösung auf eine SPE-C18-Säule gegeben. Bei der Elution mit Wasser werden zuerst die Salze von der Säule gelöst. Allerdings ist auch das Produkt hydrophil genug, um schon mit Wasser teilweise eluiert zu werden. Durch Fraktionierung gelingt es, das Produkt von den Salzen

abzutrennen. Trotzdem erhält man nur eine Ausbeute von 27%. Die weitere Reaktion zum Isothiuronium-Salz und die Guanidierung mit Butandiamin liefert das zyklische Triguanidin **70** bzw. **71**, das nach Fällen aus Acetonitril/Ether sofort mit Phenylisocyanat zum Endprodukt **72** bzw. **73** umgesetzt wird.



Nach einer Trennung mittels präparativer HPLC erhält man das Produkt **72** in 26% Ausbeute. Somit ergibt sich eine Gesamtausbeute von nur 7%. Die Synthese des entsprechenden Moleküls **73** mit jeweils fünf Methylengruppen zwischen den Guanidinium-Gruppen verläuft ähnlich. Der nach dem letzten Schritt erhaltene Harnstoff kann aber über eine SPE-C18-Säule getrennt werden. Die Gesamtausbeute beträgt hierbei allerdings weniger als 5%. Die Produkte konnten problemlos im ESI-MS nachgewiesen werden (Abbildung 31 und 32). Das Massenspektrum von **72** zeigt neben dem $(M+H)^+$ -Peak auch das einfache und zweifache Assoziat mit Iodid. Im Massenspektrum des als Tetrafluoroborat-Salz vorliegenden Produkts **73** ergeben sich nur der $(M+H)^+$ - und der $(M+2H)^{2+}$ -Peak.

Abbildung 31

ESI-MS von 72. Erklärung siehe Text

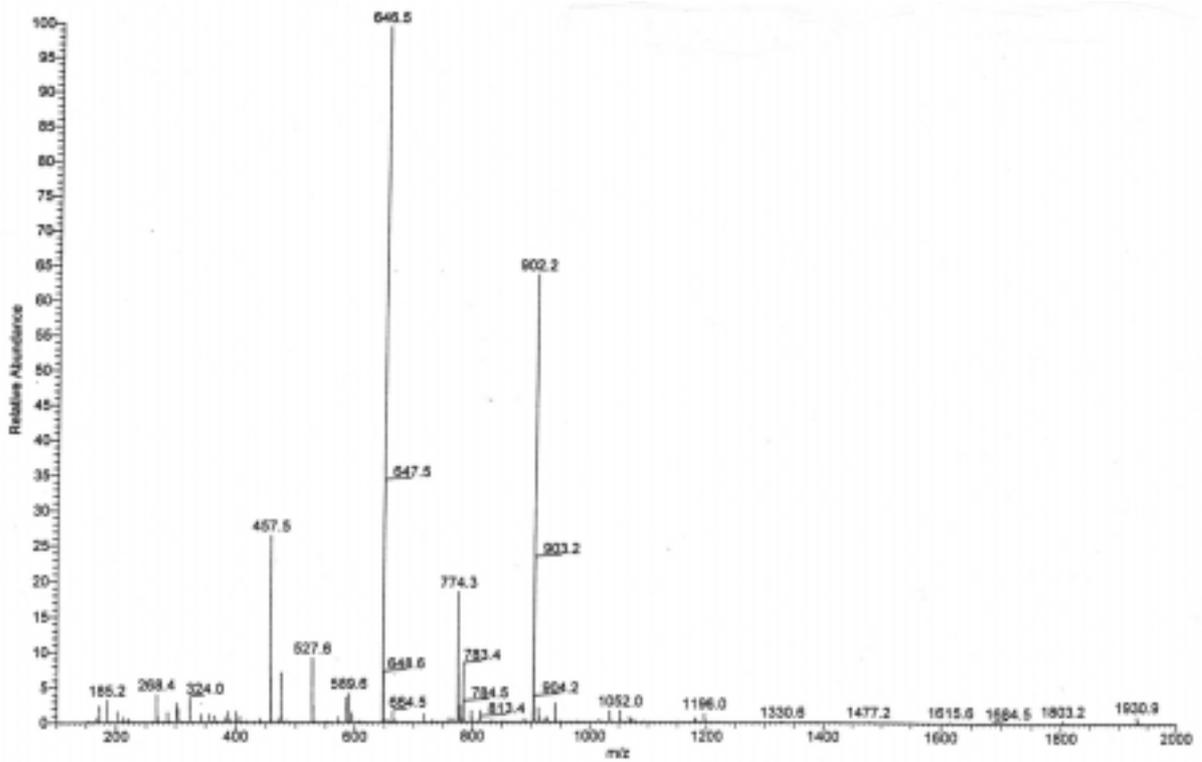


Abbildung 32

ESI-MS von 73. Erklärung siehe Text

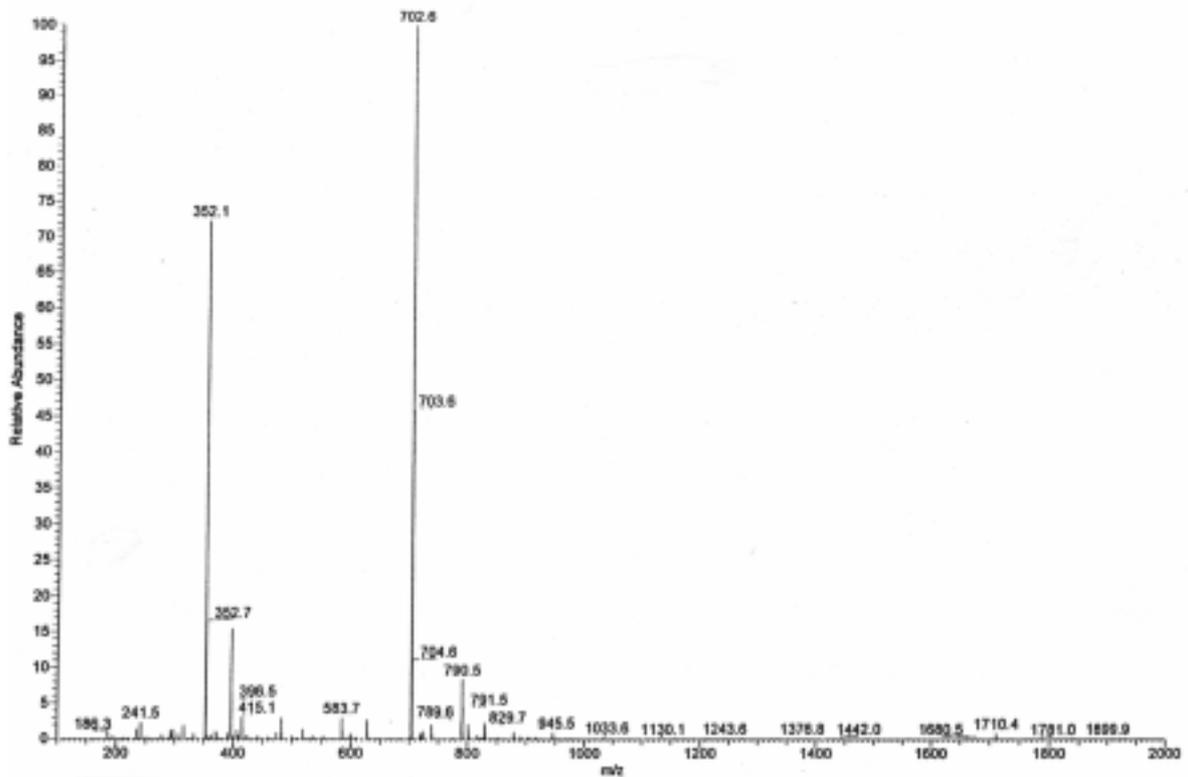


Abbildung 33 (n = 3)

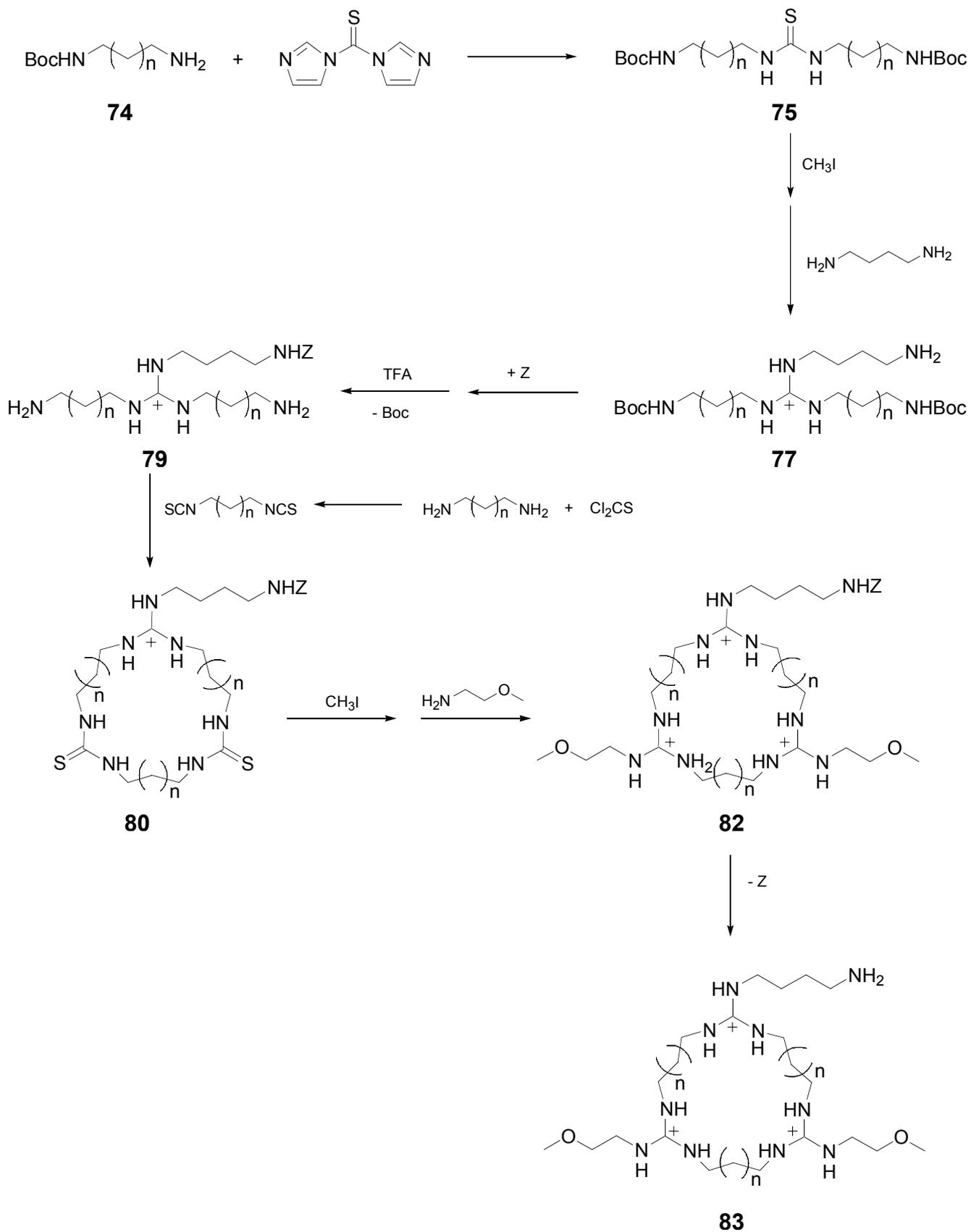
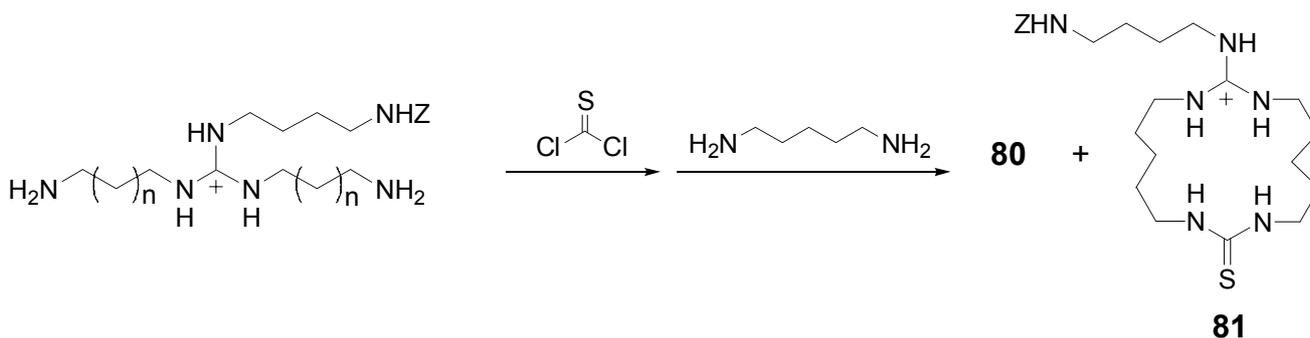


Abbildung 34



Die Zyklisierungsreaktion wurde zuerst wie in Abbildung 34 gezeigt durchgeführt. Dabei entsteht aber neben dem Zyklus **80** auch durch intramolekulare Zyklisierung das Produkt **81**.

Um dies zu vermeiden, wurde in der verbesserten Synthese zuerst das Diisothiocyanat des Pentandiamins hergestellt, das dann mit dem Diaminoguanidin **79** zu dem Zyklus **80** umgesetzt wurde. Die Reinigung erfolgte durch Fällen aus Acetonitril/Ether. Die Zyklisierungsreaktion gelang mit einer Ausbeute von 51%, was somit zu einer Gesamtausbeute von 40% führte. Nach Methylierung des Schwefels und Guanidierung mit Methoxyethylamin war der Zyklus **82** vollendet.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abbildung 35) erkennt man, dass zwei der Guanidin-C-Atome äquivalent sind und somit die gleiche Verschiebung aufweisen. Auch sonst ergibt sich ein Bild, das dem Spektrum des linearen Analogons **63** sehr ähnlich ist. Das ESI-Massenspektrum (Abbildung 36) zeigt wieder neben dem $(\text{M}+\text{H})^+$ - und $(\text{M}+2\text{H})^{2+}$ -Peak die jeweiligen Assoziante mit Iodid.

Die besten Ergebnisse für die letzte Guanidierung wurden in Methoxyethylamin als Lösungsmittel erzielt. Alle anderen Versuche in Acetonitril oder Methanol und Methoxyethylamin in stöchiometrischen Mengen waren nicht erfolgreich. Die Schwierigkeit bei der alleinigen Verwendung von Methoxyethylamin ist dessen Abtrennung vom Produkt. Große Mengen lassen sich zwar destillativ entfernen, doch eine vollständige Trennung gelang nur über eine SPE-C18-Säule. Dadurch verringerte sich allerdings die Ausbeute dramatisch. Man erhielt lediglich 24%. Die abschließende Hydrierung der Z-Gruppe verlief nach längeren Reaktionszeiten und Zugabe von Eisessig. Man erhielt das Produkt **83** mit einer Ausbeute von 76%.

Abbildung 35

^{13}C -NMR von **82** in Methanol

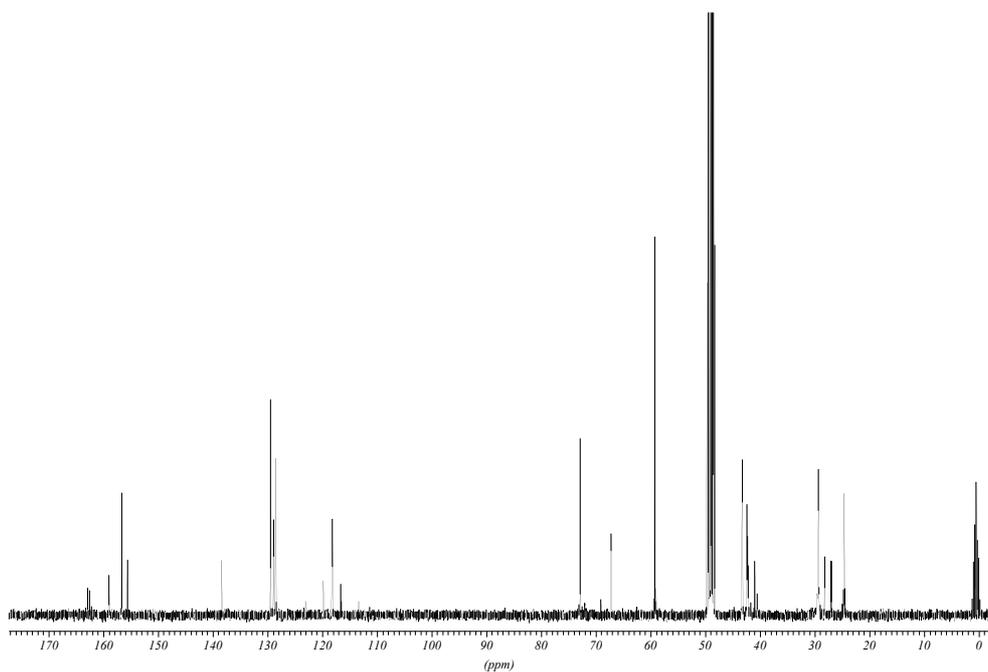
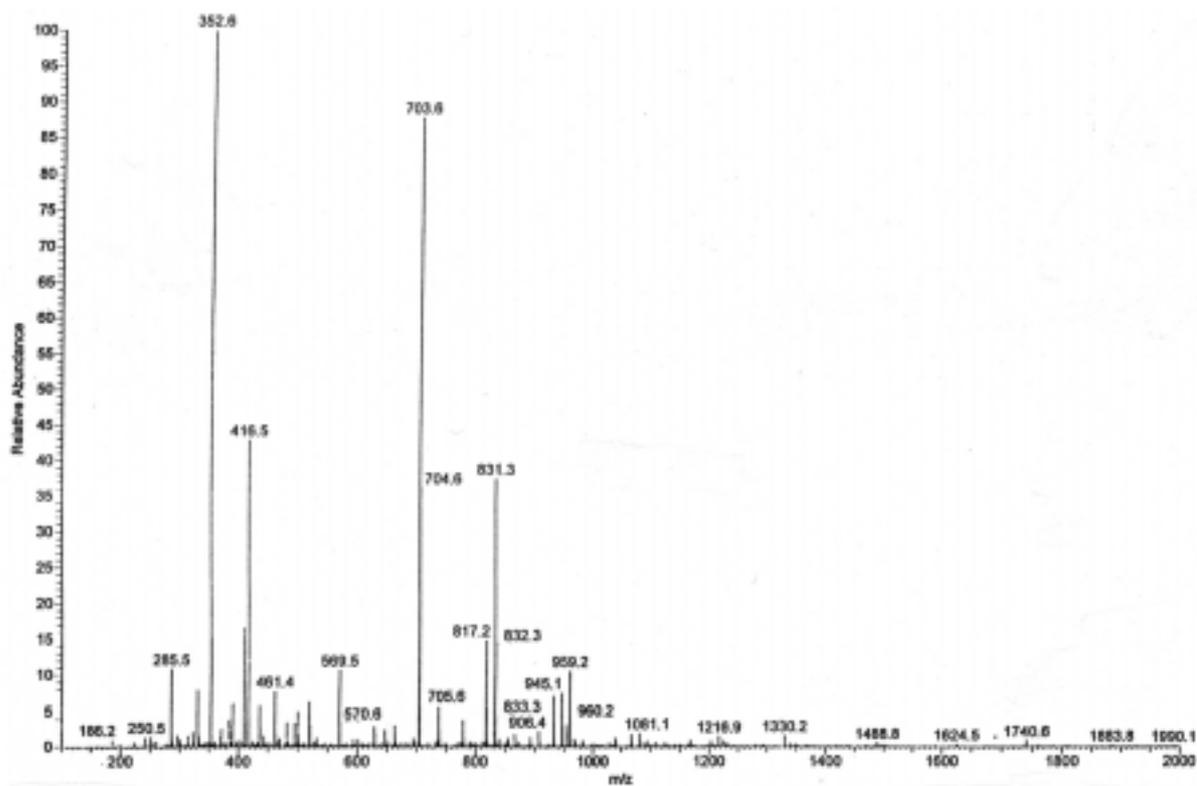


Abbildung 36

ESI-MS von **82**



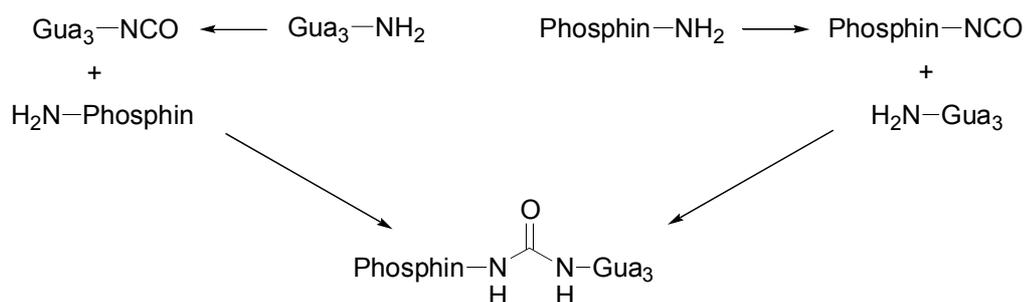
Der zweite Syntheseweg war zwar erfolgreicher als der erste, doch entsprachen die Ausbeuten nicht den Erwartungen. Vor allem gab es oft eine große Diskrepanz zwischen den Beobachtungen mit der HPLC, die häufig Ausbeuten von über 80% versprachen, und den nach der Aufarbeitung tatsächlich erhaltenen Mengen.

Insgesamt gesehen ist die Verwendung Kieselgel-haltiger Adsorbentien und dabei besonders der SPE-C18-Säulen für die Trennung der relativ hochgeladenen Oligoguanidine nicht optimal. Die guten bis sehr guten Ausbeuten bei der Synthese der linearen Guanidine, bei der eine chromatographische Trennung mit Kieselgel-haltigen Materialien nicht notwendig war, konnten bei der Synthese der zyklischen Guanidine nicht erreicht werden. Sobald bei einem Reinigungsschritt ein chromatographisches Verfahren mit Kieselgel als Trägermaterial eingesetzt wurde, ging die Ausbeute dramatisch nach unten. Dies ist eventuell darauf zurückzuführen, dass aufgrund der hohen Ladung es zu einer irreversiblen Adsorption der Substanzen an das Trägermaterial kommt. Für zukünftige Synthesen von solchen Strukturen ist es wichtig, dass andere nicht auf Kieselgel basierende Trennverfahren gefunden werden.

3.1.5. Kupplung der Oligoguanidine an Aminophenylphosphine

Nachdem klar war, dass die Synthese der Oligoguanidinophosphine nur über den Weg einer getrennten Synthese der Aminophosphine einerseits und der Oligoguanidine andererseits und abschließender Verknüpfung der beiden Einheiten erfolgreich durchgeführt werden konnte, musste eine effiziente Methode für diese Kupplung gefunden werden. Es gibt sicherlich mehrere Methoden, doch die naheliegendste war, die beiden Bausteine entweder über einen Harnstoff oder über einen Thioharnstoff zu verbinden. Der Thioharnstoff böte den Vorteil, dass nach der Kupplung auch hier noch eine Guanidinium-Gruppe eingeführt werden könnte. Doch nach den Erfahrungen aus den Synthesen der Oligoguanidine war anzunehmen, dass eine solche Reaktion nicht völlig problemlos sein würde und eventuell zu mehreren Nebenprodukten und anschließender aufwändiger Trennung der Produkte führen würde. Wird der Thioharnstoff nicht umgesetzt, bleibt der Schwefel im fertigen Liganden erhalten. Dies könnte für die katalytischen Modellreaktionen ungünstig sein, da Schwefel bekanntlich ein starkes Katalysatorgift ist. Die Verknüpfung wurde letztlich mittels der Bildung eines Harnstoffs durchgeführt. Dafür stehen im Prinzip wiederum zwei Methoden (Abbildung 37) zur Auswahl.

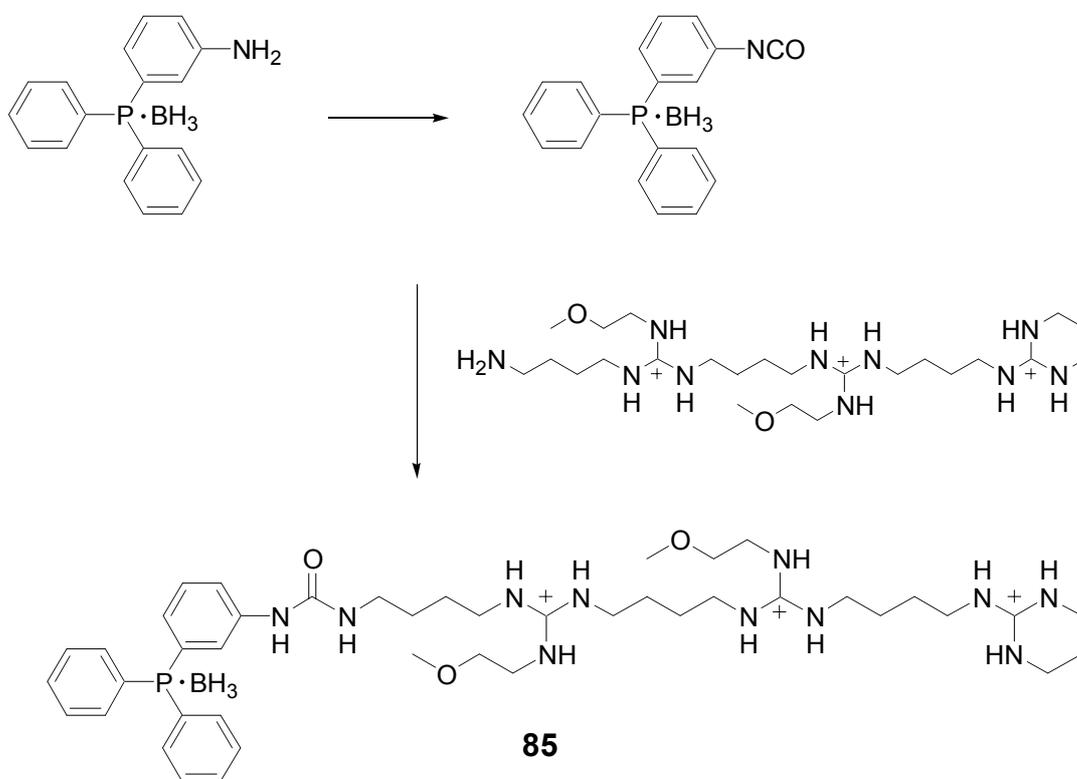
Abbildung 37



Zum einen kann an der primären Aminofunktion der Oligoguanidine ein Isocyanat gebildet werden, das man anschließend mit Aminophenylphosphin umsetzt. Zum anderen ist auch das umgekehrte Verfahren denkbar, wo die primären Aminofunktionen der Aminophenylphosphine zu Isocyanaten umgesetzt werden, an die die Oligoguanidine über die primären Aminofunktionen gehängt werden. Es wurde schon erwähnt, dass die Bildung des Isothiocyanats **39** des Mono-m-

Triphenylphosphin gut funktionierte. Es sollte demzufolge auch die Bildung eines Isocyanats möglich sein. Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Reaktion ist allerdings, dass das Aminophosphin als Boranaddukt vorliegt. Versuche, die Reaktion mit dem ungeschützten Phosphin durchzuführen, blieben ohne Erfolg. Zusammen mit Hinnekeuser⁸⁹ wurde gezeigt, dass die Synthese eines monosubstituierten Triphenylphosphins mit Anknüpfung über einen Harnstoff in guten Ausbeuten gelingt. Analog galt dies auch für die Substitution mit dem Oligoguanidin **63** (Abbildung 38).

Abbildung 38

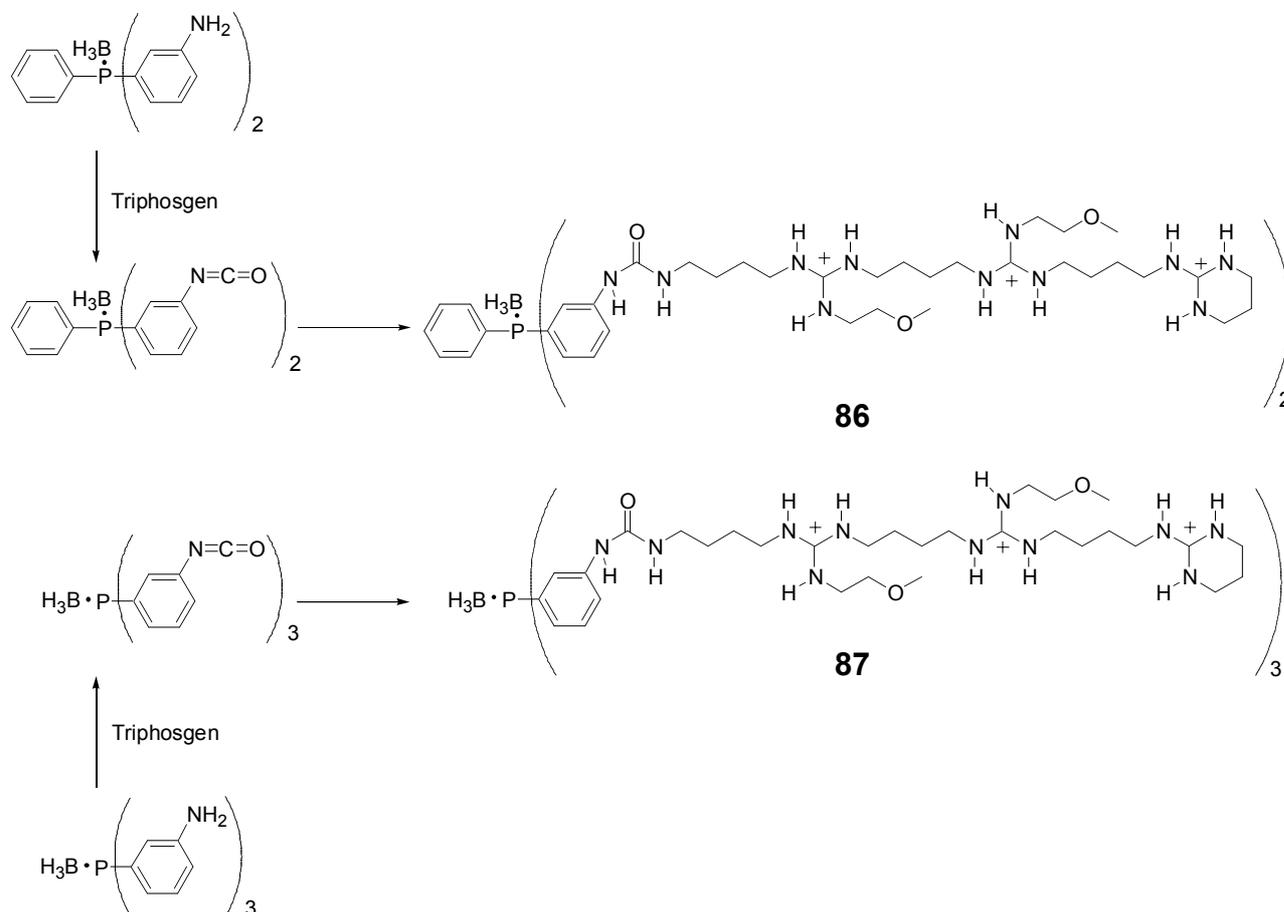


Es musste noch gezeigt werden, ob dies auch für die zweifach- und dreifach-substituierten Aminotriphenylphosphine gültig ist.

Die Bildung der Isocyanate der mehrfach substituierten Aminotriphenylphosphine gelang in analoger Weise zu dem Monosubstitutionsprodukt (Abbildung 39). Durch langsames Zugeben einer Lösung des Aminophosphins in Acetonitril zu einer Lösung von Triphosgen in Methylenchlorid verhindert man sowohl intra- als auch intermolekulare Bildung von Harnstoffen mit noch nicht umgesetzten

Aminfunktionen. Eine Isolierung der Isocyanate erschien wenig sinnvoll, da die Reaktionen laut HPLC sehr sauber abliefen und nur ein Produkt lieferten.

Abbildung 39



Die Umsetzung mit dem Oligoguanidin **63** verlief zunächst wenig erfolgreich. Das als Chlorid-Salz vorliegende Guanidin war nicht löslich in Methylenchlorid oder Acetonitril, aber gut löslich in Methanol oder Wasser. Lässt man allerdings die Isocyanate mit alkoholischen oder wässrigen Lösungen des Guanidins reagieren, so beobachtet man die Entstehung mehrerer Produkte. Auf diese Weise ist zwar die Darstellung des monosubstituierten Triphenylphosphins (Pro-Guaphos I) möglich, da außer dem gewünschten Produkt nur ein Nebenprodukt entsteht, was sich aus der Reaktion des Isocyanats mit dem jeweiligen Lösungsmittel ergibt. Für die Darstellung der höher substituierten Triphenylphosphine war ein Anionenaustausch des Guanidins notwendig. Als Tetrafluoroborat-Salz löst es sich problemlos in Acetonitril. Um sicher zu gehen, dass man eine vollständige Reaktion aller Isocyanatfunktionen mit dem Oligoguanidin erhält, setzt man einen

leichten Überschuss des Guanidins ein. Der Überschuss an Oligoguanidin **63** kann auf einer SPE-C18-Säule durch Elution mit Wasser abgetrennt werden. Sowohl das zweifach- als auch das dreifach-substituierte Oligoguanidinophosphin (Pro-Guaphos II bzw. Pro-Guaphos III) **86** bzw. **87** lassen sich auf diese Weise in bis zu 70% Ausbeute herstellen.

Abbildung 40

^{13}C -NMR-Spektrum von **86** in Acetonitril

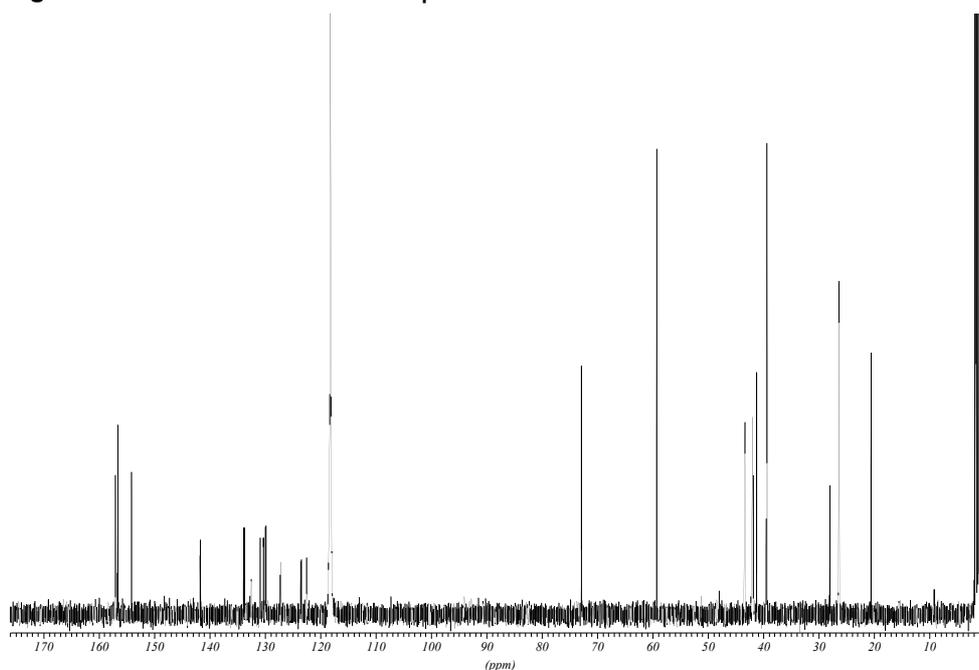
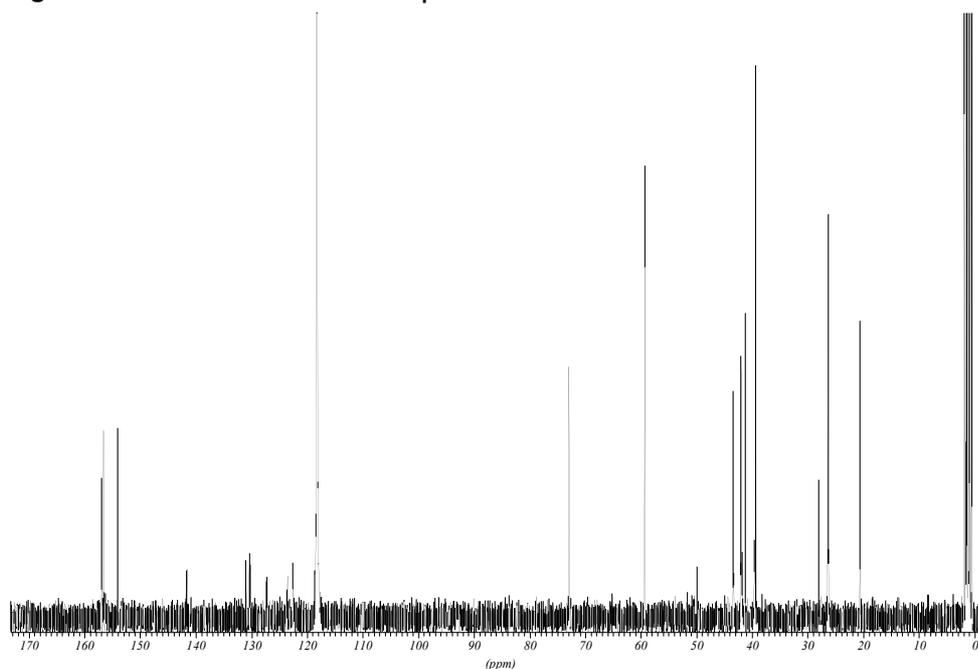


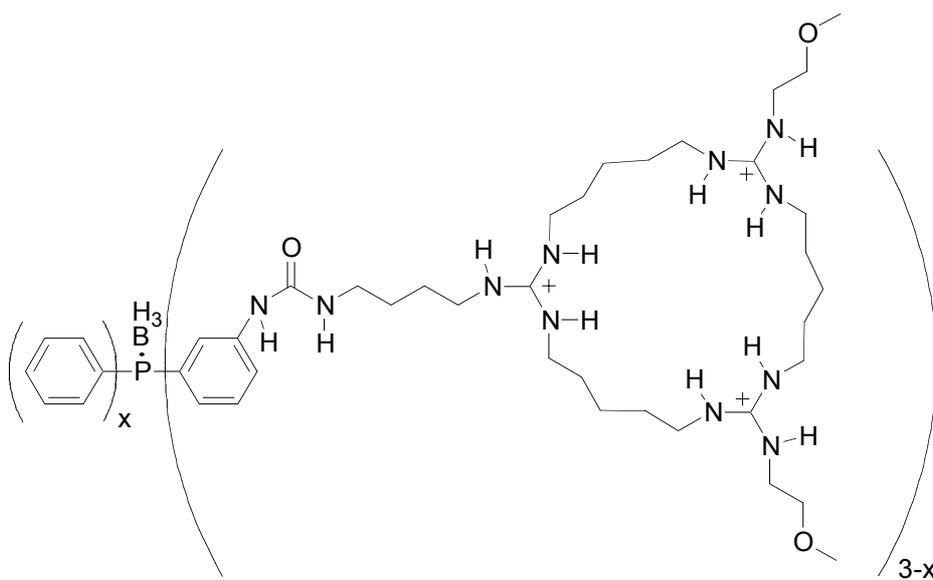
Abbildung 41

^{13}C -NMR-Spektrum von **87** in Acetonitril



Im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abbildung 40 und 41) ist für das Pro-Guaphos III **87** wie erwartet die Anzahl der aromatischen Signale auf sechs reduziert, während bei Pro-Guaphos I **85** und Pro-Guaphos II **86** jeweils zehn Signale zu erkennen sind. Die Analytik mittels ESI-Massenspektrometrie gelang mit Pro-Guaphos I und Pro-Guaphos II problemlos. Pro-Guaphos III konnte mit dieser Methode nicht nachgewiesen werden. Erst im MALDI-TOF-MS gelang der Nachweis des Moleküls. Allerdings konnte nicht der Molekülpeak, sondern als Hauptpeak das Molekül ohne Boran nachgewiesen werden.

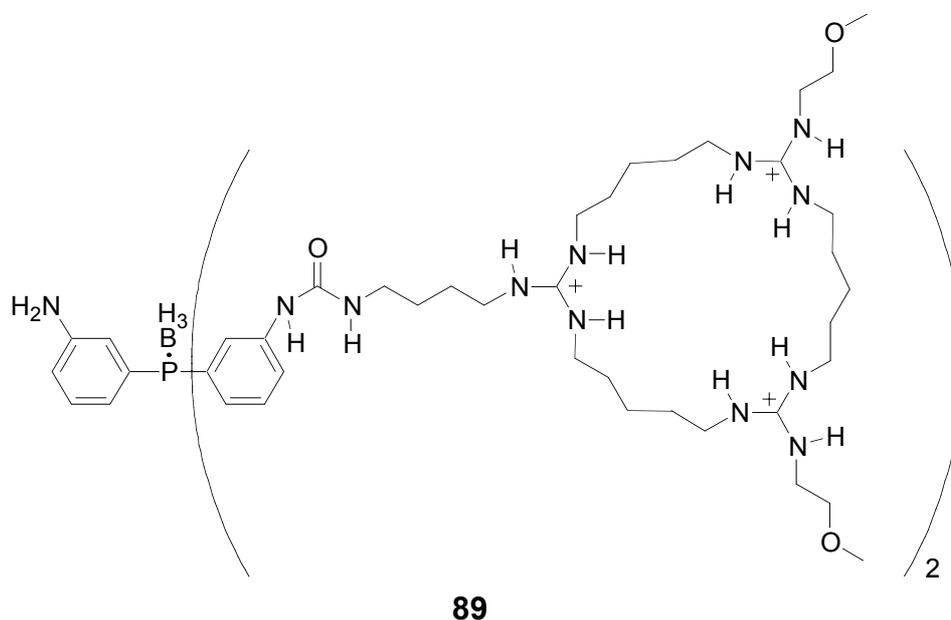
Die Verknüpfung der zyklischen Oligoguanidine mit den Aminophosphinen kam im Rahmen dieser Arbeit nicht über das Versuchsstadium hinaus. Aufgrund der geringen Mengen, die aus der Synthese des zyklischen Guanidins **83** erhalten wurden, konnten nur wenige Milligramm des dreifach substituierten Guanidinophosphins **88** (Pro-Guaphos IV) erhalten werden.



$x = 0$: **88**

Zusätzliche Schwierigkeiten ergaben sich, da bei der Kupplungsreaktion offensichtlich der Überschuss des zyklischen Guanidins nicht groß genug gewählt worden war, so dass neben dem gewünschten Pro-Guaphos IV auch das zweifach-substituierte Phosphin **89** entstand. Eine präparative Trennung auf der HPLC war aussichtslos und auch die Trennung mit Hilfe von Kationenaustauscher versprach wenig Erfolg, da der relative Unterschied der Ladungen (neun gegenüber sieben) gering war.

Es gelang schließlich, genügend Substanz für die analytische Bestimmung des Produkts mit Hilfe von Größenausschlusschromatographie zu erhalten.



3.1.6. Entschützung der Boran-addukte und Herstellen der Komplexlösungen

Addukte von Boran an Phosphor-Verbindungen werden normalerweise durch Amine oder auch durch Säuren gespalten⁸⁶. Die Verwendung von Aminen wie z.B. DABCO liefert im allgemeinen gute Ergebnisse. In einem Testversuch mit dem Aminophenylphosphin **29** und DABCO gelang die Abspaltung des Borans zwar problemlos, doch die Verwendung des Amins bringt einen zusätzlichen Aufarbeitungsschritt mit sich. Gewöhnlich wird das Amin durch wässrige Aufarbeitung von dem entschützten Phosphin getrennt, doch mit den sehr hydrophilen Guanidinophosphinen war dies nicht möglich. Die Entschützung mit TFMSA ist prinzipiell möglich. Nachteilig wirkt sich hier aber aus, dass nach erfolgter Entschützung ein Anionenaustausch erforderlich ist, um ein definiertes Gegenion der Guanidinium-Gruppen zu bekommen. Wie sich herausstellte, sind die entschützten Guanidinophosphine sehr oxidationsempfindlich, so dass diese Methode wenig sinnvoll erschien. Die Verwendung von polymer gebundenen primären Aminen brachte schließlich den gewünschten Erfolg. Der Vorteil ist, dass nach der Entschützung weder eine Aufarbeitung zur Abtrennung des Amins notwendig ist noch muss ein Anionenaustausch durchgeführt werden, da das

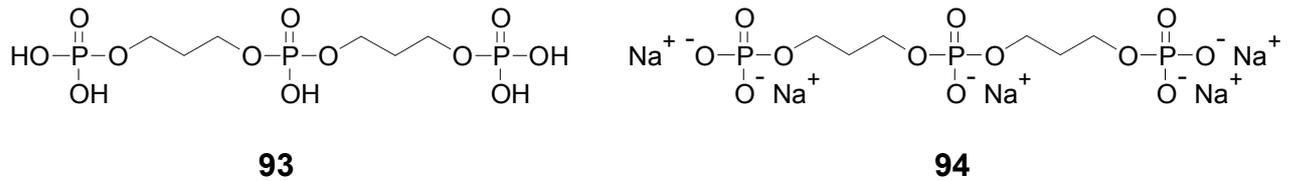
vorher definierte Anion unverändert bleibt. Es wurde ein AG4-X4-Harz von BioRad verwendet, das in der Amin-Form käuflich ist. Rührt man eine Lösung des Phosphins in Acetonitril zusammen mit einem großen Überschuss des Harzes bei 70°C, so wird der Boran-Schutz nach einer Stunde vollständig abgespalten. Das Harz wird durch Filtration abgetrennt.

Mit dem Phosphinliganden wird sofort eine Komplexlösung hergestellt, um eine Oxidation des Phosphins zu vermeiden. Die in dieser Arbeit für die katalytischen Modellreaktionen verwendeten Komplexlösungen bestanden aus 2mM Pd-Acetat-Lösung mit einem fünffachem Überschuss an Phosphinligand und Acetonitril oder Wasser als Lösungsmittel. Die Lösungen waren über mehrere Monate stabil, ohne Ausfallen von Palladium und ohne Aktivitätsverlust.

3.1.7. Synthese von Oligophosphaten

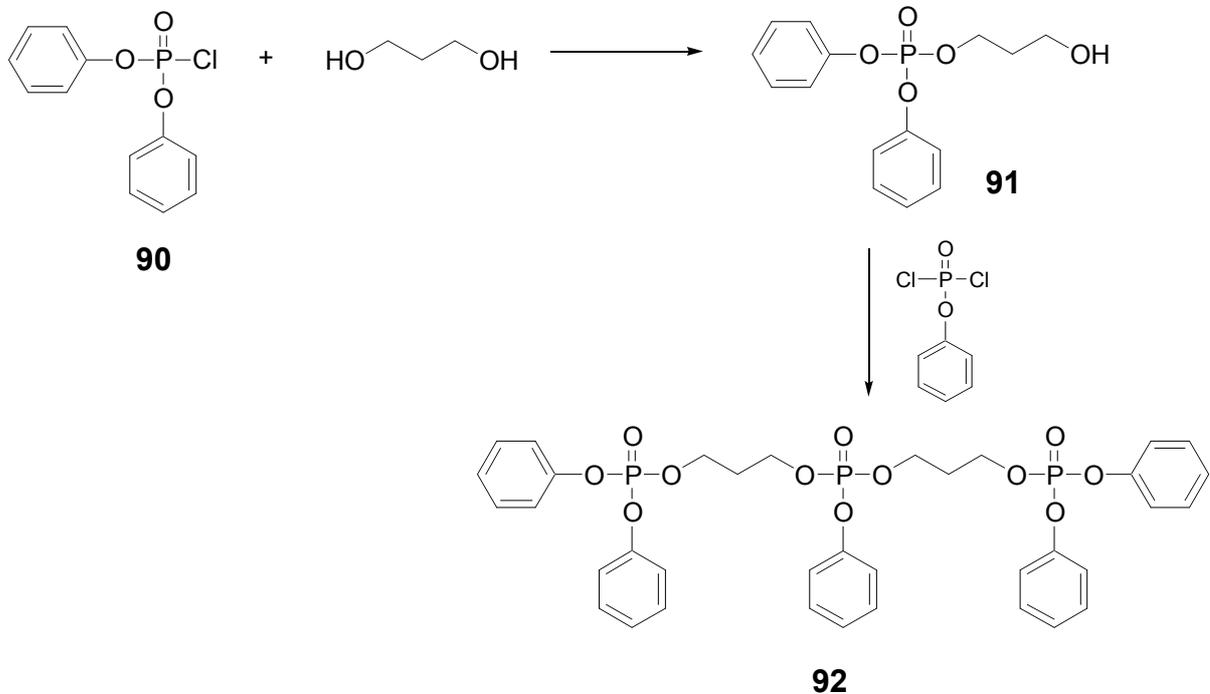
Sulfate, Carboxylate und Phosphate sind Oxoanionen, die in idealer Weise wie in Abbildung 10 gezeigt, in der Lage sind, stabile Assoziate mit Guanidinen zu bilden. Viele verschiedene Oxoanionen sind käuflich erwerblich und wurden in den in Kapitel 3.3. beschriebenen Transferversuchen verwendet. Besonders hochgeladene und gut solvatisierte Anionen sollten gute Kandidaten für die Verwirklichung des Konzepts des inversen Phasentransfers darstellen. Es gibt zwar auch hochgeladene Anionen zu kaufen, doch entweder sind dies rein anorganische Salze oder aber organische Moleküle, die für eine effektive Assoziation eine gute Reorganisierung der Moleküle erfordern und somit die Assoziation mit einem erhöhten Entropieverlust verbunden ist. Dies ist jedoch dem gewünschten Effekt einer Entropiezunahme durch Assoziation gegenläufig. Es wurde deswegen versucht, ein Anion zu synthetisieren, dass zum einen aus einem gut solvatisierten Oxoanion bestehen sollte und zum anderen bei einer Assoziation mit den Oligoguanidinen zu einer möglichst geringen Beeinträchtigung der Bewegungsfreiheit des Assoziates führen sollte.

Das angestrebte Zielmolekül war das Phosphorsäureester-Derivat **94**.



Es lässt sich gewinnen aus dem phenylgeschützten Phosphorsäurechlorid **90** und Propandiol im Überschuss (Abbildung 42). Das Alkoholderivat **91** reagiert in 77% Ausbeute mit dem ebenfalls phenylgeschützten Phosphorsäuredichlorid zu dem vollständig phenylgeschützten Phosphat **92**.

Abbildung 42

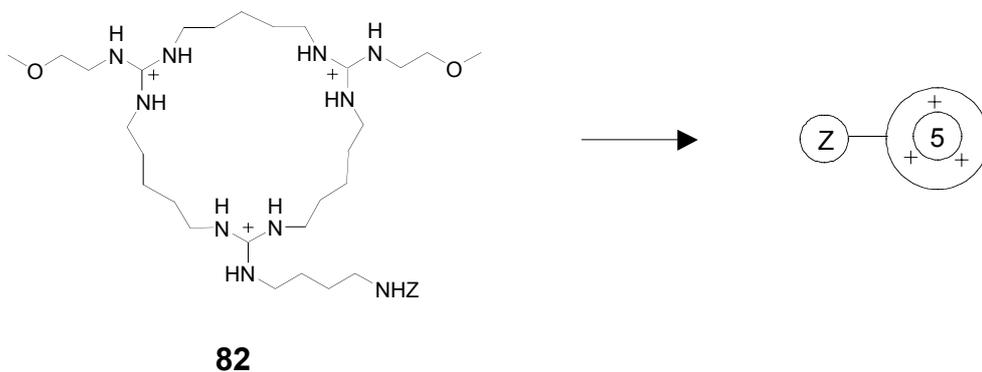
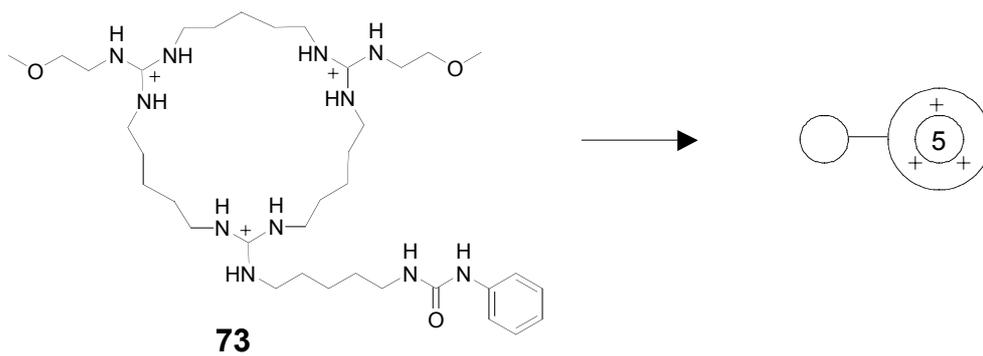
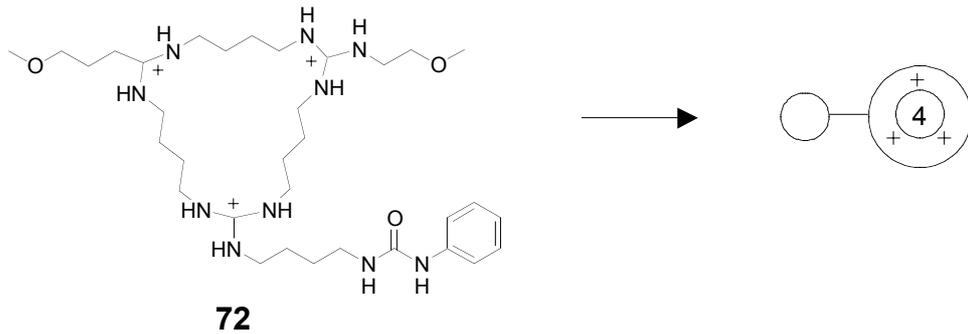


Durch Hydrierung mit Platin(IV)-Oxid bei RT gelingt nach langen Reaktionszeiten von über 100 Stunden die vollständige Abspaltung aller Phenylgruppen. Nach Ausölen des Produkts mit Aceton aus einer wässrigen NaOH-Lösung bei pH 9 erhält man das entsprechende Na-Salz **94** in 70% Ausbeute. Im ^{31}P -NMR-Spektrum erkennt man zwei Phosphorsignale bei 4.27 und 7.27 ppm. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt eine Aufspaltung der den Sauerstoffatomen benachbarten C-Atome in zwei Signale, während das mittlere C-Atom mit beiden Phosphoratomen der benachbarten Phosphate koppelt.

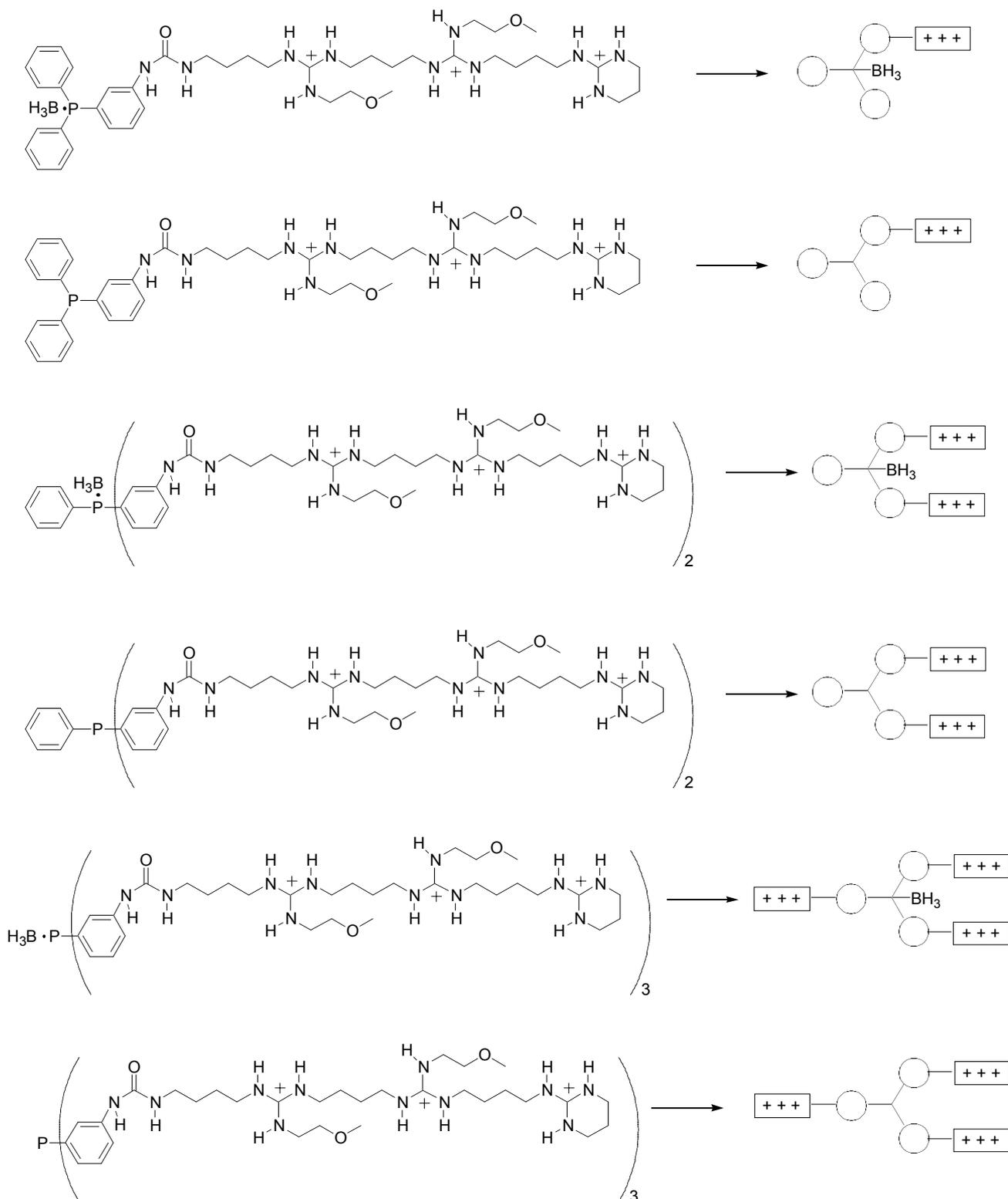
3.1.8. Kurzschreibweisen

Zur besseren Übersichtlichkeit und zur Vereinfachung der Darstellung werden Kurzschreibweisen eingeführt.

Für die drei verschiedenen zyklischen Guanidine gelten folgende Abkürzungen:



Für die Guanidinophosphin-boranaddukte und die freien Guanidinophosphine werden folgende Abkürzungen verwendet:

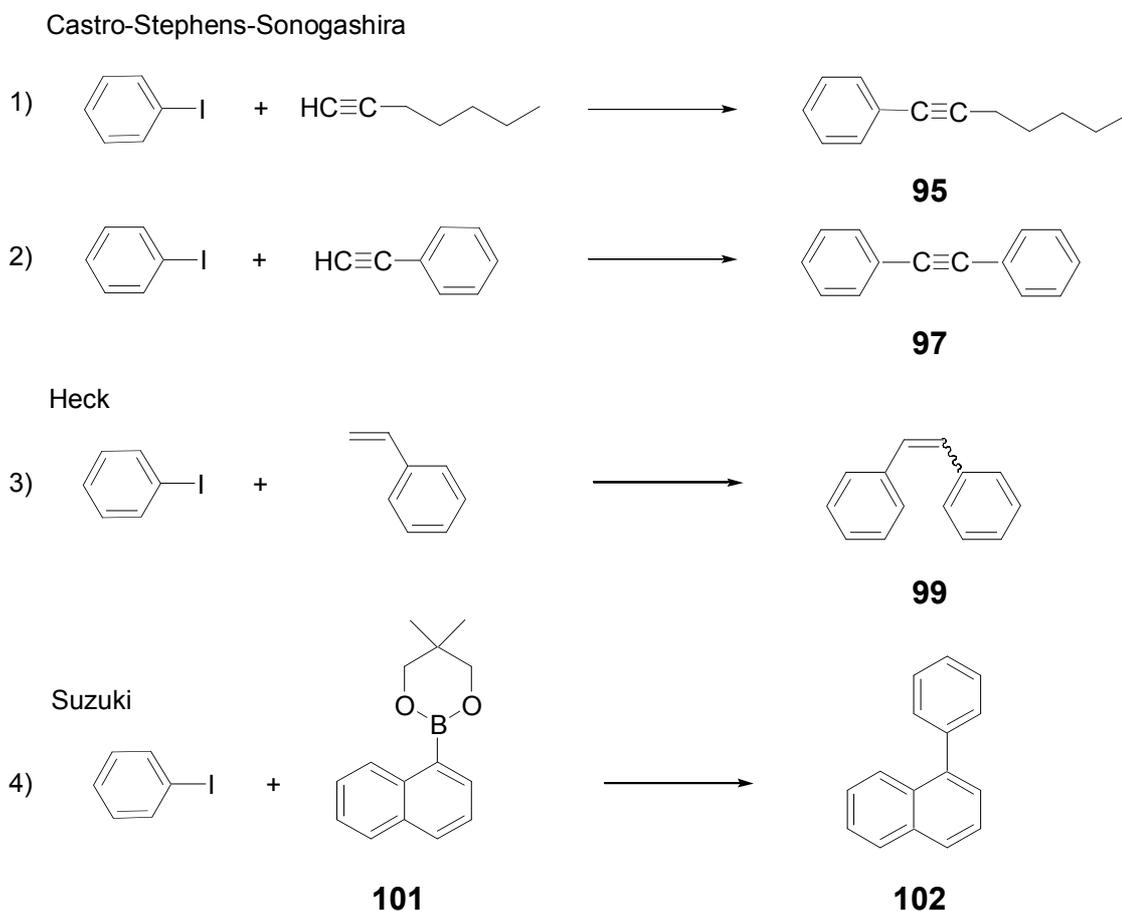


3.2. Modellreaktionen

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag auf der Entwicklung von Systemen, die einen inversen Phasentransfer verwirklichen können. Nach der Synthese lag die Konzentration deswegen auf den Transferversuchen bzw. auf den ITC-Messungen. Exemplarisch wurden verschiedene Modellreaktionen durchgeführt, die zum Teil sehr interessante Ergebnisse lieferten.

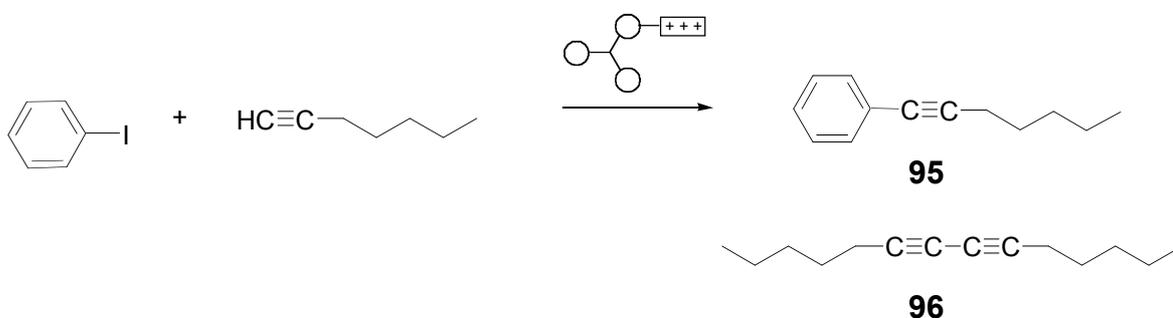
Aus der Vielfalt möglicher Modellreaktionen wurden zunächst drei verschiedene Kupplungsreaktionen ausgewählt. Dabei musste primär gezeigt werden, ob die hochgeladenen Liganden in den verschiedenen Reaktionen überhaupt eine zufriedenstellende Aktivität zeigten. Die Liganden wurden in Castro-Stephens-Sonogashira-, Heck- und Suzuki-Kreuzkupplungsreaktionen getestet (Abbildung 43), wobei die Sonogashira- und die Heck-Reaktionen nur unter einphasigen Bedingungen durchgeführt wurden.

Abbildung 43



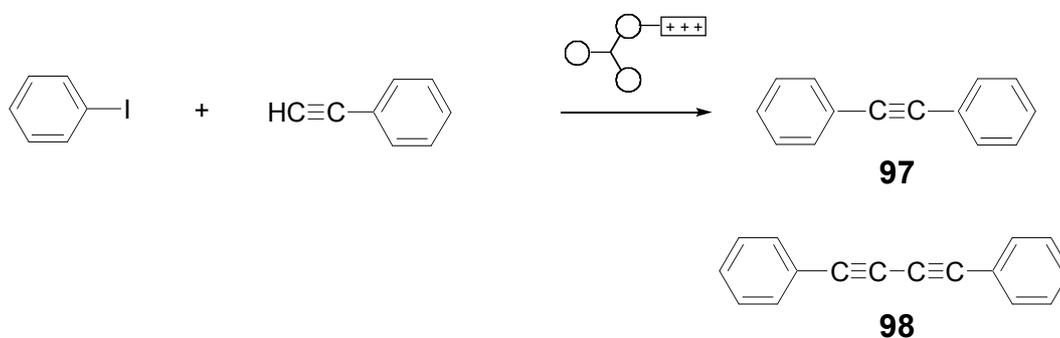
Die Katalysator-Lösungen wurden in situ hergestellt, das heißt, ein definiertes Volumen einer Lösung der Liganden bestimmter Konzentration wurde mit einem definierten Volumen einer Palladiumacetat-Stammlösung gemischt. Dabei betrug das Ligand/Palladium-Verhältnis meist fünf zu eins mit einer Konzentration von 10mM. Die Lösungen wurden im Kühlschrank aufbewahrt und zeigten auch nach mehreren Monaten praktisch keinen Aktivitätsverlust und kein Ausfallen von Palladium. Die Angaben zu den Umsätzen wurden aus den Peakhöhen der HPLC bzw. aus den Integralen der GC ermittelt und sind bezogen auf die Edukte.

Für die Sonogashira-Reaktion 1 in Abbildung 43 wurden 5mol% Palladium und 10mol% Kupfer in Acetonitril, TEA als Base und Guaphos I als Ligand bei RT eingesetzt.



Nach zwei Stunden war keine Veränderung der Reaktion in der HPLC zu erkennen. Die Analytik im GC-MS zeigte allerdings, dass das Kreuzkupplungsprodukt **95** als Hauptprodukt entstanden war. Daneben waren ~6% Homokupplungsprodukt **96** entstanden.

Unter den gleichen Bedingungen (5mol% Pd, 10mol% Cu, Acetonitril, TEA, Guaphos I) wurde die Sonogashira-Reaktion 2 durchgeführt.

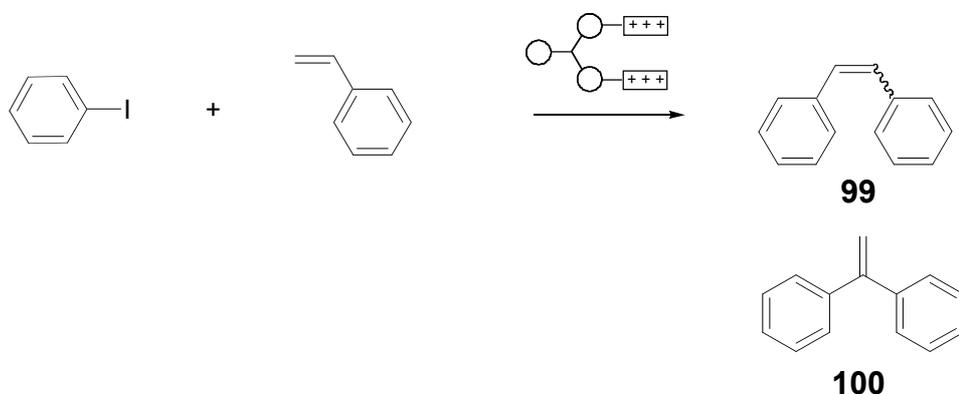


Nach einer Stunde waren in der HPLC zwei Peaks mit einem Verhältnis von eins zu eins zu erkennen. Auch nach längeren Reaktionszeiten von bis zu 40 Stunden änderte sich an diesem Bild nichts. Durch GC-MS-Analyse konnte festgestellt

werden, dass die mit einem Verhältnis von eins zu eins entstandenen Produkte das Kreuz- bzw. Homokupplungsprodukt **97** bzw. **98** waren. Ähnliche Ergebnisse erzielte Dibowski⁷⁸ bei der Kupplung von Iodbenzoesäure mit p-Ethynylbenzoesäure. Auch hier war das Verhältnis von Kreuz- zu Homokupplungsprodukt bei der Verwendung von Guanidinophosphinliganden nicht höher als zwei zu eins.

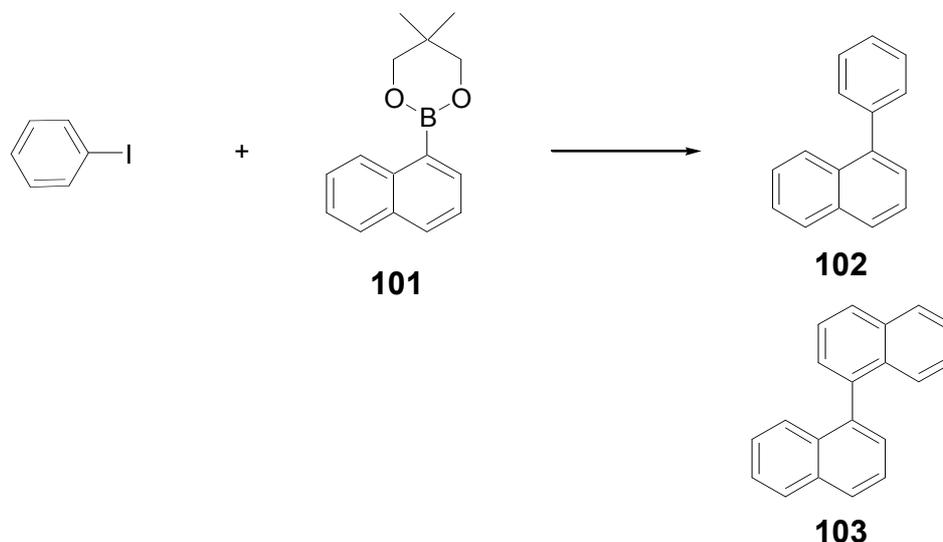
Für eine erfolgreiche Reaktion von Aryliodiden und terminalen Alkinen ist der Zusatz von Kupfer(I)-iodid notwendig. Ohne diesen Zusatz konnte kein Umsatz festgestellt werden. Dies spricht gegen eine Anwendung dieser Reaktion unter zweiphasigen Bedingungen im Rahmen dieser Arbeit, da das Konzept ja auf einen Transfer des Katalysators in die organische Phase und damit einer Reaktion in der organischen Phase ausgelegt war. In einem Zweiphasengemisch aus Wasser und organischem Lösungsmittel würde sich das Kupferiodid aber in jedem Fall in der wässrigen Phase aufhalten. Eine Interpretation der Ergebnisse würde dadurch erschwert.

Alternativ hierzu kann die Heck-Reaktion aus Abbildung 43 als Modellreaktion herangezogen werden.



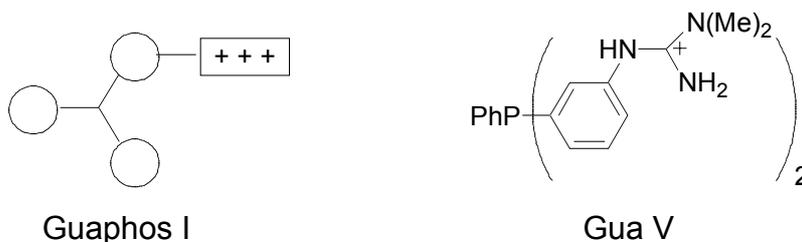
Bei einem Einsatz von 2.5mol% Pd und Guaphos II als Ligand, TEA als Base und Acetonitril als Lösungsmittel konnte bei einer Temperatur von 70°C nach einiger Zeit eine Reaktion beobachtet werden. Die Reaktion verläuft sehr langsam. Nach einer Stunde ist noch kein Umsatz zu erkennen. Nach 17 Stunden erkennt man in der HPLC die Entstehung von zwei Peaks. Danach zeigt sich aber praktisch keine Veränderung mehr. Das GC-MS zeigt ebenfalls die Bildung von zwei Produkten, wobei das Hauptprodukt das Kreuzkupplungsprodukt **99** ist. Daneben entsteht zu ~10% ein Nebenprodukt, das als das Konstitutionsisomer **100** identifiziert wurde.

Aufgrund der langen Reaktionszeiten bei den noch relativ einfachen Substraten wurde auch die Heck-Reaktion nicht in zweiphasigen Bedingungen getestet. Bessere Ergebnisse wurden in der Suzuki-Reaktion erzielt.



Als Substrate wurden der wasserunlösliche Boronsäureester **101** und Iodbenzol eingesetzt. Damit sollte sichergestellt werden, dass unter zweiphasigen wässrigen Bedingungen die Substrate nur in der organischen Phase gelöst sind.

Unter einphasigen Bedingungen wurden zunächst die drei Liganden Guaphos I, Gua V⁷⁸ und TPP miteinander verglichen.



Es wurde jeweils 1mol% Pd eingesetzt. Die Reaktionstemperatur betrug 60°C. Die Reaktion mit TPP wurde in Toluol durchgeführt mit TEA als Base. In der Verfolgung der Reaktion mit HPLC erkennt man zwar die Entstehung von Produkt, aber nach zwei Stunden ist die Reaktion beendet, wobei noch viel Edukt vorhanden ist. Der Umsatz liegt unter 50%.

Die Reaktion mit Gua V als Ligand in Acetonitril mit EDIPA als Base verlief etwas besser. Nach drei Stunden betrug der Umsatz ~60%, wobei weniger als 5% Binaphthyl **103** als Nebenprodukt entstanden waren.

Nach längerer Reaktionszeit (15 Stunden) ergab die Analyse im GC-MS einen Umsatz von 60%, ebenfalls mit weniger als 5% Binaphthyl.

Am besten funktionierte die Reaktion mit Guaphos I als Ligand in Acetonitril und EDIPA als Base. Schon nach 2.5 Stunden betrug der Umsatz ~80% (HPLC) mit weniger als 5% Binaphthyl. Die Analyse im GC-MS nach 14 Stunden zeigte einen Umsatz von mehr als 90%, wobei nur noch Reste von Edukt nachgewiesen werden konnten. Es entstanden ebenfalls weniger als 5% Binaphthyl.

Die Grundidee des in dieser Arbeit vorgestellten Konzepts basierte selbstverständlich auf einer zweiphasigen Reaktionsführung. Nur dadurch sollte eine gute Trennung von Katalysator und Produkt gelingen. Deswegen wurde die oben schon genannte Suzuki-Reaktion nun auch unter zweiphasigen Bedingungen durchgeführt. Als organisches Lösungsmittel wurde zunächst Toluol verwendet, da dies zum einen praktisch keine Mischbarkeit mit Wasser aufweist und zum anderen die verwendeten Substrate gut löst. Es wurden drei wasserlösliche Liganden getestet (TPPTS, Gua V und Guaphos I). Alle Reaktionen wurden mit 1mol% Pd und EDIPA als Base durchgeführt. Zur Reaktionskontrolle wurden nach Absetzen der Phasen Proben aus der Toluolphase entnommen und diese mittels HPLC untersucht.

Die Reaktion mit dem TPPTS-Liganden führte anfangs zu einer schnellen Produktbildung, wobei aber nach 18 Stunden laut HPLC noch Edukt vorhanden war. Es konnte kein Ligand in der Toluolphase nachgewiesen werden. Im GC-MS ergab sich nach 18 Stunden ein Umsatz von ~75%, wobei aber ca. 25% Binaphthyl entstanden waren.

Bei der Zugabe der Katalysatorlösung mit Gua V als Ligand ergab sich sofort eine Verfärbung der Toluolphase, was dafür sprach, dass sich der Katalysator auch in der Toluolphase gelöst hatte. Dies konnte in der HPLC bestätigt werden. Man erhielt nach sieben Stunden einen nahezu quantitativen Umsatz, wobei ebenfalls ~25% Binaphthyl entstanden waren. Da sich bei der Verwendung von Gua V als Ligand der Katalysator aber offensichtlich auf beide Phasen verteilt, ist dieses Ergebnis nicht als Vergleich geeignet. Die Katalysatorkonzentration in der Toluolphase ist sicherlich um Größenordnungen höher als bei den anderen Versuchen.

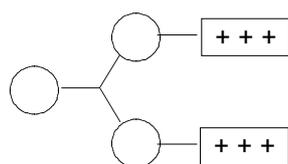
Auch unter diesen Bedingungen führte die Verwendung von Guaphos I zu den besten Ergebnissen. Schon nach zwei Stunden war das Edukt zu ca. 80%

umgesetzt und nach insgesamt sechs Stunden war in der HPLC kein Edukt mehr nachweisbar. Das GC-MS zeigte einen praktisch quantitativen Umsatz. Doch offensichtlich ist die Entstehung des Homokupplungsproduktes unter diesen Bedingungen unabhängig vom verwendeten Liganden, denn wiederum ergaben sich ca. 25% Binaphthyl.

Die parallel zu diesen Modellreaktionen durchgeführten Transferversuche zeigten, dass Toluol wohl nicht das geeignetste Lösungsmittel für einen Phasentransfer sein würde, da es oftmals Probleme mit der Löslichkeit der Ligand-Anion-Assoziate gab. Mit Octanol wurden wesentlich bessere Ergebnisse erzielt. Deswegen wurde anschließend die schon erprobte Suzuki-Reaktion mit Octanol als Lösungsmittel sowohl einphasig als auch in einem Zweiphasengemisch mit Wasser durchgeführt.

In einer ersten Reaktion unter einphasigen Bedingungen mit Guaphos I als Ligand, EDIPA als Base und 1mol% Pd erhielt man das gewünschte Produkt zwar in guten Ausbeuten, doch verlief die Reaktion mit der Bildung von mehreren Nebenprodukten. Aufgrund der Fragmentierung im GC-MS muss davon ausgegangen werden, dass es zu Nebenreaktionen mit dem Lösungsmittel gekommen war.

Bessere Ergebnisse konnten unter zweiphasigen Bedingungen mit Guaphos II als Ligand und Kaliumcarbonat als Base erzielt werden.



Guaphos II

Es ergab sich ein schneller Umsatz, da schon nach 1.5 Stunden nahezu 90% des Substrats umgesetzt waren. Außerdem bildete sich deutlich weniger Binaphthyl als bei den vorangegangenen einphasigen Versuchen.

Die Verwendung von Gua V führte zu vergleichbaren Reaktionsgeschwindigkeiten, aber auch hier war wie bei der Verwendung von Toluol sofort nach Zugabe des Katalysators eine Verfärbung der Octanolphase zu erkennen. Laut HPLC hatte sich der Katalysator auf beide Phasen verteilt, so dass ein Vergleich mit den anderen Versuchen wenig sinnvoll ist.

Als letztes Experiment wurde eine Rezyklisierung der wässrigen Katalysatorphase versucht. Es wurde ein Zweiphasengemisch aus Wasser und Octanol mit Guaphos II als Ligand und Kaliumcarbonat als Base verwendet. Nach 1.5 Stunden ergab sich praktisch quantitativer Umsatz. Unter diesen Bedingungen entstanden nur ca. 10% Binaphthyl. Die organische Phase wurde entfernt und auf die verbleibende Wasserphase, die den Katalysator enthielt, wurde eine frische Substratlösung aufgegeben. Nach 1.5 Stunden lag der Umsatz bei ~90%. Eine Wiederholung des Zyklus ergab nach weiteren sechs Stunden einen nochmaligen Umsatz von ~90%. Bei jedem Zyklus war die Bildung des Homokupplungsprodukts deutlich geringer als bei den oben beschriebenen zweiphasigen Versuchen in Toluol mit EDIPA als Base.

Es wurde also gezeigt, dass die Aktivität der linearen Guanidinoliganden durchaus mit der herkömmlicher Systeme vergleichbar ist bzw. unter bestimmten Bedingungen höher ist. Speziell die zweiphasigen Versuche zeigen, dass die Einführung mehrerer Alkyl-Guanidinium-Gruppen essentiell ist für eine vollkommene Wasserlöslichkeit der Liganden auch in Gegenwart von organischen Lösungsmitteln. Ist diese Wasserlöslichkeit nicht gegeben, so erhält man nur eine unvollständige Trennung der Produkte vom Katalysator. Die Rezyklisierungsversuche haben gezeigt, dass die linearen Oligoguanidinophosphin-Liganden bzw. die daraus erhaltenen Katalysatorlösungen prinzipiell mehrfach verwendet werden können. Es sollte möglich sein, die Anwendung der Liganden auch auf andere Systeme, sowohl was die Substrate als auch die Reaktionen betrifft, auszuweiten. Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter fortgeführt, da wie schon erwähnt die thermodynamischen Eigenschaften der Liganden im Vordergrund standen.

3.3. Transferversuche

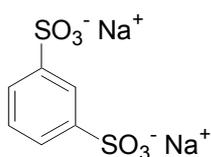
Die in dieser Arbeit synthetisierten Liganden wurden wie oben beschrieben in verschiedenen C-C-Kreuzkupplungsreaktionen eingesetzt. Dabei hat sich gezeigt, dass die Liganden sehr gut wasserlöslich sind und sich auch in einem Zweiphasengemisch aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel wie Toluol bevorzugt in der Wasserphase aufhalten. Die Idee war nun, dass man durch Zugabe bestimmter Salze und damit bestimmter Anionen Bedingungen schafft, die einen temperaturabhängigen Transfer der Liganden über die Phasengrenze hinweg ermöglichen. Die Anionen sollten mit den Guanidinium-Gruppen der Liganden bei erhöhter Temperatur einen Assoziationsprozess eingehen, so dass alle Ladungen kompensiert werden und die dann hydrophoben Liganden in die organische Phase transferiert werden.

In der Literatur gibt es nur ein Beispiel, wo ein Phasentransfer direkt nachgewiesen wurde⁵¹. In den meisten Berichten wird der Phasentransfer indirekt über die Aktivität des getesteten Systems im Vergleich mit einem herkömmlichen Liganden belegt.

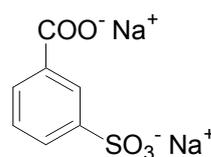
In dieser Arbeit sollte der Nachweis direkt erfolgen. Dazu wurden verschiedene Zweiphasensysteme aus Wasser und organischem Lösungsmittel mit vielen unterschiedlichen Anionen verwendet. Für den Transferversuch wurden wässrige Lösungen der Liganden (mit Tetrafluoroborat als Gegenion) und der Anionen hergestellt. Die Liganden wurden als Boran-addukte eingesetzt, da es andernfalls relativ schnell zu einer Oxidation am Phosphor kommt. Außerdem verhalten sich die Boran-addukte auf der HPLC sehr ähnlich zu den freien Phosphinliganden, während das Phosphinoxid deutlich hydrophiler ist. Die Ligandkonzentration betrug 10mM und die Konzentration der Anionen variierte zwischen 20 und 250mM. Meist wurden 50µl Ligandlösung eingesetzt. Durch Zugabe unterschiedlicher Volumina der Anionenlösung konnte das Verhältnis der positiven Ladungen der Liganden zu den negativen Ladungen der jeweiligen Assoziationspartner eingestellt werden. Nach Zugabe des organischen Lösungsmittels wurde das Gemisch bei RT gerührt, so dass es zu einer vollständigen Durchmischung der beiden Phasen kam. Nach fünf bis zehn Minuten wartete man ohne Rühren die Trennung der Phasen in der Lösung ab. Aus der

organischen Phase wurde ein definiertes Probenvolumen entnommen und mit HPLC analysiert. Das Zweiphasengemisch wurde nun unter Rühren auf 80-95°C erwärmt. Nach wiederum fünf bis zehn Minuten bei dieser Temperatur wurde nach Trennen der Phasen in der Lösung ein gleiches Probenvolumen aus der organischen Phase entnommen und unter gleichen Bedingungen in der HPLC analysiert. Durch Vergleich der Peakhöhen konnte festgestellt werden, ob sich die Konzentration des Liganden in der organischen Phase verändert hatte.

In den Versuchen mit Pro-Guaphos I wurden hauptsächlich aromatische organische Lösungsmittel verwendet, die aufgrund ihrer Dipol-Eigenschaften in der Lage sein sollten, die Assoziate aus Ligand und Anionen zu lösen. In Abhängigkeit der verwendeten Anionen ergab sich schon bei RT ein Niederschlag bei der Zugabe der Anionenlösung zu der Ligandlösung. So bildeten die Na-Salze von Benzoldisulfonsäure, Sulfobenzoessäure oder auch TPPTS mit dem Liganden ein wasserunlösliches Assoziat.

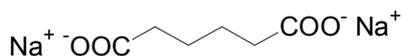


Benzoldisulfonsäure-
di-Natriumsalz

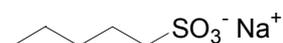


Sulfobenzoessäure-
di-Natriumsalz

Diese wurden von Nitrotoluol nicht gelöst, so dass ein unlöslicher Rückstand in dem Zweiphasengemisch zurück blieb. Die Verwendung von weniger hydrophoben Salzen wie Tetrafluoroborat, Adipat oder Pentansulfonat führte nicht zum Ausfallen eines Niederschlags.



Natrium-Adipat

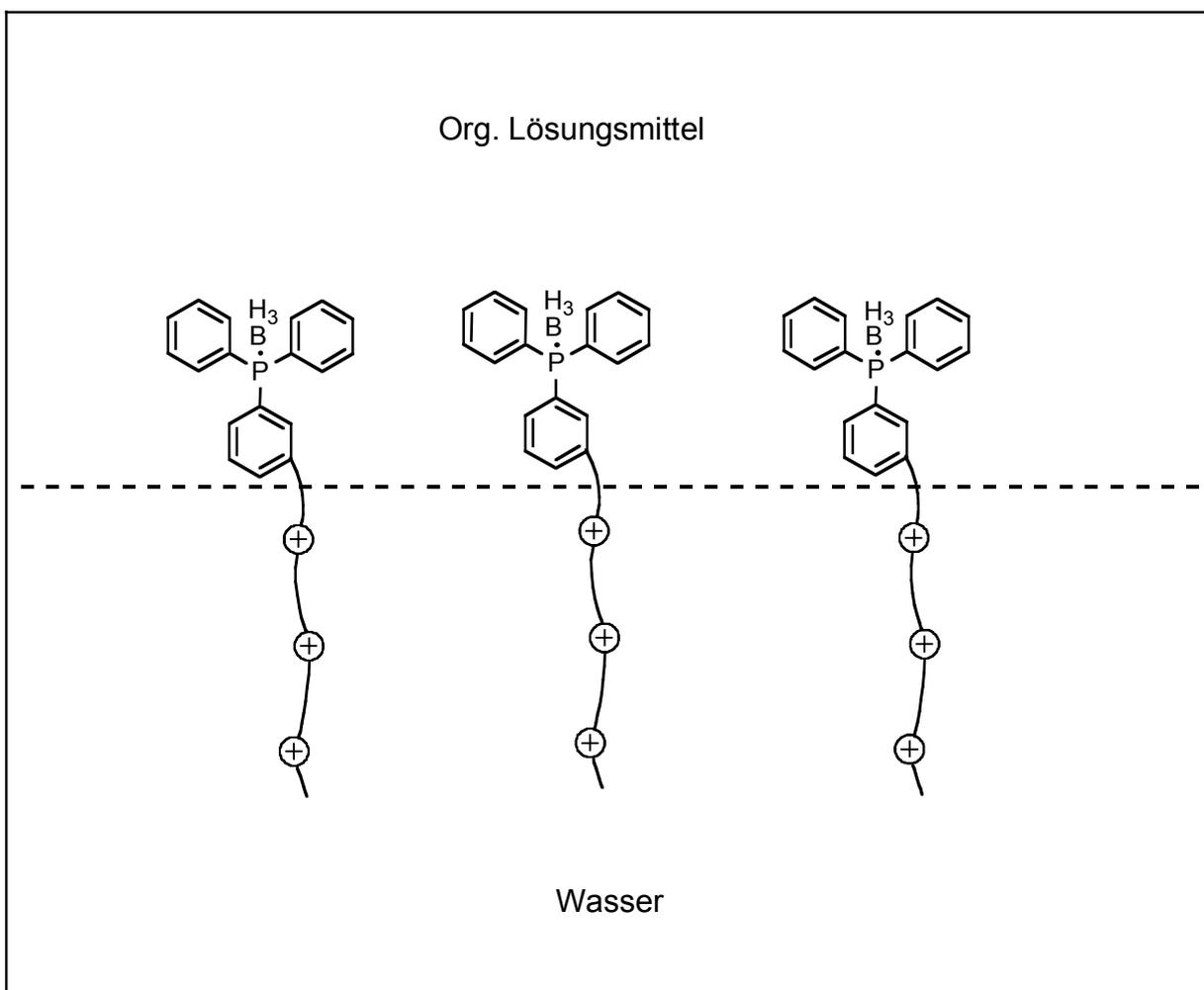


Natrium-Pentansulfonat

Allerdings trennten sich nach dem Durchmischen der beiden Phasen diese nicht mehr vollständig oder es bildete sich eine Zwischenphase aus. Dies deutete auf tensidartige Eigenschaften des monosubstituierten Liganden Pro-Guaphos I hin. Betrachtet man die Struktur, ist ein solches Verhalten gut vorstellbar, denn durch

die einseitige Substitution steht der sehr hydrophoben Seite mit den beiden Phenylringen eine sehr hydrophile Seite mit der Guanidinkette gegenüber. Eine Anordnung der Moleküle, bei der die Guanidinketten in Richtung der Wasserphase zeigen, während die Phenylringe zur organischen Phase hin ausgerichtet sind, ist deshalb sehr wahrscheinlich (Abbildung 44).

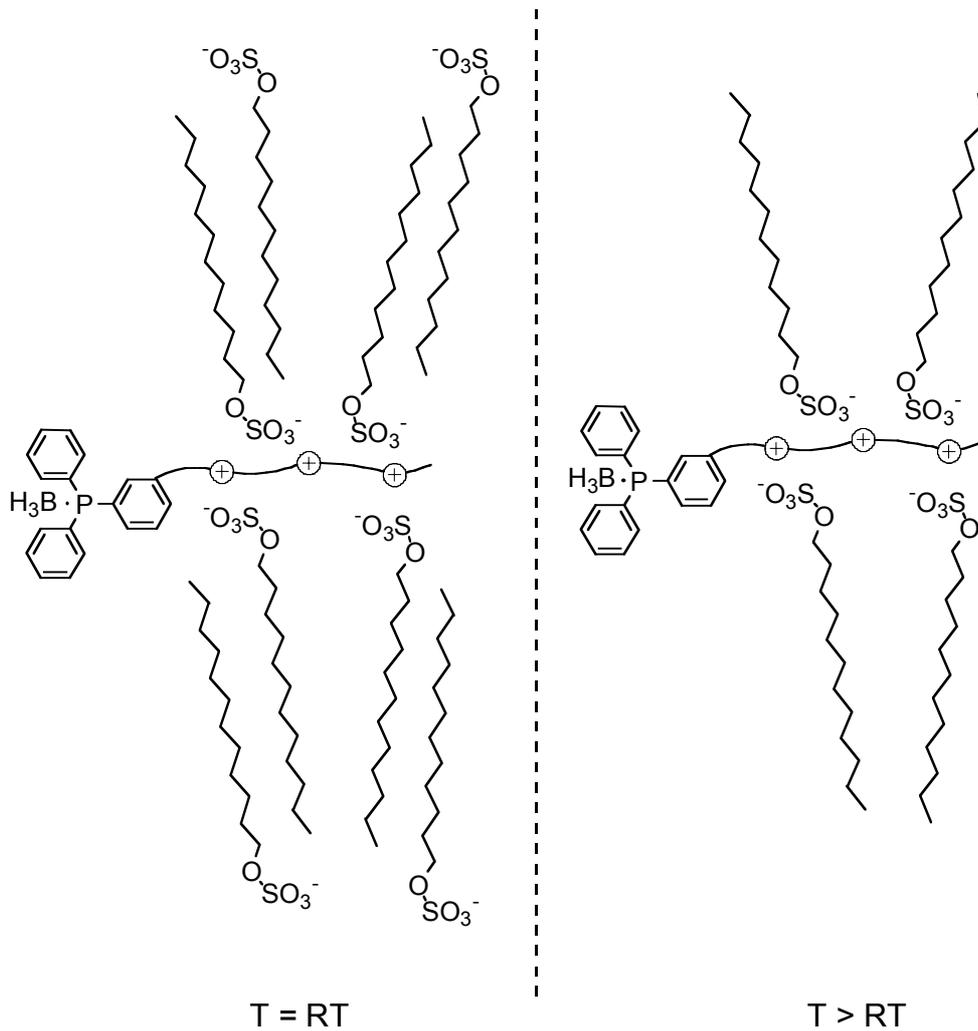
Abbildung 44



Ein interessantes Ergebnis ergab sich bei der Verwendung von Natriumdodecylsulfat (SDS). Bei der Zugabe von SDS zu der Ligandlösung bildete sich zunächst ein Niederschlag, der sich bei weiterer Zugabe von SDS wieder auflöste. In einem Zweiphasengemisch mit Nitrobenzol konnte der Ligand schon bei RT in die organische Phase transferiert werden. Bei der Verwendung von Nitrotoluol zeigte sich ein temperaturabhängiges Phasenverhalten des Liganden bzw. des Ligand-SDS-Assoziates. Während bei RT in der Nitrotoluol-Phase nur

Spuren von Ligand nachweisbar waren, lagen bei 80°C größere Mengen an Ligand in der organischen Phase vor. Dieser Transfer war auch größtenteils reversibel, da nach dem Abkühlen auf RT der Gehalt des Liganden in der organischen Phase auf weniger als ein Fünftel zurückgegangen war. Der Effekt beruht mit hoher Wahrscheinlichkeit auf der Bildung und Zerstörung von micell-artigen Strukturen (Abbildung 45).

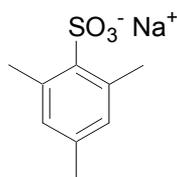
Abbildung 45



In der Wasserphase dürften sich durch Anlagern von SDS-Molekülen an den Liganden SDS-Doppelschichten ausbilden, so dass die Wasserlöslichkeit des Assoziats erhalten bleibt. Bei Temperaturerhöhung wird die micellare Struktur zerstört und das Ligand-SDS-Assoziat durch die nach außen weisenden Alkylgruppen hydrophob und somit löslich in Nitrotoluol. Beim Abkühlen können sich die Doppelschichten wieder aufbauen und der Ligand ist wieder in Wasser

gelöst. Um diese Hypothese zu verifizieren, bedarf es aber weiterer Untersuchungen, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden konnte.

Wie erwähnt neigte der mono-substituierte Ligand Pro-Guaphos I offensichtlich zu tensidartigen Eigenschaften. Der di-substituierte Ligand Pro-Guaphos II und noch mehr der tri-substituierte Ligand Pro-Guaphos III sollten dieses Verhalten nicht zeigen. Diese Liganden weisen durch die mehrfache Substitution mit Oligoguanidinketten keine gegensätzlichen Seiten bezüglich Hydrophobie und Hydrophilie auf. Die gesamte Moleküloberfläche ist mehr oder weniger gleichmäßig hydrophil. Es sollte somit nicht zur Bildung von Zwischenphasen kommen. Dies wurde durch das Experiment bestätigt. Bei der Vermischung einer Lösung von Pro-Guaphos II mit einem Zusatz von Tetrafluoroborat mit Nitrotoluol als organischer Phase kam es nach kurzer Zeit zu einer vollständigen Phasentrennung. Der Ligand befand sich dabei in der wässrigen Phase.

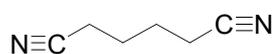


Natrium-
trimethylbenzolsulfonat

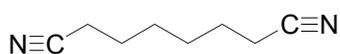
Bei der Zugabe von Natrium-Benzoldisulfonat zu der Ligandlösung Pro-Guaphos II bildete sich sofort ein Niederschlag. Weder mit Nitrotoluol noch mit Benzotrinitril oder auch Chloroform konnte das Assoziat in die organische Phase transferiert werden. Vielmehr blieb der Niederschlag nach dem Zentrifugieren als unlösliches Pellet am Boden des Gefäßes. Dasselbe Ergebnis erhielt man bei der Verwendung von Trimethylbenzolsulfonat. Scheinbar sind die aromatischen Lösungsmittel nicht in der Weise wie angenommen dazu geeignet, die sich bildenden Assoziat in Lösung zu bringen.

Daraufhin wurde nach alternativen Lösungsmitteln gesucht. Die in Frage kommenden Lösungsmittel mussten mehrere Vorgaben erfüllen. Sie durften keine oder keine große Mischbarkeit mit Wasser aufweisen und sie mussten einen

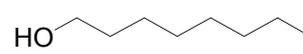
hohen Siedepunkt, der mindestens 100°C betragen sollte, besitzen. Zudem sollten sie polar genug sein, um die aus den Liganden und den verschiedenen Anionen gebildeten Assoziate lösen zu können. Mögliche Kandidaten, die die Bedingungen eventuell erfüllen könnten, waren Adiponitril, Korksäuredinitril oder 1-Octanol.



Adiponitril

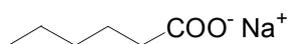


Korksäuredinitril

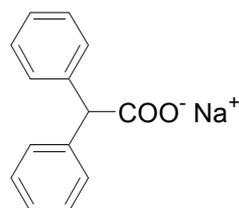


1-Octanol

Bei der Verwendung von Adiponitril als organischem Lösungsmittel wurde der Niederschlag, der sich bei der Zugabe von Na-hexafluorophosphat zu der Ligandlösung Pro-Guaphos II gebildet hatte, sofort in die organische Phase transferiert. Beim analogen Versuch mit Octanol bildete sich ein unlöslicher Rückstand. Mit Adiponitril gelang es auch, aus einer Lösung von Ligand und Na-Phenylphosphat und sogar von Ligand und Natriumdihydrogenphosphat den Liganden in die organische Phase zu transferieren. Mit Octanol konnte kein Transfer festgestellt werden. Offensichtlich war die Mischbarkeit von Adiponitril mit Wasser zu hoch, so dass in der organischen Phase große Mengen an Wasser gelöst waren und dies zu den guten Löslichkeiten der Ligand-Anion-Assoziate führte. Das homologe Korksäuredinitril war ebenfalls noch in der Lage, den Liganden aus einer Lösung mit Natriumhydrogenphosphat zu extrahieren, wenn auch in geringerem Ausmaß. Erfolgversprechender verliefen die Versuche mit Octanol. So konnte der Ligand bei der Zugabe von Na-Phenylphosphat mit Octanol zwar nicht extrahiert werden, doch aus einer Lösung von Ligand und Na-Pentansulfonat, die ohne Trübung blieb, konnte mit Octanol der Ligand in die organische Phase transferiert werden.



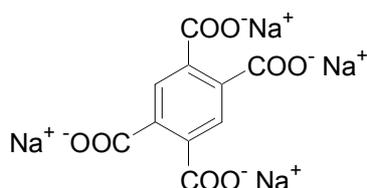
Natrium-Caproat



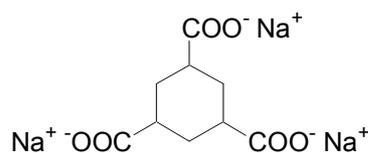
Natrium-Diphenylacetat

Dasselbe Ergebnis erhielt man mit Caproat als Anion. Bei der Zugabe von Na-Diphenylacetat-Lösung zu der Ligand-Lösung bildete sich ein Niederschlag. Durch Zugabe von Octanol konnte dieser Niederschlag in Lösung gebracht werden und der Ligand wurde in der Octanol-Phase nachgewiesen. Offensichtlich war Octanol besser in der Lage, zwischen den einzelnen Assoziaten zu differenzieren. Während mit den aromatischen Lösungsmitteln fast keine Extraktion gelang, konnten mit den Nitril-Lösungsmitteln die Assoziate unabhängig von dem verwendeten Anion extrahiert werden.

Mit der Verwendung von Octanol wurde nun der Parameter Lösungsmittel festgehalten. Es kam jetzt darauf an, geeignete Anionen zu finden, die erstens in der Lage sind, ein Assoziat mit den Guanidinium-Gruppen zu bilden, und zweitens die „richtige“ Hydrophobie aufweisen, um eine genügende Löslichkeit in der Octanol-Phase aufzuweisen. Die Anionen sollten gut hydratisiert sein, da nur dann bei einer Assoziation viele Wassermoleküle freigesetzt werden können. Die Versuche mit Na-Propansulfonat und Na-Pivalat zeigten nicht das gewünschte Ergebnis. Weder bei Temperaturen von 90°C noch bei RT konnte der Ligand in der organischen Phase nachgewiesen werden.



Natrium-Benzoltetracarboxylat

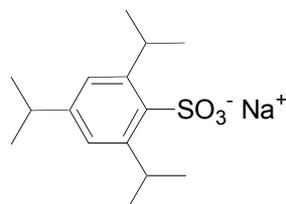


Natrium-Cyclohexan-cis,cis-tricarboxylat

Der Übergang zu höher geladenen, das heißt mehrfachen organischen Anionen wie Na-Adipat, Na-Benzoltetracarboxylat oder Na-Cyclohexantricarboxylat brachte keinen Erfolg. Eventuell sind die sich bildenden Assoziate zu hydrophil, so dass in einem Zweiphasengemisch die wässrige Phase bevorzugt wird.

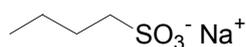
Es wurde auch versucht, Anionen zu verwenden, die eine gewisse sterische Hinderung mit sich bringen, so dass eine Assoziation bei RT erschwert ist. Bei

Temperaturerhöhung sollte diese sterische Hinderung durch die allgemein höhere Beweglichkeit der Moleküle eher aufgehoben werden und somit eine Assoziation begünstigen. Doch weder mit Na-Trimethylbenzolsulfonat noch mit Triisopropylbenzolsulfonat gelang ein positiver Nachweis.



Natrium-Triisopropylbenzolsulfonat

Bei beiden Versuchen bildeten sich in Wasser ein Niederschlag, der nur im ersten Fall durch Octanol extrahiert werden konnte. Im zweiten Fall war der Niederschlag schwerlöslich.



Natrium-Butansulfonat

Der positive Nachweis gelang letztendlich mit der Verwendung von Na-Butansulfonat. Aus einer Lösung von Na-Pentansulfonat konnte der Ligand bei RT mit Octanol extrahiert werden, während dies mit Na-Propansulfonat nicht gelang. Mit Na-Butansulfonat ergab sich ein deutlicher Unterschied im Ligand-Gehalt in der organischen Phase bei RT und bei 90°C. Selbstverständlich konnte man keinen quantitativen Transfer des Liganden in die organische Phase erwarten. Der Effekt war jedoch so deutlich, dass bei RT der Ligand mittels HPLC praktisch nicht nachgewiesen werden konnte, während bei 90°C sich deutliche Peaks in der HPLC ergaben. Durch mehrmaliges Abkühlen auf RT und Erwärmen auf 90°C konnte auch gezeigt werden, dass der Phasentransfer reversibel ist.

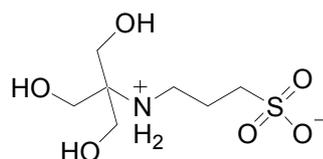
Für einen erfolgreichen Transfer ist hierbei das Verhältnis der Ligandkonzentration zu der Konzentration an Butansulfonat entscheidend, das heißt, das Verhältnis der positiven Ladungen des Liganden zu den negativen Ladungen des Butansulfonats. Während bei Pro-Guaphos II ein fünffacher Überschuss der negativen Ladungen genügte, benötigte man mit Pro-Guaphos III einen zehnfachen Überschuss.

Prinzipiell ist damit die Gültigkeit des Prinzips des inversen, temperaturgeschalteten Phasentransfers gezeigt.

3.4. ITC-Titrations

Die ITC ist wie schon eingangs erwähnt eine Untersuchungsmethode, die es erlaubt, die einzelnen Beiträge von Enthalpie und Entropie zur Gesamtbindungsenergie zu bestimmen. Sie ist somit ein wertvolles Hilfsmittel für die Suche nach Ligand-Anion-Systemen, die ein inverses Phasentransferverhalten zeigen könnten. Gute Voraussetzungen bieten Systeme, die bei RT oder allgemein bei niedriger Temperatur einen positiven, das heißt endothermen Wert der Bindungsenthalpie aufweisen. Solche Vorgänge sollten bei höherer Temperatur begünstigt sein. Es mussten also Kombinationen von Guanidinen mit bestimmten Anionen gefunden werden, die ein solches Ergebnis lieferten.

Als Lösungsmittel für die ITC-Titrationsen diente Wasser, da hier die besten Chancen bestehen, die erhaltenen Ergebnisse später eventuell auf die zweiphasigen Modellreaktionen zu übertragen. Die Guanidine wurden meist als Tetrafluoroborat-Salze eingesetzt. Zunächst wurden die Titrationsen in gepufferten Lösungen bei pH 8.5 mit einer Konzentration von 5mM bzw. 10mM TAPS-Puffer durchgeführt. Bei weiteren Titrationsen bei einem pH von 9 verzichtete man auf die Zugabe von Puffer. Soweit nicht anders angegeben wurden die Titrationsen bei 30°C vorgenommen.



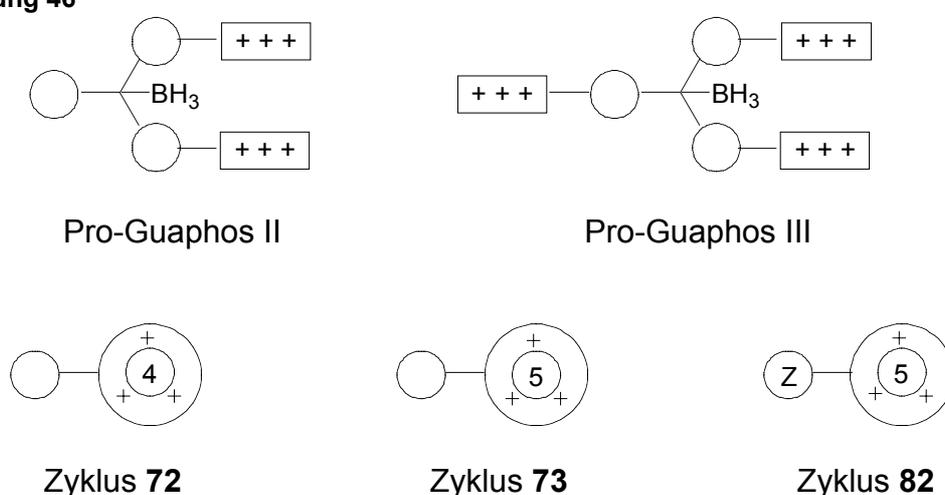
TAPS

Bei allen Titrationsen wurde die Guanidinium-Verbindung in der Zelle vorgelegt und die Lösung der anionischen Interaktionspartner mit der Spritze zugegeben. Von den erhaltenen Titrationsen wurden die Blindtitrationen, bei denen die Lösung der Anionen in eine entsprechende Lösung der Ligand-Gegenionen oder in reines Wasser titriert wurde, abgezogen. Eine Anpassung der Ergebnisse an eine bestimmte Bindungsstöchiometrie war nur bedingt möglich, da aufgrund der Vielzahl der Bindungsstellen nicht von einer bestimmten Stöchiometrie ausgegangen werden konnte. Es können aber qualitative Aussagen anhand des Verlaufs der Titrationskurven gemacht werden. So ergeben sich zum einen aus

den Enthalpieunterschieden und zum anderen auch aus der Form, d.h. der Kurvenkrümmung, der Titrationskurven Hinweise auf die Stärke des Assoziationsprozesses. Im Allgemeinen weist eine stärkere Krümmung der Kurve bei sonst gleichen Konzentrationen der Interaktionspartner auf eine höhere Assoziationskonstante hin.

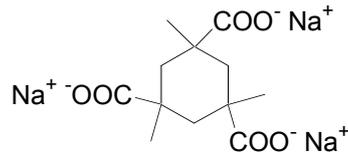
Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der einzelnen Titrationsvorgestellt und diskutiert und soweit möglich die verschiedenen Guanidinium-Verbindungen miteinander verglichen. Eine Übersicht über die eingesetzten Verbindungen gibt Abbildung 46.

Abbildung 46



3.4.1. Titrations mit Pro-Guaphos II und Pro-Guaphos III mit Puffer

Die ersten Titrations wurden mit Na-Pivalat durchgeführt. Pivalat sollte in Wasser gut hydratisiert sein und aufgrund der hohen Substitution am α -C-Atom eine gewisse sterische Hinderung mitbringen. Die Titration mit Pro-Guaphos II zeigte zwar einen endothermen Verlauf, doch waren die absoluten Energiewerte zwischen Anfang und Ende der Titration mit einer Differenz von ca. 0.05kcal/mol relativ klein. Einen ähnlichen Verlauf zeigte die Titration mit Pro-Guaphos III, doch war hier die Differenz mit ca. 0.1kcal/mol doppelt so groß. Eine Verstärkung des Effekts bei Pro-Guaphos III ist sicherlich zu erwarten gewesen, da die Anzahl der Guanidinium-Gruppen mit neun deutlich höher ist als bei Pro-Guaphos II mit sechs.

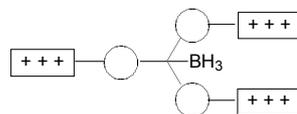


Kempensäure-
Trinatriumsalz

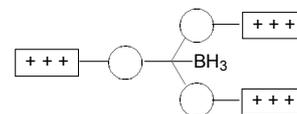
Eine Titration von Pro-Guaphos III mit dem Na-Salz von Kempensäure lieferte ein ähnliches Ergebnis, so dass in diesem Fall die höhere Ladung des Anions zu keiner Verstärkung des endothermen Effekts geführt hatte. Um festzustellen, ob das Gegenion der Guanidine eine Auswirkung auf die Ergebnisse der Titrations hatte, wurde eine Vergleichstitration mit Pro-Guaphos III als Chlorid-Salz und Pivalat als Anion durchgeführt. Man erhielt einen nahezu identischen Verlauf der Titrationskurve. Man kann also davon ausgehen, dass, zumindest was Chlorid bzw. Tetrafluoroborat als Gegenionen betrifft, diese Anionen keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Offenbar liegen die salzartigen Liganden unter den gegebenen Bedingungen vollständig dissoziiert vor.

Bei der Titration von Pro-Guaphos III mit Na-Benzoat erhielt man einen deutlich exothermen Titrationsverlauf.

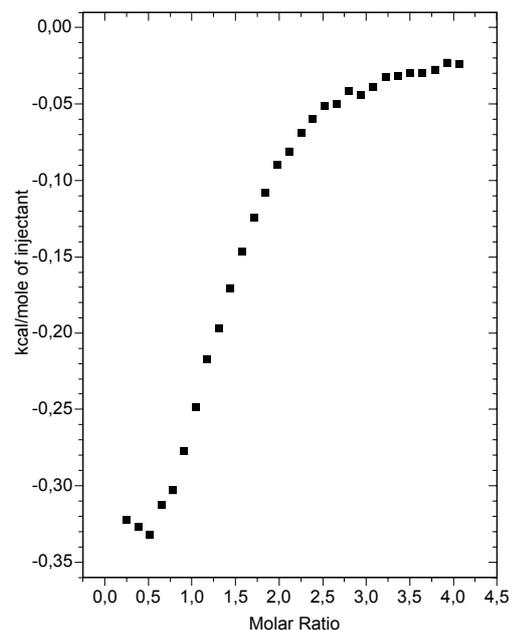
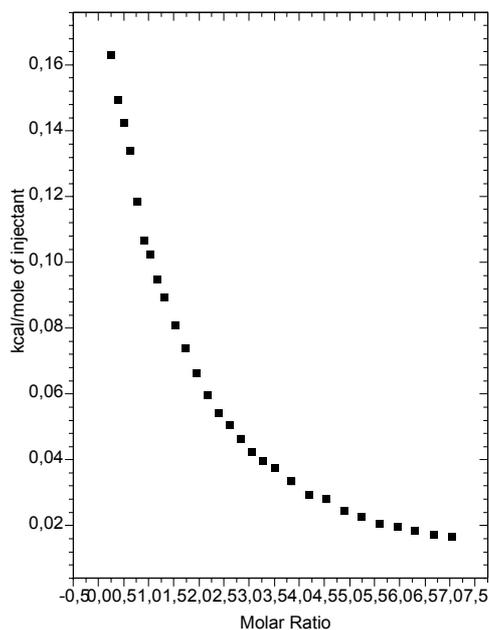
Abbildung 47



+ Adipat



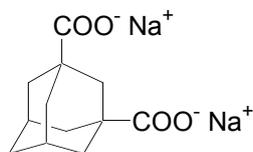
+ Cyclohexantricarboxylat



Interessant ist der Vergleich der Titrations von Pro-Guaphos III mit Na-Adipat und Na-Cyclohexantricarboxylat. (Abbildung 47). Während die Titration mit Na-Adipat einen endothermen Verlauf mit einer Differenz zwischen Anfangs- und Endpunkt von ca. 0.14 kcal/mol zeigt, ist die Titration mit Na-Cyclohexantricarboxylat deutlich exotherm mit einer Differenz von ca. 0.34 kcal/mol. Eine mögliche Erklärung könnte sich daraus ergeben, dass bei Adipat die beiden Carboxylatgruppen unabhängig voneinander mit den Guanidinfunktionen wechselwirken können. Das Ergebnis ähnelt deswegen sehr dem von Pivalat, mit dem Unterschied, dass der Energiebetrag ungefähr verdoppelt ist. Bei Cyclohexantricarboxylat hingegen ist durch die Nähe der Carboxylate zueinander eine gegenseitige Beeinflussung bei der Wechselwirkung mit den Guanidiningruppen möglich. Offensichtlich kommt es dadurch zu einer energetisch günstigen und damit exothermen Assoziation. Hinzu kommen mögliche Unterschiede in der Solvatation der verschiedenen Anionen. Sind die Anionen gut solvatisiert, so muss beim Assoziationsprozess mehr Energie zum Abbau der Hydrathülle aufgewendet werden als bei geringerer Solvatation. Dies führt letztlich zu höher endothermen Werten.

Die Schaltung des Phasentransfers sollte durch Temperaturänderung erfolgen. Dabei wurde zunächst davon ausgegangen, dass sich die Bindungsenergie ΔH° mit der Temperatur nicht ändert, d.h., dass die Wärmekapazität, $\Delta c_p^\circ = d\Delta H^\circ/dT$, über einen weiten Temperaturbereich Null ist. Deswegen war es wichtig zu sehen, ob und inwieweit die Ergebnisse der ITC-Messungen von der Temperatur abhängen würden. Dazu wurden ITC-Titrations von Pro-Guaphos III bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. Titriert man Pro-Guaphos III mit Adipat bei 50°C, so ergibt sich ein thermisch praktisch neutraler Verlauf. Dies bedeutet, dass der bei 30°C noch festgestellte endotherme Effekt durch die geringe Temperaturerhöhung von 20°C schon auf Null reduziert wurde. Für eine effektive Temperaturschaltung ist dies sicherlich zu wenig. Überraschenderweise erhielt man bei der Titration mit Pivalat auch bei 50°C noch einen endothermen Assoziationsprozess, dessen Energiebetrag etwa halbiert wurde gegenüber der Titration bei 30°C. Führt man diese Titration bei 6°C durch, so ergibt sich in etwa dasselbe Ergebnis wie bei 30°C. Daraus kann geschlossen werden, dass die Wechselwirkung von Pro-Guaphos III mit Pivalat über einen größeren Bereich weniger von der Temperatur abhängig ist.

Einen deutlichen Temperatureffekt zeigte die Titration von Pro-Guaphos III mit Na-Adamantandicarboxylat.



Natrium-
Adamantandicarboxylat

Bei 8°C erhielt man einen endothermen Titrationsverlauf, der sich bei 40°C in einen deutlich exothermen Verlauf umgekehrt hatte.

Es bleibt also festzuhalten, dass die zu Anfang postulierte Annahme, dass die Wärmekapazität der Reaktion nahe Null ist, für die untersuchten Systeme nicht zutrifft.

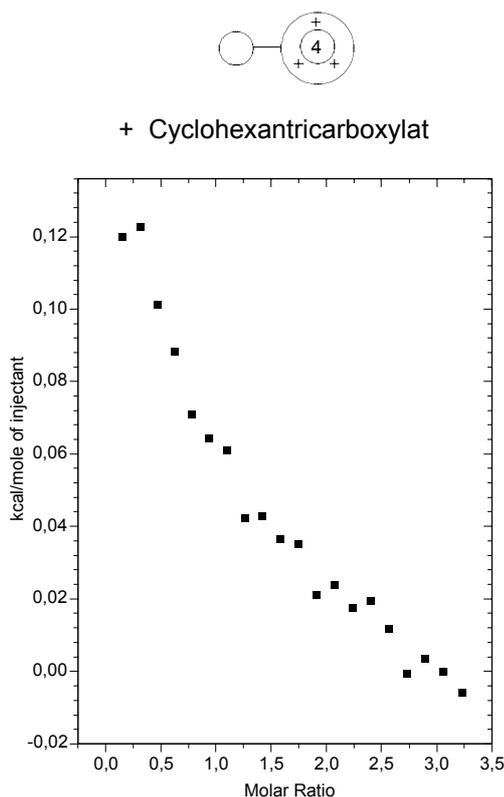
Die bis dahin gemessenen ITC-Titrations bestätigten zwar prinzipiell die Möglichkeit eines inversen Temperaturverhaltens, doch für eine effektive Temperaturschaltung sollte man höhere, deutlich positivere, das heißt stärker endotherme Werte erhalten.

3.4.2. Titrationsen mit Zyklus **72** und Zyklus **73** mit Puffer

Die zyklischen Strukturen **72** und **73** unterscheiden sich von dem linearen Oligoguanidin **63** durch eine verringerte Flexibilität. Während die lineare Kette der Guanidine in **63** nahezu frei beweglich ist, sollten die zyklischen Guanidine eine gewisse Starrheit aufweisen. Dies könnte den Vorteil bieten, dass bei einer Assoziation mit Anionen der Entropieverlust durch die eingeschränkte Bewegungsfreiheit der Assoziante gegenüber den nichtassoziierten Zyklen kleiner ausfällt als bei den entsprechenden linearen Strukturen, da die Bewegungsfreiheit von vornherein schon stärker eingeschränkt ist. Letztendlich würde dies dazu führen, dass der Entropiegewinn durch Assoziation nicht durch einen Entropieverlust durch Einschränkung der Bewegungsfreiheit wieder kompensiert wird.

Bei der Titration von Zyklus **72** mit Na-Pivalat und Na-Heptansulfonat konnte kein Trend bezüglich Endo- oder Exothermie festgestellt werden. Die Titrations verliefen thermisch neutral. Bei der Titration mit Na-Cyclohexantricarboxylat hingegen ergab sich ein endothermer Effekt, der ungefähr in der Größenordnung der mit Pro-Guaphos III und Adipat und Pivalat erhaltenen Ergebnisse lag.

Abbildung 48



Vergleicht man jedoch dies mit der Titration von Pro-Guaphos III mit Cyclohexantricarboxylat, so erkennt man, dass der Charakter der Assoziation sich von exotherm nach endotherm geändert hat (Abbildung 48). Offensichtlich kann es aufgrund der strukturellen Unterschiede zu deutlich verschiedenen Ergebnisse kommen, so dass etwaige Voraussagen schwer zu treffen sind. Bei den absoluten Werten muss man auch beachten, dass im Falle der Zyklen nur drei Guanidinium-Gruppen pro Molekül vorhanden sind gegenüber neun bei Pro-Guaphos III.

Der um insgesamt drei Methylengruppen größere Zyklus **73** wurde mit Na-Sulfat und Na-Methylendiphosphonat titriert. Das Sulfat-Anion sollte prinzipiell in der Lage sein, im Innern des Zyklus von den drei Guanidinium-Gruppen komplexiert zu werden. Dies würde aber bedeuten, dass die Hydrathülle des Sulfats weitgehend abgebaut werden müsste, was letztendlich zu einem endothermen Reaktionsverlauf führen würde. Die Titration verläuft zwar endotherm, doch ist der

Energieunterschied nicht höher als bspw. bei der Titration von Zyklus **72** mit Cyclohexantricarboxylat, das sicherlich aufgrund seiner Größe nicht in der gleichen Weise wechselwirken kann. Die Titration mit Methylendiphosphonat verläuft wiederum exotherm.

Es besteht durchaus die Möglichkeit, dass die Zyklen nicht in der zunächst angenommenen mehr oder weniger planaren Konformation unter Ausbildung eines Innenraums vorliegen, in den der Größe entsprechend verschiedene Anionen eingeschlossen werden können. Durch die auch bei den Zyklen noch vorhandene Flexibilität könnte sich ebenfalls eine Anordnung ergeben, bei der die Guanidinium-Gruppen mit den Wasserstoffatomen auf eine Seite zeigen, während die Alkylketten die andere, hydrophobe Seite bilden. Für eine Assoziation wäre demzufolge nicht der oben beschriebene vollständige Abbau der Hydrathülle notwendig. Dies führt zu einem geringeren Enthalpieaufwand, so dass der Assoziationsprozess weniger endotherm ist. Daneben ist der zu erwartende Entropiegewinn geringer.

3.4.3. Titrationsen von Pro-Guaphos III und Zyklus **82** ohne Puffer

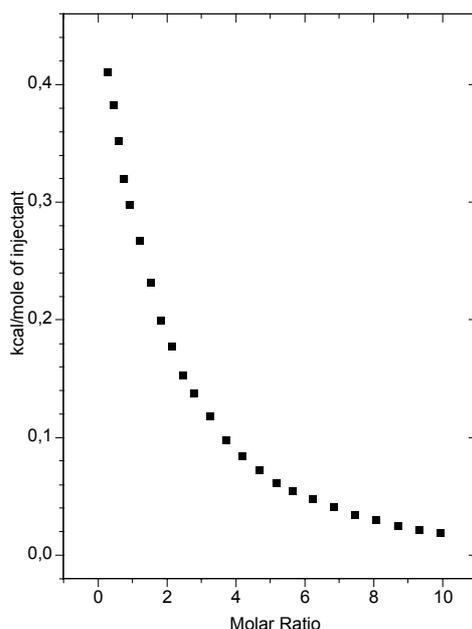
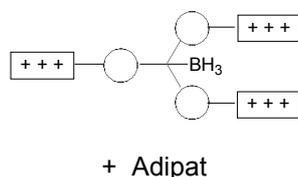
Es ist prinzipiell vorstellbar, dass die im Vergleich zu den Guanidinium-Verbindungen relativ hohen Konzentrationen an TAPS-Puffer zu einer Beeinflussung der Ergebnisse führen. Die bei den Titrationsen mit Puffer erhaltenen Werte waren zwar qualitativ sehr aufschlussreich, doch die quantitativen Ergebnisse waren weniger befriedigend. Deswegen wurden weitere Messungen ohne Puffer in reinem Wasser durchgeführt. Dabei ist es wichtig, dass der pH-Wert der Lösungen genau eingestellt wird, um eventuelle Protonierungsreaktionen während der Titrationsen zu vermeiden.

Bei der Titration von Pro-Guaphos III mit Adipat in reinem Wasser verläuft die Titrationskurve ähnlich zu der bei der Titration in Pufferlösung (Abbildung 49). Allerdings ist die Energiedifferenz zwischen Anfang und Ende der Titration um einen Faktor zwei bis drei höher. Das heißt, dass man einen deutlich endothermen Verlauf der Titration erhält.

Auch bei der Titration von Pro-Guaphos III mit Na-Butansulfonat verläuft die Titrationskurve endotherm, wobei die Energiedifferenz ungefähr halbiert ist. Schon

nach diesen zwei Ergebnissen konnte davon ausgegangen werden, dass die Verwendung von gepufferten Lösungen die Ergebnisse deutlich beeinflusst und zu insgesamt geringeren Effekten führt.

Abbildung 49

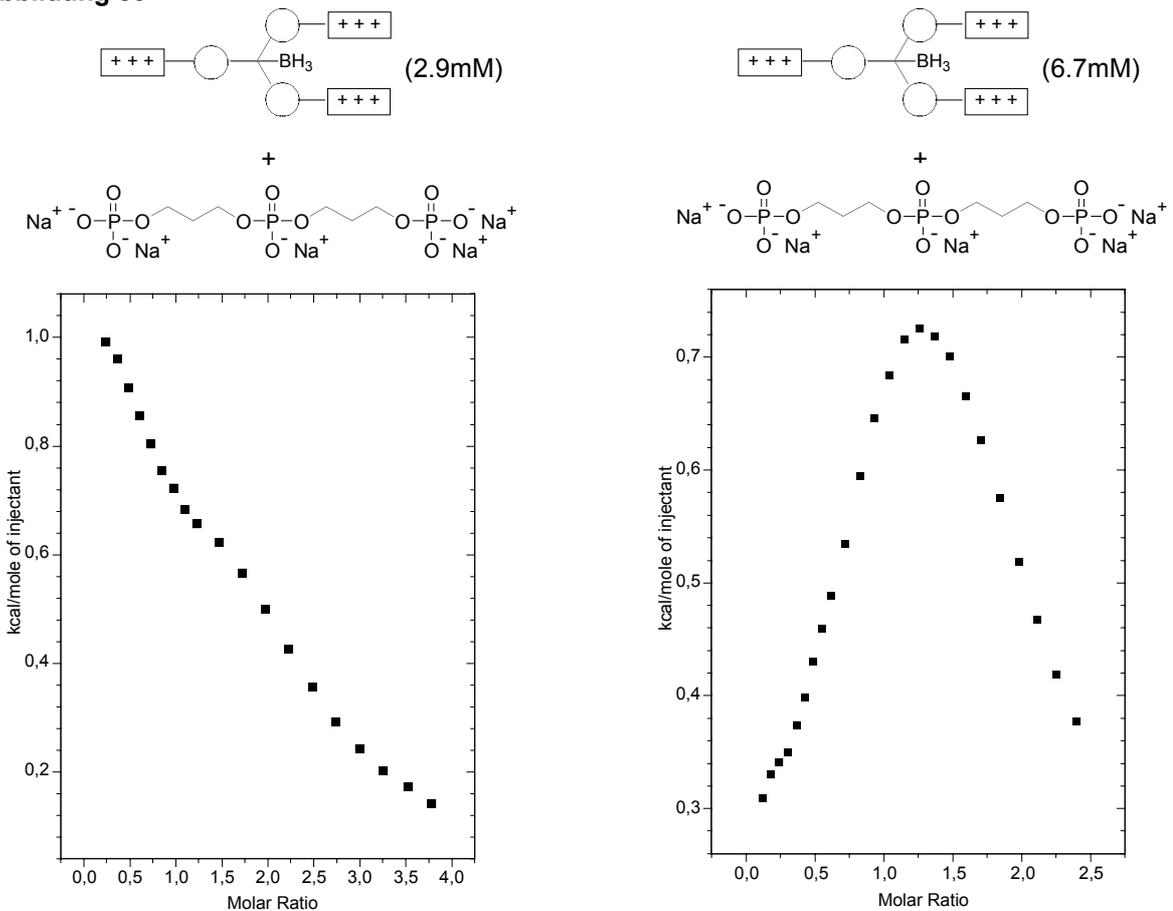


Bei der Titration von Pro-Guaphos III mit Adamantandicarboxylat wurde diese Vermutung bestätigt. Während die Titration in gepufferter Lösung bei 40°C noch einen deutlich exothermen Verlauf zeigte, ergab sich bei der Titration bei 30°C in reinem Wasser ein ausgeprägter endothermer Verlauf. Die Titrationskurve ist wesentlich stärker endotherm als bei der Titration in gepufferter Lösung bei 8°C.

Das Trisphosphat **94** wurde synthetisiert, um ein mehrfach geladenes Anion zur Verfügung zu haben, das in der Lage sein sollte, mit den linearen Oligoguanidinen leicht Assoziante zu bilden. Das Trisphosphat sollte in wässriger Lösung auch sehr gut hydratisiert sein, so dass eine Assoziation nur über den Bruch vieler Wasserstoffbrückenbindungen vonstatten gehen konnte, wobei viele Wassermoleküle freigesetzt würden. Die Titration von Pro-Guaphos III mit einer Konzentration von 2.9mM mit dem Trisphosphat lieferte einen monoton fallenden Kurvenverlauf, wobei der Enthalpieunterschied alle bisherigen Werte um mindestens den Faktor fünf übertraf. Bei einem molaren Verhältnis von Anion zu Pro-Guaphos III von ungefähr 1.3 zeigt sich ein leichte Ausbuchtung der Kurve.

Die Titration wurde deswegen auch mit einer Konzentration an Pro-Guaphos III von 6.7mM durchgeführt. Dabei erhält man bei eben diesem molaren Verhältnis von 1.3 ein Maximum der Titrationskurve, wobei der Maximalwert etwas geringer ist als der Anfangswert bei der Titration mit geringerer Konzentration. Eventuell überlagern sich hier zwei Prozesse. Zunächst überwiegt der exotherme Prozess, während ab einem bestimmten Molverhältnis die endotherme Reaktion die Oberhand gewinnt.

Abbildung 50

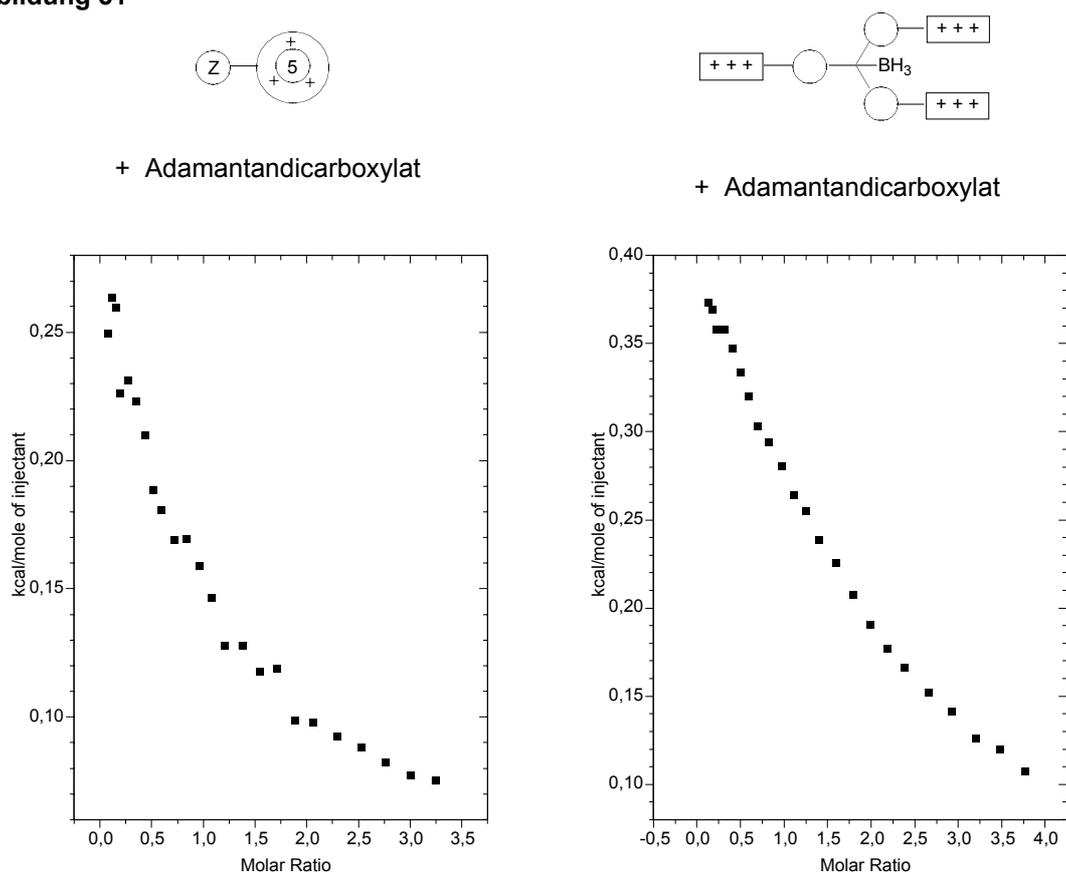


Nachdem auch der Zyklus **82** in genügender Menge vorhanden war, wurden mit diesem ebenfalls Titrations ohne Zugabe von Puffer durchgeführt. Bei der Titration des Zyklus mit Na-Iodid konnte kein thermischer Effekt nachgewiesen werden. Dies ist ein wichtiger Befund, wenn man bedenkt, dass bei katalytischen Reaktionen mit Aryliodiden die Konzentration an Iodid-Ionen in der wässrigen Phase hohe Werte erreicht, die über der Konzentration an Ligand bzw. zugehörigem Gegenion liegen wird. Eine starke exotherme Assoziation des Zyklus mit Iodid wäre somit kontraproduktiv.

Titriert man den Zyklus **82** mit dem Trisphosphat, so erhält man eine Titrationskurve, die nicht den speziellen Verlauf zeigt wie bei der Titration mit Pro-Guaphos III. Die Energiewerte sind etwas höher, doch zeigt sich kein Hinweis auf die Überlagerung zweier thermisch entgegengesetzter Prozesse.

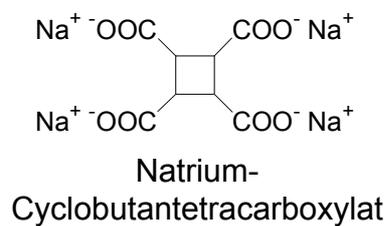
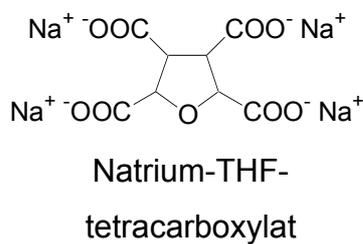
Die Titration des Zyklus **82** mit Cyclohexantricarboxylat wurde mit zwei verschiedenen Konzentrationen an Ligand (2.9mM und 6.7mM) durchgeführt. Es ergab sich kein qualitativer Unterschied. Beide Titrationskurven zeigen einen endothermen Verlauf und auch die Energiedifferenzen zwischen Anfangs- und Endpunkt unterscheiden sich praktisch nicht. Allerdings sind die Werte nur ungefähr halb so groß wie bei der Titration mit dem Trisphosphat. Ein Grund hierfür könnte sein, dass das Trisphosphat in wässriger Lösung deutlich besser solvatisiert ist als das Cyclohexantricarboxylat und somit der endotherme Effekt stärker ausgeprägt ist.

Abbildung 51



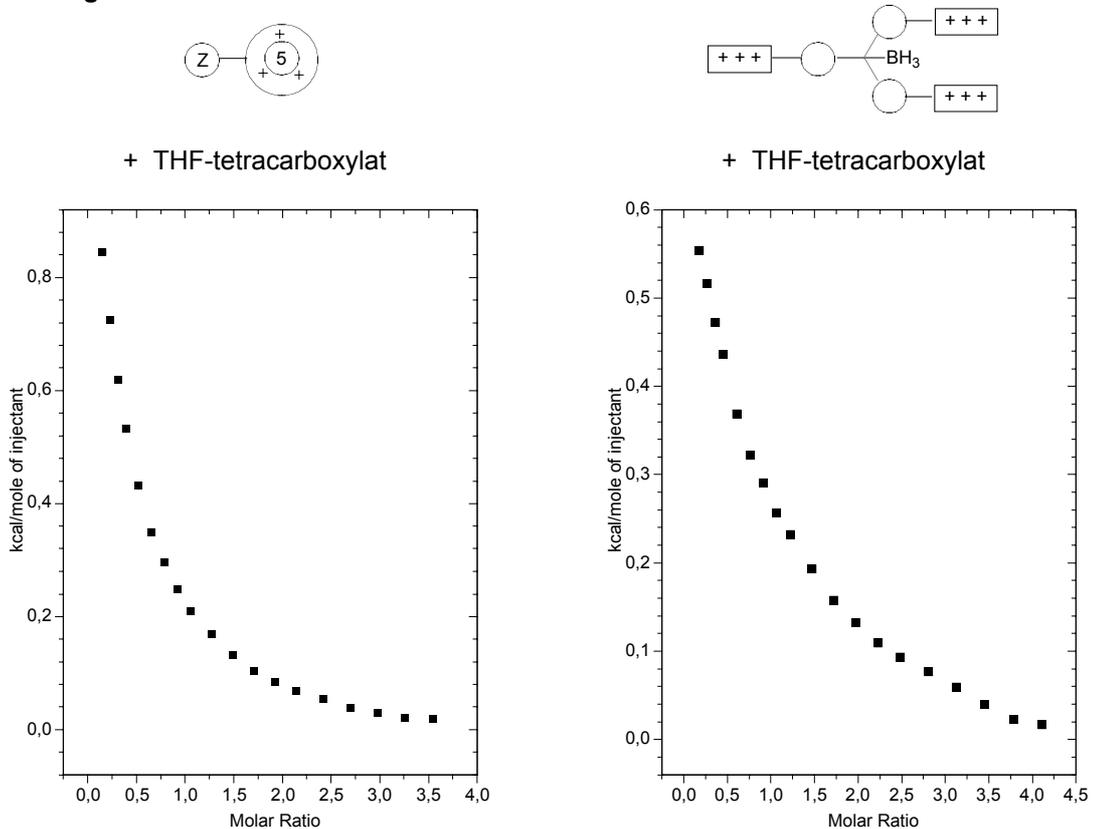
Vergleicht man die Titrationsen von Pro-Guaphos III und Zyklus **82** jeweils mit Adamantandicarboxylat, so stellt man fest, dass der endotherme Effekt bei Pro-Guaphos III stärker ist als bei dem Zyklus (Abbildung 51). Dies könnte man zurückführen auf die unterschiedliche Zahl der interagierenden Gruppen (neun

gegenüber drei Guanidin-Einheiten). Dies ist aber die einzige Kombination aus Guanidinium-Verbindung und Anion, bei der dieses Verhalten gefunden wurde. In allen anderen Fällen war der endotherme Effekt bei der Titration mit dem Zyklus stärker ausgeprägt als mit Pro-Guaphos III. Möglicherweise sind die linearen Guanidinium-Ketten durch ihre höhere Flexibilität besser in der Lage, sich dem relativ starren Adamantandicarboxylat anzupassen und dadurch mehr Wassermoleküle zu verdrängen. Die Assoziation des Zyklus mit Adamantandicarboxylat ist gehindert und letztendlich der endotherme Effekt geringer.



Die Titrations von Pro-Guaphos III und Zyklus **82** mit THF-Tetracarboxylat brachte nur geringe Unterschiede in den Titrationskurven (Abbildung 52).

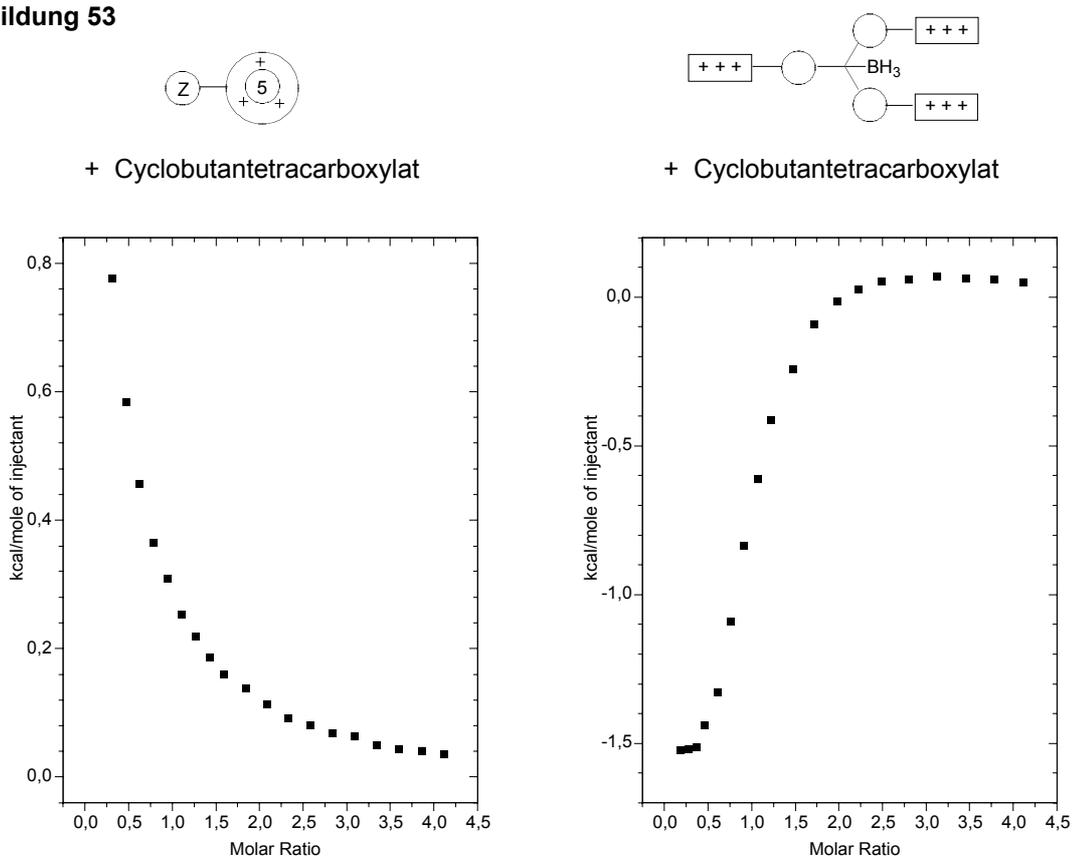
Abbildung 52



Beide Titrations verlaufen deutlich endotherm, wobei die Enthalpieunterschiede für den Zyklus etwas höher sind. Ausserdem ist die Kurve deutlich stärker gekrümmt, was auf eine höhere Assoziationskonstante hinweist.

Ein völlig anderes Bild ergibt sich bei den Titrations der beiden Guanidinium-Verbindungen mit Cyclobutan-tetracarboxylat. Während die Titrationskurve des Zyklus **82** sehr ähnlich der Titration mit THF-Tetracarboxylat ist, erhält man mit Pro-Guaphos III ein Umkehrung der thermodynamischen Verhältnisse. Die Titration verläuft deutlich exotherm (Abbildung 53).

Abbildung 53



Die Titrationskurve zeigt den für eine Titration typischen Verlauf mit einer deutlichen Stufe und einem Wendepunkt bei einem Molverhältnis bei ca. 1.3. An diese Kurve lässt sich ein Fit anlegen. Die beste Annäherung ergab sich bei der Annahme von zwei sich gegenseitig nicht beeinflussenden Bindungsstellen. Allerdings ist der Fehler bei der Berechnung der Assoziationskonstante K_1 beinahe 20% und noch größer bei der Assoziationskonstante K_2 (ca. 60%). Somit ist die Aussagekraft der aus dem Fit erhaltenen Werte eher gering.

Die Schwierigkeit, einen vernünftigen Fit an die erhaltenen Titrationskurven zu legen, ergab sich bei allen Titrationsen. Es wurde daraufhin verzichtet, die

Ergebnisse quantitativ auszuwerten, da die Fehlergröße sich teilweise im Bereich der entsprechenden berechneten Größen bewegte. Die Methode lieferte jedoch gute qualitative Abschätzungen.

Um verlässlichere Aussagen zu bekommen, sind sicherlich weitere Messungen mit anderen Anionen nötig. Es ist auch denkbar und eventuell auch notwendig, die kationischen Strukturen, speziell die Zyklen, zu modifizieren, um insgesamt größere thermische Effekte zu erzielen.

3.5. Schlussfolgerung und Ausblick

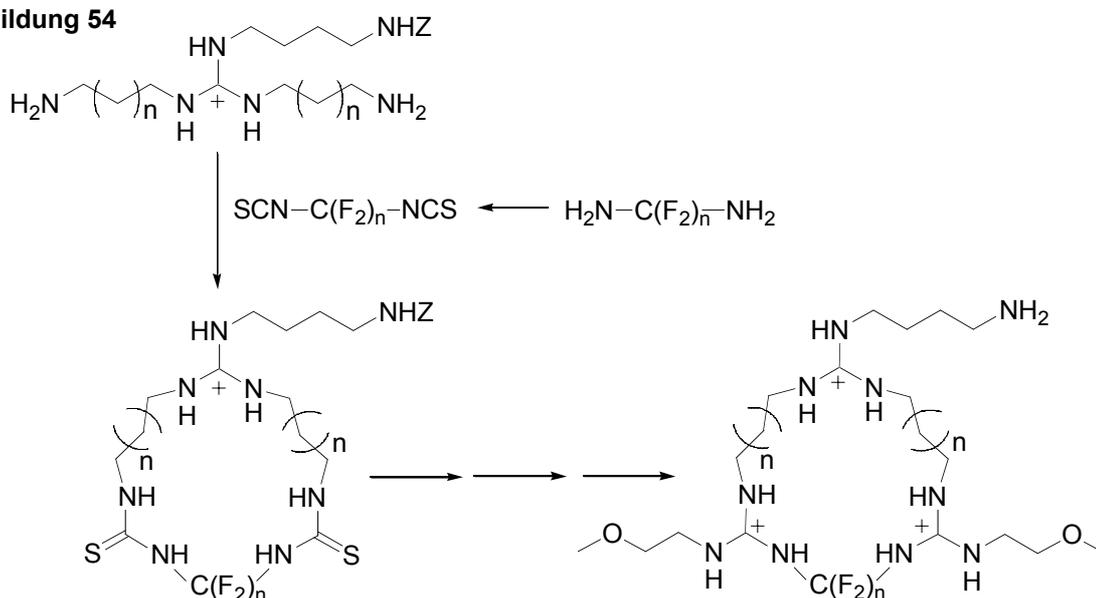
Mit der Synthese der Strukturen **63** und **83** wurde ein Zugang zu hochgeladenen kationischen Strukturen geschaffen. Die Synthesen sind so angelegt, dass prinzipiell eine Reihe von Variationsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Mit den beiden Grundstrukturen, vor allem mit **63**, wurden kationische Liganden mit bis zu neun Ladungen pro Molekül dargestellt.

Die dargestellten Liganden bildeten mit Palladium aktive Katalysatoren für verschiedene C-C-Kreuzkupplungsreaktionen. Dabei waren besonders unter zweiphasigen Bedingungen die Umsätze deutlich höher als mit bekannten ionischen Liganden.

Mit Hilfe von ITC-Titrationsen wurde versucht, ein besseres Verständnis der thermodynamischen Abläufe der Assoziationsprozesse zu erhalten. So wurden die Assoziationen der dargestellten Guanidinium-Verbindungen mit verschiedenen Anionen untersucht. Dabei zeigte sich, dass mit den zyklischen Strukturen meist höhere endotherme Ergebnisse erzielt werden konnten, was im Hinblick auf einen temperaturgeschalteten Phasentransfer wünschenswert ist. Ein wichtiger Gesichtspunkt ist die Abhängigkeit der Bindungsenthalpie von der Temperatur. Diese Abhängigkeit sollte über einen großen Temperaturbereich, bei der Verwendung von Wasser von RT bis in den Bereich von 80-90°C, gering sein. Somit wäre gewährleistet, dass ein bei RT endothermer Prozess auch bei höheren Temperaturen noch endotherm ist. Wie sich jedoch durch ITC-Titrationsen bei verschiedenen Temperaturen herausstellte, verändert sich die Wärmekapazität, also eben diese Abhängigkeit der Bindungsenthalpie von der Temperatur, deutlich mit der Temperatur. So werden Assoziationsprozesse, die bei RT noch endothermer Natur sind, schon bei einer Temperatur von 50°C deutlich exotherm. Diesem Befund muss bei der Optimierung des Konzepts Rechnung getragen werden.

Mit der Synthese der zyklischen Strukturen wurde schon ein Optimierungsversuch unternommen. Wie erwähnt, ergaben sich auch bessere Resultate. Eventuell ist aber die Präorganisation der Strukturen und damit der daraus resultierende geringere Entropieverlust bei der Assoziation nicht so hoch wie ursprünglich angenommen. Eine Versteifung des zyklischen Gebildes könnte eine Verbesserung bringen. Möglich wäre dies durch Einführen von starren Spacern zwischen den Guanidinium-Gruppen. Prinzipiell sollte das Einführen von perfluorierten Alkylketten zu verwirklichen sein (Abbildung 54).

Abbildung 54



Außer einer Versteifung der Struktur würde das Einführen von perfluorierten Einheiten auch zu deutlich veränderten Löslichkeitseigenschaften führen. Wie aus den Ergebnissen der Transferversuche entnommen werden kann, ist es wichtig, die richtigen Kombinationen aus Guanidinium-Verbindung, Anion und Lösungsmittel zu finden. Aus den ITC-Ergebnissen alleine kann nicht auf die Löslichkeitseigenschaften der Assoziante in den verschiedenen organischen Lösungsmitteln geschlossen werden.

Ein wichtiger Punkt ist auch die Optimierung der Oxoanionen. Das in dieser Arbeit synthetisierte Trisphosphat ergab in den ITC-Titrationen deutlich bessere Ergebnisse als viele andere Anionen. Es ist vorstellbar, dass durch das Design

von Anionen, das genau auf die jeweiligen Guanidinium-Partner abgestimmt ist, die thermodynamischen Eigenschaften besser eingestellt werden können.

In zukünftigen Überlegungen sollte der Aspekt der gezielten Bildung von supramolekularen Strukturen noch stärker berücksichtigt werden. Man könnte bspw. Liganden konzipieren, die mit Hilfe von Guanidin-Oxoanion-Wechselwirkungen in der Lage sind, um ein aktives Metallzentrum eine wohldefinierte Umgebung zu schaffen. Eine solche Umgebung könnte dann zu deutlichen Selektivitätsvorteilen wie Regioselektivität oder auch Stereoselektivität führen. Der Vorteil wäre, dass solche Überstrukturen nicht durch komplizierten kovalenten Bindungsaufbau zu erreichen wären, sondern nach geeignetem Design mit viel geringerem Aufwand darzustellen wären.

4 Experimenteller Teil

4.1 Geräte und Materialien

Kommerziell erhältliche Reagenzien und Lösungsmittel wurden von den Firmen Aldrich, Sigma, Fluka, Lancaster, Zefa und Merck bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Wässrige Lösungen wurden mit bidestilliertem Wasser hergestellt.

Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde an folgenden Anlagen durchgeführt:

- Merck-Hitachi L-6200A Intelligent Pump, Knauer UV/Vis Photometer, Lichtstredetektor S.E.D.E.R.E. SEDEX 55, Kipp&Zonen Zweikanalschreiber BD 112
- Merck-Hitachi L6200 Intelligent Pump, Knauer Variable Wavelength Monitor, Lichtstredetektor S.E.D.E.R.E. SEDEX 55, Kipp&Zonen Zweikanalschreiber BD 112
- Merck-Hitachi 655A-11 Liquid Chromatograph, Merck-Hitachi 655-66 Controller A, Knauer UV/Vis Filterphotometer, Kipp&Zonen Zweikanalschreiber BD 112

Verwendete HPLC-Säulen:

- Bischoff Prontosil 5 C-18, 250x4mm
- YMC Kationenaustauscher CM, 125x4mm
- Macherey-Nagel Nucleosil 10 Anion, 250x4mm
- Merck Hibar Lichrogel PS 20 (10 μ m), 250x25mm
- Merck Hibar Purospher 5 RP-18, 250x10mm

Als Eluenten dienten Gemische aus Acetonitril und Wasser oder Methanol und Wasser, denen jeweils 0.1Vol% TFA zugesetzt wurde. Die Detektion erfolgte bei 254nm bzw. durch Lichtstredetektion.

Für Kationenaustauschchromatographie wurde Sephadex CM-25 sowie Amberlite IRC 50 eingesetzt.

Für den Anionenaustausch wurde ein AG4-X4-Harz von BioRad eingesetzt.

CE-Messungen wurden an folgendem Gerät durchgeführt:

- BioRad BioFocus 2000 Capillary Electrophoresis System, Software: BioFocus 2000 System Operating, Version 3.01, Kapillare: Fused Silica, Uncoated, 50µm ID der Firma J&W Scientific

Kernresonanzspektren wurden an folgenden Geräten aufgenommen:

- Bruker AM 360: ^1H , ^{13}C , DEPT
- Bruker AV 360: ^1H , ^{13}C , DEPT
- Bruker AC 250: ^1H , ^{13}C , ^{31}P

Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm der δ -Skala angegeben und sind auf Tetramethylsilan TMS oder die jeweiligen Protonen- bzw. Kohlenstoffsignale des Lösungsmittels bezogen. Die Standardisierung der Phosphorresonanzen ist auf 85% H_3PO_4 berechnet. Die Multiplizitäten sind mit Singulett (s), Dublett (d), Triplett (t), Quartett (q) und Multipllett (m) gekennzeichnet. Die Zuordnung wurde teilweise unter Zuhilfenahme von DEPT-Experimenten (135°) ermittelt.

Massenspektren wurden an folgenden Geräten gemessen:

- Finnigan LQC: Elektrospray-Ionisation (ESI, HPLC-MS)
- Bruker Biflex: Matrix-Assisted-Laser-Desorption Ionisation, Time-of-Flight-Modus (MALDI-TOF)

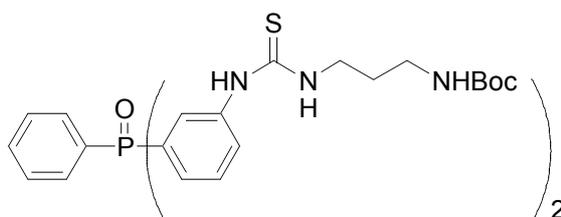
GC-MS-Messungen wurden an folgendem Gerät durchgeführt:

- Shimadzu GC-17A, Shimadzu QP-5000, Säule: DB-5MS, 30m, 0.25mm ID von J&W Scientific, Software: Shimadzu Class 5000

ITC-Titrationsen wurden an einem MCS-ITC Gerät der Firma Microcal Inc. durchgeführt und mit MicroCal Origin 5.0 ausgewertet.

4.2 Synthesevorschriften

Di-(m-thiureido-(N,N'-(3-(N-Boc-)aminopropyl)))phenyl-phenyl-phosphinoxid **38**



48mg (164 μ mol) Bis-m-amino-triphenylphosphin **29** werden in 500 μ l Acetonitril und 400 μ l TEA gelöst. Diese Lösung gibt man tropfenweise zu einer Lösung von 72mg (332 μ mol) Isothiocyanat **36** in 500 μ l Acetonitril. Zunächst wird bei RT gerührt (1h), danach 28h bei 50°C. Das Lösungsmittel wird entfernt und der erhaltene Rückstand wird mittels MLCC getrennt. Dazu wird ein Zweiphasengemisch der Zusammensetzung Tetrachlorethen/CHCl₃/MeOH/H₂O=2.5/1.5/4/1 mit der Oberphase als mobiler Phase eingesetzt. Man erhält 9.6mg (8%) des Produkts **38**.

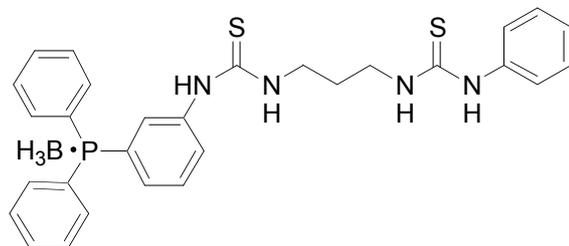
HPLC: ProntoSil 5 C18, Gradient: 10% \rightarrow 5min \rightarrow 50% \rightarrow 10min \rightarrow 90% \rightarrow 5min \rightarrow 90%
Acetonitril/TFA, R_v = 15ml

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.36 (s, 18H, tBu), 1.6 (m, 4H, CH₂), 3.04 (m, 4H, NCH₂), 3.59 (m, 4H, NCH₂), 7.1 – 7.6 (mehrere m, 13H, arom.) ppm

¹³C-NMR (63MHz, CDCl₃): δ = 28.4 (tBu), 29.5 (CH₂), 37.3, 41.4 (2 NCH₂), 79.3 (tBu), 126.2, 127.5, 128.7, 128.9, 131.9, 132.2, 139.8 (arom.), 156.5 (Carbamat), 181.2(Thioharnstoff) ppm

³¹P-NMR (101MHz, CDCl₃): δ = + 31.8 ppm

**N-[3-(3-Phenyl-thioureido)-propyl],N'-[m-diphenylphosphino(boranyl)]-
thioharnstoff 41**



219mg (751 μ mol) Mono-m-amino-triphenylphosphin-boranaddukt **33** werden in 1.5ml Acetonitril und 105 μ l TEA gelöst. Diese Lösung wird langsam zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 166mg (933 μ mol) Thiocarbonyldiimidazol in 2.4ml Chloroform getropft. Nach 3h bei RT wird das Volumen der Reaktionsmischung im N₂-Strom auf 1ml reduziert. 500 μ l dieser Lösung werden zu einer Lösung von 122mg (380 μ mol) Thioharnstoff **40** in 1ml Ethanol gegeben. Nach 1.5h ist die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand wird mittels MLCC (Zweiphasengemisch aus Tetrachlorethen/CHCl₃/MeOH/H₂O=2.5/1.5/4/1 mit Oberphase als mobiler Phase) getrennt. Man erhält 28mg (14%) Produkt **41**.

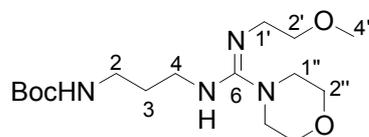
HPLC: ProntoSil 5 C18, Gradient: 10% →5min→ 50% →10min→ 90% →5min→ 90%
Acetonitril/TFA, R_v = 16.8ml

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.7 (m, CH₂), 3.6 (m, 2 NCH₂), 7.1 – 7.7 (mehrere m, arom.) ppm

¹³C-NMR (63MHz, CDCl₃): δ = 29.0 (CH₂), 40.9, 41.7 (2 NCH₂), 125.8, 127.8, 128.8, 128.9, 129.0, 130.3, 131.6, 131.9, 132.2, 133.2, 133.3, 135.6 (arom.), 181.5 (Thioharnstoff) ppm

³¹P-NMR (101MHz, CDCl₃): δ = + 21.7 ppm

1-(N-Boc)-5-diaza-6-(2-methoxy-ethylimino)-6-morpholino-hexan 43



Aus 632mg (5.4mmol) Methoxyethylisothiocyanat und 469 μ l (5.4mmol) Morpholin wird in einer quantitativen Reaktion ein Thioharnstoff hergestellt. Dieser wird ohne Aufarbeitung weiterverwendet. Nach Lösen in 2ml Isopropanol gibt man 380 μ l (6.1mmol) Methyljodid dazu. Nach 15h ist das Isothiuroniumsalz als einziges Produkt (HPLC-Kontrolle) entstanden. Das Lösungsmittel und der Überschuss Methyljodid werden im N₂-Strom entfernt. Der Rückstand wird in 4ml Isopropanol gelöst und mit einer Lösung von 880mg (5mmol) Mono-N-Boc-propandiamin in 4ml Isopropanol und 1.4ml TEA versetzt. Nach insgesamt 18h bei 70°C ist das Edukt umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird im N₂-Strom eingeblasen. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, mit Zitronensäure angesäuert und das Produkt aus der Wasserphase mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 1.83g (68%) des Produkts **43** als Citrat.

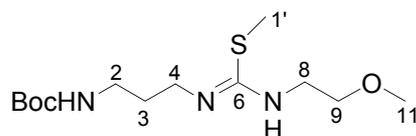
HPLC: ProntoSil 5 C18, Gradient: 10% →5min→ 50% →10min→ 90% →5min→ 90%
Acetonitril/TFA, R_v = 9.4ml

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (s, 9H, tBu), 1.8 (m, 2H, 3), 3.2-3.8 (mehrere m, 19H, 2,4,1',2',4',1'',2''), 5.2, 7.5, 7.9 (NH) ppm

¹³C-NMR (63MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (tBu), 30.8 (3), 36.8, 42.2, 44.1, 48.7 (2,4,1',1''), 59.0 (4'), 66.2 (2''), 72.5 (2'), 79.4 (tBu), 156.5 (Carbamat), 159.2 (6) ppm

MS (ESI): m/z = 345.1 (M+H)⁺, 289.1 (M+H-tBu)⁺

1-(N-Boc)-5,7-triaza-6-methylsulfanyl-10-oxa-5-undecen 46



Aus 1.49g (8.59mmol) Mono-N-Boc-propandiamin und 1.08g (9.23mmol) Methoxyethylisothiocyanat in 7ml Methanol wird der Thioharnstoff **45** dargestellt, der als gelbliches Öl nach Entfernen des Lösungsmittels erhalten wird (2.46g, 98%). Der Thioharnstoff wird in 5ml Methanol gelöst und mit 560µl (9mmol) Methyljodid versetzt. Nach 15h ergibt sich ein quantitativer Umsatz zum gewünschten Produkt, von dem man nach Einrotieren am Rotationsverdampfer 3.62g (99%) des Iodid-Salzes von **46** erhält.

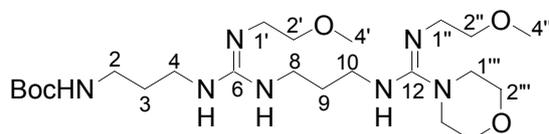
HPLC: ProntoSIL 5 C18, Gradient: 10% →15min→ 50% →5min→ 90% →2min→ 90%
Acetonitril/TFA, $R_v = 14.8\text{ml}$

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ (s, tBu), 1.8 (m, 3), 2.8-3.7 (mehrere m, 2,4,8,9,11,1') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3): $\delta = 15.6$ (1'), 27.8 (tBu), 29.0 (3), 36.3, 41.6, 44.6 (2,4,8), 58.6 (11), 70.9 (9), 79.0 (tBu), 156.4 (Carbamat), 168.7 (6) ppm

MS (ESI): $m/z = 306.0$ (M+H) $^+$, 738.6 (2M+2H+I) $^+$

1-(N-Boc)-5,7,11-tetraaza-6,12-bis-(2-methoxy-ethylimino)-12-morpholino-dodecan 47



630mg (1.33mmol) des Guanidins **43** werden in 5ml Methylenchlorid gelöst und mit 1ml TFA versetzt. Nach 1h ist laut HPLC der Boc-Schutz vollständig entfernt. Die Lösung wird mehrmals einrotiert. Der verbleibende Rückstand wird in 5ml Isopropanol und 2ml TEA gelöst. Diese Lösung gibt man zu einer Lösung von 576mg

(1.33mmol) Isothiuroniumsalz **46** in 5ml Isopropanol. Nach 30h bei 80°C zeigte sich praktisch kein Umsatz. Das Isopropanol wurde abrotiert und die Reaktion mit DMF bei 120°C fortgesetzt. Nach weiteren 15h waren die Edukte nahezu verschwunden und es gab mehrere Produktpeaks in der HPLC. Das Reaktionsgemisch wurde auf einer Kationenaustauschersäule (Sephadex CM-25) getrennt. Die Elution erfolgte mit einem Ammoniumacetat-Gradienten von 20mM auf 1M. Nach Vereinigen der Produktfraktionen erhielt man 42mg (4%) des Produkts **47** als Acetat-Salz.

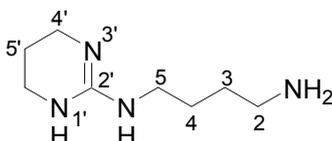
HPLC: Prontosil 5 C18, Gradient: 10% →10min→ 50% →10min→ 90% →2min→ 90% Acetonitril/TFA, $R_v = 11.2\text{ml}$

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.34$ (s, tBu), 1.8 (m, 3,9), 3.1-3.7 (mehrere m, 2,4,8,10,1',2',4',1'',2'',4'',1''',2''') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, CDCl_3): $\delta = 28.3$ (tBu), 29.0 (3), 37.3, 39.0, 39.6, 42.7, 44.9, 45.7, 48.3 (2,4,8,10,1',1'',1'''), 58.8 (4',4''), 66.2 (2'''), 71.1, 72.7 (2',2''), 78.7 (tBu), 153.7 (6), 156.2 (12), 156.5 (Carbamat) ppm

MS (ESI): $m/z = 502.2$ (M+H) $^+$, 402.2 (M+H-Boc) $^+$

1,6-Diaza-6-(tetrahydro-pyrimidin-2'-yl)-hexan **56**



44g (170mmol) 2-Methylsulfanyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin werden in 400ml Methanol gelöst. Man gibt 120ml (1.2mol) Butandiamin, gelöst in 130ml Methanol, dazu und rührt bei 70°C. Nach 5h erhält man laut HPLC einen quantitativen Umsatz. Der Überschuss an Butandiamin wird am Kugelrohr entfernt (0.1mbar, 80°C). Aus der farblosen, zähen Flüssigkeit nach der Destillation kristallisiert beim Abkühlen das Produkt aus. Nach Waschen mit Acetonitril erhält man ein weißes, kristallines Produkt **56** als Iodid-Salz. (29.1g (58%), der Rest ist noch in der Mutterlauge).

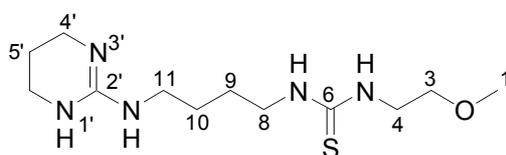
HPLC: YMC-Kationenaustauscher, Gradient: 10mM →15min→ 500mM →5min→ 500mM Ammoniumacetat/30%Acetonitril/pH 6, $R_v = 11.0\text{ml}$

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3CN): $\delta = 1.41\text{-}1.59$ (m, 4H, 3,4), $1.77\text{-}1.86$ (qn (5.88), 2H, 5'),
2.65 (t (6.44), 2H, 2), 3.00 (t (6.63), 2H, 5), 3.21 (t (5.7), 4H, 4') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CD_3CN): $\delta = 20.5$ (5'), 26.9, 28.8 (3,4), 39.0 (4'), 41.1, 41.3 (2,5),
153.7 (7) ppm

MS (ESI): $m/z = 171.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 469.0 ($2\text{M}+2\text{H}+\text{I}$) $^+$

2-Oxa-5,7,12-triaza-12-(tetrahydro-pyrimidin-2'-yl)-dodecan-6-thion 57



5.05g (17mmol) Aminoguanidin **56** werden in 10ml Methanol gelöst. Man gibt eine Lösung von 2.19g (18.7mmol) Methoxyethylisothiocyanat in 10ml Methanol dazu und lässt bei RT rühren. Nach 15h ist laut HPLC das Edukt quantitativ umgesetzt. Man erhält geringe Mengen an weniger polarem Nebenprodukt, das man durch Verteilen der Reaktionsmischung auf Wasser /Chloroform entfernen kann. Das Produkt befindet sich in der wässrigen Phase. Man erhält 6.95g (99%) Produkt **57** als Iodid-Salz.

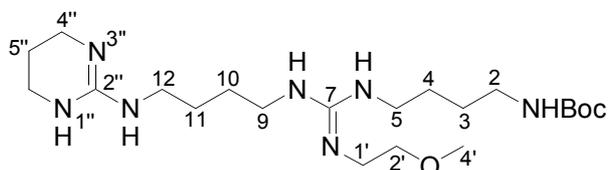
HPLC: Prontosil 5 C18, Gradient: 10% \rightarrow 5min \rightarrow 50% \rightarrow 5min \rightarrow 90% \rightarrow 5min \rightarrow 90%
Acetonitril/TFA, $R_v = 9.8\text{ml}$

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.52\text{-}1.55$ (m, 4H, 9,10), $1.74\text{-}1.84$ (m, 2H, 5'), 2.78
(m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.32 (m, 3H), 3.48 (m, 2H) (1,3,4,8,11,4')
ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, CDCl_3): $\delta = 20.4$ (5'), 26.2, 26.8 (9,10), 39.1 (4'), 41.3, 44.5
(4,8,11), 58.8 (1), 71.6 (3), 153.5 (13), 183.5 (6) ppm

MS (ESI): $m/z = 323.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

**1-(N-Boc)-6,8,13-Tetraaza-7-(2-methoxy-ethylimino)-
13-(tetrahydro-pyrimidin-2''-yl)-tridecan 61**



1.14g (2.75mmol) Thioharnstoff **57** werden in 10ml Methanol gelöst. Man gibt 370 μ l (6mmol) Methyljodid dazu und rührt bei RT. Nach 19h ist laut HPLC ein Produkt entstanden. Das Lösungsmittel wird entfernt. Das zurückbleibende Isothiuroniumsalz **58** (1.4g, 97%) wird in 6ml Wasser gelöst. Man gibt 681mg (3.6mmol) Mono-N-Boc-butandiamin, gelöst in 6ml Wasser (pH 11, eingestellt mit NaOH), dazu und rührt bei RT (30h). Laut HPLC entstehen zwei Produkte. Die Trennung wird mit einer Kationenaustauschersäule (Amberlite IRC 50) mit einem pH-Gradienten von 10 auf 7 durchgeführt (20mM Ammoniumacetat). Man erhält 105mg (7.5%) des Produkts **61** als Acetat-Salz.

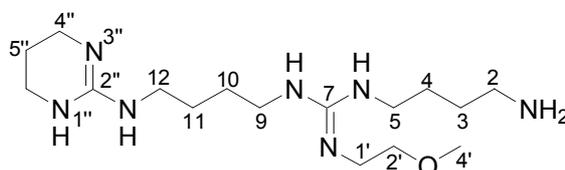
HPLC: YMC-Kationenaustauscher, Gradient: 10mM \rightarrow 15min \rightarrow 500mM \rightarrow 5min \rightarrow 500mM Ammoniumacetat/30%Acetonitril/pH 6, $R_v = 9.6$ ml

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, MeOD): $\delta = 1.32$ (s, tBu), 1.41-1.52 (m, 3,4,10,11), 1.80-1.83 (m, 5''), 2.9-3.4 (mehrere m, 2,5,9,12,1',2',4',4'') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, MeOD): $\delta = 21.3$ (5''), 27.0, 27.2, 27.2, 28.3 (3,4,10,11), 28.8 (tBu), 39.5 (4''), 40.7, 41.4, 42.3, 42.4, 43.3 (2,5,9,12,1'), 59.3 (4'), 73.1 (2'), 79.9 (tBu), 154.7 (14), 156.9 (7), 158.7 (Carbamat) ppm

MS (ESI): $m/z = 442.4$ (M+H) $^+$, 342.4 (M+H-Boc) $^+$

1,6,8,13-Tetraaza-7-(2-methoxy-ethylimino)-13-(tetrahydro-pyrimidin-2''-yl)-tridecan 62



2.45g (4.40mmol) **58** werden gelöst in 5ml Wasser. Diese Lösung gibt man zu 4.4ml (44mmol) Butandiamin, gelöst in 5ml Wasser, und rührt bei RT. Nach 15h ist der Umsatz quantitativ. Das Produkt wird mit einer Kationenaustauschersäule (Amberlite IRC 50, pH-Gradient von 10 auf 5 und Salzgradient von 20mM auf 500mM Ammoniumacetat). Man erhält 1.16g (58%) des Produkts **62** als Acetat-Salz.

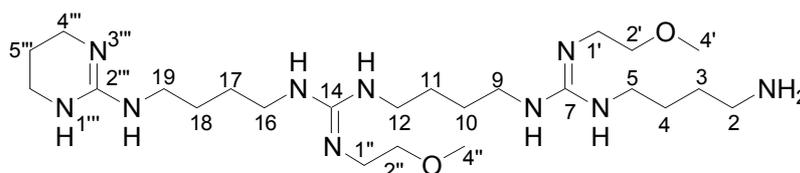
HPLC: YMC-Kationenaustauscher, Gradient: 10mM →15min→ 500mM →5min→ 500mM Ammoniumacetat/30%Acetonitril/pH 6, $R_v = 12.8\text{ml}$

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.61\text{-}1.70$ (m, 3,4,10,11), 1.88-1.96 (m, 5''), 2.9-3.5 (mehrere m, 2,5,9,12,1',2',4',4'') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, CDCl_3): $\delta = 20.4$ (5''), 24.8, 25.8, 25.9, 26.1 (3,4,10,11), 38.7 (4''), 38.5, 40.2, 41.4, 41.4, 42.9 (2,5,9,12,1'), 59.0 (4'), 72.9 (2'), 153.7 (14), 156.3 (7) ppm

MS (ESI): $m/z = 342.4$ (M+H)⁺

1,6,8,13,15,20-Hexaaza-7,14-bis-(2-methoxy-ethylimino)-20-(tetrahydro-pyrimidin-2''-yl)-eicosan 63



Die Synthese des linearen Triguanidins **63** wurde meist ohne Isolierung der einzelnen Zwischenstufen durchgeführt (siehe Kap. 3.1.3., Abb. 26). Im Folgenden

5) Methylierung mit Methyljodid

Das Produkt aus 4) (11.1g, 15.6mmol) wird gelöst in 30ml Methanol. Man gibt 2.4ml (36.9mmol) Methyljodid zu und rührt bei RT. Nach 1.5h erhält man einen quantitativen Umsatz zu einem Produkt. Nach Einrotieren des Lösungsmittels und des Überschusses an Methyljodid erhält man 13.4g eines farblosen Öls.

6) Guanidierung, Synthese des Endprodukts **63**

13.2g (15.4mmol) des Öls aus 5) werden in 25ml Wasser gelöst. Diese Lösung gibt man zu einer Lösung von 10ml (100mmol) Butandiamin in 10ml Wasser und rührt bei RT. Nach 20h erhält man laut HPLC einen quantitativen Umsatz zu einem Produkt. Der Überschuss an Butandiamin wird mit Hilfe eines Kationenaustauscherharzes (Amberlite IRC 50) im Batch-Verfahren entfernt. Dazu wird der Rückstand aus der Reaktion nach Einrotieren des Lösungsmittels in Wasser gelöst und mit NaOH ein pH von 10 eingestellt. Man gibt die Lösung zu 40g des Ionenaustauschers (Na-Form). Nach einigen Stunden ist das Produkt praktisch vollständig auf dem Tauscher adsorbiert, während das Butandiamin unter diesen Bedingungen in Lösung bleibt. Nach Filtrieren des Tauschermaterials stellt man die Lösung über dem Material mit HCl auf einen pH von 2 ein. Dabei geht das Produkt wieder in Lösung. Man filtriert von dem Tauscher und erhält das Produkt zusammen mit NaCl. Nach Lyophilisieren des Gemischs kann man mit abs. Ethanol daraus das Produkt **63** extrahieren. Man erhält 7.7g (76%) des Produkts **63** als Chlorid-Salz.

Um die Verbindung in Acetonitril in Lösung zu bekommen, wird ein Anionenaustausch (AG4-X4-Harz, BF_4^- -Form) in Wasser/Methanol durchgeführt. Man erhält das Triguanidin als Tetrafluoroborat-Salz.

HPLC: YMC-Kationenaustauscher, Gradient: 10mM \rightarrow 15min \rightarrow 500mM \rightarrow 5min \rightarrow 500mM Ammoniumacetat/30%Acetonitril/pH 6, $R_v = 13.8\text{ml}$

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, MeOD): $\delta = 1.61\text{-}1.70$ (m, 3,4,10,11,17,18), 1.85-1.94 (m, 5 $''''$), 2.9-3.7 (mehrere m, 2,5,9,12,16,19,1',2',4',1'',2'',4'',4 $''''$) ppm

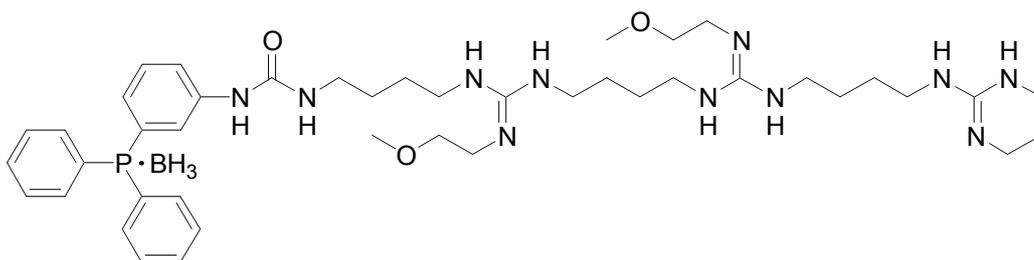
$^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, MeOD): $\delta = 20.5$ (5 $''''$), 24.8, 25.0, 26.2, 26.3, 26.3 (3,4,10,11,17,18), 39.2 (4 $''''$), 39.8, 40.0, 41.0, 41.5, 41.7, 42.3 (2,5,9,12,16,19,1',1 $''$), 59.3 (4',4 $''$), 71.8 (2',2 $''$), 153.7 (21), 155.8 (7,14) ppm

MS (ESI): $m/z = 513.4$ (M+H) $^+$

Kupplung von **63** an die Aminophenylphosphine **29**, **30** und **31**

Für die Synthese der Isocyanatotriphenylphosphine wird eine Lösung von Triphosgen in Methylchlorid vorgelegt und die Lösungen der entsprechenden Phosphine in Acetonitril per Spritzenpumpe zugegeben. Nach erfolgter Umsetzung wird das Lösungsmittel im N₂-Strom entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril aufgenommen. Zu dieser Lösung wird eine Lösung des Triguanidins **63** in Acetonitril zugegeben (genaue Angaben siehe unten). Nach Reaktionszeiten von 1h wird das Lösungsmittel im N₂-Strom entfernt. Die Aufarbeitung erfolgt mittels Festphasenextraktion an SPE-C18-Säulen. Der Überschuss an Triguanidin kann mit Wasser eluiert werden, während das jeweilige Produkt erst mit 50%Methanol eluiert wird.

Pro-Guaphos I **85**



437mg (1.5mmol) Phosphin **29** in 7ml Methylchlorid, 630µl TEA, 445mg (1.5mmol) Triphosgen in 6ml Methylchlorid

862mg (1mmol) Triguanidin **63** in 5ml Acetonitril, 280µl TEA

Ausbeute: 980mg (89%) des Tetrafluoroborat-Salzes von **85**.

¹H-NMR (360MHz, MeOD): δ = 1.61-1.70 (m), 1.92-1.98 (m), 3.21-3.65 (mehrere m)

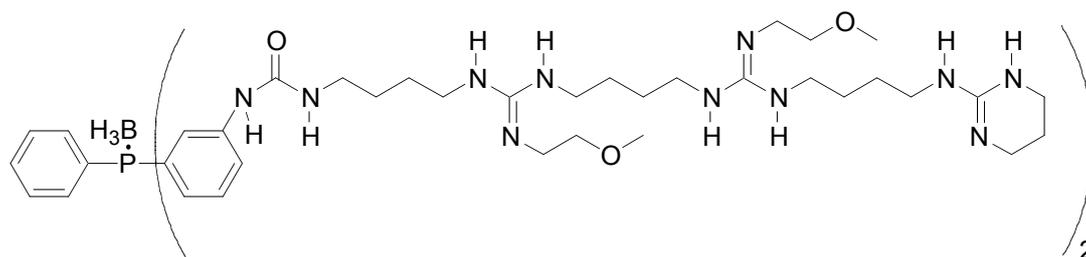
Zuordnung siehe **63**, 6.83-6.87 (m), 7.29-7.60 (mehrere m, arom.) ppm

¹³C-NMR (90MHZ, MeOD): δ = 21.2; 27.1, 27.2, 27.2, 28.4, 39.6, 39.9, 41.6, 42.3, 42.3, 43.3, 43.3, 59.3, 59.4, 73.0, 73.1, 154.5, 156.7 (Zuordnung siehe **63**), 120.6, 125.1, 128.3, 129.8, 133.0, 133.7, 134.7, 138.5, 139.2, 141.4 (arom.), 158.3 (Harnstoff) ppm

³¹P-NMR (101MHz, MeOD): δ = 25.18 ppm

ESI-MS: 831(M+H)⁺, 817 (M-BH₃+H)⁺, 905 (M-BH₃+2H+BF₄⁻)⁺, 919 (M+2H+BF₄⁻)⁺

Pro-Guaphos II 86



181mg (592 μ mol) Phosphin **30** in 5ml Acetonitril, 490 μ l TEA, 350mg (1.18mmol) Triphosgen in 2.4ml Methylenchlorid

1g (1.16mmol) Triguanidin **63** in 6ml Acetonitril, 330 μ l TEA

Ausbeute: 612mg (55%) des Tetrafluoroborat-Salzes von **86**.

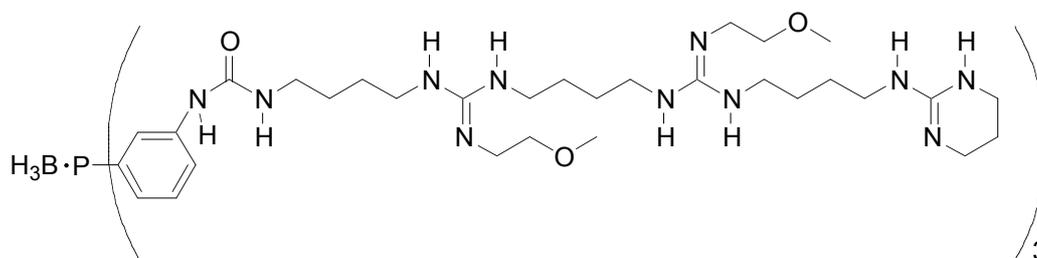
$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, CD_3CN): δ = 1.56 (m); 1.83-1.88 (m), 3.05-3.50 (mehrere m), (Zuordnung siehe **63**), 5.86 (br s), 6.29-6.36 (m), 6.58 (br s) (N-H), 7.04-7.09 (m), 7.31-7.36 (m), 7.47-7.57 (m), (arom.) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, CD_3CN): δ = 20.6, 26.3, 26.3, 26.4, 27.9, 39.3, 39.5, 41.1, 41.8, 41.9, 42.0, 43.3, 43.4, 59.2, 59.2, 72.8, 72.9, 154.0, 156.5, 156.6 (Zuordnung siehe **63**), 122.4, 123.5, 127.1, 129.9, 130.2, 130.6, 132.5, 133.8, 141.7 (arom.), 157.0 (Harnstoff) ppm

$^{31}\text{P-NMR}$ (101MHz, MeOD): δ = 26.58 ppm

ESI-MS: 1384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 1370 ($\text{M}-\text{BH}_3+\text{H}$) $^+$; 686 ($(\text{M}-\text{BH}_3+2\text{H})/2$) $^{2+}$; 693 ($(\text{M}+2\text{H})/2$) $^{2+}$

Pro-Guaphos III 87



257mg (800 μ mol) Phosphin **31** in 11ml Acetonitril, 660 μ l TEA, 713mg (2.4mmol) Triphosgen in 7.3ml Methylenchlorid

2.5g (2.9mmol) Triguanidin **63** in 13ml Acetonitril, 920 μ l TEA

Ausbeute: 1.51g (70%) des Tetrafluoroborat-Salzes von **87**.

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, CD_3CN): $\delta = 1.55$ (m), 1.84-1.87(m), 3.13-3.49 (mehrere m)
(Zuordnung siehe **63**), 5.68 (m), 6.10 (m), 6.20 (m), 6.26 (m), 6.39 (s), 6.47 (br
s) (N-H), 7.07 (m), 7.32 (m), 7.47 (m), 7.68 (s) (arom.) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, CD_3CN): $\delta = 20.5, 26.3, 26.4, 28.0, 39.4, 41.2, 41.8, 41.9, 41.9,$
42.0, 43.3, 43.4, 59.2, 59.2, 72.8, 72.9, 154.0, 156.6 (Zuordnung siehe **63**),
122.6, 123.6, 127.2, 130.2, 130.9, 141.6 (arom.), 156.9 (Harnstoff) ppm

$^{31}\text{P-NMR}$ (101MHz, MeOD): $\delta = 27.06$ ppm

MALDI-TOF-MS: 1923 ($\text{M-BH}_3+\text{H}$)⁺; 2012 ($\text{M-BH}_3+\text{BF}_4^-+2\text{H}$)⁺;
2099 ($\text{M-BH}_3+2\text{BF}_4^-+3\text{H}$)⁺

Entschützung der Phosphin-boranaddukte und Darstellung der Katalysatorlösungen

Zunächst wird das Lösungsmittel (Acetonitril) entgast. Das Phosphin-boranaddukt wird in Acetonitril gelöst und zu einer Suspension von AG4-X4-Harz in Acetonitril gegeben. Das Gemisch wird 4h bei 70°C gerührt. Die Reaktion wird mit HPLC kontrolliert. Ist die Entschützung vollständig, wird die Suspension über eine N_2 -Fritte filtriert. Das Filtrat wird im N_2 -Strom eingeeengt und gewogen. Das freie Phosphin wird sofort in einem definierten Volumen Wasser gelöst und zu einer definierten Menge $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ gegeben. Die Lösung wird ca. 1h gerührt, bis sie deutlich gelb gefärbt ist.

1) Katalysatorlösung Guaphos I:

79mg (72 μmol) Phosphin-boranaddukt **85**, 2ml Acetonitril, 1.2g AG4-X4 in 2ml Acetonitril

53mg (49 μmol) freies Phosphin lösen in 4.9ml Wasser, 2.2mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

2) Katalysatorlösung Guaphos II:

35mg (18 μmol) Phosphin-boranaddukt **86**, 2ml Acetonitril, 1g AG4-X4 in 2ml Acetonitril

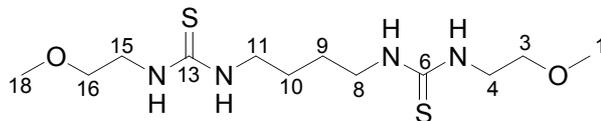
22.3mg (11.7 μmol) freies Phosphin lösen in 1.17ml Wasser, 0.5mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

3) Katalysatorlösung Guaphos III:

146mg (53 μmol) Phosphin-boranaddukt **87**, 4ml Acetonitril, 5g AG4-X4 in 10ml Acetonitril

103mg (38 μmol) freies Phosphin lösen in 3.8ml Wasser, 1.7mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

2,17-Dioxa-5,7,12,14-tetraaza-octadecan-6,13-dithion 64



227 μ l (2.27mmol) Butandiamin werden gelöst in 2ml Methanol und 420 μ l TEA. Man gibt 584mg (4.99mmol) Methoxyethylisothiocyanat, gelöst in 1ml Methanol, dazu und rührt bei RT. Nach 30min bildet sich ein weißer Niederschlag. Der Niederschlag wird abgetrennt und mit Methanol gewaschen. Man erhält 675mg (95%) des Thioharnstoffs **64**.

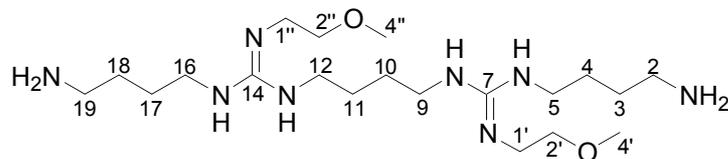
HPLC: Prontosil 5 C18, Gradient: 10% \rightarrow 5min \rightarrow 50% \rightarrow 5min \rightarrow 90% \rightarrow 5min \rightarrow 90%
Acetonitril/TFA, $R_v = 11.0$ ml

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, DMSO): $\delta = 1.44$ (m, 9,10), 3.25 (s, 1,18), 3.2-3.5 (mehrere m, 3,4,8,11,15,16), 7.4 (br s, NH), 7.5 (br s, NH) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, DMSO): $\delta = 26.4$ (9,10), 43.3, 48.6 (4,8,11,15), 58.0 (1,18), 70.6 (3,16), 182.4 (6,13) ppm

MS (ESI): $m/z = 323.2$ (M+H) $^+$, 345.2 (M+Na) $^+$

1,6,8,13,15,20-Hexaaza-7,14-bis-(2-methoxy-ethylimino)-eicosan **66**



460mg (1.43mmol) des Thioharnstoffs **64** werden in 4ml Chloroform und 1ml Methanol suspendiert. Man gibt 320 μ l (7.2mmol) Methyljodid dazu und rührt bei RT. Nach 2h ist die Lösung klar. Nach 17h ergibt sich laut HPLC ein quantitativer Umsatz zu einem Produkt. Das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält 864mg (99%) Produkt.

814mg (1.34mmol) des Produkts werden in 2.5ml Methanol und 1.5ml Wasser gelöst. Diese Lösung gibt man zu einer Lösung von 2.2ml (22mmol) Butandiamin in 2ml Wasser und rührt bei RT. Nach 17h ist in der HPLC kein Edukt mehr zu erkennen. Es entsteht ein Produkt. Das Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende wässrige Lösung wird mit HCl auf einen pH von 7 gebracht und anschließend einrotiert. Zurück bleibt ein weißer Niederschlag, aus dem man mit abs. Ethanol das Produkt extrahiert. Man erhält nach zweimaliger Extraktion 715mg (93%) des Produkts **66** als Chlorid-Salz.

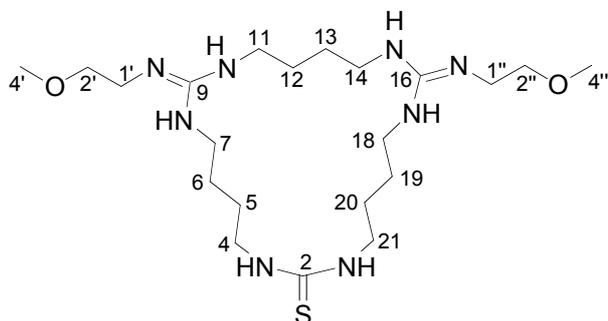
HPLC: YMC-Kationenaustauscher, Gradient: 10mM \rightarrow 15min \rightarrow 500mM \rightarrow 5min \rightarrow 500mM Ammoniumacetat/30%Acetonitril/pH 6, $R_v = 12.8$ ml

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, D_2O): $\delta = 1.66$ - 1.77 (m, 12H, 3,4,10,11,17,18), 3.03-3.06 (m, 4H), 3.27-3.31 (m, 8H), 3.45-3.47 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 4H) (2,5,9,12,16,19,1',2',1'',2''), 3.40 (s, 6H, 4',4'') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, D_2O): $\delta = 25.23$, 25.43, 26.63, 26.84 (3,4,10,11,17,18), 40.26, 40.48, 42.04, 42.26, 42.78 (2,5,9,12,16,19,1',1''), 72.25 (2',2'), 156.43 (7,14) ppm

MS (ESI): $m/z = 431.3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

**1,3,8,10,15,17-Hexaaza-9,16-bis-(2-methoxy-ethylimino)-
cycloheptacosan-2-thion 68**



431mg (753 μ mol) der Verbindung **66** werden in 50ml Wasser, 50ml Acetonitril und 800 μ l TEA gelöst. Die Lösung wird auf 50°C erwärmt. Per Spritzenpumpe gibt man eine Lösung von 218mg (1.23mmol) Thiocarbonyldiimidazol in 7ml Acetonitril in 2.5h zu. Nach 2h ist die Umsetzung beendet. Die Reaktionsmischung wird einrotiert. Zur Trennung des Produkts von den Nebenprodukten löst man den Rückstand in Wasser und trennt über eine SPE C-18-Säule. Das Produkt wird nach Spülen mit 10ml Wasser eluiert. Man erhält 111mg (27%) sauberes Produkt **68** als Chlorid-Salz.

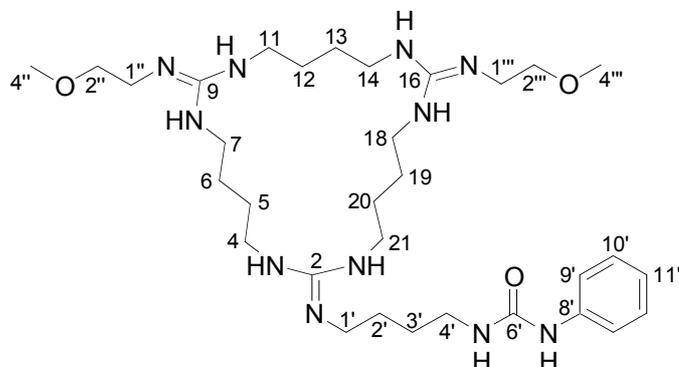
HPLC: YMC-Kationenaustauscher, Gradient: 10mM \rightarrow 15min \rightarrow 500mM \rightarrow 5min \rightarrow 500mM Ammoniumacetat/30%Acetonitril/pH 6, $R_v = 9.0$ ml

1 H-NMR (360MHz, MeOD): $\delta = 1.61$ (m, 5,6,12,13,19,20), 3.3-3.6 (mehrere m, 4,7,11,14,18,21,1',2',4',1'',2'',4'') ppm

13 C-NMR (90MHz, D₂O): $\delta = 25.0, 25.4, 26.1, 26.6$ (5,6,12,13,19,20), 40.6, 41.2, 42.0, 44.8, 44.9 (4,7,11,14,18,21,1',1''), 58.3 (4',4''), 70.7 (2',2''), 154.9 (9,16) ppm

MS (ESI): $m/z = 473.4$ (M+H)⁺

**1,3,8,10,15,17-Hexaaza-2-(4-(ureido-phenyl)-butylimino)-
9,16-bis-(2-methoxy-ethylimino)-cyclohepticosan 72**



111mg (153 μ mol) des Produkts **68** werden in 500 μ l Methanol gelöst. Man gibt 30 μ l (481 μ mol) Methylodid zu und rührt bei RT. Nach 2.5h erhält man laut HPLC einen quantitativen Umsatz zu einem Produkt. Das Lösungsmittel wird im N₂-Strom entfernt. Der Rückstand wird in 500 μ l Wasser gelöst. Man gibt 100 μ l (1mmol) Butandiamin zu und erwärmt auf 50°C. Nach 24h ist das Edukt vollständig umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird im N₂-Strom eingeengt. Bei Zugabe von Acetonitril/Essigester setzt sich ein weißer Niederschlag ab. Dieser wird abgetrennt und mehrmals mit Acetonitril/Essigester gewaschen. Man erhält 88mg sauberes Produkt. Dieses wird in 200 μ l Acetonitril, 100 μ l Methanol und 60 μ l TEA gelöst. Man gibt 33 μ l (303 μ mol) Phenylisocyanat zu. Nach 1.5h beobachtet man ein Hauptprodukt, das durch präparative HPLC (Hibar, Purosphere RP-18) gereinigt wird. Man erhält 32.1mg (20% bezogen auf **68**) des Produkts **72** als Iodid Salz.

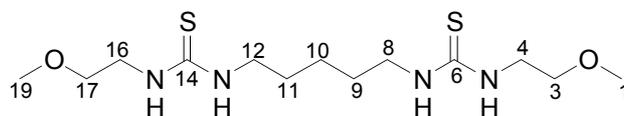
HPLC: ProntoSil 5 C18, Gradient: 10% \rightarrow 5min \rightarrow 50% \rightarrow 5min \rightarrow 90% \rightarrow 5min \rightarrow 90%
Acetonitril/TFA, R_v = 10.8ml

¹H-NMR (360MHz, MeOD): δ = 1.58-1.61 (5,6,12,13,19,20,2',3'), 3.09-3.55 (4,7,11,14,18,21,1',4',1'',2'',4''',1''',2''',4'''), 7.05-7.21 (9',10',11') ppm

¹³C-NMR (90MHz, MeOD): δ = 24.6, 25.4, 26.2, 26.9 (5,6,12,13,19,20,2',3'), 40.6, 41.2, 41.9, 42.1, 43.9, 44.2 (4,7,11,14,18,21,1',4',1'',1'''), 59.3 (4'',4'''), 72.8 (2'',2'''), 120.3, 123.4, 129.8, 141.0 (8',9',10',11'), 155.6 (2,9,16), 158.7 (6') ppm

MS (ESI): m/z = 646.5 (M+H)⁺, 774.3 (M+2H+I)⁺, 902.2 (M+3H+2I)⁺

2,17-Dioxa-5,7,13,15-tetraaza-nonadecan-6,14-dithion 65



470 μ l (4mmol) Pentandiamin werden in 4ml Methanol und 720 μ l TEA gelöst. Man gibt 1.17g (10mmol) Methoxyethylisothiocyanat dazu und rührt bei RT. Nach 1h erhält man einen quantitativen Umsatz zu einem Produkt. Das Produkt lässt sich aus Essigester/Ether kristallisieren. Man erhält 1.25g (93%) Produkt **65**.

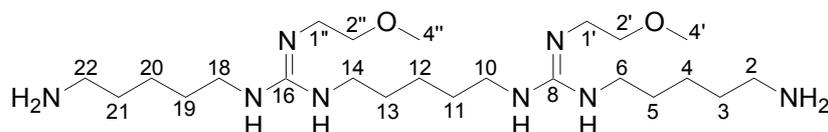
HPLC: ProntoSil 5 C18, Gradient: 10% \rightarrow 5min \rightarrow 50% \rightarrow 5min \rightarrow 90% \rightarrow 5min \rightarrow 90%
Acetonitril/TFA, $R_v = 11.4$ ml

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, CDCl_3): $\delta = 1.36$ - 1.44 (m, 2H, 10), 1.57 - 1.65 (m, 4H, 9,11), 3.38 (s, 6H, 1,19), 3.48 - 3.64 (m, 12H, 3,4,8,12,16,17) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, CDCl_3): $\delta = 24.0$ (10), 28.5 (9,11), 44.5 (4,8,12,16), 58.8 (1,19), 71.8 (3,17), 182.3 (6,14) ppm

MS (ESI): $m/z = 337.1$ (M+H) $^+$

1,7,9,15,17,23-Hexaaza-8,16-bis-(2-methoxy-ethylimino)-trיעicosan 67



786mg (2.34mmol) der Verbindung **65** werden in 5ml Methanol gelöst. Man gibt 570 μ l (9.1mmol) Methyljodid dazu und rührt bei RT. Nach 3h erhält man einen quantitativen Umsatz zu einem Produkt. Das Lösungsmittel und das überschüssige Methyljodid werden im N_2 -Strom entfernt. Der Rückstand wird in 4ml Methanol und 4ml Wasser gelöst. Diese Lösung gibt man zu einer Lösung von 4.1ml (34.8mmol) Pentandiamin in 4ml Wasser und rührt bei RT. Nach 66h ist die Umsetzung beendet.

Die Reaktionslösung wird einrotiert. Das Produkt wird über eine RP C8-Säule mit einem Methanolgradienten von 10% auf 60% Methanol gereinigt. Man erhält 885mg (52%) sauberes Produkt **67** als Iodid-Salz.

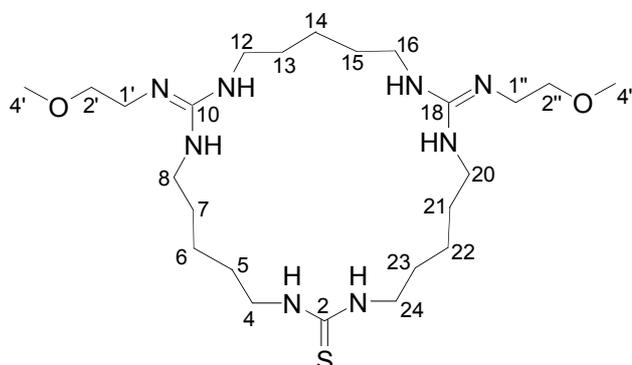
HPLC: Prontosil 5 C18, Gradient: 10% →5min→ 50% →5min→ 90% →5min→ 90%
Acetonitril/TFA, $R_v = 9.2\text{ml}$

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, CD_3CN): $\delta = 1.48\text{-}1.52$ (m, 4,12,20), 1.68-1.80 (m, 3,5,11,13,19,21), 3.47 (s, 4',4''), 3.24-3.63 (mehrere m, 2,6,11,14,18,22,1',2',1'',2''), 6.50, 6.70, 7.17, 9.45 (N-H) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, CD_3CN): $\delta = 24.3, 24.8, 27.7, 29.1, 29.4$ (3,4,5,11,12, 13,19,20,21), 41.2, 42.6, 42.8, 43.9 (2,6,10,14,18,22,1',1''), 59.8 (4',4''), 73.6 (2',2''), 157.3 (8,16) ppm

MS (ESI): $m/z = 473.5$ (M+H)⁺

1,3,9,11,17,19-Hexaaza-10,18-bis-(2-methoxy-ethylimino)-cyclo-tetracosan-2-thion **69**



355mg (488 μmol) der Verbindung **67** werden in 42ml Acetonitril, 42ml Wasser und 680 μl TEA gelöst und auf 50°C erwärmt. Per Spritzenpumpe gibt man in 2.5h eine Lösung von 192mg (1.08mmol) Thiocarbonyldiimidazol in 4.3ml Acetonitril zu. Nach 2h ist die Umsetzung beendet und die Reaktionsmischung wird einrotiert. Um das unpolare Nebenprodukt abzutrennen, wird der Rückstand in Wasser gelöst und auf eine SPE-C18-Säule gegeben. Das Produkt wird mit 10% Methanol eluiert. Man erhält 75mg (20%) schwerlösliches Produkt **69** als Iodid-Salz.

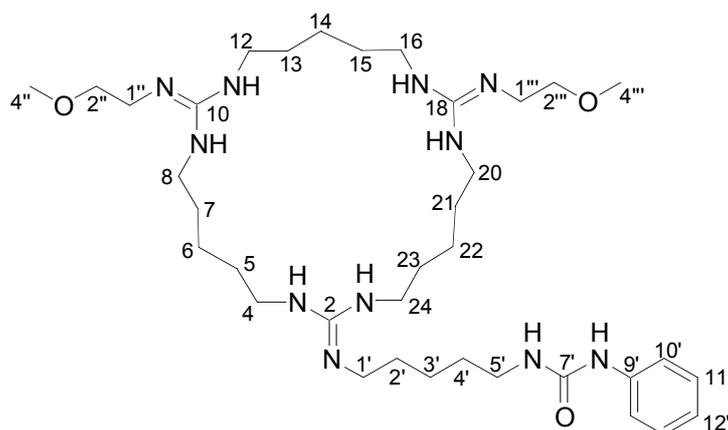
HPLC: ProntoSil 5 C18, Gradient: 10% →5min→ 50% →5min→ 90% →5min→ 90%
Acetonitril/TFA, $R_v = 10.8\text{ml}$

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, MeOD): $\delta = 1.29$ (m, 6,14,22), 1.52 (m, 5,7,13,15,21,23), 3.34 (s, 4',4''), 3.15-3.51 (mehrere m, 4,8,12,16,20,24,1',2',1'',2'') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, MeOD): $\delta = 23.8, 24.1, 24.2$ (6,14,22), 28.4, 28.7 (5,7,13,15,21,23), 39.7, 41.8, 41.9, 42.3 (4,8,12,16,20,24,1',1''), 59.3 (4',4''), 71.8 (2',2''), 156.1 (10,18), 171.8 (2) ppm

MS (ESI): $m/z = 515.5$ (M+H) $^+$, 258.6 ((M+2H)/2) $^{2+}$

1,3,9,11,17,19-Hexaaza-2-(5-(ureido-phenyl)-pentylimino)-10,18-bis-(2-methoxyethylimino)-cyclotetracosan 73



75mg (109 μmol) der Verbindung **69** werden in 5ml Acetonitril und 2ml Wasser gelöst. Man gibt 30 μl (479 μmol) Methyljodid dazu und rührt bei RT. Nach 3h erhält man vollständigen Umsatz. Das Lösungsmittel und das überschüssige Methyljodid werden im N_2 -Strom entfernt. Der Rückstand wird in 2ml Wasser und 2ml Methanol gelöst. Man gibt 120 μl (1.02mmol) Pentandiamin dazu und rührt bei RT. Nach 17h ist laut HPLC der Umsatz vollständig. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer einrotiert. Das Produkt wird mit Essigester aus Acetonitril gefällt. Der abgetrennte Niederschlag wird in 500 μl Acetonitril, 400 μl Methanol und 80 μl TEA gelöst. Man gibt 31 μl (278 μmol) Phenylisocyanat dazu. Nach 15min ist der Umsatz vollständig. Zur Trennung des Reaktionsgemischs wird der nach dem Einrotieren verbleibende

Rückstand in Wasser gelöst und auf einer SPE-C18-Säule fraktioniert. Das Produkt eluiert mit 15% Methanol. Nach dem Anionenaustausch (zu BF_4^-) erhält man 16.2mg (15%) des Produkts **73** als Tetrafluoroborat-Salz.

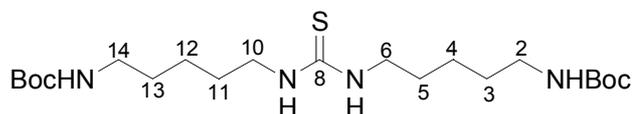
HPLC: Prontosil 5 C18, Gradient: 10% →5min→ 50% →5min→ 90% →5min→ 90%
Acetonitril/TFA, $R_v = 9.2\text{ml}$

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, MeOD): $\delta = 1.25$ (m, 6,14,22,3'), 1.47-1.57 (m, 5,7,13,15,21,23,2',4'), 3.21 (s, 4'',4'''), 3.07-3.54 (mehrere m, 4,8,12,16,20, 24,1',5',1'',2'',1''',2'''), 7.03-7.20 (mehrere m, 10',11',12') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, MeOD): $\delta = 24.1, 24.6, 24.8$ (6,14,22,3'), 27.8, 28.5, 28.8, 29.3 (5,7,13,15,21,23,2',4'), 40.5, 41.6, 42.1, 42.5, 43.4, 44.3, (4,8,12,16,20, 24,1',5',1'',1'''), 59.3 (4'',4'''), 72.9 (2'',2'''), 120.1, 123.3, 129.8, 141.1 (9',10',11',12'), 155.8, 156.8 (2,10,18), 158.5 (7') ppm

MS (ESI): $m/z = 702.6$ (M+H) $^+$, 352.1 ((M+2H)/2) $^{2+}$

1-(N-Boc)-7,9,15-(N-Boc)-Tetraaza-pentadecan-8-thion **75**



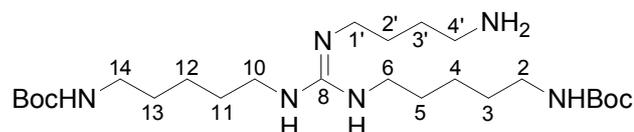
1g (4.95mmol) Mono-N-Boc-pentandiamin werden in 10ml Acetonitril und 800 μl TEA gelöst und die Lösung auf 40°C erwärmt. Per Spritzenpumpe gibt man in 2h eine Lösung von 570mg (3.2mmol) Thiocarbonyldiimidazol in 8ml Acetonitril zu. Nach 20h ist laut HPLC ein Produkt entstanden. Nach Reinigung des Produkts auf einer Kieselgelsäule (Essigester) erhält man 729mg (66%) sauberes Produkt **75**.

HPLC: Prontosil 5 C18, Gradient: 10% →5min→ 50% →5min→ 90% →5min→ 90%
Acetonitril/TFA, $R_v = 15.6\text{ml}$

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, CD_3CN): $\delta = 1.29$ -1.33 (m, 4,12), 1.39 (s, tBu), 1.50-1.56 (m, 3,5,11,13), 2.97-3.02 (m, 2,6,10,14) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, CD_3CN): $\delta = 24.7$ (4,12), 28.7 (tBu), 29.5, 30.5 (3,5,11,13), 40.9, 44.7 (2,6,10,14), 79.0 (tBu), 157.0 (Carbamat), 183.4 (8) ppm

1-(N-Boc)-7,9,15-(N-Boc)-tetraaza-8-(4-amino-butylimino)-pentadecan 77



5.84g (13.1mmol) der Verbindung **75** werden in 120ml Methanol gelöst. Man gibt 4.4ml (71mmol) Methyljodid zu und rührt bei RT. Nach 2.5h ist laut HPLC der Umsatz vollständig. Das Lösungsmittel und der Überschuss an Methyljodid werden am Rotationsverdampfer entfernt. Den Rückstand löst man in 30ml Methanol und 10ml Wasser. Diese Lösung wird zu einer Lösung von 22ml (220mmol) Butandiamin in 10ml Wasser gegeben. Nach 60h ist der Umsatz quantitativ zu einem Hauptprodukt verlaufen. Nach Einrotieren der Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer wird der Rückstand auf ein Zweiphasengemisch aus Wasser und Methylenchlorid verteilt. Nach Trocknen und Einrotieren der Methylenchlorid-Phase erhält man 6.70g (82%) des Produkts **77** als Iodid-Salz.

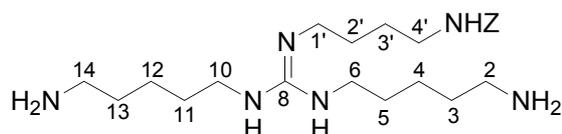
HPLC: Prontosil 5 C18, Gradient: 10% →5min→ 50% →5min→ 90% →5min→ 90%
Acetonitril/TFA, $R_v = 12.4\text{ml}$

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, CD_3CN): $\delta = 1.34\text{-}1.35$ (m, 4,12), 1.41-1.66 (m, 3,5,11,13,2',3'),
2.70-2.71 (m, 2,14), 2.98-3.02, 3.19-3.23 (2 m, 6,10,1',4') ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, CD_3CN): $\delta = 24.5$ (5,12), 28.9 (tBu), 27.5, 28.8, 29.3, 29.5, 30.4
(3,5,11,13,2',3'), 40.7, 40.9, 41.8, 42.4, 42.6 (2,6,10,14,1',4'), 79.1, 79.4 (2 tBu),
155.5 (8), 157.2 (Carbamat) ppm

MS (ESI): $m/z = 501.4$ (M+H)⁺

1,7,9,15-tetraaza-8-(4-(N-Z-amino)-butylimino)-pentadecan 79



6.70g (10.7mmol) der Verbindung **77** werden in 70ml Acetonitril und 2.2ml TEA gelöst. Per Spritzenpumpe gibt man eine Lösung von 2.2ml (15mmol)

Chlorameisensäurebenzylester in 7.5ml Methylenchlorid zu und rührt bei RT. Nach 15h ergibt sich ein vollständiger Umsatz. Die Reaktionslösung wird einrotiert und der Rückstand auf ein Zweiphasengemisch aus Wasser und Methylenchlorid verteilt. Nach Trocknen und Einrotieren der organischen Phase wird der Rückstand in 75ml Methylenchlorid gelöst. Man gibt 20ml TFA dazu und beobachtet eine Gasentwicklung. Nach 2.5h wird die Reaktionslösung einrotiert und der Rückstand auf Wasser/Methylenchlorid verteilt. In der Wasserphase befindet sich das Produkt und ein Nebenprodukt. Die Wasserphase wird einrotiert und der Rückstand in 0.5M NaCl-Lösung gelöst. Mit NaOH wird ein pH von 12 eingestellt. Aus der wässrigen Phase kann mit Methylenchlorid das Nebenprodukt extrahiert werden. Nach der Extraktion wird die wässrige Phase einrotiert und aus dem Rückstand wird das Produkt mit Acetonitril extrahiert. Man erhält 4.89g (83%) des Produkts **79** als TFA-Salz.

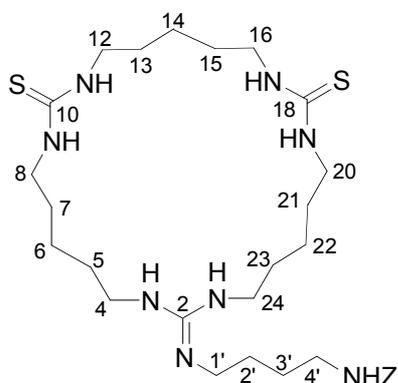
HPLC: Prontosil 5 C18, Gradient: 10% →5min→ 50% →5min→ 90% →5min→ 90%
Acetonitril/TFA, $R_v = 10.2\text{ml}$

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, CD_3CN): $\delta = 1.31\text{-}1.35$ (m, 4H, 4,12), 1.52-1.54 (m, 12H, 3,5,11,13,2',3'), 2.75-2.79 (m, 4H, 2,14), 3.08-3.17 (m, 8H, 6,10,1',4'), 5.02 (m, 2H, NHZ), 7.28-7.34 (m, 5H, arom.) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, CD_3CN): $\delta = 24.3$ (4,12), 26.8, 28.0, 29.0, 29.6 (3,5,11,13,2',3'), 41.1, 42.2 (2,6,10,14,1',4'), 67.2 (Z- CH_2), 128.8, 129.1, 129.7, 138.5 (arom.), 155.6 (8), 158.2 (Carbamat) ppm

MS (ESI): $m/z = 435.4$ (M+H)⁺

1,3,9,11,17,19-Hexaaza-2-(4-(N-Z)-butylimino)-cyclotetracosan-10,18-dithion 80



200 μ l (1.7mmol) Pentandiamin werden in 9ml Methylenchlorid und 630 μ l TEA gelöst. Diese Lösung gibt man per Spritzenpumpe in 50min zu einer Lösung von 520 μ l (6.8mmol) Thiophosgen in 10ml Methylenchlorid. Nach 2h laut HPLC ergibt sich Umsatz zu einem Produkt. Das Lösungsmittel wird im N₂-Strom entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril gelöst, von Unlöslichem zentrifugiert und schließlich das Lösungsmittel wieder im N₂-Strom entfernt. Den Rückstand löst man in 5ml Acetonitril und zieht die Lösung auf eine Hamiltonspritze auf. Daneben werden 904mg (1.65mmol) der Verbindung **79** in 8.9ml Acetonitril und 1ml TEA gelöst und ebenfalls auf eine Hamiltonspritze aufgezogen. Man gibt nun beide Lösungen gleichzeitig per Spritzenpumpe in ein Volumen von 500ml Acetonitril und 500ml Methanol. Nach 24h unter Rühren bei RT ist laut HPLC ein Produkt entstanden. Die Reaktionsmischung wird einrotiert, der Rückstand in Methanol aufgenommen und von Unlöslichem abzentrifugiert. Die Lösung wird im N₂-Strom eingeeengt. Nach Zugabe von Acetonitril/Ether ölt sauberes Produkt aus. Man erhält 650mg (54%) des Produkts **80** als TFA-Salz.

HPLC: ProntoSil 5 C18, Gradient: 10% →5min→ 50% →5min→ 90% →5min→ 90%
Acetonitril/TFA, R_v = 13.4ml

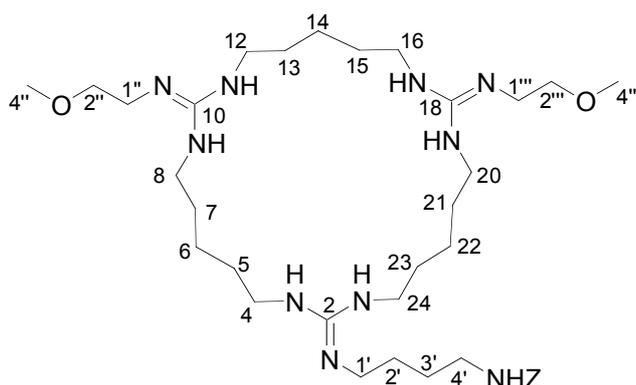
¹H-NMR (360MHz, CD₃CN): δ = 1.34-1.39 (m, 6,14,22), 1.50-1.60 (m, 5,7,13,15,21, 23,2',3'), 3.16-3.21, 3.51-3.55 (2 m, 4,8,12,16,20,24,1',4'), 5.04 (m, NHZ), 7.31-7.34 (m, arom.) ppm

¹³C-NMR (90MHz, CD₃CN): δ = 24.3, 26.5, 27.8, 28.8, 29.0, 29.1, 29.6 (5,6,7,13,14,15,21,22,23,2',3'), 42.0, 42.3, 44.3, 46.9 (4,8,12,16,20,24,1',4'),

66.8 (Z-CH₂), 128.5, 128.8, 129.4, 138.4 (arom.), 155.4 (2), 157.9 (Carbamat)
ppm

MS (ESI): m/z = 621.4 (M+H)⁺

**1,3,9,11,17,19-Hexaaza-2-(4-(N-Z)-butylimino-10,18-bis-(2-methoxy-ethylimino)-
cyclotetracosan 82**



339mg (462μmol) der Verbindung **80** werden in 4ml Methanol gelöst. Man gibt 150μl (2.4mmol) Methyljodid zu und rührt bei RT. Nach 3h erkennt man in der HPLC einen vollständigen Umsatz zu einem Produkt. Das Lösungsmittel und der Überschuss an Methyljodid werden im N₂-Strom entfernt. Der Rückstand wird in 5ml Methoxyethylamin gelöst. Nach 19h bei RT ergibt sich laut HPLC ein quantitativer Umsatz zu einem Produkt. Die Reaktionslösung wird dreimal aus Wasser einrotiert. Um die Reste von Methoxyethylamin zu entfernen wird die Reaktionsmischung über eine SPE-C18-Säule getrennt (Elution mit 20% Methanol). Man erhält 148mg (24%) des Produkts **82** als Iodid-Salz.

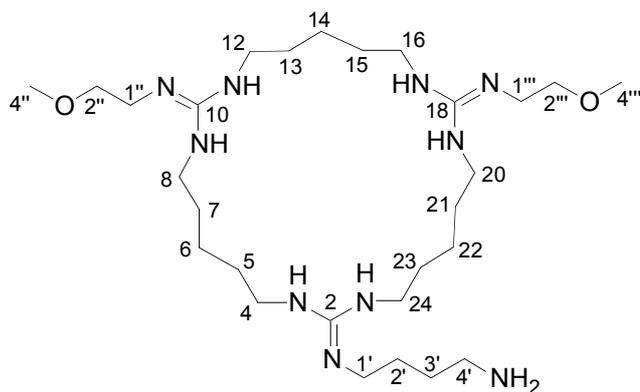
HPLC: Prontosil 5 C18, Gradient: 10% →5min→ 50% →5min→ 90% →5min→ 90%
Acetonitril/TFA, R_v = 12.0ml

¹H-NMR (360MHz, MeOD): δ = 1.35-1.37 (m, 6,14,22), 1.56-1.60 (5,7,13,15,21,23,2',3'), 3.28 (s, 4'',4'''), 3.06-3.08, 3.19-3.23, 3.34-3.36, 3.45-3.47 (4 m, 4,8,12,16,20,24,1',4',1'',2'',1''',2'''), 5.00 (m, NHZ), 7.27-7.28 (m, arom.) ppm

¹³C-NMR (90MHz, MeOD): δ = 24.6, 24.7 (6,14,22), 27.0, 28.2, 29.4 (5,7,13,15,21,23,2',3'), 41.0, 42.2, 42.3, 42.4, 42.4, 43.3 (4,8,12,16,20,

24,1',4',1'',1'''), 59.3 (4'',4'''), 67.3 (Z-CH₂), 72.9 (2'',2'''), 128.6, 128.9, 129.5, 138.4 (arom.), 155.6 (2), 156.7 (10,18), 159.0 (Carbamat) ppm
 MS (ESI): m/z = 703.6 (M+H)⁺, 352.6 ((M+2H)/2)²⁺, 831.3 (M+2H+I⁻)⁺, 416.5 ((M+4H+I⁻)/2)²⁺

1,3,9,11,17,19-Hexaaza-2-(4-amino-)butylimino-10,18-bis-(2-methoxyethylimino)-cyclotetrasosan 83



148mg (136µmol) der Verbindung **82** werden in 50ml Ethanol und 50ml Wasser gelöst. Man gibt 600mg Pd(10%)/C dazu, erwärmt auf 30°C und hydriert bei 1bar H₂-Druck. Nach einer langen Reaktionszeit von 60h ist die Schutzgruppe laut HPLC vollständig abgespalten. Die Reaktionslösung wird filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer einrotiert. Der Rückstand wird in Acetonitril aufgenommen und von Unlöslichem abzentrifugiert. Man erhält 109mg (76%) des Produkts **83** als Iodid-Salz.

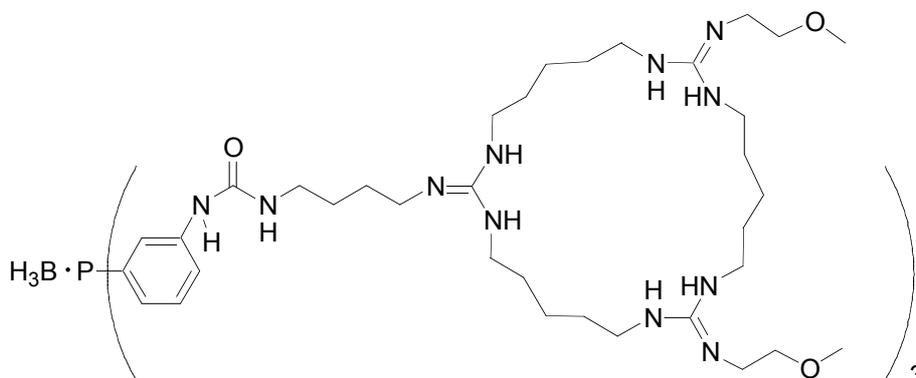
HPLC: Prontosil 5 C18, Gradient: 10% →5min→ 50% →5min→ 90% →5min→ 90% Acetonitril/TFA, R_v = 9.4ml

¹H-NMR (360MHz, CD₃CN): δ = 1.38 (m, 6,14,22), 1.58-1.73 (m, 5,7,13,15,21,23,2',3'), 3.33 (s, 4'',4'''), 3.08-3.11, 3.40-3.43, 3.48-3.59 (3 m, 4,8,12,16,20,24,1',4',1'',2'',1''',2''') ppm

¹³C-NMR (90MHz, CD₃CN): δ = 23.7, 23.8, 24.8 (6,14,22), 26.2, 28.6, 28.6, 28.7 (5,7,13,15,21,23,2',3'), 39.8, 41.4, 41.9, 42.1, 42.1, 43.1 (4,8,12,16,20,24,1',4',1'',1'''), 59.1 (4'',4'''), 72.7 (2'',2'''), 155.0 (2), 156.2 (10,18) ppm

MS (ESI): m/z = 569.6 (M+H)⁺, 285.5 ((M+2H)/2)²⁺, 697.3 (M+2H+I⁻)⁺, 825.2 (M+3H+2I⁻)⁺

Pro-Guaphos IV 88



Die Kupplung wird analog zur Synthese von Pro-Guaphos I bis III durchgeführt.

12mg (37.5 μ mol) Phosphin **29** in 600 μ l Acetonitril, 17 μ l TEA, 33mg (111 μ mol) Triphosgen in 300 μ l Methylenchlorid

95mg (104 μ mol) Zyklus **83** als Tetrafluoroborat-Salz in 450 μ l Acetonitril, 35 μ l TEA

Es entstehen laut HPLC zwei Produkte, die auf einer RP-Säule nur schlecht getrennt werden. Nach 1h wird das Lösungsmittel im N₂-Strom entfernt. Die beiden Produkte werden auf einer SCE PS-20-Säule (Eluent 50%MeOH/H₂O, 10mM HCl) getrennt. Man erhält 16mg des Produkts **88**.

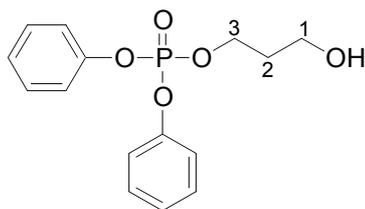
HPLC: Prontosil 5 C18, Gradient: 10% →5min→ 50% →5min→ 90% →5min→ 90%
Acetonitril/TFA, R_v = 11.0ml

¹H-NMR (360MHz, CD₃CN): (nicht alle Signale sichtbar) δ = 1.45 (m), 3.14-3.36 (m), 7.04, 7.28, 7.47, 7.62 (m, arom.) ppm

¹³C-NMR (90MHz, CD₃CN): (nicht alle Signale sichtbar) δ = 24.6, 29.3, 42.4, 43.3, 59.3, 73.0, 123.7 (arom.), 155.7, 156.8 ppm

MS (MALDI-TOF): m/z = Es ergeben sich Komplexe aus Produkt und Anionen (TFA, BF₄⁻), m/z = 2204 (M+2H+TFA⁻)⁺, 2292 (M+3H+TFA⁻+BF₄⁻)⁺, 2376 (M+4H+TFA⁻+2BF₄⁻)⁺, 2462 (M+5H+TFA⁻+3BF₄⁻)⁺, 2550 (M+6H+TFA⁻+BF₄⁻)⁺

Phosphorsäure-3-hydroxy-propyl-ester-diphenylester **91**



7.4ml (35.8mmol) Phosphorsäurediphenylesterchlorid werden per Spritzenpumpe in 40min zu einer Lösung von 25ml (346mmol) Propandiol in 80ml Pyridin gegeben. Nach 1.5h ist laut HPLC die Umsetzung vollständig. Man gibt 50ml Wasser und 80ml Ether dazu und extrahiert das entstandene Produkt. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und einrotiert. Aus dem zurückbleibenden Öl wird am Hochvakuum bei 80°C der Rest von Propandiol entfernt. Man erhält 9.63g (87%) des Produkts **91**.

HPLC: Prontosil 5 C18, Gradient: 10% \rightarrow 5min \rightarrow 50% \rightarrow 5min \rightarrow 90% \rightarrow 5min \rightarrow 90%
Acetonitril/TFA, $R_v = 14.0\text{ml}$

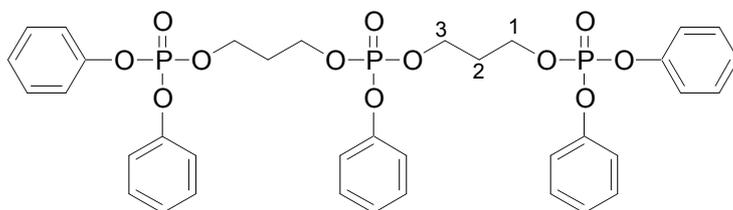
$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, CD_3CN): $\delta = 1.95\text{-}2.02$ (m, 2H, 2), 3.68-3.74 (m, 2H, 1), 4.47-4.53 (m, 2H, 3), 7.36-7.39 (m, 6H, arom.), 7.51-7.55 (m, 4H, arom.) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, CD_3CN): $\delta = 33.7$ (2), 58.0 (1), 67.4 (3), 120.9, 126.4, 130.9, 151.3 (arom.) ppm

$^{31}\text{P-NMR}$ (101MHz, CD_3CN): $\delta = -5.52$ ppm

MS (ESI): $m/z = 309.1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Trisphosphat-pentaphenylester **92**



314mg (1.02mmol) der Verbindung **91** werden in 2ml Pyridin gelöst. Per Spritzenpumpe gibt man in 30min $72\mu\text{l}$ ($483\mu\text{mol}$) Phosphorsäuredichlorphenylester zu. Nach 2h ist laut HPLC die Umsetzung beendet. Man gibt 30ml Wasser und 30ml

Ether zu und extrahiert die Wasserphase mit Ether. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ erhält man 282mg (77%) des Produkts **92**.

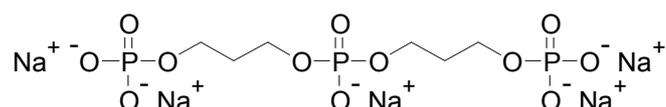
HPLC: Prontosil 5 C18, Gradient: 10% →5min→ 50% →5min→ 90% →5min→ 90%
Acetonitril/TFA, R_v = 17.0ml

¹H-NMR (360MHz, CD₃CN): δ = 1.82-1.89 (m, 2), 3.54-3.61 (m, 1), 4.33-4.39 (m, 3),
7.23-7.27, 7.39-7.43 (2 m, arom.) ppm

¹³C-NMR (90MHz, CD₃CN): δ = 33.7 (2), 58.0 (1), 67.4 (3), 120.9, 126.4, 130.9,
151.3 (arom.) ppm

MS (ESI): m/z = 755.0 (M+H)⁺, 777.2 (M+Na)⁺

Trisphosphat-penta-Natrium **94**



3.23g (4.28mmol) der Verbindung **92** werden in 80ml Ethanol gelöst. Man gibt 150mg PtO₂ zu und hydriert unter 1bar H₂-Druck. Nach 66h ist die Hydrierung noch nicht vollständig. Man gibt weitere 250mg PtO₂ zu und hydriert weiter. Nach insgesamt 150h ist laut HPLC nur noch ein Produkt vorhanden. Die Reaktionslösung wird filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wird in Wasser gelöst. Die Lösung wird mit NaOH auf pH 9 gebracht. Nach der Zugabe von Aceton fällt ein öliges Produkt aus. Mehrmaliges Ausölen des Produkts mit Aceton aus Wasser liefert 1.45g (70%) des Produkts **94**.

HPLC: Nucleosil 10 Anion, Gradient: 15mM →5min→ 50mM →5min→ 500mM
→10min→ 500mM Ammoniumacetat/pH 5.5/30%Methanol, R_v = 18.8ml

¹H-NMR (360MHz, D₂O): δ = 1.90-1.94 (m, 2), 3.78-3.84, 3.92-3.98 (2 m, 1,3) ppm

¹³C-NMR (90MHz, D₂O): δ = 32.5 (2), 61.9 (1), 64.3 (3) ppm

³¹P-NMR (101MHz, D₂O): δ = 4.27, 7.27 ppm

MS (ESI): m/z = 375.1 (M+H)⁺, 773.2 (2M+2H+Na)⁺

4.3 Modellreaktionen

Für die in Kapitel 3.2 diskutierten Modellreaktionen wurden die im vorigen Kapitel beschriebenen Katalysatorlösungen verwendet. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe von GC-MS und HPLC. Für die Sonogashira- und die Heck-Reaktionen wurden die Volumina der Substrate direkt entnommen und zu der Reaktionslösung gegeben. Für die Suzuki-Reaktionen wurden 0.1M Stammlösungen der Substrate hergestellt und die Katalysatorkonzentration betrug immer 1mol%.

Sonogashira-Reaktionen:

- 1) 300µl AN, 20µmol Heptin, 10µmol Iodbenzol, 11µl TEA, Guaphos I, 5mol% Pd, 10mol% Cu, RT, Umsatz: 90%
- 2) 300µl AN, 20µmol Phenylacetylen, 10µmol Iodbenzol, 11µl TEA, Guaphos I, 5mol% Pd, 10mol% Cu, 70°C, Umsatz: >90%

Heck-Reaktion:

- 1) 200µl AN, 20µmol Styrol, 10µmol Iodbenzol, 8µl TEA, Guaphos II, 2.5mol% Pd, 70°C, Umsatz: 70%

Suzuki-Reaktionen:

- 1) Toluol, 200µl Boronester, 100µl Iodbenzol, 6µl TEA, TPP, 60°C, Umsatz: <50%
- 2) AN, 200µl Boronester, 100µl Iodbenzol, 7µl EDIPA, 60°C, Gua V, Umsatz: 60%
- 3) AN, 100µl Boronester, 50µl Iodbenzol, 4µl EDIPA, 60°C, Guaphos I, Umsatz: >90%
- 4) Toluol/Wasser, 200µl Boronester, 100µl Iodbenzol, 200µl Wasser, 7µl EDIPA, TPPTS, 60°C, Umsatz: 75%
- 5) Toluol/Wasser, 200µl Boronester, 100µl Iodbenzol, 200µl Wasser, 7µl EDIPA, Gua V, 60°C, Umsatz: >95%
- 6) Toluol/Wasser, 200µl Boronester, 100µl Iodbenzol, 200µl Wasser, 7µl EDIPA, Guaphos I, 60°C, Umsatz: 98%
- 7) Octanol, 100µl Boronester, 50µl Iodbenzol, 4µl EDIPA, Guaphos I, RT, Umsatz: 70%

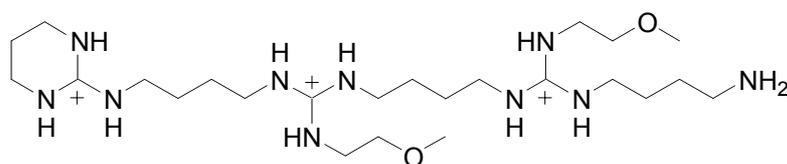
- 8) Octanol/Wasser, 100µl Boronester, 50µl Iodbenzol, 50µl Wasser, 50µl 1M K₂CO₃,
Guaphos II, 60°C, Umsatz: 90%
- 9) Octanol/Wasser, 100µl Boronester, 50µl Iodbenzol, 50µl Wasser, 50µl 1M K₂CO₃,
Gua V, 60°C
- 10) Octanol/Wasser, 100µl Boronester, 50µl Iodbenzol, 300µl Wasser, 300µl Octanol,
50µl 1M K₂CO₃, Guaphos II, 60°C, Umsatz: 1.Zyklus: >95%
2.Zyklus: 90%
3.Zyklus: 90%

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung neuer, hochgeladener kationischer Liganden für die homogene Übergangsmetallkatalyse. Diese Liganden sollten durch Assoziation mit Oxoanionen einen temperaturgeschalteten Phasentransfer des Katalysatorkomplexes von der wässrigen in die organische Phase und zurück ermöglichen. Das Grundprinzip eines solchen Phasentransfers basiert auf einem inversen Temperaturverhalten des Assoziationsprozesses der kationischen Strukturen mit den Oxoanionen. Dies bedeutet, dass die Assoziation mit den Anionen erst bei erhöhter Temperatur wirksam wird. Demzufolge muss eine solche Assoziation bei RT endothermer Natur sein.

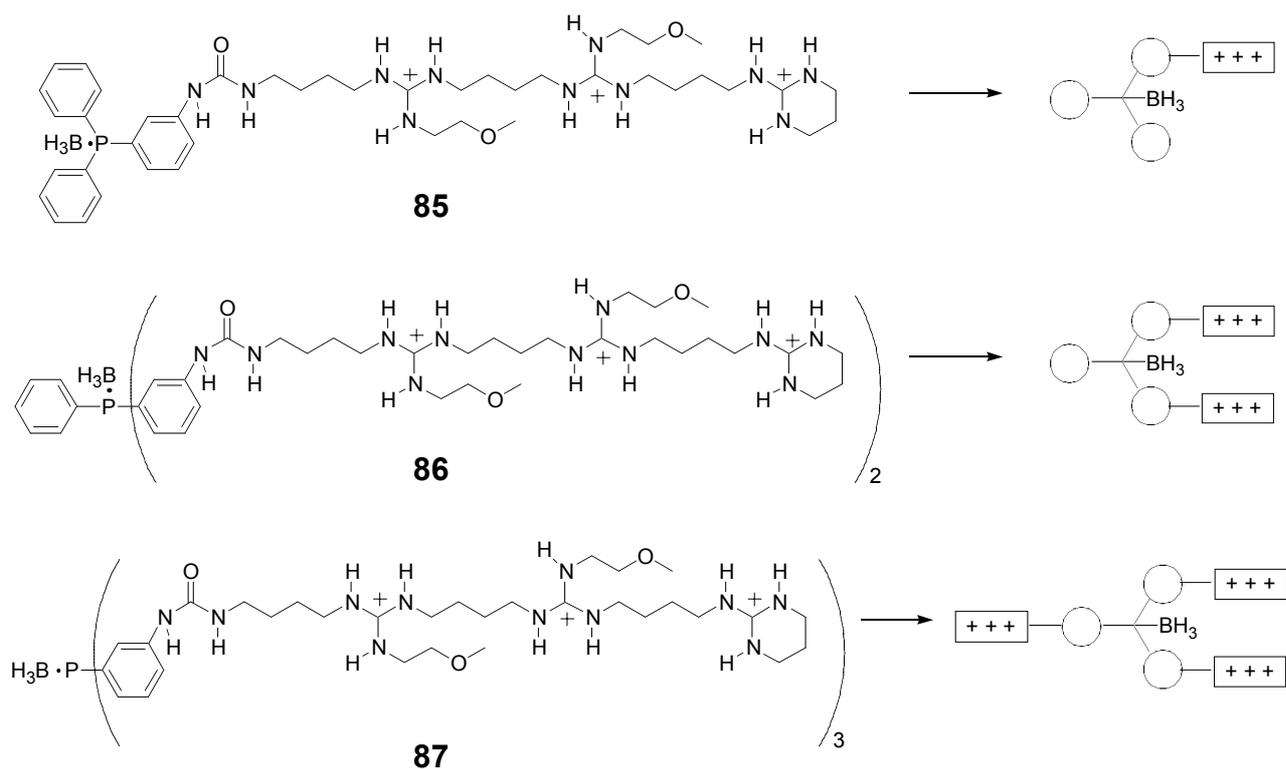
Konkret verwirklicht werden kann ein solches Prinzip durch Strukturen, die auf Guanidinium-Gruppen basieren. Von diesen Struktureinheiten ist bekannt, dass sie starke Assoziationen mit Oxoanionen auch in protischen Lösungsmitteln eingehen. Außerdem ist ihre Basizität recht hoch, so dass sie auch unter den basischen Bedingungen von Kreuzkupplungen stets protoniert und somit geladen bleiben.

Es wurde zunächst das lineare Triguanidin **63** dargestellt. Als Grundbausteine für die Liganden wurden die Amino-substituierten Triphenylphosphine **29**, **30** und **31** eingesetzt. Über die Aminofunktion konnte das Triguanidin **63** an die entsprechenden Triphenylphosphin-boranaddukte **33**, **34** und **35** geknüpft werden, um zunächst die Pro-Liganden **85**, **86** und **87** zu erhalten.



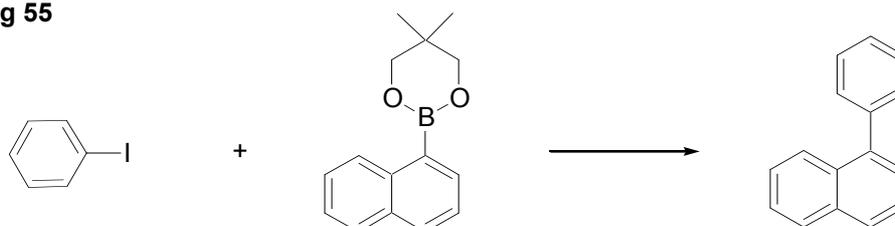
63

Nach Abspalten der Schutzgruppe wurden die Liganden in verschiedenen C-C-Kreuzkupplungsreaktionen getestet. Unter einphasigen Bedingungen wurden Sonogashira- und Heck-Reaktionen durchgeführt. Dabei waren aber zum einen die Bedingungen (nötige Zugabe von Kupferiodid bei Sonogashira-Reaktionen) und zum anderen die Aktivitäten nicht geeignet für Untersuchungen in zweiphasigen Systemen und für einen Vergleich mit anderen ionischen Liganden.



Wesentlich bessere Resultate konnten mit der Suzuki-Reaktion (Abbildung 55) erzielt werden. Dabei waren sowohl unter einphasigen wie auch unter zweiphasigen Bedingungen die kationischen Liganden Guaphos I und II den im Vergleich eingesetzten sulfonierten (anionischen) Liganden TPPTS überlegen.

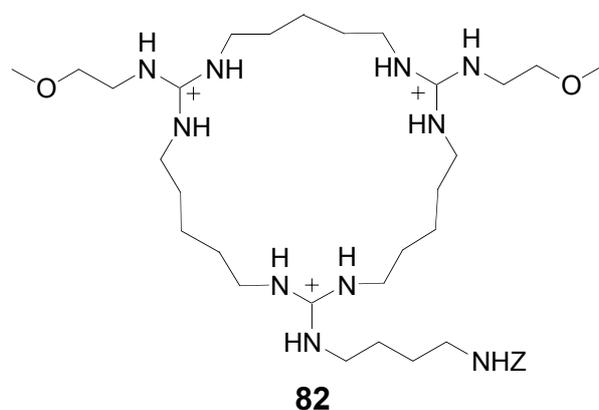
Abbildung 55



Es wurde auch gezeigt, dass unter zweiphasigen Bedingungen der Katalysator mehrmals rezykliert werden kann.

Parallel dazu wurden Transferversuche durchgeführt, bei denen direkt ein temperaturgeschalteter Transfer der kationischen Strukturen nachgewiesen werden sollte. Die Versuche wurden mit den entsprechenden Pro-Liganden **86** und **87** in einem Zweiphasengemisch aus Wasser und Octanol durchgeführt. Mit der Verwendung von Butansulfonat als anionischem Partner konnte schließlich die Richtigkeit des Prinzips gezeigt werden.

Um verlässliche thermodynamische Daten über die in der Lösung ablaufenden Assoziationsprozesse zu bekommen, wurden ITC-Titrations durchgeführt. Dabei ergaben sich zwar oft die erwarteten endothermen Werte, doch die Effekte waren meist recht klein. Zur Optimierung der Ergebnisse wurde die zyklische Struktur **82** synthetisiert.



Sie sollte zwei Vorteile bieten. Zum einen sollte durch die geringere Flexibilität ein beim Assoziationsprozess eventuell auftretender Entropieverlust verringert werden. Zum anderen sollten die Anionen für eine Assoziation ihre Hydrathülle mehr oder weniger vollständig verlieren. Dies würde zu einem deutlichen Entropiegewinn führen.

In den ITC-Titrations zeigte der Zyklus **82** auch tatsächlich größere Effekte. Schwierigkeiten ergaben sich bei der quantitativen Auswertung der Ergebnisse. Durch unklare Stöchiometrieverhältnisse konnte die zur Auswertung notwendige Anpassung einer Ausgleichskurve an den experimentell ermittelten Kurvenverlauf nicht in sinnvoller Weise durchgeführt werden. Es war aber ohne weiteres möglich, qualitative Abschätzungen anhand des Kurvenverlaufs zu erhalten. So diente zum einen sowohl der Enthalpieunterschied als auch die Krümmung der Kurve zum Vergleich der linearen mit der zyklischen Struktur. Dabei zeigte sich, dass die zyklische Struktur die Erwartungen erfüllte und deutlicher endotherme Werte lieferte. Mit den in dieser Arbeit entwickelten Synthesestrategien sollte es keine Schwierigkeit sein, sowohl die lineare als auch die zyklische Struktur weiter zu optimieren.

6 Literaturverzeichnis

- (1) O.Roelen (Chemische Verwertungsgesellschaft mbH) *DE 849 548 1938/1952*
- (2) W.Keim; T.M.Shryne; R.S.Bauer; H.Chung; P.W.Glockner; H.van Zwet (SHELL Int.Res.) *DE-P 2 054 09 1969*
- (3) E.G.Kuntz *Chem.Tech. 1987, 17, 570*
- (4) Rhône-Poulenc *FR-B 2314190 1975*
- (5) M.Safi; D.Sinou *Tetrahedron Lett. 1991, 32, 2025*
- (6) C.Mercier; P.Chabardes *Pure&Appl.Chem. 1994, 66, 1509*
- (7) B.M.Bhanage; F.-G.Zhao; M.Shirai; M.Arai *Tetrahedron Lett. 1998, 39, 9509*
- (8) R.T.Smith; R.K.Ungar; L.J.Sanderson; M.C.Baird *Organomet. 1983, 2, 1138*
- (9) U.Nagel; E.Kinzel *Chem.Ber. 1986, 119, 1731*
- (10) M.K.Markiewicz; M.C.Baird *Inorg.Chim.Acta 1986, 113, 95*
- (11) H.Dibowski; F.P.Schmidtchen *Tetrahedron 1995, 51, 2325*
- (12) A.Hessler; O.Stelzer; H.Dibowski; K.Worm; F.P.Schmidtchen *J.Org.Chem. 1997, 62, 2362*
- (13) H.Dibowski; F.P.Schmidtchen *Tetrahedron Lett. 1998, 39, 525*
- (14) H.Dibowski; F.P.Schmidtchen *Angew.Chem. 1998, 110, 487*
- (15) P.Guerreiro; V.Ratovelomanana-Vidal; J.-P.Genêt; P.Dellis *Tetrahedron Lett. 2001, 42, 3423*
- (16) J.P.Arhancet; M.E.Davis; J.S.Merola; B.E.Hanson *Nature 1989, 339, 454*
- (17) Y.Uozumi; H.Danjo; T.Hayashi *Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3557*
- (18) Y.Uozumi; T.Watanabe *J.Org.Chem. 1999, 64, 6921*
- (19) W.A.Herrmann; B.Cornils *Angew.Chem. 1997, 109, 1074*
- (20) M.Mayr; B.Mayr; M.R.Buchmeister *Angew.Chem. 2001, 113, 3957*
- (21) A.Baiker; J-D.Grunwaldt; C.A.Müller; L.Schmid *Chimia 1998, 52, 517*
- (22) A.J.Sandee; L.A.van der Veen; J.N.H.Reek; P.C.J.Kamer; M.Lutz; A.L.Spek; P.W.N.M.van Leeuwen *Angew.Chem. 1999, 111, 3428*
- (23) D.E.Bergbreiter *ACS Symp.Ser. 1986, 308, 17*

- (24) D.E.Bergbreiter *Macromol.Symp.* **1996**, 105, 9
- (25) D.E.Bergbreiter; B.S.Chen; D.Weatherford *J.Mol.Cat.* **1992**, 74, 409
- (26) D.E.Bergbreiter; R.Chandran *J.Am.Chem.Soc.* **1987**, 109, 174
- (27) D.E.Bergbreiter; P.L.Osburn; Y-S.Liu *J.Am.Chem.Soc.* **1999**, 121, 9531
- (28) Q-H.Fan; C-Y.Ren; C-H.Yeung; W-H.Hu; A.S.C.Chan *J.Am.Chem.Soc.* **1999**, 121, 7407
- (29) Q-H.Fan; G-J.Deng; X-M.Chen; W-C.Xie; D-Z.Jiang; D-S.Liu; A.S.C.Chan *J.Mol.Cat.A:Chem.* **2000**, 159, 37
- (30) E.Schwab; S.Mecking *Organomet.* **2001**, 20, 5504
- (31) D.deGroot; B.F.M.deWaal; J.N.H.Reek; A.P.H.J.Schening; P.C.J.Kamer; E.W.Meijer; P.W.N.M.vanLeeuwen *J.Am.Chem.Soc.* **2001**, 123, 8453
- (32) Y.Chauvin; B.Gilbert; I.Guibard *J.Chem.Soc.Chem.Commun.* **1990**, 1715
- (33) R.T.Carlin; R.A.Osteryoung *J.Mol.Cat.* **1990**, 63, 125
- (34) P.Wasserscheid; W.Keim *Angew.Chem.Int.Ed.* **2000**, 39, 3772
- (35) W.Keim; D.Vogt; H.Waffenschmidt; P.Wasserscheid *J.Catal.* **1999**, 186, 481
- (36) C.deBellefon; E.Pollet; P.Grenouillet *J.Mol.Cat.A:Chem.* **1999**, 145, 121
- (37) H.Hagiwara; Y.Shimizu; T.Hoshi; T.Suzuki; M.Ando; K.Ohkubo; C.Yokoyama *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4349
- (38) I.T.Horváth; J.Rábai *Science* **1994**, 266, 72
- (39) M.-A.Guillevic; A.M.Arif; I.T.Horváth; J.A.Gladysz *Angew.Chem.* **1997**, 109, 1685
- (40) C.M.Haar; J.Huang; S.P.Nolan *Organomet.* **1998**, 17, 5018
- (41) J.J.J.Juliette; I.T.Horváth; J.A.Gladysz *Angew.Chem.* **1997**, 109, 1682
- (42) S.Schneider; W.Bannwarth *Angew.Chem.* **2000**, 112, 4293
- (43) S.Schneider; W.Bannwarth *Helv.Chim.Acta* **2001**, 84, 735
- (44) D.E.Bergbreiter; L.Zhang; V.M.Mariagnanam *J.Am.Chem.Soc.* **1993**, 115, 9295
- (45) D.E.Bergbreiter; Y.-S.Liu; P.L.Osburn *J.Am.Chem.Soc.* **1998**, 120, 4250
- (46) D.E.Bergbreiter; P.L.Osburn; A.Wilson; E.M.Sink *J.Am.Chem.Soc.* **2000**, 122, 9058
- (47) Z.Jin; X.Zheng; B.Fell *J.Mol.Cat.A:Chem.* **1997**, 116, 55
- (48) R.Chen; J.Jiang; Y.Wang; Z.Jin *J.Mol.Cat.A:Chem.* **1999**, 149, 113

- (49) Y.Wang; J.Jiang; R.Zhang; X.Liu; Z.Jin *J.Mol.Cat.A:Chem.* **2000**, 157, 111
- (50) J.Jiang; Y.Wang; C.Liu; Q.Xiao; Z.Jin *J.Mol.Cat.A:Chem.* **2001**, 171, 85
- (51) M.Beller; J.G.E.Krauter; A.Zapf *Angew.Chem.* **1997**, 109, 793
- (52) A.de Meijere; F.E.Meyer *Angew.Chem.Int.Ed.* **1994**, 33, 2379
- (53) R.Grigg *J.Heterocycl.Chem.* **1994**, 31, 631
- (54) T.Jeffery *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113
- (55) E.Paetzold; G.Oehme *J.Mol.Cat.A:Chem.* **2000**, 152, 69
- (56) M.Schreider Goedheijt; B.E.Hanson; J.N.H.Reek; P.C.J.Kamer; P.W.N.M.van Leeuwen *J.Am.Chem.Soc.* **2000**, 122, 1650
- (57) S.Shimizu; S.Shirakawa; Y.Sasaki; C.Hirai *Angew.Chem.Int.Ed.* **2000**, 39, 1256
- (58) S.Shirakawa; S.Shimizu; Y.Sasaki *New J.Chem.* **2001**, 25, 777
- (59) J.-M.Lehn *Struct.Bonding* **1973**, 16, 1
- (60) J.-M.Lehn *Pure Appl.Chem.* **1978**, 50, 871
- (61) J.-M.Lehn *Science* **1985**, 227, 849
- (62) J.-M.Lehn *Angew.Chem.* **1988**, 100, 91
- (63) M.Berger; F.P.Schmidtchen *Angew.Chem.Int.Ed.* **1998**, 37, 2694
- (64) B.R.Linton; M.S.Goodman; E.Fan; S.A.van Arman; A.D.Hamilton *J.Org.Chem.* **2001**, 66, 7313
- (65) C.De Stefano; O.Giuffrè; S.Sammartano *J.Chem.Soc., Faraday Trans.* **1998**, 94, 2395
- (66) A.De Robertis; C.De Stefano; C.Foti; O.Giuffrè; S.Sammartano *Talanta* **2001**, 54, 1135
- (67) E.Palagiano; S.de Marino; L.Minale; R.Riccio; F.Zollo; M.Iorizzi; J.B.Carré; C.Debitus; L.Lucarain; J.Provost *Tetrahedron* **1995**, 51, 3675
- (68) G.T.Anderson; M.D.Alexander; S.D.Taylor; D.B.Smithrud; S.J.Benkovic; S.J.Weinreb *J.Org.Chem.* **1996**, 61, 125
- (69) F.P.Schmidtchen; M.Berger *Chem.Rev.* **1997**, 97, 1609
- (70) B.Dietrich; T.M.Fyles; J.-M.Lehn; L.G.Pease; D.L.Fyles *Chem.Commun.* **1978**, 934
- (71) F.P.Schmidtchen *Chem.Ber.* **1980**, 113, 2175

- (72) D.M.Kneeland; K.Ariga; V.M.Lynch; C-Y.Hunag; E.V.Anslyn *J.Am.Chem.Soc.* **1993**, *115*, 10042
- (73) R.O.Dempcy; Ö.Almarsson; T.C.Bruice *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **1994**, *91*, 7864
- (74) B.A.Linkletter; I.E.Szabo; T.C.Bruice *J.Am.Chem.Soc.* **1999**, *121*, 3888
- (75) S.E.Schneider; P.A.Bishop; M.A.Salazar; O.A.Bishop; E.V.Anslyn *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15063
- (76) A.A.Goodwin; B.M.Novak *Macromolecules* **1994**, *27*, 5520
- (77) B.Cornils; M.Beller; C.D.Frohning; C.W.Kohlpaintner *J.Mol.Cat.A:Chem* **1995**, *104*, 17
- (78) H.Dibowski *Dissertation TU München* **1997**
- (79) R.Luckenbach *Tetrahedron Lett.* **1971**, *24*, 2177
- (80) L.Horner; W.D.Balzer *Tetrahedron Lett.* **1965**, *17*, 1157
- (81) T.Imamoto; T.Kusumoto; N.Suzuki; K.Sato *J.Am.Chem.Soc.* **1985**, *107*, 5301
- (82) S.Griffin; L.Heath; P.Wyatt *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4405
- (83) Y.Gourdel; A.Ghanimi; P.Pellon; M.Le Corre *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1011
- (84) Y.Gourdel; P.Pellon; L.Toupet; M.Le Corre *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1197
- (85) L.McKinstry; T.Livinghouse *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7655
- (86) M.Ohff; J.Holz; M.Quirnbach; A.Börner *Synthesis* **1998**, 1391
- (87) M.Berger *Dissertation TU München* **1998**
- (88) P.Molina; M.Alajarín; P.Sánchez-Andrada; J.Sanz-Aparicio; M.Martínez-Ripoll *J.Org.Chem.* **1998**, *63*, 2922
- (89) T.Hinnekeuser *Dissertation TU München* **2001**