

# Über molekulare Erkennung und organische Kristalle auf der Basis von Adamantan

Zur Erlangung des akademischen Grades eines  
DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN

(Dr. rer. nat.)

Der Fakultät für Chemie und Biowissenschaften der  
Universität Karlsruhe (TH)  
vorgelegte

DISSERTATION

von

Diplom-Chemiker Tobias Grab

aus

Brühl

(Rheinland)

Dekan: Prof. Dr. Stefan Bräse

Referent: Prof. Dr. Stefan Bräse

Korreferent: Prof. Dr. Clemens Richert

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.2007

Für meine Familie,  
für meine Freunde,  
für das Universum und den ganzen Rest.

Diese Arbeit wurde im Zeitraum von 1. Januar 2004 bis zum 12. September 2007 mit Genehmigung der Fakultät für Chemie und Biowissenschaften am Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe (TH) unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Stefan Bräse angefertigt.

*"Damit das Mögliche entsteht, muss immer wieder das Unmögliche versucht werden."*

*Hermann Hesse, Das Glasperlenspiel*

# Inhaltsverzeichnis

<b>KURZZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>3</b>
<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>1. SUPRAMOLEKULAR – „CHEMIE JENSEITS DES MOLEKÜLS“ .....</b>	<b>5</b>
1.1. MOLEKULARE KRISTALLE .....	7
1.2. KRISTALL-ENGINEERING .....	10
1.3. METALLORGANISCHE NETZWERKE.....	11
1.4. KOVALENTE ORGANISCHE NETZWERKE .....	12
<b>2. WASSERSTOFFBRÜCKENBINDUNGEN .....</b>	<b>14</b>
2.1. DEFINITIONEN .....	14
2.2. GRUNDLAGEN .....	15
2.3. STRUKTURVARIATIONEN UND NACHWEISE .....	17
2.4. BILDUNGSWAHRSCHEINLICHKEITEN UND POLYMORPHISMUS .....	19
<b>3. MOLEKULARE TECTONE.....</b>	<b>22</b>
3.1 SYSTEME VON MOLEKULARER ERKENNUNG.....	23
<b>4. CLICK-CHEMIE .....</b>	<b>26</b>
4.1. CYCLOADDITIONEN.....	28
4.1.1. Die 1,3-Dipolare Cyloaddition .....	29
<b>5. AZIDE .....</b>	<b>33</b>
5.1. PHYSIKOCHEMISCHE EIGENSCHAFTEN.....	33
<b>6. ADAMANTAN .....</b>	<b>35</b>
<b>7. AUFGABENSTELLUNG .....</b>	<b>38</b>
<b>HAUPTTEIL.....</b>	<b>40</b>
<b>8. STRATEGIE.....</b>	<b>40</b>
<b>9. MOLEKULARE MODELLIERUNG.....</b>	<b>47</b>
9.1. MOLEKULARDYNAMIK.....	47
9.2. MOLEKULARDYNAMISCHE SIMULATIONEN .....	49

<b>10.</b>	<b>SYNTHESE DER AZIDOADAMANTANE .....</b>	<b>54</b>
10.1.	SYNTHESE VON 1-AZIDOADAMANTAN.....	55
10.1.1.	Screening von Lewis-Säuren und Lösungsmitteln.....	58
10.2.	SYNTHESEVERSUCHE FÜR 1,3-DIAZIDOADAMANTAN UND 1-AZIDO-3-BROMADAMANTAN.....	59
10.3.	SYNTHESEVERSUCHE FÜR 1,3,5,7-TETRAAZIDOADAMANTAN.....	60
10.3.1	Synthese von 1,3,5,7-Tetrabromadamantan .....	60
10.3.2	Syntheseversuche für 1,3,5,7-Tetraazidoadamantan.....	61
10.4	WEITERE SYNTHESEVERSUCHE FÜR TETRAEDRISCHE ADAMANTANE .....	63
10.5.	DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHISCHE CLICK-REAKTION .....	64
<b>11.</b>	<b>1,3-DIPOLARE CYCLOADDITION .....</b>	<b>66</b>
<b>12.</b>	<b>MIKROWELLENREAKTIONEN.....</b>	<b>68</b>
12.1.	GRUNDLEGENDES ZUR MIKROWELLENBESCHLEUNIGUNG .....	68
12.2.	MIKROWELLENBESCHLEUNIGTE SYNTHESE DER AZIDE.....	69
12.3.	MIKROWELLENBESCHLEUNIGTE CLICK-REAKTIONEN.....	70
<b>13.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>72</b>
13.1.	ZUSAMMENFASSUNG.....	72
13.2.	AUSBLICK .....	74
<b>EXPERIMENTELLER TEIL.....</b>		<b>76</b>
<b>14.</b>	<b>ANALYTIK UND PRÄPARATIVE ARBEIT .....</b>	<b>76</b>
14.1.	ANALYTIK .....	76
14.2.	PRÄPARATIVES ARBEITEN .....	78
14.2.1.	Reagenzien .....	78
14.2.2.	Lösungsmittel .....	78
14.2.3.	Reaktionskontrolle .....	80
14.2.4.	Produktreinigung.....	80
14.3.	SYNTHESEVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN.....	80
<b>15.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>84</b>
<b>16.</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>87</b>
<b>17.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>97</b>

## Kurzzusammenfassung

Diese Arbeit zeigt, dass an Adamantanen die Substitution eines Brom-Atoms durch eine Azid-Funktionalität signifikant beschleunigt und in exzellenten Ausbeuten durchgeführt werden kann. Ferner gelang es, mittels Cu<sup>I</sup>-katalysierter 1,3-Dipolarer Cycloaddition und durch weitreichende Verbesserungen in der Reaktionsführung, quantitativ und extrem schnell 1,4-substituierte Triazolyladamantane darzustellen.

In der zur Verfügung stehenden Zeit konnte die Vision, ein modulares Synthesystem für tetraedrisch-substituierte Adamantane mit verschiedenen molekularen Erkennungsmodellen zu entwickeln, nicht realisiert werden.

Die große synthetische Hürde der elektronischen Inaktivität, sowie die besonders schlechte Löslichkeit der hochsymmetrischen, tetraedrischen Bausteine konnte nicht überwunden werden.

Durch Kombination und Anpassung der beiden realisierten Reaktionsschritte ist es nun möglich, eine konformativ-gehinderte Brom-Funktionalität über das Azid zum 1,4-Triazol umzusetzen. Diese Gesamtreaktion verläuft unter Mikrowellenbestrahlung in 1.5 h in hervorragenden Ausbeuten und mit nur einem Zwischenschritt.

Das symmetrische 1,3,5,7-Tetrabromadamantan entzog sich im Rahmen der Arbeit allen Versuchen der Umsetzung. Weder Solvolysereaktionen, Substitutionen, noch Metallierungen konnten an diesem Grundbaustein durchgeführt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die hohe Symmetrie des tetraedrischen Bausteins und die Käfigstruktur einen Zugang zu bekannten und optimierten organischen Synthesereaktionen so erschweren, dass im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine Umsetzung erreicht werden konnte. Gleichzeitig gelang in zeitgleich durchgeführten Arbeiten die Darstellung von tetraedrisch-funktionalisiertem Adamantanen über die Einführung von Phenylresten und die anschließende Überführung zu para-funktionalisierten 1,3,5,7-Tetraphenyl-(4-azido)-adamantanen.

Folglich besteht ein Zugang zu organischen Kristallen über die Molekulare Erkennung von Wasserstoffbrückenbindungssystemen, jedoch noch/nur über ein Zwischenstück, einen *Spacer*, das den synthetischen Zugang zu verschiedenen symmetrisch-substituierten Bausteinen ermöglicht.

## Einleitung

Symmetrie spielt eine zentrale Rolle in der Ästhetik. Objekte mit hoher und höchster Symmetrie werden unabhängig von der Sozialisation des Menschen mit Perfektion und Schönheit assoziiert. Sowohl in natürlich entstandenen Objekten als auch in Kunst- und Kulturgütern sind Symmetrieelemente formgebend, häufig sogar strukturbestimmend.



ABBILDUNG 1: SYMMETRIEN: OBEN „SCHLOSS KARLSRUHE“, RECHTS „EISKRISTALL“ (EM), UNTEN LINKS „DER VITRUVIANISCHE MENSCH“(L. DA VINCI), UNTEN RECHTS „DIAMANT IM TROPFENSCHLIFF“<sup>[1]</sup>

Das Wort Symmetrie ist vom lateinischen Wort *symmetria* ableitbar und bedeutet Ebenmaß. Ein Objekt wird demnach als symmetrisch bezeichnet, wenn es gegenüber bestimmten Transformationen unverändert, invariant bleibt. Transformationen dieser Art werden als Symmetrieeoperationen bezeichnet. Die Beschreibung und Klassifizierung von Symmetrie erfolgt über diese Elemente und Operationen. Als Symmetrieelement einer Symmetrieeoperation wird ein Raumelement (Punkt, Gerade, Ebene oder eine Kombination

aus diesen) bezeichnet, das bei der Ausführung der Symmetrieoperation auf sich selbst abgebildet wird. Es umfasst mindestens alle invarianten Raumpunkte, Fixpunkte der Bewegung. An einem Symmetrieelement können im Allgemeinen mehrere Symmetrieoperationen ausgeführt werden. Symmetrieoperationen sind die Bewegungen z.B. eines Moleküls an den dazugehörigen Symmetrieelementen. Einfach und klar formuliert: Ein Gegenstand ist symmetrisch, wenn man ihn einer bestimmten Operation unterwerfen kann, nach deren Anwendung er völlig unverändert erscheint.<sup>[2]</sup>

Symmetrie kann als Zustand höchst möglicher Ordnung aufgefasst werden, wobei die molekularen oder atomaren Eigenschaften der beteiligten Teilchen eine zentrale Rolle spielen.

Die natürlichen Objekte höchster Symmetrie sind Kristalle (gr.: *krýstallos* = Eis). Ein Kristall ist ein zumeist anisotroper, homogener Körper, der aus einer dreidimensional und periodisch angeordneten Struktureinheit besteht. Man bezeichnet diese als Einheitszelle und dessen Anordnung als Kristallgitter. Kristalline Objekte finden sich in den verschiedensten chemischen Zusammensetzungen und geometrischen Formen. Ferner können Kristalle als dichteste mögliche Packung von Materie verstanden werden, deren Valenzorbitale diskret vorliegen.

## 1. Supramolekular – „Chemie jenseits des Moleküls“

Kristalle können aus Atomen, Ionen oder Molekülen bestehen. Das Design und die Darstellung molekularer Materialien sowie das Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen gehört zu den großen Herausforderungen der modernen Wissenschaft.<sup>[3]</sup> Der gezielte Aufbau von organischen Strukturen und deren intermolekulare Verknüpfung zu größeren Einheiten ist interdisziplinär ein faszinierendes Thema.

Die Molekulare Chemie kann als „Chemie der kovalenten Bindungen“ bezeichnet werden, die sich mit den Regeln, die für die Strukturen, den Eigenschaften und die Umwandlungen molekularer Spezies maßgeblich sind, beschäftigt. Als Erweiterung hierzu definierte *Lehn* die Supramolekulare Chemie als „Chemie jenseits des Moleküls“.<sup>[4]</sup> Sie bezöge sich auf organisierte komplexe Einheiten, die aus der Koordination von zwei oder mehr chemischen Spezies hervorgehen und durch intermolekulare Kräfte zusammengehalten werden. Die Erschließung und das Verständnis der supramolekularen Chemie erfordert, so *Lehn*, den

Einsatz sämtlicher Hilfsmittel der molekularen Chemie sowie die intelligente Nutzung nichtkovalenter Wechselwirkungen.<sup>[5]</sup>

Die Assoziation von Molekülen ist schon seit geraumer Zeit bekannt und wurde intensiv erforscht.<sup>[6]</sup> Der Begriff Übermoleküle wurde bereits in der Mitte der 1930er Jahren eingeführt, um höher organisierte Einheiten zu beschreiben, die durch die Zusammenlagerung von koordinativ gesättigten Spezies entstehen.<sup>[7]</sup> Die Partner einer supramolekularen Spezies - eines Übermoleküls oder Überkomplexes - werden als molekulare Rezeptoren und Substrat bezeichnet,<sup>[4a,b]</sup> wobei es sich beim Substrat gewöhnlich um die kleinere Komponente handelt.<sup>[5]</sup>

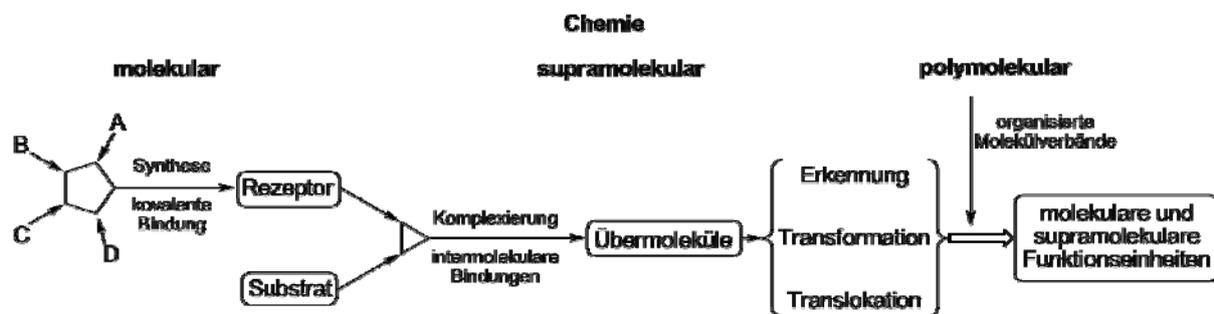


ABBILDUNG 2: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN MOLEKULARER UND SUPRAMOLEKULARER CHEMIE<sup>[5]</sup>

Den Übergang von molekularer zu supramolekularer Chemie stellt die Interaktion zwischen Rezeptor und Substrat dar. Die intermolekularen Wechselwirkungen sind die Basis für die hochselektiven Erkennungs-, Reaktions-, Transport- und Regulationsprozesse, denen man in der Biologie begegnet, wie z. B. der Substratbindung an Rezeptorproteine, enzymatische Reaktionen, Bildung von Protein-Protein-Komplexen, immunologische Antigen-Antikörper-Assoziation, Replikation, Translation und Transkription des genetischen Codes, Signalauflösung durch Neurotransmitter, zelluläre Erkennung usw. Daher erfordert das Design von synthetischen, abiotischen Rezeptoren und Substraten den präzisen Umgang mit den energetischen und stereochemischen Besonderheiten nichtkovalenter Kräfte, im besonderen der elektrostatischen Wechselwirkungen, der Wasserstoffbrückenbindungen und der Van-der-Waals-Wechselwirkungen.<sup>[8]</sup>

Im Bereich der Supramolekularen Chemie – als interdisziplinäre Wissenschaft im Grenzbereich zwischen Chemie, Biologie und Physik – sind in den vergangenen 30 Jahren beeindruckende Arbeiten veröffentlicht und neue Konzepte erarbeitet worden.<sup>[9– 18]</sup>

Weniger an der Mimetik biologischer Systeme orientiert, hat sich aus dem großen, schwer abzugrenzenden Gebiet der Supramolekularen Chemie, die molekulare Architektur entwickelt, die sich mit der Darstellung und dem Verständnis von molekularen Kristallen beschäftigt.

### **1.1. Molekulare Kristalle**

Molekulare Kristalle sind feste und periodische Einheiten aus organischen oder anorganischen Molekülen. Ihre Eigenschaften werden von der Natur ihrer molekularen Komponenten und deren Interaktion im festen Aggregatzustand bestimmt. Daher besteht die Möglichkeit einer gezielten Synthesestrategie sowohl der molekularen Komponente (Substrat), auch Core-Molekül genannt, als auch der Art und Stärke der Wechselwirkung zwischen den Core-Molekülen oder zwischen den Core-Molekülen und den verbindenden oder verbrückenden Rezeptor-Molekülen.

Kristalle werden allgemein über die Translation ihrer Einheitszelle in alle drei Raumrichtungen beschrieben (Periodizität). Ferner lassen sich kristalline, organische Festkörper als supermolekulare Einheiten<sup>[10,19]</sup> verstehen, die ein molekulares Gitter ausbilden, dessen geometrische Anordnung mittels intermolekularer Wechselwirkungen der Einheiten beschrieben werden kann.<sup>[20]</sup>

Viele Ionenkristalle bilden kubisch-flächenzentrierte Kristallstrukturen, wobei die Natriumchlorid-Struktur den bekanntesten Vertreter dieser Systeme darstellt. Die hohe thermische Stabilität solcher kristallinen Ionenverbindungen beruht zu einem sehr großen Teil auf der elektrostatischen Anziehung zwischen den Ionenpaaren.

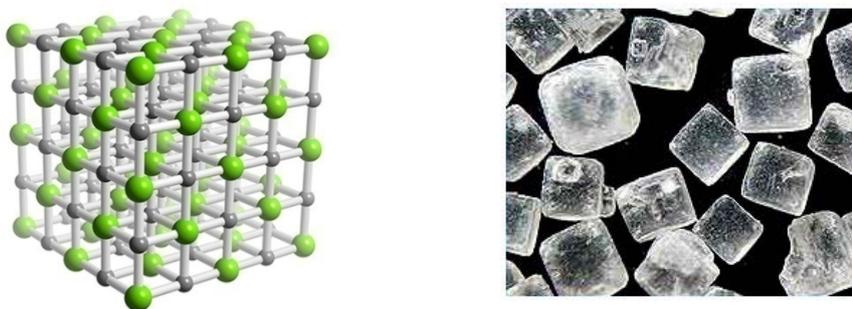


ABBILDUNG 3: IONENGITTER UND MIKROSKOPISCHE AUFNAHME VON KOCHSALZKRISTALLEN<sup>[1]</sup>

Ionenkristalle zeichnen sich daher durch sehr hohe Gitterenergien aus; Natriumchlorid hat einen Schmelzpunkt von 801°C.

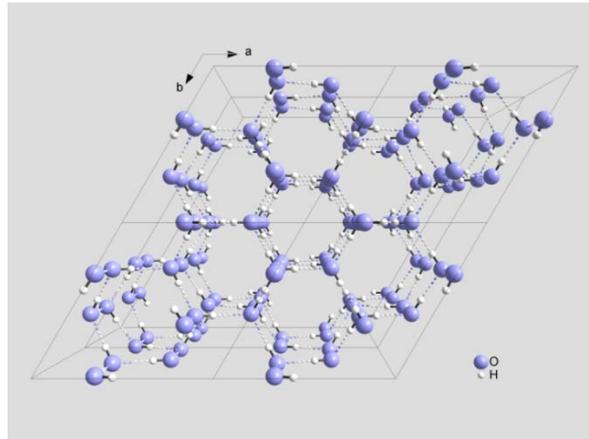
Das Paradebeispiel für einen atomaren Kristall ist der Diamant, neben Graphit die zweite Modifikation des Kohlenstoffs im festen Aggregatzustand. Ein Diamantgitter ist ein Atomgitter, bei dem jedes Kohlenstoffatom tetraedrisch von vier weiteren Kohlenstoffatomen umgeben ist. Von jedem Atom in einem Diamantgitter gehen vier gleich lange Atombindungen aus.



ABBILDUNG 4: ELEMENTARZELLE DER DIAMANTSTRUKTUR, ROHDIAMANT, UND ROHDIAMANT IM GESTEIN<sup>[1]</sup>

Beachtlich ist, dass nur vier der acht tetraedrischen Lücken von Kohlenstoffatomen besetzt sind, daher ist das Gitter relativ stark aufgeweitet. Die Packungsdichte des Diamantgitters ist vergleichsweise klein, nur etwa 34% des verfügbaren Gittervolumens sind besetzt. Die besondere Härte von Diamant lässt sich mit dem Gittermodell nicht erklären, sie ist eine Folge der besonders festen und gerichteten kovalenten Bindungen, die die  $sp^3$ -Orbitale des Kohlenstoffs miteinander eingehen.

In einem molekularen Kristall wie Eis hingegen liegen diskrete Wassermoleküle vor, die sich über schwache Wechselwirkungen (hier: Wasserstoffbrückenbindungen) koordinieren. Der Molekülkristall Eis schmilzt daher schon bei 0 °C, was im Gegenzug eine beeindruckend große Stabilisierung des festen Aggregatzustandes gegenüber ähnlichen molekularen Verbindungen ohne Wasserstoffbrücken darstellt.<sup>[21]</sup>


 ABBILDUNG 5: KRISTALLSTRUKTUR VON EIS<sup>[1]</sup>

Während die Energien kovalenter Bindungen zwischen  $300$  und  $500 \text{ kJ mol}^{-1}$  betragen, weisen die Bindungsenergien von Disulfidbrücken, der entscheidende Bedeutung bei der Sekundärstruktur von Proteinen zukommen, lediglich ca.  $200 \text{ kJ mol}^{-1}$  auf.

Die Energien von schwachen, nichtkovalenten Bindungen liegen im Bereich  $> 100 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Die verschiedenen Arten schwacher Wechselwirkungen sind in Abbildung 6 angeführt.

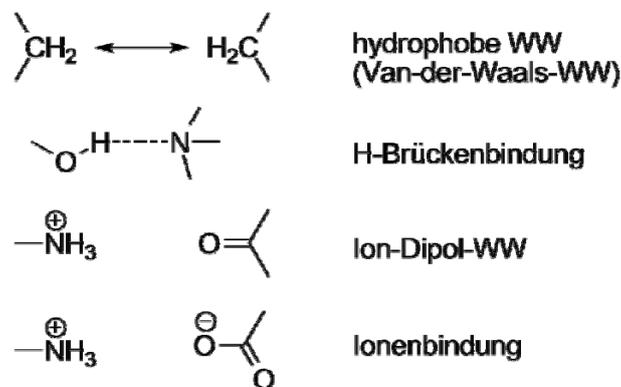


ABBILDUNG 6: KLASSIFIZIERUNG VON SCHWACHEN NICHTKOVALENTEN WECHSELWIRKUNGEN (WW)

Die Ionenbindung zwischen Nichtmetallen liefert eine freie Enthalpie von ca.  $20 \text{ kJ mol}^{-1}$ , die Ionen-Dipol-Wechselwirkung etwa  $12 \text{ kJ mol}^{-1}$ , die klassische Wasserstoffbrückenbindung ca.  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$  und die Van-der-Waals-Wechselwirkung ungefähr  $6 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Obwohl die schwachen Wechselwirkungen nur einen Bruchteil der Energie von kovalenten Bindungen aufweisen, sind sie als intermolekulare Wechselwirkung für die Bildung und Struktur von molekular-kristallinen Systemen von zentraler Bedeutung.

Die Steuerung und gezielte Nutzung von intermolekularen Wechselwirkungen sowie die Synthese von organischen Core-Molekülen bildet die Basis für das Teilgebiet des Kristall-Engineering.

## 1.2. Kristall-Engineering

Der Kristall einer organischen Verbindung kann als höchste Form eines Übermoleküls aufgefasst werden. Sein chemischer und geometrischer Aufbau zum kristallinen Festkörper stellt ein hervorragendes Beispiel für molekulare Erkennung im festen Zustand dar.<sup>[22]</sup> Das grundlegende Verständnis dieser Kristall-bildenden Wechselwirkungen bietet einen rationalen Zugang zum Verständnis organischer Festkörper. Daher kann die gezielte Synthese von organischen Kristallen heute als „neue Form der organischen Synthese“<sup>[5]</sup> verstanden werden, deren Strategien und Methoden denen der klassischen organischen Synthese ähneln, sich aber auf eine andere Ebene und andere Wechselwirkungsarten beziehen: Was für Moleküle Atome und kovalente Bindungen sind, sind für Übermoleküle Moleküle und intermolekulare Wechselwirkungen.<sup>[5]</sup>

Viele Moleküle sind in der Lage, Netzwerke auszubilden. Abhängig von der räumlichen Anordnung und der Art der funktionellen Gruppen entstehen verschiedene Netzwerke.

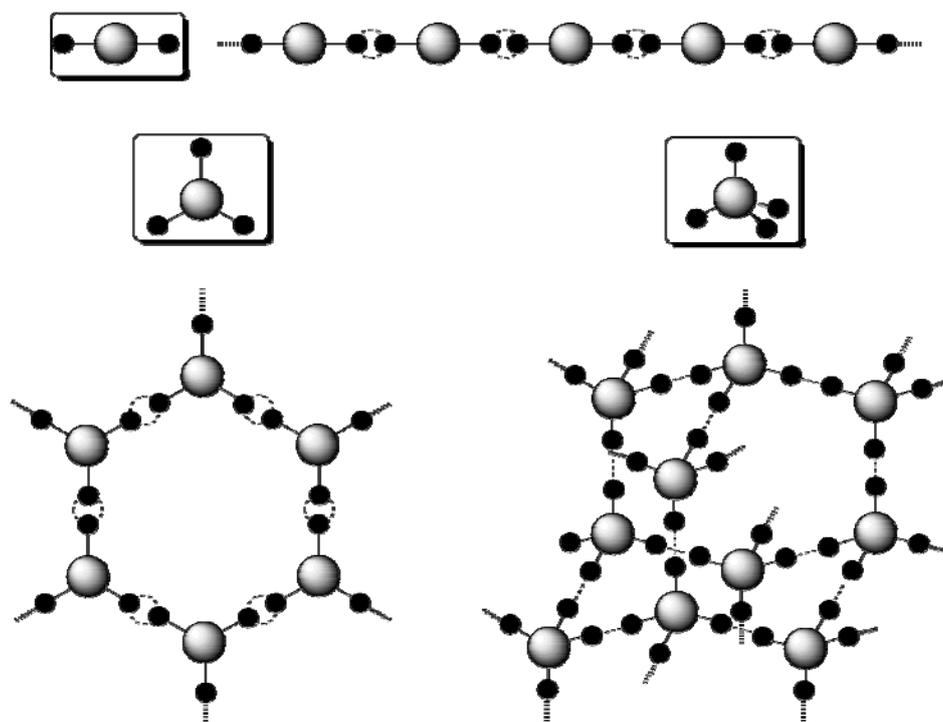


ABBILDUNG 7: EIN-, ZWEI- UND DREIDIMENSIONALE (HIER TETRAEDRISCHE) NETZWERKE

Die Anzahl und die räumliche Anordnung der funktionellen Gruppen (auch Kontaktstellen oder „sticky sites“ genannt) des Core-Moleküls bestimmt die Bildung von verschiedenen Ketten, Ringen, Ebenen oder Raumnetzstrukturen. Die Strukturen aus Abbildung 7 bilden demnach bei zwei linearen Konnektivitäten eine Kette, bei drei Konnektivitäten ein hexagonales Netzwerk in Form eines gleichwinkligen Dreiecks und bei vier Konnektivitäten eine Diamant-analoge Raumnetzstruktur in Form eines Tetraeders.

### **1.3. Metallorganische Netzwerke**

Die Ausbildung von metallorganischen Netzwerken resultiert aus der koordinativen Bindung zwischen Metallionen und den Donoratomen organischer Komplexe. Wiederum *Lehn* konnte zeigen, dass bestimmte organische Makrocyclen eine starke Affinität zu Alkalimetall-Ionen besitzen.<sup>[5]</sup>

In Folge dieser ersten Ergebnisse wurde intensiv an der Darstellung mehrdimensionaler Netzwerke geforscht. Dies konnte durch die Verwendung von organischen Grundstrukturen, die mehrzählige Liganden als sticky-sites tragen und somit durch Chelatisierung am Metallion zu tetraedrischen oder oktaedrischen Strukturen führen, erreicht werden. Die Koordination der Liganden am Metall führt zu einer Symmetrisierung der Kohlenstoffatome und damit zur Ausbildung einer geordneten Überstruktur.

Die Darstellung dieser Netzwerke erfolgt mittels Copolymerisation von Metallionen und organischen Molekülen. Metallorganische Netzwerke bilden ebenso wie die - im Folgenden beschriebenen - organischen Netzwerke eine poröse Struktur im Festkörper aus. Die Größe dieser Poren kann durch die Wahl des Metalls sowie durch die Oxidationsstufe der Metallionen und die Variation der organischen Bausteine beeinflusst werden.<sup>[23- 30]</sup>

In diese Poren können sich dann Gastmoleküle, beispielsweise Solvensmoleküle, einlagern. Abbildung 8 stellt einen Ausschnitt aus der Struktur eines solchen metallorganischen Netzwerkes dar.

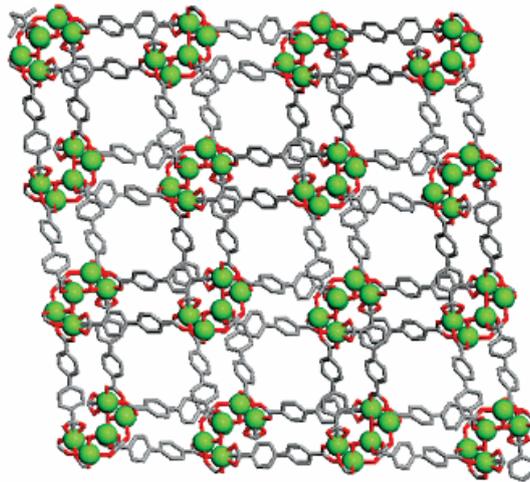


ABBILDUNG 8: STRUKTURAUSSCHNITT EINES METALLOORGANISCHEN NETZWERKES.<sup>[31]</sup>

GRAU: KOHLENSTOFF; ROT: SAUERSTOFF; GRÜN: ZINK

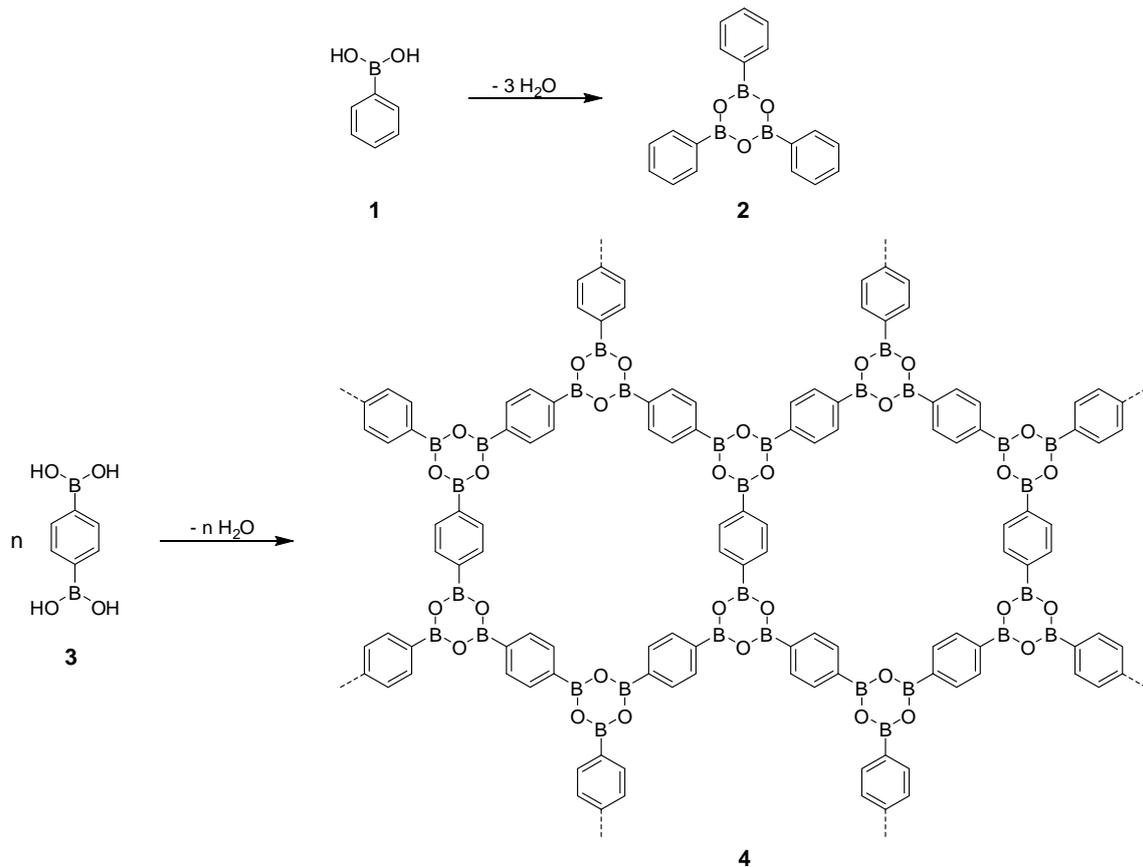
Diese Porosität des Festkörpers und die Fähigkeit Fremdmoleküle zu interkalieren eröffnet für alle bisher vorgestellten organischen Netzwerke bzw. Kristalle ein breites Anwendungsspektrum. Durch Funktionalisierung der Poren können diese Strukturen zur selektiven Adsorption herangezogen werden, was für Filtrations- oder Katalyseprozesse wichtig ist.<sup>[32]</sup>

#### **1.4. Kovalente organische Netzwerke**

Im Gegensatz zur klassischen organischen Synthese spielt die kovalente Bindung als intermolekulare Wechselwirkungsart der Supramolekularen Chemie nur eine untergeordnete Rolle.

In jüngster Zeit gelang *Yaghi* auf dem Gebiet der kovalenten organischen Netzwerke (COFs = *covalent organic frameworks*) ein entscheidender Durchbruch.<sup>[33]</sup> Er konnte zwei- und dreidimensionale kovalente Netzwerke aufbauen und deren Kristallstruktur bestimmen.<sup>[34]</sup>

Es konnte gezeigt werden, dass die Kondensation der Phenylboronsäure-Einheiten (**1**, **3**) unter Bildung eines Boroxin-Anhydrids (**2**) zweidimensionale Netzwerke **4** ausbilden (s. Schema 1).



SCHEMA 1: BAUSTEINE UND SCHEM. DARSTELLUNG EINES KOVALENTEN 2-DIM NETZWERKES.<sup>[33]</sup>

Aufbauend auf den zweidimensionalen Netzwerken, die *Yaghi* auf diese Art der Kondensation von Borsäureeinheiten erhielt, gelang es in der Folge, durch Variation der Grundgerüste, unter Beibehaltung der Borsäurereste als sticky-sites, dreidimensionale Netzwerke herzustellen.

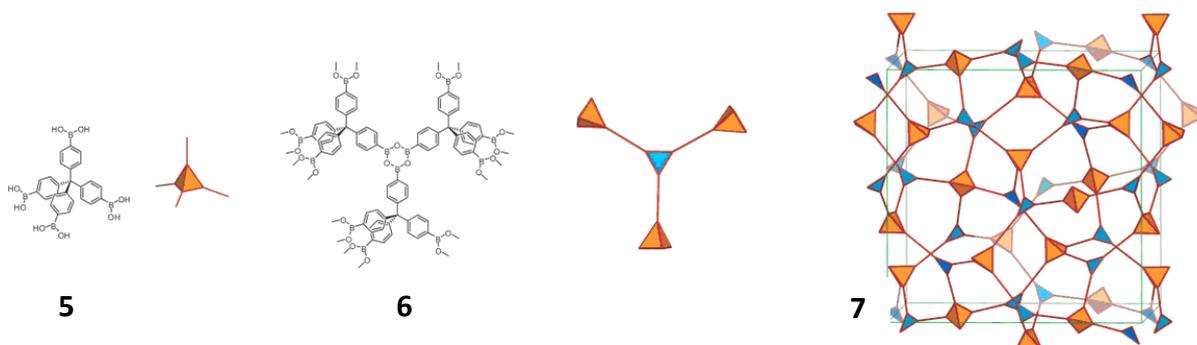


ABBILDUNG 9: GRÖSSENVERGLEICH DER BAUSTEINE UND DER KRISTALLSTRUKTUR EINES DREIDIMENSIONALEN KOVALENTEN NETZWERKES.<sup>[34]</sup>

Dabei nutzte *Yaghi* vierfach substituierte Tetraphenylmethane (**5**, **6**) als Grundbausteine und verknüpfte diese mittels Kondensationsreaktion untereinander oder über Ester-Funktionalitäten an andere Substrate zu Netzwerken **7** (s. Abb. 9).

Formal können alle organischen Kristallstrukturen als Netze (oder Netzwerke) verstanden werden, in denen die Moleküle die Knoten und die intermolekularen Wechselwirkungen die Verbindungen zwischen diesen Knoten darstellen.<sup>[35]</sup> Daher ist die vorhersagbare Selbstorganisation von Molekülen zu ein-, zwei- oder dreidimensionalen Netzwerken ein zentraler Bestandteil der Planung von Kristallen und somit des Kristall-Engineering. Für rationale Planungen spielen demnach jene intermolekularen Wechselwirkungen eine besondere Rolle, die über definierte sterische und elektronische Eigenschaften verfügen. Wasserstoffbrückenbindungen besitzen aufgrund ihrer strukturellen Vielfalt, ihres häufigen Vorkommens und ihrer wichtigen Funktion für biologische Systeme eine Schlüsselrolle im gezielten Design von organischen Festkörpern. Daher werden diese in Abschnitt 1.1 (s. Abb. 6) vorgestellten schwachen Wechselwirkungen im Folgenden genauer betrachtet.

## 2. Wasserstoffbrückenbindungen

Die Wasserstoffbrückenbindung wurde vor über 100 Jahren entdeckt und wird nach wie vor intensiv untersucht.<sup>[36-38]</sup> Gründe für dieses große Interesse liegt in ihrer Bedeutung für die Struktur, Funktion und Dynamik einer großen Zahl chemischer Systeme, die von der Anorganischen Chemie bis zur Biologie reichen. Diese Gebiete umfassen die Mineralogie und Materialwissenschaften ebenso wie allgemeine Anorganische und Organische Chemie, Supramolekulare Chemie, Biochemie, Molekulare Medizin und Pharmazie.

### 2.1. Definitionen

Eine frühe lange verwendete Definition für Wasserstoffbrückenbindungen stammt von *Pimentel* und *McClellan* und kann wie folgt ins Deutsche übersetzt werden:

*Eine Wasserstoffbrückenbindung liegt vor, wenn (1) ein Nachweis für eine Bindung existiert und (2) wenn ein Nachweis erbracht wurde, dass diese Bindung räumlich zu einem bereits zu einem anderen Atom gebundenen Wasserstoffatom besteht.*<sup>[39]</sup>

Diese Definition lässt die Bindungspartner offen, ebenso ihre Polaritäten und Ladungen. Ferner gibt es nur beschränkte Möglichkeiten, experimentell festzustellen, ob Bedingung 1 und 2 erfüllt sind. Neben dieser allgemeinen Forderung hat die *Pimentel-Mc-Clellan*-Definition den Nachteil, dass sie – formal betrachtet – reine Van-der-Waals-Wechselwirkungen und agostische Wechselwirkungen<sup>[40]</sup> einschließt. Daher modifizierte *Steiner* den Punkt 2, indem er fordert, dass die D-H-Bindung eine Rolle als Protonendonor (nicht Elektronendonor) annimmt:

Eine D–H⋯A-Wechselwirkung wird Wasserstoffbrücke genannt, wenn sie 1. eine lokale Bindung darstellt und wenn 2. D–H als Protonendonor gegenüber A agiert.<sup>[41]</sup>

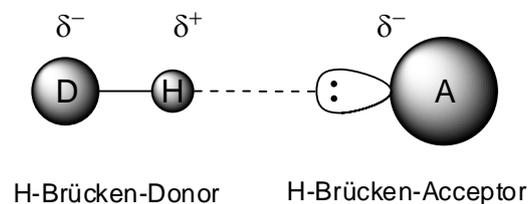


ABBILDUNG 10: ALLGEMEINE DARSTELLUNG EINER WASSERSTOFFBRÜCKENBINDUNG

Der Ladungstransfer der Wasserstoffbrücke (gestrichelte Linie in Abbildung 10) erfolgt nach der *Natural Bond Orbital-Analyse* vom nichtbindenden, freien  $n_A$ -Orbital des Akzeptors zum antibindenden, leeren  $\sigma_{D-H}^*$ -Orbital des Donors.<sup>[42]</sup>

## 2.2. Grundlagen

Als klassisches Beispiel für eine Wasserstoffbrückenbindung sollte nach wie vor die gerichtete Wechselwirkung zwischen zwei Wassermolekülen gelten. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Elektronegativitäten der Atome H und O liegen im Wassermolekül stark polarisierte Bindungen – mit Partialladungen von ca. + 0.4 auf jedem H- und – 0.8 auf jedem O-Atom – vor. Benachbarte Wassermoleküle orientieren sich so, dass die lokalen Dipole  $O^{\delta-}-H^{\delta+}$  räumlich auf negative Partialladungen  $O^{\delta-}$  zeigen, also auf die freien Elektronenpaare der gefüllten Orbitale des Akzeptors. In Folge dieser Wechselwirkung verkürzt sich der intermolekulare Abstand im Vergleich zur Summe der Van-der-Waals-Radien<sup>[43]</sup> von H und O um ca. 0.1 Å, was auf eine signifikante Überlappung der Orbitale und die Bildung einer Drei-

Zentren-Vier-Elektronen-Bindung hinweist. Trotz eines gewissen Ladungstransfers ist die Wechselwirkung elektrostatisch dominiert, dies führt zu einer ausgeprägten Flexibilität der Bindungslängen und -Winkel. Die Dissoziationsenergie liegt im Bereich von ca. 3-5 kJ mol<sup>-1</sup>.

Obwohl die obigen Beschreibungen explizit für die Atome H und O im Wasser gelten, können sie mit nur geringfügigen Änderungen auf andere D–H⋯A–Bindungen übertragen werden. Viele Aspekte der Strukturchemie können auf dieser Betrachtungsebene erklärt und nachvollzogen werden, was zu einer breiten, fast alleinigen Anwendung dieses Modells führte. Diese Dominanz behinderte die Forschungen über Wasserstoffbrückenbindungen, die sich signifikant von denen zwischen Wassermolekülen unterscheiden.<sup>[44]</sup>

Wasserstoffbrücken sind heute als allgemeineres Phänomen bekannt als in der klassischen Wasserstoffbrücke des Wassers skizziert.<sup>[41]</sup> Es wurden Wasserstoffbrücken beschrieben, die solch hohe Bindungsenergien aufweisen, dass sie wie kovalente Bindungen erscheinen und solche, die energetisch kaum von Van-der-Waals-Wechselwirkungen unterschieden werden können. Folglich zeigt die Wasserstoffbrückenbindung fließende Übergänge zwischen kovalenten, ionischen, Kation- $\pi$ - und Van-der-Waals-Wechselwirkungen. So können auch schwache oder invers-polarisierte X–H–Bindung (C–H, P–H, Metallhydride) Wechselwirkungen eingehen, die viele Parallelen zu klassischen Wasserstoffbrücken aufweisen.

Den Bereich der Dissoziationsenergien überschreitet die Wasserstoffbrücke um mehr als zwei Zehnerpotenzen, von ca. 0.8 bis 170 kJ mol<sup>-1</sup>.

Nach *Jeffrey* wird der Bereich zwischen 17 und 65 kJ mol<sup>-1</sup> als *mäßig stark* bezeichnet, da er etwa der Energie der Wasserstoffbrücken im Wasser und in Kohlenhydraten entspricht, Energien ober- und unterhalb dieses Bereiches werden stark und schwach genannt.<sup>[45,46]</sup>

Hieraus wird ersichtlich, dass sich das Konzept der Wasserstoffbrücke über eines breites energetisches Spektrum erstreckt und daher mit anderen Konzepten zu schwachen Wechselwirkungen in Konkurrenz treten kann, oder im reziproken Fall den starken Wechselwirkungen ähnelt.<sup>[47,48]</sup>

Wasserstoffbrückenbindungen können ferner als beginnende oder auch „eingefrorene“ Protonentransferreaktionen aufgefasst werden. Ist der Transfer (im Sinne einer Brønsted'schen Säure-Base-Reaktion) in einem fortgeschrittenen Stadium, wird die Wechselwirkung polarer und zunehmend vom Coulomb-Term dominiert;<sup>[49]</sup> die resultierende Bindung kann weiterhin als Wasserstoffbrücke verstanden werden, obwohl sie

der rein ionischen Wechselwirkung stärker ähnelt als der klassischen Wasserstoffbrücke.<sup>[45,50,51]</sup> Ferner ist anzumerken, dass *sehr starke* Wasserstoffbrückenbindungen von den *starken* unterschieden werden sollten. Obwohl ihre Dissoziationsenergien vergleichbar sind, ist der ionische Anteil der Wechselwirkung dominierend, während bei der *sehr starken* zusätzlich noch eine mäßig starke Wasserstoffbrückenbindungs-Wechselwirkung auf Basis eines kovalenten Bindungsterms vorliegen kann.

### 2.3. Strukturvariationen und Nachweise

In ihrer Struktur sind Wasserstoffbrücken nicht zwingend linear, sie können ebenso gewinkelt, gegabelt, mehrfach gegabelt, symmetrisch oder unsymmetrisch vorliegen (s. Abbildung 11). Aufgrund der fließenden Übergänge zwischen den dominierenden Termen der Wasserstoffbrückenbindungs-Wechselwirkungen lassen sich unterschiedlichste Strukturen, Abstände und Bindungswinkel finden und darstellen.

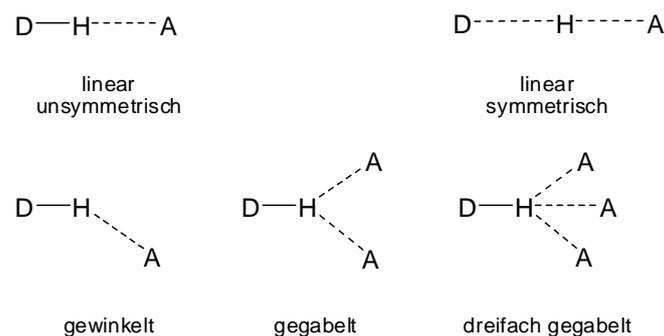


ABBILDUNG 11: STRUKTURENVARIATIONEN VON WASSERSTOFFBRÜCKENBINDUNGEN

In erster Näherung lässt sich sagen, dass die Symmetrie von Wasserstoffbrückenbindungen von der Charakteristik der Bindung abhängt und in den verschiedensten Variationen auftreten kann. Je stärker die Bindung, je größer ihr kovalenter Charakter, desto linearer, symmetrischer und stärker ist die Wechselwirkung zwischen den Bindungspartnern (Tabelle 1). In den gegabelten und mehrfach gegabelten Varianten bindet ein Donor mehr als einen Akzeptor. Dies tritt häufig bei hohen (lokalen) Akzeptor-Konzentrationen auf.

Diese Wechselwirkungen können auch als Zwei-Zentren-, Drei-Zentren- und Vier-Zentren-Wasserstoffbrücke bezeichnet werden.<sup>[45,51]</sup>

Tabelle 1 zeigt den Versuch einer Klassifizierung der Wasserstoffbrücken; die Zahlenwerte sollten lediglich als Leitwerte verstanden werden.

TABELLE 1: DIE TYPEN VON WASSERSTOFFBRÜCKENBINDUNGEN IN DER KLASSIFIZIERUNG NACH JEFFREY<sup>[45]</sup>

Parameter	starke Wasserstoffbrücke	mäßig starke Wasserstoffbrücke	schwache Wasserstoffbrücke
Wechselwirkung	stark kovalent	hauptsächlich elektrostatisch	elektrostatisch/dispersiv
Bindungslängen H...A [Å]	1.2 – 1.5	1.5 – 2.2	> 2.2
Streckung von D–H [Å]	0.08 – 0.25	0.02 – 0.08	< 0.02
D–H gegenüber H...A	D–H ≈ H...A	D–H < H...A	D–H << H...A
D...A [Å]	2.2 – 2.5	2.5 – 3.2	> 3.2
Richtungspräferenz	stark	mäßig stark	schwach
Bindungswinkel [°]	170 – 180	> 130	> 90
Dissoziationsenergie [kJ mol <sup>-1</sup> ]	65 – 165	17 – 65	< 17
rel. IR-Verschiebung $\Delta\nu_{DH}$ [cm <sup>-1</sup> ]	25 %	10 – 25 %	< 10 %
<sup>1</sup> H-NMR-Verschiebung [ppm]	14 – 22	< 14	–

Wasserstoffbrücken treten in allen Aggregatzuständen auf, und können mit den für die entsprechende Phase etablierten spektroskopischen Methoden nachgewiesen werden. So lassen sich Wasserstoffbrücken in der Gasphase und in Lösung mittels IR-Spektroskopie detektieren; hierbei dient hauptsächlich die D-H-Valenzschwingung ( $\Delta\nu_{DH}$ ) als Informationsquelle. Die D-H-Bindung wird durch die Wechselwirkung mit dem freien Elektronenpaar eines Akzeptors geschwächt. Hierdurch ändern sich Lage und/oder Intensität der Absorptionsbande in charakteristischer Weise (vgl. Tabelle 1). Analog werden im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die Signale entsprechend verschoben. Im Festkörper ist die Identifizierung von Wasserstoffbrücken mittels Röntgenstrukturanalyse oder Neutronenbeugung möglich. Beide Techniken sind mit Problemen verbunden: In der Regel fallen die Schwerpunkte von Atomkern und Elektronenhülle zu einem gemeinsamen

Schwerpunkt zusammen. Für Wasserstoffatome ist dies häufig nicht der Fall. Liegt eine kovalente Bindung zu einem deutlich elektronegativeren Atom D vor, wird der Schwerpunkt des Elektrons zum Atom D hin verschoben. Die beiden Techniken zeigen nun unterschiedliche Schwerpunkte und somit Punktlagen für die betreffenden Wasserstoffatome an. Bei Röntgendiffraktionsexperimenten werden Elektronendichte-Verteilungen bestimmt und damit die Schwerpunkte der atomaren Elektronenhülle lokalisiert. Aufgrund der fehlenden Rumpfelektronen des Wasserstoffatoms ist die Lokalisierung schwierig und aufwendig und führt zudem zu einer um 0.1 Å verkürzten D-H-Bindung im Vergleich zu Neutronenbeugungsexperimenten, welche die Schwerpunkte der Atomkerne zeigen.<sup>[52]</sup> Hierbei wird deutlich, dass das Modell einer atomaren Punktlage in dieser Situation zu einfach ist.<sup>[53,54]</sup>

Beide Ergebnisse – die der Röntgenbeugung und die der Neutronenbeugung – sind demnach richtig aber dennoch verschieden. Die Neutronenbeugung liefert allerdings wesentlich genauere und zuverlässigere Daten und gestattet die Bestimmung der Protonenpositionen mit ähnlicher Genauigkeit wie für andere Kerne. Neutronenbeugungsexperimente sind aufgrund ihres technischen Aufwandes allerdings keine Standardmethode in der Organischen Chemie. Daher werden in der Praxis Röntgendiffraktionsexperimente „normalisiert“; anhand von Durchschnittswerten werden die internuklearen Abstände zugunsten der Kernpositionen angepasst.<sup>[55]</sup> Darüber hinaus zeigen die Strukturmerkmale von Wasserstoffbrückenbindungssystemen in verschiedenen Strukturen und Anwendungen unterschiedliche Bildungswahrscheinlichkeiten und morphologische Variabilität.

#### ***2.4. Bildungswahrscheinlichkeiten und Polymorphismus***

Neben der Charakteristik einer Wasserstoffbrückenbindung ist für die Strategieentwicklung zur gezielten Synthese von molekularen Kristallen die Wahrscheinlichkeit der Bildung einer Bindung von besonderer Wichtigkeit. Es ist im Allgemeinen schwer vorauszusagen, ob ein bestimmter Donor an einen Akzeptor bindet oder nicht. Daher wurde eine „globale“ Wahrscheinlichkeit ( $P_m$ ) definiert; sie beschreibt die Zahl der D–H⋯A–Wasserstoffbrücken in einer größeren Menge von Strukturen, bezogen auf die Anzahl solcher Brücken, die potentiell hätten gebildet werden können. Diese Eigenschaft stellt somit einen Mittelwert über alle chemischen und strukturellen Situationen in der zugrundeliegenden Datenmenge dar.<sup>[41]</sup>

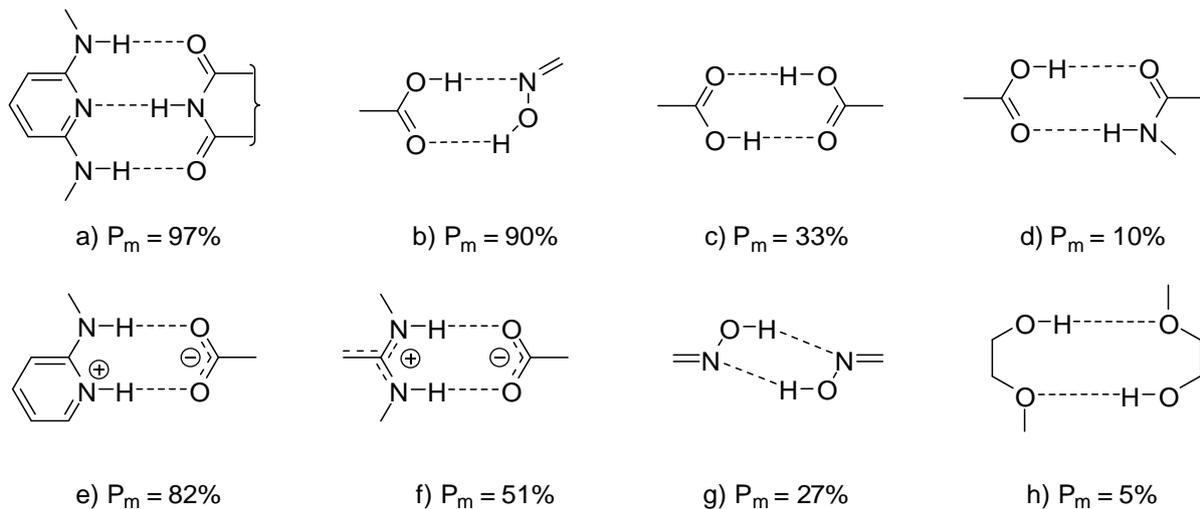


ABBILDUNG 12: BINDUNGSWAHRSCHEINLICHKEITEN ( $P_m$ ) INTRAMOLEKULARER WASSERSTOFFBRÜCKEN-BINDUNGSMOTIVE

In einer wichtigen Pionierarbeit haben *Allen* und Mitarbeiter die Bindungswahrscheinlichkeiten für 75 bimolekulare Ringmotive bestimmt.<sup>[56]</sup>

In Abbildung 12 sind die Bindungswahrscheinlichkeiten für acht verschiedene Wasserstoffbrückenbindungs-motive gezeigt. Auffällig sind die teilweise geringen Wahrscheinlichkeiten für sehr bekannte und viel verwendete System wie zum Beispiel zwischen einer Carbonsäure- und einer Carbonsäureamid-Funktionalität (**d**). Dieses Bindungssystem ist für eine Vielzahl von räumlichen Strukturen (mit-)verantwortlich, wie beispielsweise der Bindung von Vancomycin an das Zellwand-Peptid Lys-Ala-Ala.<sup>[57]</sup> Trotzdem soll es (laut der zugrundeliegenden Datenmenge der Publikation und im Verhältnis zur Zahl der potentiellen Bindungen) nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 10 % gebildet werden. Als rein lineares Bindungsmotiv ohne  $sp^3$ -Kohlenstoff stellt das Motiv **f** ein rotationssymmetrisches Optimum für eine Wasserstoffbrückenbindung dar. Dieses Motiv wurde auch aufgrund seiner leichten Darstellbarkeit für die Synthesepaltung dieser Arbeit verwendet.

Neben der Wahrscheinlichkeit der Bildung besteht bei der Planung von Wasserstoffbrücken weiteres Problem, der Polymorphismus. Verschiedene Wasserstoffbrückenbindungs-Motive bilden in der kondensierten Phase teilweise unterschiedliche Strukturen. Bereits bei einer Dicarbonsäure sind mehrere Struktur-motive möglich.

So existiert für kristalline Oxalsäure eine  $\alpha$ -Form (**8**) mit einer kettenförmigen Anordnung der Dicarbonsäuremoleküle und eine  $\beta$ -Form (**9**) in einer schichtweisen Anordnung.

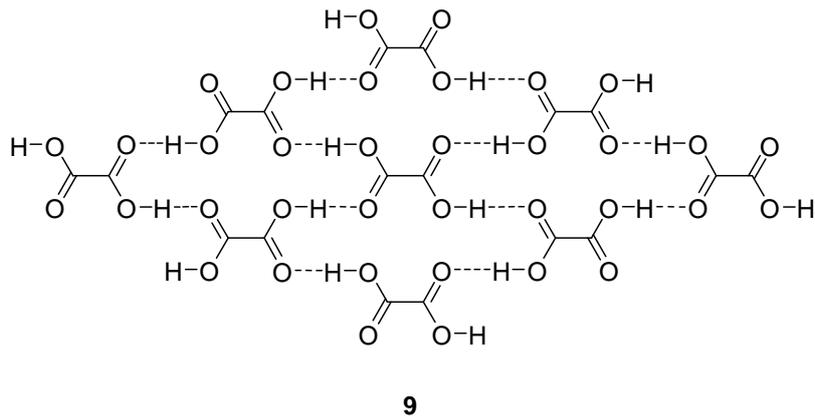
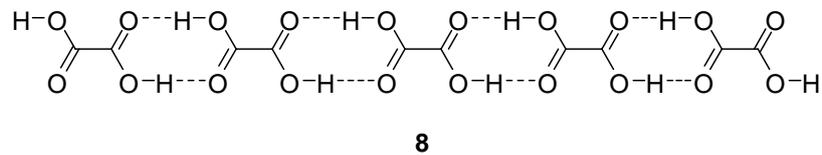


ABBILDUNG 13: POLYMORPHE STRUKTUREN FÜR OXALSÄURE

Bei der gezielten Darstellung von Organischen Kristallen über Wasserstoffbrücken ist daher das Problem des Polymorphismus zu beachten, da die verschiedenen Kristallsysteme zu unterschiedlichen makroskopischen Eigenschaften führen sollten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Wasserstoffbrückenbindung ein breit gefächertes Spektrum verschiedener Wechselwirkungsarten abdeckt. Trotz der Wichtigkeit und einer Vielzahl von Veröffentlichungen erscheint die Wasserstoffbrücke sich einer synthetischen Planbarkeit noch weitestgehend zu entziehen. Es bleibt zu hoffen, dass in naher Zukunft, möglicherweise im Bereich des Kristall-Engineerings ein Verständnisniveau erreicht wird, das Wasserstoffbrücken planbarer und somit spezifisch nutzbarer macht.

### 3. Molekulare Tectone

In erster Näherung stellt ein Kristall ein dreidimensionales Netzwerk dar. Besteht es aus Molekülen die durch intermolekulare Kräfte koordiniert werden, können Kristalle auch im Konzept der Molekularen Architektur verstanden werden.<sup>[58]</sup> Erweitert man die Vorstellung auf die Erkennung und folgende Verknüpfung von Knotenpunkten zu einem Netzwerk aus Bausteinen, so kann von Tectonen<sup>[59]</sup> gesprochen werden. Das Konzept der Molekularen Tectone<sup>[60]</sup> entspringt dem Umfeld von *Lehn* und beschreibt das Design und die Darstellung von molekularen Netzwerken über Bausteine und deren molekularer Erkennung. Die Bausteine erkennen einander an und über ihre sticky sites. In (bevorzugt reversiblen) Erkennungsprozessen bilden diese Core-Moleküle kristalline Strukturen aus. Die Reversibilität der molekularen Erkennung (und somit der Kristallisation) ermöglicht Selbstheilungsprozesse, die beim gezielten Aufbau von organischen Tectonen eine wichtige Funktion besitzen. Da die Molekulare Erkennung auf attraktiven Wechselwirkungen basiert, verhindert die Reversibilität der Erkennung die Bildung von stark fehlgebildeten Kristallen. Somit könnte eine kinetische Kontrolle der Kristallisation ermöglicht werden.

Aus Abbildung 14 geht hervor, dass zu Beginn der Kristallisation nur eine molekulare Erkennung erfolgen muss; das erste Core-Molekül bindet an ein zweites. Beim Ringschluss einer Kette (hier zur Sesselstruktur) müssen gleichzeitig zwei Erkennungsprozesse erfolgreich ablaufen. Folglich sind zum Ausbildung der Käfigstruktur (Raumnetzstruktur) drei erfolgreiche Erkennungsprozesse notwendig.

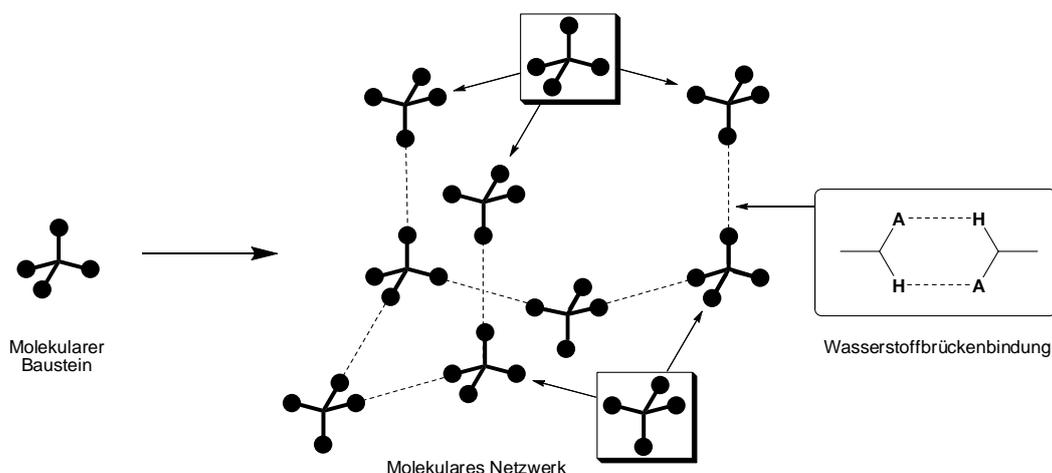


ABBILDUNG 14: ERKENNUNGSPROZESSE ZUM KRISTALLISATION EINER TETRAEDRISCHEN 3-D STRUKTUR

Besitzen die Core-Moleküle unterschiedliche sticky sites, wäre die Bildung eines kristallinen Systems bei Erkennung ohne Reversibilität der intermolekularen Bindungen nur sehr wenig wahrscheinlich.<sup>[61]</sup>

Die Bildung von Fehlstellen fördert den Aufbau von diffusen Ketten-, Ring- und Raumnetzstrukturen ohne Translationssymmetrie. Aus diesem Grund kann die gezielte Synthese von molekularen Tectonen als thermodynamische Gratwanderung aufgefasst werden: Verfügen die Verknüpfungspunkte zwischen den Molekülen über starke attraktive Wechselwirkungen, sinkt die Wahrscheinlichkeit zur Selbstheilung; ist der thermodynamische Druck zur Kristallisation durch schwache attraktive Wechselwirkungen klein, gestaltet sich der Kristallisationsprozess schwierig(er). Daher ist die Struktur des Core-Moleküls (Substrat) sowie der sticky sides von zentraler Wichtigkeit zur gezielten Darstellung von molekularen Tectonen mittels molekularer Erkennung.

### 3.1 Systeme von Molekularer Erkennung

Das einfachste Modell einer Molekularen Erkennung stellt das A-B-System dar (s. Abb. 15 oben). Die sticky sites des Substratmoleküls X sind zueinander komplementär und bilden im vorliegenden Fall ein  $XA_4$ - $XB_4$ -System. Desweiteren ist eine Verknüpfung über Rezeptormoleküle ( $YB_2$ ) denkbar (s. Abb. 15 unten).

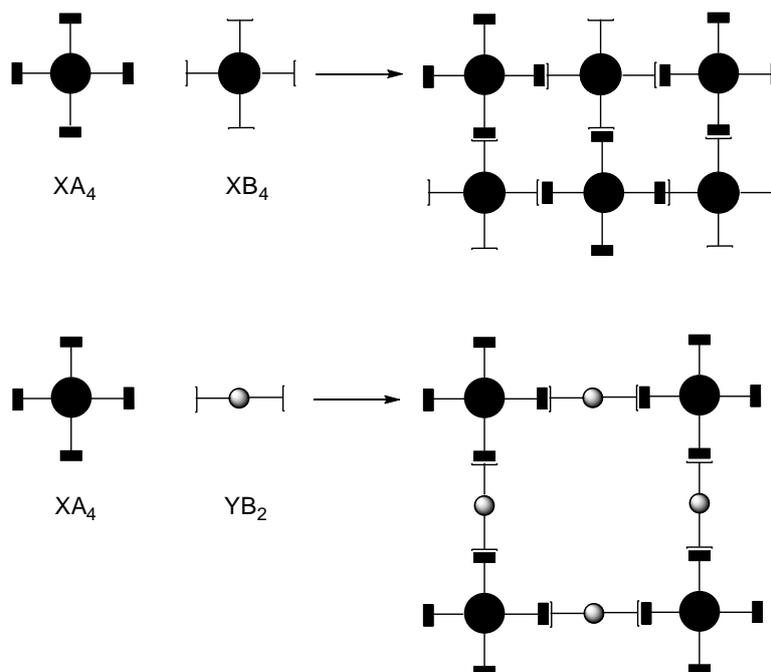


ABBILDUNG 15: ERKENNUNGSMODELLE FÜR  $A_4$ -SYSTEME MIT  $B_4$ -SUBSTRAT UND REZEPTOR  $YB_2$

Bei der Planung von molekularen Tectonen bestehen verschiedene Möglichkeiten der Erkennung. So ist die Kristallisation von X über die Erkennung von A und B am gleichen Substrat denkbar. Auch die Erkennung von A und B über ein Rezeptor Y kann eine sinnvolle Strategie darstellen. Abbildung 15 zeigt diese beiden Varianten für ein  $X(A/B)_4$ -System.

Zur Darstellung komplexerer Systeme ist auch die Kristallisation von unterschiedlich substituierten Substratmolekülen denkbar. Liegen am Substrat die Substituenten A und C vor, die mit den sticky sites B und D des Rezeptors attraktiv wechselwirken, bilden sich Strukturen aus, die zwar über eine geringere Symmetrie verfügen, aber rational durchaus zur Kristallisation befähigt sein können. Abbildung 16 zeigt schematisch die Erkennung eines zweidimensionalen Tectons aus den Molekülen  $XA_2C_2$  und YBD.

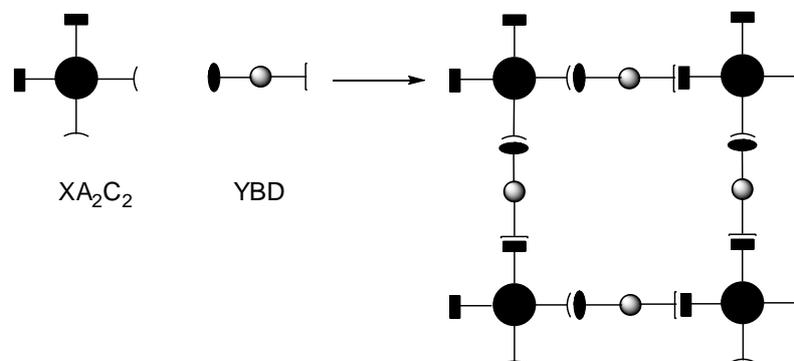


ABBILDUNG 16: ERKENNUNGSMODELL FÜR  $A_2C_2$ -SYSTEME ÜBER UNSYMMETRISCHEN REZEPTOR YBD

Am selben Substrat  $XA_2C_2$  ist bei Erkennung mit zwei symmetrischen Rezeptoren  $YB_2$  und  $YD_2$  auch ein höher-symmetrisches System denkbar, dessen Kristallisation aber – aufgrund der drei beteiligten Teilchen an der Kristallisation – einen höheren entropischen Aufwand benötigt (s. Abb. 17).

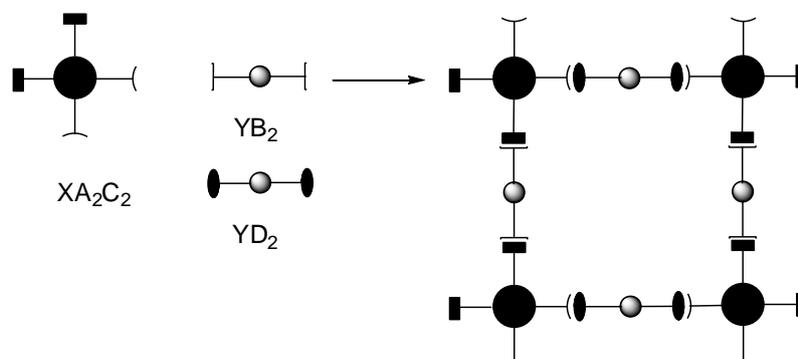


ABBILDUNG 17: ERKENNUNGSMODELL FÜR  $A_2C_2$ -SYSTEME MIT ZWEI SYMMETRISCHEN REZEPTOREN

Diese theoretische Betrachtung der molekularen Erkennung lässt sich je nach Symmetrie des Substrates (von quadratisch-planar zu tetraedisch zu oktaedrisch) und über das Substitutionsmuster erweitern. Aus einem tetraedrischen Core-Molekül bildet sich eine diamantoide Struktur.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde in der Darstellung von Abbildung 18 auf Rezeptormoleküle verzichtet. Jede Verbindungslinie zwischen den sicky sites könnte ebenso über vier unterschiedliche Rezeptoren verbrückt sein.

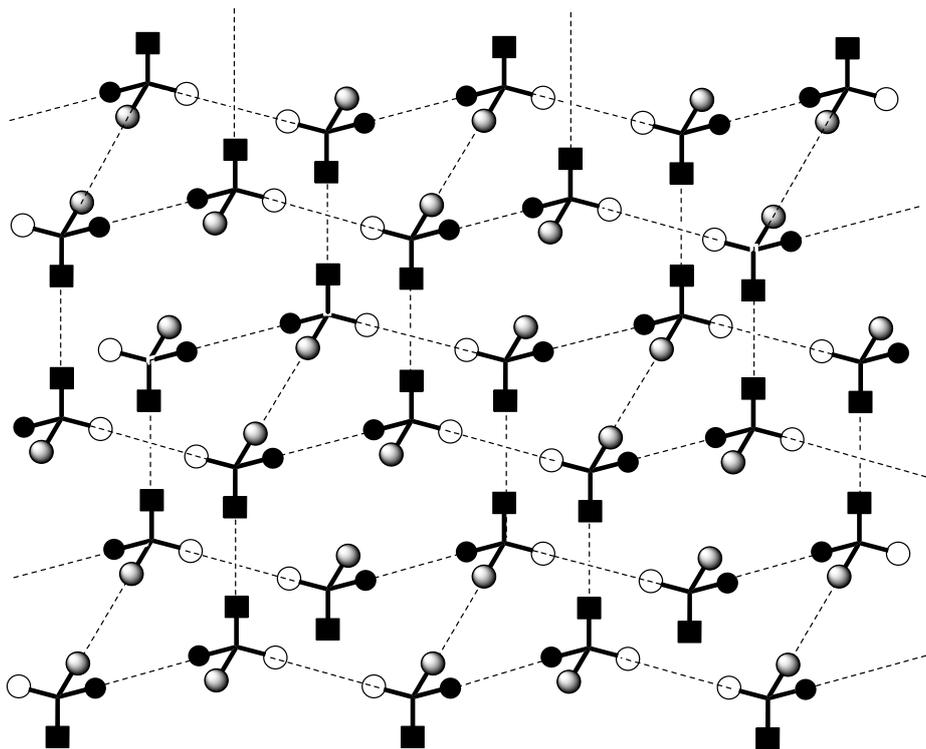


ABBILDUNG 18: ERKENNUNGSMODELL FÜR EINEN ABCD-TETRAEDER OHNE REZEPTOR IN DIAMANTOIDER STRUKTUR

Explizitere Betrachtungen des tetraedrischen Systems erfolgen im Kapitel 8 (Strategie).

Zur Synthese der tetraedrischen Substrate sollte eine einfache und vielversprechende Syntheseroute gewählt werden. Aus diesem Grund bietet sich zur Darstellung der Bausteine ein modulares Synthesekonzept an. Hierdurch bestände die Möglichkeit durch Variation der Synthone unterschiedliche Bausteine über gleiche oder ähnliche Reaktionswege zugänglich zu machen.

## 4. Click-Chemie

Ein Synthesekonzept, das sich aufgrund einer Reihe von Veröffentlichungen in einem breitem Anwendungsspektrum zunehmender Beliebtheit erfreut, ist das Konzept der Click-Chemie. *Sharpless* stellte hierzu die folgenden Argumentationskette auf: <sup>[62]</sup>

In der Natur sei die Bildung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen gegenüber Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen deutlich bevorzugt, da Kohlendioxid die Basisverbindung der Natur darstellt würde, und das Medium in der Regel Wasser sei. Das Leben benötigte die Bildung von C-C-Bindungen im wässrigen Reaktionsmedium der Zelle. In der Regel dienen der Natur hierzu Carbonylreaktionen (Aldolreaktionen).

Die Carbonylchemie wird in der Natur zur Herstellung eines nur kleinen Kollektivs aus etwa 35 einfachen Baueinheiten genutzt, welche dann zu Biopolymeren zusammengefügt werden. Unter Nutzung der von Adenosintriphosphat zur Verfügung gestellten Energieportionen, dienen die enzymatisch aktiven Biopolymere als selektive Katalysatoren. Diese verhindern, dass die beschriebenen Carbonylsynthesen im Chaos münden. Viele Biosynthesen benötigen spezifische Enzyme als Katalysatoren für jeden einzelnen Reaktionsschritt; folglich war für die Entwicklung der enzymatisch kontrollierten Biosynthesen eine große Investition von Zeit und Ressourcen notwendig.

*Sharpless* hält aus diesem Grund die Mimetik dieser „Carbonyl-Strategie“ für fragwürdig; da in der organischen Synthese weder der Chemische Raum eines Planeten noch mehrere Milliarden Jahre zu Verfügung stünden, könnte die Carbonylchemie, trotz ihrer breiten Anwendbarkeit nicht die einzige Methode in der synthetischen Forschung darstellen.

Einen gewichtiger Nachteil der Carbonylchemie sieht *Sharpless* im kleinen thermodynamischen Potential der Reaktion begründet, so betragen die Energiegewinne bei Gleichgewichts-Aldolreaktionen häufig weniger als  $12 \text{ kJ mol}^{-1}$ . <sup>[63]</sup>

Damit Reaktionen dieses geringen thermodynamischen Triebkraft im Labor effizient verlaufen, wird unter Ausnutzung verschiedener Steuerungstechniken (Le-Chatelier-Prinzip, exotherme Co-Reaktion, intramolekulare Ringschlüsse, Reaktion von starker „Säure“ mit starker „Base“, usw.) die Reaktionsführung positiv beeinflusst. <sup>[64]</sup>

Nichts desto trotz führt diese Synthesestrategie langfristig zu Problemen, da in Folge der Komplexität und der Erfordernis umfangreicher Schutzgruppenoperationen an protischen funktionellen Gruppen Grenzen erkennbar werden.

Dieser Hypothese folgend entwickelten *Sharpless et. al.* ein Konzept zur raschen und effizienten Synthese und Entdeckung neuer Verbindungen mit gewünschten spezifischen Eigenschaften. Das Konzept der Click-Chemie wurde 2001 vorgestellt und gewann, wie bereits erwähnt, in den folgenden Jahren zunehmend an Bedeutung.

Daher wurden Kriterien definiert, die eine potentielle Click-Reaktion erfüllen müsste:

*Die Reaktion müsse modular und breit anwendbar sein, zu sehr hohen Ausbeuten führen und nur nicht-störende Nebenprodukte liefern, die mit nicht-chromatographischen Methoden einfach abgetrennt werden könnten. Ferner müsse die Reaktion stereospezifisch (wenn auch nicht notwendigerweise enantioselektiv) verlaufen. Die Reaktion solle unter einfachen Bedingungen ablaufen und sollte nicht gegenüber Sauerstoff und Wasser empfindlich sein, sowie nur leicht erhältliche Ausgangsverbindungen und Reagenzien benötigen. Weiterhin sollten nur Lösungsmittel verwendet werden, die einen bequemen Einsatz erlauben, die leicht entfernbar sind und eine einfache Produktisolierung ermöglichen.*<sup>[62]</sup>

Desweiteren weisen *Sharpless et. al.* ausdrücklich darauf hin, dass Click-Reaktionen die benötigten Charakteristika aus starken thermodynamischen Triebkräften beziehen. Für das beschriebene Konzept könnten daher nur Reaktionen in Frage kommen, die mehr als  $85 \text{ kJ mol}^{-1}$  liefern.

Reaktionen mit dieser thermodynamischen Charakteristik verlaufen schneller bis zum vollständigen Umsatz und haben darüber hinaus die Tendenz, selektiver das Produkt zu liefern.

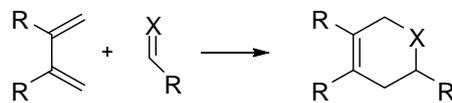
In der Arbeitsgruppe von *Sharpless* kamen aus der Familie der Click-Reaktionen drei reine Verknüpfungsreaktionen, das heißt Reaktionen, bei denen die Summenformel des Produktes der der Ausgangsverbindungen entspricht,<sup>[65]</sup> zur Laboranwendung, im besonderen Epoxid-Öffnungen und Cycloadditionen.<sup>[66]</sup>

Während erstere von der wässrigen Umgebung profitieren erweisen sich Cycloadditionen als wenig solvensabhängig. Aus diesem Grund haben sich die 1,3-Dipolare Cycloadditionen von Aziden mit Alkinen zu Triazolen nach *Huisgen*<sup>[67]</sup> als die mit Abstand wichtigste Reaktion im Konzept der Click-Chemie erwiesen.

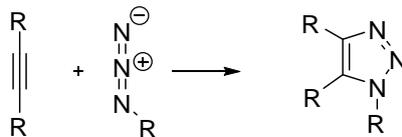
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde aus der Familie der (potentiellen) Click-Reaktionen die 1,3-Dipolare Cycloaddition unter Cu<sup>I</sup>-Katalyse verwendet, die im Folgenden ausführlicher beschrieben wird.

#### 4.1. Cycloadditionen

Hinsichtlich der Zahl der Veröffentlichungen kann die Cycloadditionen unter Beteiligung von Heteroatomen als Paradebeispiel für Click-Reaktionen gelten. Die Hetero-Diels-Alder-Reaktion<sup>[68,69]</sup> und im besonderen die 1,3-Dipolare Cycloaddition<sup>[70-72]</sup> stellen als modulare Verknüpfungsreaktionen zweier ungesättigter Reaktanden einen raschen Zugang zu einer enormen Vielfalt an fünf- und sechsgliedriger Heterocyclen dar.<sup>[73]</sup>



X = O, N, P; R = H, Alkyl, Aryl, Heteroatom



R = H, Alkyl, Alkyl, Aryl

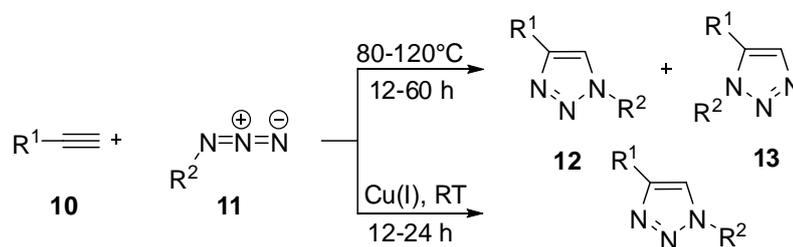
SCHEMA 2: (HETERO-) DIELS-ALDER-REAKTION UND 1,3 DIPOLARE CYCLOADDITION

Cycloadditionen stellen einen Sonderfall der Pericyclischen Reaktionen dar. Wie bereits ausgeführt nimmt hierbei die 1,3-Dipolare Cycloaddition von Aziden und Alkinen nach Huisgen - als besonders leistungsfähige Reaktion - eine Sonderstellung ein. Dennoch wurden Umsetzungen dieser Art auf dem Gebiet der Medizinischen Chemie nur wenig verwendet, was in Sicherheitsbedenken gegenüber der Azideinheit begründet sein könnte.<sup>[74]</sup> Neuere Arbeiten zeigen, dass in Folge der gestiegenen Anwendung der 1,3-Dipolaren Cycloaddition mit organischen Aziden diese Bedenken schwinden und auch *in situ*-Reaktionen und Festphasensynthesen zur Anwendung kommen.<sup>[77]</sup>

### 4.1.1. Die 1,3-Dipolare Cycloaddition

In Folge der Pionierarbeiten von *Huisgen* in den 1960er Jahren wurde die 1,3-Dipolare Cycloaddition zwischen Aziden und Acetylenen eine sehr wichtige Reaktion in der organischen Synthese und stellt den effizientesten Zugang zu 1,2,3-Triazolen dar.<sup>[67a]</sup> Durch die Entdeckung der Cu<sup>I</sup>-katalysierten Reaktionsführung durch die parallelen Arbeiten von *Sharpless*<sup>[75]</sup> und *Mendal*<sup>[76]</sup> gewann die Reaktion weiterhin an Bedeutung.<sup>[77]</sup>

Die 1,3-Dipolare Cycloaddition beschreibt die Addition eines 1,3-Dipols an eine Doppel- bzw. Dreifachbindung des Dipolarophils unter Ausbildung eines fünfgliedrigen Heterozyklus.



SCHEMA 3: 1,3-DIPOLARE CYCLOADDITION AUF THERMISCHEN UND CU<sup>I</sup>-KATALYSIERTEM REAKTIONSWEG

Wie in Schema 3 gezeigt reagiert das Azid (1,3-Dipol) **11** mit dem Acetylen (Dipolarophil) **10** unter thermischen Bedingungen zu einem Gemisch aus 1,4- und 1,5-Triazol-Isomeren **12** und **13**, während unter Cu<sup>I</sup>-Katalyse regioselektiv das 1,4-Isomer **12** entsteht.

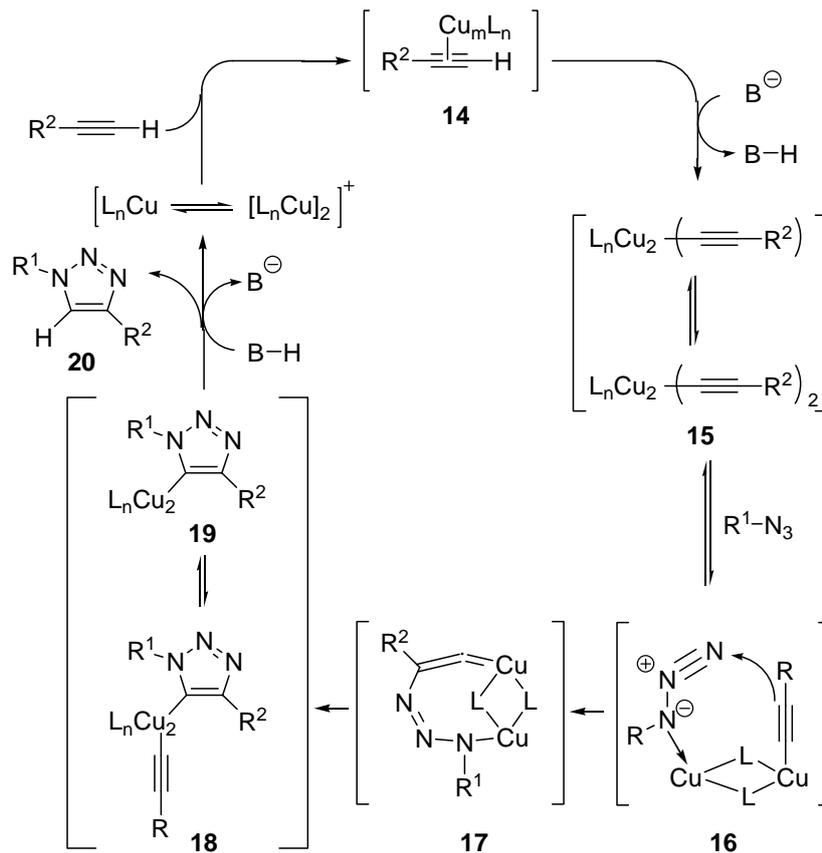
Ungeachtet des Reaktionsweges hat die Reaktion den großen Vorteil, dass sich die beiden funktionellen Gruppen relativ leicht in das oder die Edukt(e) einführen lassen und sowohl die Azid- als auch die Acetylen-Funktionalität unter einer Vielzahl von organischen und biologischen Reaktionsbedingungen stabil ist.<sup>[77,83]</sup>

Aufgrund des thermodynamischen Potentials der Azide (hinsichtlich der Abspaltung von N<sub>2</sub>), reagieren aliphatische Azide aufgrund von kinetischen Faktoren in der Regel erst in Gegenwart von guten Dipolarophilen.<sup>[77b]</sup> Dies hat zur Folge, dass diese Cycloaddition langsam verläuft und höhere Temperaturen sowie längere Reaktionszeiten benötigt.<sup>[78,79]</sup> Gute Regioselektivitäten werden in der klassischen Huisgen-Variante der 1,3-Dipolaren Cycloaddition nur mit besonders elektronenarmen Alkinen erreicht, gewöhnlich führt die Reaktion zu beiden Regioisomeren, dem 1,4- und dem 1,5-Triazol **12** und **13** (s. Schema 3).

Wird die Reaktion in Anwesenheit einer Cu<sup>I</sup>-Spezies ausgeführt, wie *Sharpless*<sup>[75]</sup> und *Mendal*<sup>[76]</sup> unabhängig voneinander zeigen konnten, steigt die Regioselektivität dramatisch und das 1,4-Isomer **12** wird selektiv erhalten. Ferner erhöht sich die Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor 10<sup>7</sup>, wodurch die Reaktion bereits bei deutlich niedrigeren Temperaturen abläuft. Häufig werden bereits bei Raumtemperatur hohe und höchste Umsätze erreicht. Neben der bereits erwähnten Toleranz gegenüber einer Vielzahl von funktionellen Gruppen ist auch die leichte Aufarbeitung und Reinigung der Cu<sup>I</sup>-katalysierte Huisgen-Reaktion vorteilhaft.

Trotz einer Vielzahl von veröffentlichten Anwendungen dieses Syntheseweges steht eine vollständige Aufklärung des Mechanismus bis heute aus. Auf der Grundlage von Berechnungen und Kalkulationen sowie kinetischen Untersuchungen schlugen Wissenschaftler aus dem Umfeld von *Sharpless* einen Reaktionsmechanismus vor (s. Schema 4).

Obgleich die thermische 1,3-Dipolare Cycloaddition von Alkinen und Aziden nach einem konzertierten Mechanismus verläuft, ergaben DFT-Kalkulationen an einem monomeren Kupferacetylid-Komplex, dass ein stufenweiser Mechanismus gegenüber einem konzertierten Mechanismus erheblich wahrscheinlicher ist. Die geringste berechnete Aktivierungsenergie für einen konzertierten Mechanismus betrug für einen Kupfer-Acetylen- $\pi$ -Komplex mit einem geeigneten Azid etwa 96 kJ mol<sup>-1</sup>. Diese Energiebarriere erscheint zu hoch für die signifikante Steigerung der Reaktionsrate durch Cu<sup>I</sup>-Katalyse. In einem stufenweisen Mechanismus sinkt die Aktivierungsenergie hingegen um 11 kcal mol<sup>-1</sup>. Dies wird als deutliches Indiz zur Erklärung der durch Cu<sup>I</sup>-Katalyse verbesserten Reaktionsergebnisse herangezogen. Der vorgeschlagene Mechanismus<sup>[80]</sup> wird in Schema 5 erläutert.


 SCHEMA 4: VORGESCHLAGENER MECHANISMUS DER Cu<sup>I</sup>-KATALYSIERTEN 1,3 DIPOLAREN CYCLOADDITION<sup>[79]</sup>

Der von *van Maarseveen et. al.* vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit der Bildung eines Kupfer-Acetylds **15** über einen π-Komplex **14**. Die Komplexbildung der Acetylen-Komponente verlangt die Abspaltung von Liganden am Kupfer. Die folgende Bildung des σ-Komplexes **15** erfolgt nach Deprotonierung des Acetylens, wobei der Cu-π-Komplex **14** den pK<sub>s</sub>-Wert um bis zu 9.8 pH-Einheiten senken kann. Dies verdeutlicht, warum die Deprotonierung des Acetylens auch ohne Basenzugabe in Wasser verläuft. Kinetische Studien ergaben, dass der Katalysezyklus eine Kinetik zweiter Ordnung für das Kupfer aufweist; deutliche höhere Kupfer-Konzentrationen führten aber zu Bildung von weniger reaktiven Metall-Aggregaten. Ferner wird vermutet, dass in Lösung ein dynamisches System unterschiedlicher Kupfer-Acetylen-Komplexe vorliegt, ferner können auch π-Komplexe eine Rolle spielen.

Darüber hinaus wird über eine mögliche π-Komplexierung des Acetylds zu einem weiteren Cu-Atom gemutmaßt, welche die Elektronendichte am Alkin senkt und somit die Cyclisierung fördert.<sup>[76,81]</sup>

Generell ist anzumerken, dass überraschend wenig über die Natur und Struktur der aktiven Kupfer-Acetylid-Komplexe **15** in der Cycloaddition von Aziden und Alkinen bekannt ist, obwohl genau diese Komplexe für die bedeutenden Verbesserungen in der Reaktion verantwortlich sind. Trotz aller Bemühungen bestehen noch offene Fragen, der Stand der aktuellen Veröffentlichungen zeigt (lediglich), dass zur Katalyse zwei Metall-Zentren, ein oder zwei Alkin-Komponenten, und andere labile Liganden vorliegen müssen, um kompetitiv die Azid-Anlagerung zu gewährleisten.

In der Folge ersetzt eine Azid-Komponente einen Liganden am Cu-Atom und bildet den Kupfer-Alkin-Azid-Komplex (**16**), der hier als Kupfer-Dimer vorliegt. Obwohl die anschließende Cyclisierung bisher nur für monomere Cu-Spezies experimentell gezeigt werden konnte, kann der gleiche Reaktionsschritt auch aus dem Dimer **16** erfolgen, was der Reaktionsordnung des Kupfers eher entsprechen sollte. Die Komplexierung des Azides an das Kupfer wirkt aktivierend für den folgenden nucleophilen Angriff des Kohlenstoffatoms (s. **16**) des Alkins auf das Stickstoffatom und bildet die Struktur **17**. Dieser mechanistische Schritt deckt sich mit der Beobachtung, dass elektronenschiebende Substituenten am Alkin die Cu<sup>I</sup>-katalysierten Cycloadditionen beschleunigen.<sup>[76,81]</sup> Das am Metallazyklus **17** gebundene Azid bindet nun mit dem freien Elektronenpaar des N-Atom (s. **17**) an das C-Cu- $\pi^*$ -Orbital und liefert das 1,4-substituierte 1,2,3-Triazol **18**. Kalkulationen sagen für das Gleichgewicht zwischen den Triazol-Spezies **18** und **19** keine Energiebarriere voraus, die Transformation des Metallazyklus **17** zum Triazol-Kupfer-Derivat **18** sollte extrem schnell verlaufen. Die folgende Protonierung des Triazol-Kupfer-Derivates **19** und die abschließende Abspaltung des Produktes **20** unter Regeneration des Katalysators schließt den vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus ab. Beachtenswert erscheint, dass der vorgeschlagene Mechanismus der Cu<sup>I</sup>-katalysierten 1,3-Dipolaren Cycloaddition keinen konzertierten Reaktionsverlauf beschreibt.

Die Reaktion zeichnet sich durch hohe Ausbeuten, einfache Reaktions- und Isolierungsbedingungen, der Stabilität gegenüber einer Vielzahl von Lösungsmitteln (einschließlich Wasser) und pH-Werten, sowie die Toleranz gegenüber den meisten funktionellen Gruppen aus.<sup>[82]</sup> Obwohl Azide und Acetylen hoch energetische Gruppen darstellen, ist die dipolare Cycloaddition sogar in Biomolekülen anwendbar.<sup>[83]</sup>

## 5. Azide

Seit der ersten Synthese des organischen Azides, Phenylazid, durch *Griess* im Jahre 1864 sind Azide, als energiereiche und vielseitig anwendbare funktionelle Gruppen an organischen Molekülen, eine viel verwendete funktionelle Gruppe.<sup>[84,85]</sup> *Curtius* synthetisierte Ende des neunzehnten Jahrhunderts die Stickstoffwasserstoffsäure und entdeckte die Umlagerung von Acylaziden zu den entsprechenden Isocyanaten (Curtius-Umlagerung).<sup>[86]</sup> Ein steigendes Interesse erfuhren die organischen Azide in den 1950er und 1960er Jahren<sup>[87,88]</sup> mit Anwendungen in der Chemie der Acyl-, Aryl- und Alkylazide. Die Azido-Gruppe fand in der Folge industrielle Anwendung in der Synthese von Heterocyclen wie Triazolen und Tetrazolen, bei Treib- und Explosivstoffen und als funktionelle Gruppen bei Medikamenten. So kamen Azidonucleoside<sup>[89]</sup> in der AIDS-Therapie zum Einsatz. Analog zur Stickstoffwasserstoffsäure sind insbesondere niedermolekulare Azide und Polyazide mit einem hohen Stickstoffanteil explosiv und zerfallen bereits bei Zufuhr geringer Energiemengen (Schlag, Druck-, Temperaturerhöhung) unter Stickstoffbildung.

So finden Schwermetallazide als Initialzündler in der Sprengstofftechnik Anwendung, Natriumazid wird unter anderen in Gasgeneratoren (z. B. Airbags) eingesetzt. Auch die niedermolekularen Azide (Methylazid) zersetzen sich explosionsartig.<sup>[74]</sup> Trotz ihrer sicherheitsbedenklichen Eigenschaften als energiereiche Gruppen haben sich Azide als wertvolle Reagenzien und Funktionalitäten für die organische Synthese erwiesen.<sup>[90-92]</sup> Neben dem beschriebenen Einsatz in der Cycloaddition werden Azide in der Synthese von Anilin-Derivaten, *N*-Alkyl-substituierten Anilin-Derivaten<sup>[93]</sup> und als Vorstufe für Nitrene eingesetzt. Die Bedeutung der Azide kann auch anhand der Zahl der Veröffentlichungen gezeigt werden: So wurden in den vergangenen Jahren durchschnittlich über 1000 Publikationen pro Jahr über Azide verfasst.<sup>[94]</sup>

### 5.1. Physikochemische Eigenschaften

Die Vielfalt der Azid-Chemie resultiert aus den physikochemischen Eigenschaften der organischen Azide. Einige dieser Eigenschaften können mittels Betrachtung der polaren mesomeren Strukturen<sup>[84]</sup> erklärt werden (s. Abbildung 19).

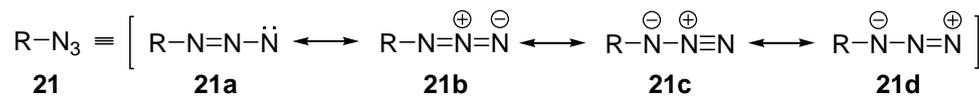


ABBILDUNG 19: MESOMERE GRENZSTRUKTUREN VON ORGANISCHEN AZIDEN

Aromatische Azide sind durch Konjugation mit dem aromatischen System stabilisiert. Die dipolaren Strukturen **21c** und **21d** wurden von Pauling postuliert<sup>[95]</sup> und liefern eine Erklärung für die leichte Zersetzung von Aziden zu den entsprechenden Nitrenen und Distickstoff, sowie die Reaktivität als 1,3-Dipol. Mit Hilfe der Struktur **21d** kann die Regioselektivität der Reaktion von Elektrophilen (Angriff an N<sup>1</sup>) und Nucleophilen (Angriff an N<sup>3</sup>) verdeutlicht werden. Der Winkel R-N<sup>1</sup>-N<sup>2</sup>-N<sup>3</sup> wurde zu ca. 115.2° berechnet, RN<sup>1</sup>-N<sup>2</sup>-N<sup>3</sup> zu ca. 172.5° (Methylazid, R=CH<sub>3</sub><sup>[96]</sup>). Für Methylazid liegen die Abstände zwischen den Atomen bei d(R-N<sup>1</sup>) = 1.472 Å, d(N<sup>1</sup>-N<sup>2</sup>) = 1.244 Å, d(N<sup>2</sup>-N<sup>3</sup>) = 1.162 Å; bei aromatischen Aziden ist eine leichte Verringerung des N<sup>2</sup>-N<sup>3</sup>-Abstandes zu beobachten. Damit liegt folglich eine nahezu lineare Azid-Struktur mit einer sp<sup>2</sup>-Hybridisierung von N<sup>1</sup> vor, die Bindungsordnung beträgt ca. 2.5 zwischen N<sup>2</sup> und N<sup>3</sup> und ca. 1.5 zwischen N<sup>2</sup> und N<sup>1</sup>.

Die polaren Grenzstrukturen **21b,c** erklären die starke IR-Absorption bei 2114 cm<sup>-1</sup> (für Phenylazid),<sup>[97]</sup> die UV-Absorption (287 und 216 nm für Alkylazide), das schwache Dipolmoment (1.44 D für Phenylazid) sowie die Azidität aliphatischer Azide.<sup>[98]</sup> Darüber hinaus wird das Azid-Ion als Pseudohalogen angesehen, was in den teilweise ähnlichen Eigenschaften von Aziden und organischen Halogen-Verbindungen begründet ist.<sup>[99]</sup>

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Azide eine große Bedeutung in der organischen Synthese erlangt haben und die Nutzung für Cycloadditionen sowie durch verbesserte und sicherere Darstellung die Verwendung in der letzten Dekade noch gestiegen ist.

Für die vorliegende Arbeit sind im Besonderen die Einführung der Azid-Funktionalität und ihre anschließende Reaktion mit Alkinen in einer 1,3-Dipolaren Cycloaddition von zentraler Wichtigkeit.

## 6. Adamantan

Adamantan<sup>[100]</sup>, wegen seiner Diamantstruktur früher auch Diamantan genannt, ist ein Cycloalkan und der einfachste Diamantoid.<sup>[101]</sup> Der Name Adamantan<sup>[102]</sup> ist griechischen Ursprungs, (gr.: adamas = Diamant), da das Kohlenstoffgerüst von **22** mit dem Diamantgitter zur Deckung gebracht werden.<sup>[103]</sup> Formal kann dieser Gittertyp durch schrittweise Verknüpfung von Adamantan-Molekülen aufgebaut werden, wobei die dabei durchlaufenen Zwischenglieder als diamantanoide Kohlenwasserstoffe bezeichnet werden können. Die beiden ersten „Adamantanologen“ enthalten demnach zwei oder drei flächenverknüpfte Käfige: Diamantan (**23**) und Triamantan (**24**) (s. Abb. 20).

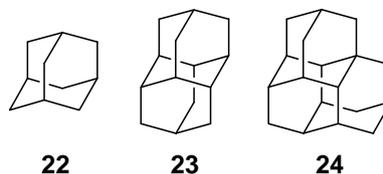
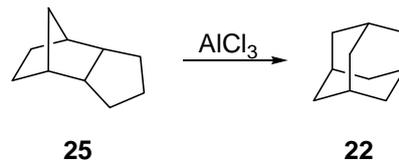


ABBILDUNG 20 DIAMANTOIDE ADAMANTAN (22), DIADAMANTAN (23) UND TRIADAMANTAN (24)

Im Adamantan sind vier Cyclohexanringe in der Sesselform zu einem stabilen, hochsymmetrischen Molekül verknüpft. Die wegen der kugelförmigen Molekülgestalt (**22**) ungewöhnlichen Eigenschaften dieser Verbindung - sie ist trotz ihres hohen Schmelzpunktes von 270°C leicht flüchtig – führten auch zu ihrer Entdeckung: Bestimmte tschechische Erdölsorten fielen durch ihren charakteristischen campherartigen Geruch auf. Im Jahr 1933 gelang es *Landa*,<sup>[104]</sup> den Geruchsträger aus diesen Erdölsorten, eine farblose, kristalline Substanz, zu isolieren, die sich wegen ihrer hohen Flüchtigkeit leicht von den hochsiedenden aromatischen Begleitstoffen abtrennen ließ.

Die Struktur der Verbindung wurde von *Lukes* aufgrund kristallographischer Untersuchungen vorgeschlagen und von *Prelog* endgültig bewiesen.<sup>[105]</sup>

1957 fand *v. Schleyer* eine einfache Darstellungsweise für Adamantan: Bei der durch Aluminiumtrichlorid katalysierten Isomerisierung von Tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan (**25**) entstehen etwa 15% Adamantan (**22**).<sup>[106]</sup>



SCHEMA 5 DARSTELLUNG VON ADAMANTAN NACH SCHLEYER

Seit *Schleyers* Entdeckung sind Hunderte von Adamantanderivaten hergestellt worden, und viele von ihnen sind heute kommerziell erhältlich. Ein bekanntes Derivat ist 1-Aminoadamantan oder *Symmetrel* (Amantadin), das zur Behandlung von Morbus Parkinson und verwandten Krankheiten ebenso eingesetzt wird wie als antivirales Medikament, das gegen Influenza vom Typ A beim Menschen wirksam ist.<sup>[101]</sup> Adamantan wird in Polymerverbindungen genutzt, um die Beständigkeit gegen Lösungsmittel, Chemikalien und hohe Temperaturen zu verbessern. Ferner ist es das Edukt in der Herstellung weiterer Adamantanderivate und findet Verwendung als Matrix für Radikale. Das Derivat 3,5-Dimethyladamantan-1-ylamin (Memantin) (**26**) findet Verwendung als Antidementiva in der Behandlung von moderater bis schwerer Demenz vom Alzheimer-Typ.

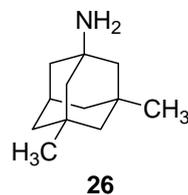
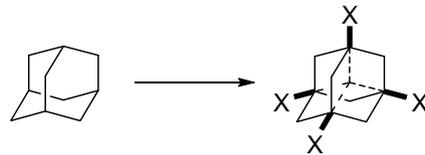


ABBILDUNG 21 STRUKTUR VON 3,5-DIMETHYLADAMANTAN-1-YLAMIN (MEMANTIN, 26)

Daher ist Adamantan eine wichtige Leitstruktur für das Design antiviraler<sup>[107- 111]</sup> und antitumor<sup>[112- 114]</sup> Wirkstoffe in der medizinischen Chemie.<sup>[115]</sup>

Seit 2003 werden Adamantane und Polymantane auch in den Materialwissenschaften intensiv erforscht. Der Energiekonzern Chevron Texaco unterhält nach der Entdeckung und Patentierung neuer und effektiver Polymantan-Isolierungsmethoden aus Erdöl an der Universität Stanford das „Stanford-Chevron Program for Diamondoid Nanoscience“. Hierbei wird der Aufbau und die Funktionalisierung von Nanodiamanten untersucht.<sup>[116]</sup>

Adamantan ist als kleinstes Diamantoid für diese Arbeit von besonderem Interesse. An seinen vier Brückenköpfen können Substituenten angebunden werden. Diese Reaktion ist selektiv für die tertiären Kohlenstoffatome. Das resultierende 1,3,5,7-Tetra-substituierte Adamantan spannt einen Tetraeder auf, dessen Mittelpunkt mit dem Schwerpunkt des Adamantanmoleküls übereinstimmt.



SCHEMA 6 TETRAEDRISCHE STRUKTUR DES TETRA-SUBSTITUIERTEN 1,3,5,7-ADAMANTAN

Somit kann Adamantan als „höheres geometrisches Homologes“ des Methans verstanden werden. Werden nun die vier Funktionalitäten X als sticky sites linear verbrückt, so sollte sich (nach erfolgter Kristallisation zum Festkörper) eine aufgeweitete Christobalit- oder Tridymit-Strukturen bilden.

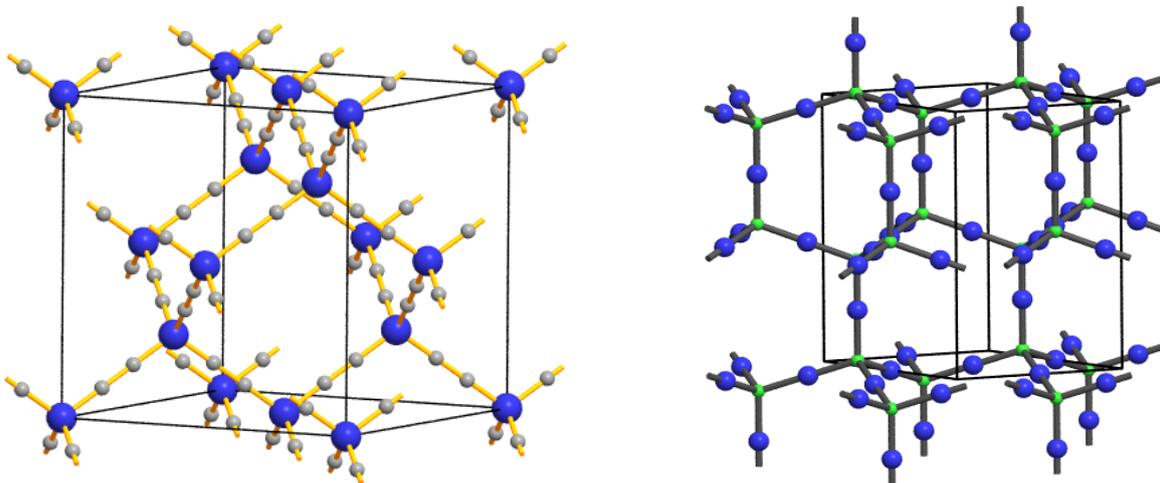


ABBILDUNG 22: ELERMENTARZELLE VON CHRISTOBALIT UND TRIDYMIT<sup>[1]</sup>

Zwischen jedem Tetraeder in Abbildung 22 kann im Falle eines Substrat-Rezeptor-Substrat-Tectons ein lineares Rezeptormolekül vorliegen, während im Falle eines Substrat-A<sub>4</sub>-Substrat-B<sub>4</sub>-Tectons die Erkennungen und die resultierenden Koordination über die direkten Wechselwirkungen zwischen den inversen sticky sites erfolgen.

## 7. Aufgabenstellung

Die Kombination aus Molekularer Erkennung und Organischen Kristallen ist ein junges und vielversprechendes Forschungsfeld. In einem Teilprojekt C-5 des Centrum für Funktionelle Nanostrukturen (CFN) der Elite-Universität Karlsruhe (TH) erarbeiten Teile der Forschungsgruppen von Prof. Dr. Clemens Richert, Prof. Dr. Holger Puchta, Prof. Dr. Claus Feldmann, Dr. Wolfgang Wenzel gemeinsam mit Mitarbeitern von Prof. Dr. Bräse die Möglichkeiten der Molekularen Erkennung von DNS-Strängen an den strukturbildenden Core-Molekülen Methan, Adamantan und Fulleren. Neben Cuban, welches in Zukunft untersucht werden könnte, zeigen Derivate diese Kohlenwasserstoffe eine tetraedrische, im Falle des Fulleren eine oktaedrische Substitution. Gelingt die strukturgebende Substitution an den Core-Molekülen und die anschließende Koordination von DNS-Strängen an diese sticky sites, so besteht die Hypothese, dass durch die Replikation der DNS-Stränge eine Kristallisation aus einem wässrigen Medium erfolgen könnte. Die entstehenden porösen und löslichen Kristalle eröffnen direkte Anwendungsmöglichkeiten, als mögliche Siebe für nanoskalige Partikel und somit deren Sortierung nach Größe.

Einen besonderen Charme bezieht dieses Forschungsprojekt durch die Möglichkeit, die tetraedrischen oder oktaedrischen Strukturen mit unterschiedlichen Substituenten chiral und enantiomerenrein darzustellen. Über die selektive Anbindung verschiedener, selbstreplizierender DNS-Stränge eröffnen sich Möglichkeiten für chirale, anisotrope Kristalle. Festkörper also, die auf den verschiedenen Flächen ihrer Struktur unterschiedliche physikalische Eigenschaften zeigen.

Organische Kristallsysteme dieser Art würden aufgrund ihrer geringen Dichte nicht die faszinierenden Eigenschaften von dichtesten Packungen oder die Härte von kovalenten Kristallen aufweisen, doch erschlossen sich durch sie ungeahnte Möglichkeiten für materialwissenschaftlichen Anwendungen. (s. Abschnitt 13.2. Ausblick)

Neben der Anbindung an das CFN-Projekt C-5 sollte im Rahmen dieser Arbeit eine Vereinfachung der zugrundeliegenden Kristallisations-Hypothese untersucht werden. Sowohl die Anbindung an das Core-Molekül, als auch die DNS-Stränge enthalten viele Freiheitsgrade; die Kristallisation müsste durch starke thermodynamische Kräfte ausgelöst werden, um den hohen Beitrag der Entropie auszugleichen. Gleichzeitig darf bei der Erkennung nur eine

reversible Wechselwirkung ausgebildet werden, um die nötigen Selbstheilungsprozesse bei der Kristallisation zu ermöglichen.

Daher sollten lineare, *starre* sticky sites an das Adamantan angebracht werden. Diese Möglichkeit besteht auch für 1,3,5,7-Tetraphenyladamantane, doch sollte in dieser Arbeit die direkte Anbindung an das Adamantan erforscht werden, um die Dichte der entstehenden Kristalle zu erhöhen und die Porosität der Raumnetzstruktur zu senken.

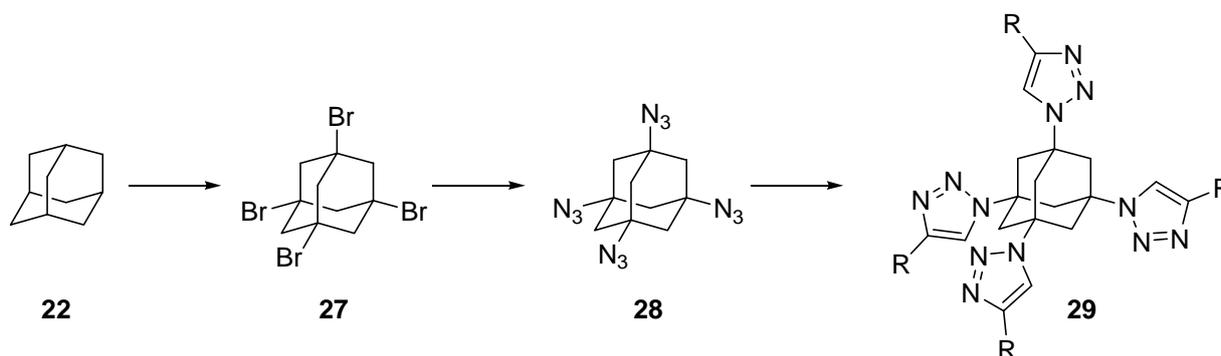
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte folglich untersucht werden, ob eine tetraedrische Substitution der funktionellen Gruppe(n) mit Azid(en) direkt am Adamantan erfolgen kann. Parallel sollten die Reaktionsbedingungen für Click-Chemische 1,3-Dipolare Cycloadditionen von Azidoadamantanen mit unterschiedlichen Acetylen-Komponenten untersucht, optimiert und (Mikrowellen-) beschleunigt werden.

Ziel dieser Untersuchungen bestand in der Erarbeitung einer einfachen, sicheren und schnellen Synthesestrategie für verschiedene 1,3,5,7-substituierte Adamantan-Derivate mit tetraedrischer Struktur.

## Hauptteil

### 8. Strategie

Die Strategie zur Darstellung des ersten Molekularen Tectons auf Basis von Adamantan und Click-Chemischen Reaktionen bestand in der Synthese des 1,3,5,7-Tetraazidoadamantans (**28**). Dieses Molekül ist extrem energiereich und sollte einen hervorragenden Explosivstoff darstellen.



SCHEMA 7: SYNTHESESTRATEGIE FÜR 1,3,5,7-TETRA-SUBSTITUIERTE ADAMANTANE

Aus Adamantan (**22**) soll in einer Bromierungsreaktion 1,3,5,7-Tetrabromadamantan (**27**) hergestellt werden, das anschließend in das 1,3,5,7-Tetraazidoadamantan (**28**) überführt und im Folgenden mit einer geeigneten Alkin-Komponente in einer 1,3-Dipolaren Cycloaddition zum 1,3,5,7-Tetra-[1,4-(1,2,3-triazolyl)]adamantan (**29**) umgesetzt werden könnte.

Dieses Konzept enthält zwei zentrale Herausforderungen: Zum ersten ist die direkte Darstellung und Isolierung des 1,3,5,7-Tetraazidoadamantans (**28**) energetisch äußerst schwierig und zudem sicherheitsbedenklich. Als hochenergetische Käfigstruktur könnte sich 1,3,5,7-Tetraazidoadamantan bei geringster Zufuhr von Energie (mechanisch, chemisch, elektronisch) explosionsartig zersetzen. Nach Rücksprache mit dem Fraunhofer Institut (ICT) wurden die Reaktionslösungen der direkten Syntheseveruche nicht aufgearbeitet und nur in geringen Mengen und möglichst geringen Konzentrationen herzustellen versucht.

Ferner stellt die 1,4-Substitution der 1,2,3-Triazole ein symmetrisches Problem dar. Im Gegensatz zu einer Substitution mit einem para-substituierten Aromaten liegt in

1,4-substituierten Triazolen kein  $180^\circ$ -Winkel zwischen den Substituenten und dem Core-Molekül (Adamantan) vor.

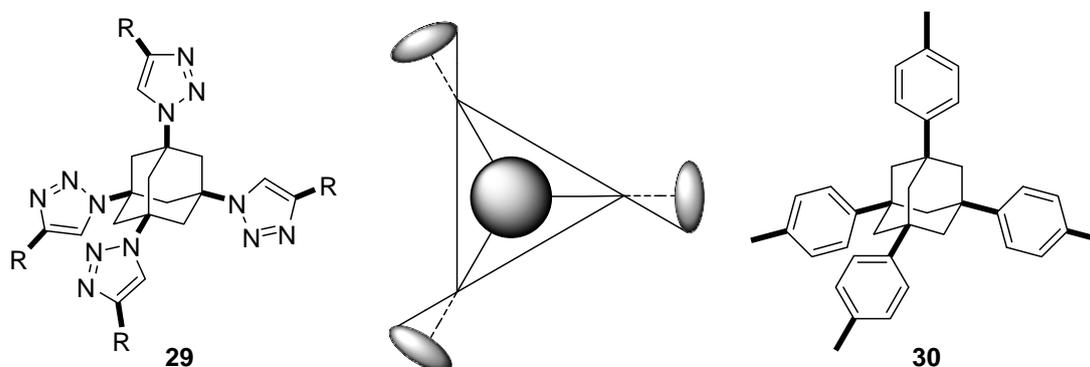


ABBILDUNG 23: GEOMETRISCHES PROBLEM DER 1,4-SUBSTITUTION AN TRIAZOL GEGENÜBER BENZOL

Wie aus der Darstellung in Abbildung 23 hervorgeht, wird durch die Substitution mit einem 1,4-substituierten 1,2,3-Triazol am Adamantan **29** bei gleichzeitiger Rotation um die C-N-Einfachbindung jeweils ein Rotationsellipsoid an den Ecken des Tetraeders gebildet, welche die Symmetrie des Gesamtsystems herabsetzen. Durch den zusätzlichen Freiheitsgrad des Systems sollte die Kristallisation gegenüber einem System mit linearer Substitution des von 1,3,5,7-Tetraphenyladamantan (**30**) energetisch benachteiligt sein. Aufgrund der potentiellen Vorteile eines Click-chemischen Syntheseweges könnte dieser systemische Nachteil möglicherweise überkompensiert werden.

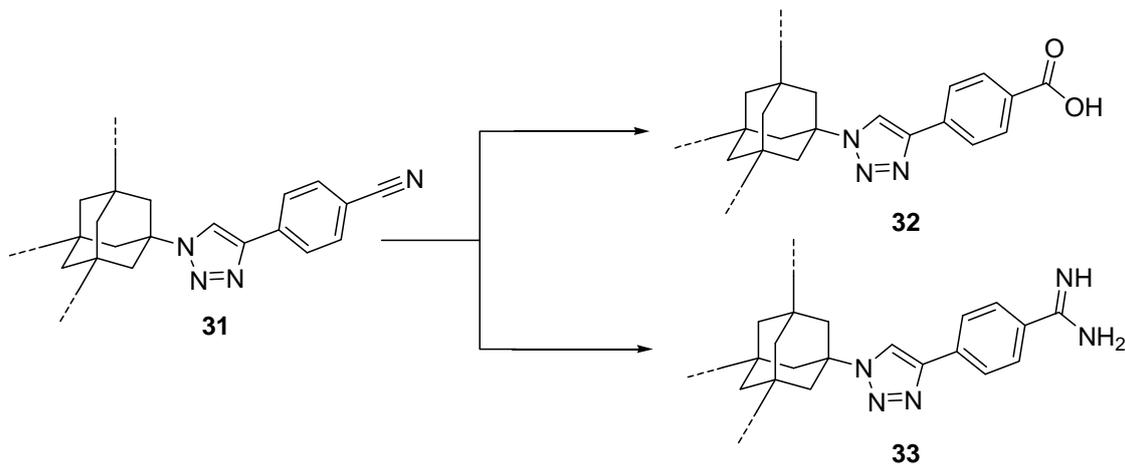
Sind die sicky sides des Moleküls zur Ausbildung starker oder sehr starker Wechselwirkungen befähigt (ABB), so ist die Kristallisation mit einem invers substituierten Core-Molekül denkbar. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, die Core-Moleküle über ein lineares Rezeptormolekül mit inversem Substitutionsmuster zu einem molekularen Tecton zu kristallisieren.

Die Wahrscheinlichkeit einer Kristallisation kann durch die Wahl der sticky sites am Substrat (bei Substrat-A<sub>4</sub>-Substrat-B<sub>4</sub>-Tectonen) oder am Rezeptormolekül (bei Substrat-A<sub>4</sub>-Rezeptor-B<sub>2</sub>-Tectonen) gesteuert werden.

Folglich sollte die intermolekulare Wechselwirkung möglichst stark, linear, reversibel und wahrscheinlich sein. Daher wurde aus der Vielzahl von möglichen intermolekularen Wechselwirkungen die Wasserstoffbrückenbindung zwischen einer Carbonsäure und einer

Amidin-Funktionalität gewählt. Beide Funktionalitäten sind aus der Nitrilfunktion **31** zugänglich und sollten sich, aufgrund ihrer  $pK_s$ -Werte nach erfolgter Säure-Base-Reaktion, molekular Erkennen und eine Bindung ausbilden.

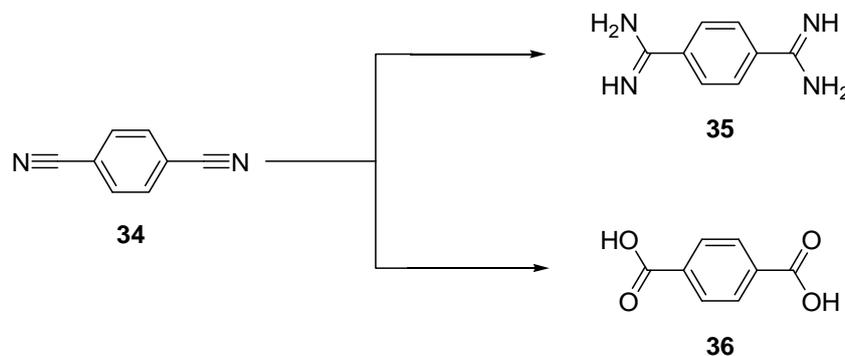
In den folgenden Abbildungen und Schemata ersetzen die gestrichelten Linien die (1-analoga) Substitution in den Positionen 3,5 und 7 des Adamantan-Core-Moleküls. Dies erfolgt aus Gründen der Darstellbar- und Übersichtlichkeit.



SCHEMA 8: DARSTELLUNGSMÖGLICHKEIT DER SÄURE- UND AMIDIN-FUNKTIONALITÄT AUS DEM NITRIL

Schema 8 zeigt die mögliche Darstellung der Substrat-Moleküle mit Säure- (**32**) und Amidin-Funktionalität (**33**). In wässriger Lösung sollte nach erfolgter Säure-Base-Reaktion eine starke Wasserstoffbrückenbindung gebildet werden können, die die Bildung eines molekularen Tectons ermöglichen soll. Das entstehende Kristallsystem wäre analog zu Abbildung 15 ein Adamantan-A<sub>4</sub>-Adamantan-B<sub>4</sub>-Tecton.

Ferner ist die molekulare Erkennung über ein Substratmolekül ein möglicher Ansatz. Hierzu soll aus kommerziell erhältlichem 1,4-Benzodinitril (**34**) das 1,4-Benzodiamidin (**35**) hergestellt werden.



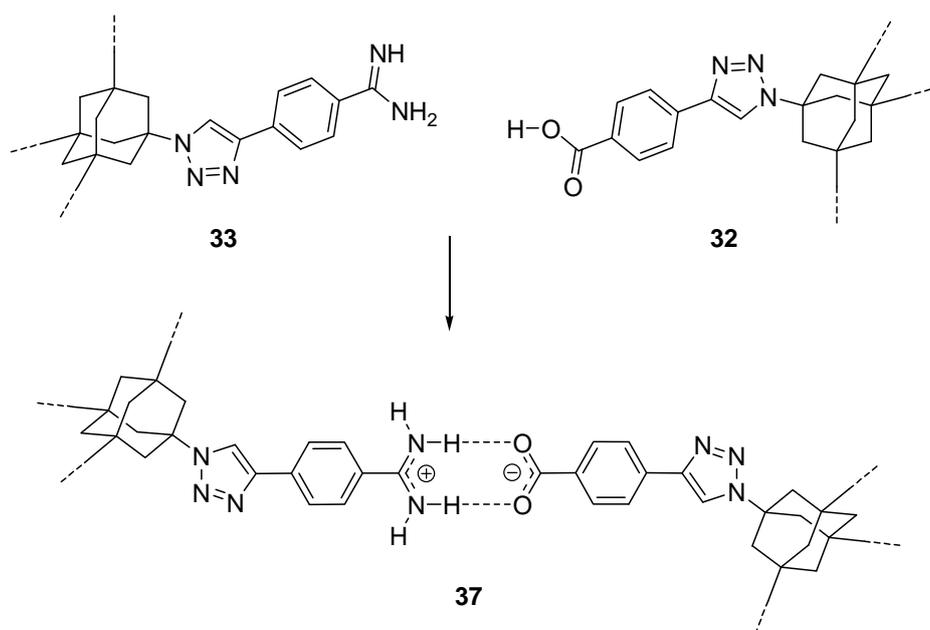
SCHEMA 9: DARSTELLUNG VON 1-4-DIAMIDIN-BENZEN UND TEREPHTALSÄURE AUS TEREPHTALSÄUREDINITRIL

Die Terephthalsäure (**36**) ist aus dem gleichen Edukt durch Hydrolyse darstellbar (s. Schema 9).

Das Erkennungsmodell ist für beide potentiellen Tectone gleich, es wird eine starke Wasserstoff- oder Salzbrücke zwischen dem Carboxylatanion **32** (deprotonierte Carbonsäure) und dem Amidiniumkation **33** (protoniertes Amidin) gebildet (vgl. Abbildung 12: f).

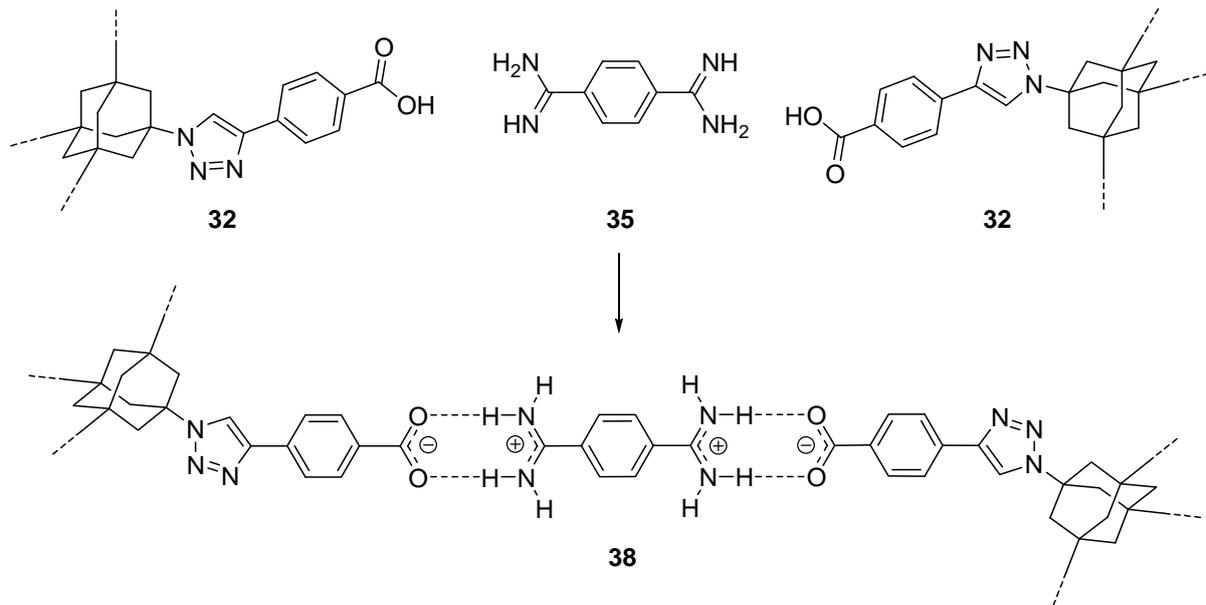
Aufgrund der bereits erfolgten Protonentransfer-Reaktion erscheint für das vorgestellte Erkennungsmodell **37** die Bezeichnung „Salzbrücke“ angemessener.<sup>[117]</sup>

Dennoch kann diese Wechselwirkung als Extremfall der Wasserstoffbrückenbindung angesehen werden. Die resultierende Bindung kann als Grenzfall zwischen ionischer und einer starken Wasserstoffbrückenbindung aufgefasst werden.



SCHEMA 10: MOLEKULARE ERKENNUNG NACH ERFOLGTER SÄURE-BASE-REAKTION (XA<sub>4</sub>-XB<sub>4</sub>-SYSTEM)

Analog ist die Bildung eines Substrat-Rezeptor-Substrat-Tectons **38** denkbar, dass sich des gleichen Erkennungsmodells bedient. Im vorliegenden Fall bindet das lineare Substratmolekül **35** nach erfolgter Säure-Base-Reaktion mit den beiden Core-Molekülen **32** zur Tecton-Einheit **38**.



SCHEMA 11: MOLEKULARE ERKENNUNG ZWEIER SUBSTRATE 32 ÜBER EIN REZEPTORMOLEKÜL 35

Zu Beachten ist ferner das in Abschnitt 2.3. besprochene Problem des Polymorphismus. Aufgrund der fehlenden Substituenten an den Stickstoffatomen sind auch polymorphe Wasserstoffbrücken möglich, die die Darstellung der Tectone negativ beeinflussen könnten. So ist es möglich, dass nicht nur die erwartete lineare Koordination zwischen dem Rezeptor und den beiden Substrat-Molekülen gebildet wird, sondern auch eine doppelte oder nicht-lineare Koordination.

Aufgrund des einfachen synthetischen Zugangs zu den Erkennungsmodellen Carboxylatanion und Amidiniumkation soll dieses System aufgebaut und getestet werden.

Tritt Polymorphismus auf, so müssten die Erkennungsmodelle modifiziert werden um eine gezielte Kristallisation zu definierten Strukturen zu ermöglichen.

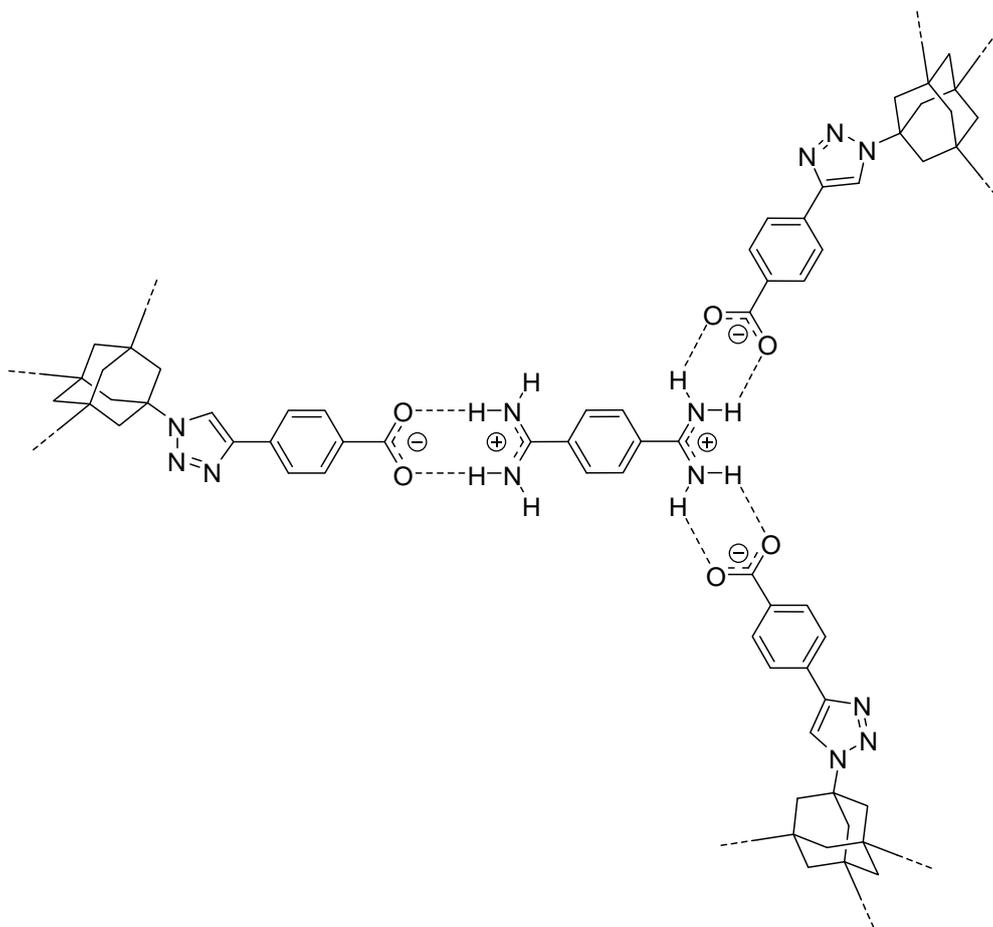
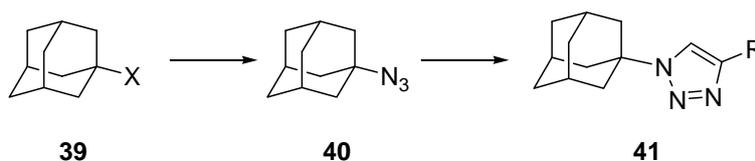


ABBILDUNG 24: POLYMORPHE MOLEKULARE ERKENNUNG VON ZWEI SUBSTRAT-MOLEKÜLEN AN DER AMIDINFUNKTION DES REZEPTORS

Daher könnte bei der Syntheseplanung das Problem des Polymorphismus möglicherweise durch eine Alkylierung der Amidin-Stickstoffatome vermindert werden.

Aufgrund der hohen Energie des 1,3,5,7-Tetraazidoadamantans sollte der Versuch einer Eintopf-Synthese von Azidbildung und Cycloaddition getestet werden.

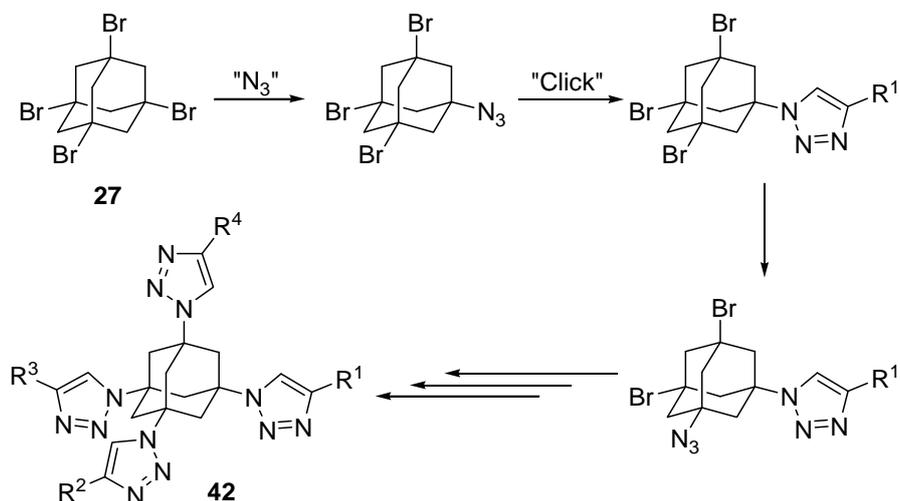
Aufgrund des synthetischen Anspruchs werden alle notwendigen Reaktionen am monosubstituierten Adamantan **39** getestet.



SCHEMA 12: REAKTIONSFOLGE ZU 1-(1,4-TRIAZOLYL)-ADAMANTAN **41**

Hierzu werden verschiedene 1-Halogenadamantane **39** mit unterschiedlichen Substitutionsreaktionen getestet und anschließend versucht, mit unterschiedlichen Alkin-Komponenten die Bedingungen für die 1,3-Dipolare Cycloaddition zu evaluieren.

Eine weitere Strategie stellt die sukzessive Substitution und schrittweise Cycloaddition dar.



SCHEMA 13: SCHRITTWEISE STRATEGIE ZUR SYNTHESE EINES CHIRALEN (ABDC)-CORE-MOLEKÜLS **42**

Diese Strategie soll zu einem vierfach unterschiedlich substituierten Adamantanmolekül führen, dass somit chiral wäre und als Racemat anfallen sollte.

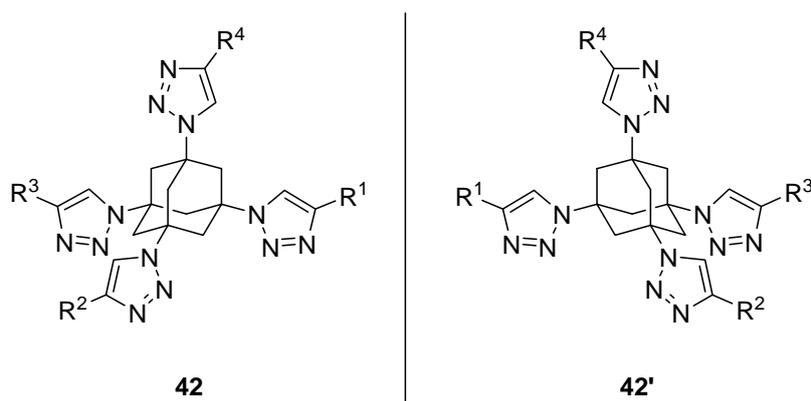


ABBILDUNG 25 BEIDE ENANTIOMERE DES (ABCD)-CORE-MOLEKÜLS **42** MIT SPIEGELEBENE

Die Darstellung eines chiralen Adamantan- (oder allgemeiner Core-) Moleküls mit vier unterschiedlichen sticky sites würde faszinierende Möglichkeiten für die Erforschung der

Molekulare Erkennung und die Basis für neue materialwissenschaftliche Anwendungen eröffnen (vgl. Abschnitt 13.2. Ausblick).

Die Synthese von chiralen Molekularen Tectonen ist bis heute nur für den eindimensionalen Fall<sup>[118,119]</sup> und für diskrete Übermoleküle<sup>[120,121]</sup> realisiert worden.

Sowohl die direkte Reaktion (vgl. Schema 7) als auch die sukzessive Substitution (vgl. Schema 13) wurden im Rahmen der Arbeit untersucht und werden in Kapitel 10 beschrieben.

Zur Überprüfung der gezeigten Erkennungsmodelle wurde das Modellsystem computergestützt simuliert. Die Ergebnisse dieser Kooperation werden im Folgenden beschrieben.

## **9. Molekulare Modellierung**

Zur Darstellung eines tetraedrischen, molekularen Tectons auf der Basis von Adamantan wurde das vorgestellte System in Zusammenarbeit mit Frau Aina Quintillá aus der Arbeitsgruppe von Herrn Dr. Wolfgang Wenzel<sup>[122]</sup> numerisch berechnet und simuliert. Hierbei wurde ein moleküldynamischer Ansatz gewählt um zeitaufgelöst die molekulare Erkennung eines tetraedrisch substituierten Adamantan-Core-Moleküls mit Substraten zu simulieren.

### **9.1. Molekulardynamik**

Moleküldynamik oder Molekulardynamik (MD) ist eine computergestützte Simulationsmethode und ein Teilgebiet der Molekularen Modellierung, bei der Atome und Moleküle für einen bestimmten Zeitraum unter vorgegebenen physikalischen Kräften wechselwirken. Molekulardynamische Simulationen liefern keine präzisen Voraussagen über das Verhalten des Systems, sondern beschreiben das wahrscheinliche Verhalten eines (teilweise) bekannten Systems in einem berechneten Zeitintervall.<sup>[123]</sup> Berechnungen dieser Art bilden eine Schnittstelle zwischen dem Laborexperiment und der Theorie, und können als virtuelles Experiment verstanden werden.

An der Bildung molekularer Tectone sind eine Vielzahl von Teilchen beteiligt: Substrat-, Rezeptor- und Lösungsmittelmoleküle, bestehend aus Atomkernen und Elektronen. Es ist daher unmöglich, die Eigenschaften solch komplexer Systeme auf analytische Weise zu

bestimmen. Die zugrunde liegende Schrödingergleichung ist bereits für  $H_2^+$  nicht mehr exakt lösbar. Daher basieren Molekulardynamische Simulationen auf einem numerischen Ansatz. Die Systemeigenschaft „klassisch“ basiert auf der Annahme, dass die Teilchen die Gesetze der klassischen Dynamik befolgen. Für besonders leichte Teilchen oder in Sonderfällen werden quantendynamische Effekte berücksichtigt.

Für die beteiligten Teilchen und das Lösungsmittel Wasser wird die Newton'schen Bewegungsgleichungen formuliert und für jeden neuen Zustand integriert. Hierbei wurde unter Verwendung der Born-Oppenheimer-Näherung ein klassisches System zugrunde gelegt. Daher können die Positionen der Elektronen als konstant angesehen werden.

Nun kann für alle beteiligten Teilchen des Systems eine Newton'sche Bewegungsgleichung aufgestellt und für ein Kraftfeld parametrisiert werden. Jeweils für 2 fs wirkt nun das Kraftfeld auf die Teilchen des Systems und verändert virtuell die Lage der Teilchen im Raum. Danach wird das Kraftfeld für die neuen Positionen parametrisiert. Diese Methode wird bis zu Ende des betrachteten Zeitintervalls wiederholt.

Im vorliegenden Fall wurden zuerst die beteiligten Teilchen parametrisiert. Hierbei werden die Informationen über die vorliegenden chemische Bindungen, die Bindungs- und Torsionswinkel sowie die partiellen Ladungen *bestimmt* und für die Modellierung *verwendbar gemacht*. Im Anschluss werden die Teilchen in equilibrierten Wasser *solvatisiert*. Hierbei ist zu beachten, dass nur Wassermoleküle berechnet werden sollten, die in räumlicher Nähe (10-12 Å) befinden, dies geschieht um den Rechenaufwand zu minimieren. Im Folgenden wird die Energie des erhaltenen Systems minimiert. Hierbei wird ohne die Einflüsse der Temperatur und kinetischer Faktoren modelliert; daher sind die betrachteten Teilchen fixiert. Anschließend werden die Bewegungen modelliert und die Temperatur iterativ auf 300 K gesteigert. Die Temperatur wird nun, unter Verwendung der Simulationsmethode *Langevin Dynamics*, konstant gehalten und das System bei konstantem Druck von 1 atm zeitaufgelöst modelliert.

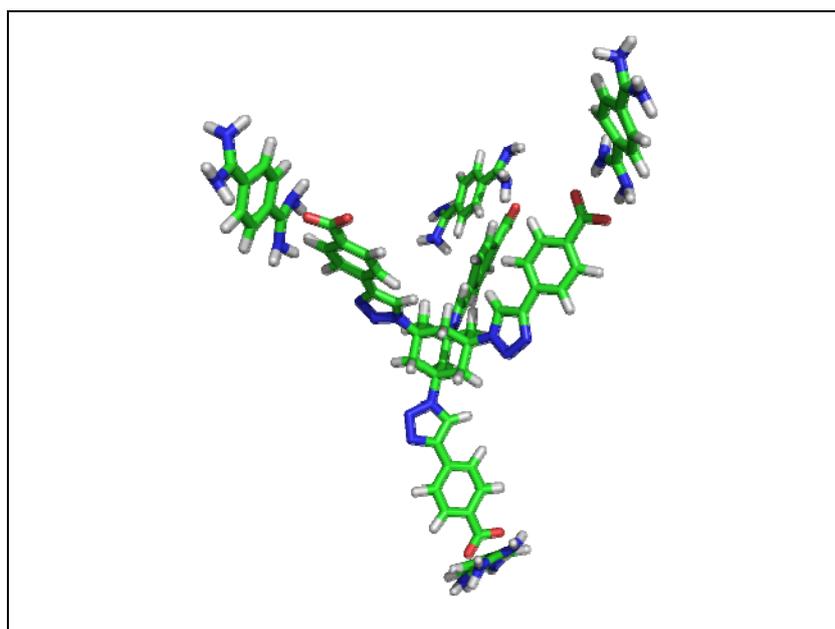
Im Rahmen der Simulationen zum vorgestellten Synthesekonzept wurde das Kraftfeld *GAFF (General Amber Force Field)* <sup>[124]</sup> verwendet. Die Ladungen wurde mit dem Programm *AM1-BCC* <sup>[125]</sup> parametrisiert. Zur Simulation von Wasser wurde das Model *TIP3P* <sup>[126]</sup> herangezogen.

## 9.2. Molekulardynamische Simulationen

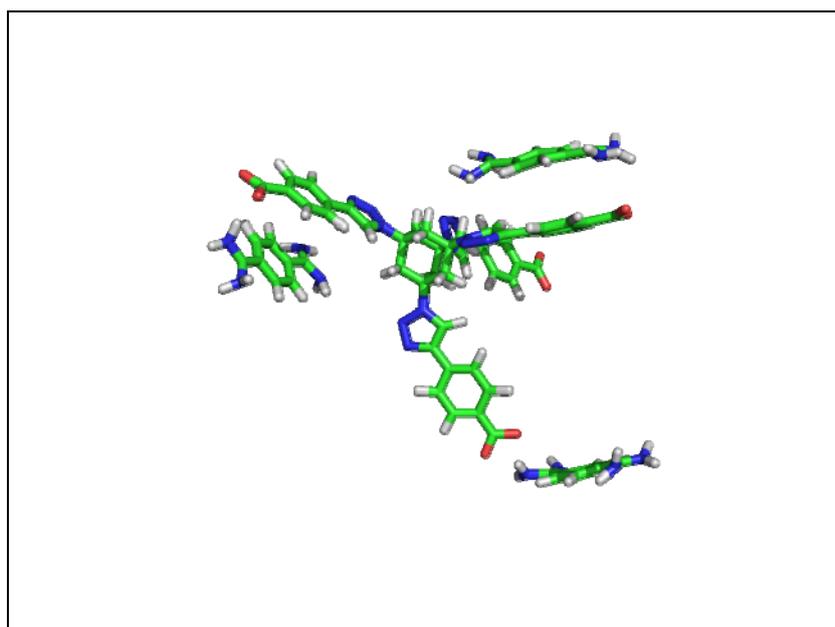
Aus den berechneten Filmen werden nun Einzelbilder, *Snapshots* gezeigt, welche die Dynamik der modellierten Systeme zu beschreiben versuchen.

In der Simulation 1 wurde 1,3,5,7-Tetra-{{(4-carboxylphenyl)-4-(1*H*-1,2,3-triazolyl)}}-adamantan (**29**) in Anwesenheit von vier 1,4-Diamidinobenzen-Molekülen (**35**) modelliert.

Die umgebenden Wassermoleküle werden nicht gezeigt.



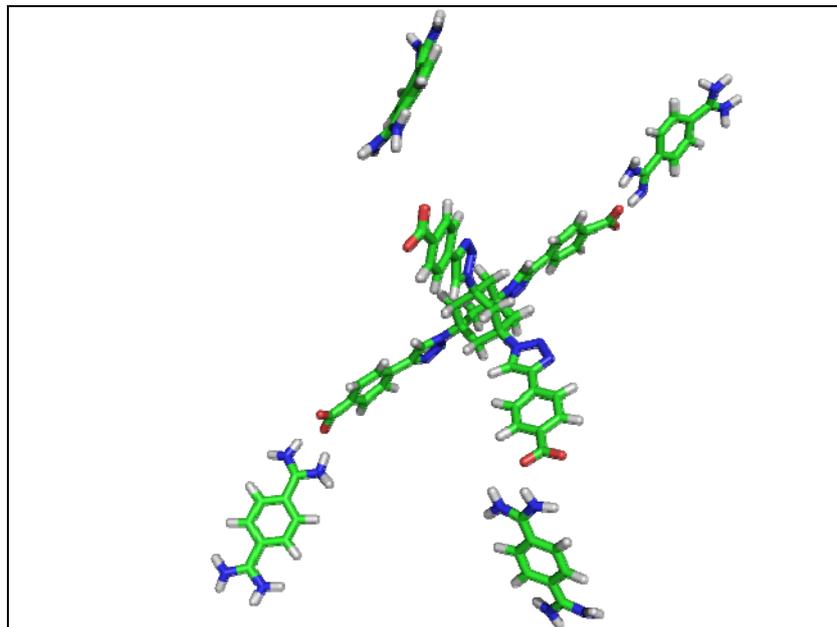
SNAPSHOT 1: ZEITPUNKT NULL



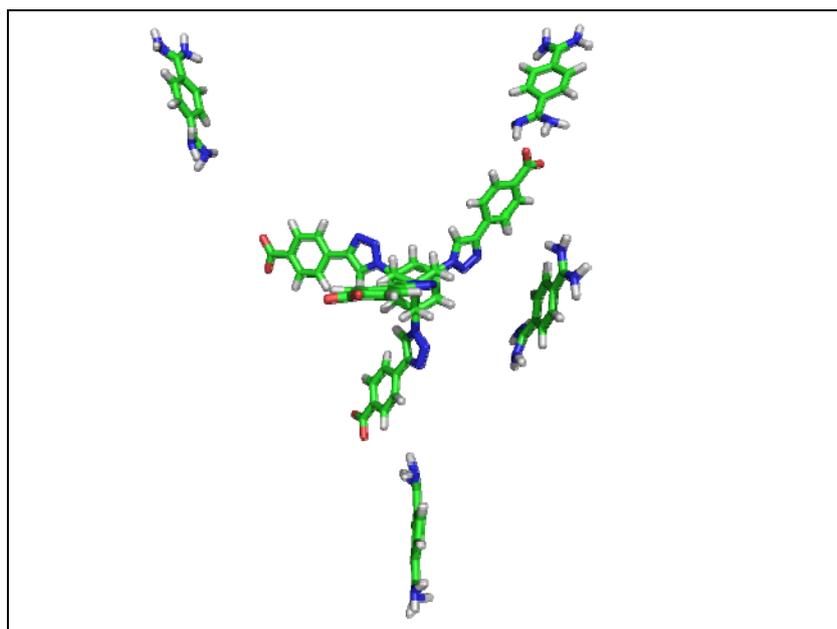
SNAPSHOT 2: NACH 2.2 NANOSEKUNDEN, 300 K

Bereits aus diesen beiden Aufnahmen könnte gefolgert werden, dass unter den verwendeten Methoden der Modellierung die hydrophobe Wechselwirkung ( $\pi$ -Stacking) zwischen den aromatischen Molekülteilen die Molekulare Erkennung von Carboxylatanionen und Amidiniumkationen überkompensiert.

Aus diesem Grund wurde das System unter einer *Mulliken-Population-Analysis* <sup>[127]</sup> erneut modelliert. Diese Methode erlaubt es, ionische und kovalente Anteile der Molekülbindungen getrennt zu analysieren. Snapshot 3 zeigt den Startpunkt beim Zeitpunkt Null.



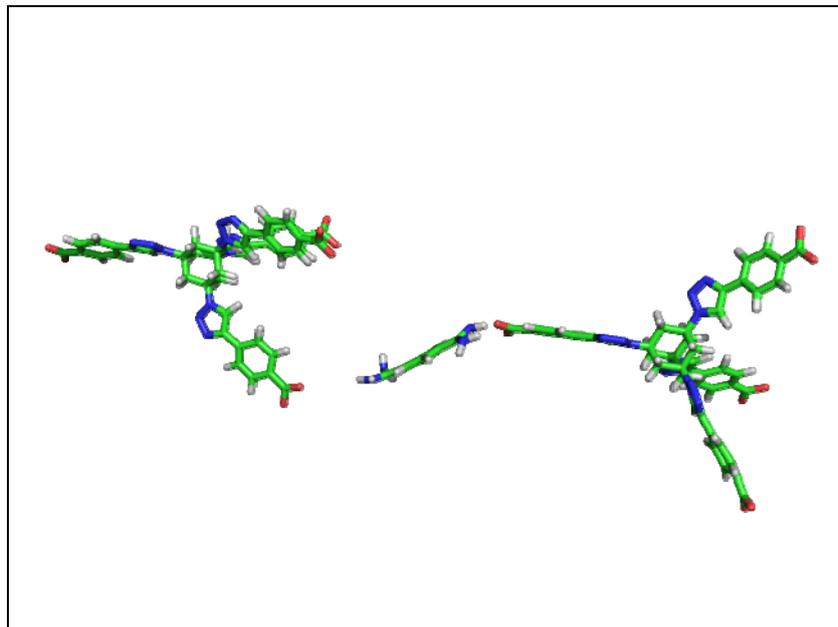
SNAPSHOT 3: MULLIKEN-POPULATION-ANALYSIS, ZEITPUNKT NULL



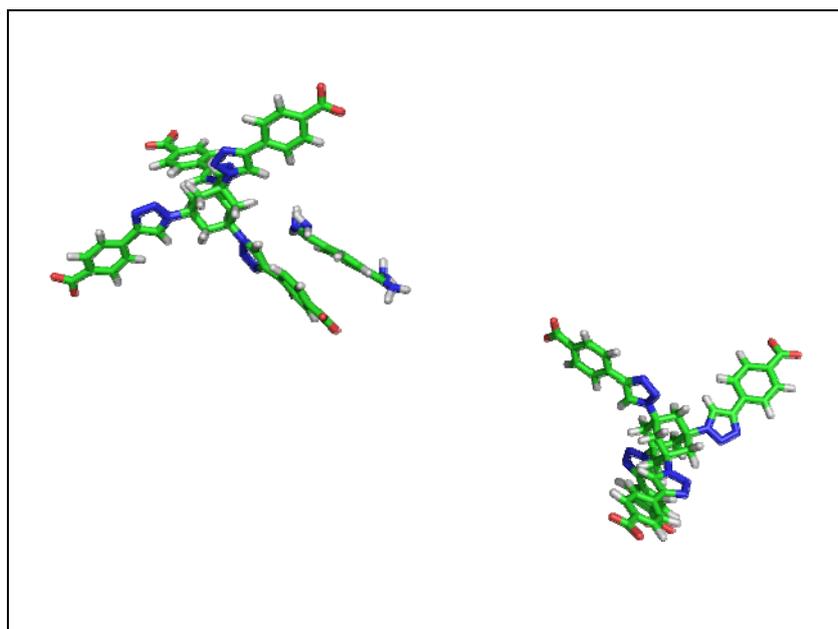
SNAPSHOT 4: MULLIKEN-POPULATION-ANALYSIS, NACH 0.92 NANOSEKUNDEN, 300K

Auch in dieser Simulation kann die Stabilisierung des Erkennungsmodelles nicht dominieren. Die Positionen der Rezeptoren (Snapshot 4) - rechts und links im Bild - befinden sich nicht mehr in räumlicher Nähe der sticky sites des Core-Moleküls.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden in einer dritten Simulation zwei Core-Moleküle mit einem verbrückenden Rezeptor modelliert. Snapshot 5 zeigt den Startpunkt der Simulation beim Zeitpunkt Null.



SNAPSHOT 5: REZEPTOR VERBRÜCKEND ZWISCHEN ZWEI CORE-MOLEKÜLEN, ZEITPUNKT NULL

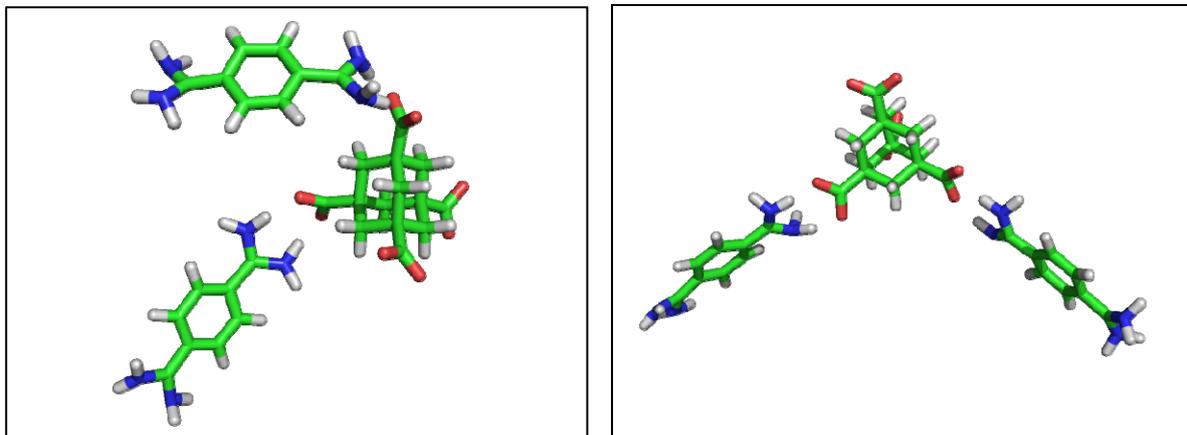


SNAPSHOT 6: NACH 2,66 NANOSEKUNDEN, KEINE VERBRÜCKEMDE WECHSELWIRKUNG

Analog zu den gezeigten Modellierungen aus Simulation 1 überwiegen die hydrophoben Wechselwirkungen zwischen den  $\pi$ -Systemen der Moleküle. Gleichzeitig befinden sich die Amidinium-Funktionalitäten in räumlicher Nähe zur Carboxylat-Funktion des linken Core-Moleküls (s. Snapshot 6). Die zweite Amidinium-Funktionalität zeigt eine Annäherung an das  $\pi$ -System der 1,2,3-Triazolyl-Gruppierung, was zu einer weiteren attraktiven Wechselwirkung führen könnte.

Die durchgeführten Molekularen Modellierungen lassen vermuten, dass die im System vorhandenen schwachen Wechselwirkungen die Bildung der Salzbrücke zwischen Core- und Rezeptormolekül und somit die Molekulare Erkennung, zumindest im virtuellen Experiment, verhindern.

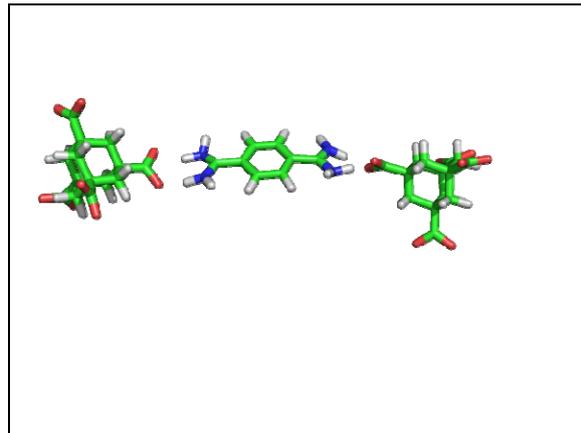
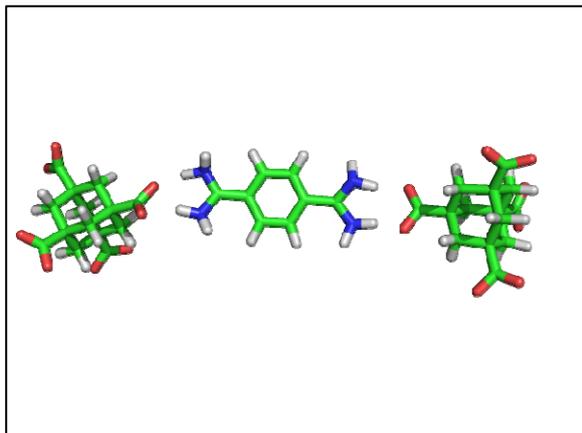
Um das Erkennungssystem ohne die scheinbar störenden Einflüsse der anderen vorhandenen Wechselwirkungen zu modellieren, wurde in Simulation 4 als Core-Molekül 1,3,5,7-Tetracarboxyladamantan verwendet. Im Rahmen dieser Berechnung wurden zwei Rezeptormoleküle verwendet.



SNAPSHOTS 7: LINKS ZEITPUNKT NULL, RECHTS NACH 6 NANOSEKUNDEN

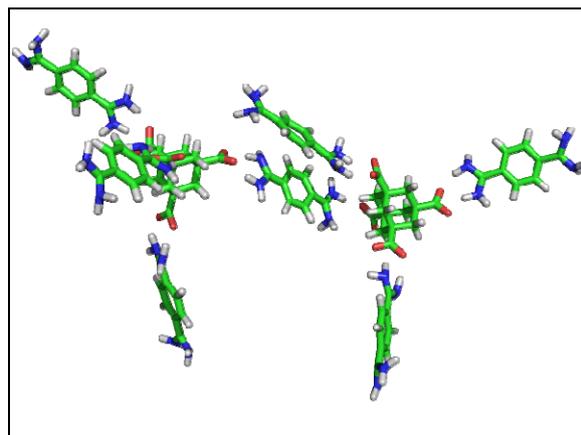
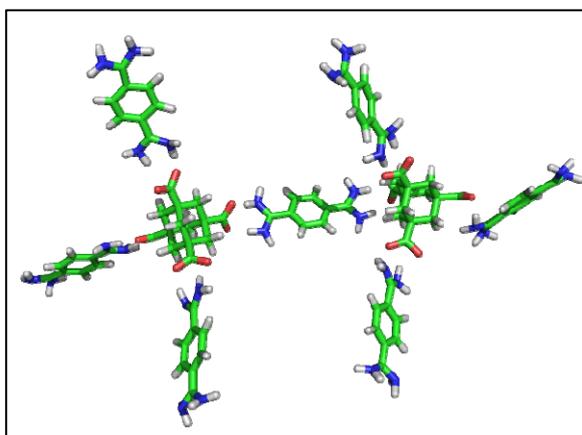
Durch die fehlenden Einflüsse der 1,2,3-Triazolyl- und Phenyl-Gruppen am Core-Molekül kann die Simulation 4 (s. Snapshot 7) zeigen, dass eine Erkennung prinzipiell bei 300 K in Wasser gebildet werden - und stabil sein könnte.

Daher wurde die Koordination von zwei Core-Molekülen an ein Rezeptormolekül modelliert.

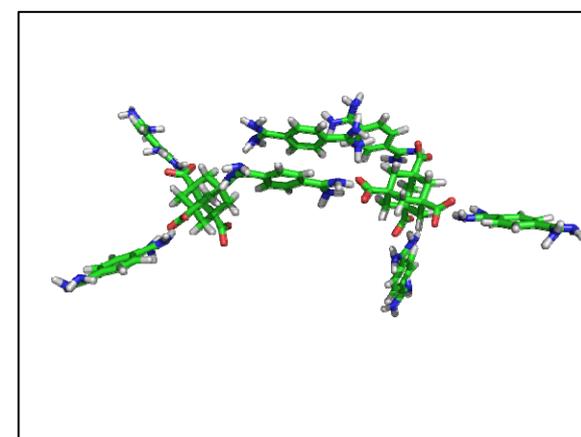
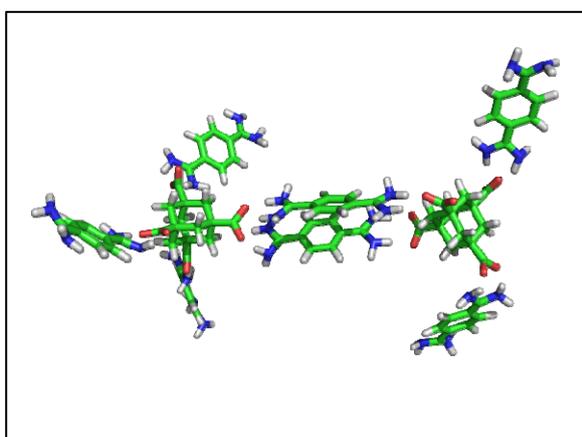


SNAPSHOTS 8: LINKS ZEITPUNKT NULL, RECHTS NACH 10 NANOSEKUNDEN

Simulation 5 zeigt, dass (unter den Simulationsbedingungen) eine Erkennung und Fixierung von zwei Core-Molekülen erreicht werden könnte.



SNAPSHOTS 9: LINKS ZEITPUNKT NULL, RECHTS NACH 0.3 NANOSEKUNDEN



SNAPSHOTS 10: LINKS NACH 0.9 NANOSEKUNDEN, RECHTS NACH 2.3 NANOSEKUNDEN

Um die Ergebnisse aus Simulation 5 (s. Snapshots 8) wurde das System auf 7 Rezeptormoleküle erweitert.

Die Snapshots 9 und 10 zeigen die Ergebnisse der Simulation 6. Bereits nach 0.3 ns überwiegt die hydrophobe Wechselwirkung zwischen den beiden Rezeptoren. Nach 0.9 ns (vgl. Snapshot 10, linke Abbildung) befinden sich zwei Rezeptormoleküle zwischen den beiden Core-Molekülen. Dieser Zustand ist nicht stabil, nach 2.4 ns ist der Abstand zwischen den verbrückenden Rezeptoren angewachsen.

Analoge Ergebnisse konnten auch in weiteren Modellierungen erzielt werden. Die Simulation des beschriebenen Erkennungsmodells zwischen dem Adamantanenderivat und dem Rezeptormolekül 1,4-Diamidinobenzol zeigt die konkurrierenden schwachen Wechselwirkungen.

Da die gezeigten Simulationen als virtuelle Experimente zu verstehen sind, sollten die Ergebnisse nur im Vergleich zum realen Experiment herangezogen und gewertet werden.

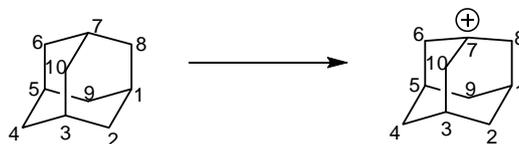
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die verschiedenen schwachen Wechselwirkungen mit dem Erkennungssystem konkurrieren. So müssen zur Bildung der Salzbrücken erst die solvatisierenden Wassermoleküle freigesetzt werden, was zu Desolvationsenthalpie aber auch einem Zuwachs an Entropie führt. Gleichzeitig stehen die hydrophoben Wechselwirkungen zwischen den  $\pi$ -Systemen mit dem Erkennungsmodell im Wettbewerb. Erst reale Experimente und deren physikochemische Betrachtung könnten Erkenntnisgewinne zur Evaluierung der verschiedenen schwachen Wechselwirkungen und verbesserter Erkennungssysteme liefern.

Von den Versuchen, solche Systeme aufzubauen, wird im Folgenden berichtet.

## 10. Synthese der Azidoadamantane

Zur Darstellung von Azidoadamantanen ist die Substitution von Halogenverbindungen bekannt und beschrieben. Ausgehend von Adamantan soll über das Bromid die Synthese der Azido-Verbindungen erfolgen. Problematisch bei der Darstellung von Azidoadamantan ist die Käfigstruktur des organischen Restes. Aufgrund der Fixierung des Moleküls ist eine  $sp^2$ -Hybridisierung des Carbeniumions energetisch benachteiligt gegenüber aliphatischen und anderen konformativ unfixierten Systemen. Zur Realisierung eines idealtypisch  $sp^2$ -

hybridisierten Kohlenstoffs im Rahmen einer  $S_N1$ -Reaktion ist eine Stauchung der drei benachbarten Kohlenstoffatome notwendig.



SCHEMA 13: VERÄNDERUNG DER MOLEKÜLSYMMETRIE ZWISCHEN  $C_{10}H_{16}$  UND  $C_{10}H_{15}^+$

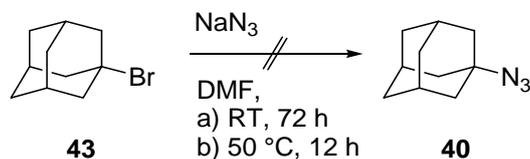
Auf der Basis von DFT-Berechnungen konnte gezeigt werden, dass die Bildung eines  $C_{10}H_{15}^+$  zu einer signifikanten Änderung der Bindungswinkel und Bindungslängen führen sollte.<sup>[128]</sup> In der Folge der Änderung der Hybridisierung vergrößert sich der Winkel 6-7-8 von  $109.34^\circ$  auf  $117.88^\circ$ . Ebenso verkürzen sich die Bindungslängen zwischen den Kohlenstoffatomen 6 und 7 um  $0.8 \text{ \AA}$  auf  $146 \text{ pm}$ . Folglich verkleinert sich der Abstand von Atom 7 zu 3 und zu 4 um ca.  $2.0 \text{ \AA}$ , was einer Verringerung des Abstandes von ca.  $8 \%$  entspricht. Der Winkel zwischen den Atomen 7-6-5 nimmt vom Tetraederwinkel auf  $98.50^\circ$  ab.<sup>[128]</sup>

Hieraus kann gefolgert werden, dass die Substitution am Adamantan, im Vergleich zu weniger konformativ fixierten Kohlenwasserstoffen, schwieriger verläuft. Der Zustand einer reinen  $sp^2$ -Hybridisierung kann an den tertiären Kohlenstoffatomen nicht erreicht werden.

Ein weiteres Problem für Substitutionsreaktionen am Adamantan ist ferner in der Käfigstruktur des Moleküls begründet. Rückseitenangriffe, also Angriffe aus dem Inneren des Käfigs sind wenig wahrscheinlich oder – je nach Größe des Nucleophils – kaum vorstellbar. Daher wurden Azid-Synthesen auf Basis einer  $S_N2$ -Reaktion für die Substitution an Adamantan-Derivaten nicht verwendet.

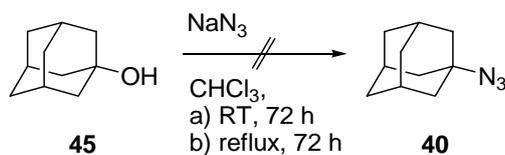
### 10.1. Synthese von 1-Azidoadamantan

Ausgehend von kommerziell erhältlichem 1-Bromadamantan (**43**), 1-Chloradamantan (**44**), und 1-Hydroxyadamantan (**45**) wurden verschiedene Varianten der Substitution mit Azid(en) getestet. Hierzu wurden als Vorversuche einfache Solvolysereaktionen untersucht. So wurde 1-Bromadamantan (**43**) in DMF mit Natriumazid (1.2 eq) für 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Es konnte ausschließlich das Edukt reisoliert werden.



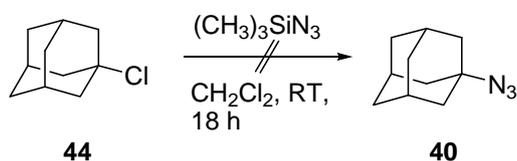
SCHEMA 14 VERSUCH DER DARSTELLUNG VON 1-AZIDOADAMANT (40) AN MIT NATRIUMAZID

Auch weitere Energiezufuhr durch Rühren bei 50 °C über 12 h zeigte keine Umsetzung. Wie vermutet erfolgt unter den beschriebenen Bedingungen keine Solvolyse mit dem Azidion. Analog konnte unter Verwendung von 1-Hydroxyadamantan (45) sowohl bei Raumtemperatur als auch in der Siedehitze kein 1-Azidoadamantan (40) erhalten werden.



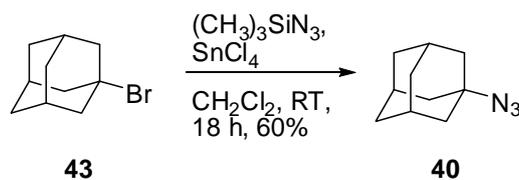
SCHEMA 15 VERSUCH DER DARSTELLUNG VON 1-AZIDOADAMANTAN (40) MIT NATRIUMAZID

Mit kommerziell erhältlichen 1-Chloradamantan (44) wurde eine weitere  $S_N1$ -Reaktion mit dem Nucleophil Trimethylsilylazid getestet. Auch in dieser Reaktion konnte kein Produkt isoliert werden.



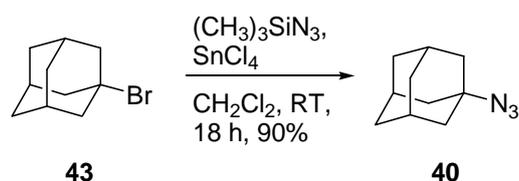
SCHEMA 16 VERSUCH DER DARSTELLUNG VON TRIMETHYLSILYLAZID AUS 1-CHLORADAMANTAN (44)

Aus diesem Grund wurde die Zugabe einer Lewisäure getestet. Ausgehend von einer literaturbekannten Reaktion<sup>[129]</sup> wurde Zinntetrachlorid verwendet. Mittels dieser Aktivierung konnte das Produkt in 60% Ausbeute erhalten werden.



SCHEMA 17: DARSTELLUNG VON 1-AZIDOADAMANTAN (40) MITTELS ZINNTETRACHLORID UND TRIMETHYSILYLAZID

Zur Optimierung dieser Reaktion wurde das reaktivere 1-Bromadamantan (**43**) als Edukt verwendet. Unter Inertbedingungen und unter Verwendung von ultra-trockenem Dichlormethan konnte das Produkt **40** in sehr guten Ausbeuten von 90% erhalten werden. Die Reaktionszeit betrug 18 h; die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt.



SCHEMA 18: VERBESSERTE DARSTELLUNG VON 1-AZIDOADAMANTAN (40) AUS 1-BROMADAMANTAN (43)

Bei der Optimierung der in Schema 18 dargestellten Reaktion konnten gute Ausbeuten erst nach einer Serie von Kreuzversuchen erzielt werden. So konnte gezeigt werden, dass die Zugabe der Lewisäure (als 0.1-M-Lösung bei 0 °C, 5 min rühren und anschließend Zugabe von Trimethylsilylazid und langsamen Erwärmen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur) über 18 h zu den besten Ausbeuten führte. Eine Erhöhung der Temperatur auf 40°C brachte keine weitere Verbesserung der Ausbeute. Zur Verringerung der Reaktionszeit wurde eine Beschleunigung der Umsetzung mittels Mikrowellenbestrahlung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Versuche werden in Abschnitt 12.2 beschrieben.

Die Abhängigkeit der Reaktion bezüglich des Lösungsmittels, der verwendeten Lewisäure, der Temperatur sowie der Stöchiometrie werden im Folgenden gezeigt.

### 10.1.1. Screening von Lewis-Säuren und Lösungsmittel

Trotz der guten Ausbeuten wurde am bekannten und erfolgreichen synthetisierten Modellsystem des monosubstituierten Adamantans die Abhängigkeit der Reaktion auf die verwendeten Lewis Säuren, das Lösungsmittel und Temperatur untersucht.

Durch das Screening sollten die Möglichkeiten zur Chlor-freien Reaktionsführung getestet werden (vgl. Abschnitt 10.2).

TABELLE 2 SCREENING DER REAKTIONSBEDINGUNGEN, LEWISSÄUREN UND LÖSUNGSMITTEL

Lösungsmittel	Temperatur	Azid	Lewis Säure	Äquivalente	Ausbeute
DMF	reflux	NaN <sub>3</sub>	n. v.	1*	n.d
DMSO	80°C	TMS-N <sub>3</sub>	n. v.	2*	n.d
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C; RT	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2	90%
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C; RT; 40°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2	95%
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C; RT; 40°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnBr <sub>4</sub>	1; 2	70%
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C; RT; 40°C	TMS-N <sub>3</sub>	AlBr <sub>3</sub>	1; 2	70%
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C; RT; 40°C	TMS-N <sub>3</sub>	BF <sub>3</sub>	1; 2	n.d
CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	0°C; RT	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2	70%
CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	0°C; RT	TMS-N <sub>3</sub>	SnBr <sub>4</sub>	1; 2	50%
CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	0°C; RT	TMS-N <sub>3</sub>	AlBr <sub>3</sub>	1; 2	50%
CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	0°C; RT	TMS-N <sub>3</sub>	BF <sub>3</sub>	1; 2	n.d
CHCl <sub>3</sub>	RT; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2	30%
CCl <sub>4</sub>	0°C; RT; 50°C; 80°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2	20%

\* Die Äquivalente beziehen sich auf das Verhältnis des Azides zu 1-Bromadamantan

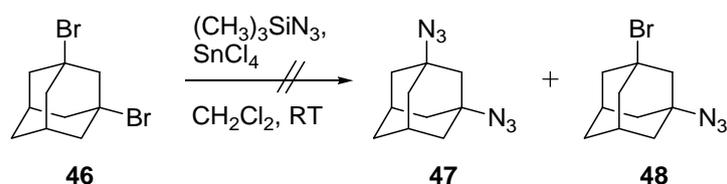
Analog zur Reaktion in DMF konnte auch in DMSO unter Verwendung von Trimethylsilylazid kein Produkt detektiert werden. Die Reaktion in Dichlormethan zeigte unter Verwendung der Lewis Säure Zinntetrachlorid eine Ausbeute von 90%. Eine Erhöhung der Temperatur auf 40°C führt zu einer leicht erhöhten Ausbeute von 95%. Diese Reaktionsführung stellte das Maximum für die Substitution von 1-Bromadamantan zu 1-Azidoadamantan dar.

## 10.2. Syntheseveruche für 1,3-Diazidoadamantan und 1-Azido-3-Bromadamantan

Die erfolgreiche Darstellung von 1-Azidoadamantan stellte die Grundlage für die Syntheseveruche mit kommerziell erhältlichem 1,3-Dibromadamantan (**46**) dar. Hierzu wurden zwei Strategien verwendet. Zum einen die direkte Synthese zu 1,3-Diazidoadamantan (**47**), sowie die stöchiometrische Substitution nur eines Bromatoms zum 1-Azido-3-bromadamantan (**48**). Wäre eine stufenweise Reaktion aus einer Kaskade von Azid-Bildung und Click-Reaktion realisierbar, so könnten bei der Cycloaddition unterschiedliche Alkin-Derivate verwendet und somit ein unterschiedlich substituiertes Core-Molekül erhalten werden.

Die besondere Herausforderung bei Substitutionsreaktionen an disubstituierten Adamantanen besteht im -I-Effekt (neben dem schwachen +M-Effekt) des zweiten Bromsubstituenten. Die in der Substitution durchlaufene  $sp^2$ -Hybridisierung wird zusätzlich elektronisch erschwert.

Zur schnellen Analyse der Syntheseveruche wurden die Reaktionslösungen *gequentcht*, filtriert und nach gaschromatographischer Trennung massenspektroskopisch untersucht.<sup>[130]</sup>



SCHEMA 19: VERSUCH DER DARSTELLUNG VON 1,3-DIAZIDOADAMANTAN (**47**) UND 1-AZIDO-3-BROMADAMANTAN (**48**)

Die in Schema 19 gezeigte Reaktion wurde analog zu 1-Azidoadamantan mit verschiedenen Lewisäuren und in den unterschiedlichen Lösungsmitteln untersucht.

TABELLE 3 SCREENING DER DARSTELLUNGSMÖGLICHKEITEN VON 1,3-DIAZIDOADAMANTAN

Lösungsmittel	Temperatur	Azid	Lewisäure	Äquivalente	Ausbeute*
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C; RT; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2; 4	10%
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnBr <sub>4</sub>	1; 2; 4	n.d.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	AlBr <sub>3</sub>	1; 2; 4	n.d.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	BF <sub>3</sub>	1; 2; 4	n.d.
CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	0°C; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2; 4	10%
CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	0°C; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	ZnBr <sub>4</sub>	1; 2; 4	n.d.
CHCl <sub>3</sub>	0°C; RT; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2; 4	5%
CCl <sub>4</sub>	0°C; RT; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2; 4	5%

\*Die Ausbeuten beziehen sich auf 1,3-Diazidoadamantan

Unter keiner der in Tabelle 3 angegebenen Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt in nennenswerten Überschüssen dargestellt werden. Es konnten ausschließlich Produktgemische erhalten werden, die jeweils mit Chlor-Atomen substituiert waren. Daher wurde versucht, die Reaktion in Abwesenheit von Chlor durchzuführen.

Jedoch konnten in den Produktlösungen mit Dibrommethan und unter Verwendung von Zinntetrabromid, Borfluorid und Aluminiumbromid weder ein 1-Azido-3-Bromadamantan (**48**) noch 1,3-Diazidoadamantan (**47**) detektiert werden.

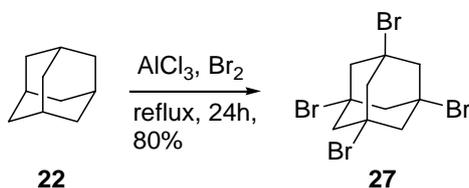
Aus welchem Grund die Substitution von Chlor-Atomen gegen ein oder beide Brom-Atom(e) ausschließlich bei der Umsetzung von 1,3-Dibromadamantan auftritt, konnte im Rahmen der Arbeit nicht hinreichend beantwortet werden. Unter analogen Bedingungen wurde bei der Umsetzung mit 1-Bromadamantan ausschließlich das Produkt erhalten.

### ***10.3. Syntheserversuche für 1,3,5,7-Tetraazidoadamantan***

#### **10.3.1 Synthese von 1,3,5,7-Tetrabromadamantan**

Aufgrund der erfolgreichen Synthese und Optimierung von 1-Azidoadamantan (**40**) wurde versucht, 1,3,5,7-Tetraazidoadamantan (**28**) aus 1,3,5,7-Tetrabromadamantan (**27**) darzustellen. Hierzu wurde Adamantan und Aluminiumchlorid in siedendem Brom

gerührt.<sup>[131]</sup> Das Produkt konnte nach optimierter Umkristallisation in 80% Ausbeute und als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten werden.

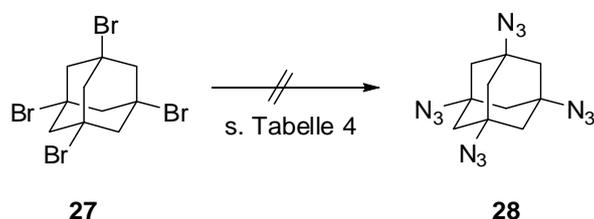


SCHEMA 20 DARSTELLUNG VON 1,3,5,7-TETRABROMADAMANTAN (**27**)

Die Reaktionsführung dieser Umsetzung kann vielfältig gestaltet werden. Die zielführendste Strategie besteht in der Vorlage der Lewisäure. Die Zugabe des elementaren Broms sollte unter Kühlung der Vorlage und langsam erfolgen. Es ist auf eine gute Durchmischung zu achten, um den Verbrauch an Brom zu minimieren. Die anschließende Zugabe von Adamantan sollte idealerweise über einen Feststofftrichter mit Kühlung erfolgen, da die Reaktion zu Beginn unter starker Bromwasserstoff-Entwicklung verläuft. Nach Abschluss der Reaktion ist bei der Umkristallisation zu beachten, dass reines Produkt nur unter Verwendung von THF erhalten werden kann. Die Umkristallisation aus Wasser/Aceton 1:1 führte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur zu verunreinigten Kristallen.

### 10.3.2 Syntheseversuche für 1,3,5,7-Tetraazidoadamantan

Unter Verwendung von 1,3,5,7-Tetrabromadamantan (**27**) wurde unter verschiedenen Bedingungen versucht, 1,3,5,7-Tetraazidoadamantan (**28**) herzustellen.



SCHEMA 21 SYNTHESVERSUCHE FÜR 1,3,5,7-TETRAAZIDOADAMANTAN (**28**)

Für die in Schema 21 skizzierte Reaktion wurde eine Vielzahl von Reaktionen und Reaktionsbedingungen getestet. Vermutlich in Folge der extrem schlechten Löslichkeit konnte in keinem der untersuchten Ansätze das Produkt detektiert werden.

Aufgrund der potentiellen Explosivität des Produktes wurden die Ansätze nach erfolgter Aufarbeitung nicht isoliert, sondern die Reaktionslösung an das Fraunhofer-Institut (ICT) weitergeleitet. Kleinste Mengen wurden isoliert und massenspektrometrisch untersucht.

Tabelle 4 zeigt eine Auswahl der Syntheseversuche in verschiedenen Lösungsmitteln und unter Verwendung unterschiedlicher Lewissäuren.

TABELLE 4 SYNTHESVERSUCHE FÜR 1,3,5,7-TETRAAZIDOADAMANTAN

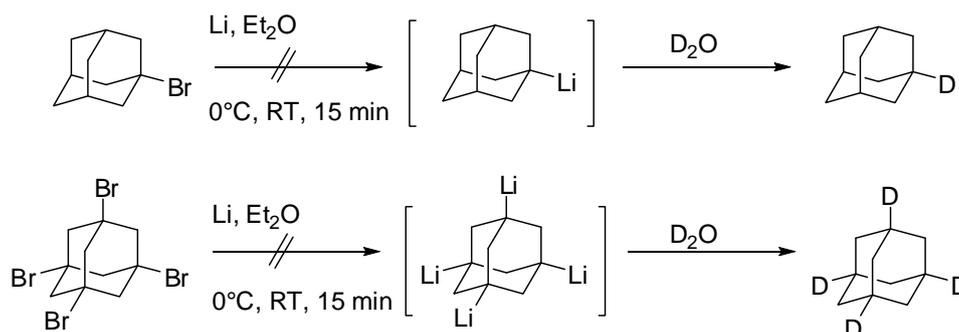
Lösungsmittel	Temperatur	Azid	Lewissäure	Äquivalente	Ausbeute
Wasser	100°C	NaN <sub>3</sub>	n. v.	1	n.d.
H <sub>2</sub> O/ <sup>t</sup> BuOH 1:1	100°C	NaN <sub>3</sub>	n. v.	1	n.d.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C; RT; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2; 4	n.d.
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0°C; RT; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	AlBr <sub>3</sub>	1; 2; 4	n.d.
CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	0°C; RT; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2; 4	n.d.
CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub>	0°C; RT; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	AlBr <sub>3</sub>	1; 2	n.d.
CHCl <sub>3</sub>	0°C; RT; 50°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2	n.d.
Chlorbenzol	140°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2	n.d.
DMSO	RT; 100°C	TMS-N <sub>3</sub>	SnCl <sub>4</sub>	1; 2	n.d.

Trotz der Durchführung unter hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten von bis zu 7 Tagen (für Wasser; Wasser/<sup>t</sup>BuOH 1:1; Chlorbenzol; DMSO) konnte kein Produkt detektiert werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die besondere Schwerlöslichkeit von symmetrisch substituierten Adamantanen eine Umsetzung unter den verwendeten Bedingungen verhindert. Über die sterische Abschirmung der vier Brom-Atome am 1,3,5,7-Tetrabromadamantan und ihren Einfluss auf die Reaktivität kann nur gemutmaßt werden.

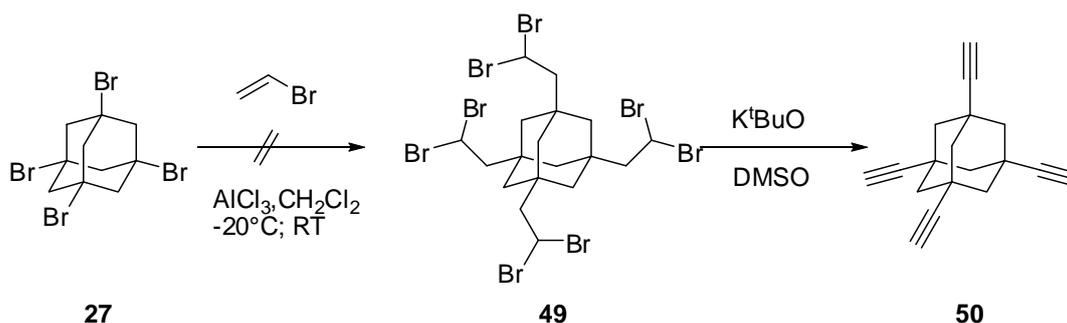
### 10.4 Weitere Syntheseveruche für tetraedrische Adamantane

Als Konsequenz der gescheiterten Versuche der Darstellung von 1,3,5,7-Tetraazidoadamantan wurde versucht, eine Metallierung mit Lithium durchzuführen. Auch unter Verwendung von D<sub>2</sub>O zur sofortigen Umsetzung der potentiellen Lithium-organischen Verbindung konnte kein Produkt isoliert werden.



SCHEMA 22 VERSUCHE DER LITHIIERUNG UND ANSCHLIESSENDER HYDROLYSE MIT D<sub>2</sub>O

Aufgrund der synthetischen Unzugänglichkeit von 1,3,5,7-Tetraazidadamantan wurde versucht, in Anlehnung an die Arbeiten von *Malik et. al.* an 1,3,5-Tribromadamantan,<sup>[132]</sup> 1,3,5,7-Tetraetynyladamantan (**50**) darzustellen.



SCHEMA 23 VERSUCHE DER UMSETZUNG MIT VINYLBRMID UND DEHYDROHALOGENIERUNG

Hierzu wurde 1,3,5,7-Tetrabromadamantan (**27**) bei -20°C in Dichlormethan suspendiert und mit 4 Äquivalenten Aluminiumchlorid versetzt. Zu dieser Suspension wurde frisch kondensiertes Vinylbromid zugetropft. Sowohl aus der Reaktionslösung, als auch nach der wässrigen Aufarbeitung konnte kein Zwischenprodukt **49** oder nach erfolgter Zugabe von

Kalium-*tert*-Butanolat in DMSO Produkt **50** detektiert werden. Ebenso fand keine Umsetzung bei Rühren der Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht statt.

### **10.5. Dünnschichtchromatographische Click-Reaktion**

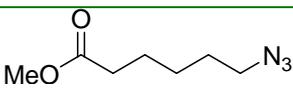
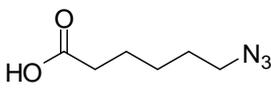
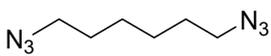
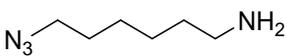
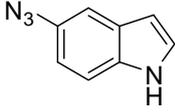
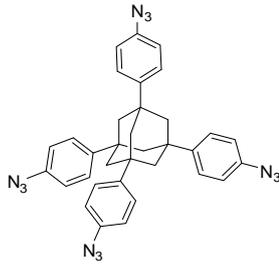
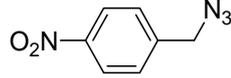
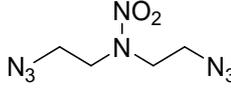
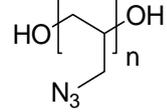
Trotz einer Vielzahl von bekannten Azid-Synthesen ist die dünnschichtchromatographische Detektion von organischen Aziden nicht immer unproblematisch. Trägt das organische Grundgerüst keine UV-aktiven Gruppen oder Molekülteile, so ist die Detektion oder Anfärbung mit den klassischen Anfärbungsreagenzien auf Kieselgelplatten mit UV-Fluoreszenz-Indikator häufig unmöglich. In diesen Fällen ist die Reaktionskontrolle schwierig. Aus diesem Grund wurde in Zusammenarbeit mit Tina Schröder und Michael Gartner eine neue Methode zur dünnschichtchromatographischen Detektion von organischen Aziden erarbeitet und publiziert.<sup>[133]</sup>

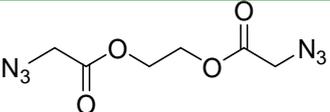
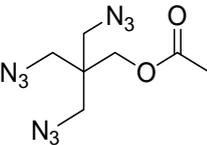
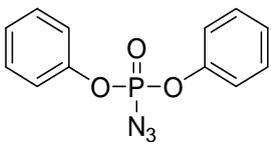
Es sind nur wenige Anfärbungsreagenzien für Azide bekannt, zum Beispiel Molybdato-phosphorsäure oder ein colometrischer Test mit enthaltenem Triphenylphosphin.<sup>[134]</sup> Der entscheidende Nachteil von Molybdato-phosphorsäure ist die Tatsache, dass es unselektiv eine Vielzahl funktioneller Gruppen anfärbt. So ist bei der Synthese von organischen Aziden in der Regel keine Differenzierung zwischen Edukt und Produkt, oder Produkt und Nebenprodukt möglich. Die Reduktion von Aziden zu Aminen mittels der Triphenylphosphin-Anfärbemethode von *Finn et. al.* wird bevorzugt bei Polymeren und an Fester Phase verwendet, ist aber aufgrund der Komplexität der Prozedur und der Anzahl an benötigten Reagenzien suboptimal für die Verwendung in der klassischen organischen Synthese.

Aus diesen Gründen wurde eine Anfärbungsmethode auf Basis der 1,3-Dipolaren Cycloaddition entwickelt, die Tina Schröder erstmalig gelang. Wie bereits in der Einleitung (vgl. Abschnitt 4.1.1.) ausführlich dargelegt, reagieren Azide unter Cu<sup>I</sup>-Katalyse schnell und in hohen Ausbeuten zu 1,2,3-Triazolen, die sich durch eine intensive UV-Absorption auszeichnen. Nach einer Reihe von Vorversuchen konnte ein „Click-Anfärbe-Reagenz“<sup>[135]</sup> hergestellt und an einer Reihe von unterschiedlich funktionalisierten organischen Aziden getestet werden. Es wurde festgestellt, dass ausschließlich Azide und Amine in der Dünnschichtchromatographie anfärben. Sulfonylazide zeigten sich als unreaktiv unter den gegebenen Bedingungen.

Während organische Amine zu intensiv gelben Spots führten, entfärbten die organischen Azide die DC-Platte und zeigten weiße Punkte auf einem blaß-gelben Hintergrund. Die getesteten organischen Azide, ihre Detektierung, die Ergebnisse der klassischen Anfärbungsreagenzien und die Vorteile des „Click-Anfärbe-Reagenzes“ sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

TABELLE 5 ORGANISCHE AZIDE UND IHR VERHALTEN UNTER DEN VERSCHIEDENEN ANFÄREBEREAGENZIEN

Eintrag	Organisches Azid	Detektierung <sup>a</sup>	Klassische Anfärbung	Vorteil
1		s	keine	Detektion möglich
2		m	keine	Detektion möglich
3		s	Seebach Reagenz	Alternative Methode zum klassischen Seebach Reagenz
4		s (gelb) <sup>b</sup>	Ninhydrin (Detektierung mit Seebach Reagenz ohne Erfolg)	Alternative Methode zu Ninhydrin, anfärben mit Seebach Reagenz nach Anfärben mit „Click-Reagenz“ möglich
5		s (rot)	Seebach Reagenz	Alternative Methode zum klassischen Seebach Reagenz
6		w	keine, aber UV-aktiv <sup>c</sup>	Anfärbung der Azide
7		s	UV-aktiv Seebach Reagenz	Alternative Methode zum klassischen Seebach Reagenz
8		s	UV-aktiv Seebach Reagenz	Nachweis der Azid-Funktion
9		s	Molybdato-phosphorsäure	Nachweis der Azid-Funktion

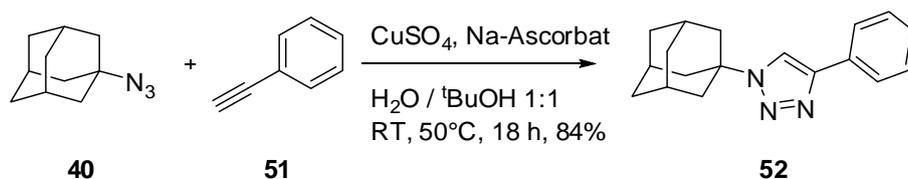
10		s	UV-aktiv Seebach Reagenz	Nachweis der Azid-Funktion
11		s	UV-aktiv Seebach Reagenz	Nachweis der Azid-Funktion
12		w	Kaliumpermanganat, UV-aktiv <sup>c</sup>	Alternative Methode zu Kaliumpermanganat
13		s	Kaliumpermanganat, UV-aktiv <sup>c</sup>	Alternative Methode zu Kaliumpermanganat
14	Me <sub>3</sub> SiN <sub>3</sub>	s	Kaliumpermanganat, UV-aktiv e <sup>c</sup>	Alternative Methode zu Kaliumpermanganat

<sup>a</sup> Intensität der Anfärbung: w = schwach, m = mittel, s = stark; <sup>b</sup> freie Amine färben intensive gelb; <sup>c</sup> Auf DC-Platten mit Fluoreszenzindikator.

Diese Methode stellt eine sinnvolle Erweiterung der bestehenden Möglichkeiten für die Detektion von organischen Aziden in der Reaktionskontrolle dar.

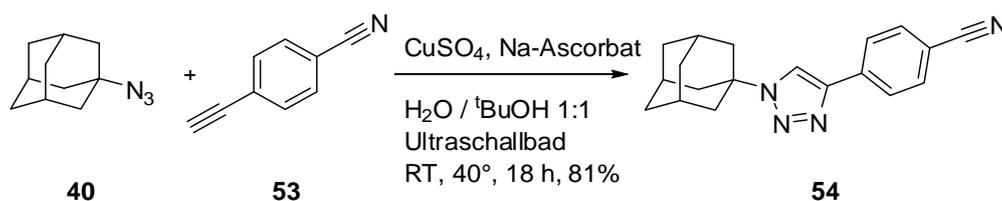
## 11. 1,3-Dipolare Cycloaddition

Die Cu<sup>I</sup>-katalysierte 1,3-Dipolare Cycloaddition könnte einen guten Zugang zu einer Vielzahl von symmetrischen Bausteinen darstellen. Daher wurde die Click-Reaktion unter verschiedenen Bedingungen am 1-Azidoadamantan getestet und optimiert. So konnte unter der meist verwendeten Reaktionsführung, bei Verwendung von Kupfer(II)-Sulfat und Natriumascorbat als Reduktionsmittel in einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und *tert*-Butanol bereits bei Raumtemperatur moderate Ausbeuten erzielt werden.



SCHEMA 24: CLICK-REAKTION MIT PHENYLACETYLEN (51) UNTER STANDARDBEDINGUNGEN

Zur Steigerung der Ausbeute wurde in weiteren Versuchen die Temperatur auf 50 °C erhöht. Dies resultierte in einer Erhöhung der Ausbeute auf 84%, bei einer Reaktionszeit von 18 h. Zur Darstellung des Vorläufers der Erkennungssysteme (**54**) wurde eine Reihe von Versuchen zur Click-Reaktion mit 4-Ethynylbenzonnitril (**53**) durchgeführt. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von 4-Ethynylbenzonnitril in den verwendeten Lösungsmitteln wurde die Reaktion im Ultraschallbad durchgeführt.



SCHEMA 25: CLICK-REAKTION MIT 4-ETHINYLBENZONITRIL IM ULTRASCHALLBAD

Nach Optimierung der Reaktion durch Verlängerung der Reaktionszeit auf 18h und mittels Erhöhung der Temperatur auf 40°C konnte die Ausbeute der Reaktion auf 81% gesteigert werden.

Folglich konnte gezeigt werden, dass 1-Azidoadamantan (**40**) problemlos und in guten Ausbeuten mit Acetylenen zu 1,4-substituierten Triazolen **54** umgesetzt werden kann.

Zur Beschleunigung dieser Reaktion wurde die Synthese unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt und optimiert. Die Ergebnisse dieser Studie werden in Abschnitt 12.2 beschrieben.

## 12. Mikrowellenreaktionen

Aufgrund der langen Reaktionszeiten wurde versucht, sowohl die Synthese der Azide als auch die anschließende Cycloaddition mit der Alkin-Komponente unter Mikrowellenbestrahlung zu beschleunigen. Daher wurden die Reaktionen in einer geeigneten Mikrowellen-Viole vorbereitet und unverzüglich in den Mikrowellenreaktor überführt.

### 12.1. Grundlegendes zur Mikrowellenbeschleunigung

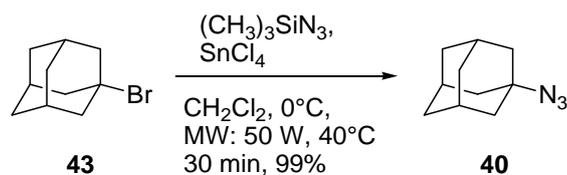
In den vergangenen Jahren konnten High-Speed-Synthesen mit Mikrowellen deutlich an Aufmerksamkeit gewinnen.<sup>[136]</sup> Trotz der mehr als 2000 Arbeiten über Mikrowellen-unterstützte organische Synthesen (MAOS), die seit dem ersten Bericht über den Gebrauch von Mikrowellen zur Beschleunigung organischer Umwandlungen aus dem Jahre 1986<sup>[137]</sup> veröffentlicht wurden,<sup>[138–140]</sup> bleibt die eigentliche Ursache für eine Steigerung chemischer Prozesse durch Erhitzen in der Mikrowelle weiterhin unklar. Mikrowellenbeschleunigte Chemie basiert auf einer effizienten Erwärmung von Substanzen durch einen dielektrischen Heizeffekt, der von der Fähigkeit gewisser Lösungsmittel oder Reagenzien abhängt, die Mikrowellenenergie zu absorbieren und in Wärme umzuwandeln. Die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion wird durch die Arrhenius-Gleichung  $k = Ae^{-E_a/RT}$  bestimmt, wobei  $T$  gleich der absoluten Temperatur ist, die die Kinetik der Reaktion kontrolliert. Für konventionell geheizte Reaktionen ist dies die kalorische Mitteltemperatur  $T_B$ . Im Gegensatz dazu werden durch Mikrowellenbestrahlung Moleküle mit einem Dipolmoment oder ionische Moleküle durch Wechselwirkungen mit der Strahlung direkt aktiviert. Da diese Energieübertragung in weniger als einer Nanosekunde stattfindet, ist es den Molekülen nicht möglich, anderweitig zu relaxieren oder einen Gleichgewichtszustand zu erreichen. Der hierdurch auftretende Nichtgleichgewichtszustand resultiert in einer hohen momentanen Temperatur  $T_i$  und stellt eine Funktion der angelegten Mikrowellenleistung dar. Diese augenblickliche Temperatur kann nicht direkt bestimmt werden, ist aber dennoch viel größer als die gemessene Temperatur  $T_B$  ( $T_i \gg T_B$ ). Demnach wird  $T_i$  mit zunehmender Intensität der Mikrowellenleistung höhere Werte annehmen und somit letztendlich bestimmend für die Kinetik von Mikrowellenreaktionen sein.

Obwohl für die Mehrzahl aller durch Mikrowellenbestrahlung beschleunigter Reaktionen die oben genannten thermischen bzw. kinetischen Effekt verantwortlich zeigen, ergaben eine Vielzahl chemische Umsetzungen bei Durchführung unter ansonsten identischen Bedingungen durch entweder Mikrowellen- oder konventionelle Heizung unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Produktverteilung, also der Selektivität, und der Ausbeute.<sup>[140]</sup> Diese als „spezifische“ oder „nicht-thermische“ bezeichneten Effekte<sup>[140-143]</sup> bewirken eine Beschleunigung der Reaktion aufgrund verschiedener Ursachen, die nicht thermischer bzw. kinetischer Natur sind. Nicht-thermische Effekte resultieren aus einer direkten Wechselwirkung des elektromagnetischen Felds mit bestimmten Molekülen im Reaktionsmedium. Die hierdurch auftretende Orientierung dipolarer Verbindungen im elektrischen Feld führen zu einer Abnahme der Aktivierungsenergie oder Zunahme des präexponentiellen Faktors A in der Arrhenius-Gleichung.<sup>[140,141]</sup> Ein ähnlicher Effekt sollte für polare Reaktionsmechanismen mit einer Zunahme der Polarität beim Wechsel von Grund- zum Übergangszustand beobachtet werden und demnach in einer Steigerung der Reaktivität durch Absenkung der Aktivierungsenergie resultieren.<sup>[140]</sup>

In diesem Zusammenhang zu nennen ist auch das kürzlich entwickelte Konzept der gleichzeitigen externen Kühlung der Reaktionsmischung während des Aufheizens in der Mikrowelle, das in einigen Fällen zu einer Verbesserung des allgemeinen Ablaufs der Reaktion führen konnte. Hierbei wird das Reaktionsgefäß bei gleichzeitiger Mikrowellenbestrahlung durch Druckluft gekühlt und erlaubt somit die Verwendung höherer Mikrowellenleistung ohne die Gefahr von Überhitzung.<sup>[144,145]</sup> Diese Technik wurde für die Beschleunigung der Azid-Bildung sowie der Click-Reaktionen verwendet.<sup>[146]</sup>

## ***12.2. Mikrowellenbeschleunigte Synthese der Azide***

Zur Beschleunigung der Substitution wurden die Reaktionsbedingungen an den Mikrowellenreaktor angepasst. Hierzu bestand das Hauptproblem in der Steuerung und Kontrolle des Druckes. In Folge einer Versuchsreihe konnte ein Mikrowellenprotokoll erstellt werden, dass die Synthese von 18 h auf nur 30 min verkürzt.



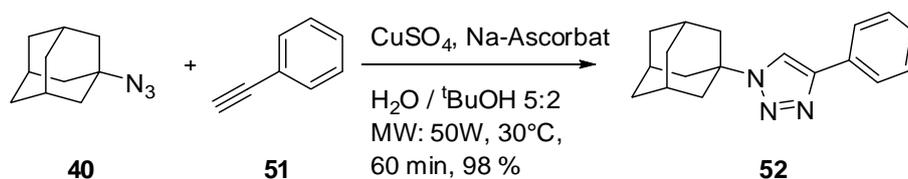
SCHEMA 25: MIKROWELLENBESCHLEUNIGTE DARSTELLUNG VON 1-AZIDOADAMANTAN

So konnte 1-Bromadamantan (**43**), gelöst in Dichlormethan bei  $40^\circ\text{C}$  und einer Mikrowellenleistung von 50 W, in exzellenten Ausbeuten zu 1-Azidoadamantan (**40**) umgesetzt werden. Bereits nach 30 min konnte kein Edukt mehr detektiert werden und nach wässriger Aufarbeitung 99% des Produktes **40** erhalten werden.

Die Versuche der Mikrowellenbeschleunigten Synthese von 1,3-Diazidoadamantan konnten analog zu den beschriebenen Ansätzen nur in geringen Ausbeuten und unter Bildung der bekannten Nebenprodukte 1,3-Dichloradamantan, 1-Brom-3-Chloradamantan und 1-Azido-3-Chloradamantan erhalten werden.

### 12.3. Mikrowellenbeschleunigte Click-Reaktionen

Zur Beschleunigung der Click-Reaktion wurden die Reaktionsbedingungen an den Mikrowellenreaktor angepasst. Hierzu bestand das Hauptproblem in der Steuerung und Kontrolle des Druckes. So wurde für 1-Azido-adamantan (**40**) ein Protokoll entwickelt, dass bei einer Leistung von 50 Watt bei einer Temperatur von  $30^\circ\text{C}$  in 60 min eine Ausbeute von 98% erreicht werden konnte. Hierzu erwies sich eine Lösungsmittelmischung von  $\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$  von 5:2 als ideal. Dieses Lösungsmittelgemisch stellte ein Optimum aus Löslichkeit und resultierendem Dampfdruck im Mikrowellenreaktor dar.

SCHEMA 26: CLICK-REAKTION MIT PHENYLACETYLEN (**51**) UNTER MIKROWELLENBESTRAHLUNG

Unter Verwendung eines höheren Anteiles von Wasser steigt der Druck der Mikrowellen-Viole bereits nach Sekunden auf 8 bar, was systembedingt zum Abbruch der Mikrowellenbestrahlung führt. Höhere <sup>t</sup>BuOH-Anteile im Lösungsmittel verringern die Löslichkeit der Edukte und erfordern niedrigere Konzentrationen, was die Ausbeuten negativ beeinflusst.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verwendung von Mikrowellenbestrahlung die Reaktionszeiten signifikant verkürzt. Dennoch erfordert die Anpassung und Optimierung eine Vielzahl von Ansätzen. Im vorliegenden Fall konnte die Darstellung der Azide, als auch die 1,3-Dipolare Cycloaddition auf 30 min, bzw. 60 min verkürzt werden.

## 13. Zusammenfassung und Ausblick

### 13.1. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte das Ziel, ein tetraedrisch substituiertes Adamantanderivat über die Cycloaddition einer Azid-Funktionalität mit einer Acetylen-Komponente zu erhalten, nicht vollständig erreicht werden. Obwohl die Substitution eines Brom-Atoms durch eine Azid-Gruppe für den Fall des mono-substituierten Adamantans erreicht und signifikant optimiert werden konnte und trotz der gezeigten 1,3-Dipolaren Cycloaddition dieser Azide mit geeigneten Acetylenen, sowie deren Beschleunigung und Automatisierung in der Mikrowelle, konnte kein Zugang zum 1,3,5,7-Tetraazidoadamantan oder eine sukzessive Überführung des Azides und sofortige Click-Reaktion erreicht werden.

Das zentrale Problem dieser Untersuchung bestand in der schwer fassbaren Löslichkeit von tetraedrisch-substituiertem Adamantan. 1,3,5,7-Tetrabromadamantan ist eine beachtlich stabile, kristalline Verbindung mit einem Schmelzpunkt von  $>400^{\circ}\text{C}$ . Gleichzeitig ist es, möglicherweise als Folge seiner tetraedrischen Symmetrie, in allen untersuchten Lösungsmitteln schwer löslich. Erst in der Siedehitze kann in THF eine Löslichkeit erreicht werden, die zur Umkristallisation verwendet werden kann.

Bedauerlicherweise konnten weder eine Reaktion gefunden werden, die eine Umsetzung aus der Suspension ermöglicht, noch Reaktionsbedingungen erdacht werden, die in siedendem THF ausgeführt werden konnten. Ferner konnte keine Erklärung für die Substitution von Chlor-Atomen gefunden werden, sobald zwei Brom-Atome am Adamantan gebunden sind.

Das Adamantangerüst beschränkt die Variabilität der organischen Reaktionen, die zur Substitution, oder allgemeiner zur Anbindung von funktionellen Gruppen, genutzt werden können. Parallel zeigt das als Edukt verwendete 1,3,5,7-Tetrabromadamantan die beschriebenen extremen physikochemischen Eigenschaften.

Zur Umgehung der möglicherweise zu geringen thermodynamischen Triebkraft der Substitution von Brom durch Azid wurde erfolglos versucht, 1,3,5,7-Tetraetinyldamantan herzustellen.

Parallel zu dieser Arbeit konnte von Oliver Plietsch und Christine Schilling gezeigt werden, dass sowohl die vierfache Click-Reaktion an 1,3,5,7-Tetraphenyl-(4-azido)-adamantan als auch die Molekulare Erkennung über Carboxylat- und Amidin-Funktionalität zu Kristallen führt, die aktuell kristallographisch untersucht werden.

In Zusammenarbeit mit Tina Schröder und Dr. Michael Gartner konnte ein Detektionssystem für organische Azide entwickelt und publiziert werden. Dadurch konnte die Reaktionskontrolle für Azid-Funktionalitäten signifikant verbessert werden.

Obwohl aus der vorliegenden Arbeit keine Organischen Kristalle über Molekulare Erkennung erhalten wurden, konnte an den parallelen Arbeiten gezeigt werden, dass die Hypothese einer schnellen und modularen Darstellung von symmetrischen Core-Molekülen realisierbar ist. Inwieweit die Erkennungsmodelle variiert, die attraktiven Wechselwirkungen klassifiziert und das System komplexer gestaltet werden können, werden zukünftige Arbeiten zeigen.

Auf dem Weg zu einfachen, selbsterkennenden, chiralen Organischen Kristallen konnte eine Grenze aufgezeigt werden, deren Überwindung veränderte Konzepte und neue Methoden verlangt und somit ein weites Forschungsfeld für nachfolgende Projekte eröffnet.

### **13.2. Ausblick**

In zukünftigen Arbeiten sollte über Reaktionen, die den Forderungen des Click-Chemischen Konzeptes entsprechen, versucht werden chirale Core-Moleküle darzustellen oder zu substituieren. Dies sollte am einfachsten über das Methan-Core erreicht werden können, da hier ein stereogenes Kohlenstoffatom vorliegt.

Nach erfolgter Darstellung sollte versucht werden, über vier unterschiedliche Bindungsmodelle, verschiedene Erkennungstypen zu untersuchen und auf diesem Wege zu chiralen Organischen Kristallen zu gelangen.

Auf der Basis von Adamantan erscheinen unterschiedliche Wege vielversprechend. Zum einen besteht in der Untersuchung verschiedener  $A_4$ -Systeme mit replizierenden  $B_4$ -Systemen am gleichen Adamantan-Derivat die Möglichkeit, die verschiedenen schwachen Wechselwirkungen zu evaluieren. Die Beantwortung der Fragen wäre möglicherweise durch ein modulares Kristallisationssystem möglich, das alle Parameter außer der intermolekularen Wechselwirkung unverändert lässt. Hierzu werden neue Modelle und Theorien benötigt.

Ferner könnte mit einem guten und verstandenen Wechselwirkungsmodell über verschiedene Adamantan-Core-Moleküle (direkt, Phenyl, Biphenyl) die Kristallisation hinsichtlich der Porosität untersucht werden.

Die steuerbare Verwendung von Molekularer Erkennung im Kristall-Engineering eröffnet für die Materialwissenschaften ungeahnte Möglichkeiten. Haben in der Vergangenheit Kunststoffe auf Basis von Polymeren in vielen Anwendungen die klassischen anorganischen und metallischen Materialien verdrängt, so könnten geordnete, symmetrische, organische Strukturen die beeindruckenden Fortschritte in den Bereichen der leitenden und halbleitenden Verbindungen und deren Überstrukturen signifikant verbessern. Meines Erachtens könnten symmetrische, pseudo-kristalline, organische Kristalle neue Möglichkeiten in der Optoelektronik aufzeigen. Es sind Anwendungen in organischen Leuchtdioden und auch effektive organische Photovoltaik zu erwarten. Allerdings werden zur Erklärung der Prozesse neue Theorien zu entwickeln sein. Dies wird im Besonderen an den Grenzen und Schwächen der vorliegenden Theorien zu den schwachen Wechselwirkungen deutlich.

Die Verwendung von tetraedrisch-substituierten Adamantan- oder Methan-Derivaten in der Laser-Lithographie eröffnet darüber hinaus die Möglichkeit, kristalline, nanoskalige Partikel oder auch kristalline, makroskopische Strukturen über Photoreaktionen darzustellen.

So könnten diese Technologie, die heute bereits im schnellen Prototypenbau und der Photonik eingesetzt wird, auf kristalline Systeme ausgeweitet werden.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die Verwendung von Symmetrie durch molekulare Erkennung die Anwendungsmöglichkeiten von organischen Funktionsmolekülen erweitert und völlig neue und faszinierende Märkte eröffnen kann.

Ferner sind die beschriebenen Systeme für die Erforschung der unterschiedlichen, schwachen Wechselwirkungen geeignet. So können, aus dem Vergleich von Kristallisation und physikochemischen Eigenschaften der Festkörper, Rückschlüsse über die Natur und Charakteristik von schwachen Wechselwirkungen gezogen werden. Im Besonderen für die Wasserstoffbrückenbindungen besteht meines Erachtens die Notwendigkeit von neuen und vereinfachenden Theorien, die eine synthetische Plan- und Nutzbarkeit von Wasserstoffbrückenbindungen im Kristall-Engineering umfassender beschreiben.

So kann die weitergehende Untersuchung und Verwendung von kristallinen, selbsterkennenden organischen Überstrukturen sowohl für grundlagenwissenschaftliche als auch für kommerzielle Forschung interessant sein und erkenntnisbringend wirken.

Die Möglichkeiten der Erforschung und Verwendung neuer organischer Materialien werden in Zusammenarbeit mit Dr. Thomas Baumann und Herrn Michael Bächle in der *cynora GmbH* weiterentwickelt und auf neue Anwendungen und Märkte erweitert.

## Experimenteller Teil

### 14. Analytik und präparative Arbeit

#### 14.1. Analytik

##### Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden mit Geräten der Firma Bruker aufgenommen. Dabei wurden folgende Geräte mit den angegebenen Messfrequenzen verwendet:

Bruker AC 250	<sup>1</sup> H: 250 MHz	<sup>13</sup> C: 62.5 MHz
Bruker AM 400	400 MHz	100 MHz
Bruker DRX 500	500 MHz	125 MHz

Alle Verschiebungen  $\delta$  werden in *parts per million* (ppm) angegeben, wobei als Referenz das Lösungsmittelsignal von Chloroform bzw. [D<sub>1</sub>]-Chloroform (7.26 ppm für <sup>1</sup>H bzw. 77.00 ppm für <sup>13</sup>C), Dimethylsulfoxid bzw. [D<sub>6</sub>]-Dimethylsulfoxid (2.50 ppm für <sup>1</sup>H bzw. 39.43 ppm für <sup>13</sup>C) oder [D<sub>3</sub>]-Methanol bzw. [D<sub>4</sub>]-Methanol (3.31 ppm für <sup>1</sup>H bzw. 49.05 ppm für <sup>13</sup>C) verwendet wurde. Bei der Angabe von Signalaufspaltungen in <sup>1</sup>H-NMR-Spektren werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, m = Multiplett, dt = Dublett von Triplets, dq = Dublett von Quartetts, td = Triplett von Dubletts und andere analoge (dabei wurde die Multiplizität mit der größten Kopplung zuerst angegeben), sowie b = breit, Ar-H = aromatisch. Die Kopplungskonstanten *J* werden in Hertz [Hz] angegeben.

Die Zuordnung der Signale in <sup>13</sup>C-Spektren erfolgte unter Verwendung von DEPT90- bzw. DEPT135-Spektren, wobei im Folgenden nach der Anzahl der gebundenen Protonen unterschieden wird: CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH und C.

##### Massenspektrometrie (EI-MS und FAB-MS)

Die Massenspektren wurden auf einem Gerät der Firma Finnigan, Modell MAT 90, gemessen. Die Molekülfragmente werden als Masse/Ladungsverhältnis *m/z*, die Intensitäten

als prozentualer Wert relativ zur Intensität des Basissignals (100%) angegeben. Für das Molekülion wird die Abkürzung  $[M^+]$  verwendet.

### **Infrarotspektroskopie (IR)**

Die IR-Proben wurden auf einem Gerät der Firma Bruker, Modell IFS 88, in Reinsubstanz (drift) bei Feststoffen bzw. als Film auf KBr bei Flüssigkeiten und Ölen gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden wird in Wellenzahlen mit der Einheit  $\text{cm}^{-1}$  angegeben; die Stärke der Absorption wird nach Bandenintensitäten unterschieden und mit folgenden Abkürzungen angegeben: vs = sehr stark (0–20% T), s = stark (21–40% T), m = mittel (41–60% T), w = schwach (61–80% T), vw = sehr schwach (81–100% T), b = breit.

### **Elementaranalysen**

Die Elementaranalysen wurden mit dem Modell Vario Microcube der Firma Elementar gemessen. Die Angabe der Werte für Kohlenstoff (C), Wasserstoff (H) sowie Stickstoff (N) erfolgt dabei in Massenprozent. Es werden folgende Abkürzungen verwendet: ber.: berechneter Theoriewert, gef.: in der Analyse erhaltener Wert.

### **Dünnschichtchromatographie (DC)**

Für die analytische DC wurden DC-Aluminiumfolien der Firma Merck (Art.-Nr. 105554, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Schichtdicke 0.2 mm) verwendet, die Detektion erfolgte mit Hilfe einer UV-Lampe der Firma Heraeus, Modell Fluotest. Als Anfärbereagenzien dienen das Seebach-Reagenz [Molybdophosphorsäure Hydrat (2.5 Gew.-%), Cer(IV)sulfat Tetrahydrat (1.0 Gew.-%), konz. Schwefelsäure (6.0 Gew.-%), Wasser (90.5 Gew.-%)], 0.1%ige wässrige Kaliumpermanganat-Lösung und Ninhydrin-Lösung (3 Gew.-%) in Wasser als Tauchlösungen mit anschließender Entwicklung im Heißluftstrom.

### **Schmelzpunkte**

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät der Firma Laboratory Devices Inc., Modell Mel-Temp II gemessen und sind nicht korrigiert.

### **Analysenwaage**

Sartorius, Modell Basic.

## **14.2. Präparatives Arbeiten**

Zur Durchführung von Reaktionen mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden die verwendeten Glasgeräte mit einem PTFE-beschichteten Magnetstab im Hochvakuum, mit einem Heißluftgebläse ausgeheizt, mit Argon befüllt und mit einem Gummiseptum verschlossen. Alle Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre nach der üblichen Schlenk-Technik durchgeführt. Die Flüssigkeiten wurden mit Hilfe von Kunststoffspritzen und Teflonkanülen oder V2A-Stahlkanülen überführt. Feststoffe wurden, wenn nicht anders angeführt, pulverisiert eingesetzt. Umsetzungen ohne Temperaturangabe wurden bei Raumtemperatur (RT) durchgeführt. Bei erhöhten Reaktionstemperaturen war der Reaktionskolben über einen Rückflußkühler mit dem Argonrechen verbunden. Zur Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen wurde der Reaktionskolben in Flachdewargefäßen der Firma Isotherm, Karlsruhe gekühlt. Folgende Kältemischungen wurden verwendet:

- a) -0 °C Eis/Wasser
- b) -10 °C Eis/Wasser/Natriumchlorid
- c) -20 °C Methanol/Trockeneis
- d) -80 °C Aceton/Trockeneis

Die Lösungsmittel wurden generell bei möglichst tiefer Temperatur (RT) am Vakuum entfernt. Wenn nicht anders angegeben, sind Lösungen von Ammoniumchlorid, Natriumchlorid und Natriumhydrogencarbonat gesättigte wässrige Lösungen.

### **14.2.1. Reagenzien**

Alle Reagenzien wurden kommerziell erworben (Firmen: Aldrich, Fluka, Merck, Sigma, Acros und Riedel de Haen) oder standen im Arbeitskreis zur Verfügung. Wenn nicht anders erwähnt, wurden die Reagenzien ohne vorhergehende Reinigung eingesetzt. Die Lagerung erfolgte gemäß den sicherheitstechnischen Vorschriften.

### **14.2.2. Lösungsmittel**

Die Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden gereinigt und die absolutierten Lösungsmittel unter Argon gelagert.

TABELLE 6 REINIGUNGSMETHODEN FÜR ABSOLUTIERTE LÖSUNGSMITTEL

---

Diethylether	2 Stunden Refluxieren über Kaliumhydroxid und Destillation über eine 1 m Füllkörperkolonne.
abs. Diethylether	Destillation über Natrium-Blei-Legierung/Benzophenon unter Argon.
Tetrahydrofuran	4 Stunden Refluxieren über Kaliumhydroxid und Destillation über eine 1 m Füllkörperkolonne.
Abs. Tetrahydrofuran	Destillation über Natrium-Blei-Legierung/Benzophenon unter Argon.
Ethylacetat	2 Stunden Refluxieren über Calciumhydrid und Destillation über eine 1 m Füllkörperkolonne.
Dichlormethan	2 Stunden Refluxieren über Calciumhydrid und Destillation über eine 1 m Füllkörperkolonne.
abs. Dichlormethan	Ausschütteln von vorgereinigtem Dichlormethan mit konz. Schwefelsäure bis zur Farblosigkeit der Schwefelsäurephase. Neutralisation, Trocknung und Destillation über Calciumhydrid unter Argon.
n-Pentan	2 Stunden Refluxieren über Calciumhydrid und Destillation über eine 1 m Füllkörperkolonne.
Abs. Pentan	Destillation von vorgereinigtem n-Pentan über Natrium-Blei-Legierung/Benzophenon unter Argon.
Methanol	Destillation über eine Kolonne.
Abs. Methanol	Destillation von vorgereinigtem Methanol über Magnesium/Magnesiummethanolat.
Acetonitril	1 Stunde Refluxieren über Calciumhydrid und Destillation über eine Füllkörperkolonne. Aufbewahrung über Molsieb 4Å unter Argon.
Dimethylformamid	3 Stunden Refluxieren über Calciumhydrid unter MV und Destillation über eine Kolonne. Aufbewahrung über Molsieb 4Å unter Argon.

---

### 14.2.3. Reaktionskontrolle

Die Reaktionskontrolle von Umsetzungen in flüssiger Phase erfolgte dünnschichtchromatographisch auf Glaskieselgel-Fertigplatten mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck-Schuchardt (Kieselgel 60, F<sub>254</sub>, d = 0.25mm). Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht bei  $\lambda = 254$  nm und die Entwicklung je nach Problemstellung mit einer Molybdatophosphat-Lösung (5%ige Phosphormolybdänsäure in Ethanol, Tauchlösung), Kaliumpermanganat-Lösung (1.00 g Kaliumpermanganat, 2.00 g Essigsäure, 5.00 g Natriumhydrogencarbonat in 100 ml Wasser, Tauchlösung) und anschließender Erwärmung im Heißluftstrom. Die Azide wurden mit dem vorgestellten *Click-Reagenz* detektiert (vgl. Abschnitt 10.5.).

### 14.2.4. Produktreinigung

Die Rohprodukte wurden nach Literaturvorschrift durch säulenchromatographische Trennung in der Flash-Chromatographie-Variante gereinigt. Als Säulenmaterial (stationäre Phase) wurden Kieselgel 60 (0.063×0.200 mm, 70–230 mesh ASTM) (Merck), oder Kieselgel 60 (0.040×0.063 mm, 230–400 mesh ASTM) (Merck), oder Celite<sup>®</sup> (Fluka) und Seesand (geglüht, mit Salzsäure gereinigt; Riedel de Haen) verwendet. Die Säulendimensionen werden als "Säulendurchmesser × Höhe der Kieselgelsäule" angegeben. Die Laufmittel (mobile Phase) wurden nur destilliert eingesetzt und einzeln volumetrisch bemessen.

## 14.3. Synthesevorschriften und analytische Daten

**1-Azido-adamantan (40):** Unter Inertgasatmosphäre wurden bei 0°C 643 mg (3.0 mmol)

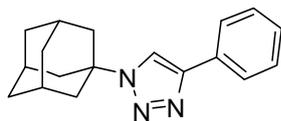


1-Bromadamantan und 1 mL Zinn(IV)Chlorid-Lösung (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) in 20 mL abs. Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden 2.93 mL (3.6 mmol)

Trimethylsilylazid langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 18 h gerührt. Die Produktlösung wurde auf 50 mL Eiswasser gegossen und 3 Mal mit je 50 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 3 Mal mit je 50 mL Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die leicht trübe Produktlösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 477 mg (2.7 mmol, 90 %) eines weißen Feststoffes erhalten.

*Mikrowellensynthese von 1-Azido-adamantan:* Unter Inertgasatmosphäre wurden bei 0°C 643 mg (3.0 mmol) 1-Bromadamantan und 1 mL Zinntetrachlorid-Lösung (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) in 20 mL abs. Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden langsam 2.93 mL (3.6 mmol) Trimethylsilylazid zugegeben. Die gekühlte Mikrowellen-Viole wurde gekühlt und mit einem Magnetrührer bestückt in den Mikrowellenreaktor überführt. Bei 50 Watt Mikrowellenleistung wurde die Reaktionslösung für 30 min bei 30°C (bei Druckluftkühlung, Maximaldruck 8 bar) gerührt, und analog zur klassischen Darstellungsmethode auf 50 mL Eiswasser gegossen und anschließend 3 Mal mit je 50 mL Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 3 Mal mit je 50 mL Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die leicht trübe Produktlösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 504 mg (2.85 mmol, 95 %) eines weißen Feststoffes erhalten. – Schmp.: 154°C – R<sub>f</sub> = 0.42 (Pentan/Ether 10:1). – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.83 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.46 (s, 4H) – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.6, 34.7, 40.5, 58.0, 59.1, 124.7, 127.1, 127.8, 129.3 – IR (Drift):  $\tilde{\nu}$  = 3312 (m), 2912 (s), 2912 (s), 2491 (m), 2137 [s,  $\tilde{\nu}$  (N<sub>3</sub>)], 2084 (s), 1619 (s), 1185 (s), 1057 (m), 813 (m), 637 (s) – MS (70 eV, EI), m/z (%): 177 (15) [M<sup>+</sup>], 148 (100) [M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>], 135 (60) [M<sup>+</sup>-N<sub>3</sub>].

*1-[4-(Phenyl-1,2,3-triazolyl)]adamantan (52):* Es wurden 12.5 mg (0.05 mmol) Kupersulfat-



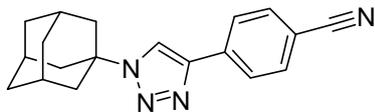
Pentahydrat in 0.5 mL Wasser gelöst. Ebenso wurden 17.0 mg (0.09 mmol) Natriumascorbat in 0.5 mL Wasser gelöst und anschließend mit der Kupfersulfat-Lsg vereinigt. Das Gemisch färbte sich in Folge

der Reduktion des Kupfers von braun nach gelb und bildete eine Suspension. In einem Kolben werden 88.5 mg (0.5 mmol) 1-Azidoadamantan in einem Gemisch aus 3 mL Wasser/<sup>t</sup>BuOH 1:2 gelöst und die vereinigte Katalysatorlösung (1 mL) zugegeben. Das Gemisch wurde 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 61 mg (0.6 mmol) Phenylacetylen zugegeben und das Reaktionsgemisch für 18 h bei 50 °C gerührt. Das Produktgemisch wurde mit Dichlormethan (3 Mal je 10 mL) extrahiert, und das Produktgemisch säulenchromatographisch (Durchmesser: 1 cm, Länge: 20 cm, Mobile Phase: Pentan/Ether 5:1) getrennt. Es wurden 117 mg (0.42 mol, 84 %) eines blass-gelben Feststoffes erhalten.

*Mikrowellensynthese von 1-[4-(Phenyl-1,2,3-triazolyl)]adamantan:* Es wurden 12.5 mg (0.05 mmol) Kupersulfat-Pentahydrat in 0.5 mL Wasser gelöst. Ebenso wurden 17.0 mg

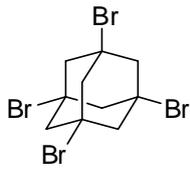
(0.09 mmol) Natriumascorbat in 0.5 mL Wasser gelöst und anschließend mit der Kupfersulfat-Lsg vereinigt. Das Gemisch färbte sich in Folge der Reduktion des Kupfers von braun nach gelb und bildete eine Suspension. In einem Kolben werden 88.5 mg (0.5 mmol) 1-Azidoadamantan in einem Gemisch aus 3 mL Wasser/<sup>t</sup>BuOH 4:2 gelöst und die vereinigte Katalysatorlösung (1 mL) zugegeben. Das Gemisch wurde 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 61 mg (0.6 mmol) Phenylacetylen zugegeben und das Reaktionsgemisch für 60 min bei 30 °C und einer Mikrowellenleistung von 50 W umgesetzt. Nach der Extraktion mit Dichlormethan konnten 136 mg (0.48 mmol, 98%) eines blass gelben Feststoffes erhalten werden. – Schmp.: 206 °C –  $R_f = 0.38$  (Pentan/Ether 5:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.51\text{-}2.43$  (m, 15H), 7.28-8.04 (m, 5H), 7.82(s, 1H) –  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28.6, 34.7, 40.5, 58.0, 59.1, 124.7, 127.1, 127.8, 129.3$ [+, C-Ar(H)]– MS (70 eV, EI),  $m/z$  (%): 279(15) [ $\text{M}^+$ ], 135 (100) [ $\text{M}^+ - \text{N}_3\text{C}_8\text{H}_6$ ].

*4-(1-Adamantyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzonitril (54)*: Es wurden 12.5 mg (0.05 mmol)



Kupersulfat-Pentahydrat in 0.5 mL Wasser gelöst. Ebenso wurden 17.0 mg (0.09 mmol) Natriumascorbat in 0.5 mL Wasser gelöst und anschließend mit der Kupfersulfat-Lsg vereinigt. Das Gemisch färbte sich in Folge der Reduktion des Kupfers von braun nach gelb und bildete eine Suspension. In einem Kolben werden 88.5 mg (0.5 mmol) 1-Azidoadamantan in einem Gemisch aus 3 mL Wasser/<sup>t</sup>BuOH 1:2 gelöst und die vereinigte Katalysatorlösung (1 mL) zugegeben. Das Gemisch wurde 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 77 mg (0.6 mmol) 4-Etynylbenzonitril zugegeben und das Reaktionsgemisch für 18 h bei 40 °C im Ultraschallbad gerührt. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan (3 Mal je 10 mL) extrahiert und das Produkt säulenchromatographisch (Durchmesser: 1 cm, Länge: 20 cm, Mobile Phase: Pentan/Ether 3:1) getrennt. Es wurden 123 mg (0.40 mol, 81 %) eines gelben Feststoffes erhalten. – Schmp.: 234 °C –  $R_f = 0.29$  (Pentan/Ether 3:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.61$  (6H)-2.44 (m, 15H), 7.28-8.04 (m, 4H), 7.81 (s, 1H) –  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28.4, 34.8, 40.5, 57.9, 59.0, 119.6, 125.4, 125.1, 132.8, 133.3$ [+, C-Ar(H)]– MS (70 eV, EI),  $m/z$  (%): 204(10) [ $\text{M}^+$ ], 135 (100) [ $\text{M}^+ - \text{N}_4\text{C}_7\text{H}_5$ ].

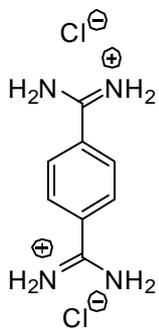
**1,3,5,7-Tetrabromadamantan (27):** Zu einem Gemisch aus 40.0 g (29.2 mmol)



Aluminiumchlorid und 20 mL (36.5 mmol) Brom wurden bei 0°C 10.0 g (7.3 mmol) Adamantan über einen Feststofftrichter zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 9 h refluxiert. Der entstehende Bromwasserstoff wurde durch Natriumbisulfit geleitet. Nach Abschluß der

Bromwasserstoffentwicklung wurden zuerst 100 mL gesättigte Natriumbisulfit-Lösung, und anschließend 100 mL 6 M Salzsäure zugegeben. Das entstandene dunkel-gelbe Rohprodukt wurde in Chloroform aufgenommen, mit Wasser und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Produktlösung wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus THF umkristallisiert. Es wurden 2,60 g (80%) weiße Kristalle erhalten. – Smp.: > 400 °C – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.71, (s, 12H) – <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 54.6, 54.7 – MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 451 (100) [M<sup>+</sup>], 453 (70), 449 (70), 447 (20), 455 (15), 452 (10), 450 (8), 454 (7).

**1,4-Diamidinobenzol-dihydrochlorid (35):** In einem 250 mL Schlenkkolben wurden 1.00 g



Terephthalsäuredintriil (7.80 mmol, 1.00 Äquiv.) unter Inertgasatmosphäre in 20 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 35 mL einer 1 M LiHMDS-Lösung in *n*-Hexan (5.88 g, 35.1 mmol, 4.50 Äquiv.) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 48 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 75 mL THF, sowie 75 mL Wasser aufgenommen. Die Lösung wurde mit 2 mL konzentrierter Salzsäure

angesäuert und für einige Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Über einen Zeitraum von mehreren Tagen bildeten sich 700 mg (0.40 mmol, 41%) gelbliche, oktaedrische Kristalle.

– Smp.: > 400 °C – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, [D<sub>6</sub>]-DMSO, D<sub>2</sub>O): δ = 7.88 (s, 4 H, Ar-H) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR: (100 MHz, [D<sub>6</sub>]-DMSO): δ = 129.7 [+ , C-Ar(H)], 133.5 (+ , C<sub>q</sub>-Ar), 166.0 [+ , C<sub>q</sub>(N)] ppm. – IR (Drift):  $\tilde{\nu}$  = 3656 (w), 3051 [b, vs,  $\tilde{\nu}_{\text{Ar}}(\text{C-H})$ ], 2345 (w), 2203 (w), 1995 (w), 1874 (w), 1696 (s), 1665 [s,  $\tilde{\nu}(\text{C=N})$ ], 1544 [s,  $\tilde{\nu}_{\text{Ar}}(\text{C=C})$ ], 1485 (s), 1375 (m), 1300 (m), 1185 (w), 1158 (w), 1106 (m), 1089 (m), 1017 (w), 886 (m), 708 (vs), 630 (m), 575 (m), 468 (m) cm<sup>-1</sup>. – MS (70 eV, EI), *m/z* (%): 162 (100) [M<sup>+</sup>], 146 (72) [M<sup>+</sup> – NH<sub>2</sub>], 104 (16) [M<sup>+</sup> – CH<sub>4</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>, C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sup>+</sup>], 89 (34) [C<sub>7</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 77 (78) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 43 (52) [CH<sub>3</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>]. – HRMS (C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>): ber. 162.0905; gef. 162.0904.

## 15. Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	Absolut
Ac	Acetyl
Ala	Alanin
Allg.	Allgemein
aq.	Aqua (wässrig)
Äquiv.	Äquivalent(e)
ber.	Berechnet
br	verbreitert
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
bzw.	Beziehungsweise
c	cyclo (als Präfix); Konzentration
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Tag; Dublett
d. h.	das heißt
DC	Dünnschichtchromatographie
DNS	Desoxyribonucleinsäure
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
EI	Elektrophil
EI-MS	Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektrometrie
Et	Ethyl
etc.	Etcetera
EWG	Electron Withdrawing Group
FAB-MS	Fast-Atom-Bombardment-Massenspektrometrie
g	Gramm

gr	griechisch
GC	Gaschromatographie
gef.	Gefunden
gem	Geminal
ges.	Gesättigt
h	Stunde
Hal	Halogen
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie, -spektrum
konz.	konzentriert(e)
Lsgm	Lösungsmittel
m	mittel; Multiplett
M	Molar
Me	Methyl
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
mind	Mindestens
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MS	Massenspektroskopie; Molsieb
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Nu	Nukleophil
org.	organisch(e)
PE	Pentan
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
Pyr	Pyridin
q	Quartett
quant.	Quantitativ

quint	Quintett
RT	Raumtemperatur
s	Singulett; stark
Schmp.	Schmelzpunkt
sog.	Sogenannt(e,er)
sym	Symmetrisch
t	Triplett
tert	Tertiär
t-Bu	tertiär-Butyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan; Trimethylsilyl
u. a.	unter anderem
usw.	und so weiter
UV	Ultraviolett(es, er)
V	Volt
vgl.	vergleich(e)
vic	Vicinal
w	Schwach
z. B.	zum Beispiel

## 16. Literatur

- [1] Die Abbildungen entstammen der „Wikipedia“ (www.wikipedia.org) und sind unter der „GNU-Lizenz“ zur Dokumentation und Veröffentlichung freigegeben.
- [2] R. P. Feynman, *Six Not-so-easy Pieces*, Helix Books/Perseus Books, Reading, Massachusetts, 1963.
- [3] J.-H. Fournier, T. Maris, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1762-1775.
- [4] a) J. M. Lehn, *Pure & Appl. Chem.* **1978**, *50*, 871; b) J. M. Lehn, Leçon Inaugurale, Collège de France, Paris **1980**.
- [5] J. M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91-116. (Nobel-Vortrag)
- [6] R. Pfeiffer, *Organische Molekülverbindungen*, Enke Verlag: Stuttgart, 1927.
- [7] a) K. L. Wolf, H. Frahm, H. Harms, *Z. Phys. Chem. Abt. B36*, **1937**, *17*; b) K. L. Wolf, R. Wolff, *Angew. Chem.* **1949**, *61*, 191.
- [8] a) J. M. Lehn, *Science* **1985**, *227*, 849; b) J. M. Lehn, *Science* **1993**, *260*, 1762.
- [9] Übersichtsartikel: M. Gómez-López, J. A. Preece, J. F. Stoddart, *Nanotechnology*, **1996**, *7*, 183.
- [10] J. M. Lehn, *Supramolecular polymer chemistry - scope and perspectives*. *Supramolecular Polymers* (2<sup>nd</sup> Edition), 2005, S. 3-27.
- [11] J. D. Badjic, A. Nelson, S. J. Cantrill, W. B. Turnbull, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 723.
- [12] J. McCammon, *Science* **1987**, *238*, 486.
- [13] J. F. Stoddart, H. R. Tseng, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 4797.
- [14] J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 4763.
- [15] J.-M. Lehn, *Science* **2002**, *295*, 2400.
- [16] S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 899.
- [17] M. J. Hannon, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 280.
- [18] A. J. Wilson, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.*, **2006**, *102*, 148.
- [19] J. D. Dunitz, *Pure & Appl. Chem.* **1991**, *63*, 177.
- [20] M. W. Hosseini, *Cryst. Eng. Comm.* **2004**, *6*, 318.

- [21] Dieser Effekt zeigt sich deutlich im Vergleich der Siedepunkte der Wasserstoffverbindungen der Homologen innerhalb der 4., 5., 6., und 7. Hauptgruppe. Die zu Wasserstoffbrückenbindungen befähigten Elemente der 2. Periode zeichnen sich durch signifikant höhere Siedepunkte aus.
- [22] G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2541.
- [23] O.M. Yaghi, H. Li, C. Davis, D. Richardson, T. L. Groy, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 474.
- [24] H. Li, M. Eddaoudi, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Nature* **1999**, *402*, 276.
- [25] H. Li, M. Eddouadi, T. L. Groy, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8571.
- [26] J. Pansane. A. Jouaiti, S. Ferlay, M. W. Hosseini, J.-M. Planeix, N. Kyritsakas, *New. J. Chem.* **2006**, *30*, 683.
- [27] O. M. Yaghi, C. E. Davis, G. Li, H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2861.
- [28] O. M. Yaghi, H. Li, T. L. Groy, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9096.
- [29] J. Kim, B. Chen, T. M. Reineke, H. Li, M. Eddaoudi, D. B. Moler, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8239.
- [30] H. K. Chae, D. Y. Silberio-Pérez, J. Kim, Y. Go, M. Eddaoudi, A. J. Matzger, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Nature* **2004**, *427*, 523.
- [31] Q. R. Fang, G. S. Zhu, Z. Jin, M. Xue, X. Wie, D. J. Wang, S. L. Qiu, *Crystal Growth & Design* **2007**, *7*, 1035.
- [32] X. Wang, M. Simard, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12119.
- [33] H. M. El-Kaderi, J. R. Hunt, J. L. Mendoua-Cortés, A. P. Côté, R. E. Taylor, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Science* **2007**, *316*, 268.
- [34] A. P. Côté, A. I. Benin, N. W. Ockwig, M. O’Keeffe, A. J. Matzger, O. M. Yaghi, *Science* **2005**, *310*, 1166.
- [35] a) Netzkonnektivität als kollektive Kristalleigenschaft: A. F. Wells, *Structural Inorganic Chemistry*, Oxford University Press: Oxford, 1975; b) Beispiel für die Vergleichbarkeit von anorganischen und organischen Kristallstrukturen: D. S. Reddy, D. C. Craig, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 339.
- [36] G. C. Pimentel, A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman: San Francisco, 1960.
- [37] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, 3<sup>rd</sup> ed., Cornell University Press: Ithaca, 1963.

- [38] W. C. Hamilton, J. A. Ibers, *Hydrogen Bonding in Solids*, Benjamin: New York, 1968.
- [39] Originalzitat: "...a hydrogen bond exists if (1) there is evidence of a bond and (2) here is evidence that this bond sterically involves a hydrogen atom already bonded to another atom."<sup>[36]</sup>
- [40] „Agostische Bindung“: Zwei-Elektronen-drei-Zentren-Bindungen bei denen Elektronendichte einer X-H-Bindung seitlich an ein elektronenarmes Zentrum abgegeben wird.
- [41] T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50.  
(42) Zur Vervollständigung meiner Quellen möchte ich noch die Folgenden namentlich nennen:  
Hesse, Dürrenmatt, Heine, Nietzsche, Feynman, Adams, Kant, Rand, Sartre, Popper, Kuhn, Galilei, da Vinci, Fermat, Einstein, Heisenberg, Schrödinger, Green, Woodward, von Hayek, von Mises, Friedmann j., Paul, Humboldt, Bach, Beethoven, Mozart, Dali, Kandinski, Gropius, Le Corbusier, Magellan, von Braun, Hoffmann, Messner, Kammerlander, Gutenberg, Lindberg, Hitchcock, Elser, Scholl, Joda, Jesus, Buddha, Gandhi, Sokrates, Kriton, Scholl, Jordan, Woods, die 42, die Sonne, das Internet - und natürlich die Primzahlen! Mehr Licht!
- [42] A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
- [43] Quelle für Van-der-Waals-Radien: A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.
- [44] G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, Oxford University Press: Oxford, 1999.
- [45] G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press: Oxford, 1997.
- [46] Diese Einteilung und ihre Grenzen sind nicht durch "natürlichen Grenzen" bestimmt, sondern stellen eine willkürliche aber verbreitete und nachvollziehbare Klassifizierung dar.
- [47] G. R. Desiraju, *Crystal Engineering*, Elsevier: New York, 1989, *Material Science Monographs, Vol. 54*.
- [48] G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2541.
- [49] Theoretische Separierung der Wasserstoffbrückenbindung nach Morokuma: Die Gesamtenergie der Wasserstoffbrücke ( $E_{\text{tot}}$ ) kann in die Beiträge von Elektrostatik ( $E_{\text{el}}$ ), Polarisation ( $E_{\text{pot}}$ ), Ladungstransfer ( $E_{\text{ct}}$ ), Dispersion ( $E_{\text{disp}}$ ) und Austauschabstoßung (exchange repulsion;  $E_{\text{er}}$ ) zerlegt werden; die Winkel- und Abstandseigenschaften der Beiträge sind sehr verschieden.
- [50] K. Morokuma, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 294.

- [51] G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer: Berlin, 1991.
- [52] F. H. Allen, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1986**, *42*, 515.
- [53] F. A. Cotton, R. L. Luck, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 3210.
- [54] C. B. Aakeroy, K. R. Seddon, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *2*, 397.
- [55] G. A. Jeffrey, L. Lewis, *Carbohydr. Res.* **1978**, *60*, 179.
- [56] F. H. Allen, W. D. S. Motherwell, P. R. Raithby, G. P. Shields, R. Taylor, *New. J. Chem.* **1999**, *23*, 25.
- [57] a) D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264; b) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230.
- [58] J. M. Lehn, *Supramolekular Chemistry - Concepts and Perspectives*, Wiley-VCH: Weinheim, 1995.
- [59] M. Simard, D. Su, J. D. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4696.
- [60] M. W. Hosseini, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 313.
- [61] Aus dem Seminar des CFN-C5-Projektes, vorgestellt von C. Richert, 11.01.2007
- [62] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- [63] Gleichgewichtskonstanten einiger Aldolreaktionen: J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 962.
- [64] Vor etwa 35 Jahren führte die Entwicklung der kinetisch kontrollierten Enolatchemie zur umfassendsten Reaktionskontrolle dieser Art. Dies wurde erst durch die Verwendung noch stärkerer Basen wie Lithiumdiisopropylamid ermöglicht. Die Carbonylchemie stellt in Vergangenheit und Gegenwart, von Sharpless unwidersprochen, eine zentrale, steuerbare und hoch effektive Reaktion dar.
- [65] Verküpfungsreaktionen aus dem Gesichtspunkt der „Atomökonomie“ siehe: B. M. Tost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [66] Hierbei können wiederum zwei Klassen unterschieden werden; Reaktionen bei denen Protonen umgelagert werden (z. B. Epoxidöffnungen) und solche, bei denen keine  $\sigma$ -Bindungen gelöst werden (Cycloadditionen, wovon sich die dipolaren Cycloadditionen nach Huisgen als nützlichste und verlässlichste erweisen haben).

- [67] a) R. Huisgen, *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613; b) R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494-2507; c) W. Lwowski, *1,3-dipolar Cycloaddition Chemistry* (Hrsg.: A. Padwa), Wiley: New York, 1984, Vol. 1, Kap. 5; d) J. Bastide, J. Hamelin, F. Texier, V. Q. Ven, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2555; e) J. Bastide, J. Hamelin, F. Texier, V. Q. Ven, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2871.
- [68] Übersichtsartikel zu asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktionen: H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, 535.
- [69] Übersichtsartikel zur Anwendung von Hetero-Diels-Alder-Reaktionen: L. F. Tietze, G. Ketschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1.
- [70] a) R. Huisgen, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Hrsg.: A. Padwa), Wiley: New York, 1984, S. 1-176; b) A. Padwa, *Comprehensive Organic Chemistry*, Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost), S. 1069-1109.
- [71] Übersichtsartikel zur asymmetrischen 1,3-Dipolaren Cycloaddition: K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
- [72] Übersichtsartikel zu Syntheseanwendungen: J. Mulzer, *Org. Synth. Highlights*, **1991**, 77.
- [73] a) W. Q. Fan, A. R. Katritzky, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon: Oxford, 1996, Vol. 4 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), S. 101-126; b) R. N. Butler, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, 1996, Vol. 4 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), S. 621-678; c) K. Banert, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 911.
- [74] Die Sicherheitsbedenken gegenüber der Azideinheit scheinen weitestgehend darauf zurückzuführen zu sein, dass einige Metallazide stoßempfindlich sind. Auch bestimmte niedermolekulare organische Azide sind explosiv. Natriumazid ist –vor allem in wässriger Lösung– recht sicher handhabbar, es sei denn, es wird Säure zugegeben. Hierbei entsteht das leichtflüchtige und hochtoxische  $\text{HN}_3$ . Hinsichtlich organischer Azide ist die „Sechserregel“ nützlich: Sechs Kohlenstoffatome (oder andere Atome von etwa derselben Größe) pro energiereicher funktioneller Gruppe (Azid, Diazo, Nitro) mildern die Zersetzungsneigung soweit ab, dass die Verbindung relativ gefahrlos handhabbar ist. Eine weitere Regel besagt, dass zum Erhalt

- handhabbarer, nichtexplosiver Verbindungen die Zahl der Stickstoffatome die Zahl der Kohlenstoffatome nicht übersteigen darf und der Quotient  $(N_{\text{C-Atome}} + N_{\text{O-Atome}}) / (N_{\text{N-Atome}}) > 3$  sein sollte. Literatur: a) P. A. S. Smith, *Open-Chain Nitrogen Compounds*, Bd. 2, Benjamin: New York, 1966, S. 211-256; b) J. H. Boyer, R. Moriarty, B. de Darwent, P. A. S. Smith, *Chem. Eng. News* **1964**, 42, 6. Allerdings erhöhen andere energiereiche Gruppen (z.B. Acetylen) in einem organischen Azid das Gefahrenpotential. Aus diesen Gründen sollten Azide nicht destilliert und besonders energiereiche Azidverbindungen nicht vom Lösungsmittel befreit werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind keine Sicherheitsprobleme aufgetreten. Potentiell explosionsgefährliche Stoffe wurden vor der Reinigung zu DSC-Messungen an das Fraunhofer-Institut für Chemische Technologie (ICT) abgegeben. Literatur: c) M. Peer, *Spec. Chem.* **1998**, 18, 256.
- [75] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
- [76] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Mendal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
- [77] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discov. Today* **2003**, 8, 1128.
- [78] Übersichtsartikel zur asymmetrischen 1,3 dipolaren Cycloaddition: K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1988**, 98, 863.
- [79] Übersichtsartikel über synthetische Anwendungen: J. Mulzer, *Org. Synth. Highlights* **1991**, 77.
- [80] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
- [81] J. P. Collman, N. K. Devaraj, C. E. D. Chidsey, *Langmuir* **2004**, 20, 1051.
- [82] Q. Wang, S. Chittaboina, H. N. Barnhill, *Letters in Organic Chemistry*, **2005**, 2, 293.
- [83] E. Saxon, C. R. Bartozzi, *Science* **2000**, 287, 2007.
- [84] Ältere Übersichten: a) E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297; b) G. L'Abbé, *Chem. Rev.* **1969**, 69, 345.
- [85] a) P. Griëß, *Philos. Trans. R. Soc. London* **1864**, 13, 377; b) P. Griëß, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1865**, 135, 131.
- [86] a) T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 3023; b) T. Curtius, *J. Prakt. Chem.* **1894**, 54, 275.

- [87] P. A. S. Smith, *Org. React.* **1946**, *3*, 337.
- [88] J. H. Boyer, F. C. Canter, *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 1.
- [89] T. S. Lin, W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 109.
- [90] a) *The Chemistry of Azido Group* (Hrsg.: S. Patai), Wiley: New York, 1971; b) *The Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides*, Wiley: Chichester, 1983, Supplement D, (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport); c) *Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides*, Wiley: Chichester, 1995, Part I und II (Hrsg.: S. Patai).
- [91] Monographie: *Azides and Nitrenes - Reactivity and Utility* (Hrsg.: E. F. V. Scriven) Academic Press: New York, 1984.
- [92] Übersichtsartikel: V. Zimmermann, K. Knepper, C. Gil, S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- [93] H. M. S. Kumar, B. V. S. Reddy, S. Anjaneyulu, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8305.
- [94] Chemical Abstracts-Recherche 2005
- [95] a) L. Pauling, L. O. Brockway, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 13. b) L. O. Brockway, L. Pauling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1933**, *19*, 860.
- [96] M. T. Nguyen, D. Sengupa, T.-K. Ha, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 6499.
- [97] Weitere Schwingungen liegen bei 1340–1180 cm<sup>-1</sup> und bei 680 cm<sup>-1</sup>
- [98] A. Breuning, R. Vicik, T. Schirmeister, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3301, und zit. Lit.
- [99] Beispielsweise sind die Hammett-Parameter für azido-substituierte Arene in meta- und para-Position (0.35 und 0.10) mit denen für Fluor-substituierte Arene vergleichbar. Folglich wirkt eine Azido-Funktionalität bei aromatischer Substitution als ortho- und para-dirigierender Substituent.
- [100] IUPC-Name: Tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan
- [101] H. Hopf, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2046.
- [102] Übersicht zur Chemie der Adamantane: H. Hopf, *Classics in Hydrocarbon Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 2000, Kap. 3, S. 23–30.
- [103] Die Struktur des Diamantgitters: W. H. Bragg, W. L. Bragg, *Nature* **1913**, *91*, 554.

- [104] a) S. Landa, *Chem. Listy* **1933**, *27*, 415; b) S. Landa, S. Hala, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 93.
- [105] V. Prelog, R. Seiwerth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, *74*, 1644.
- [106] P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292.
- [107] G. Fytas, P. Marakos, K. Kolocouris, G. B. Foscolos, N. Pouli, A. Vamvakidis, *Farmaco* **1994**, *49*, 1091.
- [108] V. G. Keizer, J. G. Korsloot, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 411.
- [109] A. D. Settimo, A. M. Marini, G. Primofiore, F. D. Settimo, *Farmaco* **1995**, *50*, 321.
- [110] A. Chimirri, S. Grasso, A. M. Monforte, P. Monforte, M. Zappala, *Farmaco* **1994**, *49*, 509.
- [111] C. Scholtissek, G. Quack, H. D. Klenk, R. G. Webster, *Antiviral Res.* **1998**, *37*, 83.
- [112] A. Chimirri, S. Grasso, A. M. Monforte, A. Rao, M. Zappala, *Farmaco* **1995**, *50*, 125.
- [113] A. Andreani, M. Rambaldi, A. Locatelli, R. Bossa, A. Fraccini, I. Galatulas, *J. Pharm. Belg.* **1993**, *48*, 378.
- [114] J. P. Jonac, S. F. Zakrzewski, L. H. Mead, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 408.
- [115] M. A. El-Sherbeny, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2000**, *333*, 323.
- [116] P. R. Schreiner, N. A. Fokina, B. A. Tkachenko, H. Hausmann, M. Serafin, J. E. P. Dahl, S. Liu, R. M. K. Carlson, A. A. Fokin, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6709.
- [117] Prof. Dr. Julius Rebek, Vortrag an der Universität Karlsruhe (TH), 10.09.2007
- [118] P. Grosshans, A. Jouaiti, V. Bulach, J.-M. Planeix, M. W. Hosseini, J.-F. Nicoud, *Cryst. Eng. Comm.* **2003**, *5*, 414.
- [119] P. Grosshans, A. Jouaiti, V. Bulach, J.-M. Planeix, M. W. Hosseini, J.-F. Nicoud, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **2003**, 1336.
- [120] S. Ferlay, R. Holakovski, M. W. Hosseini, J.-M. Planeix, N. Kyritsakas, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **2003**, 1224.
- [121] C. Klein, E. Graf, M. W. Hosseini, A. De Cian, N. Kyritsakas, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 1299.
- [122] „Biomolecular Structure Group“, Dr. Wolfgang Wenzel, Forschungszentrum Karlsruhe, Institut für Nanotechnologie, Hermann-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen

- [123] M. P. Allen, *Introduction to Molecular Dynamics Simulation, Computer Soft Matter: From Synthetic Polymers to Proteins, Lecture Notes*, N. Attig, K. Binder, H. Grubmüller, K. Kremer (Eds.), John von Neumann Institute for Computing, Jülich, NIC Series, 2004, Vol. 23, S. 1-28.
- [124] J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, D. A. Case, *J. Comp. Chem.*, **2004**, *25*, 1157.
- [125] A. Jakalian, B. L. Bush, B. D. Jack, C. I. Bayly, *J. Comp. Chem.*, **2000**, *21*, 132.
- [126] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, M. L. Klein, *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 926.
- [127] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1833;
- [128] D. V. Korolkov, O. V. Sizova, *Int. J. Quant. Chem.*, **2002**, *88*, 606.
- [129] G. K. Surya Prakash, M. A. Stephenson, J. G. Shih, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3215.
- [130] Messungen wurden an einem Gerät der Firma *Agilent Technologies*<sup>TM</sup> Model 5975B als Massendetektor und Model 6890 GC als Gaschromatograph mit einer Kapillarsäule HP-5 HS (Länge 50 m, Innendurchmesser 0.25 mm, Filmdicke 0.25 µm) durchgeführt.
- [131] G. S. Lee, J. N. Bashara, G. Sabih, A. Oganessian, G. Godjoian, H. M. Duong, E. R. Marinez, C. G. Gutiérrez, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1705.
- [132] A. A. Malik, T. G. Archibald, K. Baum, M. R. Unroe, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **1992**, *30*, 1747.
- [133] T. Schröder, M. Gartner, T. Grab, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2767.
- [134] S. Punna and M. G. Finn, *Synlett* **2004**, *1*, 99.
- [135] Das „Click-Anfärbe-Reagenz“ besteht aus einer Mischung von 40 ml Ethanol, 40 ml Propagylalkohol und einer Spatelspitze Kupfer(I)bromid.
- [136] D. Adam, *Nature* **2003**, *421*, 571.
- [137] a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279; b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.

- [138] a) A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, 2nd Ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2006; b) J. P. Tierney, P. Lidström, *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, Blackwell Publishing: Oxford, 2005; c) C. O. Kappe, A. Stadler, *Microwaves in Organic, Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- [139] Übersichtsartikel: a) C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250; b) B. L. Hayes, *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 66; c) Roberts, B. A.; Strauss, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 653.
- [140] a) A. De La Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164; b) L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199.
- [141] a) K. C. Westaway, R. Gedye, *J. Microwave Power* **1995**, *30*, 219-230; b) F. Langa, P. de la Cruz, A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, E. Diez-Barra, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, *4*, 373.
- [142] a) N. Kuhnert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1943; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863; b) C. R. Strauss, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3589.
- [143] Für detailliertere Informationen über thermische, spezifische und nicht-thermische Mikrowelleneffekt: Kappe, C. O.; Stadler, A. *Microwaves in Organic und Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 2005, Kapitel 2, S. 9-28.
- [144] a) J. J. Chen, S. V. Deshpande, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8873; b) F. Mathew, K. N. Jayaprakash, B. Fraser-Reid, J. Mathew, J. Scicinski, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9051; c) N. E. Leadbeater, S.J. Pillsbury, E. Shanahan, V.A. Williams, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3565; d) R. K. Arvela, N.E. Leadbeater, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2101; e) R. J. J. Jachuck, D.K. Selvaraj, R. S. Varma, *Green Chem.* **2006**, *8*, 29; f) B. K. Singh, P. Appukkuttan, S. Claerhout, V. S. Parmar, E. Van der Eycken, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1863; g) I. R. Baxendale, C. M. Griffiths-Jones, S. V. Ley, G.T. Tranmer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4407.
- [145] a) B. L. Hayes, M. J. Collins, Jr. World Patent WO 04002617 **2004**. b) T. Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1665.
- [146] Mikrowellenreaktor: CEM, Synthesegerät *Discover Labmate™* zur chemischen Synthese mit fokussierter Mikrowellenstrahlung.

## 17. Anhang

### Persönliche Angaben

---

Tobias Grab geboren am 05. April 1977 in Brühl; ledig, deutsch

### Schulbildung & Studium

---

10/2007 Promotion, Universität Karlsruhe (TH)

01/2004 – 10/2007 Arbeiten zur Promotion im Arbeitskreis von Prof. Dr. S. Bräse, Institut für Organische Chemie, Universität Karlsruhe (TH)  
*Über molekulare Erkennung und organische Kristalle auf der Basis von Adamantan*

10/2003 Diplom, Universität Bonn

03/2003 – 10/2003 Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. S. Bräse, Institut für Organische Chemie, Universität Bonn  
*Die Mitsunobu-Reaktion zum Aufbau des Depsipeptides L-Lys- D-Ala- L-Lac*

10/1997 – 03/2003 Studium Diplomstudiengang Chemie, Universität Bonn

08/1996 – 09/1997 Zivildienst (Johanniter Unfallhilfe)

06/1996 Abitur, St. Ursula Gymnasium Brühl

08/1986 – 06/1996 Gymnasium (St. Ursula Gymnasium Brühl)

08/1983 – 06/1986 Grundschule in Brühl (GGS Brühl-West)

### Publikationen

---

T. Grab, S. Bräse, *Adv.Synth.Catal.* **2005**, 347, 1765-1768.

T. Schröder, M. Gartner, T. Grab, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2767-2769.

## ***Danksagung***

Herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater und Dekan Prof. Dr. Stefan Bräse, von dem ich nicht nur eine sehr individuelle und kluge Führung, sondern auch Unterstützung, Nachsicht und Freiheiten erhalten habe. Mit dem *Captain* über Chemie und die zugrundeliegenden Energien, Gesetze und Symmetrien zu streiten war stets sehr erkenntnisreich und unterhaltsam, wie die gesamte Zeit in seiner Arbeitsgruppe. *Nebenbei* hat er auch noch eine spezielle Post-Doktorandin, Frau Dr. Arantxa Encinas López, nach Deutschland eingeladen.

Meinem *Laborpartner* Michael Bächle gebührt besonderer Dank; er hat mit seinem Verstand, seiner Ausdauer und seinem Geschick einen großen Anteil an dieser Arbeit.

Meinem *Geschäftspartner* Dr. Thomas Baumann danke ich für seine ruhige und effektive Art, seine guten Kritiken und für über 800 alternative Mittagessen und fast 300 Trainingseinheiten. Dr. Frank Lauterwasser und Sefer Ay danke ich für Spaß und Motivation beim Sport.

Des weiteren möchte ich mich bei Sylvia Vanderheiden bedanken, die mir über zwei Jahre eine wunderbare Laborpartnerin war, die mich stets ermuntert, mit Humor genommen und unterstützt hat, selbst wenn ich ihr Mitgefühl strapaziert hatte.

Frau Christiane Lampert danke ich für ihre herzliche, optimistische und aufmunternde Art sowie ihre große Hilfe im Papierkrieg der Bürokratie.

Erkenntnisreich und unterhaltsam waren die Erörterungen mit Christian Friedmann, von dem ich viel über Fußball, Metalle und Effizienz lernen konnte.

Dominic Lütjohann danke ich für viele gute Fragen und einen immer einwandfrei arbeitenden Rechner.

Sehr bereichert hat mich der Kontakt zu meinen geschätzten Kollegen. Gerne erinnere ich mich an *zu liberale* Diskussionen mit Dr. Julia Gall und Dr. Daniel Keck. Julias Aufmunterungen während unserer gemeinsamen Leidenszeit zum Ende der Arbeit und Daniels kritischen Anmerkungen zu meinen Thesen waren hilfreich und immer sehr durchdacht.

Dr. Carl Nising und Dr. Anne Friedrich danke ich für die netten Gespräche über unsere gemeinsamen Hobbies, sowie für interessante Meinungen und gute Ratschläge. Frau Dr. Tina Schröder danke ich für die gemeinsame Veröffentlichung und eine (hoffentlich) unvergessliche Doktorfeier. Den Damen Emilie Gérard, Hülya Sahin, Esther Birtalan, Anne Rüger und Nadine Allendörfer danke ich für leckeres Essen und interessante *Frauengespräche*. Dr. Nicole Jung danke ich für angeregte Diskussionen und dafür, dass sie Dinge oft anders sieht als ich.

Oliver Plietzsch - meinem sehr geschätzten 101-Laborkollegen, Rüdiger Reingruber, Stephanie Arzt, Daniel Fritz, Matthias Wiehn, Christine Schilling, Caroline Hartmann, Dr. Maarten Schroen, Dr. Ulrike Ohnemüller, Dr. Robert Ziegert, Dr. Henning Vogt, Manuel Jainta, Nicole Volz, Vikas Aggarwal, Melanie Hill, Dr. Michael Gartner, Dr. Jan Paradies und Jakob Schneider danke ich für gemeinsames basteln, kochen, trinken, lernen und diskutieren.

Auch allen anderen Chemikern am Institut für Organische Chemie möchte ich danken: Prof. Dr. Joachim Podlech für die Gespräche über Gott und (was) die Welt (im Innersten zusammenhält) - und gute Kritiken, Prof. Dr. Clemens Richert für viel Durchdachtes und seine Offenheit, Prof. Dr. Anne Ulrich für das Gutachten und ihr Interesse an meinem Thema, den Läufern Dr. Michael Kreis, Dr. Sebastian Höfener, Dr. Mickael Virlovet, Timo Gering und Daniel Fritz für Training, Kurzweil und harte Zieleinläufe, sowie Dr. Philippe Pierrat und Dr. Thierry Müller für den europäischen Blickwinkel. Dr. Tobias Wedel, Dr. Martina Altemöller, Monika Müller, Roland Ulshöfer und Dr. Alexander Taubinger danke ich für viele schöne Feierabende im 3. und 4. Stock.

Ein besonders herzlicher Dank geht auch an die analytische Abteilung des Instituts für Organische Chemie: Frau Annelie Kuiper und Frau Pia Lang danke ich für die stets schnelle Messung meiner teils seltsamen NMR-Spektren und für die vielen lustigen Anekdoten und die netten Gespräche. Frau Angelika Kernert und Frau Ingrid Roßnagel danke ich für die Anfertigung der Spektren und Elementaranalysen meiner unangenehmen, teils explosiven Proben und die gute Zusammenarbeit bei der gemeinsamen Suche nach der richtigen Masse. Alfred "Fred" Wagner und den akademischen Räten Dr. Norbert Foitzik und Dr. Andreas Rapp danke ich für die gute Zusammenarbeit bei Seminaren und Praktika, sowie für Ihr stets freundliches und hilfsbereites Wesen.

Fern der Chemie möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken: Bei Dr. Felix Cleemann, Ralf Michael Fokt und Sanjay Aduckathil für die exzellente *medizinische Betreuung* und für eine 20-jährige Freundschaft, Dr. Tobias Vogelfänger für seine ansteckende Liebe zu den Geisteswissenschaften und unsere lebenslange Verbundenheit, bei Volker Kurth, der mir nicht nur im Gebirge ein guter Führer ist - und bei Timo Neubrandt, ein in vieler Hinsicht naher Verwandter. Meinen Brühler Freunden Andreas Becker, Anne Koch, Thorsten Linnartz, Christian Flammersfeld, Sven Wittmaack, Christian "Haimo" Hömberg und meinen alten Sportskameraden Soju Aduckathil und Markus Pohl danke ich für schöne Abende im Rheinland. Ralf Zolk und seiner Gry danke ich für sportliche Entspannung auf Wasser und Eis – und viel Unterstützung und Ermunterung.

Für die finanzielle Zuwendung danke ich der Friedrich-Naumann-Stiftung und all ihren Spendern sowie allen Steuerzahlern und Freidenkern. Die Weiterbildung, die ich auf den Stiftungsseminaren erfahren habe, ist von unschätzbarem Wert für mich. Meinen verehrten Mitstipendiaten, im besonderen Eva M. Rütz, danke ich daher für viel Denksport, die Faszination für das große Ganze und die jährlichen Bälle.

Ferner bin ich der gesamten Geschäftsleitung der ELEMENTA-Fertigteile GmbH für die charakterliche und ökonomische Ausbildung und vielerlei Unterstützung zu besonderem Dank verpflichtet.

Den größten Anteil am Gelingen dieser Arbeit und an allem Übrigen: Zufriedenheit, Mut, Optimismus, Selbstreflexion und Lebensfreude – hat natürlich meine Familie:

Meinen wunderbaren Eltern und Geschwistern, ihren Partnern, meinen liebevollen Nichten, meinen Onkeln und Tanten danke ich – wie meiner *zukünftigen* Frau - lieber persönlich.